

プロジェクト研究報告

転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価

下田 忠和¹ (委員長)

谷口 浩和²、味岡 洋一³、池上 雅博⁴、河内 洋⁵、九嶋 亮治²

¹国立がん研究センターがん対策情報センター

²国立がん研究センター中央病院、臨床検査部

³新潟大学大学院医学研究科医歯学総合研究科分子・病態病理学分野

⁴東京慈恵会医科大学病院病理部

⁵東京医科歯科大学大学院病院病理部

研究背景と目的

- ・大腸癌取り扱い規約では脈管侵襲程度を 0,1,2,3 の4段階評価をすると記載されている。
- ・その評価については“なし、軽度、中等度、高度”と記載されているのみで、それらの判断基準についての科学的根拠は示されていない。
- ・侵襲程度と予後との関係についても詳細な報告は見られない。
- ・リンパ管の認識についても判定医によって異なることが予測される。
- ・すなわち脈管侵襲とその程度の判定に関して精度管理がなされていないのが現状である。

本プロジェクト研究の目的は脈管侵襲判定基準を明確にし、さらに侵襲程度の客観的な判断基準を作成することである。

検討対象例

国立がんセンターで1998年に手術された大腸進行癌 176例

Validationのために別な連続的に検討された171例

方法

- ・病変の最深部を含む(最大)割面で評価、
- ・HE染色標本のみで、リンパ管侵襲および静脈侵襲の個数を数えた。(11個以上については、「11個以上」と記載)。
- ・なおvalidationではHE/Victoria-blue染色をおこなった。
- ・5人の消化管を専門とする病理医による検討を行った。

判定基準:

リンパ管: 内皮細胞が確認される空隙をリンパ管とし、空隙はあるが内皮細胞が確認されないものはリンパ管としない。
静脈: 動脈と併走し壁構造を有するもので、可能な限り内皮細胞を確認する。内皮細胞の確認が困難なときには壁構造のみで判断する。動脈に伴走し、辺縁整の類円形腫瘍胞巣は陽性とする。

リンパ管侵襲判定の病理医間的一致率

N: 176例

陰性・陽性の評価

	病理医A	病理医B	病理医C	病理医D	病理医E	
ly(+)	53 30%	53 30%	64 36%	61 35%	51 29%	$\kappa = 0.57$

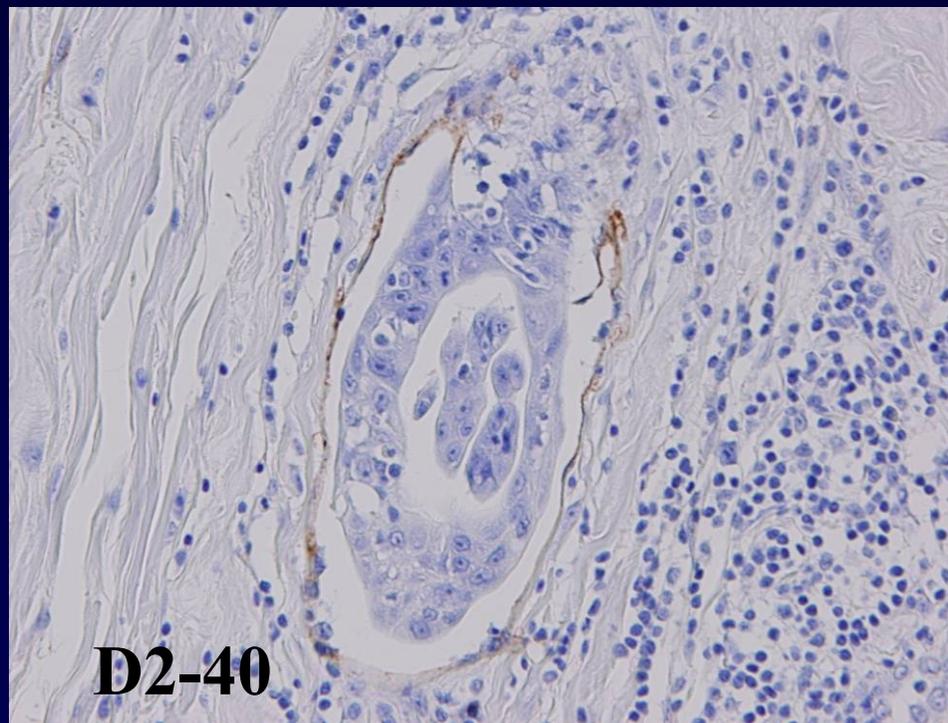
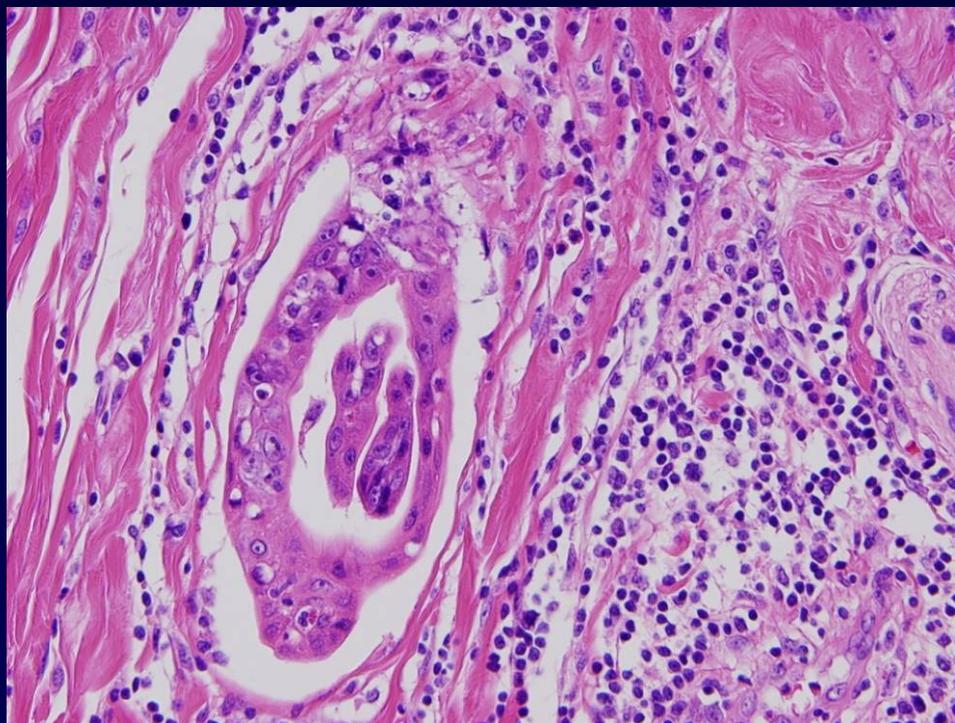
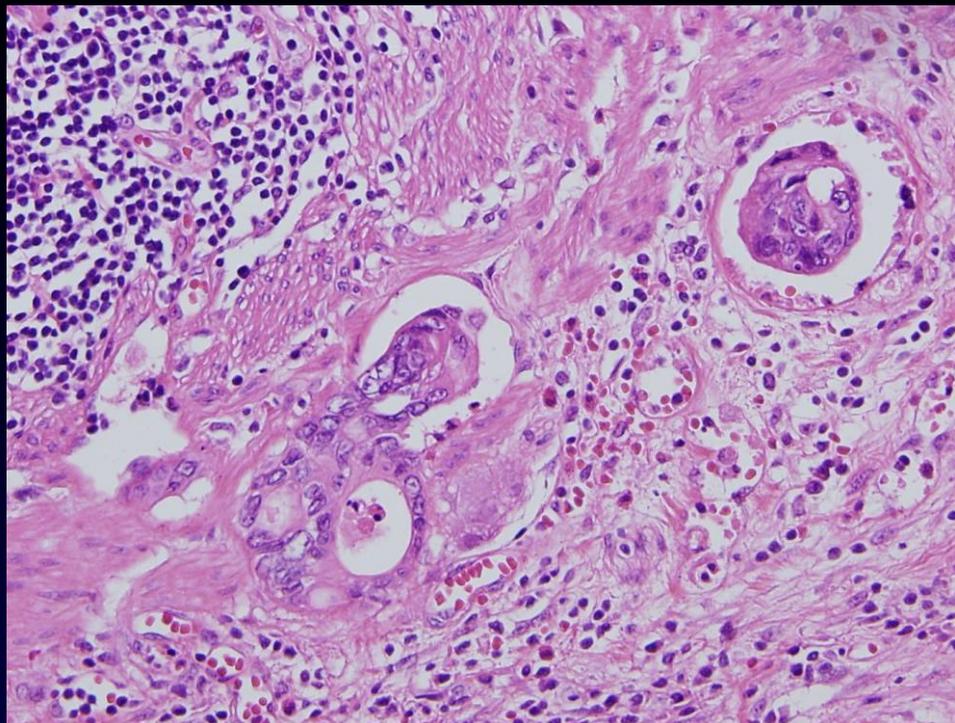
5人の診断が一致する 63%
4人の診断が一致する 18%
意見が分かれる 19%

リンパ管侵襲の個数を含めて評価した場合 $\kappa : 0.41$

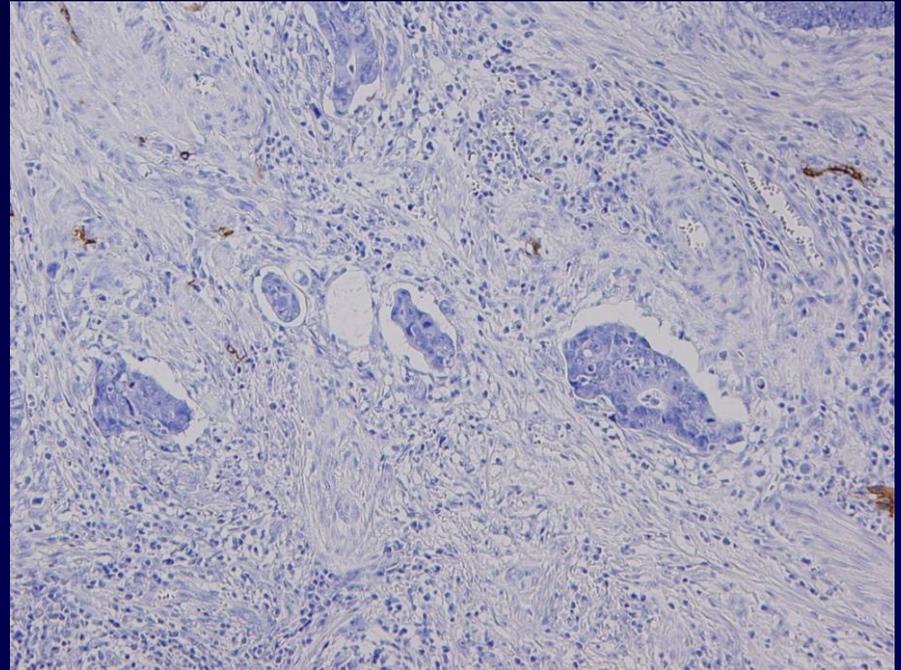
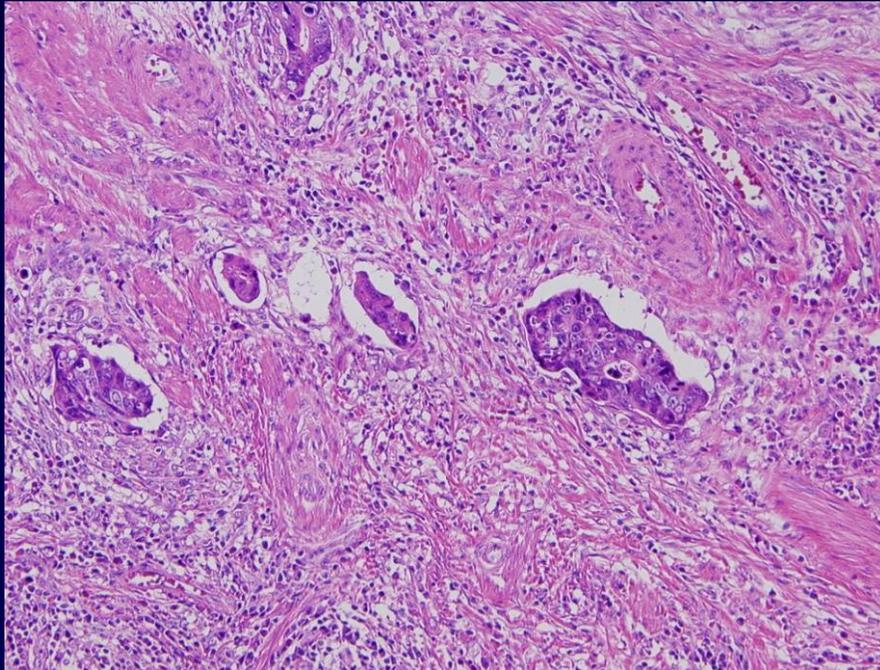
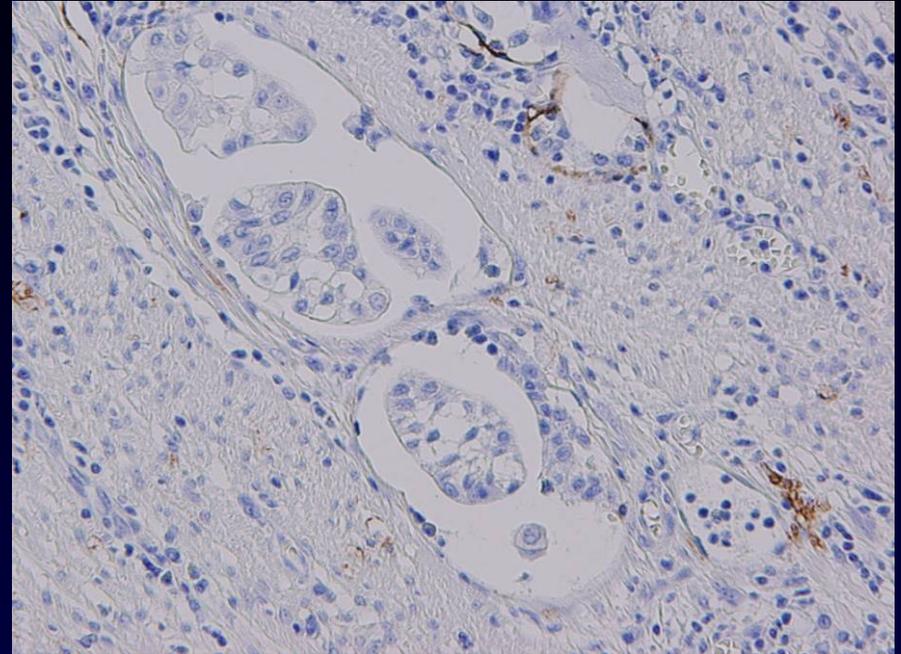
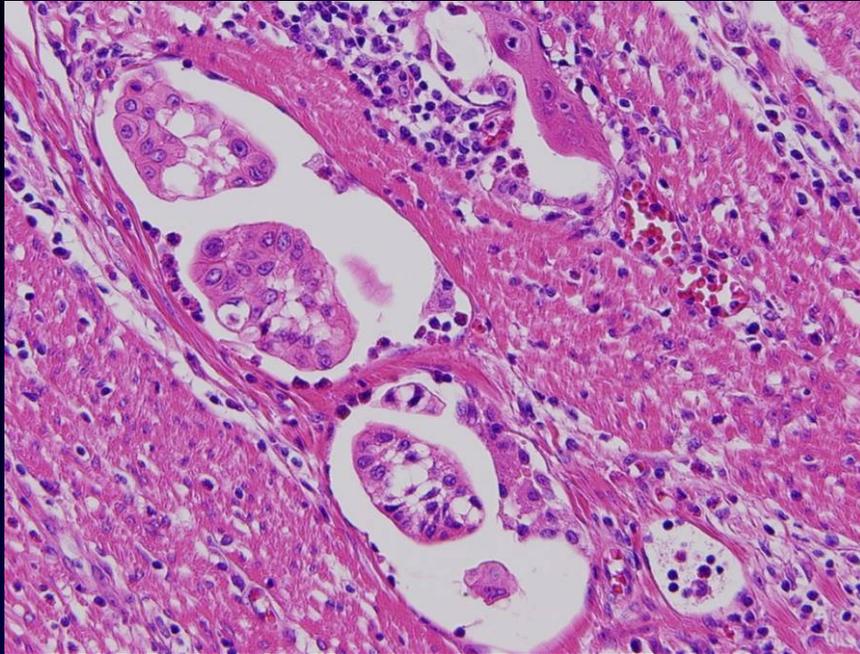
リンパ管の判定基準

1. 評価は浸潤先進部に限って行う。
2. 内皮細胞の確認
3. Desmoplastic reactionがある場所では、基本的に判断しない。
4. 内腔と腫瘍の間に全周性にspiculaがあるものは陽性としなない。
5. 腔と腫瘍の間に、リンパ液、マクロファージ、血球等があるときは、リンパ管とする。
6. 確実にリンパ管の腔が確認できないものはリンパ管としなない
7. アウエルバッハ神経叢に沿って進展しているものはリンパ管侵襲としなない。
8. 粘液癌の場合、粘液の入っている腔はリンパ管としなない。
9. 小さい脈管で静脈と迷った場合には、壁構造が確認できなければリンパ管とする。
10. 迷った場合にはリンパ管としなない。

リンパ管侵襲陽性



リンパ管侵襲陰性



再検討結果

以上の診断基準に従って、新たな大腸進行癌 171例を対象として前回と同様の方法で再検討を行った。

結果はリンパ管侵襲の個数を含めて評価した場合 ($\kappa: 0.38$)、陽性と陰性の二分法で評価した場合 ($\kappa: 0.52$) のいずれも、前回同様病理医間の一致率は低かった。

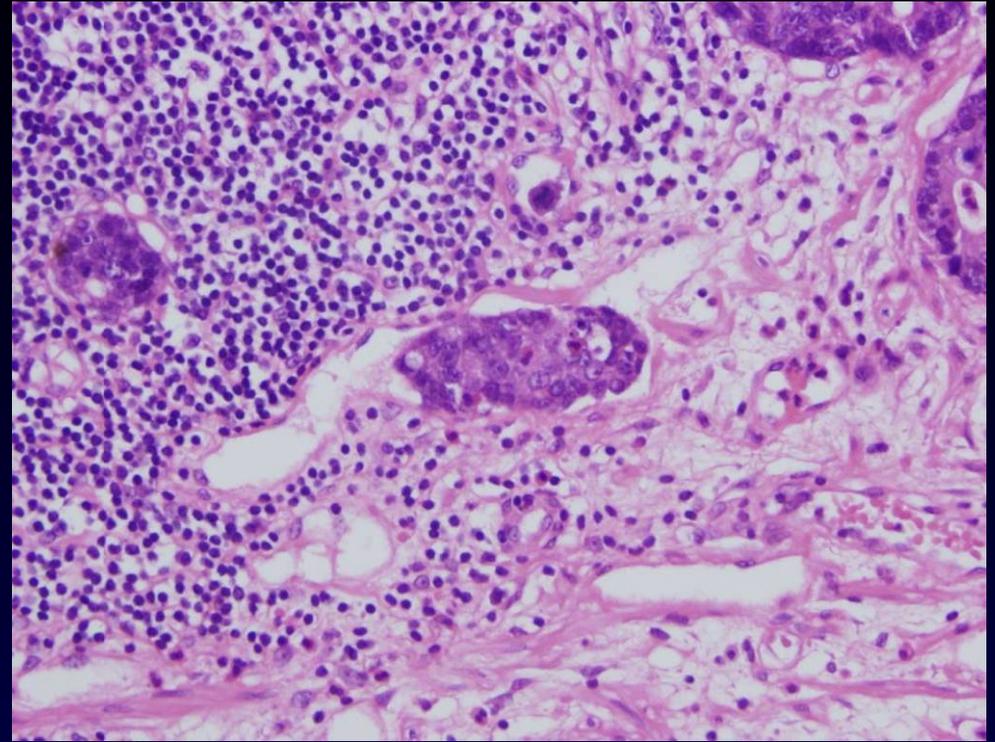
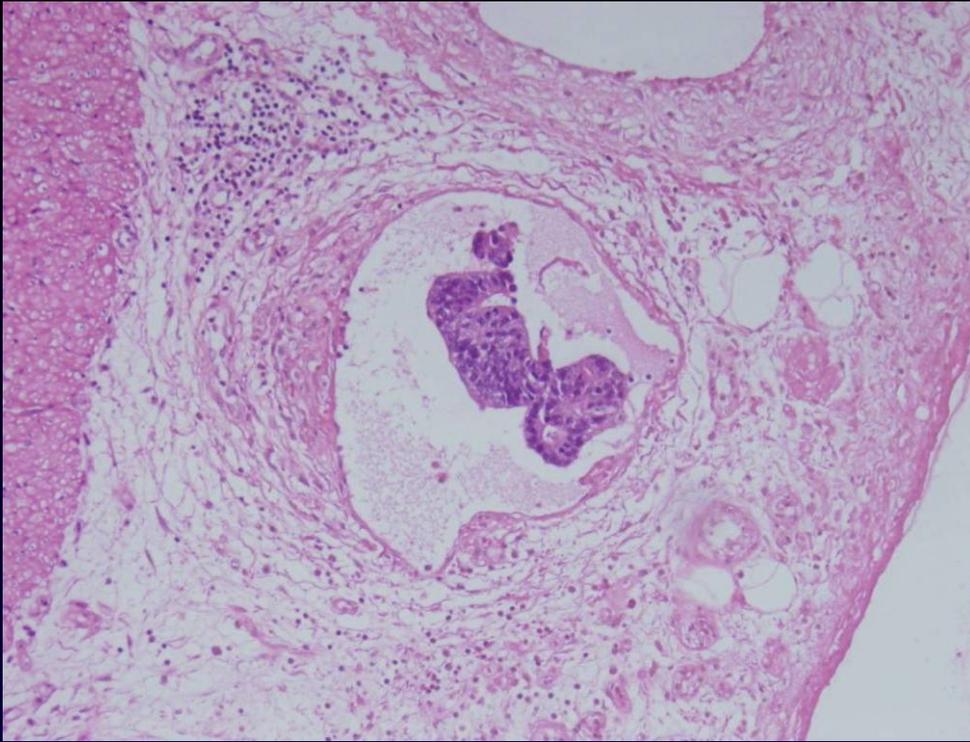
この結果を元に、診断が分かれた症例について同時に検鏡を行って検討した。診断基準の申し合わせをした部分でも、粘膜下層深部から漿膜下層にかけてのDesmoplastic reaction有無の評価や、内皮細胞およびspiculaの評価については、同時に鏡検しても病理医間で意見のずれがあり、進行癌のように広範な領域を検索すると、診断の不一致は避けがたいと考えられた。以上、陽性と陰性の二分法でも病理医間の一致率は低く、陽性を3分する現在の規約の記載法は、より精度管理の面で適さないと考えられる。

リンパ管侵襲の個数とNの関係

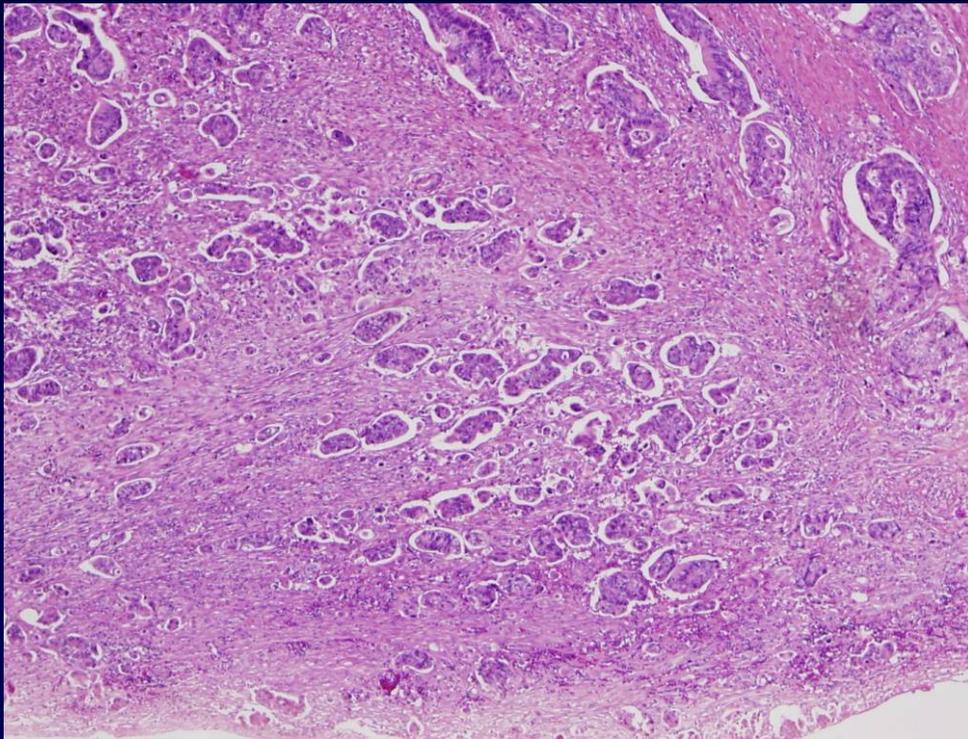
			診断医A	診断医B	診断医C	診断医D	診断医E
ly	0個	N0	63	63	67	61	69
		N1	31	28	33	36	30
		N2	35	31	32	31	32
	1-3個	N0	12	11	8	13	6
		N1	11	13	9	6	10
		N2	11	11	15	13	10
	4個以上	N0	0	1	0	1	0
		N1	1	2	1	1	3
		N2	7	11	6	9	11

リンパ管侵襲陽性の個数と5年生存率の関係

	診断医A	診断医B	診断医C	診断医D	診断医E
ly 0	48	49	47	48	45
1-3	38	43	41	44	62
4以上	0	7	14	9	7



リンパ管侵襲陽性
a)漿膜下層とb)粘膜下層の浸潤先進部でのリンパ管である。明瞭な内腔と壁に内皮細胞が確認される。
c)漿膜下層での多数のリンパ管侵襲



まとめ 1

今回の鏡検でリンパ節転移(全体のリンパ節転移率: 56%)との相関が最も高かった病理医の診断では、specificity 85%, sensitivity 35% ($P < 0.0001$)であった。5人の病理医のうち1人でもリンパ管が4個以上と判定したものは、ほぼ全例(18例中17例)でリンパ節転移陽性であり、リンパ管侵襲陽性の中で別に分類出来る可能性がある。

静脈侵襲の検討

N:176例

陰性・陽性の評価

	病理医A	病理医B	病理医C	病理医D	病理医E	
V(+)	56/176 32%	70/176 40%	79/176 45%	112/176 64%	66/176 39%	$\kappa = 0.48$

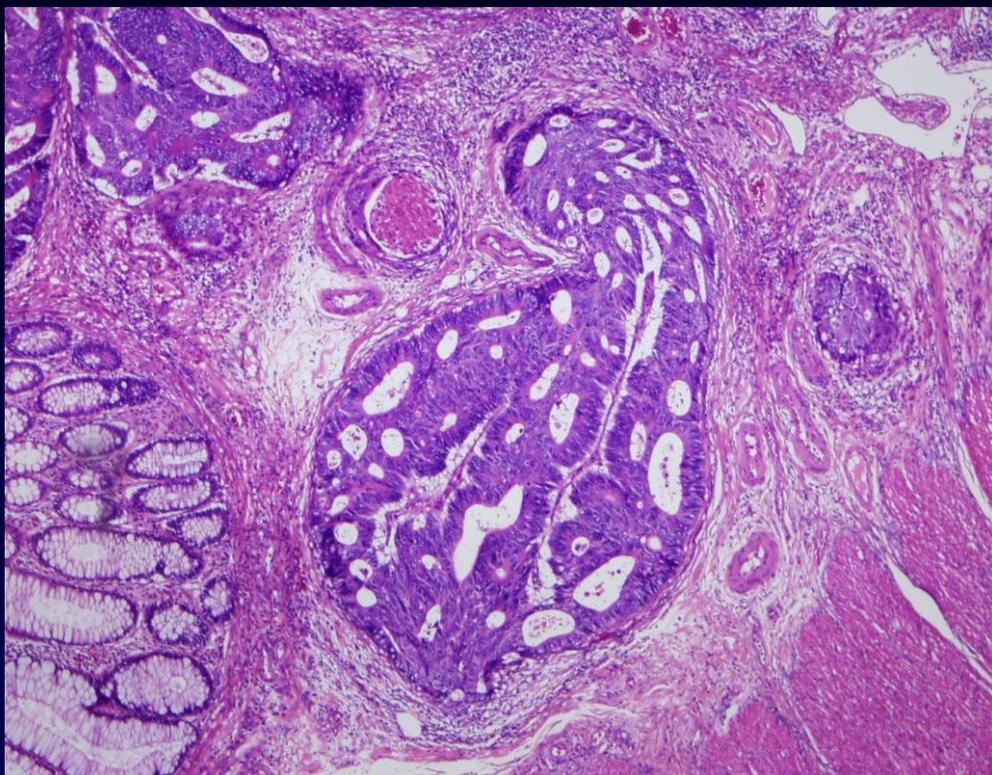
5人の診断が一致する 47%
4人の診断が一致する 28%
意見が分かれる 24%

静脈侵襲の個数を含めて評価した: $\kappa : 0.29$

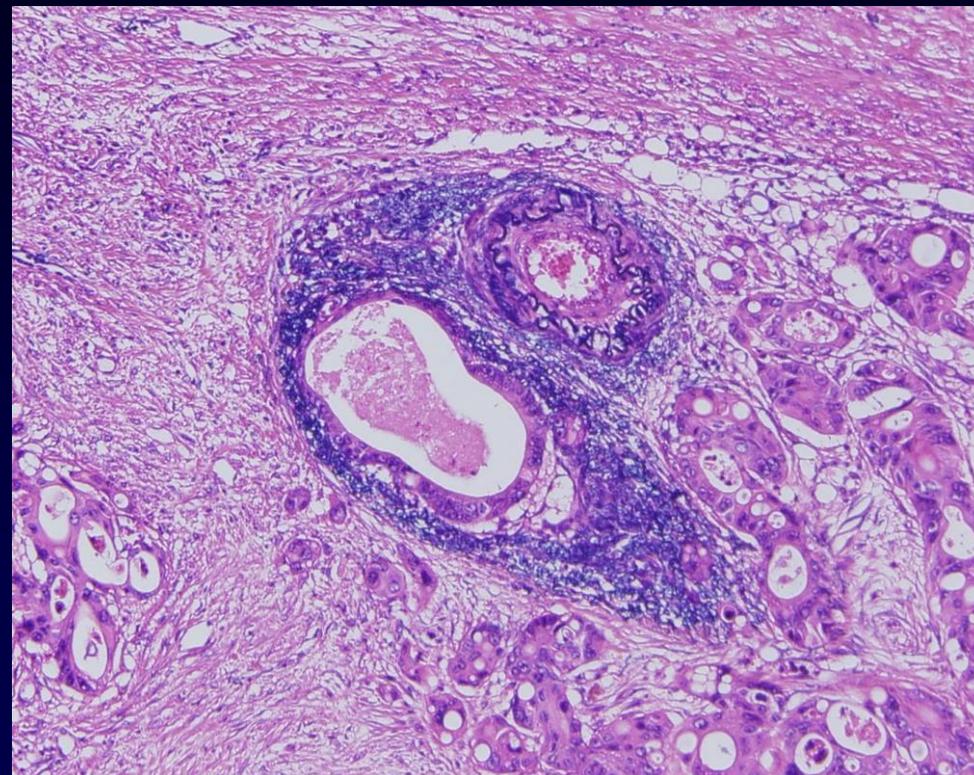
静脈侵襲の再検討

- 1.VBHE染色で、まずは動脈を確認し、それに沿って限局性に見られる腫瘍胞巣を見つける。
- 2.その胞巣の周囲に、少なくとも半周性以上の、弾性板、壁構造、内皮が確認できるものを静脈侵襲とする。
- 3.動脈の伴走がなくても、弾性板が半周以上確実に追えるものは静脈侵襲とする。
- 4.動脈の伴走がない場合、腫瘍が連続性に進展している辺縁の部分では、明かな場合以外は静脈侵襲としない。

前回と同じ5人の消化管を専門とする病理医によって、新たな大腸進行癌 171例を対象として、VBHE染色を行った標本で再評価した。



HE



Victoria blue-HE

静脈侵襲判定の病理医間一致率

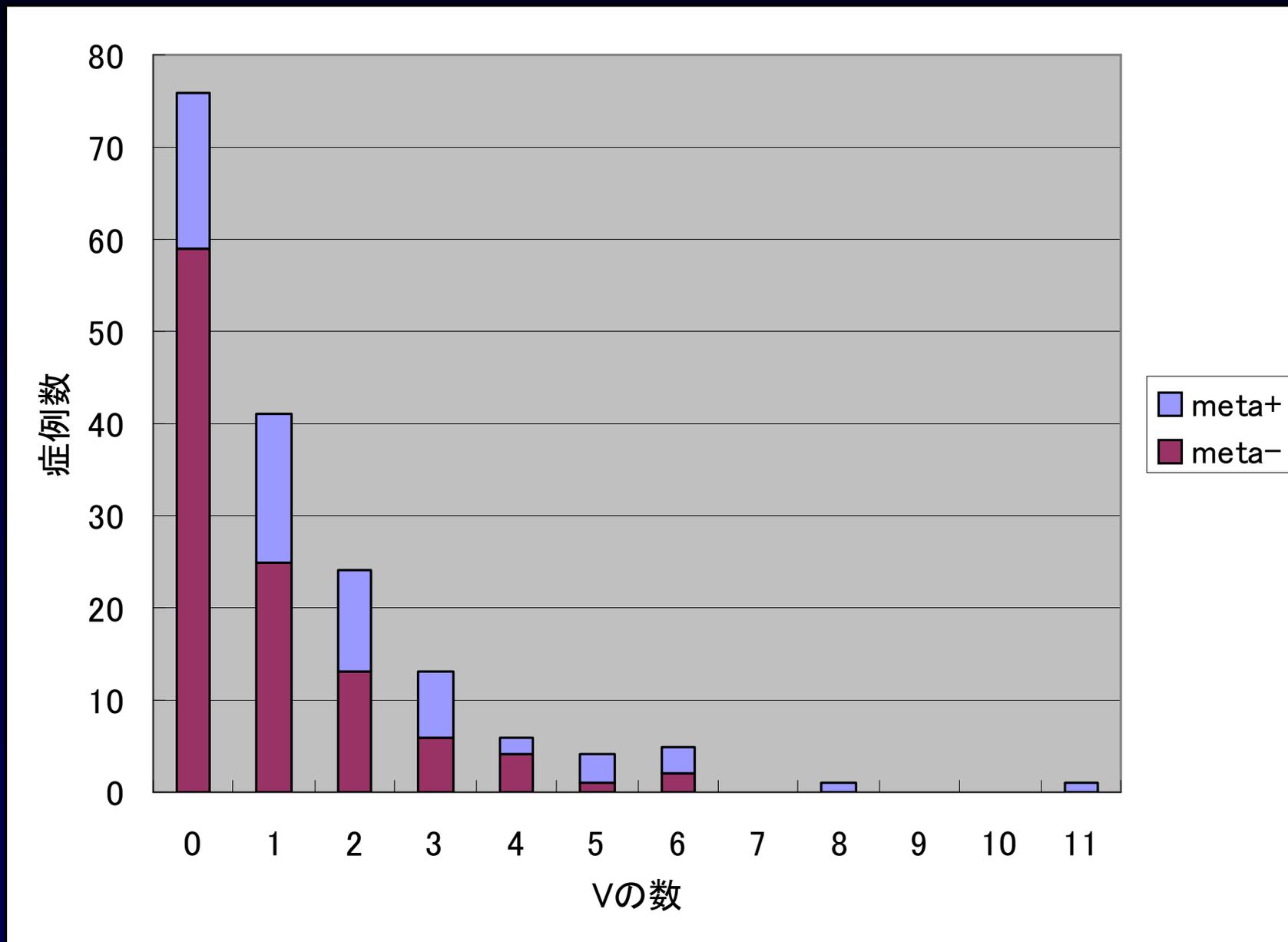
陽性と陰性の二分法評価： κ ：0.68 前回は κ ：0,48

静脈侵襲の個数を含めた評価： κ ：0.46 前回は κ ：0,29

診断が分かれた症例について同時に検鏡を行って検討した。

その結果、動脈と伴走して境界明瞭な脈管の形をしているが、拡張しすぎていて弾性線維が確認できないものも陽性とする等の追加を行えば、十分な一致率が確保できると考えられた。

静脈侵襲個数と遠隔転移



考察と結論

- 1.リンパ管侵襲については陽性と陰性の二分法でも病理医間の一致を得ることは困難である。
- 2.D2-40抗体による免疫染色を行うことにより、一致率の向上が期待できるが、日常診断では現実的でない。
*内視鏡的切除されたsm癌ではD2-40抗体による免疫染色は必要。
- 3.Grade分類はその個数によりGrade 0, grade 1(1-3), grade 2(4個以上)の分類で予後と相関する。
- 4.静脈侵襲については、弾性線維染色Victoria blue-HE染色を用いれば、陽性と陰性の二分法で診断の一致を得ることが可能であった。
- 5.静脈侵襲の個数と他臓器への転移率に相関は見られず、陽性を個数によってgrade分類する根拠は見いだせなかった。