

特集

他診療科における oligometastases 治療

Oligometastases という概念は Hellman らによって 1995 年に提唱されています。当時かけ出しの研修医であった私は、そのような発想は知るべくもありませんでした。遠隔転移を伴う Stage IV のがんに対しては、放射線治療を含めた局所治療は、緩和的意義をこえるものではないと学び、その後も長年このような認識で治療を行ってきました。

その後、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など、薬物療法の飛躍的な発展に伴い、日常臨床でも「オリゴメタ」という言葉を聞くようになりました。2020 年には ESTRO のコンセンサスにより概念の整理が提示されましたが、ほぼ同時期に「オリゴ転移への定位放射線治療」が保険収載された展開の早さには少し驚きました。

最近では、多くの診療科から「オリゴメタ」としての局所放射線治療を依頼されることが増えてきましたが、日常臨床で依頼される症例のほとんどは初期治療後の再発、いわゆる metachronous なものであり、これらのすべてが局所治療で患者の予後が改善するものとは限りません。

Oligometastases への局所治療は、適切な症例選択こそが肝要であると考えているのですが、診療科および担当医によって紹介される症例の振れ幅が大きく、戸惑うことも少なくありません。複数臓器のがん治療に関与する放射線治療医として、個々の担当医の判断というのではなく、診療科単位での oligometastases 治療の位置づけや、治療戦略、症例選択に違いがあるのが気になっていました。

本特集では、各腫瘍領域の先生方に、それぞれの領域における oligometastases に関する治療の現状、および今後の展望などについて、ご寄稿いただきました。明日からの日常診療の参考にするとともに、領域をまたいだ視点の逆提案など oligometastases 治療の深化につながるきっかけが得られないかとも期待しています。

日本赤十字社和歌山医療センター 放射線治療科 根来慶春

非小細胞肺癌におけるオリゴ転移とオリゴ増悪の現在地

順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器内科 宮脇太一

はじめに

1995 年、Hellman らは乳がんの進展パターンをもとに、転移の個数や部位も腫瘍の進展状態を反映する可能性があるとし、局所進行期と全身に広範な転移をきたした状態の中間に位置する病態として「オリゴ転移」という概念を提唱した¹⁾。オリゴ転移という概念が提唱されてからすでに 30 年が経過した。非小細胞肺癌 (NSCLC) の領域においても、これまでにオリゴ転移やオリゴ増悪を対象とした多くの臨床試験が実施されてきている²⁾。

オリゴ転移を伴う NSCLC における治療開発

オリゴ転移を伴う NSCLC 患者を対象とした臨床試験

で、世界における標準治療を転換していくきっかけとなったのが米国 MD アンダーソンがんセンターを中心に行われたランダム化第 II 相試験である。診断時に転移数が 3 個以内の NSCLC 患者を対象に、標準化学療法により病勢が安定している患者に対して、全ての既存病変に局所治療を行う群と、維持療法のみを継続する群の比較した試験である。主な結果として、PFS の中央値は、局所治療群で 11.9 ヶ月、維持療法群で 3.9 ヶ月となり、局所治療群で PFS の有意な延長が認められた (ハザード比: 0.35, $p = 0.0054$)³⁾。OS の中央値は、局所治療群は 41.2 ヶ月、維持療法群は 17.0 ヶ月であり、局所治療群における OS の有意な延長が示された (ハザード比: 0.40, $p = 0.017$)⁴⁾ (図 1)。

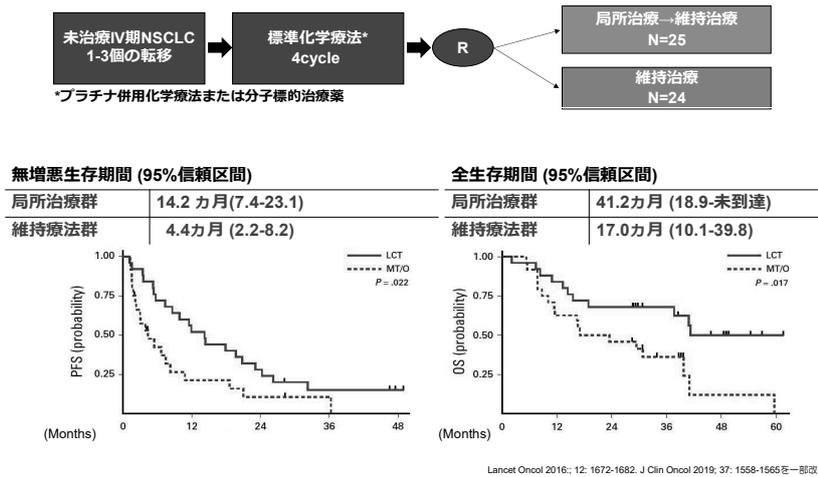
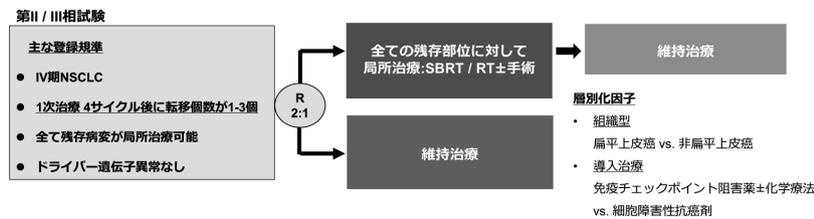


図1 オリゴ転移を伴う非小細胞肺癌患者を対象としたランダム化第II相試験

A: 試験デザイン



B: 無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)

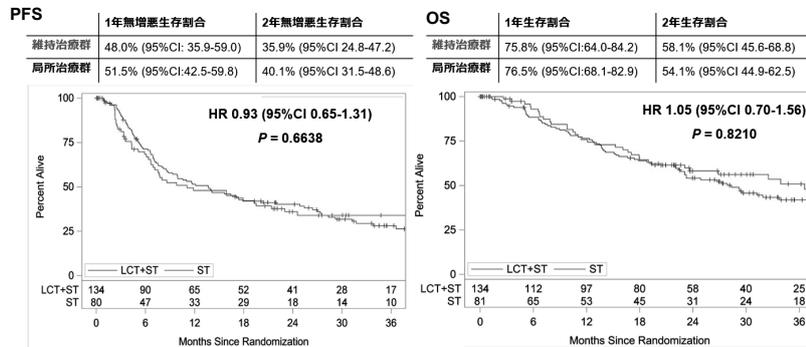


図2 NRG-LU002試験

とりわけ、局所治療群のOS中央値が、維持療法群を大きく上回ったことは大きなインパクトをもたらし、オリゴ転移に対する局所治療が生存期間の延長を得る治療戦略であることが示された。この流れを受け、本邦の肺癌診療ガイドラインや、NCCNやESMOといった国際的な診療ガイドラインでも、薬物療法によって病勢が安定しているオリゴ転移例では局所治療を追加することが推奨されるようになったのである。

しかし、2024年に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告された第II/III相試験、NRG-LU002の結果は、これまでの臨床試験とは対照的な結果となった。主要評価

項目であるPFSについては、2年無増悪生存率が局所治療群で40.1%、標準治療群で35.9%となり、両群間に有意差は認められなかった(ハザード比: 0.93、 $p = 0.6638$)。OSについても、局所治療群の2年生存率は54.1%、標準治療群は58.1%であり、有意な差は認められなかった(ハザード比: 1.05、 $p = 0.8210$)。第II相試験パートにおいて有効性が示されなかったため、本試験は中間解析の結果をもって中止となった(図2)⁵。これまで局所治療の可能性に期待を抱いてきたオリゴ転移を伴うNSCLCにおいて、局所治療の臨床的意義を再考させる結果である。

では、NRG-LU002によって、NSCLCにおけるオリゴ転移に対する局所治療は否定されたのだろうか。筆者として、NRG-LU002試験をもって、オリゴ転移に対する局所治療の意義が否定されたとは考えていない。すなわち、この試験は局所治療の有効性を否定したのではなく、むしろ不均一な集団を一括して検証したために、有効性を適切に検出できなかった可能性がある。第一に、NRG-LU002は、診断時にオリゴ転移であった症例 (Synchronous-Oligo) ではなく、化学療法後にオリゴ転移となった症例を対象としており、診断時は多発転移だった移例が含まれていることがあげられる。第二に、脳転移は転移として数えられておらず、多発脳転移例が混在していたことも要因の一つと考える。第三に、既知の予後因子である転移回数や免疫療法効果予測因子であるPD-L1発現が層別化因子に含まれていなかった点もあげられる。こうした設計上の曖昧さが試験全体のノイズとなり、局所治療の真の意義を検出できなかったことが懸念される。以上から、Synchronous-OligoのNSCLC患者のみを対象とし、層別化因子を含めた適切な試験デザインに基づく第III相試験が必要である。現在、本邦においても、未治療のIV期オリゴ転移を有するNSCLC患者を対象に、標準治療である免疫チェックポイント阻害薬+プラチナ併用化学療法に続き、すべての病変に対する局所治療を追加することにより、生存期間の延長が得られるかどうかを検証する第III相試験が準備中である。

オリゴ増悪に対する治療開発

オリゴ増悪とは、全身化学療法が奏効し、多くの病変が縮小するも、転移部位毎のHeterogeneityに起因して少数病変のみが耐性化して増大する病態として定義されている。NSCLCでは、ドライバー遺伝子変異・転座を標的とした分子標的薬や、免疫チェックポイント阻害薬など有効性の高い薬剤が開発されたことにより、オリゴ増悪の頻度が高くなっており、世界で広く注目されている病態である。増悪した全ての病変へ局所治療を追加することで生存の延長が期待されている。

特に重要なのが、2024年にLancetに報告されたCURB試験という、「オリゴ増悪」を対象とした初のランダム化第II相試験である増悪病変数1~5個のオリゴ増悪を有する乳癌およびNSCLC患者を対象としたランダム化第II相試験において、すべての既存病変に局所治療を行う群 (局所治療群) と、担当医の選択によって化学療法を実施する群 (化学療法群) における有効性の比較検討が行われた。

主要評価項目であるPFSの中央値は、局所治療群で7.2ヵ月、化学療法群で3.2ヵ月となり、局所治療群に

おいて有意なPFSの延長が認められた (ハザード比: 0.53, $p=0.0035$, 図3B)。さらに、NSCLC集団におけるサブグループ解析でも、PFS中央値は局所治療群で10.0ヵ月、化学療法群で2.2ヵ月となり、局所治療群で有意な延長が示された (ハザード比: 不明, $p=0.001$) (図3C)。一方で、OSに関しては、全体集団、NSCLCいずれのコホートにおいても明らかな差は認められなかった。⁶

その要因として、追跡期間が短かったことに加え、ベースラインの治療ライン、治療内容、腫瘍量などが異なる背景のばらつきが大きい集団であったことが影響している可能性が指摘されている。

欧米を中心に、NCT04405401やNCT04485026など、PD-1/PD-L1阻害薬 (または化学療法との併用) 治療後にオリゴ増悪を呈したNSCLC患者を対象として、増悪病変に対する局所治療の有効性を検討するランダム化試験が進行中である。国内においても、化学療法+免疫チェックポイント阻害薬治療後のオリゴ増悪患者を対象としたランダム化第II相試験 (jRCTs031220630) が実施されている。

おわりに

オリゴ転移の概念が提唱されてから約30年が経過する。進行期NSCLCにおいては、オリゴ転移に対する局所治療を含む集学的治療戦略の開発が進んでおり、特に免疫チェックポイント阻害薬との併用によって、さらなる治療効果の向上が期待されている。現在も、オリゴ転移を対象とした臨床試験が複数進行中であり、局所治療の意義が明確になっていくことが期待される。

また、オリゴ増悪に対する関心も高まっており、特に免疫チェックポイント阻害薬+化学療法後にオリゴ増悪を呈した患者を対象とした前向き臨床試験が、国内外で複数進行中であり、局所治療による生存期間の延長が得られるか結果が待たれる。

参考文献

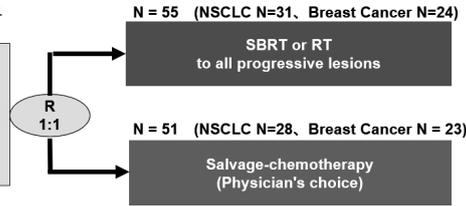
1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13 (1): 8-10.
2. Liu W, Bahig H, Palma DA. Oligometastases: Emerging Evidence. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40 (36): 4250-4260.
3. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2016; 17 (12): 1672-1682.
4. Gomez DR, Tang C, Zhang J et al. Local Consolidative

A. 試験デザイン

オリゴ増悪となった非小細胞肺癌 (NSCLC)および乳癌患者を対象として、増悪病変への定位放射線治療の有効性を検討したランダム化第II相試験

From Jan 1, 2019, to July 31, 2021
N=106

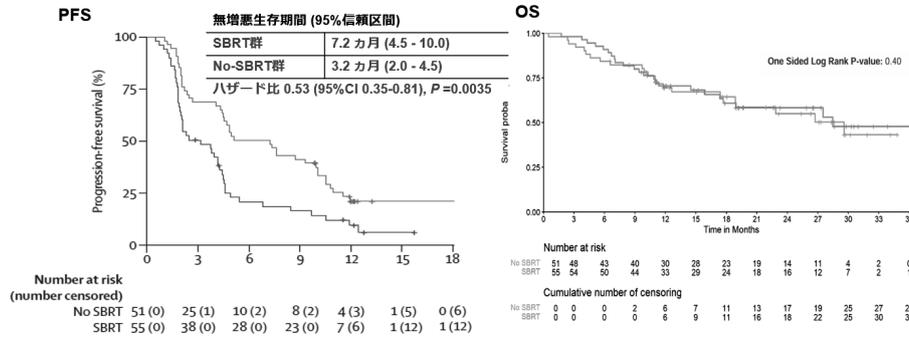
Criteria
<ul style="list-style-type: none"> Advanced NSCLC/ Breast Cancer Progressive lesions ≤ 1-5 Previously treated 1 or more systemic therapy



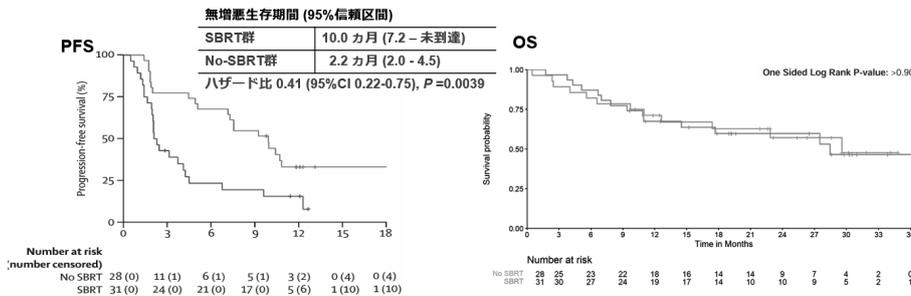
層別化因子
増悪病変数 1 vs 2-5
前治療 免疫チェックポイント阻害薬 vs その他
遺伝子変異/ホルモン受容体 陽性 vs 陰性/不明

主要評価項目：無増悪生存期間
副次的評価項目：全生存期間、安全性、NSCLC/乳癌の無増悪生存期間・全生存期間、増悪形式、次の全身治療開始までの期間

B. 全体コホート



C. NSCLC コホート



Lancet 2024; 403: 171-82. 一部改変

図3 CURB 試験

Therapy (LCT) Improves Overall Survival (OS) Compared to Maintenance Therapy/Observation in Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Final Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Phase 2 Trial. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2018; 102 (5): 1604.

- Iyengar P, Hu C, Gomez DR et al. NRG-LU002: Randomized phase II/III trial of maintenance systemic therapy versus local consolidative therapy (LCT) plus maintenance systemic therapy for limited metastatic

non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology 2024; 42 (16_suppl): 8506-8506.

- Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet 2024; 403 (10422): 171-182.

オリゴ転移を有する食道扁平上皮癌 (OMESQ) の治療戦略の確立に向けて

京都大学大学院医学研究科 頭頸部腫瘍先進治療学講座・京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 野村基雄

近年、がん治療は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤といった新たな治療法の開発により、劇的な進歩を遂げています。しかし、すべてのがん患者がこれらの恩恵を享受できるわけではなく、いまだに治療方針の確立が困難な病態も多く存在します。その一つが「オリゴ転移性疾患 (Oligometastatic Disease: OMD)」です。OMDとは、少数の転移巣が認められる、局所限局と全身転移の中間的な病態を指す概念であり、1995年にHellmanらによって提唱されました。従来の考え方では、遠隔転移が一つでもあれば全身転移として一律に緩和的化学療法が選択されてきましたが、OMDの患者に対しては、全身療法に加えて転移巣に対する積極的な局所療法(手術、放射線治療など)を組み合わせることで、生存期間の延長や、場合によっては治癒さえ期待できる可能性が示唆されています。この概念は、がん治療のパラダイムを変える重要な意義を持っています。

しかしながら、このOMDという概念は、どの疾患に、どのような転移状態で、どのような治療が有効かといった詳細な定義や治療戦略が十分に確立されているわけではありません。特に、食道がんにおいては、組織型が扁平上皮癌と腺癌に大別され、それぞれ生物学的特性や治療戦略が異なるにもかかわらず、これまでの国際的な議論は特定の組織型に偏っていました。例えば、欧州で確立されたOMD食道胃接合部がん(OMEC: Oligometastatic esophagogastric carcinoma)におけるコンセンサスは、欧州で優勢な腺癌のエキス

パートを中心に構成されており、アジアで大多数を占める食道扁平上皮癌(ESCC)に対する明確な指針は十分ではありませんでした。欧州における食道がんの約70%以上が腺癌であるのに対し、アジアでは扁平上皮癌が圧倒的に多いという疫学的背景の違いが、この課題を生じさせていました。このため、OMECコンセンサスをそのままESCCに外挿できるかというクリニカルクエスチョンが生まれ、オリゴ転移を有する食道扁平上皮癌に特化したプロジェクト(OMESQ: Oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma)が、アジアを中心とした専門家たちの間で発足するに至ったのです。

OMESQプロジェクトは、JCOG食道がんグループのcM1bワーキンググループが中心となり、国外の扁平上皮癌の専門家(中国、韓国、台湾、そして欧州の一部)と共に、オリゴ転移を有する食道扁平上皮癌(OMESQ)の定義、診断、および治療戦略に関する国際的なコンセンサスを確立することを目的としています。このプロジェクトは複数のフェーズで構成されています(図1)。

OMESQプロジェクト

OMESQ-1: システマティックレビュー&メタアナリシス

OMESQプロジェクトの第一歩として、既存の臨床研究を網羅的に評価するためのシステマティックレビュー&メタアナリシスが実施されました(<https://>

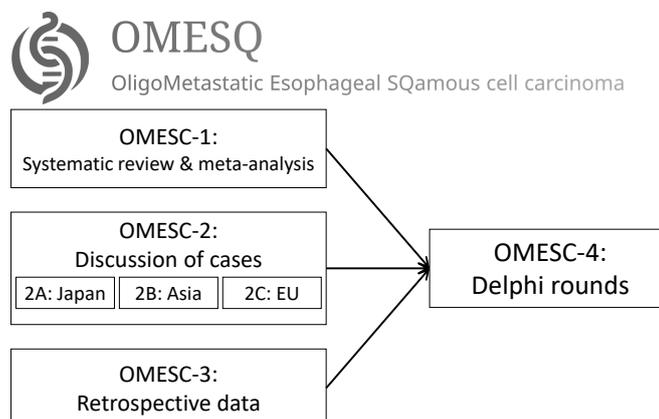


図1 OMESQプロジェクトの概要図



図2 ESMO-Asia2023最終日の学会終了後、モニュメントや機材片付けの騒音の中、写真の左にあるデスクをみんなで囲んで最初のglobal meeting

www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024617344)。このレビューでは、OMESQの定義、またはOMESQに対する局所治療後の全生存期間について報告している研究やプロトコルが対象となりました。主要評価項目はOMESQの定義に対する合意度であり、「合意なし(50%未満)」、「Fair(50%以上75%未満)」、「Consensus(75%以上)」の3段階で評価されました。副次評価項目は、全身療法単独群と比較した局所治療併用群のOSにおけるハザード比(HR)でした。メタアナリシスには、ESCCが90%以上を占める研究またはプロトコルが採用されました。このレビューは、未報告のため、結果は論文公表にてご高覧いただければ幸いです。

OMESQ-2: Multidisciplinary Team (MDT) による症例検討

システムティックレビューと並列して、OMESQのより具体的な定義を確立するため、アジア各国の食道がん専門家によるMultidisciplinary Team (MDT)による症例検討を行いました。ここでは、様々な臨床症例が提示され、個々の症例がOMDに該当するかどうかについて、専門家たちによる投票形式で合意形成を試みました。この検討を通じて、コンセンサスが得られにくい因子が浮き彫りになりました。例えば、転移巣が「両側性」(肺転移であれば、両肺に転移を有する。肝転移であれば、右葉と左葉に転移を有するなど)であることや、「肺、肝、リンパ節以外の遠隔転移」がある場合、コンセンサスが得られにくいことが明らかになりました。一方で、転移病変の数や転移巣の腫瘍径の総和が、合意割合と逆相関する因子として特定されました。日本国内での検討では、「1臓器に1病変以下」であれば90%以上の高い合意が得られましたが、

「1臓器に3病変以下」の場合でも、両側性やその他の遠隔転移を除外すればかなりの合意が得られることが示されました(ESMO Gastrointestinal Cancers Congress 2025 [2025年7月2～5日]で報告)。

OMESQ-3: 後向き研究による検討

遠隔転移病変個数が少ないESCCに対する免疫チェックポイント阻害薬を含む化学療法の予後、つまりOMESQに対する標準治療の予後を明らかにすること、緩和的化学療法後に根治目的の局所治療を追加する、いわゆる「コンバージョン治療」の有効性を検証するための後向き研究を実施しました。本研究は、ESMO2025(2025年10月17～21日)で報告予定のため、予告のみとなりますが、OMESQ-3単独での結果に加えて、OMESQ-1・OMESQ-2の結果から想定されるOMESQの定義(3病変以下かつ遠隔転移臓器が肺、肝、骨、リンパ節)での結果も報告を検討しています。

今後の展望

これらの知見によって、食道扁平上皮癌におけるオリゴ転移性疾患の国際的なコンセンサスを構築するための強固な基盤を築きました。今後は、Delphi法を用いて、さらなる意見の集約により精度の高い定義を確立します(OMESQ-4)。来年には、各種学会でOMESQコンセンサスを公表していく予定で鋭意進めてまいります。最終的にはOMESQプロジェクトで得られたコンセンサスを基に、ランダム化比較試験を通じて、最適な治療戦略を科学的に検証していくことを計画しています。このプロジェクトは、遠隔転移転移を有する食道扁平上皮癌という治療困難な病態に対する新たな治療選択肢を提供し、患者の予後改善に大きく貢献する可能性を秘めていると考えています。

メラノーマにおけるオリゴ転移に対する放射線治療の現状

国立がん研究センター東病院 皮膚腫瘍科 高橋 聡

はじめに

従来、メラノーマは放射線感受性の低い代表的な腫瘍とされ、放射線治療の効果には限界があった。そのため適応として、①皮膚、皮下、リンパ節転移で切除不能のもの、②手術適応のない脳転移に対する radiosurgery、③骨転移などによっておこる疼痛の緩和などに限定されていた。免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬など、メラノーマに対する有効な薬物療法が使用可能となった現在、根治切除可能なオリゴ転移や in-transit 転移に対しては、転移巣切除後に薬物療法を行うか、切除せず薬物療法を行うかの選択となると考えられる。一方で切除困難なオリゴ転移に対しては、放射線治療も選択肢となる。免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療との併用によりメラノーマに対する放射線感受性が高まると認識され、照射野外の病変も同時に縮小する現象であるアブスコパル効果の報告も近年増加している¹。そのため、近年のメラノーマ治療における放射線治療の役割の重要性は以前と比較し増している。今回、メラノーマにおけるオリゴ転移への放射線治療の現状について述べる。

脳転移に対する放射線治療と薬物療併用について

メラノーマは脳転移を起こしやすい腫瘍として知られており、他臓器原発のがんと比較して脳転移が直接死因となる頻度が高いガイドライン²。そのため、生存期間延長を目指すためには脳転移巣の局所制御が必要と考えられ、脳転移が複数個存在する場合でも、定位放射線治療を行う機会が多かった。これまでの脳転移に対する定位放射線治療の報告では、全生存期間中央値が5～8カ月³⁻¹⁰と報告されている。さらに近年では薬物療法、特に免疫チェックポイント阻害薬との併用による全生存期間の延長が報告されており¹¹⁻¹³、免疫チェックポイント阻害薬施行前の放射線治療もしくは同時併用でその効果が顕著であることが報告されている¹⁴。一方で、免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療の併用による有害事象の増加については、メラノーマ以外の悪性腫瘍も含めたメタアナリシスでは併用のタイミングや照射部位によらず有意差はみられなかったと報告されている¹⁵。以上のことより、現在、実臨床の場では、メラノーマの脳転移に対して免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療を併用する機会は増加している。

脳転移以外のオリゴ転移に対する放射線治療とアブスコパル効果について

メラノーマのオリゴ転移に対する放射線治療の報告は、前述した脳転移に対する定位放射線治療を除き、非常に少ない。従来、メラノーマは放射線感受性の低い腫瘍と考えられており、放射線治療の適応は限られていたが、免疫チェックポイント阻害薬の登場以降、放射線治療と併用することによるアブスコパル効果や抗腫瘍免疫賦活の報告が増えている。

アブスコパル効果とは、転移した複数の腫瘍病巣を有している症例に対して、その一部の腫瘍巣に対して放射線治療を加えた結果、放射線照射野以外の転移巣までもが縮小する現象を指す。1953年に Moleらにより命名されたが、これまでの従来型照射では発現頻度が低いことから、免疫チェックポイント阻害薬が普及する以前は、極めてまれな現象と考えられていた¹⁶。しかし、最近の抗CTLA-4抗体 ipilimumab と放射線療法を併用したアブスコパル効果を調べたシステマティックレビューでは、アブスコパル反応率は26.5%と報告されており、決してまれな現象ではなくなっている¹⁷。

免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療を併用する場合、腫瘍制御が十分に期待できる程度の高線量を単回もしくは分割照射することによって腫瘍免疫がより高まると考えられ、1回線量6～8Gyで3～10程度の放射線治療を行うことが多くなっている¹⁸。実際、我々の施設においても、メラノーマ患者でイピリムマブとニボルマブ併用療法後に増大した筋層内転移に対し放射線治療を行い、長期間CRを保っている症例(図1)や、足底の皮膚転移に放射線治療を行ったところ、照射野以外の皮膚転移も消失し、アブスコパル効果が得られた症例を経験している(図2、3)。このような経験から、実臨床において免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療の併用を行うことが増えてきたが、さらに2020年4月にオリゴ転移に対する定位放射線治療が保険適応となり、メラノーマに限らず多くの癌腫でオリゴ転移に対する放射線治療が実施されるようになってきている。メラノーマ患者における脳転移以外のオリゴ転移に対する放射線治療が、予後の改善につながるかは明らかではないが、免疫チェックポイント阻害薬との併用効果やアブスコパル効果の期待もあり、さらに放射線治療の重要性は増していくものと

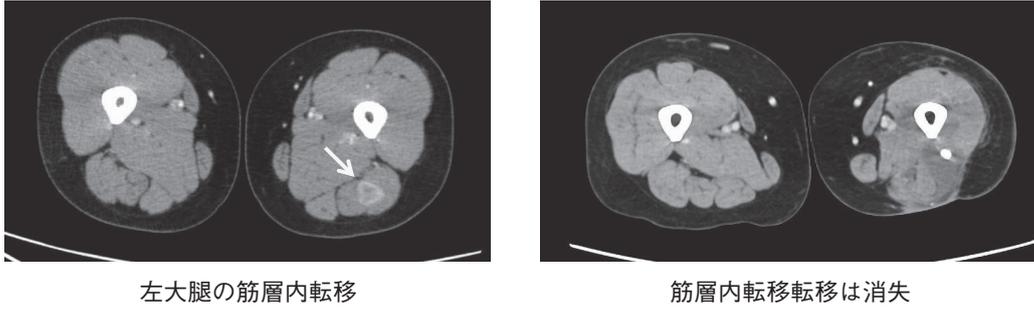
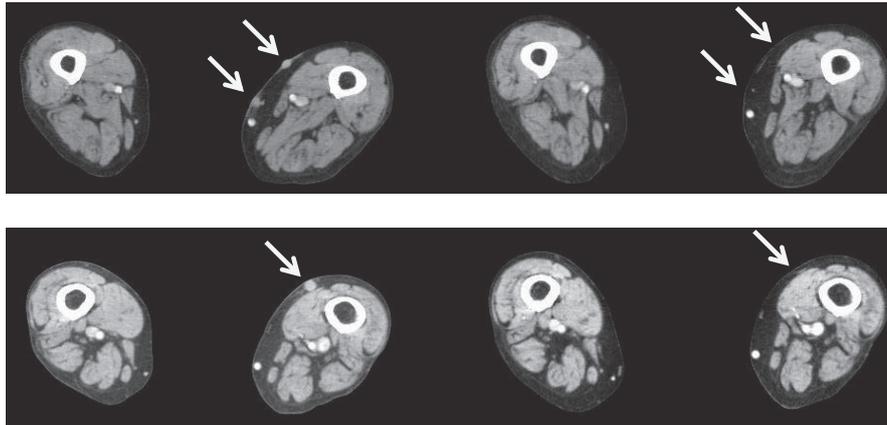


図1



図2



大腿部皮膚・皮下転移 (照射範囲外) は消失

図3

考えられる。一方で、メラノーマやその他の皮膚悪性腫瘍でのオリゴ転移に対する放射線治療のエビデンスは十分ではなく、また、適応基準や免疫チェックポイント阻害薬との併用方法についてのガイドラインなどは存在しない。そのため、現状は各施設での判断で決められており、今後はエビデンスの確立と、転移巣の局所制御および予後改善を考慮したガイドライン等の整備が必要と考える。

おわりに

メラノーマのオリゴ転移に対する放射線治療の現状について概説した。脳転移以外のオリゴ転移に対する

放射線治療のエビデンスは十分とはいえないが、免疫チェックポイント阻害薬の普及により、放射線治療への期待が、局所制御のみではなく免疫賦活にも及び、今後、放射線治療の意義と重要性はさらに増していくと考えられる。

参考文献

1. Ollivier L, Orione C, Bore P, et al: Abscopal Response in Metastatic Melanoma: Real-World Data of a Retrospective, Multicenter Study, *Cancers (Basel)*, 2022; 14: 4213.
2. Lucas JT, Jr, Colmer HG, White L, et al: Competing Risk Analysis of Neurologic versus Nonneurologic Death

- in Patients Undergoing Radiosurgical Salvage After Whole-Brain Radiation Therapy Failure: Who Actually Dies of Their Brain Metastases? *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2015; 92: 1008-1015.
3. Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano L, et al: Gamma-knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience, *J Neurosurg*, 2002; 97: 494-498.
 4. Grob JJ, Regis J, Laurans R, et al: Radiosurgery without whole-brain radiotherapy in melanoma brain metastases. *Club de Cancerologie Cutanee, Eur J Cancer*, 1998; 34: 1187-1192.
 5. Herfarth KK, Izwekowa O, Thilman C, et al: Linac-based radiosurgery of cerebral melanoma metastases. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*, 2003; 179: 366-371.
 6. Koc M, McGregor J, Grecula J, Bauer CJ, et al: Gamma-Knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: an analysis of survival and prognostic factors, *Journal of Neuro-oncology*, 2005; 71: 307- 313.
 7. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al: Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *Clinical article, J Neurosurg*, 2011; 114: 769-779.
 8. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, et al: Gammaknife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases, *Neurosurgery*, 2007; 60: 471-481; discussion 481-482.
 9. Neal MT, Chan MD, Lucas JT, Jr, et al: Predictors of survival, neurologic death, local failure, and distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases, *World Neurosurgery*, 2014; 82: 1250-1255.
 10. Raddbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, et al: Initial treatment of melanoma brain metastases using gammaknife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxic ity, *Cancer*, 2004; 101: 825-833.
 11. Qin R, Olson A, Singh B, et al: Safety and Efficacy of Radiation Therapy in Advanced Melanoma Patients Treated With Ipilimumab, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2016; 96: 72-77.
 12. Schoenfeld JD, Mahadevan A, Floyd SR, et al: Ipilimumab and cranial radiation in metastatic melanoma patients: a case series and review, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2015; 3: 50.
 13. Tazi K, Hathaway A, Chiuzan C, et al: Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab and stereotactic radiosurgery, *Cancer Medicine*, 2015; 4: 1-6.
 14. Ge Y, Che-X, Gao X, et al: Combination of radiotherapy and targeted therapy for melanoma brain metastases: a systematic review, *Melanoma Res*, 2021; 31: 413-420.
 15. Sha CM, Lehrer EJ, Hwang C, et al: Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: A systematic review and meta-analysis, *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2020; 151: 141-148.
 16. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S: Systematic review of case reports on the abscopal effect, *Current problems in cancer*, 2016; 40: 25-37.
 17. Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Rodriguez-Abreu D, et al: Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review, *Clin Transl Radiat Oncol*, 2018; 9: 5-11.
 18. 井垣浩, 大熊加恵, メラノーマの治療 放射線治療とその有害事象対策 メラノーマの遠隔転移に対する放射線治療, *日本臨床 皮膚悪性腫瘍 (第2版)*. 2021: 334-339.

ICI時代の頭頸部癌における oligometastasis 治療

神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科 小山泰司

はじめに

頭頸部癌は他がん種と比較して発生頻度は少ないが、薬物療法の進歩により近年ではオリゴ転移に対する治療適応を検討する機会が増加している。扁平上皮癌においてはセツキシマブ¹、ニボルマブ²、ペムブロリズマブ³、唾液腺癌ではトラスツズマブやホルモン療法、また甲状腺癌においてはマルチキナーゼ阻害薬がBRAF阻害薬+MEK阻害薬の登場により、それぞれの予後が改善している。本稿では頭頸部扁平上皮癌、

上咽頭癌、甲状腺癌についてオリゴ転移の文献を検討し、治療適応症例の考え方について述べる。

再発転移頭頸部扁平上皮癌 (Recurrent/Metastatic Head and neck squamous cell carcinoma, R/M-HNSCC)

R/M-HNSCCの予後は、近年の薬物療法の進歩により、全生存期間 (Overall survival, OS) 中央値13ヵ月、18ヵ月時点OS 43%と延長してきている³。免疫チェックポイント阻害薬登場により、1~3個の転移の残存

や、治療開始時の病変が制御されている中での新規オリゴ転移出現に直面する機会が増加している。R/M-HNSCCの主な転移巣はリンパ節、肺であり、原発巣治療後に出現することも多く、6ヵ月以内に出現した転移は予後不良とされる⁴。

R/M-HNSCCのオリゴ転移に対する治療のうち、手術治療では一定の良好な成績が後方視的検討で報告されている。肺転移に対して手術で切除した場合の5年OSは26%～59%と報告されている。予後不良因子としては、口腔原発、肺門リンパ節転移、原発巣との同時性転移、異時性転移の場合における無病期間12～24ヵ月未満などが挙げられてある。また、肝転移に対して手術を行った場合の5年OSは19%～24%であり、原発巣や肺転移との同時性転移、5cm以上の転移巣、切除断端陽性が予後不良因子とされている⁵。

一方、R/M-HNSCCのオリゴ転移に対する放射線治療の報告も一定数存在する。多くは複数がん種の中に数例の頭頸部がん例が含まれる程度であったが、近年は頭頸部癌のみのオリゴ転移に対する放射線治療についての報告も増えている(表)⁶⁻¹¹。システマティックレビューでは、2年の局所病勢制御割合77.9%、2年OS 60.7%と報告されている¹²。オリゴ転移に対しては、R/M-HNSCCに対する全身化学療法に加えて、放射線治療を含めた十分に局所制御可能な治療を加えた方が予後良好な傾向にあり^{13,14}、またHPV陽性例かつ肺転移単発でも放射線治療の強度を上げることで予後が良い傾向にあった¹⁵。

R/M-HNSCCに対する前向き研究も、近年複数報告されている。1～3個のオリゴ転移を有するR/M-HNSCC患者を対象としたランダム化第II相試験では、ニボルマブにSBRT(27Gy/3fr)の上乗せ効果を検討した。主要評価項目としてSBRT以外の病変に対する奏効割合であった。結果は主要評価項目を達成せず、アブスコパル効果は認めなかったものの、PD-L1

陽性例(28-8抗体による1%以上を陽性と定義)においてOSが良好な傾向が認められた(2年OS:PD-L1陽性例63.3% vs PD-L1陰性例47%)¹⁶。ニボルマブのpivotal trialであるCheckmate 141試験²において、ニボルマブの治療効果はPD-L1陽性の有無に寄らなかったことを踏まえると、非常に興味深いものである。

同様に1-3個のオリゴ転移を対象に行われたランダム化第II相試験であるOMET試験(GORTEC 2014-04)では、化学療法+SABR併用群またはSABR単独群の2群に分け、主要評価項目としてQoL低下を伴わない1年OSを検討した。化学療法併用群ではプラチナ製剤+5-フルオロウラシル+セツキシマブを1コース行った後にSABRを行い、その後も化学療法を継続した。2015年から2022年までに69例が参加し、うち82%が肺転移のみであった。結果として、主要評価項目は2群間で統計学的有意差がなかったこと、そして化学療法併用群の方においてQoL低下の割合が高かったことから、オリゴ転移に対する治療としてSABR単独も選択肢となりうると結論づけている¹⁷。

これらの報告から、現時点におけるR/M-HNSCCのオリゴ転移に対する放射線治療の適応は、根治治療後に約1年以上経過して出現した単発転移や、免疫チェックポイント阻害薬含めた薬物療法で長期間制御されかつ少数進行したオリゴ転移が良い適応である。

現在進行中の試験も複数行われている。1-5個をオリゴ転移と定義して、ペムプロリズマブ単独治療に放射線治療の上乗せ効果を検討するものであり、今後の結果が待たれる(NCT05815927)。同様に、放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬であるデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法にSABRの上乗せを検討する試験も進行中である(NCT03283605)。また、放射線治療の上乗せ効果を検証する試験以外にも、現在臨床で直面するような全身化学療法後に進行したオリゴ転移への放射線治療についても進行中である

表 頭頸部癌のオリゴ転移に対する放射線治療の後方視的検討

Author	N	Year	組織型	対象と臓器	放射線治療の内容	OS	PFS	2年LC	備考	参考文献
Pasalic D, et al.	82	2007-2018	SqCC 64%	3つ以内かつ肺転移	SBRT 50Gr/4fr(73%) その他複数	2年OS 71.6%	NA	92.3%	2年肺内制御割合76.1% 予後不良因子:SqCC, 同時性転移、4つ以上の転移	6
Debbi K, et al.	52	2007-2018	全例SqCC	2つ以内かつ5cm以内の肺転移	SBRT(Cyberknife) 60Gy/3rr	2年OS 65.9%	2年PFS 27.7%	NA	-	7
Franzese C, et al.	48	2012-2020	SqCC 59%	5つ以下の転移 全臓器対象	SBRT 48Gy/3-8fr	2年OS 67.1%	2年PFS 20.0%	70.2%	予後不良因子: 高齢、肺転移以外へのRT、唾液腺以外、PS不良	8
Vincent AG, et al.	81	1998-2018	全例SqCC	1つの臓器のみ対象 肺転移82%	EBRT 74-86Gy(BED?)	5年OS 27%	NA	NA	異時性転移では5年OS 40%	9
Salvestrin i V, et al.	50	2012-2023	全例SqCC	5つ以内かつ肺転移	SBRT 50-55Gy/3-5Fr	17ヵ月(中央値)	2年PFS 31%	90%	HPV陽性で予後良好	10
Id Said B, et al.	42	2008-2016	全例SqCC?	5つ以下、全臓器対象 肺転移60%、骨転移26%	主にSBRT 50Gy/5fr BED中央値 86.56Gy	23ヵ月(中央値)	4.7ヵ月(中央値)	66%	2年以上経過して出現した転移例57.1% SBRT前無治療 88.1%	11

略語
SqCC: Squamous cell carcinoma, OS: Overall survival, PFS: Progression free survival, LC: Locoregional control, HPV: Human papilloma virus

(NCT04989725)。これらの試験の報告により、日常臨床におけるオリゴ転移に対する放射線治療のエビデンスがさらに強固となることが期待される。

再発転移上咽頭癌 (Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal carcinoma, R/M-NPC)

上咽頭癌は大きくEBウイルス関連か否かに大別される。現時点でエビデンスが集積してきているのは、EBウイルス関連R/M-NPCである。EBウイルス関連NPCでは、R/M-HNSCCと比較して骨転移の頻度が高いことも特徴である。SEERデータベースを用いた1988年から2012年のR/M-NPCに関する検討では、局所放射線治療が予後因子の1つとして挙げられている¹⁸。また、51例のR/M-NPCの前向き観察研究では、全身化学療法後に頸部への根治的放射線治療、転移巣への局所治療を行うことで、OS中央値53ヵ月、無増悪生存期間 (Progression free survival, PFS) 中央値24ヵ月であったことが報告されている¹⁹。さらに化学療法未施行のR/M-NPCに対して、原発巣への化学放射線療法と化学療法のみを比較したランダム化第III相試験では、化学放射線療法群のOSが良好であった (Hazard ratio 0.36 [95%信頼区間:0.23-0.57])²⁰。

免疫チェックポイント阻害薬と化学療法に転移巣への放射線治療を加えることを検討した単群第II相試験では、奏効割合 85.1%、2年PFS 47.7%、2年OS 78.4%と一定の効果を認められていた²¹。一方で、SBRTに加える薬物療法が免疫チェックポイント単剤で検討された第II相試験では、アブスコパル効果を検討する主要評価項目を達成できず、OS、PFSも上乘せ効果を認めなかった²²。

これらの報告から、上咽頭癌、特にEBウイルス関連であれば、放射線感受性が高いことを考慮し、初診断時にR/M-NPCであったとしても全身状態が許容されるならば、原発や転移巣への積極的な治療を行うことで生存へのメリットが期待される。また、薬物療法中に出現したオリゴ転移に対する放射線治療の適応については、R/M-HNSCCと大きくは変わらないと考える。

甲状腺癌

甲状腺癌が組織型や遺伝子の変異の有無で病勢進行の速度が異なる。進行するオリゴ転移を認める甲状腺癌に対する放射線治療は1つの手段となりうるが、病勢進行の早い低分化癌や未分化癌では注意が必要である。放射線治療による1年の局所制御割合は約80%と報告されており^{23,24}、病勢と合わせて、放射線治療単独の適応が検討されるべきである。甲状腺癌では若年者も多く、また緩徐に進行する例が多いため、各症例

ごとに組織型を踏まえてオリゴ転移への局所治療の適応を十分に検討するべきである。

最後に

R/M-HNSCC、R/M-NPC、甲状腺癌について、オリゴ転移に関する文献を取り上げ、症例の適応について述べた。

薬物療法の進歩に伴い、オリゴ転移に対する局所治療の適応を検討する機会は今後さらに増加することが予想される。全身状態、既存治療歴、病勢の推移などを踏まえたうえで、個別化された治療戦略を立案することが重要である。

参考文献

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-1127.
2. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-1867.
3. Burtneš B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10212):1915-1928.
4. Berzenji D, Sewnaik A, Keereweer S, et al. Dissemination patterns and chronology of distant metastasis affect survival of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2021;119:105356.
5. Florescu C, Thariat J. Local ablative treatments of oligometastases from head and neck carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(1):47-63.
6. Pasalic D, Betancourt-Cuellar SL, Taku N, et al. Outcomes and toxicities following stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary metastases in patients with primary head and neck cancer. *Head Neck*. 2020; 42(8):1939-1953.
7. Debbi K, Loganadane G, To NH, et al. Curative intent Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SABR) for treatment of lung oligometastases from head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a multi-institutional retrospective study. *Br J Radiol*. 2022; 95(1133):20210033.
8. Franzese C, Badalamenti M, Teriaca A, et al. Metastasis-directed stereotactic body radiation therapy in the management of oligometastatic head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(5):1307-1313.
9. Vincent AG, Wang W, Shokri T, Ducic Y. Treatment of Oligometastatic Disease in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Laryngoscope*. 2021;131(5):E1476-E1480.
10. Salvestrini V, Bonaparte I, Becherini C, et al. Stereotactic

- body radiotherapy for lung-only oligometastatic head and neck squamous cell carcinoma: Long-term clinical outcome and favorable predictive factors. *Eur J Cancer*. 2025;218:115260.
11. Id Said B, Mutsaers A, Chen H, et al. Outcomes for oligometastatic head and neck cancer treated with stereotactic body radiotherapy: Results from an international multi-institutional consortium. *Head Neck*. 2023;45(10):2627-2637.
 12. Mutsaers A, Akingbade A, Louie AV, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Extracranial Oligometastatic Disease from Head and Neck Primary Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024;16(5):851.
 13. Zumsteg ZS, Luu M, Yoshida EJ, et al. Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2017;123(23):4583-4593.
 14. Beckham TH, Leeman JE, Xie P, et al. Long-term survival in patients with metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with metastasis-directed therapy. *Br J Cancer*. 2019;121(11):897-903.
 15. Sinha P, Thorstad WT, Nussenbaum B, et al. Distant metastasis in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: a critical analysis of patterns and outcomes. *Oral Oncol*. 2014;50(1):45-51.
 16. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab With Stereotactic Body Radiotherapy Versus Nivolumab Alone in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(1):30-37.
 17. Thariat J, Bosset M, Falcoz A, et al. Survival Without Quality of Life Deterioration in the GORTEC 2014-04 "OMET" Randomized Phase 2 Trial in Patients with Head and Neck Cancer with Oligometastases using Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SABR) alone or Chemotherapy and SABR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025;121(5):1194-1206.
 18. Hu J, Kong L, Gao J, Hu W, Guan X, Lu JJ. Use of Radiation Therapy in Metastatic Nasopharyngeal Cancer Improves Survival: A SEER Analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):721.
 19. Huang S, Jiang F, Cao C, et al. Long-term efficacy analysis of radiotherapy and local management of metastases in patients with newly diagnosed oligometastatic nasopharyngeal carcinoma: A prospective, single-arm, single-center clinical study. *Radiother Oncol*. 2024;196:110265.
 20. You R, Liu YP, Huang PY, et al. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1345-1352.
 21. Li L, Chen L, Fan M, et al. A prospective, single-arm trial of PD-1 inhibitors plus chemoradiotherapy for solitary metachronous metastasis nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2024;150:106695.
 22. Zhang X, Yan J, Lei Q, et al. A Randomized, Multicenter, Phase 2 Trial of Camrelizumab With or Without Metastasis-directed Stereotactic Body Radiation Therapy in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025;121(4):980-990.
 23. Lancellotta V, Fanetti G, Monari F, et al. Stereotactic radiotherapy (SRT) for differentiated thyroid cancer (DTC) oligometastases: an AIRO (Italian association of radiotherapy and clinical oncology) systematic review. *Radiol Med*. 2022;127(6):681-689.
 24. Dudzinski SO, Cabanillas ME, Hamidi S, et al. Definitive Radiotherapy for Oligometastatic and Oligoprogressive Thyroid Cancer: A Potential Strategy for Systemic Therapy Deferral. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;23(1):e247072.

オリゴ転移前立腺癌の治療

和歌山県立医科大学 泌尿器科学講座 柑本康夫

はじめに

従来、転移性前立腺癌の治療は、アンドロゲン遮断療法 (ADT) をはじめとする全身療法が中心であり、転移巣に対する局所治療は、疼痛緩和や麻痺予防を目的とした緩和的治療に限定されていた。しかし、近年、PSMA-PETや全身MRI (WB-DWI) などの高感度な次世代画像診断技術の進歩により、従来の画像診断

(CTや骨シンチグラフィ) では検出困難だった微小なオリゴ転移が早期に同定可能となり、オリゴ転移前立腺癌に対する局所治療の意義が再評価され、治療パラダイムが大きく変化しつつある。本稿では、オリゴ転移前立腺癌の定義と分類、診断技術の進歩、治療アプローチの進歩と今後の展望について、最新の知見を交え概説する。

オリゴ転移前立腺癌の定義と分類

オリゴ転移前立腺癌とは一般的に転移数が1～5個、転移部位は骨やリンパ節に限られ、予後不良とされる内臓転移(肺、肝臓、脳など)は含まれない¹。臨床経過により、de novoオリゴ転移(初回診断時にオリゴ転移が認められるもの)、オリゴ再発(原発巣に対する根治療法後に一定期間を経てオリゴ転移が出現したもの)、オリゴ進行(去勢抵抗性となった際に既存のオリゴ転移が進行、または新たなオリゴ転移が出現したもの)に分類される²。

診断技術の進歩

オリゴ転移前立腺癌の正確な診断は、適切な治療アプローチを選択する上で重要である。CTや骨シンチグラフィといった従来の画像診断では、病変描出感度が低く、特に根治療法後の生化学的再発(PSA再発)では微小なオリゴ転移の検出が困難であった。しかし、こうした課題は近年の次世代画像診断技術の発展により解決されつつある。前立腺癌細胞に高発現する前立腺特異的膜抗原(PSMA)を標的とするPSMA-PETは、従来の画像診断をはるかに上回る検出能力を有しており、生化学的再発患者であってもその感度は0.77、特異度は0.97とされており、また、去勢感受性前立腺癌(CSPC)患者においてPSMA-PET陽性病変数が少ないほど予後良好であることも報告されている³。こうしたことから、転移指向性治療(MDT)の適応となる患者の選定において不可欠なツールとして期待されている。また、全身MRI(WB-DWI)も従来の画像診断に比べて高い検出能力を持ち、特に骨転移の評価に優れ、繰り返し検査をしやすい非侵襲的な方法として活動性病変の評価やMDTのタイミングの検討に有用とされている。

前立腺局所治療

転移性前立腺癌であっても、原発巣への局所治療が全身的な癌制御に寄与する可能性が示されている。転移性前立腺癌患者を対象としてADTに対する前立腺局所放射線療法の上乗せ効果を検証した2つのRCT(HORRAD試験⁴、STAMPEDE試験⁵)では、全体としては有意差は認められなかったものの、転移が4個あるいは5個未満の骨転移のみの患者では全生存期間(OS)の延長効果が示され、欧米や本邦のガイドラインでも低腫瘍量の患者に対する標準治療として位置付けられている。尚、ADTと新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬(ARSI)の併用療法に前立腺局所照射を追加したPEACE-1試験では、OS改善には至らなかったものの、放射線無増悪生存期間(rPFS)の改善傾向や、重篤な泌尿生殖器イベント発生までの期間の有意

な改善が報告されている⁶。一方、腫瘍減量前立腺全摘除術(CRP)については、後向き研究の結果ではあるものの、特定の患者群(低腫瘍量、術前ADT、低PSA)において5年OS 80%と良好な結果が示されており、局所合併症の減少にも寄与すると報告されている⁷。現在、CRPの安全性と有効性を検証する複数の前向き臨床試験が行われており、その結果が待たれるところである。オリゴ転移前立腺癌における前立腺局所放射線照射やCRPは循環腫瘍細胞(CTCs)や播種性腫瘍細胞(DTCs)の減少をもたらすだけでなく、放射線局所照射が全身的な抗腫瘍免疫応答の活性化を介し、非照射部位の腫瘍増殖を抑制する「アブスコパル効果」を誘発する可能性が指摘されている。

転移指向性治療(MDT)

MDTとは、検出されたすべての転移巣に対して根治的意図の局所治療を行うことを指し、特に定位放射線治療(SABR/SBRT)が中心的なアプローチとなっている。オリゴ再発のCSPC患者に対するMDT(手術またはSBRT)と経過観察を比較したSTOMP試験とORIOLE試験では、無進行生存期間(PFS)の延長およびADT導入までの期間の遅延が示された⁸。これらの試験では去勢抵抗性までの期間やOSには有意差は認められなかったが、最近報告されたEXTEND試験(第II相)では、PFS、rPFSに加え、去勢抵抗性までの期間を改善することが初めて報告された⁹。OSは主要評価項目ではなく中央値に達していないため、第III相試験でのさらなる検証が求められる。

今後の課題と展望

オリゴ転移前立腺癌の治療は急速に進歩しているが、いくつかの重要な課題が残されている。オリゴ転移の定義(転移の個数、部位、病態)についての国際的なコンセンサスが必要であり、本邦においては、PSMA-PETの保険適用と普及が待たれるところであるが、最も重要な課題は、MDTにおけるOS改善のエビデンスの蓄積である。上述のとおり、MDTによるPFS、CRFSの改善効果は示されているものの、現在進行中の第II相および第III相臨床試験(SWOG 1802、PLATON、SPARKLE、START-METなど)の結果が待たれる。また、TP53やWNTなどの遺伝子変異、CTCs、ctDNA、TCRレパートリー解析といったバイオマーカーの活用は、オリゴ転移前立腺癌の病態をより詳細に特徴づけ、治療反応性を予測し、患者個々に最適な治療戦略を立てる上で重要と考えられる。

さいごに

オリゴ転移前立腺癌は、限局性と全身転移性の間に

位置する独特の病態であり、その診断と治療は次世代画像診断と局所治療の進歩により大きく変化しつつある。特にMDTは、全身療法との併用によりPFS、rPFS、CRFSを改善し、抗腫瘍免疫応答を誘導する可能性が示されている。現在進行中の多くの臨床試験の結果が、オリゴ転移前立腺癌の最適な治療戦略をさらに明確にし、患者の予後とQOLの向上に貢献することが期待される。

参考文献

1. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 14(1):15-25, 2017.
2. 川合剛人, 田口 慧, 久米春喜, 他. オリゴ転移前立腺癌に対する治療戦略を考える. *泌尿器外科* 37 (臨増): 597-600, 2024
3. Alerasool P, Zhou S, Miller E, et al. A Personalized Approach for Oligometastatic Prostate Cancer: Current Understanding and Future Directions. *Cancers (Basel)* 17(1):147, 2025
4. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 75: 410-8, 2019
5. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE) a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 392: 2353-66, 2018
6. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, et al. Efficacy and safety of prostate radiotherapy in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 404(10467):2065-2076, 2024
7. Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, et al. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol* 1, 46–53, 2018
8. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol* 40: 3377-82, 2022
9. Sherry AD, Siddiqui BA, Haymaker C, et al. Continuous Androgen Deprivation Therapy with or Without Metastasis-directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer: The Multicenter Phase 2 Randomized EXTEND Trial. *Eur Urol* [Epub ahead of print]