The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	非小細胞肺癌
Author(s)	角, 美奈子
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(5), p. 188-193
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15067
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

総　説　　特　集：放射線治療最前線－放射線治療のEBM－

非小細胞肺癌

角　美奈子

国立がんセンター中央病院放射線治療部

Current Status of Radiation Therapy
－Evidence-based Medicine (EBM) of Radiation Therapy－

Non–Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Minako Sumi

The goal of radiation therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) is to improve the survival rate of patients without increasing treatment-related toxicity and to improve patients' quality of life. Several prospective randomized trials have demonstrated a survival advantage in combined modality treatment over radiotherapy or chemotherapy alone when a cisplatin-based chemotherapy regimen is utilized in the treatment plan. Combined modality treatment of cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy is standard treatment for selected patients such as those with better performance status with locally or regionally advanced lung cancer including T3-T4 or N2-N3.

Determining the contribution of new agents in combined modality treatment will require carefully designed and conducted clinical trials.

High-dose involved field radiation therapy using 3D-conformal radiation therapy potentially enables the use of higher doses than standard radiation therapy, because less normal tissue is irradiated, and may improve local control and survival. The combination of radiotherapy with chemotherapy and dose escalation using 3D-conformal radiation therapy is also a possibility in unresectable NSCLC.

In surgery cases, the results of several Phase III trials of cisplatin-based preoperative chemotherapy have suggested survival improvement. But the concept needs to be tested in a larger Phase III trial.

Research Code No.: 604

Key words: Radiation therapy, Lung cancer, EBM

Received March 11, 2002

Department of Radiation Therapy, National Cancer Center Hospital

本論文は，日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し，執筆依頼した．

別刷請求先
〒104-0045　東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター中央病院放射線治療部
角　美奈子

緒　言

放射線治療は手術・化学療法とともに腫瘍治療の一環として，放射線生物学・物理学の研究および治療技術・装置開発を重ねている．その特徴としては，①機能・形態の温存，②治療対象部位の制限が少ない，③合併症を有する患者や高齢者などでも適応可能であり対象の制限が少ない，などが挙げられる．しかし，これらの特徴は局所制御率のさらなる向上と有害反応のさらなる軽減があってこそ，臨床においてその有用性を発揮すると考える．その方法論として放射線生物学の進歩は分割照射方法・放射線増感剤や防護剤・chemoradiationの研究により成果を上げ，一方で放射線物理(工)学は小線源治療・粒子線治療・三次元照射の開発および進歩をもたらした．

本稿では最近の非小細胞肺癌放射線治療に関する知見として，非切除例に関する化学療法の併用と三次元放射線治療および，外科療法と放射線治療の併用のevidence-based medicine (EBM)について述べる．

肺癌の疫学

悪性新生物は1981年以降死因の第一位を占め[1]，平成12年には死亡数295,399人，総死亡の30.7%となっている．悪性新生物による死亡をその部位別にみると，平成11年においては男性では肺癌が最多であり(21.6%)，次いで胃癌(18.6%)，肝癌(13.4%)の順であった．女性では胃癌が最多であり(15.6%)，次いで肺癌(12.4%)，結腸癌(9.9%)の順となっている．従来多かった胃癌や子宮癌の死亡数が減少傾向にあるのに対し，肺癌の罹患率は増加しており特に高齢者においても罹患率が高いことが注目されている．

放射線治療と化学療法の併用

従来小細胞肺癌に比較し，非小細胞肺癌では化学療法に対する感受性が低いと考えられた時期もあったが，生存率の向上への化学療法の寄与を検討する目的で臨床試験が多数施行された．1995年にNon-small Cell Lung Cancer Col-

laborative Groupにより発表されたmeta-analysisの結果では[2]，cisplatinを含む併用化学療法は生存期間の中央値を10.3カ月より12カ月へ延長させることが示された．この分析では，化学療法は2年生存率を4%延長させ，死亡のリスクを13%減少させると報告された．この結果をうけ化学療法の非小細胞肺癌への応用が加速された(Table 1)．American Society of Clinical Oncologyにより1997年発表された診療ガイドラインでは[3]，よいPS(ECOG/Zubrod 0-2)の切除不能局所進行非小細胞肺癌に対しては，プラチナ製剤を含む多剤併用化学療法と放射線治療の併用が推奨された．

放射線治療と化学療法併用のメカニズムとしては，1) spatial cooperation(ある治療で作用を受けない他の治療では作用を受けること)，2)toxicity independence(治療の毒性が重複しないこと)，3)enhancement of tumor response (cisplatin等で示されている放射線増感作用)，4)protection of normal tissue(放射線の正常組織に対する影響が増強しないこと)などが挙げられている[4]．併用の方法としては，化学療法に引き続き放射線治療を施行する方法 (sequential)，放射線治療と化学療法を同時に併用する方法(concurrent)，抗癌剤を増感剤として使用する方法 (sensitizing)が検討されている．

化学療法と放射線治療の併用は予後の改善に有用であることが臨床試験で示されているが[5)-8)]，予後の改善と有害事象の軽減は引き続き臨床試験の課題となっている．予後因子としてはKPS，体重減少，N因子などが挙げられているが，従来の臨床試験の対象は良好なKPSや若年者などが選択されていることが多い．よって，今後増加が見込まれる高齢者や予後不良因子を有する患者に対する適切な治療方法の確立も，今後の臨床研究の重要な課題である．

分割照射方法

照射スケジュールの検討に重要な意味をもつ一回線量と，照射回数，照射期間の検討においては，通常分割照射standard fractionation(1.8～2.0Gy/回，1日1回，週5日)と過分割照射hyperfractionation(1.1～1.2Gy/回，1日2回以上6時間以上の間隔で照射，週5日)，加速分割照射accelerated fractionation(1.5Gy/回，1日2回以上6時間以上の間隔で照射，週5日など)が使用される．

Hyperfractionationは，遅発性有害事象の増加を避けつつ，総線量を増加することにより局所制御の向上をめざす方法として検討されてきた．この際，急性期の有害事象は増加することとなり，その軽減が重要な課題となっている．accelerated fractionationは，治療期間の短縮を目指した照射スケジュールであり，小細胞癌においてはその有用性が評価されているが非小細胞肺癌でも検討課題となっている．

通常分割照射における至適線量決定のための臨床試験としては，RTOG 73-01(Phase III)があり，40 vs. 50 vs. 60Gyの3群で比較試験が施行され，局所制御率はおのおの48%，65%，61%であり，生存期間中央値もそれぞれ7カ月，9カ月，10カ月であった．3年生存率はおのおの6%，10%，16%と60Gyが最良であったが，5年生存率ではいずれも6%となり，差は認められなかった[9]．多分割照射の臨床試験としてはRTOG 81-08(Phase I/II)があり，1.2Gyで1日2回照射を施行し総線量の増加による治療成績の改善を60 vs. 63 vs. 69.6Gyの3群で比較する臨床試験が施行された．いずれも治療に耐え得たことで，つづくRTOG 83-11 (Phase I/II) では79.2Gyまで総線量が増加された．長期経過観察の結果，5年生存率は5グループで6～8%であったが，favorable performance subsetでの5年生存率は60Gy，63Gy，69.6Gy，74.4Gy，79.2Gyのおのおので12%，8%，10%，10%，9%となり，69.6Gyを推奨線量とした[10]．この結論は，RTOG 88-08(Phase III)として，通常分割60Gy±化学療法と多分割照射69.6Gyの比較試験へと発展していくこととなった．

加速照射の方法には，いわゆるconcomitant boostとよばれる照射方法と，continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy(CHART)がある．Saundersらの比較試験では，2年生存率が60Gy/30分割の通常分割照射(n = 225)では20%であったのに対し，CHART(n = 338)では29%に上昇し生存期間の延長が示されたと報告した[11]．しかし急性期の有害事象中とくに高度の食道炎が問題であり，通常分割照射で3%であったのに対しCHARTでは19%に上っていた．CHARTは，放射線治療計画の進歩によるリスク臓器の線量の軽減など，治療方法の改善により有害事象の軽減が可能となれば，有力な治療方法となる可能性がある．

現在さまざまな化学療法と放射線治療の併用による臨床試験が行われているが，RTOG 9410は，放射線治療のスケジュールとタイミングに関する比較試験である．化学療法後に通常分割60Gyを行う(sequential)異時併用(SEQ)と，化学療法と放射線治療を同時併用(concurrent)するが放射線治療のスケジュールを通常分割照射60Gy(CON-QD)と多分割照射69.6Gy(CON-BID)とした，3方法の比較試験が施行された．RTOG 9410では，生存期間の中央値はCON-QDが17カ月と最もよいものの(CON-BIDで16カ月，SEQで14.6カ月)，照射野内再発までの期間はSEQに比較し有意にCON-BIDで長い($p = 0.007$)と報告された[12]．急性期の有害事象では，Grade 3以上の非血液毒性がCON-BIDで63%と，CON-QDの50%($p = 0.011$)やSEQでの31%($p < 0.001$)に比較し高いことが注目された．本試験は，2002年に長期予後に関する経過観察の結果が発表予定であるが，今後の非小細胞肺癌の放射線治療の標準化に影響を与える可能性がある．

三次元放射線治療計画

三次元放射線治療(Three-dimensional conformal radiotherapy; 3D-CRT)は，放射線腫瘍医の追及する治療計

Table 1　化学療法を併用した非小細胞肺癌の臨床試験の成績

Authors	Number of Patients	Dose	Timing	Chemotherapy	Median Survival	2yr Survival	3yr Survival	Long Survival
Dillman[5]	77	60 Gy/30 Fr		None	9.6 mo	13%	10%	6%/7yr
CALGB8433	78	60 Gy/30 Fr	Sequential	Cisplatin+Vinblastin	13.7 mo	26%	24%	13%/7yr
Sause[15]	152	60 Gy/30 Fr		None	11.4 mo	21%	11%	5%/5yr
RTOG8808 &	149	60 Gy/30 Fr	Sequential	Cisplatin+Vinblastin	13.2 mo	32%	17%	8%/5yr
ECOG4588	149	69.6Gy/58 Fr (1日2回)		None	12 mo	24%	14%	6%/5yr
Furuse[8] JCOG9202N	158	56Gy/28 Fr	Sequential	Mitomycin+Vindesine +Cisplatin	13.3 mo	27.4	14.7%	8.9%/5yr
	156	56Gy/28 Fr	Concurrent	Mitomycin+Vindesine +Cisplatin	16.5 mo	34.6	22.3%	15.8%/5yr
Komaki[12]		60 Gy/30 Fr	Sequential	Cisplatin+Vinblastin	14.6 mo			
RTOG9410	592	60 Gy/30 Fr	Concurrent	Cisplatin+Vinblastin	17 mo			
		69.6Gy/58 Fr (1日2回)	Concurrent	Cisplatin+VP-16	16 mo			

画をCTやMRI，PETなどの放射線診断学と治療装置に関するテクノロジーの進歩が支え，実現した治療方法といえよう．その応用と成果は重要臓器に囲まれた，従来の二次元放射線治療では正常組織の有害反応ゆえに放射線治療にとり困難の多かった領域，脳腫瘍・頭頸部腫瘍や前立腺癌などの治療で成果が報告され，諸臓器の治療でその応用が進行している．

3D-CRTとは永田らによれば[13]，“薄い間隔で撮像された複数のCT画像に基づいて，正確なターゲット領域(CTV・PTV)とリスク臓器(organs at risk; OAR)の幾何学的配置を決定し，それらを画像処理した種々の三次元画像を用いたうえで，適切な三次元線量計算に基づく正確な放射線治療計画”としている．従来の放射線治療が“照射方向と照射野辺縁の設定をしてからターゲット内の線量分布を確認する”のに対し，“ターゲットと関連正常臓器の輪郭を設定してから，計算された三次元画像を利用することによって，照射方向や照射門数を決定する”ように，治療計画は大きな変化を遂げた．さらに，強度変調放射線治療(Intensity-Modulated Radiotherapy; IMRT)では“ターゲットの内部の詳細な照射線量と各種関連リスク臓器の詳細な容積線量を定義(prescribe)した後に，治療計画装置によって最適な照射方法を決定する”こととなり，望ましい線量分布の実現が治療計画装置の進歩により可能となりつつある．

3D-CRTは，ターゲットへの線量の集中を可能とし有害反応の軽減をもたらし得るが，総線量の増加により局所制御率の向上が望み得る領域においては局所制御率をも期待させることとなった．3D-CRTには日本で開発された原体照射や，定位放射線照射，non-coplanar固定多門三次元照射，本邦で開発された歳差運動照射，アメリカで開発されたCyber-knifeなどがある．

非小細胞肺癌に対する放射線治療の新しい展開としては，3D-CRTを利用した臨床試験が施行されている．3D-CRTの特徴であるターゲットの形状に則した照射野の設定やターゲットの形状に則した線量分布の設定による周囲正常組織の線量の軽減は，非小細胞肺癌放射線治療における病巣に対する線量分布と適正化と肺や食道の有害反応の軽減とをもたらし得る．放射線治療にかかわるターゲットの決定においてはICRU Report 62に従い対象を決定していくが(Table 2)，その容積はGTV < CTV < ITV < PTVの順に大きくなる(Fig. 1)．対象とする疾患やその組織型・分化度，臨床病期などを考慮した設定が不可欠である．ターゲットの決定において重要な役割を果たすのは画像診断であり，CTやMRI，PETにとどまらずMolecular ImagingやFunctional Imagingの応用で腫瘍の浸潤・残存範囲や正常組織の機能を考慮した治療計画の可能性が実現されている．

非小細胞肺癌の放射線治療においては

Gross Tumor Volume(GTV)

　= CT上の異常領域，腫瘍と考えられる領域

Clinical Tumor Volume(CTV)

　= GTV + 顕微鏡的浸潤領域 + 肺門や縦隔リンパ節領域

Internal Target Volume(ITV) = CTV + IM(呼吸性移動)

Planning Target Volume(PTV) = ITV + SM

という治療領域の設定がなされている．Dillmanらは肺癌放射線治療のretrospective quality control reviewにおいて，23%でターゲットが充分含まれていなかったと報告しており[14]，3D-CRTのプロセスにおける照射野設定の適正化は治療成績に影響し得ると考える．

GTVに対する総線量増加によるメリットは，RTOG 8311などの臨床試験により一定の患者群で報告されているが[15),16]，ここで問題となったのが高線量群における高度な肺臓炎の発生による生存率への影響であった．従来の照射方法によるGTVに対する70Gy以上の照射は正常組織の線量を考慮すると不適切とする報告もあり[17),18]，3D-CRTを応用した総線量増加が期待されている[18),19](Table 3)．

Grahamらは V20（the percent volume of the total lung exceeding 20Gy）が，肺臓炎の単独での最良の指標であると報告している[20]．Grade 2 以上の肺臓炎発生はV20とよく相関しており，V20が22％未満の症例では発症はなく，V20が22～31％であった症例のGrade 2 は 7％（Grade 3 は 0％）であり，V20が32～40％ではGrade 2 は13％（Grade 3 は 5％）と増加し，V20が40％を超えるとGrade 2 は36％（Grade 3 は23％）に達したとしている．肺臓炎の重篤度とV20が相関するとも報告しており，多変量解析においてV20は肺臓炎のsingle best predictorであると結論づけた．

RTOG 9311（Phase I/II）は総線量増加を行う多施設共同臨床試験である[21]．この臨床試験は最初の肺癌に関する 3D-CRTの多施設臨床試験であり，従来の臨床試験に比較し特異な点がいくつかある．V20で層別化しており，肺の照射容積を低減し肺臓炎のリスクを軽減するために予防的リンパ節照射をしない臨床試験となっている．RTOG 9311は通常分割照射であり，総治療期間が延長している点も注目すべきであろう．腫瘍によっては総治療期間の増加によりtumor control probabilityが低下することが示唆されており[22)-24)]，非小細胞肺癌症例ではRTOGによる臨床試験の解析結果よりunfavorable clinical feature（i.e. KPS < 90, weight loss > 5%, N3 stage）がない症例において，局所制御と生存率の低下が頭頸部癌同様およそ1.5％/日となる可能性が指摘されている[15),25)]．Preliminary resultsでは肺の急性有害反応は生じておらず，食道のGrade 3 の遅発性有害反応が 2/94，肺のGrade 3 の遅発性有害反応が 3/93で生じたとされている[21)]．本試験においては，RTOG 9410で問題となった非血液毒性の解決に 3D-CRTが有用である可能性が期待されている．この臨床試験につづき，RTOG L-0117（Phase I/II）では，3D-CRTを応用したdose escalationと同時併用化学療法の臨床試験が開始されている．アメリカの肺癌放射線治療においては 3D-RTPが根治治療症例の多くで施行されており，本邦においても普及が進んでいるが，3D-RTPを用いた放射線治療を応用した総線量増加や化学療法との併用に関しては，今後多くの臨床試験による治療成績の検証が待たれるところである．

Table 2　放射線治療にかかわるターゲットの決定

GTV	Gross tumor volume	画像や触診で確認できる肉眼的腫瘍体積
CTV	Clinical target volume	臨床標的体積 = GTV + 顕微鏡的進展範囲
ITV	Internal target volume	CTV + IM
PTV	Planning target volume	計画標的体積 = ITV + SM

IM: internal margin = 呼吸移動や腸管のガスによる影響など体内臓器の移動にかかわる
SM: set up margin = 毎回の治療における設定誤差にかかわる

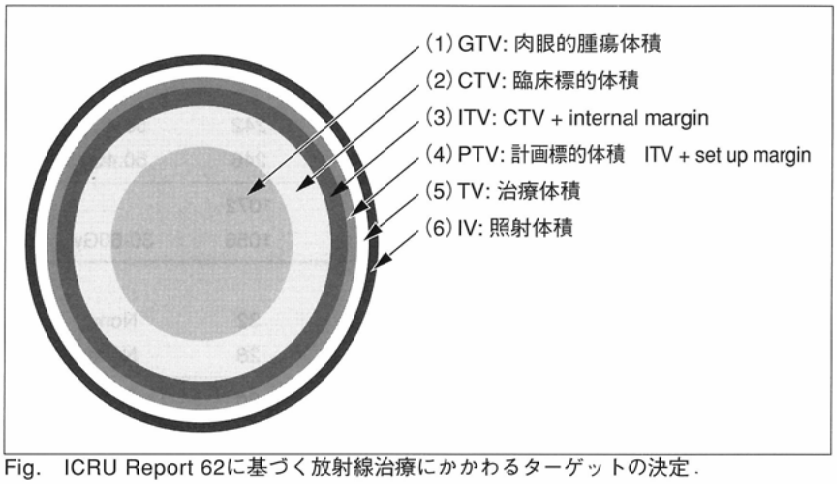

Fig.　ICRU Report 62に基づく放射線治療にかかわるターゲットの決定．

外科療法と放射線治療の併用

非小細胞癌の術後再発の80％が遠隔転移であるとされ，1970年代以降多くの化学療法や放射線治療を用いた臨床試験が行われてきた[26)]（Table 4）．化学療法に関しては，1995年にmeta-analysisが報告され，プラチナ製剤を含む化学療法ではhazard ratioが0.87で 5 年生存率としては 5％の改善効果が期待されるとされた[2)]．1991年にEastern Cooperative Oncology Groupにより開始されたintergroup trialは，術後照射と術後照射+化学療法を生存期間と局所制御率において比較した臨床試験であった[27)]．生存期間の中央値は術後照射群で38.8カ月，術後照射＋化学療法群で37.9カ月であり，照射野内再発も術後照射群で13％，術後照射＋化学療法群で12％と有意差を認めなかった．1998年に発表されたPORT meta-analysisでは[28)]，術後照射はN0-1 症例においては有害事象が問題であり早期の完全切除例においてはdetrimental（有害）であると報告した．N2 症例に対してはその役割が明らかでなく，さらなる検討が必要と結論づけた．今後，切除症例に対する放射線治療の役割は，局所および遠隔転移の制御とともに有害事象の軽減を課題として臨床試験が計画される必要がある．

術前治療としての集学的治療には，微小遠隔転移の制御や腫瘍のdebulkingによる切除率の向上，外科切除時の腫瘍細胞の播種や散布防止などが目的とされる．小規模臨床試験では術前治療群で良好な成績が報告されているが[29),30)]，これらの試験では対照群の予後が不良であることや症例数が少ないことが問題とされており，いまだcontroversialである．縦隔鏡などで組織学的確診を得たN2 症例を対象に臨床試験が進行中であり，充分な第III相試験の結果の蓄積が必要と考える．

Table 3　3D-CRT を用いた非小細胞肺癌の臨床試験の成績

Institution	Number of Patients	Dose	Median Survival	1yr Survival	2yr Survival	3yr Survival
University of Michigan[32]	88	> 60 Gy	15 mo	—	37%	15%
University of Chicago[33]	37	60-70 Gy	19.5 mo	75%	37%	—
Memorial Sloan Kettering[34]	45	64-72 Gy	16 mo	—	33%	—
Washington University[35]	126	60-74 Gy	21.5 mo	57%	43%	29%

Table 4　非小細胞肺癌の術後照射に関する臨床試験の成績

Authors Institution		Number of Patients	Dose	Median Survival	2yr Survival	3yr Survival	5yr Survival
術後照射							
Keller[27]	Surgery⇒RT	242	50.4Gy	38.8 mo		52%	39%
	Surgery⇒RT+CTx	246	50.4Gy	37.9 mo		50%	33%
PORT Meta-Analysis	Surgery	1072			55%		
Trialists Group[28]	Surgery⇒RT	1056	30-60Gy		48%		
Neoadjuvant chemotherapy (clinical IIIA)							
Roth[30]	Surgery	32	None	14 mo		19%	15%
MD Anderson*	CTx⇒Surgery	28	None	21 mo		43%	36%
Rosell[29]	Surgery⇒RT	30	50Gy	8 mo			
Barcelona**	CTx⇒Surgery⇒RT	30	50Gy	26 mo			

*MD Anderson: 化学療法はcyclophosphamide + etoposide + cisplatin
**Barcelona: 化学療法はmitomycin + ifosfamide + cisplatin

まとめ

肺癌に対する標準的治療の確立には，局所制御率と生存期間の向上および有害事象の軽減を図るための工夫が必要である．化学療法や有害事象対策の新しい薬剤を含めた臨床試験が，現在数多く施行されている．放射線治療の最適化には患者固定や呼吸同期，治療計画，総線量および分割照射の検討が寄与すると考えられるが，対象に合わせた治療方法の検討として，高齢者やPSの低い症例の検討も今後ますます重要となる．

肺癌の放射線治療に関しては，三次元治療計画の普及や強度変調放射線治療の導入などが予想される．問題点を解決していくには，よくデザインされた臨床試験が必要であり，放射線治療の技術の発展とその普及とともに，治療の安全性や品質管理がより重要となってくると考えられる．

文　献

1) がんの統計編集委員会編：がんの統計'01，財団法人がん研究振興財団, 2001
2) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 311: 899–909, 1995
3) American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 15: 2996–3018, 1997
4) Steel GG, and Peckham MJ: Exploitable mechanisms in combined radiotherapy- chemotherapy: The concept of activity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5: 85–91, 1979
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 88: 1210–1215, 1996
6) LeChevalier 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 83: 417–423, 1991
7) Sause W, Scott C, Taylor S, et al: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 8808 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 87: 198–205, 1995

8) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M: 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

9) Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al: Long term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Cancer 59: 1874–1881, 1987

10) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. J Clin Oncol 8: 1543–1555, 1990

11) Saunders M, Dische S, Barrett A, et al: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. Lancet 350: 161–165, 1997

12) Komaki R, Seiferheld W, Curran W, et al: Sequential vs. concurrent chemotherapy and radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): Analysis of failures in a Phase III study (RTOG 94-10). Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys ; 48: 3S (Abstr): 113. 2000

13) 永田　靖，平岡真寛：三次元放射線治療計画(IMRTを含む). 平岡真寛，笹井啓資，井上俊彦編：放射線治療マニュアル，45–60，2001，中外医学社，東京

14) 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. 323: 940–945, 1990

15) Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al: III. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27: 493–498, 1993

16) Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al: A final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. Chest 117: 358–364, 2000

17) Armstrong JG, Burman C, Leibel S, et al: Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high-dose radiation therapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 26: 685–689, 1993

18) Graham MV, Mathews JW, Harms WB, et al: 3-dimensional radiation treatment. Planning study for patients with carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29: 1105–1117, 1994

19) Chen GTY, Spelbring DR, Pelizzari CA, et al: The use of beams eye view volumetrics in the selection of non-coplanar ports. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23: 153–163, 1992

20) Graham MV, Purdy JA, Emami BE, et al: Clinical dose volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 323–329, 1999

21) Bynhardt R, Komaki R, Ettinger D, et al: Lung Cancer Committee: Radiation Therapy Oncology Group. Research Plan 2002–2006. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51 (3 Suppl 2): 44–52, 2001

22) Fowler JF: How worthwhile are short schedules in radiotherapy? A series of exploratory calculations. Radiother Oncol 18: 165–181, 1990

23) Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B: The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol 27: 131–146, 1988

24) Roberts SA, Hendry JH: The delay before onset of accelerated tumor cell repopulation during radiotherapy: a direct-maximum likelihood analysis of a collection of worldwide tumor-control data. Radiother Oncol 29: 69–74, 1993

25) Fowler JF, Chappell R: Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy (letter to editor) Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 516–517, 2000

26) The Lung Cancer Study Group: Effects of postoperative mediastinal irradiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. N Eng J Med 315: 1377–1381, 1986

27) Keller SM, Adak S, Wagner H, et al: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 343: 1217–1222, 2000

28) The PORT Meta-Analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. Lancet 352: 257–263, 1998

29) 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 330: 153–158 1994

30) Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al: Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 21: 1–6, 1998

32) Hazuka MB, Turrisi AT, Lutz ST, et al: Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung carcinoma: a retrospective multivariate analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27: 273–284, 1993

33) Sibley GS, Mundt AJ, Shapiro C, et al: The treatment of stage III non-small cell lung cancer using high dose conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33: 1001–1007, 1995

34) Armstrong J, Zelefsky M, Burt M, et al: Promising survival with 3-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 13: 651, 1994

35) Graham MV, Purdy JA, Harms WB, et al: Survival and prognostic factors of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with definitive three-dimensional (3D) radiation therapy (abstract). Int J Radiat Oncol Biol Phys 42 (suppl): 166, 1998