National Comprehensive Cancer Network®

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

非小細胞肺癌

2020年　第3版　ー　2020年2月11日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients®

監訳：日本肺癌学会
作成：医療イノベーション推進センター

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

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

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

Dara L. Aisner, MD, PhD ≠
University of Colorado Cancer Center

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

Jessica R. Bauman, MD ‡ †
Fox Chase Cancer Center

Ankit Bharat, MD ¶
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Debora S. Bruno, MD, MS †
Case Comprehensive Cancer Center/ University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Joe Y. Chang, MD, PhD §
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

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

Thomas A. D'Amico, MD ¶
Duke Cancer Institute

Thomas J. Dilling, MD, MS §
Moffitt Cancer Center

Michael Dobelbower, MD, PhD §
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Scott Gettinger, MD † Þ
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

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

Matthew A. Gubens, MD, MS †
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Mark Hennon, MD ¶
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Leora Horn, MD, MSc †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Rudy P. Lackner, MD ¶
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Michael Lanuti, MD ¶
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Ticiana A. Leal, MD †
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Jules Lin, MD ¶
University of Michigan Rogel Cancer Center

Billy W. Loo, Jr., MD, PhD §
Stanford Cancer Institute

Renato G. Martins, MD, MPH †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance

Erminia Massarelli, MD †
City of Hope National Medical Center

Gregory A. Otterson, MD †
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Sandip P. Patel, MD ‡ † Þ
UC San Diego Moores Cancer Center

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

Steven E. Schild, MD §
Mayo Clinic Cancer Center

Theresa A. Shapiro, MD, PhD ¥ Þ
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Aditi P. Singh, MD †
Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania

James Stevenson, MD †
Case Comprehensive Cancer Center/ University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Alda Tam ф
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Kurt W. Tauer, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/ University of Tennessee Health Science Center

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

NCCN
Kristina Gregory, RN, MSN, OCN
Miranda Hughes, PhD

NCCNガイドライン委員会に関する情報開示

ф インターベンショナルラジオロジー
‡ 血液学/血液腫瘍学
Þ 内科学
† 腫瘍内科学
≠ 病理学
¥ 患者擁護団体
§ 放射線腫瘍学/放射線療法
¶ 外科学/腫瘍外科学
* 考察セクション執筆委員会

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

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)
臨床像およびリスク評価(DIAG-1)
初期評価および臨床病期(NSCL-1)
評価および治療:
- IA期(T1abc, N0)(NSCL-2)
- IB期(末梢型T2a, N0)、I期(中枢型T1abc-T2a, N0)、II期(T1abc-2ab, N1;T2b, N0)、IIB期(T3, N0)およびIIIA期(T3, N1)(NSCL-3)
- IIB期(T3浸潤, N0)およびIIIA期(T4進展, N0-1; T3, N1;T4, N0-1)(NSCL-5)
- IIIA期(T1-2, N2);IIIB期(T3, N2);離れた肺結節(IIB期、IIIA期、IV期)(NSCL-8)
- 肺多発癌(N0-1)(NSCL-11)
- IIIB期(T1-2, N3);IIIC期(T3, N3)(NSCL-12)
- IIIB期(T4, N2);IIIC期(T4, N3);IVA期、M1a:胸水または心嚢水(NSCL-13)
- IVA期、M1b(NSCL-14)

根治的治療完了後のサーベイランス(NSCL-16)
再発例および転移例の治療(NSCL-17)
進行例および転移例に対する全身療法(NSCL-18)

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)
術前および術後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)
癌サバイバーシップケア(NSCL-F)
分子解析およびバイオマーカー解析の原則(NSCL-G)
転移性NSCLC患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー(NSCL-H)
進行例および転移例に対する分子標的療法(NSCL-I)
進行例および転移例に対する全身療法(NSCL-J)
病期分類(ST-1)

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加盟施設における臨床試験のオンライン検索はこちら:

nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー:特に指定のない限り、推奨はすべてカテゴリー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ーを参照。

NCCNの望ましさによるカテゴリー:いずれの推奨も適切と考えられる。

NCCNの望ましさによるカテゴリーを参照。

NCCN GUIDELINES®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。NCCN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®(NCCN®)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。NCCN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の明示の書面による許諾なく、NCCN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、いかなる形においても禁じられている。©2020

NCCN非小細胞肺癌ガイドライン2020年第2版から2020年第3版への更新内容は以下の通りである:

MS-1
- アルゴリズムの変更点に基づき考察の節が更新された。

NCCN非小細胞肺癌ガイドライン2020年第1版から2020年第2版への更新内容は以下の通りである:

NSCL-19
- EGFR変異陽性の転移性NSCLC患者の一次治療に以下のレジメンが追加された。
  - カテゴリー2Aの「その他の推奨される」治療選択肢としてエルロチニブ＋ラムシルマブ。
  - カテゴリー2Bの「特定の状況で有用」な治療選択肢としてエルロチニブ＋ベバシズマブ。

NSCL-28
- PD-L1発現量1%以上かつPS 0～2の転移性NSCLC患者に対して以下の治療選択肢が追加された。(NSCL-29も同様)
  - カテゴリー2Aの「その他の推奨される」治療選択肢としてカルボプラチン＋nab-パクリタキセル＋アテゾリズマブ。
  - カテゴリー2Aの「特定の状況で有用」な治療選択肢としてニボルマブ＋イピリムマブ。
- 継続維持療法
  - アテゾリズマブが治療選択肢として追加された(アテゾリズマブ/カルボプラチン/nab-パクリタキセルを投与する場合)。

NSCL-29およびNSCL-30
- 継続維持療法
  - アテゾリズマブが治療選択肢として追加された(アテゾリズマブ/カルボプラチン/nab-パクリタキセルを投与する場合)。

NSCL-I 1 of 2およびNSCL-I 2 of 2
- 転移性NSCLCに対する併用療法についてレジメンと参考文献が追加された:エルロチニブ＋ラムシルマブ、エルロチニブ＋ベバシズマブ、カルボプラチン＋nab-パクリタキセル＋アテゾリズマブ、およびニボルマブ＋イピリムマブ。

NSCL-J 2 of 4
- PD-L1発現量1%未満かつPS 0～1の転移性非扁平上皮NSCLC患者を対象として以下の治療選択肢が追加された。
  - カテゴリー2Aの「その他の推奨される」治療選択肢としてカルボプラチン＋nab-パクリタキセル＋アテゾリズマブ。
  - カテゴリー2Aの「その他の推奨される」治療選択肢としてニボルマブ＋イピリムマブ。

NSCL-J 3 of 4
- PD-L1発現量1%未満かつPS 0～1の転移性肺扁平上皮癌患者を対象として以下の治療選択肢が追加された。
  - カテゴリー2Aの「その他の推奨される」治療選択肢としてニボルマブ＋イピリムマブ。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

NCCN非小細胞肺癌ガイドライン2019年第7版から2020年第1版への更新内容は以下の通りである:

全般:望ましさによる分類がガイドライン全体にわたって適用された。

DIAG-2
- 脚注j:
  - 旧版:「PET/CT後に肺癌が疑われる症例では、非外科的な治療を行う前に組織学的な確認を行う必要がある。生検が不可能な場合は、放射線腫瘍科、外科およびinterventional pulmonologyを含めた集学的評価を行うべきである。」
  - 更新版:「非外科的な治療を行う前に肺癌の組織を確認する必要がある。最も安全かつ効率的なアプローチを決定するためには、また生検が危険または困難であるために組織の確認なしで治療に進むことに対しコンセンサスを得るためには、少なくともインターベンショナルラジオロジー、胸部外科およびinterventional pulmonologyを含めた集学的評価が推奨される。(IJsseldijk MA, Shoni M, Siegert C, et al. Survival after stereotactic body radiation therapy for clinically diagnosed or biopsy-proven early-stage NSCLC: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)」(DIAG-3も同様;同じ脚注が脚注nとしてNSCL-2、NSCL-3に追加された)

NSCL-1
- 最後の項目が追加された:「高齢者の最適な評価および管理を補助するツールについては、NCCN Guidelines for Older Adult Oncologyを参照のこと。」

NSCL-2
- 脚注mが変更された:「一部の患者では~~インターベンショナルラジオロジーによるアブレーション~~*画像ガイド下での焼灼療法*が選択肢となる。」(NSCL-17も同様;脚注がNSCL-15、NSCL-20、NSCL-21、NSCL-23およびNSCL-24に追加された)

NSCL-3
- 医学的に切除不能;N0:術後補助化学療法を考慮の推奨がカテゴリー2Bからカテゴリー2Aに変更された。
- 脚注tが追加された:「根治的な外科的切除を受けた患者にはデュルバルマブは推奨されない。」(NSCL-6、NSCL-7、NSCL-9、NSCL-12およびNSCL-13も同様)

NSCL-7
- 胸壁、中枢気道または縦隔(T3浸潤, N0-1;切除可能T4進展, N0-1)およびIIIA期(T4, N0-1):「化学放射線同時併用療法または化学療法」の後ろに「胸部CT±PET/CTを含む外科的な再評価」が追加された。

NSCL-9
- T1-2, T3(直接浸潤以外), N2リンパ節陽性, M0
  - 導入化学療法±RT;明らかな進行なし:手術±RTの選択肢から化学療法が削除された。

NSCL-11
- アブレーションが画像ガイド下での焼灼療法に明確化された。

NSCL-16
- サーベイランス:再発とそれに続くPET/CTおよび脳MRIが追加された。

NSCL-18
- 脚注ii:
  - 旧版:「再生検が不可能な場合は、血漿での検査を考慮すべきである。」
  - 更新版:「EGFR、ALK、ROS1およびBRAFのすべてを検査するには組織が不足している場合は、再生検および/または血漿での検査を行うべきである。これらが行えない場合は、その時点で得られている結果を指針に治療方針を決定し、もし不明であれば、ドライバー癌遺伝子はないものとして治療する。」

続く

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

NCCN非小細胞肺癌ガイドライン2019年第7版から2020年第1版への更新内容は以下の通りである:

NSCL-18
- 検査結果
  - 以下の変更が加えられた:
    - PD-L1発現量1%以上かつEGFR、ALK、*ROS1*、*BRAF*が陰性~~または不明~~
    - EGFR、ALK、ROS1、BRAF陰性~~または不明~~、*PD-L1発現量1%未満~~または不明~~*

NSCL-19
- 脚注qqが追加された:「全身療法レジメンに免疫チェックポイント阻害薬が含まれている場合は、それらの薬剤は半減期が長いという事実を認識しておくとともに、チェックポイント阻害薬とオシメルチニブを併用した場合の有害事象を報告したデータを確認しておくべきである。Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. Ann Oncol 2019;30:839-844; Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. JAMA Oncol 2018;4:1112-1115; Ahn M-J, Yang J, Yu H, et al. Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. J Thorac Oncol 2016;11:S115.(abstr 1360).」

NSCL-20
- 脚注ssが追加された:「SCLCへの転換を除外するために、進行を認めた時点で生検を考慮すること。」(NSCL-21も同様)

NSCL-21
- 脚注wwが変更された:「進行性の髄膜転移がある場合は、オシメルチニブ(T790Mの有無を問わない)~~またはエルロチニブの高用量間欠的投与(pulse erlotinib)~~を考慮すること。*Bloom研究では、オシメルチニブは160mgで使用された。*」

NSCL-25
- 脚注dddが追加された:「TKIを中止した患者集団では、フレア現象(flare phenomenon)に注意すること。フレア現象が起きた場合は、TKIを再開すること。」

NSCL-28およびNSCL-29
- 一次治療;扁平上皮癌:シスプラチン+(パクリタキセルまたはnab-パクリタキセル)+ペムブロリズマブが削除された。
- 継続維持療法
  - 綿密な経過観察が削除された。
  - 腺癌、大細胞癌、NSCLC NOS:アテゾリズマブおよび~~/または~~ベバシズマブ

NSCL-30
- 脚注oooが追加された:「一般に、維持療法に先立ち4サイクルの初回全身療法(カルボプラチンまたはシスプラチンを含む)を施行する。しかしながら、患者が十分に耐えられる場合は、6サイクルまでの継続を考慮することができる。」(NSCL-31も同様)
- 脚注pppが変更された:「PD-1/PD-L1阻害薬の投与中に進行を認めた場合、別のPD-1/PD-L1阻害薬への切替えは~~ルーチンには~~推奨されない。」(NSCL-31も同様)
- 継続維持療法
  - 綿密な経過観察が削除された。(NSCL-31も同様)
  - アテゾリズマブおよび~~/または~~ベバシズマブ

NSCL-C 4 of 10
- 局所進行NSCLCに対する通常分割照射;項目2;下位項目1;3文目が変更された。
  - 「放射線療法の至適な線量強化は依然として明らかでないが、~~より~~高線量(74Gy)のルーチンな採用は現在推奨されていない。」

続く

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

NCCN非小細胞肺癌ガイドライン2019年第7版から2020年第1版への更新内容は以下の通りである:

NSCL-C 8 of 10
- 表5:参考文献が追加された。

NSCL-C 10 of 10
- 参考文献81および96が追加された。

NSCL-E
- レジメンが削除された:シスプラチン100mg/m^2 1、29日目;ビンブラスチン 5mg/m^2/週×5;胸部RTの同時併用
- 脚注§が追加された:「デュルバルマブを使用する場合、放射線療法との同時併用で標準量の化学療法が施行されていないとしても、化学療法2サイクルの追加は推奨されない。」

NSCL-G 1 of 5
- 検査の方法;新たに追加された下位項目2
  - 現時点では、可能であればパネルを用いた広範なアプローチで検査を実施することが推奨され、次世代シークエンシング(NGS)法が最も一般的である。広範なパネル検査で同定可能なドライバー癌遺伝子がない患者(特に非喫煙者)では、融合イベントの検出可能性を最大限に高めるため、未施行であればRNAベースのNGS法を考慮すること。

NSCL-G 2 of 5
- ALK;下位項目4;文が変更された:「FDAが承認したIHC法(ALK [D5F3] CDxアッセイ)は、FISH法による確認を必要としない独立した検査法として利用できるが~~、二次的な確認が推奨される~~。*ALK*融合はNGS法を用いた多くの分析法で検出可能である。状況によっては標的化されたリアルタイムPCR法も用いられるが、新たな相手との融合を検出できる可能性が低い。」

NSCL-G 3 of 5
- *ROS1*;検査の方法の節が変更された。
  - NGSを用いた多数の方法でROS1融合が検出可能であるが、*DNAベースのNGS法はROS1融合の検出感度が低い可能性がある*。状況によっては標的化されたリアルタイムPCR法も用いられるが、新たな遺伝子との融合を検出できる可能性が低くなる~~(ROS1融合イベントの検出不良に至る可能性がある)~~。
- *KRAS*;下位項目4が変更された。
  - 標的化可能な変異が重複する確率は低いことから、KRAS*の既知の活性化*変異の陽性判定によって、更なる分子検査が有益~~とならない~~*となる可能性が低い*患者を同定できる~~可能性がある~~。
- 節が追加された:
  - *NTRK*(neurotrophin tyrosine receptor kinase)融合
    - ◊ *NTRK* 1/2/3は、NSCLCやその他の腫瘍でもまれに再構成がみられる受容体型チロシンキナーゼであり、その再構成は調節異常や不適切なシグナル伝達を引き起こす。
    - ◊ 多数の融合相手が同定されている。
    - ◊ 他のドライバー変異がみられないことを除き、それらの融合遺伝子に関連する臨床病理学的特徴は現時点で同定されていない。
    - ◊ 検査の方法:*NTRK*融合の検出にはFISH法、IHC法、PCR法、NGS法などの様々な方法を利用できるが、偽陰性が生じる可能性がある。IHC法は、一部の組織におけるベースラインの発現量によって複雑化する。FISH法による検査では、十分な解析を行うのに少なくとも3セットのプローブが必要となる場合がある。NGS法では幅広い遺伝子異常を検出できる。DNAベースのNGS法は*NTRK1*および*NTRK3*融合の検出感度が低い可能性がある。

続く

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

NCCN非小細胞肺癌ガイドライン2019年第7版から2020年第1版への更新内容は以下の通りである:

NSCL-G 4 of 5

- PD-L1;下位項目2
  - 2つ目の項目が変更された:「NSCLCにおけるPD-L1 IHCの解釈は、一般的にいずれかの濃度で膜染色を示す腫瘍細胞の割合に注目するため、その結果は線形の変数となり、*他の種類の腫瘍とはスコアリングシステムが異なる場合がある。*」
  - 3文目が変更された:「~~FDAが承認したPD-L1に対するIHC検査では、そのカットオフ値として、一次治療については腫瘍比率スコア1%以上が、ペムブロリズマブによる二次治療については腫瘍比率スコア1%が採用されている。~~FDAが承認したPD-L1に対するコンパニオン診断薬は、NSCLC患者においてペムブロリズマブを採用する指針となるもので、tumor proportion score(TPS)に基づいている。TPSは、強度に関係なく部分的または完全な膜染色を示すviableな腫瘍細胞の割合である。」
  - 5文目が追加された:「ドライバー癌遺伝子を有する患者ではPD-L1発現量が増加する可能性があるが、免疫チェックポイント阻害薬による治療よりも、ドライバー変異に対する分子標的療法を優先するべきである。」

NSCL-G 5 of 5

- 記述が削除された:「NSCLCにおけるバイオマーカー選択のためのIHC:
  - ALK融合:ALKに関するIHC検査は、更なるALK検査に関するスクリーニング法としての利用することができるほか、ALK TKIに対する適格性を判定する独立した検査法として用いることもできる。FDAが承認したALKのIHC検査が利用可能である。」
  - ROS1融合:ROS1に対するIHC検査は、陽性判定の特異度が低いため、更なるROS1検査のためのスクリーニング法としてのみ採用すべきである。ROS1に対するIHC検査で陽性と判定されても、追加で確認検査を行わないのであれば、TKI療法に関する患者の選択に用いるべきではない。ROS1に関してFDAが承認したIHC検査は現時点で存在しない。
  - BRAF p.V600E変異:p.V600E変異に特異的な抗体が利用可能である。NSCLC症例でその抗体の使用を検討した研究もあるが、この抗体の最適化は腫瘍毎に異なる可能性があり、このアプローチを用いる際は十分に注意すべきである。
- 血漿セルフリー/循環腫瘍DNA検査:
  - 最初の下位項目が変更された:「セルフリー/循環腫瘍DNA検査を~~組織診断~~*組織学的な組織診断*の代わりに用いてはならない。」

NSCL-J 1 of 4

- 維持療法;項目が追加された:
  - 免疫療法によるフロントライン治療を受けた患者は、2年にわたり維持療法を受けるべきである。
  - 免疫療法による二次治療を受けた患者は、進行が確認されるまで維持療法を受けるべきである。

NSCL-J 3 of 4

- 以下のレジメンが削除された:
  - ペムブロリズマブ/シスプラチン/パクリタキセル
  - ペムブロリズマブ/シスプラチン/nab-パクリタキセル

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

肺癌の予防およびスクリーニング

- 肺癌は、主な病因であるタバコという依存性のある製品が大規模に生産・販売されているという点で特異な疾患である。能動または受動（間接）喫煙が原因となっている症例が全体の約85～90%を占めている。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。
- 習慣性喫煙には、二次原発癌、治療時の合併症、薬物相互作用、タバコが関係するその他の病態、生活の質の低下、生存期間の短縮との関連が報告されている。
- 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（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/）。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（http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/index.html）を広く適用することにより、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。
- 喫煙患者および喫煙歴を有する患者では肺癌の発生リスクが有意に高くなるが、これらの患者を対象とした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勧めるべきである。
- 選択された高リスクの喫煙者および元喫煙者には、低線量CT（LDCT）による肺癌スクリーニングが推奨される（NCCN肺癌スクリーニングガイドラインを参照）。
- NCCN禁煙ガイドラインを参照のこと。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

臨床像

リスク評価[b]

偶然発見された肺癌が疑われる小結節

- 集学的評価[a]
- 禁煙カウンセリング

患者因子
- 年齢
- 喫煙歴
- 癌の既往歴
- 家族歴
- 職業性曝露
- その他の肺疾患（慢性閉塞性肺疾患［COPD］、肺線維症）
- 感染性病原体への曝露（真菌感染の流行地、結核など）もしくは感染の危険因子または感染を示唆する病歴（免疫抑制、誤嚥、感染性の呼吸器症状など）

放射線画像診断的因子[c,d]
- 肺結節の大きさ、形状、密度
- 付随した肺実質の異常（瘢痕形成、炎症性変化の疑いなど）
- PET画像上のフルオロデオキシグルコース（FDG）の集積

→ 充実性結節フォローアップ（DIAG-2）を参照

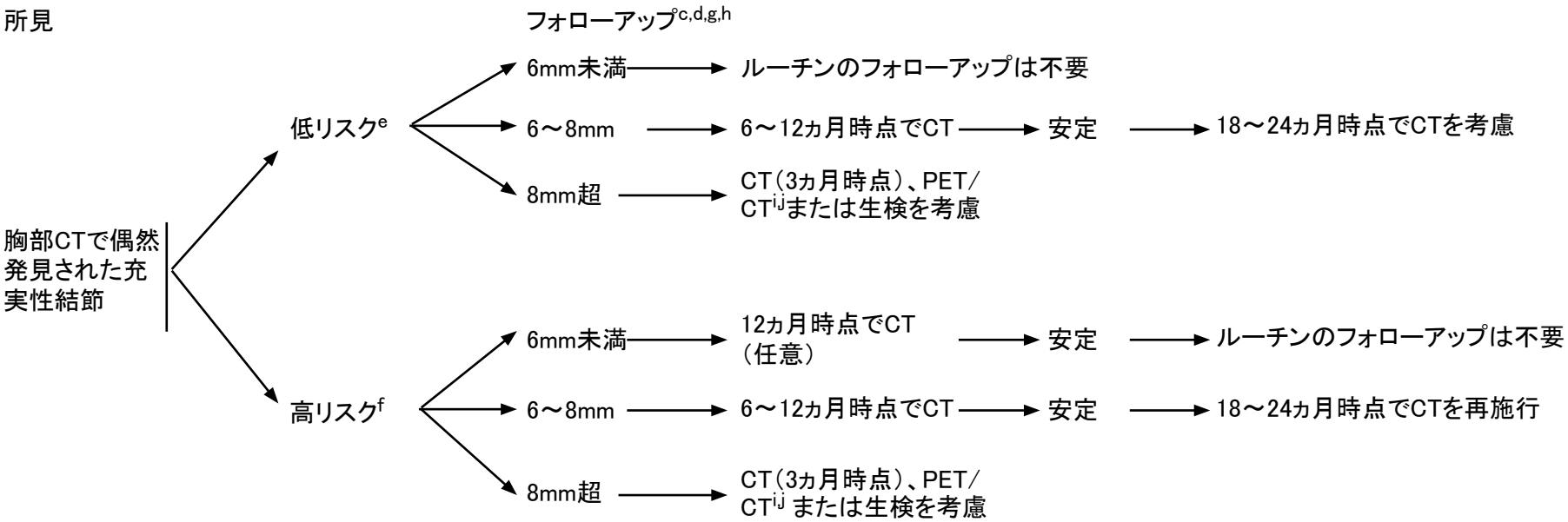
→ subsolid結節フォローアップ（DIAG-3）を参照

低線量CTによる肺癌スクリーニング中に発見された無症状の高リスク患者における肺結節 → NCCN肺癌スクリーニングガイドライン

[a] 胸部外科専門医、胸部放射線科医および呼吸器科医を含めた集学的評価を行い、癌である可能性を判定し、診断またはフォローアップの最適な戦略を決定する。
[b] リスク計算用のツールを用いて個々の患者因子と放射線画像診断的因子を数量化することも可能であるが、それをもって肺癌診断の経験豊富な集学的診断チームによる評価の代わりとすることはできない。
[c] 診断的評価の原則（DIAG-A 1 of 3）を参照のこと。
[d] 最も重要な放射線画像診断的因子は、前回の画像検査と比較したときの変化または安定性である。

注：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。

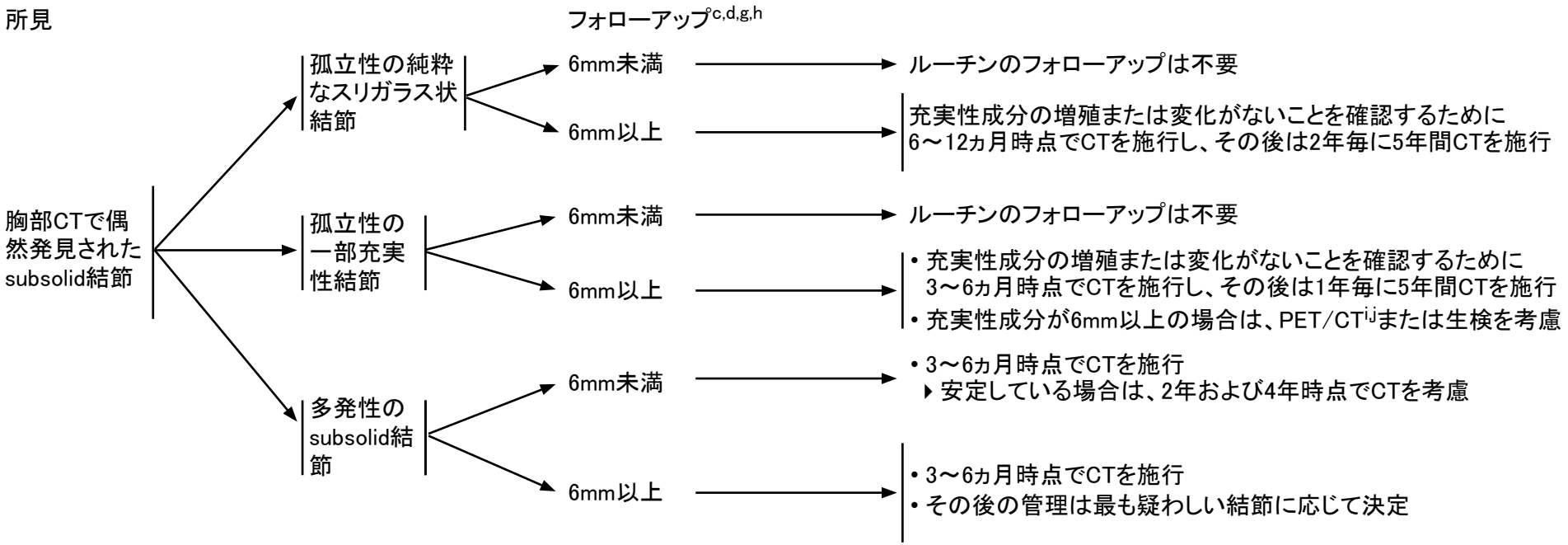
2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。



[c] 診断的評価の原則(DIAG-A 1 of 3)を参照のこと。
[d] 最も重要な放射線画像診断的因子は、前回の画像検査と比較したときの変化または安定性である。
[e] 低リスク＝喫煙歴もその他の既知の危険因子もないか最小限の場合。
[f] 高リスク＝喫煙歴またはその他の既知の危険因子がある場合。既知の危険因子としては、第1度近親者における肺癌の家族歴や、アスベスト、ラドンまたはウランへの曝露歴などがある。
[g] 非充実性(スリガラス状)の結節を認める場合は、進行の遅い腺癌を除外するためにより長期のフォローアップが必要になることがある。
[h] Fleischner Societyのガイドラインより改変:MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284:228-243. ©Radiological Society of North America.Fleischner Societyのガイドラインは、造影剤の必要性の有無や低線量CTの妥当性の有無には言及していない。診断上良好な分解能を得るためにコントラストの増強が必要な場合を除き、低線量CTが望ましい。
[i] PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET陽性とは、肺結節のSUV(standardized uptake value)がベースライン時の縦隔の血液プールよりも高い場合と定義される。肺癌はないが限局性の感染がある場合、肺癌とそれに付随した(閉塞後など)感染がある場合、肺癌とそれに関連した炎症(例えば、結節、実質、胸膜)がある場合を含めて、感染や炎症のためにPETで陽性所見を呈する場合もある。PETでは、結節が小さい、細胞密度が低い(非充実性結節またはスリガラス状陰影[GGO])、腫瘍へのFDGの集積が少ない(上皮内腺癌[かつては気管支肺胞癌とも呼ばれた]、カルチノイド腫瘍など)などの理由で偽陰性となることもある。
[j] 非外科的な治療を行う前に肺癌の組織を確認する必要がある。最も安全かつ効率的なアプローチを決定するためには、また生検が危険または困難であるために組織の確認なしで治療に進むことに対しコンセンサスを得るためには、少なくともインターベンショナルラジオロジー、胸部外科およびinterventional pulmonologyを含めた集学的評価が推奨される。(IJsseldijk MA, Shoni M, Siegert C, et al. Survival after stereotactic body radiation therapy for clinically diagnosed or biopsy-proven early-stage NSCLC: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。



c 診断的評価の原則(DIAG-A 1 of 3)を参照のこと。
d 最も重要な放射線画像診断的因子は、前回の画像検査と比較したときの変化または安定性である。
g 非充実性(スリガラス状)の結節を認める場合は、進行の遅い腺癌を除外するためにより長期のフォローアップが必要になることがある。
h Fleischner Societyのガイドラインより改変:MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284:228-243. ©Radiological Society of North America.Fleischner Societyのガイドラインは、造影剤の必要性の有無や低線量CTの妥当性の有無には言及していない。診断上良好な分解能を得るためにコントラストの増強が必要な場合を除き、低線量CTが望ましい。

i PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET陽性とは、肺結節のSUVがベースライン時の縦隔の血液プールよりも高い場合と定義される。肺癌はないが限局性の感染がある場合、肺癌とそれに付随した(閉塞後など)感染がある場合、肺癌とそれに関連した炎症(例えば、結節、実質、胸膜)がある場合を含めて、感染や炎症のためにPETで陽性所見を呈する場合もある。PETでは、結節が小さい、細胞密度が低い(非充実性結節またはGGO)、腫瘍へのFDGの集積が少ない(上皮内腺癌[かつては気管支肺胞癌とも呼ばれた]、カルチノイド腫瘍など)などの理由で偽陰性となることもある。
j 非外科的な治療を行う前に肺癌の組織を確認する必要がある。最も安全かつ効率的なアプローチを決定するためには、また生検が危険または困難であるために組織の確認なしで治療に進むことに対しコンセンサスを得るためには、少なくともインターベンショナルラジオロジー、胸部外科およびinterventional pulmonologyを含めた集学的評価が推奨される。(IJsseldijk MA, Shoni M, Siegert C, et al. Survival after stereotactic body radiation therapy for clinically diagnosed or biopsy-proven early-stage NSCLC: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

診断的評価の原則

- 臨床的に(危険因子と放射線画像診断的所見に基づき)I期またはII期の肺癌が強く疑われる症例では、術前の生検は不要である。
  - 生検には時間と費用がかかり、手技に伴うリスクが加わるほか、治療法の決定に必ずしも生検が必要とは限らない。
  - 肺癌以外の病態が強く疑われ、それが針生検または穿刺吸引生検(FNA)で診断可能なものである場合には、術前の生検が適切となりうる。
  - 術中診断が困難か非常に危険であると考えられる場合には、術前の生検が適切となりうる。
  - 術前の組織診断が得られていない場合には、肺葉切除、二葉切除または肺全摘術を行う前に術中診断(楔状切除、針生検)を施行する必要がある。
- 気管支鏡検査は、独立した検査手技としてではなく、計画された外科的切除の施行中に行うのが望ましい。
  - 気管支鏡検査は外科的切除の前に行う必要がある(NSCL-2を参照)。
  - 治療法の決定のみを目的とした術前の気管支鏡検査は、必ずしも必要ではなく、行うには時間と費用がかかり、手技に伴うリスクも加わる。
  - 中枢型腫瘍で生検、手術計画(管状切除の可能性など)または気道の術前準備(閉塞性病変のcoring outなど)のために切除前の評価が必要な場合は、術前の気管支鏡検査が適切となりうる。
- 臨床病期がI期またはII期の肺癌患者では、ほとんどの場合、外科的切除の前に侵襲的処置による縦隔病期診断を行うことが推奨される(NSCL-2を参照)。
  - 侵襲的検査による縦隔病期診断(縦隔鏡検査)は、独立した別の処置として行うのではなく、計画的な切除に先立つ最初のステップとして(切除と同じ麻酔処置の間に)行うことが望ましい。気管支超音波(EBUS)/超音波内視鏡(EUS)ガイド下生検で病期診断を行う際には、細胞診の結果が迅速に得られない場合、評価を可能にするための別の検査手技が必要になることがある。
  - 病期診断検査を別途行うには、余分な時間と費用がかかり、ケアの調整も必要となるほか、不便さや追加の麻酔に伴うリスクも加わる。
  - N2またはN3リンパ節転移が臨床的に強く疑われる場合、もしくは術中細胞診または凍結切片による分析が行えない場合には、侵襲的処置による術前の縦隔病期診断が適切となりうる。
- 非小細胞肺癌(NSCLC)が疑われる症例では、組織診断に多くの手法が利用できる。
  - ルーチンに利用可能としておくべき診断法として以下のものがある:
    - ◊ 喀痰細胞診
    - ◊ 気管支鏡検査と生検および経気管支的穿刺吸引(TBNA)
    - ◊ 画像ガイド下経胸壁コア針穿刺生検(望ましい)または穿刺吸引(FNA)
    - ◊ 胸腔穿刺
    - ◊ 縦隔鏡検査
    - ◊ 胸腔鏡手術(VATS)および外科的生検
  - 生検に重要な戦略を付加できる診断法として以下のものがある:
    - ◊ EBUSガイド下生検
    - ◊ EUSガイド下生検
    - ◊ ナビゲーション気管支鏡検査

注: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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

診断的評価の原則

- 個々の患者にとって望ましい診断戦略は、腫瘍の大きさと占拠部位、縦隔病変または遠隔転移巣の有無、患者特性（肺病理やその他の重要な併存症など）ならびに各施設の経験と専門性に依存する。
  - 最適な診断手順を選択する上で考慮すべき因子として以下のものがある：
    - ◊ 予想される診断率（感度）
    - ◊ 特異度と特に陰性の検査結果の信頼性（すなわち真の陰性）を含む診断精度
    - ◊ 診断および分子検査のための十分量の組織標本が得られていること
    - ◊ 手技の侵襲性およびリスク
    - ◊ 評価の効率
      - – 手順の利用可能性および適時性
      - – 余分な生検や処置を避けることができるため、病期診断を同時に行うことが有益である。生検では最も高い病期となる病変を採取するのが望ましい（すなわち、肺病変ではなく転移が疑われる部位や縦隔リンパ節を生検する）。したがって、進行の速い進行期の腫瘍が臨床的に強く疑われる症例では、診断的生検の検体採取部位を選択する前にPETを施行することが最善となる場合が多い。
    - ◊ 利用可能な技術と専門知識
    - ◊ PET所見から候補とした生検部位における腫瘍の生存能
  - I～III期肺癌が疑われる場合の至適な診断手順は、自身の診療時間のかなりの部分を胸部腫瘍に費やしている胸部放射線科医、インターベンショナルラジオロジー専門医および胸部外科医によって決定されるべきである。気管支鏡を用いた先端的な診断手技に習熟した呼吸器科医または胸部外科専門医も集学的評価に参加させるべきである。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

診断的評価の原則

- 最初の診断検査としては、最も少ない侵襲で採取量の多い生検が望ましい。
  - ◊ 中枢部に腫瘤を認め、気管支内病変が疑われる症例には、気管支鏡検査を施行すべきである。
  - ◊ 末梢部（外側3分の1）に小結節を認める症例では、ナビゲーション気管支鏡検査、ラジアル走査式EBUSまたは経胸壁穿刺吸引（transthoracic needle aspiration：TTNA）が有益となる場合がある。
  - ◊ リンパ節病変がある症例には、EBUS、EUS、ナビゲーション気管支鏡または縦隔鏡下で生検を施行すべきである。
    - – EBUSにより、ステーション2R/2L、4R/4L、7、10R/10Lのリンパ節や、必要であれば他の肺門リンパ節への到達が可能になる。
    - – 臨床的に（PETおよび/またはCTで）縦隔陽性と判定された例においてEBUS-TBNAの結果が悪性腫瘍陰性となった場合は、外科的切除の前に引き続き縦隔鏡検査を行うべきである。
    - – ステーション5、7、8、9のリンパ節への転移が臨床的に疑われる場合は、EUSガイド下生検を用いることで、これらのリンパ節へのアクセスが良好となる。
    - – 前縦隔（ステーション5および6）リンパ節への転移が臨床的に疑われる場合は、TTNAおよび前縦隔切開（すなわちChamberlain法）を用いることで、これらのリンパ節へのアクセスが良好となる。大動脈が近いためにTTNAが不可能な場合は、胸腔鏡生検も選択肢となる。
  - ◊ EUSでは左副腎へのアクセスも確実になる。
  - ◊ 胸水貯留がみられる肺癌患者には胸腔穿刺と細胞診を施行すべきである。初回の胸腔穿刺での細胞診が陰性であっても、胸膜浸潤を除外することはできない。根治目的の治療を開始する前に、追加の胸腔穿刺および/または胸腔鏡検査による胸膜の評価を考慮すべきである。
  - ◊ 単一部位への遠隔転移が疑われる場合は、可能ならばその部位の組織を確認する。
  - ◊ 遠隔転移が疑われる場合は、可能ならば転移部位の1つを確認すべきである。
  - ◊ 複数部位への遠隔転移が（臨床的な強い疑いに基づき）考えられ、それらの部位の生検が技術的に困難であるか非常に危険である場合は、肺原発巣または縦隔リンパ節の生検を施行すべきである。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

NSCLCの病理学的診断 → 初期評価

- 病理学的評価[a]
- 病歴と身体診察（PS＋体重減少を含む）[b]
- 胸部および上腹部造影CT（副腎を含む）
- 全血算、血小板
- 生化学検査
- 禁煙に関する助言、カウンセリング、薬物療法
  - 5 A's Frameworkの使用：Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/5steps.htm
- 緩和ケアの統合[c]（NCCN Guidelines for Palliative Careを参照）
- 高齢者の最適な評価および管理を補助するツールについては、NCCN Guidelines for Older Adult Oncologyを参照

臨床病期

IA期、末梢型[d]（T1abc, N0）	治療前評価（NSCL-2）を参照
IB期、末梢型[d]（T2a, N0）； I期、中枢型[d]（T1abc-T2a, N0）； II期（T1abc-T2ab, N1；T2b, N0）； IIB期（T3, N0）[e]；IIIA期（T3, N1）	治療前評価（NSCL-3）を参照
IIB期[f]（T3浸潤, N0）； IIIA期[f]（T4進展,N0-1；T3, N1；T4, N0-1）	治療前評価（NSCL-5）を参照
IIIA期[f]（T1-2, N2）；IIIB期（T3, N2）	治療前評価（NSCL-8）を参照
離れた肺結節（IIB期、IIIA期、IV期）	治療前評価（NSCL-8）を参照
多発肺癌	治療（NSCL-10）を参照
IIIB期[f]（T1-2, N3）；IIIC期（T3, N3）	治療前評価（NSCL-12）を参照
IIIB期[f]（T4, N2）；IIIC期（T4, N3）	治療前評価（NSCL-13）を参照
IVA期（M1a）[c]（胸水または心嚢水貯留）	治療前評価（NSCL-13）を参照
IVA期（M1b）[c]	治療前評価（NSCL-14）を参照
IVB期（M1c）[c]播種性転移	全身療法（NSCL-18）を参照

[a] 病理学的評価の原則（NSCL-A）を参照のこと。
[b] 脆弱（frailty）や老齢の評価を強化することにより、治療後（特に手術後）の合併症を精度良く予測できる可能性がある。ただし、脆弱に関して推奨すべき評価体系はまだ確立されていない。
[c] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742.
[d] 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。
[e] 腫瘍の大きさまたは衛星結節によるT3, N0。
[f] 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：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

臨床評価 | 治療前評価[g] | 初回治療

IA期
（末梢型T1abc, N0）

- 肺機能検査（以前に施行されていない場合）
- 気管支鏡検査（術中が望ましい）
- 縦隔リンパ節の病理学的評価を考慮[h,i]
- FDG PET/CT[j]（以前に施行されていない場合）

縦隔リンパ節陰性
- 切除可能 → 外科的検索および切除[k]＋縦隔リンパ節郭清または系統的リンパ節サンプリング → 術後補助療法（NSCL-4）を参照
- 医学的に切除不能[k] → Stereotactic ablative radiation therapy（SABR）などの根治的RT[l,m,n]

縦隔リンパ節陽性 → IIIA/IIIB期（NSCL-8）またはIIIB/IIIC期（NSCL-12）を参照

[g] 検査項目の記載順序は優先度の順ではなく、臨床状況、各施設の手順および利用できる設備に応じて異なってくる。
[h] 具体的な評価方法としては、縦隔鏡検査、縦隔切開、EBUS、EUS、CTガイド下生検などがある。臨床的に（PETおよび/またはCTで）縦隔陽性と判定された例においてEBUS-TBNAの結果が悪性腫瘍陰性となった場合は、外科的切除の前に引き続き縦隔鏡検査を行うべきである。
[i] 1cm未満の充実性腫瘍または3cm未満の純粋な非充実性腫瘍においてCTおよびPETで縦隔リンパ節が陰性であれば、それらのリンパ節に転移がある可能性は低い。そのため、これらの状況では、切除前の縦隔リンパ節の病理学的評価は任意である。
[j] PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET/CTで遠隔転移の所見を認めた場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線画像診断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。

[k] 外科療法の原則（NSCL-B）を参照のこと。
[l] 放射線療法の原則（NSCL-C）を参照のこと。
[m] 一部の患者では画像ガイド下での焼灼療法が選択肢となる。
[n] 非外科的な治療を行う前に肺癌の組織を確認する必要がある。最も安全かつ効率的なアプローチを決定するためには、また生検が危険または困難であるために組織の確認なしで治療に進むことに対しコンセンサスを得るためには、少なくともインターベンショナルラジオロジー、胸部外科およびinterventional pulmonologyを含めた集学的評価が推奨される。（IJsseldijk MA, Shoni M, Siegert C, et al. Survival after stereotactic body radiation therapy for clinically diagnosed or biopsy-proven early-stage NSCLC: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.）

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

臨床評価 | 治療前評価[g] | 初回治療

IB期（末梢型T2a, N0）
I期（中枢型T1abc–T2a, N0）
II期（T1abc–2ab, N1；T2b, N0）
IIB期（T3, N0）[e]
IIIA期（T3, N1）

→

- 肺機能検査（以前に施行されていない場合）
- 気管支鏡検査
- 縦隔リンパ節の病理学的評価[h]
- FDG PET/CT[j]（以前に施行されていない場合）
- 脳造影MRI[o]（II期、IIIA期）（IB期［任意］）

→

縦隔リンパ節陰性 →

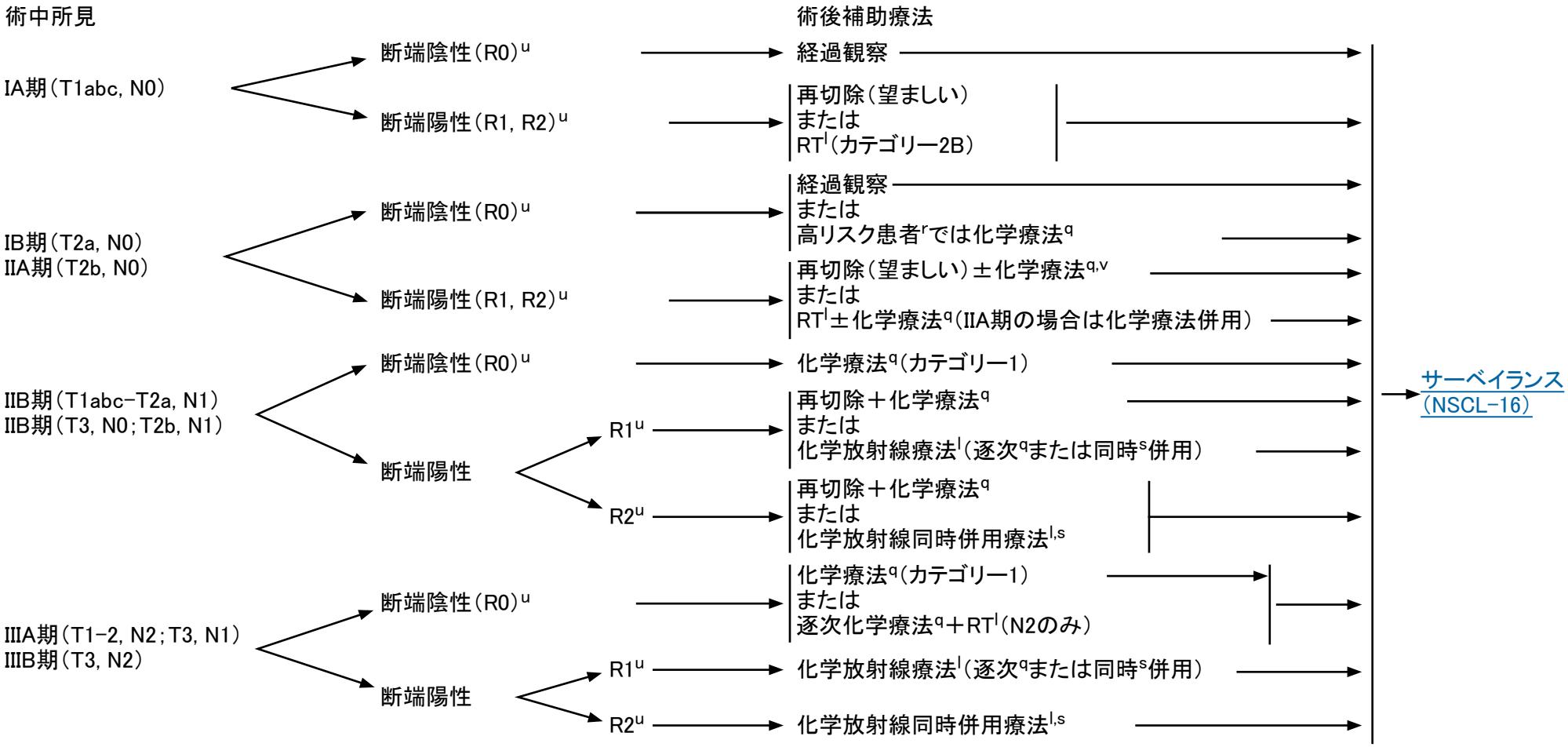
- 切除可能 → 外科的検索および切除[k,p]＋縦隔リンパ節郭清または系統的リンパ節サンプリング → 術後補助療法（NSCL–4）を参照
- 医学的に切除不能[k]
  - N0 → SABRなどの根治的RT[l,n] → IB～IIB期の高リスク患者[r]については術後補助化学療法を考慮[q]
  - N1 → 根治的化学放射線療法[l,s] → デュルバルマブ[s,t]（カテゴリー1）（III期のみ）

縦隔リンパ節陽性 → IIIA/IIIB期（NSCL–8）またはIIIB/IIIC期（NSCL–12）を参照

[e] 腫瘍の大きさまたは衛星結節によるT3, N0。
[g] 検査項目の記載順序は優先度の順ではなく、臨床状況、各施設の手順および利用できる設備に応じて異なってくる。
[h] 具体的な評価方法としては、縦隔鏡検査、縦隔切開、EBUS、EUS、CTガイド下生検などがある。臨床的に（PETおよび/またはCTで）縦隔陽性と判定された例においてEBUS–TBNAの結果が悪性腫瘍陰性となった場合は、外科的切除の前に引き続き縦隔鏡検査を行うべきである。
[j] PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET/CTで遠隔転移の所見を認めた場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線画像診断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。
[k] 外科療法の原則（NSCL–B）を参照のこと。
[l] 放射線療法の原則（NSCL–C）を参照のこと。
[n] 非外科的な治療を行う前に肺癌の組織を確認する必要がある。最も安全かつ効率的なアプローチを決定するためには、また生検が危険または困難であるために組織の確認なしで治療に進むことに対しコンセンサスを得るためには、少なくともインターベンショナルラジオロジー、胸部外科およびinterventional pulmonologyを含めた集学的評価が推奨される。（IJsseldijk MA, Shoni M, Siegert C, et al. Survival after stereotactic body radiation therapy for clinically diagnosed or biopsy-proven early-stage NSCLC: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol 2019;14:583–595.）
[o] MRIが行えない場合は頭部造影CT。
[p] 外科的評価後に術後補助化学療法を受ける可能性が高い患者には、代替策の1つとして導入化学療法を施行してもよい。
[q] 術前および術後補助療法としての化学療法レジメン（NSCL–D）を参照のこと。
[r] 高リスク因子の例としては、低分化腫瘍（肺神経内分泌腫瘍を含む［ただし高分化型の神経内分泌腫瘍は除く］）、血管浸潤、楔状切除、腫瘍径＞4cm、臓側胸膜浸潤、リンパ節の状態が不明（Nx）などがある。これらの因子は単独で適応となるものではないが、術後補助化学療法の施行を決定する際には考慮してもよい。
[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン（NSCL–E）を参照のこと。
[t] 根治的な外科的切除を受けた患者にはデュルバルマブは推奨されない。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。



[l] 放射線療法の原則(NSCL-C)を参照のこと。
[q] 術前および術後補助療法としての化学療法レジメン(NSCL-D)を参照のこと。
[r] 高リスク因子の例としては、低分化腫瘍(肺神経内分泌腫瘍を含む[ただし高分化型の神経内分泌腫瘍は除く])、血管浸潤、楔状切除、腫瘍径>4cm、臓側胸膜浸潤、リンパ節の状態が不明(Nx)などがある。これらの因子は単独で適応となるものではないが、術後補助化学療法の施行を決定する際には考慮してもよい。
[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン(NSCL-E)を参照のこと。
[u] R0=残存腫瘍なし、R1=顕微鏡的残存あり、R2=肉眼的残存あり。
[v] 術後補助療法の必要性について評価する際には、腫瘍の増大が重要な変数となる。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

臨床評価

IIB期（T3浸潤, N0）
IIIA期（T4進展, N0−1; T3, N1 ;T4, N0−1）

治療前評価

- 肺機能検査（以前に施行されていない場合）
- 気管支鏡検査
- 縦隔リンパ節の病理学的評価[h]
- 脳造影MRI[o]
- 脊椎または鎖骨下血管に隣接した肺尖部病変には脊椎＋胸郭入口部の造影MRI
- FDG PET/CT[j]（以前に施行されていない場合）

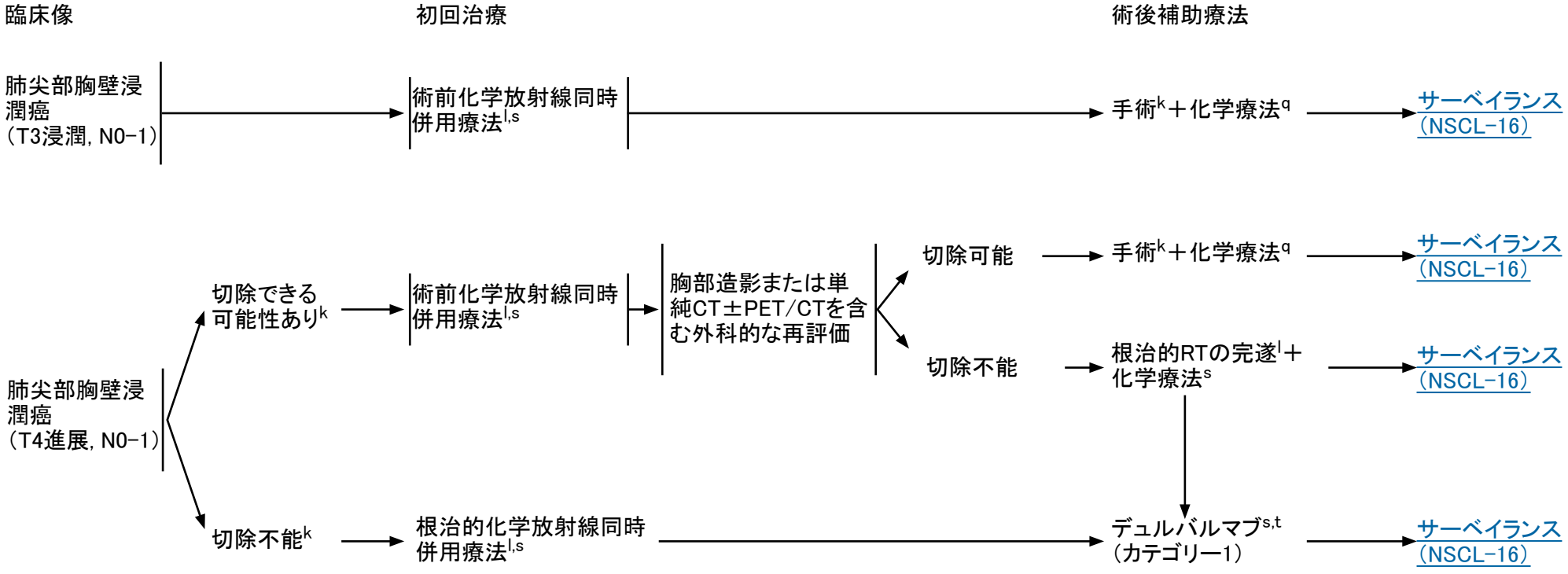
臨床評価

- 肺尖部胸壁浸潤癌 → 治療（NSCL−6）を参照
- 胸壁 → 治療（NSCL−7）を参照
- 中枢気道または縦隔 → 治療（NSCL−7）を参照
- IIIA期（T4, N0−1） → 治療（NSCL−7）を参照
- 切除不能 → 治療（NSCL−7）を参照
- 遠隔転移 → 限局部位（NSCL−14）または遠隔転移例（NSCL−17）の治療を参照

[o] MRIが行えない場合は頭部造影CT。
[h] 具体的な評価方法としては、縦隔鏡検査、縦隔切開、EBUS、EUS、CTガイド下生検などがある。臨床的に（PETおよび/またはCTで）縦隔陽性と判定された例においてEBUS-TBNAの結果が悪性腫瘍陰性となった場合は、外科的切除の前に引き続き縦隔鏡検査を行うべきである。
[j] PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET/CTで遠隔転移の所見を認めた場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線画像診断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：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。

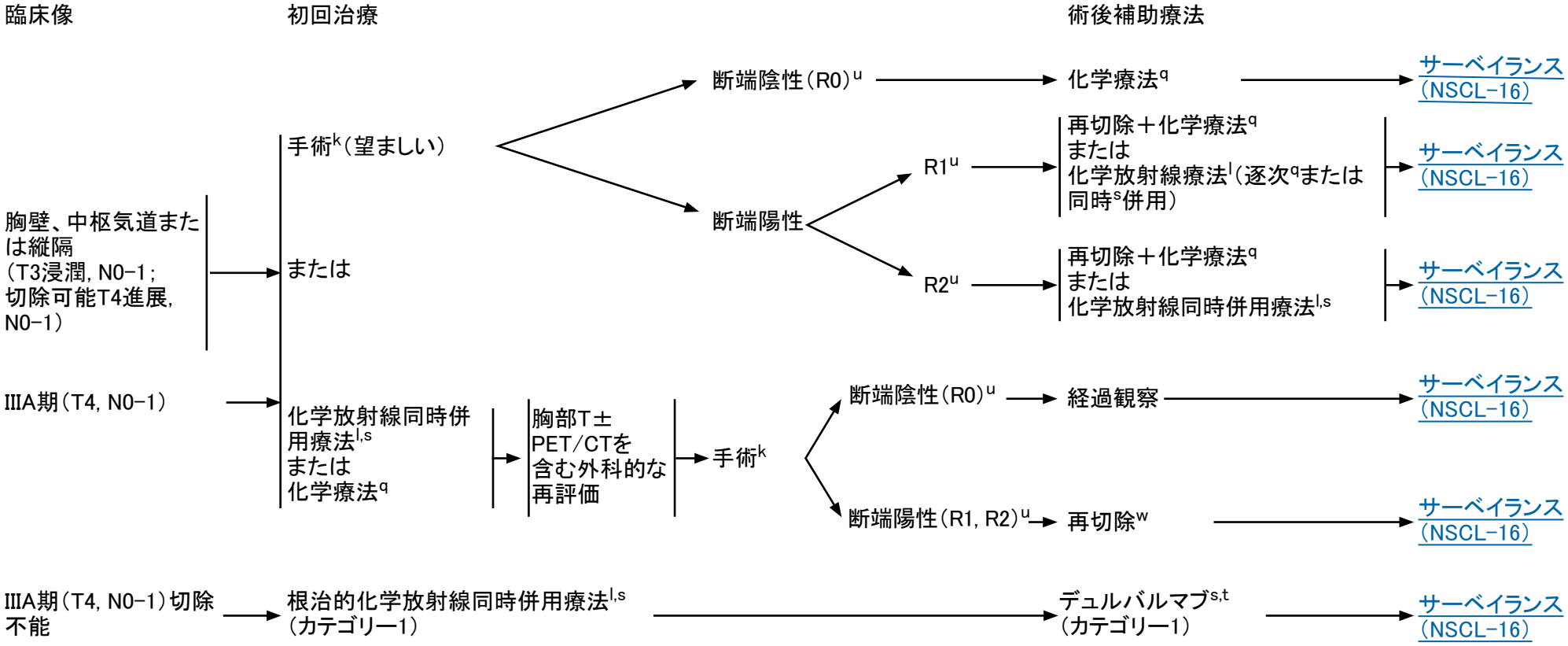
2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。



[k] 外科療法の原則（NSCL-B）を参照のこと。
[l] 放射線療法の原則（NSCL-C）を参照のこと。
[q] 術前および術後補助療法としての化学療法レジメン（NSCL-D）を参照のこと。
[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン（NSCL-E）を参照のこと。
[t] 根治的な外科的切除を受けた患者にはデュルバルマブは推奨されない。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。



[k] 外科療法の原則（NSCL-B）を参照のこと。
[l] 放射線療法の原則（NSCL-C）を参照のこと。
[q] 術前および術後補助療法としての化学療法レジメン（NSCL-D）を参照のこと。
[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン（NSCL-E）を参照のこと。
[t] 根治的な外科的切除を受けた患者にはデュルバルマブは推奨されない。
[u] R0＝残存腫瘍なし、R1＝顕微鏡的残存あり、R2＝肉眼的残存あり。
[w] 初回治療として化学放射線療法が施行されなかった場合は、ブースト照射を考慮する。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

臨床評価 | 治療前評価 | 縦隔生検所見および切除可能性

IIIA期（T1-2, N2）
IIIB期（T3, N2）

→ 治療前評価：
- 肺機能検査（以前に施行されていない場合）
- 気管支鏡検査
- 縦隔リンパ節の病理学的評価[h]
- FDG PET/CT[j]（以前に施行されていない場合）
- 脳造影MRI[o]

→ 縦隔生検所見および切除可能性：
- N2、N3リンパ節陰性 → 治療T1-3, N0-1（NSCL-9）を参照
- N2リンパ節陽性、M0 → 治療（NSCL-9）を参照
- N3リンパ節陽性、M0 → IIIB期（NSCL-12）を参照
- 遠隔転移 → 限局部位（NSCL-14）または遠隔転移例（NSCL-17）の治療を参照

離れた肺結節
（IIB期、IIIA期、IV期）

→ 治療前評価：
- 肺機能検査（以前に施行されていない場合）
- 気管支鏡検査
- 縦隔リンパ節の病理学的評価[h]
- 脳造影MRI[o]
- FDG PET/CT[j]（以前に施行されていない場合）

→ 縦隔生検所見および切除可能性：
- 離れた肺結節、同一肺葉（T3, N0-1）または同側他肺葉（T4, N0-1） → 治療（NSCL-10）を参照
- IVA期（N0, M1a）：対側肺（孤立性結節） → 治療（NSCL-10）を参照
- 胸腔外の遠隔転移 → 限局部位（NSCL-14）または遠隔転移例（NSCL-17）の治療を参照

[h] 具体的な評価方法としては、縦隔鏡検査、縦隔切開、EBUS、EUS、CTガイド下生検などがある。臨床的に（PETおよび/またはCTで）縦隔陽性と判定された例においてEBUS-TBNAの結果が悪性腫瘍陰性となった場合は、外科的切除の前に引き続き縦隔鏡検査を行うべきである。
[j] PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET/CTで遠隔転移の所見を認めた場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線画像診断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。
[o] MRIが行えない場合は頭部造影CT。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

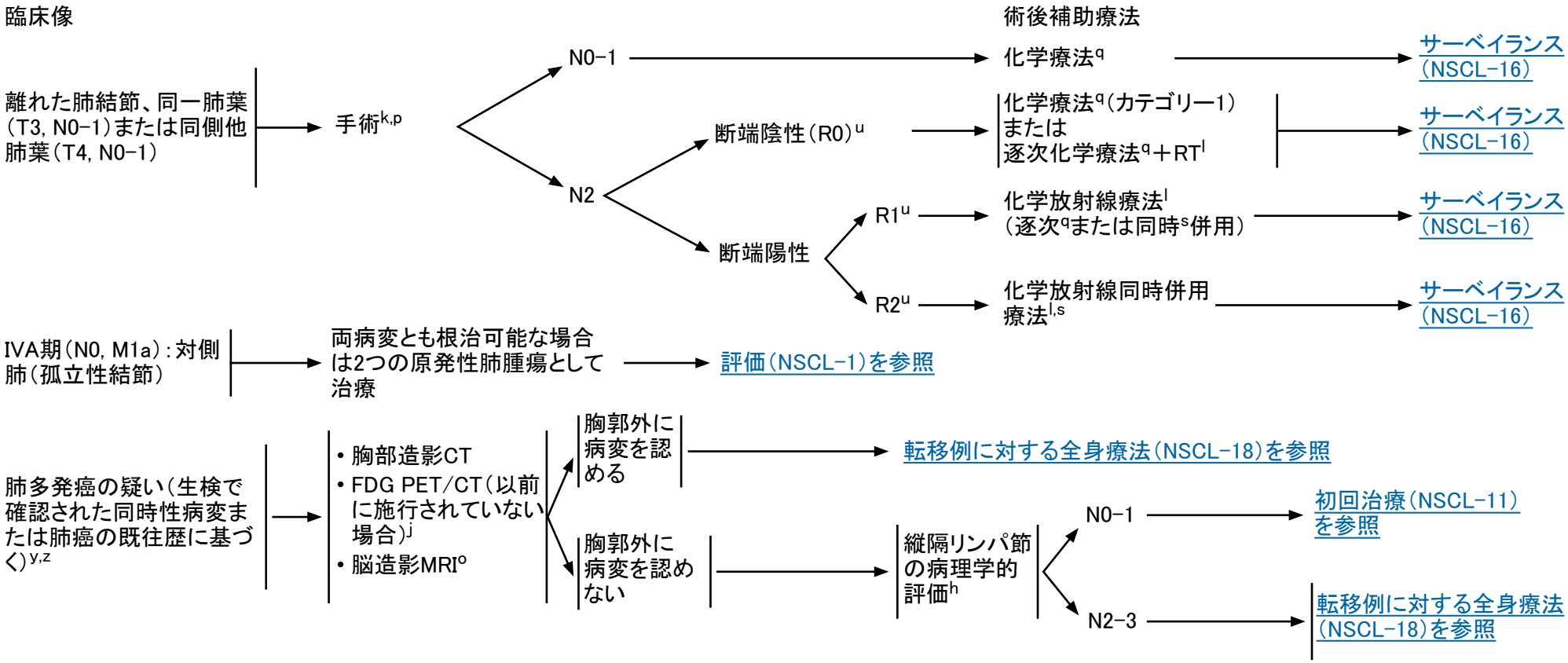
縦隔生検所見 | 初回治療 | 術後補助療法

- T1-3, N0-1（同一肺葉に多発結節を認めるT3を含む）
  - 切除可能[k,p] → 外科的切除[k]＋縦隔リンパ節郭清術または系統的リンパ節サンプリング → 術後補助療法（NSCL-4）を参照
  - 医学的に切除不能 → 臨床病期に応じた治療（NSCL-3）を参照
- T1-2, T3（直接浸潤以外），N2リンパ節陽性，M0 →
  - 根治的化学放射線同時併用療法[l,s]（カテゴリー1） → デュルバルマブ[s,t]（カテゴリー1） → サーベイランス（NSCL-16）
  - または
  - 導入化学療法[q,x]±RT[l]
    - 明らかな進行なし → 手術[k]±RT[l]（未施行の場合）
    - 進行
      - 局所 → RT[l]（未施行の場合）±化学療法[q]
      - 全身 → 限局部位（NSCL-14）または遠隔転移例（NSCL-17）の治療を参照
- T3（浸潤），N2リンパ節陽性，M0 → 根治的化学放射線同時併用療法[l,s] → デュルバルマブ[s,t]（カテゴリー1） → サーベイランス（NSCL-16）

[k] 外科療法の原則（NSCL-B）を参照のこと。
[l] 放射線療法の原則（NSCL-C）を参照のこと。
[p] 外科的評価後に術後補助化学療法を受ける可能性が高い患者には、代替策の1つとして導入化学療法を施行してもよい。
[q] 術前および術後補助療法としての化学療法レジメン（NSCL-D）を参照のこと。
[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン（NSCL-E）を参照のこと。
[t] 根治的な外科的切除を受けた患者にはデュルバルマブは推奨されない。
[x] 進行を評価するために胸部造影CTおよび/またはPET/CTを施行する。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。



[h] 具体的な評価方法としては、縦隔鏡検査、縦隔切開、EBUS、EUS、CTガイド下生検などがある。臨床的に（PETおよび/またはCTで）縦隔陽性と判定された例においてEBUS-TBNAの結果が悪性腫瘍陰性となった場合は、外科的切除の前に引き続き縦隔鏡検査を行うべきである。

[j] PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET/CTで遠隔転移の所見を認めた場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線画像診断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。

[k] 外科療法の原則（NSCL-B）を参照のこと。

[l] 放射線療法の原則（NSCL-C）を参照のこと。

[o] MRIが行えない場合は頭部造影CT。

[p] 外科的評価後に術後補助化学療法を受ける可能性が高い患者には、代替策の1つとして導入化学療法を施行してもよい。

[q] 術前および術後補助療法としての化学療法レジメン（NSCL-D）を参照のこと。

[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン（NSCL-E）を参照のこと。

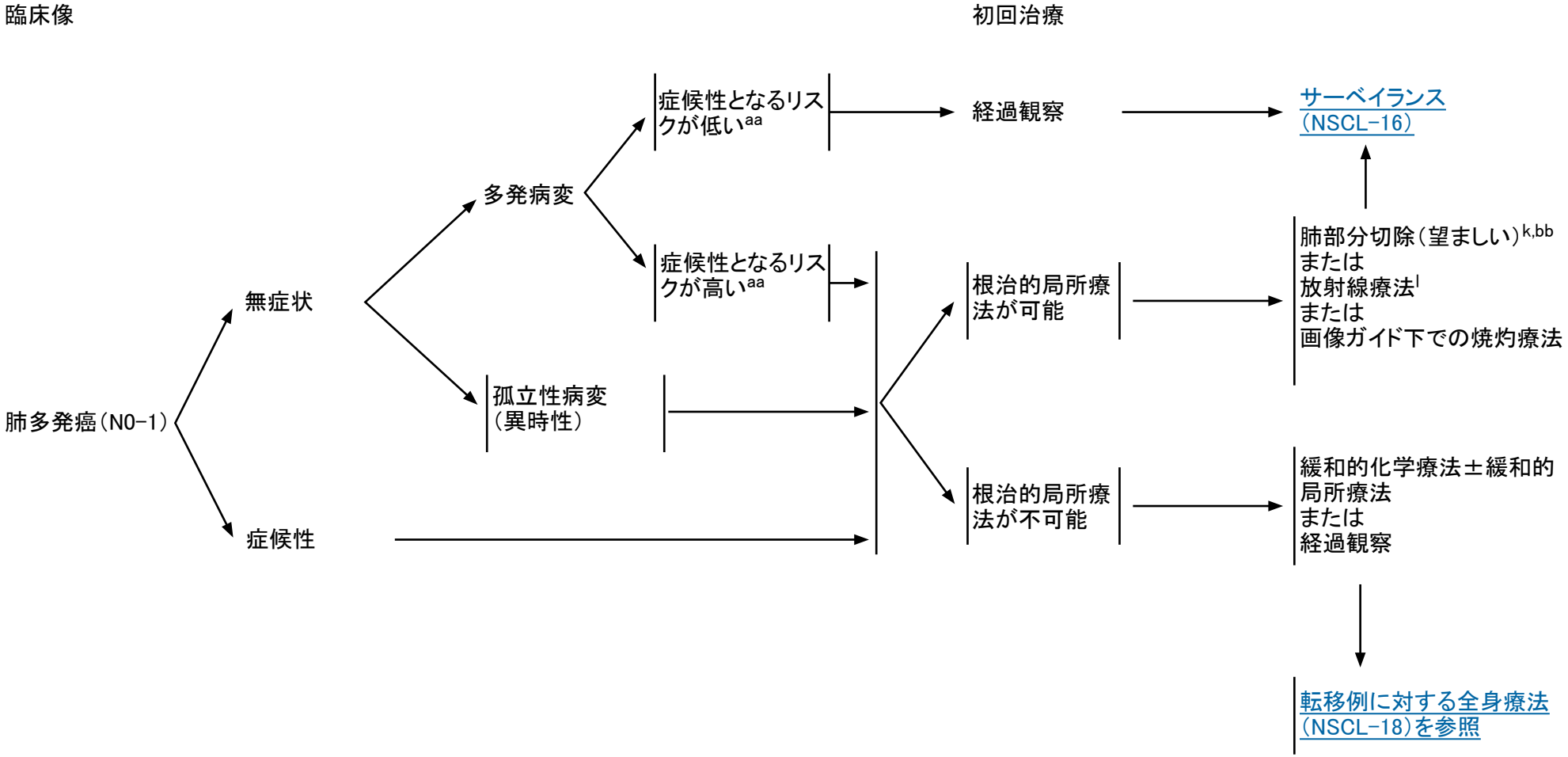
[u] R0＝残存腫瘍なし、R1＝顕微鏡的残存あり、R2＝肉眼的残存あり。

[y] 組織型が異なる病変（扁平上皮癌や腺癌など）は、それぞれ異なる原発巣に由来している可能性がある。小さな生検標本でこれを分析するには限界がある。一方、組織型が同じ病変であっても、必ずしも転移巣であるとは限らない。

[z] Subsolid肺結節の評価、精査および管理の指針については、肺癌が疑われる結節の診断的評価（DIAG-1）を参照のこと。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。



[k] 外科療法の原則（NSCL-B）を参照のこと。
[l] 放射線療法の原則（NSCL-C）を参照のこと。
[aa] 症候性となるリスクが低い病変は経過観察とすることができる（例えば、増殖が遅い小さなsubsolid結節の場合）。しかしながら、病変が症候性となった場合と症状を生じるリスクが高まった場合（例えば、小さくても増殖が速いsubsolid結節や、充実性成分の増加またはFDG集積量の増加がみられる場合）には、治療を考慮すべきである。
[bb] 肺温存切除が望ましいが、腫瘍の分布や施設の専門的な経験に応じて個別の治療計画を策定すべきである。集学的な検討（すなわち外科、放射線腫瘍科、腫瘍内科）によって患者の評価を行うべきである。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

臨床評価　治療前評価　初回治療

IIIB期（T1-2, N3）
IIIC期（T3, N3）

- 肺機能検査（以前に施行されていない場合）
- FDG PET/CT[j]（以前に施行されていない場合）
- 脳造影MRI[o]
- 次の方法によるN3病変の病理学的確認：
  - 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ガイド下生検
  - EBUSガイド下生検

N3陰性 → I～IIIA期の初回治療（NSCL-9）を参照

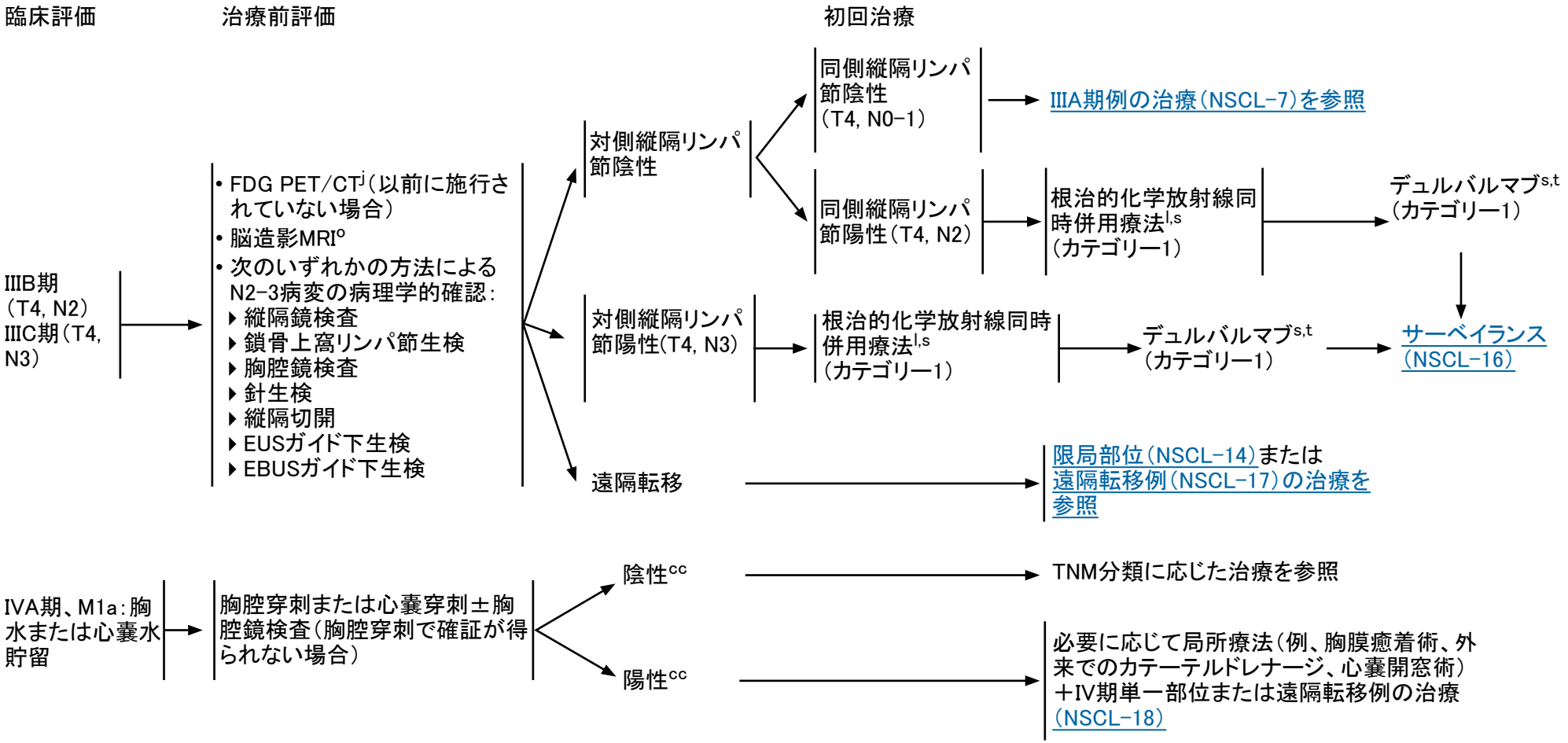
N3陽性 → 根治的化学放射線同時併用療法[l,s]（カテゴリー1） → デュルバルマブ[s,t]（カテゴリー1） → サーベイランス（NSCL-16）

遠隔転移 → 限局部位（NSCL-14）または遠隔転移例（NSCL-17）の治療を参照

[j] PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET/CTで遠隔転移の所見を認めた場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線画像診断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。
[l] 放射線療法の原則（NSCL-C）を参照のこと。
[o] MRIが行えない場合は頭部造影CT。
[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン（NSCL-E）を参照のこと。
[t] 根治的な外科的切除を受けた患者にはデュルバルマブは推奨されない。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。



[j] PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET/CTで遠隔転移の所見を認めた場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線画像診断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。

[l] 放射線療法の原則（NSCL-C）を参照のこと。

[o] MRIが行えない場合は頭部造影CT。

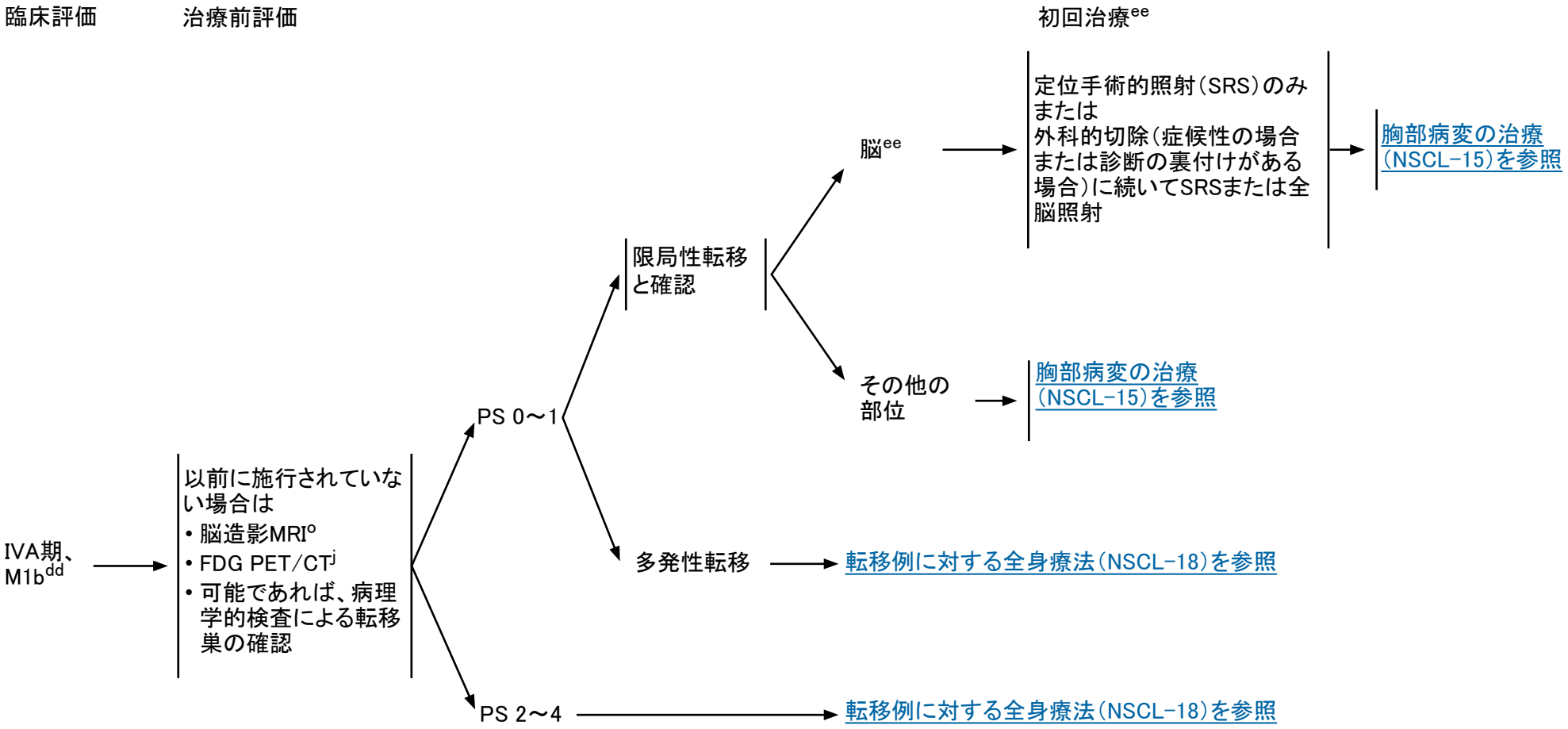
[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン（NSCL-E）を参照のこと。

[t] 根治的な外科的切除を受けた患者にはデュルバルマブは推奨されない。

[cc] 肺癌患者にみられる胸水（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）の顕微鏡検査を複数回行ってもすべて陰性となり、血性と滲出性のどちらでもない場合もある。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（心嚢水）は病期診断の記述子として除外すべきである。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

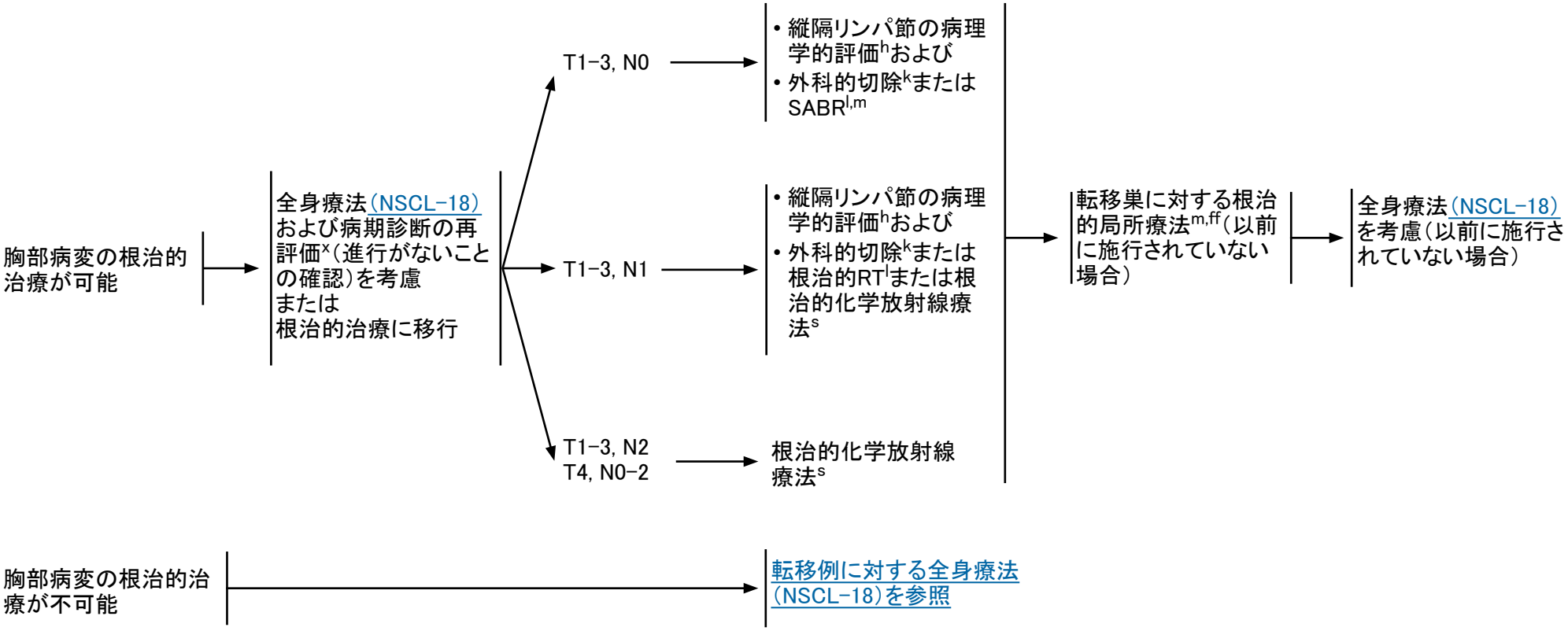


[j] PET/CTは頭蓋底から膝関節まで、または全身を対象として施行する。PET/CTで遠隔転移の所見を認めた場合は、病理学的またはPET/CT以外による放射線画像診断的な確認が必要である。また縦隔のPET/CTで陽性となった場合は、リンパ節の状態を病理学的に確認する必要がある。
[o] MRIが行えない場合は頭部造影CT。
[dd] 転移巣の数と体積が限られており、それらに対し根治的局所療法が可能である一部のM1c症例を含む。「限られた数」の定義はないが、臨床試験では3～5個までの転移巣が対象とされている。
[ee] NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancersを参照のこと。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

胸部病変の治療



[h] 具体的な評価方法としては、縦隔鏡検査、縦隔切開、EBUS、EUS、CTガイド下生検などがある。臨床的に(PETおよび/またはCTで)縦隔陽性と判定された例においてEBUS-TBNAの結果が悪性腫瘍陰性となった場合は、外科的切除の前に引き続き縦隔鏡検査を行うべきである。
[k] 外科療法の原則(NSCL-B)を参照のこと。
[m] 一部の患者では画像ガイド下での焼灼療法が選択肢となる。
[l] 放射線療法の原則(NSCL-C)を参照のこと。
[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン(NSCL-E)を参照のこと。
[x] 進行を評価するために胸部造影CTおよび/またはPET/CTを施行する。
[ff] 一般的にはRT(SABRを含む)または外科的切除による。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

根治的治療完了後のサーベイランス

臨床的/画像上に再発所見を認めない
- I～II期（一次治療に手術±化学療法が含まれる）
  - 病歴と身体診察および胸部造影または単純CTを6ヵ月毎に2～3年間、その後は病歴と身体診察および低線量胸部単純CTを1年毎
- I～II期（一次治療にRTが含まれる）もしくはIII期またはIV期（少数の転移巣があるがすべての部位に根治的治療を行った）
  - 病歴と身体診察および胸部造影または単純CT[gg]を3～6ヵ月毎に3年間、その後は病歴と身体診察および胸部造影または単純CTを6ヵ月毎に2年間、その後は病歴と身体診察および低線量胸部単純CTを1年毎
    - ◊ 放射線画像検査で残存または新規病変を認めた場合は、より頻回の画像検査が必要になる可能性がある。
- 禁煙に関する助言、カウンセリング、薬物療法
- PET/CT[hh]または脳MRIのルーチンな適応はない
- 癌サバイバーシップケア（NSCL-F）を参照

→ 再発 → • PET/CT • 脳MRI

→ 局所領域再発 → 再発例および転移例の治療（NSCL-17）を参照

→ 遠隔転移 → 再発例および転移例の治療（NSCL-17）を参照

[gg] ガイドラインのパラメータの範囲内でのCTの施行時期については、臨床的に判断する。
[hh] NSCLC患者のルーチンのサーベイランスおよびフォローアップにFDG PET/CTを用いることは現時点では妥当ではない。しかしながら、標準的なCTでは多くの良性疾患（例えば、無気肺、硬化、放射線線維症）を腫瘍と鑑別するのは難しく、FDG PET/CTはこのような状況での真の悪性腫瘍の鑑別に用いることができる。ただし、過去に放射線療法を受けた領域は最長2年間にわたりFDG集積部位のままとなる場合があるため、こうした問題の解決手段として放射線療法施行後の患者にFDG PET/CTを用いる場合、再発病変の組織学的な確定診断が必要である。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

再発例および転移例の治療

局所領域再発または症候性の局所病変

- 気管支閉塞 → 下記のいずれかを併用:
  - レーザー/ステント/その他の手術[k]
  - 外照射療法または小線源治療[l]
  - 光線力学療法
- 切除可能な再発 →
  - 再切除(望ましい)[k]
  - 外照射療法またはSABR[l,m]
- 縦隔リンパ節再発
  - 過去にRTなし → 化学放射線同時併用療法[l,s]
  - 過去にRTあり → 全身療法(NSCL-18)
- 上大静脈(SVC)閉塞 →
  - 化学放射線同時併用療法[l,s](以前にRTが施行されていない場合)±SVCステント
  - 外照射療法[l]±SVCステント
  - SVCステント
- 重度の喀血 → 下記のいずれかを併用:
  - 外照射療法または小線源治療[l]
  - レーザーまたは光線力学療法または塞栓術
  - 手術

→
- 胸部造影CT
- 脳造影MRI[o]
- PET/CT

→
- 播種性転移を認めない → 経過観察または全身療法(NSCL-18)(カテゴリー2B)
- 播種性転移を認める → 転移例に対する全身療法(NSCL-18)を参照

遠隔転移

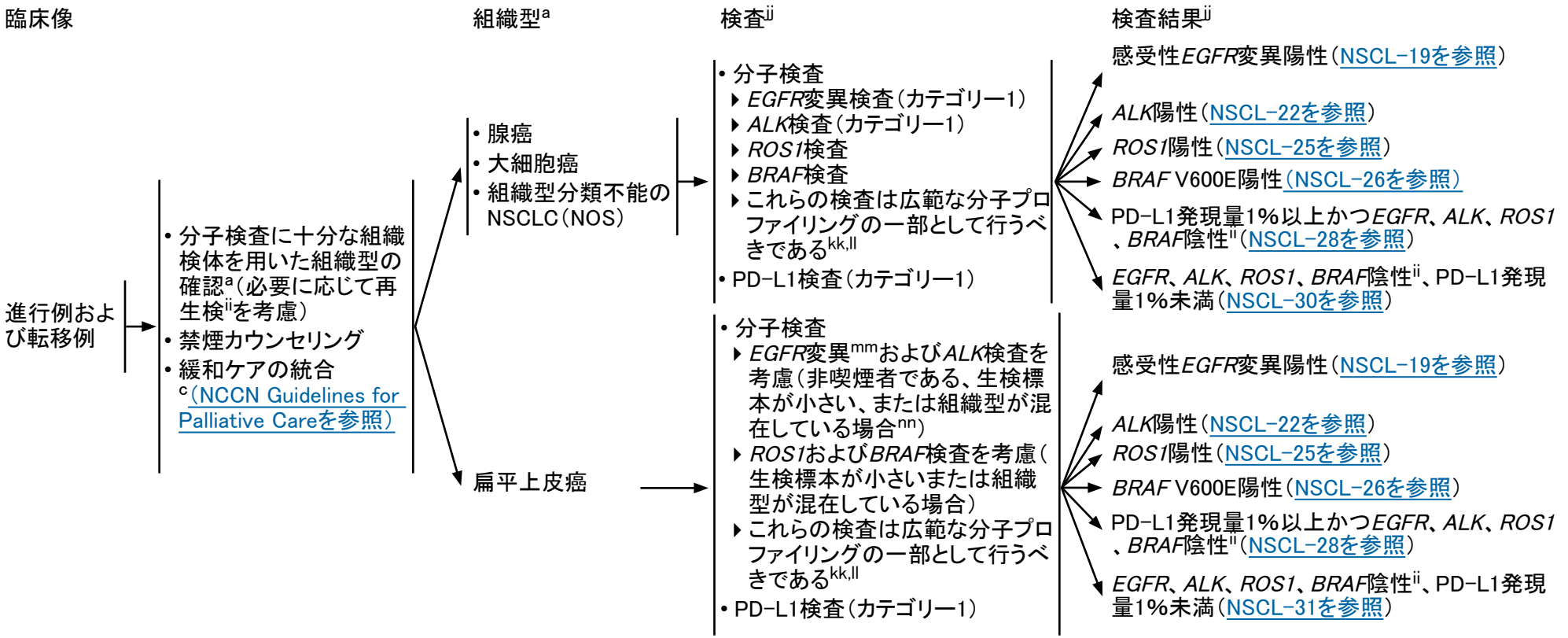
- 局所症状 → 緩和的外照射療法[l]
- びまん性の脳転移 → 緩和的外照射療法[l,ee]
- 骨転移 →
  - 骨折リスクがある場合、骨の固定術＋緩和的外照射療法[l]
  - ビスホスホネート系薬剤またはデノスマブを考慮
- 限局性転移 → M1b IV期症例の経路(NSCL-14)を参照
- 播種性転移 → 転移例に対する全身療法(NSCL-18)を参照

→ 転移例に対する全身療法(NSCL-18)を参照

[k] 外科療法の原則(NSCL-B)を参照のこと。
[l] 放射線療法の原則(NSCL-C)を参照のこと。
[m] 一部の患者では画像ガイド下での焼灼療法が選択肢となる。
[o] MRIが行えない場合は頭部造影CT。
[s] 放射線療法併用下での化学療法レジメン(NSCL-E)を参照のこと。
[ee] NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancersを参照のこと。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。



[a] 病理学的評価の原則（NSCL-A）を参照のこと。

[c] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2010;363:733-742.

[ii] *EGFR*、*ALK*、*ROS1*および*BRAF*のすべてを検査するには組織が不足している場合は、再生検および/または血漿での検査を行うべきである。これらが行えない場合は、その時点で得られている結果を指針に治療方針を決定し、もし不明であれば、ドライバー癌遺伝子はないものとして治療する。

[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則（NSCL-G）を参照のこと。

[kk] NCCN非小細胞肺癌ガイドライン委員会は、すでに利用可能な薬剤が有効かもしれないまれなドライバー変異を同定するため、または臨床試験参加の可能性について患者に適切なカウンセリングを行うため、より広範な分子プロファイリングの実施を強く助言している。広範な分子プロファイリングは、NSCLC患者のケアを向上させる重要な要素である。各種の治療法に適した患者を同定するための新たなバイオマーカー（NSCL-H）を参照のこと。

[ll] 検査対象に*NTRK*（neurotrophic tyrosine receptor kinase）融合を含めるべきであり、陽性の場合はNSCL-27を参照のこと。

[mm] 扁平上皮癌の患者における*EGFR*変異の保有率は2.7%であり、突然変異の真の発生率は3.6%未満と推定される。このように*EGFR*変異の頻度が低いことから、すべての腫瘍標本に対するルーチンな検査は正当化されない。Forbes SA, Bharma G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). Curr Protoc Hum Genet 2008;chapter 10:unit 10.11.

[nn] Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. Mol Cancer Ther 2012;11:2535-2540.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

感受性*EGFR*変異陽性[jj]

一次治療[oo]

感受性*EGFR*変異陽性

一次治療の全身療法の開始前に*EGFR*変異が発見された場合

望ましい介入
オシメルチニブ[pp]（カテゴリー1）
→ 進行 → 二次以降の治療（NSCL-20）を参照

その他の推奨される介入
エルロチニブ[pp]（カテゴリー1）
またはアファチニブ[pp]（カテゴリー1）
またはゲフィチニブ[pp]（カテゴリー1）
またはダコミチニブ[pp]（カテゴリー1）
またはエルロチニブ＋ラムシルマブ

特定の状況で有用な介入
エルロチニブ＋ベバシズマブ[rr,ss]（カテゴリー2B）
→ 進行 → 二次以降の治療（NSCL-21）を参照

一次治療の全身療法の施行中に*EGFR*変異が発見された場合

予定された全身療法（維持療法を含む）を完了[qq]または中止してオシメルチニブ（望ましい）
→ 進行 → 二次以降の治療（NSCL-20）を参照

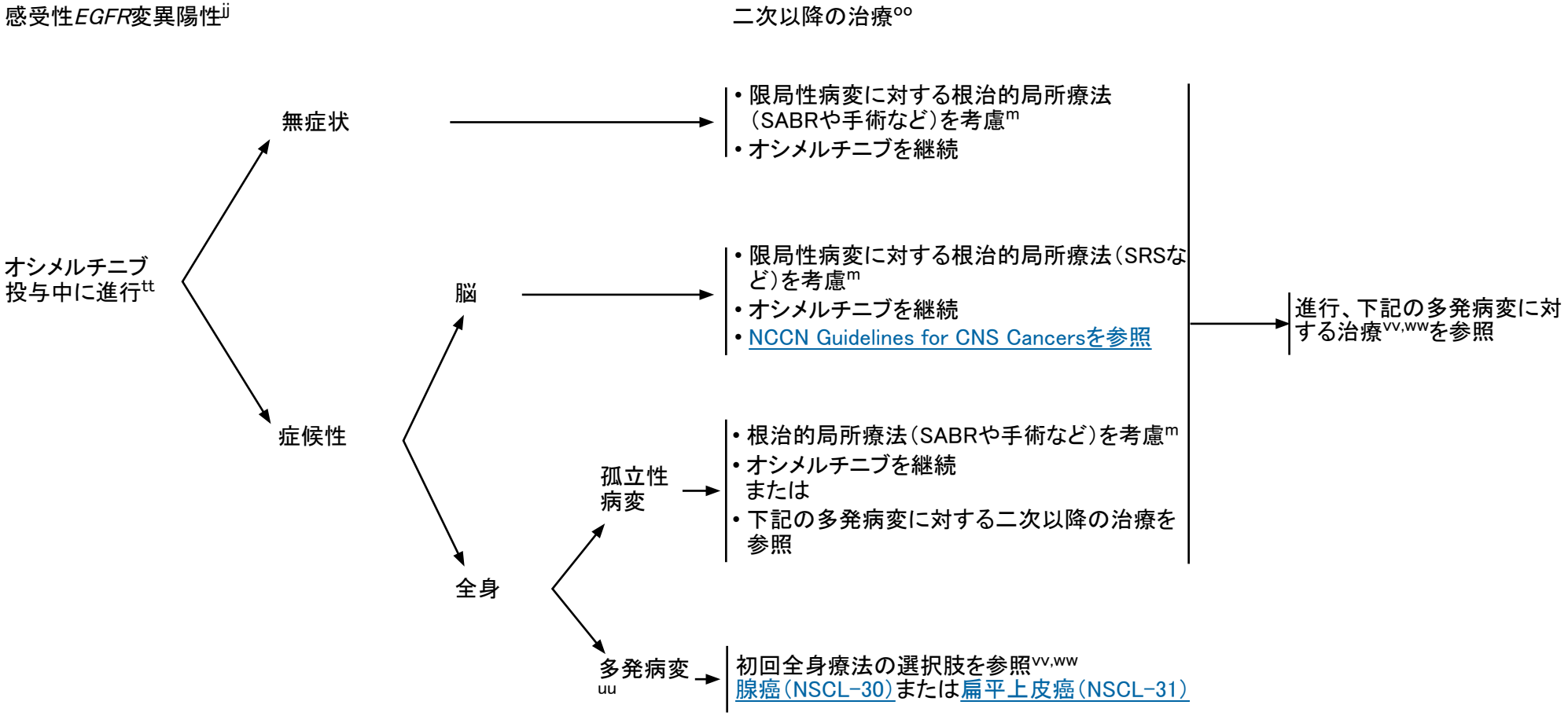
または
エルロチニブまたはアファチニブまたはゲフィチニブまたはダコミチニブまたはエルロチニブ＋ラムシルマブまたはエルロチニブ＋ベバシズマブ[rr,ss]（カテゴリー2B）
→ 進行 → 二次以降の治療（NSCL-21）を参照

[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則（NSCL-G）を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法（NSCL-I）を参照のこと。
[pp] PSが0～4の場合。
[qq] 全身療法レジメンに免疫チェックポイント阻害薬が含まれている場合は、それらの薬剤は半減期が長いという事実を認識しておくとともに、チェックポイント阻害薬とオシメルチニブを併用した場合の有害事象を報告したデータを確認しておくべきである。Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. Ann Oncol 2019;30:839-844; Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. JAMA Oncol 2018;4:1112-1115; Ahn M-J, Yang J, Yu H, et al. Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. J Thorac Oncol 2016;11:S115.(abstr 1360).
[rr] ベバシズマブによる治療の基準：非扁平上皮NSCLCで、喀血の最近の既往がない。
[ss] FDAが承認したバイオシミラーは、ベバシズマブの適切な代替品である。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

感受性*EGFR*変異陽性[jj]



二次以降の治療[oo]

[m] 一部の患者では画像ガイド下での焼灼療法が選択肢となる。
[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則（NSCL-G）を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法（NSCL-I）を参照のこと。
[tt] EGFR TKIを中止した患者集団では、フレア現象（flare phenomenon）に注意すること。これを認めた場合は、EGFR TKIを再開すること。
[uu] SCLCへの転換を除外するために、進行を認めた時点で生検を考慮すること。
[vv] EGFR TKI療法施行中に病勢進行を認めた患者には、アファチニブ＋セツキシマブの併用を考慮してもよい。
[ww] *EGFR*陽性/*ALK*陽性NSCLCではPD-1/PD-L1阻害薬の単剤療法はPD-L1の発現量に関係なく効果が低いことが、二次治療のデータから示唆されている。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

感受性*EGFR*変異陽性[jj]

エルロチニブ±（ラムシルマブまたはベバシズマブ）、アファチニブ、ゲフィチニブまたはダコミチニブの投与中に進行[tt]

T790M検査[xx]

無症状

症候性

脳[yy]

全身

孤立性病変

多発病変[uu]

二次以降の治療[oo]

- 限局性病変に対する根治的局所療法（SABRや手術など）を考慮[m]
- オシメルチニブ[pp]（T790M陽性の場合）（カテゴリー1）
  または
  エルロチニブ±（ラムシルマブまたはベバシズマブ[rr]）または
  アファチニブまたはゲフィチニブまたはダコミチニブを継続

→ 進行を認めた場合は、（NSCL-20）を参照

→ 進行、下記の多発病変に対する治療[vv,ww]を参照

- 限局性病変に対する根治的局所療法（SRSなど）を考慮[m]
- オシメルチニブ[pp]（T790M陽性の場合）（カテゴリー1）
  または
  エルロチニブ±（ラムシルマブまたはベバシズマブ[rr]）または
  アファチニブまたはゲフィチニブまたはダコミチニブを継続[zz]
- NCCN Guidelines for CNS Cancersを参照

→ 進行を認めた場合は、（NSCL-20）を参照

→ 進行を認めた場合は、下記の多発病変に対する治療[vv,ww]を参照

- 根治的局所療法（SABRや手術など）を考慮[m]
- エルロチニブ±（ラムシルマブまたはベバシズマブ[rr]）または
  アファチニブまたはゲフィチニブまたはダコミチニブを継続または
- 下記の多発病変に対する二次以降の治療を参照

→ 進行を認めた場合は、下記の多発病変に対する治療[vv,ww]を参照

T790M陽性 → オシメルチニブ[pp]（カテゴリー1）（投与歴がない場合） → 進行を認めた場合は、（NSCL-20）を参照

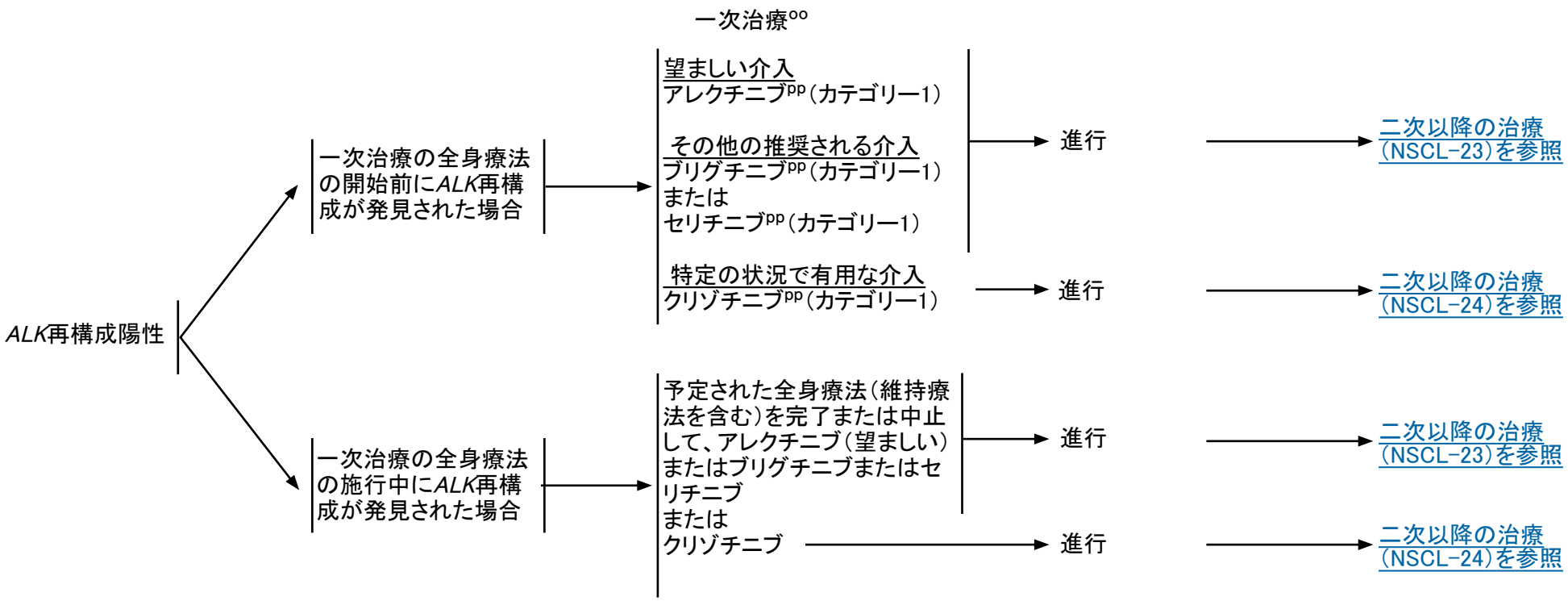
T790M陰性 → 初回全身療法の選択肢[vv,ww]を参照
腺癌（NSCL-30）または扁平上皮癌（NSCL-31）

[m] 一部の患者では画像ガイド下での焼灼療法が選択肢となる。
[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則（NSCL-G）を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法（NSCL-I）を参照のこと。
[pp] PSが0～4の場合。
[rr] ベバシズマブによる治療の基準：非扁平上皮NSCLCで、喀血の最近の既往がない。
[tt] EGFR TKIを中止した患者集団では、フレア現象（flare phenomenon）に注意すること。これを認めた場合は、EGFR TKIを再開すること。
[uu] SCLCへの転換を除外するために、進行を認めた時点で生検を考慮すること。
[vv] EGFR TKI療法施行中に病勢進行を認めた患者には、アファチニブ＋セツキシマブの併用を考慮してもよい。
[ww] *EGFR*陽性/*ALK*陽性NSCLCではPD-1/PD-L1阻害薬の単剤療法はPD-L1の発現量に関係なく効果が低いことが、二次治療のデータから示唆されている。
[xx] EGFR TKIによる治療中に進行を認めた場合には、T790M変異の検索のため血漿ベースの検査を考慮すべきである。血漿ベースの検査で陰性と判定された場合は、再生検標本による組織ベースの検査が強く推奨される。血漿検査の提出と同時に生検のスケジュールを立てるのがよい。
[yy] 進行性の髄膜転移がある場合は、オシメルチニブ（T790Mの有無を問わない）を考慮すること。Bloom研究では、オシメルチニブは160mgで使用された。
[zz] ダコミチニブのランダム化第Ⅲ相試験では、脳転移を有する患者は登録に不適格とされた。脳転移がある状況では、他の選択肢を考慮すること。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

*ALK*再構成陽性[jj]

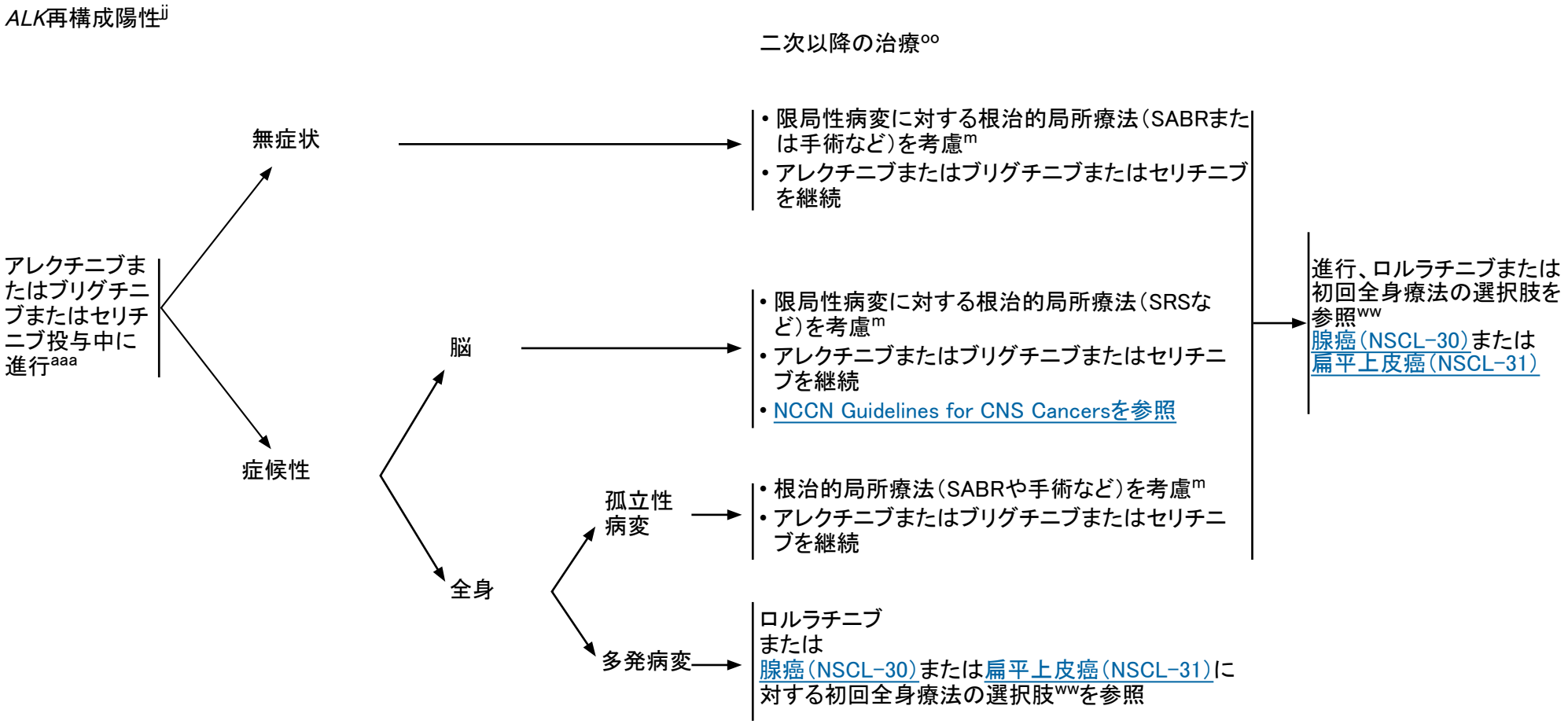


[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則（NSCL-G）を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法（NSCL-I）を参照のこと。
[pp] PSが0～4の場合。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

*ALK*再構成陽性[jj]

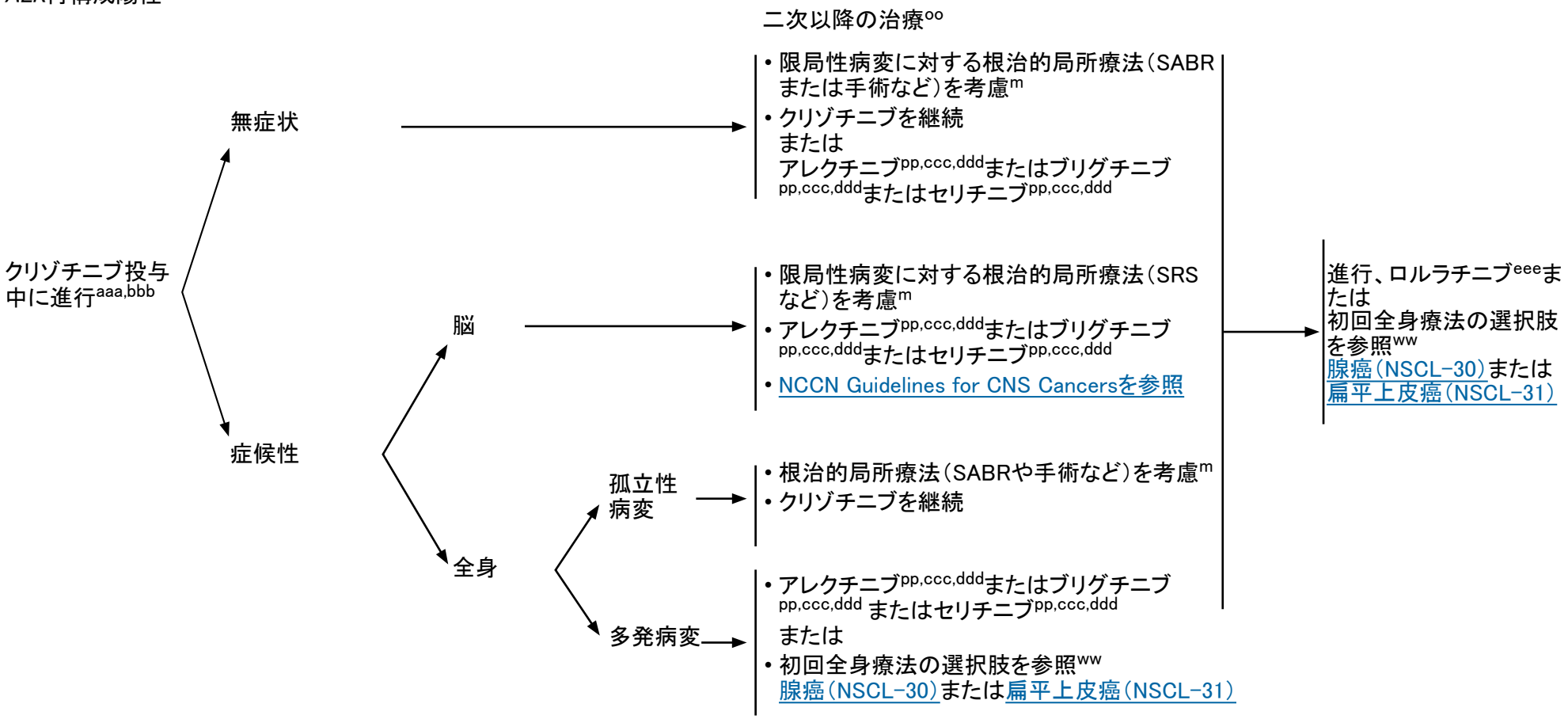


[m] 一部の患者では画像ガイド下での焼灼療法が選択肢となる。
[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則（NSCL-G）を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法（NSCL-I）を参照のこと。
[ww] *EGFR*陽性/*ALK*陽性NSCLCではPD-1/PD-L1阻害薬の単剤療法はPD-L1の発現量に関係なく効果が低いことが、二次治療のデータから示唆されている。
[aaa] ALK阻害薬を中止した患者集団では、フレア現象（flare phenomenon）に注意すること。これを認めた場合は、ALK阻害薬を再開すること。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

*ALK*再構成陽性[jj]



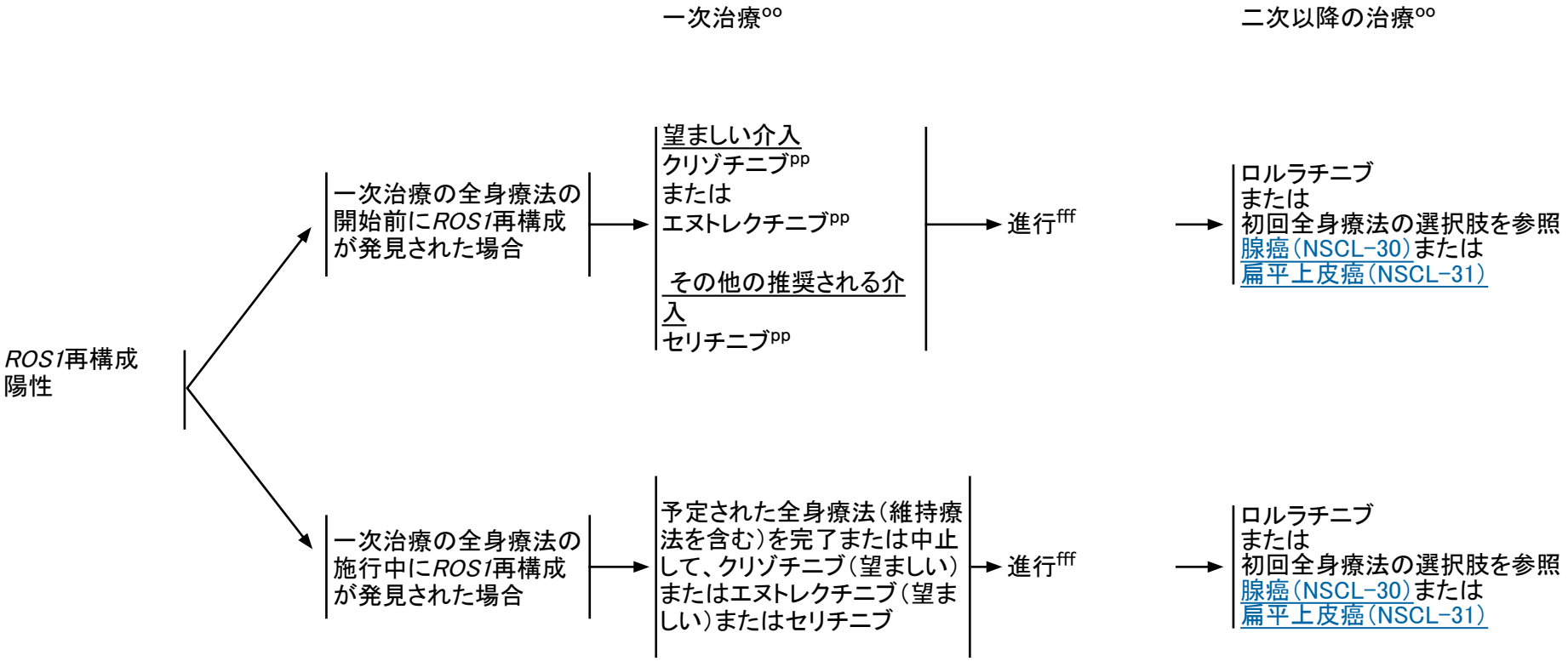
[m] 一部の患者では画像ガイド下での焼灼療法が選択肢となる。
[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則（NSCL-G）を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法（NSCL-I）を参照のこと。
[pp] PSが0～4の場合。
[ww] *EGFR*陽性/*ALK*陽性NSCLCではPD-1/PD-L1阻害薬の単剤療法はPD-L1の発現量に関係なく効果が低いことが、二次治療のデータから示唆されている。

[aaa] ALK阻害薬を中止した患者集団では、フレア現象（flare phenomenon）に注意すること。これを認めた場合は、ALK阻害薬を再開すること。
[bbb] クリゾチニブに忍容不能な患者ではセリチニブ、アレクチニブまたはブリグチニブに切り替えてもよい。
[ccc] 投与歴がない場合。
[ddd] クリゾチニブ投与中に進行を認めたALK陽性の転移性NSCLC患者には、セリチニブ、アレクチニブまたはブリグチニブが治療選択肢となる。
[eee] クリゾチニブと、アレクチニブ/ブリグチニブ/セリチニブいずれかで、どちらも進行を認めた場合は、ロルラチニブが治療選択肢となる。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

*ROS1*再構成陽性[jj]

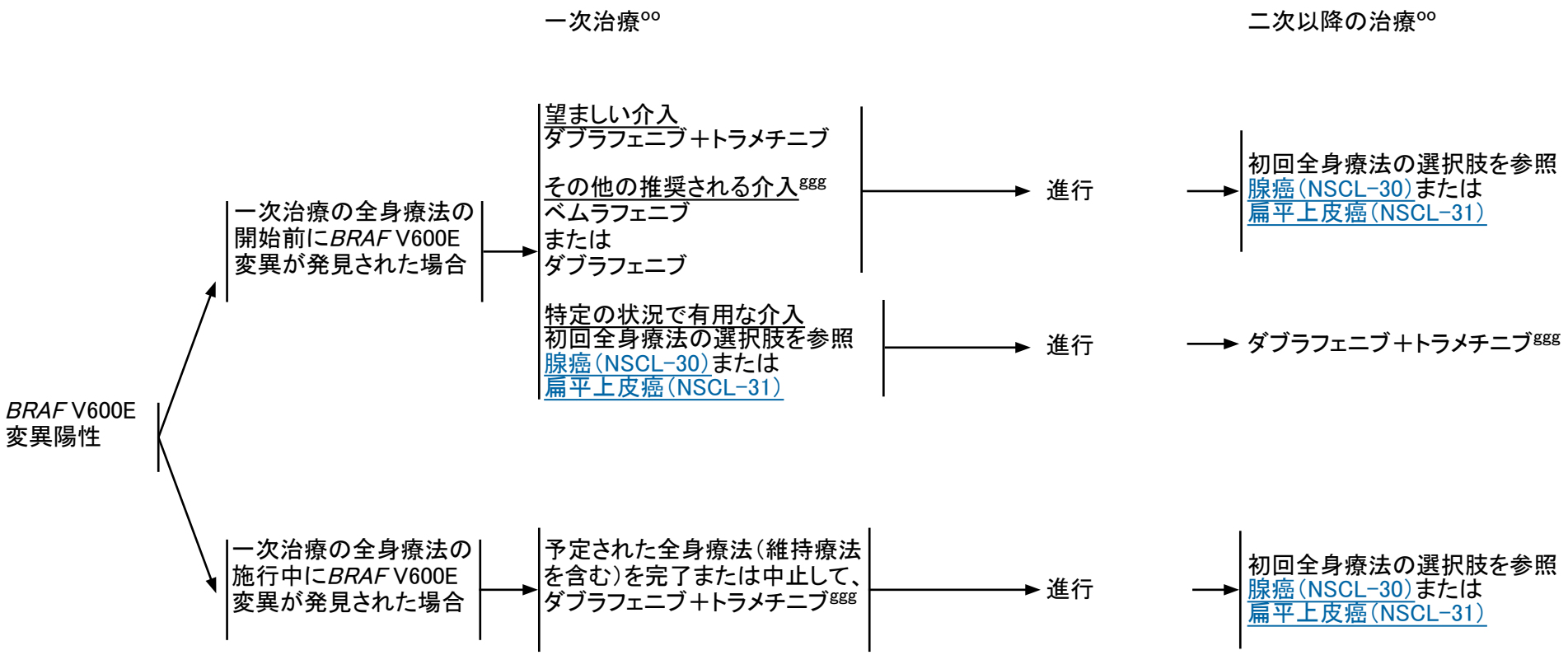


[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則(NSCL-G)を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法(NSCL-I)を参照のこと。
[pp] PSが0～4の場合。
[fff] TKIを中止した患者集団では、フレア現象(flare phenomenon)に注意すること。フレア現象が起きた場合は、TKIを再開すること。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

BRAF V600E変異陽性[jj]

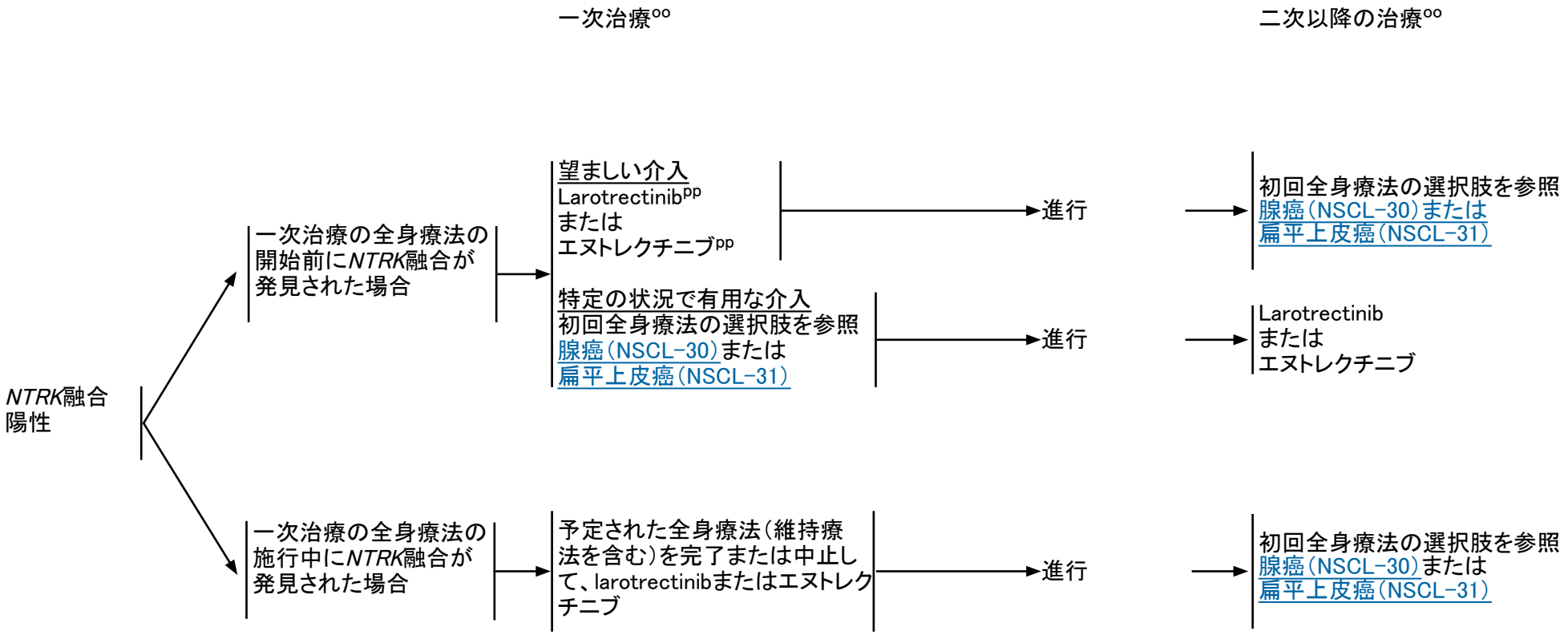


[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則（NSCL-G）を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法（NSCL-I）を参照のこと。
[ggg] ダブラフェニブ＋トラメチニブの併用に耐えられない場合は、ベムラフェニブまたはダブラフェニブの単剤療法が治療の選択肢となる。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

*NTRK*融合陽性[jj]



[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則(NSCL-G)を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法(NSCL-I)を参照のこと。
[pp] PSが0～4の場合。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

PD-L1発現陽性(50%以上)[jj]

PD-L1発現陽性(50%以上)
かつ *EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*陰性かつPD-1またはPD-L1阻害薬の禁忌なし[hhh]

→PS 0～2

腺癌、大細胞癌、NSCLC NOS

→ 一次治療[oo]

望ましい介入
ペムブロリズマブ(カテゴリー1)
または
(カルボプラチンまたはシスプラチン)＋ペメトレキセド＋ペムブロリズマブ(カテゴリー1)

その他の推奨される介入
カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ[ss]＋アテゾリズマブ(カテゴリー1)
または
カルボプラチン＋nab-パクリタキセル＋アテゾリズマブ

特定の状況で有用な介入
ニボルマブ＋イピリムマブ

→ 奏効または病勢安定 → 継続維持療法[oo]
- ペムブロリズマブ(カテゴリー1)[iii]
- ペムブロリズマブ＋ペメトレキセド(カテゴリー1)[iii]
- アテゾリズマブおよびベバシズマブ(カテゴリー1)[kkk]
- アテゾリズマブ[lll]

→ 進行 → 全身療法または二次以降の治療[mmm]、腺癌(NSCL-30)を参照

扁平上皮癌

→ 望ましい介入
ペムブロリズマブ(カテゴリー1)
または
カルボプラチン＋(パクリタキセルまたはnab-パクリタキセル)＋ペムブロリズマブ(カテゴリー1)

特定の状況で有用な介入
ニボルマブ＋イピリムマブ

→ 奏効または病勢安定 → 継続維持療法[oo]
- ペムブロリズマブ[iii,nnn]

→ 進行 → 全身療法または二次以降の治療[mmm]、扁平上皮癌(NSCL-31)を参照

PD-L1発現陽性(1～49%)NSCL-29を参照

[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則(NSCL-G)を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法(NSCL-I)を参照のこと。
[ss] FDAが承認したバイオシミラーは、ベバシズマブの適切な代替品である。
[hhh] 特定の状況で有用:PD-1/PD-L1阻害薬による治療の禁忌としては、活動性または過去に確認された自己免疫疾患、現在の免疫抑制薬の使用、無効が予想される癌遺伝子の存在などがありうる。禁忌がある場合は、NSCL-30(腺癌)またはNSCL-31(扁平上皮癌)を参照のこと。
[iii] ペムブロリズマブの単剤療法が施行された場合。
[jjj] ペムブロリズマブ/カルボプラチン/ペメトレキセドまたはペムブロリズマブ/シスプラチン/ペメトレキセドが投与された場合。
[kkk] アテゾリズマブ/カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブが投与された場合。
[lll] アテゾリズマブ/カルボプラチン/nab-パクリタキセルが投与された場合。
[mmm] プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法の施行歴がない場合は、「全身療法」を参照のこと。プラチナ製剤による化学療法とPD-1/PD-L1阻害薬の投与歴がある場合は、「二次以降の治療」を参照のこと。
[nnn] ペムブロリズマブ/カルボプラチン/(パクリタキセルまたはnab-パクリタキセル)が投与された場合。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

PD-L1発現陽性(1～49%)[jj]

一次治療[oo]

PD-L1発現陽性(1～49%)かつ*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*陰性かつPD-1またはPD-L1阻害薬の禁忌なし[hhh]

PS 0～2

腺癌、大細胞癌、NSCLC NOS

望ましい介入
(カルボプラチンまたはシスプラチン)＋ペメトレキセド＋ペムブロリズマブ(カテゴリー1)

その他の推奨される介入
カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ[ss]＋アテゾリズマブ(カテゴリー1)
または
カルボプラチン＋nab-パクリタキセル＋アテゾリズマブ

特定の状況で有用な介入
ニボルマブ＋イピリムマブ
または
ペムブロリズマブ(カテゴリー2B)[ooo]

奏効または病勢安定

継続維持療法[oo]
- ペムブロリズマブ(カテゴリー1)[iii]
- ペムブロリズマブ＋ペメトレキセド(カテゴリー1)[jjj]
- アテゾリズマブおよびベバシズマブ(カテゴリー1)[kkk]
- アテゾリズマブ[lll]

進行

全身療法または二次以降の治療[mmm]、腺癌(NSCL-30)を参照

扁平上皮癌

望ましい介入
カルボプラチン＋(パクリタキセルまたはnab-パクリタキセル)＋ペムブロリズマブ(カテゴリー1)

特定の状況で有用な介入
ニボルマブ＋イピリムマブ
または
ペムブロリズマブ(カテゴリー2B)[ooo]

奏効または病勢安定

継続維持療法[oo]
- ペムブロリズマブ[iii,nnn]

進行

全身療法または二次以降の治療[mmm]、扁平上皮癌(NSCL-31)を参照

PD-L1発現陽性(50%以上)
NSCL-28を参照

[jj] 分子解析およびバイオマーカー解析の原則(NSCL-G)を参照のこと。
[oo] 進行例および転移例に対する分子標的療法(NSCL-I)を参照のこと。
[ss] FDAが承認したバイオシミラーはベバシズマブの適切な代替品である。
[hhh] 特定の状況で有用:PD-1/PD-L1阻害薬による治療の禁忌としては、活動性または過去に確認された自己免疫疾患、現在の免疫抑制薬の使用、無効が予想される癌遺伝子の存在などがありうる。禁忌がある場合は、NSCL-30(腺癌)またはNSCL-31(扁平上皮癌)を参照のこと。
[iii] ペムブロリズマブの単剤療法が施行された場合。
[jjj] ペムブロリズマブ/カルボプラチン/ペメトレキセドまたはペムブロリズマブ/シスプラチン/ペメトレキセドが投与された場合。
[kkk] アテゾリズマブ/カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブが投与された場合。
[lll] アテゾリズマブ/カルボプラチン/nab-パクリタキセルが投与された場合。
[mmm] プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法の施行歴がない場合は、「全身療法」を参照のこと。プラチナ製剤による化学療法とPD-1/PD-L1阻害薬の投与歴がある場合は、「二次以降の治療」を参照のこと。
[nnn] ペムブロリズマブ/カルボプラチン/(パクリタキセルまたはnab-パクリタキセル)が投与された場合。
[ooo] PS不良または多剤併用化学療法に対するその他の禁忌がある患者では、PD-L1発現量が1～49%の場合、ペムブロリズマブの単剤療法を考慮することができる。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

腺癌、大細胞癌、NSCLC NOS
初回全身療法

PS 0～2 → 全身療法[ppp] → 治療効果の評価[ppp]

- 進行 → PS 0～2 →
  二次以降の治療
  望ましい介入（免疫療法の施行歴なし）：
  免疫チェックポイント阻害薬[c,ww,rrr]による全身療法
  ニボルマブ（カテゴリー1）
  またはペムブロリズマブ（カテゴリー1）[sss]
  またはアテゾリズマブ（カテゴリー1）

  その他の推奨される介入（免疫療法施行歴の有無を問わない）：[ccc]
  ドセタキセルまたはペメトレキセドまたはゲムシタビンまたはラムシルマブ＋ドセタキセル
  → 進行[rrr,uuu]
- PS 3～4 → 対症療法
  NCCN Guidelines for Palliative Careを参照

PS 3～4 → 対症療法
NCCN Guidelines for Palliative Careを参照

奏効または病勢安定 → 4～6サイクル（合計）[qqq] → 治療効果の評価[ppp]

- 進行 → 上記の二次以降の治療を参照
- 奏効または病勢安定 →
  継続維持療法[ppp]
  - ベバシズマブ（カテゴリー1）
  - ペメトレキセド（カテゴリー1）
  - ベバシズマブ＋ペメトレキセド[ttt]
  - ペムブロリズマブ＋ペメトレキセド（カテゴリー1）[jjj]
  - アテゾリズマブおよびベバシズマブ（カテゴリー1）[kkk]
  - アテゾリズマブ[lll]
  - ゲムシタビン（カテゴリー2B）

  または
  切替え維持療法[ppp]
  - ペメトレキセド

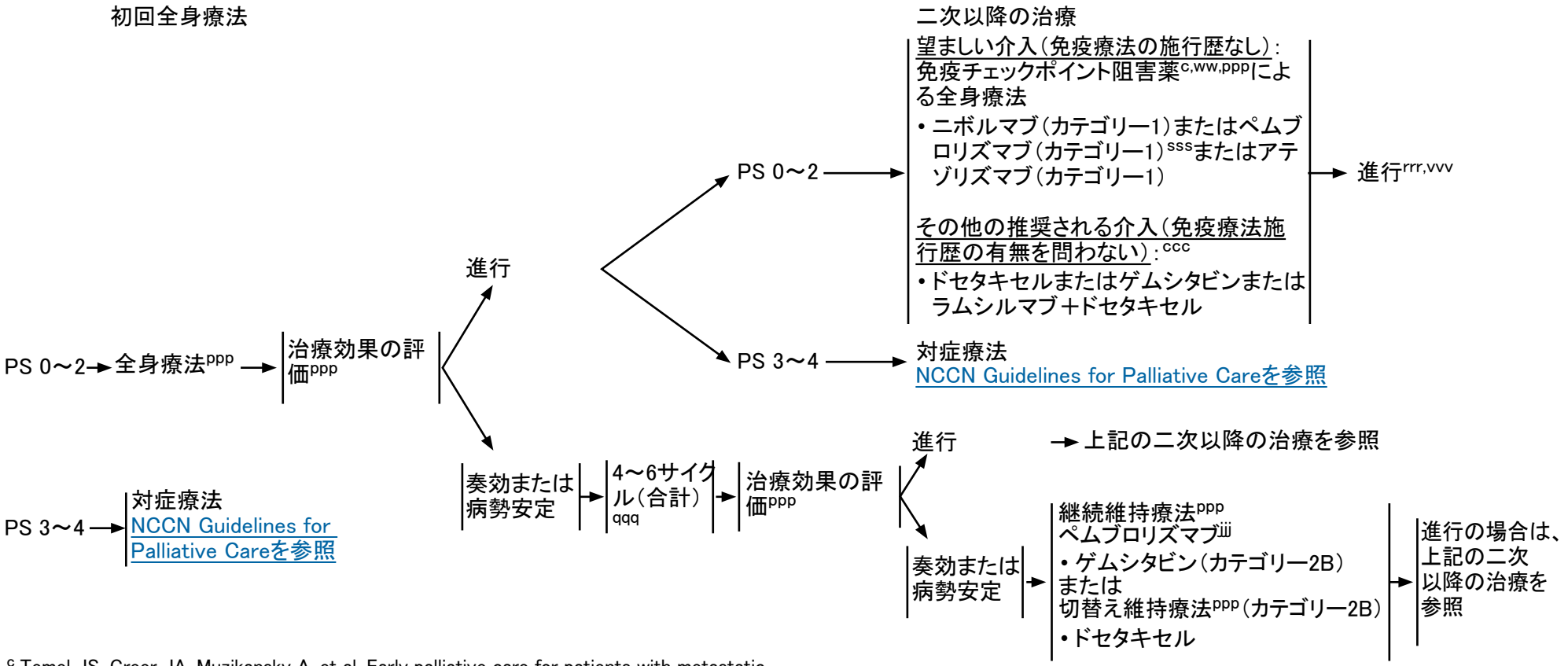
  → 進行の場合は、上記の二次以降の治療を参照

[c] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al.Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742.
[ww] *EGFR*陽性/*ALK*陽性NSCLCではPD-1/PD-L1阻害薬の単剤療法はPD-L1の発現量に関係なく効果が低いことが、二次治療のデータから示唆されている。
[ccc] 投与歴がない場合。
[jjj] ペムブロリズマブ/カルボプラチン/ペメトレキセドまたはペムブロリズマブ/シスプラチン/ペメトレキセドが投与された場合。
[kkk] アテゾリズマブ/カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブが投与された場合。
[lll] アテゾリズマブ/カルボプラチン/nab-パクリタキセルが投与された場合。
[ppp] 進行例および転移例に対する全身療法（NSCL-J）を参照のこと。
[qqq] 一般に、維持療法に先立ち4サイクルの初回全身療法（カルボプラチンまたはシスプラチンを含む）を施行する。しかしながら、患者が十分に耐えられる場合は、6サイクルまでの継続を考慮することができる。
[rrr] PD-1/PD-L1阻害薬の投与中に進行を認めた場合、別のPD-1/PD-L1阻害薬への切替えは推奨されない。
[sss] ペムブロリズマブは、FDAが承認した検査で測定したPD-L1発現量が1%以上のNSCLC患者を適応として承認されている。
[ttt] 一次治療でペメトレキセド/プラチナ製剤による化学療法レジメンにベバシズマブを併用した場合。
[uuu] 過去に使用されていない場合、PS 0～2の患者に対する選択肢としては、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブ、ドセタキセル（カテゴリー2B）、ペメトレキセド（カテゴリー2B）、ゲムシタビン（カテゴリー2B）、ラムシルマブ＋ドセタキセル（カテゴリー2B）があり、PS 3～4の患者に対する選択肢としては対症療法がある。さらに進行を認めた場合の選択肢は、対症療法か臨床試験への参加である。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

扁平上皮癌



c Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742.

ww *EGFR*陽性/*ALK*陽性NSCLCではPD-1/PD-L1阻害薬の単剤療法はPD-L1の発現量に関係なく効果が低いことが、二次治療のデータから示唆されている。

ccc 投与歴がない場合。

jjj ペムブロリズマブ/カルボプラチン/（パクリタキセルまたはnab-パクリタキセル）が投与された場合。

ppp 進行例および転移例に対する全身療法（NSCL-J）を参照のこと。

qqq 一般に、維持療法に先立ち4サイクルの初回全身療法（カルボプラチンまたはシスプラチンを含む）を施行する。しかしながら、患者が十分に耐えられる場合は、6サイクルまでの継続を考慮することができる。

rrr PD-1/PD-L1阻害薬の投与中に進行を認めた場合、別のPD-1/PD-L1阻害薬への切替えは推奨されない。

sss ペムブロリズマブは、FDAが承認した検査で測定したPD-L1発現量が1%以上のNSCLC患者を適応として承認されている。

vvv 過去に使用されていない場合、PS 0～2の患者に対する選択肢としては、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブ、ドセタキセル（カテゴリー2B）、ゲムシタビン（カテゴリー2B）、ラムシルマブ＋ドセタキセル（カテゴリー2B）があり、PS 3～4の患者に対する選択肢として対症療法がある。さらに進行を認めた場合の選択肢は、対症療法か臨床試験への参加である。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

病理学的評価の原則

- 病理学的評価
  - NSCLCの病理学的評価の目的は、検体が1)NSCLCが疑われる症例での初回診断用の生検または細胞診標本であるか、2)切除標本であるか、3)NSCLCの診断が確定した状況での分子検査用に採取されたものかによって異なってくる。
    - ◊ 初回診断用の小さな生検標本または細胞診標本の場合は、a)2015年のWHO分類を用いて正確な診断を下すことと、b)分子検査用の組織を温存すること(特に進行例において)が主な目的となる。
    - ◊ 低分化癌の小さな生検標本では、「非小細胞がん(NSCC)[1]」と「non-small cell carcinoma not otherwise specified(NSCC-NOS)」という用語はできるだけ用いないようにすべきであり、形態学的評価および/または特殊染色法で特異的な診断が得られない場合に限り用いるべきである。
    - ◊ 「NSCC favor adenocarcinoma」および「NSCC favor squamous cell carcinoma」という用語は許容可能である。「NSCC-NOS」という用語は、免疫組織化学染色で有益な情報が得られないか結果が不明瞭な場合(免疫組織化学染色の節を参照)にのみ用いるべきである。
    - ◊ 分子検査のための試料の温存が極めて重要である。組織学的検査だけでは分類できない場合は、ブロックのorientationのやり直しや免疫組織化学染色の回数(免疫組織化学染色の節を参照)を最小限に抑えるように努めるべきである。
  - 切除標本を用いる場合の主な目的は、a)組織型を正確に判定することと、b)腫瘍の大きさ、浸潤範囲、切除縁の十分さ、リンパ節転移の有無など、American Joint Committee on Cancer(AJCC)が推奨している病期診断上のパラメータをすべて特定することにある。
    - ◊ 浸潤のあるリンパ節ステーションの数は予後因子となるため(AJCC第8版)、これを記録すべきである。隣接するリンパ節への原発腫瘍の直接進展はリンパ節転移とみなす。
    - ◊ AJCC、Union for International Cancer Control(UICC)、およびInternational Association for the Study of Lung Cancer(IASLC)は、正確な病期診断を行うため、外科的切除の際に少なくとも6つのリンパ節を、具体的にはN1ステーションから3つとN2ステーションから3つ(すなわち各ステーションから代表的なリンパ節)のリンパ節を切除するよう推奨している。リンパ節転移を検索するため、肺葉切除標本はすべて広範に切除されたものでなければならない。
  - 分子標的療法中の進行後に診断が確定した状況での分子検査用に採取された小さな生検標本または細胞診標本については、a)小細胞癌への転換または別の組織型が疑われる場合にのみ、免疫組織化学染色検査用の組織を最小限使用して当初の組織型を確認することと、b)分子解析用の試料を温存することを主な目的とする。
- ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本は、ほとんどの分子解析に適しているが、酸脱灰液で前処理した骨生検は例外である。その後の分子検査のためには、酸脱灰以外の手法を用いた方が成功につながりやすい。現在、分子病理学的検査を行う多くの機関は、セルブロックや直接塗抹標本、スタンプ標本などの細胞病理標本も受け入れているが、現時点でそうでない検査機関には、FFPE標本以外の細胞病理標本による検査アプローチを同定することが強く推奨される。

[1]非小細胞癌(NSCC[肺を意味するLがない])のうち、腺癌または扁平上皮癌の明らかな形態を示さないものは、NSCC not otherwise specified(NSCC-NOS)とみなされる。この状況では、小さな生検標本または細胞診標本で肺胞上皮細胞マーカーの発現が認められない場合は転移性の癌腫である可能性が残り、他の原発部位を除外した後で肺原発の判定を臨床的に確立する必要があるため、病理医にはNSCLCよりもNSCCという用語を用いることが推奨される。

続く

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

病理学的評価の原則

NSCLCの分類

- NSCLCの組織型としては、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、大細胞癌、肉腫様癌がある。
  - 扁平上皮癌：角化および/または細胞間橋を示す悪性上皮性腫瘍であり、すなわち、扁平上皮細胞分化の免疫組織化学的マーカーを発現する形態学的に未分化のNSCCである。
  - 腺癌：
    - ◊ 小さな（3cm未満）切除病変では、浸潤範囲の判定が極めて重要である。
      - – 上皮内腺癌（adenocarcinoma in situ：AIS；以前のBAC）：鱗状の増殖を伴う小さな（3cm以下の）限局性の結節で、大半が粘液非産生型であるが、粘液産生型の場合もありうる。AISの腫瘍が同時に多発することもある。
      - – 微小浸潤腺癌（minimally invasive adenocarcinoma：MIA）：鱗状の増殖パターンが優勢の小さな（3cm以下の）孤立性の腺癌で、浸潤範囲の最大径が5mm以下のものである。MIAは一般に粘液非産生型であるが、まれに粘液産生型もみられる。定義上、MIAは孤立性かつ不連続である。
      - – 浸潤性腺癌：腺様分化、粘液産生または肺胞上皮細胞マーカーの発現を認める悪性上皮性腫瘍である。この腫瘍は腺房状、乳頭状、micropapillary、鱗状または充実性の増殖パターンを示し、粘液産生か肺胞上皮細胞マーカーの発現を伴う。5～10%ずつ包括的な組織型分類を行った後、優勢な増殖パターンに従って腫瘍を分類する。最大径が5mmを超える少なくとも1つの病巣で浸潤性腺癌の成分が認められるはずである。
      - – 浸潤性腺癌の亜型：浸潤性粘液産生型腺癌、膠様腺癌、胎児性腺癌、腸管型腺癌がある。
  - 腺扁平上皮癌：扁平上皮癌と腺癌の両方の成分を示す癌で、それぞれの成分が腫瘍の10%以上を占めるものである。確定診断には切除標本が必要であるが、小さな生検標本、細胞診または切除生検の所見から示唆される場合もある。生検標本中で扁平上皮癌以外の腺癌成分が認められた場合は、続いて分子検査を行うべきである。
  - 大細胞癌：小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌の細胞学的、構造的、組織化学的特徴がみられない未分化のNSCCである。診断には切除腫瘍の完全な標本が必要であり、切除以外の組織標本や細胞診標本では診断できない。
  - 肉腫様癌とは、多形癌、癌肉腫、肺芽腫を含む幅広い用語である。そのため、この具体性を欠く用語ではなく、可能な限り具体的な組織型を指す個別の用語を用いるのが最善である。
    - ◊ 多形癌は、紡錘細胞および/または巨細胞を少なくとも10%含む低分化のNSCC、もしくは紡錘細胞と巨細胞のみで構成される癌腫である。紡錘細胞癌はほぼ純粋な上皮性紡錘細胞の集団で構成され、巨細胞癌はほぼ完全に腫瘍巨細胞で構成される。
    - ◊ 癌肉腫は、肉腫を含む不均質な成分（横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫など）とNSCCが混在する悪性腫瘍である。
    - ◊ 肺芽腫は、胎児性腺癌（関係的には低悪性度）と原始的な間葉系間質細胞で構成される二相性の腫瘍である。

注：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。

続く

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

病理学的評価の原則

免疫組織化学染色

- 分子検査用に組織を温存するため、標本が小さい場合は特に、免疫組織化学染色検査への標本の使用は慎重に検討することが強く推奨される。腺癌または扁平上皮癌が低分化の場合は、特異的な診断を可能にする決定的な形態学的基準は明らかでないか存在しないと考えられる。このような状況で特異的な診断を決定するには、免疫組織化学染色または粘液染色が必要となる。
- 標本が小さい場合、診断上のほとんどの問題には、肺腺癌マーカー1つ（TTF1、napsin A）と扁平上皮癌マーカー1つ（p40、p63）を用いる限られた数の免疫染色で十分に対応できるはずである。扁平上皮細胞の形態学的特徴を欠き、p63とTTF1の共発現を示す腫瘍は、ほぼすべてが腺癌に分類される。大半のNSCC-NOS症例の分類には、TTF1とp40の単純なパネルで十分と考えられる。
- 腺様分化や特定の病因が認められないすべての低分化癌（特に非喫煙者や若齢発症例における）では、肺NUT carcinomaを検討するために、免疫組織化学染色によるNUT発現の検査を考慮すべきである。
- 原発性肺腺癌を扁平上皮癌、大細胞癌、転移性の癌腫および原発性胸膜中皮腫（特に胸膜標本の場合）と鑑別するためには、免疫組織化学染色を用いるべきである。
- 原発性肺腺癌：
  - 癌の原発部位が明らかでない患者では、他部位からの肺転移について評価するために、適切なパネルによる免疫組織化学染色が推奨される。
  - TTF1は、*Nkx2*遺伝子ファミリーに属するホメオドメインをもつ核転写蛋白であり、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。TTF1の免疫反応性は、原発性肺腺癌のうち粘液非産生型腺癌の大多数（70～90%）で認められる。肺に転移した腺癌では、サイログロブリンとPAX8も陽性となる甲状腺悪性腫瘍の転移を除いて、ほぼ全例がTTF1陰性となる。その他の臓器（女性生殖器、膵胆道系）の腫瘍でもまれにTTF1陽性例が認められ、使用される特定のTTF1クローンに依存すると考えられることから、臨床および画像所見との相関の重要性が強調される。
  - Napsin A（正常なII型肺胞上皮細胞と近位および遠位尿細管に発現するアスパラギン酸プロテイナーゼ）は、80%以上の肺腺癌で発現しているようであり、TTF1の補助マーカーとして有用となる可能性がある。
  - TTF1（またはその代わりのnapsin A）とp40（またはその代わりのp63）で構成されるパネルは、以前にNSCC-NOSに分類された小さな生検標本での腺癌または扁平上皮癌の診断を向上させる上で有用となる可能性がある。

続く

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

病理学的評価の原則

免疫組織化学染色

- 神経内分泌分化の形態学的所見(クロマチンの斑紋[speckled]型の染色パターン、核の相互圧排像[nuclear molding]、辺縁部の柵状配列[palisading]など)が認められる場合には、免疫組織化学染色を用いて神経内分泌分化を確認するべきである:
  - 神経内分泌分化の存在が形態学的に疑われる場合に肺神経内分泌腫瘍を同定するには、NCAM(CD56)、クロモグラニンおよびシナプトフィジンが用いられる。
  - マーカーのパネルは有用であるが、10%を超える腫瘍細胞で明瞭な染色を認める場合には、陽性マーカーが1つあれば十分である。
- 悪性中皮腫と肺腺癌の比較
  - 肺腺癌と悪性中皮腫(上皮型)の鑑別は、臨床所見、画像検査および免疫マーカーパネルと組織型との相関により可能である。
  - 中皮腫に対して高い感度および特異度を示す免疫染色としては、WT-1、カルレチニン、CK5/6、D2-40などがある(腺癌では通常陰性)。
  - 腺癌に対して高い感度および特異度を示す免疫染色としては、pCEA、Claudin 4、TTF1、napsin Aなどがある(中皮腫では陰性)。これら以外で有用となる可能性があり考慮することのできるマーカーとしてはB72.3、Ber-EP4、MOC31、CD15などがあるが、これらは一般に上記のマーカーほど感度および特異度が高くない。
  - 検査結果が陰性であれば他の腫瘍である可能性を示唆することから、AE1/AE3などのpancytokeratinも有用である。
  - 中皮腫と転移性の癌腫との鑑別にはその他のマーカーが役立つ可能性があり、原発部位の特定にも役立つ。そのような例としては、肺腺癌(TTF1、napsin A)、乳癌(ERα、PR、GCDFP15、マンマグロビン、GATA-3)、腎細胞癌(PAX8)、漿液性乳頭癌(PAX8、PAX2、ER)、消化管腺癌(CDX2)、前立腺癌(NKX3.1)のマーカーなどが挙げられる。さらにp40(またはp63)は、pseudosquamousの形態像を示す上皮型中皮腫と扁平上皮癌の鑑別に役立つ。

注: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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

外科療法の原則

評価

- 腫瘍の切除可能性の判定、外科的病期の診断および*肺の切除術は、肺癌手術を専門とする胸部外科医が行うべきである*。
- 病期診断には、外科的評価を進める前の60日間に撮影されたCTおよびPET/CT像を用いるべきである。
- 医学的に切除可能な症例では、切除が望ましい局所療法である(それ以外の局所療法としては、SABR、ラジオ波焼灼術などの焼灼療法、凍結療法などがある)。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。高リスク例または切除可能境界例にSABRを考慮する場合は、集学的評価(放射線腫瘍専門医を含める)の実施が推奨される。
- 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。
- 胸部外科専門医は肺癌患者に関する多職種によるミーティング(multidisciplinary clinicやTumor Boardなど)に積極的に参加すべきである。
- 現喫煙者の患者にはカウンセリングと禁煙支援(NCCN禁煙ガイドライン)を提供すべきである。現喫煙者では術後肺合併症の発生率がわずかに高まるが、それらを手術を不可能にするリスクとみなすべきでない。早期肺癌患者では手術により生存期間延長の重要な機会が得られることから、外科医は喫煙状況のみを理由として患者に対する手術を否定すべきではない。

切除

- 大多数のNSCLC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ずに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:
    - ◊ 純粋なAIS
    - ◊ 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
    - ◊ 放射線画像診断的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
- 解剖学的または外科的な禁忌がない患者には、胸部外科における標準的な腫瘍学の原則と切除の原則が遵守される限り、VATSまたは低侵襲手術(ロボット支援下のアプローチを含む)を強く考慮すべきである。
- 相当数のVATSを経験している手術件数の多い施設では、症例を限定した上での胸腔鏡下肺葉切除術により、癌治療効果を損うことなく短期的な転帰を改善(疼痛の軽減、入院期間の短縮、速やかな機能回復、合併症の低減)することができる。
- 解剖学的に適切であり、断端陰性での切除が可能な場合は、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。
- T3(浸潤)およびT4の局所進展例では、切除断端が陰性の状態で病変組織を一塊(en-bloc)に切除する必要がある。外科医または施設が完全切除の可能性に確信がもてない場合は、手術件数の多い専門施設の外科医に意見を求めることも考慮すること。

切除断端およびリンパ節の評価(NSCL-B 2 of 4を参照)

IIIA期(N2)NSCLC患者における手術の役割(NSCL-B 2 of 4からNSCL-B 4 of 4までを参照)

[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: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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

外科療法の原則

切除断端およびリンパ節の評価

- 切除断端距離が不十分であったり陽性に見えたりする場合にも、正確な切除縁を反映していない可能性や局所再発のリスクが高い領域を正確に把握できていない可能性もあるため（例えば、離れた気管分岐部リンパ節を郭清した場合の主気管支または中間幹気管支の内側面や、大動脈への付着が認められない場合の大動脈近傍の胸膜切除縁など）、切除断端の評価には手術所見と組織学的所見との関係が極めて重要となる。
- 肺癌の切除では、N1およびN2リンパ節の切除とリンパ節マッピングをルーチンに行うべきである（3ヵ所以上の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。
- 完全切除と判定するには、切除断端陰性で、系統的なリンパ節郭清またはサンプリングを施行し、腫瘍から最も高い位置にある縦隔リンパ節が陰性である必要がある。不完全切除は、陽性の切除断端、陽性リンパ節の残存、陽性の胸水または心嚢水のいずれか1つ以上を認める場合と定義される。完全切除はR0、顕微鏡的遺残はR1、肉眼的遺残はR2と表記される。
- 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。
- 切除術を受けたIIIA期患者には放射線腫瘍専門医への紹介を考慮すること。

IIIA期（N2）NSCLC患者における手術の役割

病理学的にN2と証明された症例における手術の役割については、依然として議論が続いている[1]。2つのランダム化試験でこの患者集団における手術の役割が評価されたが、どちらの場合も手術による生存期間の延長は示されなかった[2,3]。しかしながら、この患者集団は不均一であり、これらの試験ではN2病変の不均一性を示す微妙な差異が十分に評価されておらず、さらに特定の臨床状況における手術の有益性についても十分に評価されていないと当委員会では考えている。

- 縦隔リンパ節転移の存在は予後および治療法の決定に重大な影響を及ぼすため、治療を開始する前に放射線画像診断的検査と侵襲的な病期診断検査の両方を用いてN2病変の有無を入念に評価すべきである。（NSCL-1、NSCL-2およびNSCL-6）
- 肺切除時に新たにN2リンパ節転移が発見された場合は、正式な縦隔リンパ節郭清を追加した上で計画された切除術を続行するべきである。VATSの施行中にN2病変が発見された場合には、外科医は手術前に導入療法を施行するために手技の中止を検討してもよいが、続行することも選択肢の1つである。
- N2リンパ節転移を認める症例では、何らかの治療を開始する前に集学的チーム（日頃から胸部腫瘍の診療を豊富に行っている胸部外科医を加える）の検討により手術の目的を決定しておくべきである[4]。
- N2リンパ節が陽性の場合は、N3リンパ節も陽性となる可能性が非常に高くなる。そのため、縦隔の病理学的評価に気管分岐部リンパ節のステーションと対側リンパ節の評価を含める必要がある。少ない侵襲で縦隔の病理学的な病期診断を行うには、縦隔鏡検査の補助検査としてEBUS±EUS生検が有用となる。ただし、これらの方法を採用する場合であっても、最終的に治療法を決定する前に、浸潤が認められたステーションの数と生検標本の入念な評価ならびに対側リンパ節に転移がないことを確認することが重要である。

IIIA期（N2）NSCLC患者における手術の役割（NSCL-B 3 of 4からNSCL-B 4 of 4まで続く）

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

外科療法の原則

IIIA期(N2)NSCLC患者における手術の役割

- 縦隔鏡検査の再施行は、可能であっても技術的に困難であり、最初の縦隔鏡検査と比べて正確性も低くなる。ここでは、最初の治療前評価ではEBUS(±EUS)を施行し、縦隔鏡検査は術前補助療法終了後の病期診断の再評価でのみ施行するという戦略も可能である[5]。
- 3cm未満のリンパ節転移が1ヵ所のみに認められる患者には、外科的切除を含めた集学的方法を考慮することができる[1,6,7]。
- 導入療法施行後の病期診断の再評価は解釈が難しくなるが、期間中の進行および遠隔転移を除外するためにCT±PETを施行すべきである。
- 術前補助療法の終了後に縦隔リンパ節転移陰性と判定された患者の予後は良好である[7,8]。
- 術前補助化学放射線療法はNCCN加盟施設の50%で採用されており、残る50%の施設は術前補助化学療法を採用している。放射線療法を術前に施行しない場合でも、術後に施行されれば全生存率は同程度となるようである[5,9]。術前補助化学放射線療法では、病理学的完全奏効と縦隔リンパ節転移陰性が得られる割合が高くなる[10]。しかしながら、その代償として急性毒性の発現率が高く、費用も増大する。
- 術前補助化学放射線療法を標準の根治的線量よりも低い線量で行う場合は、外科的評価のための放射線療法の中断を最小限に抑えるべくあらゆる対策を講じるべきである。1週間以上の中断は許容されないと考えられる。
- 適切な時期に外科的評価が行えない場合は、術前補助化学放射線療法という戦略は採用すべきではない。個々の症例によっては(胸部外科専門医の合意が得られる場合のみ)、再評価や手術の検討を行う前に根治的化学放射線療法を完了してしまうという方針も選択可能である[11,12]。根治的線量での放射線療法の終了後に外科医または医療機関として切除の可能性や安全性に確信がもてない場合は、症例数の多い専門施設に外科的な意見を求めることも考慮する。このような状況での手術では、切除時に照射野に対して軟部組織の組織弁による被覆を追加することが有益となる場合がある。
- 大規模な多施設共同試験のデータから、術前補助化学放射線療法後の肺全摘術は合併症発生率と死亡率が容認できない水準であることが示されている[2]。しかしながら、この結果が化学療法単独での術前補助療法にも当てはまるかどうかは不明である。さらに、前述した知見に対抗して、多数の研究グループが単一施設での経験を基に導入療法後の肺全摘術の安全性を実証している[13-16]。一方で、IIIA期(N2)の切除可能例で導入療法レジメンに放射線療法を追加することにより導入化学療法と比べて転帰が改善することを示したエビデンスも存在しない[17]。

2010年にNCCN加盟施設を対象として、N2症例に対するアプローチに関するアンケート調査が実施された。加盟施設の回答から、この困難な臨床状況へのアプローチに関して以下のような診療パターンが明らかにされた。

a) 陽性のN2リンパ節ステーションが1つのみで、そのリンパ節が3cm未満の場合には手術を考慮する:(90.5%)。
b) 陽性のN2リンパ節ステーションが2つ以上ある場合は、3cm以上のリンパ節を認めない限り手術を考慮する:(47.6%)。
c) 初回の縦隔評価にEBUS(±EUS)を用いる:(80%)。
d) 術前の最終決定のための縦隔の病理学的評価は術前補助療法の完了後に行う:(40.5%)。
e) 初回評価の結果により肺全摘術が必要となる可能性が高いと判断される場合は、術前補助療法後の手術を考慮する:(54.8%)。

注: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。

参考文献

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

外科療法の原則

IIIA期(N2)NSCLC患者における手術の役割 — 参考文献

[1]Martins RG, D'Amico TA, Loo BW Jr, et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:599-613.
[2]Albain K, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. Lancet 2009;374:379-386.
[3]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.
[4]Farjah F, Flum DR, Varghese TK Jr, et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. Ann Thorac Surg 2009;87:995-1006.
[5]Thomas M, Rübe C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2008;9:636-648.
[6]Andre F, Grunenwald D, Pignon J, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung Cancer: Evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000;18:2981-2989.
[7]Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36:433-439.
[8]Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. Ann Thorac Surg 2000;70:1826-1831.
[9]Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1462-1467.
[10]de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. J Thorac Oncol 2010;5:389-398.
[11]Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, et al. Salvage lung resection after definitive radiation (>59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. Ann Thorac Surg 2008;86:1632-1638.
[12]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.
[13]Evans NR 3rd, Li S, Wright CD, et al. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:991-996.
[14]Gaissert HA, Keum DY, Wright CD, et al. POINT: Operative risk of pneumonectomy—Influence of preoperative induction therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:289-294.
[15]Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:181-185.
[16]Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:1424-1430.
[17]Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiotherapy is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Thorac Surg 2012;93:1807-1812.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

放射線療法の原則

I.一般原則（表1「よく使用される放射線療法関連の略語」を参照）

- 放射線療法の施行に関する妥当性の判断は、肺癌に対する放射線療法を専門とする放射線腫瘍医が行うべきである。
- NSCLCに対する放射線療法は、すべての病期において根治的もしくは緩和的な治療となりうる。すべてのIII期NSCLC患者、医学的に手術不能な早期患者、手術を拒否する患者、手術適応のある高リスク患者、および局所療法が有益となる可能性があるIV期患者には、集学的な評価または議論の一環として放射線腫瘍学的な情報を提供すべきである。
- 最新の放射線療法における重要目標は、腫瘍制御を最大限に高め、治療による毒性を最小限に抑えることである。最低限満たすべき技術的な基準はCT計画による3D-CRTである[1]。
- 根治的な放射線療法を安全に施行する必要がある場合は、先端技術の活用が適切となる。具体的には、4D-CTおよび/またはPET/CTシミュレーション、IMRT/VMAT、IGRT、標的移動に対する対策、陽子線治療などがある（https://www.astro.org/Daily-Practice/ Reimbursement/Model-Policies/Model-Policies/）。先端技術を比較した非ランダム化研究により、旧来の手法と比べて毒性が軽減され、生存率の改善が得られることが実証されている[2-4]。III期NSCLCに対する根治的化学放射線療法を検討した前向き研究（RTOG 0617）では、IMRTにより重度の放射線肺臓炎の頻度に60%近くの低下（7.9%から3.5%）が認められ、3D-CRTとの比較では、IIIB期患者の割合が高く治療体積が大きかったにもかかわらず、生存率および腫瘍制御率が同程度であった[5]。したがって、この状況では3D-CRTよりもIMRTの方が望ましい。
- 先端技術を使用する施設では、それぞれの技術に特化した品質保証対策を実行して記録すべきである。理想的には、治療計画と照射の両方について、先端技術を採用したRTOGの臨床試験への参加に必要となる外部機関の認定を受けるべきである。有用な参考文献としては、ACR Practice Parameters and Technical Standards（https://www.acr.org/~/media/ACR/Documents/PGTS/toc.pdf）などがある。

II.放射線療法におけるシミュレーション、計画および照射

- シミュレーションは、適切な固定装置を使用して照射体位で撮影されたCT像に基づいて行うべきである。中枢型腫瘍やリンパ節病変のある症例では、標的/臓器の輪郭をより良好に描出できるようにするため、可能な限り静注造影剤の使用（場合により経口造影剤も併用）が推奨される。静注造影剤の使用は組織不均質補正の計算に影響を及ぼす可能性があるため、著しい造影効果が認められた場合は、density maskingか造影前のスキャンが必要となる。
- 特に著明な無気肺のある症例や静注造影剤が禁忌の症例などでは、PET/CTによって標的の正診精度を有意に改善することができる[6]。PET/CTとCT単独によるRT計画を比較したランダム化試験の結果から、PET/CTによるRT計画によって、無益な根治的RTの回避、再発の減少および全生存率の改善傾向が得られることが実証された[7]。NSCLCが急速に進行しやすいことを考慮すれば[8,9]、PET/CTは治療開始前の4週間に施行することが望ましい。PET/CTの撮影は理想的には治療体位で行うべきである。
- シミュレーション時には、腫瘍および臓器の移動（特に呼吸性移動）について評価すべきである。その方法としては、X線透視、吸気相/呼気相またはslow scan CTなどがあり、4D-CTが理想的である。

続く

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

放射線療法の原則

II.放射線療法におけるシミュレーション、計画および照射(続き)

- X線(光子線)エネルギーは、腫瘍の解剖学的位置とビームの照射経路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のX線(光子線)エネルギーとしては、4～10MVが推奨される。腫瘍に到達するまでにビームがエアギャップを通過しない場合(大きな縦隔腫瘍や胸壁に癒着した腫瘍など)、特に少数の固定されたビーム角度を採用する場合には、エネルギーが高いほど線量分布を改善できる可能性がある。
- 不均質組織におけるビルドアップ効果と側面での電子散乱効果を説明できる組織不均質補正と正確な線量計算アルゴリズムの採用が推奨される。簡便なペンシルビームアルゴリズムによる不均質補正は推奨されない[10]。
- 標的の移動が大きい場合は呼吸性移動への対策を講じるべきである。具体的な方法としては、腹部圧迫による浅呼吸指示法、呼吸サイクルに合わせた同期照射法(accelerator beam gating)、動体追跡法(dynamic tumor tracking)、能動的呼吸制御(ABC)、指導/バイオフィードバック法などが挙げられる。標的の移動がごくわずかであるかITVが小さい場合は、動きを包括した標的が適切である。呼吸性移動への対処法を実践するにあたっては、AAPM Task Group 76の報告が有用となる[11]。
- 標的周囲に急峻な線量勾配を設定したSABR、3D-CRT/IMRTおよび陽子線治療を用いる場合と、OARが高線量領域に近接している場合、ならびに標的の移動に対して複雑な対処法を講じる場合には、IGRT(orthogonal pair planar imagingやvolumetric imaging[CBCT、CT on rails]など)が推奨される。

III.標的体積、処方線量および正常組織の線量制約(NSCL-C 7 of 10およびNSCL-C 8 of 10の表2～5を参照のこと)

- 3D-RTおよびIMRTでの標的体積に関する最新の定義がICRU Reports 62および83に詳述されている。肉眼的腫瘍体積(GTV)は画像と病理学的評価から確認できる既知の病変範囲(原発巣およびリンパ節転移巣)で構成され、臨床標的体積(CTV)には推定される顕微鏡的な浸潤範囲と播種領域が含まれ、計画標的体積(PTV)は体内標的体積(ITV)(標的移動に対するマージンを含む)に位置決め時のずれや機械的な変動に対する設定マージンを加えた部分で構成される。https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/LungAtlas.aspx
- PTVのマージンは、固定法、標的移動に対する対策およびIGRT技術で縮小することができる。
- 計画の安全性について評価する上では、正常組織の輪郭入力における一貫性が極めて重要となる。肺の輪郭を描いたRTOGのコンセンサスに基づくアトラスが有用な資料となる。https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/LungAtlas.aspx
- 一般的に使用される処方線量と正常組織の線量制約については表2～5に要約されている。これらは、公表された経験、現在実施中の試験、過去のデータ、モデリングならびに経験的判断に基づくものである[12,13]。有用な参考文献としては、最近QUANTECプロジェクトから発表された正常臓器の線量反応に関するレビューなどがある[14-18]。線量とともに正常臓器に対する毒性のリスクも高まるため、正常臓器に対する線量は単に名目上の制約に合わせるのではなく、合理的に達成可能な範囲で最大限低い線量を維持するべきである。このことは一般に、より良好な線量原体性(dose conformity)を達成するための先進的な手法によって促進される。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

放射線療法の原則

IV.治療の一般的な情報

早期NSCLC(I期、一部のIIA期リンパ節陰性)

- SABR(SBRTとも呼ばれる)[19]は、医学的に切除不能と判定された患者や胸部の外科的評価後に手術を拒否する患者に推奨される。SABRによる原発腫瘍制御率と全生存率は良好で、通常分割照射よりも高いが、肺葉切除術との同等性は証明されていない[20-26]。
- SABRは手術リスクの高い患者(縮小手術には耐えられるが肺葉切除術には忍容不能な患者[例えば、75歳以上]、肺機能が低下した患者)に適した選択肢でもある。
- SABRのプログラムが確立されていない施設には、やや分割数を減らした3D-CRTレジメンか線量強度を高めた従来の分割法による3D-CRTレジメンも、望ましさは下がるが別の選択肢となる[29-31]。
- 手術例に対する術後放射線療法(術後RT)は、断端陽性またはN2への進行が認められない限り推奨されない(この節の「*局所進行NSCLC*」を参照)。

リンパ節転移陰性の早期NSCLCに対するSABR

- SABRでは、その高い線量強度と原体性ゆえにPTVを可能な限り小さく設定する必要がある。
- 線量のレジメン
  - SABRについては、生物学的実効線量(BED)が100Gy以上の強度の高いレジメンを用いることで、強度の低いレジメンと比べて局所制御率と生存率が有意に良好となる[32]。米国では、分割回数が5 回以下のレジメンのみがSBRTに対する請求コードの定義を満たすことになるが、分割回数が5回をわずかに超えるレジメンもまた適切である[32,33]。中枢型腫瘍(中枢気管支からの距離が2cm以内であるか縦隔胸膜に接する場合と定義される)や超中枢型(ultra-central)腫瘍(中枢気管支に接する場合と定義される)に対しても、リスクを考慮して調節された4～10分割のSABRレジメンは有効かつ安全なようであるが[34-37]、54～60Gyの3分割照射はリスクが高く避けるべきである[38]。しかしながら、気管支および食道に接する腫瘍には、重度の毒性を回避するために特定の注意を払うべきである。RTOG 0813試験では5分割レジメンの最大耐量が前向きに検討され、予備的な結果からは50Gyの5分割照射で重度の毒性は生じなかったことが示された[39]。
- SABRは大きさ5cm以下の腫瘍に最も多く用いられているが、症例を限定した上で正常組織の線量制約に注意すれば、5cm以上の孤立性腫瘍でも安全に施行可能である[39,40]。
- 実際の照射線量は、計画線量だけで完全に説明することはできず、線量がどのように計画されたか(アイソセンターに対する線量かPTVの一定の割合をカバーする等線量体積に対する線量か)、線量不均質性の程度、組織密度に対する不均質補正を用いたかどうか、線量計算アルゴリズムの種類などによっても大きく左右される[10,41-42]。過去の研究で考案されたレジメンを解釈ないし模倣する場合は、これらすべてを考慮する必要がある。

続く

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

放射線療法の原則

局所進行NSCLC(II期～III期)

- II期(リンパ節陽性)およびIII期NSCLCの切除不能例には化学放射線同時併用療法が推奨される[43-46]。
- 支持療法を行うことで、管理可能な急性毒性による治療中断や線量の抑制を回避すべきである。
- 同時併用療法に忍容できない脆弱な患者には、化学放射線逐次併用療法または放射線療法単独が適切である[47,48]。特に化学療法との同時併用に耐えられないと予想される場合(すなわち逐次併用または放射線療法単独)を始めとして、加速照射法が有益となる可能性がある[49,50]。
- 術前化学放射線同時併用療法は、切除可能なIIIA期NSCLC患者(微小なN2、肺葉切除で治療可能)に対する選択肢であり[51]、切除可能な肺尖部胸壁浸潤癌に対して推奨される[52,53]。放射線療法は、当初の計画通りに手術に進まなかった場合に中断することなく根治的線量の照射が継続されるように、事前に計画しておくべきである。
- 術前化学療法＋術後放射線療法の組合せは、IIIA期の切除可能例の選択肢である[54,55]。3つの治療モダリティーによる集学的治療(trimodality therapy)における放射線療法の至適な施行時期(化学療法と併用での術前か術後)は確立されておらず、現在も議論がある[56,57]。
- 3つの治療モダリティーによる集学的治療での切除可能性の判定は、すべての治療が開始される前に行うべきである。III期NSCLC患者の外科的治療を考慮する際には、事前の集学的なコンサルテーションが特に重要である。
- 臨床病期I/II期の患者が手術により外科的病期N2以上と判定された場合については、非ランダム化研究の解析によると、術後化学療法に術後RTを追加することで生存率が有意に改善されるようである[58,59]。至適な順序は確立されていないものの、一般に術後RTは切除断端陽性の患者に対して術後化学療法の完了後および化学療法と同時併用で施行される[60-63]。
- 術後RTは、少なくとも旧来の照射法を用いた場合について死亡率増加との関連が認められているため、病理学的病期がN0-1の患者には推奨されない[64]。

局所進行NSCLCに対する通常分割照射

- 予防的リンパ領域照射(ENI)を省略する病巣部照射野を用いた照射(involved field irradiation[IFI])では腫瘍に対する線量増加が可能であり、特にPET/CTによって病期が診断された患者では、孤立性リンパ節再発のリスクが低下する[65-69]。2つのランダム化試験によって、ENIと比べてIFIによる生存率の改善が認められたが、これはおそらく線量の増加が可能であったことによるものと考えられる[70]。腫瘍に対する根治的線量の照射を最適化するためには、IFIが妥当である[71]。腫瘍に対する根治的線量の照射を最適化するため、また正常組織に対する毒性を低減するためには、IFIが妥当である。
- 線量のレジメン
  - 根治的放射線療法で最も多く用いられている処方線量は、60～70Gyの1回線量2Gyでの分割照射である。少なくとも60Gy以上は照射すべきである[72]。非ランダム化試験での比較結果によると、放射線療法単独[73]、化学放射線逐次併用療法[74]または化学放射線同時併用療法[75]での線量増加により生存率の改善が認められている。放射線療法の至適な線量強化は依然として明らかでないが、高線量(74Gy)のルーチンな採用は現在推奨されていない[76-81]。メタアナリシスでは加速分割照射法による生存率の改善が示され[82]、現在は個別化した加速分割照射による線量強化がランダム化試験(RTOG 1106)で評価されている。

続く

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

放射線療法の原則

局所進行NSCLCに対する通常分割照射(続き)

- 線量のレジメン
  - 45～54Gyを1回線量1.8～2Gyで分割する照射法が術前の標準線量である[83]。術前化学放射線療法としての根治的放射線療法は安全に施行することができ、リンパ節病変の排除と生存率の改善が見込まれるが[84-87]、高線量での放射線療法施行後の手術合併症リスクを最小限に抑えるには胸部外科の豊富な経験が必要となる。
  - 術後放射線療法では、CTVに気管支断端と高リスクのリンパ節ステーションが含まれる[88]。完全切除後の標準線量としては、50～54Gyを1回線量1.8～2Gyで分割照射するが、リンパ節からの被膜外進展や顕微鏡的陽性の切除断端部などの高リスク領域に追加照射を行ってもよい[58,59,89]。手術後には耐容能が低下するようであるため、肺の線量制約はより保守的なものとすべきである。現在実施中のEuropean LungART 試験での方法が術後放射線療法の有用なガイドラインとなる[90]。

進行/転移性NSCLC(IV期)

- 局所症状の緩和および症状(疼痛、出血、閉塞など)の予防として放射線療法が推奨される。
- 全身状態が良好で胸腔内病変に対して根治的治療を受けたことのあるごく一部の厳選された患者では、孤立性または限局性の転移巣(少数の転移巣[oligometastases])(脳、肺、副腎など)に対する根治的な局所療法により生存期間の延長が得られる[91]。このような症例では、病変部位に対する安全な照射が可能であれば、少数の転移巣(限られた数に普遍的な定義はないが、臨床試験では最大3～5個の小さな転移巣が対象とされている)に対する根治照射(特にSABR)が適切な選択肢となる[92,93]。2つのランダム化第II相試験では、全身療法中に進行がみられなかった患者を対象とした少数の転移病変に対する局所療法(放射線療法または手術)による地固め療法により、全身療法による維持療法または経過観察と比較して無増悪生存期間の有意な改善が認められた。[94-96]。
- 何次かを問わず全身療法の施行中に限られた数の複数の病変で進行を認めた場合(oligoprogression)は、そのoligoprogressive siteに対して局所アブレーション療法を施行することで、施行中の全身療法が有益となる期間を延長できる可能性がある。
- オリゴ転移/oligoprogressive病変の治療において、SABRが不可能な場合は、集中的な線量分布を用いた加速/寡分割原体照射法のレジメンを用いてもよい。
- 脳転移に対する放射線療法については、NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancersを参照のこと。

進行/転移性NSCLCに対する緩和的放射線療法

- 緩和的放射線療法の線量および分割法は、各症例におけるケアの目標、症状、全身状態および物資面の状況に基づいて個別化するべきである。短期間の放射線療法は、長期間の治療と同様に疼痛緩和をもたらすが、再治療が必要になる可能性が高いため、全身状態不良の患者や期待余命の短い患者には望ましい[97-100]。胸部症状の緩和を目的とする場合は、より高線量/より長期の胸部放射線療法(例えば、10分割で30Gy以上の照射)により、特に全身状態が良好な患者では、ある程度生存期間の延長と症状の改善が得られる[101,102]。より高い線量(＞30Gy)が必要と考えられる場合は、正常組織への照射を低減するための技術(最低でも3D-CRT、状況に応じてIMRTまたは陽子線治療を含む)を用いてもよい。

続く

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

放射線療法の原則

表1. よく使用される放射線療法関連の略語

RT	放射線療法
2D-RT	二次元照射法
3D-CRT	三次元原体照射法
4D-CT	四次元コンピュータ断層撮影
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
ABC	能動的呼吸制御
ACR	American College of Radiology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
BED	生物学的実効線量
CBCT	コーンビームCT
CTV*	臨床標的体積
ENI	予防的リンパ領域照射
GTV*	肉眼的腫瘍体積
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IFI	病巣部照射野を用いた照射(involved field irradiation)
IGRT	画像誘導放射線治療
IMRT	強度変調放射線治療
ITV*	体内標的体積
OAR	リスク臓器
OBI	オンボード画像
PORT	術後RT
PTV*	計画標的体積
QUANTEC	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group現在はNRG Oncologyの一部
SABR	stereotactic ablative radiation therapy(体幹部定位放射線治療[SBRT]とも呼ばれる)
VMAT	強度変調回転放射線治療

*詳細な定義についてはICRU Reports 83を参照のこと。

注：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。

続く

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

放射線療法の原則

表2. SABRで一般的に用いられている線量

総線量	分割回数	適応の具体例
25～34 Gy	1	小さな(2cm未満)末梢型腫瘍で、特に胸壁から1cm以上離れているもの
45～60 Gy	3	末梢型腫瘍で、胸壁から1cm以上離れているもの
48～50 Gy	4	大きさ4～5cm未満の中枢型または末梢型腫瘍で、特に胸壁からの距離が1cm未満のもの
50～55 Gy	5	中枢型または末梢型腫瘍で、特に胸壁からの距離が1cm未満のもの
60～70 Gy	8-10	中枢型腫瘍

注意:表2～4には、具体的な推奨ではなく有用な参照基準として広く用いられてきたか過去の臨床試験で採用された線量および制約を記載している。

表3. SABRにおける最大線量の制約値*

OAR/レジメン	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	27 Gy (9Gy/回)	30 Gy (7.5Gy/回)	PTV処方の105%^
腕神経叢	17.5 Gy	24 Gy (8Gy/回)	27.2 Gy (6.8Gy/回)	32 Gy (6.4Gy/回)
心臓/心膜	22 Gy	30 Gy (10Gy/回)	34 Gy (8.5Gy/回)	PTV処方の105%^
大血管	37 Gy	NS	49 Gy (12.25Gy/回)	PTV処方の105%^
気管と中枢気管支	20.2 Gy	30 Gy (10Gy/回)	34.8 Gy (8.7Gy/回)	PTV処方の105%^
肋骨	30 Gy	30 Gy (10Gy/回)	40 Gy (10Gy/回)	NS
皮膚	26 Gy	24 Gy (8Gy/回)	36 Gy (9Gy/回)	32 Gy (6.4Gy/回)
胃	12.4 Gy	NS	27.2 Gy (6.8Gy/回)	NS

*SABRに関するRTOGによる最近の試験(RTOG 0618、0813および0915)で採用された制約値に基づいている。
^腫瘍部位が中枢型の場合。NS:指定なし

続く

注: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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

放射線療法の原則

表4. 通常分割照射法および緩和的RTで一般的に用いられている線量

治療の種類	総線量	1回線量	照射期間
根治的RT＋化学療法または根治的RT単独	60～70 Gy	2 Gy	6～7週間
術前RT	45～54 Gy	1.8～2 Gy	5週間
術後RT			
• 切除断端陰性	50～54 Gy	1.8～2 Gy	5～6週間
• リンパ節からの被膜外進展または顕微鏡的な切除断端陽性	54～60 Gy	1.8～2 Gy	6週間
• 肉眼的な残存腫瘍	60～70 Gy	2 Gy	6～7週間
緩和的RT			
• 閉塞による合併症（上大静脈症候群または閉塞性肺炎）	30～45 Gy	3 Gy	2～3週間
• 軟部組織腫瘤を伴う骨転移	20～30 Gy	4～3 Gy	1～2週間
• 軟部組織腫瘤を伴わない骨転移	8～30 Gy	8～3 Gy	1日～2週間
• 脳転移	CNS GL*	CNS GL*	CNS GL*
• PS不良例で症状を認める胸部病変	17 Gy	8.5 Gy	1～2週間
• PS不良例のあらゆる転移病変	8～20 Gy	8～4 Gy	1日～1週間

*NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers

注意：表2～5には、具体的な推奨ではなく有用な参照基準として広く用いられてきたか過去の臨床試験で採用された線量および制約を記載している。

表5. 通常分割照射と化学療法を同時併用するときの正常組織の線量体積制約*,‡

リスク臓器	30～35分割時の制約値
脊髄	最大≦50Gy
肺	V20≦35～40%†；MLD≦20 Gy
心臓	V50≦25%；平均≦20 Gy
食道	平均≦34Gy；最大≦処方線量の105%；V60≦17%；対側の温存が望ましい
腕神経叢	線量の中央値≦69 Gy

Vxx＝各リスク臓器全体のうちxx Gy以上の照射を受ける体積の割合

*これらの制約値は、一般に超えてはならない線量を示している。正常組織への線量とともに毒性のリスクも高まるため、十分に標的をカバーしながら「合理的に達成可能な範囲で最大限低い」線量を維持することが放射線療法の計画における重要な原則である。どのリスク臓器への線量も基本的にはこれらの制約値を下回るようにすべきであり、制約値に近づけるのは標的体積に非常に近い場合のみとする。

†V20＜35%を用いること。特に次の場合：70歳以上の高齢者、タキサン系薬剤による化学療法、肺機能検査の結果が不良（FEV1またはDLCOが正常値の50%未満）特発性肺線維症（IPF）/通常型間質性肺炎（UIP）の診断または所見がある場合は，より安全な制約を採用すること（これらのある患者は耐容能が低いが、その特徴は十分に解明されていない）。

‡ Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, et al. Heart dose is an independent dosimetric predictor of overall survival in locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2017;12:293-301; Wang K, Eblan MJ, Deal AM, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. J Clin Oncol 2017;35:1387-1394; Al-Halabi H, Paetzold P, Sharp GC, et al. A contralateral esophagus-sparing technique to limit severe esophagitis associated with concurrent high-dose radiation and chemotherapy in patients with thoracic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:803-810; Amini A, Yang J, Williamson R, et al. Dose constraints to prevent radiation-induced brachial plexopathy in patients treated for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e391-398; 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; Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:444-450.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

[1]Chen AB, et al. Survival outcomes after radiation therapy for stage III non-small-cell lung cancer after adoption of computed tomography-based simulation. J Clin Oncol 2011;29:2305-2311.
[2]Liao ZX, 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 2010;76:775-781.
[3]Sejpal S, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. Cancer 2011;117:3004-3013.
[4]Chang JY, et al. Proton beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: final results of a phase 2 study. JAMA Oncol 2017;3:e172032.
[5]Chun SG, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. J Clin Oncol 2017;35:56-62.
[6]MacManus M, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. Radiother Oncol 2009;91:85-94.
[7]Ung YC, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract]. J Thorac Oncol 2011;6:S428.
[8]Everitt S, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment positrooxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. Cancer 2010;116:5030-5037.
[9]Mohammed N, et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:466-472.
[10]Liu MB, et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. Pract Radiat Oncol 2013;3:294-300.
[11]Keall PJ, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. Med Phys 2006;33:3874-3900.
[12]Kong FM, et al. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. Semin Radiat Oncol 2007;17:108-120.
[13]Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. Semin Radiat Oncol 2008;18:215-222.
[14]Marks LB, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S10-19.
[15]Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:S70-76.
[16]Werner-Wasik M, et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S86-93.
[17]Gagliardi G, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S77-85.
[18]Kirkpatrick JP, et al. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S42-49.
[19]Videtec GMM, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol 2017;7:295-301.
[20]Timmerman R, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. JAMA 2010;303:1070-1076.
[21]Baumann P, 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.
[22]Onishi H, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1352-1358.
[23]Grutters JPC, 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 2010;95:32-40.
[24]Palma D, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. J Clin Oncol 2010;28:5153-5159.
[25]Shirvani SM, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1060-1070.
[26]Sun B, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. Cancer 2017;123:3031-3039.
[27]Grills IS, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung Cancer. J Clin Oncol 2010;28:928-935.
[28]Crabtree TD, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:377-386.
[29]Bogart JA, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. J Clin Oncol 2010;28:202-206.
[30]Zhao L, 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;68:103-110.
[31]Cheung P, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. J Natl Cancer Inst 2014;106:1-8.
[32]Onishi H, 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.
[33]Lagerwaard FJ, et al. 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.
[34]Chang JY, et al. Stereotactic body radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small-cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:1120-1128.
[35]Timmerman R, 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.
[36]Chaudhuri AA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for treatment of central and ultra-central lung tumors. Lung Cancer 2015;89:50-56.
[37]Haseltine JM, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. Pract Radiat Oncol 2016;6:e27-33.
[38]Woody NM, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: safety and efficacy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015:92:325-331.
[39]Bezjak A, et al. Primary study endpoint analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 trial of stereotactic body radiation therapy for centrally located non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;94:5-6.
[40]Fakiris AJ, 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.
[41]Xiao Y, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:1235-1242.
[42]Zhao L, et al. Planning target volume D95 and mean dose should be considered for optimal local control for stereotactic ablative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:1226-35.
[43]Aupérin A, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:2181-2190.
[44]O'Rourke N, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD002140.
[45]Curran WJ Jr, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst 2011;103:1452-1460.
[46]Sause W, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. Chest 2000;117:358-364.
[47]Dillman RO, et al. 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.
[48]Baumann M, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiother Oncol 2011;100:76-85.
[49]Mauguen A, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:2788-2797.
[50]Albain KS, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009;374:379-386
[51]Kunitoh H, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. J Clin Oncol 2008;26:644-649.
[52]Rusch VW, 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.
[53]Thomas M, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomized trial in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2008;9:607-608.
[54]Higgins K, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Biol Phys 2009;75:1462-1467.
[55]Sher DJ, et al. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. Lancet Oncol 2015;88:267-274.

続く

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

[56]Shah AA, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. Ann Thorac Surg 2012;93:1807-1812.
[57]Douillard J-Y, et al. 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.
[58]Lally BE, et al. 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.
[59]Feigenberg SJ, 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.
[60]Bradley JD, 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.
[61]Keller SM, 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.
[62]Hancock JG, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. Ann Thorac Surg 2015;99:406-416.
[63]Burdett S, Stewart L, Group PM-a. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 2005;47:81-83.
[64]Francis S, et al. Sequencing of postoperative radiotherapy and chemotherapy for locally advanced or incompletely resected non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018;36:333-341.
[65]Belderbos JS, 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;72:335-342.
[66]Bradley J, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 0515. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:435-441.
[67]Sanuki-Fujimoto N, 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.
[68]Sulman EP, et al. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. Radiat Oncol 2009;4:5-11.
[69]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.
[70]Yuan S, 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.
[71]Chen M, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a propective randomized study. Biomed Res Int 2013;3711819.
[72]Perez CA, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1987;59:1874-1881.
[73]Kong FM, 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.
[74]Rengan R, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:741-747.
[75]Machtay M, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the radiation therapy oncology group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:425-434.
[76]Schild SE, 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.
[77]Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. J Clin Oncol 2008;26:2457-2463.
[78]Stinchcombe TE, et al. Long-term follow-up of a phase I/II trial of dose escalating three-dimensional conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin and paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008;3:1279-1285.
[79]Bradley JD, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. J Clin Oncol 2010;28:2475-2480.
[80]Bradley JD, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:187-199.
[81]Schild SE, et al. Toxicity related to radiotherapy dose and targeting strategy: a pooled analysis of cooperative group trials of combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019;14:298-303.
[82]Maugen A, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:2788-2797.
[83]Sher DJ, et al. Relationship between radiation therapy dose and outcome in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and surgery for stage IIIA non-small cell lung cancer: a population-based, comparative effectiveness analysis. in J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:307-316.
[84]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.
[85]Kwong KF, 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.
[86]Sonett JR, 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.
[87]Suntharalingam M, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:456-463.
[88]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.
[89]Corso CD, et al. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. J Thorac Oncol 2015;10:148-155.
[90]Spoelstra FOB, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:1106-1113.
[91]Ashworth AB, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2014;15:346-355.
[92]Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. Am J Clin Oncol 2010;33:157-163.
[93]Salama JK, et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. Clin Cancer Res 2008;14:5255-5259.
[94]Gomez DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17:1672-1682.
[95]Iyengar P, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:e173501.
[96]Gomez DR, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. J Clin Oncol 2019;37:1558-1565.
[97]Chow E, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007;25:1423-1436.
[98]Lutz S, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:965-976.
[99]Cross CK, et al. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1098-1105.
[100]Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br J Cancer 1992;65:934-941.
[101]Rodrigues G, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 2011;1:60-71.
[102]Koshy M, et al. Comparative effectiveness of aggressive thoracic radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in metastatic lung cancer. Pract Radiat Oncol 2015;5:374-382.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

術前および術後補助療法としての化学療法レジメン

望ましい介入（非扁平上皮癌）
- シスプラチン75mg/m² 1日目；ペメトレキセド500mg/m² 1日目；21日毎、4サイクル[1]

望ましい介入（扁平上皮癌）
- シスプラチン75mg/m² 1日目；ゲムシタビン1,250mg/m² 1、8日目；21日毎、4サイクル[2]
- シスプラチン75mg/m² 1日目；ドセタキセル75mg/m² 1日目；21日毎、4サイクル[3]

その他の推奨される介入
- シスプラチン50mg/m² 1、8日目；ビノレルビン25mg/m² 1、8、15、22日目；28日毎、4サイクル[4]
- シスプラチン100mg/m² 1日目；ビノレルビン30mg/m² 1、8、15、22日目；28日毎、4サイクル[5,6]
- シスプラチン75～80mg/m² 1日目；ビノレルビン25～30mg/m² 1、8日目；21日毎、4サイクル
- シスプラチン100mg/m² 1日目；エトポシド100mg/m² 1～3日目；28日毎、4サイクル[5]

特定の状況で有用な介入

併存症のある症例およびシスプラチンに耐容できない症例に対する化学療法レジメン
- カルボプラチンAUC＝6 1日目；パクリタキセル200mg/m² 1日目；21日毎、4サイクル[7]
- カルボプラチンAUC＝5 1日目；ゲムシタビン1000mg/m² 1、8日目；21日毎、4サイクル[8]
- カルボプラチンAUC＝5 1日目；ペメトレキセド500mg/m² 1日目；非扁平上皮癌が対象；21日毎、4サイクル[9]

いずれのレジメンも化学放射線逐次併用療法に使用可能である。

[1]Kreuter M, Vansteenkiste J, Fishcer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol 2013;24:986-992.
[2]Pérol M, Chouaid C, Pérol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:3516-3524.
[3]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.
[4]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.
[5]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;350:351-360.
[6]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.
[7]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.
[8]Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. Int J Clin Oncol 2010;15:583-587.
[9]Zhang L, Ou W, Liu Q, et al. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. Thorac Cancer 2014;5:50-56.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

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

望ましい介入（非扁平上皮癌）

- カルボプラチンAUC＝5を1日目、ペメトレキセド500mg/m²を1日目、21日毎、4サイクル；胸部RTの同時併用[1,*,†,‡]
- シスプラチン75mg/m²を1日目、ペメトレキセド500mg/m²を1日目、21日毎、3サイクル；胸部RTの同時併用[2,3,*,†,‡]±ペメトレキセド500mg/m²をさらに4サイクル[†,§]
- パクリタキセル45～50mg/m²を1週毎；カルボプラチンAUC＝2と胸部RTの同時併用[4,*,†,‡]；±パクリタキセル200mg/m²＋カルボプラチンAUC＝6をさらに2サイクル、21日毎[†,§]
- 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[5,6,*,†,‡]

望ましい介入（扁平上皮癌）

- パクリタキセル45～50mg/m²を1週毎；カルボプラチンAUC＝2と胸部RTの同時併用[6,*,†,‡]；±パクリタキセル200mg/m²＋カルボプラチンAUC＝6をさらに2サイクル、21日毎[†,§]
- 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[5,6,*,†,‡]

2サイクル以上の根治的化学放射線療法後に病勢進行を認めないPS 0～1の切除不能III期NSCLC患者に対する地固め療法：

デュルバルマブ10mg/kgの静脈内投与；2週毎、最長12ヵ月間[7]（カテゴリー1）

* 術前/術後補助化学放射線併用療法として使用できるレジメン。
† 根治的化学放射線同時併用療法として使用できるレジメン。
‡ 適格な患者に対しては、記載された化学放射線療法の施行後にデュルバルマブを使用してもよい。
§ デュルバルマブを使用する場合、放射線療法との同時併用で標準量の化学療法が施行されていないとしても、化学療法2サイクルの追加は推奨されない。

[1]Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. J Clin Oncol 2011;29:3120-3125.
[2]Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. Lung Cancer 2015;87:232-240.
[3]Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2016;34:953-962.
[4]Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:187-199.
[5]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.
[6]Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst 2011;103:1452-1460.
[7]Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018;379:2342-2550.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

癌サバイバーシップケア

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（NSCL-16を参照）
- 予防接種
  - 毎年のインフルエンザワクチンの接種
  - 帯状疱疹ワクチンの接種
  - 適宜、肺炎球菌ワクチンの接種および再接種
- NCCN Guidelines for Survivorshipを参照

健康増進および健康維持に関するカウンセリング[1]
- 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 https://www.cancer.gov/publications/patient-education/facing-forward

癌スクリーニングに関する推奨事項[2,3]

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：
  NCCN大腸癌スクリーニングガイドラインを参照
- 前立腺癌：
  NCCN前立腺癌早期発見ガイドラインを参照
- 乳癌：
  NCCN乳癌検診・診断ガイドラインを参照

[1]ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: http://www.cancer.org/healthy/eathealthygetactive/acsguidelinesonnutritionphysicalactivityforcancerprevention/index?sitearea=PED.
[2]Memorial Sloan Kettering Cancer Center Screening Guidelines: https://www.mskcc.org/cancer-care/risk-assessment-screening/screening-guidelines.
[3]American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer: http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer?sitearea=PED.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

分子解析およびバイオマーカー解析の原則

非小細胞肺癌の分子診断検査

- 治療法の選択に影響を与える遺伝子が数多く同定されている。それらの変異に関する肺癌標本の検査は、潜在的に有効な分子標的療法を特定する上で、また臨床的有用性が得られる可能性の低い治療法を回避するためにも重要である。
- 分子標的療法を選択するアプローチとして、予測的な免疫組織化学染色分析などがあるが、それらは腫瘍の組織型や系統の同定に用いる免疫組織化学染色検査とは異なるものである。
- 分子検査の結果を利用および解釈する上で重要となる分子検査の主な要素としては以下のものがある:
  - 適切な認定(最低でもCLIA認定)を受けた検査室の利用
  - 利用する検査法とそれらの検査法の主な制約についての理解
  - 特定のアッセイで検査できる変化(および検査できない変異)の範囲についての理解
  - 検査前に腫瘍標本が病理学的評価やtumor enrichment(すなわち顕微解剖、肉眼解剖)の対象となるかどうかの把握
  - 検査室が受け入れている検定の種類
- 標本の採取および管理:
  - 腫瘍の検査ではホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本の使用に主な重点が置かれてきたが、その他の種類の標本(特にFFPE法で作製されたものではない細胞病理学的標本)も次第に検査室に受け入れられるようになってきている。FDAが承認した多数のコンパニオン診断法にセルブロックを用いる検査は含まれていないが、この種の標本が唯一または最良の検査材料である場合は、それを用いる検査が強く推奨される。
  - NSCLCに関する分子検査の結果を得る上では、検体採取時に低侵襲の方法が用いられた場合に大きな限界が生じることがあり、すなわち、そのようにして得られた検体は分子検査、バイオマーカー検査および組織学的検査を行うには不十分となる可能性がある。そのため、気管支鏡およびインターベンショナルラジオロジーの専門医は、適切なすべての検査を実施できるようにするため、十分な組織を確保すべきである。
  - 組織がごくわずかしか得られなかった場合には、診断および予測検査のための「up-front」のスライド薄切といった小さな生検標本に関する専用の組織学的検査プロトコルを含めて、検査室は分子検査および付随検査のための組織を最大限活用するための手法を採用すべきである。
- 検査の方法
  - 採用できる適切な検査法を分析対象物別に以下に示すが、多くの対象に使用が考慮される検査法も含まれている。
    - ◊ 臨床検査室では次世代シークエンシング(NGS)法が採用されている。NGS法を用いた各アッセイですべての種類の変異が検出されるわけではなく、各アッセイまたはアッセイの組合せで同定できる変異の種類をよく理解しておくことが重要である。
    - ◊ 現時点では、可能であればパネルを用いた広範なアプローチで検査を実施することが推奨され、次世代シークエンシング(NGS)法が最も一般的である。広範なパネル検査で同定可能なドライバー癌遺伝子がない患者(特に非喫煙者)では、融合イベントの検出可能性を最大限に高めるため、未施行であればRNAベースのNGS法を考慮すること。
    - ◊ 高度に標的化された方法として(特定の変異を標的化して)リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法を用いることができる。この検査法を採用する場合は、その検査法が標的とする特定の変異のみが評価対象になる。
    - ◊ サンガー法では最大規模のtumor enrichmentが必要となる。オリジナルのサンガー法は、enrichment後の腫瘍の割合が25～30%未満の腫瘍標本での変異の検出には適しておらず、サブクローナルなイベント(耐性変異など)の同定が重要なアッセイにも適していない。サンガー法を採用する場合は、tumor enrichmentがほぼ常に推奨される。
    - ◊ 上記以外にも多重アプローチ(すなわちSNaPshot、MassARRAY)など、他の検査法も利用可能である。
    - ◊ コピー数、増幅および構造変化(遺伝子再構成など)を検討する多くのアッセイで蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)法が採用されている。
    - ◊ 免疫組織化学染色(IHC)法は、特定の分析対象物質に対して特異的に用いられるほか、それ以外の分析対象物質に対しても有用な代替法またはスクリーニング検査法となりうる。

続く

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

分子解析およびバイオマーカー解析の原則

- 解析する標的分子
  - NSCLC患者の1～3%は同時に複数の変化を有している可能性があるが、一般的には、以下に記載した変異/変化は重複しない形で認められる。
  - *EGFR*(上皮成長因子受容体)遺伝子変異:EGFRは正常な上皮細胞の表面上に発現する受容体型チロシンキナーゼであり、様々なヒト悪性腫瘍でしばしば過剰発現する。
    - ◊ 最も高い頻度で報告される*EGFR*変異(エクソン19の欠失、エクソン21の点変異p.L858R)は、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)に対する反応性と関連しており、ごく最近のデータからは、感受性*EGFR*変異を有していない腫瘍には治療のラインを問わずEGFR TKIは使用すべきでないことが示されている。
    - ◊ 頻度の低いEGFR変異の多く(全体で*EGFR*変異陽性NSCLCの約10%を占める[エクソン19挿入、p.L861Q、p.G719X、p.S768I])についても、研究対象の患者数が少ないものの、EGFR TKI療法に対する反応性との関連が報告されている。
    - ◊ EGFR TKI療法に対する反応性の欠如と関連する*EGFR*変異もある(*EGFR*エクソン20挿入の大半やp.T790Mなど)。
      - – *EGFR*エクソン20挿入変異の大半は、臨床的に達成可能な濃度のTKIに対する耐性を予測する。まれな*EGFR*エクソン20挿入変異であるp.A763_Y764insFQEAは例外で、EGFR TKI療法に対する反応性と関連している。そのため、特異的な配列変異に*EGFR*エクソン20挿入変異の知識を導入する必要がある。
      - – p.T790Mの検出はEGFR TKIによる初回治療後の再発との関連が最もよく認められ、これは耐性の機序として知られている。TKI曝露前にこの変異が同定された場合は、生殖細胞系のp.T790Mは家族性肺癌の素因と関連しており、追加検査が必要であることから、遺伝カウンセリングの実施を考慮すべきである。
    - ◊ NGS検査の使用が増えるにつれて、新たな*EGFR*バリアントの同定が増えてきているが、個々のバリアントの臨床的な意義が十分に確立される見込みは低い。
    - ◊ 喫煙状況、民族、組織型などの一部の臨床病理学的特徴は*EGFR*変異の存在と関連しているが、これらの特徴を検査対象者の選択に用いるべきではない。
    - ◊ 検査の方法:*EGFR*変異の状態を検討する目的で最もよく採用されている検査法は、リアルタイムPCR法、サンガー法(tumor enrichmentとの併用が望ましい)およびNGS法である。
  - *ALK*(未分化リンパ腫キナーゼ)遺伝子再構成:受容体型チロシンキナーゼであるALKは、NSCLCで再構成がみられることがあり、その場合は調節異常やALKキナーゼドメインを介した不適切なシグナル伝達を引き起こす。
    - ◊ ALKとの融合相手で最も頻度が高い遺伝子はEML4(echinoderm microtubule-associated protein-like 4)であるが、その他にも様々な融合相手が同定されている。
    - ◊ *ALK*再構成の存在はALK TKIに対する反応性と関連しており、一次治療ではクリゾチニブよりアレクチニブの方が有効であることが最近の研究で示された。
    - ◊ 喫煙状況や組織型などの一部の臨床病理学的特徴は、*ALK*再構成の存在との関連が認められているが、これらの特徴を検査対象者の選択に用いるべきではない。
    - ◊ 検査の方法:広く採用された最初の検査法はFISH break-apart probe法である。有効なスクリーニング戦略としてIHC法も採用できる。FDAが承認したIHC法(ALK [D5F3] CDxアッセイ)は、FISH法による確認を必要としない独立した検査法として利用できる。*ALK*融合はNGS法を用いた多くの分析法で検出可能である。状況によっては標的化されたリアルタイムPCR法も用いられるが、新たな相手との融合を検出できる可能性が低い。

続く

注: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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

分子解析およびバイオマーカー解析の原則

- *ROS1*(ROS proto-oncogene 1)遺伝子再構成:受容体型チロシンキナーゼであるROS1は、NSCLCで再構成がみられることがあり、その場合は調節異常やROS1キナーゼドメインを介した不適切なシグナル伝達を引き起こす。
  - ◊ *ROS1*との融合相手は多数認められており、頻度の高いものとしてはCD74、SLC34A2、CCDC6、FIGなどがある。
  - ◊ *ROS1*再構成の存在は経口ROS1 TKIに対する反応性と関連する。
  - ◊ 喫煙状況や組織型などの一部の臨床病理学的特徴は、*ROS1*再構成の存在との関連が認められているが、これらの特徴を検査対象者の選択に用いるべきではない。
  - ◊ 検査の方法:FISH break-apart probe法が採用できるが、FIG-ROS1バリアントの検出感度が低い可能性がある。IHC法によるアプローチも採用できる。ただし、*ROS1*融合に関するIHC法は特異度が低く、スクリーニング検査法としてROS1 IHC法を利用する場合はフォローアップ確認検査が必須要素となる。NGSを用いた多数の方法で*ROS1*融合が検出可能であるが、DNAベースのNGS法は*ROS1*融合の検出感度が低い可能性がある。状況によっては標的化されたリアルタイムPCR法も用いられるが、新たな遺伝子との融合を検出できる可能性が低くなる。
- *BRAF*(B-Raf癌原遺伝子)点変異:BRAFは正準MAP/ERKシグナル伝達経路の一部を構成するセリン/スレオニンキナーゼである。BRAF変異が活性化すると、MAP/ERK経路を介するシグナル伝達の調節不良が引き起こされる。
  - ◊ NSCLCでは*BRAF*変異がみられる可能性がある。600番目のアミノ酸に変化をもたらす特異的変異陽性(p.V600E)は、BRAFとMEKの経口阻害薬による併用療法に対する反応性との関連が認められている。
  - ◊ NSCLCでは上記以外の*BRAF*変異も認められており、これらの変異が治療法選択に与える影響については現時点で十分に判明していないことに留意すべきである。
  - ◊ 検査の方法:*BRAF*の変異状態を検討する目的で最もよく採用されている検査法は、リアルタイムPCR法、サンガー法(tumor enrichmentとの併用が望ましい)およびNGS法である。BRAF p.V600Eに特異的なモノクローナル抗体が市販されており、このアプローチの利用を検討した研究もあるが、詳細なバリデーションが完了するまでは採用すべきでない。
- *KRAS*(KRAS proto-oncogene)点変異:KRASは内因性GTPアーゼ活性を有するG蛋白であり、その活性化変異はMAP/ERK経路を介するシグナル伝達の調節不良を引き起こす。
  - ◊ *KRAS*変異はコドン12で最も多くみられるが、NSCLCではそれ以外の変異もみられる。
  - ◊ *KRAS*変異の存在は、*KRAS*変異陰性の患者と比較した場合に生存に関する予後不良因子である。
  - ◊ *KRAS*変異は、EGFR TKI療法に対する反応性低下との関連が認められている。
  - ◊ 標的化可能な変異が重複する確率は低いことから、*KRAS*の既知の活性化変異の陽性判定によって、更なる分子検査が有益となる可能性が低い患者を同定できる。
- *NTRK*(neurotrophic tyrosine receptor kinase)融合
  - ◊ *NTRK*1/2/3は、NSCLCやその他の腫瘍でもまれに再構成がみられる受容体型チロシンキナーゼであり、その再構成は調節異常や不適切なシグナル伝達を引き起こす。
  - ◊ 多数の融合相手が同定されている。
  - ◊ 他のドライバー変異がみられないことを除き、それらの融合遺伝子に関連する臨床病理学的特徴は現時点で同定されていない。
  - ◊ 検査の方法:*NTRK*融合の検出にはFISH法、IHC法、PCR法、NGS法などの様々な方法を利用できるが、偽陰性が生じる可能性がある。IHC法は、一部の組織におけるベースラインの発現量によって複雑化する。FISH法による検査では、十分な解析を行うのに少なくとも3セットのプローブが必要となる場合がある。NGS法では幅広い遺伝子異常を検出できる。DNAベースのNGS法は*NTRK1*および*NTRK3*融合の検出感度が低い可能性がある。

続く

注: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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

分子解析およびバイオマーカー解析の原則

- 分子標的療法中に進行がみられた状況での検査：
  - 上記の分析対象物質の多くについて、治療に対する耐性の分子機構の認識が高まりつつある。分子標的療法の施行中に活発に進行している腫瘍から採取した検体を再検査することで、次の適切な治療ステップが明らかになる可能性がある。
    - ◊ *EGFR* TKIによる前治療を受けた感受性EGFR変異陽性の可能性がある患者に対する適切な検査には、最低でもp.T790Mに対する高感度の評価が含まれる。p.T790Mの証拠が認められない場合は、追加治療を行うために別の耐性機序（*MET*増幅、*ERBB2*増幅）に関する検査を行ってもよい。p.T790Mの存在は第3世代EGFR TKI療法の適応となる。
      - – *EGFR* p.T790Mを検出するためのアッセイは、分析感度がallelic fractionの5%以上になるよう設計すべきである。サブクローナルなイベントとして認められた場合にp.T790Mが検出範囲内にあるかどうかを判定するために、多くのアッセイではオリジナルの感受性変異を内部対照として利用することができる。
    - ◊ *ALK* TKIによる前治療を受けたALK再構成陽性の可能性がある患者について、チロシンキナーゼドメインの具体的な変異を同定することで次の適切な治療ステップを特定できるかどうかは不明であるが、いくつかの予備的なデータから、キナーゼドメインの具体的な変異が二次以降の治療に影響を及ぼす可能性が示唆されている。
- PD-L1（Programmed Death Ligand 1）：共同調節分子であるPD-L1は、腫瘍細胞上に発現することがあり、T細胞が介在する細胞死を阻害する。T細胞は負の調節因子であるPD-1を発現し、PD-1はPD-L1（CD274）やPD-L2（CD273）などのリガンドに結合する。PD-L1の存在下ではT細胞の活性が抑制される。
  - チェックポイント阻害抗体は、PD-1とPD-L1の相互作用を遮断することによって、内在性T細胞の抗腫瘍効果を増強する。
  - PD-L1のIHC法は、PD-1/PD-L1阻害薬による一次治療に反応する可能性が高い疾患の同定に利用することができる。
    - ◊ PD-L1発現のIHC解析用に様々な抗体クローンが開発されているが、相対的な同等性を示すものもあれば、そうでないものもある。
    - ◊ NSCLCにおけるPD-L1 IHCの解釈は、一般的にいずれかの濃度で膜染色を示す腫瘍細胞の割合に注目するため、その結果は線形の変数となり、他の種類の腫瘍とはスコアリングシステムが異なる場合がある。
    - ◊ FDAが承認したPD-L1に対するコンパニオン診断薬は、NSCLC患者においてペムブロリズマブを採用する指針となるもので、tumor proportion score（TPS）に基づいている。TPSは、強度に関係なく部分的または完全な膜染色を示すviableな腫瘍細胞の割合である。
    - ◊ 検査での陽性および陰性の定義は、採用する個々の抗体およびプラットフォームに依存し、個々のチェックポイント阻害療法に独自のものとなっている場合もある。PD-L1に関して複数のアッセイが用いられる可能性に関して、病理医と腫瘍科医双方の間で懸念が高まっている。
    - ◊ ドライバー癌遺伝子を有する患者ではPD-L1発現量が増加する可能性があるが、免疫チェックポイント阻害薬による治療よりも、ドライバー変異に対する分子標的療法を優先するべきである。

注：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。

続く

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

分子解析およびバイオマーカー解析の原則

- 血漿セルフリー/循環腫瘍DNA検査:
  - セルフリー/循環腫瘍DNA検査を組織学的な組織診断の代わりに用いてはならない。
  - 末梢循環血中の核酸を調べる分子変異の検査を提供している検査室もあり、処理された血漿が用いられることが最も多い(ときに「リキッドバイオプシー」と呼ばれる)。
  - セルフリー腫瘍DNA検査は一般に特異度は高いものの感度が有意に低く、偽陰性率が最大30%となることが複数の研究で示されている。
  - セルフリー腫瘍DNAの解析における性能特性の標準は確立されておらず、組織ベースの検査とは対照的に、この種の検査で推奨される性能特性に関するガイドラインは存在しない。
  - セルフリー腫瘍DNA検査では、対象とする病変と無関係の変異が同定される可能性がある(例えば、clonal hematopoiesis of indeterminate potential[CHIP])。
  - セルフリー/循環腫瘍DNA検査は特定の臨床状況(特に以下の場合)で考慮することができる:
    - ◊ 侵襲的な組織採取を行うには医学的に問題がある場合
    - ◊ 初回診断の状況では、NSCLCの病理学的な診断確定の後に分子解析を行うには試料が不足している場合、ドライバー癌遺伝子が同定されない全患者を対象とするフォローアップとして組織ベースの解析を計画する場合に限り、セルフリー/循環腫瘍DNAを採用すべきである

注: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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

転移性NSCLC患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー

遺伝子変異（すなわちdriver event）	肺癌のdriver eventに対して活性を示す使用可能な分子標的薬
高度*MET*増幅または*MET*エクソン14 skipping変異	クリゾチニブ[1-5]
*RET*再構成	カボザンチニブ[6,7] バンデタニブ[8]
*ERBB2（HER2）*変異	トラスツズマブ エムタンシン[9]
腫瘍遺伝子変異量（TMB）*	ニボルマブ＋イピリムマブ[10] ニボルマブ[11]

*TMBは、免疫療法に適格な患者の選択に役立つ可能性がある有望なバイオマーカーである。TMBの測定法についてコンセンサスは存在しない。

[1]Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. J Thorac Oncol 2011;6:942-946.
[2]Camidge RD, Ou S-HI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5): Abstract 8001.
[3]Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015;5:850-859.
[4]Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discov 2015;5:842-849.
[5]Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and cMET overexpresion. J Clin Oncol 2016;34:721-730.
[6]Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013; 3:630-635.
[7]Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2016;17:1653-1660.
[8]Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. Ann Oncol 2017;28:292-297.
[9]Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. J Clin Oncol 2018;36:2532-2537.
[10]Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. N Engl J Med 2018; 378:2093-2104.
[11]Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;376:2415-2426.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

進行例および転移例に対する分子標的療法

初回治療中のモニタリング
- 最初は2サイクル終了後に、その後は2～4サイクル毎に既知の病変部位の造影または単純CTにより、もしくは臨床的に適応があるときに治療効果判定を行う。

二次以降の治療中のモニタリング
- 6～12週毎に既知の病変部位の造影または単純CTによって治療効果判定を行う。ガイドラインのパラメータの範囲内でのCTの施行時期については、臨床的に判断する。

感受性*EGFR*変異陽性
- 一次治療
  - アファチニブ[1]
  - エルロチニブ[2]
  - ダコミチニブ[3]
  - ゲフィチニブ[4,5]
  - オシメルチニブ[6]
  - エルロチニブ＋ラムシルマブ[7]
  - エルロチニブ＋ベバシズマブ（非扁平上皮癌）[8]
- 二次以降の治療
  - オシメルチニブ[9]

*ALK*再構成陽性
- 一次治療
  - アレクチニブ[10,11]
  - ブリグチニブ[12]
  - セリチニブ[13]
  - クリゾチニブ[10,14]
- 二次以降の治療
  - アレクチニブ[15,16]
  - ブリグチニブ[17]
  - セリチニブ[18]
  - ロルラチニブ[19]

*ROS1*再構成陽性
- 一次治療
  - セリチニブ[20]
  - クリゾチニブ[21]
  - エヌトレクチニブ[22]

BRAF V600E変異陽性
- 一次治療
  - ダブラフェニブ/トラメチニブ[23]
- 二次以降の治療
  - ダブラフェニブ/トラメチニブ[24,25]

*NTRK*融合陽性
- 一次治療/二次以降の治療
  - Larotrectinib[26]
  - エヌトレクチニブ[27]

PD-L1≧1%
- 一次治療*
  - ペムブロリズマブ[28-30]
  - （カルボプラチンまたはシスプラチン）/ペメトレキセド/ペムブロリズマブ（非扁平上皮癌）[31]
  - カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ**/アテゾリズマブ（非扁平上皮癌）[32]
  - カルボプラチン/（パクリタキセルまたはnab-パクリタキセル）/ペムブロリズマブ（扁平上皮癌）[33]
  - カルボプラチン/nab-パクリタキセル/アテゾリズマブ（非扁平上皮癌）[34]
  - ニボルマブ/イピリムマブ[35]

*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を4～6サイクルの終了後も継続して使用することを言う。
**FDAが承認したバイオシミラーはベバシズマブの適切な代替品である。

注：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。

参考文献

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

進行例および転移例に対する分子標的療法—参考文献

[1] Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin based chemotherapy for EGFR mutation positive lung adenocarcinoma (LUX Lung 3 and LUX Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2015;16:141-151.
[2] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non small cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:239-246.
[3] Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1454-1466.
[4] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-957.
[5] Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. First line gefitinib in Caucasian EGFR mutation positive NSCLC patients: a phase IV, open label, single arm study. Br J Cancer 2014;110:55-62.
[6] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:113-125.
[7] Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:1655-1669.
[8] Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:625-635.
[9] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum pemetrexed in EGFR T790M positive lung cancer. N Engl J Med 2017;376:629-640.
[10] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;377:829-838.
[11] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2017;390(10089):29-39.
[12] Camidge DR, Kim HR, Ahn JC-H, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2018;379:2027-2039.
[13] Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First line ceritinib versus platinum based chemotherapy in advanced ALK rearranged non small cell lung cancer (ASCEND 4): a randomised, open label, phase 3 study. Lancet 2017;389:917-929.
[14] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First line crizotinib versus chemotherapy in ALK positive lung cancer. N Engl J Med 2014;371:2167-2177.
[15] Ou SI, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib refractory ALK rearranged non small cell lung cancer: a phase II global study. J Clin Oncol 2016;34:661-668.
[16] Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK positive, crizotinib resistant, non small cell lung cancer: a single group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:234-242.
[17] Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib refractory anaplastic lymphoma kinase positive non small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2017;35:2490-2498.
[18] Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:874-86.
[19] Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol 2018;19:1654-1667.
[20] Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. J Clin Oncol 2017;35:2613-2618.
[21] Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971.
[22] Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:261-270.
[23] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:1307-1316.
[24] Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E) mutant metastatic non small cell lung cancer: an open label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:984-993.
[25] Planchard D, Besse B, Kim TM, et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study [abstract]. J Clin Oncol 2017;35: Abstract 9075.
[26] Drilon A, Laetsch TW, Kummar W et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739.
[27] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282.
[28] Reck M, Rodriguez Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD L1 positive non small cell lung cancer. N Engl J Med 2016;375:1823-1833.
[29] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non squamous non small cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open label KEYNOTE 021 study. Lancet Oncol 2016;17:1497-1508.
[30] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (Keynote-042): a randomized open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019;393:1819-1830.
[31] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-2092.
[32] Socinski M, Jotte R, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378:2288-2301.
[33] Paz-Ares L. Luft A, Vincente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-2051.
[34] West H, McCleod M, Hussein M, et al. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20:924-937
[35] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro, R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2019;381:2020-2031.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

進行例および転移例に対する全身療法

初回治療中のモニタリング
- 最初は2サイクル終了後に、その後は2～4サイクル毎に既知の病変部位の造影または単純CTにより、もしくは臨床的に適応があるときに治療効果判定を行う。

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を4～6サイクルの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。
- 免疫療法によるフロントライン治療を受けた患者は、2年にわたり維持療法を受けるべきである。
- 免疫療法による二次治療を受けた患者は、進行が確認されるまで維持療法を受けるべきである。

二次以降の治療中のモニタリング
- 6～12週毎に既知の病変部位の造影または単純CTによって治療効果判定を行う。ガイドラインのパラメータの範囲内でのCTの施行時期については、臨床的に判断する。

NSCL-J（2 of 4）の腺癌、大細胞癌、NSCLC NOSに対する初回全身療法の選択肢を参照

NSCL-J（3 of 4）の扁平上皮癌に対する初回全身療法の選択肢を参照

注：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。

続く

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

進行例および転移例に対する全身療法—初回全身療法の選択肢[a,b]

腺癌、大細胞癌、NSCLC NOS（PS 0〜1）

PD-1またはPD-L1阻害薬の禁忌なし[c]

望ましい介入
- ペムブロリズマブ/カルボプラチン/ペメトレキセド（カテゴリー1）[1,2,d]
- ペムブロリズマブ/シスプラチン/ペメトレキセド（カテゴリー1）[2,d]

その他の推奨される介入
- アテゾリズマブ/カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ[e]（カテゴリー1）[3,d,f,g,h]
- アテゾリズマブ/カルボプラチン/nab-パクリタキセル[4,d]
- ニボルマブ＋イピリムマブ[5,d]

PD-1またはPD-L1阻害薬の禁忌あり[c]

特定の状況で有用な介入
- ベバシズマブ[e]/カルボプラチン/パクリタキセル（カテゴリー1）[6,f,g,h]
- ベバシズマブ[e]/カルボプラチン/ペメトレキセド[6,7,f,g,h]
- ベバシズマブ[e]/シスプラチン/ペメトレキセド[8,f,g,h]
- カルボプラチン/nab-パクリタキセル（カテゴリー1）[9]
- カルボプラチン/ドセタキセル（カテゴリー1）[10]
- カルボプラチン/エトポシド（カテゴリー1）[11,12]
- カルボプラチン/ゲムシタビン（カテゴリー1）[13]
- カルボプラチン/パクリタキセル（カテゴリー1）[14]
- カルボプラチン/ペメトレキセド（カテゴリー1）[15]
- シスプラチン/ドセタキセル（カテゴリー1）[10]
- シスプラチン/エトポシド（カテゴリー1）[16]
- シスプラチン/ゲムシタビン（カテゴリー1）[14,17]
- シスプラチン/パクリタキセル（カテゴリー1）[18]
- シスプラチン/ペメトレキセド（カテゴリー1）[17]
- ゲムシタビン/ドセタキセル（カテゴリー1）[19]
- ゲムシタビン/ビノレルビン（カテゴリー1）[20]

腺癌、大細胞癌、NSCLC NOS（PS 2）

望ましい介入
- カルボプラチン/ペメトレキセド[15]

その他の推奨される介入
- カルボプラチン/nab-パクリタキセル[22,23]
- カルボプラチン/ドセタキセル[10]
- カルボプラチン/エトポシド[10,12]
- カルボプラチン/ゲムシタビン[13]
- カルボプラチン/パクリタキセル[14]

特定の状況で有用な介入
- nab-パクリタキセル[21]
- ドセタキセル[24,25]
- ゲムシタビン[26-28]
- ゲムシタビン/ドセタキセル[19]
- ゲムシタビン/ビノレルビン[20]
- パクリタキセル[29-31]
- ペメトレキセド[32]

[a] 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ことのある症例と標準的な前投薬（デキサメタゾン、H2受容体拮抗薬、H1受容体拮抗薬）の禁忌がある症例では、アルブミン結合パクリタキセル（nab-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。

[b] 併存症のある症例やシスプラチンに耐えられない症例では、カルボプラチンをベースとするレジメンがしばしば使用される。

[c] PD-1/PD-L1阻害薬による治療の禁忌としては、活動性または過去に確認された自己免疫疾患、現在の免疫抑制薬の使用、無効が予想される癌遺伝子の存在などがありうる。

[d] PD-1/PD-L1阻害薬の投与中に進行を認めた場合、別のPD-1/PD-L1阻害薬への切替えは推奨されない。

[e] FDAが承認したバイオシミラーはベバシズマブの適切な代替品である。

[f] ベバシズマブの投与は、進行が確認されるまで継続すべきである。

[g] 血小板減少症のリスクが高く、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、特に注意を払うべきである。

[h] ベバシズマブによる治療の基準：非扁平上皮NSCLCで、喀血の最近の既往がない。ベバシズマブは、一次治療で化学療法と併用した後の維持療法を除き、単剤では使用すべきでない。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

進行例および転移例に対する全身療法—初回全身療法の選択肢[a,b,i]

扁平上皮癌(PS 0〜1)
PD-1またはPD-L1阻害薬の禁忌なし[c]
望ましい介入
- ペムブロリズマブ/カルボプラチン/パクリタキセル[33,d](カテゴリー1)
- ペムブロリズマブ/カルボプラチン/nab-パクリタキセル[33,d](カテゴリー1)

その他の推奨される介入
- ニボルマブ＋イピリムマブ[5,d]

PD-1またはPD-L1阻害薬の禁忌あり[c]
特定の状況で有用な介入
- カルボプラチン/nab-パクリタキセル(カテゴリー1)[9]
- カルボプラチン/ドセタキセル(カテゴリー1)[10]
- カルボプラチン/ゲムシタビン(カテゴリー1)[13]
- カルボプラチン/パクリタキセル(カテゴリー1)[14]
- シスプラチン/ドセタキセル(カテゴリー1)[10]
- シスプラチン/エトポシド(カテゴリー1)[16]
- シスプラチン/ゲムシタビン(カテゴリー1)[14,17]
- シスプラチン/パクリタキセル(カテゴリー1)[18]
- ゲムシタビン/ドセタキセル(カテゴリー1)[19]
- ゲムシタビン/ビノレルビン(カテゴリー1)[20]

扁平上皮癌(PS 2)
望ましい介入
- カルボプラチン/nab-パクリタキセル[22,23]
- カルボプラチン/ゲムシタビン[13]
- カルボプラチン/パクリタキセル[14]

その他の推奨される介入
- カルボプラチン/ドセタキセル[10]
- カルボプラチン/エトポシド[11,12]

特定の状況で有用な介入
- nab-パクリタキセル[21]
- ドセタキセル[24,25]
- ゲムシタビン[26-28]
- ゲムシタビン/ドセタキセル[19]
- ゲムシタビン/ビノレルビン[20]
- パクリタキセル[29-31]

[a] 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ことのある症例と標準的な前投薬(デキサメタゾン、H2受容体拮抗薬、H1受容体拮抗薬)の禁忌がある症例では、アルブミン結合パクリタキセル(nab-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。
[b] 併存症のある症例やシスプラチンに耐えられない症例では、カルボプラチンをベースとするレジメンがしばしば使用される。
[c] PD-1/PD-L1阻害薬による治療の禁忌としては、活動性または過去に確認された自己免疫疾患、現在の免疫抑制薬の使用、無効が予想される癌遺伝子の存在などがありうる。
[d] PD-1/PD-L1阻害薬の投与中に進行を認めた場合、別のPD-1/PD-L1阻害薬への切替えは推奨されない。
[i] 一次治療でのシスプラチン/ゲムシタビン/ネシツムマブと二次治療でのアファチニブについては、これらの薬剤の有効性および安全性を他の利用可能な薬剤の有効性および安全性と比較した結果に基づき、NCCN加盟施設では使用していない。

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

進行例および転移例に対する全身療法

[1]Langer CJ, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non- squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol. 2016;17:1497-1508.
[2]Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-2092.
[3]Socinski M, Jotte R, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378:2288-2301.
[4]West H, McCleod M, Hussein M, et al. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20:924-937
[5]Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro, R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2019;381:2020-2031.
[6]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.
[7]Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. Pointbreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:4349-4357.
[8]Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeywr A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL. J Clin Oncol 2013;31:3004-3011.
[9]Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012:30:2055-2062.
[10]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.
[11]Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. J Clin Oncol 1990;8:1556-1562.
[12]Frasci G, Comella P, Panza N, eta l. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. Eur J Cancer 1998;34:1710-1714.
[13]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 ciplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. Cancer 2003;98:542-553.
[14]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.
[15]Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. Clin Cancer Res 2005;11:690-696.
[16]Cardenal F, Lopez-Cabrerizo 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.
[17]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.
[18]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.
[19]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.
[20]Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, et al. Randomized study of vinorelbine--gemcitabine versus vinorelbine--carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2005;49:233-240.
[21]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;17:1263-1268.
[22]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 atage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:639-643.
[23]Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012:30:2055-2062.
[24]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.
[25]Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immmediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:591-598.
[26]Zatloukal P, Kanitz E, Magyar P, et al Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. Lung Cancer 1998;22:243-250.
[27]Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study group. J Clin Oncol 2005;23:8380-8288.
[28]Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small celll lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:3516-3524.
[29]Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). J Clin Oncol 2005;23:190-196.
[30]Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients wit h advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2004;44:231-239.
[31]Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, et al. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. Oncology 2004;66:347-352.
[32]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.
[33]Paz-Ares L. Luft A, Vincente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-2051.

注：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。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

表1. TNM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 上皮内扁平上皮癌(SCIS) 上皮内腺癌(AIS):最大径が3cm以下で、純粋な鱗状の増殖パターンを示す腺癌
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)
	T1mi	微小浸潤腺癌:鱗状の増殖パターンを主に示す腺癌(最大径が3cm以下)で、浸潤の最大径が5mm以下である
	T1a	最大径が1cm以下の腫瘍。浸潤が気管支壁に限局する表在拡大性の腫瘍は、大きさに関係なく主気管支より近位に進展することがあるが、これもT1aに分類する。ただし、これらの腫瘍はまれである。
	T1b	最大径が1 cmを超えるが2 cm以下である
	T1c	最大径が2 cmを超えるが3 cm以下である
T2		最大径が3cmを超えるが5cm以下であるか、以下の特徴のいずれかを有する:(1)気管分岐部との距離に関係なく、主気管支に浸潤しているが、気管分岐部には浸潤していない;(2)臓側胸膜(PL1またはPL2)に浸潤している;(3)肺門部に達しており、一側肺の一部または全体に及ぶ無気肺または閉塞性肺炎を合併している。
	T2a	最大径が3cmを超えるが4cm以下である
	T2b	最大径が4cmを超えるが5cm以下である
T3		最大径が5cmを超えるが7cm以下であるか、壁側胸膜(PL3)、胸壁(肺尖部胸壁浸潤癌を含む)、横隔神経、壁側心膜のいずれかに直接浸潤している;もしくは原発癌と同一の肺葉内に別の腫瘍結節を認める
T4		最大径が7cmを超える;もしくは横隔膜、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1つ以上に浸潤している;もしくは同側肺の原発巣と異なる肺葉内に別の腫瘍結節を認める

[a] 肺癌患者にみられる胸水(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)の顕微鏡検査を複数回行ってもすべて陰性となり、血性と滲出性のどちらでもない場合もある。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(心嚢水)は病期診断の記述子として除外すべきである。

イリノイ州シカゴのAmerican College of Surgeonsの許可を得て使用。この情報の原本はSpringer International Publishing社発行のAJCC Cancer Staging Manual第8版(2017年)である。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

表1. TNMの定義（続き）

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/または気管分岐部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
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；もしくは胸膜または心膜結節あるいは悪性の胸水または心嚢水貯留を認める[a]
	M1b	単一の臓器に単一の胸腔外転移を認める（単一の非所属リンパ節への浸潤を含む）
	M1c	単一または複数の臓器に複数の胸腔外転移を認める

表2. AJCC予後分類

	T	N	M
潜伏癌	TX	N0	M0
0期	Tis	N0	M0
IA1期	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2期	T1b	N0	M0
IA3期	T1c	N0	M0
IB期	T2a	N0	M0
IIA期	T2b	N0	M0
IIB期	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA期	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0

	T	N	M
IIIB期	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC期	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA期	Tは問わない	Nは問わない	M1a
	Tは問わない	Nは問わない	M1b
IVB期	Tは問わない	Nは問わない	M1c

[a] 肺癌患者にみられる胸水（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）の顕微鏡検査を複数回行ってもすべて陰性となり、血性と滲出性のどちらでもない場合もある。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（心嚢水）は病期診断の記述子として除外すべきである。

イリノイ州シカゴのAmerican College of Surgeonsの許可を得て使用。この情報の原本はSpringer International Publishing社発行のAJCC Cancer Staging Manual第8版（2017年）である。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

表3. 肺癌のTNM分類の記述子に関する第8版と第7版の比較*

記述子	第7版のT/N/M	第8版のT/N/M
T要素		
0cm（純粋な鱗状の腺癌が総計で3cm以下）	2cm以下であればT1a、 2cm超3cm以下であればT1b	Tis（AIS）
浸潤の大きさが0.5cm以下 （鱗状が主体の腺癌が総計で3cm以下）	2cm以下であればT1a、 2cm超3cm以下であればT1b	T1mi
1cm以下	T1a	T1a
1cm超2cm以下	T1a	T1b
2cm超3cm以下	T1b	T1c
3cm超4cm以下	T2a	T2a
4cm超5cm以下	T2a	T2b
5cm超7cm以下	T2b	T3
7cm超	T3	T4
気管支の気管分岐部から2cm未満までの浸潤あり	T3	T2
全体が無気肺/肺臓炎	T3	T2
横隔膜に浸潤あり	T3	T4
縦隔胸膜に浸潤あり	T3	–
N要素		
評価せず、転移なし、または所属リンパ節転移あり	NX、N0、N1、N2、N3	変更なし
M要素		
胸腔内に転移あり	M1a	M1a
単一の胸腔外転移あり	M1b	M1b
複数の胸腔外転移あり	M1b	M1c

* Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:138-155.

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー	
カテゴリー1	高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。
カテゴリー2A	比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。
カテゴリー2B	比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNのコンセンサスが存在する。
カテゴリー3	いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に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ー2Aである。

NCCNの望ましさによるカテゴリー	
望ましい介入	優れた有効性、安全性およびエビデンスと（状況に応じて）費用の手頃さに基づいた介入
その他の推奨される介入	その他の介入のうち、いくらか有効性が低いもの、毒性が強いもの、比較的未成熟のデータに基づくもの、あるいは同様の結果を得るのに費用の手頃さで有意に劣るもの
特定の状況で有用な	その他の介入のうち、特定の患者集団（推奨とともに定義を示す）に使用できるもの

いずれの推奨も適切と考えられる。

2020年第3版 02/11/2020 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）無断転載を禁止する。NCCN®の明示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、いかなる形においても禁じられている。

考察

本考察は NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインに対応している。
最終更新日 2020 年 2 月 11 日

目次

概要 MS-3
文献検索の基準とガイドライン更新の方法 MS-3
危険因子 MS-4
禁煙 MS-4
肺癌スクリーニング MS-5
分類および予後因子 MS-5
診断的評価 MS-6
偶然発見された肺結節 MS-6
大きな腫瘍 MS-7
肺癌の病理学的評価 MS-7
腺癌 MS-8
免疫組織化学染色 MS-9
病期分類 MS-10
治療効果予測マーカーと予後予測マーカー MS-11
バイオマーカーに対する分子検査 MS-13
EGFR 変異 MS-14
BRAF V600E 変異 MS-16
ALK 遺伝子再構成 MS-16
ROS1 再構成 MS-17
NTRK 融合遺伝子 MS-18
KRAS 変異 MS-18
PD-L1 発現量 MS-19
治療アプローチ MS-20
手術 MS-20
リンパ節郭清術 MS-20
胸腔鏡下肺葉切除術 MS-21
IIIA 期 N2 症例 MS-21
放射線療法 MS-22
一般原則 MS-22
放射線療法におけるシミュレーション、計画および照射 MS-23
標的体積、処方線量および正常組織の線量制約 MS-23
治療に関する一般情報 MS-24
Stereotactic ablative radiation therapy MS-26
全脳照射と定位手術的照射 MS-27
集学的治療 MS-28
手術と術後化学療法：試験データ MS-28
術前化学療法後の手術：試験データ MS-30
化学放射線療法：試験データ MS-31

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

化学療法：試験データ MS-33
分子標的療法 MS-35
EGFR 阻害薬：モノクローナル抗体 MS-51
免疫チェックポイント阻害薬 MS-51
維持療法 MS-60
臨床評価 MS-62
追加の治療前評価 MS-62
初回治療 MS-64
I 期、II 期、IIIA 期症例 MS-64
肺多発癌 MS-66
IIIB 期および IIIC 期 NSCLC MS-66
限局性の転移例 MS-67
術前および術後治療 MS-68
化学療法または化学放射線療法 MS-68
放射線療法 MS-69
サーベイランス MS-70
再発例および遠隔転移例の治療 MS-71
試験データ MS-75
一次化学療法のサイクル数 MS-76
維持療法 MS-76
初回治療中に進行を認めた場合の分子標的療法の継続 MS-77
二次以降の全身療法 MS-78
要約 MS-81
参考文献 MS-83

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

概要

肺癌は米国における癌死因の第 1 位である [1]。2020 年には、新たに 228,820 例（男性 116,300 例、女性 112,520 例）が肺・気管支癌と診断され、135,720 例（男性 72,500 例、女性 63,220 例）が同疾患により死亡すると推定されている [2]。診断から 5 年以上生存できる肺癌症例の割合は、非小細胞肺癌（NSCLC）と小細胞肺癌（SCLC）の両方を含めた全体の 19%に過ぎない [3]。米国における 2009～2015 年の NSCLC の 5 年相対全生存率は 25%であった [3]。しかしながら、肺癌については、スクリーニング、低侵襲の診断法および治療法、stereotactic ablative radiation therapy（SABR）を含む放射線療法、分子標的療法、免疫療法などの領域で最近大きな進歩がみられた [4-9]。現在では分子標的療法または免疫療法の適応となる転移性肺癌患者の生存期間が延長しており、5 年生存率はバイオマ ーカー次第で 15～50%となっている [9-19]。このように、肺癌の死亡率は低下し続けているものの、肺癌による死亡例数は依然として乳癌、前立腺癌、大腸癌、脳腫瘍による死亡の合計数を上回っている [2]。肺癌の一般的症状としては、咳嗽、喀血、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（COPD）を合併している可能性が高い [20]。

NCCN 非小細胞肺癌ガイドライン®は 1996 年に最初に公開された [21]。その後、本 NCCN GUIDELINES®は NCCN 非小細胞肺癌委員会によって毎年 1 回以上の頻度で更新され、2019 年には 7 回の更新が行われた。「*ガイドライン更新の要約* 」には診療アルゴリズムにおける最新の変更内容が記載されており、それらの変更点は更新された本考察の文章にも適用されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインおよび本考察の「*要約* 」を参照）。例えば、NCCN 非小細胞肺癌委員会は 2020 年の更新（第 1 版）において、生物医学文献と委員の経験に基づいて、全身療法のレジメンを望ましさに応じて 1）望ましい介入、2）その他の推奨される介入、3）特定の状況で有用な介入という 3 つのカテゴリーに分類した（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[22]。これらの望ましさによる新たなカテゴリーは、実臨床における望ましいレジメンを強調することを意図したものであり、NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー（カテゴリー1、2A など）に取って代わることを意図したものではない。

NCCN ガイドラインでは、ガイドライン中のすべての治療介入について、生物医学文献からのエビデンスと委員会メンバーのコンセンサスに基づく具体的なカテゴリーも明示している。カテゴリー1 の推奨は、ランダム化第 3 相試験などの高レベルのエビデンスに基づき、その介入が適切であると NCCN 委員会で統一されたコンセンサス（委員会投票で 85%以上の賛同）が得られたことを意味する。カテゴリー2A の推奨は、第 2 相試験などの比較的低レベルのエビデンスに基づき、その介入が適切であると NCCN 委員会で統一されたコンセンサスが得られたことを意味する。NCCN ガイドラインにおいては、特に指定のない限り、すべての推奨がカテゴリー2A であることに留意すべきである。カテゴリー2B の推奨は、いずれかのレベルのエビデンスに基づき、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある（ただし委員会投票で 50%以上の賛同が得られた）ことを意味する。カテゴリー3 の推奨は、比較的低レベルのエビデンスに基づき、その介入が適切であるとの NCCN 委員会のコンセンサスがある（その採用について委員会投票で 25%以上の賛同が得られた）ことを意味する。NCCN ガイドラインは、その性質上、考えられる多様な臨床状況をすべて盛り込むことは不可能であり、また適切な臨床判断や治療の個別化の代わりとなるものでもない。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

「non-small cell lung cancer」を検索語とし、NSCLC に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献がインデックス化されているため選択した。得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 2 相臨床試験、第 3 相臨床試

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

験、第 4 相臨床試験、ガイドライン、メタアナリシス、ランダム化比較試験、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

本版の考察の節には、NCCN ガイドライン更新会議中に NCCN 非小細胞肺癌委員会が再検討用として選択した PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高レベルのエビデンスがない推奨については、比較的低レベルのエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、www.NCCN.org で閲覧することができる。

危険因子

肺癌の第一の危険因子は喫煙であり、肺癌関連死亡例の大半が喫煙によるものとされる [1,23-27]。タバコ煙には様々な発癌性物質（ニトロソアミンやベンゾ［a］ピレンジオールエポキシドなど）が含まれている [26,28]。肺癌のリスクは 1 日の喫煙箱数と喫煙年数（すなわち pack-year で表される喫煙歴）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でも間接喫煙により肺癌の相対リスク（RR）が高くなり（RR＝1.24）、他の研究で中程度のリスク（ハザード比［HR］1.05）と報告されている [24,28-31]。

その他に考えられる肺癌の危険因子としては、病歴（例えば、COPD）、癌の既往歴、肺癌の家族歴、他の発癌物質への曝露（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）などがある [32,33]。WHO の International Agency for Research on Cancer（IARC）は、肺癌の原因となることが判明している化学物質として、ヒ素、クロム、アスベスト、ニッケル、カドミウム、ベリリウム、シリカ、ディーゼル排気ガスなどを挙げている [34-36]。アスベストは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個人（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 [37]。アスベストは悪性胸膜中皮腫の原因物質でもある（NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）。ラジウム 226 の崩壊によって生じる放射性の気体であるラドンガスも肺癌の原因となるようである。

女性においてホルモン補充療法（HRT）が肺癌リスクに影響を及ぼすかどうかは不明である。20 以上の研究が発表されているが、結果は一貫していない。ある大規模ランダム化比較試験では、エストロゲン＋プロゲスチンによる HRT を受けている閉経後女性に肺癌発生率の増加は認められなかったが、NSCLC を発症した患者で死亡リスクの上昇がみられた [38]。エストロゲン単独による HRT を受けている女性では、肺癌の発生や死亡リスクの上昇はみられなかった [39]。

禁煙

肺癌症例の約 85～90%が喫煙によるものである [25]。能動喫煙は肺癌の原因となり、元喫煙者は非喫煙者と比較して肺癌リスクが高い。能動喫煙と肺癌との因果関係が認められているが、それ以外にも様々な癌（食道癌、口腔癌、喉頭癌、咽頭癌、膀胱癌、膵癌、胃癌、腎癌、卵巣癌、大腸癌、子宮頸癌など）や、その他の疾患や病態との因果関係も確認されている [25]。喫煙の有害性はほぼすべての臓器に及んでおり、喫煙者では非喫煙者と比べて死亡率の上昇が認められている [40]。また喫煙者の同居者では、肺癌リスクが増加する [29]。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。

腫瘍科医は患者（特に癌患者）に禁煙を勧めるべきである（NCCN 禁煙ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）[41-44]。5 A's Framework（すなわち Ask，Advise，Assess，Assist，Arrange）は有用なツールである [45]。患者にとっては禁煙が最善である。長期間の喫煙には、二次原発癌、治療の合併症、生存期間の短縮との関連性が示されている [46]。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

能動喫煙は術後肺合併症を増加させる可能性があるため、現喫煙者の手術は行わない外科医もいる[47]。しかしながら、能動喫煙を理由にして、早期肺癌患者を生存期間の延長につながる外科的治療の対象から除外するべきでない。行動カウンセリングと禁煙用の薬剤（FDA 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[48]。American Cancer Society（ACS）は禁煙の指針として *Guide to Quitting Smoking* を示している。

禁煙用の薬剤としては、ニコチン補充製品（ガム、吸入器、トローチ剤、点鼻スプレー、パッチなど）、ブプロピオン徐放製剤、バレニクリンなどが使用可能である[49,50]。ある研究ではシチシンがニコチン補充療法より有効である可能性が示唆されたが、シチシンでは悪心や嘔吐、睡眠障害などの副作用がより多く報告された[51]。バレニクリンはブプロピオンやニコチンパッチよりも禁煙効果が高いことが研究によって示されている[52-54]。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[55]。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。さらに、バレニクリンには視覚障害、運動障害、意識消失および心血管障害との関連性も示されており、そのためトラックやバスの運転手、パイロット、航空管制官による使用は禁止されている[56-59]。バレニクリンによるその他の副作用としては、悪心、異常な夢、不眠症、頭痛などがある[54,60,61]。ブプロピオンについても、同様の重篤な精神神経症状と関連している可能性がある。一方のニコチン補充製品は、バレニクリンやブプロピオンと比べて有害作用が少ない[62]。有害作用の可能性があるとしても、意欲のある患者には、禁煙を促進する薬剤を使用する方がおそらくより有益となるであろう[62]。

肺癌スクリーニング

肺癌は世界的に男性における癌死因の第 1 位を占めており、診断の遅れが肺癌患者における治療成績改善に対する大きな障害となっている[1,63,64]。限局例では根治を目指すことも可能であり、他の固形腫瘍（子宮頸癌、結腸癌など）ではスクリーニングと早期発見による死亡率の低下がみられていることから、肺癌は集団検診の対象とすることが適切な疾患である。

重度の喫煙中または喫煙歴のある個人 53,000 人を対象としたランダム化比較試験である National Lung Screening Trial（NLST）（ACRIN Protocol A6654）では、胸部 X 線画像との比較により肺癌の検出における低線量 CT のリスクおよび有益性の評価が行われた[65]。NLST のデータから、高リスク因子を有する個人を低線量 CT によりスクリーニングすることで、肺癌死亡率が 20%減少したことが示された[66]。高リスク因子を有する個人とは、30 pack-year 以上の喫煙歴を有する現喫煙者または元喫煙者（元喫煙者とは登録の 15 年前までに喫煙をやめた者）で、年齢は 55～74 歳で、肺癌の所見を認めない個人とされた[65,67]。NCCN、ACS、米国 Preventive Services Task Force（USPSTF）、American College of Chest Physicians、European Society for Medical Oncology（ESMO）、およびその他の組織は、限定された高リスクの現喫煙者および元喫煙者に対し、低線量 CT を用いた肺癌スクリーニングを推奨している（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）[68-71]。低線量 CT によるスクリーニングとフォローアップは禁煙の代替にはならず、患者に対して禁煙カウンセリングを受けるよう提案すべきである（NCCN 禁煙ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）。

分類および予後因子

WHO は、腫瘍の生物学的性質、治療方針および予後に基づいて、肺癌を NSCLC（本ガイドラインの対象）と SCLC（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）の 2 つに大別している[72,73]。NSCLC は全肺癌症例の 80%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 種類に分類される[3]。米国で最も多くみられる肺癌の組織型は腺癌であり、これは非喫煙者で最も多くみられる組織型でもある。ある国際委員会によって 2011 年に肺腺癌の分類が改定され（本考察の「*肺癌の病理学的評価*」を

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

参照）、この分類が WHO によって採用された [72-74]。非小細胞肺癌はすべて、WHO ガイドラインを用いて組織型に従って分類すべきである [73]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は最近、病理学的評価の節を広範に改訂した（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*病理学的評価の原則*」と本考察の「*肺癌の病理学的評価*」を参照）。最近の変更には、腺扁平上皮癌、大細胞癌およびカルチノイド腫瘍に関する情報の追加が含まれている。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（ECOG PS が 0～1）であること、著明な体重減少を認めない（5%未満）こと、女性であることなどがある [75]。

診断的評価

偶然発見された肺結節

無症状の高リスク患者には、早期診断のために肺癌スクリーニングが推奨される。リスク評価を行うことにより、肺癌リスクが高い個人に低線量 CT によるスクリーニングの適応があるかを判断する [76]。臨床医は NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインのリスク評価基準を参照し、スクリーニングに適格な患者と、低線量 CT のスクリーニング所見に基づく評価およびフォローアップの方法を特定する [77]。NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインは、NLST で報告される低線量 CT スクリーニングでの偽陽性の減少を目標として American College of Radiology（ACR）が開発した LungRADs システムとの調和を図るべく改訂された [78]。

NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの肺結節の診断アルゴリズムには、NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの情報が取り入れられている。NCCN 非小細胞肺癌委員会は最近、胸部 CT で偶然発見された充実性結節と subsolid 肺結節に関して、更新された Fleischner 基準に基づいて診断アルゴリズムを改定した（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[79-83]。結果を陽性と判定するカットオフ値が 6mm に引き上げられた。Fleischner Society のガイドラインでは、フォローアップに造影 CT が必要であるか、低線量 CT で十分であるかについて明記されていない点に留意すべきである。診断で良好な分解能を得るためにコントラストの増強が必要な場合を除き、低線量 CT が望ましい。

胸部 CT で認められる主な肺結節として、充実性結節と subsolid 結節の 2 種類がある。Fleischner Society から、充実性および subsolid 結節が認められる患者に関する推奨が示された [80,81]。Subsolid 結節には、1）非充実性結節（スリガラス状陰影［GGO］やスリガラス状結節［GGN］とも呼ばれる）と 2）一部充実性結節（スリガラス状成分と充実性成分の両方を含んでいる）がある [81,84-86]。非充実性結節は、主に上皮内腺癌（adenocarcinoma in situ：AIS）または微小浸潤腺癌（minimally invasive adenocarcinoma：MIA）であり、かつては細気管支肺胞上皮癌（BAC）と呼ばれていた（本考察の「*腺癌*」を参照）。これらの非充実性結節が完全切除された患者の 5 年無病生存率は 100%である [74,81,84,85,87-89]。データからは、CT で偶然発見された非充実性結節の多くが消失し、持続する場合でもその多くが臨床的に有意な癌に進行しないと考えられることが示唆されている [87,90,91]。充実性結節と一部充実性結節は、増殖の速い浸潤性の癌である可能性が高く、この点は、これらの結節に対する診断上の疑念やフォローアップに反映される要因となっている（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）[77,80,81]。

肺癌の診断確定前と治療開始前の両時点で、集学的な診断チームとして、患者に関するすべての所見および因子を入念に評価する必要がある。本 NCCN ガイドラインでは、低線量 CT 像で非常に疑わしい結節を認める場合には生検または外科的切除を推奨し、結節の種類およびその他の患者因子の集学的評価の結果から癌の疑いが低い結節の場合にはサーベイランスの実施を推奨している（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）。CT を繰り返し受ける患者における画像診断上の最も重要な因子は、前回の画像検査と比較して結節に変化が認

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

められるか安定しているかである。悪性腫瘍を疑う結節の大きさに関して NLST の当初のカットオフ値を採用した場合、低線量 CT では偽陽性（良性の肺内リンパ節腫脹や石灰化を伴わない肉芽腫など）の頻度が高かった[66]。ACR が推奨して LungRADs システムに組み込まれた疑わしい結節に対する改定後のカットオフ値を用いることにより、低線量 CT での偽陽性率が低下したと報告されている[92-94]。

大きな腫瘍

本 NCCN ガイドラインでは、腫瘍の大きさと占拠部位、縦隔病変または遠隔転移巣の有無、患者特性（併存症など）および施設の経験に応じて症例毎に診断法を個別化するよう推奨している。診断に向けた戦略は集学的な検討によって決定する必要がある。生検（その種類も含む）または切除が適切か否かについての判断は、NSCLC 診療アルゴリズム（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*診断的評価の原則*」を参照）で概略を示しているように、いくつかの因子に依存する。例えば、術中診断が困難または非常に危険と考えられる場合（例えば、楔状切除や術中の針生検が困難な小さな中枢病変）には、術前の生検が適切となりうる。病変部位に応じた望ましい生検方法が NSCLC 診療アルゴリズム（「*診断的評価の原則*」を参照）に記載されている。例えば、末梢部に疑わしい小結節がみられる症例には、ラジアル走査式超音波気管支内視鏡（radial endobronchial ultrasound：EBUS；超音波内視鏡検査とも呼ばれる）、ナビゲーション気管支鏡検査（navigational bronchoscopy）または経皮針生検（transthoracic needle aspiration：TTNA）が推奨される[95]。

最も高い病期につながる部位の生検を行うことが望ましいため、生検部位を選択する前の PET/CT が有用である。リンパ節転移が疑われる患者については、超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA）、EBUS ガイド下経気管支的穿刺吸引（EBUS-TBNA）、ナビゲーション気管支鏡検査、縦隔鏡検査などの非侵襲的または侵襲的な病期診断法による縦隔リンパ節の病理学的評価が推奨される（本考察と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*診断的評価の原則*」を参照）。臨床医は患者の病期を診断する際、非侵襲的な方法と侵襲的な方法の両方を用いている[96]。EBUS により、ステーション 2R/2L、4R/4L、7、10R/10L のリンパ節や他の肺門リンパ節への到達が可能になる。また、EUS によりステーション 5、7、8、9 のリンパ節への到達が可能である。

生検または切除検体による病理学的評価から NSCLC が示唆される場合は、医療チームが最も適切かつ有効な治療計画を決定できるように詳細な評価と病期診断を行う必要がある（本考察の「*肺癌の病理学的評価*」、「*病期分類*」および「*臨床評価*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。早期例の場合は、存在診断、病期診断、計画的切除（肺葉切除など）が理想的な手術手順である（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*診断的評価の原則*」を参照）。肺葉切除は、術前または術中組織診断により肺癌の診断が確定してから施行すべきである。

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、組織型の判定、浸潤範囲の特定、原発性肺癌か転移性肺癌かの判定、切除断端の浸潤状態の確認（切除断端が陽性か陰性かの判定）、特定の遺伝子バリアントの有無（上皮成長因子受容体［*EGFR*］変異など）を判定する分子診断検査などが挙げられる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*病理学的評価の原則*」を参照）[97]。研究データによると、*EGFR* 変異や *ALK* 融合などの特異的な遺伝子バリアントを認める患者には分子標的療法が非常に有効となる可能性が示唆されているため、分子検査用として組織を温存しておく必要がある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[7,98-107]。

術前評価で用いられる検体採取法としては、気管支擦過、気管支洗浄、喀痰、FNA 生検、針生検、気管支内生検、経気管支生検などがある[95,108]。進行した切除不能 NSCLC 患者で、組織標本の採取に低侵襲の手技を用い

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

ることができる[109,110]。ただし、生検や細胞診の検体が少量であると、診断が難しくなることがある[88]。経気管支的穿刺吸引または EBUS で分子検査のために十分な量の標本を確実に採取するために、迅速細胞診（rapid on-site evaluation : ROSE）を行うこともある[111,112]。病期診断および治療の選択肢を決定するため、系統的な縦隔リンパ節サンプリングも施行される。その他の肺疾患（例えば、結核、サルコイドーシス、コクシジオイデス症）の除外も必要である[113-115]。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、腫瘍の組織型、病期および予後因子の判定に必要となる病理所見が得られる。病理報告書には WHO 肺癌組織分類を記載すべきである[72,73,116]。肺腺癌の分類は国際委員会によって 2011 年に改定され、この分類が WHO によって採用された（本考察の「*腺癌*」を参照）[72-74]。その改定された分類には、免疫組織化学（IHC）検査および分子検査の施行が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*病理学的評価の原則*」を参照）[117]。さらに改定後の分類では、組織型が判明すればより有効な治療を選択できるようになることから、非小細胞癌（NSCC）や他に特定されない（not otherwise specified）NSCC（NSCC NOS）などの広いカテゴリーの使用を最小限に控えるように推奨されている。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は最近、診療アルゴリズムにおける病理学的評価の節（腺扁平上皮癌、大細胞癌およびカルチノイド腫瘍に関する新情報など）を広範に改訂した（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*病理学的評価の原則*」を参照）。非小細胞肺癌の病理学的評価の目的は、検体が 1）非小細胞肺癌が疑われる症例での初回診断用のものか、2）根治的切除での切除標本に由来するものか、3）非小細胞肺癌の診断が確定した状況で分子検査用に採取されたものかによって大きく異なってくる。詳細は診療アルゴリズムに記載されている。非小細胞肺癌はすべて、WHO ガイドラインを用いて組織型に従って分類すべきである[73]。非小細胞肺癌の主な組織型としては、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、大細胞癌、カルチノイド腫瘍などのほか、本稿では考察していないより頻度の低い組織型がある。理想的には組織型を特定すべきである。NSCC または NSCC NOS という具体的でない用語は頻用すべきでなく、その使用は形態学的評価や特殊染色を行っても特異的な診断が得られない場合に限定すべきである。

腺癌には、AIS、MIA、浸潤性腺癌と浸潤性腺癌の変異型が含まれる（本考察の「*腺癌*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。扁平上皮癌は悪性上皮性腫瘍であり、1）角化および/または細胞間橋を示すか、2）IHC で扁平上皮癌マーカー陽性となる未分化の NSCC である。腺扁平上皮癌は腺癌と扁平上皮癌の成分が混在する腫瘍であり、どちらの成分も腫瘍全体の 10%以上を占める。腺癌成分が認められ、それ以外の点では扁平上皮癌と考えられる生検標本には、続いて分子検査を行うべきである。大細胞癌は、形態学的評価または IHC 検査で明らかな分化の所見が認められず、扁平上皮癌および腺癌に特異的な染色で陰性または判定不能となる腫瘍である。大細胞癌の診断には腫瘍の完全な切除標本が必要であり、切除以外の標本や細胞診標本では診断を下せない。腺様分化がないか検索するため、大細胞癌の染色には粘液染色を含めるべきである。カルチノイド腫瘍は非小細胞肺癌の他の組織型と同様には取り扱われないが、病期分類は同様であり、肺病変の鑑別診断の一部を構成している（NCCN Guidelines for Neuroendocrine and Adrenal Tumors を参照［www.NCCN.org で入手可能］）。定型カルチノイドと非定型カルチノイドの適切な鑑別は、壊死の評価と形態学的な細胞分裂像数を用いて注意深く行うべきである。

腺癌

前述のように、肺癌の大半は腺癌である。2011 年に肺腺癌の分類が国際委員会によって改定され、WHO にも採用された[72-74]。改定後の分類では、特異的な組織型が判明すればより有効な治療を選択できるようになること

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

から、NSCC および NSCC NOS という広いカテゴリーの使用を最小限に控えるよう推奨されており、IHC 検査および分子検査も推奨されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*病理学的評価の原則*」を参照）[117]。

腺癌を分類する際に、もはや BAC や混合型腺癌などの分類名は使用されない [74]。腺癌のカテゴリーとしては、1）典型的には孤立性で通常は粘液非産生型の浸潤前病変である AIS、2）MIA（最大の浸潤領域が 0.5cm 以下の孤立性の分散した粘液非産生型病変）、3）浸潤性腺癌（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。AIS と MIA は、切除されれば生存率は良好である。標本が小さい場合は、病変の完全な評価が難しいため、*AIS*、*MIA*、*大細胞癌*という用語は使用すべきではない [74]。

国際委員会と NCCN 非小細胞肺癌委員会は、腺癌患者には全例で *EGFR* 変異検査を施行するよう推奨しているが、NCCN 非小細胞肺癌委員会としては、*ALK*（anaplastic lymphoma kinase）遺伝子再構成（*ALK* 融合とも呼ばれる）、*ROS1* 再構成（*ROS1* 融合とも呼ばれる）、*BRAF* 変異、および PD-L1（programmed death ligand 1）の発現量に関するルーチンのバイオマーカー検査も施行するよう推奨しており、その理由は、これらのバイオマーカーに対して FDA が承認した肺癌治療薬が使用可能になっているためである。また、まれな癌遺伝子バリアントで有効な治療法が存在するものを同定するため、その他の遺伝子バリアント（*NTRK*［neurotrophin tyrosine receptor kinase］融合、*RET* 融合、*MET* 遺伝子バリアント、*ERBB2*［*HER2* とも呼ばれる］変異など）の検査も行ってよいが、検査の実施を支持するエビデンスは少ない（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*転移性 NSCLC 患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー*」を参照）[118-120]。また NCCN 非小細胞肺癌委員会は、第 3 相ランダム化試験のデータに基づき、転移性 NSCLC 患者に対して PD-L1 IHC 検査を推奨している（カテゴリー1）[121]。

免疫組織化学染色

組織標本が小さい場合の NSCLC の診断確定を目的とする IHC 検査の実施については、分子検査用に腫瘍組織を温存するため、慎重に検討することが強く推奨される（特に進行例）（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*病理学的評価の原則*」を参照）[110,122,123]。腫瘍の組織型（例えば、腺癌 vs 扁平上皮癌）の同定に用いる IHC 検査は、ALK 阻害療法や PD-L1 阻害療法の適応があるか否かの判断に用いる IHC 検査とは大きく異なるという点に留意する必要がある。組織型判定のために IHC 検査を行う前に、ヘマトキシリン-エオジン（H&E）染色などのルーチンの染色法による組織所見（または細胞診標本に適した染色）を含めたすべての検査材料を形態学的に評価するとともに、臨床所見、画像所見、病歴も評価すべきである。腺癌と扁平上皮癌の鑑別には細胞診で十分な場合もある [124]。必要に応じて、腺癌、扁平上皮癌、転移性悪性腫瘍、原発性胸膜中皮腫（特に胸膜検体の場合）の鑑別には IHC 検査を用いるべきである [122]。小さな生検標本や細胞診標本に認められた低分化 NSCLC の鑑別には IHC 検査が有用となる [74,125]。扁平上皮癌は TTF-1 陰性、p40（または代替として p63）陽性となることが多いのに対して、腺癌は通常 TTF-1 陽性となる [74]。したがって、腺癌と扁平上皮癌の鑑別には、これら 2 つのマーカーで十分である場合が多い [74,125]。その他のマーカー（p40 や Napsin A など）も腺癌と扁平上皮癌の鑑別に有用となる場合がある [126,127]。Napsin A は肺腺癌の 80%以上で陽性となる。NSCC NOS に分類された小さな生検標本では、TTF-1（または代わりに Napsin A）と p40（または p63）で構成されるパネルで、腺癌か扁平上皮癌のいずれかまで診断を絞り込める可能性がある。腺癌では p63 は TTF-1 または Napsin A と共染色できるという点に注意すべきである。

原発部位が不明な場合は、適切な IHC 染色パネルを用いて他部位からの肺転移の評価に重要なものも検討すべきである。最初に限定的な IHC パネルを用いて NSCLC がないか評価し、そこで陰性となればさらなる IHC

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

に進み、遠隔部位からの転移の可能性を評価するのが適切である。粘液非産生型の原発性腺癌は大半（70～90%）が TTF-1 陽性であるため、TTF-1 は原発性肺腺癌と転移性腺癌を鑑別する上で非常に重要である。典型的な扁平上皮癌では TTF-1 は陰性となる [125]。ただし、TTF-1 は甲状腺癌などの腫瘍組織でも陽性となり、他のいくつかの臓器系でもまれに陽性となる [128]。一方で甲状腺癌患者の腫瘍組織ではサイログロブリンおよび PAX8 が陽性となるが、原発性肺癌の腫瘍組織ではこれらは陰性となる。他部位からの肺転移を評価するのに有用となりうる免疫マーカーが存在する癌種としては、乳癌（ERα、PR、GCDFP-15、mammaglobin、GATA-3）、腎細胞癌（PAX8）、漿液性乳頭状癌（PAX8、PAX2、ER）、消化管（CDX2）および前立腺（NKX3.1）の腺癌などがある。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陽性となる一方、SCLC は 25%の症例で陰性となる。

悪性胸膜中皮腫はまれな疾患である [129,130]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、分子検査用の腫瘍組織を温存するため、悪性中皮腫と肺腺癌の鑑別は臨床所見、画像検査および（必要であれば）限定的なパネルの免疫マーカー検査だけで可能であろうと認識している。腺癌に対して高い感度および特異度を示す免疫染色として頻用されるものには、pCEA、Claudin-4、TTF-1、Napsin A などがある（中皮腫では陰性）。これら以外で有用となる可能性があるマーカーとしては、B72.3、Ber-EP4、MOC31、CD15 などがあるが、これらのマーカーは頻用されるマーカーほど感度および特異度が高くない。中皮腫に対して高い感度および特異度を示す免疫染色としては、WT-1、カルレチニン、サイトケラチン 5/6、D2-40（ポドプラニン抗体）などがある（腺癌では陰性）[129-131]。鑑別診断の対象に肺外および中皮外の病変が含まれる場合は、ケラチンなどの広範な上皮マーカーに加えて、細胞系統に特異的な他のマーカーも使用すべきである。他部位からの肺転移と中皮腫との鑑別には、その他のマーカーが有用となりうる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*病理学的評価の原則*」を参照）。

一般に細胞診による NSCLC の診断は信頼できるが、SCLC の診断は困難である（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）[95,125,132]。SCLC 患者の多くでは特徴的な CT および臨床所見（広範囲のリンパ節腫大、縦隔浸潤など）が認められる。SCLC では、ほぼ全例が TTF-1 に対して免疫反応性を示し、CK34βE12 と p63 には陰性となるのが典型的である [133,134]。また SCLC の多くでは、クロモグラニンや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。適切な形態的特徴（クロマチンの斑紋［speckled］型の染色パターン、核の相互圧排像［nuclear molding］、辺縁部の柵状配列［palisading］）が認められる場合に限り、IHC 検査により神経内分泌分化を確認すべきである。神経内分泌分化の存在が形態学的に疑われる場合は、肺神経内分泌腫瘍を同定するために NCAM（CD56）、クロモグラニンおよびシナプトフィジンを用いる。10%以上の腫瘍細胞で染色が明瞭であれば、1 つのマーカーの陽性だけで十分である。

病期分類

AJCC Cancer Staging Manual の改訂版（第 8 版）が 2016 年末に発行され、2018 年 1 月 1 日以降に記録されるすべての癌症例がその適用対象となっている [135,136]。International Association for the Study of Lung Cancer（IASLC）によって肺癌の病期分類が改定され [137-139]、AJCC によって承認された [135,136,140,141]。TNM の定義および第 8 版の病期分類の内容は表 1 および表 2 に要約されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*TNM の定義*」および「*病期分類*」を参照）。TNM 分類と病期の関係については表 3 に要約しており、第 7 版と第 8 版の相違点も示している（「*病期分類*」を参照）[142]。リンパ節転移陰性（N0）の I 期および II 期が早期例、リンパ節転移陽性（N+）の II 期および III 期が局所進行例であり [143]、IV 期は進行例または転移例となる。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

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

た情報と病期診断を目的とした侵襲的手技（開胸や縦隔鏡検査によるリンパ節の観察など）による情報の両方が用いられる[144]。

米国における 2009～2015 年の NSCLC の 5 年相対全生存率は 25%であった[3]。NSCLC および気管支癌症例の 19%は病変が原発部位に限局した状態で診断され、24%は所属リンパ節転移または原発部位から外部への直接浸潤を来した後に、55%はすでに遠隔転移を起こした状態で診断され、残る 2%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 61.4%、所属リンパ節転移または直接浸潤例で 34.5%、遠隔転移例で 6.1%、病期不明例で 14.6%であった[3]。

病理学的病期 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 期のどちらであるかと腫瘍の占拠部位に応じて異なる[145]。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%であった一方、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[146]。また手術を勧められて拒否した 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。

治療効果予測マーカーと予後予測マーカー

NSCLC における治療効果および予後を予測するバイオマーカーとして、いくつかのものに注目が集まっている。*治療効果予測*マーカー（predictive biomarker）とは、患者の転帰に関して治療法との間に交互作用が認められることから治療効果の予測を可能にするバイオマーカーのことである。*予後*マーカーとは、各腫瘍固有の挙動を表す指標で、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バイオマーカーのことである（この節の末尾の「*KRAS 変異*」を参照）。非小細胞肺癌委員会は、分子標的療法または免疫療法を受けた患者の全生存率が従来のレジメンによる化学療法と比べて改善したことを示すデータに基づき、適切な転移性 NSCLC 患者の全例を対象として、患者が分子標的療法または免疫療法に適格かどうかを評価するための特定のバイオマーカー検査を推奨している[10-17]。

治療効果予測マーカーには、*ALK* 融合癌遺伝子（*ALK* 遺伝子と他の遺伝子［例えば、echinoderm microtubule-associated protein-like 4］が融合したもの）、*ROS1* 融合、感受性 *EGFR* 遺伝子変異、*BRAF* 点変異 V600E、*NTRK* 融合、PD-L1 発現などがある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。新たに注目されている治療効果予測マーカーとしては、*ERBB2* 変異、*RET* 融合、高度の *MET* 増幅または *MET* エクソン 14 skipping 変異（METex14）、腫瘍遺伝子変異量（tumor mutation burden : TMB）などがある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*転移性 NSCLC 患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー*」を参照）。*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 チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR TKI）療法（オシメルチニブなど）が有益となることを予測する因子であり、したがって、これらの変異は*感受性 EGFR 変異*と呼ばれている（本考察の「*EGFR 変異*」を参照）[147,148]。*EGFR* 遺伝子のエクソン 19 の欠失（LREA）またはエクソン 21 の L858R 変異の有無については、NSCLC 患者の（治療法とは無関係な）予後予測には利用できないようである[149]。

ALK 融合癌遺伝子（すなわち *ALK* 融合）と *ROS1* 融合は、ごく一部の NSCLC 患者で同定される治療効果予測マーカーであり、どちらの場合もクリゾチニブやセリチニブなどの分子標的療法が有益になると予想される（本考察の「*ALK 遺伝子再構成*」および「*ROS1 再構成*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。最近、他の融合遺伝子（*RET* など）が分子標的療法、特に現在臨床試験で検討されている治療法に対して感受性を示すことが確認された（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*転移性 NSCLC 患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー*」を参照）[150-155]。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

NSCLC 診療アルゴリズムでは、*ALK* 融合または *EGFR* 遺伝子変異を有する患者が分子標的薬による有効な治療を受けられるように、転移性の非扁平上皮 NSCLC または NSCLC NOS 患者を対象としてこれらの遺伝子バリアントの検査を推奨している（どちらもカテゴリー1）（本考察および NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子標的療法*」を参照）[156-160]。非扁平上皮 NSCLC または NSCLC NOS の NCCN ガイドラインでは、*ROS1* 融合および *BRAF* 変異の検査も推奨している（どちらもカテゴリー2A）。まれではあるが、*ALK* 融合または *EGFR* 変異を有する患者の組織型が扁平上皮混合型（mixed squamous cell）であることがある[161,162]。したがって、転移性扁平上皮癌症例の一部において、患者が非喫煙者である場合、検査に用いた生検標本が小さかった場合、または混合型の組織型が報告された場合には、*ALK* 融合または *EGFR* 変異の検査を考慮してもよい。腺扁平上皮癌の患者でも腺癌と同程度の割合で *EGFR* 変異が陽性になることがデータから示唆されており、これを小さな標本で扁平上皮癌と鑑別することは困難である[161]。そのため、腺扁平上皮癌のように腺癌成分が混在する肺扁平上皮細胞の標本や腺癌成分の存在を否定できない標本では、*EGFR* 変異および *ALK* 融合の検査を行うことが推奨される[160]。組織型が純粋な扁平上皮癌である患者では、*EGFR* 変異の頻度は非常に低い（4%未満）[163]。扁平上皮癌の患者で生検標本が小さいか組織型が混合型である場合には、*ROS1* 融合または *BRAF* 変異の検査も推奨される（カテゴリー2A）。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は現在、転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者には最低でも *EGFR* 変異、*BRAF* 変異、*ALK* 融合、*ROS1* 融合、PD-L1 発現量を含むバイオマーカー検査を行うよう推奨している。癌遺伝子バリアントが新たに同定された場合や新しい薬剤が承認された場合には、推奨されるバイオマーカーを示したこのリストは改定される可能性がある。NSCLC 患者では、これら以外の遺伝子バリアントが認められる場合もある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*転移性 NSCLC 患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー*」を参照）[102,164,165]。

NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインでは、検査すべき個々のバイオマーカーについて推奨を示し、具体的な検査法を推奨しているが、市販されている特定のバイオマーカーアッセイへの支持は一切表明していない[166]。バイオマーカー検査は適切な認定（最低でも Clinical Laboratory Improvement Amendments［CLIA］の認定）を受けた検査室で行うべきである（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。*EGFR*、*KRAS*、*ROS1*、*BRAF* および *ALK* の遺伝子バリアントは通常重複しないため、*KRAS* 変異の検査によってそれ以上の分子検査が有益とならない患者を同定できる可能性がある[150,167-170]。癌遺伝子 *KRAS* は予後マーカーである。NSCLC 患者において *KRAS* 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（本考察の「*KRAS 変異*」を参照）[171]。また *KRAS* 変異を認める場合には、EGFR TKI 療法が有益とならないことも予測される[147,172,173]。

その他の癌遺伝子バリアントとしては、*RET* 融合、高度の *MET* 増幅または *MET* エクソン 14 変異、*ERBB2* 変異、TMB などが同定されている[150,151,153,155,167,174-186]。TMB は新たに注目されているバイオマーカーであり、ニボルマブ±イピリムマブによる一次治療に適格な転移性 NSCLC 患者の同定に役立つ可能性がある（本考察の「*ニボルマブ+イピリムマブまたはニボルマブ単剤*」を参照）[187,188]。ただし、TMB の測定法についてのコンセンサスは存在しない。これらの遺伝子バリアントを有する NSCLC 患者に対しては、FDA の承認を得ている適応は異なるものの、分子標的薬を利用することができる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*転移性 NSCLC 患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー*」を参照）[189,190]。したがって、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、分子検査を推奨しているものの、患者が最適な治療を確実に受けられるようにするべく、分子標的療法が利用できる可能性がある他のまれな癌遺伝子バリアントを同定するより広範な分子プロファイリングの実施を強く助言しており、患者が一部の分子標的薬の臨床試験に適格であることが判明する可

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

能性もある[159]。NSCLC の driver event について説明したインターネット上の情報源として、*My Cancer Genome* などを利用することができる[191,192]。診療アルゴリズムには、遺伝子バリアントに対するバイオマーカー検査と血漿セルフリー/循環腫瘍 DNA 検査（いわゆる「リキッドバイオプシー」）に関する情報が記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。簡潔に述べると、当委員会は、血漿セルフリー/循環腫瘍 DNA 検査は NSCLC の診断に用いるべきではなく、NSCLC の診断には組織を用いるべきと考えている。遺伝子バリアントに対するセルフリーDNA（cfDNA）/循環腫瘍 DNA 検査の基準およびガイドラインは確立されておらず、偽陰性率は最大 30％であり、腫瘍と無関係のバリアント（clonal hematopoiesis of indeterminate potential［CHIP］など）が検出される可能性もある[193,194]。例えば、cfDNA 検査で同定された *IDH1* 変異は、その保有率が非常に低いことを踏まえれば NSCLC と関係している可能性は低く、CHIP を反映している可能性の方が高い。*KRAS* 変異を伴う CHIP のまれな事例が報告されており、cfDNA 所見の解釈には注意を要することが示唆される[195]。加えて、CHIP は先行する化学療法または放射線療法の施行後に同定されることで、*TP53* などでみられるバリアントの解釈をさらに複雑にする可能性がある[196]。上記の注意点を踏まえると、cfDNA 所見が真のドライバー癌遺伝子の存在と無関係の所見のどちらを反映しているのかを判断する際には、慎重な検討が必要である。

しかしながら、特定の状況、すなわち 1）侵襲的な組織採取を行うには医学的に問題がある場合と、2）分子解析を行うには組織が不足しており、ドライバー癌遺伝子が同定されなければフォローアップとして組織ベースの解析を行う予定の場合には、cfDNA 検査を利用することができる[197,198]。最近のデータからは、転移性 NSCLC 患者では *EGFR* と *ALK* を始めとする他の方法では同定できない癌遺伝子のバイオマーカーを同定する目的で血漿セルフリー/循環腫瘍 DNA 検査を利用できることが示唆されている[199-201]。

バイオマーカーに対する分子検査

ドライバー癌遺伝子のうち分子標的療法が利用可能なものに関連する遺伝子バリアントの検査には分子検査が用いられており、対象となる遺伝子バリアント（分子バイオマーカー［molecular biomarker］とも呼ばれる）には遺伝子変異と融合遺伝子が含まれる。診療アルゴリズムには、様々なバイオマーカーの評価に用いられる可能性のある様々な分子検査法が記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。複数のバイオマーカーを同時に検査するために広範な分子プロファイリングシステムが用いられることもある。

次世代シークエンシング（NGS）（超並列シークエンシングとも呼ばれる）は、広範な分子プロファイリングシステムの一種であり、NGS プラットフォームがこれらの遺伝子バリアントを検出するように設計され、その妥当性が検証済みの場合、パネル化された一連の変異および融合遺伝子を同時に検出することができる[189,202-209]。NGS には他のあらゆる診断法と同等の品質管理が要求されることを認識すべきである。NGS はプライマーに依存するため、NGS で検出される一連の遺伝子や異常は、NGS プラットフォームの設計に応じて変わってくる。例えば、変異と融合遺伝子の両方に加えてコピー数変異を検出できる NGS プラットフォームもあるが、そのようなものが民間の検査機関や医療機関の検査室で実施されるすべての NGS アッセイに存在するわけではない。

その他の変異スクリーニングアッセイが多数のバイオマーカーの一括検出に利用可能となっており（Sequenom's MassARRAY® system や SNaPshot® Multiplex System など）、それらは 50 以上の点突然変異を検出できるが、NGS プラットフォームではさらに多くのバイオマーカーを検出できる[191,210]。しかしながら、これらの多重ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイでは、典型的には融合遺伝子は検出できない。*ROS1* および *ALK* 融合は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法や NGS 法などで検出できる（本考察の「*ALK 遺伝子再構成*」および

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

「*ROS1 再構成*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。

組織標本の使用量と消費の可能性を最小限に抑えるため、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、広範な分子プロファイリングは妥当性検証済みの検査法を用いるバイオマーカー検査（少なくとも *EGFR* 変異、*BRAF* 変異、*ALK* 融合、*ROS1* 融合の遺伝子バリアントの可能性を評価する）の一環として実施するよう推奨している。これらやその他の分析対象を評価する必要性に対処するべく、検査プラットフォームは FDA が承認したものと検査室で開発したものの両方が利用可能となっている。まれなドライバー変異のうち有効な治療法が利用できる可能性があるもの（*NTRK* 融合、高度の *MET* 増幅、*MET* エクソン 14 skipping 変異、*RET* 融合、*ERBB2* 変異、TMB など）の同定には、広範な分子プロファイリングも推奨される。喫煙状況、民族、組織型などの臨床病理学的特徴には特定の遺伝子バリアント（*EGFR* 変異など）との関連が認められているが、これらの特徴を用いて検査対象の患者を選択するべきではない。NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインでは、検査すべき個々のバイオマーカーについて推奨を示し、具体的な検査法を推奨しているが、市販されている特定のバイオマーカーアッセイへの支持は一切表明していない

EGFR 変異

NSCLC 患者で最も多くみられる *EGFR* 遺伝子変異は、エクソン 19 の欠失（*EGFR* 変異陽性患者の 45%で認められる Exon19del［LREA 配列が欠失］）とエクソン 21 の点突然変異（40%で認められる 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突然変異であり、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ダコミチニブなどの低分子 EGFR TKI に対する感受性との関連が認められている（本考察の「*分子標的療法*」を参照）[211]。そのため、これらの薬剤感受性 *EGFR* 変異は感受性 *EGFR* 変異（sensitizing *EGFR* mutation）と呼ばれている。同様に EGFR TKI に対する感受性がある他の頻度の低い変異（10%）としては、エクソン 19 の挿入や p.L861Q、p.G719X、p.S768I 変異などがある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[212,213]。感受性 *EGFR* 変異のない腫瘍を有する患者については、どのラインの治療でも EGFR TKI は使用すべきでないことがデータから示唆されている。NSCLC 患者でこれらの感受性 *EGFR* 変異が検出される頻度は、白人患者では約 10%、アジア人患者では最大 50%と報告されている [214]。

感受性 *EGFR* 変異を有する患者の大半は、組織型が腺癌で、非喫煙者または軽度の元喫煙者である。腺扁平上皮癌の患者でも *EGFR* 変異が陽性となる場合のあることがデータから示唆されており、これを小さな標本で扁平上皮癌と鑑別することは困難である [161]。純粋な扁平上皮癌の患者が感受性 *EGFR* 変異を有している可能性は低く、腺扁平上皮癌の患者では変異が認められることがある [161]。しかしながら、喫煙状況、民族、組織型を検査対象者の選択に用いるべきではない。扁平上皮癌とみられる症例では、軽度の元喫煙者または非喫煙者である場合、組織型の評価に小さな生検標本（すなわち切除標本ではない）しか使用できなかった場合、もしくは組織型が混合型である場合を除き、通常、*EGFR* 変異検査は推奨されない [161]。ESMO のガイドラインでは、*EGFR* 変異の評価は非扁平上皮 NSCLC（腺癌など）患者に限定して行うべきであると明記されている [159,215]。ASCO は *EGFR* 変異の検査を施行するよう推奨している [216]。

薬剤感受性と関連する *EGFR* 変異が治療効果の予測に及ぼす影響については、詳細に明らかにされている。それらの突然変異を有する患者は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、オシメルチニブまたはダコミチニブに対する反応が有意に良好である [211]。一次治療としての全身療法の前に感受性 *EGFR* 変異陽性が確認された進行 NSCLC 患者については、一次治療の単剤療法として EGFR TKI 療法を選択すべきであることがデータから示されている（カルボプラチン/パクリタキセルなど）（本考察の「*分子標的療法*」を参照）[217-222]。感受性 *EGFR* 変異が証明されている

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

患者では、EGFR TKI による単剤療法により細胞傷害性薬剤による全身療法と比べて無増悪生存期間（PFS）が延長するが、全生存率に統計学的な差はみられない[217,218,223]。

EGFR TKI 療法に対する不応性には、*KRAS* および *BRAF* 変異や *ALK* または *ROS1* 融合が関連している。*EGFR* エクソン 20 の挿入変異を有する患者は通常、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブまたはダコミチニブに耐性を示すが、まれに例外もある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[224-228]。EGFR TKI 単剤療法による一次治療を受けた患者では、典型的にはその後に進行がみられるため、診療アルゴリズムには二次以降の治療に関する推奨が記載されている（本考察の「*二次以降の全身療法*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。EGFR p.Thr790Met（T790M）は EGFR TKI 療法に対する獲得耐性との関連が指摘されている変異であり、エルロチニブ、ゲフィチニブまたはアファチニブで最初に反応が得られた後に進行を認めた患者の約 60%で報告されている[207,229-235]。感受性 *EGFR* 変異を有する患者の大半はエルロチニブ、ゲフィチニブまたはアファチニブに耐性を示すようになり、PFS は約 9.7～13 ヵ月である[218,223,230,236,237]。エルロチニブ、ゲフィチニブまたはアファチニブの投与を受けたことがない患者でも T790M がまれに発生する場合があることが複数の研究で示唆されている[238]。p.T790M は、生殖細胞系列変異の可能性を示唆し、家族性肺癌の素因と関連しているため、治療前にこの変異が認められる患者には遺伝カウンセリングが推奨される[239,240]。EGFR TKI に対する獲得耐性には NSCLC から SCLC への組織学的な転換や上皮間葉移行も関連している可能性がある[241-244]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、進行を認めた時点で SCLC への転換を除外する目的で生検を考慮できることを示した。獲得耐性は *ALK* 再構成の獲得、*MET*、*ERBB2* 増幅など、その他の分子生物学的事象を介して生じる場合もある[245]。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブまたはダコミチニブの有効性を示したデータと FDA の承認に基づき、転移性の非扁平上皮 NSCLC または NSCLC NOS 患者に対して感受性 *EGFR* 変異の検査を推奨している（本考察の「*オシメルチニブ*」、「*エルロチニブおよびゲフィチニブ*」、「*アファチニブ*」および「*ダコミチニブ*」を参照）[217,219-222]。*EGFR* 遺伝子の状態を評価する上では DNA 配列に基づく突然変異分析が望ましい方法であり、EGFR 変異の検出に IHC 検査は推奨されない[246-249]。リアルタイム PCR 法、サンガー法（tumor enrichment 法と併用）および NGS 法は、*EGFR* 変異の状態を評価する方法として最も頻用されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[160,246]。エクソン 18～21 部分（またはエクソン 19 とエクソン 21 のみ）に対する DNA の直接配列決定法も妥当なアプローチであるが、より感度の高い方法が利用可能となっている[214,248,250-252]。マルチプレックス PCR を用いた変異スクリーニングアッセイ（Sequenom's MassARRAY® system、SNaPshot® Multiplex System など）では、50 以上の点突然変異を同時に検出することができる[210]。*EGFR* 変異の検出に NGS 法を用いることも可能である[208]。

オシメルチニブは、転移性の *EGFR* 変異陽性 NSCLC 患者に対する EGFR TKI による一次治療の望ましい選択肢である（本考察の「*オシメルチニブ*」を参照）。2020 年の更新（第 1 版）に際して当 NCCN 委員会は、*EGFR* 変異陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療を望ましさに基づいて層別化した。エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブまたはダコミチニブは、EGFR TKI による一次治療における「その他の推奨される」選択肢である。エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブまたはダコミチニブによる治療中に進行を認めた *EGFR* T790M 変異陽性の転移性 NSCLC 患者には、二次以降の治療としてオシメルチニブが推奨されている（カテゴリー1）（本考察の「*オシメルチニブ*」を参照）[237,253]。感受性 *EGFR* 変異と *ALK* または *ROS1* 融合は一般に相互排他的な関係にある

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

[170,254,255]。そのため、EGFR TKI 療法の施行後に再発した感受性 *EGFR* 変異陽性患者に対する二次以降の治療としては、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリグチニブおよびロルラチニブは推奨されない。最近になって、「*二次またはそれ以降*」の全身療法という用語の代わりに「*二次以降（subsequent）*」の治療という語句が採用されたが、その理由は、治療のライン数は過去に受けた分子標的薬による治療の内容に応じて大きく変化する場合があるためである。

BRAF V600E 変異

BRAF（v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B）は、MAP/ERK シグナル経路の一部を構成するセリン/スレオニンキナーゼである。*BRAF* V600E はすべての癌種で考慮した場合に最も頻度の高い *BRAF* 点変異であり、肺腺癌患者の 1～2%でみられる [167,256]。NSCLC 患者では（他の多くの癌種と異なり）p.V600E とおおよそ同じ頻度で他の *BRAF* 変異がみられるが、それらの変異には特異的な分子標的療法が利用可能になっていない。*EGFR* 変異または *ALK* 融合を有する患者が一般的に非喫煙者であるのとは対照的に、*BRAF* V600E 変異が陽性の患者は一般的に現喫煙者または元喫煙者である [184]。*BRAF* 変異は、一般的に *EGFR* 変異、*ALK* 融合または *ROS1* 融合とは重複しない [167,168]。*BRAF* 変異の検査については、転移性非扁平上皮 NSCLC 患者では実施が推奨され（カテゴリー2A）、肺扁平上皮癌患者においても、組織型の評価に用いられた生検標本が小さい場合または組織型が混合型と報告された場合には実施を考慮してよい（カテゴリー2A）[167,168]。リアルタイム PCR 法、サンガー法および NGS 法は、*BRAF 変異*を評価する方法として最も頻用されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。

BRAF V600E 変異陽性患者に対するダブラフェニブ＋トラメチニブの有効性を示したデータと FDA の承認に基づき（本考察の「*ダブラフェニブおよびトラメチニブ*」を参照）、NCCN 非小細胞肺癌委員会は転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者に対して *BRAF* 変異検査を推奨している [167]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*BRAF* V600E 変異陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療を望ましさに基づいて層別化した。*BRAF* V600E 変異陽性の患者には、ダブラフェニブ＋トラメチニブが推奨される（カテゴリー2A、望ましい）。ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法に耐えられない場合は、ダブラフェニブまたはベムラフェニブによる単剤療法が「その他の推奨される」薬剤となる [167,168,257]。化学療法レジメン（非扁平上皮 NSCLC に対するカルボプラチン/ペメトレキセドなど）も初回の全身療法に用いられ、「特定の状況で有用」となっている。

ALK 遺伝子再構成

ALK 遺伝子再構成（*ALK* 融合とも呼ばれる）は全 NSCLC 患者の約 5%にみられる [107]。*ALK* 融合陽性の患者は EGFR TKI に対して抵抗性を示すが、組織型が腺癌であることや、患者が軽度喫煙者または非喫煙者であることなど、その臨床的特徴は *EGFR* 変異を有する患者と類似している [165]。扁平上皮癌患者では *ALK* 融合はほとんど認められない。*ALK* 融合を認める患者の組織型が扁平上皮混合型（mixed squamous cell）である可能性もある [162,258]。小さな生検標本で組織型を正確に判定することは困難な場合があるため、純粋な扁平上皮型ではなく扁平上皮混合型（または扁平上皮要素の混在）である可能性がある。

ALK 融合に対するアレクチニブ、ブリグチニブ、セリチニブおよびクリゾチニブの有効性を示したデータと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者に対して *ALK* 融合検査を推奨している [259-262]。NSCLC の組織型が肺扁平上皮癌とみられる場合には、組織型の評価に用いた生検標本が小さかった場合、混合型の組織型が報告された場合、もしくは患者が軽度喫煙者または非喫煙者である場合、検査を考慮することができる。診療アルゴリズムには、*ALK* 融合に対する様々な検査法が記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドライ

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

ンの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。*ALK* 融合を検出するための分子診断検査として、FISH 法が FDA によって承認されている。*ALK* 融合を評価するために IHC 法による迅速プレスクリーニングが実施可能である [160,170,263-270]。*ALK* 融合を対象とする IHC アッセイも FDA の承認を受けている。NGS プラットフォームが *ALK* 融合を検出するように設計され、その妥当性が検証済みの場合には、*ALK* 融合の有無の評価に NGS 法を用いることも可能である [271-273]。

ALK 再構成陽性の転移性 NSCLC 患者に対する望ましい一次治療としてアレクチニブが推奨されている（本考察の「*アレクチニブ*」を参照）。2020 年の更新（第 1 版）に際して当 NCCN 委員会は、*ALK* 再構成陽性の転移性 NSCLC 患者に対してブリグチニブ、セリチニブまたはクリゾチニブによる一次治療を望ましさに基づいて層別化した。ブリグチニブおよびセリチニブは「その他の推奨される」選択肢である一方、クリゾチニブは「特定の状況で有効」な選択肢である（本考察の「*ブリグチニブ*」、「*セリチニブ*」および「*クリゾチニブ*」を参照）。

アレクチニブ、ブリグチニブ、クリゾチニブまたはセリチニブによる一次治療を受けた患者では、典型的にはその後に進行がみられるため、診療アルゴリズムには二次以降の治療に関する推奨が記載されている（本考察の「*二次以降の全身療法*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。*ALK* または *ROS1* 融合と感受性 *EGFR* 変異は一般に相互排他的な関係にある [170,254,255]。そのため、アレクチニブ、ブリグチニブ、クリゾチニブ、セリチニブまたはロルラチニブによる治療後に再発した *ALK* または *ROS1* 融合陽性の患者に対する二次以降の治療としては、EGFR TKI 療法は推奨されない（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*ALK 陽性：二次以降の治療*」を参照）[164,165]。

ROS1 再構成

ROS1（ROS proto-oncogene 1）は、非常に特徴的な受容体型チロシンキナーゼであるが、ALK やインスリン受容体ファミリーのメンバーとよく似ている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[151,274]。*ROS1* 遺伝子再構成（*ROS1* 融合とも呼ばれる）は NSCLC 患者の約 1～2%にみられ、*EGFR* 変異、*KRAS* 変異および *ALK* 融合がすべて陰性の患者で比較的頻度が高いと推定されている [118,151,153,275]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*ROS1* 融合陽性の患者に対するクリゾチニブ、セリチニブおよびエヌトレクチニブの有効性を示したデータに基づき、転移性の非扁平上皮 NSCLC または NSCLC NOS 患者に対して *ROS1* 検査を推奨している（カテゴリー2A）（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[150,151,276,277]。転移性の肺扁平上皮癌患者では、組織型の評価に用いた生検標本が小さかった場合、または混合型の組織型が報告された場合、*ROS1* の検査を考慮してもよい。*ALK* 融合の検査と同様に、*ROS1* 融合の検査も FISH 法により実施する [153,263,278-280]。NGS プラットフォームが *ROS1* 融合を検出するように設計され、その妥当性が検証済みの場合には、*ROS1* 融合の有無の評価に NGS 法を用いることも可能である [151]。*ROS1* 融合の検出には、適切に妥当性検証がなされた検査法を用いるべきである [277]。

クリゾチニブは *ROS1* 融合を有する患者に非常に有効であり、完全奏効を含む奏効率は約 70～80%である [14,150,151,281,282]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床試験データに基づき、*ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢としてクリゾチニブ、エヌトレクチニブまたはセリチニブを推奨している（いずれもカテゴリー2A）（本考察の「*クリゾチニブ*」、「*エヌトレクチニブ*」および「*セリチニブ*」を参照）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、クリゾチニブおよびエヌトレクチニブは忍容性が比較的良好で、より多くの患者で評価されており、FDA の承認を受けていることから、*ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療における望ましい選択肢はクリゾチニブおよびエヌトレクチニブとすることを投票で決定した（本考察の「*クリゾチニブ*」および「*エヌトレクチニブ*」を参照）[276,277,283,284]。エヌトレクチニブはクリゾチニブより中枢神経系へ

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

の移行が良好であるが、毒性が強い。一次治療としての全身療法（カルボプラチン/パクリタキセル）の施行中に *ROS1* 融合が判明した場合は、計画された治療を完遂してもよいし、中止した後にクリゾチニブ（望ましい）、エヌトレクチニブ（望ましい）またはセリチニブを投与してもよい。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、クリゾチニブ、エヌトレクチニブまたはセリチニブによる治療後に進行を認めた *ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者の一部に対する二次以降の治療選択肢としてロルラチニブを推奨している（カテゴリー2A）（本考察の「*ロルラチニブ*」を参照）[285]。腺癌または扁平上皮癌に対する初回治療で用いられる全身療法の選択肢も、この状況での選択肢の 1 つである（カルボプラチン/パクリタキセルなど）。クリゾチニブに耐性を示すようになった *ROS1* 融合陽性の患者では、アレクチニブ、ブリグチニブおよびセリチニブは推奨されない [151]。クリゾチニブ、セリチニブまたはエヌトレクチニブに耐性を示すようになった *ROS1* 融合陽性の患者については、新薬の臨床試験が現在実施中である [286-289]。最近になって、*「二次」またはそれ以降*の全身療法という用語の代わりに「*二次以降（subsequent）*の治療」という語句が採用されたが、その理由は、治療のライン数は過去に受けた分子標的薬による治療の内容に応じて大きく変化する場合があるためである。

NTRK 融合遺伝子

NTRK 融合遺伝子は、肺、唾液腺、甲状腺、肉腫などの固形腫瘍の発生を促進するドライバー分子として働く TRK（tropomyosin receptor kinase）融合蛋白（TRKA、TRKB、TRKC など）をコードする [290-292]。*NTRK* 融合（NTRK1、NTRK2、NTRK3 など）は小児と成人の様々な固形腫瘍の原因となりうる。*NTRK* 融合は NSCLC 患者の 0.2%にみられると推定され、典型的には *EGFR*、*ALK*、*ROS1* など他のドライバー癌遺伝子とは重複しない [291]。*NTRK* 融合の検出には、FISH 法、IHC 法、NGS 法、PCR 法など様々な方法を用いることができる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。DNA ベースの NGS 法では *NTRK1* および *NTRK3* 融合の一部が検出されないことがあり、融合の評価では RNA ベースの NGS 法を考慮してもよい [293]。ある臨床試験では、NGS 法（50 例）と FISH 法（5 例）で *NTRK* 融合が検出された [292]。Larotrectinib およびエヌトレクチニブは、若年および高齢の *NTRK* 融合陽性の様々な固形腫瘍患者において TRK を阻害する経口 TKI である [284,292]。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*NTRK* 融合陽性の患者に対する larotrectinib とエヌトレクチニブの有効性を示した臨床試験データに基づき、転移性 NSCLC 患者に対して *NTRK* 融合の検査を推奨しているが、この推奨を支持する臨床データは限られている [292,294,295]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、データと FDA の承認に基づき、*NTRK* 融合陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療または二次以降の治療選択肢として larotrectinib およびエヌトレクチニブを推奨している（どちらもカテゴリー2A）（本考察の「*Larotrectinib*」および「*エヌトレクチニブ*」を参照）[283,284,294,296]。2020 年の更新（第 1 版）に際して当 NCCN 委員会は、larotrectinib とエヌトレクチニブの両者を *NTRK* 融合陽性の転移例に対する一次治療における望ましい選択肢（カテゴリー2A）とすることを投票で決定した。診療アルゴリズムには *NTRK* 融合に関する節も新たに追加された（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。例えば、*NTRK1/2/3* の検査が最初の広範なパネル検査には含まれていなかった場合は、患者の腫瘍が主要なドライバー癌遺伝子について陰性（すなわち、EGFR、ALK、ROS 1、BRAF のドライバーがすべて陰性）であれば、*NTRK1/2/3* の検査を考慮することができる。

KRAS 変異

KRAS は、MAP/ERK 経路の一部を構成する、GTP アーゼ活性を有する G 蛋白である。KRAS の点変異はコドン 12 に生じることが最も多い。データによると、北米の集団では腺癌患者の約 25%に *KRAS* 変異がみられる

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

と推定され、*KRAS* はこの集団で最も頻度の高い変異である[105,147,173,189,190]。*KRAS* 変異の保有率には喫煙との関連が報告されている[297]。*KRAS* 変異を有する患者では、*KRAS* が野生型の患者と比べて生存期間が短くなるようであるため、*KRAS* 変異は予後予測用のバイオマーカーである[171,173,298]。*KRAS* 変異の状態は EGFR TKI による治療効果が得られないことの予測因子でもあり、化学療法による治療効果とは無関係のようである[105,147,172]。*KRAS* 変異は一般に、*EGFR*、*ROS1*、*BRAF* および *ALK* の遺伝子バリアントとは重複しない[150,167-170,299]。したがって、KRAS 検査によって、更なる分子検査が有益とならない患者を同定できるかもしれない[159,172]。現在のところ、*KRAS* 変異を有する患者に選択できる分子標的療法はないが、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が有効とみられるほか、MEK 阻害薬の臨床試験が進行中である[190,300-302]。

PD-L1 発現量

ヒト免疫チェックポイント阻害抗体は、PD-1 または PD-L1 を阻害し、それにより抗腫瘍免疫を改善する。PD-1 は活性化した細胞傷害性 T 細胞の表面に発現している（本考察の「*免疫チェックポイント阻害薬*」を参照）[303-305]。ニボルマブとペムブロリズマブは PD-1 を阻害する[121,306]。アテゾリズマブとデュルバルマブは PD-L1 を阻害する[307,308]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、ICI レジメンの有効性を示した臨床データに基づき、ICI レジメンが選択肢となるかどうかを評価するために、理想的には（臨床的に可能であれば）一次治療の開始前に、PD-L1 発現量を調べる IHC 検査をすべての転移性 NSCLC 患者に実施するよう推奨している（カテゴリー 1）（本考察の「*ペムブロリズマブ*」を参照）[121,309]。

FDA が承認した PD-L1 の発現に対するコンパニオン診断検査は、TPS（tumor proportion score）に基づいており、転移性 NSCLC 患者にペムブロリズマブを使用するかどうかの判断に用いられる。TPS は、強度に関係なく部分的または完全な膜染色を示す viable な腫瘍細胞の割合である。一次治療でアテゾリズマブ＋化学療法を処方する場合や、二次以降の治療でニボルマブまたはアテゾリズマブを単剤で処方する場合には、PD-L1 の検査は必要ない。PD-L1 の発現は至適なバイオマーカーではないが、患者に PD-1 または PD-L1 阻害薬（ICI、癌免疫療法薬［immuno-oncology：IO］、免疫療法薬とも呼ばれる）の適応があるか否かを評価する上では、現時点で最善のバイオマーカーである[310,311]。PD-L1 の発現は動的に絶え間なく変化するため、陽性判定のカットオフ値は人為的に決定されたものである。PD-L1 発現量が 50%をわずかに下回る患者もわずかに上回る患者も、おそらく反応は同程度になるであろう[310]。現在臨床試験が実施されている ICI のそれぞれについて、専用の抗 PD-L1 IHC アッセイが開発されている[310,312-314]。PD-L1 検査での陽性の定義は、用いるバイオマーカー検査の方法により様々である[314]。検査の採用を容易にするべく、クローン間の交差適合性を互いに検討するために多大な努力が払われている。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床的に可能であれば ICI による一次治療の開始前に治療方針に影響を与えうるバイオマーカーについての分子検査の結果を得るべきであることを強調している。そのため、2020 年の更新（第 1 版）に際して当委員会は、PD-1 または PD-L1 阻害薬の投与前における治療方針に影響を与えうる特定の分子バイオマーカーの検査結果について、「または不明」という文言を削除した。PD-L1 発現量が 1%以上の転移性 NSCLC 患者（ただし標的化が可能な癌遺伝子分子バリアント［*EGFR*、*ALK*、*ROS1* など］も有する患者）には、一次治療の状況では分子標的療法の方が ICI（奏効率が不良）より奏効率が高く（例えば、オシメルチニブで 80%）、忍容性が良好であり、このような患者は ICI に反応する可能性が低いため、一次治療としては ICI 療法ではなく、その癌遺伝子に対する分子標的療法を施行するべきである[315-319]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は 2020 年の更新（第 1 版）に際して、PD-L1 発現量の検査結果についても「または不明」の文言を削除し、さらに PD-1 または PD-L1 阻害薬の投与前に陰性判定を得る必要のある治療方針に影響を与えうるバイオマーカーのリストに「*ROS1* 融合」と「*BRAF* 変異」を追加した

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

[193]。ICI レジメンによる全身療法の開始前に最低でも EGFR および ALK 遺伝子の状態を把握しておくべきであるが、ROS1 および BRAF 遺伝子の状態も判明しているのが理想である。分子検査が実施できない場合は、ドライバー癌遺伝子はないものとして治療する。

治療アプローチ

NSCLC 患者に最も一般的に用いられる治療法は手術、放射線療法、全身療法の 3 つである。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。以下の節では、推奨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。高齢者の最適な評価および管理を補助するツールについては、NCCN Guidelines for Older Adult Oncology（www.NCCN.org で入手可能）を参照のこと。高齢者は治療関連有害事象のリスクが高い可能性がある [320]。

手術

一般に I 期または II 期患者では、手術が最も治癒の可能性が高い治療法である [321]。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。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。患者が手術に耐えられるか否か、または患者が医学的に手術不能か否かを判定することが不可欠である。手術不能と判定された患者でも、その一部は低侵襲手術や縮小手術に耐えられる可能性がある [321-325]。脆弱性（frailty）は外科的治療や他の治療による合併症の予測因子であるとの認識が高まっているが、脆弱性に関する推奨すべき評価体系は確立されていない [326-328]。

「*外科療法の原則*」については NSCLC 診療アルゴリズムに記載されており、以下ではその内容を要約する（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。切除可能性の判定、外科的病期の診断および肺の切除術は胸部外科専門医が行うべきであり、これらを担当する胸部外科専門医は、肺癌症例に関する多職種によるミーティング（multidisciplinary clinic や Tumor Board など）に参加すべきである。まれな種類の進行肺癌（例えば、肺尖部胸壁浸潤癌）患者の一部では、手術が適切となる場合がある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[329]。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医に紹介してもよい。切除可能と判断された IIIA 期 NSCLC 患者には、放射線腫瘍医への紹介を考慮すること。専門医間の連携不足により治療が遅れるようなことがあってはならない。

適用さ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。解剖学的に適切と考えられ、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。肺葉切除術または肺全摘術は種々の生理学的検査で耐術可能とされる場合に施行すべきである [321,330,331]。縮小手術としては区域切除術（望ましい）と楔状切除術があるが、限定された患者でのみ適切となる。肺実質の切除範囲については、NSCLC 診療アルゴリズムで規定されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）[332-336]。焼灼療法よりも切除術（楔状切除を含む）の方が望ましい [321,331]。広範な楔状切除により転帰が改善する可能性がある [337]。医学的に手術不能の早期 NSCLC 患者は、SABR（体幹部定位放射線治療［SBRT］とも呼ばれる）の適応となりうる [338,339]。高リスク患者に対する SABR を考慮する場合は集学的評価の実施が推奨される（本考察の「*Stereotactic ablative radiation therapy*」を参照）[340-342]。

リンパ節郭清術

ランダム化試験である ACOSOG Z0030 試験において、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［直接進展を含む］を認める）の NSCLC 患者を対象として、肺切除施行時の系統的な縦隔リンパ節サンプリングと完全なリンパ節郭清術の比較が行われた。系統的なリンパ節郭清によってリンパ節転移陰性と判定された早期 NSCLC 患者において、完全な縦隔リンパ節郭清

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

は生存期間の改善をもたらさなかった[343,344]。したがって、肺切除施行時に系統的なリンパ節サンプリングを行うことは適切であり、すべての縦隔リンパ節ステーションから少なくとも 1 つのリンパ節を採取するべきである。右側肺原発の場合は縦隔リンパ節郭清にステーション 2R、4R、7、8 および 9 を含めるべきであり、左側原発の場合はステーション 4L、5、6、7、8 および 9 を採取すべきである[343]。N1 および N2 リンパ節の切除と、3 つ以上の N2 ステーション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[135]。IASLC のリンパ節マップが有用となりうる[345]。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、組織採取による手術リスクの大幅な増大のために技術的に困難となる場合を除き、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（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）：1）肺葉切除術の適応がない患者；2）2cm 以下の末梢小結節を 1 つのみ認め、リスクが非常に低いことを示唆する特徴が認められる患者。なお区域切除術（望ましい）と楔状切除術の切除マージンについては、1）2cm 以上か 2）小結節以上の大きさを確保した上で肺実質を切除すべきである。

胸腔鏡下肺葉切除術

胸腔鏡手術（VATS）は、胸腔鏡下肺葉切除術とも呼ばれ、現在肺癌のあらゆる面から検討がなされている低侵襲の外科的治療法である（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）[346,347]。これまでの研究によると、胸腔鏡下肺葉切除術は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[348-352]。胸腔鏡下肺葉切除術に伴う急性および慢性疼痛は軽微であるため、この術式を用いれば入院期間が短縮される[353,354]。胸腔鏡下肺葉切除術はまた、術後合併症発生率と死亡率も低く、術中の出血リスクは最小限であり、局所領域再発も極めて少ない[355-359]。胸腔鏡下肺葉切除術は開胸下での肺葉切除術と比べて合併症発生率が低く、合併症の数も少なく、機能の回復も迅速である[360-363]。

胸腔鏡下肺葉切除術＋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についてルーチンの開胸肺切除術に匹敵する結果が得られている[364-368]。胸腔鏡下肺葉切除術はまた、高齢患者と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[369,370]。さらに最近のデータから、胸腔鏡下肺葉切除術の施行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[371,372]。こうした術後回復および合併症に関する望ましい効果に基づき、NSCLC 診療アルゴリズムでは、胸部外科の原則が遵守される限り、解剖学的および外科的な禁忌のない切除可能例に対する許容可能なアプローチとして、胸腔鏡下肺葉切除術（ロボット支援下のアプローチを含む）を推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）[373-376]。ロボット支援下の胸腔鏡手術（RATS）は従来の VATS よりも費用がかかり、手術時間も長くなるという報告もある[377,378]。

IIIA 期 N2 症例

病理学的に証明された IIIA 期（N2）症例における手術の役割については、NSCLC 診療アルゴリズム（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）に記載されており、以下ではその内容を要約する。治療を開始する前に、放射線画像診断的および侵襲的な病期診断検査（EBUS ガイド下生検、縦隔鏡検査、胸腔鏡検査など）によって N2 病変の入念な評価を行うとともに、手術が適切か否かを、胸部外科専門医を含めた集学的チームで議論することが不可欠である[379,380]。このような患者では手術を施行しても生存期間の延長につながらないという結果が複数のランダム化比較試験から報告されている[381,382]。ただし、これらの試験の 1 つである EORTC が行った試験では切除不能例だけが登録されていた[382]。術前に縦隔リンパ節転移が陰性と判定された症例で開胸時に 3cm 未

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

満の陽性リンパ節が 1 つだけ認められた場合、切除が適切であるとの見解に大半の臨床医が同意している [383]。術前補助化学療法は限られた患者でのみ推奨される。3 つの治療モダリティーによる集学的治療（trimodality therapy）では、放射線療法の至適な実施時期（化学療法と併用で、術前か術後か）は確立されておらず、現在も意見が分かれる [384,385]。N2 症例に対する術前補助療法としては、NCCN 加盟施設の 50%が化学放射線療法を採用しており、残りの 50%は化学療法単独を実施している [386,387]。導入療法に放射線療法を追加することで化学療法単独と比較して、IIIA 期（N2）患者の転帰が改善することを示したエビデンスは存在しない [385]。一方、病理学的検査で 3cm を超えるリンパ節転移が複数確認された症例では切除は不適切であるという点でも臨床医の見解は一致しており、このような患者には根治的な化学放射線療法が推奨される。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、限られた N2 症例（特に導入化学療法が疾患に奏効した症例）では手術が適切な選択肢となりうると考えている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）[379,388]。しかしながら、術前補助化学放射線療法に続いて肺全摘術を施行することが適切かどうかについては議論がある [381,388-394]。切除可能な IIIA 期（N2）症例では長期生存や治癒に至る場合もあるため、このような患者を手術の候補から除外するべきではない [388,395]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、導入化学療法を単独または放射線療法との併用で受けている T1-3（浸潤性以外）N2 症例について、術後補助化学療法の推奨を削除した。

放射線療法

NSCLC 診療アルゴリズムの「*放射線療法の原則*」には、1）早期、局所進行および進行/転移性 NSCLC に対する一般原則、2）早期、局所進行および進行/転移性 NSCLC に対する標的体積、処方線量および正常組織の線量制約、ならびに 3）放射線療法におけるシミュレーション、計画および照射に関する項目が設けられている [396-401]。この節では、こうした放射線療法の原則について要約する。また、脳転移に対する全脳照射および定位手術的照射（SRS）についても記載する。なお NSCLC 診療アルゴリズムには、放射線療法に関する略語の一覧も記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」の表 1 を参照）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は最近、診療アルゴリズムの放射線療法に関する推奨を大幅に改訂した（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」を参照）。例えば、通常分割照射における正常組織の線量制約の一部を生物医学文献の知見に基づき改変した（表 5 参照）[402-407]

一般原則

患者に対する治療法の提案は集学的チームで行うべきである。NSCLC に対する放射線療法はすべての病期において根治的もしくは緩和的な治療となりうるため、すべての NSCLC 患者に関する集学的評価には、肺癌を専門とする放射線腫瘍医の意見を取り入れるべきである。NSCLC に対する放射線療法の用途としては、1）局所進行 NSCLC に対する根治治療（一般に化学療法と併用）、2）手術の適応とならない患者の早期 NSCLC に対する根治治療、3）手術を受ける患者の一部に対する術前または術後療法、4）病変が限局した再発例および転移例に対する救済療法、5）根治不能の NSCLC 患者に対する緩和療法などがある [342,408-415]。放射線療法の目標は、腫瘍制御率を最大限に高め、治療の毒性を最小限に抑えることである。四次元原体照法によるシミュレーション、強度変調放射線治療/強度変調回転放射線治療（IMRT/VMAT）、画像誘導放射線治療、標的移動に対する対策、陽子線治療などの最新技術により毒性の軽減と生存期間の延長が得られることが非ランダム化試験によって示されている [416-422]。ランダム化試験である RTOG 0617 試験の副次的解析では、三次元原体照射法と比べて IMRT の 2 年全生存率、PFS、局所再発率、無遠隔転移生存率に有意差は認められなかったと報告された。IMRT は三次元原体照射法と比べて重度の肺炎の発生率を低下させた（3.5% vs 7.9%；P=0.039）[423]。現時点では、CT 計画による三次元原体照射法を最低限実施すべきと考えられている。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

放射線療法におけるシミュレーション、計画および照射

シミュレーションは、照射体位で撮影された 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するため、可能な限り静注造影剤（場合により経口造影剤も併用）による造影 CT が推奨され、中枢型腫瘍やリンパ節転移のある症例では特に重要である。特に無気肺を認める場合や静注造影剤に対する禁忌がある場合には、FDG PET/CT によって標的の描出精度が有意に改善される [424,425]。NSCLC は急速に進行する可能性があるため、PET/CT は理想的には治療開始の 4 週間以内に施行すべきである [426,427]。NSCLC 診療アルゴリズムでは、化学放射線療法を受けている患者（肺または心機能が低下した症例を含む）、X 線（光子線）照射を受けている患者、ならびに IMRT を受けている患者についての推奨事項を示している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」の「*放射線療法におけるシミュレーション、計画および照射*」を参照）[421,428-431]。呼吸性移動への対策を講じるべきである。NSCLC 診療アルゴリズムに記載されている通り、広い範囲の標的移動対策を実施する上では、AAPM Task Group 76 の報告書が有用な参考文献となる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法におけるシミュレーション、計画および照射*」を参照）[432]。

標的体積、処方線量および正常組織の線量制約

放射線療法（または SABR）で頻用される処方線量と正常組織の線量制約については、NSCLC 診療アルゴリズムの「*放射線療法の原則*」に要約されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの表 2～5 を参照）[397,399,412,433-438]。International Commission on Radiation Units and Measurements（ICRU）の Report 50、62 および 83 により、肉眼的に可視的な病変、潜在的な微視的進展、および標的の移動や日々の位置決めの不確実性に対するマージンに基づいた放射線療法の標的体積の定義の形成化が可能となった [439,440]。ACR Practice Parameters and Technical Standards も有用な参考文献である [418,441,442]。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、リスク臓器（脊髄、肺、心臓、食道および腕神経叢など）に対する照射線量を制限することが不可欠である（「*放射線療法の原則*」の表 5 を参照）[443]。術後放射線療法（PORT）を施行する症例においては、肺の DVH パラメーターはより厳しく設定すべきである。QUANTEC のレビューにより、正常組織の合併症に関する線量効果関係の臨床データから最も包括的な推定値が得られている [444-448]。

通常分割照射における正常組織の線量制約の一部が、NCCN 加盟施設の放射線腫瘍専門医の研究に基づき最近改定された（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」の表 5 を参照）[402-407]。これらの制約の多くは経験的に決定されたものであり、大部分は厳密に検証されているものではない [406,433,449-454]。したがって、表に提示された線量と制約は具体的に取り決められた推奨事項ではなく、広く用いられてきたか過去の臨床試験で採用された有用な基準線量である。「これらの制約値は、一般に超えてはならない線量を示している」という警告も追加した。正常組織への線量とともに毒性のリスクも高まるため、十分に標的をカバーしながら「合理的に達成可能な範囲で最大限低い」線量を維持することが放射線療法の計画における重要な原則である。どのリスク臓器への線量も基本的にはこれらの制約値を下回るようにすべきであり、制約値に近づけるのは標的体積に非常に近い場合のみとする。術後の場合、放射線照射に対する肺の耐容能は、健全な患者と比べると遥かに低下しているため、術後照射ではより安全な制約を採用すべきである。

根治的放射線療法における一般的な処方線量は 60～70Gy であり、これを 1 回線量 2Gy で 6～7 週間にわたって分割照射する（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」を参照）[455,456]。第 3 相ランダム化試験である RTOG 0617 試験により、化学療法と同時併用下での 74Gy の高線量照射は、60Gy の線量での放射線療法と比較して生存率を改善せず、有害となる可能性もあることが示唆されている [403,457-461]。放射線療法の至

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

適な線量強化は依然として明らかでないが、比較的高い線量では正常組織に対する線量制約がより一層重要となる[459]。RTOG 0617 試験では心臓に対する放射線療法の線量が低く設定されたが、生存率が低下した。そのため、より厳格な制約が適切かもしれない[461-467]。当 NCCN 委員会は現在、74Gy の高線量のルーチンな採用を推奨していない[458,460,461,463-470]。

治療に関する一般情報

I～IV 期症例に対する放射線療法の推奨事項については、NSCLC 診療アルゴリズムに記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」を参照）。

早期（I～II 期、N0）の NSCLC で医学的に手術不能であるか手術を拒否する患者には、根治的放射線療法（特に SABR）が推奨される（本考察の「*Stereotactic ablative radiation therapy*」を参照）[338,339,342,415,471,472]。医学的に手術不能であるか根治的な局所療法を必要とする一部の患者には、画像ガイド下での焼灼療法が選択肢の 1 つとなる[321,473-477]。手術データを適用すると、再発の高リスク因子（腫瘍径＞4cm など）を有する患者には、根治的放射線療法/SABR の施行後に補助化学療法を考慮してもよい。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、化学療法の推奨をカテゴリー2B から 2A に改定した[340,478]。手術リスクが高く肺葉切除に耐えられない患者（重大な内科的合併症、重度の肺機能低下など）でも SABR が選択肢の 1 つとなる。医学的に適格な早期 NSCLC 患者には切除が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）[479]。術前または術後における化学放射線療法または放射線療法単独の適応は、NSCLC 診療アルゴリズムに記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」を参照）。臨床病期が I または II 期の NSCLC 患者において術後に N2+と判明した場合は、術後化学療法を施行した後、切除断端の状態に応じて術後放射線療法を施行することができる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。術後放射線療法は、病理学的病期が N0～1 の患者において死亡率増加との関連が認められているが、この研究では旧来の照射法が採用された[480]。

手術適応のない II～III 期例には、根治的化学放射線療法が推奨される[481]。局所進行 NSCLC 患者（III 期）に対する根治的放射線療法の通常分割照射で最も多く用いられている処方線量は、60～70Gy の 1 回線量 2Gy での分割照射である。少なくとも 60Gy 以上は照射すべきである[482]。非ランダム化試験での比較結果によると、放射線療法単独、化学放射線逐次併用療法または化学放射線同時併用療法では線量増加による生存率の改善が認められる[463,470,483]。メタアナリシスでは、加速分割照射法による生存率の改善が実証された[484]。病巣部に対する放射線療法（病巣部照射野を用いた照射［involved field irradiation：IFI］とも呼ばれる）は、局所進行 NSCLC 患者のリンパ節転移に対する治療選択肢であり、IFI は予防的リンパ領域照射（elective nodal irradiation：ENI）を上回る効果が得られる可能性がある[485-492]。

しかしながら、切除可能となりうる IIIA 期（N2）NSCLC 患者の至適な治療方針については議論があり、診療アルゴリズムで詳細に考察している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）[379,381,393,493]。IIIA 期 NSCLC に対する外科的切除前の術前療法としては、化学放射線療法ではなく化学療法単独を選択する腫瘍科医もいる[385]が、一般に放射線療法を術前に施行しなかった場合には術後に施行すべきである[494]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、術前放射線療法の線量として 45～54Gy を 1 回線量 1.8～2Gy で分割するレジメンを推奨している[384,495]。術前化学放射線療法としての根治的放射線療法は安全に施行することができ、リンパ節病変の排除と生存率の改善が見込まれるが[436-438,496]、高線量での放射線療法施行後の手術合併症リスクは胸部外科の専門技術によって最小限に抑えることができる。IIIA 期（N2）の NSCLC 患者に対する治療方針については、NCCN 加盟施設の間でも術前補助化学療法を採用する施設と術前補助化学放射線療法を採用する施設で均等に分かれている[379]。同

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

様に、臨床試験での死亡者数が多かったことを考慮し、集学的アプローチにおいては肺全摘術を禁忌と考える臨床医もいる[381]が、NCCN 加盟施設はこの実践についても対応が分かれている。

術後放射線療法では、臨床標的体積（CTV）に気管支断端と高リスクのリンパ節ステーションが含まれる[497]。完全切除後の標準線量としては、50～54Gy を 1 回線量 1.8～2Gy で分割照射するが、リンパ節からの被膜外進展や顕微鏡的陽性の切除断端部などの高リスク領域にブースト照射を行ってもよい[398,498,499]。手術後には耐容能が低下するとみられるため、肺の線量制約はより安全を期するものにすべきである。European LungART 試験での方法が術後放射線療法の有用なガイドラインとなる[500]。高線量の放射線療法（例：60Gy）を受けた領域での手術では、合併症（特に断端崩壊と気管支胸腔瘻）のリスクが増大する可能性がある。そのため、すでに 45～50Gy を超えて照射された領域での切除術、特に根治的な化学放射線同時併用療法（すなわち 60Gy 以上）を術前に受けた患者の切除術には、外科医が慎重な態度をとる場合が多くなる。軟部組織の弁による被覆や、手術中の輸液量および人工呼吸器圧の低減により、これらの合併症のリスクを低減することができる[436-438]。根治的線量（45Gy など）を下回る術前放射線療法を施行する際には、何らかの理由で手術に移行しない場合には、中断することなく完全な根治的線量までの放射線療法を継続するように事前に準備しておくべきである。以上の理由から、3 つの治療モダリティーによる集学的治療（trimodality therapy）を考慮する際には、いずれかの治療法を開始する前に治療計画（切除可能性の評価や切除の種類など）を決定するべきである。

広範な転移を来した進行例（IV 期）には全身療法が推奨され、症状（疼痛、出血、閉塞など）の緩和と予防のために原発または遠隔転移巣に対する緩和的放射線療法を考慮することができる[415,501-503]。全身状態不良の患者や期待余命の短い患者で胸部病変による症状がみられる場合には、再治療が必要になる可能性がより高いものの、長期の治療と同程度の疼痛緩和が得られるため、短期間の緩和的放射線療法（17Gy を 1 回線量 8.5Gy で分割照射など）が望ましい（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」の表 4 を参照）[504-507]。高線量の長期胸部放射線療法（30Gy 10 分割照射以上など）により、生存期間や症状がやや改善され、特に全身状態が良好な患者で顕著である[501,508]。より高い線量（＞30Gy）が必要と考えられる場合は、正常組織への照射を低減するための技術を用いてもよい（最低でも 3D-CRT、状況に応じて IMRT または陽子線治療を含む）。

オリゴ転移（oligometastatic disease）は一様ではなく、孤立性または限局した転移巣を指し、その治療マネジメント法は進歩している。全身状態が良好で胸腔内病変に対して根治的治療を受けたことのあるごく一部の厳選された患者では、オリゴ転移（脳や肺など）に対する根治的な局所療法により生存期間の延長が得られる[509]。このような症例では、病変部位に対する安全な照射が可能であれば、少数の転移巣に対する根治照射（特に SABR）が適切な選択肢となる[510,511]。2 つの第 2 相ランダム化試験において、がん薬物療法中に進行がみられなかった患者において、原発病変と少数の転移病変に対する局所療法の地固め療法（放射線療法または手術）はがん薬物療法による維持療法または経過観察と比較して、PFS が有意に延長した[512,513]。一方の試験の最新データでも、少数の転移病変を有する NSCLC 患者における全生存期間の中央値は、局所療法による地固め療法を受けた患者（中央値は 41.2 ヵ月［95%CI：18.9 ヵ月～未到達］）の方が維持療法または経過観察を受けた患者（中央値は 17.0 ヵ月［95% CI：10.1～39.8 ヵ月］；P＝0.017）より長かった[514]。オリゴ転移のある NSCLC（n＝29）に対する地固め療法として放射線療法を検討した第 2 相試験で報告された全生存期間の中央値は、28.4 ヵ月（95%CI：14.5～45.8 ヵ月）であった[515]。本 NCCN ガイドラインでは、全身療法中に進行が認められない患者において、原発病変と少数の転移病変に対して局所療法（放射線療法、SABR または手術）を考慮するよう推奨している[512-514]。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Stereotactic ablative radiation therapy

SABR（SBRT とも呼ばれる）は、限られたサイズの標的に対して高度に形状に合わせた集中的な線量分布を用いて高精度かつ短期で行う非常に高線量の（ablative な）照射である [338,516-519]。前向きの多施設共同臨床試験を含めた複数の研究により、手術不能の I 期 NSCLC 患者や手術拒否例に対する SABR の有効性が実証されている [342,520-524]。通常分割照射では、このような患者における 3 年生存率は約 20～35%に過ぎず、局所再発率は約 40～60%であった [339]。臨床試験による前向きの検討では、医学的に手術不能な患者における局所制御率および全生存率は SABR により相当程度上昇するとみられ、3 年時点での局所制御率および全生存率は、それぞれ概ね 85％超および約 60％であった（生存期間中央値は 4 年）[321,339,431,477,479,523,525-530]。医学的に切除不能な I 期 NSCLC 患者 65 例の 7 年間にわたる追跡では、全生存率が 5 年時点で 55.7%、7 年時点で 47.5%であったことが報告された [471]。12 例（18.5%）では、SABR 施行後に肺の二次原発癌が中央値 35 ヵ月（範囲：5～67 ヵ月）の時点で発生し、27%（18/65）では SABR の施行後中央値で 14.5 ヵ月（範囲：4.3～71.5 ヵ月）の時点で再発がみられた。

切除可能と考えられる病態ではあるが SABR による治療を受けた患者では、非常に高い生存率が観察されており、集団ベースの比較では手術と同等の生存率が得られているが、局所再発の頻度が高くなる [479,522,531-536]。医学的に切除可能な患者に対する SABR の施行によって手術と同等の長期成績が得られるという結果は示されていない。SABR 施行後 5 年以上経過してからの晩期再発が報告されており、慎重なサーベイランスの必要性が強調されている [537]。可能であれば、SABR の施行前に生検により NSCLC を確定しておくべきである [538,539]。生検が安全か危険かについて、コンセンサスを得るために集学的評価が推奨される。病理学的に悪性腫瘍の確定診断が得られていない患者で生存期間にバイアスがかかっている可能性がデータから示唆されており、それらの患者の一部は NSCLC ではない可能性がある [538]。

医学的に手術不能の I 期および II 期（T1-3, N0, M0）NSCLC 患者に関する NSCLC 診療アルゴリズムでは、SABR が推奨されている。SABR は、切除可能とみられる高リスク患者、高齢患者、または適切なコンサルテーション後に手術を拒否した患者にとって、手術に代わる妥当な選択肢となる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[321,524,526,540,541]。2 つのランダム化試験（どちらも被験者募集が完了しなかった）の併合解析において、SABR が肺葉切除と比較された [540]。この解析では、手術のよい適応がある患者に対する標準治療が変化するほどの十分なデータは得られなかったが、手術の相対的禁忌がある患者や手術を拒否した患者に対する SABR の適応を確立する上で参考になった。SABR はまた、肺内転移が限局的な症例、または他の身体部位への転移が限局的な症例に対しても選択できる [517,524,542-548]。SABR の施行後には、良性の炎症性/線維性変化（治療後 2 年以上にわたり FDG-PET が集積したままとなりうる）のため、画像検査による再発の評価が困難となることがあり、このような治療後の影響の解釈に経験を有するチームによるフォローアップが重要となる [549,550]。SABR 施行後に限局的な再発を認めた一部の患者には、手術や SABR による再治療が有益となる可能性があるため、上記の慎重なフォローアップは特に意義深い [551-555]。

SABR の分割法と歴史的に用いられてきた最大線量の制約の一部が NSCLC 診療アルゴリズムに記載されており、一般に 1～5 分割が選択される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」の表 2 および表 3 を参照）[338,521,523,530,556-566]。米国では、分割回数が 5 回以下のレジメンのみが SABR に対する請求コードの定義を満たすことになるが、分割回数が 5 回をわずかに超えるレジメンもまた適切である [566,567]。処方線量で実際の照射線量を完全に説明できるわけではない [568,569]。これらの線量制約は、線量を決定する上での基準であって、規範となるものではなく、広く用いられているものか、臨床試験で採用されてきたものである。これらの線量制約はどれも、それが最大耐容線量である確証はないが、これまでの臨床試験の結果からはこれらが安全な制約であることが示唆され

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

る。SABR では気管支、食道および腕神経叢が重要臓器である。中枢型腫瘍（気管支、食道、心臓、腕神経叢、主要血管、脊髄、横隔神経、反回神経といった縦隔の重要組織の周囲 2cm 以内にある腫瘍）の場合、54～60Gy の 3 分割照射は安全でなく、避けるべきであり、4～10 分割の SABR レジメンは有効かつ安全とみられる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」を参照）[340,559,570-572]。RTOG 0813 試験のデータから、5 分割照射が安全であることが示唆されている[573,574]。

全身状態が良好な患者で、根治的治療が可能な胸部病変を有する場合、脳または体幹部に限局した少数の転移巣に対し、それぞれ SRS と SABR が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*IV 期、M1b*」を参照）[329,510,511,524,575-578]。SRS または SABR は、転移巣の数と体積が限られており、根治的な局所療法が可能な一部の M1c 症例に対して考慮することができる。「限られた数」の定義はないが、臨床試験では最大 3～5 個の小さな転移巣が対象とされている[575,576]。分子標的療法中に進行を認めた *ALK* 融合または感受性 *EGFR* 変異陽性患者に対しては、進行の種類に応じて分子標的療法の施行と局所療法（例えば、孤立性病変に対して手術や SABR［または SRS］）の考慮が推奨される[579-582]。患者に SABR を勧めるかどうかは、集学的な議論の結果に基づいて決定すべきである。確立された SABR プログラムが利用できない場合は、分割数を減らすか線量強度を高めた従来の三次元原体照射療法が選択肢の 1 つとなる[583-585]。非ランダム化研究による臨床データからは、SABR による局所腫瘍制御率は、インターベンショナルラジオロジー（画像診断的介入治療）による焼灼療法より高いことが示されている。局所制御が必ずしも最優先ではない一部の患者については、インターベンショナルラジオロジーによる焼灼療法が適切となる場合がある[321,342,477]。

全脳照射と定位手術的照射

NSCLC 患者の多くに脳転移がみられ（30～50%）、生活の質に大きな影響を及ぼしている[20,586]。特に線量が高く患者が高齢であるほど、全脳照射は神経認知機能低下と関連することが臨床試験において示されている[587-589]。しかしながら、脳転移を制御できれば神経認知機能が改善される[590,591]。少数の転移病変を認める患者については、SRS に全脳照射を追加することにより頭蓋内再発が減少するものの、生存率は改善せず、認知機能低下のリスクが高まる可能性もあることがランダム化試験で示されている[591,592]。そのため、転移巣が限局している患者には SRS 単独が推奨される[593]。1～3 個の脳転移を有する患者 213 人（大半が肺癌患者）を対象としたランダム化試験において、SRS 単独と SRS＋全脳照射の比較で治療後の認知機能が評価された[594]。3 ヵ月後に認知機能の低下がみられた患者の割合は、SRS＋全脳照射併用群（44/48［91.7%］）より SRS 単独群（40/63［63.5%］）の方が低かった（差は−28.2%［90%CI：−41.9～−14.4%］；$P<0.001$）。（切除後の全脳照射の代わりに）切除後の空洞に対する SRS により、神経認知機能低下のリスクが低下することを示唆した研究もある[595,596]。ある研究では、海馬への照射を避ける目的で IMRT を用いることが全脳照射後の記憶障害の低減に役立つ可能性があることが示唆された[597]。脳外科手術および SRS に適格でない脳転移を認める NSCLC 患者を対象とした第 3 相ランダム化試験では、対症療法（デキサメタゾンなど）＋全脳照射併用が対症療法単独と比較された[598]。両群とも全生存期間は同程度であった（HR＝1.06［95%CI：0.90～1.26］）。全体的な生活の質、デキサメタゾンの使用量、報告された有害事象についても、両群とも同様の結果であった。2 つの後ろ向き解析において、SRS と ICI 療法の同時併用を受けた脳転移のある患者での生存期間の延長が報告されている[599,600]。

NSCLC 患者の限局した脳転移に対する治療選択肢としては、1）SRS 単独や、2）特定の患者に対する外科的切除と術後の SRS または全脳照射などがある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。そのような特定の患者としては、症候性脳転移のある患者や、診断のために腫瘍組織が必要な患者などが挙げられる[545,586,594,601-607]。限局した脳転移例に対して SRS 単独もしくは脳手術と術後の全脳照射または SRS を勧めるかどうか

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

は、集学的な議論を行い、症例毎に潜在的な有益性がリスクを上回るか否かを検討した上で決定するべきである [601,608-610]。再発または進行性の脳病変を認める患者の治療は個別化するべきである [611]。脳転移のある NSCLC 患者は長期生存する場合も多く、したがって全脳照射で起こりうる神経認知機能の低下が懸念されることから、NSCLC 患者における限局した脳転移の治療は NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers で推奨されている治療法と異なっている [612]。臨床医は NSCLC と限局した脳転移を認める患者に対し、全脳照射はあまり用いていない [594]。4 個以上の多発性転移を認める患者には全脳照射が推奨されるが、全身状態が良好で全身の腫瘍量が少ない患者には SRS が望ましい場合がある（NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers を参照［www.NCCN.org で入手可能］）[593,613-615]。

集学的治療

前述のように耐術能を有する I 期または II 期の患者では手術により根治の可能性が最も高くなる。切除不能の I 期または II 期（T1-3, N0）の患者と手術を拒否する患者には、リンパ節陰性であれば、SABR を考慮することができる（本考察の「*Stereotactic ablative radiation therapy*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。一方、完全切除を受けた早期の NSCLC 患者では、術後補助化学療法によって生存率が改善されることが示されている [616-619]。一部の研究により、術前化学療法（術前補助化学療法または導入化学療法とも呼ばれる）は術後化学療法と比べて、有効性は同等で忍容性は良好であると示唆されている（本考察の「*術前化学療法後の手術：試験データ*」を参照）[379,620-626]。あるランダム化試験では、術前化学療法と術後化学療法の間で生存率の差は認められなかった [627]。NCCN ガイドラインでは、II 期または IIIA 期（T3, N1）症例で術後療法の適応がある場合には、手術前に導入化学療法を施行してもよいとしている [321,628]。切除不能の III 期患者については、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有効である [629-632]。細胞傷害性化学療法薬は、患者に苦痛を与える脱毛を引き起こす可能性がある。レジメンやその他の因子に応じて様々な脱毛がみられる。遠隔転移のない乳癌女性のデータからは、細胞傷害性薬剤による化学療法の投与を受ける患者で頭皮冷却装置が脱毛の軽減に役立つ可能性があると示唆されている [633-637]。

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となる [638-643]。転移性 NSCLC 患者では、早い段階から全身療法に加えて緩和ケアを行うことで、たとえ積極的な終末期医療を受けることが少なくなるとしても、緩和ケアを受けない患者と比べて生活の質、気分および生存期間が改善されたことがデータにより示されている [644,645]。患者の衰弱の原因となる症状に対する治療が行われるべきである [20,646,647]。また、ある研究では、婚姻関係などの社会的支援の存在が全身療法と同じくらい有効なことが示唆された [648]。データからは、外来化学療法中の系統的な症状のモニタリングにより、通常のケアと比べて全生存期間が延長されることが示唆される [649-651]。IV 期患者に手術が推奨されるのはまれであるが、一部の IV 期患者においては、限局した脳転移に対する外科的切除によって生存期間を延長できる可能性があり、NCCN ガイドラインでは一部の患者に対してこれを推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）[652]。脳以外の単一臓器の限局性転移巣に対しては、胸部に対する根治的治療が可能であれば、根治的な局所療法と外科的切除または放射線療法の併用が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*IVA 期、M1b*」を参照）[329,509,512,514,524,575,576]。集学的治療に関する推奨事項の裏付けとされた試験については、以降の節で考察している。

手術と術後化学療法：試験データ

International Adjuvant Lung Cancer Trial（IALT）において、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併用の術後療法が評価された [617]。この試験では、外科切除を受けた肺癌患者 1,867 人がシスプラチン併用の術後化学療法群と経過観察群とに無作為に割り付けら

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

れ、中央値で 56 ヵ月間の追跡が行われた。5 年時点の生存率は、シスプラチン併用療法で 45%、経過観察で 40%であり（死亡の HR＝0.86；95% CI、0.76〜0.98；*P*＜0.03）、5 年時点の無病生存率はそれぞれ 39%と 34%であった（HR＝0.83；95%CI、0.74〜0.94；*P*＜0.003）。しかしながら、7.5 年間の追跡後には化学療法群の死亡例が多くなっており、化学療法の有益性は経時的に減少していた [653]。データからは術後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 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療法の有効性が経過観察と比較された。JBR10 試験では、完全切除を受けた IB 期（T2a, 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/シスプラチンと経過観察に無作為に割り付けられた [618]。術後化学療法は経過観察のみと比べて全生存期間（94 ヵ月 vs 73 ヵ月；死亡の HR＝0.69；*P*＝0.04）および無再発生存期間（未到達 vs 47 ヵ月；再発の HR＝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）。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 [654]。術後化学療法を受けた 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 年であった。注目すべきことに、化学療法を受けた群に死亡率の上昇は認められなかった。

ANITA 試験では IB 期（T2a, N0）、II 期または IIIA 期の NSCLC 患者 840 人がビノレルビン/シスプラチンによる術後療法群と経過観察群に無作為に割り付けられた [619]。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が、治療関連死が 7 件報告された。中央値で 76 ヵ月間の追跡後における生存期間中央値は、化学療法群で 66 ヵ月、経過観察群で 44 ヵ月であった [619]。I 期患者では有益性が認められなかったものの、術後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（8.6%）。臨床試験の実施数と使用量に基づき、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る臨床医もいる [655] 一方、米国の臨床医の大半はより毒性の低いレジメンの使用を好む [656,657]。

4,584 人の患者を対象としたメタアナリシス（LACE）から、シスプラチン併用の術後化学療法が 5 年生存率を向上させていたこと（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された [658]。またサブグループ解析では、シスプラチン/ビノレルビンにより生存率が改善されることが示された [655]。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。術後化学療法は 80 歳までの高齢患者にも有益であった [324,659]。

CALGB 9633 試験では、IB 期（T2a, N0, M0）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た [660-662]。この試験では、344 人の患者が切除術を受けた 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無作為に割り付けられ、中央値で 74 ヵ月間の追跡が行われた。治療関連死は 1 例もなく、術後化学療法の忍容性は良好であった。3 年生存率では有意差が認められたものの（80% vs 73%、*P*＝0.02）、6 年生存率では有意差は認められなかった（ただし、サブセット解析にて 4cm 以上の腫瘍には有益性が示されている）[661,662]。したがってカルボプラチン/パクリタキセルは、シスプラチンに耐えられない早期症例でのみ推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*術前および術後補助療法としての化学療法レジメン*」を参照）[663]。CALGB 試験は IB 期に対する検出力が不十分であったという点に留意する必要がある [664]。

TREAT 試験では、第 2 相ランダム化試験で完全切除を受けた IB〜III 期 NSCLC 患者に対する術後療法としてシスプラチン/ペメトレキセドとシスプラチン/ビノレルビンが比較された [656]。この試験では、シスプラチン/ペメトレキセドが有効かつシスプラチン/ビノレルビンと比較して毒性の弱いレジメンであることが示された。さらに、投与されたサイクル数はシ

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

スプラチン/ペメトレキセドの方がシスプラチン/ビノレルビンよりも多かった[656]。3 年時点の全生存率は両群で同程度であった（75% vs 77%；*P*＝0.858）[665]。

NSCLC 診療アルゴリズムでは、前述の段落で説明した試験結果に基づき、切除を受けた IA 期症例に対する術後化学療法を推奨していない[666]。IB 期で断端陰性の高リスク症例には、術後化学療法を考慮してもよい（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。本 NCCN ガイドラインでは、完全切除を受けた IB～III 期 NSCLC 患者に対する術前および術後化学療法の推奨される化学療法レジメンを示している。レジメンには具体的な用量も含まれている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*術前および術後補助療法としての化学療法レジメン*」を参照）[616,666]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、すべてのがん薬物療法レジメンを望ましさに基づいて層別化し、シスプラチン/ペメトレキセドを非扁平上皮 NSCLC に対して望ましい術前および術後レジメンとすることを決定した[656,665]。肺扁平上皮癌患者に対しては、シスプラチン/ゲムシタビンおよびシスプラチン/ドセタキセルが望ましい術前および術後レジメンである[667,668]。その他の推奨されるレジメンとしては、シスプラチン/ビノレルビンやシスプラチン/エトポシドなどがある[617-619]。併存症のある患者とシスプラチンに耐えられない患者に対する術前および術後療法のレジメンは、特定の状況で有用な選択肢に指定されており、具体的には 1）カルボプラチン/パクリタキセル、2）カルボプラチン/ゲムシタビン、3）カルボプラチン/ペメトレキセド（ただし非扁平上皮 NSCLC のみ）などがある[669-672]。術前療法と術後療法は、それぞれ術前補助療法と術後補助療法とも呼ばれる。

術前化学療法後の手術：試験データ

切除術を受けた NSCLC 患者を対象とした臨床試験データから、化学療法の実施が重要な問題であることが示されている。すなわち術後の状況では、重大な併存症や術後回復の不完全さのため、がん薬物療法に患者が耐えられなくなることが多い。この問題については、第 3 相ランダム化試験である NATCH 試験（手術単独をパクリタキセル/カルボプラチンによる術前または術後化学療法と比較）において、術前療法群の 90%が 3 サイクルの化学療法を完了したのに対し、術後療法群で化学療法を完了したのは 61%に過ぎなかったことで実証された。ただし、生存率は 3 群間で同等であった[625]。早期 NSCLC 患者を対象としたランダム化比較試験では、術前化学療法と術後化学療法の間で 3 年全生存率に差は認められず（67.4% vs 67.7%）、奏効率と生活の質は両群とも同等であった[627]。本 NCCN ガイドラインでは、早期癌に対して術後化学療法（単独もしくは放射線療法または切除との併用）を推奨しており、基本的に採用している[321]。

いくつかの試験により、N2 症例には術前化学療法が有益であることが示唆されている[379,385,624]。また他の試験では、早期であるほど術前化学療法が有益であることが示唆されている[621,622,626]。ランダム化群間比較試験（SWOG 9900）では、IB～IIIA 期（N2 ではない）の患者 354 人を対象としてパクリタキセル/カルボプラチンによる術前療法が手術単独と比較された。この試験では、日常臨床の変化を受けて早期に募集が打ち切られたため、十分な検出力が得られなかった。この SWOG 試験では、術前化学療法群に PFS（33 ヵ月 vs 20 ヵ月）および全生存期間（62 ヵ月 vs 41 ヵ月）の改善傾向が認められ、両群間で切除率の差はみられなかった[626]。

Scagliotti らは、IB～IIIA 期患者 270 人を対象としてシスプラチン/ゲムシタビンによる術前補助療法と手術単独を比較した第 3 相試験の結果を発表した。この試験は早期に募集が打ち切られたが、化学療法を受けた IIB 期および IIIA 期の患者で有意な延命効果が認められた（HR＝0.63）[621]。Song らは、切除可能な NSCLC 患者を対象として術前化学療法を評価したランダム化臨床試験のうち結果を入手できたすべてをまとめたメタアナリシスを発表した。このメタアナリシスでは 13 のランダム化試験が評価対象とされ、HR から術前化学療法群の全生存率が手術単独群と同程度で

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

あることが示唆された（HR＝0.84［95％CI：0.77～0.92］；*P*＝0.0001）[620]。これらの結果は、別のメタアナリシスで報告された結果（HR＝0.89［95%CI：0.81～0.98］；*P*＝0.02）とも類似している[621]。術前化学療法の有益性は術後化学療法のそれと同程度である[621,627,658]。

化学放射線療法：試験データ

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（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」の「*IIIA 期（N2）NSCLC 患者における手術の役割*」を参照）。III 期症例の治療では、3 つの治療法（すなわち外科切除、化学療法、放射線療法）がすべて併用されることがある。現在議論の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[673-677]。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）の方が有効である[673,674,676-678]。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有効である[629-632,679]。ただし、化学放射線同時併用療法は化学放射線逐次併用療法よりもグレード 3 または 4 の食道炎の発生率が高い。症例の選択では、予想される治療への反応だけでなく、その患者で予想される治療に対する耐容性も考慮すべきである。化学療法との同時併用に耐えられないと予想される場合は、加速照射法が有用となる可能性がある[484,680]。同時併用療法に耐えられない脆弱な患者には、化学放射線逐次併用療法または放射線療法単独が推奨される[322,681]。

第 3 相ランダム化試験である JCOG0301 試験では、切除不能 NSCLC の高齢患者（71 歳以上）を対象として、低用量のカルボプラチンを用いた化学放射線療法と放射線療法単独が比較された[682]。全生存期間の中央値は、カルボプラチンを用いた化学放射線療法で 22.4 ヵ月（95%CI：16.5～33.6）、放射線療法単独で 16.9 ヵ月（95%CI：13.4～20.3）であった（HR＝0.68；95.4%CI：0.47～0.98；*P*＝0.0179）。化学放射線療法群では 3%（3/100）の患者が死亡した一方、放射線療法群では 4%（4/100）の患者が死亡した。グレード 3/4 の血液学的有害作用の発生率は、化学放射線療法群の方が放射線療法単独群より高く、白血球減少（61［63.5%］vs なし）、好中球数減少（55［57.3%］vs なし）、血小板数減少（28［29.2%］vs 2［2.0%］）などがみられた。長期追跡データにより、高齢患者の全生存率について、化学放射線療法を受けた場合の方が放射線療法単独を受けた場合と比較して改善することが示されている（HR＝0.743；95%CI：0.552～0.998；*P*＝0.0239）[683]。ある研究では、N2 の R0 切除例において、術後化学療法とその後の術後放射線療法（化学放射線逐次併用療法）を受けた場合に化学放射線同時併用療法の場合と比較して生存期間が延長したことが報告されている（全生存期間の中央値はそれぞれ 58.8 vs 40.4 ヵ月；*P*＜0.001）[494]。しかしながら、N2 の切除断端陽性例では、術後化学放射線逐次併用療法を受けた場合と術後化学放射線同時併用療法を受けた場合で全生存期間に差はみられなかった（全生存期間の中央値はそれぞれ 42.6 vs 38.5 ヵ月；*P*＝0.42）。至適な順序は確立されていないものの、切除断端陽性例に対して、一般に術後放射線療法は術後補助化学療法の完了後または術後補助化学療法と同時に施行される[397,399,400,684]。

初回治療ですべての組織型に使用できる化学放射線同時併用療法のレジメンとしては、シスプラチン/エトポシドやカルボプラチン/パクリタキセルなどがある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法併用下での化学療法レジメン*」を参照）[458,629,631,685-690]。非扁平上皮 NSCLC に対しては、カルボプラチン/ペメトレキセドやシスプラチン/ペメトレキセドなど、他の化学放射線同時併用療法レジメンを用いてもよい[691-693]。週 1 回投与のパクリタキセル/カルボプラチンも化学放射線療法の別の選択肢である[458]。診療アルゴリズムには、術前、根治的、術後の化学療法/放射線療法について複数の選択肢が詳細に記載されている。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、すべての全身療法レジメンを望ましさに基づいて層別化し、1）非扁平上皮 NSCLC に対してのみカルボプラチン/ペメトレキセドおよびシスプラチン/ペメトレキセドを、2）すべての組織型に対してカルボプラチン/パクリタキセルおよび

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

シスプラチン/エトポシドを、非小細胞肺癌患者に対する望ましい化学放射線同時併用療法のレジメンとすることを決定した。2020 年の更新（第 1 版）に際して当委員会は、シスプラチン/ビンブラスチンが米国ではめったに用いられないことから、この同時併用レジメンを削除した。NCCN 非小細胞肺癌委員会は最近、化学放射線逐次併用療法用のレジメンのリストを拡大して、術前および術後化学療法としても使用されるレジメン（すなわち、シスプラチンとペメトレキセド［非扁平上皮癌のみ］、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビンまたはビノレルビンの併用、カルボプラチンとパクリタキセルの併用）を追加するとともに、併存症のある患者とシスプラチンに耐えられない患者に対する新たなカルボプラチン併用レジメンとして、1）カルボプラチン/ゲムシタビンと 2）カルボプラチン/ペメトレキセド（非扁平上皮癌のみ）の 2 つを追加した。

デュルバルマブ

デュルバルマブは、PD-L1 を阻害するヒト免疫チェックポイント阻害抗体である（本考察の「*PD-L1 発現量*」および「*免疫療法*」を参照）[303-305,307]。第 3 相ランダム化試験である PACIFIC 試験では、プラチナベースの根治的化学放射線同時併用療法を 2 サイクル以上受けた後に進行がみられなかった切除不能 III 期 NSCLC の適格患者（PS 0～1）を対象として、デュルバルマブによる補助療法（この状況では地固め免疫療法［consolidation immunotherapy］とも呼ばれる）がプラセボと比較された[307,694]。適格な患者に対して化学放射線同時併用療法（1～42 日間）の施行後に補助療法としてデュルバルマブが投与された。大半の患者が現喫煙者または元喫煙者であり、*EGFR* 変異は陰性で、PD-L1 の状態は多くが 25%未満または不明であった。この試験の最新の解析では、デュルバルマブによる地固め療法の施行後にプラセボと比較して全生存期間が延長したことが報告された（未到達［34.7 ヵ月～未到達］vs 28.7 ヵ月［22.9 ヵ月～未到達］；死亡の層別 HR＝0.68；99.73%CI：0.47～0.997；*P*＝0.0025）[694]。24 ヵ月時点の全生存率は、デュルバルマブ群で 66.3%（95%CI：61.7～70.4%）、プラセボ群で 55.6%（95%CI：48.9～61.8%）であった[694]。PFS はデュルバルマブ群で 17.2 ヵ月（95%CI：13.1～23.9 ヵ月）、プラセボ群で 5.6 ヵ月（95%CI：4.6～7.7 ヵ月）であった。3 年後の全生存率のデータでも依然としてデュルバルマブによる生存の改善が示されていた[695]。死亡または遠隔転移までの期間の中央値は、デュルバルマブ群の方がプラセボ群より有意に長かった（28.3 ヵ月 vs 16.2 ヵ月；*P*＜0.001）。18 ヵ月時点で奏効が持続していた患者の割合は、デュルバルマブ群の方がプラセボ群より有意に高かった（73.5% vs 52.2%）。デュルバルマブは肺扁平上皮癌患者と非扁平上皮 NSCLC 患者の両方に有効であった。グレード 3/4 の有害事象の発生率は両群とも同程度であった（デュルバルマブ群 30.5% vs プラセボ群 26.1%）。最も頻度の高かったグレード 3/4 の有害事象は肺炎であった（デュルバルマブ群 4.4% vs プラセボ群 3.8%）。デュルバルマブにより患者報告アウトカムが悪化することはなかった[696]。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、この試験の結果と FDA の承認に基づき、プラチナベースの根治的化学放射線同時併用療法を 2 サイクル以上受けた後に進行がみられない適格な切除不能 III 期 NSCLC 患者（PS 0～1）に対する地固め免疫療法（PD-L1 の状態は問わない）としてデュルバルマブを推奨している（カテゴリー1）[307,694]。外科的切除を受けた患者には補助療法としてのデュルバルマブは推奨されないという点に留意する必要がある。さらに、デュルバルマブはこの状況では補助療法として用いられ、二次治療としては用いられない。デュルバルマブは、診療アルゴリズムに記載されているどの化学放射線同時併用療法（シスプラチン/エトポシド、カルボプラチン/パクリタキセルなど）の施行後にも、地固め免疫療法として用いることができる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法併用下での化学療法レジメン*」を参照）。当委員会は、古い AJCC 病期分類（第 7 版）を用いていた PACIFIC 試験に少数の II 期 NSCLC 患者が含まれていたことに注目している。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

患者がデュルバルマブの投与を受ける予定であるが放射線療法との同時併用で標準量の化学療法を受けていない場合、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、地固め化学療法の追加はデュルバルマブを併用している場合に肺臓炎のリスクを高めるとする懸念に基づき、標準量の化学療法を 2 サイクル追加すること（地固め化学療法）を推奨していない。重度または生命を脅かす肺臓炎が認められた場合は、デュルバルマブの投与を中止し、肺臓炎以外で重度または生命を脅かす免疫関連有害事象が認められた場合は、必要に応じて投与を休止または中止すべきである（添付文書を参照）。医学的な禁忌やその他の理由によりデュルバルマブを投与しない場合には、放射線療法と同時併用する標準量の化学療法が未施行であれば、化学放射線同時併用療法の終了後に地固め化学療法が選択肢の 1 つとなる。

化学療法：試験データ

PS が良好な転移性（IV 期）NSCLC 患者では化学療法が有益であり、分子標的療法や免疫療法のレジメンが登場する以前から長年用いられているプラチナベースのレジメンが通常用いられる [640-642]。多剤併用レジメンの化学療法は単剤よりも有効であり、30～40%の 1 年生存率が得られる [663,668,697-699]。ただし、より新しい分子標的療法または免疫療法のレジメンに適格な IV 期 NSCLC 患者は生存率がより高い [10-17]。プラチナ製剤を含む 2 剤併用レジメンについては、その多くで同程度の客観的奏効率および生存率が得られることが第 3 相ランダム化試験によって示されている [700,701]。プラチナ製剤を含む 2 剤併用レジメンは、それぞれで毒性、利便性、費用がわずかに異なるため、医師は症例毎に治療を個別化することができる [702-705]。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、ドセタキセル/カルボプラチン、ペメトレキセド/カルボプラチン [668,706-708] などが挙げられるほか、ゲムシタビン/ビノレルビン、ゲムシタビン/ドセタキセルなどのプラチナ製剤を含まないレジメンもまた選択肢となる [709-712]。分子標的療法の適応がない場合、手術不能の IV 期肺癌の予後は依然として不良である。

米国で IV 期非扁平上皮 NSCLC の一次治療によく使用されている細胞傷害性薬剤のレジメンは、1）シスプラチン（またはカルボプラチン）/ペメトレキセドと 2）カルボプラチン/パクリタキセル（ベバシズマブ併用も含む）である [685,713,714]。IV 期肺扁平上皮癌患者に対してはゲムシタビン＋シスプラチン（またはカルボプラチン）がよく用いられる [699,704,713,714]。これらの化学療法レジメンの推奨は、第 3 相ランダム化試験の結果に基づいている（シスプラチン/ペメトレキセド、カルボプラチン/パクリタキセル［ベバシズマブ併用の場合も含む］、ゲムシタビン/シスプラチンなど）（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」を参照）[699,715]。第 3 相ランダム化試験では、従来の細胞傷害性薬剤は 4～6 サイクルを超えて投与を継続すべきでないことが示唆されているが、この試験では治療期間の長い群に割り付けられた患者の多くが予定されたサイクル数の治療を受けなかった（本考察の「*維持療法*」を参照）[716,717]。

ある第 3 相ランダム化試験では、IIIB 期または IV 期 NSCLC 患者に対する一次治療として、シスプラチン/ペメトレキセドとシスプラチン/ゲムシタビンが比較された [699]。腺癌患者における全生存期間の中央値は、シスプラチン/ペメトレキセド投与群で 12.6 ヵ月であったのに対し、シスプラチン/ゲムシタビン投与群では 10.9 ヵ月であった（HR＝0.84［95%CI：0.71～0.99］；*P*＝0.03）。一方で、肺扁平上皮癌患者における全生存期間は、シスプラチン/ペメトレキセド投与群で 9.4 ヵ月であったのに対し、シスプラチン/ゲムシタビン投与群では 10.8 ヵ月であった（HR＝1.23［95%CI：1.00～1.51］；*P*＝0.05）。非扁平上皮 NSCLC 患者では、シスプラチン/ペメトレキセド投与群の方がシスプラチン/ゲムシタビン投与群より毒性が少なかった [718]。組織型を統合した場合の全生存期間の中央値は、両レジメンで同程度であった（それぞれ 8.6 ヵ月 vs 9.2 ヵ月；HR＝1.08；95% CI：0.81～1.45；*P*＝0.586）。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

第 3 相ランダム化試験である TAX326 試験では、IIIB 期または IV 期 NSCLC 患者に対する一次治療として、ドセタキセル＋シスプラチン（またはカルボプラチン）とビノレルビン/シスプラチンが比較された [668]。ドセタキセル＋シスプラチン群の全生存期間はシスプラチン/ビノレルビン群と同程度（11.3 vs 10.1 ヵ月；*P*＝0.044；HR＝1.183［97.2%CI：0.989〜1.416］）で、奏効率（31.6%）はシスプラチン/ビノレルビン群（24.5%）より良好であった（*P*＝0.029）。ドセタキセル/シスプラチン群では生活の質の改善が認められ、忍容性もより良好であった。

タキサン系薬剤をベースとするレジメンでは毒性（神経毒性など）が強く出ることから、多くの腫瘍科医が IV 期腺癌に対して（分子標的療法および PD-1/PD-L1 阻害薬の適応がない場合）ペメトレキセドベースのレジメンを使用している [699,719]。末梢神経障害を予防できる薬剤はなく、治療に有用な薬剤もほとんどない [720]。POINTBREAK 試験によって、転移性 NSCLC 患者に対するカルボプラチン/ペメトレキセド/ベバシズマブが妥当な選択肢であることが示され、さらにタキサン系薬剤をベースとするレジメンの毒性がペメトレキセドベースのレジメンより強いことが確認された [721]。POINTBREAK 試験では全生存率は両レジメンとも同程度であることも示されており、したがって、十分に確立されているタキサン系薬剤ベースのレジメンを腫瘍科医が再び使用するようになる可能性もある。また、後ろ向きコホート研究の結果から、進行した非扁平上皮 NSCLC の高齢（65 歳以上）患者ではベバシズマブを（カルボプラチン/パクリタキセルに）追加しても生存期間の延長は得られないと示唆されている [722]。しかしながら、別の後ろ向きコホート研究では高齢患者で生存期間の延長が報告された [723]。ECOG 4599 試験と POINTBREAK 試験の併合解析では、カルボプラチン/パクリタキセルへのベバシズマブの追加について、75 歳未満の患者では生存期間の延長が認められたが、75 歳以上の高齢患者では延長はみられなかった [724]。

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のある患者と、2）過敏反応を予防するための前投薬（デキサメタゾン、H2 受容体拮抗薬、H1 受容体拮抗薬）が禁忌の患者では、nab-パクリタキセル（アルブミン結合パクリタキセルとも呼ばれる）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 [725,726]。進行 NSCLC 患者を対象とした第 3 相ランダム化試験により、対照群のパクリタキセル/カルボプラチンよりも nab-パクリタキセル/カルボプラチンレジメンの方が神経毒性が少なく、奏効率も改善されることが報告された [727]。試験結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身状態が良好な進行 NSCLC 患者の細胞傷害性薬剤による初回治療として、nab-パクリタキセル/カルボプラチンレジメンを推奨している。

IV 期 NSCLC で化学療法が推奨されるのは、*EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* 遺伝子バリアントの検査で陰性と判定された患者、PD-L1 発現量が 1%未満の患者、もしくは PD-1 または PD-L1 阻害薬に対する禁忌がある患者である。推奨される化学療法レジメンは PS に基づいて選択され、具体的にはプラチナ製剤（シスプラチン、カルボプラチンなど）、タキサン系薬剤（パクリタキセル、nab-パクリタキセル［アルブミン結合パクリタキセルとも呼ばれる］、ドセタキセルなど）、ビノレルビン、エトポシド、ペメトレキセド、ゲムシタビンなどが挙げられる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」を参照）。全身療法の使用を明確にするため、本 NCCN ガイドラインでは転移性 NSCLC 患者に推奨されるすべての多剤併用全身療法レジメンと単剤投与の薬剤を、組織型と PS に応じてリスト化している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」を参照）。

本 NCCN ガイドラインでは、PS が 2 の進行 NSCLC 患者に対してプラチナベースの多剤併用化学療法といくつかの単剤化学療法を推奨しており、この状況ではシスプラチン併用のレジメンは推奨されない [215]。非扁平上

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

皮 NSCLC または NSCLC NOS に対する単剤化学療法としては、ゲムシタビン、ペメトレキセド、タキサン系薬剤などがあり、多剤併用化学療法レジメンとしては、カルボプラチン/パクリタキセル、カルボプラチン/ペメトレキセドなどがある [728-730]。PS が 2 の患者では、毒性に関する懸念から単剤化学療法のみで治療を行うことが多い [731]。PS が 2 の患者ではカルボプラチン/ペメトレキセドの併用によりペメトレキセド単剤と比べて生存期間の中央値が延長（9.3 ヵ月 vs 5.3 ヵ月、*P*＝0.001）したが、カルボプラチン/ペメトレキセド群では 4 例の治療関連死が発生した [728,732]。

2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、すべての全身療法レジメンを望ましさに基づいて層別化した。免疫療法に対する禁忌がなく、分子標的療法の適応がない、適格な転移性 NSCLC 患者に対しては、新たな化学療法/ペムブロリズマブ併用レジメンが望ましい（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」と本考察の「*ペムブロリズマブ*」を参照）。PS が 0～1 で免疫療法に対する禁忌がある転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者に対する化学療法レジメンとして、当委員会は 1）カルボプラチンとパクリタキセル（または nab-パクリタキセル）、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン、ペメトレキセドのいずれか（いずれもカテゴリー1）、2）シスプラチンとパクリタキセル（または nab-パクリタキセル）、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン、ペメトレキセドのいずれか（いずれもカテゴリー1）、3）ベバシズマブ＋カルボプラチンとパクリタキセルまたはペメトレキセド、4）ゲムシタビンとドセタキセルまたはビノレルビンを「特定の状況で有用」な選択肢とすることを決定した。当委員会はまた、PS が 2 の転移性非扁平上皮 NSCLC 患者に対するレジメンも望ましさに基づいて層別化した。腺癌患者に対してはカルボプラチン/ペメトレキセドが望ましい選択肢である。転移性肺扁平上皮癌患者に対するレジメンも望ましさに基づいて層別化した。

細胞傷害性薬剤による一次全身療法のレジメンが最近改定され、各委員の経験と NCCN 非小細胞肺癌委員会の調査により得られたデータ（NSCLC に関する NCCN Guidelines with Evidence Blocks™［www.NCCN.org で入手可能］を参照）に基づき、有効性が低い、毒性が強い、米国での使用頻度が低いのいずれかに該当する選択肢が削除された。転移性の非扁平上皮 NSCLC および NSCLC NOS 患者について、当委員会はカルボプラチン/ビノレルビン、シスプラチン/ビノレルビン、エトポシド、イリノテカンおよびビノレルビンを削除した。転移性の肺扁平上皮癌患者については、当委員会はカルボプラチン/エトポシド、カルボプラチン/ビノレルビン、シスプラチン/ゲムシタビン/ネシツムマブ、シスプラチン/ビノレルビン、エトポシド、イリノテカンおよびビノレルビンを削除した。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、転移性の肺扁平上皮癌患者を対象とする NCCN ガイドラインからネシツムマブ/シスプラチン/ゲムシタビンレジメンを削除することを全会一致で決定した。この決定は、シスプラチン/ゲムシタビンと比べて毒性が強く、費用が高く、有効性の改善が限定的であることに基づき、レジメンへのネシツムマブの追加が有益ではないと NCCN 非小細胞肺癌委員会が感じている事実を反映したものである。ある第 3 相ランダム化試験でのみ、全生存期間にわずかな延長が示された（11.5 ヵ月；95%CI：10.4～12.6；vs 9.9 ヵ月；95%CI：8.9～11.1）[733]。層別 HR は 0.84（95%CI：0.74～0.96；*P*＝0.01）に過ぎなかった。さらに、ネシツムマブを併用した群（388/538［72%］）では、シスプラチン/ゲムシタビンのみの群（333/541［62%］）と比べてグレード 3 以上の有害事象が多くみられた。シスプラチン/ゲムシタビンへのネシツムマブの追加は付加価値があり、費用対効果に優れていると示唆されているが、NCCN 非小細胞肺癌委員会はこれに同意しない [734]。

分子標的療法

特異性の高い分子標的療法が、適格な転移性 NSCLC 患者の治療法として利用可能である [158,735,736]。アファチニブ、アレクチニブ、ブリグチニブ、

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

セリチニブ、クリゾチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ、ダコミチニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、エヌトレクチニブ、larotrectinib およびロルラチニブは、いずれも経口 TKI である。ベバシズマブとラムシルマブは、それぞれ血管内皮増殖因子（VEGF）と VEGF 受容体を標的とする組換えモノクローナル抗体である。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。エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブおよびダコミチニブは感受性 *EGFR* 変異を阻害し、オシメルチニブは感受性 *EGFR* 変異と T790M の両方を阻害する。クリゾチニブは *ALK* 融合、*ROS1* 融合および *MET*（すなわち高度の *MET* 増幅、*METex14* 変異）を阻害する。セリチニブは *ALK* 融合および IGF-1 受容体を阻害する。アレクチニブは *ALK* および *RET* 融合を阻害する。ブリグチニブは様々な *ALK* 融合とその他の標的を阻害する [737]。ロルラチニブは *ALK* および *ROS1* 融合を阻害する [283,285,738,739]。ダブラフェニブは *BRAF* V600E 変異を阻害し、トラメチニブは MEK を阻害する。どちらも RAS/RAF/MEK/ERK 経路の異なるキナーゼを阻害する [167,168]。エヌトレクチニブおよび larotrectinib は *TRK* 融合蛋白を阻害する [292,294,295]。上記以外の分子標的療法も開発中である（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*転移性 NSCLC 患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー*」を参照）。*EGFR*、*ALK* または *ROS1* 遺伝子バリアントに対する分子標的療法を中止した患者の一部でフレア現象（flare phenomenon）が起こることがある。フレアが起きた場合は、分子標的療法を再開すべきである [740-743]。

特定のドライバー癌遺伝子を有する転移性 NSCLC 患者には PD-L1 発現量を問わず分子標的療法が推奨されることに留意すべきである。PD-L1 発現量が 1%以上の転移性 NSCLC 患者（ただし標的化が可能な癌遺伝子分子バリアント［*EGFR*、*ALK*、*ROS1* など］も有する患者）には、一次治療の状況では分子標的療法の方が ICI（奏効率が不良）より奏効率が高く（例えば、オシメルチニブで 80%）、忍容性が良好であり、このような患者は ICI に反応する可能性が低いため、一次治療としては ICI 療法ではなく、その癌遺伝子に対する分子標的療法を施行するべきである [315-318,744]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床的に可能であれば一次治療の開始前に治療方針に影響を与えうるバイオマーカーについての分子検査の結果を得るべきであることを強調している。そのため当委員会は、PD-1 または PD-L1 阻害薬の投与前における治療方針に影響を与えうる特定の分子バイオマーカーの検査結果について、「または不明」という文言を削除した。臨床的に可能であれば一次治療としての全身療法の開始前に最低でも EGFR および ALK 遺伝子の状態を把握しておくべきであるが、ROS1 および BRAF 遺伝子の状態も判明しているのが理想である。分子検査が実施できない場合は、ドライバー遺伝子はないものとして治療する。

VEGF または VEGF 受容体阻害薬

ベバシズマブ

ベバシズマブは、VEGF を標的とする組換えモノクローナル抗体である。第 3 相ランダム化試験である ECOG 4599 試験では、非扁平上皮 NSCLC の再発例または進行例（IIIB～IV 期）を対象として、パクリタキセル/カルボプラチンへのベバシズマブの追加が化学療法単独と比較された [715]。生存期間の中央値は、ベバシズマブ/化学療法で 12.3 ヵ月、化学療法単独で 10.3 ヵ月であった（死亡の HR＝0.79；*P*＝0.003）。ベバシズマブ/化学療法では臨床的に有意な出血が化学療法単独より多く発生した（それぞれ 4.4% vs 0.7%,；*P*＜0.001）。ベバシズマブ/化学療法では治療関連死が 15 例報告された。

ベバシズマブはカルボプラチン/パクリタキセル（カテゴリー1）、カルボプラチン/ペメトレキセドまたはシスプラチン/ペメトレキセドに追加することができる。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法レジメンを望ましさに基づいて層別化し、臨床データと FDA の承認に基づき、適格な転移性 NSCLC 患者に対してこれら特定のベバシズマブ＋化学療法による一次治療の選択肢を「特定の状況で有

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

用」とすることを決定した[715,745]。PS が 0〜1 の非扁平上皮 NSCLC または NSCLC NOS の患者が *EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定され、PD-L1 発現量が 1%未満であり、PD-1 または PD-L1 阻害薬に対する禁忌がある場合は、これらのベバシズマブ＋化学療法併用レジメンが選択肢の 1 つとなる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*感受性 EGFR 変異陽性/一次治療*」または「*ALK 陽性/一次治療*」を参照）。

PS が 0〜1 の非扁平上皮 NSCLC または NSCLC NOS の患者が *EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定され、PD-1 または PD-L1 阻害薬もしくはベバシズマブに対する禁忌がない場合は、ベバシズマブと PD-L1 阻害薬＋化学療法（ABCP など）の併用が PD-L1 発現量を問わず一次治療の選択肢となる（カテゴリー1、その他の推奨される選択肢）（本考察の「*アテゾリズマブ*」を参照）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床データと FDA の承認に基づき、適格な転移性 NSCLC 患者に用いられるベバシズマブを含む全身療法レジメンのすべて（例えば、カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ）について、ベバシズマブのバイオシミラーを使用してもよいと推奨している[746-750]。ベバシズマブと化学療法の併用治療を施行するためには、非扁平上皮 NSCLC であり、最近の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。血小板減少症のリスクが高い（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。肺扁平上皮癌患者にはベバシズマブは推奨されない。

ラムシルマブ

ラムシルマブは、VEGF 受容体を標的とする組換えモノクローナル抗体である。

一次治療

第 3 相ランダム化試験である RELAY 試験では、感受性 *EGFR* 変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象に、一次治療としてラムシルマブ/エルロチニブがエルロチニブ単剤と比較された[751]。PFS はラムシルマブ/エルロチニブ群の 19.4 ヵ月（95%CI：15.4〜21.6）に対して、エルロチニブ単剤群では 12.4 ヵ月（95%CI：11.0〜13.5）であった（HR＝0.59；95%CI：0.46〜0.76；*P*＜0.0001）。重篤な有害事象（グレード 3〜4）が発生した患者の割合は、エルロチニブ/ラムシルマブ群で 72%（159/221）、エルロチニブ単剤群で 54%（121/225）であった（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］値の上昇など）。エルロチニブ/ラムシルマブ群で治療関連死が 1 例認められた。2020 年の更新（第 2 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床データに基づき、*EGFR* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢としてエルロチニブ/ラムシルマブを推奨した（カテゴリー2A、その他の推奨される介入）[751]。

二次以降の治療

第 3 相ランダム化試験である REVEL 試験において、前治療で進行を認めた転移性 NSCLC 患者を対象として、ラムシルマブ/ドセタキセルとドセタキセル単剤が比較された[752]。全生存期間の中央値は、ラムシルマブ/ドセタキセル群で 10.5 ヵ月、ドセタキセル単剤群で 9.1 ヵ月であった（HR＝0.86；95% CI：0.75〜0.98；*P*＜0.023）。両群とも 70%を超える患者でグレード 3 以上の有害事象が認められた（ラムシルマブ/ドセタキセル併用群 79% vs ドセタキセル単剤群 71%）。ラムシルマブ/ドセタキセル療法で特に懸念される有害事象として、重度出血のリスク、グレード 3/4 の消化管出血、消化管穿孔または消化管瘻、創傷治癒の障害、コントロール不良な高血圧などがある。REVEL 試験では、グレード 3 以上の肺出血およびその他の有害事象による死亡が 16 例認められ、内訳はラムシルマブ/ドセタキセル併用群で 8 例、ドセタキセル単剤群で 8 例であった。REVEL 試験の結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、組織型を問わず一次化学療法後に進行を認めた転移性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療の選択肢としてラムシルマブ/ドセタキセルを推奨している（カテゴリー2A）[752,753]。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

EGFR 変異を阻害する経口 TKI

オシメルチニブ

オシメルチニブ（AZD9291）は、感受性 *EGFR* 変異と T790M の両方を阻害する経口 TKI である。前述のように、感受性 *EGFR* 変異としては、よりまれな他の変異に加えて、Exon19del と L858R がある（本考察の「*EGFR 変異*」を参照）。どちらの変異もオシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブなどの低分子薬の経口 EGFR TKI に対する感受性との関連が認められている [211]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*EGFR* 変異陽性の患者に対するいくつかの薬剤の有効性を示したデータと FDA の承認に基づき、特定の転移性 NSCLC 患者に対して *EGFR* 変異検査を推奨している（カテゴリー1）（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[316,754]。*EGFR* T790M は、EGFR TKI による一次治療に対する獲得耐性との関連が指摘されている変異であり、感受性 EGFR 変異に対する TKI で反応が得られた後に進行を認めた患者の約 60%で報告されている [207,229-235]。感受性 *EGFR* 変異を有する転移性 NSCLC 患者の大半は、典型的にはエルロチニブ、ゲフィチニブまたはアファチニブによる治療の約 9.7～13 ヵ月後に進行を来す [218,223,230,237]。一次治療としてオシメルチニブの投与を受ける患者の PFS は約 19 ヵ月であることがデータから示されている [316,755]。EGFR TKI を中止した患者の一部でフレア現象（flare phenomenon）が起こることがある。フレアが起きた場合は、EGFR TKI を再開すべきである [740-743]。

一次治療

第 3 相ランダム化試験である FLAURA 試験において、*EGFR* 変異陽性（T790M の状態は問わない）の転移性 NSCLC 患者を対象として、オシメルチニブによる一次治療がエルロチニブまたはゲフィチニブによる一次治療と比較された [10,316,754,755]。PFS はオシメルチニブ（18.9 ヵ月；95% CI：15.2～21.4）の方がエルロチニブまたはゲフィチニブ（10.2 ヵ月；95%CI：9.6～11.1；HR＝0.46；95%CI：0.37～0.57；*P*＜0.001）より長かった。奏効期間の中央値は、オシメルチニブの方がエルロチニブまたはゲフィチニブより長かった（奏効期間の中央値：17.2 ヵ月 vs 8.5 ヵ月）。中枢神経系の進行イベントがみられた患者は、エルロチニブまたはゲフィチニブ群の 15％（42/277）に対して、オシメルチニブ群では 6％（17/279）のみであった。グレード 3 以上の有害事象が報告された患者の割合は、オシメルチニブ群で 34%（94/279）、エルロチニブまたはゲフィチニブ群で 45%（124/277）であった。最新の解析により、全生存期間の中央値はオシメルチニブ群の 38.6 ヵ月（95%CI：34.5～41.8）に対して、エルロチニブまたはゲフィチニブ群では 31.8 ヵ月（95%CI：26.6～36.0）であったことが示された（HR＝0.8；95%CI：0.64～1.0；*P*＝0.046）[10]。

この第 3 相試験の結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、感受性 *EGFR* 変異陽性の転移性 NSCLC 患者に対する望ましい一次治療の選択肢としてオシメルチニブを推奨している（カテゴリー1）[10,316]。オシメルチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ/化学療法など）の施行前に *EGFR* 変異が判明している場合にはカテゴリー1 の（望ましい）選択肢であり、一次治療としての全身療法の施行中に *EGFR* 変異が判明した場合にはカテゴリー2A の（望ましい）選択肢となる [10]。一次治療として ICI の投与を単独または化学療法との併用で受ける患者については、腫瘍科医は ICI の半減期が長いことと、ICI とオシメルチニブを併用した場合に生じうる有害作用を認識しておくべきである [756-758]。

二次以降の治療

第 3 相ランダム化試験である AURA3 試験では、エルロチニブ、ゲフィチニブまたはアファチニブによる一次治療中に進行を認めた *EGFR* T790M 陽性の転移性 NSCLC 患者を対象として、オシメルチニブがプラチナ製剤/ペメトレキセド併用化学療法と比較された。オシメルチニブ群では化学

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

療法群と比べて PFS が延長した（10.1 ヵ月 vs 4.4 ヵ月；HR＝0.30［95%CI：0.23～0.41］；*P*＜0.001）[237]。PFS は中枢神経系転移のある患者においても、オシメルチニブ群の方が化学療法群より長かった（8.5 ヵ月 vs 4.2 ヵ月；HR＝0.32［95%CI：0.21～0.49］）。さらに、客観的奏効率は化学療法群（31%［95%CI：24～40%］）よりオシメルチニブ群（71%［95%CI：65～76%］）の方が高かった（客観的奏効のオッズ比 5.39［95%CI：3.47～8.48］；*P*＜0.001）。病勢コントロール率はオシメルチニブ群で約 93%（95%CI：90～96%）、化学療法群で約 74%（95%CI：66～81%）であった。グレード 3 以上の有害事象の発生率は、オシメルチニブ群の方が化学療法群より低かった（23% vs 47%［63/279 vs 64/136］）。致死的事象はオシメルチニブ群で 4 件（呼吸不全［2 件］、肺臓炎および虚血性脳卒中）、化学療法群で 1 件（血液量減少性ショック）認められた。

第 3 相ランダム化試験の結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、EGFR TKI（エルロチニブ±ラムシルマブまたはベバシズマブ）の投与中に進行を認めた *EGFR* T790M 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療選択肢としてオシメルチニブを推奨している（カテゴリー1）（本考察の「*二次以降の全身療法*」を参照）[237]。オシメルチニブによる一次治療の施行中または施行後に進行を認めた感受性 *EGFR* 変異陽性患者に対する二次以降の治療としては、進行が無症候性か症候性かに応じて 1）局所療法（SABR や手術など）の考慮、2）オシメルチニブの継続、3）転移性 NSCLC の一次治療に用いられるレジメンでの全身療法（カルボプラチン/パクリタキセルなど）が推奨される。オシメルチニブによる一次治療中に進行を認めた後のエルロチニブ（単剤もしくはラムシルマブまたはベバシズマブとの併用）、ゲフィチニブ、アファチニブまたはダコミチニブの使用を裏付けるデータは存在しない。T790M の評価には、FDA が承認した検査法か、CLIA の認定を受けた検査室が実施する場合には妥当性の確認された他の臨床検査法を用いることができる。T790M の有無を検出する方法としては生検の代わりに plasma genotyping（血漿検査またはリキッドバイオプシーとも呼ばれる）も考慮できることがデータから示唆されている。ただし、血漿検査で陰性と判定された場合には、生検による確認が推奨される [759-761]。改善を示したデータに基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、症候性脳転移のある T790M 陽性患者でエルロチニブ（単剤もしくはラムシルマブまたはベバシズマブとの併用）、ゲフィチニブ、アファチニブまたはダコミチニブの投与中に進行を認めた場合にも、オシメルチニブを推奨している（カテゴリー1）[237,762-765]。

BLOOM 研究の最新データから、進行性の髄膜転移を有する *EGFR* 変異陽性（T790M の状態は問わない）患者にオシメルチニブが有益であることが示唆されている [766]。BLOOM 研究（n＝32）では、オシメルチニブ投与（160mg 1 日 1 回）を受けた患者 23 人が脳画像検査を受け、10 人で画像上の改善、13 人で病勢安定が認められた。12 週時点の神経学的評価では、症状があった患者の 88%（7/8）で改善がみられ、1 人は病勢安定が認められていた。無症状の患者 15 人では、87%（13/15）が無症状のままであった [766]。進行性の髄膜転移を有する *EGFR* 変異陽性患者にはエルロチニブの高用量間欠的投与（pulse erlotinib）が有益であることが、いくつかの研究で示唆された [767-769]。高用量のエルロチニブを評価した研究では、神経症状および PS の改善がそれぞれ 50%（6/12）および 33%（4/12）の患者で認められ、生存期間中央値は 6.2 ヵ月（95%CI：2.5～8.5）であった [769]。これらの研究結果に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、進行性の髄膜転移を有する *EGFR* 変異陽性患者には（T790M の状態を問わず）オシメルチニブを考慮してよいと考えている。2020 年の更新（第 1 版）に際して、進行性の髄膜転移に対する選択肢として、この状況ではオシメルチニブの方が優れた選択肢であることから、エルロチニブの高用量間欠的投与（pulse erlotinib）を削除した。

エルロチニブおよびゲフィチニブ

エルロチニブとゲフィチニブは、感受性 *EGFR* 変異を阻害する経口 TKI である。第 3 相ランダム化試験である IPASS 試験では、*EGFR* 陽性の転

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

移性 NSCLC を有するアジア人患者において、ゲフィチニブ単剤による一次治療がカルボプラチン/パクリタキセルと比較された [223]。ゲフィチニブの投与を受けた感受性 *EGFR* 変異陽性の患者では、カルボプラチン/パクリタキセルの投与を受けた患者と比べて PFS（24.9% vs 6.7%）の延長と奏効率（71.2% vs 47.3%）の上昇が認められ、さらに副作用（好中球減少症など）が少なく、生活の質にも改善が認められた [223]。IPASS 試験の最新の結果では、感受性 *EGFR* 変異の有無にかかわらずゲフィチニブ投与または化学療法を受けている患者の全生存期間は同程度であることが示された [770]。このような結果となった理由はおそらく、一次化学療法群に割り付けられた患者でも感受性 *EGFR* 変異が判明した場合には二次治療として TKI の投与を受けることができたためと考えられる。

第 3 相ランダム化試験である EURTAC 試験では、感受性 *EGFR* 変異陽性の転移性 NSCLC を有する欧州人患者を対象に、一次治療としてのエルロチニブが化学療法と比較された [218]。エルロチニブの投与を受けた患者では、化学療法を受けた患者と比べて PFS が延長し、奏効率が改善した [218]。PFS は化学療法群の 5.2 ヵ月（95%CI：4.5〜5.8）に対して、エルロチニブ群では 9.7 ヵ月（95%CI：8.4〜12.3）であった（HR＝0.37；95%CI：0.25〜0.54；*P*＜0.0001）。重度の有害事象または死亡がみられた患者は、化学療法群と比較してエルロチニブ群で少なかった。FDA は感受性 *EGFR* 変異陽性患者への一次治療として、エルロチニブの使用を承認している [771]。米国ではかつてゲフィチニブの使用が制限されていたため、感受性 *EGFR* 変異陽性患者に対してエルロチニブがよく使用されていた。しかしながら、ゲフィチニブは第 4 相試験の結果に基づき FDA の再承認を受け、現在では米国で使用可能となっている [157,772]。

第 3 相ランダム化試験である CALGB 30406 試験では、感受性 *EGFR* 変異陽性の進行 NSCLC 患者（主に白人）を対象に、一次治療としてエルロチニブ単剤とエルロチニブ＋カルボプラチン＋パクリタキセルが比較された [773]。エルロチニブ単剤は、エルロチニブ/化学療法併用と比べて、感受性 *EGFR* 変異陽性患者における副作用が少なかった。したがって、一次化学療法の施行中に感受性 *EGFR* 変異陽性が判明した患者では、計画した化学療法を中止または完了した後に EGFR TKI 療法に切り替えるのが適切である（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*EGFR 変異陽性/一次治療*」を参照）[774]。この CALGB 試験の結果に基づき、本 NCCN ガイドラインでは、施行中の化学療法への EGFR TKI の追加を推奨していない [773]。進行を認めた患者で症候性の全身性多発転移がみられない場合は、EGFR TKI を継続してもよい（本考察の「*初回治療中に進行を認めた場合の分子標的療法の継続*」を参照）。

第 3 相ランダム化試験である WJOG 5108L 試験では、前治療で化学療法を受けた進行肺癌患者を対象として、ゲフィチニブがエルロチニブと比較され、大半の患者（72%）が *EGFR* 変異陽性であった [775]。*EGFR* 変異陽性患者における PFS の中央値は、ゲフィチニブ群で 8.3 ヵ月であったのに対し、エルロチニブ群では 10.0 ヵ月であった（HR＝1.093、95%CI：0.879〜1.358；*P*＝0.424）。主なグレード 3/4 の毒性は、発疹（ゲフィチニブ群 2.2% vs エルロチニブ群 18.1%）、ALT/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の上昇（ゲフィチニブ群 6.1%/13.0% vs エルロチニブ群 2.2%/3.3%）などであった。

主に西半球の進行（IIIB 期または IV 期）NSCLC 患者（n＝223）が対象とされた 5 つの臨床試験をまとめた解析から、TKI の投与を受けた感受性 *EGFR* 変異陽性の患者における奏効率は 67%、全生存期間は約 24 ヵ月であったことが示されている [776]。TORCH 試験の結果からは、進行した非扁平上皮 NSCLC 患者には *EGFR* 変異検査を施行すべきであると示唆された [777]。EGFR が野生型の患者においては、一次治療から化学療法を受けた患者の方が最初にエルロチニブの投与を受けてから二次以降の治療で化学療法を受けた患者よりも生存期間が長かった（11.6 ヵ月 vs 8.7 ヵ月）。OPTIMAL 試験では、エルロチニブの投与を受けた感受性 EGFR 変異陽性の患者において PFS の延長が報告された [221,222]。化学療法と比べて

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

生活の質が改善されることから、感受性 *EGFR* 変異を有する転移性 NSCLC 患者には EGFR TKI が推奨される。エルロチニブとゲフィチニブは経口で効果を示す TKI であり、ほとんどの患者で非常に良好な忍容性を示す[778,779]。

第 3 相ランダム化試験である RELAY 試験では、感受性 *EGFR* 変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象に、一次治療としてエルロチニブ/ラムシルマブがエルロチニブ単剤と比較された[751]。PFS はエルロチニブ/ラムシルマブ群の 19.4 ヵ月（95%CI：15.4～21.6）に対して、エルロチニブ群では 12.4 ヵ月（95%CI：11.0～13.5）であった（HR＝0.59；95%CI：0.46～0.76；*P*＜0.0001）。重篤な有害事象（グレード 3～4）が発生した患者の割合は、エルロチニブ/ラムシルマブ群で 72%（159/221）（高血圧など）、エルロチニブ単剤群で 54%（121/225）（ALT 値上昇など）であった。エルロチニブ/ラムシルマブ群で治療関連死が 1 例認められた。

第 3 相ランダム化試験である NEJ026 試験では、*EGFR* 陽性の進行非扁平上皮 NSCLC 患者を対象として、一次治療としてエルロチニブ＋ベバシズマブがエルロチニブ単剤と比較された[780]。中間解析での PFS は、エルロチニブ/ベバシズマブ群の 16.9 ヵ月（95%CI：14.2～21.0）に対して、エルロチニブ単剤群では 13.3 ヵ月（95%CI：11.1～15.3）であった（HR＝0.605；95%CI：0.417～0.877；*P*＝0.016）。グレード 4 の有害事象が発生した患者の割合は、エルロチニブ/ベバシズマブ群で 8%（9/112）（好中球減少症、肝機能障害など）、エルロチニブ単剤群で 4%（5/114）（肝機能障害）であった。治療関連死の報告はなかった。

これらの試験結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*EGFR* の感受性活性化型変異を認める転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者（全身状態は問わない）に対する一次治療の選択肢としてエルロチニブとゲフィチニブを推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*感受性 EGFR 変異陽性*」を参照）[105,223,781,782]。エルロチニブおよびゲフィチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ/化学療法など）の施行前に *EGFR* 変異が判明している場合にはカテゴリー1 の（その他の推奨される）選択肢であり、一次治療としての全身療法の施行中に *EGFR* 変異が判明した場合にはカテゴリー2A の選択肢となる。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法レジメンを望ましさに基づいて層別化し、エルロチニブおよびゲフィチニブを *EGFR* 変異陽性の転移性 NSCLC 患者に対する「その他の推奨される」選択肢とすることを決定した。この状況ではオシメルチニブが望ましい選択肢である。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*EGFR* 変異陽性の患者に対するいくつかの薬剤の有効性を示したデータと FDA の承認に基づき、特定の転移性 NSCLC 患者に対して *EGFR* 変異検査を推奨している（カテゴリー1）（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[218,223]。2020 年の更新（第 2 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床データに基づき、*EGFR* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢としてエルロチニブ/ラムシルマブを追加した（カテゴリー2A、その他の推奨される介入）[751]。当委員会はまた、臨床データに基づき、*EGFR* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢としてエルロチニブ/ベバシズマブも追加した（カテゴリー2B、特定の状況で有用）[780]。

アファチニブ

アファチニブは、EGFR と ERBB2 を含む ErbB/HER ファミリーの分子を不可逆的に阻害する第 2 世代の経口 TKI である[783,784]。第 3 相ランダム化試験である LUX-Lung 3 試験では、シスプラチン/ペメトレキセドと比較して、アファチニブによる一次治療で感受性 *EGFR* 変異陽性の転移性腺癌患者における PFS が延長したことが報告された（11.1 ヵ月 vs 6.9 ヵ月、*P*＝0.001）[217]。この臨床試験の結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、感受性 *EGFR* 変異を認める転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢として、アファチニブを推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[217,783,785-787]。アファチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ/化学療法など）の

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

施行前に *EGFR* 変異が判明している場合、カテゴリー1 の（その他の推奨される）選択肢である。一次治療としての全身療法の施行中に *EGFR* 変異が判明した場合には、アファチニブはカテゴリー2A の選択肢となる。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法レジメンを望ましさに基づいて層別化し、アファチニブを「その他の推奨される」選択肢とすることを決定した。この状況ではオシメルチニブが望ましい選択肢である。また、進行を認めた患者で症候性の全身性多発転移がみられない場合は、アファチニブを継続してもよい（本考察の「*初回治療中に進行を認めた場合の分子標的療法の継続*」を参照）[211]。しかしながら、扁平上皮癌に対する奏効率が低いことを示した第 3 相ランダム化試験の結果に基づき、アファチニブは二次以降の治療としては推奨されず、アファチニブは他の使用可能な選択肢と比較して有効性および安全性が低い（本考察の「*二次以降の全身療法*」を参照）[788]。

ある第 2B 相試験では、感受性 *EGFR* 変異陽性の転移性腺癌患者を対象に、一次治療としてアファチニブがゲフィチニブと比較された [789]。PFS はアファチニブ群とゲフィチニブ群でほぼ同じであった（PFS 中央値でアファチニブ群 11.0 ヵ月［95%CI：10.6～12.9］vs ゲフィチニブ群 10.9 ヵ月；95%CI：9.1～11.5；HR＝0.73［95%CI：0.57～0.95］；*P*＝0.017）。この PFS のわずかな差は臨床的に重要ではない。最新の結果では、アファチニブ群とゲフィチニブ群の間で全生存期間に有意差は認められないことが示された（27.9 ヵ月 vs 24.5 ヵ月［HR＝0.86；95% CI：0.66～1.12；*P*＝0.2580］）[790]。治療に関連した重篤な副作用はゲフィチニブ群よりアファチニブ群で多く認められた（アファチニブ群 11%［17/160］vs ゲフィチニブ群 4%［7/159］）。ゲフィチニブ群の患者 1 人が治療に関連した肝不全および腎不全により死亡し、それ以外の死亡（9% vs 6%［15/160 vs 10/159］）は治療関連死とは判定されなかった。アファチニブ群では下痢の発生率が高かったのに対し（13% vs. 1%）、ゲフィチニブ群では肝酵素値上昇の発生率が高かった（0% vs. 9%）。本 NCCN ガイドラインでは、アファチニブがゲフィチニブより有効とはしていない（NSCLC に関する NCCN Guidelines with Evidence Blocks™［www.NCCN.org で入手可能］を参照）[775]。アファチニブはエルロチニブまたはゲフィチニブより安全性がわずかに低いと評価された（スコアはアファチニブが 3 点、エルロチニブおよびゲフィチニブが 4 点であった）（NSCLC に関する NCCN Guidelines with Evidence Blocks™［www.NCCN.org で入手可能］を参照）。

ダコミチニブ

ダコミチニブは、アファチニブと同じく、EGFR、HER1、HER2 および HER4 を含む ErbB/HER ファミリーの分子を不可逆的に阻害する第 2 世代の経口 TKI である。第 3 相ランダム化試験である ARCHER 1050 試験では、EGFR 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療として、ダコミチニブがゲフィチニブと比較された [791,792]。脳転移を有する患者は試験登録に不適格とされた。PFS はダコミチニブ群（14.7 ヵ月［95%CI：11.1～16.6］）の方がゲフィチニブ群（9.2 ヵ月［95%CI：9.1～11.0］）より長かった。治療に関連した重篤な有害事象は、ダコミチニブ群では 21 例（9%）、ゲフィチニブ群では 10 例（4%）で報告された。治療関連死はダコミチニブ群で 2 例（1 例は無治療の下痢に、1 例は無治療の胆石症/肝疾患に関連）、ゲフィチニブ群で 1 例（肺臓炎を合併した S 状結腸憩室炎/破裂に関連）みられた。最新の解析で報告された全生存期間の中央値は、ダコミチニブ群の 34.1 ヵ月（95%CI：29.5～37.7）に対して、ゲフィチニブ群では 26.8 ヵ月（95%CI：23.7～32.1）であった（HR＝0.760；95%CI：0.582～0.993；両側 *P*＝0.044）[791]。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、これらの臨床試験のデータと FDA の承認に基づき、感受性 EGFR 変異陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療としてダコミチニブを推奨している [763,791]。ダコミチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ/化学療法など）の施行前に *EGFR* 変異が判明している場合にはカテゴリー1 の（その他の推奨される）選択肢であり、一次治療としての全身療法の施行中に *EGFR* 変異が判明した

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

場合にはカテゴリー2A の選択肢となる。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法レジメンを望ましさに基づいて層別化し、ダコミチニブを「その他の推奨される」選択肢とすることを決定した。この状況ではオシメルチニブが望ましい選択肢である。

ALK および ROS1 融合を阻害する経口 TKI

アレクチニブ

アレクチニブは、*ALK* 融合および *RET* 融合（融合は再構成とも呼ばれる）を阻害するが、*MET* および *ROS1* 融合は阻害しない経口 TKI である。

一次治療

第 3 相ランダム化試験である ALEX 試験では、*ALK* 陽性の進行 NSCLC 患者 303 人（無症状の中枢神経系転移を有する患者を含む）を対象として、アレクチニブによる一次治療がクリゾチニブと比較された [259]。病勢進行または死亡がみられた患者は、クリゾチニブ群（68%［102/151］；追跡期間中央値 17.6 ヵ月）よりアレクチニブ群（41%［62/152］；追跡期間中央値 18.6 ヵ月）の方が少なかった。進行または死亡の HR は 0.47（95%CI：0.34～0.65；*P*＜0.001）であった。PFS 率はクリゾチニブ（48.7%［95%CI：40.4～56.9%］）よりアレクチニブ（68.4%［95% CI：61.0～75.9%］）の方が有意に高かった。PFS の中央値はクリゾチニブ群の 11.1 ヵ月（95%CI：9.1～13.1）に対して、アレクチニブ群では未到達であった（95%CI：17.7～未到達）。中枢神経系の進行がみられた患者の割合は、クリゾチニブ群（45%［68/151］）よりアレクチニブ群（12%［18/152］）の方が低かった。奏効率はアレクチニブ群で 83%（126/152）、クリゾチニブ群で 75%（114/151）であった（*P*＝0.09）。クリゾチニブ群よりアレクチニブ群の方が投与期間が長かったにもかかわらず（中央値はそれぞれ 10.7 vs 17.9 ヵ月）、グレード 3～5 の有害事象の発生率はアレクチニブ群の方がクリゾチニブ群より低かった（41%［63/152］vs 50%［75/151］）。死亡率はクリゾチニブ（4.6%［7/151］）よりアレクチニブ（3.3%［5/152］）の方が低く、治療関連死はクリゾチニブ群で 2 例報告されたのに対し、アレクチニブ群では報告がなかった。

第 3 相ランダム化試験である J-ALEX 試験では、*ALK* 陽性の日本人進行 NSCLC 患者 207 人を対象として、アレクチニブによる一次治療がクリゾチニブと比較された [793]。PFS の中央値は、クリゾチニブ群の 10.2 ヵ月（95%CI：8.2～12.0）に対して、アレクチニブ群では未到達（95%CI：20.3 ヵ月～未到達）であった（HR＝0.34；99.7%CI：0.17～0.71；層別ログランク検定で *P*＜0.0001）。グレード 3/4 の有害事象の発生率は、クリゾチニブ群（52%［54/104］）よりアレクチニブ群（26%［27/103］）の方が低く、死に至る有害事象は両群とも認められなかった。有害事象により投与を中止した患者は、クリゾチニブ群（20%）よりアレクチニブ群（9%）の方が少なかった。

臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢としてアレクチニブを推奨している [259,793,794]。これらの試験結果に基づき、当委員会はアレクチニブが *ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療として望ましい選択肢であると投票で決定した。アレクチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ＋化学療法など）の施行前に *ALK* 再構成が判明している場合にはカテゴリー1 の（望ましい）選択肢であり、一次治療としての全身療法の施行中に *ALK* 再構成が判明した場合にはカテゴリー2A の（望ましい）選択肢となる。ブリグチニブ、セリチニブおよびクリゾチニブについても、*ALK* 陽性の NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢として推奨している（本考察の「*ブリグチニブ*」、「*クリゾチニブ*」および「*セリチニブ*」を参照）。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、一次治療のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、ブリグチニブおよびセリチニブを *ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する「その他の推奨される」選択肢とすることを決定した。当委

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

員会はまた、クリゾチニブを特定の状況で有用な選択肢とすることを決定した。

二次以降の治療

複数の第 2 相試験において、クリゾチニブの投与中に進行を認めた *ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者を対象としてアレクチニブが評価され、全奏効率は 48～50%であった [156,795]。より大規模な試験（患者 138 人）では、アレクチニブ群における奏効率は 50%（95%CI：41～59%）、奏効期間の中央値は 11.2 ヵ月（95%CI：9.6～未到達）であった [156]。中枢神経系転移に関して、病勢コントロール率は 83%（95%CI：74～91%）、奏効期間の中央値は 10.3 ヵ月（95%CI：7.6～11.2 ヵ月）であった。ベースライン時に中枢神経系転移があった患者 84 人では、23 人（27%）がアレクチニブにより中枢神経系で完全奏効が得られた。ベースライン時に中枢神経系転移が認められていた脳照射を受けたことのない 23 人のうち、10 人（43%）はアレクチニブにより中枢神経系病変に完全奏効が得られた。有害事象の大半はグレード 1/2（便秘、疲労および末梢性浮腫）に過ぎず、4 人（3%）でグレード 3 の呼吸困難が認められた。腸管穿孔による死亡が 1 例認められ、アレクチニブに関連していた可能性があった。以上の試験結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、クリゾチニブによる治療後に進行を認めた *ALK* 陽性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療選択肢としてアレクチニブを推奨している [156,794,795]。クリゾチニブに耐えられない患者では、アレクチニブ、セリチニブまたはブリグチニブ（投与歴がない場合）に切り替えてもよい。

クリゾチニブ

クリゾチニブは、*ALK* 融合および *ROS1* 融合と一部の MET チロシンキナーゼ（高度の *MET* 増幅または *METex14* 変異）を阻害し、*ALK* 融合（すなわち *ALK* 陽性）または *ROS1* 融合を有する転移性 NSCLC 患者を対象として FDA によって承認されている [150,260,796-801]。臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、ALK 陽性の転移性 NSCLC 患者に対してアレクチニブ、クリゾチニブ、ブリグチニブ、セリチニブの 4 剤を推奨している（本考察の「*アレクチニブ*」、「*ブリグチニブ*」、「*セリチニブ*」、「*ALK 再構成*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対してクリゾチニブとエヌトレクチニブ（いずれも望ましい）を推奨している（本考察の「*エヌトレクチニブ*」を参照）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*ALK* および *ROS1* 融合陽性の患者に対するいくつかの薬剤の有効性を示したデータと FDA の承認に基づき、特定の転移性 NSCLC 患者に対して ALK および ROS1 検査を推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。

ALK 再構成

複数の第 3 相ランダム化試験において、クリゾチニブが一次化学療法（PROFILE 1014）および二次以降の化学療法（PROFILE 1007）と比較されている [7,260,802]。クリゾチニブを用いた一次治療は、化学療法（ペメトレキセドとシスプラチンまたはカルボプラチンの併用）と比較して、PFS、奏効率（74% vs 45%；$P<0.001$）、肺癌による症状および生活の質を改善させた [260]。*ALK* 融合を認める進行 NSCLC 患者（脳転移を有する患者を含む）にクリゾチニブを投与すると、高い奏効率（60%以上）が得られる [107,260,803-805]。クリゾチニブに反応を示す患者では、迅速な症状の改善が得られる可能性があり、クリゾチニブ投与時の無増悪期間の中央値は約 7 ヵ月から 1 年である [806,807]。クリゾチニブは副作用（例えば、眼障害、浮腫、腎機能の一過性の変化）が比較的少ない [804,808,809]。しかしながら、一部の患者で肺臓炎がみられており、そのような患者ではクリゾチニブは中止すべきである [799]。クリゾチニブに耐えられない患者については、投与中止を要する副作用（肺臓炎など）が発現していなければ、アレクチニブ、セリチニブまたはブリグチニブ（投与歴がない場合）に切り替えてもよい。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、ALK 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢としてクリゾチニブを推奨している [260]。クリゾチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ/化学療法など）の施行前に *ALK* 再構成が判明している場合にはカテゴリー1 の（特定の状況で有用な）選択肢であり、一次治療としての全身療法の施行中に *ALK* 再構成が判明した場合にはカテゴリー2A の選択肢となる。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、一次治療のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、クリゾチニブを *ALK* 陽性の転移性 NSCLC に対する特定の状況で有用な選択肢とすることを決定した。アレクチニブは *ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療における望ましい選択肢であり、ブリグチニブおよびセリチニブは *ALK* 陽性の転移性 NSCLC に対する「その他の推奨される」選択肢である。

クリゾチニブの投与中に進行を認めた *ALK* 融合陽性の患者には、進行の種類に応じてクリゾチニブを継続してもよい [798]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は最近、クリゾチニブによる一次治療の終了後に進行を認めた脳転移を有する患者について、クリゾチニブを継続する選択肢を削除した。この状況では、他の ALK 阻害薬（セリチニブ、アレクチニブ、ブリグチニブなど）の方が中枢神経系の奏効率が高いため、それらが推奨される選択肢である [810-813]。ALK 阻害薬の投与歴がなく、一次化学療法の終了後に進行を認めた *ALK* 陽性 NSCLC 患者では、クリゾチニブを用いた二次以降の治療により、単剤療法（ドセタキセルまたはペメトレキセド）と比較して PFS（7.7 ヵ月 vs 3.0 ヵ月；$P<0.001$）および奏効率（65% vs 20%；$P<0.001$）が改善した [798]。

ROS1 再構成

クリゾチニブは *ROS1* 融合陽性の患者にも非常に有効であり、完全奏効を含む奏効率は約 70～80%である（本考察の *ROS1* 再構成に関する他の節を参照）[150,151,277,281,282]。ある第 2 相試験では、治療歴が 3 ライン以下である *ROS1* 陽性の東アジア人進行 NSCLC 患者 127 人を対象としてクリゾチニブが評価された。全奏効率は 72%（95%CI：63～79%）、完全奏効は 17 例であり、奏効期間の中央値は 19.7 ヵ月（95%CI：14.1～未到達）であった。PFS の中央値は 15.9 ヵ月（95%CI：12.9～24.0 ヵ月）であった [282]。

第 2 相試験である PROFILE 1001 試験では、*ROS1* 融合陽性の進行 NSCLC 患者 50 人を対象としてクリゾチニブが評価された [151]。クリゾチニブによる客観的奏効率は 72%（95%CI：58～84%）となり、完全奏効が 3 例、部分奏効が 33 例で得られた [151]。奏効期間の中央値は 17.6 ヵ月（95%CI：14.5～未到達）、PFS の中央値は 19.2 ヵ月（95%CI：14.4～未到達）であった。PROFILE 1001 試験の最新の結果では、*ROS1* 陽性の進行 NSCLC 患者 53 人において、クリゾチニブによる全奏効率は 72%（95%CI：58～83%）と報告され、6 例で完全奏効が確認された [14]。全生存期間の中央値は 51.4 ヵ月（95%CI：29.3～未到達）であった。グレード 4 以上の治療関連有害事象の報告はなかった。

EUCROSS 試験では、*ROS1* 陽性の進行 NSCLC 患者 30 人において、クリゾチニブの投与により全奏効率 70%（21/30；95%CI：51～85%）の成績が得られたことが報告された [281]。治療に関連した有害事象が 97%（33/34）の患者で認められた。*ROS1* 融合陽性の IV 期 NSCLC 患者（評価可能例 30 人）を対象とした欧州の後ろ向き研究でもクリゾチニブが評価された [150]。完全奏効が 5 人で認められた（全奏効率 80%、病勢コントロール率 86.7%）。PFS の中央値は 9.1 ヵ月であった。多くの患者（26 人）がペメトレキセドの投与（クリゾチニブの投与前または投与後に単剤またはプラチナ製剤との併用で）を受け、奏効率は 57.7%、PFS の中央値は 7.2 ヵ月であった。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*ROS1* 融合陽性の患者に対するいくつかの薬剤の有効性を示したデータと FDA の承認に基づき、特定の転移性 NSCLC 患者に対して *ROS1* 検査を推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー*

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

解析の原則」を参照）[150,151,277]。クリゾチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ＋化学療法など）の施行前に *ROS1* 再構成が判明している場合にはカテゴリー2A の（望ましい）選択肢であり、一次治療としての全身療法の施行中に *ROS1* 再構成が判明した場合にはカテゴリー2A の（望ましい）選択肢となる。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、クリゾチニブおよびエヌトレクチニブはセリチニブと比較して、忍容性が比較的良好で、より多くの患者で評価されており、FDA の承認を受けていることから、これらを *ROS1* 融合陽性の患者に対する一次治療として望ましい薬剤とすることを決定した（本考察の「*セリチニブ*」および「*エヌトレクチニブ*」を参照）。クリゾチニブ、セリチニブまたはエヌトレクチニブに耐性を示すようになった *ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者では、ロルラチニブが推奨される（本考察の「*ロルラチニブ*」を参照）[285]。

セリチニブ

セリチニブは、*ALK* および *ROS1* 融合を阻害する経口 TKI である [814]。

ALK 再構成

第 3 相ランダム化試験である ASCEND-4 試験では、*ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療として、セリチニブがプラチナベースの化学療法と比較された [261]。セリチニブを使用したとき、プラチナベースの化学療法と比較して PFS の延長が認められ、PFS の中央値はセリチニブ群で 16.6 ヵ月（95%CI：12.6～27.2 ヵ月）、化学療法群で 8.1 ヵ月（95%CI：5.8～11.1 ヵ月）であった（HR＝0.55［95%CI：0.42～0.73］；*P*＜0.00001）。セリチニブでよくみられた有害事象は、下痢（85%［160/189］）、悪心（69%［130/189］）、嘔吐（66%［125/189］）、ALT 値上昇（60%［114/189］）などであった。化学療法でよくみられた有害事象は、悪心（55%［97/175］）、嘔吐（36%［63/175］）、貧血（35%［62/175］）などであった。

臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢としてセリチニブを推奨している [261,815-817]。セリチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ/化学療法など）の施行前に *ALK* 再構成が判明している場合にはカテゴリー1 の（その他の推奨される）選択肢であり、一次治療としての全身療法の施行中に *ALK* 再構成が判明した場合にはカテゴリー2A の選択肢となる。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、一次治療のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、セリチニブおよびブリグチニブを *ALK* 陽性の転移性 NSCLC に対する「その他の推奨される」選択肢とすること、ならびにアレクチニブを *ALK* 陽性の転移性 NSCLC に対する一次治療の望ましい選択肢とすることを決定した。当委員会はまた、クリゾチニブを特定の状況で有用な選択肢とすることも決定した。

第 3 相ランダム化試験である ASCEND-5 試験では、2 回以上の前治療（化学療法やクリゾチニブなど）を受けた後に進行を認めた *ALK* 陽性の進行 NSCLC 患者を対象として、セリチニブによる二次以降の治療が（ペメトレキセドまたはドセタキセルによる）化学療法と比較された [812]。化学療法群と比べてセリチニブ群で PFS の中央値に有意な延長が認められた（セリチニブ群 5.4 ヵ月［95%CI：4.1～6.9］ vs 化学療法群 1.6 ヵ月［95%CI：1.4～2.8］；HR＝0.49；95%CI：0.36～0.67；*P*＜0.0001）。重篤な有害事象が報告された患者の割合はセリチニブ群で 43%（49/115）、化学療法群で 32%（36/113）であった。第 2 相試験である ASCEND-2 試験では、2 回以上の前治療を受けた後のクリゾチニブの投与中に進行を認めた脳転移を有する患者を対象として、セリチニブが評価された [811]。全奏効率は 38%、奏効期間は 9.7 ヵ月（95%CI：7.1～11.1）であった [811]。頭蓋内病変の全奏効率は 45.0%であったが（95%CI：23.1～68.5%）、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床試験データと FDA の承認に基づき、クリゾチニブによる治療後に進行を認めた *ALK* 陽性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療選択肢としてセリチニブを推奨している（カテゴリー2A）[811,812,815-817]。クリゾチニブに耐えられない患者では、アレク

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

チニブ、セリチニブまたはブリグチニブ（投与歴がない場合）に切り替えてもよい。

ROS1 再構成

ある第 2 相試験において、*ROS1* 融合陽性の NSCLC 患者（評価可能例 28 人）を対象に、一次治療としてセリチニブが評価された [814]。セリチニブ群では完全奏効が 1 例、部分奏効が 19 例報告された（全奏効率は 62%［95%CI：45～77%］）。PFS はクリゾチニブの投与歴がない患者で 19.3 ヵ月（95%CI：1～37）、全患者で 9.3 ヵ月（95%CI：0～22）であった。全生存期間の中央値は 24 ヵ月（95%CI：5～43）であった。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、この試験結果に基づき、*ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対してセリチニブを推奨している（カテゴリー2A）。セリチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ/化学療法など）の施行前に *ROS1* 再構成が判明している場合にはカテゴリー2A の（その他の推奨される）選択肢であり、一次治療としての全身療法の施行中に *ROS1* 再構成が判明した場合にはカテゴリー2A の選択肢となる。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、一次治療のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、セリチニブを *ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する「その他の推奨される」選択肢とすることを決定した。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、クリゾチニブおよびエヌトレクチニブは忍容性が比較的良好で、より多くの患者で評価されており、FDA の承認を受けていることから、これらを *ROS1* 融合陽性の進行 NSCLC 患者に対する一次治療における望ましい薬剤とすることを決定した（本考察の「*クリゾチニブ*」および「*エヌトレクチニブ*」を参照）。クリゾチニブ、セリチニブまたはエヌトレクチニブに耐性を示すようになった *ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者では、ロルラチニブが推奨される [285]。

ブリグチニブ

ブリグチニブは、*ALK* 融合を阻害する経口 TKI である。

一次治療

第 3 相ランダム化試験である ALTA-1L 試験では、*ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療として、ブリグチニブがクリゾチニブと比較された [262]。PFS はブリグチニブ群（67%；95%CI：56～75%）の方がクリゾチニブ群（43%；95%CI：32～53%）より長かった（進行または死亡の HR＝0.49［95%CI：0.33～0.74］；*P*＜0.001）。頭蓋内病変の奏効率もブリグチニブ群（78%；95%CI：52～94%）の方がクリゾチニブ群（29%；95%CI：11～52%）より高かった。臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*ALK* 陽性の NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢としてブリグチニブを推奨している [262]。ブリグチニブは、一次治療としての全身療法（ペムブロリズマブ＋化学療法など）の施行前に *ALK* 再構成が判明している場合にはカテゴリー1 の（その他の推奨される）選択肢であり、一次治療としての全身療法の施行中に *ALK* 再構成が判明した場合にはカテゴリー2A の選択肢となる。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、一次治療のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、ブリグチニブおよびセリチニブを *ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する「その他の推奨される」選択肢とすること、アレクチニブを *ALK* 陽性の転移性 NSCLC に対する一次治療の望ましい選択肢とすることを決定した。当委員会はまた、クリゾチニブを特定の状況で有用な選択肢とすることを決定した。

二次以降の治療

第 2 相試験である ALTA 試験では、クリゾチニブ投与中に進行を認めたかクリゾチニブに耐えられない *ALK* 陽性の転移性 NSCLC 患者を対象として、ブリグチニブの 2 つの用量（90mg［A 群］または 180mg［B 群］の連日投与）が評価された [818,819]。全奏効率は A 群で 45%（97%CI：34～56%）、B 群で 54%（97%CI：43～65%）であった。多くの患者が脳転移を有していた（それぞれ 71%および 67%）。脳転移が測定可能であった患者における頭蓋内病変の全奏効率は、それぞれ 42%（11/26）および

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

67%（12/18）であった。PFS の中央値は、それぞれ 9.2 ヵ月（95%CI：7.4〜15.6 ヵ月）および 12.9 ヵ月（95%CI：11.1〜未到達）であった。グレード 3 以上の有害事象は、高血圧（それぞれ 6%および 6%）と肺炎（それぞれ 3%および 5%）などであった。臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、クリゾチニブによる治療後に進行を認めた *ALK* 陽性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療選択肢としてブリグチニブを推奨している（カテゴリー2A）[818,819]。ブリグチニブを投与中の患者は、特に投与開始後 1 週間は呼吸器症状を慎重にモニタリングすべきである。クリゾチニブに耐えられない患者では、アレクチニブ、ブリグチニブまたはセリチニブ（投与歴がない場合）に切り替えてもよい。

ロルラチニブ

ロルラチニブは、ALK および ROS1 チロシンキナーゼを標的とし、中枢神経系への移行が良好な第 3 世代の経口 TKI であり、第 1 および第 2 世代 ALK 阻害薬による治療後に生じる幅広い *ALK* 耐性変異を阻害する[738,739]。

二次以降の治療

データからは、ロルラチニブが ALK 阻害薬による治療後に進行を認めた一部の患者（中枢神経系転移を有する患者を含む）に有効であることが示されている[738,739]。ある第 2 相試験では、ALK 阻害療法後に進行を認めた *ALK* 陽性または *ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者を対象としてロルラチニブが評価されたが、多数の患者が無症状の中枢神経系転移を有していた[738]。少なくとも 1 つの ALK 阻害薬の投与歴がある患者のうち、47%で客観的奏効が得られ（93/198；95%CI：39.9〜54.2%）、4 人で完全奏効が、89 人で部分奏効が認められた。ベースライン時に測定可能な中枢神経系病変があった患者のうち、63%（51/81；95%CI：51.5〜73.4%）で頭蓋内病変の客観的奏効が認められた。ロルラチニブは最大 3 つの ALK 阻害薬の投与歴がある患者において有効であった。グレード 3〜4 の有害事象としては、高コレステロール血症や高トリグリセリド血症（ともに 43/275［16%］）などがみられた。重篤な治療関連有害事象が 7%（19/275）の患者でみられ、なかでも認知機能に対する影響が 1%（2/275）でみられ、その結果としてロルラチニブは完全に中止された。治療関連死の報告はなかった。

ある第 1/2 相試験において、*ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者を対象としてロルラチニブが評価された[285]。多くの患者（58%［40/69］）にクリゾチニブの投与歴があったが、TKI の投与歴がない患者も含まれていた（30%［21/69］）。客観的奏効が得られた割合は、クリゾチニブの投与歴がある患者で 35%（14/40）、TKI の投与歴がない患者で 62%（13/21）であった。頭蓋内病変の奏効が得られた割合は、クリゾチニブの投与歴がある患者で 50%（12/24）、TKI の投与歴がない患者で 64%（7/11）であった。重篤な治療関連有害事象が 7%（5/69）の患者でみられたが、治療関連死の報告はなかった。

臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、ALK 阻害薬による治療後に進行を認めた一部の *ALK* 陽性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療選択肢としてロルラチニブを推奨している（カテゴリー2A）[285,739]。ロルラチニブは、進行の種類に応じて、アレクチニブ、ブリグチニブ、セリチニブいずれかの投与中に進行を認めた一部の *ALK* 陽性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療選択肢となる。ロルラチニブはまた、クリゾチニブの投与中に進行を認め、その後にアレクチニブ、ブリグチニブ、セリチニブいずれかの投与中に進行を認めた一部の *ALK* 陽性 NSCLC 患者にとっても二次以降の治療選択肢となる。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、クリゾチニブ、エヌトレクチニブまたはセリチニブによる治療後に進行を認めた一部の *ROS1* 陽性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療選択肢としても、ロルラチニブを推奨している（カテゴリー2A）[285]。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

BRAF 変異を阻害する経口 TKI

ダブラフェニブおよびトラメチニブ

ダブラフェニブおよびトラメチニブは、RAS/RAF/MEK/ERK 経路のキナーゼを阻害する [167,168]。ダブラフェニブは V600E 変異を含む *BRAF* を阻害し、トラメチニブは BRAF シグナル伝達の下流にある MEK 1/2 を阻害する。

ある第 2 相試験では、*BRAF* V600E 変異陽性の転移性 NSCLC 患者 36 人を対象として、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用による一次治療が評価された [820]。全奏効率は 64%（23/36；95%CI：46～79%）となり、2 人の患者で完全奏効が認められた。PFS の中央値は 10.9 ヵ月（95%CI：7.0～16.6 ヵ月）であった。多くの患者（69%［25/36］）でグレード 3/4 の有害事象が発生した。重篤な有害事象としては、ALT 値上昇（14%［5/36］）、AST 値上昇（8%［3/36］）、発熱（11%［4/36］）、駆出率低下（8%［3/36］）などがみられた。

化学療法中に進行を認めた *BRAF* V600E 変異陽性の進行 NSCLC 患者 57 人を対象とした第 2 相試験では、二次以降の治療としてダブラフェニブ/トラメチニブ併用レジメンが評価された [167,821]。ダブラフェニブ/トラメチニブ併用群における奏効率は 63%（36/57）であったが、かなりの毒性が報告された。PFS は 9.7 ヵ月（6.9～19.6 ヵ月）であった。56%（32/57）の患者で、発熱、貧血、錯乱状態、喀血、高カルシウム血症、皮膚有棘細胞癌などの重篤な有害事象が発現した。グレード 3/4 の有害事象は、好中球減少症（9%［5/57］）、低ナトリウム血症（7%［4/57］）、貧血（5%［3/57］）などであった。試験中に 4 人が死亡したが、それらの死亡は治療に関連したものではないようであった（死因は後腹膜出血、くも膜下出血、呼吸窮迫または重度の病勢進行であった）。この第 2 相試験の最新の解析で得られた予備的データからは、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用群での全生存期間の中央値が 18.2 ヵ月（95%CI：14.3～未到達）であったことが報告された [822]。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*BRAF* 変異陽性の患者に対するいくつかの薬剤の有効性を示したデータと FDA の承認に基づき、特定の転移性 NSCLC 患者に対して *BRAF* 変異検査を推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[820-823]。これらの試験結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*BRAF* V600E 変異陽性の転移性 NSCLC 患者に対する望ましい一次治療としてダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法を推奨している [820,822,823]。BRAF V600E 変異陽性患者がダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法に耐えられない場合は、ダブラフェニブまたはベムラフェニブの単剤療法も治療選択肢（その他の推奨）となる [168,177,822]。*BRAF* V600E 変異陽性患者には他の全身療法レジメンも推奨され（特定の状況で有用）、転移性 NSCLC 患者の一次治療に使用されるものと同じ全身療法レジメン（カルボプラチン/パクリタキセルなど）を選択してもよい。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*BRAF* V600E 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、1）ダブラフェニブ/トラメチニブを望ましい選択肢、2）ダブラフェニブまたはベムラフェニブを「その他の推奨される」選択肢、3）その他の全身療法レジメン（カルボプラチン/パクリタキセルなど）を特定の状況で有用な選択肢とすることを決定した。*BRAF* V600E 変異陽性患者が一次治療としてダブラフェニブ/トラメチニブの投与を受けておらず、一次治療としての全身療法（カルボプラチン/パクリタキセルなど）の施行後に進行を認めた場合については、NCCN 非小細胞肺癌委員会は二次以降の治療としてダブラフェニブ/トラメチニブを推奨している [167,821]。

NTRK および ROS1 融合を阻害する経口 TKI

Larotrectinib

NTRK 融合遺伝子は、肺癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肉腫など様々な固形腫瘍の発生を促進するドライバー分子として働く *TRK* 融合蛋白をコードする（本考察の「*NTRK 融合*」を参照）[292]。Larotrectinib は、若年および高

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

齢の切除不能または転移性の様々な固形腫瘍を有する患者において *TRK* 融合蛋白を阻害する経口 TKI であり、そのため larotrectinib は年齢および癌種を問わない治療薬となっている [292]。*NTRK* 融合陽性の様々な固形腫瘍患者 55 人を対象とした研究では、larotrectinib で得られた全奏効率は 75%（95%CI：61～85%）であった [292]。この研究の最新の解析では、90%の患者が 1 年後の時点で生存しており、18%の患者が完全奏効を達成し、69%の患者で反応が継続しており、58%の患者で進行が認められなかったことが示された [295]。追加の *NTRK* 融合陽性患者 35 人における全奏効率は 74%であった [295]。グレード 3～4 の有害事象が発生した患者の割合は 3%未満であった。

これらのデータと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*NTRK* 融合陽性の転移性 NSCLC の患者に対する一次治療または二次以降の治療として larotrectinib を推奨している（カテゴリー2A）[292,295]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、larotrectinib およびエヌトレクチニブを *NTRK* 融合陽性の転移性 NSCLC に対する一次治療の望ましい選択肢とすることを決定した。*NTRK* 融合陽性患者には他の全身療法レジメンも推奨され（特定の状況で有用）、一次治療として転移性 NSCLC 患者に使用されるものと同じ全身療法レジメン（カルボプラチン/パクリタキセルなど）を選択してもよい。

エヌトレクチニブ

エヌトレクチニブは、*ROS1* と *TRK* を含むいくつかのチロシンキナーゼを阻害する経口 TKI である（本考察の「*ROS1 再構成*」および「*NTRK 融合*」を参照）[284,824]。いくつかの第 1 相および第 2 相試験（第 2 相の STARTRK-2 試験、第 1 相の STARTRK-1 試験および第 1 相の ALKA-372-001 試験）において、*ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者を対象としてエヌトレクチニブが評価されている [276,825]。一次治療としてエヌトレクチニブの投与を受けた *ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者 53 人から得られたこれら 3 試験の統合データで示された全奏効率は、77%（41/53；95%CI：64～88%；3 例が完全奏効）であった [276]。頭蓋内病変の全奏効率は 55%（95%CI：32～77%；4 例が完全奏効、7 例が部分奏効）であった [276,825]。より大規模な *ROS1* 陽性集団（n＝134）では、グレード 3～4 の有害事象が 34%の患者でみられた。15 人で神経系障害（4 人［3%］）や心障害（3 人［2%］）などの重篤な有害事象が発生した。治療関連死の報告はなかった。エヌトレクチニブはクリゾチニブより中枢神経系への移行が良好であるが、毒性が強い。

Larotrectinib と同様に、エヌトレクチニブも若年および高齢の切除不能または転移性の様々な固形腫瘍患者において *TRK* 融合蛋白を阻害する。そのため、エヌトレクチニブも年齢と癌種を問わない治療薬となっている。いくつかの第 1 相および第 2 相試験（第 2 相の STARTRK-2 試験、第 1 相の STARTRK-1 試験および第 1 相の ALKA-372-001 試験）では、*NTRK* 融合陽性の転移性 NSCLC を対象としてエヌトレクチニブが評価された [276,294,825]。*NTRK* 融合陽性 NSCLC 患者 10 人から得られたこれら 3 試験の統合データによると、エヌトレクチニブの全奏効率は 70%（95%CI：35～93%；7/10：腺癌では 7/7、扁平上皮癌、未分類または未分化 NSCLC では 0/3）であった。1 例で完全奏効がみられた [283]。*NTRK* 融合陽性 NSCLC 患者の大半（70%）が少なくとも 1 ラインの治療歴を有していた。中枢神経系病変を有する患者 6 例では、エヌトレクチニブによる頭蓋内病変の奏効率が 67%（4/6；2 例が完全奏効、2 例が部分奏効）であった。様々な固形腫瘍でみられたエヌトレクチニブ投与に伴うグレード 3 の有害事象としては、貧血や体重増加などがあった。グレード 4 の有害事象が 3 例で発生した（AST 値上昇、ALT 値上昇、高尿酸血症）。重篤な治療関連有害事象としては神経系障害が最も多くみられた（4%［3/68］および 3%［10/355］）。治療関連死の報告はなかった。

これらのデータと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、*ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢としてエヌト

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

レクチニブを推奨しており（カテゴリー2A、望ましい）、また *NTRK* 融合陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療または二次以降の治療選択肢としてもエヌトレクチニブを推奨している（カテゴリー2A）[276,283,284,825]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、エヌトレクチニブおよび larotrectinib を *NTRK* 融合陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の望ましい選択肢とすることを決定した。*NTRK* 融合陽性患者には他の全身療法レジメンも推奨され（特定の状況で有用）、一次治療として転移性 NSCLC 患者に使用されるものと同じ全身療法レジメン（カルボプラチン/パクリタキセルなど）を選択してもよい。ロルラチニブによる二次以降の治療も、クリゾチニブ、セリチニブまたはエヌトレクチニブによる治療後に進行を認めた一部の *ROS1* 陽性の転移性 NSCLC 患者に対して推奨される（カテゴリー2A）。

EGFR 阻害薬：モノクローナル抗体

セツキシマブ

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。第 3 相ランダム化試験である FLEX 試験において、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/ビノレルビンが比較された [826]。セツキシマブの追加により、全生存期間のわずかな延長が報告された（11.3 ヵ月 vs 10.1 ヵ月；死亡の HR＝0.87；95%CI：0.762～0.996；*P*＝0.044）。セツキシマブ投与群では対照群と比較してグレード 4 の有害事象が多くみられ（62% vs 52%；*P*＜0.01）、セツキシマブにはグレード 2 のざ瘡様発疹との関連性も認められた。

当 NCCN 委員会は、臨床データに基づき、セツキシマブ＋シスプラチン＋ビノレルビンのレジメンを推奨していない [826]。セツキシマブをベースとするこの併用レジメンの有益性は非常に限られており、投与も難しいレジメンであり、約 40%の患者でグレード 4 の好中球減少がみられるなど、他のレジメンと比べて忍容性も不良である [638]。腎機能低下などの併存症のためにシスプラチンが投与できない場合もある。毒性に関する懸念があるため、シスプラチン/ビノレルビンにセツキシマブを併用する（または併用しない）レジメンは米国では一般に使用されていない [638,656,826]。FLEX 試験の結果は統計学的に有意と報告されたが、臨床的には有意ではなかった [638]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は最近、すべての組織型の転移性 NSCLC 患者に対して推奨される細胞傷害性薬剤の選択肢のリストからシスプラチン/ビノレルビンとカルボプラチン/ビノレルビンレジメンを削除した。

免疫チェックポイント阻害薬

ヒト免疫チェックポイント阻害抗体は、PD-1 または PD-L1 を阻害し、それにより抗腫瘍免疫を改善するが、PD-1 は活性化した細胞傷害性 T 細胞の表面に発現している [303-305]。ICI（免疫療法薬や癌免疫療法薬［immuno-oncology agent：IO agent］とも呼ばれる）は、分子標的療法や細胞傷害性薬剤による化学療法と比べて効果の発現に時間を要する。免疫療法に対する禁忌（活動性または過去に確認された自己免疫疾患、現在の免疫抑制薬の使用、効果に乏しいことが予想される癌遺伝子の存在など）がある場合には、免疫療法単独または免疫療法/化学療法の併用レジメンは推奨されない。ニボルマブとペムブロリズマブは PD-1 を阻害する [306,121]。アテゾリズマブとデュルバルマブは PD-L1 を阻害する [307,308]。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、ペムブロリズマブ単剤またはペムブロリズマブと化学療法の併用の有効性に基づき、すべての転移性 NSCLC 患者を対象として、一次治療を開始する前に PD-L1 の発現を調べる IHC 検査を施行することを推奨している（カテゴリー1）（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」と本考察の「*ペムブロリズマブ*」を参照）[309]。理想的には、転移性 NSCLC 患者では臨床的に可能であれば一次治療の前に PD-L1 発現量を評価する。また、

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

分子標的療法が使用可能なドライバー癌遺伝子バリアント（*EGFR* 変異、*ALK* 融合など）の有無を評価するために最善を尽くす必要がある。特定のドライバー癌遺伝子を有する転移性 NSCLC 患者には PD-L1 発現量を問わず分子標的療法が推奨されることに留意すべきである。PD-L1 発現量が 1%以上の転移性 NSCLC 患者（ただし標的化が可能なドライバー癌遺伝子分子バリアント［*EGFR*、*ALK*、*ROS1* など］も有する患者）には、一次治療の状況では分子標的療法の方が ICI（奏効率が不良）より奏効率が高く（例えば、オシメルチニブで 80%）、忍容性が良好であり、このような患者は ICI に反応する可能性が低いため、一次治療としては ICI 療法ではなく、その癌遺伝子に対する分子標的療法を施行するべきである[315-318,744]。一次治療として ICI の投与を単独または化学療法との併用で受ける患者については、腫瘍科医は ICI の半減期が長いことと、ICI とオシメルチニブを併用した場合に生じうる有害作用を認識しておくべきである[756-758]。

以下では、適格な転移性 NSCLC 患者における一次治療または二次以降の治療としての ICI の使用について簡潔に要約しており、臨床試験データなどの詳細な情報は以降の節で示している（本考察の「*ペムブロリズマブ*」、「*アテゾリズマブ*」および「*ニボルマブ±イピリムマブ*」を参照）。デュルバルマブについては、切除不能 III 期 NSCLC の適格な患者に使用されることから、別の節で考察している（本考察の「*デュルバルマブ*」を参照）。

組織型を問わない適格な転移性 NSCLC 患者が PD-L1 発現量 50%以上で、かつ *EGFR*、*ALK*、*ROS1* および *BRAF* V600E（特定の分子）バリアントの検査で陰性と判定された場合は、一次治療としてペムブロリズマブ単剤が推奨される（カテゴリー1；望ましい）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、組織型を問わない適格な転移性 NSCLC 患者が PD-L1 発現量 1～49%で、かつ特定の分子バリアントの検査で陰性と判定された場合の一次治療についても、ペムブロリズマブ単剤を推奨している（カテゴリー2B；特定の状況で有用）（本考察の「*ペムブロリズマブ*」を参照）[827]。ペムブロリズマブと化学療法の併用療法は、特定の分子バリアントの検査で陰性と判定された適格な転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢として、PD-L1 発現量を問わず推奨される（カテゴリー1；望ましい）。ABCP レジメンによる併用療法は、特定の分子バリアントの検査で陰性と判定された適格な転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢として、PD-L1 発現量を問わず推奨される（カテゴリー1；その他の推奨される介入）。一次治療のすべてのレジメンにおいて、忍容性がある場合、2 年間の維持療法としての免疫療法が推奨される。デュルバルマブについては、NCCN 非小細胞肺癌委員会は根治的化学放射線同時併用療法の施行後に進行を認めなかった切除不能 III 期 NSCLC の適格患者に対する地固め免疫療法として推奨している（カテゴリー1）。デュルバルマブに関する臨床試験データおよび適正使用については、他の箇所でより詳細に記載されている（本考察の「*デュルバルマブ*」を参照）[307]。

PD-1/PD-L1 阻害薬療法（単独または化学療法と併用）の施行中に進行を認めた場合は、二次以降の治療で別の PD-1/PD-L1 阻害薬に切り替えることは推奨されない[747]。PD-L1 発現量が 1%を超える一部の転移性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療選択肢としては、ペムブロリズマブ単剤が推奨される（カテゴリー1；望ましい）。一部の転移性 NSCLC 患者に対する二次以降の単剤療法の選択肢としては、PD-L1 発現量を問わずニボルマブまたはアテゾリズマブが推奨される（カテゴリー1；望ましい）（本考察の「*ペムブロリズマブ*」、「*アテゾリズマブ*」および「*ニボルマブ±イピリムマブ*」を参照）。二次治療でのデータに基づくと、*EGFR* 変異または *ALK* 融合が陽性の患者では、PD-1 または PD-L1 阻害薬による単剤療法は PD-L1 発現量に関係なく効果が低いようである[303,306,744,828,829]。ある小規模研究から、*EGFR* 変異陽性の転移性 NSCLC 患者では、たとえ PD-L1 発現量が 50%を超えていても、ペムブロリズマブ単剤は一次治療として有効ではないことが示唆されている[317]。PD-L1 発現量が非常に高い *ALK* 陽性の NSCLC 患者は、ペムブロリズマブに反応しない[744]。ペム

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

ブロリズマブと化学療法の併用（またはペムブロリズマブ単剤）による一次治療の有効性を評価した試験では、大半の患者が *EGFR* または *ALK* バリアントについて野生型であった。忍容性がある場合、二次以降の治療レジメンすべてで進行を認めるまで維持療法として免疫療法を施行することが推奨される。

ICI には、従来の細胞傷害性薬剤による化学療法ではみられない内分泌障害などの特有の免疫関連有害事象（immune-mediated adverse event）との関連が認められている。そのため、医療従事者は潜在的な免疫関連有害事象の範囲を認識し、有害事象の管理法を理解して、起こりうる副作用について患者教育を行う必要がある（NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）[830,831]。重度または生命を脅かす肺臓炎がみられた場合は、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブの投与を中止し、重度または生命を脅かす免疫関連有害事象が認められた場合は、投与を休止または中止すべきである（添付文書を参照）。Pseudoprogression が報告されており、そのために従来の RECIST 基準は適用できない可能性がある [832]。

ペムブロリズマブ

ペムブロリズマブは、PD-1 を阻害することで抗腫瘍免疫を改善するヒト免疫チェックポイント阻害抗体である [306,121]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、ペムブロリズマブの有効性に基づき、すべての転移性 NSCLC 患者を対象として、一次治療を開始する前に PD-L1 の発現を調べる IHC 検査を行うことを推奨している（カテゴリー1）（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）[309]。FDA は、PD-L1 の発現を評価して患者がペムブロリズマブ療法に適格か否かを判定するコンパニオン診断用のバイオマーカー検査法を承認している。PD-L1 の発現は至適なバイオマーカーではないが、患者にペムブロリズマブの適応があるか否かを評価する上では、現時点で最善のバイオマーカーである [310,311]。PD-L1 の発現は動的に絶え間なく変化するため、陽性判定のカットオフ値は人為的に決定されたものである。PD-L1 発現量が 50%をわずかに下回る患者もわずかに上回る患者も、おそらく反応は同程度になるであろう [310]。現在使用可能な ICI のそれぞれについて、専用の抗 PD-L1 IHC アッセイが開発されている [310,314]。PD-L1 検査での陽性の定義は、用いるバイオマーカー検査の方法により様々である [314]。

理想的には、転移性 NSCLC 患者では臨床的に可能であれば一次治療の前に PD-L1 発現量を評価する。また、分子標的療法が利用可能なドライバー変異（*EGFR* 変異、*ALK* 融合など）の有無を評価するために最善を尽くす必要がある。*EGFR* 変異および *ALK* 融合の評価には血漿ベースの検査を用いることもできるが、それらのアッセイは組織検体を用いるアッセイより感度が低い。特定のドライバー癌遺伝子バリアントを有する転移性 NSCLC 患者には PD-L1 発現量を問わず分子標的療法が推奨されることに留意すべきである。PD-L1 発現量が 1%以上の転移性 NSCLC 患者（ただし標的化が可能なドライバー癌遺伝子分子バリアント［*EGFR*、*ALK*、*ROS1* など］も有する患者）には、一次治療の状況では分子標的療法の方が ICI（奏効率が不良）より奏効率が高く（例えば、オシメルチニブで 80%）、忍容性が良好であり、このような患者は ICI に反応する可能性が低いため、一次治療としては ICI 療法ではなく、その癌遺伝子に対する分子標的療法を施行するべきである [315-319]。

ペムブロリズマブの使用時には免疫関連有害事象（immune-mediated adverse event）が発生する可能性がある [833-835]。免疫関連有害事象が認められた患者には、その反応の重症度に応じて、ステロイドを高用量で静脈内投与すべきである（NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）。さらに、重度または生命を脅かす肺臓炎が認められた場合は、ペムブロリズマブの投与を中止し、肺臓炎以外で重度または生命を脅かす免疫関連有害事象が認められた場合は、必要に応じて投与を休止または中止すべきである（添付文書を参照）。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

一次治療としての単剤療法

第 3 相ランダム化試験である KEYNOTE-024 試験において、PD-L1 発現量が 50%以上で *EGFR* 変異および *ALK* 融合がない転移性の非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌の進行例に対する一次治療として、ペムブロリズマブ単剤がプラチナベースの化学療法と比較された [9,121]。6 ヵ月時点の全生存率は、ペムブロリズマブ単剤療法で 80.2%であったのに対し、化学療法では 72.4%であった（死亡の HR＝0.60［95%CI：0.41～0.89］；*P*＝0.005）。奏効率は化学療法よりペムブロリズマブの方が高かった（27.8% vs 44.8%）[121]。KEYNOTE-024 試験の最新の解析では、全生存期間の中央値がペムブロリズマブ単剤療法（30.0 ヵ月［95%CI：18.3 ヵ月～未到達］）により化学療法（14.2 ヵ月；95%CI：9.8～19.0 ヵ月；HR＝0.63；95%CI：0.47～0.86）と比べて延長したことが示された [9]。比較的重症度の高い（グレード 3～5）治療関連有害事象の報告数は、ペムブロリズマブ単剤療法の方が化学療法より少なかった（31.2% vs 53.3%）。治療関連死はペムブロリズマブ単剤療法群では 1.3%（2/154）、化学療法単独群では 2%（3/150）の患者でみられた。

第 3 相ランダム化試験である KEYNOTE-042 試験では、PD-L1 発現量が 1%以上で *EGFR* 変異および *ALK* 融合がない進行非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌に対する一次治療として、ペムブロリズマブ単剤がプラチナベースの化学療法と比較された [827]。PD-L1 発現量が 50%以上であった患者の全生存期間は、ペムブロリズマブ単剤（20.0 ヵ月；95%CI：15.4～24.9）の方が化学療法（12.2 ヵ月；95%CI：10.4～14.2；HR＝0.69；95%CI：0.56～0.85；*P*＝0.0003）より長かった。サブグループ解析では、PD-L1 発現量が 1～49%であった患者の全生存期間がペムブロリズマブ単剤（13.4 ヵ月；95%CI：10.7～18.2）と化学療法で同程度であった（12.1 ヵ月；95%CI：11.0～14.0）（HR＝0.92；95%CI：0.77～1.11）。KEYNOTE-001 試験の長期データでは、5 年生存率が治療歴のない転移性 NSCLC 患者で約 23%、ペムブロリズマブ単剤による治療歴がある患者で 15.5%であることが示され、PD-L1 発現量が 50%以上であった患者の 5 年全生存率はそれぞれ約 29.6%と約 25%であった [11]。全生存期間の中央値は治療歴のない患者で 22.3 ヵ月（95%CI：17.1～32.3）、ペムブロリズマブ単剤による治療歴がある患者で 10.5 ヵ月（95%CI：8.6～13.2）であった。化学療法のみを受けた転移性 NSCLC 患者の 5 年全生存率は約 6%であった [11]。

臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、PD-L1 発現量が 50%以上で、かつ *EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定された進行非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌の適格患者に対する一次治療の選択肢として、ペムブロリズマブ単剤を推奨している（カテゴリー1；望ましい）[121,827,836]。この状況ではペムブロリズマブによる維持療法も推奨される（カテゴリー1）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、一次治療としてのペムブロリズマブ単剤療法の施行中に進行を認めた患者について、一次治療で用いられる細胞傷害性薬剤による全身療法レジメン（カルボプラチン/パクリタキセルなど）を二次以降の治療として推奨している。

臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、PD-L1 発現量が 1～49%で、*EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定された転移性 NSCLC の適格患者に対する一次治療の選択肢として、ペムブロリズマブ単剤を推奨している（カテゴリー2B；特定の状況で有用）[827,836]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、プラチナベースの化学療法に耐えられないかプラチナベースの化学療法を拒否する PD-L1 発現量 1～49%の患者について、ペムブロリズマブ単剤を有用な介入とすることを決定した（カテゴリー2B；特定の状況で有用）。PD-L1 発現量が 1～49%であった患者では、ペムブロリズマブ単剤療法を化学療法と比較したときの HR は 0.92 であり、これは統計学的にも臨床的にも有意ではなく、したがって、患者が耐えられる場合はペムブロリズマブと化学療法の併用が推奨される（カテゴリー1；望ましい）。この状況ではペムブロリズマブによる維持療法も推奨される（カテゴリー2B）。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

一次治療としての多剤併用療法

第 3 相ランダム化試験である KEYNOTE-189 試験では、転移性非扁平上皮 NSCLC 患者を対象として、ペムブロリズマブ＋カルボプラチン（またはシスプラチン）/ペメトレキセドが化学療法と比較された [837]。この試験では大半の患者がペムブロリズマブ/カルボプラチン/ペメトレキセドの投与を受けたが（72%［445/616］）、一部の患者はペムブロリズマブ＋シスプラチン＋ペメトレキセドの投与を受けた（28%［171/616］）。*EGFR* 変異または *ALK* 融合は認められなかった。追跡期間中央値 10.5 ヵ月の時点で推定された 1 年全生存率は、ペムブロリズマブ/化学療法群の 69.2%（95%CI：64.1～73.8%）に対して、化学療法単独群では 49.4%（95%CI：42.1～56.2%）であった（死亡の HR＝0.49；95%CI：0.38～0.64；*P*＜0.001）。全生存率は PD-L1 発現量に関係なく改善したが、TMB では治療効果が予測されなかった [838]。PFS の中央値は、化学療法単独群の 4.9 ヵ月（95%CI：4.7～5.5）に対して、ペムブロリズマブ＋化学療法群では 8.8 ヵ月（95%CI：7.6～9.2）であった（進行または死亡の HR＝0.52；95%CI：0.43～0.64；*P*＜0.001）。グレード 3 以上の有害事象の発生率は両群とも同程度であった（ペムブロリズマブ/化学療法群 67.2% vs 化学療法群 65.8%）。

臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、転移性非扁平上皮 NSCLC（すなわち腺癌、大細胞癌）または NSCLC NOS の適格患者に対する一次治療の選択肢として、ペムブロリズマブ＋ペメトレキセドとカルボプラチンまたはシスプラチンの併用を推奨している（カテゴリー1；望ましい）[837,839]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、これらのペムブロリズマブ/化学療法併用レジメンを、PD-L1 発現量を問わず適格な転移性非扁平上皮 NSCLC 患者に対する一次治療の望ましい選択肢とすることを決定した。これらのペムブロリズマブ/化学療法併用レジメンは、PD-1 および PD-L1 阻害薬に対する禁忌がなく、*EGFR*、*ALK*、*BRAF* V600E および *ROS1* バリアントの検査で陰性と判定された転移性非扁平上皮 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢として、PD-L1 発現量を問わず推奨される（カテゴリー1；望ましい）。この状況ではペムブロリズマブ/ペメトレキセドによる維持療法も推奨される選択肢である（カテゴリー1）。PD-1/PD-L1 阻害薬と化学療法の併用療法の施行中に進行を認めた転移性 NSCLC 患者については、いずれも投与歴がなければ、二次以降の治療としてドセタキセル（±ラムシルマブ）、ペメトレキセド（非扁平上皮癌のみ）またはゲムシタビンが推奨される。

第 3 相ランダム化試験である KEYNOTE-407 試験では、転移性肺扁平上皮癌患者を対象としてカルボプラチン/パクリタキセルまたは nab-パクリタキセルへのペムブロリズマブの追加が比較され、32%の患者が nab-パクリタキセル（アルブミン結合パクリタキセルとも呼ばれる）の投与を受けた [840]。全生存期間の中央値は、化学療法単独群の 11.3 ヵ月（95%CI：9.5～14.8）に対して、ペムブロリズマブ＋化学療法群では 15.9 ヵ月（95%CI：13.2～未到達）であった（死亡の HR＝0.64；95%CI：0.49～0.85；*P*＜0.001）。全奏効率は、化学療法単独群で 38.4%であったのに対し、ペムブロリズマブ/化学療法群では 57.9%であった。PD-L1 TPS が 1%未満であった患者の割合は 38%に過ぎなかった。グレード 3 以上の有害事象の発生率は両群で同程度であった（ペムブロリズマブ/化学療法群 69.8% vs 化学療法単独群 68.2%）。有害事象のために治療を中止した患者は、ペムブロリズマブ/化学療法の方が化学療法単独より多かった（それぞれ 13.3% vs 6.4%）。

臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、転移性肺扁平上皮癌患者に対する一次治療の選択肢としてペムブロリズマブ＋カルボプラチンとパクリタキセルまたは nab-パクリタキセルとの併用を推奨している（カテゴリー1、望ましい）[840,841]。この状況ではペムブロリズマブによる維持療法も推奨される選択肢である（カテゴリー1）。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、これらのペムブロリズマブ

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

/化学療法併用レジメンを、適格な転移性肺扁平上皮癌患者に対して PD-L1 発現量を問わず望ましい選択肢とすることを決定した。これらのペムブロリズマブ＋化学療法併用レジメンは、PD-1 および PD-L1 阻害薬に対する禁忌がなく、*EGFR*、*ALK*、*BRAF* V600E および *ROS1* バリアントの検査で陰性と判定された転移性肺扁平上皮癌患者に対する一次治療の選択肢として、PD-L1 発現量を問わず推奨される（カテゴリー1；望ましい）。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、ペムブロリズマブ/シスプラチンとパクリタキセルまたは nab-パクリタキセルを併用するレジメンについてはデータが少ないことから、このレジメンの推奨を削除した。

二次以降の治療

第 3 相ランダム化試験である KEYNOTE-010 試験では、前治療歴のある PD-L1 陽性（1%以上）の進行した非扁平上皮 NSCLC および肺扁平上皮癌患者（大半が現喫煙者または元喫煙者であった）を対象として、ペムブロリズマブの単剤療法が比較された [829]。この試験では、ペムブロリズマブ 2mg/kg 群、ペムブロリズマブ 10mg/kg 群、ドセタキセル 75mg/m^2 群の 3 群（いずれも 3 週毎に投与）が設定された。全生存期間の中央値は、ペムブロリズマブ低用量群で 10.4 ヵ月、ペムブロリズマブ高用量群で 12.7 ヵ月、ドセタキセル群で 8.5 ヵ月であった。ペムブロリズマブ投与群では、どちらの用量でもドセタキセル群と比べて有意な全生存期間の延長が認められた（ペムブロリズマブ 2mg/kg 群：HR＝0.71［95%CI：0.58～0.88］；*P*＝0.0008）（ペムブロリズマブ 10mg/kg 群：HR＝0.61［95%CI：0.49～0.75］；*P*＜0.0001）。腫瘍細胞の 50%以上で PD-L1 発現がみられた患者では、両用量のペムブロリズマブ投与群においてドセタキセル群と比べて有意な全生存期間の延長が認められた（ペムブロリズマブ 2mg/kg 群：14.9 vs 8.2 ヵ月；HR＝0.54［95%CI：0.38～0.77］；*P*＝0.0002）（ペムブロリズマブ 10mg/kg 群：17.3 vs 8.2 ヵ月；HR＝0.50［95%CI：0.36～0.70］；*P*＜0.0001）。グレード 3～5 の治療関連有害事象の発生率は、両用量のペムブロリズマブ投与群ともドセタキセル群より低かった（ペムブロリズマブ 2mg/kg 群：13%［43/339］、ペムブロリズマブ 10mg/kg 群：16 %［55/343］、ドセタキセル群：35 %［109/309］）。治療関連死はペムブロリズマブ群で計 6 例（各用量群で 3 例ずつ）、ドセタキセル群で 5 例認められた。

PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴がない場合について、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床試験データと FDA の承認に基づき、PD-L1 発現量が 1%以上の転移性の非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌患者に対する二次以降の治療選択肢としてペムブロリズマブ単剤を推奨している（カテゴリー1；望ましい）[829,842,843]。ペムブロリズマブ単剤療法を処方する前に、PD-L1 発現量を調べる検査が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」を参照）。

アテゾリズマブ

アテゾリズマブは、PD-L1 を阻害することにより抗腫瘍免疫を改善するヒト免疫チェックポイント阻害抗体である [308]。アテゾリズマブの使用時には免疫関連有害事象（immune-mediated adverse event）が発生する可能性がある [828,844]。免疫関連有害事象が認められた患者には、その反応の重症度に応じて、ステロイドを高用量で静脈内投与すべきである（NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）。さらに、重度または生命を脅かす肺臓炎が認められた場合は、アテゾリズマブの投与を永続的に中止し、肺臓炎以外で重度または生命を脅かす免疫関連有害事象が認められた場合は、必要に応じて投与を中止すべきである（添付文書を参照）。

一次治療

第 3 相ランダム化試験である IMpower150 試験では、転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者を対象として、ABCP レジメンによる一次治療がベバシズマブ＋化学療法と比較された [844]。全生存期間の中央値は、ABCP 群で 19.2 ヵ月（95%CI：17.0～23.8）であったのに対し、カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ群では 14.7 ヵ月（95%CI：13.3～16.9）であった。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

死亡の HR は 0.78 であった（95%CI：0.64～0.96；*P*＝0.02）。PFS は ABCP 群の方が化学療法/ベバシズマブ群より長かった（8.3 vs 6.8 ヵ月；HR＝0.62［95%CI：0.52～0.74］；*P*＜0.001）。この試験には過去の TKI 投与中に進行を認めた（または投与に耐えられなかった）*EGFR* 変異または *ALK* 融合陽性の患者（n＝108）も登録されたが、大半の患者（87%）はこれらの遺伝子バリアントを有していなかった。*EGFR* 変異または *ALK* 融合を有する患者の PFS も、ABCP 群の方が化学療法/ベバシズマブ群と比べて延長していた（9.7 vs 6.1 ヵ月；HR＝0.59［95% CI：0.37～0.94］）。IMpower150 試験のサブグループ解析では、ABCP レジメンによる二次以降の治療を受けた少数の *EGFR* 変異陽性転移性 NSCLC 患者（n＝34）において、カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブの投与を受けた患者（n＝45）と比較して、全生存期間の中央値が延長したと報告された [845]。したがって、ABCP レジメンは、TKI による初回治療後に進行を認めた *EGFR* 変異または *ALK* 融合を有する患者にとって選択肢の 1 つとなる可能性がある。

第 3 相ランダム化試験である IMpower130 試験では、*EGFR* 変異および *ALK* 融合を認めない転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者を対象として、一次治療としてのアテゾリズマブ＋カルボプラチン＋nab-パクリタキセルが化学療法単独と比較された [846]。全生存期間の中央値は、アテゾリズマブ＋化学療法群の 18.6 ヵ月（95%CI：16.0～21.2）に対して、カルボプラチン/nab-パクリタキセル群では 13.9 ヵ月（95%CI：12.0～18.7）であった（HR＝0.79；95%CI：0.64～0.98；*P*＜0.033）。治療関連死が報告された患者の割合は、アテゾリズマブ＋化学療法群で 2%（8/473）、化学療法単独群で 1%未満（1/232）であった。

臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、転移性非扁平上皮 NSCLC（腺癌を含む）の適格患者に対する一次治療の選択肢として ABCP レジメンを推奨している（カテゴリー1；その他の推奨される介入）[844]。ABCP レジメン（4 剤併用レジメンとも呼ばれる）は、*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* バリアントの検査で陰性と判定された患者に対する一次治療の選択肢として、PD-L1 発現量を問わず推奨される。この状況ではアテゾリズマブとベバシズマブによる維持療法も推奨される（カテゴリー1；その他の推奨される介入）（本考察の「*維持療法*」を参照）。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、ペムブロリズマブ＋化学療法の併用レジメンをその忍容性と該当するレジメンの使用経験に基づき当委員会では望ましいと考えていることから、ABCP レジメンをその他の推奨される介入とすることを決定した。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床データと FDA の承認に基づき、適格な転移性 NSCLC 患者に用いられるベバシズマブを含む全身療法レジメンのすべて（ABCP など）について、ベバシズマブのバイオシミラーを使用してもよいと推奨している [746-750]。

2020 年の更新（第 2 版）に際して当非小細胞肺癌 NCCN 委員会は、臨床試験データに基づき、転移性 NSCLC の適格患者に対する一次治療の選択肢としてアテゾリズマブ/カルボプラチン/nab-パクリタキセルを推奨している（カテゴリー2A；その他の推奨される介入）[846]。アテゾリズマブ/カルボプラチン/nab-パクリタキセルは、*EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定された転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢として、組織型や PD-L1 発現量を問わず推奨される。この状況ではアテゾリズマブによる維持療法も推奨される（カテゴリー2A）。

二次以降の治療

第 3 相ランダム化試験である OAK 試験では、全身療法の施行中または施行後に進行を認めた転移性 NSCLC 患者を対象として、アテゾリズマブがドセタキセルと比較された [828,847]。大半の患者が現喫煙者または元喫煙者で、プラチナベースの化学療法を受けたことがあったが、10%の患者は *EGFR* 変異や *ALK* 融合が認められたため、報告の対象から除外された [828,847]。アテゾリズマブの投与を受けた非扁平上皮 NSCLC 患者の全生存

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

期間（15.6 ヵ月；95%CI：13.3〜17.6）は、ドセタキセルの投与を受けた患者（11.2 ヵ月；95%CI：9.3〜12.6）よりも長かった（HR＝0.73；0.6〜0.89；*P*＝0.0015）。肺扁平上皮癌患者の全生存期間は、アテゾリズマブ群の 8.9 ヵ月（95%CI：7.4〜12.8 ヵ月）に対して、ドセタキセル群では 7.7 ヵ月（95%CI：6.3〜8.9 ヵ月）であった（HR＝0.73［0.54〜0.98］；*P*＝0.038）。扁平上皮癌の群では非扁平上皮癌の群と比べて被験者数が少なかった（222 例 vs 628 例）。治療に関連した重度の有害事象（グレード 3〜4）の報告数は、アテゾリズマブの方がドセタキセルより少なかった（15% vs 43%［90/609 vs 247/578］）。

PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴がない場合について、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床試験データと FDA の承認に基づき、転移性の非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌患者に対する二次以降の治療選択肢としてアテゾリズマブを推奨している（カテゴリー1；望ましい）[308,828,847]。アテゾリズマブの処方に PD-L1 発現量の検査は必要ないが、有用な情報が得られる可能性がある。

ニボルマブ＋イピリムマブまたはニボルマブ単剤

ニボルマブとイピリムマブは、それぞれ T 細胞に対して相補的な作用機序を有する ICI であり、ニボルマブは単剤で使用する場合とイピリムマブと併用する場合がある。ニボルマブは PD-1 を阻害し、それにより抗腫瘍免疫を改善する[303,306,121]。PD-1 は活性化した細胞傷害性 T 細胞の表面に発現している[303-305]。イピリムマブはヒト CTLA-4（cytotoxic T-lymphocyte antigen 4）の阻害抗体であり、T 細胞の活性化を阻害する CTLA-4 に結合して CD80/CD86 との相互作用を妨げることにより、腫瘍に対する新たな T 細胞応答を誘導する[848]。ニボルマブまたはニボルマブ/イピリムマブの使用時には免疫関連有害事象が発生する可能性がある[849]。免疫関連有害事象が認められた患者には、その反応の重症度に応じて、ステロイドを高用量で静脈内投与すべきである（NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）。さらに、重度または生命を脅かす肺臓炎が認められた場合は、ニボルマブ＋イピリムマブまたはニボルマブ単剤の投与を永続的に中止し、肺臓炎以外で重度または生命を脅かす免疫関連有害事象が認められた場合は、必要に応じて投与を中止すべきである（添付文書を参照）。ニボルマブ＋イピリムマブの投与を受けている患者に治療関連有害事象が発生した場合は、イピリムマブを中止してニボルマブを継続することが妥当である場合がある[849]。

一次治療

第 3 相ランダム化試験である CheckMate 227 試験の解析では、PS が 0〜1 で EGFR 変異および ALK 融合を認めない転移性の非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌患者のうち TMB が高い（1 メガベース当たりの変異数が 10 以上）患者のみを対象として、一次治療としてニボルマブ/イピリムマブ、ニボルマブ単剤療法および化学療法が比較された[187]。1 年時点の PFS 率は、ニボルマブ/イピリムマブ群で 42.6%、化学療法単独群で 13.2%であった。PFS の中央値は、ニボルマブ/イピリムマブ群で 7.2 ヵ月（95%CI：5.5〜13.2）、化学療法単独群で 5.5 ヵ月（95%CI：4.4〜5.8）であった（進行または死亡の HR＝0.58；97.5%CI：0.41〜0.81；*P*＜0.001）。客観的奏効率はニボルマブ/イピリムマブ群で 45.3%、化学療法単独群で 26.9%となり、ニボルマブ/イピリムマブは PD-L1 発現量や組織型を問わず有益であった。グレード 3〜4 の有害事象の発生率は、ニボルマブ/イピリムマブと化学療法単独で同程度であった（31% vs 36%）。PFS の中央値について、ニボルマブ単剤（N＝71）（4.2 ヵ月；95%CI：2.7〜8.3）と化学療法（N＝79）（5.6 ヵ月；95%CI：4.5〜7.0）を比較した場合に有意差は認められなかった。PD-L1 発現量が 1%以上の患者に関する CheckMate 227 試験の最新の結果では、全生存期間の中央値はニボルマブ＋イピリムマブ群で 17.1 ヵ月（95%CI：15.0〜20.1）、化学療法単独群で 14.9 ヵ月（95%CI：12.7〜16.7）と報告された（HR＝0.79；95%CI：0.65〜0.96；*P*＝0.007）[849]。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

2020 年の更新（第 2 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、CheckMate 227 試験の結果に基づき、転移性 NSCLC 患者に対する一次治療の選択肢として PD-L1 発現量を問わずニボルマブ＋イピリムマブを推奨する（カテゴリー2A）[187,188,849]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、全身療法のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、ニボルマブ/イピリムマブによる一次治療を PD-L1 発現量が 1%以上の患者に対する「特定の状況で有用」（腎機能障害がある場合など）、PD-L1 発現量が 1%未満の患者に対する「その他の推奨される」選択肢とすることを決定した。TMB はニボルマブ＋イピリムマブまたはニボルマブ単剤の対象患者を選択する際に有用となる可能性がある新たなバイオマーカーと考えられるが、TMB の測定法についてはコンセンサスがない。

二次以降の治療

第 3 相ランダム化試験である CheckMate-057 試験では、一次化学療法の施行中または施行後に進行を認めた転移性非扁平上皮 NSCLC 患者に対する二次以降の治療として、ニボルマブがドセタキセルと比較された [303]。全生存期間の中央値はニボルマブ群の 12.2 ヵ月（95%CI：9.7～15.0）に対して、ドセタキセル群では 9.4 ヵ月（95%CI：8.1～10.7）であった（HR＝0.73；95%CI：0.59～0.89；*P*＝0.002）[303]。奏効期間の中央値は、ニボルマブ群で 17.2 ヵ月、ドセタキセル群で 5.6 ヵ月であった。18 ヵ月時点の全生存率は、ニボルマブ群で 39%（95%CI：34～45%）、ドセタキセル群で 23%（95%CI：19～28%）であった。グレード 3～5 の有害事象が報告された患者の割合は、ドセタキセル群（54%）よりニボルマブ群（10%）の方が低かった。転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者の多くでニボルマブは有益となるが、腫瘍の PD-L1 染色が 1～10%以上であった患者の全生存期間は 17～19 ヵ月であったのに対し、ドセタキセル群では 8～9 ヵ月であった。PD-L1 の発現がみられなかった患者では、ニボルマブ群とドセタキセル群で全生存率に差は認められなかったが、ニボルマブ群で奏効期間の延長と副作用の減少が認められた。

第 3 相ランダム化試験である CheckMate-017 試験では、一次化学療法の施行中または施行後に進行を認めた転移性肺扁平上皮癌患者に対する二次以降の治療として、ニボルマブがドセタキセルと比較された [306]。全生存期間の中央値は、ニボルマブ群の 9.2 ヵ月（95%CI：7.3～13.3）に対して、ドセタキセル群では 6.0 ヵ月（95%CI：5.1～7.3）であった（HR＝0.59；95%CI：0.44～0.79；*P*＜0.001）[306]。また、ニボルマブ群の奏効率は 20%であったのに対し、ドセタキセル群では 9%であった（P＝0.008）。肺扁平上皮癌患者では、PD-L1 の発現にニボルマブへの反応との関連は認められなかった。グレード 3～4 の有害事象の報告数は、ニボルマブ（7%）の方がドセタキセル（55%）より少なかった。ニボルマブ群では死亡例はなかったのに対し、ドセタキセル群では 3 人が死亡した。

CheckMate-057 試験および CheckMate-017 試験の長期解析では、ニボルマブの投与を受けた進行 NSCLC 患者において、ドセタキセルの場合と比べて 2 年生存率と持続的奏効率の上昇が認められた [850]。非扁平上皮 NSCLC 患者における 2 年生存率は、ドセタキセル群の 16%（95%CI：12～20%）に対して、ニボルマブ群では 29%（95%CI：24～34%）であった。肺扁平上皮癌患者における 2 年生存率は、ドセタキセル群の 8%（95%CI：4～13%）に対して、ニボルマブ群では 23%（95%CI：16～30%）であった。比較的重症度の高い（グレード 3/4）治療関連有害事象が報告された患者の割合は、ニボルマブ群の方がドセタキセル群より低かった（10% vs 55%）。

PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴がない場合について、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床試験データと FDA の承認に基づき、一次化学療法の施行中または施行後に進行を認めた転移性の非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌患者に対する二次以降の治療選択肢としてニボルマブの単剤療法を推奨している（カテゴリー1；望ましい）[303,306,850,851]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、細胞傷害性薬剤による化学療法と比べて全生存率の上昇、奏効期間の延長、そして有害事象の減少が認められたことに基づき、二次以降

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

の治療における望ましい選択肢としてニボルマブ、アテゾリズマブまたはペムブロリズマブを推奨している（いずれもカテゴリー1）[303,306,829,852]。

ニボルマブによる治療が最も奏効する非扁平上皮 NSCLC 患者を臨床で特定する一助とするため、FDA は PD-L1 蛋白の発現を評価する補完的な診断バイオマーカー検査法を承認した [853]。ニボルマブの処方に PD-L1 検査は必要とされていないが、有用な情報が得られる可能性がある [314]。喫煙状況（現喫煙者または元喫煙者）は ICI での奏効率と相関した [303,854]。また、ミスマッチ修復欠損が ICI への反応に関連している可能性がデータから示唆されている [855,856]。

ニボルマブの使用時には肺臓炎などの免疫関連有害事象が発生する可能性がある [305,833,835,857-861]。免疫関連有害事象が認められた患者には、その反応の重症度に応じて、ステロイドを高用量で静脈内投与すべきである（NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）。重度または生命を脅かす肺臓炎が認められた場合は、ニボルマブの投与を中止し、肺臓炎以外で重度または生命を脅かす免疫関連有害事象が認められた場合は、必要に応じて投与を休止または中止すべきである（添付文書を参照）。

維持療法

維持療法とは、一次治療を 4〜6 サイクル完了した進行 NSCLC 患者に施行される全身療法のことを指す [862]。先の治療で奏効（腫瘍縮小効果）または病勢安定が得られ、かつ病勢進行が認められていない症例だけが維持療法の対象とされる。継続維持療法（continuation maintenance）とは、一次治療レジメンとして投与した薬剤のうち 1 つ以上を継続して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。どのような維持療法が適切となるかは、いくつかの因子（組織型、遺伝子変異や融合遺伝子の有無、PS など）に依存する。本 NCCN ガイドラインでは、維持療法は奏効または病勢安定が得られた限定された患者のみに推奨され、すべての患者に推奨されるわけではない（例えば、PS 3〜4 の患者や病勢進行を認めた患者には推奨されない）。（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[863]。2020 年の更新（第 1 版）に際して当 NCCN 委員会は、維持療法の代わりとしての綿密な経過観察の推奨を削除した。

継続維持療法

継続維持療法としては、選択した薬剤（一次治療で投与されたもの）を、その薬剤の承認につながった臨床試験のデザインに基づいて、病勢進行または許容できない毒性を認めるまで継続することができる。この節では主に、化学療法による継続維持療法について考察しており、ICI による継続維持療法については別の節で考察している（本考察の「*免疫チェックポイント阻害薬*」を参照）。ベバシズマブの単剤投与（カテゴリー1）は、非扁平上皮 NSCLC 患者において、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）終了後に継続することができる [715,864,865]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床データと FDA の承認に基づき、適格な転移性 NSCLC 患者に用いられるベバシズマブを含む全身療法レジメンのすべて（例えば、カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ）について、ベバシズマブのバイオシミラーを使用してもよいと推奨している [746-750]。したがって、一次治療における多剤併用療法の一部としてベバシズマブのバイオシミラーが使用された場合、適格患者の維持療法としては同じバイオシミラーを継続すべきである。

第 3 相ランダム化試験である PARAMOUNT 試験では、ペメトレキセドによる継続維持療法によってプラセボと比べて若干の PFS の延長が得られたことが報告された（4.1 ヵ月 vs 2.8 ヵ月）[866]。PARAMOUNT 試験の最新の結果では、ペメトレキセドによる継続維持療法で全生存期間も改善（13.9 ヵ月 vs 11.0 ヵ月）することが報告された [867]。臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、非扁平上皮 NSCLC

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

患者に対する継続維持療法としてペメトレキセドの単剤療法を推奨している（カテゴリー1）[864,866,867]。

第 3 相ランダム化試験である POINTBREAK 試験では、転移性 NSCLC 患者を対象として、ベバシズマブ＋カルボプラチン/ペメトレキセドとベバシズマブ＋カルボプラチン/パクリタキセルが評価され、被験者には維持療法としてベバシズマブ/ペメトレキセドまたはベバシズマブ単剤が投与された [721]。PFS はペメトレキセド＋カルボプラチン/ベバシズマブ群で 6 ヵ月であったのに対し、パクリタキセル＋カルボプラチン/ベバシズマブ群では 5.6 ヵ月であった [721]。ペメトレキセドベースの群ではパクリタキセルベースの群と比べて毒性（神経毒性、好中球減少症、脱毛など）が少なかったことに留意すべきである。

第 3 相ランダム化試験である AVAPERL 試験では、進行非扁平上皮 NSCLC 患者を対象としてベバシズマブ/ペメトレキセド/プラチナ製剤治療後の維持療法レジメンとしてベバシズマブ/ペメトレキセドとベバシズマブ単剤が比較された [868,869]。最新の解析で報告された全生存期間は、ベバシズマブ/ペメトレキセドによる維持療法群で 17.1 ヵ月、ベバシズマブ単剤群で 13.2 ヵ月であった（HR＝0.87；95％CI：0.63～1.21；*P*＝0.29）[868]。臨床試験データに基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、一次治療としてベバシズマブ/ペメトレキセド/プラチナ製剤の投与を受けた非扁平上皮 NSCLC 患者に対する継続維持療法として、ベバシズマブ/ペメトレキセドを推奨している（カテゴリー2A）[868,869]。

第 3 相ランダム化試験である IFCT-GFPC 0502 試験では、進行 NSCLC 患者を対象として、シスプラチン/ゲムシタビンによる一次治療後の維持療法としてゲムシタビンとエルロチニブが比較された。経過観察群（1.9 ヵ月）との比較で、ゲムシタビン単剤による継続維持療法群（3.8 ヵ月）の方がエルロチニブによる切替え維持療法群（2.9 ヵ月）よりも PFS の延長幅が大きかったと報告された [667,870]。CECOG による第 3 相ランダム化試験では、シスプラチン/ゲムシタビンによる一次治療終了後のゲムシタビンによる継続維持療法が対症療法と比較された [871]。データから、PFS に小さな差が示されたものの、全生存期間（それぞれ 13 vs 11 ヵ月；*P*＝0.195）の差はみられなかった。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、PD-L1 発現量が 1%未満で *EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定された転移性 NSCLC 患者に対する継続維持療法として、組織型を問わずゲムシタビンを推奨している（カテゴリー2B）。

継続維持療法を採用すべきかどうかは、治療中の毒性が軽微であったか否かなど、いくつかの因子に依存する。患者によっては休薬が妥当な選択となる場合もある [719]。PFS の改善は示されているものの、全生存期間や生活の質の改善効果が実証されている薬剤は少数であり、すべてではないことから、継続維持療法は限定された症例にのみ適切であると考える臨床医もいる [717,719]。さらに、病勢進行の時点で開始される二次以降の治療より維持療法が優れているという報告も存在しない。第 3 相ランダム化試験では、従来の細胞傷害性薬剤は 4～6 サイクルを超えて投与を継続すべきでないことが示唆されているが、この試験では治療期間の長い群に割り付けられた患者の多くが予定されたサイクル数の治療を受けなかった（本考察の「*維持療法*」を参照）[716,717]。

切替え維持療法

切替え維持療法については、試験デザイン、生存期間延長効果の小ささ、生活の質、毒性などの問題が提起されている [719,872]。2 つの第 3 相ランダム化試験の結果から、明らかな病勢進行を認めない非扁平上皮 NSCLC 患者では、一次化学療法（4～6 サイクル）の終了後にペメトレキセドを開始することで PFS および全生存期間が改善すると報告された [873,874]。臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、PD-L1 発現量が 1%未満で *EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定された非扁平上皮癌患者に対し、ペメトレキセドによる切替え維持療法を推奨している [874,875]。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、ランダム化試験である IUNO 試験の結果と FDA による適応変更に基づき、全身状態が良好で *EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定された非扁平上皮 NSCLC 患者に対する切替え維持療法（または二次以降の治療）としてエルロチニブを推奨していない [876]。NCCN 非小細胞肺癌委員会はまた、全生存期間と生活の質が改善されなかったことから、肺扁平上皮癌患者に対するエルロチニブによる切替え維持療法の推奨も削除した [667,877]。第 3 相試験において、ドセタキセルを化学療法の終了直後に開始する方法と病勢進行が確認されてから開始する方法での切替え維持療法が評価された [878]。この試験では待機化学療法群で実際にドセタキセル投与を受けた患者が少なかったことから、本 NCCN ガイドラインでは、肺扁平上皮癌の患者、全身状態が良好な患者および *EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定された患者に対するドセタキセルによる切替え維持療法の推奨度をカテゴリー2B としている [878]。

臨床評価

他の疾患に対する画像検査で偶然発見された肺結節の精査および評価については、NSCLC 診療アルゴリズムに記載されている（本考察の「*偶然発見された肺結節*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。胸部 CT で偶然発見された充実性結節と subsolid 肺結節に関して、更新された Fleischner 基準に基づき画像検査で陽性と判定するカットオフ値は 6mm である（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[79-83]。前述のように、肺癌リスクの高い一部の無症状患者には低線量 CT によるスクリーニングが推奨されており、このような患者で結節が検出された場合の管理については他の箇所で説明されている（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）。

病理学的診断に基づき NSCLC であることが確認されると、次に臨床評価を行う必要がある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。症状がみられる場合は、まずは臨床病期を診断するため、病歴聴取（咳嗽、呼吸困難、胸痛、体重減少）と身体診察に加えて、限定された一連の検査を施行する（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*評価および臨床病期*」を参照）。NCCN 非小細胞肺癌委員会はさらに、患者に禁煙に関する助言、カウンセリングおよび薬物療法を行うことも推奨している [42,879-881]。臨床病期を決定した後、病期とその細分類（特定の病期のみ）および腫瘍の占拠部位に従ってアルゴリズム上の診療経路を選択する。患者によっては、存在診断、病期診断および外科的切除を 1 回の手術で行う場合もあることに留意すべきである。治療を開始する前に集学的評価を行うべきである。

追加の治療前評価

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。FDG 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転移陽性の N1、N2、N3 リンパ節の特定）に用いることができる。しかしながら、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 [96,882-884]。非侵襲的な病期診断法（EBUS、EUS）と比べて、縦隔鏡検査による外科的病期診断は、縦隔リンパ節の評価する上で特定の状況でより適切となるが、臨床医が患者の病期を診断する際にはどちらの方法も採用する [96]。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、FDG 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 FDG 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。充実性腫瘍が 1cm 未満の患者と純粋な非充実性腫瘍（すなわち GGO）が 3cm 未満の患者では、FDG PET/CT でリンパ節が陰性であれば、縦隔リンパ節陽性の可能性が低いため、縦隔リンパ節の病理学的評価は任意である [885]。臨床病期が 1A 期（T1ab, N0）の患者では縦隔評価を考慮できる。FDG PET/CT が陰性の末梢型 T2a、

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

中枢型 T1ab および T2a 症例では、縦隔リンパ節転移のリスクが高いことから、縦隔鏡検査および/または EUS-FNA と EBUS-TBNA が推奨される。Dillemans らは、術前 CT で縦隔リンパ節腫大を認めない末梢型 T1 症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 [886]。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。N2 病変の同定には胸部 CT と縦隔鏡を用いた方が胸部 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%（14/90）であることを明らかにした [887]。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～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。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。

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 [882]。PET は病変の進展度評価に役立ち、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。NCCN 非小細胞肺癌委員会は CT および PET の診断能について再検討した。NCCN 非小細胞肺癌委員会では、PET は NSCLC の評価と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）に有用となりうると考えている [96,888,889]。しかしながら、FDG PET/CT の方がさらに感度が高く、NCCN はこれを推奨している [890-892]。PET/CT は、典型的には頭蓋底から膝関節までを対象として行うが、全身 PET/CT を施行してもよい。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、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について評価を行った [893]。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 [894]。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、閉塞後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 [895]。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、陰性適中率は 89%であった [896]。Kernstine らは、NSCLC 患者において N2 および N3 病変を同定する方法として PET と CT の比較を行った [897]。その結果、縦隔リンパ節病変を同定する上では CT よりも PET の方が高感度であることが判明した（70% vs 65%）。FDG PET/CT については、術後補助療法の終了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 [898,899]。

FDG PET/CT により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することができる [890]。FDG PET/CT で遠隔転移が陽性となった場合も、病理学的検査もしくは他の放射線画像診断的検査（骨 MRI など）による確認が必要である。また FDG PET/CT で縦隔が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 [96,900]。経食道 EUS-FNA および 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、適応のある患者では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 [901-904]。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 [905]。CT または PET で陽性リンパ節が認められた場合は、その結果を確認する目的で EBUS-TBNA を施行する [906,907]。EBUS-TBNA で陰性と判定された場合は、従来の縦隔鏡検

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

査によって結果を確認する[902,907-909]。EBUS は endosonography とも言われる。

骨転移の除外を目的として骨シンチグラフィー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は、無症候性脳転移の除外を目的とした造影脳 MRI が推奨される[910]。IB 期の NSCLC 患者は脳転移の可能性が低いため、この状況では脳 MRI の実施は任意であり、一部の高リスク患者（腫瘍が 5cm 以上の場合や中枢にある場合など）では脳 MRI を考慮できる。脳 MRI が行えない場合は、頭部造影 CT が選択肢の 1 つとなる。脳転移の有無を判定するための PET の施行は推奨されない（NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers を参照［www.NCCN.org で入手可能］）。

初回治療

前述のように、NSCLC の管理方針は病期、組織型、遺伝子バリアントの有無および全身状態に応じて変わってくるため、NSCLC の治療を開始する前に病理学的評価と病期診断を正確に行うことが不可欠である。治療開始に先立ち、肺癌手術を専門とする胸部外科専門医が腫瘍の切除可能性を判定することが強く推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）。放射線療法の線量についても診療アルゴリズムに推奨が示されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法の原則*」を参照）。さらに、本 NCCN ガイドラインには分子標的療法、免疫療法、化学療法および化学放射線療法のレジメンに関する推奨事項も提示されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*術前および術後補助療法としての化学療法レジメン*」、「*放射線併用下での化学療法レジメン*」および「*進行例および転移例に対する全身療法*」を参照）。*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* または *NTRK* バリアントの検査で陽性と判定された転移性 NSCLC 患者には分子標的療法が推奨される。

I 期、II 期、IIIA 期症例

合併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＋縦隔リンパ節郭清術の適応がある。早期 NSCLC で医学的に手術不能であるか手術を拒否する患者には、根治的放射線療法（SABR など）が推奨され、合併症リスクが高い患者では、これを手術の代わりとして考慮することができる（本考察の「*Stereotactic ablative radiation therapy*」および NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*I 期および II 期症例に対する初回治療*」を参照）[321,339,342,415,472,911]。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（すなわち系統的な縦隔リンパ節郭清を含めること）も必要となる。そのため本 NCCN ガイドラインでは、T1-2, N2（すなわち IIIA 期）症例に対する診療経路として、1）外科的検索時に予想外に発見された T1-2, N2 症例と、2）開胸前に確認された T1-2, N2 症例の 2 つが設けられている。後者の場合には、遠隔転移を除外するために初回評価としての造影脳 MRI および FDG PET/CT（以前に施行されていない場合）が推奨される。

臨床病期が IIB 期（T3, N0）または IIIA 期の患者には、様々な治療選択肢（手術、放射線療法、化学療法）が存在するため、治療開始前の集学的な評価が推奨される。IIB 期（T3, N0）および IIIA 期（T4, N0-1）症例の一部では、腫瘍の占拠部位（肺尖部、胸壁、中枢気道、縦隔など）に応じて治療法の選択肢を用意するべきである[329]。それぞれの部位に応じて、腫瘍が切除可能か否かを胸部外科専門医が判定する必要がある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）。

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、NCCN 非小細胞肺癌委員会は術前の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集学的治療法を推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*肺尖部胸壁浸潤癌に対する初回*

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

治療」を参照）。肺尖部胸壁浸潤癌（superior sulcus tumor）に対して術前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、50～70%の 2 年生存率が得られることが示されている [329,435,437,912-915]。5 年生存率は約 40%である [435,916]。切除可能と判断される肺尖部胸壁浸潤癌の患者には、外科的な再評価（CT±PET/CT を含む）よりも術前化学放射線同時併用療法を優先して施行するべきである。肺尖部に切除不能の腫瘍（T4 進展, N0-1）がある患者には、根治的化学放射線同時併用療法が推奨される。放射線療法と同時に施行された化学療法での用量が標準量に満たなかった場合は、標準量の化学療法をさらに 2 サイクル追加することができる [689,917]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、第 3 相ランダム化試験で得られたデータと FDA の承認に基づき、切除不能 III 期 NSCLC の適格患者に対する根治的化学放射線同時併用療法後の地固め免疫療法としてデュルバルマブを推奨している（カテゴリー1）（本考察の「*化学放射線療法：試験データ*」および「*デュルバルマブ*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[307]。デュルバルマブによる地固め免疫療法法の推奨は、本 NCCN ガイドラインの複数の箇所で採用されている。

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、術前化学療法または化学放射線同時併用療法の施行後に外科的切除を行うという治療法もある。胸水貯留のない切除不能例（T4, N0-1）には、根治的化学放射線同時併用療法（カテゴリー1）とその後のデュルバルマブによる地固め免疫療法（カテゴリー1）が推奨される [381,629]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は最近、地固め化学療法はデュルバルマブと併用する場合に肺臓炎のリスクを高めるとする懸念に基づき、患者が放射線療法との同時併用で標準量の化学療法を受けておらず、かつデュルバルマブの投与を受ける予定がある場合について、標準量の化学療法を 2 サイクル追加するとしていた推奨を削除した。ただし、デュルバルマブを投与しない場合には地固め化学療法が選択肢の 1 つとなる。

III 期 NSCLC 患者の大半には集学的治療が推奨される [681]。縦隔リンパ節転移陽性（T1-2, 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に基づいて決定される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。縦隔生検が陰性となる患者は手術の候補となる。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。医学的に切除不能な患者には、臨床病期に応じた治療を行うべきである（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。N2 のリンパ節転移陽性の（T1-2）患者には、遠隔転移の検索を目的とした造影脳 MRI および FDG 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は、NCCN 非小細胞肺癌委員会は根治的化学放射線同時併用療法による治療を推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[414,630]。転移例に推奨される治療法は、病変が単一部位に留まるか広く分布しているかによって異なる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。

肺内転移を認める場合は、それ以外にも全身転移を来しているのが通常であり、予後は不良である。したがって、このような患者の多くは手術の対象とならず、全身療法が推奨される。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、手術適応がある（本考察の「*肺多発癌*」を参照）[918]。同一肺葉（T3, N0-1）または同側他肺葉（T4, N0-1）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、手術の施行により治癒を期待することができ、その 5 年生存率は約 30%である [919]。術後の N2 症例のうち、切除断端陽性例と R2 切除例には化学放射線同時併用療法が推奨され、R1 切除例には化学放射線逐次または同時併用療法が推奨される。NCCN 加盟施設の大半では断端陽性例に対して化学放射線同時併用療法がよく選択されているが、高齢のため脆弱な患者には化学放射線逐次併用療法が妥当である [684]。陰性断端の N2 症例には、化学放射線逐次併用療法が推奨される（カテゴリー1）。N0-1 症例には化学療法単独が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。対側肺の同時性の孤立性結節を認める患者については、NCCN 非小細胞

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

肺癌委員会は、両結節とも根治可能であれば、たとえ両方の腫瘍の組織像が類似しているとしても、独立した 2 つの原発性肺腫瘍として治療するよう推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[920]。

肺多発癌

肺癌の既往歴がある患者と生検により同時性病変の存在が確認された患者では、肺多発癌を疑うことができる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*臨床像*」を参照）[921,922]。肺多発癌が転移巣か別の肺原発巣のどちらであるか（同時性か異時性か）を判定することが重要であり、多発性肺腫瘍の大半は転移によるものである [74,329,923,924]。そのため、肺腫瘍の組織型の判定が不可欠である（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*病理学的評価の原則*」を参照）。感染症を始めとする良性疾患も除外する必要がある（炎症性肉芽腫など）[925,926]。肺多発癌の診断基準は確立されているが、治療開始前に確定診断を得る方法は確立されていない [926-929]。肺多発癌の診断基準としては、1）組織型が異なるか、2）組織型は同じであるがリンパ節転移がなく胸腔外転移もないという Martini および Melamed の基準が用いられることが多い [929]。

肺多発癌に対する治療法は、リンパ節の状態（N0-1 など）、症状の有無、および症候性となるリスクが高いか低いかに依存する（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*肺多発癌*」を参照）[923,930-932]。患者の評価は外科医、放射線腫瘍医および腫瘍内科医が集学的に行うべきである。根治的な局所療法に適格と判定された症例では、肺部分切除が望ましい（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*外科療法の原則*」を参照）[922,923]。局所療法が必要な腫瘍の数と分布に応じて、VATS または SABR が妥当な選択肢となる [933]。CT で多発性肺結節（充実性結節、subsolid 結節など）が検出されることもある。そのような結節には画像検査で追跡できるものもあるが、生検または切除が必要となるものもある（本考察の「*偶然発見された肺結節*」および NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照［www.NCCN.org で入手可能］）[934]。

IIIB 期および IIIC 期 NSCLC

IIIB 期の NSCLC は 1）T1-2, N3 と 2）T3-4, N2 の 2 つの切除不能群から構成され、IIIC 期 NSCLC には同じく切除不能である対側縦隔リンパ節転移（T4, N3）が含まれる。T1-2, 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 NCCN ガイドラインでは、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（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*治療前評価*」を参照）[935,936]。さらに、FDG PET/CT（以前に施行されていない場合）および造影脳 MRI も治療前評価に含めるべきである。これらの画像検査がすべて陰性となった場合は、リンパ節の状態に応じた治療法を選択すべきである（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。N3 病変が確認された場合は、根治的化学放射線同時併用療法（カテゴリー1）がその後のデュルバルマブ（カテゴリー1）とともに推奨される [381,629,689,694,937-939]。切除不能 III 期 NSCLC の適格患者に対する根治的化学放射線同時併用療法後の地固め免疫療法として、デュルバルマブが推奨される（カテゴリー1）（本考察の「*デュルバルマブ*」および「*化学放射線療法：試験データ*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[307]。根治的な外科的切除を受けた患者にはデュルバルマブは推奨されない。患者がデュルバルマブの投与を受ける予定があるが、放射線療法との同時併用で標準量の化学療法を受けたことがない場合については、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、地固め化学療法はデュルバルマブと併用する場合に肺臓炎のリスクを高めるとする懸念に基づき、標準量の化学療法を 2 サイクル追加すること（地固め化学療法）を推奨していない。医学的な禁忌やその他の理由によりデュルバルマブを投与しない場合には、放射線療法と同時併用する標準量の化学療法が未施行であれば、化学放射線同時併用療法の終了後に地固め化学療法が選択肢の 1 つとなる。FDG PET/CT および造影脳 MRI で確認された転移例に対する治療については、限局性または転移性疾患に関する NCCN ガイドラインに記載されている。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

T4, N2-3（IIIB 期および IIIC 期）例では、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（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。対側または同側縦隔リンパ節が陽性となった場合は、根治的化学放射線同時併用療法（カテゴリー1）がその後のデュルバルマブとともに推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[381,629,689,694,937-940]。ここでも、切除不能 III 期 NSCLC の適格患者に対する根治的化学放射線同時併用療法の施行後には地固め免疫療法としてデュルバルマブが推奨される（カテゴリー1）[307]。放射線療法と同時に施行された化学療法での用量が標準量に満たなかった場合は、標準量の化学療法（地固め化学療法）をさらに 2 サイクル追加することができるが、デュルバルマブを投与する予定がある場合には地固め化学療法は推奨されない。

限局性の転移例

転移例には一般に全身療法が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」を参照）[774]。さらに、疾患経過中に局所症状、びまん性脳転移または骨転移を治療するため、放射線療法などの緩和療法が必要となる場合がある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*再発例および転移例の治療*」を参照）。この節では限局性の転移例に焦点を当てる。広範な遠隔転移例の管理については別の節に記載されている（本考察の「*再発例および遠隔転移例の治療*」と NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*転移例に対する全身療法*」を参照）。

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。胸水貯留を伴った T4 症例は M1a の IV 期に分類されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*病期分類*」の表 3 を参照）[141]。胸水または心嚢水貯留は 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、細胞診の結果に関係なく、浸出性または血性の体腔液は悪性であると考える。胸水または心嚢水貯留が悪性腫瘍に関して陰性（M0）と考えられる場合は、推奨治療は評価が確定した T および N 因子に基づいて決定される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。胸水または心嚢水貯留例は悪性か否かに関係なく、その 95%が切除不能と判定される [941]。悪性所見が陽性の体腔液貯留を認める患者では、通常の IV 期症例に対する治療に加えて、M1a と定義される腫瘍に対して局所療法（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（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[942]。

限局した部位に遠隔転移を認める症例（すなわち M1b の IVA 期症例）で全身状態が良好な場合の管理方針は転移部位および数によって異なり、診断には縦隔鏡検査、気管支鏡検査、FDG PET/CT および造影脳 MRI が用いられる。FDG 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かつ無益な手術を回避できることもある。FDG PET/CT で遠隔転移陽性となった場合は、病理学的検査もしくは他の放射線画像診断的検査による確認が必要である。また FDG PET/CT で縦隔が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。限局的な少数の転移病変（脳転移など）およびそれ以外の限局性胸部病変を有する患者では、胸部原発部位と転移部位の両方に対する積極的な局所療法が有益となる可能性がある[509,943]。神経認知機能の低下が懸念されることから、臨床医は限局した脳転移を認める患者に対して全脳照射をあまり多く用いていない [594]。そのため、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、限局した脳転移の治療を目的とした全脳照射の推奨レベルを引き下げた（本考察の「*全脳照射と定位手術的照射*」を参照）。積極的な局所療法は手術および/または根治的放射線療

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

法（SRS や SABR など）で構成され、その前または後に化学療法を施行することもある。TKI 投与中に進行を認めた *EGFR* 変異陽性の転移性 NSCLC 患者は、その TKI の投与を継続できる可能性があり、限局性転移の治療には局所療法（脳転移または他の部位に対する SRS や、胸部病変に対する SABR など）を考慮することができる [944,945]。

術前および術後治療

化学療法または化学放射線療法

臨床研究 [617-619] の結果に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は本 NCCN ガイドラインにおいて、すべての組織型に対する術前および術後化学療法としてシスプラチンとドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビンまたはビノレルビンの併用を推奨している。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、すべてのがん薬物療法のレジメンを望ましさに基づいて層別化し、シスプラチンとペメトレキセドの併用を非扁平上皮 NSCLC に対する望ましい選択肢とすることを決定した一方、肺扁平上皮癌に対してはシスプラチンとゲムシタビンまたはドセタキセルの併用を望ましい選択肢とした（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*術前および術後補助療法としての化学療法レジメン*」を参照）[663,668,699]。シスプラチンとビノレルビンまたはエトポシドの併用は「その他の推奨される」選択肢とした。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、カルボプラチンとペメトレキセド（非扁平上皮癌のみ）、パクリタキセルまたはゲムシタビンとの併用が選択肢となりうるため、これらのレジメンを特定の状況で有用な選択肢とした [663,946]。術前および術後化学療法としても使用されるこれらのレジメンは、化学放射線逐次併用療法でも用いることができる [669-672]。

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る（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。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。3 つの第 3 相試験において、III 期 NSCLC を対象として術前化学療法＋手術と手術単独が比較された [624,947-949]。上述の 3 つの研究のすべてにおいて、術前化学療法群で生存率の改善が示された。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 S9900 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＋パクリタキセル/カルボプラチンによる術前化学療法が比較された。その結果、術前化学療法による PFS および全生存期間の改善が認められた [948,949]。ただし、先に開始された 2 つの第 3 相試験は被験者数が少なく、また IALT 試験で肯定的な結果が報告されたことから、SWOG の研究も早期に中止された。いくつかの第 2 相試験では、III 期 NSCLC に対する放射線療法併用下（または非併用下）での術前化学療法が評価されている [950-952]。

切除断端陽性（R1 または R2）の IA 期（T1abc, N0）症例に対する術後の治療選択肢としては、再切除（望ましい）や放射線療法（カテゴリー2B）などがあり、切除断端陰性（R0）の症例には経過観察が推奨される。低分化腫瘍、血管浸潤、楔状切除、4cm を超える腫瘍、臓側胸膜浸潤、リンパ節の状態が不明（Nx）などの高リスク因子を認める切除断端陰性の T2ab, N0 症例については、術後化学療法がカテゴリー2A として推奨されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[662,953]。T2ab, N0 症例で切除断端が陽性となった場合の治療選択肢としては、1）再切除（望ましい）±化学療法や、2）放射線療法±化学療法などがある（T2b, N0 症例には化学療法が推奨される）[398,662]。

1）T1abc-T2a, N1、2）T2b, N1、3）T3, N0 などの IIB 期症例で切除断端が陰性となった場合については、NCCN 非小細胞肺癌委員会は化学療法

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

（カテゴリー1）を推奨している[658,954]。一方、これらの症例で R1 切除後の断端が陽性となった場合の選択肢としては、1）再切除＋化学療法、2）化学放射線療法（逐次併用または同時併用）などがある。R2 切除後の選択肢としては、1）再切除＋化学療法や、2）化学放射線同時併用療法などがある。NCCN 加盟施設の大半では断端陽性例に対して化学放射線同時併用療法がよく選択されているが、高齢のため脆弱な患者には化学放射線逐次併用療法が妥当である[684]。手術を受けた III 期 NSCLC 患者には、術後化学療法も可能である（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。切除断端陽性の T1-3, N2 または T3, N1 症例（外科的検索および縦隔リンパ節郭清術の際に初めて判明した場合）には、化学放射線療法による治療を選択することができ、R1 切除例には化学放射線逐次または同時併用療法が推奨されるのに対し、R2 切除例には化学放射線同時併用療法が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。一方、切除断端陰性の患者では、1）化学療法（カテゴリー1）または 2）逐次化学療法＋放射線療法（放射線療法の追加は N2 のみ）による治療が可能である[658]。

IIIA 期の肺尖部胸壁浸潤癌（T4 進展, N0-1）には、まず術前化学放射線同時併用療法を施行し、切除可能となったら切除術を行い、さらに術後に化学療法を施行するという集学的治療が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。外科的な再評価（造影または単純胸部 CT±PET/CT）を行い、治療後に腫瘍が切除可能になったか判定する。術前化学放射線同時併用療法の施行後も病変が依然として切除不能な場合には、適格な患者に対してデュルバルマブによる補助療法（カテゴリー1）が推奨される。胸壁病変がある T3 浸潤-T4 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は化学療法を単独で施行することができる。切除断端が陽性の場合は、1）化学放射線逐次または同時併用療法か、2）再切除＋化学療法のいずれかを施行することができる。前述のように、NCCN 加盟施設の大半では断端陽性例に対して化学放射線同時併用療法がよく選択されているが、比較的脆弱な患者には逐次併用が妥当である[684]。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 III 期（T1-3, N2）症例では、初回治療の終了後に明らかな病勢の進行がみられなければ、手術±放射線療法（術前に施行しなかった場合）などが推奨治療となる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。一方、病勢の進行がみられた場合は、1）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（化学療法の併用も可能）か、2）全身療法のどちらかによる治療が可能である。同一肺葉（T3, N0-1）または同側他肺葉（T4, N0-1）に別の肺結節を認める患者には、手術が推奨される。N2 症例で切除断端が陰性となった場合の治療選択肢としては、1）化学療法（カテゴリー1）や、2）逐次化学療法＋放射線療法などがある。N2 症例で切除断端陽性の場合は、R2 切除例ならば化学放射線同時併用療法が推奨されるのに対し、R1 切除例には化学放射線同時または逐次併用療法が推奨される。断端陽性例には化学放射線同時併用療法がしばしば用いられるが、比較的脆弱な患者には逐次併用が妥当である。

放射線療法

比較的古い手法およびレジメンを用いた小規模ランダム化試験のメタアナリシス（SEER プログラムで得られたデータの集団ベース解析）において、臨床病期が早期の NSCLC 患者に対する完全切除後の術後放射線療法は、病理学的病期が N0 または N1 の場合には有害であることが明らかにされた[955]。手術で N2 と診断された患者では、術後放射線療法による明確な延命効果が認められた[499]。ANITA 試験の解析においても、術後放射線療法の追加によって術後化学療法を受ける N2 症例の生存率が改善されたことが示された[398]。National Cancer Database のレビューでは、完全切除を受けた N2 症例に対する術後放射線療法と化学療法の併用により、化学療法単独の場合と比べて生存期間が延長したと結論された[956]。メタアナリシスでも、術後放射線療法は N2 症例の生存期間を延長すると結論された[957]。メタアナリシスにおいて、主に III 期患者を対象とした術後化学療

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

法±術後放射線療法の評価が行われた[954]。このメタアナリシスで適格とされた試験のうち、70%では化学療法に続いて放射線療法という順序の逐次併用療法が施行され、残りの 30%では化学放射線同時併用療法が施行されていた。治療レジメンとしては、シスプラチン/ビノレルビンの投与後に放射線療法、シスプラチン/エトポシドと放射線療法の同時併用などが採用されていた。ACR Appropriateness Criteria®に、術後療法に関する具体的な推奨事項が示されている[958,959]。

切除断端陰性の T1-3, N2 症例には、術後化学療法と放射線療法の逐次併用が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。切除の種類および状況（N2 症例など）に応じて、化学放射線同時併用療法と逐次併用療法のどちらかを術後療法に採用することができる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。R2 切除例には化学放射線同時併用療法が推奨され、R1 切除例には化学放射線逐次または同時併用療法が推奨される。断端陽性例には化学放射線同時併用療法がしばしば用いられるが、比較的脆弱な患者には逐次併用が妥当である[684]。NCCN 非小細胞肺癌委員会がすべての組織型に対して推奨している化学放射線療法のレジメンは、シスプラチン/エトポシドおよびカルボプラチン/パクリタキセルである（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*放射線療法併用下での化学療法レジメン*」を参照）[688]。非扁平上皮 NSCLC 患者に対する化学放射線同時併用療法には、ペメトレキセドとシスプラチンまたはカルボプラチンを併用することができる[691,960,961]。さらに II～III 期症例には、本 NCCN ガイドラインで化学放射線療法が推奨されている場合、これらのレジメンを採用することができる[399,400,629,630,689,692,693]。

第 3 相ランダム化試験である PROCLAIM 試験では、切除不能の III 期非扁平上皮 NSCLC 患者を対象に、胸部 RT と同時併用する化学療法（さらに続いて地固め化学療法も行う）としてシスプラチン/ペメトレキセドとシスプラチン/エトポシドが比較された[686]。どちらのレジメンも生存期間は同等であったが、シスプラチン/ペメトレキセドの方が好中球減少症の頻度が低く（24.4% vs 44.5%；$P<0.001$）、グレード 3/4 の有害事象の発生率も低かった（64.0% vs 76.8%；$P=0.001$）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、PROCLAIM 試験の結果に基づき、地固め療法のレジメンとしてシスプラチン/エトポシドを削除した[686]。さらに NCCN 非小細胞肺癌委員会は、根治的化学放射線療法を受ける適格な患者について、シスプラチン/ペメトレキセドおよびカルボプラチン/パクリタキセルの併用後には地固め化学療法のみを施行すればよいことを明らかにしたが、患者がデュルバルマブの投与を受ける予定がある場合には、これらの地固め化学療法レジメンを用いてはならない。

サーベイランス

NSCLC は治療後に再発することが多いため、本 NCCN ガイドラインでは病歴と診察および胸部 CT（造影または単純）による初期のサーベイランスを推奨している。サーベイランスの推奨を明確にするデータは第 3 相ランダム化試験では得られていないため、最適なスケジュールについては議論がある[962-966]。NCCN 非小細胞肺癌委員会の各委員の診療パターンを調査することにより、サーベイランスガイドラインが編纂された。根治的治療の完了後に病変の存在を示唆する臨床所見や画像所見が認められない患者を対象としたサーベイランススケジュールに関する詳細は、病期に基づく診療アルゴリズムに記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*サーベイランス*」を参照）。遠隔転移を有する患者の大半ではサーベイランスのスケジュールを患者ごとに個別化するが、本 NCCN ガイドラインでは、少数の転移病変を有する特定の IV 期患者を対象とするサーベイランススケジュールを提示している。

大規模ランダム化試験である NLST 試験では、肺癌リスクが高い個人を対象として、低線量 CT と胸部 X 線それぞれによる肺癌スクリーニングが比較された[66]。低線量 CT によるスクリーニングは、胸部 X 線と比較して肺癌（主に腺癌）による死亡数を減少させた（死亡数はそれぞれ 247 例 vs 309 例；相対値で 20%の減少；95%CI：6.8～26.7；$P=0.004$）[66]。肺癌

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

リスクが高い個人のスクリーニングには、低線量 CT が推奨される（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、NSCLC に対する治療歴がある患者の再発の同定には低線量 CT が有益であると考えている。NSCLC に対する治療歴がある患者に対するサーベイランスの推奨は、肺癌リスクの高い個人に対するスクリーニングの推奨（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照）とは異なるという点に留意する必要がある。

本 NCCN ガイドラインでは、初期（2～5 年）のサーベイランススケジュールについて造影（または単純）胸部 CT および病歴と診察を、それ以降は 1 年毎の低線量単純胸部 CT および病歴と診察を推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*サーベイランス*」を参照）[964,965,967-970]。化学療法±放射線療法を施行後も異常が残存する患者には、より頻回の画像検査が必要である可能性がある。症状がみられない患者では、ルーチンのサーベイランスとしての FDG PET/CT や脳 MRI のルーチンな使用は推奨されない。ただし、一見すると悪性腫瘍に見えるが放射線線維症、無気肺、その他の良性疾患である可能性もある CT 所見の評価に PET が有用となる場合がある。過去に放射線療法を受けた領域は最長 2 年間にわたり FDG 集積部位のままとなる場合があるため、「再発」に見える病変には組織学的な確定診断が必要である [971]。2020 年の更新（第 1 版）に際して NCCN 非小細胞肺癌委員会は、再発患者には PET/CT と造影脳 MRI を用いた評価を行うよう推奨している。また、サーベイランスを受ける患者の生活の質を改善するべく、禁煙に関する情報提供（助言、カウンセリング、治療法など）を行うべきである。

本 NCCN ガイドラインには、NSCLC の生存者に対する長期のフォローアップケアに関する情報も記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*癌サバイバーシップケア*」を参照）。これらの推奨事項には、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。あ

る解析によると、肺癌を克服した生存患者では診断から 1 年後の時点でも症状の負荷が大きく、治療終了後も症状管理が必要であることが示唆されている [972]。

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。局所領域再発例および症候性の局所進行例（気管支閉塞、縦隔リンパ節再発、上大静脈閉塞、重度の喀血）の管理方針は、本 NCCN ガイドラインに記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*再発例および転移例の治療*」を参照）[20]。上大静脈閉塞の治療には、上大静脈ステント留置術を化学放射線同時併用療法または放射線療法と併用してもよい。気管支閉塞を認める患者では、気道閉塞を軽減することで生存期間の延長（特に重症例）と生活の質の改善が得られる場合がある [973]。局所領域再発に対する治療後には、播種性病変が認められなければ、経過観察か全身療法（全身療法はカテゴリー2B）が推奨される。播種性病変を認めた場合には、全身療法が推奨される。選択すべき全身療法の種類は、組織型、分子標的療法で治療可能な遺伝子バリアントの有無、および全身状態に依存する（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」を参照）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、治療効果判定を 2 サイクルの全身療法終了後に行い、その後は 2～4 サイクル毎または臨床的に必要とみなされた時点で行うよう推奨している（カテゴリー2A）。治療効果判定は既知の病変部位の造影（または単純）CT により行う [236,974-976]。

遠隔転移（局所症状を伴う転移、骨転移、限局性転移、びまん性の脳転移、播種性転移）の管理方針は、本 NCCN ガイドラインに記載されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*再発例および転移例の治療*」を参照）。疾患の経過を通して局所症状を伴う遠隔転移、びまん性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を緩和することができる（ビスホスホネート系薬剤またはデノスマブの使用を考慮できる）

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

[412,504,977]。荷重骨の骨折リスクがある患者には、骨の固定術と緩和的放射線療法が推奨される。

注目すべきことに、再発例や転移例は歴史的に根治不能とみなされてきた。しかしながら、一部の限局性の局所領域再発例は、根治目的の治療（手術または放射線療法±化学療法）により治療可能な場合がある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*再発例および転移例の治療*」を参照）。同様に、限局部位に少数の転移病変を有する全身状態が良好な患者では、転移部位と原発部位に対する積極的な局所療法が有益となる場合があり、臨床データからは長期生存の可能性があることも示唆されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*IVA 期、M1b 初回治療*」を参照）[542,543,546,576,978-981]。さらに、新たな臨床データからは、以前の照射野内の局所再発に対する高度原体照射法による根治的再照射の実行可能性が示唆されたが、決定臓器に対する累積照射線量が高いことにより重度の毒性が生じる可能性があるため、根治的再照射の施行は十分な経験を有する専門病院における厳選された症例のみに限定すべきである[409,553-555,982-985]。

骨転移を認める NSCLC 患者の場合、データによると、デノスマブはゾレドロン酸と比べて生存期間の中央値を改善することが示唆されている（9.5 ヵ月 vs 8 ヵ月）[986]。デノスマブおよびビスホスホネート系薬剤を使用する場合には、重度の低カルシウム血症を来す可能性がある。特に、副甲状腺機能低下症やビタミン D 欠乏症の患者では低カルシウム血症のリスクが非常に高くなる。臨床試験データに基づき、骨転移のある患者では、骨合併症（例えば、疼痛、遅発性の骨格関連事象）を軽減するためにデノスマブまたは静注ビスホスホネート系薬剤による治療を考慮することができる[158,986-990]。固形腫瘍からの骨転移を認める患者に対するゾレドロン酸およびデノスマブの使用が FDA によって承認されている[991,992]。

転移再発例については、本 NCCN ガイドラインでは、最善の治療法を選択できるように治療開始前に組織型を同定するよう推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*転移例：組織型*」を参照）[699]。さらに、分子標的療法は特異的な遺伝子バリアントを有する患者の腫瘍量を減少させ、症状を軽減し、生活の質を劇的に改善することが示されているため、NSCLC 患者に対する遺伝子バリアント（すなわちドライバー癌遺伝子）のバイオマーカー検査が推奨されている。利用可能な分子標的薬の数が増えつつある。本 NCCN ガイドラインでは、特定の遺伝子バリアントを有する患者の一次治療として、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ダコミチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ブリグチニブ、クリゾチニブなど、いくつかの分子標的薬を推奨している[774]。その他の遺伝子バリアントを有する患者に対して更なる分子標的療法も推奨されているが、これらの薬剤に関するエビデンスは少なく、肺癌を適応とする FDA の承認は受けていない（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*転移性 NSCLC 患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー*」を参照）。セリチニブ、アレクチニブ、ブリグチニブ、ロルラチニブ、オシメルチニブなどの特定の分子標的薬は、適応となる遺伝子バリアントが認められて一次治療の分子標的薬に耐性を示すようになった患者に対する二次以降の治療として（投与歴がない場合）推奨されており、これら以外の分子標的薬については、耐性に関して検討中である。

本 NCCN ガイドラインでは、適格な転移性 NSCLC 患者における分子標的療法の使用に成績改善との関連が認められていることから、遺伝子バリアントのバイオマーカー検査を推奨している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*分子解析およびバイオマーカー解析の原則*」と本考察の「*治療効果予測マーカーと予後予測マーカー*」を参照）。1）FDA が承認したバイオマーカー検査法や CLIA の認定を受けた検査室で実施される妥当性検証済みの臨床検査法も含め、同じバイオマーカーの同定にいくつかの異なる検査法が用いられる可能性があること、また 2）バイオマーカーの検査法は急速に変化して改良されていることに留意すべきである。感受性 *EGFR* 変異が陽性の患者には EGFR TKI が推奨されるため、非扁平上皮 NSCLC（腺癌と大細胞癌）または NSCLC NOS の患者には *EGFR* 変異検査が推奨される（カテゴリー1）（NCCN 非小細胞肺癌ガイドライ

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

ンの「*EGFR 変異陽性/一次治療*」を参照）[105,211,220,223,993]。*ALK* 融合陽性の転移性 NSCLC 患者には ALK 阻害薬が推奨されているため、非扁平上皮 NSCLC 患者には *ALK* 融合の検査も推奨される（カテゴリー1）[160,994]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は *ROS1* 融合の検査も推奨している（カテゴリー2A）。*ROS1* 検査は一般的には FISH 法で行われているが、この融合遺伝子を検出できる妥当性検証済みの NGS プラットフォームが用いられる場合もある [279]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、広範な分子プロファイリング（複数の遺伝子変異を検出できるスクリーニングアッセイや NGS など）の一部として、*EGFR* および *BRAF* 変異検査を行うことを推奨している。*ALK* 融合の検査は、プラットフォームの妥当性が検証済みで融合遺伝子を同定可能であれば、FISH 法または NGS 法により実施可能である [189,208,209]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、転移性 NSCLC 患者に対する一次治療を開始する前に、患者にペムブロリズマブの適応があるか否かを評価するために、あらかじめ PD-L1 の発現を検査することも推奨している（カテゴリー1）（本考察の「*ペムブロリズマブ*」を参照）。

新たに注目されている遺伝子バリアントを有する患者に推奨される（カテゴリー2A）分子標的薬としては、1）クリゾチニブ（高度の *MET* 増幅または *METex14* 変異が対象）、2）カボザンチニブまたはバンデタニブ（*RET* 融合が対象）、3）トラスツズマブ エムタンシン（HER2 変異が対象）などがある [102,107,151-153,167,168,177-179,183,186,189,217,781,784,797,821,995-1009]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、いくつかの研究で得られたデータに基づき、高度の *MET* 増幅または *METex14* 変異に対してクリゾチニブを推奨している [797,1010,1011]。NCCN 非小細胞肺癌委員会はまた、2 レジメン以上の化学療法を受けた患者 18 人を対象とした第 2 相試験のデータに基づき、*RET* 融合を有する患者に対してバンデタニブを推奨している（カテゴリー2A）[998,1001]。全生存期間は 11.6 ヵ月、PFS は 4.5 ヵ月であった。部分寛解が 3 人（18%）で報告され、病勢安定が別の 8 人で報告された。病勢コントロール率は 65%であった。6 人（33%）が急速な腫瘍進行のため、試験登録から 3 ヵ月以内に死亡した。*RET* 融合に対するカボザンチニブの推奨は、26 人を対象とした第 2 相試験で得られたデータに基づくものであった [152,997,1004]。そこでの全奏効率は 28%（95%CI：12～49%）であった。有害事象のため、多くの患者（19 人［73%］）で減量が必要になった。特に多くみられたグレード 3 の有害事象は、リパーゼ高値（4 人［15%］）、ALT 値上昇（2 人［8%］）、血小板数減少（2 人［8%］）、低リン血症（2 人［8%］）などであった。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、第 2 相 basket 試験の結果に基づき、*ERBB2*（*HER2* とも呼ばれる）変異陽性患者に対してトラスツズマブ エムタンシンを推奨している（カテゴリー2A）[999,1012]。部分奏効率は 44%（95%CI：22～69%）であった。PFS の中央値は 5 ヵ月（95%CI：3～9 ヵ月）であった。軽微な毒性（グレード 1/2）として、infusion reaction、血小板減少症、トランスアミナーゼ値の上昇などがみられたが、治療関連死の報告はなかった。患者（n＝18）は大半が女性（72%）の非喫煙者であり、全員が腺癌患者であった。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、トラスツズマブまたはアファチニブによる単剤療法（どちらも *ERBB2* 変異が対象）を、*ERBB2* 変異陽性患者にこれらの薬剤を投与した際に奏効率が低く治療の有効性が低かったことから、推奨していない [1013,1014]。

前述のように、組織型が判明していた方がより有効な治療法を選択できることから、国際委員会による推奨では、NSCLC 患者において一般性の高い組織学的分類名（NSCLC など）の使用は避けるように提案されている [74]。純粋な扁平上皮癌の患者では *ALK* 融合、*ROS1* 融合、感受性 *EGFR* 変異または *BRAF* V600E 変異はみられないようであり、したがって、このような患者にこれらの検査をルーチンで施行することは推奨されない [161,163,1015,1016]。しかしながら、扁平上皮癌の症例において、検査に用いた生検標本が小さかった場合、または混合型の組織型が報告された場合には、*ALK* 融合、*ROS1* 融合、*BRAF* 変異または *EGFR* 変異の検査を考慮してもよい [161]。*EGFR* 変異または *ALK* 融合の検査は、非喫煙者でも考慮することができる。*ALK* 融合または感受性 *EGFR* 変異の検査で陰性と判定さ

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

れ、かつ PD-L1 発現量が 1%未満の非扁平上皮 NSCLC（または NSCLC NOS）患者については、治療に関する推奨事項と適格基準が本 NCCN ガイドラインに記載されている。また扁平上皮癌の患者についても、治療に関する推奨事項と適格基準が本 NCCN ガイドラインに記載されている。以下の段落では、これらの推奨事項を簡潔に要約する。また次の節では、これらの推奨事項の裏付けとされたデータについて記載する（本考察の「*試験データ*」を参照）。

遺伝子バリアントのない患者には化学療法/免疫療法のレジメンが推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」を参照）。*EGFR*、*ALK*、*BRAF* V600E または *ROS1* のバリアントもしくは他の新たなドライバー変異を認める患者には、単剤での分子標的療法が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する分子標的療法*」と「*転移性 NSCLC 患者に対する新規治療法を同定するための新たなバイオマーカー*」を参照）。

EGFR、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* 遺伝子バリアントの検査で陰性と判定された（野生型とも呼ばれる）非扁平上皮 NSCLC 患者には、PD-L1 発現量を問わず、ペムブロリズマブ/カルボプラチン（またはシスプラチン）/ペメトレキセドなどの化学療法/免疫療法のレジメンが推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」、NSCLC に関する NCCN Drugs & Biologics Compendium［NCCN Compendium®］および NSCLC に関する NCCN Guidelines with Evidence Blocks™を参照）[699]。

ペムブロリズマブまたはそれ以外の ICI に対する禁忌がある転移性 NSCLC 患者に対しては、化学療法の選択肢（カルボプラチン/パクリタキセルなど）が推奨されるが、組織型や全身状態、その他の因子に応じて、特定の患者には一部のレジメンがより適切となる場合がある（本考察の「*試験データ*」、NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」、NSCLC に関する NCCN Compendium®および NSCLC に関する NCCN Guidelines with Evidence Blocks™を参照）[774,1017]。*EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* 遺伝子バリアントの検査で陰性と判定され、かつ PD-L1 発現量が 1%未満の非扁平上皮 NSCLC 患者では、適格基準を満たす場合、化学療法単独または化学療法＋ベバシズマブも選択肢の 1 つとなる [1018]。かつては中枢神経系出血の懸念から、脳転移例はベバシズマブの投与対象から除外されていたが、最近のデータによると、中枢神経系転移に対する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 [1019]。高齢（70～89 歳）の進行 NSCLC 患者を対象とした第 3 相ランダム化試験では、週 1 回投与のパクリタキセルと月 1 回のカルボプラチンの併用療法により、ゲムシタビンまたはビノレルビンいずれかの単剤療法と比べて生存期間（10.3 vs 6.2 ヵ月）が延長したと報告された [1020]。高齢の進行 NSCLC 患者に対する全身療法は、副作用を回避するために慎重に選択する必要がある [1021]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は以前、非扁平上皮 NSCLC または NSCLC NOS 患者（変異、融合、PD-L1 発現が陰性）に対して推奨される細胞傷害性薬剤の 2 剤併用および単剤レジメンのリストを改定し、米国ではまれにしか使用されないレジメンを削除した。削除されたレジメンは、カルボプラチン/ビノレルビン、シスプラチン/ビノレルビン、エトポシド、イリノテカン、ビノレルビンなどである。

EGFR、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定され、かつ PD-L1 発現量が 1%未満の転移性肺扁平上皮癌患者に対しては、化学療法/免疫療法の併用レジメン（ペムブロリズマブ/カルボプラチンとパクリタキセルまたは nab-パクリタキセルとの併用など）が推奨される（カテゴリー1；望ましい）。ペムブロリズマブに対する禁忌がある転移性肺扁平上皮癌患者に推奨される選択肢としては、シスプラチン/ゲムシタビン（カテゴリー1）などがある [699]。カルボプラチン/パクリタキセル、カルボプラチン/ゲムシタビン（ともにカテゴリー1）、および NSCLC 診療アルゴリズムに掲載されているその他のレジメンが推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」、

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

NSCLC に関する NCCN Compendium®、および NSCLC に関する NCCN Guidelines with Evidence Blocks™を参照）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は以前、推奨される細胞傷害性薬剤の 2 剤併用および単剤レジメンのリストを改定し、*EGFR*、*ALK*、*ROS1* または *BRAF* バリアントの検査で陰性と判定され、かつ PD-L1 発現量が 1%未満の転移性肺扁平上皮癌患者に対してまれにしか使用されないレジメンを削除した。削除したレジメンは、カルボプラチン/エトポシド、カルボプラチン/ビノレルビン、シスプラチン/ビノレルビン、シスプラチン/ゲムシタビン/ネシツムマブ、エトポシド、イリノテカン、ビノレルビンなどである。ペメトレキセドまたはベバシズマブを含むレジメンは扁平上皮癌患者には推奨されない。現在、非扁平上皮 NSCLC と比べて、扁平上皮癌に対して使用可能な治療選択肢は少なくなっている。新たな選択肢を見出すための研究が進行中である[7,102,209,1022,1023]。

試験データ

分子標的療法と免疫療法が適格でない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併用の多剤併用療法の方が優れているということが研究データから示されている。シスプラチンまたはカルボプラチンは、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン、パクリタキセル（および nab-パクリタキセル）、ペメトレキセド、ビノレルビンのいずれと併用しても有効となることが証明されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」を参照）[663,668,697-699,706,707,727]。併存症のある患者やシスプラチンに耐えられない患者は、カルボプラチンをベースとするレジメンがしばしば使用される[1024]。データによるとプラチナ製剤を含まない併用レジメン（ゲムシタビン/ドセタキセルやゲムシタビン/ビノレルビンなど）は有効であり、プラチナ製剤を含む併用レジメンより毒性が少ないことから、これらのレジメンも妥当な選択肢である[709-712,1025]。

第 2/3 相試験である ECOG 4599 試験では、878 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無作為に割り付けられた[715,1026]。両レジメンとも、あらかじ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/カルボプラチン群では、パクリタキセル/カルボプラチン群と比べて生存期間の延長が認められた（12.3 ヵ月 vs 10.3 ヵ月；*P*＝0.003）[715]。1 年および 2 年全生存率は、それぞれ 51% vs 44%と 23% vs 15%であり、どちらもベバシズマブ/パクリタキセル/カルボプラチン群の方が良好であった[715]。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/カルボプラチン群で観察された毒性よりも有意に高頻度で強かった（グレード 4 の好中球減少：25.5% vs 16.8%；グレード 5 の喀血：1.2% vs 0%；グレード 3 の高血圧：6.8% vs 0.5%）。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（15 人）の方がパクリタキセル/カルボプラチン群（2 人）よりも多かった（*P*＝0.001）。ECOG 4599 試験の解析から、腺癌の患者においてベバシズマブ/パクリタキセル/カルボプラチンの投与により化学療法単独の場合と比べて生存期間が延長した（14.2 ヵ月 vs 10.3 ヵ月）ことが明らかとなった[1018]。第 3 相ランダム化試験である AVAil 試験では、シスプラチン/ゲムシタビン＋ベバシズマブ併用が（シスプラチン/ゲムシタビン単独と）比較され、ベバシズマブの追加によって生存期間は延長しなかった[1027,1028]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床データと FDA の承認に基づき、適格な転移性 NSCLC 患者に用いられるベバシズマブを含む全身療法レジメンのすべて（例えば、カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ）について、ベバシズマブのバイオシミラーを使用してもよいと推奨している[746-750]。

進行 NSCLC 患者（IIIB 期または IV 期；大半が IV 期）1,725 人を対象とした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/ペメトレキセドが比較された[699]。腺癌または大細胞癌（すなわち非扁平上皮 NSCLC）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

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

の延長が認められた（腺癌：12.6 ヵ月 vs 10.9 ヵ月）。一方で扁平上皮癌の患者では、シスプラチン/ゲムシタビンの方がより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症（$P \leqq 0.001$）；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%］）。3 つの第 3 相試験の結果をまとめた解析では、非扁平上皮 NSCLC 患者に対する一次、二次以降の治療および維持療法としてペメトレキセドが生存期間の延長をもたらすことが確認された [1029]。

一次化学療法のサイクル数

PARAMOUNT 試験で得られたデータによると、プラチナベースの化学療法は 4 サイクルの施行が必ずしも最適とは言えず [866]、腫瘍は化学療法の 4～6 サイクル目で縮小する可能性があることが示唆されている。しかしながら、4 サイクルを超える化学療法には患者が耐えられない場合もあり、維持療法の試験の大半は 4 サイクルのみの化学療法を採用していた [719]。あるメタアナリシスから、初回レジメンを 4～6 サイクルを超えて継続すると、PFS が延長するものの、有害事象の発生も増加すると示唆されている [1030]。第 3 相ランダム化試験で、4～6 サイクルを超えて化学療法を継続することは有益でないと示唆されているが、この試験では治療期間の長い群に割り付けられた患者の多くが予定されたサイクル数の治療を受けなかった [716,717]。この第 3 相試験では、タキサン系薬剤をベースとするレジメンが採用され、サイクル数が多くなるにつれて神経毒性が増加した [716]。

腺癌患者の多くはタキサン系薬剤をベースとするレジメンではなくペメトレキセドをベースとするレジメンの投与を受けている。ペメトレキセドベースのレジメンは、タキサン系薬剤をベースとするレジメンよりも毒性が少ない。そのため、6 サイクルを超える一次化学療法は適切ではないと示唆したデータは、タキサン系薬剤をベースとするレジメンにしか当てはまらない可能性がある [719]。諸研究の報告によると、60%の患者がペメトレキセドをベースとする化学療法を 6 サイクル受けることができた（さらに毒性の発現率も低かった）が、5 サイクルを超えてタキサン系薬剤ベースの化学療法を受けることができた患者は 42%に過ぎず、神経毒性のため投与を中止する患者が多かった [716,864]。

本 NCCN ガイドラインでは、進行癌に対する一次治療として全身療法を受けている患者には CT による治療効果の判定を行うよう推奨している。最初は 2 サイクル終了後に、その後は 2～4 サイクル毎または臨床的に必要とみなされ時点で、既知の病変部位の CT（造影または単純）により治療効果判定を行うべきである [236,974-976]。化学療法の初回サイクルの終了後には約 25%の患者で病勢進行がみられ、これらの患者には二次以降の治療が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。奏効または病勢安定が確認された場合は、合計 4～6 サイクルの全身療法を継続することができる [639,716,1031]。本 NCCN ガイドラインでは 4～6 サイクルを超える化学療法の継続を推奨していない。一般に転移性 NSCLC 患者では、初回の全身化学療法（例えば、非扁平上皮 NSCLC に対するカルボプラチン/ペメトレキセド/ペムブロリズマブ）が 4 サイクル投与された後、維持療法が開始される。しかしながら、患者が毒性に耐えられる場合は、6 サイクルの全身療法を考慮することができる。

維持療法

化学療法または免疫療法による一次治療としての全身化学療法の終了後に奏効または病勢安定となった転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者には、維持療法が選択肢の 1 つとなる（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。継続維持療法としては、ベバシズマブ（カテゴリー1）、ペメトレキセド（カテゴリー1）、ベバシズマブ/ペメトレキセド（カテゴリー2A）、ペムブロリズマブ/ペメトレキセド（カテゴリー1）、アテゾリズマブ/ベバシズマブ（カテゴリー1）、アテゾリズマブ（カテゴリー2A）、ゲムシタ

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

ビン（カテゴリー2B）などがある（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[667,715,721,826,866,869,870]。このような患者に対する切替え維持療法のレジメンとしてペメトレキセド（カテゴリー2A）がある[667,870,873,874]。

ある第 3 相ランダム化試験では、プラチナベースの化学療法を受けてから病勢進行に至っていない進行 NSCLC 患者 663 人を対象として、対症療法±ペメトレキセドによる切替え維持療法と対症療法単独が比較された[874]。全生存期間は、プラセボ群の 10.6 ヵ月（95%CI：8.7～12.0 ヵ月）に対して、ペメトレキセド群では 13.4 ヵ月（95%CI：11.9～15.9 ヵ月）であった（HR＝0.50［95%CI：0.42～0.61］；*P*＜0.0001）。維持療法については、本考察の前半で詳細に考察している（「*集学的治療：維持療法*」を参照）。

第 3 相ランダム化試験である IUNO 試験では、PS が 0～2 であるものの *EGFR* 変異が認められない非扁平上皮 NSCLC 患者に対する切替え維持療法（および二次以降の治療）としてエルロチニブが評価された[876]。プラセボ群と比べて、エルロチニブ群の全生存期間および PFS は改善されなかった。NCCN 非小細胞肺癌委員会は以前、IUNO 試験の結果と FDA による適応の改定に基づき、PS が 0～2 であるものの *EGFR* 変異が認められない非扁平上皮 NSCLC 患者に対する切替え維持療法（および二次以降の治療）としてのエルロチニブの推奨を削除した[876]。

第 3 相ランダム化試験である IFCT-GFPC 0502 試験では、進行 NSCLC 患者を対象に、細胞傷害性薬剤（シスプラチン/ゲムシタビン）による一次治療後の維持療法としてゲムシタビンとエルロチニブが比較された[667,870]。経過観察群（1.9 ヵ月）と比較したときの PFS の延長幅は、ゲムシタビン単剤による継続維持療法群（3.8 ヵ月）の方がエルロチニブによる切替え維持療法群（2.9 ヵ月）よりも大きかった[667,870]。この試験の結果に基づき、肺扁平上皮癌の場合はゲムシタビン（カテゴリー2B）が継続維持療法として推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[870,873]。継続維持療法の有益性は非常に小さく、したがって、ゲムシタビンによる維持療法の推奨はカテゴリー2B に過ぎない。ある第 3 相試験では、進行 NSCLC 患者を対象として、ドセタキセルを化学療法の終了直後に開始する方法と病勢進行が確認されてから開始する方法での切替え維持療法が評価された[878]。この試験の結果に基づき、肺扁平上皮癌に対する切替え維持療法としては、ドセタキセルが推奨される（カテゴリー2B）。この試験では待機化学療法群で実際にドセタキセル投与を受けた患者が少なかったことから、本 NCCN ガイドラインではドセタキセルによる切替え維持療法の推奨度をカテゴリー2B としている[1032]。

初回治療中に進行を認めた場合の分子標的療法の継続

EGFR TKI または ALK 阻害薬の有益性は一次治療中に進行を認めた後も持続する場合があり、これらの TKI の中止は、*フレア現象［flare phenomenon］*と呼ばれる急速な病状（症状、腫瘍の大きさ、FDG-PET 結合活性）の増悪につながる[740-743]。この治療戦略は、癌遺伝子に依存する癌における ALK 阻害薬などの使用経験を反映したものである[741]。感受性 *EGFR* 変異を認める肺腺癌患者には、耐性獲得後もエルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブまたはオシメルチニブの投与を継続してよいが、二次治療としてのオシメルチニブも一部の患者に対する選択肢となる。また、局所療法（脳転移または他の部位に対する SRS や、胸部病変に対する SABR など）を考慮すべきである[581,944,945,1033,1034]。

EGFR 阻害薬に対する耐性獲得の機序を示唆するデータが蓄積されている[1035]。最もよく知られている機序は、T790M（*EGFR* の二次変異）によってキナーゼ部分がエルロチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはアファチニブに対して耐性を獲得するというものである[1036,1037]。そのため、T790M 陽性患者にはオシメルチニブが推奨され（カテゴリー1）、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはアファチニブの投与は中止する。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。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り、EGFR

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

の継続的な阻害が必要である。さらに、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 [740,742]。したがって、EGFR TKI に対する耐性が生じた後であっても、EGFR TKI を継続することは多くの患者にとって有益となる可能性が高いと言える [1034]。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、無症候性の進行を認める患者にはエルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブまたはオシメルチニブを継続して局所療法を考慮することを推奨しているが、症候性の進行を認める患者に対する治療は様々である（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*感受性 EGFR 変異陽性：二次以降の治療*」を参照）[1006,1033,1038-1040]。エルロチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはアファチニブの投与中に症候性脳転移を伴う進行を認めた T790M 陽性患者には、オシメルチニブが推奨される（カテゴリー1）[237]。症候性脳転移のある患者にはエルロチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはアファチニブの投与継続がもう 1 つの選択肢であるが、別の治療法を追加または代用してもよい（局所療法、全身療法など）。複数の症候性病変を認める T790M 陰性患者には一次治療の選択肢として全身療法が推奨され、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはアファチニブの投与中に進行を認めた T790M 陽性患者には二次以降の治療としてオシメルチニブが推奨される（カテゴリー1）。オシメルチニブの投与中に進行を認めた後には、感受性 *EGFR* 変異陽性の患者ではオシメルチニブの投与が引き続き有益となる可能性もあるが、それ以外の選択肢も推奨される（本考察の「*二次以降の全身療法*」を参照）。アレクチニブ、ブリグチニブまたはセリチニブの投与中に進行を認めた後には、*ALK* 融合陽性の患者ではこれらの薬剤が引き続き有益となる可能性もあるが、それ以外の選択肢も推奨される（本考察の「*二次以降の全身療法*」を参照）。

二次以降の全身療法

「*二次*」、「*三次*」、「*以降（beyond）*」の全身療法という用語の代わりに「*二次以降（subsequent）の治療*」という語句が過去に採用されたが、その理由は、治療のライン数は過去に受けた分子標的薬による治療の内容に応じて大きく変化する場合があるためである。一次治療の施行中または施行後に進行を認めた患者に対する二次以降の全身療法のレジメンは、NSCLC 診療アルゴリズムに記載されており、具体的な遺伝子バリアント、組織型、および症状の有無に依存している（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[1041-1050]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、二次以降の治療を受けている患者について、6～12 週毎に既知の病変部位の造影 CT により治療効果判定を行うよう推奨している。効果判定の基準としては、ほとんどの種類の全身療法で従来の RECIST 基準（第 1.1 版）が用いられているが、PD-1 または PD-L1 阻害薬の投与を受ける患者での治療効果の判定には、これとは異なる効果判定基準が有用である可能性があることに留意すべきである [236,974,976,1051,1052]。

ICI の投与歴がない場合、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、細胞傷害性薬剤による化学療法と比べて生存率の上昇、奏効期間の延長、そして有害事象の減少が認められたことに基づき、転移性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療における望ましい薬剤としてペムブロリズマブ、ニボルマブまたはアテゾリズマブを推奨している（カテゴリー1）（本考察の「*ペムブロリズマブ*」、「*アテゾリズマブ*」および「*ニボルマブ＋イピリムマブまたはニボルマブ単剤*」を参照）[303,306,847]。ヒト免疫チェックポイント阻害抗体は、PD-1 または PD-L1 を阻害し、それにより抗腫瘍免疫を改善する。PD-1 は活性化した細胞傷害性 T 細胞の表面に発現している [303-305]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床試験 CheckMate 017 および CheckMate 057 の結果と FDA の承認に基づき、転移性の非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌患者に対する二次以降の治療としてニボルマブを推奨している（カテゴリー1）[303,850]。KEYNOTE-010 試験および

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

KEYNOTE-001 試験の結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、PD-L1 発現が 1%を超える転移性の非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌患者に対する二次以降の治療としてペムブロリズマブを推奨している（カテゴリー1）[829,842]。また OAK 試験および POPLAR 試験の結果と FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、転移性の非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌患者に対する二次以降の治療としてアテゾリズマブを推奨している（カテゴリー1）[308,828,847]。臨床試験データと FDA の承認に基づき、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはアファチニブによる一次治療中に進行を認めた *EGFR* T790M 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療としてオシメルチニブを推奨している（カテゴリー1）（本考察の「*オシメルチニブ*」を参照）[237,253]。

感受性 *EGFR* 変異を認め、エルロチニブ、アファチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはオシメルチニブによる一次治療の施行中または施行後に進行した患者に推奨される二次以降の治療は、進行が無症候性か症候性かに依存し、具体的には 1）局所療法の考慮、2）エルロチニブ、アファチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはオシメルチニブの継続、3）投与歴がなく T790M 陽性であればオシメルチニブの投与、4）非扁平上皮 NSCLC または肺扁平上皮癌の一次治療に用いられるレジメンでの全身療法（シスプラチン/ペメトレキセドなど）が推奨される。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブまたはゲフィチニブによる治療中に脳転移を伴う進行を認めた T790M 陽性患者にオシメルチニブを推奨している（カテゴリー1）[237,762-764]。エルロチニブ、アファチニブまたはゲフィチニブの投与後および化学療法の終了後に進行を認めた患者については、アファチニブ/セツキシマブが有用である可能性がデータから示唆されている [1053]。アファチニブ/セツキシマブでの奏効率は、T790M 陽性の患者と T790M 陰性の患者で同程度であった（32% vs 25%；*P*＝0.341）。NCCN 非小細胞肺癌委員会はこれらのデータに基づき、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブまたはゲフィチニブの投与後および化学療法の施行後に進行を認めた患者については、アファチニブ/セツキシマブレジメンを考慮することを推奨している（カテゴリー2A）。

オシメルチニブによる一次治療の施行中または施行後に進行を認めた感受性 *EGFR* 変異陽性の進行 NSCLC 患者には、二次以降の治療が推奨される。推奨される二次以降の治療は、進行が無症候性か症候性かに依存しており、1）局所療法の考慮、および/または 2）オシメルチニブの継続もしくは非扁平上皮 NSCLC の一次治療に用いられるレジメンでの全身療法（シスプラチン/ペメトレキセドなど）への切替えなどがある。オシメルチニブ投与中に進行を認めた後のエルロチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはアファチニブの使用を裏付けるデータは存在しない。

ペムブロリズマブ、ニボルマブまたはアテゾリズマブによる二次以降の治療をドセタキセルと比較して評価した第 3 相試験では、感受性 EFGR 変異陽性患者において全生存期間の改善は認められていないが、統計学的有意差の有無を判定するのに十分な数の感受性 EFGR 変異陽性患者がいなかった [303,744,829,847]。PD-1 または PD-L1 阻害薬は、化学療法と比べて治療成績に遜色はなく、忍容性は良好であった。転移性 NSCLC 患者を対象に、二次以降の治療としてペムブロリズマブ、ニボルマブまたはアテゾリズマブをドセタキセルと比較した第 3 相試験では、二次以降の治療で最善な治療法を決定するべく、*EGFR* 変異陽性患者を対象としたサブセット解析が行われた [303,829,847]。全生存期間の HR では、ニボルマブ（HR＝1.18［CI：0.69～2.0］）、ペムブロリズマブ（HR＝0.88［CI：0.45～1.7］）、アテゾリズマブ（HR＝1.24［CI：0.7～2.2］）よりドセタキセルの方が良好とはならず、HR の信頼区間が広かったのは、おそらく *EGFR* 変異陽性患者が非常に少なかったためと考えられる。*EGFR* 変異陽性患者における PFS の HR では、ペムブロリズマブ（HR＝1.79［CI：0.94～3.42］）またはニボルマブ（HR＝1.46［CI：0.90～2.37］）と比べてドセタキセルの方が良好であった。ただし、ここでも信頼区間は広くなっている。*EGFR* 変異陽性患者に対する二次以降の治療としてドセタキセル、ペムブロリズマブ、ニボルマブまたはアテゾリズマブを推奨するに

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

は、十分なエビデンスが得られていない。最近のメタアナリシスにより、ドセタキセルはペムブロリズマブ、ニボルマブまたはアテゾリズマブと比較して全生存期間を延長することが示唆された [1054]。*EGFR* 変異または *ALK* 融合が陽性の患者は、これらの遺伝子バリアントが陰性の患者と比べて、PD-1 または PD-L1 阻害薬に対する奏効率が低い（奏効率はそれぞれ 3.6% vs 23%）ことがデータから示唆されている [744,1054]。そのため、*EGFR* 変異または *ALK* 融合遺伝子が陽性の患者では、ペムブロリズマブ、ニボルマブまたはアテゾリズマブによる二次以降の治療は推奨されない。PD-L1 発現量が非常に高い *ALK* 陽性の NSCLC 患者は、ペムブロリズマブに反応しない [744]。さらに、PD-L1 発現量が高い *MET* エクソン 14 変異陽性患者は免疫療法に反応しない [1055]。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、ALK 阻害薬による治療後に進行を認めた一部の *ALK* 陽性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療の選択肢としてロルラチニブを推奨している（カテゴリー2A）（本考察の「*ロルラチニブ*」を参照）。*ALK* 融合を認め、一次分子標的療法を施行中または施行後に進行した患者に対して推奨される二次以降の治療は、進行が無症候性か症候性かに依存しており、1）局所療法の考慮（SABR、SRS、手術など）、2）アレクチニブ、ブリグチニブ、クリゾチニブまたはセリチニブの継続、3）アレクチニブ、ブリグチニブ、セリチニブ（いずれも投与歴がない場合）またはロルラチニブの投与、4）非扁平上皮 NSCLC の一次治療に用いられるレジメンでの全身療法などがある。二次以降の治療として分子標的療法を施行中にさらに進行が認められた場合の選択肢としては、1）ロルラチニブ、2）NSCLC に対する一次治療の多剤併用化学療法と同じ選択肢（カルボプラチン/パクリタキセルなど）（PS が 0〜1 の患者で推奨される）などがある [158,1056]。PS が 2 の患者については、ドセタキセルなどのその他の化学療法の選択肢も推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「*進行例および転移例に対する全身療法*」を参照）。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、クリゾチニブまたはセリチニブによる治療後に進行を認めた一部の *ROS1* 陽性 NSCLC 患者に対する二次以降の治療の選択肢としてロルラチニブを推奨している（カテゴリー2A）。

NSCLC 患者の大半では、*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* のいずれのバリアントも認められない。細胞傷害性薬剤による一次治療の施行中または施行後に進行を認め、PS は 0〜2 であるものの、これらの遺伝子バリアントはすべて陰性の患者については、その組織型を問わず、二次以降の全身療法の選択肢として、PD-1 または PD-L1 阻害薬（ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブ［いずれもカテゴリー1］［すべて投与歴がない場合］）や化学療法（ドセタキセル±ラムシルマブまたはゲムシタビン［投与歴がない場合］；非扁平上皮 NSCLC 患者にはペメトレキセドが推奨）などが推奨される。ICI の投与歴がない場合、NCCN 非小細胞肺癌委員会は、細胞傷害性薬剤による化学療法と比べて全生存率の上昇、奏効期間の延長、そして有害事象の減少が認められたことに基づき、すべての組織型に対する二次以降の治療における望ましい薬剤としてニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブを推奨している（カテゴリー1）（本考察の「*ペムブロリズマブ*」、「*アテゾリズマブ*」および「*ニボルマブ+イピリムマブまたはニボルマブ単剤*」を参照）[303,306,847]。

PD-1 または PD-L1 阻害薬はドセタキセルより優れているが、免疫療法に耐えられない患者もいる。ある第 3 相ランダム化試験の結果に基づき、ラムシルマブ/ドセタキセルをすべての組織型に対する二次以降の治療の選択肢としている（本考察の「*ラムシルマブ*」を参照）[752]。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 [1047,1048]。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 [1049,1057]。非扁平上皮 NSCLC 患者にはペメトレキセドが推奨される [874]。エルロチニブとドセタキセルを比較した 2 つのランダム化試験の結果に基づき、腫瘍の *EGFR* が野生型の患者にはドセタキセルが推奨されている [1058,1059]。PS が 3〜4 の患者には対症療法が推奨される（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）[20,646,647]。二次以降の治療での化学療法は緩和療法として有用となりうるが、ICI を除き、そのような化学療法で得られる反応は限定的である場合が多い [1060]。

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

2 回目の病勢進行後の特定の患者に対する二次以降の治療としては、それまでに投与されていなければ、1）ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブ（いずれも投与歴がない場合；いずれもカテゴリー2A）、2）ドセタキセル±ラムシルマブ（どちらもカテゴリー2B）、3）ゲムシタビン（カテゴリー2B）、4）ペメトレキセド（非扁平上皮癌のみ）（カテゴリー2B）が推奨される[1042,1059,1061,1062]。そのような患者としては、PS が 0〜2 で PD-L1 発現量が 1%未満の進行 NSCLC 患者などが挙げられる。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は以前に、ランダム化試験（IUNO）の結果と FDA による適応の改定に基づき、PS は 0〜2 であるものの *EGFR* 変異が認められない非扁平上皮 NSCLC 患者に対する二次以降の治療（および切替え維持療法）としてのエルロチニブの推奨を削除した[876]。試験データから、エルロチニブ群でプラセボ群と比べて全生存期間および PFS が改善されなかったことが示された。NCCN 非小細胞肺癌委員会は、アファチニブとエルロチニブを比較した試験で統計学的に有意であるが臨床的には有意でない結果が報告されたことに基づき、肺扁平上皮癌患者に対する二次以降の治療の選択肢としてエルロチニブを削除した[788]。全生存期間はアファチニブ群で 7.9 ヵ月（95%CI：7.2〜8.7）であったのに対し、エルロチニブ群では 6.8 ヵ月（95%CI：5.9〜7.8）であったが（HR＝0.81［95%CI：0.69〜0.95］；*P*＝0.0077）、各群のほぼ 60%の患者でグレード 3 以上の有害事象が認められた。対照的に、肺扁平上皮癌患者における全生存期間の中央値は、ドセタキセル群の 6.0 ヵ月に対してニボルマブ群では 9.2 ヵ月であった[306]。さらに、ニボルマブ群でグレード 3 以上の有害事象が認められた患者は 7%のみであった。ある第 3 相ランダム化試験で奏効率が低い結果が示されたことに基づき、エルロチニブとアファチニブは肺扁平上皮癌患者に対する二次治療としては推奨されておらず、これらは他の利用可能な選択肢と比べて有効性および安全性が低い[788]。

分子標的薬による一次治療後に症候性の全身性多発転移で進行を認めた遺伝子バリアント陽性の転移性 NSCLC 患者には、細胞傷害性薬剤による一次治療で用いられる 2 剤併用化学療法の選択肢（カルボプラチン/パクリタキセルなど）が推奨される[715]。IMPRESS 試験の結果から、ゲフィチニブの投与中に進行を認めた患者には化学療法を単独で用いるべきであり、ゲフィチニブなどの EGFR 阻害薬と併用すべきではないことが示された[1063]。一次治療の終了後に進行を認めた感受性 *EGFR* 変異陽性患者では、進行の種類に応じてエルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブまたはオシメルチニブを継続してもよい[211,1006,1039,1040]。腫瘍がエルロチニブ、アファチニブまたはゲフィチニブに耐性を示すようになった T790M 陽性患者には、オシメルチニブが推奨される[253]。エルロチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブまたはアファチニブの投与後および 2 剤併用化学療法の施行後に 2 回目の進行を認めた感受性 *EGFR* 変異陽性患者には、アファチニブ/セツキシマブを考慮してもよい[1053]。クリゾチニブによる一次治療の終了後に進行を認めたかクリゾチニブに耐えられない *ALK* 陽性 NSCLC 患者では、セリチニブ、アレクチニブまたはブリグチニブが推奨される[156,816,818]。EGFR または ALK 阻害薬を中止した患者の一部でフレア現象（flare phenomenon）が起こることがある。フレアが起きた場合は、EGFR または ALK 阻害薬を再開すべきである[740-743]。

ペムブロリズマブ単剤による一次治療後に進行を認めた転移性 NSCLC 患者には、プラチナベースの 2 剤併用療法（カルボプラチン/パクリタキセルなど）が推奨される。PD-1/PD-L1 阻害薬/化学療法による一次治療後に進行を認めた転移性 NSCLC 患者には、二次以降の治療としてドセタキセル（±ラムシルマブ）、ペメトレキセド（非扁平上皮癌のみ）またはゲムシタビンが推奨される。この状況では臨床試験への参加も推奨される。

要約

NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインは、NCCN 非小細胞肺癌委員会によって毎年 1 回以上の頻度で更新され、2019 年までに 7 回の更新が行われた。「*ガイドライン更新の要約*」には診療アルゴリズムにおける最新の変更内容が記載されており、それらの変更点は更新された本考察の文章にも適用されている（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照）。最近の更新

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

の一部を簡潔に要約すると、以下のようになる：2020 年の更新（第 1 版）で NCCN 非小細胞肺癌委員会は、生物医学文献と委員の経験に基づき、全身療法のレジメンを望ましさに応じて 1）望ましい介入、2）その他の推奨される介入、3）特定の状況で有用な介入というカテゴリーに分類した。これらの望ましさによる新たなカテゴリーは、実臨床における望ましいレジメンを強調することを意図したものであり、NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー（カテゴリー1、2A など）に取って代わることを意図したものではない。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は、臨床的に可能であれば、適格な転移性 NSCLC 患者では一次治療を開始するまでにバイオマーカー検査の結果を得ておくべきと考えているため、2020 年の更新（第 1 版）に際して当委員会は、治療方針に影響を与えうる分子または免疫バイオマーカーの検査結果について「または不明」の文言を削除した [22]。PD-L1 発現量が 1%以上であっても標的化可能なドライバー癌遺伝子分子バリアント（*EGFR*、*ALK* など）も有する転移性 NSCLC 患者には、一次治療の状況では分子標的療法の方が免疫療法（奏効率が不良）より奏効率が高く（例えば、オシメルチニブで 80%）、忍容性も良好であり、このような患者は ICI に反応する可能性が低いため、免疫療法ではなく、その癌遺伝子に対する分子標的療法を一次治療として施行するべきである [315-318,744]。NCCN 非小細胞肺癌委員会は 2020 年の更新（第 1 版）に際して、免疫療法の開始前に陰性を確認する必要のある治療方針に影響を与えうるバイオマーカーのリストに、*ROS1* 融合と *BRAF* 変異を追加した。そのリストは *EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* バリアントで全部である [193]。

NCCN 非小細胞肺癌委員会は 2020 年の更新（第 2 版）に際して、PD-L1 発現量を問わず特定の転移性 NSCLC 患者に対する全身療法のレジメンとして、1）*EGFR* 変異陽性の転移例に対するエルロチニブ＋ラムシルマブ（カテゴリー2A）またはベバシズマブ（カテゴリー2B）、2）転移性の非扁平上皮 NSCLC に対するアテゾリズマブ＋カルボプラチン＋nab-パクリタキセル（カテゴリー2A）、3）転移性の非扁平上皮 NSCLC および肺扁平上皮癌に対するニボルマブ＋イピリムマブ（カテゴリー2A）を追加した。

2020 年第 3 版 著作権©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

参考文献

1. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. Adv Exp Med Biol 2016;893:1-19. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667336.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. Available at:

3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2019. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.

4. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). J Immunother Cancer 2018;6:75. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012210.

5. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA, Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. J Clin Oncol 2014;32:973-982. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567433.

6. Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet 2013;382:709-719. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972814.

7. Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. Expert Rev Anticancer Ther 2013;13:745-758. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773106.

8. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:292-295. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393190.

9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 2019;37:537-546. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620668.

10. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020;382:41-50. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31751012.

11. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced NonSmall-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. J Clin Oncol 2019;37:2518-2527. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31154919.

12. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. Lancet Respir Med 2019;7:347-357. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30876831.

13. Pacheco JM, Gao D, Smith D, et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2019;14:691-700. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30599201.

14. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol 2019;30:1121-1126. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30980071.

15. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. J Thorac Oncol 2016;11:556-565. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26724471.

16. Singhi EK, Horn L, Sequist LV, et al. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2019;39:e187-e197. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099642.

17. Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

cancer: a pooled analysis. Lancet Oncol 2019;20:1395-1408. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31422028.

18. Zhao D, Chen X, Qin N, et al. The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. Sci Rep 2017;7:40374. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079142.

19. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. J Clin Oncol 2016;34:123-129. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438117.

20. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e455S-e497S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649452.

21. Ettinger DS, Cox JD, Ginsberg RJ, et al. NCCN Non-Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park) 1996;10:81-111. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8953597.

22. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2020). © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Accessed February 3, 2020. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines®, go online to NCCN.org. 2020. Available at: www.NCCN.org.

23. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e1S-e29S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439.

24. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. J Clin Oncol 2007;25:561-570. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290066.

25. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.

26. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Lancet Oncol 2009;10:1033-1034. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056.

27. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J 1976;2:1525-1536. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009386.

28. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. Int J Epidemiol 2007;36:1048-1059. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690135.

29. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2006.

30. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 1997;315:980-988. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365295.

31. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3096439.

32. Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. J Natl Cancer Inst 1975;55:1039-1046. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1107567.

33. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2385268.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

34. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol 2009;10:453-454. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418618.

35. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. Am J Ind Med 2005;48:419-431. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299703.

36. Humans IWGotEoCRt. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100:11-465. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189751.

37. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect 1986;70:51-56. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3830113.

38. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767090.

39. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. J Natl Cancer Inst 2010;102:1413-1421. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709992.

40. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. N Engl J Med 2013;368:351-364. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343064.

41. Shiels MS, Gibson T, Sampson J, et al. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers. J Clin Oncol 2014;32:3989-3995. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385740.

42. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e61S-e77S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649454.

43. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. N Engl J Med 2013;368:341-350. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343063.

44. Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. JAMA 2012;308:1573-1580. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073954.

45. Five Major Steps to Intervention (The "5 A's"). Vol. December. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. Available at: https://bit.ly/1jXzEvC.

46. Tao L, Wang R, Gao YT, Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:2404-2411. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319070.

47. Marino KA, Little MA, Bursac Z, et al. Operating on Patients Who Smoke: A Survey of Thoracic Surgeons in the United States. Ann Thorac Surg 2016;102:911-916. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27474514.

48. Treating Tobacco Use and Dependence. Vol. April. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Available at: https://bit.ly/28KMo4K.

49. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD009329. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728690.

50. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:155-161. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005652.

51. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. N Engl J Med 2014;371:2353-2362. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517706.

52. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. Thorax 2008;63:717-724. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18263663.

53. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820547.

54. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820546.

55. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD006103. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328282.

56. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, et al. Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. Am J Ther 2013;20:235-246. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615317.

57. Haber SL, Boomershine V, Raney E. Safety of varenicline in patients with cardiovascular disease. J Pharm Pract 2014;27:65-70. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080536.

58. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. Circulation 2014;129:28-41. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323793.

59. Xi ZX. Preclinical Pharmacology, Efficacy and Safety of Varenicline in Smoking Cessation and Clinical Utility in High Risk Patients. Drug Healthc Patient Saf 2010;2010:39-48. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278851.

60. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2014;96:390-396. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24911368.

61. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. Clin Ther 2009;31:463-491. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393839.

62. Hays JT, Ebbert JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. Drugs 2010;70:2357-2372. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142259.

63. Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. N Engl J Med 2002;346:126-128. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784881.

64. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. J Clin Oncol 1999;17:1794-1801. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561217.

65. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011;258:243-253. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045183.

66. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

67. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. J Natl Cancer Inst 2010;102:1771-1779. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119104.

68. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e78S-e92S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649455.

69. Vansteenkiste J, Crino L, Dooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25:1462-1474. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24562446.

70. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, et al. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. CA Cancer J Clin 2013;63:88-105. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378235.

71. Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014;160:330-338. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378917.

72. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol 2015;10:1243-1260. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291008.

73. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Volume 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:412.

74. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6:244-285. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252716.

75. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3701389.

76. Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. PLoS Med 2014;11:e1001764. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25460915.

77. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e93S-e120S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649456.

78. American College of Radiology. Lung CT screening reporting and data system (Lung-RADS); 2016. Available at: https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS.

79. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284:228-243. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240562.

80. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005;237:395-400. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244247.

81. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

statement from the Fleischner Society. Radiology 2013;266:304-317. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070270.

82. Blagev DP, Lloyd JF, Conner K, et al. Follow-up of incidental pulmonary nodules and the radiology report. J Am Coll Radiol 2014;11:378-383. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316231.

83. Gould MK, Tang T, Liu IL, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1208-1214. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214244.

84. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide. J Thorac Dis 2014;6:S537-546. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349704.

85. Seidelman JL, Myers JL, Quint LE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. Cancer Imaging 2013;13:365-373. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061063.

86. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008;246:697-722. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195376.

87. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. Radiology 2015;277:555-564. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101879.

88. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med 2013;137:668-684. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970842.

89. Kim HY, Shim YM, Lee KS, et al. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. Radiology 2007;245:267-275. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885195.

90. Marshall HM, Bowman RV, Yang IA, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 5:S524-539. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163745.

91. Brawley OW, Flenaugh EL. Low-dose spiral CT screening and evaluation of the solitary pulmonary nodule. Oncology (Williston Park) 2014;28:441-446. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004661.

92. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. Ann Intern Med 2015;162:485-491. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664444.

93. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, et al. Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung screening program. J Am Coll Radiol 2015;12:273-276. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176499.

94. Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). J Thorac Imaging 2014;29:310-316. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992501.

95. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e142S-e165S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649436.

96. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

practice guidelines. Chest 2013;143:e211S-e250S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649440.

97. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e251S-e262S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649441.

98. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017;19:4-23. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993330.

99. Leichsenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, et al. Variant classification in precision oncology. Int J Cancer 2019;145:2996-3010. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31008532.

100. Dy GK, Nesline MK, Papanicolau-Sengos A, et al. Treatment recommendations to cancer patients in the context of FDA guidance for next generation sequencing. BMC Med Inform Decis Mak 2019;19:14. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30658646.

101. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. Cancer Discov 2017;7:596-609. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336552.

102. Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:1097-1104. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401445.

103. Cooper WA, O'Toole S, Boyer M, et al. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: the importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements. Pathology 2011;43:103-115. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233671.

104. Fossella FV, Putnam JB, Komaki R, eds. Lung Cancer. M.D. Anderson Cancer Care Series. New York: Springer; 2003:316.

105. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043828.

106. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473658.

107. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:1693-1703. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979469.

108. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med 2013;137:685-705. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913371.

109. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. Cytopathology 2010;21:6-26. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015257.

110. Moreira AL, Thornton RH. Personalized medicine for non-small-cell lung cancer: implications of recent advances in tissue acquisition for molecular and histologic testing. Clin Lung Cancer 2012;13:334-339. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424871.

111. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirates. Respiration

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

2005;72:182-188. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824529.

112. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:816-835. Available at:

113. Thompson GR, 3rd. Pulmonary coccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:754-763. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167403.

114. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. JAMA 2011;305:391-399. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266686.

115. Centers for Disease C, Prevention. CDC Grand Rounds: the TB/HIV syndemic. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61:484-489. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763886.

116. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004.

117. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol 2013;31:992-1001. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401443.

118. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. Oncotarget 2017;8:53336-53351. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881815.

119. Ou SI, Horn L, Cruz M, et al. Emergence of FGFR3-TACC3 fusions as a potential by-pass resistance mechanism to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutated NSCLC patients. Lung Cancer 2017;111:61-64. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28838400.

120. Hyman DM, Laetsch TW, Kummar S, et al. The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract LBA2501. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/record/144598/abstract.

121. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016;375:1823-1833. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847.

122. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. J Thorac Oncol 2019;14:377-407. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30572031.

123. Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:22-31. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500121.

124. Zakowski MF, Rekhtman N, Auger M, et al. Morphologic Accuracy in Differentiating Primary Lung Adenocarcinoma From Squamous Cell Carcinoma in Cytology Specimens. Arch Pathol Lab Med 2016;140:1116-1120. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552093.

125. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. Mod Pathol 2011;24:1348-1359. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623384.

126. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63,

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

and CK5/6. Am J Surg Pathol 2011;35:15-25. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21164283.

127. Terry J, Leung S, Laskin J, et al. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. Am J Surg Pathol 2010;34:1805-1811. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107086.

128. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. Adv Anat Pathol 2000;7:123-127. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721419.

129. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2013;137:647-667. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929121.

130. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1317-1331. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653732.

131. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. Hum Pathol 2005;36:372-380. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891998.

132. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest P. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132:131S-148S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873165.

133. Tan D, Zander DS. Immunohistochemistry for assessment of pulmonary and pleural neoplasms: a review and update. Int J Clin Exp Pathol 2008;1:19-31. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784820.

134. Zhang H, Liu J, Cagle PT, et al. Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. Mod Pathol 2005;18:111-118. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15309021.

135. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. AJCC Staging Manual, 8th ed: Springer International Publishing; 2017:1-1024.

136. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest 2017;151:193-203. Available at:

137. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016;11:39-51. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762738.

138. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336.

139. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest 2009;136:260-271. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584208.

140. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:44-51. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500123.

141. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009;15:4-9. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262443.

142. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:138-155. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28140453.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

143. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:iv1-iv21. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881918.

144. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.

145. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702091.

146. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. Chest 2007;132:193-199. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505036.

147. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349398.

148. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458038.

149. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883.

150. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol 2015;33:992-999. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667280.

151. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305.

152. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013;3:630-635. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533264.

153. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012;30:863-870. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215748.

154. Ou SH, Tan J, Yen Y, Soo RA. ROS1 as a 'druggable' receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12:447-456. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500682.

155. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med 2012;18:378-381. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327623.

156. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol 2016;34:661-668. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598747.

157. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. Br J Cancer 2014;110:55-62. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263064.

158. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol 2014;25:1475-1484. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24669016.

159. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2014;25:1681-1690. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718890.

160. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol 2013;8:823-859. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552377.

161. Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. Mol Cancer Ther 2012;11:2535-2540. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896669.

162. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. Cancer 2009;115:1723-1733. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170230.

163. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). Curr Protoc Hum Genet 2008;Chapter 10:Unit 10 11. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428421.

164. Shaw AT, Forcione DG, Digumarthy SR, Iafrate AJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 21-2011. A 31-year-old man with ALK-positive adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 2011;365:158-167. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751909.

165. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009;27:4247-4253. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667264.

166. Kim AS, Bartley AN, Bridge JA, et al. Comparison of Laboratory-Developed Tests and FDA-Approved Assays for BRAF, EGFR, and KRAS Testing. JAMA Oncol 2018;4:838-841. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29242895.

167. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:984-993. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283860.

168. Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. J Thorac Oncol 2015;10:1451-1457. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200454.

169. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. J Thorac Oncol 2015;10:768-777. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25738220.

170. Ali G, Proietti A, Pelliccioni S, et al. ALK rearrangement in a large series of consecutive non-small cell lung cancers: comparison between a new immunohistochemical approach and fluorescence in situ hybridization for the screening of patients eligible for crizotinib treatment. Arch Pathol Lab Med 2014;138:1449-1458. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885803.

171. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199829.

172. Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? J Clin Oncol 2013;31:1112-1121. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401440.

173. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

lung cancer. J Clin Oncol 2007;25:5240-5247. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024870.

174. Paik PK, Veillon R, Cortot AB, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations [abstract]. J Clin Oncol 2019;37:Abstract 9005. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9005.

175. Wolf J, Setons T, Han J-Y, et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study [abstract]. J Clin Oncol 2019;37:Abstract 9004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9004.

176. Klempner SJ, Borghei A, Hakimian B, et al. Intracranial Activity of Cabozantinib in MET Exon 14-Positive NSCLC with Brain Metastases. J Thorac Oncol 2017;12:152-156. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693535.

177. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:642-650. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080216.

178. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015;5:850-859. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971938.

179. Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discov 2015;5:842-849. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971939.

180. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2015;121:448-456. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25273224.

181. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013;19:4532-4540. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833300.

182. Kelly RJ, Carter CA, Giaccone G. HER2 mutations in non-small-cell lung cancer can be continually targeted. J Clin Oncol 2012;30:3318-3319. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649146.

183. Gautschi O, Pauli C, Strobel K, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. J Thorac Oncol 2012;7:e23-24. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743296.

184. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J Clin Oncol 2011;29:2046-2051. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483012.

185. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. Nat Med 2012;18:382-384. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327622.

186. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. J Thorac Oncol 2011;6:942-946. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623265.

187. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med 2018;378:2093-2104. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658845.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

188. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017;376:2415-2426. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28636851.

189. Cardarella S, Ortiz TM, Joshi VA, et al. The introduction of systematic genomic testing for patients with non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012;7:1767-1774. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154547.

190. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. Ann Oncol 2011;22:2616-2624. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071650.

191. Lovly CM, Horn L. Molecular profiling of lung cancer. My Cancer Genome; 2016. Available at: https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/.

192. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2011;12:175-180. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277552.

193. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med 2018;142:321-346. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355391.

194. Mitchell RL, Kosche C, Burgess K, et al. Misdiagnosis of Li-Fraumeni Syndrome in a Patient With Clonal Hematopoiesis and a Somatic TP53 Mutation. J Natl Compr Canc Netw 2018;16:461-466. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29752319.

195. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med 2014;371:2488-2498. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426837.

196. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. Cell Stem Cell 2017;21:374-382 e374. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803919.

197. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. J Thorac Oncol 2018;13:1248-1268. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885479.

198. Palmero R, Taus A, Viteri S, et al. P2.03-02 cell-free DNA (cfDNA) testing in lung adenocarcinoma (LUAC) patients: Spanish Lung Liquid Versus Invasive Biopsy Program (SLLIP) [abstract]. J Thorac Oncol 2018;13:Abstract S716–717. Available at: https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)32147-6/pdf.

199. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 2019;25:4691-4700. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30988079.

200. McCoach CE, Blakely CM, Banks KC, et al. Clinical Utility of Cell-Free DNA for the Detection of ALK Fusions and Genomic Mechanisms of ALK Inhibitor Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 2018;24:2758-2770. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29599410.

201. Aggarwal C, Thompson JC, Black TA, et al. Clinical Implications of Plasma-Based Genotyping With the Delivery of Personalized Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2019;5:173-180. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30325992.

202. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017;19:341-365. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341590.

203. Aziz N, Zhao Q, Bry L, et al. College of American Pathologists' laboratory standards for next-generation sequencing clinical tests. Arch Pathol Lab Med 2015;139:481-493. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25152313.

204. Luthra R, Chen H, Roy-Chowdhuri S, Singh RR. Next-Generation Sequencing in Clinical Molecular Diagnostics of Cancer: Advantages and Challenges. Cancers (Basel) 2015;7:2023-2036. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473927.

205. Drilon A, Wang L, Arcila ME, et al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. Clin Cancer Res 2015;21:3631-3639. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25567908.

206. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol 2015;33:3660-3667. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324357.

207. Yu PP, Vose JM, Hayes DF. Genetic Cancer Susceptibility Testing: Increased Technology, Increased Complexity. J Clin Oncol 2015;33:3533-3534. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324366.

208. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. J Clin Oncol 2013;31:1039-1049. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401433.

209. Planchard D. Identification of driver mutations in lung cancer: first step in personalized cancer. Target Oncol 2013;8:3-14. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371030.

210. Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, et al. Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide personalized cancer medicine. EMBO Mol Med 2010;2:146-158. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432502.

211. Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? J Clin Oncol 2013;31:3303-3306. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23980079.

212. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2006;12:7232-7241. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189394.

213. O'Kane GM, Bradbury PA, Feld R, et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2017;109:137-144. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577943.

214. Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. Lancet Oncol 2009;10:432-433. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410185.

215. Felip E, Gridelli C, Baas P, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. Ann Oncol 2011;22:1507-1519. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536661.

216. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. J Clin Oncol 2011;29:2121-2127. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482992.

217. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013;31:3327-3334. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960.

218. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:239-246. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285168.

219. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010;11:121-128. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022809.

220. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010;362:2380-2388. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926.

221. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011;12:735-742. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783417.

222. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with EGFR-activating mutation-positive (EGFR Act Mut+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2011;29(Suppl 15):Abstract 7520. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7520.

223. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-957. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692680.

224. Yasuda H, Park E, Yun CH, et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. Sci Transl Med 2013;5:216ra177. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353160.

225. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. Mol Cancer Ther 2013;12:220-229. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371856.

226. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. J Thorac Oncol 2013;8:179-184. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328547.

227. Lund-Iversen M, Kleinberg L, Fjellbirkeland L, et al. Clinicopathological characteristics of 11 NSCLC patients with EGFR-exon 20 mutations. J Thorac Oncol 2012;7:1471-1473. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895145.

228. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. Lancet Oncol 2012;13:e23-31. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764376.

229. Riely GJ, Yu HA. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven Lung Cancer. Clin Cancer Res 2015;21:2221-2226. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979928.

230. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013;19:2240-2247. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470965.

231. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. J Med Chem 2014;57:8249-8267. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271963.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

232. Gainor JF, Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:3987-3996. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101047.

233. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med 2005;2:e73. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737014.

234. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. Clin Cancer Res 2006;12:5764-5769. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020982.

235. Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. Lung Cancer 2010;68:198-203. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589612.

236. Nishino M, Cardarella S, Jackman DM, et al. RECIST 1.1 in NSCLC patients with EGFR mutations treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: comparison with RECIST 1.0. AJR Am J Roentgenol 2013;201:W64-71. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23789698.

237. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017;376:629-640. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959700.

238. Rosell R, Molina MA, Costa C, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. Clin Cancer Res 2011;17:1160-1168. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233402.

239. Oxnard GR, Miller VA, Robson ME, et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. J Thorac Oncol 2012;7:1049-1052. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588155.

240. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. J Thorac Oncol 2014;9:456-463. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736066.

241. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. J Clin Oncol 2019;37:278-285. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30550363.

242. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 2011;3:75ra26. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430269.

243. Oxnard GR. Strategies for overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor: targeted therapies in lung cancer. Arch Pathol Lab Med 2012;136:1205-1209. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020725.

244. Suda K, Mizuuchi H, Maehara Y, Mitsudomi T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation--diversity, ductility, and destiny. Cancer Metastasis Rev 2012;31:807-814. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736441.

245. Yu HA, Suzawa K, Jordan E, et al. Concurrent Alterations in EGFR-Mutant Lung Cancers Associated with Resistance to EGFR Kinase Inhibitors and Characterization of MTOR as a Mediator of Resistance. Clin Cancer Res 2018;24:3108-3118. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29530932.

246. Sholl LM, Cagle PT, Lindeman NI, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with non-small cell

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

carcinoma of the lung; Version: LungBiomarkers 1.3.0.0: College of American Pathologists; 2016. Available at: https://www.cap.org.

247. Han SW, Kim TY, Jeon YK, et al. Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation. Clin Cancer Res 2006;12:2538-2544. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638863.

248. Dacic S. EGFR assays in lung cancer. Adv Anat Pathol 2008;15:241-247. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580100.

249. Sholl LM, Xiao Y, Joshi V, et al. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH, CISH, and immunohistochemistry. Am J Clin Pathol 2010;133:922-934. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472851.

250. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE, Non-Small-Cell Lung Cancer Working G. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. J Clin Oncol 2008;26:983-994. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281673.

251. Pao W, Ladanyi M. Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: searching for the ideal method. Clin Cancer Res 2007;13:4954-4955. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785543.

252. Shepherd FA, Tsao MS. Epidermal growth factor receptor biomarkers in non-small-cell lung cancer: a riddle, wrapped in a mystery, inside an enigma. J Clin Oncol 2010;28:903-905. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100955.

253. Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;372:1689-1699. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923549.

254. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013;19:4273-4281. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23729361.

255. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. Ann Surg Oncol 2010;17:889-897. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20183914.

256. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417:949-954. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308.

257. Mazieres J, Cropet C, Montane L, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAF(V600) and BRAF(nonV600) mutations. Ann Oncol 2020;31:289-294. Available at:

258. Borczuk AC. Keeping Up With Testing Guidelines in Lung Cancer. Arch Pathol Lab Med 2018;142:783-784. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939779.

259. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017;377:829-838. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586279.

260. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014;371:2167-2177. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470694.

261. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Lancet 2017;389:917-929. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126333.

262. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379:2027-2039. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280657.

263. Rogers TM, Russell PA, Wright G, et al. Comparison of methods in the detection of ALK and ROS1 rearrangements in lung cancer. J Thorac Oncol 2015;10:611-618. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789833.

264. von Laffert M, Warth A, Penzel R, et al. Multicenter immunohistochemical ALK-testing of non-small-cell lung cancer shows high concordance after harmonization of techniques and interpretation criteria. J Thorac Oncol 2014;9:1685-1692. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436802.

265. Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. J Thorac Oncol 2014;9:631-638. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722153.

266. Zhou J, Zhao J, Sun K, et al. Accurate and economical detection of ALK positive lung adenocarcinoma with semiquantitative immunohistochemical screening. PLoS One 2014;9:e92828. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667320.

267. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. Virchows Arch 2012;461:245-257. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825000.

268. Kim H, Yoo SB, Choe JY, et al. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of ALK protein expression. J Thorac Oncol 2011;6:1359-1366. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587085.

269. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. Clin Cancer Res 2009;15:5216-5223. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671850.

270. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clin Cancer Res 2010;16:1561-1571. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179225.

271. Ali SM, Hensing T, Schrock AB, et al. Comprehensive Genomic Profiling Identifies a Subset of Crizotinib-Responsive ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Not Detected by Fluorescence In Situ Hybridization. Oncologist 2016;21:762-770. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27245569.

272. Wallander ML, Geiersbach KB, Tripp SR, Layfield LJ. Comparison of reverse transcription-polymerase chain reaction, immunohistochemistry, and fluorescence in situ hybridization methodologies for detection of echinoderm microtubule-associated proteinlike 4-anaplastic lymphoma kinase fusion-positive non-small cell lung carcinoma: implications for optimal clinical testing. Arch Pathol Lab Med 2012;136:796-803. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742552.

273. Weickhardt AJ, Aisner DL, Franklin WA, et al. Diagnostic assays for identification of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. Cancer 2013;119:1467-1477. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280244.

274. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene 2000;19:5548-5557. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114734.

275. Kim HR, Lim SM, Kim HJ, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

adenocarcinoma. Ann Oncol 2013;24:2364-2370. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788756.

276. Drilon A, Barlesi F, De Braud F, et al. Entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001 [abstract]. Cancer Research 2019;79:Abstract CT192. Available at: https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/13_Supplement/CT192.

277. Kazandjian D, Blumenthal GM, Luo L, et al. Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Oncologist 2016;21:974-980. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27328934.

278. Clave S, Gimeno J, Munoz-Marmol AM, et al. ROS1 copy number alterations are frequent in non-small cell lung cancer. Oncotarget 2016;7:8019-8028. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26783962.

279. Bubendorf L, Buttner R, Al-Dayel F, et al. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. Virchows Arch 2016;469:489-503. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535289.

280. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2012;18:4570-4579. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919003.

281. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. J Thorac Oncol 2019;14:1266-1276. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30978502.

282. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36:1405-1411. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29596029.

283. Doebele RC, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis of patients enrolled in three trials (STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001) [abstract]. AACR Annual Meeting. Atlanta, GA:Abstract CT131. Available at: https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/13_Supplement/CT131.

284. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7:400-409. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183697.

285. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2019;37:1370-1379. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30892989.

286. Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, et al. Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract 9009. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/content/161846-176.

287. Farago AF, Le LP, Zheng Z, et al. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015;10:1670-1674. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26565381.

288. Zou HY, Li Q, Engstrom LD, et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:3493-3498. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733882.

289. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. Clin

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Cancer Res 2015;21:166-174. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25351743.

290. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. Mod Pathol 2019;32:147-153. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197.

291. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. JCO Precis Oncol 2018;2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215037.

292. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156.

293. Benayed R, Offin M, Mullaney K, et al. High Yield of RNA Sequencing for Targetable Kinase Fusions in Lung Adenocarcinomas with No Mitogenic Driver Alteration Detected by DNA Sequencing and Low Tumor Mutation Burden. Clin Cancer Res 2019;25:4712-4722. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31028088.

294. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2019. Available at:

295. Lassen U, Albert CM, Kummar S, et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach [abstract] [abstract]. Presented at the ESMO Congress; October 19-23; Munich, Germany. Abstract 409O.

296. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001 [abstract]. Ann Oncol 2018;29:LBA17. Available at: https://tinyurl.com/y6mqmhx8.

297. Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, et al. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. J Natl Cancer Inst 1991;83:1024-1027. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2072410.

298. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654209.

299. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2011;9 Suppl 5:S1-32; quiz S33. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138009.

300. Calles A, Liao X, Sholl LM, et al. Expression of PD-1 and Its Ligands, PD-L1 and PD-L2, in Smokers and Never Smokers with KRAS-Mutant Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015;10:1726-1735. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473645.

301. Stinchcombe TE. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol 2014;6:240-253. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342991.

302. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol 2013;14:38-47. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200175.

303. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-1639. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456.

304. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. N Engl J Med 2015;373:1490-1492. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348216.

305. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. Future Oncol 2015;11:1307-1326. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798726.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

306. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:123-135. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407.

307. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017;377:1919-1929. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28885881.

308. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1837-1846. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970723.

309. Gadgeel SM, Stevenson J, Langer C, et al. Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy as front-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts A-C [abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract 9016. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/content/167088-176.

310. Kerr KM, Nicolson MC. Non-Small Cell Lung Cancer, PD-L1, and the Pathologist. Arch Pathol Lab Med 2016;140:249-254. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927720.

311. Kerr KM, Hirsch FR. Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? Arch Pathol Lab Med 2016;140:326-331. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26756647.

312. Rimm DL, Han G, Taube JM, et al. A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2017;3:1051-1058. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28278348.

313. Buttner R, Gosney JR, Skov BG, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2017;35:3867-3876. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053400.

314. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? J Thorac Oncol 2015;10:985-989. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134220.

315. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol 2019;30:1321-1328. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31125062.

316. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378:113-125. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151359.

317. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Patients With Advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2018;13:1138-1145. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29874546.

318. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. J Thorac Oncol 2019;14:1233-1243. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902613.

319. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer Discov 2016;6:1118-1133. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432227.

320. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Improvement Program and the American Geriatrics Society. J Am Coll Surg 2012;215:453-466. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917646.

321. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e278S-e313S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649443.

322. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. Ann Oncol 2015;26:1091-1101. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403592.

323. Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. Clin Interv Aging 2014;9:1645-1660. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302022.

324. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. Ann Oncol 2014;25:1270-1283. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638905.

325. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e166S-e190S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649437.

326. Turner G, Clegg A, British Geriatrics S, et al. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. Age Ageing 2014;43:744-747. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25336440.

327. Vairaktarakis C, Tsiamis V, Soursou G, et al. A computer-aided diagnosis system for geriatrics assessment and frailty evaluation. Adv Exp Med Biol 2015;820:69-77. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25417017.

328. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2595-2603. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071125.

329. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e369S-e399S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649447.

330. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242243.

331. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873171.

332. Villamizar N, Swanson SJ. Lobectomy vs. segmentectomy for NSCLC (T<2 cm). Ann Cardiothorac Surg 2014;3:160-166. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24790839.

333. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. J Clin Oncol 2014;32:2449-2455. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982447.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

334. Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:754-762; Discussion 762-754. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280722.

335. Sienel 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18261918.

336. Sienel 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229574.

337. Narsule CK, Ebright MI, Fernando HC. Sublobar versus lobar resection: current status. Cancer J 2011;17:23-27. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263263.

338. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol 2017;7:295-301. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596092.

339. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 2010;303:1070-1076. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233825.

340. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Greater Than 5 cm: Safety and Efficacy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:325-331. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25841625.

341. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:928-935. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065181.

342. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. Chest 2012;142:1620-1635. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208335.

343. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:662-670. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335122.

344. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488712.

345. 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. J Thorac Oncol 2009;4:568-577. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357537.

346. Swanson SJ, Batirel HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. Surg Clin North Am 2002;82:541-559. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12371584.

347. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ, Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. Ann Thorac Surg 2008;85:S729-732. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222205.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

348. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222201.

349. 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 (Phila) 2007;2:261-292. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437196.

350. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. JSLS 2007;11:368-374. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931521.

351. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532379.

352. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022040.

353. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:976-981; discussion 981-973. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172539.

354. Atkins BZ, Harpole DH, Jr., Mangum JH, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888955.

355. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971599.

356. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, et al. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? Chest 2004;125:1742-1746. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136385.

357. McKenna RJ, Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. Cancer J 2005;11:73-76. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831227.

358. Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. Ann Thorac Surg 2008;85:S719-728. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222204.

359. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154816.

360. Cao C, Manganas C, Ang SC, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013;16:244-249. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169877.

361. Ilonen IK, Rasanen JV, Knuuttila A, et al. Anatomic thoracoscopic lung resection for non-small cell lung cancer in stage I is associated with less morbidity and shorter hospitalization than thoracotomy. Acta Oncol 2011;50:1126-1132. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21314296.

362. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:419-425. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619789.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

363. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:366-378. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106398.

364. Su S, Scott WJ, Allen MS, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:747-752: Discussion 752-743. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290575.

365. Lee PC, Nasar A, Port JL, et al. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. Ann Thorac Surg 2013;96:951-960; discussion 960-951. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866808.

366. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048091.

367. Roviaro G, Varoli F, Vergani C, et al. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. Chest 2004;126:725-732. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364748.

368. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17670176.

369. Demmy TL, Plante AJ, Nwogu CE, et al. Discharge independence with minimally invasive lobectomy. Am J Surg 2004;188:698-702. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619486.

370. Demmy TL. VATS lobectomy for frail or complex patients. Chest Meeting Abstracts 2003;124:234S. Available at: https://meeting.chestpubs.org/cgi/reprint/124/4/234S.pdf.

371. Nicastri 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329487.

372. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383320.

373. Hanna JM, Berry MF, D'Amico TA. Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 3:S182-189. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040521.

374. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. Eur J Cardiothorac Surg 2014;45:633-639. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130372.

375. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:2553-2562. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289625.

376. Cao C, Manganas C, Ang SC, Yan TD. A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy. Ann Cardiothorac Surg 2012;1:16-23. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977459.

377. Nakamura H. Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014;20:93-98. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583699.

378. Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ, Jr., et al. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier). J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:929-937. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210834.

379. Martins RG, D'Amico TA, Loo BW, Jr., et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:599-613. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570291.

380. Farjah F, Flum DR, Varghese TK, Jr., et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. Ann Thorac Surg 2009;87:995-1004; discussion 1005-1006. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324119.

381. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009;374:379-386. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716.

382. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834.

383. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2008;86:362-366; discussion 366-367. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640297.

384. Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2015;88:267-274. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862147.

385. Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. Ann Thorac Surg 2012;93:1807-1812. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632486.

386. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2008;9:636-648. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583190.

387. Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1462-1467. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467798.

388. Stefani A, Alifano M, Bobbio A, et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:356-363. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381815.

389. Gopal RS, Dubey S, Rosenzweig KE, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on Induction and Adjuvant Therapy for Stage N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: expert panel on radiation oncology-lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:969-974. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813465.

390. Evans NR, 3rd, Li S, Wright CD, et al. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:991-996 e991-992. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304144.

391. Gaissert HA, Keum DY, Wright CD, et al. POINT: Operative risk of pneumonectomy--influence of preoperative induction therapy. J Thorac

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Cardiovasc Surg 2009;138:289-294. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619768.

392. Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:181-185. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141515.

393. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:1424-1430. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416887.

394. Kappers I, van Sandick JW, Burgers SA, et al. Surgery after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: why pneumonectomy should be avoided. Lung Cancer 2010;68:222-227. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664843.

395. Decaluwe H, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36:433-439. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502079.

396. Lung Cancer Study G. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. N Engl J Med 1986;315:1377-1381. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877397.

397. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672.

398. 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, 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439766.

399. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657.

400. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409799.

401. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17039491.

402. Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, et al. Heart Dose Is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2017;12:293-301. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743888.

403. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, et al. Cardiac Toxicity After Radiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 Gy. J Clin Oncol 2017;35:1387-1394. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113017.

404. Al-Halabi H, Paetzold P, Sharp GC, et al. A Contralateral Esophagus-Sparing Technique to Limit Severe Esophagitis Associated With Concurrent High-Dose Radiation and Chemotherapy in Patients With Thoracic Malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:803-810. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104934.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

405. Amini A, Yang J, Williamson R, et al. Dose constraints to prevent radiation-induced brachial plexopathy in patients treated for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e391-398. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284035.

406. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487552.

407. Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:444-450. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682812.

408. Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2913-2919. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113773.

409. McAvoy S, Ciura K, Wei C, et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade toxicity and survival outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90:819-827. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220718.

410. Expert Panel on Radiation Oncology-Brain M, Lo SS, Gore EM, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) pre-irradiation evaluation and management of brain metastases. J Palliat Med 2014;17:880-886. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971478.

411. Expert Panel on Radiation Oncology-Bone M, Lo SS, Lutz ST, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) spinal bone metastases. J Palliat Med 2013;16:9-19. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167547.

412. Expert Panel On Radiation Oncology-Bone M, Lutz ST, Lo SS, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) non-spine bone metastases. J Palliat Med 2012;15:521-526. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536988.

413. Patel SH, Robbins JR, Gore EM, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) follow-up and retreatment of brain metastases. Am J Clin Oncol 2012;35:302-306. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609733.

414. Chang JY, Kestin LL, Barriger RB, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) nonsurgical treatment for locally advanced non-small-cell lung cancer: good performance status/definitive intent. Oncology (Williston Park) 2014;28:706-710, 712, 714 passim. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140629.

415. Rosenzweig KE, Chang JY, Chetty IJ, et al. ACR appropriateness criteria nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent. J Am Coll Radiol 2013;10:654-664. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890874.

416. Sejpal S, Komaki R, Tsao A, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. Cancer 2011;117:3004-3013. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264827.

417. Chang JY, Verma V, Li M, et al. Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase 2 Study. JAMA Oncol 2017;3:e172032. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28727865.

418. Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). Cancer Radiother 2011;15:555-559. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333.

419. Teoh M, Clark CH, Wood K, et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. Br J Radiol 2011;84:967-996. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011829.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

420. Chen AB, Neville BA, Sher DJ, et al. Survival outcomes after radiation therapy for stage III non-small-cell lung cancer after adoption of computed tomography-based simulation. J Clin Oncol 2011;29:2305-2311. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537034.

421. 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 2010;76:775-781. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515503.

422. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, et al. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. Ann Intern Med 2009;151:556-565. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348.

423. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol 2017;35:56-62. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034064.

424. Ung Y, Gu C-S, Cline K, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET SMART) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract O35.01]. J Thorac Oncol 2011;6:S428. Available at: https://journals.lww.com/jto/toc/2011/06001.

425. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100641.

426. Everitt S, Herschtal A, Callahan J, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. Cancer 2010;116:5030-5037. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20623786.

427. Mohammed N, Kestin LL, Grills IS, et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:466-472. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471184.

428. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682145.

429. Bush DA, Slater JD, Shin BB, et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. Chest 2004;126:1198-1203. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486383.

430. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458447.

431. Grutters 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 2010;95:32-40. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733410.

432. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089851.

433. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395041.

434. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. Semin Radiat Oncol

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

2008;18:215-222. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725106.

435. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235046.

436. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233668.

437. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942564.

438. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464470.

439. ICRU. ICRU Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993.

440. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62) (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU; 1999.

441. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 2010. Available at: https://bit.ly/2pBwGkl.

442. Group IDW, Holmes T, Das R, et al. American Society of Radiation Oncology recommendations for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:1311-1318. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616738.

443. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1442-1457. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934273.

444. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S10-19. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171502.

445. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S70-76. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171521.

446. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S86-93. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171523.

447. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S77-85. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171522.

448. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S42-49. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171517.

449. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647222.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

450. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597805.

451. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703313.

452. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997503.

453. 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;91:282-287. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950881.

454. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448267.

455. Bezjak A, Temin S, Franklin G, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2015;33:2100-2105. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944914.

456. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667949.

457. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, et al. Cardiac Events After Radiation Therapy: Combined Analysis of Prospective Multicenter Trials for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2017;35:1395-1402. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28301264.

458. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. The Lancet Oncology 2015;16:187-199. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601342.

459. Cox JD. Are the results of RTOG 0617 mysterious? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1042-1044. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284026.

460. Bradley JD, Bae K, Graham MV, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. J Clin Oncol 2010;28:2475-2480. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368547.

461. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:367-372. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457350.

462. Schild SE, Fan W, Stinchcombe TE, et al. Toxicity Related to Radiotherapy Dose and Targeting Strategy: A Pooled Analysis of Cooperative Group Trials of Combined Modality Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2019;14:298-303. Available at:

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

463. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168827.

464. 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;68:103-110. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363189.

465. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929449.

466. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:348-356. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243807.

467. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730134.

468. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. J Clin Oncol 2008;26:2457-2463. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18487565.

469. Stinchcombe TE, Lee CB, Moore DT, et al. Long-term follow-up of a phase I/II trial of dose escalating three-dimensional conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin and paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008;3:1279-1285. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978563.

470. Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:425-434. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980108.

471. Sun B, Brooks ED, Komaki RU, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. Cancer 2017;123:3031-3039. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346656.

472. Taremi M, Hope A, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:967-973. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377293.

473. Palussiere J, Chomy F, Savina M, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. J Cardiothorac Surg 2018;13:91. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30143031.

474. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. Cancer 2015;121:3491-3498. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096694.

475. Huang BY, Li XM, Song XY, et al. Long-term results of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of inoperable patients with stage Ia non-small cell lung cancer: A retrospective cohort study. Int J Surg

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

2018;53:143-150. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29555533.

476. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. J Thorac Oncol 2011;6:2044-2051. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052222.

477. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B, Shah R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012;15:258-265. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581864.

478. Allibhai Z, Taremi M, Bezjak A, et al. The impact of tumor size on outcomes after stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:1064-1070. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210082.

479. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1060-1070. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975611.

480. Burdett S, Stewart L, Group PM-a. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 2005;47:81-83. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15603857.

481. Gewanter RM, Rosenzweig KE, Chang JY, et al. ACR Appropriateness Criteria: nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: good performance status/definitive intent. Curr Probl Cancer 2010;34:228-249. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541060.

482. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1987;59:1874-1881. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032394.

483. Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:741-747. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465190.

484. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:2788-2797. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753901.

485. Bradley J, Bae K, Choi N, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:435-441 e431. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075551.

486. Belderbos JS, Kepka L, Spring 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;72:335-342. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793953.

487. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167118.

488. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183471.

489. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. J Clin Oncol

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

2007;25:5557-5561. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984185.

490. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551299.

491. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. Radiother Oncol 2010;95:178-184. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20356642.

492. Chen M, Bao Y, Ma HL, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. Biomed Res Int 2013;2013:371819. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762840.

493. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636530.

494. Francis S, Orton A, Stoddard G, et al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36:333-341. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236592.

495. Sher DJ, Fidler MJ, Seder CW, et al. Relationship Between Radiation Therapy Dose and Outcome in Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation Therapy and Surgery for Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based, Comparative Effectiveness Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:307-316. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838187.

496. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:456-463. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22543206.

497. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682136.

498. Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, et al. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. J Thorac Oncol 2015;10:148-155. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25325781.

499. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986.

500. Spoelstra FO, Senan S, Le Pechoux C, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1106-1113. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560881.

501. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 2011;1:60-71. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740118.

502. Rodrigues G, Macbeth F, Burmeister B, et al. Consensus statement on palliative lung radiotherapy: third international consensus workshop on

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

palliative radiotherapy and symptom control. Clin Lung Cancer 2012;13:1-5. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729656.

503. Chen AB, Cronin A, Weeks JC, et al. Palliative radiation therapy practice in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium (CanCORS) Study. J Clin Oncol 2013;31:558-564. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295799.

504. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007;25:1423-1436. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863.

505. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:965-976. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277118.

506. Cross CK, Berman S, Buswell L, et al. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1098-1105. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001250.

507. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br J Cancer 1992;65:934-941. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1377484.

508. Koshy M, Malik R, Mahmood U, et al. Comparative effectiveness of aggressive thoracic radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in metastatic lung cancer. Pract Radiat Oncol 2015;5:374-382. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412340.

509. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2014;15:346-355. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24894943.

510. Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. Am J Clin Oncol 2010;33:157-163. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770627.

511. Salama JK, Chmura SJ, Mehta N, et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. Clin Cancer Res 2008;14:5255-5259. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698045.

512. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17:1672-1682. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789196.

513. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:e173501. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28973074.

514. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. J Clin Oncol 2019;37:1558-1565. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31067138.

515. Petty WJ, Urbanic JJ, Ahmed T, et al. Long-Term Outcomes of a Phase 2 Trial of Chemotherapy With Consolidative Radiation Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;102:527-535. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30003996.

516. Falkson CB, Vella ET, Yu E, et al. Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

non-small-cell lung cancer. Curr Oncol 2017;24:e44-e49. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270731.

517. Dahele M, Senan S. The role of stereotactic ablative radiotherapy for early-stage and oligometastatic non-small cell lung cancer: evidence for changing paradigms. Cancer Res Treat 2011;43:75-82. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811422.

518. Heinzerling JH, Kavanagh B, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiation therapy for primary lung tumors. Cancer J 2011;17:28-32. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263264.

519. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:326-332. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117285.

520. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:377-386. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400121.

521. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol 2014;190:26-33. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052011.

522. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1352-1358. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638194.

523. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414667.

524. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. Semin Respir Crit Care Med 2013;34:845-854. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258574.

525. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy For T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: First Report for Inoperable Population of a Phase II Trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2012;84:S46. Available at: https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(12)01274-6/abstract.

526. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. J Clin Oncol 2010;28:5153-5159. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041709.

527. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, et al. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e291-297. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640503.

528. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1146-1150. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800181.

529. Senthi S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2012;13:802-809. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727222.

530. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251380.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

531. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJ, Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. J Thorac Oncol 2015;10:826-831. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629639.

532. Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. Ann Oncol 2013;24:1543-1548. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425947.

533. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2010;78:S27-S28. Available at: https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)01078-3/abstract.

534. Lagerwaard FJ, Verstegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:348-353. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104360.

535. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. JAMA Surg 2014;149:1244-1253. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25321323.

536. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. RTOG 0618: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 15):Abstract 7523. Available at:

537. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, et al. Preliminary report of late recurrences, at 5 years or more, after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012;7:453-456. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252562.

538. MA IJ, Shoni M, Siegert C, et al. Survival After Stereotactic Body Radiation Therapy for Clinically Diagnosed or Biopsy-Proven Early-Stage NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Thorac Oncol 2019;14:583-595. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30721798.

539. Rusthoven CG, Kavanagh BD, Karam SD. Improved survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) over lobectomy for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): addressing the fallout of disruptive randomized data. Ann Transl Med 2015;3:149. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244136.

540. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol 2015;16:630-637. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981812.

541. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. Ann Oncol 2014;25:2134-2146. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625455.

542. Shultz DB, Filippi AR, Thariat J, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases and oligometastatic lung cancer. J Thorac Oncol 2014;9:1426-1433. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170641.

543. Filippi AR, Badellino S, Guarneri A, et al. Outcomes of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. Technol Cancer Res Treat 2014;13:37-45. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819496.

544. Chan NK, Abdullah KG, Lubelski D, et al. Stereotactic radiosurgery for metastatic spine tumors. J Neurosurg Sci 2014;58:37-44. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614791.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

545. Ojerholm E, Lee JY, Kolker J, et al. Gamma Knife radiosurgery to four or more brain metastases in patients without prior intracranial radiation or surgery. Cancer Med 2014;3:565-571. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510602.

546. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. J Clin Oncol 2014;32:2847-2854. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113761.

547. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455322.

548. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977095.

549. Zhang X, Liu H, Balter P, et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:1558-1565. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572078.

550. Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2007;56:229-234. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353064.

551. Chen F, Matsuo Y, Yoshizawa A, et al. Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initially operable patients. J Thorac Oncol 2010;5:1999-2002. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102261.

552. Neri S, Takahashi Y, Terashi T, et al. Surgical treatment of local recurrence after stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. J Thorac Oncol 2010;5:2003-2007. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102262.

553. Hearn JW, Videtic GM, Djemil T, Stephans KL. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90:402-406. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017480.

554. Trakul N, Harris JP, Le QT, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for reirradiation of locally recurrent lung tumors. J Thorac Oncol 2012;7:1462-1465. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895143.

555. Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW, et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques as first or second course of treatment. Radiother Oncol 2014;110:505-510. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444530.

556. Zhao L, Zhou S, Balter P, et al. Planning Target Volume D95 and Mean Dose Should Be Considered for Optimal Local Control for Stereotactic Ablative Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:1226-1235. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209498.

557. Baker R, Han G, Sarangkasiri S, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:190-195. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929858.

558. Chang JY, Bezjak A, Mornex F, Committee IART. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. J Thorac Oncol 2015;10:577-585. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514807.

559. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:1120-1128. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661665.

560. Hadziahmetovic M, Loo BW, Timmerman RD, et al. Stereotactic body radiation therapy (stereotactic ablative radiotherapy) for stage I non-small cell lung cancer--updates of radiobiology, techniques, and clinical outcomes. Discov Med 2010;9:411-417. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20515609.

561. Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. Cancer 2006;106:1347-1352. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16475150.

562. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954709.

563. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990507.

564. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633473.

565. 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 2010;76:782-788. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577855.

566. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603311.

567. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164849.

568. Liu MB, Eclov NC, Trakul N, et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. Pract Radiat Oncol 2013;3:294-300. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674401.

569. Xiao Y, Papiez L, Paulus R, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:1235-1242. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251095.

570. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050868.

571. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. Lung Cancer 2015;89:50-56. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997421.

572. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. Pract Radiat Oncol 2016;6:e27-33. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26577006.

573. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. J Clin Oncol 2019;37:1316-1325. Available at:

574. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2016;94:5-6. Available at: https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.040.

575. Fleckenstein J, Petroff A, Schafers HJ, et al. Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. BMC Cancer 2016;16:348. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255302.

576. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). J Thorac Oncol 2012;7:1547-1555. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982655.

577. Chawla S, Chen Y, Katz AW, et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:71-75. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250766.

578. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR, et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. Acta Oncol 2012;51:618-623. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22263925.

579. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012;7:1807-1814. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154552.

580. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:892-898. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462383.

581. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32:3824-3830. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349291.

582. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for ALK rearrangement. J Thorac Oncol 2013;8:654-657. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584297.

583. Bogart JA, Hodgson L, Seagren SL, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. J Clin Oncol 2010;28:202-206. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933904.

584. Cheung P, Faria S, Ahmed S, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. J Natl Cancer Inst 2014;106. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074417.

585. Sura S, Yorke E, Jackson A, Rosenzweig KE. High-dose radiotherapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. Cancer J 2007;13:238-242. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762758.

586. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. Cancer 2006;106:1998-2004. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572401.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

587. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:77-84. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800380.

588. Sun A, Bae K, Gore EM, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. J Clin Oncol 2011;29:279-286. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135267.

589. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. Radiat Oncol 2012;7:77. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640600.

590. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401015.

591. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674975.

592. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201.

593. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol 2014;15:387-395. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620.

594. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:401-409. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458945.

595. Suh JH, Videtic GM, Aref AM, et al. ACR Appropriateness Criteria: single brain metastasis. Curr Probl Cancer 2010;34:162-174. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541055.

596. Marsh JC, Gielda BT, Herskovic AM, Abrams RA. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. J Oncol 2010;2010:198208. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671962.

597. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. J Clin Oncol 2014;32:3810-3816. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349290.

598. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2016;388:2004-2014. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604504.

599. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;100:916-925. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485071.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

600. Koenig JL, Shi S, Sborov K, et al. Adverse Radiation Effect and Disease Control in Patients Undergoing Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Brain Metastases. World Neurosurg 2019;126:e1399-e1411. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902777.

601. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96:33-43. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960230.

602. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96:17-32. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960231.

603. Mintz A, Perry J, Spithoff K, et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. Curr Oncol 2007;14:131-143. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17710205.

604. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271.

605. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96:45-68. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960227.

606. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720.

607. Abe E, Aoyama H. The role of whole brain radiation therapy for the management of brain metastases in the era of stereotactic radiosurgery. Curr Oncol Rep 2012;14:79-84. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006098.

608. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96:71-83. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960229.

609. Ellis TL, Neal MT, Chan MD. The role of surgery, radiosurgery and whole brain radiation therapy in the management of patients with metastatic brain tumors. Int J Surg Oncol 2012;2012:952345. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312545.

610. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 1998;280:1485-1489. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809728.

611. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96:85-96. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957016.

612. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naive Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. J Clin Oncol 2017;35:1070-1077. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113019.

613. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii27-39. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115305.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

614. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD003869. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513917.

615. Chang WS, Kim HY, Chang JW, et al. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? J Neurosurg 2010;113 Suppl:73-78. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21121789.

616. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, et al. Postoperative Adjuvant Systemic Therapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Clin Lung Cancer 2017;18:259-273 e258. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162945.

617. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-360. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927.

618. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865.

619. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766.

620. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. J Thorac Oncol 2010;5:510-516. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107424.

621. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:172-178. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124104.

622. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20:247-253. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176.

623. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. Lung Cancer 1999;26:7-14. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10574676.

624. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158698.

625. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:3138-3145. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435.

626. Pisters KM, Vallieres E, Crowley JJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1843-1849. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231678.

627. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). Eur J Cancer 2013;49:2654-2664. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735703.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

628. Group NM-aC. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 2014;383:1561-1571. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576776.

629. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst 2011;103:1452-1460. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903745.

630. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:2181-2190. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351327.

631. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571735.

632. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343.

633. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. JAMA 2017;317:606-614. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196257.

634. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2017;163:199-205. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275922.

635. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:596-605. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196254.

636. Smetanay K, Junio P, Feisst M, et al. COOLHAIR: a prospective randomized trial to investigate the efficacy and tolerability of scalp cooling in patients undergoing (neo)adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2019;173:135-143. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30255454.

637. Lemieux J, Provencher L, Perron L, et al. No effect of scalp cooling on survival among women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015;149:263-268. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511368.

638. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e341S-e368S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649446.

639. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2011;29:3825-3831. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900105.

640. 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;27:6251-6266. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917871.

641. Group NM-AC. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678835.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

642. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet 1993;342:19-21. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100290.

643. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7580546.

644. Bakitas MA, El-Jawahri A, Farquhar M, et al. The TEAM Approach to Improving Oncology Outcomes by Incorporating Palliative Care in Practice. J Oncol Pract 2017;13:557-566. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898605.

645. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875.

646. Yates P, Schofield P, Zhao I, Currow D. Supportive and palliative care for lung cancer patients. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 5:S623-628. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163753.

647. Ford DW, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e498S-e512S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649453.

648. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. J Clin Oncol 2013;31:3869-3876. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062405.

649. Basch E, Barbera L, Kerrigan CL, Velikova G. Implementation of Patient-Reported Outcomes in Routine Medical Care. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;38:122-134. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30231381.

650. Stover AM, Tompkins Stricker C, Hammelef K, et al. Using Stakeholder Engagement to Overcome Barriers to Implementing Patient-reported Outcomes (PROs) in Cancer Care Delivery: Approaches From 3 Prospective Studies. Med Care 2019;57 Suppl 5 Suppl 1:S92-s99. Available at:

651. Basch EM, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract LBA2. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/record/147027/abstract.

652. Magilligan DJ, Jr., Duvernoy C, Malik G, et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. Ann Thorac Surg 1986;42:360-364. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3767508.

653. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:35-42. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933916.

654. 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 2010;28:29-34. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933915.

655. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. J Thorac Oncol 2010;5:220-228. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027124.

656. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol 2013;24:986-992. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161898.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

657. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. Med Oncol 2013;30:641. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813019.

658. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026.

659. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIA lung cancer: observational cohort study. BMJ 2011;343:d4013. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757436.

660. 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 [abstract]. J Clin Oncol 2004;22 (Suppl 14):Abstract 7019. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/7019.

661. 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 [abstract]. J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18):Abstract 7007. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7007.

662. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809614.

663. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079694.

664. Katz A, Saad ED. CALGB 9633: an underpowered trial with a methodologically questionable conclusion. J Clin Oncol 2009;27:2300-2301; author reply 2301-2302. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332712.

665. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Three-Year Follow-Up of a Randomized Phase II Trial on Refinement of Early-Stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study). J Thorac Oncol 2016;11:85-93. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762743.

666. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35:2960-2974. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437162.

667. Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:3516-3524. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949150.

668. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837811.

669. Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Study Group, CJLSG 0503 trial. Int J Clin Oncol 2010;15:583-587. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20714770.

670. Zhang L, Ou W, Liu Q, et al. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. Thorac Cancer 2014;5:50-56. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26766972.

671. Schmid-Bindert G, Engel-Riedel W, Reck M, et al. A randomized Phase 2 study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected stage IB or II Non-Small-Cell Lung Cancer. Lung Cancer 2015;90:397-404. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791798.

672. Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902. Cancer Chemother Pharmacol 2012;70:271-276. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752216.

673. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2169587.

674. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847977.

675. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310160.

676. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J, al. e. 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. Available at:

677. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630.

678. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. Chest 2000;117:358-364. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669675.

679. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD002140. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556756.

680. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiother Oncol 2011;100:76-85. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757247.

681. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e314S-e340S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649445.

682. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). Lancet Oncol 2012;13:671-678. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622008.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

683. Atagi S, Mizusawa J, Ishikura S, et al. Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial (JCOG0301). Clin Lung Cancer 2018;19:e619-e627. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29887243.

684. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. Ann Thorac Surg 2015;99:406-413. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528723.

685. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. Ann Oncol 2002;13:1539-1549. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377641.

686. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2016;34:953-962. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811519.

687. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2014;112:272-278. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150635.

688. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177106.

689. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087941.

690. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. J Clin Oncol 2015;33:567-574. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422491.

691. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. Lung Cancer 2015;87:232-240. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25650301.

692. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. J Clin Oncol 2011;29:3120-3125. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747084.

693. Vokes EE, Senan S, Treat JA, Iscoe NA. PROCLAIM: A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. Clin Lung Cancer 2009;10:193-198. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443340.

694. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med 2018;379:2342-2350. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280658.

695. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. J Thorac Oncol 2019. Available at:

696. Hui R, Ozguroglu M, Villegas A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:1670-1680. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31601496.

697. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581415.

698. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364136.

699. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025.

700. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432888.

701. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784875.

702. Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C, et al. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data. J Thorac Oncol 2014;9:702-709. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662458.

703. Grossi F, Kubota K, Cappuzzo F, et al. Future scenarios for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: focus on taxane-containing regimens. Oncologist 2010;15:1102-1112. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930102.

704. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. Curr Oncol 2012;19:S52-58. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787411.

705. de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Lung Cancer 2011;73:1-10. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440325.

706. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879472.

707. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16603599.

708. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:3217-3224. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433683.

709. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2005;23:2926-2936. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

710. Greco FA, Spigel DR, Kuzur ME, et al. Paclitaxel/Carboplatin/gemcitabine versus gemcitabine/vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II/III study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Clin Lung Cancer 2007;8:483-487. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922972.

711. Herbst RS, Khuri FR, Lu C, et al. The novel and effective nonplatinum, nontaxane combination of gemcitabine and vinorelbine in advanced nonsmall cell lung carcinoma: potential for decreased toxicity and combination with biological therapy. Cancer 2002;95:340-353. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124835.

712. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741225.

713. Zornosa C, Vandergrift JL, Kalemkerian GP, et al. First-line systemic therapy practice patterns and concordance with NCCN guidelines for patients diagnosed with metastatic NSCLC treated at NCCN institutions. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:847-856. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773800.

714. Pennell NA. Selection of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. Cleve Clin J Med 2012;79 Electronic Suppl 1:eS46-50. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614966.

715. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167137.

716. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870177.

717. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:5116-5123. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041704.

718. Scagliotti GV, Park K, Patil S, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. Eur J Cancer 2009;45:2298-2303. Available at:

719. Edelman MJ, Le Chevalier T, Soria JC. Maintenance therapy and advanced non-small-cell lung cancer: a skeptic's view. J Thorac Oncol 2012;7:1331-1336. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895137.

720. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014;32:1941-1967. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808.

721. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:4349-4357. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145346.

722. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, et al. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. JAMA 2012;307:1593-1601. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511687.

723. Langer C, Ravelo A, Hazard SJ, et al. Comparison of survival and hospitalization rates between Medicare patients with advanced NSCLC treated with bevacizumab-carboplatin-paclitaxel and carboplatin-paclitaxel: a retrospective cohort study. Lung Cancer 2014;86:350-357. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439437.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

724. Langer CJ, Socinski MA, Patel JD, et al. Isolating the Role of Bevacizumab in Elderly Patients With Previously Untreated Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analyses of the ECOG 4599 and PointBreak Trials. Am J Clin Oncol 2016;39:441-447. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628268.

725. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235124.

726. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740598.

727. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012;30:2055-2062. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547591.

728. Lilenbaum R, Zukin M, Pereira JR, et al. A randomized phase III trial of single-agent pemetrexed (P) versus carboplatin and pemetrexed (CP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2 [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 15):Abstract 7506. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/7506.

729. Langer CJ, O'Byrne KJ, Socinski MA, et al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008;3:623-630. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520802.

730. Lilenbaum R, Villaflor VM, Langer C, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. J Thorac Oncol 2009;4:869-874. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487960.

731. Roth BJ, Krilov L, Adams S, et al. Clinical cancer advances 2012: annual report on progress against cancer from the american society of clinical oncology. J Clin Oncol 2013;31:131-161. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213095.

732. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. J Clin Oncol 2013;31:2849-2853. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775961.

733. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:763-774. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045340.

734. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, et al. Necitumumab in Metastatic Squamous Cell Lung Cancer: Establishing a Value-Based Cost. JAMA Oncol 2015;1:1293-1300. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313558.

735. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217970.

736. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23:3235-3242. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886311.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

737. Sabari JK, Santini FC, Schram AM, et al. The activity, safety, and evolving role of brigatinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers. Onco Targets Ther 2017;10:1983-1992. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28435288.

738. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol 2018;19:1654-1667. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413378.

739. Besse B, Solomon BJ, Felip E, et al. Lorlatinib in patients (Pts) with previously treated ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated efficacy and safety [abstract]. J Clin Oncol 2018;36(15_suppl):Abstract 9032. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9032.

740. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785570.

741. Kuriyama Y, Kim YH, Nagai H, et al. Disease flare after discontinuation of crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer. Case Rep Oncol 2013;6:430-433. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019783.

742. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. Clin Cancer Res 2011;17:6298-6303. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856766.

743. Pop O, Pirvu A, Toffart AC, Moro-Sibilot D. Disease flare after treatment discontinuation in a patient with EML4-ALK lung cancer and acquired resistance to crizotinib. J Thorac Oncol 2012;7:e1-2. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797152.

744. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. Clin Cancer Res 2016;22:4585-4593. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225694.

745. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. Oncologist 2007;12:713-718. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602060.

746. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. Clin Cancer Res 2019;25:2088-2095. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617139.

747. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin((R))), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. BioDrugs 2019;33:555-570. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31338773.

748. Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, et al. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. Future Oncol 2018;14:2507-2520. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29690784.

749. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124:3191-3196. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25298038.

750. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120:5111-5117. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093622.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

751. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:1655-1669. Available at:

752. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014;384:665-673. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332.

753. Larkins E, Scepura B, Blumenthal GM, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. Oncologist 2015;20:1320-1325. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446239.

754. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36:841-849. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841389.

755. Ramalingam SS, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA [abstract] [abstract]. Presented at the ESMO Congress; Madrid. Abstract LBA2_PR.

756. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. Ann Oncol 2019;30:839-844. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30847464.

757. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2018;4:1112-1115. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29327061.

758. Ahn M-J, Yang J, Yu H, et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial [abstract]. J Thorac Oncol 2016 11:S115. Available at: https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30246-5/abstract.

759. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. J Clin Oncol 2018;36:1631-1641. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504847.

760. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2016;34:3375-3382. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354477.

761. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. JAMA Oncol 2016;2:1014-1022. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055085.

762. Hochmair MJ, Holzer S, Filipits M, et al. EGFR T790M resistance mutation in NSCLC: Real-life data of patients treated with osimertinib [abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract e20572. Available at:

763. Ricciuti B, Chiari R, Chiarini P, et al. Osimertinib (AZD9291) and CNS Response in Two Radiotherapy-Naive Patients with EGFR-Mutant and T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Drug Investig 2016;36:683-686. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177916.

764. Reichegger H, Jochum W, Forbs D, et al. Rapid Intracranial Response to Osimertinib in a Patient with Epidermal Growth Factor Receptor T790M-Positive Adenocarcinoma of the Lung. Oncol Res Treat 2016;39:461-463. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486808.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

765. Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. Clin Cancer Res 2016;22:5130-5140. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27435396.

766. Yang JC-H, Cho BC, Kim D-W, et al. Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) from EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from the BLOOM study [abstract]. J Clin Oncol 2017;35(15):Abstract 2020. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.2020.

767. How J, Mann J, Laczniak AN, Baggstrom MQ. Pulsatile Erlotinib in EGFR-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Leptomeningeal and Brain Metastases: Review of the Literature. Clin Lung Cancer 2017;18:354-363. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245967.

768. Grommes C, Oxnard GR, Kris MG, et al. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. Neuro Oncol 2011;13:1364-1369. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865399.

769. Kawamura T, Hata A, Takeshita J, et al. High-dose erlotinib for refractory leptomeningeal metastases after failure of standard-dose EGFR-TKIs. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:1261-1266. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25921002.

770. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 2011;29:2866-2874. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670455.

771. Khozin S, Blumenthal GM, Jiang X, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Erlotinib for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations. Oncologist 2014;19:774-779. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24868098.

772. Kazandjian D, Blumenthal GM, Yuan W, et al. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 2016;22:1307-1312. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980062.

773. Janne PA, Wang X, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. J Clin Oncol 2012;30:2063-2069. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547605.

774. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2015;33:3488-3515. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324367.

775. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. J Clin Oncol 2016;34:3248-3257. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022112.

776. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. Clin Cancer Res 2009;15:5267-5273. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671843.

777. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. J Clin Oncol 2012;30:3002-3011. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778317.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

778. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. Oncologist 2015;20:400-410. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795635.

779. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. Crit Rev Oncol Hematol 2015;94:213-227. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25523487.

780. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:625-635. Available at:

781. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285735.

782. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224850.

783. Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. Onco Targets Ther 2013;6:135-143. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493883.

784. De Greve J, Teugels E, Geers C, et al. Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. Lung Cancer 2012;76:123-127. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325357.

785. FDA approves afatinib for advanced lung cancer. Oncology (Williston Park) 2013;27:813-814. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133833.

786. Dungo RT, Keating GM. Afatinib: first global approval. Drugs 2013;73:1503-1515. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982599.

787. West H, Oxnard GR, Doebele RC. Acquired resistance to targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer: new strategies and new agents. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013:272-278. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714521.

788. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:897-907. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156651.

789. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17:577-589. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27083334.

790. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Ann Oncol 2017;28:270-277. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426106.

791. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. J Clin Oncol 2018;36:2244-2250. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864379.

792. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1454-1466. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958502.

793. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2017;390:29-39. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501140.

794. Larkins E, Blumenthal GM, Chen H, et al. FDA Approval: Alectinib for the Treatment of Metastatic, ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Following Crizotinib. Clin Cancer Res 2016;22:5171-5176. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27413075.

795. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:234-242. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708155.

796. Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. Oncologist 2014;19:e5-11. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170012.

797. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J Clin Oncol 2016;34:721-730. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729443.

798. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013;368:2385-2394. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913.

799. Crino L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005 [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (Suppl 15):Abstract 7514. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7514.

800. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2011;29(Suppl 15):Abstract 2501. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/2501.

801. Rodig SJ, Shapiro GI. Crizotinib, a small-molecule dual inhibitor of the c-Met and ALK receptor tyrosine kinases. Curr Opin Investig Drugs 2010;11:1477-1490. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154129.

802. Frampton JE. Crizotinib: a review of its use in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive, advanced non-small cell lung cancer. Drugs 2013;73:2031-2051. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24288180.

803. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. J Clin Oncol 2015;33:1881-1888. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624436.

804. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol 2012;13:1011-1019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954507.

805. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls [abstract]. J Clin Oncol 2011;29(Suppl 15):Abstract 7507. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7507.

806. Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. Arch Pathol Lab Med 2012;136:1201-1204. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020724.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

807. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 2010;363:1734-1739. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979473.

808. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. Curr Oncol 2014;21:19-26. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24523601.

809. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. Cancer 2014;120:664-674. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258622.

810. Gandhi L, Ou SI, Shaw AT, et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. Eur J Cancer 2017;82:27-33. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646771.

811. Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. J Clin Oncol 2016;34:2866-2873. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432917.

812. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:874-886. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602779.

813. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. J Clin Oncol 2018;36:2693-2701. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768119.

814. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. J Clin Oncol 2017;35:2613-2618. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520527.

815. Kim DW, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2016;17:452-463. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973324.

816. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;370:1189-1197. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165.

817. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2015;21:2436-2439. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754348.

818. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 2017;35:2490-2498. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475456.

819. Camidge DR, Tiseo M, Ahn M-J, et al. P3.02a-013 Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: central assessment and updates from ALTA, a pivotal randomized phase 2 trial [abstract]. J Thorac Oncol 2017;12:S1167–S1169. Available at: https://bit.ly/2pCxvKu.

820. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:1307-1316. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919011.

821. Planchard D, Groen HJM, Kim TM, et al. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with the

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

MEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2015;33:Abstract 8006. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/content/147124-156.

822. Planchard D, Besse B, Kim TM. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E–mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract 9075. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9075.

823. Odogwu L, Mathieu L, Blumenthal G, et al. FDA Approval Summary: Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers Harboring BRAF V600E Mutations. Oncologist 2018;23:740-745. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29438093.

824. Liu D, Offin M, Harnicar S, et al. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. Ther Clin Risk Manag 2018;14:1247-1252. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30050303.

825. Doebele RC, Ahn M-J, Siena S, et al. OA02.01: Efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Thorac Oncol 2018;13:S321–S322. Available at: https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)31197-3/fulltext.

826. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410716.

827. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019;393:1819-1830. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955977.

828. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;389:255-265. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979383.

829. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1540-1550. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084.

830. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36:1714-1768. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442540.

831. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. Immunotargets Ther 2017;6:51-71. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894725.

832. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. J Clin Oncol 2015;33:3541-3543. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261262.

833. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2016;2:1607-1616. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27540850.

834. Khoja L, Butler MO, Kang SP, et al. Pembrolizumab. J Immunother Cancer 2015;3:36. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288737.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

835. Sgambato A, Casaluce F, Sacco PC, et al. Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and its Management. Curr Drug Saf 2016;11:62-68. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412670.

836. Pai-Scherf L, Blumenthal GM, Li H, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: First-Line Therapy and Beyond. Oncologist 2017;22:1392-1399. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28835513.

837. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-2092. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658856.

838. Garassino M, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. OA04.06 Evaluation of TMB IN KEYNOTE-189: pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for nonsquamous NSCLC [abstract]. 2019 World Conference on Lung Cancer (WCLC). Barcelona, Spain: International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2019:Abstract: OA04.06. Available at: https://www.iaslc.org/About-IASLC/News-Detail/keynote-189-tumor-mutational-burden-not-significantly-associated-with-efficacy-of-pembrolizumab.

839. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol 2016;17:1497-1508. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27745820.

840. Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab for patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer [abstract]. J Clin Oncol 2018;36:Abstract 105. Available at: https://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_228023.html.

841. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-2051. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280635.

842. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;372:2018-2028. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174.

843. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. Oncologist 2016;21:643-650. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026676.

844. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378:2288-2301. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29863955.

845. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019;7:387-401. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30922878.

846. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:924-937. Available at:

847. Barlesi F, Park K, Ciardiello F. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC [abstract] [abstract]. Presented at the 2016 Annual Meeting European Society for Medical Oncology (ESMO) Copenhagen, Denmark. Abstract LBA44.

848. Wei J, van der Wekken AJ, Saber A, et al. Mutations in EMT-Related Genes in ALK Positive Crizotinib Resistant Non-Small Cell Lung Cancers.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Cancers (Basel) 2018;10. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300322.

849. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2019;381:2020-2031. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562796.

850. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol 2017;35:3924-3933. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023213.

851. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. Oncologist 2016;21:634-642. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984449.

852. Melosky B, Chu Q, Juergens R, et al. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. J Clin Oncol 2016;34:1676-1688. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884577.

853. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, et al. Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2015;23:541-549. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317305.

854. Garassino MC, Gelibter AJ, Grossi F, et al. Italian Nivolumab Expanded Access Program in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Results in Never-Smokers and EGFR-Mutant Patients. J Thorac Oncol 2018;13:1146-1155. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730379.

855. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-413. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308.

856. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255.

857. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol 2017;35:709-717. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942.

858. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2015;33:2004-2012. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897158.

859. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2015;16:257-265. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704439.

860. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol 2015;33:1974-1982. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605845.

861. Chapman PB, D'Angelo SP, Wolchok JD. Rapid eradication of a bulky melanoma mass with one dose of immunotherapy. N Engl J Med 2015;372:2073-2074. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891305.

862. Gridelli C, de Marinis F, Di Maio M, et al. Maintenance treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results of an international expert panel meeting of the Italian association of thoracic oncology. Lung Cancer 2012;76:269-279. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266040.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

863. Hashemi-Sadraei N, Pennell NA. Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): maintenance therapy for all? Curr Treat Options Oncol 2012;13:478-490. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972369.

864. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433684.

865. Nadler E, Yu E, Ravelo A, et al. Bevacizumab treatment to progression after chemotherapy: outcomes from a U.S. community practice network. Oncologist 2011;16:486-496. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441299.

866. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13:247-255. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341744.

867. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:2895-2902. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835707.

868. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. Ann Oncol 2014;25:1044-1052. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585722.

869. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). J Clin Oncol 2013;31:3004-3011. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835708.

870. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):Abstract 7507. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/7507.

871. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. Lung Cancer 2006;52:155-163. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569462.

872. Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea. J Clin Oncol 2013;31:1009-1020. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401441.

873. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010;11:521-529. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493771.

874. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767093.

875. Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). Oncologist 2010;15:1352-1358. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148615.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

876. Cicenas S, Geater SL, Petrov P, et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). Lung Cancer 2016;102:30-37. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27987585.

877. Rittmeyer A. Quality of Life in Patients with NSCLC Receiving Maintenance Therapy. Cancers (Basel) 2015;7:950-962. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035509.

878. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:591-598. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075278.

879. Rigotti NA, Regan S, Levy DE, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:719-728. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25138333.

880. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD002850. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934971.

881. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD008286. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076944.

882. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669696.

883. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688703.

884. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687098.

885. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16580440.

886. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8136168.

887. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. Thorax 1995;50:1267-1269. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553299.

888. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911007.

889. Manente P, Vicario G, Piazza F, et al. Does PET/CT modify the therapeutic approach in medical oncology [abstract]? . J Clin Oncol 2008;26(Suppl 15):Abstract 17525. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/17525.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

890. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581636.

891. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571281.

892. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118231.

893. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. Radiology 1992;182:319-323. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732943.

894. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416552.

895. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG, et al. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. Thorax 1992;47:337-341. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609375.

896. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520780.

897. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510001.

898. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849747.

899. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733150.

900. Darling GE, Maziak DE, Inculet RI, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. J Thorac Oncol 2011;6:1367-1372. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587082.

901. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142:1393-1400 e1391. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963329.

902. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. JAMA 2010;304:2245-2252. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098770.

903. Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. Lancet Oncol 2012;13:e221-229. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554550.

904. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, et al. 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

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

mediastinal lesions. Endoscopy 2005;37:833-839. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116534.

905. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963667.

906. Ernst A, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar lymph nodes for diagnosing and staging cancer. J Thorac Oncol 2009;4:947-950. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19590457.

907. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. J Thorac Oncol 2009;4:44-48. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096305.

908. Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration. Ann Thorac Surg 2010;90:1753-1757. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095301.

909. Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. Curr Opin Pulm Med 2009;15:334-342. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395972.

910. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7755752.

911. Videtic GM, Chang JY, Chetty IJ, et al. ACR appropriateness Criteria(R) early-stage non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol 2014;37:201-207. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180631.

912. Rusch VW, Kraut MJ, Crowley J, al e. 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) [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003 22:Abstract 2548. Available at: https://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=103854.

913. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823705.

914. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241082.

915. Pourel N, Santelmo N, Naafa N, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus 3D-conformal radiotherapy followed by surgery for stage IIB (superior sulcus T3N0)/III non-small cell lung cancer yields a high rate of pathological complete response. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:829-836. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367406.

916. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. J Clin Oncol 2008;26:644-649. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235125.

917. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155.

918. Nakagawa T, Okumura N, Miyoshi K, et al. Prognostic factors in patients with ipsilateral pulmonary metastasis from non-small cell lung

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:635-639. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126398.

919. Lee JG, Lee CY, Kim DJ, et al. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:480-484. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249000.

920. Bhaskarla A, Tang PC, Mashtare T, et al. Analysis of second primary lung cancers in the SEER database. J Surg Res 2010;162:1-6. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400118.

921. Aziz TM, Saad RA, Glasser J, et al. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:527-533. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888775.

922. Adebonojo SA, Moritz DM, Danby CA. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. Chest 1997;112:693-701. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315801.

923. Nakata M, Sawada S, Yamashita M, et al. Surgical treatments for multiple primary adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 2004;78:1194-1199. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464469.

924. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, et al. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. Radiology 1999;213:277-282. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540672.

925. Allen MS. Multiple benign lung tumors. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2003;15:310-314. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973710.

926. Asamura H. Multiple primary cancers or multiple metastases, that is the question. J Thorac Oncol 2010;5:930-931. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581574.

927. Girard N, Deshpande C, Azzoli CG, et al. Use of epidermal growth factor receptor/Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog mutation testing to define clonal relationships among multiple lung adenocarcinomas: comparison with clinical guidelines. Chest 2010;137:46-52. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376842.

928. Han HS, Eom DW, Kim JH, et al. EGFR mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesions: discordance in pleural metastases. Clin Lung Cancer 2011;12:380-386. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729655.

929. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70:606-612. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/170482.

930. Chang YL, Wu CT, Lee YC. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;134:630-637. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17723810.

931. Tanvetyanon T, Robinson L, Sommers KE, et al. Relationship between tumor size and survival among patients with resection of multiple synchronous lung cancers. J Thorac Oncol 2010;5:1018-1024. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453687.

932. Rea F, Zuin A, Callegaro D, et al. Surgical results for multiple primary lung cancers. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:489-495. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11509268.

933. Gibbs IC, Loo BW, Jr. CyberKnife stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors. Technol Cancer Res Treat 2010;9:589-596. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070081.

934. Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. Radiology 2009;253:606-622. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952025.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

935. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, et al. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7054602.

936. 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.

937. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026812.

938. 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 [abstract]. J Clin Oncol 2008;26 (Suppl 15):Abstract 7519. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/7519.

939. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol 2008;26:5755-5760. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001323.

940. 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 [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7512. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7512.

941. Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. Chest 1978;74:640-642. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/216532.

942. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). J Natl Compr Canc Netw 2012;10:975-982. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878823.

943. de Vin T, Engels B, Gevaert T, et al. Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prognostic model for survival. Ann Oncol 2014;25:467-471. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355488.

944. Simone CB, 2nd, Burri SH, Heinzerling JH. Novel radiotherapy approaches for lung cancer: combining radiation therapy with targeted and immunotherapies. Transl Lung Cancer Res 2015;4:545-552. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26629423.

945. Campo M, Al-Halabi H, Khandekar M, et al. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors in Stage IV Oncogene-Driven Lung Cancer. Oncologist 2016;21:964-973. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354669.

946. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:468-473. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202422.

947. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8043059.

948. 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 [abstract]. J Clin Oncol 2005;23 (Suppl 16):Abstract

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

LBA7012. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/LBA7012.

949. 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 [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7520. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7520.

950. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312587.

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

952. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380477.

953. Park SY, Lee JG, Kim J, et al. Efficacy of platinum-based adjuvant chemotherapy in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. J Cardiothorac Surg 2013;8:151. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759129.

954. Group NM-aC, Arriagada R, Auperin A, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010;375:1267-1277. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338627.

955. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690404.

956. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. J Clin Oncol 2015;33:870-876. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667283.

957. Patel SH, Ma Y, Wernicke AG, et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. Lung Cancer 2014;84:156-160. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674156.

958. Decker RH, Langer CJ, Rosenzweig KE, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) postoperative adjuvant therapy in non-small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 2011;34:537-544. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946673.

959. Weisenburger TH, Graham MV, Sause WT, et al. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology 2000;215 Suppl:1295-1318. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11037548.

960. Choy H, Schwartzberg LS, Dakhil SR, et al. Phase 2 study of pemetrexed plus carboplatin, or pemetrexed plus cisplatin with concurrent radiation therapy followed by pemetrexed consolidation in patients with favorable-prognosis inoperable stage IIIA/B non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2013;8:1308-1316. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981966.

961. Garrido P, Engel-Riedel W, Serke M, et al. Final results from a Phase II study of pemetrexed and cisplatin with concurrent thoracic radiation after Pem-Cis induction in patients with unresectable locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2015;88:160-166. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758556.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

962. Crabtree TD, Puri V, Chen SB, et al. Does the method of radiologic surveillance affect survival after resection of stage I non-small cell lung cancer? J Thorac Cardiovasc Surg 2015;149:45-52, 53 e41-43. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218540.

963. Erb CT, Su KW, Soulos PR, et al. Surveillance Practice Patterns after Curative Intent Therapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer in the Medicare Population. Lung Cancer 2016;99:200-207. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27565940.

964. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e437S-e454S. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649451.

965. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145:75-81; discussion 81-72. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23127371.

966. Srikantharajah D, Ghuman A, Nagendran M, Maruthappu M. Is computed tomography follow-up of patients after lobectomy for non-small cell lung cancer of benefit in terms of survival? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012;15:893-898. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22859511.

967. Hanna WC, Paul NS, Darling GE, et al. Minimal-dose computed tomography is superior to chest x-ray for the follow-up and treatment of patients with resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:30-33. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139896.

968. Calman L, Beaver K, Hind D, et al. Survival benefits from follow-up of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol 2011;6:1993-2004. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892108.

969. Dane B, Grechushkin V, Plank A, et al. PET/CT vs. non-contrast CT alone for surveillance 1-year post lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer. Am J Nucl Med Mol Imaging 2013;3:408-416. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116349.

970. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408484.

971. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. Radiographics 2013;33:1817-1834. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108564.

972. Shi Q, Smith TG, Michonski JD, et al. Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: a report from the American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors. Cancer 2011;117:2779-2790. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21495026.

973. Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, et al. Physiologic characteristics of malignant unilateral main-stem bronchial obstruction. Diagnosis and Nd-YAG laser treatment. Am Rev Respir Dis 1988;138:1382-1385. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2462389.

974. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774.

975. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-216. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437.

976. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McLoud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Radiology 2014;271:6-27. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661292.

977. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. Cancer 2013;119:888-896. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165743.

978. Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. Lung Cancer 2013;82:95-102. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973202.

979. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. Lung Cancer 2013;82:197-203. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051084.

980. Collen C, Christian N, Schallier D, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. Ann Oncol 2014;25:1954-1959. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114022.

981. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. Lancet Oncol 2013;14:e28-37. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276369.

982. Kelly P, Balter PA, Rebueno N, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:1387-1393. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381271.

983. Meijneke TR, Petit SF, Wentzler D, et al. Reirradiation and stereotactic radiotherapy for tumors in the lung: dose summation and toxicity. Radiother Oncol 2013;107:423-427. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647748.

984. Peulen H, Karlsson K, Lindberg K, et al. Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. Radiother Oncol 2011;101:260-266. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056534.

985. Reyngold M, Wu AJ, McLane A, et al. Toxicity and outcomes of thoracic re-irradiation using stereotactic body radiation therapy (SBRT). Radiat Oncol 2013;8:99. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23617949.

986. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. J Thorac Oncol 2012;7:1823-1829. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154554.

987. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. Support Care Cancer 2014;22:679-687. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24162260.

988. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29:1125-1132. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556.

989. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804.

990. Henry DH, von Moos R, Hungria V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase III study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer [abstract]. J Clin Oncol 2010;28

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

(Suppl 15):Abstract 9133. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/9133.

991. Casas A, Llombart A, Martin M. Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer. Breast 2013;22:585-592. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759273.

992. Ibrahim A, Scher N, Williams G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. Clin Cancer Res 2003;9:2394-2399. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12855610.

993. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. Am J Clin Pathol 2007;128:100-108. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580276.

994. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011;12:1004-1012. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933749.

995. Nokihara H, Nishio M, Yamamoto N, et al. Phase 1 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Expansion Cohorts in Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2019;20:e317-e328. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718102.

996. Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Respir Med 2017;5:42-50. Available at:

997. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2016;17:1653-1660. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825636.

998. Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. Ann Oncol 2017;28:292-297. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803005.

999. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. J Clin Oncol 2017;35:Abstract 8510. Available at: https://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_193079.html.

1000. Platt A, Morten J, Ji Q, et al. A retrospective analysis of RET translocation, gene copy number gain and expression in NSCLC patients treated with vandetanib in four randomized Phase III studies. BMC Cancer 2015;15:171. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881079.

1001. Lee S-H, Lee J-K, Ahn M-J, et al. A phase II study of vandetanib in patients with non-small cell lung cancer harboring RET rearrangement [abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract 9013. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/content/166941-176.

1002. Falchook GS, Ordonez NG, Bastida CC, et al. Effect of the RET Inhibitor Vandetanib in a Patient With RET Fusion-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2016;34:e141-144. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366691.

1003. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med 2015;373:726-736. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287849.

1004. Drilon AE, Sima CS, Somwar R, et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers [abstract]. J Clin Oncol 2015;33:Abstract 8007. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/content/147349-156.

1005. Robinson SD, O'Shaughnessy JA, Cowey CL, Konduri K. BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma with metastases to the brain

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

responding to treatment with vemurafenib. Lung Cancer 2014;85:326-330. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888229.

1006. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:528-538. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452896.

1007. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118125.

1008. Peters S, Michielin O, Zimmermann S. Dramatic response induced by vemurafenib in a BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma. J Clin Oncol 2013;31:e341-344. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733758.

1009. Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 15):Abstract 8009. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8009.

1010. Wang SX, Zhang B, Wakelee HA, et al. Case Series of MET Exon 14 Skipping Mutation-positive Non–Small Cell Lung Cancers and Response to Crizotinib. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2017;98:239. Available at: https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.170.

1011. Heist RS, Shim HS, Gingipally S, et al. MET Exon 14 Skipping in Non-Small Cell Lung Cancer. Oncologist 2016;21:481-486. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022036.

1012. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. J Clin Oncol 2018;36:2532-2537. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29989854.

1013. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006;354:2619-2621. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775247.

1014. Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013;31:1997-2003. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610105.

1015. Lee SY, Kim MJ, Jin G, et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lung cancers. J Thorac Oncol 2010;5:1734-1740. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881644.

1016. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. Clin Cancer Res 2012;18:1167-1176. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228640.

1017. Pilkington G, Boland A, Brown T, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Thorax 2015;70:359-367. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661113.

1018. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010;5:1416-1423. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686429.

1019. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. J Clin

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

Oncol 2009;27:5255-5261. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738122.

1020. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet 2011;378:1079-1088. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831418.

1021. Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. Cochrane Database Syst Rev 2015;10:CD010463. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482542.

1022. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012;366:2455-2465. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128.

1023. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. J Thorac Oncol 2012;7:924-933. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722794.

1024. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer 2016;92:35-40. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775594.

1025. Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, et al. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2008;9:1135-1142. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013107.

1026. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169807.

1027. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188680.

1028. 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 [abstract]. J Clin Oncol 2009;27 (Suppl 15):Abstract e19001. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/e19001.

1029. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2011;6:64-70. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119545.

1030. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 2009;27:3277-3283. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470938.

1031. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004;22:330-353. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691125.

1032. Coate LE, Shepherd FA. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: evolution, tolerability and outcomes. Ther Adv Med Oncol 2011;3:139-157. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904577.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

1033. Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. JAMA Oncol 2016;2:305-312. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720423.

1034. Becker K, Xu Y. Management of tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer with EGFR mutation. World J Clin Oncol 2014;5:560-567. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302160.

1035. Ou SH. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence. Crit Rev Oncol Hematol 2012;83:407-421. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257651.

1036. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632948.

1037. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19680293.

1038. Conforti F, Catania C, Toffalorio F, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. Lung Cancer 2013;81:440-444. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810573.

1039. Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. J Clin Oncol 2013;31:3335-3341. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816963.

1040. Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). J Thorac Oncol 2013;8:229-237. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328549.

1041. Meoni G, Cecere FL, Lucherini E, Di Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. J Geriatr Oncol 2013;4:282-290. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070465.

1042. Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. Oncologist 2013;18:947-953. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918070.

1043. van Putten JW, Baas P, Codrington H, et al. Activity of single-agent gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2001;33:289-298. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551424.

1044. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, et al. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial. J Clin Oncol 1999;17:2081-2085. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561261.

1045. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000;83:447-453. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945489.

1046. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T, et al. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non small cell lung cancer. The European Lung Cancer Working Party. 101473.1044@compuserve.com. Lung Cancer 2000;29:67-73. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880849.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

1047. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094.

1048. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675.

1049. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980.

1050. 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. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014882.

1051. Ades F, Yamaguchi N. WHO, RECIST, and immune-related response criteria: is it time to revisit pembrolizumab results? Ecancermedicalscience 2015;9:604. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715941.

1052. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15:7412-7420. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934295.

1053. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. Cancer Discov 2014;4:1036-1045. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074459.

1054. Cavanna L, Citterio C, Orlandi E. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis. Oncotarget 2019;10:209-215. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30719215.

1055. Sabari JK, Montecalvo J, Chen R, et al. PD-L1 expression and response to immunotherapy in patients with MET exon 14-altered non-small cell lung cancers (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract 8512. Available at:

1056. Sacher AG, Janne PA, Oxnard GR. Management of acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer 2014;120:2289-2298. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752335.

1057. Demarinis F, Paul S, Hanna N, et al. Survival update for the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18):Abstract 7133. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7133.

1058. Garassino MC, Martelli O, Broggini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013;14:981-988. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883922.

1059. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol 2014;32:1902-1908. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841974.

1060. Eccles BK, Geldart TR, Laurence VM, et al. Experience of first- and subsequent-line systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol 2011;3:163-170. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904578.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。

1061. Langer CJ, Mok T, Postmus PE. Targeted agents in the third-/fourth-line treatment of patients with advanced (stage III/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC). Cancer Treat Rev 2013;39:252-260. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703830.

1062. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, et al. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006;1:1042-1058. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409993.

1063. Mok TSK, Kim SW, Wu YL, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. J Clin Oncol 2017;35:4027-4034. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968167.

2020 年第 3 版 著作権 ©2020 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示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。