

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

限局期小細胞肺がんの予後改善を目指した集学的治療の研究

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 西條 長宏

平成15（2003）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

限局期小細胞がんの予後改善を目指した集学的治療の研究----- 1
西條 長宏

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 8

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 19

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
総括研究報告書

「限局期小細胞肺がんの予後改善を目指した集学的治療の研究」に関する研究

主任研究者 西條 長宏 国立がんセンター中央病院 薬物療法部長

研究要旨

限局期小細胞肺がんの予後改善を目的に、「エトポシド+シスプラチン（EP）療法と加速多分割胸部放射線療法（AH-TRT）の同時併用後の EP 療法と塩酸イリノテカン+シスプラチン（IP）療法の第 III 相比較試験」を計画し、本年度より症例登録を開始した。研究準備段階においては、全国規模の共同研究グループを組織し、データセンターや臨床試験支援機構の研究体制を整備した。試験実施計画書は、プロトコル検討委員会で協議を重ねて作成し、第三者による公正な審査を受け、承認を得た。症例登録は平成 14 年 9 月から開始し、順調に進行中である。

分担研究者		
田村友秀	国立がんセンター中央病院	医長
西脇 裕	国立がんセンター東病院	部長
森 清志	栃木県立がんセンター	医長
渡辺古志郎	横浜市立市民病院	副院長
野田和正	神奈川県立がんセンター	部長
横山 晶	県立がんセンター新潟病院	部長
杉浦孝彦	愛知県がんセンター	部長
根来俊一	大阪市立総合医療センター	部長
今村文生	大阪府立成人病センター	部長
松井 薫	大阪府立羽曳野病院	部長
福岡正博	近畿大学内科第四教室	教授
河原正明	国立療養所近畿中央病院	部長
上岡 博	岡山大学医学部付属病院	講師

- 分な症例数と質を確保するため全国の肺がん治療の主要施設から試験参加施設を選び、研究グループを組織する。データセンターなど臨床試験支援機構の協力体制を整備する。
2. 実施計画書の作成：本試験の適正な実施のための科学的・倫理的で十分実施可能な試験実施計画書をプロトコル検討委員会で作成する。
 3. 実施計画書の審査・承認：第三者による試験実施計画書の公正な審査を受け、承認を得る。
 4. 施設 IRB 承認と登録開始：各施設の IRB に申請し、承認を受けた上で、症例登録を開始する。
- （倫理面の配慮）

試験実施計画書において、(1)施設 IRB の承認 (2)文書を用いた十分な説明後、被験者本人の自由意思による同意 (3)個人情報への厳守 (4)臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会による第三者的監視機構の設置を必須として、計画・実施する。

A. 研究目的

限局期小細胞肺がんの予後改善を目的として、エトポシド+シスプラチン（EP）療法 1 コースと加速多分割胸部放射線療法（AH-TRT）の同時併用（EP/AH-TRT）後に、塩酸イリノテカン+シスプラチン（IP）療法 3 コースを追加する治療法の有用性を検証するため、従来標準的治療であるエトポシド+シスプラチン（EP）療法 3 コースの治療法を対照とした大規模第 III 相比較試験を計画し、適正に実施する。

B. 研究方法

1. 研究体制の整備：本試験の実施において十

C. 研究結果

1. 研究体制の整備

本研究実施の登録症例数および質の確保のため、厚生労働省がん研究助成金 11 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」—JCOG（Japan Clinical Oncology Group）肺がん内科グループ—参加施設を中心に新規施設を加えた、班員 13 施設、協力者 25 施設より構成する全国規模の臨床試験グループを組織した。また、日本公定書協会臨床試験データセンター、JCOG の臨床試験審査委員会や臨床試験支援機構の協力

を得、本試験の研究実施体制を整備した。

2. 実施計画書の作成および審査

本研究は、厚生労働省がん研究助成金11指-4「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」と共同研究体制をとっており、11指-4を中心に組織するJCOGプロトコール作成支援機構および審査機構の協力を得て、実施計画書を作成し、承認を得た。

(a) JCOG 臨床試験審査委員会/運営委員会プロトコールコンセプト承認（平成13年2月）

(b) JCOG プロトコール検討委員会における検討（平成13年3月より）

(c) JCOG 臨床試験審査委員会提出（平成14年1月）

(d) JCOG 臨床試験審査委員会承認（平成14年7月）

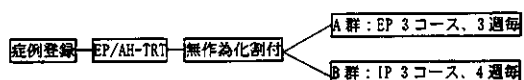
3. 実施計画書の概要

[研究形式] 第III相無作為化比較試験。エンドポイントは生存期間。

[対象症例] 限局期小細胞肺癌の初回治療例で、70才以下、ECOG Performance Status (PS) 0-1、主要臓器機能が保持された症例。患者本人の自由意思による文書同意を必須とする。

[症例登録と無作為化割り付け] 公定書協会臨床研究データセンターでの中央登録・無作為化割り付け方式をとる。無作為化割り付けの調整因子は施設とPS。

[治療内容] EP療法1コースとAH-TRTを同時併用後、EPあるいはIP療法3コースを実施する。



EP療法: エトポシド 100 mg/m² day 1, 2, 3
シスプラチン 80 mg/m² day 1, 8, 15
IP療法: イリノテカン 60 mg/m² day 1, 8, 15
シスプラチン 60 mg/m² day 1
胸部放射線療法(AH-TRT): 45Gy/30fr./3weeks

[解析方法] 最終解析は症例集積終了5年後。中間解析2回、安全性モニタリング年2回。

[予定症例数] 270例(無作為化割り付け250例)、集積期間3年。

4. 試験の進捗状況

平成14年9月より日本公定書協会臨床研究データセンター(国立がんセンター研究所がん情報研究部内)において症例登録の受け付けを開始し、施設IRBの承認を得た施設から順次症例登録を開始した。

症例登録状況では、平成15年3月末日までに38例が登録され、治療を開始している。現在まで重篤な有害事象の報告はない。平成3月にデータセ

ンターにより最初の定期モニタリングが実施され、現在解析中である

D. 考察

我々は、進展期小細胞肺癌に対するイリノテカン+シスプラチン(IP)療法の有用性を第III相試験において検証して、ニューイングランドジャーナル オブ メディシン誌に発表し、世界的な評価を得た。このIP療法を限局期小細胞肺癌の放射線化学療法に組み込んだ本研究は、限局期小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立のための最重要課題であると同時に独創的な研究であるといえる。適正な臨床試験の実施には、研究体制の整備と適切なデザインの研究計画の作成が不可欠である。本研究では、症例数および質の確保の点から全国の主要38施設で構成する研究グループを組織し、日本公定書協会臨床研究データセンター、JCOGの運営委員会や臨床試験支援機構の協力を得、研究体制を整えた。実施計画書の作成ではプロトコール検討委員会で協議を重ね、JCOG臨床試験審査委員会での科学性、倫理性、実施可能性について審査を受け、承認を得た。以上の準備を完了し、平成14年9月に本試験の症例登録を開始している。現在まで順調に進行中である。症例集積を計画どおり進めること、適正実施により試験の質を確保すること、は極めて重要であり、全参加施設が協力して推し進めてゆかねばならない。

E. 結論

限局期小細胞肺癌の予後改善を目指した「EP療法とAH-TRT同時併用後のEP療法とIP療法の第III相比較試験」は、研究グループの組織、データセンター、臨床試験支援機構など研究体制が整備され、適切なデザインの実施計画書を作成、第三者による公正な審査、承認を経て、平成14年9月に症例登録を開始した。本研究は、順調に進行中である

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saijo N, Tamura T and Nishio K. Strategies for the development of novel anticancer drugs. Cancer Chemother. Pharmacol. 2003, in press

2. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N for the Members of the Japan Clinical

- Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin as compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med* 2002, 346(2): 85-91
3. Naruse I, Ohmori T, Ao Y, Fukumoto H, Kuroki T, Mori M, Saijo N and Nishio K. Antitumor activity of the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TK1) IressaR (ZD1839) in an EGFR-expressing multidrug resistant cell line in vitro and in vivo. *Int. J. Cancer* 2002, 98: 310-315
 4. Natsume T, Koh Y, Kobayashi M, Fukumoto H, Takahashi F, Nakamura T, Ohe Y, Saijo N and Nishio K. Enhanced antitumor activities of TZT-1027 against TNF- α or IL-6 secreting Lewis lung carcinoma in vivo. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002, 49: 35-47
 5. Inomata M, Kaneko A, Kunimoto T, Saijo N. In vitro thermo- and thermochemosensitivity of retinoblastoma cells from surgical specimens. *Int. J. Hyperthermia* 2002, 18: 50-61
 6. Kusaba H, Tamura T, Shimoyama T, Hotta K, Inoue A, Nokihara H, Ueda Y, Akiyama Y, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Kodama T and Saijo N. Phase I/II study of 3-week cycle cisplatin-gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol* 2002, 32(2): 43-47
 7. Koh Y, Tsunoda T, Iwahashi M, Yamaue H, Ishimoto K, Tanimura H, Fukumoto H, Nakamura T, Tatsumi Y, Shimizu M, Saijo N and Nishio K. Decreased expression of α 2,8 sialyltransferase and increased expression of β 1,4 N-acetylgalactosaminyltransferase in gastrointestinal cancers. *Exp. Biol. Med.* 2002, 227(3): 196-200
 8. Takahashi F, Akutagawa S, Fukumoto H, Tsukiyama S, Ohe Y, Takahashi K, Fukuchi Y, Saijo N and Nishio K. Osteopontin induces angiogenesis of murine neuroblastoma cells in mice. *Int. J. Cancer* 2002, 98: 707-712
 9. Naruse I, Fukumoto H, Saijo N and Nishio K. Enhanced anti-tumor effect of trastuzumab in combination with cisplatin. *Jpn. J. Cancer Res.* 2002, 93: 574-581
 10. Ohe Y and Saijo N. Results of recent Japanese clinical trials in lung cancer. *Clin. Lung Cancer* 2002, 3(4): 243-248
 11. Ohira T, Akutagawa S, Usuda J, Nakamura T, Hirano T, Tsuboi M, Nishio K, Taguchi F, Ikeda N, Nakamura H, Konaka C, Saijo N and Kato H. Up-regulated gene expression of angiogenesis factors in post-chemotherapeutic lung cancer tissues determined by cDNA macroarray. *Oncology Rep.* 2002, 9: 723-728
 12. Fukuoka K, Arioka, H, Iwamoto Y, Fukumoto H, Kurokawa H, Ishida T, Tomonari A, Suzuki T, Usuda J, Kanzawa F, Kimura H, Saijo N and Nishio K. Mechanism of vinorelbine-induced radiosensitization of human small cell lung cancer cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002, 49: 385-390
 13. Sekine I, Nishiwaki Y, Ogino T, Yokoyama A, Saito M, Mori K, Tsukiyama I, Tsuchiya S, Hayakawa K, Yoshimura K, Ishizuka N and Saijo N. Phase II study of twice-daily high-dose thoracic radiotherapy alternating with cisplatin and vindesine for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: JCOG 9306. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20(3): 797-803
 14. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H and Saijo N for the members of the JCOG. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the JCOG study 9104. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20(14): 3054-3060
 15. Saijo N. Translational study in cancer research. *Int. Med.* 2002, 41(10): 770-773
 16. Kawamura-Akiyama Y, Kusaba H, Kanzawa F,

- Tamura T, Saijo N and Nishio K. Non-cross resistance of ZD0473 in acquired cisplatin-resistant lung cancer cell lines. *Lung Cancer* 2002, 38: 43-50
17. Koh Y, Nishio K and Saijo N. Mechanisms of action of cancer chemotherapeutic Agents: topoisomerase inhibitors. In "Cancer Handbook" Reference Nature Publishing Group, Crinan Street, London, UK. Chap 2002, 84C, 1313-1322
 18. Saijo, N. Irinotecan combined with radiation therapy for patients with stage III non-small-cell lung cancer: current trials. *Clin Lung Cancer* 2002, 4(Suppl. 1): S21-S25
 19. Saijo N. The molecular biology and signal transduction of epidermal growth factor receptor. *New Developments in lung cancer* 2002, 1(2): 3-6
 20. Sunaga N, Kohno T, Yanagitani N, Sugimura H, Kunitoh H, Tamura T, Takei Y, Tsuchiya S, Saito R, Yokota J. Contribution of the NQO1 and GSTT1 Polymorphisms to Lung Adenocarcinoma Susceptibility. *Cancer Epidemiology, Biomarkers Prev* 2002, 11:730-738
 21. Yanagitani N, Kohno T, Sunaga N, Kunitoh H, Tamura T, Tsuchiya S, Saito R, Yokota J. Localization of a human lung adenocarcinoma susceptibility locus, possibly syntenic to the mouse Pas1 locus, in the vicinity of the D12S1034 locus chromosome 12p11.2-p12.1. *Carcinogenesis* 2002 23(7):1177-1183
 22. Yanagitani N, Kohno T, Kim J-G, Kunitoh H, Tamura T, Takei Y, Tsuchiya S, Saito R and Yokota J. Identification of D19S246 as a novel lung adenocarcinoma susceptibility locus by genome survey with 10-cM resolution microsatellite markers. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* in press
 23. Niho S, Ohe Y, Kakinuma R, Kubota K, Matsumoto T, Ohmatsu H, Goto K, Nishiwaki Y : Phase II study of docetaxel and cisplatin administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2002; 35: 209-214.
 24. Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, Tominaga K, Tsuura Y, Honjo S. Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1 N0 M0 adenocarcinoma of the lung: A predictor of lymph node metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 124(2): 278-284, 2002
 25. Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunitoh H, Aono H, Yamagata T, and Kase M. Endobronchial Ultrasonography for Mediastinal and Hilar Lymph Node Metastases of Lung Cancer. *Chest* 2002, 121: 1498-1506
 26. Ikehara M, Oshita F, Kameda Y, Ito H, Ohgane N, Suzuki R, Saito H, Yamada K, Noda K and Mitsuda A. Expression of survivin correlated with vessel invasion is a marker of poor prognosis in small adenocarcinoma of the lung. *Oncology Reports* 2002, 9:834-838
 27. Oshita F, Kameda Y, Ikehara M, Tanaka G, Yamada K, Nomura I, Noda K, Shotts A, Fujita A, Arai H, Ito H, Nakayama H and Mitsuda A. Increased expression of integrin $\beta 1$ is a poor prognostic factor in small-cell lung cancer. *Anticancer Research* 2002, 22:1065-1070
 28. Kondoh T, Yamada K, Noda K, Nakayama H and Kamada Y. Radiologic-prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2002, 36:49-57
 29. Ito H, Oshita F, Kameda Y, Suzuki R, Ikehara M, Arai H, Mitsuda A, Saito H, Yamada K, Noda K and Nakayama H. Expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in small adenocarcinomas. *Oncology Reports* 2002, 9:119-123
 30. Negoro S, Masuda N, Takada Y, Sugiura T, Kudoh S, Katakami N, Ariyoshi Y, Ohashi Y, Niitani H, and Fukuoka M. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *BJC* 2003, 88: 335-341

31. Tsurutani J, Komiya T, Uejima H, Tada H, Negoro S, Oka M, Kohno S, Fukuoka M, Nakagawa K. Mutational analysis of the β -tubulin gene in lung cancer. *Lung Cancer* 2002, 35: 11-16
32. Tsurutani J, Nitta T, Hirashima T, Komiya T, Uejima H, Tada H, Negoro S, Tohda A, Fukuoka M, Nakagawa K. Point mutations in the topoisomerase I gene in patients with non-small cell lung cancer treated with irinotecan. *Lung Cancer* 2002, 35: 299-304
33. Takeda K, Takifuji N, Uejima H, Yoshimura N, Terakawa K, Negoro S. Phase II study of irinotecan and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002, 38: 303-308
34. Mukai M, Togawa A, Imamura F, Iwasaki T, Ayaki M, Mammoto T, Nakamura H., Tatsuta M., Inoue M. Sustained tyrosine-phosphorylation of FAK through Rho-dependent adhesion to fibronectin is essential for cancer cell migration. *Anticancer Res* 2002, 22(6A): 3175-3184
35. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Kusunoki Y, Nakayama T, Imamura F. Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg* 2002, 73(2): 386-392
36. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiaki Y, ansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Wolf M, Macleod A, Forsythe B, Feyereislova A, Dong RP, and Baselga JA. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial). in press.
37. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, Takeda K, Swaisland H, Nakatani I, Hirose M, Dong R-P and Fukuoka M. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral edipermal growth factor receptor trysine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839, Iressa) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Annals of Clinical of Oncology* 2002 in press.
38. Komiya T, Fusetani N, Matsunaga S, Kubo A, Kaye FJ, Kelly MJ, Tamura K, Yoshida M, Fukuoka M and Nakagawa K. Ritterazine B, a new cytotoxic natural compound, induuces apoptosis on cancer cell , *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2002. in press.
39. Yamada M, Kudoh S, Fukuda H, Nakagawa K, Yamamoto N, Nishimura Y, Negoro S, Takeda K, Tanaka M and Fukuoka M. Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002, 87: 258-263.
40. Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, Takeuchi K, Furuse K, Yoneda S, Hasegawa K, Noda K, Kinoshita H, Kimura I, Taguchi T, Kanamaru R, Horikoshi N and Niitani H. Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. *Int J Clin Oncol* 2002, 7: 177-186.
41. Inoue A, Kunitoh H, Mori K, Nukiwa T, Fukuoka M and Saijo N. Phase I trial of weekly docetaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002, 38: 205-209.
42. Matsumoto T, Ohashi Y, Morita S, Kobayashi K, Shibuya M, Yamaji Y, Eguchi K, Fukuoka M, Nagao K, Nishiaki Y and Niitani H. The quality of life questionnaire for cancer patients treated with anticancer drugs (QOL-ACD): validity and reliability in japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Qual Life Res* 2002, 11: 483-493.
43. Fujita E, Nagasaka Y, Kozuka T, Ebara H and Fukuoka M. Correlation among the indices of high-resolution computed tomography, pulmonary function tests, pulmonary perfusion scans and exercise tolerance in cases of chronic pulmonary emphysema. *Respiration* 2002, 69: 30-37.
44. Ogawara M, Kawahara M, Hosoe S, Atagi S, Kawaguchi T, Okishio K, Naka N, Sunami T, Mitsuoka S, Inoue K, Haryu H, Yoneda T and

- Origasa H. A Feasibility Study of Paclitaxel 225 mg/m² and Carboplatin AUC=6 in Untreated Advanced Non-small Cell Lung cancer Patients in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2002, 32 :48-53
45. Naka N, Kawahara M, Okishio K, Hosoe S, Ogawara M, Atagi S, Takemoto Y, Ueno K, Kawaguchi Y, Tsuchiyama T, Furuse K. Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002, 37:319-323
 46. Atagi S, Kawahara M, Hosoe S, Ogawara M, Kawaguchi T, Okishio K, i Naka N, Sunami T, Mitsuoka S, Akira M. A phase II study of continuous concurrent thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002, 36:105-111
 47. Takigawa N, Fujiwara K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Hiraki A, Shibayama T, Segawa Y, Kamei H, Hiraki S, Tanimoto M, and Harada M: Fractionated administration of irinotecan and cisplatin for treatment of extensive disease small-cell lung cancer: A phase II study. *Anticancer Res* in press.
 48. Fujiwara K, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Hamasaki S, and Tanimoto M: Dramatic effect of ZD1839 ('Iressa') in a patient with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer* in press.
 49. Kozuka T, Kiura K, Katayama H, Fujii N, Ishimaru F, Ikeda K, Ueoka H, Hamasaki S, Yoshino T, Kashihara Y, Date H, Tanimoto M, and Harada M: Tandem high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral blood stem cell transplantation for recurrent soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2002, 22: 2939-2944
 50. Hiraki A, Ueoka H, Bessho A, Segawa Y, Takigawa N, Kiura K, Eguchi K, Yoneda T, Tanimoto M, and Harada M: Parathyroid hormone-related protein measured at first visit is an indicator for bone metastases and survival in lung cancer patients with hypercalcemia. *Cancer* 2002, 95: 1706-1713
 51. Takata I, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Katayama H, Takemoto M, Hiraki Y, Harada M, and Tanimoto M: Daily Low-Dose Cisplatin and Concurrent Thoracic Irradiation for Poor-Risk Patients with Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Acta Med Okayama* 2002, 56: 261-266
 52. Kawada K, Yonei T, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Harada M, and Tanimoto M: Comparison of chemosensitivity test: Clonogenic assay versus MTT assay. *Acta Med Okayama* 2002, 56: 129-134
 53. Tanaka M, Hiraki A, Ueoka H, Bessho A, Kiura K, Takigawa N, Kodani T, Miyatake M, Hamada N, Kishimoto T, and Harada M: Gingival metastasis in lung cancer. *Oncology Report* 2002, 9: 571-574
 54. Fujii K, Aoyama M, Shinagawa K, Matsuo K, Takenaka K, Ikeda K, Kojima K, Ishimaru F, Kiura K, Ueoka H, Niiya K, Tanimoto M, and Harada M: Risk of neutropenic fever and early infectious complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation for malignant diseases. *Int J Hematol* 2002, 76: 186-191
 55. Kodani T, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Segawa Y, Moritaka T, Harita S, Hiraki S, and Harada M: A phase III randomized trial comparing vindesine and cisplatin with or without ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results and analysis of prognostic factors. *Lung Cancer* 2002, 36: 313-319
 56. Hiraki A, Kiura K, Yamane H, Nogami N, Tabata M, Takigawa N, Ueoka H, Tanimoto M, and Harada M: Interleukin-12 augments cytolytic activity of peripheral blood mononuclear cell against autologous lung cancer cells in combination with IL-2. *Lung Cancer* 2002, 35: 329-333
 57. Kawai H, Kiura K, Tabata M, Yoshino T, Takata I, Hiraki A, Chikamori K, Ueoka H, Tanimoto M, and Harada M: Characterization of non-small-cell lung cancer cell lines

- established before and after chemotherapy. Lung Cancer 2002, 35: 305-314
58. Date H, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Aoe M, Andou A, Shibayama T, and Shimizu N: Preoperative induction chemotherapy with cisplatin and irinotecan for pathological N2 non-small cell lung cancer. Brit J Cancer 2002, 86: 530-533
 59. Kohara H, Tabata M, Kiura K, Ueoka H, Kawata K, Chikamori M, Aoe K, Chikamori K, Matsushita A, and Harada M: Synergistic effect of topoisomerase I inhibitor, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, and irradiation in a cisplatin-resistant human small-cell lung cancer cell line. Clin Cancer Res 2002, 8: 287-292
 60. Ando Y, Ueoka H, Sugiyama T, Ichiki M, Shimokata K, and Hasegawa Y: Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase and pharmacokinetics of irinotecan. Therapeutic Drug Monitoring 2002, 24: 111-116
 61. Maeda Y, Fujiwara N, Yoshino T, Kiura K, Ueoka H, and Harada M: Extragonadal germ cell tumor with high serum levels of DU-PAN-2. J Urol 2002, 167: 246-247
 62. Namba N, Hiraki A, Tabata M, Kiura K, Ueoka H, Yoshino T, and Tanimoto M: Axillary metastasis as the first manifestation of occult breast cancer in a man: A case report. Anticancer Res 2002, 22: 3611-3614
 63. Suzaki N, Hiraki A, Ueoka H, Aoe M, Kiahino T, Kiura K, Kanehiro A, Tanimoto M, and Harada M: Gastric perforation due to metastasis from adenocarcinoma of the lung. Anticancer Res 2002, 22: 1209-1212
 64. Ota S, Shinagawa K, Ueoka H, Tada S, Tabata M, Hamazaki S, Kondo E, Kiura K, Mannami T, Shibayama T, Niiya K, and Harada M.: Spontaneous regression of metastatic endometrial stromal sarcoma. Jpn J Clin Oncol 2002, 32: 71-74
 65. 松井 薫: 肺癌と確信したらー (1) 治療方針の決定、(2) 病名告知とQOLを踏まえたインフォームドコンセントの行い方 化学療法の進め方? (3) プロトコールの実際。肺癌診療と化学療法 坂田 優: 監修、益田典幸: 編集ヴァンメディカル社 2002 in press.
 66. 森 清志, 神山由香理, 近藤哲郎, 富永慶暁. 進行非小細胞肺癌に対する Vinorelbine (Navelbine R) と Cisplatin 併用療法の第 II 相試験 (中間報告). 癌と化学療法 29(3):405-410, 2002
 67. 森 清志, 神山由香理: みずから招く病肺癌 2. ぎょうせい. 1-15, 100-184, 2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Saijo N, Tamura T and Nishio K.	Strategies for the development of novel anticancer drugs.	Cancer Chemother. Pharmacol.			in press
2	Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N for the Members of the Japan Clinical Oncology Group.	Irinotecan plus cisplatin as compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.	N. Eng. J. Med	346(2)	85-91	2002
3	Naruse I, Ohmori T, Ao Y, Fukumoto H, Kuroki T, Mori M, Saijo N and Nishio K.	Antitumor activity of the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TK1) Iressa® (ZD1839) in an EGFR-expressing multidrug resistant cell line in vitro and in vivo.	Int. J. Cancer	98	310-315	2002
4	Natsume T, Koh Y, Kobayashi M, Fukumoto H, Takahashi F, Nakamura T, Ohe Y, Saijo N and Nishio K.	Enhanced antitumor activities of TZT-1027 against TNF- or IL-6 secreting Lewis lung carcinoma in vivo.	Cancer Chemother. Pharmacol.	49	35-47	2002
5	Inomata M, Kaneko A, Kunitomo T, Saijo N.	In vitro thermo- and thermochemo-sensitivity of retinoblastoma cells from surgical specimens.	Int. J. Hyperthermia	18	50-61	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

6	Kusaba H, Tamura T, Shimoyama T, Hotta K, Inoue A, Nokihara H, Ueda Y, Akiyama Y, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Kodama T and Saijo N.	Phase I/II study of 3-week cycle cisplatin-gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer.	Jpn. J. Clin. Oncol	32(2)	43-47	2002
7	Koh Y, Tsunoda T, Iwahashi M, Yamaue H, Ishimoto K, Tanimura H, Fukumoto H, Nakamura T, Tatsumi Y, Shimizu M, Saijo N and Nishio K.	Decreased expression of a2,8 sialyltransferase and increased expression of b1,4 N-acetylgalactosaminyltransferase in gastrointestinal cancers.	Exp. Biol. Med.	227(3)	196-200	2002
8	Takahashi F, Akutagawa S, Fukumoto H, Tsukiyama S, Ohe Y, Takahashi K, Fukuchi Y, Saijo N and Nishio K.	Osteopontin induces angiogenesis of murine neuroblastoma cells in mice.	Int. J. Cancer	98	707-712	2002
9	Naruse I, Fukumoto H, Saijo N and Nishio K.	Enhanced anti-tumor effect of trastuzumab in combination with cisplatin.	Jpn. J. Cancer Res.	93	574-581	2002
10	Ohe Y and Saijo N.	Results of recent Japanese clinical trials in lung cancer.	Clin. Lung Cancer	3(4)	243-248	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

11	Ohira T, Akutagawa S, Usuda J, Nakamura T, Hirano T, Tsuboi M, Nishio K, Taguchi F, Ikeda N, Nakamura H, Konaka C, Saijo N and Kato H.	Up-regulated gene expression of angiogenesis factors in post-chemotherapeutic lung cancer tissues determined by cDNA macroarray.	Oncology Rep.	9	723-728	2002
12	Fukuoka K, Arioka H, Iwamoto Y, Fukumoto H, Kurokawa H, Ishida T, Tomonari A, Suzuki T, Usuda J, Kanzawa F, Kimura H, Saijo N and Nishio K.	Mechanism of vinorelbine-induced radiosensitization of human small cell lung cancer cells.	Cancer Chemother. Pharmacol.	49	385-390	2002
13	Sekine I, Nishiwaki Y, Ogino T, Yokoyama A, Saito M, Mori K, Tsukiyama I, Tsuchiya S, Hayakawa K, Yoshimura K, Ishizuka N and Saijo N.	Phase II study of twice-daily high-dose thoracic radiotherapy alternating with cisplatin and vindesine for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: JCOG 9306.	J. Clin. Oncol.	20(3)	797-803	2002
14	Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H and Saijo N for the members of the JCOG.	Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the JCOG study 9104.	J. Clin. Oncol.	20(14)	3054-3060	2002
15	Saijo N.	Translational study in cancer research.	Int. Med.	41(10)	770-773	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

16	Kawamura-Akiyama Y, Kusaba H, Kanzawa F, Tamura T, Saijo N and Nishio K.	Non-cross resistance of ZD0473 in acquired cisplatin-resistant lung cancer cell lines.	Lung Cancer	38	43-50	2002
17	Saijo N.	Irinotecan combined with radiation therapy for patients with stage III non-small-cell lung cancer: current trials.	Clin Lung Cancer	4(Supp 1.1)	S21- S25	2002
18	Saijo N.	The molecular biology and signal transduction of epidermal growth factor receptor.	New Developme nts in lung cancer	1(2)	3-6	2002
19	Sunaga N, Kohno T, Yanagitani N, Sugimura H, Kunitoh H, Tamura T, Takei Y, Tsuchiya S, Saito R, Yokota J.	Contribution of the NQO1 and GSTT1 Polymorphisms to Lung Adenocarcinoma Susceptibility.	Cancer Epidemiolo gy, Biomarkers Prev	11	730- 738	2002
20	Yanagitani N, Kohno T, Sunaga N, Kunitoh H, Tamura T, Tsuchiya S, Saito R, Yokota J.	Localization of a human lung adenocarcinoma susceptibility locus, possibly syntenic to the mouse Pasl locus, in the vicinity of the D12S1034 locus chromosome 12p11.2-p12.1.	Carcinogen sis	23(7)	1177- 1183	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

21	Yanagitani N, Kohno T, Kim J-G, Kunitoh H, Tamura T, Takei Y, Tsuchiya S, Saito R and Yokota J.	Identification of D19S246 as a novel lung adenocarcinoma susceptibility locus by genome survey with 10-cM resolution microsatellite markers.	Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.			in press
22	Niho S, Ohe Y, Kakinuma R, Kubota K, Matsumoto T, Ohmatsu H, Goto K, Nishiwaki Y.	Phase II study of docetaxel and cisplatin administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer.	Lung cancer	35	209-214	2002
23	Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, Tominaga K, Tsura Y, Honjo S.	Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1 N0 M0 adenocarcinoma of the lung: A predictor of lymph node metastasis.	J Thorac Cardiovasc Surg.	124(2)	278-284	2002
24	Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, and Kase M.	Endobronchial Ultrasonography for Mediastinal and Hilar Lymph Node Metastases of Lung Cancer.	Chest	121	1498-1506	2002
25	Oshita F, Kameda Y, Ikehara M, Tanaka G, Yamada K, Nomura I, Noda K, Shotsu A, Fujita A, Arai H, Ito H, Nakayama H and Mitsuda A.	Increased expression of integrin b1 is a poor prognostic factor in small-cell lung cancer.	Anticancer Research	22	1065-1070	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

26	Negoro S, Masuda N, Takada Y, Sugiura T, Kudoh S, Katakami N, Ariyoshi Y, Ohashi Y, Niitani H, and Fukuoka M.	Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer.	BJC	88	335-341	2003
27	Tsurutani J, Komiya T, Uejima H, Tada H, Negoro S, Oka M, Kohno S, Fukuoka M, Nakagawa K.	Mutational analysis of the β -tubulin gene in lung cancer.	Lung Cancer	35	11-16	2002
28	Tsurutani J, Nitta T, Hirashima T, Komiya T, Uejima H, Tada H, Negoro S, Tohda A, Fukuoka M, Nakagawa K.	Point mutations in the topoisomerase I gene in patients with non-small cell lung cancer treated with irinotecan.	Lung Cancer	35	299-304	2002
29	Takeda K, Takifuji N, Uejima H, Yoshimura N, Terakawa K, Negoro S.	Phase II study of irinotecan and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer.	Lung Cancer	38	303-308	2002
30	Mukai M, Togawa A, Imamura F, Iwasaki T, Ayaki M, Mammoto T, Nakamura H, Tatsuta M, Inoue M.	Sustained tyrosine-phosphorylation of FAK through Rho-dependent adhesion to fibronectin is essential for cancer cell migration.	Anticancer Res	22 (6A)	3175-3184	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

31	Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Kusunoki Y, Nakayama T, Imamura F.	Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years.	Ann Thorac Surg	73(2)	386-392	2002
32	Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, ansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Wolf M, Macleod A, Forsythe B, Feyereislova A, Dong RP, and Baselga JA.	Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial)				in press
33	Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, Takeda K, Swaisland H, Nakatani I, Hirose M, Dong R-P and Fukuoka M.	Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral edipermal growth factor receptor trysine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839, Iressa) in Japanese patients with solid malignant tumors.	Annals of Clinical of Oncology			in press
34	Komiya T, Fusetani N, Matsunaga S, Kubo A, Kaye FJ, Kelly MJ, Tamura K, Yoshida M, Fukuoka M and Nakagawa K. Ritterazine B.	A new cytotoxic natural compound, induces apoptosis on cancer cell	Cancer Chemotherapy and Pharmacology			in press
35	Yamada M, Kudoh S, Fukuda H, Nakagawa K, Yamamoto N, Nishimura Y, Negoro S, Takeda K, Tanaka M and Fukuoka M.	Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer.	Br J Cancer	87	258-263	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

36	Inoue A, Kunitoh H, Mori K, Nukiwa T, Fukuoka M and Saijo N.	Phase I trial of weekly docetaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer.	Lung Cancer	38	205-209	2002
37	Ogawara M, Kawahara M, Hosoe S, Atagi S, Kawaguchi T, Okishio K, Naka N, Sunami T, Mitsuoka S, Inoue K, Haryu H, Yoneda T and Origasa H.	A Feasibility Study of Paclitaxel 225 mg/m ² and Carboplatin AUC=6 in Untreated Advanced Non-small Cell Lung cancer Patients in Japan.	Jpn J Clin Oncol	32	48-53	2002
38	Naka N, Kawahara M, Okishio K, Hosoe S, Ogawara M, Atagi S, Takemoto Y, Ueno K, Kawaguchi Y, Tsuchiyama T, Furuse K.	Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer.	Lung Cancer	37	319-323	2002
39	Takigawa N, Fujiwara K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Hiraki A, Shibayama T, Segawa Y, Kamei H, Hiraki S, Tanimoto M, and Harada M	Fractionated administration of irinotecan and cisplatin for treatment of extensive disease small-cell lung cancer: A phase II study.	Anticancer Res			in press
40	Fujiwara K, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Hamasaki S, and Tanimoto M	Dramatic effect of ZD1839 ('Iressa') in a patient with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status.	Lung Cancer			in press

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

41	Kozuka T, Kiura K, Katayama H, Fujii N, Ishimaru F, Ikeda K, Ueoka H, Hamasaki S, Yoshino T, Kashihara Y, Date H, Tanimoto M, and Harada M	Tandem high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral blood stem cell transplantation for recurrent soft tissue sarcoma.	Anticancer Res	22	2939-2944	2002
42	Hiraki A, Ueoka H, Bessho A, Segawa Y, Takigawa N, Kiura K, Eguchi K, Yoneda T, Tanimoto M, and Harada M	Parathyroid hormone-related protein measured at first visit is an indicator for bone metastases and survival in lung cancer patients with hypercalcemia.	Cancer	95	1706-1713	2002
43	Kodani T, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Segawa Y, Moritaka T, Harita S, Hiraki S, and Harada M.	A phase III randomized trial comparing vindesine and cisplatin with or without ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results and analysis of prognostic factors.	Lung Cancer	36	313-319	2002
44	Hiraki A, Kiura K, Yamane H, Nogami N, Tabata M, Takigawa N, Ueoka H, Tanimoto M, and Harada M.	Interleukin-12 augments cytolytic activity of peripheral blood mononuclear cell against autologous lung cancer cells in combination with IL-2.	Lung Cancer	35	329-333	2002
45	Kawai H, Kiura K, Tabata M, Yoshino T, Takata I, Hiraki A, Chikamori K, Ueoka H, Tanimoto M, and Harada M	Characterization of non-small-cell lung cancer cell lines established before and after chemotherapy.	Lung Cancer	35	305-314	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

46	Date H, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Aoe M, Andou A, Shibayama T, and Shimizu N	Preoperative induction chemotherapy with cisplatin and irinotecan for pathological N2 non-small cell lung cancer.	Brit J Cancer	86	530-533	2002
47	Kohara H, Tabata M, Kiura K, Ueoka H, Kawata K, Chikamori M, Aoe K, Chikamori K, Matsushita A, and Harada M.	Synergistic effect of topoisomerase I inhibitor, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, and irradiation in a cisplatin-resistant human small-cell lung cancer cell line.	Clin Cancer Res	8	287-292	2002
48	Maeda Y, Fujiwara N, Yoshino T, Kiura K, Ueoka H, and Harada M	Extragenital germ cell tumor with high serum levels of DU-PAN-2.	J Urol	167	246-247	2002
49	Namba N, Hiraki A, Tabata M, Kiura K, Ueoka H, Yoshino T, and Tanimoto M	Axillary metastasis as the first manifestation of occult breast cancer in a man: A case report.	Anticancer Res	22	3611-3614	2002
50	Suzaki N, Hiraki A, Ueoka H, Aoe M, Kiahino T, Kiura K, Kanehiro A, Tanimoto M, and Harada M	Gastric perforation due to metastasis from adenocarcinoma of the lung.	Anticancer Res	22	1209-1212	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

51	Ota S, Shinagawa K, Ueoka H, Tada S, Tabata M, Hamazaki S, Kondo E, Kiura K, Mannami T	Shibayama T, Niiya K, and Harada M.: Spontaneous regression of metastatic endometrial stromal sarcoma.	Jpn J Clin Oncol	32	71-74	2002
----	--	--	------------------	----	-------	------