

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書  
局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

分担研究者 多田弘人 大阪市立総合医療センター 副院長

研究要旨 局所進行非小細胞肺癌に対しては、放射線化学療法化学療法が中心となっているが、切除可能症例については未だ標準的治療法は確立されていない。術前治療が有望視されてはいるが、前治療として化学療法単独がよいのか、放射線化学療法化学療法が優れているのかは何の知見もない。多施設による術前化学療法と術前放射線化学療法化学療法の比較を行った。

A. 研究目的

肺癌の死亡率は年々増加し、最近では年間の肺癌罹患は約4.2万人となっている。特に、縦隔リンパ節転移を持つ肺癌は5年生存率が9-17%と報告され、肺癌の治療成績を向上させるためにはこのグループの成績を向上させることが大切であると考えられる。このため、手術の後に、化学療法を行う試みが数々なされたが、現在までの所効果が認められたものは少ない。[1] [2] [3]

一方、多くの固形癌の治療において術前治療が主流となってきており肺癌においてもこの考え方が浸透しつつある。1988年にMartiniらによって、明らかな縦隔リンパ節腫大のある症例に、MVPを投与し手術を行い、NED19/136例、down stage35%そして3年生存率が28%であった。[4] 最近の報告では、放射線と化学療法を併用することで高い奏効率が得られ、それに伴ってよりよい予後が期待できると、MGHのChoi [5] やEberhardt [6] により報告された。いずれもCDDP+VP-16とradiation therapyを42-45Gy同時併用するというプロトコルであり、その奏効率はきわめて良好であった。

これらを含め多くの術前治療に対する臨床試験が行われてきたが、術前に化学療法を行うか化学療法と放射線を併用するのとどちらがよいかについての結論は得られていない。

当院で術前に化学療法を行うか化学療法と放射線を併用するのとどちらがよいかをretrospectiveに比較した結果、放射線化学療法後に切除した方が良いという傾向が見られたため、多施設共同試験を企画した。

B. 研究方法

CT 上明らかな縦隔リンパ節腫大症例で、組織学的に縦隔リンパ節転移が証明されたstage IIIaのうち、年齢70歳以下、化学療法・放射線療法に耐えうる症例を対象とした。方法はCBDCA+Docetaxelの投与に放射線治療40Gyを併用し、その後切除を行う群と、CBDCA+Docetaxelの投与のみ行った後に切除を行う群を比較する多施設共同第3相比較試験とした。西日本地区を中心に約40施設が参加登録した。

プライマリーエンドポイントは5年生存率、セカンダリーエンドポイントは、術前療法の毒性および腫瘍縮小効果、外科切除施行率、治癒切除率、downstaging率、手術・在院死亡率、無

再発生存率、などとした。

#### (倫理面への配慮)

臨床試験であることをはじめとする倫理的配慮を行った説明文書やヘルシンキ宣言に基づいたプロトコルを西日本胸部臨床機構で作成し、参加各施設の倫理委員会の承諾を得た施設が参加して、本人および家族に説明したのち、文書による同意を得た。登録時には、データセンターにおいて適格性が満たされているかどうかのチェックも行っている。

#### C. 研究結果

登録開始後、5年以上経過し、登録症例が60例であるため、効果安全性委員会を開催し、また、各施設の登録可能症例の算定等を行った結果、これ以上登録を続行しても予定登録数に達することが困難であると判断した。2005年12月に登録を中止し、今後中間解析を行う予定にしている。

#### D. 考察

今回のプロトコル作成に当たって、臨床病期3aの症例数が、発案当時と比べて減少傾向にある。これが、このプロトコルの挫折に至った最大の問題点であると考えられる。また、試験開始後に米国での臨床試験の結果が報告され、手術を追加することの意義が薄れたことが挙げられる。

しかし、米国での術前治療の第3相試験であるインターグループ0139の結果の評価については意見の分かれる部分も多少残っており、今後意見の集約を計ってゆく必要があるものと考えられる。

#### E. 結論

術前治療の意義、方法が定まっていない現在、この比較試験の意義は重要であり、この結果を中間解析して公表することが必要であり、イベント数が集積されるのを待っているところである。

#### F. 健康危険情報

この試験では、急送報告を義務づけ効果安全性委員会を設置しているが、現在までのところ

重篤な有害事象は報告されていない。

1. Holmes, E. C., Surgical adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 1988. 15 (3) : p. 255-60.
2. Feld, R., L. Rubinstein, and P. A. Thomas, Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85 (4) : p. 299-306.
3. Niiranen, A., et al., Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*, 1992. 10 (12) : p. 1927-32.
4. Martini, N., et al., The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of non-small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2 M0). *Ann Thorac Surg*, 1988. 45 (4) : p. 370-9.
5. Choi, N. C., et al., Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1997. 15 (2) : p. 712-22.
6. Eberhardt, W., et al., Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung

cancer: mature results of a phase II trial. J Clin Oncol, 1998. 16(2): p. 622-34.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakagawa, K., Tada, H., Akashi, A., Yasumitsu, T., Iuchi, K., Taki, T., Kodama, K.; The Osaka Lung Cancer Study Group, Japan. Randomised study of adjuvant chemotherapy for completely resected p-stage I-IIIa non-small cell lung cancer. British Journal of Cancer. No. 95, Vol. 7:817-21, 2006
- 2) Kosaka, T., Yatabe, Y., Endoh, H., Yoshida, K., Hida, T., Tsuboi, M., Tada, H., Kuwano, H., and Mitsudomi, T. Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Acquired Resistance to Gefitinib. Clinical Cancer Research, No. 19, Vol. 12:5764-5769, 2006
- 3) Kawahara, K., Nagano, T., Inoue, T., Tada, H., Okamoto, N, Sasada, S., Kobayashi, M., and Matsui, K. AN EXTREMELY SOLID VARIANT OF ADENOID CYSTIC CARCINOMA ARISING IN THE LOWER TRACHEA, Archives of Histopathologic Differential Diagnoses, No. 13: 10-14, 2006

### 2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定も含む)

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題 局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

研究者 太田三徳／中川勝裕 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 呼吸器外科部長

研究要旨：縦隔に浸潤した IIIB 期肺癌に対する手術は手術合併症、手術死亡率が高い。しかし縦隔リンパ節浸潤のない場合の 5 生率は大動脈浸潤では 40%、気管浸潤では 43%であり、適切な症例の選択と完全切除で長期生存が期待される。

A. 研究目的

IIIB 期の局所進行非小細胞肺癌に対する手術治療はその遠隔成績から内科的治療との境界領域にある。今回、心大血管と縦隔臓器浸潤の 105 例に対する切除術の成績を分析し、手術適応について検討する。

B. 研究方法

1980～2001 年に在阪 5 施設の、悪性胸水、肺内転移、遠隔転移がなく、手術治療を受けた縦隔臓器浸潤肺癌 (T4) 105 例の検討を行った。組織は扁平上皮癌 60 例、腺癌 32 例、その他 13 例であった。術後病理診断による T4 浸潤の内容は大動脈 29 例、心房 27 例、上大静脈 13 例、気管 24 例、食道 10 例、椎体 9 例、その他 8 例であった。肺摘除術 56 例、肺葉切除 49 例で、区部切は含まれていない。術前に 35 例が抗癌剤と放射線の治療を受け、術後治療は 32 例が受けた。

術後病理病期は I 期 2 例、II 期 1 例、IIIA 2 例、IIIB 98 例、IV 期 2 例で、完全切除は 54 例、非完全切除は 51 例であった。

C. 研究結果

全例の 5 年生存率は 22%、中間生存期間 (MST) は 14.5 月であった。重症合併症は 24%に発生し、手術死亡は 14%であった。単変量解析では、リンパ節転移に関し N0～1 と N2～3 の予後に有意差を認め ( $p=0.0002$ )、MST は 23 ヶ月と 11 ヶ月であった、完全切除と非完全切除の間

にも予後の差を認め ( $p=0.0010$ )、MST は 23 ヶ月と 12 ヶ月であった。術前治療の有無も有意な差を認め ( $p=0.0215$ )、MST は 21 ヶ月と 10 ヶ月であった。組織型、浸潤臓器、縦隔リンパ節転移の有無、術前治療の有無、完全切除か否か等を予後因子とした全症例の Cox 回帰分析では、縦隔リンパ節転移のみが有意な ( $p=0.0159$ ) 予後因子であった。また、浸潤臓器別に回帰分析を行うと、大動脈 ( $p=0.0420$ ) と気管浸潤 ( $p=0.0150$ ) では縦隔リンパ節転移が予後因子であり、心房浸潤 ( $p=0.0060$ ) では完全切除が予後決定の重要な因子であった。105 例のうち縦隔リンパ節転移陰性で、完全切除が可能であった 36 例の 5 年生存率は 41%であった。

D. 考察

縦隔及び心大血管に浸潤した肺癌に対する手術は手術合併症、手術死亡率が高く、手術不能と考えられている。我々はすでに、大動脈浸潤症例では縦隔リンパ節転移のない場合に有意に予後が改善されることを発表した (Ohta M et al. 2005, JTCVS)。今回多施設の長期に渡る症例ではあるが縦隔各臓器への浸潤例について retrospective な分析を行った。その結果、このような T4 肺癌の内、予後の良好な場合があることが示された。特に、縦隔リンパ節転移は重要な予後因子であると考えられる。浸潤臓器別の分析では予後因子賀古となることが示唆さ

れた。大動脈浸潤症例の場合には5年生存率が40%、気管浸潤例では43%であった。心房浸潤症例では完全切除が主要な予後因子となり、完全切除し得た場合には23%の5年生存が得られた。以上から縦隔臓器に浸潤したT4肺癌では縦隔リンパ節転移のない症例の選択と手術的に完全切除を達成することにより予後の改善が期待された。

#### E. 結論

縦隔に浸潤したT4N0のIIIB期肺癌に対する手術は手術合併症、手術死亡率が高いが、適切な症例の選択と完全切除で長期生存が期待される。

#### F. 健康危険情報:

#### G. 研究発表

1. 論文発表: 別紙5参照

2. 学会発表 永野輝明 岩崎輝夫 桂浩 田村光信 中根茂 中川勝裕 河原邦光

著しい腫瘍塞栓形成を示したIa期肺腺癌の一例 日本病理学会総会(95)

河原邦光 永野輝明 川野潔 大瀬尚子 岩崎輝夫 桂浩 中川勝裕

限局性発育を示し低分化型成分が優位であった胸膜中皮腫の一例 日本病理学会総会(95)

岩崎輝夫 中川勝裕 桂浩 田村光信 中根茂 河原邦光 永野輝明 坂本雅彦 今井照彦 福田晴行

FDG-PET 偽陽性で肺癌術後再発を疑った縫合糸膿瘍の1手術例 日本呼吸器外科学会総会(23)

岩崎輝夫 中川勝裕 桂浩 田村光信 中根茂 永野輝明 河原邦光

胸腔内結石の2摘出例 日本呼吸器外科学会総会(23)

桂浩 中川勝裕 岩崎輝夫 田村光信 中根茂 河原邦光 永野輝明 福田晴行

当科で経験した肺クリプトコッカス症 10例の検討 日本呼吸器外科学会総会(23)

桂浩 中川勝裕 岩崎輝夫 田村光信 中根茂 河原邦光 永野輝明 福田晴行

喀血で発症した肺放線菌症の2例

日本呼吸器外科学会総会(23)

田村光信 中川勝裕 桂浩 岩崎輝夫 中根茂 河原邦光 永野輝明

肺紡錘細胞癌の1切除例

日本呼吸器外科学会総会(23)

中根茂 中川勝裕 桂浩 岩崎輝夫 田村光信 狩野孝 永野輝明 河原邦光

肺癌胸壁浸潤か胸壁腫瘍肺浸潤かの鑑別が困難であった扁平上皮癌の1切除例

日本肺癌学会関西支部会(84)

狩野孝 池田直樹 中根茂 岩崎輝夫 辻野和之 河原邦光 太田三徳

前立腺癌縦隔リンパ節転移の1例

関西転移性肺腫瘍研究会(10)

岩崎輝夫 中川勝裕 河原邦光 福田晴行 中野孝司 中村秀次 松井 薫

胸膜中皮腫における肝癌由来増殖因子HDGFの発現:免疫組織学および臨床病理学的検討 日本癌学会学術総会(65)

坂上共樹 笹田真滋 寺田晴子 辻野和之 小森千佳 森下直子 鈴木秀和 岡本紀雄 小林政司 平島智徳 松井 薫 岩崎輝夫 太田三徳 河原邦光

術後15年に無症候性気道内播種にて再発をきたした定型カルチノイドの一例 日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会(80)

笹田真滋 河原邦光 小林政司 岩崎輝夫 道田知樹 坂上共樹 寺田晴子 小森千佳 辻野和之 大谷安司 北井直子 鈴木秀和 岡本紀雄 平島智徳 永野輝明 中川勝裕

局所麻酔下胸腔鏡下での高周波ナイフ(IT-knife)を用いた胸膜組織採取の試み 日本肺癌学会総会(47)

岩崎輝夫 中川勝裕 河原邦光 永野輝明 中根茂 狩野孝 平島智徳 小林政司 笹田真滋 岡本紀雄 福田晴行 中野孝司 松井 薫 胸膜中皮腫における肝癌由来増殖因子の発現

日本肺癌学会総会(47)

河原邦光 永野輝明 岩崎輝夫 笹田真滋 小林政司 平島智徳 中川勝裕 松井 薫 森野英男 菊井正紀

腺癌胸膜転移と胸膜上皮型悪性中皮腫の免疫組織化学的比較検討

日本肺癌学会総会(47)

平島智徳 笹田真滋 木島貴司 大谷安司 北井直子 鈴木秀和 岡本紀雄 小林政司 中川勝裕 河原邦光 松井 薫 川瀬一郎

経気管支生検検体を用いた EGFR 変異の検出とゲフィチニブの効果

日本呼吸器内視鏡学会学術集会(29)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) なし

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)  
分担研究報告書

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

分担研究者 光富徹哉 愛知県がんセンター中央病院 副院長 兼 胸部外科部長

研究要旨

現行の肺癌取扱い規約病期分類の問題点として、IBとIIAの予後が分離されないこと、IIAの症例数が少ないことがある。当院における1982年から2000年までの非小細胞肺癌切除1245例を対象とし、T因子と病期の見直しを行った。p0, 1かつ3~5cmをT2a, p0, 1かつ5cm<またはp2では腫瘍径によらずT2bとした。さらにN因子を考慮して、T2aNOMOをIB, T2bNOMOとT1N1MOをIIA, T2(a+b)N1MOをIIB期とした。すなわち、現行のIB期症例のうち腫瘍径5cm<もしくはp2である群を一つあげてIIA期とすることで予後の層別化と症例数の分散が得られることがわかった。

A. 研究目的

現行の肺癌取扱い規約病期分類の問題点として、IBとIIAの予後が分離されないこと、IIAの症例数が少ないことがある。1994年の日本における肺癌切除例6644例の検討ではIIA期の症例は232例で3.5%にすぎず、かつ5年生存率はIBが60.1%なのに対して、IIAは59.9%とほぼ同一の予後を示している。これらを解決するようT因子を中心に病期分類の改変を試みた。

B. 研究方法

1982年から2000年までの愛知県がんセンター中央病院における非小細胞肺癌切除1245例を対象とした。現行規約による病理病期別の5年生存率と症例数はIA 82% (n=354) / IB 65% (n=311) / IIA 69% (n=39) / IIB 46% (n=145) / IIIA 34% (n=269) / IIIB 18% (n=93) / IV 27% (n=34)であった。IIA期はやはり少なく、かつIB期とIIA期の成績が逆転していた。

T因子をどこで分ければより有意義であるかということを検討するために、I期症例について、現行の3cmのカットオフに新たなサイズのカットオフを加えて3群に分け、さらにp因子(0, 1または2)で規定し6群に分けた。各群の5年生存率を算出し予後のよくない群をIIAに組み入れる方針で、より妥当な病期分類の可能性をさぐった。

(倫理面への配慮)

retrospectiveな観察研究であり倫理的問題は生じない。

C. 研究成果

まず腫瘍径の新たなカットオフをどこに設定するのが妥当であるかを検討した。腫瘍径2, 3, 4, 5, 7cmで切り6群に分類して検討してみると、各群の5年生存率は、70, 66, 56, 44, 37, 33%であり、症例数は261, 340, 273, 147, 148, 76例であった。現行分類からの変更をできるだけ少なくするために3cmのカットオフは変更しないこととすると、次に大きく影響するのは5cmである。3, 5cmで三群に分けるとそれぞれの群の5年生存率と症例数は $\leq 3$ cm 67%, 601例, 3~5cm群で51%. 420例, 5cm<群で35%, 224例と良好な分散が得られた。

次にP因子と腫瘍径の双方から予後を検討した。各群の5年生存率は、p0, 1かつ $\leq 3$ cm/3~5cm/5cm<で76%/60%/43%, p2かつ $\leq 3$ cm/3~5cm/5cm<で47%/46%/38%であった。

予後の近い群のT因子をまとめ、p0, 1かつ3~5cmをT2a, p0, 1かつ5cm<またはp2では腫瘍径によらずT2bとすると、5年生存率はT1 82%, T2a 58%, T2b 44%, T3 35%, T4 21%とよく分離できた。さらにN因子を考慮して、T2aNOMOをIB, T2bNOMOとT1N1MOをIIA, T2(a+b)N1MOをIIB期とに分類すると、5年生存率と症例数はIA 82% (n=354) / IB 71% (n=163) / IIA 60% (n=187) / IIB 46% (n=145)となり、症例の数および5年生存率の分布が良好となった。

D. 考察

近年の臨床試験の結果からは、術後補助化学療法の適応決定に関してIBとIIA期の間は重要な境界であるのにもかかわらず、症例の数、予後の分散が不良であり大きな問題があると考えられる。I期はリンパ節転移無し、II期は肺門リンパ節転移という点では合理的なのであるが、予後がうまく反映されないのは問題である。

今回の検討では腫瘍径に5cmというあらたなカットオフをもうけ、P因子と組み合わせることで、より合理的なTNM分類の可能性が示された。しかし、P因子は術前には決定しにくい因子でありこの点の問題はこのころ。現行分類でもP2は腫瘍径が3cm以下でもT2であり、P因子をすでに考慮しており、このために今回の新分類が特に不都合であるとは考えがたい。もし、P因子は現行のまま腫瘍径>5cmのみをT2bとして、T2bN0をIIA期としても、IB 66%/247例、IIA 62%/103例となるのみであり、予後の層別化は不十分であった。すなわちP因子は予後因子として非常に重要であることが明らかである。

今回の検討の問題のひとつとして、症例をいい予後モデルのトレーニングのみに使用した点が上げられる。全く異なるデータセットを用いて、今回考案した新分類が妥当であるかを検討する必要がある。

#### E. 結論

肺癌完全切除例において、p0, 1かつ3~5cmをT2a, p0, 1かつ5cm<またはp2では腫瘍径によらずT2bとし、さらにN因子を考慮して、T2aN0M0をIB, T2bN0M0とT1N1M0をIIA, T2(a+b)N1M0をIIB期とした。このようにすると、現行の肺癌取扱規約に比して予後の層別化と症例数の分散が得られることが明らかにされた

F. 健康危険情報  
なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsuo K, Mitsudomi, T, et al: Risk factors differ for non-small-cell lung cancers with and without EGFR mutation: assessment of smoking and sex by a case-control study in Japanese. Cancer Sci, 98: 96-101, 2007

2. Kosaka T, Mitsudomi, T, et al: Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. Clin Cancer Res 12:5764-9, 2006

3. Yatabe Y, Mitsudomi, T, et al: A rapid, sensitive assay to detect EGFR mutation in small biopsy specimens from lung cancer. J Mol Diagn 8:335-41, 2006

4. Toyooka S, Mitsudomi, T, et al: Mutations of epidermal growth factor receptor and K-ras genes in adenosquamous carcinoma of the lung. Int J Cancer 118:1588-1590, 2006

5. Takeuchi T, Mitsudomi, T, et al: Expression profile-defined classification of lung adenocarcinoma shows close relationship with underlying major genetic changes and clinicopathologic behaviors. J Clin Oncol 24:1679-88, 2006

6. Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y: Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. Int J Clin Oncol 11:190-8, 2006

7. Endoh H, Mitsudomi, T, et al: PTEN and PIK3CA expression is associated with prolonged survival after gefitinib treatment in EGFR mutated lung cancer patients. J Thorac Oncol 1:629-634, 2006

#### 2. 学会発表

坂倉範昭, 奥田勝裕, 岡阪敏樹, 森正一, 波戸岡俊三, 篠田雅幸, 光富徹哉  
腫瘍径とp因子からみたI期とII期の病期分類 日本呼吸器外科学会総会 平成18年

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

分担研究者 吉田 純司 国立がんセンター東病院外来部医長

研究要旨 高分解能CTですりガラス状陰影を呈する長径2 cm以下の肺野末梢小型腺癌に対し、術中迅速病理検査で野口のAまたはB型と診断される場合に縮小手術に留めるプロトコール研究を行った。55例を集積し、45例が腺癌であり、そのうち29例が縮小手術対象例で、現在まで全集積例が無再発生存中である。次の段階として、CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択するプロトコールを作成し、2003年11月から症例の集積を開始し、35例を集積した。

A. 研究目的

肺野末梢小型腺癌に対する縮小手術の妥当性について検討する。

B. 研究方法

胸部高分解能CT上、長径2 cm以下のすりガラス状陰影で、強い胸膜陥入、血管収束像を認めない症例を対象とし、縮小手術を行う。術中迅速病理検査で野口のAまたはB型と診断される場合には縮小手術に留め、それ以外の原発性肺癌では標準的な肺葉切除、郭清を行う。

倫理面への配慮：プロトコールについて患者さんに十分に説明し、文書で同意を得ている。プライバシーの保護、自由意思による参加と拒否した場合に不利益を被らないこと、院内倫理審査委員会の承認を得ていることなどを説明している。

C. 研究結果

98年8月よりプロトコールを開始し、2002年3月までに55例を集積した。切除標本での病変の大きさは0.2~2.1cm（平均1.2cm）であった。病理診断は野口A型2例、B型26例、C型17例、AAH 5例、線維化巣4例、肉芽腫1例であった。AまたはB型には全例、楔状切除または区域切除の縮

小手術を行った。現在までのところ、経過観察期間52から101ヶ月（中央値83ヶ月）で、全例無再発生存中である。術中迅速検査でB型と診断された1症例のみが、術後検査でC型と訂正された。状況は当該患者に詳細に説明し、患者は追加治療を受けないと決断した。

D. 考察

CT検診の普及により、胸部単純写真では認められないような小さな淡い陰影を呈する肺がんが発見されるようになってきた。特に、高分解能CTでほぼ全体がすりガラス状を示す陰影は、野口分類のAまたはB型に相当する極めて早い段階の、浸潤を示していない肺腺癌であることが示されつつある。このような肺がんは現在の標準手術（肺葉切除＋リンパ節郭清）を行わなくとも、部分楔状切除、区域切除と言った縮小手術により十分に根治が可能と予想される。このことを証明するために、すりガラス状陰影を示す肺野末梢小型肺腺癌に対して縮小手術のプロトコール研究を開始した。

このような肺腺癌の進行は極めて緩徐であることが多く、およそ7年の経過観察期間中央値が、この方針の妥当性を結論するのに

十分か否かは議論を要する。しかし、現時点ではわれわれの方針は妥当なものと言え、症例数も目標を達した。

次の段階として、CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択するプロトコールを作成し、2003年11月から症例の集積を開始し、現在までに35症例を集積した。2006年11月からは神奈川県立がんセンターが本プロトコールに参加することとなり、症例集積が速められている。

#### E. 結論

現在までのところ再発症例はなく、方針の妥当性の検証は概ねなされ、妥当と言える。術中病理検査の信頼性は高かった。CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択する新たなプロトコール研究を行っている。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Enatsu, S., Yoshida, J., Yokose, T., Nishimura, M., Nishiwaki, Y., Shirakusa, T., Nagai, K: Pleural lavage cytology before and after lung resection in non-small cell lung cancer patients. Ann Thorac Surg. 2006 Jan;81:298-304.
2. Hishida, T., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Ishii, G., Iwasaki, M., Nishiwaki, Y: Is surgical resection indicated for a solitary non-small cell lung cancer recurrence? J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131: 838-842.
3. Kon-no, H., Ishii, G., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Nara, M., Fujii, T., Murata, Y., Miyamoto, H., Ochiai, A.: Carbonic anhydrase IX expression is associated with tumor

progression and a poor prognosis of lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 2006;54: 409-418.

4. Shimizu, K., Morishita, Y., Yoshida, J., Nagai, K.: Mediastinal lymph node metastases and visceral pleural invasion in nonsmall cell lung cancer patients. Ann Thorac Surg. 2006;81:1947.
  5. Shiono, S., Yoshida, J., Nishimura, M., Hagiwara, M., Hishida, T., Nitadori, J., Nagai, K.: Risk factors of postoperative respiratory infections in lung cancer surgery. J Thorac Oncol. 2007;2:34-38.
  6. Aokage, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Nishiwaki, M., Nagai, K.: Annual abdominal ultrasonographic examination after curative resection for non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2007: in press.
- ##### 2. 学会発表
1. 似鳥純一、西村光世、青景圭樹、水野鉄也、望月孝裕、西條天基、今野秀洋、萩原 優、村上康二、関口隆三、吉田純司、永井完治: 縦隔リンパ節転移症例に対するPET-CTを用いたVirtual縦隔鏡. 第106回日本外科学会総会シンポジウム 2006年3月29日-31日
  2. Yoshida, J., Nagai, K., Nishimura, M., Ohmatsu, H., Nishiwaki, Y.: Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: case selection based on high resolution computed tomography. 14th International Conference on Screening for Lung Cancer. April

- 21-23, 2006 Silver Spring, MD, USA
3. Nitadori, J., Yoshida, J., Hagiwara, M., Nishimura, M., Nagai, K.: Postpneumonectomy syndrome temporarily rescued by bronchial stenting. 2nd Latin American Conference on Lung Cancer. April 26-29, 2006 Cancun, Mexico.
  4. Yoshida, J.: Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity modules. 2nd Latin American Conference on Lung Cancer. April 26-29, 2006 Cancun, Mexico.
  5. 吉田純司、西村光世、永井完治: 肺野末梢小型 GGO 病変に対する縮小手術. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会ワークショップ 2006 年 5 月 25 日-27 日
  6. 西村光世、萩原 優、似鳥純一、西條天基、望月孝裕、西澤祐吏、青景圭樹、水野鉄也、今野秀洋、吉田純司、永井完治. パンコースト型肺癌に対する前方-後方アプローチ. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会ワークショップ 2006 年 5 月 25 日-27 日
  7. 清水公裕、大谷嘉巳、中野哲宏、石井源一郎、吉田純司、西村光世、永井完治、森下靖雄: 胸腺原発 MALT リンパ腫の臨床病理学的特徴. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会 2006 年 5 月 25 日-27 日
  8. 望月孝裕、石井源一郎、水野鉄也、青景圭樹、今野秀洋、西條天基、似鳥純一、萩原 優、吉田純司、西村光世、永井完治. 肺原発多形癌 70 切除症例の臨床特徴. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会 2006 年 5 月 25 日-27 日
  9. 萩原 優、吉田純司、西村光世、水野鉄也、青景圭樹、望月孝裕、今野秀洋、西條天基、似鳥純一、永井完治. 肺癌手術の合併症 (特に乳び胸) について. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会 2006 年 5 月 25 日-27 日
  10. 今野秀洋、石井源一郎、西條天基、望月孝裕、似鳥純一、萩原 優、吉田純司、西村光世、永井完治、落合淳志: p I、II 期肺腺癌における Carbonic anhydrase IX 発現と予後. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会 2006 年 5 月 25 日-27 日
  11. 水野鉄也、永井完治、石井源一郎、青景圭樹、今野秀洋、望月孝裕、西條天基、似鳥純一、萩原 優、吉田純司、西村光世. pStage IA 非小細胞肺癌における組織型 (腺癌、非腺癌) による臨床病理学的予後因子の相異. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会 2006 年 5 月 25 日-27 日
  12. 青景圭樹、吉田純司、水野鉄也、望月孝裕、今野秀洋、西條天基、似鳥純一、萩原 優、西村光世、永井完治. 非小細胞肺癌完全切除後の経過観察における腹部超音波検査の意義. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会 2006 年 5 月 25 日-27 日
  13. 吉田純司: 病期 I B-II 非小細胞肺癌に対する術前化学療法の展望. 第 46 回日本呼吸器学会総会シンポジウム 2006 年 6 月 1 日-3 日
  14. Nitadori, J., Yoshida, J., Hagiwara, M., Nishimura, M., Nagai, K.: A case of right postpneumonectomy syndrome temporarily rescued by bronchial stenting. 14th World Congress for Bronchology. June 25-28, 2006 Buenos Aires, Argentina
  15. Nitadori, J., Yoshida, J., Hagiwara, M., Nishimura, M., Nagai,

- K. : Virtual mediastinoscopy based on PET-CT images in patients with metastatic mediastinal lymph nodes. 14th World Congress for Bronchology. June 25-28, 2006 Buenos Aires, Argentina
- 1 6. Enatsu, S., Yoshida, J. : Pleural lavage cytology before and after lung resection non-small cell lung cancer patients: the largest cohort ever studied. UICC World Cancer Congress 2006. July 8-12, 2006 Washington DC, USA.
- 1 7. Yoshida, J., Nagai, K., Nishimura, M., Ishii, G., Ohmatsu, H., Nishiwaki, Y. : Ongoing limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules. UICC World Cancer Congress 2006. July 8-12, 2006 Washington DC, USA.
- 1 8. Yoshida, J. : Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: 8-year experience. 7th Radiologic Congress of Guangzhou Military Command of PLA, 1st Guangdong Province Congress on Chest Imaging. August 25-26, 2006 Zhuhai, Guangdong, PRC.
- 1 9. Nishimura, M., Nitadori, J., Yoshida, J., Nagai, K. : PET-CT Virtual Mediastinoscopy. 10th world Congress of Endoscopic Surgery, 14th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery. September 13-16, 2006 Berlin, Germany.
- 2 0. 江夏総太郎、吉田純司、横瀬智之、西村光世、西脇 裕、黒木政秀、白田高歩、永井完治. 非小細胞肺癌における肺切除前後胸腔内洗浄細胞の意義. 第 65 回日本癌学会総会 2006 年 9 月 28 日-30 日
- 2 1. Yoshida, J., Nagai, K., Nishimura, M., Ohmatsu, H., Nishiwaki, Y. : Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: Case selection based on high resolution computed tomography. 15th International Conference on Screening for Lung Cancer. New York, NY, USA. October 20-22, 2006
- 2 2. Nitadori, J., Nishimura, M., Hirayama, A., Sato, T., Fujii, H., Yoshida, J., Nawano, S., Nagai, K. : Virtual mediastinoscopy based on PET-CT images in patients with metastatic mediastinal lymph nodes. 4th International Workshop on Surgical Exploration of the Mediastinum and Systematic Nodal Dissection. November 22-24, 2006 Barcelona, Spain.
- 2 3. 望月孝裕、永井完治、石井源一郎、小鹿雅和、青景圭樹、水野鉄也、今野秀洋、高橋健司、似鳥純一、吉田純司、西村光世: 舌癌肺転移に対する肺切除治療成績とその意義. 第 47 回日本肺癌学会総会 2006 年 12 月 13 日~15 日
- 2 4. 西村光世、吉田純司、似鳥純一、望月孝裕、青景圭樹、小鹿雅和、高橋健司、永井完治: 食道癌肺転移切除例の予後. 第 47 回日本肺癌学会総会 2006 年 12 月 13 日~15 日
- 2 5. 水野鉄也、石井源一郎、小鹿雅和、青景圭樹、今野秀洋、望月孝裕、高橋健司、似鳥純一、吉田純司、西村光世、

永井完治、落合淳志: Stage I B 肺腺癌  
における臨床病理学的予後因子と予  
後良好群の抽出. 第 47 回日本肺癌学  
会総会 2006 年 12 月 13 日～15 日

26. 青景圭樹、吉田純司、石井源一郎  
小鹿雅和、水野鉄也、望月孝裕、今野  
秀洋、高橋健司、似鳥純一、西村光世、  
西脇 裕、永井完治: 非小細胞肺癌術

後再発時期と予後. 第 47 回日本肺癌  
学会総会 2006 年 12 月 13 日～15 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定  
を含む。)

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

局所限局非小細胞肺癌の集学的治療に関する研究

分担研究課題 非小細胞肺癌完全切除例に対する術後補助化学療法の開発に関する研究

分担研究者 山本信之 静岡県立静岡がんセンター 部長

研究要旨：

II～IIIA 期非小細胞肺癌完全切除例に対して CDDP80mg/m<sup>2</sup> day1 +VNR 25mg/m<sup>2</sup> day1,8 3 週毎投与の術後補助化学療法の実行可能性について検討中である。現在までに 6 例が本治療を実施している。治療終了した 4 例はいずれも予定の 4 コースまで治療完遂しており、重篤な有害事象も認めていない。最終的には 20 例まで症例を追加して実行可能性の有無について判断する予定である。

分担研究者 山本信之  
静岡県立静岡がんセンター  
部長

A. 研究目的

近年、非小細胞肺癌完全切除例に対して術後補助化学療法を追加することにより、有意に予後が改善することが証明されている。2006年の American Society of Clinical Oncology Meeting において欧米の第III相比較試験を集めたメタアナリシスが報告され(LACE)、術後病期II～IIIA に関しては、術後にシスプラチン(CDDP)を含む化学療法を行うことにより延命効果があることが証明され、その中でもCDDP+ビノレルビン(VNR)の併用療法の効果が高いことが報告された。しかしながら、わが国では、CDDPを含んだレジメンを術後補助化学療法として使用した経験に乏しく、CDDP + VNRを術後補助化学療法に使用した報告も少ない。そのため、今回、術後病期II～IIIAの非小細胞肺癌完全切除例に対して、CDDP+VNR併用療法を行い、その実行可能性について検討した。

B. 研究方法

主な選択条件は、①組織学的に非小細胞肺癌と証明されている、②完全切除例、③術後病期 II～IIIA、④PS:0 または 1、⑤十分な主要臓器機能を有している、⑥被験者から文書による同意が得られている、ことである。

術後補助化学療法として、CDDP 80mg/m<sup>2</sup> day1 + VNR 25mm/m<sup>2</sup> day1,8 を 3 週毎に 4 コースまで実施することとした。化学療法は術後 12 週以内に開始することとした。有害事象の程度は、NCI-CTC vesion3 で判定した。

本治療実施に当たっては、患者本人より文書による同意を取得している。

C. 研究結果

2006年2月～2007年2月までに6例が選択条件を満たし本治療を実施された。患者背景は、男性/女性：4/2、年齢中央値 58 歳(範囲：42-74 歳)、PS0/1：3/3、術後病期 IIA/IIB/IIIA：3/1/2、手術方法 一葉切除/全摘：5/1であった。

6 例中 4 例が治療を終了し、2 例が現在継続中である (1 コース及び 2 コースまで実施済み)。手

術終了から抗がん剤治療開始までの期間は、中央値 7.4 週（範囲：5.1～11.6 週）であったが、登録時期により差があり、初期の 3 名は中央値 10 週（範囲：9.8～11.6 週）、後期の 3 名は、中央値 6.0 週（範囲：5.1～6.1 週）であった。治療が終了した 4 名は、全て予定の 4 コースを完遂した。

抗がん剤の実施状況および現在までの全 19 コースの毒性について表 1, 2 に示す。治療完遂 4 例の内 2 例で抗がん剤の投与量が減量となった。1 例は、好中球数が 108/mm<sup>3</sup> となり grade2 の疲労も合併したため、3 コース目より CDDP 60mg/m<sup>2</sup>, VNR 20mg/m<sup>2</sup> に減量した。別の 1 例は、grade3 の GOT/GPT 上昇のため、VNR を 20mg/m<sup>2</sup> に減少している（表 1）。

全般的な毒性は軽微であり、自覚所見における grade3 以上の毒性はなく、grade3 以上の毒性は、GOT/GPT 上昇 10.5%、白血球減少 15.8%、好中球減少 57.9%、Hb 減少 10.5%のみであった（表 2）。

表 1 抗がん剤の実施状況

症例	コース				減量理由
	1	2	3	4	
1	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	P 60 V 20 x2	P 60 V 20 x2	G4 ANC G2 疲労
2	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	
3	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	
4	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	P 80 V 25 x2	
5	P 80 V 25,20	P 80 V 20 x2			G3 GOT/G PT
6	P 80 V 25 x2				

P: CDDP, V: VNR, G: grade, ANC: 好中球減少  
80: 80mg/m<sup>2</sup>, 25: 25mg/m<sup>2</sup>, 20: 20mg/m<sup>2</sup>

表 1: 化学療法の毒性(全 19 コース)

	Grade	Grade	Grade	G3/4 %
--	-------	-------	-------	--------

	2	3	4	
白血球	7	3	0	15.8
好中球	2	4	7	57.9
Hb	0	2	0	10.5
血小板	0	0	0	0
GOT/GPT	0	2	0	10.5
ALP	0	0	0	0
Cre	0	0	0	0
Na	0	0	0	0
K	0	0	0	0
Cl	0	0	0	0
発熱性好中球減少		0		0
悪心	4	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0
食欲不振	4	0	0	0
便秘	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0
静脈炎	0	0	0	0

#### D. 考察

今回の検討では、全ての症例で術後補助化学療法としての CDDP+VNR の full dose の投与が可能であった。わが国における CDDP+VNR の進行肺がんに対する第 III 相試験(FACS)では、grade 3/4 の好中球減少 88%、grade3 悪心 14%、grade3 食欲不振 20%であり、今回の我々の報告より高頻度であった。術後補助化学療法を実施される症例は、元々耐術可能な体力を有しており、術後の影響から十分回復していれば、進行肺がんで行われる full dose の化学療法が実施できる可能性が高いと思われる。また、術後補助化学療法の実施時期も、当初は術後 2～3 ヶ月後であったが、最近では 2 ヶ月以内に短縮されており、それでも十分実施可能である。短縮された主な理由は、医療者側の経験値の上昇によるものと考えられる。まだ 6 例での検討であるため、今後は 20 例まで症例を集

積し、術後補助化学療法としての CDDP+VNR の実施可能性について判断する予定である。

F. 健康危険情報

表 2 を参照

E. 結論

術後補助化学療法として CDDP 80mg/m<sup>2</sup> day1+VNR 25mg/m<sup>2</sup> day1,8、3週毎投与は実行可能性の高いことが示唆された。

G. 研究発表

なし

別紙 5

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Nobuyuki Yamamoto, Junji Tsurutani, Naruo Yoshimura, Gyo Asai, Azusa Moriyama, Kazuhiko Nakagawa, Shinzo Kudoh, Minoru Takada, Yoshiaki Minato, Masahiro Fukuoka	Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer	Anticancer Res	26	777-782	2006
Nobuyuki Yamamoto, Yasumasa Nishimura, Kazuhiko Nakagawa, Kaoru Matsui, Masahiro Fukuoka	Phase I/II study of weekly docetaxel dose escalation in combination with fixed weekly cisplatin and concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer	Cancer Chemother Pharmacol	58	285-291	2006
Gyo Asai, Nobuyuki Yamamoto, Takayasu Kurata, Kenji Tamura, Hisao Uejima, Kazuhiko Nakagawa, Masahiro Fukuoka	Phase I and pharmacokinetic study of combination chemotherapy using irinotecan and paclitaxel in patients with lung cancer	J Thoracic Oncol	1	226-230	2006
Masahiro Endo, Takeshi Johkoh, Kazuhiko Kimura,	Imaging of gefitiib-related	Lung Cancer	52	135-140	2006



<u>Nobuyuki Yamamoto</u>	nterstitial lung disease: multi-institutional analysis of West Japan Thoracic Oncology Group				
Masahiro Ando, Isamu Okamoto, <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , Koji Takeda, Kenji Tamura, Takashi Seto, Yutaka Ariyoshi, Masahiro Fukuoka	Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib: retrospective survey by the West Japan Thoracic Oncology Group	J Clin Oncol	24	2549-255 5	2006
<u>Nobuyuki Yamamoto</u> , Kazuhiko Nakagawa, Hisao Uejima, Takahiko Sugiura, Yoshiki Takada, Shun-ichi Negoro, Kaoru Matsui, Tatsuhiko Kashii, Minoru Takada, Yoichi Nakanishi, Terufumi Kato, Masahiro Fukuoka	Randomized phase II study of carboplatin / gemcitabine versus vinorelbine / gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 0104	Cancer	107	599-605	2006
K Nakagawa, S Kudoh, K Matsui, S Negoro, <u>N Yamamoto</u> , J E Latz, S Adachi and M Fukuoka	Phase I study of pemetrexed (LY231514) supplemented with folate and vitamin B <sub>12</sub> in Japanese patients with solid tumours	Br J Cancer	95	677-682	2006
Toru Itaya, <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , Masahiko Ando, Masako Ebisawa, Yukiko Nakamura, Haruyasu Murakami, Gyo Asai, Masahiro Endo, Toshiaki Takahashi	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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

「局所限局非小細胞肺がんの集学的治療」

国立がんセンター中央病院 国頭英夫

研究要旨：臨床病期（c-Stage）I B-II 非小細胞肺癌（NSCLC）に対する術前化学療法として最適と思われるレジメンの選択のための臨床研究（比較試験）を行い、プラチナベースの化学療法が適しており、その後のフォローでも良好な予後が期待できると結論した。

A. 研究目的

比較臨床試験によって、臨床病期 (c-Stage)IB-II 非小細胞肺癌(NSCLC)に対する術前化学療法として最適と思われる化学療法レジメンの選択を行う。

目標（期待される成果）：最終的には当該病期の5年生存率を現状の40%より55%へ向上させる。

B. 研究方法

c-StageIB-II NSCLC80例をランダム化して2群に分け、Cisplatin-docetaxelによる併用化学療法(DP)2コース(4週ごと)またはDocetaxelによる単剤化学療法(D)3コース(3週ごと)の後に外科的切除を行う。Primary endpointは1年無再発生存期間とするが、術前化学療法の奏効率、毒性、切除率、術後合併症なども参考にして至適術前化学療法を選択する。

(倫理面への配慮)

臨床試験登録にあたっては、患者本人からの書面での同意を必須とする。また、グループ臨床試験審査委員会、各施設IRBの承認を得る。

C. 研究結果

2002年10月から2003年11月までの間に80例が登録され、プロトコルにのっとり加療された。2004年12月に主解析が行われた。この時の主解析ではDP群で良好であったが、2年生存率はDP群で82%、D群で78%で、両群に差はなかった。今回

は追跡期間中央値2年半のフォロー成績が解析された。2年無再発生存割合はDP群65%に対してD群44%とやはりDP群で良好、2年生存率は83%対72%とこれも差が出つつある。DP群は3年生存率も80%程度と従来の報告に比べて良好である。

D. 考察

進行肺癌での標準的化学療法であるプラチナベースの併用化学療法が、やや毒性は高いものの完遂率、切除率、無再発率に優れ、比較的早期の症例を対象とした術前化学療法としても適していると考えられる。前回の解析で短期的エンドポイントでも有望な治療を選択することが可能であることが示唆されたが、今回は中期的なフォローによってもその選択の妥当性が確認されたといえる。

E. 結論

比較的早期の、切除可能NSCLCに対しての術前治療は、プラチナベースの併用化学療法を用いるべきである。有望な切除率、無再発生存率及び生存率が示されたが、重篤な合併症に留意して今後の研究を進める必要がある。

F. 健康危険情報

本年度は特記すべき追加報告なし。

G. 研究発表

- 1. 論文発表 なし
- 2. 学会発表 なし

H.知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 別紙 5

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Saji, H., Song, W.*, Furumoto, K.*, <u>Kato, H.</u> , Engleman, E. G.	Systemic antitumor effect of intratumoral injection of dendritic cells in combination with local photodynamic therapy.	Clin Cancer Res	12	2568-2 574	2006
Nitadori, J., Ishii, G., Tsuta, K., Yokose, T., Murata, Y., Kodama, T., Nagai, K., <u>Kato, H.</u> , Ochiai, A.,	Immunohistochemical Differential Diagnosis Between Large Cell Neuroendocrine Carcinoma and Small Cell Carcinoma by Tissue Microarray Analysis With a Large Antibody Panel,	Ameican Journal of Clinical Pathology	125(5)	682-92	2006
Saijo, T., Ishii, G., Nagai, K., Funai, K., Nitadori, J., Tsuta, K., Nara, M., Hishida, T., Ochiai, A.	Differences in clinicopathological and biological features between central-type and peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung,	Lung Cancer	52(1)	37—45	2006
Hirano ,T., <u>Kato ,H.</u>	Present status of clinical proteomic analysis for the early detection and determination of therapeutic strategy in lung cancer	Ann Thorac Cardiovasc Surg	12	4-9	2006