

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）
分担研究報告書

非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
に関する研究

研究分担者 杉尾 賢二 大分大学 教授

研究要旨

非扁平上皮非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法における標準治療を確立するために、平成 26 年度は、3 例の適格症例を登録し、うち 2 例は化学療法を終了した。手術症例で本研究の適格規準に合致する症例に対し、全例から同意を取得することができた。適切な同意取得が本研究を進めるうえで、重要である。

A. 研究目的

本試験は、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較第 III 相試験において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する。

B. 研究方法

組織学的に非扁平上皮非小細胞肺癌と診断され、完全切除がなされた症例に対し、(A)ビノレルビン+シスプラチン併用療法群、(B)ペメトレキセド+シスプラチン併用療法群のいずれかにランダム割り付けされ、3 週(21 日)間隔を 1 コースとして 4 コース施行する。

(倫理面への配慮)

登録に先立ち、施設倫理委員会(IRB)の承認を得た同意説明文書を用いて、患者へ十分な説明を行う。患者が本研究の内容を十分に理解したことを確認したのち、患者本人の自由意思による研究参加の同意を文書により取得する。

C. 研究結果

平成 25 年 9 月に施設倫理委員会の承認を得たのち、平成 26 年度は、3 例の適格症例を登録し、うち 2 例は化学療法を終了し、

経過観察を行っている。

D. 考察

手術症例で本研究（臨床試験）の適格規準に合致する症例に対し、全例から同意を取得することができた。今後も、適格症例については、全例同意を取得できるように努力する所存である。

E. 結論

適切な同意取得が本研究を進めるうえで、重要である。

G. 研究発表

- 論文発表
- 1) Yamaguchi M, Sugio K : Current status of induction treatment for N2-Stage III non-small cell lung cancer. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 62 (11) 651 - 659, 2014
- 2) Sato T, Kongo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, Okami J, Okumura N, Sugio K, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Kondo T, Date H : A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 (in press)
- 3) Morodomi Y, Takenoyama M, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Toyokawa G, Shiraiishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K,

- Seto T, Sugio K, Ichinose Y : Non-small cell lung cancer patients with EML4-ALK fusion gene are insensitive to cytotoxic chemotherapy. *Anticancer Res.* 34 (7) 3825 - 3830, 2014
- 4) Murakami H, Yamanaka T, Seto T, Sugio K, Okamoto I, Sawa T, Hirashima T, Takeda K, Atagi S, Fukuoka M, Nakanishi Y, Nakagawa K, Yamamoto N : Phase II study of zoledronic acid combined with docetaxel for non-small-cell lung cancer: West Japan Oncology Group. *Cancer Sci.* 105 (8) 989 - 995, 2014
2. 学会発表
- 1) 第 114 回 日本外科学会定期学術集会「肺癌及び乳癌細胞株における、ラパマイシンと PARP 阻害剤オラパリブの相乗効果に関する検討」；小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二、岡本 龍郎、前原 喜彦、Phillip D ; 2014/04
- 2) 第 114 回 日本外科学会定期学術集会「cN0 で pN1,2 症例から考える肺癌の選択的郭清の妥当性」；宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、小副川 敦、末廣 修治、杉尾 賢二 ; 2014/04
- 3) AACR Annual meeting 2014 “Rapamycin sensitizes cancer cells to growth inhibition by the PARP inhibitor olaparib.” ; Osoegawa A, Gills JJ, Kawabata K, Sugio K, Phillip D ; 2014/04
- 4) 第 54 回 日本呼吸器学会学術講演会「EGFR 遺伝子変異陽性の非腺癌非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI 治療効果の検討 : LOGIK1104」；姫路 大輔、大場 太郎、海老 規之、中垣 憲明、田口 健一、鍋島 一樹、岸本 淳司、杉尾 賢二、千場 博 ; 2014/04
- 5) 第 51 回 九州外科学会・第 51 回 九州小児外科学会・第 50 回 九州内分泌外科学会「胸壁・横隔膜再建を要した助軟骨肉腫の 2 切除例」；内匠 陽平、安部 美幸、橋本 崇史、小副川 敦、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二 ; 2014/05
- 6) 第 31 回 日本呼吸器外科学会総会「間質性肺炎合併肺癌手術例の検討」；宮脇 美千代、内匠 陽平、橋本 崇史、小副川 敦、末廣 修治、杉尾 賢二 ; 2014/05
- 7) 第 31 回 日本呼吸器外科学会総会「PET 陰性肺癌、PET 陽性非悪性新生物の検討」；橋本 崇史、内匠 陽平、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二 ; 2014/05
- 8) 第 31 回 日本呼吸器外科学会総会「原発性肺絨毛癌の 1 切除例」；内匠 陽平、橋本 崇史、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二 ; 2014/05
- 9) 第 31 回 日本呼吸器外科学会総会「Lepidic metastasis が疑われた粘液産生性細気管支肺胞上皮癌の遺伝子解析」；小副川 敦、宮脇 美千代、内匠 陽平、橋本 崇史、杉尾 賢二 ; 2014/05
- 10) 第 12 回 日本臨床腫瘍学会学術集会「心タンポナーデで発症し、心膜開窓術後に化学療法を施行した悪性心膜中皮腫の一例」；小副川 敦、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二 ; 2014/07
- 11) 第 12 回 日本臨床腫瘍学会学術集会「局所進行肺癌に対する導入療法後の切除例」；宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、小副川 敦、末廣 修治、杉尾 賢二 ; 2014/07
- 12) The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association “Rapamycin sensitizes cancer cells to growth inhibition by the PARP inhibitor olaparib.” ; Osoegawa A, Miyawaki M, Suehiro S, Hashimoto T, Takumi Y, Abe M, Sugio K ; 2014/09
- 13) 第 67 回 日本胸部外科学会定期学術集会「cT1-2N0M0 肺癌に対する選択的リンパ節廓清は妥当か？」；宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二 ; 2014/09
- 14) 2014 IASLC Asia Pacific Lung Cancer Conference (APLCC) “Indication of selective mediastinal lymph node dissection in clinical N0 patients with non-small cell lung

- cancer of the lower lobe.” ;Miyawaki M, Abe M, Takumi Y, Hashimoto T, Suehiro S, Osoegawa A, Sugio K ; 2014/11
- 15) 第 55 回 日本肺癌学会学術集会「非小細胞肺癌のリンパ節転移診断における FDG-PET の有用性の検討」;内匠 陽平、安部 美幸、橋本 崇史、小副川 敦、宮脇 美千代、杉尾 賢二 ; 2014/11
- 16) 第 55 回 日本肺癌学会学術集会「いわゆる mucinous BAC の検討 ～特に IASLC/ATS/ETS mucinous AIS, MIA に関して」;宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、小副川 敦、杉尾 賢二 ; 2014/11
- 17) 第 55 回 日本肺癌学会学術集会「粘液産生細気管支肺胞上皮癌より検出された新たな STK11 遺伝子変異」;小副川 敦、宮脇 美千代、安部 美幸、内匠 陽平、橋本 崇史、杉尾 賢二 ; 2014/11
- 18) 第 55 回 日本肺癌学会学術集会「当院にて経験した乳癌肺転移ならびに乳癌・肺癌重複例の考察」;安部 美幸、宮脇 美千代、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、杉尾 賢二 ; 2014/11
- 19) 第 55 回 日本肺癌学会学術集会「EGFR 遺伝子変異の exon19 deletion と L858R point mutation における臨床病理学的差異の検討」;橋本 崇史、小副川 敦、安部 美幸、内匠 陽平、末廣 修治、宮脇 美千代、杉尾 賢二 ; 2014/11

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（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
に関する研究

研究分担者 豊岡 伸一 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床遺伝子医療学 教授

研究要旨 本研究は、高度医療評価制度を利用し医療用医薬品製造販売業公正取引協議会承認のもと、20-75歳、PS0-1、完全切除された病理病期Ⅱ期またはⅢA期の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象にVNR+CDDP併用療法、またはPEM+CDDP併用療法を術後化学療法として施行し、全生存期間を主エンドポイント、副次エンドポイントを無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合として後者の治療法の優越性を評価するものである。予定登録数は、800名（各群400名）で、登録5年、追跡期間5年、総研究期間10年の予定で、平成24年3月から登録を開始している。平成27年1月時点で症例登録施設は52施設であり、478例の登録が得られている。現在症例集積を継続しており、研究結果は得られていない。

A. 研究目的

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド(PEM) +シスプラチン(CDDP) 併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン(VNR) +シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する。

B. 研究方法

<研究対象>

以下の適格基準を満たす症例を研究対象とする。1) 組織診により確認された非扁平上皮非小細胞肺癌, 2) 病理病期Ⅱ期、またはⅢA期 (UICC TNM 分類第7版), 3) EGFR 遺伝子変異 (Exon19 の欠失または Exon21 の L858R 点突然変異の有無) の結果が判明している (測定法は問わない), 4) 病理学的に完全切除*が確認されている。*完全切除とは、R0 と規定できる切除がなされた手術をさす。ただし、R0 (un)のうち、切除またはサンプリングした最上部リンパ節に転移を認めた場合は「非完全切除」とする。また R1 (is)、R1 (cy+) も「非完全切除」とする。5) 肺葉切除以上の外科切除が行われている。6) ND2a-1 以上のリンパ節郭清、または選択的リンパ節郭清が行わ

れている。7) 肺癌に対して、手術以外の前治療歴がない。8) 年齢は20歳以上、75歳以下である。9) Performance status (ECOG) が0、または1である。10) 術後21日以上、56日以内である。11) 主要臓器機能が保たれている。12) 酸素吸入なしの状態 (室内気) で動脈血液ガス (PaO₂) ≥ 70 Torr または経皮酸素飽和度 (SpO₂) ≥ 95%。13) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

<登録方法>

データセンター：特定非営利特定活動法人西日本がん研究機構 (WJOG データセンター) へ委託

症例登録：データセンターでの中央登録方式

適格性の確認後、データセンターへ登録し、治療群の割付を行う

割付調整因子：性別 (男/女)、年齢 (70歳未満/70歳以上)、病理病期 (Ⅱ期/ⅢA期)、

EGFR 遺伝子変異 (有/不明または無)、施設

最小化法を用いる

<治療>

手術から 4・10 週以内に、以下の化学療法を、3 週を 1 コースとして、4 コース施行する

A群：VNR+CDDP併用療法

VNR(25mg/m²) を day1,8、

CDDP(80mg/m²)を day1に投与

B群：PEM+CDDP併用療法

PEM(500mg/m²) を day1、

CDDP(80mg/m²)を day1に投与

ただし、プロトコール治療完了後、あるいはプロトコール治療を中止した場合も、再発を認めるまで無治療で観察する。また再発後の後治療は特に規定しない。

<評価方法>

主要エンドポイント：全生存期間

副次エンドポイント：無病生存期間、

治療完遂割合、有害事象発生割合

観察期間は治療開始日を起算日として最終プロトコール治療日から 4 週間後までとし、各コースで 2 回以上、安全性の評価を行う。

有害事象/有害反応の評価には、「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」を用いる。

プロトコール治療開始日より 36 ヶ月間は 3 ヶ月に 1 回、3 年以降は 6 ヶ月に 1 回の診察を行う。

胸部 CT による再発の有無の評価は、プロトコール治療開始日より 36 ヶ月間は 6 ヶ月に 1 回、3 年以降は 1 年に 1 回行う。

<年次計画>

研究期間：登録5年、追跡期間5年、
総研究期間10年

【第一年度；平成24年度】症例集積の継続、治療。

【第二年度；平成25年度】症例集積の継続、治療。

【第三年度；平成26年度】症例集積の継続、治療。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って本試験を実施し、以下の事項を厳守する。

1. 登録に先立って、すべてに患者に施設の倫理審査委員会 (IRB) 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。
2. 個人情報及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。

本試験への参加に際しては、本プロトコール及び患者への説明文書が各施設の IRB 及び医療機関の長で承認されなければならない。また、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。

C. 研究結果

本試験は平成 24 年 3 月から登録を開始した。現在症例集積を継続しており、研究結果は得られていない。

D. 考察

症例登録を増やすために、7つの試験グループから肺癌切除症例実績の多い施設を推薦し、参加施設を追加した。また、新たに日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) が本研究に参加した。

E. 結論

本事業による採択を受け、平成 24 年 3 月より症例登録を開始した。平成 27 年 1 月の時点で 478 例の登録があり、現在症例集積を継続している。研究結果は得られていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Miyoshi S, Shien K, Toyooka S, Miyoshi K, Yamamoto H, Sugimoto S, Soh J, Hayama M, Yamane M, Oto T. Validity of using lobe-specific regional lymph node stations to assist navigation during lymph node dissection in early stage non-small cell lung cancer patients. *Surg Today*. 2014 Nov;44(11):2028-36.

Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, Toyooka S, Watumull L, Xie Y, Kernstine K, Schiller JH. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. *J Thorac Oncol*. 2014 Apr;9(4):456-63.

Hashida S, Soh J, Toyooka S, Tanaka T, Furukawa M, Shien K, Yamamoto H, Asano H, Tsukuda K, Hagiwara K, Miyoshi S. Presence of the minor EGFR

T790M mutation is associated with drug-sensitive EGFR mutations in lung adenocarcinoma patients. *Oncol Rep*. 2014 Jul;32(1):145-52.

Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Matsui Y, Soh J, Toyooka S, Kiura K, Kanazawa S. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Lung Cancer Presenting as Ground-Glass Opacity. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Jun 18.

Shien K, Yamamoto H, Soh J, Miyoshi S, Toyooka S. Drug resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-small cell lung cancer. *Acta Med Okayama*. 2014;68(4):191-200.

Isozaki H, Yasugi M, Takigawa N, Hotta K, Ichihara E, Taniguchi A, Toyooka S, Hashida S, Sendo T, Tanimoto M, Kiura K. A new human lung adenocarcinoma cell line harboring the EML4-ALK fusion gene. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Oct;44(10):963-8.

Toyooka S, Soh J, Yamamoto H, Yamane M, Hattori S, Shien K, Miyoshi K, Sugimoto S, Oto T, Miyoshi S. Extended sleeve lobectomy after induction chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2014 Sep 12.

Yatabe Y, Kerr KM, Utomo A, Rajadurai P, Tran VK, Du X, Chou TY, Enriquez

ML, Lee GK, Iqbal J, Shuangshoti S, Chung JH, Hagiwara K, Liang Z, Normanno N, Park K, Toyooka S, Tsai CM, Waring P, Zhang L, McCormack R, Ratcliffe M, Itoh Y, Sugeno M, Mok T. EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: Results of a multicenter diagnostic survey. J Thorac Oncol. 2014 Nov 7.

2. 学会発表
なし

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
特記すべき事項無し

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）
分担研究報告書

非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
に関する研究

研究分担者 岡本 勇 九州大学病院呼吸器科・ARO 次世代医療センター

研究要旨

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌における、安全かつ有効な治療戦略開発のために、ペメトレキセド+シスプラチンの併用療法の安全性、有効性を検証することが必要である。従って我々は、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法とビンoreルビン+シスプラチン併用療法の術後補助療法としての安全性、有効性を検証するランダム化第Ⅲ相試験を計画した。

A. 研究目的

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビンoreルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する（オープンラベル第Ⅲ相臨床試験）。

主要エンドポイント；全生存期間

副次エンドポイント；無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合

B. 研究方法

非扁平上皮非小細胞肺癌の完全切除例（病理病期Ⅱ期-ⅢA期、75歳以下、PS0-1）を対象として、「ペメトレキセド+シスプラチン併用療法群の全生存期間が、ビンoreルビン+シスプラチン併用療法群よりも有意に上回る」ことを検証するための優越性試験である。試験治療群の5年生存割合は58%、標準治療群の5年生存割合を50%と仮定する（生存時間分布が指数分布に従うという仮定の下で、ハザード比=0.786に相当）。 α =片側0.05、 $1-\beta$ =0.8、登録期間3年、追跡期間5年（最終症例登録から5年）のもとで、ログランク検定を実施するために必要イベント数（死亡数）及び必要症例数を算出する。ただし、生存時間分布は指数分布とする。426イベントが必要であり、これを被験者集積率一定の下で達成するために、777例が必要になる。以上から、両群計800例を本試験の予定登録数と

する。

本臨床試験は厚生労働省医政局長通知「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」に基づき、ペメトレキセドの非扁平上皮非小細胞肺癌術後療法における有効性および安全性を検討するために、第3項先進医療として実施する。

（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及び「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

現在登録進行中(2015年1月480例登録)。

D. 考察

登録ペースは予定より下回っており、全体会議等を通じて登録促進の方策を練る。

E. 結論

公知申請により適応拡大を目指す

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

(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

非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
に関する研究

研究分担者 坂 英雄 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター がん総合診療部長

研究要旨

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する

A. 研究目的

術後化学療法における、ペメトレキセドの役割は、検討が進んでおらず、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、ランダム化比較第3相試験で検討する。

B. 研究方法

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌における、安全かつ有効な治療戦略開発のために、ペメトレキセド+シスプラチンの併用療法の安全性、有効性を検証することが必要である。従って我々は、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法とビノレルビン+シスプラチン併用療法の術後補助療法としての安全性、有効性を検証するランダム化第III相試験を計画した。

（倫理面への配慮）

患者の人権擁護を第一に考え、臨床研究に関する倫理指針の規定を遵守する。

C. 研究結果

現在、3例の症例登録を行い、術後化学療法を施行し、経過を観察中であり、今後も症例登録を進めていく。

D. 考察

現時点で、重篤な薬物有害反応は経験しておらず、全体の研究組織の進捗に寄与しつつ、

有害事象の把握に努めていく。

E. 結論

先進医療Bのもと、症例集積が全国で進みつつあり、分担研究者として、さらに症例集積に寄与し、安全性の検討をおこなっていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Iyata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa S, Takada M, Saka H. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and erlotinib lung cancer trial (DELTA). J Clin Oncol. 2014;32(18):1902-8.

2. Kawano Y, Okamoto I, Fukuda H, Ohe Y, Nakamura S, Nakagawa K, Hotta K,

Kiura K, Takiguchi Y, Saka H, Okamoto H, Takayama K, Semba H, Kobayashi K, Kenmotsu H, Tsuboi M, Yamamoto N, Nukiwa T, Nakanishi Y. Current status and future perspectives of cooperative study groups for lung cancer in japan. *Respiratory Investigation*. 2014;52(6):339-47.

3. 北川智余恵, 中畑征史, 坂 英雄. 3. 神経毒性. オンコロジークリニカルガイド肺癌化学療法 (南山堂) .2014 : 380-4.

2. 学会発表

1. Hasegawa Y, Ando M, Maemondo M, Yamamoto S, Isa S, Saka H, Kubo A, Kawaguchi T, Takada M, Kurata T, Ou S. A meta-analysis of smoking status on clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients harboring activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations receiving first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor. ASCO2014, Chicago,USA,2014.

2. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, Harada H, Nokihara H, Saka H, Nishio M, Nakagawa K, Takayama K, Ishimoto O, Takeda K, Yoshioka H, Tachihara M, Sakai H, Goto K, Yamamoto N. Prophylactic cranial irradiation has a detrimental effect on the overall survival of patients with extensive disease small cell lung: results of a japanes randomized phase III trial. ASCO2014, Chicago,USA,2014.

3. 坂 英雄. 非小細胞肺癌の分子標的治療. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,福岡,2014.

4. 小暮啓人, 坂 英雄, 村上 靖, 堀 和美, 中畑征史, 坪井理恵, 岡 さおり, 龍華美咲, 北川智余恵, 沖 昌英. 脳転移のある進行非小細胞肺癌における生存期間と予後因子の検討. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,福岡,2014.

5. 村上 靖, 坂 英雄, 沖 昌英, 北川智余恵, 小暮啓人, 龍華美咲, 中畑征史, 岡 さおり, 堀 和美, 伊勢裕子. 非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの臨床効果に及ぼす制酸剤併用の影響に関する検討. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,福岡,2014.

6. 村上 靖, 伊勢裕子, 堀 和美, 岡さおり, 中畑征史, 坪井理恵, 小暮啓人, 北川智余恵, 沖 昌英, 坂 英雄. ALK遺伝子再構成を有しクリゾチニブによる治療が奏功した肺多形がんの一例. 第55回日本肺癌学会学術集会,京都,2014.

7. 中井真由美, 小島勇貴, 中村あゆみ, 宮澤憲治, 杉山圭司, 坪井理恵, 小暮啓人, 北川智余恵, 坂 英雄. カペシタビンによる爪障害の出現リスクの検討. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,福岡,2014.

8. 久保昭仁, 洪 泰浩, 川口知哉, 芹澤昌邦, 伊佐俊一, 坂 英雄, 安藤昌彦, 村松晃秀. 非小細胞肺癌における次世代シーケンサーを用いたEGFRおよびKRAS変異検出の妥協性の検討. 第73回日本癌学会学術総会,横浜,2014.

9. 山崎宏司, 洪 泰浩, 川口知哉, 伊藤則正, 竹尾貞徳, 伊佐俊一, 田宮朗裕, 久保昭仁, 坂 英雄, 安藤昌彦, 村松晃秀. 喫煙者, 非喫煙者の肺癌病因に関する分子疫学的研究. 第55回日本肺癌学会学術集会,京都,2014.

10. 木村智樹, 谷口博之, 進藤 丈, 近藤征史, 坂 英雄, 小島英嗣, 鈴木隆二郎, 小笠原智彦, 高木康之, 齋藤 博. EGFR遺伝子変異陽性の進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するCBDCA+PEM併用第II相試験(CJLSG0907). 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014.

11. 洪 泰浩, 川口知哉, 伊藤則正, 安達大史, 田川 努, 懸川誠一, 芹澤昌邦, 伊佐俊一, 田宮朗裕, 久保昭仁, 坂 英雄, 安藤昌彦, 村松晃秀. 非小細胞肺癌における次世代シーケンサーを用いたEGFRおよびKRAS変異検出の妥当性の検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし

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）
分担研究報告書

非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
に関する研究

研究分担者 横井香平 名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器外科学 教授

研究要旨

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセド (PEM) +シスプラチン (CDDP) 併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン (VNR) +CDDP 併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する多施設共同研究を施行中である。

A. 研究目的

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセド (PEM) +シスプラチン (CDDP) 併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン (VNR) +CDDP 併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する。PEM は、進行/再発非扁平上皮非小細胞肺癌に対し有用な薬剤であり、本邦で切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に保険承認されている。しかし、非小細胞肺癌の術後補助化学療法の標準的レジメンである VNR +CDDP 併用療法と PEM+CDDP 併用療法を比較した第Ⅲ相試験は今までにない。PEM の術後補助療法としての有効性に関するエビデンスはなく、PEM の術後投与は保険適応外である。そこで、高度医療評価制度を利用し医療用医薬品製造販売業公正取引協議会承認のもと、日本イーライリリー (株) より PEM の薬剤提供を受けて本試験を行う。

B. 研究方法

主要評価項目：全生存期間

- ・対象：20-75 歳、PS0-1、完全切除された病理病期Ⅱ期またはⅢA 期の非扁平上皮非小細胞肺癌
- ・治療：VNR+CDDP 併用療法、または PEM+CDDP 併用療法を術後化学療法として施行
- ・評価項目：主エンドポイントを全生存期間、副次エンドポイントを無病生存期間、

治療完遂割合、
有害事象発生割合

- ・予定登録数：800 名（各群 400 名）
- ・研究期間：登録 5 年、追跡期間 5 年、総研究期間 10 年

【平成 26 年度】症例集積の継続、治療。（平成 24 年 1 月症例登録開始）

- ・研究体制：九州肺癌研究機構、瀬戸内肺癌研究会、日本・多国間臨床試験機構、西日本がん研究機構中日本呼吸器臨床研究機構、東京がん化学療法研究会および胸部腫瘍臨床研究機構の 7 つの臨床試験グループによる共同臨床試験である。

（倫理面への配慮）

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従う。

C. 研究結果

平成 26 年度はこれまで登録症例 7 例であり、当院からの総登録症例数は 16 例（17 レオ同意取得し 1 例脱落）となった。また、SAE 報告も確実になされていた。

他に、肺癌関連の臨床研究を行い、学会および論文で公表した。

D. 考察

上記の登録により、参加施設の中で一定の役割を果たしていると考えられる。また、肺癌関連の臨床研究を着実に進められている。

E. 結論

本臨床研究への該当患者には全て説明がなされ、確実に症例を登録している。今後も引き続き現状を維持したいと考えている。また、関連する研究をさらに推し進めたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ozeki N, Yokoi K, et al. Significance of the serum carcinoembryonic antigen level during the follow-up of completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 45 (4); 687-692, 2014.
- Takei H, Yokoi K, et al. Surgery for small cell lung cancer: a retrospective analysis of 243 patients from Japanese Lung Cancer Registry in 2004. *J Thorac Oncol* 9 (8); 1140-1145, 2014.
- Yokoi K, et al. Surgical management of locally advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 62 (9); 522-530, 2014.
- Kawaguchi K, Yokoi K, et al. Trimodality therapy for lung cancer with chest wall invasion: initial results of a phase II study. *Ann Thorac Surg* 98 (4); 1184-1191, 2014.
- Ozeki N, Yokoi K, et al. Therapeutic surgery without a definitive diagnosis can be an option in selected patients with suspected lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 19 (5); 830-837, 2014.
- Kameyama K, Yokoi K, et al. Prognostic value of intraoperative pleural lavage cytology for non-small cell lung cancer: The influence of positive pleural lavage cytology results on T classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148 (6); 2659-2694, 2014.
- Fukumoto K, Yokoi K, et al. The preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with potentially resectable non-small cell lung cancer. *Surg Today* 45 (1); 63-67, 2015.
- Sato T, Yokoi K, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung

diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149 (1); 64-70, 2015.

2. 学会発表

- Ozeki N, Yokoi K, et al. Which variables best predict outcomes in patients with stage II/III non-small-cell lung cancer after induction therapy? 22th European Conference on General Thoracic Surgery, Copenhagen, Denmark, June.15-18, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
に関する研究

研究分担者 岡本 浩明 横浜市立市民病院 呼吸器内科・腫瘍内科（科長兼部長）

研究要旨

術後補助化学療法の治療成績向上を目指し、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法の優越性を検証する第三相試験を開始した。各群 400 例、登録期間 3 年、追跡期間 5 年、総研究期間 8 年の多施設共同研究である。

A. 研究目的

本試験は、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する（オープンラベル第Ⅲ相臨床試験）。

Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は、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である。

B. 研究方法

適格条件は、非扁平上皮非小細胞肺癌完全切除後、病理病期Ⅱ-ⅢA期、20歳-75歳、PS: 0-1で適切な臓器機能を有する患者である。ペメトレキセド+シスプラチン併用療法群では、第1日目にシスプラチン（75 mg/m²）、ペメトレキセド（500 mg/m²）を点滴静注する。ビノレルビン+シスプラチン併用療法群では、第1日目にシスプラチン（80 mg/m²）、第1、8日目にビノレルビン（25 mg/m²）を点滴静注する。両群とも3週間隔で4サイクル実施する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言とGCPに準拠しプロトコルが作成されており、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

2012年3月より登録が開始され、2015年1月16日現在477例（参加50施設）の登録である。

D. 考察

わが国で実施される術後補助化学療法の臨床試験としては最大規模であり、成果が期待される。予定登録ペースより若干遅れているが、発足時より参加施設は増えており、今後集積速度の改善が見込まれている。

E. 結論

現在症例集積中のため、結論はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1, Abe T, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Okamoto H, Yamamoto N, Yoshioka H, Minato K, Sawa T, Iwamoto Y, Saka H, Mizusawa J, Shibata T, Nakamura S, Ando M, Yokoyama A, Nakagawa K, Saijo N, Tamura T. Randomized Phase III Trial Comparing Weekly Docetaxel Plus Cisplatin Versus Docetaxel Monotherapy Every 3 Weeks in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Intergroup Trial JCOG0803/WJOG4307L. J Clin

Oncol. 2015 Jan 12. pii:
JCO.2014.55.8627. [Epub ahead of
print]

2, Eba J, Shimokawa T, Nakamura
K, Shibata T, Misumi Y, Okamoto H,
Yamamoto N, Ohe Y; on behalf of
the Lung Cancer Study Group of the
Japan Clinical Oncology Group. A
Phase II/III study comparing
carboplatin and irinotecan with
carboplatin and etoposide for the
treatment of elderly patients with
extensive-disease small-cell lung
cancer (JCOG1201). *Jpn J Clin
Oncol.* 2014 Oct 20. pii: hyu166.
[Epub ahead of print]

3, Takiguchi Y, Iwasawa S, Minato K,
Miura Y, Gemma A, Noro R,
Yoshimori K, Shingyoji M, Hino M,
Ando M, Okamoto H. Phase II study
of carboplatin, docetaxel and
bevacizumab for
chemotherapy-naïve patients with
advanced non-squamous non-small
cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.*
2014 Oct 11. [Epub ahead of print]

4, Takagi Y, Hosomi Y, Sunami K,
Nakahara Y, Okuma Y, Yomota M,
Shimokawa T, Nagamata M, Iguchi
M, Okamoto H, Okamura T,
Shibuya M. A prospective study of
shortened vitamin supplementation
prior to Cisplatin-pemetrexed
therapy for non-small cell lung
cancer. *Oncologist.* 2014
Nov;19(11):1194-9. doi:
10.1634/theoncologist.2014-0221.
Epub 2014 Sep 26.

5, Misumi Y, Nishio M, Takahashi T,
Ohyanagi F, Horiike A, Murakami H,
Kenmotsu H, Yamamoto N, Ishii M,
Shimokawa T, Hida N, Okamoto H.
A Feasibility Study of Carboplatin
Plus Irinotecan Treatment for
Elderly Patients with Extensive
Disease Small-cell Lung Cancer.
Jpn J Clin Oncol. 2014;44(2):116-21.

6, Kubota K, Hida T, Ishikura S,
Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M,

Yokoyama A, Imamura F, Takeda K,
Negoro S, Harada M, Okamoto H,
Yamamoto N, Shinkai T, Sakai H,
Matsui K, Nakagawa K, Shibata T,
Saijo N, Tamura T; Japan Clinical
Oncology Group. Etoposide and
cisplatin versus irinotecan and
cisplatin in patients with
limited-stage small-cell lung cancer
treated with etoposide and cisplatin
plus concurrent accelerated
hyperfractionated thoracic
radiotherapy (JCOG0202): a
randomised phase 3 study. *Lancet
Oncol.* 2014;15(1):106-13.

7, Kawano Y, Okamoto I, Fukuda H,
Ohe Y, Nakamura S, Nakagawa K,
Hotta K, Kiura K, Takiguchi Y, Saka
H, Okamoto H, Takayama K, Semba
H, Kobayashi K, Kenmotsu H,
Tsuboi M, Yamamoto N, Nukiwa T,
Nakanishi Y. Current status and
future perspectives of cooperative
study groups for lung cancer in
Japan. *Respir Investig.* 2014
Nov;52(6):339-347.

8, Sekine I, Okamoto H, Horai T,
Nakagawa K, Ohmatsu H,
Yokoyama A, Katakami N, Shibuya
M, Saijo N, Fukuoka M. A
Randomized Phase III Study of
Single-Agent Amrubicin Vs.
Carboplatin/Etoposide in Elderly
Patients With Extensive-Disease
Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung
Cancer.* 2014;15(2):96-102.

2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1, Koichi Goto, Yuichiro Ohe,
Takashi Seto, Toshiaki Takahashi,
Kazuhiko Nakagawa, Noboru
Yamamoto, Akira Yokoyama, Koji
Takeda, Makoto Nishio, Kiyoshi
Mori, Miyako Satouchi, Toyooki
Hida, Shinzoh Kudoh, Naoyuki
Nogami, Fumio Imamura,
Katsuyuki Kiura, Hiroaki Okamoto,
Toshiyuki Sawa, Taro Shibata,

Tomohide Tamura. A randomized phase III study of cisplatin (CDDP), etoposide (ETOP) and irinotecan versus topotecan as second-line chemotherapy in patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (SCLC): Japan Clinical Oncology Group study JCOG0605. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7504).

2, Yoshiro Nakahara, Yukio Hosomi, Kazuhiko Yamada, Hiroaki Okamoto, Terufumi Kato, Yuko Komase, Masanori Nishikawa, Satoshi Morita, Hideo Kunitoh, Koshiro Watanabe. A prospective, multicenter phase II trial of low-dose erlotinib monotherapy for patients with previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR): Thoracic Oncology Research Group (TORG) 0911. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8080).

3, Y. Misumi, H. Okamoto, K. Naoki, Y. Hosomi, Y. Takagi, T. Kato, N. Masuda, A. Takakura, K. Minato, Y. Miura, T. Yokoyama, S. Takata, K. Kishi, M. Nishikawa, F. Oshita, N. Seki, I. Goto, K. Watanabe. Phase I/II study of induction chemotherapy of carboplatin and irinotecan followed by sequential thoracic radiotherapy (TRT) for elderly patients with limited-stage small-cell lung cancer (LD-SCLC): TORG 0604. *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv511-iv516. 10.1093/annonc/mdu355.

4, N. Katakami, H. Yoshioka, H. Okamoto, Y. Iwamoto, T. Seto, T. Takahashi, N. Sunaga, S. Kudoh, K. Chikamori, M. Harada, H. Tanaka, H. Saka, K. Takeda, N. Nogami, N. Masuda, T. Harada, N. Yamamoto, K. Nakagawa. Amrubicin (AMR) versus docetaxel (DTX) as second- or third-line treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase III trial. *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv426-iv470. 10.1093/annonc/mdu349.

5, T. Naito, T. Takahashi, T. Yamanaka, H. Harada, T. Seto, M. Satouchi, S. Oizumi, N. Katakami, K. Shibata, M. Maemondo, K. Kiura, H. Okamoto, K. Minato, N. Yamamoto. The effect of prophylactic cranial irradiation (PCI) in the patients with extensive-disease small-cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv511-iv516. 10.1093/annonc/mdu355.

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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	巻号	ページ	出版
1	Hishida T, <u>Tsuboi M</u> , Shukuya T, Takamochi K, Sakurai H, Yoh K, Ohashi Y, Kunitoh H.	Multicenter observational cohort study of post-operative treatment for completely resected non-small-cell lung cancer of pathological Stage I (T1 >2 cm and T2 in TNM classification version 6)	Jpn J Clin Oncol.	Feb 26.	[Epub ahead of print]	2015
2	Noma D, Morohoshi T, Adachi H, Natsume I, Okouchi M, Tsuura Y, <u>Tsuboi M</u> , Masuda M.	A resected case of combined small cell lung carcinoma with carcinosarcoma.	Pathol Int.	doi: 10.1111/pin.12269	[Epub ahead of print]	2015
3	Samejima J, Tajiri M, Ogora T, Baba T, Omori T, <u>Tsuboi M</u> , Masuda M.	Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease.	Asian Cardiovasc Thorac Ann.	Feb;23(2)	191-7	2014
4	Eba J, Kenmotsu H, <u>Tsuboi M</u> , 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.	Apr; 44(4)	379-82	2014
5	Yamaguchi M, <u>Sugio K</u> .	Current status of induction treatment for N2-Stage III non-small cell lung cancer.	Gen Thorac Cardiovasc Surg	62(11)	651	2014
6	Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, Okami J, Okumura N, <u>Sugio K</u> , Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Kondo T, <u>Date H</u> .	A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients.	Gen Thorac Cardiovasc Surg		In press	2014
7	Morodomi Y, Takenoyama M, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Toyokawa G, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K, <u>Seto T</u> , <u>Sugio K</u> , Ichinose Y.	Non-small cell lung cancer patients with EML4-ALK fusion gene are insensitive to cytotoxic chemotherapy.	Anticancer Res	34(7)	3825	2014

8	Murakami H, <u>Yamanaka T</u> , <u>Seto T</u> , <u>Sugio K</u> , <u>Okamoto I</u> , Sawa T, Hirashima T, Takeda K, Atagi S, Fukuoka M, Nakaniishi Y, Nakagawa K, <u>Yamamoto N</u> .	Phase II study of zoledronic acid combined with docetaxel for non-small-cell lung cancer: West Japan Oncology Group.	Cancer Sci	105(8)	989	2014
9	橋本 崇史、宮脇 美千代、齊藤 華奈実、石川 一志、甲斐 宜貴、 <u>杉尾 賢二</u>	頭皮原発血管肉腫の肺転移により続発性気胸を生じた1例	日本呼吸器外科学会雑誌	28(6)	741	2014
10	宮脇 美千代、内匠 陽平、橋本 崇史、末廣 修治、小副川 敦、 <u>杉尾 賢二</u>	後縦隔ミューラー管嚢胞の1例	日本呼吸器外科学会雑誌	28(5)	614	2014
11	Miyoshi S, Shien K, <u>Toyooka S</u> , Miyoshi K, Yamamoto H, Sugimoto S, Soh J, Hayama M, Yamane M, Oto T.	Validity of using lobe-specific regional lymph node stations to assist navigation during lymph node dissection in early stage non-small cell lung cancer patients.	Surg Today.	44	2028-36	2014
12	Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, <u>Toyooka S</u> , Watumull L, Xie Y, Kerstine K, Schiller JH.	Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations.	J Thorac Oncol.	9	456-63	2014
13	Hashida S, Soh J, <u>Toyooka S</u> , Tanaka T, Furukawa M, Shien K, Yamamoto H, Asano H, Tsukuda K, Hagiwara K, Miyoshi S.	Presence of the minor EGFR T790M mutation is associated with drug-sensitive EGFR mutations in lung adenocarcinoma patients.	Oncol Rep.	32	145-52	2014
14	Iguchi T, Hiraki T, Gohara H, Fujiwara H, Matsui Y, Soh J, <u>Toyooka S</u> , Kiura K, Kanazawa S.	Percutaneous Radiofrequency Ablation of Lung Cancer Presenting as Ground-Glass Opacity.	Cardiovasc Intervent Radiol.			2014
15	Shien K, Yamamoto H, Soh J, Miyoshi S, <u>Toyooka S</u> .	Drug resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-small cell lung cancer.	Acta Med Okayama.	68	191-200	2014
16	Isozaki H, Yasugi M, Takigawa N, Hotta K, Ichihara E, Taniguchi A, <u>Toyooka S</u> , Hashida S, Sendo T, Tanimoto M, Kiura K.	A new human lung adenocarcinoma cell line harboring the EML4-A LK fusion gene.	Jpn J Clin Oncol.	44	963-8	2014
17	<u>Toyooka S</u> , Soh J, Yamamoto H, Yamane M, Hattori S, Shien K, Miyoshi K, Sugimoto S, Oto T, Miyoshi S.	Extended sleeve lobectomy after induction chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer.	Surg Today.			2014