

<特集「肺癌治療の最前線」>

肺癌の放射線治療

山崎 秀哉*, 鈴木 弦, 渡辺 翔
木元 拓也, 山田 恵

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

Hideya Yamazaki, Gen Suzuki, Sho Watanabe,
Takuya Kimoto and Kei Yamada

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

抄 録

肺がんの放射線治療は局所非小細胞肺がん非切除例で20世紀に40Gyから60Gへの線量増加の有用性が示され、透視からCT画像を用いた治療計画の発展と化学療法の進展に伴い治療成績が改善してきた。一方74Gyと60Gyの比較で74Gy群の優位性を示すことができず、ここ10~20年ほど投与線量60Gyを踏襲していたが、免疫療法の進展に伴い、化学放射線療法後のイミフィンジ(デュルバルマブ)投与により成績向上が示された。小細胞肺癌では同時化学療法併用の45Gy/30回の一日二回照射が行われているが、予防照射野を省く工夫、化学療法のスケジュール等が検討されている。定位照射の発展により局所に安全に高線量投与が可能になり、手術に遜色のない高い制御率を示している。適応は「5cm以内かつ転移なし」、また「5個以内の少数個転移」である。最近オリゴ転移の概念が普及して遠隔転移例でも局所治療の適応が拡大した。さらに本学では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附置され、肺がんは先進医療として実施可能である。切らずに治す低侵襲医療を提供し、がん診療に貢献できることを期待している。

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 by the advancement of treatment machine and systemic therapy. At first, in non-small cell lung cancer, radiation dose escalation from 40 Gy to 60 Gy improved survival outcome in 20th century. In addition, combination with systemic therapy enabled us to get further improvement in survival outcome. In small cell-lung cancer, hyper-fractionation schedule 45 Gy in 30 fractions / 3 weeks (1.5 Gy twice in a day) was employed as a standard chemoradiotherapy schedule. Stereotactic radiotherapy has been installed for primary and metastatic lung cancer with superior outcome than conventional fractionation, and eligibility is open wider for oligometastasis

令和3年8月25日受付 令和3年8月26日受理

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

yamahi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.10.619

lesions. Of note, The Nagamori Memorial Center of Innovative Cancer Therapy and Research provided a first proton beam therapy (PBT) facility in Kyoto. As the PBT has superior dose distribution compared with photon therapy, we hope improving tumor control with higher irradiated dose without elevating the toxicity.

Key Words: Radiotherapy, Non-small cell lung cancer, Small cell lung cancer, Stereotactic body radiotherapy, 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、肺癌治療では集学的治療の一環として大きな役割を果たしている。非小細胞肺癌、小細胞肺癌で、化学療法や免疫療法との集学的治療法が成果を上げている現状を報告する。放射線治療の技術も進展し、定位照射や陽子線治療が行われるようになっていく。

非小細胞肺癌

切除不能な非小細胞肺癌 (NSCLC; Non-small cell lung carcinoma) に対して 20 世紀に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 投与で 6% だった 3 年生存率が 60Gy 投与で 15% へ向上した (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 (OLCSG, WJTOG0105)^{3,5)}。さらに 60Gy から 74Gy 程度まで線量増加による成績改善が期待されたが、60Gy の対照群 MST が 28.9 ヶ月と 2 年を超えてきたのに対して 74Gy 群では 22.7 ヶ月と劣る結果が報告され、今に至るまで 60Gy 程度が標準的な投与線量とされている (図 1)⁶⁾。近年免疫療法の進展に伴い、化学放射線療法後のイミフィンジ (デュルバルマブ) 投与により MST38.4 ヶ月へ成績向上が示され (詳細は免疫療法の項に譲る) 遺伝子による新しい個別化治療法の時代が始まっている (表 1)⁷⁾。

小細胞肺癌

小細胞肺癌 (SCLC) は、肺癌症例の 15%~25% を占め、25%~40% が限局型 (LD) とされる⁸⁾。SCLC の予後は不良であり、LD であっても全生存期間 (OS) の中央値はわずか 19~27 カ月、2 年 OS は 37%~55% で、治療成績の改善が強く望まれる癌種である⁹⁾。治療法選択にあたり、簡易的に病巣進展範囲を定義する目的で、古くから 2 段階 (LD と進展型) の病期分類法が用いられている¹⁰⁾。LD は、同側胸郭内に限局する病変で、放射線治療において耐容可能な単一の照射野内に病変全体を安全に収めることができるもの、と定義される。以下、放射線科の立場から LD の放射線治療について解説する。

1. T1-2, N0 の治療：手術と定位照射の役割

組織学的にリンパ節転移がないことが確認された T1-2N0 は、手術が推奨されている¹¹⁾。National Cancer Data Base (NCDB) における 2301 例の cT1-2N0 について傾向スコアマッチングを用いて比較したところ、手術+補助化学療法は、同時化学放射線療法 (CCRT) よりも優れた OS を示した (5 年 OS 47.6 vs. 29.8 %, $p < 0.01$)¹²⁾。NCCN ガイドラインでは、CCRT に加え、定位照射+補助化学療法も選択肢の一つである。2107 人の cT1-2N0 SCLC 患者を対象とした研究では、CCRT 群と定位照射+補助化学療法群の生存率に差がみられず¹³⁾、74 例を対象とした cT1-2N0 に対する多施設研究では、3 年 OS、無病生存率、および局所制御率はそれぞれ 34.0, 53.2, 96.1% と報告された¹⁴⁾。耐術能のない初期症例において、定位照射は魅力的な標準オプションとして受け入れられている。

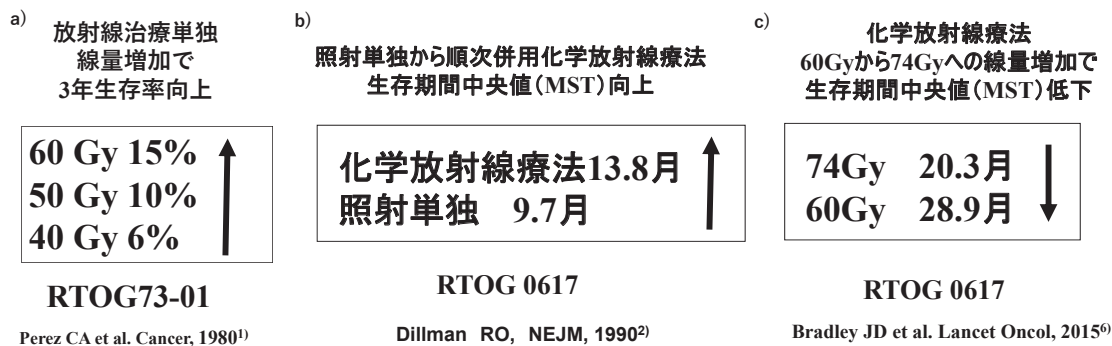


図1 局所進行非小細胞肺癌の治療成績の進歩
 a) 放射線投与線量増加による治療成績改善
 60Gy が標準線量になった¹⁾
 b) 照射単独から化学療法併用による成績改善
 放射線治療単独治療から順次化学療法併用²⁾，さらには同時併用治療³⁻⁵⁾ が標準治療となった。
 c) RTOG 0617: 74Gy への増加は成績改善せず
 低線量群 (60Gy) が高線量群 (74Gy) に優る結果となった⁶⁾。

表1 化学放射線療法の進展に伴う生存期間の延長

治療方法	MST(月) ^{文献番号)}	2年生存率
RT 単独	10月 ¹⁾	15%
順次併用CT⇒RT	14月 ²⁾	30%
同時併用CT&RT	17月 ³⁾	35%
	20-22月 (WJOG0105) ⁴⁾	24.2-35.3%(3年)
	24-27月 (OLCSG0007) ⁵⁾	48.1-60.3%
60Gy vs. 74Gy	60Gy群28.9月 ⁶⁾	57.6%
	74Gy群20.3月	44.6%
同時併用CRT→ICI	38.4月 ⁷⁾	66.3%

薬剤による生存率改善 ↓

60Gy+DP, CP等が標準に

2. 適切な線量分割：Turrisi レジメンへの挑戦

2,000 例以上を対象としたメタアナリシスから，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 年生存率で 5～7%に相当する改善をもたらすことが示されている¹⁵⁾¹⁶⁾。NCDB のレビューでも同様に，放射線治療の臨床的意義が確認されている¹⁷⁾。LD における放射線の線量分割は，Turrisi らによる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 (5 週間で 45 Gy/25 分割) と 1 日 2 回 (3 週間で 45 Gy/30 分割) の加速過分割照射法が比較され，1 日 2 回照射の優位性が示された。以来，

約四半世紀にわたり，この加速過分割照射レジメン (Turrisi レジメン) が標準線量分割のままである。この試験に対する批判は，Turrisi レジメンと，より生物学的等価線量が低い一日 1 回照射レジメンを比較したことにある¹⁹⁾。そこで後に，線量増加した一日 1 回照射法の有効性を検討すべく，複数の比較試験が行われた²⁰⁾²¹⁾。2017 年に Faivre-Finn らによって報告された CONVERT 試験では，PS 良好な 547 人の LD-SCLC 患者が Turrisi レジメンと 66 Gy/33 分割の一日 1 回照射レジメンにランダムに割り付けられた。結果，Turrisi レジメンが依然として標準線量分割であるべき，と結論

付けられた¹⁹⁾²¹⁾。Turrisi レジメンの生物学的等価線量が CONVERT 試験の一日1回レジメンに比べて低いことを考えると、一日1回レジメンが成績改善につながらなかったことは興味深い。現在、Turrisi レジメンと、さらに高い一日1回レジメン（7週間で70 Gy/35分割）を比較する、無作為比較試験が進行中である（NCT00632853）。小細胞肺癌は増殖性が高いことが知られており、各放射線フラクションの後に、腫瘍細胞が急速に再増殖することが考えられる。つまり、フラクション間の時間短縮と、照射期間短縮が、腫瘍制御に有利に働く可能性がある¹⁹⁾。このことが、生物学的等価線量が低いにも関わらず、Turrisi レジメンが高い治療効果を示した理論的根拠となっている。全治療時間を可能な限り短くすることの重要性を考えると、将来の研究では、化学療法と同時に用量漸増1日2回または低分割放射線療法が探求されよう。2021年に、Turrisi レジメンと60 Gy/40分割の一日2回照射レジメン同士を比較した第II相試験の結果が報告され、一日2回照射による線量増加に有望な結果が示されたことは注目値する²²⁾。

3. 胸部放射線照射と化学療法のタイミング

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²³⁾、I期を除くLDで、CCRTが標準である。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²⁴⁾²⁵⁾。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²⁵⁾。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²⁵⁾。De Ruyscher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²⁴⁾。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²⁶⁾。9件の臨床試験から得られた最新のメタアナリシスにおいても、短期間での照射終了をサポートする結果が示されている²⁷⁾。

4. 照射野設定：ENI vs. IFRT

歴史的に、放射線の照射領域には、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²⁸⁻³¹⁾。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³²⁻³⁴⁾、LD-SCLCではENIを省略することについて、最終的な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（3/27=11%）³⁵⁾。Baasらによる別の第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³⁶⁾。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²⁸⁻³¹⁾。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²⁸⁾²⁹⁾、この結果をサポートする報告も散見される³⁰⁾³¹⁾。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（CALGB30610/RTOG0538や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

近年、治療技術の進歩に伴い、3次元的治疗

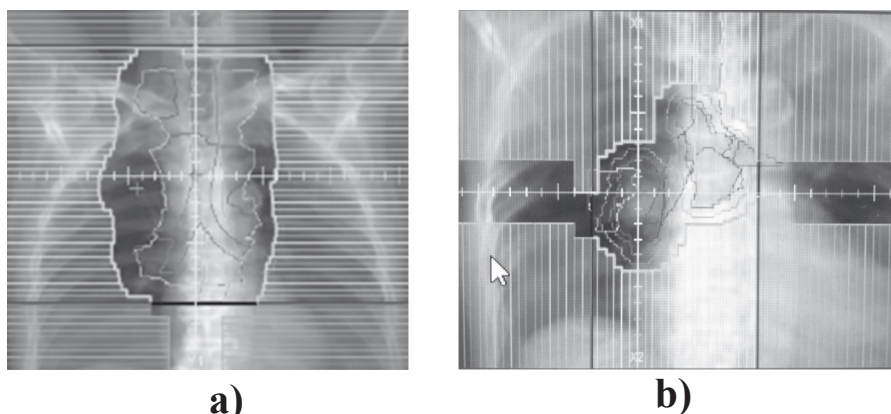


図2 小細胞肺がんの照射野
 a) Elective nodal irradiation (ENI)
 b) Involved field radiotherapy (IFRT)

計画や画像誘導装置による位置照合によって高精度放射線治療が可能となった。定位放射線治療は位置精度の向上・照射野の縮小によって多方向からの照射を可能とし、病変周囲に高線量域を収束させ、周囲臓器の線量を低減しながら1回線量を増加させる手法である。体幹部定位照射は毎回の照射中心位置のずれ（固定精度）を5 mm以内に収めると定義されている。定位放射線治療はまず頭蓋内病変に対する治療として開発されたが、1990年代になって体幹部定位放射線治療（Stereotactic body radiation therapy: SBRT）として肺に応用されるようになった。2004年には原発性肺癌に対するSBRTが保険収載され、全国的に普及する事となった。2021年7月時点での原発性肺癌におけるSBRT適応は「5 cm以内かつ転移なし」となっている。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³⁷⁾。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³⁸⁾³⁹⁾。切除可能早期NSCLC第一選択である外科的切除と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⁴⁰⁾。SBRTは短期間で施行可能であり、従来通院の負担が少ない事も特徴である。近年の高齢がん患者の増加を背景に、SBRTのニーズはさらに高まっていくと考えられる。

定位放射線治療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 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⁴¹⁾、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。また2方向のX線透視（real-time tracking）により高い位置精度が担保されている。

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（4日間の連日照射）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⁴²⁻⁴⁴。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（図2）。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が、肺癌に対する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（図3）。欧米ではすでに体積処方の標準化が進んでおり⁴²⁻⁴⁴、本邦でも体積処方を採用した線量増加試験（JCOG1408）が進行中である⁴⁵。今後は体積処方が主流となり、線量増加の流れが進むと思われる。

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、頭蓋外のOligometastasesに対してもSBRTによる生存期間の延長が報告されている⁴⁶。近年は分子標的薬など薬物療法の発展により、IV期肺癌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。肺癌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

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。

2021年7月現在、肺癌に対する陽子線治療は先進医療として実施されており、適応病態は限局性肺癌（cTis-4N0M0）および局所進行非小細胞肺癌（i.cTanyN1-3M0の非小細胞肺癌、ii.遠隔転移のない気管・気管支癌）となっている。

1. 限局性肺癌に対する陽子線治療

I期NSCLCに対する陽子線治療の本邦における多施設共同後方視研究では、3年局所制御率89.8%、3年全生存率79.5%、放射線肺臓炎はGrade2,3,4,5がそれぞれ9.8%、1.0%、0%、0.7%と報告されており、SBRTと比較しても同等以上の治療成績で安全性の高い治療であると言える⁴⁷。また、中枢性病変や比較的大きいT2病変であっても、3年局所制御率85%と良好な結果が報告されており⁴⁸、SBRTが難しい限局性肺癌に対する治療選択肢となり得る。

例えば、間質性肺炎合併例は、放射線治療によって間質性肺炎が急性増悪する危険があり、

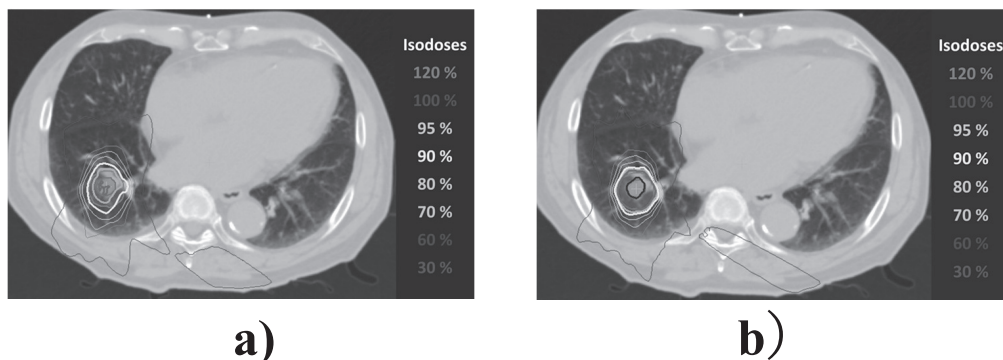


図3 早期肺癌に対する定位放射線治療の線量分布図

- a) 点処方 (Isocenter 処方) による plan
 b) 体積処方 (PTV D95 処方) による plan

点処方 (a) では PTV (青) 辺縁部の線量減弱が見られるが、体積処方 (b) では PTV が処方線量によってカバーされており、内部の腫瘍本体 (赤) には処方線量よりも高線量が投与される

通常の放射線治療では治療適応外と判断されることが多い。そこで陽子線治療による有害事象軽減を期待して治療が行われ、16例中3例にGrade2以上の肺臓炎が生じ、そのうち1例が死亡したと報告されている。陽子線治療によっても一定の有害事象は免れないが、治療選択肢になり得ると結論されている⁴⁹⁾。このような高リスクの症例に対する根治療法としても陽子線治療の応用が期待される。

2. 局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線治療

局所進行肺癌に対しては、X線治療と陽子線治療の治療計画上の比較において、陽子線治療の方がターゲットに対する線量の均一性および肺や心臓などの正常組織への線量低減といった点で優れていることが報告されている⁵⁰⁾⁵¹⁾。

しかし、臨床成績としては、2年局所制御率、2年全生存率がそれぞれ36.4~65.9%、39.4~58.9%と報告されており⁵²⁾⁵³⁾、また、陽子線治療とX線による強度変調放射線治療 (IMRT; Intensity-modulated radiation therapy) のランダム化比較試験において、肺臓炎の発症や局所制御に有意差を認めなかったとする報告もあり⁵⁴⁾、現時点では臨床的にはX線治療と比較した明らかな陽子線治療の優位性は示されていないのが現状である。

現在、米国でⅡ~Ⅲ期 NSCLC に対する X 線

治療と陽子線治療のランダム比較試験が実施されており、その結果が待たれる。また、本邦においても先進医療として陽子線治療の全例登録が行われており、本邦発のエビデンスも期待される。

おわりに

非小細胞肺癌・小細胞肺癌共に線量・分割法の工夫が成績向上をもたらした。技術の高度化により小さく・正確に当てる技術が進歩し、大線量を有害事象の増加無く照射できる定位照射が導入され放射線治療の適応が広がった。また最近、定位照射技術が普及して、原発巣のみならず、遠隔転移例でもオリゴ転移 (5個までの転移巣) では保険適応となった。陽子線治療は副作用を少なく治癒を目指す治療である。現在は先進医療として行われている。以上のように多様な放射線治療が導入されており、適応疾患・病態が拡がり、より良いがん医療に役立つことが期待される。

山田恵は、(株)ドクターネット、福島SiC応用技研(株)、日本メジフィジックス(株)、ゲルベ・ジャパン(株)、ブラッコ・エーザイ(株)より研究費を受領している。

山崎秀哉、鈴木弦、木元拓也、渡辺翔は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-oat-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) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hiret S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*, 379: 2342-2350, 2018.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Verma V, Hasan S, Wegner RE, Abel S and Colonias

- A: Stereotactic ablative radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 131: 145-149, 2019.
- 14) Verma V, Simone CB, Allen PK, Gajjar SR, Shah C, Zhen W, Harkenrider MM, Hallemeier CL, Jabbour SK, Matthiesen CL, Braunstein SE, Lee P, Dilling TJ, Allen BG, Nichols EM, Attia A, Zeng J, Biswas T, Paximadis P, Wang F, Walker JM, Stahl JM, Daly ME, Decker RH, Hales RK, Willers H, Videtic GMM, Mehta MP, Lin SH. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 97: 362-371, 2017.
 - 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, Sneek 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) 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.
 - 24) 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.
 - 25) Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck 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.
 - 26) 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-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 24: 543-552, 2006.
- 27) De Ruyscher D, Lueza B, Le Pêchoux 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 Pechoux 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 Pechoux 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Topkan E, Ozdemir Y, Guler OC, Kucuk A, Besen AA, Mertsoylu H, Sezen D, Akdemir EY, Sezer A, Bolukbasi Y, Pehlivan B and Selekt U: Comparison of Involved Field Radiotherapy versus Elective Nodal Irradiation in Stage IIIB/C Non-Small-Cell Lung Carcinoma Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy: A Propensity Score Matching Study. *J Oncol*, 2020: 1-11, 2020.
- 35) 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, Verschueren 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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, Mitsuhashi 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.
- 39) 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.
- 40) 日本肺癌学会／肺癌診療ガイドライン (2020年版) <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2020/1/2/200102050100.html>. 日本肺癌学会 HP より (2020年7月23日)
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) Palma DA, Olson R 2, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Griffioen G, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Moore K, Currie S, Bauman GS, Warner A, Senan S. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*, 393: 2051-2058, 2019.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 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: pre-

liminary results of a Phase II study. *J Radiat Res*, 55: 959-965, 2014.

54) 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



山崎 秀哉 Yamazaki Hideya

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学・特任教授

略歴：1988年 大阪大学医学部卒業

1988年 大阪大学医学部附属病院放射線科研修医

1989年 大阪通信病院放射線科研修医～医員

1992年 大阪大学大学院医学研究科博士課程入学

1996年 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了

1996年 ペンシルバニア大学医学部放射線腫瘍学教室に留学

1997年 大阪大学医学部放射線科 研究生～助手

2000年 市立豊中病院放射線科医長

2003年 大阪府立成人病センター放射線治療科医長

2006年 国立病院機構大阪医療センター放射線科医長

2007年 京都府立医大放射線科准教授

2019年 京都府立医大放射線科・特任教授 現在に至る

専門分野：放射線治療

- 主な業績：1. Yamazaki H, Suzuki G, Masui K, Aibe N, Shimizu D, Kimoto T, Yoshida K, Nakamura S, Okabe H. Radiotherapy for Clinically Localized T3b or T4 Very-High-Risk Prostate Cancer-Role of Dose Escalation Using High-Dose-Rate Brachytherapy Boost or High Dose Intensity Modulated Radiotherapy. *Cancers (Basel)*, 13: 1856, 2021.
2. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Aibe N, Shimizu D, Kimoto T, Yamada K, Ueno A, Matsugasumi T, Yamada Y, Shiraishi T, Fujihara A, Okihara K, Yoshida K, Nakamura S. High-dose-rate brachytherapy with external beam radiotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Sci Rep*, 11: 6165, 2021.
3. Yamazaki H, Suzuki G, Aibe N, Nakamura S, Yoshida K, Oh R; JReRT Group. A surveillance study of patterns of reirradiation practice using external beam radiotherapy in Japan. *J Radiat Res*, 62: 285-293, 2021.
4. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Shimizu D, Aibe N, Yamada K, Fujihara A, Shiraishi T, Okihara K, Ukimura O, Yoshida K, Nakamura S, Okabe H. Radiotherapy for elder patients aged ≥ 80 with clinically localized prostate cancer -Brachytherapy enhanced late GU toxicity especially in elderly. *Clin Transl Radiat Oncol*, 25: 67-74, 2020.
5. Yamazaki H, Masui K, Shimizu D, Suzuki G, Isohashi F, Yoshida K; JBRERT Group. A national surveillance study of the current status of reirradiation using brachytherapy in Japan. *Brachytherapy*, 20: 226-231, 2021.
6. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Aibe N, Shimizu D, Kimoto T, Yoshida K, Nakamura S. Potential Risk of Other-Cause Mortality Due to Long-Term Androgen Deprivation Therapy in Elderly Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Treated with Radiotherapy-A Confirmation Study. *J Clin Med*, 9: 2296, 2020.