

第25回細胞診従事者講習会 2013.3.3

肺癌の細胞診と組織診

¹市立札幌病院 病理診断科
²市立札幌病院 検査部

○伊丹 弘恵¹ 村上 将大² 大石 淳子² 梅原 理絵子²
 成田 文² 吉澤 明希² 小熊 貴光² 村田 恵²
 野崎 正行² 斉藤 健太郎¹ 石井 保志¹ 柳内 充¹
 辻 隆裕¹ 中村 厚志² 深澤 雄一郎¹

肺癌取扱い規約(第7版)

1. 前浸潤性病変
 - (1) 扁平上皮異形成, 上皮内癌
 - (2) 異型腺腫様過形成
 - (3) びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成
2. 扁平上皮癌

[特殊型]

 - 1) 乳頭型
 - 2) 淡明細胞型
 - 3) 小細胞型
 - 4) 類基底細胞型
3. 小細胞癌

[特殊型]

 - 1) 混合型小細胞癌
4. 腺癌
 - (1) 腺房型
 - (2) 乳頭型
 - (3) 細気管支肺胞上皮癌
 - a) 粘液非産生性
 - b) 粘液産生性
 - c) 粘液産生性・非産生性混合型あるいは不確定型
 - (4) 粘液産生充実型腺癌
 - (5) 混合型腺癌

[特殊型]

 - 1) 高分化胎児型腺癌
 - 2) 膠様(コロイド)腺癌
 - 3) 粘液囊胞腺癌
 - 4) 印環細胞癌
 - 5) 淡明細胞癌

5. 大細胞癌

[特殊型]

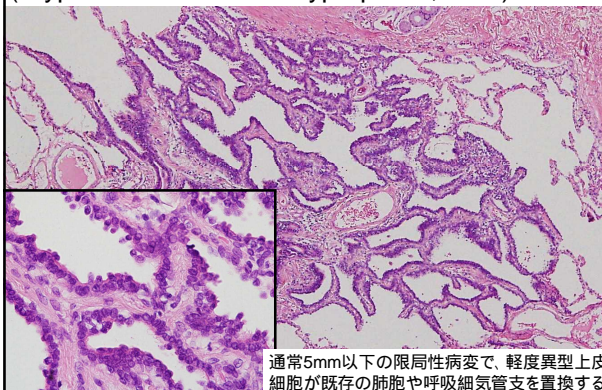
 - 1) 大細胞神経内分泌癌
 - a) 混合型大細胞神経内分泌癌
 - 2) 類基底細胞癌
 - 3) リンパ上皮腫様癌
 - 4) 淡明細胞癌
 - 5) ラブドイド形質を伴う大細胞癌
6. 腺扁平上皮癌
7. 多形, 肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌
 - (1) 紡錘細胞あるいは巨細胞を含む癌
 - a) 多形癌
 - b) 紡錘細胞癌
 - c) 巨細胞癌
- (2) 癌肉腫
- (3) 肺芽腫
- (4) その他
8. カルチノイド腫瘍
 - (1) 定型的カルチノイド
 - (2) 非定型的カルチノイド
9. 唾液腺型癌
 - (1) 粘表皮癌
 - (2) 腺様嚢胞癌
 - (3) その他
10. 分類不能癌

WHO分類(1999)

- | | |
|---|--|
| <p>Preinvasive lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> Squamous dysplasia Carcinoma in situ Atypical adenomatous hyperplasia Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia <p>Squamous cell carcinoma</p> <p>[Variants]</p> <ul style="list-style-type: none"> Papillary Clear cell Small cell Basaloid <p>Small cell carcinoma</p> <p>[Variant]</p> <ul style="list-style-type: none"> Combined small cell carcinoma | <p>Adenocarcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> Acinar Papillary Bronchioloalveolar carcinoma Non-mucinous Mucinous Mixed mucinous and non-mucinous or indeterminate cell type Solid adenocarcinoma with mucin Adenocarcinoma with mixed subtypes <p>[Variants]</p> <ul style="list-style-type: none"> Well-differentiated fetal adenocarcinoma Mucinous cystadenocarcinoma Signet-ring adenocarcinoma Clear cell adenocarcinoma |
|---|--|

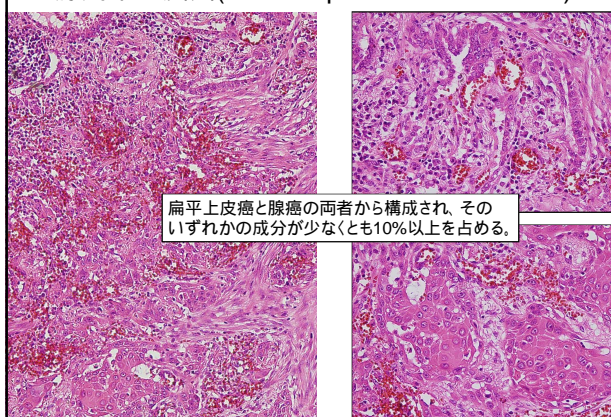
- | | |
|--|--|
| <p>Large cell carcinoma</p> <p>[Variants]</p> <ul style="list-style-type: none"> Large cell neuroendocrine carcinoma Combined large cell neuroendocrine carcinoma Basaloid carcinoma Lymphoepithelioma-like carcinoma Clear cell carcinoma Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype <p>Adenosquamous carcinoma</p> <p>Carcinoma with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma with spindle and /or giant cells Pleomorphic carcinoma Spindle cell carcinoma Giant cell carcinoma | <p>Carcinosarcoma</p> <ul style="list-style-type: none"> Pulmonary blastoma Others <p>Carcinoid tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> Typical carcinoid Atypical carcinoid <p>Carcinomatous of salivary-gland type</p> <ul style="list-style-type: none"> Mucoepidermoid carcinoma Adenoid cystic carcinoma Others <p>Unclassified carcinoma</p> |
|--|--|

異型腺腫様過形成 (Atypical adenomatous hyperplasia; AAH)

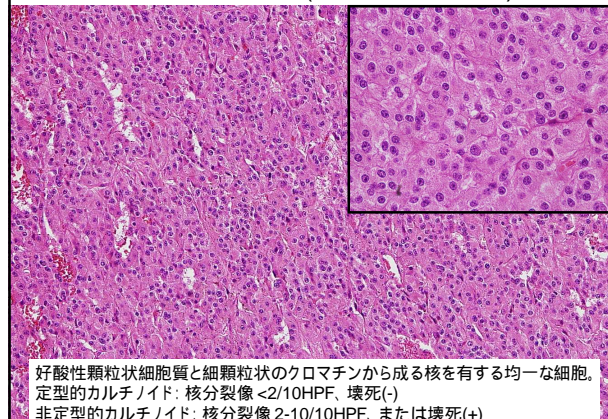


通常5mm以下の限局性病変で、軽度異型上皮細胞が既存の肺胞や呼吸細気管支を置換する。

腺扁平上皮癌(Adenosquamous carcinoma)



カルチノイド腫瘍(Carcinoid tumor)



肺腺癌新国際分類(IASLC/ATS/ERS)(2011)

前浸潤性病変: Preinvasive lesions
異型腺腫様過形成: Atypical adenomatous hyperplasia
上皮内腺癌: Adenocarcinoma in situ
非粘液産生性: Nonmucinous
粘液産生性: Mucinous
混合型: Mixed mucinous /nonmucinous
微小浸潤性腺癌: Minimally invasive adenocarcinoma
非粘液産生性: Nonmucinous
粘液産生性: Mucinous
混合型: Mixed mucinous /nonmucinous
浸潤性腺癌: Invasive adenocarcinoma
置換性増殖優位型: Lepidic predominant
腺房性増殖優位型: Acinar predominant
乳頭状増殖優位型: Papillary predominant
微小乳頭状増殖優位型: Micropapillary predominant
粘液産生充実性増殖優位型: Solid predominant with mucin production
特殊型浸潤性腺癌: Variants of invasive adenocarcinoma
浸潤性粘液腺癌: Invasive mucinous adenocarcinoma
膠様(コロイド)腺癌: Colloid
胎児型: Fetal
腸型: Enteric

上皮内腺癌(Adenocarcinoma in situ; AIS)

- 従来の細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma; BAC)を廃止して採用された診断名。
- 3cm以下で lepidic growth (置換性増殖)のみで構成される腫瘍。
- ほとんどの上皮内腺癌は非粘液産生性で、粘液産生性は稀である。
- 完全切除された場合、無病生存率は100%。

微小浸潤性腺癌 (Minimally invasive adenocarcinoma; MIA)

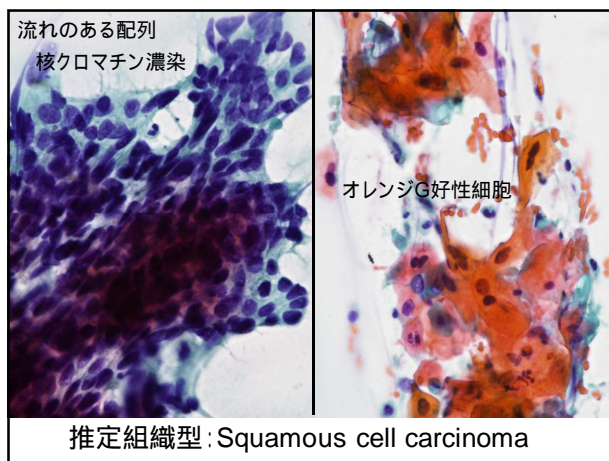
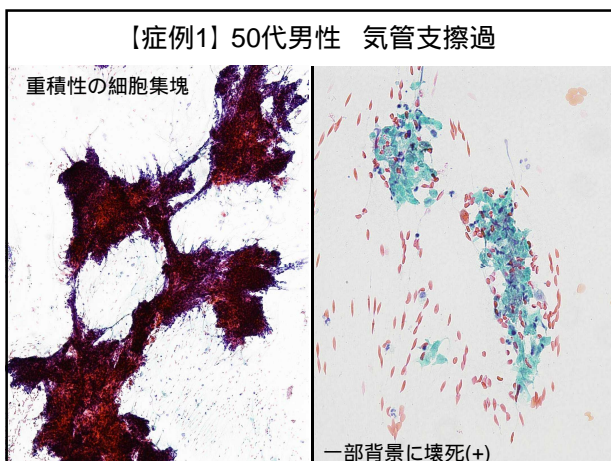
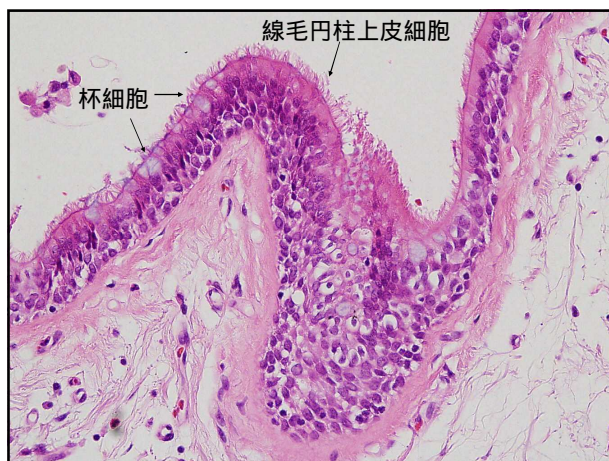
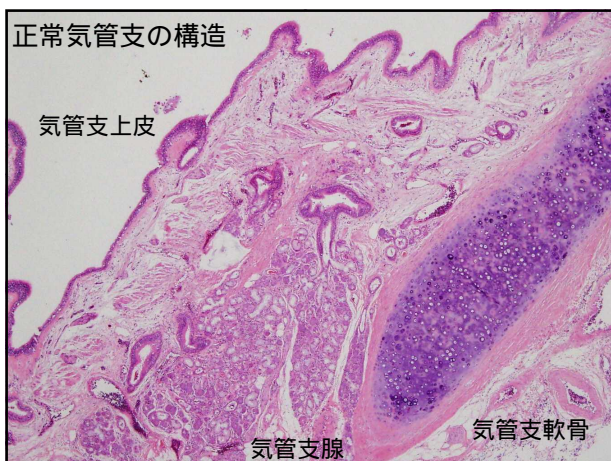
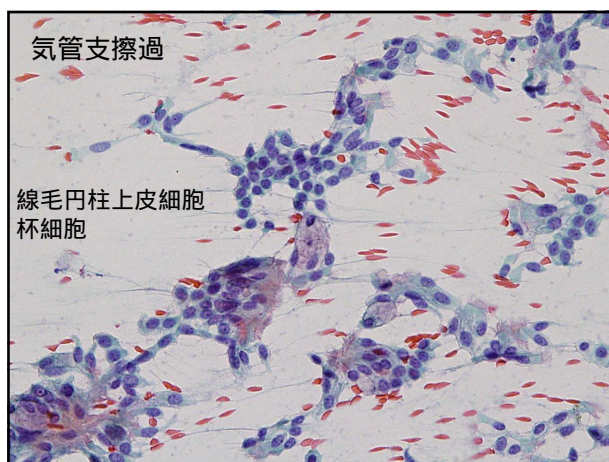
- 3cm以下の孤立性の腫瘍でlepidic growthが主体である場合、浸潤巣の大きさが5mm以下の腫瘍。
- 血管・リンパ管内侵襲、胸膜浸潤、腫瘍壊死がある場合を除く。
- ほとんどは非粘液産生性。
- 完全切除された場合、無病生存率はほぼ100%である。

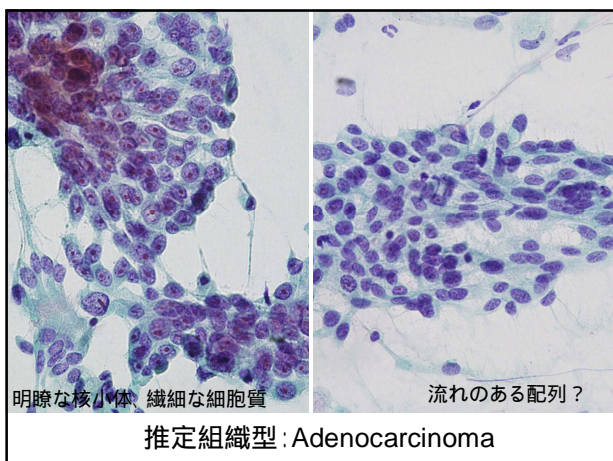
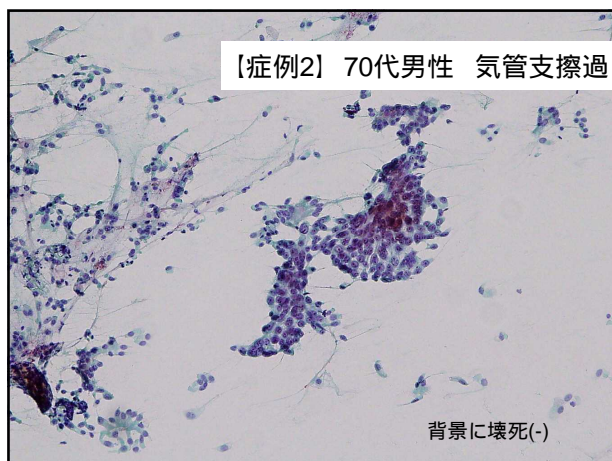
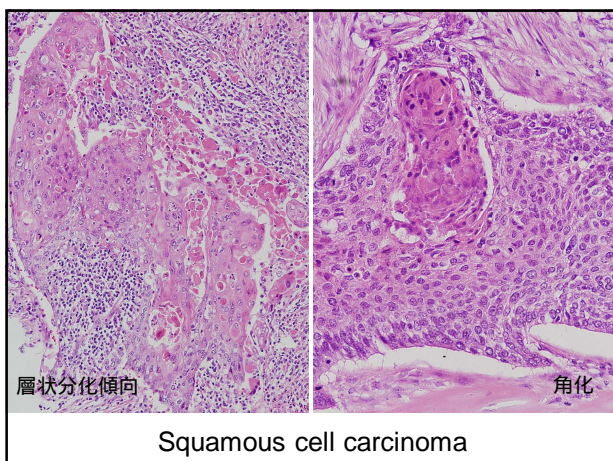
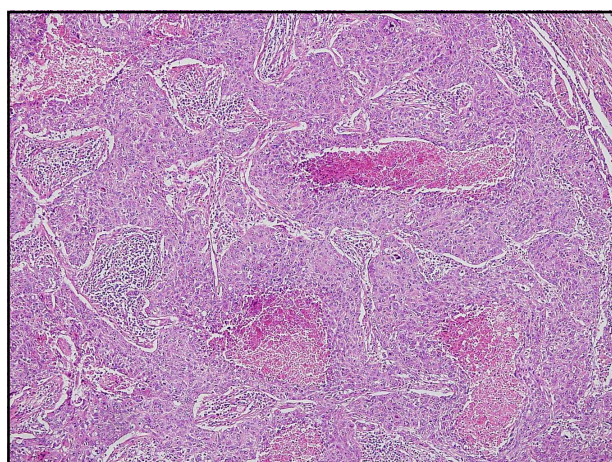
浸潤性腺癌(Invasive adenocarcinoma)

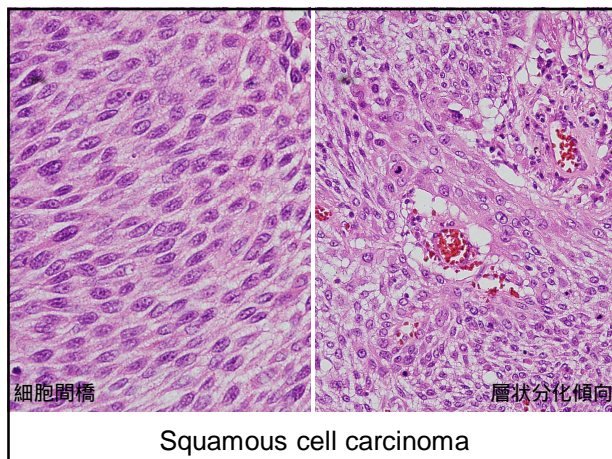
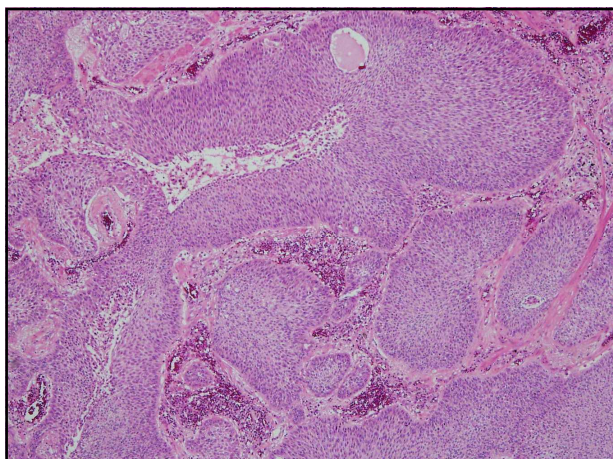
- 従来の混合型腺癌を廃止し、それぞれの組織亜型(置換性lepidic、腺房性acinar、乳頭状papillary、微小乳頭状micropapillary、充実性solid)の占める割合を5%刻みで評価し、最も優勢な組織亜型を診断名に用いる。
- 優勢でない亜型の占める割合も表記する。
- Lepidic patternは多いほど予後が良い。
- Micropapillary patternは少しでもあれば予後不良。

浸潤性粘液腺癌(Invasive mucinous adenocarcinoma)

- 特殊型浸潤性腺癌の1つである。
- 従来の粘液産生性細気管支肺胞上皮癌 (mucinous bronchioloalveolar carcinoma; mucinous BAC)の大部分に相当する。
- 大きさが>3cmあるいは浸潤径が>5mm。
- 非粘液産生性腺癌と異なり、KRAS遺伝子変異が多く、EGFR遺伝子変異が少ない。







Squamous cell carcinoma

扁平上皮癌(Squamous cell carcinoma)

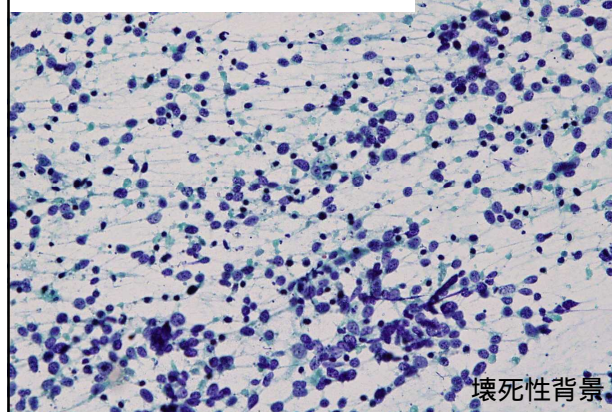
細胞所見

- 背景は壊死性であることが多い。
- 角化型では奇怪な形やオレンジG好性を示す細胞が孤立散在性に出現することが多い。
- 楕円形細胞が長軸方向に沿って流れ状配列を示す。
- 細胞質はライトグリーン好性で厚いが、非角化型は薄いものもある。
- 核は中心性で、クロマチンは濃染性で核小体は目立たないが、非角化型では不整形の核小体が目立つ場合もある。

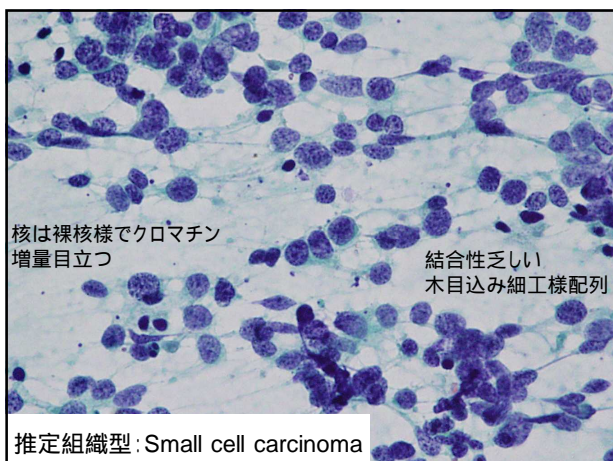
組織所見

- 角化や細胞間橋、層状分化傾向を示す。

【症例3】 70代女性 気管支擦過



壊死性背景



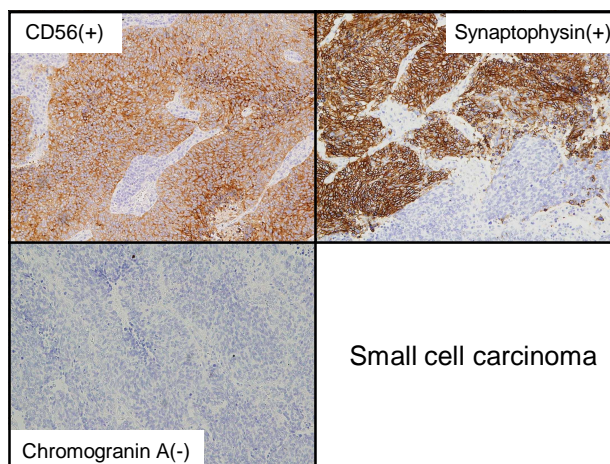
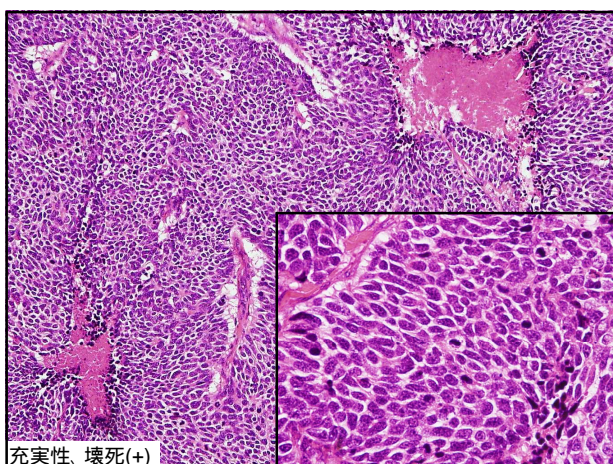
核は裸核様でクロマチン増量目立つ

結合性乏しい木目込み細工様配列

推定組織型: Small cell carcinoma



境界明瞭
45 × 25mm



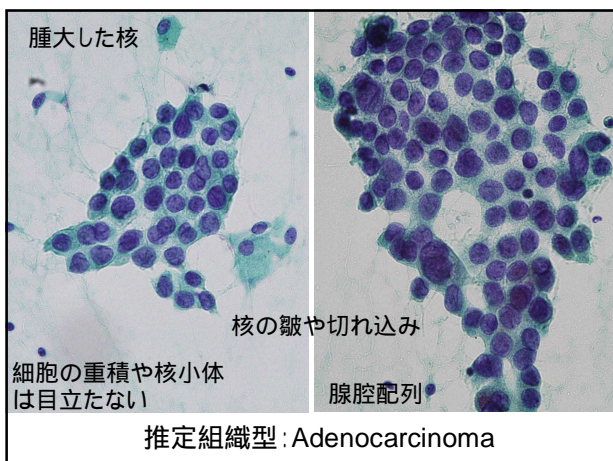
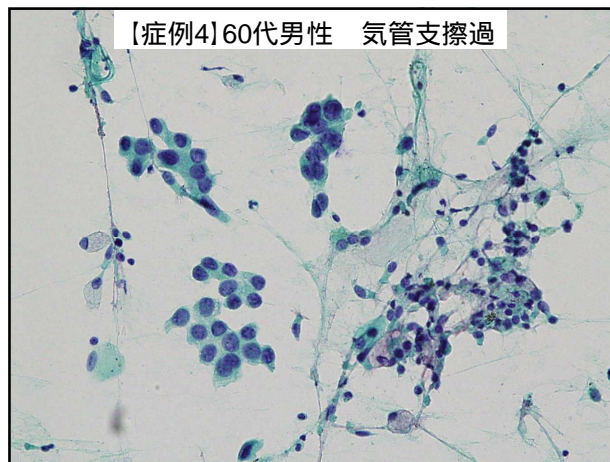
小細胞癌(Small cell carcinoma)

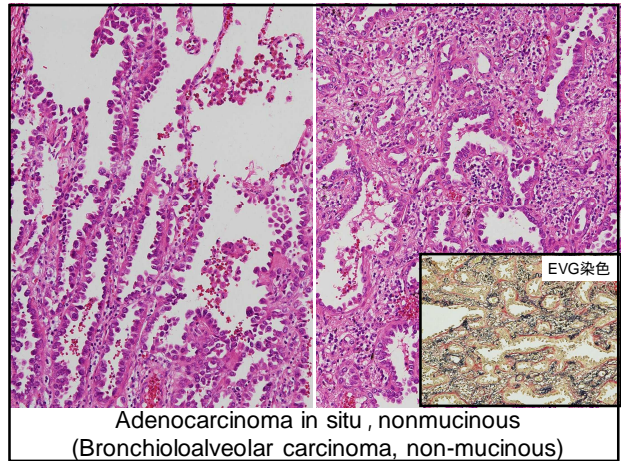
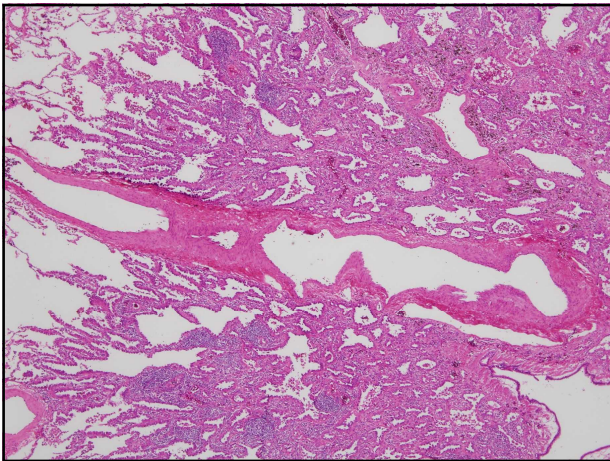
細胞所見

- 背景は壊死性のことが多い。
- 細胞は小型で中型リンパ球大、N/C比が高く裸核様。
- 結合が緩く孤立散在性や木目込み細工様配列を示す。
- 核クロマチンは微細顆粒状で核小体は目立たない。

組織所見

- 充実性、胞巣状、索状配列を示す。
- 細胞は小型でリンパ球の3倍未満、円形～紡錘形でN/Cが著しく高く、細胞境界は不明瞭。
- 核分裂像が平均60-70/10HPFと多い。
- 多くの症例でCD56、chromogranin、synaptophysinが陽性となるが、10%未満の小細胞癌は全ての神経内分泌マーカーが陰性である。





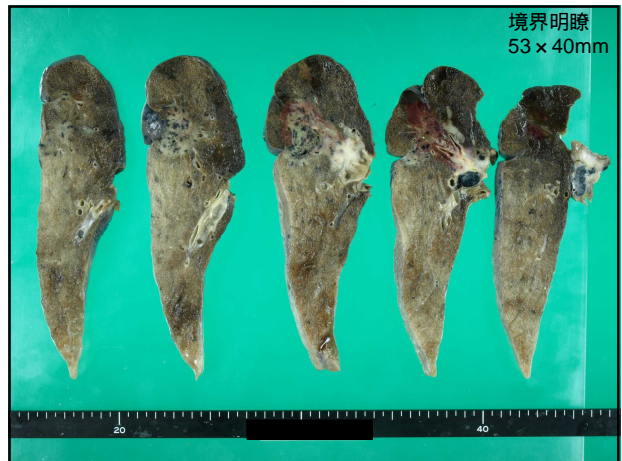
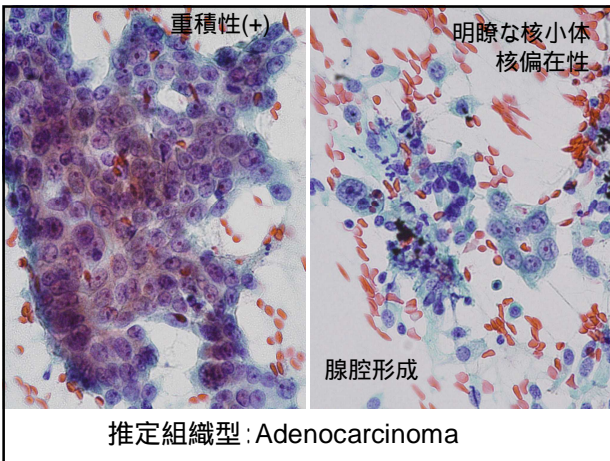
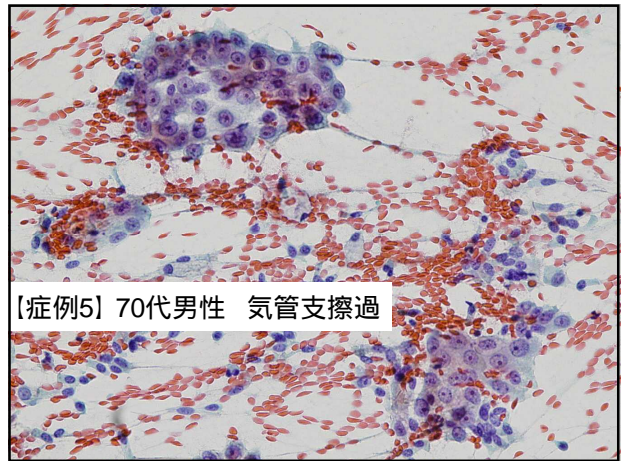
上皮内腺癌, 非粘液産生型
(Adenocarcinoma in situ [AIS], nonmucinous)

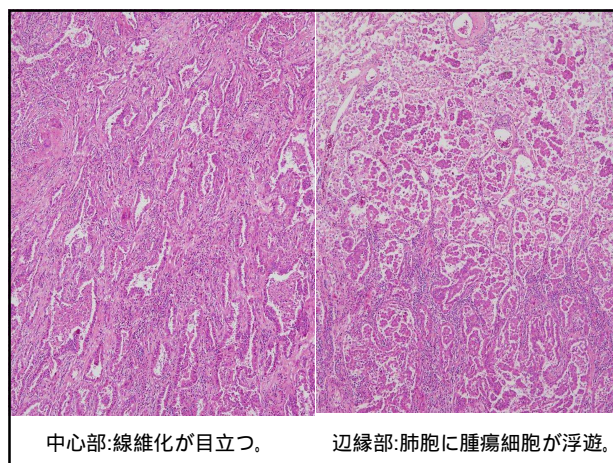
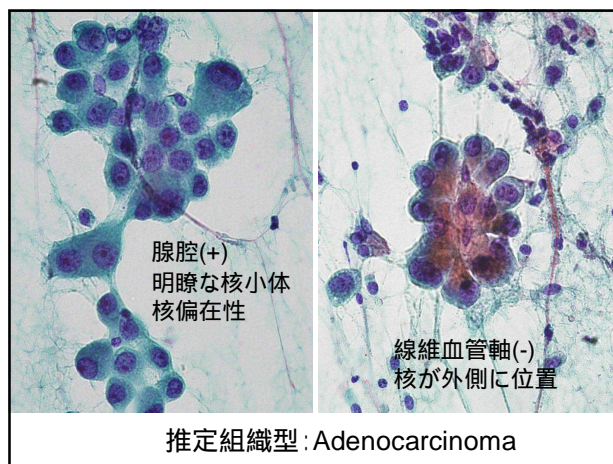
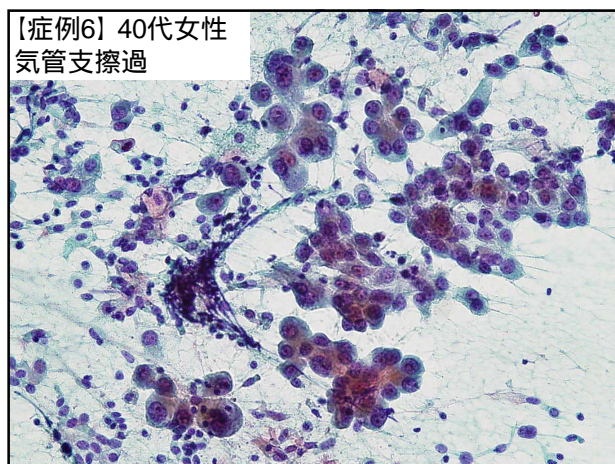
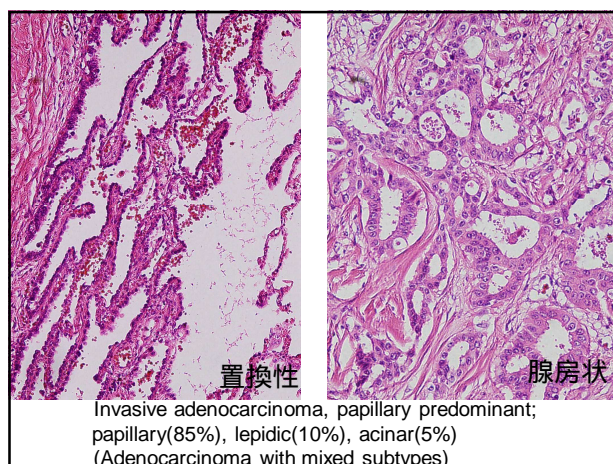
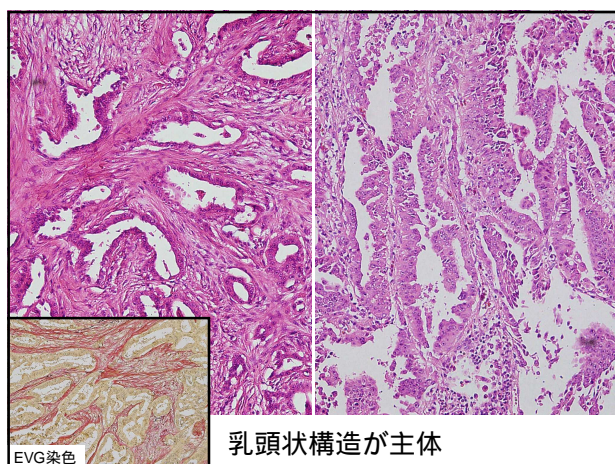
細胞所見

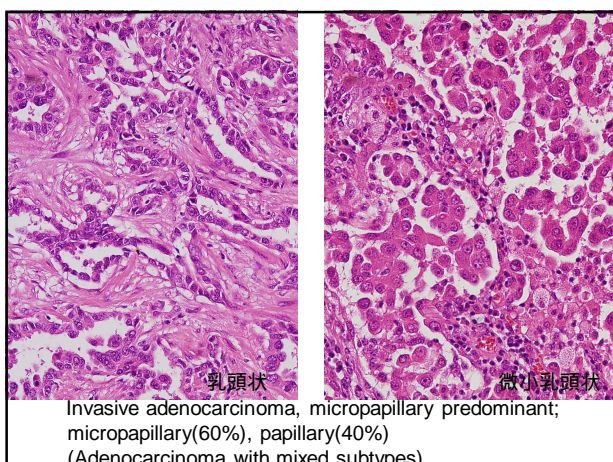
- ・ シート状の小型類円形細胞。
- ・ 通常の腺癌の特徴である重積性構造や核偏在性、明瞭な核小体は認めないことが多い。
- ・ N/C比の増大、核の切れ込みや皺、核内封入体が良性上皮細胞との鑑別になる。

組織所見

- ・ 肺胞上皮置換性に増殖する(lepoid growth)。
- ・ 弾性線維の増加を伴う虚脱の場合は、浸潤癌との鑑別が難しいことがある。







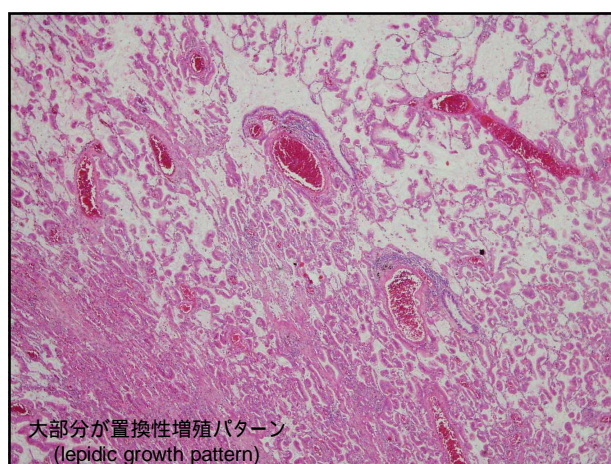
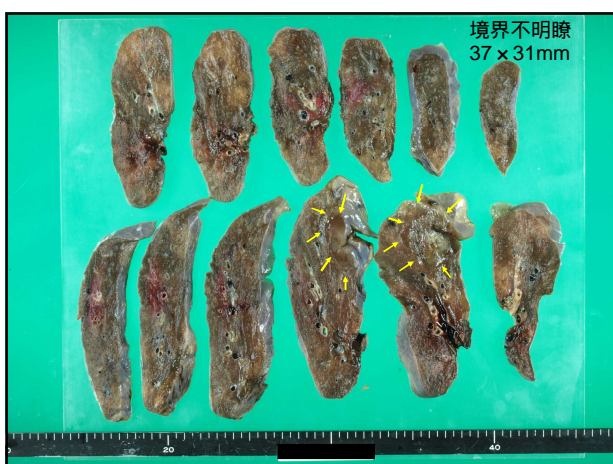
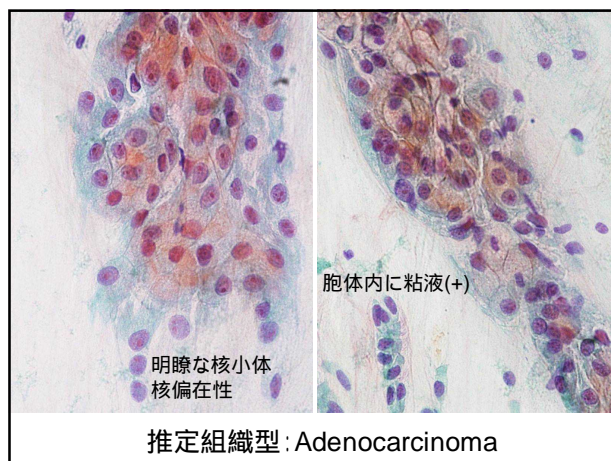
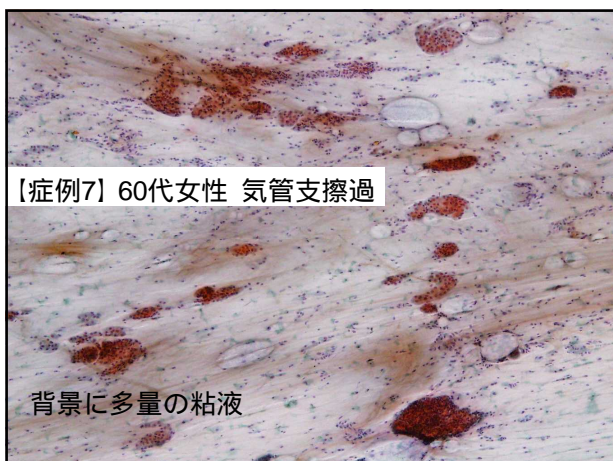
浸潤性腺癌(Invasive adenocarcinoma)

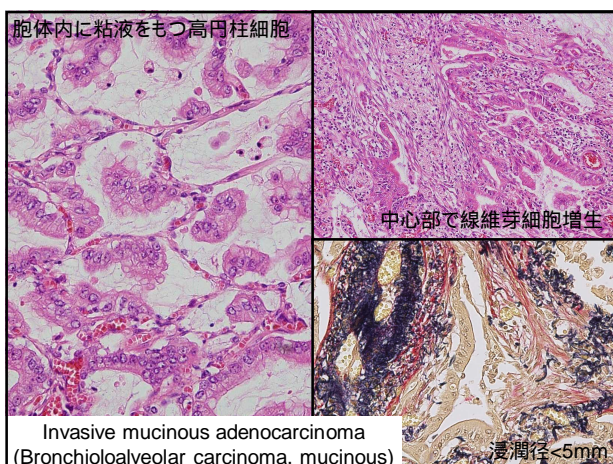
細胞所見

- 乳頭状、シート状の不規則重積性集塊。
- 腺腔形成や柵状配列を示すことがある。
- 細胞質はライトグリーン淡染性、核は類円形、偏在性で切れ込みあり。核クロマチンは細顆粒状。
- 核小体は1~2個が目立つ。

組織所見

- 浸潤を示す所見としては、複雑な乳頭状構造、間質の線維芽細胞の増生があり、EVG染色を施行すると弾性線維の消失と膠原線維の増生を認める。
- Micropapillary patternは、線維血管性の芯がなく花冠状で核は外側に位置した構造である。





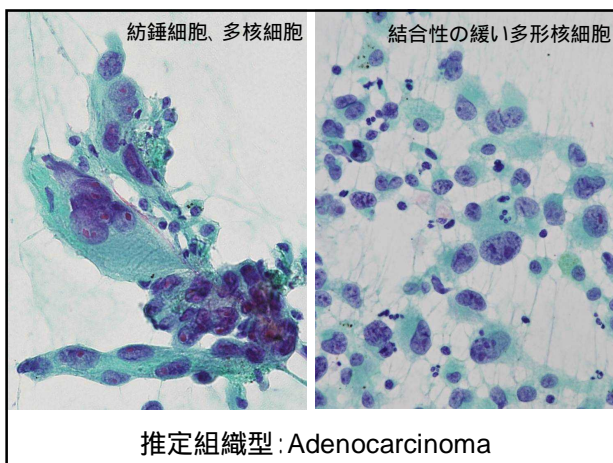
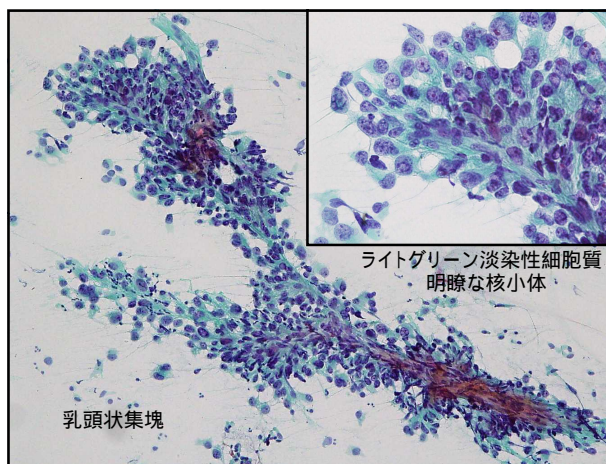
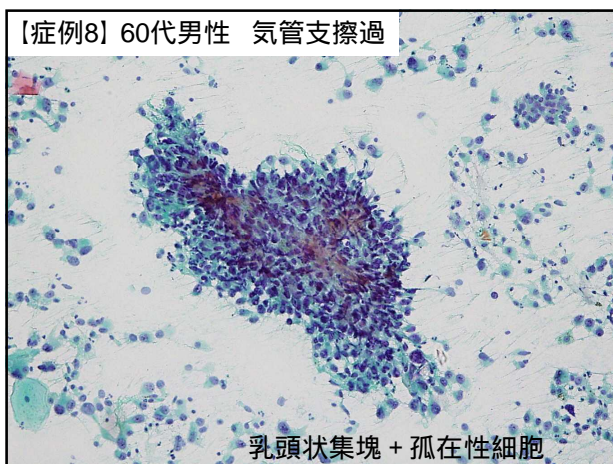
浸潤性粘液腺癌
(Invasive mucinous adenocarcinoma)

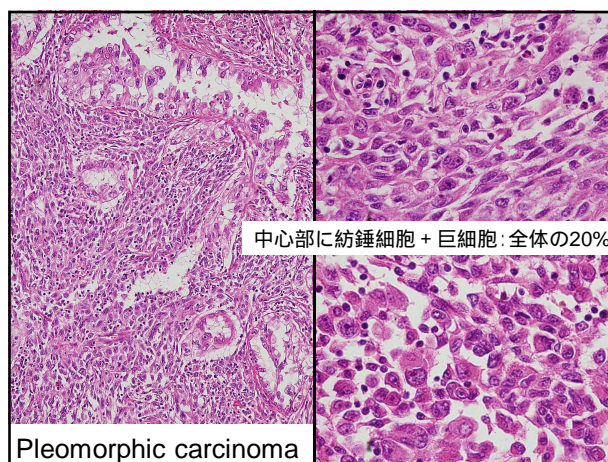
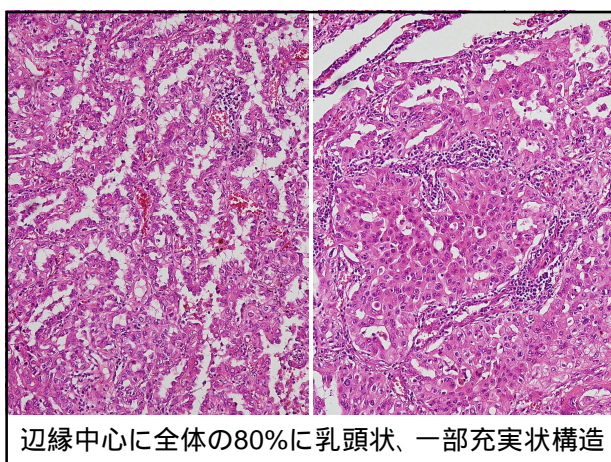
細胞所見

- 背景は粘液性であることが多い。
- シート状や柵状の細胞集塊。
- 細胞境界は明瞭で細胞質内に粘液を含む。
- 核には切れ込みや皺を認める。

組織所見

- これまでのmucinous BACの大部分に相当。
- 大きさが>3cmあるいは浸潤径が>5mm。
- 細胞質に豊富な粘液をもつ細胞から成る。
- 浸潤部では細胞質内粘液が減少する。





多形癌(Pleomorphic carcinoma)

細胞所見

- 腺癌や扁平上皮癌の像とともに、紡錘細胞や巨細胞を認める。
- 紡錘細胞、巨細胞は結合性が緩く、核形不整が目立つ。
- 巨細胞は多核あるいは単核で大型多角形の細胞から成り、明瞭な核小体をもつ。細胞内に好中球やリンパ球をしばしば見る。

組織所見

- 低分化な非小細胞癌であり、紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞のみから成る腫瘍である。
- 紡錘細胞あるいは巨細胞が少なくとも10%を占める。

肺癌の細胞診推定組織型と最終組織型

細胞診推定組織型	最終組織型				
	AD	SCC	SCLC	AS	PC
AD	43	3	0	0	1
SCC	0	17	0	1	1
SCLC	0	0	2	0	0

AD: Adenocarcinoma, SCC: Squamous cell carcinoma, SCLC: Small cell lung cancer, AS: Adenosquamous cell carcinoma, PC: Pleomorphic carcinoma

対象: 市立札幌病院で2008-2012年の5年間に細胞診陽性かつ手術となった原発性肺癌68例(気管支擦過65例、喀痰3例)

まとめ

- 分化の低い扁平上皮癌を細胞診で推定するのは困難である。腺癌を疑っても、流れのある配列を見る場合は、扁平上皮癌の可能性も考慮に入れておくべきである。
- 腺癌の組織亜型は細胞診でもある程度は可能である。
- 腺癌や扁平上皮癌等の細胞像であっても、多形性の核を有する細胞が目立つ場合は、多形癌の可能性がある。