

大腸癌における Desmoplastic reaction (DR) 分類

ー病理アトラスー

ver. 2021.01.27 (JCOG1805)

2023.07.05 大腸癌研究会病理委員会提出

2023.09.05 修正 (Myxoid間質判定時の視野数を追記)

作成

作成者
上野秀樹、梶原由規、石黒めぐみ、秋吉高志、河内洋

病理アドバイザー
味岡 洋一、菅井 有、関根茂樹

● 「DR分類」について

近年、基礎研究ではがんの増殖・転移過程における線維性癌間質の重要性がクローズアップされています。Desmoplastic reaction (DR) は、固形がんにおける線維性組織の増生を指す病理組織学的用語ですが、大腸癌のDRは、癌先進部に出現する2つの特徴的な病理所見（myxoid stroma, keloid-like hyalinized collagen）の有無を基準として、**Immature, Intermediate, Mature** の3つのカテゴリーに分類することが可能です¹⁾。

今回用いる「DR分類」は、個々の大腸癌の線維性癌間質の特徴を、従来の“量”ではなく“質”を基準に評価する方法です。「DR分類」はStage III大腸癌や^{2・3)}、Stage IV大腸癌^{4・5)}において高い予後分別能を示し、既存の臨床病理学的因子を凌ぐ独立した再発リスク因子である可能性が示されています。また、Stageとも独立した強い予後因子であることが明らかとなっています⁶⁾。

● Stage II大腸癌における「DR分類」の意義

文部科学省 科研費研究におけるStage II大腸癌446例の検討では、DR Immature症例（全体の15%）やIntermediateの症例（全体の32%）の5年無再発生存率(RFS)は各々60.5%、82.0%であり、DR Mature症例（全体の53%）の5年RFS（88.2%）に比べて不良であることが示されています⁷⁾。また、この結果は英国のコホートを対象に行った後方視的研究でも同様であることが確認されています⁸⁾。

さらに、Stage II大腸癌を対象として手術単独群とUFT 1年内服の術後補助化学療法群を比較したランダム化比較試験であるSACURA試験の付随研究においても、DR Mature以外の症例の予後はDR Matureの症例と比べて有意に不良であり（5年RFS：Mature 90.0%、Intermediate 75.5%、Immature 65.5%）、多変量解析では、pT4・簇出Grade 3とともに、独立した予後不良因子として抽出されています⁹⁾。

なお、第88回大腸癌研究会（2018年1月 東京）では、研究会ホームページにDR分類の評価法を提示し、参加施設を対象にアンケート調査を実施しました。
<http://jccr.umin.jp/88/dr.html>。

この調査では、全国27施設より2072例のStage IIの大腸癌データが集積され、Mature<Intermediate<Immatureの順に術後5年再発率が高くなるという結果が示されました（9.6%、14.3%、25.3%）【右表】。

特殊染色・免疫染色を必要とせず、HE染色標本のみで診断が可能である「DR分類」は、診断の簡便性と予後予測能に優れており、新たな治療指標になる可能性があるかと、我々は期待しています。

術後5年時の再発率

Stage II症例（2072例）

予後因子	カテゴリー	症例分布(%)	再発率	P
T	T3	1640 (79.2)	12.3%	Ref.
	T4a	280 (13.5)	22.9%	<0.0001
	T4b	152 (7.3)	23.7%	0.0001
リンパ管侵襲	ly0	947 (45.7)	14.3%	Ref.
	ly1	932 (45.0)	14.7%	NS
	ly2	170 (8.2)	16.5%	NS
	ly3	23 (1.1)	8.7%	NS
静脈侵襲	v0	798 (38.5)	11.8%	Ref.
	v1	905 (43.7)	14.0%	NS
	v2	299 (14.4)	21.4%	<0.0001
組織型	v3	70 (3.4)	24.3%	0.0034
	pap/tub1	897 (43.3)	13.2%	Ref.
	tub2	1032 (49.8)	15.6%	NS
DR分類	others	143 (6.9)	16.1%	NS
	mature	988 (47.7)	9.6%	Ref.
	intermediate	638 (30.8)	14.3%	0.0018
	immature	446 (21.5)	25.3%	<0.0001

【参考文献】

1. Ueno H, Jones AM, Wilkinson KH, *et al*: Histological categorization of fibrotic cancer stroma in advanced rectal cancer. *Gut* 53:581-6, 2004
2. Ueno H, Sekine S, Oshiro T, *et al*. Disentangling the prognostic heterogeneity of stage III colorectal cancer through histologic stromal categorization. *Surgery*. 2018;163(4):777-83.
3. Zippi M, Toma G, Minervini G, *et al*. Desmoplasia influenced recurrence of disease and mortality in stage III colorectal cancer within five years after surgery and adjuvant therapy. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23:39-44.
4. Ueno H, Konishi T, Ishikawa Y, *et al*. Histological categorization of fibrotic cancer stroma in the primary tumor is an independent prognostic index in resectable colorectal liver metastasis. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:1380-6.
5. Ueno H, Shinto E, Kajiwara Y, *et al*. Prognostic impact of histological categorisation of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2014;111:2082-90
6. Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, *et al*. Desmoplastic pattern at the tumor front defines poor-prognosis subtypes of colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:1506-12.
7. Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, *et al*. A multicenter study of the prognostic value of desmoplastic reaction categorization in stage II colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:1015-22.
8. Nearchou IP, Kajiwara Y, Mochizuki S, *et al*. Novel internationally verified method reports desmoplastic reaction as the most significant prognostic feature for disease-specific survival in stage II colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:1239-48.
9. Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, *et al*. Prognostic value of desmoplastic reaction characterization at the tumor front in stage II colon cancer: prospective validation in a phase III study (SACURA Trial). *Br J Cancer* (in press).

目次

➤ DR分類の判定方法

- DR分類の判定部位 p.1
- DR分類の判定の基準となる組織学的所見 p.2
- DR分類の判定フローチャート p.3

➤ DR分類別の組織所見

- Immature (case 1) p.4
- Immature (case 2) p.5
- Immature (case 3) p.6
- Intermediate (case 1) p.7
- Intermediate (case 2) p.8
- Intermediate (case 3) p.9
- Intermediate (case 4) p.10
- Mature (case 1) p.11
- Mature (case 2) p.12
- Mature (case 3) p.13
- Mature (case 4) p.14

➤ 判定に迷う場合の判断基準

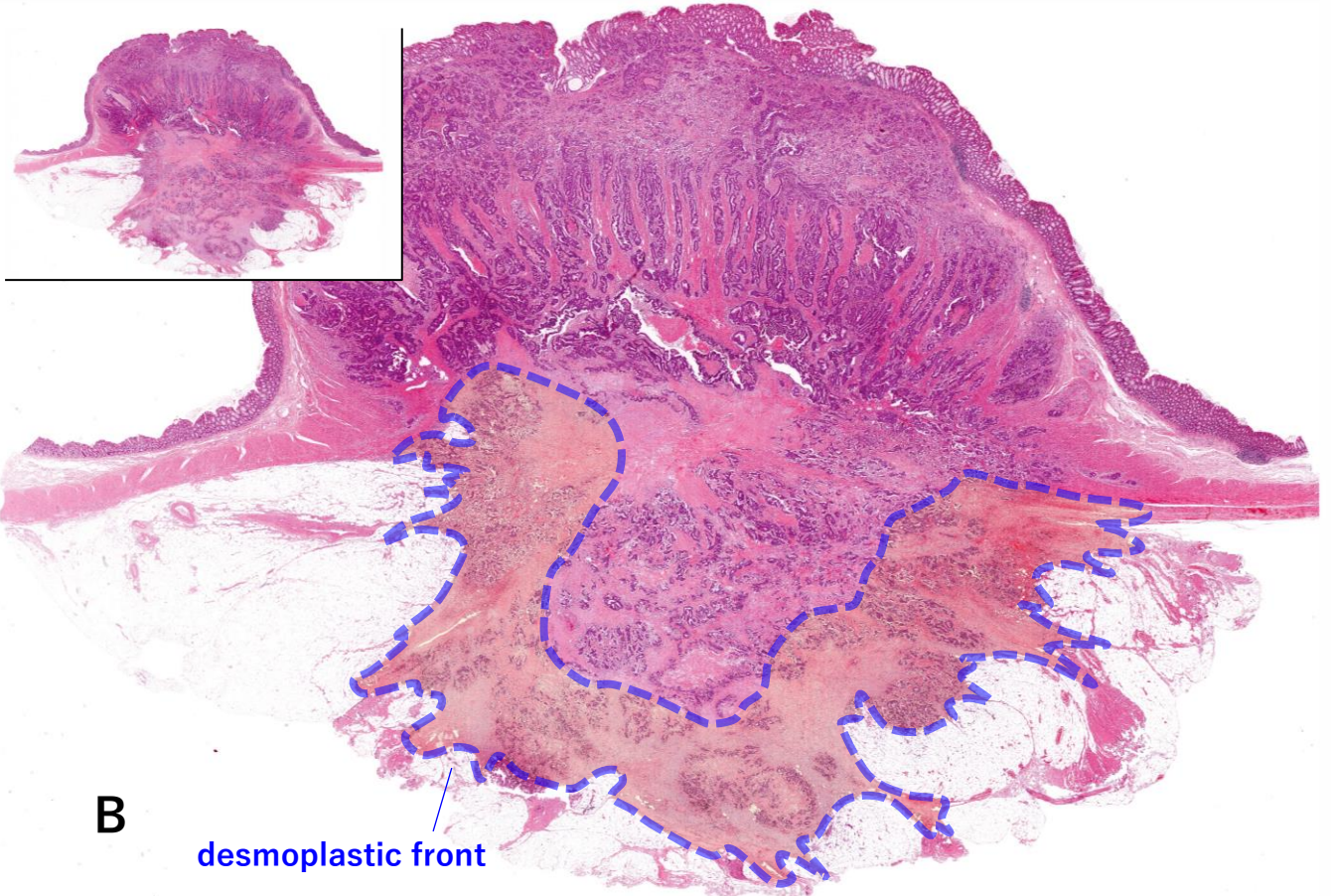
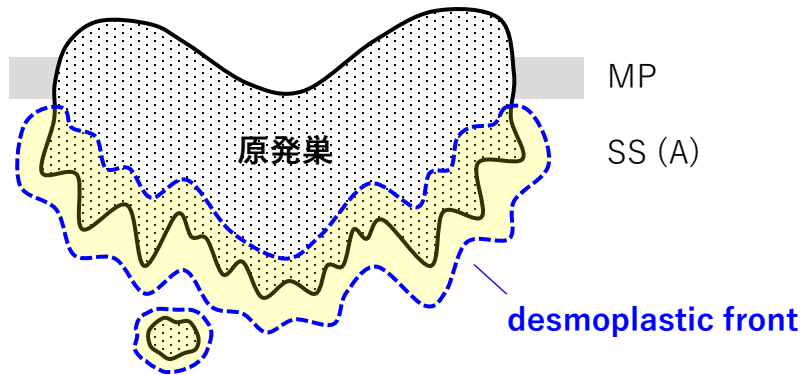
- 癌の発育以外の成因による線維性間質 p.15
- Immatureに分類する myxoid 間質の広さ p.16
- Intermediate に分類する keloid-like collagen の大きさ p.17

DR分類の判定部位

病理診断用に作製された全ての原発巣の病理標本において、固有筋層外の線維性癌間質を評価する。

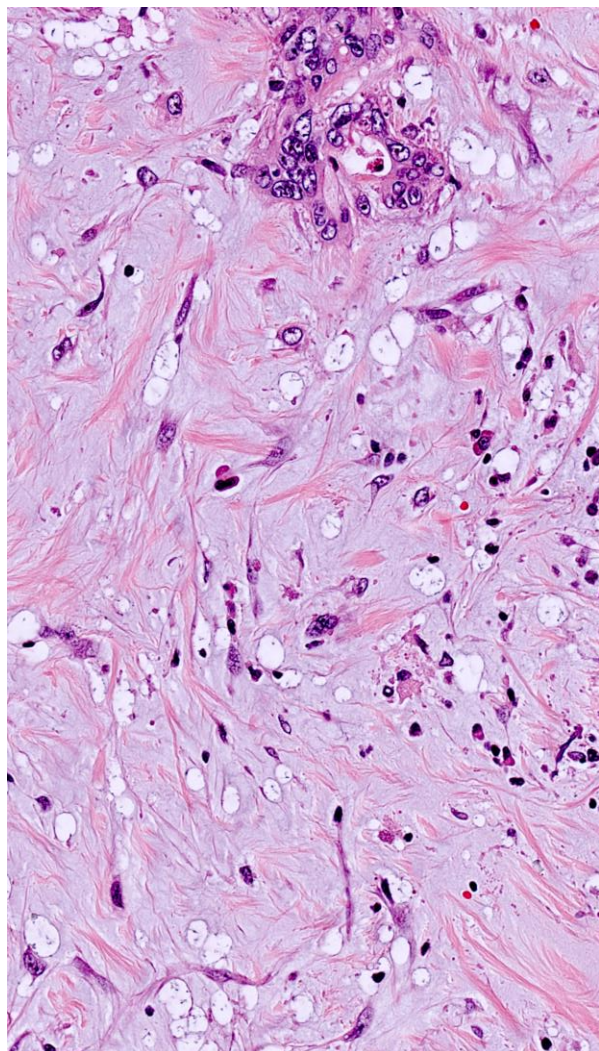
- 原発巣先端部 (desmoplastic front : A、Bの黄色範囲) を重点的に評価する。
- 粘膜下層、固有筋層は評価しない。
- 原発巣標本に EX が含まれる場合には、この間質も評価する。
- 癌の発育とは関連がない病態 (膿瘍・穿孔など) が成因となっている間質は評価しない。

A



DR分類の判定の基準となる組織学的所見

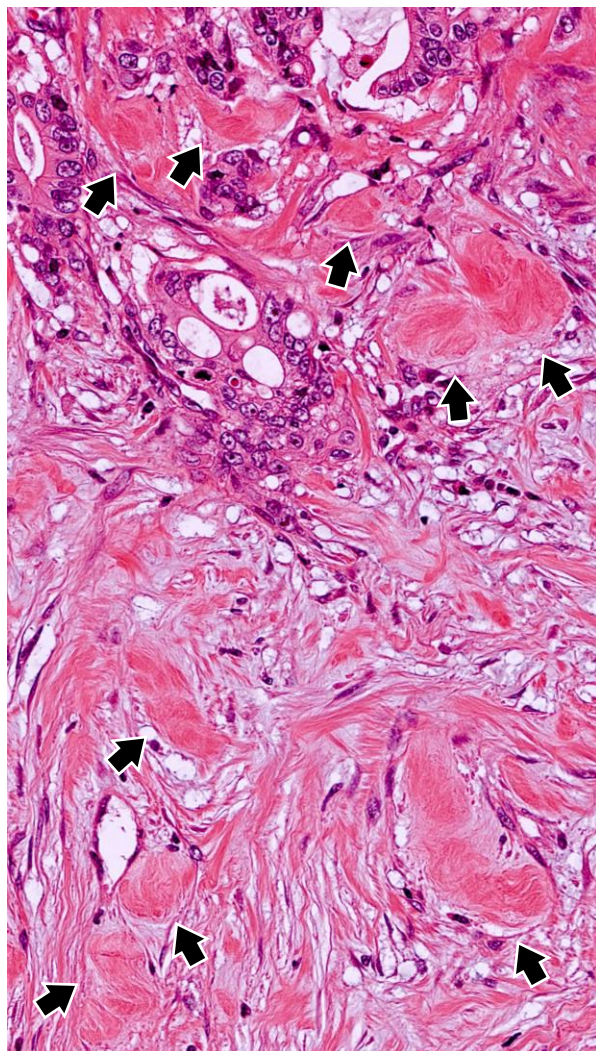
DR分類の基準は **myxoid stroma** と **keloid-like collagen** の二つの組織所見である。両者とも、一般的に **desmoplastic front** に観察される。この二つの所見の有無により、DRを **Immature**, **Intermediate**, **Mature** の3つのカテゴリーに分類する (3頁)。



Myxoid stroma

好塩基性の粘液性の細胞外基質（間質 mucin）が増量した間質

- **Immature**に分類するmyxoid間質の広さ → 16頁



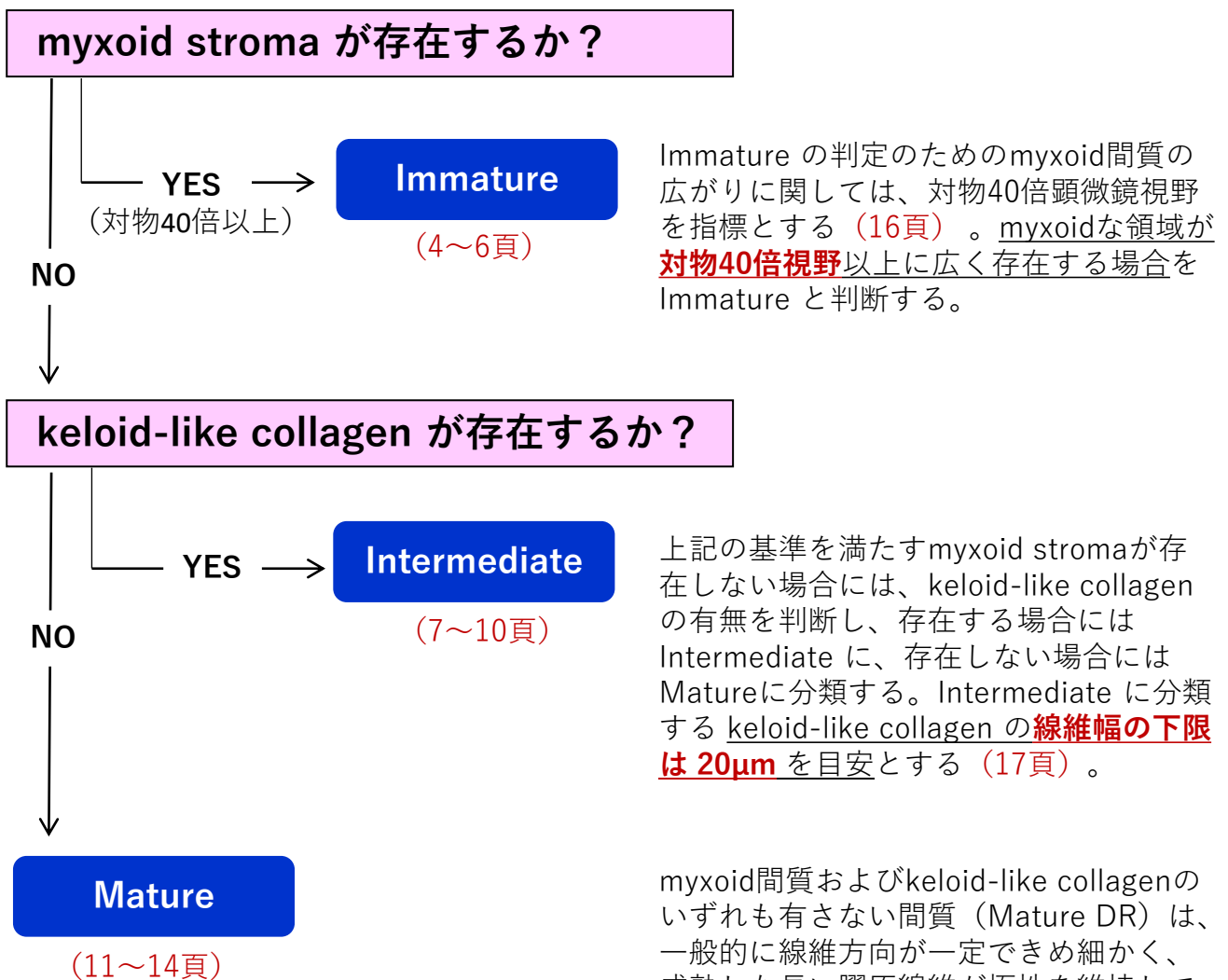
Keloid-like collagen

断片状の幅が広いヒアルン化膠原線維（矢印）。明るい好酸性の線維で、細胞成分に乏しく、ケロイドに観察される線維に類似する

- **Intermediate**に分類するkeloid-like collagenの大きさ → 17頁

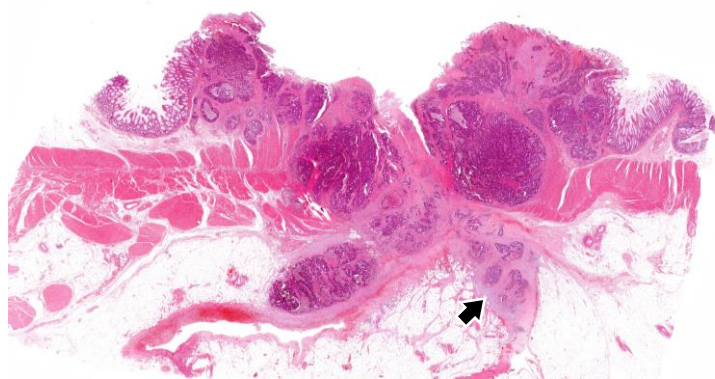
DR分類の判定フローチャート

Hematoxylin-eosin染色標本にて、固有筋層外におけるdesmoplastic front を弱～中拡大の視野で観察してmyxoid stroma と keloid-like collagen の有無を評価し、下記の手順で **Immature** (4～6頁) 、 **Intermediate** (7～10頁) 、 **Mature** (11～14頁) に分類する。



Immature

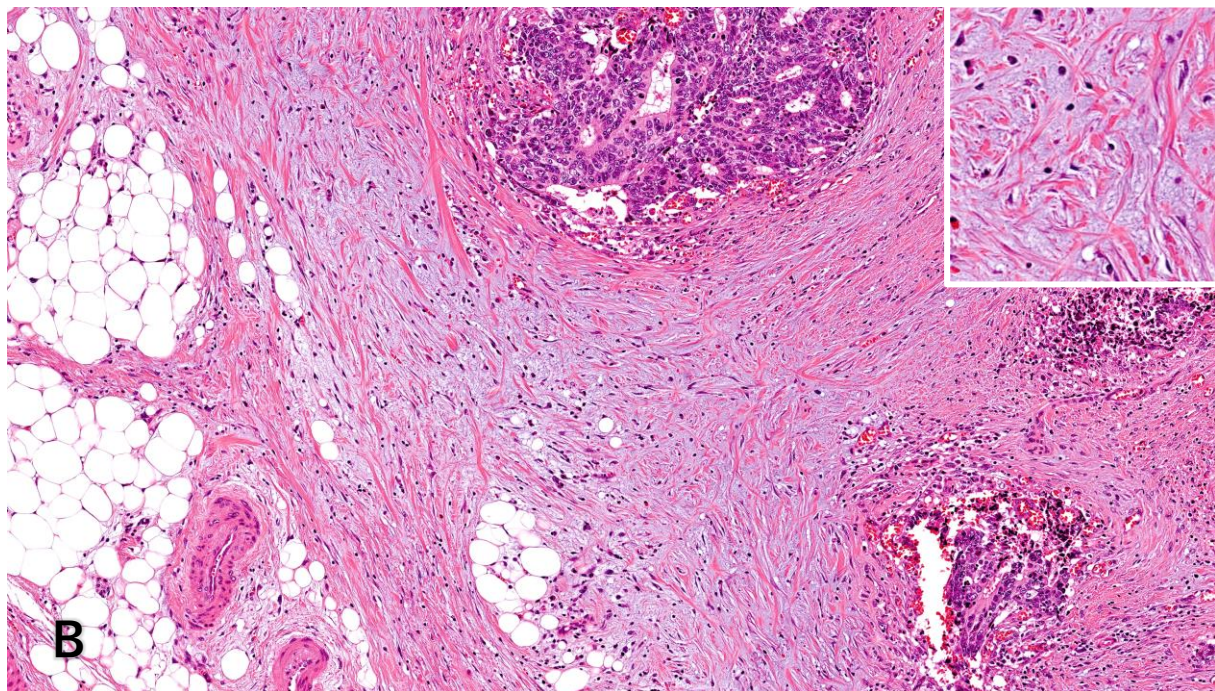
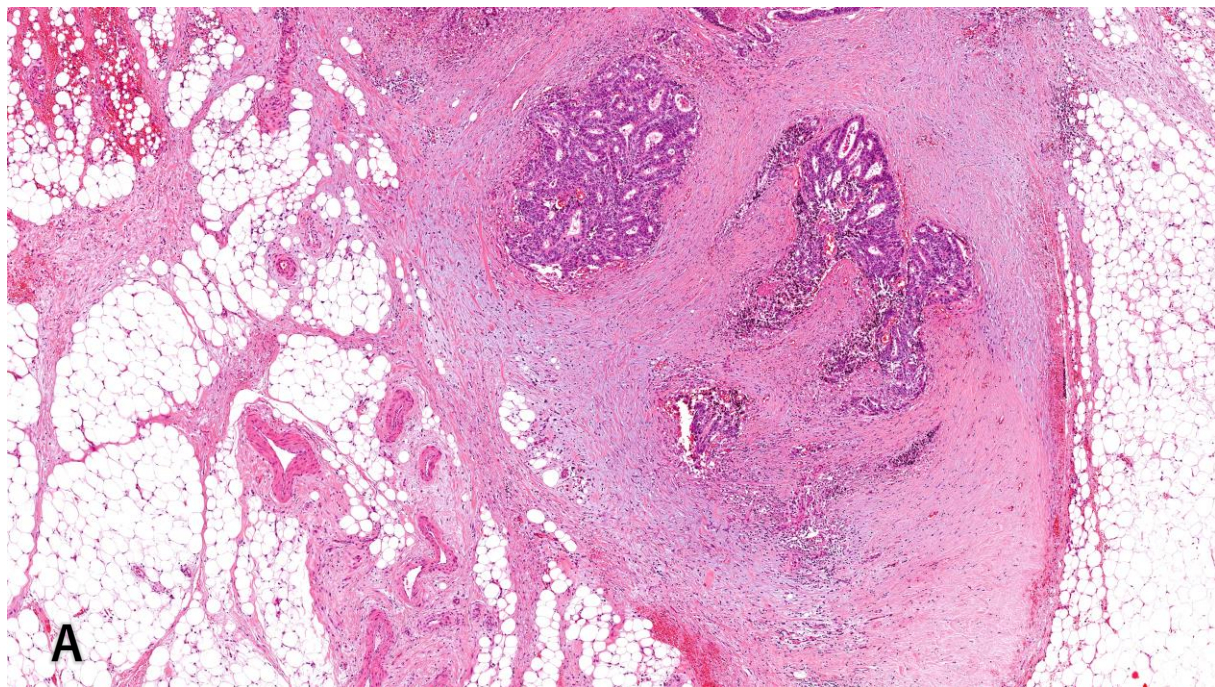
case 1



対物 4 倍

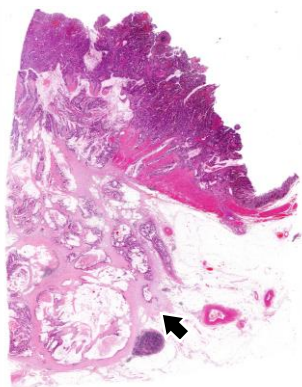
対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



Immature

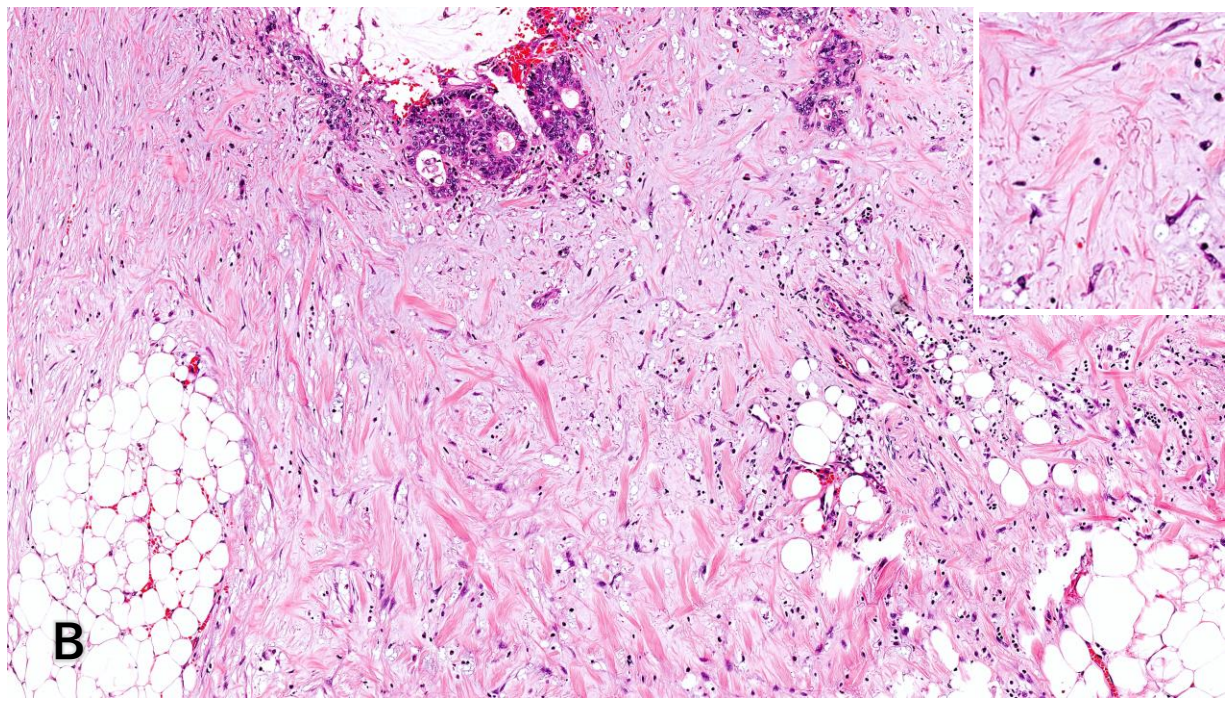
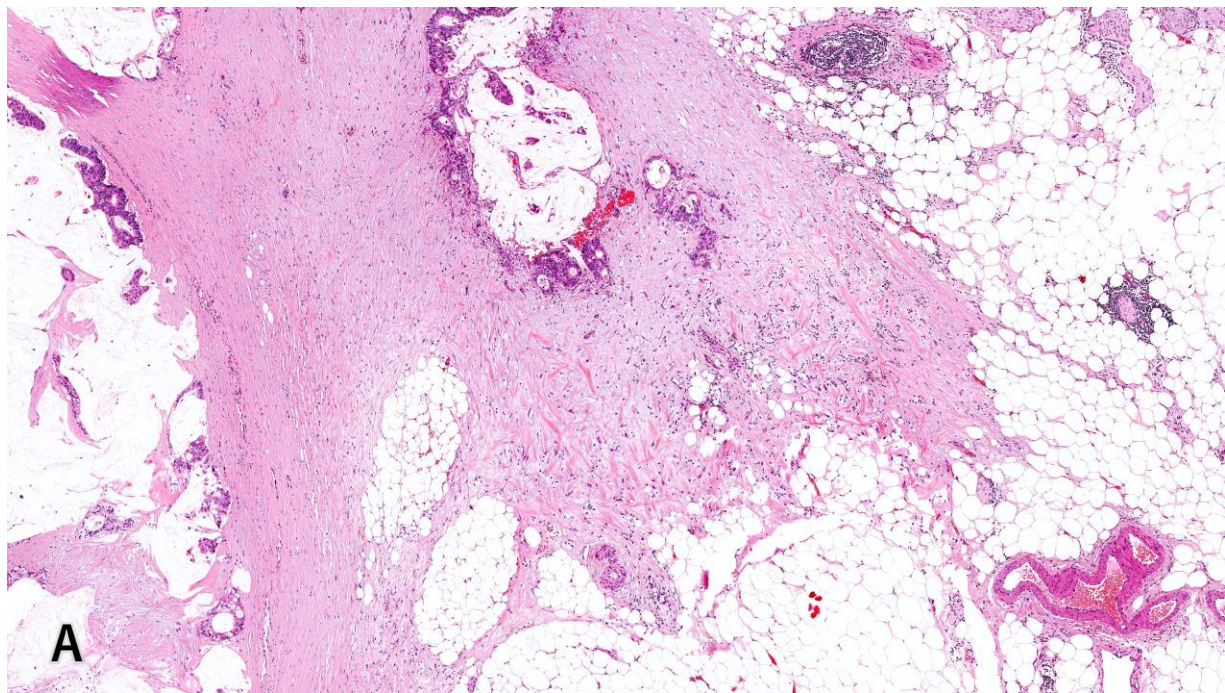
case 2



対物 4 倍

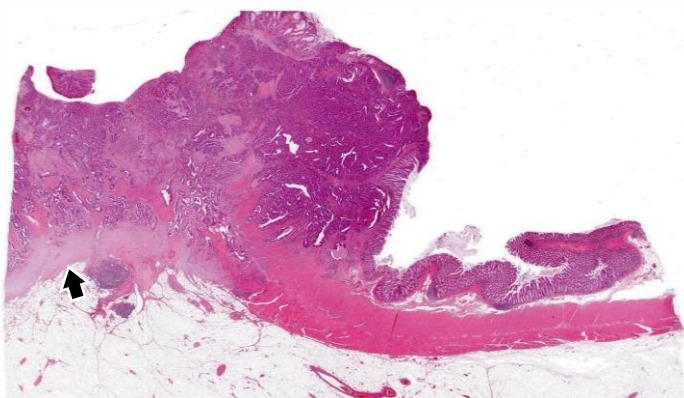
対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



Immature

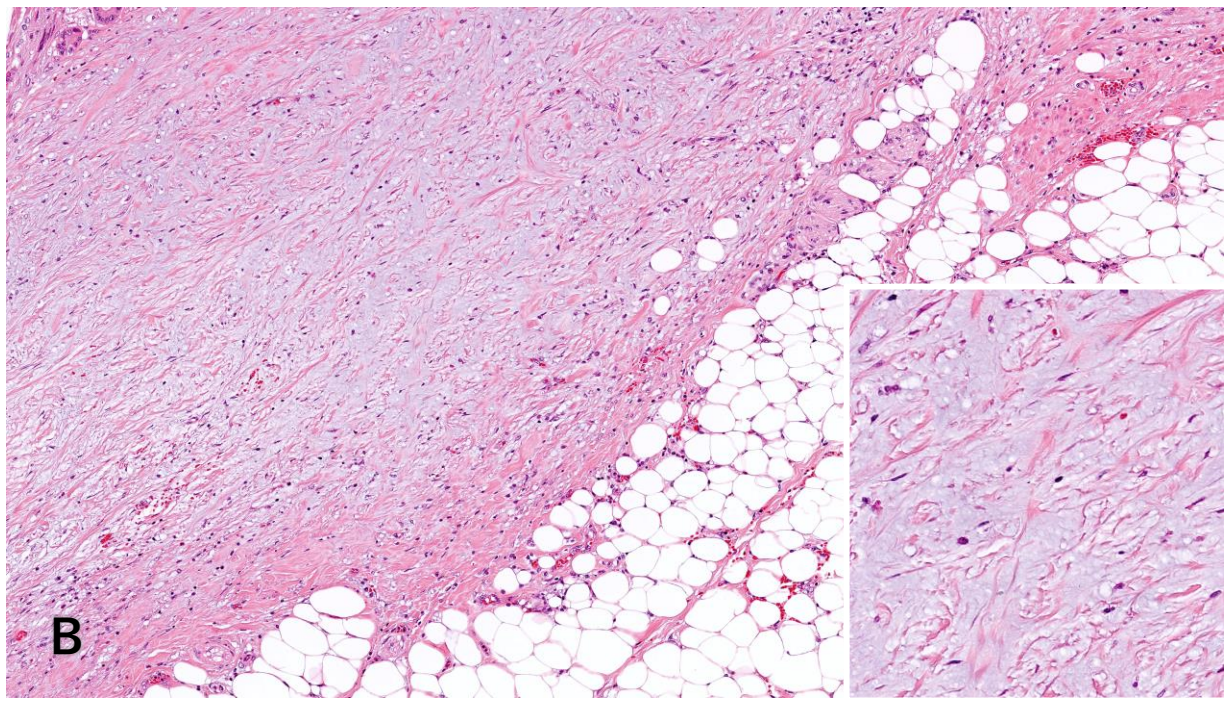
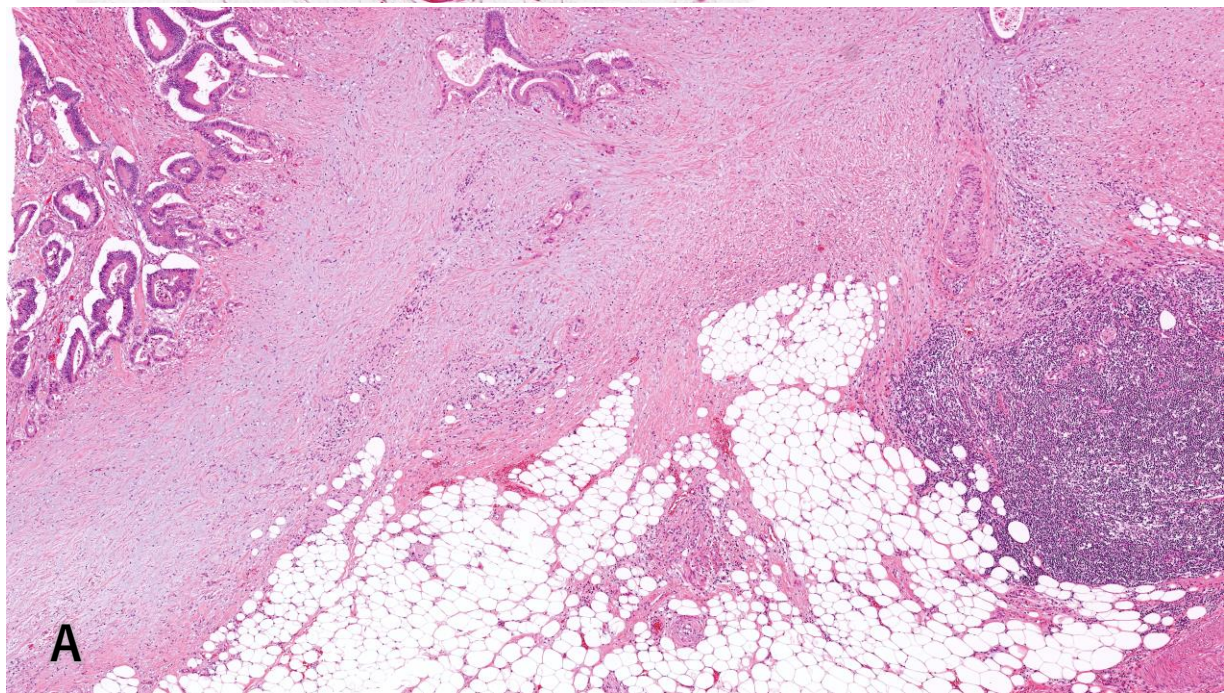
case 3



対物 4 倍

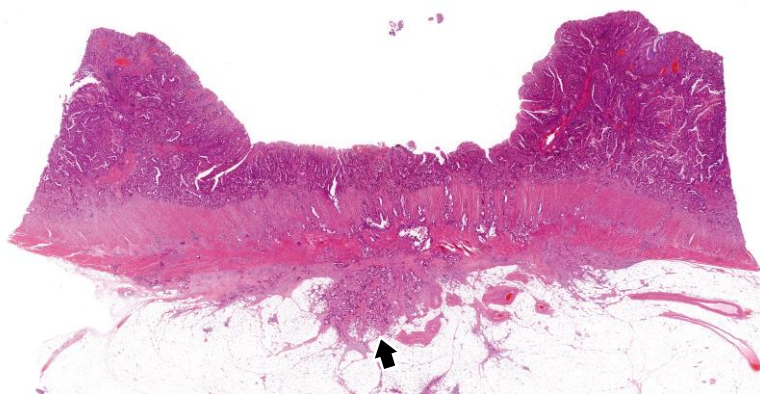
対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



Intermediate

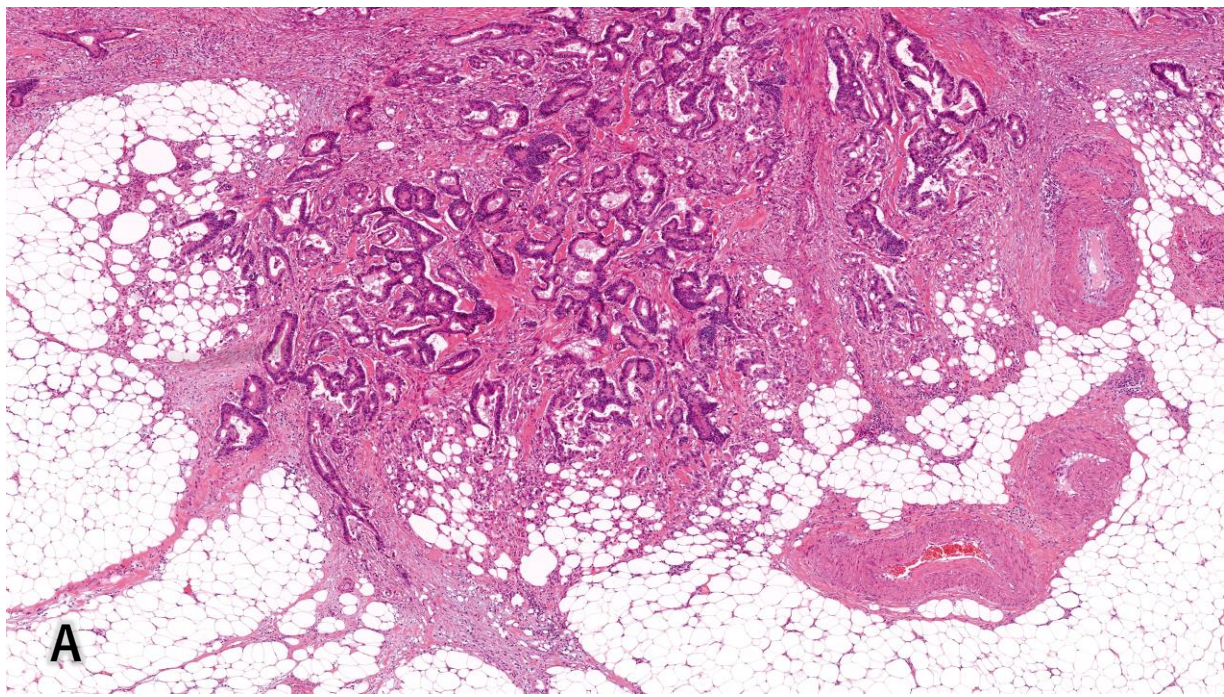
case 1



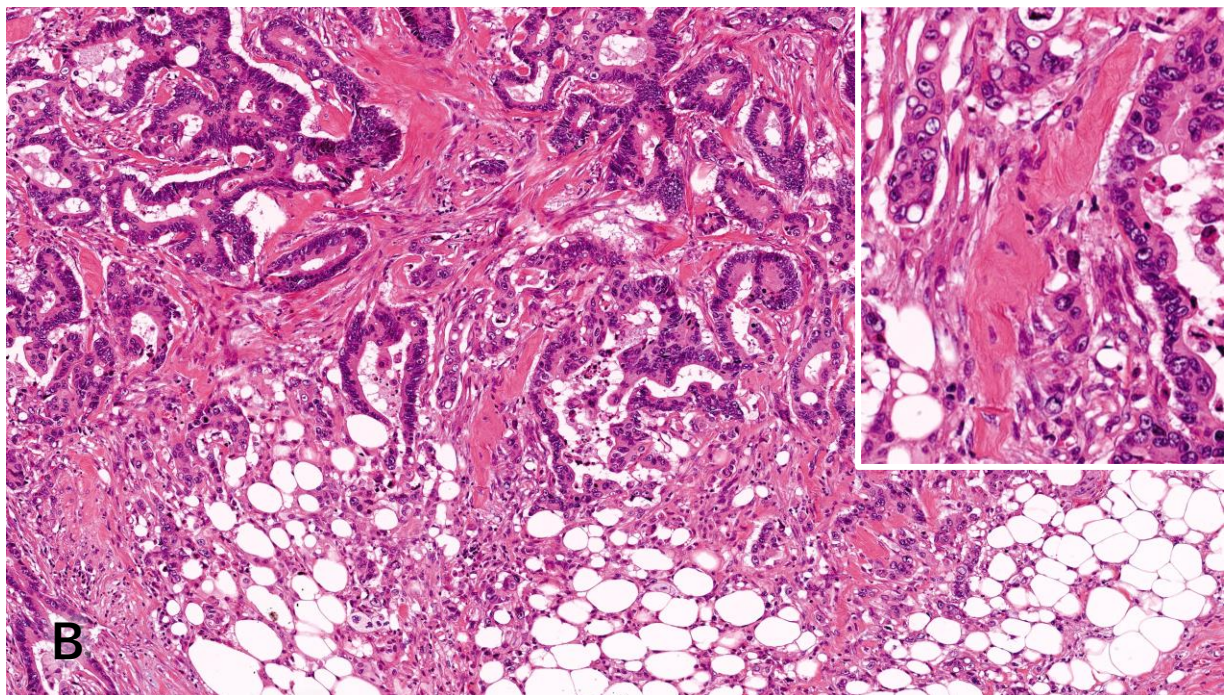
対物 4 倍

対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



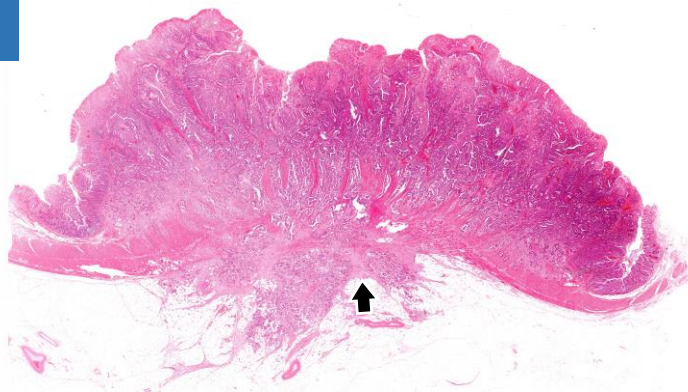
A



B

Intermediate

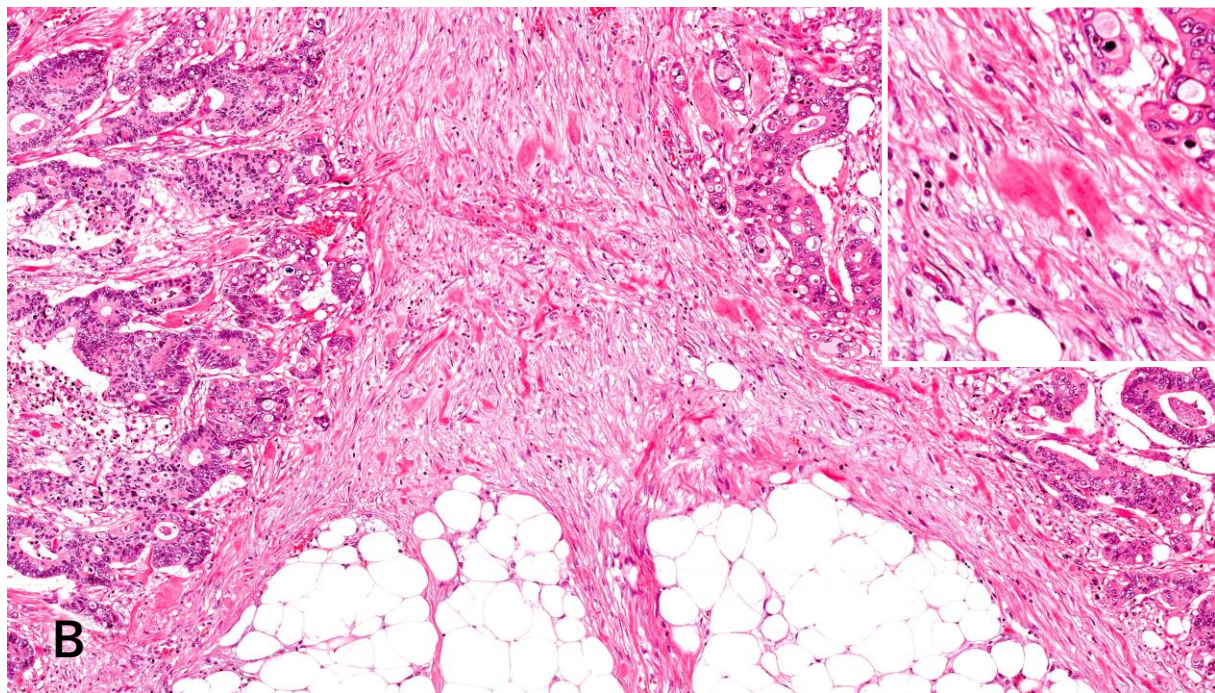
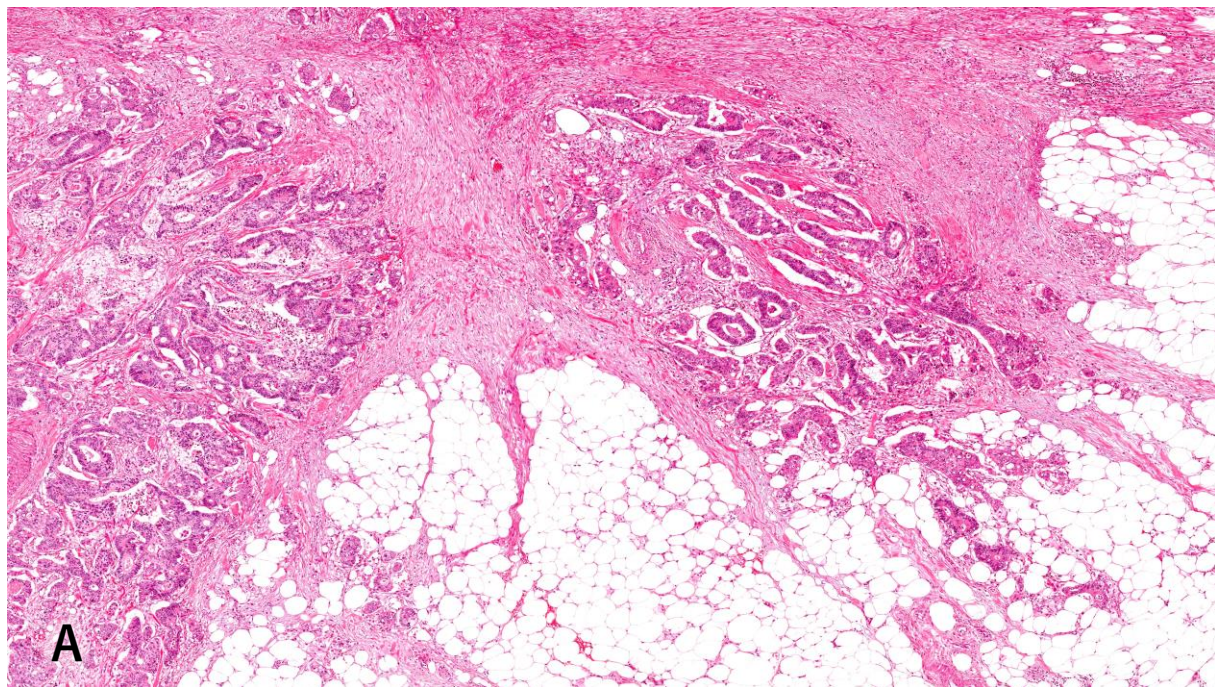
case 2



対物 4 倍

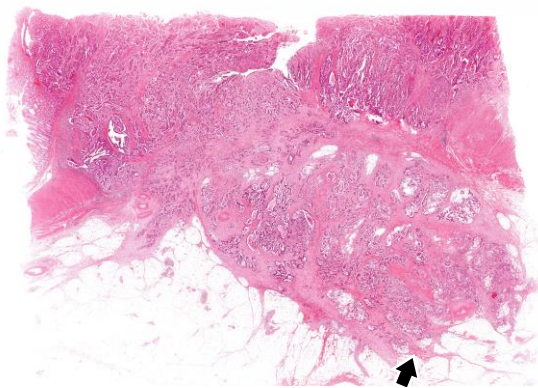
対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



Intermediate

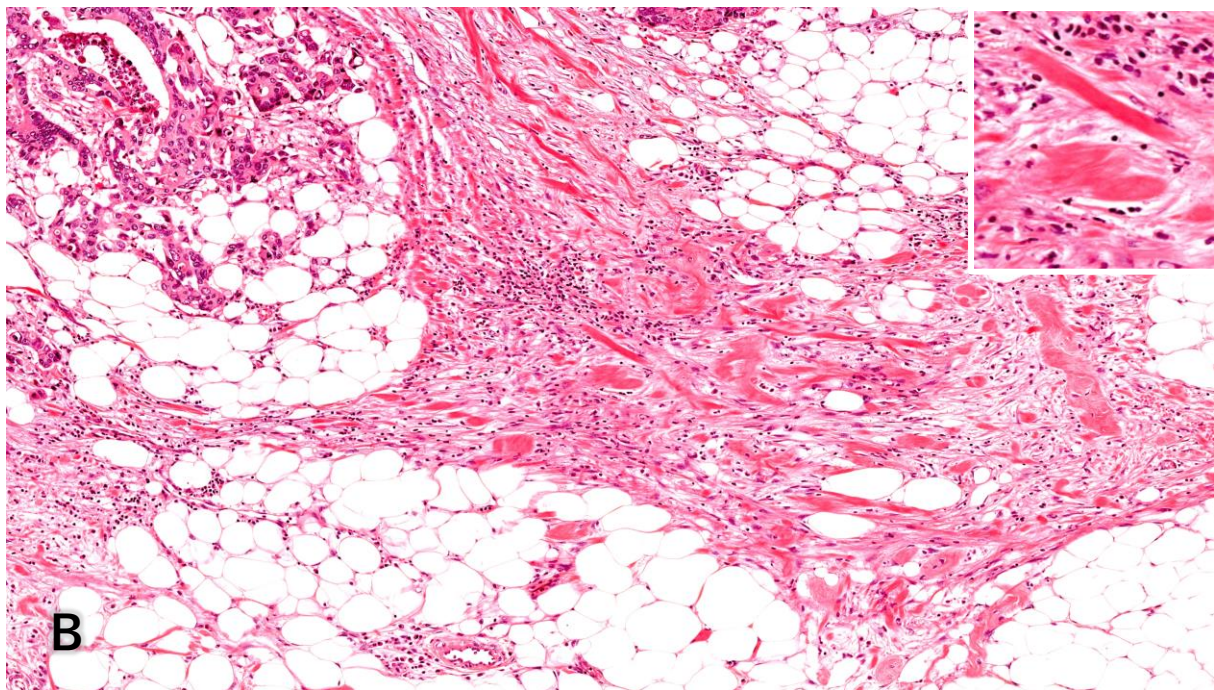
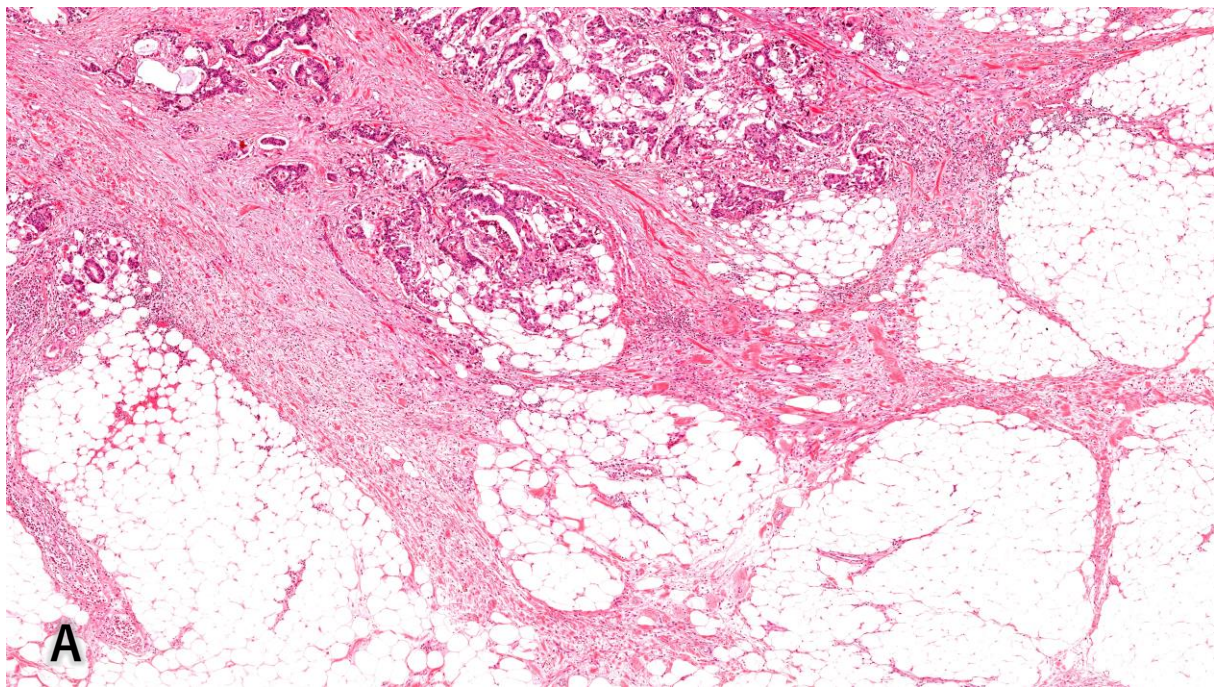
case 3



対物 4 倍

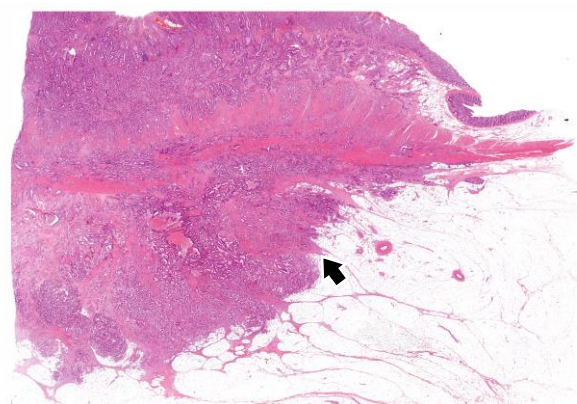
対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



Intermediate

case 4

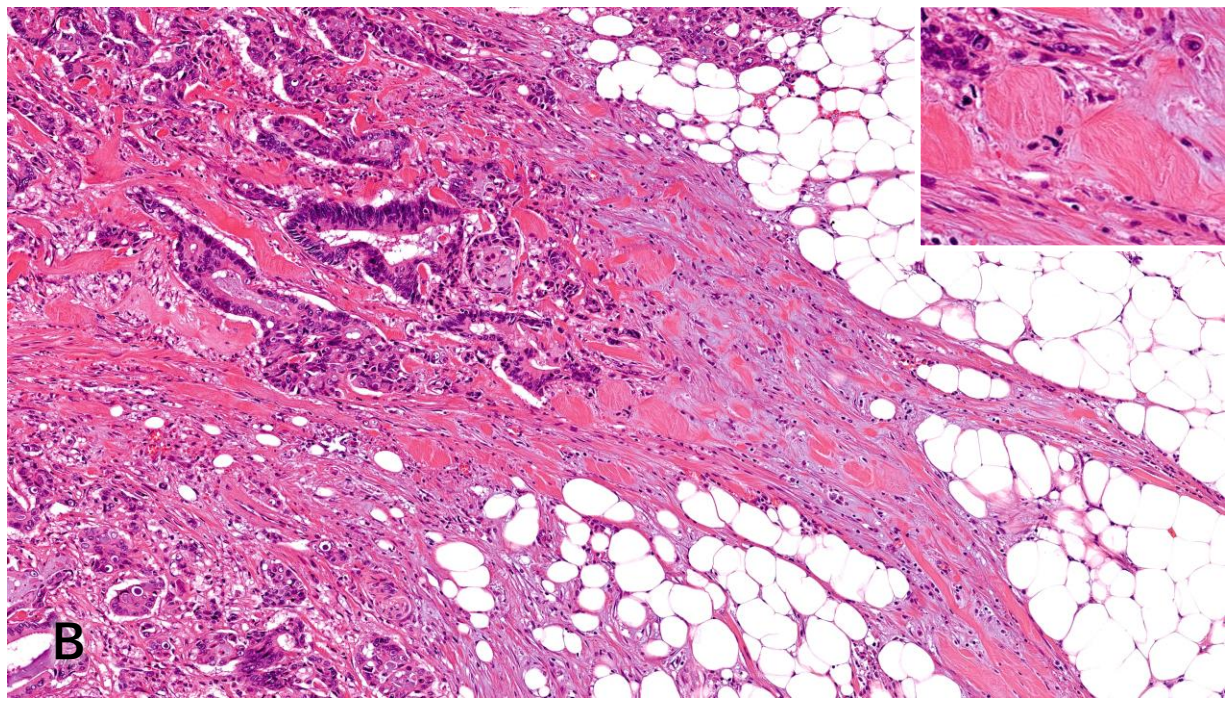
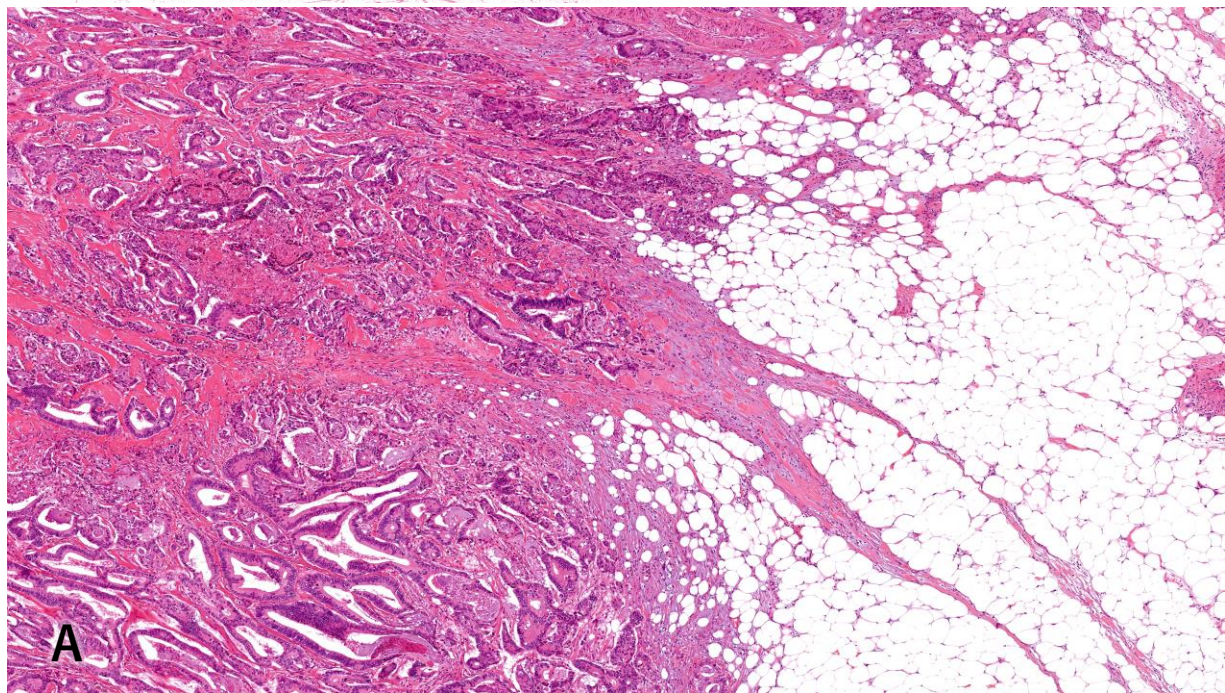


keloid-like collagenの周囲に間質mucinが存在するが、範囲が限局的であり（対物40倍視野全体を占めるまでには至っていない）Immatureとは判定しない（15頁）。

対物 4 倍

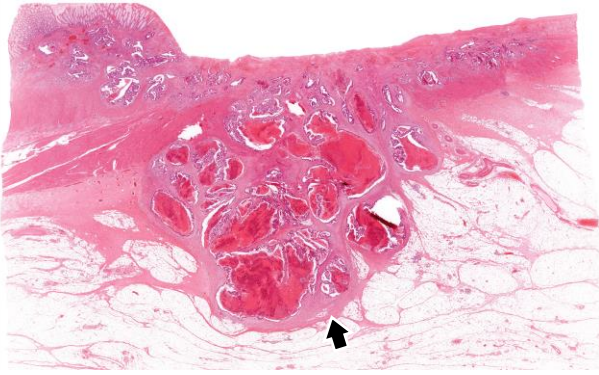
対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



Mature

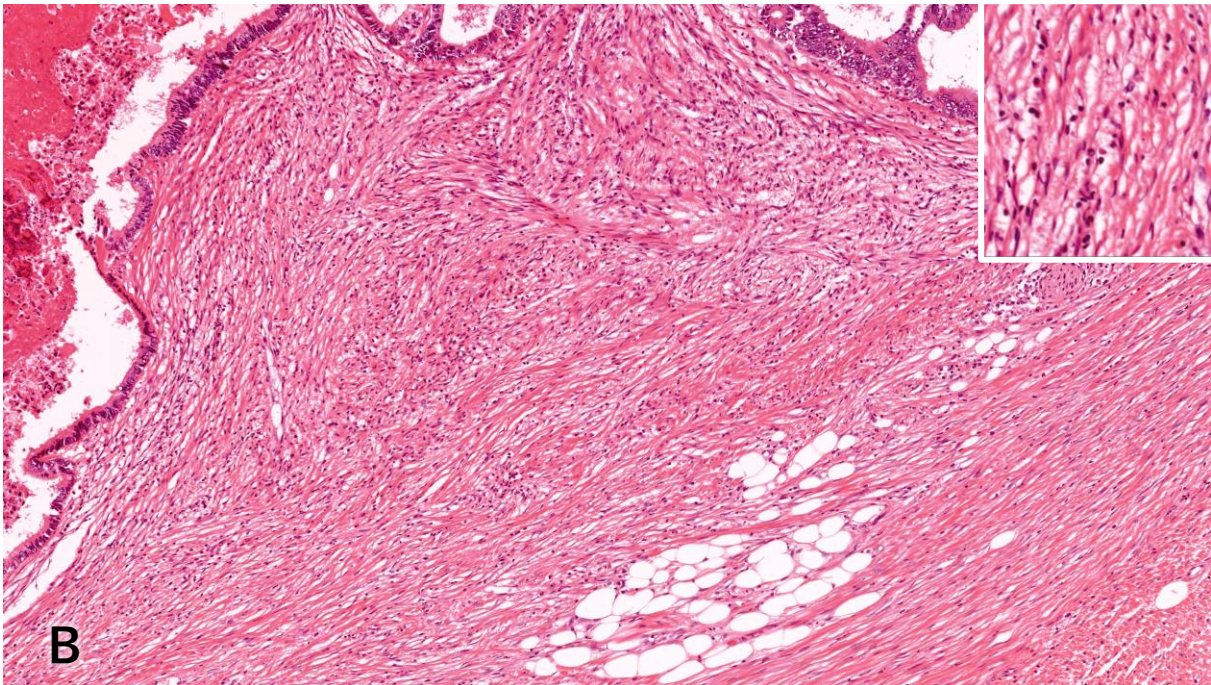
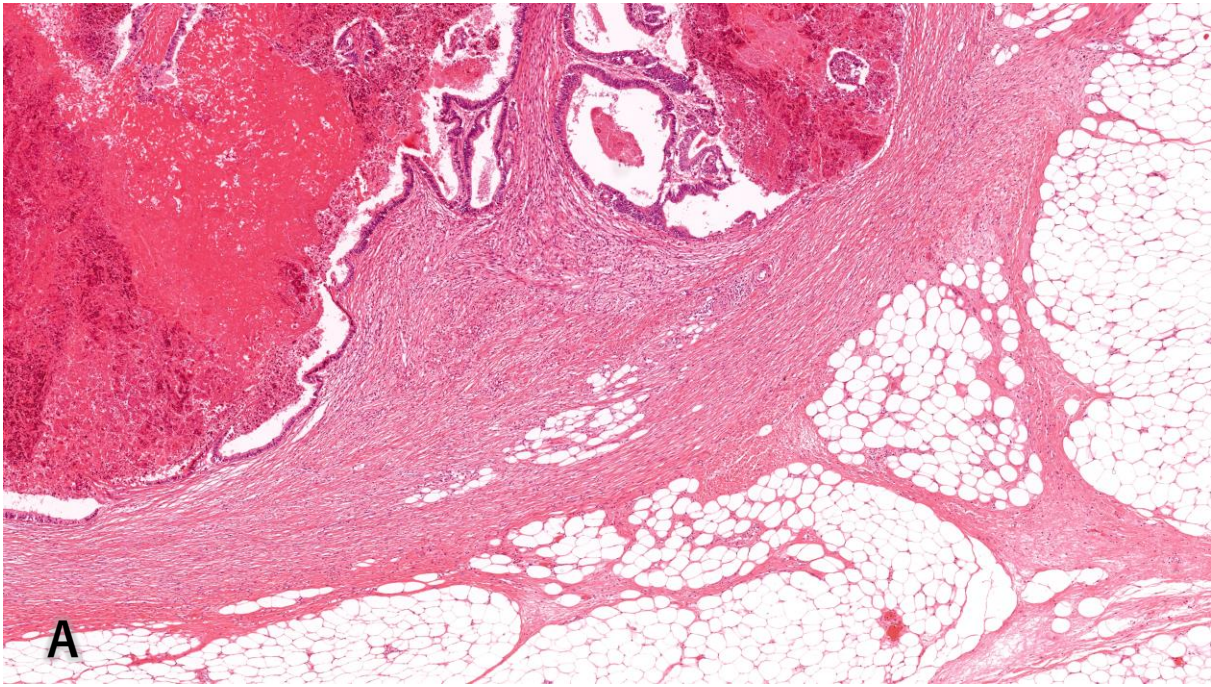
case 1



対物 4 倍

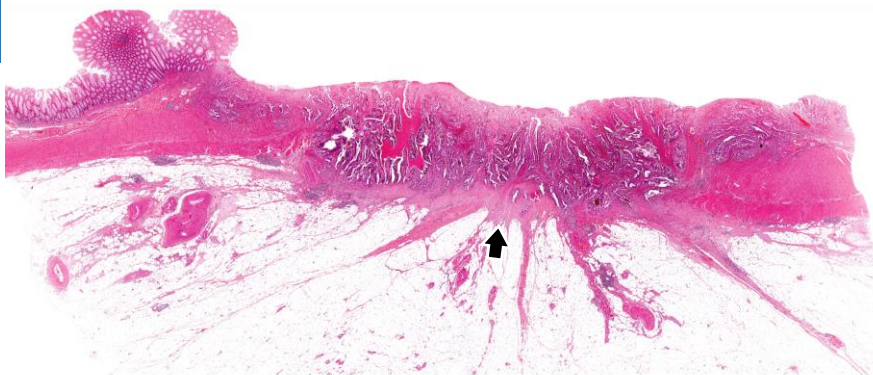
対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



Mature

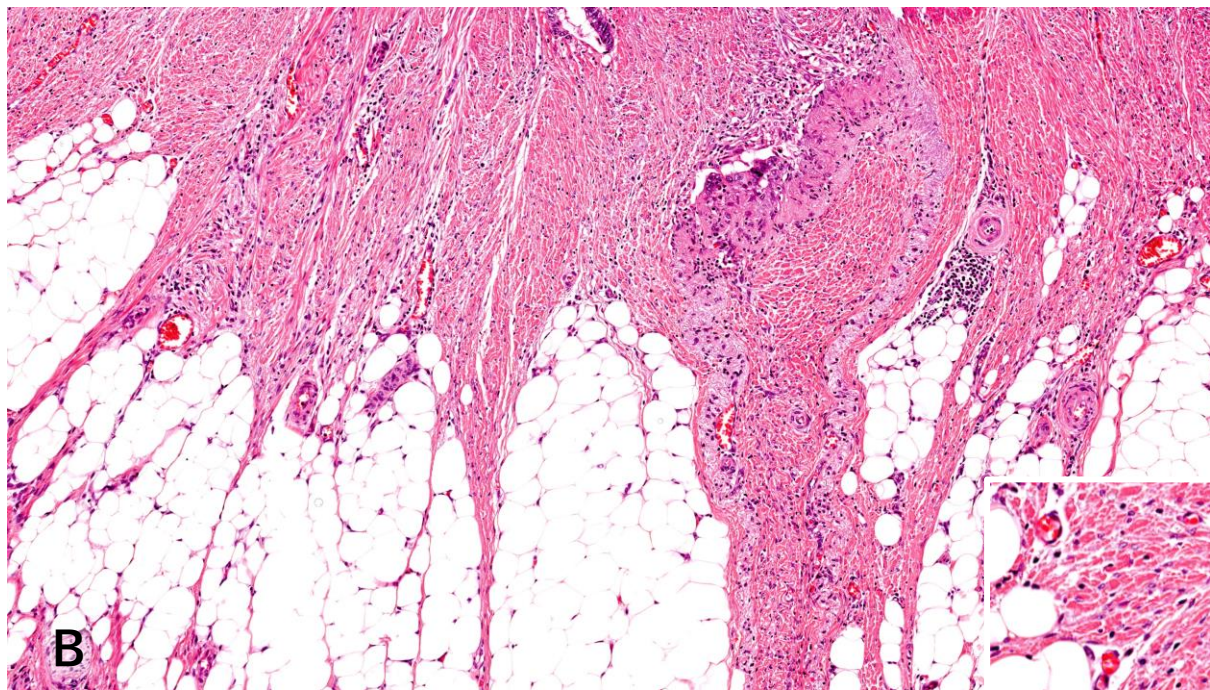
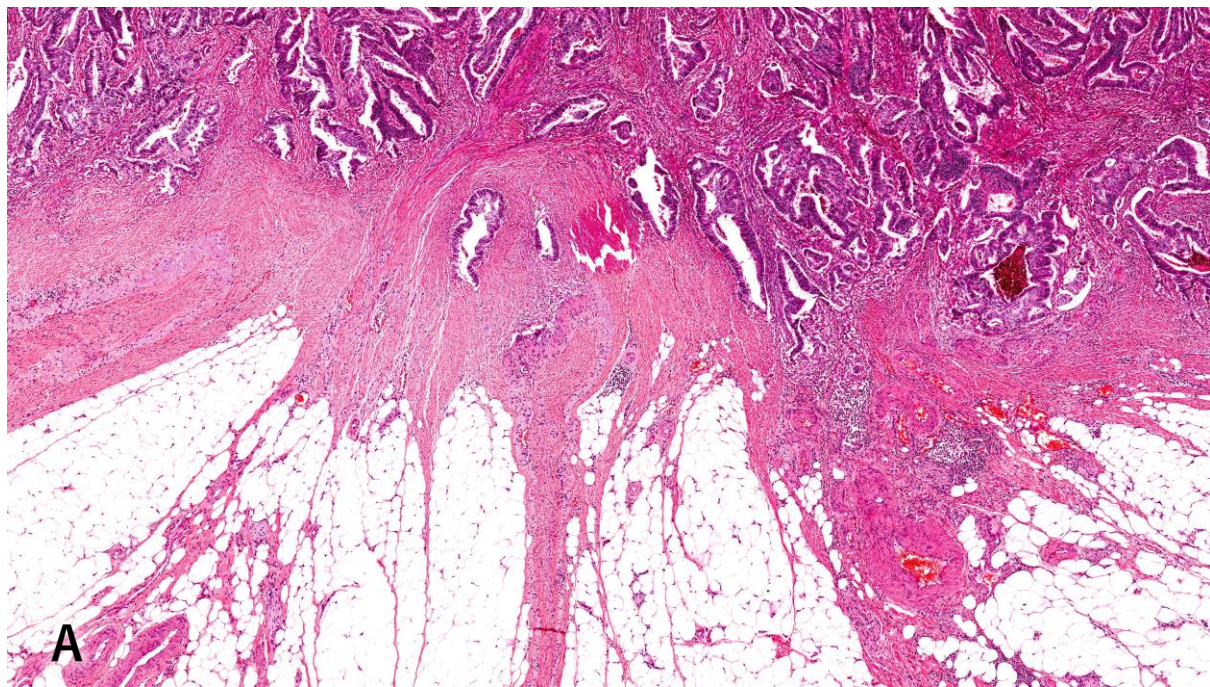
case 2



対物 4 倍

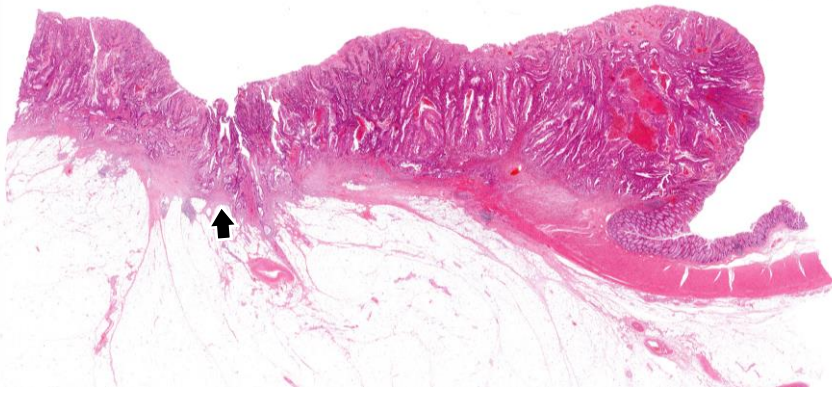
対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



Mature

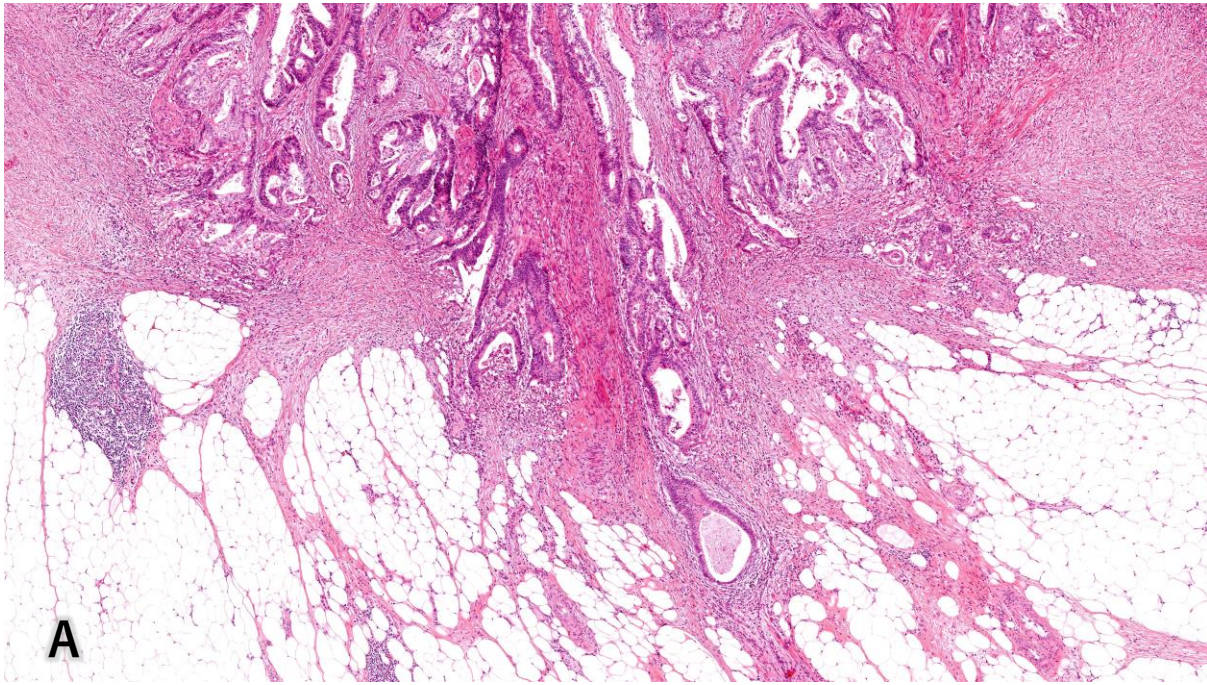
case 3



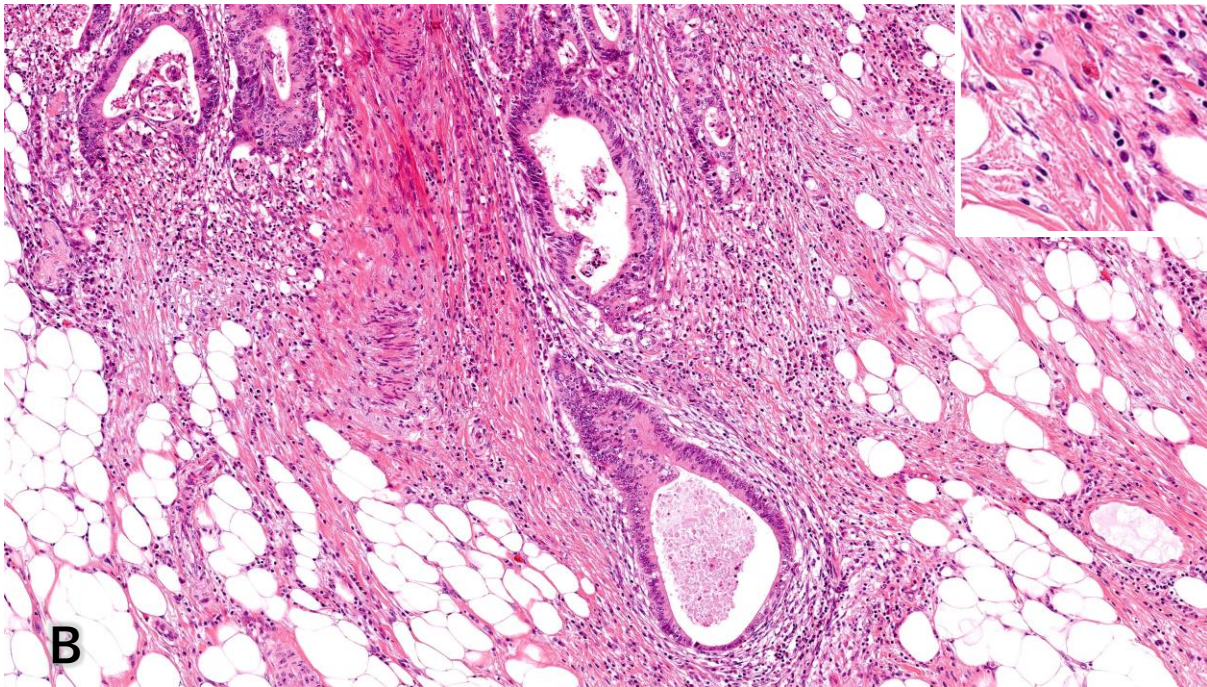
対物 4 倍

対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



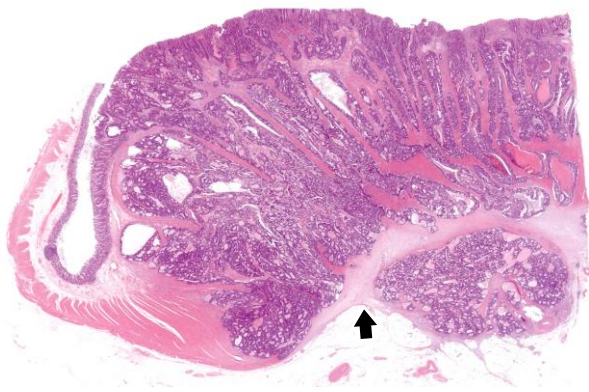
A



B

Mature

case 4

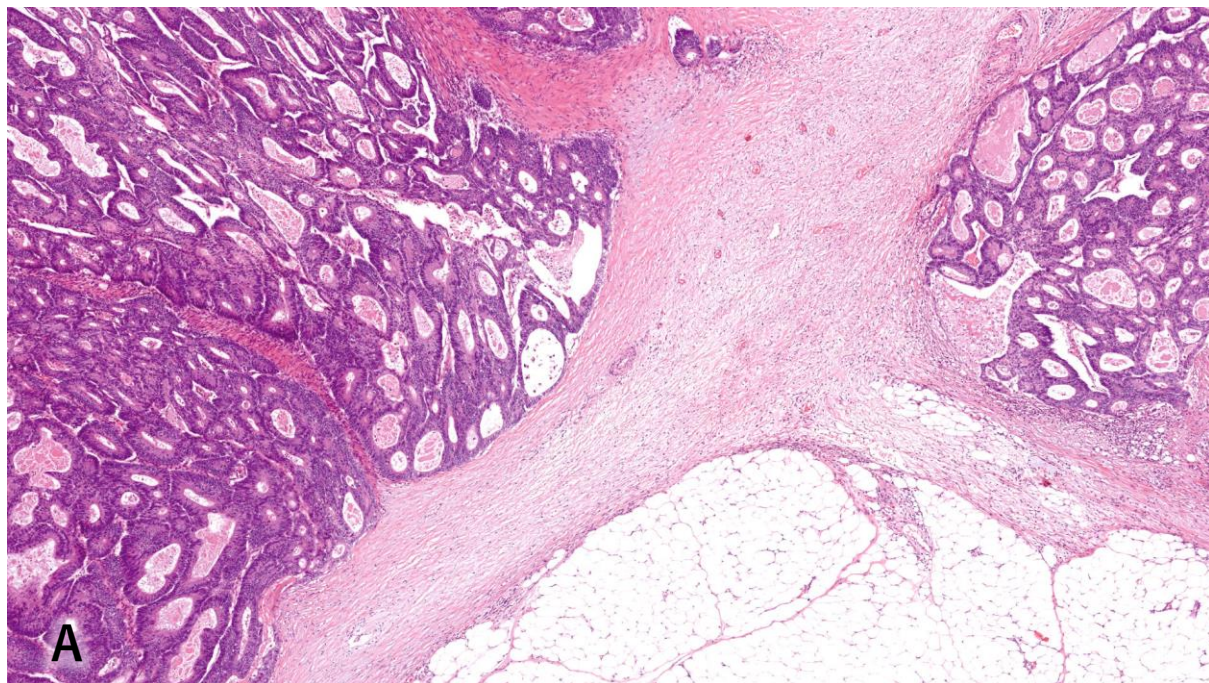


間質は疎であるが、明らかな間質 mucinがなく、keloid-like collagen を認めない。Matureと判定される。

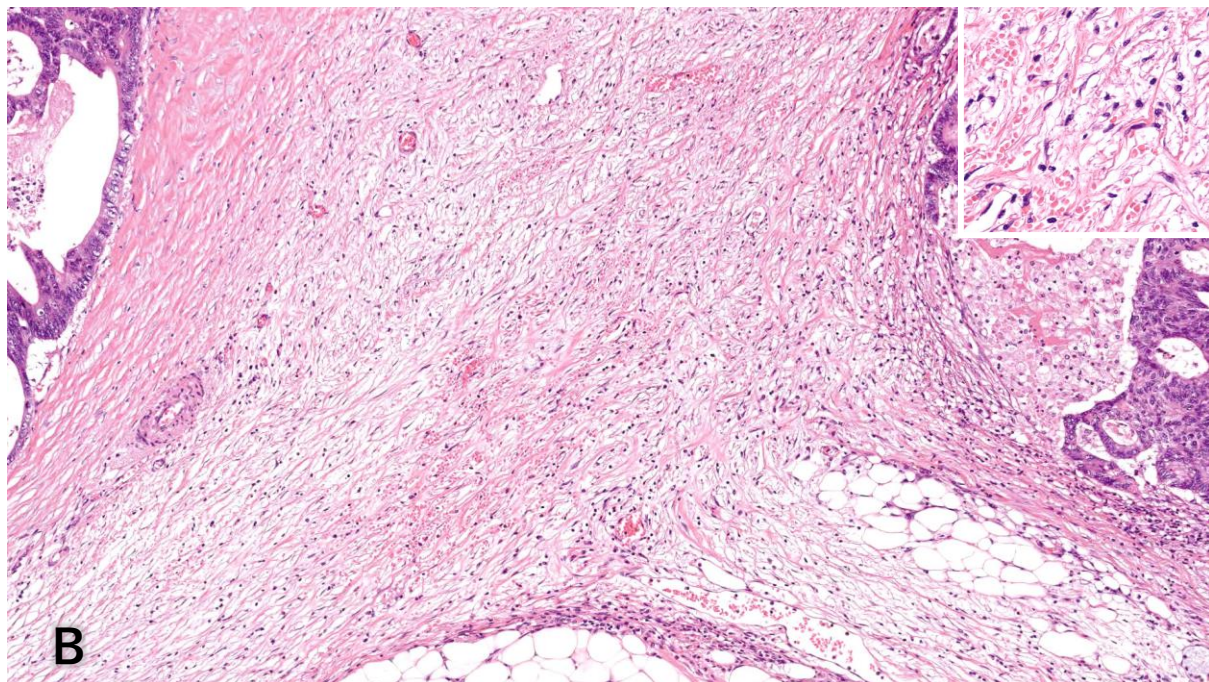
対物 4 倍

対物 10 倍

(拡大写真は対物 20 倍)



A



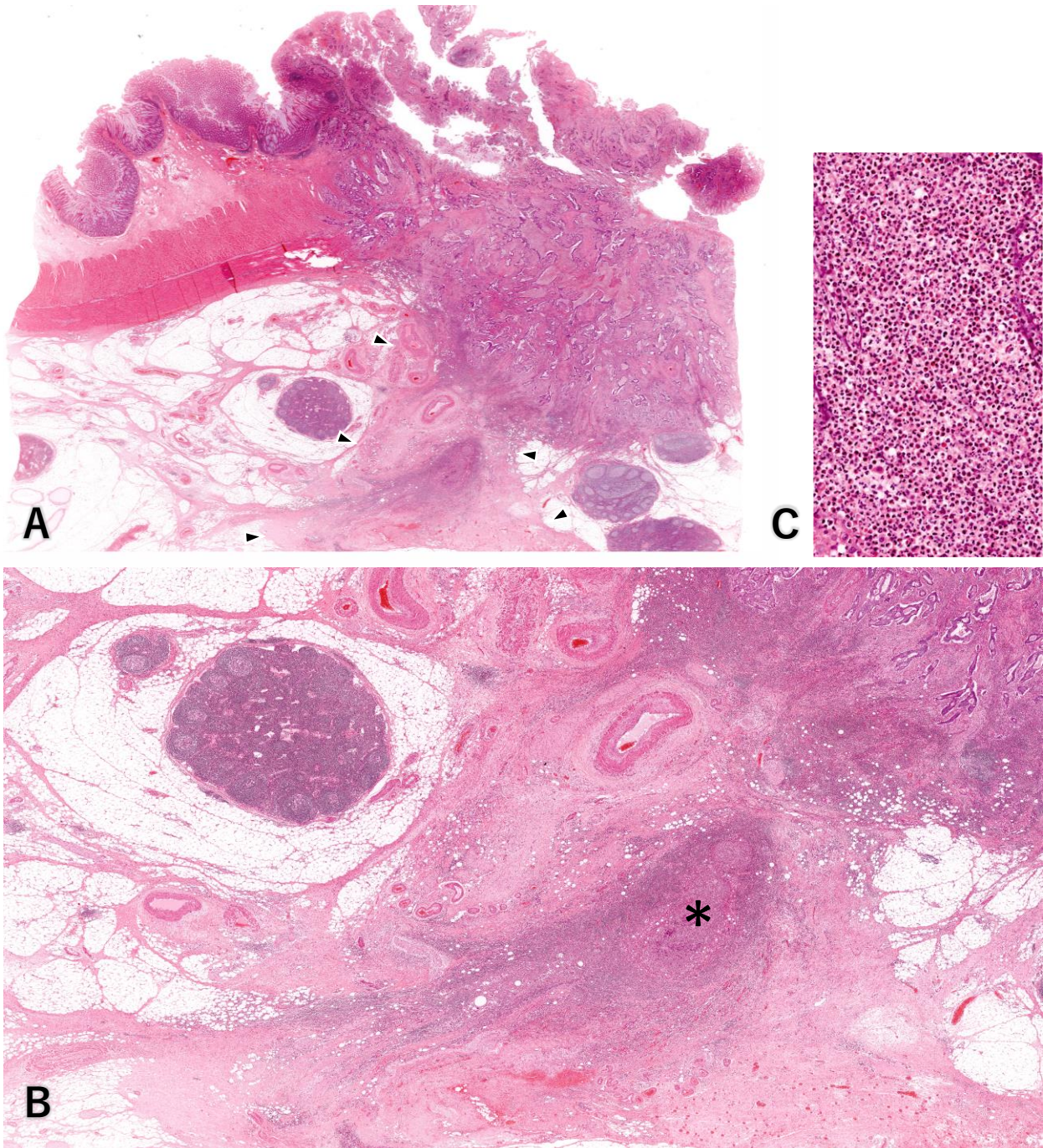
B

癌の発育とは関連がない病態（膿瘍・穿孔など）が成因となっている間質

癌の発育とは関連がない病態が成因となっている間質ではDR分類は評価しない。

下記の腫瘍ではdesmoplastic frontを超えて広範囲に線維化を認める（Aの三角で囲む範囲）。癌先進部との相対的な位置関係から癌の発育とは関連のない間質であることが窺われ、内部に膿瘍形成があることより（B, C）炎症に伴う線維化と判断される。この様な領域ではDR分類を評価しない。

A：ルーペ像；B：Aの三角部の拡大；C：Bの*部（対物40倍）



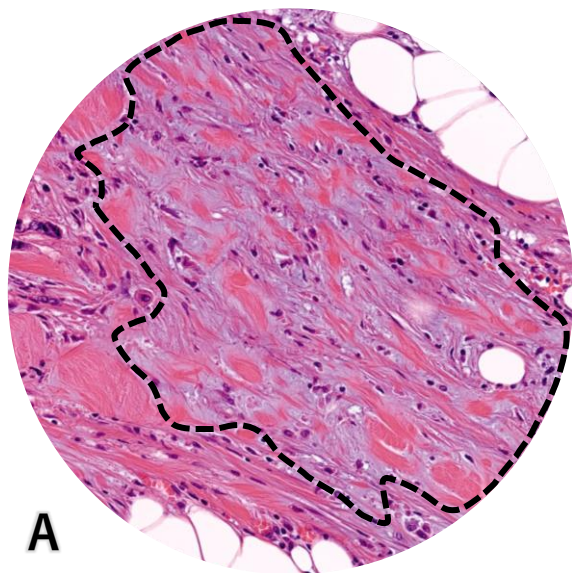
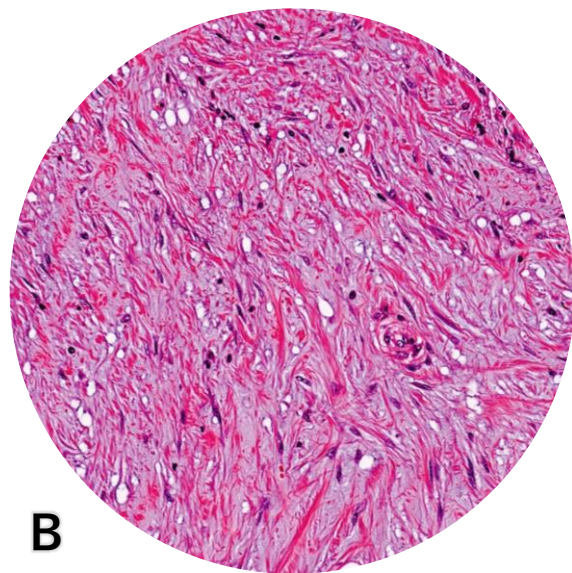
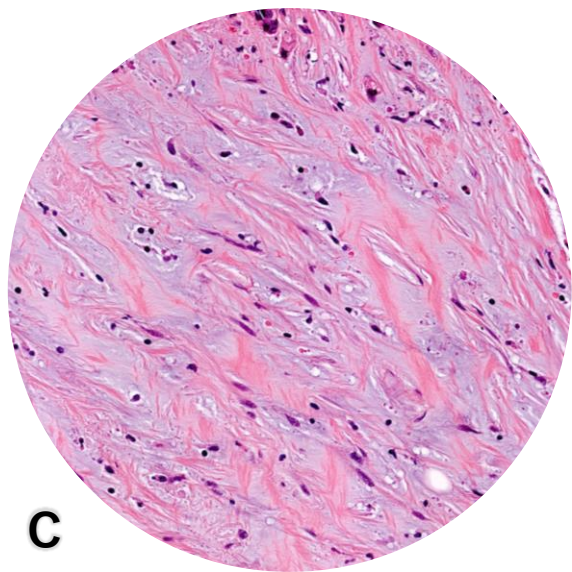
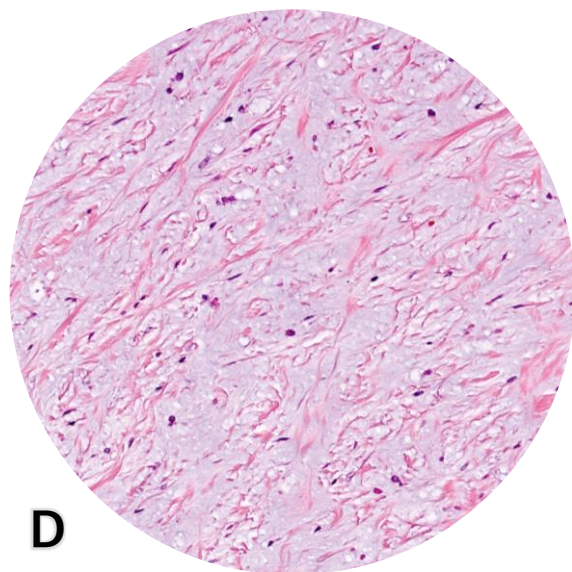
Immatureに分類するmyxoid間質の広さ

Immature の判定のためのmyxoid間質の広がり、対物40倍視野（直径0.5mm: 0.196mm²）^(注)を指標とする。すなわち、腫瘍内で最も広いmyxoid領域を評価し、これが**対物40倍視野**を満たす場合を Immature と判断する。

(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0.5 mm」の正円を想定して評価する。

A の腫瘍には間質mucinが存在するが、その領域（点線範囲）は対物40倍視野の広さに達しておらず、この所見をもって Immature とは判定しない。keloid-like collagenが存在し、Intermediate に相当する。一方、**B** ~ **D** の腫瘍はmyxoidな領域が対物40倍視野の全体を占めており、Immature と判定する。

A~D: 対物40倍視野（直径0.5mm: 0.196mm²）を表す

**A****B****C****D**

Intermediate に分類する keloid-like collagen の大きさ

keloid-like collagenはケロイドに特徴的なhyalinized collagen bundles に類似した膠原線維であり、幅が広く弱～中拡大で認識される。**線維幅の下限は 20 μ m**程度を目安とする。

A、B の腫瘍には、強拡大で観察するとヒアリン化を伴う微小な膠原線維片が観察されるが（拡大写真）、線維幅が20 μ mより小さいため、keloid-like collagenと判定しない。

A、B 共に対物10倍（拡大写真は四角部の拡大；barは20 μ m）

