

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

肺がん内科グループ総合統括事務局に関する研究

担当責任者 山本 昇 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 先端医療科長

**研究要旨**

高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法として、イリノテカン+シスプラチン療法とエトポシド+シスプラチン療法のランダム化比較試験を行い、同がん腫に対する標準治療確立を目指す。

**A. 研究目的**

高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対して術後化学療法として、イリノテカン+シスプラチン療法とエトポシド+シスプラチン療法のランダム化比較試験を行い、同がん腫に対する標準治療確立を目指す。

**B. 研究方法**

JCOG肺がん外科・内科グループ共同による多施設共同研究として実施

（倫理面への配慮）

**C. 研究結果**

平成26年度（4月～1月）は25例の症例登録が行われた。

分担研究者は、JCOG肺がん内科グループの事務局として、症例集積および有害事象報告などの情報共有を行い、試験の円滑かつ安全な遂行に尽力した。

**D. 考察**

試験は円滑かつ安全に実施できたが、症例登録ペースは当初の目標（6年間で220例を登録）をやや下回っており、さらなる症例登録推進が望まれる。

**E. 結論**

高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法として、イリノテカン+シスプラチン療法とエトポシド+シスプラチン療法のランダム化比較試験（JCOG1205/1206）を実施、症例登録を進めるとともに有害事象報告などの情報共有を実施した。試験は進行中であり、さらなる症例登録推進が望まれる。

**F. 研究発表**

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし

**G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）**

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

## JCOG1205/1206研究事務局に関する研究

担当責任者 鈿持 広知 静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科 医長

### 研究要旨

完全切除された高悪性度神経内分泌肺癌を対象として、標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用による術後補助化学療法（EP療法）に対するイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の優越性を多施設共同ランダム化比較第III相試験（JCOG1205/1206）を実施し、新たな標準的治療を確立する。

### A. 研究目的

完全切除された高悪性度神経内分泌肺癌を対象として、標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用による術後補助化学療法（EP療法）に対するイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の優越性を多施設共同ランダム化比較第III相試験（JCOG1205/1206）にて検証することを目的とする。全生存期間をprimary endpointとして術後補助化学療法におけるイリノテカン+シスプラチン併用療法の有用性を検討する。

### B. 研究方法

- ・Primary endpoint：全生存期間
- ・Secondary endpoints：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、二次がん発生割合。
- ・対象：年齢20歳－74歳、PS 0－1、完全切除された病理病期 I－IIIA期のHGNEC患者
- ・治療：EP療法またはIP療法を4コース、術後補助化学療法として施行
- ・予定登録数：220名（各群110名）、2014年6月現在40例（予定数の18%）が登録
- ・研究期間：登録期間は6年、登録終了3年後に主たる解析を行う。追跡期間は登録終了後5年、総研究期間11年

#### （倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格規準やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、さらに、半年に一度の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認すると共に臨床試験に参加する各医療機関へのフィードバックを行っていることから、試験参加による不利益は最小化される。

また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。

### C. 研究結果

本試験は、2015年1月22日現在、60例が登録されており、今後も症例集積予定である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) [Kenmotsu H](#), Niho S, Ito T, et al. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer*. 2014 Jun;84(3):254-8.
- 2) Wakuda K, [Kenmotsu H](#), Serizawa M, et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. *Lung Cancer*. 2014 May; 84(2):139-44.
- 3) Eba J, [Kenmotsu H](#), Tsuboi M, et al. 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*. 2014 Apr;44(4):379-82.
- 4) Tokito T, [Kenmotsu H](#), Watanabe R, et al. Comparison of chemotherapeutic efficacy between LCNEC diagnosed using large specimens and possible LCNEC diagnosed using small biopsy specimens. *Int J Clin Oncol*. 2014 Feb;19(1):63-7.

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1.特許取得

特になし.

2.実用新案登録

特になし.

3.その他

特になし.

## JCOG1205/1206研究事務局に関する研究

担当責任者 仁保 誠治 独立行政法人国立がん研究センター東病院 病棟医長

### 研究要旨

完全切除された高悪性度神経内分泌肺癌を対象として、標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用による術後補助化学療法（EP療法）に対するイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の優越性を多施設共同ランダム化比較第III相試験（JCOG1205/1206）にて検証することを目的とする。

全生存期間をprimary endpointとして術後補助化学療法におけるイリノテカン+シスプラチン併用療法の有用性を検討する。

（倫理面への配慮）

### A. 研究目的

完全切除された、病理病期 I-III A 期の高悪性度神経内分泌肺癌（小細胞肺癌、または大細胞神経内分泌肺癌）患者を対象として、イリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）を試験治療とし、標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用療法（EP療法）に対する優越性をランダム化比較第III相試験にて検証する。

### B. 研究方法

JCOG肺がん外科グループ23施設、JCOG肺がん内科グループ34施設による多施設共同第III相比較試験で、プライマリーエンドポイントは全生存期間である。3年生存割合を70%から80%に向上させることを見込んでいる。

対象は、完全切除された、病理病期 I-III A 期の高悪性度神経内分泌肺癌（小細胞肺癌、または大細胞神経内分泌肺癌）であり、年齢20-74歳、ECOG Performance status (PS) 0-1、主要臓器機能が保たれており、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者である。

JCOGデータセンターでの中央登録、無作為化割り付けを行う。割付調整因子は、性別、病理病期、組織型、施設である。

治療内容は、EP療法、あるいはIP療法を行う。EP療法は、エトポシド（100mg/m<sup>2</sup>, day 1-3）+シスプラチン（80mg/m<sup>2</sup>, day 1）、3週間隔、4コースとする。IP療法は、イリノテカン（60mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8, 15）+シスプラチン（60mg/m<sup>2</sup>, day 1）、4週間隔、4コースとする。

中間解析は1回、安全性モニタリングは原則年2回行う。予定症例数は220例で、症例集積期間は6年を予定している。

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) 全ての患者に登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取扱上、直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) JCOGプロトコル審査委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監査を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

### C. 研究結果

平成25年3月から症例登録が開始し、平成27年1月現在60例が登録された。平成26年4月から平成27年1月で30例が登録された。

重篤な有害事象としてGrade 3の血栓塞栓症（腎梗塞）が1例報告された。シスプラチンによる既知の有害事象であり、グループ内に情報を周知の上、効果安全性評価委員会に報告し、試験の継続が承認された。

### D. 考察

高悪性度神経内分泌肺癌の多くは切除不能の進行例であるため、高悪性度神経内分泌肺癌の切除例は稀少疾患といえる。高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法の比較試験は世界的に行われておらず、本試験は標準治療確立のため重要な

試験といえる。

月3-4例の症例登録を予定しているが、現在予定集積ペースにほぼ近いペースで試験が進んでいる。一般的な有害事象の頻度についてはまだデータが得られていないが、試験の進捗に影響するような重篤な有害事象は出現しておらず、引き続き、症例登録を継続する予定である。

#### E. 結論

「高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法の標準治療確立に関する研究」では、「高悪性度神経内分泌肺癌完全切除例に対するイリノテカン+シスプラチン療法とエトポシド+シスプラチン療法のランダム化比較試験 (JCOG1205/1206) を平成25年3月25日から多施設共同試験として開始し、目標症例220例に対し60例まで症例を登録した。引き続き、症例登録を継続し、2019年3月までに症例登録を完了する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Eba J, Kenmotsu H, Tsuboi M, 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. 2014, 44(4):379-82.
- 2) Kenmotsu H, Niho S, Ito T, Ishikawa Y, Noguchi M, Tada H, Sekine I, Watanabe S, Yoshimura M, Yamamoto N, Oshita F, Kubota K, Nagai K. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). Lung Cancer. 2014, Jun;84(3):254-8.
- 3) Umemura S, Mimaki S, Makinoshima H, Tada S, Ishii G, Ohmatsu H, Niho S, Yoh K, Matsumoto S, Takahashi A, Morise M, Nakamura Y, Ochiai A, Nagai K, Iwakawa R, Kohno T, Yokota J, Ohe Y, Esumi H, Tsuchihara K, Goto K: Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in

small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. J Thorac Oncol. 2014, 9(9):1324-31.

##### 2. 学会発表

- 1) Saruwatari K, Umemura S, Nomura S, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y. Clinical outcomes of patients with recurrent small cell lung cancer receiving third-line chemotherapy. ASCO annual meeting, general poster session, Chicago, May 2014.
- 2) 梅村茂樹、土原一哉、三牧幸代、松本慎吾、石井源一郎、大松広伸、仁保誠治、葉清隆、大江裕一郎、後藤功一. 進行小細胞肺癌の次世代シーケンサーを用いた標的遺伝子解析による新しい治療法の探索. 第55回日本肺癌学会学術集会, 口演, 京都, 2014年11月

#### G. 知的財産等の出願・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

JCOG1205/1206研究事務局に関する研究

担当責任者 國頭 英夫 日本赤十字社医療センター 化学療法科 部長

**研究要旨**

完全切除された高悪性度神経内分泌肺癌を対象として、標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用による術後補助化学療法（EP療法）に対するイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の優越性を多施設共同ランダム化比較第III相試験（JCOG1205/1206）を遂行している。現在症例集積中。

**A. 研究目的**

完全切除された高悪性度神経内分泌肺癌の治療成績向上のための臨床試験を行う。

具体的には、術後補助化学療法としてのイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の有用性を検討するため、全生存期間をprimary endpointとして、標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用による術後補助化学療法（EP療法）に対する、IP療法の優越性を多施設共同ランダム化比較第III相試験（JCOG1205/1206）にて検証する。

対象症例は稀少癌に属し、従来はランダム化比較試験などでの標準治療の開発が遅れていた領域である。

**B. 研究方法**

完全切除された高悪性度神経内分泌肺癌を対象として、IP療法とEP療法にランダム化割り付けを行い、有害事象と無再発生存期間・全生存期間などを検討する。

（倫理面への配慮）

病状および試験の目的や方法を説明の上、患者本人から書面にて同意書を取得する。参加施設には、事前に施設倫理委員会から参加についての承認を得る。

**C. 研究結果**

2013年3月から試験開始され、2015年1月22日現在で60例が登録されている。

研究分担者は研究事務局に対し、症例集積やグループ内の調整について班会議などで随時助言を与え、試験の円滑な遂行に協力している。

**D. 考察**

対象疾患は稀少癌に該当し、症例集積は困難であることが予想されているが、集積ペースは順調である。国際的にみても、同様の試験は行われておらず、貴重なデータが得られると期待される。

**E. 結論**

このランダム化臨床試験は従来治療開発が遅れていた領域のunmet needに寄与すると期待される。

**F. 研究発表**

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

**G. 知的財産等の出願・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

特記すべきことなし

## 臨床研究推進に関する研究

担当責任者 井上 彰 東北大学病院臨床研究推進センター 特任准教授

### 研究要旨

完全切除された高悪性度神経内分泌肺癌に対するエトポシド+シスプラチン併用療法とイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の比較第III相試験（JCOG1205/1206）の研究推進にむけて支援を行った。本試験には現段階で60例を超える症例が登録されており、試験は順調に進捗している。

ある本研究課題は非常に意義の高いものと思われる。

### A. 研究目的

完全切除された高悪性度神経内分泌肺癌を対象として、標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用による術後補助化学療法（EP療法）に対するイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）の優越性を多施設共同ランダム化比較第III相試験（JCOG1205/1206）にて検証することを目的とする。全生存期間をprimary endpointとして術後補助化学療法におけるイリノテカン+シスプラチン併用療法の有用性を検討する。

### B. 研究方法

本課題における当該分担者の業務は、「臨床研究推進」であり、①症例登録の推進のため、円滑に症例登録が行えるよう様々な情報提供や支援を行い、②登録状況を定期的に確認し、進捗状況に問題があれば適宜改善策を検討する。

（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に従って本試験を実施し、インフォームドコンセントの徹底と、患者プライバシーの保護に十分な配慮が払われる。試験のプロトコールは各施設の倫理委員会に承認されている。

### C. 研究結果

肺癌としては頻度の少ない対象であるにも関わらず、本報告書作成時点において本試験には60例を超える症例が登録されており、試験は順調に進捗している。結果は未だ不明である。

### D. 考察

本研究課題の対象疾患においては20年来、新たな治療の進歩がない状況であり、質の高い比較第III相試験によって新たな標準療法が生まれる可能性の

### E. 結論

本研究課題の結論は未だ得られていない。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Inoue A, Sugawara S, Harada M, Kobayashi K, Kozuki T, Kuyama S, Maemondo M, Asahina H, Hisamoto A, Nakagawa T, Hotta K, Nukiwa T. Phase II study of amrubicin combined with carboplatin for thymic carcinoma and invasive thymoma: North Japan Lung Cancer Group Study 0803. J Thoracic Oncol. 2014, 9 ; 1805-9.
- 2) Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Harada T, Minegishi Y, Usui K, Miwa K, Morikawa N, Kambe M, Ube K, Watanabe K, Ishimoto O, Sakakibara T, Gemma A, Nukiwa T. Randomized Phase II Trial Comparing Carboplatin Plus Weekly Paclitaxel and Docetaxel Alone in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: North Japan Lung Cancer Group Trial 0801. Oncologist. 2014; 19:352-3.
- 3) Kawashima Y, Inoue A, Sugawara S, Oizumi S, Maemondo M, Okudera K, Suzuki T, Usui K, Harada M, Morikawa N, Hasegawa Y, Saito R, Ishimoto O, Sakakibara T, Asahina H, Nukiwa T. Phase II study of amrubicin combined with carboplatin for refractory relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Group Trial 0802. Respir Investig. 2014; 52: 190-4.

4) Morikawa N, Minegishi Y, Inoue A, Maemondo M, Kobayashi K, Sugawara S, Harada M, Hagiwara K, Okinaga S, Oizumi S, Nukiwa T, Gemma A; North-East Japan Study Group. First-line gefitinib for elderly patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations. A combined analysis of North-East Japan Study Group studies. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 [epub ahead of print].

2. 学会発表

1) Inoue A, Hosomi Y, Maemondo M, Sugawara S, Kato T, Takahashi K, Fujita Y, Gemma A, Harada T, Oizumi S, Minato K, Morita S, Nukiwa T. NEJ009 trial: A randomized phase III study of gefitinib in combination with carboplatin plus pemetrexed versus gefitinib alone in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutation. ASCO annual meeting 2014, abstr #TPS8131.

2) Hayashi H, Inoue A, Nishio M. A case of Adenocarcinoma with EGFR mutation resistance to Gefitinib. The 2014 China Japan Korea CSCO Non-small Cell Lung Cancer Case Seminar of Individually Standard Diagnosis and Treatment, 17<sup>th</sup> CSCO annual meeting, Xiamen 2014.

3) Tamura T, Seto T, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida H, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Murakami H, Takeuchi K, Asakawa T, Kikuchi K, Tanaka T, Nishio M. Updated Data of a Phase I/II Study (AF-001JP) of Alectinib, a CNS-Penetrant, Highly Selective ALK Inhibitor in *ALK*-Rearranged Advanced NSCLC. Multidisciplinary symposium in Thoracic Oncology, Chicago 2014. Oral abstract 10.

4) 井上彰. 小細胞肺がんの維持療法. 第 12 回 日本臨床腫瘍学会シンポジウム 3、福岡、2014 年 7 月

G. 知的財産等の出願・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



臨床研究推進に関する研究

担当責任者 吉野 一郎 千葉大学 教授

研究要旨

肺癌の肺内進展様式を病理学的に、術後補助化学療法のリスクについて数学的に検討した。

A. 研究目的

1. 肺癌の肺葉内進展経路を知ることは縮小手術を施行する上で重要である。
2. 肺癌の術後化学療法には生存に対するリスクがある。

B. 研究方法

1. 複数区域以上の切除をおこなった原発性肺癌244病変について肺内転移、肺内リンパ節転移の状況を病理学的に検討した。
2. これまで報告された臨床試験あるいはメタ解析のデータをもとに仮説的な数式モデルを作成し、術後化学療法への生存に対するベネフィットとリスクを病期ごとに確認した。

C. 研究結果

1. 腫瘍局在区域以外への進展は1.6%と少なく、肺葉外リンパ節転移がない場合には0.5%とさらに少なく、原発巣が2cm以下の場合には0%であった。
2. 病期ごとにベネフィットとリスクがことなり、早期ほどリスクが高うことが示唆された。

D. 考察

1. 肺癌の肺内進展はリンパ流路に沿う巡行性あるいは逆行性経路であり、当該領域の転移がない場合、肺内リンパ節転移・肺内転移は稀である。
2. 手術で治癒した症例に対する補助化学療法は生存を短縮するかもしれない。

E. 結論

1. 区域切除の肺癌根治術としてのrational (segmental compartment) という概念によるが確認された。
2. 術後補助化学療法の適用には再発リスク、術後のPSに応じた患者選択が必要であろう。

F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Sakairi Y, Yoshino I, Yoshida S, Suzuki H, Tagawa T, Iwata T, Mizobuchi T. Pattern of metastasis outside tumor-bearing segments in primary lung cancer: rationale for segmentectomy. Ann Thorac Surg. 2014;97:1694-700.
  - 2) Yoshino I. Substantial risk affects the stage-dependent outcomes of cisplatin-based adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. Surg Today, 2014;44:302-6.

2. 学会発表  
なし

G. 知的財産等の出願・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

## 病理中央診断に関する研究

担当責任者 中山 治彦 神奈川県立がんセンター副院長

### 研究要旨

「高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法の標準治療確立のための研究」において集積された症例の病理標本を用いて病理中央診断を行い、高悪性度神経内分泌肺癌の病理診断に差異が生じる原因の特定を行う。現在症例を集積中である。

### A. 研究目的

高悪性度神経内分泌肺癌の病理診断に差異が生じる原因の特定を行う。

### B. 研究方法

「高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法の標準治療確立のための研究」において集積された症例の病理標本を用いて病理中央診断を実施し、病理医の診断基準の違い、免疫染色手技の差異および核分裂像の所見に関わる検体処理の違いについて検討する。現在症例集積中である。

#### （倫理面への配慮）

本研究は、個人の身元及びすべての医療情報を含む被験者のプライバシーを表現するものではないが、それらが常に保持されるよう留意し、人権上の配慮に努めている。なお、本研究は神奈川県立がんセンターのIRBの審査で承認を受けている。

### C. 研究結果

症例を集積中で、結果はまだない。

### D. 考察

症例を集積中につき、記載すべきことなし。

### E. 結論

症例集積中で、記載すべきことなし。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Yoshiya T, Ibuki Y, Kushitani K, Takeshima Y, Nakayama H,

Okumura S, Yoshimura M, Okada M. Role of lymphatic invasion in the prognosis of patients with clinical node-negative and pathological node-positive lung adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014, 147(6): 1820-6.

- 2) Ito H, Nakayama H, Yokose T, Yamada K. Prophylaxis for acute exacerbation of interstitial pneumonia after lung resection. Asian Cardiovascular & Thoracic Annals. 2014, 22(8): 948-54.
- 3) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Subobar resection for lung adenocarcinoma meeting node-negative criteria on preoperative imaging. Ann Thorac Surg. 2014, 97: 1701-7.
- 4) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Segmentectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma showing solid dominance on radiology. Eur J of Cardio-Thoracic Surgery. 2014, 46(4); 637-642.
- 5) Isaka T, Yokose T, Ito H, Imamura N, Watanabe M, Imai K, Nishii T, Woo T, Yamada K, Nakayama H, Masuda M. Comparison between CT tumor size and pathological tumor size in frozen section examinations of lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 2014, 85: 40-46.
- 6) Okada M, Mimae T, Tsutani Y, Nakayama H, Okumura S, Yoshimura M, Miyata Y. Segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma. Ann Cardiothorac

Surg. 2014, 3(2): 153-159.

科学会定期学術集会, 京都, 2014年4月

- 7) Nishii T, Yokose T, Miyagi Y, Daigo Y, Ito H, Isaka T, Imai K, Murakami S, Kondo T, Saito H, Oshita F, Yamada K, Matsukuma S, Tsuboi M, Nakayama H, Masuda M. Clinicopathological features and EGFR gene mutation status in elderly patients with resected non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2014, 14:610.
  - 8) 伊坂哲哉, 横瀬智之, 齋藤春洋, 村上修司, 近藤哲郎, 尾下文浩, 伊藤宏之, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. 自施設で施行した肺癌 ALK検査 (IHCとFISH) の院外検査との比較検討. *肺癌*. 2014, 54(4):173-9.
  - 9) Ishikawa Y, Nakayama H, Ito H, Yokose T, Tsuboi M, Nishii T, Masuda M. Surgical treatment for synchronous primary lung adenocarcinomas. *Ann Thorac Surg*. 2014, 98: 1983-88.
  - 10) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. *Chest*. 2014, 145(1): 66-71.
2. 学会発表
- 1) Miyata Y, Tsutani Y, Suzuki K, Takamochi K, Tanaka F, Nakayama H, Yamashita Y, Oda M, Tsuboi M, Okada M. A phase II, multicenter study of induction chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab followed by surgery for non-squamous, non-small cell lung cancer. STS 50th Annual Meeting, Orlando, 2014年1月
  - 2) 伊坂哲哉, 横瀬智之, 鷺見公太, 今村奈緒子, 渡部真人, 今井健太郎, 西井鉄平, 伊藤宏之, 山田耕三, 中山治彦, 坪井正博, 益田宗孝. 摘出肺検体の喀痰細胞診と肺癌組織型との関連性の検討. 第114回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014年4月
  - 3) 伊藤宏之, 中山治彦, 西井鉄平, 今井健太郎, 今村奈緒子, 渡部真人, 益田宗孝. 高齢者肺癌の長期治療成績一葉切に対する術前評価と認知機能に関する検討一. 第114回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014年4月
  - 4) 西井鉄平, 伊藤宏之, 今井健太郎, 今村奈緒子, 渡部真人, 中山治彦, 横瀬智之, 宮城洋平, 益田宗孝. 分子病理学的背景から考える高齢者肺癌の治療戦略. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014年5月
  - 5) 伊坂哲哉, 伊藤宏之, 横瀬智之, 狩野芙美, 村上修司, 近藤哲郎, 齋藤春洋, 尾下文浩, 今村奈緒子, 渡部真人, 今井健太郎, 西井鉄平, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. 切除肺検体において触れなかった病変の画像的・病理学的検討. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014年5月
  - 6) 渡部真人, 伊藤宏之, 今村奈緒子, 今井健太郎, 西井鉄平, 中山治彦, 横瀬智之, 藤野昇三. 原発性肺腺癌における切除断端再発と微小乳頭状病変との関係についての臨床病理学的検討. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014年5月
  - 7) 西井鉄平, 伊藤宏之, 今井健太郎, 今村奈緒子, 渡部真人, 中山治彦, 横瀬智之, 宮城洋平, 益田宗孝. EGFR遺伝子変異は予後予測因子となり得るか? ~pStage I期, 非小細胞肺癌における分子病理学的検討~. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014年5月
  - 8) Nishii T, Yokose T, Miyagi Y, Ito H, Yamada K, Nakayama H, Masuda M. Can the EFGR gene mutation be a prognostic predictive factor in pathological stage I non-small cell lung cancer?. The 22nd European Conference on General Thoracic Surgery, Copenhagen, 2014年6月
  - 9) Ito H, Nakayama H, Nishii T, Imai K, Murakami S, Okada M, Masuda M. Does the histological subtype of adenocarcinoma influence the extent of resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma?. The 22nd European Conference on General Thoracic Surgery, Copenhagen, 2014年6月
  - 10) Vansteenkiste J F, Cho B C, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim M S, Jassem J, Yoshimura M, Dahabreh J, Nakayama H. MAGRIT, a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy of the recMAGE-A3 +

AS15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), ESMO 2014, Madrid, 2014年9月

- 11) 嶋田善久, 鈴木健司, 岡田守人, 永井完治, 中山治彦, 光富徹哉, 奥村栄, 佐治久, 高持一矢, 坪井正博, 池田徳彦. 肺癌サルベージ手術の安全性と有効性を評価するための後ろ向き多施設共同研究. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会, シンポジウム, 福岡, 2014年9月
- 12) 吉屋智晴, 宮田義浩, 坪川典史, 笹田伸介, 見前隆洋, 村上修司, 伊藤宏之, 中山治彦, 岡田守人. 病理病期IA肺腺癌におけるサブタイプと予後の関係. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会, 福岡, 2014年9月
- 13) 宮田義浩, 津谷康夫, 鈴木健司, 高持一矢, 田中文啓, 中山治彦, 山下芳典, 小田誠, 坪井正博, 岡田守人. 局所進行肺癌に対するBevacizumab併用導入化学療法の忍容性. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 14) 見前隆洋, 宮田義浩, 吉屋智晴, 坪川典史, 中山治彦, 奥村栄, 吉村雅裕, 岡田守人. 低悪性度腺癌症例を予測する術前画像所見一多施設747症例での検討一. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 15) 西井鉄平, 谷口英喜, 中山治彦, 永田仁, 伊坂哲哉, 今井健太郎, 伊藤宏之, 佐々木俊郎, 益田宗孝. ERAS (Enhance Recovery After Surgery) で再考する低侵襲な肺癌手術. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 16) 狩野芙美, 菊地憲孝, 松崎智彦, 間邊早紀, 村上修司, 近藤哲郎, 齋藤春洋, 尾下文浩, 中山治彦, 横瀬智之, 山田耕三. 切除径20mm以下の小型肺腺癌218例の臨床像、画像所見および病理所見に関する検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 17) 伊藤宏之, 中山治彦, 西井鉄平, 淺村尚生, 渡辺俊一, 櫻井裕幸, 中川加寿夫, 鈴木健司, 王志明, 高持一矢, 大出泰久, 井坂光宏, 馬庭知弘, 梶政洋. NCCコンソーシアムによる

肺癌治療成績報告～IASLCデータとの比較～, 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月

- 18) 伊坂哲哉, 伊藤宏之, 横瀬智之, 永田仁, 今井健太郎, 西井鉄平, 村上修司, 近藤哲郎, 齋藤春洋, 尾下文浩, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. 原発性肺腺癌におけるEGFR遺伝子変異状況と病理組織所見との関連性の検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 19) 間邊早紀, 菊地憲孝, 松崎智彦, 狩野芙美, 村上修司, 近藤哲郎, 齋藤春洋, 尾下文浩, 西井鉄平, 伊藤宏之, 中山治彦, 横瀬智之, 山田耕三. 切除径20mm以下の肺小細胞癌・大細胞神経内分泌癌の画像所見、病理所見および臨床像に関する検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
- 20) 伊坂哲哉, 伊藤宏之, 横瀬智之, 永田仁, 今井健太郎, 西井鉄平, 村上修司, 近藤哲郎, 齋藤春洋, 尾下文浩, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. Micropapillary成分を含む腫瘍径20mm以下c-Stage IA期肺腺癌の画像所見の検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月

#### G. 知的財産等の出願・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

## 病理中央診断に関する研究

担当責任者 蔦 幸治 国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 病理科医長

### 研究要旨

リンパ節の微小転移検出に有用なサイトケラチン19発現を神経内分泌腫瘍を含む肺腫瘍で検討を行った。小細胞癌、多形癌、カルチノイド以外の組織型では90%の組織型でサイトケラチン19発現が証明された。

### A. 研究目的

CK19は低分子ケラチンの一種で多くの腫瘍に発現していることが知られており、微少なリンパ節転移検出のマーカーとして期待されている。しかしながら肺腫瘍の各組織型での発現率は大規模に調べられていない

### B. 研究方法

約800例の肺腫瘍を用いて免疫組織学的にCK19の発現を検討した

（倫理面への配慮）

本研究は後ろ向き研究で、倫理審査課題番号2010-077を用いて行った

### C. 研究結果

小細胞癌、多形癌、カルチノイド以外の組織型では90%の組織型でサイトケラチン19発現が証明された。

### D. 考察

神経内分泌腫瘍である小細胞癌、カルチノイドでCK19発現が低い傾向にあることがわかった。

### E. 結論

CK19は種々の腫瘍で発現していることから、微少なリンパ節転移の同定にCK19のmRNAを分子生物学的に同定する方法が確立されているが、肺腫瘍では神経内分泌腫瘍は分子生物学的な解析対象外となることが示唆された。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### G. 知的財産等の出願・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

## 病理中央診断に関する研究

担当責任者 石川 雄一（公財）がん研究会がん研究所副所長・病理部長

### 研究要旨

神経内分泌癌のうち小細胞癌（SCLC）は、悪性度の高い癌であるが、腺癌のように分子標的治療は進んでいない。本研究では、新たな診断・治療法を開拓すべく、他の癌腫で悪性度との相関が指摘され始めた長鎖非コードRNAの一つHOTAIRの発現を解析した。対象は、35手術検体および10細胞株である。手術検体では、HOTAIR高発現の腫瘍は、低発現のものよりpure SCLCに多く、リンパ管侵襲が多く、再発しやすかった。SBC-3細胞でHOTAIRをノックダウンすると、増殖能と浸潤性が低下し、細胞接着因子・ムチン産生・神経分化に関連した遺伝子の発現が増加した。このように、HOTAIRはSCLCの悪性度の診断・治療のターゲットおよびマーカーになる可能性がある。

### A. 研究目的

神経内分泌癌は、全肺癌の約2割を占めるが、その大部分は小細胞癌（SCLC）である。SCLCは、悪性度が高く予後不良であるが、腺癌のような分子標的治療の開発が進んでおらず、また予後良好なものもある。SCLCの診断と治療を更に進めるための、新たな視点の研究が必要である。

本研究では、乳癌などのいくつかの癌で、悪性度の指標となることが示されつつある、長鎖非コードRNAである HOTAIRに着目して、SCLCにおけるその役割を検討した。非コードRNAは、タンパク質をコードしていないDNAから発現しているRNAで、miRNAと長鎖非コードRNAなどが含まれる。発現量が多いが、これまでは遺伝子発現の「雑音」のように考えられていた。近年、その細胞制御における役割が注目されている。特に長鎖非コードRNAは、miRNAに比べ研究が進んでいない。

### B. 研究方法

対象とした症例：1995-2010年にがん研病院で手術された原発性肺癌3,460例のうち、SCLCは55例（1.6%）であった。そのうち、凍結材料が十分量ある35例を対象とした。病理診断は、WHO分類の基準により、HE染色（および必要によりsynaptophysin、NCAM等の神経内分泌マーカー）を用いて行なった。

SCLC細胞株は、10種（COLO-668、COR-L51、COR-L88、DMS-79、DMS-53、Lu-134A、MS-1、SBC-3、SBC-5、SBC-1）で検討した。増殖解析はDMEM培地を用いた培養で行ない、invasion解析には、matrigel invasionアッセイを使用した。RNA干渉の実験には、Lipofectamine RNAi-MAX（Invitrogen, Carlsbad, CA）を用い、蛍

光顕微鏡を使ってトランスフェクション効率を評価した。

HOTAIR発現は、検体から全RNAを抽出し定量的RT-PCRを用いて解析し、発現量は、手術材料とxenograftでは $\beta$ -actinに、細胞株ではGAPDHに対してそれぞれノーマライズして示した。トランスフェクトした細胞においては、xenograftを作製してHOTAIRの発現を検討した。また網羅的遺伝子発現を、Agilent社のSurePrint G3 humanマイクロアレイを用いて実施し、HOTAIRのノックダウンによる遺伝子発現変化を検討した。

### （倫理面への配慮）

手術材料は、すべて遺伝子解析を含む医学研究に対するICの取れた症例である。本研究は、（公財）がん研究会のIRBで承認されている。

### C. 研究結果

全35症例の平均年齢は65.8±6.6才、男女比は25:10であり、累積喫煙量の平均は、52 pack-yearsであった。術前に化学療法を受けた症例は9例、術式は、部分切除3例、葉切除30例、肺切除2例、組織分類では、pure SCLC 24例、combined SCLC 11例、病理病期はI:II:III:IV= 15:9:11:0であった。5年以上の観察で、19例が生存、死亡が16例（再発が15例（43%）、死因不明が1例）であった。無再発生存期間の平均は、40.9±38.5（月）で、通常のSCLC、すなわち手術適応のないSCLC症例に比較して、有意に長かった。

まず、SCLC組織と正常組織とを比較したところ、HOTAIR発現に有意差はなかったが（Mann-Whitney,  $p=0.9$ ）、SCLCをpure typeとcombined typeに分けると、前者で有意に発現が高かった（ $p=0.009$ ）。

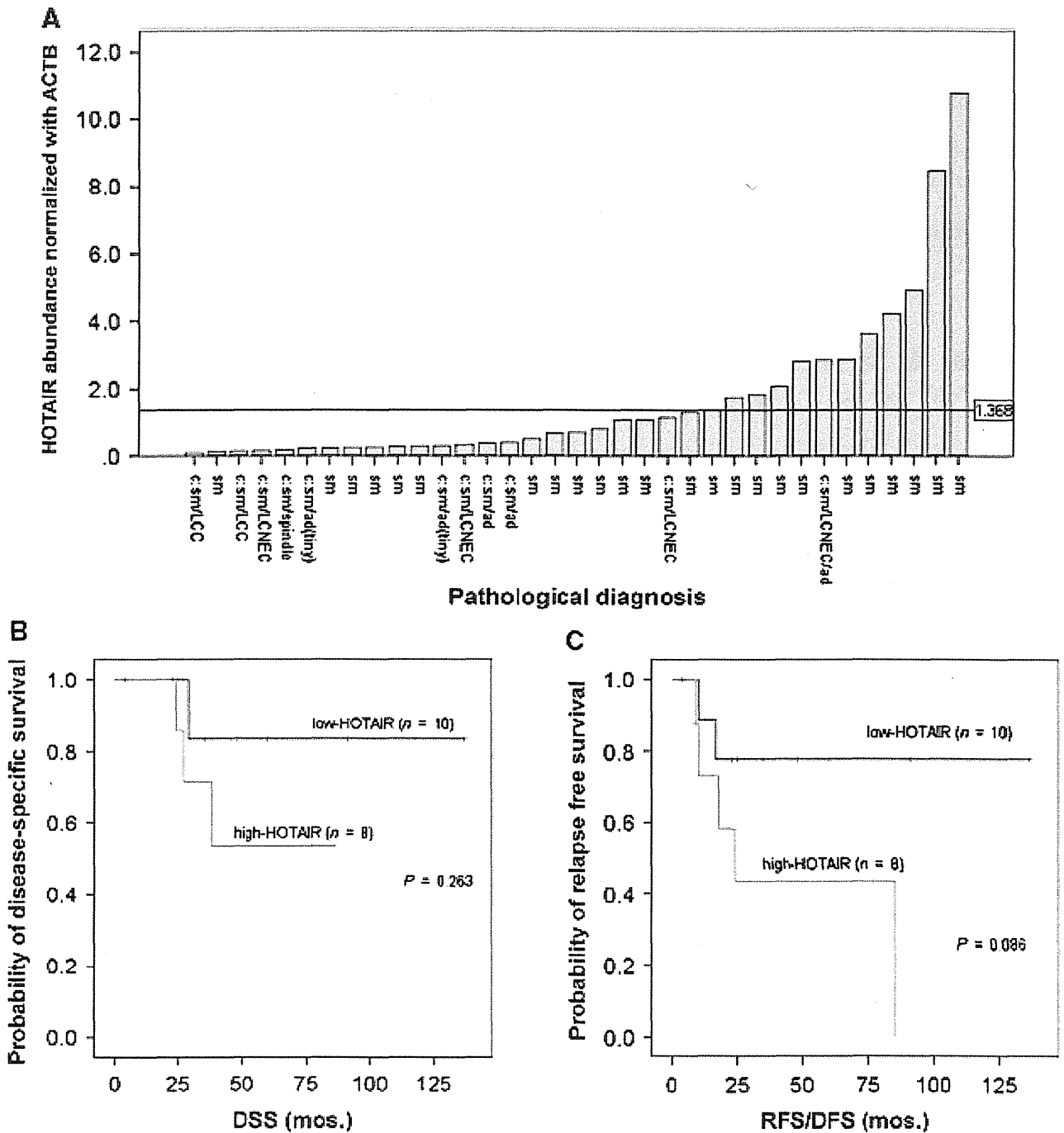


図1. 全症例 (n=35) をROC法によってHOTAIR高発現群 (n=12)、低発現群 (n=23) に分け、そのうち術前化学療法を受けていない症例 (n=18) について、生存率を比較した曲線。DSS: disease-specific survival, RFS: relapse-free survival, DFS: disease-free survival.

症例35例を、ROC法によりHOTAIR発現の高い群 (n=12) と低い群 (n=23) とに分けた。その結果、高い群では、有意にpure SCLC (p=0.04)、リンパ管侵襲 (p=0.03)、再発 (p=0.04) の頻度が高かった。また、高い群では、再発に関して生存率が低い傾向があった (図1、p=0.086)。

細胞株は、検索した10種のうち5種 (COR-L51, COR-L88, DMS-79, Lu-134A, SBC-3) において、正常組織より高いHOTAIR発現が見られ、SBC-3での発現が特に高かった。またxenograftsでも、同様の高発現が、この5種の細胞でみられた (図2)。これらの細胞株においてRNA干渉実験を行ったが、トランスフェクション

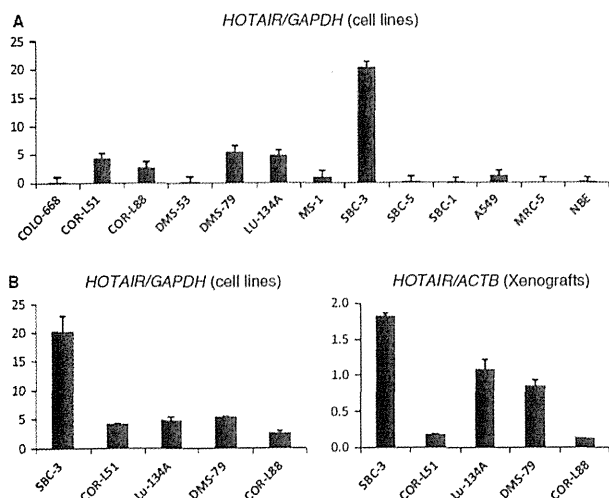


図2. SCLC細胞株およびそのxenograftsにおけるHOTAIRの発現。細胞株では、GAPDHに、xenograftsではb-actinに対してノーマライズした。

が成功したのはSBC-3のみであった。

SBC-3細胞にHOTAIRにsi(short interfering)HOTAIRを3種類作成してトランスフェクトした結果、#1のsiHOTAIRで、有意な増殖抑制とinvasion アッセイで有意な低下を認めた(図3、図4)。このことから、少なくとも一部の細胞では、siRNAを適切に選択すれば、SCLCの浸潤性と増殖能とを抑制することができることが判明した。

#### D. 考察

SCLCは予後不良であり、分子標的薬をはじめとした新治療を開拓する必要がある。本研究では、近年注目されている非コードRNAの中でも長鎖非コードRNAに着目して、SCLCにおける発現を検討した。長鎖非コードRNAの中でも、乳癌の転移巣などで有為な高発現が報告されているHOTAIRに焦点を絞った。検索対象として、十分な組織が採取できる手術例と、細胞株とを用いた。

手術症例では、HOTAIRはpure SCLCにおいてcombined SCLCよりも高発現であることが判明し、診断に有用である可能性が認められた。

SCLC細胞株は、通常の細胞のようにシャーレに接着して増殖せず浮遊して増殖するので、RNA干渉の実験が非常に困難である。本研究では、多数の細胞株を対象に、様々なトランスフェクションの方法を試して、ようやく上記の結果を得ることができた。

#### E. 結論

非コードRNAであるHOTAIRは、SCLCにおいてはpure SCLCでcombined SCLCよりも発現が高く、細胞株の実

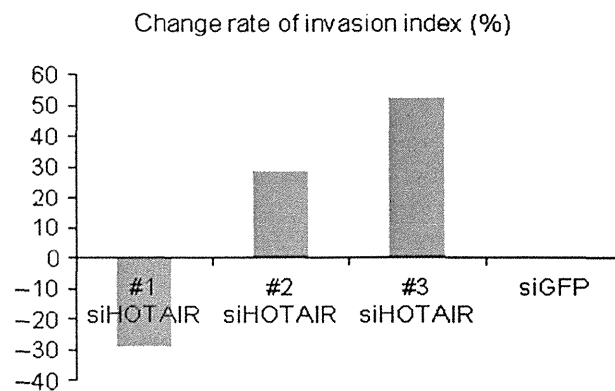


図3. siRNAによりHOTAIRをノックダウンしたSBC-3細胞の浸潤能。3種のsiHOTAIRのうち#1で明らかな浸潤能の抑制が見られた。

験では、そのノックダウンにより、細胞の増殖能と浸潤能を減少させることができた。

HOTAIRは、SCLCの悪性度の診断に有用であり、治療標的になる可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ono H, Motoi N, Nagano H, Miyauchi E, Ushijima M, Matsuura M, Okumura S, Nishio M, Hirose T, Inase N, Ishikawa Y. Long non-coding RNA HOTAIR is relevant to cellular proliferation, invasiveness and clinical relapse in small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2014, 3: 632-42.
- 2) Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsuura M, Iwasaki A, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical cases to inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol*. 2014, 45(5):1045-56.
- 3) Kenmotsu H, Niho S, Ito T, Ishikawa Y, Noguchi M, Tada H, Sekine I, Watanabe S-i, Yoshimura M, Yamamoto N, Oshita F, Kubota K, Nagai K. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer*, 2014; 84 (3): 254-8.
- 4) Inamura K, Ninomiya H, Nomura K, Tsuchiya E, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Takata A, Kohyama, N, Ishikawa Y. Combined effects



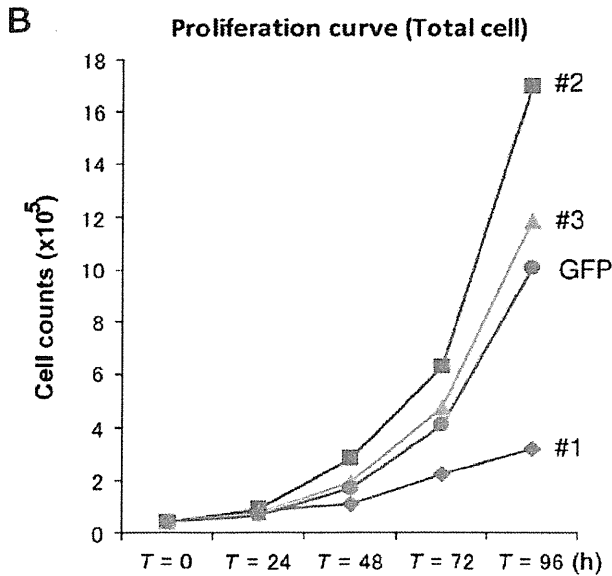


図4. siRNAによりHOTAIRをノックダウンしたSBD-3細胞の増殖能。3種のsiHOTAIRのうち#1で明らかな増殖能の抑制が見られた。

2. 学会発表  
なし
- G. 知的財産等の出願・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

of asbestos and cigarette smoke on development of lung adenocarcinoma: different carcinogens may cause different genomic changes. *Oncol Rep*. 2014; 32(2):475-82.

- 5) Kodama T, Motoi N, Ninomiya H, Sakamoto H, Kitada K, Tsukaguchi T, Satoh Y, Nomura K, Nagano H, Ishii N, Terui Y, MD, Hatake K, Ishikawa Y. A Novel mechanism of EML4-ALK rearrangement mediated by chromothripsis in a patient-derived cell line. *J Thorac Oncol*. 2014; 9: 1638-1646
- 6) Motoi N, Ishikawa Y. Salivary gland-type neoplasm of the lung. "Mini-symposium: neoplastic lung pathology" *Diagn Histopathol (Oxf)*, 2014; 20: 398-404.
- 7) Thunnissen E, Noguchi M, Aisner S, Beasley MB, Brambilla E, Chirieac LR, Chung JH, Dacic S, Geisinger KR, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Lantéjoul S, Matsuno Y, Minami Y, Moreira AL, Pelosi G, Petersen I, Roggli V, Travis WD, Wistuba I, Yatabe Y, Dziadziuszko R, Witte B, Tsao MS, Nicholson AG. Reproducibility of histopathological diagnosis in poorly differentiated NSCLC: an international multiobserver study. *J Thorac Oncol*. 2014, 9(9):1354-62.
- 8) Sakao Y, Kuroda H, Mun M, Uehara H, Motoi N, Ishikawa Y, Nakagawa K, Okumura S. Prognostic significance of tumor size of small lung adenocarcinomas evaluated with mediastinal wi

#### IV. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「高悪性度神経内分泌肺癌切除例に対する術後補助化学療法の標準治療確立のための研究」  
 機関名 独立行政法人国立がん研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Surgery: Lobectomy vs. Limited Resection.	Asamura H.	Integrating 20 years of experience in CT screening for lung cancer into everyday practice, New York, U.S.A.	2014年12月	国外
Surgical challenges post-induction chemotherapy or chemoradiation therapy.	Asamura H.	2014 IASLC Asia Pacific Lung Cancer Conference, Kuala Lumpur, Malaysia.	2014年11月	国外
Updated Data of a Phase I/II Study (AF-001JP) of Alectinib, a CNS-Penetrant, Highly Selective ALK Inhibitor in ALK-Rearranged Advanced NSCLC.	Tamura T, Seto T, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida H, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Murakami H, Takeuchi K, Asakawa T, Kikuchi K, Tanaka T, Nishio M.	Multidisciplinary symposium in Thoracic Oncology, Oral abstract 10, Chicago.	2014年10月	国外
MAGRIT, a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy of the recMAGE-A3 + AS15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).	Vansteenkiste J F, Cho B C, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim M S, Jassem J, Yoshimura M, Dahabreh J, Nakayama H.	ESMO 2014, Madrid.	2014年9月	国外

A case of Adenocarcinoma with EGFR mutation resistance to Gefitinib. The 2014 China Japan Korea CSCO Non-small Cell Lung Cancer Case Seminar of Individually Standard Diagnosis and Treatment.	Hayashi H, <u>Inoue A</u> , Nishio M.	17th CSCO annual meeting, Xiamen.	2014年9月	国外
Can the EFGR gene mutation be a prognostic predictive factor in pathological stage I non-small cell lung cancer?	Nishii T, Yokose T, Miyagi Y, Ito H, Yamada K, <u>Nakayama H</u> , Masuda M.	The 22nd European Conference on General Thoracic Surgery, Copenhagen.	2014年6月	国外
Does the histological subtype of adenocarcinoma influence the extent of resection in patients with clinical stage IA adenocacinoma?	Ito H, <u>Nakayama H</u> , Nishii T, Imai K, Murakami S, Okada M, Masuda M .	The 22nd European Conference on General Thoracic Surgery, Copenhagen.	2014年6月	国外
Clinical outcomes of patients with recurrent small cell lung cancer receiving third-line chemotherapy.	Saruwatari K, Umemura S, Nomura S, Matsumoto S, Yoh K, <u>Niho S</u> , Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y.	ASCO annual meeting, general poster session, Chicago.	2014年5月	国外
NEJ009 trial: A randomized phase III study of gefitinib in combination with carboplatin plus pemetrexed versus gefitinib alone in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutation.	<u>Inoue A</u> , Hosomi Y, Maemondo M, Sugawara S, Kato T, Takahashi K, Fujita Y, Gemma A, Harada T, Oizumi S, Minato K, Morita S, Nukiwa T.	ASCO annual meeting, General Poster Session, abstr #TPS8131.	2014年5月	国外