

肺癌に対する光線力学的治療

光線力学的治療の進歩と非小細胞肺癌に対する適応拡大

原田匡彦¹

要旨 中心型肺癌の治療戦略として機能温存を考慮に入れた内視鏡レーザー療法は、処置後の肺機能低下が少なく低侵襲治療法としての地位を確立しつつある。中でも光線力学的治療法(photodynamictherapy; PDT)は、腫瘍を選択的に壊死させることから、安全性が高くまた他の治療法とのcombinationも容易で応用範囲が広いと期待されている治療法である。PDTは腫瘍親和性光感受性物質(フォトセンシタイザ)とレーザー光によって引き起こされる光化学反応を利用した治療法で、癌組織中に活性酸素を生成させ、その力によって癌組織を壊死させるものである。予め患者に薬品(Photofrin[®])を静注し、癌組織と正常組織における薬品濃度差が最大となる48~72時間後に、薬品の励起波長と一致する波長(630 nm)のレーザー光を照射すると、これによって癌細胞に取り込まれた薬品が励起され、薬品の持つエネルギーは癌組織中の酸素に移乗して一重項酸素(活性酸素)を生成するが、この活性酸素の殺細胞性によって癌細胞を壊死させるのが本法の原理である。現在、日本における呼吸器領域でのPDTの適応は、手術等の他の根治的療法の不可能な場合あるいは肺の機能温存が必要な患者に他の治療が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な病変とされており、早期肺癌(病期0期または病期I期肺癌)のみに限定されている。教室では1978年からの基礎実験を経てPDTの臨床応用を開始し1980年には世界で第1例目の中心型肺癌の気管支鏡下PDTを行った。2003年12月までにPDTを行った早期肺癌症例は221病巣に達し、84.6%の完全寛解(CR)を得た。Retrospective analysisの結果より、根治するための絶対的適応基準として腫瘍最大径が1 cm以下、腫瘍遠位端確認可であることが極めて重要で、これを遵守すればPDT単独治療でも根治が見込めると考えている。本論文では近い将来中心型早期肺癌に対する治療戦略の中心となるであろうPDTについて、治療前適応評価(蛍光内視鏡検査、経気管支内視鏡エコー)、治療の方法・コツ、臨床成績について紹介し、さらに適応拡大に向けた進行癌に対するトライアルについても紹介する。(肺癌. 2005;45:687-692)

索引用語 光線力学的治療法(PDT)、非小細胞肺癌、肺門部早期肺癌、フォトフリン、レザフィリン

Recent Advances in Photodynamic Therapy; An Expanding Role in Non-small Cell Lung Cancer

Masahiko Harada¹

ABSTRACT Endoscopic laser treatment has been recognized as a lung-sparing local therapeutic modality that can achieve remarkable responses. In particular, photodynamic therapy (PDT) is able to obtain selective tumor necrosis safely and without unacceptable effects on surrounding tissue. PDT is a specific term that refers to the interaction of light with a photosensitizing agent in the presence of molecular oxygen, resulting in an oxygen-dependent photochemical process. The photosensitizing agent (e.g. Photofrin) absorbs photons of the appropriate wavelength (e.g. 630 nm) becomes an excited triplet species of the photosensitizer, and then transfers its energy to ground-state triplet oxygen to

¹東京医科大学外科学第一講座。
別刷請求先：原田匡彦，東京医科大学外科学第一講座，〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院内。

¹First Department of Surgery, Tokyo Medical University Hospital, Japan.

Reprints: Masahiko Harada, First Department of Surgery, Tokyo Medical University Hospital, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

produce excited-state singlet oxygen. Singlet oxygen is a cytotoxic agent that produces cell death through interaction with cellular components. In Japan, PDT for the treatment of early hilar non-small cell lung cancer (stage 0 and I) was restricted to patients for whom the usual treatments for lung cancer were not appropriate, preservation of lung function was required, and in whom the distal tumor margin was clearly visible. We started fundamental studies of PDT in 1978, then applied it to clinical use. In 1980, the first PDT in the world for a patient with early hilar lung cancer was performed via bronchoscopy in our institute. By the end of 2003, the number of centrally located early stage lung cancer lesions treated curatively by PDT reached 221 lesions, and complete response (CR) rate was achieved in 84.6% (187 out of 221 lesions). According to retrospective analysis, curative treatment of early hilar lung carcinoma is possible using PDT alone when the tumor size is below 1 cm and the distant margin of the lesion is visible. Furthermore, the endoscopic evaluation before treatment seems to be a crucial factor in PDT. This paper reviews the experience of our institution; pre-treatment evaluation (autofluorescence diagnosis, EBUS) the art of PDT and results of clinical application. The expanding role of PDT in advanced lung cancer (e.g. palliative PDT, pre-operative PDT) is also discussed(*JJLC*. 2005;45: 687-692)

KEY WORDS Photodynamic therapy (PDT), Non-small cell lung cancer, Micro-invasive lung cancer, Photofrin, Laserphyrin

はじめに

光線力学的治療法(photodynamictherapy; PDT)とは、限局した表層性腫瘍または隆起性腫瘍に対し選択的治療を目的とした癌の低侵襲治療法の一つである。作用原理はレーザー光線による腫瘍焼灼ではなく、光感受性物質とレーザー光線による光化学反応によるものであり熱効果(thermal effect)ではない。この光化学反応の惹起によりレーザー照射局所の組織内に活性酸素が産生され腫瘍細胞は壊死に陥る。この治療を成功させるには、腫瘍親和性を有する光感受性物質、これを励起して光化学反応を惹起する低出力レーザー光線、治療組織内の溶存酸素の三要素が不可欠である。

PDT の基礎

PDT の殺細胞効果のメカニズムは完全には理解されていないが、物理化学的には光感受性物質の分子が光のエネルギーを吸収し、このエネルギーを酸素の存在下で他の分子に与える時に起こる光化学反応によって引き起こされることが解明されている。光により励起された光感受性物質は、二つのタイプの反応を引き起こす。Type I の反応は電子伝達過程であり、Type II の反応はエネルギー伝達過程である。Type I 反応で産生されるフリーラジカルは組織内溶存酸素と反応を起こし、フリーラジカル連鎖反応を引き起こす種々の酸化物質を産生する。Type II 反応では、レーザー光のエネルギーにより腫瘍内光感受性物質は励起一重項状態となる。このとき一部は蛍光を發して基底状態に戻るが、大部分は無輻射的に三重項状態となる。この状態から一部はリン光を放出

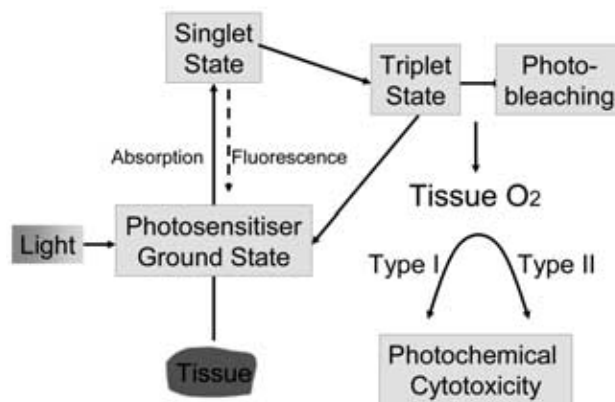


Figure 1. Diagram of photochemical reaction in PDT.

して基底状態に戻るが、他は腫瘍組織内溶存酸素にエネルギーを転換し、このエネルギーの供給を受けた酸素は励起されて一重項酸素(singlet oxygen)となる。この一重項酸素によって、腫瘍細胞は変性壊死に陥るものと考えられている(Figure 1)。PDT の殺細胞効果は主として Type II 反応であると考えられているが使用する光感受性物質の種により若干異なる？

Porfimersodium (Photofrin[®] ; ワイスレダリー) の場合、静脈内投与した後薬剤は正常組織より急速に排出されるが、約 48 ~ 72 時間後、腫瘍には肝臓、腎臓、脾臓及び皮膚の約 3 ~ 10 倍集積し数日間集積していることが知られている。Photofrin が腫瘍に選択的に集積する機構は未だ解明されていないが、lipoprotein 親和性、化学構造、Endocytosis、Vascular leakage、腫瘍内 pH などが関係すると考えられている。凝集した Photofrin は腫瘍新生血

管内に集積するが、腫瘍内リンパ管の排出が乏しいために Photofrin が長期に腫瘍内に集積されるともいわれている。³ Photofrin-PDT 殺細胞効果の直接的作用はミトコンドリアの障害に伴う細胞呼吸障害によるものと推測されている。^{4,5} また最近の研究では腫瘍血管も障害部位とされ、血管閉塞や破壊・虚脱を起こすことや⁶ 出血や低酸素状態を引き起こしこれによりアポトーシス・ネクロシス両方とも誘導し、細胞壊死を起こすことも明らかになっているが、Talaporfinsodium(Laserphyrin[®]; 明治製薬)による PDT ではこの効果が強い。

PDT の適応

日本における PDT は、中心型早期肺癌に対して腫瘍親和性光感受性物質の Photofrin とエキシマ・ダイ・レーザー(浜松ホトニクス)または YAG-OPO レーザー(石川島播磨重工業)との併用で 1996 年より保険適用となっている。Photofrin-PDT の対象となる肺癌は、早期肺癌(病期 0 期または I 期肺癌)に限定されているが、これは内視鏡的に病巣の末梢全容が観察でき、気管支軟骨までにとどまり、レーザー光照射が十分に可能な中心型病変である。先立って行われた Photofrin-PDT の Phase II study では、日本のデータでは 84.8% の CR、米国のものは 69.6% の CR であった。^{7,8} Photofrin-PDT ではレーザー装置が大型でメンテナンスの必要性があり高価であることや Photofrin の副作用として遷延する皮膚日光過敏症があることなどが問題となっていたが、最近これらの問題を解決する第二世代の PDT も開発され承認されたため、より簡便に PDT が施行できるようになった。2003 年 10 月に Laserphyrin と PD レーザー(松下電器産業)を用いた Laserphyrin-PDT が保険適用となったが、先立って行われた全国 10 施設での Phase II study での CR 率は 84.6% で Photofrin-PDT とほぼ同等であった。⁹ 使用される薬剤、レーザーの詳細については文献を参照されたい。

PDT 手技について

従来の PDT では、Photofrin 2.0 mg/kg を静脈投与 48 時間後にエキシマ・ダイ・レーザーまたは YAG-OPO レーザーを用いてレーザー照射する。Laserphyrin の場合は、40 mg/m² (1.0 mg/kg) を静脈投与 4 時間後にダイオード・レーザーを用いてレーザー照射する。レーザー照射は、軟性気管支鏡の生検チャンネルよりマイクロレンズ付きファイバーまたはシリンドリカルファイバーを通して病巣にレーザー照射する。早期肺癌に対しては表面照射法を行うが、垂直方向にレーザーが照射可能な場合はマイクロレンズ付きストレートファイバーを用い、接線方向に腫瘍が存在するときはシリンドリカルファイ



Figure 2. PDT scene in the laser intervention theater.

バーを用いる。レーザー照射エネルギー密度は、100 J/cm² である。照射時間の計算は理論上 $Time(sec) = [Energy\ density(J/cm^2) \times Area(cm^2)] / [Output\ power(mJ/pulse) \times Pulse\ frequency(Hz)]$ で計算されるが、正確な照射量評価は呼吸移動や、喀痰などの要因により不可能である。十分な治療効果を得るために、治療前にパワーメーターによるレーザーの出力計測は不可欠である。病巣が広範である場合には、オリンピックマークのようにできる限り照射範囲を覆いかぶせるような方法(overlay method)がよい。照射は末梢側からあてていくのが重要である。後から末梢にあてようとすると、浮腫による狭窄でファイバーが入らない場合がある。Spur をまたぐような病変では spur をサンドイッチ状にはさんで照射した後、直視できる中枢部分をストレートファイバーで照射する。繰り返すが、照射範囲が重なったほうが治療効果上は安全と思われる。

治療は管理下におかれたレーザー治療室で行う(Figure 2)。レーザー照射中の患者の侵襲は通常の気管支鏡検査と変わらない。気管支鏡検査と同様の前処置(硫酸アトロピンの筋注と 4% キシロカインスプレーによる喉頭麻酔)で基本的には十分であるが、咳嗽反射の強い症例ではドルミカム等による sedation 下に PDT を行ったほうが治療時間を短縮できるとともに、咳嗽がないためむしろ安定した血中酸素濃度を保てる。全例血中酸素飽和度モニターを装着し、必要に応じて経鼻カニューラによる 3 l 酸素投与下に治療する。当院では、モニターと気管支鏡間に有害な波長をカットできるフィルターを挿入しているのでサングラスは使用していない。

PDT 前の病巣評価法(蛍光内視鏡と超音波内視鏡)

これまでの経験から、当院では PDT 絶対的適応を組織型は扁平上皮癌で、腫瘍が可視範囲で径 1 cm 以下であり、深達度が粘膜下にとどまる病変と判断している。現

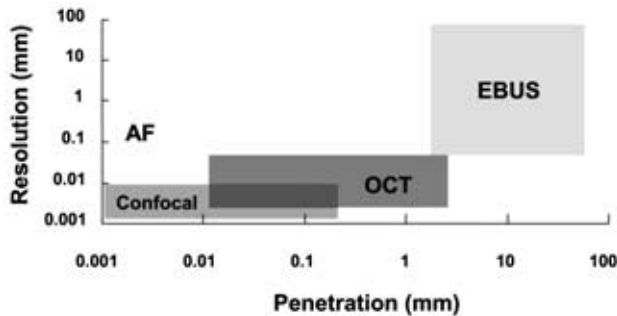


Figure 3. Pre-treatment evaluation, -resolution and penetration of diagnostic tools.

在では、病巣の表層浸潤に関しては蛍光内視鏡検査を、壁内深達度に関しては超音波内視鏡検査を施行し客観的に病巣の進展を把握し適応決定がなされている。Figure 3のごとく蛍光内視鏡検査での診断は病巣範囲同定にすぐれるものの、深達度診断には不向きであるために両者を併用して治療効果を上げる努力をしている。筆者は病巣周囲の情報はPDT時のレーザーあて残しに起因する再発予防の観点から極めて重要と考えており、蛍光内視鏡診断が病巣の癌・前癌病変の早期発見のみならず、PDTなどの治療効果改善に役立つと確信する。蛍光内視鏡検査では、腫瘍特異性精度のみならず画像の見やすさ・装置の使い勝手向上などが今後の課題である。

PDT 後のフォローについて

壊死物質・粘液・喀痰などの吸引が必要で、1, 3, 7 病日に行っている。Photofrin-PDTでは薬剤の排泄が遅いため、追加照射も注射後1週間以内であれば有効である。治療効果判定は、治療1ヶ月以降に内視鏡的及び病理学的に行い、完全寛解(CR)、部分寛解(PR)、変化なし(NC)の判定を行う。(CRを確認できた際はその時点からCR導入とし、その後1ヶ月CRが継続できたらCR確定としている。)

Photofrin-PDTで副作用としてもっとも問題になるものは、約4~6週にわたる光線過敏症であるが、これが遮光を必要とするため在院日数増加の一因となっている。新薬のLaserphyrinを用いた場合は光線過敏症は大きく改善し約2週で消失する。⁹

PDT 治療成績

1980年3月から2002年3月までの間に当院においてPDTが施行された内視鏡的肺門部早期肺癌167例221病巣(肥厚型173病巣、結節型37病巣、ポリープ型11病巣)を対象とし、PDT効果判定を、腫瘍存在部位・腫瘍最大径・臨床病期・内視鏡的腫瘍遠位端確認可否・内

Table 1. Results of PDT for Early Hilar Lung Carcinoma

Lesions (Cases)	CR (%)	PR	CR but Rec.
221 (167)	187 (84.6%)	34 (15.3%)	22 (10.0%)
Combined therapy			
		3	10
		22	5
		4	1
		4	2
			1
		1	3

CR: Complete Remission, PR: Partial Response, Rec.: Recurrence

視鏡的所見別にレトロスペクティブに検討した後、著効率(CR rate)を算定した。組織型は6例を除いた全例扁平上皮癌であったが、これらの症例は低肺機能または手術拒否のためPDTが施行された。レーザー装置はアルゴン・ダイ・レーザーまたはエキシマ・ダイ・レーザーが使用された。221病巣中187病巣(84.6%)にCRが得られた。¹⁰ PRの34病巣(15.3%)には、再PDT、放射線療法、化学療法、手術療法などが追加施行され、最終的には100%のCRが得られた。一旦CRを得た後の再発は22病巣(10.0%)に見られた(Table 1)。腫瘍長径別では、1.0 cm未満で152病巣中144病巣(94.8%)、1.0 cm以上2.0 cm未満で38病巣中31病巣(81.6%)、2.0 cm以上で31病巣中12病巣(38.7%)にCRが得られた。腫瘍径1.0 cm未満のCR率(94.7%)と1.0 cm以上1.0 cm未満のCR率(62.2%)との間に統計学的有意差を認めた($P < 0.0001$) (Table 2)。腫瘍遠位端確認が可能であったか不可能であったかを比較すると、可能であったものでは90.6%であったが、不可能であったもので64.0%のCR獲得にとどまり、この二群間に有意差を認めた($P < 0.0001$)。このうち、腫瘍遠位端確認可能かつ腫瘍径が1 cm以下の場合にはCR率が97.6%まで上昇した(Table 3)。各因子別の奏効率では、stage 0、腫瘍径<1 cm、腫瘍遠位端確認可といった因子が良好な奏効率を示したが、腫瘍存在部位と内視鏡的所見は奏効率に関係しなかった(Table 4)。CRが得られなかった理由として、病巣末梢が確認できなかったことに加え、病巣が実際には気管支軟骨に浸潤していたり、病巣の占拠部位がレーザー照射方向と接線方向にあり十分な照射が施行できなかったことなどが考えられた。これらのデータより、根治するための適応基準として腫瘍最大径が1 cm以下、腫瘍遠位端確認可であることが極めて重要で、これを遵守すればPDT単独治療でも根治が見込めると考えている。進展範囲を見極めるための蛍光内視鏡診断や進達度

Table 2. Results of PDT for Early Hilar Lung Carcinoma-Depending on Longitudinal Tumor Size

Tumor size (cm)	No. of lesions	CR (rate; %)	PR	CR but Rec.
< 0.5	56	53 (94.6%)	3	8
0.5 < 1.0	96	91 (94.8%)	5	9
1.0 < 2.0	38	31 (81.6%)	7	4
2.0	31	12 (38.7%)	19	1
	221	187 (84.6%)	34	22

Table 3. Results of PDT for Early Hilar Lung Carcinoma-Depending on Confirmation of Distal Margin

Confirmation of distal margin	No. of lesions	CR (rate; %)	PR	CR but Rec.
Visible (& less than 1 cm tumor)	171	155 (90.6%) (97.6%)	16	20
Invisible	50	32 (64.0%)*	18	2
	221	187	34	22

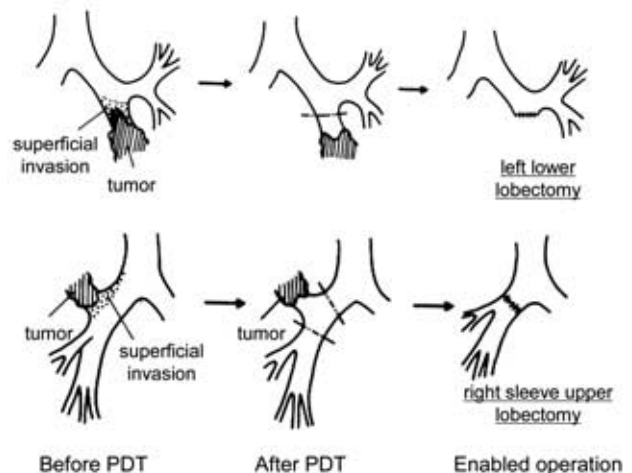
Table 4. Changes of Complete Remission(CR)Rate

Factor	CR rate (%)	P value
c-Stage		
0	95.4	
IA	60.3	< 0.0001
Tumor size (cm)		
< 1.0	94.8	
1.0	65.5	0.0485
Distant margin		
Visible	90.6	
Invisible	64.0	0.0004
Tumor size < 1.0 & Visible distant margin	97.6	

評価を目的とした超音波内視鏡診断などが治療効果を上
げる上で重要な役割をになうものと思われる。

術前 PDT による切除範囲縮小と手術適応の拡大

本法の目的は術前 PDT による手術適応拡大ならびに
切除範囲縮小効果を図ることである。術前 PDT の概念を
示す(Figure 4)。腫瘍が endobronchial に中枢側に表層浸
潤進展したような症例に対し予め PDT を行い、病巣範囲
の退縮を図った後、約 3 ~ 6 週間で手術を行うことで切除
範囲の縮小を図るわけである。たとえば、気管・気管分
岐部浸潤を示す、肺全摘を必要とする病変では、スリー
ブ葉切や標準肺葉切除で済ませることができたり、主気
管支への浸潤では標準肺葉切除で治癒可能な症例がでて
くる。患者背景は、36 例中、男性 32 例、女性 4 例で年齢

**Figure 4.** Concept of preoperative PDT with surgery.

は 51 ~ 79 歳で平均 62 歳であった。組織型は Sq ; 32 ,
Ad ; 2 , La ; 2 例 , 進展度では T1 ; 10 , T2 ; 14 , T3 ;
9 , T4 ; 3 例であった。全体として 36 例中 32 例において
切除範囲の縮小あるいは低肺機能のため手術不能と考え
られた症例を手術適応にすることができた。全身化学療
法や放射線療法などの種々の術前治療法と比較して、
PDT は正常組織への傷害は最小限であり、選択的に腫瘍
浸潤部位に抗腫瘍効果を与えることができるので、com-
bined modality の一法として有効と思われた。!

Palliative PDT について

閉塞を認める進行気管支癌に対する姑息的治療は、欧

米で盛んに行われている治療である。米国では進行食道癌に対する PDT の FDA 認可が先行した後に肺癌への適応となった。当初 micro invasive carcinoma への適応のみであったが後に palliation への応用も承認された。気道を閉塞するような病変に対する PDT であるが、ディフューザーファイバーを突き刺すような形で照射する。熱効果はないので、Nd-YAG レーザーのように perforation の危険性はなく、煙による呼吸阻害、爆発の危険もない。換気、循環動態も安定しており、粘液の増加のみでほとんど出血もない。PDT vs Nd-YAG の randomized phase III study¹² によると、total 211 例の検討で、当初の目的である閉塞改善効果では、治療後 1 週目で PDT 59% に対し Nd-YAG 58% とほぼ同等であるが、1 ヶ月以上の効果では 60% vs 41% と PDT の効果持続傾向が認められた。無気肺の改善に関しては、治療後 1 週目で PDT 35% に対し Nd-YAG 18%、1 ヶ月以上の効果では 35% vs 20% と、ともに PDT が持続的效果にすぐれていた。Palliative PDT においては、呼吸苦、咳嗽、咯血ほか自覚症状の改善効果が比較的長期に認められたとされ palliative treatment としての有効性が示唆されている。

おわりに

PDT は臨床応用が開始されて以来すでに 20 年が過ぎ、全世界的に機能温存を目的とした低侵襲治療法として確立されつつある。肺癌に対する根治を目的とした PDT は、肺門部早期肺癌という全体の中の非常に限られた、選びぬかれた症例にはあるが有効である。特に腫瘍全体が可視範囲でレーザー照射が可能な長径 1 cm 以内かつ深達度が粘膜下層までのものでは、より確実な効果が得られると考えられる。これらは Brachytherapy、Nd-YAG、Surgery などと比較検討した上で治療が選択されるべきである。進行肺癌に対する症状緩和目的の PDT は、日本においては認可されておらず controversial であり、発展途上の治療といえる。壁外性腫瘍の圧排進展に関しては stenting が必要で PDT の意義はほとんどない。治療の option として mechanical debriement、Nd-YAG、cryosurgery、radio wave などが比較検討されるべきで、将来の PDT 適応拡大に向けた randomized study が必要と思われる。化学療法・放射線療法・外科療法との併用による集学的治療としての位置づけも必要であろう。

REFERENCES

1. Hilf R, Warne NW, Smail DB, et al. Photodynamic inactivation of selected intracellular enzymes by hematoporphyrin derivative and their relationship to tumor cell viability in vitro. *Cancer Lett.* 1984;24:165-172.
2. Weishaupt KR, Gomer CJ, Dougherty TJ. Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photoactivation of a murine tumor. *Cancer Res.* 1976;36:2326-2329.
3. Bugelski PJ, Porter CW, Dougherty TJ. Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse. *Cancer Res.* 1981;41:4606-4612.
4. Gibson SL, Hilf R. Photosensitization of mitochondrial cytochrome c oxidase by hematoporphyrin derivative (HpD) in-vitro and in vivo. *Cancer Res.* 1983;43:4191-4197.
5. Kato H, Aizawa K, Shinohara H, et al. Cytomorphological changes caused by hematoporphyrin derivative and photodynamic therapy. *Lasers Life Sci.* 1986;1:13-27.
6. Harada M, Woodhams J, MacRobert A, et al. The vascular response to photodynamic therapy with ATX-S10Na (II) in the normal rat colon. *J Photochem Photobiol B.* 2005; 79:223-230.
7. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol.* 1993;11:1852-1857.
8. Cortese DA, Edell ES, Kinsey JH. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:595-602.
9. Kato H, Furukawa K, Sato M, et al. Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2003;42:103-11.
10. Kato H, Harada M. The use of photodynamic therapy for lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, eds. *Lung Cancer: Principles and Practice.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:842-849.
11. 原田匡彦, 加藤治文. 術前光線力学的治療法による縮小手術と手術適応の拡大. 末樹恵一, 人見滋樹, 編集. 先端医療シリーズ 26 呼吸器外科 呼吸器外科の最新治療. 東京: 先端医療技術研究所; 2003:323-327.
12. Leroy M, Diaz-Jimenez JP, Moghissi K, et al. A phase III randomized comparative trial of photodynamic therapy (PDT) utilizing Photofrin versus thermal ablation therapy using the Nd: YAG laser for obstructing endobronchial lung cancer. *Ann Oncol.* 1998;9 (Suppl 4) 4000.