

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

**進展型相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 Ⅱ 相試験**

平成 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 山本 信之
平成 26 (2014) 年 5 月

目次

・ 総合研究報告

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 相試験に関する研究	1
和歌山県立医科大学内科学第三教室 山本 信之	

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

・ 研究成果の刊行物・別刷	(別添)
---------------	------

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回目の中間解析により、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。今後は、予定された症例追跡を実施し、Primary endpointである生存期間、および各種Secondary endpointsを確定する。

分担研究者 瀬戸貴司
国立病院機構九州がんセンター・呼吸器腫瘍科 医師

分担研究者 山中竹春
国立がん研究センター東病院先端医療開発支援室 室長

分担研究者 西尾誠人
公益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 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 後藤功一
国立がん研究センター東病院・呼吸器内科 医長

分担研究者 坂 英雄
国立病院機構名古屋医療センター・呼吸器病学、臨床腫瘍学 部長

分担研究者 金田裕靖
近畿大学医学部・臨床腫瘍学・腫瘍内科 講師

分担研究者 高山浩一
九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野 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 講師

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・呼吸器科・腫瘍内科 診療局長

分担研究者 吉岡弘鎮
財団法人倉敷中央病院・呼吸器内科・外来化学療法センター 医長・センター一部長兼務

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ったが、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

能に優れる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. 臨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う。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カ月後, 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。

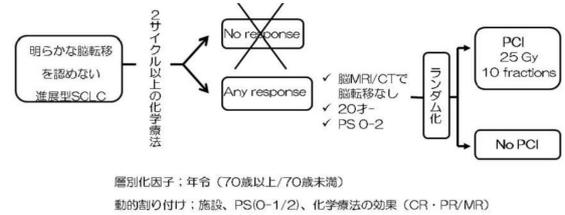
< 倫理面への配慮 >

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。

試験シエーマ



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ており、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。脳転移の発生率はPCI実施により優位に減少した($P < 0.001$)。

患者背景

	PCI 施行群 n=84	PCI 未施行群 n=79
年齢		
範囲	43-83	37-86
中央値	69 歳	68 歳
性別		
男性	68 人	70 人
女性	16 人	9 人
PS		
0-1	80 人	77 人
2	4 人	2 人
化学療法の効果		
CR	10 人	12 人
PR・MR	74 人	67 人

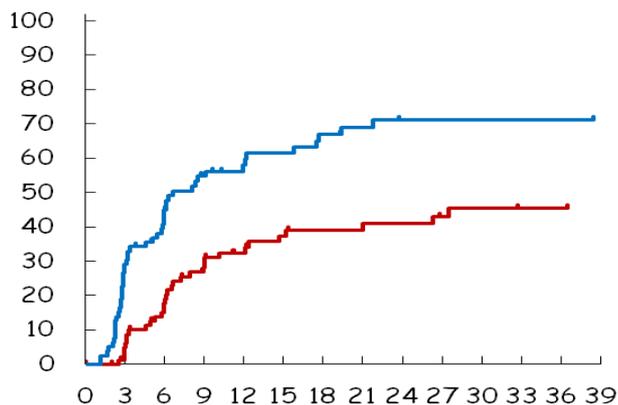
PCI 実施状況

総線量	n=81*
= 25 Gy	81
< 25 Gy	0
> 25 Gy	0
PCI の期間	
中央値	14 days
範囲	10-23 days

*: PCI 群の 3 人は PCI 実施せず

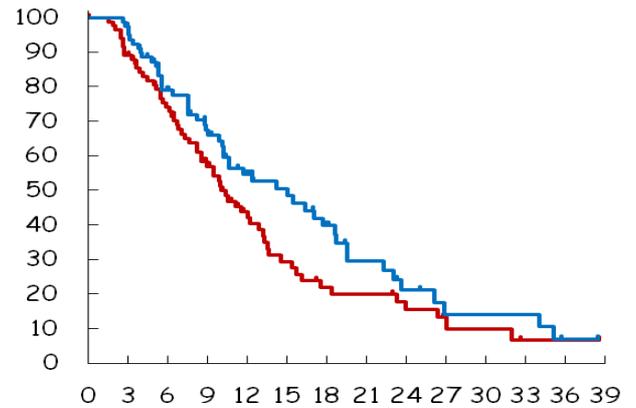
脳転移の発現状況

青線：PCI 未施行群、赤線：PCI 施行群
 横軸：無作為化からの時間（月）
 縦軸：脳転移発生率（%）



全生存期間

青線：PCI 未施行群、赤線：PCI 施行群
 横軸：無作為化からの時間（月）
 縦軸：生存率（%）



今後は、予定された症例追跡を実施し、Primary endpoint である生存期間、および各種 Secondary endpoints を確定する。また、事業 3 年目（平成 26 年度）は、中間解析結果の各種主要学会及び論文での公表も併せて実施する予定である。

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 回の中間解析を予定していたが、実際には 1 回目の中間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。

中間解析の結果ではPCI施行群で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。追跡期間が不十分であるためPCIで有意に生存期間を短縮してしまうかどうかは現時点では不明である。今後、予定の追跡を行い最終的な生存期間を確定し、さらに毒性、QOLなどのデータも検討して、Secondary Endpointも含めた最終方向を行う予定である。

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

2014年のAmerican Society of Clinical Oncology Meetingで口演演題として採択された。

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shukuya T, Takahashi T, Harada H, Ono A, Akamatsu H, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Takahashi K, Yamamoto N	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
Akamatsu H, Kaira K, Murakami H, Serizawa M, Koh Y, Ono A, Shukuya T, Tsuya A, Nakamura Y, Kenmotsu H, Naito T, Takahashi T, Endo M, Harada H, Nakajima T, Yamamoto N	The impact of clinical outcomes according to EGFR mutation status in patients with locally advanced lung adenocarcinoma who received concurrent chemoradio therapy	Am J Clin Oncol	[Epub ahead of print]		2012
Watanabe R, Ito I, Kenmotsu H, Endo M, Yamamoto N, Ohde Y, Kondo H, Nakajima T, Kameya T	Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Is it Possible to Diagnose from Biopsy Specimens?	Jp J Cli Oncol	43(3)	294-304	2013

<p>Serizawa M, <u>Takahashi T</u>, <u>Yamamoto N</u>, Koh Y</p>	<p>Combined treatment with erlotinib and a transforming growth factor-b type I receptor inhibitor effectively suppresses the enhanced motility of erlotinib-resistant non-small-cell lung cancer cells.</p>	<p>J Thorac Oncol</p>	<p>8(3)</p>	<p>259-269</p>	<p>2013</p>
<p>Kiyota H, Okamoto I, Takeda M, Daga H, Naito T, Miyazaki M, Okada H, Hayashi H, Tanaka K, Terashima M, Azuma K, Murakami H, <u>Takeda K</u>, <u>Yamamoto N</u>, Nakagawa K</p>	<p>Phase I and pharmacokinetic study of gefitinib and S-1 combination therapy for advanced adenocarcinoma of the lung.</p>	<p>Cancer Chemother Pharmacol</p>	<p>71(4)</p>	<p>859-865</p>	<p>2013</p>
<p>Wakuda K, Kenmotsu H, Naito T, Akamatsu H, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, Tsuya A, Murakami H, <u>Takahashi T</u>, Endo M, Nakajima T, <u>Yamamoto N</u></p>	<p>Efficacy of rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer.</p>	<p>Am J Clin Oncol</p>	<p>Epub ahead of print</p>		<p>2013</p>

<u>Harada H,</u> <u>Nishio M,</u> Murakami H, Ohyanagi F, Kozuka T, Ishikura S, Naito T, Kaira K, <u>Takahashi T,</u> Horiike A, Nishimura T, <u>Yamamoto N</u>	Dose-escalation study of three-dimensional conformal thoracic radiotherapy with concurrent S-1 and cisplatin for inoperable stage III non-small-cell lung cancer	Clin Lung Cancer	14(4)	440-445	2013
Tokito T, Shukuya T, Akamatsu H, Taira T, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Takahashi T, Endo M, <u>Yamamoto N</u>	Efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer with bone metastases.	Cancer Chemother Pharmacol	71(6)	1493-1498	2013
Akamatsu H, <u>Inoue A,</u> Mitsudomi T, Kobayashi K, Nakagawa K, Mori K, Nukiwa T, Nakanishi Y, <u>Yamamoto N</u>	Interstitial lung disease associated with gefitinib in Japanese patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: combined analysis of two phase III trials (NEJ 002 and WJTOG3405).	Jp J Clin Oncol	43(6)	664-668	
Imai H, Shukuya T, <u>Takahashi T,</u> Fujiwara S, Mori K, Ono A, Akamatsu H,	Comparison of the time to response between radiotherapy and epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors for advanced	Anticancer Res	33	3279-3284	

Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Kaira K, Murakami H, <u>Harada H</u> , Endo M, Nakajima T, <u>Yamamoto N</u>	non-small cell lung cancer with EGFR mutation.				
Hosokawa M, Kenmotsu H, Koh Y, Yoshino T, Tanaka T, Yoshikawa T, Naito T, <u>Takahashi T</u> , Murakami H, Nakamura Y, Tsuya A, Shukuya T, Ono A, Akamatsu H, Watanabe R, Ono S, Kanbara H, Yamaguchi K, Matsunaga T, <u>Yamamoto N</u>	Size-based isolation of circulating tumor cells in lung cancer patients using a microcavity array system.	PLoS One	8(6)	e67466	
Nakamura M, Murakami H, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Akamatsu H, Ono A, Imai H, <u>Takahashi T</u> , Endo M, Nakajima T, Ode Y, <u>Yamamoto N</u>	Outcome of platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer patients with pleural dissemination detected during surgery.	Mol Clin Oncol	1	949-952	

Tsuya A, Kurata T, Tamiya A, Okamoto I, Ueda S, Sakai D, Sugimoto N, Matsumoto K, Goto I, Yamamoto N, Fukuoka M, Nakagawa K	A phase II study of cisplatin /S-1 in patients with carcinomas of unknown primary site.	Invest New Drugs	31	1568 1572	-	
Ono A, Takahashi T, Mori K, Akamatsu H, Shukuya T, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Nakajima T, Endo M, Yamamoto N	Prognostic impact of serum CYFRA 21 - 1 in patients with advanced lung adenocarcinoma: a retrospective study.	BMC Cancer	13	354		
Sakai K, Horiike A, Irwin DL, Kudo K, Fujita Y, Tanimoto A, Sakatani T, Saito R, Kaburaki K, Yanagitani N, Ohyanagi F, Nishio M, Nishio K	Detection of epidermal growth factor receptor T790M mutation in plasma DNA from patients refractory to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.	Cancer Sci	104(9)	1198-1204	2013	

Kawano Y, Ohyanagi F, Yanagitani N, Kudo K, Horiike A, Tanimoto A, Nishizawa H, Ichikawa A, Sakatani T, Nakatomi K, Hagiwara S, Ninomiya H, Motoi N, Ishikawa Y, Horai T, <u>Nishio M</u>	Pemetrexed and cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Japanese patients: phase II study.	Anticancer Res	33(8)	3327-3333	2013
Yoshida T, Yoh K, <u>Goto K</u> , Niho S, Umemura S, Ohmatsu H, Ohe Y	Safety and efficacy of platinum agents plus etoposide for patients with small cell lung cancer with interstitial lung disease.	Anticancer Res	33(3)	1175-1179	2013
Yoshida T, Ishii G, <u>Goto K</u> , Yoh K, Niho S, Umemura S, Matsumoto S, Ohmatsu H, Nagai K, Ohe Y, Ochiai A	Solid predominant histology predicts EGFR tyrosine kinase inhibitor response in patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma.	J Cancer Res Clin Oncol	139(10)	1691-1700	2013
Takahashi A, Ishii G, Kinoshita T, Yoshida T, Umemura S, Hishida T, Yoh K, Niho S, <u>Goto</u>	Identification of prognostic immunophenotypic features in cancer stromal cells of high-grade neuroendocrine	J Cancer Res Clin Oncol	139(11)	1869-1878	2013

<u>K</u> , Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K, Ochiai A	carcinomas of the lung.				
Suzuki M, Makinoshima H, Matsumoto S, Suzuki A, Mimaki S, Matsushima K, Yoh K, <u>Goto K</u> , Suzuki Y, Ishii G, Ochiai A, Tsuta K, Shibata T, Kohno T, Esumi H, Tsuchihara K	Identification of a lung adenocarcinoma cell line with CCDC6-RET fusion gene and the effect of RET inhibitors in vitro and in vivo.	Cancer Sci	104(7)	896-903	2013
Suzuki A, Mimaki S, Yamane Y, Kawase A, Matsushima K, Suzuki M, <u>Goto</u> <u>K</u> , Sugano S, Esumi H, Suzuki Y, Tsuchihara K	Identification and characterization of cancer mutations in Japanese lung adenocarcinoma without sequencing of normal tissue counterparts.	PLoS One	8(9)	e73484	2013
Shiozawa T, Ishii G, <u>Goto K</u> , Nagai K, Mimaki S, Ono S, Niho S, Fujii S, Ohe Y, Tsuchihara K, Ochiai A	Clinicopathological characteristics of EGFR mutated adenosquamous carcinoma of the lung.	Pathol Int	63(2)	77-84	2013

Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Noda K, <u>Goto</u> <u>K</u> , Mori K, Tamura T	Long-term results of concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and vinorelbine for stage III non-small-cell lung cancer.	Cancer Sci	104(1)	93-97	2013
<u>Kaneda</u> H, Yoshida T, Okamoto I	Molecularly targeted approaches herald a new era of non - small cell lung cancer treatment.	Cancer Manage Res	7(5)	91-101	2013
Urata Y, Okamoto I, Takeda M, Hattori Y, Okuno K, Shimada T, Kurata T, <u>Kaneda</u> H, Miyazaki M, Terashima M, Tanaka K, Morita S, Nakagawa K, Negoro S, Satouchi M	Phase II study of S-1 and carboplatin plus bevacizumab followed by maintenance S-1 and bevacizumab for chemotherapy-naïve patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer.	Cancer	119(12)	2275-2281	2013
Okamoto K, Okamoto I, Miyazaki M, Tanaka K, <u>Kaneda</u> H, Nakagawa K	Bronchoscopic findings for bevacizumab-related pulmonary hemorrhage in advanced non-small cell lung cancer.	Invest New Drugs	31(5)	1364-1366	2013
Kawahara M, Atagi S, Komuta K, Yoshioka H,	Carboplatin plus either docetaxel or paclitaxel for Japanese patients with advanced non-small	Anticancer Res	33(10)	4631-4637	2013

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>	cell lung cancer.				
Yamaguchi M , Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T ,Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, <u>Yamanaka T</u> , <u>Seto T</u> , Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y	Preoperative concurrent chemoradiotherapy of S-1/cisplatin for stage III non-small cell lung cancer.	Ann Thorac Surg	96	1783-1789	2013
Tsutani Y, Miyata Y, <u>Yamanaka T</u> , Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M	Solid tumors versus mixed tumors with a ground-glass opacity component in patients with clinical stage IA lung adenocarcinoma: Prognostic comparison using high-resolution computed tomography findings.	J Thorac Cardiovasc Surg	146(1)	17-23	2013
Oki M, <u>Saka H</u>	New dedicated bifurcated silicone stent placement for stenosis	Chest	144(2)	450-455	2013

	around the primary right carina.				
Oki M, <u>Saka H</u> , Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Adachi T, Ando M	Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: a randomized study.	Respiration	85(6)	486-492	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	Lung Cancer	596-600	2013
Oki M, <u>Saka H</u> , Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Adachi T, Ando M	Randomized study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy: thin bronchoscopic method versus guide sheath method.	J Thorac Oncol	7(3)	535-541	2013
<u>Takayama K</u> , Inoue K, Tokunaga S, Matsumoto T, Oshima T, Kawasaki M, Imanaga T, Kuba M, Takeshita M, Harada T, Shioyama Y, Nakanishi Y	Phase II study of concurrent thoracic radiotherapy in combination with weekly paclitaxel plus carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer: LOGIK0401.	Cancer Chemother Pharmacol	72	1353-1359	2013

Wang S, <u>Takayama K</u> , Tanaka K, Takeshita M, Nakagaki N,Ijichi K, Li H, Nakanishi Y.	Nicotine induces resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor by $\alpha 1$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated activation in PC9 cells.	J Thorac Oncol	8	719-725	2013
Yamada K, <u>Takayama K</u> , Kawakami S, Saruwatari K, Morinaga R, Harada T, Aragane N, Nagata S, Kishimoto J, Nakanishi Y, Ichinose Y.	Phase II trial of erlotinib for Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: results of Lung Oncology Group in Kyushu (LOGiK 0803).	Jpn J Clin Oncol	43	629-635	2013
Kang JH, Mori T, Kitazaki H, Niidome T, <u>Takayama K</u> , Nakanishi Y, Katayama Y.	Kinase activity of protein kinase ca in serum as a diagnostic biomarker of human lung cancer.	Anticancer Res	33	485-488	2013
Furuyama K, Harada T, Iwama E, Shiraishi Y, Okamura K, Ijichi K, Fujii A, Ota K, Wang S, Li H, <u>Takayama K</u> , <u>Giaccone G</u> , Nakanishi Y.	Sensitivity and kinase activity of epidermal growth factor-receptor (EGFR) exon 19 and others to EGFR-tyrosine kinase inhibitors.	Cancer Sci	104	584-589	2013

Horinouchi H, Kubota K, Itani H, Taniyama TK, Nakamichi S, Wakui H, Kanda S, <u>Nokihara</u> H, Yamamoto N, Sekine I, Tamura T	Short Hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m ²) for patients with lung cancer: a prospective study.	Jpn J Clin Oncol	43(11)	1105-1109	2013
Kuroda Y, Sekine I, Sumi M, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Horinouchi H, <u>Nokihara</u> H, Yamamoto N, Kubota K, Murakami N, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Tamura T, Nemoto K, Itami J	Acute radiation esophagitis caused by high-dose involved field radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer.	Technol Cancer Res Treat	12(4)	333-339	2013
Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Ito Y, <u>Nokihara</u> H, Yamamoto N, 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)	756-759	2013

<p><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</p>	<p>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).</p>	<p>Ann Oncol</p>	<p>24(1)</p>	<p>54-59</p>	<p>2013</p>
<p>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</p>	<p>Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. 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</p>	<p>Oncologist</p>	<p>18(4)</p>	<p>439-445</p>	<p>2013</p>

Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chuda T, Zaatar A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, <u>Inoue A</u> , Lee SM, GebSKI V, Yang JC	Impact of epidermal growth factor receptor inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis.	J Natl Cancer Inst	105	595-605	2013
Sugawara S, Maemondo M, Tachihara M, <u>Inoue A</u> , Ishimoto O, Sakakibara T, Usui K, Watanabe H, Matsubara N, Watanabe K, Kanazawa K, Ishida T, Saijo Y, Nukiwa T	North Japan Lung Cancer Study Group: Randomized phase II trial of uracil/tegafur and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: NJLCC 0601.	Lung Cancer	81	91-96	2013