特集

「肺癌診療の進歩と今後の方向性」

肺癌の WHO 肺腫瘍組織型分類改訂（第 4 版）の意義と課題

西巻はるな 増田しのぶ

日本大学医学部病態病理学腫瘍病理学分野

Significance and Perspective for WHO Classification of Lung Tumours (4th ed.)

Haruna NISHIMAKI and Shinobu MASUDA

Division of Oncologic Pathology, Department of Pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine

Recent developments in targeted therapy have forced the development of a treatment algorithm for lung cancer based on the pathological subtype. In March 2015, the WHO classification for lung cancer was revised as the 4th edition. The new classification was revised in consideration of clinically significant factors, such as the use of targeted therapies, based upon genetic alterations and/or prognosis. In this section, we outline the WHO classification (4th ed.), and explain the points that have been revised for adenocarcinoma and diagnostic methods for differentiation of the pathological subtype.

Key words: pathology, lung cancer, WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart (4th)

病理, 肺癌, WHO 肺腫瘍組織型分類改訂（第 4 版）

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2018; 77 (6): 349–353)

1. はじめに

今回の WHO 肺腫瘍組織型分類改訂（第 4 版）（以下、WHO 第 4 版）は、International Association for Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma が Journal of Thoracic Oncology (JTO) の 2011 年 2 月号に発表した肺癌分類を反映した内容となっている¹⁾。今回の組織分類の改訂は病理医のみならず、外科医、腫瘍内科医、放射線科医、分子生物学者との共同作業によっている。“International Multidisciplinary”の意味は、基礎医学のみならず、診断治療における臨床グループに必要な情報を提供する分類であることにある。今日のがんの病理組織分類は単に腫瘍を形態学的に分類するだけでなく、診断・治療に極めて重要な情報を提供するものであり、これは、肺癌に限らず、今後の病理組織分類一般的にいえることであろう。

2. 今回の改訂の要点とその背景

肺の上皮性腫瘍の基本的な組織型は、腺癌、扁平上皮癌、神経内分泌腫瘍と、それらの特徴を欠く未分化な腫瘍である大細胞癌の 4 種類である。細胞分化の判断は形態のみならず、免疫染色を用いた結果をあわせて行われている。また、組織型毎に前浸潤性病変と浸潤性病変をまとめることにより、より明確に組織型を区別する枠組みとなっている。

WHO 分類の大まかな変更点をまとめたものを Fig. 1

に示す。前述のように、今回の新分類では、各組織型の亜型分類は予後との関連性など臨床的意義を有することを重視して規定された。その特徴は以下の項目に要約される。

- (1) 細気管支肺胞上皮癌 bronchioloalveolar carcinoma (BAC) は使用しない。
- (2) 3 cm 以下の腺癌で、pure lepidic growth の腫瘍は、上皮内腺癌 adenocarcinoma in situ (AIS) と診断する。前浸潤性病変の項目に、異型腺腫様過形成と AIS を加えた。
- (3) 微小浸潤性腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma: MIA) の概念が導入された。MIA は、3 cm 以下の孤立性腫瘍で、lepidic growth が主体である場合、浸潤巣の大きさが 5 mm 以下のものと定義されている。浸潤癌であるが、AIS とほぼ同等に良好な予後が予測される腫瘍の一群が存在しており、これらの腫瘍は臨床病理学的意義を将来検証するために MIA として分類された。
- (4) 混合型腺癌は廃止され、浸潤性腺癌を優勢な増殖パターンによって、5 つに亜分類することとなった。今回、組織亜型に新たに加えられた微小乳頭状 (micropapillary) のように、わずかでも存在すると、その予後に影響するような組織亜型の存在は付記する必要がある。
- (5) 粘液産生性細気管支肺胞上皮癌とされた腫瘍の多くは浸潤癌であり、粘液性腺癌として特殊型に分類された。

Fig. 1 Comparison of 3rd and 4th ed of WHO classification of lung tumour
This figure summarized the point of revision.

- (6) 特殊型には胎児型腺癌，コロイド腺癌に新たに腸型腺癌が加えられた。粘液嚢胞腺癌はコロイド腺癌に包括された。
- (7) 扁平上皮癌は角化型と非角化型，類基底細胞型の3種類に亜分類された。類基底細胞型以外の他の亜型に関する文献がほとんど認められないためである。
- (8) 小細胞癌，大細胞神経内分泌癌，定型カルチノイド，異型カルチノイドは神経内分泌腫瘍としてまとめられた。多くの臓器で神経内分泌腫瘍が統一されて分類される傾向にあり，肺癌でも腫瘍のもつ神経内分泌的形質を重視した。尚，異型カルチノイドは従来非定型カルチノイドと称されていた概念である。
- (9) 大細胞癌は除外診断であり，形態学的にも免疫組織

化学的にも分化不明の腫瘍に限定されるようになった。大細胞癌の特殊亜型は，廃止されるか，他の分類に移行した。リンパ上皮様癌は分類不能に整理され，淡明細胞癌とラプドイド形質を伴う大細胞癌は削除された。

今回の新分類は，予後との関連性など臨床的意義を重視したものとなっていることは，先に述べた通りである。現在の腺癌亜型分類にいたるまでには，多くの先人達の貢献があった。予後と臨床的意義を有する肺腺癌亜型分類の進化の歴史は，肺腺癌の発生から進展過程の解明の歴史でもある。1960年代には，末梢型肺癌は先行する「線維化巣」や「瘢痕」に発生するものと考えられていたが，1980年に，Shimosato らが，肺腺癌の発育ととも

に瘢痕が形成され、線維化巣における膠原線維化や硝子化の所見は、胸膜浸潤やリンパ節転移、さらには予後にも相関すると報告した²⁾。1990 年代に、Eto らは間質の elastosis のパターンから末梢肺腺癌を分類した。均一に肥厚した間質の elastic framework が保持されているものと、気腔の膠原線維化や虚脱がみられる中心線維化の中で elastic framework が破壊されているものに分類し、前者には再発が認められないのに対し、後者の半数に再発がみられることを報告した³⁾。また、同時期に、今回の新腺癌亜型分類の基礎となった論文が Noguchi らにより発表された⁴⁾。2 cm 以下の小型肺腺癌を Type A から F の 6 に分類して、予後解析が行われた。この 6 つの中で置換性増殖を示す腺癌である Type A, B および C は純粋な肺胞上皮置換型の病変から肺の虚脱、そして線維芽細胞の増加を伴う間質浸潤へと多段階発癌の概念を取り入れた分類になっている。野口分類 A, B は切除後生存率 100% であり、肺における AIS であるとする概念が確立したといえる。中谷らは、“AIS と、その進展型と考えられる予後不良の傾向を示す浸潤性腺癌 (野口分類 type C) の認識は、当然ながら次の臨床的関心として、どの程度の浸潤まで上皮内癌と同等の予後良好の behavior を示すか、縮小手術の適応の可能性があるか、という点に移っていった。”と述べている⁵⁾。2000 年代初めになり、浸潤性増殖巣 5 mm 径以内を微少浸潤性腺癌 minimally invasive adenocarcinoma とする基準が固められていき^{6,7)}、その基準策定においては、腫瘍浸潤と線維化巣の性格の関係の研究も大きく貢献をした⁸⁾。WHO2015 の MIA の診断基準を Table 1 に示す。この診断基準によって MIA は完全切除されれば、再発しないといわれており、複数の検証が行われ、現在 100 例をこえる MIA 症例で、5 年の無病生存率 100% を示したとの報告されている⁹⁻¹¹⁾。これらの報告を含め、Travis, W.D., J Clin Oncol 2005, 23: 3279-3289 のなかで、現在の腺癌分類にいたるまでの背景がのべられている¹²⁾。

3. 肺組織診断の実際

現在、肺癌患者の多くは進行性肺癌として発症し、治療としては薬物治療、放射線治療が対象となる。近年の肺癌治療の発達により、多くの治療オプションが存在している。治療戦略を決定する上で、病理診断とそれを基にした遺伝子検査は重要な情報となっている。つまり、進行性肺癌の生検診断では、診断後の (分子標的) 治療の選択にあたってなるべく詳細な診断名をつけることが求められているのである。生検検体は、手術検体と異なり腫瘍の全体像が観察できない。このために、WHO 第 4 版では、生検標本や細胞診標本における診断名のつけ方に形態所見だけでなく、免疫染色を用いた新しい判定基準を提唱している。生検材料や細胞診材料についても、できるかぎり non-small cell lung carcinoma (NSCLC)

Table 1 Diagnostic criteria of MIA

3 cm 以下の小型腫瘍の孤立性腺癌で、浸潤部最大長径 5 mm 以下を有する。
置換性増殖 (lepidic growth) 優位
測定する浸潤部
・置換性増殖パターン以外の組織亜型
・筋線維芽細胞性間質 (活性化線維芽細胞の増生を含む腫瘍間質) の存在
除外診断
・リンパ管侵襲、脈管浸潤、気腔内増殖、胸膜浸潤
・腫瘍壊死
・気腔内播種性進展

The table showed modification of the diagnostic criteria of MIA of WHO (4th ed.).

という診断を避けて、より詳細な診断名を用いるようになっている。生検診断で用いられる免疫染色は、腺癌マーカーとして TTF-1, napsin A, 扁平上皮癌マーカーとして p40, CK5/6, 神経内分泌系マーカーとして synaptophysin, CD56, chromogranin A が用いられる。

一方、非進行性肺癌症例の切除検体では、求められる診断内容が異なってくる。以下、肺腺癌切除検体の診断時の留意点についてまとめた。前述のように、AIS, MIA はいずれも無病生存率 100% の予後良好群であり、病理医が AIS か MIA かの鑑別に苦慮する必要性は低いという考えもある¹³⁾。むしろ、予後の違いがある浸潤性腺癌との鑑別が重要である。

「浸潤」は腫瘍を悪性と診断する病理学的根拠である。病理総論的には carcinoma in situ (CIS) は上皮内癌と訳され、基底膜を破壊して間質に浸潤することなく、上皮層内にとどまる癌と定義されている。一方、UICC/AJCC general rule では、CIS は pTis と表記され、近傍組織への進展を伴わない早期の癌と表現されており、pTis の範囲は臓器によって異なっている。多くの臓器では基底膜の浸潤を指標としているが、肺の構造は、解剖学的な特性から基底膜や間質の観察が不可能であり、病理総論的な浸潤と異なっている。WHO 第 4 版では、「浸潤」とすべき組織所見として、① lepidic 以外のパターンの存在、② 間質内に活動性線維芽細胞の増加、③ 脈管、胸膜浸潤、④ 肺胞腔内に腫瘍細胞の分離性増殖、⑤ 壊死をあげている。この中で①と②の判断が難しい。

“lepidic” という単語は「鱗状の」と訳され、置換性という意味はない。WHO 第 4 版を主導した Dr. Travis は “lepidic” を説明する際にあたり、多くの蝶が一面にとまっている写真を講演会で提示したという。確かに、無数の蝶が枝にとまるときは、蝶は蝶の上に重ならず、魚の鱗が乳頭状に隆起している様子は、想像しがたい。肺癌取扱規約では、Lepidic を置換性と邦文訳しているが、『腫瘍細胞が肺胞壁に沿って 1 層に増殖する腺癌』としたほうが、この語のもつイメージに相応しいし、

CISとして矛盾しないと大林は述べている¹⁴⁾。lepidic以外のパターンの存在により、「浸潤」と判断するのは、病理総論におけるCISにそぐわず、病理医としては戸惑いがある。しかしながら、Fukutomiらは細胞が低く積み重なる様に増殖する低乳頭状増殖をとるものは、リンパ管侵襲やリンパ節転移が有意に多く、予後不良であるという報告している¹⁵⁾。lepidicはあくまでも1層の増殖に限るべきで、低乳頭状構造は慎重にすべき組織像であろう。

先の項で述べたように、初期浸潤を考える上で、重要な膠原線維化、活性化線維芽細胞増生、弾性線維の断裂を見極めるには、弾性線維染色を追加し、区別を行っている。EVG染色では、一般的に肺胞中隔に存在する弾性線維が黒色、膠原線維は赤色、筋線維や細胞成分は黄色に染色され、肺胞の構造が明確化される。それにより、茎を伴わない腫瘍細胞の乳頭状増殖、茎を伴う乳頭状増殖と肺胞中隔に沿った置換性増殖の鑑別も同時に可能になる。また、同時に間質の所見や、血管、胸膜あるいは周囲結合組織への浸潤の有無の観察にも有用である。

組織診断の決定の次に必要とされるのが、それぞれの腫瘍における遺伝子変異の有無である。EGFR、ALK変異を有する腫瘍では、チロシンキナーゼ阻害剤が高い治療効果を示すほか、耐性を獲得した腫瘍についても二次治療以降の治療薬開発がすでに進んでいる。EGFR、ALK陽性肺癌に対しては特別な治療選択がされることになり、その検査は臨床的に必須となっている。WHO第4版では、この遺伝子検査に対して、ガイドラインを示している。

4. 今後の課題

昨今の肺癌治療の変化は目覚ましい。まず、外科切除可能症例については、MIA、AISと、浸潤性腺癌との鑑別を明瞭にする必要がある。現在のCTの解像度では、1から2mm程度の浸潤部があっても、検出し難く、微小浸潤の断定は原理的に困難であるといわれている。MIAの診断は手術検体でしかつけられないことから、縮小手術の適応を拡大するためにはMIAの組織診断を病理医間で差をなくし、画像診断の研究に反映させ、より客観性のあるものにする必要がある。一方では、進行性肺癌患者が有効な治療を受けるチャンスを逃さないために、病理側は、速く正確に検査する体制を整える必要がある。検体提出後、2週間以内に検査結果を閲覧できるようにすべきで、平均的なturn-around timeの短縮や精度管理は臨床上の重要な課題での一つである。

新しい亜型分類は基本的に、予後予測に有効であることが明らかとなっているが、浸潤性腺癌の5つの亜型分類についての、診断者間一致率は、困難例でのκ値は低く、再現性についてはさらなる検討が必要だろう¹⁶⁾。5つの亜型分類の困難さの背景には、さまざまなvariation

が存在していることにある。さらに、核異型度は重要な予後因子になることが推測され、腫瘍細胞の所見を加味したグレード分類や、スコア検討化の検討が必要となってくるのが予想される¹⁴⁾。新たな予後関連の形態学的パターンや遺伝子変異などと併せた病態理解の進展が期待される。

本論文について開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. *WHO classification of tumours of the Lung, Pleura, Thymus & Heart*. Lyon: IARC Press; 2015.
- 2) Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol* 1980; **4**: 365–373.
- 3) Eto T, Suzuki H, Honda A, et al. The changes of the stromal elastotic framework in the growth of peripheral lung adenocarcinomas. *Cancer* 1996; **77**: 646–656.
- 4) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; **75**: 2844–2852.
- 5) 中谷行雄, 矢澤卓也, 太田聡. 肺腺癌重症型と予後. 病理と臨床 2016; **34**: 236–243.
- 6) Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 893–897.
- 7) Sakurai H, Maeshima A, Watanabe SI, et al. Grade of Stromal Invasion in Small Adenocarcinoma of the Lung: Histopathological Minimal Invasion and Prognosis. *Am J Surg Pathol* 2004; **28**: 198–206.
- 8) Minami Y, Matsuno Y, Iijima T, et al. Prognostication of small-sized primary pulmonary adenocarcinomas by histopathological and karyometric analysis. *Lung Cancer* 2005; **48**: 339–348.
- 9) Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: Prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011; **24**: 653–664.
- 10) Song Z, Zhu H, Guo Z, et al. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification in stage I lung adenocarcinoma patients – Based on a hospital study in China. *Eur J Surg Oncol* 2013; **39**: 1262–1268.
- 11) Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: Analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2013; **8**: 52–61.
- 12) Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3279–3287.
- 13) Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, et al. Prognostic Significance of Adenocarcinoma in situ, Minimally Invasive Adenocarcinoma, and Nonmucinous Lepidic Predominant Invasive Adenocarcinoma of the Lung in Patients with Stage I Disease. *Am J Surg Pathol* 2014; **38**: 448–460.
- 14) 大林千穂. 肺癌取扱い取扱い規約分類改訂の要点—とく

- に腺癌の浸潤について. 診断病理 2018; **35**: 165–175.
- 15) Fukutomi T, Hayashi Y, Emoto K, et al. Low papillary structure in lepidic growth component of lung adenocarcinoma: A unique histologic hallmark of aggressive behavior. *Hum Pathol* 2013; **44**: 1849–1858.
- 16) Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk AC, et al. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma: An international interobserver study. *Mod Pathol* 2012; **25**: 1574–1583.