

## A Grading System for Resected Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Lung: A Multi-Institutional Study by the IASLC Pathology Committee

Mino-Kenudson M, Berezowska S, Minami Y, et al. J Thorac Oncol. 2026 Feb;21(2):294-309.

### 背景および目的

肺扁平上皮癌 (LUSC) は、肺腺癌とは異なり、予後を正確に層別化し治療方針を決定するための標準的なグレーディングシステムが確立されていない。これまで角化の程度に基づく分類(高・中・低分化)が用いられてきたが、その予後予測能については一貫したエビデンスが得られていない。筆者らは国際的な複数のコホートを用い、予後との関連が強く、かつ世界中の病理医が日常診療で再現性高く利用できる、新たな LUSC のグレーディングシステムを構築・検証することを目的として実施した。

### 方法

3 施設でネオアジュバント療法を行わずに切除した LUSC からなる n=262 および、n=427 の 2 つのトレーニングセットにおいて、Tumor Budding、最小の腫瘍巣サイズ、核サイズ、気腔を介した腫瘍の広がり(STAS)などの組織学的特徴を評価。両トレーニングセットで有意な変数を用いて、テストセット(n = 827、5 施設)で検証を行った。25 例について、10 名の病理医による観察者間一致を評価した。

- Tumor Budding: 腫瘍先進部または腫瘍内にある、5 個未満の細胞からなる孤立した腫瘍細胞または細胞塊。
- 最小腫瘍巣サイズ (Smallest nest size): 腫瘍を構成する胞巣のうち、最も小さいものの細胞数
- 核の特徴: 核の大きさ(小型、中型、大型)や多形性
- 気腔内腫瘍散布 (STAS): 腫瘍本体から離れた肺胞腔内に浮遊する腫瘍細胞
- 分化度(角化度): 角化の有無や程度
- その他: 有糸分裂数、壊死、間質の炎症反応、脈管侵襲など

### 結果

- 検討された多くの項目のうち、2 つのトレーニングセットの両方で RFS および OS と有意に関連した唯一の組織学的因子は Tumor budding であった。
- 多変量解析の結果に基づき、Low-grade (Budding 数 0~9 個)、High-grade (Budding 数 10 個以上)の 2 段階評価が最適と判断された
- テストセットにおいて、High-grade 群は Low-grade 群と比較して生存期間が有意に短く(RFS 中央値: 1.6 年 vs 4.8 年)、これは Stage I の症例のみに絞った解析でも同様に有意な差(3.4 年 vs 7.2 年)が認められた。
- 10 名の病理医による評価一致度は「中等度 (Fleiss' kappa = 0.524)」であり、臨床実務での使用に耐える結果であった。

### ディスカッション

- 本システムは、既存の角化度による分類よりも予後予測能に優れていた。
- 特に Stage I の症例においても強力な予後予測因子となるため、これまで病期のみで判断されていた術後補助療法の適応検討において、重要な指標となる可能性がある。
- LUSC における STAS の予後的役割を示唆する研究はいくつかあるが、STAS は高悪性度腫瘍の出芽と関連していなかった。LUSC の悪性度分類や腫瘍病期分類システムにおける STAS の予後との関連性を明らかにするために、さらなる多施設研究が必要。
- 国際的な IASLC 病理委員会の主導による研究であり、将来的に WHO 分類へ採用されることが期待される。
- LUSC では腺癌と比較して免疫化学療法に対する病理学的奏効率が高いこと、および標的となりうる EGFR または ALK の変異が一般的にないことから、ネオアジュバント療法を受けることが多い。したがって、ネオアジュバント後の腫瘍出芽に基づく悪性度分類システムの予後的価値を評価する研究が必要。

### 結論&Take Home Message

LUSC の予後評価は、角化度ではなく Budding 数で行うべき  
ホットスポットで Budding が 10 個以上あれば High-grade と判断し、たとえ早期癌であっても再発リスクが高い群として注目する必要がある。