

研究課題

：進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射のランダム化比較第Ⅲ相試験

課題番号

：H20-がん臨床-一般-010

研究代表者

：静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科部長 山本信之

1. 本年度の研究成果

進展型小細胞肺癌 (ED-SCLC) に対する予防的全脳照射 (PCI) の有用性について、欧州から 2007 年に *New Engl J Med* (357:664-672) に報告されたが、この報告では、PCI 開始時に画像診断によって脳転移の有無を確認したのは少数例であった。我が国における肺癌の日常臨床では、多くの施設で MRI あるいは CT により脳転移の有無を初回治療開始前、治療中、治療後の経過観察中に検索することが広く行われており、わが国の日常臨床を基準に考えるとこの報告には強い違和感があり、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は危険であると考えられた。そこで、わ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 に対する PCI の有用性を無治療群を対照としたランダム化比較第Ⅲ相試験において検証することが本研究の課題である。海外での臨床試験の結果を盲目的に導入することを避け、日本国内での日常臨床の指針を確立するためには、既存の臨床試験グループのみではなく、班員施設以外にも全国の主要施設を網羅する研究体制が必要と考えられ、本年度は下記に示す試験体制を確立し、試験プロトコールの確定を行った、

<試験参加施設一覧>

北海道 東北	KKR 札幌医療センター	北陸 東海	国立病院機構名古屋医療センター
	国立病院機構道北病院		岐阜市民病院
	北海道大学病院		厚生連高岡病院
	旭川医科大学病院		名古屋市立大学病院
	国立病院機構北海道がんセンター		金沢大学医学部附属病院
北海道 東北	東北大学病院	近畿	大阪市立総合医療センター
	宮城県立がんセンター		近畿大学医学部附属病院
	仙台厚生病院		兵庫県立がんセンター
	福島県立医科大学医学部附属病院		先端医療振興財団先端医療センター
関東	国立がんセンター東病院		大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
	国立がんセンター中央病院		兵庫医科大学病院
	財団法人癌研究会有明病院		神戸大学医学部附属病院
	横浜市民市民病院		近畿中央胸部疾患センター
	埼玉県立がんセンター		

関東	北里大学医学部付属病院	中国 四国 九州	財団法人倉敷中央病院
	順天堂大学医学部付属病院		広島市立市民病院
	神奈川県立循環器呼吸器病センター		国立病院機構山口宇部医療センター
	茨城県立中央病院		公立学校共済組合中国中央病院
	群馬県立がんセンター		住友別子病院
	栃木県立がんセンター		岡山赤十字病院
	国立病院機構西群馬病院		四国がんセンター
北陸 東海	新潟県立がんセンター新潟病院	津山中央病院	
	静岡県立静岡がんセンター	国立病院機構九州がんセンター	
	愛知県がんセンター中央病院	岡山大学医学部・歯学部附属病院	
	新潟大学医歯薬総合病院		

2. 研究成果の意義及び今後の発展性

本年度中（平成 21 年 1 月を予定）から症例登録を開始し、期間内での 330 症例の登録を目指している。本研究の成果により、難治性の成人固形がんに対する標準的治療法に関する我が国発のエビデンスの確立が可能となり、試験参加施設は全国を網羅することにより、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ものと考えられる。

3. 倫理面への配慮

本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、特に IRB 審査承認が得られた説明文書による説明と自由意志による文書同意と個人情報保護の厳守を徹底する必要がある。

4. 発表論文

1. Itaya T, Yamamoto N, Takahashi T, et al. Influence of histological type, smoking history and chemotherapy on survival after first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Science 98: 226-230, 2007
2. Nishimura Y, Takeda K, Hida T, Yamamoto N, et al. Phase I/II trial of sequential chemoradiotherapy using a novel hypoxic cell radiosensitizer, doranirazole (PR-350), in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (WJTOG-0002). Int J Radiation Oncology Biol Phys 69: 786-792, 2007
3. Igawa S, Yamamoto N, Takahashi T, et al: Evaluation of the Recommended Dose and Efficacy of Amrubicin as 2nd and 3rd-line Chemotherapy for Small-Cell Lung Cancer. J Thoracic Oncol 8: 741-744, 2007
4. Yamamoto N, Takahashi T, et al. Phase I/II Pharmacokinetic and Pharmacogenomic Study of UGT1A1 Polymorphism in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Irinotecan. Clin Pharm Ther: online publication, 6 August 2008.
5. Maruyama R, Yamamoto N, Takeda K, Inoue A et al. Phase III study (V-15-32) of

- gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26(26): 4244-4252, 2008
6. Ohe Y, Yamamoto N, et al. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic Acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 14(13): 4206-12, 2008
 7. Endo M, Takahashi T, Yamamoto N, et al. Utility of ¹⁸FDG-PET for differentiating the grade of malignancy in thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 61(3): 350-355, 2008
 8. Kiura K, Yamamoto N, Seto T, et al. A randomized, double-blind, phase IIa dose finding study of vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3: 386-393, 2008
 9. Shukuya T, Yamamoto N et al. Evaluation of the safety and compliance of 3-week cycles of vinorelbine on days 1 and 8 and cisplatin on day 1 as adjuvant chemotherapy in Japanese patients with completely resected pathological stage IB to IIIA non-small-cell lung cancer: A retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*, in press.
 10. Shirao K, Yamamoto N, et al. A phase I escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab pharmacokinetics in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, in press
 11. Yamamoto N, Ando M, et al. Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, given weekly x 3 times in patients with advanced solid tumors. *Cancer Science*, in press
 12. Igawa S, Yamamoto N, et al. Efficacy of amrubicin for non-small-cell lung cancer after failure of two or more prior chemotherapy. *Anticancer Res*, in press.
 13. Sekine I, Sumi M, et al. Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin, paclitaxel, and thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37: 175-180, 2007
 14. Sekine I, Minna JD, et al. A literature review of genes regulating the sensitivity of solid tumor cell lines to cytotoxic agents. *Jpn J Clin Oncol* 37: 329-36, 2007
 15. Sekine I, Yamada K, et al. Body weight change during the first five days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity. *Cancer Sci* 98:1408-12, 2007
 16. Sekine I, Nokihara H, et al. Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan. *Tohoku J Exp Med* 213: 17-23, 2007
 17. Sekine I, Sumi M, et al. Local control of regional and metastatic lesions and indication for systemic chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Oncologist* 13(suppl 1): 21-27, 2008
 18. Sekine I, Yamamoto N, et al. Emerging ethnic difference in lung cancer therapy. *Br J Cancer* 99:1757-62, 2008
 19. Sekine I, Shimizu C, et al. A literature review of molecular markers predictive of clinical response to cytotoxic chemotherapy in patients with breast cancer. *Int J Clin Oncol*, in press
 20. Sekine I, Nokihara H, et al. Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. *Lung Cancer*, in press
 21. Seto T, Yamanaka T, et al. Tegafur-uracil plus gemcitabine combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated

- with platinum. *J Thorac Oncol* 3, 637-642, 2008
22. Nishio M, Taguchi F, et al. Gefitinib efficacy associated with multiple expression of HER family in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 26: 3761-3765, 2006.
 23. Takeda K, et al. Phase II study of amrubicin, 9-amino-anthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) study. *Invest New Drug* 25(4); 377-383, 2007
 24. Okamoto I, Takeda K, et al. Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan for advanced non-small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group3505. *Clin Cancer Res* 14; 5250-5254, 2008.
 25. Okamoto I. Overview of chemoradiation clinical trials for locally advanced non-small cell lung cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 13;1 12-116, 2008.
 26. Okamoto I, Fukuoka M. A new oral fluoropyrimidine S-1 in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*; in press
 27. Yamanaka T, Matsumoto S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 73; 215-220, 2007
 28. Yamanaka T, Matsumoto S, et al. Analysis of risk factors for severe adverse effects of oral 5-fluorouracil S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 10; 129-134, 2007
 29. Yamanaka T, Matsumoto S, et al. Predictive value of chemotherapy-induced neutropenia for the efficacy of oral fluoropyrimidine S-1 in advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer* 97; 37-42, 2007
 30. Yamanaka T, Matsumoto S, et al. Safety evaluation of oral fluoropyrimidine S-1 for short- and long-term delivery in advanced gastric cancer: analysis of 3,758 patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 61; 335-343, 2008
 31. Yamanaka T, Tanaka F, et al. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol*. 2008. in press.
 32. Okamoto H, Watanabe K, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs. split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 97; 162-169, 2007
 33. Inoue A, Xin H, et al. Suppression of surfactant protein A by an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor exacerbates lung inflammation. *Cancer Sci* 99: 1679-84, 2008
 34. Inoue A, Sugawara S, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Amrubicin with Topotecan in Patients with Previously Treated Small Cell Lung Cancer: Report of North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* (Epub ahead of print), 2008
 35. Inoue A, Kobayashi K, et al. First-line Gefitinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations without Indication for Chemotherapy. *J Clin Oncol* (in press)
 36. Satouchi M, Negoro S, et al. Predictive factors associated with prolonged survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib.

Br J Cancer 96(8); 1191-1196, 2007

37. Fujiwara Y, Kiura K, et al. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. N Engl J Med 357(19); 1977-8, 2007

5. 研究組織 (班員)

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
山本信之	進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射のランダム化比較第Ⅲ相試験	和歌山県立医科大学1989年卒・医学博士・呼吸器内科 臨床腫瘍学	静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科	部長
関根郁夫	同上	千葉大学医学部1989年卒・医学博士・呼吸器内科 臨床腫瘍内科学	国立がんセンター中央病院・肺内科	医長
瀬戸貴司	同上	久留米大学1990年卒・医学博士・腫瘍内科	国立病院機構九州がんセンター・呼吸器科	医師
西尾誠人	同上	和歌山県立医科大学1989年卒・呼吸器内科	癌研究会有明病院・呼吸器内科	副部長
武田晃司	同上	広島大学医学部1989年卒・医学博士・腫瘍内科学	大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍科	部長
後藤功一	同上	熊本大学医学部1990年卒・医学博士・内科学	国立がんセンター東病院・通院治療部	医長
塚田裕子	同上	新潟大学医学部1988年卒・医学博士・内科(呼吸器)	新潟県立がんセンター新潟病院・内科	部長
岡本 勇	同上	熊本大学医学部1992年卒・医学博士・臨床腫瘍学	近畿大学医学部・内科学腫瘍内科部門	准教授
山中竹春	同上	早稲田大学2000年卒・理学博士・生物統計学	国立病院機構九州がんセンター・臨床研究部腫瘍統計学研究室	室長
岡本浩明	同上	順天堂大学医学部1984年卒・医学博士・呼吸器内科	横浜市立市民病院・呼吸器内科	部長
高橋利明	同上	広島大学医学部1990年卒・医学博士・臨床腫瘍学 呼吸器内科学	静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科	医長
樋田豊明	同上	名古屋市立大学医学部1980年卒・医学博士・呼吸器内科	愛知県がんセンター中央病院・呼吸器内科	部長
井上 彰	同上	秋田大学医学部1995年卒・医学博士・呼吸器内科	東北大学病院	助教
吉岡弘鎮	同上	岡山大学医学部2000年卒・医学科	財団法人 倉敷中央病院・呼吸器内科	副医長
里内美弥子	同上	神戸大学医学部1989年卒・医学博士・呼吸器内科	兵庫県立がんセンター・呼吸器内科	医長
木浦勝行	同上	岡山大学医学部1983年卒・医学博士・臨床腫瘍学 腫瘍免疫学	国立大学法人岡山大学・医歯薬学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学	准教授