

微小肺腺癌の臨床病理学的検討

非小細胞肺癌研究グループ（課題番号：117015）

研究期間：平成 23 年 7 月 22 日～平成 26 年 3 月 31 日

研究代表者：鍋島一樹 研究員：岩崎昭憲、藤田昌樹、高松 泰

[背景と目的]

近年 HRCT 等の診断技術向上に伴い小型肺腺癌症例が増加している。当院においても、特に最大径 ≤ 10 mm の微小肺腺癌が増加傾向にあり、全切除肺腺癌の約 25% になっている。現在 20mm 以下の T1a 肺腺癌の組織分類においては主に野口分類が使用されているが、10mm 以下の微小肺腺癌においては初期浸潤の把握が困難な場合が少なからず認められ、その臨床病理学的特徴を明らかにすることが診断とそれに基づく治療にとって重要な課題である。また、10mm 以下の微小肺腺癌の増加によって、発生初期から浸潤癌に至る形態変化の比較検討が可能になってきた。

今回のプロジェクトでは我々は pT1 肺腺癌を対象として、

- 1) 微小肺腺癌の初期浸潤の形態を含む臨床病理学的特徴を明らかにする
- 2) 腫瘍サイズによる臨床病理学的特徴及び浸潤形態の変化について比較検討することを目的とし、それらの特徴と予後との関係もあわせて検討した。

[方法]

初年度は 2003 年 1 月から 2009 年 12 月までに当院で根治手術が施行された肺腺癌 595 例中、pT1a (121 例) を対象とし、 ≤ 10 mm (66 例)、11-20mm (55 例) の 2 群に分け、サイズごとの比較検討を行った。特に最大径 10mm 以下の 66 例について、組織重型、非浸潤部 [adenocarcinoma in situ (AIS) 部分] および浸潤部の有無と比率、micropapillary pattern (MPP) の有無、癒痕の有無などについて検討し、予後との関連を解析した。

2 年度目以降は、1993 年 1 月から 2009 年 12 月までに当院で根治手術が施行された肺腺癌 pT1 (≤ 30 mm) の 435 症例を対象とし、 ≤ 10 mm (74 例)、11-20mm (232 例)、21-30mm (129 例) の 3 群に関して、IASLC/ATS/ERS 新分類に基づくその組織重型、micropapillary pattern (MPP)、minimally invasive adenocarcinoma (MIA, 浸潤部サイズ ≤ 5 mm) 症例などの臨床病理学的所見および予後との関連について比較検討した。

[結果]

初年度検討結果についてはすでに文献 (1) として報告した。 ≤ 10 mm (66 例)、11-20mm (55 例) の 2 群に分けて比較検討すると、11-20mm 群では ≤ 10 mm 群よりも男性の割合が少し増え、 ≤ 10 mm 群では区域切除や部分切除の比率が高いのに対して、11-20mm 群では葉切除がほとんどとなる (Table 1)。組織学的には、 ≤ 10 mm 群では非浸潤癌が 45% と多く、浸潤癌において

Table 1 Characteristics of all patients and their histopathological findings.

	≤ 10 mm	11-20mm	P-Value
No. of patients	66	55	
Gender			
Males	22 (33%)	23 (42%)	
Females	44 (67%)	32 (58%)	
Surgical procedure			
Lobectomy	29 (44%)	46 (84%)	
Segmentectomy	14 (21%)	2 (4%)	
Wedge resection	23 (35%)	7 (12%)	
Metastasis	3	6	
Histopathology			
AIS	30/66 (45%)	4/55 (7.3%)	0.0002
Entirely invasive carcinoma	5/66 (8%)	23/55 (42%)	0.002
Invasive carcinoma without a localized fibrous area ^a	19/66 (29%)	7/55 (13%)	<0.0001

AIS: adenocarcinoma *in situ*.

^a A localized fibrous area, a fibrous area ≥ 1 mm in diameter. 文献 (1) より

Table 2 Characteristics of ≤10mm adenocarcinoma in reference to invasion status.

	Total	Invasive	Non invasive	P-Value
No. of patients	66	36 (55%)	30 (45%)	
Gender				
Males	22	17 (77%)	5 (23%)	0.02
Females	44	19 (43%)	25 (57%)	
Tumor size (mm) ^a		8.7 ± 1.6	6.9 ± 1.8	
Metastasis				
(+)	3	3	0	0.24
(-)	63	33	30	
Histopathology				
AIS		0	30 (45.5%)	
MIA ^b		20 (30.3%)	0	
Papillary predominant		14 (21.2%)	0	
Acinar predominant		2 (3.0%)	0	
Lepidic predominant		0	0	
Micropapillary predominant		0	0	
Solid predominant		0	0	
A localized fibrous area ^c				
(+)	22	17 (47%)	5 (17%)	0.01
(-)	44	19 (53%)	25 (83%)	
Pleural invasion				
(+)	0	0	0	
(-)	66	36	30	

AIS: adenocarcinoma *in situ*; MIA: minimally invasive adenocarcinoma.

^a Data are mean ± SD.

^b All tumors that belonged to the lepidic predominant subtype showed ≤5 mm invasive areas in greatest dimension.

^c A localized fibrous area ≥1 mm in greatest dimension.

文献(1)より

も直径 1mm 以上の線維化巣を有しないものが 29% と比較的多い。それに対して 11-20mm 群では、非浸潤癌部を伴わず全体が浸潤癌より成る症例が 42% を占め、87% が線維化巣を有する。

癌のサイズが ≤ 10mm の微小な腺癌について、浸潤癌と非浸潤癌にわけて検討すると、45% が非浸潤癌、55% が浸潤癌より成り、浸潤癌では男性が 77% を占め、非浸潤癌 (23%) よりも有意に多くなっている (Table 2)。当然のことながら浸潤癌のみに転移が認められ、2 例ではリンパ節転移、1 例では遠隔転移が見られた。≤ 10mm の微小な腺癌においても 4.5% で転移が生じることは注意すべき点である。組織学的には、微小浸潤癌 (MIA) が浸潤癌の約 55% を占め、それ以上の浸潤 (≥ 5mm の浸潤部を有するもの) を有する癌では主として乳頭状パターンを示すものが約 88% (14/16) と大部分を占める。このサイズでは、より予後の悪い微小乳頭状パターンや充実性増殖パターンを示すものは認められない。浸潤癌であっても胸膜浸潤を認めないこともこのサイズでの特徴の一つである。線維化巣に注目すると、浸潤癌では 47% に認められるのに対して、非浸潤癌では 17% にしか見られず、これも特徴の一つである。

≤ 10mm の微小な腺癌においては、それ以上の大き

さの癌に比較して、組織学的に浸潤をとらえるのが困難なケースが多い。浸潤は一般的に AIS 以外の増殖パターンの存在、間質の線維化および筋線維芽細胞の増殖 (浸潤に対する間質反応) によって判断するが、上記のごとくこのサイズの癌では、径 1mm の線維化巣ですら認められないことが多い。この浸潤と相関する指標として、核異型に注目した。リンパ球の核の 3 倍以上の大きさを持ち、多少の多形性も伴うものを高度異型と定義して検討すると、高度異型を呈するものはすべて浸潤癌であった (浸潤癌では、高度異型、低異型性を呈するものがそれぞれ 50% であるが、非浸潤癌ではすべて低異型性を示した) (Table 3)。低異型性を示すものでは、62% が非浸潤癌、38% が浸潤癌である。このように核の異型性は ≤ 10mm の微小な腺癌において浸潤性と有意な相関を示し、間質浸潤を評価する上で重要なツールとなる。転移性とも相関を示した。

予後をみると、非浸潤癌 (AIS) および浸潤径が 5 mm 以下の微小浸潤癌 (MIA) では 5 年生存率は 100% であるのに対して、それ以上の浸潤径を有する浸潤癌 (IA) では 75% と、径 10mm 以下の微小な腺癌においても浸潤性は予後を規定する因子であった (Fig. 1)。

次に、肺腺癌 pT1 (≤ 30mm) の 435 症例を対象とし、

Table 3 Association of grades of nuclear atypia with invasion and metastasis.

Atypia	Invasion (66)		P-Value	Metastasis ^a (48)		P-Value
	(+)	(-)		(+)	(-)	
Low	18 (38%)	30 (62%)	<0.0001	0 (0%)	33 (100%)	0.03
High	18 (100%)	0 (0%)		3 (20%)	12 (80%)	

^a Only patients followed for more than 2 years were analysed.

文献(1)より

≤ 10mm (74 例)、11-20mm (232 例)、21-30mm (129 例) の3群に分けて、IASLC/ATS/ERS 新分類に基づくその組織亜型の分布について比較検討した (Table 4)。特に、micropapillary pattern (MPP) に着目して、癌全体の10%以上にMPPが認められるMPP陽性症例と、MPPが主たる増殖パターンであるMPP predominant症例について、予後との相関を含めて解析した。非浸潤癌AISと微小浸潤癌MIAは共に10mm以下の微小腺癌で最も多く、11-20mm群では減少し、21mm以上の群 (pT1b) では認められなかった。浸潤癌の増殖パターンは乳頭状 (papillary predominant) がすべてのサイズを通じて最も多く、腺房状が次いで多いパターンであった。充実性 (solid)、微小乳頭状 (MPP)、浸潤性粘液腺癌 (invasive mucinous adenocarcinoma) は10mm以下では predominant な増殖パターンとなることはなく、11mm以上で主たる増殖パターンとなり得ることがわかった。腫瘍面積の10%以

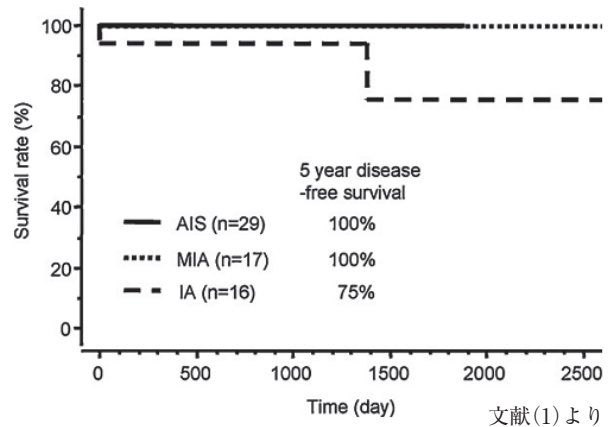


Fig 1 Disease-free survival of all patients in reference to the status of invasion. AIS: adenocarcinoma *in situ*; MIA: minimally invasive adenocarcinoma; IA: invasive adenocarcinoma with invasive area larger than 5 mm in greatest dimension.

Table 4 Pathological characteristics of each groups.

	All cases	≤ 10 mm	11-20 mm	21-30 mm
No. of patients	435	74	232	129
Histological type				
non-invasive				
AIS	39 (9%)	31 (41.9%)	8 (3.4%)	0
MIA	28 (6.4%)	21 (28.4%)	7 (3.0%)	0
invasive				
Lepidic	10 (2.3%)	0	5 (2.2%)	5 (3.9%)
Papillary	230 (52.9%)	19 (25.6%)	145 (62.5%)	66 (51.1%)
Acinar	74 (17%)	3 (4.1%)	37 (16%)	34 (26.4%)
Solid	11 (2.5%)	0	8 (3.4%)	3 (2.3%)
Micropapillary	27 (6.2%)	0	12 (5.2%)	15 (11.6%)
Invasive mucinous adenocarcinoma	16 (3.7%)	0	10 (4.3%)	6 (4.7%)
MPP positive case	118 (27.1%)	2 (2.7%)	70 (30.2%)	46 (35.7%)

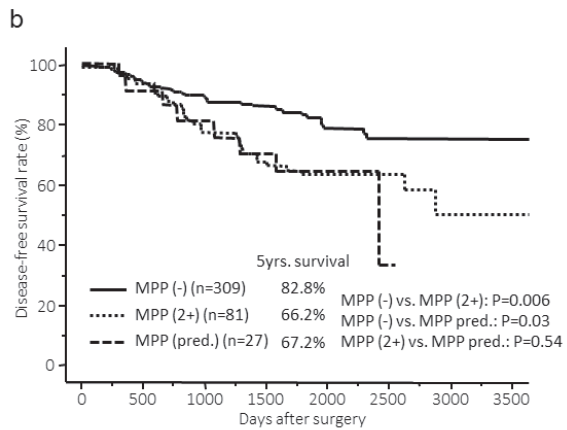
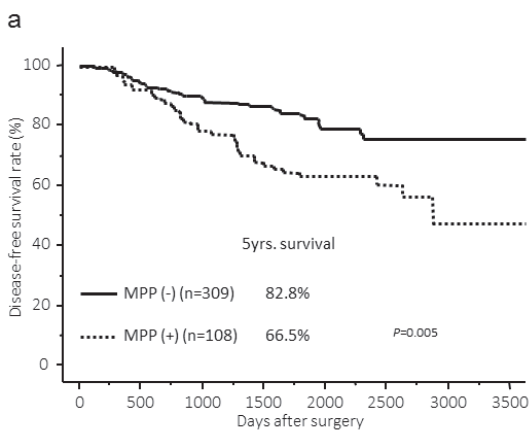


Fig. 2 Disease-free survival of all patients in reference to the status of MPP.

上に存在すれば陽性として捉えられる MPP 陽性症例は、10mm 以下でも約 3% 弱認められ、11-20mm、21-30mm ではそれぞれ約 30%、35% と、10mm を過ぎて急に増加する。

MPP の存在と全症例における無病生存率 (disease-free survival, DFS) の関係を検討すると、MPP 陽性症例では陰性症例に比較して有意に DFS が短かくなっていた。MPP 2+ 症例 (MPP が腫瘍面積の 10~50% を占めるもの) および MPP predominant 症例では、MPP 陰性症例に比べて有意に DFS が短い、両者の DFS に有意な差は無かった。

[考察および結論]

最大径 20mm 以下の微小な腺癌においては、置換性増殖パターン (lepidic growth pattern) のみから成るもの (=AIS) では予後がよく、浸潤が存在すると、このような比較的小さなサイズにもかかわらず、再発や転移が生じる (文献 2, 3)。従って 10mm 以下のさらに微小な腺癌においても浸潤の把握は重要である。その意味において、特に浸潤部とその把握に主眼を置いた今回の 10mm 以下腺癌の解析は重要であり、このサイズの腺癌における臨床病理学および組織学的報告は初めてのものである。

最大径 10mm 以下の微小な腺癌において 55% (36/66) が浸潤癌であるが、その 55% (20/36) は微小浸潤癌 (MIA) であり、予後のよい範疇に入る。さらに浸潤癌の丁度半分 (19/36) には径 1mm の線維化巣さえも伴わない。一般的に線維化を伴うものの方が浸潤の診断はより容易であるので、これらの線維化を伴わない症例では浸潤の把握に困難を感じるものも少なくない。その際に核異型が浸潤を示唆する重要な因子になることを明らかにできたことは意義あることであった。高度核異型を呈するものは全例浸潤癌である、という知見は極めて有用であり、日常診断、特に術中迅速診断の折に応用されるべきものである。

微小乳頭状パターンは I 期の肺腺癌において有意な予後不良因子であり (文献 4, 5)、IASLC/ATS/ERS 新分類にも predominant パターンとして取り入れられた。しかし、我々をはじめ多くの施設からの報告では、predominant パターンを呈するもののみでなく、10% 以上認められるものでは有意に予後が悪くなる。今回の検討でも、predominant パターンを呈するものと MPP 陽性 ($\geq 10\%$) 症例はともに有意な DFS の短縮を示したが、両者の間には有意な差は無く、predominant パターンを呈するほどに広範に認められずとも、 $\geq 10\%$ に認められれば有意に予後に影響することが確認された。

以上のごとく、最大径 10mm 以下の微小な腺癌を含む pT1 サイズの小型肺腺癌において、間質浸潤と微小乳頭

状パターンは有用な予後予測因子である。

[文献]

- (1) Kato F, Hamasaki M, Miyake Y, Iwasaki A, Iwasaki H, Nabeshima K. Clinicopathological characteristics of sub-centimeter adenocarcinomas of the lung. *Lung Cancer* 77(3):495-500, 2012
- (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) 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.
- (4) Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, Ishikawa Y. 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.
- (5) Kawakami T, Nabeshima K, Makimoto Y, Hamasaki M, Iwasaki A, Shirakusa T, Iwasaki H. Micropapillary pattern and grade of stromal invasion in pT1 adenocarcinoma of the lung: usefulness as prognostic factors. *Mod Pathol* 2007; 20: 514-521.