

た<sup>18)</sup>。全国 1,000 の周産期医療施設を対象にアンケート調査が実施され 472 施設 (47.2%) より回答が得られ、うち 20 施設から肝芽腫を発症した極低出生体重児 26 症例が同定された。興味深いことにそのうち 16 例 (61.5%) は日本小児がん全国登録に未登録の症例であった。この事実は日本小児がん全国登録の登録率が 40% に満たない可能性もあることを示している。

これまで日本小児がん全国登録ではわが国の小児がん全体の 50%~60% を把握していると言われてきた。しかし、上記の例にみるように実際の把握率はさらに低い可能性があり、日本小児がん全国登録の集計データからわが国における小児がんの罹患率を求めることは難しい。

もう一つの小児がん登録が「小児の外科的悪性腫瘍登録」である。これは日本小児外科学会悪性腫瘍委員会が疫学研究「小児固形腫瘍登録調査」として実施しており、神経芽腫群腫瘍、小児腎腫瘍、小児肝癌、胚細胞腫瘍、横紋筋肉腫とその他の悪性固形腫瘍について発生頻度および治療成績、生存率の変化を把握することを目的としている<sup>19)</sup>。同意を前提に登録が行われ、施設情報と患者情報に加え原発部位、病理組織診断、腫瘍マーカー、病期、さらに治療と転帰などに関する詳細な情報が収集される。小児の外科的悪性腫瘍登録は 1971 年に開始され、日本小児がん全国登録と同様に約 40 年にわたり実施されてきたが、この登録もやはり小児外科施設からの登録で全症例を把握できるような登録率にはいたっていない<sup>20)</sup>。したがって登録実数が増えても、罹患率、登録率のいずれが増加しているのかの判断が困難で、本登録の目的の一つである発生頻度の変化を知ることは難しい。しかし、小児外科施設における外科治療の実態や治療成績の全体像を把握するには有用な登録として機能している<sup>21)</sup>。

上記のほか、各腫瘍の研究グループが実施する「腫瘍別登録」がある。日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)、日本腎芽腫研究グループ (JWiTS)、日本小児肝癌研究グループ (JPLT)、日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG)、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) などの症例登録があり、これらは治療研究に関連して診断、治療、予後などの詳細な情報を収集するが、いずれも罹患率を求めることをその目的とはしていない。

以上、従来から実施されてきたわが国の小児がん登録についてその問題点を以下のようにまとめることができる。

1) 罹患率、発生要因、診断・治療の実態、治療成績などを同時に把握することを目的とした登録が複数、存在する。これは登録する側の医療者や施設にとっては煩雑な登録作業を繰り返すことになり、その負担が

登録率低下の一因となる。

2) それぞれの登録に長年、積み上げられてきたデータと実績がありその有用性は高いものの、登録率が低い場合罹患率を算出することはできない。

3) したがってわが国における小児がんの罹患率は不明で、不完全な推測値や欧米における罹患率が代用されてきた。

## わが国のがん登録の現状

わが国におけるがん登録の現状をみる前に米国におけるがん登録を概観してみよう。米国における小児がん登録は前述の SEER と呼ばれるがん登録事業の一部として実施されており、SEER は米国の最も権威ある登録事業としてがんの罹患率と生存率に関する情報を提供する役割を担っている。すなわち SEER では、1971 年の国家がん法 (National Cancer Act) の制定により 1973 年からデータを収集し、罹患率や死亡率、生存率などの計測、またその地域差などの評価を行い、罹患率の経年的変化と治療および治療成績に関する情報をも公開している。米国人口の 26% を対象に年間 38 万人以上の新たながん患者の情報が収集され、開始以来、700 万人以上のがん患者の情報が蓄積されている<sup>22)</sup>。SEER によれば年齢 20 歳未満の小児および若年者のがんは 1 年間に 12,400 件の新たな発生があり、2,500 例が死亡し、がん死は外傷、他殺、自殺に次いで 4 番目の死亡原因とされている<sup>23)</sup>。

一方、わが国では平成 19 (2007) 年 4 月、がん対策基本法が施行され、同年 6 月の「がん対策推進基本計画」によりがん登録の推進が重点的に取り組むべき課題として挙げられた。計画には「がん登録は…がん対策の企画立案と評価に際しての基礎となるデータを把握・提供するとともに、…国民に対して科学的知見に基づく適切ながん医療を提供するために必要なものである。…個人情報保護を徹底しつつ、がん登録を円滑に推進するための体制整備を行っていく必要がある」(中略) と記載されており、また「…臓器がん登録との連携や小児がん登録の整備など、…更なる検討を行っていく」(中略) とあるように極めて付加的な表現ではあるが、小児のがん登録についても取り組むべき施策として記載されている。

一般にがん登録はその目的や規模により院内がん登録、地域がん登録、全国臓器別がん登録に大別される<sup>24)</sup>。院内がん登録は医療施設において診断、治療された患者の情報を収集し、病院の医療活動の評価や患者のフォローアップに利用するものである。全国臓器別がん登録は学会や研究会が主体となり、所属する医療施設で治療された患者の情報を集めがんの臨床病理学

的特徴や進行度の把握、また進行度分類やこれに基づく治療指針の確立を図るものである。小児がんを対象とした「小児の外科的悪性腫瘍登録」や「腫瘍別登録」がこれに属する。

これに対し、地域がん登録は都道府県や市などの行政が主体となり行政区域内で発生したがん患者を対象に情報を収集するもので、地域のがん発生の実態や患者の受療状況、生存率の把握などを目的としている。地域がん登録は患者情報を医療施設や院内がん登録から収集し、生存や死亡に関する情報は市区町村からも収集する。地域がん登録において地域のがん患者の情報を集めることにより地域における食生活習慣の改善や禁煙などの一次予防の効果を評価することもでき、また検診による早期発見、すなわち二次予防の効果を評価し、診断や治療などの医療の質を評価することも可能になる。地域ごとのがん登録が確実に実施されれば、これを全国レベルで集計しわが国のがん罹患率や生存率の実態の把握が可能になる。しかし、現実の地域がん登録にはいまだ不十分な点があり、全国レベルのがん登録システムの構築には至っていない。

地域がん登録が全国的ながん登録システムとして確立していないのには複数の理由がある。まず地域がん登録を支える法整備がなく医療者には届け出の義務がなく、したがって国からの予算的措置もない。地域がん登録の実施は地方自治体の判断に委ねられており、登録の方法や内容、その担当部局は自治体により異なる。作業の標準化やマニュアルの作成、担当者の育成などの技術面においても整備が不十分と言われている。結果的に集計されたデータの統計内容の信頼性に問題が生じることになる。地域がん登録全国協議会によると2010年4月現在、登録は38道府県と1市で実施されているが<sup>25)</sup>、国際比較可能な信頼性の高いデータが得られているのはそのうち一部の地域とも言われている。がん診療連携拠点病院の指定要件に院内がん登録の実施が盛り込まれ、最近になりようやく大学病院や基幹医療施設では院内がん登録の整備が進みつつあるが、地方自治体の地域がん登録への取り組みはいまだに不十分であることは否めない。これまで厚生労働省は一貫して小児のがん登録は地域がん登録の枠組みの中で実施されるべきとの立場をとっており、米国においても小児がんと成人がんは区別なくSEERにおいて登録事業が展開されている。しかし、希少な小児がんを対象に正確な罹患率を知るためには全国から漏れなく情報を集める必要があり、これが可能な地域がん登録をわが国において整備するまでにはまだしばらく時間を要するものと思われる。

## 小児がん全数把握登録事業

日本小児がん学会では小児がんの罹患率、診断治療の実態、および生存率の状況などを把握し、これを患者の治療方法の改善や小児がんの基礎的研究に役立てることを目的に、精度の高い小児がん登録システムの確立を希求し長年にわたり検討を行ってきた。その結果、最初のステップとして小児がんの罹患率を正確に把握することを目標とし2005年、「小児がん全数把握登録事業」を開始した。これは学会員に新規診断症例をファックスにより登録することを求めたものであるが、個人情報保護の観点から患者の個人識別情報を収集項目に含めなかったため登録漏れや二重登録、誤登録などを確認することができず、また実際の登録数も十分な数に至らなかった。そこで2009年、これらの問題を解決し、またWHO分類に基づいた病名表記を用いて国際比較を行えるように登録票を改訂した。登録はあらかじめ施設登録を行ったうえでインターネットを用いてオンライン登録ができるようにシステムも変更した。

### 1. 対象と登録内容

登録対象は対象疾患と診断された20歳未満の症例で、登録内容は以下のとおりである(図1)。

- 1) 施設情報：施設名、所在地、診療科名、登録責任者、記載医師名、電話番号など
- 2) 患者識別情報：患者姓名の名の頭文字(カタカナ1文字)、性別、住所(市区郡まで)、生年月日など
- 3) 診断名、原発部位、診断年月、診断時年齢
- 4) 基礎疾患(Down症候群、Fanconi貧血、Noonan症候群、Li-Fraumeni症候群、Beckwith-Wiedemann症候群、Neurofibromatosis type 1、Von Hippel-Lindau病、結節性硬化症など)の有無、発病形式(一次性または二次性)、多重がんの有無など

上記の他、小児慢性特定疾患登録の有無についても調査する。

### 2. 登録方法

症例登録にあたっては、まず初めに日本小児がん学会事務局に施設長の承認書を送り、施設登録を行う。施設登録が完了すると小児がん登録室から施設、診療科のコード(ユーザーID)とパスワードが送付される。実際の症例登録はオンライン登録システム(<https://edmsweb01.e-trial.co.jp/jplsg/>)を用いて行われるが、郵送による登録も可能である。この場合は日本小児がん学会のホームページから登録票をダウンロードする。登録後は小児がん登録室(国立成育医療研究センター内)において重複登録や誤登録のチェックなどのデータクリーニングが行われる。

a

送付先: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
国立成育医療研究センター小児がん登録室  
(所定の封筒で郵送して下さい)

(コピーを施設で保管してください)

(登録室記載) 登録番号: □□□□□□□□

小児がん全数把握登録票 -固形腫瘍 (郵送用) - (Ver.4.9)

1) 医療施設情報 (複数症例の場合は2枚目以降施設名または施設コードのみで可)
記載年月日: (西暦) 20□□年□□月□□日 施設コード: □□□-□□
施設所在都道府県名: □□□□ 施設名: □□□□
診療科名: □□□□ 登録責任者名: □□□□ 記載医師名: □□□□
2) 患者情報
名前の頭文字 (姓・名): □□ (カタカナで) 性別: ○1:男 ○2:女
初診時住所: □□□□ 都道府県 □□□□ 市区郡 □□□□
生年月日: (西暦) □□□□年□□月□□日
診断(初診)年月: (西暦) □□□□年□□月 (診断時年齢: □□歳)
前医の有無: ○なし ○あり→施設名: □□□□
基礎疾患: ○なし ○あり→○Down 症候群 ○Fanconi 貧血 ○Noonan 症候群 ○Li-Fraumeni 症候群 ○Beckwith-Wiedemann 症候群
○Neurofibromatosis type 1 ○Von Hippel-Lindau 病 ○筋節性硬化症 ○その他( )
発病形式: ○一次性的 ○二次性 (二次がん、治療関連がんを含む) → 一次疾患名: □□□□
多重がん: ○なし ○あり→もう一枚登録票を用いて追加登録をお願いします
小児慢性特定疾患登録: ○なし ○あり ○不明
3) 診断病名 (病名を選択して下さい。未記載病名或未確定の場合は「その他」で候補病名をご記入ください)
神経芽腫群腫瘍: ○神経芽腫 ○神経節芽腫 ○神経節腫
原発部位: ○副腎 ○後腹膜 ○骨盤 ○腹部 (詳細不明) ○胸部 ○その他(具体的に )
網膜芽腫: ○網膜芽腫 (○片側<左・右> ○両側 ○三側性)
腎腫瘍: ○Wilms 腫瘍 (○片側<左・右> ○両側) ○腎 rhabdoid 腫瘍 ○腎明細胞肉腫
○先天性間葉芽腎腫 ○腎細胞癌 ○その他の腎腫瘍 (病名 )
肝腫瘍: ○肝芽腫 ○肝細胞癌 ○その他の肝腫瘍 (病名 )
骨腫瘍: ○骨肉腫 ○Ewing 肉腫/PNET ○軟骨肉腫 ○その他の骨腫瘍 (病名 )
原発部位: ○大腿骨 ○脛骨 ○上腕骨 ○脊椎・骨盤 ○その他 ( )
軟部腫瘍: ○横紋筋肉腫 ○Ewing 肉腫/PNET ○悪性 rhabdoid 腫瘍 ○滑膜肉腫 ○線維肉腫
○その他の軟部腫瘍 (病名 )
原発部位: ○頭頸部 ○眼窩 ○軀幹 ○四肢 ○後腹膜 ○縦隔 ○膀胱・前立腺 ○子宮・膈 ○その他 (具体的に )
胚細胞腫瘍: ○未分化胚細胞腫/seminoma ○卵黄嚢嚢 嚢 ○成熟奇形腫 ○未熟奇形腫
(脳腫瘍を除く) ○その他の胚細胞腫瘍 (病名 )
原発部位: ○精巣 ○卵巣 ○仙尾部 ○後腹膜 ○縦隔 ○その他 (具体的に )
脳・脊髄腫瘍: ○毛様細胞性星細胞腫 ○びまん性星細胞腫 ○退形成性星細胞腫 ○膠芽腫 ○上衣腫
○乏突起神経膠腫 ○その他の神経膠腫 (組織名 )
○神経細胞由来および神経細胞-膠細胞混合腫瘍 (組織名 )
○髓芽腫 ○PNET ○AT/RT ○脈絡叢乳頭腫 ○脈絡叢乳頭癌
○髓膜腫 ○下垂体腺腫 ○神経鞘腫 ○頭蓋咽頭腫
○胚細胞腫瘍 (組織名 ) ○その他の脳・脊髄腫瘍 (病名 )
原発部位: ○大脳 ○小脳 ○脳室内 ○視神経 ○下垂体 ○鞍上部 ○松果体部
○脳幹部 ○基底核 ○視床 ○脊髄 ○その他 (具体的に )
その他: ○腺芽腫 ○肺芽腫 ○副腎皮質癌 ○甲状腺癌 ○上咽頭癌 (鼻咽頭癌) ○唾液腺癌
○悪性黒色腫 ○その他の悪性腫瘍 (病名: ) 原発部位: ( )

ご協力ありがとうございました。
※ 本登録に関するお問い合わせ先: 国立成育医療研究センター小児がん登録室 (TEL: 03-5494-7120 ext. 4283)

b

送付先: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
国立成育医療研究センター小児がん登録室  
(所定の封筒で郵送して下さい)

(コピーを施設で保管してください)

(登録室記載) 登録番号: □□□□□□□□

小児がん全数把握登録票 -血液腫瘍- (郵送用) (Ver.4.5)

注: 日本小児血液学会の「小児血液腫瘍性疾患登録」をされた場合は、この登録は必要ありません
1) 医療施設情報 (複数症例の場合は2枚目以降施設名または施設コードのみで可)
記載年月日: (西暦) 20□□年□□月□□日 施設コード: □□□-□□
施設所在都道府県名: □□□□ 施設名: □□□□
診療科名: □□□□ 登録責任者名: □□□□ 記載医師名: □□□□
2) 患者情報
名前の頭文字 (姓・名): □□ (カタカナで) 性別: ○1:男 ○2:女
初診時住所: □□□□ 都道府県 □□□□ 市区郡 □□□□
生年月日: (西暦) □□□□年□□月□□日
診断(初診)年月: (西暦) □□□□年□□月 (診断時年齢: □□歳)
前医の有無: ○なし ○あり→施設名: □□□□
基礎疾患: ○なし ○あり→○Down 症候群 ○Fanconi 貧血 ○Noonan 症候群 ○Li-Fraumeni 症候群 ○Beckwith-Wiedemann 症候群
○Neurofibromatosis type 1 ○Von Hippel-Lindau 病 ○筋節性硬化症 ○その他( )
発病形式: ○一次性的 ○二次性 (二次がん、治療関連がんを含む)
→ 一次疾患名: ○再発貧血 ○ALL ○AML ○MHL ○t(12;21) ○神経芽腫 ○その他
多重がん: ○なし ○あり→もう一枚登録票を用いて追加登録をお願いします
小児慢性特定疾患登録: ○なし ○あり ○不明
3) 診断病名 (病名を選択して下さい。未記載病名或未確定の場合は「その他」で候補病名をご記入ください)
ALL: ○B-precursor ALL (B-precursor+Myeloid を含む) ○T-ALL ○mature B-ALL (Burkitt ALL 含む) ○不明
FAB 分類: ○L1 ○L2 ○L3 ○不明
AML: ○de novo AML without multilineage dysplasia ○de novo AML with multilineage dysplasia
○AML with multilineage dysplasia with prior MDS ○RAEB-T
FAB 分類: ○M0 ○M1 ○M2 ○M3 ○M3v ○M4 ○M4Eo ○M5a ○M5b ○M6a ○M6b ○M7 ○不明
まれな白血病: ○Acute mixed lineage leukemia (B-precursor+Myeloid を除く) ○Undifferentiated leukemia
○T-cell prolymphocytic leukemia ○T-cell large granular lymphocytic leukemia
○Aggressive NK cell leukemia ○Myeloid NK precursor leukemia
○Adult T-cell leukemia ○B-CLL ○その他
MPD: ○Chronic myelogenous leukemia(CML) ○Essential thrombocythemia
○Polycythemia vera ○その他の MPD (病名: )
MDS/MPD: ○CMML ○Atypical CML ○JMML ○MDS/MPD unclassifiable
MDS: ○Refractory anemia (RA) ○RARS ○RCMD ○RCMD-RS ○RAEB1 ○RAEB2
○MDS-U (unclassified) ○RA/AA overlap (確定困難症例)
Non Hodgkin Lymphoma: ○Lymphoblastic T-precursor ○Lymphoblastic B-precursor ○Burkitt
○Diffuse large B cell ○Mediastinal large B-cell ○Follicular
○Anaplastic large cell ○Blastic NK cell ○Extranodal NK/T cell, nasal type
○Subcutaneous panniculitis-like T-cell ○Peripheral T cell ○その他
原発部位: ○頸部 ○縦隔 ○腹部 ○扁桃/Waldayer ○その他の部位 ( ) ○不明
Hodgkin Lymphoma: ○Nodular lymphocyte predominance (LP) ○Nodular sclerosis (NS) classical
○Lymphocyte-rich (LR) classical ○Mixed cellularity (MC) classical
○Lymphocyte depleted (LD) classical
原発部位: ○頸部 ○縦隔 ○腹部 ○扁桃/Waldayer ○その他の部位 ( ) ○不明
組織球症: ○Langerhans cell histiocytosis (LCH)
LCH 病期: ○SS ○SM ○MM
LCH 部位 (複数可): ○皮膚 ○骨 ○下垂体 ○肺 ○肝・脾 ○造血器 ○その他 ( )
その他: ○その他の血液腫瘍 (病名: )

ご協力ありがとうございました。
※ 本登録に関するお問い合わせ先: 国立成育医療研究センター小児がん登録室 (TEL: 03-5494-7120 ext. 4283)

図1 日本小児がん学会小児がん全数把握登録事業の登録票

固形腫瘍 (a) と血液腫瘍 (b) の登録票で、郵送登録に用いられる。Web 登録の場合には見やすくユーザーフレンドリーな登録画面となっている。

### 3. 登録のセキュリティ対策と個人情報保護

登録システムには一般的なネットワーク上のセキュリティ対策とシステム上のセキュリティ対策が施されている。また、登録対象者の個人情報保護については、登録に必要な患者情報が患者個人を特定できるような実名、カルテ番号、住所などの個人情報は含んでおらず、重複登録をチェックするための個人識別情報である。したがって登録された情報がどの患者のものであるかを知るのは、登録番号と患者(あるいは患者ID)との対照表を保管する登録施設の個人情報管理者のみである。

がん登録に関連した個人情報保護の問題に関しては平成16(2004)年1月8日付けの厚生労働省健康局長通達で「健康増進法に基づく地域がん登録事業において医療機関が国または地方公共団体へ診療情報を提供する場合は、個人情報保護法の利用目的の制限と第三者提供の制限における本人同意原則の適用除外の事例に該当する」と整理されている。地域がん登録の法的あるいは制度的枠組みの中になく小児がん全数把握登録事業はこのような本人同意原則の適用除外の対象とはならない。しかし本登録事業は文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第一号、平成19年8月16日全部改正)ならびに「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(平成16年12月24日厚生労働省)を遵守し実施され、疫学研究に関する倫理指針における「人体から採取された試料を用いない場合」で「既存資料等のみを用いる観察研究」に該当するものと理解されるため、登録対象者からの同意取得を必要とはしていない。ただし指針にしたがい研究審査委員会(日本小児がん学会)による審査と承認を得ており、登録者の所属施設長の承認も前提としている。またホームページ上で登録事業の実施、意義、目的、方法、問い合わせや苦情などに関する連絡先を公開し、登録者の所属施設ではポスターの掲示を行い周知の努力を払っている(図2)。

### 4. データの集計と結果の公表

登録によって収集されたデータは疾患数、性別、年齢、地域、発病形式などについての年次集計と、疾患別発生頻度や地域別発生頻度についての経年集計が行われ、結果は日本小児がん学会の機関誌やホームページ上で公表される。また学会の審査を経ればデータを研究目的に二次利用することも可能である。

#### 信頼性の高い罹患率を得るために

小児がんの発生頻度やその年次推移、地域差などを正確に把握するためには、診断精度、届出精度がとも

に確保され、信頼性の高い罹患率を算出できるようにしなければならない。現在、小児がん全数把握登録事業には診断確認のシステムが未構築であり、また登録は小児がんを扱う医師の自発的な協力によっている。しかしながら過去の経験が示すように、このような自発的な登録システムでは登録率は低いままで罹患率の算出には至らないのが常である。

一般に診断精度を確保するためには担当医への個別の確認作業や各グループ研究で実施されている中央病理診断などとの連携が必要となる。また届出精度の目安は患者の90%以上が登録されていることや、死亡票のみで確認される患者の割合が5%未満などとも言われる<sup>26)</sup>。届出の精度を上げるには二重登録や誤登録をチェックする他に、患者を網羅し症例の把握率を高める方法として、他のデータベースとの突き合わせにより未登録例を補完する方法がある。わが国では小児慢性特定疾患治療研究事業による小児疾患登録が行われており、このデータと小児がん全数把握登録事業のデータを突き合わせることで症例把握率を高めることができると期待される。実際、小児慢性特定疾患治療研究事業により小児がんのおよその年間診断数が推定されてきた。しかし、この登録は医療費公費負担制度の一部であるため、制度を利用しない患者や、研究資料としての登録に同意しない患者は登録されない欠点がある<sup>27)</sup>。

仮に他のデータベースとの突き合わせを行うにせよ、本体のデータベースが一定以上の精度を有する必要がある。したがってそのためにはどのように小児がん全数把握登録事業の登録率を高めるか、この問いに対する回答の鍵は諸外国における小児がん登録の実状を知る中にある。例えば、オーストラリアやドイツはわが国と同様、地域がん登録とは別個に小児がんの登録システムを有している<sup>27)</sup>。オーストラリアでは地域がん登録から発症情報を得て小児がん登録が追加情報を収集するが、小児がんの治療施設は19施設に限定されており、登録担当者がこれらの施設を巡回しカルテからデータを採録する。またがん登録に関する州法が定められ、医師には症例の報告義務がある。ドイツでは小児がんの97%の症例が臨床研究に参加し、その際にフォローアップ調査も含めた小児がん登録に関する同意が取得される。同意が得られなくても匿名化されたうえで罹患数のカウント対象になる。しかし、がん登録に関する個別法の整備はなく、その意味ではわが国と同様の状況にある。一方、米国やニュージーランドでは地域がん登録の一部として小児がんの登録が実施されており、上述のごとく米国ではSEERがその役割を果たしている。両国とも地域がん登録に関する法整備がある。上記のいずれの登録においても氏名、住

# 日本小児がん学会 小児がん全数把握登録事業へのご理解とご協力について

## 小児がん全数把握登録事業とは？

小児がんには、白血病に代表される血液腫瘍と様々な臓器に腫瘍として発生する固形腫瘍があります。これらの小児がんの治療や研究に携わる医師や研究者の集団として「日本小児がん学会」という組織があり、この学会を通して治療法や研究の情報や意見を交換し、より多くの患者さんを助けるべく努力しています。

小児がんは、数万人から数十万人に1人のまれなものばかりで、欧米の資料ではすべてを合わせて7~8千人に1人と言われています。しかし、日本における発生状況については正確な情報がありません。これまでも小児血液学会、小児外科学会、脳神経外科学会、眼科学会、整形外科学会など特定の小児がんを取り扱う診療科の専門集団の学会で登録事業が進められてきましたが、全数登録には至らず小児がんの全体像が見えない状態です。また、平成19年度にがん対策基本法が施行され、これに基づいてがん登録の推進が図られていますが、少数で多種多様な小児がんの全数把握にはすぐには役立ちません。

そこで、日本小児がん学会では、小児がんを取り扱うすべての学会の協力を得て全数把握登録事業を行うことにしました。これは、2008年1月1日に診断された20歳未満の症例から登録が開始され、5年ごとに見直しなが長期に実施する予定です。

## 1 登録される小児がんとは？

小児がんには、血液腫瘍と固形腫瘍があり、疾患名には大きな名称と細かな名称があります。国際比較ができるように国際分類に基づいた登録が必要なため細かな名称まで登録する必要があります。その種類は全部で100以上に及びます。大きな疾患名は下記の通りです。

急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、組織球症、などの血液腫瘍、および神経芽腫、網膜芽腫、Wilms腫瘍、肝芽腫、骨肉腫、Ewing肉腫、横紋筋肉腫、胚細胞腫瘍、脳・脊髄腫瘍（良性腫瘍を含む）などの固形腫瘍

## 2 登録の方法と管理の仕方は？

日本小児がん学会もしくは日本小児血液学会などの連携学会の会員である医師が小児がんの診断をした際に学会のデータベースにオンラインで登録します。なお、日本小児血液学会で登録された血液腫瘍の登録は、そのままこの登録データベースに反映されます。

登録された情報は国立成育医療研究センター小児がん登録室で厳重に管理され、誤った情報が登録されていないことや同じ人が二重に登録されていないことを確認します。

これらの情報は、学会の責任において、厳重に保護されたシステムを用いて収集・管理しています。

## 3 登録する主な情報は以下のものです。

- 疾患名●発生部位●名前の頭文字（カタカナ表記で1文字）
- 性別●生年月日●初診時の住所（市区郡まで）●診断年月
- 診断時年齢

個人情報保護の観点から、このデータベース上では登録された人を特定することができないように配慮して登録項目を決めています。しかし、同じ人が重なって登録されてしまった場合に、同じ人であることを確認するための参考情報として、名前の頭文字（カタカナ1文字）を登録しています。（お名前やカルテ番号などの個人情報は一切登録いたしません。）

## 4 登録した情報の使用目的は？

小児がんの患者さんが年間何人くらいいるのか？男女の割合はどうか？発症しやすい年齢はあるのか？地域による違いはあるのか？などの統計を出します。これらの統計情報は、医学研究のベースになりますし、また、保健医療政策を決定するための貴重な資料となります。これらの情報は、日本小児がん学会機関誌「小児がん」のほかに学会ホームページにも掲載されますので、誰でもご覧いただけます。

また、学会の審査を経て小児がんを扱う他学会や研究団体の研究活動に利用される場合もあります。

お問合わせ先

日本小児がん学会事務局

〒136-0071 東京都江東区亀戸6-24-4

財団法人がんの子供を守る会内

TEL:03-5858-0251 FAX:03-5858-0252

http://www.ccaj-found.or.jp/jspo/

図2 日本小児がん学会小児がん全数把握登録事業の登録施設掲示用のポスター

所, 生年月日を含めた個人情報収集され, 生死情報の取得や晩期障害などのフォローアップデータの収集が可能な登録システムが構築されている<sup>27)</sup>.

このような諸外国の状況をみると, わが国においてまず求めるべきはがん登録に関する法整備である. これには医師または病院による届出の義務化と, 患者個人情報の収集に関する法整備が含まれる. もちろん法整備とともに地域がん登録が確実に実施されれば, 罹患率のみを求める小児がん全数把握登録事業を学会事業として継続する理由はなくなる. しかし体制の不十分なわが国の現状では, 次善の策として学会がこれを実施し, その際に治療専門施設や専門医の認定条件として登録の実施を必須とするような苦肉の策を検討せざるを得ない. しかし, がんの実態を把握し, その情報を患者に還元しようとするがん登録の本来の趣旨からすれば, 法整備された上でがん登録が実施されるべきであることは言うまでもない.

もう一つはオーストラリアやドイツの例にみるように, 小児がんの治療施設を限定し集約化する, あるいはほぼすべての患者を臨床研究に組み込むなど, 小児がんの治療体制を整備することにより小児がんの登録率向上への連動を期待することである. 現在, わが国では100~200か所の施設で小児固形腫瘍および小児造血器腫瘍の治療が行われており, その大半はわずかな年間症例数を扱う施設である<sup>28)29)</sup>. 希少な小児がんの治療成績を向上させるためには治療施設を, これを専門とする一定の施設に集約すべきで, その結果としてフォローアップも含めた精度の高いがん登録が可能になり, 同時に質の良い臨床研究を実施し得るものと考えられる. わが国におけるそのような小児がんの医療体制作りが早急に実現することが望まれる.

#### おわりに

比較的規模の小さな一学会が小児がん登録を事業として行う場合, これを永続的事業としていかにその財源を確保するかといった現実の問題に直面する. 本来, がん登録というような国民の健康に関わる事業は法整備と財源を確保したうえで行政によって実施されるべきものである. また, 登録を学問的にも精度が保証された信頼性の高いものとするためには, 個人情報の確実な保護のもとにその収集が可能とされなければならない. すなわちその実施には一般社会の理解が不可欠であり, 一般社会に対する登録事業の趣旨説明や広告, キャンペーンなど, 理解を求めるための多種多様な働きかけが必要である.

つい最近まで, 日本人の国民性はがんの告知を望まず, またがんは社会に対しても秘匿すべきものとして

きた. しかし社会の状況が国民の4人に1人ががんで死亡する時代へと急速に変化するとともに, がんを克服するための方策の一つとしてがん登録制度を確立し, 正確ながん情報を医療や医学の進歩の基盤とすべきことの重要性を多くの国民が理解する時代になりつつあると認識している. 患者の個人情報保護などの倫理的配慮が充分になされた上でのがん登録制度に対し, 社会の理解と法整備がすすみ, 行政が積極的に関与することによりこれが実施されることを強く望んでいる.

謝辞 本稿執筆の終わりに, 小児がん全数把握登録事業の計画および実施にご支援ならびにご尽力いただいた諸氏に心より感謝いたします.

#### 文 献

- 1) 池田 均. 小児がん登録システムの現状と展望. 小児看護 2008; 31: 1474—1479.
- 2) Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M. Association between hepatoblastoma and very low birth weight: a trend or a chance? J Pediatr 1997; 130: 557—560.
- 3) Tanimura M, Matsui I, Abe J, et al. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. Cancer Res 1998; 58: 3032—3035.
- 4) 池田 均, 谷村雅子. 低出生体重児と肝芽腫: 疫学研究から基礎研究へ. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2005; 41: 699—702.
- 5) Reynolds P, Urayama KY, Behren JV, et al. Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. Cancer 2004; 100: 1070—1076.
- 6) Ansell P, Mitchell CD, Roman E, et al. Relationships between perinatal and maternal characteristics and hepatoblastoma: a report from the UKCCS. Eur J Cancer 2005; 41: 741—748.
- 7) McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. Am J Epidemiol 2006; 163: 818—828.
- 8) Spector LG, Johnson KJ, Soler JT, et al. Perinatal risk factors for hepatoblastoma. Br J Cancer 2008; 98: 1570—1573.
- 9) Pu CL, Guo CB, Jin XQ, et al. Retrospective analysis of maternal and infant birth features of hepatoblastoma patients. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2009; 17: 459—461 (article in Chinese).
- 10) Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, et al. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. Hepatology 2003; 38: 560—566.
- 11) Woods WG, Gao R, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. N Engl J Med 2002; 346: 1041—1046.
- 12) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. N Engl J Med 2002; 346: 1047—1053.
- 13) 池田 均. 18カ月マスキリングの問題点. 小児外科 2008; 40: 1079—1082.
- 14) Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al. Mass screen-



- ing for neuroblastoma and mortality in birth cohorts. *Int J Cancer* 1997 ; 71 : 552—555.
- 15) Yamamoto K, Ohta S, Ito E, et al. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age : cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1209—1214.
  - 16) 日本小児がん全国登録委員会. 小児悪性腫瘍登録票.
  - 17) 日本小児がん全国登録委員会. 平成 20 年度小児悪性新生物・全国登録委員会報告. *小児がん* 2010 ; 47 : 178—200.
  - 18) 中村 肇, 小泉武宣. 肝芽腫と極低出生体重児の関連性についての研究. 平成 10 年度厚生科学研究補助金「周産期医療体制に関する研究」分担研究報告書.
  - 19) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 「小児固形腫瘍登録調査」説明書.
  - 20) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2008 年登録症例の全国集計結果の報告. *日小外会誌* 2010 ; 46 : 63—100.
  - 21) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児固形悪性腫瘍の予後追跡調査結果の報告 : 1996~2000 年登録症例について. *日小外会誌* 2008 ; 44 : 822—849.
  - 22) National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. (<http://seer.cancer.gov/>).
  - 23) Lynn A, Gloeckler R, Constance L. Introduction. In : Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents : United States SEER program 1975-1995*. Bethesda : NIH Publication, 1999 : 1—15.
  - 24) 地域がん登録全国協議会. がん登録・がん統計について. (<http://www.jacr.info/about/registry.html>).
  - 25) 地域がん登録全国協議会. 現在の地域がん登録実施状況. (<http://www.jacr.info/index.html>).
  - 26) U.S. Cancer Statistics Working Group. Technical Notes. *United States Cancer Statistics : 2002 Incidence and Mortality*. Atlanta : U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute, 2005 : 1—23.
  - 27) 坂本なほ子. 小児がん登録データベースについての検討. *日小血会誌* 2007 ; 21 : 152—157.
  - 28) 小川 淳. 小児がん診療体制の整備に関する研究. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究」総括・分担研究報告書. 2010 : 133—181.
  - 29) 堀部敬三, 土田昌宏, 鶴澤正仁, 他. わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態. *日児誌* 2009 ; 113 : 105—111.



## Hedgehog signaling pathway in neuroblastoma differentiation

Ryota Souzaki<sup>a,\*</sup>, Tatsuro Tajiri<sup>a</sup>, Masae Souzaki<sup>b</sup>, Yoshiaki Kinoshita<sup>a</sup>,  
Sakura Tanaka<sup>a</sup>, Kenichi Kohashi<sup>c</sup>, Yoshinao Oda<sup>c</sup>,  
Mitsuo Katano<sup>b</sup>, Tomoaki Taguchi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

<sup>b</sup>Department of Cancer Therapy and Research, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

<sup>c</sup>Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

Received 27 July 2010; accepted 12 August 2010

### Key words:

Neuroblastoma;  
Hedgehog signal;  
GLI1

### Abstract

**Purpose:** The hedgehog (Hh) signaling pathway is activated in some adult cancers. On the other hand, the Hh signaling pathway plays an important role in the development of the neural crest in embryos. The aim of this study is to show the activation of Hh signaling pathway in neuroblastoma (NB), a pediatric malignancy arising from neural crest cells, and to reveal the meaning of the Hh signaling pathway in NB development.

**Methods:** This study analyzed the expression of Sonic hedgehog (Shh), GLI1, and Patched 1 (Ptch1), transactivators of Hh signaling pathway, by immunohistochemistry in 82 NB and 10 ganglioneuroblastoma cases. All 92 cases were evaluated for the status of *MYCN* amplification.

**Results:** Of the 92 cases, 67 (73%) were positive for Shh, 62 cases (67%) were positive for GLI1, and 73 cases (79%) were positive for Ptch1. Only 2 (10%) of the 20 cases with *MYCN* amplification were positive for Shh and GLI1, and 4 cases (20%) were positive for Ptch1 (*MYCN* amplification vs no *MYCN* amplification,  $P \leq .01$ ). The percentage of GLI1-positive cells in the cases with INSS stage 1 without *MYCN* amplification was significantly higher than that with INSS stage 4. Of 72 cases without *MYCN* amplification, 60 were GLI1-positive. Twelve cases were GLI1-negative, and the prognosis of the GLI1-positive cases was significantly better than that of the GLI1-negative cases ( $P = .015$ ).

**Conclusions:** Most of NBs without *MYCN* amplification were positive for Shh, GLI1, and Ptch1. In the cases without *MYCN* amplification, the high expression of GLI1 was significantly associated with early clinical stage and a good prognosis of the patients. In contrast to adult cancers, the activation of the Hh signaling pathway in NB may be associated with the differentiation of the NB.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

The hedgehog (Hh) signaling pathway plays an important role in the growth and patterning in a variety of tissues during embryonic development [1,2]. In addition, Hh signaling is

associated with neural crest cell development [3,4]. On the other hand, the activation of the Hh signal pathway because of mutations or amplification of the pathway is associated with tumorigenesis of glioma [5], medulloblastoma [6], and basal cell carcinoma [7]. Furthermore, the hedgehog ligand-dependent stimulation of the Hh pathway is associated with

\* Corresponding author. Tel.: +81 92 642 5573; fax: +81 92 642 5580.  
E-mail address: ryotas@ped surg.med.kyushu-u.ac.jp (R. Souzaki).



tumor development in other cancers such as gastric cancer [8], pancreas cancer [9], and breast cancer [10].

The Hh proteins, Sonic hedgehog (Shh), Desert hedgehog, and Indian hedgehog, act as ligands for the receptor Patched 1 protein (Ptch1) that is located on the cell membrane [11]. Hedgehog signal transduction is initiated by the binding of Hh proteins to Ptch1. Ptch1 inhibits the activity of a transmembrane protein (smoothed; SMO) that activates factors downstream of Hh signaling pathway when those ligands are not bound to Ptch1. SMO stimulates a signaling cascade that results in the activation of the transcription factors Gli proteins (GLI1, GLI2, and GLI3) [12] when ligands are bound to Ptch1. GLI1 is amplified in glioma [5] and is a strong positive activator of downstream target genes in the nucleus, and GLI1 is a transcriptional activator of Hh signaling itself [13]. Therefore, GLI1 staining in the nucleus by immunohistochemistry is a marker of activation for Hh signaling [8,10].

Neuroblastoma (NB) is the most common solid malignant tumor in children arising from neural crest cells and usually occurs in the adrenal medulla. Neuroblastomas showed various clinical courses, and many studies have found both clinical and biological markers associated with the prognosis. *MYCN* gene amplification occurs in approximately 25% of primary NBs, and this factor is one of the most unfavorable prognostic factors in NB [14-16].

Hh signaling activation is associated with the development of neural crest cell, but there has been no evidence of a role in NB development. The aim of this study is to determine whether Hh signaling activation is associated with differentiation or tumorigenesis in NB.

## 1. Materials and methods

### 1.1. Clinical data of patients and biological data of NB samples

Patients were diagnosed with NB between April 1988 and March 2008. Eighty-two NB samples and 10 ganglioneuroblastoma samples were obtained. The tumor was staged according to the International Neuroblastoma Staging System (INSS). All of the parents of the patients provided informed consent for tumor preservation and the biological analysis before surgery. This study was performed according to ethical guidelines for the clinical studies by Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan in July 30, 2003. The patients included 56 males and 36 females; and 33 were INSS stage 1, 9 were stage 2, 16 were stage 3, 29 were stage 4, and 5 were stage 4S. Fifty-eight had been diagnosed when they were younger than 12 months. Forty-six patients were identified by a mass screening program in Japan at 6 months of age. Immunohistochemical analyses were performed in all 92 cases, and evaluated for *MYCN* gene amplification using Southern blotting or quantitative polymerase chain reaction

as described previously [17,18]. *MYCN* amplification was defined as an *MYCN* gene copy of 2 or more in Southern blotting and a corrected *MYCN* gene dosage of more than 4.00 in quantitative polymerase chain reaction.

### 1.2. Immunohistochemistry

The immunohistochemical study was performed using the streptavidin-biotin-peroxidase method (Histofine; Nichirei, Tokyo, Japan). Samples were fixed in 10% formalin and embedded in paraffin. The primary antibodies used in this study were anti-SHH (1:100, N-19, sc-1194, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, Calif), anti-GLI1 (1:100, N-16, sc-6153, Santa Cruz Biotechnology), and anti-PTCH1 (1:100, H-267, sc-9016, Santa Cruz Biotechnology). All primary antibodies were incubated 2 hours at room temperature. Secondary antibodies were applied for 1 hour at room temperature. The results were visualized with diaminobenzidine. Slides were counterstained by hematoxylin. A number of cytoplasmic-positive cells or cell membrane-positive cells in neuroblasts were counted. The staining was judged as negative if the intensity of staining was similar to that of background staining. Three hundred cells were counted, and the percentage of positive cells was calculated for each section. The immunoreactivities were classified into 3 categories: -, 0% to 50% tumor cell positive; +, 50% to 90%; ++, 90% to 100%. The sample was judged to be "positive" if more than 50% of the tumor cells were positive. We determined the percentage of neuroblasts showing nuclear staining of GLI1 strongly in relation to the total number of neuroblasts. The NB component was used to judge the cases of ganglioneuroblastoma nodular. The specimens were determined by an independent pathologist who knew neither staging nor the status of *MYCN*.

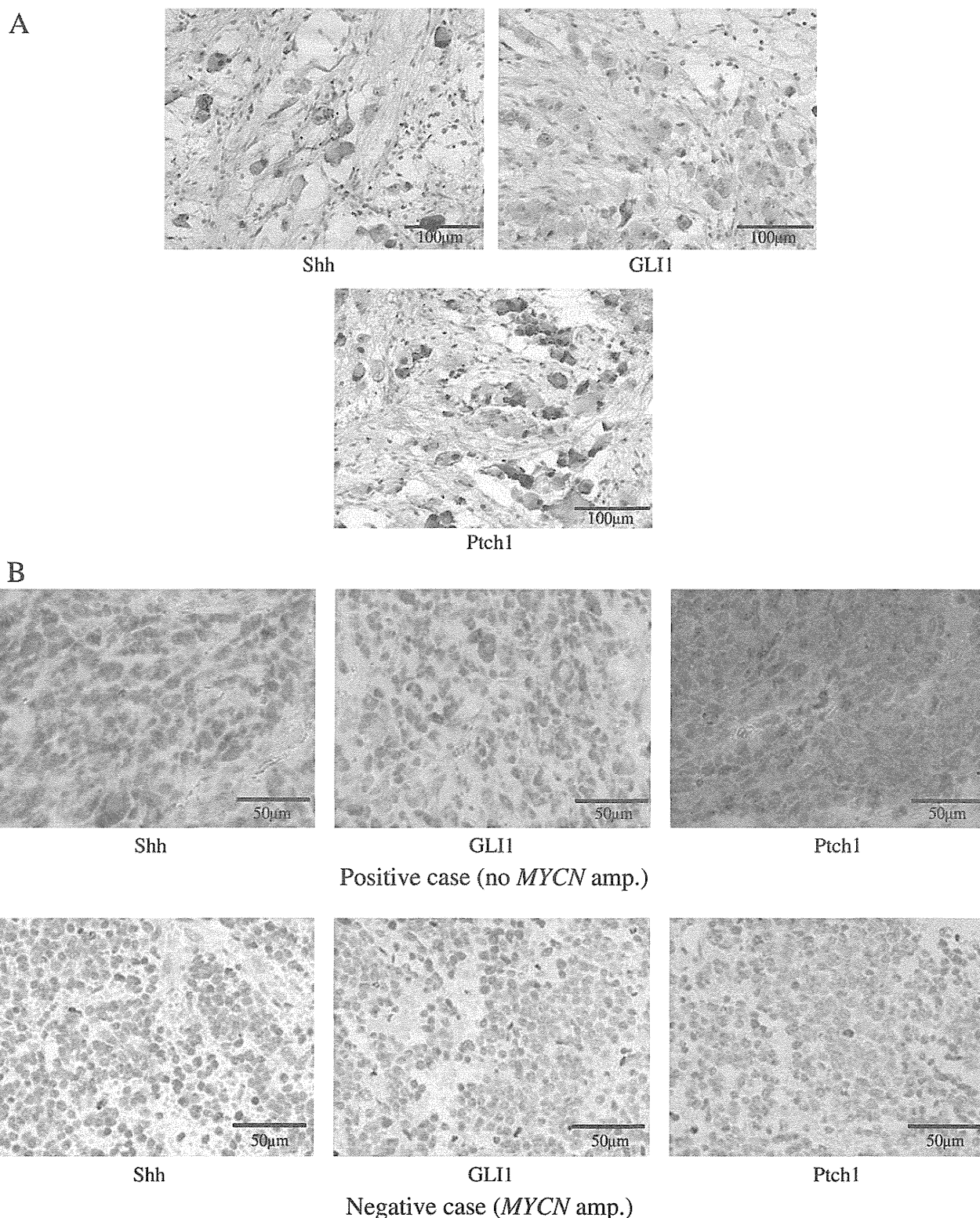
### 1.3. Statistical analysis

Mann-Whitney *U* test and  $\chi^2$  test were used for statistical analysis. The survival curve was estimated using the Kaplan-Meier procedure and then it was statistically evaluated by the log-rank test. Results were considered to be significantly different when  $P < .05$ .

## 2. Results

### 2.1. Association of expression of Shh, GLI1, and Ptch1 proteins and the status of MYCN gene

The Shh and Ptch1 staining was observed in the cell membrane strongly, and GLI1 was localized in the cytoplasm in neuroblasts with ganglionic differentiation in GNB samples (Fig. 1A). The Shh, GLI1, and Ptch1 staining intensity of GNBs was higher than that of NBs, and most



**Fig. 1** A, Shh and Ptch1 staining was observed in the cell membrane strongly and GLI1 was localized in the cytoplasm of neuroblast with differentiation in ganglioneuroblastoma. No cells showed GLI1 nuclear stain (original magnification  $\times 200$ ). The cells demonstrating a positive expression cells are brown in color. The nuclei were stained with hematoxylin (purple). B, Shh-, GLI1-, and Ptch1-positive cases in NB without *MYCN* amplification and negative cases with *MYCN* amplification. No cells showed GLI1 nuclear stain in GLI1-positive case (top center panel) (original magnification  $\times 400$ ). The cells demonstrating a positive expression are brown in color. The nuclei were stained with hematoxylin (purple).

**Table 1** Expression of Hh signal proteins (Shh, GLI1, Ptch1) in 92 samples

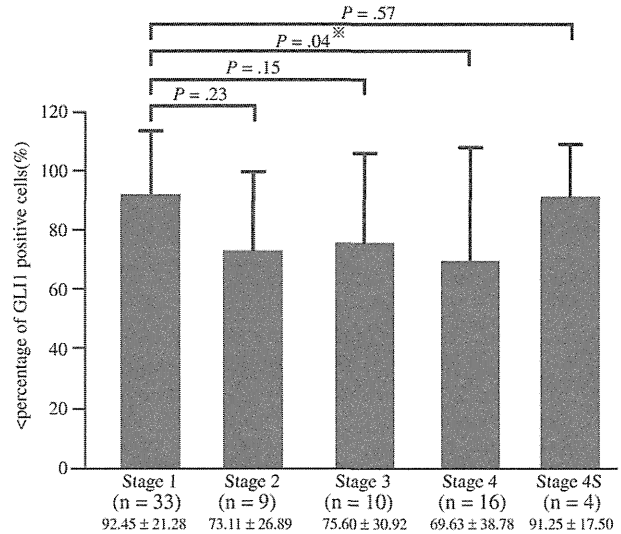
	Positive		Negative
	++	+	-
Shh	64 67(73%)	3	25 (27%)
GLI1	53 62(67%)	9	30 (33%)
Ptch1	70 73(79%)	3	19 (21%)

Schwann cells were negative for Shh, GLI1, and Ptch1 (Fig. 1A, B).

The result of immunohistochemistry of 92 samples is shown in Table 1. Sixty-seven of 92 samples (73%) were positive for Shh, 62 (67%) for GLI1, and 73 (79%) for Ptch1. Of 46 samples identified by mass screening system in Japan, 43 samples (93%) were positive for Shh; 39 (85%), for GLI1; and 45 (98%), for Ptch1. As shown in Table 2, only 2 (10%) of 20 samples with *MYCN* amplification were positive for Shh and GLI1, respectively, and 4 samples (20%) were positive for Ptch1. On the other hand, 65 (90%) of 72 samples without *MYCN* amplification were positive for Shh, 60 samples (83%) for GLI1, and 69 samples (96%) for Ptch1. There was a significant association between Hh signal proteins (Shh, GLI1, and Ptch1) and the status of *MYCN* gene ( $P \leq .01$ ).

**2.2. Correlation of the expression of GLI1 and clinical stage (INSS) in the 72 NBs without MYCN amplification**

Fig. 2 shows the correlation of the percentage of GLI1-positive cells and clinical stage (INSS) in the 72 cases without *MYCN* amplification. GLI1 is located downstream of the Hh signaling pathway, and it is a strong positive activator of target genes. The percentage of GLI1-positive



**Fig. 2** Correlation between the percentage of GLI1-positive cells and clinical stage (INSS) in the 72 cases without *MYCN* amplification. The percentage of GLI1-positive cells in stage 1 cases was significantly higher than that in stage 4 ( $92.5 \pm 21.3\%$  vs  $69.6 \pm 38.8\%$ ;  $P = .04$ ).

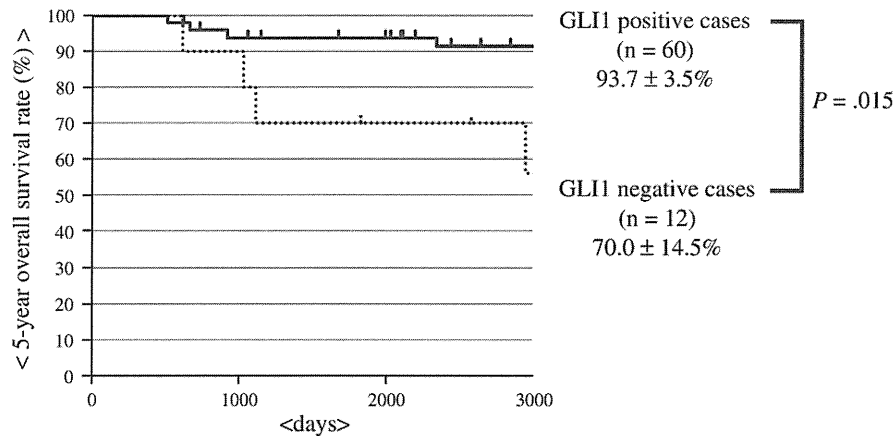
cells in the cases with stage 1 was significantly higher than that with stage 4 ( $92.5 \pm 21.3\%$  vs  $69.6 \pm 38.8\%$ ;  $P = .04$ ). However, there were no significant difference between stage 1 and stage 2 ( $P = .23$ ), stage 1 and stage 3 ( $P = .15$ ), or stage 1 and stage 4S ( $P = .57$ ), respectively.

**2.3. Association of the outcome of patients and the expression of GLI1 protein**

Fig. 3 shows the survival curves of the patients with GLI1-positive cases ( $n = 60$ ) and GLI1-negative cases ( $n = 12$ ) in 72 NBs without *MYCN* amplification. The 5-year overall survival rate (OS) of GLI1-positive patients ( $93.7 \pm 3.5\%$ ) was significantly higher in comparison to that of GLI1-negative patients ( $70.0 \pm 14.5\%$ ;  $P = .015$ ). On the other hand, 5-year OS of the patients with *MYCN*

**Table 2** Associations of the expression of Hh signal proteins and the status of *MYCN* amplification in NBs

		Positive		Negative		
		++	+	-		
Shh	<i>MYCN</i> amplification	2	0	18	20	$P \leq .01$
	No <i>MYCN</i> amplification	62	3	7	72	
		64	3	25		
GLI1	<i>MYCN</i> amplification	2	0	18	20	$P \leq .01$
	No <i>MYCN</i> amplification	51	9	12	72	
		53	9	30		
Ptch1	<i>MYCN</i> amplification	4	0	16	20	$P \leq .01$
	No <i>MYCN</i> amplification	66	3	3	72	
		70	3	19		



**Fig. 3** Survival curves of the GLI1-positive patients (n = 60) and GLI1-negative cases (n = 12) in 72 NBs without *MYCN* amplification. The 5-year overall survival rate of GLI1-positive patients (n = 60, 93.7 ± 3.5%) was significantly higher in comparison to that of GLI1-negative patients (n = 12, 70.0 ± 14.5%).

amplification (n = 20) was 36.1 ± 11.2% and the 2 GLI1-positive cases with *MYCN* amplification are alive without disease after treatment.

#### 2.4. GLI1 nuclear staining in NBs

The percentage of GLI1 nuclear staining was very low in all 92 cases (1.98% ± 3.83%, 0%-15%; Fig. 1A, B) and only 2 of 92 samples were higher than 10%.

### 3. Discussion

The current study showed that Hh signaling pathway-associated proteins such as Shh, GLI1, and Ptch1 were expressed in most NB cases, especially cases without *MYCN* amplification. Moreover, a number of positive cases show “++”, whereas “+” cases are rare. As a result, most of the positive cases tended to be easy to distinguish as positive cases. The percentage of GLI1-positive cells in early-stage samples was higher than that with advanced stage. The 5-year OS rate of GLI1-positive cases without *MYCN* amplification is significantly higher than that in GLI1-negative cases. Only 2 of all 92 samples showed more than 10% of GLI1 nuclear staining.

The proteins of Hh signaling pathway such as Shh, Ptch1, and GLI1 are highly expressed in various pediatric malignant tumors such as NB [19,20], rhabdomyosarcoma [21], and clear cell sarcoma [22]. This study is the largest series evaluated for the Hh signal activation of the primary NB samples.

Mao et al [20] reported that 48% to 70% of primary NBs were positive for Hh signal-associated proteins and the ligand-dependent Hh pathway was activated in NB cell lines. These results are consistent similar with the current results. The current study found that 67% to 79% of NB samples showed expression of Shh, GLI1, and Ptch1. Only 2 of 92 cases were GLI1-positive, Shh-negative, and Ptch1-negative

(data not shown). Therefore, the Hh signal activation of NB may be via the ligand-dependent pathway, and may not be a mutation or amplification of the transactivator on the Hh signal pathway as observed in medulloblastoma [6] and basal cell carcinoma [7]. Oue et al [19] reported that early-stage NBs highly express GLI1 in comparison to advanced-stage NBs. Our data also show that not only early-stage samples but also samples without *MYCN* amplification tended to be positive for Hh signal-associated proteins.

Some studies have suggested an association between Hh signaling activation and NB in vitro, although these results remain controversial. GLI1 transduction of an NB cell line inhibits proliferation and it induces a pattern of gene expression that resembles the gene expression of ganglioneuroma and the transcriptional response of treatment with the retinoic acid [23]. Therefore, Hh signal activation may be associated with the differentiation of NB. On the contrary, the inhibition of Hh signaling of NB cell line by cyclopamine, inhibitor of SMO, induces apoptosis and the Hh signal stimulates the tumorigenicity of NB cells [20]. Further examination will be necessary for NB primary samples to reveal the association between NBs development and Hh signaling.

The GLI1 nuclear staining with the immunohistochemistry examination has been reported to be observed in gastric cancer [8] and breast cancer [10], strongly suggesting the activation of Hh signaling. Although a large number of NBs and GNBs cases were positive for GLI1, there were very few cases with nuclear staining of GLI1 in the current study. This result might be associated with the good prognosis of the GLI1-positive cases in NB in contrast to that in adult cancers.

In conclusion, most of NBs without *MYCN* amplification were positive for Shh, GLI1, and Ptch1. In contrast, most of NBs with *MYCN* amplification were negative for Shh, GLI1, and Ptch1. In the cases without *MYCN* amplification, the high expression of GLI1 was significantly associated with early clinical stage and a good prognosis of the patients. In contrast to adult cancers, these findings may show that the activation

of the Hh signaling pathway in NB is associated with the differentiation of the NB and a good prognosis of the patients.

## References

- [1] Ramalho-Santos M, Melton DA, McMahon AP. Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development. *Development* 2000;127(12):2763-72.
- [2] Hebrok M. Hedgehog signaling in pancreas development. *Mech Dev* 2003;120(1):45-57.
- [3] Ahlgren SC, Bronner-Fraser M. Inhibition of sonic hedgehog signaling in vivo results in craniofacial neural crest cell death. *Curr Biol* 1999;9:1304-14.
- [4] Williams Z, Tse V, Hou L, et al. Sonic hedgehog promotes proliferation and tyrosine hydroxylase induction of postnatal sympathetic cells in vitro. *Neuroreport* 2000;11:3315-9.
- [5] Kinzler KW, Bigner SH, Bigner DD, et al. Identification of an amplified, highly expressed gene in a human glioma. *Science* 1987;236:70-3.
- [6] Pietsch T, Waha A, Koch A, et al. Medulloblastomas of the desmoplastic variant carry mutations of the human homologue of *Drosophila patched*. *Cancer Res* 1997;57:2085-8.
- [7] Toftgard R. Hedgehog signalling in cancer. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1720-31.
- [8] Yanai K, Nagai S, Wada J, et al. Hedgehog signaling pathway is a possible therapeutic target for gastric cancer. *J.Surg. Oncol* 2007;95(1):55-62.
- [9] Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, et al. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003;425(6960):851-6.
- [10] Kubo M, Nakamura M, Tasaki A, et al. Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer. *Cancer Res* 2004;64(17):6071-4.
- [11] Hooper JE, Scott MP. Communicating with Hedgehogs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:306-17.
- [12] Paces-Fessy M, Boucher D, Petit E, et al. The negative regulator of Gli, Suppressor of fused (Sufu), interacts with SAP18, Galectin3 and other nuclear proteins. *Biochem J* 2004;378:353-62.
- [13] Lee J, Platt KA, Censullo P, et al. Gli1 is a target of Sonic hedgehog that induces ventral neural tube development. *Development* 1997;124:2537-52.
- [14] Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, et al. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:93-101.
- [15] Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastoma correlates with advanced disease stage. *Science* 1984;224:1121-4.
- [16] Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the Nmyc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985;313:1111-6.
- [17] Souzaki R, Tajiri T, Higashi M, et al. Clinical implications of a slight increase in the gene dosage of MYCN in neuroblastoma determined using quantitative PCR. *Pediatr Surg Int* 2008;24:1095-100.
- [18] Tsuda T, Obara M, Hirano H. Analysis of N-myc amplification in relation to disease stage and histologic types in human neuroblastomas. *Cancer* 1987;60:820-6.
- [19] Oue T, Yoneda A, Uehara S, et al. Increased expression of the hedgehog signaling pathway in pediatric solid malignancies. *J Pediatr Surg* 2010 Feb;45(2):387-92.
- [20] Mao L, Xia YP, Zhou YN, et al. A critical role of Sonic Hedgehog signaling in maintaining the tumorigenicity of neuroblastoma cells. *Cancer Sci* 2009 Oct;100(10):1848-55.
- [21] Tostar U, Malm CJ, Meis-Kindblom J, et al. Deregulation of the hedgehog signaling pathway: a possible role for the PTCH and SUFU genes in human rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma development. *J Pathol* 2006;208:17-25.
- [22] Cutcliffe C, Kersey D, Huang CC, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: up-regulation of neural markers with activation of the sonic hedgehog and Akt pathways. *Clin Cancer Res* 2005;11:7986-94.
- [23] Gershon TR, Shirazi A, Qin LX, et al. Enteric neural crest differentiation in ganglioneuromas implicates Hedgehog signaling in peripheral neuroblastic tumor pathogenesis. *PLoS One* 2009;4(10):e7491.

Epidemiology Note

## Trends in the Incidence of Primary Intracranial Tumors in Osaka, Japan

Etsuko Nomura\*, Akiko Ioka and Hideaki Tsukuma

Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka, Japan

\*For reprints and all correspondence: Etsuko Nomura, Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, 3-3 Nakamichi 1-Chome, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan. E-mail: h-mituogi@kjc.biglobe.ne.jp

Received April 25, 2010; accepted October 12, 2010

We analyzed the trends in the age-standardized incidence rates of 10 460 cases of primary intracranial tumors diagnosed during 1975 and 2004, Osaka, Japan using the Joinpoint regression analysis. During the period 1975–2004, the age-standardized incidence rates of total intracranial tumors increased until 1987 at 3.1% per year and then decreased significantly at –1.8% per year. The time trends were different according to the age groups. In the age group 0–19, the rate did not exhibit substantial increase or decrease. In the age group 20–74, the rates increased significantly until 1988 and then leveled off until 1999 and finally decreased. Whereas in the age group 75 and over, the rates increased drastically until 1984 and then leveled off. During the recent 10 year period 1995–2004, the age-standardized incidence rates of meningioma decreased significantly, but those of glioblastoma did not.

*Key words:* brain tumor – trends in incidence – population-based cancer registry

### INTRODUCTION

Intracranial tumors are not common in adult, although they have drawn wide attention because of the fear inspired by their organ and the accompanying generally poor prognosis. In children, it is the second most common malignancy (1), next to leukemia.

A number of reports (2–9) from North America and Europe indicated that the increasing trends in incidence rates were confined from the late 1970s to mid-1980s, coinciding with the introduction and widespread use of improved diagnostic methods. For recent time trends in the incidence, some papers reported continuous increasing (2), whereas others reported leveling off or decreasing (3–6).

We described trends in the incidence of intracranial tumors in Osaka, Japan using Osaka Cancer Registry's (OCR) data and examined the effect of wide spread use of computed tomography (CT) on these incidence rates and how they are progressing now. This study was done for all intracranial tumors, regardless of their behavior, since several intracranial tumors may have both benign and

malignant subtype entities, or progress from benign to malignant.

### PATIENTS AND METHODS

We used data from the OCR, which is a population-based cancer registry started in 1962 that covers Osaka prefecture, with a population of 8.8 millions (2005 census). From the OCR database, we identified 10 465 newly reported cases of intracranial tumor (ICD Tenth Revision), meningiomas (C70.0–C70.9), brain (C71.0–C71.9), spinal cord, cranial nerves and other parts of the central nervous system (CNS) (C72.0–C72.9), as well as pituitary gland, craniopharyngeal duct and pineal gland (C75.1–C75.3) diagnosed from 1975 to 2004. Five cases were excluded from the analysis because of uncertain age at diagnosis. Incidence rates were age-adjusted with the World Standard Population. Histological group was categorized based on WHO Classification of Tumors of the Nervous System, Lyon, 2000 (10), although it was partly modified.

The histology was subcategorized as follows, with corresponding ICD-O (Third Edition) four-digit histology codes; Glioblastoma (9440–9442), Astrocytoma, total excluding glioblastoma (9384, 9400, 9401, 9410, 9411, 9420, 9421, 9424), Oligodendroglioma (9450, 9451), Ependymoma, total (9383, 9391–9394), Glioma NOS (9380), Embryonal tumors (9470–9474, 9490, 9500–9501, 9508), Nerve sheath (9540–9560, 9571), Meningioma (9530–9534, 9537–9539), Germ cell tumors (9064, 9070–9071, 9080, 9084–9085, 9100), Craniopharyngioma (9350), Pituitary (8140–8323), Unspecified (8000–8001) and Others. Of the tumors, 74.6% were classified as malignant (ICD-O, behavior codes: 3), while 21.3% were benign (behavior codes: 0), and the rest were uncertain (behavior codes: 1).

Joinpoint regression analysis software (version 3.3.1) was obtained from the web site of the Statistical Research Applications Branch of the National Cancer Institute, USA (11,12). We set the number of joints in each cancer trend to a minimum of 0 and maximum of 3 to find best fit model using permutation test method and assumed constant variance and uncorrelated errors in the calculation. The independent variable was time, expressed as year of tumor diagnosis and coded as a continuous variable. Predictors were analyzed by age and histological group. Age group was coded as a categorical variable for the broad age groups of 0–19 years old (children and adolescents), 20–74 years old (adults) and 75 years old or more (the elderly).

To compare recent time trends according to age and histological subgroup, an average annual percent change (AAPC) with a 95% confidence interval (CI) was calculated by fitting

a linear term on the logarithmic scale to the trend in the age-standardized rates. An annual percent change (APC) was used to describe trends in the cancer incidence, and joinpoints were estimated where trends in the incidence changed significantly over the period.

## RESULTS

The final data set included 10 460 (male 5183; female 5277) primary intracranial tumors diagnosed from 1975 to 2004 (1272 cases in 1975–1979, 1462 in 1980–1984, 1966 in 1985–1989, 1780 in 1990–1994, 2069 in 1995–1999 and 1911 in 2000–2004).

In Table 1, the histological classifications of primary intracranial tumors diagnosed in Osaka from 1995 to 2004 are illustrated according to sex and age at diagnosis. Proportion of unspecified histology was 40%. In the elderly 70% of the tumors were unspecified neoplasms. When histological unspecified neoplasm and pituitary tumors were excluded, most (33%) were glioblastoma and 24% were meningioma and 13% were astrocytoma. Embryonal and germ cell tumors occurred mainly in children and adolescents. Large sex difference in the incidence was observed for meningioma (sex ratio 3.0) and germ cell tumors (sex ratio 0.3).

The results of Joinpoint regression analysis for trends of all primary intracranial tumors from 1975 to 2004 are presented in Fig. 1 and Table 2 according to age groups and tumor characteristics. In all intracranial tumors, a joinpoint was estimated at 1987. The incidence rates increased

**Table 1.** Histological classification of primary intracranial tumors diagnosed in Osaka, 1995–2004

Histology	Total			Male <i>n</i>	Ratio F/M	Age at diagnosis ( <i>n</i> )		
	<i>n</i>	<i>a</i> (%)	<i>b</i> (%)			0–19, <i>n</i> (%)	20–74, <i>n</i> (%)	75≤, <i>n</i> (%)
Glioblastoma	713	18	33	388	0.8	19 (5)	590 (22)	104 (11)
Astrocytoma, total	287	7	13	155	0.9	48 (12)	224 (8)	15 (2)
Oligodendroglioma, total	30	1	1	17	0.8	1 (0)	28 (1)	1 (0)
Ependymoma, total	46	1	2	24	0.9	25 (6)	20 (1)	1 (0)
Embryonal tumor	51	1	2	30	0.7	42 (11)	7 (0)	2 (0)
Glioma, NOS	159	4	7	88	0.8	42 (11)	91 (3)	26 (3)
Nerve sheath	114	3	5	46	1.5	7 (2)	101 (4)	6 (1)
Meningioma	513	13	24	127	3.0	11 (3)	409 (15)	93 (10)
Germ cell tumors	77	2	4	58	0.3	52 (13)	24(1)	1 (0)
Craniopharyngioma	57	1	3	25	1.3	18 (5)	36(1)	3 (0)
Others	111	3	5	65	0.7	29 (7)	69 (3)	13 (1)
Pituitary	249	6		100	1.5	12 (3)	221 (8)	16 (2)
Neoplasm, unspecified	1,573	40		747	1.1	85 (22)	845 (32)	643 (70)
Total	3,980	100		1,870	1.1	391 (100)	2665 (100)	924 (100)

*a* (%), % of all intracranial tumors; *b* (%), % of all intracranial tumors exclude neoplasm, unspecified and pituitary.



significantly until 1987 then decreased significantly (from 3.1 to -1.8% per year). In the 0-19 age group, the incidence rates did not exhibit substantial increase or decrease. In the 20-74 age group, joinpoints were estimated at 1988, 1993 and 1999: the incidence rate increased significantly until 1988 at 2.9% per year, decreased until 1993 at -5.7% per year, then increased again until 1999 at 3.0% per year, although the estimated APC from 1988 to 1999 was not statistically significant and finally decreased significantly at -10.4%. In those 75 years or older, a joinpoint was

estimated at 1984: the incidence rate increased significantly at 28.7% per year from 1975 to 1984, and then leveled off.

In the most recent decade from 1995 to 2004, the age-standardized incidence rates of all intracranial tumors decreased significantly by -1.8% per year (95% CI -2.6, -0.9). The rate of meningioma also decreased (AAPC -2.9%, 95% CI -5.1, -0.5), but the rates of glioblastoma was not observed substantially decreasing tendency (AAPC -1.3%, 95% CI -2.8, 0.2).

**DISCUSSION**

The time trends were different according to age group as showed Fig. 1. In the age group 0-19, the rate did not exhibit substantial increase or decrease. In the age group 20-74, the rates increased significantly until 1988 and then leveled off until 1999 and finally decreased. Although in the age group 75 and over, the rates increased drastically until 1984 and then leveled off.

A large part of the increase in the incidence until the mid-1980s seemed to be due to an improvement in diagnostics. CT for head was used for the first time in a university hospital in Tokyo, 1975 (13) and soon came to be used in a lot of hospitals. According to the reports every 3 year from Health and Welfare Statistics, the number of CT increased 107 in 1978, 138 in 1981, 254 in 1984, 372 in 1987 and 511 in 1990 in Osaka (14). This improvement in diagnostics especially had a large influence on the elderly. Some reports (3,7,8) showed the incidence of intracranial tumor increased steeply until the mid-1980s in elderly people. Helseth et al. (9) reported that the increase is due to changing attitudes to investigation of elderly people and Asplund et al. (15) showed the frequency CT scanning in elderly has increased.

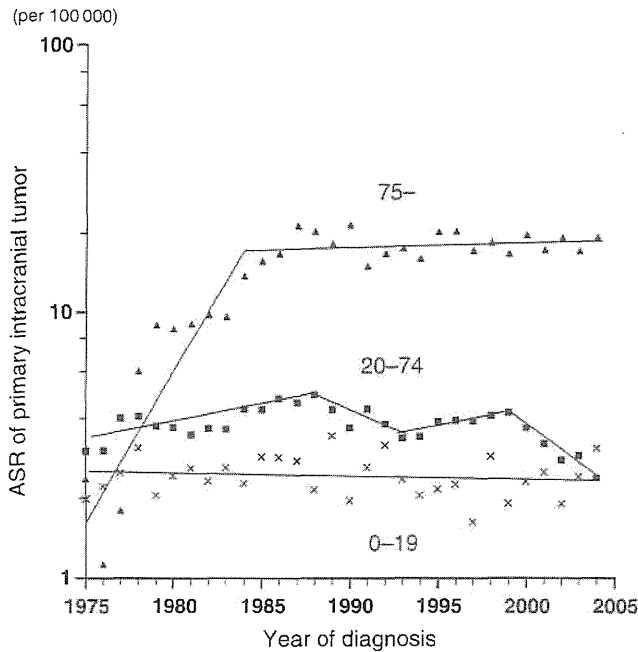


Figure 1. Trends in the age-standardized incidence rates by age groups.

Table 2. Trends in the incidence rates of primary intracranial tumors in Osaka, 1975-2004, Joinpoint regression analysis

Age/ Behavior	Number of cases	Joinpoint	Estimate	Segment	Lower endpoint	Upper endpoint	APC (%)	Lower CI	Upper CI
All tumors	10 460	1	1987	1	1975	1987	3.1 <sup>a</sup>	1.5	4.7
				2	1987	2004	-1.8 <sup>a</sup>	-2.6	-0.9
0-19	1584	0			1975	2004	-0.2	-0.9	0.6
20-74	7207	1	1988	1	1975	1988	2.9 <sup>a</sup>	1.5	4.2
				2	1988	1993	-5.7	-12.8	2.0
				3	1993	1999	3.0	-2.6	8.8
				4	1999	2004	-10.4 <sup>a</sup>	-15.2	-5.3
75-	1669	1	1984	1	1975	1984	28.7 <sup>a</sup>	19.8	38.4
				2	1984	2004	0.3	-1.8	2.5
Malignant	7807	1	1986	1	1975	1986	3.5 <sup>a</sup>	1.8	5.3
				2	1986	2004	-1.4 <sup>a</sup>	-2.2	-0.6

APC, Annual percent change.  
<sup>a</sup>APC is significantly different from zero.

We found that the age-standardized incidence rates of all intracranial tumors decreased significantly by  $-1.8\%$  per year during most recent decade (1995–2004). On the basis of the SEER, Legler et al. (3) and Deorah et al. (4) reported the incidence rates for total brain cancer have leveled off or decreased. Johannesen et al. (5) also reported a trend of leveling off in incidence using data from the Norwegian Cancer Registry from 1970 to 1999. Contrary to those reports Hoffman et al. (2) showed that the overall incidence rates for all brain/CNS tumors were modestly increasing using data compiled by the Central Brain Tumor Registry of the United States from six population-based state cancer registries from 1985 to 1999. It is necessary to clarify why these differences in the recent trend in the incidence were observed.

Before accepting the results, several limitations of this study should be considered. First, negative trends might be due to reporting delays from hospitals. AAPC was  $-1.7\%$  in 1993–2002 whereas it was  $-1.8\%$  in 1995–2004. Thus, effect of the reporting delay seemed to be small in our study. Secondary, our study was done for all intracranial tumors, regardless of their behavior. It is more likely there were the tumors diagnosed benign not to report. Proportion of benign tumor was around 20% during the study period. The percentage of cases registered by death certification only, which is often regarded as an index for the completeness, for brain and CNS (C70–C72), were 6% for male and 9% for female in 1988–1992 (16), 16% for male and 23% for female in 1993–1997 (17) and 7% for male and 11% for female in 1998–2002 (18) in Osaka. We consider that the change in the completeness influenced the trends, but it is unlikely to explain the observed trends by this factor.

In sum, the age-adjusted incidence rates of intracranial tumor in Osaka increased until the mid-1980s, especially among the elderly, with the improvement and the wide spread use of diagnostic procedures such as CT, and then recently decreased. Despite some possible limitations, this analysis contributed important information to the debate over trends in the intracranial tumor incidence rate.

#### Conflict of interest statement

None declared.

#### References

1. Ajiki W, Hanai A, Tsukuma H, Hiyama T, Fujimoto I. Incidence of childhood cancer in Osaka, 1971–1988: Reclassification of registered cases by birch's scheme using information on clinical diagnosis, histology and primary site. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:139–46.
2. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States 1985–1999. *Neuro-oncology* 2006;8:27–37.
3. Legler JM, Smith MA, Warren JL, Heineman EF, Kaplan RS, Linet MS, et al. Brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1382–90.
4. Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA, Ryken TC. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001. *Neurosurg Focus* 2006;20:E1.
5. Johannesen TB, Angell-Andersen E, Tretli S, Langmark F, Lote K. Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970–1999. *Neuroepidemiology* 2004;23:101–9.
6. Kaneko S, Nomura K, Yoshimura T, Yamaguchi N. Trend of brain tumor incidence by histological subtypes in Japan: estimation from the Brain Tumor Registry of Japan, 1973–1993. *J Neuro-oncolgy* 2002;60:61–9.
7. Modan B, Wagener DK, Feldman JJ, Rosenberg HM, Feinleib M. Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly. *Am J Epidemiol* 1992;135:1349–57.
8. Greig NH, Ries LG, Yancik R, Rapoport SI. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1992;82:1621–24.
9. Helseth A. The incidence of primary central nervous system neoplasms before and after computerized tomography availability. *J Neurosurg* 1995;83:999–1003.
10. Kleihues P, Cavenee WK, editors. *Pathology. Genetics of Tumours of the Nervous System WHO*. Lyon: IARC 2000;6–7.
11. Kim HJ, Fay MP, Feuer FJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335–51.
12. National Cancer Institute. *Joinpoint Regression Program Ver. 3.3.1* (Website on the internet. Cited April 2008). Available from URL: <http://srab.cancer.gov/joinpoint/>.
13. Tsujioka K. History of X ray CT equipment—past, present, and future (in Japanese). *Jpn J Radiol Technol* 2002;58:67–71.
14. Survey of Medical Institution. *Iryo-Shisetu-Chousa, Seitai, in Japanese*. Ministry of Health, Labour and Welfare.
15. Asplund K, Rajakangas AM, Kuulasmaa K. Multinational comparison of diagnostic procedures and management of acute stroke: the WHO MONICA study. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:66–74.
16. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, editors. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VII. Lyon: IARC Scientific Publications No. 143 1997;1198.
17. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, editors. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VIII. Lyon: IARC Scientific Publications No. 155 2002;758.
18. Curado MP, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, et al., editors. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. IX. Lyon: IARC Scientific Publications No. 160 2007;871.

**Epidemiology Note**

## Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2004: Based on Data from 14 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project

Tomohiro Matsuda<sup>1,\*</sup>, Tomomi Marugame<sup>1</sup>, Ken-ichi Kamo<sup>2</sup>, Kota Katanoda<sup>1</sup>, Wakiko Ajiki<sup>1</sup>, Tomotaka Sobue<sup>1</sup> and The Japan Cancer Surveillance Research Group

<sup>1</sup>Cancer Information Services and Surveillance Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo and <sup>2</sup>Division of Mathematics, School of Medicine, Liberal Arts and Sciences, Sapporo Medical University, Sapporo, Hokkaido, Japan

\*For reprints and all correspondence: Tomohiro Matsuda, Cancer Information Services and Surveillance Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. E-mail: tomatsud@ncc.go.jp

Received June 3, 2010; accepted June 11, 2010

The Japan Cancer Surveillance Research Group estimated the cancer incidence in 2004 as part of the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project, on the basis of data collected from 14 of 31 population-based cancer registries. The total number of incidences in Japan for 2004 was estimated as 623 275 (C00–C96). The leading cancer site according to the crude and age-standardized incidence rates was the stomach for men and breast for women. The apparent increase in age-standardized incidence rates in 2003 was calmed down in 2004.

*Key words: cancer incidence – incidence estimates – cancer registry – Japan*

The Japan Cancer Surveillance Research Group is involved in cancer monitoring in Japan since 2000 (1–4). This group estimated the cancer incidence in 2004 as part of the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project, on the basis of data collected from 14 of 31 population-based cancer registries: Miyagi, Yamagata, Chiba, Kanagawa, Niigata, Fukui, Shiga, Osaka, Tottori, Okayama, Hiroshima, Saga, Kumamoto and Nagasaki. If data from all 31 registries were used, this would have led to a large underestimation of national cancer incidence because of under-registration. The methods of registry selection, estimation of incidence and the limitations of these methods have been explained in previous studies (5–7). As is mentioned in the last article, there were two major methodological changes in the MCIJ2003, and we maintained these changes in the present study: (i) we invited all 31 population-based cancer registries in Japan to participate, and from these, we selected the 14 cancer registries with high-quality data in order to estimate the national incidence, and (ii) we used 2004 data alone for the national estimation. For this year, Kumamoto prefecture was newly selected as one of the registries with high-quality data for the national estimation, but the other registries remained since the previous estimations.

The number of incidences, crude rates, age-standardized rates and completeness of registration in 2004 are shown in Table 1, and the age-specific number of incidences and the rates according to sex and primary site are shown in Tables 2 and 3. The total number of incidences in Japan for 2004 was estimated as 623 275 (C00–C96). The time trends of age-standardized incidence rates for the five major sites and male- and female-specific sites in 1975–2004 are shown in Fig. 1 (standard population: the world population) and in Fig. 2 (standard population: the 1985 Japanese model population). The leading cancer site according to the crude and age-standardized incidence rates was the stomach for men and the breast for women, as shown in Figs 1 and 2. The apparent increase in age-standardized incidence rates in 2003 because of development of hospital-based cancer registry in designated cancer care hospitals was calmed down in 2004. The estimated cancer incidence data in Japan by sex, site, 5-year age group and calendar year during the period 1975–2004 are available as a booklet and as an electronic database on the website (only available in Japanese, <http://ganjoho.jp/professional/statistics/monita.html>).

**Table 1.** Incidence, completeness of reporting and accuracy of diagnosis in Japan according to sex and primary site, 2004

Primary sites	ICD-10th	Number of incidence	Crude rate <sup>a</sup>	Age-standardized rate <sup>a</sup>		Completeness of reporting		Accuracy of diagnosis
				World population	Japanese 1985 model population	DCO/I (%)	I/M	MV/I (%)
<b>Male</b>								
All sites (incl. CIS)	C00–C96, D00–D09	372 913	598.6	282.3	400.4	17.1	1.93	73.8
All sites	C00–C96	362 149	581.3	273.9	388.6	17.6	1.88	73.2
Lip, oral cavity and pharynx	C00–C14	7136	11.5	6.0	8.1	14.1	1.77	79.7
Esophagus	C15	15 215	24.4	11.8	16.4	15.4	1.62	78.8
Stomach	C16	73 950	118.7	56.4	79.6	14.1	2.25	82.1
Colon	C18	35 657	57.2	26.7	38.1	12.4	2.68	82.4
Rectum	C19–C20	20 954	33.6	16.7	23.1	10.9	2.46	83.8
Liver	C22	28 172	45.2	21.5	30.2	25.6	1.20	33.7
Gallbladder etc.	C23–C24	9234	14.8	6.3	9.4	27.7	1.24	48.3
Pancreas	C25	13 128	21.1	9.6	13.9	31.3	1.10	33.8
Larynx	C32	3210	5.2	2.5	3.4	9.4	3.33	86.2
Trachea, bronchus and lung	C33–C34	55 984	89.9	38.9	58.1	24.3	1.27	70.2
Melanoma of skin etc.	C43–C44	4298	6.9	3.2	4.6	6.2	7.61	92.7
Prostate	C61	39 321	63.1	26.6	39.7	10.9	4.45	83.6
Bladder	C67	12 012	19.3	8.6	12.6	10.9	3.15	83.5
Kidney, renal pelvis, ureter etc.	C64–C66, C68	9358	15.0	7.5	10.5	15.4	2.43	76.1
Brain and nervous system	C70–C72	2352	3.8	2.6	3.1	29.4	2.58	63.4
Thyroid	C73	1933	3.1	1.8	2.4	8.3	4.53	86.9
Malignant lymphoma	C81–C85, C96	9436	15.1	8.0	10.8	17.4	1.96	82.0
Multiple myeloma	C88, C90	2723	4.4	1.9	2.8	29.4	1.37	64.9
All leukemias	C91–C95	5282	8.5	5.3	6.5	25.3	1.28	85.6
<b>Female</b>								
All sites (incl. CIS)	C00–C96, D00–D09	275 578	421.4	198.7	266.2	17.1	2.17	73.6
All site	C00–C96	261 126	399.3	183.5	247.2	18.0	2.05	72.4
Lip, oral cavity and pharynx	C00–C14	2980	4.6	2.1	2.8	14.7	1.94	78.1
Esophagus	C15	2600	4.0	1.6	2.2	22.4	1.47	70.2

Continued

Table 1. Continued

Primary sites	ICD-10th	Number of incidence	Crude rate <sup>a</sup>	Age-standardized rate <sup>a</sup>		Completeness of reporting		Accuracy of diagnosis MV/I (%)
				World population	Japanese 1985 model population	DCO/I (%)	I/M	
Stomach	C16	35 822	54.8	21.5	30.2	17.8	2.02	78.2
Colon	C18	29 070	44.5	16.9	23.8	16.6	2.21	76.5
Rectum	C19–C20	11 585	17.7	7.7	10.5	14.4	2.30	80.6
Liver	C22	13 343	20.4	7.1	10.3	30.4	1.20	29.7
Gallbladder etc.	C23–C24	10 457	16.0	4.7	7.0	33.3	1.18	40.2
Pancreas	C25	11 314	17.3	5.7	8.4	33.8	1.10	30.3
Larynx	C32	224	0.3	0.1	0.2	13.4	2.87	71.6
Trachea, bronchus and lung	C33–C34	24 122	36.9	13.7	19.5	25.3	1.51	67.3
Melanoma of skin etc.	C43–C44	4326	6.6	2.2	3.2	8.5	7.55	90.7
Breast (incl. CIS)	C50, D05	50 549	77.3	48.1	62.0	5.4	4.80	91.1
Uterus (incl. CIS)	C53–C55, D06	24 422	37.3	26.0	32.6	7.2	4.42	89.7
Uterus (only invasive)	C53–C55	17 603	26.9	16.6	21.4	9.5	3.19	86.9
Cervix uteri	C53	9252	14.1	9.5	12.2	6.8	3.71	89.6
Corpus uteri	C54	7253	11.1	6.5	8.4	5.2	5.05	91.8
Ovary	C56	8655	13.2	8.1	10.3	13.5	1.96	79.3
Bladder	C67	4039	6.2	2.0	2.9	16.9	2.32	74.7
Kidney, renal pelvis, ureter etc.	C64–C66, C68	4374	6.7	2.8	3.8	19.5	2.11	70.2
Brain and nervous system	C70–C72	2220	3.4	2.1	2.4	29.5	3.23	56.5
Thyroid	C73	7062	10.8	6.8	8.5	6.6	7.03	87.7
Malignant lymphoma	C81–C85, C96	8063	12.3	5.8	7.6	17.2	2.22	80.4
Multiple myeloma	C88, C90	2247	3.4	1.2	1.7	31.8	1.17	62.5
All leukemias	C91–C95	3726	5.7	3.3	3.9	25.7	1.28	85.0

ICD-10th, International Classification of Disease, 10th Revision; DCO/I, proportion of cases with the death certificate only to incident cases; I/M, number of incidence/number of deaths; MV/I, proportion of microscopically verified cases to incident cases; CIS, carcinoma *in situ*.

<sup>a</sup>Per 100 000 population.