

201438134A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する
術後補助化学療法 of 標準治療確立のための研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 渡辺 俊一

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の科学研究委託事業（革新的がん医療実用化研究事業）による委託業務として、堀田 知光が実施した平成26年度「高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法の標準治療確立のための研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する
術後補助化学療法 of 標準治療確立のための研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 渡辺 俊一

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 委託業務構成員名簿	-----	1
II. 委託業務成果報告（総括）		
高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法の標準治療確立のための研究	-----	2
国立がん研究センター中央病院呼吸器外科		渡辺 俊一
III. 委託業務成果報告（業務項目）		
1. JCOG肺がん外科グループ代表としての研究の総合統括に関する研究	-----	12
慶應義塾大学医学部呼吸器外科		浅村 尚生
2. 肺がん内科グループ総合統括事務局に関する研究	-----	14
国立がん研究センター早期探索臨床研究センター先端医療科		山本 昇
3. JCOG1205-1206 研究事務局に関する研究	-----	15
静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科		劔持 広知
4. JCOG1205-1206 研究事務局に関する研究	-----	17
国立がん研究センター東病院呼吸器内科		仁保 誠治
5. JCOG1205-1206 研究事務局に関する研究	-----	19
日本赤十字社医療センター化学療法科		國頭 英夫
6. 臨床研究推進に関する研究	-----	20
東北大学病院臨床研究推進センター		井上 彰
7. 臨床研究推進に関する研究	-----	22
千葉大学大学院医学研究院呼吸器外科		吉野 一郎
8. 病理中央診断に関する研究	-----	23
神奈川県立がんセンター副院長・呼吸器外科		中山 治彦
9. 病理中央診断に関する研究	-----	26
国立がん研究センター中央病院病理科臨床検査科		葛 幸治
10. 病理中央診断に関する研究	-----	27
(公財)がん研究会がん研究所副所長・病理部		石川 雄一
IV. 学会等発表実績	-----	31
V. 研究成果の刊行物・別刷	-----	50

I. 委託業務構成員名簿

高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する
術後補助化学療法の標準治療確立のための研究

区分	氏名	所属	職名
業務主任者	渡辺 俊一	国立がん研究センター中央病院	科長
担当責任者	浅村 尚生	慶應義塾大学医学部	教授
	山本 昇	国立がん研究センター 早期探索臨床研究センター	科長
	剣持 広知	静岡県立静岡がんセンター	医長
	仁保 誠治	国立がん研究センター東病院	病棟医長
	國頭 英夫	日本赤十字医療センター	部長
	井上 彰	東北大学病院	特任准教授
	吉野 一郎	千葉大学大学院医学研究院	教授
	中山 治彦	神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター	副院長
	蔦 幸治	国立がん研究センター中央病院	医長
	石川 雄一	(公財) がん研究会研究所	副所長

Ⅱ. 委託業務成果報告（総括）

高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法の標準治療確立のための研究

業務主任者 渡辺 俊一 国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科長

研究要旨

小細胞肺癌（SCLC）と大細胞神経内分泌肺癌（LCNEC）を含む高悪性度神経内分泌肺癌（HGNEC）は肺癌全体の約15%を占め、他の肺癌と比較して、腫瘍の増殖速度が速く予後不良な疾患である。SCLCの切除例の5年生存割合は35.7%、LCNECの切除例の5年生存割合は40.3%と報告されており、治療成績は十分なものではない。切除不能の進展型小細胞肺癌に対する国際的な標準治療はエトポシド+シスプラチン併用化学療法（EP療法）であるが、JCOG肺癌内科グループの第III相試験にてEP療法に対するイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の優越性が示されたことから、我が国における進展型小細胞肺癌の標準治療はIP療法となった。そこでわれわれは術後補助療法としてもIP療法は試験治療としてもっとも有望と考え、IP療法のEP療法に対する優越性をランダム化比較試験により検証し、HGNECに対する術後補助化学療法の新たな標準治療を確立する目的で本研究を開始した。

業務担当責任者

浅村 尚生 慶應義塾大学医学部
呼吸器外科 教授

山本 昇 国立がん研究センター
早期探索臨床研究センター
先端医療科長

剣持 広知 静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科 医長

仁保 誠治 国立がん研究センター東病院
呼吸器内科 病棟医長

國頭 英夫 日本赤十字社医療センター
化学療法科 部長

井上 彰 東北大学病院
臨床研究推進センター 特任教授

吉野 一郎 千葉大学医学部
呼吸器外科 教授

中山 治彦 神奈川県立がんセンター
副院長

葛 幸治 国立がん研究センター中央病院
病理科・臨床検査科 病理科医長

石川 雄一 （公財）がん研究会がん研究所
副所長・病理部長

A. 研究目的

本研究の目的は、完全切除された病理病期 I—IIIA期の高悪性度神経内分泌肺癌（HGNEC：High-grade neuroendocrine carcinoma：小細胞肺癌（SCLC）と大細胞神経内分泌肺癌（LCNEC）の総称）を対象として、標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用による術後補助化学療法（EP療法）に対するイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の優越性を多施設共同ランダム化比較第III相試験にて検証することである。

小細胞肺癌（SCLC）と大細胞神経内分泌肺癌（LCNEC）を含む高悪性度神経内分泌肺癌（HGNEC）は肺癌全体の約15%を占め、他の肺癌と比較して、腫瘍の増殖速度が速く予後不良な疾患である。わが国からの報告では、SCLCの切除例の5年生存割合は35.7%、LCNECの切除例の5年生存割合は40.3%と報告されており、治療成績は十分なものではない（Asamura H, et al. J Clin Oncol. 2006）。

先行研究として、SCLCを対象とした試験とLCNECを対象とした試験がある。完全切除されたSCLC患者を対象としたEP療法の術後補助化学療法に関する第II相試験（JCOG9101）があり、病理病期毎の5年生存割合は、IA期：73%、IB期：67%、II期：38%、III期：39%と過去の報告と比較して良好な結果であった（Tsuchiya R, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005）。また、外科切除された病理病期 I—IV期のLCNEC患者15人を対象としたEP療法の術後化学療法の臨床試験がおこなわれ、5年生存割合が88.9%と良好な結果であった（Iyoda A, et al. Ann Thorac Surg. 2006）。いずれも我が国からの報告であ

り、肺のHGNECに対する術後補助化学療法の開発は、日本が中心となって行われてきた。

一方、切除不能の進展型小細胞肺癌に対する国際的な標準治療はEP療法であるが、JCOG肺がん内科グループの第III相試験（JCOG9511：Noda K, et al. NEJM 2002）にてEP療法に対するIP療法の優越性が示されたことから、我が国における進展型小細胞肺癌の標準治療はIP療法となった。

そこでわれわれは術後補助療法としてもIP療法が有望と考え、完全切除されたHGNECに対するIP療法を用いた術後補助化学療法のパイロット試験を行った。病理病期 I-III A期のHGNEC患者にIP療法を施行したが、primary endpointである治療完遂割合は83%と良好であり、治療関連死は認めなかった（Kenmotsu H, et al. ASCO 2011）。

以上より、IP療法は試験治療としてもっとも有望と考えられるが、その有用性はランダム化比較試験により検証されなければならない。上述したようにIP療法のEP療法に対する優越性を検証し、HGNECに対する術後補助化学療法の新たな標準治療を確立することが本研究の目的である。

B. 研究方法

Primary endpoint：全生存期間

- Secondary endpoints：無再発生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、二次がん発生割合。
- 対象：年齢が20歳-74歳、PSが0-1、完全切除された病理病期 I-III A期の高悪性度神経内分泌肺癌患者
- 治療：EP療法を4コース、またはIP療法を4コース、術後補助化学療法として施行
登録にあたって治療群はJCOGデータセンターでランダムに割り付けられる。ランダム割付に際しては、①施設、②病理病期（I期 vs. I I-III A期）、③組織型（SCLC vs. LCNEC）を割付調整因子とする最小化法を用いる。
- 予定登録数：220名（各群110名）、2015年1月末現在62例（予定数の28%）が登録
- 研究期間：登録期間は6年、登録終了3年後に主たる解析を行う。追跡期間は登録終了後5年、総研究期間11年

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格規準やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、また、半年に一度の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに臨床試験に参加する各医療機関への問題点のフィードバックを行って

いることから、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守し、JCOGの各種委員会により第三者的監視を受ける。

C. 研究結果

本試験の研究実施計画書「JCOG1205/JCOG1206：高悪性度神経内分泌肺癌完全切除例に対するイリノテカン+シスプラチン療法とエトポシド+シスプラチン療法のランダム化比較試験実施計画書」は既に、平成25年2月にJCOGプロトコル審査委員会にて承認されており、同3月より患者登録を開始した。平成27年1月末現在、62例（予定数の28%）が登録されている。登録ペースは2.8例/月であり、予定の3.1例/月をやや下回っている。今後がん対策推進総合研究事業の助成を受けて患者登録を促進したい。

D. 考察

本試験の対象である高悪性度神経内分泌肺癌（HGNEC）という疾患概念が確立してから10年程度であり、この疾患を対象にした第III相試験は今までに報告がなく、イリノテカン+シスプラチン併用療法による術後補助化学療法を科学的に評価し、我が国から世界で初めての、HGNECに対する術後補助化学療法のエビデンスを確立することができる。また、術後登録であるため、手術検体を用いて両組織型の生物学的な差異についても検討することも可能である。

しかし、本試験の対象となるHGNEC（SCLCおよびLCNEC）の手術例は少なく、JCOGの肺がん外科グループと肺がん内科グループのintergroup studyとして行っても年間40例程度の登録しか見込めない「希少がん」の1つである。日本全国の53施設が11年かけて本試験を完遂することは、長期間を要するとは言え、世界初のランダム化比較試験でもあり国内外へのインパクトが大きい。

また、SCLCとLCNECの診断は手術標本であっても病理医間でばらつくことがあり、多施設共同試験で病理中央診断を行うことは、病理診断に差違が生じる原因の特定を通してそのレベルアップにも繋がり、全国的に質の高いがん医療の均てん化を推進すると考える。このことは「がん対策推進基本計画」の「分野別施策と個別目標」の「1. がん医療」、「（6）その他」＜病理診断＞の（取り組むべき施策）にある「病理診断を補助する新たな支援のあり方や病理診断システムや情報技術の導入、中央病理診断などの連携体制の構築などについて検討し、より安全で質の高い病理診断や細胞診断の均てん化に取り組む」に対応する。

E. 結論

SCLC、LCNECに対する術後補助化学療法の評価を行った臨床試験は少なく、今回これらを共に含むHGNECを対象として本試験を行うことは、術後補助化学療法の標準治療を確立するために重要である。さらに、HGNECに対する第III相試験は今までに報告がなく、世界初のランダム化第III相試験となることから国内外に対するインパクトは大きいことが予想される。

本試験はHGNECに対する術後補助化学療法の多施設共同ランダム化比較第III相試験であり、より治療効果の高い新たな標準治療のエビデンスを確立することが期待され、さらに、中央病理診断等を通じて全国的に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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katsuya Y, Yoshida A, Watanabe S, Tsuta K.

Tumour-to-tumour metastasis from papillary thyroid carcinoma with BRAF mutation to lung adenocarcinoma with EGFR mutation: the utility of mutation-specific antibodies. *Histopathology* 2015 (Epub ahead of print).

- 2) Watanabe S, Asamura H. Lung-operative techniques, 55.17: Open systematic mediastinal lymph node dissection. *ESTS textbook of thoracic surgery: volume 1*. (Editor) Jarostaw Kuzdzat. (Associate Editors) Hisao Asamura, Frank Dettnerbeck, Peter Goldstraw, Antoon Lerut, Pascal Thomas, Tom Treasure. European Society of Thoracic Surgeons. Publisher: Medycyna Praktyczna. Krakow, Poland. 2014, pp1027-1035.
- 3) Watanabe S. Chapter 31: Extended resections for lung cancer: Bronchovascular sleeve resections. Section 7: Surgical management of lung cancer. *The IASLC multidisciplinary approach to thoracic oncology*. (Executive Editor) Harvey I. Pass, MD. (Editors) David Ball, MD, Franzcr, Giorgio V. Scagliotti, MD. Publisher: IASLC Press. Colorado, USA. 2014, pp423-428.
- 4) Watanabe S. Lymph node dissection for lung cancer: past, present, and future. *Gen Thorac*

Cardiovasc Surg., 2014, 62(7):407-414.

- 5) Watanabe Y, Sasada S, Izumo T, Nakamura Y, Chavez C, Watanabe S, Tsuchida T. Intractable obstructive endobronchial granulation caused by surgical materials after sleeve resection for tracheal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2014,98(6):2200-2.
- 6) Masai K, Nakagawa K, Yoshida A, Sakurai H, Watanabe S, Asamura H, Tsuta K. Cytokeratin 19 expression in primary thoracic tumors and lymph node metastases. *Lung Cancer.* 2014,86(3):318-323.
- 7) Saito M, Shiraishi K, Matsumoto K, Schetter AJ, Ogata-Kawata H, Tsuchiya N, Kunitoh H, Nokihara H, Watanabe S, Tsuta K, Kumamoto K, Takenoshita S, Yokota J, Harris CC, Kohno T. A three-microRNA signature predicts responses to platinum-based doublet chemotherapy in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.*, 2014,20(18):4784-4793.
- 8) Yanagawa M, Tanaka Y, Leung AN, Morii E, Kusumoto M, Watanabe S, Watanabe H, Inoue M, Okumura M, Gyobu T, Ueda K, Honda O, Sumikawa H, Johkoh T, Tomiyama N. Prognostic importance of volumetric measurements in stage I lung adenocarcinoma. *Radiology.* 2014,272(2):557-567.
- 9) Kurioka D, Takeshita F, Tsuta K, Sakamoto H, Watanabe S, Matsumoto K, Watanabe M, Nakagama H, Ochiya T, Yokota J, Kohno T, Tsuchiya N. NEK9-dependent proliferation of cancer cells lacking functional p53. *Sci Rep.*, 2014,4:6111.
- 10) Asamura H, Watanabe S. In response to the review article in *Surgery Today*: JCOG trials for small adenocarcinomas of the lung. *Surg Today.* 2014,44(8):1593-4.
- 11) Sato T, Arai E, Kohno T, Takahashi Y, Miyata S, Tsuta K, Watanabe S, Soejima K, Betsuyaku T, Kanai Y. Epigenetic clustering of lung adenocarcinomas based on DNA methylation profiles in adjacent lung tissue: its correlation with smoking history and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cancer.* 2014,135(2):319-334.

- 12) Kenmotsu H, Niho S, Ito T, Ishikawa Y, Noguchi M, Tada H, Sekine I, Watanabe S, Yoshimura M, Yamamoto N, Oshita F, Kubota K, Nagai K. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer*.2014;84(3):254-258.
- 13) Nakaoku T, Tsuta K, Ichikawa H, Shiraishi K, Sakamoto H, Enari M, Furuta K, Shimada Y, Ogiwara H, Watanabe S, Nokihara H, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Ishigame T, Schetter AJ, Okayama H, Harris CC, Kim YH, Mishima M, Yokota J, Yoshida T, Kohno T. Druggable oncogene fusions in invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.*, 2014.20(12):3087-3093.
- 14) Tsukahara T, Yamamoto S, Oshiro T, Fujita S, Sakurai H, Watanabe S. Simultaneous laparoscopic colorectal resection and pulmonary resection by minithoracotomy: report of four cases. *Asian J Endosc Surg.*, 2014,7(2):160-164.
- 15) Eba J, Kenmotsu H, Tsuboi M, Niho S, Katayama H, Shibata T, Watanabe S, Yamamoto N, Tamura T, Asamura H; Lung Cancer Surgical Study group of the Japan Clinical Oncology Group; Lung Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A phase III trial comparing irinotecan and cisplatin with etoposide and cisplatin in adjuvant chemotherapy for completely resected pulmonary high-grade neuroendocrine carcinoma (JCOG1205/1206). *Jpn J Clin Oncol.*, 2014,44(4):379-82.
- 16) Nakagawa K, Asamura H, Sakurai H, Watanabe S, Tsuta K. Does the mode of surgical resection affect the prognosis/recurrence in patients with thymoma? *J Surg Oncol.*, 2014,109(3):179-83.
- 17) Mizugaki H, Fujiwara Y, Yamamoto N, Yagishita S, Kitazono S, Tanaka A, Horinouchi H, Kanda S, Nokihara H, 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*. 2014;44(9):835-840.
- 18) Filosso PL; European Society of Thoracic Surgeons(ESTS); Neuroendocrine Tumors of The Lung Working-Group; Steering Committee, Asamura H, Brunelli A, Filosso PL, Garcia-Yuste M, Lim E, Papagiannopoulos K, Sarkaria I, Thomas P. Knowledge of pulmonary neuroendocrine tumors: where are we now? *Thorac Surg Clin*. 2014;24(3):ix-xii.
- 19) Takei H, Kondo H, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Date H, Okumura M, Tada H, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Dosaka-Akita H, Kobayashi H, Sawabata N, Yokoi K; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Surgery for small cell lung cancer: a retrospective analysis of 243 patients from Japanese lung cancer registry in 2004. *J Thorac Oncol*. 2014;9(8):1140-5.
- 20) Sakurai H, Asamura H. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Surgical Management. *Thorac Surg Clin*. 2014;24(3):305-311.
- 21) Eba J, Kenmotsu H, Tsuboi M, Niho S, Katayama H, Shibata T, Watanabe SI, Yamamoto N, Tamura T, Asamura H; on behalf of the Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group and Lung Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A Phase III Trial Comparing Irinotecan and Cisplatin with Etoposide and Cisplatin in Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Pulmonary High-grade Neuroendocrine Carcinoma (JCOG1205/1206). *Jpn J Clin Oncol*.2014;44(4):379-82.
- 22) Kenmotsu H, Niho S, Ito T, et al. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer*. 2014 Jun;84(3):254-8.
- 23) Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. *Lung Cancer*. 2014 May;84(2):139-44.
- 24) Eba J, Kenmotsu H, Tsuboi M, et al. A Phase III trial comparing irinotecan and cisplatin with etoposide and cisplatin in adjuvant chemotherapy

- for completely resected pulmonary high-grade neuroendocrine carcinoma (JCOG1205/1206). *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Apr;44(4):379-82.
- 25) Tokito T, Kenmotsu H, Watanabe R, et al. Comparison of chemotherapeutic efficacy between LCNEC diagnosed using large specimens and possible LCNEC diagnosed using small biopsy specimens. *Int J Clin Oncol*. 2014 Feb;19(1):63-7.
 - 26) Eba J, Kenmotsu H, Tsuboi M, Niho S, Katayama H, Shibata T, Watanabe S, Yamamoto N, Tamura T, Asamura H; Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group; Lung Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A Phase III trial comparing irinotecan and cisplatin with etoposide and cisplatin in adjuvant chemotherapy for completely resected pulmonary high-grade neuroendocrine carcinoma . (JCOG1205/1206) *Jpn J Clin Oncol*. 2014, 44(4):379-82.
 - 27) Kenmotsu H, Niho S, Ito T, Ishikawa Y, Noguchi M, Tada H, Sekine I, Watanabe S, Yoshimura M, Yamamoto N, Oshita F, Kubota K, Nagai K. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer*. 2014, Jun;84(3):254-8.
 - 28) Umemura S, Mimaki S, Makinoshima H, Tada S, Ishii G, Ohmatsu H, Niho S, Yoh K, Matsumoto S, Takahashi A, Morise M, Nakamura Y, Ochiai A, Nagai K, Iwakawa R, Kohno T, Yokota J, Ohe Y, Esumi H, Tsuchihara K, Goto K: Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. *J Thorac Oncol*. 2014, 9(9):1324-31.
 - 29) Inoue A, Sugawara S, Harada M, Kobayashi K, Kozuki T, Kuyama S, Maemondo M, Asahina H, Hisamoto A, Nakagawa T, Hotta K, Nukiwa T. Phase II study of amrubicin combined with carboplatin for thymic carcinoma and invasive thymoma: North Japan Lung Cancer Group Study 0803. *J Thoracic Oncol*. 2014, 9; 1805-9.
 - 30) Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Harada T, Minegishi Y, Usui K, Miwa K, Morikawa N, Kambe M, Ube K, Watanabe K, Ishimoto O, Sakakibara T, Gemma A, Nukiwa T. Randomized Phase II Trial Comparing Carboplatin Plus Weekly Paclitaxel and Docetaxel Alone in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: North Japan Lung Cancer Group Trial 0801. *Oncologist*. 2014; 19:352-3.
 - 31) Kawashima Y, Inoue A, Sugawara S, Oizumi S, 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*. 2014; 52: 190-4.
 - 32) Morikawa N, Minegishi Y, Inoue A, Maemondo M, Kobayashi K, Sugawara S, Harada M, Hagiwara K, Okinaga S, Oizumi S, Nukiwa T, Gemma A; North-East Japan Study Group. First-line gefitinib for elderly patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations. A combined analysis of North-East Japan Study Group studies. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 [epub ahead of print].
 - 33) Sakairi Y, Yoshino I, Yoshida S, Suzuki H, Tagawa T, Iwata T, Mizobuchi T. Pattern of metastasis outside tumor-bearing segments in primary lung cancer: rationale for segmentectomy. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1694-700.
 - 34) Yoshino I. Substantial risk affects the stage-dependent outcomes of cisplatin-based adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *Surg Today*,2014;44:302-6.
 - 35) Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Yoshiya T, Ibuki Y, Kushitani K, Takeshima Y, Nakayama H, Okumura S, Yoshimura M, Okada M. Role of lymphatic invasion in the prognosis of patients with clinical node-negative and pathological node-positive lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014, 147(6): 1820-6.
 - 36) Ito H, Nakayama H, Yokose T, Yamada K. Prophylaxis for acute exacerbation of interstitial pneumonia after lung resection. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*. 2014, 22(8):

- 948-54.
- 37) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Subobar resection for lung adenocarcinoma meeting node-negative criteria on preoperative imaging. *Ann Thorac Surg*. 2014, 97: 1701-7.
- 38) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Segmentectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma showing solid dominance on radiology. *Eur J of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014, 46(4); 637-642.
- 39) Isaka T, Yokose T, Ito H, Imamura N, Watanabe M, Imai K, Nishii T, Woo T, Yamada K, Nakayama H, Masuda M. Comparison between CT tumor size and pathological tumor size in frozen section examinations of lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2014, 85: 40-46.
- 40) Okada M, Mimae T, Tsutani Y, Nakayama H, Okumura S, Yoshimura M, Miyata Y. Segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014, 3(2): 153-159.
- 41) Nishii T, Yokose T, Miyagi Y, Daigo Y, Ito H, Isaka T, Imai K, Murakami S, Kondo T, Saito H, Oshita F, Yamada K, Matsukuma S, Tsuboi M, Nakayama H, Masuda M. Clinicopathological features and EGFR gene mutation status in elderly patients with resected non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2014, 14:610.
- 42) 伊坂哲哉, 横瀬智之, 齋藤春洋, 村上修司, 近藤哲郎, 尾下文浩, 伊藤宏之, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. 自施設で施行した肺癌 ALK 検査 (IHC と FISH) の院外検査との比較検討. *肺癌*. 2014, 54(4):173-9.
- 43) Ishikawa Y, Nakayama H, Ito H, Yokose T, Tsuboi M, Nishii T, Masuda M. Surgical treatment for synchronous primary lung adenocarcinomas. *Ann Thorac Surg*. 2014, 98: 1983-88.
- 44) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. *Chest*. 2014, 145(1): 66-71.
- 45) Ono H, Motoi N, Nagano H, Miyauchi E, Ushijima M, Matsuura M, Okumura S, Nishio M, Hirose T, Inase N, Ishikawa Y. Long non-coding RNA HOTAIR is relevant to cellular proliferation, invasiveness and clinical relapse in small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2014, 3: 632-42.
- 46) Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsuura M, Iwasaki A, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical cases to inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol*. 2014, 45(5):1045-56.
- 47) Kenmotsu H, Niho S, Ito T, Ishikawa Y, Noguchi M, Tada H, Sekine I, Watanabe S-i, Yoshimura M, Yamamoto N, Oshita F, Kubota K, Nagai K. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer*, 2014; 84(3): 254-8.
- 48) Inamura K, Ninomiya H, Nomura K, Tsuchiya E, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Takata A, Kohyama, N, Ishikawa Y. Combined effects of asbestos and cigarette smoke on development of lung adenocarcinoma: different carcinogens may cause different genomic changes. *Oncol Rep*. 2014; 32(2):475-82.
- 49) Kodama T, Motoi N, Ninomiya H, Sakamoto H, Kitada K, Tsukaguchi T, Satoh Y, Nomura K, Nagano H, Ishii N, Terui Y, MD, Hatake K, Ishikawa Y. A Novel mechanism of EML4-ALK rearrangement mediated by chromothripsis in a patient-derived cell line. *J Thorac Oncol*. 2014; 9: 1638-1646
- 50) Motoi N, Ishikawa Y. Salivary gland-type neoplasm of the lung. "Mini-symposium: neoplastic lung pathology" *Diagn Histopathol (Oxf)*, 2014; 20: 398-404.
- 51) Thunnissen E, Noguchi M, Aisner S, Beasley MB,

- Brambilla E, Chirieac LR, Chung JH, Dacic S, Geisinger KR, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Lantejoul S, Matsuno Y, Minami Y, Moreira AL, Pelosi G, Petersen I, Roggli V, Travis WD, Wistuba I, Yatabe Y, Dziadziuszko R, Witte B, Tsao MS, Nicholson AG. Reproducibility of histopathological diagnosis in poorly differentiated NSCLC: an international multiobserver study. *J Thorac Oncol*. 2014, 9(9):1354-62.
- 52) Sakao Y, Kuroda H, Mun M, Uehara H, Motoi N, Ishikawa Y, Nakagawa K, Okumura S. Prognostic significance of tumor size of small lung adenocarcinomas evaluated with mediastinal window settings on computed tomography. *PLoS One*. 2014, 3;9(11):e110305.
2. 学会発表
- 1) 渡邊俊一. 安全な左上葉切除術の基本と応用, 第7回みんなで学ぼう肺がん手術上達のコツ, 座長・招請講演, 東京都, 2014年11月
- 2) 渡邊俊一. 高い根治性と低い合併症率を両立させた肺がん手術の基本的考え方とテクニック, 第2回広島呼吸器外科講演会, 広島, 2014年11月
- 3) 渡邊俊一. 肺癌のリンパ節転移経路の解明およびそれに基づく効率的リンパ節郭清法の開発, 第55回日本肺癌学会学術集会, 篠井・河合賞受賞記念講演, 京都, 2014年11月
- 4) 渡邊俊一. 肺血管の攻め方, 出血時の守り方ー小出血から“超”大出血まで. この日は突然やってくるー, 第55回日本肺癌学会学術集会, ランチョンセミナー, 京都, 2014年11月
- 5) 伊藤宏之, 中山治彦, 西井鉄平, 浅村尚生, 渡邊俊一, 櫻井裕幸, 中川加寿夫, 鈴木健司, 王志明, 高持一矢, 大出泰久, 井坂光宏, 馬庭知弘, 梶政洋. NCCコンソーシアムによる肺癌治療成績報告～IASLCデータとの比較～, 第55回日本肺癌学会学術集会, ポスターディスカッション, 京都, 2014年11月
- 6) 鎌田嗣正, 渡邊俊一, 政井恭平, 櫻井裕幸, 中川加寿夫, 荒井保明, 浅村尚生. 肺悪性腫瘍に対する経皮的ラジオ波熱凝固療法の治療経験, 第55回日本肺癌学会学術集会, ポスターディスカッション, 京都, 2014年11月
- 7) 中奥敬史, 葛 幸治, 渡邊俊一, 軒原 浩, 金永学, 三嶋理晃, 横田 淳, 河野隆志. Lung Invasive Mucinous Adenocarcinoma (IMA) における治療標的となる遺伝子融合, 第55回日本肺癌学会学術集会, オーラルセッション, 京都, 2014年11月
- 8) 中川加寿夫, 櫻井裕幸, 渡邊俊一, 葛 幸治, 浅村尚生. 肺悪性腫瘍患者に対する肺部分切除術施行時の自動縫合器に付着する癌細胞の洗浄細胞診に関する検討, 第55回日本肺癌学会学術集会, オーラルセッション, 京都, 2014年11月
- 9) 櫻井裕幸, 中川加寿夫, 渡邊俊一, 浅村尚生. 原発性肺癌に対する妥協的縮小手術症例の臨床病理学的検討, 第55回日本肺癌学会学術集会, オーラルセッション, 京都, 2014年11月
- 10) 渡邊俊一, 中川加寿夫, 櫻井裕幸, 浅村尚生. 右下葉原発肺癌に対する縦隔郭清: 気管・気管支心膜靱帯の存在を意識した気管分岐部・上縦隔の連続郭清法, 第55回日本肺癌学会学術集会, ビデオセッション, 京都, 2014年11月
- 11) 渡邊俊一. 症例提示 I 「クリニカルN2局所進行肺がん」, Learning Expertise in Thoracic Surgery 2014, 招請講演・司会, 東京都, 2014年9月
- 12) 渡邊俊一. 開胸下胸部外科手術の基本手技, 4th NCC School of Thoracic Surgery, 教育講演, 富士市, 2014年6月
- 13) 鎌田嗣正, 櫻井裕幸, 政井恭平, 中川加寿夫, 渡邊俊一, 吉田朗彦, 葛 幸治, 浅村尚生. いわゆる“ciliated muciniferous papillary tumor of the lung”の2切除例, 第170回日本肺癌学会関東支部会, 東京都, 2014年6月
- 14) 政井恭平, 中川加寿夫, 鎌田嗣正, 櫻井裕幸, 渡邊俊一, 葛 幸治, 浅村尚生. 上縦隔に発生した脂肪肉腫の1切除例, 第165回日本胸部外科学会関東甲信越地方会, 横浜, 2014年6月
- 15) 渡邊俊一. 右中・下葉原発進行肺がんに対する肺門部の完全郭清ーいわゆる“松の郭清”の基本的考え方と手技の実際ー, 第31回日本呼吸器外科学会総会, ビデオシンポジウム, 東京, 2014年5月

- r session, Chicago, May 2014.
- 16) 渡辺俊一. 安全に胸腔鏡下肺葉切除術を行う為の手技解説, 第2回Minimally Invasive Thoracic Surgery (ESC MIP 製品説明会), 招請講演, 岡山県, 2014年4月
 - 17) 渡辺俊一, 櫻井裕幸, 中川加寿夫, 浅村尚生. 高齢者肺癌に対する手術方法および周術期管理の工夫 - 術後合併症を減らすためのポイントは何か -, 第114回日本外科学会定期学術集会, 一般演題(OP), 京都, 2014年4月
 - 18) 鎌田嗣正, 中川加寿夫, 櫻井裕幸, 渡辺俊一, 吉田 耕, 浅村尚生. 術後に血清CEA一過性高値を示した原発性肺癌の1例, 第164回日本胸部外科学会関東甲信越地方会, 東京都, 2014年3月
 - 19) 渡辺俊一. 分葉不良の右中葉切除～リンパ節郭清中心に～, 第7回General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 東京都, 2014年2月
 - 20) Asamura H. Surgery: Lobectomy vs. Limited Resection, Integrating 20 years of experience in CT screening for lung cancer into everyday practice, New York, U.S.A., 2014
 - 21) Asamura H. Surgical challenges post-induction chemotherapy or chemoradiation therapy, 2014 IA SLC Asia Pacific Lung Cancer Conference, Kuala Lumpur, Malaysia, 2014
 - 22) 浅村尚生. 最新の肺癌治療について, Learning Expertise in Thoracic Surgery 2014, 招請講演, 東京都, 2014年9月.
 - 23) 浅村尚生. 小型肺癌に対する外科治療の理論と動向, 第43回頭頸部・胸部画像研究会, 招請講演, 東京都, 2014年5月.
 - 24) 浅村尚生. 多施設臨床性試験結果に基づく肺癌患者におけるリンパ節郭清及びリンパ節転移検査に関する討議, 第2回肺癌リンパ節転移検査の検討会, 招請講演, 京都市, 2014年4月.
 - 25) Saruwatari K, Umemura S, Nomura S, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y. Clinical outcomes of patients with recurrent small cell lung cancer receiving third-line chemotherapy. ASCO annual meeting, general poster session, Chicago, May 2014.
 - 26) 梅村茂樹, 土原一哉, 三牧幸代, 松本慎吾, 石井源一郎, 大松広伸, 仁保誠治, 葉清隆, 大江裕一郎, 後藤功一. 進行小細胞肺癌の次世代シークエンサーを用いた標的遺伝子解析による新しい治療法の探索. 第55回日本肺癌学会学術集会, 口演, 京都, 2014年11月
 - 27) Inoue A, Hosomi Y, Maemondo M, Sugawara S, Kato T, Takahashi K, Fujita Y, Gemma A, Harada T, Oizumi S, Minato K, Morita S, Nukiwa T. NEJ009 trial: A randomized phase III study of gefitinib in combination with carboplatin plus pemetrexed versus gefitinib alone in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutation. ASCO annual meeting 2014, abstr #TPS8131.
 - 28) Hayashi H, Inoue A, Nishio M. A case of Adenocarcinoma with EGFR mutation resistance to Gefitinib. The 2014 China Japan Korea CSCO Non-small Cell Lung Cancer Case Seminar of Individually Standard Diagnosis and Treatment, 17th CSCO annual meeting, Xiamen 2014.
 - 29) Tamura T, Seto T, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida H, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Murakami H, Takeuchi K, Asakawa T, Kikuchi K, Tanaka T, Nishio M. Updated Data of a Phase I/II Study (AF-001JP) of Alectinib, a CNS-Penetrant, Highly Selective ALK Inhibitor in ALK-Rearranged Advanced NSCLC. Multidisciplinary symposium in Thoracic Oncology, Chicago 2014. Oral abstract 10.
 - 30) 井上 彰. 小細胞肺癌の維持療法. 第12回日本臨床腫瘍学会シンポジウム3, 福岡, 2014年7月
 - 31) Miyata Y, Tsutani Y, Suzuki K, Takamochi K, Tanaka F, Nakayama H, Yamashita Y, Oda M, Tsuboi M, Okada M. A phase II, multicenter study of induction chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab followed by surgery for non-squamous, non-small cell lung cancer. STS 50th Annual Meeting, Orlando, 2014年1月
 - 32) 伊坂哲哉, 横瀬智之, 鷲見公太, 今村奈緒子, 渡部真人, 今井健太郎, 西井鉄平, 伊藤宏之, 山田耕三, 中山治彦, 坪井正博, 益田宗孝. 摘出肺検体の喀痰細胞診と肺癌組織型との関連性の検討. 第114回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014年4月

- 33) 伊藤宏之, 中山治彦, 西井鉄平, 今井健太郎, 今村奈緒子, 渡部真人, 益田宗孝. 高齢者肺癌の長期治療成績—葉切に対する術前評価と認知機能についての検討—. 第114回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014年4月
- 34) 西井鉄平, 伊藤宏之, 今井健太郎, 今村奈緒子, 渡部真人, 中山治彦, 横瀬智之, 宮城洋平, 益田宗孝. 分子病理学的背景から考える高齢者肺癌の治療戦略. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014年5月
- 35) 伊坂哲哉, 伊藤宏之, 横瀬智之, 狩野芙美, 村上修司, 近藤哲郎, 斎藤春洋, 尾下文浩, 今村奈緒子, 渡部真人, 今井健太郎, 西井鉄平, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. 切除肺検体において触れなかった病変の画像的・病理学的検討. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014年5月
- 36) 渡部真人, 伊藤宏之, 今村奈緒子, 今井健太郎, 西井鉄平, 中山治彦, 横瀬智之, 藤野昇三. 原発性肺腺癌における切除断端再発と微小乳頭状病変との関係についての臨床病理学的検討. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014年5月
- 37) 西井鉄平, 伊藤宏之, 今井健太郎, 今村奈緒子, 渡部真人, 中山治彦, 横瀬智之, 宮城洋平, 益田宗孝. EGFR遺伝子変異は予後予測因子となり得るか? ~pStageI期, 非小細胞肺癌における分子病理学的検討~. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014年5月
- 38) Nishii T, Yokose T, Miyagi Y, Ito H, Yamada K, Nakayama H, Masuda M. Can the EFGR gene mutation be a prognostic predictive factor in pathological stage I non-small cell lung cancer?. The 22nd European Conference on General Thoracic Surgery, Copenhagen, 2014年6月
- 39) Ito H, Nakayama H, Nishii T, Imai K, Murakami S, Okada M, Masuda M. Does the histological subtype of adenocarcinoma influence the extent of resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma?. The 22nd European Conference on General Thoracic Surgery, Copenhagen, 2014年6月
- 40) Vansteenkiste J F, Cho B C, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim M S, Jassem J, Yoshimura M, Dahabreh J, Nakayama H. MAGRIT, a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy of the recMAGE-A3 + AS15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), ESMO 2014, Madrid, 2014年9月
- 41) 嶋田善久, 鈴木健司, 岡田守人, 永井完治, 中山治彦, 光富徹哉, 奥村栄, 佐治久, 高持一矢, 坪井正博, 池田徳彦. 肺癌サルベージ手術の安全性と有効性を評価するための後ろ向き多施設共同研究. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会, シンポジウム, 福岡, 2014年9月
- 42) 吉屋智晴, 宮田義浩, 坪川典史, 笹田伸介, 見前隆洋, 村上修司, 伊藤宏之, 中山治彦, 岡田守人. 病理病期IA肺腺癌におけるサブタイプと予後の関係. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会, 福岡, 2014年9月
- 43) 宮田義浩, 津谷康夫, 鈴木健司, 高持一矢, 田中文啓, 中山治彦, 山下芳典, 小田誠, 坪井正博, 岡田守人. 局所進行肺癌に対するBevacizumab併用導入化学療法の忍容性. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 44) 見前隆洋, 宮田義浩, 吉屋智晴, 坪川典史, 中山治彦, 奥村栄, 吉村雅裕, 岡田守人. 低悪性度腺癌症例を予測する術前画像所見—多施設747症例での検討—. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 45) 西井鉄平, 谷口英喜, 中山治彦, 永田仁, 伊坂哲哉, 今井健太郎, 伊藤宏之, 佐々木俊郎, 益田宗孝. ERAS (Enhance Recovery After Surgery) で再考する低侵襲な肺癌手術. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 46) 狩野芙美, 菊地憲孝, 松崎智彦, 間邊早紀, 村上修司, 近藤哲郎, 斎藤春洋, 尾下文浩, 中山治彦, 横瀬智之, 山田耕三. 切除径20mm以下の小型肺腺癌218例の臨床像、画像所見および病理所見に関する検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 47) 伊藤宏之, 中山治彦, 西井鉄平, 浅村尚生, 渡辺俊一, 櫻井裕幸, 中川加寿夫, 鈴木健司, 王

志明，高持一矢，大出泰久，井坂光宏，馬庭知弘，梶政洋．NCCコンソーシアムによる肺癌治療成績報告～IASLCデータとの比較～．第55回日本肺癌学会学術集会，京都，2014年11月

- 48) 伊坂哲哉，伊藤宏之，横瀬智之，永田仁，今井健太郎，西井鉄平，村上修司，近藤哲郎，齋藤春洋，尾下文浩，山田耕三，中山治彦，益田宗孝．原発性肺腺癌におけるEGFR遺伝子変異状況と病理組織所見との関連性の検討．第55回日本肺癌学会学術集会，京都，2014年11月
- 49) 間邊早紀，菊地憲孝，松崎智彦，狩野美美，村上修司，近藤哲郎，齋藤春洋，尾下文浩，西井鉄平，伊藤宏之，中山治彦，横瀬智之，山田耕三．切除径20mm以下の肺小細胞癌・大細胞神経内分泌癌の画像所見、病理所見および臨床像に関する検討．第55回日本肺癌学会学術集会，京都，2014年11月
- 50) 伊坂哲哉，伊藤宏之，横瀬智之，永田仁，今井健太郎，西井鉄平，村上修司，近藤哲郎，齋藤春洋，尾下文浩，山田耕三，中山治彦，益田宗孝．Micropapillary成分を含む腫瘍径20mm以下c-Stage IA期肺腺癌の画像所見の検討．第55回日本肺癌学会学術集会，京都，2014年11月
- 51)

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 (特許出願中)

- 1) 出願番号：特願2014-187498
発明の名称：「診断補助装置及び診断補助プログラム」
発明者：田中悠子
特許出願人：富山憲幸、渡辺俊一、楠本昌彦、田中悠子、株式会社AZE
出願日：平成26年9月16日
国際特許分類：A61B 6/03
- 2) 出願番号：特願2007-41498
発明の名称：「癌の悪性度を分類する方法、装置およびプログラム」
発明者：松尾久美子、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊一、吉田幸弘、土屋了介、鎌江春憲、田中悠子
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社

出願日：平成19年2月21日

- 3) 出願番号：特願2006-336432
発明の名称：「縦隔リンパ節郭清で切除される領域を複数の区域にセグメンテーションする装置およびプログラム」
発明者：田中悠子、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、畦元将吾、榎本潤
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社、株式会社AZE
出願日：平成18年12月9日 補正手続書提出日：平成19年8月9日（発明者追加のため）
- 4) 出願番号：特願2006-336431
発明の名称：「肺を肺区域の単位に自動的にセグメンテーションする装置およびプログラム」
発明者：田中啓介、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、畦元将吾、榎本潤
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社、株式会社AZE
出願日：平成18年12月13日 補正手続書提出日：平成19年8月9日（発明者追加のため）

2. 実用新案登録
なし

3. その他 (受賞)

渡辺俊一．2014年度日本肺癌学会篠井・河合賞．
2014年7月

Ⅲ. 委託業務成果報告（業務項目）

JCOG肺がん外科グループ代表としての研究の総合統括に関する研究

担当責任者 浅村 尚生 慶應義塾大学医学部 呼吸器外科 教授

研究要旨

高悪性度神経内分泌肺癌（HGNEC）切除例に対する術後補助化学療法の標準治療確立のための臨床研究であり、切除された高悪性度神経内分泌肺癌に対して、標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用による術後補助化学療法（EP療法）に対するイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の優越性を多施設共同ランダム化比較第III相試験にて検証する。

A. 研究目的

高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法の標準治療の確立。

B. 研究方法

年齢が20歳－74歳，PSが0－1，完全切除された病理病期 I－IIIA期のHGNEC患者を対象として，Primary endpointを全生存期間として（Secondary endpoints：無再発生存期間，治療完遂割合，有害事象発生割合，重篤な有害事象発生割合，二次がん発生割合）術後化学療法を無作為に，標準治療であるEP療法を4コース，または試験アームであるIP療法を4コースを割り付けて施行する。予定登録数は220名（各群110名）である。研究期間：登録期間は6年，登録終了3年後に主たる解析を行う予定である。追跡期間は登録終了後5年で総研究期間は11年である。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については，適格規準やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており，また，半年に一度の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに臨床試験に参加する各医療機関への問題点のフィードバックを行っていることから，試験参加による不利益は最小化される。また，「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守し，JCOGの各種委員会により第三者的監視を受ける。

C. 研究結果

2015年1月現在62例（予定数の28%）が登録されている。予定症例集積をほぼ達成して症例の集積が進行している。

D. 考察

小細胞肺癌（SCLC）と大細胞神経内分泌肺癌（LCNEC）を含む高悪性度神経内分泌肺癌（HGNEC）は，予後不良な疾患である。切除例の5年生存割合はSCLCで35.7%，LCNECで40.3%であり，治療成績は十分なものではない（Asamura, 2006）。先行研究である，SCLCに対するEP療法の術後補助化学療法の第II相試験（JCOG9101）では，5年生存割合は57%と過去の報告と比較して良好な結果であった（Tsuchiya, 2005）。また，LCNECに対するEP療法の術後化学療法の臨床試験でも，5年生存割合が88.9%と良好であった（Iyoda, 2006）。いずれも我が国からの報告であり，肺のHGNECに対する術後補助化学療法の開発は，日本が中心となって行われてきた。一方，JCOG9511にて進展型SCLCにおいて，EP療法に対するIP療法の優越性が示されたことから，我が国における進展型SCLCの標準治療はIP療法となった（Noda, 2002）おり，術後補助化学療法についても，IP療法が有望と考え，HGNECに対する術後化学療法としてIP療法とEP療法を直接比較することによってわが国における標準治療の確立を目指したものである。

E. 結論

現在，予定症例集積をほぼ達成して症例の集積が進行している。今後は，症例集積をより一層加速したいと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mizugaki H, Fujiwara Y, Yamamoto N, Yagishita S, Kitazono S, Tanaka A, Horinouchi H, Kanda S, Nokihara H, 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.* 2014;44(9):835-840.
2. Filosso PL; European Society of Thoracic Surgeons(ESTS); Neuroendocrine Tumors of The Lung Working-Group; Steering Committee, Asamura H, Brunelli A, Filosso PL, Garcia-Yuste M, Lim E, Papagiannopoulos K, Sarkaria I, Thomas P. Knowledge of pulmonary neuroendocrine tumors: where are we now? *Thorac Surg Clin.* 2014;24(3):ix-xii.
 3. Takei H, Kondo H, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Date H, Okumura M, Tada H, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Dosaka-Akita H, Kobayashi H, Sawabata N, Yokoi K; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Surgery for small cell lung cancer: a retrospective analysis of 243 patients from Japanese lung cancer registry in 2004. *J Thorac Oncol.* 2014;9(8):1140-5.
 4. Sakurai H, Asamura H. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Surgical Management. *Thorac Surg Clin.* 2014;24(3):305-311.
 5. Eba J, Kenmotsu H, Tsuboi M, Niho S, Katayama H, Shibata T, Watanabe SI, Yamamoto N, Tamura T, Asamura H; on behalf of the Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group and Lung Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A Phase III Trial Comparing Irinotecan and Cisplatin with Etoposide and Cisplatin in Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Pulmonary High-grade Neuroendocrine Carcinoma (JCOG1205/1206). *Jpn J Clin Oncol.*2014;44(4):379-82.
2. 学会発表
 1. Asamura H. Surgery: Lobectomy vs. Limited Resection, Integrating 20 years of experience in CT screening for lung cancer into everyday practice, New York, U.S.A., 2014
 2. Asamura H. Surgical challenges post-induction chemotherapy or chemoradiation therapy, 2014 IASLC Asia Pacific Lung Cancer Conference, Kuala Lumpur, Malaysia, 2014
 3. 浅村尚生. 最新の肺癌治療について, Learning Expertise in Thoracic Surgery 2014, 招請講演, 東京都, 2014年9月.
 4. 浅村尚生. 小型肺癌に対する外科治療の理論と動向, 第43回頭頸部・胸部画像研究会, 招請講演, 東京都, 2014年5月.
 5. 浅村尚生. 多施設臨床性試験結果に基づく肺癌患者におけるリンパ節郭清及びリンパ節転移検査に関する討議, 第2回肺癌リンパ節転移検査の検討会, 招請講演, 京都市, 2014年4月.
- G. 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)
- 1.特許取得
特になし.
 - 2.実用新案登録
特になし.
 - 3.その他
特になし.