甲状腺腫瘍組織分類と甲状腺細胞診の問題点

和歌山県立医科大学病理学　　覚道健一

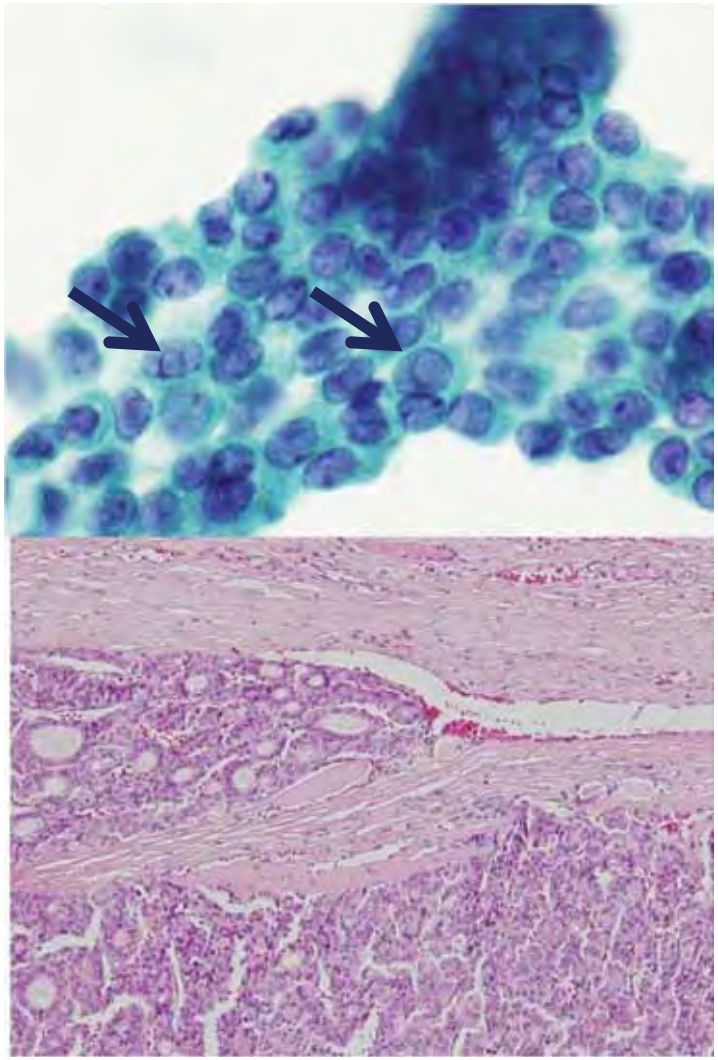
第49回細胞学会秋期大会2010/11/21

濾胞細胞腫瘍の鑑別診断

乳頭癌の核所見の有無

1）乳頭癌

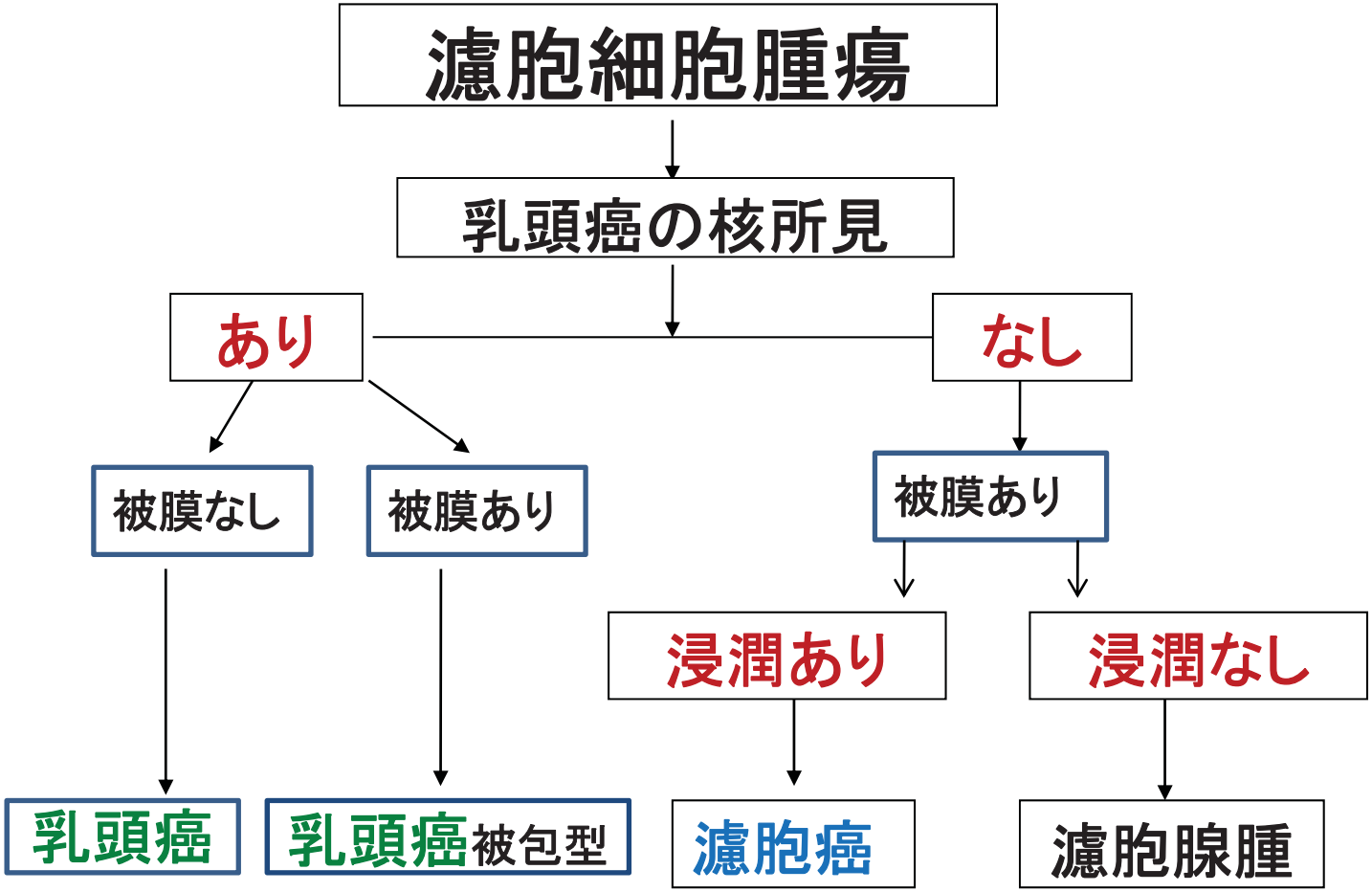
2）濾胞腺腫/濾胞癌



被膜浸潤の有無

1）濾胞腺腫

2）濾胞癌微小浸潤型



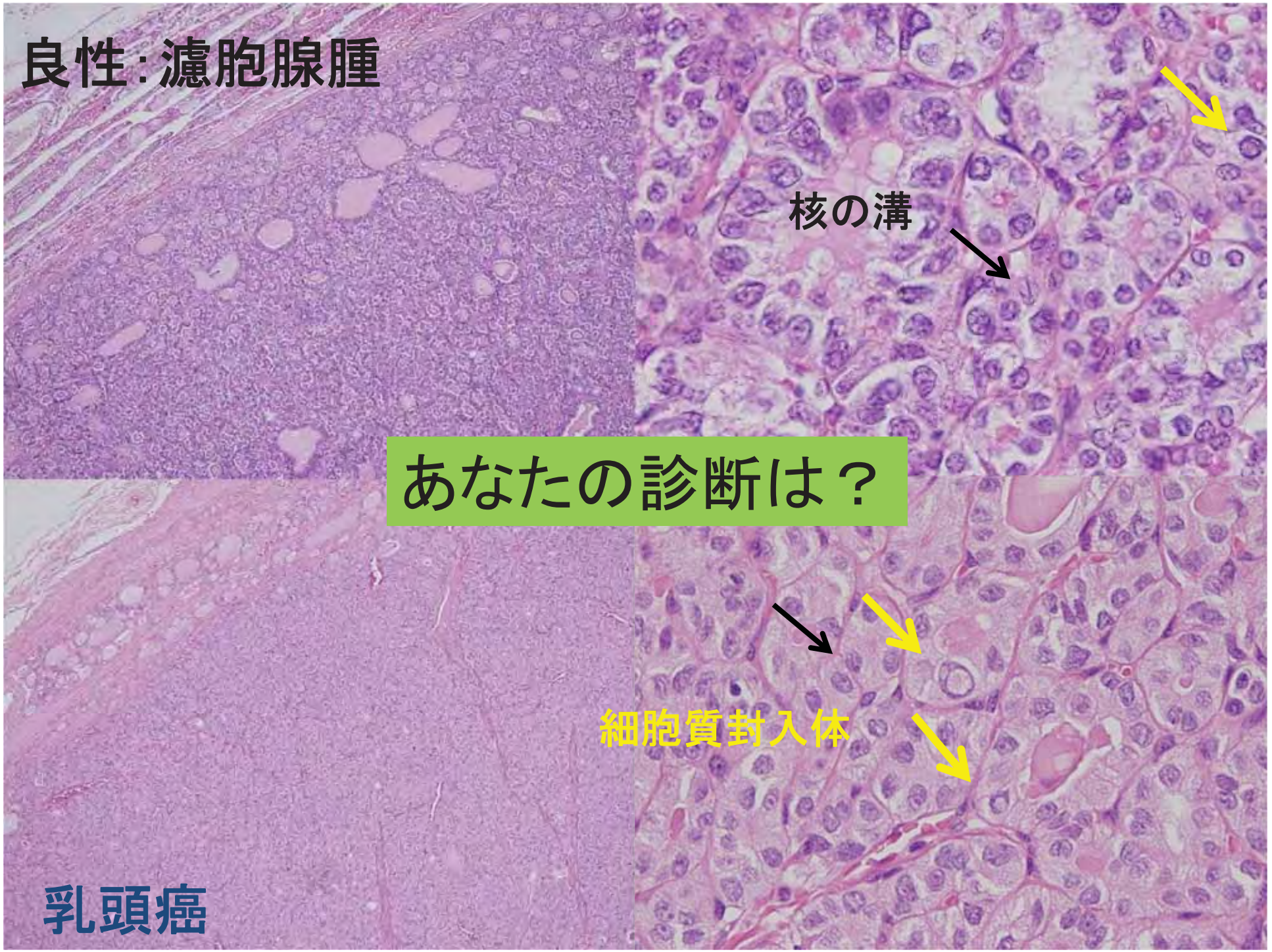
濾胞細胞腫瘍の鑑別診断

甲状腺腫瘍診断の問題点：

1）乳頭癌の核所見の診断に
不一致がある。

2）被膜浸潤の評価方法に
ローカルルールがある。

3）腫瘍/非腫瘍、良性/悪性の
判定に分子マーカーがない。


良性:濾胞腺腫
核の溝
あなたの診断は？
細胞質封入体
乳頭癌

Chan JK: Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 117:16-18, 2002.

診断基準を厳格にするとは？
診断基準は不変、一定！

乳頭癌の核所見のある例として
右図を境界悪性として提示している

Arora N et al, Identification of Borderline Thyroid Tumors by Gene Expression Array Analysis. Cancer , 115:5421-5431, 2009.

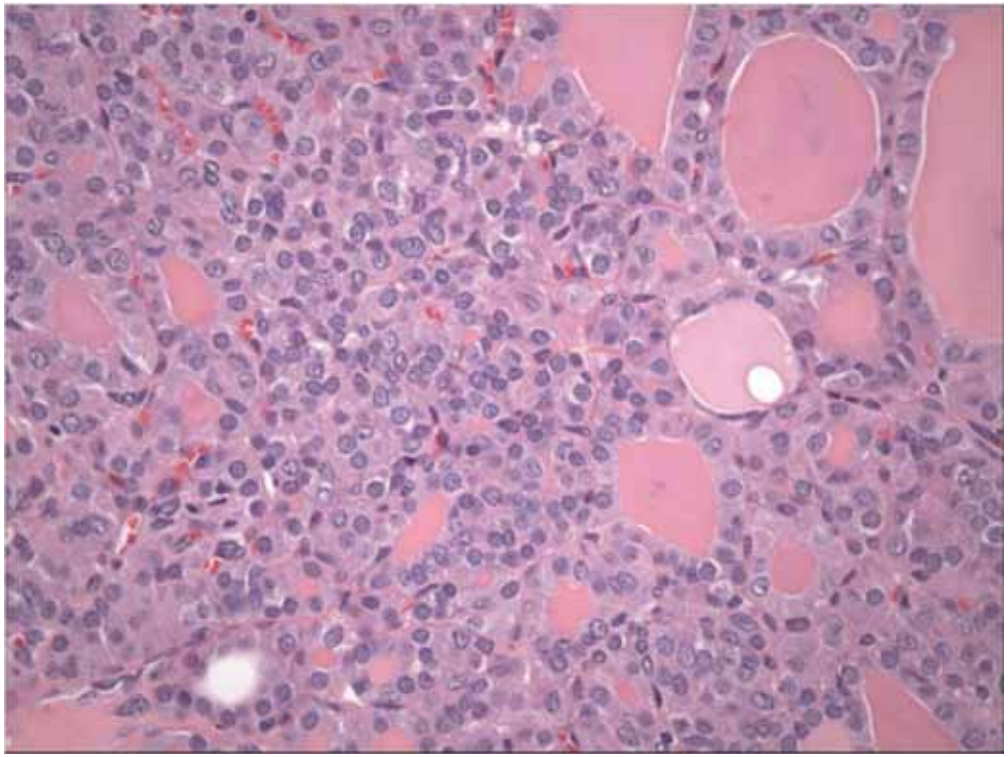


TABLE 1. Summary of Diagnoses by Reviewers*

Reviewer	FVPCA	FA	FCA	Other
1	100	0	0	0
2	74.7	12.6	0	12.6
3	85.1	13.8	1.1	0
4	77.0	20.7	1.1	1.1
5	91.9	4.7	0	3.5
6	100	0	0	0
7	91.9	1.1	0	6.9
8	98.9	0	1.1	0
9	46.0	37.9	12.6	3.5
10	60.9	11.5	1.2	26.4

FVPCA, follicular variant of papillary carcinoma; FA, follicular adenoma; FCA, follicular carcinoma.

*The percentage of 87 tumors.

Lloyd RV et al: Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol. 28:1336-1340, 2004.

Mayo ClinでFVPTCと診断87例：診断一致率の解析

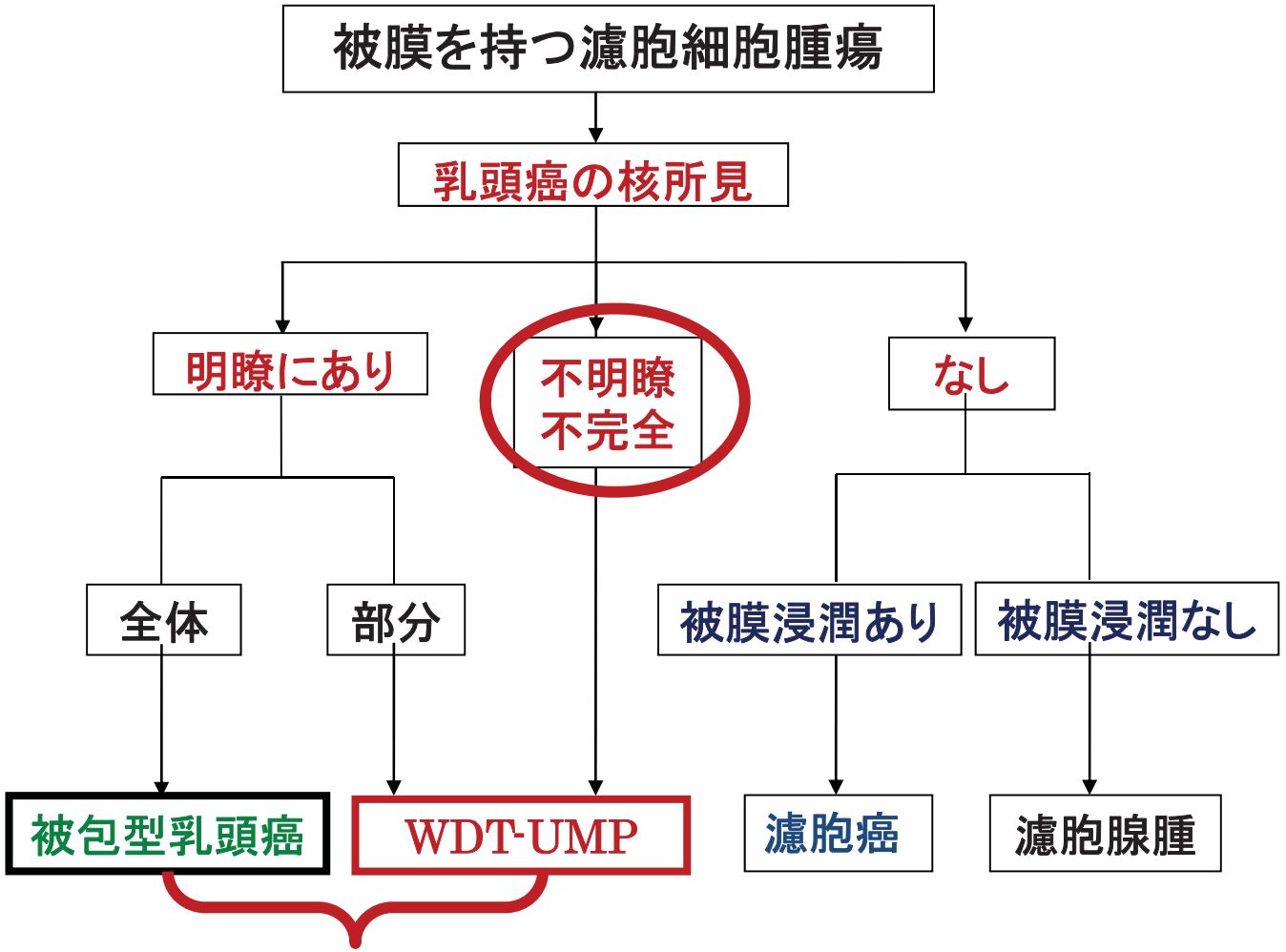
良性と悪性の不一致が最大40％に起こる！

チェルノブイリ原発事故国際研究にて病理医間の診断不一致解決のため

WDC-NOS：**乳頭癌と濾胞癌**で不一致
WDT-UMP：**濾胞腺腫、乳頭癌濾胞型**で不一致
FT-UMP：**濾胞腺腫、濾胞癌**で不一致

上記診断名が提案された。

Williams ED: Guest Editorial: Two proposal regarding the terminology of thyroid tumors. Int J Surg Pathol, 8: 181-183, 2000.



欧米の病理医は両方を合わせて乳頭癌とする

被膜を持つ濾胞細胞腫瘍の鑑別診断

EnFVPTC: Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma
被包型甲状腺乳頭癌濾胞亜型と
WDT-UMP: Well differentiated tumour of uncertain malignant potential
被包型高分化腫瘍、疑わしい乳頭癌の核異型をもつ
乳頭癌グループの分子遺伝学的特色がない？

1. **診断基準が一定でないため混同されている**
2. リンパ節転移はあると報告、しかし少ない
3. **遠隔転移は稀**
4. **再発、腫瘍死はほとんどない**
5. *RET/PTC*再構成、*BRAF*変異はほとんどない
6. *RAS*変異は高頻度（30-50%）に見られる

WDT-UMP30例/2648例（1.13%）
手術時リンパ節転移なし
20例を平均8年間観察し、
術後再発、転移なし

悪性とするなら病理医だけの癌
前癌病変、境界悪性的病変で
あるかは結論に達していない。

乳頭癌の核所見とは？

1）乳頭癌に多くみられる所見
2）良性疾患（硝子化策状腺腫、橋本病）にもあり
3）乳頭癌亜型の一部（篩型、円柱細胞型）では見られない
4）固定不全でより顕著になる
5）その分子メカニズム不明

Central Dogma

『乳頭癌の核所見があれば
悪性：乳頭癌』は正しいか？

悪性の根拠とするには
証拠、根拠不十分！

結論：乳頭癌の核所見がある例
多くは悪性、全部が癌ではない

被膜を持つ濾胞細胞腫瘍の鑑別診断

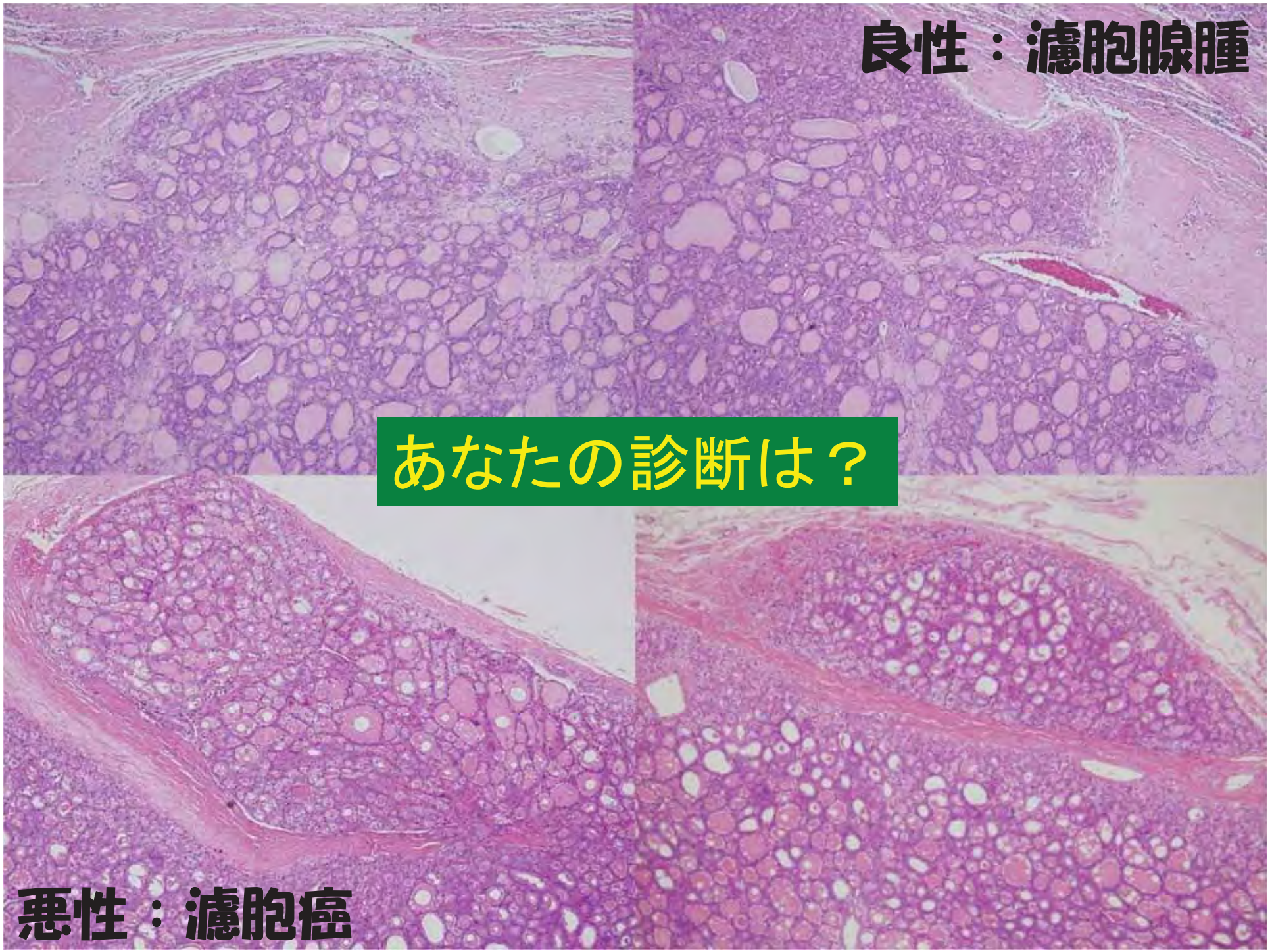
被膜浸潤の有無

１）濾胞腺腫

２）濾胞癌、微小浸潤型

被膜浸潤の程度で、
良悪や、悪性度を分ける

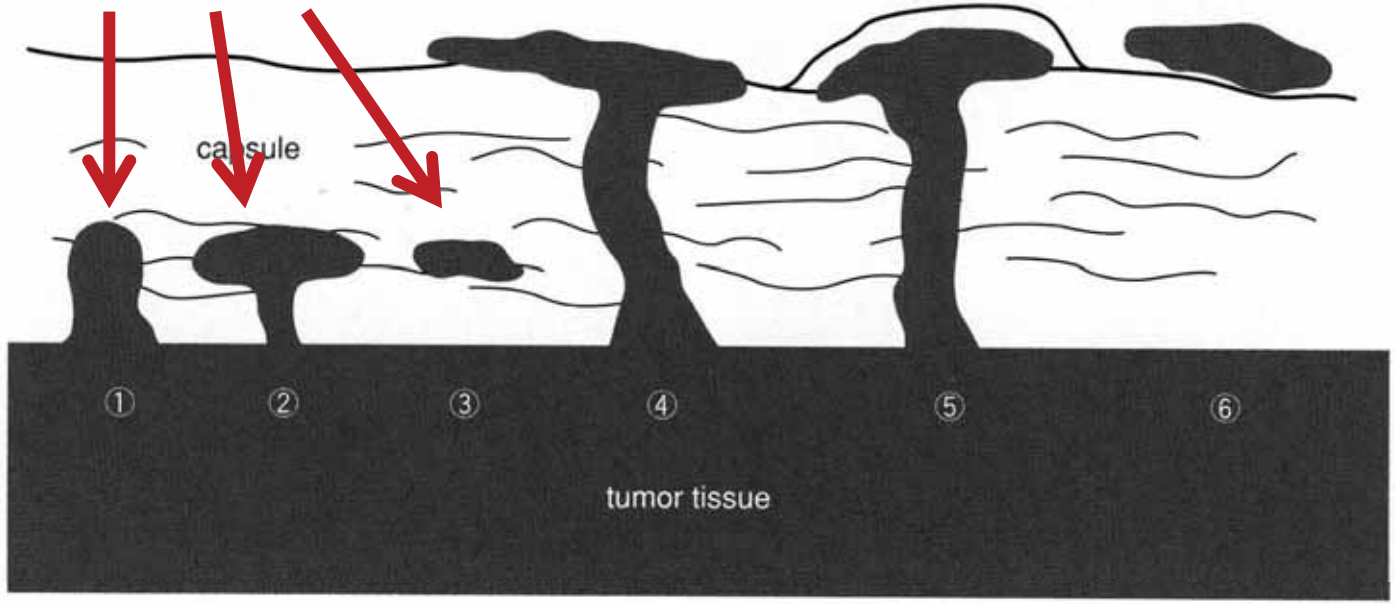
根拠、合理性はあるのか？


良性：濾胞腺腫
あなたの診断は？
悪性：濾胞癌

基底膜を破れば一般に癌ではないのか？

濾胞癌の被膜浸潤判定基準。加藤良平、外科病理学より

偽の浸潤？　完全な浸潤とは何か？



① 偽被膜侵襲像
② 偽被膜侵襲像（血管侵襲像疑い）
③ 偽被膜侵襲像
④ 被膜侵襲像（被膜貫通像）
⑤ 被膜侵襲像（被膜貫通後被包像）
⑥ 被膜侵襲像（被膜貫通像）

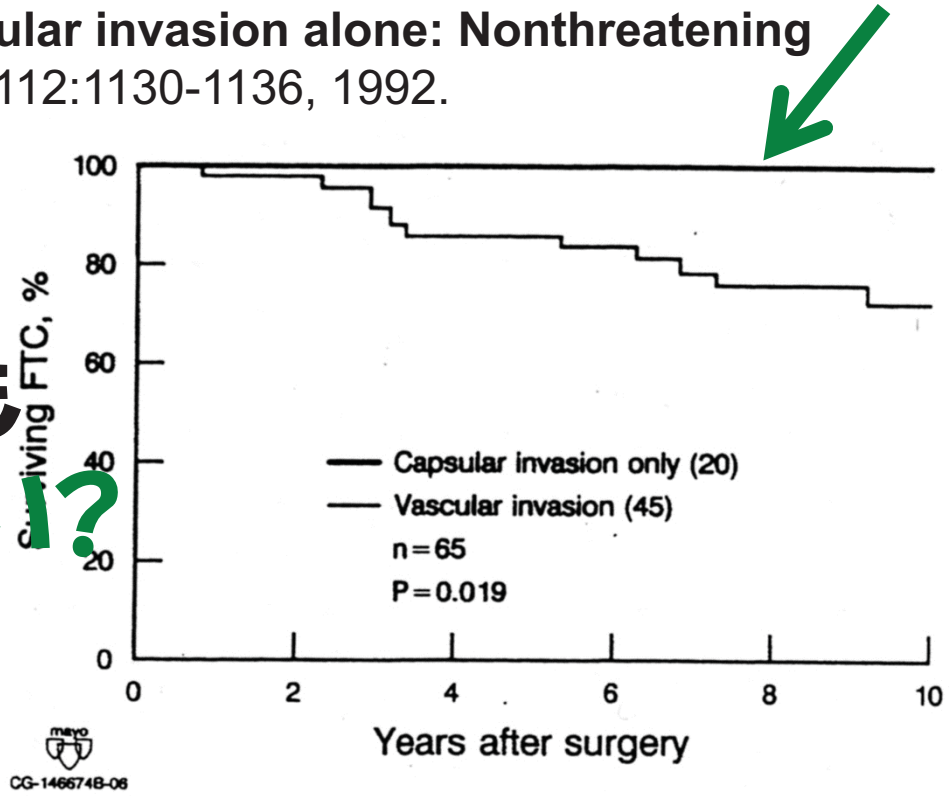
図 17-68　濾胞癌の被膜侵襲の図

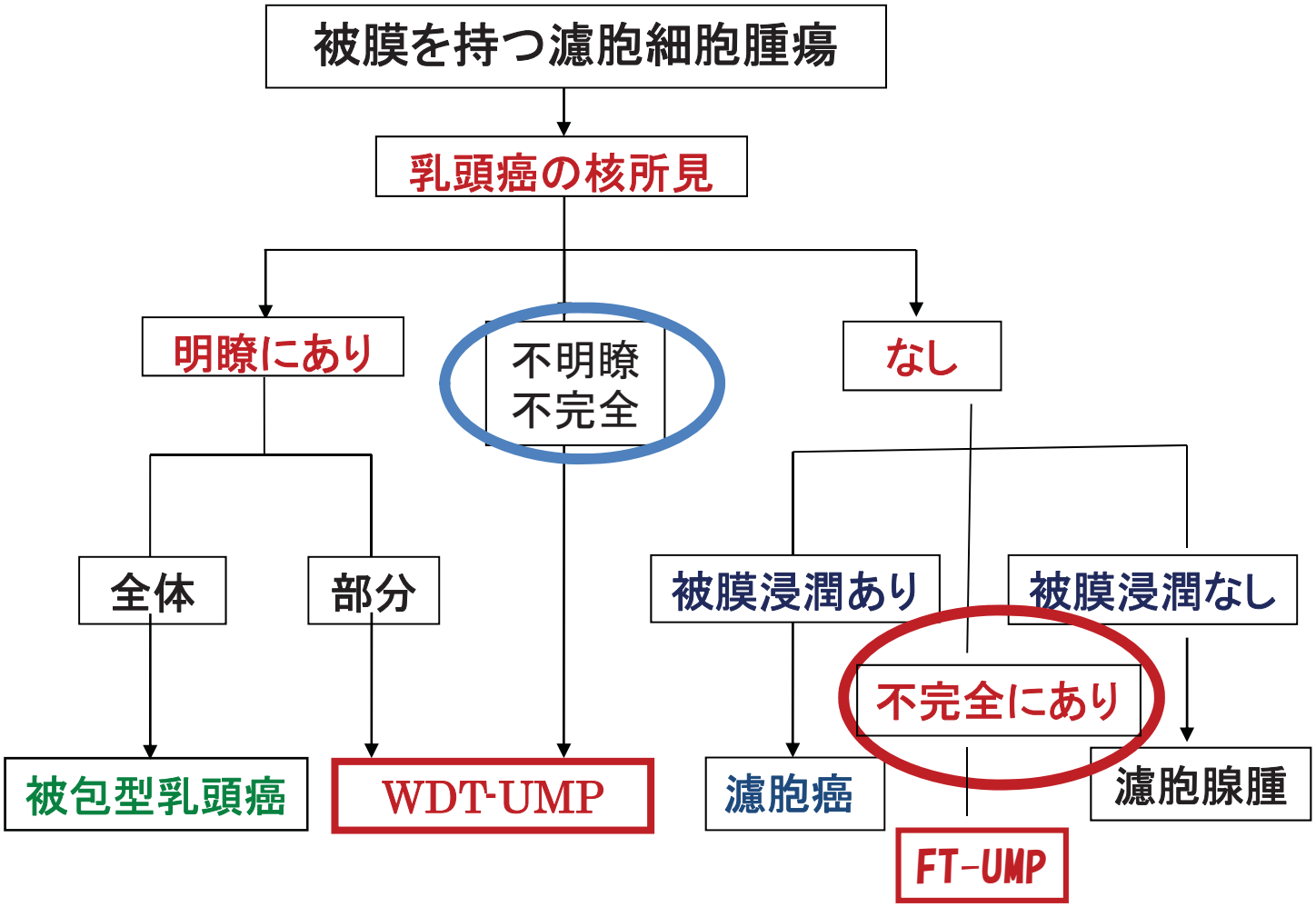
被膜浸潤が不完全であれば無視

根拠：被膜浸潤があっても
腫瘍死が起こらない！

Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: Nonthreatening malignancy. Van Heerden JA : Surgery 112:1130-1136, 1992.

病理組織学的に
癌の基準を満たしても
生物学的悪性でない？
悪性？良性？





乳頭癌の核所見だけでなく被膜浸潤にも不完全がある

被膜を持つ濾胞細胞腫瘍の鑑別診断

所見の有無、程度を診断する時
いずれか明瞭に区別できない時、
迷う例、中間的な例がある。
甲状腺腫瘍診断では、細部規定が
ないため診断不一致が起こる。
これをどのように扱うか？
臓器ごとに異なる。

褐色細胞腫では、
良性と悪性の鑑別どのようにしているか？

WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs

悪性褐色細胞腫:
腫瘍径が大きく、壊死、局所浸潤、脈管浸潤がある。
しかしこれら単独では悪性と診断しない。

転移があるものを悪性とする。

確実な所見のみを悪性の診断根拠とし、
良性にもあり得る所見を根拠としない。

甲状腺腫瘍と膵内分泌腫瘍分類

WHO分類甲状腺腫瘍

Papillary carcinoma
Follicular carcinoma
Poorly differentiated carcinoma
Undifferentiated carcinoma
Squamous cell carcinoma
Mucoepidermoid carcinoma
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia
Mucinous carcinoma
Medullary thyroid carcinoma
Mixed medullary and follicular cell carcinoma
etc

WHO分類 膵内分泌腫瘍

1. Well-differentiated endocrine tumour
   - 1.1. Benign behavior
   - 1.2. Uncertain behavior
2. Well-differentiated endocrine carcinoma
3. Poorly differentiated endocrine carcinoma

明確な良性と悪性の間にuncertain behavior（境界悪性）を設定。

膵内分泌腫瘍：膵臓内に限局+

>2cm腫瘍、2-10核分裂/10HPF、MIB-1 >2%、
血管浸潤、神経周囲浸潤のいずれか1つがあれば

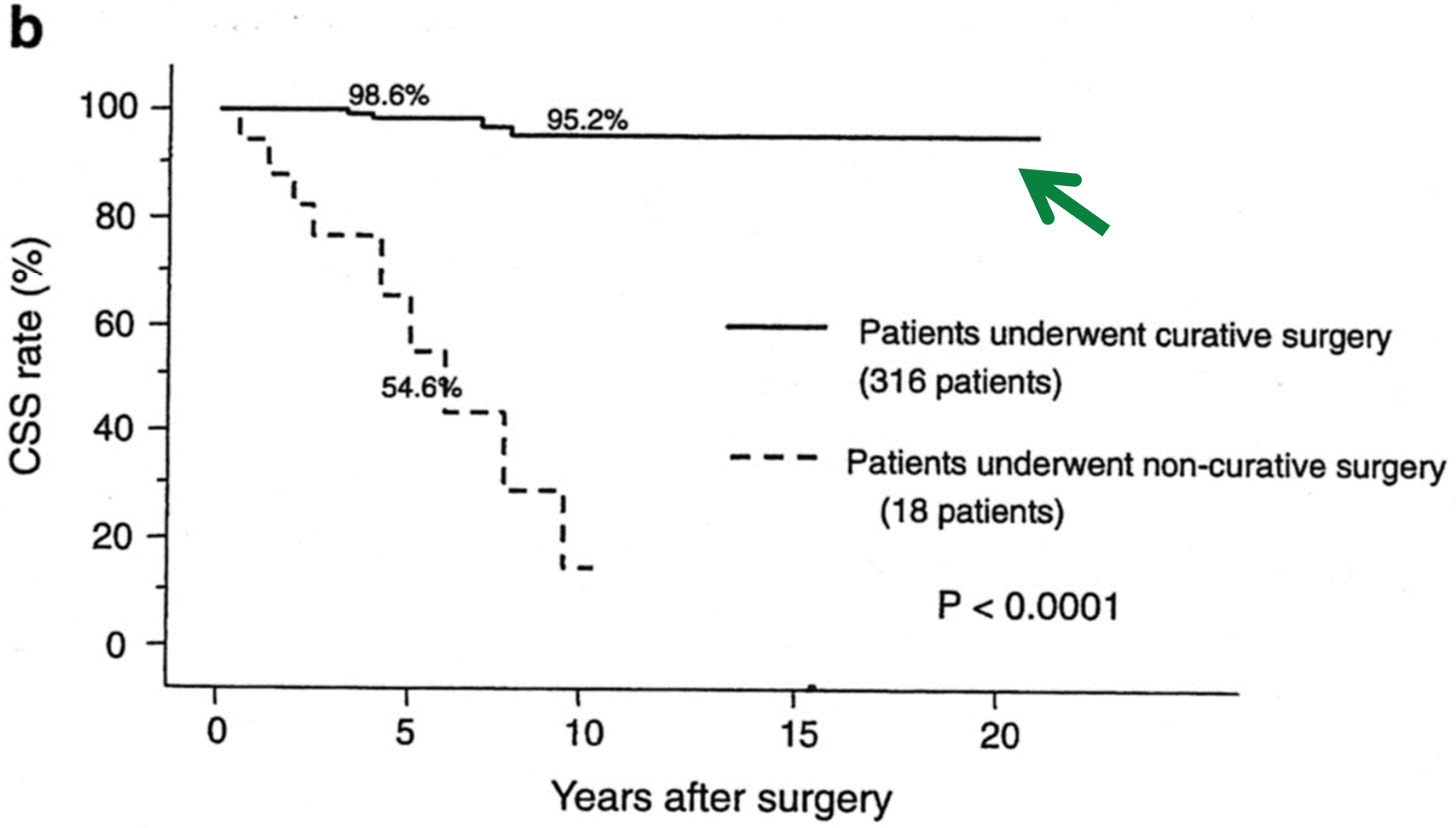
Well-differentiated endocrine tumor, uncertain behavior

血管、神経浸潤があっても、膵内限局なら境界悪性（悪性としない）

甲状腺腫瘍の被膜浸潤の判定は？

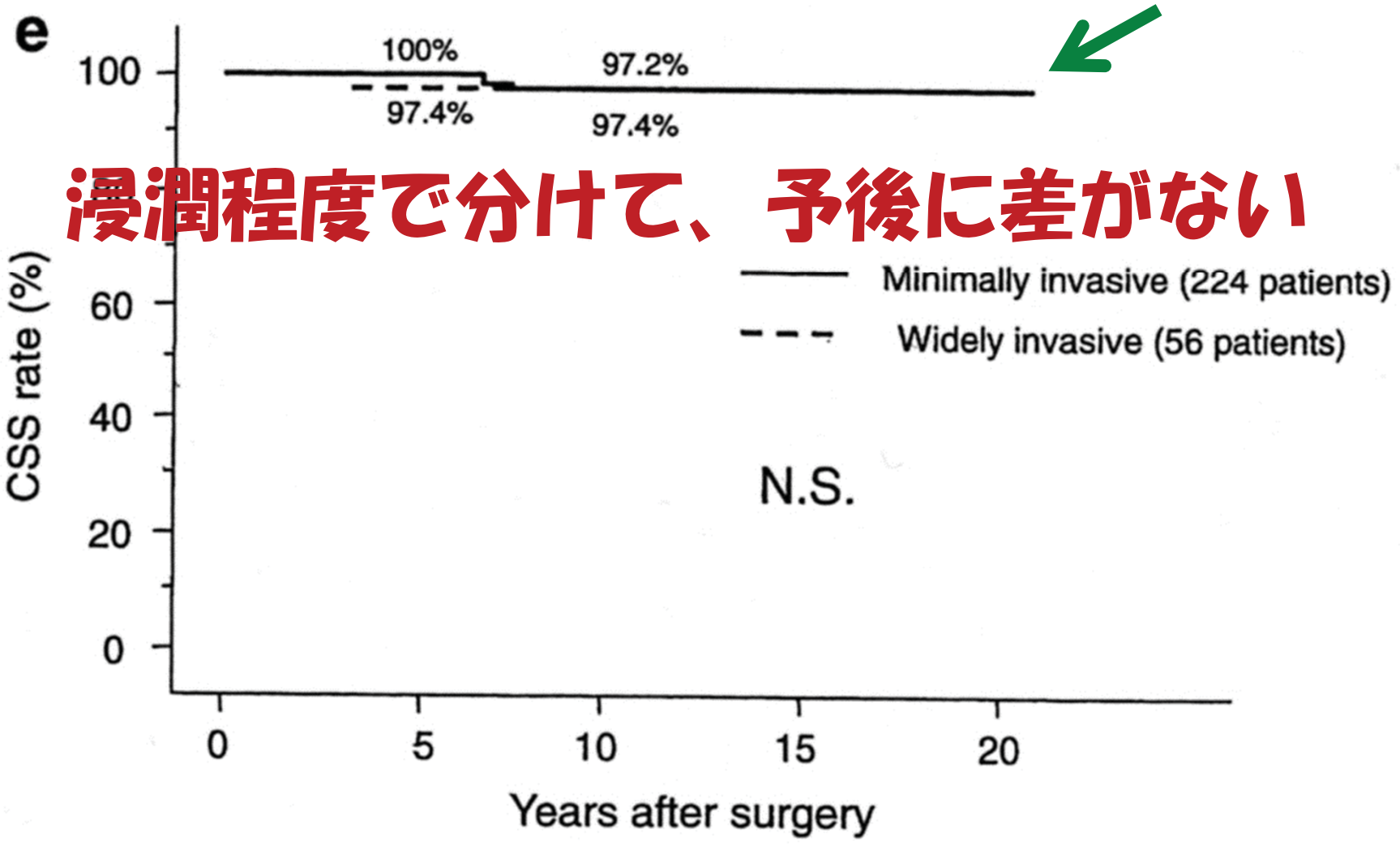
被膜浸潤の程度で、良悪を分ける
(腺腫 FT-UMP　微小浸潤 広範浸潤)

根拠、合理性はあるのか？



濾胞癌手術時遠隔転移がないと腫瘍死は稀！

Kaplan-Meier cause specific survival(CSS) curve of follicular carcinoma patients. Comparison of CSS between patients who underwent curative and non-curative surgery. Ito Y et al: Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: Importance of postoperative pathological examination. World J Surg, 31:1417-1424, 2007.



遠隔転移例，低分化癌を除くと

Kaplan-Meier cause specific survival(CSS) curve of follicular carcinoma patients.
Comparison of CSS between widely and minimally invasive FTC, on curative surgery.

被膜浸潤だけでは腫瘍死は稀
濾胞癌は被膜浸潤の程度の差で
軽くとも（微小浸潤）
強くとも（広範浸潤）予後に差ない

結論：被膜を持つ濾胞細胞腫瘍を、
被膜浸潤の程度で、良性と悪性、
低悪性と、高悪性に分ける
合理性はない！

濾胞細胞腫瘍の鑑別診断
Central Dogmaは正しいか？

乳頭癌の核所見と被膜浸潤
は濾胞細胞腫瘍の良性と悪性を
区別する診断根拠とされている。
悪性の多くの例で見られる所見。
この所見があっても、適切な治療で、
再発せず、多くは良性の経過をたどる。

甲状腺腫瘍組織分類の問題点が甲状腺細胞診にどのようにリンクするか？

甲状腺細胞診における
未解決の、最大の問題点は、
濾胞癌/腺腫の鑑別ができず、
１）鑑別困難に両者が含まれる。
２）濾胞型乳頭癌やリンパ腫も
　　含まれる雑多なカテゴリー。
３）効率よく悪性例を抽出できない
　　ことです。

細胞診鑑別困難：濾胞性腫瘍に含まれる疾患群

乳頭癌、通常型（標本不良）

被包型乳頭癌、濾胞亜型、
WDT-UMP

濾胞癌、微小浸潤型
FT-UMP

濾胞腺腫（小濾胞構造優位など）

その他：悪性リンパ腫、橋本病など

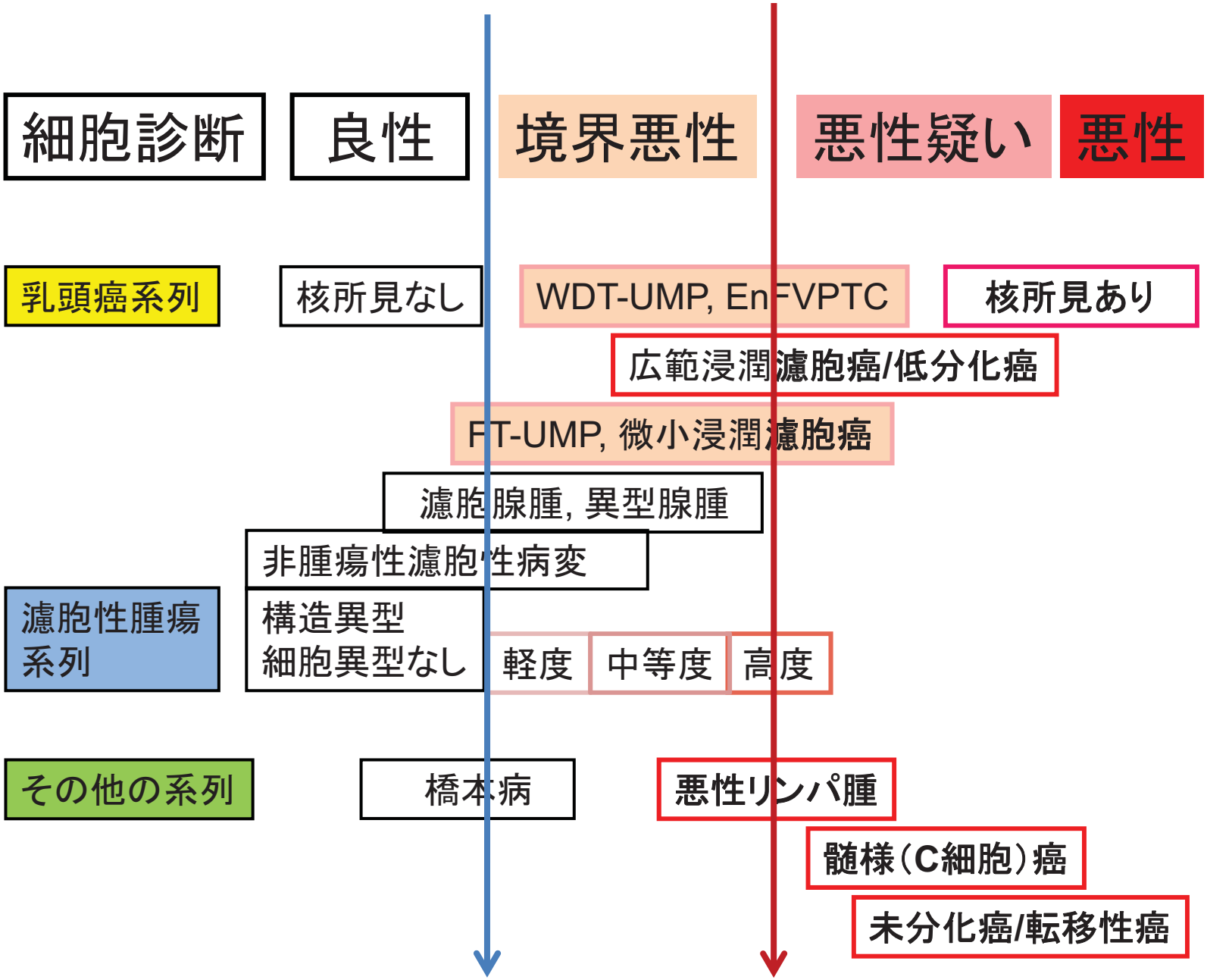
組織診断枠組みを変更したら
これらを一括できる診断名
（疾患概念）があれば解決！

被包型乳頭癌、濾胞亜型（EnFVPTC）
WDT-UMP
濾胞癌、微小浸潤型(FTC-m)
FT-UMP

これらを**境界悪性**と診断したら？

甲状腺腫瘍診断の診断精度向上のために
問題点の解決のために

1）診断基準をより明確に、
2）主観的基準を排除し、より客観的に
3）**他臓器での診断方針に足並みをそろえる。**
4）**境界悪性のカテゴリーを新設する。**
5）**細胞診を意識した組織診断枠組みに変更。**
6）診断不一致の起こりにくい**工夫を！**
7）治療に対応する分類を目指す。
8）分子遺伝学的要素を加味する
（分子マーカー、遺伝子マーカーの開発）


細胞診断
良性
境界悪性
悪性疑い
悪性
乳頭癌系列
核所見なし
WDT-UMP, EnFVPTC
核所見あり
広範浸潤濾胞癌/低分化癌
FT-UMP, 微小浸潤濾胞癌
濾胞腺腫, 異型腺腫
非腫瘍性濾胞性病変
濾胞性腫瘍系列
構造異型
細胞異型なし
軽度
中等度
高度
その他の系列
橋本病
悪性リンパ腫
髄様(C細胞)癌
未分化癌/転移性癌

結論

再発、転移の稀な腫瘍を組織診断で**境界悪性**に診断カテゴリー変更すると、甲状腺細胞診**鑑別困難**の**正診率**は格段に向上する。

甲状腺腫瘍分類

1)良性：濾胞腺腫

2) 境界悪性:

被包型乳頭癌、濾胞亜型、
濾胞癌、微小浸潤型
WDT-UMP, FT-UMP

3) 悪性：濾胞細胞癌

A) 高分化癌

B) 低分化癌

C) 未分化癌

腫瘍は連続スペクトルムであり、
どこまで良性、どこから悪性とするか？
人為的に分けられている。

治療法の進歩で、腫瘍の予後は変化する。
どこで良性と悪性を分けるか？
時代ごとに再考、変更する必要がある。

進行癌で確立された診断基準を
早期癌、非浸潤癌に適応できない。

診断区分の変更例：

子宮頸部非浸潤癌：
　　癌　から　HSIL（前癌病変）

卵巣腫瘍：腹膜浸潤があるものを境界悪性

子宮内膜０期癌：子宮内膜異型増殖症

消化管腫瘍性ポリープ（腺管腺腫）：
　Cancer in Adenomaから
　　Tubular Adenoma High Grade

膀胱非浸潤癌：PUMLMPを含め3段階に分類

葉状腫瘍（境界悪性）：癌保険では癌でない

微小甲状腺乳頭癌の対応方法として：
手術しないで、経過観察するという
選択肢が日本から生まれました。

癌研杉谷ほか： 300例の非手術例で、リンパ節転移3例（1%）、腫瘍増大9例（3%）で外科的治療に変更。

Three distinctly different kinds of papillary microcarcinoma should be recognized: Our treatment strategies and outcomes. World J Surg 34:1222-1231, 2010.

隈病院伊藤ほか： 162例の非手術例で、1.2%リンパ節転移で外科的治療に変更。

An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid 13:381-387, 2003.

微小甲状腺乳頭癌は、癌とするより境界悪性
リンパ節転移の出る確率は1%程度。

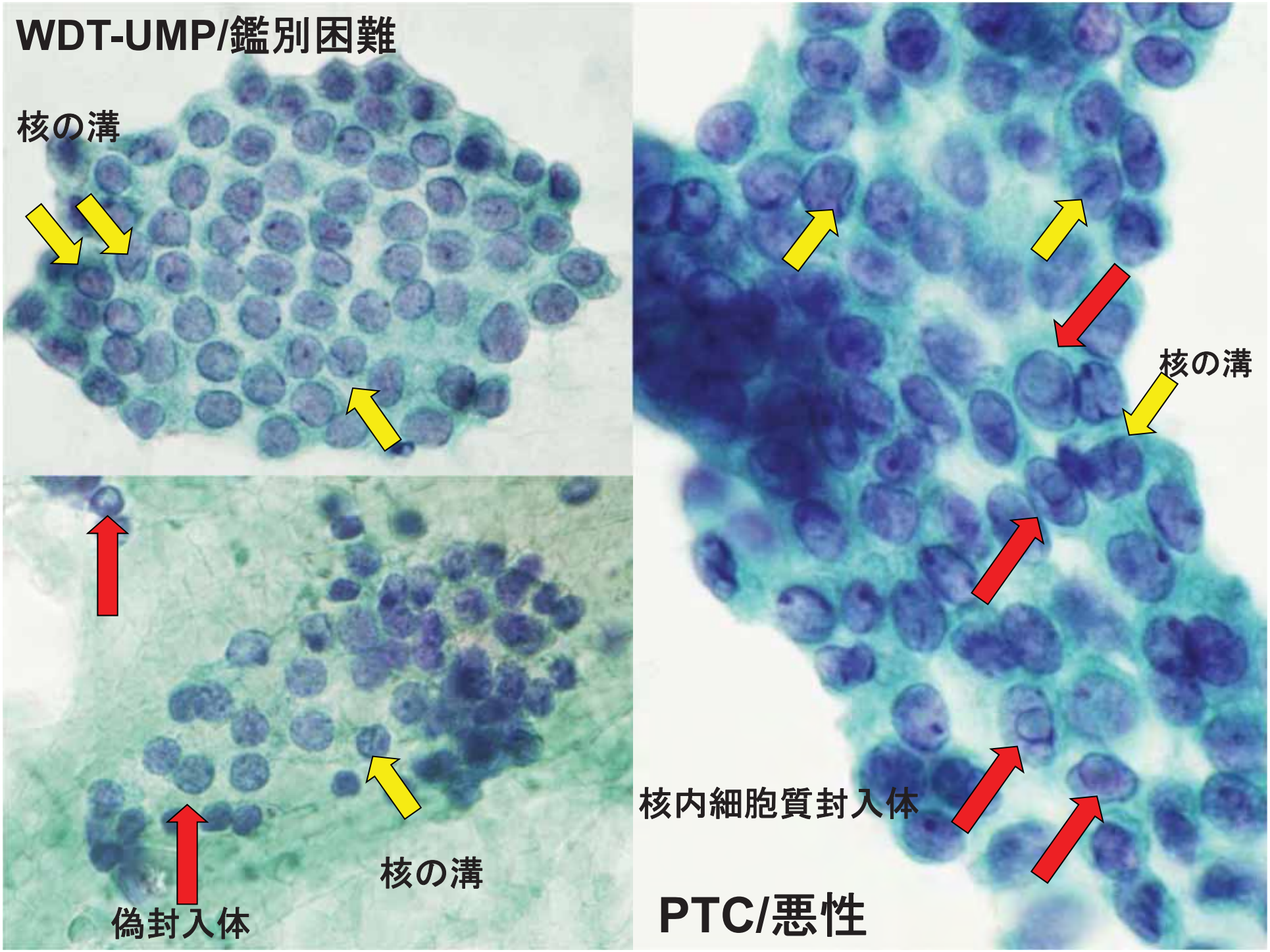
Renshaw AA, Gould EW: Why there is the tendency to “overdiagnose” the follicular variant of papillary carcinoma.　Am J Clin Pathol, 117:19-21, 2002.

悪性として診断治療するほうが安全？
患者、医師ともに安心？

良性と診断して、再発すれば誤診、
しかし全例悪性は、やり過ぎ、

境界悪性と診断して不都合はない
より正確に腫瘍の性質を示している。

細胞所見の有無、程度を評価、
診断する時、明瞭に
区別できる時と、できない時、
迷う例、中間的な例がある。
これらの例を**中間的（境界的）**
鑑別困難、境界悪性と診断する
ことは**妥当、論理的**である。


WDT-UMP/鑑別困難
核の溝
偽封入体
核の溝
核の溝
核内細胞質封入体
PTC/悪性

甲状腺細胞診で10%程度を占める**鑑別困難**
（半数が濾胞性腫瘍）を正しく診断するために、
形態学的診断基準の深化だけでは不可能？

今回提案した
診断カテゴリーの変更に加え、
甲状腺腫瘍発癌の分子メカニズムの解明、
新しい**分子診断マーカー**の開発により
甲状腺腫瘍診断の精度向上が期待される。

本日ご参加いただいた方々、共同研究者
苦楽を共にした教室員の皆様に
心より感謝申し上げます。

追悼 宮地 徹 先生

大阪大学名誉教授　宮地徹先生は平成二十年十一月二日午後一時十分にご逝去されました。享年九十六歳、老衰で眠るがごとく天寿をまっとうされたと承っております。

先生は明治四十五年四月二十四日大阪府において生まれになり、昭和十四年三月大阪帝国大学医学部をご卒業、直ちに木下良順教授の第一病理学教室に入局、同十八年十月大学院特別研究生に、同二十三年二月助教授、同二十九年十一月大阪大学教授に昇任、病理学第一講座をご担当、昭和五十一年四月定年により退官されました。その間昭和四十一年六月から四十四年六月まで附属図書館長を務めておられます。

先生のご研究の主題目は肝癌の解剖病理学と実験病理学でした。昭和二十四年八月帰国後いち早く米国に留学された先生は、NIH及び後年ノーベル医学賞を受賞されたシカゴ大学ハギンス教授のもとで腫瘍実験病理学の研究に従事されました。帰国後はアゾ色素の発癌性の研究を進められ、この色素による肝癌を促進する因子、あるいは抑制する因子について数々の成果を挙げられました。

一万人体例ではわが国における肝硬変と肝癌の実態を知るべく、国内外の大学、病院を自ら訪れ、膨大な材料を検索の結果、肝癌は乙型肝硬変と密接な関係を有することを見出されました。これらの成果は昭和四十年四月の日本病理学会で「わが国の肝癌、とくに肝硬変との関係について」と題し招聘報告として発表され、わが国肝癌および肝硬変の基礎として高く評価されています。

肺癌に関しても先駆者的役割を果たされ、昭和三十一年の日本病理学会では特別講演を担当され、日本の肺癌には腺癌が多いことを初めて明らかにされました。癌研究の多年のご功績から昭和四十一年十一月第二十五回日本癌学会を主宰しておられます。

先生は医学の進歩は病理解剖による実証無しではあり得ないとの信念のもと、全国に病理解剖を啓蒙され、日本病理学会剖検委員長として日本病理剖検報告発刊に多大な貢献をなさいました。世界に類の無いこの刊行物は限りない医学情報を提供する礎となっています。昭和四十六年には「病理剖検例の統計的分析」の研究で毎日学術奨励賞を受けられ、さらに昭和五十二年十一月には解剖病理学及び実験病理学の研究に対し、紫綬褒章を受章されました。また平成十二年五月には勲三等旭日中綬章を受章されておられます。

教授在職中は、日本病理学会、日本癌学会、日本肝臓学会で理事の要職を歴任され、定年後は、名誉会員として寄与されました。一言で言えば先生は率先実行の人でした。と身をもって示され、ご業績は枚挙に暇がありませんが、音楽、写真、相撲などにも興味をお持ちで、場所毎にテレビの相撲放送を楽しんで居られました。ご退官後は日本病理学研究所を開設され、病理診断に心血を注がれましたが、学会、研究会には必ずご出席になり、常に会場の最前列中央に席を占め傾聴しておられました。門下生はその後姿を励みを持って眺めたものです。終生現役として学問に取り組まれ、多数の後進をご指導下さった先生の在りし日の面影を偲び、心からご冥福をお祈り申し上げます。

和田　昭（昭28）

兵庫医科大学病院病理部の皆様

恩師故渡辺慶一先生と東海大学の方々

長村義之先生

中根一穂先生

隈病院　宮内昭院長との共同研究に感謝
PubMed収録論文61編

Multi-continental study on poorly differentiated thyroid carcinoma (PDC)


平成22年
平成10年
尾崎講師
宇都宮講師
横井助教授
平成15年
中村講師
森助教授
平成18年
若狭講師
森助教授
和歌山医大第2病理、在任20年間のスタッフたちに感謝