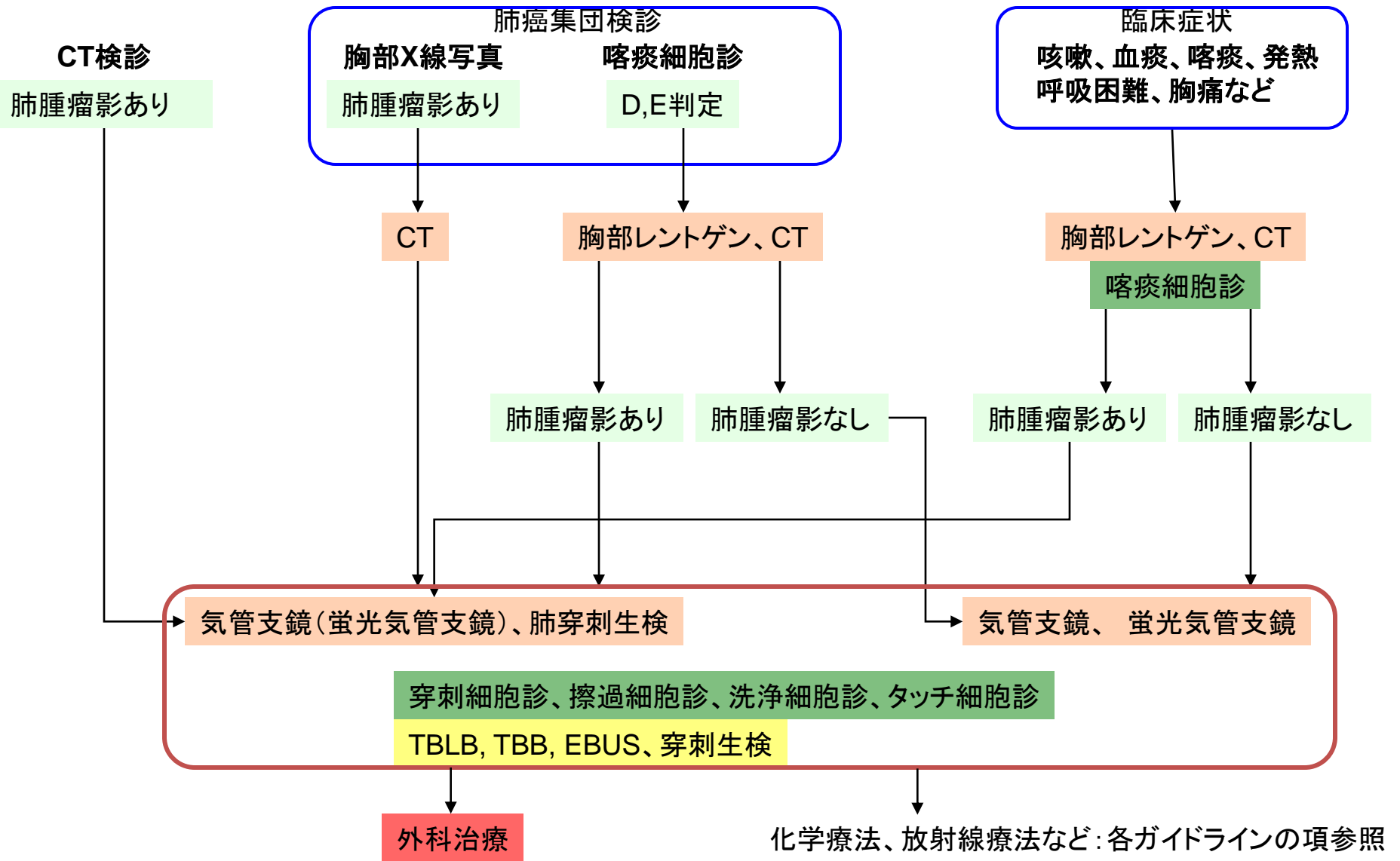


# 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン

## 肺癌の病理・細胞診断 ガイドライン

2011年6月

日本肺癌学会編



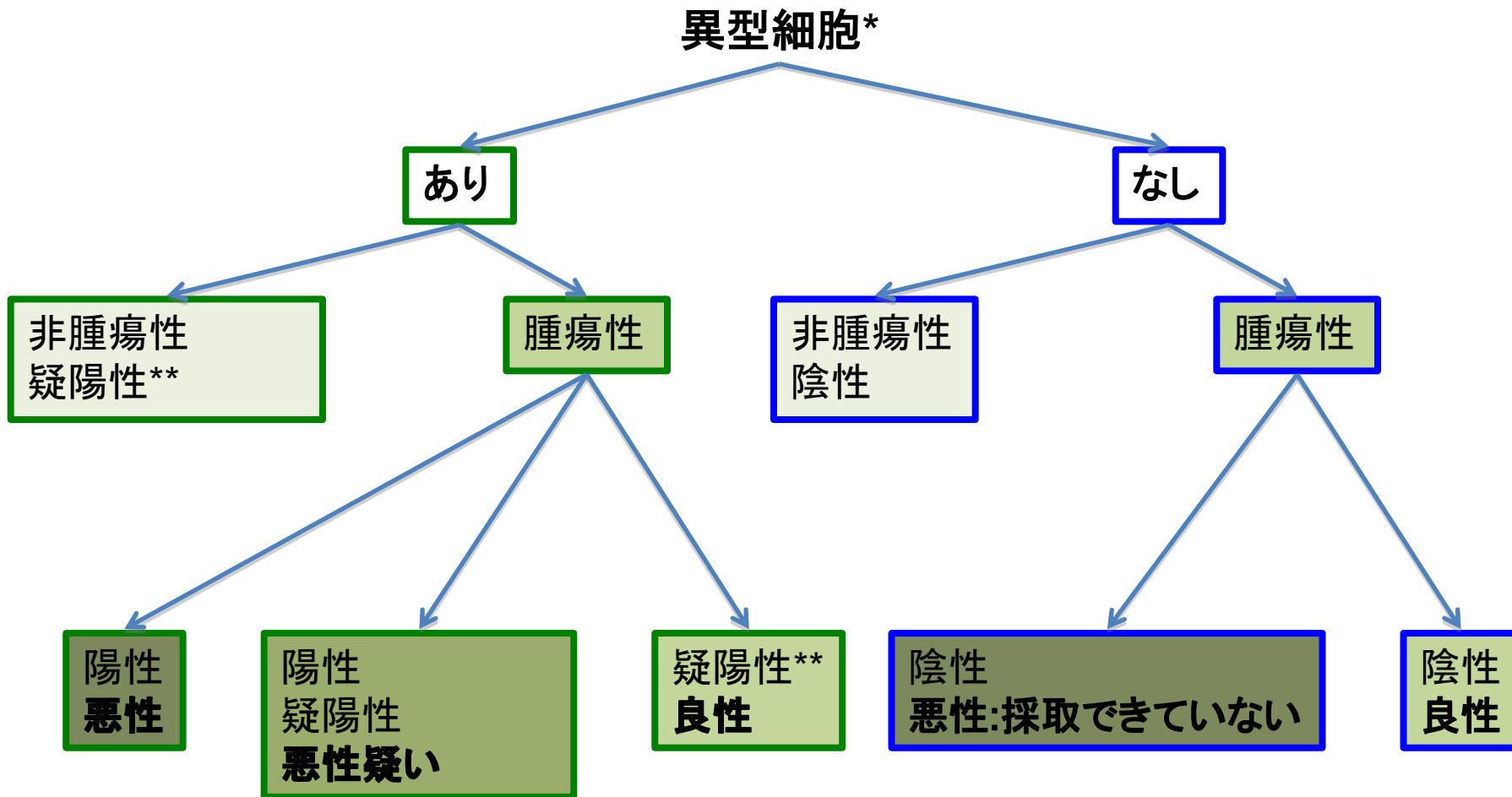
A:細胞診断:3、4ページ

B:組織診断:5、6ページ

外科治療時の検体取り扱い:7、8ページ

・組織診断または細胞診断は、化学療法あるいは放射線療法開始前、手術前または手術中に術中迅速組織診、迅速細胞診を行う。

# A:細胞診断



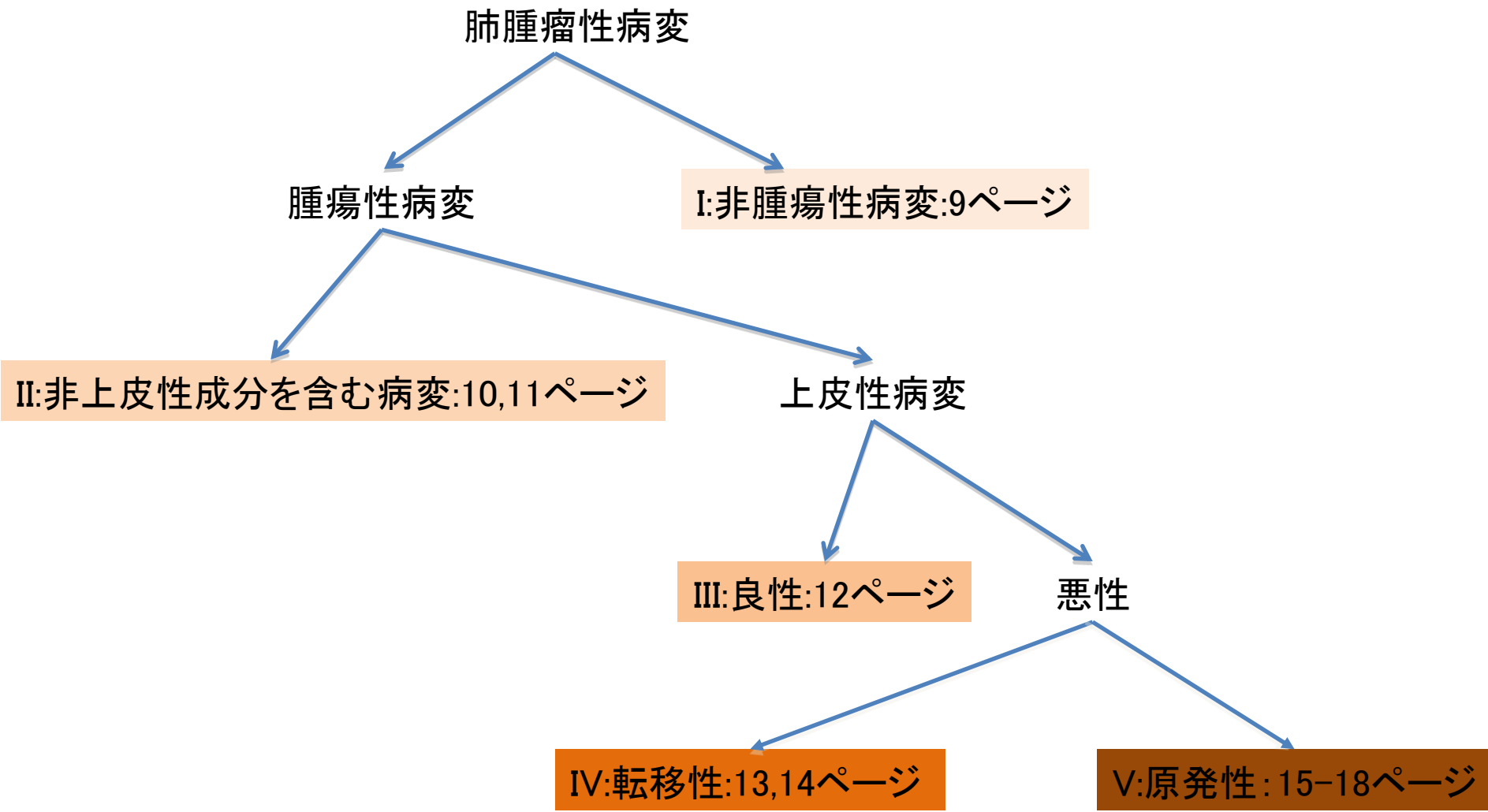
異型細胞\*: 肺癌取扱い規約: 細胞診の項を参照

非腫瘍性疑陽性、良性疑陽性\*\*: 良性悪性境界病変に由来する異型細胞を認める

# A:細胞診断

- ・細胞診断には、喀痰細胞診、擦過細胞診、洗浄細胞診、胸水細胞診、穿刺吸引細胞診が含まれる。
- ・擦過細胞診、洗浄細胞診、胸水細胞診、穿刺吸引細胞診の診断結果は確定診断となりうる。
- ・細胞診断で用いたアルコール固定標本では、免疫組織化学染色や遺伝子診断を行うことが可能である。ただし、保存状態や保存期間、細胞量によっては染色されない場合や遺伝子の検出が出来ない場合もある。
- ・細胞診検体は、腫瘍のごく一部しか採取されていないので、腫瘍の全体像を反映していない事も多い。したがって、診断に疑問がある場合はカンファレンスなどで臨床医と病理医は話し合いをもつことが望ましい。臨床データや画像データ、組織所見なども細胞診断に加味する事が必要なこともある。
- ・細胞診検体では、目的の組織が必ずしも採取されているとは限らない。no evidence of malignancyの診断が必ずしも腫瘍性疾患を否定するものではなく、目的の組織が採取されていない可能性がある。
- ・遺伝子変異検査(EGFR, K-ras, など)を行う場合は、細胞診検体に腫瘍細胞が十分含まれていることを確認する。方法については、EGFR検査の手引きを参照する。

# B: 組織診断



# B: 組織診断

- ・組織診断には、TBB(気管支鏡下生検), TBLB(経気管支肺生検), 肺穿刺生検、EBUSを含む気管支鏡下穿刺生検、**外科治療:7-8ページ**による切除検体が含まれる。
- ・組織診断で用いたホルマリン固定標本(パラフィンブロック)では、免疫組織化学染色や遺伝子診断を行うことも可能である。
- ・生検組織は、腫瘍のごく一部しか採取されていないので、腫瘍の全体像を反映していない事も多い。したがって、診断に疑問がある場合はカンファレンスなどで臨床医と病理医は話し合いをもつことが望ましい。臨床データや画像データ、細胞診所見なども組織診断に加味する事が必要なこともある。
- ・生検組織では、目的の病変に到達していない可能性もあるので、no evidence of malignancyの病理診断が必ずしも腫瘍性疾患を否定するものではなく、目的の組織が採取されていない可能性がある。
- ・遺伝子変異検査(EGFR, K-ras, など)を行う場合は病理検査標本内に十分に腫瘍細胞が含まれていることを確認する。方法については、EGFR検査の手引きを参照する。

# 外科治療時の検体の取り扱い

## 1: 肺葉切除以上

- ・迅速検体、手術検体とも必ず伸展固定(コンパウンド、PBSなど)、または注入固定(ホルマリン、アルコールなど)などの処理を術後速やかに行って標本作製することが強く勧められる。
- ・腫瘍摘出後に割を入れた場合は正しいstagingが困難になる場合があるので、十分な配慮が望まれる。  
ただし迅速診断・新鮮検体採取・画像との対比などの目的で、切除材料にやむを得ず固定前に割を入れる必要がある場合は、固定後の検体で行われる胸膜浸潤の程度の判定・癌の浸潤性/非浸潤性の判定・大きさの評価が不可能とならないよう、十分に注意して実施する必要がある。一般に大きな腫瘍の場合は、胸膜付近・最大割面を避けて割を入れ、小さな病変の場合、その部分で最終病理診断を行うことを前提に最大割面に割を入れるのがよい。
- ・新鮮検体採取目的では、肺切除後に穿刺生検での検体採取も勧められる。
- ・切除検体で遺伝子検査をする可能性を念頭にいれ、可能であれば24—48時間以内の固定が望ましい。

# 外科治療時の検体の取り扱い

## 2: 部分切除、区域切除

- 1 : 肺葉切除以上の項目に加えて、以下の項目を追加する。
  - ・ 部分切除検体や区域切除検体では、断端評価のために迅速擦過細胞診を行って、腫瘍細胞の有無を確認する方法もある。



# I:非腫瘍性病変

結核腫

アミロイドーシス

炎症性肉芽腫

硝子化肉芽腫

サルコイドーシス

リウマチ結節

Wegener's肉芽腫症

円形無気肺

閉塞性肺炎

器質化肺炎

その他

## II:非上皮性成分を含む病変:リンパ増殖性疾患

- **良性相当から悪性**
- リンパ腫様肉芽腫症
- MALT リンパ腫
- びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- 肺ランゲルハンス細胞組織球症
- その他

# II: 非上皮性成分を含む病変: 間葉系、混合系

## 良性

過誤種

## 良性または悪性

硬化性血管腫

平滑筋系腫瘍

横紋筋系腫瘍

血管系腫瘍

神経系腫瘍

軟骨系腫瘍

骨系腫瘍

脂肪系腫瘍

淡明細胞腫

顆粒細胞腫

奇形腫

肺内胸腺腫

## 悪性

肺芽腫

癌肉腫

悪性黒色腫

## その他

# III: 上皮性腫瘍: 良性

乳頭腫

線維上皮性ポリープ

腺腫

Alveolar adenoma

Papillary adenoma

Mucinous gland adenoma

Pleomorphic adenoma

粘液嚢胞腺腫

その他

# IV: 転移性肺腫瘍

- ・転移性腫瘍と原発性肺癌の鑑別を要する場合、臨床所見、形態学的、免疫組織化学的、分子生物学的な所見をもとに、総合的に考える。
- ・既往歴の確認: 浸潤癌の既往があり、かつその転移が否定できない場合は、原発巣と考えられる既往の組織標本との比較検討が必須である。
- ・多発であれば、臨床所見の確認、画像(PET, CTなど)での原発巣の検索が必要である。腫瘍が2個以上の場合は、
  - (1) 肺内転移の場合と
  - (2) 重複癌の場合とが考えられる。
- ・免疫染色による鑑別も可能である。(14ページ)
- ・肺腺癌の肺内転移か多発肺癌の鑑別に、EGFR変異、p53変異などの遺伝子検索が有用な場合があるが、組織所見、細胞形態、病期なども加味し、総合的に判断する必要がある。
- ・転移性肺腫瘍は多発のことも少なくない。腫瘍の周囲にcarcinoma in situ が一般にはなく、CTでは充実性陰影を呈し、境界明瞭、壊死が多い、などを示すことが多い。

# IV: 転移性肺腫瘍

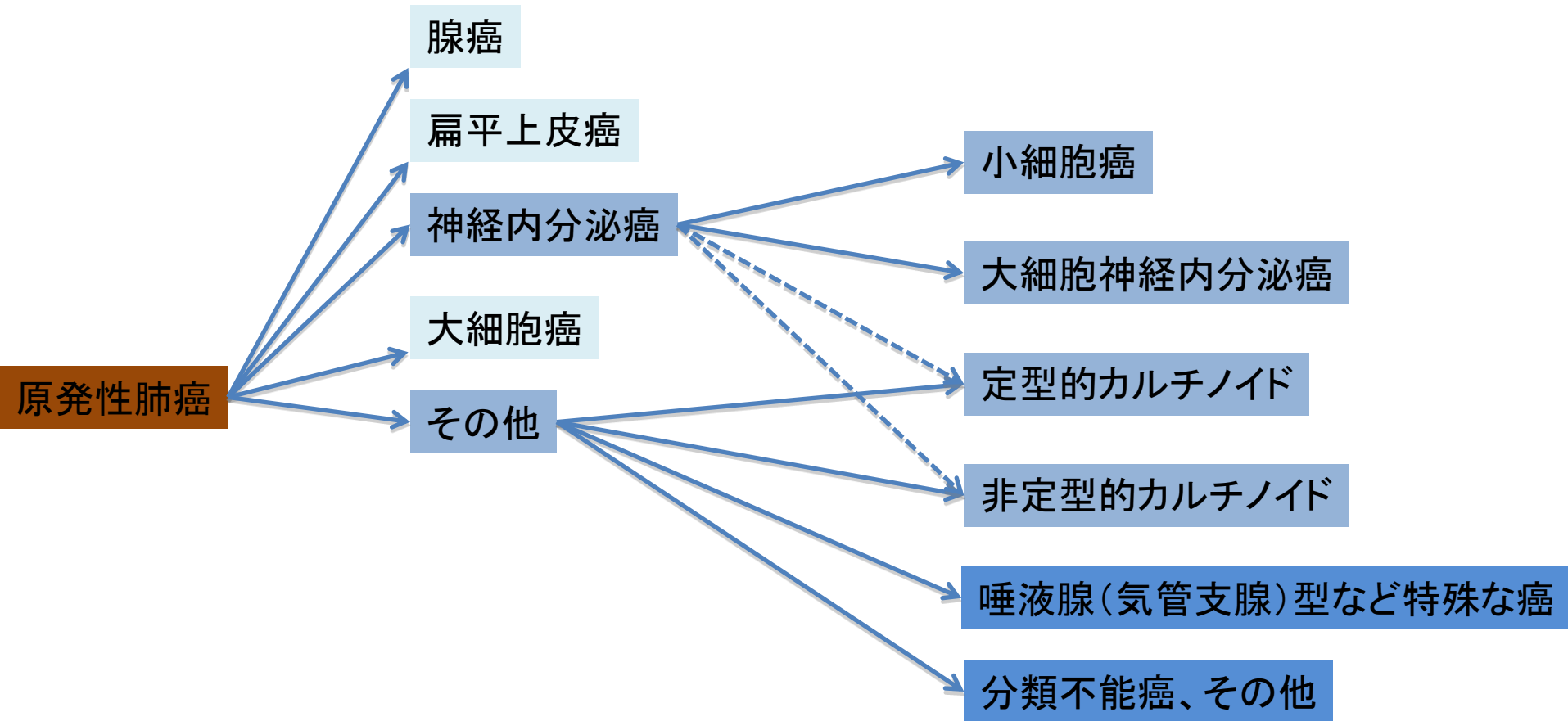
免疫染色および遺伝子検査による判断\*\*\*

	肺腺癌	大腸癌	乳癌	甲状腺癌	腎癌
CK7	+	-	+	+	+
CK20	-	+	-	-	-
TTF1	+	-	-	+	-
SP-A	+	-	-	-	-
Napsin A	+	-	-	-	+
CDX2	-	+	-	-	-
GCDFP-15	-	-	+	-	-
MBG1	-	-	+	-	-
Thyroglobulin	-	-	-	+	-
CD10	-	-	-	-	+
EGFR mutation	+	-	-	-	-

\*\*\*あくまで、大まかな傾向であることに注意。転移か否かは免疫組織染色のみでは決めることができない場合も多い。また胃癌、膵癌、胆道癌などの転移では免疫組織染色での鑑別は難しい。

# V:原発性肺癌

原発性肺癌:通常1個で、腫瘍の周囲に上皮内病変 がみられることもある。



# V:原発性肺癌：腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌

	腺癌	扁平上皮癌	大細胞癌
PAS	+(粘液)	+(グリコーゲン)	-
Alcian-blue	+	-	-
TTF-1	+	-	+/-
SP-A	+	-	-
NapsinA	+	-	-
p63	+/-	+	+/-
CK14	-	+/-	-
CK5/6	-	+	-
Involucrine	-	+/-	-

特に生検などの小検体では、扁平上皮癌と他の低分化癌の鑑別が難しいことがある。CK5/6およびp63の免染のみから扁平上皮癌を過剰に診断して、治療の機会を失わせることのないよう、注意が必要である。他の組織・細胞診所見、部位や腫瘍マーカーなどの臨床病理学的情報もあわせ総合的な判断をすることが強く勧められる。



# V:原発性肺癌 神経内分泌癌、カルチノイド

高悪性度神経内分泌腫瘍:小細胞癌、大細胞神経内分泌癌＝神経内分泌癌  
低悪性度神経内分泌腫瘍:定型的カルチノイド、非定型的カルチノイド

	定型的 カルチノイド	非定型的 カルチノイド	小細胞癌	大細胞神経 内分泌癌
核分裂像	0-1個/ 10高倍視野	2-10個/ 10高倍視野	11個以上/ 10高倍視野	11個以上/ 10高倍視野
壊死	なし	部分的	広範	広範
神経内分泌マーカー Chromogranin A Synaptophysin CD56	必須ではない*	必須ではない*	必須ではない*	1種類以上 陽性になること が必要

\*:カルチノイド、小細胞癌は基本的に組織、細胞形態で診断される。通常カルチノイドでは神経内分泌マーカーは3種類とも陽性になることが多い。

# V:原発性肺癌 唾液腺(気管支腺)型の癌、その他

## 唾液腺(気管支腺)型の癌:

粘表皮癌

腺様嚢胞癌

上皮筋上皮癌

## 分類不能癌

## 文献

- World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and genetics of tumours of lung, pleura thymus and heart, Lyon 2004
- Atlas of tumour pathology, tumours of the lower respiratory tract, AFIP
- Gunter K, Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours  
Best Practice and research clinical endocrinology and metabolism 2007(21), 15–31
- Raymond Y, Heterogeneity of so-called neuroendocrine lung tumours  
Experimental and molecular pathology 2001(70), 179–182
- Hiroshima K et al, Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis  
Modern Pathology 2006(19), 1358–1368
- Travis W et al, Lung tumours with neuroendocrine differentiation  
Oberg K et al, Tumour markers in neuroendocrine tumours  
Ital J Gastroentero Hepathol 1999:160–162
- Travis W et al, Neuroendocrine tumours of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 353 cases  
Am J Surg pathol 1991(15), 529–553

- Pelosi G et al, p63 immunoreactivity in lung cancer: yet another player in the development of squamous cell carcinoma? J Patho 2002;198:100–109
- Marson VJ et al, Expression of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary Epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade Histopathology 2004;45, 125–134
- Leers MPG et al, Trivariate flow cytometric analysis of paraffin-embedded lung cancer specimens: Application of cytokeratin subtype specific antibodies to distinguish between differentiation pathways, Cytometry 1997, 27:179–187
- Kargi A et al, The diagnostic value of TTF-A, CK5/6, and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol.2007 15(4), 415–420
- Nicholson AG, et al, Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, Cytokeratin 5/6, and p63, and EGFR mutation analysis. J Thorac Oncol.2010;5:436–441
- Loo PS et al, Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens, J Thorac Oncol.2010;5:442–447

- Ring BZ et al, A novel five-antibody immunohistochemical test for subclassification of lung carcinoma, Lung carcinoma immunohistochemical classification Modern Pathol, 2009;22:1032-1043
- Suo Z et al, Squamous cell carcinomas. An immunohistochemical study of cytokeratins and involucrin in primary and metastatic tumours Histopathology 1993;23(1):45-54
- Nicholson AG et al, The value of PE-10, a monoclonal antibody against pulmonary surfactant, in distinguishing primary and metastatic lung tumours. Histopathology 1995;27(1):57-60
- Chheng DC et al. Use of thyroid transcription factor 1, PE-10, and Cytokeratin 7 and 20 in discriminating between primary lung carcinomas and metastatic lesions In fine-needle aspiration biopsy specimens Cancer 2001;93:330-336
- Dessy E et al. Surfactant protein and thyroid transcription factor 1 in pleuropulmonary neoplasia, immunohistochemical study Pathologica 2000;92(6):496-502
- Yatabe Y, Mitsudomi T and Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. Am J Surg Pathol. 2002; 26(6):767-773

- Hewitt SM, Lewis FA, Cao Y et al. Tissue handling and specimen preparation in surgical pathology: issues concerning the recovery of nucleic acids from formalin-fixed, paraffin embedded tissue. Arch Pathol Lab Med, 2008;132(12):1929-1935
- Bishop JA, Sharma R, and Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinoma of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid , and malignant mesothelioma. Hum Pathol. 2010; 41(1):20-25
- Chang YL, Wu CT, Lin SC et al. Clonality and prognostic implications of p53 and epidermal growthfactor receptor somatic aberrations in multiple primary lung cancers. Clin Cancer Res. 2007;13(1):52-58.
- 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の解説. 日本肺癌学会 EGFR 解説作成委員会. 2009.
- 呼吸器細胞診実施ガイドライン. 日本臨床細胞学会学術委員会. 日本臨床細胞学会雑誌, 46(6):i-xxiii, 2007.
- 臨床・病理 肺癌取扱い規約 改訂 第6版 日本肺癌学会／編、金原出版株式会社 2003
- 臨床・病理 肺癌取扱い規約 第7版 日本肺癌学会／編、金原出版株式会社 2010