

## REVIEW ARTICLE

SBRTの適応とされている medically inoperable (MI) 早期肺癌に対する手術成績  
—MIの定義は妥当か?—

高持一矢<sup>1</sup>・服部有俊<sup>1</sup>・前屋舗龍男<sup>1</sup>・  
松永健志<sup>1</sup>・王志明<sup>1</sup>・鈴木健司<sup>1</sup>

### Are the Criteria Indicating Patients to Be “Medically Inoperable” Used in Clinical Trials of Stereotactic Body Radiotherapy Appropriate for Patients with Early-stage Non-small Cell Lung Cancer?

Kazuya Takamochi<sup>1</sup>; Aritoshi Hattori<sup>1</sup>; Tatsuo Maeyashiki<sup>1</sup>;  
Takeshi Matsunaga<sup>1</sup>; Shiaki Oh<sup>1</sup>; Kenji Suzuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, Juntendo University School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** Stereotactic body radiotherapy (SBRT) has recently been investigated as an alternative treatment in place of surgery in clinical trials, especially in medically inoperable (MI) patients. However, no clear rationale for the criteria used to determine whether or not a patient is MI has yet been demonstrated. **Methods.** Between January 2004 and October 2012, 740 patients underwent surgical resection of clinical stage IA non-small cell lung cancer (NSCLC). In the present study, MI was defined as an FEV<sub>1.0</sub> of  $\leq 0.8$  l, %DLCO of  $< 40\%$ , PaO<sub>2</sub> of  $\leq 70$  mmHg, PaCO<sub>2</sub> of  $> 50$  mmHg or three or more severe comorbidities, based on the criteria of MI frequently used in clinical trials of SBRT for NSCLC patients. The clinicopathological characteristics and surgical outcomes were compared between the MI patients (n = 91) and operable patients (n = 649). **Results.** The proportion of males (P = 0.002), elderly subjects (P < 0.001) and smokers (P < 0.001) were higher among the MI patients than the operable patients. Limited surgery (wedge lung resection or segmentectomy) was performed in 37 (40.7%) MI patients and 227 (35.0%) operable patients (P = 0.289). Mediastinal lymph node dissection was performed in 48 (52.7%) MI patients and 413 (63.6%) operable patients (P = 0.045). The rate of overall morbidity was higher in the MI patients (38.5% in the MI patients vs 23.4% in the operable patients, P = 0.002). The 30-day and 90-day mortality rates among the MI patients were 1.1% and 3.3%, respectively. Although overall survival was significantly worse in the MI patients (P = 0.002), there were no significant differences in cancer-specific survival between the groups (P = 0.293). **Conclusions.** Surgical resection can be performed safely in MI patients, with an equivalent cancer-specific survival to that observed in operable patients. Therefore, the current criteria used to determine whether a patient is MI for clinical trials of SBRT for NSCLC are not appropriate for evaluating the true degree of operability.

(JLCC. 2014;54:903-909)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Stereotactic body radiotherapy (SBRT), Medically inoperable

Reprints: Kenji Suzuki, Department of General Thoracic Surgery, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan (e-mail: kjsuzuki@juntendo.ac.jp).

**要旨** — **目的.** 早期肺癌に対する新たな治療として、体幹部定位放射線治療 (SBRT) の有用性が多数報告されている。SBRT の臨床試験の多くは medically inoperable (MI) な肺癌を対象にしているが、確立された MI の定義

はない。**方法.** 対象は 2004 年 1 月～2012 年 10 月に当科で手術を行った臨床病期 IA 期の肺癌 740 例。SBRT の臨床試験で MI の規準として頻用されている定義を改変し、FEV<sub>1.0</sub>  $\leq 0.8$  l, %DLCO  $< 40\%$ , pO<sub>2</sub>  $\leq 70$  mmHg,

<sup>1</sup>順天堂大学呼吸器外科。

別刷請求先：鈴木健司，順天堂大学呼吸器外科，〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1 (e-mail: kjsuzuki@juntendo.ac.jp)。

※第 54 回日本肺癌学会総会シンポジウム 4 「早期肺癌に対する治療戦略 (外科治療 vs. 非外科治療, 重粒子線, 陽子線, SRT, ラジオ波, 凍結療法)」。

pCO<sub>2</sub> >50 mmHg, もしくは重篤な併存疾患を3つ以上有する患者をMI肺癌とし, 術式, 周術期合併症, 予後などについてOperable群と比較した. **結果.** (1) MIの規準を満たす患者は91例(12%). (2) MI肺癌は男性, 高齢者, 喫煙者に有意に多かった. (3) 肺切除の術式には, 両群間で有意差は認められなかった. (4) MI群の周術期合併症の頻度は38.5%, 術後30日/90日死亡の割合は, 1.1%/3.3%であった. (5) 全生存割合はMI群で有意に低

かったが, 癌特異的生存割合には有意差は認められなかった. **結論.** MI肺癌は癌特異的生存割合がOperable群と同等で, 周術期死亡の割合は臨床的に許容できる範囲であり, 切除不能とは言えない. SBRTの臨床試験におけるMIの定義は, 今後見直す必要がある.

**索引用語**——肺癌, 体幹部定位放射線治療(SBRT), 医学的切除不能(MI)

## はじめに

近年, 早期肺癌に対する新たな治療として, 体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiotherapy, 以下SBRT)に関する後向き研究や前向き臨床試験が多数報告されている. SBRTは最初に医学的に切除不能(medically inoperable, 以下MI)な肺癌を対象にした前向き臨床試験で有効性が検証され,<sup>1-5</sup> 近年では切除可能な患者にまで対象が拡大されている.<sup>6-8</sup> しかし, MIの定義については研究によって様々で, 未だコンセンサスの得られた定義は確立されていない. MIの定義が明確になされないまま, つまり臨床試験の対象患者が真にMIなのか分からないまま, その臨床試験の結果について解釈することは非常に危険である.

日常臨床において手術の可否は, 病期や耐術能などの患者側の条件や, 切除する外科医の経験やポリシーに基づいて決定されるため, 主治医や施設間でMIの判断規準は大きく異なる. また, MIと判断する要因が多岐にわたるために, 誰もがMIであることを納得できるような明確な規準を, これまで外科医は示すことができなかつたことも事実である.<sup>9,10</sup>

本稿では, 過去のSBRTの臨床試験で頻用されているMIの定義に相当する患者に対する当院での手術成績をもとに, MIの定義の妥当性について考察する.

## 早期(臨床病期I期)肺癌に対する標準治療

日本肺癌学会のガイドライン(2013年版)では, 医学的に切除可能な臨床病期I期非小細胞肺癌患者には肺葉切除以上の切除(グレードA), MI患者には根治的放射線治療もしくはSBRTが推奨されている(グレードB). National Comprehensive Cancer Network(NCCN)のガイドライン(2014年版)でも同様に, 医学的に切除可能な臨床病期I期非小細胞肺癌患者には縦隔リンパ節郭清もしくはサンプリングを伴う肺切除, MI患者には根治的放射線治療もしくはSBRTが推奨されている. つまり, 早期(臨床病期I期)非小細胞肺癌に対する標準治療

は, 日米のガイドラインでは, ともにMIか否かによって推奨される治療が明確に分けられている.

近年, 医学的に切除可能な患者に対する手術とSBRTの無作為比較試験(randomized control trial, 以下RCT)が欧米で開始された(ROSEL study; NCT00687986, STARS trial; NCT00840749, ACOSOG-Z4099; NCT01336894)が, 症例集積が進まず, いずれも中止となっており, 優劣に関するデータは未だ示されていない. しかしながら, 肺葉切除以上の切除と縦隔リンパ節郭清が, SBRTに比べて原発巣と所属リンパ節を含めた局所制御効果が高いのは明らかである. 肺葉切除不能な低心肺機能患者に対して行われる縮小手術(楔状切除や区域切除)であっても, 十分な切除マージンさえ確保されれば, 理論的に局所制御効果においてSBRTが縮小手術を超えることはないはずである.

したがって, 現時点で早期肺癌に対する標準治療は, 真のMI患者にはSBRT(SBRTが適応にならない場合には根治的放射線照射), 切除可能患者には肺葉切除以上の肺切除と縦隔リンパ節郭清である. 手術については, Japan Clinical Oncology Group(以下JCOG)とWest Japan Oncology Group(以下WJOG)のintergroup studyとして, 胸部薄切CTに基づく画像的非浸潤癌(腫瘍最大径の25%以下のconsolidationを有する2cm以下の肺腺癌)に対する縮小手術(楔状切除)の第II相試験(JCOG0804/WJOG4507L; UMIN000002008)と, consolidation 25%超の2cm以下の画像的浸潤癌に対する縮小手術(区域切除)の肺葉切除に対する非劣性を検証するRCT(JCOG0802/WJOG4607L; UMIN000002317)が行われ, ともに予定した症例集積が終了している. これらの解析結果次第では, 将来, 早期肺癌に対してはさらに侵襲の小さな術式が標準治療になる可能性がある.

## 原発性肺癌に対するSBRTの適応

SBRTは, 病変(ターゲット)を固定し, 正確に放射線を集中させることによって, 周囲の正常組織への照射を可能な限り減少させ, 腫瘍に対しては, 通常の放射線治

**Table 1.** Criteria Indicating Patients to Be “Medically Inoperable” Used in Clinical Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Timmerman's phase II	RTOG0236	JCOG0403
Baseline FEV <sub>1.0</sub> <40% of predicted	Baseline FEV <sub>1.0</sub> <40% of predicted	Baseline FEV <sub>1.0</sub> <800 ml
Post-operative predicted FEV <sub>1.0</sub> <30% of predicted	Post-operative predicted FEV <sub>1.0</sub> <30% of predicted	PaO <sub>2</sub> <65 mmHg
%DLCO <40%	Severely reduced diffusion capacity	Cardiac failure requiring medication
PaO <sub>2</sub> ≤70 mmHg	Baseline hypoxemia and/or hypercapnia	Prior myocardial infarction or unstable angina within 6 months
PaCO <sub>2</sub> >50 mmHg	Exercise oxygen consumption <50% of predicted	Uncontrollable arrhythmia
Exercise oxygen consumption <50% of predicted	Severe pulmonary hypertension	Diabetes mellitus uncontrollable by insulin
	Diabetes mellitus with severe end organ damage	
	Severe cerebral, cardiac, or peripheral vascular disease	
	Severe chronic heart disease	

療よりも高線量の照射を可能にする方法である。SBRTは、ターゲットが一定の大きさを超えると照射線量の均一性が保てなくなる特性があり、技術的に腫瘍径が5 cmまでの症例が適応となる。<sup>5,11</sup> また、高線量の放射線が照射されるターゲット領域が、心臓・大血管、気管・気管支、食道、胃、脊髄などの臓器に近接する場合には耐容線量を超過してしまうため、照射は不可能になる。<sup>12</sup> したがって、以下が一般的な原発性肺癌に対するSBRTの適応とされている。

1. 腫瘍径5 cm以下の単発腫瘍で、リンパ節転移や遠隔転移がない (T1~2N0M0)。
2. 縦隔に近接していない (肺野末梢)。
3. 間質性肺炎の合併がない。
4. 一定の呼吸機能が保たれている (JCOG0403: PaO<sub>2</sub> ≥60 mmHg (room air), FEV<sub>1.0</sub> ≥700 ml)。
5. 手術不能ないし手術拒否症例。

1~4については、明確で再現性の高い規準であると考えられるが、問題は5が非常に曖昧な点である。しかし、SBRTの臨床試験の多くは、5を対象にして施行されている。

SBRTの臨床試験においてMIの判断や手術拒否患者に対する手術に関する説明が、SBRTを担当する放射線科医だけでなく、同時にどの程度外科医によってなされていたかについては不明である。当初は手術を拒否している患者でも、手術の内容やリスク、治療効果について十分な説明がなされた後、手術を希望することは日常臨床ではしばしば経験される。また、心肺機能が検査データ上はMIの規準に該当するような場合でも、患者の日常生活のアクティビティーやいわゆる活きの良さから、外科医が総合的に切除可能と判断するケースは少なからず存在する。

### SBRTの臨床試験におけるMIの定義

MI早期肺癌に対するTimmermanらの第II相試験<sup>12</sup>

と、多施設共同前向き臨床試験として施行された米国のRTOG0236試験<sup>5</sup>および本邦のJCOG0403試験<sup>11</sup>におけるMIの定義を、Table 1に示す。各試験とも心肺機能と重篤な合併症の有無がMIを規定する因子として挙げられている。

日常臨床において外科医は、個々の患者の手術リスクを評価して、単に切除可能かMIかに二分するのではなく、①肺葉切除が可能な患者(標準手術可能例)、②肺葉切除はできないが、楔状切除や区域切除なら可能な患者(縮小手術可能例)、③縮小手術すらできない患者(手術不能例)に分けて治療方針を決定している。JCOG0403試験では、登録前の外科医へのコンサルテーションによって、標準手術可能例、縮小手術可能例、手術不能例のいずれかに分類されていることが適格規準に含まれている。<sup>11</sup>

### 順天堂大学におけるMI早期肺癌症例に対する手術成績

#### 対象・方法

本研究はSBRTの臨床試験におけるMIの定義を参考に、FEV<sub>1.0</sub> ≤0.8 l, %DLCO <40%, pO<sub>2</sub> ≤70 mmHg, pCO<sub>2</sub> >50 mmHg, もしくは重篤な併存疾患を3つ以上有する患者をMIと定義した。重篤な併存疾患の内訳は、狭心症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、脳梗塞、インスリン治療を要する糖尿病、血液透析を要する腎不全、肝硬変などの合併および既往などである。SBRTの臨床試験では、1つでも重篤な併存疾患を有する患者はMIに含まれるため、我々のMIの定義の方が、より厳しい規準と言える。我々は、poor risk患者であっても腫瘍学的な根治性を最優先して術式を選択している。また、重篤な併存疾患を有する患者に対しては、各疾患の専門医に術前にコンサルトして、厳重に周術期管理を行っている。

2004年1月~2012年10月に切除したcIA期の非小細胞肺癌740例のうち、前述の定義を満たすMI患者は

**Table 2.** Comparison of Baseline Characteristics Between the “Medically Inoperable” and “Operable” Lung Cancer Patients

	Medically Inoperable, n (%)	Operable, n (%)	P
Age			
Mean ( $\pm$ SD)	70 $\pm$ 8	65 $\pm$ 11	<0.001*
Gender			0.002 <sup>†</sup>
Male	58 (63.7%)	302 (46.5%)	
Female	33 (36.3%)	347 (53.5%)	
Smoking status			<0.001 <sup>†</sup>
Never-smoker	20 (22.0%)	345 (53.2%)	
Smoker	70 (76.9%)	296 (45.6%)	
Unknown	1 (1.1%)	8 (1.2%)	
Clinical tumor size (T)			0.045*
Mean ( $\pm$ SD)	19.5 $\pm$ 6.3	18.0 $\pm$ 6.5	
Consolidation size (C)			0.037*
Mean ( $\pm$ SD)	15.3 $\pm$ 9.0	13.3 $\pm$ 8.7	
C/T ratio			0.038*
Mean ( $\pm$ SD)	0.76 $\pm$ 0.38	0.67 $\pm$ 0.37	
Histology			<0.001 <sup>†</sup>
Adenocarcinoma	66	584	
Squamous cell carcinoma	17	49	
Others	8	16	
Pathological tumor size			0.351*
Mean ( $\pm$ SD)	18.4 $\pm$ 7.3	17.6 $\pm$ 8.6	
Pathological nodal status			0.749 <sup>†</sup>
N0	79 (86.8%)	571 (88.0%)	
N1/N2	12 (13.2%)	78 (12.0%)	
Pathological stage			0.088 <sup>†</sup>
IA	63 (69.2%)	502 (77.3%)	
IB-IV	28 (30.8%)	147 (22.7%)	

\**t*-test, <sup>†</sup>Chi-square test.

91人(12%)であった。MIの定義に該当しない649人(Operable群)をコントロールとして、術式、周術期合併症、術後30日/90日死亡、死因(肺癌死/他病死)、予後(全生存割合/癌特異的生存割合)などについて比較し、MIの定義の妥当性について検討を行った。

2群間の比較には、カイ2乗検定、*t*検定、ログランク検定を用いた。

## 結果

患者背景をTable 2に示す。MI群はOperable群に比べ、高齢者、男性、喫煙者の割合が統計学的に有意に高かった。原発巣の薄切CT所見では、MI群はOperable群に比べ、腫瘍径(T)、consolidation径(C)、C/T比が有意に大きく、組織型は、非腺癌の割合が高かった。病理学的には、腫瘍径、リンパ節転移、病期に有意差は認められなかった。

手術術式は、縮小手術(楔状切除/区域切除)と標準手術(肺葉切除/肺全摘)の割合において両群間に有意差は認められなかったが、MI群では縦隔リンパ節郭清が省略されている割合が有意に高かった。術後合併症は、MI

群の38.5%に認められ、Operable群(23.4%)に比べて有意に高かった。術後30日死亡の割合には、両群間に有意差は認められなかった(MI群1.1%、Operable群0.2%)が、90日死亡の割合に有意差を認めた(MI群3.3%、Operable群0.5%)。肺癌死以外の他病死の割合は、MI群60.0%、Operable群41.3%であったが、統計学的に有意差は認められなかった(Table 3)。

術後観察期間の中央値は48ヶ月であった。全生存割合は、MI群はOperable群に比べ有意に低かったが(Figure 1A, 3年生存割合:MI群79.3%、Operable群91.2%、5年生存割合:MI群77.4%、Operable群83.7%、 $P=0.002$ )、肺癌特異的生存割合に有意差は認められなかった(Figure 1B, 3年肺癌特異的生存割合:MI群92.9%、Operable群94.6%、5年肺癌特異的生存割合:MI群89.0%、Operable群89.9%、 $P=0.293$ )。

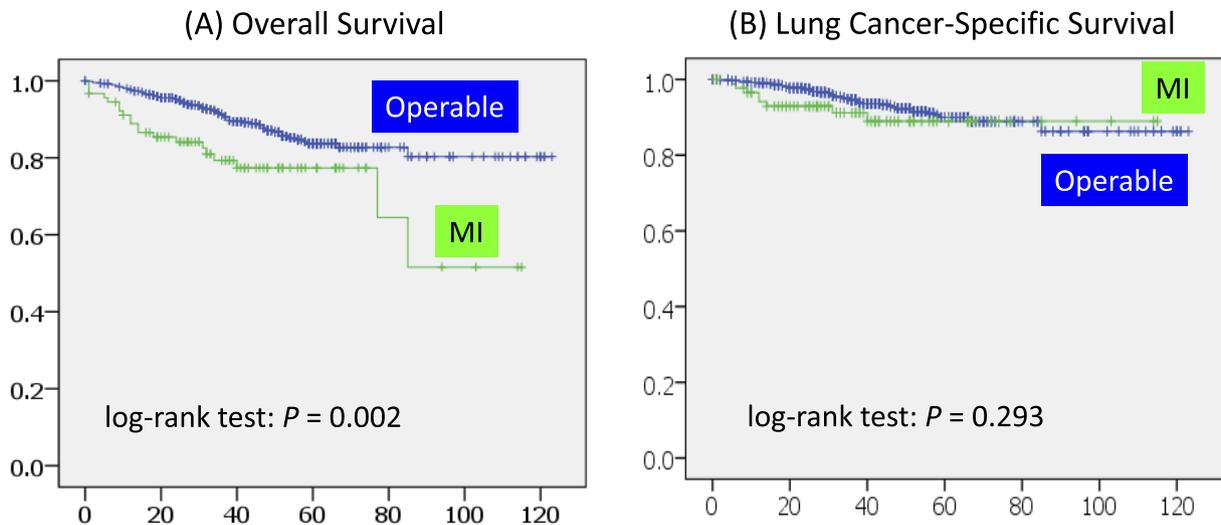
## 考察

肺切除の可否に最も影響する条件は、術前呼吸機能および肺切除後の予測残存呼吸機能である。肺切除後に残存呼吸機能が十分に保たれず、呼吸不全に至るような症

**Table 3.** Comparison of Surgical Outcomes Between the “Medically Inoperable” and “Operable” Lung Cancer Patients

	Medically Inoperable, n (%)	Operable, n (%)	P*
Main procedure			0.289
WWR or segmentectomy	37 (40.7%)	227 (35.0%)	
Lobectomy or pneumonectomy	54 (59.3%)	422 (65.0%)	
Extent of lymph node dissection			0.045
ND0 or ND1	43 (47.3%)	236 (36.4%)	
ND2	48 (52.7%)	413 (63.6%)	
Morbidity			0.002
Present	35 (38.5%)	152 (23.4%)	
Absent	56 (61.5%)	497 (76.6%)	
30-day mortality			0.231
Dead	1 ( 1.1%)	1 ( 0.2%)	
Alive	90 (98.9%)	648 (99.8%)	
90-day mortality			0.027
Dead	3 ( 3.3%)	3 ( 0.5%)	
Alive	88 (96.7%)	646 (99.5%)	
Cause of death			0.206
Cancer related death	8 (40.0%)	44 (58.7%)	
Other than cancer	12 (60.0%)	31 (41.3%)	

\*Chi-square test. WWR: wide wedge lung resection.



**Figure 1.** (A) Overall survival of the medically inoperable and operable patients. (B) Cancer-specific survival of the medically inoperable and operable patients.

例が、肺切除に関する真のMIと言えよう。手術適応に関して術前に問題になるような低肺機能の肺癌患者は、本研究のMI患者群でも示されたように、高齢者、男性、喫煙者の割合が高い。喫煙者には、肺気腫や間質性肺炎などもしばしば合併し、その分布と腫瘍の局在との関係によっては、単純に切除される肺区域数/全区域数から導かれる残存呼吸機能は全く当てにならないことがある。<sup>13,14</sup> したがって、非喫煙者、健常肺の患者に比べて低

肺機能の患者においては、術後残存肺機能を正確に予測することは難しい。高齢者や喫煙者は、耐術能に影響する他の重篤な併存疾患を合併することも多い。<sup>15</sup>

本研究では、MIの規準にTimmermanらの第II相試験<sup>12</sup> 米国のRTOG0236試験<sup>5</sup> および本邦のJCOG0403試験<sup>11</sup>の適格規準を参考に呼吸機能に関する条件を定め、さらに重篤な併存疾患の合併に関して1つではなく3つ以上をMIの条件にすることで、さらに厳しい基準

**Table 4.** Results of Prospective Clinical Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Author	Year	Phase	Clinical Stage (No.)	Dose/ Fraction	Local Control	Overall Survival	Cancer-specific Survival
Nagata et al.	2005	I/II	IA/IB (32/13)	48 Gy/4	IA: 95%, IB: 100% (5y)	IA: 83%, IB: 72% (5y)	N.A.
Fakiris et al.	2009	II	T1/T2 (≤7 cm) N0M0 (34/36)	T1: 60 Gy/3, T2: 66 Gy/3	88% (3y)	43% (3y)	82% (3y)
Baumann et al.	2009	II	T1/T2N0M0 (40/17)	45 Gy/3	92% (3y)	60% (3y)	88% (3y)
Ricardi et al.	2010	II	IA/IB (43/19)	45 Gy/3	88% (3y)	57% (3y)	73% (3y)
Timmerman et al.	2010	II (RTOG0236)	T1/T2 (≤5 cm) N0M0 (44/11)	54 Gy/3	87% (3y)	56% (3y)	N.A.

N.A.: not available.

にした。両群間で肺癌特異的生存割合に差は認められなかったものの、MI群の主な死因が他病死であったため、MI群における全生存割合が、Operable群に比べ有意に低くなったと推察される。

当科では poor risk 患者における肺切除の術式を、患者の耐術能のみならず、腫瘍径、consolidationの割合、腫瘍の局在（肺門部か肺野末梢か）を考慮し、切除マージンと腫瘍の悪性度とのバランスを重視して、総合的に決定している。縦隔リンパ節郭清については、cIA期非小細胞肺癌のMI患者に対しては、術中に肺門や縦隔リンパ節のサンプリングを行い、迅速組織診断で転移を認めなかった場合には手控えている。その結果、縮小手術（楔状切除/区域切除）と標準手術（肺葉切除/肺全摘）の割合において両群間に有意差は認められなかったが、MI群では縦隔リンパ節郭清を省略している割合が有意に高かった。

日本胸部外科学会の学術調査によれば、本邦では2010年に32,801例の肺癌手術が行われ、術後30日死亡は280例(0.9%)であった。<sup>16</sup> 米国の2006年から2010年の Surveillance Epidemiology and End Results-Medicine Registryのデータベースによると肺癌手術の術後30日死亡および術後90日死亡の割合はそれぞれ3.7%、6.9%であった。<sup>17</sup> 本研究のMI群における術後30日死亡および術後90日死亡の割合はそれぞれ1.1%、3.3%であり、周術期合併症の割合は高いものの、周術期死亡割合は十分に低かった。さらに、MI群とOperable群で肺癌特異的生存割合には有意差がなかったことから、MI群を十把一絡げに切除不能と判断するのは妥当ではないと言える。

早期肺癌に対する主なSBRTの臨床試験の成績をTable 4に示す。いずれも局所制御割合は90%前後と高いが、これは原発巣のみの評価で縦隔リンパ節再発は含まれていないことに注意を要する。また、観察期間も短く、当然病理学的な評価はなされていない。手術は肺癌に対する最強の局所制御である。安全に切除可能な患者を

MIと過大診断（誤診）してSBRTを施行したために、標準手術を行っていただければ回避可能な局所再発をきたし、患者が治癒の機会を失うようなことは、決してあってはならない。また、手術によってのみ得られる十分量の腫瘍組織検体から得られる情報（正確な組織学的診断、正確な病理病期診断、ドライバー遺伝子の検索など）は、術後補助療法の適応決定や再発例に対する治療薬の選択を行う際に必須である。<sup>18</sup> MIと過大診断され手術が回避されれば、これらの重要な情報も、すべて失われることになる。

## まとめ

現在、SBRTの臨床試験で頻用されているMIの規準では、真のMI患者を選別できない。外科医は目の前の poor risk 患者を安易に切除不能と判断せず、嚴重な周術期管理のもと積極的に手術を行ってデータを蓄積し、真のMIの規準を明確に示す必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, 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.
2. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, 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.
3. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1427-1431.
4. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy

- for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer*. 2010;68:72-77.
5. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303:1070-1076.
  6. Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, 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.
  7. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, 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.
  8. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer*. 2012;75:77-81.
  9. Puri V, Crabtree TD, Bell JM, Kreisel D, Krupnick AS, Broderick S, et al. National cooperative group trials of “high-risk” patients with lung cancer: are they truly “high-risk”? *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1678-1683; discussion 1683-1685.
  10. Taylor MD, LaPar DJ, Isbell JM, Kozower BD, Lau CL, Jones DR. Marginal pulmonary function should not preclude lobectomy in selected patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:738-744; Discussion 744-746.
  11. Hiraoka M, Ishikura S. A Japan clinical oncology group trial for stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(Suppl):S115-S117.
  12. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, 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.
  13. Baldi S, Ruffini E, Harari S, Roviato GC, Nosotti M, Bellaviti N, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1616-1622.
  14. Subotic DR, Mandaric DV, Eminovic TM, Gajic MM, Mujovic NM, Atanasijadis ND, et al. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative lung function and complications in patients undergoing operations for primary non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:1292-1299.
  15. Takamochi K, Oh S, Matsuoka J, Suzuki K. Risk factors for morbidity after pulmonary resection for lung cancer in younger and elderly patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12:739-743.
  16. Kuwano H, Amano J, Yokomise H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2010: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:680-708.
  17. Hu Y, McMurry TL, Wells KM, Isbell JM, Stukenborg GJ, Kozower BD. Postoperative mortality is an inadequate quality indicator for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:973-979; discussion 978-979.
  18. Padda SK, Burt BM, Trakul N, Wakelee HA. Early-stage non-small cell lung cancer: surgery, stereotactic radio-surgery, and individualized adjuvant therapy. *Semin Oncol*. 2014;41:40-56.