

200925029A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究

平成 21 年度 総括研究報告書

主任研究者 中 川 和 彦

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究

平成 21 年度 総括研究報告書

主任研究者 中川 和彦

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究 ----- 1

中川 和彦

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 5

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 7

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

原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究

主任研究者 中川 和彦
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 教授

研究要旨 臓器別体系を機軸とした我国のがん診療体制における原発不明がんの治療は不適切、かつ遅延することが多い。原発不明がんを対象とした臨床試験の実施により、原発不明がんの診断と治療に関する基本の方針の啓蒙を図る。また画一的な従来の原発不明がん治療戦略と比較して、DNA発現解析により原発巣の推定を行う新しい治療戦略の臨床的有用性を問う第III相比較試験の妥当性を評価するための無作為化臨床第II相試験を実施する。

岡本 勇 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門准教授)
西尾 和人 (近畿大学医学部ゲノム生物学 教授)
河野 勤 (国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科)
倉田 宝保 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門准教授)
松本 光史 (兵庫県立がんセンター腫瘍内科 医長)
武田 晃司 (大阪市立総合医療センター 臨床腫瘍科 部長)
向井 博文 (国立がんセンター東病院)
三輪 啓介 (埼玉医科大学国際医療センター)
高橋 信 (東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野)
山本 信之 (静岡がんセンター呼吸器内科 部長)
山中 康弘 (栃木県立がんセンター薬物療法科部長)
滝口 裕一 (千葉大学医学部呼吸器内科 講師)
竹内文乃 (東京大学大学院情報学環・学際情報学府)
南 博信 (神戸大学医学部附属病院 腫瘍内科)
高橋俊二 (財団法人癌研究会有明病院化学療法科)
洪 泰浩 (静岡がんセンター 化学療法科)

2) 運営組織：本研究の運営組織として、委託契約を締結して非営利活動法人西日本がん研究機構（NPO-WJOG）のデータセンター機能を使用する。また、病理研究者の本研究への協力を求め、病理診断の中央判定の実施を可能とする。このことにより参加施設の病理診断技術レベルの改善を図る。
3) 遺伝子発現解析データベースに基づく原発巣推定のアルゴリズム：近畿大学ゲノム生物学教室西尾和人教授の遺伝子発現解析データを用いて、東京大学大学院医学系研究科健康科学助教の竹内文乃らと共に原発巣推定アルゴリズム作成、検証作業を行う。

②第二段階：臨床試験実施計画書の作成と対象患者選択方法の確立

1) 臨床試験プロトコルの作成：臨床試験デザインに関しては参加施設の合意形成が重要である。これまでの原発不明癌を対象にした臨床試験（Single arm phase II studyばかりであるが）において、プラチナ製剤を含む化学療法での生存期間中央値は6-10か月と報告されている。これらのデータより算出した1年生存率35%をコントロール群の1年生存率と仮定する。それに対して今回、DNAチップを用いて原発巣を推定することでより個々の症例において標準的治療法を受ける可能性が高いものと推定し、1年生存率を50%と仮定した。 β エラーを0.2、 α エラーを0.2とすると登録期間3年、追跡期間2年とした場合、各群57例必要となる。逸脱例も考慮してtotal 120例必要となる。参加施設（14施設）のアンケート調査によると患者集積力は年間80症例であることから本試験は実施可能と判断した。原発不明がんの診療指針の啓蒙のために、今後、更に参加施設を追加する。
2) 対象患者選択方法の確立：本研究参加施設の中でも原発不明がんの診断治療の基本方針について相違が存在する可能性がある。病理診断を含めた医学情報に基づいて「予後良好な原発不明がん」を除外す

A. 研究目的

原発不明がんを対象とした臨床試験の実施により、原発不明がんの診断と治療に関する基本の方針の啓蒙を図る。またDNA発現解析により原発巣の推定を行う新しい治療戦略の画一的な従来の原発不明がん治療戦略に対する臨床的有用性を問う第III相比較試験の実施妥当性を無作為化臨床第II相試験にて評価する。

B. 研究方法

①第一段階：研究組織と運営組織の確立
1) 研究組織：現状では腫瘍内科を有する医療施設は少ない。中心施設となる参加施設を募り共同研究組織を設立し、プロトコル作成を開始する。その後、日本全国のがん薬物専門医に研究協力者を募る。遺伝子発現解析による原発巣の推定には、既存の遺伝子発現解析結果を有する基礎研究者、解析結果から原発巣を推定するアルゴリズムを構築する生物統計家の協力体制を確立する。

る統一基準を作成する。

3) 試験開始に当たっては、参加施設、班長協力者、効果安全性評価委員会メンバーに集まって頂き、キックオフ・ミーティングを開催する。

③第三段階：臨床試験の実施

1) 症例登録とランダム割付：WJOGデータセンターでの中央登録方式とする。登録票記入後、データセンターへFAXにて登録、データセンターより配布された患者識別番号を用いて臨床検体を三菱安全科学研究所または近畿大学医学部ゲノム生物学教室へ送付する。胸水症例では、胸水中のがん細胞を濃縮するために静岡県立静岡がんセンター新規薬剤開発・評価研究部に送付する。遺伝子発現解析結果は近畿大学医学部ゲノム生物学教室に送られ、完成された原発巣推定アルゴリズムを用いて原発巣を推定する。推定結果はWJOGデータセンターに送られ、WJOGデータセンターにて割付された結果を実施施設に通知する。

2) 治療方法：

対照治療群：カルボプラチンとパクリタキセルの2剤併用療法

試験治療群：遺伝子発現解析にて推定された原発巣のあらかじめ定められた標準的治療を実施する。

3) 予定症例数：120症例（各群60症例）

④実施期間と年次計画

1) 一年次：第一、第二段階で示す臨床試験実施の準備を行う。

2) 二年・三年次：第三段階であるランダム化臨床第III相比較試験を開始する。中間解析、定期モニタリングを実施する。

3) 3年での試験終了は困難である。2年次から症例集積が開始され、最終解析が実施されるまでには最低6年が必要である。

（倫理面への配慮）

本研究では、抗癌剤感受性の高い予後良好な原発不明がん患者が本研究から最大限除外されるよう配慮する。さらに、ヘルシンキ宣言およびわが国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い、以下の事項を厳守する。

①研究実施計画書をWJOGプロトコル審査委員会にて審査し、各施設のIRB承認の得られた施設のみ症例登録を可能とする。

②全ての患者に説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書で取得する。

③データの取り扱いに関して、直接個人を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、個人情報の保護を厳守する。

④プロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

⑤本解析でおこなうマイクロアレイによる遺伝子発

現解析はヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針の対象ではないが、指針の趣旨を尊重し、準じた管理を行うことにより個人情報等倫理的に十分に配慮する。

C. 研究結果

＜国内・国外における研究状況＞

①予後不良な「狭義の原発不明がん」に対して海外で実施された臨床第II相試験の多くはプラチナ製剤と新規抗がん剤を併用した化学療法であり、それらの奏効率は22%から55%、MSTは6ヶ月から13ヶ月と報告されている（Hainsworth JD, et al: J Clin Oncol 15: 2385-2393, 1997, Greco FA, et al: J Clin Oncol 20: 1651-1656, 2002, Culine S, et al: J Clin Oncol 21: 3479-3482, 2003）。これらの中で、比較的良好な成績を示したものはプラチナ製剤とタキサン系薬剤の2剤併用療法であった。現在、カルボプラチンとパクリタキセルの2剤併用療法が原発不明がんに対して最も汎用されている治療法である。

②国内での臨床試験は、シスプラチン+ドセタキセル併用療法の臨床第II相試験のみである。奏効率57%、生存期間中央値12か月と良好な成績を示した（松本光史、他：第4回日本臨床腫瘍学会総会学会誌 p176, 2006）。

③フランスではシスプラチン+ゲムシタビンとシスプラチン+CPT-11の比較第II相試験結果に基づき、シスプラチン単剤に対するシスプラチン+ゲムシタビン併用療法の優位性を検証する臨床第III相試験が実施されている。

④遺伝子発現解析による癌種、組織型の診断技術は近年顕著な発展を示している。原発不明がんの遺伝子発現解析も実施され臨床応用が期待されている。

⑤これまでに得られた本研究結果、進捗状況を説明すると、2008年6月にプロトコル最終版を完成、参加施設のIRB審査に入った。本臨床試験プロトコルは、現在、全14参加施設においてIRBおよび遺伝子倫理委員会を通過し、登録可能となっている。2008年11月より症例登録が開始され、2010年3月31日現在、41症例の症例登録を得ている。DNA発現解析実施施設に検体が到着してから推定原発巣の結果を通知するまでの期間中央値は7日で、次第に期間短縮化が可能となりつつある。また、抽出RNAの収量とその質については近畿大学医学部ゲノム生物学教室において順次モニターされており、これまでのところDNA発現解析をする上で問題はないと判断されている。つまり、原発不明癌患者より腫瘍検体を採取し、解析機関への送付、DNA発現解析の実施、DNA発現解析結果に基づく原発巣の推定、原発巣推定結果の報告、報告結果に基づく無作為化割付、割付結果の参加施設への報告、割付結果に基づく治療の実施という本臨床試験で計画された一連の複雑な実施手続きの実施可能性が明らかとなった。また、一年間で約30症例の登

録が得られたことは、今後3年間以内での目標症例数120例の登録可能性を示すことができた。

<この研究の特色・独創的>

本研究は、現行の画一的な治療戦略（本研究では、カルボプラチンとパクリタキセルの2剤併用療法）と比較して、遺伝子発現解析により推定された癌種として個別に治療方針を決定する新しい治療戦略の臨床的有用性を評価する先進的な研究であり、世界的にも極めて価値が高い。

D. 考察

<臨床試験を企画・実施すること自体の必要性和期待される成果>

「原発不明がん」は臓器横断的診療体制をとる診療科（腫瘍内科）でなければ適切な診断・治療ができない象徴的な疾患である。我国の中核病院に臓器横断的診療体制を推進し、それを担う腫瘍内科医を育成するためには、がん治療臨床医が興味を示す優れた臨床研究を実施すること必要である。臨床試験の実施により、「広義の原発不明癌」の中から予後良好な患者群を適切・迅速に選別し、最も効果的な標準治療を実施することにより原発不明がん治療の成績向上が期待できる。

<臨床試験結果の必要性和結果から期待される成果>

原発不明がんに対する現行の画一的な治療戦略から、遺伝子発現解析による原発巣の推定を通して、原発不明がん患者に対する個別化治療という新しい治療戦略への転換を促すことが期待される。また、原発不明がん患者の遺伝子発現パターンを知ることにより、原発不明がんについての新しい生物学的理解が得られる可能性がある。

E. 結論

初年度の計画として研究組織と運営組織の確立、本臨床試験のデザインを確定し、第2年度にプロトコルを完成、参加施設における審査後、症例登録を開始することを目標とした。そして第3年度には、本格的な症例登録を実施した。

1. 研究組織：原発不明がんの診療を現在実施している13医療実施機関の参加により「原発不明がん共同臨床研究グループ」を設立した。平成20年度、癌研有明病院が新たに本研究に参加することとなったため、参加施設は14施設となった。

2. 運営組織：非営利活動法人西日本がん研究機構（NPO-WJOG）と委託契約を締結し、本研究における登録業務、データマネージメント業務を委託した。登録、検体送付、結果解析、無作為化に関して、研究事務局、データセンター、実施施設、DNA発現解析実施機関との連携の確認作業を平成20年度に完了した。

3. 遺伝子発現解析データベースに基づく原発巣推定のアルゴリズムに関しては、東京大学生物統

計学科伊藤洋一講師及び東京大学医学系研究科博士課程倉橋一成氏により作成された新しいアルゴリズムを本臨床試験にて用いることとした（平成19年度）。

4. 臨床試験プロトコルと患者同意説明文書のひな型を作成し、参加施設に郵送、施設倫理審査委員会の審査を受けた（平成20年度）。試験デザインの変更に伴い、本臨床試験での臨床的仮定は以下のごとく変更された。現在までに14の全参加施設にて審査を終了している（平成20年度）。平成20年11月より登録が開始され平成22年3月30日時点で合計41例の症例登録が得られた。原発不明がんの診断と生検材料の送付、症例登録の複雑さを考慮に入れると年間30症例の登録は決して少なく無いと考える（平成21年度）。この症例登録スピードからすると、これから2年半で120症例の登録を終了することが可能と考えられる。

5. 検体からのRNAの抽出とDNA遺伝子発現解析は順調に行われた。組織検体より抽出されたRNAの品質は近畿大学医学部ゲノム生物学教室で評価された。これまで抽出されたRNAの品質は良好であり、41症例全例において遺伝子発現解析は可能であり、発現解析そのものの信頼性は確認できた。

F. 研究発表

論文発表

- 1.
2. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, Ichinose Y, Katakami N, Yamamoto N, Kudoh S, Sasaki J, Matsui K, Takayama K, Kashii T, Iwamoto Y, Sawa T, Okamoto I, Kurata T, Nakagawa K, Fukuoka M. Randomized Phase III Trial of Platinum-Doublet Chemotherapy Followed by Gefitinib Compared With Continued Platinum-Doublet Chemotherapy in Japanese Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJT OG0203). *J Clin Oncol* .28(5):753-60, 2010
3. Takeda M, Okamoto I, Fujita Y, Arai T, Ito H, Fukuoka M, Nishio K, Nakagawa K. De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR Mutation-Positive Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* .5(3):399-400, 2010
4. Kaneda H, Arai T, Tanaka K, Tamura D, Aomatsu K, Kudo K, De Velasco M A, Mastumoto K, Fujita Y, Yamada Y, Tsurutani J, Okamoto I, Nakagawa K, Nishio K. FOXQ1 is overexpressed in colorectal cancer and enhances tumorigenicity and tumor growth. *Cancer Res* arch. 70(5):2053-2063, 2010

5. Takeda M, Okamoto I, Fukuoka M, Nakagawa K. Successful treatment with erlotinib after gefitinib-related severe hepatotoxicity. *J Clin Oncol* . :in press, 2010
 6. Tsujino K, Shiraishi J, Tsuji T, Kurata T, Kawaguchi T, Kubo A, Takada M. Is response rate increment obtained by molecular targeted agents related to survival benefit in the phase III trials of advanced cancer? *Ann Oncol* . :in press, 2010
 7. Kataoka Y, Mukohara T, Shimada H, Saijo N, Hirai M, Minami H. Association between gain-of-function-mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified breast cancer cell lines. *Ann Oncol*. 21(2):255-62, 2010
 8. Nobuyuki Yamamoto, Kazuhioko Nakagawa, Yasumasa Nishimura, Kayoko Tsujino, Miyako Satouchi, Shinzoh Kudoh, Toyoaki Hida, Masaki Kawahara, Koji Takeda, Nobuyuki Katakami, Toshiyuki Sawa, Soichiro Yokota, Takashi Seto, Fumio Imamura, Hideo Saka, Yasuo Iwa. Phase III comparative study of a second generation regimen and third generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage II non-small-cell lung cancer: West Japan Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* . :in press, 2010
 9. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 15(13):4493-4498, 2009
 10. Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, Hirata T, Kouno T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Hirakawa A, Matsumoto K, Yamanaka Y, Arioka H, Fujiwara Y. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer*. 100(1):18384, 2009
 11. Makoto Kodaira, Shunji Takahashi, Shuhei Yamada, Kyoko Ueda, Yuko Mishima, Kengo Takeuchi, Noriko Yamamoto, Yuichi Ishikawa, Masahiro Yokoyama, Takashi Saotome, Yasuhiro Terui and Kiyohiko Hatake. Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy. *Ann Oncol* . :in press, 2009
 12. DiMaio, M., Chiodini, P., Georgoulas, V., Hatzidaki, D., Takeda, K., Wachtors, FM., Gebbia, V., Smit, EF., Morabito, A., Gallo, C., Perrone, F., Gridelli, C. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 27(11):1836-1843, 2009
 13. Okamoto, K., Tsurutani, J., Terashima, M., Okamoto, I., Nakagawa, K. Zoledronic acid-induced regression of multiple metastases at non-skeletal sites. *Ann Oncol*. 20(4):796-7, 2009
 14. Takezawa, K., Okamoto, I., Yonesaka, K., Hatashita, E., Yamada, Y., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Sorafenib inhibits non-small cell lung cancer cell growth by targeting B-RAF in KRAS wild-type cells and C-RAF in KRAS mutant cells. *Cancer Res*. 69(16):6515-21, 2009
 15. Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, Nakagawa K, Takeda K, Nishiwaki Y, Osaki Y, Noda K, Yokoyama A, Saijo N; JCOG Lung Cancer Study Group, Tokyo, Japan. A phase-II trial of dose-dense chemotherapy in patients with disseminated thymoma: report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9605). *Br J Cancer* . 101(9):1549-54, 2009
- G. 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レイアウト

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
Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, Ichinose Y, Katakami N, Yamamoto N, Kudoh S, Sasaki J, Matsui K, Takayama K, Kashii T, Iwamoto Y, Sawa T, Okamoto I, Kurata T, Nakagawa K, Fukuoka M.	Randomized Phase III Trial of Platinum-Doublet Chemotherapy Followed by Gefitinib Compared With Continued Platinum-Doublet Chemotherapy in Japanese Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (J Clin Oncol.	28(5)	753-60.	2010
Takeda M, Okamoto I, Fujita Y, Arao T, Ito H, Fukuoka M, Nishio K, Nakagawa K.	De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR Mutation-Positive Patients with Non-small Cell Lung Cancer.	J Thorac Oncol.	5(3)	399-400	2010
Kaneda H, Arao T, Tanaka K, Tamura D, Aomastu K, Kudo K, De Velasco M A, Mastumoto K, Fujita Y, Yamada Y, Tsurutani J, Okamoto I, Nakagawa K, Nishio K.	FOXQ1 is overexpressed in colorectal cancer and enhances tumorigenicity and tumor growth.	Cancer Research	70(5)	2053-2063	2010
Takeda M, Okamoto I, Fukuoka M, Nakagawa K.	Successful treatment with erlotinib after gefitinib-related severe hepatotoxicity	J Clin Oncol.		in press	2010
Tsujino K, Shiraishi J, Tsuji T, Kurata T, Kawaguchi T, Kubo A, Takada M.	Is response rate increment obtained by molecular targeted agents related to survival benefit in the phase III trials of advanced cancer?	Ann Oncol.		in press	2010
Kataoka Y, Mukohara T, Shimada H, Saijo N, Hirai M, Minami H	Association between gain-of-function-mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified breast cancer cell lines.	Ann Oncol	21(2)	255-62	2010
Nobuyuki Yamamoto, Kazuhiro Nakagawa, Yasumasa Nishimura, Kayoko Tsujino, Miyako Satouchi, Shinzoh Kudoh, Toyoaki Hida, Masaaki Kawahara, Koji Takeda, Nobuyuki Katakami, Toshiyuki Sawa, Soichiro Yokota, Takashi Seto, Fumio Imamura, Hideo Saka, Yasuo Iwa	Phase III comparative study of a second generation regimen and third generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Oncology Group WJTOG0105.	J Clin Oncol		inpress	2010
Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T.	Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations.	Clin Cancer Res.	15 (13)	4493-4498	2009
Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, Hirata T, Kouno I, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Hirakawa A, Matsumoto K, Yamanaka Y, Arioka H, Fujiwara Y.	Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site.	Br J Cancer.	100(1)	50-5.	2009

Makoto Kodaira, <u>Shunji Takahashi</u> , Shuhei Yamada, Kyoko Ueda, Yuko Mishima, Kengo Takeuchi, Noriko Yamamoto, Yuichi Ishikawa, Masahiro Yokoyama, Takashi Saotome, Yasuhito Terui and Kiyohiko Hatake.	Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy.	Ann Oncol		in press.	2009
DiMaio, M., Chiodini, P., Georgoulas, V., Hatzidaki, D., <u>Takeda, K.</u> , Wachters, F. M., Gebbia, V., Smit, E. F., Morabito, A., Gallo, C., Perrone, F., Gridelli, C.	Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.	J Clin Oncol.	27(11)	1836-1843	2009
Okamoto, K., Tsurutani, J., Terashima, M., <u>Okamoto, I.</u> , <u>Nakagawa, K.</u>	Zoledronic acid-induced regression of multiple metastases at nonskeletal sites.	Ann Oncol.	20(4)	796-7	2009
Takezawa, K., <u>Okamoto, I.</u> , Yonesaka, K., Hatashita, E., Yamada, Y., Fukuoka, M., <u>Nakagawa, K.</u>	Sorafenib inhibits non-small cell lung cancer cell growth by targeting B-RAF in KRAS wild-type cells and C-RAF in KRAS mutant cells.	Cancer Res.	69(16)	6515-21	2009
Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, <u>Nakagawa K</u> , <u>Takeda K</u> , Nishiwaki Y, Osaki Y, Noda K, Yokoyama A, Saijo N; JCOG Lung Cancer Study Group, Tokyo, Japan.	A phase-II trial of dose-dense chemotherapy in patients with disseminated thymoma: report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9605).	Br J Cancer.	101(9)	1549-54.	2009
Hosoi, F., Izumi, H., Kawahara, A., Murakami, Y., Kinoshita, H., Kage, M., <u>Nishio, K.</u> , Kohno, K., Kuwano, M., Ono, M.	N-myc downstream regulated gene 1/Cap43 suppresses tumor growth and angiogenesis of pancreatic cancer through attenuation of inhibitor of kB kinase β expression.	Cancer Res	69(129)	4983-91	2009
Matsumoto, K., Arao, T., Tanaka, K., Kaneda, H., Kudo, K., Fujita, Y., Tamura, D., Aomatsu, K., Tamura, T., Yamada, Y., Saijo, N., <u>Nishio, K.</u>	mTOR signal and hypoxia-inducible factor-1 alpha regulate CD133 expression in cancer cells.	Cancer Res	69(18)	7160-4	2009
<u>Minami H</u> , Kawada K, Sasaki Y, Tahara M Igarashi T, Itoh K, Fujii H, Saeki T, Ozawa K Sato H	Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice.	Cancer Sci	100	144-149	2009
Katsumata N, Watanabe T, <u>Minami H</u> , Aogi K, Tabei T, Sano M, Masuda N, Andoh J, Ikeda T, Ishizuka N, Takashima S	Phase III trial of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC), docetaxel, and alternating AC and docetaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer, Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9802).	Ann Oncol	20 (7)	1210-1215	2009
Akihiro Tamiya, Masahiro Endo, Takehito Shukuya, Satoshi Igawa, Asuka Tsuya, Yukiko Nakamura, Haruyasu Murakami, Toshiaki Takahashi, Narikazu Boku, <u>Nobuyuki Yamamoto</u>	Features of gemcitabine-related severe pulmonary toxicity: patients with pancreatic or biliary tract cancer	PANCREAS	38(7)	838-840	2009
<u>Noboru Yamamoto</u> , Tomohide Tamura, Takayasu Kurata, Nobuyuki Yamamoto, Ikuo Sekine, Hideo Kunitoh, Yuichiro Ohe and Nagahiro Saijo	A dose-finding and pharmacokinetic study of nedaplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer	Cancer Chemother Pharmacol	65(1)	79-88	2009

Randomized Phase III Trial of Platinum-Doublet Chemotherapy Followed by Gefitinib Compared With Continued Platinum-Doublet Chemotherapy in Japanese Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203)

Koji Takeda, Toyoaki Hida, Tosiya Sato, Masahiko Ando, Takashi Seto, Miyako Satouchi, Yukito Ichinose, Nobuyuki Katakami, Nobuyuki Yamamoto, Shinzoh Kudoh, Jiichiro Sasaki, Kaoru Matsui, Koichi Takayama, Tatsuhiko Kashii, Yasuo Iwamoto, Toshiyuki Sawu, Isumu Okamoto, Takayasu Kurata, Kazuhiko Nakagawa, and Masahiro Fukuoka

See accompanying editorial on page 713 and article on page 744

From the Department of Clinical Oncology, Osaka City General Hospital, Department of Respiratory Medicine, Osaka City University Medical School, Osaka; Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center, Nagoya; Departments of Biostatistics and Preventive Services, Kyoto University School of Public Health, Kyoto; Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Department of Clinical Medicine, Faculty of Medical Science, Research Institute for Diseases of the Chest, Kyushu University, Fukuoka; Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, Akashi; Division of Respiratory Medicine, Kobe City General Hospital, Kobe; Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Nagaizumi; Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University, Kumamoto; Department of Thoracic Malignancy, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, Habikino; Department Medical Oncology, Toyama University Hospital, Toyama; Department of Medical Oncology, Hiroshima City Hospital, Hiroshima; Department of Respiratory Medicine and Oncology, Gifu Municipal Hospital, Gifu; Department of Medical Oncology, Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama; Department of Cancer Chemotherapy Center, Osaka Medical College, Takatsuki, and the Kinki University School of Medicine, Sakai Hospital, Sakai, Japan.

Submitted April 23, 2009; accepted September 10, 2009; published online ahead of print at www.jco.org on December 28, 2009.

This study is registered with UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>), identification number C000000035.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Clinical Trials repository link available on JCO.org.

Corresponding author: Koji Takeda, MD, 2-13-22 Miyakojimahondohri, Miyakojima-ku, Osaka 534-0021, Japan; e-mail: kkk-take@gg2.so-net.ne.jp.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2805-753/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3445

ABSTRACT

Purpose

Gefitinib is a small molecule inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. We conducted a phase III trial to evaluate whether gefitinib improves survival as sequential therapy after platinum-doublet chemotherapy in patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC).

Patients and Methods

Chemotherapy-naïve patients with advanced stage (IIIB/IV) NSCLC, Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 1, and adequate organ function were randomly assigned to either platinum-doublet chemotherapy up to six cycles (arm A) or platinum-doublet chemotherapy for three cycles followed by gefitinib 250 mg orally once daily, until disease progression (arm B). Patients were stratified by disease stage, sex, histology, and chemotherapy regimens. The primary end point was overall survival; secondary end points included progression-free survival, tumor response, safety, and quality of life.

Results

Between March 2003 and May 2005, 604 patients were randomly assigned. There was a statistically significant improvement in progression-free survival in arm B (hazard ratio [HR], 0.68; 95% CI, 0.57 to 0.80; $P < .001$); however, overall survival results did not reach statistical significance (HR, 0.86; 95% CI, 0.72 to 1.03; $P = .11$). In an exploratory subset analysis of overall survival by histologic group, patients in arm B with adenocarcinoma did significantly better than patients in arm A with adenocarcinoma ($n = 467$; HR, 0.79; 95% CI, 0.65 to 0.98; $P = .03$).

Conclusion

This trial failed to meet the primary end point of OS in patients with NSCLC. The exploratory subset analyses demonstrate a possible survival prolongation for sequential therapy of gefitinib, especially for patients with adenocarcinoma.

J Clin Oncol 28:753-760. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Lung cancer is the most common cancer worldwide, with an estimated 1.2 million new cases globally (12.3% of all cancers) and 1.1 million deaths (17.8% of all cancer deaths) in 2000.¹ The estimated global incidence of non–small-cell lung cancer (NSCLC) in 2000 was approximately 1 million, which accounted for approximately 80% of all cases of lung cancer.¹ Treatment of advanced NSCLC is palliative; the aim is to prolong survival without leading to deteriora-

tion in quality of life.² The recommended first-line treatment of advanced NSCLC currently involves up to six cycles of platinum-based combination chemotherapy, with no single combination recommended over another.^{3,4} Recently, combination chemotherapy of pemetrexed plus cisplatin was significantly superior to gemcitabine plus cisplatin in nonsquamous NSCLC.⁵

Gefitinib is an orally active epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) that blocks the signal transduction pathways

Phase III comparative study of a second generation regimen and third generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Oncology Group WJTOG0105.

Nobuyuki Yamamoto^{1,2}, Kazuhioko Nakagawa¹, Yasumasa Nishimura¹, Kayoko Tsujino³, Miyako Satouchi³, Shinzoh Kudoh⁴, Toyoaki Hida⁵, Masaaki Kawahara⁶, Koji Takeda⁷, Nobuyuki Katakami⁸, Toshiyuki Sawa⁹, Soichiro Yokota¹⁰, Takashi Seto¹¹, Fumio Imamura¹², Hideo Saka¹³, Yasuo Iwamoto¹⁴, Hiroshi Semba¹⁵, Yasutaka Chiba¹, Hisao Uejima¹, Masahiro Fukuoka¹

1: Kinki University Hospital, Osaka-Sayama, Japan;

2: Shizuoka Cancer Center, Naga-izumi, Japan;

3: Hyogo Cancer Center, Akashi, Japan;

4: Osaka City University Hospital, Osaka, Japan;

5: Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan;

6: Kinki-chuo Chest Medical Centre, Sakai, Japan

7: Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

8: Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

9: Gifu Municipal Hospital, Gifu, Japan

10: Toneyama National Hospital, Toyonaka, Japan

11: Tokai University Hospital, Isehara, Japan

12: Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka,
Japan

13: Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

14: Hiroshima City Hospital, Hiroshima, Japan

15: Kumamoto Regional Medical Center, Kumamoto, Japan

Correspondence to Nobuyuki Yamamoto, M.D., Chief, Thoracic Oncology
Division, Shizuoka Cancer Center

Address: 1007 Naga-izumicho Shimonagakubo, Sunto-gun, Shizuoka, 411-
8777, Japan

E-mail address: n.yamamoto@scchr.jp

Tel: +81-(0)55-989-5222

FAX: +81-(0)55-989-5634

Running head: Phase III study of concurrent chemoradiotherapy compared
with 2nd and 3rd generation regimens.

Conflicts of interest: The authors have no potential conflicts of interest to declare.

Presented in part at the 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 29-June 2, 2009, Orlando, FL

This study is registered with UMIN-CTR [<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>], identification number C000000087.

ABSTRACT

Purpose: This phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy (TRT) was conducted to compare third generation chemotherapy with second generation chemotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC).

Patients and Methods: Eligible patients received the following treatments: A (control): four cycles of mitomycin (8 mg/m² on day 1) / vindesine (3 mg/m² on days 1, 8) / cisplatin (80 mg/m² on day 1) + TRT 60 Gy (treatment break for one week); B: weekly irinotecan (20 mg/m²) / carboplatin (AUC 2) for 6 weeks + TRT 60 Gy, followed by 2 courses of irinotecan (50 mg/m² on days 1, 8) / carboplatin (AUC 5 on day 1); C: weekly paclitaxel (40 mg/m²) / carboplatin (AUC 2) for 6 weeks + TRT 60 Gy, followed by 2 courses of paclitaxel (200 mg/m² on day 1) / carboplatin (AUC 5 on day 1).

Results: The median survival time and 5-year survival rate were 20.5, 19.8, 22.0 months and 17.5, 17.8, 19.8% in A, B and C, respectively. Although no significant differences in the OS were apparent among the treatment arms, non-inferiority of the experimental arms was not achieved. The incidences of grade 3/4 neutropenia, febrile neutropenia, and gastrointestinal disorder were

significantly higher in A than in B or C ($p < .001$). Chemotherapy interruptions were more common in B than in A or C.

Conclusions: C exhibited equally efficacious and a more favorable toxicity profile among three arms. C should be considered a standard regimen in the management of locally advanced unresectable NSCLC.

INTRODUCTION

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related deaths worldwide¹⁾. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 80% of all lung cancer cases, and approximately 30% of NSCLC patients present with locally advanced lung cancer²⁾.

The standard treatment for stage III locally advanced NSCLC was a combined modality of thoracic radiotherapy (TRT) and chemotherapy^{3,4)}. Phase III studies have also been conducted to assess the efficacy and toxicity of concurrent chemoradiotherapy in comparison with that of sequential chemoradiotherapy. In two studies, i.e., a Japanese report⁵⁾ and the RTOG9410⁶⁾ which employed older, second generation regimens, the survival period was reported to be significantly prolonged by concurrent chemoradiotherapy, although the toxicity was worse. Thus, the standard of treatment for stage III locally advanced lung cancer is currently recognized as concurrent chemoradiotherapy.

During the last decade, the usefulness of several new agents, such as paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine and docetaxel, have been studied, usually administered in combination with the platinum compounds. These newer-

agent/platinum combinations, the so-called third generation regimens have been proven to be more effective than second generation regimens, as demonstrated by the increased survival of patients with metastatic NSCLC treated by these regimens.⁷⁻⁹⁾

Since the chemotherapy regimens used in the above-described two reports were second generation regimens, the benefit of introduction of third generation regimens for chemoradiotherapy has begun to be assessed. Although concurrent administration of full-dose chemotherapy and thoracic radiotherapy has been reported to be possible by some investigators, it is considered difficult for many regimens^{10,11)}, third generation agents can hardly be used at their full doses for concurrent chemoradiotherapy because of the high incidence of toxicity associated with these agents. Therefore, for concurrent chemotherapy with TRT, these chemotherapeutic agents have been used at reduced doses in several reported clinical studies^{12,13,14)}. However, some reports have suggested that the marked efficacy of concurrent chemoradiotherapy using third generation chemotherapeutic agents can hardly be achieved using these agents at reduced doses¹⁵⁾.

However, it remains to be clearly established as to which would

be superior in terms of both the efficacy and toxicity: concurrent chemoradiotherapy using the second generation regimens at full doses, or the third generation regimens at reduced doses. We, the West Japan Oncology Group (WJOG), therefore, performed a phase III study to compare these therapeutic strategies. The doses of the chemotherapeutic agents were determined based on the results of Japanese phase I studies.^{16,17)}

PATIENTS AND METHODS

Patient selection

Patients with histologically or cytologically confirmed NSCLC with unresectable stage III disease were assessed for eligibility. Unresectable stage IIIA disease was defined by the presence of multiple and/or bulky N2 mediastinal lymph nodes on computed tomography (CT) which rendered in the opinion of the treating investigator, the patients unsuitable as candidates for surgical resection. Eligible patients also needed to meet the following criteria: measurable disease of 20 mm or more; no prior history of chemotherapy or TRT; Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) ≤ 1 ; age ≤ 75 years; leukocytes $\geq 4,000/\mu\text{L}$, platelets $\geq 100,000/\mu\text{L}$, and hemoglobin ≥ 9.5 g/dL, serum creatinine \leq institutional upper limit of normal [ULN], 24-hour creatinine clearance ≥ 60 mL/min, bilirubin ≤ 1.5 mg/dL, AST and ALT ≤ 2.0 x ULN and partial pressure of arterial oxygen ≥ 70 Torr .

Patients were excluded if they had pulmonary fibrosis, other active, invasive malignancies in the three years leading up to protocol entry, malignant effusion, pyrexia of 38°C or more at baseline, infections, significant cardiac disease, uncontrolled diabetes mellitus, paresis of the intestine ileus, or regular

use of steroids. The institutional ethics committee of each of the participating institutions approved the protocol and all patients provided written informed consent prior to the start of the study.

For staging, all patients underwent CT of the thorax including the upper abdomen, and either a brain CT or brain MRI. A radioisotopic bone scan was also performed for all the patients. PET was not obtained in any of the enrollees at baseline.

Treatment Schedules

Patients were randomly assigned to one of the three following treatment arms (Figure 2). Treatment was composed of concurrent chemoradiotherapy and subsequent consolidation chemotherapy.

In arm A, chemotherapy consisted of vindesine 3 mg/m² on days 1 and 8, cisplatin 80 mg/m² on day 1, and mitomycin C 8 mg/m² on day 1. This chemotherapy was repeated every 4 weeks and four courses were administered. On day 2 of chemotherapy, TRT was begun at the dose of 2 Gy/fraction given in 15 fractions over 3 weeks, followed by a rest period of 1 week. Subsequently, radiation was again resumed at the dose of 2 Gy /