

<特集「肺がんの診断と治療 up-to-date」>

肺がんに対する放射線治療

安里 言人, 鈴木 弦, 山崎 秀哉

京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学

Radiotherapy for Lung Cancer

Akito Asato, Gen Suzuki and Hideya Yamazaki

*Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

肺がんに対する放射線治療は、局所進行非小細胞肺がん（NSCLC）の非切除例で、20世紀には40Gyから60Gyへの線量増加が治療成績の向上に寄与した。透視からCT画像を用いた治療計画や化学療法法の進歩により成績は改善し、近年では免疫療法（デュルバルマブ）の併用でさらなる成績向上が確認されている。小細胞肺がん（SCLC）では、同時化学療法下での45Gy/30回・1日2回照射が標準であるが、予防照射野の縮小や化学療法スケジュールの最適化が検討されている。定位放射線治療（SBRT）の発展により、局所に高線量を安全に投与可能となり、手術と同等の局所制御率が得られる。その適応は「5 cm 以内・転移なし」や「5 個以内の少数個転移」に拡大しており、遠隔転移例への局所治療の適応も広がっている。さらに本学では、永守記念最先端がん治療研究センターに京都府初の陽子線治療施設を設置し、低侵襲医療の提供が可能となった。切らずに治す低侵襲医療を実現し、がん診療へのさらなる貢献が期待される。

キーワード：放射線治療、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、定位照射、陽子線治療。

Abstract

Radiotherapy for lung cancer has evolved significantly over the past decades. In unresectable, locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), escalation of radiation dose from 40 Gy to 60 Gy demonstrated clinical benefit in the 20th century, and advances in treatment planning using CT imaging, along with progress in chemotherapy, have led to improved outcomes. However, a randomized comparison between 74 Gy and 60 Gy failed to demonstrate superiority of the higher dose, and thus 60 Gy has remained the standard for the past two decades. Recently, the advent of immunotherapy has further improved survival, with durvalumab following concurrent chemoradiotherapy showing significant benefit. In small cell lung cancer (SCLC), the standard of care remains 45 Gy in 30 fractions delivered twice daily with concurrent chemotherapy, while ongoing studies are exploring omission of elective nodal irradiation and optimization of chemotherapy schedules. The development of stereotactic body radiotherapy (SBRT) has enabled safe delivery of high-dose radiation to localized lesions, achieving local control rates comparable to surgery. Its indications now include tumors ≤ 5 cm without metastasis, as well as oligometastatic disease with up to five lesions. With the growing acceptance of the oligometastatic concept, local therapy has been

令和7年9月29日受付 令和7年9月29日受理

*連絡先 安里言人 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

a-asato@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.134.10.601

increasingly applied even in cases with limited distant metastases. Furthermore, at our institution, the Nagamori Memorial Advanced Cancer Research Center has established the first proton therapy facility in Kyoto Prefecture, allowing proton beam therapy for lung cancer as an advanced medical technology. These advances are expected to expand minimally invasive, non-surgical treatment options and further contribute to improved cancer care.

Key Words: Radiotherapy, Non-small cell lung cancer (NSCLC), Small cell lung cancer (SCLC), Stereotactic body radiotherapy (SBRT), Proton beam therapy.

はじめに

放射線治療は低侵襲で機能・形態の温存が可能な治療法で、肺がん治療では集学的治療の一環として重要な役割を果たす。非小細胞肺がん（NSCLC）および小細胞肺がん（SCLC）では化学療法や免疫療法との併用で治療成績が向上しており、技術進歩により定位照射や陽子線治療も実施可能となった。

非小細胞肺がんに対する放射線治療

切除不能 NSCLC では、投与線量の増加による治療成績の向上が認められており、40Gy 投与時の3年生存率6%が60Gyで15%に改善した（RTOG73-01, 図1）¹⁾。その後化学療法の進展に伴い、放射線治療単独での median survival time (MST) 10 カ月から化学療法併用での MST14 カ月（順次併用）、同時併用（MST17 カ月）へと治療成績が改善された²⁾。第三世代の薬剤との併用で20~27 ヶ月の MST が報告され、有害事象の観点から PC, DP 併用などが用いられるようになった^{3,5)}。60Gy から 74Gy

への線量増加は有効性が示されなかったことから、現在も 60Gy 程度が標準である^{6,7)}。近年はハイポ分割や SABR ブースト付き CRT など、新しい線量戦略が局所制御率向上の可能性を示している⁸⁾。また、免疫療法の進展により、CRT 後のデュルバルマブ投与で MST は 38.4 か月に延長した。

小細胞肺がんに対する放射線治療

SCLC は肺がん症例の 15~25% を占め、25~40% が限局型（LD）である⁹⁾。LD の全生存期間（OS）中央値は 19~27 か月、2 年 OS は 37~55% と予後不良であり、治療成績の改善が求められる¹⁰⁾。LD は胸郭内に限局し、単一照射野内で病変全体を収められるものと定義される¹¹⁾。以下、LD に対する放射線治療について解説する。

1. T1-2, N0 症例：手術と定位照射の役割

組織学的にリンパ節転移がない T1-2N0 SCLC は手術が推奨される¹²⁾。National Cancer Data Base (NCDB) 解析では、手術+補助化学療法群の 5 年 OS は 47.6% で、CCRT 群 29.8%

治療方法	MST (月)	2年生存率
放射線治療単独	10ヶ月 ¹⁾	15%
順次併用化学療法→放射線治療	14ヶ月 ²⁾	30%
同時併用化学放射線療法	17ヶ月 ³⁾	35%
	20-22ヶ月 ⁴⁾	24.2-35.3% (3年)
	17ヶ月 ⁵⁾	48.1-60.3%
60Gy vs 74Gy	60Gy 28.9ヶ月 ⁶⁾	57.6%
	74Gy 20.3ヶ月	44.6%
同時併用化学放射線療法→ICI	38.4ヶ月 ⁷⁾	66.3%

60Gy + DP,CP等 が標準治療に

図1 NSCLC に対する化学放射線治療の進展に伴い生存期間が延長した

より優れる¹³⁾。手術不能例ではSBRT＋化学療法が有効な選択肢となり、1年・2年OSはそれぞれ約86%・64%で局所制御も良好である¹⁴⁾。手術可能例では手術＋補助化学療法が標準治療である一方、耐術不能のT1-2N0症例では、定位照射 (Stereotactic body radiation therapy: SBRT)＋化学療法が臨床的に確立された魅力的な選択肢となりつつある。

2. SCLCの放射線治療線量：Turrisiレジメンへの挑戦

LD-SCLCに対する放射線治療の有効性は古くから確立されている。2,000例以上を対象としたメタアナリシスでは、化学療法単独に比べて放射線治療を追加することで局所再発率を25～30%減少させ、2年生存率にして5～7%の改善が得られることが示されている¹⁵⁾¹⁶⁾。National Cancer DataBase (NCDB)の解析でも同様に、放射線治療の臨床的意義が確認されている¹⁷⁾。LDにおける線量分割は、Turrisiらの前向きランダム化比較試験で確立された¹⁸⁾。この研究では、一日1回照射 (45 Gy/25分割, 5週間)と一日2回照射 (45 Gy/30分割, 3週間)の加速過分割照射法が比較され、後者の優位性が示された。以来、約四半世紀にわたり、このいわゆるTurrisiレジメンが標準線量分割とされてきた。批判点としては、比較対象となった1日1回照射の生物学的等価線量 (BED) が低く設定されていたことが挙げられる¹⁹⁾。そのため、線量増加を伴う1日1回照射の有効性を検討すべく、複数の試験が行われた²⁰⁾²¹⁾。2017年のCONVERT試験では、Turrisiレジメン (45 Gy/30分割, 1日2回)と66 Gy/33分割 (1日1回)を比較した結果、2年全生存率 (OS) は前者で約56%、後者で約51%と有意差はなく、毒性も両群で大きな差はみられなかった。このことから、Turrisiレジメンが依然として標準分割であると結論された¹⁹⁾²¹⁾。興味深いのは、TurrisiレジメンのBEDは66 Gyレジメンよりも低いにも関わらず、治療成績が同等であった点であり、腫瘍の急速な再増殖を考慮すると、全治療期間を短縮することが腫瘍制御に有利に働いたと考えられている。さ

らに、近年はより短期間での1日1回高線量照射やハイボ分割照射の試みが報告されている。2021年にはTurrisiレジメンと60 Gy/40分割の1日2回照射を比較した第II相試験の結果も報告され、線量増加による有望な結果が示された²²⁾。中国でのパイロット試験では、48 Gy/12分割または60 Gy/15分割を化学療法と併用し、2年OS約62%、中央値生存期間約30ヵ月が得られ、局所領域制御も良好であったが、高線量群では有害事象の増加が示唆された²³⁾。今後は腫瘍再増殖の抑制と毒性のバランスを踏まえた最適レジメンの確立が期待される。

3. 放射線治療と化学療法

日本の研究グループから、化学療法と放射線治療の併用タイミングについて逐次併用よりも同時併用に高い治療効果が示され²⁴⁾、I期を除くLDでCCRTが標準治療である。放射線治療は化学療法の早期サイクル (1回目または2回目)に同時併用することで、良好な治療効果が期待できる²⁵⁾²⁶⁾。Friedらによるメタアナリシスでは、早期同時併用で2年OSの改善が確認されるも、3年OSについて有意でなかった²⁶⁾。ただし、サブセット解析では、プラチナベースの化学療法を使用した5つの試験で延命効果が示され、2年、3年OSはいずれも有意に延長した²⁶⁾。De Ruysscherらによるメタアナリシスでは、早期併用群は、特定された7つの試験すべてを解析対象に含めた場合、OSの利点を示さなかったが、非プラチナ化学療法を使用した1件の試験を除外した場合、5年OSは有意に延長した²⁵⁾。治療開始から放射線療法の終了までの期間も重要な予後因子である。より短い治療期間 (<30日)は、より良い5年OSが期待できる一方、30日を超えると各週の延長ごとに1.83%の生存率の低下が示されている²⁷⁾²⁸⁾。

4. 照射野設定：ENI vs IFRT

従来、放射線治療の照射領域には、初期診断時に存在したすべての肉眼的疾患、および隣接する非関与リンパ節領域の選択的リンパ節照射 (Elective nodal irradiation: ENI, 図2a)が

含まれる。しかし、最近の報告では、ENIを省略し、画像で視認できる病巣のみの照射 (Involved field radiotherapy: IFRT, 図 2b) の妥当性も示唆されている²⁹⁻³²⁾。IFRTはNSCLCにおいては、適切な照射法であることが示されているが³³⁻³⁵⁾、LD-SCLCではコンセンサスは存在しない。CT画像に基づいてENIを省略した第II相試験では、サンプルサイズが小さいにもかかわらず、照射野外の孤立性領域リンパ節再発の割合が高かった³⁶⁾。Baasらによる第II相試験でも、5.5%で照射野外の孤立性領域リンパ節再発が観察され、CTに基づく治療計画の限界を露呈した³⁷⁾。一方、PET画像を組み込んだ場合、ENIを省略できる可能性が複数の研究で示唆されている³¹⁾³²⁾。van Loonらは、IFRTで治療したLD症例に対するPETスキャン使用の有用性を評価し、照射野外の孤立性領域リンパ節再発はわずか3%と報告し²⁹⁾³⁰⁾、この結果をサポートする報告も散見される³¹⁾³²⁾。照射野縮小は食道炎や肺臓炎など、有害事象発現頻度の軽減に直結するため、PETを治療計画に用いた場合は、合理的な選択となりうる。現在の前向き臨床試験 (EORTC08072 試験など) ではIFRTが採用されており、毒性を低減するためにENIが回避される新時代の到来を予感させる。

定位照射について

近年、3次元治療計画と画像誘導装置により高精度放射線治療を可能となった。SBRTとは局所に高線量を収束させつつ周囲臓器への線量を低減する手法である。体幹部定位照射は固定精度5mm以内に収めると定義されている。原発肺癌に対するSBRT適応は「5cm以内かつ転移なし」である。従来の1回2Gy程度を連日照射し、総線量60-70Gyを投与する放射線治療では、手術不能早期肺癌では66-70Gy/33-35回で完全奏効率38%、5年生存率22.2%程度の成績が得られていた³⁸⁾。早期NSCLCに対する定位放射線治療では2年局所制御率が90%前後と報告され、通常分割照射に対する優位性が示されている³⁹⁾⁴⁰⁾。切除可能早期NSCLCに対し外科的切除とSBRTの前向きランダム化比較試験では、患者登録が少なく中止となっており、切除可能肺癌におけるSBRTの優位性は未確立であり、SBRTは手術困難例に対する標準的治療と現時点では位置づけられている⁴¹⁾。SBRTは様々な放射線治療機器・技術を用いて行われている。通常型の放射線治療機器を用いて行う固定多門照射は全国的に普及しており、最も一般的な手法である。強度変調回転照射法 (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) ではガントリーヘッドの回転と同時にマルチリーフコリメータ (Multi-leaf

図2a

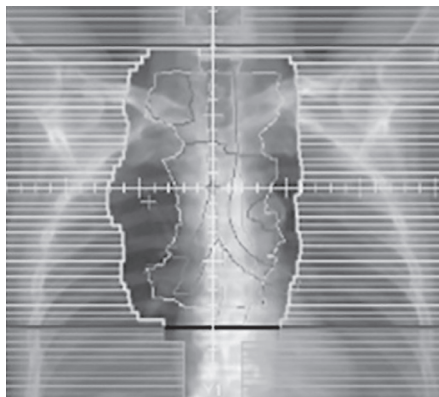


図2b

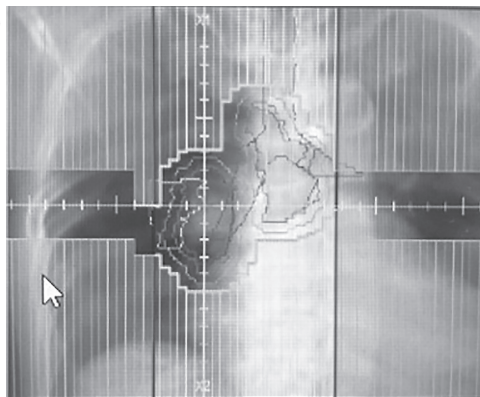


図2 小細胞肺癌の照射野 a) Elective nodal irradiation (ENI) b) Involved field radiotherapy (IFRT)

collimator: MLC) が照射野内で駆動し、機器出力 (Monitor Unit: MU) も連続的に変調する。VMAT により線量収束性の向上や周囲臓器の線量低減が報告され⁴²⁾、Flattening Filter Free (FFF) により線量率が向上するため治療時間の大幅な短縮も可能である。また定位放射線治療に特化した治療機器として CyberKnife (Accuray 社) が知られている。小型の加速器を搭載した可動域の広いロボットアームにより 3 次元的多方向から照射を行い、高い線量収束性を実現する。MRI ガイド下照射 (MRI-linac) や呼吸同期技術の導入も進み、さらなる精度向上と安全性改善が期待される⁴³⁾。現在でも様々な線量分割法が模索されているが、本邦では JCOG 0403 に倣い 48Gy/4Fr が広く用いられている。一方で欧米では 45Gy/3Fr や 54Gy/3Fr など、1 回線量や総線量が高い SBRT が施行されている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。また線量の処方様式についても、異なる 2 つの手法がある。従来から行われている「点処方」では、腫瘍中心部が予定線量となるように設定する。腫瘍本体に対して呼吸変動や位置照合の誤差を加味した計画的標的体積 (Planning Target Volume: PTV) から照射野辺縁まで一定の margin を設定し線量分布の均一化を図るが、線量計算アルゴリズムの発達により PTV 辺縁部の低密度領域における線量不足が指摘されている。一方「体積処方」では標的体積のある一定の割合に対し線量が投与される。肺がんに対する SBRT の場合は PTV の 95% に処方線量が投与されるよう設定する事が多い。点処方と比較して PTV 周辺での線量勾配は急峻であり、周囲肺実質の線量を増加させることなく腫瘍本体に高線量を投与可能である。欧米ではすでに体積処方の標準化が進んでおり⁴⁴⁻⁴⁶⁾、本邦でも体積処方を採用した線量増加試験 (JCOG1408) が進行中であり結果が待たれている⁴⁷⁾。また、生物学的等価線量 (BED) を考慮した線量増加の流れが進行している。特に中心部/超中心部腫瘍に対する多分割照射設計や、BED の最適化が重要なテーマとして注目されている。2020 年 4 月の診療報酬改定に伴い、5 個以内の少数個転移

(Oligometastases) が SBRT の保険適用範囲となった。脳転移に対しては定位手術的照射 (Stereotactic Radiosurgery: SRS) や定位放射線治療 (Stereotactic Radiotherapy: SRT) が一般的に広く行われているが、SABR-COMET 試験では Oligometastases に対し全身療法に SBRT を追加することで全生存期間の改善が示唆された⁴⁸⁾。全身療法に近年は分子標的薬など薬物療法の発展により、IV 期肺がんであっても薬物療法に奏功後の少数病巣残存や孤立再発に対しても積極的に根治的治療 (SBRT を含む) を追加しようとする考え方が広まりつつある。肺がん診療における局所治療の option として、今後 SBRT の重要性は増していくと考えられる。

陽子線治療について

本学の永守記念最先端がん治療研究センター内に京都府初の陽子線治療施設が設置され、2019 年 4 月より陽子線治療が開始された。陽子線治療は、X 線とは大きく異なる物理的特性を持つ。X 線は体内に入射された後、徐々に減衰しながら深部へ到達するのに対して、陽子線は体内の一定の深さでエネルギーを付与した後、急激に減衰する性質を持つ。そのため、腫瘍のある深さでエネルギーを付与するように調節した陽子線を用いることで、それより深部の正常組織への影響を低減することができ、従来の X 線治療よりも線量集中性の高い照射が可能となる。特に、肺では低線量域の広がりや放射線肺臓炎の危険因子の一つとして知られており、陽子線治療により低線量域を広げずに線量集中性を高めることで、従来の X 線治療からの治療成績の向上および合併症等のリスクから X 線治療が困難な症例に対する根治照射としての利用が期待される。2025 年 9 月現在、肺がんに対する陽子線治療は保険医療として実施されており、適応病態は早期肺がん (Stage I ~ II A, 手術による根治治療が困難な例に限る) である。限局性肺がん (保険非適応病態)、局所進行非小細胞肺がんに対しては先進医療としての適応が可能である。肺がんに対する陽子線治療では、治療の高精度化を図るため、事前準

備として金マーカー (fiducial marker) の留置が行われ、複数回の治療計画 CT を経て、陽子線治療を開始する (図 3)。

限局性肺癌に対する陽子線治療

本邦の多施設共同後方視研究では、I 期非小細胞肺癌 (NSCLC) に陽子線治療を施行した例で、3 年局所制御率 89.8%, 3 年全生存率 79.5% と報告されており、放射線肺炎の Grade 2~5 発生率はそれぞれ 9.8%, 1.0%, 0%, 0.7% という成績であった。これらは SBRT と比較しても同等以上の制御能と高い安全性を示す成績である⁴⁹⁾。また、中枢性病変やや大きめの T2 病変でも、3 年局所制御率が 85% と良好との報告があり、SBRT が適さない例における選択肢になりうる⁵⁰⁾。特に間質性肺炎を合併した例では、従来の放射線治療では肺炎の急性増悪リスクが高く適応外とされることが多いが、陽子線治療を選択した報告もある。29 例中、Grade ≥ 3 の放射線肺炎が 1 例、Late grade 3 が 2 例発生したものの、3 か月時点で QOL は悪化しなかったという報告⁵¹⁾をはじめ、間質性肺炎例において比較的安全に施行できたとの報告が増えてきている。また、最近の報告でも、手術と比較しても陽子線治療に明確な劣後性は認められず、ステージ I NSCLC においては lobectomy と比べた比較研究で生存および制御率に有意差を示さなかったという報告⁵²⁾も出てきている。国内外での長期成績報告が今後期

待されている。

局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線治療

局所進行例においては、治療計画画、陽子線治療は照射対象 (腫瘍 + マージン) に対して線量均一性を確保しつつ、肺・心臓など正常組織への線量を低減できるという有利性が多いのドージメトリック研究で示されている⁵³⁾⁵⁴⁾。2 年局所制御率および 2 年全生存率は報告例で 36.4~65.9%, 39.4~58.9% と幅がある⁵⁵⁾⁵⁶⁾。さらに、陽子線治療と IMRT を比較した報告では、肺炎発症率や局所制御に有意差を認めなかったものもあり、現時点では明確な優位性は証明されていない⁵⁷⁾。ただし、がん以外疾患を含めた線量制御性や毒性制御を総合的に評価した比較研究 (例: JAMA Oncology による化学放射線治療併用例で、陽子線群は非計画入院を伴う重篤有害事象のリスクを有意に低減させたとの報告) があり、陽子線の副作用軽減効果は注目されている。また、ステージ III NSCLC に対して陽子線併用治療で、肺・心臓の被曝を抑えつつ有効性を維持できたという臨床例も報告されており、特に正常組織保護の観点から注目されている。

今後、陽子線対 X 線 (特に IMRT/VMAT) を直接比較する前向き試験の結果が待たれており、国内でも先進医療制度下での全例登録が進行中である。

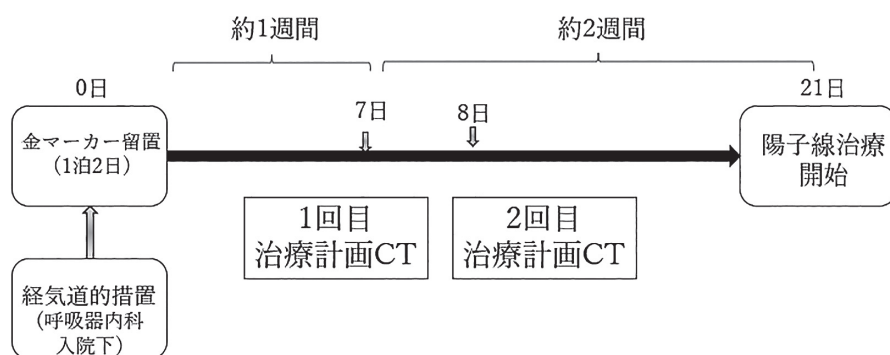


図 3 陽子線治療開始までのスケジュール

おわりに

NSCLC, SCLC のいずれにおいても、線量や分割法の工夫が治療成績の向上に寄与してきた。さらに技術の高度化により、小さな標的に正確に照射できるようになり、大線量を安全に投与可能とする定位放射線治療が導入され、その適応は大きく拡大した。近年では、この定位照射技術が普及し、原発巣にとどまらず、遠隔

転移例においてもオリゴ転移症例に対して保険適応が認められている。また、陽子線治療は副作用を軽減しつつ根治を目指す治療法として臨床適応が拡大している。多様な放射線治療技術の進歩と導入により、適応疾患や病態は着実に広がりつつあり、今後もより質の高いがん医療の実現に貢献していくことが期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文

献

- 1) Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, Brown GS, Concannon J, Rotman M, Seydel HG. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-small-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*, 45: 2744-2753, 1980.
- 2) Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei EF 3rd, Green MR. 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*, 323: 940-945, 1990.
- 3) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 17: 2692-2699, 1999.
- 4) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, Watanabe Y, Sugimoto K, Shibayama T, Yonei T, Ueoka H, Takemoto M, Kanazawa S, Takata I, Nogami N, Hotta K, Hiraki A, Tabata M, Matsuo K, Tanimoto M. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol*, 28: 3299-3306, 2010.
- 5) Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, Hida T, Kawahara M, Takeda K, Katakami N, Sawa T, Yokota S, Seto T, Imamura F, Saka H, Iwamoto Y, Semba H, Chiba Y, Uejima H, Fukuoka M. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol*, 28: 3739-3745, 2010.
- 6) Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, Kavadi V, Garces YI, Narayan S, Iyengar P, Robinson C, Wynn RB, Koprowski C, Meng J, Beitler J, Gaur R, Curran W Jr, Choy H. 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*, 16: 187-199, 2015.
- 7) Lakshmi Rekha Narra, Ritesh Kumar, Matthew P. Deek and Salma K. Jabbour. Updates in Management of Unresectable Stage III Non Small Cell Lung Cancer: A Radiation Oncology Perspective. *Cancers*, 16: 4233, 2024.
- 8) Trudy C Wu, Elaine Luterstein, Beth K Neilsen, Jonathan W Goldman, Edward B Garon, Jay M Lee, Carol Felix, Minsong Cao, Stephen E Tenn, Daniel A Low, Patrick A Kupelian, Michael L Steinberg, Percy Lee. Accelerated Hypofractionated Chemoradiation Followed by Stereotactic Ablative Radiotherapy Boost for Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol*, 6033, 2023.
- 9) Youlden DR, Cramb SM and Baade PD: The International Epidemiology of Lung Cancer: Geographical

- Distribution and Secular Trends. *J Thorac Oncol*, 3: 819-831, 2008.
- 10) Kim SR, Hong JH, Sung SY, Kim YH, Chun SH, Lee HW, Lee JS and Ko YH: Efficacy of concurrent chemoradiotherapy for patients with limited-disease small-cell lung cancer: a retrospective, nationwide, population-based cohort study. *BMC Cancer*, 21: 340, 2021.
 - 11) Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP: Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143: e400s-e419s, 2013.
 - 12) Combs SE, Hancock JG, Boffa DJ, Decker RH, Detterbeck FC, Kim AW: Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the national cancer data base. *J Thorac Oncol*, 10: 316-323, 2015.
 - 13) Yang CFJ, Chan DY, Shah SA, Yerokun BA, Wang XF, D'Amico TA, Berry MF, Harpole DH: Long-term survival after surgery compared with concurrent chemoradiation for node-negative small cell lung cancer. *Ann Surg*, 268: 1105-1112, 2, 2018.
 - 14) Paolo Borghetti, Sara Ramella, and Umberto Ricardi: The role of radiotherapy in small cell lung cancer: a new paradigm for the radiation oncologist. *Frontiers in Oncology*, 14, 2024.
 - 15) Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, Onoshi T, Østerlind K, Tattersall MHN, Wagner H: A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 327: 1618-1624, 1992.
 - 16) Warde P and Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*, 10: 890-895, 1992.
 - 17) Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, Putnam JB, Herbst RS and Bonner JA: Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): Observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer*, 6: 355-360, 2005.
 - 18) Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S and Johnson DH: Twice-Daily Compared with Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited Small-Cell Lung Cancer Treated Concurrently with Cisplatin and Etoposide. *N Engl J Med*, 340: 265-271, 1999.
 - 19) Slotman B: What is the optimal radiotherapy schedule for limited stage small cell lung cancer? *Lung Cancer*, 105: 187-195, 2017.
 - 20) Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, Brustugun OT, Hornslien K, Madebo T, Langer SW, Schytte T, Nyman J, Risum S, Tsakonas G, Engleson J and Halvorsen TO: High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22: 591-597, 2021. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, Brustugun OT, Brunsvig PF, Aasebø U, Bremnes RM, Tollåli T, Hornslien K, Aksnessæther BY, Liaaen ED and Sundstrøm S: Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol (Madr)* 55: 591-597, 2016.
 - 21) Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, Bezjak A, Cardenal F, Fournel P, Harden S, Le Pechoux C, McMenemin R, Mohammed N, O'Brien M, Pantarotto J, Surmont V, Van Meerbeeck JP, Woll PJ, Lorigan P and Blackhall F: Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*, 18: 1116-1125, 2017.
 - 22) Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, Brustugun OT, Hornslien K, Madebo T, Langer SW, Schytte T, Nyman J, Risum S, Tsakonas G, Engleson J, Halvorsen TO: High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 22, 2021.
 - 23) Xiao-Yang Li, Bing Yan, Jun-Qiang Zhang, Yan Li, Da-Qing Xia, Wang Xie, Yuan He, Jian-Guo Wang, Jun Ma, Le-Jie Cao, Dong Qian: Short-course hypofractionated radiotherapy of 4 Gy per fraction for limited-stage small cell lung cancer: a randomized pilot trial. *Transl Lung Cancer Res*, 14: 2996-3008, 2025.
 - 24) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H and Saijo N: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin*

- Oncol, 20: 3054-3060, 2002. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.071.
- 25) De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I and Lambin P: Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 17: 543-552, 2006.
 - 26) Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Dettmerbeck FC, Hensing TA and Socinski MA: Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 22: 4837-4845, 2004.
 - 27) De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, Hochstenbag M, Boersma L, Wouters B, Lammering G, Vansteenkiste J and Lambin P: Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 24: 543-552, 2006.
 - 28) De Ruyscher D, Lueza B, Le Péchoux C, Johnson DH, O'Brien M, Murray N, Spiro S, Wang X, Takada M, Lebeau B, Blackstock W, Skarlos D, Baas P, Choy H, Price A, Seymour L, Arriagada R, Pignon JP, Arriagada R, Baas P, Blackstock W, Chevret S, Choy H, Crawford J, Dafni U, Dahlberg S, De Ruyscher D, Hackshaw A, Hasan B, Johnson DH, Le Péchoux C, Lebeau B, Lovato J, Lueza B, Murray N, O'Brien M, Paris E, Pignon JP, Pijls-Johannesma M, Price A, Spiro S, Seymour L, Shibata T, Skarlos D, Takada M, Veillard AS, Wang X, De Ruyscher D, Le Péchoux C, Lueza B, Paris E, Pijls-Johannesma M and Veillard AS: Impact of thoracic radiotherapy timing in limited stage small-cell lung cancer: Usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol*, 27: 1818-1828, 2016.
 - 29) van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, Dingemans A-MC, Hochstenbag M, Bootsma G, Geraedts W, Pitz C, Teule J, Rhami A, Thimister W, Snoep G, Dehing-Oberije C and Lambin P: Selective Nodal Irradiation on Basis of 18FDG PET Scans in Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Int J Radiat Oncol*, 77: 329-336, 2010.
 - 30) van Loon J, Offermann C, Bosmans G, Wanders R, Dekker A, Borger J, Oellers M, Dingemans A-M, van Baardwijk A, Teule J, Snoep G, Hochstenbag M, Houben R, Lambin P and De Ruyscher D: 18FDG PET based radiation planning of mediastinal lymph nodes in limited disease small cell lung cancer changes radiotherapy fields: A planning study. *Radiother Oncol*, 87: 49-54, 2008.
 - 31) Shirvani SM, Komaki R, Heymach J V., Fossella F V. and Chang JY: Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol*, 82: e91-e97, 2012.
 - 32) Reymen B, Van Loon J, van Baardwijk A, Wanders R, Borger J, Dingemans A-MC, Bootsma G, Pitz C, Lunde R, Geraedts W, Lambin P and De Ruyscher D: Total Gross Tumor Volume Is an Independent Prognostic Factor in Patients Treated With Selective Nodal Irradiation for Stage I to III Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol*, 85: 1319-1324, 2013.
 - 33) Chen M, Bao Y, Ma H-L, Hu X, Wang J, Wang Y, Peng F, Zhou Q-C and Xie C-H: 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: 1-7, 2013.
 - 34) Li R, Yu L, Lin S, Wang L, Dong X, Yu L, Li W and Li B: Involved field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) for locally advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of incidence of elective nodal failure (ENF). *Radiat Oncol*, 11: 1-7, 2016.
 - 35) Topkan E, Ozdemir Y, Guler OC, Kucuk A, Besen AA, Mertsoylu H, Sezen D, Akdemir EY, Sezer A, Bolukbasi Y, Pehlivan B and Selek U: Comparison of Involved Field Radiotherapy versus Elective Nodal Irradiation in Stage IIIB/C Non-Small-Cell Lung Carcinoma Patients Treated with Concurrent Chemotherapy: A Propensity Score Matching Study. *J Oncol*, 2020: 1-11, 2020.
 - 36) De Ruyscher D, Bremer R-H, Koppe F, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, Geeraedts W, Pitz C, Simons J, ten Velde G, Dohmen J, Snoep G, Boersma L, Verschuuren T, van Baardwijk A, Dehing C, Pijls M, Minken A and Lambin P: Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: A phase II trial. *Radiother Oncol*, 80: 307-312, 2006.
 - 37) Baas P, Belderbos JSA, Senan S, Kwa HB, van

- Bochove A, van Tinteren H, Burgers JA and van Meerbeeck JP: Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. *Br J Cancer*, 94: 625-630, 2006.
- 38) Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, Nishio M, Sakai K, Tamaki Y, Niibe H, Chujo M, Wada S, Sugawara T, Kita M. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother Oncol*, 42: 31-36, 1997.
- 39) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama Y, Onimaru R, Kozuka T, Kunieda E, Saito T, Nakagawa K, Hareyama M, Takai Y, Hayakawa K, Mitsunashi N, Ishikura S. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 93: 989-996, 2015.
- 40) Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, Chesson B, Herschtal A, Vanevski M, Rezo A, Elder C, Skala M, Wirth A, Wheeler G, Lim A, Shaw M, Schofield P, Irving L, Solomon B. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 20: 494-503, 2019.
- 41) 日本肺癌学会／肺癌診療ガイドライン（2024年版）
<https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/index.html> 日本肺癌学会 HP より（2024年9月29日）
- 42) McGrath SD, Matuszak MM, Yan D, Kestin LL, Martinez AA, Grills IS. Volumetric modulated arc therapy for delivery of hypofractionated stereotactic lung radiotherapy: A dosimetric and treatment efficiency analysis. *Radiother Oncol*, 95: 153-157, 2010.
- 43) Chi Ma, Xiao Wang, Ke Nie, Zhenyu Xiong, Keying Xu, Ning Yue and Yin Zhang. Recent technical advancements and clinical applications of MR-guided radiotherapy in lung cancer treatment. *Frontiers in Oncology*, 15, 2025.
- 44) Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, Tanadini Lang S, Lartigau E, Romero AM, Senan S, Verellen D. ESTRO ACROP Consensus Guideline on Implementation and Practice of Stereotactic Body Radiotherapy for Peripherally Located Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Radiother Oncol*, 124: 11-17, 2017.
- 45) Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, Fakiris A, Bezjak A, Videtic G, Johnstone D, Fowler J, Gore E, Choy H. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*, 303: 1070-1076, 2010.
- 46) Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J, Straube WL, Nedzi LA, McGarry RC, Robinson CG, Schiff PB, Chang G, Loo BW, Bradley JD, Choy H. Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol*, 4: 1263-1266, 2018.
- 47) Kawahara D, Ozawa S, Kimura T, Saito A, Nishio T, Nakashima T, Ohno Y, Murakami Y, Nagata Y. Marginal prescription equivalent to the isocenter prescription in lung stereotactic body radiotherapy: preliminary study for Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG1408). *J Radiat Res*, 58: 149-154, 2017.
- 48) David A, Palma, Robert Olson, Stephen Harrow, Stewart Gaede, Alexander V, Louie, Cornelis Haasbeek, Liam Mulroy, Michael Lock, George B, Rodrigues, Brian P, Yaremko, Peng, Devin Schellenberg, Belal Ahmad, Sashendra Senthil, Anand Swaminath, Neil Kopek, Mitchell Liu, Karen Moore, Suzanne Currie, Roel Schlijper, Glenn S, Bauman, Joanna Laba, Melody Qu, Andrew Warner, and Suresh Senan. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 38: 2830-2838, 2020.
- 49) Ohnishi K, Nakamura N, Harada H, Tokumaru S, Wada H, Arimura T, Iwata H, Sato Y, Sekino Y, Tamamura H, Mizoe JE, Ogino T, Ishikawa H, Kikuchi Y, Okimoto T, Murayama S, Akimoto T, Sakurai H. Proton Beam Therapy for Histologically or Clinically Diagnosed Stage I Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): The First Nationwide Retrospective Study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 106: 82-89, 2020.
- 50) Chang JY, Zhang W, Komaki R, Choi NC, Chan S, Gomez D, O'Reilly M, Jeter M, Gillin M, Zhu X, Zhang X, Mohan R, Swisher S, Hahn S, Cox JD. Long-term outcome of phase I/II prospective study of dose-escalated proton therapy for early-stage non small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 122: 274-280,

- 2017.
- 51) Ono T, Hareyama M, Nakamura T, Kimura K, Hayashi Y, Azami Y, Hirose K, Hatayama Y, Suzuki M, Wada H, Kikuchi Y, Nemoto K. The clinical results of proton beam therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience. *Radiat Oncol*, 11: 56, 2016.
 - 52) Tadashi Sakane, Koichiro Nakajima, Hiromitsu Iwata, Tomoharu Nakano, Emi Hagui, Masanosuke Oguri, Kento Nomura, Yukiko Hattori, Hiroyuki Ogino, and Hiroshi Haneda. Lobectomy versus proton therapy for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 166: 1490-1501, 2023.
 - 53) Ohno T, Oshiro Y, Mizumoto M, Numajiri H, Ishikawa H, Okumura T, Terunuma T, Sakae T, Sakurai H. Comparison of dose-volume histograms between proton beam and X-ray conformal radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Radiat Res*, 56: 128-133, 2015.
 - 54) Stuschke M, aiser A, Pöttgen C, Lübcke W, Farr J. Potentials of robust intensity modulated scanning proton plans for locally advanced lung cancer in comparison to intensity modulated photon plans. *Radiother Oncol*, 104: 45-51, 2012.
 - 55) Nguyen QN, y NB, Komaki R, Levy LB, Gomez DR, Chang JY, Allen PK, Mehran RJ, Lu C, Gillin M, Liao Z, Cox JD. Long-term outcomes after proton therapy, with concurrent chemotherapy, for stage II III inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 115: 367-372, 2015.
 - 56) Oshiro Y, Okumura T, Kurishima K, Homma S, Mizumoto M, Ishikawa H, Onizuka M, Sakai M, Goto Y, Hizawa N, Sato Y, Sakurai H. High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study. *J Radiat Res*, 55: 959-965, 2014.
 - 57) Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, Blumenschein GR Jr, Heymach JV, Vaporciyan AA, Swisher SG, Allen PK, Choi NC, DeLaney TF, Hahn SM, Cox JD, Lu CS, Mohan R. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 36: 1813-1822, 2018.

著者プロフィール



安里 言人 Akito Asato

所属・職：京都府立医科大学放射線診断治療学教室・病院助教授

略 歴：2015年3月 山口大学医学部卒業

2018年4月 京都府立医科大学放射線科入局

専門分野：放射線治療学