

# 甲状腺癌の組織分類と 乳頭癌の予後不良亜型



覚道健一 神戸常盤大学  
2013年1月26日福岡  
甲状腺・副甲状腺研究会

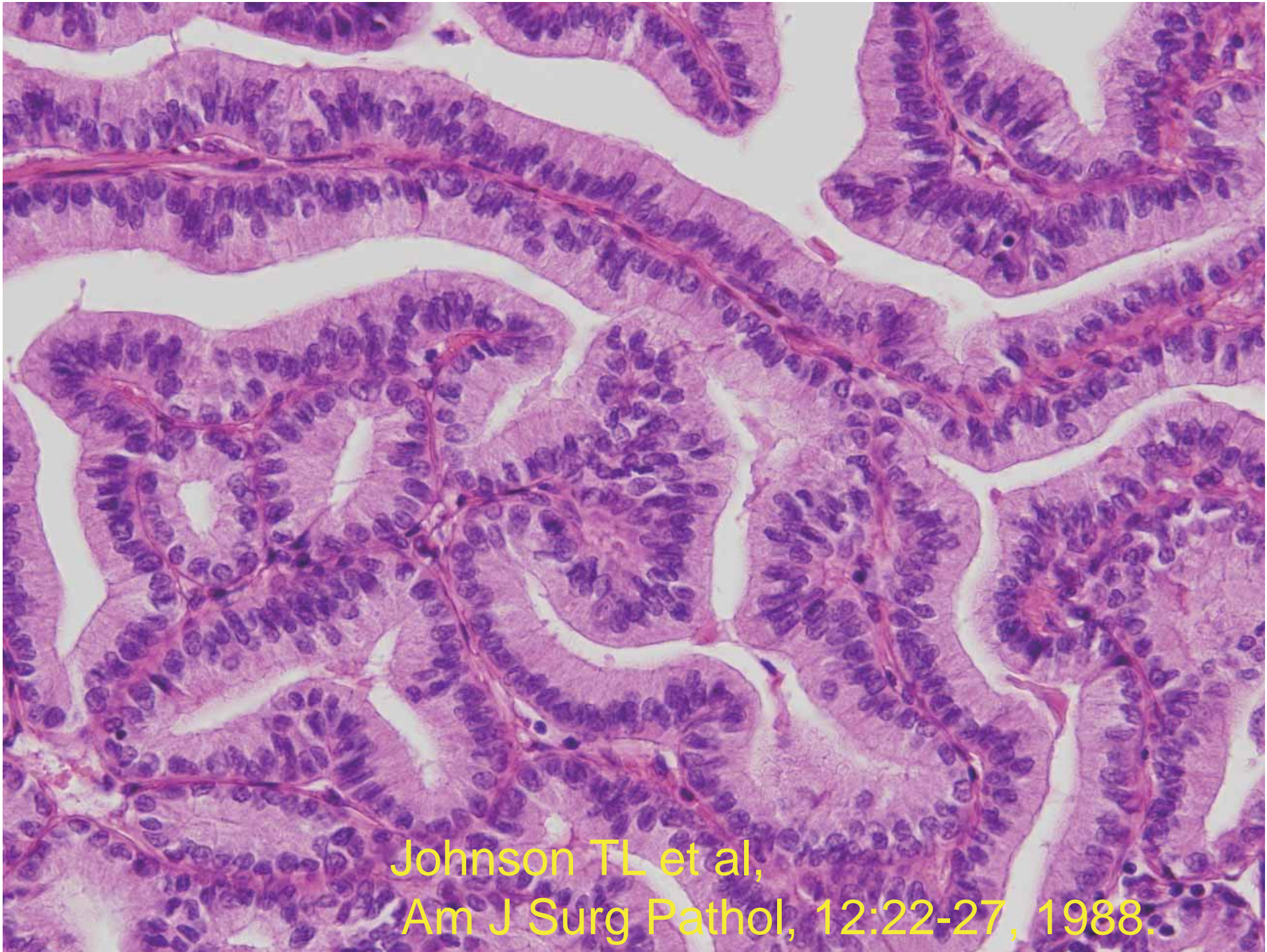
# 乳頭癌組織亜型(WHO分類2004)



- Follicular variant
- Macrofollicular variant
- Solid variant
- Clear cell variant
- Tall cell variant
- Columnar cell variant
- Oxyphilic(oncocytic) variant
- Diffuse sclerosing variant

腫瘍細胞の高さが  
幅の2倍以上、  
腫瘍の50%以上

予後不良、aggressiveと報告がある。

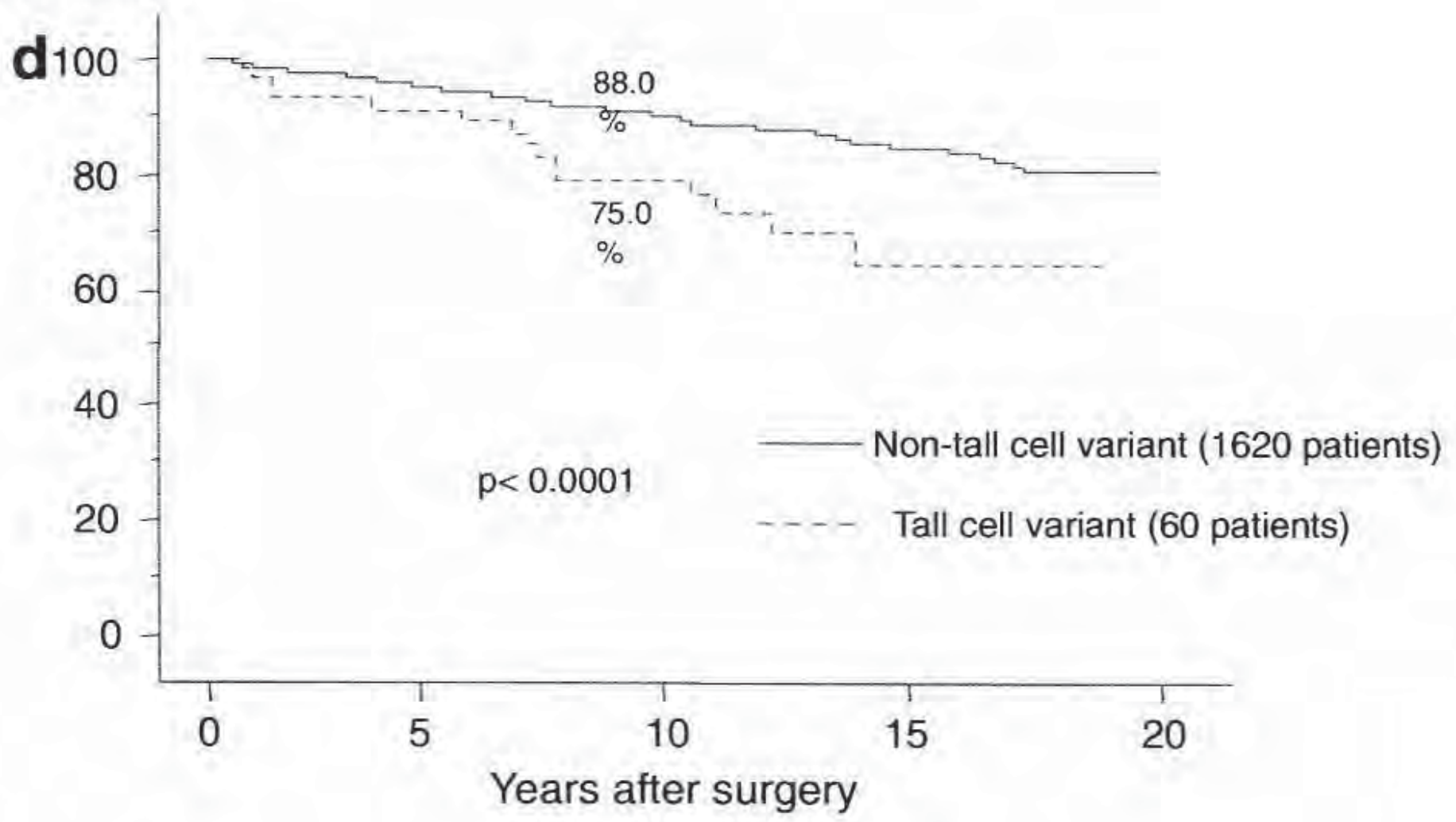


Johnson TL et al,  
Am J Surg Pathol, 12:22-27, 1988.

Ito Y et al: Prevalence and prognostic significance of poorly differentiated and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan. World J Surg, 32:1535-1545, 2008.



DFS rate (%) 乳頭癌1707例中62例(3.6%)に高細胞亜型(tall cell variant)を認めた。



Disease-related death in patients who were considered free of macroscopic disease after initial treatment of well-differentiated thyroid carcinoma.  
Nixon IJ et al, Thyroid, 21:501-504, 2011.



MSKCCにて**治癒切除術**を受けた甲状腺分化癌患者1811名の解析。  
17名が甲状腺癌で死亡、全員遠隔転移あり、  
内16名(94%)肺転移、8名(47%)骨転移、2名局所再発あり。  
甲状腺癌再発があり死因不明の6名でも、  
4名が遠隔転移あり、1名に局所再発、1名に両者が見られた。  
合計23名(1.3%)が甲状腺癌で死亡(cause specific death)と判定。  
23名中22名(96%)に遠隔転移あり。142名が再発なく他病死。

**甲状腺高分化癌では、局所再発よりも  
遠隔転移が予後を決定する因子である。  
遠隔転移の予測、予防、治療法の開発**

Kazaure HS et al: Aggressive variants of papillary thyroid cancer: Incidence, characteristics and predictors of survival among 43738 patients. Ann Surg Oncol, 2011.



SEER data base からの

Tall cell(TC) とDiffuse sclerosing variant(DS)の解析

**TCとDSの5年生存率は通常型より悪い。**

**TC: 80.6%、DS: 87.5%、通常型PTC: 93.5% (p<0.001)**

甲状腺外浸潤、

甲状腺内多発、

リンパ節転移、遠隔転移が多い:

リンパ節転移率:

DS: 72.2%、TC: 66.8%、通常型PTC: 56.3% (p<0.001)

**遠隔転移率:**

**TC: 11.1%、DS: 7.3%、通常型PTC: 4.3% (p<0.001)**



Epithelial-Mesenchymal Transition?  
Loss of Cellular Polarity and  
Loss of Cellular Cohesiveness

Kakudo K et al, Endocr J, 2011.

Liu Z et al, J Clin Pathol, 64:325, 2011.

Kakudo K et al: Pathol Int, 59: 359, 2009.

Bai Y et al. Cancer Sci, 99: 1908, 2008.

Kakudo K et al, J Clin Pathol, 10:1041,2004

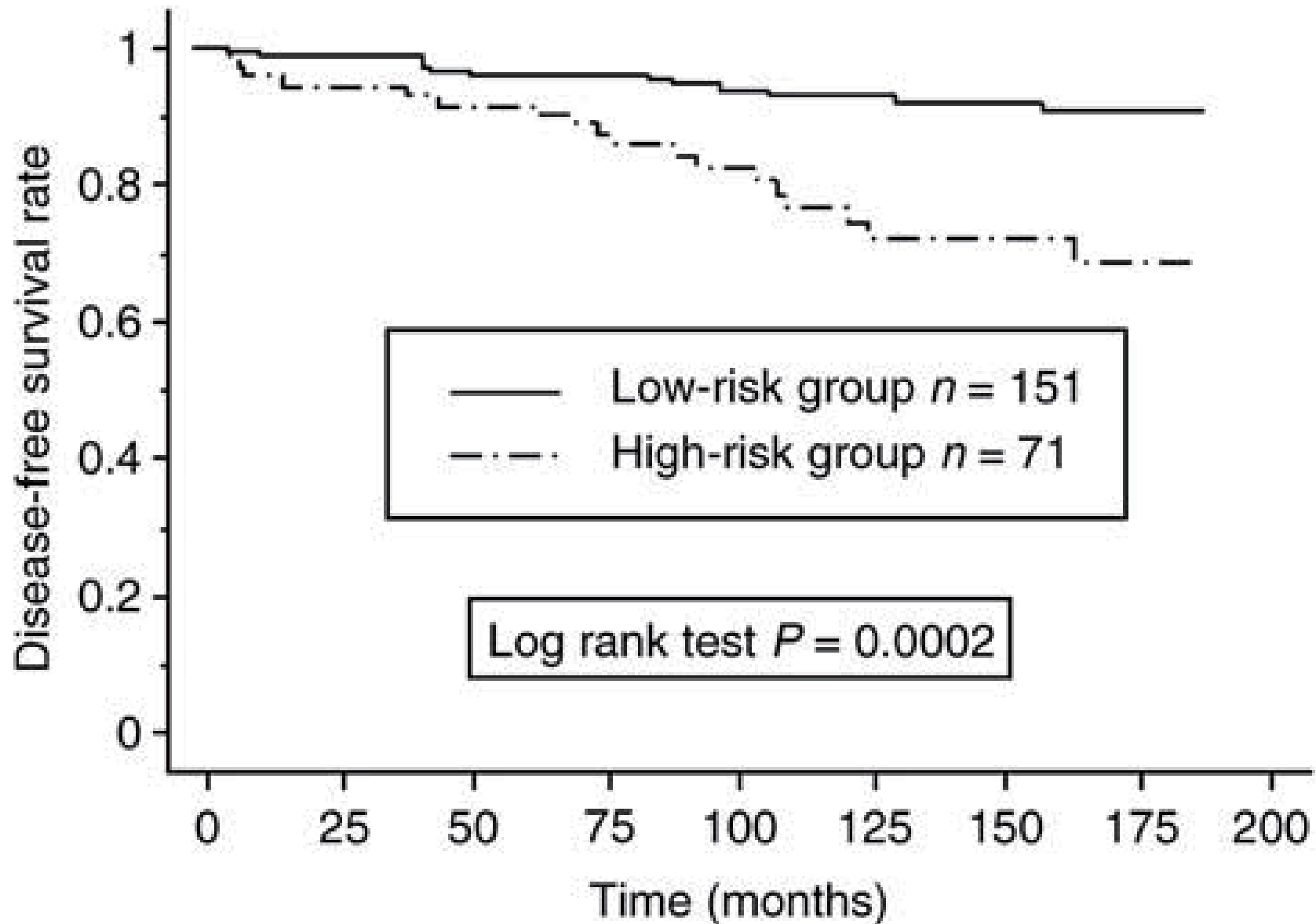
Tang W et al, Pathol Int, 53:204, 2003.

Hobnail variant

Asioli S et al: Am J Surg Pathol, 34: 44, 2010.

既知の亜型と異なる予後不良亜型がある

Moderately Differentiated Adenocarcinoma(中分化腺癌)



**Subclassification of non-solid-type papillary thyroid carcinoma  
identification of high-risk group in common type.  
Bai et al: Cancer Sci, 99:1908-1915, 2008.**





# 通常型乳頭癌を細分類

Solid, tall cell, columnar cell,  
LOP/CPなどを予後から区別し

中分化腺癌を提唱した

Subclassification of non-solid-type papillary thyroid carcinoma  
identification of high-risk group in common type.

Bai et al: Cancer Sci, 99:1908-1915, 2008.

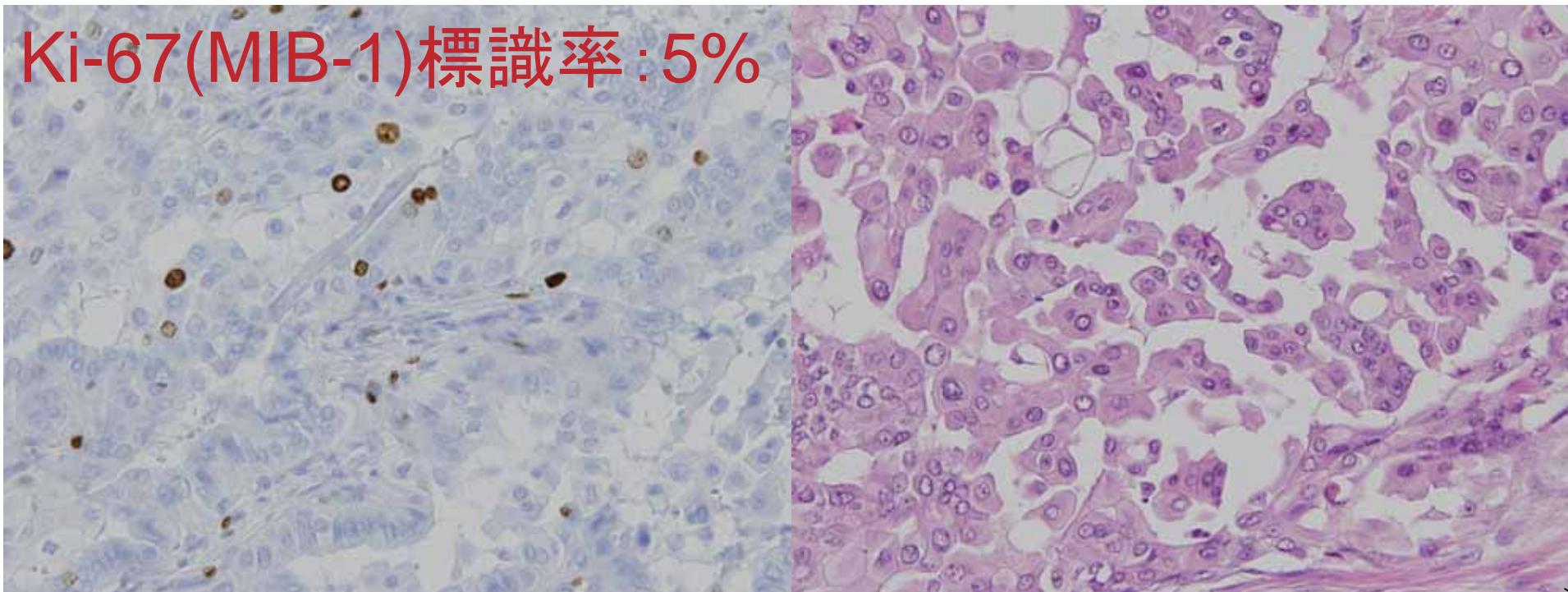


**形態学的観察は主観的で  
診断一致率が悪い！**

**もっと客観的指標はないか？**

**細胞増殖分画（Ki-67標識率）**

Ki-67(MIB-1)標識率:5%



Ki-67(MIB-1)標識率:10%

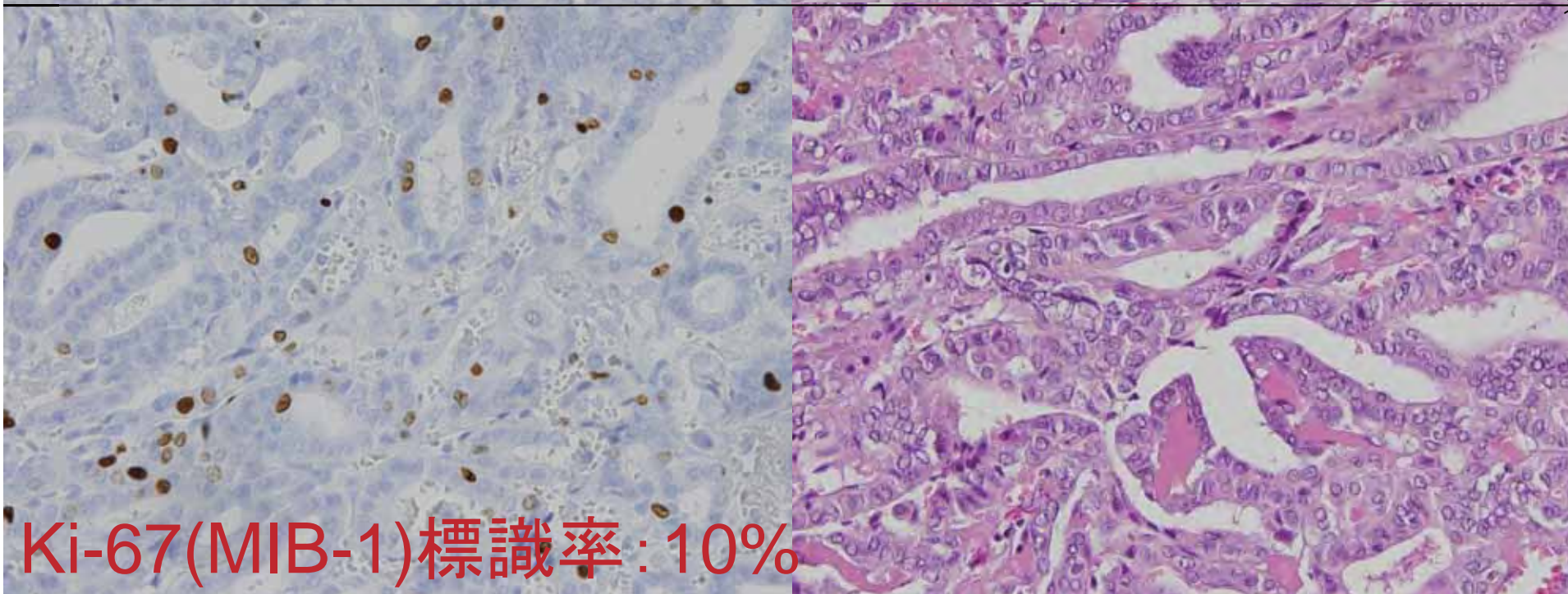



Table 2. Multivariate analysis regarding DFS of papillary carcinoma patients



Variables	p values	Hazard ratio (95% confidence interval)
Ki-67 LI > 1%	< 0.0001	4.13 (2.19-7.75)
Age 55 yrs or older	0.0047	2.31 (1.29-4.14)
Male gender	0.0860	1.79 (0.92-3.47)
N1b	0.0015	2.57 (1.44-4.59)
Tumor size > 4 cm	0.5176	1.23 (0.65-2.33)
Massive extrathyroid extension	0.0372	1.90 (1.04-3.50)
pN1	0.0885	3.52 (0.83-14.93)

## 再発予後との相関:

Ito Y et al: World J Surg 34:3015-3021, 2010.



Table 3. Multivariate analysis regarding CSS of papillary carcinoma patients

Variables	p values	Hazard ratio (95% confidence interval)
Ki-67 LI > 3%	0.0063	25.64 (2.49-250.00)
Age 55 yrs or older	0.4025	3.07 (0.22-42.28)
N1b	0.4811	1.90 (1.44-4.59)
Tumor size > 4 cm	0.5176	1.23 (0.32-11.49)
Massive extrathyroid extension	0.8889	1.90 (0.13-10.63)
M1	0.2977	3.52 (0.43-15.87)

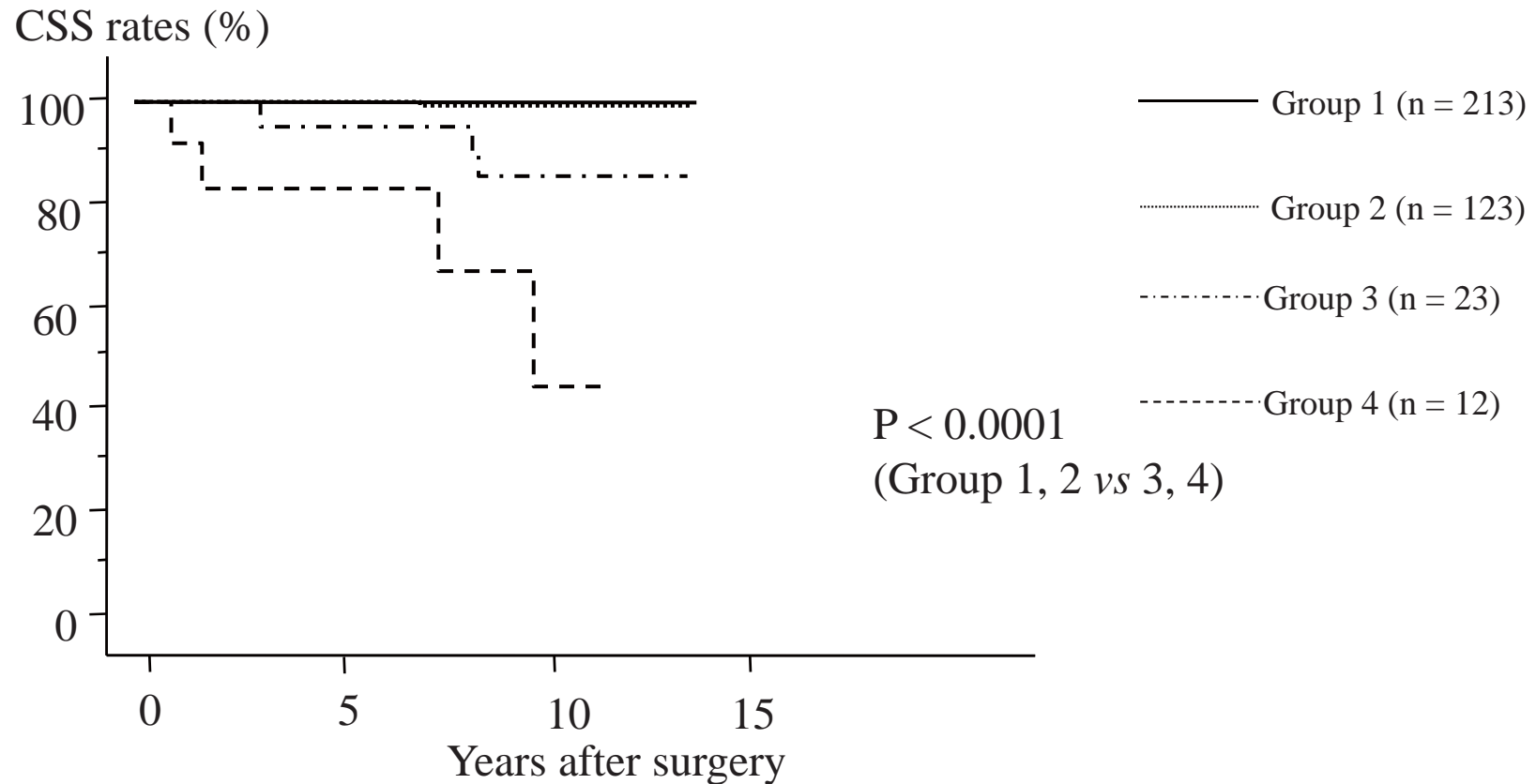
## 原病死との相関:

Ito Y et al: World J Surg 34:3015-3021, 2010.

# 甲状腺乳頭癌

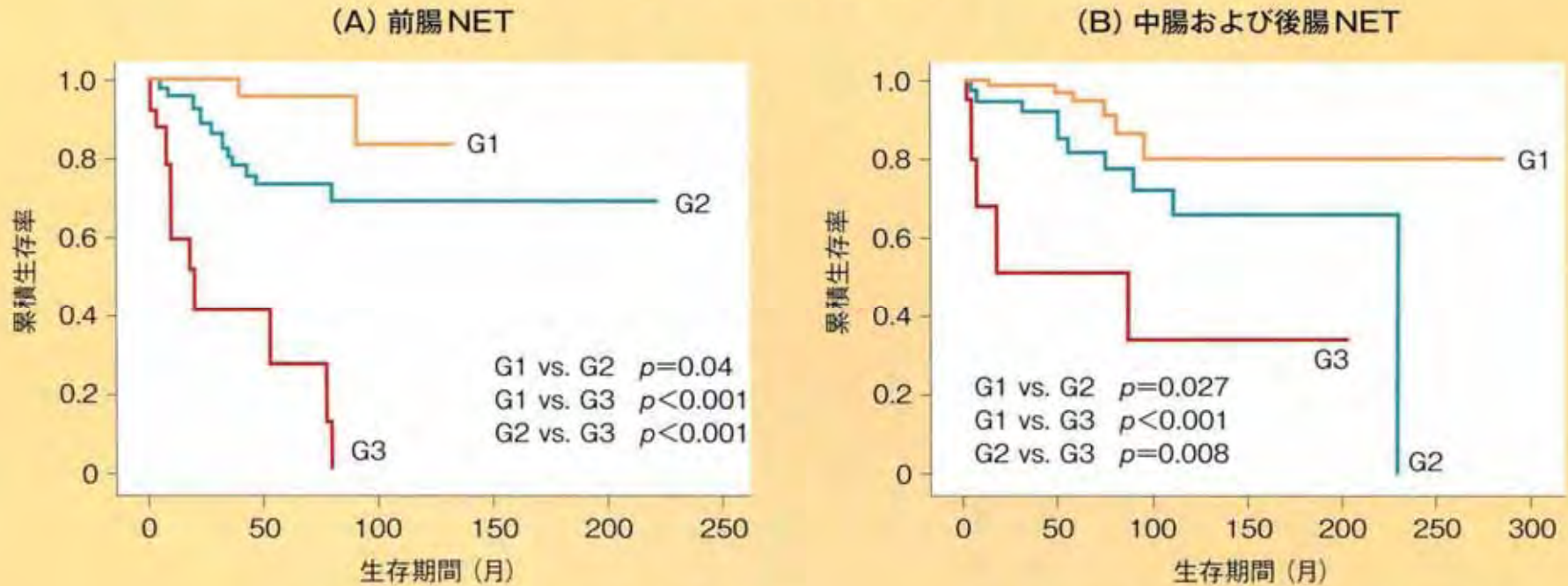
## Ki-67標識率からみた細胞増殖能と予後

Ito Y et al: World J Surg 34:3015-3021, 2010.



**明確な予後との相関がみられる。**

図1 Grade別生存率



# 低悪性度腫瘍の神経内分泌腫瘍WHO分類

Papadopoulos et al. Cancer 2008; 113: 206-216

Jain H. et al. Cancer 2011; vol. 10, 1005/ocr.25855.

[Epub ahead of print]

2010年 WHO 分類	Grading		
	Grade	核分裂像数 (/10HPF <sup>d</sup> )	Ki-67 指数 <sup>e</sup> (%)
NET G1	G1	< 2	≤ 2%
NET G2	G2	2~20	3~20%
NEC	G3	> 20	> 20%

Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma.  
Silver CE et al, Head Neck, 33:1052-1059, 2011.



多変量解析からは、組織学的亜型より、  
予後と、より強い相関を示すのは

1. 組織学的悪性度 (Histologic grade)
2. 甲状腺外浸潤
3. 腫瘍径 (T stage)
4. 遠隔転移

**治療方針の決定には病期を優先する**

予後不良亜型は、病期パラメーターと  
相関することに注意する必要がある。



# 32論文、甲状腺乳頭癌6372患者からの BRAF遺伝子変異のmeta-analysis



1. リンパ節転移(Lymph node metastasis)
2. 病期(Stage)
3. 甲状腺外浸潤(Extrathyroid extension)
4. 腫瘍径(Tumor size)
5. 男性(Male gender)
6. 甲状腺内多発(Multifocality)
7. 腫瘍被膜なし(absence of capsule)
8. **通常型、高細胞型(classic & tall cell variant)**

Li C et al: BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinolo Metab, 97:4559-4570, 2012



## 病理学的予後予測因子の持つ欠点

1. 腫瘍は均一でなく
2. 原発と転移巣、再発部でも異なる
3. 代表所見を決定する方法未確立

WHO分類では腫瘍面積の50%以上