

Stage II ハイリスクプロジェクト研究 病理説明会質疑応答集

1. 簇出 (tumor budding) について

Q1-1: 炎症が強くて膠原線維がなく炎症細胞に浮いているような場合には評価しない、ということでしょうか？

A1-1: その通りです。その内容をアトラスにも盛り込んでおります。

2. 低分化胞巣 (PDC) について

Q2-1: 低分化胞巣(PDC)について、5 個以上の集塊とのことですが、どのぐらいの大きさまで許容されますか？大きくても散在性の胞巣はあると思うのですが。

A2-1: 上限はありません。例えば、髄様癌などでは腺管を形成しない大きな癌胞巣が散在するように存在することがあります。そのような腫瘍では一視野内の胞巣の数は少なくなるので PDC の Grade は低くなります。

3. 簇出と PDC について

Q3-1: Budding と PDC の判定についての質問です。Budding は粘液内のものは数えないとのことですが、PDC アトラスの 8 頁で粘液癌における PDC として判定する A と判定しない B の写真において、A のほうで間質に接するような胞巣がありますが、これは Budding としては判定しないのでしょうか？

A3-1: 基本的に、粘液中に浮遊する癌胞巣については Budding としてカウントしません。しかしながら、粘液癌であっても粘液湖の周辺に存在し、浸潤・増殖の足場となる膠原線維が胞巣近傍に存在する癌胞巣は Budding と判定できると思います。

Q3-2: Budding や PDC で炎症が高度な場合は除外となっています。浸潤部で炎症をどの程度評価するか悩むことがあります。多少炎症があった場合はより積極的に budding を評価した方がよいか、あるいは炎症のほうを重視して評価しないほうがよいか、如何でしょうか？

A3-2: Budding 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巣」と定義しております。言い換えれば、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していると言えます。

ご指摘のとおり、高度な炎症細胞浸潤が存在し癌腺管の断片化が発生している領域では、Budding も PDC も判定対象領域から除外する必要がありますが、炎症細胞浸潤の程度は主観的な判断となってしまいます。

今回のアトラスでは、炎症が高度か否かをグレードに計上すべき簇出巣の判定基準とするのではなく、「浸潤の足場となる膠原線維性間質が単個癌細胞・小癌巣の周囲に存在するか否か」を基準に簇出巣を判定すると説明しております。足場となる膠原線維がないような場合には、“能動的”な単個化・小胞巣化ではない(=炎症や固定などの影響)と考えて、簇出巣とは判定しないという判断になります。

4. 対物 40 倍視野の低分化領域を指標とした最低分化度 (G3) について

Q4-1: 低分化粘液癌で粘液が多く、対物 40 倍を超える場合は G3 としますか？

A4-1: 粘液との相対比が低くても、腺管を作っていない低分化な癌巣が対物 40 倍視野を超える範囲に存在する場合は G3 とご判断下さい。

5. PDC および最低分化度(G3)の評価について

Q5-1: PDC および最低分化度の評価部位は浸潤先進部でよろしいでしょうか。それとも、PDC の評価部位は浸潤先進部であるが、最低分化度の評価部位は必ずしも浸潤先進部と限らず、腫瘍内の低分化成分存在部ならそこでよいのでしょうか。

A5-1: PDC が出現する部位も、限局的な低分化腺癌が出現する部位も、共に腫瘍の発育先進部であることが多いのでこの領域を重点的にご評価いただくことが肝要と存じますが、判定基準に腫瘍内部位の制限は設けてございません。例えば、該当の所見が腫瘍の中心部のみに存在していた場合には、この所見を判定結果にご反映下さい。

なお、「腫瘍の発育先進部を重点的に評価するが、判定基準に腫瘍内部位の制限はない」^{注)}という原則は、今回の4つの検討因子の全てに共通することです。

^{注)}DR 分類の評価部位は固有筋層外であり、粘膜下層・固有筋層の所見は評価対象外です。

6. Desmoplastic reaction (DR)について

Q6-1: *Desmoplastic reaction* の *Immature* の判定において紫にみえる色調も大事な項目と思います。HE 染色は施設毎に色調に差がありますが、色調の評価についてコツなどはありますか？

A6-1: 今回は各参加病理医には自施設の標本を評価して頂く予定です。施設により、染色性の違いに基づき色調は異なることはありますが、各施設において、普段診断している標本に対して、日常の病理診断で myxoid と判定している基準をそのまま使っていただくこととなりますので、問題ないと考えます。

Q6-2: Myxoid な間質においても、keloid-like collagen が存在する場合としない場合があると思いますが、その割合はどのぐらいでしょうか？

A6-2: Immature の判定に用いられる myxoid stroma は、それが領域性(対物 40 倍視野以上の広がり)をもって存在するかどうかで判定します。Keloid-like collagen の存在は immature の判定には加味されませんが、その領域内には存在することが多いと思います。

Q6-3: Keloid-like collagen ですが、20 μ m の幅を満たすことが重要とのことですが、micrometer などを用いて正確に測定した方がよいですか？背景のリンパ球などを指標にして測ってはいけませんか？

A6-3. 各病理医の先生方は、リンパ球や赤血球など、大きさを概算する指標をお持ちだと思いますのでそれをご利用下さい。もちろん接眼マイクロメータを用いていただいても、デジタル病理画像を参照可能な先生におかれましては、測定機能を利用していただいても結構です。

Q6-4: DR の 3 評価 (immature, intermediate, mature) は、一部でも該当するものがあればそれを採用するのでしょうか。つまり 3 評価のうち複数混在している hetero な症例がもしあれば、それはどう評価したらよろしいでしょうか。それとも、そのような hetero な症例はほとんどないでしょうか。

A6-4: Immature や Intermediate と判定される腫瘍においても、Myxoid 領域や Keloid-like collagen が存在しない領域がどこかに存在することは一般的であり、'heterogeneity' は大部分の腫瘍に存在するといえます。アトラスに提示しているフローチャート(以下)に従い判定頂くと、'heterogeneity' がある場合でも分類できます。

【DR 分類のフローチャート】

1. 判定基準を満たす(対物 40 倍 1 視野を超える)Myxoid stroma の領域があるか? →
<Yes>であれば「Immature」、<No>であれば Keloid-like collagen を探す
2. 判定基準を満たす(20 μ m 以上の幅のある線維束で、量は問わない)Keloid-like collagen があるか? →<Yes>であれば「Intermediate」、<No>であれば「Mature」

7. その他

Q7-1: 施設(病理医)により同一の病変に対する切り出し標本数がかなり違う可能性もあると思います。標本数が増えるほど各項目で所見が高悪性度寄りになり、施設間格差を生じうるのではないかと考えるのですが、そういったことはあるでしょうか? その場合何かしらのバイアスをかけて中央で調整されるのでしょうか?

A7-1: 各施設の日常診療で使用する標本を使用した結果を評価することを前提としています。ご指摘のとおり、作製される標本数には施設間差があると思いますが、中央での調整は考えておりません。今回の研究結果は、リアルワールドのデータとして施設間のばらつきも織り込み済みです。最大断面のプレパラートだけを用いた場合にもこの 4 因子が大腸癌の予後を分別するという過去の検討結果もあります。基本的に作製プレパラートの多寡を気にすることなくご評価いただければと思います。

Q7-2: 今回は各施設での判定であり、判定に迷う場合のみ、相談をする機会を設けるとのことですが、論文化したときに中央判定が必要だといわれる可能性はありませんか?

A7-2: どの程度の症例が該当するのかにもよりますが、判定が不安定なまま進めるよりは問題点を解決して進めた方が良いように思っており、相談の機会を設けたいと考えています。中央診断を行わない点については、論文では limitation に挙げて対応することを考えています。

Q7-3: 各アトラスを、大腸癌研究会のホームページからワンクリックで見られるようになりませんか？

A7-3: 大腸癌研究会のホームページ内に、各アトラスをアップしました。トップページ (<https://www.jscqr.jp/index.html>) の左側バナー「[病理関連の情報 病理アトラス](#)」内の「プロジェクト研究の病理アトラス」をご覧ください。または、プロジェクト研究のページからも参照頂けますのでご活用ください。

以上（回答者 上野秀樹、河内洋）
