14 指 - 2 呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 西 條 長 宏

研究成果の要旨

胸部薄切 CT 所見に基づく肺野型早期肺癌とその妥当性の研究を目的とし 2002 年 12 月より 2004 年 5 月までに 811 例の症例を集積した。解析のためのデータのえられた 330 例の分析によると特異度および感度は各々 3.3% および 31.6% であった。EGFR チロシンキナーゼドメインの変異の有無を 2000 ~ 2002 年に外科的手術の行われた 277 例について行った。111 例に somatic mutation を認めただがエクソン 19 の欠失変異 59 例、エクソン 21、コドン 858 の点突然変異 49 例で大半を占めた。女性、非喫煙者、腺がんに有意に高頻度であった。術後再発にゲフィチニブを使用した 59 例では 28 例に遺伝子変異を認めこのような症例ではゲフィチニブは 83% であった。また EGFR 変異を認める症例では生存期間が有意に長かった。高齢者および poor risk の肺小細胞がんに対する CBDCA+ETP 併用療法対 CDDP+ETP 併用療法の第 III 相無作為化比較試験の最終解析を行った 220 例の症例集積が終了し、3 例の治療関連死を認めた。奏効率、TTP、生存期間に関し両群間に差を認めなかった。血小板減少の頻度は CBDCA+VP-16 群で高かった。再発小細胞肺癌に対する CDDP+VP-16+CPT-11 併用 weekly 化学療法の症例登録を終了した。Sensitive case 40 例、refractory case 28 例であった。Sensitive case では完遂率 80%、奏効率 78%、MST 11.8 カ月、1 年生存率 49% であった。本レジメンは sensitive relapse case に有効と考えられた。進行非小細胞がんに対する初回化学療法としてのゲフィチニブ単剤投与の第 II 相試験を行った。2003 年 3 月から 11 月までの間に 42 例が登録され 12 例に PR (30%) を認めた。ゲフィチニブ投与終了後 2 次化学療法を受けた 27 例での奏効率は 33% であった。50% 生存期間及び 1 年生存率は各々 14.7 カ月、55% であったが 10% の症例に急性肺障害による治療関連死を認めた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
西 條 長 宏	国立がんセンター東病院 副院長	肺癌に対する標準的治療の確立
加 藤 治 文	東京医科大学 教授	呼吸器悪性腫瘍に対する外科切除を含む標準的治療確立
西 脇 裕	国立がんセンター東病院 部長	進行した胸部悪性腫瘍に対する標準的治療と支持療法
杉 浦 孝 彦	愛知県がんセンター 部長	進行肺癌の集学的治療に関する研究
横 山 晶	新潟県立がんセンター新潟病院 副院長	進行肺癌の化学療法の研究
野 田 和 正	神奈川県立がんセンター 部長	切除不能の進行肺癌に対する集学的治療
河 原 正 明	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 部長	進行肺癌に対する集学的治療の研究
根 来 俊 一	*1 大阪市立総合医療センター 部長 *2 兵庫県立成人病センター 部長	進行肺癌に対する集学的治療

中川和彦	近畿大学医学部 助教授	進行肺がんの集学的治療
渡辺古志郎	* ³ 横浜市立市民病院 副院長	肺小細胞がんに対する標準的治療法の確立、進行肺非小細胞がんに対する有効な治療の開発
	* ⁴ 横浜市立市民病院 病院長	肺がんにおける外科的標準的治療確立の研究
小池輝明	新潟県立がんセンター新潟病院 部長	
多田弘人	大阪市立総合医療センター 部長	肺がん切除例の集学的治療
浅村尚生	国立がんセンター中央病院 医長	進行肺癌の集学的治療
一瀬幸人	国立病院九州がんセンター 部長	肺癌切除例を対象とした集学的治療の有用性
永井完治	国立がんセンター東病院 医長	進行肺癌に対する手術療法を中心とした集学的治療
松井薫	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 部長	進行肺癌に対する有効な化学療法の開発
近藤丘	東北大学加齢医学研究所 教授	肺癌の Adjuvant therapy に関する研究
西尾涉	* ⁵ 兵庫県立成人病センター 医長	肺癌に対する拡大区域切除の妥当性
岡田守人	* ⁶ 兵庫県立成人病センター 医長	肺癌に対する拡大区域切除の妥当性
森清志	栃木県立がんセンター 医長	進行性肺癌に対する集学的治療とその標準的治療の確立
今村文生	大阪府立成人病センター 部長	進行肺癌に対する化学療法
光富徹哉	愛知県がんセンター 部長	進行肺癌の集学的治療の研究
田村友秀	国立がんセンター中央病院 部長	進行肺がんの集学的治療

*1：平成16年4月1日～平成16年6月30日

*2：平成16年7月1日～平成17年3月31日

*3：平成16年4月1日～平成17年1月26日

*4：平成17年1月27日～平成17年3月31日

*5：平成16年4月1日～平成16年5月30日

*6：平成16年5月31日～平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

肺がんの局所病巣、遠隔転移に対し、手術療法、放射線療法、化学療法などを用いた集学的治療の科学的・倫理的な臨床試験を展開し、治癒率の更なる向上を目指す。また、治療効果や予後に影響を及ぼすがん細胞自身や宿主側因子の解析を行い、これらの情報の肺がんに対する治療方針決定における意義を検討する。

(非小細胞がん)高分解能CTに基づく肺野末梢早期肺がんの診断とその妥当性に関する研究のプロトコールに基づき811例の症例集積を終了したが、当該症例を解析し縮小手術の適応となる病理学的非浸潤性腺がんを術前に同定しうるか否か検討する。非切除例に対しては新しい抗がん剤・分子標的治療を含む併用療法と放射線療法併用後追加化学療法の意義を検討するプロトコールを具

体化する。高齢者非小細胞がんに対する palliative 化学療法としてプラチナを含む regimen の意義を検討する。ドセタキセルとドセタキセル+シスプラチン併用の比較試験のプロトコールに引き続き症例を集積する。局所進行非小細胞がんに対する至適放射線療法のタイミング、分割法および至適化学療法を明らかにする臨床試験への症例の集積を行う。高齢者非小細胞がんに対する至適化学療法・放射線化学療法 regimen を明らかにする study を行う。分子標的治療の肺がんにおける位置付けをサロゲートマーカーの確立とともに明らかにする。ことに、ゲフィチニブの感受性を支配する分子マーカーの意義を検討する。

(小細胞がん) ED 小細胞がんに対しては CPT-11 を含む 2 剤及び 3 剤を用いた併用化学療法の比較試験への症例集積を行う。高齢者 ED 小細胞がんに対する比較試験への症例の集積は終了したため最終解析を行い学会発表の

予定である。新規抗がん剤を含む併用化学療法の ED 例に対する意義を検討する。今後急増すると思われる高齢者 LD 小細胞がんに対する標準的放射線治療および化学療法を比較試験により明らかにする。

2 研究成果

(外科グループの成果)

1. 「小型肺癌に対する縮小手術の臨床的研究」肺癌の基本的な切除術式は肺葉切除とされているが、小型肺癌に対しては切除範囲を縮小した術式でも根治可能ではないかと考え、縮小手術後の生存率が肺葉切除と同等の術後生存率が得られることの検証を目的とした。当施設では 1997 年 12 月より「原発性肺癌に対する縮小手術(第 II 相試験)の研究」を開始した。症例選択基準は、1. 肺野末梢部、cT1N0M0・非小細胞肺癌、2. 画像での最大腫瘍径 2cm 以下、3. 肺葉切除も可能な心肺機能、4. 腫瘍の局在(縮小手術が可能)としていたが、腺癌で野口分類 A または B と予測された症例では腫瘍径 3cm 以下の症例でも術後再発を認めないことから、この群も対象に追加した。2004 年の登録は 35 例で、2004 年末までの全登録症例は 135 例である。術中に術式を変更したのは 13 例で、リンパ節転移が判明した 4 例と腫瘍の局在から 8 例は肺葉切除に変更し、胸膜 播種の判明した 1 例は姑息的な部分切除に変更した。縮小手術を施行したのは 122 例で、うち 2 例は術後病理組織標本にてリンパ節転移が判明した。全 135 例の 5 年生存率は 88.7%、縮小手術を施行した 122 例の 5 年生存率は 91.9%であった。縮小手術施行 122 例中、術後再発は切除断端再発 1 例、縦隔リンパ節再発 3 例、癌性胸膜炎 1 例、遠隔転移 2 例の計 7 例、肺の第 2 がんが発生し 3 例で再切除を施行した。死亡は 5 例で、再発死亡 1 例と他病死の 4 例であった。検診制度の普及、ヘリカル CT の肺がん検診への試用などより浸潤の軽度な小型な肺癌の増加が著しいことから、現在多くの施設で縮小手術が行なわれているが、未だ標準術式としては認められていない。我々は腫瘍径が浸潤傾向と相関するというデータに基づいて最大腫瘍径 2cm 以下の症例を対象として縮小手術の第 II 相試験を行ってきた。現在までの成績では縮小手術でも標準術式に劣らない生存率であり、第 2 がん発生時にも切除療法で対処可能である呼吸機能上の利点についても検証すべく、臨床試験を継続中である。

2. JCOG0201(胸部薄切 CT 所見に基づく肺野型早期肺癌の診断とその妥当性に関する研究): 臨床病期 IA 期の肺腺癌、またはその疑いの症例に対し、術前の胸部薄切

(thin section) CT 画像と切除標本を比較することによって病巣の質的診断を行い、今後縮小手術の適応となる可能性のある病理学的非浸潤性肺腺癌を術前に同定できるかどうかを検討する研究である。Primary endpoint は病理学的浸潤癌のうち術前胸部薄切 CT により正しく浸潤癌と診断された症例の割合で、Secondary endpoint は病理学的な非浸潤癌のうち術前胸部薄切 CT により非浸潤癌と正しく診断された割合である。平成 14 年 12 月より症例登録を開始した。主たる解析は登録終了後 6 ヶ月後から 1 年後とし、追跡期間は登録終了後 5 年としている。2004 年 5 月末時点で 811 例の登録があり、症例登録を終了した。9 月 8 日に中間解析レポートが提出されている。本年度前期モニタリング時点で病理学的解析まで可能な症例が 330 例あった。これらの症例の CRF review では、本研究で定義された浸潤癌、すなわち病理学的にリンパ節転移がない、かつリンパ管及び脈管侵襲のない末梢肺腺癌と評価されるものは 71 例あり、解析対象例の約 22%であった。現時点の特異度は 93.3% (95% C.I. : 86.8-97.3)、感度は 31.6% (95% C.I. : 25.5-38.1)であった。画像上浸潤癌と評価された症例のうち 7 例が病理学的に非浸潤癌と診断されていた。これらの症例の画像を central review したところ、いずれも観察者間のバラツキにより過小評価されたと判断される症例であった。今後画像の中央判定を行う一方、本年 12 月末までに登録症例の CRF の回収、データ解析を進めて、画像上非浸潤癌および病理学的浸潤癌の定義について検討する。

3. EGFR のチロシキナーゼドメインの somatic mutation とゲフィチニブ感受性の関わりを検討した。愛がんセンターで 2000~2002 年に外科的手術の行われた 277 例 (Sq 35 例、Ad 224 例、La 9 例、Ad-Sq 5 例、Sm 3 例、カルチノイド 1 例) の癌組織新鮮凍結標本より total RNA を調整し RT-PCR ののち direct sequence を行った。全 277 症例中、111 例に somatic mutation を認めた。52 例はエクソン 19 の欠失変異、49 例がエクソン 21 コドン 858 の点突然変異、4 例がエクソン 18 コドン 719 の点突然変異、その他 6 例であった。これらの変異は単変量解析では女性、非喫煙者、腺癌に有意に高頻度であったが、ロジスティック回帰モデルで多変量解析を行うと非喫煙者と腺癌が独立に関与していることが明らかとなった。また、腺癌に多いとされる K-ras 遺伝子変異とは排他的な関係にあることが明らかとなった。次に、術後再発にゲフィチニブを使用した 59 例を検討した。28 例に遺伝子変異を認め、このような症例ではゲフィチニブは 83% で有効であった。また、EGFR 変異を有する症例

はゲフィチニブ投与開始よりの生存期間が有意に延長していた ($P=0.0053$)。

(内科グループの成果)

非小細胞がん

1. JCOG0207: 高齢者進行非小細胞がんに対するドセタキセルとドセタキセル+シスプラチン併用を比較する第 III 相ランダム化比較試験本試験のプロトコールコンセプトは平成 13 年 12 月 22 日に JCOG 臨床試験審査委員会において承認され、プロトコールは平成 15 年 3 月 24 日に同委員会において承認された。プライマリーエンドポイントは全生存期間、セカンダリーエンドポイントは有害事象発現割合・無増悪生存期間・奏効割合・完全奏効割合および Symptom score とした。MILES study によって高齢者において新規抗癌剤同士の併用は単剤化学療法の成績を凌駕しないことが示され、現時点で高齢者進行非小細胞肺癌の標準レジメンは新規抗癌剤単剤療法とされているが、その成績は未だ満足できる水準にない。JCOG0207 において、新規抗癌剤にシスプラチンを追加することが適切に選択された高齢者では耐容可能であり、なおかつ全生存期間の延長がみられるかどうかを検証することは、高齢者進行非小細胞肺癌の治療戦略を確立していく上で重要な意義があると考えられる。本試験は、平成 15 年 4 月 21 日より登録が開始された。41 例登録時点で 3 例に Grade 3 の肺臓炎が発症し安全性確認のため 2004 年 1 月 7 日より登録を一時中止、6 月 23 日に上記 3 例の委員会報告とプロトコール改訂 (除外条件、治療変更規準など) が承認されたため 7 月 6 日より登録を再開している。2005 年 3 月 31 日現在 74 例の登録がなされている。

2. JCOG0301: 高齢者切除不能局所進行型非小細胞がんに対する胸部放射線単独と低用量連日カルボプラチン+胸部放射線同時併用療法のランダム化比較試験: 予定登録症例数は各群 100 例、両群計 200 例で、登録期間 4 年、追跡 1.5 年、計 5.5 年間である。このプロトコールは 2003 年 7 月 16 日に承認を得た。2004 年 7 月 31 日現在両群で 26 例登録されている。1 例に放射線関連肺臓炎による治療関連死を認めている。放射線照射の QA、QC を放射線治療グループとともに検討している。

3. 進行非小細胞肺癌に対するパクリタキセルとイリノテカン併用化学療法の第 II 相試験: 未治療の非小細胞肺癌で、測定可能病変を有し、70 歳以下、ECOG の PS 0~2、主要臓器機能が保たれ、文書でインフォームドコンセント (IC) が得られている例を対象とし、また種々の除外条件を設けた。IC については、無作為化比較試験の意

義と必要性、標準的治療とその成績、この比較試験の目的と必要性、使用する薬剤と予想される有害事象、治療関連死の頻度、試験参加を拒否した場合にも不利益を受けないこと、試験途中でも試験治療を拒否できること、プライバシーは保護されることなどについて説明し、文書で同意を得た。Simon の optimal design (<0.1 , <0.1) に基づき、期待奏効率 50%、閾値奏効率 30% として、第 1 段階で 22 例を登録し、奏効 7 例以下では試験中止とし、計 46 例を登録して、奏効 18 例以上で有効と判定した。方法は、パクリタキセル 160 mg/m^2 と塩酸イリノテカン 60 mg/m^2 を第 1 日目に投与し、第 6~10 日の間は G-CSF を連日皮下注することを、1 コースとして 2 週間隔で 4~6 コース行う。登録患者数は 46 例で、内訳は表 1 に示す。男/女が 29 例/17 例、年齢中央値 61 歳 (範囲 43-69 歳)、PS は 0/1 が 12 例/34 例、組織型は腺がん/非腺がん 36 例/10 例、病期は IIIB 期/ 期/術後再発が 6 例/34 例/6 例、転移臓器数は 1/2 が 27 例/13 例、脳転移ありは 8 例であった。実施コース数は、1/2/3/4/5/6 コースがそれぞれ 4 例/3 例/0 例/22 例/1 例/16 例であり、合計 199 コースが施行された。1・2 コースで治療を中止した理由は、PD が 5 例、肺臓炎 Grade2 が 2 例であった。血液学的毒性では Grade3 以上の白血球減少 0.5%、好中球減少 1.0%、貧血 4.0% で、血小板減少はなく、非血液学的毒性ではビリルビン上昇が 0.5% に認められるのみで、既述のとおり肺毒性は Grade2 が 2 例のみであった。効果は CR/PR/SD/PD がそれぞれ 0 例/21 例/18 例/6 例であり、奏効率は 46%、1 年以上経過 26 例では中間生存期間は 351 日、1 年生存率は 46.2% であった。本併用療法は第 相段階の容量増加試験でも奏効例が見られており、有用性が高いと考えられた。予防的 G-CSF を用いてのパクリタキセル 160 mg/m^2 と塩酸イリノテカン 60 mg/m^2 の 2 週間隔の治療法は毒性も軽微であり、安全性が高いと考えられた。

4. JCOG 9702: 高齢者および poor risk の肺小細胞がんに対する CBDCA + ETP 併用療法 対 CDDP + ETP 併用療法の第 III 相無作為化比較試験: 高齢者もしくは全身状態不良の進展型肺小細胞がんに対する標準的治療の確立のために、CBDCA + ETP 対 CDDP (分割) + ETP の比較試験が進行中である。中間解析は H14 年 3 月 13 日に行われたが効果安全性評価委員会の決定は臨床試験の継続であった。目標症例数は 220 例で 2004 年 2 月 5 日に予定症例の集積を終了している。モニタリングレポートによれば、両群間の毒性は許容範囲内であり、大きな差もみられていない。また現在まで 190 例中 3 例の治療関連死が発生した

が、30日以内に限定すると2例のみであった。この頻度も許容範囲内と考えられる。白血球、好中球減少の程度は両群同程度であったが Gr3/4 の血小板減少の頻度は CBDCA+VP-16 の方が高かった。両群を合わせた MST および PFS は各々 0.85 年及び 0.41 年であった。2005 年 2 月に最終解析を行い ASCO で発表予定である。

5. 再発小細胞肺癌に対するシスプラチン (CDDP)、エトポシド (ETP)、イリノテカン (CPT-11) 併用 weekly chemotherapy の第 II 相試験: CPT-11, CDDP, ETP 3 剤による weekly chemotherapy (CDDP は毎週 1 日、CPT-11 は隔週 1 日、ETP は隔週 3 日間、計 6-9 週間、G-CSF は 2 週目より抗癌剤投与日を除き、連日投与) の第 I/II 相試験 (JCOG9507) を行った結果、至適投与量は CPT-11 90mg/m²、CDDP 25mg/m²、ETP 60mg/m² と決定した。上記の試験に登録された小細胞肺癌は 4 例と少なかったが、全例奏効していた。今回、我々の施設が事務局となって、この至適投与量を用いた、再発小細胞肺癌に対する第 II 相試験を行った。対象群を前化学療法の感受性により、sensitive case と refractory case に分けて、それぞれで奏効率、毒性、生存期間などを検討した。Sensitive case は 40 例、refractory case は 28 例の症例登録が終了した。Sensitive case では 6 週間化学療法の完遂率は 80%、奏効率 78% (CR5, PR26)、50% 生存期間 11.8 カ月、1 年生存率 49% であった。Grade 3/4 の白血球減少、好中球減少、血小板減少症は各々 55%、73%、33% であった。非血液毒性は軽度であり、一過性であった。Grade 3/4 の下痢が 8% (3 例) に認められた。結論として、本レジメンは再発小細胞肺癌 sensitive case に対して、有効であり、耐用可能と判断した。以上の結果に基づき、再発小細胞肺癌 sensitive case を対象に現時点では標準的治療と見なされている topotecan と本レジメンとの第 3 相試験を JCOG 研究 (JCOG PC404) として計画中であり、プロトコールコンセプトが承認された段階に至っている。なお、refractory case は解析中である。

6. 局所進行 III 期非小細胞肺癌に対する胸部放射線治療あるいは胸部放射線化学療法を実施した症例における肺臓炎の発症状況および治療内容について解析した。1998 年より 2003 年の間に、国立がんセンター中央病院肺内科において 50-70Gy の胸部放射線療法が実施された肺癌患者 544 例を対象とした。このうち、転院などにより追跡不能、疾患進行による早期状態悪化例など評価困難な 159 例を除外した、385 例について調査・解析を行った。(1)胸部放射線療法 50-70Gy を受けた 385 例中 78 例 (20%) が肺臓炎の診断によりステロイド療法を受

けた、(2)ステロイド投与例では胸部レントゲン上の陰影の出現が早く、発熱・呼吸困難などの症状が多く、ステロイド投与の目安と示された、(3)ステロイド療法ではブレドニゾロンの使用が最も多く、30mg/日が 53% を占めた、(4)ステロイド投与例の 21%、全対象例の 4.2% が肺臓炎あるいはこれに合併症を伴い死亡した、(5)当初のステロイド療法が奏効しない症例にパルス療法の効果は極めて低いと判断された。

7. 局所進行 NSCLC に対するパクリタキセル (PTX) とカルボプラチン (CBDCA) と胸部放射線同時併用の第 II 相試験 (多施設共同個別研究): 局所進行 NSCLC の標準治療はプラチナ製剤を含む化学療法と放射線療法の併用治療である。また、近年、逐次併用より同時併用が延命効果において優れているというデータが複数示されている。放射線増感作用を有するカルボプラチンとパクリタキセルの併用は、進行 NSCLC に対する標準的な併用化学レジメンでもあり、胸部放射線療法と同時併用する化学療法レジメンのひとつとして期待される。米国の LAMP study で、カルボプラチン・パクリタキセルと胸部放射線療法の併用は生存期間中央値 16 ヶ月と良好な成績が報告されている。局所進行 NSCLC に対する CBDCA と PTX と胸部放射線の併用療法の有効性 (奏効割合、生存期間) と安全性 (有害事象発現割合) を検討した。PS 0-1、74 歳以下の切除不能 IIIA・IIIB 期 NSCLC で根治照射可能な初回治療例を対象とした。60Gy/30f の放射線療法に低用量 CBDCA (AUC=2) と PTX (50mg/m²) を day1, 8, 22, 29 に併用。引き続き CBDCA (AUC=6) ・ PTX (70mg /m²/week) 併用療法を 2 コース以上追加した。予定登録数は 50 例、登録期間は 1 年、追跡期間は登録終了後 2 年、総研究期間 3 年間とした。参加施設は 11 施設。2003 年 1 月から 2004 年 10 月までに 52 例が登録され 51 例が適格であった。1 例は病期が IIB 期と判明し不適格であった。適格例の臨床背景は、年齢は 31~73 (中央値 62) 歳、男性 47 例、女性 4 例、PS 0/1 は 25/26 例、腺癌 21 例 (41%)、扁平上皮癌 27 例 (53%)、その他組織型が 3 例。IIIA/IIIB が 21/30 例である。このうち 2004 年 10 月時点で 24 例がプロトコール治療を完遂、12 例が治療中止 (原病悪化 6 例、有害事象 6 例) 1 例が治療開始規準を満たさず実施しなかった。現在のところ、重篤な有害事象・治療関連死亡は認めしていない。

8. 進行非小細胞肺癌に対する初回化学療法としてのゲフィチニブ単剤投与の第 2 相試験: 化学療法未治療の進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤療法の有効性を検討することを目的に、進行非小細胞肺癌の初回化学

療法例で、胸部写真で明らかな肺線維症・間質性肺炎を認めず、主要臓器機能が保持されていて、74歳以下、ECOGのPS 0-1を対象として、ゲフィチニブ 250mgを1日1回投与した。治療開始後4週の時点で標的病変の長径和の縮小が10%以上、かつ治療開始8週の時点でPR導入が得られれば、ゲフィチニブによる治療を継続することとした。2003年3月から11月までの間に42例が登録されたが、その内の1例は貧血、1例は登録後にIII A期と判明したため不適格であった。患者背景は年齢中央値61歳(範囲44-74歳)、男性24例、女性16例、腺癌30例、扁平上皮癌3例、低分化癌7例、ECOGのPS 0が14例、PS 1が26例、現喫煙27例、過去喫煙5例、非喫煙8例であった。腫瘍縮小効果はPR12例、SD16例、PD12例であり、奏効率は30%であった。現在、ゲフィチニブ投与継続例は5例(投与期間11-18ヶ月)であるが、ゲフィチニブ投与を終了した35例中27例に2次化学療法が施行された。2次化学療法の奏効率は33%(PR:9,SD:11,PD:7)であった。症例毎にゲフィチニブと2次化学療法の腫瘍縮小効果を比較すると、ゲフィチニブ奏効例での2次化学療法の奏効率は17%(1/6)、ゲフィチニブ無効例での2次化学療法の奏効率は38%(8/21)であったが、症例が少なく、有意差を認めなかった。観察期間中央値14ヶ月時点で、50%生存期間、1年生存率は各々14.7ヶ月、55%であった。ゲフィチニブの急性肺障害は4例(10%)に認めて、全例治療関連死した。3例は重喫煙者(1例は非喫煙者)で、3例は投与3-5週後、1例は45日後に発症しており、全例がゲフィチニブ無効例であった。患者選択条件に「胸部写真で明らかな肺線維症・間質性肺炎を認めない」事を加えたが、急性肺障害の発生を減少させることはできなかった。以上より、初回化学療法のゲフィチニブは30%の奏効率を示したが、10%の急性肺毒性による治療関連死を認めたために、初回化学療法としてのゲフィチニブは推奨されないと考えられる。

3 倫理面への配慮

全てのプロトコールは各施設の倫理審査委員会で審査を受ける。またJCOG studyとして行うものはデータセンターの関与の有無に拘わらずJCOG臨床試験審査委員会の審査を受ける。また一旦研究が開始された場合データセンターによる定期モニタリングおよびプロトコールに定められた申告により研究継続の可否が効果安全評価委員会で検討される。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Fukushima-Uesaka, H., Saijo, N., et al., Genetic Variations of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in Japanese population. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, 19(4): SNP26(320)-SNP32(326), 2004.
2. Saijo, N., Kato, H., Adjuvant lung cancer trials using UFT based chemotherapy. *Lung Cancer*, 46: S14-S15, 2004.
3. Saijo, N., et al., Topoisomerase I inhibitors in small-cell lung cancer, *The Japanese experience*. *Oncology*, 18(7)suppl 4: 11-16, 2004.
4. Sai, K., Saijo, N., et al., *UGT1A1* haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 75(6): 501-515, 2004.
5. Taguchi, F., Saijo, N., Kato, H., et al., hnRNP L enhances sensitivity of cells to KW-2189. *Int. J. Cancer*, 108: 679-685, 2004.
6. Ohe, Y., Saijo, N., Watanabe, K., Yokoyama, A., Nishiwaki, Y., et al., A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients. *Ann. Oncol.*, 15(1): 45-50, 2004.
7. Saijo, N., What are the reasons for negative phase III trial of molecular target-based drugs? *Cancer Sci.*, 95: 772-776, 2004.
8. Kato, H., Ichinose, Y., Tada, H., et al., A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.*, 350(17): 1713-1721, 2004.
9. Kato, H., et al., Photodynamic therapy (PDT) of lung cancer: experience of the Tokyo Medical University. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1(1): 49-55, 2004.
10. Kato, H., et al., Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorine e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 42(1): 103-111, 2004.

11. Kato, H., et al., Treatment of peripheral early stage lung cancer. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 10(1): 1-3, 2004.
12. Ikeda, N., Kato, H., et al., A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less. *Ann. Thoracic. Surg.*, 78: 1011-1016, 2004.
13. Nakamura, H., Kato, H., et al., Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection. *Lung cancer (IASLC)*, 44: 61-68, 2004.
14. Suzuki, S., Nishiwaki, Y., et al., Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. *Br. J. Cancer*, 90: 787-793, 2004.
15. Shiono, S., Nishiwaki, Y., et al., Late pulmonary metastasis of renal cell carcinoma resected 25 years after nephrectomy. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 34: 46-49, 2004.
16. Niho, S., Nishiwaki, Y., et al., Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 34: 69-73, 2004.
17. Minegishi, Y., Nishiwaki, Y., et al., Efficacy of droperidol in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a double-blind, randomised parallel study. *Eur. J. Cancer*, 40: 1188-92, 2004.
18. Yoh, K., Nishiwaki, Y., et al., High body mass index correlates with increased risk of venous irritation by vinorelbine infusion. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 34: 206-9, 2004.
19. Takamochi, K., Nishiwaki, Y., Nagai, K., et al., Prognosis and histologic features of small pulmonary adenocarcinoma based on serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 25: 877-83, 2004.
20. Minami, H., Nishiwaki, Y., et al., Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: Why is toxicity increased in elderly patients? *J. Clin. Oncol.*, 22: 2901-2908, 2004.
21. Tsuta, K., Nishiwaki, Y., et al., Primary lung carcinoma with signet- ring cell carcinoma components clinicopathological analysis of 39 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 28: 868-874, 2004.
22. Goto, K., Nishiwaki, Y., Tamura, T., Sugiura, T., Matsui, K., Saijo, N., et al., Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, 91(4): 659-65, 2004.
23. Katakami, N., Sugiura, T., Negoro, S., et al., Combination chemotherapy of gemcitabine and vinorelbine for patients in stage IIIB-IV non-small cell lung cancer: a phase II study of the West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 9908. *Lung Cancer*, 43: 93-100, 2004.
24. Ikehara, M., Noda, K., et al., Genome-wide cDNA microarray screening to correlate gene expression profile with survival in patients with advanced lung cancer. *Oncology Rep.*, 11: 1041-4, 2004.
25. Ikehara, M., Noda, K., et al., Phase II study of OK-432 intrapleural administration followed by systemic cisplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer with pleuritis carcinomatosa. *J. Experimental Therapeutics and Oncol.*, 4: 79-83, 2004.
26. Yamada, K., Noda, K., et al., Dose escalation study of paclitaxel in combination with fixed-dose irinotecan in patients with advanced non-small cell lung cancer (JCOG9807). *Oncology*, 66: 94-100, 2004.
27. Oshita, F., Noda, K., et al., High expression of $\beta 1$ and p53 is a greater poor prognostic factor than clinical stage in small-cell lung cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 27(3): 215-9, 2004.
28. Oshita, F., Noda, K., et al., Genomic-wide cDNA microarray screening to correlate gene expression profile with chemoresistance in patients with advanced lung cancer. *J. Experimental Therapeutics and Oncol.*, 4: 155-160, 2004.
29. Sekine, I., Noda, K., Tamura, T., Saijo, N., et al., Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer.

- Cancer Sci., 95(8): 691-5, 2004.
30. Oshita, F., Noda, K., et al., Prognostic impact of survivin, cyclin D1, integrin b1, and VEGF in patients with small adenocarcinoma of stage I lung cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 27: 425-8, 2004.
 31. Koizumi, W., Kawahara, M., et al., Efficacy and Tolerability of Cancer Pain Management with Controlled - release Oxycodone Tablets in Opioid-naïve Cancer Pain Patients, Starting with 5 mg Tablets: *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 34: 608 - 614, 2004.
 32. Kimura, T., Kawahara, M., et al., Oblique approach of computed tomography guided needle biopsy using multiplanar reconstruction image by multidetector-row CT in lung cancer. *Eur. J. Radiol.*, Nov;52(2): 206-11, 2004.
 33. Kawahara, M., Screening for lung cancer, *Current Opinion in Oncology*, 16: 141-145, 2004
 34. Negoro, S., et al., Phase I-II study of irinotecan (CPT-11) plus nedaplatin (254-S) with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in patients with advanced or recurrent cervical cancer. *Br. J. Cancer*, 91: 1032-1037, 2004.
 35. Ohe, Y., Negoro, S., Matsui, K., Nakagawa, K., Sugiura, T., Nishiwaki, Y., Kawahara, M., Saijo, N., et al., Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive stage small cell lung cancer. *Ann. Oncol.*, 16: 430-436, 2005.
 36. Yamamoto, N., Negoro, S., Nakagawa, K., Matsui, K., Kawahara, M., Sugiura, T., et al., Randomised phase II study of docetaxel/cisplatin vs docetaxel/irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Group Study (WJTOG-9803). *Br. J. Cancer*, 90: 87-92, 2004.
 37. Kaneda, H., Nakagawa, K. et al. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 46: 247-254, 2004.
 38. Kurata, T., Nakagawa, K. et al. Combination phase I study of nedaplatin and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 90: 2092-2096, 2004.
 39. Kurata, T., Nakagawa, K. et al. Effect of re-treatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance. *Ann. Oncol.*, 15: 173-174, 2004.
 40. Kakiuchi, S., Nakagawa, K. et al. Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). *Hum. Mol. Genet.*, 2004.
 41. Kubota, K., Watanabe, K., Noda, K., Ichinose, Y., Sugiura, T., Kawahara, M., Yokoyama, A., Matsui, K., Nishiwaki, Y., et al., Phase III Randomized Trial of Docetaxel Plus Cisplatin Versus Vindesine Plus Cisplatin in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer : The Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group : *J. Clin. Oncol.*, 22(2): 254-261, 2004.
 42. Okamoto, H., Watanabe, K., et al., A combination chemotherapy of carboplatin and irinotecan in elderly patients with small cell lung cancer. *Proceedings of Am. Soc. Clin. Oncol.*, 22: 666, 2004 (abstr).
 43. Watanabe, T., Koike, T., et al., Registration of resected lung cancer in Niigata Prefecture. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 52: 225-30, 2004.
 44. Tada, H., Ichinose, Y., Koike, T., Nagai, K., Kato, H., et al., A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG 9304). *Lung Cancer*, 43: 167-73, 2004.
 45. Asamura, H., et al., Thymoma needs a new staging system. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg/Interactive Cardio-thorac. Surg.*, 3: 163-7, 2004.
 46. Sakurai, H., Asamura H., et al., Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 28: 198-206, 2004.
 47. Oshiro, Y., Asamura, H., et al., CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR*, 182:

- 87-91, 2004.
48. Sakurai, H., Asamura, H., et al., Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *Eur. J. Cardio-thorac Surg.*, 25: 155-9, 2004.
 49. Jian, SX., Asamura, H., et al., HASH1 expression is closely correlated with endocrine phenotype and differentiation extent in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod. Pathol.*, 17: 222-6, 2004.
 50. Igarashi, T., Asamura, H., Nagai, K., et al., Divergent cyclin B1 expression and Rb/p16/cyclin D1 pathway aberrations among pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod. Pathol.*, 17: 1259-67, 2004.
 51. Sekiguchi, N., Asamura, H., et al., Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a single-institution clinical study in Japan. *Int. J. Hematol.*, 79: 465-71, 2004.
 52. Sakurai, H., Asamura, H., et al., Clinicopathologic features of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Ann. Thorac. Surg.*, 78:222-7, 2004.
 53. Watanabe, S., Asamura, H., et al., Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 78: 999-1003, 2004.
 54. Sakurai, H., Asamura, H., et al., Management of primary malignant germ cell tumor of the mediastinum. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 34: 386-92, 2004.
 55. Suzuki, K., Asamura, H., et al., Combined resection of superior vena cava for lung carcinoma: prognostic significance of patterns of superior vena cava invasion. *Ann. Thorac. Surg.*, 78: 1184-9, 2004.
 56. Ichinose, Y., Kawahara, M., et al., S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. A multiinstitutional phase II trial. *Clin. Cancer Res.*, 10: 7860-7864, 2004.
 57. Ichinose, Y., et al., UFT plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multiinstitutional phase II trial. *Clin. Cancer Res.*, 10: 4369-4373, 2004.
 58. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al., Prognostic value of visceral pleural invasion in resected non-small cell lung cancer diagnosed by using a jet stream of saline solution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 127: 1587-92, 2004.
 59. Yoshino, I., Ichinose, Y., et al., Multimodal treatment for resectable epithelial type malignant pleural mesothelioma. *World J. Surg. Oncol.*, 2: 11-15, 2004.
 60. Okamoto, T., Ichinose, Y., et al., Clinical patterns and treatment outcome of elderly patients in clinical stage IB/II non-small cell lung cancer. *J. Surg. Oncol.*, 87: 134-138, 2004.
 61. Yohena, T., Ichinose, Y., et al., Necessity of preoperative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 10: 347-349, 2004.
 62. Yoshikawa, T., Nagai, K., Nishiwaki, Y., et al., Topographical Distribution of Allelic Loss in Individual Lung Adenocarcinomas with Lymphnode Metastases. *Mod. Pathol.*, 17(2): 204-213, 2004.
 63. Kakinuma, R., Nagai, K., Nishiwaki, Y., et al., Progression of Focal Pure Ground-Glass Opacity Detected by Low-Dose Helical Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 28: 17-23, 2004.
 64. Shimizu, K., Nagai, K., Nishiwaki, Y., et al., Visceral Pleural Invasion Classification in Non-Small Cell Lung Cancer: A Proposal on the Basis of Outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 127: 1574-1578, 2004.
 65. Tsuta, K., Nagai, K., et al., Primary Lung Carcinoma with Signet-ring Cell Carcinoma Components Clinicopathological Analysis of 39 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 17: 204-213, 2004.
 66. Takamochi, K., Nagai, K., Nishiwaki, Y., et al., Molecular Analysis of the TSC1 Gene in Adenocarcinoma of the Lung. *Lung Cancer*, 46: 271-281, 2004.
 67. Kim, Y.H., Nagai, K., Nishiwaki, Y., et al., Dominant Papillary Subtype Is a Significant

- Predictor of the Response to Gefitinib in Adenocarcinoma of the Lung. Clin. Cancer Res., 10: 7311-7317, 2004.
68. Kobayashi, Y., Nagai, K., et al., Cytologic Factors Associated with Prognosis in Patients with Peripheral Adenocarcinoma of the Lung Measuring 3 cm or Less in Greatest Dimension. Cancer, 105: 45-51, 2004.
 69. Tada, T., Matsui, K., et al., A single institutional subset analysis of the WJLCG study comparing concurrent and sequential chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. Radiation Med., 22: 163-167, 2004.
 70. Matsui, K., et al., A Phase I/II Study Comparing Regimen Schedules of Gemcitabine and Docetaxel in Japanese Patients With Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer. Jpn. J. Clin. Oncol., 2005. (*in press*)
 71. Yamanaka, S., Kondo, T., et al., Chromosome 12, frequently deleted in human pancreatic cancer, may encode a tumor-suppressor gene that suppresses angiogenesis. Laboratory Investigation, 84: 1339-1351, 2004.
 72. Nakamura, Y., Kondo, T., et al., A New Technique for Endobronchial Ultrasonography and Comparison of Two Ultrasonic Probes. Chest, 126: 192-197, 2004.
 73. Okada, M., Nishio, W., et al., Correlation between computed tomographic findings, bronchioloalveolar carcinoma component and the biologic behavior of small-sized lung adenocarcinomas. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 127: 857-861, 2004.
 74. Okada, M., Nishio, W., et al., Sleeve segmentectomy for non-small cell lung carcinoma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 128: 420-424, 2004.
 75. Okada, M., Nishio, W., et al., Evolution of surgical outcomes for non-small cell lung cancer: Time trends in 1465 consecutive patients subjected to a complete resection. Ann. Thorac. Surg., 77: 1926-1930, 2004.
 76. Okada, M., Nishio, W., et al., Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: Analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease. Ann. Thorac. Surg., 78: 216-221, 2004.
 77. Okada, M., Nishio, W., et al., The effect of histologic type and smoking status on the interpretation of serum carcinoembryonic antigen value in non-small cell lung carcinoma. Ann. Thorac. Surg., 78: 1004-1009, 2004.
 78. Fujita, T., Okada, M., et al., PKCbeta regulates ischemia/reperfusion injury in the lung. J. Clin. Invest., 113: 1615-1623, 2004.
 79. Sakamoto, T., Okada, M., et al., Management of Air Leak after Pulmonary Resection. Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 52: 292-295, 2004.
 80. Koma, Y., Okada, M., et al., Cloning of a soluble isoform of the SgIGSF adhesion molecule that binds the extracellular domain of the membrane-bound isoform. Oncogene., 23: 5687-5692, 2004.
 81. Mori, K., et al., Phase II study of the combination of vinorelbine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemother. Pharmacol., 53: 129-132, 2004.
 82. Matsuguma, H., Mori, K., et al., Objective definition and measurement method of ground-glass opacity for planning limited resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma of the lung. Eur. J. Cardio-thoracic Surg., 25: 1102-1106, 2004.
 83. Kano, Y., Mori, K., et al., Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and paclitaxel in human carcinoma cell lines in vitro. Cancer Chemother. Pharmacol., 54: 505-513, 2004.
 84. Mori, K., A phase II study of docetaxel and infusional cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. Chemotherapy, 883: 2005. (*in press*)
 85. Yamamoto S, Imamura F., et al., Usefulness of ultrathin bronchoscope in diagnosis of lung cancer. Lung Cancer, 46(1): 43-48, 2004.
 86. Yoshimura M, Imamura F., et al., Severe myelotoxicity in a combination of gefitinib and vinorelbine. Lung Cancer, 45(1): 121-123, 2004.

87. Yatabe, Y., Mitsudomi, T., et al., CK20 expression, CDX2 expression, K-ras mutation, and goblet cell morphology in a subset of lung adenocarcinomas. *J. Pathol.*, 203: 645-652, 2004.
88. Yatabe, Y., Mitsudomi, T., et al., Maspin expression in normal lung and non-small-cell lung cancers: cellular property-associated expression under the control of promoter DNA methylation. *Oncogene*, 23: 4041-4049, 2004.
89. Tomida, S., Mitsudomi, T., et al., Gene expression-based, individualized outcome prediction for surgically treated lung cancer patients. *Oncogene*, 23: 5360-5370, 2004.
90. Takamizawa, J., Mitsudomi, T., et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res.*, 64: 3753-3756, 2004.
91. Tajima, K., Mitsudomi, T., et al., Identification of an epitope from the epithelial cell adhesion molecule eliciting HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte responses. *Tissue Antigens*, 64: 650-659, 2004.
92. Tajima, K., Mitsudomi, T., et al., Interferon-gamma differentially regulates susceptibility of lung cancer cells to telomerase-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int. J. Cancer*, 110: 403-412, 2004.
93. Suzuki, T., Mitsudomi, T., et al., The impact of EGFR mutations on gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer. *Personalized Med.*, 1: 1-8, 2004.
94. Osada, H., Mitsudomi, T., et al., Reduced expression of class II histone deacetylase genes is associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Int. J. Cancer*, 112: 26-32, 2004.
95. Kosaka, T., Mitsudomi, T., et al., Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res.*, 64: 8919-8923, 2004.
96. Koga, T., Mitsudomi, T., et al., Identification of MGB1 as a marker in the differential diagnosis of lung tumors in patients with a history of breast cancer by analysis of publicly available SAGE data. *J. Mol. Diagn.*, 6: 90-95, 2004.
97. Ito, H., Mitsudomi, T., et al., Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, APE1 Asp148Glu and XRCC1 Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk. *Carcinogenesis*, 25: 1395-1401, 2004.
98. Endoh, H., Mitsudomi, T., et al., Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J. Clin. Oncol.*, 22: 811-819, 2004.
99. Yatabe, Y., Mitsudomi, T., et al., EGFR Mutation is Specific for Terminal Respiratory Unit type Adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2004 (*in press*).
100. Sekine, I., Tamura, T., Saijo, N., et al., Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin (254-S) and paclitaxel in patients with unresectable squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer*, 90(6): 1125-8, 2004.
101. Sekine, I., Tamura, T., Saijo, N., et al., Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treat Rev*, 30(4): 359-368, 2004.
102. Takano, T., Tamura, T., Saijo, N., et al., Risk factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer*, 45(1): 93-104, 2004.

日本語論文

1. 松本康男, 横山 晶, 他, 限局型小細胞肺癌に対する化学放射線治療成績と加速過分割法による予防的全脳照射の治療成績, *肺癌*, 44: 1-9, 2004.
2. 西脇 裕, 田村友秀, 横山 晶, 他, 非小細胞肺癌患者に対する Gefitinib IDEAL 1 試験の日本人サブセット解析, *癌と化学療法*, 31: 567-573, 2004.