

201119048A

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23年度 総括研究報告書

研究代表者 田村 友秀

平成24（2012）年 3月

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23年度 総括研究報告書

研究代表者 田村 友秀

平成24（2012）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 ----- 5

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

研究代表者 田村 友秀 国立がん研究センター中央病院 呼吸器腫瘍科呼吸器内科長

研究要旨

限局型小細胞肺癌に対する次期第 III 相試験の試験治療を選択する目的で、「エトポシド+シスプラチン療法 1 コースと加速多分割胸部放射線療法の同時併用後の、シスプラチン+ビンクリスチン+ドキシソルビシン+エトポシド療法とアムルビシン+シスプラチン療法のランダム化第 II 相試験」の症例登録を開始した。本年度 5 月より 3 月までに 36 例が登録されており、平成 24 年度中に 80 例の登録を完了する見込みである。

研究分担者			併用 (EP/AH-TRT) 後のアムルビシン+シスプラチン (AC) 療法の安全性確認試験を行い、実施可能性を確認する。
大江裕一郎	国立がん研究センター東 病院	副院長 兼 科長	(2)EP/AH-TRT 後の、シスプラチン+ビンクリスチン+ドキシソルビシン+エトポシド (CODE) 療法と AC 療法のランダム化第 II 相試験」を実施し、次期第 III 相試験の試験治療群を選択する。
森 清志	栃木県立がんセンター	部長	
岡本 浩明	横浜市立市民病院	部長	
横山 晶	新潟県立がんセンター 新潟病院	院長	
樋田 豊明	愛知県がんセンター 中央病院	部長	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 症例で忍容性を評価し、その後 6-15 例を追加して安全性を確認する。
里内美弥子	兵庫県立がんセンター	部長	(2) ランダム化第 II 相試験 全国 38 施設の多施設共同試験とし、主要評価項目は 1 年無増悪生存割合とする。対象は、限局型かつ初回治療の小細胞肺癌で、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。
今村 文生	大阪府立成人病センター	主任部長	治療内容は、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。
平島 智徳	大阪府立呼吸器・アレル ギー医療センター	主任部長	
中川 和彦	近畿大学医学部	教授	
安宅 信二	近畿中央胸部疾患センタ ー臨床研究センター	部長	
木浦 勝行	岡山大学病院	教授	EP 療法 : エトポシド 100 mg/m <sup>2</sup> day 1,2,3 シスプラチン 80 mg/m <sup>2</sup> day 1
山本 信之	静岡県立静岡がんセンタ ー	副院長 兼 部長	加速多分割胸部放射線療法(AH-TRT) : 45Gy/30fr./3weeks
西尾 誠人	がん研究会 有明病院	部長	CODE 療法 : シスプラチン 25mg/m <sup>2</sup> week 1-6 ビンクリスチン 1mg/m <sup>2</sup> week 2, 4, 6
武田 晃司	大阪市立総合医療センタ ー	部長	ドキシソルビシン 40mg/m <sup>2</sup> week 1, 3, 5 エトポシド 80mg/m <sup>2</sup> x3d week 1, 3, 5
尾下 文浩	神奈川県立がんセンター	医長	AC 療法 : アムルビシン 40mg/m <sup>2</sup> day 1-3 シスプラチン 60mg/m <sup>2</sup> day 1

A. 研究目的

限局型小細胞肺癌を対象として、  
(1)「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

3 週毎に 3 コース  
予定症例数は、80 例、集積期間は 1.5 年、追跡 5 年とする。

(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 21 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(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・安全性評価委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

### C. 研究結果

(1) EP/AH-TRT 後の AC 療法の安全性確認試験の最終解析結果

本試験には 21 例が登録され、その実施可能性が確認された。21 例全例が EP/AH-TRT を完了し、18 例(86%) が AC 療法 3 コースを完遂した。Grade 4 の好中球減少は 17 例(81%) に認められたが、治療関連死はなかった。奏効率は 95%、1 年/2 年無再発生存割合は 62%/52%、1 年/2 年生存割合は 95%/81%であった。

(2) ランダム化第 II 相試験の症例登録開始

平成 21 年に JCOG プロトコル審査委員会に実施計画書の審査を申請、平成 23 年 3 月に最終承認を得た。平成 23 年 5 月に第 1 例目が登録され、平成 24 年 3 月末まで 36 例が集積された。

JCOG 平成 23 年度後期モニタリングでは、解析対象 31 例の背景因子は、年齢中央値 63 歳(範囲 49-70)、男 24 女 7、病期 II 期 9 III 期 22、登録時 PS 0/1 は 26/5 であった。25 例が EP/AH-TRT を完了し、無作為化割付けがなされている(CODE 群 14 AC 群 11)。EP/AH-TRT の効果は、CR 2 PR 21 SD 2 であった。4 例が無作為化割付け前に治療を中止した(拒否 2 PD 2)。毒性データは収集中であるが、CODE 群の 1 例がグレード 4 の ALT 上昇のため治療を中止している。現在まで治療関連死の報告はない。

### 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 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)の登録を完了し追跡中である。今回、評価する EP/AH-TRT 療法後の CODE 療法あるいは IP3 コースは、いずれも日本で考案された、現時点で最も期待される治療法といえる。EP/AH-TRT 療法後の IP3 コースの安全性確認試験では、血液毒性は高度であるものの、忍容可能と判断した。無増悪生存期間、全生存期間はいずれも良好であった。ランダム化第 II 相試験は、本年度 5 月に第 1 例目が登録され、3 月末までに 36 例が集積されている。ほぼ順調な集積ペースといえる。毒性においても、グレード 4 の ALT 上昇を 1 例にみとめたが、他にはとくに大きな問題はないと判断して

いる。

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療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

本年度より、EP/AH-TRT 後の CODE 療法と AC 療法のランダム化第 II 相試験の症例登録を開始した。3 月までに 36 例が集積され、ほぼ順調に進行中である。毒性においても大きな問題はない。平成 24 年度中に登録を完了する見込みである。

F. 健康危険情報  
なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Rossi, A., Di Maio, M., Chiodini, P., Rudd, RM., Okamoto, H., Skarlos, DV., Früh, M., Qian, W., Tamura, T., Samantas, E., Shibata, T., Perrone, F., Gallo, C., Gridelli, C., Martelli, O., Lee, SM. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol.*, 30(14):1692-1698, 2012.
- 2) Sekine, I., Sumi, M., Ito, Y., Horinouchi, H., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Kubota, K., Tamura, T. Phase I study of concurrent high-dose three-dimensional conformal radiotherapy with chemotherapy using cisplatin and vinorelbine for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 82(2):953-959, 2012.
- 3) Ogawa, S., Horio, Y., Yatabe, Y., Fukui, T., Ito, S., Hasegawa, Y., Mitsudomi, T., Hida, T. Patterns of recurrence and outcome in patients with surgically resected small cell lung cancer. *Int J*

- Clin Oncol., in press, 2012.
- 4) Higashiguchi, M., Suzuki, H., Hirashima, T., Kobayashi, M., Goya, S., Okamoto, N., Matsuura, Y., Tamiya, M., Morishita, N., Kawase, I. Long-term Amrubicin Chemotherapy for small-cell Lung Cancer. *Anticancer Res.*, 32(4):1423-1427, 2012.
  - 5) Tada, T., Chiba, Y., Tsujino, K., Fukuda, H., Nishimura, Y., Kokubo, M., Negoro, S., Kudoh, S., Fukuoka, M., Nakagawa, K., Nakanishi, Y. A Phase I Study of Chemoradiotherapy with Use of Involved-Field Conformal Radiotherapy and Accelerated Hyperfractionation for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer : WJTOG 3305. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, in press, 2012.
  - 6) Kurahara, Y., Kawaguchi, T., Tachibana, K., Atagi, S., Hayashi, S., Kitaichi, M., Ou, SH., Takada, M. Small-cell lung cancer in never-smokers: a case series with information on family history of cancer and environmental tobacco smoke. *Clin Lung Cancer*, 13(1):75-79, 2012.
  - 7) Tsuchida, T., Yamane, H., Ochi N., Tabayashi, T., Hiraki, A., Nogami, N., Takigawa, N., Kiura, K., Tanimoto, M. Cytotoxicity of Activated Natural Killer Cells and Expression of Adhesion Molecules in Small-cell Lung Cancer. *Anticancer Res.*, 32(3):887-892, 2012.
  - 8) Ono, A., Naito, T., Ito I., Watanabe, R., Shukuya, T., Kenmotsu, H., Tsuya, A., Nakamura, Y., Murakami, H., Kaira, K., Takahashi, T., Kameya, T., Nakajima, T., Endo, M., Yamamoto, N. Correlations between serial pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase levels, and the radiological response to treatment and survival of patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, in press, 2012.
  - 9) Naito, T., Tanaka, F., Ono, A., Yoneda, K., Takahashi, T., Murakami, H., Nakamura, Y., Tsuya, A., Kenmotsu, H., Shukuya, T., Kaira, K., Koh, Y., Endo, M., Hasegawa, S., Yamamoto, N. Prognostic impact of circulating tumor cells in patients with small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.*, 7(3):512-519, 2012.
  - 10) Sekine, I., Kubota, K., Tamura, Y., Asahina, H., Yamada, K., Horinouchi, H., Nokihara, H., Yamamoto, N., Tamura, T. Innovator and generic cisplatin formulations: comparison of renal toxicity. *Cancer Sci.*, 102(1):162-165, 2011.
  - 11) Yoshida, H., Sekine, I., Tsuta, K., Horinouchi, H., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kubota, K., Tamura, T. Amrubicin monotherapy for patients with previously treated advanced large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol.*, 41(7):897-901, 2011.
  - 12) Niho, S., Kubota, K., Yoh, K., Goto, K., Ohmatsu, H., Nihei, K., Ohe, Y., Nishiwaki, Y. Clinical Outcome of Small Cell Lung Cancer with Pericardial Effusion but without Distant Metastasis. *J Thorac Oncol.*, 6(4):796-800, 2011.
  - 13) Suyama, K., Naito, Y., Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Nishiwaki, Y., Ohe, Y. Development of Cushing's Syndrome During Effective Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Intern Med.*, 50(4):335-338, 2011.
  - 14) Nishino, K., Imamura, F., Kumagai, T., Uchida, J., Akazawa, Y., Okuyama, T., Tomita, Y. Small-cell lung carcinoma with long-term survival: A case report. *Oncol Lett.*, 2:827-830, 2011.
  - 15) Hasegawa, Y., Kawaguchi, T., Kubo, A., Ando, M., Shiraishi, J., Isa, SI., Tsuji, T., Tsujino, K., Ou, SH., Nakagawa, K., Takada, M. Ethnic Difference in Hematological Toxicity in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Chemotherapy : A Pooled Analysis on Asian versus Non-Asian in Phase II and III Clinical Trials. *J Thorac Oncol.*, 6(11):1881-1888, 2011.
  - 16) Nogami, N., Hotta, K., Kuyama, S., Kiura, K., Takigawa, N., Chikamori, K., Shibayama, T., Kishino, D., Hosokawa, S., Tamaoki, A., Harita, S., Tabata, M., Ueoka, H., Shinkai, T., Tanimoto, M. A phase II study of amrubicin and topotecan combination therapy in patients with relapsed or extensive-disease small-cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 0401. *Lung Cancer*, 74(1):80-84, 2011.

- 17) Kudo, K., Ohyanagi, F., Horiike, A.,  
Miyachi, E., Yanagitani, N., Hoshi, R.,  
Sato, Y., Motoi, N., Hamanaka, W.,  
Ishikawa, Y., Mun, M., Sakao, Y., Okumura,  
S., Nakagawa, K., Horai, T., Nishio, M.  
Clinicopathological findings of  
non-small-cell lung cancer with high  
serum progastrin-releasing peptide  
concentrations. Lung Cancer,  
74(3):401-404, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

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	Rossi, A., Di Maio, M., Chiodini, P., Rudd, RM., <u>Okamoto, H.</u> , Skarlos, DV., Früh, M., Qian, W., <u>Tamura, T.</u> , Samantas, E., Shibata, T., Perrone, F., Gallo, C., Gridelli, C., Martelli, O., Lee, SM.	Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data.	J Clin Oncol.	30(14)	1692-1698	2012
2	Sekine, I., Sumi, M., Ito, Y., Horinouchi, H., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., <u>Ohe, Y.</u> , Kubota, K., <u>Tamura, T.</u>	Phase I study of concurrent high-dose three-dimensional conformal radiotherapy with chemotherapy using cisplatin and vinorelbine for unresectable stage III non-small-cell lung cancer.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	82(2)	953-959	2012
3	Ogawa, S., Horio, Y., Yatabe, Y., Fukui, T., Ito, S., Hasegawa, Y., Mitsudomi, T., <u>Hida, T.</u>	Patterns of recurrence and outcome in patients with surgically resected small cell lung cancer.	Int J Clin Oncol.		in press	2012
4	Higashiguchi, M., Suzuki, H., <u>Hirashima, T.</u> , Kobayashi, M., Goya, S., Okamoto, N., Matsuura, Y., Tamiya, M., Morishita, N., Kawase, I.	Long-term Amrubicin Chemotherapy for small-cell Lung Cancer.	Anticancer Res.	32(4)	1423-1427	2012
5	Tada, T., Chiba, Y., Tsujino, K., Fukuda, H., Nishimura, Y., Kokubo, M., Negoro, S., Kudoh, S., Fukuoka, M., <u>Nakagawa, K.</u> , Nakanishi, Y.	A Phase I Study of Chemoradiotherapy with Use of Involved-Field Conformal Radiotherapy and Accelerated Hyperfractionation for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer : WJTOG 3305.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.		in press	2012



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

6	Kurahara, Y., Kawaguchi, T., Tachibana, K., <u>Atagi, S.</u> , Hayashi, S., Kitaichi, M., Ou, SH., Takada, M.	Small-cell lung cancer in never-smokers: a case series with information on family history of cancer and environmental tobacco smoke.	Clin Lung Cancer	13(1)	75-79	2012
7	Tsuchida, T., Yamane, H., Ochi N., Tabayashi, T., Hiraki, A., Nogami, N., Takigawa, N., <u>Kiura, K.</u> , Tanimoto, M.	Cytotoxicity of Activated Natural Killer Cells and Expression of Adhesion Molecules in Small-cell Lung Cancer	Anticancer Res.	32(3)	887-892	2012
8	Ono, A., Naito, T., Ito I., Watanabe, R., Shukuya, T., Kenmotsu, H., Tsuya, A., Nakamura, Y., Murakami, H., Kaira, K., Takahashi, T., Kameya, T., Nakajima, T., Endo, M., <u>Yamamoto, N.</u>	Correlations between serial pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase levels, and the radiological response to treatment and survival of patients with small-cell lung cancer.	Lung Cancer		in press	2012
9	Naito, T., Tanaka, F., Ono, A., Yoneda, K., Takahashi, T., Murakami, H., Nakamura, Y., Tsuya, A., Kenmotsu, H., Shukuya, T., Kaira, K., Koh, Y., Endo, M., Hasegawa, S., <u>Yamamoto, N.</u>	Prognostic impact of circulating tumor cells in patients with small-cell lung cancer.	J Thorac Oncol.	7(3)	512-519	2012
10	Sekine, I., Kubota, K., Tamura, Y., Asahina, H., Yamada, K., Horinouchi, H., Nokihara, H., Yamamoto, N., <u>Tamura, T.</u>	Innovator and generic cisplatin formulations: comparison of renal toxicity.	Cancer Sci.	102(1)	162-165	2011
11	Yoshida, H., Sekine, I., Tsuta, K., Horinouchi, H., Nokihara, H., <u>Yamamoto, N.</u> , Kubota, K., <u>Tamura, T.</u>	Amrubicin monotherapy for patients with previously treated advanced large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung.	Jpn J Clin Oncol.	41(7)	897-901	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

12	Niho, S., Kubota, K., Yoh, K., Goto, K., Ohmatsu, H., Nihei, K., <u>Ohe, Y.</u> , Nishiwaki, Y.	Clinical Outcome of Small Cell Lung Cancer with Pericardial Effusion but without Distant Metastasis.	J Thorac Oncol.	6(4)	796-800	2011
13	Suyama, K., Naito, Y., Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Nishiwaki, Y., <u>Ohe, Y.</u>	Development of Cushing's Syndrome During Effective Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer.	Intern Med.	50(4)	335-338	2011
14	Nishino, K., <u>Imamura, F.</u> , Kumagai, T., Uchida, J., Akazawa, Y., Okuyama, T., Tomita, Y.	Small-cell lung carcinoma with long-term survival: A case report.	Oncol Lett.	2	827-830	2011
15	Hasegawa, Y., Kawaguchi, T., Kubo, A., Ando, M., Shiraishi, J., Isa, SI., Tsuji, T., Tsujino, K., Ou, SH., <u>Nakagawa, K.</u> , Takada, M.	Ethnic Difference in Hematological Toxicity in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Chemotherapy : A Pooled Analysis on Asian versus Non-Asian in Phase II and III Clinical Trials.	J Thorac Oncol.	6(11)	1881-1888	2011
16	Nogami, N., Hotta, K., Kuyama, S., <u>Kiura, K.</u> , Takigawa, N., Chikamori, K., Shibayama, T., Kishino, D., Hosokawa, S., Tamaoki, A., Harita, S., Tabata, M., Ueoka, H., Shinkai, T., Tanimoto, M.	A phase II study of amrubicin and topotecan combination therapy in patients with relapsed or extensive-disease small-cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 0401.	Lung Cancer	74(1)	80-84	2011
17	Kudo, K., Ohyanagi, F., Horiike, A., Miyauchi, E., Yanagitani, N., Hoshi, R., Satoh, Y., Motoi, N., Hamanaka, W., Ishikawa, Y., Mun, M., Sakao, Y., Okumura, S., <u>Nakagawa, K.</u> , Horai, T., Nishio, M.	Clinicopathological findings of non-small-cell lung cancer with high serum progastrin-releasing peptide concentrations.	Lung Cancer	74(3)	401-404	2011

