

201409012B

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の 実施の有無を比較するランダム化比較第Ⅲ相試験

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 山 本 信 之

平成27 (2015) 年 5月

目 次

総括研究報告

I. 進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較する ランダム化比較第 III 相試験に関する研究 山本信之	----- 1
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

I .総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較するランダム化比較第III相試験に関する研究

研究代表者 山本信之 和歌山県立医科大学内科学第三教室 教授

研究要旨：進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射（PCI）に関しては、初回治療の効果が完全寛解（CR）の症例に対しては標準的治療と考えられている。一方、これまでCRに至らなかった症例でのPCIの意義は明らかではなかったが、2007年にCR例以外に対してPCIを行うことにより、生存率が有意に改善することが欧州より報告され、世界的にはこれが標準となっている。しかし、この報告では、CT・MRIにより脳転移の有無を確認した症例は29%にすぎない。我が国ではMRIの普及は海外と比較し抜きんでており、脳転移の有無をMRIにて初回治療開始前、および治療経過中に検索することが一般的である。そのため、このエビデンスを我が国の日常診療にそのまま導入すること困難である。そこで我が国の日常臨床に則して、治療前および治療後の経過観察中に脳画像診断にて脳転移の検索を行うことを必須として、進展型小細胞肺癌症例に対するPCIの有効性を検討する第3相試験を実施した。Primary endpoint：全生存期間、Secondary endpoints：脳転移発症率、無増悪生存期間、PCIの毒性として、無治療群と比較してPCI群の優越性を検討するものである。予定登録数を330例とし2回の中間解析を予定した。1回目の中間解析を163例で実施したところ、PCI群で生存期間が有意に延長する可能性が0.00011と示されたため、2013年7月17日、登録数224例にて症例登録を中止した。その結果は、2014年のAmerican Society of Clinical Oncology meeting等で発表した。その後、登録全例の224例での解析を実施したが、やはり、PCI群で有意な生存期間の延長を示すことはできなかった。この結果は、MRI等の高度な医療機器が普及しているわが国のような医療環境では、世界標準とされているPCIは不要であることを示したものであり、標準的治療を変える結果として注目されている。

分担研究者 瀬戸貴司
国立病院機構九州がんセンター・統括
診療部 呼吸器腫瘍科 医師

分担研究者 西尾誠人
財団法人がん研究会有明病院・呼吸器
内科 部長

分担研究者 後藤功一
独立行政法人国立がん研究センター
東病院・呼吸器内科 呼吸器内科長

分担研究者 金田裕靖

近畿大学医学部・腫瘍内科 講師

分担研究者 山中竹春
横浜市立大学大学院医学研究科 臨
床統計学 教授

分担研究者 高橋利明
静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内
科 部長

分担研究者 坂 英雄
国立病院機構名古屋医療センター・呼
吸器科 がん総合診療部長

分担研究者 高山浩一
九州大学大学院医学研究院 呼吸器
内科学分野 准教授

分担研究者 軒原 浩
国立がん研究センター中央病院・呼吸
器内科 医長

分担研究者 原田英幸
静岡県立静岡がんセンター・放射線治
療科 医長

分担研究者 武田晃司
大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍
科 部長

分担研究者 大泉聡史
北海道大学大学院医学研究科呼吸器
内科学分野 准教授

分担研究者 井上 彰
東北大学病院臨床試験推進センタ
ー・臨床腫瘍学 特任准教授

分担研究者 澤 祥幸
岐阜市民病院・がんセンター 診療局
長

分担研究者 吉岡弘鎮
公益財団法人大原記念倉敷中央医療
機構 倉敷中央病院・呼吸器内科 医
長

分担研究者 赤松弘朗
和歌山県立医科大学内科学第三教
室・助教

A. 研究目的

進展型小細胞肺癌（ED-SCLC）に対する予防的
全脳照射（PCI）に関しては、初回治療の効果が
完全寛解（CR）の症例に対しては標準的治療
と考えられている。一方、これまでCRに至らな
かった症例でのPCIの意義は明らかではなかつ
たが、2007年にED-SCLCにおいて初回治療奏効

例（CR以外も可）に対してPCIを行うことにより、
生存率が有意に改善することが欧州より報告
された（N Engl J Med: 357, 664-72, 2007）。
しかしながらこの報告については

(1) 治療開始時にCT・MRIにより脳転移の有無を
確認した症例は29%にすぎない。

(2) 我が国ではMRIあるいはCTにより脳転移の
有無を初回治療開始前、および治療経過中に検
索することが一般的である。また、脳転移検出
能に優れたMRIの普及は海外と比較し抜きんで
ている。

(3) PCIの照射線量、照射回数に大きなばらつき
があり、化学療法レジメンも統一されていない。

(4) 脳転移再発時の治療についても、定位脳放
射線治療が広く普及している。

などの理由から、我が国の日常診療にそのまま
導入すること困難である。そこで我が国の日常
臨床に則して、治療前および治療後の経過観察
中に脳画像診断にて脳転移の検索を行うことを
必須として、ED-SCLC症例に対するPCIの有効
性を検討する第3相試験を計画した。

本試験の結果は、国内の多くの施設で日常臨
床に導入可能な我が国発のエビデンスであり、
参加施設が全国に広がることから質の高いがん
医療水準の均てん化を推進することにもつ
ながる。また、日本における脳MRIによる画像
診断等の浸透を世界に対してアピールするこ
とが可能となる。

B. 研究方法

<研究対象>

1. 初回化学療法開始前に脳画像検査にて明ら
かな脳転移を認めない進展型小細胞肺癌症
例
2. 2コース以上の初回化学療法に対して腫瘍
縮小がみられた症例
3. 初回化学療法終了後かつ登録前4週以内の
脳MRI画像検査で脳転移が認められない。
4. 同意取得時年齢が20 歳以上
5. 登録時PS（ECOG）が0-2
6. 初回化学療法最終コース開始日から登録ま
でが6週以内
7. 頭部あるいは頸部への放射線治療の既往が
ない。
8. 临床上問題となる精神疾患あるいは身体的
合併症を有さない。
9. 試験参加について患者本人から文書で同意
が得られている。

<試験方法>

PCI 非施行群に対し PCI 群の生存期間に対する優越性を検討するランダム化第 III 相試験

○評価項目

Primary endpoint：全生存期間

Secondary endpoints：脳転移発症率、無増悪生存期間、PCIによる毒性

○症例数設定

PCI非施行群の2年生存率を10～15%と仮定し、ハザード比=0.71のもとでは、PCI施行群は20～26%の2年生存率を達成できることになる。このとき、 $\alpha=0.05$ (両側)、検出力85%のもとで、必要な総イベント数(死亡数)は約300例と計算される(Freedmanの方法による)。登録期間、追跡期間を考慮し、片群165例、両群計330例を予定登録数とする。

○中間解析・効果安全性評価委員会

本試験では2回の中間解析を実施する。1回目の中間解析は予定登録数の1/2の登録が得られた時点のデータを用いて行い、2回目の中間解析は登録が終了し全ての登録患者のプロトコル治療が終了する時点のデータを用いて行い、原則として中間解析中も登録は停止しない。

中間解析の結果は、独立効果安全性評価委員会に報告し、継続の可否について検討する。

○登録、割付

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(WJOG)のデータセンターを使用する。登録はWJOGデータセンターでの中央登録方式とする。ランダム割り付けに際しては年齢(70歳以上/70歳未満)を調整因子とし、PS(0-1/2)、施設、化学療法に対する効果(CR・Partial Response(PR)/ Minor Response(MR))を動的割り付け因子とする。

<治療方法>

最終化学療法開始から4-6週以内に以下の方法でPCIを行う。

1回2.5Gy, 1日1回, 週5日, 計10回, 総線量25Gy, 総治療期間12日間, 許容総治療期間28日間とした。

<効果・毒性の評価>

PCIにより予期される有害反応には、PCI治療中の有害事象として脱毛、皮膚炎、頭痛、食欲不振、悪心・嘔吐、めまい、倦怠感、眠気などがあり、PCI後の晩期障害として認識力低下、歩行障害、排尿障害、白質脳症などが知られている。PCI終了後3か月後、6か月後、9か月後、12か月後、18か月後、24ヶ月後に、PCI関連有

害事象、脳転移の有無、認知機能、PSを評価する。

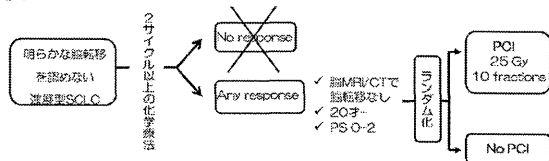
<倫理面への配慮>

試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針にしたがって本試験を実施し、以下の事項を厳守した。登録に先立って、すべてに患者に施設の倫理審査委員会承認が得られた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にて取得する。

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。データの取り扱いに関しては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ーを確保し、個人情報の保護を厳守する。

効果安全性評価委員会を組織し、研究者の第三者的監視を行う。

試験シエマ



調整因子：年齢(70歳以上/70歳未満)

動的割り付け：施設、PS(0-1/2)、化学療法の結果(CR・PR/MR)

C. 研究結果

本試験については Japan Clinical Oncology Group(JCOG)肺がん内科グループ及び WJOG 呼吸器グループの主要施設を網羅する研究体制を確立し(全国で57施設が参加)、平成21年4月から症例登録を開始し、本事業開始前の段階で153例が登録されていた。本事業1年目(平成24年度)には、55例の登録があり総計208例と予定通りの進捗であった。事業2年目(平成25年度)に入り、中間解析を実施したところ、PCI施行群で生存期間が有意に延長する可能性が0.00011であったため、2013年7月17日、登録数224例にて症例登録を中止した。2014年には、224例全例での生存期間、脳転移発症率と認知機能の指標であるMMSEの解析を実施した。

全例の解析でもPCI群で有意な生存期間の延長は示されなかった(p=0.107)。

ただし、脳転移の発生率はPCI群で有意に低下

していた ($p < 0.001$)。

MMSE の解析では、70 歳以上で PCI 群にて MMSE の低下傾向を認め、高齢者では PCI を実施することで認知機能が低下する可能性が示唆された。

本試験の結果は、平成26年の海外を含む主要学会で報告された。それを受けて、日本肺癌学会作成の肺癌診療ガイドラインが、ED-SCLの化学療法奏効例にはPCIを実施することは推奨しないとの改訂が行われた。

○患者背景 (224 例全例)

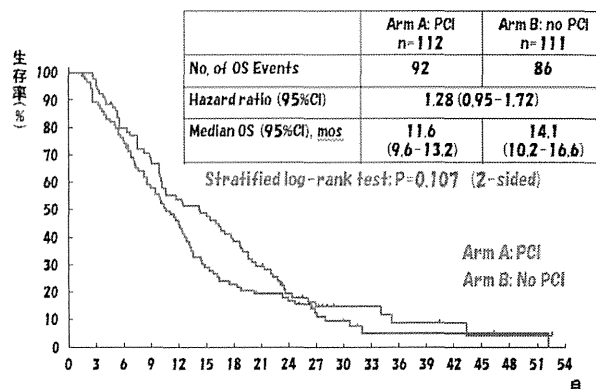
	PCI 施行群 n=113	PCI 未施行群 n=111
年齢		
範囲	43-86	37-86
中央値	69 歳	68 歳
70 歳以上	53 人	51 人
70 歳未満	60 人	60 人
性別		
男性	94 人	98 人
女性	18 人	13 人
PS		
0-1	108 人	107 人
2	5 人	4 人
化学療法の効果		
CR	13 人	13 人
PR・MR	100 人	98 人

○PCI 実施状況

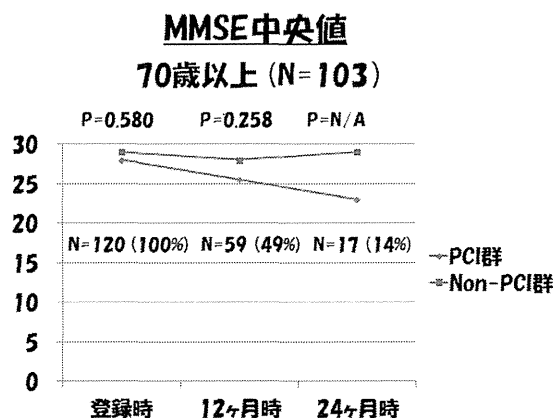
	n=106*
総線量	106
= 25 Gy	0
< 25 Gy	0
> 25 Gy	0
PCI の期間	
11 日以下	0
12 日~28 日	106
29 日以上	0

*: PCI 群の 7 人は PCI 実施せず

○全生存期間



○MMSE



D. 考察

わが国の医療環境下でのED-SCLCに対するPCIの有用性を検討するランダム化比較試験を実施した。前述のように、本治療に関しては、欧州のグループよりNew England Journal of Medicineに報告され (N Engl J Med: 357, 664-72, 2007)、米国や欧州の主なガイドラインに、標準的治療として記載されている。しかしながら、その実施状況がわが国の日常診療の医療現場と大きくかけ離れていたこと、ED-SCLCの腫瘍特性から (がんの増大スピードが速い)、抗がん剤治療後で他に画像で確認できる腫瘍が残存していた場合、PCIの実施により生存期間の延長が得られることが論理的に

考えにくいこと、などよりわが国での再現性を確認する必要があると考え実施した。

欧米のガイドラインで記載されている治療であったため、有効中止を考慮し2回の間中解析を予定していたが、実際には1回目の中中解析で無効中止と判断され、登録を中止している。本試験ではPCIの有用性が示されなかったため、抗がん剤治療後に脳MRIで真に脳転移がないことが確認された症例で、他の臓器に腫瘍が残存している場合にはPCIが不要であることが証明されたと考えている。

前報の欧州の試験では、PCI施行前のMRI実施率が低頻度であったため、実際は既に脳転移を有していた症例が一定頻度で含まれており、それらの症例に放射線治療を行うことで脳転移の治療になり、結果として生存期間が延長された可能性があるのではないかと類推される。

欧米では、MRIの普及率はわが国と比較して低率であり、治療後の脳転移の有無を全症例でMRIを用いて確認することは困難である。逆に、放射線治療医はわが国と比較して充足しているため、放射線治療を実施することに困難を感じることは少ない。そのため、MRIで脳転移を確認することなく脳症状がないものを脳転移がない症例としてPCIを実施するのは、日常臨床に則していると思われる。しかしながら、わが国では逆に放射線治療医は少なくMRI装置は潤沢に普及している。そのため、化学療法後にMRIを実施して脳転移の有無の確認することは普通に実施できるのに対し、放射線治療の実施件数を増やすことは容易ではない。

それぞれの地域の医療事情に則した臨床試験を実施することが重要であることは言うまでもない。また、海外で報告された重要なエビデンスを全てわが国で確認する必要がないことも自明である。しかしながら、明らかにわが国の医療環境と異なった状況下で得られたエビデンスについては、海外の結果を鵜呑みにせず、再確認する必要があるということが確認されたことも今回の試験の重要な成果の一つであると考えている。

全症例での生存期間解析の結果でもPCI施行群で有意に生存期間の延長は示せず、逆に未施行群と比較して逆に生存期間で劣っているような生存曲線が得られている。PCIを実施することで70歳以上の高齢者では認知機能が低下する傾向があり、これが原因の可能性も考えられる。この研究機関終了後も生存期間を追跡し、PCIで生存期間を短縮してしまう傾向があるかどうかについても確認したいと考えている。

E. 結論

進展型小細胞肺癌 (ED-SCLC) で化学療法で腫瘍縮小を認めた症例に対しては、予防的全脳照射 (PCI) の実施で生存期間の延長は認めなかった

F. 健康危険情報

治療関連死亡などの重篤な有害事象は認められていない。

G. 研究発表

American Society of Clinical Oncology Meeting 2014年6月

Oral Abstract Session

Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial.

T. Seto, N Yamamoto, et al (Abstract 7503)

第55回日本肺癌学会学術集会 2014年11月
プレナリーセッション 進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較するランダム化比較第III相試験

軒原浩、山本信之ら. 肺癌 54(5): 264, 2014

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂 英雄, 沖 昌英	気管支鏡による小細胞肺癌の診断と治療		コンセンサス癌治療	ヘルス出版	東京	2012年	16-20
北川智余恵, 坂 英雄.	8, Pharmacogenomics と pharmacogenetics 2. Irinotecanの副作用		抗がん薬の臨床薬理	南山堂	東京	2013年	102-9
北川智余恵, 中畑征史, 坂 英雄.	3. 神経毒性		オンコロジークリニカルガイド肺癌化学療法	南山堂	東京	2014年	380-4
北川智余恵, 伊勢裕子, 坂 英雄.	IV 基礎研究 副作用 予測のためのバイオ マーカー.		抗がん剤の副作用と 支持療法-より適切 な抗がん剤の安全使 用をめざして-	日本臨床	東京	2015年	114-9

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
Akira Ono, Tateaki Naito, Ichiro Ito, Reiko Watanabe, Takehito Shukuya, Hirotsugu Kenmotsu, Asuka Tsuya, Yukiko Nakamura, Haruyasu Murakami, Kyoichi Kaira, <u>Toshiaki Takahashi</u> , Toru Kameya, Takashi Nakajima, Masahiro Endo, <u>Nobuyuki Yamamoto</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	76(3)	439-444	2012
Tateaki Naito, Fumihiro Tanaka, Akira Ono, Kazue Yoneda, <u>Toshiaki Takahashi</u> , Haruyasu Murakami, Yukiko Nakamura, Asuka Tsuya, Hirotsugu Kenmotsu, Takehito Shukuya, Kyoichi Kaira, Yasuhiro Koh, Masahiro Endo, Seiki Hasegawa, <u>Nobuyuki Yamamoto</u>	Prognostic impact of circulating tumor cells in patients with small-cell lung cancer	Journal of Thoracic Oncology	7(3)	512-519	2012
Toyokawa G, Taguchi K, Ohba T, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, <u>Seto T</u> , Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y	First case of combined small-cell lung cancer with adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion and an exon 19 EGFR mutation in each histological component	J Thorac Oncol	7(12)	e39-41	2012
Ono A, Naito T, Ito I, Watanabe R, Shukuya T, Kenmotsu H, Tsuya A, Nakamura Y, Murakami H, Kaira K, <u>Takahashi T</u> , 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.	76(3)	439-444	2012
Shukuya T, <u>Takahashi T</u> , <u>Harada H</u> , Ono A, <u>Akamatsu H</u> , Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Takahashi K, <u>Yamamoto N</u> .	Chemoradiotherapy for limited-disease small-cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older.	Jpn J Clin Oncol	43(2)	176-183	2013
Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsuo K, <u>Saka H</u> , Kurata T, Nishimura Y, Fukuoka M.	A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903)	Cancer	15	6126-35	2012

Okamoto I, Aoe K, Kato T, Hosomi Y, Yokoyama A, Imamura F, Kiura K, Hirashima T, <u>Nishio M</u> , Nogami N, Okamoto H, <u>Saka H</u> , <u>Yamamoto N</u> , Yoshizuka N, Sekiguchi R, Kiyosawa K, Nakagawa K, Tamura T.	Pemetrexed and carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in chemo-naïve patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.	Invest New Drugs.	31 (5)	1395-6	2013
Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Ito Y, <u>Nokihara H</u> , <u>Yamamoto N</u> , Ohe Y, Tamura T.	Brain metastases after definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III lung adenocarcinoma: carcinoembryonic antigen as a potential predictive factor.	Cancer Sci.	103 (4)	756-9	2012
<u>Oizumi S</u> , Kobayashi K, <u>Inoue A</u> , Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Harada M, Kinoshita I, Oinaga S, Kato T, Harada T, Gemma A, Saijo Y, Yokomizo Y, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T.	Quality of life with gefitinib in patients with <i>EGFR</i> -mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial.	Oncologist	17 (6)	863-70	2012
Maemondo M, Minegishi Y, <u>Inoue A</u> , Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, <u>Oizumi S</u> , Tanaka T, Isobe H, Kudo S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A.	First-line gefitinib in patients aged 75 or more with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study.	J Thorac Oncol	7 (9)	1417-22	2012
Morita S, <u>Oizumi S</u> , Minami H, Kitagawa K, Komatsu Y, Fujiwara Y, Inada M, Yuki S, Kiyota N, Mitsuma A, Sawaki M, Tanii H, Kimura J, Ando Y	Phase I dose-escalating study of panobinostat (LBH589) Administered intravenously to Japanese patients with advanced solid tumors.	Invest New Drugs 30 (5):1950-7, 2012	30 (5)	1950-7.	2012
Takehito Shukuya, <u>Toshiaki Takahashi</u> , <u>Hideyuki Harada</u> , Akira Ono, <u>Hiroaki Akamatsu</u> , Tetsuhiko Taira, Hirotsugu Kenmotsu, Tateaki Naito, Haruyasu Murakami, Masahiro Endo, Kazuhisa Takahashi, <u>Nobuyuki Yamamoto</u>	Chemoradiotherapy for Limited-disease Small-cell Lung Cancer in Elderly Patients Aged 75 Years or Older	Japanese Journal of Clinical Oncology	43 (2)	176-183	2013
Reiko Watanabe, Ichiro Ito, Hirotsugu Kenmotsu, Masahiro Endo, <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , Yasuhisa Ohde, Haruhiko Kondo, Takashi Nakajima, Toru Kameya	Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: Is it possible to diagnose from biopsy specimens?	Japanese Journal of Clinical Oncology	43 (3)	294-304	2013

Masahito Hosokawa, Takayuki Yoshikawa, Ryo Negishi, Tomoko Yoshino, Yasuhiro Koh, Hirotsugu Kenmotsu, Tateaki Naito, <u>Toshiaki Takahashi</u> , <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , Yoshihito Kikuhara, Hisashige Kanbara, Tsuyoshi Tanaka, Ken Yamaguchi, Tadashi Matsunaga	Microcavity Array System for Size-Based Enrichment of Circulating Tumor Cells from the Blood of Patients with Small-Cell Lung Cancer.	Analytical Chemistry	85(12)	5692-5698	2013
Masahito Hosokawa, Hirotsugu Kenmotsu, Yasuhiro Koh, Tomoko Yoshino, Tsuyoshi Tanaka, Takayuki Yoshikawa, Tateaki Naito, Toshiaki Takahashi, Haruyasu Murakami, Yukiko Nakamura, Asuka Tsuya, Takehito Shukuya, Akira Ono, Hiroaki Akamatsu, Reiko Watanabe, Sachiyo Ono, Hisashige Kanbara, Ken Yamaguchi, Tadashi Matsunaga, <u>Nobuyuki Yamamoto</u>	Size-based isolation of circulating tumor cells in lung cancer patients using a microcavity array system	PLoS One	8(6)	e67466	2013
Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, <u>Seto T</u> , Shimokawa M, Ichinose Y	An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene	Lung Cancer	81(3)	487-490	2013
Toyokawa G, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, <u>Seto T</u> , Takenoyama M, Ichinose Y	Cystic brain metastasis of non-small-cell lung cancer successfully controlled with Ommaya reservoir placement	Int Canc Conf J	2(2)	89-92	2013
Niho S, <u>Yamanaka T</u> , Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, <u>Goto K</u> , Ohmatsu H, Ohe Y.	Renal Toxicity Caused by Brand-name Versus Generic Cisplatin: A Comparative Analysis.	Japanese Journal of Clinical Oncology	OXFORD UNIVERSITY PRESS	390-395	2013
Kawahara M, Atagi S, Komuta K, <u>Yoshioka H</u> , Kawasaki M, Fujita Y, Yonei T, Ogushi F, Kubota K, Nogami N, Tsuchiya M, Shibata K, Tomizawa Y, Minato K, Fukuoka K, Asami K, <u>Yamanaka T</u> .	Carboplatin plus Either Docetaxel or Paclitaxel for Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer.	Anticancer Reserch	The International Institute of Anticancer Research	4631-4637	2013
Misumi Y, Nishio M, <u>Takahashi T</u> , Ohyanagi F, Horiike A, Murakami H, Kenmotsu H, <u>Yamamoto N</u> , Ishii M, Shimokawa T, Hida N, Okamoto H.	A feasibility study of carboplatin plus irinotecan treatment for elderly patients with extensive disease small-cell lung cancer	Jpn J Clin Oncol.	44(2)	116-121.	2014

Kogure Y, Ando M, <u>Saka H</u> , Chiba Y, <u>Yamamoto N</u> , Asami K, Hirashima T, <u>Seto T</u> , Nagase S, Otsuka K, Yanagihara K, <u>Takeda K</u> , Okamoto I, Aoki T, <u>Takayama K</u> , Yamasaki M, Kudoh S, Katakami N, Miyazaki M, Nakagawa K.	Histology and Smoking Status Predict Survival of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer:: Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L.	J Thorac Oncol	8(6)	753-8	2013
Kawaguchi T, Ando M, Ito N, Isa S, Tamiya A, Shimizu S, <u>Saka H</u> , Kubo A, Koh Y, Matsumura A.	Rationale and design of the japan molecular epidemiology for lung cancer study.	Lung Cancer	14(5)	596-600	2013
Taniyama TK, <u>Nokihara H</u> , Tsuta K, Horinouchi H, Kanda S, Fujiwara Y, <u>Yamamoto N</u> , Koizumi F, Yunokawa M, Tamura T.	Clinicopathological Features in Young Patients Treated for Small-Cell Lung Cancer: Significance of Immunohistological and Molecular Analyses.	Clin Lung Cancer	15(3)	244-7	2013
Harada T, <u>Oizumi S</u> , Ito K, Takamura K, Kikuchi E, Kuda T, Sugawara S, Suzuki A, Maemondo M, Fujita Y, Kinoshita I, <u>Inoue A</u> , Hommura F, Katsuura Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M.	A Phase II Study of amrubicin as a third-line or fourth-line chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0901.	Oncologist	18(4)	439-45	2013
<u>Inoue A</u> , Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, <u>Oizumi S</u> , Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, and Nukiwa T, for the North-East Japan Study Group.	Updated Overall Survival Results from A Randomized Phase III Trial Comparing Gefitinib with Carboplatin-Paclitaxel for Chemo-Naïve Non-Small Cell Lung Cancer with Sensitive EGFR Gene Mutations (NEJ002).	Ann Oncol	24(1)	Sep-54	2013
Yuki Misumi, <u>Makoto Nishio</u> , <u>Toshiaki Takahashi</u> , Fumiyoshi Ohyanagi, Atsushi Horiike, Haruyasu Murakami, Hirotsugu Kenmotsu, <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , Mari Ishii, Tsuneo Shimokawa, Naoya Hida, Hiroaki Okamoto	A feasibility study of carboplatin plus irinotecan treatment for elderly patients with extensive disease small-cell lung cancer	Japanese Journal of Clinical Oncology	44(2)	116-121	2014
Takaaki Tokito, Hirotsugu Kenmotsu, Reiko Watanabe, Ichiro Ito, Takehito Shukuya, Akira Ono, Yukiko Nakamura, Asuka Tsuya, Tateaki Naito, Haruyasu Murakami, <u>Toshiaki Takahashi</u> , Yasuhisa Ohde, Haruhiko Kondo, Masahiro Endo, Toru Kameya, Takashi Nakajima, Keita Mori, <u>Nobuyuki Yamamoto</u>	Comparison of chemotherapeutic efficacy between LCNEC diagnosed using large specimens and possible LCNEC diagnosed using small biopsy specimens	International Journal of Clinical Oncology	19(1)	63-67	2014

Kazushige Wakuda, Hirotsugu Kenmotsu, Masakuni Serizawa, Yasuhiro Koh, Mitsuhiro Isaka, Shoji Takahashi, Akira Ono, Tetsuhiko Taira, Tateaki Naito, Haruyasu Murakami, Keita Mori, Masahiro Endo, Takashi Nakajima, Yasuhisa Ohde, <u>Toshiaki Takahashi</u> , <u>Nobuyuki Yamamoto</u>	Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort	Lung Cancer	84(2)	139-144	2014
Hisao Imai, Keita Mori, Kazushige Wakuda, Akira Ono, <u>Hiroaki Akamatsu</u> , Takehito Shukuya, Tetsuhiko Taira, Hirotsugu Kenmotsu, Tateaki Naito, Kyoichi Kaira, Haruyasu Murakami, Masahiro Endo, Takashi Nakajima, <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , <u>Toshiaki Takahashi</u>	Progression-free survival, post-progression survival, and tumor response as surrogate markers for overall survival in patients with extensive small cell lung cancer	Annals of Thoracic Medicine	10(1)	61-66	2015
Takenaka T, Takenoyama M, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, Nosaki K, Hirai F, Yamaguchi M, Shimokawa M, <u>Seto T</u> , Ichinose Y	Role of surgical resection for patients with limited disease-small cell lung cancer	Lung Cancer	88(1)	52-56	2015
Naito T, <u>Seto T</u> , <u>Takeda K</u> , <u>Goto K</u> , Okamoto I, Nakagawa K, Ohba T, Murakami H, <u>Takahashi T</u> , <u>Yamanaka T</u> , <u>Yamamoto N</u> .	Phase II clinical trial of S-1 plus oral leucovorin in previously treated patients with non-small-cell lung cancer.	Lung Cancer	Elsevier	339-343	2014
<u>Seto T</u> , Kato T, <u>Nishio M</u> , <u>Goto K</u> , Atagi S, Hosomi Y, <u>Yamamoto N</u> , Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, <u>Yamanaka T</u> , Tajima K, Harada R, Fukuoka M, <u>Yamamoto N</u> .	Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study.	The Lancet Oncology	Elsevier	1236-1244	2014
Murakami H, <u>Yamanaka T</u> , <u>Seto T</u> , Sugio K, Okamoto I, <u>Sawa T</u> , Hirashima T, <u>Takeda K</u> , Atagi S, Fukuoka M, Nakanishi Y, Nakagawa K, <u>Yamamoto N</u> .	A Phase II Study of Zoledronic Acid Combined with Docetaxel for Non-small-cell Lung Cancer: West Japan Oncology Group.	cancer Science	Wiley	989-995	2014
Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, Koh Y, Isaka M, Takahashi S, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H, Mori K, Endo M, Nakajima T, Ohde Y, <u>Takahashi T</u> , <u>Yamamoto N</u> .	Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort.	Lung Cancer.	84(2)	139-144	2014

Watanabe M, Serizawa M, Sawada T, <u>Takeda K</u> , <u>Takahashi T</u> , <u>Yamamoto N</u> , Koizumi F, Koh Y.	A novel flow cytometry-based cell capture platform for the detection, capture and molecular characterization of rare tumor cells in blood.	J Transl Med.	12	doi:10.1186/1479-5876-12-143 (open access)	2014
Wakuda K, Kenmotsu H, Naito T, <u>Akamatsu H</u> , Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, Tsuya A, Murakami H, <u>Takahashi T</u> , Endo M, Nakajima T, <u>Yamamoto N</u> .	Efficacy of rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer.	Am J Clin Oncol	38(1)	28-32	2015
Imai H, Mori K, Wakuda K, Ono A, <u>Akamatsu H</u> , Shukuya T, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Kaira K, Murakami H, Endo M, Nakajima T, <u>Yamamoto N</u> , <u>Takahashi T</u> .	Progression-free survival, post-progression survival, and tumor response as surrogate markers for overall survival in patients with extensive small cell lung cancer.	Ann Thorac Med	10(1)	61-66	2015
Okii M, Yatabe Y, <u>Saka H</u> , Kitagawa C, Kogure Y, Ichihara S, Moritani S.	Feasibility and accuracy of molecular testing in specimens obtained with small biopsy forceps: comparison with the results of surgical specimens.	Respiration.	89(3)	235-42	2015
Abe T, Takada K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Ikamoto H, <u>Yamamoto N</u> , <u>Yoshioka H</u> , Minato K, <u>Sawa T</u> , Iwamoto Y, <u>Saka H</u> , Mizusawa J, Shibata T, Nakamura S, Ando M, Yokoyama A, Nakagawa K, Saijo N, Tamura T.	Randomized Phase III Trial Comparing Weekly Docetaxel Plus Cisplatin Versus Docetaxel Monotherapy Every 3 Weeks in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Intergroup Trial JCOG0803/WJOG4307L.	J Clin Oncol.	33(6)	575-81	2015
Kawano Y, Okamoto I, Fukuda H, Ohe Y, Nakamura S, Nakagawa K, Hotta K, Kiura K, Takiguchi Y, <u>Saka H</u> , Okamoto H, <u>Takayama K</u> , Semba H, Kobayashi K, Kenmotsu H, Tsuboi M, <u>Yamamoto N</u> , Nukiwa T, Nakanishi Y.	Current status and future perspectives of cooperative study groups for lung cancer in Japan.	Respiratory Investigation.	52(6)	339-47	2014
Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa S, Takada M, <u>Saka H</u> .	Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and erlotinib lung cancer trial (DELTA).	J Clin Oncol	32(18)	Aug-02	2014

Mizugaki H, Fujiwara Y, <u>Yamamoto N</u> , Yagishita S, Kitazono S, Tanaka A, Horinouchi H, Kanda S, <u>Nokihara H</u> , Tsuta K, Asamura H, Tamura T	Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis of 26 Consecutive Cases	Jpn J Clin Oncol	44(9)	835-840	2014
Yokouchi H, Kanazawa K, Ishida T, <u>Oizumi S</u> , Shinagawa N, Sukoh N, Harada M, Ogura S, Munakata M, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M.	Cyclooxygenase-2 inhibitors for non-small-cell lung cancer: A phase II trial and literature review.	Mol Clin Oncol.	2(5)	744-750	2014
Kawashima Y, <u>Inoue A</u> , Sugawara S, <u>Oizumi S</u> , Maemondo M, Okudera K, Suzuki T, Usui K, Harada M, Morikawa N, Hasegawa Y, Saito R, Ishimoto O, Sakakibara T, Asahina H, Nukiwa T.	Phase II study of amrubicin combined with carboplatin for refractory relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Group Trial 0802.	Respir Investig.	52(3)	190-4	2014
Kanazawa K, Yokouchi H, Wang X, Ishida T, Fujita Y, Fujiuchi S, <u>Harada T</u> , Harada M, Takamura K, <u>Oizumi S</u> , Kinoshita I, Katsuura Y, Honjo O, Kojima T, Dosaka-Akita H, Isobe H, Munakata M, Nishimura M.	Phase II Trial of Carboplatin and Pemetrexed as First-Line Chemotherapy for Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer, and Correlation Between the Efficacy/Toxicity and Genetic Polymorphisms Associated with Pemetrexed Metabolism: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0902.	Cancer Chemother Pharmacol	74(6)	1149-57	2014
<u>赤松弘朗</u> 、 <u>山本信之</u>	小細胞肺癌に対する予防的全脳照射	腫瘍内科	13(1)	91-95	2014
<u>赤松弘朗</u> 、 <u>山本信之</u>	Learn more from previous clinical trial. Clinical Trials. Gov number: NCT00016211	PCI試験今昔. がん分子標的治	12(3)	101-102	2014

発表

<p><u>Seto T</u>, <u>Takahashi T</u>, <u>Yamanaka T</u>, <u>Harada H</u>, <u>Nokihara H</u>, <u>Saka H</u>, <u>Nishio M</u>, Nakagawa K, Takayama K, Ishimoto O, <u>Takeda K</u>, <u>Yoshioka H</u>, Tachihara M, Sakai H, <u>Goto K</u>, <u>Yamamoto N</u></p>	<p>Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial</p>	<p>J Clin Oncol</p>	<p>32:5s</p>	<p>(suppl; abstr 7503)</p>	<p>2014</p>
--	---	---------------------	--------------	----------------------------	-------------

III. 研究成果の刊行物・別刷

4. 気管支鏡による小細胞肺癌の診断と治療

国立病院機構名古屋医療センター呼吸器科

坂 英雄 / 沖 昌英

Hideo Saka / Masahide Oki

小細胞肺癌診断と 軟性気管支鏡

肺癌の診断は、存在診断、質的診断、量的診断に分けて考えるとよい。画像で肺の腫瘍を見つける「存在診断」、組織診断を確定し、小細胞癌などの組織亜型や、EGFR遺伝子異常などを決定する「質的診断」、治療方針決定の主な因子であるTNM病期分類を決める「量的診断」である。気管支鏡検査は、質的診断と量的診断に大きな役割を果たしている。

小細胞肺癌では、肺内の原発巣がはっきりしない場合でも、多くの場合、縦隔、肺門、鎖骨上リンパ節の腫大が著明である。このう

ち、鎖骨上リンパ節腫大が触知される場合は、リンパ節を穿刺し、細胞診断を行い、洗浄液でセルブロックリを作成すれば、遺伝子異常を含む質的診断もできるし、N3の量的診断も同時に済ませることができる。肺が原発巣と判断できる場合、日常臨床では気管支鏡検査は不要である。ACCPのガイドライン²⁾にも、「小細胞肺癌が疑われる場合、診断はもっとも簡便な方法（喀痰細胞診、胸水穿刺、針穿刺、EBUS-TBNA、経食道的穿刺）を用いる（推奨グレードIC）」とあり、もっとも侵襲が少なく、簡易に到達できる方法と部位を選んで診断すればよい。

小細胞肺癌では、肺の病巣が

はっきりせず、縦隔・肺門リンパ節の腫大のみがみられることも多く、そうした場合、大きな診断価値をもつのが超音波気管支（endobronchial ultrasound；EBUS）による、経気管支的針穿刺（EBUS-TBNA；transbronchial needle aspiration）である（図1）。

2004年から市販されている、コンベックス型の超音波装置を先端につけた、斜視・穿刺タイプの気管支鏡は、リアルタイムに気管・気管支壁外のリンパ節や腫瘍を穿刺することが可能である。Wang針に代表される従来の経気管支鏡穿刺針は、リンパ節の位置をCTなどで見当をつけ、当て推量で刺すため、精度の点で問題があり、

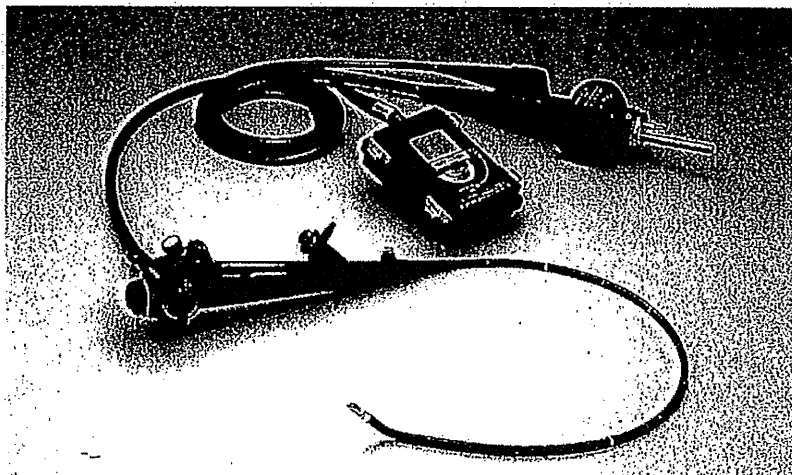


図1 超音波気管支鏡（EBUS）：Olympus BF-UC260FW