

INVITED REVIEW ARTICLE

N2 非小細胞肺癌の治療方針と今後の臨床研究の展望

堀之内秀仁¹

History and Future of Multimodality Treatment for N2 NSCLC

Hidehito Horinouchi¹¹Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — Among non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, those with mediastinal lymph node metastasis are categorized as N2 NSCLC. Before the advent of radiotherapy and chemotherapy, surgical resection including mediastinal lymph node metastasis was actively carried out for N2 NSCLC. In the era of definitive radiotherapy, sequential chemoradiotherapy and concurrent chemoradiotherapy, it has become possible to obtain a cure without surgery. However, the results of chemoradiotherapy have been stagnant, at a 5-year survival rate of 15% to 20%. For years, clinical trials have explored stronger local therapies and systemic treatments. For example, high-dose chemoradiotherapy, the addition of cetuximab (EGFR antibody) or tecemotide (MUC1 peptide vaccine) and the development of novel chemotherapeutic drugs (e.g. pemetrexed, S-1) have been examined for application in treating N2 NSCLC. In addition to improving the treatment outcomes, attempts to decipher the heterogeneity of N2 NSCLC and deliver appropriate local therapy according to the anatomical position of the primary tumor and mediastinal lymph node metastasis have also been under development. In this article, I will provide an overview of the development of treatment strategies for patients with N2 NSCLC.

(JLCC. 2017;57:167-174)

KEY WORDS — N2 non-small cell lung cancer, Surgery, Radiotherapy, Chemotherapy, Multimodality therapy

Corresponding author: Hidehito Horinouchi.

要旨 — 非小細胞肺癌のうち、縦隔リンパ節転移を伴う患者集団が N2 非小細胞肺癌とされている。放射線療法、化学療法が確立される以前、縦隔リンパ節転移を含め完全切除可能な場合には、N2 非小細胞肺癌に対しても手術が幅広く実施されていた。その後、根治的放射線療法、逐次化学放射線療法、同時化学放射線療法が確立され、手術なしでも一定の割合で根治を目指すことができるようになってきている。ただ、化学療法、放射線療法による成績は、5年生存割合で15%から20%程度で停滞しており、さらに高い根治率は達成できていない。そのようななか、長年、局所治療の強化、全身治療の強化の両面

から新たな治療法が模索されてきた。具体的には、高線量化学放射線療法、新しい化学療法薬(ペメトレキセド、S-1)、化学放射線療法に加えてEGFR抗体のセツキシマブの追加、MUC1ペプチドワクチンのTecemotideの追加などが試みられてきた。このような治療内容の改善に加え、原発巣と縦隔リンパ節転移の解剖学的な位置関係でN2非小細胞肺癌を分類し、治療を個別化することも試みられている。本稿では、過去から未来へと続くN2非小細胞肺癌の治療開発について概論したい。

索引用語 — N2 非小細胞肺癌、手術、放射線療法、化学療法、集学的治療

N2 非小細胞肺癌に対する手術

肺癌に対する最初の治療の試みは、放射線療法でも化学療法でもなく、外科治療であり、20世紀前半には既に

一定の成果が報告されている。¹ 縦隔リンパ節転移を伴う状況であったとしても、抗癌剤治療や放射線療法が確立される以前、特に完全切除が可能な場合に、手術が国内外問わず幅広く実施されていた。しかし、Pearsonらに

¹国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院呼吸器内科。

論文責任者：堀之内秀仁。

Table 1. Preoperative Chemotherapy for NSCLC

Trial	N	Stage	Treatment	Endpoint	Survival (%)	Author	Year
NCI	27	IIIA	Pre-ope CDDP + ETOP Control	18 months Survival	46 21	Pass et al.	1992
MDACC	60	IIIA	Pre-ope CDDP + ETOP + CPM Control	3-year Survival	56 15	Roth et al.	1994
Spain	60	IIIA	Pre-ope CDDP + IFO + MMC Control	3-year Survival	30 0	Rosell et al.	1994
JCOG9209	62	IIIA	Pre-ope CDDP + VDS Control	3-year Survival	23 26	Nagai et al.	2003
FTCG	355	IB-IIIA	Pre-ope CDDP + IFO + MMC Control	3-year Survival	52 41	Depierre et al.	2002
MRCLU22	519	IB-IIIA	Pre-ope platinum contained Control	5-year Survival	44 45	Gilligan et al.	2007
S9900	354	IB-IIIA	Pre-ope CBDCA + PTX Control	5-year Survival	42 33	Pisters et al.	2010
NATCH	624	IB-IIIA	Pre-ope CBDCA + PTX Post-ope CBDCA + PTX Control	5-year Disease free	38 37 34	Felip et al.	2010

CDDP: Cisplatin, ETOP: Etoposide, CPM: Cyclophosphamide, IFO: Ifosfamide, MMC: Mitomycin C, VDS: Vindesine, CBDCA: Carboplatin, PTX: Paclitaxel.

よって、N2 非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する手術成績が期待に応えられるものでないことが報告され、後に記載する他の治療の選択肢が増えると各種ガイドラインでも推奨されなくなった。² 日本国内においても同様の傾向にあり、臨床病期 III 期、N2 NSCLC における手術の頻度が少なくなりつつあることが、肺癌登録事業でも明らかにされている。一方、N2 NSCLC に対する手術成績、特にリンパ節転移の範囲と予後の関係については、Naruke らに代表されるような精緻な研究が日本から報告され、その後のリンパ節マップや系統的リンパ節郭清の礎を築いた。³

N2 非小細胞肺癌に対する放射線療法

放射線療法の III 期、または N2 NSCLC における意義が見出された報告としては、1960 年代に無治療に対する生存期間延長効果が示された Roswit らの報告が最も古い。⁴ その後、1970 年代には、40 Gy から 60 Gy の線量のなかから至適線量を選ぶためランダム化試験 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG 7301 試験) が実施された。本試験の結果、局所再発の頻度が少なかったこと、生存期間中央値がやや長かったことなどから、60 Gy が標準線量として確立され、その後放射線療法は N2 NSCLC の治療戦略において常に重要な位置を占めてきた。⁵

N2 非小細胞肺癌に対する bimodality

周術期化学療法

肺癌に対する手術成績の検討結果より、N2 症例を中心にリンパ節転移を伴う場合に、遠隔転移再発の頻度が高

いことが明らかにされた。全身治療として確立されつつあったシスプラチン (CDDP) 併用化学療法を、術前もしくは術後に実施することの意義を検討する臨床試験が数多く実施された。当初、術前化学療法を実施することにより長期生存が向上するとする、小規模なランダム化試験に基づく報告が続いたが、JCOG で実施された比較試験も含めその後の試験では追証されなかった (Table 1)。⁶⁻⁸ 完全切除後の術後化学療法の意義を検討したランダム化試験では、N2 症例、すなわち病理病期 III 期を中心に化学療法の追加により生存が延長されることが複数の試験で示唆され、標準治療として確立した (Table 2)。^{9,10} その後、各試験のメタ解析結果が報告されており、術前、術後ともに、完全切除可能な場合に化学療法を追加することで約 5% (5 年生存割合) の利益が得られることが報告されている。^{11,12}

化学療法+放射線療法

前述の通り N2 症例における手術の長期生存が不良であったこと、そもそも切除不能と判断される症例が存在することから、手術にかわる局所治療としての放射線療法を、全身治療である化学療法と併用する試みに期待が集まった。1995 年に報告されたメタ解析の結果、N2 NSCLC に対して、それまでの胸部放射線療法や手術などの局所治療を中心とした治療に加え、全身治療としての化学療法を追加することの意義が、胸部放射線療法単独と胸部化学放射線療法の比較試験とそのメタ解析によって示された。¹³ さらに、放射線療法併用のタイミングについては、日本で行われた、マイトマイシン C+ビンデシン+CDDP (MVP) 療法と胸部放射線の同時/逐次併用を比較する試験、北米で行われた CDDP+ビンブラス

Table 2. Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected NSCLC

Stage	N	Regimen	5 year survival (Control/Experimental)	p value	TRD (%)	Subgroup analysis				
						Stage IA	Stage IB	Stage II	Stage IIIA	
I	999	UFT	85.4%/87.9%	p=0.04	0	Negative	Positive		JLCRG	
IB	344	CBDCA + PTX	58%/60%	p=0.19	0		Negative		CALGB9633	
IB-II	482	CDDP + VNR	54%/69%	p=0.009	0.8		Negative	Positive	JBR-10	
IB-IIIA	840	CDDP + VNR	43%/51%	p=0.013	1.7		Negative	Positive	ANITA	
I-III	1867	CDDP base	40.4%/44.5%	p<0.03	0.8	Negative	Negative	Negative	Positive	IALT

TRD: treatment related death, VNR: Vinorelbine.

チン (VBN) 療法併用下の同様の比較試験において、いずれも同時併用の優越性が示された。^{14,15} これらの結果から、N2 NSCLC において、胸部放射線療法単独で 10%、逐次併用化学放射線療法で 15%、同時併用化学放射線療法で 20% の 5 年生存割合が得られることが明らかにされた (Table 3)。

N2 非小細胞肺癌における化学療法強化の試み

診断時に遠隔転移を伴わない N2 NSCLC に対して、局所制御のための放射線療法と、全身治療である化学療法を実施した場合でも、増悪、再発の部位としては脳転移、骨転移、肝転移などの遠隔転移が少なからず存在し、近年の報告でも約 60% が遠隔転移再発する。¹⁶⁻¹⁸ そのため、全身治療である内科治療の強化は重要な課題である。

細胞障害性抗癌剤のレジメンについては、MVP 療法 (マイトマイシン C, ビンデシン, CDDP), CDDP+エトポシド療法などの旧来からのレジメンと、新規抗癌剤 (ビノレルビン, イリノテカン, パクリタキセル, カルボプラチン, ドセタキセルなど) が、主に日本において比較検討されてきた。^{14,16-18} これらの試験の結果から、安全性の面では新たなレジメンの長所が確認され、実地診療では新規抗癌剤の導入が進んだ一方で、治療成績については大きな改善は得られておらず、5 年生存割合で 20% 前後という状況が長らく続いている。そのようななか、化学放射線療法の化学療法レジメンとして、CDDP+エトポシド療法に対して、IV 期 NSCLC で大きな成果を上げた CDDP+ペメトレキセド療法の優越性を検証する PROCLAIM 試験が実施された。残念ながら結果は negative であり、エトポシドに対するペメトレキセドの優越性は示されなかった。¹⁹

全身治療を向上させる試みとしては、細胞障害性抗癌剤だけでなく、分子標的薬や免疫療法など、さまざまな新規薬剤の III 期 NSCLC の治療戦略における位置づけを検証するための試験が進捗している。NSCLC において腫瘍の増殖、浸潤、転移に重要とされる上皮増殖因子受容体 (EGFR) に対する治療を局所進行 NSCLC に導入

することが試みられている。ROG 0617 試験では標準的な化学放射線療法に抗 EGFR 抗体のセツキシマブの追加効果が検証されたが、生存期間延長が得られなかったことが報告された。²⁰

免疫療法は、腫瘍抗原に対する宿主の反応を強化するためのペプチドワクチン療法がまず試みられた。MUC1 抗原に対するペプチドワクチンである Tecemotide (L-BLP25) を化学放射線療法後に追加することの意義を、プラセボ対照第 III 相試験で検証した START 試験の結果は、全体の生存期間中央値では試験治療群 25.6 ヶ月、プラセボ群 22.3 ヶ月と有意な差は見られず、5 年生存割合も両群とも 30% 程度であり、negative trial であった。²¹

N2 非小細胞肺癌における放射線療法強化の試み

Socinski らによってさらなる線量増加を模索する第 I 相試験が実施され、2004 年に報告された。そのなかでは 78 Gy から 90 Gy までの高線量胸部放射線療法が化学療法と同時に実施され、90 Gy までは実施可能との結論であった。²² ただ、有害事象が相応に発現すること、ごく限られた症例でのみ 90 Gy までの高線量が実施できたことなど、課題も多く存在した。実際、この試験の結果を踏まえた第 III 相試験 (ROG 0617 試験) は、実際は 78 Gy 以上の高線量ではなく、74 Gy を試験治療の線量として選択している。ROG 0617 試験は、局所制御を向上させることによる局所進行 NSCLC の治療成績の向上を目指した。この試験は、切除不能 IIIA/IIIB 期 NSCLC を対象として、従来の化学放射線療法 (プラチナ併用療法+胸部放射線療法 60 Gy) を標準治療とし、放射線量の増加 (74 Gy) を試験治療とし実施されている。結果は期待されていたものとは異なり、全生存期間、局所再発それぞれにおいて標準的放射線療法群が 28.7 ヶ月、25%、高線量放射線療法群 19.5 ヶ月、34% で、試験は早期中止となり、高線量化学放射線療法の意義は見出されなかった。²⁰ この結果の背景には、高線量放射線療法の品質管理の課題、放射線による毒性 (特に心毒性、肺毒性) の課題などがあったことが指摘されているが、詳細な検討が現在

Table 3. Trials of Radiotherapy with or Without Chemotherapy for N2 NSCLC

Arm	Treatment	N	5-year survival (%)	Median survival (months)	Author	Year
BSC	BSC		16 (1-year)	-	Roswit	1968
RT	4000-5000 rad/4-5 wks		22 (1-year)	-		
RT	60 Gy/6 wks	77	6	9.6	Dillman	1990
sCRT	CDDP + Vb → 60 Gy/6 wks	78	17	13.7		
RT	60 Gy/6 wks	163	5	11.4	Sause	1995
sCRT	CDDP + Vb → 60 Gy/6 wks	164	8	13.2		
RT	65 Gy	95	4	10	Le Chevalier	1991
sCRT	CDDP + Vd + CPM + Lom → 65 Gy	96	12	12		
RT	60 Gy/6 wks		3	8.6	Johnson	1990
C	Vd		1	10.1		
CRT	Vd + 60 Gy		3	9.4		
C	Platinum-based	31	3 (3-year)	14.9	Kubota	1994
sCRT	C → 50-60 Gy	32	23 (3-year)	15.4		
C	CDDP + MMC + IFO	60	18 (2-year)	-	Sculier	1999
sCRT	C → 60 Gy	55	22 (2-year)	-		
sCRT	CDDP + Vd + MMC → 56 Gy	158	8.9	13.3	Furuse	1999
cCRT	CDDP + Vd + MMC + 56 Gy	156	15.8	15.6		
sCRT	CDDP + Vb → 63 Gy	203	10	14.6	Curran	2011
cCRT	CDDP + Vb + 63 Gy	204	16	17		
cCRT	CDDP + Vd + MMC + 60 Gy	200	48.1 (2-year)	23.7	Segawa	2010
cCRT3	CDDP + DTX + 60 Gy	200	60.5 (2-year)	26.8		
cCRT	CDDP + Vd + MMC + 60 Gy	153	17.5	20.5	Yamamoto	2010
cCRT3	CDDP + CPT + 60 Gy	152	17.8	19.8		
cCRT3	CBDCa + PTX + 60 Gy	156	19.8	22		

BSC: best supportive care, RT: radiotherapy, CRT: chemoradiotherapy, sCRT: sequential CRT, C: chemotherapy, cCRT: concurrent CRT, cCRT3: cCRT with third generation chemotherapeutic agents, Vb: Vinblastine, Vd: Vindesine, Lom: Lomustine, DTX: Docetaxel.

実施されており報告がまたれる。国内でも国立がん研究センター中央病院を中心とした施設で、高線量（72 Gy）化学放射線療法の第 I 相試験、第 II 相試験が実施された。高線量の放射線療法を安全に実施するために、治療前に CT, PET-CT で対象患者を選定した結果、スクリーニングされた 57 人のうち、実際に高線量の第 I 相試験に参加できたのは 42 人とどまり、その主な除外理由は原発巣とリンパ節転移の広がりによるものであった。高度に対象患者を選択して実施された第 II 相試験であったが、6% の治療関連死を認めたため集積を中止し、現在経過観察中である。²³

N2 非小細胞肺癌における手術を含む集学的治療の試み

N2 NSCLC を含む、III 期 NSCLC に対する化学療法と胸部放射線療法の同時併用療法における初回再発形式は、局所再発単独 17~29%、局所および遠隔再発 4~36%、遠隔再発単独 23~47% であり、腫瘍の局所制御は、依然として重要課題のひとつである。^{14,16-18}

局所治療として手術の追加の有無を比較する第 III 相試験が、N2、特に IIIA-N2 NSCLC に対して複数実施されてきた。欧州 EORTC で行われた第 III 相試験では、当初切除不能と判断され術前導入化学療法が奏効し切除可能となった IIIA-N2 NSCLC 患者に対して、標準治療とし

て根治的放射線療法を、試験治療として手術を実施している (EORTC08941 試験)。本試験の結果、全生存期間、5 年生存割合は、放射線療法群で 17.5 ヶ月、14%、手術群で 16.4 ヶ月、15.7% であり、手術を追加する意義は見出されなかった。EORTC08941 試験の外科治療の内訳からは、肺全摘が約半数で実施されており、IIIA-N2 NSCLC のなかでも進行症例が数多く含まれた試験であったことが示唆されており、この点が negative の結果にも大きく影響したのではないかと考察されている。²⁴ 北米の複数の臨床試験グループが協力してインターグループ試験として実施された INT-0139 試験 (RTOG-9309, CAN-NCIC-BR13, CALGB-9592, E-R9309, NCCTG-R9309, NCI-94-C-0043, SWOG-9336) では、IIIA-N2 NSCLC のなかでもリンパ節転移の範囲の狭い single station N2 の患者が 75% 程度含まれた患者集団において、術前導入化学放射線療法後に、標準治療として化学放射線療法を、試験治療として手術を実施している。本試験の主要エンドポイントである 2 年生存割合では統計学的な有意差は認めなかったものの、5 年生存割合は手術群でややよい傾向 (27% vs. 20%) が見られた。²⁵ さらに、ドイツのグループから報告された、化学放射線療法と、導入化学放射線療法後の手術を比較する第 III 相試験 (ESPATUE 試験) では、いずれの群も 5 年生存割合が 40% 程度と同等という結果ではあったが、これまで報告された多くの試験の

非小細胞肺癌Ⅲ期の治療

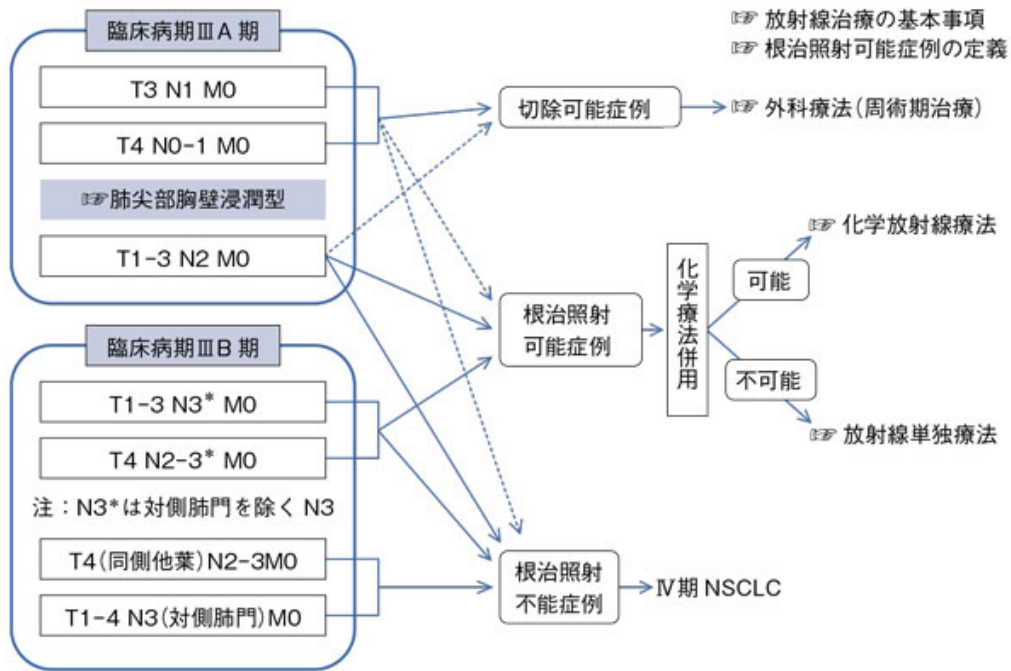


Figure 1. Treatment of stage III NSCLC.²⁷

成績を凌駕するものであった。²⁶

各国の N2 非小細胞肺癌ガイドライン

N2 NSCLC に対しては、手術、放射線療法、化学療法の内いずれか、もしくは組み合わせによる集学的治療が試みられてきた。ただそれぞれの試験で対象とした N2 NSCLC が少しずつ異なり (例えば切除可能か不能か、術前に N2 が病理学的に確定されているかなど)、試験の立案、結果の解釈を難しくする N2 NSCLC の heterogeneity として知られている。そのような状況を受け、欧州の ESMO、米国の NCCN、日本の肺癌学会、いずれの診療ガイドラインを参照しても、III 期もしくは N2 NSCLC に対する治療選択肢は多岐にわたり (Figure 1),²⁷ 最終的な選択は「集学的治療の各 modality、すなわち外科、放射線治療科、内科から構成されるチームで検討すべき」などの記載で対応されている。

N2 非小細胞肺癌における最新の取り組み

全身治療強化の取り組み

放射線療法後に PD-L1 が発現し、それによる腫瘍免疫の回避が起きていることを示唆する基礎的な知見が報告され、進行 NSCLC で大きな成功を収めた抗 PD-1/PD-L1 抗体による免疫チェックポイント阻害剤が、局所進行 NSCLC においても試みられている (PACIFIC 試験, NCT02125461)。²⁸ 一方、癌のゲノム解析に基づく preci-

sion medicine の潮流は N2 NSCLC においても例外ではない。ALK 融合遺伝子陽性の III 期 NSCLC とともに、EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC を対象に、化学放射線療法の導入療法として EGFR チロシキナーゼ阻害剤 (TKI) を実施する試験 (LOGIK1105 試験 [UMIN 000005086])、手術を含む集学的治療の導入療法として EGFR-TKI や ALK-TKI を用いる試験など (RTOG 1306 [NCT01822496], SAKULA 試験 [UMIN000017906]) が実施中であり、結果が期待される。

局所治療強化の取り組み

高線量放射線療法の開発は頓挫したものの、放射線療法による局所治療強化の試みは続いている。従来の放射線 (photon) にかえて、陽子線 (proton) を用いることに注目が集まっている。陽子線は、体内に入っても表面近くではエネルギーを放出せず、停止する直前にエネルギーを放出して大きな線量を組織に与える性質 (ブラッグ・ピーク) があり、病巣の深さや大きさに合わせてこのピークの深さや幅を広げることで、有害事象を抑えながら治療効果を高められると考えられている。局所進行 NSCLC における陽子線治療の意義を検証するために、Phase III Randomized Trial Comparing Overall Survival After Photon Versus Proton Chemoradiotherapy for Inoperable Stage II-III B NSCLC (RTOG 1308, NCT 01993810) が実施されており、その結果が期待されている。

N2 非小細胞肺癌の heterogeneity を克服する取り組み

欧州で実施されている術後放射線療法の Lung ART 試験 (EORTC 22055, NCT00410683) は、切除後病理標本で N2 リンパ節転移が明らかとなった 700 例の患者を対象に実施されている。試験治療である術後放射線療法 54 Gy が経過観察群に対して、無病生存割合で 10% 上回ることが期待されている。本試験で注目すべき点は、病理学的に N2 リンパ節転移が明らかになった、N2 領域に合わせてきめ細やかな照射野設定がなされていることである。その背景として採用されているのが、日本の Watanabe らが 1990 年代はじめに報告した手術と系統的リンパ節郭清のデータであり、原発巣、転移リンパ節に基づく照射野のアルゴリズムが作成された。²⁹ このように、precision medicine に代表される分子生物学に基づく肺癌分類全盛期の現代にあっても、N2 NSCLC においては解剖学的な heterogeneity を意識した治療戦略の開発が続けられている。

これまでの手術の意義を検討する集学的治療の第 III 相試験で明確な結果が示されなかった要因として、例えば INT-0139 試験においては、肺全摘を実施された症例の治療関連死が 26% と高かったことと並んで、当初想定した 2 年生存割合を外科治療群だけでなく、化学放射線療法群も大幅に上回ったことが指摘されている。²⁵ 比較試験立案時には、標準治療群についての適切なヒストリカルデータが必要だが、化学放射線療法については、従来から「切除不能」や「III 期全体」でのデータが主体で、外科治療を追加する集団に限定した解析は乏しく、これは heterogeneity に富む N2 NSCLC において特に問題となる。国立がん研究センター中央病院では、化学放射線療法のみで治療された IIIA-N2 NSCLC についての詳細な検討を最近報告した。その結果、IIIA-N2 NSCLC に限ると、5 年生存割合は 34% と従来の報告 (20%) よりも良好であり、さらに外科治療追加の臨床試験で対象とされやすいリンパ節転移が狭い範囲に限定 (2a-1 群以内) された集団での 5 年生存割合は 44% であった。³⁰ 実際は病理学的な N2 を確定されていない症例も含まれる解析であることから若干の過大評価はあるとしても、化学放射線療法のみでも N2 NSCLC のうち一部の集団に対しては優れた治療成績が得られることに留意した臨床試験立案の必要性がある。JCOG では、N2 NSCLC の解剖学的な多様性に着目し、日本で培われてきた N2 リンパ節転移の範囲や個数に関する解析結果に基づき、局所治療追加の意義が大きいと期待される集団を選択して、術前化学放射線療法と手術を組み合わせた集学的治療の意義を検証する第 III 相試験を計画中である。

最後に

本稿では N2 NSCLC に対してこれまで試みられてきた、手術、放射線療法、化学療法の開発の経過と、今後の新たな治療開発の方向性について概観してきた。今後の N2 NSCLC に対する治療戦略において、課題とされてきた heterogeneity を紐解くことが大切であることは言うまでもない。進行期 NSCLC で近年大きな進展を示した precision medicine のアプローチの導入 (個別化治療) がそのひとつの鍵であることは間違いなく、今後新たな化学療法、免疫療法、分子標的療法が N2 NSCLC に導入され成果を上げることを期待したい。一方、N2 NSCLC において常に重要な位置づけを担っている局所治療、すなわち手術や放射線療法の効果を最大化するためには、もうひとつの heterogeneity である主病巣やリンパ節転移の広がりについての精緻な解析と、治療アプローチも必須である。特にこの局所治療のアプローチにおいて我が国は大きく貢献してきた。このような全身治療と局所治療の最適化により、あらゆる modality を総動員して治療を目指す N2 NSCLC の日本発の治療開発をさらに推進していきたい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：堀之内秀仁 [講演料など] 日本イーライリリー (株)、[委受託研究 (試験等)] MSD (株)、ノバルティスファーマ (株)、メルクセロノ (株)、中外製薬 (株)

REFERENCES

- Graham EA, Singer JJ. SUCCESSFUL REMOVAL OF AN ENTIRE LUNG FOR CARCINOMA OF THE BRONCHUS. *JAMA*. 1933;101:1371-1374.
- Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;83:1-11.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg*. 1988;46:603-610.
- Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlbarg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology*. 1968;90:688-697.
- Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, et al. 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*. 1980;45:2744-2753.
- Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Cantó A, et al. A randomized trial comparing preopera-

- tive chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:153-158.
7. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, 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.
 8. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, Tada H, Ichinose Y, Koike T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:254-260.
 9. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:351-360.
 10. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589-2597.
 11. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552-3559.
 12. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014;383:1561-1571.
 13. 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.
 14. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, 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.
 15. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1452-1460.
 16. Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, et al. 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.* 2010;28:3299-3306.
 17. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. 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.* 2010;28:3739-3745.
 18. Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Noda K, Goto K, Mori K, et al. Long-term results of concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and vinorelbine for stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2013;104:93-97.
 19. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:953-962.
 20. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:187-199.
 21. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:59-68.
 22. Socinski MA, Morris DE, Halle JS, Moore DT, Hensing TA, Limentani SA, et al. Induction and concurrent chemotherapy with high-dose thoracic conformal radiation therapy in unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer: a dose-escalation phase I trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:4341-4350.
 23. Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Satouchi M, Isobe H, Harada M, et al. Multicenter phase II study of concurrent high-dose (72Gy) three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) without elective nodal irradiation with chemotherapy using cisplatin and vinorelbine for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2012;30(Suppl):abstr 7070.
 24. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:442-450.
 25. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:379-386.
 26. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE). *J Clin Oncol.* 2015;33:4194-4201.
 27. 日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2016 年版. 第 4 版. 金原出版; 2016.
 28. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014;124:687-695.
 29. Watanabe Y, Hayashi Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T. Medi-

- astinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. *Chest*. 1991;100:422-428.
30. Horinouchi H, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, et al. Candidates for Intensive Local Treatment in cIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: Deciphering the Heterogeneity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94:155-162.