

肺の神経内分泌腫瘍、特に大細胞神経内分泌癌について

兵庫県立がんセンター病理診断科 大林千穂

かつて肺の未分化な腫瘍として大型の細胞からなるものと小型の細胞からなるものがあり前者を大細胞癌と呼んだ。後者はその細胞形態から燕麦細胞癌や小細胞癌(SCLC)と命名されたが、臨床症状から神経内分泌(以下NE)性格を有する疑いがもたれていた。その後電顕で神経内分泌顆粒が形態的に証明され、さらに免疫染色が日常的に使われるようになり、小細胞癌以外にもNE性格を有しているものが有ることが判明した。1999年のWHO第3版ではNE腫瘍の解説に多くの頁がさかれ、大細胞神経内分泌癌 large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) が組織型として加えられた。LCNECは次の様に特徴付けられる。1) HE標本でSCLCが無構造であるに対して organoid nesting、palisading、rosettes、trabeculae といった構造がみられる、2) 分裂像が $11/2 \text{ mm}^2$ 以上、平均 $70/2 \text{ mm}^2$ と非常に多い、3) 広範な壊死がある、4) NE性格を示す細胞像で、核がリンパ球の3倍以上の大きさで、N/C比が低く、核質は粗でしばしば核小体を持つが核質が繊細で核小体を欠くこともある、5) 免疫染色や電顕でNE性格が証明され。免疫染色でのNEマーカーは chromogranin、synaptophysin、NCAM が推奨され、陽性が1種にしか得られなくともよい。陽性細胞の量や強さの基準はないが、我々は形態的にNE細胞と認識したならば、小数の細胞のみでも明らかな陽性所見があればLCNECと診断している。術前の経気管支生検や細胞診での診断は極めて難しく、SCLC、非SCLC(低分化な扁平上皮や腺癌、類基底細胞癌など)両方ともに鑑別を要す。さらにLCNECの2-3割が combined type であり、このことも術前診断を困難にしている。「疑い」を持つことは比較的容易であるが、峻別し、断定することは極めて困難で、我々の施設では2年間19例のLCNEC切除症例中、術前に確定診断したものは生検2/11症例、細胞診2/14症例にすぎない。

LCNECは生物学的態度や組織・細胞像の類似性からSCLCとともに高悪性度NE腫瘍として括られるべきであろうが、2004年のWHO分類でも大細胞癌の亜型として取り扱われている。これはLCNECの治療法がSCLC、非SCLCいずれにすべきか未だ確立されていないからである。LCNECの予後はSCLCと同様に悪く、手術のみではI期でも5生率18%とされる。現時点では非小細胞癌同様切除が中心とし、病理病期IA期症例を含めて小細胞癌に準じた術後補助化学療法を加えた集学的治療が行う施設が多いが、未だ十分なコンセンサスはない。