

大腸癌における簇出

Tumor Budding

in Colorectal Cancer

—病理アトラス—

ver. 2023.01.17

【大腸癌研究会病理委員会提出】

作成

大腸癌研究会
pT1大腸癌のリンパ節転移の国際共同研究
Formula-One Study 研究グループ
上野秀樹、河内洋、小嶋基寛、島崎英幸、
関根茂樹、高松学、梶原由規

病理アドバイザー
味岡 洋一（新潟大学医学部 臨床病理学分野）
菅井 有（岩手医科大学医学部 病理診断学講座）

目次

➤ 簇出の判定方法

- 簇出の定義 _____ p.1, 2
- 簇出を判定する染色・簇出の判定部位 _____ p.3
- 簇出を判定しない部位 (粘液湖、脈管内) _____ p.4
- 簇出を判定しない部位 (炎症で破壊された癌腺管) _____ p.5
- 簇出のグレード分類 _____ p.6

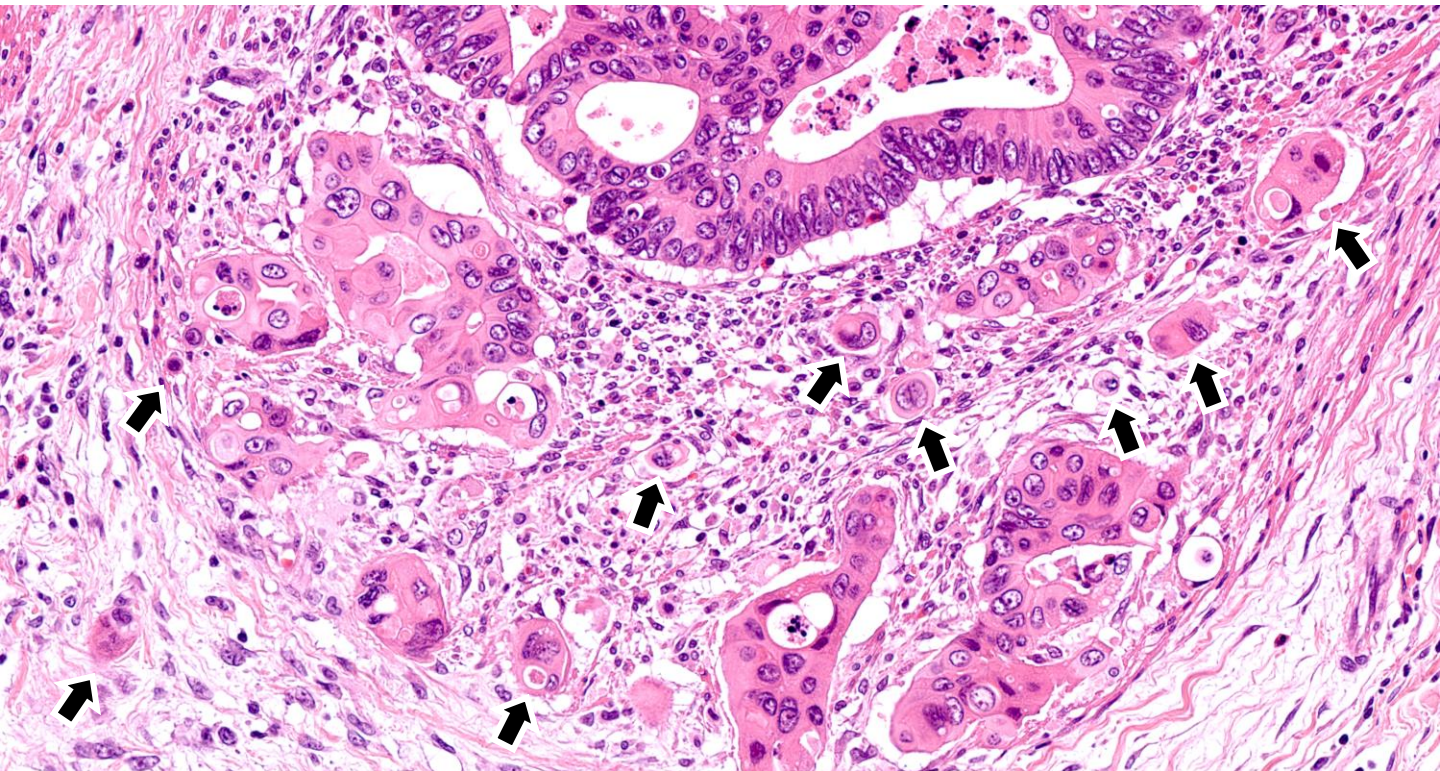
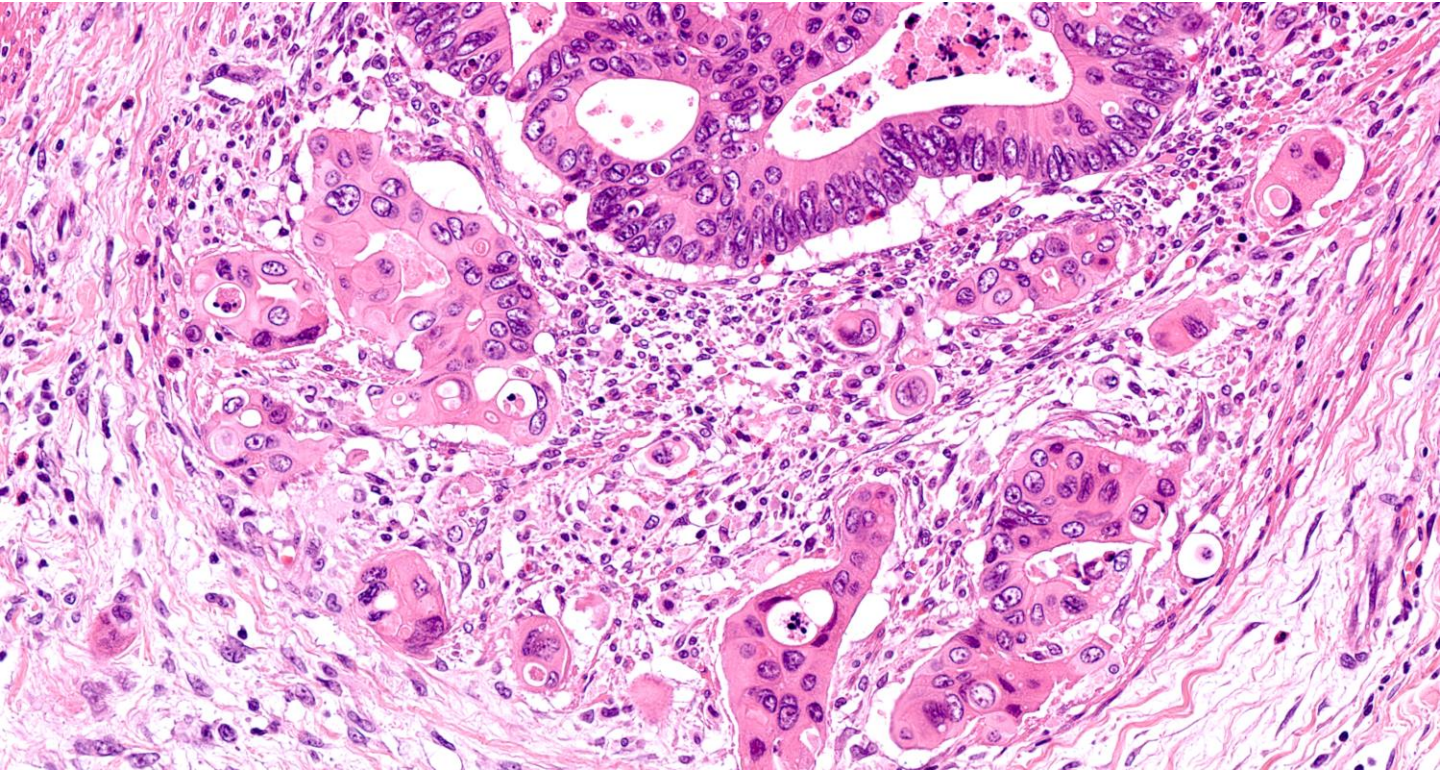
➤ 判定に迷う場合の判断基準

- 間葉系細胞との鑑別 _____ p.7, 8
- 低分化胞巣(PDC) との鑑別 _____ p.9
- 脈管侵襲との鑑別 _____ p.10
- 炎症や固定不良により癌腺管が破壊され
生じた小胞巣との鑑別 _____ p.11 - 13

簇出の定義

簇出 (tumor budding) と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をいう。腺腔形成の有無は問わない。

▶ p.7,8〔間葉系細胞との鑑別〕、p.9〔低分化胞巣(PDC)との鑑別〕参照

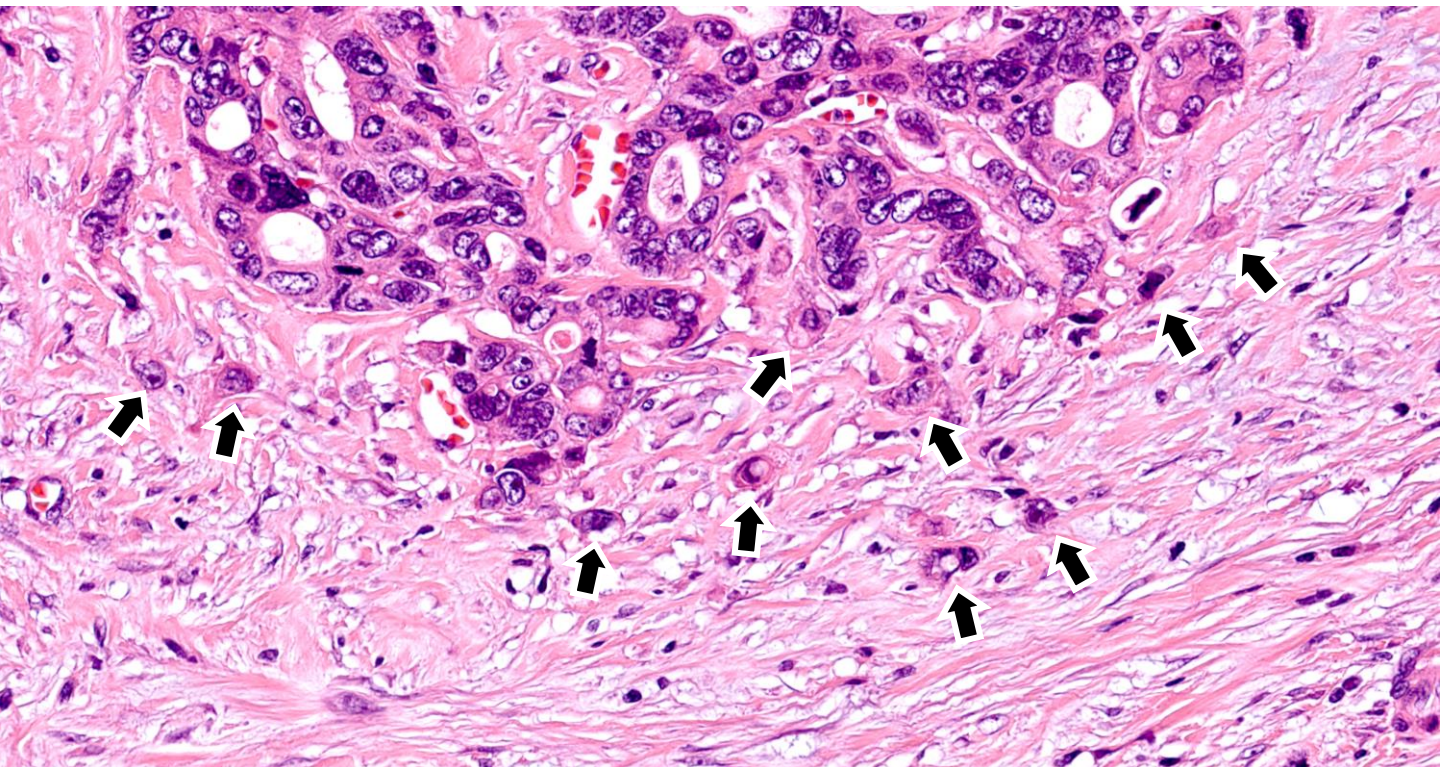
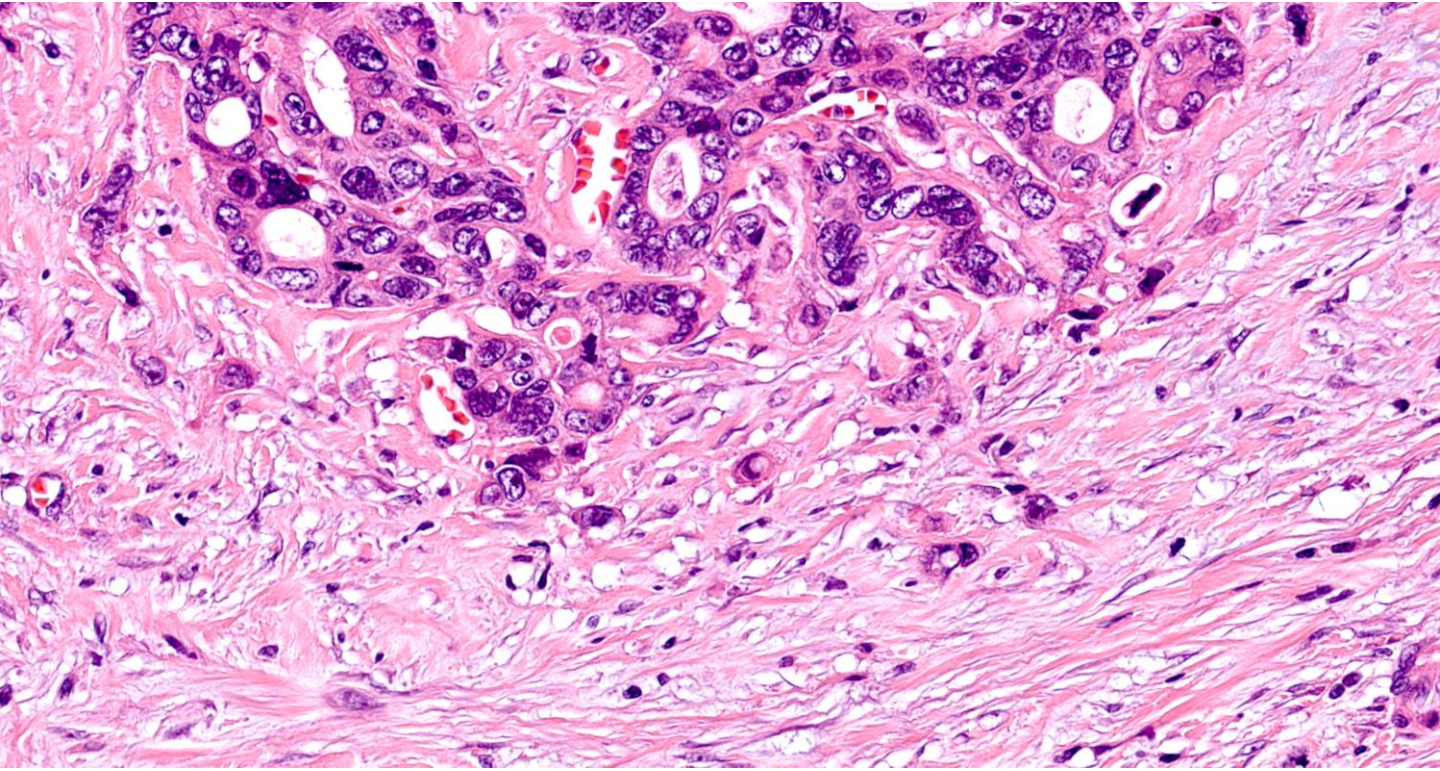


矢印：簇出巣〔HE染色、対物30倍〕

簇出の定義

簇出 (tumor budding) と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をいう。腺腔形成の有無は問わない。

▶ p.7,8 [間葉系細胞との鑑別]、p.9 [低分化胞巣 (PDC)との鑑別] 参照



矢印：簇出巣 [HE染色、対物40倍]

簇出を判定する染色

ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色標本において評価する。

サイトケラチン (CK) 等の免疫染色は、次の理由により簇出のグレード分類に用いない。

CK染色を簇出のグレード分類判定の参考にしない理由

大腸癌における簇出にはT1癌のリンパ節転移リスク因子、手術症例の予後因子としての意義が数多く報告されているが、これらの大部分はHE染色での評価に基づくものである。

CK染色を用いた簇出評価の意義に関する報告も存在するが、CK染色が簇出のリンパ節転移リスク因子や予後因子としての有用性を向上させるとするエビデンスは現時点では十分ではない。また、一般的に簇出巢の検出個数はCK染色を用いると上昇することより、HE標本を用いた研究結果に基づいて設定された簇出のグレード分類をCK染色での判定に適応することは妥当とは言えない。

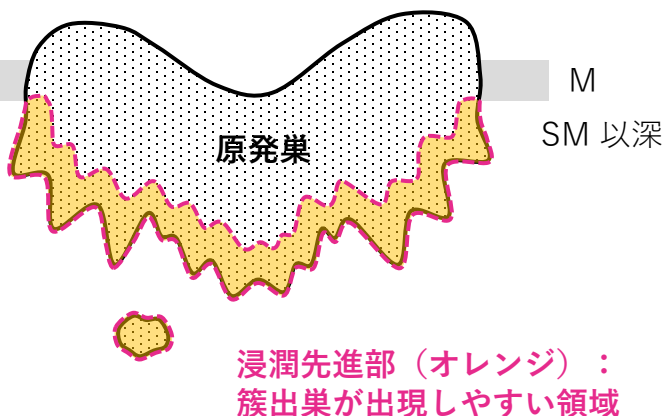
なお、2016年に開催された国際会議 (International Tumor Budding Consensus Conference 2016) においても、簇出はHE標本で評価することが推奨されている^{文献)}。

^{文献)} Lugli A, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol. 2017 Sep;30(9):1299-1311

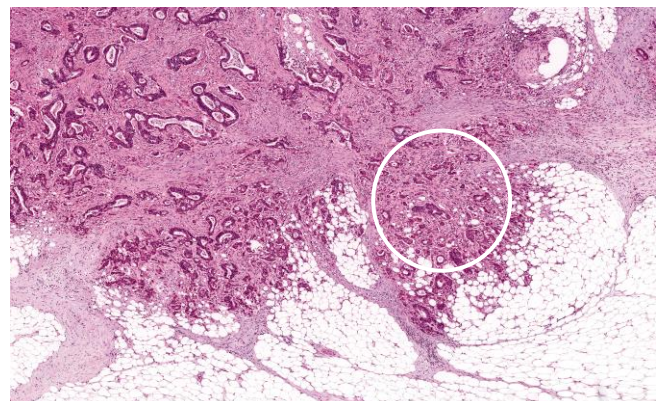
簇出の判定部位

簇出は原発巣の全ての領域に出現するが、特に浸潤先進部の間質に出現することが多く、この部分(下記シエーマの黄色の範囲)を重点的に評価する。

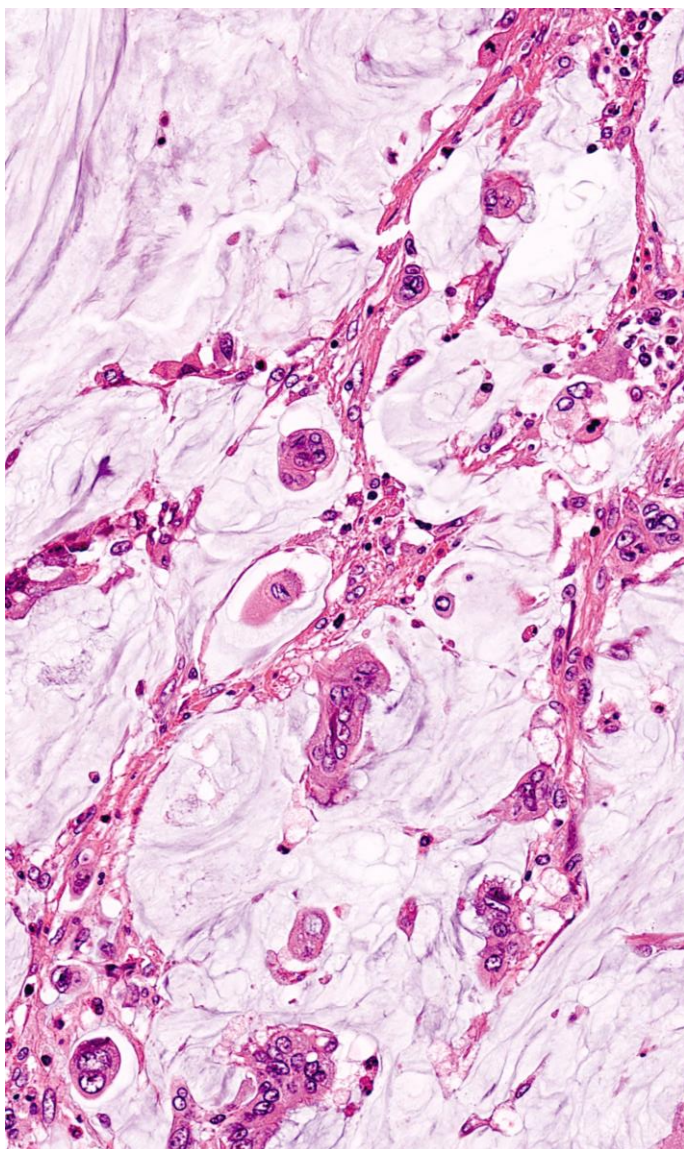
- 原発巣標本に 壁外非連続性癌病巣が含まれる場合には、この領域も評価する。
- 粘液内や脈管内、高度の炎症にて癌腺管が破壊されている部分、膿瘍内は評価しない。



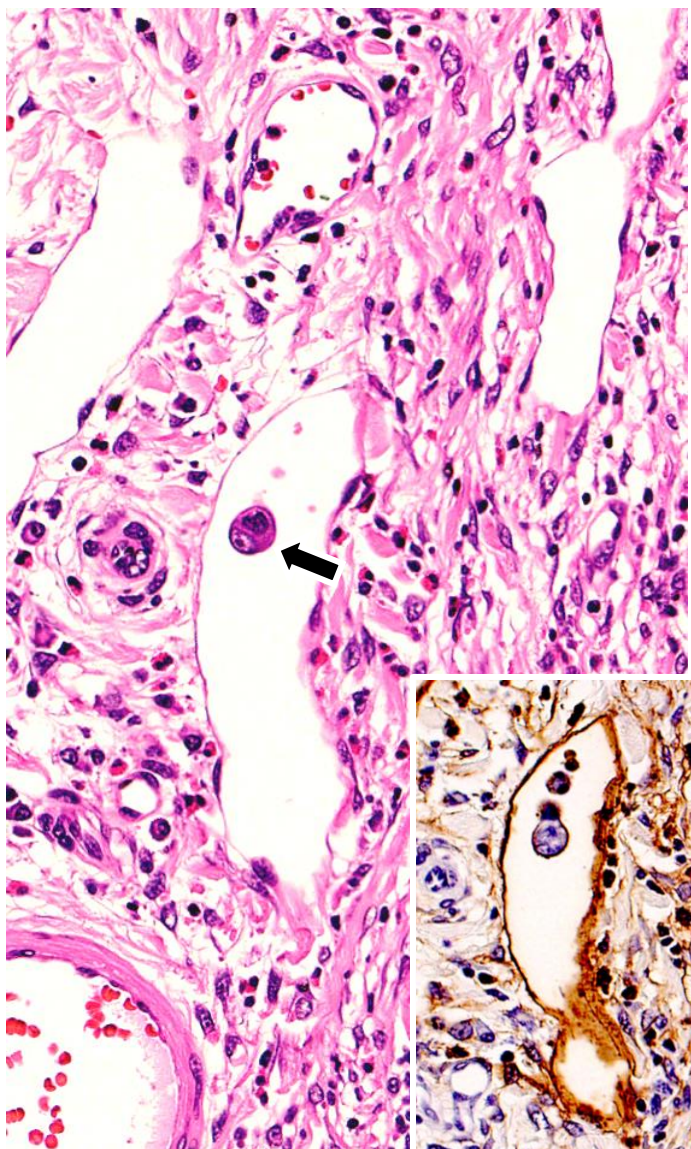
簇出の判定部位の例 (実線円) ※p.6参照



簇出を判定しない部位（粘液湖、脈管内）



A



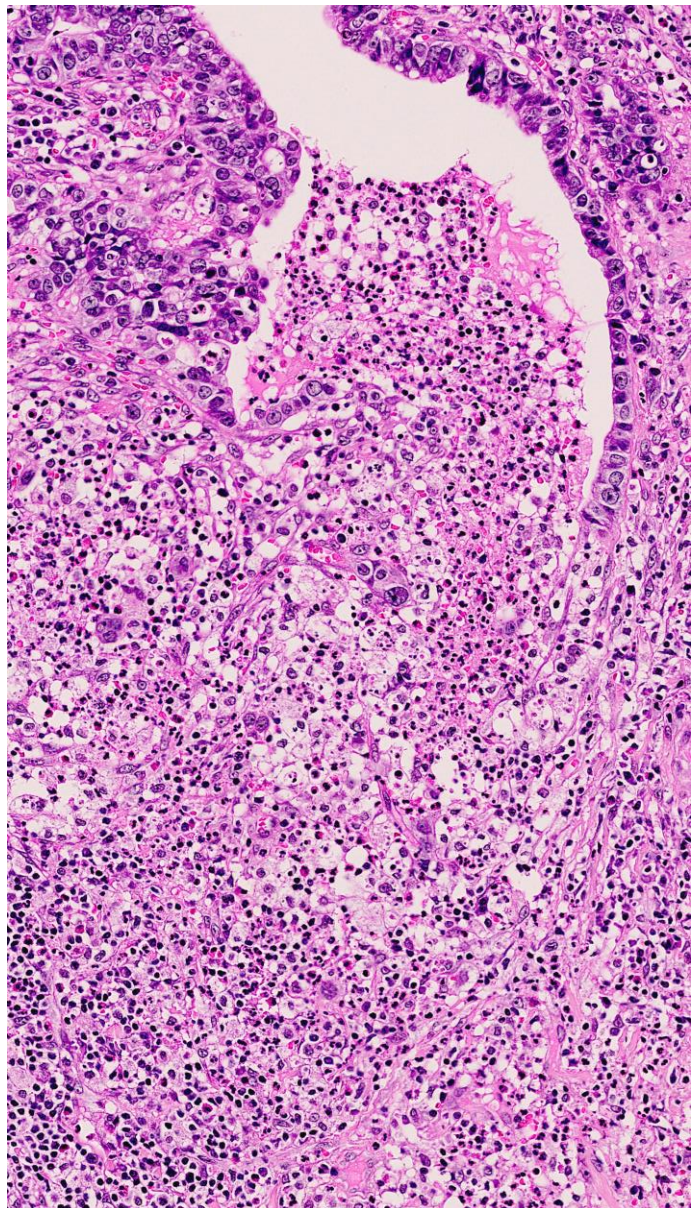
B

- A. 粘液中に浮遊する癌胞巢。単個もしくは5個未満の細胞から構成される癌胞巢もあるが、これらは簇出巢と判定しない。
- B. 脈管内に存在する癌胞巢（矢印）は簇出巢と判定しない（挿入写真はD2-40染色）。

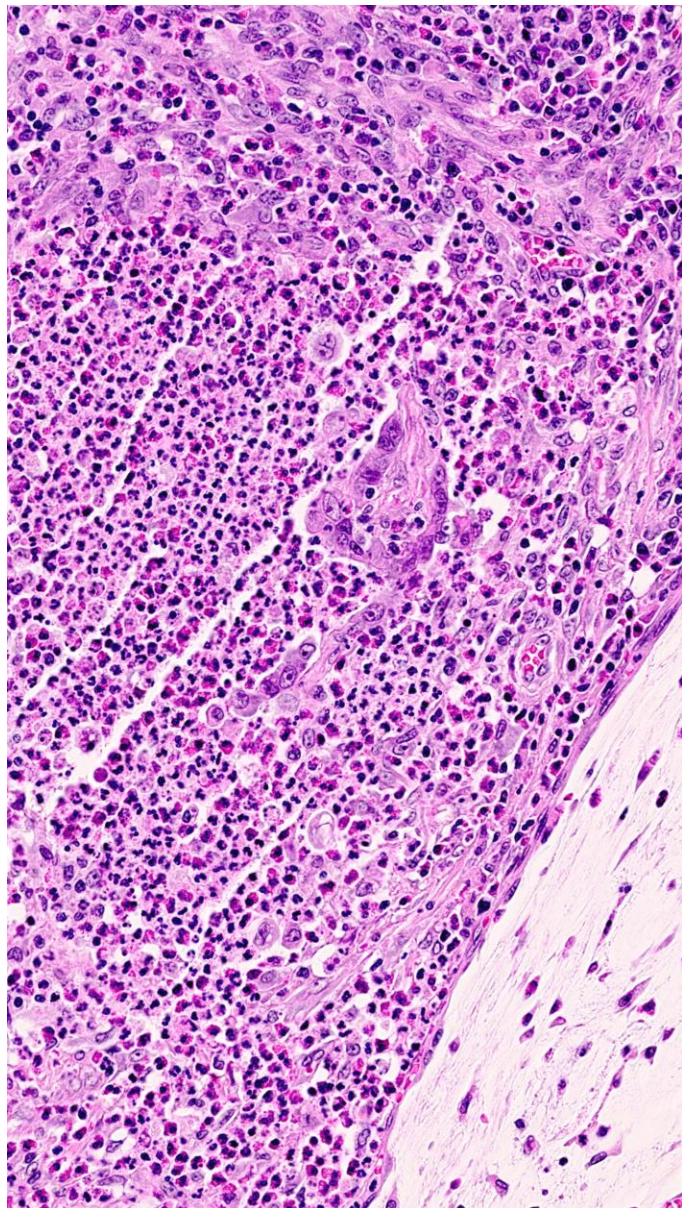
▶ p.10〔脈管侵襲との鑑別〕参照

〔A, B : HE染色、共に対物40倍〕

簇出を判定しない部位（炎症で破壊された癌腺管）



A



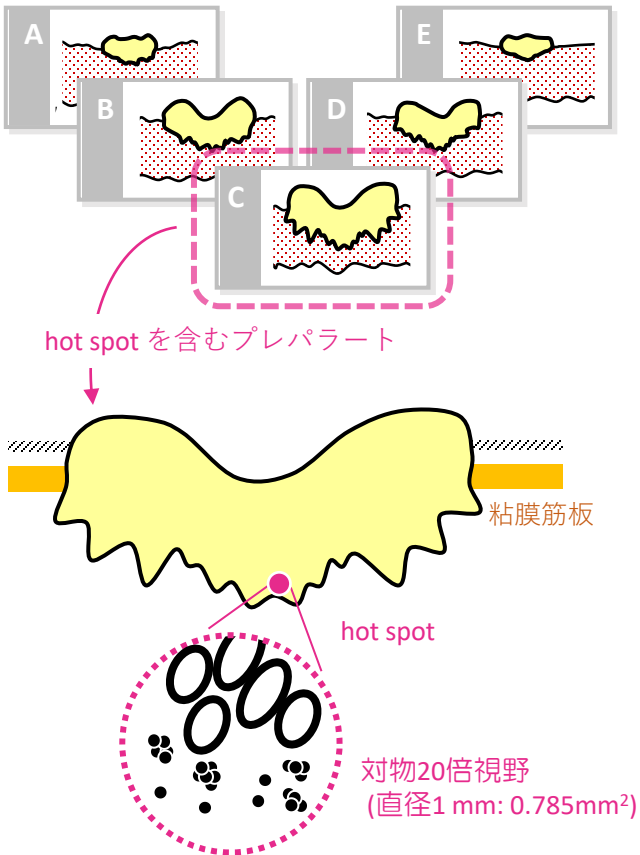
B

- A. 高度の炎症にて癌腺管が破壊されて断片化した癌胞巣が存在する。このような領域では簇出を評価しない。
- B. 好中球浸潤を伴う膿瘍内に断片化した癌胞巣が観察されるが、Aと同様に、簇出を評価する部位として不適である。

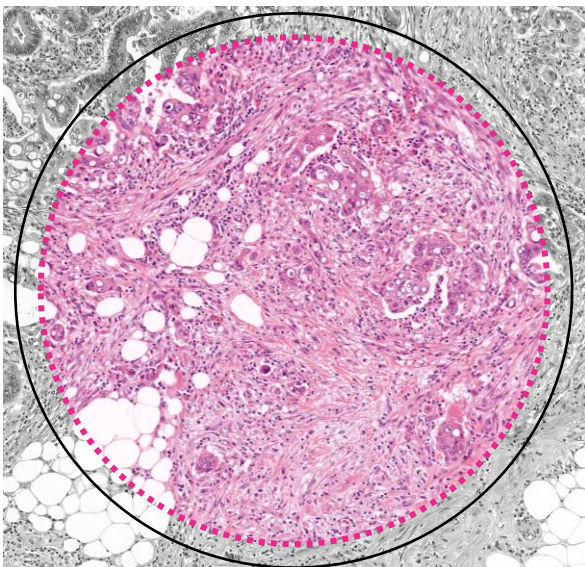
▶ p.11 - 13〔炎症や固定不良により癌腺管が破壊され生じた小胞巣との鑑別〕参照

〔HE染色、A：対物20倍；B：対物30倍〕

簇出のグレード分類



「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 1

簇出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) に最も多くの簇出巣が含まれる視野を選定し、視野内の簇出巣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。

Step 3

下の基準に従い、グレード (BD1~BD3) を決定する。

BD1 : 0~4 個

BD2 : 5~9 個

BD3 : 10 個以上

参考) 過去の研究におけるBD1~BD3の割合

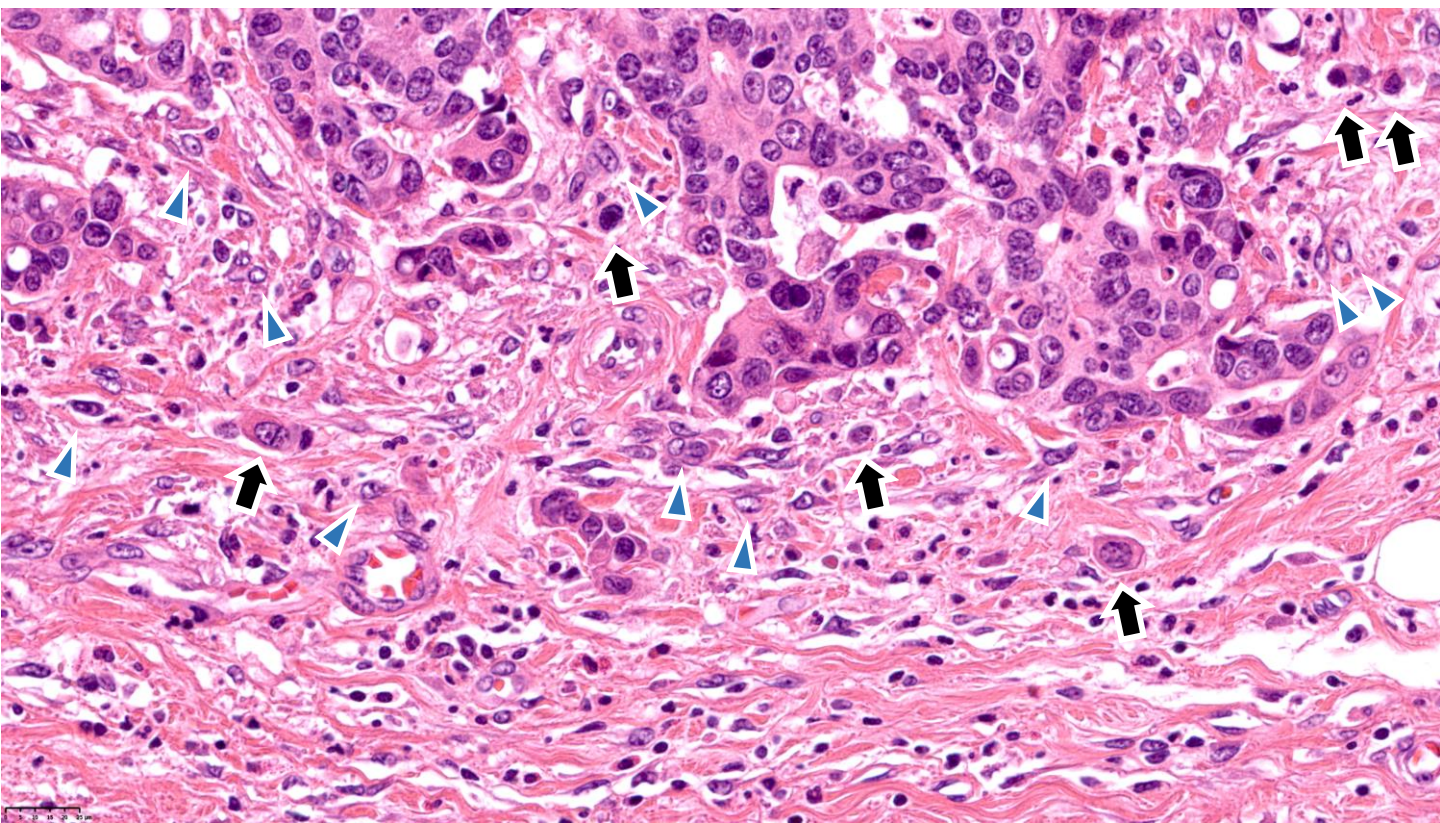
	BD1	BD2	BD3
pT1大腸癌 (806) 文献2)	573 (71%)	145 (18%)	88 (11%)
pStage II 結腸癌 (991) 文献3)	376 (38%)	331 (33%)	284 (29%)

文献2) Kawachi H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol* 2015;28(6):872-879

文献3) Ueno H, et al. Prospective multicenter study on the prognostic and predictive impact of tumor budding in Stage II colon cancer: Results from the SACURA trial. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1886-1894

間葉系細胞との鑑別

線維芽細胞、血管内皮細胞、神経節細胞などの間葉系細胞はHE標本では簇出巣との鑑別が難しい場合がある。確実に癌細胞と判断できる場合のみを簇出巣と判定する。



矢印：簇出巣。青矢頭：線維芽細胞や血管内皮細胞などの間葉系細胞との鑑別が困難な細胞（簇出巣と判定しない）
〔HE染色、対物40倍〕

確実に癌細胞と判断できる細胞・胞巣のみを簇出巣と判定する

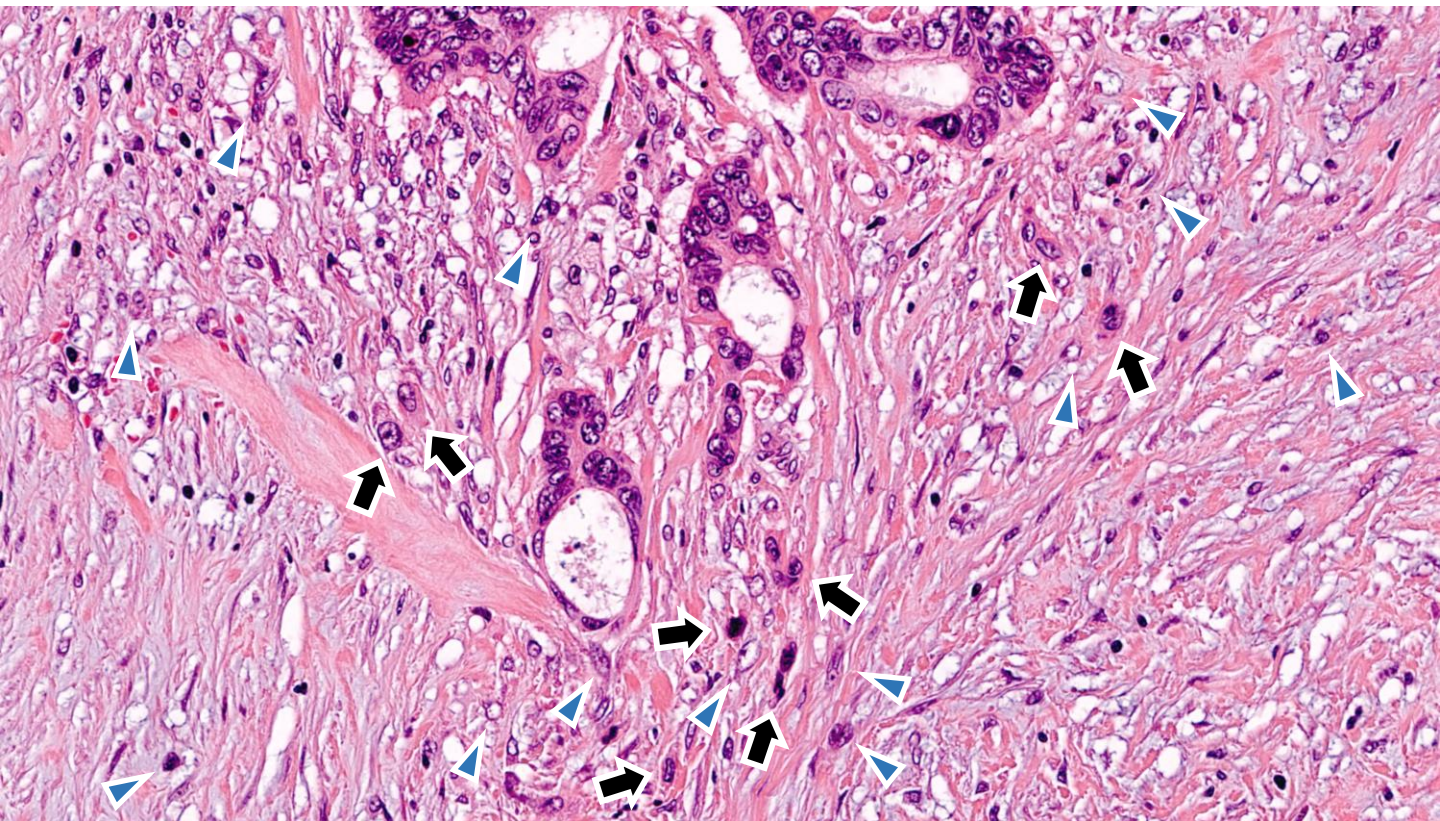
特に desmoplastic reaction が高度な領域では線維芽細胞や血管内皮細胞が腫大し、HE染色標本においては癌細胞との区別が難しい場合がある。「確実に癌細胞と判断できる」細胞・胞巣のみを簇出巣と判定し、「癌細胞の可能性がある」ものは判定の対象としない。この判定基準を用いた簇出の多施設研究において、T1癌におけるリンパ節転移リスク因子としての意義と文献²⁾、手術症例における予後因子としての意義文献³⁾が確認されている。

文献²⁾ Kawachi H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. **Mod Pathol** 2015;28(6):872-879

文献³⁾ Ueno H, et al. Prospective multicenter study on the prognostic and predictive impact of tumor budding in Stage II colon cancer: Results from the SACURA trial. **J Clin Oncol** 2019;37(22):1886-1894

間葉系細胞との鑑別

線維芽細胞、血管内皮細胞、神経節細胞などの間葉系細胞はHE標本では簇出巣との鑑別が難しい場合がある。確実に癌細胞と判断できる場合のみを簇出巣と判定する。



矢印：簇出巣。青矢頭：線維芽細胞や血管内皮細胞などの間葉系細胞との鑑別が困難な細胞（簇出巣と判定しない）
〔HE染色、対物40倍〕

確実に癌細胞と判断できる細胞・胞巣のみを簇出巣と判定する

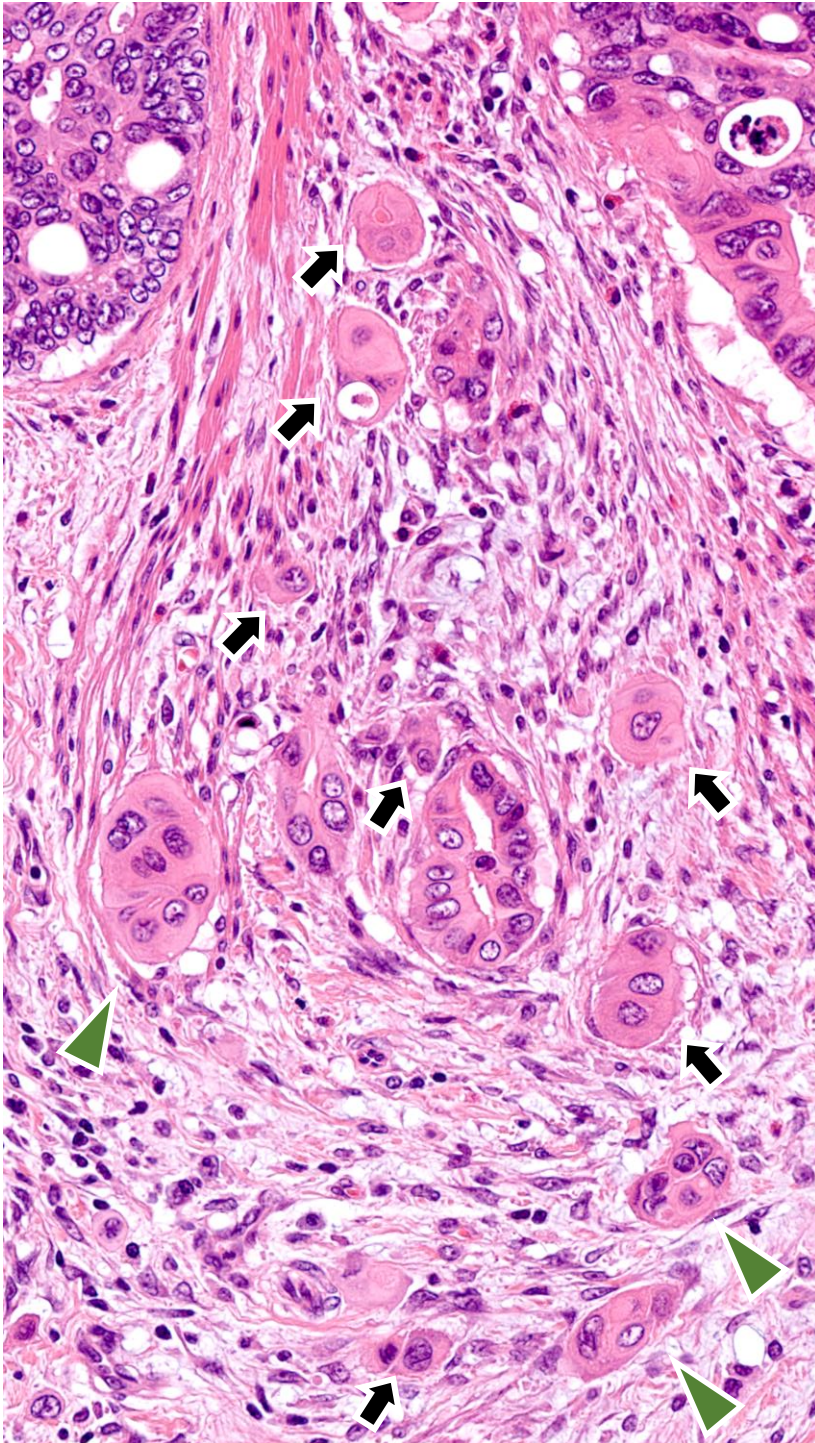
特に desmoplastic reaction が高度な領域では線維芽細胞や血管内皮細胞が腫大し、HE染色標本においては癌細胞との区別が難しい場合がある。「確実に癌細胞と判断できる」細胞・胞巣のみを簇出巣と判定し、「癌細胞の可能性がある」ものは判定の対象としない。この判定基準を用いた簇出の多施設研究において、T1癌におけるリンパ節転移リスク因子としての意義と文献²⁾、手術症例における予後因子としての意義文献³⁾が確認されている。

文献²⁾ Kawachi H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. **Mod Pathol** 2015;28(6):872-879

文献³⁾ Ueno H, et al. Prospective multicenter study on the prognostic and predictive impact of tumor budding in Stage II colon cancer: Results from the SACURA trial. **J Clin Oncol** 2019;37(22):1886-1894

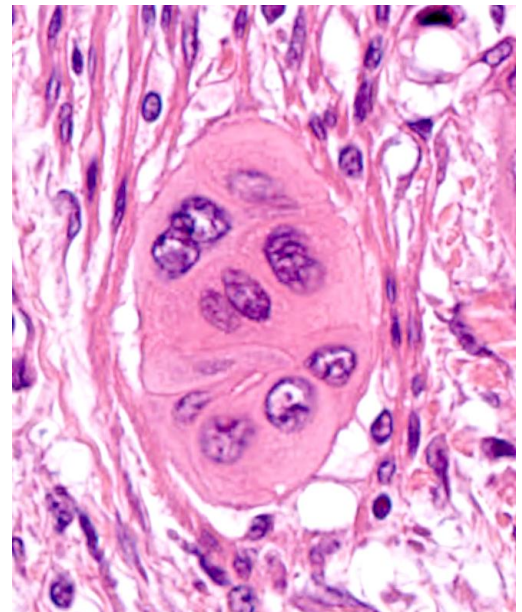
低分化胞巣（PDC）との鑑別

間質に浸潤性に存在する小胞巣で5個以上の癌細胞から構成され、腺腔形成が乏しいものは「低分化胞巣：poorly differentiated cluster」とし、簇出とは別に扱う。



〔HE染色、対物40倍〕

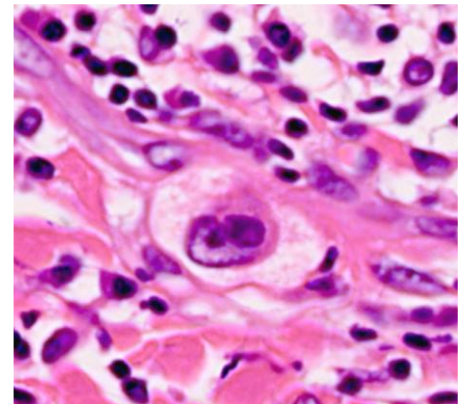
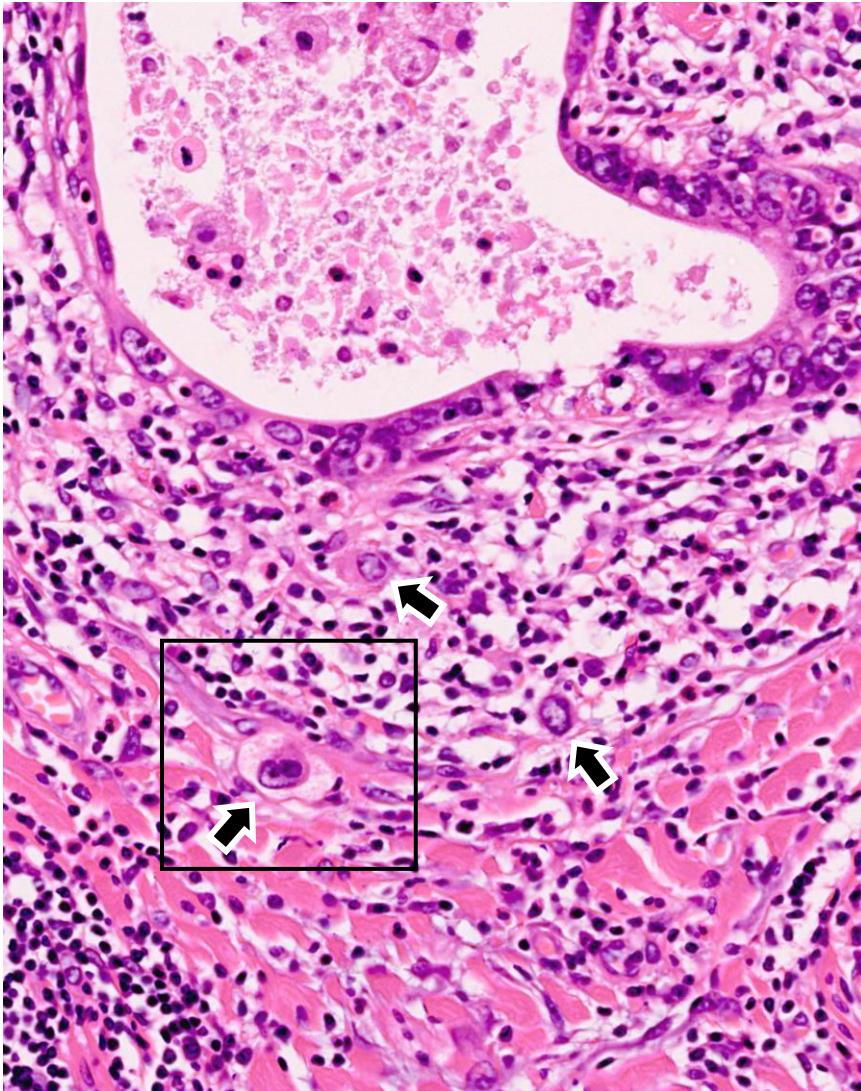
矢印：簇出巣、緑矢頭：低分化胞巣。簇出と低分化胞巣はいずれか一方のみが領域性をもって存在する腫瘍もあるが、同一視野に観察されることも多い。共に腫瘍の悪性度に関与する所見であることから、それぞれの分子生物学的機構の解明が待たれる。



低分化胞巣

脈管侵襲との鑑別

脈管侵襲の診断は、脈管（リンパ管・静脈）の組織学的構造が明らかであるものに適応する。脈管と断定できない管腔様間隙に存在する単個の癌細胞・5個未満の細胞から構成される癌細胞巢は簇出と判定する。



左写真の四角部の拡大

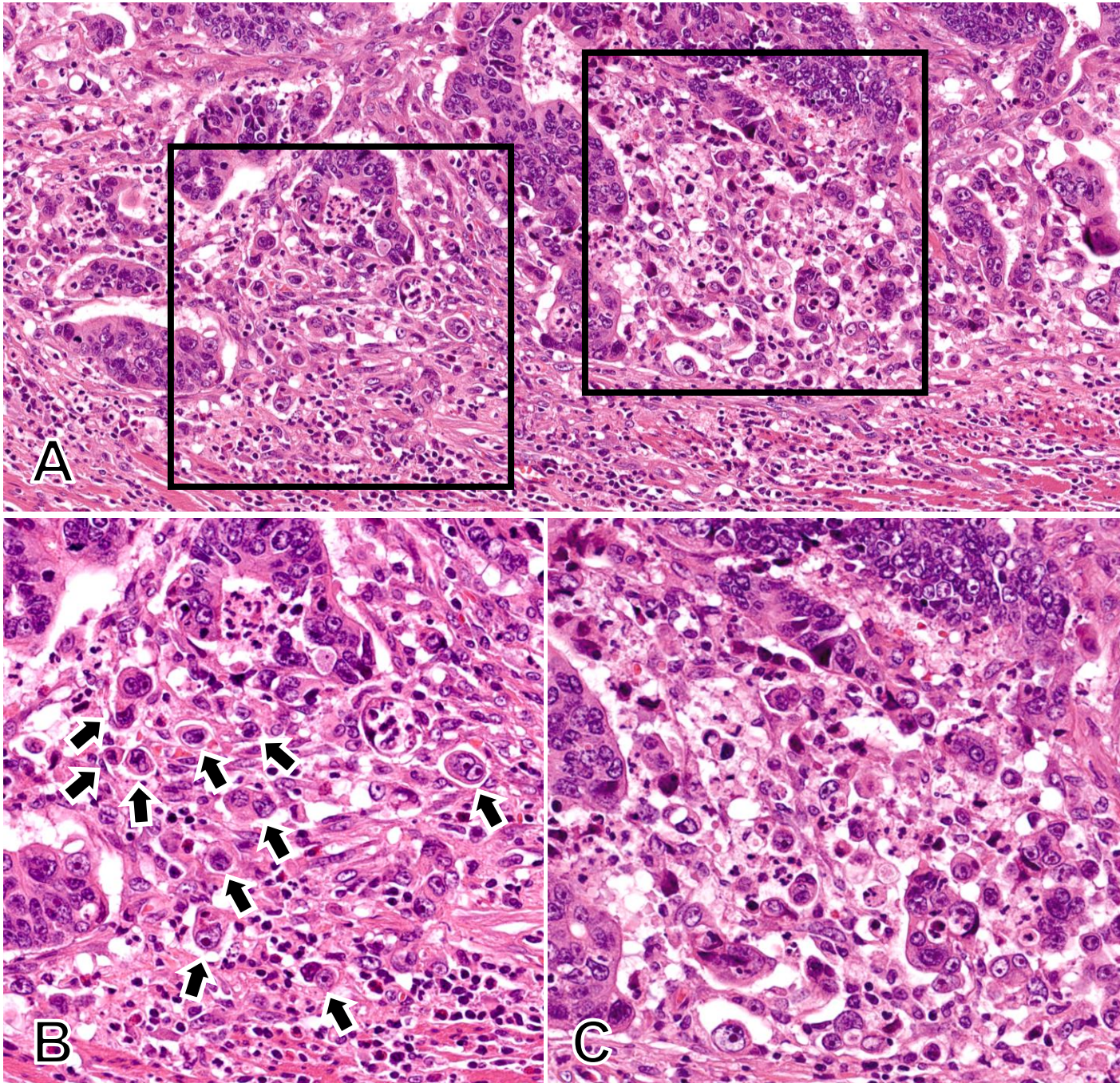
〔HE染色、対物30倍〕

矢印：簇出巢

四角で囲んだ部分には管腔様に観察される組織間隙に5個未満の細胞から構成される微小病巣が存在する（右はその拡大）。特殊染色・免疫組織染色を施行しても確実な脈管侵襲と判断できない場合には簇出巢としてカウントする。

炎症や固定不良により癌腺管が破壊され生じた小胞巣との鑑別

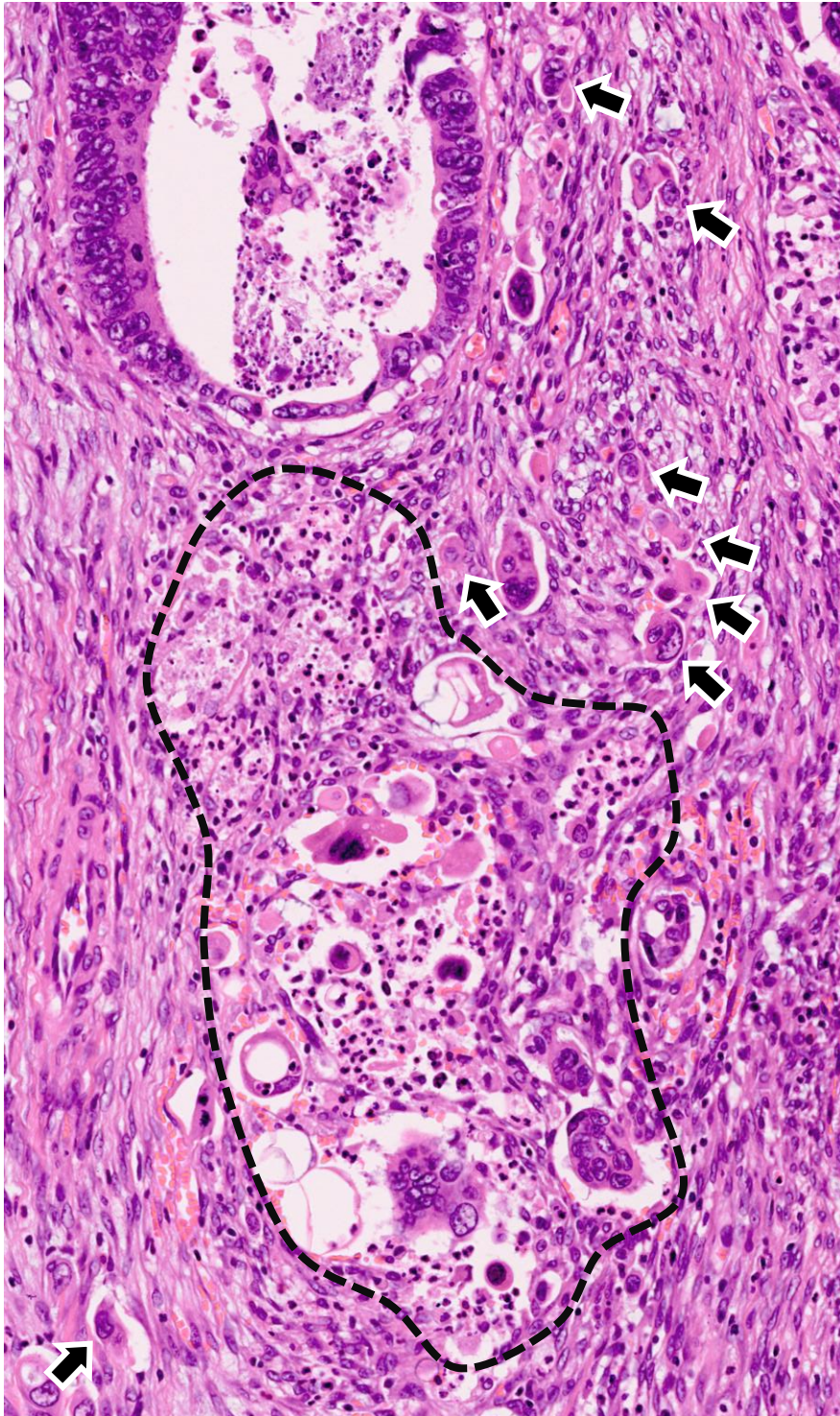
簇出は癌細胞が“能動的”に単個化・小胞巣化の形態変化をおこして浸潤する現象を指す。組織学的には、浸潤の足場となる膠原線維性間質が単個癌細胞・小胞巣の周囲に存在する場合に、“能動的”な浸潤巣すなわち簇出巣であると判断する。



写真Bでは簇出が評価できるが、隣接する写真Cの腺管破壊部では簇出が評価できない。浸潤の足場となる膠原線維性間質が存在するか否かを基準に両者を区別する。 矢印：簇出巣
〔HE染色、A: 対物20倍；B (Aの四角部左の拡大): 対物40倍；C (Aの四角部右の拡大): 対物40倍〕

炎症や固定不良により癌腺管が破壊され生じた小胞巣との鑑別

簇出は癌細胞が“能動的”に単個化・小胞巣化の形態変化をおこして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単個癌細胞・小胞巣の周囲に存在する場合に、“能動的”な浸潤巣すなわち簇出巣であると判断する。



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領域では簇出を判定しない。

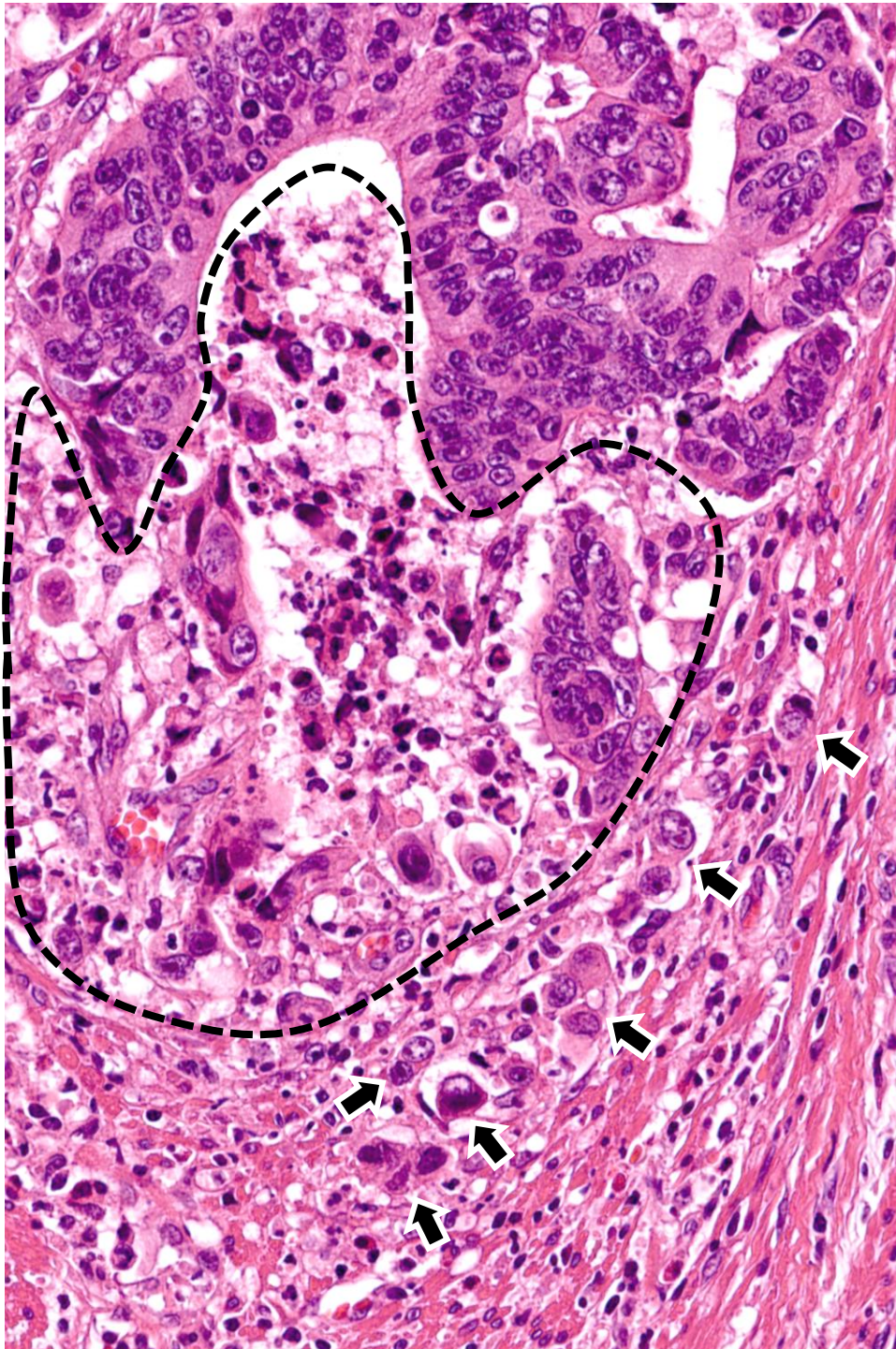
左の写真では、点線で囲む領域において高度の急性炎症性細胞浸潤により線維性癌間質の構築が破壊されており、単個もしくは5個未満の癌細胞から構成される小胞巣が存在するものの、これらが“能動的”な間質浸潤であるとは判断されない。一方、この領域外には、線維性癌間質が保たれ、周囲に結合織を伴いながら浸潤する簇出巣が観察される。このように、簇出を評価すべき領域と、評価すべきでない領域が隣接することも稀ではなく、足場となる膠原線維性間質の有無を基準に両者を区別する。

矢印：簇出巣

〔HE染色、対物20倍〕

炎症や固定不良により癌腺管が破壊され生じた小胞巣との鑑別

簇出は癌細胞が“能動的”に単個化・小胞巣化の形態変化をおこして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単個癌細胞・小胞巣の周囲に存在する場合に、“能動的”な浸潤巣すなわち簇出巣であると判断する。



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領域では簇出を判定しない。

左の写真では、点線で囲む領域において高度の急性炎症性細胞浸潤により線維性癌間質の構築が破壊されており、単個もしくは5個未満の癌細胞から構成される小胞巣が存在するものの、これらが“能動的”な間質浸潤であるとは判断されない。一方、この領域外には、線維性癌間質が保たれ、周囲に結合織を伴いながら浸潤する簇出巣が観察される。このように、簇出を評価すべき領域と、評価すべきでない領域が隣接することも稀ではなく、足場となる膠原線維性間質の有無を基準に両者を区別する。

矢印：簇出巣

〔HE染色、対物40倍〕