

第9回

甲状腺癌取扱い規約第9版の改訂のポイント

甲状腺腫瘍 WHO 分類第5版で乳頭癌から独立した亜型について

長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学講座

中島正洋

1. はじめに

甲状腺癌取扱い規約第9版（日本内分泌外科学会・日本甲状腺病理学会編）が2023年10月に出版された[1]。2022年にWHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumours (5th ed.)（新WHO分類）の発行[2]が契機となり、第8版以来、4年ぶりの改訂である。新WHO分類では、甲状腺結節の病理組織学的分類に多くの重要な変更点が見られる[2]。その中のいくつかは、第9版規約（新規約）に採用された。本稿では、新WHO分類に基づく甲状腺結節分類の新規約での改訂のポイントについて概説する。

2. 新WHO分類の主な変更点

大分類が良性、悪性腫瘍などではなく、濾胞細胞起源、C細胞起源、混合細胞癌などcell originやhistogenesisから始まる様になり、濾胞細胞起源の中分類に良性結節、低リスク腫瘍（Low-risk neoplasms）、悪性腫瘍が設けられた。その良性結節には、腺腫か過形成か明らかでない結節を包含する "Thyroid follicular nodular disease" という新たな分類が追加され、腺腫様甲状腺腫が削除された。低リスク腫瘍には、乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍（NIFTP）や悪性度不明な腫瘍（UMP）とともに硝子化索状腫瘍（Hyalinizing trabecular tumor）が位置付けられた。さらに、悪性腫瘍では、乳頭癌から濾胞癌という頻度順ではなく、濾胞癌から乳頭癌さらに低分化、未分化癌という分化度による並びとなり、高分化癌と低分化癌の間に、分化型高異型度癌（Differentiated high-grade thyroid carcinoma: DHGTC）という新しい分類が追加された。DHGTCは低分化癌とともに高異型度癌として位置付けられ、高分化癌と未分化癌の中間の予後を示す癌として、従来の未分化癌と扁平上皮癌はAnaplastic follicular cell-derived thyroid carcinomaとして超予後不良の癌とし

て理解されるようになった。新WHO分類は、組織発生Histogenesisに基づき、低リスク腫瘍やDHGTCを採用するなど悪性度分類に新規性があり、分子遺伝学的プロフィールを加味した分類方針となっている。

3. Thyroid follicular nodular diseaseについて

濾胞細胞起源良性結節で、腺腫様甲状腺腫が削除された代わりに分類されている。肉眼的に様々な大きさの多結節性病変で、コロイドに富む大小異なる濾胞からなる[3]。個々の結節は境界不整なものから被包化され腺腫に類するものまで様々で、中央部に纖維化や石灰化といった変性像を伴う。従来の良性腫瘍としての濾胞腺腫の名称は残されていて、過形成性または腫瘍性か形態上区別ができない濾胞由来の良性結節として位置付けられたものと理解される。従来の腺腫様甲状腺腫にはモノクロナールな物とポリクロナールな物が存在し、形態上区別がつかないことが分かっていて[4]、多様な病態が含まれている故にThyroid follicular nodular diseaseとして分類・整理されたことになる。ただし、新規約ではこの分類の採用は見送られ、腺腫様甲状腺腫がそのまま保持された。

4. NIFTPについて

濾胞細胞起源の良性腫瘍と悪性腫瘍の間に低リスク腫瘍として、UMPや硝子化索状腫瘍とともに位置付けられた。NIFTPやUMPは前WHO分類から採用されている。第8版規約では意図的に採用が見送られたが、新規約では採用された。NIFTPの採用については多くの議論がなされた。欧米では日本と比較し、乳頭癌様核所見の病理学的認識が幅広い可能性があり、そのため、甲状腺結節の過剰診断/過剰治療に対する抑制の方策が必要で、NIFTPのカテゴリーが導入された経緯がある[5,6]。本邦では欧米と比較しNIFTPの頻度は少なく、大部分は

濾胞腺腫や腺腫用甲状腺腫といった良性結節として診断されていて問題は生じていない[7]。従って、この組織型を導入する臨床的意義に疑問を呈する立場が根強く存在する。一方で、新WHO分類での大きな分類方針の変更を考慮しながら、国際基準での甲状腺結節の組織分類として、欧米と肩を並べた比較検討を可能とするために新規約に採用することになった。

5. DHGTCについて

これは高異型度濾胞細胞由来非未分化癌 (High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma) の中に、低分化癌とともに包含され、通常の高分化癌よりも予後不良な非未分化癌として臨床的に注意が必要な組織型である。乳頭癌や濾胞癌、膨大細胞癌の高分化形質を残す浸潤性で高異型度の濾胞細胞由来の癌である。全甲状腺がんの1%未満から6.7%の頻度と報告されている[8]。本邦では1%未満とされる、新規約では亜型として独立させずに、低分化癌に付記する形で説明がなされている。通常の高分化癌より予後不良で[8]、低分化癌と同様、高齢者の大きな(4cm以上)孤立性結節として発見され、数ヶ月の経過で増大する傾向があり、甲状腺外の大きな血管や軟部組織、神経周囲性に癒着や浸潤を示す。リンパ節転移が高頻度で、40から70%の症例が肺や骨などに遠隔転移する[9, 10]。組織学的に、分裂像が5個/2mm²以上または腫瘍性凝固壊死を確認することで診断される。基本組織像は乳頭癌であることが多く、頻度は低いが、広範浸潤型濾胞癌で診断される例もある。この亜型は低分化癌より、有意に高齢発症で、核分裂像が多く、pT4や診断時リンパ節転移の頻度が高く、無再発生存率の成績が悪いと報告されている[11]。分子遺伝学的にはBRAF系変異シグネチャーが高頻度(81%)で、RAS系の多い低分化癌とは対照的である。TERT promoter変異は低分化癌と同様高頻度で、予後不良と関連する[12]。約50%の症例は放射性ヨード治療に耐性であることも臨床的に重要な特徴である[13]。

6. その他のポイントについて

膨大細胞癌 (Oncocytic carcinoma) が乳頭癌や濾胞癌から独立し高分化癌の一つに分類された。膨大細胞癌は、乳頭癌や濾胞癌とは異なり、BRAF系やRAS系以外

のドライバー遺伝子変異を示すためである。さらに、好酸性顆粒状の豊富な細胞質を呈し、そこには異常ミトコンドリアの蓄積とミトコンドリアDNAの異常が関与する[14-16]。新WHO分類では好酸性細胞癌 (Oxyphilic carcinoma) ではなく、膨大細胞癌という名称の使用が推奨され、新規約もこれに準じている。篩状モルラ癌 (Cribriform morular carcinoma) が乳頭癌から独立し、その他の腫瘍の中に位置付けられた。ドライバー変異はWnt/β-cateninシグナル伝達系であり、散発性のみならずAPC胚細胞変異が原因である家族性大腸腺腫症との合併も知られている[17, 18]。女性に見られる亜型で免疫組織化学的な女性ホルモン受容体を発現し、Wnt/β-cateninシグナル伝達系活性化を反映したβ-cateninの核内異所性発現を認め、組織学的特徴とともに特殊なphenotypeを示す。同様に、浸潤性被包化濾胞亜型乳頭癌 (Invasive encapsulated follicular variant papillary carcinoma : IEFVPTC) は乳頭癌から独立し、濾胞癌と乳頭癌の間に分類された。被包化濾胞型腫瘍 (濾胞腺腫、UMP、NIFTP、IEFVPTC) の中で唯一の悪性腫瘍で、NIFTPと同様にRAS系の変異をドライバー変異とし、BRAF変異は少ない[3]。核所見はPTC様で、低リスク腫瘍であるNIFTPやUMPの一部が浸潤能を獲得して悪性化したものと理解される。

【文献】

1. Japan Association of Endocrine Surgery and The Japanese Society of Thyroid Pathology (ed) (2023) General Rules for the Description of Thyroid Cancer (9th), Kanehara Publishers, Tokyo (In Japanese)
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022
3. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al.: Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Endocr Pathol 33: 27-63, 2022
4. Apel RL, Ezzat S, Bapat BV, et al.: Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. Diagn Mol Pathol 4: 113-121, 1995
5. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, et al.: Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-like Nuclear Features. JAMA Oncol 4:1125-1126, 2018

6. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al.: Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2: 1023-1029, 2016
7. Bychkov A, Jung CK, Liu Z, et al.: Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features in Asian Practice: Perspectives for Surgical Pathology and Cytopathology. *Endocr Pathol* 29: 276-288, 2018
8. Akaishi J, Kondo T, Sugino K, et al.: Prognostic Impact of the Turin Criteria in Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 43:2235-2244, 2019
9. de Biase D, Torricelli F, Ragazzi M, et al.: Not the same thing: metastatic PTCs have a different background than ATCs. *Endocr Connect* 7: 1370-1379, 2018
10. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, et al.: Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer* 106: 1286-1295, 2006
11. Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, et al.: Poorly differentiated thyroid carcinomas: application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. *Histopathology* 64: 263-273, 2014
12. Wong KS, Dong F, Telatar M, et al.: Papillary Thyroid Carcinoma with High-Grade Features Versus Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: An Analysis of Clinicopathologic and Molecular Features and Outcome. *Thyroid* 31: 933-940, 2021
13. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al.: Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose- positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 113: 48-56, 2018
14. Gasparre G, Porcelli AM, Bonora E, et al.: Disruptive mitochondrial DNA mutations in complex I subunits are markers of oncocytic phenotype in thyroid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 9001-9006, 2007
15. Gopal RK, Kübler K, Calvo SE, et al.: Widespread chromosomal losses and mitochondrial DNA alterations as genetic drivers in Hürthle cell carcinoma. *Cancer Cell* 34: 242-255. e245, 2018
16. Ganly I, Makarov V, Derajé S, et al.: Integrated genomic analysis of Hürthle Cell cancer reveals oncogenic drivers, recurrent mitochondrial mutations, and unique chromosomal landscapes. *Cancer Cell* 34: 256-270. e255, 2018
17. Boyraz B, Sadow PM, Asa SL, et al.: Cribriform-Morular Thyroid Carcinoma Is a Distinct Thyroid Malignancy of Uncertain Cytogenesis. *Endocr Pathol* 32: 327-335, 2021
18. Giannelli SM, McPhaul L, Nakamoto J, et al.: Familial adenomatous polyposis-associated, cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma harboring a K-RAS mutation: case presentation and review of molecular mechanisms. *Thyroid* 24: 1184-1189, 2014