

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 田村 友秀

平成20(2008)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究-----	1
田村友秀	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	7
--------------------------	---

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	17
------------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

「限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究」

主任研究者 田村 友秀 国立がんセンター中央病院 総合病棟部長

研究要旨

限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立を目指した次期第 III 相試験の試験治療を選択する目的で、「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) 後の、シスプラチン+ビンクリスチン+ドキソルビシン+エトポシド (CODE) 療法とアムルビシン+シスプラチン (AC) 療法のランダム化第 II 相試験」を計画した。準備段階として、「EP/AH-TRT 後の AC 療法の安全性確認試験」を 8 月より開始し、6 例を登録して経過観察中である。ランダム化第 II 相試験の準備を進めている。

分担研究者

西條長宏	国立がんセンター東病院	副院長
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	副部長
岡本浩明	横浜市立市民病院	部長
野田和正	神奈川県立がんセンター	部長
横山 晶	新潟県立がんセンター 新潟病院	副院長
樋田豊明	愛知県がんセンター 中央病院	部長
根来俊一	兵庫県立がんセンター	部長
今村文生	地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター	部長
松井 薫	地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	医務局長
中川和彦	近畿大学医学部 内科学教室腫瘍内科部門	教授
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
木浦勝行	国立大学法人岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科	准教授

A. 研究目的

限局型小細胞肺癌を対象として、「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) 後の、シスプラチン+ビンクリスチン+ドキソルビシン+エトポシド (CODE) 療法とアムルビシン+シスプラチン (AC) 療法のランダム化第 II 相試験」を実施し、新たな標準的治療の確立を目指した次期第 III 相試験の試験治療群を選択することである。

B. 研究方法

(1) EP/AH-TRT 後の AC 療法の安全性確認試験

ランダム化第 II 相試験の治療群のひとつとなる EP/AH-TRT 後の AC 療法の安全性を確認する。6 症例で本療法の忍容性を評価し、その後ランダム化第 II 相試験の開始までにさらに 6-15 例を追加して安全性を確認する。

(2) ランダム化第 II 相試験

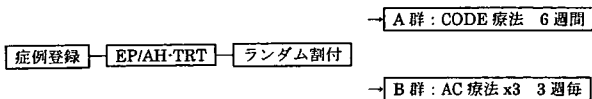
〔研究形式〕全国 38 施設の多施設共同試験。主要評価項目は CR (完全奏効) + good PR (著明奏効) の割合。

〔対象症例〕小細胞肺癌の病理学的確定診断のある、限局型かつ初回治療例で、70 才以下、ECOG Performance Status (PS) 0-1、測定可能病変を有し、主要臓器機能が保持された症例とする。患者本人の自由意思による文書同意を必須とする。

〔症例登録とランダム割付〕日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)データセンターでの中央登録・ランダム割付けを行う。調整因子として施設と PS を用いる。

〔治療内容〕EP/AH-TRT を実施後、CODE 療法 6 週間あるいは AC 療法 3 コースの治療を実施す

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

加速多分割胸部放射線療法(AH-TRT) : 45Gy/30fr./3weeks

CODE 療法 : シスプラチン 25mg/m² week 1-6
ビンクリスチン 1mg/m² week 2, 4, 6
ドキシソルピシン 40mg/m² week 1, 3, 5
エトポシド 80mg/m² x3d week 1, 3, 5

AC 療法 : アムルピシン 40mg/m² day 1-3
シスプラチン 60mg/m² day 1
3 週毎に 3 コース

[中間解析、モニタリング] 中間解析は 1 回。安全性モニタリングは年 2 回。

[予定症例数] 100 例 (1 群 50 例)、集積期間 1.5 年とする。2 つの群の CR+good PR の割合を少なくとも 65%と見込み、Simon の選択デザインで、群間に少なくとも 10%の差がある場合に効果が高い方の群を正しく選択する確率が 85%以上となるようにするためには、各群 46 例が必要となる。

本研究によるランダム化第 II 相試験で選択された治療法は次期第 III 相試験の試験治療群として、現在追跡中の「限局型小細胞肺癌に対する、EP/AH-TRT に引き続く、IP と EP を比較する第 III 相試験 (JCOG0202)」(平成 18 年度までの本研究事業において 283 例の登録を完了) の勝者を対照群に、その有用性を検証する。

(倫理面の配慮)

ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、臨床研究に関する倫理指針 (平成 15 年厚生労働省) に従い以下を遵守する。(1) 各施設 IRB 承認を必須とする。(2) 説明文書を用いた十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意思による同意を本人より文書で得る。(3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報 (プライバシー) 保護を厳守する。(4) 臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

本年度は、研究計画(1) ランダム化第 II 相試験の準備段階として(2) EP/AH-TRT 後の AC 療法の忍容性を確認する目的の「限局型小細胞肺癌に対する、EP/AH-TRT に引き続く、AC 療法の安全性確認試験」の実施計画書を作成し、施設 IRB 承認を得て、8 月より症例登録を開始した。本試験では、最初の 6 例で本療法の忍容性を評価し、

引き続き 6-15 例を追加して安全性を確認する予定である。

平成 20 年 1 月までに、6 症例の登録を終了し、症例登録を中断して、忍容性確認のため治療経過を観察中である。重篤な有害事象の報告は現時点までない。現在、ランダム化第 II 相試験の実施計画書を準備中である。

D. 考察

我々は、限局型小細胞肺癌に対する標準的治療として、EP/AH-TRT 療法後 EP3 コースの治療法を確立した。次いで最強の化学療法とされる IP 療法を取り入れた EP/AH-TRT 療法後の IP3 コースの治療を考案し、有用性を検証する第 III 相試験 (JCOG0202) を実施してきた。限局型小細胞肺癌の標準治療成績は、生存期間中央値 24 か月、5 年生存率 20 数%程度であり、さらに強力な化学放射線療法の確立が必要である。今回、評価する CODE 療法あるいは AP 療法を追加した化学放射線療法は現時点で最も期待される治療法といえる。

我々は、新たな治療法の確立によって、5 年生存率が現状より 10%程度向上することを期待している。我が国の全肺癌死亡数は年間 5 万人にのぼる。小細胞肺癌は全肺癌の約 15%を占め、その半数は限局型である。限局型小細胞肺癌の治癒率の向上は国民福祉への多大なる貢献であると同時に、再発後の化学療法、姑息的放射線療法、支持療法とこのための入院などの医療費を削減する経済的効果も大きいと思われる。さらにこの成果は、世界のトップにある我が国の肺癌治療のレベルの高さを改めて世界に示すこととなり、医療の発展のための国際協調の中で極めて大きな貢献となると考える。

E. 結論

限局型小細胞肺癌に対する次期第 III 相試験の試験治療選択のため、「EP/AH-TRT 後の CODE 療法と AC 療法のランダム化第 II 相試験」を計画した。その準備として、EP/AH-TRT 後の AC 療法の安全性確認試験を開始し、予定の 6 例を登録して経過観察中である。現在、ランダム化第 II 相試験の実施計画書を準備中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sekine, I., Sumi, M., Ito, Y., Kato, T., Fujisaka, Y., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Phase I Study of Cisplatin Analogue Nedaplatin,

- Paclitaxel, and Thoracic Radiotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol.*, 37(3): 175-80, 2007.
2. Fujiwara, Y., Sekine, I., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Simmyo, Y., Fukui, T., Yamada, K., Tamura, T. Serum total bilirubin as a predictive factor for severe neutropenia in lung cancer patients treated with Cisplatin and irinotecan. *Jpn J Clin Oncol.*, 37(5): 358-64, 2007.
 3. Sekine, I., Yamada, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T. Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity. *Cancer Sci.*, 98(9): 1408-12, 2007.
 4. Fujiwara, Y., Sekine, I., Tsuta, K., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Yamada, K., Tamura, T. Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol.*, 37(7):482-6, 2007.
 5. Sekine, I., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Saijo, N., Tamura, T. Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan. *Tohoku J Exp Med.*, 213(1): 17-23, 2007.
 6. Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Kakinuma, R., Saijo, N., Nishiwaki, Y. Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity. *Lung Cancer*, 55(3): 337-341, 2007.
 7. Saijo, N. Clinical trials across continents: Drug development challenges regarding international collaborations. *ASCO 2007 Educational Book*, 177-179, 2007.
 8. Minami, H., Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Suzuki, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Shirao, K., Yamada, Y., Ohmatsu, H., Kubota, K., Yoshida, T., Ohtsu, A., Saijo, N. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics*, 17(7): 497-504, 2007.
 9. Niho, S., Fujii, H., Murakami, K., Nagase, S., Yoh, K., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Sekiguchi, R., Nawano, S., Saijo, N., Nishiwaki, Y. Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET in LD-SCLC scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 57(3): 328-333, 2007.
 10. Ohe, Y., Ohashi, Y., Kubota, K., Tamura, T., Nakagawa, K., Negoro, S., Nishiwaki, Y., Saijo, N., Ariyoshi, Y., Fukuoka M for the FACS Cooperative Group. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative study in Japan. *Ann Oncol.*, 18: 317-23, 2007.
 11. Minegishi, Y., Tsukino, H., Muto, M., Goto, K., Gemma, A., Tsugane, S., Kudoh, S., Nishiwaki, Y., Esumi, H. Susceptibility to lung cancer and genetic polymorphisms in the alcohol metabolite-related enzymes alcohol dehydrogenase 3, aldehyde dehydrogenase 2, and cytochrome P450 2E1 in the Japanese population. *Cancer.*, 110: 353-62, 2007.
 12. Yoh, K., Kubota, K., Kakinuma, R., Ohmatsu, H., Goto, K., Niho, S., Saijo, N., Nishiwaki, Y. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer.*, 58: 73-79, 2007.
 13. Yokoi, K., Matsuguma, H., Nakahara, R., Kondo, T., Kamiyama, Y., Mori, K., Miyazawa, N. Multidisciplinary treatment for advanced invasive Thymoma with Cisplatin, Doxorubicin, and Methylprednisolone. *J Thorac Oncol.*, 2: 73-78, 2007.
 14. Mori, K., Kamiyama, Y., Kondo, T., Kano, Y., Kodama, T. Phase II study of weekly chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer after treatment with platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 60: 189-195, 2007.
 15. Okamoto, H., Watanabe, K., Kunikane, H., Yokoyama, A., Kudoh, S., Asakawa, T., Shibata, T., Kunitoh, H., Tamura, T., Saijo, N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer.*, 97(2): 162-9, 2007.
 16. Seki, N., Seto, T., Okamoto, H., Ogura, T., Shibuya, M., Takiguchi, Y., Shinkai, T., Masuda, N., Watanabe, K. Phase I/II study of oral TS-1 and gemcitabine in elderly patients with advanced non-small-cell-lung cancer (NSCLC): Thoracic Oncology Research Group Study 0502. *J Thoracic Oncol.*, 2:S456(abstr PD4-3-5), 2007.
 17. Nakayama, H., Yamada, K., Saito, H.,

- Oshita, F., Ito, H., Kameda, Y., Noda, K. Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging. *Ann Thorac Surg.*, 84(5):1675-9, 2007.
18. Oshita, F., Saito, H., Yamada, K., Noda, K. Phase II study of paclitaxel and irinotecan chemotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.*, 30(4):358-60, 2007.
 19. Sakuma, Y., Matsukuma, S., Yoshihara, M., Nakamura, Y., Noda, K., Nakayama, H., Kameda, Y., Tsuchiya, E., Miyagi, Y. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. *Am J Clin Pathol.*, 128(1):100-8, 2007.
 20. Nagai, H., Sugito, N., Matsubara, H., Tatematsu, Y., Hida, T., Sekido, Y., Nagino, M., Nimura, Y., Takahashi, T., Osada, H. CLCP1 interacts with semaphorin 4B and regulates motility of lung cancer cells. *Oncogene.*, 26: 4025-4031, 2007.
 21. Suzuki, T., Matsuo, K., Hiraki, A., Saito, T., Sato, S., Yatabe, Y., Mitsudomi, T., Hida, T., Ueda, R., Tajima, K. Impact of non-carbon metabolism-related gene polymorphisms on risk of lung cancer in Japan: a case-control study. *Carcinogenesis.*, 28: 1718-1725, 2007.
 22. Taniguchi, T., Karnan, S., Fukui, T., Yokoyama, T., Tagawa, H., Yokoi, K., Ueda, Y., Mitsudomi, T., Horio, Y., Hida, T., Yatabe, Y., Seto, M., Sekido, Y. Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32. *Cancer Sci.*, 98: 438-446, 2007.
 23. Sugiura, H., Yamada, K., Sugiura, T., Hida, T., Mitsudomi, T. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res.*, 466(3): 729-36, 2008
 24. Yana, T., Negoro, S., Takada, M., Yokota, S., Takada, Y., Sugiura, T., Yamamoto, H., Sawa, T., Kawahara, M., Katakami, N., Ariyoshi, Y., Fukuoka, M. Phase II study of amrubicin in previously untreated patients with extensive-disease small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) study. *Invest New Drugs.*, 25: 253-258, 2007.
 25. Ueno, K., Kusunoki, Y., Imamura, F., Yoshimura, M., Yamamoto, S., Uchida J., Tsukamoto, Y. Clinical experience with autofluorescence imaging system in patients with lung cancers and precancerous lesions. *Respiration.*, 74(3): 304-308, 2007.
 26. Kawahara, K., Kobayashi, M., Sasada, S., Matsui, K., Iwasaki, T. Metastatic serous adenocarcinoma arising in the adnexa uteri and forming pleural cysts on the diaphragmatic pleura. *Intern Med.*, 46 (2): 71-72, 2007.
 27. Kawahara, K., Nagano, T., Matsui, K., Kawai, T., Iwasaki, T. Pleural sarcomatoid malignant mesothelioma consisting of histiocytoid cells. *Pathology International.*, 57(4): 229-231, 2007.
 28. Sasada, S., Hirashima, T., Nakamura, Y., Takimoto, T., Furukawa, M., Kobayashi, M., Nitta, T., Matsui, K., Kawase, I. Preliminary experience with a modified premedication protocol that included intravenous diphenhydramine and calcium bromide for the prophylaxis of paclitaxel-related hypersensitivity reaction. *Int J Clin Oncol.*, 12(4): 274-278, 2007.
 29. He, P., Naka, T., Serada, S., Fujimoto, M., Tanaka, T., Hashimoto, S., Shima, Y., Yamadori, T., Suzuki, H., Hirashima, T., Matsui, K., Shiono, H., Okumura, M., Nishida, T., Tachibana, I., Norioka, N., Norioka, S., Kawase, I. Proteomics-based identification of alpha-enolase as a tumor antigen in non-small lung cancer. *Cancer Sci.*, 98(8): 1234-40, 2007.
 30. Okabe, T., Okamoto, I., Tamura, K., Terashima, M., Yoshida, T., Satoh, T., Takada, M., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Differential Constitutive Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Bearing EGFR Gene Mutation and Amplification. *Cancer Res.*, 67(5): 2046-2053, 2007.
 31. Ikeda, M., Okamoto, I., Tamura, K., Satoh, T., Yonesaka, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Down-regulation of survivin by ultraviolet C radiation is dependent on p53 and results in G(2)-M arrest in A549 cells. *Cancer Lett.*, 248(2): 292-298, 2007.
 32. Akashi, Y., Okamoto, I., Suzuki, M., Tamura, K., Iwasa, T., Hisada, S., Satoh, T., Nakagawa, K., Ono, K., Fukuoka, M. The novel microtubule-interfering agent TZT-1027 enhances the anticancer effect of radiation in vitro and in vivo. *Br J Cancer.*,

- 96(10): 1532-1539, 2007.
33. Shimizu, T., Satoh, T., Tamura, K., Ozaki, T., Okamoto, I., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Oxaliplatin / fluorouracil / leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: Post approval Japanese population experience. *Int J Clin Oncol.*, 12(3): 218-23, 2007.
 34. Tamura, K., Nakagawa, K., Kurata, T., Satoh, T., Nogami, T., Takeda, K., Mitsuoka, S., Yoshimura, N., Kudoh, S., Negoro, S., Fukuoka, M. Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, which was administered to patients with advanced solid tumors on days 1 and 8 in 3-week courses. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 60(2): 285-93, 2007.
 35. Ozaki, T., Tamura, K., Satoh, T., Kurata, T., Shimizu, T., Miyazaki, M., Okamoto, I., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Phase I Study of Combination Therapy with S-1 and Weekly Docetaxel for Advanced Gastric Cancer. *Anti cancer Res.*, 27(4C): 2657-2666, 2007.
 36. Nishimura, Y., Nakagawa, K., Takeda, K., Tanaka, M., Segawa, Y., Tsujino, K., Negoro, S., Fuwa, N., Hida, T., Kawahara, M., Katakami, N., Hirokawa, K., Yamamoto, N., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y. Phase I/II trial of sequential chemoradiotherapy using a novel hypoxic cell radiosensitizer, doranidazole(pr-350), in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer(WJOTG-0002). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 69(3): 786-792, 2007.
 37. Morinaga, R., Okamoto, I., Furuta, K., Kawano, Y., Sekijima, M., Dote, K., Satou, T., Nishio, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer.*, 58(3): 411-413, 2007.
 38. Yoshida, T., Okamoto, I., Okabe, T., Iwasa, T., Satoh, T., Nishio, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Matuzumab and cetuximab activate the epidermal growth factor receptor but fail to trigger downstream signaling by Akt or Erk. *Int J Cancer.*, 122(7): 1530-1538, 2008.
 39. Sekine, I., Nokihara, H., Takeda, K., Nishiwaki, Y., Nakagawa, K., Isobe, H., Mori, K., Matsui, K., Saijo, N., Tamura, T. Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposide repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Br J Cancer.*, 98: 693-696, 2008.
 40. Akashi, Y., Okamoto, I., Iwasa, T., Yoshida, T., Suzuki, M., Hatashita, E., Yamada, Y., Satoh, T., Fukuoka, M., Ono, K., Nakagawa, K. Enhancement of the antitumor activity of ionising radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status. *Br J Cancer.*, 98(4): 749-55, 2008.
 41. Takezawa, K., Okamoto, I., Fukuoka, J., Tanaka, K., Kaneda, H., Uejima, H., Yoon, H., Imakita, M., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Large cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum with α -fetoprotein production. *J Thorac Oncol.*, 3(2): 187-189, 2008.
 42. Okabe, T., Okamoto, I., Tsukioka, S., Uchida, J., Iwasa, T., Yoshida, T., Hatashita, E., Yamada, Y., Satoh, T., Tamura, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Synergistic antitumor effect of S-1 and the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines:role of gefitinib-induced down-regulation of thymidylate synthase. *Mol Cancer Ther.*, 7(3): 599-606, 2008.
 43. Sasaki, H., Endo, K., Okuda, K., Kawano, O., Kitahara, N., Tanaka, H., Matsumura, A., Iuchi, K., Takada, M., Kawahara, M., Kawaguchi, T., Yukiue, H., Yokoyama, T., Yano, M., Fujii, Y. Epidermal growth factor receptor gene amplification and gefitinib sensitivity in patients with recurrent lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.*, Oct 12; 2007. in press.
 44. Yoshida, K., Sugiura, T., Takifuji, N., Kawahara, M., Matsui, K., Kudoh, S., Takada, M., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y., Fukuda, H., Saijo, N. Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management of malignant pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515. *Lung Cancer.*, 58: 362-368, 2007.
 45. Sasaki, H., Endo, K., Takada, M., Kawahara, M., Kitahara, N., Tanaka, H., Okumura, M., Matsumura, A., Iuchi, K., Kawaguchi, T., Kawano, O., Yukiue, H., Yokoyama, T., Yano, M., Fujii, Y. EGFR exon 20 insertion mutation in Japanese lung cancer. *Lung Cancer.*, 58: 324-328, 2007.
 46. Fujiwara, Y., Hotta, K., Kiura, K.

Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *N Engl J Med.*, 357(19): 1977-1978, 2007.

47. Osawa, M., Takigawa, N., Kiura, K., Ichimura, K., Matsuoka, J., Hotta, K., Tabata, M., Tanimoto, M. Isolated metastasis of lung cancer to the thyroid gland. *Lung Cancer.*, 58(1): 156-158, 2007.
48. Tabata, M., Kiura, K., Okimoto, N., Segawa, Y., Shinkai, T., Yonei, T., Kuyama, S., Harita, S., Hotta, K., Ueoka, H., Tanimoto, M. A phase II trial of cisplatin and irinotecan alternating with doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide in previously untreated patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 60(1): 1-6, 2007.
49. Takigawa, N., Takeyama, M., Kozuki, T., Shibayama, T., Hisamoto, A., Kiura, K., Tada, A., Hotta, K., Umemura, S., Ohashi, K., Fujiwara, Y., Takata, S., Ichihara, E., Osawa, M., Tabata, M., Tanimoto, M., Takahashi, K. Combination of SN-38 with gefitinib or imatinib overcomes SN-38-resistant small-cell lung cancer cells. *Oncol Rep.*, 17(5): 983-987, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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	Sekine, I., Sumi, M., Ito, Y., Kato, T., Fujisaka, Y., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u>	Phase I Study of Cisplatin Analogue Nedaplatin, Paclitaxel, and Thoracic Radiotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.	Jpn J Clin Oncol	37(3)	175-80	2007
2	Fujiwara, Y., Sekine, I., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Simmyo, Y., Fukui, T., Yamada, K., <u>Tamura, T.</u>	Serum total bilirubin as a predictive factor for severe neutropenia in lung cancer patients treated with Cisplatin and irinotecan.	Jpn J Clin Oncol	37(5)	358-64	2007
3	Sekine, I., Yamada, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u>	Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity.	Cancer Sci	98(9)	1408-12	2007
4	Fujiwara, Y., Sekine, I., Tsuta, K., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Yamada, K., <u>Tamura, T.</u>	Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung.	Jpn J Clin Oncol	37(7)	482-6	2007
5	Sekine, I., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., <u>Saijo, N.</u> , <u>Tamura, T.</u>	Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan.	Tohoku J Exp Med	213(1)	17-23	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

6	Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Kakinuma, R., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishiwaki, Y.</u>	Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity.	Lung Cancer	55(3)	337-341	2007
7	<u>Saijo, N.</u>	Clinical trials across continents: Drug development challenges regarding international collaborations.	ASCO 2007 Educational Book		177-179	2007
8	Minami, H., Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Suzuki, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Shirao, K., Yamada, Y., Ohmatsu, H., Kubota, K., Yoshida, T., Ohtsu, A., <u>Saijo, N.</u>	Irinotecan pharmacokinetics/ pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28.	Pharmacogenet Genomics	17(7)	497-504	2007
9	Niho, S., Fujii, H., Murakami, K., Nagase, S., Yoh, K., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Sekiguchi, R., Nawano, S., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishiwaki, Y.</u>	Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET in LD-SCLC scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer.	Lung Cancer	57(3)	328-333	2007
10	Ohe, Y., Ohashi, Y., Kubota, K., <u>Tamura, T.</u> , <u>Nakagawa, K.</u> , <u>Negoro, S.</u> , <u>Nishiwaki, Y.</u> , <u>Saijo, N.</u> , Ariyoshi, Y., Fukuoka M for the FACS Cooperative Group.	Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative study in Japan.	Ann Oncol	18	317-23	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

11	Minegishi, Y., Tsukino, H., Muto, M., Goto, K., Gemma, A., Tsugane, S., Kudoh, S., <u>Nishiwaki, Y.</u> , Esumi, H.	Susceptibility to lung cancer and genetic polymorphisms in the alcohol metabolite-related enzymes alcohol dehydrogenase 3, aldehyde dehydrogenase 2, and cytochrome P450 2E1 in the Japanese population.	Cancer	110	353-62	2007
12	Yoh, K., Kubota, K., Kakinuma, R., Ohmatsu, H., Goto, K., Niho, S., <u>Saijo, N.</u> , <u>Nishiwaki, Y.</u>	Phase II trial of carboplatin and paclitavel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy.	Lung Cancer	58	73-79	2007
13	Yokoi, K., Matsuguma, H., Nakahara, R., Kondo, T., Kamiyama, Y., <u>Mori, K.</u> , Miyazawa, N.	Multidisciplinary treatment for advanced invasive Thymoma with Cisplatin, Doxorubicin, and Methylprednisolone.	J Thorac Oncol	2	73-78	2007
14	<u>Mori, K.</u> , Kamiyama, Y., Kondo, T., Kano, Y., Kodama, T.	Phase II study of weekly chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer after treatment with platinum-based chemotherapy.	Cancer Chemother Pharmacol., 60: 189-195, 2007.	60	189-195	2007
15	<u>Okamoto, H.</u> , Watanabe, K., Kunikane, H., Yokoyama, A., Kudoh, S., Asakawa, T., Shibata, T., Kunitoh, H., <u>Tamura, T.</u> , <u>Saijo, N.</u>	Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702.	Br J Cancer	97(2)	162-9	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

16	Seki, N., Seto, T., <u>Okamoto, H.</u> , Ogura, T., Shibuya, M., Takiguchi, Y., Shinkai, T., Masuda, N., Watanabe, K.	Phase I/II study of oral TS-1 and gemcitabine in elderly patients with advanced non-small-cell-lung cancer (NSCLC): Thoracic Oncology Research Group Study 0502.	J Thoracic Oncol	2	S456(abstr PD4- 3-5)	2007
17	Nakayama, H., Yamada, K., Saito, H., Oshita, F., Ito, H., Kameda, Y., <u>Noda, K.</u>	Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging.	Ann Thorac Surg	84(5)	1675- 9	2007
18	Oshita, F., Saito, H., Yamada, K., <u>Noda, K.</u>	Phase II study of paclitaxel and irinotecan chemotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer.	Am J Clin Oncol	30(4)	358- 60	2007
19	Sakuma, Y., Matsukuma, S., Yoshihara, M., Nakamura, Y., <u>Noda, K.</u> , Nakayama, H., Kameda, Y., Tsuchiya, E., Miyagi, Y.	Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations.	Am J Clin Pathol	128(1)	100-8	2007
20	Nagai, H., Sugito, N., Matsubara, H., Tatematsu, Y., <u>Hida, T.</u> , Sekido, Y., Nagino, M., Nimura, Y., Takahashi, T., Osada, H.	CLCP1 interacts with semaphorin 4B and regulates motility of lung cancer cells.	Oncogene	26	4025- 4031	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

21	Suzuki, T., Matsuo, K., Hiraki, A., Saito, T., Sato, S., Yatabe, Y., Mitsudomi, T., <u>Hida, T.</u> , Ueda, R., Tajima, K.	Impact of non-carbon metabolism-related gene polymorphisms on risk of lung cancer in Japan: a case-control study.	Carcinogenesis	28	1718-1725	2007
22	Taniguchi, T., Karnan, S., Fukui, T., Yokoyama, T., Tagawa, H., Yokoi, K., Ueda, Y., Mitsudomi, T., Horio, Y., <u>Hida, T.</u> , Yatabe, Y., Seto, M., Sekido, Y.	Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32.	Cancer Sci	98	438-446	2007
23	Sugiura, H., Yamada, K., Sugiura, T., <u>Hida, T.</u> , Mitsudomi, T.	Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer.	Clin Orthop Relat Res	466(3)	729-36	2008
24	Yana, T., <u>Negoro, S.</u> , Takada, M., Yokota, S., Takada, Y., Sugiura, T., Yamamoto, H., Sawa, T., <u>Kawahara, M.</u> , Katakami, N., Ariyoshi, Y., Fukuoka, M.	Phase II study of amrubicin in previously untreated patients with extensive-disease small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) study.	Invest New Drugs	25	253-258	2007
25	Ueno, K., Kusunoki, Y., <u>Imamura, F.</u> , Yoshimura, M., Yamamoto, S., Uchida, J., Tsukamoto, Y.	Clinical experience with autofluorescence imaging system in patients with lung cancers and precancerous lesions.	Respiration	74(3)	304-308	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

26	Kawahara, K., Kobayashi, M., Sasada, S., <u>Matsui, K.</u> , Iwasaki, T.	Metastatic serous adenocarcinoma arising in the adnexa uteri and forming pleural cysts on the diaphragmatic pleura.	Intern Med	46 (2)	71-72	2007
27	Kawahara, K., Nagano, T., <u>Matsui, K.</u> , Kawai, T., Iwasaki, T.	Pleural sarcomatoid malignant mesothelioma consisting of histiocytoid cells.	Pathology International	57(4)	229-231	2007
28	Sasada, S., Hirashima, T., Nakamura, Y., Takimoto, T., Furukawa, M., Kobayashi, M., Nitta, T., <u>Matsui, K.</u> , Kawase, I.	Preliminary experience with a modified premedication protocol that included intravenous diphenhydramine and calcium bromide for the prophylaxis of paclitaxel-related hypersensitivity reaction.	Int J Clin Oncol	12(4)	274-278	2007
29	He, P., Naka, T., Serada, S., Fujimoto, M., Tanaka, T., Hashimoto, S., Shima, Y., Yamadori, T., Suzuki, H., Hirashima, T., <u>Matsui, K.</u> , Shiono, H., Okumura, M., Nishida, T., Tachibana, I., Norioka, N., Norioka, S., Kawase, I.	Proteomics-based identification of alpha-enolase as a tumor antigen in non-small lung cancer.	Cancer Sci	98(8)	1234-40	2007
30	Okabe, T., Okamoto, I., Tamura, K., Terashima, M., Yoshida, T., Satoh, T., Takada, M., Fukuoka, M., <u>Nakagawa, K.</u>	Differential Constitutive Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Bearing EGFR Gene Mutation and Amplification.	Cancer Res	67(5)	2046-2053	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

31	Ikeda, M., Okamoto, I., Tamura, K., Satoh, T., Yonesaka, K., Fukuoka, M., <u>Nakagawa, K.</u>	Down-regulation of survivin by ultraviolet C radiation is dependent on p53 and results in G(2)-M arrest in A549 cells.	Cancer Lett	248(2)	292-298	2007
32	Akashi, Y., Okamoto, I., Suzuki, M., Tamura, K., Iwasa, T., Hisada, S., Satoh, T., <u>Nakagawa, K.</u> , Ono, K., Fukuoka, M.	The novel microtubule-interfering agent TZT-1027 enhances the anticancer effect of radiation in vitro and in vivo.	Br J Cancer	96(10)	1532-1539	2007
33	Shimizu, T., Satoh, T., Tamura, K., Ozaki, T., Okamoto, I., Fukuoka, M., <u>Nakagawa, K.</u>	Oxaliplatin / fluorouracil / leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: Post approval Japanese population experience.	Int J Clin Oncol	12(3)	218-23	2007
34	Tamura, K., <u>Nakagawa, K.</u> , Kurata, T., Satoh, T., Nogami, T., Takeda, K., Mitsuoka, S., Yoshimura, N., Kudoh, S., <u>Negoro, S.</u> , Fukuoka, M.	Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, which was administered to patients with advanced solid tumors on days 1 and 8 in 3-week courses.	Cancer Chemother Pharmacol	60(2)	285-93	2007
35	Ozaki, T., Tamura, K., Satoh, T., Kurata, T., Shimizu, T., Miyazaki, M., Okamoto, I., <u>Nakagawa, K.</u> , Fukuoka, M.	Phase I Study of Combination Therapy with S-1 and Weekly Docetaxel for Advanced Gastric Cancer.	Anti cancer Res	27(4C)	2657-2666	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

36	Nishimura, Y., <u>Nakagawa, K.</u> , Takeda, K., Tanaka, M., Segawa, Y., Tsujino, K., <u>Negoro,</u> <u>S.</u> , Fuwa, N., <u>Hida, T.</u> , <u>Kawahara, M.</u> , Katakami, N., Hirokawa, K., Yamamoto, N., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y.	Phase I/II trial of sequential chemoradiotherapy using a novel hypoxic cell radiosensitizer, doranidazole(pr-350), in patients withlocally advanced non-small-cell lung cancer(WJOTG-0002).	Int J Radiat Oncol Biol Phys	69(3)	786- 792	2007
37	Morinaga, R., Okamoto, I., Furuta, K., Kawano, Y., Sekijima, M., Dote, K., Satou, T., Nishio, K., Fukuoka, M., <u>Nakagawa,</u> <u>K.</u>	Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation.	Lung Cancer	58(3)	411- 413	2007
38	Yoshida, T., Okamoto, I., Okabe, T., Iwasa, T., Satoh, T., Nishio, K., Fukuoka, M., <u>Nakagawa,</u> <u>K.</u>	Matuzumab and cetuximab activate the epidermal growth factor receptor but fail to trigger downstream signaling by Akt or Erk.	Int J Cancer	122(7)	1530- 1538	2008
39	Sekine, I., Nokihara, H., Takeda, K., <u>Nishiwaki,</u> <u>Y.</u> , <u>Nakagawa, K.</u> , Isobe, H., <u>Mori, K.</u> , <u>Matsui, K.</u> , <u>Saijo, N.</u> , <u>Tamura, T.</u>	Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposide repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer.	Br J Cancer	98	693- 696	2008
40	Akashi, Y., Okamoto, I., Iwasa, T., Yoshida, T., Suzuki, M., Hatashita, E., Yamada, Y., Satoh, T., Fukuoka, M., Ono, K., <u>Nakagawa, K.</u>	Enhancement of the antitumor activity of ionising radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status.	Br J Cancer	98(4)	749- 55	2008

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

41	Takezawa, K., Okamoto, I., Fukuoka, J., Tanaka, K., Kaneda, H., Uejima, H., Yoon, H., Imakita, M., Fukuoka, M., <u>Nakagawa, K.</u>	Large cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum with α -fetoprotein production.	J Thorac Oncol	3(2)	187-189	2008
42	Okabe, T., Okamoto, I., Tsukioka, S., Uchida, J., Iwasa, T., <u>Yoshida, T.</u> , Hatashita, E., Yamada, Y., Satoh, T., Tamura, K., Fukuoka, M., <u>Nakagawa, K.</u>	Synergistic antitumor effect of S-1 and the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines:role of gefitinib-induced down-regulation of thymidylate synthase.	Mol Cancer Ther	7(3)	599-606	2008
43	Sasaki, H., Endo, K., Okuda, K., Kawano, O., Kitahara, N., Tanaka, H., Matsumura, A., Iuchi, K., Takada, M., <u>Kawahara, M.</u> , Kawaguchi, T., Yukiue, H., Yokoyama, T., Yano, M., Fujii, Y.	Epidermal growth factor receptor gene amplification and gefitinib sensitivity in patients with recurrent lung cancer.	J Cancer Res Clin Oncol	12-Oct		2007 in press
44	Yoshida, K., Sugiura, T., Takifuji, N., <u>Kawahara, M.</u> , <u>Matsui, K.</u> , Kudoh, S., Takada, M., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y., Fukuda, H., <u>Saijo, N.</u>	Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management of malignant pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515.	Lung Cancer	58	362-368	2007
45	Sasaki, H., Endo, K., Takada, M., <u>Kawahara, M.</u> , Kitahara, N., Tanaka, H., Okumura, M., Matsumura, A., Iuchi, K., Kawaguchi, T., Kawano, O., Yukiue, H., Yokoyama, T., Yano, M., Fujii, Y.	EGFR exon 20 insertion mutation in Japanese lung cancer.	Lung Cancer	58	324-328	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

46	Fujiwara, Y., Hotta, K., <u>Kiura, K.</u>	Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer.	N Engl J Med	357(19)	1977- 1978	2007
47	Osawa, M., Takigawa, N., <u>Kiura, K.</u> , Ichimura, K., Matsuoka, J., Hotta, K., Tabata, M., Tanimoto, M.	Isolated metastasis of lung cancer to the thyroid gland.	Lung Cancer	58(1)	156- 158	2007
48	Tabata, M., <u>Kiura, K.</u> , Okimoto, N., Segawa, Y., Shinkai, T., Yonei, T., Kuyama, S., Harita, S., Hotta, K., Ueoka, H., Tanimoto, M.	A phase II trial of cisplatin and irinotecan alternating with doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide in previously untreated patients with extensive-disease small-cell lung cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	60(1)	1-6	2007
49	Takigawa, N., Takeyama, M., Kozuki, T., Shibayama, T., Hisamoto, A., <u>Kiura, K.</u> , Tada, A., Hotta, K., Umemura, S., Ohashi, K., Fujiwara, Y., Takata, S., Ichihara, E., Osawa, M., Tabata, M., Tanimoto, M., Takahashi, K.	Combination of SN-38 with gefitinib or imatinib overcomes SN-38-resistant small-cell lung cancer cells.	Oncol Rep	17(5)	983- 987	2007

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

局所限局小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

研究成果の刊行物・別刷

主任研究者	田村 友秀	国立がんセンター中央病院
分担研究者	西條 長宏	国立がんセンター東病院
	西脇 裕	国立がんセンター東病院
	森 清志	栃木県立がんセンター
	岡本 浩明	横浜市立市民病院
	野田 和正	神奈川県立がんセンター
	横山 晶	新潟県立がんセンター新潟病院
	樋田 豊明	愛知県がんセンター中央病院
	根来 俊一	兵庫県立がんセンター
	今村 文生	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター
	松井 薫	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
	中川 和彦	近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門
	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
	木浦 勝行	国立大学法人 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

平成19年（2007年）3月

Phase I Study of Cisplatin Analogue Nedaplatin, Paclitaxel, and Thoracic Radiotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer

Ikuo Sekine¹, Minako Sumi², Yoshinori Ito², Terufumi Kato¹, Yasuhito Fujisaka¹, Hiroshi Nokihara¹, Noboru Yamamoto¹, Hideo Kunitoh¹, Yuichiro Ohe¹ and Tomohide Tamura¹

¹Divisions of Internal Medicine and Thoracic Oncology and ²Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Received September 6, 2006; accepted November 1, 2006; published online April 23, 2007

Background: The standard treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer is concurrent chemoradiotherapy in patients in good general condition, but where the optimal chemotherapeutic regimen has not been determined.

Methods: Patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer received nedaplatin (80 mg/m²) and paclitaxel on day 1 every 4 weeks for 3–4 cycles and concurrent thoracic radiotherapy (60 Gy/30 fractions for 6 weeks) starting on day 1. The dose of paclitaxel was escalated from 120 mg/m² in level 1, 135 mg/m² in level 2 to 150 mg/m² in level 3.

Results: A total of 18 patients (14 males and 4 females, with a median age of 62.5 years) were evaluated in this study. Full cycles of chemotherapy were administered in 83% of patients in level 1, and in 50% of patients in levels 2 and 3. No more than 50% of patients developed grade 4 neutropenia. Transient grade 3 esophagitis and infection were noted in one patient, and unacceptable pneumonitis was noted in three (17%) patients, two of whom died of the toxicity. Dose-limiting toxicity (DLT), evaluated in 15 patients, noted in one of the six patients in level 1, three of the six patients in level 2 and one of the three patients in level 3. One DLT at level 2 developed later as radiation pneumonitis. Thus, the maximum tolerated dose was determined to be level 1. The overall response rate (95% confidence interval) was 67% (41–87%) with 12 partial responses.

Conclusion: The doses of paclitaxel and nedaplatin could not be escalated as a result of severe pulmonary toxicity.

Key words: non-small cell lung cancer – chemoradiotherapy – paclitaxel – nedaplatin – pneumonitis

INTRODUCTION

Locally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIA disease with bulky N2 and stage IIIB disease without pleural effusion, is characterized by large primary lesions, and/or involvement of the mediastinal or supraclavicular lymph nodes, and occult systemic micrometastases (1). Concurrent chemoradiotherapy, recently shown to be superior to the sequential approach in phase III trials, is the standard medical care for this disease (2–4).

Chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiotherapy in these randomized trials were second-generation platinum-based chemotherapy, such as combinations of cisplatin, vindesine and mitomycin, cisplatin and vinblastine, and cisplatin and etoposide. The third-generation cytotoxic agents including vinorelbine and paclitaxel, which provided a better survival rate in patients with disseminated disease than second-generation agents, must be reduced when administered concurrently with thoracic radiotherapy (5–7). Thus, the optimal chemotherapy for concurrent chemoradiotherapy has not been established.

Nedaplatin (*cis*-diammine-glycolate-O,O'-platinum II, 254-S) is a second-generation platinum derivative that has an

For reprints and all correspondence: Ikuo Sekine, Division of Internal Medicine and Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tsukiji 5-1-1, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. E-mail: isekine@ncc.go.jp