

Changes in the Clinicopathological Characteristics of Surgically Resected Lung Cancers During the Past Two Decades (1990-1999 vs 2000-2009)

Makoto HAMASAKI¹⁾, Fumiaki KATO²⁾³⁾, Hiroyuki HAYASHI¹⁾, Kaori KOGA¹⁾,
Mikiko AOKI²⁾, Daisuke HAMATAKE³⁾, Takehito KAWAKAMI³⁾,
Akinori IWASAKI³⁾ and Kazuki NABESHIMA¹⁾²⁾

¹⁾ Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

²⁾ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

³⁾ Department of Thoracic, Breast, Endocrine, and Pediatric Surgery, Fukuoka University Hospital

Abstract : Lung cancer is the most common type of human neoplasm, and it has a high mortality rate and a poor prognosis. Recently, small lung cancers measuring less than 2 cm in size have become detectable by the use of improved diagnostic techniques, such as high resolution computed tomography (HRCT). We investigated the changes in the clinicopathological characteristics of lung cancers surgically resected at Fukuoka University Hospital during the past two decades. This study included 1708 cases of lung tumors resected from January 1990 to December 2009. Compared with tumor cases from the earlier decade (1990 to 1999), the number of adenocarcinomas was increased twofold and the percentage of the whole lung carcinomas increased from 48% to 61% in the second decade (2000 to 2009). Squamous cell carcinoma decreased from 35% to 20%, but there was not much of a decrease in the actual number of cases. In addition, the number of small lung adenocarcinomas that were detected at less than 2 cm in diameter increased; especially adenocarcinomas less than 1 cm, the incidence of which significantly increased from 4% to 12%. A total of 39.6% (38/97) of cases were positive for an epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation, and the difference in the M/F ratio between mutation positive and negative cases was significant ($P < 0.008$). At present, the size of resectable lung carcinomas is becoming smaller, and histological type-specific molecular-targeted therapy has been introduced. More accurate histological diagnoses of smaller carcinomas are now being demanded by patients, and we, as pathologists, must be able to provide such diagnoses to help improve the prognosis for these patients.

Key words : Lung cancer, Size, Adenocarcinoma, Small lung cancer

福岡大学病院外科切除肺における肺癌組織型の変遷

濱崎 慎¹⁾ 加藤 文章²⁾³⁾ 林 博之¹⁾ 古賀 佳織¹⁾ 青木光希子²⁾
濱武 大輔³⁾ 川上 豪仁³⁾ 岩崎 昭憲³⁾ 鍋島 一樹¹⁾²⁾

¹⁾ 福岡大学病院病理部

²⁾ 福岡大学医学部病理学教室

³⁾ 福岡大学病院呼吸器乳腺内分泌小児外科

要旨：肺癌はがん部位別死亡のうち男性で第1位、女性でも第3位と高く、予後の悪い疾患である。近年、検診の普及や高解像度CTをはじめとする検査機器および画像診断技術の向上により、2 cm以下の小型肺癌の早期発見が増加してきている。今回我々は、当院における肺癌手術検体の再評価を行い、肺癌の組織型や最大径の変遷の傾向を検討した。対象は1990年から2009年までの20年間に当院呼吸器乳腺内分泌小児外科で手術を施行された肺切除検体のうち、腫瘍と診断された1708例とした。1990年から1999年および2000年から2009年の2群に大別して検討を行ったところ、腺癌の割合が48%から61%と増加がみられた。それに伴い扁平上皮癌は35%から20%と減少していたが、症例数の変化はみられなかった。小細胞癌、大細胞癌に関しては20年間で症例数の大きな変化は認めなかった。肺腺癌における腫瘍最大径に注目すると、前半10年に比べ、後半10年では2 cm以下の小型肺癌の数が増加しており、特に1 cm以下の腺癌が占める割合は4%から12%と著明な増加を認めた。またEGFR (epidermal growth factor receptor) の変異は、解析が行われた97例中38例 (39.6%) で認められた。近年では、肺癌は手術症例では腺癌が増加し、2 cm以下の段階で切除される症例が増加している傾向にある。またEGFRをはじめとする分子標的治療も盛んに行われるようになっており、病理組織学的診断ではこれらの臨床背景に留意した診断を行う必要があると考えられる。

キーワード：肺癌，肺腺癌，小型肺癌，EGFR

はじめに

肺癌は、今日世界的に最も一般的な癌の1種であり、日本でも毎年増加傾向を示している。近年、検診の普及や高解像度CTをはじめとする検査機器および画像診断技術の向上により早期発見可能となり、病理組織学的診断においても、2 cm以下の小型肺癌に対して、野口分類を使用しCT画像と対比することで、予後良好な群の抽出や縮小手術の可能性の検討がなされているが¹⁾²⁾、依然として我が国での死亡原因の第1位の疾患である。今回我々は、当院呼吸器乳腺内分泌小児外科（旧第二外科）において過去20年間に手術を施行された肺腫瘍切除検体1708例を対象とし、文献的考察を加え、当院における肺癌の組織型および腫瘍最大径の変遷を検討した。

対象と方法

1990年1月～2009年12月までの20年間で、当院呼吸器乳腺内分泌小児外科（旧第二外科）で手術を施行された肺切除検体は3332例であり、そのうち腫瘍として切除された症例は1708例（男性1151例，女性557例），平均年齢は66.2歳であった。これらに対し病理組織診断報告書の記載をもとに、腫瘍組織型および腫瘍最大径を再評価し、分類を行った。腫瘍組織型の分類は、現行の肺癌取扱い規約改定第6版（2003）³⁾ およびWHO classification Tumours of the lung, Pleura, thymus and Heart（2004）⁴⁾ に準じて行った。転移性腫瘍や記載不十分な症例に関しては、対象外あるいは不適切症例とし本検討からは除外した。統計学的分析には二元表を用いた²検定によりP値を算出し、0.05未満を有意差ありとした。

表1 Clinicopathological Characteristics

Cases	1708
Age (mean)	23 - 94 (66.2)
Gender (male/female)	1151/557
Histological types	
Adenocarcinoma	957
Squamous cell carcinoma	440
Small cell carcinoma	71
Large cell carcinoma	53
Adenosquamous carcinoma	48
Pleomorphic carcinoma	28
Carcinosarcoma	10
Carcinoma, NOS	24
Carcinoid tumor	12
Malignant tumor, NOS	9
Mesothelioma	19
Hamartoma	36
Hemangioma	1

結 果

対象症例1708例の年齢分布は23～94歳で、平均年齢は66.2歳、男性1151例、女性557例と男性が女性の約2倍であった。組織型の内訳は腺癌が最多（957例）で、次いで扁平上皮癌（440例）、小細胞癌（71例）、大細胞癌（53例）、腺扁平上皮癌（48例）、多形癌（28例）、癌肉腫（10例）、分類不能癌（24例）、カルチノイド腫瘍（12例）、悪性胸膜中皮腫（19例）、過誤腫（36例）、血管腫（1例）であり、詳細が不明な悪性腫瘍（9例）も含まれていた。主な組織型（腺癌・扁平上皮癌・小細胞癌・大細胞癌・腺扁平上皮癌・多形癌）に注目すると、その総数は1597例で、腫瘍切除症例の大部分（93.5%）を占めていた（表1）。

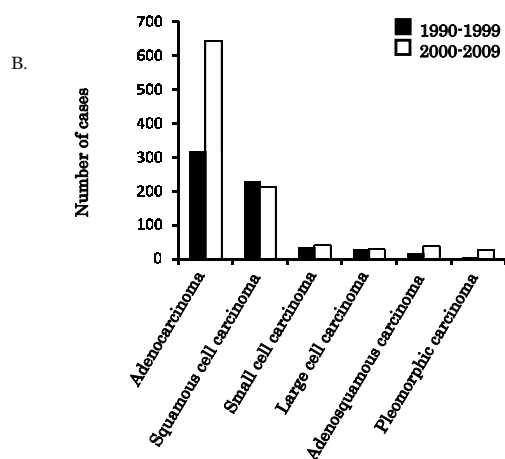
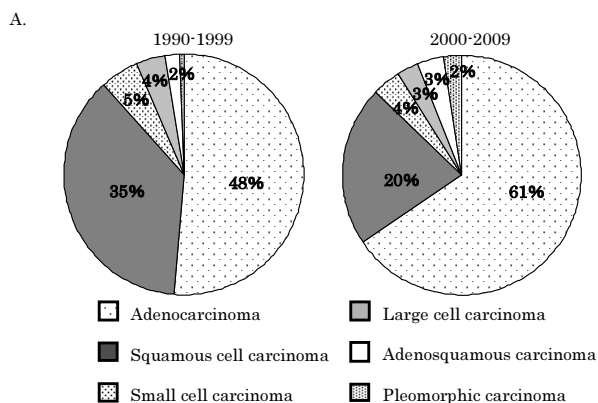


図1 福岡大学病院外科切除肺における肺癌各組織型の変遷

- A. 1990年から1999年までの10年間における肺癌主要組織型の割合に比べ、2000年から2009年までの10年間では肺腺癌の占める割合が13%増加しており、扁平上皮癌の割合は15%減少している。小細胞癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、多形癌に関しては大きな変化は認めない。
- B. 切除検体の実数では、腺癌は315例から642例へと大幅な増加を示しているが、扁平上皮癌は実数では228例から212例と顕著な変化はなかった。他の組織型でも実数に大きな差はみられなかった。

前後の10年毎で比較すると、手術件数は656例から1052例と大幅な増加を示しており、その中でも腺癌は48% (315/656) から61% (642/1052) と増加を認めた。扁平上皮癌は35% (228/656) から20% (212/1052) と全症例に占める割合では減少を認めているが、実際の症例数に著変はなく、割合の減少は腺癌症例の増加によると考えられる。その他の組織型では目立った変動はみられなかった (図1:A, B)。

腺癌の腫瘍サイズに注目すると、最大径が計測し得た952例 (男性527例, 女性425例) において、内訳をみると10mm以下の小型腺癌は89例で、数が多かったのは11 - 20mmの280例, 21 - 30mmの239例であった。以下31 - 40mmが177例, 41 - 50mmが82例, 51mm以上の腫

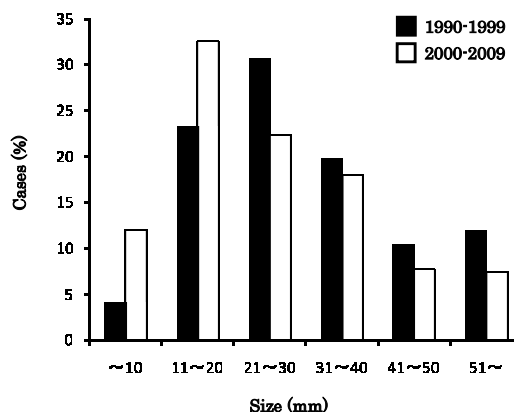


図2 肺癌のサイズ分布変化

肺腺癌における腫瘍サイズの変遷: 腺癌は1990 - 1999年では2 - 3 cm 大の腫瘍にピークを認めるが、2000 - 2009年では腫瘍サイズのピークは1 - 2 cm と小型化している。1 cm 以下の腺癌の割合は1990 - 1999年に比較して大幅に増加している。

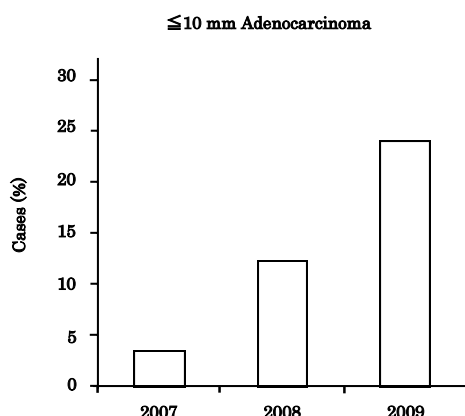


図3 小型肺腺癌症例数の変化

10mm以下の小型肺腺癌の症例は、全腺癌に占める割合は3.4% (3/89例) から24.0% (29/121例) へ増加しており、切除される肺癌は年々小型化する傾向がみられた。

瘍は85例であった (図2)。またT1 (3 cm以下) の腺癌に注目すると、前半10年では21 - 30mmの腫瘍が最も多かったのに対し、後半10年では11 - 20mmの腫瘍の割合が増加しており、特に10mm以下の非常に小さな腺癌の手術例も4%から12%と増加を認めた。

10mm以下の肺腺癌に注目すると、2007年を境にその数は急増しており、全腺癌に占める割合は3.4% (3/89例) から24.0% (29/121例) へ増加していた (図3)。T1 (3 cm以下) の腺癌に占める割合は7% (13/185) から18% (76/423) と増加しており (データ不提示)、切除される肺癌は年々小型化する傾向がみられた。

1994年から2010年までの肺腺癌でEGFR (epidermal growth factor receptor) の変異は96例で検索されており、

96例中38例 (39.6%) に変異を認め、変異陽性症例での男女比は 1 : 2.45と女性が高く、EGFR 変異陰性症例では男女比は1.76 : 1と男性が高い結果となった ($P < .0008$) (図4)。

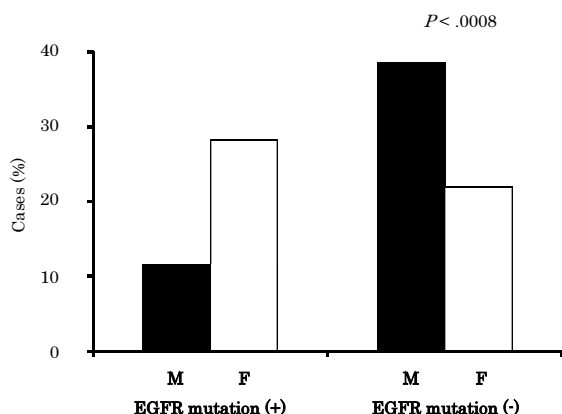


図4 EGFR (epidermal growth factor receptor) の変異

1994年から2010年までの肺腺癌でEGFRの変異は96例で検索されており、96例中38例 (39.6%) に変異を認め、変異陽性症例での男女比は11 : 27と女性が約2.5倍高かった。EGFR 変異陰性症例では男女比は37 : 21と男性が約1.7倍高い結果となった ($P < .0008$)。

考 察

肺癌は現在も予後不良の疾患であるが、高解像度 (high-resolution) CT (HRCT) や 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) の普及により、従来胸部単純X線検査では発見できなかった、より小さな早期段階での発見が可能となり、治療切除可能な症例群の抽出が増加してきている。肺癌では、胃癌や大腸癌等のように早期癌の定義が明確に記載されていないが、腫瘍径とリンパ節転移は予後因子として重要視されている。特に肺腺癌に関しては2 cm以下の腫瘍に対してCT画像所見と病理組織学的所見を対応させ、非浸潤性肺腺癌と浸潤性肺腺癌の区別を行う野口らの分類¹⁾によって、5年生存率が100%である非浸潤性肺腺癌 (野口分類AおよびB)の抽出が可能である。また肺腺癌内の微小乳頭状構造 (micropapillary pattern, MPP)の有無によって、組織学的診断上最も多くの症例を含むと思われる野口分類Cの中から、より予後良好の群を抽出可能であることも報告されている²⁾。

さらに現在HRCTによる画像検査では肺腫瘍の最大径が1 cm未満の症例でも描出が可能であり⁵⁾、CTガイド下針生検を併用した診断でも1 cm未満の小型肺腺癌でも十分な正診率が得られるとする報告がある⁶⁾。またFDG-PETに関するメタアナリシスでもPET単体で感度96.8%、特異度77.8%と報告されている⁷⁾。しかしCT

ガイド下針生検は感度89%、特異度95%、陽性適中率99%と有用な検査手技として報告されているが⁸⁾、空気塞栓等の生命予後にかかわる合併症発生も知られており⁹⁾、当院ではそれほど施行されていない。また高分化腺癌、特に気管支肺胞上皮癌 (BAC) ではFDG-PETでの集積が低く偽陰性になる例もあり¹⁰⁾、HRCTとの併用で診断精度を高めるなどの対策が必要である。当院での手術症例でも最近10年間では他の組織型に比較して、腺癌の手術症例が圧倒的に増加しており、また切除された肺腺癌も小型化している傾向にある。これらは前述の検査機器、画像診断技術の向上を反映する結果と考えられる。

小型肺癌の組織診断においては多くの問題点が指摘されている。従来、肺癌では中心の瘢痕組織への癌細胞侵入が浸潤として判定されていたが、小型の肺癌は中心の瘢痕組織を伴わない例も多く、この種の浸潤は判定困難である。瘢痕のない部分での間質浸潤の判定には、線維芽細胞の増生および極性の乱れ、肺胞隔壁の弾性線維断裂、上皮下線維芽細胞の途絶といった組織所見が利用されているが、ヘマトキシリン・エオジン染色のみでは判定は困難であり、Elastica van Gieson染色やalpha-smooth muscle actinの免疫染色といった特殊な染色に頼る必要がある¹¹⁾、またその判定にも習熟を要する。また小型の肺癌では画像上、炎症に起因する非腫瘍性瘢痕組織や肺腺癌の前浸潤性病変とされる異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia: AAH)等の微小病変との鑑別も困難となり、組織学的にもAAHと異型の弱い間質浸潤を伴わない腺癌の鑑別は苦慮するところである。術前検査においても、病変が小型化することでTBLB等の低侵襲検査による診断は困難で、肺部分切除による術中迅速診断といった侵襲的検査が確定診断に不可欠となっている。微小肺腺癌における浸潤の診断基準の確立は急務である。

リンパ節転移も腫瘍径と同様に予後因子として重要であるが、肺癌ではリンパ節転移は3 cm以下の小型肺癌では26%、2 cm以下であっても約20%にみられるという報告もあり¹²⁾、より初期の段階での発見が望まれる。

近年、肺癌では分子標的治療が盛んに行われるようになり、特に肺腺癌ではEGFRの変異が注目されており、現在ではEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor; EGFR-TKI)が広く利用されている。肺癌でのEGFR変異が発見されて以来¹³⁾¹⁴⁾、EGFR-TKIの治療効果は検討が続けられており、特に本邦の肺腺癌の臨床背景が、東洋人、女性、非喫煙者の腺癌¹⁵⁾というEGFR変異陽性頻度の高い群と合致しており、現在ではEGFR-TKIは有用な治療法の1つとして利用されている。またEGFR変異はMPPの有無と相関関係を示すとの報告がなされているが¹⁶⁾、当院のEGFR変異を検討した9

6例でも、EGFR 変異陽性例は女性に多く、その頻度は38.1%と従来の報告と同様であり、EGFR 変異陽性群はMPP 陽性群と正の相関関係が確認されている（データ不提示）。

従来、肺癌の診断は組織診断および細胞診において、その治療選択の違いから小細胞癌か非小細胞癌かの鑑別が重要とされてきた。しかし今日肺癌の治療は手術療法と同様に、分子標的治療を主とした化学療法も一般的になっており、EGFR 変異陽性腺癌であれば gefitinib、扁平上皮癌であれば bevacizumab や pemetrexed というように、個別の組織型に対応する治療の選択が標準的となりつつあり、その点でより正確な組織型の病理診断が求められている。

今回の検討から、今後の病理診断では小さな腫瘍での組織診断が増加していく傾向にあり、非浸潤性癌と浸潤性癌の判定には明確な基準が求められる。また診断内容でも、小さい検体であっても小細胞癌か非小細胞癌かの分類だけでなく、非小細胞癌であれば腺癌か扁平上皮癌か等の、肺癌組織型同定の求められることになると思われる。

文 献

- 1) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H, and Shimosato Y: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 75: 2844-52, 1995.
- 2) Makimoto Y, Nabeshima K, Iwasaki H, Miyoshi T, Enatsu S, Shiraishi T, Iwasaki A, Shirakusa T, and Kikuchi M: Micropapillary pattern: a distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral lung adenocarcinoma (≤ 20 mm) with mixed bronchioloalveolar and invasive subtypes (Noguchi's type C tumours). *Histopathology* 46: 677-84, 2005.
- 3) 肺癌取り扱い規約. 日本肺癌学会編集 改訂第6版. 東京: 金原出版, 2003.
- 4) Travis WD, E. Brambilla, and H. K. Muller-Hermelink: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Reserch on Cancer Press Lyon, 2004.
- 5) Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Kohno T, Nakata K, and Yoshimura K: Small lung tumors with the size of 1cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer* 44: 43-51, 2004.
- 6) Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD, Gupta S, Ahrar K, Morello FA, Jr., and Hicks ME: CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small ($< \text{or} = 1\text{-cm}$) pulmonary lesions. *Radiology* 225: 823-8, 2002.
- 7) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, and Owens DK: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 285: 914-24, 2001.
- 8) Laurent F, Montaudon M, Latrabe V, and Begueret H: Percutaneous biopsy in lung cancer. *Eur J Radiol* 45: 60-8, 2003.
- 9) Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, Adachi S, Arai Y, Kusumoto M, Eguchi K, Kuriyama K, Sakai F, Noguchi M, Murata K, Murayama S, Mochizuki T, Mori K, and Yamada K: CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol* 59: 60-4, 2006.
- 10) Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, Taniguchi M, Tonami H, Okimura T, and Yamamoto I: Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 39: 1016-20, 1998.
- 11) Matsubara D, Morikawa T, Goto A, Nakajima J, Fukayama M, and Niki T: Subepithelial myofibroblast in lung adenocarcinoma: a histological indicator of excellent prognosis. *Mod Pathol* 22: 776-85, 2009.
- 12) Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimosato Y, and Naruke T: Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 1125-34, 1996.
- 13) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, and Haber DA: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129-39, 2004.
- 14) Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, and Meyerson M: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304: 1497-500, 2004.
- 15) Mitsudomi T, and Yatabe Y: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 98: 1817-24, 2007.
- 16) Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K, Nomura K, Okui M, Miyoshi T, Okumura S, Satoh Y, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Miyata S, Tsuchiya E, Fukayama M, and Ishikawa Y: Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas Significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type. *Lung Cancer* 63: 235-40, 2009.

(平成22.10.21受付, 平成23. 3.11受理)