



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™
(NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)

非小細胞肺癌

2010年 第2版

つづく

www.nccn.org



監訳：日本肺癌学会
制作：臨床研究情報センター

NCCN非小細胞肺癌委員会メンバー

*David S. Ettinger, MD/Chair †
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

Wallace Akerley, MD †
Huntsman Cancer Institute at the University
of Utah

Gerold Bepler, MD, PhD †
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute

Matthew G. Blum, MD ¶
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Andrew Chang, MD ¶
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Richard T. Cheney, MD ≠
Roswell Park Cancer Institute

Lucian R. Chirieac, MD ≠
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

Thomas A. D'Amico, MD ¶
Duke Comprehensive Cancer Center

Todd L. Demmy, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

Apar Kishor P. Ganti, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska
Medical Center

Ramaswamy Govindan, MD †
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School
of Medicine

Frederic W. Grannis, Jr., MD ¶
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Thierry Jahan, MD †
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer
Center

Mohammad Jahanzeb, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/University of
Tennessee Cancer Institute

David H. Johnson, MD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Anne Kessinger, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska
Medical Center

Ritsuko Komaki, MD §
The University of Texas M. D. Anderson Cancer
Center

Feng-Ming Kong, MD, PhD §
University of Michigan Comprehensive Cancer
Center

Mark G. Kris, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Lee M. Krug, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Quynh-Thu Le, MD §
Stanford Comprehensive Cancer Center

Inga T. Lennes, MD †
Massachusetts General Hospital Cancer Center

*Renato Martins, MD †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle
Cancer Care Alliance

Janis O'Malley, MDφ
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Raymond U. Osarogiagbon, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/University
of Tennessee Cancer Institute

Gregory A. Otterson, MD †
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J.
Solove Research Institute at The Ohio State
University

Jyoti D. Patel, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of
Northwestern University

Katherine M. Pisters, MD ¶ †
The University of Texas M. D. Anderson Cancer
Center

Karen Reckamp, MD, MS †
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Gregory J. Riely, MD, PhD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Eric Rohren, MD, PhD φ
The University of Texas M. D. Anderson Cancer
Center

George R. Simon, MD †
Fox Chase Cancer Center

Scott J. Swanson, MD ¶
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

Douglas E. Wood, MD ¶
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle
Cancer Care Alliance

Stephen C. Yang, MD ¶
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

つづく

† 腫瘍内科学

¶ 外科/腫瘍外科学

§ 放射線腫瘍学

放射線療法

≠ 病理学

‡ 血液学/

血液腫瘍学

φ 放射線診断学/

インターベンショナルラジオロジー

* 作成委員会メンバー

目次

[NCCN非小細胞肺癌委員会メンバー](#)

[ガイドライン更新の要約](#)

[肺癌の予防およびスクリーニング \(PREV-1\)](#)

[初期評価および臨床病期 \(NSCL-1\)](#)

評価および治療 :

- [0期 \(Tis\) および潜伏癌 \(TX, N0, M0\) \(NSCL-16\)](#)
- [I期 \(T1-2, N0\) およびII期 \(T1-2, N1\) \(NSCL-2\)](#)
- [IIB期 \(T3, N0\) およびIIIA、IIB期 \(T3-4, N1\) \(NSCL-4\)](#)
- [IIIA期 \(T1-3, N2\) および離れた肺結節 \(NSCL-6\)](#)
- [IIIB期 \(T1-3, N3\) \(NSCL-9\)](#)
- [IIIB期 \(T4進展, N2-3\) およびIV期 \(胸水または心嚢水\) \(NSCL-10\)](#)
- [IV期 \(M1b : 単一部位および播種性転移\) \(NSCL-11\)](#)

[サーベイランス \(NSCL-12\)](#)

[第2の肺原発巣 \(NSCL-16\)](#)

[再発例および転移例の治療 \(NSCL-12\)](#)

- [病理学的評価の原則 \(NSCL-A\)](#)
- [外科療法の原則 \(NSCL-B\)](#)
- [放射線療法の原則 \(NSCL-C\)](#)
- [補助療法としての化学療法レジメン \(NSCL-D\)](#)
- [放射線療法併用下での化学療法レジメン \(NSCL-E\)](#)
- [進行または転移例に対する全身療法 \(NSCL-F\)](#)
- [癌サバイバーシップケア \(NSCL-G\)](#)

[ガイドライン索引](#)

[非小細胞肺癌のガイドラインを印刷する](#)

[ガイドラインのヘルプは
ここをクリック](#)

[病期分類](#)

[考察](#)

[参考文献](#)

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ](#)を参照

[NCCN 加盟施設における臨床
試験のオンライン検索はこちら](#)

これらのガイドラインは、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。これらのガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。このガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network にある。無断転載を禁止する。NCCN の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2010

ガイドライン更新の要約

非小細胞肺癌ガイドライン2010年第2版では、考察部分への記載の追加に対応してアルゴリズムも変更されている。
非小細胞肺癌ガイドライン2009年第2版から2010年第1版への変更の要約は以下の通りである：

NSCL-1

- 脚注「b」—末梢型の定義が「肺の外側2分の1」から「肺の外側3分の1」に変更された。
- 臨床病期の分類がIASLCの更新に従って更新された。

NSCL-2

- IA期（末梢型T1ab, N0）—術中の気管支鏡検査が望ましいとの説明が追加された。
- 「気管支超音波（EBUS）」が治療前評価の選択肢にカテゴリ2Bとして追加された。
- 縦隔リンパ節転移陰性となった医学的に手術不能の患者、「根治的RT」または「縮小切除」が追加された。

NSCL-3:

- 脚注「h」に、「高リスク」患者を「低分化腫瘍、血管浸潤、楔状切除、最低限の切除断端、4cmを超える腫瘍、臓側胸膜浸潤、Nx」と定義する修正が行われた。
- IA期、断端陰性—治療選択肢から化学療法が削除された。
- IA期、断端陽性—再切除に「望ましい」と記載された。再切除または化学放射線療法施行後の選択肢から地固め化学療法が削除された。
- IB期、断端陰性—化学療法の対象が「高リスク患者」に制限され、高リスク患者を説明する脚注が追加された。
- IIA、IIB期、断端陰性、有害因子—化学放射線療法の推奨度がカテゴリ2Bからカテゴリ3に変更された。
- IIIA期、断端陰性—RTの前から「縦隔」が削除された。

NSCL-5

- T3浸潤の肺尖部胸壁浸潤癌は切除可能であることから、独立した経路が用意された。
- T4浸潤の肺尖部胸壁浸潤癌については、かろうじて切除可能および切除不能の場合に分けて治療選択肢が記載された。
- 胸壁、中枢気道、縦隔—初回治療の選択肢からRTが削除された。断端陰性—術後補助療法としての化学療法に「初回治療として施行されなかった場合」と明記された。

NSCL-6

- かつてのIIIB期（T4, N0-1）が「離れた肺結節および/または胸水（IIB、IIIA、IV期）」に変更された。

NSCL-7

- T1-3, N0-1、切除可能—「縦隔リンパ節郭清」の後ろに「またはリンパ節サンプリング」が追加された。断端陰性—術後補助療法としての化学放射線療法+化学療法が削除された。逐次療法の選択肢として化学療法に「RT」が追加された。
- T3、N2リンパ節陽性、M1病変陰性—良好な反応が得られた症例に対する外科的切除が治療選択肢から削除された。

NSCL-8

- 離れた肺結節、同一肺葉または同側肺内—手術の後ろに切除断端の状態が治療法の推奨とともに追加された。
- 離れた肺結節、対側肺内—「同時」化学放射線療法が「導入」化学放射線療法に変更された。手術後の切除断端陰性、術後補助化学療法に「±RT（未施行の場合）」が追加され、さらに「経過観察」が選択肢として追加された。
- 脚注「s」が「限定された患者」を定義するために追加された。「術後補助療法としての化学療法の適否は、術前補助療法の種類と患者の耐容性に依存する。」
- IIIA期（T4, N0-1）切除不能（体腔液貯留なし）—地固め化学療法がカテゴリ2Bからカテゴリ3に変更された。

NSCL-11

- 脳転移、選択肢として切除+WBRTに加えて「定位手術的照射（SRS）（カテゴリ2B）」が追加された。
- 初回治療後のT1-2, N0-1またはT3, N0に対する治療選択肢に「SRS」がカテゴリ2Bとして追加された。
- 副腎転移、「切除」が「局所療法」に変更された。

NSCL-12

- サーベイランスの推奨事項に「PETおよび脳MRIについては、ルーチンのフォローアップとしての適応はない」という記述が追加された。

ガイドライン更新の要約

非小細胞肺癌ガイドライン2009年第2版から2010年第1版への変更の要約は以下の通りである：

NSCL-13

- セツキシマブ、ビノレルビン、シスプラチンがカテゴリー2Aからカテゴリー2Bに変更された。
- EGFR変異陽性患者の治療選択肢として「エルロチニブ」が追加された。またこの変更を支持する参考文献として脚注「ee」および「gg」が追加された。
- 脚注「z」が、ベバシズマブは病勢進行が確認されるまで投与すべきであることを明記するために追加された。
- 脚注「aa」に、診断基準から「未治療のCNS転移なし」を削除する修正が行われた。
- 扁平上皮癌にはペメトレキセドは推奨されないことを明確にするため、脚注「bb」が追加された。
- 脚注「dd」に、基準を削除する修正が行われた。
- 脚注「ff」が、PSが2の症例に対する標準量のシスプラチン投与は十分に症例を選択した上で行うべきであることを強調するために追加された。

NSCL-14

- 第1サイクル終了後の治療効果の評価に「臨床的に適応がある場合」と明記された。カテゴリー3の指定が削除された。
- 第2サイクルの後ろに治療効果の評価が追加された。
- 病勢進行まで治療を継続からカテゴリー2Bの指定が削除された。
- 継続維持療法がカテゴリー1として、ベバシズマブおよびセツキシマブという選択肢とともに追加された。ペメトレキセドは変わらずカテゴリー2Bの選択肢である。
- 切替え維持療法がエルロチニブ（カテゴリー2B）およびドセタキセル（カテゴリー3）という選択肢とともに追加された。ペメトレキセドは以前と変わらずカテゴリー2Bの選択肢のままである。
- 奏効または病勢安定を認めた患者に対する選択肢として綿密なフォローアップによる経過観察も追加された。

NSCL-15

- 一次治療としてエルロチニブが使用された場合の二次治療の選択肢に「プラチナ製剤を含む2剤併用療法」がカテゴリー2Bとして追加された。
- 脚注「jj」に「EGFR変異を認める」と明記された。

NSCL-A 1 of 2

- BACの下の最初の箇条書きが、EGFR変異との関連からBACに対する注目が高まっているという点に留意して削除された。

NSCL-B

- 外科療法の原則のページが更新された。

NSCL-C

- 放射線療法の原則のページが更新された。

NSCL-D

- 腺癌、大細胞癌およびNSCLC NOS（特異的な組織学的亜型がない）に対する「その他の許容可能なシスプラチンベースのレジメン」にペメトレキセド+シスプラチンのレジメンが追加された。

NSCL-F 1 of 3

進行例

- 箇条書きの3番目の項目が、組織型の重要性を強調するために追加された。

一次治療

- 箇条書きの1番目の項目に「ベバシズマブの投与は、病勢進行が確認されるまで継続すべきである」という記述が追加された。
- 箇条書きの3番目の項目「EGFR変異陽性の患者では、エルロチニブが適応となる」が追加された。

NSCL-F2 of 3

維持療法に関する節が追加された。

二次治療

- 箇条書きのペメトレキセドに関する項目が、ドセタキセルと比べて「腺癌および大細胞癌の患者では」毒性が低く、「優れている」ことに留意して修正された。

ST-1および**ST-2**

- 病期分類がIASLCの勧告に従って更新された。

肺癌の予防およびスクリーニング

- 肺癌は、産業がその病因になっているという点で特異な疾患である。85%を超える症例で能動または受動（間接喫煙）な喫煙が原因となっている。肺癌死亡率を低下させるには、喫煙開始を防止するための効果的な公衆衛生政策、米国食品医薬品局（FDA）によるタバコ製品の監督、その他のタバコ規制のための措置が必要となる。
- 米国の公衆衛生総監報告
（http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/executivesummary.pdf）では、能動喫煙と間接喫煙のどちらも肺癌の原因となりうると明記されている。この報告書では、喫煙者との同居による間接煙への曝露によって肺癌リスクが20～30%増大するというエビデンスが示されている（www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/report/executivesummary.pdf）。タバコの使用およびタバコ煙への曝露によってもたらされる健康上の影響、依存性、死の危険について一般人への周知を徹底すべきであり、すべての個人をタバコ煙への曝露から守るため、法律、執行、行政を始めとする効果的な対策が政治上の適切なレベルで検討されるべきである（http://www.who.int/tobacco/framework/final_text/en/）。
- この問題をさらに複雑にしているのは、発癌物質を肺内に送り込む要因となっているタバコ製品にニコチンという依存性の高い物質が含まれていることである。肺癌死亡率を低下させるためには、Agency for Healthcare Research and Quality（AHRQ）のガイドライン（www.ahrq.gov/clinic/cpgsix.htm）を広く適用して、ニコチンへの習慣性を示す患者を同定し、カウンセリングと治療を行っていく必要がある。
- 喫煙中または喫煙歴のある患者では肺癌の発生リスクが有意に高いが、このような患者に対する化学予防はまだ確立されていない。可能であれば、このような患者には化学予防の臨床試験への参加を進めるべきである。
- 現時点において当NCCN委員会は、CTによるスクリーニングを標準的診療としてルーチンに実施することは推奨していない（カテゴリー3）。これまでに得られているデータ¹⁻⁵は一貫しておらず、したがって、低線量CTを用いた肺癌スクリーニングに付随する有益性とリスクを明らかにするためには、現在進行中である全国規模の臨床試験による決定的なデータが必要である。当委員会は、リスクの高い個人はCTによるスクリーニングの臨床試験に参加するよう推奨している。試験に参加できない個人や試験参加に不適格とされた個人は、専門的な（放射線学、病理学、細胞学、胸部外科および肺癌治療全般）経験を豊富に有する施設を訪ね、潜在的なリスクと有益性について話し合いを行った上でCTによるスクリーニングを受けるべきである。²スクリーニングという戦略を採用する場合は、I-ELCAPのスクリーニングプロトコルに従うべきである。
<http://www.ielcap.org/professionals/docs/ielcap.pdf>

¹ Henschke CI, Yakelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006;355:1763-71.

² Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA 2007;297:953-961.

³ McMahon PM, Kong CY, Johnson BF, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT Screening Study. Radiology 2008;248:278-287.

⁴ Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. Oncologist 2008;13(4):439-444.

⁵ Mulshine JL. Commentary: lung cancer screening--progress or peril. Oncologist 2008;13(4):435-438.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NSCLC の病理学的診断

初期評価

臨床病期

非小細胞肺癌
(NSCLC)

- 病理学的評価^a
- 病歴と診察
(全身状態+体重減少を含む)
- 胸部および上腹部CT
(副腎を含む)
- 全血算、血小板
- 生化学検査
- 禁煙カウンセリング

IA期、末梢型^b (T1ab, N0)
縦隔CT陰性 (リンパ節<1cm)

[治療前評価 \(NSCL-2\)
を参照](#)

I期、末梢型^b (T2a, N0) ; 中枢型^b (T1ab-T2a, N0) ;
II期 (T1ab-T2ab, N1 ; T2b, N0) ;
IIB期 (T3, N0) 縦隔CT陰性 (リンパ節<1cm)

[治療前評価 \(NSCL-2\)
を参照](#)

IIB期^c (T3, N0) ;
IIIA期 (T3-4, N1)

[治療前評価 \(NSCL-4\)
を参照](#)

IIIA期^c (T1-3, N2)

[治療前評価 \(NSCL-6\)
を参照](#)

離れた肺結節および/または胸水貯留
(IIB期、IIIA期、IV期)

[治療前評価 \(NSCL-6\)
を参照](#)

IIIB期^c (T1-3, N3) 縦隔CT陽性対側
(リンパ節≥1cm) または触知可能な鎖骨
上窩リンパ節

[治療前評価 \(NSCL-9\)
を参照](#)

CT上 IIIB期^c (T4 進展, N2-3)

[治療前評価 \(NSCL-10\)
を参照](#)

IV期^c (M1a)
(胸水または心嚢水貯留)

[治療前評価 \(NSCL-10\)
を参照](#)

IV期 (M1b)
切除可能な孤立性肺転移

[治療前評価 \(NSCL-11\)
を参照](#)

IV期 (M1b)
播種性転移

[治療前評価 \(NSCL-11\)
を参照](#)

潜伏癌 TX, N0, M0

[評価 \(NSCL-16\)
を参照](#)

第2の肺原発巣

[評価 \(NSCL-16\)
を参照](#)

^a 病理学的評価の原則 (NSCL-A) を参照。

^b 胸部CT像に基づき以下に分類される:

末梢型=肺の外側3分の1

中枢型=肺の内側3分の2

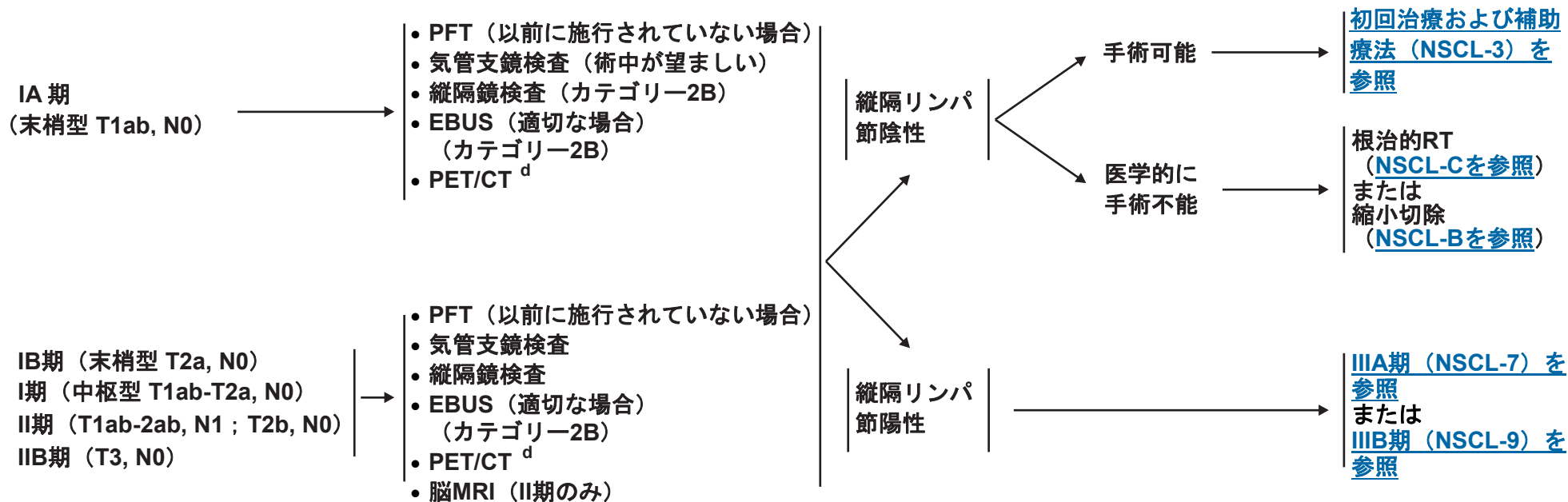
^c IIB期またはIII期と考えられる症例には、通常、複数の治療法 (手術、放射線療法、化学療法) が考慮されるため、集学的な評価を行うべきである。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床評価

治療前評価^e

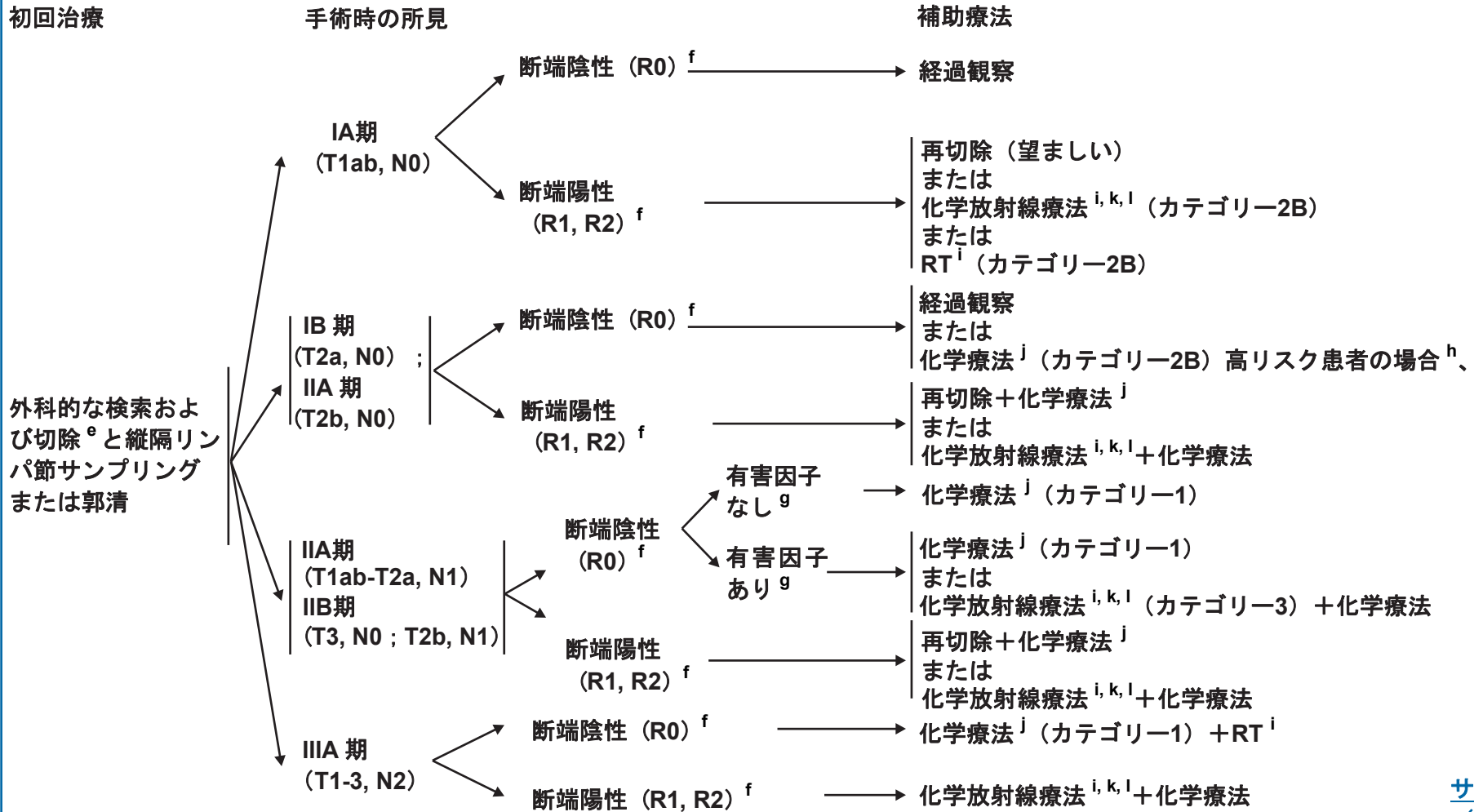


^d PET/CTで陽性となった場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線学的な確認が必要である。また縦隔のPET/CTで陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。

^e 外科療法の原則 (NSCL-B) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^e 外科療法の原則 (NSCL-B) を参照。

^f R0=残存腫瘍なし、R1=顕微鏡的残存あり、R2=肉眼的残存あり。

^g 有害因子には以下のものがある：不十分な縦隔リンパ節郭清、被膜外進展、複数の陽性肺門リンパ節、近い切除断端。

^h 高リスク患者は、低分化腫瘍、血管浸潤、楔状切除、最低限の切除断端がほとんどない、腫瘍径>4cm、臓側胸膜浸潤、Nxによって定義される。

ⁱ 放射線療法の原則 (NSCL-C) を参照。

^j 補助療法としての化学療法レジメン (NSCL-D) を参照。

^k 放射線療法併用下での化学療法レジメン (NSCL-E) を参照。

^l 切除断端陰性の症例には、ほとんどのNCCN加盟施設で化学療法と放射線療法の逐次併用が施行されている；切除断端陽性の症例には、ほとんどのNCCN加盟施設で化学放射線同時併用療法±化学療法が施行されている。

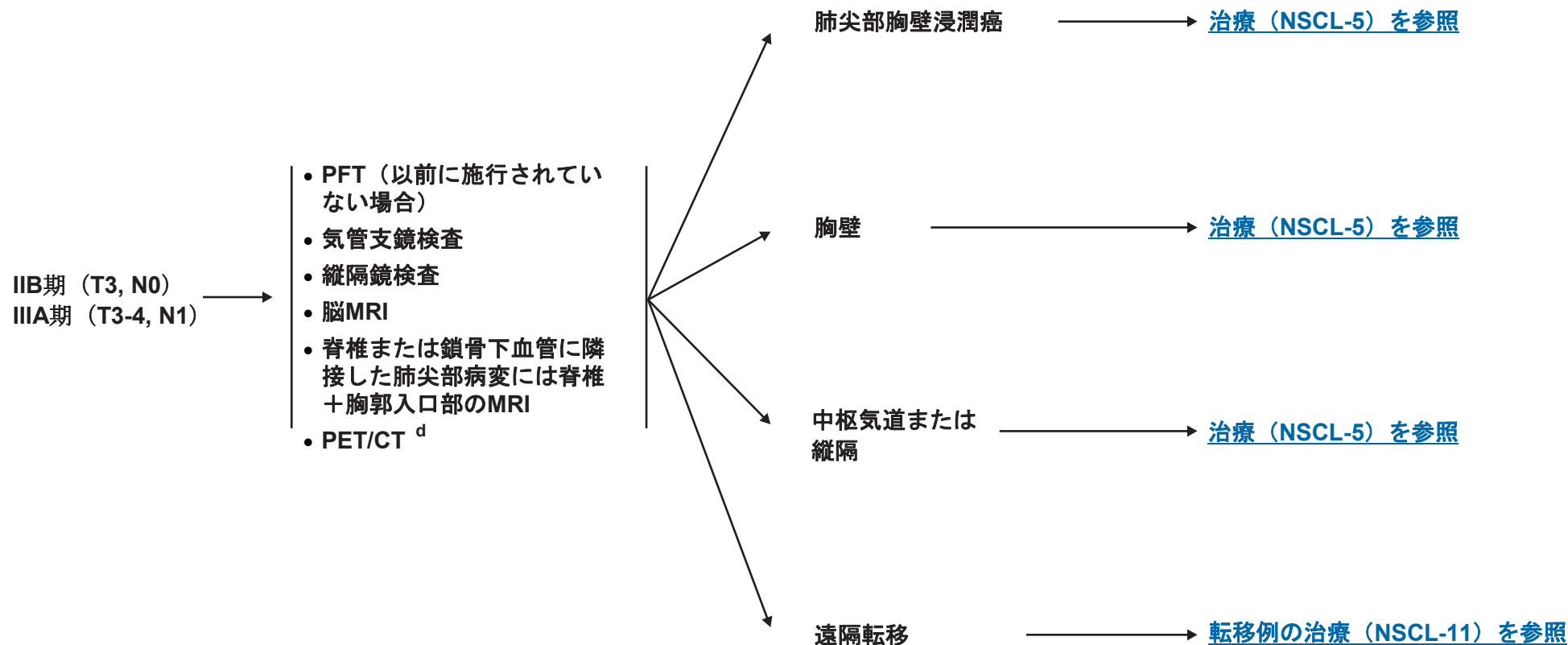
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床評価

治療前評価

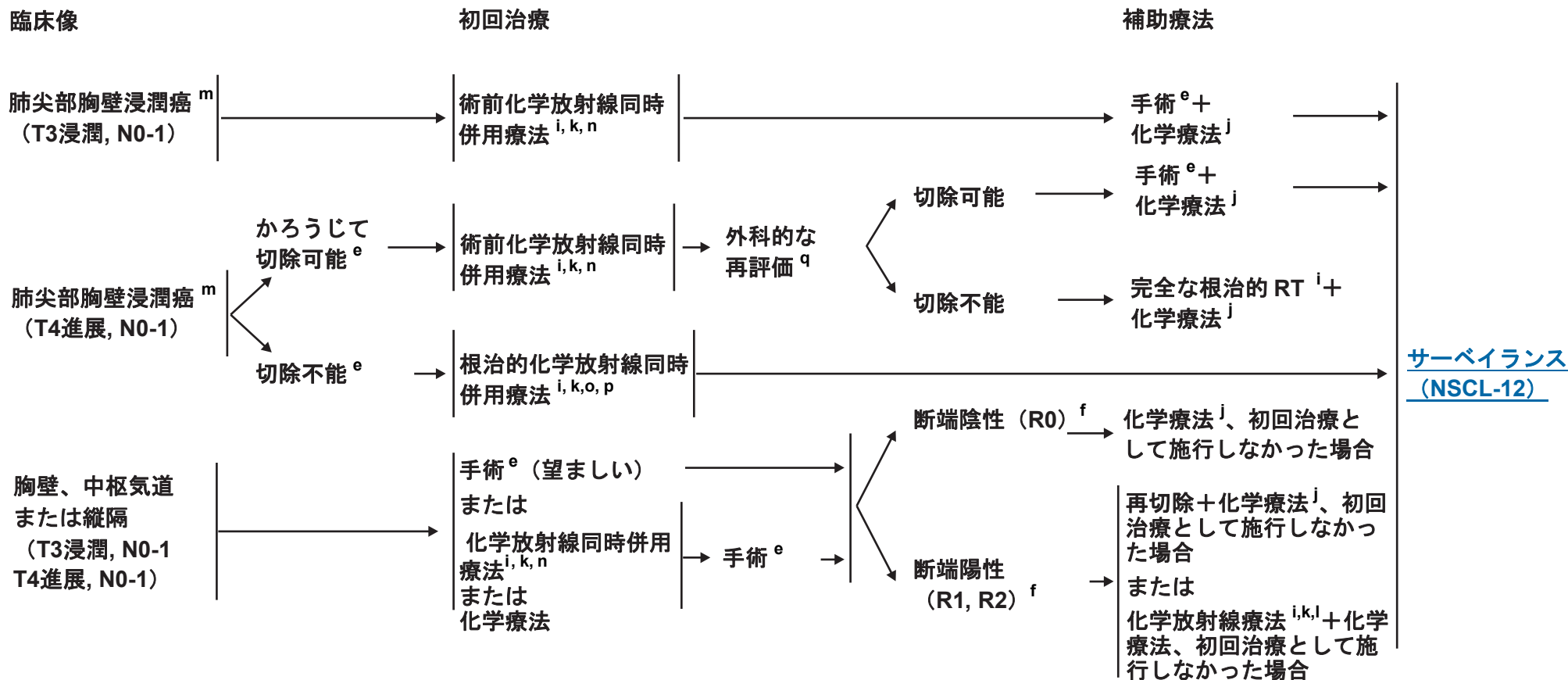
臨床評価



^d PET/CT で陽性となった場合は、病理学的または PET/CT 以外による放射線学的な確認が必要である。また縦隔の PET/CT で陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^e 外科療法の原則 (NSCL-B) を参照。

^f R0=残存腫瘍なし、R1=顕微鏡的残存あり、R2=肉眼的残存あり。

ⁱ 放射線療法の原則 (NSCL-C) を参照。

^j 補助療法としての化学療法レジメン (NSCL-D) を参照。

^k 放射線療法併用下での化学療法レジメン (NSCL-E) を参照。

^l 切除断端陰性の症例には、ほとんどのNCCN加盟施設で化学療法と放射線療法の逐次併用が行われている；切除断端陽性の症例には、ほとんどのNCCN加盟施設で化学放射線同時併用療法±化学療法が行われている。

^m 肺尖部胸壁浸潤癌におけるT3とT4との鑑別は困難となる場合がある。

ⁿ 術前化学放射線療法の場合は、すべての肉眼的病変を対象として総線量45~50Gyを1回線量1.8~2Gyで分割して照射すべきであるが、肺全摘術が必要な場合には、術後の肺毒性を回避するため術前化学放射線療法は避けるべきである。

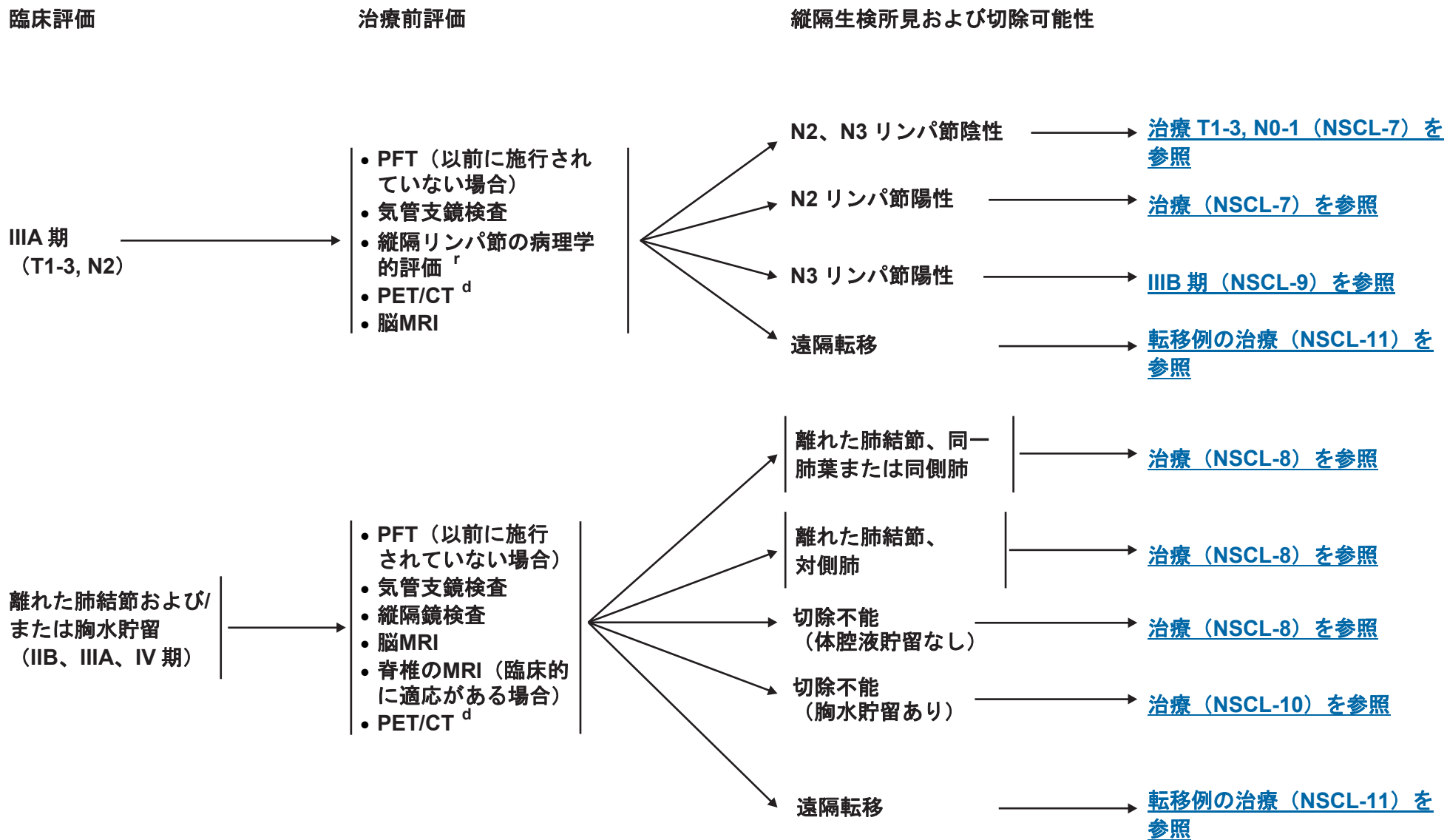
^o 手術の適応がない場合の放射線療法では、中断することなく根治的線量の照射を継続すべきである。

^p 根治的化学放射線療法の場合は、すべての肉眼的病変を対象として総線量60~70Gyを1回線量1.8~2Gyで分割して照射すべきである。

^q Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of the Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(3):472-483.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



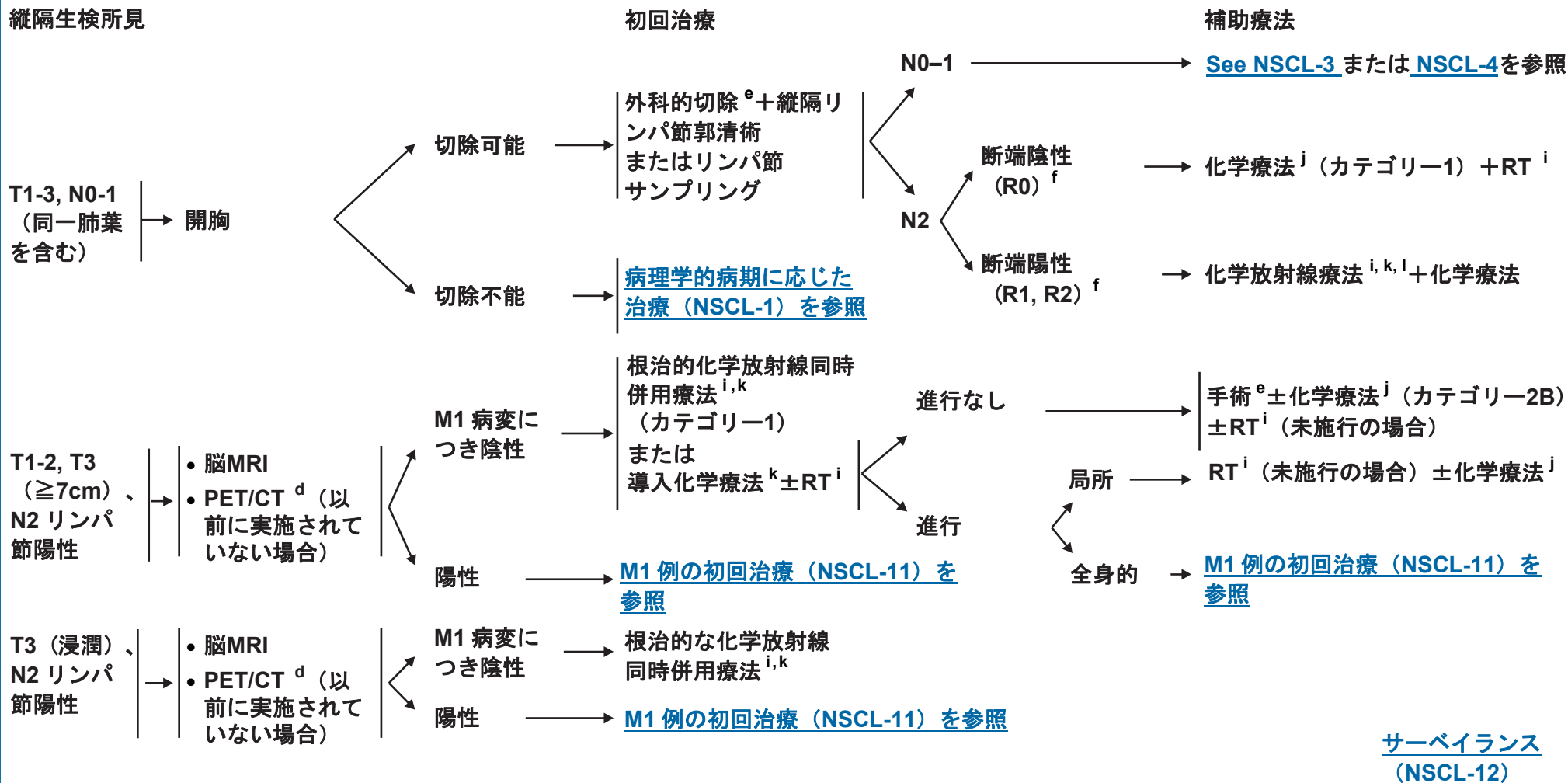
^d PET/CTで陽性となった場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線学的な確認が必要である。また縦隔のPET/CTで陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。

^r 具体的な評価方法としては、縦隔鏡検査、縦隔切開、EBUS-FNA、EUS-FNA、CTガイド下FNA生検などがある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

縦隔生検所見



^d PET/CTで陽性となった場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線学的な確認が必要である。また縦隔のPET/CTで陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。

^e [外科療法の原則 \(NSCL-B\) を参照。](#)

^f R0=残存腫瘍なし、R1=顕微鏡的残存あり、R2=肉眼的残存あり。

ⁱ [放射線療法の原則 \(NSCL-C\) を参照。](#)

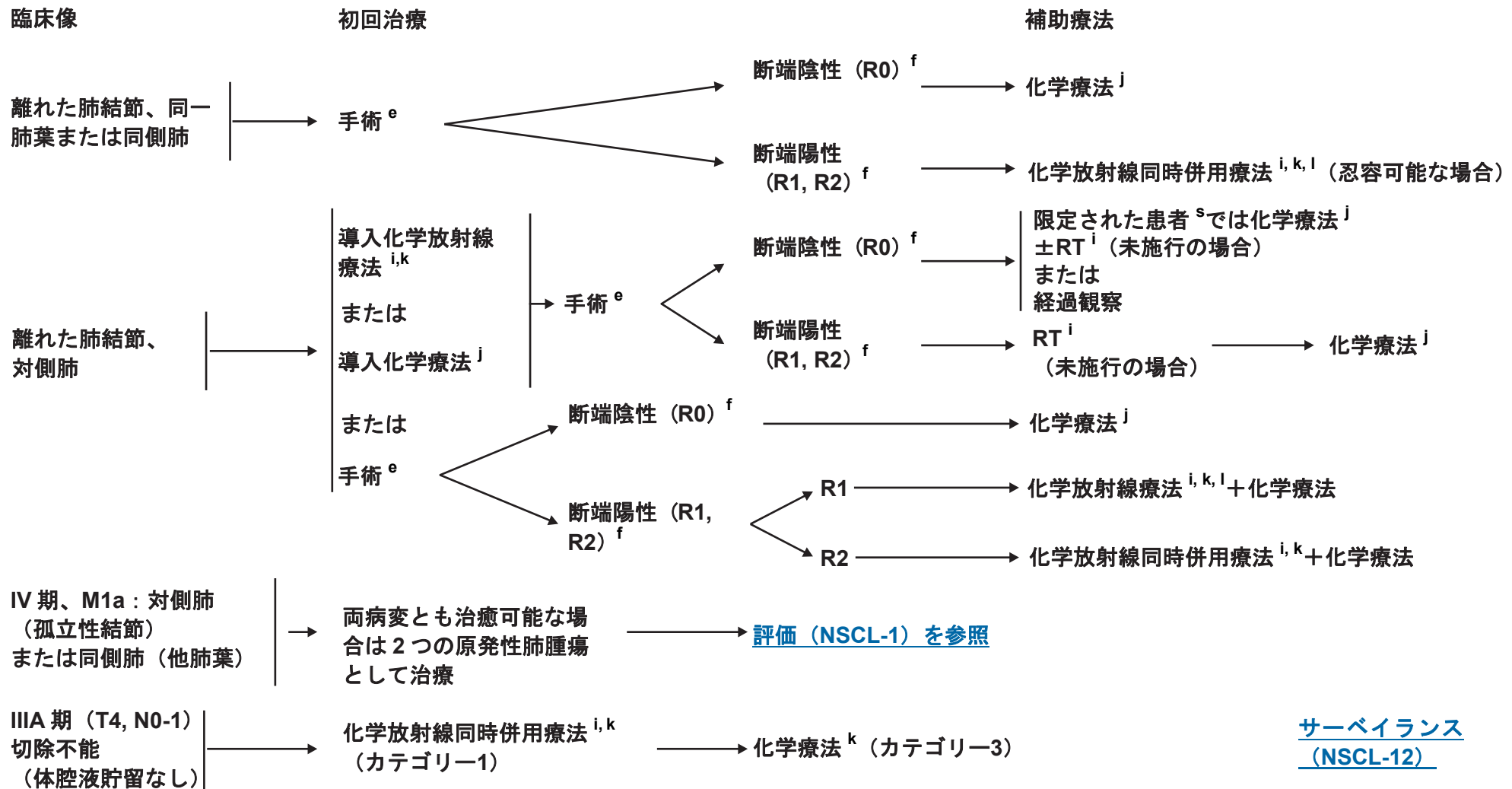
^j [補助療法としての化学療法レジメン \(NSCL-D\) を参照。](#)

^k [放射線療法併用下での化学療法レジメン \(NSCL-E\) を参照。](#)

^l 切除断端陰性の症例には、ほとんどのNCCN加盟施設で化学療法と放射線療法の逐次併用が施行されている；切除断端陽性の症例には、ほとんどのNCCN加盟施設で化学放射線同時併用療法±化学療法が施行されている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^e 外科療法の原則 (NSCL-B) を参照。

^f R0=残存腫瘍なし、R1=顕微鏡的残存あり、R2=肉眼的残存あり。

ⁱ 放射線療法の原則 (NSCL-C) を参照。

^j 補助療法としての化学療法レジメン (NSCL-D) を参照。

^k 放射線療法併用下での化学療法レジメン (NSCL-E) を参照。

^l 除断端陰性の症例には、ほとんどのNCCN加盟施設で化学療法と放射線療法の逐次併用が施行されている；
切除断端陽性の症例には、ほとんどのNCCN加盟施設で化学放射線同時併用療法±化学療法が施行されている。

^s 術後補助療法としての化学療法の適否は、術前補助療法の種類と患者の耐容性に依存する。

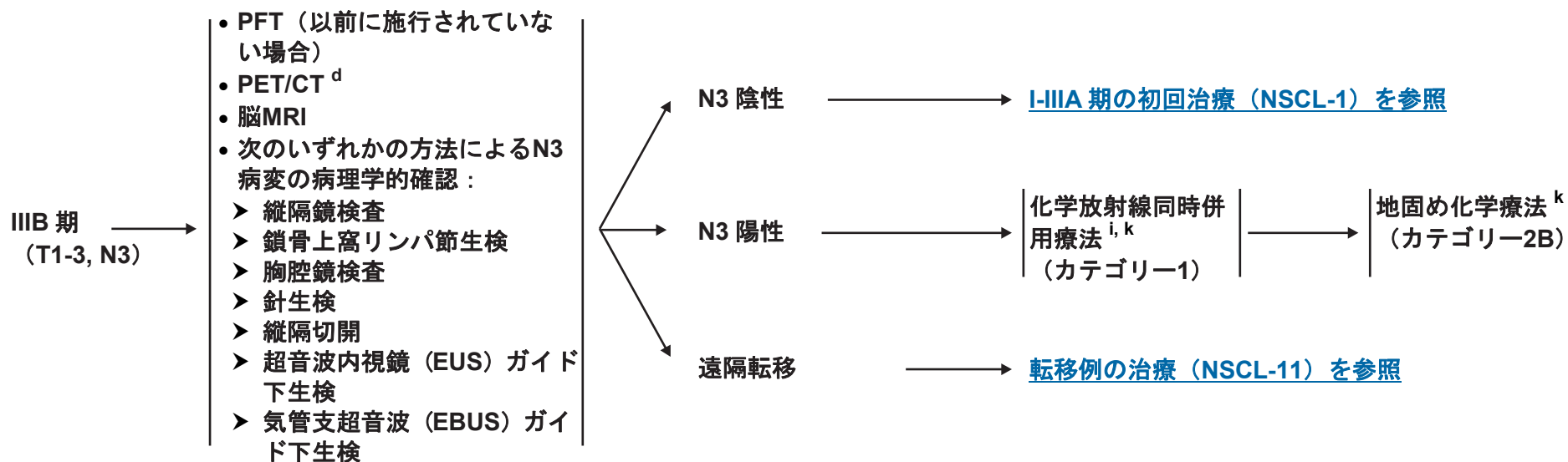
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床評価

治療前評価

初回治療



^d PET/CTで陽性となった場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線学的な確認が必要である。また縦隔のPET/CTで陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。

ⁱ [放射線療法の原則 \(NSCL-C\) を参照。](#)

^k [放射線療法併用下での化学療法レジメン \(NSCL-E\) を参照。](#)

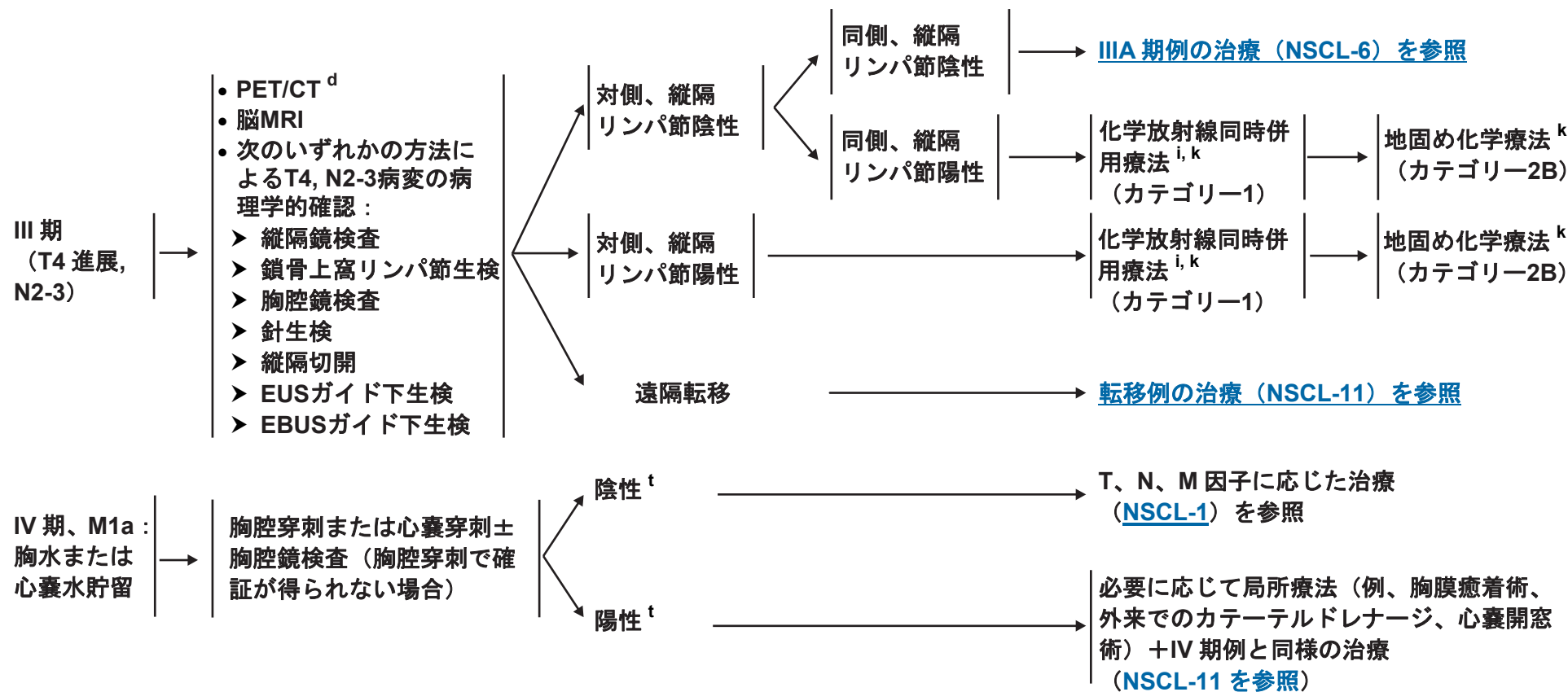
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床評価

治療前評価

初回治療



^d PET/CTで陽性となった場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線学的な確認が必要である。また縦隔のPET/CTで陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。

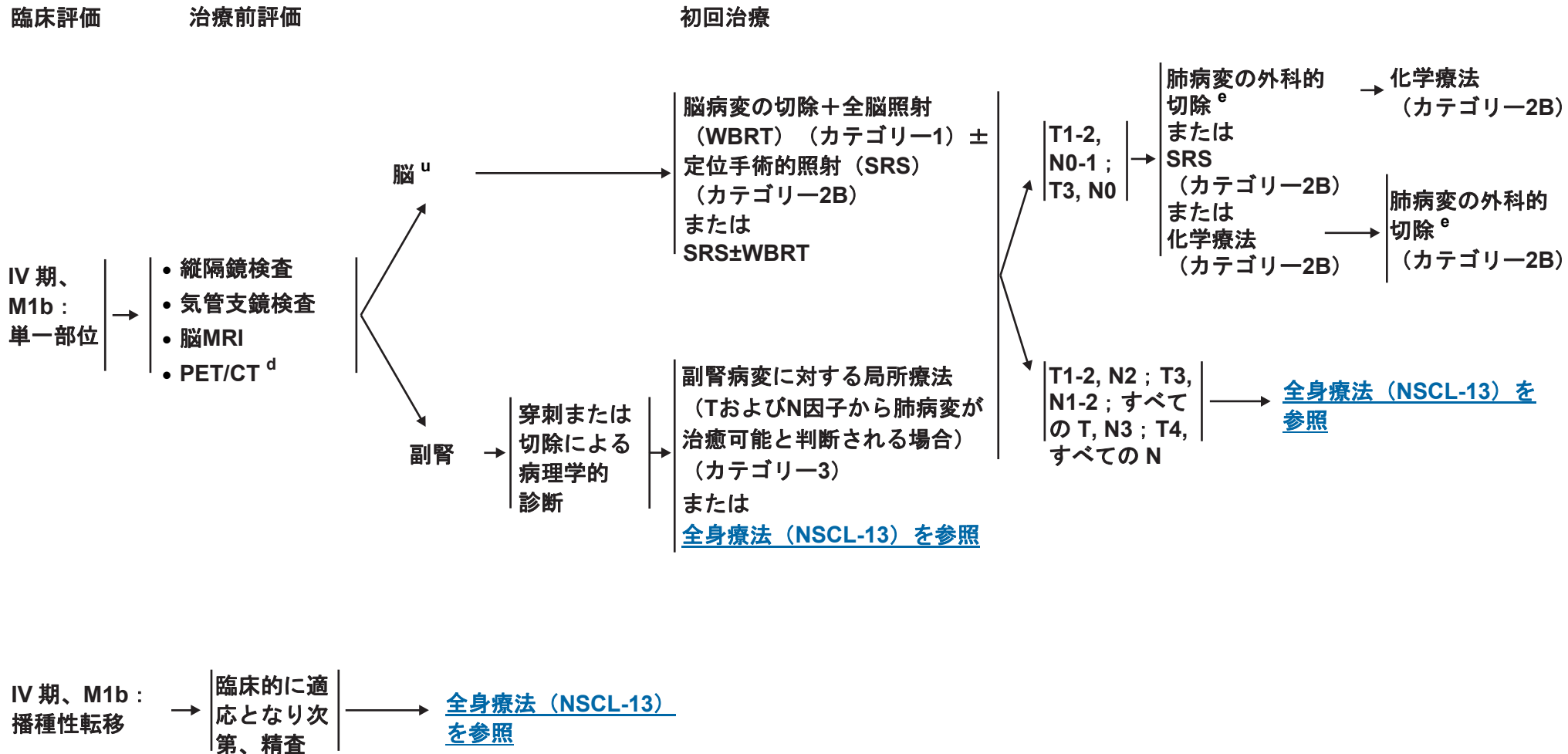
ⁱ 放射線療法の原則 (NSCL-C) を参照。

^k 放射線療法併用下での化学療法レジメン (NSCL-E) を参照。

^t 肺癌患者にみられる胸水貯留の大半は腫瘍によるものである。しかし少数の患者では、胸水の細胞病理学的検査を複数回行ってもすべて陰性となり、血性でも滲出性でもないことがある。これらの所見と臨床的な情報から腫瘍とは無関係であると判断される場合は、その胸水は病期診断の要素から外すべきである。心嚢水についても同様の基準を適用する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^d PET/CTで陽性となった場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線学的な確認が必要である。また縦隔のPET/CTで陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。

^e [外科療法の原則 \(NSCL-B\) を参照。](#)

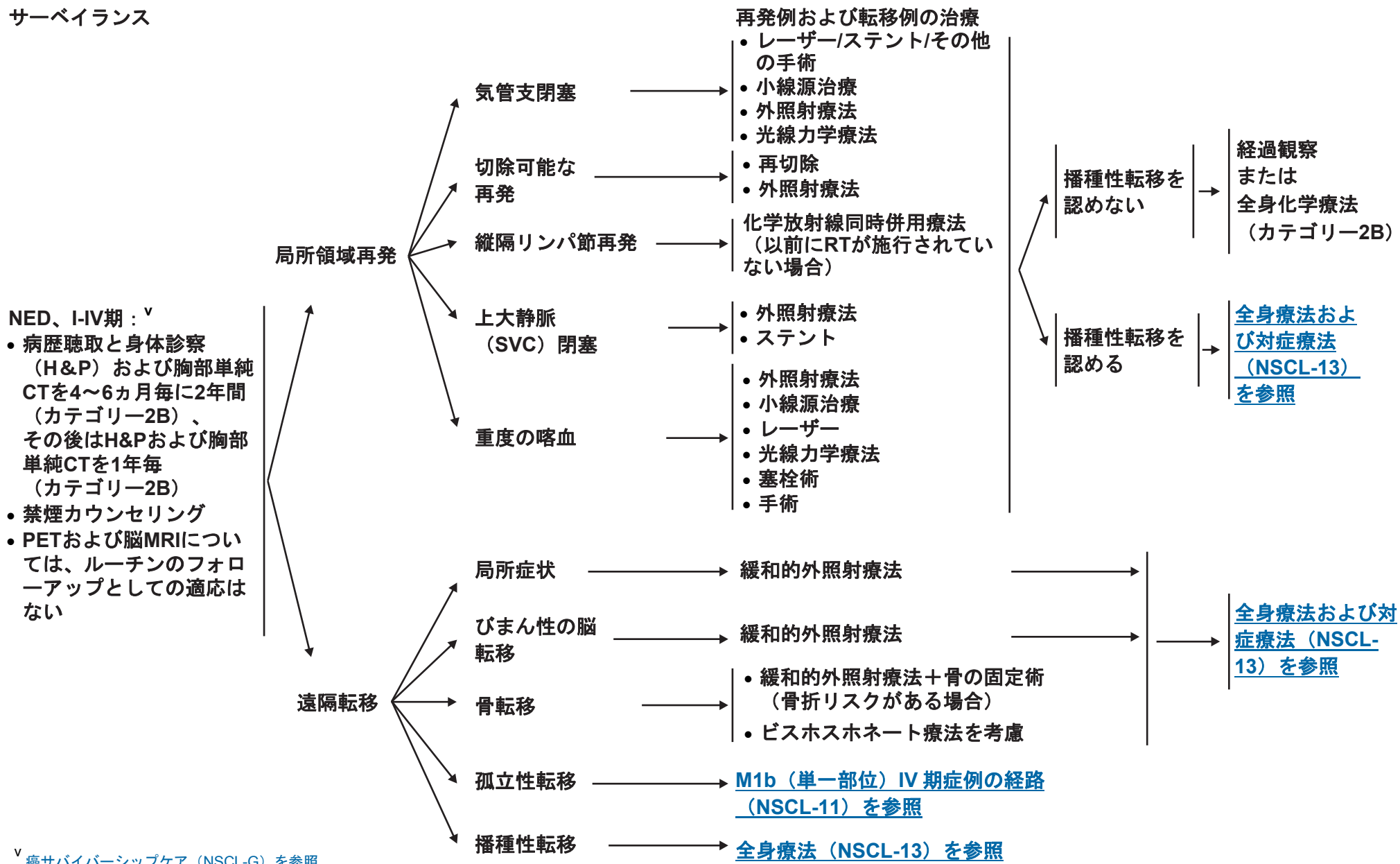
^u [NCCN CNS Guidelinesを参照。](#)

[サーベイランス \(NSCL-12\)](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

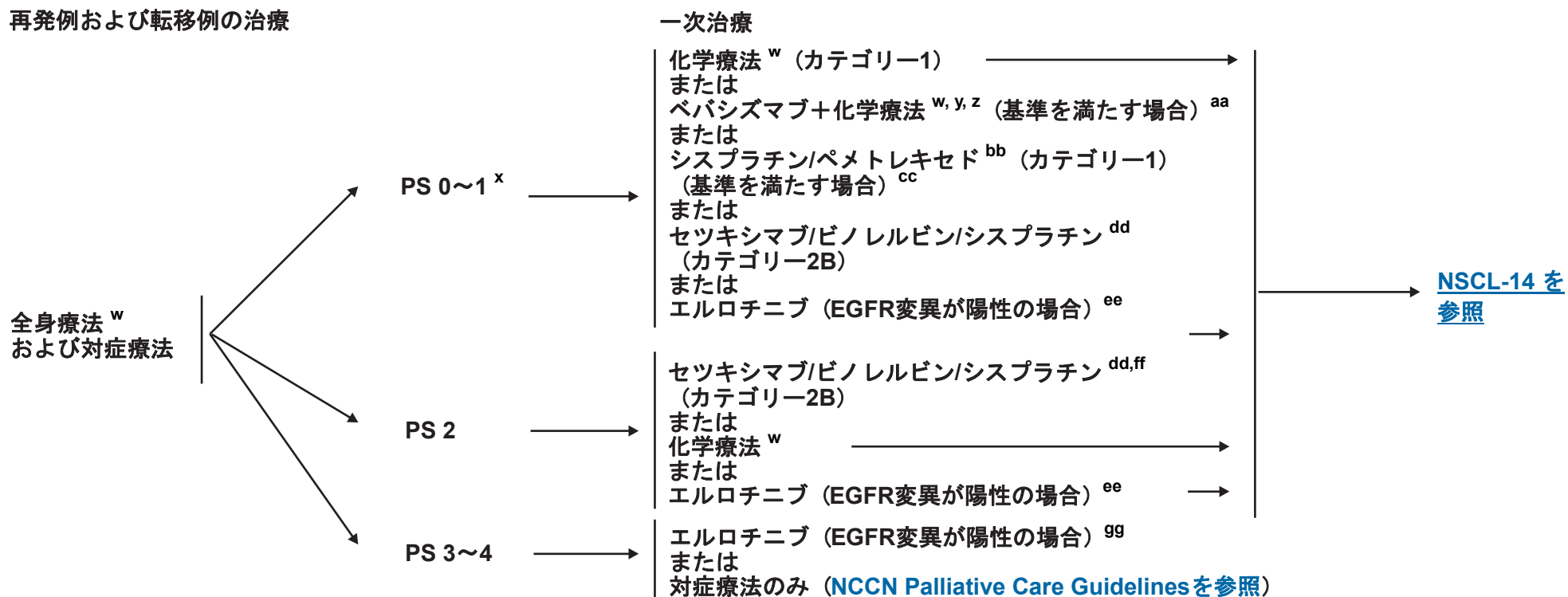
サーベイランス



注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発例および転移例の治療



^W 進行例および転移例に対する全身療法 (NSCL-F) を参照。

^X PSが2の患者では、PSが0~1の患者よりも毒性が強くなり、有益性が低くなる可能性がある。

^Y 血小板減少のリスクが高く、潜在的な出血リスクがあるレジメンをベバシズマブと併用する場合は、慎重な投与を行うべきである。

^Z ベバシズマブの投与は、病勢進行が確認されるまで継続すべきである。

^{aa} ベバシズマブ+化学療法による治療の適応基準：扁平上皮癌を除くNSCLCであり、喀血の既往がないこと。

ベバシズマブは、一次治療で化学療法と併用した場合の維持療法を除き、単剤では投与すべきでない。

^{bb} ペメトレキセドは扁平上皮癌には推奨されない。

^{cc} 扁平上皮癌以外の患者では、シスプラチン/ゲムシタビンよりもシスプラチン/ペメトレキセドの方が有効性に優れ、毒性も低いというエビデンスが存在する。

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551.

^{dd} Pirker R, Periera JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open label randomised phase III trial. Lancet 2009;373:1525-1531.

^{ee} Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57.

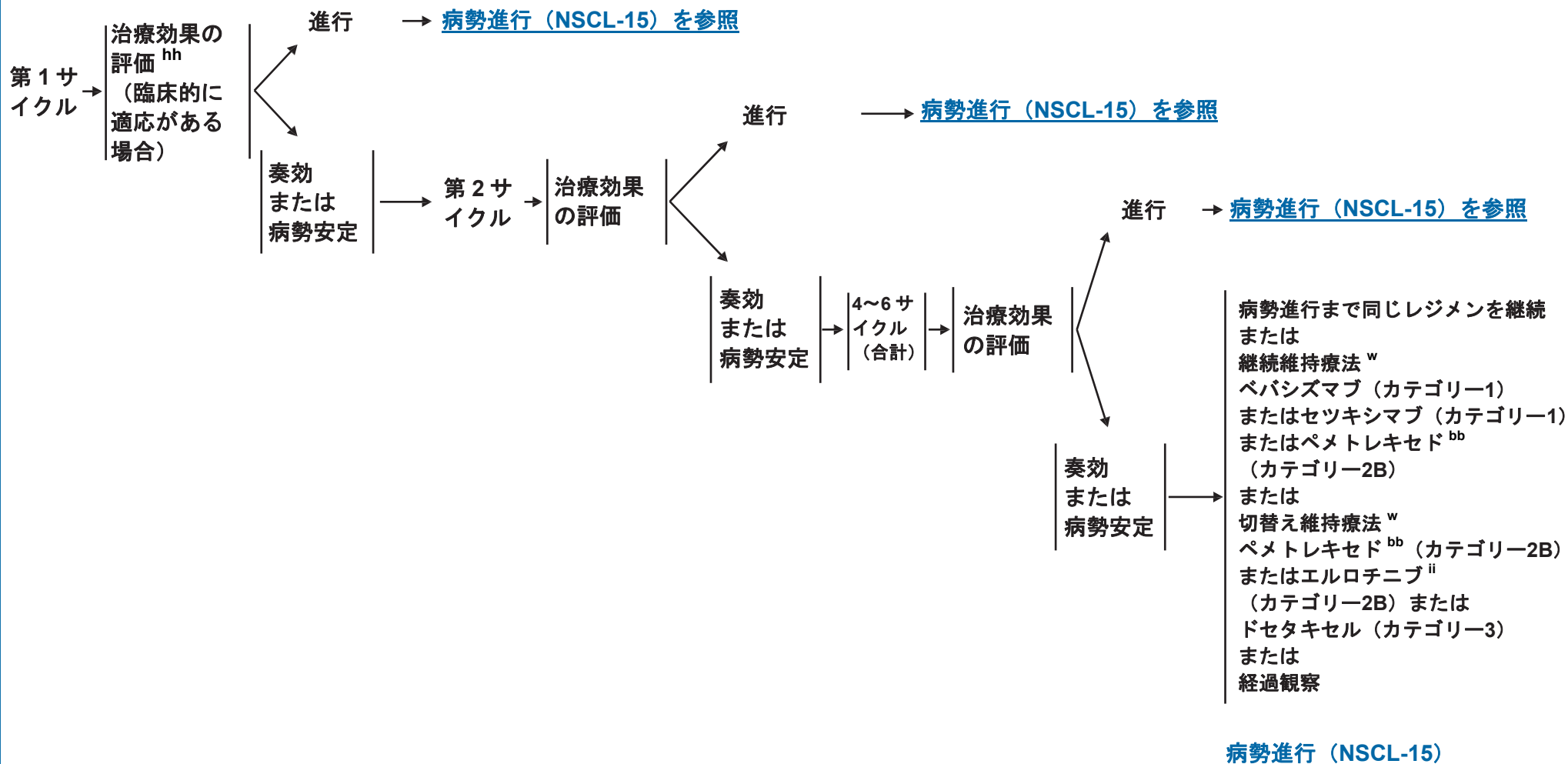
^{ff} PSが2の患者に対する標準量のシスプラチン投与は、症例を選択した上で実施すべきである。

^{gg} Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:1394-1400.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発例および転移例の治療



病勢進行 (NSCL-15)

^w 進行例および転移例に対する全身療法 (NSCL-F) を参照。

^{bb} ペメトレキセドは扁平上皮癌には推奨されない。

^{hh} 初回コース終了後の腫瘍の進行を評価するために画像検査 (CT) を推奨している施設もある。

ⁱⁱ Cappuzzo F, et al. Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN Study. 13th World Conference on Lung Cancer 2009;Abstract A2.1

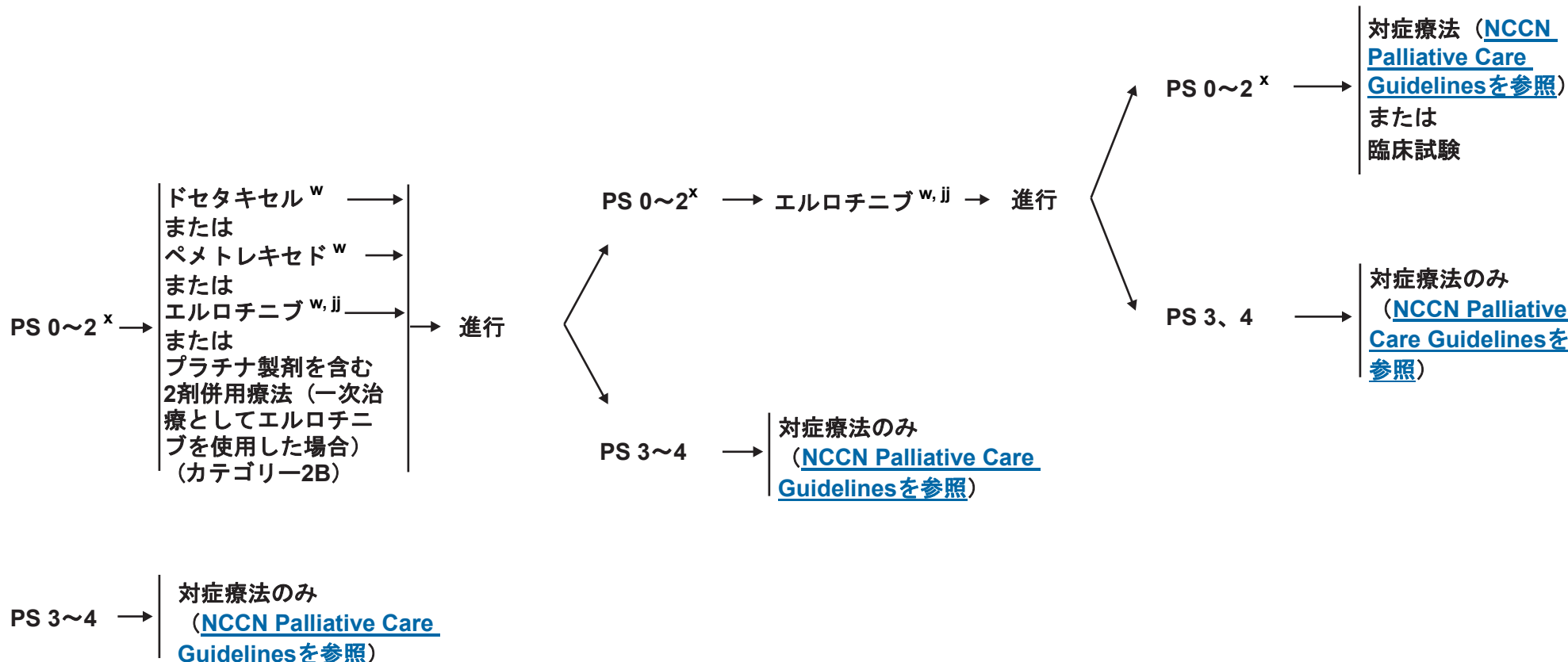
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病勢進行

二次治療

三次治療



^w 進行例および転移例に対する全身療法 (NSCL-F) を参照。

^x PSが2の患者では、PSが0~1の患者よりも毒性が強くなり、有益性が低くなる可能性がある。

^{ij} National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG) のBR.21試験にはPSが3の患者が組み入れられていた。エルロチニブは、EGFR変異を認めるPSが3または4の患者にも考慮できる。

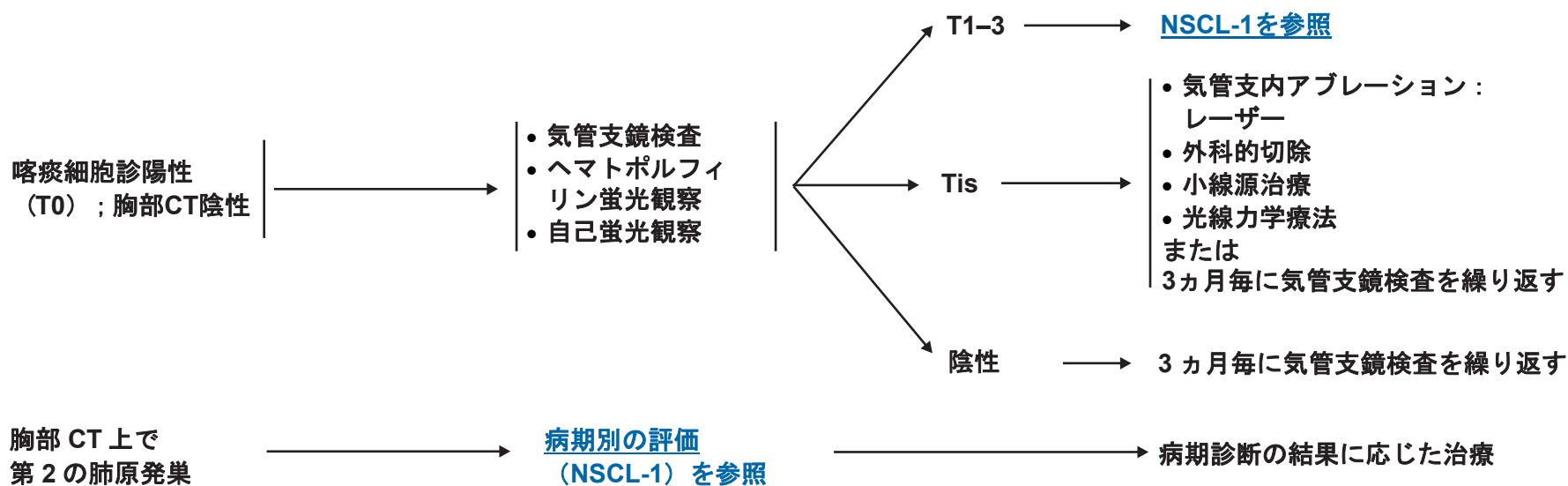
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランスの結果

診断的評価

治療法



注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的評価の原則 (1 of 2)

病理学的評価

- 病理学的評価は、肺癌の分類、浸潤範囲の判定、切除断端への浸潤状態の確認¹、ならびに上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）に対する感受性・抵抗性が予測可能な肺癌の分子学的異常の同定などを目的として実施される。^{2,3}
- 世界保健機関（WHO）の腫瘍分類は現在、腫瘍の診断、患者の治療ならびに疫学および臨床研究の基礎となっている。⁴
- 外科病理報告書には、WHOによる肺癌の組織分類に関する記載を含めるべきである。⁵

細気管支肺胞上皮癌（BAC）

- BACには、既存の肺胞構造に沿って腫瘍細胞が進展する（鱗状の進展）腫瘍が含まれる。⁵
- また純粋なBACとしては、間質、胸膜、リンパ管腔への浸潤を認めないことが条件となる。⁶
- BACは1) 粘液産生型、2) 粘液非産生型、3) これらの混合型（または中間型）の3垂型に分類される。
粘液非産生型のBACは甲状腺転写因子1（TTF-1）とCK7を発現するが、CK20は発現しない。粘液産生型のBACには異常な免疫表現型を呈することがあり、CK20およびCK7を発現するが、TTF-1は発現しないと報告されている。⁶

免疫組織化学染色

- 免疫染色は、原発性肺腺癌と肺への転移性腺癌の鑑別、腺癌と悪性中皮腫の鑑別ならびに腫瘍の神経内分泌分化の判定に用いられる。
- 原発性肺腺癌と転移性腺癌の鑑別
 - TTF-1は、Nkx2遺伝子ファミリーに属するホメオドメインを有する核転写蛋白であり、胎児性および成熟した肺および甲状腺の上皮細胞に発現している。
 - TTF-1は、原発性腺癌では大半がTTF-1陽性であり、肺への転移性腺癌ではほぼ全例が陰性であるという点で、原発性腺癌と転移性腺癌の鑑別に重要である。
 - 肺腺癌は通常CK7+/CK20-であることから、これによりCK7-/CK20+の大腸原発の転移性腺癌と鑑別可能である。
 - CDX-2は消化管原発の転移性悪性腫瘍に対して感度、特異度ともに極めて高いマーカーであり、転移性肺腫瘍と原発性肺腫瘍との鑑別に利用できる可能性がある。前立腺特異抗原、前立腺酸性ホスファターゼおよびGCDFP-15（gross cystic disease fluid protein 15）は、それぞれ前立腺および乳腺原発の転移性腺癌の同定に利用可能である。
- 腫瘍の神経内分泌分化の判定
 - 肺神経内分泌腫瘍の診断にはクロモグラニンとシナプトフィジンが用いられる。定型および非定型カルチノイドは全例がクロモグラニンおよびシナプトフィジンで染色されるが、SCLCは25%の症例で陰性となる。
- 悪性中皮腫と肺腺癌の鑑別
 - 中皮腫で陽性となる2つと中皮腫で陰性（腺癌では陽性）となる2つの合計4つのマーカーで構成されるパネルがルーチンに用いられている。
 - 中皮腫では陰性となり腺癌では陽性となる染色法としては、CEA、B72.3、Ber-EP4およびMOC31がある。
 - 中皮腫に対して感度、特異度ともに高い染色法としては、WT-1、カルレチニン、D2-40^{7,8}、サイトケラチン5/6などがある。

[NSCL-A 2 of 2 に続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的評価の原則 (2 of 2)

肺癌における分子診断の研究

- EGFRは正常でも上皮細胞の表面上に認められ、様々なヒト悪性腫瘍でしばしば過剰発現がみられる。EGFRの活性化型変異の存在は、適切な患者選択を行う上で極めて重要な生物学的因子である。
- EGFR変異（特にエクソン19の欠失とエクソン21の変異）の有無とTKIに対する反応性との間には有意な関連性が認められる。⁹⁻¹²
- 肺癌患者においてEGFR変異とK-ras変異は相互排他的である。¹³
- K-ras変異は内因性のTKI耐性と関連しており、TKI療法の候補患者の選択にはK-ras遺伝子の配列決定が有用となりうる。¹⁴

¹ Fossella FV, Putnam JB & Komaki R. Lung Cancer. New York: Springer, 2003.

² Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. J Clin Oncol. 2005;23:5900-9.

³ Cappuzzo F, Liguori C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2007;2:423-9.

⁴ Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. Eur Respir J 2001;18:1059-68.

⁵ Travis WD, World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.

⁶ Goldstein NS & Thomas M. Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. Am J Clin Pathol 2001;116:319-25.

⁷ Chirieac LR, et al. Modern Pathology 2006;19:305A 1422.

⁸ Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. Hum Pathol 2005;36:372-80.

⁹ Cappuzzo F, Finocchiaro G, Metro G, et al. Clinical experience with gefitinib: an update. Crit Rev Oncol Hematol 2006;58:31-45.

¹⁰ Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004;304:1497-500.

¹¹ Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. Oncologist 2007;12:90-8.

¹² Ji H, Li D, Chen L, et al. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. Cancer Cell 2006;9:485-95.

¹³ Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. Int J Cancer 2006;118:257-62.

¹⁴ Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, et al. Mucinous Differentiation Correlates with Absence of EGFR Mutation and Presence of KRAS Mutation in Lung Adenocarcinomas with Bronchioloalveolar Features. J Mol Diagn 2007;9:320-6.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

外科療法の原則

- 腫瘍の切除可能性の判定は、肺癌手術を専門とする資格をもった胸部外科医によって行われるべきである。
- アブレーション（ラジオ波焼灼術、凍結療法、定位放射線療法）よりも切除術（楔状切除を含む）の方が望ましい。根治的な局所療法を考慮している患者を評価する際には、胸部腫瘍外科へのコンサルテーションを行うべきである。
- 外科的病期の診断と肺の切除手術は、肺癌手術を専門とする資格をもった胸部外科医によって行われるべきである。
- 緊急を要しない場合は、何らかの治療を開始する前に全体的な治療計画と必要な画像検査を決定しておくべきである。
- 胸部外科医は肺癌患者に関する集学的な議論やミーティング（multidisciplinary clinicやTumor Boardなど）に積極的に参加すべきである。
- 大多数の非小細胞肺癌患者では解剖学的肺切除が望ましい。
- 縮小手術—区域切除術および楔状切除術では、2cm以上または小結節の大きさ以上のマージンを確保した上で肺実質を切除すべきである。縮小手術では、手術リスクを大きく高めることなく施行することが技術的に不可能でない限り、適切なN1およびN2リンパ節ステーションの組織採取も行うべきである。区域切除術（望ましい）と楔状切除術は、次に挙げる条件を満たす限定された患者でのみ適切となる：
 - 肺予備能の低下または肺葉切除術が禁忌となる他の重大な併存症がある
 - 2cm以下の末梢小結節¹のみであり、かつ次に挙げる条件のうち1つ以上を満たす患者
 - 純粋な細気管支肺胞上皮癌（BAC）（カテゴリー2B）
 - CT上で小結節の50%以上の領域にスリガラス状陰影を認める（カテゴリー2B）
 - 放射線学的なサーベイランスによって倍化時間が長い（400日以上）ことが確認される
- 胸腔鏡手術（VATS）は、胸部外科における標準的な腫瘍学原則と切除の原則が遵守される限り、解剖学的または外科的な禁忌のない患者にとって妥当で容認できるアプローチである。
- 解剖学的に適している場合および断端陰性での切除が可能な場合には、肺全摘術よりも肺を温存できる解剖学的切除（管状肺葉切除術）の方が望ましい。
- N1およびN2リンパ節の切除とリンパ節マッピング（ATS map）（3カ所以上のN2ステーションからの組織採取または完全なリンパ節郭清）
- 切除術を受けるIIIA期（N2）患者では、正式な同側縦隔リンパ節郭清が適応となる。
- 病理学的病期がII期以上の場合は、評価のために腫瘍内科へも紹介すべきである。
- IB期の患者には腫瘍内科医への紹介を考慮し、IIIA期の患者には放射線腫瘍医への紹介を考慮する。

¹ ここでの末梢型は、肺実質の外側 1/3 に位置する場合と定義される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則 (1 of 7)

一般原則

- 患者に治療法を勧めるに先だち、腫瘍外科医、放射線腫瘍医、腫瘍内科医、呼吸器科医、病理医、放射線診断医などで構成された集学的チームによって合同協議や議論が行われるべきである。
- 放射線療法は、切除可能かつ手術可能な患者に対する補助的治療、医学的に手術不能または切除不能の患者に対する局所的な一次治療、もしくは治癒不能の患者に対する重要な緩和療法として提案される。放射線療法に関する専門用語および略語について、表1の「[一般的に使用される放射線療法関連の略語](#)」(NSCL-C 5 of 7)に要約されている。
- 腫瘍切除例において病理学的に縦隔リンパ節転移を認める(pN2)が切除断端は陰性である場合には、術後補助化学療法の施行後に引き続き術後放射線療法を施行するのが望ましいが、この状況における放射線照射と化学療法の施行順序は確立されていない。¹⁻³
- pN2かつ切除断端陽性の患者では、医学的に適切と判断される場合は術後化学放射線同時併用療法が推奨される。^{4,5}このような患者群では局所再発が最も多い治療失敗の形となっているため、より早期から放射線療法を開始すべきである。⁶
- 医学的に手術不能ではあるが妥当な全身状態と期待予後を有するI期、II期、III期のNSCLC患者には、原体照射法±化学療法を提供すべきである。適応があれば最新技術を適用してもよい。その際には治療成績と費用の両方を考慮に入れるべきである。
- 根治目的で放射線療法または化学放射線療法を施行する場合は、原体照射法による治療計画と積極的な支持療法によって、管理可能な急性毒性(すなわちグレード3の食道炎または血液毒性)による治療中断や線量抑制を最小限に抑えるべきである。
- 広範な転移を来したIV期例では、放射線療法は緩和ケアとして原発および遠隔転移部位に対して用いることができる。

[従来の分割照射法における線量、体積および正常組織の制約値 \(NSCL-C 2 of 7\) を参照](#)

[放射線治療のシミュレーション、計画および照射 \(NSCL-C 3 of 7\) を参照](#)

[体幹部定位放射線治療 \(NSCL-C 4 of 7\) を参照](#)
[予防的全脳照射 \(NSCL-C 4 of 7\) を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則 (2 of 7)

従来の分割照射法における線量、体積および正常組織の制約値

- 根治的および緩和的放射線療法の推奨線量については、表2「従来の分割法による放射線療法の推奨線量」(NSCL-C 5 of 7)に要約している。放射線治療計画に際しては、全例で組織不均質補正を行うべきである。
- 術前照射では、合計45~50Gyを1回1.8~2Gyで分割する方法が推奨される。⁷ 術前照射の線量を50Gy以上としても、安全に良好な生存率が得られるとの報告もある。⁸⁻¹⁰ しかしながら、これは経験を積んだチームだけが行うべきである。
- 術後照射での線量は、切除断端の状態に基づいて決定すべきである。^{2,4} 術後の放射線照射に対する肺の耐容能は、両肺とも存在する患者と比べると著しく低下している。したがって照射線量を最小限に抑えるため、あらゆる努力を尽くすべきである。正常肺の線量制約値に対して、より保守的な検討を行うべきである。
- 根治的放射線療法における一般的な処方線量は60~70Gyである。^{11,12} 放射線療法単独または化学放射線逐次併用療法を受ける患者において74Gy以上の照射を行った方が有意に生存率が良好となることを示唆したエビデンスは限られている。¹³ 放射線療法単独治療後のI~II期患者¹⁴および化学放射線同時併用療法施行後のIII期患者¹⁵では、照射線量が全生存率に有意に影響する因子の1つである。放射線療法を化学療法と同時に施行する場合、正常組織に対する線量を厳格に制限すれば、74Gyまでは安全に照射することができる¹⁶⁻¹⁸ (表3「[従来の分割照射3DC放射線療法における正常組織の線量制約値](#)」[NSCL-C 5 of 7]を参照)。化学療法との同時併用下での高線量放射線療法の役割については、現在第III相ランダム化試験にて検証中である(放射線療法OG 0617)。
- 治療体積を検討する場合は、ICRU-62ガイドラインに従って、GTVに顕微鏡的病変に対するCTVマージン、標的運動に対するITVのマージン、ならびに毎日の設定誤差に対するマージンを加えて、PTVを決定すべきである。このときGTVは、CTまたはPET-CT上で確認できる腫瘍(原発巣とリンパ節転移巣の両方を含む)の範囲に限定するべきである。
- リンパ節領域のCTVについては、予防的リンパ領域照射(ENI)に関して依然として議論があり¹⁹、腫瘍体積、隣接正常組織の線量測定パラメータおよび併存症に応じて個別化した上で施行すべきである。ENIを省略した照射野(involved field)を対象に照射する場合は、より高線量の照射が可能となり、許容可能な毒性で孤立性リンパ節再発のリスクを低く抑えられることが示されている^{11,13,20-23}
- 術後放射線療法の場合は、CTVは気管支断端と高リスクのリンパ節ステーションから構成されるべきである。²⁴
- 正常組織に対する毒性を最小限に抑えるため、重要臓器(組織)の線量体積ヒストグラム(DVH)を評価し、肺、心臓、食道、腕神経叢および脊髄に対する照射線量を制限することが不可欠である(表3「[従来の分割照射3DCRTにおける正常組織の線量制約値](#)」[NSCL-C 5 of 7]を参照)。これらの制限値の大半は経験的に決定されたものである。²⁵⁻³²
- 術後放射線療法の場合、肺でのDVHパラメータはより厳格に考慮すべきである。肺葉切除患者における正確な制限値は不明であるが、肺全摘患者では平均肺線量を8.5Gy未満に制限すべきである。

[放射線治療のシミュレーション、計画および照射](#)
(NSCL-C 3 of 7)を参照

[体幹部定位放射線治療](#)(NSCL-C 4 of 7)を参照
[予防的全脳照射](#)(NSCL-C 4 of 7)を参照

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則 (3 of 7)

放射線治療のシミュレーション、計画および照射

- 治療計画は治療体位で撮影されたCT像に基づいて行うべきである。標的をより良好に描出できるように可能な限り静注造影剤を使用すべきであり、中枢型腫瘍やリンパ節病変のある症例では特に重要である。著しい無気肺のある症例および静注造影剤が禁忌の症例では、PET/CTが望ましい。PET-CTでは標的の精度が有意に改善される。³³
- 導入化学療法を施行する場合は、導入化学療法の開始前にベースラインの治療計画CTの撮影を試みるべきである。可能ならば、初回の照射野は化学療法施行前の腫瘍体積をカバーするように設定すべきであり、照射野縮小法 (cone down field) では化学療法施行後の腫瘍体積をカバーするように設定すべきである。しかしながら、肺機能が低下した症例や当初の腫瘍体積が大きかった症例では、過度の肺毒性を回避するために化学療法後の腫瘍体積を用いてもよい。
- X (光子) 線のエネルギーは、腫瘍の解剖学的位置とビームの角度に応じて個別化すべきである。一般に、腫瘍組織に到達する前にビームが低密度の肺組織を通過する場合、X (光子) 線のエネルギーとしては4~10MVが推奨される。大きな縦隔腫瘍および胸壁に付着した腫瘍には、より最適な線量配置を実現するために15~18MVを考慮してもよい。
- 広範囲の正常肺組織に放射線が照射される場合や腫瘍が重要な臓器 (すなわち脊髄) に近接している場合などの特定の状況下で高線量の照射を行う場合には、正常組織への過剰照射を回避するために強度変調放射線治療 (IMRT) を考慮してもよい。肺癌に対してIMRTを用いた場合は、三次元原体照射療法の場合と比べて放射線肺臓炎の有意なリスク低下と全生存率の改善が認められている。³⁴ IMRTを用いる場合には、IMRTに関するNCIのガイドライン (http://www.rtog.org/pdf_document/NCI_IMRT_Guidelines_2006.pdf) に従うべきである。厳密に定義されたプロトコル下では陽子線治療も許容されうる。³⁵⁻³⁹ IMRTおよび陽子線治療を用いる場合には、治療の質を保証するために画像誘導を連日行いながら照射を行っていくべきである。IGRTを採用するかどうかは、治療施設の経験と治療の精度に基づいて決定すべきである。
- 可能な限り、呼吸性移動への対処を実施すべきである。AAPM Task Group 76のガイドラインに従うと、腫瘍の呼吸性移動への対処法のうち許容されるものとしては、1) slow scan CT、吸気相および呼気相停止下CT、四次元呼吸同期CTなどのmotion-encompassing method ; 2) 外的な呼吸信号や体内基準マーカを用いる呼吸同期法 (respiratory gating method) ; 3) 深吸気呼吸停止、能動的呼吸制御 (ABC) 装置、機器を用いない自己呼吸停止などによる呼吸停止法 ; 4) 腹部圧迫による浅呼吸指示法 ; 5) リアルタイム動体追跡法が挙げられる。

[体幹部定位放射線治療 \(NSCL-C 4 of 7\) を参照](#)

[予防的全脳照射 \(NSCL-C 4 of 7\) を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則 (4 of 7)

体幹部定位放射線治療 (SBRT)

- I期のNSCLC患者では、SBRTによって三次元原体照射療法と比べて5年生存率が有意に改善される。⁴⁰ SBRTは、最大径5cm未満の末梢型病変（図1「[中枢および末梢部位の模式図](#)」[\[NSCL-C 6 of 7\]](#)を参照）でリンパ節転移陰性の手術不能なI期症例^{41,42}と限局性の肺転移症例⁴³に対して考慮される。
- SBRTの分割法には単回照射⁴⁴、3回分割^{45,46}、4回分割⁴⁷、5回分割^{48,49}などがある（表4「[SBRTのレジメンおよび適応となる肺腫瘍](#)」[\[NSCL-C 6 of 7\]](#)を参照）。至適な分割数は腫瘍の大きさと総線量に基づいて推定できるが⁵⁰、BEDが累積100Gy以上で生存率の向上がみられる。⁵¹ 現在RTOG 0915試験において、単回照射と4回分割照射の成績が比較されている。
- SBRTにおける正常組織の線量制約値を厳密に遵守すべきである（表5「[SBRTにおける正常組織の線量制約値](#)」[\[NSCL-C 6 of 7\]](#)を参照）。

予防的全脳照射 (PCI)

- 予防的全脳照射の役割については今も議論が続いている。全脳照射を勧めるかどうかは、集学的な議論を行い、患者毎の潜在的有益性がリスクを上回るかを検討した上で決定するべきである。PCIの線量および分割法としては、小細胞肺癌の場合と同じものを用いることができる（25Gyを10分割して2週間で照射）⁵²

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則 (5 of 7)

表 1. 一般的に使用される放射線療法に関する略語

3DCRT	三次元原体照射療法
GTV	肉眼的腫瘍体積
CTV	臨床標的体積
PTV	計画標的体積
ITV	体内標的体積
BED	生物学的等価線量
OAR	リスク臓器
V20	20Gy以上の照射を受けるリスク臓器の体積の割合
MLD	平均肺線量
ABC	能動的呼吸制御
IMRT	強度変調放射線療法
OBI	オンボード画像
IGRT	画像誘導放射線治療
SBRT	体幹部定位放射線治療
4DCT	四次元コンピュータ断層撮影
CBCT	コーンビームコンピュータ断層撮影

表 2. 従来の分割法による放射線療法の推奨線量

治療の種類	総線量	1回線量	照射期間
術前	45~50 Gy	1.8~2 Gy	4~5 週間
術後 •切除断端陰性 •結節の被膜外進展または顕微鏡的な切除断端陽性 •肉眼的な残存腫瘍	50 Gy 54~60 Gy 60~70 Gy	1.8~2 Gy 1.8~2 Gy 1.8~2 Gy	4~5週間 5~6週間 6~7週間
根治的 •放射線療法単独または化学放射線逐次併用療法 •化学放射線同時併用療法	60~74 Gy 60~70 Gy	2 Gy 2 Gy	6~7.5週間 6~7週間
緩和的 •閉塞による合併症 (SVC症候群または閉塞性肺炎) •軟部組織腫瘍を伴う骨転移 •軟部組織腫瘍を伴わない骨転移 •脳転移	30~45 Gy 30 Gy 8 Gy CNSGuidelinesを参照	3 Gy 3 Gy 8 Gy CNSGuidelinesを参照	2~3週間 2週間 1日 CNSGuidelinesを参照

表 3. 従来の分割法による 3DCRT における正常組織の線量制約値*

構造物	限界値
脊髄	50Gy (1回 1.8~2Gy に分割した場合)
肺	V20 < 37% MLD < 20 Gy
心臓	V40 < 100% V45 < 67% V60 < 33%
食道	平均線量 < 34Gy
腕神経叢	66Gy (1回 1.8~2Gy に分割した場合)

*ここに示した限界値は、現在進行中の第III相試験RTOG 0617での値と整合している。
Vxxとは、臓器全体のうちでxxGy以上の照射を受ける体積の割合のことである。
肺のV20とは、重複するCTVを差し引いた両肺のうち20Gy以上の照射を受ける体積の割合を意味する。MLD=平均総肺線量。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則 (6 of 7)

表 4. SBRT のレジメンおよび適応となる肺腫瘍

レジメン	適応
30~34 Gy x 1	小さな (2cm 未満) 末梢型腫瘍で、胸壁から 1cm 以上離れているもの
15~20 Gy x 3	5cm 未満の末梢型腫瘍で、胸壁から 1cm 以上離れているもの
12~12.5 Gy x 4	末梢型腫瘍で、特に胸壁との距離が 1cm 未満のもの
10~11 Gy x 5	末梢型腫瘍で、特に胸壁との距離が 1cm 未満のもの

表 5. SBRT における正常組織の線量体積制約値*

OAR	単回	3回分割	4回分割	5回分割
脊髄	14 Gy	18 Gy (6Gy/回)	26 Gy (6.5Gy/回)	30 Gy (6Gy/回)
食道	15.4 Gy	30 Gy (10Gy/回)	30 Gy (7.5Gy/回)	32.5 Gy (6.5Gy/回)
腕神経叢	17.5 Gy	21 Gy (7Gy/回)	27.2 Gy (6.8Gy/回)	30 Gy (6Gy/回)
心臓/心膜	22 Gy	30 Gy (10Gy/回)	34 Gy (8.5Gy/回)	35 Gy (7Gy/回)
大血管	37 Gy	39 Gy (13Gy/回)	49 Gy (12.25Gy/回)	55 Gy (11Gy/回)
気管/太い気管支	20.2 Gy	30 Gy (10Gy/回)	34.8 Gy (8.7Gy/回)	40 Gy (8Gy/回)
肋骨	30 Gy	30 Gy (10Gy/回)	32 Gy (7.8Gy/回)	32.5 Gy (6.5Gy/回)
皮膚	26 Gy	27 Gy (9Gy/回)	36 Gy (9Gy/回)	40 Gy (8Gy/回)
胃	12.4 Gy	30 Gy (10Gy/回)	30 Gy (7.5Gy/回)	35 Gy (7Gy/回)

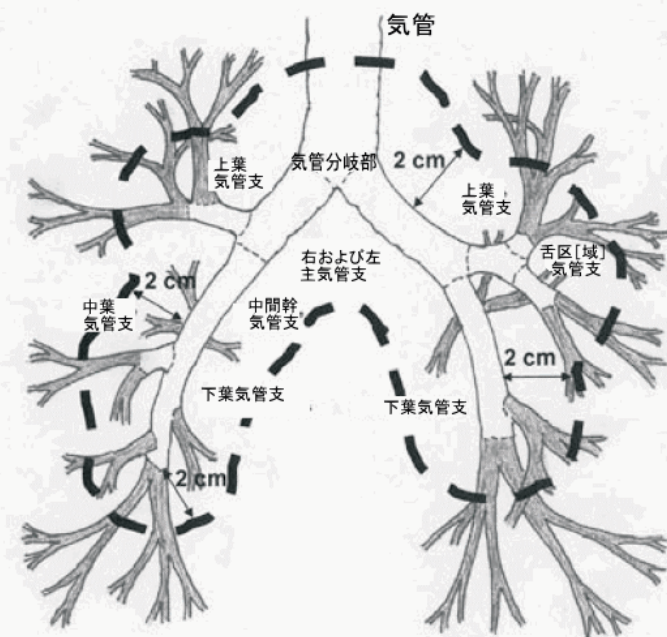
*ここに示した限界値は、現在進行中の多施設共同試験 (RTOG 0618 および RTOG 0915) から得られた推奨事項を総合的に考察した結果に基づく最高点線量である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

図1. 中枢型および末梢型の部位に関する模式図

末梢型腫瘍とは、中枢気管支から全方向に見て2cm以上離れた位置に存在する腫瘍である。



——— 中枢気管支の領域を示している。

© 2008 American Society of Clinical Oncology の許可を得て転載。無断転載を禁止する。Timmerman R, et al. J Clin Oncol 24, 2006:4833-4839.

放射線療法の原則—参考文献 (7 of 7)

- The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation therapy on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986;315:1377-1381.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000;343:1217-1222.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, and IIIA non-small cell lung cancer treated with adjuvant therapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701.
- Bradley JD, Paulus R, Graham MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer: promising long term results of the Radiation Therapy Oncology Group—RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005;23:3480-3487.
- Feigenberg SJ, Hanlon AL, Langer C, et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:287-292.
- Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd, DeCamp MM Jr, et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol* 2006;94:599-606.
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313-8.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 Apr;35(4):718-23; discussion 723.
- Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1250-7.
- Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1200-5.
- Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:318-28.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-91.
- Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:324-33.
- Zhao L, West BT, Hayman JA, et al. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:103-10.
- Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1383-90.
- Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92:1213-23.
- Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1106-11.
- Bradley JS, Graham M, Suzanne S, et al. Phase I Results of RTOG L-0117; a Phase I/II Dose Intensification Study Using 3DCRT and Concurrent Chemotherapy for Patients with Inoperable NSCLC. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings;23(abstract 7063)
- Belderbos JS, Kepka L, Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:335-42.
- Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:239-44.
- Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5557-61.
- Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009;91:433-7.
- Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, et al. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009;4:5.
- Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1097-105.
- Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:108-20.
- Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-9.
- Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1075-86.
- Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-9.
- Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 2005;235:208-15.
- Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1399-407.
- Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009;91:282-7.
- Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1362-7.
- MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009;91:85-94.
- Liao ZX, Komaki RR, Thames HD Jr, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients With unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jun 8. [Epub ahead of print]
- Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;6:108-96.
- Cox JD, Sejpal S, Komaki R, et al. Proton therapy with concurrent chemotherapy can reduce toxicity and allow higher radiation doses in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:S303-S304.
- Komaki R, et al. *Rad Oncol* 2009;90(suppl 4):61.
- Bush DA, Slater JD, Shin BB, et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:1198-1203
- Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:107-111.
- Gruters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons, and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;Sept 3 [Epub ahead of print]
- Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004;101:1623-31.
- Timmerman R, McGarry R, Tiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-9.
- Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors:relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:47-54.
- Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 2006;106:1347-52.
- Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-6.
- Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677-82.
- Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:967-71.
- Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:442-8.
- Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:976-82.
- Jin JY, Kong FM, Chetty IJ, et al. Impact of fraction size on lung radiation toxicity: hypofractionation may be beneficial in dose escalation of radiotherapy for lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;Jul 3. [Epub ahead of print]
- Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2(7 suppl 3):S94-100.
- Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467-74.

術後補助療法としての化学療法レジメン

公表された化学療法レジメン	スケジュール	その他の許容可能なシスプラチンベースのレジメン	スケジュール
シスプラチン 50mg/m ² 1、8日目 ビノレルビン 25mg/m ² 1、8、15、22日目	28日毎、4サイクル ^a	シスプラチン 75mg/m ² 1日目 ゲムシタビン 1,250mg/m ² 1、8日目	21日毎
シスプラチン 100mg/m ² 1日目 ビノレルビン 30mg/m ² 1、8、15、22日目	28日毎、4サイクル ^{b,c}	シスプラチン 75mg/m ² ドセタキセル 75mg/m ²	21日毎 ^e
シスプラチン 75~80mg/m ² 1日目; ビノレルビン 25~30mg/m ² 1、8日目	21日毎、4サイクル ^a	ペメトレキセド 500mg/m ² 1日目 シスプラチン 75mg/m ² 1日目 腺癌および大細胞癌ならびに特異的な組織学的亜型を認めない (NOS) NSCLCを対象とする	21日毎、4サイクル
シスプラチン 100mg/m ² 1日目 エトポシド 100mg/m ² 1~3日目	28日毎、4サイクル ^b		
シスプラチン 80mg/m ² 1、22、43、64日目 ビノレルビン 4mg/m ² 1、8、15、22日目 その後は43日から2週毎	21日毎、4サイクル ^b		

併存症のある症例およびシスプラチンに耐容不能の症例に対する化学療法レジメン	スケジュール
パクリタキセル 200mg/m ² 1日目 カルボプラチン AUC=6 1日目	21日毎 ^d

[NSCL-E の化学放射線療法を参照](#)

^a Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-lung cancer. N Engl J Med 2005;352:2589-2597.

^b Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-60.

^c Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7(9):719-727.

^d Strauss GM, Herndon III JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol 2008;26:5043-5051.

^e Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21(16):3016-24. Epub 2003 Jul 1.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法併用下での化学療法レジメン

化学放射線同時併用療法のレジメン*

シスプラチン 50mg/m² 1、8、29、36日目
エトポシド 50mg/m² 1~5、29~33日目
胸部RTの同時併用（総線量61Gy）^a（望ましい）

シスプラチン 100mg/m² 1、29日目
ビンブラスチン 5mg/m²/週 × 5
胸部RTの同時併用 60Gy^b（望ましい）

パクリタキセル 45~50mg/m² 週1回、1時間かけて投与
カルボプラチン AUC=2mg/mL/分 30分かけて投与、週1回
胸部RTの同時併用 63Gy/7週/34回^c（カテゴリー2B）

化学放射線逐次併用療法のレジメン

シスプラチン 100mg/m² 1、29日目
ビンブラスチン 5mg/m²/週 1、8、15、22、29日目
続いて50日目から60Gyの30回分割でRTを開始^b

パクリタキセル 200mg/m² 3週毎、3時間かけて投与、2サイクル
カルボプラチン AUC=6 2サイクル
続いて42日目から63Gy^cの胸部RTを開始

*ランダム化試験のデータからは、カルボプラチンベースのレジメンよりも標準量のシスプラチンが支持されている。カルボプラチンベースのレジメンについては、まだ十分な検証がなされていない。

化学療法/RTを同時併用後に化学療法を施行する場合

シスプラチン 50mg/m² 1、8、29、36日目
エトポシド 50mg/m² 1~5、29~33日目
胸部RTの同時併用（総線量61Gy）
続いて、シスプラチン50mg/m²およびエトポシド50mg/m²をさらに2サイクル投与（カテゴリー2B）^aするか、化学放射線療法終了の4~6週後からドセタキセルを初回用量75mg/m²で開始し、3週毎に3回投与する（カテゴリー3）^d

パクリタキセル 45~50mg/m² 週1回
カルボプラチン AUC=2、胸部RTの同時併用（63Gy）
続いて、パクリタキセル200mg/m²およびカルボプラチンAUC=6を2サイクル^c投与する（カテゴリー2B）

^a Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. J Clin Oncol 2002;20:3454-3460.

^b Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:621 (abstr 2499).

^c Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. 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(25):5883-5891.

^d Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. 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(10):2004-2010.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

進行例および転移例に対する全身療法 (1 of 3)

進行例：

- ベースライン時の予後変数（病期、体重減少、PS、性別）から生存率を予測できる。
- プラチナベースの化学療法は対症療法と比べて、生存期間を延長し、症状の制御を改善し、生活の質を高める。
- 全身療法を選択する上ではNSCLCの組織型が重要となる。
- 新薬とプラチナ製剤の併用が適切な患者では、これにより全奏効率（約25～35%）、無増悪期間（4～6ヵ月）、生存期間中央値（8～10ヵ月）、1年生存率（30～40%）および2年生存率（10～15%）がプラトーに達する。
- プラチナベースの細胞傷害性薬剤の併用に明らかな優越性が認められたものは存在しない。
- EGFR変異陽性の患者に対するエルロチニブ投与を除き、年齢に関係なく不適格の患者（PS 3～4）では、細胞傷害性薬剤による治療は有益とならない。

一次治療

- PSが0～1の進行または再発NSCLC患者では、ペバシズマブ+化学療法または化学療法単独が適応となる。ペバシズマブの投与は、病勢進行が確認されるまで継続すべきである。
- PSが0～2の進行または再発NSCLC患者では、セツキシマブ+ピノレルビン/シスプラチンが適応となる。
- EGFR変異陽性の患者では、エルロチニブが適応となる。
- 非扁平上皮癌の患者では、シスプラチン/ペメトレキセドがシスプラチン/ゲムシタビンよりも有効で、毒性も低いというエビデンスが存在する。
- 2剤併用レジメンが望ましく、PSが0～1の未治療NSCLC患者に対するペバシズマブまたはセツキシマブの追加を除き、3剤目の細胞傷害性薬剤の追加は生存率の向上につながらない。
- PSが2の患者と高齢の患者では、単剤療法またはプラチナベースの多剤併用療法もまた妥当な選択肢となる。
- PSが3または4の患者では、全身化学療法は適応とならない。
- 局所進行NSCLCでは、放射線療法単独よりも化学放射線療法の方が優れており、化学放射線逐次併用療法よりも化学放射線同時併用療法の方が優れているようである。
- 治癒不能の進行患者では、対症療法よりもシスプラチンベースの多剤併用療法の方が優れていることが証明されており、生存期間中央値は6～12週改善され、1年生存率は倍増した（絶対値で10～15%の改善）。
- シスプラチンまたはカルボプラチンは、次のいずれの薬剤との併用でも有効であることが証明されている：
パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、ピノレルビン、イリノテカン、エトポシド、ビンブラスチン、ペメトレキセド。
- 有効性および忍容性を示すデータが存在する場合は、新薬とプラチナ製剤以外との併用レジメンも妥当な選択肢となる（ゲムシタビン/ドセタキセルなど）。
- K-ras変異が確認されている場合は、まずエルロチニブ以外の治療法を考慮すべきである。

[維持化学療法、二次治療および三次治療 \(NSCL-F 2 of 3\) を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

進行例および転移例に対する全身療法 (2 of 3)

維持療法

継続維持療法 (continuation maintenance) とは、病勢進行を認めない場合に、一次治療として投与された薬剤の1つ以上を4~6サイクル終了後も継続して使用することを言う。切替え維持療法 (switch maintenance) とは、病勢進行を認めない場合に、4~6サイクルの初回治療終了後に一次治療のレジメンには含まれなかった薬剤を開始することを言う。

- 継続維持療法：生物学的製剤（従来の化学療法との併用で最初に投与されたもの）を、その薬剤が承認されるに至った臨床試験のデザインに従って、病勢進行または許容できない毒性を認めるまで継続していくべきである。従来の細胞傷害性薬剤を4~6サイクル投与後も継続維持投与することについては、これを支持したランダム化試験は存在しない。
 - ▶ プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法とペバシズマブ投与を4~6サイクル完了後にペバシズマブを継続（カテゴリー1）。
 - ▶ シスプラチン+ビノレルビン+セツキシマブ投与を4~6サイクル完了後にセツキシマブを継続（カテゴリー1）。
 - ▶ 非扁平上皮癌の患者には、シスプラチン+ペメトレキセドによる化学療法を4~6サイクル完了後にペメトレキセドを継続（カテゴリー2B）。
- 切替維持療法：最近実施された2件の研究から、病勢進行を認めない患者では、4~6サイクルの一次化学療法完了後にペメトレキセドまたはエルロチニブを開始することで、無増悪および全生存率の改善が得られることが示されている。
 - ▶ 非扁平上皮癌の患者には、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法による一次治療を4~6サイクル完了後にペメトレキセドを開始（カテゴリー2B）。
 - ▶ プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法による一次治療を4~6サイクル完了後にエルロチニブを開始（カテゴリー2B）。
 - ▶ プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法による一次治療を4~6サイクル完了後にドセタキセルを開始（カテゴリー3）。
 - ▶ 無治療で綿密なフォローアップを行うことも、切替え維持療法に代わる妥当な選択肢の1つである。

二次治療

- 一次治療の施行中または終了後に病勢進行を認めた患者では、ドセタキセル、ペメトレキセドまたはエルロチニブの単剤投与が確立された二次治療である。
 - ▶ ドセタキセルは、生存期間/生活の質の改善という点で、対症療法、ビノレルビン、イホスファミドよりも優れていることが証明されている。
 - ▶ 腺癌および大細胞癌の患者では、ペメトレキセドがドセタキセルよりも毒性が低く、かつ優れていることが示されている。
 - ▶ エルロチニブは、生存期間を有意に改善し、症状の増悪を有意に遅らせるという点で、対症療法よりも優れていることが証明されている。

三次治療

- エルロチニブは、生存率の面で対症療法より統計学的に有意に優れていることが証明されている。

[NSCL-F \(3 of 3\) の個々の全身療法薬に関する記載を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

進行例および転移例に対する全身療法 (3 of 3)

NSCLC患者の治療には、以下に挙げる薬剤が用いられる。ほとんどは併用下で使用されるが、単剤で使われるものもある（維持療法や二次治療など）。

- | | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| • シスプラチン ¹⁻⁹ | • ビノレルビン ⁶⁻⁸ | • ビンブラスチン | • エルロチニブ ¹⁶ |
| • カルボプラチン ^{4,6-11} | • ゲムシタビン ^{3,5,6,8,9,13} | • マイトマイシン | • ベバシズマブ ¹⁷ |
| • パクリタキセル ^{1,4,6,8-11} | • エトポシド ⁴ | • イホスファミド ¹² | • セツキシマブ ¹⁸ |
| • ドセタキセル ^{5,7,8,12,13} | • イリノテカン ⁹ | • ペメトレキセド ^{14,15} | • アルブミン結合パクリタキセル ^{19,20†} |

¹ Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-631.

² Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.

³ Cardenal F, Lopez-Cabreris MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.

⁴ Bellani CP, Lee JS, Socinski MA, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16(7):1069-1075.

⁵ Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.

⁶ Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3909-3917.

⁷ Fossella F, Periera JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3016-3024.

⁸ Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.

⁹ Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323.

¹⁰ Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218.

¹¹ Belani CP, Larocca RV, Rinaldi WJ, et al. A multicenter, phase III randomized trial for stage IIIB/IV NSCLC of weekly paclitaxel and carboplatin vs. standard paclitaxel and carboplatin given every three weeks, followed by weekly paclitaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:619[abstract 7017].

¹² Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362.

¹³ Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16:602-610. Epub 2005 Mar 1.

¹⁴ Hanna NH, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.

¹⁵ Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-3551.

¹⁶ Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.

¹⁷ Sandler AB, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.

¹⁸ Pirker R, Periera JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531.

¹⁹ Green M, Manikhas G, Orlov S, et al. Abraxane®, a novel Cremophor®-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(8):1263-1268.

²⁰ Rizvi N, Riely G, Azzoli C, et al. Phase I/II Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:639-643.

† 前投薬の実施にもかかわらずパクリタキセルまたはドセタキセル投与後に過敏反応を呈したところのある症例および標準的な前投薬（デキサメタゾン、H2遮断薬、H1遮断薬）が禁忌の症例では、アルブミン結合パクリタキセルがパクリタキセルまたはドセタキセルの代用となりうる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

癌サバイバーシップケア

癌生存者数¹

- 2000年における診断名別の癌生存者数は次の通りである。
 - 乳癌：2,197,000人
 - 前立腺癌：1,637,000人
 - 結腸癌：1,000,000人以上
 - 肺癌：340,000人

NSCLCにおける長期のフォローアップケア

- 癌に対するサーベイランス
 - 病歴聴取と身体診察および胸部造影CTを4~6ヵ月毎に2年間（カテゴリー2B）、その後は病歴聴取と身体診察および胸部単純CTを1年毎（カテゴリー2B）
 - 喫煙状況の評価（来院毎）およびカウンセリング、さらに必要に応じて禁煙介入への紹介
- 予防接種
 - 毎年インフルエンザワクチンの接種
 - 適宜、肺炎球菌ワクチンの接種および再接種

健康増進および健康維持に関するカウンセリング²

- 健康体重を維持する
- 身体的に活動的な生活様式を取り入れる（規則的な運動：ほぼ毎日、中等強度の身体運動を30分）
- 植物性食材に重点を置いた健康的な食事を摂る
- 飲酒習慣のある場合は、アルコール摂取量を制限する

追加的な健康管理

- 定期的な血圧、コレステロール値、血糖値のモニタリング
- 骨の健康：骨密度検査を適宜
- 歯科衛生：定期的な歯科検診
- 日常的な紫外線対策

資料

- National Cancer Institute Facing Forward: Life After Cancer Treatment <http://www.cancer.gov/cancertopics/life-after-treatment/allpages>

¹ Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Riedel Lewis D, et al. Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. The Oncologist 2003; 8;541-552.

² ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_3_2X_Diet_and_Activity_Factors_That_Affect_Risks.asp?sitearea=PED (Accessed November 18, 2009)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

非小細胞肺癌のサバイバーシップ

癌スクリーニングの推奨事項^{3,4}

以下の推奨事項は平均的リスクを有する個人を対象としたものであり、高リスク患者には個別の対応がなされるべきである。

- 大腸癌：男女を問わず、50歳から10年毎に大腸内視鏡検査（望ましい）を行うか、50歳から毎年便潜血検査（FOBT）および5年毎にS状結腸鏡検査を行う。
[NCCN大腸癌スクリーニングガイドラインを参照](#)
- 前立腺癌：50歳から毎年前立腺特異抗原（PSA）検査を行う；アフリカ系米国人男性と前立腺癌の家族歴を有する男性では、40歳からPSA検査を開始する
[NCCN前立腺癌早期発見ガイドラインを参照](#)
- 乳癌：女性の場合、20歳から1ヵ月毎の乳房自己検診（SBE）を開始（任意）；25歳から毎年の乳房視触診（CBE）を開始；40歳から毎年のマンモグラフィーを開始する
[NCCN Breast Cancer Screening Guidelinesを参照](#)
- 子宮頸癌：30歳までは毎年の子宮頸部細胞診；30歳以降は毎年の子宮頸部細胞診または毎年の子宮頸部細胞診が3回連続で陰性/良好となった場合は2～3年毎の子宮頸部細胞診または毎年の子宮頸部細胞診およびHPV-DNA検査。両検査とも陰性の場合は3年毎とする。
[NCCN Cervical Cancer Screening Guidelinesを参照](#)

³ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Screening Guidelines: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/65279.cfm> (Accessed November 24, 2009)

⁴ American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer:
http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp?sitearea=PED (Accessed November 24, 2009)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病期分類

表6. T、N、Mの定義*

T 原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不可能である、もしくは、喀痰または気管支洗浄液中の悪性細胞の存在によって腫瘍が証明されるが、画像検査および気管支鏡検査で腫瘍が確認できない

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌

T1 最大径が3cm以下で、肺または臓側胸膜によって囲まれており、気管支鏡検査において肺葉気管支より近位側への浸潤を示す所見を認めない（すなわち、主気管支に浸潤していない）^a

T1a 最大径が2cm以下である

T1b 最大径2cmを超えるが3cm以下である

T2 最大径が3cmを超えるが7cm以下である、または以下の条件のいずれかを満たす^b：

主気管支に浸潤しているが、気管分岐部から2cm未満には達していない

臓側胸膜に浸潤している

肺門部に達しているが一側肺全体には及んでいない無気肺または閉塞性肺炎を併発している

T2a 最大径が3cmを超えるが5cm以下である

T2b 最大径が5cmを超えるが7cm以下である

T3 最大径が7cmを超える；または胸壁（肺尖部胸壁浸潤癌を含む）、横隔膜、横隔神経、縦隔胸膜、壁側心膜のいずれかに浸潤している；または腫瘍が主気管支の気管分岐部から2cm未満まで浸潤しているが^a、気管分岐部には達していない；または一側肺全体に及ぶ無気肺または閉塞性肺炎を併発している；または同一肺葉内に別の腫瘍結節を認める

T4 大きさには関係なく、腫瘍が縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部のいずれかに浸潤している；または同側の別の肺葉内に腫瘍結節を認める

N 所属リンパ節

NX 所属リンパ節の評価が不可能である

N0 所属リンパ節への転移を認めない

N1 同側気管支周囲および/または同側肺門、肺内リンパ節に転移を認める（直接進展によるものも含める）

N2 同側縦隔および/または気管分岐下リンパ節に転移を認める

N3 対側縦隔、対側肺門、同側または対側斜角筋前、鎖骨上窩リンパ節のいずれかに転移を認める

M 遠隔転移

MX 遠隔転移の評価が不可能である

M0 遠隔転移を認めない

M1 遠隔転移を認める

M1a 対側肺葉内に別の腫瘍結節を認める；もしくは胸膜結節または悪性胸水（または心嚢水）を認める^c

M1b 遠隔転移を認める

^a 浸潤が気管支壁に局限するまれな表在拡大性の腫瘍は、大きさに関係なく主気管支の近位側に進展することがあるが、これも T1 に分類する。

^b これらの特徴を有する T2 腫瘍については、大きさが 5cm 以下または測定不能の場合には T2a に、5cm を超えるが 7cm 以下である場合の T2b に分類する。

^c 肺癌患者にみられる胸水（および心嚢水）貯留の大半は腫瘍によるものである。しかしながら少数の患者では、胸水（心嚢水）の細胞病理学的検査を複数回行ってもすべて陰性となり、血性でも滲出性でもないことがある。これらの検査所見と臨床的な情報から腫瘍とは無関係であると判断される場合は、その胸水（心嚢水）は病期診断の要素から外すべきであり、その症例は T1、T2、T3 または T4 と診断すべきである。

* 許可を得て使用。Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. J Thorac Oncol 2007;2:706-714.

病期分類

表7. T/Mカテゴリーの対応と病期分類*

第6版 T/M	第7版 T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (2cm 以下)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (2~3cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (5cm 以下)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (5~7cm)	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (7cm 超)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 浸潤		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (同一肺葉内結節)		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (進展)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (同側肺)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (胸水)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (対側肺)		IV	IV	IV	IV
M1 (遠隔)		M1b	IV	IV	IV

太字で示した部分は、TNM カテゴリーが第6版から変更されたことを示している。

* 許可を得て使用。Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. J Thorac Oncol 2007;2:706-714.

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ

カテゴリ1：高レベルのエビデンス（例、ランダム化比較試験）に基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリ2A：比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリ2B：比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスは存在しない（ただし大きな意見の不一致もない）。

カテゴリ3：いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

概要

肺癌は米国における癌死因の第1位である。2009年には、新たに219,440例（男性116,090例および女性103,350例）が肺・気管支癌と診断され、159,390例（男性88,900例、女性70,490例）が同疾患により死亡すると推定されている¹。診断から5年以上生存できる肺癌症例の割合は全体の15%にすぎない

（<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>）。肺癌の一般的症状としては、咳嗽、呼吸困難、体重減少、胸痛などがあり、症状を認める場合は、慢性閉塞性肺疾患を合併している可能性が高い。

肺癌の第一の危険因子は喫煙であり、全肺癌関連死亡例の85%以上が喫煙によるものとされる²。肺癌のリスクは1日の喫煙本数と喫煙年数に伴って増大する。また直接喫煙による影響だけでなく、曝露を受ける非喫煙者においても肺癌の相対リスクが高くなる³。2番目に多い肺癌

の原因はラドンガスであるが、これはラジウム226の崩壊によって生じる放射性的な気体である⁴。このアイソトープが崩壊することで α 粒子を放出する物質が生成され、これにより細胞が損傷を受ける結果として、細胞の悪性化が起きやすくなる。また喫煙習慣または喫煙歴のある閉経後女性では、ホルモン補充療法により非小細胞肺癌（NSCLC）による死亡リスクが高まることから、ホルモン補充療法を受けるべきでないことが示唆されている⁵。

アスベストは破碎により浮遊粉塵となる無機化合物であるが、発癌性のあることが知られており、この飛散繊維に曝露した者（特に喫煙者）では肺癌のリスクが増大する。肺癌の約3~4%がアスベスト曝露によるものと推定されている⁶。以上の他に考えられる危険因子としては、繰り返す肺の炎症、結核による肺の癒痕化、家族歴、その他の発癌物質（すなわち、ビスクロロメチルエーテル、多環芳香族炭化水素、クロム、ニッケル、有機ヒ素化合物）への曝露などがある^{7,8}。

予防およびスクリーニング

原因物質が産業に関連したものであり、かつ85%以上の症例が能動または受動（間接）喫煙が原因となっているという点で、肺癌は特異な疾患である。能動喫煙と間接喫煙のいずれも肺癌の原因となる（米国の公衆衛生総監報告[次の2つのリンク]を参照）。能動喫煙には肺癌との因果関係が認められているが、さらに食道癌、口腔癌、喉頭癌、咽頭癌、子宮癌などの癌種との因果関係も確認されている

（http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/executive_summary.pdf）。喫煙の有害性はほぼすべての臓器に及ぶ。また喫煙者の同居者では、肺癌リスクが20~30%増加する

（<http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/report/executivesummary.pdf>）。

問題をさらに複雑にしているのは、タバコ製品にニコチンという依存性の強い物質が含まれていることである。癌患者には特に禁煙が推奨されるが (<http://www.smokefree.gov/>)、行動カウンセリングと禁煙用の薬剤 (FDA [食品医薬品局] によって認可されているもの) を併用した禁煙プログラムが非常に有用となりうる (Agency for Healthcare Research and Quality [AHRQ] が公表している *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update* を参照)。

(http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf)

新しい種類の禁煙薬としてバレニクリンがあり、その他にもニコチン補充製品 (ガム、吸入器、点鼻スプレー、パッチなど) やブプロピオンなども使用されている。バレニクリンはブプロピオンより禁煙効果が高いことが研究により示されている^{9,10}。しかしながら、バレニクリンを使用した患者の30%近くにおいて、使用中に悪心が認められている¹¹。再喫煙の予防におけるバレニクリンの有効性は十分には確立されていない¹²。またバレニクリンについては、FDA から精神神経症状に関する警告が出されている。

(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>)

肺癌は世界的に今もなお癌死因の第1位を占めており、診断の遅れが肺癌患者における成績改善に対する根本的な障害となっている^{13,14}。限局例では根治も可能であり、他の固形腫瘍 (乳癌、子宮頸癌、結腸癌、前立腺癌など) ではスクリーニングと早期発見による生存率の改善が示唆されていることから、肺癌は集団検診の対象とすることが適切な疾患であるかもしれない。肺癌スクリーニングにおけるスパイラルCT (コンピュータ断層撮影) に関するパイロット試験では、新たに診断される肺癌症例のうちI期症例の占める割合が80%を超えるという、有望な結果が得られている¹⁵⁻¹⁷。喫煙中または喫煙歴のある50,000人を対象としたランダム化比較研究である National Lung Screening Trial

(NLST, ACRIN Protocol A6654) では、胸部X線撮影と比較することにより肺癌の検出という面でのスパイラルCTのリスクおよび有益性の評価が行われている。NLSTは既に被験者の募集が完了しており、2011年までに結果が出ると予想されている。このNLSTに関する追加情報については<http://www.cancer.gov/nlst>にて参照できる。

International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) では、癌リスクのある患者を対象として、スパイラルCTによる年1回のスクリーニングが早期肺癌の検出数増加につながるか否かが評価された。このI-ELCAPのデータから、低線量CTによる年1回のスクリーニングによってI期の肺癌が検出可能であることが示された。また直ちに癌の切除手術を受けたI期症例では92%の10年生存率が得られたが、治療を受けなかったI期症例は全例が5年以内に死亡した¹⁸。I-ELCAPに関する追加情報については<http://www.ielcap.org/index.htm>にて参照できる。スクリーニングは早期肺癌の診断数の増加につながり、生存率でも良好なデータが得られている。しかしながら、スクリーニングによって死亡率を低減できるか否かについては、まだ決定的な証拠は得られておらず、前述のNLSTの結果が待たれている。

現時点において当NCCN委員会は、CTによるスクリーニングを標準的な診療としてルーチンに実施することは推奨していない (カテゴリー3)。これまでに得られているデータ¹⁸⁻²¹は一貫していないため^{22,23}、低線量CTを用いた肺癌スクリーニングに付随する有益性とリスクを明らかにするためには、現在進行中の臨床試験による決定的なデータが必要である。リスクの高い個人にはCTによるスクリーニングの臨床試験に参加することが推奨される。試験に参加できない個人や試験参加に不適格とされた個人については、専門的な (放射線学、病理学、細胞学、胸部外科および肺癌治療全般) 経験を豊富に有する施設を受診して、潜在的なリスクと有益性について話し合いを行った上でCTによるスクリーニングを受けるべきである²⁴。スクリーニングという戦略を採用

する場合は、I-ELCAP のスクリーニングプロトコルに従うべきである (<http://www.ielcap.org/professionals/docs/ielcap.pdf>)。あるデータによると CT によるスクリーニングによって 3% の患者に悪性腫瘍が検出されたが、多くの患者 (45%) がフォローアップを完了しなかったという論文もある²⁵。

分類および予後因子

世界保健機関 (WHO) は、肺癌を生物学的性質、治療法および予後に基づいて大きく NSCLC (本ガイドラインの対象) と小細胞肺癌 ([SCLC]、[NCCN 小細胞肺癌ガイドライン](#)を参照) の 2 つに分類している。NSCLC は全肺癌症例の 85% 以上を占めており、(1) 非扁平上皮癌 (腺癌、大細胞癌、その他の組織型) と (2) 扁平上皮癌 (類表皮癌) の 2 種類がある。腺癌は米国で最も多くみられる肺癌であり、非喫煙者で最も多くみられる組織型でもある。また遺伝子発現プロファイリング (DNA マイクロアレイを使用) により、病期別の生存率および転移形式と相関する肺腺癌の亜型 (bronchioid、squamoid、magnoid) が同定された。このうち bronchioid 型には早期例における生存率増加と、squamoid 型には進行例における生存率増加との関連が示されている²⁶。

特定の予後因子から NSCLC 患者の生存率が予測できる。予後良好因子としては、診断時に早期であること、全身状態 (PS) が良好 [Eastern Cooperative Oncology Group PS が 0~2] であること、著明な体重減少を認めない (5% を超えない) こと、女性であることなどがある²⁷。年齢および組織型には予後的な意義はほとんど認められない。腫瘍抑制遺伝子 (*p53*) の突然変異や癌原遺伝子 *K-ras* (Kirsten-Rous sarcoma virus) の活性化を始めとする生物学的マーカーなど、生物学的な予後因子は予後不良を予測する上で有用となる可能性があり^{28,29}、癌遺伝

子 *K-ras* の活性化などの特異的な遺伝学的異常を認める I 期の肺腺癌症例では、予後および無病生存率が不良である。

肺癌の病理学的評価

病理学的評価を実施する目的としては、組織型の特定、浸潤範囲の判定、切除断端への浸潤状態の確認、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) に対する感受性・耐性の予測を可能にする肺癌の分子学的異常の同定などがある³⁰⁻³²。術前評価用の検体採取法は気管支擦過、気管支洗浄、穿刺吸引 (FNA) 生検、コア生検、気管支内生検、経気管支生検のいずれかとする。さらに病期診断および治療選択肢の評価を目的として、縦隔リンパ節の採取も施行する。

肺葉切除または肺全摘時には、切除断端の判定、術中に偶然発見された小結節の診断、所属リンパ節の評価などを目的として、術中に切除標本の評価を実施する。術後評価では、腫瘍の種類、病期および予後因子の判定に必要な病理所見が得られる。病理報告書には WHO による肺癌の組織分類を記載すべきである³³。病理学的評価の原則については [NSCL-A](#) に記載している。

細気管支肺胞上皮癌

細気管支肺胞上皮癌 (BAC) は肺腺癌の重要な亜型であり³⁴、ゲフィチニブとエルロチニブが有用であることが示唆されている³⁵⁻³⁷。BAC は、既存の肺胞構造に沿って腫瘍細胞が進展する (lepidic spread) 非浸潤癌である。純粋な BAC の診断には、間質、胸膜、リンパ管腔に浸潤を認めないことが条件となる³⁸。BAC は 1) 粘液産生型、2) 粘液非産生型、3) これらの混合型 (または中間型) の 3 亜型に分類される。粘液非産生型の BAC は甲状腺転写因子 1 (TTF-1) を発現する。粘液産生型の BAC は CK20 と CK7 を発現するが、TTF-1 は発現しないと報告されている³⁹。BAC は通常 CK7+/CK20- であることから、これ

により CK7-/CK20+ の大腸原発の転移性腺癌と鑑別可能である。ただし粘液産生型の BAC は CK7+/CK20+ であることが多い⁴⁰。CDX-2 は腸管由来の腺癌に対して感度、特異度ともに高いマーカーであり、粘液産生型の BAC と消化管原発の転移癌との鑑別に利用できる可能性がある。

免疫組織化学染色

免疫組織化学染色は悪性中皮腫と肺腺癌を鑑別する上で最も有用となる。中皮腫で陽性となる 2 つと中皮腫で陰性（腺癌では陽性）となる 2 つの合計 4 つのマーカーで構成されるパネルがルーチンに用いられている。中皮腫では陰性となり腺癌では陽性となる染色法としては CEA（癌胎児性抗原）、B72.3、Ber-EP4 および MOC31 がある。また中皮腫に対して感度、特異度ともに高い染色法としては、WT-1、カルレチニン、D2-40⁴¹、サイトケラチン 5/6 などがある。免疫染色は、原発性肺腺癌と肺への転移性腺癌との鑑別、腺癌と悪性中皮腫との鑑別ならびに腫瘍の神経内分泌分化の判定に用いられる。TTF-1 はホメオドメインを有する転写因子であり、サーファクタントアポ蛋白 A（SPA）、サーファクタントアポ蛋白 B（SPB）、サーファクタントアポ蛋白 C（SPC）、クララ細胞抗原、T1 α などの蛋白の組織特異的な発現を調節している。

ほとんどの原発性肺癌は TTF-1 陽性である一方、肺への転移性腺癌（乳癌からの転移など）は通常 TTF-1 陰性であるため、TTF-1 は原発性腺癌と転移性腺癌を鑑別する上で非常に重要である。ただし、TTF-1 は甲状腺癌患者の腫瘍でも陽性となる⁴²。一方、甲状腺癌患者の腫瘍にはサイログロブリンが認められるが、原発性肺癌の腫瘍では陰性となる。肺腺癌は通常 CK7+/CK20- であることから、これにより CK7-/CK20+ の大腸原発の転移性腺癌と鑑別可能である。CDX-2 は消化管原発の転移性悪性腫瘍に対して感度、特異度ともに極めて高いマーカー

であり、転移性肺腫瘍と原発性肺腫瘍との鑑別に利用できる可能性がある。肺神経内分泌腫瘍の診断には、クロモグラニン（細胞質の神経内分泌顆粒と反応する）とシナプトフィジン（細胞膜糖蛋白と反応する）が用いられる。定型および非定型カルチノイドは全例がクロモグラニンおよびシナプトフィジンで染色されるが、SCLC は 25% の症例で陰性となる。

SCLC では、ほぼ全例がケラチン、上皮膜抗原および TTF-1 に対して免疫反応性を示す。また SCLC の多くでは、クロモグラニン A、神経特異的エノラーゼ、神経細胞接着分子（NCAM）、シナプトフィジンなどの神経内分泌マーカーの染色でも陽性となる。しかしながら、NSCLC でも約 10% はこれら神経内分泌マーカーの 1 つ以上に免疫反応性を示すことから、これらのマーカーだけで SCLC と NSCLC を鑑別することは不可能である⁴³。

病期分類

肺癌の国際病期分類は American Joint Committee on Cancer（AJCC）と Union Internationale Contre le Cancer（UICC）によって改定および承認の作業が行われてきたが⁴⁴⁻⁴⁷、最近 International Association of the Study of Lung Cancer（IASLC）から新しい肺癌病期分類が提唱された^{48,49}。その改訂版の病期分類は AJCC（第 7 版）から公開されている⁵⁰。そしてこの AJCC 病期分類（第 7 版）の改訂に伴って、本 NCCN ガイドラインも更新された。改定された病期分類は表 6 に要約されている。また TNM 分類と病期の関係については表 7 に要約されている（この表において太字で記載された部分は、TNM 分類のカテゴリーが第 6 版から変更された箇所である）。

改訂された TNM 病期分類は、2010 年 1 月 1 日以降に新たに診断を受ける全症例に適用される⁵⁰。この新しい病期分類の適用により今後は、

局所進行癌は III 期、進行癌は IV 期となる。2010 年版 AJCC 病期分類への変更点には upstaging と downstaging も含まれる。例えば、1) T2bN0M0 は IB 期から IIA 期に、2) T2aN1M0 は IIB 期から IIA 期に、3) T4N0-N1M0 は IIIB 期から IIIA 期に、4) 悪性胸水を伴う IIIB 期 (wet IIIB) は IV 期に変更されている⁵¹。これらの新たな変更は、そうした腫瘍を有する症例の実際の予後を反映させたものである。

病理学的病期の診断には、臨床的に（病歴聴取、身体診察、画像検査などの非侵襲的な手法で）得られた情報と病期診断を目的とした侵襲的手法（すなわち開胸や縦隔鏡検査でのリンパ節切除）による情報の両方が用いられる⁴⁴。

1996～2004 年における肺癌の 5 年相対全生存率は 15.2%であった（米国 17 カ所の SEER [Surveillance, Epidemiology, and End Results] 参加地域のデータに基づく）。肺・気管支癌症例の 16%は病変が原発部位に限局した状態（限局期）で診断され、25%は所属リンパ節転移または原発部位からの直接進展を来した後に、51%はすでに遠隔転移を起こした状態で診断され、残る 8%は病期に関する情報は不明であった。これらの各段階における 5 年相対生存率は、限局期で 49.5%、所属リンパ節転移または直接進展後で 20.6%、遠隔転移後で 2.8%、病期不明例で 8.3%であった

（<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>）。ただし、このデータには予後不良な小細胞肺癌も含まれている。病理病期 I 期の NSCLC の場合、肺葉切除後の 5 年生存率は 45～65%であり、IA 期と IB 期のいずれかと腫瘍の占拠部位による⁵²。I 期患者（n=19,702）を対象とした別の研究では、被験者の 82%が外科的切除を受け、その 5 年全生存率は 54%であったが、無治療の I 期 NSCLC 患者における 5 年全生存率は 6%しかなかった⁵³。また手術を勧められてそれを拒否した I 期患者では、78%が 5 年以内に肺癌のために死亡していた。

予後および治療効果の予測マーカー

NSCLC の予後および治療効果を予測するバイオマーカーとしては、いくつかのものが注目を集めている。このようなバイオマーカーの中で最も強力なエビデンスが得られているのは、上皮成長因子受容体（EGFR）、ヌクレオチド除去修復複合体の 5' エンドヌクレアーゼ（ERCC1）、癌遺伝子 K-ras、そしてリボヌクレオチド還元酵素の調節サブユニット（RRM1）である。予後マーカーとは、選択される治療法とは無関係に患者の生存率の予測を可能にする生体分子のことであり、すなわち各腫瘍固有の進行の速さを表す指標である。治療効果予測マーカーとは、治療効果の予測を可能にする生体分子のことであり、したがって、これらの分子と治療法との間には患者の転帰に関して交互作用が認められる。

EGFR 遺伝子のエクソン 19 の欠失またはエクソン 21 の L858R 変異の有無については、NSCLC 患者における（治療法とは無関係な）予後予測には活用できないようである⁵⁴。しかしながら、EGFR 遺伝子のエクソン 19 の欠失またはエクソン 21 の L858R 変異を認めることは、EGFR-TKI 療法による有益性が高くなることを予測する因子である^{36,55}。NSCLC 患者において ERCC1 の発現量が高いことは、発現量が低い場合と比べて（治療法とは無関係に）予後良好を予測する因子である^{56,57}。また ERCC1 の発現量が高い場合には、プラチナベースの化学療法に対する反応が不良となることも予測される^{57,58}。NSCLC 患者において K-ras の突然変異を認めることは、これを認めない場合と比べて（治療法とは無関係に）予後不良を予測する因子である²⁸。また K-ras の突然変異を認める場合には、プラチナ製剤/ビノレルビンによる化学療法や EGFR-TKI 療法が有益とならないことも予測される^{36,59}。NSCLC 患者において RRM1 の発現量が高いことは、発現量が低い場合と比べて（治療法とは無関係に）予後良好を予測する因子である

^{60,61}。また RRM1 の発現量が高い場合には、ゲムシタビンベースの化学療法に対する反応が不良となることも予測される^{58,62,63}。

EGFR の突然変異、遺伝子コピー数および発現量

EGFR は膜貫通型の受容体であり、その細胞外ドメインに EGF が結合すると、細胞内チロシンキナーゼドメインが活性化して受容体の二量体化が起こる。これにより受容体の自己リン酸化が起こり、下流分子のリン酸化が進行する結果、増殖や生存などに関わる多様な細胞機能が活性化される。EGFR は NSCLC 患者の約 80~85% で検出され、その発現量は連続的に大きく変動する。

腫瘍細胞における EGFR 遺伝子の状態を調べる上では、現在 3 つの方法が用いられている。その方法とは、突然変異分析、遺伝子コピー数の定量および EGFR 発現量の測定である。最も頻度の高い EGFR の突然変異は、エクソン 19 の欠失 (E19del) とエクソン 21 の変異

(L858R) である。どちらもチロシンキナーゼドメインの活性化を引き起こす変異であり、低分子 TKI であるエルロチニブおよびゲフィチニブに対する感受性との関連が認められている。NSCLC 患者におけるこれらの変異の検出頻度は、白人患者で約 10~15%、アジア人患者で 30~40% である。

ほとんどの報告が積極的治療を受けている患者だけを対象としたものであるため、EGFR 変異 E19del および L858R が予後に及ぼす影響は不明である。Tsao らは、二次治療としてのゲフィチニブをプラセボと比較するランダム化試験に参加した患者 177 人について突然変異の有無を調査している⁵⁴。突然変異は 40 人に認められ、そのうち E19del または L858R を認めたのは 20 人であった。突然変異の有無と遺伝子コピー数および標準的な免疫組織化学染色の結果との間に相関関係は認められなかった。またプラセボ群だけでは、19 人に何らかの EGFR 変異が検出されたが、これらの患者と変異のなかった患者 44 人との間に明らかな全生存率の差は認められなかった。一方、一次化学療法 (エルロチニブ併用の場合も含む) を受けた患者を対象とした後ろ向き研究では、

突然変異を認めた全患者 (N=11) における全生存期間の中央値が、突然変異を認めなかった患者の全生存期間 (N=45、10 ヶ月) と比べて有意に良好 (>20 ヶ月、 $P<0.001$) という結果が得られている³¹。

EGFR 変異 E19del および L858R が治療効果予測に及ぼす影響は明確である。これらの突然変異を有する患者では、エルロチニブまたはゲフィチニブに対する反応が有意に良好である。初期の後ろ向き研究によると、これらの薬剤に対して反応がみられた患者では約 90% に突然変異が認められた一方、反応がみられなかった患者には突然変異が認められなかったという結果が示されている^{64,65}。その後実施された後ろ向き研究では、EGFR 変異を認めた細気管支肺胞型腺癌の患者に単剤療法を施行した場合、客観的奏効率は約 80%、無増悪生存期間の中央値は 13 ヶ月となっていたことが示された³⁶。最近の前向き研究では、EGFR 変異 (E19del が 53%、L858R が 26%、その他が 21%) を認める非扁平上皮癌の北米人患者における客観的奏効率は 55% であり、無増悪生存期間の中央値は 9.2 ヶ月であることが示されている⁵⁵。エルロチニブ併用下または非併用下で一次化学療法が施行された患者の検討では、EGFR 変異の存在はエルロチニブ投与患者での良好な反応を予測させる因子であった (突然変異を認めた群では 53% に対し突然変異を認めなかった群では 18%)³¹。一方、化学療法のみが施行された患者における奏効率は、突然変異を認めた群では 21%、突然変異を認めなかった群では 27% であった。

ERCC1 の発現量

ERCC1 蛋白はヌクレオチド除去修復複合体の 5' エンドヌクレアーゼである。すべての腫瘍細胞で認められ、その発現量は様々である。手術前後に化学療法も放射線療法も受けずに完全切除が施行された NSCLC 患者では、ERCC1 の mRNA 発現量は予後を予測する因子であった。すなわち、腫瘍組織中の発現量が高かった患者 (N=26、ERCC1 の相対的発現量がコホートの中央値である 50 を超える者) では、腫瘍組織中の発現量が低かった患者 (N=25、相対的発現量が 50 未満の者) と

比べて生存期間が有意に長かった⁵⁶。さらにこれと同様の結果が、同様のコホート (N=372) を対象とした標準的な免疫組織化学染色による別の研究でも確認された。すなわち、腫瘍組織中の ERCC1 発現量が低かった患者では全生存期間中央値が 42 ヶ月であったのに対し、ERCC1 発現量が高かった患者では 55 ヶ月であった⁵⁷。

NSCLC 患者におけるプラチナベースの化学療法の有効性を予測するのに ERCC1 発現量を用いることについては、複数のトランスレーショナル研究からエビデンスが得られており、発現量の高値には抵抗性と、低値には感受性との関連性が認められている。初期の研究では、ERCC1 mRNA 発現量は半定量的な手法によって評価されていた。前向き研究として収集された腫瘍組織の新鮮凍結標本の検討では、ERCC1 mRNA 発現量と 2 サイクルのゲムシタビン+カルボプラチン投与への反応との間に関連性が報告された⁵⁸。すなわち手術不能の局所進行 NSCLC 患者 35 人の検討において、ERCC1 発現量の低かった腫瘍では、ERCC1 発現量の高かった腫瘍と比べて良好な反応が認められた。一方、ゲムシタビン+シスプラチンの投与を受けた進行 NSCLC 患者 56 人の腫瘍組織標本を用いた後ろ向き解析では、治療への反応と ERCC1 mRNA 発現量との間に有意な相関関係は認められなかった。しかしながら全生存期間は、ERCC1 発現量の高かった患者 (4.7 ヶ月) よりも発現量の低かった患者で有意に長かった (14.2 ヶ月)⁶⁶。

Olaussen らは、International Adjuvant Lung Trial (IALT) に参加した多数の外科的切除後の NSCLC 患者において、ERCC1 蛋白の発現量 (標準的な免疫組織化学染色により判定する) によってシスプラチンベースの補助化学療法による有益性を予測できたと報告した⁵⁷。この研究では、腫瘍組織の ERCC1 蛋白発現量が低い患者でのみ補助化学療法が有益となった (死亡の調整ハザード比、0.65 ; 95%CI、0.50~0.86 ; $P=0.002$)。より最近の研究としては、地域ベースのランダム化第 III 相試験で採取された腫瘍組織における in situ での ERCC1 蛋白の発現量が、カルボプラチン/ゲムシタビンまたはゲムシタビン単独療法に対する反応と有意な逆相関 ($P=0.003$, $r=0.39$) を示したこと、

すなわち ERCC1 の発現量が低い患者ほど反応が良好であったことが Bepler らによって報告されている^{62,63}。

K-ras の突然変異

K-ras は GTP 結合蛋白であり、G 蛋白共役型受容体のシグナル伝達に関与している。この遺伝子に突然変異が起きると、常に活性化された状態となって不死化細胞への形質転換が引き起こされ、細胞の増殖および生存が促進される。当初の報告では、K-ras のコドン 12 の突然変異が腺癌の 10 例中 5 例で認められ、扁平上皮癌 15 例および大細胞癌 10 例ではともに 1 例も認められなかったと記載された⁶⁷。現在のデータからは、北米の集団では腺癌の約 25% に K-ras 変異が存在すると示唆されている^{31,36,59}。K-ras 変異の保有率には喫煙との関連性が示されている⁶⁸。

K-ras の変異状態は生存に関する予後因子である。K-ras の突然変異を有する患者では、K-ras が野生型の患者と比べて生存期間が短くなる。Slebos らは、腺癌で完全切除を受けたがそれ以上の追加治療は受けなかった患者 69 人を対象として K-ras コドン 12 の突然変異について検討した。その結果、突然変異を認める患者 19 人では突然変異を認めない患者 50 人と比べて無病および全生存期間が有意に短かったことが判明した (それぞれ $P=0.038$ および $P=0.002$)。これらの結果は、Mitsudomi らによる患者 66 人のコホートでも確認された (11 人に K-ras コドン 12 の突然変異が認められ ; 全生存期間について $P=0.03$ の有意差を認めた)⁶⁹。しかしながら、Tsao らによる Canadian adjuvant chemotherapy trial (JBR10) の経過観察群の検討では、ras 変異の有無で分けた群間に生存期間の有意差は認められなかった ($P=0.40$)⁵⁹。なおこの報告では、3 つの ras 遺伝子すべてのコドン 12、13 および 61 が調べられ、何らかに突然変異が検出された患者を ras 変異ありと分類していた。

K-ras の変異状態は EGFR-TKI による治療効果の予測因子でもあるが、化学療法による効果とは無関係のようである。細気管支肺胞型腺癌の患

者 101 人を対象とした後ろ向き研究では、K-ras コドン 12 および 13 の突然変異が 23% (18/80) の患者に認められた³⁶。すべての患者が初回治療としてエルロチニブ単剤の投与を受けていた。K-ras 変異を認めた患者では奏効例が 1 例もなく (0/18)、K-ras 変異を認めなかった患者では 20 例で反応が得られた (20/62, 32%)。これは統計学的に有意な差であった ($P < 0.01$)。また初回治療として化学療法+エルロチニブまたは化学療法+プラセボによる治療を施行した試験

(TRIBUTE 試験) では、K-ras のコドン 12 および 13 の突然変異がそれぞれ 264 例中 51 例と 264 例中 4 例に認められた³¹。K-ras 変異を認めた患者における奏効率は、化学療法+エルロチニブ群で 8%

(2/25)、化学療法単独群で 23% (7/30) であった。一方、K-ras 変異を認めなかった患者における奏効率は、化学療法+エルロチニブ群で 26% (27/104)、化学療法単独群で 26% (27/103) であった。この研究では、化学療法+エルロチニブ投与が施行された K-ras 変異を有する患者群で無増悪および全生存期間の短縮も認められたことから、K-ras 変異を有する患者では化学療法にエルロチニブを追加することで逆に化学療法の効果を妨げてしまう可能性があるとして示唆されている。

Tsao らは、Canadian adjuvant chemotherapy trial (JBR10) において何らかの ras 変異 (K-ras、N-ras、H-ras のコドン 12、13、61) を有する患者 88 人と変異のない患者 333 人を同定した⁵⁹。そして、ras 変異を有する患者ではシスプラチン/ビノレルビンによる補助療法が有益とならなかった (化学療法群 vs 経過観察群での死亡のハザード比 0.95 ; CI、0.53~1.71 ; $P=0.87$) が、ras 変異のない患者 (N=333) では補助療法が有意に有益であった (化学療法群に対する経過観察群の死亡のハザード比、0.69 ; CI、0.49~0.97 ; $P=0.03$) ことを示した。しかしながら、治療法と ras 変異状態の両方を考慮に入れた場合 (すなわち交互作用の検定を行った場合) には、 P 値は統計学的に有意な値に達しなかった ($P=0.29$)。

RRM1 の発現量

RRM1 はリボヌクレオチド還元酵素の調節サブユニットをコードする遺伝子であり、ヌクレオチドからのデオキシヌクレオチドの産生に極めて重要である^{70,71}。*RRM1* はすべての腫瘍細胞に認められ、その発現量は連続的で幅広い値をとりうる。

完全切除を受けたが手術前後に化学療法および放射線療法を受けなかった NSCLC 患者を対象とした研究では、*RRM1* の mRNA 発現量から生存予後の予測が可能であった。すなわち、腫瘍組織での発現量が高かった患者 (N=39、相対的な *RRM1* 発現量がコホートの中央値である 12.2 以上の患者) では、腫瘍組織での発現量が低かった患者 (N=38、相対的な発現量が 12.2 未満の患者) と比べて生存期間が有意に長かった⁶⁰。この結果は I 期患者 187 人からなる別のコホートでも確認された。すなわち、腫瘍組織の *RRM1* 発現量が高かった患者では全生存期間中央値が 120 カ月以上であったのに対し、*RRM1* 発現量の低かった患者では 60.2 カ月であった⁶¹。

ゲムシタビンおよびカルボプラチンによる治療を受けた患者から採取された腫瘍組織の新鮮凍結標本を用いた前向きの研究では、*RRM1* の発現量から腫瘍に対する治療効果の予測が可能であった。すなわち、*RRM1* の発現量が低かった腫瘍では、発現量が高かった腫瘍と比べて有意に良好な反応がみられた⁵⁸。さらに、*RRM1* の mRNA 発現量とゲムシタビンおよびシスプラチンによる治療を受けた進行 NSCLC 患者の全生存率との間に有意な関連が認められた⁷²。この解析では、*RRM1* の発現量が低かった患者の全生存期間中央値は 13.7 カ月であったのに対し、発現量が高かった患者の全生存期間中央値は 3.6 カ月であった。一方、このゲムシタビンを含むレジメンにビンカルカロイドを追加した群との比較では、全生存期間に対する *RRM1* 発現量の効果が消失しており、患者の転帰に関してこのバイオマーカーと治療レジメンとの間にかなりの交互作用が存在することが示唆される。

より最近の研究としては、地域ベースのランダム化第 III 相試験で採取された腫瘍組織における in situ での *RRM1* 蛋白の発現量が、ゲムシタ

ビン単独またはカルボプラチン/ゲムシタビンに対する反応と有意な逆相関 ($P=0.001$, $r=0.41$) を示したこと、すなわち RRM1 の発現量が低い患者ほど反応が良好であったことを Bepler らが報告している^{62,63}。

治療アプローチ

NSCLC 患者に一般的に用いられる治療法は手術、放射線療法および化学療法である。これらの治療法は病態に応じて単独または併用で施行される。以下では、標準治療の確立につながった臨床試験について記載していく。

手術

一般に I 期または II 期の患者では、手術が治癒の可能性の最も高い治療法となる。ただし根治的な局所療法が考慮される症例を評価する場合には、胸部腫瘍外科にコンサルトすべきである。

緊急を要しない場合は、何らかの治療を開始する前に全体的な治療計画と必要な画像検査を決定しておくべきである。切除可能性の判定、外科的病期の診断ならびに肺の切除手術は、肺癌手術を専門とする資格をもった胸部外科医によって行われるべきである。胸部外科医は肺癌患者に関する集学的な議論やミーティング (multidisciplinary clinic や Tumor Board など) に積極的に参加すべきである。病理学的病期が II 期以上の場合は、評価のために腫瘍内科へも紹介すべきである。また IB 期の患者には腫瘍内科医への紹介を考慮し、IIIA 期の患者には放射線腫瘍医への紹介を考慮する。専門医間の連携が不良であるがために治療が遅れるようなことはあってはならない。

用いられる術式は病変の進展度と患者の心肺予備能に依存する。解剖学的に適している場合および断端陰性での切除が可能な場合には、肺全摘術よりも肺を温存できる解剖学的切除 (管状肺葉切除術) の方が望ましく、そうでない場合は、生理学的に可能ならば肺葉切除術または肺全摘

術を施行すべきである^{73,74}。アブレーション (すなわちラジオ波焼灼術、凍結療法、定位放射線療法) よりも切除術 (楔状切除を含む) の方が望ましい⁷⁴。しかしながら、区域切除術や楔状切除術などの肺温存手術 (すなわち縮小切除) が、本手術以外に適応のない程度の重度の肺機能低下症例において有用となるかどうかについては議論のあるところである⁷⁴⁻⁷⁶。

American College of Surgeons Oncology Group は現在、N0 (明らかな所属リンパ節転移を認めない) または N1 (同側気管支周囲および/または肺門リンパ節への転移 [直接的進展を含む] を認める) の NSCLC 患者を対象として、肺切除術中の縦隔リンパ節サンプリングと完全なリンパ節郭清術とを比較するランダム化試験 (ACOSOG Z0030) を実施している。この試験では、N0 または肺門リンパ節転移を除く N1 の NSCLC で切除術を受ける患者を対象として、縦隔リンパ節サンプリングと比較して完全な縦隔リンパ節郭清を施行した方が良好な全生存率が得られるかどうかを評価している。その最初の報告では、完全なリンパ節郭清を施行しても合併症発生率は増加しないことが示されている^{77,78}。

N1 および N2 リンパ節を切除し、3 ヶ所以上の N2 ステーションからのサンプリングまたは完全なリンパ節郭清によるマッピング (American Thoracic Society map) を行うべきである。最近 IASLC

(International Association for the Study of Lung Cancer) によって新しいリンパ節マップが提唱されたことに留意すべきである⁷⁹。切除術を受ける IIIA 期 (N2) 患者では、正式な同側縦隔リンパ節郭清が適応となる。縮小手術を受ける患者では、手術リスクの大幅な増大のために技術的に不可能となる場合を除き、適切な N1 および N2 ステーションから組織採取を行うべきである。

縮小手術としては区域切除術 (望ましい) と楔状切除術があり、次に挙げる限定された患者でのみ適切となる: 1) 肺予備能の低下または他の重大な併存症のために肺葉切除術の適応がない患者; 2) 2cm 以下の末

梢小結節1つのみを認め、次に挙げる条件のうち1つ以上を満たす患者〔純粋なBAC（カテゴリー2B）、CT上で小結節の50%以上の領域にスリガラス状陰影を認める（カテゴリー2B）、放射線学的なサーベイランスによって倍化時間が400日以上と確認される（カテゴリー2B）〕。なお、区域切除術（望ましい）または楔状切除術の切除マージンについては、1) 2cm以上または2) 小結節の大きさ以上を確保した上で肺実質を切除すべきである^{80,81}。

胸腔鏡手術（VATS）は、現在肺癌のあらゆる面で検討が行われている比較的新しい低侵襲の外科的治療法である^{82,83}。これまでの研究によると、VATSには標準的な開胸術と比べていくつかの点で優れていることが示唆されている⁸⁴⁻⁸⁸。VATSに伴う急性および慢性疼痛は軽微なため、この術式を用いることで入院期間の短縮が可能となる⁸⁹。VATSはまた、術後合併症発生率と死亡率も低く、術中の出血リスクも極めて低く、局所領域再発も極めて少ない⁹⁰⁻⁹⁴。

VATS葉切除＋リンパ節郭清術を受けたI期NSCLC患者では、5年生存率、長期生存率および局所再発率がルーチンの開胸肺切除術の場合と匹敵する結果であった⁹⁵⁻⁹⁷。VATSはまた、高齢患者および高リスク患者においても退院時の自立性を改善することが示されている^{98,99}。最近のデータでは、VATSによって患者が術後化学療法を完遂できる可能性が高まることが示されている^{100,101}。術後回復および合併症に関する望ましい効果に基づき、本ガイドラインでは、胸部外科における標準的な腫瘍学原則と切除の原則が遵守される限り、解剖学的または外科的な禁忌のない切除可能な患者に対する妥当で容認できるアプローチとして、VATSを選択肢の1つに採用している（[NSCL-B](#)を参照）。

放射線療法

一般原則

放射線療法は、1) 手術の禁忌がなく切除可能なNSCLC患者に対する補助療法、2) 医学的に手術不能または切除不能なNSCLC患者に対す

る一次治療としての局所療法（すなわち根治的放射線療法）、3) 治癒不能のNSCLC患者に対する重要な緩和的治療手段として用いられている。アルゴリズムでは放射線療法に関する専門用語や略語が使用されているが、これらについては[表1](#)を参照のこと。患者に治療法を勧める場合は、その前に腫瘍外科医、放射線腫瘍医、腫瘍内科医、呼吸器科医、病理医、放射線診断医などで構成された集学的チームによる合同での協議や議論が行われるべきである。

腫瘍切除例において病理学的に縦隔リンパ節転移を認める（pN2）が切除断端は陰性である場合には、術後補助化学療法の施行（カテゴリー1）後に引き続き術後放射線療法を施行するのが望ましいが、この状況における放射線照射と化学療法の施行順序は確立されていない（[NSCL-3](#)および[NSCL-7](#)を参照）¹⁰²⁻¹⁰⁴。切除断端陰性の患者には、NCCN加盟施設の大半で化学放射線逐次併用療法が施行されている。pN2かつ切除断端陽性の患者では、医学的に適切と判断される場合は術後の化学放射線同時併用療法が推奨される^{105,106}。このような患者群では局所再発が最も多い治療後の再燃形式となっているため、より早期から放射線療法を開始すべきである¹⁰⁷。

医学的に手術不能ではあるが全身状態および期待余命が妥当な範囲にあるI～III期のNSCLC患者には、放射線原体照射法＋化学療法または原体照射法単独を提案すべきである¹⁰⁸。CTまたはCT/PET（陽電子放射断層撮影）に基づいた治療計画による最新の三次元原体照射法が全例に用いられるべきである。その際には治療成績と費用の両方を考慮すべきである。根治目的で放射線療法または化学放射線療法を施行する場合は、原体照射法による治療計画と積極的な支持療法によって、管理可能な急性毒性（すなわちグレード3の食道炎または血液毒性）による治療中断や線量抑制を最小限に抑えるべきである。広範な転移を来したIV期の患者では、放射線療法は緩和ケアとして原発および遠隔転移部位に対して用いることができる。

肺全摘術が必要な場合は、術後の肺毒性を回避するため術前化学放射線療法は可能な限り避けるべきである^{109,110}。高線量の照射を行うと切除境界線が消失するため、60Gyの照射を受けた領域での手術は困難となる。そのため、すでに45Gy以上が照射された領域での切除術、特に60Gy以上が照射された患者（すなわち根治的な化学放射線同時併用療法を受けた患者）の切除術には外科医が慎重になる場合が多い。したがって、患者が手術に適格となる可能性がある場合は、照射線量の検討を慎重に行うべきである。患者が手術対象でない場合は、放射線療法は中断することなく根治線量まで継続すべきである。

従来の分割照射法における線量、体積および正常組織への制約

根治的および緩和的放射線療法の推奨線量については、アルゴリズムの形で要約している（表2を参照）。放射線治療計画に際しては、全例で組織不均質補正を行うべきである。術前照射では、合計45～50Gyを1回1.8～2Gyで分割する方法が推奨される¹¹¹。術前照射の線量を50Gy以上としても、安全に良好な生存率が得られるとの報告もあるが¹¹²⁻¹¹⁴、これは経験を積んだチームだけが行うべきである。

術後照射での線量は、切除断端の状態に基づいて決定すべきである。術後の放射線照射に対する肺の耐容能は、両肺とも健全な患者と比べると著しく低下している。したがって術後照射では、線量を最小限に抑えるためにあらゆる努力を尽くすべきである。正常肺の線量体積制約値は有用な指針にはなるが、術後照射ではより安全な制約値が用いられるべきである（表3を参照）。根治的放射線療法における一般的な処方線量は60～70Gyである¹¹⁵。ある後ろ向き研究では、放射線単独または化学放射線逐次併用療法（化学療法後に放射線療法）を受けた患者において74Gy以上の照射を受けた場合の方が良好な生存率が得られた¹¹⁶。放射線単独治療後のI～II期患者¹¹⁷および化学放射線同時併用療法施行後のIII期患者¹¹⁸では、照射線量が全生存率に有意に影響する因子の1つである。放射線療法を化学療法と同時に施行する場合、正常組織に対

する線量を厳格に制限すれば74Gyまでは安全に照射することができる（表3を参照）¹¹⁹⁻¹²¹。化学療法との同時併用下での高線量放射線療法の役割については、現在第III相ランダム化試験にて検証中である（RTOG 0617）。

治療体積を検討する際には、ICRU-62（International Commission on Radiation Units and Measurements Report 62）ガイドラインに従い、肉眼的腫瘍体積（GTV）に顕微鏡的病変に対する臨床標的体積（CTV）、標的の移動に対する体内標的体積（ITV）、ならびに毎日の設定誤差に対するマージンを加えることによって計画標的体積（PTV）を決定すべきである¹²²。このときGTVは、CTまたはPET-CT上で確認できる腫瘍（原発巣とリンパ節転移巣の両方を含む）の範囲に限定すべきである。

術後照射の場合、CTVは気管支断端と高リスクのリンパ節ステーションから構成されるべきである¹²³。リンパ節領域のCTVについては、予防的リンパ領域照射（ENI：elective nodal irradiation）に関して依然として議論が続いており¹²⁴、腫瘍体積、隣接正常組織の線量計算パラメータおよび併存症に応じて個別化した上で施行すべきである。ENIを省略した照射野（involved field）での高線量照射では、より高線量の照射が可能となり、許容可能な毒性で孤立性リンパ節再発のリスクを低く抑えられることが示されている^{115,116,125-128}。

正常組織に対する毒性を最小限に抑えるため、重要臓器の線量体積ヒストグラム（DVH）を評価し、脊髄、肺、心臓、食道および腕神経叢に対する照射線量を制限することが不可欠である（表3を参照）。これらの制限値の大半は経験的に決定されたものである¹²⁹⁻¹³⁶。術後照射の場合、肺でのDVHパラメータはより厳格に考慮すべきである。肺葉切除患者における正確な制限値は不明であるが、肺全摘患者では肺の平均線量を8.5Gy未満に制限すべきである。

放射線治療のシミュレーション、計画および照射

治療計画は治療体位で撮影された CT 像に基づいて行うべきである。標的をより良好に描出できるように可能な限り静注造影剤を使用すべきであり、中枢型腫瘍やリンパ節病変のある症例では特に重要である。高度な無気肺のある症例および静注造影剤が禁忌の症例では、PET/CT が望ましい。PET-CT では標的評価の精度が有意に改善される¹³⁷。

導入化学療法を施行する場合は、導入化学療法の開始前にベースラインの治療計画 CT の撮影を試みるべきである。可能ならば、初回の照射野は化学療法施行前の腫瘍体積をカバーするように設定すべきであり、照射野縮小法 (cone down field) では化学療法施行後の腫瘍体積をカバーするように設定すべきである。しかしながら、肺機能が低下した症例や当初の腫瘍体積が大きかった症例では、過度の肺毒性を回避するために化学療法後の腫瘍体積を用いてもよい。X 線 (光子線) のエネルギーは、腫瘍の解剖学的位置とビームの角度に応じて個別化すべきである。一般に、腫瘍組織に到達する前にビームが低密度の肺組織を通過する場合、光子線のエネルギーとしては 4~10MV が推奨される。大きな縦隔腫瘍および胸壁に付着した腫瘍には、より最適な線量配置を実現するために 15~18MV を考慮してもよい。

広範囲の正常肺組織に放射線が照射される場合や腫瘍が重要な正常組織 (すなわち脊髄) に近接している場合などの特定の状況下で高線量の照射を行う場合には、正常組織への過剰照射を回避するために強度変調放射線治療 (IMRT) を考慮してもよい。肺癌に対して IMRT を用いた場合では、三次元原体照射療法の場合と比べて放射線肺臓炎の有意なリスク低下と全生存率の改善が認められている¹³⁸。

IMRT を用いる場合には、IMRT に関する National Cancer Institute (NCI) のガイドラインに従うべきである

(http://www.rtog.org/pdf_document/NCI_IMRT_Guidelines_2006.pdf)

f)。厳密に定義されたプロトコル下では陽子線治療も許容されうる¹³⁹⁻¹⁴³。IMRT および陽子線治療を用いる場合には、治療の質を保証するために画像誘導を連日行いながら照射すべきである。画像誘導放射線治療 (IGRT) を採用するかどうかは、治療施設の経験と治療の精度に基づいて決定すべきである。

可能な限り呼吸性移動への対処を実施すべきである。AAPM Task Group 76 のガイドラインに従うと、腫瘍の呼吸性移動への対処法のうち許容されるものとしては、1) slow scan CT、吸気相および呼気相停止下 CT、四次元呼吸同期 CT などの motion-encompassing method ; 2) 外的な呼吸信号や体内基準マーカを用いる呼吸同期法 (respiratory gating method) ; 3) 深吸気呼吸停止、能動的呼吸制御 (ABC) 装置、機器を用いない自己呼吸停止などによる呼吸停止法 ; 4) 腹部圧迫による浅呼吸指示法 ; 5) リアルタイム動体追跡法が挙げられる¹⁴⁴。

体幹部定位放射線治療 (SBRT)

I 期の NSCLC 患者では、SBRT によって三次元原体照射療法と比べて 5 年生存率が有意に改善される¹⁴⁵。SBRT は、最大径 5cm 未満の末梢型病変 (図 1 を参照) でリンパ節転移陰性の手術不能な I 期症例¹⁴⁶⁻¹⁵⁰と限局性の肺転移症例^{151,152}に対して考慮される。SBRT は脳転移例にも用いられる (NSCL-11 および「全脳照射および SBRT」の節を参照)¹⁵³⁻¹⁵⁷。患者に SBRT を勧めるかどうかは、集学的な議論に基づいて決定すべきである。

肺腫瘍に対する SBRT の分割法には単回照射¹⁵⁸、3 回分割^{149,150}、4 回分割¹⁵⁹、5 回分割^{160,161} などがある (表 4 を参照)。至適な分割数は腫瘍の大きさと総線量に基づいて推定できるが¹⁶²、生物学的効果線量 (BED) が 100Gy 以上で生存率の向上がみられる¹⁶³。現在 RTOG 0915 試験において、単回照射と 4 回分割照射の成績が比較されている。

SBRTにおける正常組織の線量体積制約値を厳密に遵守すべきである（表5を参照）。

ラジオ波焼灼術

ラジオ波焼灼術（RFA）は、手術を拒否したリンパ節転移陰性例と全身状態不良、有意な心血管リスク、肺機能低下または併存症のために手術に耐えられないリンパ節転移陰性例において選択肢となりうるものが諸研究から示唆されている。RFAの最適な候補には3cm未満の孤立性末梢病変の患者が含まれるが、RFAは過去に放射線が照射されたことのある組織にも適用可能で、また症状緩和を目的としても用いられる¹⁶⁴。NSCLC患者33人にRFAを施行した最近の研究では、1年全生存率70%（95%CI、51～83%）、2年全生存率48%（30～65%）という結果が得られている。またI期のNSCLC患者（n=13）における2年全生存率は75%（45～92%）であった¹⁶⁵。

全脳照射およびSBRT

多くのNSCLC患者に脳転移がみられ（30～50%）、これが生活の質に大きな影響を及ぼしている¹⁶⁶。手術後にSBRT+全脳照射または全脳照射のみを施行することは、単発性脳転移を来した限定された患者において妥当な選択肢となる^{167,168}。単発性脳転移を認めるが手術に耐えられないか手術を拒否する患者では、全脳照射またはSBRTもしくはその両方を施行してもよい¹⁶⁶。脳転移例に対して手術、全脳照射、SBRTまたは集学的治療を勧めるかどうかは、集学的な議論を行い、患者毎の潜在的有益性がリスクを上回るかを検討した上で決定すべきである。

全脳照射については、神経認知機能に悪影響を及ぼす可能性が懸念されている。しかしながら、脳転移例208人を対象とした試験において全脳照射後に反応（腫瘍縮小）がみられた患者に神経認知機能の改善が確認され、神経認知機能には全脳照射よりも腫瘍の進行の方がより大きく影響することが明らかにされた¹⁶⁹。1～4病変の脳転移を来して

SBRT+全脳照射またはSBRT単独を受けた患者132人の検討では、両群間で生存率はほぼ同じであった¹⁵⁵。このSBRT+全脳照射またはSBRT単独を受けた被験者のうち92人のサブセットでの解析では、併用療法による脳腫瘍の制御が神経認知機能の安定化により重要であった¹⁷⁰。しかしながら、患者58人を対象とした別の研究によると、SBRT+全脳照射を受けた患者では、CNS再発は少なかったものの、SBRTのみを受けた患者と比べて神経認知機能が悪化していた¹⁵³。

予防的全脳照射（PCI）の役割については今も議論が続いている。登録数の伸び悩みのため早期に締め切られたが、III期NSCLC患者を対象としたPCIに関する最近の試験（RTOG 0214）では、PCIを受けた患者では全生存率に改善はみられなかったものの、脳転移の発生率が減少していた（18% vs 7.7%）¹⁷¹。PCIの線量および分割法は小細胞肺癌の場合と同じである（25Gyを10分割して2週間で照射）（[小細胞肺癌ガイドライン](#)を参照）¹⁷²。

集学的治療

前述のように、医学的に適格で手術に耐えられるI期またはII期の患者では、手術を施行することで治癒の可能性が最も高くなる。一方、完全切除を受けたNSCLC患者の場合、術後補助化学療法によって早期患者の生存率が改善されることが示されている¹⁷³⁻¹⁷⁵。切除不能のIII期癌患者については、現時点では化学放射線逐次併用療法より化学放射線同時併用療法の方が優れているようである^{119,176}。IV期患者では、手術が施行されるのはまれである。全身状態が良好なIV期患者には、プラチナベースの化学療法が有益である¹⁷⁷⁻¹⁸⁰。

手術と術後化学療法

International Adjuvant Lung Cancer Trial（IALT）から、完全切除を受けたI期、II期、III期NSCLC患者に対するシスプラチンベースの術後補助療法に統計学的に有意な延命効果が報告された¹⁷³。この試験では、外科的切除を受けた肺癌患者1,867人がシスプラチンベースの術

後補助化学療法群と経過観察群とにランダムに割り付けられ、中央値で56ヵ月間の追跡が行われた。化学療法群では経過観察群と比べて生存率（5年時点で44.5% vs 40.4%；死亡のハザード比、0.86；95%信頼区間 [CI]、0.76~0.98； $P < 0.03$ ）および無病生存率（5年時点で39.4% vs 34.3%；ハザード比、0.83；95%CI、0.74~0.94； $P < 0.003$ ）が有意に高かった。このIALTのデータは、完全切除を受けたNSCLC患者ではシスプラチンベースの術後補助化学療法によって5年生存率が改善されることを示唆している。しかし最近報告されたIALTの追加データによると、7.5年間の追跡後には化学療法群の方が死亡例は多くなっており、化学療法の有益性は経時的に減少していた^{181,182}。それでも、データからは術後補助化学療法により再発を予防できることが示されている。

NCIC CTG JBR.10 試験および ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) 試験では、早期 NSCLC 患者を対象としてビノレルビン+シスプラチンによる術後補助療法と経過観察との比較が行われた。JBR.10 試験では、完全切除を受けた IB 期 (T2, N0) または II 期 (T1, N1 または T2, N1) の NSCLC 患者 482 人 (ECOG PS 0~1) がビノレルビン+シスプラチン群 (242 人) と経過観察群 (240 人) にランダムに割り付けられた¹⁷⁴。年齢の中央値は両群とも 61 歳であった。化学療法の毒性は適度な範囲であった。術後補助化学療法は経過観察のみと比べて全生存期間 (94 ヲ月 vs 73 ヲ月；死亡のハザード比、0.69； $P = 0.04$) および無再発生存期間 (not reached vs 46.7 ヲ月；再発のハザード比、0.60； $P < 0.001$) を有意に延長させた。5 年生存率はそれぞれ 69% と 54% であった ($P = 0.03$)。

しかしながら、9 年間の追跡後に得られた JBR.10 試験の最新データによると、経過観察のみと比べた場合、術後補助化学療法は II 期患者では有益であるが、IB 期患者では有益でないことが示されている¹⁸³。術後補助化学療法を受ける II 期患者の生存期間中央値は 6.8 年であるのに対し、経過観察のみの場合は 3.6 年である。注目すべきことに、化学療法を受けた患者では死亡率の上昇がみられなかった。本 NCCN ガイ

ドラインでは、改訂に伴って早期例の選択肢から一部の化学療法が削除されている ([更新](#)を参照)。

ANITA 試験では IB 期 (T2, N0)、II 期、IIIA 期の NSCLC 患者 840 人 (年齢中央値 59 歳) がビノレルビン+シスプラチンによる術後補助療法群と経過観察群にランダムに割り付けられた¹⁷⁵。化学療法群では、グレード 3/4 の毒性は管理可能であったものの、毒性死が 7 件報告された。中央値 76 ヲ月間の追跡後における生存期間中央値は、化学療法群で 65.7 ヲ月、経過観察群で 43.7 ヲ月であった¹⁷⁵。I 期患者では有益性が認められなかったものの、術後補助化学療法は完全切除を受けた II 期および IIIA 期患者の 5 年生存率を有意に改善した。臨床試験の実施数と使用量に基づいて、完全切除を受けた早期 NSCLC 患者にはビノレルビン/シスプラチンが望ましいレジメンであると考えられる臨床医もいる。

4,584 人の患者を対象とした最近のメタアナリシス (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) から、シスプラチンベースの術後化学療法が 5 年生存率を増加させていたこと (絶対的有益性 5.4%)、ならびに化学療法レジメン (ビノレルビン、エトポシド、その他) の間に差はないことが明らかになった¹⁸⁴。その有益性は、全身状態が良好な II 期および III 期患者でより大きかった。

CALGB 9633 試験では、T2, N0, M0 の IB 期肺癌患者を対象として、パクリタキセル+カルボプラチンの評価が行われ¹⁸⁵、最新の結果が報告された^{186,187}。この試験では、344 人の患者 (34~81 歳) が切除手術を受けた 4~8 週間後にパクリタキセル+カルボプラチン群と経過観察群にランダムに割り付けられ、中央値 54 ヲ月間の追跡が行われた。化学療法と関係した毒性死は 1 例もなく、術後補助化学療法の忍容性は良好であった。3 年生存率には有意差がみられたが (79% vs 70%、 $P = 0.045$)、4 年生存率に有意差はみられなかった^{186,187}。CALGB から報告された最初の結果では、パクリタキセル+カルボプラチンによる I 期患者の生存率の改善が示唆されたが、その後の結果では、生存率の改善は示されなかった (ただし、サブセット解析にて 4cm を超える腫瘍に対しては有益性が示されている)。したがってカルボプラチン/パ

クリタキセルは、患者がシスプラチンに耐えられない場合にのみ推奨される ([NSCL-D](#)を参照)¹⁸⁸。

化学放射線療法

NSCLC については IIIA 期患者の治療方針に関連して大きな論争がある。III 期症例の治療では、3つの治療法（すなわち外科的切除、化学療法、放射線療法）のすべてが用いられることがある。現在の議論において焦点となっているのは、どの治療法をどのような順序で用いるかという点である¹⁸⁹⁻¹⁹³。切除不能の IIIA 期または IIIB 期患者では、放射線療法単独よりも集学的治療（化学放射線療法）の方が優れている^{189,190,192,193}。さらに化学放射線療法としては、逐次併用よりも同時併用の方が優れているようである^{119,176}。化学放射線同時併用療法は逐次併用療法と比べてグレード 3 または 4 の食道炎の発生率が高い。NCCN 加盟施設の大半では、切除断端陰性の患者には化学療法後に放射線療法という順序で逐次併用療法が施行されており、切除断端陽性の患者には化学放射線同時併用療法が施行され、その後に化学療法が併用される場合と併用されない場合がある。症例の選択は、治療効果だけでなく治療への患者の耐容性にも影響を及ぼす。

初回治療に用いられる化学放射線同時併用療法のレジメンには、シスプラチン/エトポシド（望ましい）、シスプラチン/ビンブラスチン（望ましい）、カルボプラチン/パクリタキセル（カテゴリー2B）などがある ([NSCL-E](#)を参照)^{119,194,195}。以上の他にも、シスプラチンとゲムシタビン、パクリタキセルまたはビノレルビンとの併用なども同時併用療法のレジメンとして用いることができる¹⁹⁶。

SWOG の第 II 相試験 (9504) において、切除不能の IIIB 期 NSCLC 患者 83 人を対象として、化学放射線同時併用療法（シスプラチン/エトポシドを使用）後にドセタキセルによる地固め療法を施行する治療法が評価された¹⁹⁷。この SWOG 9504 では、生存期間中央値 26 カ月、5 年生存率 29% という結果が示された¹⁹⁸。しかしながら、切除不能の III 期 NSCLC 患者を対象として、シスプラチン/エトポシドと放射線療法の同時併用後のドセタキセルによる地固め療法を評価した第 III 相試験

では、ドセタキセルによる生存率の改善は示されず、毒性の増加が認められた^{199,200}。切除不能の IIIA 期または IIIB 期 NSCLC 患者 203 人を対象としたランダム化比較試験では、導入化学療法後に放射線療法単独またはパクリタキセルによる化学放射線療法が施行され、各群の生存期間中央値は 14.1 カ月と 18.7 カ月 ($P=0.091$) であった²⁰¹。

化学療法

孤立性転移（特に脳転移）のみを認める限定された症例（IV 期）では、転移巣の外科的切除によって生存率が改善する可能性がある²⁰²。脳以外の部位の孤立性転移の外科的切除については、依然として議論が続いている。

全身状態が良好な IV 期患者では化学療法が有益となり、通常はプラチナベースのレジメンが用いられる¹⁷⁷⁻¹⁷⁹。IV 期 NSCLC には数多くの薬剤が有効である。具体的にはタキサン系（パクリタキセル、ドセタキセル）、ビノレルビン、エトポシド、ペメトレキセド、カンプトテシン誘導体（イリノテカン）、ゲムシタビンなどがある ([NSCL-F](#)を参照)。これらの薬剤を複数併用することで 1 年生存率は 30~40% となり、単剤の場合よりも良好である。レジメンとしては、カルボプラチン/パクリタキセル、シスプラチン/パクリタキセル、シスプラチン/ビノレルビン、ゲムシタビン/シスプラチン、シスプラチン/ペメトレキセド、ドセタキセル/シスプラチンなどがある^{188,203-206}。プラチナ製剤を含む 2 剤併用レジメンについては、その多くで客観的奏効率および生存率が同程度となることがランダム化第 III 相試験から示されている^{207,208}。プラチナ製剤を含む 2 剤併用レジメンは毒性、利便性および費用の面でわずかに異なるため、医師は患者毎に治療を個別化することができる。新しい化学療法レジメンが開発されてきたにもかかわらず、手術不能の進行肺癌患者の予後は依然として不良である。他のカルボプラチンベースのレジメンとしてはゲムシタビン/カルボプラチンやドセタキセル/カルボプラチンなどがあり^{203,209,210}、ゲムシタビン/ドセタキセルもまた選択肢の 1 つである²¹¹。

1) 前投薬を受けたにもかかわらずパクリタキセルまたはドセタキセル投与後に過敏反応を経験したことがある患者ならびに2) 標準的な前投薬（すなわちデキサメタゾン、H2 遮断薬、H1 遮断薬）が禁忌の患者では、アルブミン結合パクリタキセルがパクリタキセルまたはドセタキセルの代用となりうることに留意しておくべきである^{212,213}。

特異性の高い分子標的療法が進行肺癌の治療法として開発されている^{214,215}。ベバシズマブは、血管内皮増殖因子（VEGF）を阻害する組換えモノクローナル抗体である。エルロチニブは、低分子 EGFR 阻害薬である。セツキシマブは、EGFR を標的とするモノクローナル抗体である。

ベバシズマブは、扁平上皮癌を除く切除不能、局所進行、再発または転移性 NSCLC 患者を対象として 2006 年に FDA によって承認された。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）は、第 II-III 相臨床試験（ECOG 4599）の結果に基づいて、扁平上皮癌を除く限定された進行 NSCLC 患者を対象としてパクリタキセル+カルボプラチンとの併用下でのベバシズマブの使用を推奨している²¹⁶。ベバシズマブと化学療法の併用治療を施行するには、扁平上皮癌以外の NSCLC であり、喀血の既往がないという基準を患者が満たしている必要がある。血小板減少のリスクが高い（したがって出血の可能性はある）レジメンとベバシズマブを併用する場合には、慎重に投与を行うべきである。

エルロチニブは、以前に 1 つ以上の化学療法レジメンで治療不応となった局所進行または転移性 NSCLC 患者を対象として 2004 年に FDA によって承認された。しかしながらエルロチニブは、EGFR の活性化型変異または遺伝子増幅が認められる進行または転移性 NSCLC 患者の一次治療としても投与することができる（[NSCL-13](#)を参照）^{31,217-219}。

最近、大規模ランダム化第 III 相試験（FLEX）において、進行 NSCLC 患者（大半が IV 期）を対象としてシスプラチン/ビノレルビン+セツキシマブとシスプラチン/ビノレルビン単独の比較が行われた²²⁰。セツキシマブの追加により、わずかに全生存期間の延長が認められた（11.3 カ月 vs 10.1 カ月、 $P=0.04$ ）。

維持療法

奏効または病勢安定が得られた無増悪例では、4~6 サイクルの化学療法終了後に維持療法を施行してもよい。そのうち継続維持療法（*continuation maintenance*）とは、一次治療として投与した薬剤のうち 1 つ以上を使用する場合を指す。これに対して切替え維持療法（*switch maintenance*）とは、一次治療のレジメンには含まれていなかった別の薬剤を開始する場合を指す。

継続維持療法を行う場合、生物学的製剤（従来の化学療法との併用で最初に投与されたもの）を、その薬剤が承認されるに至った臨床試験のデザインに従って、病勢進行または許容できない毒性を認めるまで継続していくべきである。ベバシズマブ（カテゴリー1）は、4~6 サイクルの初回治療（すなわちプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法とベバシズマブの併用）終了後も継続することができる^{216,221}。同様にセツキシマブ（カテゴリー1）は、4~6 サイクルの初回治療（すなわちシスプラチン+ビノレルビン+セツキシマブ療法）終了後も継続することができる²²⁰。ペメトレキセド（カテゴリー2B）もまた、継続維持療法として投与することができる²²¹。従来の細胞傷害性薬剤については、4~6 サイクル投与後の継続維持療法を支持するランダム化試験は存在しない。

切替え維持療法については、最近実施された 2 つの研究から、病勢進行を認めない患者では一次化学療法（4~6 サイクル）終了後にペメトレキセドまたはエルロチニブを開始することで無増悪および全生存率の改善が得られることが示されている^{222,223}。ペメトレキセド（カテゴリー2B）は、非扁平上皮癌の患者においてプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法による初回治療を 4~6 サイクル施行した後に開始することができる²²²。エルロチニブ（カテゴリー2B）またはドセタキセル（カテゴリー3）は、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法による初回治療を 4~6 サイクル施行した後に開始することができる²²³。

初回臨床評価

本 NCCN ガイドラインは、病理学的に NSCLC とすでに診断された患者を対象としている（[NSCL-1](#)を参照）。まず病歴聴取（すなわち咳嗽、

呼吸困難、胸痛、体重減少) および身体診察に加えて病理学的評価 (NSCL-Aを参照)、胸部 CT (上腹部および副腎を含む)、全血算 (CBC)・血小板数、生化学検査などの限定された一連の検査を施行して臨床病期を決定する。当委員会はさらに、患者が禁煙カウンセリングを受けられるよう計らうことも推奨している

(<http://www.smokefree.gov/expert.aspx>)。以上の初回評価の結果に基づき、臨床病期を決定した上で、病期とその細分類 (特定の病期のみ) ならびに腫瘍の占拠部位に従ってアルゴリズム上の経路を選択する。

追加の治療前評価

縦隔鏡検査

前述のように、縦隔リンパ節の評価は更なる病期診断における重要なステップである。PET/CTは肺門および縦隔リンパ節の初期評価 (すなわち、II期およびIII期の重要な決定要因となるN1、N2、N3病変の評価) に用いることができるが、CTで肺癌におけるリンパ節転移の程度を評価するには限界があることが知られている²²⁴⁻²²⁶。

縦隔鏡検査は縦隔リンパ節を評価する上でのゴールドスタンダードである。したがって、縦隔鏡検査は初期評価の一環として、特に画像検査では確証が得られず縦隔転移の可能性が高い (腫瘍の大きさおよび位置に基づく) 場合に推奨される。そのため、PET/CTで縦隔リンパ節転移が示唆されない場合であっても、T2~T3の患者には縦隔鏡検査の施行が適切である。またPET/CT陽性の患者で縦隔リンパ節転移を確認する目的でも、縦隔鏡検査は適切となりうる。対照的に、末梢型腫瘍でT1ab, N0の患者ではリンパ節転移のリスクが低い²²⁷、NCCN加盟施設でもこれらの患者に対して縦隔鏡検査をルーチンに施行していない所もある (カテゴリー2B)。しかしながら、末梢型T2a例、中枢型T1ab例およびT2例ではPET/CTが陰性の場合でも、縦隔リンパ節転移のリスクが高いため、縦隔鏡検査が推奨される (NSCL-2を参照)。

Dillemansらは、術前CTで縦隔リンパ節腫大を認めない末梢型T1例には縦隔鏡検査を施行せずに開胸術に進むという、選択的な縦隔鏡検査の戦略を報告している²²⁸。この戦略を用いた場合、開胸時に初めて発見されるN2陽性リンパ節の頻度は16%であった。N2病変の同定における胸部CTの感度および特異度は、それぞれ69%および71%であった。しかし、N2病変の同定には胸部CTと縦隔鏡の両方を用いた方が胸部CT単独の場合よりも有意に正確であった (89% vs 71%)。CTによるリンパ節転移の判定はリンパ節の大きさに基づく。したがって、リンパ節腫大に至らない小さな転移巣はCTでは見逃されることになる。この問題に対応するため、Aritaらは90人の患者を対象として、正常な大きさの縦隔リンパ節への肺癌転移巣について潜在的なN2またはN3病変を組織学的に同定することにより、胸部CTの偽陰性率が16%であることを明らかにした²²⁹。

気管支鏡検査は、中枢型か末梢型かを問わず存在診断と局所の病期診断に用いられ、さらにI期、II期およびIIIA期の腫瘍に対する治療前評価の検査として推奨される。しかしながら、悪性腫瘍が強く疑われる孤立性肺結節を認める患者では、侵襲的な検査は施行せずに外科的切除を行うことが妥当となる場合もある。

その他の画像検査

前述のように、肺癌におけるリンパ節転移の程度を評価するにはCTでは限界があることが知られている²²⁴。PETは病変の進展度評価に役立つ、より正確な病期診断を可能にするために用いられてきた。当NCCNガイドライン委員会はCTおよびPETの診断能について再検討した。具体的には、縦隔リンパ節の病期診断における胸部CTの感度および特異度を調査した諸研究の評価を行った²³⁰。臨床状況に応じて、感度は40~65%、特異度は45~90%と報告されていた。Seelyらは、最も予後良好な腫瘍 (すなわちT1例) の患者においてルーチンの縦隔

鏡検査および胸部 CT で発見された転移リンパ節の数を報告している²³¹。この研究では、臨床的には IA 期とみられた患者で N2 または N3 病変が同定された頻度は 21% と報告された。胸部 CT の陽性的中率は 43% に過ぎず、陰性的中率は 92% であった。

PET では腫瘍による解剖学的変化ではなく生理学的変化を検出することから、CT よりも感度が高くなる可能性がある。さらに、閉塞性肺炎がある場合には、縦隔リンパ節の大きさと腫瘍の存在との間に相関性はほとんど認められない²³²。Chin らの研究によると、縦隔リンパ節の病期診断に PET を用いた場合の感度および特異度は、それぞれ 78% と 81% であり、陰性的中率は 89% であった²³³。Kernstine らは、NSCLC において N2 および N3 病変を同定する場合の PET と CT との比較を行った^{234,235}。その結果、PET は CT よりも縦隔リンパ節病変を同定する上で感度が高いことが判明した（70% vs 65%）。PET/CT については、術後補助療法の施行後に再度病期診断を行う際に有用であることが示されている^{236,237}。

当 NCCN 委員会は、PET は NSCLC の評価およびより正確な病期診断（例えば、I 期 [末梢型および中枢型の T1-2, N0]、II 期、III 期、IV 期の同定）に有用であると考えている^{238,239}。しかしながら、PET/CT の方がさらに感度が高く、現在 NCCN はこれを推奨している²⁴⁰⁻²⁴²。PET/CT を用いて早期患者の病期を正確に診断できれば、不適切な手術を回避できる²⁴⁰。しかしながら PET/CT で陽性となった場合も、病理学的検査もしくは他の放射線学的検査（骨 MRI など）による確認が必要である。また PET/CT が縦隔で陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。PET/CT が NSCLC の全体的な病期診断とサーベイランスにどの程度適合するかは、新たな研究が進む過程で明らかにされていくであろう。

経食道超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA）と気管支超音波ガイド下経気管支的穿刺吸引（EBUS-TBNA）は、病期診断や縦隔病変の診断に有用であることが証明されており、侵襲的な病期診断検査の代わりにこれらの手法を用いることができる²⁴³。CT および PET と比較した場合、肺癌患者の縦隔および肺門リンパ節の病期診断には感度、特異度ともに EBUS-TBNA の方が良好である²⁴⁴。

無症候性脳転移の否定を目的とした MRI（磁気共鳴画像法）および骨転移の否定を目的とした骨シンチグラフィをルーチンに施行することは推奨されない。II 期、III 期または IV 期の患者で積極的な集学的治療を考慮する場合には、脳転移の否定を目的として脳 MRI が推奨される²⁴⁵。

初回治療

I 期、IIA 期、IIB 期（T1-2, N1）例

腫瘍の切除可能性の判定については、肺癌手術を専門とする資格をもった胸部外科医によって行われることが強く推奨される。外科療法の原則については [NSCL-B](#) に記載されている。

併存症の程度や種類にも依存するが、一般的に I 期または一部の II 期（T1-2, N1）患者には外科的切除+縦隔リンパ節マッピングの適応がある。一部の症例では手術時に縦隔リンパ節（N2）転移が発見されるが、そのような状況下では、病期および切除可能性に関して更なる評価を行う必要があり、適宜、治療方針の修正（すなわち縦隔リンパ節郭清を含めること）も必要となる。したがって、診療アルゴリズムの T1-3, N2 例に対する経路としては次の 2 つが存在する：1）外科的検索時に予想外に発見された T1-3, N2 例（[NSCL-3](#)を参照）；2）開胸前に確認された T1-3, N2 例（[NSCL-6](#)を参照）。後者の場合、転移を否定する

ために初回評価としての脳 MRI および PET/CT（以前に施行されていない場合）が推奨される。

IIB 期（T3, N0）、IIIA 期、IIIB 期症例

様々な治療選択肢（手術、放射線療法、化学療法）が存在する臨床病期 IIB 期（T3, N0）および IIIA 期の患者には、集学的な評価を実施すべきである。IIB 期（T3, N0）および IIIA 期（T3-4, N1）例の一部では、腫瘍の占拠部位（すなわち肺尖部、胸壁、中枢気道または縦隔）に応じて治療法の実施法を用意すべきである。それぞれの部位について外科的切除の可能性を判定する。

肺尖部（superior sulcus）に切除可能な腫瘍（T3 浸潤, N0-1）がある患者については、当委員会は化学放射線同時併用療法に続いて外科的切除と化学療法を施行する治療法を提唱している（[NSCL-5](#)を参照）。放射線療法および化学療法の原則については、それぞれ[NSCL-C](#)および[NSCL-D](#)に記載されている。NCCN 加盟施設の大半では、切除断端が陰性の患者には化学放射線逐次併用療法（化学療法後に放射線療法）が、切除断端が陽性の患者には化学放射線同時併用療法＋化学療法または化学放射線同時併用療法のみが施行されている。かろうじて切除可能な肺尖部胸壁浸潤癌（superior sulcus tumor）の患者には、外科的な再評価を行う前に化学放射線同時併用療法を施行すべきである。肺尖部（superior sulcus）に切除不能な腫瘍（T4 進展, N0-1）のある患者には、化学療法を併用した根治的放射線療法（すなわち根治的放射線同時併用療法）が推奨される。

肺尖部胸壁浸潤癌では、手術後に放射線療法単独または化学放射線同時併用療法が施行された場合の 5 年全生存率は約 40%であった²⁴⁶。肺尖部胸壁浸潤癌に対して術前補助療法として化学放射線同時併用療法を施行した後に外科的切除を行った場合は、50～70%の 2 年生存率が得られることが示されている^{111,113,247-249}。

胸壁、中枢気道または縦隔に腫瘍が存在する患者（T3-4, N0-1）には、外科的切除が望ましい治療選択肢となる。その他の選択肢としては、化学療法または化学放射線同時併用療法を施行後に外科的切除を行うという治療法もある。

縦隔リンパ節転移陽性（T1-3, N2）の IIIA 期患者に対する治療法は、縦隔リンパ節の病理学的評価（縦隔鏡検査、縦隔切開、EBUS-FNA、EUS-FNA、CT ガイド下 FNA など）、脳 MRI および PET/CT の所見に基づいて決定され、まだ肺機能検査（PFT）を施行していない場合は本検査も指示すべきである。縦隔生検が陰性となる患者は手術の候補となるが、開胸時には切除可能性について更なる評価を行う必要がある。このように病変が切除可能であった患者には、手術中に縦隔リンパ節の郭清またはサンプリングを行うべきである。切除不能病変の存在が判明した患者は、[NSCL-1](#)に規定されているように病理学的病期に応じて治療すべきである。リンパ節転移陽性の（T1-2 または T3）患者には、遠隔転移の検索を目的として追加的な脳 MRI および PET/CT（以前に施行されていない場合）が推奨される。遠隔転移が認められない場合については、当委員会は根治的放射線同時併用療法による治療を推奨している（[NSCL-7](#)を参照）。このように根治的放射線同時併用療法が推奨されるが（カテゴリー1）、放射線療法併用下（または非併用下）での導入化学療法も T1-3, N2 症例に対する選択肢の 1 つである²⁵⁰。転移例に推奨される治療法については[NSCL-11](#)に詳述している。

肺内転移を認める場合は、他の全身転移も生じているのが通常で、予後は不良であるため、このような患者の多くは手術の対象とならない。まれではあるが肺内転移を認めるものの全身転移は認めない患者は、予後良好であり、手術の適応がある²⁵¹。同一肺葉内または同側肺内に別の肺結節を認めるが他の全身転移は認めない患者は、手術により治癒の可能性があり、その 5 年生存率は約 30%である²⁵²。最近改定された TNM 病期分類では、肺内転移の病期が格下げ（down staging）されて

いる^{51,252,253}。術後は、切除断端陽性の患者には化学放射線同時併用療法（耐えられる場合）が推奨され、切除断端陰性の患者には化学療法が推奨される（[NSCL-8](#)を参照）。

対側肺内に別の肺結節を認める患者に推奨される初回治療の選択肢には手術、術前の導入化学療法、術前の導入化学放射線療法などがある（[NSCL-8](#)を参照）。胸水貯留のない切除不能の T4, N0-1 症例には、化学放射線同時併用療法（カテゴリー1）の施行後に化学療法（カテゴリー3）を行う治療法が推奨される（[NSCL-D](#)を参照）¹⁹⁸⁻²⁰⁰。同時性の結節（対側肺または同側肺）を認める患者については、本ガイドラインでは、両結節とも治癒可能な場合は、たとえ2つの腫瘍の組織像が類似しているとしても、2つの原発性肺腫瘍として治療するよう提唱している（[NSCL-1](#)を参照）。

IIIB 期の腫瘍は、1) 対側縦隔リンパ節転移（T1-3, N3）を伴う場合と 2) 切除不能の T4 進展, N2-3 病変の場合の 2 群から構成される。T1-3, N3 症例には外科的切除は推奨されない。しかし N3 病変が疑われる患者については、本ガイドラインでは、縦隔鏡検査、鎖骨上窩リンパ節生検、胸腔鏡検査、針生検、縦隔切開、EUS 生検または EBUS のいずれかによってリンパ節の状態を病理学的に確認するように推奨している（[NSCL-9](#)を参照）^{254,255}。さらに、PFT（以前に施行されていない場合）、PET/CT および脳 MRI も治療前評価に含めるべきである。これらの検査が陰性となった場合は、続いてリンパ節の状態に応じた治療法を選択すべきである（[NSCL-1](#)を参照）。一方、これらの検査が陽性となった場合には、化学放射線同時併用療法（カテゴリー1）の施行後に地固め化学療法（カテゴリー2B）を行う治療法が推奨される^{198,200}。PET/CT および脳 MRI によって確認された転移例に対する治療については、[NSCL-11](#)に詳述している。

T4 進展, N2-3（IIIB 期）例では、一般に外科的切除は推奨されない。初回精査には N3 および N2 リンパ節の生検が含まれる。これらの生検が陰性となった場合は、IIIA 期（T4, N0-1）例の場合と同じ治療選択肢を用いてもよい（[NSCL-8](#)を参照）。対側または同側縦隔リンパ節が陽性となった場合は、化学放射線同時併用療法（カテゴリー1）による治療が必要となるが、化学放射線療法の施行後に地固め化学療法（カテゴリー2B）を行うことについては当委員会の全メンバーの同意は得られなかった（[NSCL-10](#)を参照）¹⁹⁸⁻²⁰⁰。

IV 期症例

胸水または心嚢水貯留は IV 期（M1a）の診断基準の1つである。改定版の TMN 病期分類では、体腔液貯留を伴った T4 例は M1a の IV 期に分類が変更されている⁵¹。胸水は 90~95% の症例で悪性であるが、閉塞性肺炎、無気肺、リンパ管または静脈閉塞、肺塞栓症などに関連して発生したものである場合もある。したがって、胸腔穿刺または心嚢穿刺によって悪性胸水または心嚢水であることを病理学的に確認することが推奨される。胸腔穿刺で結論が出ない一部の症例には、胸腔鏡検査を施行してもよい。悪性腫瘍以外の原因（閉塞性肺炎など）が認められない場合は、細胞学的検査の結果がいかなるものであろうと、浸出性または血性の体腔液は悪性であると考え、胸水貯留が陰性と考えられる場合は、アルゴリズム上の経路を T および N 因子が確認済みの段階まで立ち返る（[NSCL-1](#)を参照）。しかしながら胸水貯留例は、悪性か否かに関係なく、その 95% が切除不能例である²⁵⁶。悪性所見が陽性の体腔液貯留を認める患者には、通常の IV 期症例に対する治療に加えて、M1a 病変に対する局所療法（すなわち外来でのカテーテルドレナージ、胸膜癒着術、心嚢開窓術など）を施行する（[NSCL-11](#)を参照）。

遠隔転移を認める症例（すなわち M1b の IV 期症例）に対するアルゴリズムは転移部位によって異なり、脳または副腎の孤立性結節の診断には

縦隔鏡検査、気管支鏡検査、PET/CT および脳 MRI が有用となる。PET/CT は他の画像診断法と比べて感度が高く、さらに別の転移巣を同定できる可能性もあるため、一部の患者では不必要な手術を回避できることもある。PET/CT で陽性となった場合は、病理学的検査もしくは他の放射線学的検査による確認が必要である。また PET/CT が縦隔で陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。

孤立性脳転移を認める患者では、外科的切除が有益となる場合がある（[NSCL-11](#)を参照）¹⁶⁶。このようなアプローチでの5年生存率は10～20%であり^{214,257}、生存期間中央値は約40週である¹⁶⁸。引き続いて全脳照射（カテゴリー1）+SBRT（カテゴリー2B）または全脳照射のみを施行してもよい^{156,169}。定位手術的照射（SRS）単独またはその後全脳照射を施行する治療法もまた選択肢の1つである¹⁵⁵。このような治療法は、外科的に到達不能の脳転移巣がある患者と複数の病変がある患者で有効となりうる²⁵⁸。脳病変に対する治療の終了後にT1-2, N0-1 または T3, N0 となった患者に対する更なる治療の選択肢としては、1) 肺病変の外科的切除の施行後に化学療法（カテゴリー2B）；2) SRS（カテゴリー2B）；3) 更なる化学療法の施行後に肺病変の外科的切除（カテゴリー2B）などがある。より進行した NSCLC 患者の手術後は、全身療法が選択肢の1つとなる（[NSCL-11](#)を参照）。

肺癌からの副腎転移はよくみられる現象であり、剖検例では約33%にこのような病変が発見される。しかし、それ以外に切除可能な原発性腫瘍のある患者で発見される孤立性の副腎腫瘍の多くは、悪性ではない。肺癌患者の術前 CT で副腎腫瘍が発見された場合は、良性病変である腺腫を除外するべく生検を実施すべきである。副腎転移が発見されても肺病変が治癒可能である場合には、副腎病変の切除によって長期生存が得られることもある（カテゴリー3）^{259,260}。しかしながら、切除については当委員会のメンバー間で大きな見解の相違がみられた（カテゴリー3）。一部のメンバーは、同時性肺病変がⅠ期またはⅡ期（すなわち切

除可能）である場合に限り副腎切除には意義があると考えている。副腎転移例については全身療法（[NSCL-13](#)を参照）も治療選択肢の1つである。

術後補助療法

化学療法または化学放射線療法

切除断端陽性（R1、R2）のⅠA期（T1ab, N0）症例に対する治療選択肢としては、1) 再切除（望ましい）、2) 化学放射線療法（カテゴリー2B）、3) 放射線療法（カテゴリー2B）などがある。切除断端陰性（R0）のT1ab, N0 症例は経過観察とする。切除断端陰性のT2ab, N0 症例は経過観察とするのが通常であるが、低分化腫瘍、血管浸潤、楔状切除、最低限の切除断端、4cm を超える腫瘍、臓側胸膜浸潤、Nx などの高リスクの因子を認める症例では術後補助療法として化学療法（カテゴリー2B）が推奨される（[NSCL-3](#)を参照）。T2ab, N0 症例で切除断端が陽性となった場合は、再切除+化学療法もしくは化学放射線療法+化学療法のいずれかを施行すべきである。

切除断端陰性のT1ab-2ab, N1 または T3, N0 症例については、当委員会は、有害因子（すなわち不十分な縦隔リンパ節郭清、被膜外進展、多発性の肺門リンパ節転移、近い切除断端）を認める患者を対象として、1) 化学療法（カテゴリー1）もしくは2) 化学放射線療法（カテゴリー3）+化学療法を推奨している。一方、T1ab-2ab, N1 または T3, N0 症例で切除断端が陽性となった場合の選択肢には、1) 再切除+化学療法、2) 化学放射線療法+化学療法などがある。

切除断端陽性のT1-3, N2 症例（外科的検索および縦隔リンパ節郭清時に初めて発見された場合）には、化学放射線療法+化学療法による治療を施行することができる（[NSCL-3](#)を参照）。一方、切除断端陰性の患者では、化学療法（カテゴリー1）+放射線療法による治療を施行することができる。

切除断端陰性のII期症例に対する化学放射線療法の実施については、Intergroup E3590試験の結果から、当委員会の見解は否定的である¹⁰³。というのは、この試験では外科的切除を受けたII期およびIIIA期患者に対して補助放射線療法のみ（生存期間中央値39ヵ月）か化学放射線同時併用療法（生存期間中央値38ヵ月）のいずれかが施行されたが、両群間で生存率に差は認められなかったからである。これらの患者の5年生存率は40%以下であることから、当NCCN委員会の一部のメンバーは、新規の化学療法薬や高線量の放射線照射によって生存率の改善が可能であろうと考えている。例えば、切除術を受けたII期およびIIIA期症例に対して放射線療法とパクリタキセル/カルボプラチンを同時併用した第II相試験（RTOG 9705）（n=88）では、生存期間中央値56.3ヵ月、3年生存率61%という結果が得られている¹⁰⁵。42人の患者を対象とした第II相試験では、腺癌患者での生存率が低かった（わずか28%）ことを除いて、同様の結果（5年生存率68%）が得られている¹⁰⁶。外科的切除を受けたIB期およびII期症例と同様に、外科切除を受けたIII期NSCLC患者にもシスプラチンを含む2剤併用レジメンによる術後補助化学療法を施行することができる（[NSCL-D](#)を参照）。

かろうじて切除可能な肺尖部胸壁浸潤癌（T4進展, N01）の場合は、初回治療の終了後に病変が切除可能な状態に変化したならば、切除した上で化学療法を施す（[NSCL-5](#)を参照）。病変の状態が変化しない場合（すなわち依然として切除不能の場合）には、術後補助療法としてフルコースの根治的放射線療法の施行後に化学療法を実施する。胸壁病変があるT3浸潤-4進展, N0-1症例のうち、初めに手術（望ましい）による治療を受けた患者には、切除断端が陰性の場合には化学療法を単独で、切除断端が陽性の場合には化学放射線療法+化学療法もしくは再切除+化学療法のいずれかを施行することができる。中枢気道または縦隔に切除可能な腫瘍を認める症例（T3-4, N0-1）にも、同様の治療計画が推奨される。

縦隔リンパ節転移陽性のIIIA期（T1-3, N2）症例では、初回治療の終了後に病勢の進行がみられない場合は、化学療法（カテゴリー2B）併

用下（または非併用下）での手術によって治療を行うべきである（[NSCL-7](#)を参照）。さらに術前に放射線療法を施行していなかった場合は、これを術後に施行すべきである。一方で病勢の進行がみられた場合には、1）化学療法併用下（または非併用下）での放射線療法（以前に施行されていない場合）による局所療法もしくは2）全身療法（[NSCL-11](#)を参照）のいずれかによる治療が可能である。

対側肺内に別の肺結節を認める患者では、初回治療が導入化学療法または導入化学放射線療法であった場合は、その後の補助療法の選択肢は手術となる（[NSCL-8](#)を参照）。切除断端陰性の場合には、通常は経過観察が推奨されるが、限定された患者では術後補助化学療法+放射線療法（以前に施行されていない場合）または術後補助化学療法単独も選択肢の1つとなる。切除断端陽性の場合には、放射線療法（以前に施行されていない場合）の施行後に化学療法を実施する。

III期症例では局所および遠隔の両方で再発がみられるため、理論上は化学療法を施行することによって、明らかに存在するが診断時には検出できない微小転移病変を根絶することが可能となる。この状況で化学療法を施行するタイミングは様々であり、望ましい時期は確立されていない。このような化学療法は単独で施行されることもあれば、放射線療法との逐次または同時併用で施行されることもある。さらに、適切な症例では術前あるいは術後に化学療法を施行することも可能である。

NSCLCに対する術後補助化学療法に関する臨床研究の結果に基づいて¹⁷³⁻¹⁷⁵、当委員会は、術後補助化学療法としてシスプラチンとビノレルビン、ビンブラスチンまたはエトポシドとの併用を本ガイドラインに採用しており、他の選択肢にはシスプラチンとゲムシタビン、ペメトレキセドまたはドセタキセルとの併用などがある（[NSCL-D](#)を参照）^{188,203,206}。併存症のある患者やシスプラチンに耐えられない患者には、カルボプラチン+パクリタキセルを用いることができる¹⁸⁸。

数多くの第II相試験によって、III期 NSCLC に対する放射線療法併用下または非併用下での術前補助化学療法が評価されている²⁶¹⁻²⁶³。3件の第III相試験では、III期 NSCLC を対象として術前補助化学療法施行後に手術を行う治療と手術単独とを比較評価している²⁶⁴⁻²⁶⁷。そのうち早期 NSCLC における術前化学療法を検討した最も大規模なランダム化試験の1つである SWOG (Southwest Oncology Group) の S990 試験では、IB/IIA 期および IIB/IIIA 期の NSCLC 患者 (肺尖部胸壁浸潤癌は除外) を対象として、手術単独と手術+術前のパクリタキセル+カルボプラチン療法との比較評価が行われた。無増悪生存率および全生存率は術前化学療法群でより良好であった^{266,267}。上述の3件の研究すべてで、術前補助化学療法を受けた群に生存率の改善が示された。先に開始された2件の第III相試験は被験者数が少なかったが、IALT 試験で肯定的な結果が出たことから、SWOG の研究は早期に中止された。導入化学療法+手術というアプローチは、大規模なランダム化臨床試験において導入化学療法+放射線療法との比較検討を行う必要がある。

放射線療法

T1ab, N0 症例に対する術後補助療法としての放射線単独療法の実施については、1998年に発表された報告 (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998) から、当 NCCN 委員会の見解は否定的である (カテゴリー2B)²⁶⁸。この研究では、完全切除を受けた早期 NSCLC 患者にとって術後放射線療法は有害であり、そのような患者にはルーチンに施行すべきでないことが示された。しかしながら当ガイドライン委員会は、このメタアナリシスに以下に挙げるいくつかの不備を見出した：

線量分布が不均一となるコバルト 60 照射装置で治療されていた患者が多くを占めていた。

適正な病期分類法がなかった 1960 年代の研究がメタアナリシスに含まれていた；

データ解析に術後放射線療法の詳細な施行時期が欠けていた；

リンパ節転移陰性の NSCLC 患者が含まれていた (このような患者ではルーチンには術後放射線療法は施行しない)。

メタアナリシスに未発表データが含まれていた。

切除術を受けたII期またはIII期 NSCLC 患者 7,465 人を対象として術後放射線療法を評価した研究では、N2 症例において生存率の改善がみられたが、N1 または N0 症例ではその効果はなかった²⁶⁹。ANITA 試験でも、術後放射線療法によって術後補助化学療法を受けた N2 症例の生存率が改善されたことが示されている¹⁰⁴。切除断端陰性の T1-3, N2 症例には、放射線療法併用下での術後補助化学療法 (カテゴリー1) が推奨される ([NSCL-3](#)を参照)。

再発例および転移例に対するサーベイランスおよび治療 サーベイランス

本ガイドラインでは、I~IV 期の患者を対象として、ルーチンの病歴聴取および身体診察を最初の2年間は4~6ヵ月毎、その後は1年毎に行うことを提唱している ([NSCL-12](#)を参照)。術後2年間は4~6ヵ月毎の胸部造影スパイラル CT (カテゴリー2B) が推奨される。それ以降については、1年毎の胸部単純 CT (カテゴリー2B) が推奨されているものの、この推奨に関しては当委員会において見解の一致は得られていない¹⁵。PET および脳 MRI は、ルーチンのフォローアップ検査としては適応とならない。さらに肺癌治療の一助とし、患者の生活の質を改善すべく、禁煙カウンセリングを受けさせるべきである

(<http://www.smokefree.gov/>)。

本 NCCN ガイドラインには、NSCLC の生存者に対する長期フォローアップケアのアルゴリズムも含まれている ([NSCL-G](#)を参照)。これらの推奨には、ルーチンの癌サーベイランス、予防接種、健康管理、健康

促進のためのカウンセリング、癌スクリーニングなどのガイドラインが含まれている。

再発例および遠隔転移例の治療

再発は局所領域再発と遠隔転移に細分される（[NSCL-12](#)を参照）。外照射療法を用いて腫瘍を縮小させることによって症状の緩和が図れる。加えて、局所領域再発に対する様々な局所療法の選択肢について記載していく。切除可能な局所再発は、再切除または外照射療法によって管理可能である。気管支閉塞のある患者では、気道閉塞を軽減することによって生存率を向上させ（特に重度の免疫低下症例）、生活の質を改善できる可能性がある²⁷⁰。気道閉塞の治療法としては、小線源治療（気管支内放射線療法）、レーザー治療および気管支内ステント留置術があり、これらの治療法は単独または併用にて施行できる。さらに肺癌患者の気管支内閉塞に対する緩和的な処置としては、光線力学療法（PDT）が従来法に代わる簡便かつ有効な方法となっている。

縦隔リンパ節再発例には化学放射線同時併用療法を施行すべきである（以前に放射線療法を施行していない場合）。上大静脈閉塞には、外照射療法またはステント留置術が適応となる。重度の喀血には、いくつかの治療選択肢が推奨される（すなわち外照射療法、小線源治療、レーザー治療、PDT、手術、塞栓術）。最終的には、出血部位を除去するために手術が施行される場合もある。局所領域再発に対する治療後に更なる播種性病変を認めない場合は、経過観察もしくは全身化学療法（カテゴリー2B）が推奨される。しかしながら、経過観察中に播種性病変を認めた場合は、全身状態に応じた全身化学療法および対症療法を直ちに開始すべきである（[NSCL-13](#)を参照）。

局所症状を伴う遠隔転移、びまん性の脳転移または骨転移を認める場合は、外照射療法によって症状の緩和を図ることができる（[NSCL-12](#)を参照）²⁷¹。さらに、骨折リスクのある患者には整形外科的な固定術を施行すべきであり、骨転移のある患者にはビスホスホネート療法を考慮

すべきである²⁷²。その他の孤立性転移に対する治療方針は、M1b（単一部位）のIV期症例と同じ手順に従う（[NSCL-11](#)を参照）。

ごく一部の患者では、喀痰細胞診での陽性所見のみから再発が疑われる場合がある（[NSCL-16](#)を参照）。このような場合、本ガイドラインでは気管支鏡検査、ヘマトポルフィリン蛍光観察または自家蛍光観察を用いた更なる評価を行うよう推奨している。そこで上皮内腫瘍（Tis）が発見された場合は、気管支内レーザー焼灼術、小線源治療、光線力学療法、外科的切除などが治療選択肢となる。あるいは、3ヵ月間隔で気管支鏡検査を繰り返し施行してもよい。T1-3の腫瘍が発見された場合は、適切な臨床病期までアルゴリズムをさかのぼる（[NSCL-1](#)を参照）。サーベイランスで新たな肺の原発巣が検出されることもあり、このような患者には病期診断の結果に応じた治療を行っていくべきである。

再発転移例でPSが0~1の場合、一次治療の選択肢（[NSCL-13](#)を参照）には以下のようなものがある：1）化学療法（カテゴリー1）

（[NSCL-F](#)を参照）、2）適格基準を満たす患者ではベバシズマブと化学療法の併用、3）適格基準を満たす患者ではシスプラチン+ペメトレキセド（カテゴリー1）、4）セツキシマブとビノレルビン+シスプラチンとの併用（カテゴリー2B）、5）EGFR変異陽性の患者ではエルロチニブ。PSが2の場合は、1）適格基準を満たす患者ではセツキシマブとビノレルビン+シスプラチンとの併用（カテゴリー2B）、2）化学療法、3）EGFR変異陽性の患者ではエルロチニブが使用可能である（[NSCL-E](#)を参照）。

ベバシズマブの適格基準には、PSが0~1、非扁平上皮癌、喀血の既往がない、などの条件が含まれる。一次治療で化学療法と併用した場合の維持療法を除いてベバシズマブは単剤では投与すべきでないことに注意すること。ベバシズマブの投与は、病勢進行が確認されるまで継続すべきである。血小板減少のリスクが高い（したがって出血の可能性がある）レジメンとベバシズマブを併用する場合には、慎重に投与を行うべきである。かつては中枢神経系の出血の懸念から、脳転移例はベバシズ

マブ投与の対象から除外されていたが、最近のデータによると、中枢神経系転移の治療を受けた患者にはベバシズマブは使用可能であることが示唆されている²⁷³。

シスプラチン+ペメトレキセドの適格基準には、PSが0~1、組織型が腺癌または大細胞癌（すなわち非扁平上皮癌）、化学療法の施行歴がない、などの条件が含まれる。セツキシマブとシスプラチン+ビノレルビンとの併用療法については、最近の研究で示されたセツキシマブの追加による生存期間の延長がわずかであった（11.3ヵ月 vs 10.1ヵ月、 $P=0.04$ ）ことから²²⁰、当委員会の見解は否定的である（カテゴリー2B）。PSが2の患者に対する標準量のシスプラチン投与は、症例をよく選択した上で行うべきであることに注意すること。

試験データ

ある第II/III相試験（ECOG 4599）では、842人の患者が1）ベバシズマブとパクリタキセル+カルボプラチンの併用群と2）パクリタキセル+カルボプラチン単独群にランダムに割り付けられた^{216,274}。両レジメンとも、予め選択された毒性に関する忍容性は良好であった。ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチンの投与を受けた群では、パクリタキセル+カルボプラチンのみの投与を受けた群と比べて、奏効率（27% vs 10%、 $P<0.0001$ ）、無増悪生存期間（6.4ヵ月 vs 4.5ヵ月、 $P<0.0001$ ）および生存期間中央値（12.5ヵ月 vs 10.2ヵ月、 $P=0.0075$ ）の改善が認められた。1年および2年全生存率は、それぞれ51.9% vs 43.7%と22.1% vs 16.9%であり、ともにベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン群の方が良好であった²¹⁶。しかしながら、ベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン群で観察された毒性は、パクリタキセル+カルボプラチン群と比べて有意に重大であった（グレード4の好中球減少：24% vs 16.4%、グレード3/4の出血：4.5% vs 0.7%、喀血：1.9% vs 0.2%、高血圧：6.0% vs 0.7%）。治療関連死もベバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン群（9人）の方がパクリタキセル+カルボプラチン群（患者2人）よりも多かつ

た。また興味深いことに、シスプラチン+ゲムシタビンとベバシズマブの併用群とシスプラチン+ゲムシタビン単独群とを比較した最近の試験（AVAil）では、ベバシズマブの追加による生存率の上昇は示されなかった^{275,276}。

進行NSCLC患者（IIIB期またはIV期；大半がIV期）1,745人を対象とした最近の非劣性試験において、シスプラチン+ゲムシタビンとシスプラチン+ペメトレキセドとの比較評価が行われた²⁰⁶。腺癌または大細胞癌（すなわち非扁平上皮癌）の患者では、シスプラチン+ペメトレキセドによる生存期間の延長が認められた（腺癌：12.6ヵ月 vs 10.9ヵ月）。一方、扁平上皮癌患者では、シスプラチン+ゲムシタビンの方が良好な生存期間が得られた（10.8ヵ月 vs 9.4ヵ月）。シスプラチン+ペメトレキセド併用群では、シスプラチン+ゲムシタビン併用群と比べてグレード3または4の好中球減少、貧血および血小板減少（ $P\leq 0.001$ ）：発熱性好中球減少症（ $P=0.002$ ）；脱毛（ $P<0.001$ ）の発生率が有意に低かった。治療関連死は両レジメンで同程度であった（シスプラチン+ペメトレキセドでは9人[1.0%]；シスプラチン+ゲムシタビンでは6人[0.7%]）。

FLEX試験では、進行NSCLC患者（IIIB期またはIV期；大半がIV期）1,125人が1）セツキシマブとビノレルビン+シスプラチンの併用群と2）ビノレルビン+シスプラチン単独群にランダムに割り付けられた²²⁰。奏効率はセツキシマブの追加によって上昇（36% vs 29%、 $P=0.012$ ）したが、無増悪生存期間では差は認められなかった。全生存期間はセツキシマブ投与群の方が有意に良好であった（11.3ヵ月 vs 10.1ヵ月、 $P=0.04$ ）。しかしながら、セツキシマブ投与群ではグレード3または4の発熱性好中球減少症の増加がみられ（22% vs 15%、 $P<0.05$ ）、グレード2の座瘡様発疹もみられた。治療関連死は両群とも同程度であった（3% vs 2%）。

治癒不能の進行例については、対症療法よりもシスプラチンベースの多剤併用療法の方が優れていることが研究データから示されている。シス

プラチンベースの多剤併用療法を受けた患者では、生存期間中央値が6～12週間改善され、1年生存率は倍増した（10～15%改善）。シスプラチンまたはカルボプラチンは、次のいずれの薬剤との併用でも有効であることが証明されている：ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン、イリノテカン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ビンブラスチン、ビノレルビン^{188,203-206,209,210}。有効性と忍容性を示すデータが存在する場合は、新薬とプラチナ製剤以外との併用レジメン（ゲムシタビン/ドセタキセルなど²¹¹）も妥当な選択肢となる。現時点では、何らかのプラチナベースのレジメンが他のいずれのレジメンよりも優れていることを示したエビデンスは存在しない^{207,208}。

維持療法

CTによるフォローアップ（初回または2回目のサイクル終了後）を行って腫瘍の進行について再評価を実施すべきである。化学療法の初回サイクル後には患者の約25%が病勢進行を示す。奏効または病勢安定が確認された場合は、化学療法は合計4～6サイクル（望ましい）²⁷⁷もしくは病勢進行が確認されるまで継続することができる。このような患者には、ペバシズマブ（カテゴリー1）、セツキシマブ（カテゴリー1）またはペメトレキセド（カテゴリー2B）による継続維持療法も選択肢の1つとなる^{216,220}。ペメトレキセド（カテゴリー2B）、エルロチニブ（カテゴリー2B）またはドセタキセル（カテゴリー3）への切替え維持療法もまた可能である^{222,223}。経過観察も選択肢の1つである（[NSCL-14](#)を参照）。ただしペメトレキセドについては、扁平上皮癌の患者には推奨されないことに注意すべきである。

最近実施されたランダム化第III相試験（n=663）では、プラチナベースの化学療法を受けて病勢進行とならなかった進行NSCLC患者を対象として、対症療法+ペメトレキセドによる維持療法と対症療法単独との比較が行われた²²²。その結果、ペメトレキセド投与群の特に腺癌または大細胞癌（すなわち非扁平上皮癌）の患者において奏効率（ $P=0.001$ ）および無増悪生存期間（4.3カ月 vs 2.6カ月、 $P<0.0001$ ）の

改善が認められた。予備的な研究データではあるが、非扁平上皮癌の患者ではペメトレキセドによる全生存期間の延長（15.5カ月 vs 10.3カ月、 $P=0.002$ ）が示されている。

進行後のエルロチニブまたはゲフィチニブの継続：そのときが来たのか？

エルロチニブまたはゲフィチニブの有益性は病勢進行後も持続する場合があります。エルロチニブまたはゲフィチニブの中止は、急速な病状（症状、腫瘍の大きさ、FDG-PET結合活性）の増悪につながる²⁷⁸。この治療戦略は、HER2増幅乳癌を始めとする、癌遺伝子に依存する癌における経験を反映したものである。トラスツズマブ投与中に病勢進行を認めたHER2増幅乳癌の女性では、トラスツズマブに従来の化学療法を追加することによって放射線学的奏効率、無増悪期間および全生存期間の改善が認められた²⁷⁹。データからは、EGFR変異を認める肺腺癌患者に従来の化学療法を開始する場合には、エルロチニブまたはゲフィチニブに対する耐性獲得後もエルロチニブまたはゲフィチニブの投与を継続することが支持されている。

EGFR阻害薬に対する耐性獲得の機序については、現在データが蓄積されている。最もよく知られている機序は、EGFRの二次変異T790Mによって、キナーゼ部分がエルロチニブおよびゲフィチニブに対して耐性を獲得するというものである^{280,281}。癌遺伝子METの増幅もまた、検証済みの耐性機序の1つである。また実験モデルではIGF-1R経路の活性化も観察されている。これら3種類すべての耐性を克服するためには、更なるEGFRの阻害が必要となる。METの増幅とIGF-1Rの活性化については、EGFR阻害薬に新たな阻害薬を追加する必要があるが、寛解に導入するには更なるEGFRの阻害も必要となる。さらにRielyらのデータによると、一旦はEGFR阻害薬に感受性を示した癌が進行を開始した場合、EGFR-TKIを中止すると遥かに速い癌の進行につながる可能性のあることが示されている²⁷⁸。以上を総合すると、たとえEGFR-TKIに対する耐性獲得後であっても、EGFR-TKIを継続することは多くの癌に対して有益となる可能性が高いと言える。

二次化学療法

肺癌には有効な新薬が数多く存在するが、これまでに報告されてきた二次化学療法の奏効率は一般に 10%未満である。一次治療の施行中または終了後に病勢進行を認めた PS が 0~2 の患者には、ドセタキセル、ペメトレキセドまたはエルロチニブが単剤の二次化学療法レジメンとして推奨される（[NSCL-15](#)を参照）²⁸²⁻²⁸⁵。ドセタキセルは、生存期間および生活の質の改善という点で対症療法、ビノレルビン、イホスファミドよりも優れていることが証明されている^{282,283}。ペメトレキセドは、ドセタキセルと比べて生存期間中央値は同程度であるが、毒性は低い^{284,286}。最近のデータに基づき、腺癌または大細胞癌（すなわち非扁平上皮癌）の患者ではペメトレキセドが推奨される²²²。エルロチニブは、生存期間を有意に改善し、症状の増悪を有意に遅らせるという点で、対症療法よりも優れていることが証明されている²⁸⁵。

エルロチニブは、PS が 0~2 の患者で病勢進行を認めた場合の二次または三次治療として推奨されており、PS が 3 の場合にもエルロチニブを考慮することができる。肝障害のある患者でエルロチニブを投与する場合は、治療中に綿密なモニタリングを行うべきである。肝機能に重大な変化（治療前から検査値が正常範囲外であった状況で総ビリルビン値が 2 倍あるいはトランスアミナーゼ値が 3 倍に上昇するなど）が認められた場合には、エルロチニブは中断または中止すべきである

（<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm095059.htm>）。

ランダム化プラセボ対照二重盲検試験（NCIC CTG 試験）では、一次または二次化学療法が失敗に終わった 731 人の患者（IIIB 期または IV 期、PS 0~3）がエルロチニブ群とプラセボ群にランダムに割り付けられた（2:1）²⁸⁵。年齢の中央値は 61.4 歳であった。奏効率はエルロチニブ群で 8.9%、プラセボ群では 1%未満であった（ $P < 0.001$ ）。全

生存期間はエルロチニブ群の 6.7 カ月に対し、プラセボでは 4.7 カ月であった（ハザード比、0.70； $P < 0.001$ ）。無増悪生存期間はエルロチニブ群の 2.2 カ月に対し、プラセボ群では 1.8 カ月であった（ハザード比、0.61、層別化により調整； $P < 0.001$ ）。しかしながら、エルロチニブ群の 5%では有害な副作用のために投与中止となった。この試験結果から、一次または二次化学療法が失敗に終わった患者においてエルロチニブで生存期間を延長できる可能性が確認された。また 829 人の患者を対象とした第 III 相ランダム化試験によって、経口トポテカンがドセタキセルに劣らないことが示されている²⁸⁷。

二次または三次化学療法の終了後に病勢進行を認めた場合は、PS が 0~2 であれば対症療法を行うか、臨床試験への登録を勧める。PS が 3~4 の患者において（治療の段階を問わず）病勢進行を認めた場合は、対症療法のみを行っていくべきである（[NCCN Palliative Care Guidelines](#)を参照）。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-249.†
2. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J.* 1976;2:1525-1536.†
3. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293:1217-1222.†
4. Schrupp DS, Giaccone G, Kelsey CR, Marks LB. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition. Vol. 1.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:896-946.†
5. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1243-1251.†
6. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect.* 1986;70:51-56.†
7. Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55:1039-1046.†
8. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med.* 1990;323:632-636.†
9. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:56-63.†
10. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:47-55.†
11. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther.* 2009;31:463-491.†
12. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD006103.†
13. Carney DN. Lung cancer—time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med.* 2002;346:126-128.†
14. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol.* 1999;17:1794-1801.†
15. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999;354:99-105.†
16. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer.* 2001;92:153-159.†
17. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer.* 2000;89:2485-2488.†
18. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med.* 2006;355:1763-1771.†
19. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:69S-77S.†
20. McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. *Radiology.* 2008;248:278-287.†

21. van Klaveren RV, Oudkerk M, Mali W, et al. Baseline and second round results from the population based Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2008;26:1508-.
22. Mulshine JL. Commentary: lung cancer screening--progress or peril. *Oncologist*. 2008;13:435-438.
23. Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. *Oncologist*. 2008;13:439-444.
24. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007;297:953-961.
25. Veeramachaneni NK, Crabtree TD, Kreisel D, et al. A thoracic surgery clinic dedicated to indeterminate pulmonary nodules: too many scans and too little pathology? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:30-35.
26. Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, et al. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. *J Clin Oncol*. 2006;24:5079-5090.
27. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1986;4:702-709.
28. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990;323:561-565.
29. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T, et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 1993;53:1-4.
30. Fossella FV, Putnam JB, Komaki R, eds. *Lung Cancer*. MD Anderson Cancer Care Series. New York: Springer; 2003:316.
31. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:5900-5909.
32. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2007;2:423-429.
33. Travis WD. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart In: Organization WH, Cancer IAfRo, Cancer IAoPIAftSoL, eds. Lyon: IARC Press; 2004.
34. Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioloalveolar carcinoma: a review of the epidemiology, pathology, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:342-352.
35. Blons H, Cote JF, Le Corre D, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer are linked to bronchioloalveolar differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1309-1315.
36. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol*. 2008;26:1472-1478.
37. West HL, Franklin WA, McCoy J, et al. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126. *J Clin Oncol*. 2006;24:1807-1813.
38. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-1068.
39. Goldstein NS, Thomas M. Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:319-325.
40. Shah RN, Badve S, Papreddy K, Schindler S, Laskin WB, Yeldandi AV. Expression of cytokeratin 20 in mucinous bronchioloalveolar carcinoma. *Hum Pathol*. 2002;33:915-920.

41. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2005;36:372-380.
42. Ordóñez NG. Thyroid Transcription Factor-1 is a Marker of Lung and Thyroid Carcinomas. *Advances in Anatomic Pathology.* 2000;7:123-127.
43. Guinee DG, Jr., Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:406-414.
44. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
45. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest.* 1986;89:225S-233S.
46. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997;111:1710-1717.
47. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med.* 2002;23:103-121.
48. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-714.
49. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136:260-271.
50. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
51. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15:4-9.
52. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer.* 2007;110:1532-1541.
53. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest.* 2007;132:193-199.
54. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005;353:133-144.
55. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26:2442-2449.
56. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005;127:978-983.
57. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:983-991.
58. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4731-4737.
59. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5240-5247.
60. Bepler G, Sharma S, Cantor A, et al. RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1878-1885.
61. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:800-808.
62. Bepler G, Li X, Schell M, et al. Predictive value of RRM1 and ERCC1 protein levels in a prospective community-based trial of

gemcitabine/carboplatin (GC) vs gemcitabine (G) alone. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26:8033-.

63. Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:5808-5815.

64. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004;350:2129-2139.

65. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004;304:1497-1500.

66. Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2002;8:2286-2291.

67. Rodenhuis S, van de Wetering ML, Mooi WJ, Evers SG, van Zandwijk N, Bos JL. Mutational activation of the K-ras oncogene. A possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med. 1987;317:929-935.

68. Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, Mooi WJ, Offerhaus GJ, Rodenhuis S. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. J Natl Cancer Inst. 1991;83:1024-1027.

69. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al. ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. Cancer Res. 1991;51:4999-5002.

70. Brissenden JE, Caras I, Thelander L, Francke U. The structural gene for the M1 subunit of ribonucleotide reductase maps to chromosome 11, band p15, in human and to chromosome 7 in mouse. Exp Cell Res. 1988;174:302-308.

71. Pitterle DM, Kim YC, Jolicoeur EM, Cao Y, O'Briant KC, Bepler G. Lung cancer and the human gene for ribonucleotide reductase subunit M1 (RRM1). Mamm Genome. 1999;10:916-922.

72. Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. Clin Cancer Res. 2004;10:1318-1325.

73. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:247-254.

74. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132:234S-242S.

75. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1995;60:615-622; discussion 622-613.

76. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:924-928.

77. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg. 2006;81:1013-1019; discussion 1019-1020.

78. Allen MS, Darling GE, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: Results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25:7555-.

79. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM

Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4:568-577 510.1097/JTO.1090b1013e3181a1090d1082e.

80. Siel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:728-734.

81. Siel W, Stremmel C, Kirschbaum A, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:522-527; discussion 527-528.

82. Swanson SJ, Batirel HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am*. 2002;82:541-559.

83. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ, Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S729-732.

84. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S705-709.

85. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: A meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2007;2:261-292 210.1097/IMI.1090b1013e3181662c3181666a.

86. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JLS*. 2007;11:368-374.

87. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1965-1970.

88. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus

thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:2008-2016; discussion 2016-2008.

89. Atkins BZ, Harpole DH, Jr., Mangum JH, Toloza EM, D'Amico TA, Burfeind WR, Jr. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1107-1112; discussion 1112-1103.

90. Swanson SJ, Herndon JE, 2nd, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol*. 2007;25:4993-4997.

91. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? *Chest*. 2004;125:1742-1746.

92. McKenna RJ, Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Cancer J*. 2005;11:73-76.

93. Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S719-728.

94. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:231-235; discussion 235-236.

95. Thomas P, Doddoli C, Yena S, et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:1094-1099.

96. Roviato G, Varoli F, Vergani C, Nucca O, Maciocco M, Grignani F. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. *Chest*. 2004;126:725-732.

97. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Poddie DB. Long-term results of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a single-centre study of 104 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:57-62.

98. Demmy TL, Plante AJ, Nwogu CE, Takita H, Anderson TM. Discharge independence with minimally invasive lobectomy. *Am J Surg.* 2004;188:698-702.
99. Demmy TL. VATS lobectomy for frail or complex patients. *Chest Meeting Abstracts.* 2003;124:234S.
100. Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Litle VR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:642-647.
101. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1245-1249; discussion 1250.
102. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1986;315:1377-1381.
103. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1217-1222.
104. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:695-701.
105. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol.* 2005;23:3480-3487.
106. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Langer C, et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:287-292.
107. Jaklitsch MT, Herndon JE, 2nd, DeCamp MM, Jr., et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol.* 2006;94:599-606.
108. Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, Iannuzzi M, McGinn T. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005;128:1461-1467.
109. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol.* 1995;13:1880-1892.
110. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2005;23:7014-.
111. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007;25:313-318.
112. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:718-723; discussion 723.
113. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:1250-1257.
114. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1200-1205; discussion 1206.

115. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:318-328.
116. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:324-333.
117. Zhao L, West BT, Hayman JA, Lyons S, Cease K, Kong FM. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:103-110.
118. Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1383-1390.
119. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer.* 2001;92:1213-1223.
120. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1106-1111.
121. Bradley JD, Graham M, Suzanne S, et al. Phase I results of RTOG L-0117; a phase I/II dose intensification study using 3DCRT and concurrent chemotherapy for patients with Inoperable NSCLC. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2005;23:7063-.
122. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62) (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU; 1999.
123. Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1097-1105.
124. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:335-342.
125. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:239-244.
126. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5557-5561.
127. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol.* 2009;91:433-437.
128. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2009;4:5.
129. Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17:108-120.
130. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. 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.
131. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1075-1086.

132. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:650-659.
133. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology.* 2005;235:208-215.
134. Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1399-1407.
135. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, Lock M, D'Souza D. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009;91:282-287.
136. Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:1362-1367.
137. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol.* 2009;91:85-94.
138. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr., et al. Influence of Technologic Advances on Outcomes in Patients With Unresectable, Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Concomitant Chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.
139. Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1087-1096.
140. Cox JD, Sejpal S, Komaki R, et al. Proton therapy with concurrent chemotherapy can reduce toxicity and allow higher radiation doses in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:S303-S304.
141. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest.* 2004;126:1198-1203.
142. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:107-111.
143. Hata M, Tokuyue K, Kagei K, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:786-793.
144. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys.* 2006;33:3874-3900.
145. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2009.
146. Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.* 2004;101:1623-1631.
147. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4833-4839.
148. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:685-692.

149. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:677-682.
150. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3290-3296.
151. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:47-54.
152. Salazar OM, Sandhu TS, Lattin PB, et al. Once-weekly, high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:707-715.
153. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037-1044.
154. Rades D, Kueter JD, Hornung D, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases. *Strahlenther Onkol.* 2008;184:655-662.
155. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2483-2491.
156. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:37-46.
157. Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer.* 2000;90:37-45.
158. Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer.* 2006;106:1347-1352.
159. Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:967-971.
160. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:442-448.
161. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol.* 2009;4:976-982.
162. Jin JY, Kong FM, Chetty IJ, et al. Impact of Fraction Size on Lung Radiation Toxicity: Hypofractionation May Be Beneficial in Dose Escalation of Radiotherapy for Lung Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.
163. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007;2:S94-100.
164. Decker RH, Tanoue LT, Colasanto JM, Detterbeck FC, Wilson LD. Evaluation and definitive management of medically inoperable early stage non-small-cell lung cancer. Part 2: newer treatment modalities. *Oncology (Williston Park).* 2006;20:899-905; discussion 905-898, 913.
165. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective,

intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008;9:621-628.

166. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer.* 2006;106:1998-2004.

167. Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol.* 2007;14:131-143.

168. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500.

169. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol.* 2007;25:1260-1266.

170. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1388-1395.

171. Gore EM, Bae K, Wong S, et al. A phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: Initial analysis of Radiation Therapy Oncology Group 0214. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2009;27:7506-.

172. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:467-474.

173. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:351-360.

174. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589-2597.

175. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:719-727.

176. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. 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.

177. Azzoli CG, Baker S, Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;JCO.2009.2023.5622.

178. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:4617-4625.

179. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 1993;342:19-21.

180. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995;311:899-909.

181. Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, et al. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2008;26:7507-.

182. Arriagada R, Dunant A, Pignon J-P, et al. Long-Term Results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial Evaluating Adjuvant

Cisplatin-Based Chemotherapy in Resected Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;JCO.2009.2023.2272.

183. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized Phase III Trial of Vinorelbine Plus Cisplatin Compared With Observation in Completely Resected Stage IB and II Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Survival Analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2009;JCO.2009.2024.0333.

184. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552-3559.

185. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2004;22:7019-.

186. Strauss GM, Herndon JE, II, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2006;24:7007-.

187. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26:5043-5051.

188. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007;18:317-323.

189. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1990;323:940-945.

190. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:417-423.

191. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;326:524-530.

192. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Five-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 1993;12:329.

193. 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.

194. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol.* 2002;20:3454-3460.

195. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. 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.

196. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Crawford J, et al. 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.

197. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. 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.

198. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer*. 2006;8:116-121.
199. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25:7512-.
200. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023--Updated results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2008;26:7519-.
201. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4397-4404.
202. Magilligan DJ, Jr., Duvernoy C, Malik G, Lewis JW, Jr., Knighton R, Ausman JI. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg*. 1986;42:360-364.
203. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3016-3024.
204. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol*. 2003;21:3909-3917.
205. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004;46:87-98.
206. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
207. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:3210-3218.
208. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-98.
209. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2003;98:542-553.
210. Booton R, Lorigan P, Anderson H, et al. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol*. 2006;17:1111-1119.
211. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol*. 2005;16:602-610.
212. Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, et al. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:639-643.

213. Green MR, Manikhas GM, Orlov S, et al. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:1263-1268.
214. Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4258s-4262s.
215. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3235-3242.
216. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.
217. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist*. 2007;12:90-98.
218. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
219. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1394-1400.
220. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373:1525-1531.
221. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II Study of Pemetrexed and Carboplatin Plus Bevacizumab With Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3284-3289.
222. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432-1440.
223. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2009;27:8001-.
224. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:679-684.
225. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1900-1905.
226. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax*. 2007;62:696-701.
227. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:822-829; discussion 822-829.
228. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8:37-42.
229. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax*. 1995;50:1267-1269.

230. McCloud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by lymph node mapping and sampling. *Radiology*. 1992;182:319-323.
231. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology*. 1993;186:129-132.
232. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG, Walker WS, Douglas NJ. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. *Thorax*. 1992;47:337-341.
233. Chin R, Jr., Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2090-2096.
234. Kernstine KH, Trapp JF, Croft DR, et al. Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) to identify N2 and N3 disease in non small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 1998;17:458.
235. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, et al. PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1022-1028.
236. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:3333-3339.
237. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1229-1235.
238. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343:254-261.
239. Manente P, Vicario G, Piazza F, et al. Does PET/CT modify the therapeutic approach in medical oncology? *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2008;26:17525-.
240. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:221-228, W-248.
241. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009;361:32-39.
242. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J*. 2009;33:201-212.
243. Vilman P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy*. 2005;37:833-839.
244. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006;130:710-718.
245. Mayr NA, Hussey DH, Yuh WT. Cost-effectiveness of high-contrast-dose MR screening of asymptomatic brain metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:215-217.
246. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, et al. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:31-36.
247. Rusch VW, Kraut MJ, Crowley J, et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung

carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors): Mature results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 22:(abstr 2548).

248. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS, Temes RT, Herman TS, Thomas CR, Jr. Concomitant weekly cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilot experience of the San Antonio Cancer Institute. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:90-92.

249. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:472-483.

250. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:442-450.

251. Nakagawa T, Okumura N, Miyoshi K, Matsuoka T, Kameyama K. Prognostic factors in patients with ipsilateral pulmonary metastasis from non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:635-639.

252. Lee JG, Lee CY, Kim DJ, Chung KY, Park IK. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:480-484.

253. Oliaro A, Filosso PL, Cavallo A, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:438-443; discussion 443.

254. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;83:1-11.

255. Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In: Kaiser LR, Daniel TM, eds, eds. *Thoracoscopic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1993:153-162.

256. Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolero PC. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1978;74:640-642.

257. Burt M, Wronski M, Arbit E, Galicich JH. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Thoracic Surgical Staff. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:399-410; discussion 410-391.

258. Alexander E, 3rd, Moriarty TM, Davis RB, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:34-40.

259. Raviv G, Klein E, Yellin A, Schneebaum S, Ben-Ari G. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. *J Surg Oncol*. 1990;43:123-124.

260. Reyes L, Parvez Z, Nemoto T, Regal AM, Takita H. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. *J Surg Oncol*. 1990;44:32-34.

261. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 1992;10:580-586.

262. Bonomi P, Faber L. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer*. 1993;9:383-390.

263. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105:97-104; discussion 104-106.

264. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:153-158.

265. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery

alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:673-680.

266. Pisters K, Vallieres E, Bunn P, et al. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005;23:LBA7012-.

267. Pisters K, Vallieres E, Bunn PA, Jr., et al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25:7520-.

268. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet.* 1998;352:257-263.

269. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:2998-3006.

270. Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, Szeftel A, Fairshter R. Physiologic characteristics of malignant unilateral main-stem bronchial obstruction. Diagnosis and Nd-YAG laser treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:1382-1385.

271. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:1423-1436.

272. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004;100:2613-2621.

273. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27:5255-5261.

274. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2184-2191.

275. Mezger J, von Pawel J, Reck M. Bevacizumab (Bv) single-agent maintenance following Bv-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from an exploratory analysis of the AVAiL study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009;27:e19001-.

276. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.* 2009;27:1227-1234.

277. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:1335-1343.

278. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5150-5155.

279. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009;27:1999-2006.

280. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer.* 2009;10:281-289.

281. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009;28 Suppl 1:S24-31.

282. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum- containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-2362.

283. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-2103.

284. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.

285. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-132.

286. Demarinis F, Paul S, Hanna N, Chang Yao Tsao T, Adachi S, Lim HL. Survival update for the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2006;24:7133-.

287. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2800-2807.