

第6章 低分化癌

解説6-1 低分化癌について

低分化癌は濾胞上皮を由来とする稀な悪性甲状腺腫瘍であり、予後良好な分化癌（乳頭癌および濾胞癌）と致死的な未分化癌の中間的な組織形態、生物学特徴を示す。低分化癌の概念が最初に提唱されたのはSakamotoらの報告（1983年）であり、以後Carcangiuらの島状癌の報告（1984年）、低分化癌のトリノ基準（2007年）によって疾患概念が整理されてきた[1-3]。WHO分類第5版（2023年）の低分化癌は厳格にトリノ基準を採用しているが、甲状腺癌取り扱い規約第8版（2019年）および第9版（2023年）ではWHO分類第3版（2004年）に準じた診断基準を用いている[4, 5]。このため低分化癌の病理診断は国外と国内で若干の差異が生じている（表6-1）。

低分化癌の診断は原則的に手術検体の病理組織によって行われる。術前の穿刺吸引細胞診で低分化癌を推定することは可能であるが、濾胞性腫瘍との鑑別は難しいことが多い。肉眼的には浸潤性増殖を示す。境界明瞭で線維性被膜を有

することもあるが、少なくとも被膜浸潤か血管浸潤を伴う。充実状、索状、島状の特徴的な組織構築が腫瘍の多くを占め、腫瘍内に凝固壊死をしばしば伴う。分化癌よりも核分裂像は多い（3個以上/2 mm<sup>2</sup>）。乳頭癌に典型的な核所見はみられない。組織構築や核所見に関わらず核分裂像が5個/2 mm<sup>2</sup>以上または腫瘍壊死を伴うものを低分化癌とするスローンケタリング基準も提唱されたが、WHO分類第5版ではこれを満たす甲状腺癌のなかで組織構築が分化癌に相当するものは分化型高異型度甲状腺癌differentiated high-grade thyroid carcinomaと新たに定義した[4, 6]。

低分化癌はde novo発生もしくは分化癌からの多段階発がんによって発生する[7]。低分化癌は濾胞構成成分をしばしば伴い、RAS変異（18～27%）の頻度がBRAF変異（0～13%）よりも高いことから、濾胞性腫瘍に由来する低分化癌が多いと考えられている[7, 8]。

本邦において低分化癌は全甲状腺癌の0.7%と稀である[9]。トリノ基準を採用した場合は0.3%とさらに頻度が下がる[9]。低分化癌の10年無病生存率（DFS）は48～66%、10年疾患特異的生存率（CSS）は44～88%であり、分化癌よりも予後不良である[9-11]。トリノ基準を満たす低分化癌ではさらにDFS、CSSが低下する[9, 11]。

表6-1. 低分化癌の診断基準

	規約第9版	WHO分類第5版/トリノ基準	スローンケタリング基準
組織構築	充実状、索状、島状 上記成分が腫瘍の50%以上	充実状、索状、島状 量の基準なし	基準なし
核分裂像、凝固壊死、脳回状核	必要所見ではない	1)～3)のいずれかが必要 1) 核分裂像：3個以上/2 mm <sup>2</sup> 2) 凝固壊死 3) 脳回状核	1), 2)のいずれかが必要 1) 核分裂像：5個以上/2 mm <sup>2</sup> 2) 凝固壊死
核所見	乳頭癌の核所見はない	乳頭癌の核所見はない	基準なし

CQ6-1

低分化癌と診断された症例に、RAIを用いたアブレーションや補助療法は推奨されるか？

推奨文

低分化癌と診断された症例にRAIによるアブレーションや補助療法を行うことを提案する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：9/9=100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ アブレーション成功率
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 多数例のRAI投与群と非投与群を、背景を合わせて直接比較検討した研究はない。
- 遠隔転移のない低分化癌におけるアブレーション成功率は、61%および100%と報告されている。
- 患者視点の健康状態に関する報告はない。

文献の要約と解説

低分化癌術後にアブレーションやアジュバント目的でのRAI投与に対する検討した研究はいくつかあるが、すべて後ろ向き研究であり、雑多な治療を受けた症例の解析である。Da Silvaらは遠隔転移のない分化癌（TgAb陰性）38例を検討した。全例が甲状腺全摘およびRAIによるアブレーション（中央値8.362 GBq）を受けており、治療後のTg値が1 ng/mL以下となった症例（アブレーション成功例）は61%であったと報告している[12]。アブレーション成功例は不成功例に比べて断端陰性、かつN0の症例が多く、無再発生存率および疾患特異的生存率は有意に良好であった。しかしTgAb陽性症例にはこの基準は適応できず、かつRAI投与例と非投与例を比較検討したわけではない。一方Thiagarajannらはアブレーション成功の定義をuptake<0.2%かつTg<2 ng/mLとした場合、29例全例が成功と判定されたと報告している[13]。しかしこの結果も、アブレーションが予後を良好にするという根拠にはならない。それ以外は雑多な治療を受けた症例の解析となるが、Leeらによると手術のみよりもRAIや外照射などの補助療法を施行したほうが予後良好ではあったが、有意差は認めなかった[14]。また、YuらによるとアジュバントとしてRAI投与をうけた低分化癌6例は、経過観察期間中（期間不明）全例が生存していた[15]。

以上のことから低分化癌の術後にアブレーションおよび補助療法目的でRAIを行えば、再発率を下げて予後を改善する可能性は否定できないと考えられる。また、その後に再発を来せば、それがRAI治療抵抗性であると速やかに判断でき、次の治療に移れるというメリットもある。したがって低分化癌に対するアブレーションおよび補助療法目的の投与は、予後不良の疾患に対する集学的治療の見地から、行うことが推奨される。

表6-2. 低分化癌遠隔転移に対するRAI治療

報告者	対象集団	追跡期間	結果	考察
	対象者数			
Ibrahimasic et al. 2013[16]	MSKCCの定義による低分化癌のうち、肉眼的浸潤がみられた27例	中央値57ヶ月（1-197ヶ月）	1）肺転移10例中7例がRAI-avid。 2）5年全生存率および疾患関連生存率はそれぞれ47%、49%。	RAI-avidityと予後の関係は論じられていないが、高率に取り込まれることが示された。
Ibrahimasic et al. 2014[13]	MSKCCの定義による低分化癌91例。24例（26%）に遠隔転移あり。	中央値50ヶ月（1-215ヶ月）。	1）遠隔転移のあった24例中、17例（70%）がRAI-avid。 2）5年全生存率62%、疾患関連生存率66%。	RAI-avidityと予後の関係は論じられていないが、高率に取り込まれることが示された。

CQ6-2

低分化癌の遠隔転移に対して、RAI治療は推奨されるか？

推奨文

低分化癌の遠隔転移に対しては、転移臓器や転移の状況に応じ、RAI治療を行うことを提案する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：9/9=100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 奏効率
- ✓ 治療予後
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 低分化癌術後遠隔転移巣がRAIを取り込む確率は、60～82.4%と報告されている。
- RAIを取り込む遠隔転移巣の33～83%が、CRとなったと報告されている。
- 転移巣がRAI-avidか-refractoryか、また転移巣に対してRAI治療を行うことが予後に影響するかを比較検討した研究はない。
- 患者視点の健康状態に関する報告はない。

解説

表6-2に低分化癌症例の転移巣に対するRAI治療についての報告をまとめた[13, 16-18]。これらは、すべて後ろ向き研究である。遠隔再発巣がRAIを取り込む確率は報告によってかなり差があるが、82.4%に達するという報告もある[18]。さらにはRAIを取り込む遠隔転移巣が、高率に

De la Fouchardiere et al. 2018 [18]	低分化癌104例	中央値59.3ヶ月 (29.5-90.7ヶ月)	1) 99例 (95.2%) にRAI投与。34 症例は M1。うち 28 例 (82.4%) は術後のRAIで判明。 2) 37例が初期治療でremission。63例がpersistent disease。4 例が不明 3) 62例が2回目、そして14例が3回目のRAI受けた。52 症例がRAI-refractoryに。 4) TERT遺伝子変異のある症例はRAI抵抗性の確率が高いが、生存率とは関係なし。 5) 5年OSは72.8% RFS 45.3%	転移巣はRAIを高率に取り込んでいるが、予後へどれだけ寄与するかは不明。
Thiagarajann et al. 2020[13]	低分化癌患者35例。全員が手術、そしてRAI therapyうけた (中央値 220mCi [40-1140])。17例がM1症例	中央値33ヶ月 (6-64ヶ月)	1) 3年非進行率69%。局所非根治, M1, 45歳以上が予後不良因子。 2) 肺への遠隔転移/再発18例中6例 (33%) はRAI投与によって, CRとなった。 3) M1症例の病勢非進行期間の中間値は25ヶ月, M0症例は37ヶ月。	遠隔転移にRAIはよく奏効するが、予後改善にどれほど寄与しているかは不明。

CRとなったという報告が出ている[13]。

しかし転移巣がRAIを取り込むことと奏効していること、あるいはそれが生命予後延長に寄与することとは、必ずしも一致しない。実臨床で非常に強くRAIを取り込む転移巣であるにもかかわらず、転移巣の増大、あるいはTg値の上昇といった病勢進行の所見が見られる症例は、しばしば経験するところである。表に示した中で転移巣がCRになった率が33%と高い報告でも、M1症例の病勢非進行期間は25ヶ月と短く、3年非進行率は69%と低く[13]、低分化癌の予後は総じて良好とは言えない。これはRAIを取り込まない別の転移巣が進行したり、RAI抵抗性の転移巣が新たに出現したりすることが原因と考えられる。さらに、低分化および高分化の病巣が混在する症例では、RAIが実は高分化の部分だけに取り込まれている可能性もある。

分子標的薬の投与は少なくとも現時点では、まず標準的な治療（すなわちRAI治療）を優先し、それが無効な場合に考慮するというのが原則である。効果があるかどうかは別問題としても、低分化癌の遠隔転移巣はかなり高率にRAIを取り込むので、これらにはやはりfirst lineとしてのRAI投与は推奨されることになる。ただ、取り込みがあったからといって漫然とRAI投与を繰り返すのではなく、転移巣の大きさや形状の変化、Tg値の推移などを追跡した上で、次の投与を行うかどうかを慎重に検討すべきである。

また脊髄まで達しそうな椎骨転移や、すでに呼吸困難が出現しているような肺転移がある場合は、RAI治療のため

にLT4投与を一定期間中止することによって転移巣が進行し、患者のQOLを著しく損ねると危惧される。こういった症例には、それぞれに応じた治療を個別に考慮する必要がある (CQ9-6参照)。

【文 献】

1. Sakamoto A, Kasai N, Sugano S: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 52: 1849-1855, 1983
2. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langerhans' "wuchernde Struma". Am J Surg Pathol 8: 655-668, 1984
3. Volante M, Collini P, Nikiforov YE et al.: Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am J Surg Pathol 31: 1256-1264, 2007
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours, 5th ed. IARC, Lyon, 2023.
5. 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺病理学会編. 甲状腺癌取扱い規約, 第9版. 金原出版, 2023.
6. 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

7. Kondo T, Ezzat S, Asa SL : Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 6 : 292-306, 2006
8. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L et al. : Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 126 : 1052-1066, 2016
9. 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
10. Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M et al. : Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan. *World J Surg* 32 : 1535-1545, 2008
11. Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. : Prognosis and prognostic factors of follicular thyroid carcinoma in Japan : Importance of postoperative pathological examination. *World J Surg* 31 : 1417-1424, 2007
12. Da Silva TN, Limbert E, Leite V. Poorly differentiated thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin levels after initial treatment show an increase in mortality and disease recurrence. *Eur Thyroid J* 7 : 313-318, 2018
13. Thiagarajan S, Yousuf A, Shetty R, et al. : Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) characteristics and efficacy of radioactive iodine (RAI) therapy as an adjuvant treatment in a tertiary cancer care center. *Head Neck* 277 : 1807-1814, 2020
14. Lee DY, Won J-K, Lee S-H, et al. : Changes of clinicopathologic characteristics and survival outcomes of anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 26 : 404-413, 2016
15. Yu GM, Rivera J, Jimeno C. Poorly differentiated thyroid carcinoma : 10-year experience in a Southeast Asian population. 32 : 288-295, 2017
16. Ibrahimpasic T, Ghossein R, Carson DL, et al. : Poorly differentiated thyroid carcinoma presenting with gross extrathyroidal extension : 1986-2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Thyroid* 23 : 997-1002, 2013
17. Ibrahimpasic T, Ghossein R, Carslon DL, et al. : Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 99 : 1245-1252, 2014
18. De la Fouchardiere, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, et al. : Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer* 92 : 40-47, 2018