

肺癌治療の現状と課題 - 手術症例を中心に -



医療と技術

新谷 康*

The current status and issues in surgical treatment for lung cancer

Key Words : lung cancer, diagnosis, surgical treatment, adjuvant therapy

肺がんとは

がんとは、規則なしに無制限に分裂増殖する細胞のかたまりで、局所で増殖するだけでなく転移を起こす可能性がある病気であり、悪性腫瘍とも呼びます。肺がんとは肺から発生するがんの総称であり、発生母細胞は気管支粘膜細胞と考えられています。肺がんは顕微鏡検査によって病理組織学的に分類され、世界保健機関（WHO）分類や日本肺癌学会分類などが提唱されており、10種類以上に分けられています[1]。頻度の高いものは、腺がん、扁平上皮がん、小細胞がん、大細胞がんの4種類です。病理以外の分類として、悪性度や治療法を決定するために非小細胞肺がんと小細胞肺がんに大別されています。また、発見方法や治療方法を考慮して、発生部位により肺門型と肺野型に分類することもあります（図1）。肺門とは肺に気管支が入る場所であり、心臓から肺動脈や肺静脈が入り出す場所です[2]。また、両肺にはさまれた部分を縦隔といいます（図1）。

日本では年間に約33万人ががんで死亡していますが、その中で最も多いのが肺がんで、2007年には6万人以上が肺がんで死亡しており、肺がん死亡率は未だに増加しています[3]。肺がん死亡数を男女別にみると、男性ではがん死亡の1番目、女性では大腸がん、胃がんに次いで3番目となっています。

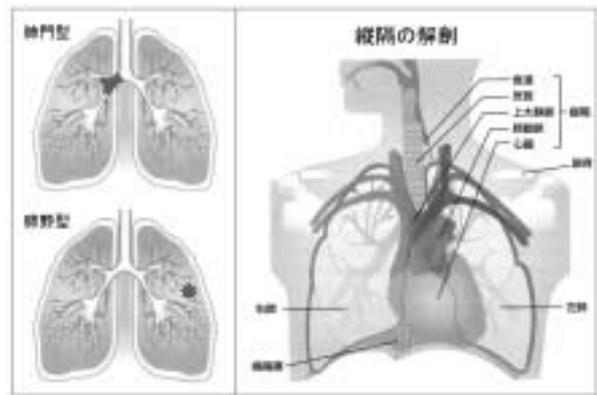


図1：(A) 肺門型と肺野型肺がん。
(B) 縦隔の解剖。文献2より引用。

欧米諸国においても、肺がんはがん死の1位ですが、英国や米国では、禁煙活動を徹底してから20年以上が経過し、肺がん死亡率が低下してきました。

肺がんの診断の実際

肺がんは症状がでにくい疾患で、早期発見が困難ながんの一つです。肺がんの症状として咳、痰、血痰がありますが、特異的なものではありません。肺がんが気管支を閉塞すると、喘息様の症状を呈したり、その先に閉塞性肺炎を起こします。がんが胸壁に浸潤したり、胸水貯留や感染を伴うと、胸痛が出現します。とくに肺の頂部（肺尖部）から胸壁に浸潤すると、上肢へ分布する大きな神経を侵して上肢に強烈な痛みをきたします（パンコースト腫瘍）。また、太い気管支を閉塞、あるいは胸水がたまって肺が小さくなれば呼吸困難がでます。肺がんが声帯の運動を支配する反回神経まで浸潤すると声がかずれます。肺がんが大静脈を圧迫すると、血液の戻りが悪くなり、首や顔、上肢が鬱血して腫れます（上大静脈症候群）。以上のように、かなり進行してから症状が出現するため、診断時には進行がんであることが多いのが現状です。



*Yasushi SHINTANI

1969年12月生
大阪大学大学院医学部卒業（1995年）
現在、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 呼吸器外科 医長、大阪大学大学院医学系研究科招聘准教授 医学博士 呼吸器外科
TEL：072-957-2121
FAX：072-957-8002
E-mail：yasushishintani@aol.com

肺がんが疑われた場合、まず病巣を発見する検査を行います。胸部X線単純写真やコンピュータX線断層写真撮影(CT)が主役ですが、とくにマルチスライスCTが導入され薄いスライス厚で撮影するため、多数の小病変が検出されるようになりました。血管系を描出するために造影剤を用いることで、がんと血管を区別することができ、さらにマルチスライスCTのデータを再構成して様々な角度で断面図を作成することができ、気管支や血管との関係をより明瞭に描出したり、気管支だけを取り出して内腔をカメラ(気管支鏡)で観察しているようなバーチャル画像を作ることができます。図2に当院で経験した手術症例を呈示しました。実際の気管支鏡像とマルチスライスCTで再構成した気管支内腔像を示しましたが、CT画像では色調を抽出することはできませんが、内腔の凹凸を正確に映し出しています。

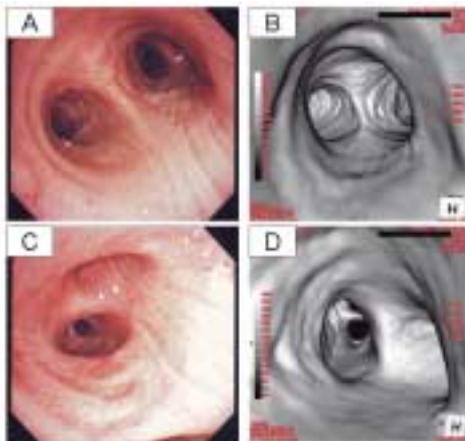


図2：気管支鏡写真とCTで再構成されたバーチャル気管支鏡との対比。
 (A) 気管支鏡で気管分枝部を観察、
 (B) 同部位をCTで再構成した画像、
 (C) 右上葉枝の気管支鏡像、
 (D) 同部位のCT再構成画像。

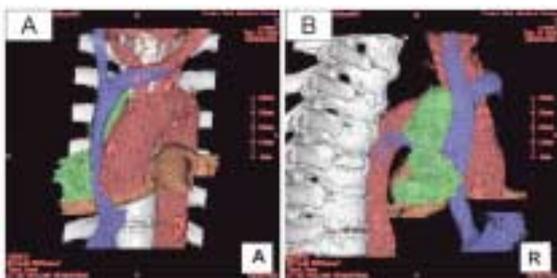


図3：マルチスライスCTで再構成された肺がんと周囲臓器。
 緑が肺がん、青は上大静脈、赤は大動脈、オレンジは肺動脈、白は椎骨。
 (A) 正面像、(B) 右側面像。

また、図3では、マルチスライスCTのデータを再構成して、肺腫瘍と周囲の大血管との位置関係を描出しました。肺腫瘍が上大静脈や肺動脈に接しており、部分的に圧排(浸潤)していることがわかります。こうした情報を術前から把握できることで、術式をシュミレートすることが可能で大変有用です。

肺がんの確定診断のためには、がん細胞や組織を顕微鏡で確認する必要があります(病理検査)。つまり、がんの一部をどこからか採取しなくてはなりません。最も侵襲の少ない検査は喀痰の細胞診です。これは痰を提出すれば検査ができるので、患者さんの負担は少ない検査です。しかし、肺野型のがんでは、喀痰にがん細胞が検出されないことがほとんどです。気管支鏡は胃カメラより細い電子内視鏡で、先端にカメラが付けられていて内腔を観察できるだけでなく、確定診断のために組織を採取(生検)することができます。肺野の末梢病変に対しても、X線テレビ透視下に細い鉗子やブラシを病巣へ命中させ、細胞や組織を採取できます。経胸壁針生検は、X線透視下やCTガイド下に胸の外から針を刺し、組織を採取する検査です。胸水があれば胸腔穿刺を行い、胸水の病理検査をします。これらの検査でもがん細胞、組織を確認できなければ、後に述べる胸腔鏡や開胸の手術で腫瘍を切除し、病理検査を行うこともあります。

また、肺がんを疑ったり、肺がんと診断された場合には、がんがどれだけ広がっているか(病期)を知る必要があります。肺がんは、通常近くのリンパ管に侵入することで、免疫機能を担うリンパ系の流れによって拡がり、肺周囲や縦隔のリンパ節に転移します。したがって、CTなどの画像診断で、肺周囲や縦隔のリンパ節が腫大していないかをチェックします。また、肺がんは、脳、骨、肝臓、副腎などへ拡がります。こうした離れた臓器へ転移することを遠隔転移といい、治療法に影響するため様々な方法で検査します。全身をCTや磁気反響画像を利用したMRI(magnetic resonance imaging)で検査したり、骨転移を同定する骨シンチグラフィを行います。またフルオロデオキシグルコース(FDG)を用いたPET(positron emission tomography)検査は、体内で糖代謝の更新している細胞にFDGが貯留することを利用し、FDGの集積程度でがんの存在を推測するもので、腫瘍病巣の発見に役立ちま

す。またPETと同時に撮影したCT画像を融合するPET/CTは、病巣部位に加えて悪性かどうかを推測することができ、肺がんの病期診断や再発のチェックに広く利用されるようになりました[4]。図4に示したPET/CT検査では、原発巣だけでなく肺門のリンパ節にもFDGの取り込みを認め、肺がんとリンパ節転移を疑います。

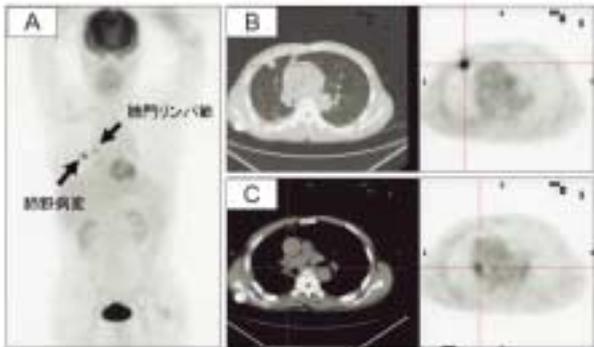


図4：PET/CT検査。
 (A) 全身画像。
 右肺野と肺門リンパ節に取り込みを認める。
 (B) 右肺野腫瘍のPET/CT画像。
 (C) 肺門リンパ節のPET/CT画像。

肺がんの病期を決定するためにTNM分類を用います。T因子は「大きさと周囲臓器との関係」、N因子は「リンパ節転移の範囲」、そしてM因子は遠隔転移の有無です。T1とT2は腫瘍径が3cmを超えるかどうかで分けられ、T3とは胸壁への浸潤、T4とは大血管などの隣接する臓器への浸潤を示します。N0はリンパ節転移なし、N1は肺内や肺門リンパ節までの転移、N2は縦隔リンパ節までの転移を示します(図5)。N3は鎖骨周囲や対側縦隔・肺門リンパ節への転移を意味します。M0は遠隔転移なし、M1は遠隔転移があることを意味し、M1ですと病期はIV期になります。図5に示したように、これらTNM因子の組み合わせで、肺がんの病期が決定されます[5]。

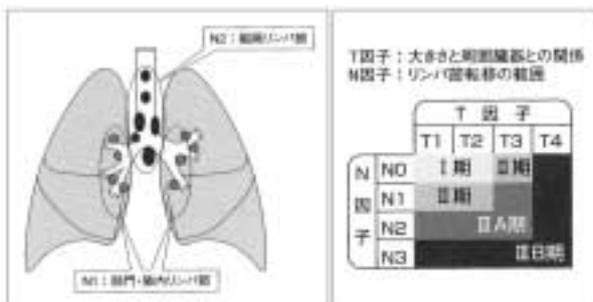


図5：リンパ節の分布と肺がんの病期分類。

肺がんの治療

非小細胞肺がんと小細胞肺がんで、治療法は大きく異なります。小細胞肺がんは進行が早く、病気が診断される時にはがん細胞はすでに体の他の部分に転移していることが多いため、通常化学療法を行います。また脳や骨転移に対して放射線療法を行います。脳転移を認めなくても、脳にがんができるのを防止するために、脳に放射線療法を行います(予防的全脳照射)。したがって、小細胞肺がんで手術が行われるのはまれです。

一方、非小細胞肺がんでは病期決定後、どの治療を優先するかを選択します。当院での非小細胞肺がんの治療方針を以下に示します。

非小細胞肺がんに対して、病期別に推奨される治療

- I A 期 外科治療
- I B - II B 期 外科治療(+術後補助療法)
- III A 期 外科療法、化学療法、放射線療法の集学的治療
- III B - IV 期 化学療法、放射線療法(+外科治療)

外科治療だけで治癒が期待できるのは、I A期の肺がんのみであり、I B - II B期では手術後の化学療法の有効性を示すデータが示されましたので、手術を受けたあとで化学療法を行うことがあります[6]。またN2が明らかなIII A期以上の肺がん症例には、術前に化学療法や放射線療法を施行してから手術を行ったほうが、予後が改善されると考えています[7]。さらに肺門リンパ節への転移巣のために血管や気管支の処理が困難な場合でも、術前治療によって転移巣が縮小し、肺切除量を減らすことができます。このように手術に加えて補助治療が注目され、肺がんを全身病と考えて集学的治療を行っていくことが一般的になってきました。一方、III B - IV期では、局所制御が困難であり、化学療法や放射線療法が主な治療法になります。

肺がんの手術療法

肺がんの手術は、がんを切除することを目的にしています。手術の適応条件として、手術により切除できること、根治できる可能性が高いこと、心肺機能など手術に耐えられることが挙げられます。

腫瘍の部位と大きさ、進行度によって、肺の切除量が変わります。右肺は上・中・下葉、左肺は上・下葉に分けられますが、肺がんでは肺葉を切除する肺葉切除以上が、肺がんの一般的な切除量と考えられています。また、肺がんは肺周囲や縦隔のリンパ節に転移するため、肺がんの根治手術では、肺周囲や縦隔のリンパ節を摘出します（リンパ節郭清）。摘出されたリンパ節はすべて病理検査が行われ、最終的にどこまでがん細胞が広がっていたかを示す病理病期が決定されます。

最近では、CTなどの画像診断が進歩したため、肺野型早期肺がんが多数発見されるようになり、縮小手術の是非が検討されています。つまり、肺がんに対して、肺葉切除は行わず、部分切除や区域と呼ばれる肺葉を解剖学的に分割した部分を切除する術式が考案され、広く行われています。肺は切除された量に比例して機能が低下するため、肺切除量は少ない方が術後の肺機能は良好といえます。肺機能低下は、計算上、右上葉切除で約15%、右S3区域切除では約5%低下することになります(図6)。最近、CTによる検診で発見されるGGO (ground glass opacity) と呼ばれる淡い陰影が目目されるようになりました。肺がんであることが多いのですが、発育が緩慢な細気管支肺胞上皮がんや前がん病変であることが多く、縮小手術のよい適応と考えられています[9]。実際に症例を図7に呈示します。検診のCTで1cm大の淡いスリガラス陰影(GGO)を指摘されましたが、胸部X線写真では同定されないため、気管支鏡で病巣からの組織の採取が困難だと考えました。手術を施行し、肺部分切除で早期肺がん(細気管支肺胞上皮がん)と診断され、腫瘍が存在する区域(上葉の3分の1、図6でS1部分)を追加切除しました。現在術後2年が経過しましたが、再発兆候は認めていません。今後このような縮小手術が増えることが予想されますが、新しい治療法を確立するためには長期にわたる予後調査が必要であり、縮小手術の確立にはさらなる症例の蓄積が必要です。

縮小手術と同様に、患者さんの負担を軽減することを目的に、急速に発達したのが胸腔鏡下手術です。胸に小さな傷をつけて行う手術方法であり、図8のように1-2cm程の切開を複数作成し、そこからカメラと手術道具を挿入して行う手術です。胸腔鏡手術、鏡視下手術、VATS (video-assisted thoraco-

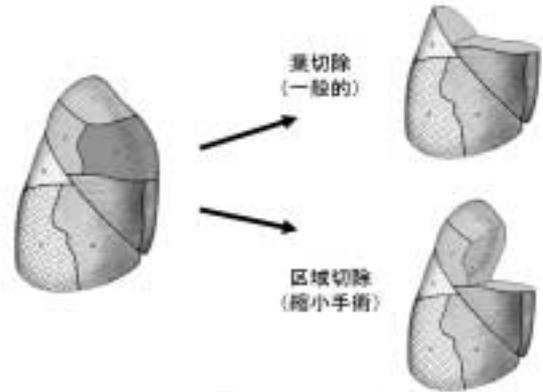


図6：葉切除と区域切除。

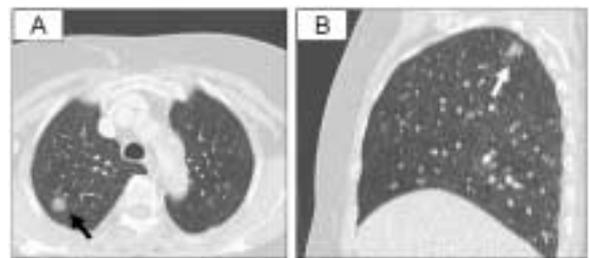


図7：症例呈示。CTでGGOを指摘された。
(A) 高分解能CTで描出した淡い陰影(GGO)
(B) マルチスライスCTで再構成した、矢状断(しじょうだん、体軸方向)画像。
(C) 部分が病変)

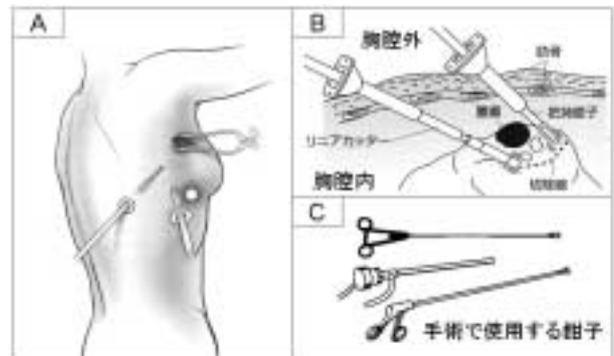


図8：胸腔鏡手術の模式図。

scopic surgery)とも言われています。こうしたカメラ下の手術は、医療器具の著しい向上の恩恵にあずかり、進歩してきました。胸腔鏡下手術の利点は手術の傷が従来の方と較べると小さく美容上優れていること、手術の後の痛みが少なく、早期に退院が可能であることです。胸腔鏡下手術の欠点は外科医に新たな技術が必要で負担になり、できる手術が限られていること、出血など tossa の対応が遅れることです。胸腔鏡手術を行っていて、従来の開胸に途中で変更しなくてはならないこともあります。また、リンパ節郭清について、胸腔鏡下手術で可能とする意見と、リンパ節転移が明らかな場合(TNM

分類でN1以上)には、十分なリンパ節郭清の必要性を考えると開胸手術で対応するべきだとする意見があり、結論を出すためには今後の症例の集積が必要です[10]。われわれの施設では、図9のごとく、胸腔鏡と小開胸を併せて行う胸腔鏡補助下手術を行っています。術者は小開胸創から胸腔内を直視するだけでなく、胸腔鏡からの映像をテレビモニターで見ることができます。これまでは血管や気管支、肺を切った後、糸で縫合修復してきましたが、最近では図10のような自動縫合器で、安全に臓器を切断することができるようになりました。小開胸創からは手が入らないので、糸で血管をしばるときには、深部結紮器という特殊な器具を使います。さらに、超音波凝固切開装置の開発によって、高周波で振動するブレードが蛋白質を変成させ、毛細血管を溶接

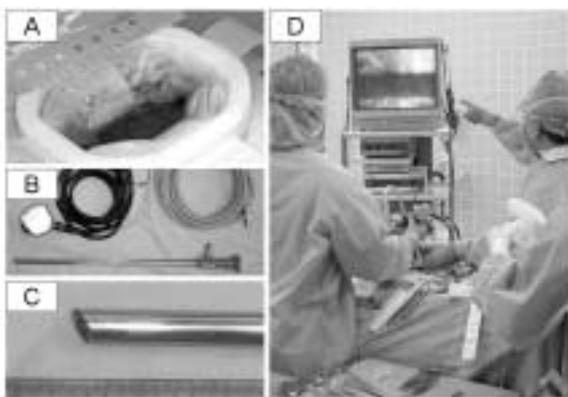


図9：当院での胸腔鏡手術の実際。
 (A) 小開胸創、
 (B) 手術で使用するカメラ(胸腔鏡)、
 (C) カメラの先端、
 (D) 胸腔鏡手術の様子。

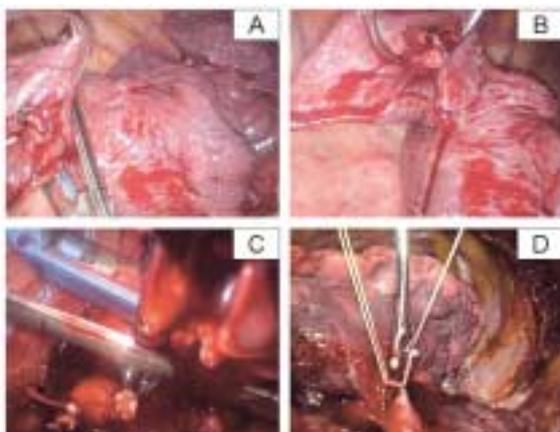


図10：胸腔鏡手術中の映像。
 (A) 自動縫合器で肺を切断、
 (B) 切断後の肺、
 (C) 自動縫合器で気管支を切断、
 (D) 深部結紮器で血管を結紮。

しながら切開していくことが可能で、迅速な内視鏡手術が可能になりました。

縮小手術が進歩する一方で、拡大手術も安全に行われるようになってきました。肺全摘術は片肺全体を切除するもので、術後に心臓に負荷がかかり心不全や不整脈を起こす頻度が高くなります。右肺を全摘出したのちのレントゲンをみると、摘出後の右胸腔は胸水などで充満しています(図11)。当然、術前に心・肺機能が悪い場合には、片肺を切除することは不可能です。また、肺全摘を避けるために気管や気管支を一度切り離してから、再度つなぎ直す手術(気管・気管支形成)も、すでに日常手術となっています。がん病巣や転移リンパ節を、気管・気管支の形成手技を用いることによりしっかり切除することで、根治性を高めることができます。図12に気管支形成術を示しました。気管支を管状に切除し、気管支を端々吻合にて再建しました。術後の気管支鏡で、吻合部の狭窄や屈曲がないことを確認しています。さらに、肺がんが隣接臓器に浸潤した場合に、

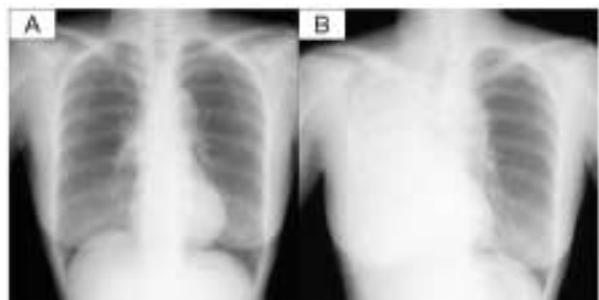


図11：右肺全摘を施行した症例。
 (A) 術前の胸部X線写真、
 (B) 術後の胸部X線写真。

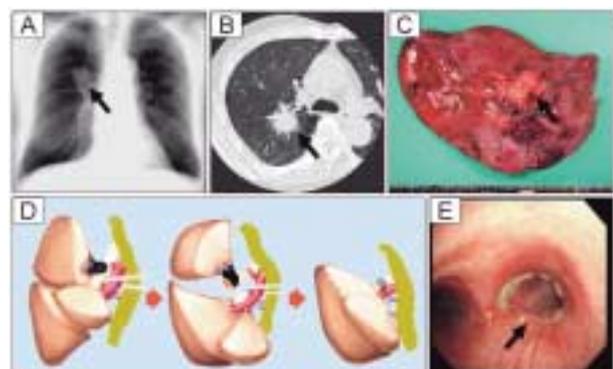


図12：気管支形成術を施行した症例。
 (A) 胸部X線写真、
 (B) CT画像(部が腫瘍)、
 (C) 切除標本(部が気管支管状切除部)、
 (D) 気管支形成術の模式図、
 (E) 術後気管支鏡像(部が吻合部)。

合併切除が行われることがあります。心臓、大動脈、上大静脈などの大血管系、食道、脊椎などですが、いずれも成績は良好とはいえません。しかし、局所制御を期待して手術に臨むこともあり、実際に長期生存される症例もあります。図13に大動脈を置換した症例を呈示しました。がん病巣を切除するために、大動脈を合併切除しゴアテックスでできた人工血管で再建しました[11]。最近では、次に述べる術前の放射線化学療法に進歩から、さらなる根治を目指した拡大手術の意義を考える必要があります。

当院で1990 - 2005年に施行した肺がん手術例で病理病期がIA - III Bであった1200例余りの術後生存曲線を図14に示しました。通常、がん死以外の全ての死因を含めて、生存率を算出します。病理病期別の5年生存率は、IA : 84.9 %、IB : 64.2 %、IIA : 56.2 %、IIB : 46.2 %、IIIA : 35.0 %、IIIB : 32.1 %でした。このように、進行肺がんでの手術成績はまだ不良で、外科治療では限界があることがわかります。

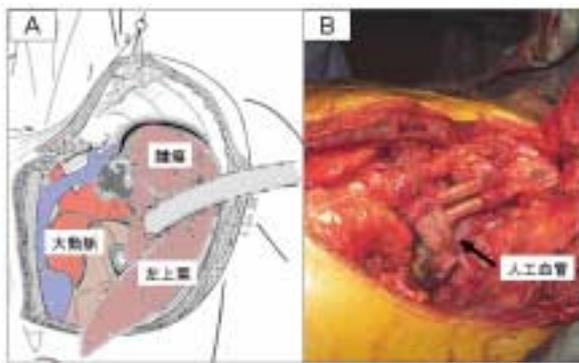


図13：大動脈を合併切除した症例。
(A) 模式図、(B) 術中写真。

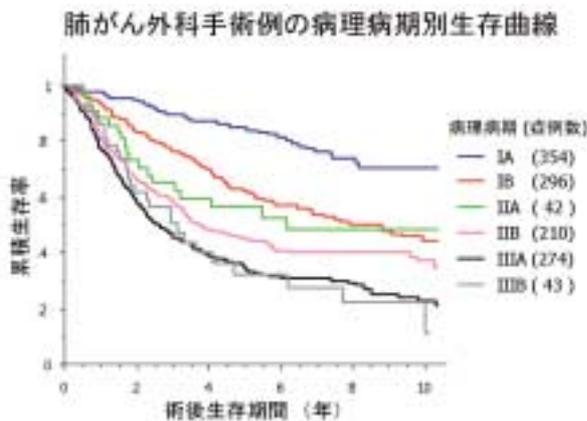


図14：大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター呼吸器外科における肺がん外科手術例の病理病期別生存曲線。

肺がんの化学療法・放射線療法

化学療法・放射線療法は、がんが見つかったときに進行していて手術が不可能な場合だけでなく、手術前後に根治性を高める目的に使用することがあります[12]。化学療法とは抗がん剤などの薬剤を用いた薬物療法で、手術が局所的な治療法であるのに対して、化学療法は投与された抗がん剤が血液に入り、全身に拡がったがん細胞の分裂と増殖を抑えることにより効果を発揮します。肺がんの治療にはシスプラチンといったプラチナ製剤を中心として、数種類の抗がん剤を組み合わせることで治療を行います。それぞれ毒性も異なるため、症例の状態によって最適な組み合わせを検討して使用します。放射線療法は放射線のもつエネルギーでがん細胞を死滅させる治療です。手術と同様に局所治療を目的に行いますが、可能な限り病巣に集中して照射することで、全身的な影響が少なく、全身状態のよくない患者さんでも治療が受けられます。がん病巣に高線量を集中させる方法は、コンピュータの発達とともに著しく進歩し、CTによる3次元治療計画など高精度な放射線治療が行われるようになりました。最近では、早期肺がんに対しても、病巣だけを多方向からピンポイントで狙い撃ちする定位放射線治療など、根治を目指した放射線治療も行われています[13]。また、多くの抗がん剤には放射線の効果を強める作用があり、両者を組み合わせることで治療成績が向上することがわかりました。われわれの施設でも、進行肺がんに対して、積極的に術前放射線化学療法を施行し、手術を行っています。図15に術前に放射線化学療法を行った症例を呈示します。治療前は切除が困難でしたが、術前放射線化学療法により腫瘍が顕著に縮小し、無事に肺がんの根治手術を行うことができました。

肺がんの分子生物学的研究の進歩

これまで、手術療法を中心とした肺がん治療について解説してきましたが、これらを組み合わせても、肺がん患者さんの生存期間の延長は到底十分とはいえません。近年、増殖シグナル伝達物質、細胞周期調節、血管新生、接着分子、アポトーシスなど、腫瘍の増殖や転移に関連する異常分子を標的とした薬剤の開発が進められています。肺がんの治療薬として、上皮成長因子(EGF)受容体を標的としたイレ

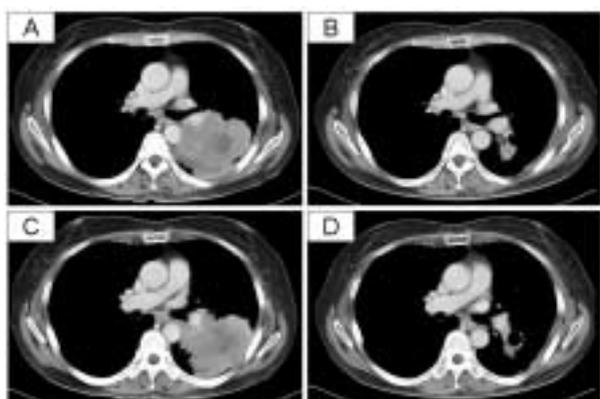


図15：症例呈示。放射線化学療法前後のCT画像。
(A)(C) 治療前CT、(B)(D) 治療後CT。

ツサ (Gefitinib) は、世界に先駆けて日本で承認されました。後にEGF受容体の遺伝子変異が薬剤感受性に大きく関わるとの報告がなされ、現在では検査や手術で採取したがん病巣を使ってEGF受容体の遺伝子変異を測定し、イレッサの効果や毒性を予測しています[14]。その他、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) のモノクローナル抗体であるアバスチン (Bevacizumab) など様々な分子標的薬が開発され、臨床試験が進んでいます。

また、がんの転移過程に関する基礎的研究により、転移のメカニズムや関連分子が明らかになりつつあり、様々な細胞接着因子、基質分解酵素、増殖因子が関わっていることがわかってきました。これらの分子メカニズムを把握しブロックすることは、がんをdormant (非活動的) な状態に維持するという新しい治療法につながる可能性があります。がんは局所で大きくなり、転移を起こすから生命を脅かします。われわれは、がん細胞が転移を起こす際に、がん細胞が原発病巣から離れるメカニズムに注目しています。転移の最初のステップで、かたまりになっているがん細胞が、細胞間接着力が低下することでバラバラになり、原発巣から離脱します。これを上皮間葉転換 EMT (epithelial mesenchymal transition) といい、離脱したがん細胞がリンパ管や血管に侵入し浸潤、転移を起こすと考えています。これまでに、細胞実験や動物モデルを用いて、EMTを抑制することでがん細胞の転移を抑えることを報告してきました[15]。さらに、このEMTを起こしている細胞ほど抗がん剤が効きにくいことが判明し、今後EMTを抑制する臨床治療の開発が急務であると考えています[16]。

おわりに

進行肺がんだけでなく早期肺がんでも手術後に再発する場合があります。外科単独治療では限界があります。外科治療は手技、麻酔、医療器具の進歩や外科医の教育により、安全、低侵襲、高度になっていますが、がん治療という意味ではなかなか進歩がみられません。がん克服のためには、抗がん剤や分子標的薬など新しい治療の開発が必要で、発がん、転移、抗がん剤の感受性や耐性化などの分子メカニズムの解明が不可欠です。そのためには、基礎研究者と臨床医との密接な連携が必要であり、それこそが大学病院や専門病院の使命であると考えています。

- [1] World Health Organization, Histological typing of lung and pleural tumours. 3rd edition, International histological classification of tumours, 1999.
- [2] 特定非営利活動法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (WJTOG) よくわかる肺がん, 2007.
- [3] Pope CA 3rd et al., Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. JAMA 287:1132-41, 2002.
- [4] Birim O, et al., Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. Ann Thorac Surg 79:375-382, 2005.
- [5] 日本肺がん学会, 肺癌取扱い規約, 金原出版株式会社, 2003.
- [6] Tsuboi M, et al., The present status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 13:73-7, 2007.
- [7] Nagai K, et al., A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage III A N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). J Thorac Cardiovasc Surg 125:254-260, 2003.
- [8] Ferguson MK, Thoracic Surgery atlas, Saunders Elsevier, 2007.
- [9] Kodama K, et al., Treatment strategy for patients with small peripheral lung lesion (s):

- intermediate-term results of prospective study. Eur J Cardiothorac Surg 34:1068-74, 2008.
- [10] Whitson BA, et al., Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. Ann Thorac Surg 86:2008-16, 2008.
- [11] Ohta M, et al., Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 129:804-8, 2005.
- [12] Thomas M, et al., Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 9:636-48, 2008.
- [13] Timmerman RD, et al., Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. J Clin Oncol 25:947-52, 2007.
- [14] Lynch TJ, et al., Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 350:2129-39, 2004.
- [15] Shintani Y, et al., Collagen I promotes metastasis in pancreatic cancer by activating c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 and up-regulating N-cadherin expression. Cancer Res 66:11745-53, 2006.
- [16] Thomson S, et al., Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. Cancer Res 65:9455-62, 2005.

