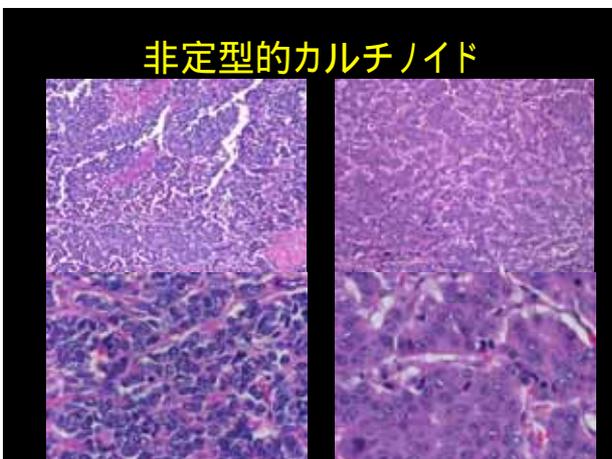
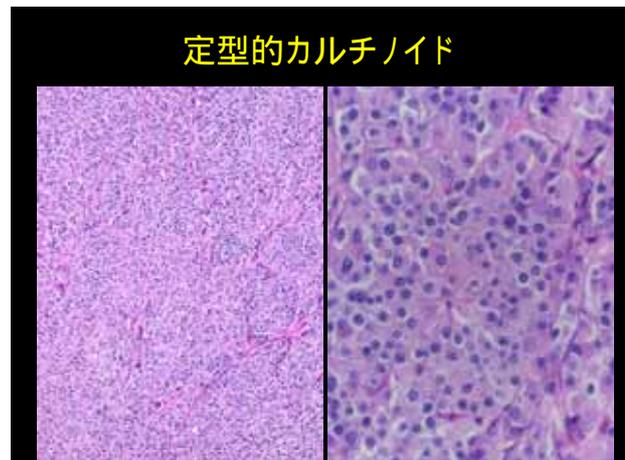


シンポジウム1
小細胞肺癌・LCNECの臨床像
2. 病理像
 千葉大学大学院医学研究院診断病理学
 廣島健三
 第34回肺癌診断会

第2版と2004版の比較

| 第2版 | 2004年版 |
|--|--|
| ・小細胞癌 Small cell carcinoma - 燕麦細胞癌 Oat cell carcinoma - 中間細胞型 Intermediate cell type | ・大細胞癌 - 大細胞神経内分泌癌 Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) ・小細胞癌 Small cell carcinoma |
| ・カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor | ・カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumors - 定型的カルチノイド Typical carcinoid - 非定型的カルチノイド Atypical carcinoid |

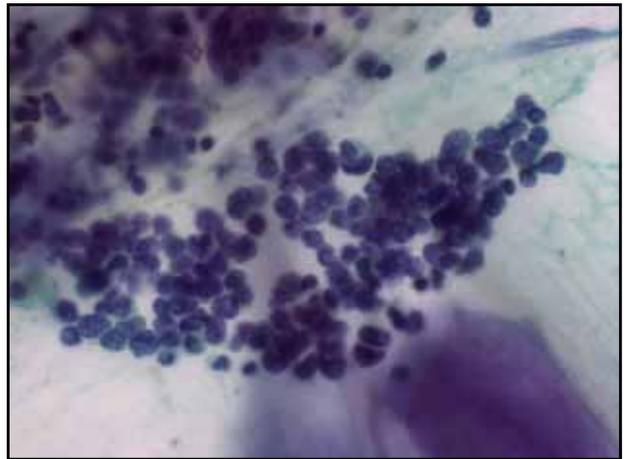
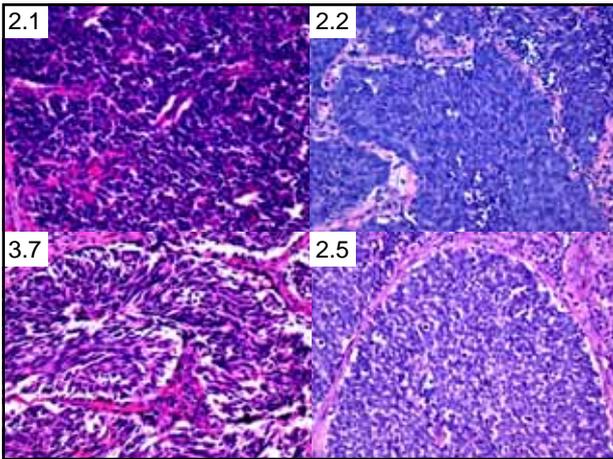
| | 定型的カルチノイド | 非定型的カルチノイド |
|---------------|----------------------------|-----------------------|
| 構造 | 類器官構造、索状、島状、柵状、リボン状、ロゼット構造 | |
| 核分裂像 (10高倍視野) | 0-1 and | 2-10 and/or |
| 壊死 | ない | ある(小さい) |
| 鑑別診断 | Tumorlet (5mm未満) | SCLC, LCNEC (核分裂像 11) |



小細胞癌 (SCLC)

- 胞巣形成、索状配列、辺縁での柵状配列、ロゼット構造を示す。シート状に増殖することも多い。
- 腫瘍細胞はリンパ球の3倍以下
- 核は円形、類円形、紡錘形で、細胞質は少ない。
- 核網は細顆粒状で、核小体はない、あるいは目立たない。
- 細胞境界は不明瞭で、nuclear moldingがみられる。
- 以前用いられた、oat cell carcinoma, intermediate cell typeは用いない。

(WHO, Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 2004)

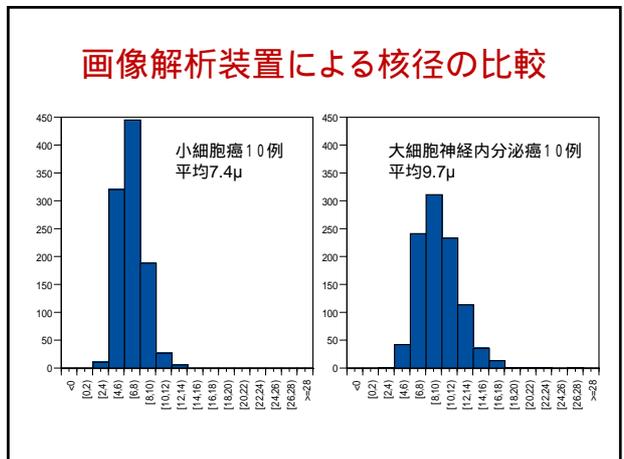
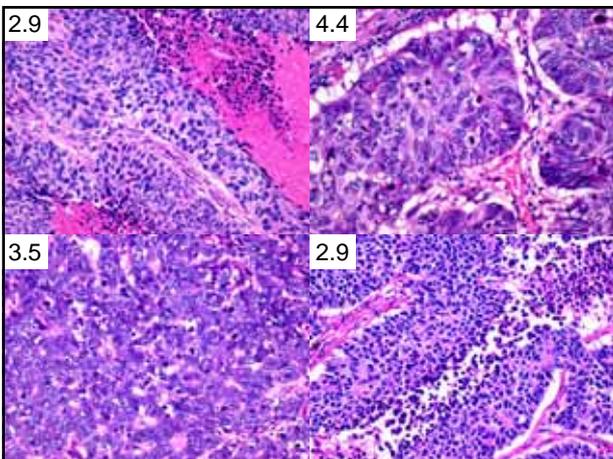


- 小細胞癌の前癌性病変は認識されていない。
- Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)は、tumorletやcarcinoidを合併することがあるが、小細胞癌を合併した報告はない。
- 小細胞癌症例の正常気管支にはLOHを高頻度に認める(小細胞癌の90%, SQは54%, ADは10%)(Wistuba II et al. Clin Cancer Res 2000;6:2604-10)。

大細胞神経内分泌癌 (LCNEC)

- 胞巣形成、索状配列、辺縁での柵状配列、ロゼット構造を示す。
- **腫瘍細胞は大きく、中等度～豊富な細胞質をもつ。**
- **核小体が目立つ。**
- 広範な壊死を認める。
- 免疫染色 (Chromogranin, Synaptophysin, CD56)による確認が必要。

(WHO, Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 2004)



神経内分泌腫瘍(大細胞癌)

| | | Neuroendocrine morphology | |
|--------------------------------|----------|---------------------------|----------|
| | | positive | negative |
| Neuroendocrine differentiation | positive | LCNEC | LCCND |
| | negative | LCCNM | LCC |

LCNEC:large cell neuroendocrine carcinoma
LCCNM:large cell carcinoma with neuroendocrine morphology
LCCND:large cell carcinoma with neuroendocrine differentiation
LCC:large cell carcinoma

小細胞癌,大細胞神経内分泌癌とカルチノイドの比較

| | SCLC, LCNEC | Carcinoid |
|--------|-------------|-----------|
| 年齢 | 高齢 | 若い |
| 性 | 男性 > 女性 | 男性, 女性 |
| 喫煙 | 重喫煙 | 非喫煙者もいる |
| 腫瘍径 | 大きい | 小さい |
| リンパ節転移 | しばしば | まれ |

神経内分泌マーカの発現頻度

| | 大細胞神経内分泌癌 | 小細胞癌 | |
|---------------|-------------|-------------|--------|
| Chromogranin | 10/17 (59%) | 8/22 (36%) | 0.1630 |
| Synaptophysin | 13/17 (77%) | 13/23 (57%) | 0.1910 |
| CD56 | 9/17 (53%) | 21/22 (96%) | 0.0018 |

Hiroshima K et al. Mod Pathol 19:1358-68, 2006

大細胞神経内分泌癌は細胞増殖能が高い

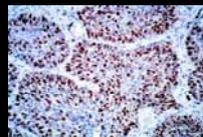


Fig 1. Immunohistochemical staining for anti Ki-67 antibody in large cell neuroendocrine carcinoma. (x 40).

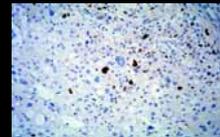


Fig 2. Immunohistochemical staining for anti Ki-67 antibody in classic large cell carcinoma. (x 40).

Iyoda A, Hiroshima K, et al. Ann Thorac Surg 77:1891-5, 2004.

大細胞神経内分泌癌と大細胞癌

| | 大細胞神経内分泌癌 | 大細胞癌 | p Value |
|-------|--------------|--------------|---------|
| 核分裂像 | 100.0 ± 71.6 | 48.0 ± 66.8 | 0.0449 |
| Ki-67 | 41.9 ± 14.2 | 16.8 ± 6.5 | <0.0001 |
| Bcl-2 | 11/20 (55.0) | 0/13 (0) | 0.0016 |
| P53 | 12/20 (60.0) | 10/13 (76.9) | 0.4559 |

Iyoda A, Hiroshima K, et al. Ann Thorac Surg 77:1891-5, 2004.

Genetic changes in the spectrum of Neuroendocrine Lung Tumors

- LOHは悪性度が増すと頻度が高い
 - 3p: TC 40%, AC 70%, LCNEC 83%, SCLC 85%
 - RB gene: TC 20%, AC 22%, LCNEC 62%, SCLC 71%
 - 5q21: TC 0%, AC 25%, LCNEC 46%, SCLC 86%
 - 11q13 (MEN1 gene): TC 44%, AC 50%, LCNEC 71%, SCLC 67%
- p53の異常(LOHと突然変異)も悪性度が増すと頻度が高い(TC 10%, AC 45%, LCNEC 72%, SCLC 90%)
- K-ras突然変異は稀(LCNEC 1/18, SCLC 0/20)

Onuki N, et al. Cancer 85:600-7, 1999.

Loss of heterozygosity (LOH)の頻度

Microsatellite marker 13箇所(D3S1234(3p14.2), D3S1481(3p14.2), D3S1295(3p21.1), D3S1581(3p21.3), D5S407(5q11), D5S410(5q31.3), D5S422(5q33), D9S171(9p21), IFNA(9p21), D10S249(10p15.3), D10S1686(10q22.3), D13S153(13q14), ALE3/P53vst1b(TP53))で検討

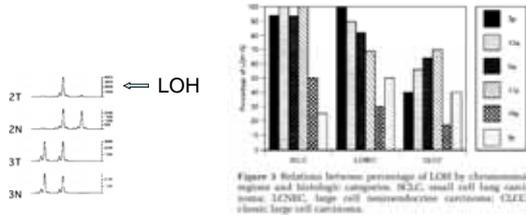


Figure 3 Relation between percentage of LOH by chromosomal regions and histologic comparison. SCLC, small cell lung carcinoma; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; CLCC, classic large cell carcinoma.

Hiroshima K et al. Mod Pathol 19:1358-68, 2006.

Hypermethylation of the p16 Gene



| | SCLC | LCNEC | CLCC |
|----|------|-------|------|
| あり | 0 | 7 | 4 |
| なし | 12 | 11 | 8 |

Methylation-specific polymerase chain reaction (PCR) of the p16 gene. (Lanes 1-4) Large cell neuroendocrine carcinoma. (Lanes 5, 6) Classic large cell carcinoma. (Lane 7) Small cell carcinoma.

Hiroshima K et al. Cancer 100:1190-8, 2004.

各種蛋白の発現頻度 mASH1

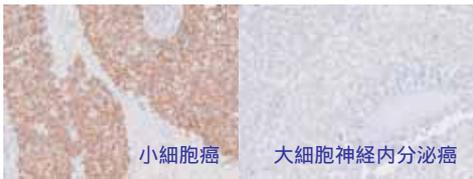


Table 2 Summary of immunohistochemical staining results

| | CLCC | LCNEC | SCLC | Standard | P-value | P-value |
|--------|-------------|-------------|---------------|------------|---------|---------|
| mASH1 | 8/12 (67%) | 10/17 (59%) | 100/110 (91%) | 8/8 (100%) | <0.0001 | 0.0027 |
| nestin | 8/12 (67%) | 10/17 (59%) | 5/12 (42%) | 8/8 (100%) | 0.0336 | 0.0022 |
| TTF-1 | 8/12 (67%) | 10/17 (59%) | 10/12 (83%) | 8/8 (100%) | 0.0142 | 0.0006 |
| gata | 8/12 (67%) | 10/17 (59%) | 5/12 (42%) | 8/8 (100%) | 0.0039 | 0.0017 |
| gata | 11/12 (92%) | 10/17 (59%) | 22/24 (92%) | 2/2 (100%) | 0.0016 | 0.0030 |
| P16 | 8/12 (67%) | 10/17 (59%) | 0/12 (0%) | 8/8 (100%) | <0.0001 | 0.0002 |

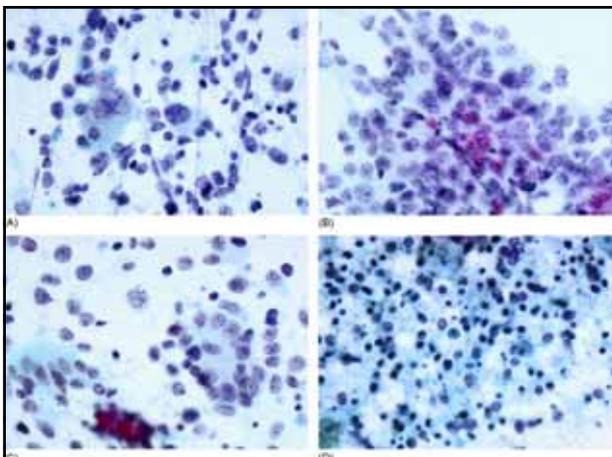
CLCC, Classic large cell carcinoma; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; SCLC, small cell lung carcinoma.
*Reference of the frequency of expression among four subtypes of lung carcinoma.
*Reference of the frequency of expression among high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung.

Hiroshima K et al. Mod Pathol 19:1358-68, 2006.

LCNECの細胞像



- 壊死性背景、pyknoticな細胞、核線。
- 塊形成、ロゼット様構造。孤立性。
- 細胞の大きさは中-大型。細胞の形は円形/類円形または多角形。多形性。
- 大型の細胞が出現する。
- 核は円形/類円形。核膜:均一で薄い。核のクロマチン:細顆粒状または粗顆粒状。核分裂像。
- 核小体:1-2個 or 不明瞭



大細胞神経内分泌癌の臨床像

- 多くは切除標本で診断される
 - 以前は低分化の腺癌あるいは扁平上皮癌, 小細胞癌, 非典型的カルチノイドに入れられていた
- 全肺癌の2~3%
- 男性 > 女性。
- 高齢者。重喫煙者
- CT所見:境界鮮明, 分葉状, 石灰化やair bronchogramはみられない。
- 腫瘍マーカー(CEA, NSE, Pro-GRP)

神経内分泌腫瘍の治療

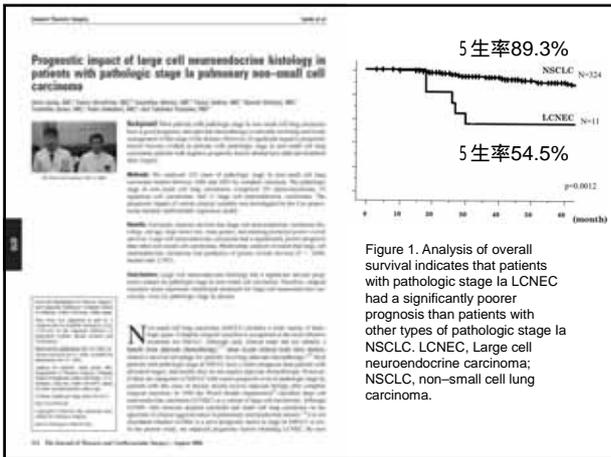
| 組織型 | 手術 | 化学療法 | 放射線療法 |
|----------------|------------------|------------------|-------------------|
| 定型的 カルチノイド | Primary approach | Not proven | Not proven |
| 非定型的 カルチノイド | Primary approach | Not proven | Not proven |
| 小細胞癌 | Controversial | Primary approach | Effective focally |
| 大細胞神経 内分泌癌 | If resectable | Promising | Effective focally |

Fiederl DB. Curr Opin Pulm Med 8:275-80, 2002.

大細胞神経内分泌癌の予後

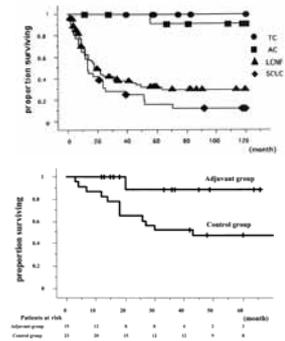
| Author | 5-Year Overall Survival Rate (in Stage I) | Year |
|----------------------------|---|------|
| Travis and colleagues | 27% | 1998 |
| Iyoda and colleagues | 35.3% | 2001 |
| Skuladottir and colleagues | 15% | 2002 |
| Takei and colleagues | 57% (67%) | 2002 |
| Paci and colleagues | 21.2% (27%) | 2004 |
| Battafarano and colleagues | 30.3% (33.3%) | 2005 |
| Rossi and colleagues | 27.6% (33%) | 2005 |
| Asamura and colleagues | 40.3% (57.8%) | 2006 |
| Veronesi and colleagues | 43% (52%) | 2006 |

Iyoda A, Hiroshima K, et al. Ann Thorac Surg 84:702-7, 2007.



神経内分泌腫瘍の術後の予後

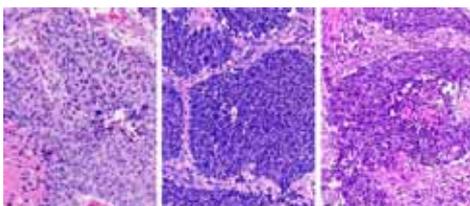
- カルチノイドの予後は良好である
- 大細胞神経内分泌癌は小細胞癌と同様に予後が悪い
- 大細胞神経内分泌癌に化学療法を加えた症例は加えなかった症例に比べて予後が良好である



Iyoda A, Hiroshima K, et al. Cancer 91:1992-2000, 2001, Ann Thorac Surg 82:1802-7, 2006.

Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis

Koiso Hirokazu¹, Akira Iiyama², Takashi Ohata³, Kiyoshi Nakayama⁴, Takahiko Iizawa⁵, Hirohisa Kido⁶, Eisuke Taniwaka⁷, Takahiko Fujiwara⁸ and Yukio Nakatani⁹



HGNCの病理診断が病理医間で一致しない理由

- 小さな挫滅が加わった標本、固定不良、切片作成不良。SCLCからLCNECまで腫瘍細胞の大きさのスペクトラムがある(Travis et al. 1991 Am J Surg Pathol)
- SCLCに大きな細胞が出現すると、mixed small-cell/large-cell carcinomaと診断する病理医がいる(Travis et al.1998 Hum Pathol)
- Borderline caseが存在する(Asamura et al. 2006 J Clin Oncol, Hiroshima et al. 2006 Mod Pathol)