

<特集「肺がんの診断と治療 up-to-date」>

肺癌の病理診断 up-to-date: 肺癌の病理診断における現状と課題

武田 奈央子^{*1}, 宮川 文²

¹京都府立医科大学大学院医学研究科臨床病理学

²京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学

Current Updates and Challenges in the Pathological Diagnosis of Lung Cancer

Naoko Takeda-Miyata and Aya Miyagawa-Hayashino

¹*Department of Surgical Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

²*Department of Pathology and Applied Biology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬といった新規薬剤の登場，ならびに周術期治療の確立を含む治療法の進歩に伴い，病理診断に求められる役割は一層多様化している。本稿では，肺癌病理診断の基礎となる組織型分類の要点や，本年改訂された UICC/AJCC 肺癌 TNM 病期分類第 9 版ならびに肺癌取り扱い規約第 9 版における主な変更点について概説する。近年増加傾向にある術前治療後の肺切除症例の治療効果判定の実際や，個別化治療の実践に不可欠ながんゲノム医療における組織検体の適切な取り扱いについても概要を示す。加えて，術中迅速診断の要点や，近年著しい発展を遂げているデジタルパソロジーの動向についても触れることとする。

キーワード：肺癌，病理診断，治療効果判定，分子診断，デジタルパソロジー。

Abstract

With the advent of novel therapeutic agents such as molecular targeted therapies and immune checkpoint inhibitors, as well as the establishment of perioperative treatment strategies, the roles required of pathological diagnosis in lung cancer have become increasingly diverse.

This article provides an overview of key points in histological classification, which forms the foundation of lung cancer pathology, along with the major revisions introduced in the 9th editions of the UICC/AJCC TNM staging system and the General Rules for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer.

In addition, it addresses the current practice of assessment of pathological response after neoadjuvant therapy, which has been increasing in recent years, and the proper handling of tissue specimens for genomic medicine, which is essential for the personalized treatment.

令和 7 年 9 月 9 日受付 令和 7 年 9 月 10 日受理

*連絡先 武田奈央子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地

nmiyata@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.134.10.613

Furthermore, the key points of intraoperative consultation and recent developments in the rapidly evolving field of digital pathology are also briefly discussed.

Key Words: Lung cancer, Pathological diagnosis, Pathological response, Molecular diagnosis, Digital pathology.

はじめに

肺癌は、本邦における癌死亡率の第一位を占めており、罹患率も増加傾向にあるが、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場や周術期治療の確立により、その5年生存率は大幅に改善している¹⁾。治療法の進歩に伴い、病理診断の役割も多様化してきており、標準治療の選択のための良悪性の鑑別、組織型分類、病期分類のみならず、分子レベルでのドライバー遺伝子異常の検出やその解析対象となる検体の質と適切な取り扱いなど多岐にわたる。

肺癌の病理診断

1. 肺癌の組織型分類について

肺癌の組織型分類は、2021年に改定されたWHO分類（第5版）に基づいて行われており、腺癌（非粘液性腺癌／粘液性腺癌／その他特殊型）、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、肉腫様癌、唾液腺型腫瘍、神経内分泌腫瘍に大別されており、神経内分泌腫瘍にはカルチノイド、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌が含まれる。これらの他に、新たに分子生物学的な疾患概念としてThoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor と NUT carcinoma がその他の上皮性腫瘍のカテゴリーとして組み入れられている²⁾。

腺癌は、浸潤の程度により Adenocarcinoma

in situ (AIS), Minimally invasive adenocarcinoma (MIA)、浸潤性腺癌に分類される。AIS と MIA の除外基準として、Spread through air space (STAS) や胸膜浸潤、脈管侵襲、神経周囲侵襲の存在が挙げられる。浸潤性非粘液性腺癌ではさらに、増殖パターンによるサブカテゴリーが設けられ、それを利用したグレード分類が適用されている（表1）。肺腺癌ではそれぞれの増殖パターンが腫瘍内にヘテロに混在することが多く、優勢パターンによる亜分類では、予後を反映しない。今回のグレード分類では高悪性度成分の占める割合が重視されている。すなわち、充実性、微小乳頭状／filigree、篩状型、複雑腺系型は高悪性度成分とされ（図1）、これらの成分が病変の20%以上を占めるものをG3、これらの成分が20%未満のものうち、置換性増殖が主体のものをG1、腺房型／乳頭状増殖が主体のものをG2に分類する。このグレード分類は、これまでに提唱されてきた核や細胞学的グレード、STASの存在、壊死などの予後不良因子を取り入れたモデルよりも優れており、病理医間の診断一致率も確認されており、予後予測に有用である³⁾。

一方で、扁平上皮癌では、腺癌のように確立された悪性度のグレード分類は存在せず、角化型、非角化型、類基底細胞型、リンパ上皮癌に亜分類されている。簇出や孤在性増殖、核の直径などが予後不良と関連していると報告されて

表1. 浸潤性非粘液性腺癌におけるグレード分類

Grade	分化度	高悪性度成分	優勢パターン
1	高分化	20%未満	置換性増殖
2	中分化	20%未満	腺房型/乳頭状増殖
3	低分化	20%以上	—

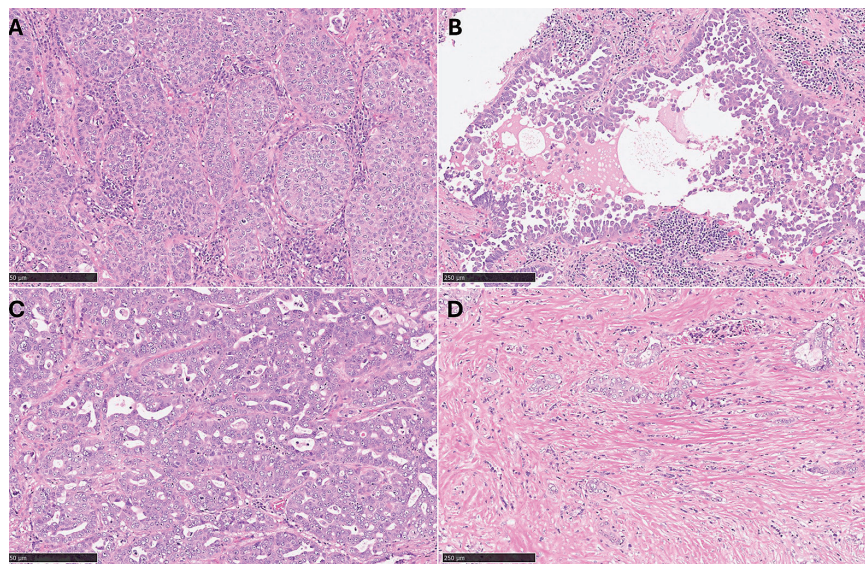


図1. 浸潤性非粘液性腺癌における高悪性度成分の組織像 (HE, ×100) (A) 充実型 (B) 微小乳頭型 (C) 篩状型 (D) 複雑腺系型

オンライン版はカラー掲載

いるが、さらなる検討が望まれる⁴⁾⁵⁾。

2. 肺癌取り扱い規約第9版の変更点及び病期分類と浸潤径について

国際対癌連合／米国癌合同委員会 (UICC/AJCC) による肺癌 TNM 分類 (第9版) を受けて、2025年1月に肺癌取り扱い規約第9版が発行された。T 因子は、第8版からの変更はない。N 因子は N2 が N2a (single station) と N2b (multiple station) に細分化された。M 因子に M1c1 (胸腔外の single organ system への転移) と M1c2 (胸腔外の multiple organ system への転移) が追加されている⁶⁾。近年の縮小手術の一般化に伴い、部分切除検体や区域切除検体に関して、新たに切除マージンまでの距離 (rm) の記載が求められるようになった⁷⁾。

腺癌に関しては、前述のとおり pT0 (AIS) や pT1mi (MIA) が存在し、これらは完全切除により5年生存率は100%と予後良好である⁸⁾。腺癌では、pT 因子は、AIS と定義される置換性増殖領域をのぞいた浸潤癌成分領域の径により規定されており、置換性増殖と浸潤性増殖の鑑別が病理病期分類の上で、重要となって

くる。しかしながら、浸潤径の評価は病理医間の診断一致率が低いことが知られている⁹⁾¹⁰⁾。肺腺癌の浸潤様式として、肺癌以外の臓器における一般的な浸潤様式である間質浸潤の他に、肺特有の浸潤様式として気腔への浸潤があげられる。既存の肺胞構築の破壊がみられるかどうか (間質浸潤) や、癌細胞が気腔内に pile up しているかどうか (気腔への浸潤) の判定には主観的な要素も強く、世界肺癌学会 (IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer) 病期分類委員会では、この診断一致率を改善するために、浸潤部の大きさを測定する上での再現性のある最良の方法や、改善策について、さらなる研究を推奨している¹⁰⁾。

また、扁平上皮癌に関しては、上皮の厚みがどれほどあれば、気腔への浸潤とするか定義が存在しない。そのため、扁平上皮癌成分が間質浸潤を伴わずに上皮内進展しているように見える場合であっても、現状ではその領域は浸潤径に計上している。

3. 生検・細胞診での組織型判定

肺癌患者のおよそ半数以上が手術不能進行癌

として発症し、薬物療法や放射線治療が行われる。薬物療法の選択の上で、正確な組織型の決定が重要である。生検検体では、採取量が少ない場合も多く組織形態のみでは組織型の判別が困難な症例も少なくない。しかし、「非小細胞癌、NOS (not otherwise specified)」という曖昧な診断名は治療選択肢に直接的な影響を及ぼすため、免疫染色や特殊染色を追加し、可能な限り特定の組織型に分類することが求められる¹¹⁾。明らかな腺上皮・扁平上皮への分化がみられない場合には、TTF-1, p40, Napsin Aなどの免疫染色や粘液染色を適切に組み合わせ、可能な限り、亜型分類に努める必要がある¹²⁾。ただし、分子診断施行の余地を残した必要十分な検索が重要である。

また、AISやMIA、大細胞癌、腺扁平上皮癌、肉腫様癌などの、腫瘍の定義上、病変全体の評価が必要な組織型は、生検診断では診断名には使用しない(生検では診断できない)。これらの成分が見られた場合には、特徴的所見を付記する。また、印環細胞癌の形態をとる場合には、*ALK*や*ROS1*融合遺伝子を持つ腺癌の可能性があり、付記することが望ましい¹³⁾(図2)。

4. 術前治療後の組織学的効果判定

数年前までは、肺癌術前治療は、化学放射線治療や化学療法のみであったが、近年では免疫チェックポイント阻害薬や分子標的治療薬などの著明な治療効果の期待できる薬剤が登場し、これらの治療後の病理診断の機会も増えてい

る¹⁴⁾。これらの治療後に共通する変化として、腫瘍壊死、コレステリン裂隙の形成、泡沫細胞や異物巨細胞の出現、線維化などが挙げられ、これらの変化を伴い既存の肺胞の構造が消失している領域を腫瘍床 Tumor bed と呼ぶ。組織学的治療効果判定基準として、従来の5段階評価(Ef.0, 1a, 1b, 2, 3)に加えて、Tumor bedにおける残存生存腫瘍 Residual viable tumor (RVT)の割合を評価する。RVT 10%以下は病理学的著効 Major pathological response (MPR)、リンパ節を含め採取した全ての材料で腫瘍の残存が認められないものはPathologic complete response (pCR)と定義され、pCRでは治療の種類に関わらず、良好な予後が期待できる¹⁴⁾。

一般的に、化学放射線療法後には、腫瘍細胞は大型化し、核の形状不整が目立つとされるが¹⁵⁾、分子標的薬治療後の組織学的変化に関して、詳細を述べた報告は少ない¹⁴⁾¹⁶⁾。自験例では、分子標的治療薬投与後の腫瘍細胞異型性の減弱を経験しており、残存腫瘍の評価には免疫染色の併用が望ましいと考えている(図3)。

分子診断に向けた検体の取り扱いと前処理

1. ガンゲノム医療における病理検体の重要性

ガンゲノム医療は、大きくコンパニオン診断薬(CDx)とガンゲノムプロファイリング検査(CGP)に分けられる。現在、日本で保険承認されている組織を対象とした次世代シーク

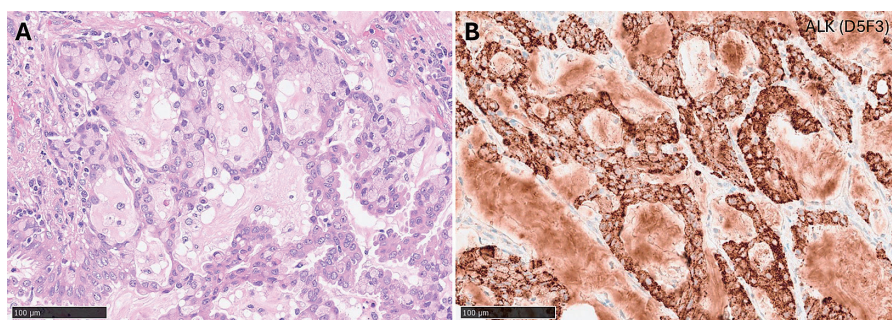


図2. *ALK*陽性肺腺癌の組織像 (A) Mucinous cribriform patternを示し、印環細胞癌成分が混在(HE染色, ×200) (B) ペンタナ OptiView *ALK* (D5F3) 陽性(×200)

オンライン版はカラー掲載

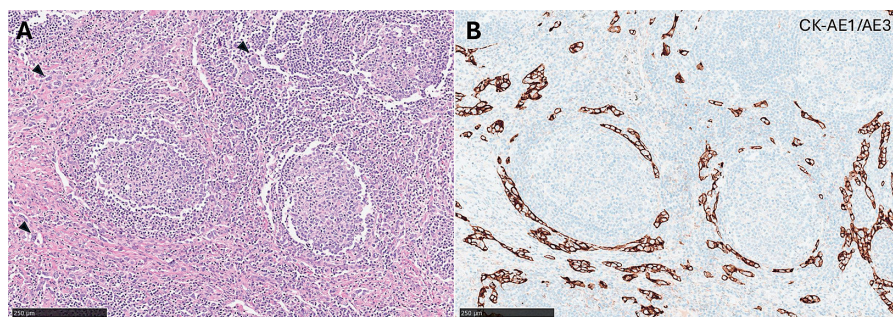


図3. EGFR-TKI 治療後の転移リンパ節の組織像。(A) 形態的に癌巣は認識できないが、軽度の核腫大を示す異型細胞(矢頭)がリンパ球に混じて観察される(HE, $\times 100$)。(B) サイトケラチン(AE1/AE3)免疫染色によって顕在化した腺癌細胞が、索状や小集塊状に確認される($\times 100$)。

オンライン版はカラー掲載

エンサー(NGS)を用いたがんゲノム医療では、その汎用性の高さから、日常病理診断で用いるホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE: formalin fixed paraffin embedded)検体がゲノム解析に使用されている。そのため、将来のがんゲノム医療への検体提出を見据えた日常診療における検体品質の担保が重要である。

FFPE 検体には、検体内の腫瘍細胞割合を確実に把握できるというメリットがある一方で、長時間のホルマリン固定や経年劣化により塩基の化学修飾や人工的な塩基置換を起こすことが知られている。核酸品質を保つためにプレアナリシス段階の日常診療における適切な病理検体の取り扱いの要点を以下に記す。詳細は、日本病理学会の作成した「ゲノム研究用・診療用病理組織検体取り扱い規定」に記載されており参照されたい¹⁷⁾。

2. 日常診療での病理検体の取り扱い(プレアナリシス段階)

ゲノム検査に提出する前段階は、プレアナリシス段階と呼ばれ、①固定前プロセス、②固定プロセス、③固定後プロセスに分かれる。

①固定前プロセスは主として臨床医が担当する。固定前プロセスにおける要点は検体摘出後、速やかに固定液に浸漬し、室温保持をできるだけ回避することである。検体採取後、どうしても固定までに時間を要する場合は、冷蔵保存が

望ましい。

②固定プロセスは臨床医から病理検査室に検体管理がバトンタッチされる段階である。固定プロセスにおいては、室温にて検体体積の10倍量相当の10%中性緩衝ホルマリン固定液に浸漬する。肺葉切除検体では気管支断端や肺動脈断端から固定液を灌流し、肺を十分拡張させることが肝要である。喀痰などが貯留していると、肺の拡張が不十分になる場合があるが、その場合は、腫瘍を穿刺しないよう注意した上で、注射器を用いて肺に直接注入しても良い。固定時間は、6～48時間が推奨される。短すぎると未固定、長すぎるとDNA/RNAの断片化・塩基置換アーチファクト生成が進行する。

③固定後プロセスは、組織の固定後からFFPE 検体が作製されるまでであり、主として病理検査室及び病理医が担当する。その要点は、他検体のコンタミネーションの防止である。症例ごとにナイフの刃を交換する、切り出し台の清拭を行うなどの注意が必要である。切り出し時点での腫瘍含有率の高いブロックの作製、骨などを含む脱灰が必要な検体に関しては脱灰の不要な腫瘍領域のみが含まれるブロックの作製なども必要に応じて行なっている。脱灰が避けられない場合には、核酸へのダメージの少ない中性脱灰液を使用する。作製されたFFPE ブロックは湿度管理のなされた室温で保管する¹⁷⁾。

3. がんゲノム検査への検体提出における病理検体の取り扱い（アナリシス段階）

プレアナリシス段階を経て、実際にがんゲノム検査が実施される段階をアナリシス段階と呼ぶ。組織検体でNGS解析を行う際のアナリシス段階では、FFPE検体から新たにHE標本と未染標本を作製する。標本の作製は検査技師が担っており、この際にも、コンタミネーションに留意した検体の取り扱いが重要である。適切なFFPE検体の選定は、「品質」「腫瘍細胞数」「腫瘍細胞割合」に注意を払いつつ病理医が行っている。FFPEの長期保管では、DNA/RNAが劣化し、5年以上経過した検体では高品質の核酸が得られる率は10%未満、遺伝子パネル解析成功率は50%未満となる。そのため、3年以内の検体使用が望ましい。一般的に、NGS解析のためには、20~30%以上の腫瘍細胞割合が必要であり、リンパ球の混在が多い場合や、非腫瘍成分が多く含まれている場合などは、病理医の指示による腫瘍部位のマニュアルダイセクションが必要になることもある。生検検体などで腫瘍細胞数が少ない場合には、多数の未染標本を作製することで、検査の成功率を上げる工夫が必要となる¹⁷⁾。

4. 体外診断薬を用いた分子病理学的診断

非小細胞肺癌（NSCLC）では、進行・再発症例のみならず、術前においてもドライバー遺伝子やPD-L1の発現の有無に基づいた治療戦略が検討されるようになってきている。分子標的治療薬を使用する際にはコンパニオン診断が必須であり、確実なドライバー遺伝子異常の検出が患者の予後を左右する。従来、NSCLCに対するコンパニオン診断は単一遺伝子検査を用いて行われていたが、近年ではマルチCDxが保険収載され、「肺癌診療ガイドライン2024年版」においても、進行・再発NSCLCにおける初回治療前の遺伝子診断は、マルチCDxを用いることが強く推奨されている。一度の検査で同時に多数のドライバー遺伝子の検索が可能というメリットがあるが、多くのNGSはアンプリコン法であり、プライマーに設定されていない未知の融合遺伝子に関しては検出がで

き、融合パートナーによっては、偽陰性となる場合もあり、注意が必要である。ALK融合遺伝子に関しては、マルチCDxで陰性であっても、臨床的・形態的に疑われる場合には、単一遺伝子検査を追加することが推奨されている¹⁸⁾。

年々、新たなマルチCDxが保険収載されてきており、必要な腫瘍細胞割合や核酸量などは検査毎に異なるため、情報のアップデートが病理医にも求められる。各CDxの特徴は表の通りである（表2）。

4. がんゲノムプロファイリング検査（CGP）

保険診療では、CDxはNSCLCの初回治療前から使用できる一方、CGPは標準治療の終了時（あるいは終了見込み時）の使用に限られる。またCGPはゲノム異常の包括的理解に基づき治療方針を決定する検査であるため、ゲノム医療やがん薬物療法の専門家や遺伝性疾患に対応できる遺伝医療の専門家、常勤の病理医などにより構成されるエキスパートパネルでの検討が必須となる（検査実施はがんゲノム医療中核拠点／拠点／連携病院に限られる）。エキスパートパネルにおける病理医の役割としては、形態と遺伝子異常を踏まえた病理診断の確認、腫瘍細胞比率の妥当性の判断、バリエーション頻度（VAF）と腫瘍細胞比率からLOH（loss of heterozygosity）の有無や体細胞／生殖細胞のいずれのバリエーションであるかの推定、検出されたバリエーション（体細胞・生殖細胞）の臨床的・生物学的意義づけの確認などが挙げられる¹⁹⁾。病理診断を元に遺伝子パネル検査などの結果に関して、医療関係者に助言が行える卓越した分子病理学の知識を有する病理専門医を育成することを目的として、2022年より、日本病理学会認定分子病理専門医制度が開始されている²⁰⁾。

術中迅速診断の適応と限界

術中迅速診断は、その判断が術式の選択に関わる場合に提出される。術前に生検診断が得られていない肺病変などにおける良悪の判断や、転移性／原発性の判断、切除断端や所属リンパ節における悪性所見の有無などが判定対象であ

表 2. 組織検体におけるドライバー遺伝子の検出法の比較

	単一遺伝子検査			マルチ遺伝子検査		
	IHC 法	FISH 法	PCR 法	PCR 法	NGS Amplicon 法	NGS Capture hybrid 法
保険収載	CDx • ヒストファイ ン ALK iAEP® • OptiView ALK(D5F3)	CDx • Vysis®ALK Break Apart FISH ブロー ブキット	CDx • コバス EGFR • therascreen EGFR • AmoyDx ROS1 • therascreen KRAS	CDx • AmoyDx® 肺 癌マルチ遺伝 子 PCR パネル	CDx • オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx (オンコマイン) • 肺癌コンバクトパ ネル (コンバクト) • MINtS	CDx • FoundationOne CDx (F1CDx) CGP • F1CDx • NCC オンコパネル (NOP) • GenMineTOP (TOP)
保険点数	2700 点	6520 点	2500 点	12500 点	18000 点 (オンコマイン) 20000 点 (コンバクト) 9000 点 (MINtS)	CDx : 20000 点 CGP : 56000 点
未知の fusion の 検出	可能	可能	不可	不可	不可	可能
必要腫瘍細胞量 or 核酸量 (DNA/ RNA)	100 個以上	200-300 個	-	67.5-135 ng / 120-1200 ng	10 ng / 10 ng	50 ng / 50 ng (F1CDx) 200 ng / 200 ng (NOP) 200 ng/400 ng (TOP)
必要腫瘍細胞割合	-	-	20%	20% 以上	30%以上 (オンコマイン) 5%以上 (コンバクト) 10%以上 (MINtS)	20%以上

CDx, コンパニオン診断薬; **CGP**, がんゲノムプロファイリング検査

る。

組織を薄切し顕微鏡検査を行うためには組織を硬化させる必要があるが、永久切片の作製に用いられるパラフィン包埋法は多くの時間を要することから、術中迅速診断では、組織を凍結することにより短時間で硬化させ薄切を可能にしている。そのため、術中迅速診断では、組織内の水分が氷結する際に、アーチファクトが発生する。また、FFPE 標本と比較し核は膨化し、クロマチンパターンがしばしば不明瞭になる²¹⁾。短時間で標本が作製できる反面、標本の質が、永久標本よりも劣るため、良悪の鑑別や、組織型の決定などに関しては、臨床情報や画像所見などとも合わせた総合的な判断が重要となる。特に、硬化性肺胞上皮腫や Bronchiolar adenoma などの良性腫瘍は術中迅速標本では腺癌との鑑別が難しい場合があるので注意が必要である²²⁾²³⁾。術前画像診断が参考になるため、臨床医との情報共有が望まれる。

また、術中凍結切片では、脱灰操作はできないため、骨や石灰化を伴う検体は薄切ができない。また、脂肪は凍結させても十分に硬化しな

いため、薄切が難しいなどの特性があることも認識しておく必要がある。凍結アーチファクトを最小限にするために、検体を生理食塩水に入れることは避けなければならない。検体に人工的な穴が生じる可能性があることから、組織をガーゼの上に置いたり包んだりすることも避ける必要がある²¹⁾。

AI・デジタルパソロジーの進展と展望

病理診断分野において、デジタル画像技術（特に Whole Slide Imaging: WSI: ガラススライド標本全体をデジタル化した、モニター上で拡大・縮小が可能なデジタル病理画像）や情報通信技術が世界的に発展してきており、デジタル化の流れが強まってきている²⁴⁾²⁵⁾。本邦においても医療機器化された WSI スキャナーが市場に投入されており、2018 年からはデジタル病理画像をもちいた病理診断で、保険での病理診断料の算定が可能となっている。デジタル病理診断では、PMDA を経由しクラス II の医療機器として承認されたデジタル病理システム (DP システム) でなければ保険診療に用いる

ことができないが、2025年8月現在、Phillips, Leica, 浜松ホトニクス, Rocheの4社のDPシステムが、クラスIIの医療機器である病理ホルスライド画像診断補助装置として薬事承認されている。日本では全国的に病理医が不足しており、遠隔診断（通常の病理診断から術中迅速診断を含む）による医療過疎地での病理医不足問題の解消や、WSI上でのAIシステムによるスクリーニング補助（腫瘍細胞割合の算出やリンパ節転移の検出など）による病理医の負担軽減など、DPシステムが実臨床にもたらす利点は大きいと考える。しかしながら、初期投資が高額であること、診療報酬上デジタル化のための加算などが認められていないこと、また技術上の問題点などから、まだ広く普及していない

のが現状である²⁶⁾。当院病院病理部／病理診断科では、2024年4月からDPシステムを用いた舞鶴医療センターの生検・手術検体の遠隔病理診断を開始している。

おわりに

肺癌病理診断に関する現状と課題を概説した。病理診断は、適切な治療につなげるための診療の基盤である。今後の肺癌診療において、病理診断の精度向上に向けた臨床との協働は言うまでもなく、ゲノム医療との連携、AIやデジタル病理の活用といった多面的な役割が病理医に求められる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文

献

- 1) がんの統計編集委員会編. がんの統計 (2025年版). 東京: がん研究振興財団, 2025.
- 2) Borczuk AC, Cooper WA, Dacic S, Galateau-Salle F, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S, Maleszewski J, Marx A, Nicholson AG, Noguchi M, Padley S, Scagliotti G, Travis WD, Van S, Yatabe Y. editors. WHO classification of tumours. Thoracic tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2021.
- 3) Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russel PA, Minami Y, Cooper WA, Yoshida A, Bubendorf L, Papotti M, Pelosi G, Lopez-Rios F, Kunitoki K, Ferrari-Light D, Sholl LM, Beasley MB, Borczuk A, Botling J, Brambilla E, Chen G, Chou TY, Chung JH, Dacic S, Jain D, Hirsch FR, Hwang D, Lantuejoul S, Lin D, Longshore JW, Motoi N, Noguchi M, Poleri C, Rekhtman N, Tsao MS, Thunnissen E, Travis WD, Yatabe Y, Roden AC, Daigneault JB, Wistuba II, Kerr KM, Pass H, Nicholson AG, Mino-Kenudson M. A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma: a proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*, 15: 1599-1610, 2020.
- 4) Kadota K, Nitadori J, Woo KM, Sima CS, Finley DJ, Rusch VW, Adusumilli PS, Travis WD. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma; Single cell invasion,

- nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. *J Thorac Oncol*, 9: 1126-1139, 2014.
- 5) Zombori-Tóth N, Hegedüs F, Almási S, Sejben A, Tiszlavicz L, Furák J, Cserni G, Zombori T. Proposal of a grading system for squamous cell carcinoma of the lung-the prognostic importance of tumour budding, single cell invasion and nuclear diameter. *Virchows Archiv*, 483: 393-404, 2023.
- 6) Union for International Cancer Control / American Joint Committee on Cancer
- 7) 日本肺癌学会編. 肺癌取り扱い規約第9版. 東京: 金原出版株式会社, 2025.
- 8) Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, Motoi N, Sima CS, Riely GJ, Rusch VW, Adusumilli PS, Travis WD. Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease. *Am J Surg Pathol*, 38: 448-460, 2014.
- 9) Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Chirieac LR, Dacic S, Flieder D, Gazdar A, Geisinger K, Hasleton P, Ishikawa Y, Kerr KM, Lantuejoul S, Matsuno Y, Minami Y, Moreira AL, Motoi N, Nicholson AG, Noguchi M, Nonaka D, Pelosi G, Petersen I, Rekhtman N, Roggli V, Travis WD, Tsao MS, Wistuba I, Xu H, Yatabe Y, Zakowski

- M, Witte B, Kuik DJ. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. *Modern Pathology*, 25: 1574-1583, 2012.
- 10) Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk A, Dacic S, Kerr KM, Lissenberg-Witte B, Minami Y, Nicholson AG, Noguchi M, Sholl L, Tsao MS, Le Quesne J, Roden AC, Chung JH, Yoshida A, Moreira AL, Lantuejoul S, Pelosi G, Poleri C, Hwang D, Jain D, Travis WD, Brambilla E, Chen G, Botling J, Bubendorf L, Mino-Kenudson M, Motoi N, Chou TY, Papotti M, Yatabe Y, Cooper W; Invasion Working Group. Defining morphologic features of invasion in pulmonary nonmucinous adenocarcinoma with lepidic growth: a proposal by the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*, 18: 447-462, 2022.
- 11) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankewicz D. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 6: 244-285, 2011.
- 12) Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, Beasley MB, Thunnissen E, Pelosi G, Rekhtman N, Bubendorf L, Mino-Kenudson M, Yoshida A, Geisinger KR, Noguchi M, Chirieac LR, Bolting J, Chung JH, Chou TY, Chen G, Poleri C, Lopez-Rios F, Papotti M, Sholl LM, Roden AC, Travis WD, Hirsch FR, Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Wistuba I, Moreira AL. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. *J Thorac Oncol*, 14: 377-407, 2019.
- 13) Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, Stubbs H, Law K, Lindeman N, Mark E, Janne PA, Lynch T, Johnson BE, Iafrate AJ, Chirieac LR. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*, 15: 5216-5223, 2009.
- 14) Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L, Bunn P, Cascone T, Chaft J, Chen G, Chou TY, Cooper W, Erasmus JJ, Ferreira CG, Goo JM, Heymach J, Hirsch FR, Horinouchi H, Kerr K, Kris M, Jain D, Kim YT, Lopez-Rios F, Lu S, Mitsudomi T, Moreira A, Motoi N, Nicholson AG, Oliveira R, Papotti M, Pastorino U, Paz-Ares L, Pelosi G, Poleri C, Provencio M, Roden AC, Scagliotti G, Swisher SG, Thunnissen E, Tsao MS, Vansteenkiste J, Weder W, Yatabe Y. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol*, 15: 709-740, 2020.
- 15) Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klink F, Bosse U, Müller KM. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. *J Cancer Res Clin Oncol*, 123: 469-477, 1997.
- 16) Takenaka M, Tanaka F, Kajiyama K, Manabe T, Yoshimatsu K, Mori M, Kanayama M, Taira A, Kuwata T, Nawata A, Kuroda K. Outcomes and pathologic response of primary lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitor/immune checkpoint inhibitor before salvage surgery. *Surg Today*, 54: 1146-1153, 2024.
- 17) 一般社団法人 日本病理学会編. ゲノム研究用・診療用病理組織検体取り扱い規定. 東京: 羊土社, 2021.
- 18) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン 2024 年版. 東京: 金原出版株式会社, 2024.
- 19) 牛久綾. がん遺伝子パネル検査結果の読み方. *病理と臨床*, 42: 10-18, 2024.
- 20) 佐々木毅. 日本病理学会 分子病理専門医の認定と育成に関して. *病理と臨床*, 40: 848-858, 2022.
- 21) Lester SC, Harrison BT. editors. *Diagnostic Pathology: Intraoperative Consultation*, Third edition. Elsevier Philadelphia 2023.
- 22) Shang Z, Han Y, Shao J, Zhu L, Teng H, Zhang J. Challenging of frozen diagnoses of small sclerosing pneumocytoma. *J Clin Pathol*. 74: 730-734, 2021.
- 23) Ding B, Shang Z, Xiang Z, Han Y. Clinicopathologic Features and Frozen Diagnostic Pitfalls of Bronchiolar Adenoma/Ciliated Muconodular Papillary Tumors (BA/CMPTs). *Am J Surg Pathol*,

- 47: 431-439, 2023.
- 24) Baxi V, Edwards R, Montalto M, Saha S. Digital pathology and artificial intelligence in translational medicine and clinical practice. *Mod Pathol*, 35: 23-32, 2022.
- 25) Hanna MG, Ardon O, Reuter VE, Sirintrapun SJ, England C, Klimstra DS, Hameed MR. Integrating digital pathology into clinical practice. *Mod Pathol*, 35: 152-164, 2022.
- 26) “デジタル病理画像を用いた病理診断のための手引き (第二版)”. 一般社団法人 日本病理学会. 2024 年 5 月. https://www.pathology.or.jp/tebiki_v2.pdf, (参照 2025-09-06)

著者プロフィール



武田 奈央子 Naoko Takeda-Miyata

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科臨床病理学／附属病院病理診断科
病院助教

略歴：2007 年 4 月～2009 年 3 月 聖隷浜松病院 初期研修
2009 年 4 月～2012 年 3 月 聖隷浜松病院 外科後期研修
2012 年 4 月～2015 年 3 月 静岡がんセンター 呼吸器外科レジデント
2015 年 4 月～2016 年 3 月 静岡がんセンター 病理専攻修練医
2016 年 4 月～2017 年 3 月 関西医科大学 病態検査学講座 病院助教
2017 年 4 月～2018 年 3 月 京都府立医科大学附属病院 呼吸器外科
病院助教
2018 年 4 月～2019 年 3 月 京都第二赤十字病院 呼吸器外科 医長
2019 年 4 月～2021 年 8 月 京都府立医科大学附属病院 病理診断科
後期専攻医
2021 年 9 月～2023 年 3 月 京都府立医科大学附属病院 病理診断科
研修員
2023 年 4 月～ 現職

専門分野：病理診断（病理専門医，細胞診専門医，分子病理専門医，呼吸器外科専門医）

- 主な業績：1. Miyata N, Endo M, Nakajima T, Kojima H, Maniwa T, Takahashi S, Isaka M, Kameya T, Ohde Y. High-resolution computed tomography findings of early mucinous adenocarcinomas and their pathologic characteristics in 22 surgically resected cases. *Eur J Radiol*, 84: 993-997, 2015.
2. Miyata N, Isaka M, Kojima H, Maniwa T, Takahashi S, Takamiya O, Ohde Y. Continuous infusion of recombinant activated factor VII for bleeding control after lobectomy in a patient with inherited factor VII deficiency: A case report. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 64: 177-180, 2016.
3. Kojima H, Watanabe R, Isaka M, Shimizu R, Kayata H, Miyata N, Maniwa T, Takahashi S, Ito I, Kameya T, Funai K, Ohde Y, Nakajima T. High-grade neuroendocrine carcinoma with bronchial intraepithelial tumor spread: Possibly a new histologic feature of large-cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Oncol*, 10: 1337-1340, 2015.
4. Takeda-Miyata N, Konishi E, Tanaka T, Shimomura M, Tsunozuka H, Okada S, Ishihara S, Ishikawa N, Inoue M. Prognostic significance of spread through air spaces in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Lung Cancer*, 149: 61-67, 2020.
5. Takeda-Miyata N, Miyagawa-Hayashino A, Hamada S, Nagamine M, Fujii T, Imura T, Tsunozuka H, Shimomura M, Yamaguchi T, Yanada M, Inoue M, Konishi E. A clinicopathologic and molecular analysis of five cases of bronchiolar adenoma with rare mutations. *Pathol Int*, 72: 273-282, 2022.
6. Matsuura Y, Onuma K, Coppo R, Uematsu H, Kondo J, Miyagawa-Hayashino A, Takeda-Miyata N, Kameyama K, Furuya T, Okada S, Shimomura M, Inoue M, Inoue M. Dynamic change of polarity in spread through air spaces of pulmonary malignancies. *J Pathol*, 265: 260-273, 2025.
7. Takeda-Miyata N, Yoshida KI, Shirono M, Watanabe A, Kukita Y, Sotozono C, Konishi E. Pigmented perivascular epithelioid cell tumors of the orbit with NONO::TFE3 fusion: Molecular evaluation and literature review. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 8: 39: 102378, 2025.