

# pT1 (SM)大腸癌における低分化胞巣とリンパ節転移との関係

大内彬弘

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野

(指導: 味岡洋一教授)

Relation between Poorly Differentiated Clusters and Lymph Node Metastasis of pT1 (SM) colorectal carcinoma.

Akihiro Ohuchi

*Division of Molecular and Diagnostic Pathology,*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

*(Director: Prof. Yoichi AJIOKA)*

キーワード : pT1 (SM)大腸癌, 低分化胞巣, 簇出, リンパ節転移

別刷請求先 : 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野

大内彬弘

Reprint request to: Akihiro Ohuchi

Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

## 要旨

低分化胞巣は“間質浸潤を呈する癌胞巣の中で、5個以上の細胞から構成され、腺腔形成が乏しい癌胞巣”と定義され、大腸癌の予後不良因子の一つとされている。本研究では、低分化胞巣の pT1 (SM)大腸癌のリンパ節転移との関係を検討し、そのリンパ節転移リスク因子としての有用性について考察した。リンパ節郭清がなされたホルマリン固定外科切除大腸 pT1 (SM)癌 221 例を対象に、大腸癌取扱い規約に従い、癌の主組織型、SM 浸潤距離、脈管侵襲（リンパ管侵襲: Ly と静脈侵襲: V) の有無、簇出の Grade、低分化胞巣の出現の有無、を検索した。対象例のリンパ節転移率は 8.6% であった。低分化胞巣は 221 例中の 102 例 (46.2%) に認められた。各病理組織因子とリンパ節転移との相関では、単変量解析で Ly、簇出、低分化胞巣がリンパ節転移と有意に相関していた ( $P < 0.0001$ ,  $P = 0.027$ ,  $P < 0.0001$ )。多変量解析では、Ly と低分化胞巣のみが独立したリンパ節転移リスク因子であった ( $P = 0.021$ ,  $P = 0.013$ )。各病理組織因子と低分化胞巣との相関では、SM 浸潤距離 1,000 $\mu$ m 以上、Ly 陽性、簇出 Grade 2/3 の病変で、有意に低分化胞巣出現頻度が高かった (全て  $P < 0.001$ )。低分化胞巣が出現していた 102 例では、67.6% で簇出と出現部位が重複していた。重複例は、簇出 Grade1 で 56.5%、Grade 2/3 で 90.0% であり、簇出 Grade 2/3 で有意に低分化胞巣との重複頻度が高かった ( $P = 0.0005$ )。低分化胞巣は HE 染色標本でも評価が容易であり、免疫染色等の併用も不要であることから、pT1 (SM)大腸癌のリンパ節転移を予測する簡便かつ正確性、再現性の高い病理組織因子として有用と考えられた。また、簇出と密接な関連があることから、低分化胞巣は簇出の代用になりうる可能性があると同時に、癌組織型の最低分化度も代表しうる組織因子である可能性も示唆された。これらのことから、癌の組織型と簇出の 2 因子を包括し、pT1 (SM)大腸癌のリンパ節転移予測病理組織因子の軽減にも寄与することが期待される。

## 緒言

内視鏡的に完全切除がなされた大腸粘膜下層浸潤癌 (以下 pT1 (SM)癌)に対しては、リンパ節転移リスクを考慮した治療法の選択が行われる。pT1 (SM)癌の 10%前後にはリンパ節転移があるため<sup>1-4)</sup>、それらに対してはリンパ節郭清を伴う腸切除が必要となる。pT1 (SM)癌の病理組織学的リンパ節転移リスク因子としては、癌の組織型<sup>5-7)</sup>、粘膜下層浸潤距離<sup>8-10)</sup>、脈管侵襲<sup>5-7)</sup>、簇出<sup>7,12)</sup>が報告されおり、日本の大腸癌治療ガイドライン<sup>13)</sup>では、内視鏡的完全切除 pT1 (SM)癌で、①癌の組織型が低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌、②SM 浸潤度が 1,000 $\mu$ m 以上、③脈管侵襲陽性、④簇出 grade 2/3、のいずれかの因子が認められる場合は、追加腸切除を考慮するとしている。

大腸癌治療ガイドラインによる治療方針は国内で広く受け入れられているが、治療方針を左右する病理組織因子の判定については、いくつかの課題が残されている<sup>14)</sup>。癌の組織型診断については、大腸癌取扱い規約<sup>15)</sup>に準じて主組織型とするのか、あるいは分化度の最も低いものを採用するか

ついて明記されていない。脈管侵襲にはリンパ管侵襲(lymphatic invasion:以下 Ly)と静脈侵襲(venous invasion: 以下 V)とがあるが、通常の病理組織診断に用いられるヘマトキシリン・エオジン染色(以下 HE 染色)標本では、脈管侵襲の判定が困難な場合が多く、病理医間での診断の一致率は必ずしも高くない<sup>16-18)</sup>。簇出は、“癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣”と定義され<sup>19)</sup>、HE染色標本で判定することが原則である<sup>20)</sup>。しかし、サイトケラチン免疫染色との比較では、HE染色標本で判定される簇出は過小評価されている可能性が指摘されている<sup>21-23)</sup>。

低分化胞巣は、“間質浸潤を呈する癌胞巣の中で、5個以上の細胞から構成され、腺腔形成が乏しい癌胞巣”と定義され<sup>24)</sup>、大腸癌の予後不良因子の一つとされている<sup>25, 26)</sup>。低分化胞巣は、HE染色標本での診断が容易であることから、病理診断の正確性や再現性に優れた新たなリンパ節転移リスク因子として期待されるが、pT1 (SM)癌のリンパ節転移との関係を検討した研究は必ずしも多くない<sup>27-30)</sup>。本研究では、低分化胞巣のpT1 (SM)癌のリンパ節転移との関係を検討し、そのリンパ節転移リスク因子としての有用性について考察した。

## 対象と方法

### 対象

2000～2009年までに新潟大学臨床病理学分野(旧第一病理学教室)で病理診断がなされたリンパ節郭清を伴う外科切除ホルマリン固定大腸pT1 (SM)癌221例を対象とした。術前に内視鏡的治療や放射線治療、薬物療法がおこなわれた症例、他に粘膜下層以深へ進行した癌を併発した症例、家族性大腸腺腫症および臨床的にリンチ症候群が疑われる症例、炎症性腸疾患合併例は対象から除外した。病変の全割階段切片パラフィン包埋ブロックからHE染色標本を作製し、病理組織学的検索を行った。

### 検討項目

大腸癌取り扱い規約<sup>15)</sup>に従い、癌の肉眼型、大きさ、組織型、SM浸潤距離、簇出をHE染色標本を用いて評価した。その上で、肉眼型はtype 0-Ip(有茎性)とそれ以外に分けた。組織型は主組織型を採用し、乳頭腺癌・管状腺癌(高分化・低分化)・髓様癌を分化型、低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌を未分化型とした。SM浸潤距離は1,000 $\mu$ m未満と1,000 $\mu$ m以上とに分けた。脈管侵襲はLyとVに分けて評価した。簇出(癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣)(図1)は、Grade 1(20x10倍視野の簇出個数が0～4個)とGrade 2/3(同5個以上)とに分けた。

低分化胞巣は“間質浸潤を呈する癌胞巣内で、5個以上の細胞から構成され、腺腔形成が乏しい癌胞巣”（図2）と定義し<sup>24)</sup>、低分化胞巣の出現が最も高度な領域を選択し、20x10倍視野当たりの低分化胞巣の個数をカウント<sup>24)</sup>したが、検討データとしては、出現個数に関わらず“なし”か“あり”かに2分した。判定の細則については第75回大腸癌研究会（2011年、東京）の演題募集要項に示された基準に従った<sup>31)</sup>。すなわち、①細胞質内小腺腔（intracytoplasmic lumina）<sup>32)</sup>等の微小腺腔のみを有するもの、micropapillar adenocarcinoma<sup>26, 33)</sup>の形態を示すものは、低分化胞巣に含める。②明かな脈管内の低分化胞巣、大量の粘液（粘液湖）に浮遊する癌胞巣、壊死・変性や炎症細胞浸潤のために腺管が断片化した結果生じた小塊状の癌胞巣、は低分化胞巣とはしない（図3）。

### 3. 統計解析

病理学的因子とリンパ節転移との相関については、Pearsonの相関係数、 $\chi^2$ 検定もしくはFisherの正確性検定を用いた。これら単変量解析で有意差を認められた因子については多重ロジスティックス回帰分析を行った。P値<0.05を有意差ありとした。統計解析にはEZR version 1.54 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)を用いた。

## 結果

### 1. pT1(SM)癌の臨床病理学的因子とリンパ節転移（表1, 2）

対象症例221例のリンパ節転移陽性率は8.6%（19/221）であった（表1）。低分化胞巣は46.2%（102/221）に認められた。低分化胞巣が出現していた102病変の低分化胞巣数は、平均5.6個、中央値3個、範囲1~31個であった（データ非表示）。単変量解析では、Ly、簇出、低分化胞巣の3因子のみが、リンパ節転移と有意に相関していた（ $P<0.0001$ ,  $P=0.027$ ,  $P<0.0001$ ）。大腸pT1(SM)癌のリンパ節転移リスク因子とされる癌組織型、SM浸潤距離、静脈侵襲はリンパ節転移と有意な相関がなかったが、SM浸潤距離1,000 $\mu$ m未満の病変にはリンパ節転移は無かった。単変量解析で有意差があった3因子を用いた多重ロジスティックス回帰分析では、Lyと低分化胞巣のみがリンパ節転移リスク独立因子として残った（表2）。

### 2. 病理組織因子と低分化胞巣の出現との相関（表3）

SM浸潤距離、Ly、簇出と低分化胞巣の出現との間には有意な相関があった（いずれも $P<0.0001$ ）。SM浸潤距離が1,000 $\mu$ m以上の症例で49.7%（98/197）、Ly陽性の症例で66.0%（66/100）、簇出Grade 2/3の症例で91.7%（33/36）に低分化胞巣を認めた。主組織型、Vと低分化胞巣の出現は相関していなかった（表3）。

### 3. 低分化胞巣と簇出の出現部位の関係 (表 4, 図 4)

低分化胞巣が出現していた 102 例を対象とした。低分化胞巣と簇出の出現部位が重複していたものは 67.6% (69/102)であった。簇出の Grade 別に分けると Grade 1 で重複例が 56.5% (39/69)であったのに対し、Grade 2/3 では重複例は 90.0% (30/33)であり、簇出 Grade 2/3 で有意に低分化胞巣との重複頻度が高かった ( $P=0.0005$ ) (図 4)。

## 考察

大腸癌治療ガイドライン (以下ガイドライン)<sup>13)</sup>による内視鏡的完全切除 pT1 (SM)癌の治療方針は、国内では広く受け入れられている。しかし、治療方針を左右する病理組織因子の判定については解決すべき課題がいくつか残されている<sup>14)</sup>。

課題の第一は、癌の組織型診断である。癌は必ずしも単一の組織型から構成される訳ではなく、様々な組織型・分化度の癌が混在していることが少なくない。外科切除 pT1 (SM)癌 702 例を検討した佐藤<sup>35)</sup>の報告では、主組織型が分化型 (乳頭腺癌・管状腺癌)であったものは全体の 96.9%と圧倒的多数を占めたが、その 24.2%では未分化型 (低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌)成分を併存したとしている。リンパ節転移を含む癌の悪性度は、分化度のより低い成分に規定されるが、ガイドラインでは、癌の組織型を大腸癌取扱い規約<sup>15)</sup>に準じて主組織型とするか、あるいは分化度の最も低いものを採用するかについて明記されていない。WHO 分類ではより分化度の低い組織型で癌の grading を行うとしており<sup>26)</sup>、これまでの pT1 (SM)癌のリンパ節転移を検討した欧米の研究も最も低い分化度を採用している<sup>1, 5, 6, 34)</sup>。癌の組織型を主組織型とするか、最低分化度とするかについては、今後の検討と、病理医間でのコンセンサスが必要と考えられている。

課題の第二は、脈管侵襲と簇出判定の正確性と再現性である。脈管侵襲はリンパ管侵襲 (Ly)と静脈侵襲 (V)からなるが、κ値からみた HE 染色標本による病理医間の診断一致率は Ly で 0.57<sup>17)</sup>、0.216<sup>18)</sup>、V で 0.4<sup>17)</sup>、0.524<sup>18)</sup>であり、高いものではない。脈管侵襲の判定精度や再現性の向上には、D2-40 免疫染色 (Ly の判定)<sup>36)</sup>や弾性線維染色 (V の判定)<sup>37)</sup>の併用が寄与するものと期待され、ガイドラインでもこうした特殊染色の併用が推奨されている<sup>13)</sup>。他方、簇出についても、単個の癌細胞を、核が腫大した線維芽細胞や血管内皮細胞、組織球、芽球化したリンパ球、神経節細胞、リンパ管侵襲像などと鑑別することは必ずしも容易ではない<sup>14)</sup>。HE 染色標本による簇出の判定は、サイトケラチン免疫染色に比べ過小評価されており、サイトケラチン免疫染色による評価を推奨する研究<sup>21-23)</sup>もある。一方で、サイトケラチン免疫染色では癌胞巣を構成する癌細胞の数が不明確となること、破壊された癌腺管の細胞質断片やアポトーシスとの鑑別できない、ことなどから、現在は簇出判定にサイトケラチン免疫染色は推奨されていない<sup>20)</sup>。従って、簇出は HE 染色標本で

正確な判定を行う必要があり、そのためには病理医のトレーニングや判定基準のコンセンサスを得てゆく必要がある。

簇出の定義が“単個または5個未満の癌胞巣”であるのに対し、低分化胞巣は“5個以上の細胞からなる癌胞巣”と定義され、簇出に比べ HE 染色標本による評価は容易であり、脈管侵襲とは異なり判定のための免疫染色の併用は不要である(図2)。本研究結果では、pT1 (SM)癌の46.2% (102/221)に低分化胞巣を認めた(表1)。多変量解析を用いた病理学的因子とリンパ節転移との相関の解析では、低分化胞巣の出現とLyのみが独立した転移リスク因子であった(表2)。pT1 (SM)癌を対象としたこれまでの報告でも、多変量解析で低分化胞巣は独立したリンパ節転移リスク因子であり<sup>27-30)</sup>、低分化胞巣は pT1 (SM)癌のリンパ節転移を予測する簡便かつ正確性、再現性の高い病理組織因子として有用であると考えられる。また、低分化胞巣の出現は、SM 浸潤距離 1,000 $\mu$ m 以上、Ly 陽性、簇出 Grade2/3 病変で有意に高頻度であったことから(表3)、癌の進展やリンパ管侵襲能、局所での脱分化とも関連している因子と考えられた。特に簇出との関係では、低分化胞巣を認めた102病変中69病変(67.6%)では簇出も重複して出現しており、簇出の程度が高いもの(Grade 2/3)ほど低いもの(Grade 1)に比べ重複頻度が高かった(表4)(図4)。これらのことから低分化胞巣と簇出とは密接な関連があり、低分化胞巣は簇出の代用になりうる可能性が示唆される<sup>27)</sup>。

本研究結果では、大腸 pT1 (SM)癌のリンパ節転移リスク因子とされる主組織型(未分化型:低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌)、SM 浸潤距離(1,000 $\mu$ m 以上)はリンパ節転移と有意な相関を示さなかった(表1)。SM 浸潤距離については、1,000 $\mu$ m 未満症例が10.9% (24/221)のみであり、サンプルサイズが十分でなかった可能性があるが、SM 浸潤距離 1,000 未満でリンパ節転移を来した症例はなかった。組織型についても、リスク因子である未分化癌が1.4% (3/221)と少数であったことによるバイアスが係っている可能性は否定できないが、主組織型をリンパ節転移リスク因子として採用していることに起因している可能性がある。癌の組織型をリンパ節転移リスクに組み込むのであれば、欧米のように最低分化度を採用<sup>1, 5, 6, 34)</sup>するべきと考えられる。低分化胞巣は、癌の組織型の観点からは低分化腺癌であり、最低分化度を代表している因子とも解釈することができる。このことから、低分化胞巣は簇出のみならず、癌組織型の最低分化度も代表しうる病理組織因子である可能性も示唆される。癌の生物学的悪性度(リンパ節転移、予後など)を予測する病理組織因子には正確性と再現性が要求されると同時に、可能な限り少ない因子であることが望ましい。予測因子が増えることにより、病理医間での均霑化・標準化が困難になるからである。こうした観点から、低分化胞巣は、癌の組織型と簇出の2因子を包括し、pT1 (SM)大腸癌のリンパ節転移予測病理組織因子の軽減にも寄与することが期待される。

## 結論

低分化胞巣は、pT1 (SM)大腸癌のリンパ節転移に関して独立したリスク因子であった。低分化胞巣は HE 染色標本での判定が容易であり、pT1 (SM)大腸癌のリンパ節転移を予測する簡便かつ正確性、再現性の高い病理組織因子として有用と考えられる。また、低分化胞巣は簇出の代用になり、癌組織型の最低分化度を代表する因子になりうる可能性も示唆され、pT1 (SM)大腸癌のリンパ節転移予測病理組織因子の軽減にも寄与することが期待される。

## 謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導頂きました新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野 味岡洋一教授に深謝いたします。また、標本作製、免疫染色、遺伝子解析等の協力頂きました同分野職員（山口尚之、佐藤彩子、小林和恵）の皆様に深謝いたします。

## 文献

- 1) Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenogliopreiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessement of lymph node metastatic potential. *Cancer* 64: 1937-1947, 1989.
- 2) 小平進, 八尾恒良, 中村恭一, 渡辺英伸, 丸山雅一, 牛尾恭輔, 下田忠和, 岩下明德. sm 癌細分類からみた転移性大腸 s m 癌の実態. アンケート調査集計報告. *胃 と腸* 29: 1137-1142, 1994.
- 3) Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Disease* 15:788-97, 2013.
- 4) Freeman HJ. Early stage colon cancer. *World J Gastroenterol* 19:8468-73, 2013.
- 5) Shatney CH, Lober PH, Gilbertsen VA, Sobin H. The treatment of pedunculated adenomatous colorectal polyp with focal cancer. *Surg Gynecol Obstet* 139: 845-850, 1974.
- 6) Wolff WI and Shinya H. Definitive treatment of "malignant" polyps of the colon. *Ann Surg* 182: 516-524, 1975.
- 7) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 127:385-394, 2004.
- 8) 岡部聡. 大腸 s m 癌の転移のリスクファクターに関する検討. *大腸肛門誌* 47: 564-575,

1994.

- 9) 小林正明, 渡辺英伸, 前尾征吾, 味岡洋一, 吉田光宏, 斎藤英俊, 人見次郎, 須田武保. 大腸 s m 癌の新しい s m 浸潤度分類からみた組織異型度・発育先進部簇出像と脈管侵襲・リンパ節転移との相関. 胃と腸 29: 1151-1160, 1994.
- 10) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe H, Watanabe T, Muto T, Nagasako K. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. J Gastroenterol 39: 534-543, 2004.
- 11) Christie JP. Malignant colon polyps-cure by colonoscopy or colectomy? Am J Gastroenterol 79: 543-547, 1984.
- 12) Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, Nemoto T, Fujimori T, Iwashita A, Ajioka Y, Ochiai A, Ishiguro S, Shimoda T, Mochizuki H, Kato Y, Watanabe H, Koike M, Sugihara K. 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. Modern Pathol 28: 872-879, 2015.
- 13) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 2019 年版. 東京. 金原出版, 2019.
- 14) 味岡洋一. 4. 早期大腸癌の病理 2) pSM 癌の治療方針 (大腸癌治療ガイドライン 2005/2009). 胃と腸 45: 679-688, 2010.
- 15) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約第 9 版. 東京. 金原出版, 2018.
- 16) Harris EI, Lewin DN, Wang HLL, Lauwes GY, Srivastava A, Shyr Y, Shakhtour B, Revetta F, Washington MK. Lymphovascular Invasion in Colorectal Cancer. An Interobserver Variability Study. Am J Surg Pathol 32: 1816-1821, 2008.
- 17) 下田忠和, 谷口浩和, 池上雅博, 味岡洋一, 河内洋, 九嶋亮治. 転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価－判定の精度管理を目指して－. 大腸疾患 NOW 2010, 日本メディカルセンター, 東京, 133-141, 2010.
- 18) Kojima M, Shimazaki H, Iwaya K, Kage M, Akiba J, Ohkura Y, Horiguchi S, Shomori K, Kushima R, Ajioka Y, Nomura S, Ochiai A. Pathological diagnostic criterion of blood and lymphatic vessel invasion in colorectal cancer: a framework for developing an objective pathological diagnostic system using the Delphi method, from the pathology working group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. J Clin Pathol 66: 551-558, 2013.
- 19) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse



- outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterol* 127: 385-394, 2004.
- 20) Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, El Zimaity H, Flejou JF, Hansen TP, Hartmann A, Kakar S, Langner C, Nagtegaal I, Puppa G, Riddell R, Ristimaki A, Sheahan K, Smyrk T, Sugihara K, Terris B, Ueno H, Vieth M, Zlobec I, Quirke P. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathol* 30: 1299-1311, 2017.
- 21) Kazama S, Watanabe T, Ajioka Y, Kanazawa T, Nagawa H. Tumour budding at the deepest invasive margin correlates with lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer detected by anticytokeratin antibody CAM5.2. *Br J Cancer* 94: 293-298, 2006.
- 22) 河内洋, 江石義信, 小池盛雄. 大腸 SM 癌の病理診断とその問題点. 簇出 tumor budding/ sprouting. *胃と腸* 44: 1249-1254, 2009.
- 23) Okamura T, Shimada Y, Nogami H, Kameyama H, Kobayashi T, Kosugi S, Wakai T, Ajioka Y. Tumor Budding detection by immunohistochemical staining is Not superior to hematoxylin and eosin staining for predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer. *Dis Colon and Rectum* 59: 369-402, 2016.
- 24) Ueno H, Hashiguchi N, Kajiwara Y, Shinto E, Shimazaki H, Kurihara H, Mochizuki H, Hase K. Proposed objective criteria for "grade 3" in early invasive colorectal cancer. *Am J Clin Pathol* 134: 312-322, 2010.
- 25) Barresi V, Bonetti LR, Ieni A, Caruso RA, Tuccari G. Poorly differentiated clusters: clinical impact in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 16: 9-15, 2017.
- 26) WHO Classification of Tumours Editorial Board: Digestive System Tumours. 5th ed, International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp163-169, 2019.
- 27) 吉井新二, 久須美貴哉, 野島正寛, 塚越洋元, 奥田博介, 鈴木康弘, 藤田昌宏. 大腸 SM 癌における低分化胞巢の臨床的意義. *日本大腸肛門病会誌* 65: 301-306, 2012.
- 28) Barresi V, Branca G, Ieni A, Reggiani Bonetti L, Baron L, Mondello S, Tuccari G. Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer. *Virchows Arch* 464: 655-662, 2014.
- 29) Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo SE, Tanaka M, Akagi Y, Suto T, Nagata S, Matsuda K, Komori K, Yoshimatsu K, Tomita Y, Yokoyama S, Shinto E, Nakamura T, Sugihara K. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. *J Gastroenterol* 49: 1314-1323, 2014.

- 30) Yim K, Won DD, Lee IK, Oh ST, Jung ES, Lee SH. Novel predictors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 23: 5936-5944, 2017.
- 31) 第75回大腸癌研究会ホームページ : <http://jsccr.umin.jp/75/boshu1.html>.
- 32) Battifora H. Intracytoplasmic lumina in breast carcinoma. *Arch Pathol* 99: 614-617, 1975.
- 33) Lee HJ, Eom DW, Kang GH, Han SH, Cheon GJ, Oh HS, Han KH, Ahn HJ, Jang HJ, Han MS: Colorectal micropapillary carcinomas are associated with poor prognosis and enriched in markers of stem cells. *Mod Pathol* 26: 1123-1131, 2013.
- 34) Netzer P, Foster C, Biral R, Ruchti C, Neuweiler J, Stauffer E, Schoenegg R, Maure C, Huesler J, Halter F, Schmassmann A. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyp. *Gut* 43: 66-674, 1998.
- 35) 佐藤裕美. 内視鏡的摘除大腸pSM癌の治療方針に関する病理学的研究. *新潟医学会誌* 130: 163-175, 2016.
- 36) Walgenbach-Bruenagel G, Tolba RH, Varnai AD, Bollmann M, Hirner A. Detection of lymphatic invasion in early stage primary colorectal cancer with the monoclonal antibody D2-40. *Eur Surg Res* 38: 438-444, 2006.
- 37) Roxburgh CSD, McMillan DC, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, Foulis AK. Elastica Staining for Venous Invasion Results in Superior Prediction of Cancer-Specific Survival in Colorectal Cancer. *Ann Surg* 252: 989-997, 2010.

## 図表

表1 大腸pT1 (SM)癌221例の臨床病理学的因子とリンパ節転移

	n	頻度	リンパ節転移陽性率	P値
病変数	221		19 (8.6%)	
性別				0.470*
男性	131	59.3%	13 (9.9%)	
女性	90	40.7%	6 (6.7%)	
年齢 平均 (範囲)	69.5 (32-88)		70.1 (58-79) <sup>#</sup>	0.772**
部位				0.806*
結腸	143	64.7%	13 (9.1%)	
直腸	78	35.3%	6 (7.7%)	
腫瘍径 (mm) 平均 (範囲)	24.2 (2.6-125)		23.1 (10-40) <sup>##</sup>	0.701**
肉眼型				1.00*
0-Ip	5	2.3%	0 (0%)	
0-Ip以外	216	97.7%	19 (8.8%)	
主組織型				0.237*
分化型	218	98.6%	17 (7.8%)	
未分化型	3	1.4%	1 (33.3%)	
SM浸潤距離				0.237*
<1,000μm	24	10.9%	0 (0%)	
≥1,000μm	197	89.1%	19 (9.6%)	
Ly				P<0.0001*
陰性	121	54.8%	2 (1.7%)	
陽性	100	45.2%	17 (17.0%)	
V				0.417*
陰性	161	72.9%	12 (7.5%)	
陽性	60	27.1%	7 (11.7%)	
簇出				0.027*
Grade 1	185	83.7%	12 (6.5%)	
Grade 2/3	36	16.3%	7 (19.4%)	
低分化胞巣				P<0.0001*
なし	119	53.8%	1 (0.8%)	
あり	102	46.2%	18 (17.6%)	

#: リンパ節転移陰性例は69.4 (32-88)歳, ##: リンパ節転移陰性例は24.3 (6-100)mm

\*: Fisherの正確性検定, \*\*: Pearsonの正確性検定

表2 リンパ節転移に対する多重ロジスティクス分析

因子	回帰係数	Z値	P値	Odds比	95%信頼区間
Ly	1.829	2.295	0.021	6.23	1.31-29.7
簇出	0.154	0.282	0.778		
低分化胞巣	2.659	2.480	0.013	14.30	1.75-117

表3 病理組織因子と低分化胞巣の出現との相関

病理組織因子	n	低分化胞巣出現率		P 値
主組織型				0.255*
分化型	218	100	(45.9%)	
未分化型	3	2	(66.7%)	
SM浸潤距離				<0.0001
< 1,000 $\mu$ m	24	4	(16.7%)	
$\geq$ 1,000 $\mu$ m	197	98	(49.7%)	
Ly				<0.0001
陰性	121	36	(29.8%)	
陽性	100	66	(66.0%)	
V				0.056*
陰性	161	68	(42.2%)	
陽性	60	34	(56.7%)	
簇出				<0.0001*
Grade 1	185	69	(37.3%)	
Grade 2/3	36	33	(91.7%)	

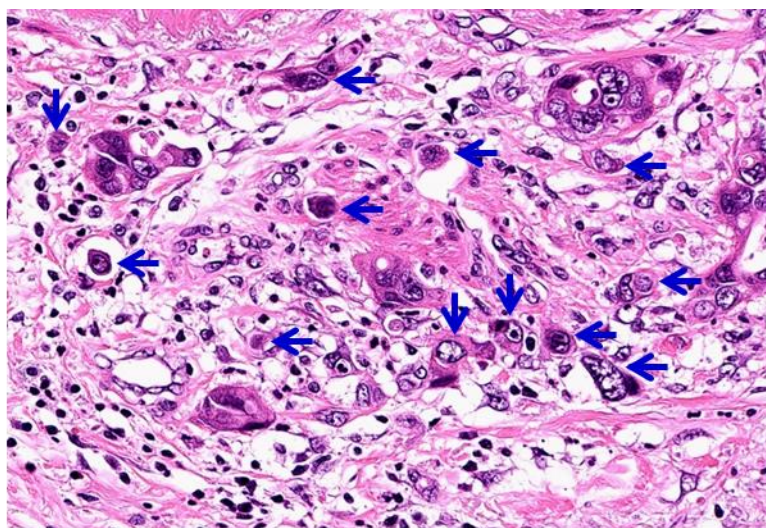
\*: Fisherの正確性検定

表4 低分化胞巣と簇出の出現部位の関係

出現部位の重複	簇出		
	Grade 1	Grade 2/3	
なし	30	3	33
あり	39	30	69
	69	33	102

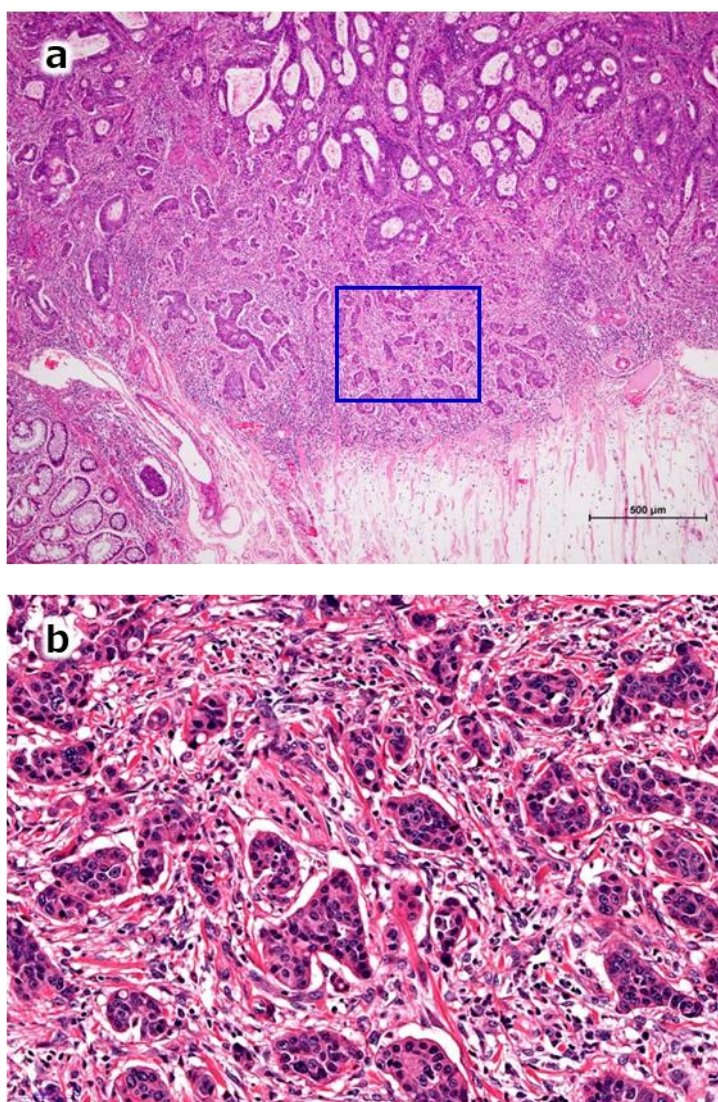
P=0.0005

\*: Fisherの正確性検定



**図1 簇出**

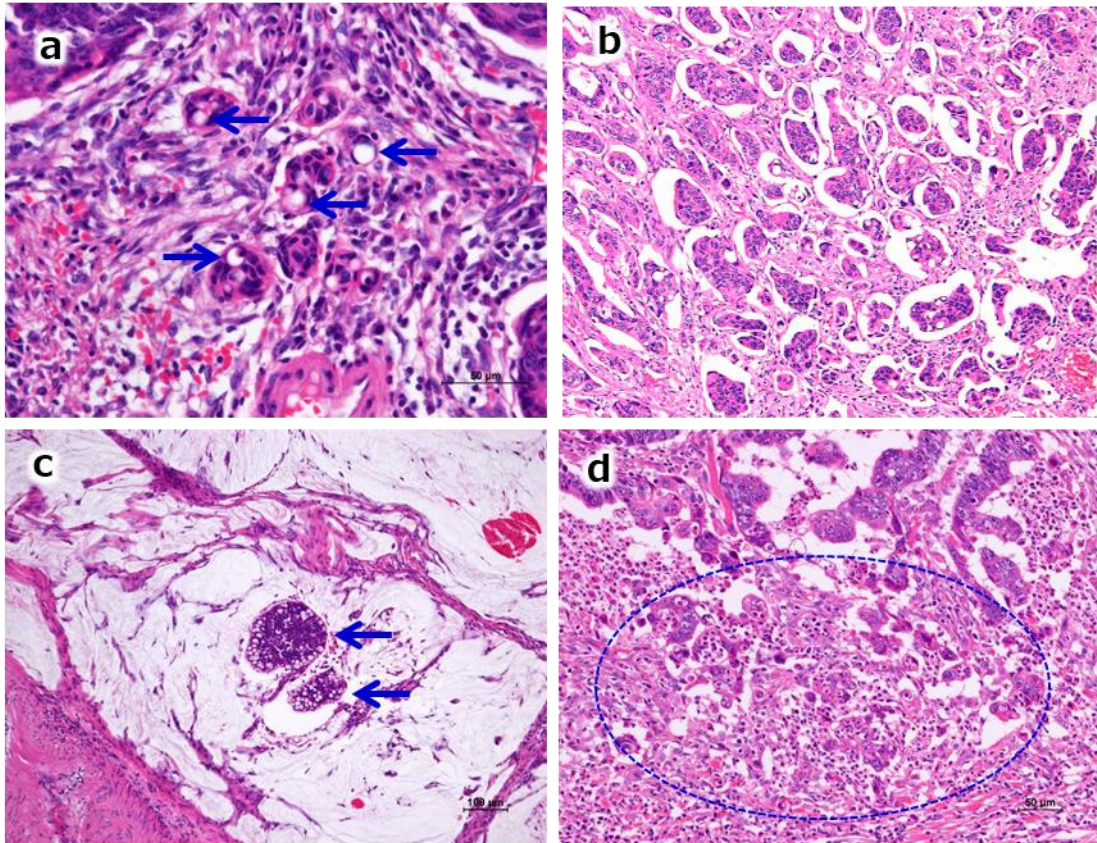
単個の癌細胞または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣（青矢印）



**図2 低分化胞巣**

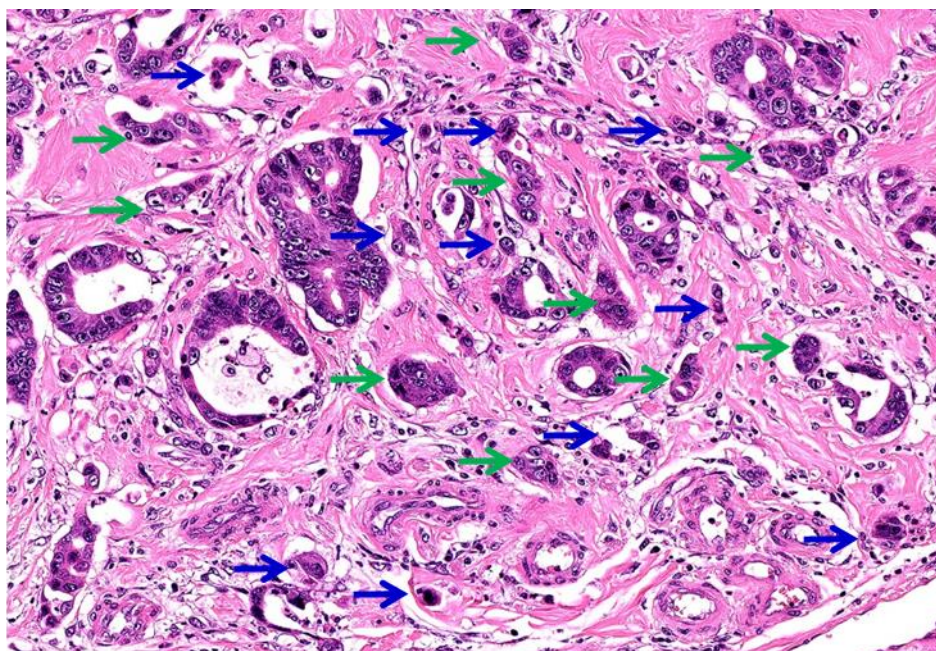
a, b: pT1 (SM)癌の発育先進部にみられる低分化胞巣.  
bはaの四角部分. 5個以上の細胞から構成され、腺腔形成が乏しいもの (図のほとんどの癌胞巣が該当する)





**図3 低分化胞巣の判定**

a : 細胞質内小腺腔（青矢印）などの微小腺腔のみを有するものは低分化胞巣とする。 b: micropapillary adenocarcinoma. 間質の空隙内に微小乳頭状・胞巣状の癌胞巣が存在し、リンパ管侵襲に類似。低分化胞巣とする。 c : 粘液湖に浮遊する癌胞巣（青矢印）は低分化胞巣としない。 d: 炎症細胞浸潤のために腺管が断片化したものは低分化胞巣としない（青点領域内）。



**図4 低分化胞巣と簇出の出現領域重複例**

低分化胞巣（緑矢印）の出現部位内に簇出（青矢印）も出現している。簇出の個数は11個であり、Grade 3となる。