

臨床病期Ⅲ期肺非小細胞癌に対する治療戦略

木浦 勝行

岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科

キーワード：concomitant chemoradiotherapy, third generation, surgery

The treatment strategy for clinical stage III non-small cell lung cancer

Katsuyuki Kiura

Department of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital

諸 言

肺がん診療に携わって約30年になるが、最も治療が困難と考えられていた肺非小細胞がん (non-small cell lung cancer: NSCLC), 特に腺がんで、疾患概念や治療法において想像すらしなかった目覚ましい進歩を遂げている。この30年を振り返り、私の肺がん診療経験の中で印象的な出来事は、①シスプラチン (cisplatin: cis-diamminedichloro-platinum (II), cis-[PtCl₂(NH₃)₂]) の登場: 極めて単純な構造式ながら激しい消化器毒性と腎毒性を示したが、NSCLC に対して初めて再現性 (reproducibility) を持って腫瘍の縮小効果を示した薬剤である。②胸部 CT 検査の登場と肺腺がんの前癌病変 (野口分類): 肺がんの早期発見, ③臨床病期Ⅲ期 NSCLC に対する放射線早期同時併用療法 (early concomitant chemoradiotherapy) による長期無病生存症例の経験, ④分子標的療法の登場とドライバー変異 (driver mutation) の発見であり、今後は、⑤高速シークエンサーを駆使した肺がんの分子プロファイリン

グの時代を迎えなければならないと考える。

④について、肺がんの分子生物学的進歩については岡山医学会雑誌に概説¹⁾したので、今回は岡山大学病院とその関連施設を中心に行われた③に関する臨床試験について述べる。

わが国が欧米をリードしている放射線同時併用化学療法^{2,3)}、また岡山大学を中心とする岡山肺がん治療研究会 (Okayama Lung Cancer Study Group: OLCSG) の実施した臨床病期Ⅲ期 NSCLC 症例に対する無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) (OLCSG0007) において、放射線早期同時併用ドセタキセル・シスプラチン (docetaxel/cisplatin: DP) 療法が示した生存期間中央値 (median survival time: MST) 27ヵ月という成績は、1997年に開発された治療法^{4,5)}であるにもかかわらず、現在でもその成績は破られていない^{6,7)}。現時点で、臨床病期Ⅲ期 NSCLC における“RCT で証明された世界最高の MST を示している治療法 (図1)”であり、日本肺癌学会のガイドラインでも推奨されている⁸⁾。

臨床病期Ⅲ期の診断 (Diagnosis of Clinical Stage III Disease)

米国ではⅢ期の患者群を局所進行 (locally advanced),

平成25年5月受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7230 FAX: 086-232-8226

E-mail: kkiura@md.okayama-u.ac.jp

◆ プロフィール ◆



昭和58年に岡山大学を卒業後、第二内科 (故木村郁郎名誉教授主宰) に入局し、2年の初期研修 [香川県厚生連滝宮総合病院, 国立岡山病院 (現岡山医療センター)], 四国がんセンター, 岡山大学病院で3年間の後期研修の後、帰局後は故大塚泰亮先生が指揮される第4研究室に入り、癌化学療法とその基礎研究に従事しました。平成4年1月岡山大学医学部附属分子細胞医学研究施設 (保田立二前教授) 助手, 平成4年4月岡山大学医学部附属病院助手 (第2内科), hybrid resistanceの研究でニューヨーク州立大学バッファロー校病理学教室に2年間留学 (1993~1996) しました。平成12年医学部附属病院講師 (第2内科: 原田実根前教授), 平成17年大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻血液・腫瘍・呼吸器内科学分野 (谷本光音主任教授) 助教授 (現准教授), 診療副科長併任, 平成23年5月より岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科教授に就任しております。専門分野は呼吸器病学と臨床腫瘍学ですが、ただひたすら進行肺癌の治療を目指して、基礎・臨床研究をやっております。

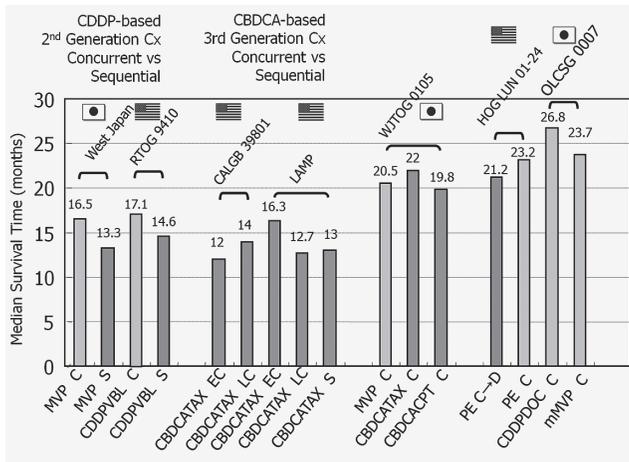


図1 日米の無作為化比較試験に基づく臨床試験におけるレジメンごとの生存期間中央値の比較
 C : concurrent (同時併用), S : sequential (逐次), EC : early concurrent (早期同時併用), LC : late concurrent (晩期同時併用), MVP : mitomycin/cisplatin/vindesine, DP : docetaxel/cisplatin, CPT/CBDCA : irinotecan/carboplatin, PTX/CBDCA : paclitaxel/carboplatin, PE : cisplatin/etoposide, D : docetaxel.

言い換えると、原発巣の縦隔あるいは重要臓器に直接進展あるいは縦隔リンパ節に進展があれば外科的切除不能 (inoperable, unresectable) というとらえ方をしている。Single stationで、術後に偶然発見される節外進展のないpN2/3の予後は良好であり、呼吸器外科医のN2/3の廓清技術の差も大きく、外科的切除不能という明確な定義もない。従って、Ⅲ期NSCLCを説明する上で、切除不能という表現は適切な表現とは言えないと考えられる。

臨床病期Ⅲ期の診断は胸部CT写真、¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography computed tomography (¹⁸F-FDG-PET CT)、縦隔鏡下生検、超音波気管支鏡ガイド下針生検(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)⁹⁾などで行われている。

欧米では¹⁸F-FDG-PET CTの導入により潜在的縦隔リンパ節転移、遠隔転移がより明らかになり^{10,11)}、その精度 (accuracy) は89% (CT単独では75%)¹²⁾とされているが、わが国では期待された程の精度はなく肺結核、サルコイドーシス、塵肺など肉芽腫疾患による疑陽性も多い^{9,13,14)}。初期外科手術 (initial surgery) の適否、導入療法後の外科切除追加の適否を決定する上でⅢ期N2/3の組織診断あるいは分子生物学的診断は必須であり、胸部CT写真によるsize criteriaや

PETのSUV (standardized uptake value) の最大値による縦隔リンパ節浸潤の診断には注意が必要である。

臨床病期Ⅲ期の治療法の変遷 (History of Treatment of Clinical Stage III Disease)

1980年代初頭におけるⅢ期NSCLCに対する標準治療は放射線治療単独であったが、エビデンスという言葉もなかった当時、わが国では内科を受診すれば、当時、登場したばかりのシスプラチンがまず投与され、外科では初期手術による拡大手術が積極的に行われていた。1980年代末にCancer and Leukemia Group B (CALGB) と Radiation Therapy and Oncology Group (RTOG) により二つのRCT (CALGB8433試験¹⁵⁾、RTOG8808/ECOG4588試験¹⁶⁾が行われ、体重減少のない全身状態の良好な症例に限定すれば放射線療法単独より、逐次化学療法後放射線療法 (sequential chemotherapy followed by radiotherapy) で、MSTが有意に改善することが示された。

1. 放射線同時併用化学療法 (Concomitant Chemoradiotherapy)

逐次化学療法後放射線療法に対する放射線同時併用化学療法の優位性は、日米の2グループによってシスプラチンベースの第2世代抗癌剤を使用して、RCTで検証されている。故古瀬先生らは、当時としては最高の抗腫瘍効果を示していたシスプラチン・ビンデシン・マイトマイシン (MVP) 療法を減量せずに、放射線逐次療法と放射線同時併用療法とを比較し、放射線同時併用化学療法の有効性を証明している¹⁷⁾。また、米国のRTOG9410試験ではシスプラチン・ビンブラスチン療法を使用し、放射線同時併用化学療法の有用性が追試されている¹⁸⁾。この二つのRCTの結果により、シスプラチンを含む通常用量 (減量しない) の第2世代化学療法と放射線療法を早期に同時併用する治療法が標準治療となったが、5年生存率は15%程度と満足できるものではなかった。当時、進行期NSCLCで第2世代化学療法に対する第3世代化学療法の優位性が示されつつあり、第3世代の化学療法と放射線治療との併用が多く臨床試験で検討された^{4,19,20)}。

2. 早期または晩期放射線同時照射 (Early or Late Concurrent Radiotherapy) と晩期同時照射 (Late Concurrent Radiotherapy)

第3世代化学療法と放射線治療のタイミングが、まず二つの臨床試験 (CALGB39801試験²¹⁾、LAMP試

験²²⁾で検討され、早期同時照射 (early concurrent radiotherapy) と晚期同時照射 (late concurrent radiotherapy: CALGB 伝統の照射方法) が比較され、化学療法としてはカルボプラチンベースの低用量第3世代抗癌剤毎週投与が併用化学療法として採用された。どちらの方法も low-dose weekly 投与を基本としており、遠隔転移より放射線の増感作用を期待し局所制御に重点を置いている。しかしながら、図1で明らかかなようにMSTからだけ見るとシスプラチンベースの第2世代抗癌剤である放射線同時併用シスプラチン・ビンブラスチン (cisplatin/vinblastine) 療法 (RTOG 9410試験) より悪い結果となっている。薬剤変更あるいは治療スケジュールそのもの問題なのか、原因は不明である。しかしながら、CALGBは明確な科学的根拠もないまま放射線照射を早期に同時併用する第3世代のカルボプラチン・パクリタキセル (CBDCA/PTX) を使用した low-dose, weekly chemotherapy がコンセンサスガイドラインで推奨され、米国では広く使われている (Dr. Schiller. Dr. Treat 私信)。

3. ドセタキセル地固め療法 (Docetaxel Consolidation)

Gandara 先生の率いる Southwest Oncology Group (SWOG) も CALGB と同じ誤りを犯す。放射線同時併用シスプラチン・エトポシド (cisplatin/etoposide: PE) 療法後のドセタキセル地固め療法 (S9504試験)²³⁾ を SWOG の実施した S9019試験の生存期間を historical control として比較し、十分に良好な成績として、RCT を実施せず放射線同時併用 PE 療法後ドセタキセル地固め療法を SWOG の参照群にしてしまう。後に Hanna 先生らの Hoosier Oncology Group の実施した RCT で、ドセタキセル地固め療法は完全に否定される²⁴⁾。

当時、ドセタキセルの投与タイミングが検討され、われわれはドセタキセルの放射線治療との早期同時併用を主張していた。Gandara 先生らの主張されていたドセタキセル地固め療法の成績は Journal of Clinical Oncology 誌に掲載されているが、彼らが投稿する1カ月前に全く同じ成績で放射線治療を早期に同時併用する DP 療法の成績を同一誌に投稿している。“放射線同時併用化学療法で治癒があるのか？ただの第Ⅱ相試験ではないか？成績が良すぎる？”などのコメントを頂き不受理になっている。従って、OLCSG 単独で検証試験として、RCT を実施・完遂せざるをえなかった。

〔臨床試験 OLCSG0007 のデザインは愛知県がんセ

ンターの松尾恵太郎先生 (現九州大学教授) の支援を得ながら、設立したばかりの岡山大学病院治験審査委員会 (IRB: Institutional Review Board) に臨床試験実施計画書を提出し、UMIN による臨床試験登録制度の開始と同時に登録された。〕

4. 第2世代と第3世代抗癌剤を比較した OLCSG0007 試験と WJTOG0105 試験 (OLCSG0007 and WJTOG0105 trials that were compared the second generation chemotherapy with the third generation chemotherapy when combined with concurrent radiotherapy)

放射線同時併用 MVP 療法を参照群とする放射線同時併用 DP 療法の有用性を検証するための RCT (OLCSG 0007 試験) が開始された⁶⁾。図2に示すが、2000年当時、DP 療法あるいは MVP 療法で放射線同時併用療法を受けた患者の生存曲線には差がありすぎ、倫理的に参加できないことを表明する施設もあった。図3に示

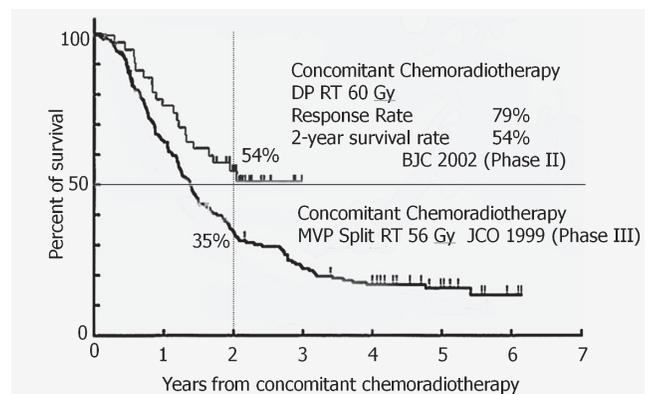


図2 OLCSG0007 (2000年) 開始時の放射線同時併用 MVP (mitomycin/cisplatin/vindesine) 療法²⁾ と放射線同時併用 DP 療法⁴⁾ の推定生存曲線

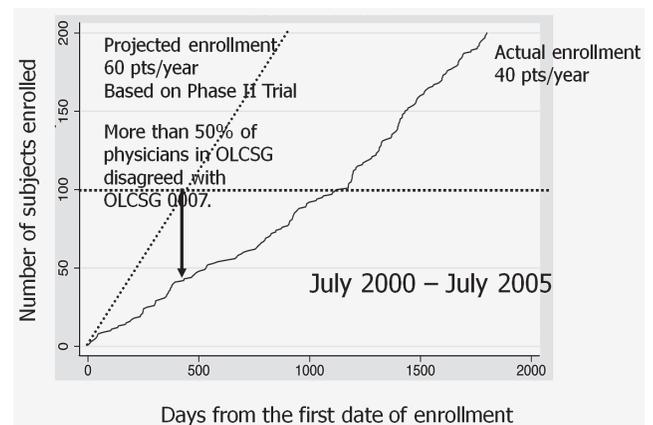


図3 OLCSG0007 の症例集積速度

すように症例集積速度は第 I / II 相試験時の半分以下であったが、本試験を完遂する以外に放射線同時併用 DP 療法の有用性を証明する方法はなかった。100例の中間解析で差がないことが報告され、続行が決定された。結果は、DP 療法は MVP 療法と比較して、主要評価項目である 2 年生存期間で有意な延長 (early-weighted logrank test) を認めたが、全生存期間での有意性は証明できなかった (図 4)。骨髄毒性は軽度であったが、食道炎、肺臓炎などの局所有害反応の有意差はないものの多い傾向を認めた。臨床試験のデザイン的には成功 (第 II 相試験の 2 生存率で症例数は算出されていた) で主要評価項目に合致したが、米国の先生方を納得させることはできなかった (本療法を米国における標準療法の一つとして認めて頂けなかった)。

放射線同時併用 DP 療法は、① #7 の縦隔リンパ節以外の予防照射野を設定していない、②地固め療法が設定されていない、③通常量以上の薬剤が 2 分割され、治療強度が高められている、④嚴重な抗癌剤の用量調節が規定されていた、などの特徴を持つ。

West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) は放射線同時併用化学療法としてカルボプラチン・イリノテカン (CBDCA/CPT) 療法, CBDCA/PTX 療

法, MVP 療法の 3 群を比較する RCT (WJTOG0105 試験) を報告している²⁵⁾。治療スケジュールの概要は図 5 に示すが、放射線併用時の第 3 世代抗癌剤は低用量で毎週投与され、その後 2 サイクルの地固め療法が追加されている。主要評価項目は生存期間で、非劣性 (non-inferiority) 試験*で設定されていた。結果は、放射線同時併用時の化学療法として MVP 療法に対する CBDCA/CPT 療法あるいは CBDCA/PTX 療法の非劣性を証明できていない。“有害反応の少なさと汎用性から標準治療 standard care と書きなさい” とレビューアからの指示を受けた、とおうかがいしている。非劣性を証明できない、すなわち生存期間で劣る可能性があることを証明したことになる。抗生物質の治験などでは適応症を失い、市場から消える可能性もある重大な結果であるにもかかわらず、その結果の解釈としては理解しかねる記述である。有害反応の少なさと汎用性を重視するのであれば、そちらを主要評価項目にした試験デザインを考えるべきである。表 1 に OLCSG0007 試験と WJTOG0105 試験の相違点をまとめた。

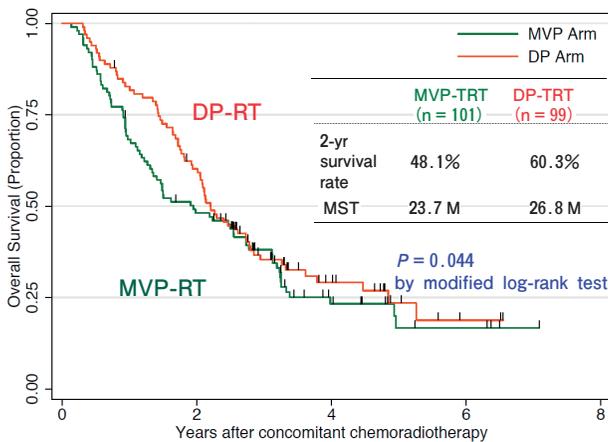


図 4 OLCSG0007 試験における生存曲線⁶⁾
 DP-RT, 放射線同時併用ドセタキセル / シスプラチン療法 ; MVP-RT, 放射線同時併用マイトマイシン / ビンデシン / シスプラチン療法

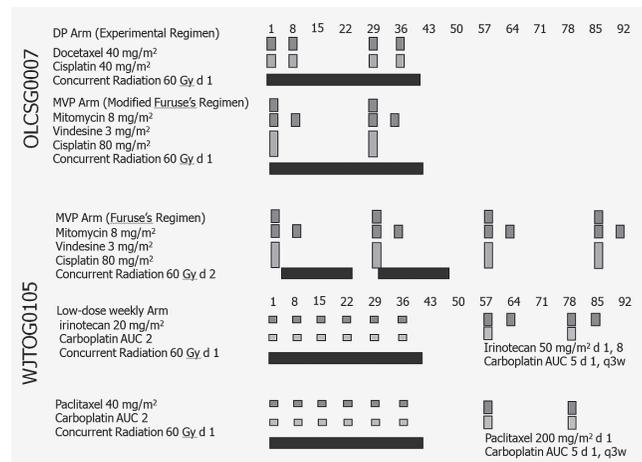


図 5 OLCSG0007 試験と WJTOG0105 試験の治療スケジュールの概要
 OLCSG0007 試験は抗癌剤を分割投与はしているが、治療強度は高められている。WJTOG0105 試験は、low-dose weekly chemotherapy followed by consolidation の典型レジメンで米国では好まれている。

*非劣性試験 Non-inferiority trials は、新治療法の効果が参照群の非劣性マージンを超えるほど悪くないことを証明することを意図している。“me-too trial”とも言われ、製薬企業が先発品と類似後発品開発時に使用する手法、臨床で有用な答えを出していない (no relevant clinical question) などの批判はあるが、非劣性の証明された新治療法に、高い汎用性、安価、低侵襲性、有害反応の少なさなどの有利な点があれば、新治療法は有用と考えられる。(JAMA. 308:2594-2604,2012)。

表1 無作為化比較試験に基づいた放射線同時併用時の第2世代と第3世代化学療法の治療成績

Trial	Patients(n)	Chemotherapy	MST (months)	5-year Survival (%)	Grade 3 or more Local Toxicity (%)		Statistical Significance	JCO Judgment
					Esophagitis	Pneumonitis		
OLCSG0007 Segawa et al. 2009 (JCO) Kiura et al. 2011 (ASCO)	200	MVP	23.7	22.2	6	7 [G3 only]	Early weighted logrank test YES!	Alternative
DP		26.8	24.7	14	10 [G5 : 2]			
WJTOG0104 Yamamoto et al. 2009 (JCO)	456	MVP	20.5	17.5	6	1	Non-inferiority NO!	Standard
CPT/CBDCA		19.8	17.8	3	4			
		PTX/CBDCA	22.0	19.5	8	4		

MVP : mitomycin/cisplatin/vindesine, DP : docetaxel/cisplatin, CPT/CBDCA : irinotecan/carboplatin, PTX/CBDCA : paclitaxel/carboplatin, JCO : Journal of Clinical Oncology.

中国からの第Ⅱ相試験であるが、放射線同時併用 CBDCA/PTX 療法を放射線同時併用 PE 療法と比較し、放射線同時併用 CBDCA/PTX 療法は全生存期間で有意に劣り、食道炎 (G2/3, 40%) や肺臓炎 (G ≥ 2, 49%) の局所有害反応も強く、推奨できないと報告されている²⁶⁾。この報告は少しバイアスがありそうであるが、二つの報告とも放射線同時併用時に low-dose, weekly CBDCA/PTX 療法の生存期間はシスプラチンベースの第2世代化学療法が同等未満あるいは劣るという事実は重いと考えられる。

放射線治療に併用する通常抗癌剤として他にペメトレキセド pemetrexed, TS-1 (テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム), ビノレルビン vinorelbine が期待される薬剤であるが、いわゆる故古瀬先生ら^{2,17)}と RTOG9410試験¹⁸⁾が確立したエビデンスである放射線早期同時併用シスプラチン+第2世代化学療法を対照とした RCT は実施されていない。

図6に示す PROCLAIM 試験はペメトレキセドを主力薬剤とした本格的な RCT で、600例の症例集積を終了し、その最終報告が期待されている。

導入放射線同時併用化学療法後外科切除 (Induction Concomitant Chemoradiotherapy followed by Surgery) N2IIIA 期に対する外科切除の可能性 (Possibility of surgical resection for stage IIIA with N2)

Intergroup (INT) 0139試験では、45Gyの放射線同時併用 PE 療法後外科切除追加群と外科切除を行わずに61Gyの根治的放射線照射施行群が比較された²⁷⁾。外

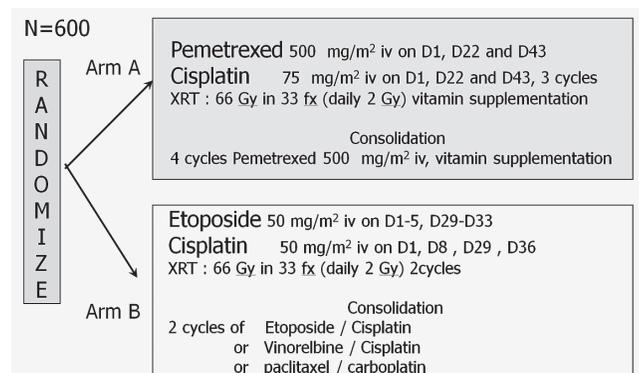


図6 PROCLAIM (Pivotal Registration Study) 試験の治療スケジュールの概要
現在、放射線同時併用化学療法で第2世代と第3世代の化学療法を比較する世界で進行中の唯一の無作為化比較試験

科切除群の有意な全生存期間の延長は認められなかった(長期生存は外科切除群が有利であったが、早期死亡が多く、生存曲線が交差するため)が、無病生存期間は有意に優れていた。本研究の解釈は意見が分かれるが、外科切除群の死亡率が7.9%と高く、更に手術群の約25%に肺全摘術が行われ、右全肺切除例の死亡率は約35%と報告されている。症例選択や手術技術の問題も指摘され、右肺全摘を回避できる症例での前向きな検証が求められる。

1. 呼吸器外科・放射線科との共同研究(Collaboration with Departments of Thoracic Surgery and Radiology)

INT0139試験では第2世代のPE療法が使用されているが、第3世代化学療法の併用による成績向上も期待される。表2にOLCSG0007試験の初回再発部位を

示すが、局所単独再発はDP療法群で35例（再発例の約50%）、第2世代のMVP療法群で23例（再発例の30%）であり、手術が安全に施行されているという条件ではあるが、これらの集団が手術の恩恵を受けると考える。放射線同時併用DP療法で25%の治癒率を想定すると、局所のみ再発が35例（99例中35例で約35%）で、もしもOLCSG0007で外科切除が安全に追加され、局所が完全制御できたとすれば、60%（25%+35%）の治癒率が期待される。

呼吸器外科・放射線科との共同研究で、N2/3症例に導入シスプラチン・イリノテカン（cisplatin/irinotecan）療法を実施した臨床試験²⁸⁾をhistorical controlとして、導入放射線同時併用DP療法を比較すると、後者が全生存期間で有意に優れていること²⁹⁾を、更に導入放射線同時併用DP療法後外科切除の長期生存の検討では、観察期間中央値8.7年で、3年生存率73%、7年生存率64%と優れた臨床成績を報告^{30,31)}している。T3/T4症例でも導入放射線同時併用DP療法後外科切除の有用性が報告されている³²⁾。

放射線治療（Radiotherapy）

放射線治療に関して、放射線照射機器、照射技術の進歩は目を見張るものがあり、従来の照射方法と線量などを考え直す時期に来ている。しかし、化学療法を同時併用する際の放射線照射方法を検証する厳密なRCTは少ない。米国ではV20（腫瘍部を除いた正常肺に20Gy以上照射される割合：放射線肺臓炎を予測できる）を35%以下にし³³⁾、三次元（3D）照射野設定による2Gy/回、総線量66Gy照射が行われている³⁴⁾。V20の導入、3D照射野設定により、正常部位への不必要な照射が減量され、忍容性の改善、放射線肺臓炎

の減少が期待される。

図7に示すが、Intergroup/RTOG0617試験で、通常線量60Gyと高線量74Gyを比較するRCTが行われていたが、高線量群の生存期間は有意に不良で、高線量群の2群の試験は残念ながら中止されている（原因は不明である）。

厳重な経過観察（Close Observation）

放射線同時併用化学療法後の再発の多くは2年以内に起こるが、経過観察の方法、再発時の対応に明確なエビデンスがあるわけではない。われわれも経験的に治療開始後2年は3～4ヵ月ごとに胸部CT（副腎を含む）、頭部造影MRI実施し（頭部MRIは3年目も6ヵ月に1度を追加している。治療開始後2.5年後単独脳再発を経験し、3年まで延長した。Horinouchiらも脳転移は放射線同時併用療法開始後3年までに起こり、最長で33ヵ月後と報告している³⁵⁾）、再発の早期発見に努めている。単独副腎転移に外科切除、数個の脳転移には定位放射線治療を実施している。また、放射線照

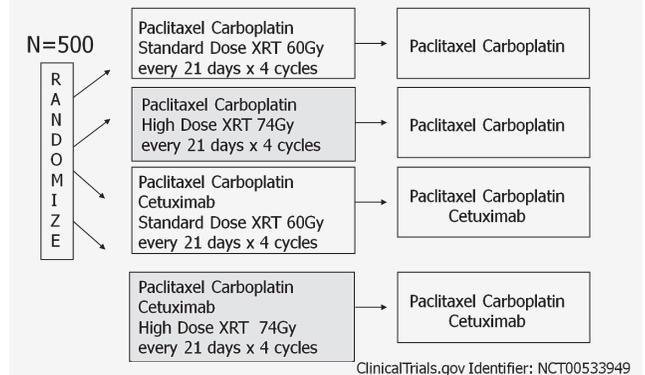


図7 Intergroup/RTOG0617試験の治療スケジュールの概要

表2 OLCSG0007試験における両治療群の初発再発部位

	DP (n = 99)	MVP (n = 101)
No of recurrence	72	76
Local	40	40
Local only	35 (49%)	23 (30%)
Distant	37	52
Distant only	32	35
Brain only (IIIA/IIIB)	8 (3/5)	6 (2/4)
Both sites	5	17
Unknown	0	1

MVP : mitomycin/cisplatin/vindesine, DP : docetaxel/cisplatin.

射後6ヵ月は放射線肺臓炎の発生には特に注意して経過観察している。照射野，放射線量，照射方法などにより大きな影響をうけるが，放射線肺臓炎の約90%は半年以内に発生する。そのため治療開始後の半年間は乾性咳，発熱，労作時呼吸困難などの臨床症状，捻髪音などの胸部聴診所見，経皮的動脈血酸素飽和度の変化，胸部写真で肺臓炎の疑いを持った場合は直ちに胸部CTを施行するなどの注意を払い，早期に肺臓炎を診断し適切な対応をすることが重要である。また，放射線照射後は程度の差はあるが呼吸機能障害が存在すると認識し，市中肺炎など感染症の管理にも十分な注意が必要である。合併している慢性閉塞性肺疾患，間質性肺炎などにも適切な処置をとらねばならない。

さらに，放射線同時併用化学療法後に治癒が得られた場合，10年後における二次癌累積発生頻度は60%を超える³⁶⁾。治療後2年再発がなくとも，その後は一般的ながん検診を継続しておくことが望ましい。

ま と め

更なる成績向上を得るために，より高い効果，有害反応の少ない新規抗癌剤の登場，放射線照射技術・方法の発展が望まれる。また組織型，病期のみで分類された多様なNSCLCを同一の方法で治療を行うのではなく，EGFR 遺伝子変異，KRAS 遺伝子変異，TP53変異，EML4-ALK 融合遺伝子などといった癌の病因に応じた治療が今後は求められていくものと思われる。

文 献

- 1) 木浦勝行，谷本光音：特集 分子標的治療 肺癌と分子標的薬。岡山医学会誌 (2013) 125, 57-66.
- 2) Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Kodama N, Ogawara M, Akira M, Nakajima S, Takada M, Kusunoki Y, Negoro S, et al. : Phase II study of concurrent radiotherapy and chemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. Southern Osaka Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* (1995) 13, 869-875.
- 3) Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, Kamei H, Tabata M, Sakae K, Hiraki Y, Kawahara S, Eguchi K, Hiraki S, Harada M : A phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent hyperfractionated thoracic radiation for locally advanced non-small-cell lung cancer : a preliminary report from the Okayama Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* (2000) 82, 104-111.
- 4) Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, Tabata M, Kamei H, Takigawa N, Hiraki S, Watanabe Y, Bessho A, Eguchi K, Okimoto N, Harita S, et al. : Okayama Lung Cancer Study Group : Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (2003) 89, 795-802.
- 5) Tokuda Y, Takigawa N, Kozuki T, Kamei H, Bessho A, Tada A, Hotta K, Katsui K, Kanazawa S, Tanimoto M, Kiura K : Long-term follow-up of phase II trial of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* (2012) 51, 537-540.
- 6) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, Watanabe Y, Sugimoto K, Shibayama T, Yonei T, Ueoka H, Takemoto M, et al. : Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer : OLCSG 0007. *J Clin Oncol* (2010) 28, 3299-3306.
- 7) Takigawa N, Kiura K, Segawa Y, Hotta K, Tamaoki A, Tokuda Y, Nagata T, Watanabe K, Gemba K, Moritaka T, Horita N, Takeda H, et al. : Benefits and adverse events among elderly patients receiving concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer : analysis of the Okayama Lung Cancer Study Group trial 0007. *J Thorac Oncol* (2011) 6, 1087-1091.
- 8) 日本肺癌学会肺がん診療ガイドライン (2012年版) 切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌，日本肺癌学会編。http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/542.pdf (2013年5月閲覧)
- 9) 南 大輔，瀧川奈義夫，堀田勝幸，村上斗司，市原英基，田中寿明，久本晃子，谷本 安，谷本光音，木浦勝行：呼吸器・縦隔疾患診断における超音波気管支鏡ガイド下針生検の有用性・日呼吸誌 (2012) 1, 102-106.
- 10) Lardinio D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC : Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* (2003) 348, 2500-2507.
- 11) Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, Corstens FH, Oyen WJ : FDG-PET in staging lung cancer : how does it change the algorithm? *Lung Cancer* (2004) 44, 175-181.
- 12) Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, Gatti GG, Huyskens DP, Kutcher GJ : The impact of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* (2000) 55, 317-324.
- 13) Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, Nishiwaki Y, Suzuki K, Nagai K : Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* (2005)

- 47, 235-242.
- 14) Ozawa Y, Hara M, Sakurai K, Nakagawa M, Tamaki T, Nishio M, Shibamoto Y : Diagnostic accuracy of ¹⁸F-2-deoxy-fluoro-D-glucose positron emission tomography for pN2 lymph nodes in patients with lung cancer. *Acta Radiol* (2010) 51, 150-155.
 - 15) Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR : Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer : seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* (1996) 88, 1210-1215.
 - 16) Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran WJ, Byhardt RW, Turrisi AT, Dar TA, Cox JD : Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588 : preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* (1995) 87, 198-205.
 - 17) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y : Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1999) 17, 2692-2699.
 - 18) Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Rosenthal SA, Gore E, Machtay M, Sause W, et al. : Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer : randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* (2011) 103, 1452-1460.
 - 19) Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, Green MR : Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer : cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* (2002) 20, 4191-4198.
 - 20) Choy H, Akerley W, Safran H, Graziano S, Chung C, Williams T, Cole B, Kennedy T : Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1998) 16, 3316-3322.
 - 21) Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, Atkins JN, Watson DM, Akerley W, Green MR : Cancer and Leukemia Group B : Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer : Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* (2007) 25, 1698-1704.
 - 22) Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ Jr : Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer : a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* (2005) 23, 5883-5891.
 - 23) Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, Burris H, Gumerlock P, Kuebler JP, Bearden JD 3rd, Crowley J, Livingston R : Southwest Oncology Group : Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer : phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* (2003) 21, 2004-2010.
 - 24) Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, Reynolds C, Govindan R, Melnyk A, Fisher W, Richards D, Bruetman D, et al. : Hoosier Oncology Group ; US Oncology : Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer : the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* (2008) 26, 5755-5760.
 - 25) Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, Hida T, Kawahara M, Takeda K, Katakami N, Sawa T, Yokota S, et al. : Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer : West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* (2010) 28, 3739-3745.
 - 26) Wang L, Wu S, Ou G, Bi N, Li W, Ren H, Cao J, Liang J, Li J, Zhou Z, Lv J, Zhang X : Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (2012) 77, 89-96.
 - 27) Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, et al. : Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer : a phase III randomised controlled trial. *Lancet* (2009) 374, 379-386.
 - 28) Date H, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Aoe M, Andou A, Shibayama T, Shimizu N : Preoperative induction chemotherapy with cisplatin and irinotecan for pathological N(2) non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* (2002) 86, 530-533.
 - 29) Toyooka S, Kiura K, Shien K, Katsui K, Hotta K, Kanazawa S, Date H, Miyoshi S : Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small-cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* (2012) 15, 954-960.

- 30) Katayama H, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kozuki T, Tanimoto M, Fujiwara T, Tanaka N, Date H, Aoe M, Shimizu N, Takemoto M, et al. : Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (2004) 90, 979-984.
- 31) Toyooka S, Kiura K, Takemoto M, Oto T, Takigawa N, Fujiwara T, Miyoshi S, Date H : Long-term outcome of induction chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin followed by surgery for non-small-cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* (2012) 14, 565-569.
- 32) Shien K, Toyooka S, Kiura K, Matsuo K, Soh J, Yamane M, Oto T, Takemoto M, Date H, Miyoshi S : Induction chemoradiotherapy followed by surgical resection for clinical T3 or T4 locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* (2012) 19, 2685-2692.
- 33) Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA : Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1999) 45, 323-329.
- 34) Govindan R, Bogart J, Vokes EE : Locally advanced non-small cell lung cancer : the past, present, and future. *J Thorac Oncol* (2008) 3, 917-928.
- 35) Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Noda K, Goto K, Mori K, Tamura T : Long-term results of concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and vinorelbine for stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* (2013) 104, 93-97.
- 36) Takigawa N, Kiura K, Segawa Y, Watanabe Y, Kamei H, Moritaka T, Shibayama T, Ueoka H, Gemba K, Yonei T, Tabata M, Shinkai T, et al. ; Okayama Lung Cancer Study Group : Second primary cancer in survivors following concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (2006) 95, 1142-1144.