

## Ⅲ 肺がんの外科的治療 —肺癌診療ガイドラインを中心に—

佐野由文

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍・胸部外科学

キーワード：非小細胞肺癌，外科的治療，胸腔鏡下手術，術後治療，術前導入療法

### はじめに

原発性肺癌は気管支や肺胞より発生した悪性腫瘍の総称で，多臓器の悪性腫瘍が肺に転移したものを転移性肺癌または転移性肺腫瘍と称する．いずれも外科的治療の対象になる症例を有しているが，ほとんどの症例は残念ながら外科的治療の対象とはなりえない．

今回は特に原発性肺癌，中でも非小細胞肺癌を対象として話を進めて行くが，非小細胞肺癌の治療法としては，1．外科的切除術，2．化学療法，3．放射線療法の3つがスタンダードとなっている．ほかに近年では免疫療法や遺伝子治療，ラジオ波焼灼療法や凍結（融解）療法，また重粒子線療法や定位放射線療法なども新たに肺癌治療のモダリティーとして登場してきた．しかしながらこれらモダリティーは将来的には期待できると思われるが，現在のところは未知数の部分も多い．

本稿では特に非小細胞肺癌に対する外科的治療について解説をするが，まず特筆すべきは，肺癌治療を考えるに当たって，外科的治療は「治癒を目指す」という意味ではまさにゴールドスタンダードだということである．こと肺癌に関しては最近進歩の著しい化学療法や放射線療法をもってしてもなかなか治癒は望めない．しかしながら肺癌が全身疾患であるという考え方からすると，局所療法である外科的治療は，種々の条件が整ったもとでのみ行われるべき治療法ではないかと思われる．つまり適応を間違えると，大きな侵襲を伴った上に延命効果をも失ってしまうという両刃の剣

であるといえる．

そこで近年医療者と患者が関わる特定の臨床状況において医療者および患者が適切な決断を下すために体系的にまとめられた「臨床診療ガイドライン」なるものが，癌診療の領域のみならず，多くの臨床現場において多数発表されてきており，特に医療の標準化に一役買っている．肺癌治療の分野においても多くのガイドライン<sup>1-13)</sup>が出されているので，参考にさせていただきたい．

ここでは，現在日本における肺がん治療に関して，科学的根拠に基づく標準化を目的として2003年に発刊され，2005年に改訂された「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版（日本肺癌学会編）」<sup>3)</sup>を中心に，肺癌に対する外科的治療につき考察してみよう．

### 肺癌外科治療の適応

肺癌における外科治療の適応を考える際に重要なのは，生理学的適応と腫瘍学的適応であろう．ガイドラインによるとまず生理学的適応として，術前には呼吸機能検査を行うよう強く勧められる，とある．また肺癌外科切除術の適応を年齢のみで決定しないよう勧められる，とされている．

また腫瘍学的手術適応としては，非小細胞癌において，臨床病期Ⅰ期，Ⅱ期には外科治療を行うよう強く勧められる．また臨床病期ⅢA期のうち，術前に組織学的N2と診断された症例では手術単独治療を行うだけの根拠が明白ではない．臨床病期ⅢB期に外科的治療は行わないよう勧められる．ただしⅢB期の中でT4N0-1症例には手術を適応できる可能性はあるが，行うよう勧められるだけの根拠は明確でない．臨床病期Ⅳ期に対しては，外科的治療は行わないよう勧められる．と記載されている．日本肺癌学会と呼吸器外科学会が共同で設立された肺癌登録合同委員会の1999年

に切除された肺癌切除症例に関する全国集計が2007年に発表された<sup>14)</sup>が、それによると臨床病期別の5年生存率は、I A期77.0%、I B期60.1%、II A期53.8%、II B期43.6%、III A期38.0%、III B期33.6%、IV期27.0%となっている。

つまり臨床病期I期およびII期に関しては、外科的切除が第一選択となり、III A期に関しては、T3N1M0でIII A期となっているものは、T1-2N2M0でIII A期になっているものより予後良好という報告もあり<sup>15,16)</sup>、手術適応となるものも多いと考えられる。また上述した2007年に発表されたわが国における臨床病期別の術後5年生存率で、III A期は全体で38.0%と、比較的良好な予後を示しているといえる。また後述するが、近年術前ないし術後の化学療法あるいは放射線化学療法などの集学的治療法の発達のために、こうしたやや進行した症例も外科的切除術の対象となりうる可能性は十分あると考えられる。

また小細胞肺癌に対する外科治療の適応としては、臨床病期I期のみが対象となり、少なくとも外科切除を含む治療法を行うよう勧められている<sup>17-19)</sup>。つまり臨床病期I期小細胞肺癌は、化学療法との併用を行うことによって手術適応となると考えられる。

## 肺癌外科治療の術式

次に肺切除術の術式に関するガイドラインであるが、まず切除可能な肺癌に対する標準外科治療として、肺葉切除以上の術式を行うよう強く勧められる、とされている。この根拠となっている Evidence は、Lung Cancer Study Group によって1995年に発表された論文<sup>20)</sup>に基づいているといわれてよいであろう。この論文はI A期非小細胞癌を Randomized Control Study (RCT) により肺葉切除群と肺区域切除または肺部分切除群の2群に分けて検討した結果、5年生存率において肺葉切除群は肺区域切除または肺部分切除群より良好で、なおかつ局所再発率は肺区域切除または肺部分切除群において肺葉切除群の約3倍となる、という結果となっている。しかしながらこの論文における症例集積は1982年から1988年と古いこと、I A期全体を対象としていること、肺区域切除と肺部分切除群を合わせてひとつの群としており、比較的肺部分切除の割合が多いこと、などが問題点として指摘されている。最近はわが国を中心として、積極的な縮小手術を行う施設も多く見られるようになっており、RCT ではない

が多く論文が発表されるようになってきている<sup>21-27)</sup>。また米国や日本においても非小細胞肺癌に対する縮小手術の妥当性を検討する臨床試験が始まろうとしており、その結果が待たれるところである。また高齢者や呼吸機能不良者など肺葉切除に耐術不能な症例には縮小手術もしくは放射線治療を行うよう勧められるとされているが、これは当然といわれてよいであろう。

## 特殊な術式に関するエビデンス

ガイドラインには術式別に推奨の程度を示している。まず気管支形成術であるが、これは肺実質の切除範囲を少なくすることによって術後の QOL を保つという戦略یにとって有用な手段と考えられるが、そのことによって根治性を落とすことは許されない。ガイドラインでは、気管支形成術は完全切除可能な臨床病期I、II期症例に行うよう勧められるとしている。根拠は、気管支形成術の術後死亡率が1.6~3.8%<sup>28-31)</sup>で、病理病期別5年生存率が、I期で66%、II期で50%、III期で19%であったことなどによる<sup>28)</sup>。つまり遠隔および縦隔リンパ節転移を伴わない症例には有効な手段ではないかと考えられる。

次に気管分岐部切除術であるが、これも気管支形成術と同様に術後の QOL を保つための手段であるが、気管分岐部切除は通常の肺全摘術と比較して術後死亡率や合併症が多いため、cN0-1 症例で病変が気管分岐部周囲に限局し、心肺機能が手術に耐えうる症例に推奨される可能性があるが、行うよう勧めるだけの根拠は明確ではないとされている。

次いで胸壁合併切除術に関して記載が認められる。まず肺尖部胸壁浸潤癌以外であるが、臨床病期T3N0M0 症例は胸壁合併切除術を行うよう勧められるとされている。これはやはり遠隔およびリンパ節転移を伴わない症例には有効な手段であろうということである。このことは肺尖部胸壁浸潤癌でより顕著に表現されているが、肺尖部胸壁浸潤癌において、臨床病期 T3N0M0 症例は外科治療を行うよう勧められる、また臨床病期N2 症例には外科治療を行わないよう勧められるとされている。さらにこれら胸壁合併切除術を行うにあたっては、術前後の化学療法あるいは放射線療法の併用<sup>32-34)</sup> が行われることも多いが、いまだはっきりした結論は得られていない。

さらに横隔膜合併切除あるいは左心房、大動脈合併切除に関しても記載されており、いずれも外科治療を

行うだけの根拠は明確でないとされている。エビデンスという立場から眺めると、このような症例群は極めてまれであるため、エビデンスレベルの低いものとならざるを得ないが、やはり遠隔およびリンパ節転移を伴わない症例に対しては、集学的治療も考慮に入れながら行うことは可能ではないかと考えられる。

### リンパ節郭清

外科治療の術式に関してもうひとつ重要なものとしてリンパ節郭清があげられる。肺癌のリンパ節郭清に関しては、リンパ節の系統的郭清は正確な病理診断の観点から行うよう勧められるが、リンパ節郭清の予後への影響は不明であり、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、と記載されている。まず系統的リンパ節郭清を行うことによって合併症発生率や死亡率に差を認めないとされており<sup>35-39)</sup>、またリンパ節郭清を行わない場合、最終診断である病理診断（リンパ節転移に関する）を得ることが不可能になるということより、リンパ節郭清を行うことは、当然術後の予後予測さらには追加治療の必要性を判断するために大きなアドバンテージをもたらすものと考えられる。しかしながらリンパ節郭清を行った場合、行わなかった場合に比べてどの程度予後を良くするのか（あるいは悪くするのか）は証明されていない<sup>36,37,40,41)</sup>。

### 胸腔鏡手術

近年肺癌手術のアプローチ法として胸腔鏡手術（Video-assisted Thoracic (Thoracoscopic) Surgery, VATS）が広く行われるようになってきたが、低侵襲性および根治性の面、さらに開胸手術との違いを明確に示すには至っていない。それどころか未だその定義さえ定まっていないのが現状である。ガイドラインによると、臨床病期 I 期の肺癌に対する VATS 肺癌手術が、標準手術と比較して予後・侵襲性・安全性などの点で同等ないし優れているかどうかに関しては、肯定的な研究は多いものの確定的な結論は出しておらず、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、とされている。調べ得た限り現在までに VATS と開胸術に関する 3 篇の Randomized Control Study が存在するが<sup>42-44)</sup>、少なくとも VATS が劣るという証拠は無いように思われる。しかしながらいずれの報告も症例数が少なく、エビデンスレベルとしてはあまり高くない。またその予後に関しても、臨床病期 I 期の肺癌の予後

に関する VATS 肺癌手術と標準手術の比較に関しても同様に、同等であるかやや VATS 症例群において若干良好であるという報告が多いが、エビデンスレベルは低い。さらに根治性については、リンパ節郭清、再発様式ともにアプローチによる大きな差は認めないという報告が多いが、われわれはやはり開胸下に行うほうがリンパ節郭清は確実にできると考えている。したがって岡山大学では病期 I A 期のみを VATS の対象としている。また侵襲性に関しては、報告によって様々であるが、総じて VATS のほうが、創が小さく、術後早期の疼痛は軽度で、呼吸機能の回復が早いというものが多く見られる<sup>45)</sup>。また術後合併症に関してもアプローチによる差はほとんど認められないという報告が多い<sup>46)</sup>。

### 非小細胞肺癌の術後治療

非小細胞肺癌の術後放射線治療に関しては、縦隔リンパ節転移を認めない I, II 期のものに対しては、術後放射線療法がかえって予後を悪化させるという報告もあることから、標準治療として行わないよう勧められるとし、また III A 期に対しては、効果が明確でなく、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、としている。特に UK Medical Research Council によるメタアナリシス<sup>47)</sup>では、術後放射線療法は、早期非小細胞肺癌に対しては、むしろマイナスの結果をもたらし、III 期、N 2 症例に対してもその有意性は認められなかったと報告している。

術後化学療法に関しては、術後病期 I B, II, III A 期非小細胞癌・完全切除症例に対しては術後化学療法を行うよう勧められる、としている。これは 2003 年版において、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、と表現されていたことを考えると、ここ数年のうちに次々と新しいエビデンスが生まれてきたと考えられる。特に 1995 年の Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group のメタアナリシス<sup>48)</sup>による、術後化学療法による有意な生存期間の延長は認められないという結果に対し、最近 Electronic Publish された Meta-analysis の PORT Meta-analysis Trialists Group によると、完全切除がなされた病期 II A, II B, III A 期の非小細胞癌症例においては術後のシスプラチンベースの化学療法を日常的に使用することが推奨されている。また I B 期に関しては今のところ日常的な使用を推奨するだけの根拠が明確ではないが、I A 期

に関しては術後化学療法の使用は推奨しない、と結論付けている。ただしⅠA期を含むⅠ期非小細胞癌に対して術後UFTによる補助化学療法が有用であるというRCTの結果もわが国において発表されている<sup>49,50</sup>。

さらに化学療法、放射線療法以外の術後併用療法に関しては、免疫賦活剤を用いることによって予後が改善するという根拠は乏しく、標準治療として免疫治療を行うよう勧めるだけの根拠が明確でないと記されている。

## 非小細胞肺癌の術前導入療法

まず非小細胞肺癌の術前放射線治療は、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、とされている。中には術前放射線治療群が手術単独群よりむしろ予後不良であるという報告も見られている<sup>51</sup>。

術前導入化学療法に関しては、まずⅠ、Ⅱ期においては、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、とされている。効果が見られたという報告はなされているが<sup>52</sup>、いまだ第Ⅲ相試験が完遂されていないため、その予後に与える意義は不明である。またⅢ期局所進行肺癌に対する術前導入化学療法は、現時点で4つの第Ⅲ相試験<sup>53-56</sup>が報告されているが、これらの報告から見ても、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でないと判断せざるを得ない状況である。

次に術前導入化学放射線療法であるが、術前導入化学療法同様にⅢA期、ⅢB期切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する術前導入化学放射線療法は、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、とされている。まず第Ⅲ相試験は2つなされているが、いずれもまだ最終結果が出ておらず、その結果が待たれるところである。ただし第Ⅱ相試験は比較的多く<sup>57-69</sup>、奏効率が39~88%、Mortalityが0~22.6%、Morbidityが0~67%と報告によって大きな差が認められるが、適応を正しく選択できれば有用な治療法になりうると考えられる。最後にT4ならびに肺尖部胸壁浸潤癌(SST)に対する術前導入療法後の外科切除であるが、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でないとされている。

## 肺癌の外科的治療の現況と将来

本稿では特に非小細胞肺癌の外科的治療、つまり手術にスポットライトを当てて解説を行った。しかしな

がら外科治療を選択するという決定を下すためには他に多くの道をたどって行く必要がある。まずは診断であるが、胸部単純レントゲン撮影あるいは喀痰細胞診に始まって、胸部CT、MRI、近年ではMulti Detector CTやFDG-PETも欠かすことのできない手段となってきた。また腫瘍マーカーも当然診断の一助となる。さらに確定診断をつけるためにも従来の気管支鏡下肺生検・細胞診のみならず、CTガイド下肺生検、胸腔鏡下肺生検、さらにはEBUS-TBNA<sup>70</sup>、縦隔鏡と多くのModalityを使えるようになってきたことにより、より正確で間違いのない手術適応を決定することができるようになってきた。

治療においては、多くの新しい世代の化学療法剤が開発され、またEGFRチロシキナーゼ阻害剤をはじめとする分子標的薬が使用可能になってきた<sup>71</sup>。特に化学療法や分子標的薬の使用に関しては、個別の遺伝子情報の解析などに依って個別に治療法を変えてゆこうとするいわゆる「テーラーメイド治療」が行われるようになり<sup>72</sup>、治療の標準化を進めてゆこうとする「EBM」とは少し異なった観点より治療を考えてゆく新しい方法として注目されている。また放射線治療の領域においても、CTシミュレーションによる三次元治療計画の普及<sup>73</sup>や、重粒子線治療<sup>74</sup>、定位放射線治療<sup>75,76</sup>、腔内照射<sup>77</sup>など新しい試みも多くなされてきている。またインターベンションの世界では、肺癌に対するラジオ波やマイクロ波などによる焼灼療法<sup>78</sup>、凍結(融解)療法<sup>79</sup>、光線力学的治療<sup>80</sup>などの新しいモダリティーが生まれ、多くの報告がなされている。

最後に今後の肺癌治療を考えてみよう。まず診断・治療両面において、さまざまな新しいモダリティーの登場により、まったく新しい局面を迎えることになるであろう。またさらに多くのエビデンスが示されることによって、治療の標準化が進むと同時に、一人一人にそれぞれ合った治療法を選択することができる、そういった多くの方向性を持った治療が可能になってくるのではないかと思われる。外科的治療もその中のモダリティーの一つとして生かされることになると思われる。

## 文 献

- 1) 日本肺癌学会編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版。日本肺癌学会編，金原出版，東京（2005）。
- 2) Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger

- CT : American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery : ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* (2007) **132**, 161-177.
- 3) Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K : American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* (2007) **132**, 234-242.
  - 4) Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW : American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* (2007) **132**, 243-265.
  - 5) ESMO : Minimum recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* (2005) **16**, 28-29.
  - 6) Depierre A, Lagrange JL, Theobald S, et al. : Summary report of the standards, options and recommendations for the management of patients with non-small-cell lung carcinoma. *Br J Cancer* (2003) **89**, 35-49.
  - 7) Scottish Intercollegiate Guidelines Network : Management of patients with lung cancer. 2005 Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh, Scotland (2007).
  - 8) National Comprehensive Cancer Network : Clinical practice guidelines in oncology : non-small cell lung cancer. Available at : [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf) (2007).
  - 9) National Cancer Institute : Non-small cell lung cancer (PDQ) : treatment. Available at : [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov). (2007).
  - 10) Central European Cooperative Oncology Group : Consensus on medical treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (2002) **38**, 3-7.
  - 11) National Institute of Clinical Excellence (UK) : Lung cancer : clinical guideline 24. Available at : [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). (2007).
  - 12) Association of Community Cancer Centers : Oncology patient management guidelines, version 3.0 Association of Community Cancer Centers, Rockville, MD (2000).
  - 13) British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party : Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* (2001) **56**, 89-108.
  - 14) 下方 薫, 蘇原泰則 : 1999年肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. *肺癌* (2007) **47**, 299-311.
  - 15) Grunenwald D, Le Chevalier T : Stage IIIA category of non-small-cell lung cancer : a new proposal. *J Natl Cancer Inst* (1997) **89**, 88-89.
  - 16) Gawrychowski J, Gabriel A, Lackowska B : Heterogeneity of stage IIIA non-small cell lung cancers (NSCLC) and evaluation of late results of surgical treatment. *Eur J Surg Oncol* (2003) **29**, 178-184.
  - 17) Shepherd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA, Evans WK, Feld R : A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1989) **97**, 177-186.
  - 18) Shields TW, Higgins GA Jr, Matthews MJ, Keehn RJ : Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1982) **84**, 481-488.
  - 19) Suzuki K, Tsuchiya R, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N : Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer : The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *Proc Am Soc Clin Oncol* (2000) **19**, 492.
  - 20) Ginsberg RJ, Rubinstein LV : Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* (1995) **60**, 615-622.
  - 21) Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H : Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1997) **114**, 347-353.
  - 22) Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R : Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2003) **125**, 924-928.
  - 23) Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, West KJ, Waller DA : A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* (2005) **27**, 675-679.
  - 24) Keenan RJ, Landreneau J, Maley Jr RH, Singh D, Macherey R, Bartley S : Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* (2004) **78**, 228-233.
  - 25) Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N : Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2cm or smaller? *Ann Thorac Surg* (2001) **71**, 956-961.
  - 26) Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T, Mori T : Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors : the final report. *Ann Thorac Surg* (2002) **73**, 1055-1058.
  - 27) Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N : Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer : a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2006) **132**, 769-775.
  - 28) Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF, Piroux M, Guojin L, Lacasse Y : Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer : a comparative analysis of survival and sites

- or recurrences. *Ann Thorac Surg* (2004) **77**, 1152-1156.
- 29) Fadel E, Yildizeli B, Chapelier AR, Dicenta I, Mussot S, Dartevielle PG : Sleeve lobectomy for bronchogenic cancers : factors affecting survival. *Ann Thorac Surg* (2002) **74**, 851-858.
  - 30) Mezzetti M, Panigalli T, Giuliani L, Raveglia F, Lo Giudice F, Meda S : Personal experience in lung cancer sleeve lobectomy and sleeve pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* (2002) **73**, 1736-1739.
  - 31) Chunwei F, Weiji W, Xinguan Z, Qingzen N, Xiangmin J, Qingzhen Z : Evaluations of bronchoplasty and pulmonary artery reconstruction for bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* (2003) **23**, 209-213.
  - 32) Paulson DL : Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1975) **70**, 1095-1104.
  - 33) Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, Johnson DH, Shulman L, Shepherd F, Deschamps C, Livingston RB, Gandara D : Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas : long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* (2007) **25**, 313-318.
  - 34) Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, Goldberg M, Detterbeck F, Shepherd F, Burkes R, Winton T, Deschamps C, Livingston R, Gandara D : Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus : Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* (2001) **121**, 472-483.
  - 35) Izbicki JR, Passlick B, Karg O, Bloechle C, Pantel K, Knoefel WT, Thetter O : Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* (1995) **59**, 209-214.
  - 36) Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W : A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (2002) **36**, 1-6.
  - 37) Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH : Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* (2000) **70**, 358-365.
  - 38) Bollen EC, van Duin CJ, Theunissen PH, vt Hof-Grootenboer BE, Blijham GH : Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer : morbidity and accuracy of staging. *Ann Thorac Surg* (1993) **55**, 961-966.
  - 39) Izbicki JR, Thetter O, Habekost M, Karg O, Passlick B, Kubuschok B, Busch C, Haeussinger K, Knoefel WT, Pantel K, et al. : Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer : a randomized controlled trial. *Br J Surg* (1994) **81**, 229-235.
  - 40) Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, Thetter O : Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer : results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* (1998) **227**, 138-144.
  - 41) Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK : The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* (1985) **312**, 1604-1608.
  - 42) Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW : Lobectomy—video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1995) **109**, 997-1001.
  - 43) Sugi K, Kaneda Y, Esato K : Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg* (2000) **24**, 27-30.
  - 44) Craig SR, Leaver HA, Yap PL, Pugh GC, Walker WS : Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* (2001) **20**, 455-463.
  - 45) Mahtabifard A, DeArmond DT, Fuller CB, McKenna RJ Jr : Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for stage I lung cancer. *Thorac Surg Clin* (2007) **17**, 223-231.
  - 46) Giudicelli R, Thomas P, Lonjon T, Ragni J, Morati N, Ottomani R, Fuentes PA, Shennib H, Noirclerc M : Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *Ann Thorac Surg* (1994) **58**, 712-717.
  - 47) PORT Meta-analysis Trialists Group : Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2005) CD002142.
  - 48) 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 randomised clinical trials. *BMJ* (1995) **311**, 899-909.
  - 49) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, Watanabe Y, Wada H, Tsuboi M, Hamajima N, Ohta M : Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy : A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* (2004) **350**, 1713-1721.
  - 50) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, Wada H : Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2005) **23**, 4999-5006.
  - 51) Shields TW, Higgins GA Jr, Lawton R, Heilbrunn A, Keehn RJ. Preoperative x-ray therapy as an adjuvant in the treatment of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc*

- Surg (1970) **59**, 49-61.
- 52) Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarie E, Gouva S, Paillot N, Brechot JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchatre M, Coetmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C : French Thoracic Cooperative Group : 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.
- 53) Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M, 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.
- 54) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A, 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.
- 55) Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, Tada H, Ichinose Y, Koike T, Kato H : Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group : 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.
- 56) Skarin A, Jochelson M, Sheldon T, Malcolm A, Oliynyk P, Overholt R, Hunt M, Frei E 3rd : Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III M0 non-small cell lung cancer : long-term follow-up in 41 patients. *J Surg Oncol* (1989) **40**, 266-274.
- 57) Taylor SG 4th, Trybula M, Bonomi PD, Faber LP, Lee MS, Reddy S, Maffey SC, Mathisen DJ, Jensik RJ, Kittle CF : Simultaneous cisplatin fluorouracil infusion and radiation followed by surgical resection in regionally localized stage III, non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* (1987) **43**, 87-91.
- 58) Faber LP, Kittle CF, Warren WH, Bonomi PD, Taylor SG 4th, Reddy S, Lee MS : Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* (1989) **47**, 669-675.
- 59) Weiden PL, Piantadosi S : Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small-cell lung cancer : a phase II study of the Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* (1991) **83**, 266-273.
- 60) Weitberg AB, Yashar J, Glicksman AS, Posner M, Cummings F, Browne M, Clark J, Calabresi P, Beitz J, Murray C : Combined modality therapy for stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* (1993) **29**, 511-515.
- 61) Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, Rice TW, Lonchyna V, McKenna R Jr, Livingston RB, Griffin BR, Benfield JR : Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1993) **105**, 97-104.
- 62) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, Lonchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR, et al. : Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer : mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* (1995) **13**, 1880-1892.
- 63) Rice TW, Adelstein DJ, Koka A, Tefft M, Kirby TJ, Van Kirk MA, et al. : Accelerated induction therapy and resection for poor prognosis stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* (1995) **60**, 586-591.
- 64) Mathisen DJ, Wain JC, Wright C, Choi N, Carey R, Hilgenberg A, et al. : Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1996) **111**, 123-131.
- 65) Choi NC, Carey RW, Daly W, Mathisen D, Wain J, Wright C, et al. : Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1997) **15**, 712-722.
- 66) Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. : Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer : mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* (1998) **16**, 622-634.
- 67) Bedini AV, Tavecchio L, Palazzi M : Surgical results of maximal local-regional treatment (cisplatin-enhanced high-dose radiotherapy and adjuvant surgery) in initially non-resectable stage III lung cancer. *Lung Cancer* (2002) **35**, 271-277.
- 68) Katayama H, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kozuki T, Tanimoto M, et al. : Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (2004) **90**, 979-984.
- 69) Ichinose Y, Fukuyama Y, Asoh H, Ushijima C, Okamoto T, et al. : Induction chemoradiotherapy and surgical resection for selected stage IIIB non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* (2003) **76**, 1810-1814.
- 70) Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Sekine Y, Shibuya K,

- Fujisawa T : Endobronchial ultrasonography : current status and future directions. *J Thorac Oncol* (2007) **2**, 970-979.
- 71) Silvestri GA, Rivera MP : Targeted therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer : a review of the epidermal growth factor receptor antagonists. *Chest* (2005) **128**, 3975-3984.
- 72) 鶴尾 隆 : 治療の進歩 肺がん治療とテーラーメイド治療. *Annual Review 呼吸器* (2003) **2003**, 260-266.
- 73) Schraube P, von Kampen M, Oetzel D, Sroka G, Wannemacher M : The impact of 3-D radiotherapy planning after a pneumonectomy compared to a conventional treatment set-up. *Radiother Oncol* (1995) **37**, 65-70.
- 74) Schulz-Ertner D, Tsujii H : Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol* (2007) **25**, 953-964.
- 75) Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L : Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* (2007) **25**, 947-952.
- 76) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K, Araki T : Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer : updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* (2007) **2**, 94-100.
- 77) Gejerman G, Mullokandov EA, Bagiella E, Blaivas A, Beitler JJ : Endobronchial brachytherapy and external-beam radiotherapy in patients with endobronchial obstruction and extrabronchial extension. *Brachytherapy* (2002) **1**, 204-210.
- 78) Abbas G, Schuchert MJ, Pennathur A, Gilbert S, Luketich JD : Ablative treatments for lung tumors : radiofrequency ablation, stereotactic radiosurgery, and microwave ablation. *Thorac Surg Clin* (2007) **17**, 261-271.
- 79) Ahmed A, Littrup P : Percutaneous cryotherapy of the thorax : safety considerations for complex cases. *AJR Am J Roentgenol* (2006) **186**, 1703-1706.
- 80) Usuda J, Kato H, Okunaka T, Furukawa K, Tsutsui H, Yamada K, Suga Y, Honda H, Nagatsuka Y, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T : Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers. *J Thorac Oncol* (2006) **1**, 489-493.