

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10823

研究課題名(和文) 唾液腺導管癌の新規治療戦略に向けたバイオマーカーの発現と遺伝子変異の包括的解明

研究課題名(英文) Prognostic and histogenetic roles of biomarker immunoprofile and gene alteration in salivary duct carcinomas

研究代表者

多田 雄一郎 (Tada, Yuichiro)

国際医療福祉大学・医学部・准教授

研究者番号：70292430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：唾液腺導管癌(SDC)における各種バイオマーカーの予後との関連や臨床病理学的意義を検討した。アンドロゲン受容体陰性、CK5/6陽性、p53-極陰性/極陽性、TP53短縮型変異は、独立予後危険因子であった。de novo発生SDCでは、PIK3CAとH-RAS変異の共在とBRAF変異を有する症例の確率が有意に高く、多形腺腫由来SDCではHER2蛋白過剰発現・遺伝子増幅やHER3・EGFR蛋白過剰発現を示す割合が有意に高いことが判明し、SDCの発癌機序は組織発生により異なることが示唆された。さらに、TP53ミスセンス変異とp53 極陽性、TP53短縮型変異とp53極陰性とに強い相関性がみられた。

研究成果の概要(英文)：Salivary duct carcinoma (SDC) is an uncommon, aggressive malignant neoplasm of salivary gland. SDC can arise de novo or ex pleomorphic adenoma. We investigated the gene alterations and the immunexpression of biomarker immunoprofile in 151 SDCs. In multivariate analysis, the cases with androgen receptor negative, CK5/6 positive and p53-extreme negative/positive and the cases harboring TP53 truncating mutations were associated with shorter progression-free survival. SDCs ex pleomorphic adenoma more commonly overexpressed EGFR, HER2, HER3 and Ki-67 than de novo SDCs, and PIK3CA/H-RAS/BRAF mutations were more common in de novo SDC than in SDC ex-pleomorphic adenoma, suggesting that the mechanism of carcinogenesis of SDC varies depending on tissue development. Furthermore, a strong correlation was found between TP53 missense mutation and p53 positive, TP53 truncation mutation and p53 pole negative.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：唾液腺導管癌 HER2 アンドロゲン受容体 個別化治療 トラスツズマブ アンドロゲン遮断療法

1. 研究開始当初の背景

(1) 唾液腺導管癌の病理診断

唾液腺導管癌 (Salivary duct carcinoma; SDC) は、1991 年の WHO 分類第 2 版で初めて独立した分類となった腫瘍である。SDC は病理学的に浸潤性乳管癌に類似した組織型を呈することが特徴である。しかし、比較的新しい疾患概念であること、症例数が少ないこと、一般的に唾液腺癌は多彩な組織像を示すこと、などの理由から、SDC の病理診断は難しく、それには唾液腺を専門とする病理医の判断が必要不可欠である。SDC を対象とする臨床研究には、正確な病理診断に基づいた解析を行わなければならないが、今までの研究の多くはそれがなされていないことが大きな問題点となっている。

(2) 唾液腺導管癌の予後と予後予測因子の同定

SDC は唾液腺悪性腫瘍の中でも著しく予後不良であり、特に高率に遠隔転移を来すことが治療を困難にしている。SDC 139 例を追跡した申請者らの検討によれば、3 年粗生存率は 65% であり、原病死した 48 例中 45 例 (94%) に遠隔転移を認めた (加納、多田、長尾、他、日本耳鼻咽喉科学会、2014)。また、今までの免疫組織化学的検討では、相当数の SDC において androgen receptor (AR)、p53、HER2、EGFR が陽性を示すことが知られており、申請者らが過去に行った少数例の検討では、AR 陰性が独立した予後不良因子であった (Masubuchi T, Tada Y, Nagao T, et al. Int J Clin Oncol, 2014)。しかし、多数例の報告例はほとんどなく、種々のバイオマーカーの予後予測因子としての意義については未だ不明な点が多いのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、多施設で治療した過去の報告に例のない程の多数の SDC 症例を集積し、SDC の予後予測や新規治療法の効果予測に関与する様々なバイオマーカーを同定し、SDC における適切な術式や薬剤および放射線治療の選択などの治療方針の決定、さらには予後の改善に役立てることである。また、新たな個別化薬物治療に向けたバイオマーカーの開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) 予後予測因子や治療効果予測因子に有望なマーカーの発現。

採血データを含む各種の臨床情報と、AR、ER、ER、PgR、HER2、HER3、EGFR、p53、CK5/6、MUC1、PLAG1 および Ki-67 について免疫組織化学的に検討し、データベースを作成する。AR、ER、ER、PgR、HER2、HER3、および EGFR の判定基準は、乳癌におけるものに従う。Ki-67 標識率は、hot spot 領域にて腫瘍細胞 1000 個以上中の陽性細胞を率で

求める。

(2) FISH 法: HER2 と EGFR 遺伝子の増幅

HER2 と EGFR 遺伝子の増幅について FISH 法にて評価を行う。なお、乳癌の基準に従い、免疫組織化学で 3+ または FISH 法にて遺伝子増幅のあった症例を陽性と判定する。HER2 に関しては、既に 147 例において解析済みで、69 例 (47%) に遺伝子増幅が確認された。また、EGFR に関しては、予備実験として FISH 法よりも簡便で安価な chromogenic in situ hybridization (CISH) 法を用いて一部の症例を解析した結果、28 例中 9 例 (32%) に遺伝子増幅が認められた。今後は、HER2、EGFR 共に症例数を増やして検討する。

(3) DNA シークエンス法

PIK3CA、HRAS、NRAS、KRAS、TP53、BRAF 等の遺伝子変異

Hematoxylin 染色標本から Laser Capture Microdissection 法を用いて癌部を選択して DNA を抽出する。まず、乳癌で抗 HER2 治療薬である trastuzumab の治療抵抗性への関与が報告されている PIK3CA、HRAS、NRAS、KRAS、TP53、BRAF 等の遺伝子変異を DNA シークエンス法にて検討する。

(4) 統計解析

1) 唾液腺導管癌の予後予測因子の同定

患者の粗生存期間と無増悪生存期間を Kaplan-Meier 法により分析する。これらと関連する臨床的および病理学的因子を log-rank 検定を用いた単変量解析で抽出する。さらに、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、独立した予後予測因子の同定を行う。また、乳癌における組織学的グレード分類と核グレード分類が SDC の予後予測に役立つかどうかの検討を行う。

2) 唾液腺導管癌に対する新しい薬物療法の治療効果予測因子の同定

治療標的となりうる HER2、AR の発現状況により個別化治療を目指したサブタイプ分類を行う。

4. 研究成果

SDC の血液学的予後予測スコア (図 1A、B)

近年、全身の炎症・栄養状態・癌免疫状態を示す Surrogate marker として、末梢血により簡便に算出できる血液学的予後予測スコアがさまざまな癌腫で報告されている。SDC140 例について、血清 CRP 値、治療前アルブミン値と CRP 値の組み合わせによる mGPS と予後との関連を解析した結果、mGPS (1-2 点)、CRP (≥ 0.39 mg/dl) は、多変量解析にて独立した予後危険因子であった。全身あるいは腫瘍局所に炎症が生じている SDC では、予後不良であることが示された。

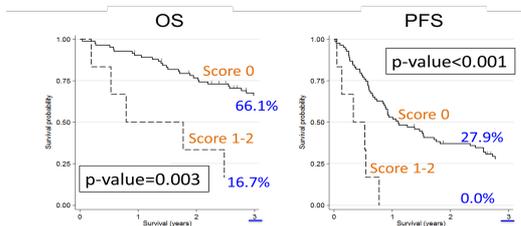


図 1A. mGPS による生存曲線 (Score0 vs 1-2)

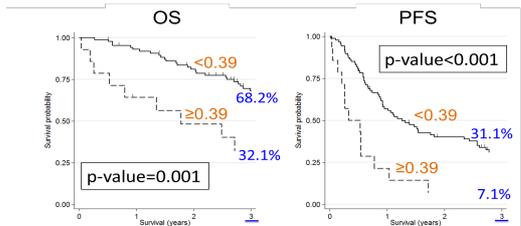


図 1B. 血清 CRP 値による生存曲線

バイオマーカー（以下 BM）の免疫組織化学的発現様式とそれらの臨床病理学および予後因子としての意義

【免疫組織化学染色の結果】中央判定にて、病理学的に SDC と診断され、標準治療を受けた 7 施設 151 症例を対象とした。免疫組織化学染色を行った BM とその陽性判定カットオフ値は、AR（標識率 20%）、ER（同 1%）、EGFR（同 30%）、HER3（同 1%）、MUC1（同 30%）、PLG1（同 1%）、および CK5/6（同 10%）、Ki-67（高値：同 40%）で、HER2 については全例 FISH 法も行い、乳癌の基準に準拠して、スコア 3+ あるいは HER2 遺伝子増幅ありの症例を陽性とした。p53 については、その染色性により極陰性 / 極陽性（extreme negative [EN]/extreme positive [EP]）と非極値（non-extreme [NE]）の 2 群に分けた。一方、乳癌の免疫組織化学的サブタイプ分類を参考にして、SDC 症例を ‘apocrine A’（AR+/HER2-/Ki-67 低値）、‘apocrine B’（AR+/HER2-/Ki-67 高値）、‘apocrine HER2’（AR+/HER2+）、‘HER2-enriched’（AR-/HER2+）および ‘double negative’（AR-/HER2-）の 4 群に分類した。‘Double negative’は、さらに ‘basal-like’（AR-/HER2-/EGFR あるいは CK5/6+）と ‘unclassified’（その他）に細分類した。

【予後解析】SDC 症例における各種 BM の陽性率は、AR（78%）、ER（97%）、EGFR（33%）、HER2（46%）、HER3（68%）、MUC1（78%）、PLG1（54%）、p53（EN/EP 例：44%）、CK5/6（30%）、および Ki-67（高値例：58%）であった。BM の発現様式と臨床病理学的因子との関連においては、多形腺腫由来 SDC 症例は de novo SDC 症例に比して有意に EGFR、HER2、および HER3 が陽性で（各々 P = 0.015、<0.001、および 0.045）、Ki-67 が高値を示した（P = 0.02）。BM の発現様式と予後との関連においては、多変量解析にて AR 陰性例と CK5/6 陽性例はともに有意に無病生存期間が短かった（各々 P = 0.027 と 0.004、図 2A、C）。さらに、p53-EN/EP

例は有意に全生存期間が短かった（P = 0.007、図 2B）。その他の BM と予後との有意な関連性はなかった（図 2D）。一方、改訂分類における各々のサブタイプの割合は、‘apocrine A’（24%）、‘apocrine B’（18%）、‘apocrine HER2’（35%）、‘HER2-enriched’（12%）、および ‘double negative’（11%）[‘basal-like’ [7%] と ‘unclassified’ [3%]] であった（表 1）。予後解析を行ったところ、‘apocrine A’症例はその他のサブタイプ症例よりも無病生存期間が有意に長かった。

【考察】本研究で得られた結果は、SDC の BM を用いた予後予測を可能にするものであり、将来的に SDC 患者に対する抗アンドロゲン療法や分子標的治療の適切な選択に役立つことが期待される。

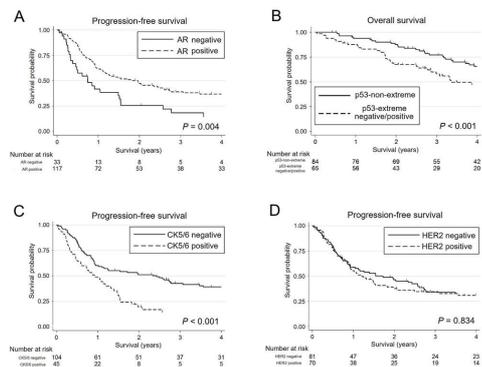


図 2 BM による生存曲線 (A; AR, B; p53, C; CK5/6, D; HER2)

subtype	AR	HER2	Ki-67	SDC 共同研究会 n=151
Apocrine A	+	-	low	36 (24%)
Apocrine B	+	-	high	28 (18%)
Apocrine HER2	+	+		53 (35%)
HER2-enriched	-	+		17 (12%)
Double negative	-	-		16 (11%)

表 1 SDC サブタイプ分類

癌シグナル伝達経路の解析

HER2 シグナル経路を主とする発癌に関連した蛋白の免疫組織化学的発現やその遺伝子変異に着目して検討した。免疫組織化学的には、シグナル経路の構成蛋白である p-mTOR、PTEN、p-Akt、PI3K について発現様式をみた。遺伝子解析は FFPE 検体より抽出した DNA をもとにダイレクトシーケンスを行い、BRAF (exon 15)、PIK3CA (exon 9, 20)、AKT1 (exon2)、H-RAS (exon 1, 2)、K-RAS (exon 1, 2)、N-RAS (exon 1, 2)、TP53 (exon 4-10) についてそれぞれの変異率・変異内容を調べた。これらの解析結果と、予後や組織発生（de novo か多形腺腫由来か）を含む臨床病理学的因子との相関関係について検討した。その結果、de novo 発生 SDC では多形腺腫由来 SDC に比べて PIK3CA と H-RAS 変異の共存と BRAF 変異を有する症例の確率が有意に高く、一方、多形腺

腫由来 SDC では HER2 の蛋白過剰発現・遺伝子増幅や HER3・EGFR の蛋白過剰発現を示す症例の確率が有意に高いという興味深い結果が得られ(表 2)、SDC の発癌機序はその組織発生により異なる可能性が示唆された。その他、TP53 missense 変異と p53 extreme positivity (p53 免疫染色における極端に高い核の標識率)、TP53 truncating 変異 (nonsense 変異・frameshift 変異)と p53 extreme negativity (p53 免疫染色における極端に低い核の標識率)とに強い正の相関が見られた。また、PI3K 陰性症例と PTEN loss を呈する症例では AR 染色率が有意に低いという結果が得られた。予後への言及として、p-Akt 陽性症例では全体として予後が良い傾向にあるという結果が得られた他、本腫瘍の無増悪生存期間における独立予後因子として TP53 truncating 変異を同定した。本研究は、稀ではあるが臨床的高悪性を呈する本腫瘍の多数症例を対象とした研究調査として意義深いものと考えられる。

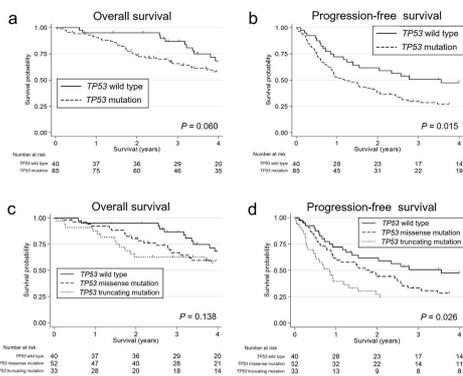


図 3 TP53 遺伝子変異形式による生存曲線

	HER2			HER3			EGFR		
	Neg.	Posi.	P値	Neg.	Posi.	P値	Neg.	Posi.	P値
de novo	43	14	<0.001	23	30	0.031	45	12	0.017
ex PA	35	54		23	66		54	36	
	TP53変異			PIK3CA変異			H-ras変異		
	Wild	Mut.	P値	(-)	(+)	P値	(-)	(+)	P値
de novo	20	29	N.S.	35	17	<0.001	34	19	<0.001
ex PA	19	52		70	7		75	4	

表 2 腫瘍発生によるバイオマーカー発現様式の比較

p53 expression	TP53 gene mutation status					
	N	Wild type	Mutation	P値		
p53	NE	71	31	40	0.002	
	EP + EN	53	9	44		
p53 expression	TP53 gene mutation status					
	N	Wild	Missense	Truncating	P値	
p53	NE	71	31	21	19	<0.001
	EN	18	3	5	10	
	EP	35	6	26	3	

表 3 p53 タンパク発現と TP53 遺伝子変異の関連

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

Fushimi C, Tada Y, Nagao T, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol.* 2017 Dec. doi: 10.1093/annonc/mdx771. 査読有 <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx771>

Shimura T, Tada Y, Nagao T, et al. Prognostic and histogenetic roles of gene alteration and the expression of key potentially actionable targets in salivary duct carcinomas. *Oncotarget.* 2017; 9: 1852 - 67.. 査読有 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22927>

Takase S, Tada Y, Fushimi C, Nagao T, 他 23 名. Biomarker Immunoprofile in Salivary Duct Carcinomas: Clinicopathological and Prognostic Implications with Evaluation of the Revised Classification. *Oncotarget.* 8: 59023-59035, 2017. 査読有 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19812>

Fushimi C, Tada Y, Nagao T, 他 4 名. A case of very elderly patient with multiple cervical metastases of salivary duct carcinoma successfully treated by anti-androgen and proton beam therapies. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.* 29, 56-60, 2017. 査読有 <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2016.08.003>

Kawakita D, Tada Y, Fushimi C, Nagao T, 他 22 名. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan. *Oncotarget.* 8: 1083-1091, 2017. 査読有 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13565>

Ueki Y, Tada Y, Nagao T, 他 2 名. Pathological response of salivary duct carcinoma to trastuzumab and docetaxel therapy: a case report. *Int Canc Conf J,* 5: 150-3, 2016. 査読有 <https://doi.org/10.1007/s13691-016-0247-9>

Otsuka K, Tada Y, Nagao T, 他 14 名. Clinical outcomes and prognostic

factors for salivary duct carcinoma: A multi-institutional analysis of 141 patients. *Ann Surg Oncol* 23: 2038-45, 2016. 査読有 doi: 10.1245/s10434-015-5082-2

多田雄一郎、【頭頸部癌に対する薬物療法-最新情報】唾液腺癌に対する薬物治療、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、査読無、90巻、3号、2018、pp244-251、DOI: 10.11477/mf.1411201527

多田雄一郎、切除不能・再発転移唾液腺導管癌に対するトラスツズマブ・ドセタキセル併用療法およびアンドロゲン遮断療法、耳鼻と臨床、査読無、63巻、Suppl.1、2017、pp S16-S20

多田雄一郎、【頭頸部悪性腫瘍の疑問に答える】治療選択 唾液腺導管癌に最も効果のある治療法は何ですか?、*JOHNS*、査読無、33巻、9号、2017、pp1232-1236
伏見千宙、多田雄一郎、他、顎下腺癌12例の検討、頭頸部外科、査読有、27巻、1号、2017、pp67-72、DOI: 10.5106/jjshns.27.67

松木崇、三浦弘規、多田雄一郎、他、副咽頭間隙に発生した多形腺腫の手術例45例の検討、頭頸部外科、査読有、27巻、1号、2017、pp53-59、DOI: 10.5106/jjshns.27.53

多田雄一郎、【耳鼻咽喉科処方マニュアル】頭頸部がん 唾液腺がん、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、査読無、88巻、5号、2016、pp314-317、DOI: 10.11477/mf.1411200975

Masubuchi T, Tada Y, Nagao T, 他9名. Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expression in salivary duct carcinoma. *Int J Clin Oncol* 20:35-44, 2015. 査読有 doi: 10.1007/s10147-014-0674-6.

〔学会発表〕(計 27 件)

Takahashi H, Nagao T, Tada Y, et al, Trastuzumab and docetaxel for HER2-positive unresectable salivary gland carcinoma: Updated results of a phase II trial. 2016 International Conference on Head and Neck Cancer, Seattle.

多田雄一郎、頭頸部の rare cancer 「唾液腺がん」. 第15回日本臨床腫瘍学会 学術集会ワークショップ11.

伏見千宙、多田雄一郎、他、唾液腺がん脳転移症例40例の検討、日本頭頸部癌学会、2017.05

岡田拓朗、多田雄一郎、他、再発転移唾液腺癌に対するカルボプラチン・ドセタキセル併用療法の検討、日本頭頸部癌学会、2017.05)

平井秀明、多田雄一郎、長尾俊孝、改め

て見直す唾液腺腫瘍における免疫染色の実践的な臨床病理学的意義 唾液腺腫瘍の病理診断と治療の観点から見た HER2 と AR 染色の意義、日本病理学会、2017.03

平井秀明、多田雄一郎、長尾俊孝、他、唾液腺導管癌では FOXA1 の発現が予後予測因子となる、日本病理学会 (2017.03)
加納里志、多田雄一郎、長尾俊孝、他、唾液腺導管癌における免疫組織化学的発現解析 多施設共同による152症例の検討、日本癌治療学会学術集会、2016.10
多田雄一郎、長尾俊孝、他、唾液腺腫瘍の細胞診 総論的理解を求めて 唾液腺腫瘍の臨床と細胞診、日本臨床細胞学会、2016.10、

平井秀明、多田雄一郎、長尾俊孝、他、唾液腺導管癌では FOXA1 の発現が予後予測因子となる、日本唾液腺学会、2016
多田雄一郎、他、HER2 陽性唾液腺導管癌に対するトラスツズマブ・ドセタキセル併用療法、口腔・咽頭科学会、2016.08
志村 智隆、多田雄一郎、長尾俊孝、他、唾液腺導管癌における標的遺伝子変異と免疫組織化学的発現の検討 その臨床病理学的因子との関連、日本頭頸部癌学会、2016.05

別府 慎太郎、多田雄一郎、長尾俊孝、他、根治手術を施行した唾液腺導管癌における術前採血マーカーの予後への影響、日本頭頸部癌学会、2016.05

岡田 拓朗、多田 雄一郎、長尾俊孝、他、耳下腺・副咽頭間隙に発生した hybrid carcinoma の2例、日本耳鼻咽喉科学会総会、2016.04

高橋秀聡、多田雄一郎、長尾俊孝、他、耳下腺悪性腫瘍の術前診断が手術方針および予後に与える影響の検討、日本唾液腺学会、2015.11

大塚邦憲、多田雄一郎、長尾俊孝、他、唾液腺導管癌の臨床成績と予後因子 多施設共同による141例の検討、日本唾液腺学会、2015.11

伏見千宙、多田雄一郎、長尾俊孝、他、耳下腺・副咽頭間隙に発生した hybrid carcinoma(多形腺腫由来唾液腺導管癌+筋上皮癌)の一例、日本唾液腺学会誌、2015.11)

志村智隆、多田雄一郎、長尾俊孝、他、唾液腺導管癌における標的遺伝子変異と免疫組織化学的発現の検討 その臨床病理学的因子との関連、日本唾液腺学会誌、2015.11

伏見千宙、多田雄一郎、長尾俊孝、他、アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌に対するアンドロゲン遮断療法の効果と安全性の検討、日本癌治療学会、2015.09

多田雄一郎、良性・悪性耳下腺腫瘍の術前診断どこまで可能か?どこまで必要か? 国際医療福祉大学三田病院におけ

る耳下腺腫瘍の術前診断と術式、全身治療の展開、日本口腔・咽頭科学会、2015.08)

高瀬聡一郎、多田雄一郎、長尾俊孝、他、唾液腺導管癌における免疫組織化学的バイオマーカーの予後因子としての意義 多施設共同研究による検討、頭頸部癌、2015.06

- 21 Hideaki Takahashi, Yuichiro Tada, Toshitaka Nagao, et al. Androgen Deprivation Therapy for Androgen Receptor-positive Unresectable Salivary Gland Carcinoma. 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology (ASHNO), 2015. 06.
- 22 Hideaki Takahashi, Yuichiro Tada, Toshitaka Nagao, et al. Trastuzumab Combined with Docetaxel for HER2-positive Unresectable Salivary Gland Carcinoma. 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology (ASHNO), 2015. 06.
- 23 大塚邦憲、多田雄一郎、長尾俊孝、他、多施設共同による唾液腺導管癌の後方視的観察研究 生存率および予後因子に関する検討、日本耳鼻咽喉科学会総会、2015.04
- 24 佐藤由紀子、長尾俊孝（招待講演）；唾液腺導管癌の悪性度評価- 多施設共同研究 -. 第104回日本病理学会総会コンパニオンミーティング、名古屋、2015.04.
- 25 高橋秀聡、長尾俊孝、多田雄一郎、他、HER2 陽性切除不能唾液腺癌に対する trastuzumab および docetaxel の併用療法 臨床第 II 相試験の経過報告、日本唾液腺学会誌、2014.11
- 26 高瀬聡一郎、多田雄一郎、長尾俊孝、他、唾液腺導管癌における免疫組織化学的バイオマーカーの予後因子としての意義 多施設共同研究による 147 例の検討、日本唾液腺学会誌、2014.11
- 27 伏見千宙、多田雄一郎、長尾俊孝、他、アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌に対するアンドロゲン遮断療法の効果と安全性の検討、日本癌治療学会、2014.06

〔図書〕(計 8 件)

多田雄一郎、中外医学社、唾液腺癌に対する薬物療法のエビデンスは；【EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2015-2016】V. 頭頸部腫瘍領域、B. 治療各論、8) 唾液腺癌、2015、650-656

多田雄一郎、文光堂、唾液腺腫瘍の治療、頭頸部腫瘍 1 唾液腺腫瘍 (腫瘍病理鑑別診断アトラス)、2015、216-222

多田雄一郎、文光堂、頭頸部腫瘍の治療、頭頸部腫瘍 2 頭頸部腫瘍 (腫瘍病理鑑別診断アトラス)、2015、268-274

Nagao T, 他 4 名. Salivary duct

carcinoma. WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th Edition, Lyon: IARC Press, 173-174, 2017.

Nagao T, 他 2 名. Oncocytic carcinoma. WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th Edition, Lyon: IARC Press, 182-183, 2017.

Nagao T, 他 3 名. Warthin tumor. WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th Edition, Lyon: IARC Press, 188-189, 2017.

Williams MD, Nagao T, 他 4 名. Carcinosarcoma. WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th Edition, Lyon: IARC Press, 179-180, 2017.

Chiosea S, Nagao T, 他 3 名. Squamous cell carcinoma. WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th Edition, Lyon: IARC Press, 182, 2017.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

多田 雄一郎 (TADA, Yuichiro)
国際医療福祉大学・医学部・准教授
研究者番号：70292430

(2) 研究分担者

長尾 俊孝 (NAGAO, Toshitaka)
東京医科大学・医学部・主任教授
研究者番号：90276709

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()