

Keuhkosyöpien tarkentuva diagnostiikka

Keuhkosyöpä on Suomessa sekä miesten että naisten yleisimpiä syöpiä. Kyseessä on patogeneettisesti monimuotoinen tautiryhmä, ja 25 % keuhkosyövistä kehittyi tupakoimattomille. Keuhkosyövän yleisimmät histologiset tyypit ovat adenokarsinooma, levyepiteelikarsinooma ja pienisolainen karsinooma. Adenokarsinoomien luokitus uusittiin vuonna 2011, ja uusi luokitus on vakiintumassa käyttöön WHO-luokituksen tilalle. Keuhkosyövän radiologinen ja histopatologinen diagnostiikka ovat täsmentyneet, ja säde- ja solunsalpaajahoidon rinnalle on tullut uusia läikehoitoja. Oikean hoidon valinta edellyttää mahdollisimman täsmällistä histologista diagnoosia ja adenokarsinoomien tapauksessa usein myös molekyylibiologista tutkimusta, joka mahdollistaa läikehoidon valintaan vaikuttavien mutaatioiden tunnistamisen. Valtaosa keuhkosyöpädiagnostiikasta perustuu pienten kudoksetiläiden ja solunäytteiden tutkimukseen, mikä asettaa haasteita patologille ja korostaa eri erikoisalojen välisen yhteistyön tärkeyttä.

Keuhkosyöpä on maailmanlaajuisesti yleisimpiä ja huonoennusteisimpia syöpäsairauksia (WHO 2004). Noin kolmannes kaikista keuhkosyövistä on adenokarsinoomia, jotka jakautuvat erilaisiin alatyyppeihin. Muita yleisiä keuhkosyöpätyyppejä ovat levyepiteelikarsinooma ja pienisolainen karsinooma (TAULUKKO 1). Keuhkosyövän patogeneesiä ja molekyylibiologiaa on tutkittu viime vuosina runsaasti ja uusia läikehoitoja on kehitetty. Keuhkojen adenokarsinoomien histologinen luokitus on uusittu vuonna 2011 (Travis ym. 2011), ja se on jo vakiintumassa käyttöön



Ks. myös Aija Knuutilan ja Kaisa Salmenkiven aihetta käsittelevä pääkirjoitus sivulla 2187.

WHO-luokituksen tilalle. Uuden luokituksen tavoitteena on tarkentaa keuhkosyövän diagnostiikkaa ja hoitomahdollisuuksien arviota. Samassa yhteydessä annettiin ensimmäistä kertaa ohjeet myös niin sanottujen pienten keuhkonäytteiden, kuten pienten kudoksetiläiden ja solunäytteiden, tulkinnasta kaikkien keuhkosyöpätyyppien osalta. Keuhkosyövän uusi levinneisyysluokitus (TNM7) julkaistiin puolestaan vuonna 2009 (Postumus ym. 2007, Rami-Porta ym. 2007, Rusch ym. 2007, IASLC 2009, AJCC 2010).

Keuhkosyöpä on patogeneettisesti monimuotoinen tautiryhmä. Neljännes keuhkosyövistä kehittyi tupakoimattomille, ja yleensä nämä syövät ovat adenokarsinoomia (Sun ym. 2007). Hoidon kannalta toistaiseksi tärkeimpiä tunnettuja patogeneettisiä tekijöitä ovat tyrosiinikinaasia aktivoivan epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatiot ja EML4-ALK-uudelleenjärjestymät (Travis ym. 2011, Cheng ym. 2012). Mutaatioiden selvittäminen edellyttää molekyylibiologisia tutkimuksia, jotka tehdään diagnostisista solunäytteistä diagnostiikan tutkimusten ohella tai niiden jälkeen.

TAULUKKO 1. Keuhkosyöpien luokittelu (WHO 2004, Travis ym. 2011).

Adenokarsinooma
Adenokarsinooma in situ
Minimaalisesti invasiivinen adenokarsinooma
Invasiivinen adenokarsinooma
Levyepiteelikarsinooma
Adenoskvamooosi karsinooma
Sarkomatoidi karsinooma
Pienisolainen karsinooma
Suurisolainen karsinooma
Suurisolainen neuroendokriininen karsinooma
Tarkemmin määrittelemätön suurisolainen karsinooma

IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer, ATS = American Thoracic Society, ERS = European Respiratory Society

Keuhkosyövän diagnostiikkaan osallistuvat keuhkolääkärit, radiologit, isotooppilääkärit, kirurgit ja patologit. Vaikka syöpä vaikuttaisi kliinisten ja radiologisten löydösten perusteella selvältä, varma diagnoosi ja kasvaimen histologinen tyyppitys edellyttävät aina solutai kudosnäytteiden analyysia. Keuhkosyövän histologia ratkaisee yhdessä taudin levinneisyyden ja potilaan yleiskunnon kanssa hoitolinjan. Aikaisemmin hoitoa suunniteltaessa riitti, kun keuhkosyöpä tyytettiin pienisoluisiksi tai ei-pienisoluisiksi, mutta tilanne on muuttunut uusien lääkehoitojen kehittymisen myötä. Edelleenkin pienisoluiset ja ei-pienisoluiset karsinomat on erotettava toisistaan. Ei-pienisoluisista karsinomista on edelleen pyrittävä täsmällisesti erottamaan adenokarsinomat ja levyepiteelikarsinomat, sillä näitä syöpiä sairastavien potilaiden vaatimat diagnostiset tutkimukset ja hoitolinjat poikkeavat toisistaan.

Keuhkojen adenokarsinoomien uusi histologinen luokitus

Leikkausmateriaalin tutkimukseen perustuva adenokarsinoomien luokittelu. Suurin osa keuhkon adenokarsinoomista saa alkunsa keuhkon perifeerisistä osista, terminaalisen bronkiolin ja keuhkorakkuloita sisältävästä anatomisesta alueesta, jota kutsutaan terminaaliseksi respiratoriseksi yksiköksi (Yatabe 2010). TTF-1 (thyroid transcription factor-1) -proteiini ilmenee normaalisti respiratorisen yksikön epiteelisoluissa ja myös suurella osalla keuhkojen adenokarsinomia. Osa adenokarsinoomista saa alkunsa keuhkoputkien limaa tuottavista musinoosisista soluista, ja nämä adenokarsinomat ovat TTF-1-negatiivisia.

Uudessa adenokarsinoomien luokituksessa erotetaan kolme ryhmää: preinvasiiviset neoplasiat sekä minimaalisesti invasiiviset ja invasiiviset adenokarsinomat (TAULUKKO 2). Invasiivisten adenokarsinoomien luokitus perustuu histologisten alatyyppeihin eli kasvutapojen tunnistamiseen.

Preinvasiivisia neoplasioita ovat atyyppinen adenomatoottinen hyperplasia (AAH) ja adenokarsinooma in situ (AIS). AAH on

TAULUKKO 2. Keuhkon adenokarsinoomien luokitus resektiomateriaalin perusteella IASLC:n, ATS:n ja ERS:n mukaan (Travis 2011).

Preinvasiiviset leesiot
Atyyppinen adenomatoottinen hyperplasia (AAH)
Adenokarsinooma in situ
Ei-musinoosinen
Musinoosinen
Musinoosinen/ei-musinoosinen, "sekatyyppinen"
Minimaalisesti invasiivinen adenokarsinooma
Ei-musinoosinen
Musinoosinen
Musinoosinen/ei-musinoosinen, "sekatyyppinen"
Invasiivinen adenokarsinooma
Seinämänmyötäinen (lepidinen)
Asinaarinen
Papillaarinen
Mikropapillaarinen
Solidi
Invasiivisen adenokarsinooman variantit
Musinoosinen
Kolloidinen
Fetaalinen (lievä- tai vaikea-asteinen)
Intestinaalinen

Lyhenteet kuten taulukossa 1.

kooltaan korkeintaan 5 mm. Se on yksittäinen tai multippeli, ja se muodostuu lievästi leventyneistä keuhkorakkulaseinämistä, joita verhoaa atyyppinen kuutiomainen epiteeli. AIS on määritelty halkaisijaltaan korkeintaan 3 cm:n kokoiseksi pesäkkeeksi, jossa todetaan pahanlaatuisen solukon lepidistä eli keuhkorakkulaseinämiä pitkin etenevää kasvua. AIS korvaa uudessa luokittelussa bronkioloalveolaarisen karsinooman (BAC). WHO:n luokittelussa BAC tarkoittaa neoplasiaa, jossa pahanlaatuinen solukko kasvaa keuhkorakkuloiden ja keuhkoputkien seinämiä pitkin ilman invaasiota. Puhdas BAC on harvinainen, ja termiä onkin virheellisesti käytetty myös invasiivisista adenokarsinoomista, joissa ilmenee keuhkorakkuloiden seinämiä myötäilevää kasvua. AAH ja AIS eivät ole erotettavissa toisistaan solunäytteiden perusteella. Sekä AAH:n että AIS:n ennuste on muutoksen täydellisen poiston jälkeen erinomainen.

Minimaalisesti invasiivinen adenokarsinooma (MIA) muistuttaa AIS:ää, mutta siinä sallitaan korkeintaan 5 mm:n kokoinen inva-

siivinen alue. Invaasion histologisia tunnusmerkkejä ovat stroomareaktio, muu kuin seinämänmyötäinen kasvutapa ja kasvainsolujen invaasio soluvälitilaan, imuteihin, verisuoniin tai keuhkopussiin. Täydellisen poiston jälkeen MIA:n viisivuotisenuste on samaa luokkaa kuin AIS:n.

Invasiiviset adenokarsinoomat luokitellaan hallitsevan histologisen kasvutavan perusteella, ja muut kasvutavat mainitaan PAD-lausunnona prosenttiosuuskseen 5 %:n tarkkuudella. Tavallisimpia histologisia kasvutapoja ovat seinämänmyötäinen, asinaarinen, papillaarinen, mikropapillaarinen ja solidi (KUVA). Hallitseva kasvutapa korreloi ennusteeseen siten, että seinämänmyötäinen kasvutapa viittaa parhaaseen ja solidi ja mikropapillaarinen huonoimpaan ennusteeseen. Kasvutavan ennusteellinen merkitys on riippumaton kasvaimen levinneisyydestä (Russell ym. 2011). Mikropapillaarinen kasvutapa suositellaan mainittavaksi myös sytologisten tai pienten kudosnäytteiden analyysissä mahdollisen hoitollisen ja ennusteellisen merkityksen vuoksi (Travis ym. 2011). Invasiivisen adenokarsinooman harvinaisia variantteja ovat musinoinen, kolloidinen, intestinaalinen ja fetaalinen invasiivinen adenokarsinooma.

Sekamuotoisen adenokarsinooman diagnoosia käytetään vastaisuudessa vain niissä tapauksissa, joissa samassa kasvaimessa on sekä tavallisen kasvutavan komponentti että jokin variantti. Kirkassoluiset ja sinettisoluiset adenokarsinoomat eivät myöskään enää ole erillisiä alatyyppejä, vaan niiden katsotaan edustavan epäspesifistä solukuvan muutosta.

Adenokarsinoomien erilaistumisasteen arviointi. Keuhkojen adenokarsinoomien osalta ei ole ollut yhtä yhtenäistä ja kansainvälisesti hyväksyttyä käytäntöä erilaistumisasteen eli graduksen arvioimiseksi, eikä uusi luokitukseen sisällä tätä. Suomessa erilaistumisasteen arviointi on perustunut yleensä pahanlaatuisen solukon kasvutapaan, tuma-atypioiden asteeseen, mitoottiseen aktiivisuuteen sekä nekroosin esiintymiseen ja niiden laajuuteen.

Sytologisten näytteiden ja pienten kudosnäytteiden luokittelu. Yli puolet keuhkosyövistä diagnosoidaan sytologisista näytteistä

tai pienistä, muutaman millimetrin kokoisista kudosnäytteistä, jotka otetaan bronkoskopiassa tai transtorakalisesti. Diagnostisen materiaalin niukkuus rajoittaa varman invasiidiagnoosin tekemistä ja histopatologista luokittelua. Adenokarsinooman tunnistettavat histologiset kasvutavat mainitaan. Varmaa AIS:n, MIA:n tai suurisoluisen karsinooman diagnoosia ei voi tehdä pienten kudosnäytteiden tai sytologisten perusteella.

Mikäli ei-pienisoluisen keuhkokarsinooman tarkempi luokittelu on mahdotonta, tulisi käyttää diagnoosia ”keuhkon tarkemmin määritelmätön ei-pienisoluisen karsinooma” (NSCLC-NOS). Immunohistokemiallisten värjäysten perusteella tarkennetaan, epäilläkö ensisijaisesti adeno-, levyepiteeli- vai adenoskvamoosikarsinoomaa (Travis ym. 2011).

Sytologiset ja histologiset näytteet tulisi tutkia rinnakkain, koska niistä saatava tieto voi olla erilaista mutta toisiaan täydentävää. Sytologisista näytteistä valmistetuista solublokeista on hyötyä.

Immunohistokemialliset tutkimukset keuhkosyöpien diagnostiikassa

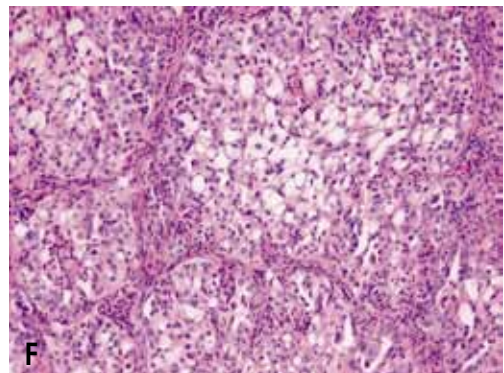
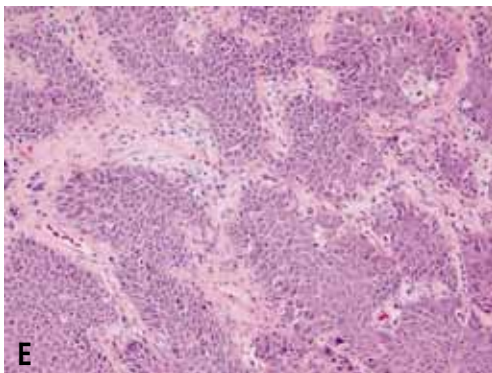
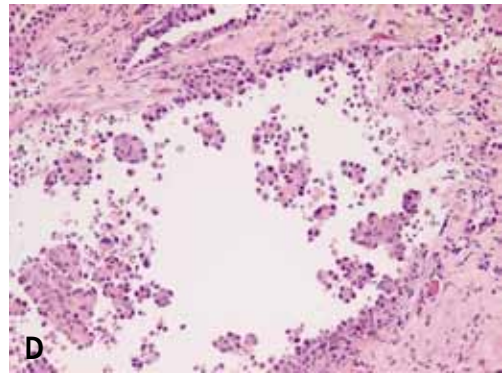
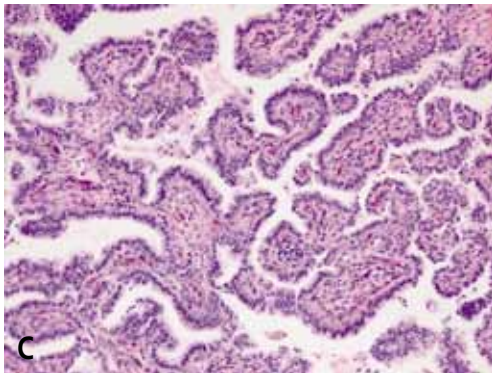
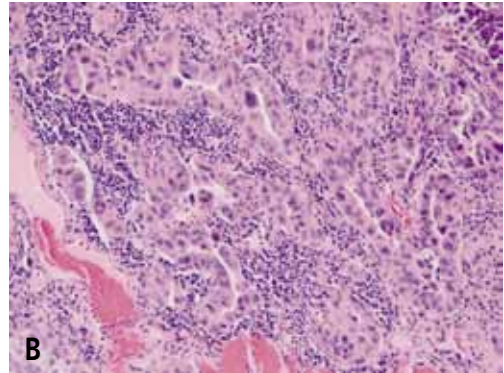
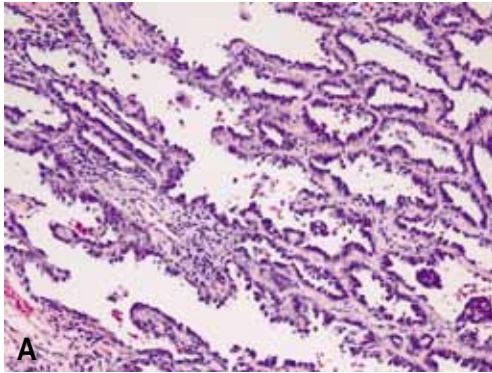
Immunohistokemiallisilla värjäyksillä voidaan saada tietoa syövän lähtökohdasta ja patogeneesistä. Niiden avulla voidaan niin ikään arvioida ennusteellisia ja hoitovastetta ennakoivia tekijöitä. Immunohistokemiallisilla menetelmillä kyetään erottamaan toisistaan levyepiteelikarsinoomat, adenokarsinoomat ja neuroendokriiniset kasvaimet. Keuhkokarsinoomien tunnusomaiset immunohistokemialliset piirteet on esitetty TAULUKOSSA 3.

TNM7 ja imusolmukkeiden tutkiminen

Edelliseen luokitukseen nähden uusi TNM7-luokitus tuo muutoksia sekä patologiaan että radiologiaan perustuvaan levinneisyyden määrittelyyn. Lisäksi siinä korostetaan paikallisten imusolmukealueiden tutkimista (TAULUKKO 4). TNM7 korvaa japanilaisen Naruken imusolmukekartan ja yhdysvaltalaisen siitä

TAULUKKO 3. Keuhkokarsinoomien tavalliset immunohistokemialiset piirteet.

Syöpätyyppi	TTF-1	CK7	CK5/6	p63	CK20
Adenokarsinooma	+	+	-	-	-
Levyepiteelikarsinooma	-	-/+	+	+	-
Musinoosinen adenokarsinooma	-	+	-	-	+



KUVA. Keuhkojen invasiivisen adenokarsinooman tavallisimmat histologiset kasvutavat. **A)** Seinämänmyötäiselle eli lepidiselle kasvulle on ominaista kasvainsolujen leviäminen keuhkorakkuloiden seinämärakenteita pitkin. **B)** Asinaarisessa kasvutavassa ilmenee rauhasmaista erilaistumista. **C)** Papillaarisessa adenokarsinoomassa on puunrunkomaisesti haarovia sormimaisia rakenteita, joissa voidaan erottaa sidekudoksesta muodostuva ydinosa. **D)** Mikropapillaarisessa adenokarsinoomassa on pieniä silmuilevia tai irrillisiä epiteelisoluryhmiä, mutta sidekudosrunkoa ei ole kuten papillaarisessa tyypissä. **E)** Solidissa kasvutavassa solut kasvavat levymäisinä rakenteina. **F)** Kasvainsolujen limantuottoa sinettisoluisessa solidissa adenokarsinoomassa.

kehittelemän niin sanotun Mountain–Dreslerin modifikaation (MD-ATS). Vastaisuudessa keuhkosityöpötilaalta tutkitaan histologisesti vähintään kuusi eri imusolmukevyöhykettä riippumatta imusolmukkeiden lukumäärästä. Vyöhykkeistä kolmen tulisi olla mediastinaalisia (N2 tai N3) ja kolmen paikallisia (N1).

Imusolmukkeet suositellaan leikkaamaan 2 mm:n viipaleisiin ja tutkimaan kokonaisuudessaan, jotta pienetkin etäpesäkkeet löytyisivät. TNM7-luokituksessa mikrometastaaseja ja yksittäisiä kasvainsoluja etsitään tarvittaessa immunohistokemiallisia tutkimuksia tai molekyylibiologisia määrittämiä käyttäen (IASLC 2009).

Keuhkojen adenokarsinoomien radiologinen diagnostiikka

Keuhkojen tietokonetomografia (TT) nykyisillä monileikelaitteilla ja ohuilla leikepakkuuksilla tarjoaa keuhkoparenkyymin ja poikkeavien varjostumien nopean ja tarkan analyysin. Keuhkosityövän leikkausta edeltävä TNM-luokitus perustuu suurelta osin keuhkojen TT:hen (TAULUKKO 4).

TT-morfologia. Keuhkovarjostumien arvioinnissa noudatetaan kansainvälisesti suositeltua terminologiaa (Hansell ym. 2008). Mattalasarjostumalla tarkoitetaan keuhkojen hentoa läpikuultavaa tiivistymistä, jonka takaa verisuonet ja keuhkoputket voi vielä erottaa. Sen sijaan solidi tiivistymä tai konsolidaatio hämärtää keuhkoverisuonten ja muiden normaalien rakenteiden ääri viivat. Nodulus on läpimitaltaan korkeintaan 3 cm:n kokoinen pyöreä tai epäsäännöllinen varjostuma. Keuhkojen adenokarsinoomien TT-morfologian kolme löydöstyyppiä ovat mattalasinodulus, osittain solidi nodulus ja solidi nodulus (Travis ym. 2011). Radiologinen löydös vaihtelee histologisen luokan mukaan (TAULUKKO 5). Suuri mattalasarjostuman osuus sekä kystiset tai kuplamaiset muutokset ovat ominaisia hitaasti kasvaville, vähän invasiivisille hyvän ennusteen alatyypeille. Myös pleuran vetäytymisen puuttuminen liittyy yleensä parempaan ennusteeseen. Musinoosiset ja invasiiviset adenokarsinomat sisältävät useammin soli-

deja alueita. Paksut (vähintään 2 mm) tähtimäiset juosteet sen sijaan liittyvät usein imusolmuke-etäpesäkkeisiin ja verisuoni-invasioon sekä yleiseen huonoon ennusteeseen.

Radiologin tehtävänä on mitata kasvaimen maksimipoikkimitta (Rami-Porta ym. 2007) sekä määrittää osittain solideista noduluksista solidin komponentin koko (Travis ym. 2011). Kasvaimen sijainti sekä tuumorin suhde ympäröiviin rakenteisiin arvioidaan. Imusolmukkeiden poikkimitat ja sijainti ilmoitetaan IASLC:n vuoden 2009 imusolmukekartan mukaan (Rusch ym. 2007). On suositeltavaa, että ylävatsan alue sisältäisi kuva-alueeseen, sillä etäpesäkkeet arvioidaan kuvatulta alueelta. TNM-luokitus ja levinneisyys ilmoitetaan IASLC:n uusimman suosituksen mukaisesti (Goldstraw ym. 2007).

Suositukseset. Kun radiologisessa tutkimuksessa on todettu mattalasinodulus tai osittain solidi nodulus, suositellaan, että kasvain luokiteltaisiin uutta terminologiaa käyttäen. Muutosten seurantasuosituksia on esitetty TAULUKKOSSA 5.

Positroniemissiotomografiassa ja tietokonetomografiassa (PET-TT) kasvaimen suurentunut merkkiaineen (fluorodeoksiglukoosinotto) korreloi solunjakautumiseen ja kasvaimen aggressiivisuuteen (Okada ym. 2007). PET-TT:n herkkyys AIS:ssä on hyvin heikko (Higashi ym. 1998). PET-TT:tä käytetään yleensä invasiivisen adenokarsinooman levinneisyys selvittelyyn ja hoidon vasteen arviointiin läpimitaltaan yli 7 mm:n kokoisissa kasvaimissa.

Adenokarsinoomien molekyyli patologia

Noin 10–30 %:ssa keuhkojen adenokarsinoomista esiintyy epidermaalisen kasvutekijän reseptorin eli EGFR:n mutaatioita. Tavallisimpia EGFR-mutaatioita ovat eksonin 19 deleetio ja eksonin 21 pistemutaatio (L858R), jotka edustavat noin 90 %:a kaikista mutaatioista (Sharma ym. 2007) ja ennustavat suotuisaa vastetta tyrosiinkininaasin estäjiin (erlotinibi ja gefitinibi) (Mok ym. 2009). Näiden potilaiden ennuste on parempi kuin muiden adenokarsi-

TAULUKKO 4. TNM7-luokitus ja TNM-aste (IASLC 2009).

T primaarikasvain	
TX	Primaarikasvain ei ole määriteltävissä
T0	Primaarikasvainta ei ole osoitettavissa
Tis	Karsinooma in situ
T1	Kasvaimen suurin halkaisija 3 cm, keuhkon tai viskeraalipleuran ympäröimä, proksimaalisiin invaasio lohkokbronkuksessa
T1 jaotellaan lisäksi:	
T1a	Kasvaimen suurin halkaisija 2 cm
T1b	Kasvaimen suurin halkaisija > 2 cm mutta ≤ 3 cm
T2	Kasvaimen suurin halkaisija > 3 cm mutta ≤ 7 cm Lisäksi jokin seuraavista piirteistä: – ulottuu pääbronkukseen tai ≥ 2 cm:n päähän carinasta – invasoivis viskeraalipleuraan – kasvaimesta johtuva atelektaasi – kasvaimesta johtuva obstruktiivinen pneumoniitti, joka ylittää hilusalueelle mutta ei koko keuhkoon
T2 jaotellaan lisäksi:	
T2a	Kasvaimen suurin halkaisija > 3 cm mutta ≤ 5 cm (tai mikä tahansa T2-kasvain, jonka suurin halkaisija ≤ 5 cm)
T2b	Kasvaimen suurin halkaisija > 5 cm mutta ≤ 7 cm
T3	Kasvaimen suurin halkaisija > 7 cm tai jokin seuraavista: – suora invaasio rintakehään, palleaan, n. phrenicukseen, mediastinaaliseen pleuraan tai parietaaliseen sydänpussiin – kasvain pääbronkuksessa < 2 cm:n päässä carinasta mutta ei ulotu carinaan – kasvaimesta johtuva atelektaasi tai obstruktiivinen pneumoniitti koko keuhkossa – yksi tai useampia kasvainnoduluksia samassa lohkoissa
T4	Minkä tahansa kokoinen kasvain, johon liittyy yksi tai useampia kasvainnoduluksia eri lohkoissa samalla puolella tai joka invasoivis välikarsinaan, sydämeen, suuriin verisuoniin, henkitorveen, n. laryngeus recurrensiin, ruokatorveen, nikamakorpukseen tai carinaan
N imusolmukkeet	
NX	Paikalliset imusolmukkeet eivät ole määriteltävissä
N0	Ei etäpesäkkeitä paikallisissa imusolmukkeissa
N1	Etäpesäkkeitä kasvaimen puoleisen keuhkon peribronkiaalisissa tai hiluksen imusolmukkeissa tai keuhkon sisäisissä imusolmukkeissa (suora invaasio tulkitaan etäpesäkkeeksi)
N2	Etäpesäkkeitä saman puolen mediastinaalisissa tai carinan alapuolisissa imusolmukkeissa
N3	Etäpesäkkeitä vastakkaisen puolen mediastinaalisissa tai hilaarisissa imusolmukkeissa tai etäpesäkkeitä saman tai vastakkaisen puolen skaleenisissa tai supraklavikulaarisissa imusolmukkeissa
M etäpesäkkeet	
MX	Etäpesäkkeet eivät ole määriteltävissä
M0	Ei etäpesäkkeitä
M1	Etäpesäkkeitä todettavissa
M1 jaotellaan lisäksi:	
M1a	Erillisiä kasvainnoduluksia vastakkaisessa keuhkossa, kasvaimen liittyy kasvainnoduluksia pleurassa tai todetaan pahanlaatuinen effuusio pleurassa tai sydänpussissa
M1b	Etäpesäkkeitä muissa elimissä
Aste 0	TisN0M0
Aste IA	T1a-T1bN0M0
Aste IB	T2aN0M0
Aste IIA	T2bN0M0, T1a-bN1M0, T2aN1M0
Aste IIB	T2bN1M0, T3N0M0
Aste IIIA	T3N1M0, T1-3N2M0, T4N0M0, T4N1M0
Aste IIIB	T4N2M0, T1-4N3M0
2230 Aste IV	mikä tahansa T tai N, jos M1a tai M1b

TAULUKKO 5. Keuhkojen adenokarsinoomien radiologisia piirteitä.

	AAH	AIS	MIA	Invasiivinen adenokarsinooma
Kasvaimen koko	≤ 5 mm	≤ 3 cm	≤ 3 cm	vaihteleva
TT-morfologia	Mattalasinodulus	Ei-musinoosinen: mattalasinodulus Musinoosinen: osittain solidi nodulus	Ei-musinoosinen: osittain solidi nodulus Musinoosinen: pääasiallisesti solidi nodulus	Seinämänmyötäinen: osittain solidi nodulus Papillaarinen: solidi nodulus Asinaarinen: solidi nodulus Mikropapillaarinen: ei tiedossa Solidi: solidi Musinoosinen: konsolidaatio, voi sisältää ilma-bronkogrammin
Kasvuvauhti	Erittäin hidas	Hidas	Ei tiedossa	Vaihteleva
Seurantasuositus¹	< 5 mm: tupakoinnaton, ei seuranta < 5 mm, tupakoi-va tai useita noduluksia, ainakin 1 vuoden TT-seuranta	≥ 5 mm: 3 kk:n TT-seuranta (häviääkö) ja vuosittainen TT-seuranta ainakin 3–5 v. Jos kasvua tai tiheyden lisääntymistä, kirurginen biopsia	Osittain solidi nodulus koosta riippumatta: 3 kk:n TT-seuranta (häviääkö), jos ei, jatkoselvittelyt. Solidi osa ≥ 10 mm, PET, kirurginen biopsia, neulabiopsia	Solidit nodulukset: TT-seuranta Fleischner Societyn suosituksen ² mukaisesti

¹ Godoy ym. 2012, ² MacMahon ym. 2005

AAH = atyyppinen adenomatoottinen hyperplasia, AIS = adenokarsinooma in situ, MIA = minimaalisesti invasiivinen adenokarsinooma

noomapotilaiden riippumatta siitä, saavatko he tyrosiinikinaasin estäjiä (Marks ym. 2008). EGFR-mutaatiot ovat tavallisimpia naisilla ja ei-tupakoitsijoilla, ja niiden osuus korostuu aasialaisessa väestössä (Travis ym. 2011).

KRAS- ja EGFR-mutaatiot ovat yleensä toisensa pois sulkevia. KRAS-mutaatio ennakoii resistenssiä tyrosiinikinaasin estäjille (Pao ym. 2005). Länsimaisessa potilasaineistossa yli 20 %:lla adenokarsinomapotilaista on KRAS-mutaatio (Riely ym. 2008), ja se on erittäin yleinen (60–100 %) musinoosisissa adenokarsinoomissa, joissa EGFR-mutaatioita ei yleensä tavata lainkaan (Riely ym. 2008, Travis ym. 2011).

EML4-ALK-uudelleenjärjestymän esiintyvyys on noin 3–8 %, eikä se nykykäsityksen mukaan esiinny samanaikaisesti EGFR- tai KRAS-mutaation kanssa. Potilaat, joiden keuhkosyöpäkasvaimissa todetaan EML4-ALK-uudelleenjärjestymä, ovat nuorempia kuin keuhkosyöpäpotilaat keskimäärin, ja uu-

delleenjärjestymä assosioituu erityisesti solidiin sinettisoluiheen ja seulamaiseen limaa tuottavaan histologiaan (Rodig ym. 2009, Yoshida ym. 2011). EML4-ALK-uudelleenjärjestymä ennustaa hyvää vastetta kritsotiniibiin (Kwak ym. 2010).

Adenokarsinoomien hoito

Paikallisessa keuhkosyövässä ensisijainen hoito on leikkaus. Jos potilas ei tähän sovelu, sädehoito on primaarinen vaihtoehto. Mikäli leikkauspreparaatissa todetaan syöpää keuhkon tai välikarsinan imusolmukkeissa, suositellaan liitännäissolunsalpaajahoidoa. Ainoastaan välikarsinan imusolmukkeisiin levinneessä keuhkosyövässä hoitosuositus on kemosaadehoito, ja yksittäistapauksissa tähän on yhdistetty leikkaus (Crino ym. 2010).

Useissa uusissa keuhkosyövän hoitosuosituksissa EGFR-tyrosiinikinaasinestäjät (EGFR-TKI-hoito, erlotinibi tai gefitinibi) on

2231

YDINASIAI

- ▶▶ Keuhkojen adenokarsinoomien luokitus ja keuhkosyöpien TNM-luokitus on uusittu.
- ▶▶ Molekyylibiologisten menetelmien käytöstä on tulossa osa keuhkosyöpien diagnostiikkaa.
- ▶▶ Hoitojen ja diagnostiikan nopean kehityksen myötä kansainvälisten ja kansallisten ohjeiden merkitys korostuu.
- ▶▶ Pienten kudosis- ja solunäytteiden tulkinnasta on nyt ensimmäistä kertaa omat ohjeensa.

ensisijainen vaihtoehto levinneessä vaiheessa potilailla, joilla on EGFR-mutaatio (D'Addario ym. 2010, Joensuu tässä numerossa). Hoidon edellytys on positiivinen tulos mutaatio-testissä, joka tulisikin tehdä kaikista adenokarsinoomista, adenokarsinoomaepäilyistä, adenoskvamoosikarsinoomista sekä tarkemmin määrittelemättömistä ei-pienisoluisista karsinoomista. Levinneessä keuhkosyövässä EGFR-TKI-hoidon on osoitettu lisäävän taudin etenemätöntä aikaa mutaation suhteen positiivisilla potilailla verrattuna tavanomaiseen solunsalpaajahoitoon (Mok ym. 2009, Rosell ym. 2012). Potilailla, joilla ei todeta EGFR-mutaatiota, solunsalpaajahoito on tehokkaampi kuin EGFR-TKI-hoito (Mok ym. 2009).

Toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että EGFR-TKI-hoito voisi parantaa keuhkosyövän. Kokemukset EGFR-TKI-hoidosta levinneessä EGFR-mutatoituneessa keuhkosyövässä ovat osoittaneet, että suotuisasta hoitovasteesta huolimatta tauti etenee aina (Engelman ym. 2008). Kyseessä voi olla uusi, resistenssiä välittävä EGFR-mutaatio tai mutaatio muissa signaalinvälitysmekanismieissa, jotka saattavat aktivoida syöpäsolun EGFR:n toiminnan estosta huolimatta (Engelman ym. 2008). EGFR-TKI-hoidolla ei myöskään ole voitu osoittaa saavutettavan elinaikaetua. TKI-hoito antaa kuitenkin paremman hoitovasteen kuin solunsalpaajahoito ja se on myös paremmin

siedetty, mikä puoltaa sen antamista hoidon ensivaiheessa.

Erlotinibin tai gefitinibin tehosta liitännäishoitona leikkauksen jälkeen ei toistaiseksi ole näyttöä potilailla, joilla on EGFR-mutaatio. Näiden valmisteiden käyttöä liitännäishoitona ei nykyisin suositella. Yhdessä satunnaistetussa tutkimuksessa hoitoa jatkettiin kemosaädehoidon jälkeen gefitinibillä (Kelly ym. 2008). Potilaita ei eroteltu EGFR-mutaatiostatuksen suhteen, ja tutkimus keskeytettiin, koska gefitinibiryhmässä kuolleisuus oli suurempi kuin lumeryhmässä. Kemosaädehoidon jälkeen TKI-hoito saattaa siis olla osalle potilaista jopa haitallinen.

Solunsalpaajahoitoa valittaessa levyepiteelisyövän erottaminen muista ei-pienisoluisista keuhkosyövistä on tärkeää. Levyepiteelikarsinoomaa sairastavien ei ole osoitettu hyötyvän pemetreksedistä (Scagliotti ym. 2011). Heillä on myös lisääntynyt riski saada hengenvaarallinen verenvuoto VEGF (vascular endothelial growth factor, verisuonten kasvutekijä) -vastaa-ainehoidon aikana (Johnson ym. 2004). EGFR-mutaatiot ovat erittäin harvinaisia levyepiteelikarsinoomissa, eikä EGFR-mutaatiotestausta ole katsottu niiden yhteydessä tarpeelliseksi (Travis ym. 2011, Cheng ym. 2012). Tupakoimattomalla potilaalla levyepiteelikarsinooman diagnoosi tulisi tarkistaa ja adenoskvamoosikarsinooman mahdollisuus pitäisi sulkea pois.

Pohdinta

Keuhkosyöpien diagnostiikka ja levinneisyyskartoitus ovat täsmentyneet. Adenokarsinoomien luokittelu on muuttunut siten, että jaottelu perustuu vastaisuudessa hallitsevan histologisen kasvutavan tunnistamiseen. Myös radiologinen diagnostiikka on tarkentunut, ja se antaa osaltaan tietoa kasvainten luonteesta ja ennusteesta. Keuhkosyövän diagnostiikka on monen erikoisalan yhteistyötä, ja parhaimmillaan sitä toteutetaan eri erikoisalojen yhteisissä hoitokokouksissa. Hoitoa suunnittelevan klinikon tulee joka tapauksessa ymmärtää kudosis- ja solunäytteiden vastausten sisältö ja diagnostiikan rajoitukset. Uudessa kansain-

välisessä ohjeistuksessa annetaan aiempaa tarkemmat suositukset siitä, kuinka pienten kudoksenäytteiden ja solunäytteiden tutkimuksista laaditaan vastaukset (Travis ym. 2011). Tämä tulee asettamaan haasteita klinikolle, sillä uuden tulkintakäytännön ymmärtäminen edellyttää aikaisempaa syvällisempää perehtymistä keuhkosyöpien histologiseen luokitukseen.

Radiologisilla tutkimuksilla on keskeinen asema kasvaimen havaitsemisessa ja karakterisoinnissa. TT:ssä selviää kasvaimen koko, morfologia ja levinneisyys sekä se, milloin kajoavat näytteenotot ja toimenpiteet ovat mahdollisia. Tarkentunut radiologinen diagnostiikka tuo mukanaan uusia kysymyksiä ja ongelmia. Yksittäistä puhdasta mattalasinodulusta voidaan pitää noninvasiivisena, AIS-tasoisena neoplasiana, mutta pienten mattalasinodulusten virallinen seurantaohjeistus on vielä keskeneräinen. Kasvaimen koolla on merkittävä ennusteellinen vaikutus. Vielä ei kuitenkaan tiedetä, mikä on paras mittaustapa: suurin pituusmitta, kahden poikkimitan keskiarvo vai kasvaimen tilavuus.

Keuhkosyöpien uudet hoidot edellyttävät, että niukankin näyttemateriaalin perusteella kyetään erottamaan toisistaan adenokarsinoomat, levyepiteelikarsinoomat ja neuroendokriiniset kasvaimet. Erotusdiagnostiikassa tarvitaan usein immunohistokemiallisia värjäyksiä, joiden perusteella huonosti erilaistuneiden karsinoomien luokitus tarkentuu ja tarkemmin määrittelemättömien ei-pienisoluisien karsinoomien osuus pienenee (Rekhtman ym. 2011, Sigel ym. 2011). Adenokarsinoomien luotettavin immunohistokemiallinen ominaispiirre on TTF-1-positiivisuus ja levyepiteelikarsinoomien puolestaan p63-positiivisuus (Mukhopadhyay ja Katzenstein 2011, Travis ym. 2011). Mikäli morfologian perusteella ei epäillä neuroendokriinista kasvainta, ei immunohistokemiallisia värjäyksiä tämän erilaistumisen osalta tarvita. Satunnainen neuroendokriininen erilaistuminen levyepiteeli- tai adenokarsinoomassa ei vaikuta hoidon valintaan (Travis ym. 2011).

TNM7-luokitus on täsmentänyt keuhkosyöpien levinneisyystutkimusta. Imusolmuk-

keiden huolellinen tutkiminen lisää pienten etäpesäkkeiden löytymisen todennäköisyyttä. TNM7-luokituksessa suositellaan etsimään myös mikrometastaaseja ja yksittäisiä kasvainsoluja, joiden esiintymisen on todettu korreloivan käänteisesti ennusteeseen (Kubuschok ym. 1999, Osaki ym. 2002, IASLC 2009). Käytännössä tämä edellyttää imusolmukkeiden immunohistokemiallista tutkimusta, mikä ei vielä ole yleinen käytäntö Suomessa. Jos yksittäisten kasvainsolujen esiintymisellä on hoidollista vaikutusta, tulisi luoda kansalliset ohjeet imusolmukkeiden tutkimisesta keuhkosyöpäpotilaiden tasaveroisen hoidon takaamiseksi.

Adenokarsinoomien hoidon ratkaisevat mutaatiot. Mikäli potilaalla todetaan EGFR-mutaatio, hoito tyrosiinkininaasin estäjillä voi olla aiheellista (Mok ym. 2009, Joensuu tässä numerossa). Jos EGFR-mutaatiota ei ole, säde- ja solunsalpaajahoidot ovat parempia vaihtoehtoja (Gridelli ym. 2011). EGFR-mutaatiotestaus olisi tehtävä, kun karsinooma on levinnyt eikä sitä kyetä enää hoitamaan paikallisesti (Travis ym. 2011). Kaikista jatkohoitoon ohjautuvista potilaista ei kuitenkaan ole käytettävissä leikkausmateriaalia, ja usein niukasta kudoksenäytteestä tai sytologisesta materiaalista tehdään sekä diagnoosi että mutaatiotestaus. On suositeltavaa, että jokaisessa patologian yksikössä olisi ohjeet siitä, kuinka niukasta materiaalista saadaan mahdollisimman tarkka diagnoosi, samalla kun sitä pyritään säästämään mahdollista mutaatiotestausta varten (Travis ym. 2011).

Adenokarsinoomapotilaiden mutaatiotestaukset laajenevat seuraavaksi EML4-ALK- uudelleenjärjestymän molekyylibiologiseen osoittamiseen, koska myös tälle potilasryhmälle on kehitetty lääke, kritsotinibi (Kwak ym. 2010). KRAS-mutaation yleisyydestä huolimatta sen testauksesta tai merkityksestä hoidon valinnassa keuhkosyövissä ei ole kansainvälisiä suosituksia.

Nykyisin adenokarsinoomien monimuotoisuuden merkitystä tutkitaan kasvaimen käyttäytymisen ja hoitovasteen kannalta. On mahdollista, että kasvaessaan ja metastasoidessaan keuhkosyöpä muuttuu molekyylibiologisesti

ja histologisestikin (Schmid ym. 2009, Han ym. 2011). Tulevaisuudessa toistuvasti sekä emokasvaimesta että etäpesäkkeistä otettavat solu- tai kudoksenäytteet saattavat yleistyä optimaalisen hoidon löytämiseksi. Tämä lisää näytteiden ottoa ja näytemääriä, mikä on otettava huomioon, kun suunnitellaan resursointia. Keuhkosyövässä taudinmäärityksen ja hoidon keskittämistä kannattaa harkita.

Lopuksi

Keuhkosyöpien hoitoon vaikuttavassa taudinmäärityksessä vanha jaottelu pienisoluisen ja

ei-pienisoluisen keuhkosyöpään ei enää riitä. Nykyisin tarvitsemme tiedon siitä, onko kyseessä adeno-, levy- vai pienisoluisen keuhkoksarinooma. Lisäksi on selvitetävä, onko kasvaimessa hoitoon vaikuttavia mutaatioita. Histologisten alatyyppeiden ja molekyylipatologisten tutkimusten ennusteellinen merkitys tarkentuu. Erityisen haasteen muodostavat pienet kudos- ja solunäytteet, joihin valtaosa keuhkosyöpäpotilaiden diagnostiikasta perustuu. Tämä edellyttää laajaa erikoisalojen välistä yhteistyötä sekä syvällistä perehtymistä myös muiden erikoisalojen menetelmiin ja terminologiaan. ■

ELISA LAPPI-BLANCO, LT, erikoislääkäri
OYS, patologian osasto

JOHANNA M. MÄKINEN, LL, erikoislääkäri
Oulun yliopisto, diagnostiikan laitos, patologia
OYS, patologian osasto

AIRI JARTTI, LT, vs. osastonylilääkäri
OYS, sairaanhoidollisten palvelujen tulosalue, kuvantamisen vastuualue

PEKKA MALI, LT, erikoislääkäri
TYKS, syöpätautien osasto

RIITTA KAARTEENAHO, dosentti, erikoislääkäri
OYS, medisiininen tulosyksikkö, sisätaudit ja keuhkosairaudet

SIDONNAISUUDET

Elisa Lappi-Blanco: Luentopalkkio (Lilly Oncology)

Johanna M. Mäkinen: Ei sidonnaisuuksia

Airi Jartti: Ei sidonnaisuuksia

Pekka Mali: Asiantuntijapalkkio (Pfizer, Merck, Eli Lilly), luontopalkkio (AstraZeneca, Eli Lilly, Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer, Swedish Orphan, Eli Lilly)

Riitta Kaarteenaho: Asiantuntijapalkkio (AstraZeneca), luontopalkkio (AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GSK, Oy Eli Lilly Finland Ab), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Astrazeneca, Boehringer-Ingelheim, Oy Eli-Lilly Finland Ab, Intermune)

Summary

Diagnostics of lung cancers becoming more precise

Nearly half of all lung cancers are adenocarcinomas falling into various subtypes. Other common types of lung cancer include squamous cell carcinoma and small cell carcinoma. The pathogenesis and molecular biology of lung cancer has been the subject of considerable research over the last few years, and new pharmacologic therapies have been developed. The histological classification of lung adenocarcinomas has been revised in 2011, and is already becoming established in replacing the WHO classification. The aim of the new classification is to make the diagnostics of lung cancer and assessment of treatment options more precise.

KIRJALLISUUTTA

- D'Adario G, Fruh M, Reck M, ym. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:116–9.
- AJCC. Cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual. New York, Dordrecht, Heidelberg, London: Springer 2010, s. 299–323.
- Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, ym. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol* 2012;25:347–69.
- Crino L, Weder W, van Meerbeek J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:103–15.
- Engelman JA, Jänne PA. Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2895–9.
- Godoy MCB, Sabloff B, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules: imaging evaluation and strategic management. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:304–12.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, ym. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706–14.
- Gridelli C, De MF, Di MM, ym. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Review of the evidence. *Lung Cancer* 2011;71:249–57.
- Han HS, Eom DW, Kim JH, ym. EGFR mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesion: discordance in pleura metastases. *Clin Lung Cancer* 2011;12:380–6.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, ym. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697–22.
- Higashi K, Ueda Y, Seki H, ym. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1016–20.
- IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer. Staging handbook in thoracic oncology 2009. Goldstraw P, toim. Denver, USA.
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, ym. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184–91.
- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, ym. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage

III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008;26:2450–6.

- Kubuschok B, Passlick B, Izbicki JR, ym. Disseminated tumor cells in lymph nodes as a determinant for survival in surgically resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:19–24.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, ym. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693–703.
- MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, ym. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237:395–400.
- Marks JL, Broderick S, Zhou Q, ym. Prognostic and therapeutic implications of EGFR and KRAS mutations in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2008;3:111–6.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, ym. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–57.
- Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35:15–25.
- Okada M, Tauchi S, Iwanaga K, ym. Associations among bronchioloalveolar carcinoma components, positron emission tomographic and computed tomographic findings, and malignant behavior in small lung adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1448–54.
- Osaki T, Oyama T, Gu CD, ym. Prognostic impact of micrometastatic tumor cells in the lymph nodes and bone marrow of patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2930–6.
- Pao W, Wang TY, Riely GJ, ym. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005;2:e17.
- Postumus PE, Brambilla E, Chansky K, ym. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:686–93.
- Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, ym. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposal for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:593–602.
- Rekhtman N, Brandt SM, Sigel CS, ym. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma. *J Thoracic Oncol* 2011;6:451–8.
- Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, ym. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:5731–4.
- Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, ym.

Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15:5216–23.

- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, ym. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–46.
- Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, ym. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:603–12.
- Russell PA, Wainer Z, Wright GM, ym. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011;6:1496–504.
- Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, ym. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:64–70.
- Schmid K, Oehl N, Wrba F, ym. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res* 2009;15:4554–60.
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, ym. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169–81.
- Sigel CS, Moreira AL, Travis WD, ym. Subtyping of non-small cell lung carcinoma. A comparison of small biopsy and cytology specimens. *J Thorac Oncol* 2011;6:1849–56.
- Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers – a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778–90.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, ym. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–85.
- WHO. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization classification of tumours 2004.
- Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:23–36.
- Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, ym. Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1226–34.