

前および術中に承諾を得ていたものである。

検査の意義

CTガイド下気管支鏡検査の意義は、通常のX線透視下では位置の確定ができない病変を生検できること、通常のX線透視下気管支鏡検査に比較してより高い精度かつ安全に生検が施行できること、生検場所を特定できることから検査結果を再評価できること、開発された技術を他の医療手技に発展できることである。

そもそもX線透視下気管支鏡検査は、通常の病変においても診断率はけっして高いものではなく¹⁾、とくに2cm以下の病変では診断率が50%をこえる報告はめずらしい²⁾。単に病変を可視化するのみで検査技術をなんら補助しないCTの使用は、このような気管支鏡検査の限界の解決法とはならない。

悪性腫瘍の診断において重要なことは、「その可能性」を否定することであるが、病変の一部を採取した検体からつくられた病理標本上で、全体の一部にしかないかもしれない悪性組織を否定することにはむりがある。さらに限局性すりガラス状病変などのように、病理上悪性を示すが長期に変化しない病変も

あるなど、絶対的であるべき確定診断の意義自体にも限界がある。

診断率だけを考えれば、明らかにすぐれるのは経皮的肺針生検であるが¹⁾²⁾、気管支鏡下生検に第一選択の座を譲り渡しているのは、その合併症が理由と考えられる。気胸といえども、とくにドレナージを要すれば患者の負担は大きく、出血ではまれに、播種や空気塞栓では時に致死性である。CTを使用すると、良性を含むより危険度の低い病変が発見されるため、確定診断手技の侵襲はいつそう低く抑える必要がある。

CTガイド下気管支鏡検査は、高精度の診断の可能性を、より低侵襲で提供できる点で意義が大きい。さらに検体採取部位を高分解能CTで特定できるため、採取検体の病理診断が画像診断と矛盾しない場合には、良性診断が得られた場合にもその信頼度はより高いと考えられる。このような特徴は通常の病変に対する気管支鏡検査においても意義があり、CTガイド下気管支鏡検査の適応拡大が期待される。

CTガイド下気管支鏡検査は、末梢肺野病変に低侵襲かつ正確に到達する技術であるため、これをベースにした種々の発展が期待される。たとえば、微小肺野病変を切除すると

からだの科学 243

●特別企画

前立腺の病気 北村唯一／編

前立腺の病気は増えているか 富田京一
前立腺の病気にはどんなものがあるか

北村唯一

前立腺の病気になりやすい人はいるか
鈴木和浩・松井 博・大竹伸明

前立腺の症状チェックと検査には
どんなものがあるか 伊藤貴章

前立腺炎の治療 伊藤直樹・国島康晴

前立腺肥大症の治療

吉田正貴・前田善寛・里地 葉

前立腺がんの内分泌療法 川上 理

前立腺がんの放射線治療

石川 晃・白石憲史郎

前立腺がんの手術治療

近藤幸尋・鈴木康友・西村泰司

前立腺がんの遺伝子治療 福原 浩

前立腺がんの予後とQOL 赤倉功一郎

前立腺の病気を予防する 野々村祝夫

好評発売中!
定価●1250円

きに病変の位置を示すためのマーカーを留置するCTガイド気管支鏡下バリウムマーキング³⁾⁴⁾や、末梢肺野の小型肺がんを局所で放射線治療するCT補助下経気管支腔内照射⁵⁾など、低侵襲かつ正確な治療関連手技の基本技術となっていくと考えられる。

しかし、検査の標準化のためにはその技術難度の問題を解決することが必須であり、検査器具や誘導補助機器の開発や自動誘導の開発が期待される。

保険診療への移行の展望

検査に必要な機器や設備、技術の限界からその施行が大きく制限されており、承認を得ている医療機関は現時点で3施設しかないなど、標準医療化、つまり保険診療への移行は容易ではないと考えられる。しかし通常の病変に対してもCTガイド下気管支鏡検査が適応されれば、患者の苦痛こそ比較的大きな気管支鏡検査ではあるが、いっそう安全で高精度、高い意義で施行可能となる。このように適応が拡大され、さらに新たな治療技術の基礎技術となっていけば、将来保険診療化され

ていくであろうと期待している。

〈参考文献〉

- 1) Schreiber G, McCrory DC: Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer, Summary of published evidence. Chest 123: 115S-128S, 2003
- 2) Wescott JL: Diagnosis of solitary pulmonary nodule, Protransthoracic needle. Journal of Bronchology 3: 324-327, 1996
- 3) Kobayashi T, Kaneko M, Kondo H: CT-guided bronchoscopic barium marking for resection of a fluoroscopically invisible peripheral pulmonary lesion. Jpn J Clin Oncol 27: 204-205, 1997
- 4) Okumura T, Kondo H, Suzuki K et al: Fluoroscopy-assisted thoracoscopic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic barium marking. Ann Thorac Surg 71: 439-442, 2001
- 5) Kobayashi T, Kaneko M, Sumi M et al: CT-assisted transbronchial brachytherapy for small peripheral lung cancer. Jpn J Clin Oncol 30: 109-112, 2000

[こばやし・としあき/呼吸器科・内視鏡学]
 [つちだ・たかあき/呼吸器科・内視鏡学]
 [かねこ・まさひろ/呼吸器科・内視鏡学]

からだの科学 242

●特別企画 ペットからうつる病気 山根洋右/編

動物由来感染症の現状

狂犬病

オウム病

Q熱

ネコひっかき病

パストツレラ症

サルモネラ症

トキソプラズマ症

皮膚感染症

山根洋右

高山直秀

福士秀人

平井克哉

塚原正人

荒島康友

武内可尚

塩飽邦憲

赤木竜也・森田栄伸

イヌ・ネコ蛔虫症

エキノコックス症

レプトスピラ病 磯貝恵美子・磯貝 浩

野生動物と人獣共通感染症 神山恒夫

家畜からうつる病気 吉川泰弘

ペット輸入の現状と問題点 小澤義博

ペットとのつきあい方 丸山総一

感染症法改正と動物由来感染症対策

滝本浩司

好評発売中!
定価●1350円

第1章

肺癌の概念・定義と疫学

概念・疫学

要旨

日本人の死亡原因の1位は癌であり、その中で肺癌は全体で1位、男性で1位、女性では3位である。喫煙は肺癌の最大の原因であり、受動喫煙の影響も大きい。肺癌はほかの臓器の癌に比べ、罹患数と死亡数が接近しており、肺癌死亡を減少させるためには、禁煙・防煙による1次予防、肺癌検診の精度向上と普及による早期発見・早期治療による2次予防、低侵襲で治癒可能な治療による3次予防の効果をそれぞれ確実に高めることが必要である。

はじめに

人間は必ずいつかは死亡するが、その原因は国や地域あるいは年代によっても大きく異なっている。したがって、その国の人々の健康増進を考える場合、その現状や変化を理解することが、対策を立てる場合にも重要になる。

一般に先進国においては癌と循環器関係の疾患の死亡が多く、癌の中では肺癌が多いとされている。また同じ癌の中でも、治療後の成績は大きく異なり、肺癌の治療成績は一般に、ほかの臓器の癌に比較して不良である。

したがって、日本人のさらなる健康増進のためには、増加する肺癌死亡に歯止めをかける必要があり、そのためにはどうしたら良いのか、また具体的にどのような対策が取られているのかを検討する。

●キーワード

肺癌死亡
禁煙
受動喫煙
肺癌検診
肺癌治療

肺癌の罹患と死亡の現状

戦後の日本人の死亡原因の変化をみると1950年までは結核が最も多かったが、各種の対策の効果により急速に減少した。代わって脳血管疾患の死亡が増えたが、これも1970年頃から結核ほど急速ではな

いが減少傾向となり、1980年代以降は悪性新生物が最大の原因となっている。しかし、悪性新生物は人口構成が高齢化すれば増加するのは当然なので、これを男女別に年齢調整死亡率でみると、図1のように死亡原因の順位の変動はないものの、癌全体としてはわずかな減少傾向は認められる¹⁾。

一方、悪性新生物の中での死亡原因を見ると、図2のように、男性では胃癌が多かったが次第に減少傾向があり、1990年代前半に肺癌と入れ替わっている。女性でも同様の傾向はあるものの、まだ入れ替わりには至っておらず、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌による死亡数が近接した状況になっている¹⁾。

しかし、各臓器の癌により発見後の生存率が異なるので、実際の患者数の把握も重要であるが、癌の場合は感染症と異なり全国的な規模での登録ができていない。現在全国の12府県市において癌登録が行われているので、それを元に推計した厚生労働省の研究班による検討によると、罹患数は1998年に男性では胃癌67,861人に対し肺癌43,895人、女性では胃癌33,518人、大腸癌24,726人、乳癌33,676人に対し肺癌17,723人と、肺癌はほかのほぼ同数に近い死亡数の癌に比べ罹患数はかなり少なく、女性の乳癌に至っては半数以下になっている²⁾。これは、肺癌の死亡率がほかの臓器の癌に比べ高いことを意味している。

日本人の癌に対する生涯の罹患と死亡のリスクに関しては、加茂らにより検討が行われており、それによると男性では約半分、女性では3分の1が生涯に1度はどこかの癌に罹患し、男性では3分の1、女性では4分の1が癌で死亡するとしている。肺癌だけでみると、罹患のリスクは男性7.44、女性3.09で、死亡は男性6.59、女性2.61となっており、男女とも小数点以下を四捨五入すると罹患と死亡は同数になってしまい、この研究からも肺癌患者の予後が極めて不良であることが明らかである³⁾。

結核および脳血管障害による死亡数が減少した理由を考えると、前述のように、生活改善などによる病気の発生を減少させる効果、早期発見・治療の効果、治療方法の進歩の効果の3部門の進歩の歩調が一致した場合にその効果が発揮されることが明らかである

したがって、肺癌による死亡数を減少させるためには、生活習慣の

図1 日本人の死亡原因の推移（年齢調整，男女別）（文献¹⁾より引用）

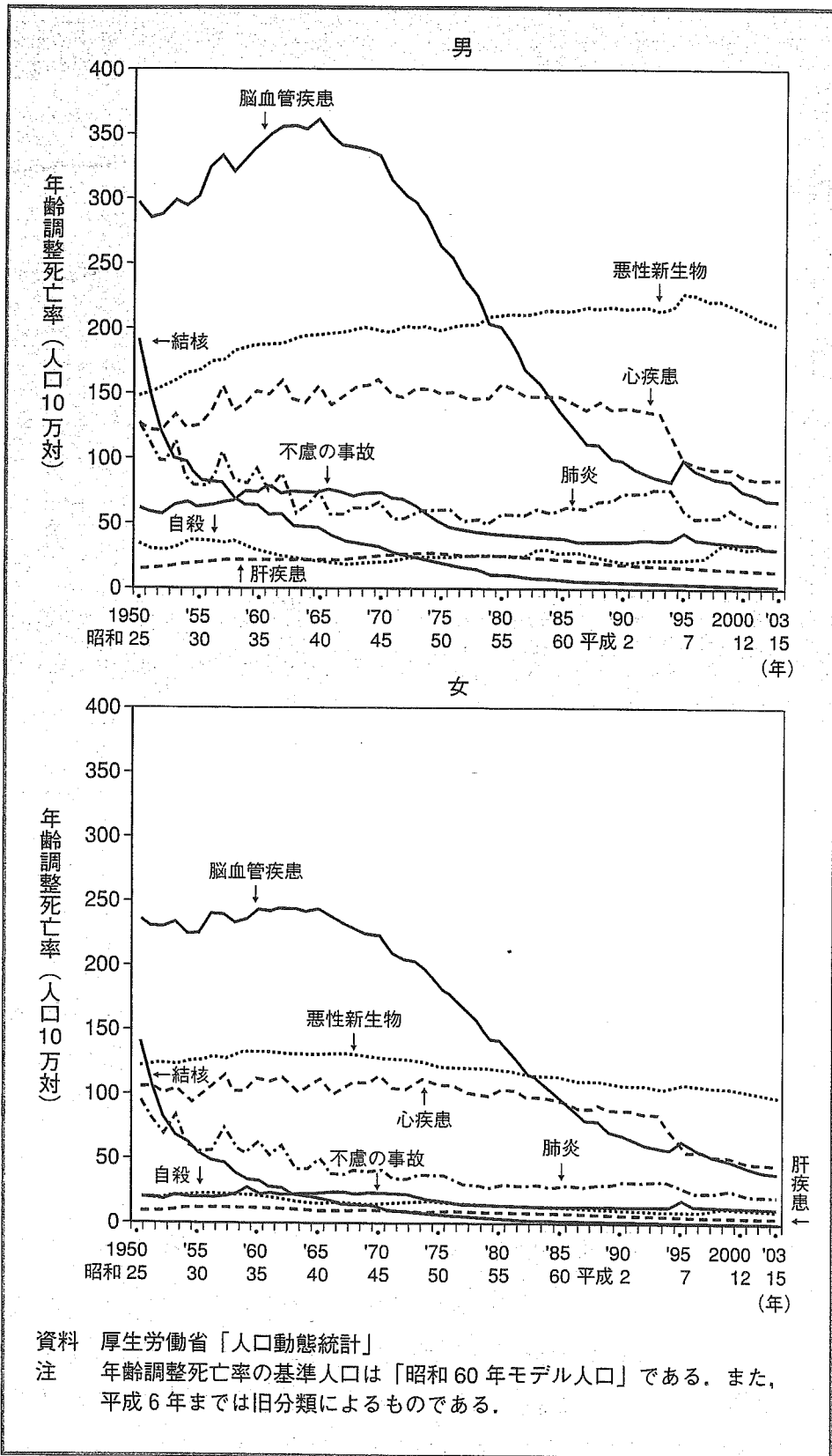
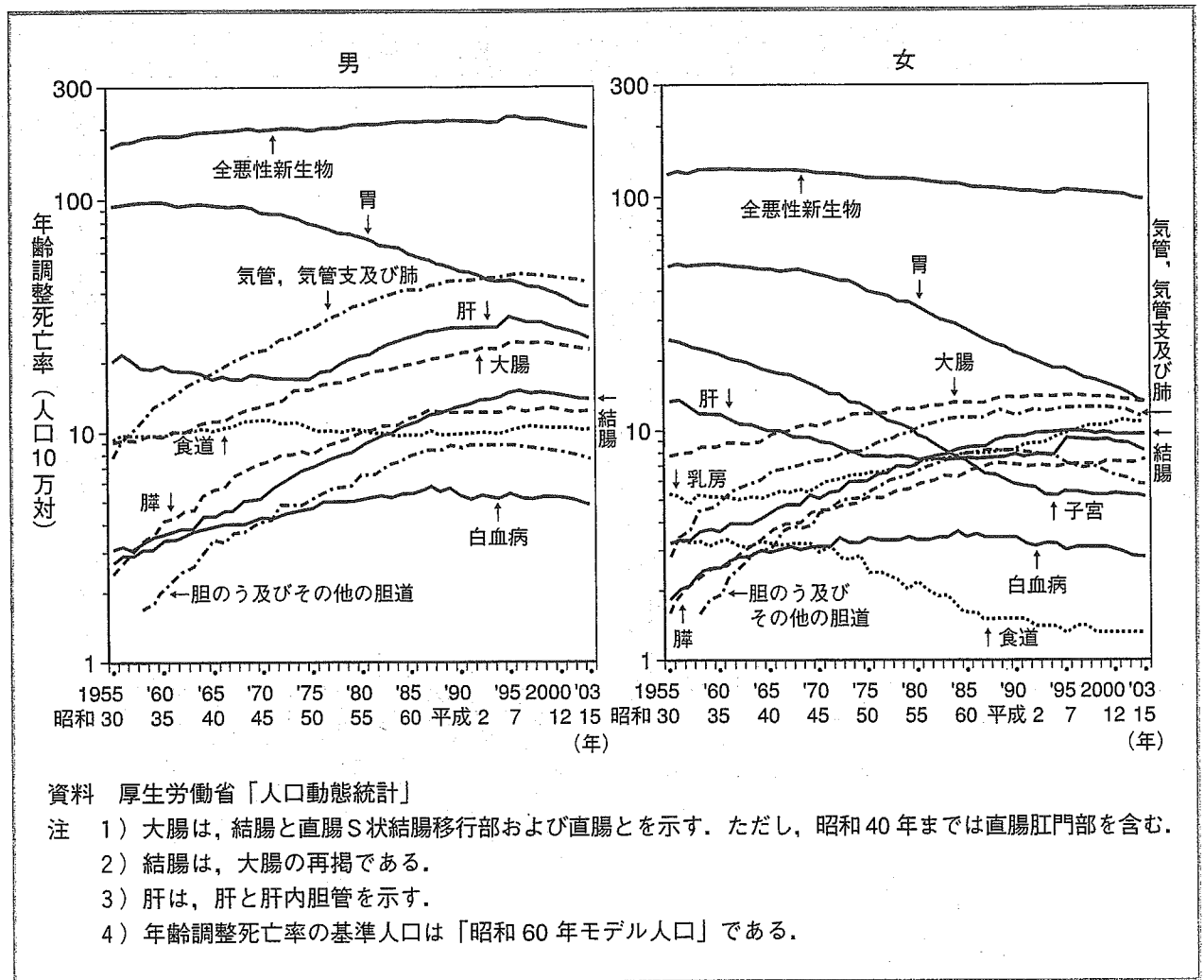


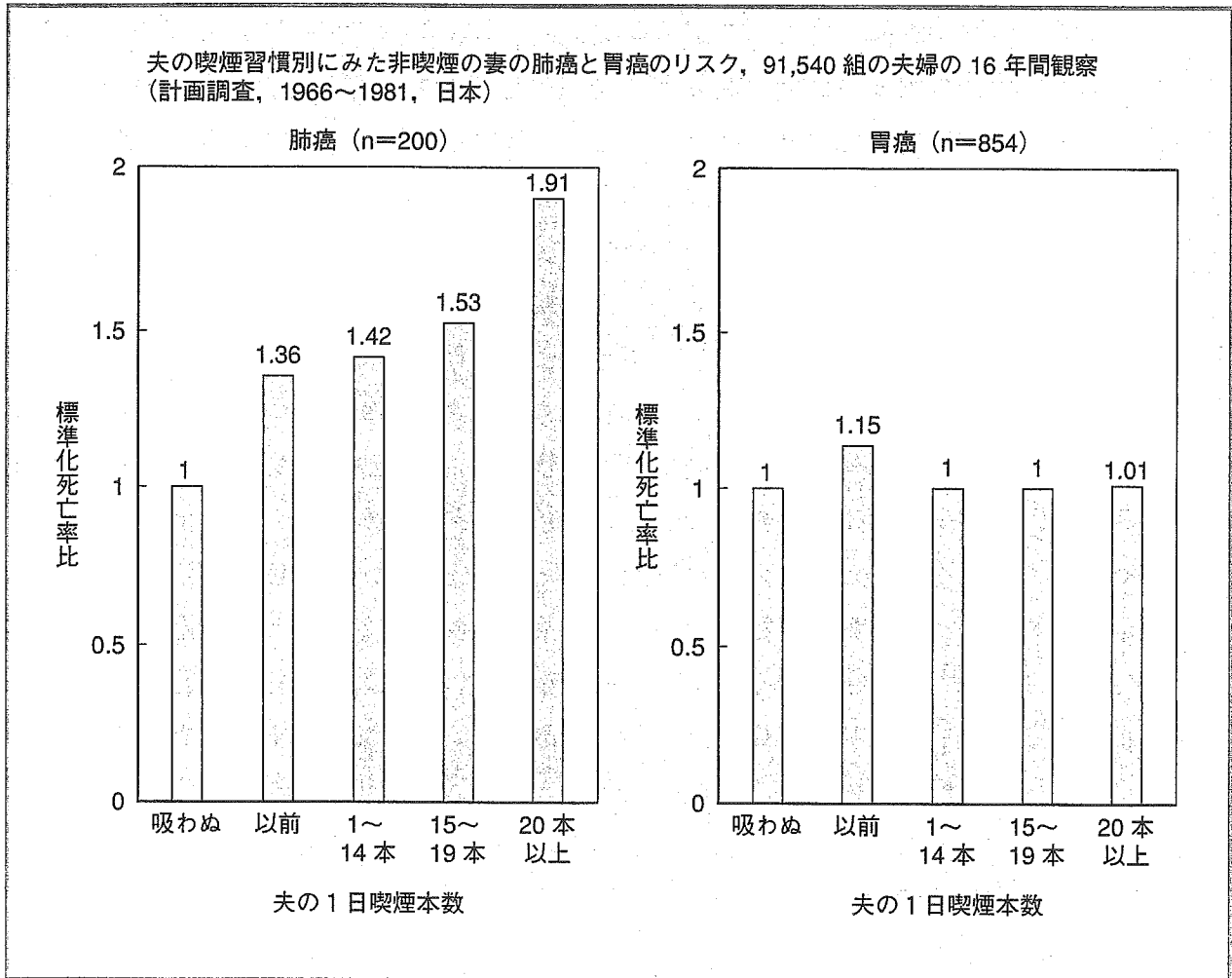
図2 日本人のがんによる死亡の臓器別の推移（年齢調整，男女別）（文献¹⁾より引用）

改善や予防薬の投与により肺癌そのものの発生を減らす方法と、できるだけすべての肺癌を早期に発見し進行癌になる前につみ取ってしまう方法と、多少進行癌であっても的確な治療方法の開発で治癒を図る方法がある。

肺癌の1次予防

結核や脳血管症においても、衛生状態や食生活改善あるいは降圧薬による血圧の管理の普及により、それぞれの発症そのものが減少したことによる死亡数減少の効果は非常に大きいと考えられる。肺癌の治療成績が他臓器の癌に比べて不良であっても、肺癌の発生率そのものが減少すれば死亡数も減少するはずで、これが肺癌の1次予防である。

喫煙が肺癌の最も重要な因子であることは周知の事実であるが、平

図3 受動喫煙の影響 (文献⁴⁾より引用改変)

山によれば毎日喫煙者は非喫煙者に比べ肺癌で死亡する率は 4.45 倍とされており, 特に若年からの喫煙開始者あるいは1日の本数の多い者ほど肺癌死亡の危険性は飛躍的に上昇するとされている。さらに, 喫煙は本人だけでなく, 受動喫煙として周囲の非喫煙者の発癌リスクを高めており, これも平山のデータでは, 図3に示すように夫が1日20本以上の喫煙者の場合, 非喫煙者の妻の肺癌死亡のリスクは 1.91 倍に上昇することも証明されている⁴⁾。

したがって, 喫煙は本人のみならず, 職場の同僚や家族の肺癌のリスクも高めていることにもなり, 禁煙あるいは分煙の普及は肺癌罹患のリスクの減少に多大な効果が期待できる。ただし, 禁煙の効果は直ちに現れるわけではなく, これも平山の調査によれば禁煙後5年未満では肺癌死亡の危険性は非喫煙者の2倍程度であるが, 5年以上経てば1.5倍程度まで危険性は低下するようである。

しかし、一時的に禁煙できても、それが長期に持続する率は必ずしも高くはないのが現状である。医師本人が禁煙するのは当然であるが、家族や周囲の関係者、担当の患者にも強く禁煙指導を行うとともに、地域での講演などを通じて、常に積極的にあらゆる機会を利用して禁煙を勧めることが必要である。また、現在の喫煙者に禁煙させることだけでなく、新たな喫煙者を生み出さないための教育がさらに重要で、小中学生に対しても、将来的に喫煙者にならないようにタバコの害について指導することが重要と思われる。また、禁煙に関しても単なる精神論だけでなく、具体的なタバコの害について説明するとともに、ニコチンの禁断症状からの離脱法などについても指導し、楽に禁煙ができるように指導していく必要がある。

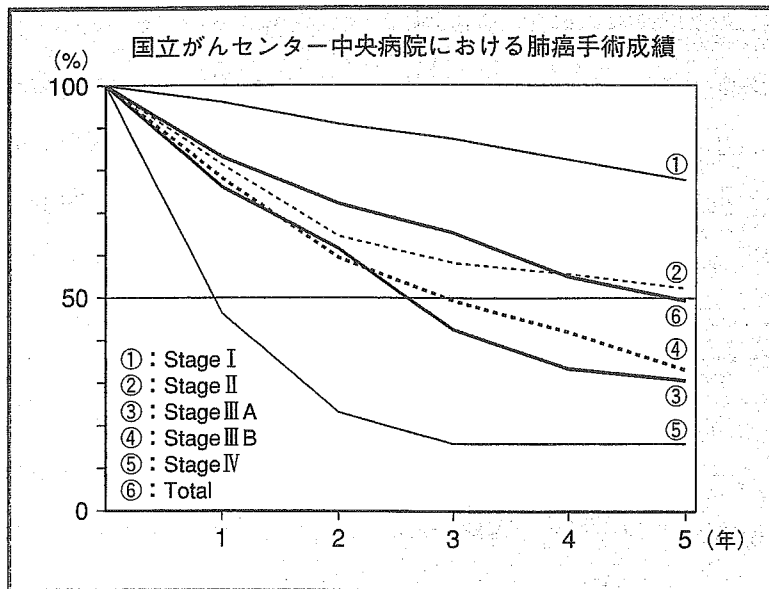
喫煙以外の肺癌に関係する因子として、緑黄色野菜の摂取量が少ない、肉類の摂取が多い、緑茶の摂取が少ないなども肺癌のリスクを高めるとされ、これらの成分を食事以外に補給し肺癌の発生を防ごうとする研究も幾つか行われており、一部では効果を証明できていないものもあるが、一般に結果が出るにはかなりの長期を必要とし、最終的な結論は出ていないものが多い。しかしいずれにおいても、これらに喫煙の因子が加わるとその危険性は相乗的に増加するようであり、喫煙の影響が非常に大きいので、他の因子の影響はあまり大きくないのが現状と思われる。

肺癌は組織型により腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌、大細胞癌などに分類され、腺癌以外は喫煙の影響が非常に強く、非喫煙者からこれらの癌が発生することはかなりまれであるが、腺癌に関しては喫煙の影響は比較的少ないとされている。現在腺癌の発癌因子は明確ではないが、これが明らかになり、それを取り除くことが可能になれば、肺癌の1次予防の効果はさらに顕著になるものと考えられる。

肺癌の2次予防

結核においてはツベルクリン反応や胸部間接撮影での検診、脳循環障害においては血圧検診の普及で患者の早期発見を行い、無症状の時期から治療を開始することにより、治療効果を高め死亡を予防することが可能になった。肺癌においても図4に示すように比較的早い病期であればその予後は必ずしも悪くはない。

図4 肺癌病期別生存率 (国立がんセンターホームページより)



しかし、現実には血痰や呼吸困難、胸痛などの自覚症状で来院する患者の大半はⅢないしⅣ期の進行癌であり、治療を行っても良好な成績は期待できない。すべての肺癌が直接進行癌で発症するわけではなく、必ずⅠ期の時期があるはずである。無症状のⅠ期の内に検診を行い発見し、確実な治療を行うことにより進行癌になり死亡することを予防しようという考えが、肺癌のスクリーニングによる2次予

防であり、これについては検診の項に具体的に記載される予定である。

肺癌の3次予防

結核による死亡減少の要因として、複数の抗結核薬の登場による治療成績の飛躍的な向上があり、脳血管障害による死亡減少の要因に降圧薬による血圧管理の普及を除くことはできない。肺癌の罹患数と死亡数は極めて接近しているが、全例が死亡しているわけではなく、実際の臨床の現場では、癌の治療後に10年以上再発なく長期生存している患者さんも多数存在している。

肺癌の治療成績の変化をみると、国立がんセンター中央病院の結果では男性の5年生存率は1962～1966年13.8%から1992～1996年では35.3%に上昇、女性では同期間で9.2%から42.2%に上昇している⁹⁾。しかし、実際には治療している症例の病期別の数が大きく異なり、最近検診の普及などでⅠ期例の頻度が増加しており、必ずしも同じ病期の症例の治療成績が向上しているわけではない。

治療については後半で詳述されているので触れないが、結核に対する抗結核薬のような画期的な治療法の出現が望まれる。

おわりに

肺癌死亡の増加は著しく、日本人の健康増進のためには、肺癌死亡の減少を図ることが重要である。結核や脳血管障害の死亡が減少した経緯をみると、疾患の発生を抑える努力、早期発見の効果、画期的な治療法の開発の3つの力が結集すると効果が発揮されることが分かる。

肺癌はほかの臓器の癌に比べ、罹患数と死亡数が接近しているため、肺癌死亡を減少させるためには、禁煙の普及とさらなる発癌因子の発見と除去による1次予防、肺癌検診の精度向上と普及による早期発見・早期治療を行う2次予防、侵襲が少なく確実に治療が可能な3次予防の効果をそれぞれ確実に高めることが必要である。

金子 昌弘・土田 敬明・土屋 了介

文献

- 1) 長谷川慧重, 他 編: 国民衛生の動向. 厚生指標・臨時増刊 52 (9): 43-47, 2005.
- 2) <http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2003/index.html>
- 3) 加茂憲一, 他: 日本におけるがん生涯リスク 評価. 厚生指標 52 (6): 21-26, 2005.
- 4) 平山 雄: 予防がん学—その新しい展開—. メディサイエンス社, 東京, 1987.
- 5) http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2003/data10_2.pdf

表1 東京から肺がんをなくす会の検診成績、CT導入前後の比較

	CT導入前(1975.9~1993.8)		CT導入後(1993.9~2005.2)	
	初回検診	複数回検診	初回検診	複数回検診
検査数	2,554	23,794	2,773	16,189
発見肺がん (10万対)	10(392)	33(139)	27(974)	58(358)
病期別				
I A	2(20%)	16(48.5%)	16(59.3%)	49(84.5%)
I B	2(20%)	3(9.1%)	2(7.4%)	2(3.4%)
II A	0	3(9.1%)	1(3.7%)	3(5.2%)
II B	1(10%)	2(6.1%)	0	0
III A	2(20%)	6(18.2%)	3(11.1%)	2(3.4%)
III B	0	1(3.0%)	2(7.4%)	1(1.7%)
IV	3(30%)	2(6.1%)	3(11.1%)	1(1.7%)

被曝量、高い費用等で検診への応用は不可能と思われていた。しかし、X線管球が連続的に、移動しながら撮影できる技術（ヘリカルCT）も開発され、撮影時間が著しく短縮し、また肺野の読影のためには被曝量を下げても可能なことが明らかになり、検診への導入が可能になった。

「東京から肺がんをなくす会」は1975年に設立した会員制の有料肺がん検診組織で、当初は会員に対して年に2回、胸部X線写真の正側2方向撮影と喀痰細胞診を行っていたが、前述のように90年代はじめてからCT検診の可能性が出てきたことにより、93年から世界で最初に低線量による高速らせんCT撮影を定期的な検診に導入した。

CTの撮影方法は当初はシングルスライスCT（SSCT）で、X線管電流は50mA、毎秒2cm移動、約17秒の息止めの間に全肺を撮影する方法で行われ、02年9月からは4列のマルチスライスCT（MSCT）撮影が行われている。読影に関してはSSCTでは、第1読影者がその回の画像だけを読影し、次に第2読影者が第1読影者の判定と、過去画像およびコンピュータによる診断支援（CAD）の結果を総合的に判断し最終判定を行い、要精検となった場合には再度呼び出して高分解能CT撮影（HRCT）撮影が行われた。MSCTの導入後は、第1読影者がはじめに過去画像を参照しながら10mmの画像を読影し、さらにCADの結果を参照し判定する。第2読影者は第1読影者が要精検とした部分について、同時に再構成していた2mm幅の画像を読影し最終的な判定としている。

CT導入前後での検診の成績を初回検査と複数回検査に分けて表1に示した。CT導入前においても複数回受診例での病期IA期の率は50%に近く、喫煙男性がほとんどを占める集団での検診成績としては決して悪くはないが、CT導入後はIA期が初回でも59.3%、複数回では84.5%とほとんどを占めている。複数回にもかわらずIA期で発見できなかった9例の理由は、受診者が定期的な受診しなかったのが2例、精検機関での診断の遅れが1例、検診時の誤判定が3例、小細胞がんを含む非常に経過の早いがんが3例であった。読影能の向上でIA期の率はさらなる向上が期待できる。

「東京から肺がんをなくす会」での発見肺がんの予後調査では、CT導入前の5年生存率が50%であったのに対し、導入後には80%に上昇している。しかし、発見肺がんの数も多いので、その集団全体の肺がん死亡数そのものの減少効果があるかどうかは不明であり、日本では大規模なコホート研究が行われ、米国でもCTと胸部X線を比較するRCTによる研究が進行中である。

集団検診へのCTの導入は95年に千葉県で試験的に開始され、その後、長野県、愛媛県、大阪府などでは全県的に行われた。その他でも市町村単位では広く行われ、企業検診でも日立製作所をはじめとして数社で行われている。

また、最近では人間ドックへの導入が盛んで、現在ほとんどの病院でドックの中に組み込まれたり、オプションとして選択できるようになっている。これらは個々の施設での実

CTによる肺がん検診の有用性

「東京から肺がんをなくす会」の活動の進展

- 1 国立がんセンター中央病院 内視鏡部
- 2 同 放射線診断部
- 3 国立がんセンター がん予防検診研究センター
- 4 同中央病院 外科

金子昌弘¹
土田敬明²
楠本昌彦³
小林寿光³
柿沼龍太郎³
森山紀之⁴
土屋了介⁴



金子氏

●Summary

The effectiveness of lung cancer screening has been proven, but it is not enough. Introduction of low dose CT is pushed forward to raise the effect. There are improvement of discovery rate and better survival rate of lung cancer, but it is not yet proved about an effect to decrease lung cancer death in the whole examinee.

要旨… 現行の肺がん検診の効果は証明されたが、さらに精度を高めるべくCTの導入が進められ、発見率、早期がん率、発見肺がんの予後の向上はあるが、肺がん死亡減少効果については研究中である。また、肺気腫や内臓脂肪の診断効果も期待されている。

肺がん死亡を減少させるための、1次予防としての禁煙は、その効果発現までには長時間を要し、3次予防としての治療にも病期ごとの治療成績の向上はあまり期待できない。肺がんも早期であれば予後は期待できるが、症状が出現した時点では進行の可能性が極めて高く、2次予防としての早期発見に対する期待が大きい。

本稿では、現行の肺がん検診の方法とその効果と、さらにその精度を向上させるために開始された低線量CTでの検診の方法とその効果について紹介する。

現状の肺がん検診の方法と効果

肺がん検診は、集団検診では100mm幅の高圧間接撮影が、個別検診では高圧直接撮影が行われ、いずれの方式でも50歳以上の喫煙指数600以上（喫煙指数＝喫煙年数×1日の本数）の高危険群、および半年以内に血痰を自覚例に対しては3日間の喀痰細胞診が行われている。

肺がん検診の効果に関しては内外でも多くの研究が行われており、米国のメイヨークリニックで行われた無作為比較試験（RCT）では1万人の喫煙男性を2群に分け、検診群

では年3回X線と細胞診を行い、対照群では口頭で検診受診を勧めるだけにとどめ経過を見たところ、検診群では肺がんの発見数が対照群よりも多かったが、肺がんの死亡数には差がなかったことから、肺がん検診は無効果と判断された。

本邦では結核予防法の下での検診がすでに全国的に行われていたために、非検診群を設定してのRCTは行えず、次善の策として症例対照研究が行われている。この方法は同一地域内の、肺がん死亡例（症例）と年齢性別喫煙歴の等しい健常者（対照）のペアを多数集め、それぞれの検診受診歴をさかのぼって調査する研究で、本邦の6つの症例対照研究では、すべてで検診による肺がん死亡の減少を示すオッズ比は1以下になった。そのうち、神奈川県、宮城県、新潟県、岡山県での研究では統計学的にも明らかな有意差を持って有効性が示された。

これらの地域は元々非常に熱心に検診が行われているところで、全国の肺がん検診がすべて同じレベルで行われているわけではないが、定められた方法を遵守して行えば一定の効果があることは確かと考えられている。

有用性高いCTによる肺がん検診

現行の肺がん検診の効果は証明されたものの、他のがん検診に比べ精度が低いことは事実で、これを向上させるために、特に画像診断を中心に多くの方法が研究された。CTは開発当初から微小陰影の発見能に優れていることは知られていたが、低い処理能力、多い

好評発売中!!

西尾正道 著

がん医療と放射線治療

がん医療と放射線治療



新医療・別冊
NMブック・シリーズ
A5判 172頁
定価1,500円(税込)

◆放射線治療の第一人者と評判の高い国立札幌病院・北海道地方がんセンターの西尾正道医長が、がん医療の現状と問題点を鋭く提起。放射線治療の位置付けと有用性を格調高く論ずる。医療関係者のみならず、広く市民に問いかける必読の書。第3章では近藤氏(慶大講師)との対談も掲載。資料には、日本の放射線治療実施病院を掲載。

内容

- 〈第1章〉がんの放射線治療
 - 放射線治療の有用性を考える○放射線治療の現状○放射線治療の課題
- 〈第2章〉医療再構築と放射線治療
 - 転換期の医療と放射線治療
 - 医療再構築と放射線治療
- 〈第3章〉近藤 誠氏が提起したもの
 - 「がんと闘うべきか否か」について
 - 近藤 誠氏との対談「外科手術と放射線治療」
- 〈第4章〉がん医療と放射線治療の21世紀
 - 医療改革の方向
- 〈資料〉全国放射線治療実施病院

※申し込みは

TEL・FAX・Eメールで

URL: <http://www.newmed.co.jp>
E-mail: bo@newmed.co.jp
TEL.03-3545-6177 FAX.03-3545-5258

新医療 (株)エムイー振興協会

施設は少ないが、導入している施設の数が多いので、全国的にはかなりの数の受診者になるものと思われる。

現在、日本CT検査学会(旧胸部CT検査研究会)で定期的に行っている全国集計では、03年には、6万4723人が受診し、肺がんの発見率は10万対296.6人、病期もI期が72.9%になっている。これは通常のX線写真と喀痰での肺がん検診の発見率10万対50人、I期率50%前後に比べ明らかに高くなっている。しかし前述の「東京から肺がんをなくす会」の成績や初期の全国集計の成績と比較すると特に病期I期の率の低下傾向があり、また一部の施設では精検結果の把握ができていないところも散見するようになってきている。

CT検診では、通常の検診に比べ非常に多くの微小な結節が指摘されることも明らかになってきたり、これらの診断基準や取り扱い基準も確立していない。CT検診はまだ研究段階であることを十分に意識して、確実な

精度管理を行い、その結果を次の読影に生かしていかないと、いわゆる「やりつ放し検診」になってしまう、精度の低下を来し有効性も低下し効果がないという烙印を押されてしまう危険性も皆無ではない。

現在CT検診を導入している施設も、今後導入を計画している団体もこの点を十分に認識し、受診者の了解を得た上で検査を行うことが肝要である。

CT検診の肺がん以外の効果

CTを撮影することで、冠動脈の石灰化、肺気腫、骨粗鬆症、内臓脂肪の多寡なども診断できることが明らかになった。冠動脈の石灰化と内臓脂肪の増加は動脈硬化の大きなリスクファクターであり、これを見ることで生活習慣を改めたり早期に治療することで、心筋梗塞や脳梗塞の発症を予防できると考えられている。また肺気腫は喫煙との関連が強いので、本人自身のCT画像を示しながら禁煙

指導を行うと達成率も高いといわれている。CTの画像には極めて多くの情報が存在しており、そのすべてを利用することによりCT検診の効果はさらに高まるものと思われる。

文献

- 1 臨床・病理 肺がん取り扱い規約 第6版 日本肺がん学会編 172173 金原出版株式会社 2003 東京
- 2 Fontana RS et al: Lung cancer screening: the Mayo program. J Occup Med 28: 746-750, 1986
- 3 佐川元保 他: 肺がん検診の有効性評価: 厚生省藤村班での4つの症例対照研究。肺がん 41:637-642, 2001
- 4 Okamoto N, et al: Evaluation of a clinic-based screening programme for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. Lung Cancer 25: 77-85, 1999
- 5 Kaneko M et al: Peripheral Lung Cancer: Screening and Detection with Low-Dose Spiral CT versus Radiography. Radiology 201: 798-802, 1996
- 6 Sobue T, et al: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. J Clin Oncol 20: 911-920, 2002

※

※

金子昌弘(かねこ・まさひろ) ●45年群馬県生まれ。70年慶大医卒。70年日本鋼管病院内科、74年国立がんセンター病院放射線診断部、77年北里大医学部放射線科講師。85年国立がんセンター中央病院内視鏡部、92年同医長。

EGFR Mutation Is Specific for Terminal Respiratory Unit Type Adenocarcinoma

Yasushi Yatabe, MD,* Takayuki Kosaka, MD,† Takashi Takahashi, MD,‡ and Tetsuya Mitsudomi, MD†

Abstract: We have previously reported that terminal-respiratory-unit (TRU) type adenocarcinoma is a distinct subset of lung adenocarcinoma in terms of molecular pathway for carcinogenesis and phenotypic profiles. This type of cancer shows TRU features, characterized by distinct cellular morphology and the expression of TTF-1 and surfactant proteins. Recently, two groups published novel mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) that are closely associated with clinical response to gefitinib. The clinicopathologic features of gefitinib responders overlap with those of TRU-type adenocarcinoma, and the characteristics of TRU are likely to correspond to the bronchioloalveolar features reported as a predictor of gefitinib response. We therefore examined the characteristics of EGFR-mutated pulmonary adenocarcinomas with special reference to TRU-type adenocarcinoma. EGFR mutation was detected in 97 of 195 adenocarcinomas, 91 of 149 TRU-type adenocarcinomas and 6 of 46 tumors of other types. Conversely, 91 of 97 EGFR-mutated adenocarcinomas were categorized as TRU-type adenocarcinomas. This type-specific involvement was confirmed by logistic regression model. In addition, EGFR mutation was detected in some cases of atypical adenomatous hyperplasia, a preinvasive lesion of TRU-type adenocarcinoma. These findings further confirm that TRU-type-adenocarcinoma is a distinct adenocarcinoma subset in which a particular molecular pathway is involved.

Key Words: EGFR mutation, lung adenocarcinoma, atypical adenomatous hyperplasia, gefitinib, bronchioloalveolar features

(*Am J Surg Pathol* 2005;29:633–639)

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths for both men and women in United States, Japan, and Western countries.⁴⁶ A significant number of clinical trials using chemotherapeutic strategy against this cancer have been attempted, but the effects on advanced lung cancer remain marginal. Recently, small molecules which inhibit receptor protein kinase activity, have been developed. Gefitinib is one of such drug, which targets epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase. Although EGFR is expressed in more than 80% of

non-small cell lung cancers (NSCLCs), as well as a wide range of epithelial cancers,^{2,5,30} clinical trials have shown significant variability in the response to gefitinib: 10% to 20% of patients respond to gefitinib treatment, and in some of the patients the response is dramatic, whereas the remaining patients show no response.^{10,13,15,24} Further analysis revealed that nonsmokers, female sex, and histologic subtype of adenocarcinoma, especially with bronchioloalveolar feature, are significantly prevalent in the responders.^{10,31} These features overlap with the characteristics of terminal-respiratory-unit (TRU) type-adenocarcinoma, which we have noted previously.^{54,55,57}

TRU is composed of alveolar cells and nonciliated bronchiolar epithelium, and its characteristics are highlighted by morphology and expression of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and surfactant proteins. The concept of the TRU is suggested by constant and uniform expression of TTF-1, appearing as a series of cells that represented a certain functional unit or common lineage. TTF-1 is a crucial transcription factor in the lung, required for lung development and the maintenance of lung function. TTF-1 regulates functional molecules of the lung, including surfactant proteins,^{6,34,52} and TTF-1-deficient mice resulted in lung aplasia.^{21,32} TRU-type adenocarcinoma, which is putatively derived from the TRU, demonstrates a different pattern of alteration of cancer-associated genes, suggesting a distinct molecular pathway of its carcinogenesis. Recently, two groups published novel mutations of the EGFR, which are closely associated with clinical response to gefitinib.^{29,35} In this study, we attempted to explore the clinicopathologic significance of the mutations with special reference to the TRU-type adenocarcinoma, using a cohort of 241 patients with NSCLC, a part of which we previously reported on EGFR mutation.²³

MATERIALS AND METHODS

Patients

A series of 241 consecutive patients with non-small cell carcinoma between 2001 and 2002, from whom frozen tissue was available, were selected for this study from a file held at the Department of Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan. This series included 195 patients with adenocarcinoma, including 5 bronchioloalveolar carcinomas, 34 patients with squamous cell carcinoma, 7 patients with large cell carcinoma, and 5 patients with adenosquamous carcinoma. The cohort was a part of a previous study, and their clinical details are described elsewhere.²³ In

From the *Department of Pathology and Molecular Diagnostics, †Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan, ‡Division of Molecular Oncology, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan.

Reprints: Yasushi Yatabe, MD, Department of Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center Hospital, Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan (e-mail: yyatabe@aichi-cc.jp).

Copyright © 2005 by Lippincott Williams & Wilkins

addition, atypical adenomatous hyperplasia (AAH) and corresponding primary tumors were examined in 5 patients to determine the mutation status in precursors of invasive adenocarcinoma.

Tissue Microarray and Immunohistochemistry

Expression status of TTF-1 and surfactant pro-protein B (SPPB) were addressed as described previously.^{54,55} Briefly, using tissue microarray, immunohistochemical examination proceeded according to the standard avidin-biotin-peroxidase complex method. Antibodies used were TTF-1 (8G7G3, DAKO, Copenhagen Denmark) and SPPB (19H7, Novocastra, UK).

Mutation Status of EGFR, p53, and K-ras

All of the mutation data in this cohort have been published previously.^{23,56,57} Briefly, frozen tumor specimens were grossly dissected to enrich the tumor cells, and total RNA was extracted using the RNaeasy kit (Qiagen, Valencia, CA). Using a standard RT-PCR procedure, p53 gene from exon 4 to exon 10 was amplified, and the products were directly sequenced using an ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA). When no mutation signals were obtained, the result was confirmed using functional assay in yeast.^{18,51} In the functional assay, when more than 10% red colonies or a significant deviation of a split assay were observed, RNA was reextracted from microdissected tumor cells using laser capture microdissection, and RT-PCR products were sequenced. Through this procedure, most molecules were derived from tumor cells. Using the same RNA as for the mutational analysis of p53, EGFR and K-ras genes were examined by direct sequencing.

For mutation analysis of AAH samples, DNA was extracted from paraffin-embedded sections,⁵³ followed by PCR amplification with the following primer sets (5'-3'): for mutations of codon 719, forward-GAGGTGACCCCTGTCTCTGTGT and reverse-CCCAAACACTCAGTGAAA-CAA; for deletions in exon 19, forward-TGCCAGT-TAACGTCTTCCTTCT and reverse-ATGTGGAGATGAG-CAGGGTCTA; and for mutations of exon 21, forward-GAGCTTCTCCCATGATGATCT and reverse-GAAAATG-CTGGCTGACCTAAAG. The PCR products were directly sequenced.

Morphologic Definition of TRU Morphology

The details of the morphologic characteristics of TRU-type adenocarcinoma have been described previously.^{54,55} Principally, TRU morphology is based on cellular morphology, and we categorized the tumor as TRU-type when morphologic differentiation to type II pneumocytes, Clara cells, and/or nonciliated bronchioles was seen. Differentiation to type II pneumocytes is characterized by a cuboidal or dome-shaped free cell contour, a clear to foamy cytoplasm with occasional fine vacuoles and occasional nuclear inclusions. Clara cell differentiation is recognized as a cuboidal to dome-shaped free cell contour, a pale eosinophilic cytoplasm, frequently with snouts, and an apical location of the nuclei. Transition between differentiation to type II pneumocytes and Clara cells is quite common. Differentiation to nonciliated bronchioles is difficult to distinguish from differentiation to bronchial surface epithelium, and thus we paid most attention

to this point. Tumors with either differentiation contain columnar cells but differ in the features of the luminal, free cell border. Adenocarcinomas with bronchiole differentiation show dome-shaped protrusion of each luminal free cell border, but in cases of differentiation to bronchial surface epithelium, the luminal border gives a smooth line.

Statistical Analysis

The χ^2 test and Fisher exact test for independence were used to compare frequencies of clinicopathologic variables. To estimate the interaction of the clinicopathologic variables, we generated a logistic regression model using SYSTAT (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA). A *P* value below 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

EGFR Mutations Specific for TRU-Type Adenocarcinoma

EGFR mutations in kinase domain of EGFR gene were detected in 98 of 241 NSCLCs, all except one of which were adenocarcinomas (97 of 195 adenocarcinomas, including 3 of 5 bronchioloalveolar carcinomas). The typical morphologies of adenocarcinomas with and without EGFR mutation are shown in Figures 1 and 2, respectively. The profiles of patients with the mutation were similar to those of gefitinib responders reported previously,^{10,23,24} and among the adenocarcinomas, the mutation was preferentially found in females (60 of 98, Fisher exact test, *P* < 0.001) and nonsmokers (65 of 98, Fisher exact test, *P* < 0.001). The mutation status was not associated with pathologic stage (χ^2 test, *P* = 0.805) and the extent of nodal metastasis (χ^2 test, *P* = 0.407), suggesting that the genetic alteration is not associated with tumor progression. Because similar characteristics were observed in TRU adenocarcinomas,^{54,55} we compared the mutation with three features of TRU, including expression of TTF-1 and SPPB, and its morphologic characteristics (Table 1). All were significantly associated with EGFR mutation (Fisher exact test, *P* < 0.001). When TRU-type adenocarcinomas were defined as those showing at least two of the three features, the distinction of TRU or non-TRU-type demonstrated the smallest *P* value (7.0×10^{-9}). We therefore used the criteria to define TRU-type adenocarcinoma.

Of 149 TRU-type adenocarcinomas, 91 (61%) harbored an EGFR mutation (Table 2), as did 6 of 46 (13%) non-TRU-type adenocarcinomas. Conversely, 91 of 97 (94%) adenocarcinomas with EGFR mutation were categorized as TRU-type adenocarcinoma, suggesting a specific involvement of EGFR mutation in TRU-type adenocarcinoma. We constructed a multivariate logistic regression model to determine factors that are significantly associated with EGFR mutation in this cohort. The model, using the variables listed in Table 3, revealed that cellular type and smoking status were independent factors that affected EGFR mutational status with high statistical significance (*P* < 0.001 and *P* = 0.004, respectively). This confirms the specific involvement of EGFR mutation in TRU-type adenocarcinoma.

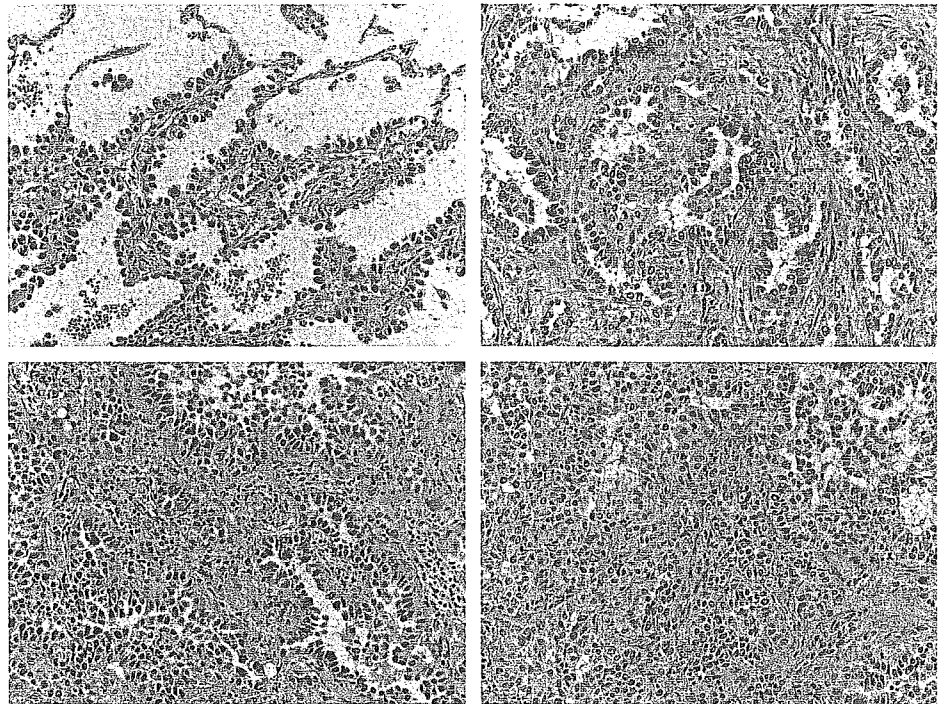


FIGURE 1. Typical feature of TRU-type adenocarcinoma with EGFR mutation. A tumor shows bronchioloalveolar feature in the periphery (left upper) and invasive portion in the center (left lower). In addition to bronchioloalveolar cell carcinomas, both moderately differentiated (right upper) and poorly differentiated adenocarcinomas (right lower) harbor EGFR mutation, while cellular features in both tumors are similar.

Clinicopathologic Features of TRU-Type Adenocarcinoma With Reference to EGFR Mutation

We then examined the clinicopathologic features of TRU-type adenocarcinoma. This type of adenocarcinoma, in which the EGFR gene is specifically mutated, was characterized by its prevalence in females and nonsmokers, and its infrequent mutations of *K-ras* and *p53*, compared with non-TRU-type adenocarcinoma (Table 2). The characteristics in this cohort were consistent with those we have reported previously,^{54,55} which confirmed that they overlapped with EGFR mutation.

None of the tumors in this cohort harbored both EGFR and *K-ras* mutations, as reported.²³ This mutually exclusive relationship suggests a complementary role in the molecular carcinogenesis of lung adenocarcinomas, and either a mutation of EGFR or *K-ras* may contribute to the development of TRU-type adenocarcinoma. For *K-ras* mutation, a strong link with smoking habit has been reported.¹ This close correlation is observed in TRU-type adenocarcinomas in this study. Of the 15 TRU-type adenocarcinomas with *K-ras* mutation, 14 (93%) had developed in smokers, as did 29 of the 91 TRU-type adenocarcinomas with EGFR mutation (without *K-ras* mutation). This difference was statistically significant (Fisher exact test, $P < 0.001$). There were no other characteristics distinguishing TRU-type adenocarcinoma with EGFR mutation from those with *K-ras* mutation, including morphology, pathologic stage, presence or absence of nodal metastasis, and mutational status of *p53*.

EGFR Mutation in Preneoplastic Lesions

AAH is a preinvasive lesion that is recognized as the earliest lesion in the putative progression scheme of lung

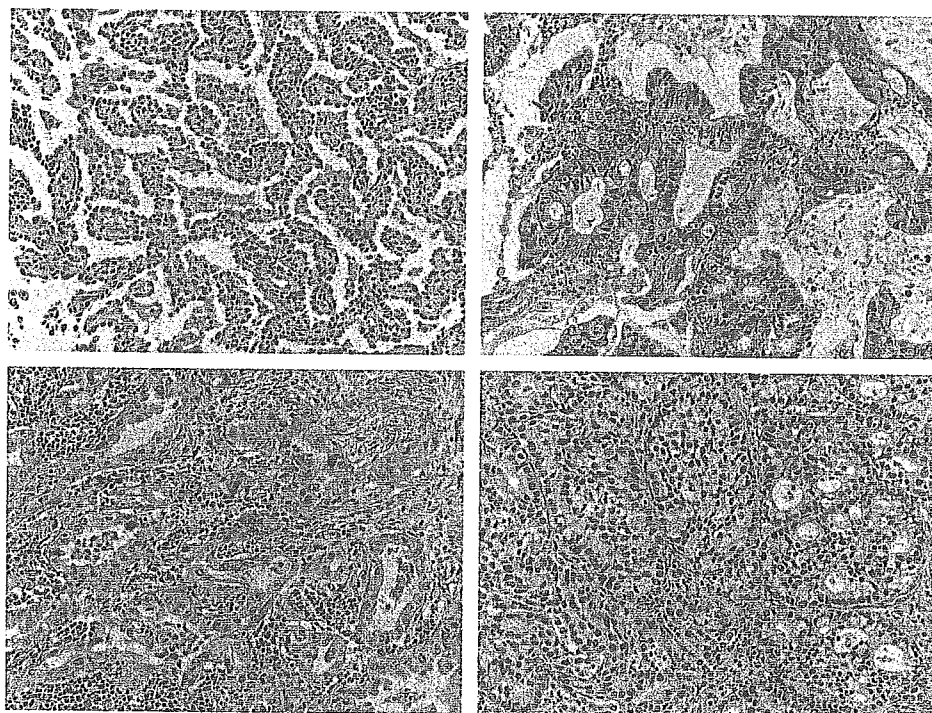
adenocarcinoma. Morphologic resemblance to either type II pneumocytes or Clara cells, and constant expression of TTF-1 and SPPB indicate that AAH corresponds to an edge of the spectrum of TRU adenocarcinomas. Because of difficulty obtaining frozen AAH tissues, we examined EGFR mutation status of exon 18, 19, and 21, using paraffin-embedded specimens. This set of examinations was considered to cover more than 90% of EGFR mutations.²³ EGFR mutation was detected in 2 of 5 patients with AAH examined (Table 4). A representative result (patient no. 2) is displayed in Figure 3. It is of note that 1 patient showed EGFR mutation only in the lung adenocarcinomas but not in the AAH (patient no. 3).

DISCUSSION

New identification of a gene alteration often contributes, not only to the understanding of molecular pathogenesis but establishment of the disease entity as well. This is exemplified by specific translocation in soft tissue sarcomas and hematopoietic malignancies. Recent identification of *c-kit* mutations shed light on gastrointestinal stromal tumors, which are currently considered an entity separate from leiomyogenic tumors and other rare stromal tumors.^{14,17,22} Similar clarification might be preceded by the description of EGFR mutations in lung adenocarcinomas. We have previously proposed that the TRU-type adenocarcinoma is distinct from other adenocarcinomas in terms of their molecular carcinogenesis pathways and phenotypic profiles.^{54,55,57}

In this study, 91 of 97 (94%) adenocarcinomas with EGFR mutation were categorized as TRU-type adenocarcinoma. This specific involvement of EGFR mutations in TRU-type adenocarcinoma supports that this type is a distinct subset of lung adenocarcinomas. Furthermore, EGFR mutation was detected in AAH, a preinvasive lesion representative of TRU

FIGURE 2. TRU-type and non-TRU-type adenocarcinomas that did not harbor EGFR mutations. Frequent mutation has been reported in bronchioloalveolar cell carcinomas, but two of five in our cohort did not harbor the mutation: the picture in the left upper corner shows such a case. Despite their TRU morphology, EGFR mutation was not detected in some TRU-type adenocarcinomas (left lower), which are indistinguishable from TRU-type adenocarcinoma with EGFR mutation. The two pictures on the right show the morphology of non-TRU-type adenocarcinomas without EGFR mutation: adenocarcinoma, resembling bronchial surface epithelium (right upper), and adenocarcinoma with abundant mucin in the cytoplasm (right lower).



neoplasia, suggesting an involvement of the EGFR at an early stage in the pathogenesis of TRU-type adenocarcinoma.

Because TRU is a new concept, it may be difficult to recognize TRU-type adenocarcinomas. TRU morphology is defined by its resemblance to type II pneumocytes, Clara cells, and/or nonciliated bronchiolar cells. This is quite similar to Shimosato's cytologic classification of lung adenocarcinoma.^{25,38} The categories of Clara cell type, type II alveolar epithelial cell type, and mixed-cell or indeterminate cell type in the cytologic classification correspond to TRU-type adenocarcinoma. Similar attempts have been made by many others.^{7,8,16,20,27,28,39-41} In the recently published WHO classification,⁴⁸ the morphologic characteristics of type II pneumocytes and Clara cells are well described, and the TRU-type adenocarcinoma corresponds in the classification schema to the majority of nonmucinous bronchioloalveolar carcinomas (BACs); most of adenocarcinoma mixed subtype with a BAC component; and a subset of papillary carcinoma. In addition, the majority of so-called sclerosing BACs are included as TRU-type adenocarcinomas. We have introduced TRU-type adenocarcinoma to allow better biologic understanding of pulmonary adenocarcinomas. For example, none of the EGFR mutations was detected in 635 nonpulmonary cancers.^{26,29} This may be explained by specific involvement of the EGFR gene in TRU-type adenocarcinoma, of which its putative normal counterpart, ie, the TRU cell, is unique to the pulmonary parenchyma and is not contained in any organs. Furthermore, the distinction of TRU and non-TRU adenocarcinomas appears to be illustrated by hierarchical clustering according to genome-wide expression patterns, as discussed below.

In a practical sense, TTF-1 positivity is quite helpful and serves as the best available marker for identifying a TRU-type

adenocarcinoma. The sensitivity of TTF-1 positivity for TRU-type adenocarcinomas reached 97% in this series, although specificity was not as high (76%, Table 2). In contrast, SPPB showed the lowest sensitivity (82%) and the highest specificity (98%) among the three factors examined. Therefore, an adenocarcinoma positive for TTF-1 and SPPB can be readily categorized as TRU-type. Regarding TRU morphology, the individual cell features of a dome-shaped protrusion with a luminal-free cell border are helpful for practical identification. For example, individual cancer cells of a TRU-type adenocarcinoma (Fig. 1; Fig. 2, left panel) appear to bulge out into the lumen or alveolar spaces and show dome-shaped luminal-free borders, whereas the luminal borders of non-TRU-type cancer cells (right two pictures in Fig. 2) appear as smooth lines. In addition to these cellular features, lepidic growth at the tumor periphery is a hallmark of TRU morphology.

Miller et al³¹ has reported that adenocarcinoma with bronchioloalveolar features, as well as nonsmoker, serves as a predictor to respond to gefitinib treatment through multivariate analysis of 139 patients with NSCLCs. Because nonmucinous BAC is a prototype of TRU-type adenocarcinoma, it is likely that most of the "adenocarcinomas with non-mucinous BAC features" correspond to TRU-type carcinoma. Indeed, EGFR mutation, which has been reported to correlate with response to gefitinib treatment, is specifically observed in this characteristic subset. Therefore, gefitinib response is associated with EGFR mutation, which occurs in lung adenocarcinoma in a fashion specific for cellular lineage. It is of note that EGFR mutations can also occur in poorly differentiated adenocarcinomas, as long as the tumor belongs to the TRU cellular lineage, as shown Figure 1.

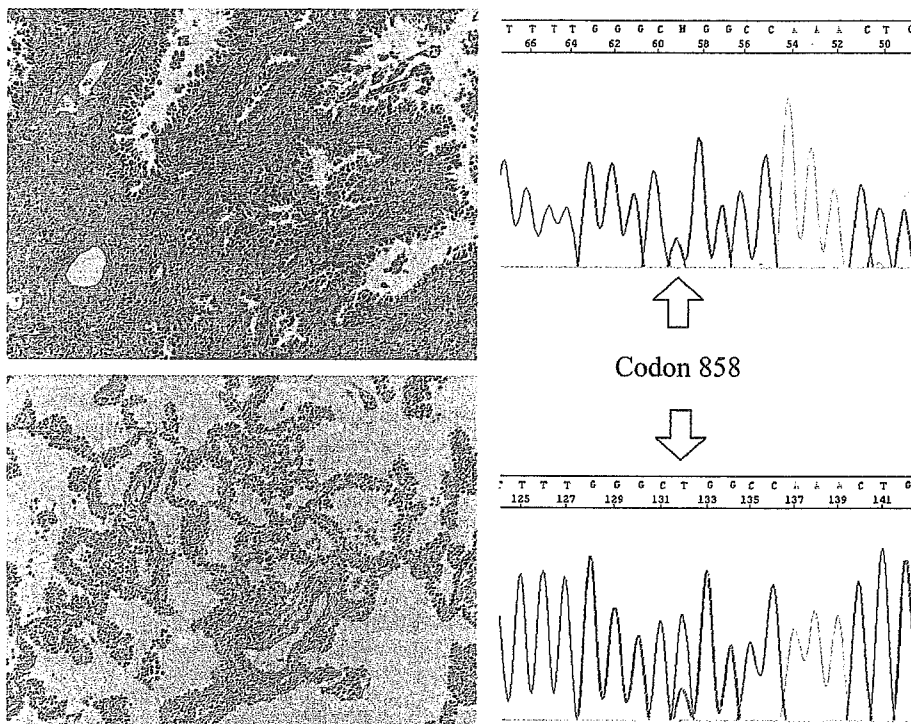


FIGURE 3. A representative result of AAH and its corresponding adenocarcinoma (patient no. 2). The left panel displays the morphologic features of adenocarcinoma (upper) and AAH (lower). Mutation at an identical position (right panel) was noted, although the AAH was found in a different lobe from the adenocarcinoma.

An important insight into the significance of cell lineage in cancers was provided by recent works on breast cancer research. Based on expression profiles, breast cancer is molecularly classified into basal cell-like, luminal cell-like, and *HER2/neu* amplified type,^{36,43-45} the first two of which represent cell lineage, like the TRU-type in the lung. The classification was supported by the finding that *BRCA1*-related breast cancers are clustered specifically in the basal cell-like group^{9,44} and that the genome-wide pattern of LOH is correlated with the classification scheme.⁵⁰ Recently, it was demonstrated that biologic response against chemotherapy differs between cellular types.⁴⁹ Regarding lung cancers, expression profiling analysis also revealed several subsets of adenocarcinoma. It is reasonable to speculate that some of them correspond to TRU-type adenocarcinoma because some subsets were characterized by high expression of TTF-1 and surfactant proteins, eg, adeno-group 1 and 2¹²; C3 and C4⁴; and AD2 to AD4.⁴⁷ Identification of properties based on cell

lineage may have implications for understanding biologic nature of the tumors.

Recent advances in molecular oncology have revealed a crucial role for the involvement of pathways but not a particular molecule in the development of cancers. For example, about 80% of sporadic colon cancers harbor an alteration of APC, but mutation of β -catenin, a target molecule of APC, could substitute its role in carcinogenesis. Indeed, the mutation has been found in the subset of tumors without APC mutation.³³ Involvement of either c-kit or PDGFRA in gastrointestinal stromal tumors¹⁴ also follows this fashion. Therefore, the mutually exclusive nature of EGFR and *K-ras* mutation

TABLE 1. Correlation of EGFR Mutation and TRU Features In Lung Adenocarcinoma

	EGFR		P†
	Wild type	Mutated	
TTF-1 (+/-)	65/33	90/7	<0.001
SPPB (+/-)	47/50	74/21	<0.001
TRU/non-TRU morphology	60/38	91/6	<0.001
TRU-type/non-TRU-type*	58/40	91/6	<0.001†

*TRU-type is defined by being positive for two or more of the three features above.
†P-value of this distinction was minimal (7.0×10^{-9}).

TABLE 2. Clinicopathologic Characteristics of TRU Adenocarcinomas

	TRU-type	Non-TRU-type	P
N	149	46	
Male/female	67/82	30/16	0.019
Smoker/nonsmoker	65/84	32/14	0.002
pStage (I/II/III/IV)	96/12/38/1	21/7/17/1	0.142
pN(0/1/2)	102/12/33	31/5/9	0.805
TTF-1 (+/-)	144/5	11/35	<0.001
SPPB (+/-)	120/26	1/45	<0.001
TRU/non-TRU morphology	143/6	8/38	<0.001
EGFR (wild-type/mutated)	58/91	40/6	<0.001
Deletion	42	4	
Point mutation	45	2	
Insertion	4	0	
K-ras (wild-type/mutated)	134/15	35/11	0.024
p53 (wild-type/mutated)	94/53	20/26	0.016

TABLE 3. Logistic Regression Model for Estimation of Significant Factors Related to EGFR Mutation

Variable	Category	Odds Ratio	95% CI	P
Age	≥median/<median	1.476	0.767–2.840	0.243
Sex	Female/male	0.783	0.300–2.048	0.618
Smoking status	Nonsmoker/smoker	4.352	1.618–1.710	0.004
Histology	BAC/non-BAC	0.541	0.082–3.546	0.522
Stage	Early-stage (IA)/or more	0.769	0.386–1.533	0.455
Cell lineage	TRU-type/non-TRU-type	10.092	3.827–26.61	<0.001

indicates that impairment of this pathway plays an important role in the development of TRU-type adenocarcinomas. This idea suggests further two questions. The first question is what and how many pathways are crucial for the development of this tumor type. When EGFR mutation provides an effect equivalent to *K-ras* mutation, their mutually exclusive nature suggests a crucial role of the RAS-MAPK pathway. However, EGFR has several downstream targets other than the RAS-MAPK pathway, such as the PI3K/AKT and JAK/STAT pathways.^{3,19} When EGFR mutation functions to impair the RAS-MAPK and other pathways, the *K-ras* mutation alone is not sufficient to develop TRU-type adenocarcinoma. Indeed, PIK3CA is shown to be mutated, despite low frequency in lung cancers,³⁷ and a recent study by Sordella et al⁴² reported that mutated-EGFR targets the PI3K/AKT and JAK/STAT pathways rather than the RAS-MAPK pathway. Elucidation of these relationships may explain differences in the frequencies of gefitinib responder between Japan and the United States. It

TABLE 4. Mutational Status in Atypical Adenomatous Hyperplasia

Patient No.	Tumor	Feature	EGFR Gene
1	Metastatic cancer	Colon cancer metastases	Wild-type
	AAH	Same lobe, 4 mm	Mutation at codon 858
2	AD, poorly differentiated	25 mm in size, pT1N2	Mutation at codon 858
	AAH	6 mm, different lobe	Mutation at codon 858
3	AD, well differentiated	15 mm in size, pT1N0	Deletion at codon 746–750
	AAH	Different segment, 1.3 mm	No mutation
4	AD, moderately differentiated	33 mm in size, pT2N0	Wild-type
	AAH1	Different segment, 6 mm	No mutation
	AAH2	Different segment, 4 mm	No mutation
5	BAC, nonmucinous	9 mm in size, pT1N0	Wild-type
	AAH1	Same segment, 3 mm	No mutation
	AAH2	Different segment, 3 mm	No mutation

is of note that the incidence of *K-ras* mutation is different between the nations^{1,11,56}; thus, an international comparative study is needed.

The second question is what is reflected in the preference of the involvement between EGFR and *K-ras* even though the resulted features are not different. The different frequency of smokers may provide a clue to the answer. *K-ras* mutation is known to be closely related with smoking,¹ and the frequency of smokers is quite different between EGFR and *K-ras*-mutated proportions in TRU-type adenocarcinoma. Smoking status may affect the mutation involved, although either mutation results in the development of the same type of adenocarcinoma.

In summary, we demonstrated a specific involvement of EGFR mutation in TRU-type adenocarcinoma. EGFR mutation was also detected in some AAHs, a preinvasive lesion of TRU-type adenocarcinoma. These findings confirmed that TRU-type adenocarcinoma is a distinct subset of lung adenocarcinomas.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Kaori Hayashi-Hirano for excellent technical assistance with the molecular genetic experiments, Hiroji Ishida for assistance in constructing the tissue array, and Ryuzo Ohno, President of Aichi Cancer Center, for special encouragement of this study.

REFERENCES

- Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the *K-ras* gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2001;92:1525–1530.
- Arteaga C. Targeting HER1/EGFR: a molecular approach to cancer therapy. *Semin Oncol*. 2003;30:3–14.
- Arteaga CL. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol*. 2002;29:3–9.
- Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:13790–13795.
- Carraway KL, Carraway CAC. Signalling by tyrosine kinases. In: Alison M, ed. *The Cancer Handbook*. London: Nature, 2002:161–177.
- Cassel TN, Suske G, Nord M. C/EBP alpha and TTF-1 synergistically transactivate the Clara cell secretory protein gene. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;923:300–302.
- Clayton F. The spectrum and significance of bronchioloalveolar carcinomas. *Pathol Annu*. 1988;23:361–394.
- Edwards CW. Pulmonary adenocarcinoma: review of 106 cases and proposed new classification. *J Clin Pathol*. 1987;40:125–135.
- Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1482–1485.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:2237–2246.
- Fukuyama Y, Mitsudomi T, Sugio K, et al. *K-ras* and p53 mutations are an independent unfavourable prognostic indicator in patients with non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1997;75:1125–1130.
- Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:13784–13789.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004;22:777–784.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299:708–710.

15. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004;22:785–794.
16. Herrera G, Alexander B. Ultrastructural subtypes of pulmonary adenocarcinoma: a correlation with patient survival. *Chest*. 1983;84:581–586.
17. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577–580.
18. Ishioka C, Frebourg T, Yan YX, et al. Screening patients for heterozygous p53 mutations using a functional assay in yeast. *Nat Genet*. 1993;5:124–129.
19. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, et al. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res*. 2003;284:31–53.
20. Kimura Y. A histological and ultrastructural study of adenocarcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 1978;2:253–264.
21. Kimura S, Hara Y, Pineau T, et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev*. 1996;10:60–69.
22. Kitamura Y, Hirota S, Nishida T. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a model for molecule-based diagnosis and treatment of solid tumors. *Cancer Sci*. 2003;94:315–320.
23. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factors receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res*. 2004;64:8919–8923.
24. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2149–2158.
25. Kurokawa T, Matsuno Y, Noguchi M, et al. Surgically curable 'early' adenocarcinoma in the periphery of the lung. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:431–438.
26. Lee JW, Soung YH, Kim SY, et al. Absence of EGFR mutation in the kinase domain in common human cancers besides non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2005;113:510–511.
27. Linnoila RI, Jensen SM, Steinberg SM, et al. Peripheral airway cell marker expression in non-small cell lung carcinoma: association with distinct clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol*. 1992;97:233–243.
28. Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM, et al. Expression of surfactant-associated protein in non-small-cell lung cancer: a discriminant between biologic subsets. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;13:61–66.
29. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350:2129–2139.
30. Mendelsohn J, Baird A, Fan Z, et al. Growth factors and their receptors in epithelial malignancies. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, et al, eds. *The Molecular Basis of Cancer*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2001:137–161.
31. Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:1103–1109.
32. Minoo P, Su G, Drum H, et al. Defects in tracheoesophageal and lung morphogenesis in Nkx2.1(–/–) mouse embryos. *Dev Biol*. 1999;209:60–71.
33. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science*. 1997;275:1787–1790.
34. Nord M, Cassel TN, Braun H, et al. Regulation of the Clara cell secretory protein/uteroglobin promoter in lung. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;923:154–165.
35. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497–1500.
36. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747–752.
37. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 2004;304:554.
38. Simosato Y. Lung tumors. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
39. Singh G, Katyal SL, Torikata C. Carcinoma of type II pneumocytes: immunodiagnosis of a subtype of 'bronchioloalveolar carcinomas.' *Am J Pathol*. 1981;102:195–208.
40. Singh G, Katyal SL, Torikata C. Carcinoma of type II pneumocytes: PAS staining as a screening test for nuclear inclusions of surfactant specific apoprotein. *Cancer*. 1982;50:946–948.
41. Singh G, Scheithauer BW, Katyal SL. The pathobiologic features of carcinomas of type II pneumocytes: an immunocytologic study. *Cancer*. 1986;57:994–999.
42. Sordella R, Bell DW, Haber DA, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science*. 2004;305:1163–1167.
43. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10869–10874.
44. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8418–8423.
45. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:10393–10398.
46. Stewart BW, Kleihues P, eds. *World Cancer Report*. Lyon, France: IARC Press, 2003.
47. Tomida S, Koshikawa K, Yatabe Y, et al. Gene expression-based, individualized outcome prediction for surgically treated lung cancer patients. *Oncogene*. 2004;23:6360–6370.
48. Travis WD, Brambilla E, et al, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press, 2004.
49. Troester MA, Hoadley KA, Sorlie T, et al. Cell-type-specific responses to chemotherapeutics in breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64:4218–4226.
50. Wang ZC, Lin M, Wei LJ, et al. Loss of heterozygosity and its correlation with expression profiles in subclasses of invasive breast cancers. *Cancer Res*. 2004;64:64–71.
51. Waridel F, Estreicher A, Bron L, et al. Field cancerisation and polyclonal p53 mutation in the upper aero-digestive tract. *Oncogene*. 1997;14:163–169.
52. Whitsett JA, Glasser SW. Regulation of surfactant protein gene transcription. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1408:303–311.
53. Yatabe Y, Konishi H, Mitsudomi T, et al. Topographical distributions of allelic loss in individual non-small-cell lung cancers. *Am J Pathol*. 2000;157:985–993.
54. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:767–773.
55. Yatabe Y. Role of expression of Thyroid transcription factor-1 in pulmonary adenocarcinoma. In: Hayat MA, ed. *Immunohistochemistry and In Situ Hybridization of Human Carcinomas*. New York: Elsevier Science/Academic Press, 2004:169–179.
56. Yatabe Y, Koga T, Mitsudomi T, et al. CK20 expression, CDX2 expression, K-ras mutation, and goblet cell morphology in a subset of lung adenocarcinomas. *J Pathol*. 2004;203:645–652.
57. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. Maspin expression in normal lung and non-small-cell lung cancers: cellular property-associated expression under the control of promoter DNA methylation. *Oncogene*. 2004;23:4041–4049.