

非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の長期成績の検討

藤原一央¹・芥川 茂²・川上 明²・佐々木義行²

要旨 **目的** . 局所進行非小細胞肺癌に対する化学放射線療法(以下 CRT)の長期成績について検討した . また , CRT 後に手術が施行された症例(手術群)との比較検討も行った . **対象・方法** . 1992 年 1 月 ~ 2001 年 4 月までに , CRT を施行された Stage II・III 期非小細胞肺癌 82 例(CRT 群) . 化学療法は , cisplatin(20 mg/m²: day 1 ~ 5 , 22 ~ 26) , VP-16(30 mg/m²: day 1 ~ 5 , 22 ~ 26) あるいは cisplatin(10 mg/body) 連日少量投与が使用された . 放射線治療は , 1998 年までは総線量 60 Gy , それ以降は原則 66 Gy を照射した . 手術群は 32 例で , CRT 終了 4 ~ 5 週間後に手術が施行された . **結果** . CRT 群 , 手術群のそれぞれの生存率は , MST: 17 カ月 , 14 カ月 , 2 生 : 41.8% , 40.2% , 5 生 : 19.4% , 22.1% であった . CRT 群の grade 3 以上の有害事象は , 白血球減少 34.1% , 血小板減少 14.6% , 食道炎 2.4% , 放射線肺炎 11.0% であった . **結語** . 非小細胞肺癌に対する CRT は , 従来の治療法に比して長期生存が期待でき有害事象も許容範囲であった . (肺癌 . 2004;44:225-232)

索引用語 非小細胞肺癌 , 集学治療 , 化学放射線療法

Long-term Follow-up Results of Concurrent Chemoradiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Kazuhiisa Fujiwara¹; Shigeru Akutagawa²; Akira Kawakami²; Yoshiyuki Sasaki²

ABSTRACT **Objective.** We evaluated long-term follow-up results of concurrent chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and patients underwent surgery after CRT. **Patients and Methods.** Between January 1992 and April 2001, 82 patients with histologically proven NSCLC, stage II-III, were entered into this study. Chemotherapy consisted of cisplatin(20 mg/m² on days 1-5, 22-26) and VP-16(30 mg/m² on days 1-5, 22-26) or cisplatin (10 mg/body) daily. Conventional thoracic radiotherapy was delivered at 2 Gy daily reaching a total dose of 60 Gy or 66 Gy. Thirty-two patients underwent surgery 4-5 weeks after CRT. **Results.** The median survival time, 2 and 5-year survival rates of 82 patients who underwent CRT and 32 patients who underwent surgery after CRT were 17 months, 41.8%, 19.4% and 14 months, 40.2%, 22.1%. The most common grade 3 and 4 toxicities included leukopenia (34.1%), thrombocytopenia(14.6%), esophagitis(2.4%), and radiation pneumonitis(11.0%) There were no treatment related deaths. **Conclusions.** Our study of concurrent chemoradiotherapy for NSCLC demonstrated the potential to provide long-term survival and the safety.(*JJLC*. 2004;44:225-232)

KEY WORDS Non-small cell lung cancer, Combined modality therapy, Concurrent chemoradiotherapy

国立病院機構京都医療センター ¹放射線科 , ²呼吸器科 .
 別刷請求先 : 藤原一央 , 国立病院機構京都医療センター放射線科 , 〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町 1-1 .
 Department of ¹Radiology, ²Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Japan.

Reprints: Kazuhiisa Fujiwara, Department of Radiology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, 1-1 Mukaihata-cho, Fukakusa, Fushimi-ku, Kyoto 612-8555, Japan.

Received May 6, 2004; accepted July 15, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

進行非小細胞肺癌は、潜在性のリンパ節転移や血行性転移が存在し、その予後は不良である。近年、化学療法と放射線療法を同時に施行することにより、潜在的な転移の制御と放射線の局所に対する増感効果を期待した、concurrent chemoradiotherapy(以下 CRT)の報告が数多くなされ、標準治療となりつつある^{1,3}。しかし、併用化学療法や照射線量・照射方法あるいは長期成績の検討など、まだ解決すべき問題も多い。

今回、当院で CRT を施行された進行非小細胞肺癌症例の長期成績を分析し、今後の問題点の検討を行った。また、CRT 後に手術が施行された症例との比較検討も行った。

対象と方法

1992 年 1 月から 2001 年 4 月までに、当院で CRT を施行した進行非小細胞肺癌症例 119 例について retrospective に検討を行った。年齢は 37 歳から 84 歳(平均 64.8 歳)であった。そのうち、治療が完遂した症例は 114 例で、CRT のみを施行した症例(以下 CRT 群)は 82 例、CRT 終了後 down stage が得られ、手術を施行した症例(以下手術群)は 32 例であった。

CRT 群の年齢は 40 歳から 84 歳(平均 66.6 歳)。性別は、男性 64 例、女性 18 例。病理組織型は、扁平上皮癌 53 例、腺癌 25 例、大細胞癌 4 例。病期分類は、IIB 期 3 例、III 期 79 例(IIIA 期 23 例、IIIB 期 56 例)、performance status(以下 PS)は、0~1:74 例、2:8 例であった。

手術群の年齢は 37 歳から 75 歳(平均 59.9 歳)。性別は、男性 28 例、女性 4 例。病理組織型は扁平上皮癌 27 例、腺癌 4 例、大細胞癌 1 例。CRT 前の病期分類は II 期 6 例、III 期 26 例(IIIA 期 12 例、IIIB 期 14 例)。PS は、全例 0~1 であった。

治療方法は Figure 1 に示すように化学療法を day 1~

5, 22~25 に cisplatin(以下 CDDP) 20 mg/m²、VP-16(30 mg/m²)を点滴静注した。もし、1 回目の投与で骨髄抑制が強く出現する場合は、2 回目の投与量を 50~75% に減量するか、あるいは 1 週間延期して施行した。治療完遂 114 例中 103 例(手術群全例を含む)に施行されていた。また、75 歳以上の高齢者や PS 2 症例、あるいは軽度の合併症を有している症例に対しては、CDDP(10 mg/body)の照射日連日投与を併用できる範囲内で施行した。こちらは 114 例中 11 例に施行されていた。放射線療法は、10 MV X 線照射装置を使用して day 1 から開始した。化学療法施行日は、化学療法開始 1~2 時間後から放射線療法を施行した。1 回 2 Gy で週 5 回、総線量は 1998 年までは 60 Gy、1999 年からは 66 Gy を split course を設定せずに施行した。40~46 Gy 時点で CT を参考に脊髓遮断と照射野縮小を行った。

治療の効果判定は、CRT 終了 3~4 週間後の CT にて、肺癌取扱い規約の効果判定基準に準じて行った。治療の毒性評価には、NCI-Common Toxicity Criteria を使用した。治療開始からの生存率の評価は Kaplan-Meier 法を使用し、有意差検定は log-rank test にて行った。

手術は、CRT 終了 3 週間後に CT にて治療効果判定を行い、CT 上 down stage が得られ PS や呼吸機能に問題のない症例に対して、CRT 終了 4~5 週間後に施行された。手術後の効果判定は、肺癌取扱い規約の組織学的判定基準にて行った。

結果

治療効果

CRT 群の治療効果判定は、82 例中 complete response(以下 CR)12 例、partial response(以下 PR)54 例、no change(以下 NC)16 例で 80.5% と高い奏効率を示した(Table 1)。期別では、IIB 期:PR 2 例(66.7%)、IIIA 期:CR 6 例、PR 13 例(82.6%)、IIIB 期:CR 6 例、PR 39 例(80.4%)であった。組織別では、扁平上皮癌:

・ Radiation

Total 66 Gy/2 Gy/day
(~1999 60 Gy)

・ Chemotherapy

- ① CDDP 20 mg/m² : day 1-5, 22-26
VP-16 30 mg/m² : day 1-5, 22-26

- ② CDDP 10 mg/body/day

week 1-7

week 1

week 4

Figure 1. Chemoradiotherapy.

CR 6 例, PR 41 例 (88.7%), 腺癌: CR 4 例, PR 11 例 (60.0%), 大細胞癌: CR 2 例, PR 2 例 (100%)であった。

手術群の組織学的効果判定は, 32 例中 Ef3; 11 例, Ef2; 18 例, Ef1; 3 例で, Ef3, Ef2 を有効例として検討すると, 奏効率は 90.6% であった(Table 1)。組織別では, 扁平上皮癌: Ef3; 10 例, Ef2; 14 例 (88.8%), 腺癌: Ef3; 1 例, Ef2; 3 例 (100%), 大細胞癌: Ef2; 1 例 (100%)であった。

Table 1 . Local Response Rate

CRT group (by CT)	Operation group (by histology)
CR: 12	Ef3: 11
PR: 54	Ef2: 18
NC: 16	Ef3: 3
Total: 82 (RR: 80.5%)	Total: 32 (RR: 90.6%)

CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, RR: response rate.

Table 2 . Pattern of First Recurrence

	CRT group	Operation group
Local recurrence	39	0
Metastasis		
Brain	12	4
Liver	3	5
Lung	1	5
Bone	8	0
Others	5	2

再発形式

CRT 群の初回の再発形式は, 局所再発が 39 例, 遠隔転移が 29 例であった。局所再発を治療効果別にみると, CR 6 例, PR 22 例, NC 11 例であった。遠隔転移の内訳は, 脳転移 12 例, 肝転移 3 例, 肺転移 1 例, 骨転移 8 例, その他 5 例であった。手術群では, 局所再発例はみられなかったが, 遠隔転移は 32 例中 16 例にみられ, 脳転移 4 例, 肝転移 5 例, 肺転移 5 例, その他 2 例であった(Table 2)。

生存率

CRT 群の脱落例を含む全体の生存期間中央値 (以下 MST) は 14 カ月, 2 年生存率 (以下 2 生) は 39.4% , 5 年生存率 (以下 5 生) は 18.3% であった。また, CRT 群の完遂例の MST は 17 カ月, 2 生は 41.8% , 5 生は 19.4% であった(Figure 2)。症例数は少ないが, IIB 症例の 2 生は 50% であった。IIIA 症例では MST 21 カ月, 2 生 50.5% , 5 生 14.7% であった。IIIB 症例では, MST 14 カ月, 2 生 35.2% , 5 生 18.2% であった。治療効果別でみると, CR 症例では MST 23 カ月, 2 生 58.3% , 5 生 29.2% 。 PR 症例では MST 14 カ月, 2 生 37.6% , 5 生 25.1% 。 NC 症例では MST 14 カ月, 2 生 43.8% , 5 生 0.0% であった。CR 症例では, PR・NC 症例のいずれに対しても, 有意に予後は良好であった ($P < 0.01$) (Figure 3)。PR 症例と NC 症例間には有意差はみられなかったが ($P = 0.022$), PR 症例が良好な傾向にあった。CDDP + VP-16 使用症例では MST 18 カ月, 2 生 41.8% , 5 生 19.9% であった。CDDP 少量投与症例では MST 16 カ月, 2 生 41.7% , 5 生 12.5% であった。1999 年からは, 年齢が 75 歳未満で重篤な合併症がなく, 全身状態に問題のない症例に対しては, 総照

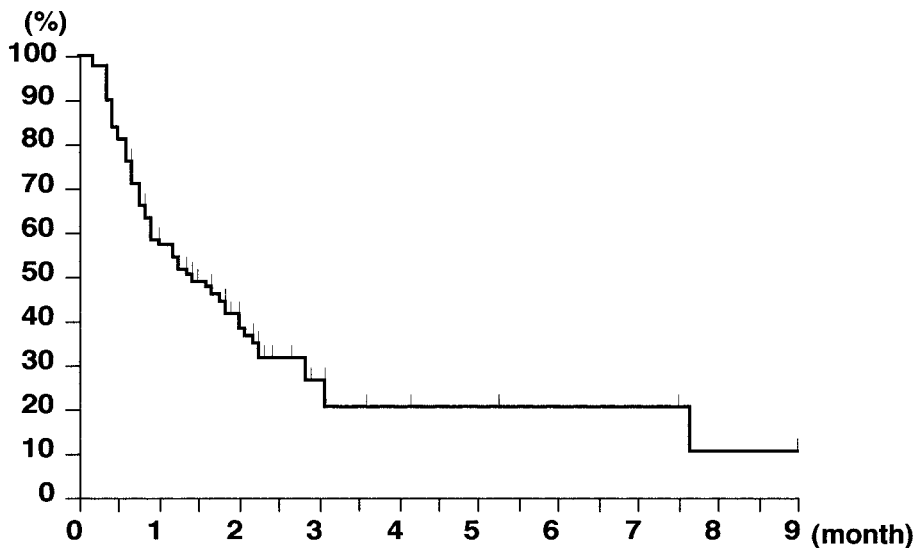


Figure 2 . Overall survival: CRT group.

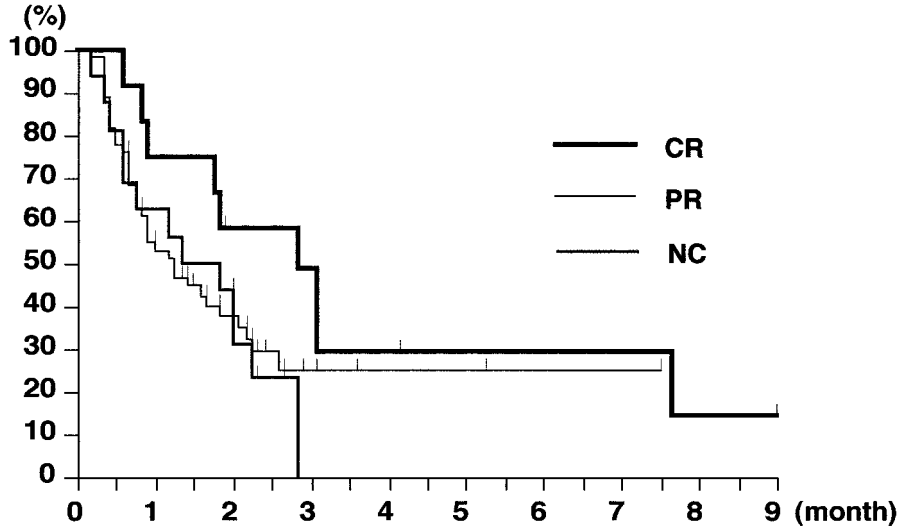


Figure 3. Survival rate: CR vs PR and NC.

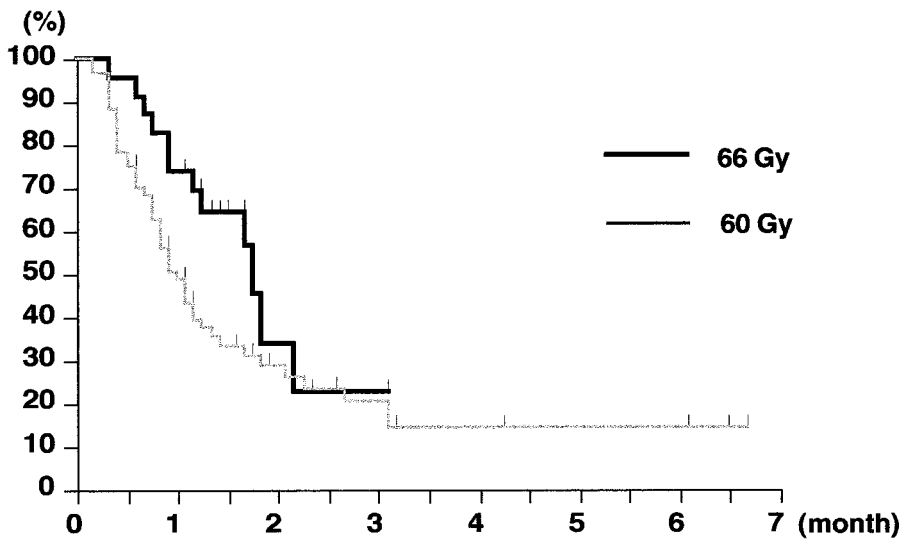


Figure 4. Survival rate: 60 Gy vs 66 Gy.

射線量を 60 Gy から 66 Gy に増量して照射を施行している。現在、29 症例に対して 66 Gy を照射しているが、CR 5 例、PR 16 例、NC 8 例で、MST 22 カ月、2 生 50.1% であった。60 Gy 照射症例では、MST 12 カ月、2 生 36.1%、5 生 21.8% で、2 生については 66 Gy 照射症例が、60 Gy 照射症例よりも有意に良好であった ($P < 0.01$) (Figure 4)。

手術群の手術関連死を含めた全体の成績は、MST 14 カ月、2 生 40.2%、5 生 22.1% であった (Figure 5)。手術関連死を除外した成績は、MST 15 カ月、2 生 42.9%、5 生 23.6% であった。CRT 群と手術群の生存率を比較した

ところ、2 生では手術群が良好な傾向にあったが、5 生では有意差は認められなかった ($P = 0.61$) (Figure 6)。組織学的効果別にみると、Ef 3 は MST 12 カ月、2 生 45.5%、5 生 27.3%。Ef 2 は、MST 14 カ月、2 生 37.5%、5 生 15.6%。Ef 1 は、MST 9 カ月、2 生・5 生は 33.3% であった。

有害事象

CRT 群での有害事象を Table 3 に示した。骨髄抑制の grade 3 以上の事象は、白血球減少 28 例 (34.1%)、血小板減少 12 例 (14.6%)、貧血 14 例 (17.1%) であった。その他の grade 3 以上の事象としては、嘔気・嘔吐 20

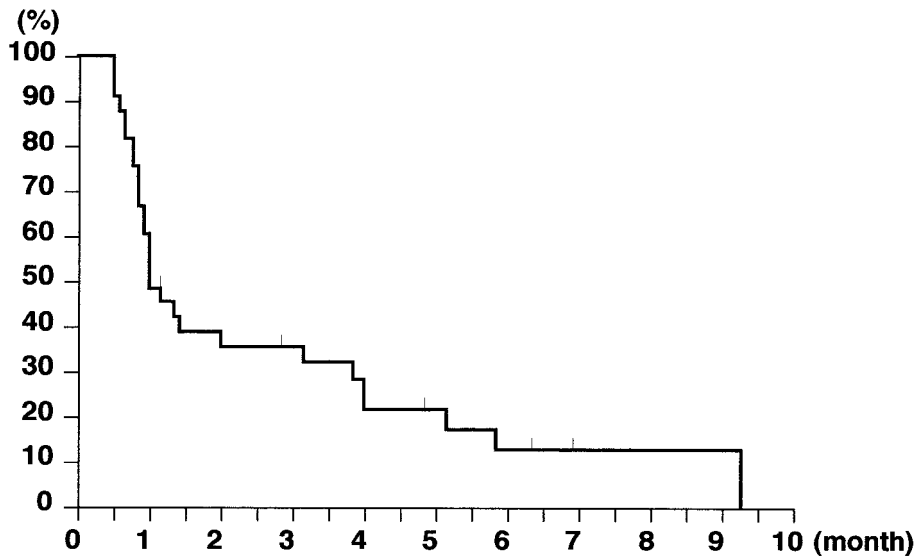


Figure 5. Overall survival: operation group.

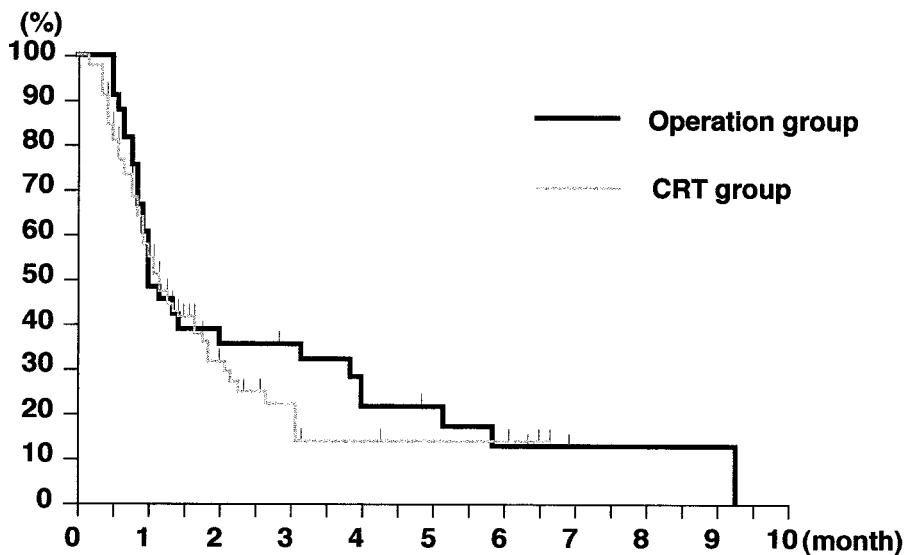


Figure 6. Survival rate: operation group vs CRT group.

例 (24.4%), 放射線食道炎 2 例 (2.4%), 放射線皮膚炎 2 例 (2.4%), 放射線肺炎 9 例 (11%) であった。grade 4 の事象は放射線肺炎の 2 例に認められたが、それ以外の事象では認められなかった。治療による関連死は認められなかった。

治療の脱落例は 5 例であったが、原因としては治療中に肺結核等の感染症発現 3 例、重度の貧血 1 例、患者様本人の中止希望 1 例であった。

手術群の手術に関連した合併症は、60 Gy 照射症例 29 例中 9 例 (31.0%), 66 Gy 照射症例 3 例中 1 例 (33.3%), 全体の 31.3% と高率に認められた (Table 4)。このうち死

亡例は気管・気管支瘻 4 例、肺静脈出血 1 例であった。

考 察

肺癌の 75% 以上を占める非小細胞肺癌は、その多くが局所進行肺癌であり、また高率に遠隔転移を伴うことから、長期生存を得るには局所制御とともに潜在的な遠隔転移のコントロールが重要となる。そこで、有効な化学療法と放射線療法の併用により、潜在的な遠隔転移の制御と局所への増感効果が期待され、併用療法による臨床試験が数多く検討されている。併用方法としては、導入化学療法後に放射線療法を施行する sequential chemo-

Table 3 . Common Toxicities

Toxicity	Grade			
	0/1	2	3	4
Leukopenia	15	39	28	0
Thrombocytopenia	58	12	12	0
Anemia	40	28	14	0
Anorexia	30	32	20	0
Esophagitis	39	41	2	0
Dermatitis	71	11	0	0
Pneumonitis	57	16	7	2

Table 4 . Postoperative Complications

Bronchial Fistula	4
PV-bleeding	1
Lung Abscess	2
Pneumonia	2
Delayed Healing	1
	10/32 (31.3%)

radiotherapy(以下SRT)と化学療法と放射線療法を同時に併用するCRTがある。CDDPをはじめとするプラチナ製剤の出現以降、CDDPを中心とした多剤併用化学療法によって、進行非小細胞肺癌においても高い奏効率と生存期間の延長が得られるようになった。その後、SRTと放射線療法単独との比較試験が多数行われ、SRTが放射線療法単独に比して、有用であることが検証された^{4,8}。また、いくつかのメタアナリシスも行われており、化学療法+放射線療法による延命効果が確認されている^{9,11}。そこで考えられるのが、抗癌剤と放射線を同時に併用するCRTであるが、当初は有害事象の増強が懸念された。実際、full doseの抗癌剤と放射線療法の併用が良いのか、放射線増感剤として抗癌剤を少量分割で投与するのが良いのかが問題となった。Schaake-Koningら²が、少量CDDPと胸部放射線照射のCRTが放射線療法単独に比べて、有意に生存期間を延長させることを報告して以来、放射線増感効果を狙っての少量のプラチナ製剤の連日あるいは毎週の投与と胸部放射線療法の臨床試験が多数行われた。しかし、Schaake-Koningらの報告以降、その有用性を証明する報告はあまりみられていない。その後のFuruseら¹の報告では、full doseの抗癌剤併用によるSRTとCRTの314例での比較試験を行い、奏効率、生存率ともにCRTの方が良好で、毒性も耐用可能であったと報告している。この報告以降、CRTの臨床試験が数多く施行されており、その有用性が報告されるにつれ進行非小細胞肺癌の標準治療になりつつある^{12,13}。

今回の我々の報告は、single-armの報告であり比較試

験ではないが、CRT群の治療効果は、82例中CR12例、PR54例、NC16例で80.5%と高い奏効率を示した。全体のMSTは17カ月、2生は41.8%、5生は19.4%と従来の治療法や他のCRTの報告^{1-3,11-13}と比較しても遜色のない成績であった。また、grade4以上の有害事象も放射線肺炎の2例に認められたが、治療による関連死は認められなかったことから、CRTは進行非小細胞肺癌に対して安全で有効な治療法であることが再確認された。

肺癌治療の場合、局所制御が非常に重要となるのは周知の事実であるが、今回もCR症例は、PR・NC症例と比較して有意に予後良好であった。従って、局所制御を高めるためには、放射線療法が重要な役割を担うと思われるが、CRTにおける照射線量や照射方法についての明確なコンセンサスは得られていない。現在、照射法としては通常分割法でsplit-courseを設定せずに照射している。Kubotaら¹³は、split-courseの設定を推奨しているが、有害事象に大きな差はなくsplit-courseの設定は必要ない印象である。照射総線量については、1998年までは60Gyを標準的に照射していたが、1999年から合併症等に問題のない症例には、66Gyに増量して照射を施行している。線量別のCR症例の比率を比較したところ、60Gy:13.2%、66Gy:17.2%と改善を示した。5生の比較はまだできないが、66Gy症例ではMST22カ月、2生50.1%で、60Gy症例のMST12カ月、2生36.1%と比較して良好であった。有害事象も骨髄抑制と放射線肺炎がやや強く認められたが、grade4の有害事象は認められず許容範囲であったことから、今後も66Gyを標準としていく予定である。

術前のinduction therapy(以下IT)は、化学療法や放射線療法を術前に施行することで、進行癌のdown stageを図り、切除率の向上をめざすのが目的となる。非小細胞肺癌の場合には、一般的に化学療法が施行され、局所制御だけでなく術前から存在する顕微鏡レベルでの遠隔転移の制御や術中操作による癌細胞の血中散布、胸腔内播種の制御が期待される。Rothら¹⁴やRosellら¹⁵が術前化学療法の有用性を報告している。Depierreら¹⁶は化学療法を術前・術後に施行した群と施行しなかった群との比較試験において、両群間の生存期間には有意差は認めなかったが、生存期間の延長傾向を認めたと報告している。当院では、化学療法の有効性に加えて局所制御の向上をも狙う目的で、ITの方法としてCRTを用いて施行してきた。そのため使用している抗癌剤のレジメンとして、肺障害が少なく放射線増感剤として期待でき、また当時術前CRTで多く使用されていたCDDPとVP-16が選択されていた¹⁷⁻¹⁹。その結果、down stageの得られた32例に手術が施行され、成績はMST14カ月、2生40.2%、5生22.1%であった。今回の報告は、比較試験で

はないことから単純な生存率の比較はできないが、CRT群と手術群の生存率の比較では、2生の段階では手術群が良好であるが、5生では有意差は認められなかった。その原因の一つとしては、術後経過中に32例中16例(50%)と高率に遠隔転移を来しており、それが死因となっていたことである。これは、CRT群の82例中29例(35.4%)と比較してもかなりの高率であった。CRT群の場合には、局所再発の問題が常につきまとうことから一概に比較はできないが、今回手術群では局所再発例は1例もみられておらず、その分の比率の上乗せが、高率な遠隔転移として表れた可能性は考えられる。局所制御の面から考えると、CRTは十分に効果的であったわけだが、局所制御だけでなく術前から存在する顕微鏡レベルでの遠隔転移や術中操作による癌細胞の血中散布を制御するという点では、十分な効果をあげることはできなかったと言える。また、CRT群と手術群の生存率に有意差がみられなかった別の原因としては、手術に関連した合併症が32例中10例(31.3%)と高率に認められた点である。このうち、5例(15.6%)を気管・気管支瘻、肺静脈出血で失っている。実際、手術関連死を除外した成績は、MST15カ月、2生42.9%、5生23.6%と有意差はないものの良い傾向にある。この原因としては術前の照射線量を60Gyあるいは66Gyとfull doseを施行していた点に大きな問題があると思われる。Fowlerら²⁰は術前に60Gyを照射し、13例中3例23.1%に術後の気管支瘻の発生を生じたと報告している。Faberら²¹は40Gy照射で5%、Yasharら¹⁸は55Gy照射で9.7%と報告しており、やはり線量の増加に伴い発生頻度も増加している印象である。しかし、一般的に行われている40Gy前後の照射線量では、十分な効果発現が得られない症例も多く、40Gy照射以降に効果発現してくる症例が多くみられることから、down stageのことを考慮すると50Gy以上の照射線量は必要ではないかとも考えられる。現在、いくつかの術前CRTのトライアルが行われているが、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)のASCO 2003 (the 39th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology)での中間解析の報告では、Stage IIIA症例に対して術前CRT群とCRT単独群との比較試験を行っており、それによると術前の照射線量は45Gyに設定しており、約7%が術後合併症で死亡していると報告している。その反面Ef3の症例は18%で、本報告の34.4%と比較するとやや不良である点は否めない。今後の解析が待たれるところである。なお、中間解析での生存率には術前CRT群とCRT単独群では大きな差は認められておらず、現在当院では正式な解析報告がなされるまでは術前CRTは中止している。

最後になったが、本治療は開始当初臨床試験としての

開始ではなく、CRTを当院でのITと考えて開始されていた経緯があり、従って厳格な適格基準などは設定されておらず、主治医の常識的な判断に委ねられていたのが現状であった。当時のインフォームドコンセントも、本治療法が新しい治療法ではあるがITの一環であると位置付け、期待できる効果と考えられる副作用について患者様に説明し、同意を得るのにとどまっていた。こういった経緯が関係して、年齢やPSにばらつきがみられたものと思われる。しかし、1999年に照射線量を66Gyにdose upをする段階で、それまでの当治療法の結果解析と当時の報告のコンセンサスをふまえて適格基準を設定した。また、前述したように60Gy以上照射した後の手術は危険であるという判断から、CRTによりdown stageが得られても、その後の手術は行わない方針とした。

現在のCDDP+VP-16使用CRTの適格基準は以下のごとくである。

適格基準

- 1) 組織診または細胞診において非小細胞肺癌と診断された症例。
- 2) 前治療の行われていない症例。
- 3) 切除困難で、根治照射が可能なStage II, III症例。
- 4) PSが0~1の症例。
- 5) 年齢は20歳以上75歳以下の症例。
- 6) 以下の条件を満たす骨髄・肝・腎機能が保持されている症例。
白血球数：3000/mm³以上
血小板数：75000/mm³以上
ヘモグロビン：9.0 g/dl以上
GOT, GPT：施設内正常値上限の2倍以下
BUN：施設内正常値上限
血清クレアチニン：施設内正常値上限
- 7) 病名が告知されており、本人による同意が得られている症例。

除外基準

- 1) 治療を要する活動性の重複癌を有する症例。
- 2) 重篤な心疾患(コントロール困難な心不全、虚血性心疾患、不整脈等)を有する症例。
- 3) 重篤な肝疾患(コントロール困難な肝不全、肝硬変等)を有する症例。
- 4) 間質性肺炎や肺線維症などにより酸素投与が必要な症例。
- 5) コントロール困難な糖尿病、膠原病感染症を有する症例。
- 6) 妊娠中あるいは授乳中の症例、妊娠の可能性のある症例。
- 7) 重篤な薬物アレルギーを有する症例。

8) その他, 担当医師が不適当と判断した症例.

なお, 適格基準を満たしていない場合でも, 主治医が可能と判断した場合には, CDDP 少量投与方法で対応する.

以上, 当院での CRT についての報告を行ったが, 今後は併用抗癌剤や多分割照射・強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy: IMRT) などの照射方法の変更を行い, さらなる長期生存の可能性を検討していく必要があると考えられた.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Lau DH, Crowley JJ, Gandara DR, et al. Southwest Oncology Group phase II trial of concurrent carboplatin, etoposide, and radiation for poor-risk stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:3078-3081.
4. 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.
5. 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.
6. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:198-205.
7. Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Five-year results: phase III trial of regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer, RTOG 8808, ECOG 4588, SWOG 8992. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998;17:453a.
8. 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.
9. 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.
10. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996;125:723-729.
11. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer.* 1995;76:593-601.
12. Curran WJ Jr, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for PTS with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc ASCO.* 2000;19:484 a.
13. Kubota K, Tamura T, Fukuoka M, et al. Phase II study concurrent chemotherapy and radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results. Japan Clinical Oncology Group Protocol 8902. *Ann Oncol.* 2000;11:445-450.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Bonomi P, Faber LP. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer, the Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-390.
18. Yashar J, Weitberg AB, Glicksman AS, et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for stage IIIa carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:445-448.
19. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:97-106.
20. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ, et al. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:986-989.
21. Faber LP, Kittle CF, Warren WH, et al. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1989;47:669-677.