

肺神経内分泌腫瘍の臨床病理

松野吉宏¹・浅村尚生²・永井完治³

要旨——1999年のWHO分類の発表以来、肺神経内分泌腫瘍は主たる4組織型(定型カルチノイド、非定型カルチノイド、大細胞神経内分泌癌、小細胞癌)に分類されている。大細胞神経内分泌癌が加わったことによる各組織型の臨床病理像は必ずしも明確ではなかったが、わが国の多施設共同研究により明らかにされつつある。本腫瘍群の病理組織学的診断には、特徴ある神経内分泌形態の認知、適切な補助診断法による機能・形質の証明、各組織型の組織学的診断基準や臨床病理学的意義の理解と適用が求められる。その病理診断精度は、定型・非定型カルチノイドからなる低悪性度群と、大細胞神経内分泌癌・小細胞癌からなる高悪性度群の間では良好であるが、高悪性度群に属する二者の分離は必ずしも十分ではない。両者は臨床的・分子生物学的にも共通点が多く、腫瘍分類の枠組み自体今後継続的に議論される可能性がある。一方、大細胞神経内分泌癌の不良な切除予後が明らかにされたことにより、精度の高い術前・術後病理診断に基づいた最適治療の確立が求められるであろう。(肺癌, 2006;46:101-109)

索引用語——肺癌, 神経内分泌腫瘍, 大細胞神経内分泌癌, 病理診断

Clinicopathologic Aspects of Neuroendocrine Tumors of the Lung

Yoshihiro Matsuno¹; Hisao Asamura²; Kanji Nagai³

ABSTRACT——The WHO classification published in 1999 defines four major subtypes of pulmonary neuroendocrine tumor: typical carcinoid, atypical carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma, and small cell carcinoma. Although the clinicopathologic characteristics of each subtype (especially large cell neuroendocrine carcinoma) have been in dispute, some of them were recently clarified by a Japanese multicenter study. Accurate histopathologic diagnosis of these tumors requires correct recognition of neuroendocrine morphology, ancillary examinations such as immunohistochemistry, strict application of histopathologic criteria, and understanding of the clinicopathologic significance of each subtype. Diagnostic accuracy in distinguishing low-from high-grade tumors seems to be high, whereas it is low for differential diagnosis between large cell carcinoma and small cell carcinoma. Because the latter two subtypes also closely resemble one another in demographic and molecular aspects, their separation in the classification scheme will likely be discussed and reconsidered in the future. As large cell neuroendocrine carcinoma is known to have a poor prognosis after surgery alone, a standard adjuvant therapy should be established based on the accurate pathologic diagnosis of this subtype, not only postoperatively but also preoperatively. (*JJLC*. 2006;46:101-109)

KEY WORDS——Lung cancer, Neuroendocrine tumor, Large cell neuroendocrine carcinoma, Pathologic diagnosis

国立がんセンター中央病院 ¹病理, ²呼吸器外科; ³国立がんセンター東病院呼吸器外科。

別刷請求先: 松野吉宏, 国立がんセンター中央病院臨床検査部細胞検査室, 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1。

※第45回日本肺癌学会総会教育講演。

Department of ¹Pathology, ²Thoracic Surgery, National Cancer

Center Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital East, Japan.

Reprints: Yoshihiro Matsuno, Clinical Laboratory Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

1. はじめに

神経内分泌とは、neuropeptide や neuroamine などと総称される化学伝達物質を産生・分泌する能力をいう。Neuropeptide の例として ACTH, GRP, ADH, calcitonin などが挙げられ、また neuroamine の例としては serotonin, norepinephrine などが挙げられる。神経内分泌性格を有する細胞からなる肺腫瘍および増殖性病変は、まれな組織型を含めて種々が知られており、WHO では Table 1 のごとく分類整理している。¹ そのなかで II. Tumors with neuroendocrine morphology に属する 4 組織型（定型カルチノイド、非定型カルチノイド、大細胞神経内分泌癌、小細胞癌）は、その発生頻度が高いことや次項に述べる特徴ある組織細胞形態によって比較的認識されやすいこと、そして何よりも、小細胞癌の生物学的悪性度の高さによって、この 4 組織型こそが神経内分泌性格を有する肺腫瘍の中心をなすものであり、臨床病理学的に重要な腫瘍群として、より狭義に「肺神経内分泌腫瘍」と称される所以でもある。

しかしながら本腫瘍群の病理診断は、十分な形態観察・評価の可能な外科切除例のなかでは比較的少ない組織型であることに加え、新たな組織型として抽出されてきた大細胞神経内分泌癌 large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) が WHO 分類に採用されたことから、少なからず混迷の状態にある。新しい分類スキームの鍵を握るのは LCNEC の認定であることは明白であり、そこで LCNEC やこれと区別すべき肺神経内分泌腫瘍の臨床病理像をそれぞれ明確にするための多施設共同研究が、平成 11 年から厚生労働省がん研究助成金計画研究として継続的に行われてきた。その病理中央診断は WHO 分類基準に従って行われたものである。その結果は文献² に詳述されているが、本稿では病理所見とともに簡略に述べることにする。

2. 神経内分泌形態とは

肺に限らず、種々の臓器に発生する神経内分泌腫瘍（もしくは内分泌細胞腫瘍）と称される腫瘍群には、共通の特徴ある組織細胞形態（神経内分泌形態 neuroendocrine morphology）が認識される。とくに肺腫瘍分類においては、こうした形態像を示すことが同腫瘍群の定義にもなっている。腫瘍細胞の配列や胞巣形態、間質との関係など細胞集団としての主な形態所見を Table 2 に示す。これらの組織構築は、病理診断に際し本腫瘍群を積極的に疑って注意深く鏡検することによって初めて認知される場合も多く、幾ばくかの経験が必要である。Figure 1, 2, 3 には典型的組織所見の 1 例を示す。こうした組織構築の認定のためには low power view の観察が重要であ

Table 1. The Spectrum of Neuroendocrine (NE) Proliferations and Neoplasms (WHO, 1999, ref. 1)

I. NE cell hyperplasia and tumorlets
A. NE cell hyperplasia
B. Tumorlets
II. Tumors with NE morphology
A. Typical carcinoid
B. Atypical carcinoid
C. Large cell neuroendocrine carcinoma
D. Small cell carcinoma
III. Non-small-cell carcinoma with NE differentiation
IV. Other tumors with NE properties
A. Pulmonary blastoma
B. Primitive neuroectodermal tumor
C. Desmoplastic round cell tumor
D. Carcinomas with rhabdoid phenotype
E. Paraganglioma

Table 2. Histologic Architecture Characteristics of Neuroendocrine Tumors

- Alveolus-filling (or destructive) growth
- Organoid pattern
- Nuclear palisading
- Rosette formation
- Trabecular, ribbon-like arrangement
- Prominent fine vascular network
- High cellularity, monomorphism

る。末梢肺における肺胞充填性増殖も本腫瘍群の特徴のひとつと言えるであろう (Figure 1)。

個々の腫瘍細胞形態にも共通の特徴が指摘できる一方、悪性度と関係の深い各組織型を特徴づける細胞・核所見も認知されうる (Table 3)。

3. 免疫組織化学による神経内分泌形質の証明

神経内分泌腫瘍の確定診断には、神経内分泌形態の認定に加えて神経内分泌形質の証明は欠かせない。ホルマリン固定パラフィン切片での免疫組織化学染色には、chromogranin A, synaptophysin, neural cell adhesion molecule (NCAM, CD56) の 3 マーカーが有用で、これらをパネルとして用いることが推奨される。他の臓器がんにおいても使用頻度が高い抗体であるので、各施設の病理検査室で常備し、よく精度を管理しておきたい。すでに述べたような神経内分泌形態をとる腫瘍においては、神経内分泌顆粒の構造蛋白質のひとつである chromogranin A は腫瘍細胞の胞体に一致した陽性像でさえあれば、極端に言えばそうした腫瘍細胞が例え少数でも見つければ生物学的機能を十分に反映しているものと解

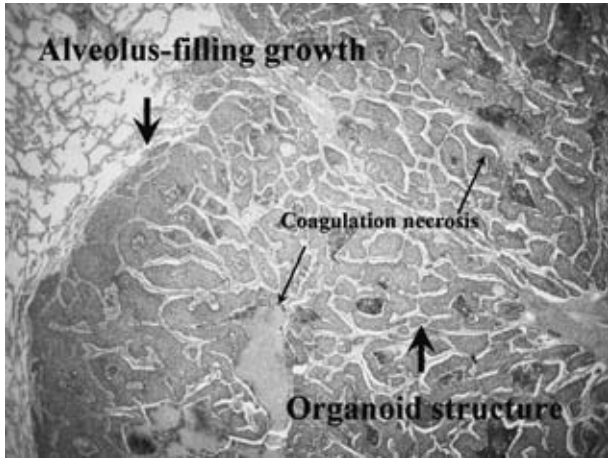


Figure 1. A typical low power picture of a pulmonary neuroendocrine tumor. Note alveolar-filling growth, coagulation necrosis and organoid structure (LCNEC, H&E stain, original magnification $\times 2$).

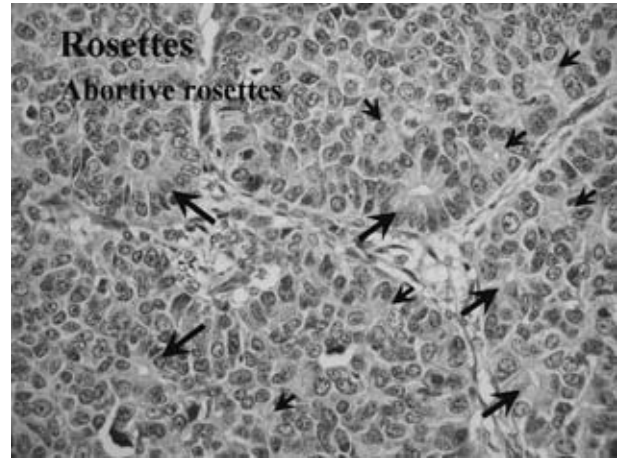


Figure 3. A typical high power view of a pulmonary neuroendocrine tumor. Note nuclear palisading, rosette and abortive rosette formation (LCNEC, H&E stain, original magnification $\times 40$).

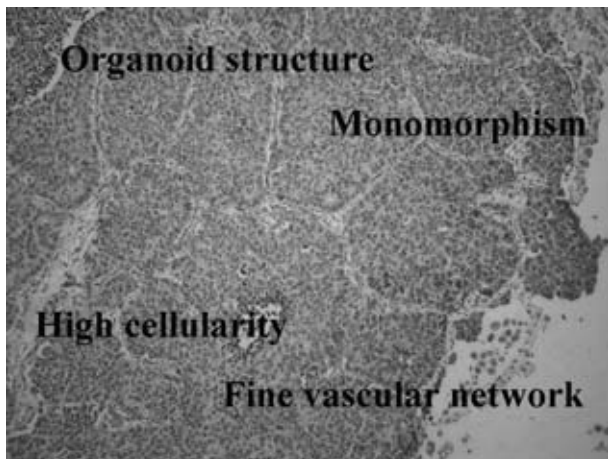


Figure 2. A typical histologic picture of a pulmonary neuroendocrine tumor. Note organoid structure, cellular monomorphism, hypercellularity (LCNEC, H&E stain, original magnification $\times 10$).

積できるので、陽性と判断すべきであろう。3者の陽性率は組織型によって異なり、経験的に carcinoid tumor では陽性率が高く、小細胞癌では低い。LCNEC の場合それぞれの陽性率は 80% ほどと思われるが、適切な染色が行われ、注意深く観察すればほとんどの症例は3者いずれかが陽性となる。³ 代表的な陽性所見を Figure 4 に示す。

4. 各腫瘍単位の病理診断

後に述べる理由から、肺神経内分泌腫瘍は生物学的悪性度に基づいて低悪性度群と高悪性度群に大別することが実際的である。WHO 分類にはそれぞれの腫瘍単位の

Table 3. Cytologic Findings Associated with Subtypes of Neuroendocrine Tumors

• Fine granular cytoplasm
abundant; Carcinoids
moderate; LCNEC
scant; SCLC
• Hyperchromatic, dense nuclear chromatin
coarse; Carcinoids, LCNEC
fine; SCLC
• Nucleoli
prominent; LCNEC
visible; Carcinoids
absent or inconspicuous; SCLC

組織学的分類基準が記載されている。

(1) 低悪性度神経内分泌腫瘍 (定型カルチノイド, 非定型カルチノイド)

- 定型カルチノイド Typical carcinoid (TC)
- 非定型カルチノイド Atypical carcinoid (AC)

中枢気管支内ポリープとしても、また末梢肺野結節としても発生しうる境界明瞭な腫瘍で、血管にとむ組織所見を反映して赤黒く柔らかい充実性の肉眼所見を呈する (Figure 5)。典型例では、多角形の豊かな胞体と異型性の軽い類円形核、霜降り状の核クロマチンをもった均一性の高い腫瘍細胞からなる。豊富な血管網を間質として充実性増殖を示し、前述の神経内分泌形態が随所に見いだされるなど、carcinoid morphology と表現される特徴ある組織像である。ただし組織学的なバリエーションも多く、とくに生検診断には慎重さを要する (Figure 6)。核

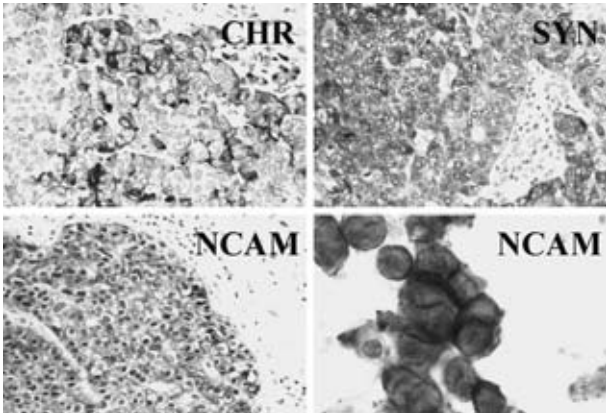


Figure 4. Immunostaining patterns of neuroendocrine markers (LCNEC). CHR, chromogranin A; SYN, synaptophysin; NCAM, neural cell adhesion molecule (CD56). Lower right, cytologic preparation of LCNEC.

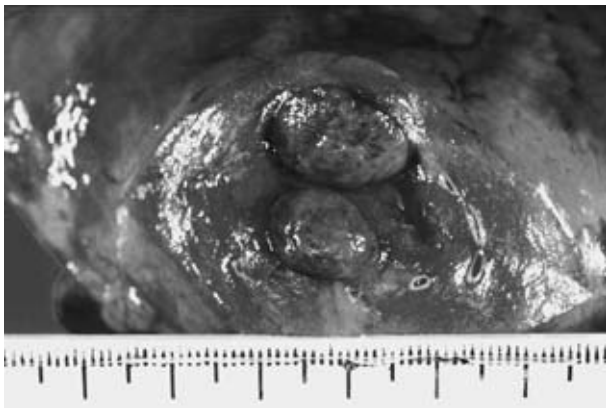


Figure 5. Gross feature of a resected typical carcinoid in the peripheral lung. The tumor is very well demarcated, soft and solid, and without necrosis.

分裂像が2 mm² (10 HPF) あたり 2-10 個数えられるもの、もしくは微小であっても壊死巣の見つかるものは AC と診断し、定義上 TC と区別される (Figure 7). 核分裂像の個数が 11 個を上回るものは次項の高悪性度群として扱われる。

(2) 高悪性度神経内分泌腫瘍 (大細胞神経内分泌癌, 小細胞癌)

・大細胞神経内分泌癌 Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)

LCNEC は、切除肺癌のおよそ 3% ほどをしめるとされる比較的まれな腫瘍である。³⁴ 近年行われた多施設共同研究によって小細胞癌に匹敵する切除予後不良な腫瘍であることがわかり、化学療法を含めた標準的治療法の確立が必要とされている。そのためには、気管支鏡生検や細胞診など術前検査によって確実に本組織型を診断す

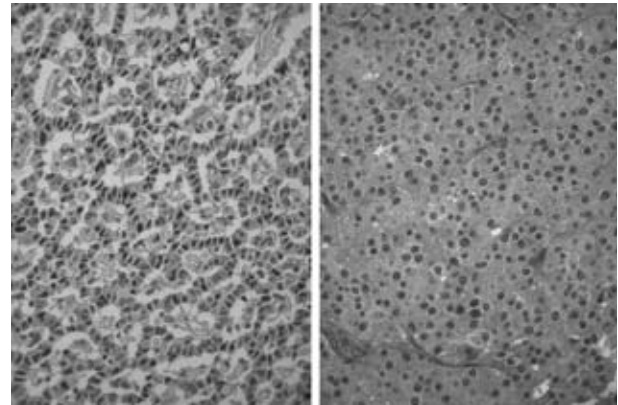


Figure 6. Histological variation of typical carcinoids.

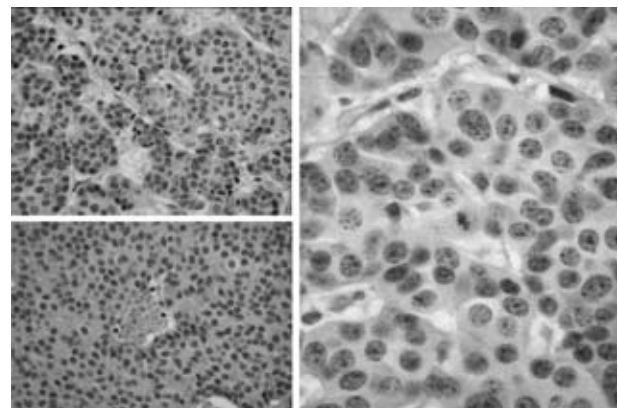


Figure 7. Histological features of atypical carcinoid. Upper left, typical "carcinoid morphology"; Lower left, punctate necrosis; Right, a mitotic figure.

ることが求められるようになってきている。

切除例をみると末梢肺野発生が多く、境界明瞭・辺縁分葉状の充実性腫瘍をなす。通常、肉眼的な壊死巣も指摘でき低分化な癌腫の肉眼所見を呈する (Figure 8). WHO による組織学的診断基準として、神経内分泌形態を示すこと、核分裂像が 2 mm² (10 HPF) あたり 11 個以上 (中央値は 70 個) 見いだされること、しばしば広汎な壊死を伴うこと、非小細胞癌の細胞所見を呈することが挙げられている (Figure 9, 10). ただし、繊細な核クロマチンをもち核小体を欠くといった小細胞癌とオーバーラップする細胞所見を呈するものがあることも記載されており、実際そのような症例も経験されて両者の鑑別に困難を生じさせるが、これについては後述する。

小細胞癌やカルチノイドなど LCNEC 以外の肺神経内分泌腫瘍の組織型のほか、大細胞癌、低分化扁平上皮癌、類基底癌、低分化腺癌などが鑑別対象となりうる。神経内分泌形態の認定や、免疫組織化学による神経内分泌形

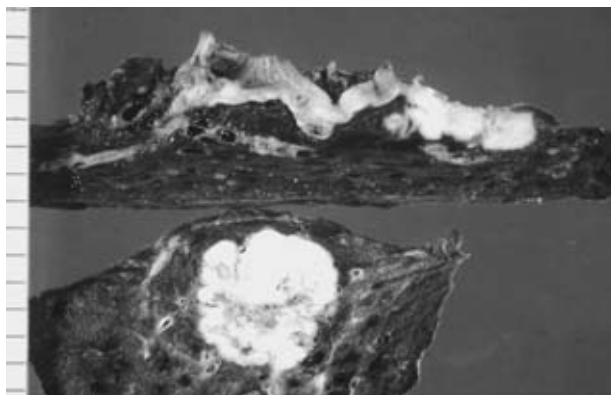


Figure 8. Gross feature of a resected LCNEC. The tumor is well demarcated with irregular shape, and with areas of necrosis.

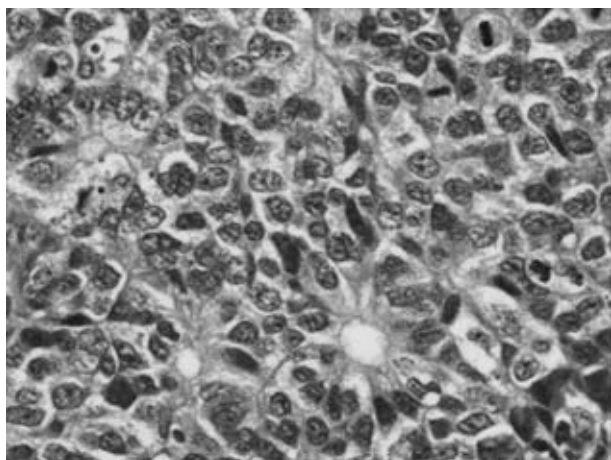


Figure 9. Histological features of LCNEC.

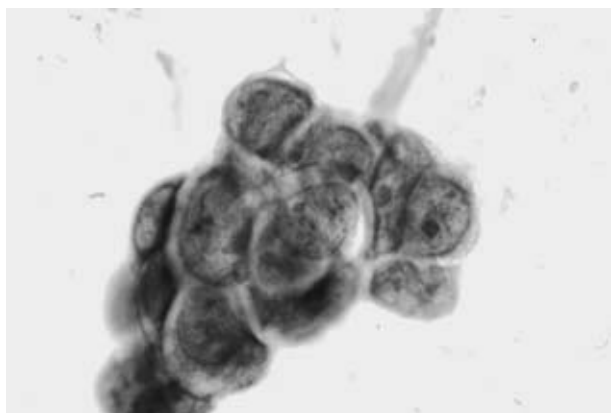


Figure 10. Cytologic features of LCNEC. Note three dimensional aggregation of tumor cells, possessing abundant cytoplasm and prominent nucleoli (Papanicolaou stain).

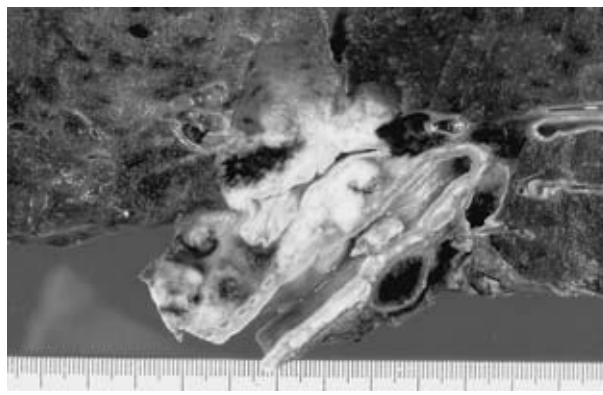


Figure 11. Gross features of a resected small cell carcinoma of the pulmonary hilum.

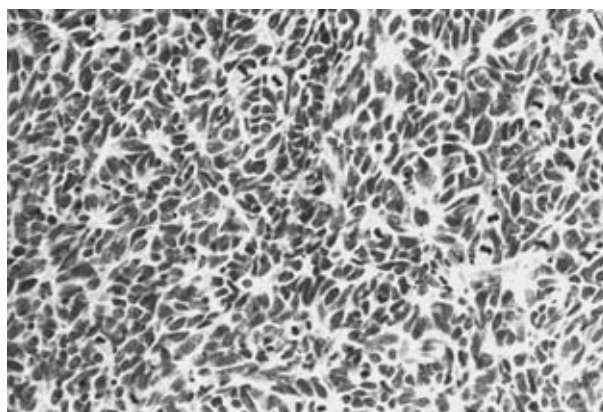


Figure 12. Histological feature of small cell carcinoma.

質の証明が第一の鍵となる。自験例 87 例では、全例に神経内分泌形質 (chromogranin A, synaptophysin, neural cell adhesion molecule (NCAM, CD56) の少なくともいずれかひとつ) が証明できた。³ 適切に免疫染色が行われ、注意深く観察されれば、相当の頻度で形質が証明できると考えられる。

一方、組織所見は LCNEC に合致しているのに上記 3 つのマーカーいずれにも陽性所見を見いだせない場合、large cell carcinoma with neuroendocrine morphology と診断記載することが勧められる。これらは LCNEC と同様の臨床像を呈するものと推定され、現時点では LCNEC 同様の臨床的対応をとることが勧められるが、多数症例での明確なデータは未だ乏しい。

大細胞癌とは、すでに述べた神経内分泌形態を見いだせるか否かで鑑別する。その形態所見なしに免疫染色の結果に基づいた診断は避けるべきである。とくに胞巣辺縁の nuclear palisading, rosette formation の有無に注目する。また、細胞学的には LCNEC ほどの高い N/C 比、核クロマチン濃染性、核密度を示さないことが多い

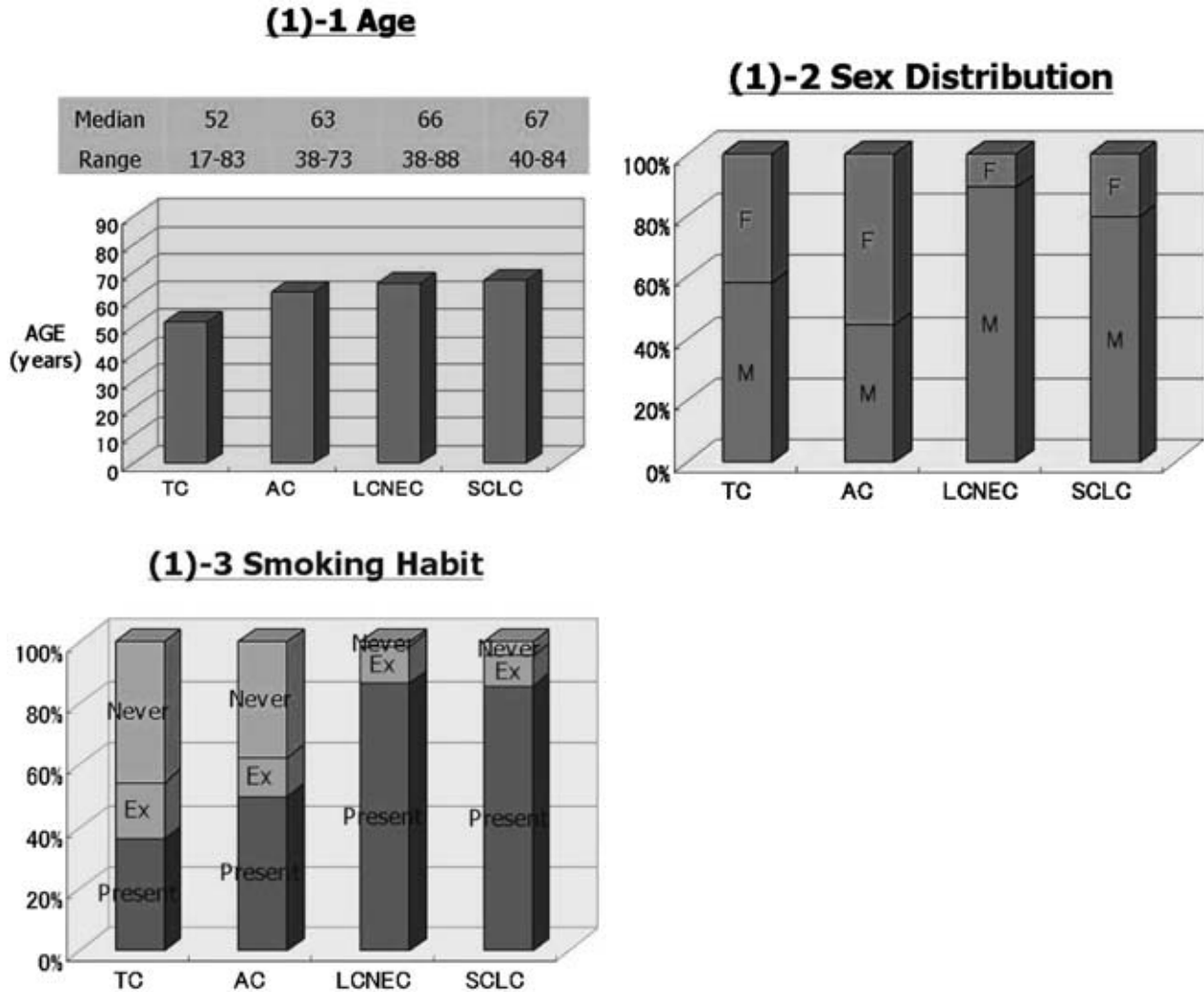


Figure 13. Demographical data of neuroendocrine tumors of the lung (ref. 2). 1-Age, 2-Gender, 3-Smoking habit (EX, ex-smoker).

ことも参考とする。胞体内粘液が証明されれば、大細胞癌を優先して考えていく。

前述のように小細胞癌との鑑別はとくに困難な場合が少なくなく、これについては後述する。

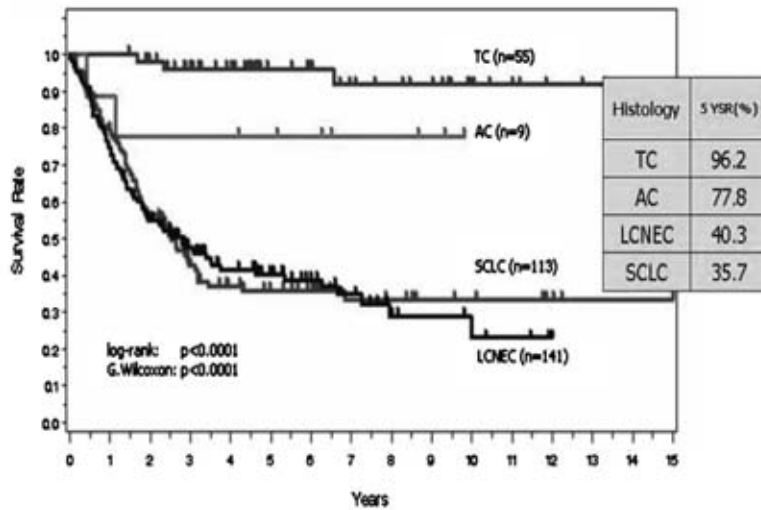
・小細胞癌 Small cell carcinoma (SCLC)

中枢側気管支の長軸に沿って粘膜上皮を進展し周囲リンパ節を巻き込みつつ発育するもの (Figure 11) や、末梢肺野に孤立性腫瘍をなすものなどが経験される。組織学的診断基準として、細胞のサイズが小さい (通常リンパ球の3倍に達しない)、胞体が狭小、微細顆粒状の核クロマチン、核小体がないかあっても不明瞭、核分裂像が2 mm² (10 HPF) あたり 11 個以上 (中央値は 80 個) 見いだされること、しばしば広汎な壊死を伴うこと、などが挙げられている。典型例の組織像を (Figure 12) に示す。

5. コンセンサス診断に基づいた肺神経内分泌腫瘍 (切除例) の臨床像

WHO は上記のごとく肺神経内分泌腫瘍を 4 組織型に分類されるとしているが、その臨床的意義は多数症例の検討によって未だ検証される余地がある。とくに比較的新しい腫瘍疾患単位である LCNEC の臨床病理学的特性は、その診断精度を含めて現状を明確に把握する必要がある。そこで、わが国の肺癌診療施設 10 施設が参加して多施設共同研究が展開された (厚生労働省がん研究助成金・浅村班)。この研究は対象を外科切除例に限定しているが、全登録例の切除腫瘍病理標本を免疫染色も含めて再作製し、6 名の肺腫瘍病理専門医によるコンセンサス診断に基づいて臨床病理像を解析した。結果的に 318 例が解析対象となり現時点において本腫瘍群に関する世

(2)-1 Survival by histology, All stages (n=318)



(2)-2 Survival by histology, Stage I (n=175)

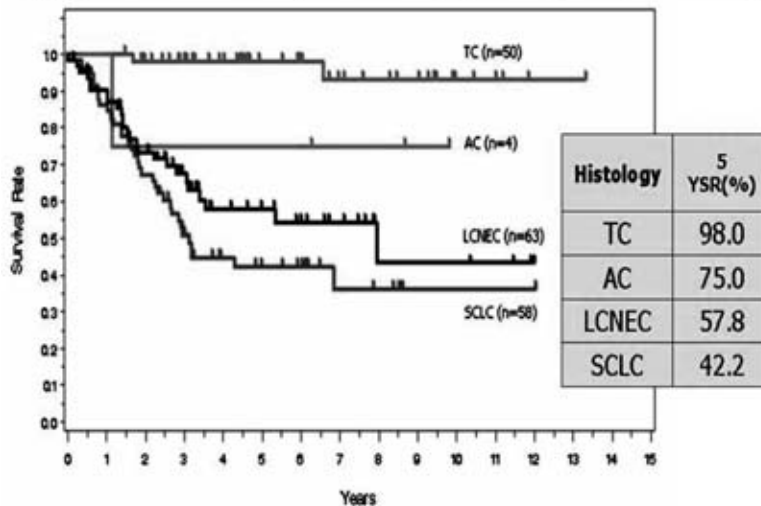


Figure 14. Survival curves of patients after surgery by histology (ref. 2).
1-All stages, 2-Stage I.

界最大の症例解析シリーズである。² 得られた各組織型の患者背景を Figure 13 に示す。ここで明らかなのは、まず肺神経内分泌腫瘍は TC、AC を併せた低悪性度腫瘍群と、LCNEC、SCLC を併せた高悪性度腫瘍群に分けて考えることができ、両者の間には切除予後ばかりでなく、患者の性差、喫煙歴、血中 CEA 上昇割合に関しても大きな隔たりがあることである。高悪性度群の LCNEC および SCLC は喫煙歴のある男性に圧倒的に多く発生し、4 割以上の患者に血中 CEA 上昇がみられるなど、低悪性度群と明確な対照をなす。肺神経内分泌腫瘍の各組織型の術後生存曲線を Figure 14 に示す。とくに LCNEC

は、全病理病期を含んだ全症例の 5 年生存率は 40.3% であり(小細胞癌 35.7%)、病理病期 I 期や II 期に限っても小細胞癌に匹敵する切除予後不良な腫瘍であることが明らかになった(Figure 15)。これは、これまでになされた単施設からの報告を裏付けるものである。³ ただし繰り返すが、これらの研究結果は外科切除例、すなわち偏りのある一部の集団に限定したものであるという側面に注意が必要である。

LCNEC は、これまで多くの症例でなされてきたような非小細胞癌としての外科治療単独では十分制御できておらず、小細胞癌にみるような化学療法・放射線療法な

Table 4. Clues for Pathologic Differential Diagnosis of LCNEC and SCLC

	LCNEC	SCLC
Location	Peripheral >> Central	Central or Peripheral
Borders of tumor nests	Well defined	Poorly defined, diffuse
Organoid structure	Frequent	Less frequent
Tumor cell size	Larger	Smaller (generally less than the diameter of three small lymphocytes)
Internuclear space	Wide	Narrow, overlapping
Intercellular cohesion	Tight	Loose
Artificial cellular crush	Sometimes	Almost always
Cytoplasm	More abundant	Scant
Nuclear shape	Round to oval	Fusiform, oval, etc.
Chromatin	Coarse	Fine
Nucleolus	Frequent, prominent	Absent or inconspicuous
Wide cyokeratin	Usually positive	Negative or dot-like positive
CK7	Positive >> negative	Negative >> positive
E-cadherin	Positive >> negative	Negative >> positive

Histologic type	No. of pts.	Survival rate (%)			MST (year)
		1 year	3 year	5 year	
TC	55	100	96.2	96.2	-
AC	9	88.9	77.8	77.8	-
LCNEC	141	74.9	47.6	40.3	2.5
SCLC	113	79.5	42.5	35.7	2.8

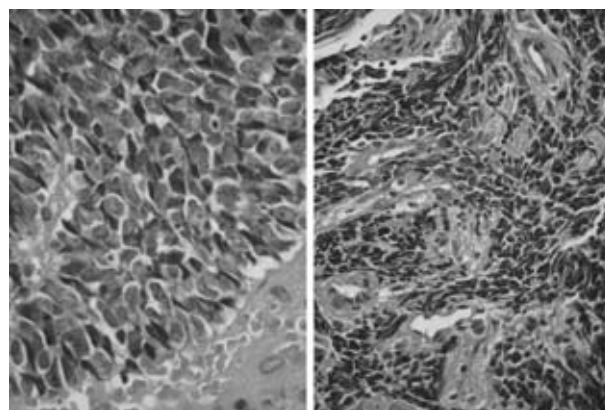
Figure 15. Summary of survival rates of patients after surgery (all stages, n = 318; ref. 2).

どの補助療法を含む集学的治療戦略の確立が医学的要請であることが明らかとなった。しかし現時点ではLCNECに対する化学療法の有効性に関する知見は限られており、少数例ではあるが国立がんセンター中央病院症例の後方視的解析による、CDDPを含む化学療法の奏成功率63.2%などのデータがあるに過ぎない。⁵ 昨年より厚労省がん研究助成金・永井班を母体として、術後再発症例や術前診断確定例を対象とした多施設共同治療研究が進行中ではあるが、この共同研究の信頼性を高めるためには各診療施設におけるLCNECの病理診断が術後はもちろん、術前の生検・細胞診断においても十分な精度で行われることが要求されている。

6. 病理診断とその問題点

LCNECとSCLCの組織学的鑑別診断は、肺癌診断に従事する病理医を苦しめる難題のひとつである。

LCNECの登場によって神経内分泌腫瘍の分類スキームが変わった。すなわち、従来SCLCと診断されてきた腫瘍の一部、とくに末梢発生のSCLC中間細胞型とされてきた例を中心に、確実にLCNECと分類変更される。当

**Figure 16.** Histologic features of small cell carcinoma in a biopsy specimen. Note marked artifacts in tissue morphology such as nuclear swelling (left) and crashing (right).

院で切除された末梢発生SCLCのレビューでは44%に達した。³ また、SCLCの術後化学療法に対する多施設共同第II相試験(JCOG9101)に登録された61例のうち、レビュー可能であった51切除症例を6名の肺腫瘍専門病理医によりレビューした結果でも29%がLCNECと再分類された。⁶ これらは1999年のWHO分類スキーム変遷に起因する当然のシフトであるが、この時期より過去のSCLCの臨床研究データ評価に際して注意すべき点である。

もうひとつの、より深刻な難問は生検・細胞診による術前の病理組織型診断の精度保証にある。LCNECの術前病理診断についての系統的解析は行われていないが、十分な組織量を観察可能な切除標本においてさえ病理診断、とくに小細胞癌との鑑別診断には病理医間較差が未

だ大きい。実際、前述の浅村班で実施されたレビューにおいては、LCNECやSCLCについて最終的なコンセンサス診断と各専門病理医の個別診断との一致は、平均70%台後半と明らかに低く、TCの89.1%と好対照をなしている。⁷ましてや観察可能標本に量的・質的制約が多く、当然得られる情報も限定される生検・細胞診において、現状の診断精度は推して知るべしと言わざるを得ない。微小な組織検体での診断なればこそ、Figure 16に示すごとく核の変性膨化や生検鉗子等による機械的挫滅などとの戦いとなる。それでも鑑別を助けるいくつかの知見が集まりつつあり、これをTable 4に示すので参考とされたい。LCNECが専ら末梢肺発生であるのに対し、SCLCは切除例では多数をしめる末梢肺発生例がSCLC全体からみればむしろ少数派で、肺門など中枢側気管支の長軸に沿ってびまん性に上皮進展を示す例が典型的である。LCNECを定義している組織細胞形態(胞巣境界, organoid patternの明瞭さ, 胞体や核小体の大きさなど)に加え、wide cytokeratinの染色性やcytokeratin 7, E-cadherinの発現などいくつかの免疫組織科学的マーカーがSCLCとの鑑別の助けになる場合がある。⁸

7. おわりに

肺神経内分泌腫瘍については分子生物学的な解析も精力的にすすめられており、LCNECとSCLCの間には遺伝子発現プロファイルやゲノム構造異常など分子レベルにおいても共通点が多いことが示されてきている。^{9,10} 前述したように、切除予後も含めてLCNECとSCLCの臨床病理像に共通性が窺われるのであり、これらの結果から両者が自然史の多くを共有するきわめて強い近縁関係にある腫瘍であることを物語る。もし将来的にも共通の治療選択で十分に制御できるとすれば、形態学的バリエーションを呈するものの、同一の臨床病理学的疾患単位の枠内で扱うのが実際的となるかもしれない。そしてそのような理解がすすめば、病理医は個々の肺腫瘍症例の診断に際してそれが神経内分泌腫瘍であるか否か、高悪性度群であるか低悪性度群か、の2点を明確にすればよく、昨今のように生検標本の前でLCNECかSCLCと診断すべきかに苦しむ必要もなく、従って治療選択の鍵となる病理診断の病理医(施設)間較差は激減し、高い診断再現性と提供治療の均質化が得られるはずである。このことは、浅村班で行われた病理レビューにおいても腫瘍カテゴリーを高悪性度群、低悪性度群とまとめることにより、各病理医の診断とコンセンサス診断との一致率がそれぞれ89.5%、96.9%と飛躍的に上昇することか

らも容易に想像される。⁷しかしながら、上に述べた仮定の検証ともども、今後これら高悪性度神経内分泌腫瘍群に対する最適治療を確立し、その選択を術前に適切に行うためには本腫瘍群をどのように的確に分類・記述していけるか、病理医はもちろん、この領域の臨床医・研究者たちが避けて通ることのできない、また結束して立ち向かわなくてはならない難関であるように思われる。

本総説は、日本肺癌学会第44回総会ならびに第45回総会における教育講演を骨子として、主に厚生労働省がん研究助成金・浅村班(11-19)および永井班(16-16)による多施設共同研究の知見の一部を加えたものである。

REFERENCES

1. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors, in World Health Organization International Histological Classification of Tumors. Berlin: Springer; 1999:7-12.
2. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*. 2006;24:70-76.
3. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:285-292.
4. Jiang SX, Kameya T, Shoji M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:526-537.
5. Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 2005;49:217-223.
6. Matsuno Y, Nagai K, et al. Manuscript in preparation.
7. 松野吉宏, 亀谷 徹, 石川雄一, 他. 肺神経内分泌腫瘍の病理診断—病理医間の診断一致割合に関する検討. *肺癌*. 2003;43:489.
8. Nitadori J, Ishii G, Tsuta K, et al. Immunohistochemical differential diagnosis between large cell neuroendocrine carcinoma and small cell carcinoma by tissue microarray analysis with a large antibody panel. *Am J Clin Pathol*. in press.
9. Jones MH, Virtanen C, Honjoh D, et al. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *Lancet*. 2004;363:775-781.
10. Peng WX, Shibata T, Katoh H, et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer Sci*. 2005;96:661-667.