
総 説

進歩する肺がんの薬物療法

高 山 浩 一*

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Progress of Medical Therapy for Advanced Lung Cancer

Koichi Takayama

Department of Pulmonary Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

進行期肺がんの予後は医学の進歩に伴って大きく改善してきた。肺がんに対する有効な薬剤がなかった30年前、遠隔臓器に転移病変を有する進行期肺がん患者の生存期間中央値は6ヵ月未満であった。シスプラチンの上市により生存期間は1年余りに延長し、全身化学療法の臨床的な意義を明らかにした。その後、Driver oncogeneであるEGFR遺伝子変異の発見とその阻害剤の登場は肺がん治療にパラダイムシフトをおこし、現在、EGFR遺伝子変異を有する患者の生存期間は4年を超えるまでに延長している。バイオマーカーに基づく個別化医療の流れは今後ますます加速するだろう。最近では、新たな抗がん薬物として免疫チェックポイント阻害剤が大きな注目を集めている。不治の病であった進行期肺がんに根治をもたらす可能性のある治療法として期待されている。本稿ではこれまでの肺がん薬物療法の歴史を振り返り、近未来の薬物療法を展望する。

キーワード：進行期肺がん、薬物療法、個別化医療。

Abstract

The prognosis of advanced lung cancer patient has been improved with the progress of medical therapy. 30 years ago, there was no effective anti-cancer drugs for lung cancer, and the median overall survival time of advanced lung cancer patient was shorter than 6 months. Cisplatin prolonged the survival time to one year and longer, and clarified the clinical significance of systemic chemotherapy for advanced lung cancer. Discovery of driver oncogene, EGFR mutation and the development of EGFR tyrosine-kinase inhibitor made a paradigm shift in the field of lung cancer treatment. Currently, the lung cancer patients with EGFR mutation live longer than 4 years. Biomarker-based medicine accelerate the personalized cancer treatment strongly. Immune-checkpoint inhibitor gather attention as an effective drug for lung cancer as well as melanoma recently. The results of clinical trials showed the drug has the possibility to cure this fatal disease. In this paragraph, I look back into the history of lung cancer treatment strategy, and have a view of near-future medical therapy.

Key Words: Advanced lung cancer, Medical therapy, Personalized medicine.

平成27年10月30日受付

*連絡先 高山浩一 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
takayama@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

原発性肺がんによる年間死亡者数は現在7万人を大きく越えており、今後も増加傾向が続くと考えられている。治療方針は原則として臨床病期によって決定され、早期であれば手術療法、進行期にある場合は化学療法や放射線療法が実施されているが必ずしも満足できる成績が得られているわけではない。特に遠隔臓器への転移を伴う進行期肺がんの予後は著しく不良であり、その治療成績の改善が待望されている。進行期肺がんに対しては全身を治療できる薬物療法が第一選択の治療法であり、使用される薬剤はプラチナ製剤やタキサンに代表される細胞障害性抗がん剤と上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) や ALK 阻害剤等の分子標的薬剤に分けられる。肺がんの治療方針については肺癌学会より診療ガイドラインが発表されているが、年々新たなエビデンスが蓄積される領域であり、実地医療においても常に最新の臨床試験の結果をふまえた上で治療方針を決定することが重要と思われる。本稿では進行期肺がんに対する薬物療法の進歩を時代を追って振り返り、最後に近未来の治療戦略について展望する。

1990年代前半まで

進行期肺がんに対して抗がん薬物による治療を行わず緩和ケアのみで経過をみた場合、その生存期間の中央値は4~6ヵ月である。いかに治療法が進歩した現代においても、疾患の性質が変わらない以上、無治療で放置すれば半数の方が半年以内に亡くなるきわめて予後不良の疾患であることに変わりはない。1980年代前半までは肺がんに対する有効な薬剤がなく Best supportive care (BSC) が標準治療であったが、1983年にシスプラチン (以下 CDDP) の保険承認を機に本邦における肺がん薬物療法の進歩が始まった。今では倫理的に認められないが当時は BSC 治療を対照群としてシスプラチン+第二世代抗がん剤 (ビンデシンなど) 併用療法との比較試験が盛んに行われた。複数の臨床試験

結果を集めてメタ解析を行ったところ BSC 群に比べてシスプラチンベースの治療群で有意な生存期間の延長がみられたことから、全身状態が良好な進行期肺がんに対する第一選択の治療法は全身化学療法となった¹⁾。この結果が発表されたのが1995年であり、シスプラチンの登場後10年余りにして初めて肺がんの全身化学療法が市民権を得ることになった。

1990年代後半~2000年代前半

1990年代後半には CDDP に匹敵する効果をもつパクリタキセル (PTX) をはじめとしたさまざまな新規抗がん剤が開発され臨床で使われるようになった。これらの新規薬剤は第三世代抗がん剤と総称されており、プラチナ製剤+第二世代抗がん剤治療とプラチナ製剤+第三世代抗がん剤治療の比較試験が多数行われた結果、後者が生存期間において有意に良好な成績を示した。その結果、第二世代抗がん剤は姿を消し、第三世代抗がん剤が臨床の場を占有することとなった。当時多くの肺がん治療医の関心を集めた Clinical Question はプラチナ製剤のベストパートナーはどの薬剤か? であり、この疑問に答を出すため、本邦では初めて All Japan による大規模臨床比較第3相試験 (Four Arm Cooperative Study) が実施された。同試験は当時本邦における標準治療であった CDDP+イリノテカン (CPT-11) を対照群として、欧州の標準治療である CDDP+ゲムシタピン (GEM)、CDDP+ビノレルビン (VNR)、米国の標準治療である CBDCA+PTX 各群を比較するデザインで実施された。その結果、腫瘍縮小効果は 30.1~33.1%、生存期間中央値は 11.4~14.0 ヶ月であり、各群の治療効果に統計学的有意差を認めなかった²⁾。しかしながら、毒性のプロファイルは各群で異なっており、CDDP+CPT-11 では下痢、CDDP+GEM では血小板減少、CDDP+VNR では好中球減少、CBDCA+PTX では神経毒性や脱毛が他群に比べて高頻度に見られた。また CDDP 併用群では CBDCA+PTX に比べて嘔気等の消化器毒性が強かった。そのため、いずれの治療法を用いるかについては毒性を考慮して選択されている。

現在でも後述するバイオマーカー陰性の肺癌ではプラチナ製剤を含む2剤併用療法が第一選択の治療法である。

2000年代後半～2010年代前半 (細胞障害性抗がん剤)

2000年代半ばになって新たにペメトレキセド (PEM) が上市され、CDDP+GEMとCDDP+PEMの比較第3相試験の結果、生存期間中央値 (MST) は両群とも10.3カ月、ハザード比0.94で統計学的に差はなく、CDDP+PEMが新たに標準療法の一つとなった³⁾。興味深いことにサブセット解析の結果CDDP+PEMは扁平上皮癌に比べて非扁平上皮癌に有効であり、葉酸とビタミンB12の補充で副作用も軽減されることから、今では肺腺癌に対して最も多く使用される細胞障害性抗がん剤となっている。また、PEMには蓄積毒性が少ないことから、近年維持治療に幅広く使用されている。実際に4コースのCDDP+PEM併用療法の後、PEMの維持治療を受ける群とプラセボ群とを比較した第3相試験の結果では、PEMの維持治療群が生存期間を延長しており、本剤は肺癌治療に初めて維持治療を実現した薬剤でもある⁴⁾。現在は後述するペバシズマブ (BEV) を導入治療部分だけでなく、維持治療部分にも併用することでさらなる生存期間の延長がはかられている。

2000年代後半～2010年代前半 (分子標的薬)

ゲフィチニブは肺癌に対する初めての分子標的薬として2002年に保険承認され、本邦における分子標的治療の幕開けとなった。同効薬であるエルロチニブやアファチニブを含めてEGFR-TKIと総称されている。ゲフィチニブを使用した初期の臨床試験から女性、腺癌、非喫煙者への高い効果が知られていたが、そのメカニズムはしばらくの間不明であった。その後、Lynchらがゲフィチニブの効果と腫瘍細胞のEGFR遺伝子変異に密接な関連があることを報告したことが端緒となり、EGFR-TKIの薬効を予測するバイオマーカーの存在が明らかとなった。

具体的にはEGFR遺伝子エクソン19番の欠失変異およびエクソン21番の点突然変異 (L858R) が主な感受性変異であり、これらの変異を有する患者ではゲフィチニブによる高い効果が期待できることが報告された⁵⁾。現在、同遺伝子変異検査は保険適応になっており、治療方針を決める上で不可欠の検査として実臨床において広く行われている。その後、EGFR遺伝子変異を有する患者集団を対象として、EGFR-TKIとプラチナ製剤併用療法の大規模比較試験が複数行われたが、いずれもEGFR-TKI治療群が無増悪生存期間を有意に延長し、一次治療におけるEGFR-TKIの意義を決定づける結果となった⁶⁾。また全生存期間もアファチニブを用いた試験では約4年であり、EGFR-TKIは肺癌治療にパラダイムシフトをもたらしたと言っても過言ではない。現在、ゲフィチニブに続いてエルロチニブ、アファチニブの3剤が上市されており、これらEGFR-TKIの使い分けが課題となっている。EGFR-TKIの副作用として、従来の抗がん剤にみられた脱毛、食欲不振、骨髄抑制などは軽微である一方、高頻度に生じる皮膚障害や致死的な毒性としての肺障害が知られている。皮膚障害は顔面の皮疹や指先のひび割れ、爪囲炎の形で現れることが多くQOLの低下につながるため、治療継続のためにはスキンケア等の対策が重要である。

1遺伝子の異常により肺癌の発がんにつながるDriver mutationとして2007年に間野らはEML4-ALK融合遺伝子を発見した⁷⁾。この融合遺伝子は未分化リンパ腫キナーゼ遺伝子のキナーゼドメインとEML4遺伝子のC末端部分が転座によって結合することで形成される。その後の臨床検体を用いた解析では非小細胞肺癌全体の約4%にこのEML4-ALK融合遺伝子がみられることが明らかとなった。クリゾチニブは当初Met阻害剤として開発されていたが、ALK阻害活性も有していることからEML4-ALK融合遺伝子を有する肺癌を対象として臨床第1/2相試験が実施された。その結果、多くの既治療症例が含まれていたにも関わらず奏効割合61%、PFS10.0カ月と良好な成績が得られた⁸⁾。現在

では、未治療、既治療問わずクリゾチニブは細胞障害性抗がん剤による化学療法と比較して明らかに無増悪生存期間を延長しており、ALK 肺がんにおける第一選択の治療となっている。頻度の高い副作用として嘔気、下痢、食欲不振といった消化器毒性のほか従来の肺がん治療薬ではあまり経験することがなかった視覚障害やまれに腎のう胞なども認められる。現在はさらに副作用が軽いアレクチニブが同効薬として保険承認されており、クリゾチニブとの比較第3相試験が進行中である。

腫瘍細胞の増殖のためには酸素と栄養の供給が不可欠であり、血管内皮増殖因子 (VEGF) は腫瘍血管新生を強力に促進する因子の一つである。ベバシズマブは VEGF-A に対するヒト化マウスモノクローナル抗体であり、VEGF-A と特異的に結合することにより、血管内皮細胞に発現する VEGF 受容体への結合を阻害する。VEGF 機能が中和されることで腫瘍の血管新生が抑制され、抗腫瘍活性を発揮する。さらに、ベバシズマブには腫瘍血管を正常化する作用が知られており、その結果腫瘍内の間質浸透圧が低下して抗がん薬物の腫瘍内移行が改善すると考えられている。抗癌剤とベバシズマブ併用による進行期肺がんの生存期間延長は Sandler らが実施した無作為化比較第3相比較試験 (E4599 試験) により初めて示された⁹⁾。現在、導入治療だけでなく維持治療にもベバシズマブを併用することで PFS のさらなる延長が示されており、また分子標的薬であるエルロチニブとの併用においても同様に PFS の延長に寄与している。毒性については頻度の高いものとして高血圧、蛋白尿、重篤なものとして気道出血が知られている。その後の臨床試験から出血の危険因子として咯血の既往、扁平上皮癌、中枢気道や中枢血管への腫瘍浸潤、胸部への放射線照射があげられている。

近未来の肺がん治療薬

EGFR 遺伝子感受性変異や ALK 融合遺伝子を有するバイオマーカー陽性の肺がん患者の生存期間は確かに大きく延長したが、一方、これ

ら分子標的薬の奏効期間は平均すると1年前後であり最終的には例外なく病勢が進行する。近年、EGFR-TKI に対する耐性メカニズムの多くが解明されつつあり、エクソン20番に新たに生じた T790M 遺伝子変異が耐性症例の半数に認められることがわかってきた。現在、この T790M 耐性変異を有する EGFR を特異的に阻害する薬剤の開発が進行しており、最新の臨床試験では13カ月を超える無増悪生存期間を達成したと報告されている。近い将来、既存の EGFR-TKI で耐性化した場合には耐性変異特異的な EGFR-TKI を使用する時代が来るだろう。しかも、その遺伝子変異の検出は肺の腫瘍組織からではなく、リキッドバイオプシーと呼ばれる血液中の循環腫瘍細胞や腫瘍由来 DNA を採取して行われる可能性が高く、Multiplex PCR で同時に複数の遺伝子変異を検出できるようになると思われる。分子生物学の飛躍的な進歩は、がん治療の領域において分子標的薬という形で結実し、これからもきっと肺がん患者の予後を改善し続ける。しかし、最近の基礎研究の結果では、耐性特異的な薬剤に対してがん細胞は第3の遺伝子変異を獲得し、再び耐性化することを予言している。その予言が正しければ、恐らく数年後には新薬にも耐性変異を有する患者に我々は遭遇することになる。未来の患者を救うためトランスレーショナルリサーチへの取り組みは今後ますます強化しなければならない。

近い将来肺がんで使用できるもう一つの薬剤として免疫チェックポイント阻害剤がある。Nivolumab は既に悪性黒色腫に対しては保険適応となっており標準治療として使用されていることから、肺がんへの適応拡大も近いとされている (本号が発行される頃には承認されていることを期待したい)。長年にわたる腫瘍免疫研究の結果、細胞障害性 T リンパ球表面に発現している活性化に関わる受容体と抑制に関わる受容体がそれぞれ明らかとなった。がん細胞は PD-L1 と呼ばれる抑制性の受容体に結合するリガンドを発現し、T リンパ球の抗腫瘍活性を抑えて免疫寛容と呼ばれる状態を作り出している。抗 PD-1 抗体である Nivolumab は主たる抑制性受容体であ

るPD-1と結合することでその機能を阻害し、結果的にTリンパ球を活性化した状態で維持することを可能にした。実際に既治療進行期肺がんを対象とした化学療法との比較試験では、抗がん剤治療群に比較してNivolumab治療群は有意に生存期間を延長し、米国FDAは異例のスピードでこの薬を承認している。興味深いことにNivolumab治療群では、治療中止後も長期にわたって病勢進行がみられない患者がおり、治療不能と考えられてきた進行期肺がんに根治をもたらす可能性が示唆されている。今後の肺がん治療ではこの免疫チェックポイント阻害剤の効果的な使用が重要な課題となる。

おわりに

最近、映画の「バック・トゥ・ザ・フューチャー」が話題になっている。Part2で描かれた未来の「2015年10月21日」が今年やって来たためだ。映画では2015年の現実としてさまざまなものが登場する。大画面の薄型テレビやビデオ通話などすでに普及しているものもかなりある。デロリアンのような空陸兼用車も実現しているし

(サブ社?)、宙に浮くホバーボードもトヨタのCMで流れている通りである。そう考えると人間の未来予測はかなり正確な感じがする。本稿で取り上げた2つの近未来治療はバック・トゥ・ザ・フューチャーが描く2015年よりもっと現実的であり、確実に到来する。かつては抗がん化合物の発見から薬剤になるまで果てしなく長い時間がかかっていたがIT技術の進歩が状況を一変させた。クリゾチニブに至っては新規遺伝子異常の発見から薬剤の登場までわずか3年である。このことは肺がんで苦しむ多くの患者に、今頑張っ生きていれば遠くない将来に必ずいい薬が出てくるという大きな希望をもたらしている。その期待にこたえるべく未来を切り開いて行くのも我々の責務であろう。勇気ある多くの若い医師たちがこの難病に挑戦してくれることを願っている。

著者は、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、小野薬品工業(株)、日本イーライリリー(株)、中外製薬(株)より講演料を受領している。

文 献

- 1) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
- 2) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-23.
- 3) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
- 4) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-1440.
- 5) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
- 6) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto

- I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8.
- 7) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-566.
- 8) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Minn Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-1703.
- 9) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
- 10) Brahmer JI, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubska E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.

著者プロフィール



高山 浩一 Koichi Takayama

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学・教授

略歴：1987年3月 九州大学医学部 卒業

1987年6月 九州大学医学部呼吸器科

1995年6月 九州大学医学部附属胸部疾患研究施設助手

2000年6月～2002年4月 University Alabama at Birmingham 研究員

2003年12月 九州大学病院呼吸器科講師

2007年8月 九州大学病院がんセンター副センター長

2010年8月 九州大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野准教授

2015年5月～現職

専門分野：呼吸器悪性腫瘍

- 主な業績：1. Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, Harada T, Matsumoto K, Takayama K, Takamori S, Kage M, Hoshino T, Nakanishi Y, Okamoto I. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4014-4021.
2. Iwama E, Takayama K, Harada T, Okamoto I, Ookubo F, Kishimoto J, Baba E, Oda Y, Nakanishi Y. Highly sensitive and quantitative evaluation of the EGFR T790M mutation by nanofluidic digital PCR. *Oncotarget* 2015; 6: 20466-73.
3. Fujii A, Harada T, Iwama E, Ota K, Furuyama K, Ijichi K, Okamoto T, Okamoto I, Takayama K, Nakanishi Y. Hypermethylation of the CpG dinucleotide in epidermal growth factor receptor codon 790: implications for a mutational hotspot leading to the T790M mutation in non-small-cell lung cancer. *Cancer Genet* 2015; 208: 271-8.
4. Nakahara T, Moroi Y, Takayama K, Itoh E, Kido-Nakahara M, Nakanishi Y, Furue M. Changes in sebum levels and the development of acneiform rash in patients with non-small cell lung cancer after treatment with EGFR inhibitors. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 259-63.
5. Li H, Wang S, Takayama K, Harada T, Okamoto I, Iwama E, Fujii A, Ota K, Hidaka N, Kawano Y, Nakanishi Y. Nicotine induces resistance to erlotinib via cross-talk between α 1 nAChR and EGFR in the non-small cell lung cancer xenograft model. *Lung Cancer* 2015; 88: 1-8.
6. Li H, Takayama K, Wang S, Shiraishi Y, Gotanda K, Harada T, Furuyama K, Iwama E, Ieiri I, Okamoto I, Nakanishi Y. Addition of bevacizumab enhances antitumor activity of erlotinib against non-small-cell lung cancer xenografts depending on VEGF expression. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1297-1305.
7. Okamura K, Takayama K, Kawahara K, Harada T, Nishio M, Otsubo K, Ijichi K, Kohno M, Iwama E, Fujii A, Ota K, Koga T, Okamoto T, Suzuki A, Nakanishi Y. PICT1 expression is a poor prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Oncoscience* 2014; 1: 375-382.
8. Katakami N, Kunikane H, Takeda K, Takayama K, Sawa T, Saito H, Harada M, Yokota S, Ando K, Saito Y, Yokota I, Ohashi Y, Eguchi K. Prospective study on the incidence of bone metastasis (BM) and skeletal-related events (SREs) in patients (pts) with stage IIIB and IV lung cancer-CSP-HOR 13. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 231-8.
9. Narusawa M, Inoue H, Sakamoto C, Matsumura Y, Takahashi A, Inoue T, Watanabe A, Miyamoto S, Miura Y, Hijikata Y, Tanaka Y, Inoue M, Takayama K, Okazaki T, Hasegawa M, Nakanishi Y, Tani K. TLR7 ligand augments GM-CSF-initiated antitumor immunity through activation of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 568-580.
10. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T, Matsumoto K, Takayama K, Takamori S, Kage M, Hoshino T, Nakanishi Y, Okamoto I. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1935-1940.
11. Takayama K, 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* 2013; 72: 1353-1359.
12. Wang S, Takayama K, Tanaka K, Takeshita M, Nakagaki N, Ijichi K, Li H, Nakanishi Y. Nicotine induces resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor by alpha1 nicotine acetylcholine receptor-mediated activation in PC9 cells. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 719-725.
13. Furuyama K, Harada T, Iwama E, Shiraishi Y, Okamura K, Ijichi K, Fujii A, Ota K, Wang S, Li H, Takayama K, Giaccone G, Nakanishi Y. Sensitivity and kinase activity of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 and others to EGFR-tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Sci* 2013; 104: 584-9.
14. Kogure Y, Ando M, Saka H, Chiba Y, Yamamoto N, Asami K, Hirashima T, Seto T, Nagase S, Otsuka K, Yanagihara K, Takeda K, Okamoto I, Aoki T, Takayama K, 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* 2013; 8: 753-8.
15. Takeshita M, Koga T, Takayama K, Ijichi K, Yano T, Maehara Y, Nakanishi Y, Sueishi K. Aurora-B overexpression is correlated with aneuploidy and poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 80: 85-90.