

## 17 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

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 CBDCA+ETP (CE) 対 CDDP+ETP (split doses of cisplatin plus etoposide: SPE) の比較試験を行った。血小板減少のみ CE 群で有意に高頻度であったが、奏効率は両群とも 73% と全く同等であり、無増悪生存期間は CE 群 5.3 ヶ月、SPE 群 4.7 ヶ月で有意差なく ( $p=0.20$ )、生存期間中央値 (MST) と 1 年生存率は CE 群 10.6 ヶ月 / 41%、SPE 群 9.8 ヶ月 / 35% であり有意差はみられなかった ( $p=0.54$ )。補液が少なくすむ CE のメリットは実地医療上大きく、CE を今後の reference arm にすべきであると示された。進展型小細胞肺がんに対するイリノテカン、シスプラチン (IP) 療法またはイリノテカン、シスプラチン、エトポシド (IPE) 療法のランダム化第 II 相試験を行った。18 施設より 110 例の登録を完了した。毒性については 2 つの治療群ともに許容範囲と判断されたが、好中球減少、ヘモグロビン減少、感染、食欲不振、下痢は IPE 群で高頻度であった。奏効率は IP 群 75%、IPE 群 86% と、IPE 群でやや高めであった。術後の再発に対して、ゲフィチニブ投与で感受性を示した後に耐性となり、胸水など治療目的で増悪時の検体が利用可能であった 7 症例についてコドン 790 におけるスレオニンからメチオニンへの変異 (T790M) の有無を解析した。7 例中 2 例において T790M 変異を認めたが、サブクローニングでは 20 クローン中 7 クローン、2 クローンと、変異クローンはいずれも少数であった。肺がんに伴うがん性心臓炎に対する心臓ドレーナージ後の心臓内薬剤注入 / 癒着術の効果に関する無作為化比較試験 (JCOG9811) を行ってきた。1999 年 8 月 12 日より登録を開始、80 例のエントリーを終了した。生存期間中央値は 118 日でイベントは 59 例にみられている。術前の HRCT にて肺腺癌の質的診断を行い、縮小手術の適応となる病理学的には非浸潤癌を術前に同定できるかどうかを判断する臨床試験を行った。エンドポイントは、特異度 (病理学的浸潤癌を術前 CT で浸潤癌と診断した比率) の 95% 信頼下限が 97% 以上とした。32 施設より 811 例が登録され、主たる解析は肺葉切除が施行された 562 例の腺癌症例 (全登録例の 69%) で行う予定である。CT 画像の中央判定は 2005 年 6 月に終了し、現在は病理標本の中央判定を行っている。

### 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	肺がんに対する標準的治療の確立
田 村 友 秀	国立がんセンター中央病院 部長	進行肺がんに対する新たな化学療法の研究
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
樋 田 豊 明	愛知県がんセンター中央病院 部長	進行肺がん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	切除不能の進行肺がん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
武田 晃 司	大阪市立総合医療センター 副部長	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	進行肺癌の集学的治療
渡辺 古志郎	横浜州市立市民病院 病院長・部長	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法の開発
根来 俊 一	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
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
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
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
小池 輝 明	新潟県立がんセンター新潟病院 部長	肺がんにおける外科的標準的治療確立の研究
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	進行肺がんの集学的治療
一瀬 幸 人	国立病院機構九州がんセンター 部長	肺癌切除例を対象とした集学的治療の有用性の研究
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
近藤 丘	東北大学加齢医学研究所 教授	肺がんの Adjuvant therapy に関する研究
岡田 守 人	兵庫県立成人病センター 科長	肺癌に対する拡大区域切除の妥当性
光 富 徹 哉	愛知県がんセンター中央病院 部長	進行肺癌の集学的治療

## 研究報告

### 1 研究目的・2 研究方法

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。

### 3 研究成果

#### 1. 肺小細胞がん

①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 併用療法の第三相無作為化比較試験(JCOG 9702) : 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 (CE) 対 CDDP+ETP (split doses of cisplatin plus etoposide: SPE) の比較試験を行った。

症例適格条件は適切な臓器機能を有する 70 歳以上の PS 0-2 もしくは 70 歳未満の PS 3 であった。対照群を SPE、試験治療群を CE、ハザード比を 0.67 とし 220 例を集積した。年齢中央値は 74 歳であり、70 歳以上が 92%、PS 0-1 が 74%を占めたが、70 歳未満の PS 3 は 18 例(8%)にとどまった。規定の 4 コースを完遂したのは(CE 群/SPE 群)63%/67%であり、治療関連死は 220 例中わずか 4 例(CE:3 例、SPE:1 例)であった。Grade 3 以上の毒性(%CE/%SPE)は、白血球減少 54/51、好中球減少 95/90、貧血 29/25、血小板減少 56/16、感染 7/6、悪心嘔吐 2/3 であった。血小板減少のみ CE 群で有意に高頻度であったが、grade 3 以上の出血は両群とも 0%であった。奏効率は両群とも 73%と全く同等であり、無増悪生存期間は CE 群 5.3 ヶ月、SPE 群 4.7 ヶ月で有意差なく( $p=0.20$ )、生存期間中央値(MST)と 1 年生存率は CE 群 10.6 ヶ月/41%、SPE 群 9.8 ヶ月/35%であり有意差はみられなかった( $p=0.54$ )。症状緩和スコアによる改善度は CE 群 63%、SPE 群 55%であったが、有意差はみられなかった。JCOG 9702 は高齢者もしくは poor-risk の ED-SCLC に対し、CE 群と SPE 群を比較した最初の第三相試験である。奏効率は全く同等であり、生存期間も有意な差はみられなかった。また大半の毒性は両群とも同等かつ tolerable であり、症状緩和スコアもほぼ同等であった。したがって今後、高齢者もしくは poor-risk の ED-SCLC に対しては、SPE あるいは CE のいずれを用いても差し支えないと思われる。若干のコース遅延と次コース減量が CE 群で多く、grade 3 以上の血小板減少も CE 群で有意に高頻度であったが、grade 3 以上の出血は両群ともみられず、臨床的には問題とならなかった。対照群が SPE、試験治療群が CE という研究デザインの観点からは、SPE が依然標準的治療と位置付けられるが、抗腫瘍効果と生存が同等であり、毒性の差がこの程度であれば、むしろ補液が少なくすむ CE のメリットは実地医療上大きく、CE を今後の reference arm にすべきであると思われる。ただし、本試験は 70 歳以上 PS 0-1 のいわゆる元気な高齢者が 74%を占めており、70 歳以上 PS 3 などの全身状態不良例は除外されている。したがって、合併症や PS 不良を伴うことの多い高齢者全般に適用できるものではない。

②高齢者の小細胞肺がんに対する CBDCA+CPT-11 の feasibility study ; JCOG9511 において非高齢者に対する CDDP+CPT-11 併用療法が、従来の標準的治療である CDDP+ETP 併用療法を大きく凌駕したことから、高齢者においても CPT-11 の可能性を検討する必要がある。そこで当科で高齢者小細胞肺がんに対し G-CSF の予防投与を併用した CBDCA+CPT-11 療法の feasibility study を行った。結果は 18 例に投与したところ、毒性は予期された範囲内で、既治療例 9 例を含んだにもかかわらず奏効率 89%、MST12.6 ヶ月ときわめて良好な成績であった。本研究成果を 2004 年 ASCO で、当院の岡本がポスター発表を行い、現在論文作成中である。また将来の CBDCA+ETP 併用療法との第三相試験を見据えた上で、G-CSF の予防投与を併用しない CBDCA+CPT-11 の多施設共同研究(第一/二相試験)を計画中である。

③進展型小細胞肺がんに対するイリノテカン、シスプラチン (IP) 療法またはイリノテカン、シスプラチン、エトポシド (IPE) 療法のランダム化第 II 相試験 : 未治療の進展型小細胞肺がん、PS 0-2、20-70 才、測定可能病変があり、主要臓器機能が保持された症例とした。IP 療法は、従来のスケジュールを変更し、エトポシドを day 1 と day 8 の 2 回の投与とし、3 週毎のレジメンとした。IPE 療法は、以前我々が評価したレジメンで、G-CSF の予防投与を行い、同じく 3 週毎に繰り返した。いずれの治療群も 4 コースを目標とした。予定症例数は、成績不良の治療群の生存期間中央値を 12 か月、成績良好の治療群ではさらに 40%優れるとして、正しい選択確率を 90%と設定し、1 群 55 例で総計 110 例とした。本年 5 月までに 18 施設より 110 例の登録を完了した。当院からの登録は 30 例である。IP 群と IPE 群の症例背景に大きな偏りはなかった。治療コース数は、両治療群でほぼ同等であったが、投与量の減量は、IP 群 17%に対し、IPE 群 28%と違いを認めた。毒性については 2 つの治療群ともに許容範囲内と判断されたが、好中球減少、ヘモグロビン減少、感染、食欲不振、下痢は IPE 群で高頻度であった。一方、奏効率は IP 群 75%、IPE 群 86%と、IPE 群でやや高めであった。今後約 6 か月間の経過観察を行い、生存期間について評価する予定である。本試験で選択された治療レジメンは、次期第 III 相試験における試験治療の候補の 1 つとなる予定である。

④進展型小細胞肺がんに対するイリノテカン+シスプラチン+逐次アムルピシン併用療法の多施設共同第 II 相試験 ; 西日本胸部腫瘍臨床研究機構による多施設共同試験の、進展型小細胞肺がんに対するイリノテカン+シスプラチン+逐

次アムルピシン併用の第II相試験(WJTOG 0301)としてスタートした。2005年10月現在目標数45例に対し、20例が登録されている。

## 2. 非小細胞がん

### ①ゲフィチニブ感受性を左右する因子の検索

ゲフィチニブ投与例の外科切除もしくは生検標本のパラフィンブロックより腫瘍部分を採取し、ダイレクトシーケンシング法にてExon18、19、21の変異を解析した。ゲフィチニブの奏効を予測する臨床因子として性別、組織型、および喫煙歴を取り上げ、EGFR遺伝子変異の関係について検討した。奏効に関してはRECISTに基づいて判定したが、測定可能病変がない症例は病変の数/腫瘍マーカーの増減で判定した。また、ゲフィチニブに対する奏効予測因子については多変量解析を行った。予後に関してはゲフィチニブ投与開始日を基点として計算した。

81例中、36例(44.4%)にEGFR遺伝子変異を認めた。変異の種類はExon19のdeletionが17例(47.2%)、Exon21のpoint mutationが17例(47.2%)、および、その他が2例(5.6%)であった。臨床背景と変異率の関係は、女性/男性(69.0%/17.9%,  $p < .0001$ )、腺癌/非腺癌(54.8%/10.5%,  $p = .0003$ )、非喫煙/喫煙(69.7%/27.1%,  $p = .0001$ )であった。EGFR遺伝子変異を認めた患者での奏効率は63.9%であり、変異を認めなかった患者のそれは4.4%で有意な差を認めた( $p < .0001$ )。EGFR遺伝子変異、性別、組織型および喫煙の有無を多変量解析で検討したところ、EGFR遺伝子変異のみが独立した効果予測因子であった。生存に関しては、EGFR遺伝子変異が有意な生存の延長をもたらした(Logrank test;  $P = .0014$ )。また、女性も有意な予後因子であった(Logrank test;  $P = .0020$ )。組織型および喫煙の有無を加えた多変量解析においてもEGFR遺伝子変異と女性が有意な予後因子であった。

術後の再発に対して、ゲフィチニブ投与で感受性を示した後に耐性となり、胸水など治療目的で増悪時の検体が利用可能であった7症例を解析した。また、ゲフィチニブ投与前の52検体についてcycleave PCRを行いT790M変異の有無を解析した。7例中2例においてT790M変異を認めたが、サブクローニングでは20クローン中7クローン、2クローンと、変異クローンはいずれも少数であった。変異症例の投与前検体で100クローンの解析を行ったがT790M変異は認めなかった。また、CMLにおけるAbl遺伝子との相同性より予想されたその他のキナーゼドメインの他の部位には二次的変異は認めなかった。さらに、投与前に存在する微量のT790Mが奏効期間の長さに関与している可能性を考えて投与前の52検体に対し

て、約5%感度でT790Mのスクリーニングを行ったが、T790M変異は一例も認めなかった。ゲフィチニブの耐性におけるEGFR遺伝子の二次変異は比較的稀であり、そのほかの耐性メカニズムの可能性を検討していく必要があると示唆された。

②高齢者進行非小細胞肺癌(NSCLC)に対するドセタキセル(DOC)とドセタキセル・シスプラチン(CDDP)併用を比較する第III相ランダム化比較試験(JCOG0207);現時点の高齢者進行NSCLCの標準的治療は新規抗癌剤単剤療法と考えられるが、生存期間中央値(MST)は7ヶ月前後でしかない。本邦で高齢者進行NSCLCを対象としたDOC+CDDP併用週1回投与法の第I/II相試験が行われ、MST12.4ヶ月と有望な成績が得られている。これに基づき新規抗癌剤単剤へのCDDP追加の意義を検証する第III相比較試験を計画した。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、Symptom scoreである。IV期/根治照射不能III期NSCLC初回治療例、70歳以上、PS 0-1、主要臓器機能が保持されており、本人の文書同意が得られている症例を対象とした。DOC単剤療法は25mg/m<sup>2</sup>をday1, 8, 15に、試験治療群はCDDP 25mg/m<sup>2</sup>とDOC 20mg/m<sup>2</sup>をday1, 8, 15に投与し、両群とも4週毎4コース以上行う。予定登録数は230例、登録期間は3年、追跡期間は登録終了後1年、総研究期間4年間とした。平成15年4月21日より登録を開始。41例が登録された時点で4例に肺臓炎が発生、うち1例が死亡したため登録一時中止、安全確保のためのプロトコル改訂後に登録再開、平成17年9月29日までに100例が登録されている。

③JCOG0301「高齢者切除不能局所進行型非小細胞肺癌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とのランダム化比較試験;研究目的は高齢者の切除不能局所進行型非小細胞肺癌に対し、低用量連日カルボプラチン+胸部放射線同時併用群の有用性を、標準療法である胸部放射線単独群とのランダム化比較において評価し、高齢者の切除不能局所進行型非小細胞肺癌における標準的治療法を確立することである。

Primary endpointは全生存期間、secondary endpointsは奏効割合、無増悪生存期間(Progression-free survival:PFS)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、増悪部位(照射野外・照射野内の別)である。2003年9月1日に登録が開始された。プロトコル改訂は平成15年10月20日と平成16年9月14日に行われた。参加施設は28施設である。平成17年10月20日現在14施設から40例が登録されている。イベント(死亡)は

14 例に起こっている。

#### ④がん性心臓のう炎の治療

肺がんに伴うがん性心臓のう炎に対する心臓のうドレナージ後の心臓のう内薬剤注入／癒着術の効果に関する無作為化比較試験

中等量及至大量の心臓のう液貯留により心臓のうドレナージが施行され臨床的に有効なドレナージがなされたと判断され、vital signs 及び臨床症状の安定している肺がんに伴うがん性心臓のう炎症例をランダムに心臓のうドレナージのみおよびドレナージ+ブレオマイシン心臓のう内注入群にランダム化した。1999年8月12日より登録を開始、2006年8月に登録終了予定である。現在までに73例がエントリーしているが標的症例数は80例である。ブレオマイシン群には心臓のうドレナージ後、ブレオマイシン 15 mg を心臓のう内注入し、ドレーン抜去基準をクリアできなければ48時間毎にブレオマイシン 10 mg 注入をくりかえした。薬剤注入の追加によって局所刺激症状、感染、出血、その他の合併症の増加はみられなかった。現在までにエントリーした73例中死亡は59例で生存期間中央値は119日、6カ月生存率は31.9%であった。

⑤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 (JCOG0201) : 術前の HRCT にて肺腺癌の質的診断を行い、縮小手術の適応となる病理学的な非浸潤癌を術前に同定できるかどうかを判断する臨床試験である。「エンドポイントは、特異度 (病理学的浸潤癌を術前 CT で浸潤癌と診断した比率) の 95%信頼下限が 97%以上」で、予定集積症例数 450 例として 2002 年 12 月 1 日に登録を開始した。解析対象 330 例が集積された時点での特異度は 93.4%で、当初に企画した 97%を達成する可能性が極めて低く、本研究を継続する利点は少ないと判断して 2004 年 5 月 21 日に登録を終了した。全体で 32 施設より 811 例が登録され、主たる解析は肺葉切除が施行された 562 例の腺癌症例 (全登録例の 69%) で行う予定である。CT 画像の中央判定は 2005 年 6 月に終了し、現在は病理標本の中央判定を行っている段階である。本研究において、術前 HRCT による病理学的非浸潤癌の診断基準としては「consolidation の径/最大腫瘍径 $\leq$ 50%」を用いたが、今後はカットオフ値を 50%以外の値に変化させ、特異度の変化を評価する ROC 分析も探索的検討として行う予定である。また、1. 画像所見と病理所見の対比検討、2. 腫瘍径 1cm 以下の肺がん症例の検討、3. 肺葉切除と縮小手術の合併症の比較検討、などの研究も、主たる解析とは別個に行う予定である。

#### ⑥術後補助化学療法を念頭においた S1+Gemcitabine

の第 II 相試験: 肺癌術後補助化学療法や高齢者進行肺癌患者にも用いることが可能な安全でかつある一定の治療効果を有する 2 剤併用化学療法の開発を目的として UFT とゲムシタビン併用の多施設共同第 II 相試験を行った。2000 年 7 月より 2002 年 9 月までの期間に 44 例が登録された。臨床背景で特徴的なことは 75 歳以上の高齢者が 21 例 (48%) と多いことである。治療投与サイクルは年齢別の差がなく 75 歳以上でも 48%が 5 サイクル以上の化学療法を受けていた。血液毒性が主で grade 3、4 の好中球減少は 57% (grade 4 は 20%) に見られるが grade 4 の貧血や血小板減少は見られなかった。非血液毒性は少なく、grade 3、4 は 5%以下であった。44 名中、18 例 (41%) に奏効が認められた。生存に関しては、全 44 例の中間生存期間は 13.2 カ月で 1 年および 2 年生存率は各々 59% と 34%であった。また 75 歳以上の高齢者群の予後も 75 歳以下の群とほぼ同じであった。以上、本治療は肺癌術後補助化学療法や高齢者進行肺癌の治療の臨床試験において検討する価値はあると思われる。

### 3. 胸腺腫の治療

①進行・再発胸腺腫に対する CODE 療法による dose-intensive chemotherapy の phase II study : 初回治療又は切除後／放射線照射後の切除不能再発例に対し Cisplatin + Vincristine + Doxorubicin + Etoposide (CODE) 療法を用いた dose intensive chemotherapy の有効性、毒性を検討した。

1997 年 7 月 29 日に登録を開始、2004 年 3 月に登録を終了した。治療は CODE9 コース投与した。国立がんセンター中央病院より 10 例、東病院、近畿大、大阪市立総合医療センターよりそれぞれ 5 例、旭川医大、神奈川県がんセンターより各 2 例、新潟県立がんセンターより 1 例がエントリーした。男性 16 例、女性 14 例、年齢の中央値は 47.5 才、登録時の PS は 0 : 11、1 : 18、2 : 1 であった。病期は IVa 22 例、IVb 8 例であった。胸腺腫特有の合併症として重症筋無力症赤芽球癆を各々 1 名認めた。Grade 3/4 の白血球、ヘモグロビン、好中球、血小板減少をそれぞれ 66.7、83.3、86.7、26.7%に認めた。また grade 3/4 の感染、悪心、嘔吐をそれぞれ 10%、6.7%に認めた。生存期間は 6.12 年で 2 年生存率は 82.3%、無増悪生存期間は 0.79 年であった。

進行・再発胸腺腫に対し CODE 療法は有効かつ安全に投与可能と示唆された。

②局所進行胸腺腫に対する CODE 療法による化学療法を併用した combined modality の phase II trial : 1 例

胸郭内に限局するが、正岡の分類で III 期又は III 期相当で治癒切除不能胸腺腫に対し cisplatin + vincristine + doxorubicin + etoposide (CODE) 療法による化学療法を併用した combined modality の効果及び安全性を評価した。

1997 年 7 月 29 日に登録を開始、2005 年 4 月 13 日に 23 例の登録を終了した。化学療法として CODE9 コースを行った。手術療法 (13 例) については胸腺全摘を行った。根治度は治癒切除 9 例、非治癒切除 2 例、試験開胸 2 例であった。

放射線治療は治癒切除後 48Gr/24fr、非治癒切除/非切除後 60Gr/30fr 行った。

国立がんセンター中央病院より 5 例、近畿大、大阪市立総合医療センター、神戸市立中央病院より 4 例、国立がんセンター東病院、新潟県立がんセンターより 2 例、神奈川県立がんセンター、横浜市立病院より各 1 例がエントリーした。

男性 17 例、女性 6 例で年齢の中央値は 56 才であった。化学療法による有毒事象に加え放射線治療による食道炎、皮膚炎等を認めた。23 例中 5 例が死亡、2 年および 5 年生存率は 95.7 および 76.5% であった。無増悪生存期間中央値は 4.5 年、2 および 5 年無増悪生存率は 76.7% および 35.1% であった。

#### 4 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うける。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うける。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. Sekine, I., Saijo, N., et al., Cancer chemotherapy-overview on the clinical impact of polymorphisms in metabolizing enzymes. *Encyclopedia of diagnostic genomics and proteomics*, 1: 189-93, 2005.
2. Horiike, A., Saijo, N., et al., Small cell lung cancer: Current therapy and novel agents. *Oncology*, 19: 47-58, 2005.
3. Saijo, N., What phase III trials are needed

to improve the treatment of advanced non-small cell lung cancer? *Nature Clin. Practice Oncol.*, 2: 275, 2005.

4. Saijo, N., EGFR-TKI therapy for non-small cell lung cancer in Asian patients. *Signal*, 6: 2-3, 2005.
5. Koizumii, F., Saijo, N., et al., Establishment of a human non-small cell lung cancer cell line resistant to gefitinib. *Int. J. Cancer*, 116: 36-44, 2005.
6. Sekine, I., Tamura, T., Phase I clinical trials in oncology. *N. Engl. J. Med.*, 352(23): 2451-3, 2005.
7. Takano, T., Tamura, T., et al., Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Increased Copy Numbers Predict Gefitinib Sensitivity in Patients With Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 23(28): 6829-37, 2005.
8. Kubota, K., Nishiwaki, Y., Noda, K., Mori, K., Kawahara, M., Negoro, S., Watanabe, K., Imamura, F., Tamura, T., Saijo, N. et al., Pilot study of concurrent etoposide and cisplatin plus accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin for limited-stage small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group 9903. *Clin. Cancer Res.*, 11(15): 5534-8, 2005.
9. Ishikura, S., Nishiwaki, Y., et al., A phase II study of hyperfractionated (HART) after induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 61: 1117-1122, 2005.
10. Usami, N., Hida, T., Establishment and characterization of four malignant pleural mesothelioma cell lines from Japanese patients. *Cancer Sci.*, *in press*.
11. Yatabe, Y., Hida, T., A rapid, sensitive assay to detect EGFR mutation in small biopsy specimens from lung cancer. *J Mol Diagn.*, *in press*.
12. Oshita, F., Noda, K., et al., Genomicwide cDNA microassay screening of genes related to benefits and toxicities platinum-based

- chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Am J Clin Oncol.*, 28(4): 367-70, 2005.
13. Atagi, S., Kawahara, M., Tamura, T., Noda, K., Watanabe, K., Yokoyama, A., Saijo, N., et al., Standard Thoracic Radiotherapy With or Without Concurrent Daily Low-dose Carboplatin in Elderly Patients with Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: a Phase III Trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 35(4): 195-201, 2005.
  14. Endo, K., Kawahara, M., et al., Epidermal growth factor receptor gene mutation in non-small cell lung cancer using highly sensitive and fast TaqMan PCR assay. *Lung Cancer*, 50: 375-384, 2005.
  15. Kawai, H., Kawahara, M., et al., Smoking history before surgery and prognosis in patients with stage IA non-small-cell lung cancer ---a multicenter study. *Lung Cancer*, 49: 63-70, 2005.
  16. Sasaki, H., Kawahara, M., et al., EGFR Mutation Status in Japanese Lung Cancer Patients: Genotyping Analysis Using Light Cycler. *Clin Cancer Res.*, 15: 2924-2929, 2005.
  17. Kawahara, M., Irinotecan in the treatment of small cell lung cancer: a review of patient safety considerations. *Expert Opin Durg Saf.*, 5 303-305, 2006.
  18. Sasaki, H., Kawahara, M., et al., EGFR and ErobB2 mutation status in Japanese lung cancer patients. *Int J Cancer*, 118: 180-184, 2006.
  19. Kawaguchi, T., Kawahara, M., et al., Second Primary Cancers in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Successfully Treated with Chemo-radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.*, 36: 7-11, 2006.
  20. Yonesaka, K., Nakagawa, K., et al., Small interfering RNA targeting survivin sensitizes lung cancer cell with mutant p53 to adriamycin. *Int J Cancer*, 812-820, 2006.
  21. Yamamoto, N., Nakagawa, K., et al., Phase II study of weekly paclitaxel for Relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res.*, 777-782, 2006.
  22. Okamoto, I., Nakagawa, K., et al., EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol.*, 2006 *in press.*
  23. Asai, G., Nakagawa, K., et al., Phase I and Pharmacokinetic Study of Combination Chemotherapy Using Irinotecan and Paclitaxel in Patients. *Journal of Thoracic Oncology*, 2006 *in press.*
  24. Yamamoto, N., Nakagawa, K., et al., Randomized phase II study of carboplatin / gemcitabine versus vinorelbine / gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 0104. *CANCER*, 2006 *in press.*
  25. Ohe, Y., Negoro, S., Matsui, K., Nakagawa, K., 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.
  26. Sugiura, T., Negoro, S., Phase I/II study of amrubicin, a novel 9-aminoanthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Investigational New Drugs*, 23: 331-337, 2005.
  27. Matsui, K., Negoro, S., Takeda, K., Nakagawa, 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.*, 35: 181-187, 2005.
  28. Yoshimura, N., Matsui, K., Negoro, S., Nakagawa, K., et al., EKB-569, a new irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with clinical activity in patients with non-small cell lung cancer with acquired resistance to gefitinib. *Lung Cancer*, 51: 363-368, 2005.
  29. Tada T., Matsui K., et al., Non-small cell lung cancer: Radiation therapy for locoregional recurrence after complete resection. *Int J Clin Oncol.*, 10: 425-428, 2005.
  30. Iwasaki, T., Matsui, K., et al., Hepatoma-derived growth Factor as a Prognostic marker in completely resected non-small-cell lung cancer. *ONCOLOGY REP.*, 13: 1075-1080, 2005.
  31. Mori, K., et al., A phase II study of

- docetaxel and infusional cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Chemotherapy* 51: 120-125, 2005.
32. Mori, K., et al., Development of a novel computer-aided diagnosis system for automatic discrimination of malignant from benign solitary pulmonary nodules on thin-section dynamic computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.*, 29: 215-222, 2005.
33. Matsuguma, H., Mori, K., et al., Risk of pleural recurrence after needle biopsy in patients with resected early stage lung cancer. *Ann Thorac Surg.*, 80: 2026-2031, 2005.
34. Omiya, H., Imamura, F., et al., Rapid staining using modified Gill-Shorr method: a reliable procedure for quick bronchoscopic diagnosis: A new rapid cytological staining. *Acta Cytologica*, *in press*.
35. Ueno, K., Imamura, F., et al., Clinical experience with autofluorescence imaging (AFI) system in patients with lung cancers and precancerous lesions. *Respiration*, *in press*.
36. Uchida, J., Imamura, F., et al., Value of rapid cytology tests in the diagnosis of peripheral lung cancer by fluoroscopy-guided bronchoscopy. *J Thorac Oncol.*, *in press*.
37. Tsuboi, M., Kato, H., Nagai, K., Tada, H., Ichinose, Y., et al., Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*, 16: 1123-8, 2005.
38. Ikeda, N., Kato, H., et al., Present strategy of lung cancer screening and surgical management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.*, 11: 363-6, 2005.
39. Furukawa, K., Kato, H., et al., Microwave coagulation Therapy in Canine Peripheral Lung Tissue. *J. of Surgical Research*, 123: 245-250, 2005.
40. Kato, Y., Kato, H., et al., Frequent loss of E-cadherin and/or catenins in intrabronchial lesions during carcinogenesis of the bronchial epithelium. *Lung Cancer.*, 48(3): 323-330, 2005.
41. Fujii K, Kato H., et al., Clinical-scale high-throughput human plasma proteome analysis: Lung adenocarcinoma. *Proteomics*, 5: 1150-1159, 2005.
42. Kato H., et al., Postoperative adjuvant therapy for completely resected early-stage non-small cell lung cancer, *Int. J Clinical Oncology.* 10: 157-164, 2005
43. Nakamura, H., Kato, H., et al., Expression pattern of the scaffold protein IQGAP1 in lung cancer, *Oncology Rep.*, 13(3): 427-431, 2005.
44. Shimizu, K., Kato, H., et al., Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2cm and revealed by ground-glass opacity at CT. *Lung Cancer*, 51: 173-9, 2006.
45. Fukushima, M., Koike, T., et al., Histologically unique case of combined small cell and squamous cell carcinoma in a polypoid bronchial tumor. *Pathology International.*, 55: 785-91, 2005.
46. Watanabe, S., Asamura, H., et al., Problems in diagnosis and surgical management of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.*, 79: 1682-5, 2005.
47. Yamazaki, S., Asamura, H., et al., Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer*, 49: 217-23, 2005.
48. Nakagawa, K., Asamura, H., et al., Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest.*, 128: 140-4, 2005.
49. Tateishi, U., Asamura, H., et al., Mucin-producing adenocarcinoma of the lung: thin-section computed tomography findings in 48 patients and their effect on prognosis. *J Comput Assist Tomogr.*, 29: 361-8, 2005.
50. Sakurai, H., Asamura, H., et al., Left pneumonectomy for lung cancer after correction of contralateral partial anomalous pulmonary venous return. *Ann Thorac Surg.*, 79: 1778-80, 2005.
51. Yoshida, Y., Asamura, H., et al., Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Lung*

- Cancer, 50: 1-8, 2005.
52. Goya, T., Asamura, H., et al., Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study. Lung Cancer, 50: 227-34, 2005.
  53. Peng, WX., Asamura, H., et al., Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. Cancer Sci., 96: 661-7, 2005.
  54. Kikuchi, S., Asamura, H. et al., Promoter methylation of DAL-1/4.1B predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res., 11: 2954-61, 2005.
  55. Asamura, H., Tada, H., Nagai, K., et al., Neuroendocrine Neoplasms of the Lung: A Prognostic Spectrum. J Clin Oncol., 24: 70-6, 2006.
  56. Ichinose, Y., et al., UFT plus gemcitabine combination chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. Br J Cancer, 93: 770-3, 2005.
  57. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al. Intrathoracic omental herniation through the esophageal hiatus in a young patient. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg., 53: 452-4, 2005.
  58. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al., Triplet chemotherapy with cisplatin, gemcitabine and vinorelbine for malignant pleural mesothelioma. Jpn J Clin Oncol., 35: 433-8, 2005.
  59. Okamoto, T., Ichinose, Y., et al., Long-term survivors in stage IV non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 47: 85-91, 2005.
  60. Okamoto, T., Ichinose, Y., et al., Serum carcinoembryonic antigen as a predictive marker for sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer, 41: 1286-90, 2005.
  61. Rosell, R., Ichinose, Y., et al., Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. Lung Cancer, 50: 25-33, 2005.
  62. Shoji, F., Ichinose, Y., et al., Long-term survival after an aggressive surgical resection and chemotherapy for stage IV pulmonary giant cell carcinoma. World J Surg Oncol., 3: 32-35, 2005.
  63. Shoji, F., Ichinose, Y., et al., Malignant schwannoma of the upper mediastinum originating from the vagus nerve. World J Surg Oncol., 3: 65, 2005.
  64. Taron, M., Ichinose, Y., et al., Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res., 11: 5878-85, 2005.
  65. Tsuchiya, R., Ichinose, Y., Kato, H., et al., 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). J Thorac Cardiovasc Surg., 129: 977-83, 2005.
  66. Ikeda, J., Ichinose, Y., et al., Phase I Study of Amrubicin Hydrochloride and Cisplatin in Patients Previously Treated for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Jpn J Clin Oncol., 36: 12-6, 2006.
  67. Nagano, J., Ichinose, Y., et al., A Prospective Japanese Study of the Association between Personality and the Progression of Lung Cancer. Intern Med., 45: 57-63, 2006.
  68. Takamochi, K., Nagai, K., et al., Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomograph in non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer, 47: 235-242, 2005.
  69. Yoshida, J., Nagai, K., Nishiwaki, Y., et al., Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: Fifty-case experience. J. Thorac Cardiovasc Surg., 129: 991-996, 2005.
  70. Shimizu, K., Nagai, K., et al., Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg., 130: 160-165, 2005.
  71. Tsuta, K., Nagai, K., et al., Primary lung adenocarcinoma with massive lymphocyte infiltration. Am. J. Clin. Pathol., 123: 547-552, 2005.
  72. Don, B., Kondo, T., et al., Computed tomographic images reflect the biologic behavior of small lung adenocarcinoma: They correlate with cell

- proliferatopm, microvasculatrztion, cell adhesion, degradation of extracellular matrix, and K-ras mutation. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 130(3): 733-739, 2005.
73. Suzuki, S., Kondo, T., et al., Inflammatory Mediators down- Regulate 11  $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 in a Human Lung Epithelial Cell Line BEAS-2B and the Rat Lung. Tohoku J. Exp. Med., 207: 293-301, 2005.
74. Okada, M., et al., Effect of tumor size on prognosis in non-small cell lung cancer: The role of segmentectomy as a type of lesser resection. J Thorac Cardiovasc Surg., 129: 87-93, 2005.
75. Okada, M., et al., Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: Lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. J Thorac Cardiovasc Surg., 129: 825-830, 2005.
76. Okada, M., et al., Hybrid surgical approach of video-assisted minithoracotomy for lung cancer : Significance of direct visualization on quality of surgery, CHEST, 128: 2696-2701, 2005.
77. Harada, H., Okada, M., et al. Functional advantage following radical segmentectomy over lobectomy for lung cancer. Ann Thorac Surg., 80: 2041-2045, 2005.
78. Matsuoka, H., Okada, M., et al., Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. Eur J Cardiothorac Surg., 28: 380-383, 2005.
79. Ito, A., Okada, M., et al., Increased expression of connexin 26 in the invasive component of lung squamous cell carcinoma: Significant correlation with poor prognosis. Cancer Letters, May 6; [Epub ahead of print], 2005.
80. Yatabe, Y, Mitsudomi T., et al. EGFR Mutation Is Specific for Terminal Respiratory Unit Type Adenocarcinoma. Am J Surg Pathol., 29: 633-639 2005.
81. Toyooka, S., Mitsudomi, T., et al., EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. N Engl J Med., 352: 2136, 2005.
82. Mitsudomi, T., Hida, T., et al., Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Predict Prolonged Survival After Gefitinib Treatment in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer With Postoperative Recurrence. J Clin Oncol., 23: 2513-2520, 2005.
83. Karube, Y., Mitsudomi, T., et al., Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients. Cancer Sci, 96: 111-115, 2005.
84. Fukui, T., Mitsudomi, T., et al., Significance of number of positive lymph nodes in resected non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol., 1: 120-125, 2006.

日本語論文

1. 多田弘人、6. III期非小細胞肺癌の治療 (2)外科の立場から、コンセンサス癌治療、第4巻、第4号、200-203 ページ、2005 年
2. 多田弘人、非小細胞肺癌に対する術前治療、MOOK肺癌の臨床 2004-2005 疫学 発見 診断 治療、篠原出版新社、P.215-221、2005 年
3. 多田弘人、小細胞肺癌の外科、MOOK肺癌の臨床 2005-2006、篠原出版新社、P.187-192、2006 年