

日本肺癌学会 病理委員会

原発性肺腫瘍における治療効果の病理学的判定基準

第 1.0 版

2023 年 3 月 2 日

抗がん剤に対する腫瘍の客観的な縮小効果を定義する試みが開始されたのは 1960 年代初期のことであり、1970 年代後期に、UICC と WHO により、腫瘍縮小効果 (objective tumor response) の定義が広く普及し、1994 年には Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) が提案され、現在広く用いられている。RECIST は放射線画像における縮小効果を評価するが、術前化学療法の効果に記載する病理基準も英語文献としては 1997 年の Junker らの報告[1]に始まり、本邦では 1967 年に大星、下里らにより提唱された組織学的効果判定基準 [2, 3] が多くの癌取り扱い規約で採用され、肺癌においてもこの基準が踏襲され用いられてきた。

一方で、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬などの著明な治療効果が期待できる薬剤を術前治療にも用いる試みが進められ、高い奏効率を示す報告も相次いでいる。術前治療の問題点の一つとして、病期が比較的早期に属する腫瘍が多いことから、絶対的な評価となる全生存率の統計学的解析には時間がかかることが挙げられる。そこで、米国 FDA、IASLC の合同会議において病理学的治療効果判定が術前治療の治療効果判定のサロゲートマーカーとして用いられる可能性があることを指摘し [4]、IASLC では具体的な治療効果判定の推奨基準を策定した [5]。また、肺癌における化学療法および全臓器での免疫チェックポイント阻害薬の治療効果判定においては、それぞれすでに治療効果判定法 [6, 7] が提唱されており、それらも一部の臨床試験では検討されている。

肺癌取り扱い規約ではこれまでのデータ収集法から多く変えることなく、IASLC の治療効果判定法に沿った内容に書き改めることとした。

1. 検索対象

肺癌の手術例について効果判定を行う。剖検例については、可能な限り手術例に沿って検討する。生検材料においては、個々の材料の病理学的所見に基づいて、評価できる範囲、内容を明確にして記載する。

2. 臨床的事項

臨床的事項として以下の内容を明らかにしておく。

- 2.1 治療前の組織型、cTNM 病期、臨床経過、既往歴、病理標本の有無
- 2.2 治療の種類 (抗癌剤、免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬、放射線、その他)、方法、量 (1 日量、総量)、期間、および治療関連肺炎の有無
- 2.3 治療終了から材料採取までの期間
- 2.4 治療による臨床効果判定：RECIST などに基づく奏効度

3. 検索方法

3.1 肉眼的観察

- ・ 手術により切除された組織は速やかに固定をおこなう (30 分以内)。固定が困難な場合は冷所 (4℃) にて保存し、少なくとも 8 時間以内に固定を行う。
- ・ 固定液は 10% 中性緩衝ホルマリン溶液を使用し、固定時間は 6 時間以上 48 時間以内とする。
- ・ 記録として腫瘍の大きさと位置を記載し、検体全体と割を入れる前の腫瘍の全体像を定規とともに写真撮影する。

3.2 標本の作製

3.2.1 腫瘍本体の切り出し

- ・ 全ての腫瘍（腫瘍性病変部）、所属リンパ節組織及び非腫瘍性実質を含め、検体全体の肉眼的形態を確認する。
- ・ 検体は、腫瘍床（tumor bed）が最大となるように割を入れ、おおむね0.5cm間隔で切り出しを行う。
- ・ 割が入れられた割面については全体像が分かるように配置し、撮影により写真として記録する。
- ・ 腫瘍径が3cm以下の場合は、すべての腫瘍標本作製する。
- ・ 腫瘍径が3cmを超える腫瘍では最低でも代表割面を作成し、腫瘍径（cm）の枚数以上のスライドグラスを作成すること（腫瘍径10cmのものは10枚以上）。腫瘍が肉眼的に確認できない場合は、残存腫瘍が疑われる領域を広くサンプリングする。
- ・ 腫瘍周囲の組織所見が腫瘍床領域の決定に有用であるため、肉眼的に腫瘍非腫瘍境界領域を含む切片では腫瘍辺縁から1cm以上の非腫瘍組織が入るようにする。
- ・ 割面のどこから組織切片を切り出したかを正確に示す切り出し図を作成する。この切り出し図は腫瘍床（tumor bed）を判定するうえで重要になるため、組織学的評価の際には参照できるような十分な記載が望まれる。

3.2.2 リンパ節の切り出し

- ・ リンパ節については、0.5cm未満の場合長軸に沿って二等分してブロックを作成し、0.5cm以上の場合はおよそ0.3cm間隔で割を入れてすべてのブロックを作成する。2cm以上の大きな転移もしくはその痕跡（腫瘍床）がある場合は2分割し、中央割面のすべてをブロックにする。

4. 判定方法

4.1 残存生存腫瘍（residual viable tumor, RVT）とは

- ・ 残存腫瘍の生物学的判断は病理医の判定に委ねることとする
- ・ 以下の細胞は生存腫瘍とはしない
 - a. 細胞が膨化して核も不明瞭となり陰影状を呈するもの
 - b. 核の著しい濃縮、または崩壊を示すもの
 - c. 細胞質が好酸性で硝子様となった細胞

4.2 腫瘍床(tumor bed)の評価

- ・ 癌組織（腫瘍床）とは、1) RVT, 2) 壊死、および 3) 間質（炎症細胞浸潤および線維化巣など）を含めたものとする。
- ・ 腫瘍床の範囲を決定するにあたっては、症例によっては困難なことがあり、以下の所見に留意し、総合的に判断する。
 - a. 周囲の非腫瘍性肺の反応性変化（例えば、器質化肺炎、高度の II 型肺胞上皮過形成または反応性異型、及び種々の炎症細胞浸潤など）を確認する。

- b. 腫瘍床と周囲の反応性変化の区別は、既存の肺胞の構造が保たれているかを参考に判定する。
- c. 腫瘍床の大きさは、周囲の肺の術前治療に関連した組織学的変化を考慮して調整する必要がある。
- d. 腫瘍床の大きさの肉眼的測定が正確な評価なのか、それとも非腫瘍性の反応性変化が含まれているかを判断するために、肉眼写真と切り出し図とをよく対比させる。

4.3 腫瘍床の成分評価

- ・ 各スライドガラスの顕微鏡切片のレビューに基づいて、1) RVT, 2) 壊死, 3) 間質の割合を算出し、その後、RVTの合計割合を推定する。腫瘍床の合計は必然的に100%でなければならない。
- ・ 各成分について10%刻みで評価する。ただし、5%未満の場合は1%刻みで評価する。

Note:

- ・ 画像所見等で2個以上の腫瘍が存在する場合（衛星結節など）において、
 - a. 明確な腫瘍結節が存在しない際（MPRまたはpCRが推測される場合）や腫瘍の疑いのある領域が明白ではない際はその旨を記載する。
 - b. 明確な腫瘍結節が存在する場合は、肺内転移か独立した重複癌であるかを判別し、肺内転移である場合はMPR^{*1}判定には含めないが、腫瘍が存在することからpCR^{**2}判定とはしない。独立した重複癌である場合はその旨を記載し、当該腫瘍の病理効果判定には含めない。
- ・ 置換型腺癌や上皮内扁平上皮癌などの非浸潤癌成分が含まれる時は、TNM システムでは腫瘍径に含めないが、残存腫瘍であることは変わらないので非浸潤癌成分も RVT に含めた効果判定とする。その上で、非浸潤癌成分での RVT が 10%以上存在する場合は浸潤癌の RVT を別途記載してもよい。その際は、RVT 50%のうち浸潤癌が 30%の場合、RVT 50 (30)%と記す。また、腫瘍床から離れた部位でのリンパ管侵襲やリンパ管内浮遊腫瘍細胞も RVT として考慮する。（こういった腫瘍細胞は MPR の評価には含まれないが、そのような腫瘍細胞が存在すれば腫瘍床・リンパ節に RVT がなくとも pCR とはしない）
- ・ 腫瘍床が複数のスライドガラスにまたがる場合、それぞれの標本で腫瘍床が含まれる面積が異なることから、単純な平均値で充てることはできない。そこで、バーチャルスライドでそれぞれの標本の腫瘍床および残存腫瘍細胞面積を取り、算出することが最も正確である。しかしながら、バーチャルスライドを用いる方法は煩雑であることから、それぞれの標本に含まれる腫瘍床の割合を求め、それぞれの標本の残存腫瘍細胞量を掛け合わせ、推定残存腫瘍細胞率を求める方法が実用的である[8]。この方法を利用した EXCEL の計算ファイルが以下からダウンロード可能である。

<https://1drv.ms/x/s!AgYLgv5y0CdUg9xVZegBn0rFit4XEg?e=HxOIk>

5. 評価基準

評価基準としては、これまでの評価基準を踏襲するとともに、国際的な基準も取り込み、臨床試験や

それに基づく個々の症例での評価に役立つよう、Ef.0, 1, 2, 3 に分類するとともに、MPR 及び pCR を定義した。これらの評価対象は主要な評価対象に対して行い、リンパ節等の副次的な対象に対しては、治療効果評価シート（後述）などに記載し、データを蓄積することにする。

Ef. 0 : 無効

癌組織（腫瘍床）に治療による変性、壊死等の形態学的変化を認めない場合。

Ef. 1 :

a) ごく軽度の効果

癌組織（腫瘍床）の 2/3 以上が生存し得ると判断される癌細胞で占められている場合。

b) 軽度の効果

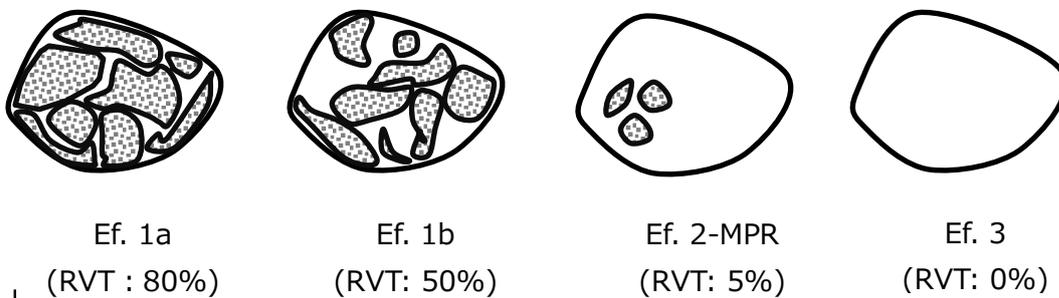
癌組織（腫瘍床）の 1/3 以上 2/3 未満に生存し得ると判断される癌細胞が認められる場合。

Ef. 2 : 中等度の効果

癌組織（腫瘍床）の 1/3 未満に生存し得ると判断される癌細胞が残存している場合。

Ef. 3 : 著効

癌細胞が、腫瘍床において、まったく認められないか、残存していても生存し得ないと判断される場合。



- ・ リンパ節における病理学的評価は難しいが、臨床転帰との相関を示す報告もある[9]。記載様式に示すようなデータを集め、これからの課題としたい。
- ・ コロイド腺癌において粘液成分（mucin pool）に腫瘍細胞が含まれる場合はRVTに含むべきだが、細胞外粘液のみの場合は、間質として算出する。

※1 MPR (Major pathologic response) とは :

腫瘍床における%RVT が 10%以下の場合を病理学的著効（major pathologic response, MPR）と定義し、Ef.2-MPRと表記する。MPR の評価にはリンパ節転移巣における RVT は考慮しない。なお、%RVT が 10%に近い場合には追加の組織切片を作成し検討することが勧められる。

※2 CPR (Complete pathologic response) とは :

腫瘍床、リンパ節を含め採取したすべての材料で腫瘍の残存がみとめられないもの。また、この状態を

病理学的寛解（pathologic Complete Response, pCR）と呼び、Ef.3-pCRと表記する。したがって、腫瘍床の評価がEf.3であっても、リンパ節にRVTが残存する場合など、pCRとならない。

6. 標準的記載様式

上記の基準に基づき、下記のような標準記述を行うとともに、治療効果評価シートを添付することでより詳細な情報を添付することを推奨する。

- 例 1. 治療効果判定 : Ef.1a (RVT: 80%)
- 例 2. 治療効果判定 : Ef.2-MPR (RVT: 5%)
- 例 3. 治療効果判定 : Ef.3-MPR (RVT: 0%) *
- 例 4. 治療効果判定 : Ef.3-pCR (RVT: 0%) *

* リンパ節に残存腫瘍が存在する場合は、評価対象である腫瘍床においてRVT存在しなくとも pCRにはならない（例 3）。リンパ節などにもRVTが認められない場合は、pCRとなる（例 4）。

7. 治療効果評価シート

術前療法後の肺癌病理学的治療効果判定

症例番号 _____ 評価： _____

ypTNM : T__ N__ M__ (浸潤腫瘍の最大径 : mm)

原発腫瘍 (肺) の腫瘍床の径 : _____ mm × _____ mm

原発腫瘍 (肺) の治療効果判定 (病理組織所見) *a + b + c = 100 % となるように記載

- Viable tumor の割合: __%, Ef. __
(10%刻みで記載、ただし 5%未満は 1%刻みで記載、10%以下を MPR と判定)
- Necrosis の割合: __%
- Stroma (includes fibrosis and inflammation) の割合: __%

リンパ節の病理学的治療効果判定

| リンパ節 番号 | 摘出された リンパ節数 | 残存腫瘍細胞 を認める リンパ節数※ | 治療変化 を認めるが、残 存腫瘍を認め ないリンパ節数 | 残存腫瘍細胞 を認める部分の 最大径(mm) | 節外浸潤 を認める リンパ節数 |
|------------|----------------|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |
| 7 | | | | | |
| 8 | | | | | |
| 9 | | | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | | | | | |
| 12 | | | | | |
| 13 | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

備考：リンパ節については適宜 12L や 11i とした記載を加えるほか、2 領域 (11s, 11i) の場合は空欄に分けて記載。

<記載例>

術前療法後の肺癌病理学的治療効果判定

症例番号: **P22-03454**

評価: **Ef.2-MPR**

ypTNM: **T1aN1M0** (浸潤腫瘍の最大径: 6 mm)

原発腫瘍 (肺) の腫瘍床の径: **33 mm × 26 mm**

原発腫瘍 (肺) の治療効果判定 (病理組織所見) *a + b + c = 100 % となるように記載

- a. Viable tumor の割合: **3%**, Ef.2
(10%刻みで記載、ただし 5%未満は 1%刻みで記載、10%以下を MPR と判定)
- b. Necrosis の割合: **12%**
- c. Stroma (includes fibrosis and inflammation) の割合: **85%**

リンパ節の病理学的治療効果判定

| リンパ節番号 | 摘出されたリンパ節数 | 残存腫瘍細胞を認めるリンパ節数※ | 治療変化を認めるが、残存腫瘍を認めないリンパ節数 | 残存腫瘍細胞を認める部分の最大径(mm) | 節外浸潤を認めるリンパ節数 |
|------------|------------|------------------|--------------------------|----------------------|---------------|
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | 4 | 0 | 0 | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |
| 7 | 3 | 0 | 0 | | |
| 8 | | | | | |
| 9 | | | | | |
| 10R | 3 | 0 | 0 | | |
| 11i | 4 | 2 | 1 | 3mm | 0 |
| 12m | 2 | 1 | 1 | 1mm | 0 |
| 13 | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

備考: リンパ節については適宜 12L や 11i とした記載を加えるほか、2 領域 (11s, 11i) の場合は空欄に分けて記載。

図譜



図1 新鮮断面、ホルマリン固定後断面、ルーペ像および組織像の比較

ホルマリン固定断面では腫瘍床が分かり難いが、新鮮断面では明瞭に区別できる。これらの写真を参考に HE 標本では黒実線を腫瘍床と評価し、黒点線はリンパ節領域と評価した。RVT は赤線に囲まれた部分に顕微鏡写真のごとく存在し、腫瘍床の 3%程度であった。Ef.2-MPR (RVT:3%) と評価された。

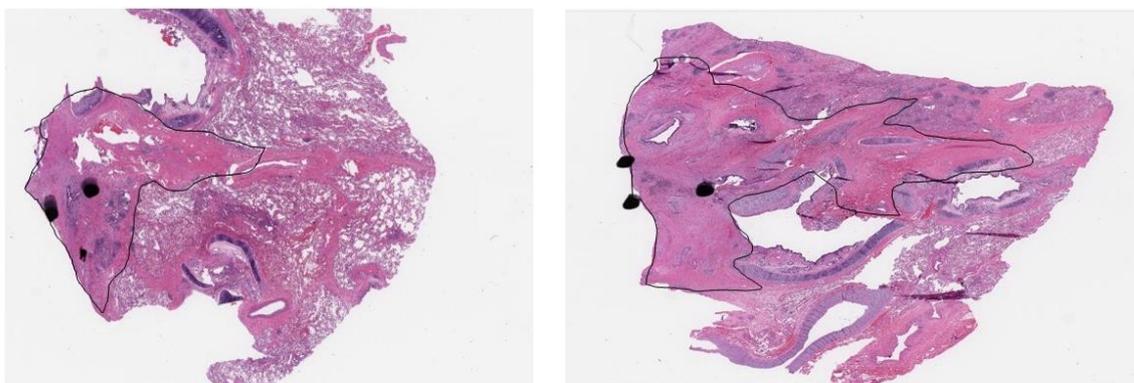


図2 腫瘍床の評価 代表的な2例を示す。黒線で囲まれた領域を腫瘍床と評価する。

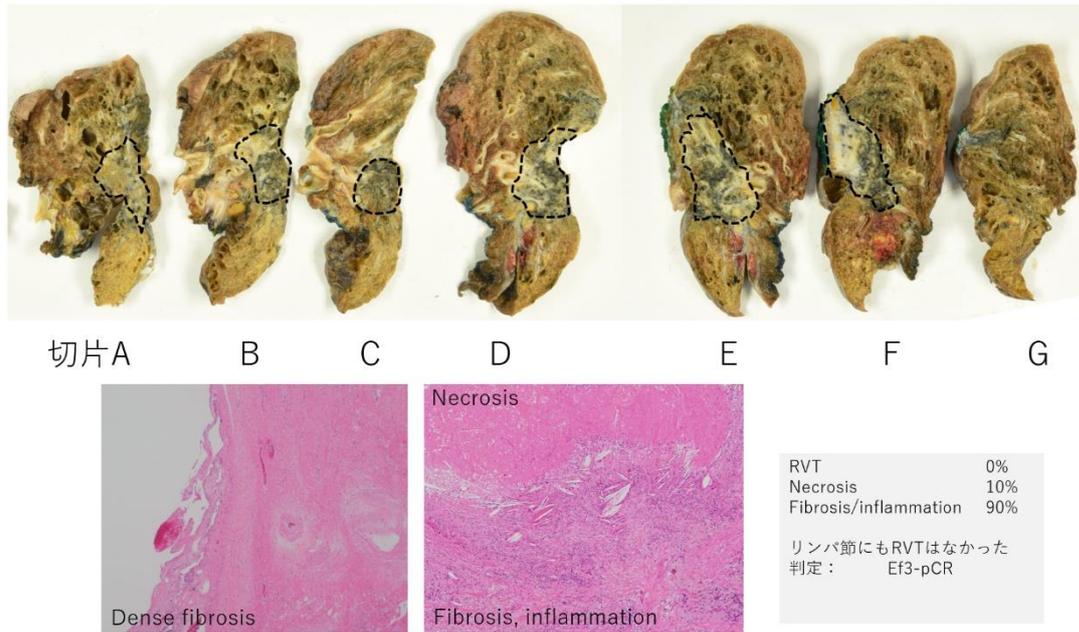


図3ホルマリン固定後断面の腫瘍床の評価と代表的な組織所見

RVTは認められず、黒線で囲まれた腫瘍床は線維化及び少量の壊死巣が認められるのみであった。リンパ節においても同様であったため、Ef.3-pCR (RVT 0%)と評価された。

文献

1. Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klink F, Bosse U, Muller KM. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. J Cancer Res Clin Oncol 1997;123: 469-477.
2. 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎. 癌放射線療法の病理(1)癌組織の治癒過程の組織学的追跡(2). 医学のあゆみ 1967;61: 665-671.
3. 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎. 癌放射線療法の病理(1)癌組織の治癒過程の組織学的追跡(1). 医学のあゆみ 1967;61: 618-625.
4. Blumenthal GM, Bunn PA, Jr., Chaft JE, McCoach CE, Perez EA, Scagliotti GV, Carbone DP, Aerts H, Aisner DL, Bergh J, Berry DA, Jarkowski A, Botwood N, Cross DAE, Diehn M, Drezner NL, Doebele RC, Blakely CM, Eberhardt WEE, Felip E, Gianni L, Keller SP, Leavey PJ, Malik S, Pignatti F, Prowell TM, Redman MW, Rizvi NA, Rosell R, Rusch V, de Ruyscher D, Schwartz LH, Sridhara R, Stahel RA, Swisher S, Taube JM, Travis WD, Keegan P, Wiens JR, Wistuba, II, Wynes MW, Hirsch FR, Kris MG. Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer. J Thorac

Oncol 2018;13: 1818-1831.

5. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L, Bunn P, Cascone T, Chaft J, Chen G, Chou TY, Cooper W, Erasmus JJ, Ferreira CG, Goo JM, Heymach J, Hirsch FR, Horinouchi H, Kerr K, Kris M, Jain D, Kim YT, Lopez-Rios F, Lu S, Mitsudomi T, Moreira A, Motoi N, Nicholson AG, Oliveira R, Papotti M, Pastorino U, Paz-Ares L, Pelosi G, Poleri C, Provencio M, Roden AC, Scagliotti G, Swisher SG, Thunnissen E, Tsao MS, Vansteenkiste J, Weder W, Yatabe Y. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol* 2020;15: 709-740.
6. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES, Behrens C, Lee JJ, Roth JA, Stewart DJ, Vaporciyan AA, Wistuba, II, Swisher SG, University of Texas MDALCCRG. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7: 825-832.
7. Stein JE, Lipson EJ, Cottrell TR, Forde PM, Anders RA, Cimino-Mathews A, Thompson ED, Allaf ME, Yarchoan M, Feliciano J, Wang H, Jaffee EM, Pardoll DM, Topalian SL, Taube JM. Pan-Tumor Pathologic Scoring of Response to PD-(L)1 Blockade. *Clin Cancer Res* 2020;26: 545-551.
8. Saqi A, Leslie KO, Moreira AL, Lantuejoul S, Shu CA, Rizvi NA, Sonett JR, Tajima K, Sun SW, Gitlitz BJ, Colby TV. Assessing Pathologic Response in Resected Lung Cancers: Current Standards, Proposal for a Novel Pathologic Response Calculator Tool, and Challenges in Practice. *JTO Clin Res Rep* 2022;3: 100310.
9. Pataer A, Weissferdt A, Vaporciyan AA, Correa AM, Sepesi B, Wistuba, II, Heymach JV, Cascone T, Swisher SG. Evaluation of Pathologic Response in Lymph Nodes of Patients With Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2021;16: 1289-1297.