

大腸癌における低分化胞巣 (Poorly differentiated cluster: PDC) の判定基準

ー病理アトラスー

ver. 2023.07.05

【大腸癌研究会病理委員会提出】

作成

大腸癌研究会

上野秀樹、河内洋、関根茂樹、小嶋基寛、高松学、
島崎英幸、梶原由規、石黒めぐみ、伊藤崇、竹本暁、
下田将之、上野万里、秋吉高志

病理アドバイザー

味岡洋一（大腸癌研究会 会長）
菅井有（大腸癌研究会 病理委員会 委員長）

目次

➤ 低分化胞巣 (Poorly differentiated cluster: PDC) の判定基準

- PDCの判定基準 _____ p. 1, 2
- “腺腔形成が乏しい” 癌胞巣 _____ p. 3
- PDCを評価する領域 _____ p. 4
- 脈管侵襲との関係 _____ p. 5
- 炎症等により断片化した癌胞巣との鑑別 _____ p. 6
- 癌腺管の一端のみが標本面にあらわれた
“偽PDC” との鑑別 _____ p. 7
- 粘液癌における判定 _____ p. 8
- 簇出との鑑別 _____ p. 9
- Invasive micropapillary carcinomaとの関係 _____ p. 10
- 外縁が不明瞭な癌胞巣の判定 _____ p. 11
- 低分化腺癌におけるPDC _____ p. 12

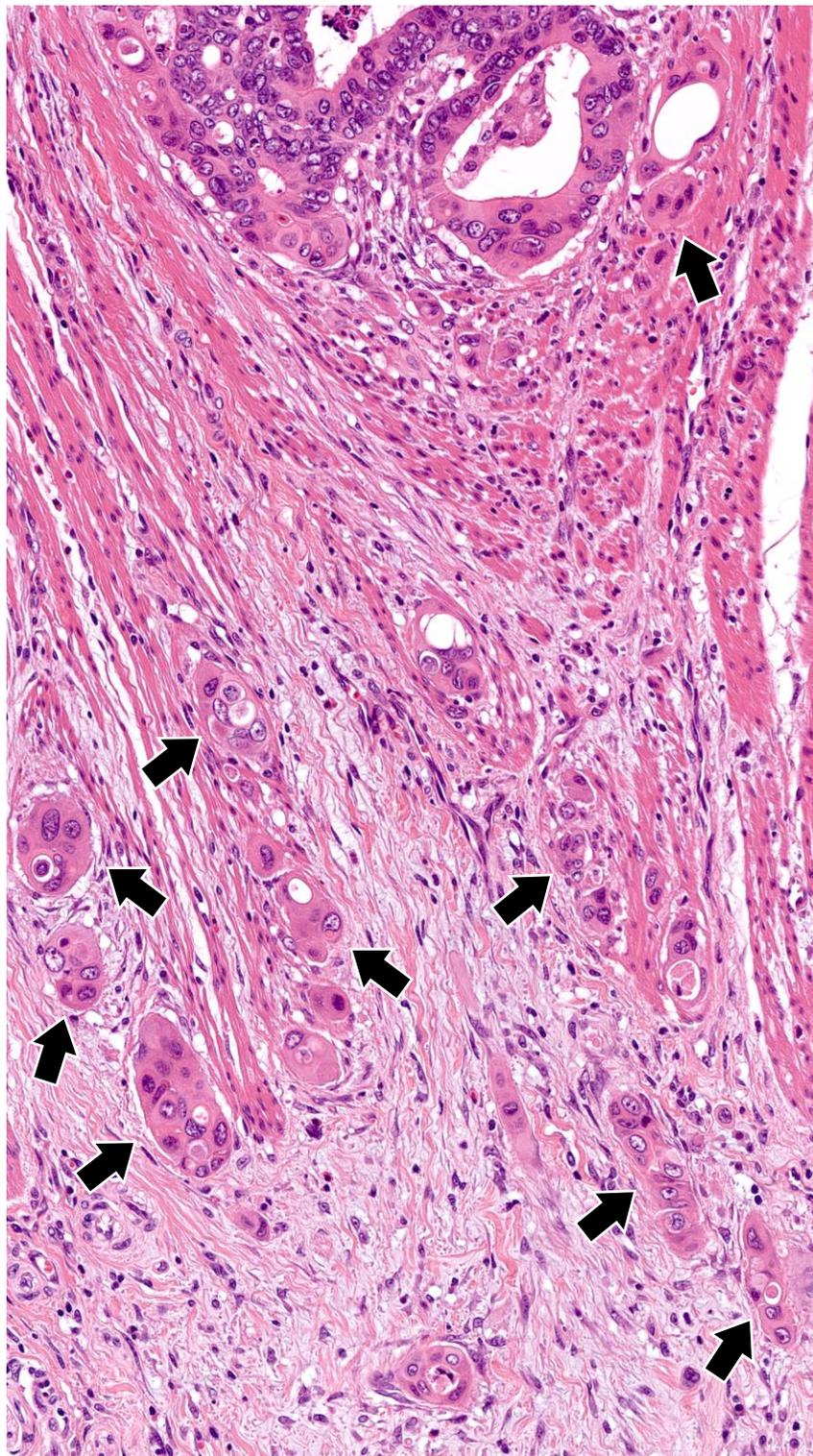
➤ 低分化胞巣 (PDC) のグレード分類

- PDCのグレード分類 _____ p. 13

PDC の判定基準

散在性に間質浸潤を呈する外縁明瞭な癌巣の中で、5 個以上の細胞から構成され、腺腔形成が乏しい癌巣。

- 脈管内・外は考慮せず判定する。
- 炎症細胞浸潤や壊死変性等により断片化した癌巣や、粘液湖に浮遊する癌巣はPDC に含めない。

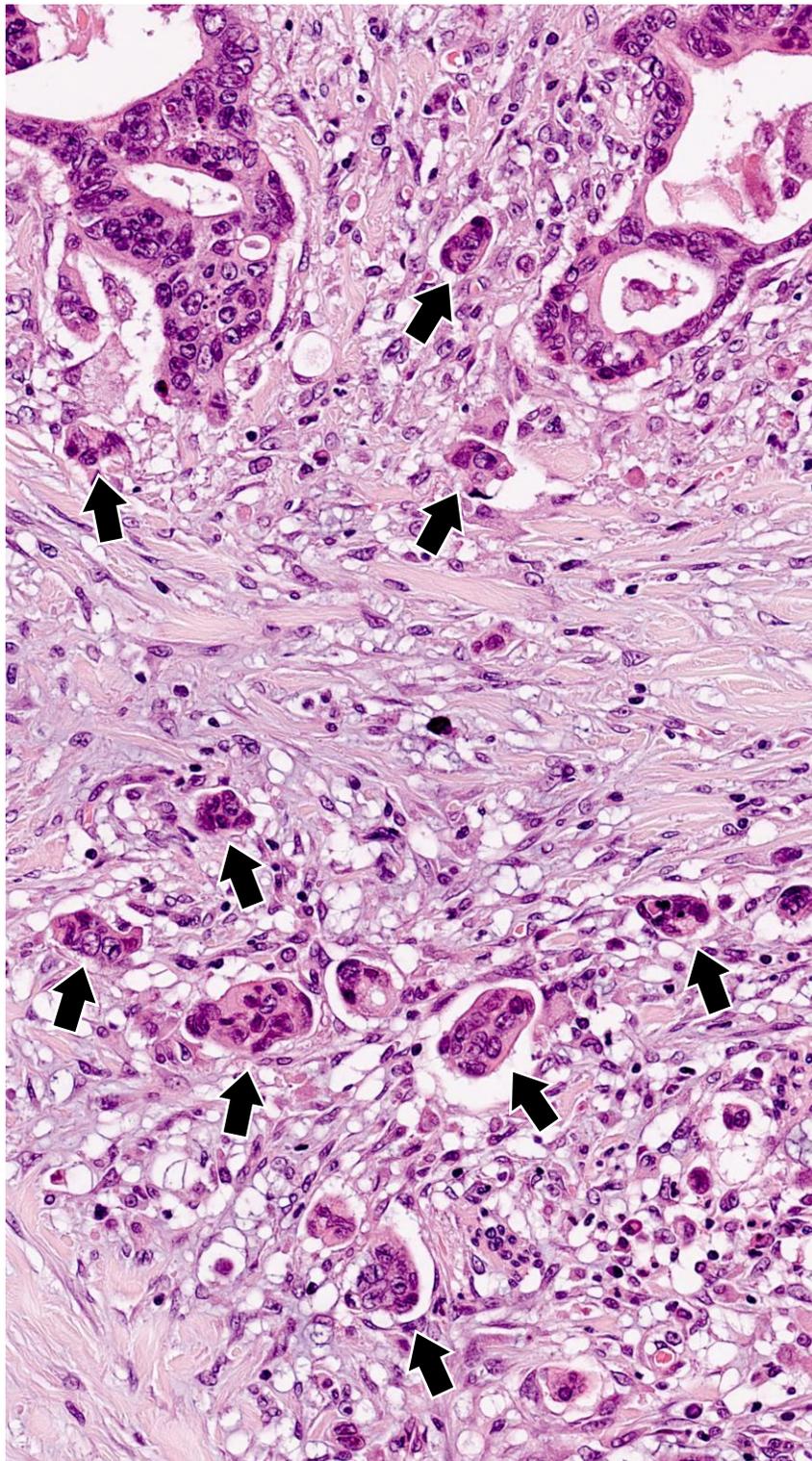


矢印 : PDC

PDC の判定基準

散在性に間質浸潤を呈する外縁明瞭な癌胞巣の中で、5 個以上の細胞から構成され、腺腔形成が乏しい癌胞巣。

- ・ 脈管内・外は考慮せず判定する。
- ・ 炎症細胞浸潤や壊死変性等により断片化した癌組織、粘液湖に浮遊する胞巣はPDC に含めない。

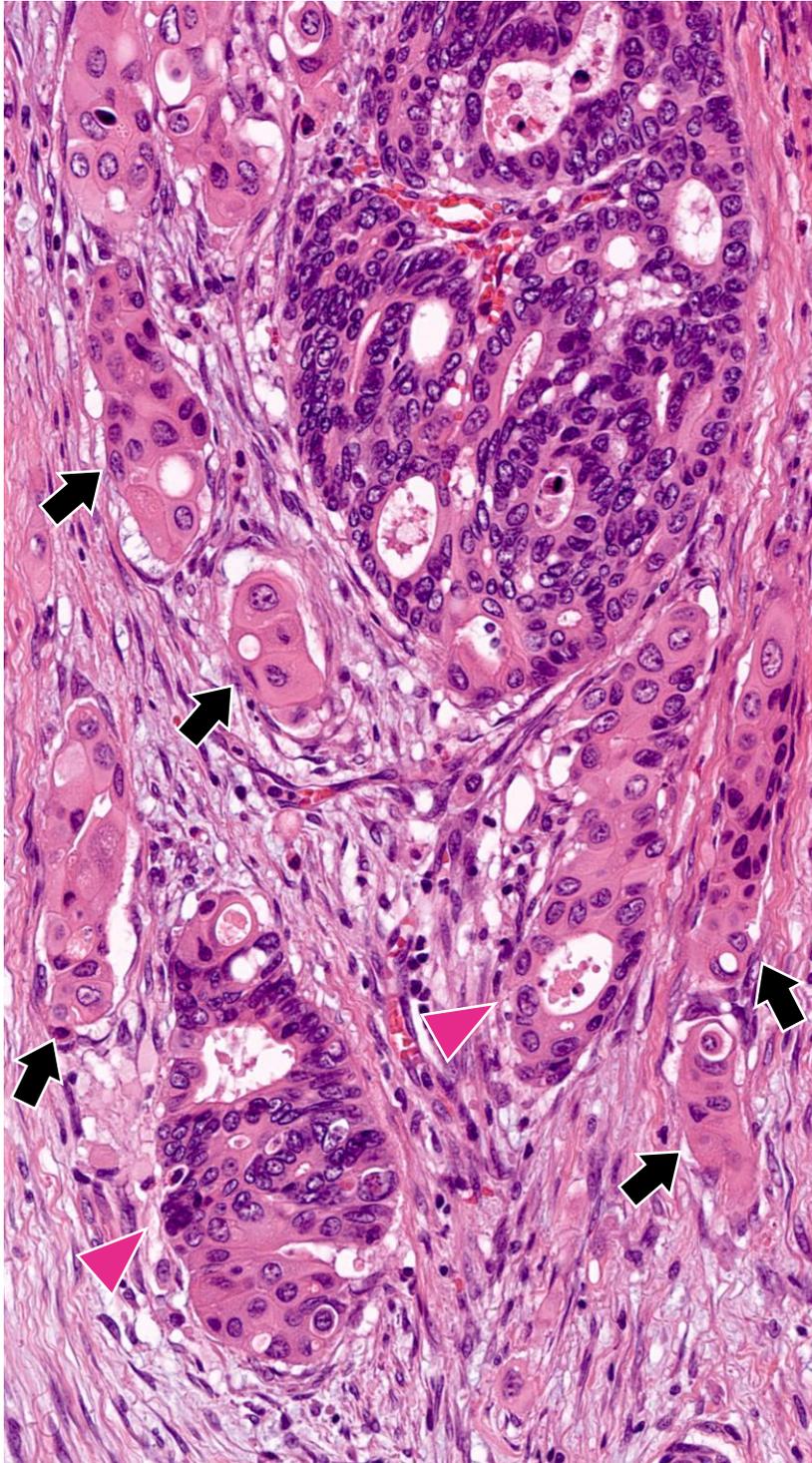


矢印：PDC

“腺腔形成が乏しい” 癌胞巣

“腺腔形成が乏しい” 癌胞巣とは、腺腔形成が皆無か、細胞質内小腺腔などの微小な腺腔のみを有する癌胞巣である。明瞭な腺管を形成する胞巣はPDCに含めない。

判断に迷う腺腔様構造が存在する場合には、ひとつの癌細胞の大きさを基準とし、該当の腺腔の大きさが明らかにこれを超える場合には腺管とみなし、その胞巣はPDCと判定しない。



矢印：細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina: ICL) や、ICLと鑑別を要する細胞質内空胞や胞体内粘液を伴う癌胞巣は、明瞭な腺管がないと見做してPDCと判定する。

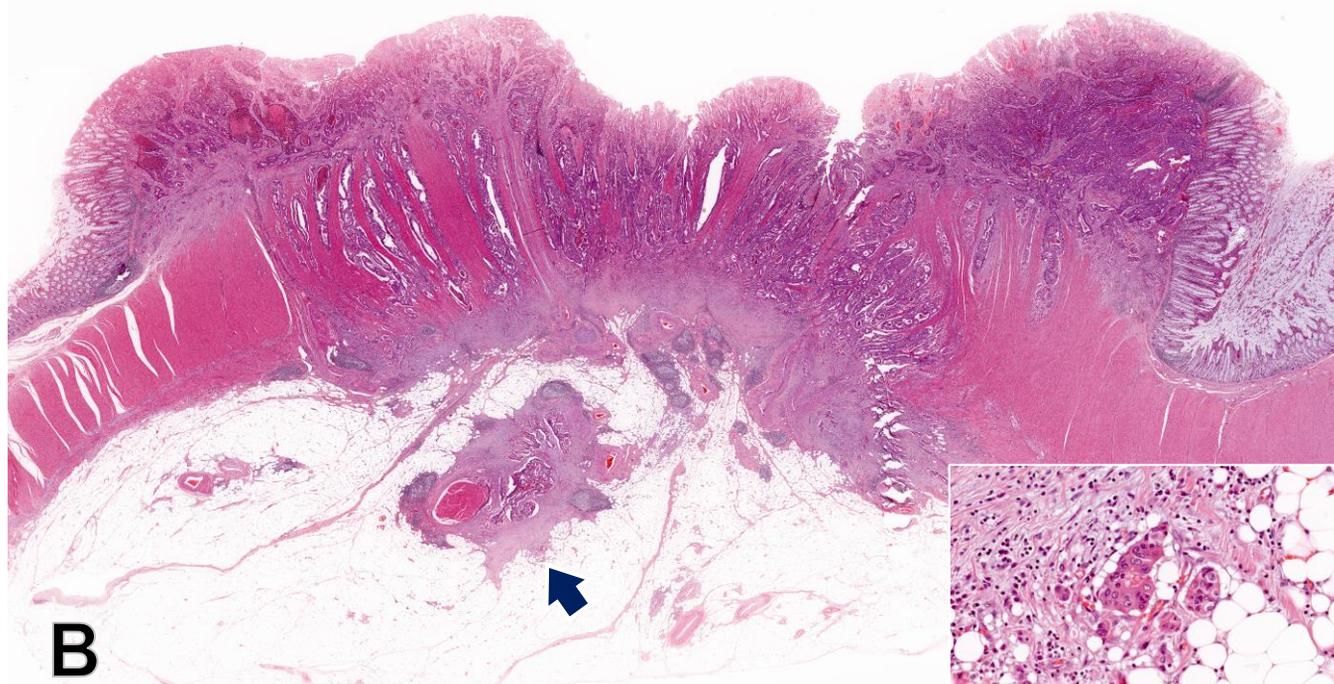
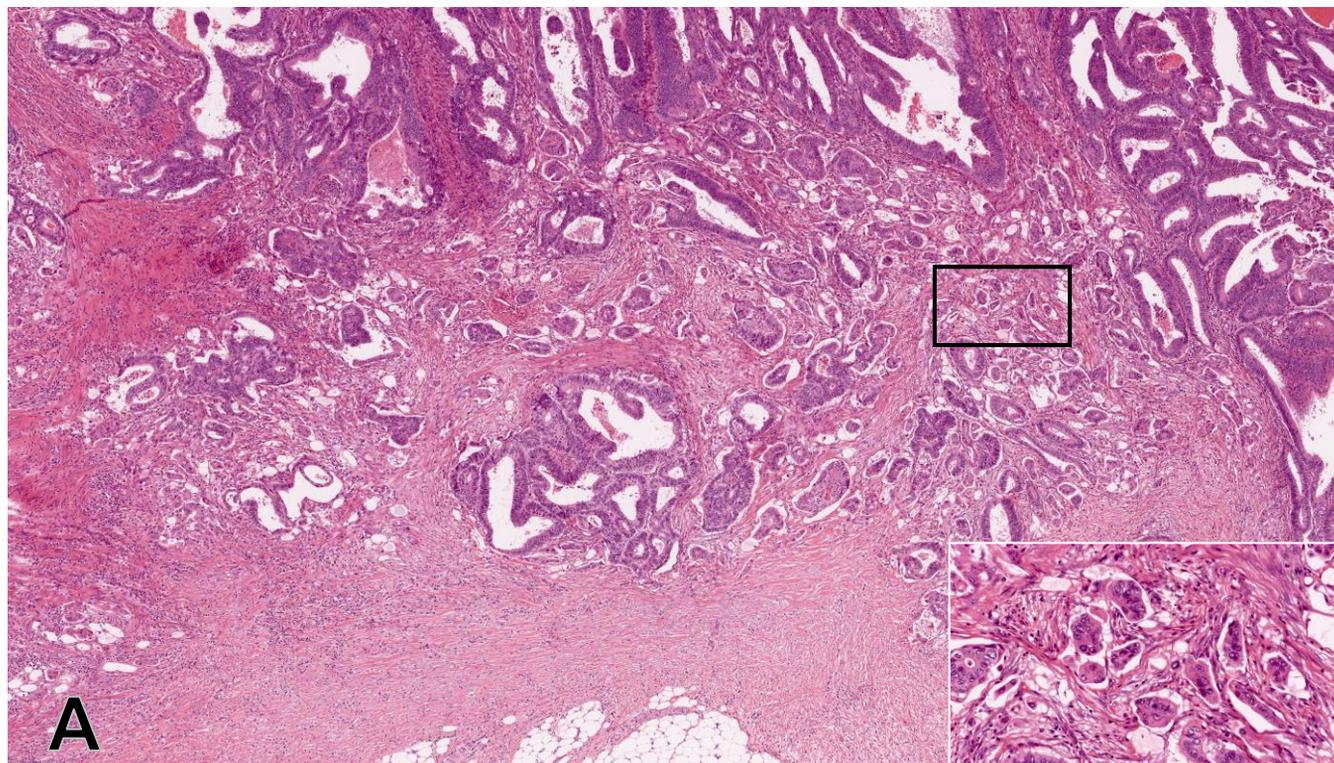
赤矢頭：明瞭な腺管を有する癌胞巣。明瞭な腺管とは、管腔構造が極性を有する複数の細胞から構成されるものであり、この構造を有する癌胞巣はPDCに含めない。

腺管と、ICL、細胞質内空胞、胞体内粘液との区別が難しい腺腔様構造が存在する場合には、癌細胞ひとつの大きさを基準として、該当の腺腔様構造の大きさがこれを明らかに超える場合には腺管とみなし、PDCには含めない。

PDCを評価する領域

PDCは原発巣の全ての領域に出現するが、特に浸潤の先進部 (写真A)に出現することが多く、この部分を重点的に評価する。

壁外非連続性進展病巣が存在する場合には (写真B)、これを含めて評価する。

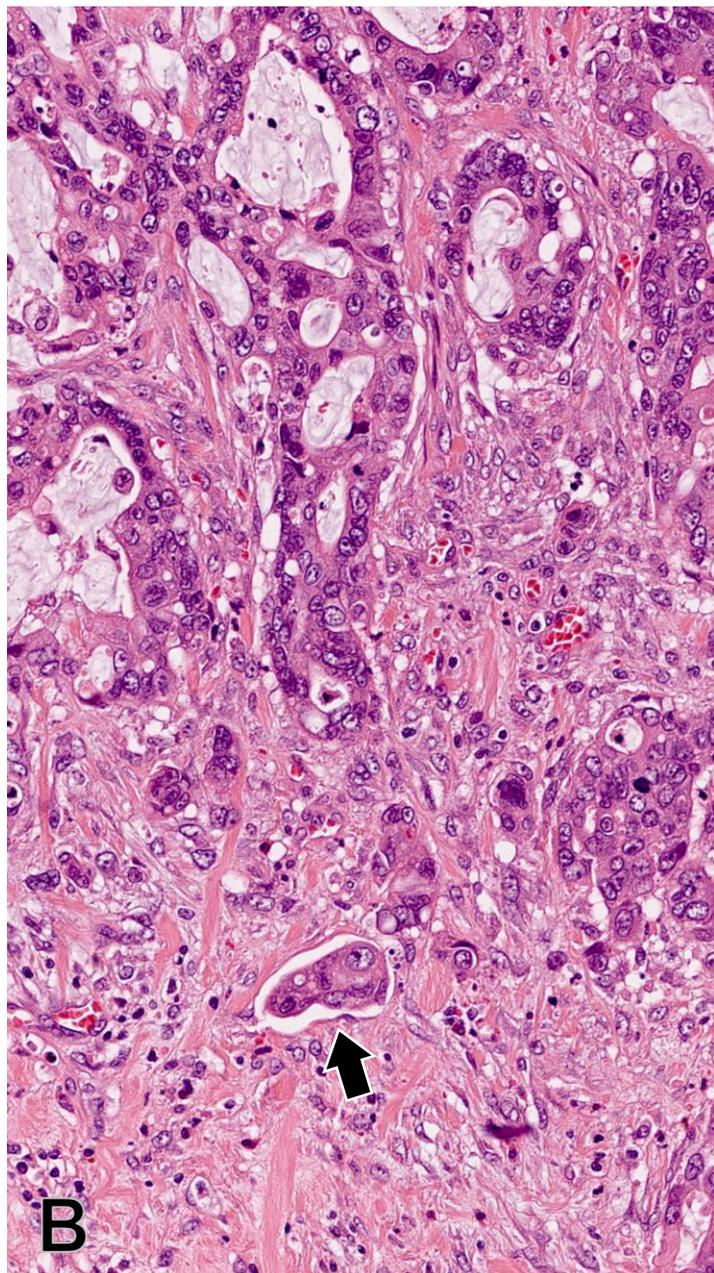
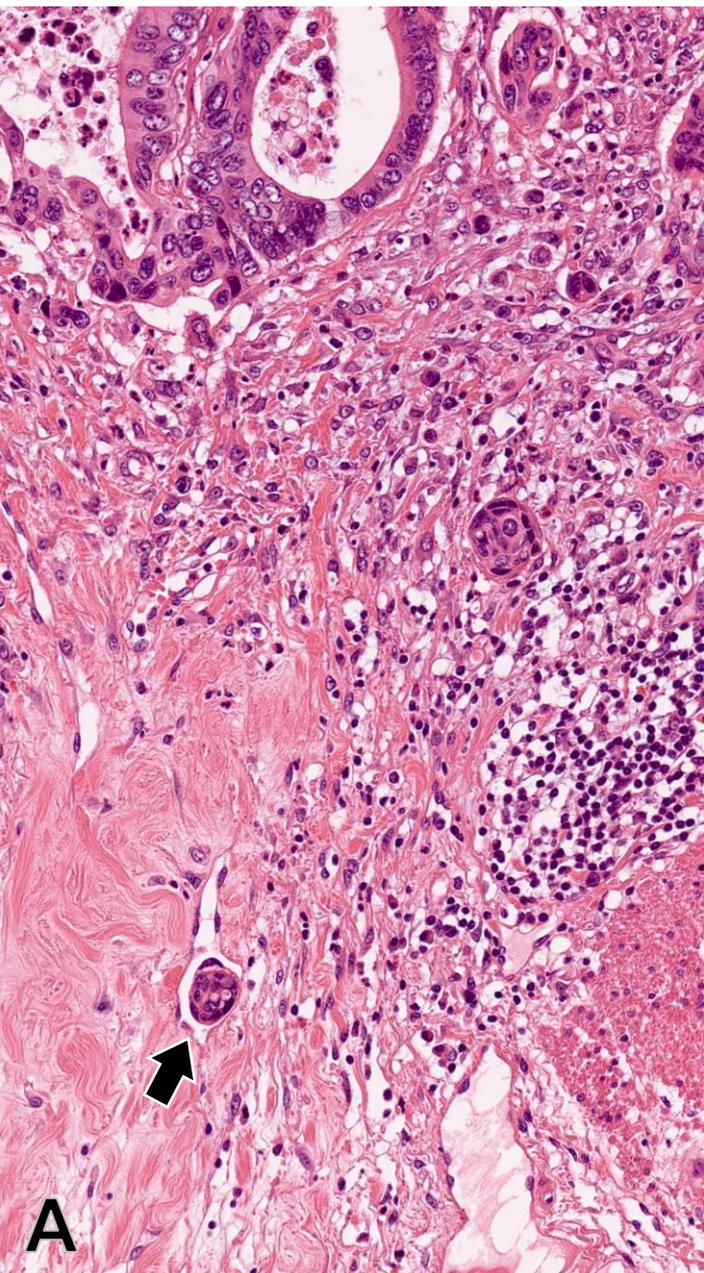


A 対物4倍；B 対物0.8倍 (挿入は四角枠、矢印で示す部分の拡大；共に対物40倍) (HE染色)

脈管侵襲との関係

PDCは、脈管内・外は考慮せず判定する。

したがって、PDCの判定に、脈管構造同定のための特殊染色や免疫組織化学染色は不要である。



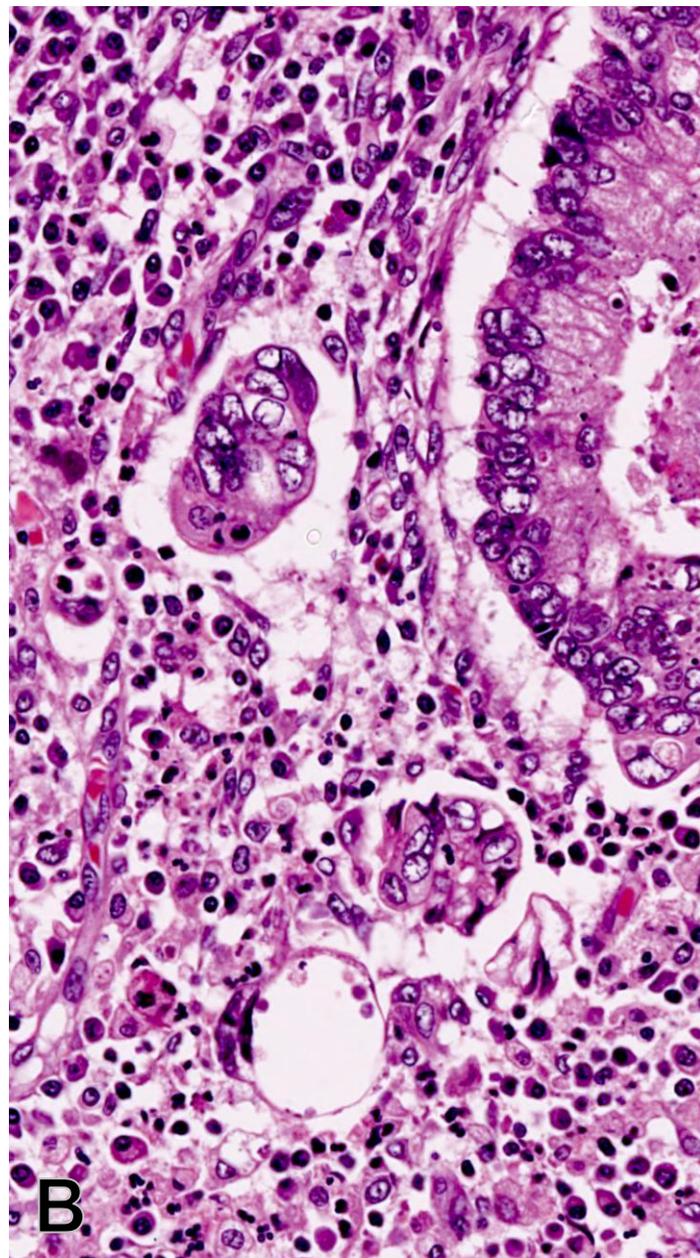
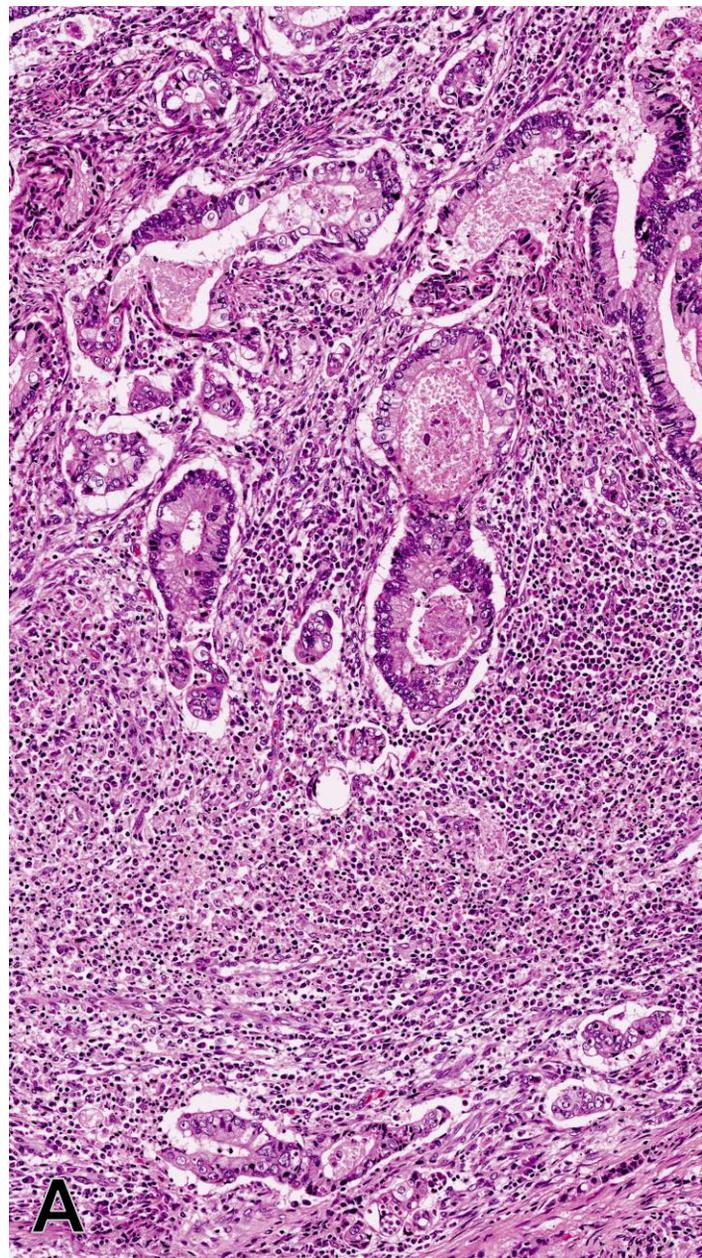
写真AとBの矢印で示す癌胞巣はいずれもリンパ管侵襲と判断される病巣であるが、PDCと判定してPDCのグレードに計上する。

PDCの判定は基本的にHE染色標本でおこない、弾性線維染色・リンパ管内皮に対する免疫組織化学染色などの補助診断法は不要である。

A, B 対物30倍〔HE染色〕

炎症等により断片化した可能性がある癌胞巣の取扱い

炎症細胞浸潤や変性壊死、固定不良等により断片化した可能性がある癌胞巣はPDCの判定対象としない。



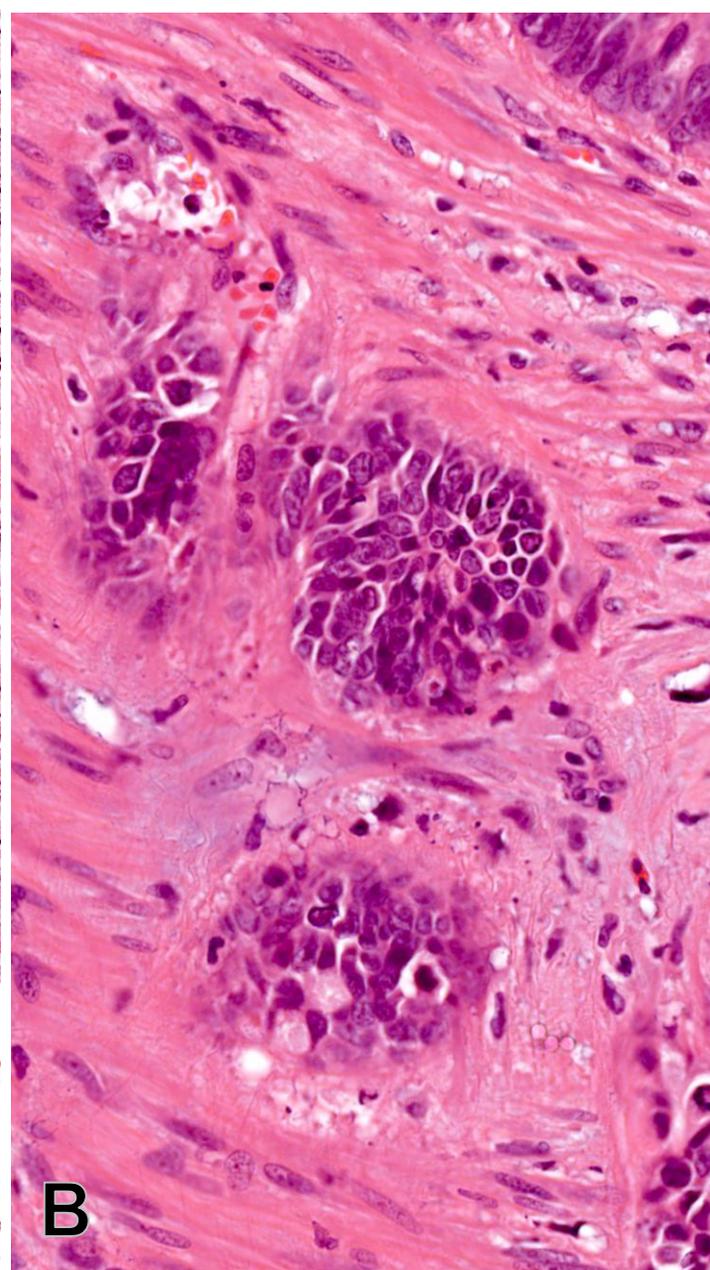
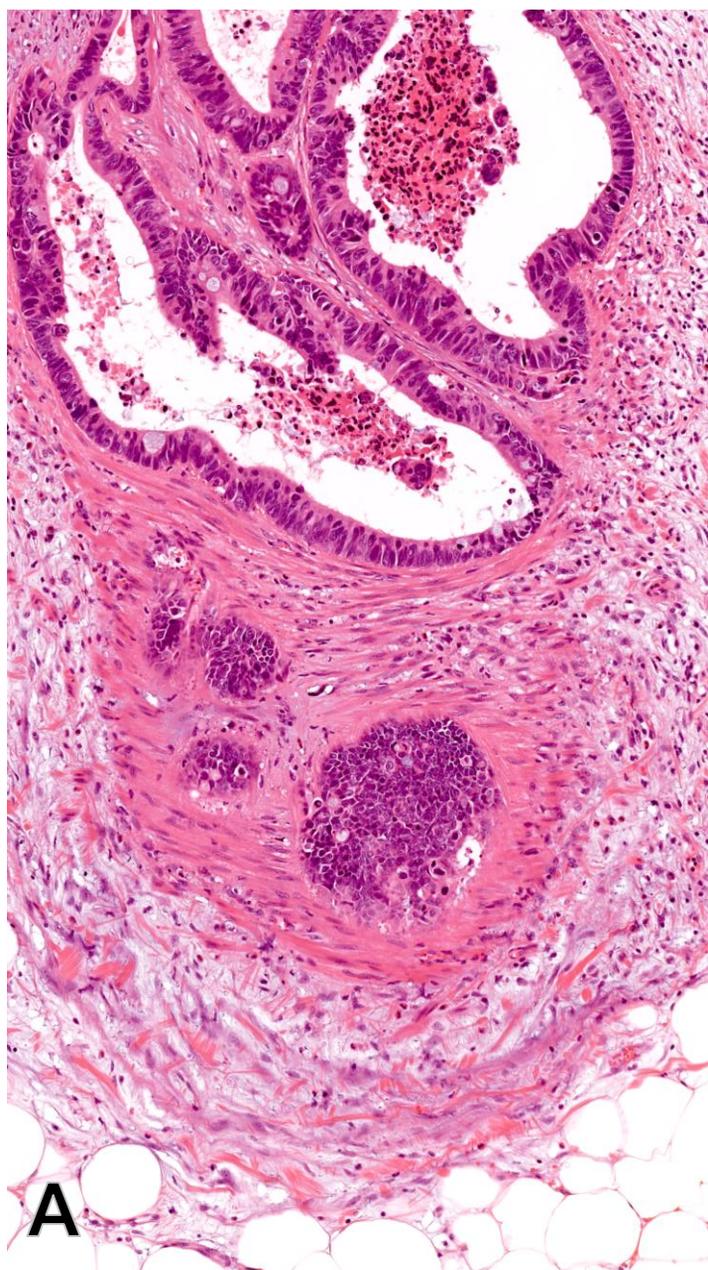
PDCは癌細胞が脱分化形態を呈する比較的大型の胞巣形状（構成細胞 ≥ 5 個）を維持しつつ、“能動的”に間質に浸潤する現象を指す。組織学的には、浸潤の足場となる膠原線維性間質が癌胞巣の周囲に存在する場合に“能動的”な浸潤巣であると判断する。

写真A、Bでは高度の炎症性細胞浸潤によって癌浸潤の足場たる線維性間質が破壊されている。このような領域に認められる癌胞巣は断片化したものである可能性があることから、PDCの判定対象から除外する。

A 対物14倍；B (Aの拡大) 対物55倍〔HE染色〕

癌腺管の一端のみが標本面にあらわれた“偽PDC”との鑑別

薄切による標本の切れ方により腺管の一部が盲端状に切片上にあらわれる場合、あたかも腺管構造を喪失した癌胞巣のような形態を呈することがあるが、PDCとは判断しない。細胞核の過度の重層や極性の有無、周囲の腺管との関係性、間質との接着性等により、真のPDCと鑑別する。

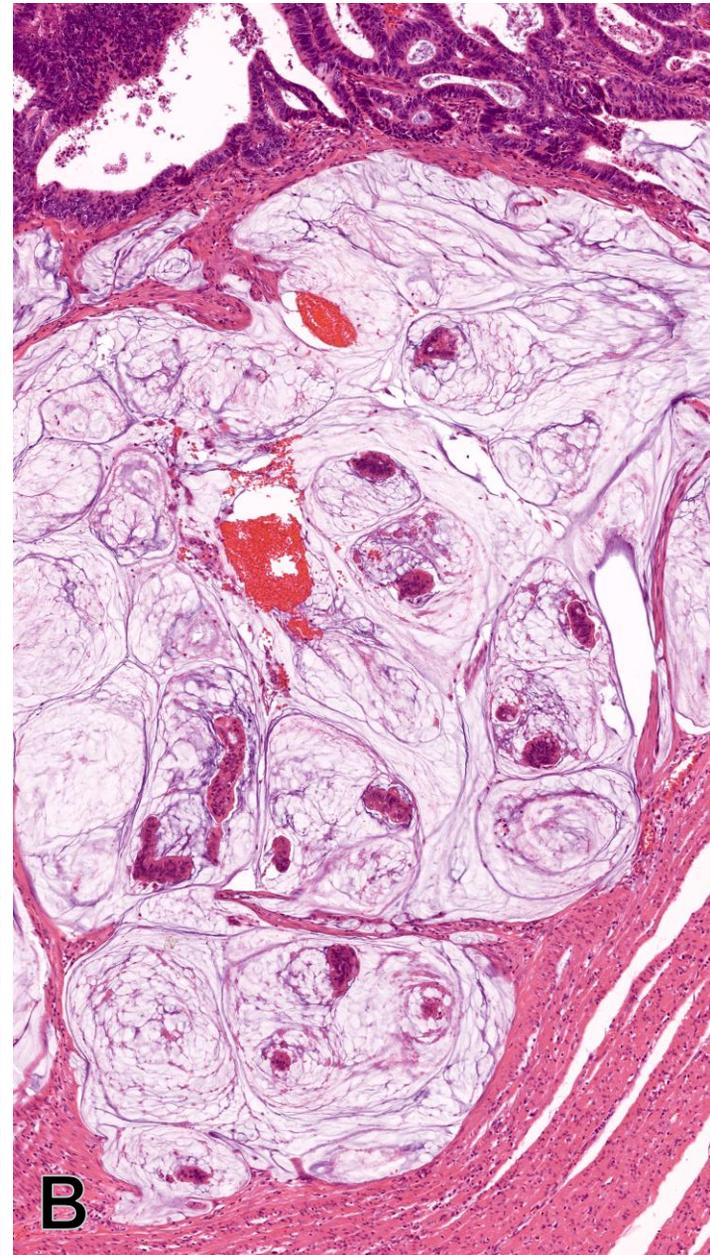
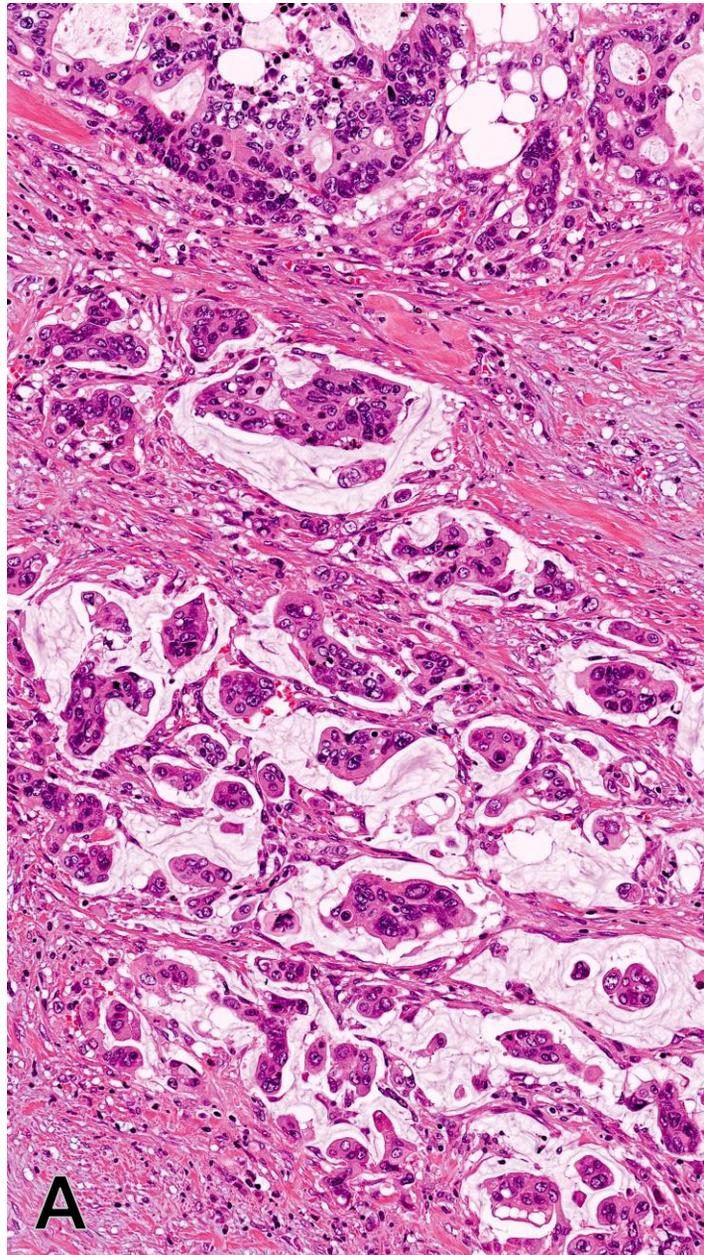


写真Aでは腫瘍腺管の近傍に腺管を有さない癌胞巣が存在する。細胞核は過度に重層しており、周囲間質との接着性が高く、腫瘍腺管の一部であることが疑われる（写真B）。このような所見はPDCと判定しない。

粘液癌における判定

細胞外粘液を産生する腫瘍の PDC の判定に関して、腺腔形成の乏しい癌胞巣が周囲に少量の粘液を伴いつつ間質浸潤するものは PDC と判定する。一方、大量の粘液中に浮遊する癌胞巣は PDC に含めない。

両者の分別は癌胞巣と胞巣周囲の粘液の面積的な比率を目安とし、癌胞巣が面積的に優勢である場合の間質浸潤を呈する癌胞巣を PDC と評価する。



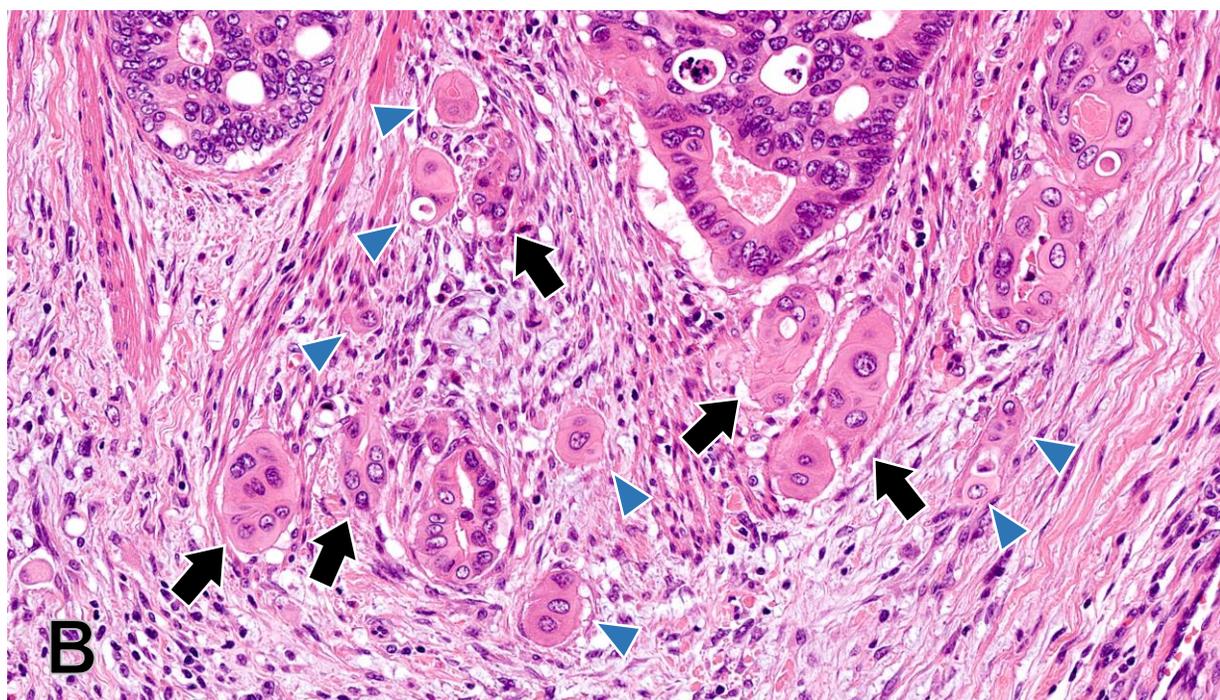
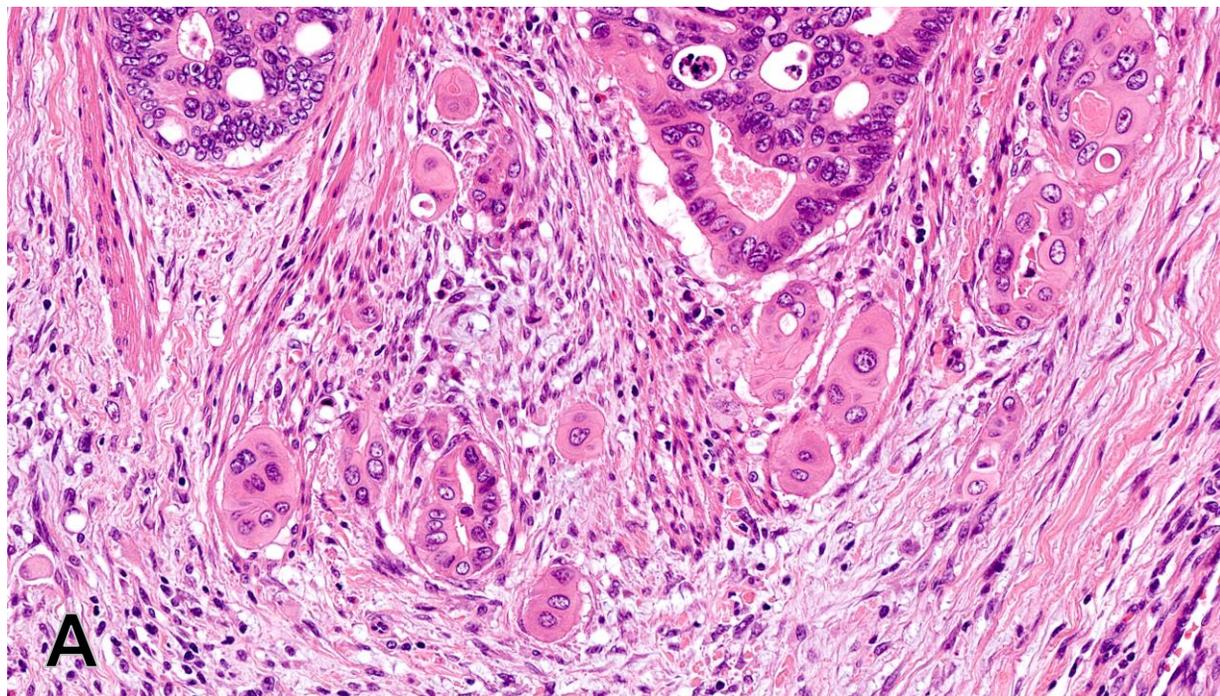
写真Aには周囲に少量の粘液を伴いつつ間質に浸潤する癌胞巣が多数存在する。構成細胞が5個以上存在する胞巣は PDC と判定する。一方、写真Bにおける癌胞巣はこれらの大きさを遥かに凌ぐ粘液湖に浮遊しており、PDCとは判定しない。

A, 対物20倍；B, 対物8倍〔HE染色〕

簇出との鑑別

簇出巣は間質に浸潤性に存在する単個の癌細胞または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣であり、PDCとは異なる。

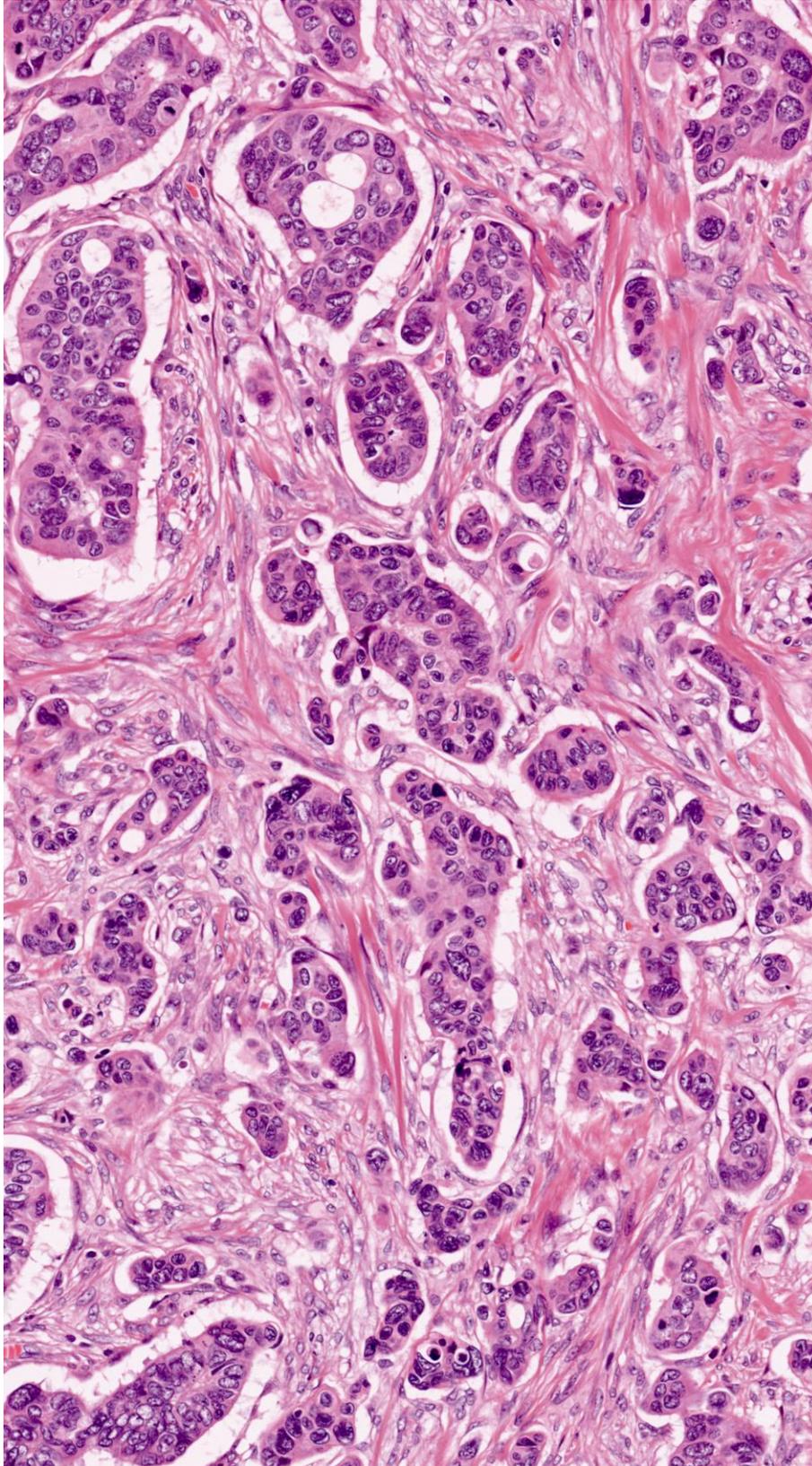
簇出 (tumor budding) と低分化胞巣はいずれか一方のみが領域性をもって存在する腫瘍もあるが、同一視野に観察されることも多い。共に腫瘍の組織学的な脱分化指標であり、悪性度に関与する所見であることから、それぞれの分子生物学的背景の解明が待たれる。



矢印：PDC、青矢頭：簇出 (tumor budding)

A, B 対物30倍〔HE染色〕

Invasive micropapillary carcinomaとの関係

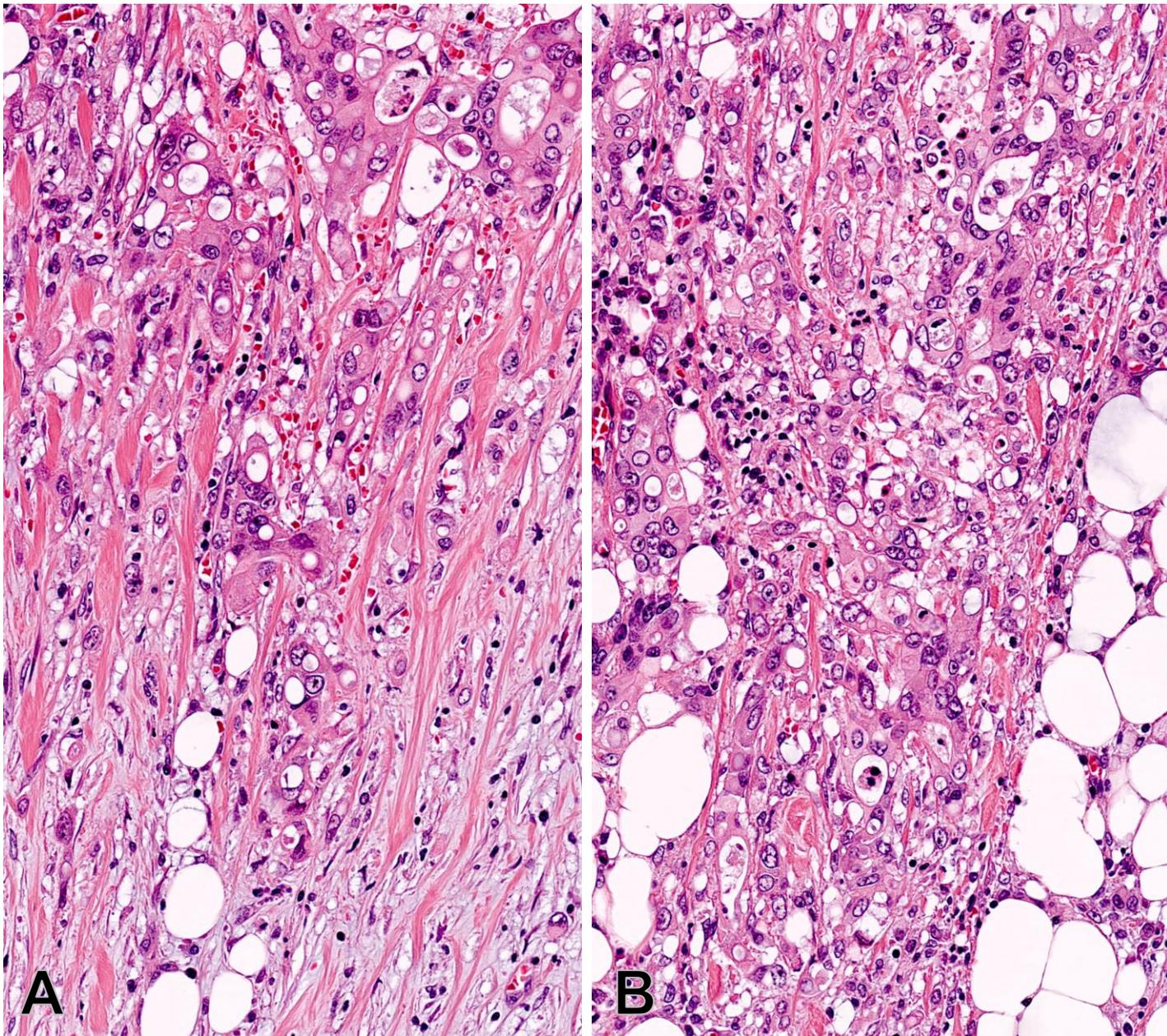


左写真は癌細胞が微小乳頭状構造を形成し、間質との間に空隙を伴う浸潤性微小乳頭癌 (invasive micropapillary carcinoma ; IMPC) の像である。epithelial membrane antigenなどの免疫組織化学染色では通常の癌腺管とは細胞の極性が逆方向を示すことが特徴 (inside-out pattern) とされる。

PDCは散在性に間質浸潤を呈する癌胞巣の中で、5個以上の細胞で構成される腺腔形成が乏しい癌胞巣と定義され、胞巣の構造・極性や間質との間の空隙の有無を問わない。IMPCを構成する胞巣のうち、 ≥ 5 個の細胞から構成されるものはPDCと判定し、PDCのグレードに計上する。

外縁が不明瞭な癌胞巣の判定

PDCは癌細胞のみで構成されることが明瞭な胞巣である。癌細胞以外の細胞・間質成分が介在する病巣や、癌胞巣の外縁が不明瞭なものはPDCと判定しない。



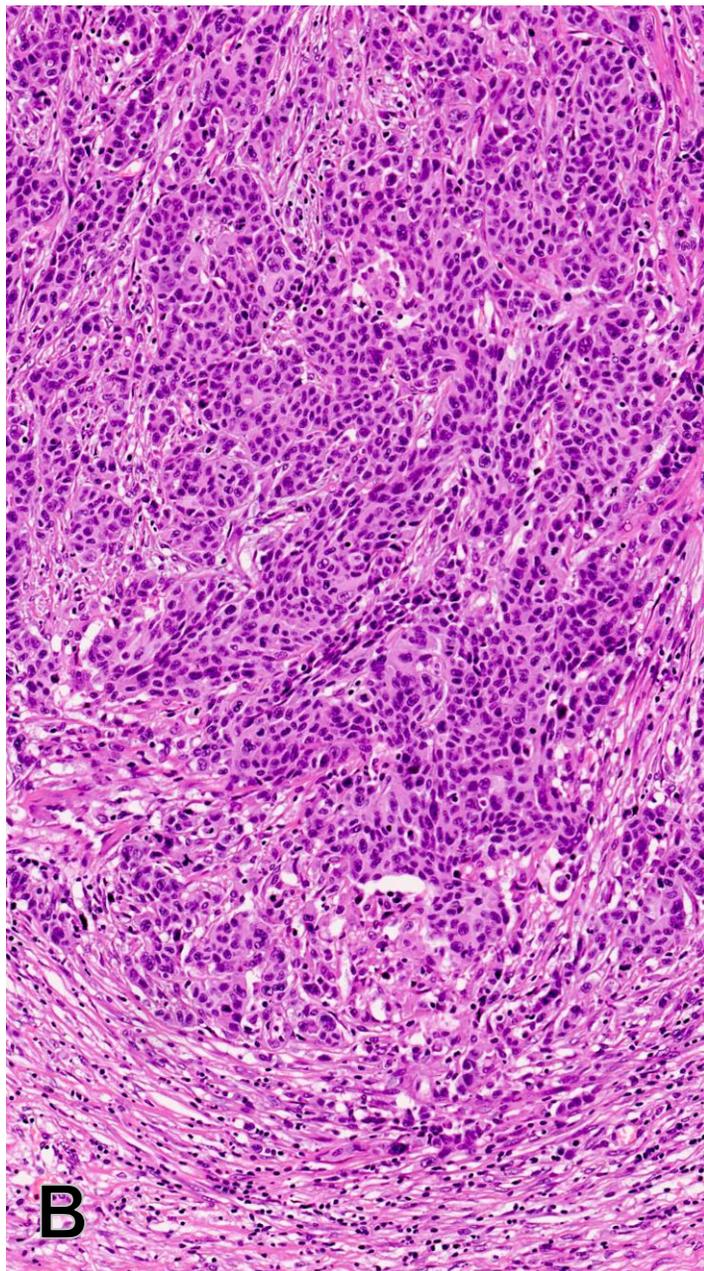
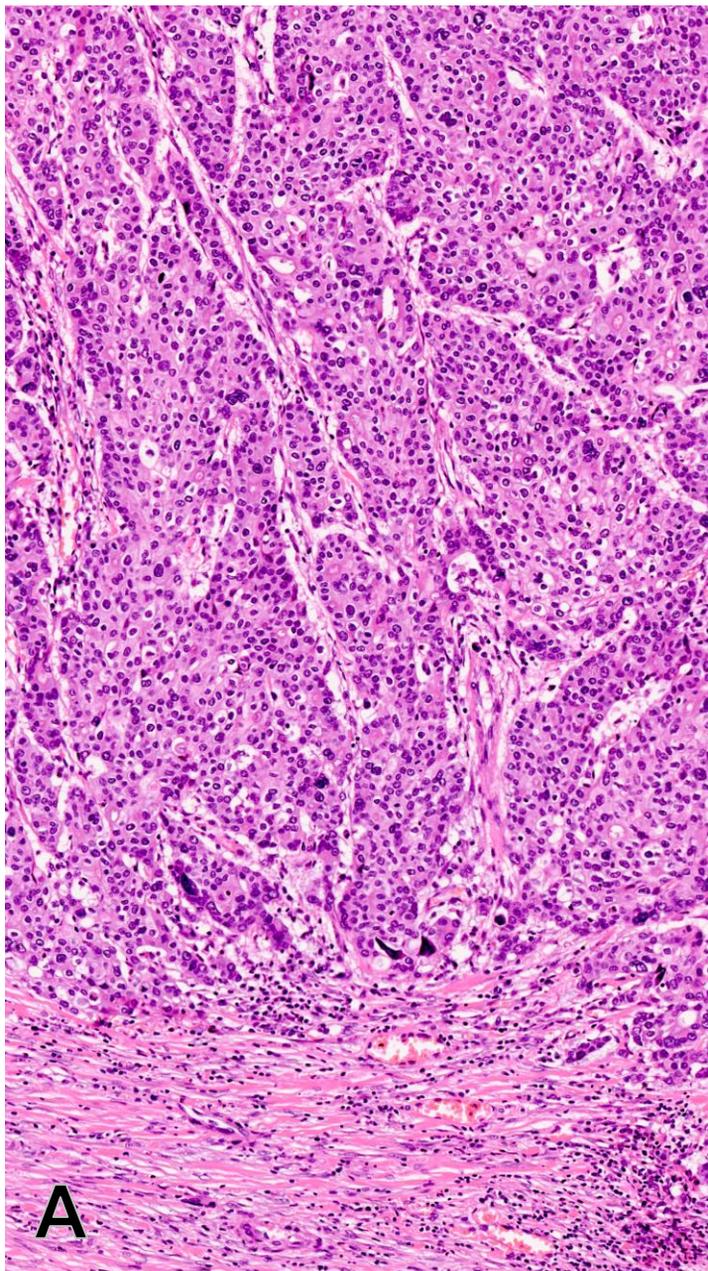
Desmoplastic reactionが高度な領域では線維芽細胞や血管内皮細胞が腫大し、HE染色で癌細胞との区別が難しい場合がある。確実に癌細胞のみで構成され、全周性にその外縁が明瞭な胞巣をPDCと診断する。写真の2症例では癌先進部に分化度が低い領域が存在するが、間質細胞・間質成分との境界が不明瞭でありPDCと判断する胞巣が存在しない。簇出と同様、PDCはHE染色標本で判定するが、この方法を用いた多施設研究において、PDCにはT1癌におけるリンパ節転移のリスク因子としての意義^{文献1)}、手術症例における予後因子としての意義^{文献2)}が確認されている。

文献1) Ueno H, et al. Novel Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Early Invasive Colorectal Cancer: A Multi-institution Pathology Review. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1314-1323

文献2) Ueno H, et al. Site-specific Tumor Grading System in Colorectal Cancer: Multicenter Pathologic Review of the Value of Quantifying Poorly Differentiated Clusters. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 197-204

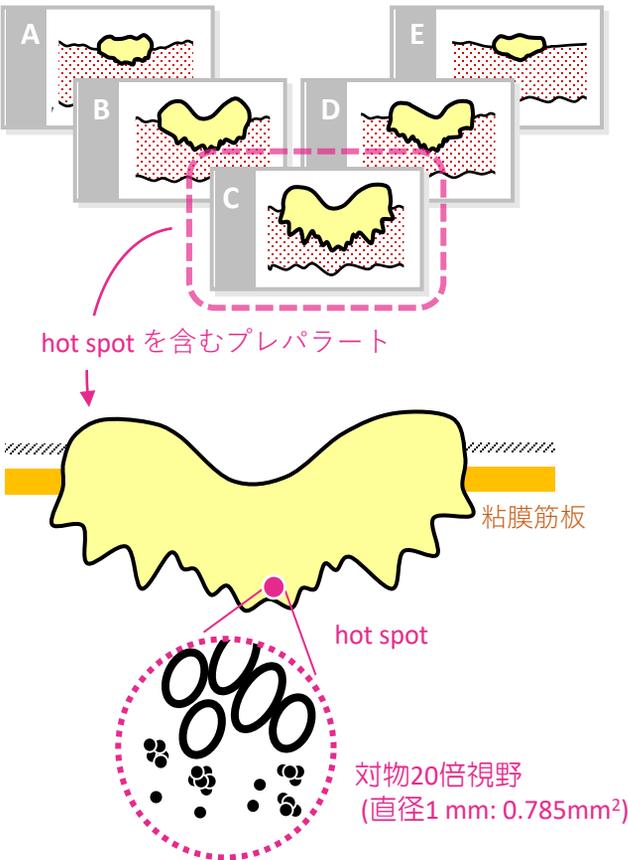
低分化腺癌におけるPDC

低分化腺癌においても、癌細胞のみで構成される胞巢の外縁が明瞭で、散在性に間質に浸潤する癌胞巢を PDC と判断する。



低分化腺癌とPDCの判定基準は異なる。写真の2症例はいずれも低分化腺癌であるが、腺管形成傾向に乏しい癌胞巢が癒合しつつ増殖しており、明瞭な病巣境界を保ちつつ散在性に間質に浸潤する癌胞巢 (PDC) は乏しい。このように、低分化腺癌であっても、PDCのグレードが低い症例も存在する。

PDCのグレード分類

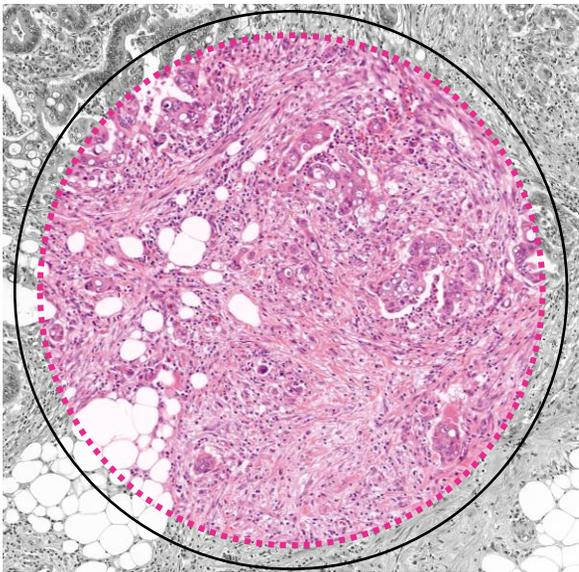


Step 1
 PDC が最も高度に存在する領域 (hot spot) を含むプレパラートを選択する。

Step 2
 選択したhot spot において、対物20倍の顕微鏡視野 (直径1mm : 0.785 mm²) 注) に最も多くのPDCが含まれる視野を選定し、視野内の PDC の個数をカウントする。

注) 「視野数20の接眼レンズ」以外の顕微鏡や、デジタルスライドを使用する際には、接眼マイクロメーター等を参照し、「直径1mm」の正円を想定してカウントする。

「視野数20の接眼レンズ」以外の顕微鏡を用いた場合の評価の例



実線円：視野数22の接眼レンズの対物20倍視野
 破線円：評価すべき領域 (直径1mm円: 0.785mm²)

Step 3
 下の基準に従い、グレード (PDC1~PDC3) を決定する。

- PDC1 : 0~4 個
- PDC2 : 5~9 個
- PDC3 : 10 個以上

参考) 過去の研究におけるPDC1~PDC3の割合

	BD1	BD2	BD3
Stage I (N=583)	465 (78%)	94 (16%)	24 (4%)
Stage II (N=1,331)	719 (54%)	408 (31%)	204 (15%)
Stage III (N=1,329)	410 (31%)	503 (38%)	416 (31%)

文献) Ueno H, et al. Site-specific Tumor Grading System in Colorectal Cancer: Multicenter Pathologic Review of the Value of Quantifying Poorly Differentiated Clusters. Am J Surg Pathol 2014; 38: 197-204