

〔展望〕

肺がん組織分類の進展と課題: WHO分類改訂から5年を経て

中 谷 行 雄

(2004年8月23日受付)

要 旨

1999年、18年ぶりに改訂されたWHOの『肺および胸膜腫瘍組織分類』(新WHO分類)は、この間の肺がん病理学の進歩を取り込み、大幅な改訂となった。新たに導入されたカテゴリーで注目すべきものとしては、1)末梢肺腺癌の発生初期から進行癌に至る各過程に対応すると想定される、異型腺腫様過形成(AAH)と一連の病変、2)大細胞神経内分泌癌(LCNEC)を含む神経内分泌系腫瘍群、3)高分化胎児型腺癌(WDFA)など腺癌の特殊型、4)「多形、肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌」という新カテゴリー、などである。肺がんが極めて多彩な組織型・組織亜型を呈し、その多くで特有の臨床病理像を有することやそれらの相互関係の理解が深まったことから、新WHO分類の複雑化・詳細化は必然の流れであったろう。改訂後5年を経た現在、AAHに始まる肺腺癌の発生と進展に関する新たな概念は臨床現場での診断・治療に新しい展開をもたらしている。LCNECは組織診断の再現性に本質的な問題を有する可能性も浮上し、神経内分泌系腫瘍のカテゴリーに関する議論は未だに絶えない。WDFA、肺芽種は組織形態と遺伝子異常の関係を考える上で、興味深い知見が最近得られている。病理形態学に基づく組織分類は、今後も肺癌研究・診療の基本座標としての役割を果たしつつ、分子病理学的知見を組織レベルの表現型に結びつけて、あるいは形態解析にフィードバックすることで、その座標中に位置づけて行くことが益々重要になると思われる。

Key words: 肺癌取り扱い規約, WHO肺および胸膜腫瘍組織分類

I. はじめに

1999年、WHO肺腫瘍組織分類(以下、新WHO分類)が18年ぶりに改訂された[1]。本邦における肺癌学会の組織分類も2003年の『肺癌取り扱い規約』改訂第6版において、初めて全面的にWHO新分類に準拠することになった[2]。国際的に共通の「言語」を用いることは医学論文においても学会討議においても益々重要となっており、必然の流れであったとも言えるかも知れない。一方、本邦の数ある「癌取り扱い規約」の中で、全

面的にWHO分類に準拠したのは「頭頸部癌取り扱い規約」などまだ少数であり、「肺癌」が、いち早く globalization に対応したとも言える。国際的な取り決めでは、一国内で共通認識となっているような見解が必ずしも採択されないなどのもどかしさもあるが、益々国際的土俵での説得力のある研究発表が求められていると言える。

新WHO分類は18年間での肺がん病理学の長足の進展を取り入れ、大幅な改訂となった。これには我が国の研究者の貢献も大きい。旧WHO分類や旧肺癌学会組織分類との異同やその意義につい

千葉大学大学院医学研究院基礎病理学

Yukio Nakatani: Recent advances and problems in classification of lung tumors: After five years from the publication of the new WHO classification.

Department of Basic Pathology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Tel. 043-226-2177. Fax. 043-226-2180.

Received August 23, 2004.

ての網羅的な解説は最近出版された成書を参照されたい[3]。本稿では、新WHO分類の幾つかの改訂項目に絞って、その意義を考えると共に、改訂後5年を経て浮かび上がってきた問題点や課題を挙げてみたい。

Ⅱ. 末梢肺腺癌と前浸潤性病変

現在、腺癌は肺癌で最も高頻度に見られる組織型であり、その発生過程の理解は重要な病理学的課題である。旧WHO分類では扁平上皮系の境界悪性病変として、既に異形成、上皮内癌の項目があったが、腺癌についてはこれに対応する項目がなかった。新WHO分類では前浸潤性病変として異型腺腫様過形成(atypical adenomatous hyperplasia; AAH)が加えられ、非浸潤性の腺癌(実質上の上皮内癌)として細気管支肺胞上皮癌(bronchioloalveolar carcinoma; BAC)が再定義された。AAHから非粘液産生性BACを経て中心部に線維化のある浸潤性腺癌に至るとするモデルは1990年代に本邦の研究者が中心となってその基本的概念が確立した[4,6]。AAHは癌で切除された肺組織の検索からその存在が明らかとなった。多くは5mm大以下の病変で、肺胞壁を被覆する立方～低円柱状のⅡ型肺胞上皮ないしClara細胞類似の異型細胞からなる(図1)。AAHが末梢肺腺癌の前癌病変であることを示唆する、疫学的・組織学的な間接的証拠と癌関連の形質発現・遺伝子異常などの直接的証拠が数多くある[4,5]。「異型腺腫様過形成」という名称が採用されたが、

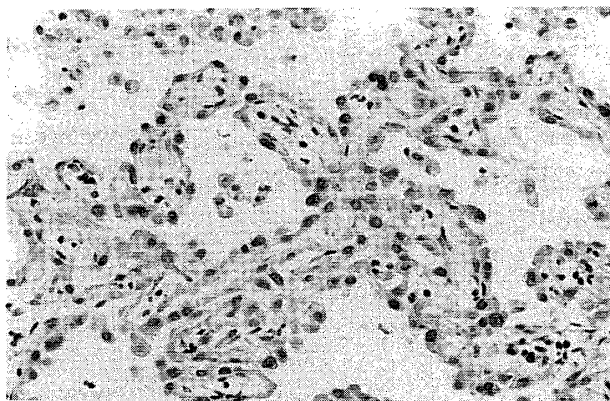


図1 異型腺腫様過形成の組織像(HE染色, x200)

軽度肥厚した肺胞壁に沿って異型上皮細胞が増殖。

染色体・遺伝子異常の存在や単クローン性増殖を示唆する研究[7]から、既に腫瘍性増殖であると考えられる。

一方、BACは既に旧WHO分類で肺胞壁を裏打ちする形で増殖する腺癌として認められていたが、中心部に線維化を呈する浸潤性腺癌や乳頭腺癌との関係は不明確であった。旧WHO分類の腺癌の説明部分を見ると、瘢痕をもとにして腺癌が発生するという、旧来の考えが色濃く残っていることが解る。新WHO分類では旧来の瘢痕癌の概念が完全に払拭されると共に、BACを間質・血管・胸膜への浸潤のない、末梢肺組織における上皮内癌に相当する腫瘍と位置づけることにより、予後との相関が明確な区分を腺癌につけることができた。BAC像をとる小型肺腺癌の5年生存率は100%であることが報告され[6]、その後の研究もこれを裏付けている[8,9]。このAAHに始まる一連の病理概念の確立の臨床的意義は大きく、高分解能CTなど画像診断技術の発達と軌を一にしていたことから、末梢肺腺癌の早期診断能力が飛躍的に発展した。

現在の課題・問題点としては、1) AAHとBACの鑑別、2) BACと初期の浸潤性腺癌の鑑別、のそれぞれに客観性のある組織学的判定基準がない、3) 想定されているAAHからBACへの進展が実際に、どのくらいの期間で、どの程度の頻度で生じるのか、4) 末梢肺腺癌の前駆病変と想定しうる病変はAAHのみなのか、などが挙げられよう。予後判定の臨床的観点からは1)よりも2)の重要性が高いが、2)については、形態学における客観性の限界を克服する現実的アプローチとして、微小な間質浸潤段階では予後がBAC同様に極めて良好であることなど、さらに詳細な解析が報告されつつある[8,9]。3)は解明の困難な課題ではあるが、AAHが画像診断でも捕らえ得るようになった今日、臨床的にも重要な問題である。画像診断と組織・細胞診断を総合しつつ、地道な症例研究を進めて行く必要があろう。4)は末梢肺腺癌の組織像の多彩性を考えると極めて興味深い課題である。最近、細気管支円柱細胞異形成(bronchiolar columnar cell dysplasia; BCCD)という、末梢細気管支レベルの病変がAAHに次ぐ末梢肺腺癌の前駆病変とし

て提唱された[10]。今後、その意義を追求すべき病変と思われる。

Ⅲ. 大細胞神経内分泌癌と関連病変

大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC) は新 WHO 分類で大細胞癌の特殊型として新たに導入された病変である。小細胞癌に対する化学療法が LCNEC でも有効なのか不明であることなどから大細胞癌の特殊型として分類されたと説明されているが、LCNEC の原著では定型的カルチノイド、非定型的カルチノイド、LCNEC、小細胞癌という、悪性度において一連のスペクトルをなす神経内分泌系腫瘍の一つとして位置づけられている[11,12]。それまでも肺神経内分泌系腫瘍分類の試みは多数あったが、多数例 (200例) を組織学的診断基準により分類し、各組織型による予後の違いを明確にしたことが、新 WHO 分類において本分類が全面的に採用された主たる理由であろう (分類委員長が LCNEC の提唱者ではあるが)。

原著[11,12]から解することは、LCNEC を独立させた主たる意義は、それまで非定型的カルチノイドが wastebasket 的なカテゴリーとなって悪性度にかかなりの幅があったものを、高悪性度群を LCNEC として独立させ、予後的に明瞭な差を両群間につけたことにある。原著では LCNEC と小細胞癌では若干前者が良い (5, 10 年生存率: 27%, 9% 対 9%, 5%) ものの統計的有意差はない[12]。従って、悪性度からは低悪性のカルチノイド、中間悪性の非定型的カルチノイド、高悪性の LCNEC と小細胞癌の 3 群となる。

LCNEC は細胞質が比較的豊かで N/C 比が低めである、核小体が明瞭である、など非小細胞肺癌的である一方、ロゼット様構造をとったり神経内分泌マーカーが陽性となる腫瘍である (図 2)。ある程度予想されたことではあるが、小細胞癌との組織学的鑑別はしばしば困難であり、病理医間における診断の一致率は必ずしも高くない[13]。これを裏付けるように、新 WHO 分類発行後まもなく、核径の計測からは小細胞癌と LCNEC は連続的なスペクトルを形成し、両者間に線を引きたいことが報告された[14]。遺伝子変異や

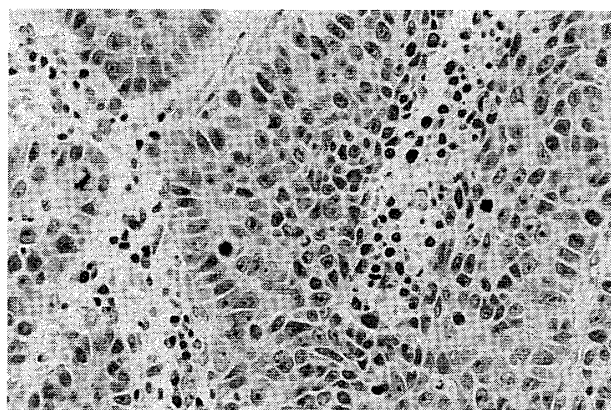


図 2 大細胞神経内分泌癌の組織像
(HE 染色, x 200)

辺縁部の柵状配列と中心部の壊死傾向を伴って、比較的大型の腫瘍細胞がシート状に増殖。

Loss of heterozygosity などから見た異常もかなり近いことが判った[15,16]。更に、cDNA マイクロアレイを使った遺伝子発現解析でも両者は区別できなかったとの報告がでた[17]。これらのことから、もし、予後と治療に対する反応性において差異が認められないなら、両者は高悪性度神経内分泌癌として一括しても良いのではないかという議論も起きている[18]。予後については、最近の LCNEC の報告での 5 年生存率は 21% から 57% と報告によりかなりの差があり、I 期 (或いは I 期 + II 期) に限定しても 27% から 67% とかなりのばらつきがある[16,19,20]。非小細胞肺癌より予後は悪いということはほぼコンセンサスであろうが、小細胞癌と同等の悪性度かという点はまだ未確定と思われる。治療面のデータもまだ少ないが、非小細胞肺癌と同一の治療方針では予後不良であり[20]、LCNEC を含む、神経内分泌系の特徴を有する大細胞癌の早期切除例では小細胞癌と同じ補助化学療法が有効であるとの知見がある[21]。病理組織像からは、少なくとも典型的な LCNEC と小細胞癌は区別しうる病変と考えられるが、予後・治療に関してはどうなのか、今後の更なる検討が必要な段階と思われる。

Ⅳ. 高分化胎児型腺癌などの腺癌特殊型

今回の WHO 分類改訂では高分化胎児型腺癌、膠様 (コロイド) 腺癌、粘液嚢胞腺癌、印環細胞癌、淡明細胞腺癌、の 5 つが特殊型として明記

された。これらはいずれも稀な型ではあるが、それぞれ特有の臨床病理像を有している。肺癌の診断・治療では、小細胞癌・非小細胞癌、あるいはいわゆる4大組織型という枠組みのみの対応では不十分であり、症例毎のきめ細かな対応が必要であることが、ここからも示唆される。ここでは高分化胎児型腺癌を中心にみてみたい。

高分化胎児型腺癌 (well-differentiated fetal adenocarcinoma; WDFA) [22] は当初、肉腫成分を欠く肺芽腫/胎児肺類似肺内胚葉性腫瘍 (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung; PET) として報告された腫瘍である[23,24]。本腫瘍は「腺癌」のカテゴリーに入るが、致死率10%程度の低悪性度腫瘍であり、30歳代をピークに、やや女性優位に発生する[22,25]。PETの発表から間もなく、同様に胎児肺に類似した腺管構造からなるものの、より高悪性度で主に高齢男性に発生する腫瘍が胎児肺類似高分化腺癌/胎児肺型腺癌として報告されたため[26]、腫瘍概念に混乱が生じた。そこで、PET/WDFAを低悪性度胎児肺型腺癌、高悪性度型を高悪性度胎児肺型腺癌/胎児肺の特徴を伴う淡明細胞腺癌として区別することが提唱されている[25]。

WDFAは胎児肺に類似した複雑に分枝する腺管構造とmorule様構造と呼ばれる扁平上皮様細胞の球状集塊からなる特異な組織像を呈するが、近年、他の肺癌組織型では稀である β -cateninの発現異常と同遺伝子変異が高率であることが明らかとなった[27,28](図3)。一方、子宮・甲状腺・胆嚢・膵臓など諸臓器から発生するmorule様構造形成腫瘍が同様に β -catenin遺伝子変異を高率に呈することや β -cateninを過剰発現させたマウス腺組織でmorule様構造が出現することから、morule様構造形成腫瘍発生の共通因子として、 β -catenin遺伝子変異などWntシグナル伝達系亢進異常が示唆される[27]。更に、morule様構造の形成には β -cateninの過剰発現と関連してエストロゲンの影響が関与していると思われる[29]。

今後の課題の一つとして、WDFAとの鑑別が重要な、高悪性度胎児肺型腺癌/胎児肺の特徴を伴う淡明細胞腺癌の位置づけがある。新WHO分類では淡明細胞腺癌が腺癌特殊型の一つとして加えられたが、従来、淡明細胞化は肺癌の各型で認

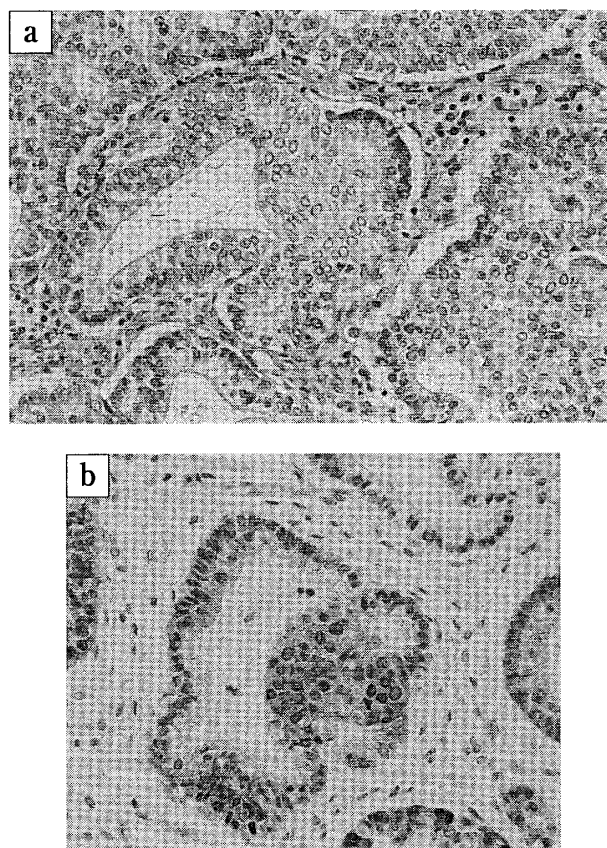


図3 高分化胎児型腺癌の組織像

- a) (HE染色, x200) 複雑な腺管構造とmorule様構造を認める。
- b) (β -catenin免疫染色, x200) 特にmorule様構造部の細胞核に陽性像を認める。

められる非特異的な変化であると考えられてきた[30]。しかし、高悪性度胎児肺型腺癌/胎児肺の特徴を伴う淡明細胞腺癌は通常型腺癌とは異なる臨床病理学的特徴を有していると思われ[25]、今後、肺の淡明細胞腺癌の全容を明らかにする必要がある。

V. 多形、肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌

これは新WHO分類で新たに設けられたカテゴリーである。旧WHO分類でそれぞれ扁平上皮癌と大細胞癌の亜型に分類されていた紡錘細胞癌と巨細胞癌、「その他の腫瘍」に分類されていた癌肉腫・肺芽種がこのカテゴリーにまとめられた。この背景には、免疫組織化学的、超微形態的および分子病理学的研究により、これら肉腫様癌が癌腫 (carcinoma) をもとにして、その脱分化・異分化により様々な段階の間葉系細胞の形質

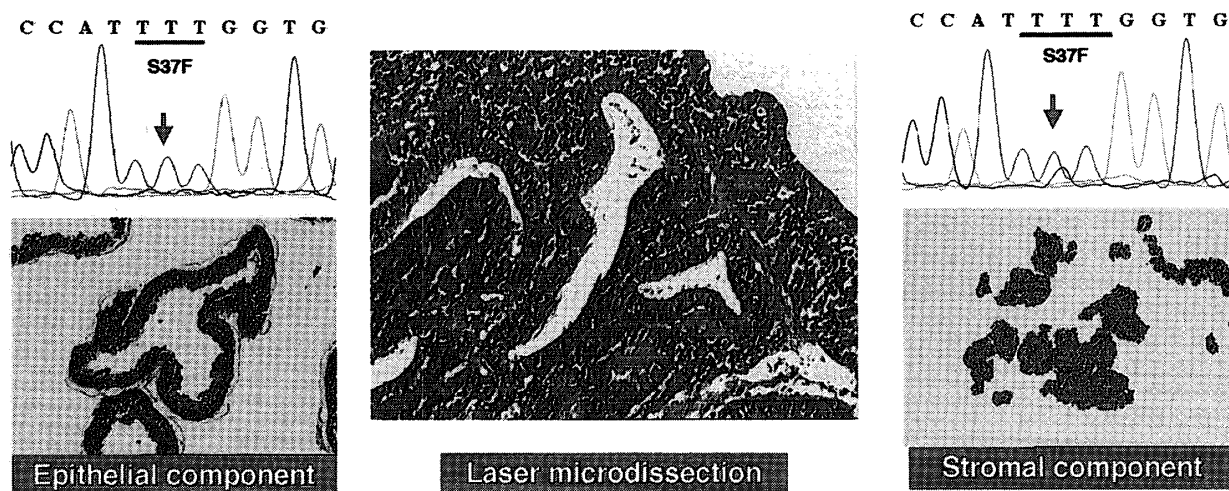


図4 古典的肺芽腫の β -catenin遺伝子変異

laser microdissection法により上皮成分と間質成分を分離し、各々につき β -catenin exon 3部分をPCR法にて増幅。Codon 37に同一のmissense mutationを認めた。

を獲得した結果であることが判明したことがある[31,32]。臨床的にも、これらの腫瘍はいずれも喫煙との関連が深く、40歳代を中心に男女差なく発生する肺芽種以外は、高齢男性に圧倒的に多く発生し、高悪性度で予後不良の特徴を共有している。

近年の研究で明らかになりつつあるのは、肉腫様癌において癌腫細胞が間葉系細胞の性格を有する過程は、通常型癌腫の浸潤・転移や正常の胎児発生における間葉細胞形成に重要な役割を果たしている上皮-間葉遷移(epithelial-mesenchymal transition; EMT)の過程と共通するらしいということである[33]。EMTに関与するシグナル伝達系は多岐にわたることが培養細胞系・実験系では明らかになっているが[33]、実際のヒト癌の臨床での機構は未知の点が多い。最近、WDLAが「肉腫成分を欠く肺芽腫」に相当する腫瘍であり、同腫瘍からEMTの機構により古典的肺芽腫が発生することを示唆する結果が β -cateninの発現異常と遺伝子変異の解析から得られた[34](図4)。 β -cateninの過剰発現がEMTに関与するという実験系の結果に対応している可能性も示唆される。多形癌・癌肉腫の発生にはまたそれぞれ異なるEMTの機構が関与している可能性も考えられる。その分子病理学的機構を明らかにすることは、将来、治療上の観点からも重要になろう。

VI. おわりに

肺がん組織分類の進展と課題について、新WHO分類刊行後5年を経た現状をみた。病理形態学に基づく組織分類は今後も肺がんの研究・診療の基本座標としての役割を果たしつつ、分子病理学的知見をその座標中に位置づけて行くことが益々重要になると思われる。本著が掲載される頃には、そのような視点から新WHO分類を肉付けした、WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. が刊行されているはずである。

SUMMARY

The new WHO classification of lung and pleural tumors published in 1999 included a number of new entities and categories that had been established during the last 18 years since the previous edition. Noteworthy among them were: 1) atypical adenomatous hyperplasia (AAH) and other related lesions that are thought to represent the process of multistep carcinogenesis of pulmonary peripheral adenocarcinoma; 2) large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) and other neuroendocrine tumors; 3) several variants of adenocarcinoma including well-differentiated fetal adenocarcinoma (WDLA); and 4) a new category entitled "carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements". In view of most of these entities having their own clinicopathological features, it is

understandable that the new WHO classification has become more complicated with more details. Five years after the publication, the new concept of the multistep carcinogenesis of peripheral adenocarcinoma has brought new development in the diagnosis and treatment of the cancer. The concept of LCNEC is facing challenge because of its poor interobserver reproducibility, and the controversy regarding the categorization of pulmonary neuroendocrine tumors continues until now. Recent investigations of WDFIA and pulmonary blastoma have brought new insight into the relationship between the morphology and genetic alteration. The histopathological classification will remain as the fundamental scheme for research and treatment of lung cancer, with the incorporation of new knowledge in molecular pathology into its scheme becoming more and more important.

文 献

- 1) World Health Organization: Histological Typing of Lung and Pleural tumours, 3rd ed., Geneva, WHO, 1999.
- 2) 日本肺癌学会編. 臨床・病理 肺癌取り扱い規約改訂第6版, 東京: 金原出版, 2003.
- 3) 下里幸雄, 井内康輝 (編). 腫瘍鑑別診断アトラス. 肺. 第2版. 東京: 文光堂, 2004.
- 4) 北村 均, 中谷行雄, 稲山嘉明, 伊藤隆明, 蟹沢成好. 異型腺腫様過形成: 末梢肺腺癌の前癌病変としての意義. 日本胸部臨床 1996; 55: 777-84.
- 5) Kitamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. Am J Clin Pathol 1999; 111: 610-22.
- 6) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H, Shimosato Y. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer 1995; 75: 2844-52.
- 7) Niho S, Yokose T, Suzuki K, Kodama T, Nishiwaki Y, Mukai K. Monoclonality of atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Am J Pathol 1999; 154: 249-54.
- 8) Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K, Nishiwaki Y. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 2000; 69: 893-7.
- 9) Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, Suzuki K, Tsuchiya R, Maeshima AM, Matsuno Y, Asamura H. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. Am J Surg Pathol 2004; 28: 198-206.
- 10) Ullmann R, Bongiovanni M, Halbwedl I, Petzmann S, Gogg-Kammerer M, Sapino A, Papotti M, Bussolati G, Popper HH. Bronchiolar columnar cell dysplasia-genetic analysis of a novel preneoplastic lesion of peripheral lung. Virchows Arch 2003; 442: 429-36.
- 11) Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, Chrousos G, Pass H, Doppman J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol 1991; 15: 529-53.
- 12) Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. Am J Surg Pathol 1998; 22: 934-44.
- 13) Travis WD, Gal AA, Colby TV, Klimstra DS, Falk R, Koss MN. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. Hum Pathol 1998; 29: 272-9.
- 14) Marchevsky AM, Gal AA, Shah S, Koss MN. Morphometry confirms the presence of considerable nuclear size overlap between "small cells" and "large cells" in high-grade pulmonary neuroendocrine neoplasms. Am J Clin Pathol 2001; 116: 466-72.
- 15) Onuki N, Wistuba II, Travis WD, Virmani AK, Yashima K, Brambilla E, Hasleton P, Gazdar AF. Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. Cancer 1999; 85: 600-7.
- 16) Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Haga Y, Toyozaki T, Iizasa T, Nakayama T, Fujisawa T, Ohwada H. Genetic alterations in early-stage pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. Cancer 2004 15; 100: 1190-8.
- 17) Jones MH, Virtanen C, Honjoh D, Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Nomura H, Ishikawa Y. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. Lancet 2004; 363: 775-81.
- 18) Flieder DB. Neuroendocrine tumors of the lung: recent developments in histopathology. Curr Opin Pulm Med 2002; 8: 275-80.
- 19) Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, Yamada T, Tsuchiya R, Matsuno Y. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 285-92.
- 20) Paci M, Cavazza A, Annessi V, Putrino I, Ferrari G, De Franco S, Sgarbi G. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1163-7.
- 21) Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Baba M, Fujisawa T, Ohwada H. Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. Cancer 2001; 92: 1108-12.
- 22) Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. Cancer 1991; 67: 2368-81.
- 23) Kradin RL, Young RH, Dickersin GR, Kirkham

- SE, Mark EJ. Pulmonary blastoma with argyrophil cells and lacking sarcomatous features (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung). *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 165-72.
- 24) Nakatani Y, Dickersin GR, Mark EJ. Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung: a clinicopathologic study of five cases with immunohistochemical and ultrastructural characterization. *Hum Pathol* 1990; 21: 1097-107.
- 25) Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, Kamijo S, Nagashima Y, Shimoyama K, Nakamura N, Sano J, Ogawa N, Shibagaki T, Resl M, Mark EJ. Pulmonary adenocarcinomas of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 399-411.
- 26) Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Koide T, Naruke T, Shimase J. Six cases of well-differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules in pseudoglandular stage. Comparison with pulmonary blastoma. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 735-44.
- 27) Nakatani Y, Masudo K, Miyagi Y, Inayama Y, Kawano N, Tanaka Y, Kato K, Ito T, Kitamura H, Nagashima Y, Yamanaka S, Nakamura N, Sano J, Ogawa N, Ishiwa N, Notohara K, Resl M, Mark EJ. Aberrant nuclear localization and gene mutation of beta-catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: up-regulation of the Wnt signaling pathway may be a common denominator for the development of tumors that form morules. *Mod Pathol* 2002; 15: 617-24.
- 28) Sekine S, Shibata T, Matsuno Y, Maeshima A, Ishii G, Sakamoto M, Hirohashi S. Beta-catenin mutations in pulmonary blastomas: association with morule formation. *J Pathol* 2003; 200: 214-21.
- 29) Nakatani Y, Masudo K, Nozawa A, Inayama Y, Yamanaka S, Ito T, Kitamura H, Notohara K, Kashima K, Yokoyama S, Tsujimoto M, Tamai S, Abe Y, Resl M, Mark EJ. Biotin-rich, optically clear nuclei express estrogen receptor-beta: tumors with morules may develop under the influence of estrogen and aberrant beta-catenin expression. *Hum Pathol* 2004; 35: 869-74.
- 30) Katzenstein AL, Prioleau PG, Askin FB. The histologic spectrum and significance of clear-cell change in lung carcinoma. *Cancer* 1980; 45: 943-7.
- 31) Wick MR, Ritter JH, Humphrey PA. Sarcomatoid carcinomas of the lung: a clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 40-53.
- 32) Holst VA, Finkelstein S, Colby TV, Myers JL, Yousem SA. p53 and K-ras mutational genotyping in pulmonary carcinosarcoma, spindle cell carcinoma, and pulmonary blastoma: implications for histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 801-11.
- 33) Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-54.
- 34) Nakatani Y, Miyagi Y, Takemura T, Oka T, Yokoi T, Takagi M, Yokoyama S, Kashima K, Hara K, Yamada T, Nozawa A, Inayama Y, Sakamoto K, Ogawa N, Kitamura H, Resl M, Cho SH, Koss MN, Mark EJ. Aberrant nuclear/cytoplasmic localization and gene mutation of beta-catenin in classic pulmonary blastoma: beta-catenin immunostaining is useful for distinguishing between classic pulmonary blastoma and a blastomatoid variant of carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 921-7.
-