

The 37th Diagnostic Imaging Seminar

肺癌の病理

—特に肺腺癌の分類の現状について—

野口雅之¹

Pathology of Lung Carcinoma —Recent Adenocarcinoma Classification—

Masayuki Noguchi¹

¹Department of Diagnostic Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan.

ABSTRACT — The present WHO classification (3rd edition) has 2 critical problems. Bronchioloalveolar carcinoma is classified in the invasive adenocarcinoma category, even though its 5-year survival rate is 100%. Since the WHO adopted “mixed subtype” in invasive adenocarcinoma classification, over 90% of invasive adenocarcinoma was diagnosed as “mixed subtype”. Recently, the IASLC proposed a multidisciplinary adenocarcinoma classification. “Adenocarcinoma *in situ*” is added in preinvasive lesion. Invasive adenocarcinomas are divided into 5 histological subtypes, based on their predominant structure.

(JLCC. 2012;52:339-345)

KEY WORDS — Adenocarcinoma *in situ*, Minimally invasive adenocarcinoma, Bronchioloalveolar carcinoma, Lepidic growth, Micropapillary growth

Reprints: Masayuki Noguchi, Department of Diagnostic Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-8575, Japan.

要旨 — WHO 第3版における肺腺癌の分類には大きな問題点が2つ存在する。その1つは細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma, BAC) は予後100%の腫瘍であるにも関わらず進行腺癌の分類の1つにあげられていることで、2つ目は進行腺癌の亜型分類に「混合型」が存在することによって進行腺癌の亜分類の90%が混合型に分類されてしまう点である。IASLC病理委員会ではWHO第4版に向けて新しい腺癌分類を提唱した。これによれば肺腺癌の前浸潤性病変に、以前より分類されていた異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous

hyperplasia) の他に上皮内腺癌 (adenocarcinoma *in situ*) を加えた。さらに進行腺癌の分類を、a) 置換性増殖優位型、b) 腺房性増殖優位型、c) 乳頭状増殖優位型、d) 微小乳頭状増殖優位型、e) (粘液産生) 充実性増殖優位型の5亜型に分類し、最も優位な組織亜型で分類した。一方、上皮内腺癌と進行腺癌の間に微小浸潤性腺癌の項目も設けた。

索引用語 — 上皮内腺癌, 微小浸潤癌, 細気管支肺胞上皮癌, 置換性増殖, 微小乳頭状増殖

(1) BACの取り扱いについて

現状の肺癌は表1のように分類されている。¹ 特に腺癌については表2のように細分類され、かつ表3で示すように前浸潤病変として異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH) が分類されている (図

1A, 1B)。この中で表2の bronchioloalveolar carcinoma (BAC) は「細気管支肺胞上皮癌とは既存の肺胞構造を壊さないで正常の2型肺胞上皮を置換しながら増殖する腺癌で、肺胞隔壁の肥厚は見られるものの、血管浸潤リンパ管浸潤、胸膜浸潤の見られない腫瘍であり、その5年生存率は100%の腫瘍」と記載されている。つまり肺腺

¹筑波大学医学医療系診断病理学。

別刷請求先：野口雅之，筑波大学医学医療系診断病理学，〒305-

8575 茨城県つくば市天王台1-1-1。

表 1. WHO 分類 (第 3 版)

1. Squamous cell carcinoma
Papillary, Clear cell, Small cell, Basaloid
2. Small cell carcinoma
Combined small cell carcinoma
3. Adenocarcinoma
Acinar, Papillary, BAC, Solid, Mixed
4. Large cell carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), Basaloid, Lymphoepithelioma-like, Clear cell, Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype
5. Adenosquamous carcinoma
6. Sarcomatoid carcinoma
Pleomorphic, Spindle cell, Giant cell, Carcinosarcoma, Pulmonary blastoma
7. Carcinoid tumor
8. Salivary gland tumors

文献 (1).

表 2. WHO 分類 (腺癌) (第 3 版)

Adenocarcinoma
Adenocarcinoma mixed subtypes
Acinar adenocarcinoma
Papillary adenocarcinoma
Bronchioloalveolar carcinoma
Mucinous
Non-mucinous
Mixed non-mucinous and mucinous
Solid adenocarcinoma with mucin production
Variants
Fetal adenocarcinoma
Mucinous cyst adenocarcinoma
etc.

文献 (1).

表 3. WHO 分類 (前癌病変) (第 3 版)

Preinvasive lesions
Squamous dysplasia/Carcinoma <i>in situ</i>
Atypical adenomatous hyperplasia
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

文献 (1).

癌の上皮内腫瘍に相当する癌と言えるが、実際は進行腺癌の 1 亜型として分類されていることは、以前より、特に日本人の病理医の間で問題にされてきた。癌の時間軸を基盤とした分類と、進行した癌の多様性を基盤とした分類が混じり合っているわけである。この齟齬は病理医の、特に欧米の病理医の考え方に問題があったように思われる。すなわち彼らは BAC とは経気管支的

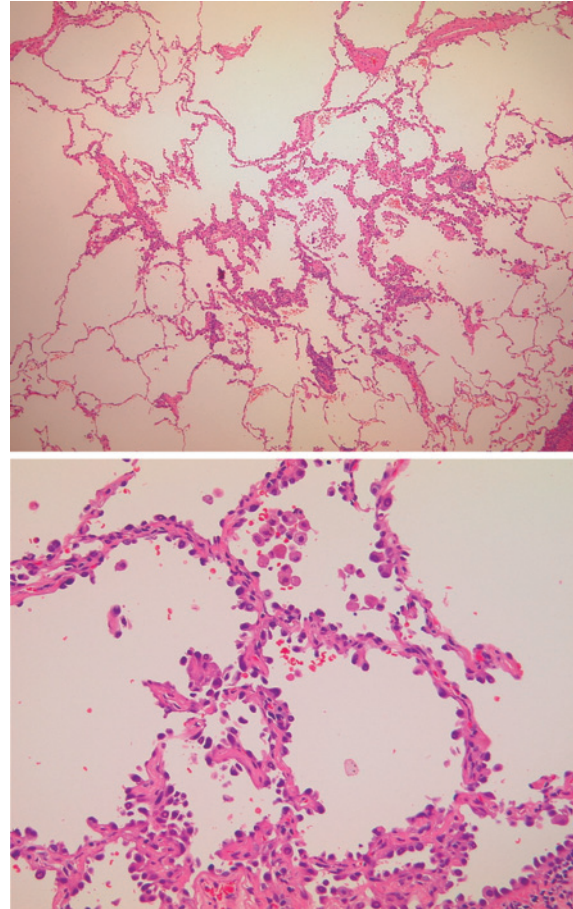


図 1. A : 異型腺腫様過形成 (弱拡大), B : 異型腺腫様過形成 (鏡拡大).

表 4. Histological Classification of Small Adenocarcinoma (Noguchi Classification) [小型腺癌の組織分類 (野口分類)]

Replacement type adenocarcinoma
Type A : Localized bronchioloalveolar carcinoma (LBAC)
Type B : LBAC with foci of collapse of alveolar structure
Type C : LBAC with foci of active fibroblastic proliferation
Non-replacement type adenocarcinoma
Type D : Poorly differentiated adenocarcinoma
Type E : Tubular adenocarcinoma
Type F : Papillary adenocarcinoma with compressive and destructive growth

文献 (2).

に進展するので、たとえ血管浸潤やリンパ管浸潤などのいわゆる浸潤を示す所見を欠いていても、存在様式自体が浸潤癌であると考えていた。著者は 1995 年に小型肺腺癌の特徴を加味していわゆる「野口分類」を Cancer に報告したが、タイプ A, B が上皮内腺癌に相当すると報告しても欧米の病理医には長く信じてもらえない状況で

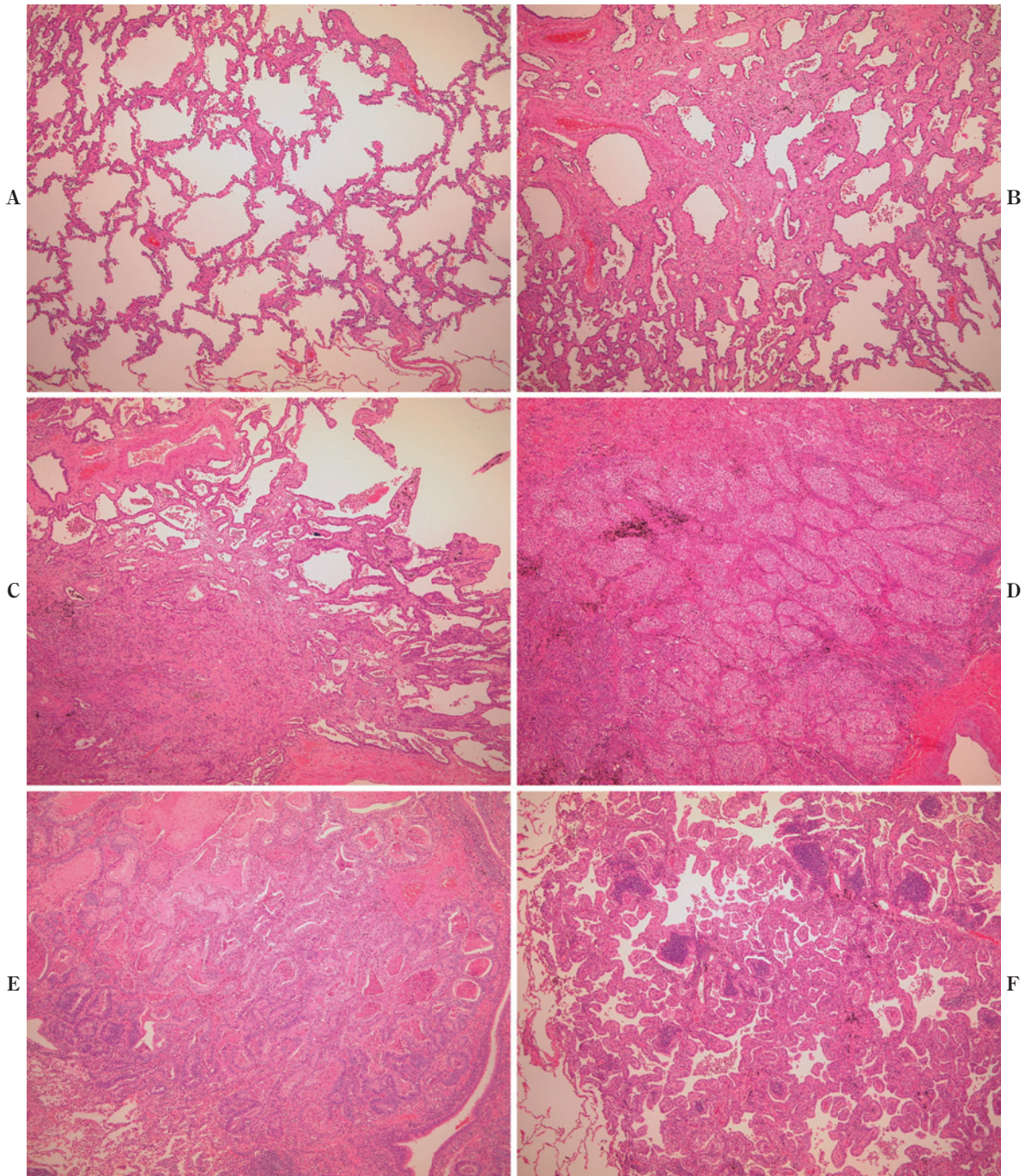


図2. A:タイプA, B:タイプB, C:タイプC, D:タイプD, E:タイプE, F:タイプF.

あった(表4).²野口分類は直径2 cm以下の小型腺癌をその構造に着目して、基本的に肺胞構造を保ったまま増殖する腺癌と破壊しながら増殖する腺癌の2つのタイプに分類する。さらに前者は、タイプA:いわゆる限局型の細気管支肺胞上皮癌(localized bronchioloalveolar carcinoma, LBAC)(図2A),タイプB:LBACに肺胞構造の虚脱が加わったもの(図2B),タイプC:LBACに限局

性の線維芽細胞の増生巣が加わったものに再分類され(図2C),後者は、タイプD:充実性増殖する低分化腺癌(図2D),タイプE:管状腺癌(図2E),タイプF:乳頭状腺癌(図2F)の3つに分けられる。特に前者は腫瘍のどこかにBACを含有し、タイプAからタイプBを経由してタイプCへ進行していくことが推測される。それぞれのタイプごとに5年生存率を調べると、タイプAある

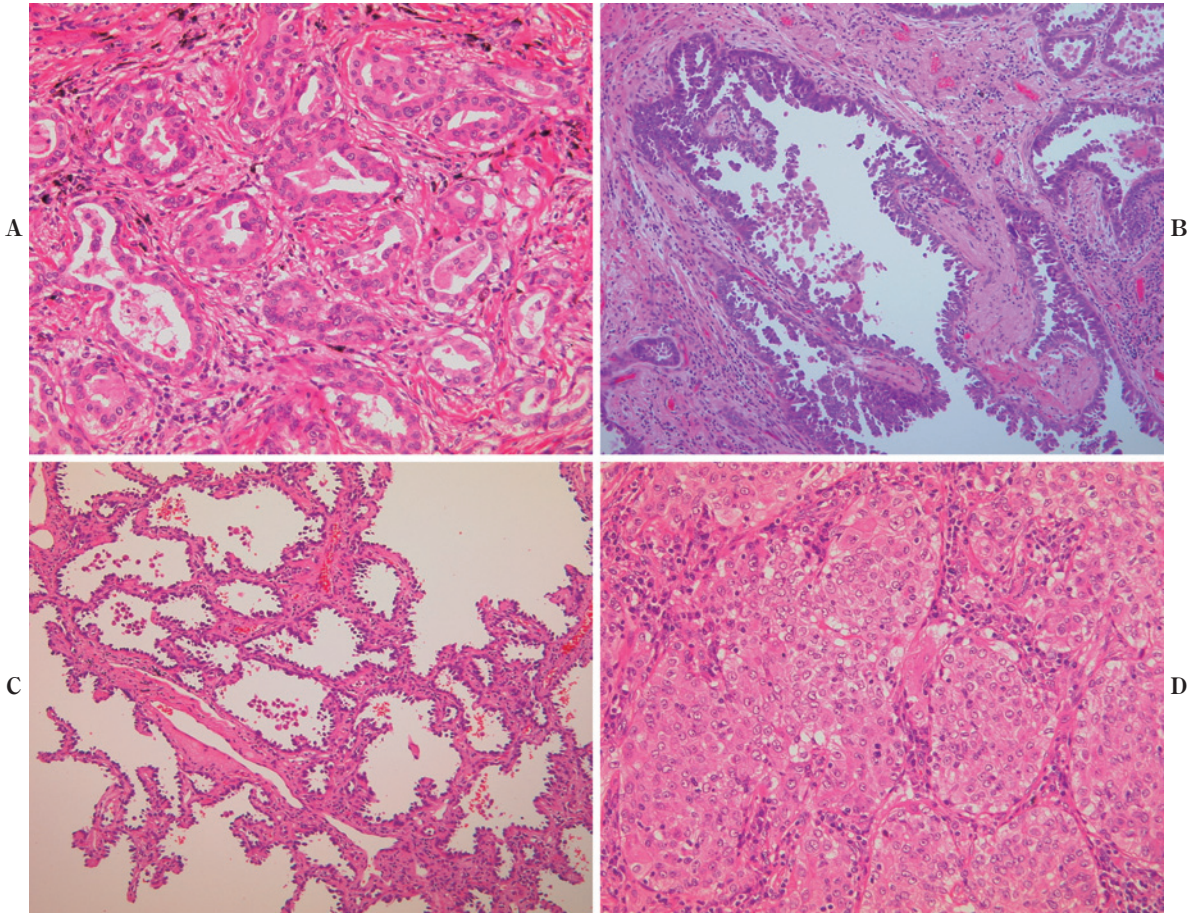


図3. A:腺房型腺癌, B:乳頭型腺癌, C:細気管支肺胞上皮型腺癌(粘液非産生型), D:粘液産生性充実腺癌.

いはBでは100%であるのに対し、タイプCでは約75%になり、タイプDでは直径2 cm以下の小型腺癌であるにも関わらず、その5年生存率は約50%しかないことがわかる。前述してきたように本分類はissippiの細胞異型や細胞核の異型を考慮しないで腺癌の構造だけに注目した分類であるので、CT所見を極めて対比し易く、CT所見からその組織型を比較的容易に推測できる利点がある。³

欧米では肺腺癌の浸潤前病変(AAH)やLBACなどが見つかる頻度が低かったため、今まで本来前浸潤性病変に分類される腫瘍(BAC)が肺腺癌の浸潤癌の分類の中に混在していてもあまり考慮されなかった。しかし最近になって欧米でもCT検診の普及に伴ってか、日本同様に野口分類で言うタイプAあるいはタイプBに相当する腫瘍がかなり発見されるようになってきた。ニューヨークのMemorial Sloan Kettering Cancer CenterのYimらは、2007年に病理病期I期あるいはII期の症例をまとめ、野口分類と同様に極めて予後の良い症例(肺胞上皮置換型の腫瘍)があることを報告している。⁴

(2) 進行腺癌の分類について

2004年に発行されたWHO分類(表2)では進行腺癌を、(1)混合型腺癌(adenocarcinoma mixed subtypes)、(2)腺房型腺癌(acinar adenocarcinoma)(図3A)、(3)乳頭状腺癌(papillary adenocarcinoma)(図3B)、(4)細気管支肺胞上皮癌(BAC)(図3C)、(5)粘液産生性充実腺癌(solid adenocarcinoma with mucin production)(図3D)、の5型に分類している。この進行癌の問題点は(1)の混合型腺癌にある。元来肺腺癌は多様性に富む癌で、上記の組織亜型を種々の割合で含む腺癌がほとんどである。従って、実際の病理診断は(1)の混合型腺癌と診断されることがほぼ9割を超えている。これでは適当な分類とは言えない。

(3) 新しく提案された分類の改訂点

(1)(2)で示したようにBACの取り扱い方、進行腺癌の分類の方針について、次回のWHO分類改訂に向けて、IASLCの病理パネルは学際的な腺癌分類を提唱した。⁵

表 5. IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma (日本語訳付き)

Preinvasive lesions: 前浸潤性病変
Atypical adenomatous hyperplasia: 異型腺腫様過形成
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (<3 cm formerly BAC): 上皮内腺癌
Nonmucinous: 非粘液産生性
Mucinous: 粘液産生性
Mixed mucinous/nonmucinous: 混合型
Minimally invasive adenocarcinoma (<3 cm lepidic predominant tumor with <5 mm invasion): 微少浸潤性腺癌
Nonmucinous: 非粘液産生性
Mucinous: 粘液産生性
Mixed mucinous/nonmucinous: 混合型
Invasive adenocarcinoma: 浸潤性腺癌
Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with >5 mm invasion): 置換性増殖優位型
Acinar predominant: 腺房性増殖優位型
Papillary predominant: 乳頭状増殖優位型
Micropapillary predominant: 微小乳頭状増殖優位型
Solid predominant with mucin production: (粘液産生) 充実性増殖優位型
Variants of invasive adenocarcinoma: 特殊型浸潤性腺癌
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC): 浸潤性粘液腺癌
Colloid: 膠様 (コロイド) 腺癌
Fetal (low and high grade): 胎児型 (低および高悪性度)
Enteric: 腸型

BAC, bronchioloalveolar carcinoma, IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer, ATS, American Thoracic Society, ERS, European Respiratory Society.
文献 (5).

「学際的」とする理由は、EGFR 変異や ALK 変異など分子標的治療の対象になる腺癌が分子生物学的に分類されるようになってきている現状で、病理形態学的分類が分子生物学的分類と整合性が取れるように考慮したため、病理医の他に外科医、腫瘍内科医、放射線科医、分子生物学者などを交えてそれぞれの意見を集約して分類を行った。

表5に示す分類が最終提案である。この分類について解説する。まず、上皮内腺癌 (adenocarcinoma *in situ*, AIS) と微少浸潤性腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma, MIA) の概念の新設である。BAC という組織亜型は現状の分類 (表2) では浸潤性の腺癌の組織亜型に含まれているが、実際には上皮内腫瘍というべき極めて予後の良い腫瘍で、病理組織学的に既存の肺胞上皮を置換性に増殖する。HRCT でも pure ground glass opacity (pure GGO) という特徴的な所見を呈する組織型である。このように病理形態学的あるいは放射線診断学的に特徴的な亜型は、生物学的にも肺末梢上皮細胞の lineage marker である TTF-1 が陽性で EGFR の変異が多く、EGFR-TKI の分子標的治療の良い対象になる。⁶ そこで肺胞上皮置換型の増殖パターンを新たに lepidic growth pattern と命名し、このパターンのみからなる小型腺癌を AIS と定義し、これを「前浸潤性病変」の中に分類した。野口分類で言えばタイプ A あるいはタイプ B に相当

する。このように分類することによって、扁平上皮系で異形成/上皮内癌、という関係は腺系上皮でも異型腺腫様過形成/上皮内腺癌という関係で表されたことになる。しかし純粋な AIS は日本でも発見される頻度はそれほど高いものではない。ただ、AIS とは診断できないものの、純粋な浸潤癌に比べれば圧倒的に lepidic growth の占める割合が高く、予後も極めて良いであろうことが想像される腺癌は比較的多く発見される。そこでこれら AIS とは言えないものの、lepidic growth 主体の極めて予後の良い腺癌を MIA として、前浸潤性病変と浸潤癌の間に定義した。MIA は径 3 cm 以下の lepidic growth がほとんどを占める腺癌で、浸潤部の大きさは長径で 5 mm を超えないことが条件である。複数の浸潤部がある場合は最大の浸潤部で計測し、合計して計測しない。MIA における浸潤の形態学的定義は、(1) lepidic growth pattern を除く他の増殖パターン (腺房性増殖、乳頭状増殖、微小乳頭状増殖、粘液産生充実性増殖、表5参照) が含まれる、(2) 線維芽細胞の増殖巣 (悪性間質) が見られること (図 4A, 4B)、(3) 気管支周囲組織への浸潤 (図 4C)、(4) 血管周囲への浸潤なども浸潤に含める。ただし、血管、リンパ管内浸潤、胸膜浸潤、腫瘍壊死が見られた場合は浸潤癌に分類する。このような定義で MIA を規定し、今後、症例を集積する予定である。将来的には HRCT 所見と対比させることなどを行って、可能な限

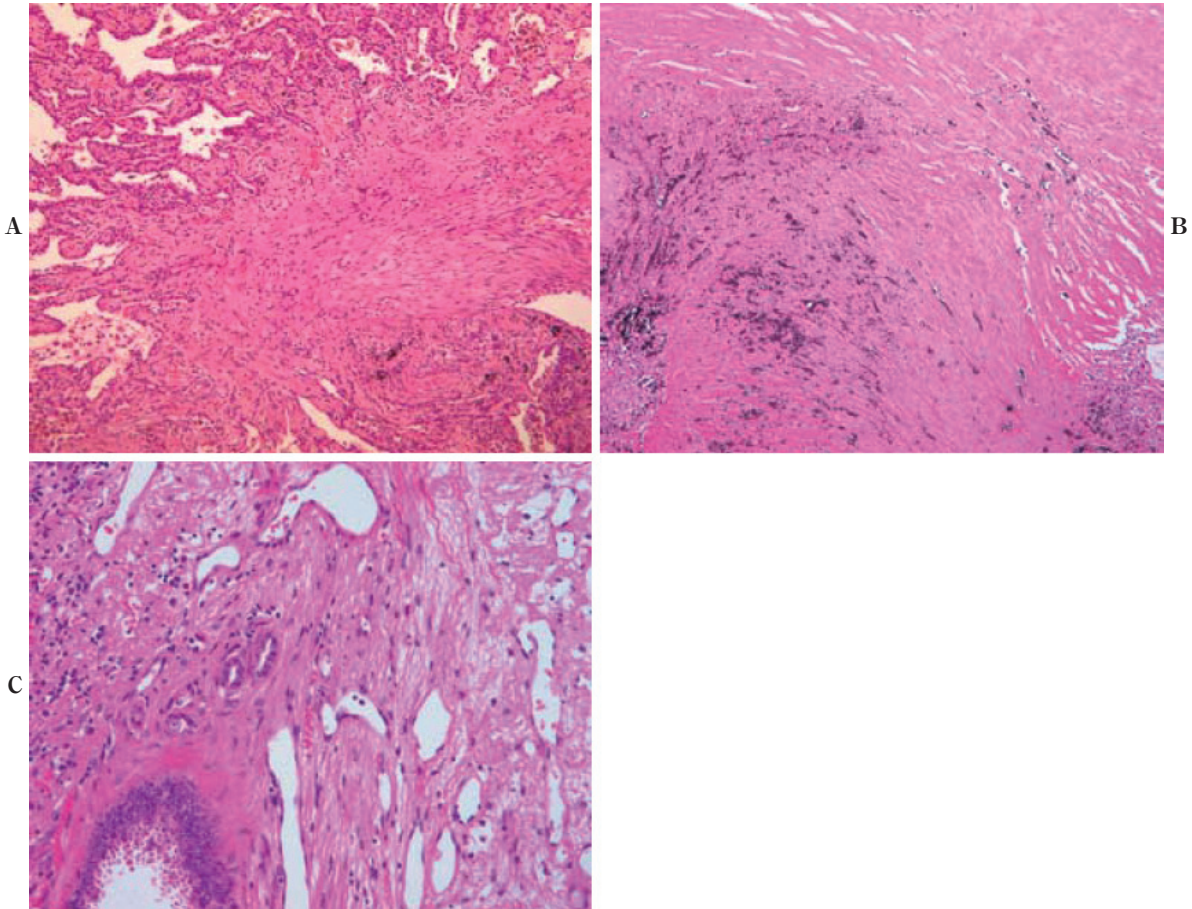


図4. A：線維芽細胞の増生巣，B：硝子化した瘢痕，C：気管支（血管）周囲浸潤。

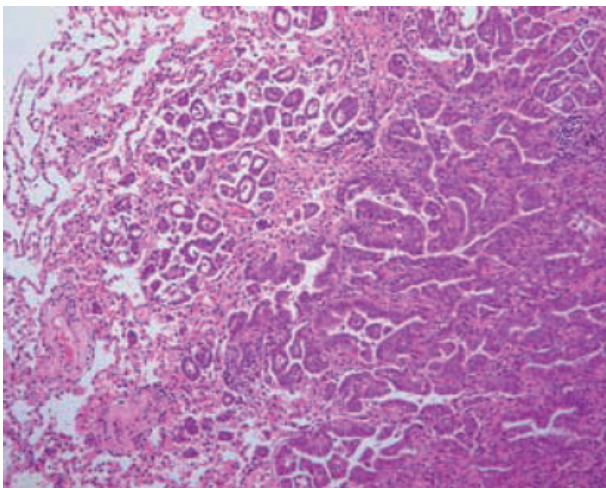


図5. micropapillary growth.

り，術前にMIAの診断が行えるようになることが目標である。

浸潤癌の分類は，(2)で指摘したようにmixed subtypeを廃すことになった。また，近年その特徴的な形態と生

物学的特徴から種々の臓器癌で亜型に分類されることが多くなった，微小乳頭状増殖優位型(micropapillary predominant)を加えて分類した(図5)。⁷ すなわち浸潤腺癌は，(1)置換性増殖優位型(lepidic growth predominant)，(2)腺房性増殖優位型(acinar predominant)，(3)乳頭状増殖優位型(papillary predominant)，(4)微少乳頭状増殖優位型(micropapillary predominant)，(5)(粘液産生)充実性増殖優位型(solid predominant with mucin production)の5型に分類した。「優位型」と分類することによって多様性に富む腺癌の分類を最も優位な組織亜型で分類することができる。可能な限りそれぞれの組織亜型の占める割合をパーセンテージで示すことが推奨されている。このように単純に分類することは前述したように「分子生物学的分類」との齟齬をなるべく少なくする目的も含まれている。

(4) おわりに

2011年にJ Thorac Oncolに発表された新しい腺癌分類について旧分類と比較しながら問題点を解説した。この提案された分類はほとんどそのままの形でWHO第4

版に掲載される予定である。解説できなかったが、AISの分類が公式に認められるようになると、TNM分類でAISがTisと分類されるべきであるが、Staging Committeeとの間の話し合いなど、まだ解決すべき問題も多く存在する。ただし、肺腺癌においても上皮内腺癌の存在が認められた意義は大きいと考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization classification of tumours. WHO Blue Book.* Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Lyon: IARC Press; 2004: 12.
2. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer.* 1995;75:2844-2852.
3. Kuriyama K, Seto M, Kasugai T, Higashiyama M, Kido S, Sawai Y, et al. Ground-glass opacity on thin-section CT: value in differentiating subtypes of adenocarcinoma of the lung. *AJR.* 1999;173:465-469.
4. Yim J, Zhu LC, Chiriboga L, Watson HN, Goldberg JD, Moreira AL. Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2007;20:233-241.
5. 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.
6. Sakamoto H, Shimizu J, Horio Y, Ueda R, Takahashi T, Mitsudomi T, et al. Disproportionate representation of KRAS gene mutation in atypical adenomatous hyperplasia, but even distribution of EGFR gene mutation from preinvasive to invasive adenocarcinomas. *J Pathol.* 2007; 212:287-294.
7. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:101-109.