

ORIGINAL ARTICLE

原発性肺癌における術前気管支鏡下擦過細胞診の組織型正診率

柳川直樹¹・塩野知志²・安孫子正美²・阿部光展¹・渡邊清子¹・
渡邊いづみ¹・植松美由紀¹・緒形真也¹・佐藤 徹²・田村 元¹

Histological Typing Accuracy Rate of Preoperative Bronchoscopic Cytology in Patients with Surgically Resected Lung Carcinoma

Naoki Yanagawa¹; Satoshi Shiono²; Masami Abiko²; Mitsunobu Abel¹; Kiyoko Watanabe¹;
Izumi Watanabe¹; Miyuki Uematsu¹; Shin-ya Ogata¹; Toru Sato²; Gen Tamura¹

¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, Yamagata Prefectural Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We examined the correlation between the preoperative cytological diagnosis and the histopathological diagnosis in patients with lung carcinoma in order to evaluate the diagnostic accuracy of histological typing using bronchoscopic cytology. **Study Design.** A total of 189 patients with primary lung carcinoma were examined. The patients were initially diagnosed with lung carcinoma using cytology, and the diagnosis was then confirmed using surgically resected specimens. The cytological diagnosis and final histopathological diagnosis were assessed and their correlation was investigated. **Results.** Histopathologically, 105 cases were diagnosed as adenocarcinoma. Cytologically, 90 cases were diagnosed as adenocarcinoma, seven cases were diagnosed as squamous cell carcinoma and eight cases were diagnosed as non-small cell lung carcinoma, not otherwise specified (NSCLC-NOS). Histopathologically, 74 cases were diagnosed as squamous cell carcinoma. Cytologically, 72 cases were diagnosed as squamous cell carcinoma, one case was diagnosed as adenocarcinoma and one case was diagnosed as NSCLC-NOS. Histopathologically, three cases were diagnosed as large cell carcinoma. Cytologically, two cases were diagnosed as large cell carcinoma and one case was diagnosed as adenocarcinoma. Histopathologically, three cases were diagnosed as small cell lung carcinoma, all of which were also diagnosed as small cell lung carcinoma on a cytological examination. Discordance between the cytological diagnosis and the final histopathological diagnosis was noted in 12 cases, and 10 cases were identified as NSCLC-NOS on a cytological examination. If we consider these 22 cases as being discordant cases, the concordance rate between the cytological diagnosis and the final histopathological diagnosis was 88.4% (167 of 189 examined cases). A solid adenocarcinoma component with mucin production was noted in the discordant and NSCLC-NOS cases on cytological examinations. **Conclusions.** If a solid appearance is observed on a cytological analysis, histopathological typing should be carefully performed.

(JLCC. 2013;53:220-226)

KEY WORDS — Lung carcinoma, Solid adenocarcinoma with mucin, Bronchoscopic cytology, Histopathology, Diagnostic accuracy

Reprints: Naoki Yanagawa, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital, 1800 Aoyagi, Yamagata 990-2292, Japan (e-mail: nyanagaw@ypch.gr.jp).

Received April 22, 2013; accepted July 3, 2013.

要旨 — **目的.** 原発性肺癌における気管支鏡下擦過細胞診の組織型正診率を明らかにする. **対象と方法.** 気管支鏡下擦過細胞診で原発性肺癌と診断され、その後摘出

標本の最終病理組織診断がなされた189例について、細胞診の推定組織型の正診率を検討した. **結果.** 最終診断が腺癌であった105例中90例は細胞診でも腺癌と診断

山形県立中央病院 ¹中央検査部病理, ²呼吸器外科.

別刷請求先: 柳川直樹, 山形県立中央病院中央検査部病理,

〒990-2292 山形県山形市青柳1800 (e-mail: nyanagaw@ypch.gr.jp).

jp).

受付日: 2013年4月22日, 採択日: 2013年7月3日.

されていたが、7例は扁平上皮癌、8例は非小細胞肺癌と診断されていた。最終診断が扁平上皮癌であった74例中72例は細胞診でも扁平上皮癌と診断されていたが、1例は腺癌、1例は非小細胞肺癌と診断されていた。最終診断が大細胞癌であった3例中2例は細胞診でも大細胞癌と診断されていたが、1例は腺癌と診断されていた。最終診断が小細胞肺癌であった3例はいずれも細胞診にて小細胞肺癌と診断されていた。12例が不一致であり、非小細胞

肺癌と診断されていた10例も不一致とすると、完全一致率は88.4% (167/189)であった。不一致例または術前非小細胞肺癌例では、その多くで粘液産生充実型腺癌成分が含まれていた。**結論**。細胞診で充実性集塊が観察された時は、組織型の推定は慎重にすべきだと考えられた。**索引用語**——肺癌、粘液産生充実型腺癌、気管支鏡下細胞診、病理組織診、正診率

はじめに

肺癌は日本において死亡原因の第一位であり、その数は年々増加している。肺癌は治療方針などの違いにより小細胞肺癌と非小細胞肺癌に分けられ、約80%が非小細胞肺癌である。以前は非小細胞肺癌の治療は組織型が異なろうともほぼ同一の治療が行われていた。しかし、2004年に上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, 以下EGFR) のチロシンキナーゼ阻害薬であるGefitinibがEGFR遺伝子変異のある肺癌に著効することが報告され、またEGFR遺伝子変異は肺腺癌で多く同定された。^{1,2} またEML4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4)-ALK (anaplastic lymphoma kinase)融合遺伝子を有する肺癌においては、最近承認されたALK阻害薬であるCrizotinibが著効することが知られているが、ALK融合遺伝子異常もほとんど肺腺癌でのみ報告されている。^{3,4} 葉酸代謝拮抗薬であるPemetrexedは非扁平上皮癌に有効であるとされており、⁵ Bevacizumabは咯血など副作用の問題から扁平上皮癌に禁忌とされている。⁶ それゆえに組織型の確定が治療に直結することから、最近では組織型を正確に診断することが非常に重要になってきている。肺癌の診断法として気管支鏡下に細胞診と組織生検の両者を併用することは多いが、時に生検困難な症例があり細胞診のみで診断しなければならない時もある。この場合においても今後の治療方針を決める上で、組織型をできるだけ正確に推定することが重要になってくると思われる。

今回、我々は気管支鏡下擦過細胞診において原発性肺癌と診断され、その後外科的治療が行われ最終組織型が確認された症例について、細胞診の推定組織型と最終病理組織診断を比較し、組織型の一致率と不一致例の特徴について検討した。

対象と方法

2005年1月から2012年6月までの間に気管支鏡下擦過細胞診で原発性肺癌と診断され、その後外科的治療が

行われ切除検体の最終病理組織診断がなされた189例の原発性肺癌について、細胞診の推定組織型と最終病理組織診断を比較、検討した。細胞診の推定組織型は、2人の日本臨床細胞学会認定細胞検査士と2人の日本臨床細胞学会認定細胞診専門医が同時に検鏡し、協議の上推定された。組織検体が同時に採取された例もあったが、その診断を参考に訂正は行われなかった。最終病理組織診断は2人の日本病理学会認定病理専門医が別個に診断し、診断が異なった例については、同時に検鏡し協議の上最終診断が行われた。一部の症例は細胞診を推定した病理医と重複していた。組織標本は全例見直され、一部の症例で確認のため追加染色が行われたが、それによる診断の訂正はなかった。次に、細胞診推定組織型と最終病理組織診断が一致しなかった症例を不一致例と定義し、また術前推定組織型が非小細胞肺癌の症例を組織型推定困難例と定義し、それぞれについて、標本番号などを伏せて4人の検者 (3人の日本臨床細胞学会認定細胞検査士と1人の日本臨床細胞学会認定細胞診専門医) がそれぞれ個別に細胞診標本を再検討し、細胞診における組織型を再推定した。一部の症例においては初回細胞診診断医と重複していた。細胞診と病理組織診断は肺癌取扱規程 (日本肺癌学会編) に準じて行った。⁷ 肺腺癌の亜型分類については2011年に発行された学際的肺腺癌分類に準じた。⁸ 細胞診診断はパパニコロウ染色を用い、病理組織診断はヘマトキシリン・エオジン染色を用い、必要に応じて特殊染色や免疫組織染色を加えて行った。

結果

気管支鏡下擦過細胞診および病理組織診断における各組織型の頻度

細胞診および病理組織診断における組織型の頻度をTable 1に示した。細胞診189例の推定組織型の内訳は、腺癌93例 (49.2%)、扁平上皮癌81例 (42.9%)、大細胞癌2例 (1.1%)、組織型を特定できない非小細胞肺癌 NOS (non-small cell lung carcinoma, not otherwise specified) 10例 (5.3%)、小細胞肺癌3例 (1.6%)であった。一方、

Table 1. Correlation Between the Cytological Diagnosis and the Final Histopathological Diagnosis

Histopathological diagnosis	Cytological diagnosis				
	ADC (93)	SCC (81)	LCC (2)	NSCLC-NOS (10)	SCLC (3)
ADC (105)	90 (85.7%)	7 (6.7%)	0	8 (7.6%)	0
SCC (74)	1 (1.4%)	72 (97.2%)	0	1 (1.4%)	0
LCC (3)	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	0	0
ADSQ (2)	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0
Pleom (2)	0	1 (50%)	0	1 (50%)	0
SCLC (3)	0	0	0	0	3 (100%)

ADC, adenocarcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; LCC, large cell carcinoma; NSCLC-NOS, non-small cell lung carcinoma, not otherwise specified; SCLC, small cell lung carcinoma; ADSQ, adenosquamous carcinoma; Pleom, pleomorphic carcinoma.

Table 2. The Cytological Diagnosis, Cytological Diagnosis After Review and Histopathological Diagnosis in the Discordant Cases

	Cytological diagnosis	Cytological diagnosis after review				Histopathological diagnosis (subtypes)
		ADC	ADC	ADC	ADC	
Case 1	SCC	ADC	ADC	ADC	ADC	ADC (papillary, acinar)
Case 2	SCC	SCC	ADC	ADC	ADC	ADC (papillary, solid)
Case 3	SCC	SCC	SCC	SCC	SCC	Pleomorphic carcinoma
Case 4	SCC	ADC	SCC	ADC	ADC	ADC (papillary, solid, lepidic)
Case 5	SCC	ADC	ADC	NSCLC-NOS	NSCLC-NOS	ADC (lepidic)
Case 6	SCC	SCC	SCC	SCC	ADC	ADSQ
Case 7	SCC	ADC	SCC	ADC	ADC	ADC (papillary, acinar, solid)
Case 8	SCC	ADC	ADC	SCC	ADC	ADC (solid, acinar)
Case 9	SCC	SCC	SCC	SCC	ADC	ADC (solid, lepidic)
Case 10	ADC	ADC	LCC	ADC	ADC	LCC
Case 11	ADC	SCC	SCC	ADC	ADC	SCC
Case 12	ADC	ADC	ADC	ADC	ADC	ADSQ

ADC, adenocarcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; LCC, large cell carcinoma; ADSQ, adenosquamous carcinoma; NSCLC-NOS, non-small cell lung carcinoma, not otherwise specified.

切除標本での最終病理組織診断の内訳は、腺癌 105 例 (55.6%)、扁平上皮癌 74 例 (39.2%)、大細胞癌 3 例 (1.6%)、腺扁平上皮癌 2 例 (1%)、多形癌 2 例 (1%)、小細胞肺癌 3 例 (1.6%) であった。

細胞診推定組織型と病理組織診断の関係

細胞診推定組織型と病理組織診断の関係を Table 1 に示した。最終病理組織診断が腺癌であった 105 例中 90 例 (85.7%) は術前の気管支鏡下擦過細胞診でも腺癌と診断されていたが、7 例 (6.7%) は扁平上皮癌、8 例 (7.6%) は非小細胞肺癌 NOS と診断されていた。病理組織診断が扁平上皮癌であった 74 例中 72 例 (97.2%) は細胞診でも扁平上皮癌と診断されていたが、1 例は腺癌、1 例は非小細胞肺癌 NOS と診断されていた。病理組織診断が大細胞癌であった 3 例中 2 例は細胞診でも大細胞癌と診断されていたが、1 例は腺癌と診断されていた。病理組織診断が腺扁平上皮癌であった 2 例は、細胞診では 1 例は腺

癌、1 例は扁平上皮癌と診断されていた。病理組織診断が多形癌であった 2 例は、細胞診では 1 例は扁平上皮癌、1 例は非小細胞肺癌 NOS と診断されていた。病理組織診断が小細胞肺癌であった 3 例は、細胞診でも小細胞肺癌と診断されていた。12 例が不一致であり、術前細胞診にて非小細胞肺癌 NOS と診断された 10 例も不一致とすると、細胞診と病理組織診断との組織型が完全に一致した割合は 88.4% (167/189) であった。

不一致症例の検討

不一致 12 例の細胞診標本を再検討し、初回細胞診推定組織型、再検討後の細胞診推定組織型、最終病理組織診断についての関係を Table 2 に示した。再検討後の細胞診推定組織型を比較すると、4 人の診断が一致したものは 3 例のみであった (Case 1, 3 and 12)。Case 1 は再検討後に 4 人全員が腺癌と推定し、最終組織診断も腺癌であった。Case 3 は扁平上皮癌成分を含んでいる多形癌で

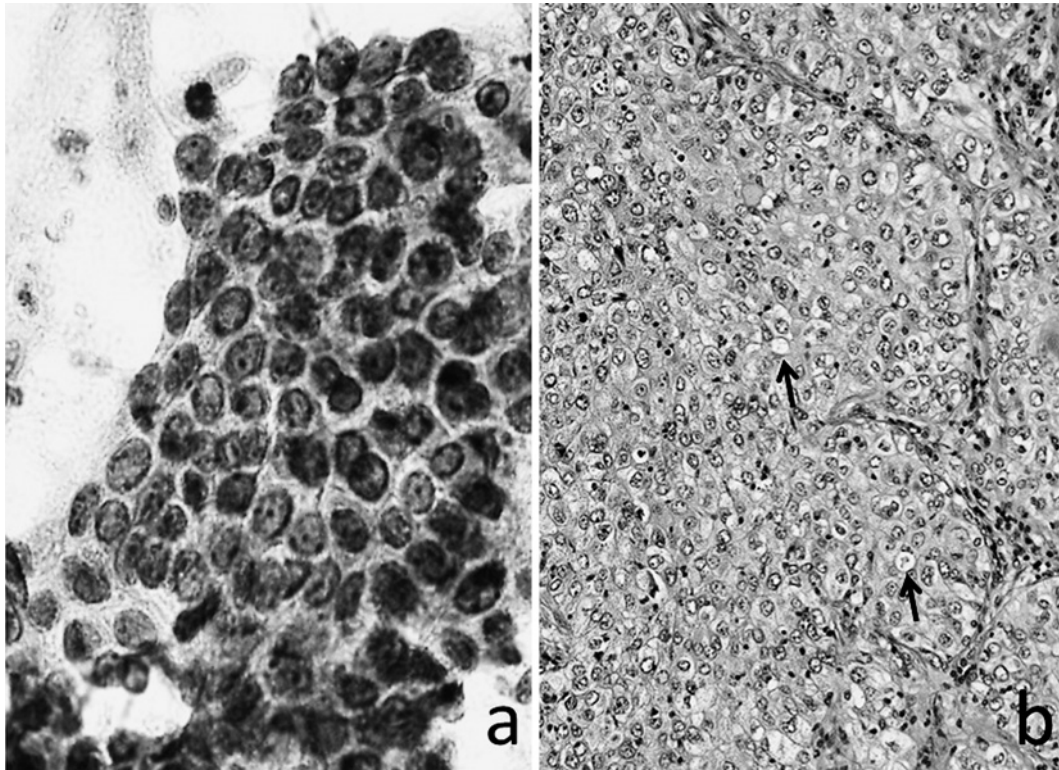


Figure 1. **a)** A section interpreted as being consistent with squamous cell carcinoma on cytology (Papanicolaou staining, $\times 40$). **b)** The final histopathology revealed adenocarcinoma (HE staining, $\times 20$). The arrows indicate tubules.

あり、細胞診ではその扁平上皮癌成分が出現していた。Case 12 は腺扁平上皮癌と診断されたが、細胞診では腺癌成分のみが出現していた。それ以外の 9 例は 4 人の意見が一致しなかった。その 9 例中 6 例が最終組織診断にて腺癌と診断されたが、それらの腺癌組織亜型を検討すると、6 例中 5 例で粘液産生充実型腺癌 (solid adenocarcinoma with mucin) の成分が認められた。代表例を提示する (Figure 1, Case 9)。初回細胞診推定組織型が扁平上皮癌であったが、最終組織診断にて腺癌であった症例である。細胞診所見は、集合性シート状の充実性平面的配列を示し、細胞は大きく類円から多辺型、胞体は淡青緑性、核は類円形で中心性、核縁は比較的厚くクロマチン形態は粗細網状で核小体は不明瞭なものが多く、扁平上皮癌と推定された (Figure 1a)。組織像で細胞質が豊富で充実性に増生する低分化癌部が見られ、部分的に管腔の形成も見られ腺癌と診断された (Figure 1b)。

組織型推定困難症例の検討

次に、術前推定細胞診が非小細胞肺癌 NOS にとどまった 10 例 (組織型推定困難例) を再検討し、初回細胞診推定組織型、再検討後の細胞診推定組織型、最終病理組織診断についての関係を Table 3 に示した。推定組織型困難 10 例の最終的な病理組織診断は、腺癌が 8 例、扁

平上皮癌が 1 例、多形癌が 1 例であった。再検討後の細胞診推定組織型を比較すると、4 人の診断が一致したものは 6 例あり、うち 5 例は最終病理組織診断と一致した (Case 13, 16, 18, 20 and 22)。組織診断にて多形癌と診断された 1 例は腺癌成分を含む多形癌であった (Case 19)。しかしながら 4 例は 4 人の診断が一致しなかった。また 8 例の腺癌症例に対して腺癌組織亜型を検討すると、4 例で粘液産生充実型腺癌の成分が認められたが、うち 2 例は 4 人の診断が一致しなかった症例であった (Case 17 and 21)。代表例を提示する (Figure 2, Case 17)。細胞診では推定組織型は非小細胞肺癌 NOS であったが、最終組織診断にて腺癌であった症例である。細胞診所見は、一部の細胞は集合性、シート状の充実性平面的配列を示し、胞体は淡青緑性、核は類円形で中心性、クロマチン形態は粗細網状を示し扁平上皮癌を示唆する所見であったが、別の一部の細胞は立体的重積性配列、偏在核、円滑明瞭な核縁を有し、腺癌を示唆する所見であり、特定組織型の推定には至らなかった (Figure 2a)。組織像で細胞質が豊富で大きな細胞が充実性に増生する低分化癌部が見られ、部分的に乳頭・管腔の形成も見られ、腺癌と診断された (Figure 2b)。

Table 3. The Cytological Diagnosis, Cytological Diagnosis After Review and Histopathological Diagnosis in the NSCLC-NOS Cases

	Cytological diagnosis		Cytological diagnosis after review			Histopathological diagnosis (subtypes)
Case 13	NSCLC-NOS	ADC	ADC	ADC	ADC	ADC (acinar)
Case 14	NSCLC-NOS	ADC	ADC	NSCLC-NOS	ADC	ADC (lepidic, papillary)
Case 15	NSCLC-NOS	ADC	ADC	SCC	ADC	ADC (acinar)
Case 16	NSCLC-NOS	ADC	ADC	ADC	ADC	ADC (papillary, solid)
Case 17	NSCLC-NOS	ADC	ADC	SCC	ADC	ADC (acinar, solid, papillary)
Case 18	NSCLC-NOS	ADC	ADC	ADC	ADC	ADC (papillary, solid)
Case 19	NSCLC-NOS	ADC	ADC	ADC	ADC	Pleomorphic carcinoma
Case 20	NSCLC-NOS	ADC	ADC	ADC	ADC	ADC (papillary, acinar)
Case 21	NSCLC-NOS	ADC	LCC	LCC	ADC	ADC (solid, papillary)
Case 22	NSCLC-NOS	SCC	SCC	SCC	SCC	SCC

ADC, adenocarcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; NSCLC-NOS, non-small cell lung carcinoma, not otherwise specified; LCC, large cell carcinoma.

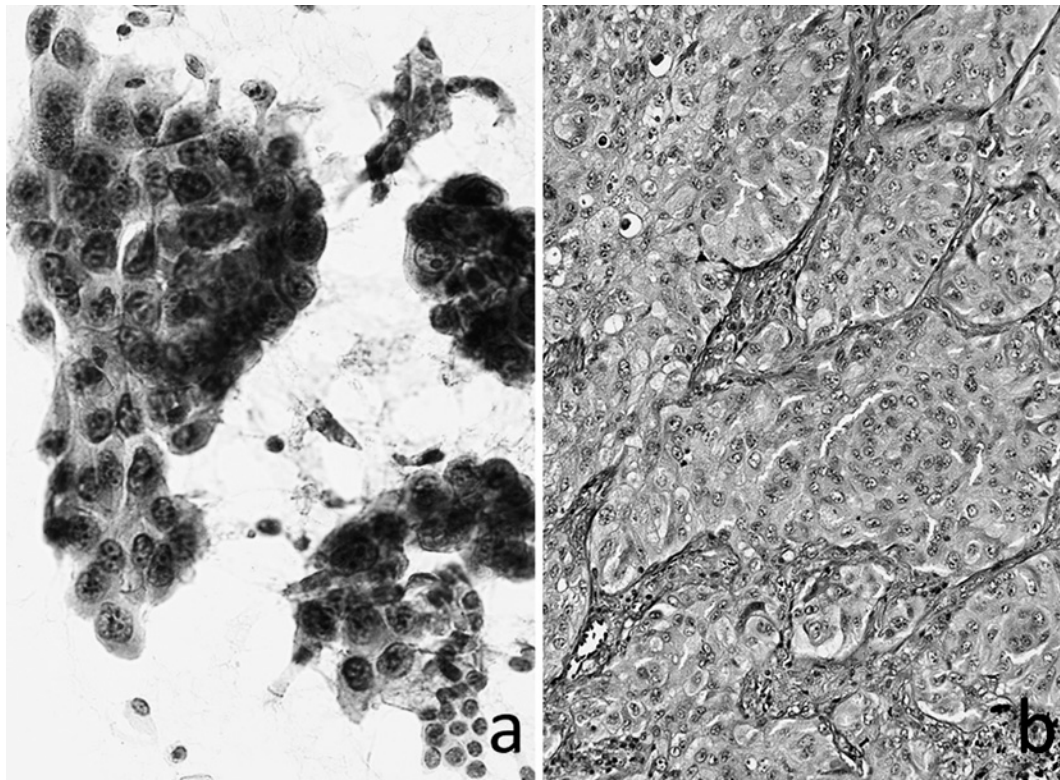


Figure 2. a) A section interpreted as being consistent with non-small cell lung carcinoma, not otherwise specified, on cytology (Papanicolaou staining, $\times 40$). b) The final histopathology revealed adenocarcinoma (HE staining, $\times 20$).

考 察

細胞診の推定組織型と切除標本の病理組織診における組織型の一貫率は83.1~91.5%と報告されている⁹⁻¹²(Table 4)。我々の検討では88.4%(167/189)であり、以前の報告と同様の結果であり、パパニコロウ染色標本のみでの診断としては、妥当な結果と考えられた。組織型

別に一致率を見ると、小細胞癌では100%、扁平上皮癌では97.2%、腺癌では85.7%、大細胞癌では66.7%であった。以前の報告でも扁平上皮癌と小細胞肺癌での一致率は高く、腺癌がそれに続き、大細胞癌では一致率が低いとされている¹⁰⁻¹²(Table 4)。

不一致例では再検討をしても、4人の診断が一致しなかった例が9例あった。この原因としては各検者の経験

Table 4. Rates of Correspondence Between the Cytological Diagnosis and the Final Histopathological Diagnosis in Previous Studies and the Present Study

	Payne et al 1981	Endo et al 1981	Matsuda et al 1986	Nishimura et al 1989	Our study 2012
All examined cases	85.7% (108/126)	89.4% (110/123)	83.1% (118/142)	91.5% (172/188)	88.4% (167/189)
ADC	50% (3/6)	86.5% (45/52)	76.9% (20/26)	92.6% (75/81)	85.7% (90/105)
SCC	93.2% (96/103)	96.2% (50/52)	93.4% (71/76)	91.9% (79/86)	97.2% (72/74)
LCC	20% (2/10)	25% (1/4)	20% (2/10)	83.3% (5/6)	66.7% (2/3)
SCLC	100% (7/7)	100% (14/14)	88.5% (23/26)	92.9% (13/14)	100% (3/3)

ADC, adenocarcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; LCC, large cell carcinoma; SCLC, small cell lung carcinoma.

も考えられるが、1つの組織型に推定するには困難な症例であったとも考えられた。そのうち6例が腺癌であったが、6例中5例で粘液産生充実型腺癌の成分が認められた。粘液産生充実型腺癌は充実性シート状に増生し、低分化扁平上皮癌、大細胞癌との鑑別が難しいことがある。これらの組織構築は細胞診においても保たれていることがあり、シート状充実性集塊が今回の症例でも見られた。肺癌は多彩な組織像を呈するが、肺腺癌は特に多彩で、同一腫瘍内に複数の組織型（肺胞上皮置換型、乳頭型、腺腔・腺管型、粘液産生充実型、微少乳頭型など）を認めることが多く、⁸ 細胞診ではその一部のみが採取されているため、腫瘍の全体像を把握することは困難である。細胞診で推定できた充実型成分を含む腺癌も確認されたが、それらの細胞診を再検討してみると、明らかに腺癌と推定できる所見（乳頭状重積、腺管構造）が見られており、採取部位によって正診率が変化する可能性も否定できないと考えられた。不一致例では低分化腺癌の部分が主として採取されていたと考えられ、結果として低分化扁平上皮癌と推定されていたと考えられた。不一致例に関する報告では、腺癌で腺腔形成の見られない場合、低分化腺癌、低分化扁平上皮癌、大細胞癌の区別が細胞診では困難である、とされている。¹⁰⁻¹² 一般的な腺癌と扁平上皮癌の鑑別に関しては、大林らは細胞診にて腺癌と正診した症例の98%が出現様式（立体的集塊の乳頭状配列）と核偏在の所見を根拠とし、扁平上皮癌と正診した症例の84%が角化を根拠として診断しており、この3つの所見が最も観察しやすく、重要な所見であると述べている。¹³ しかしながら、低分化腺癌症例では上記の所見は目立たないことが多く、このような症例を鑑別するのは困難である。分化度が低いことが予想される場合、生検の併用や特殊染色や免疫染色法も考慮する必要があると考えられた。その他の不一致例では、最終病理組織診で腺扁平上皮癌と診断された2例は、細胞診ではそれぞれ、腺癌、扁平上皮癌と推定診断されており、多形癌と診断された2例では、1例は腺癌の成分を、もう1例は扁平上皮癌の成分を含んでおり、細胞診における

採取部位に左右された結果と推測された。

組織型推定困難10例では、最終的な病理組織診断では8例が腺癌、1例が扁平上皮癌、1例が腺癌成分を有する多形癌であり、腺癌の比率が高かった。また腺癌8例中4例で、組織標本で部分的に粘液産生充実型腺癌が認められた。これらの症例が組織型推定困難であった理由の1つとして、採取された細胞数が少なかったことも考えられたが、不一致例と同様に1つの推定組織型に推定するには困難な症例であったと考えられた。再検討にて4人の再検者の意見が同一でなおかつ組織診断も一致したものが5例、少なくとも1人の再検者の推定意見が組織診断と一致したものが9例であったが、レトロスペクティブな結果でありバイアスがかかった可能性も否定できない。しかしながら、腺癌の割合が高かったことから、このような症例に対しては初回推定診断を腺癌の可能性もある、とコメントできれば、先にも述べたが生検の併用や特殊染色や免疫染色法などを追加することにより、正確な診断が得られ患者の利益になると考えられた。

結語

気管支鏡下細胞診は肺癌を診断するために有用な方法であるが、肺癌は非常に多彩な組織像を示すため細胞診のみでその全体像をとらえることは困難である。不一致例または組織型推定困難例の多くは粘液産生充実型低分化腺癌の成分が含まれており、この部分が細胞診で採取された場合、組織型の推定が困難になると考えられた。組織型は今日の肺癌診療に大きく関わっており、特に腺癌では効果のある治療薬が存在する。したがって、細胞診でシート状充実性集塊を見つけた場合には、扁平上皮癌や大細胞癌以外にも低分化腺癌の可能性も念頭におき、より注意深い観察と、今回の検討では行われていないが生検の併用や免疫染色法も考慮し、慎重に組織型を推定することが必要と思われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350:2129-2139.
2. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, Tomii K, Aoe M, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2005;11:1167-1173.
3. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, Yoshizawa A, Menju T, Nakayama E, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:889-897.
4. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-1703.
5. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
6. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. 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;22:2184-2191.
7. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第7版. 東京: 金原出版; 2010.
8. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244-285.
9. Payne CR, Hadfield JW, Stovin PG, Barker V, Heard BE, Stark JE. Diagnostic accuracy of cytology and biopsy in primary bronchial carcinoma. *J Clin Pathol*. 1981;34:773-778.
10. 松田 実, 宝来 威, 中村慎一郎, 西尾 浩, 佐久間貴彦, 池上晴通, 他. 経気管支擦過細胞診と経気管支生検—肺癌およびその組織型に対する正診率の比較—. *肺癌*. 1986;26:185-194.
11. 遠藤隆志, 荒川三紀雄, 井上和秋, 井上勝一, 宮本 宏, 阿部庄作. 原発性肺癌の組織診と細胞診の比較検討—特に不一致例を中心に—*日臨細胞誌*. 1981;20:490-494.
12. 西村良秋, 宮内陽一, 西 京子, 沼本 敏. 肺癌の組織診と細胞診の比較検討—不一致例を中心に—. *高知市民病紀*. 1989;13:15-18.
13. 大林千穂, 塚本龍子. 肺腺癌の細胞診と鑑別診断. *病理と臨床*. 2012;30:510-515.