

第四回 ly vの病理組織規約への導入の試み プロジェクト委員会

参加施設、参加者

久留米大学医学部	臨床	白水和雄
	病理	鹿毛政義
		秋葉純
防衛医科大学校	臨床	長谷 和生
	病理	岩屋啓一
東京女子医科大学	臨床	亀岡信悟
		板橋道則
	病理	西川俊朗
杏林大学医学部	臨床	正木忠彦
	病理	大倉康男

新潟大学医学部 都立駒込病院	病理	味岡洋一
	臨床	高橋慶一
	病理	堀口慎一郎
近畿大学医学部 恵佑会札幌病院 国立がん研究センター東	臨床	奥野 清隆
	臨床	久須美貴哉
	病理	落合淳志
		小嶋基寛
鳥取大学医学部 国立がん研究センター中央 東京慈恵会医科大学	病理	庄盛浩平
	病理	九嶋亮治
	病理	池上雅博
		敬称略

背景

- 大腸癌におけるリンパ管(lv)及び静脈侵襲(v)は予後や転移と相関することが示されている。
- その評価は病理医間で差があることも分かってきた。
- 大腸癌取り扱い規約において脈管侵襲の有無及び程度は4段階で評価されているが、その判断基準があいまいで精度管理がなされていないのが現状である。
- 大腸癌研究会において、転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価プロジェクト(前回プロジェクト)を行い、lv, vの妥当な評価方法を検討した。

目的

- 前回プロジェクトで検討された評価方法に基づいて評価方法を作成し 多施設病理医間にて同評価方法の検証を行うことで、全国で利用さうれる評価法を作成し大腸癌取り扱い規約に反映させることを目的とする。

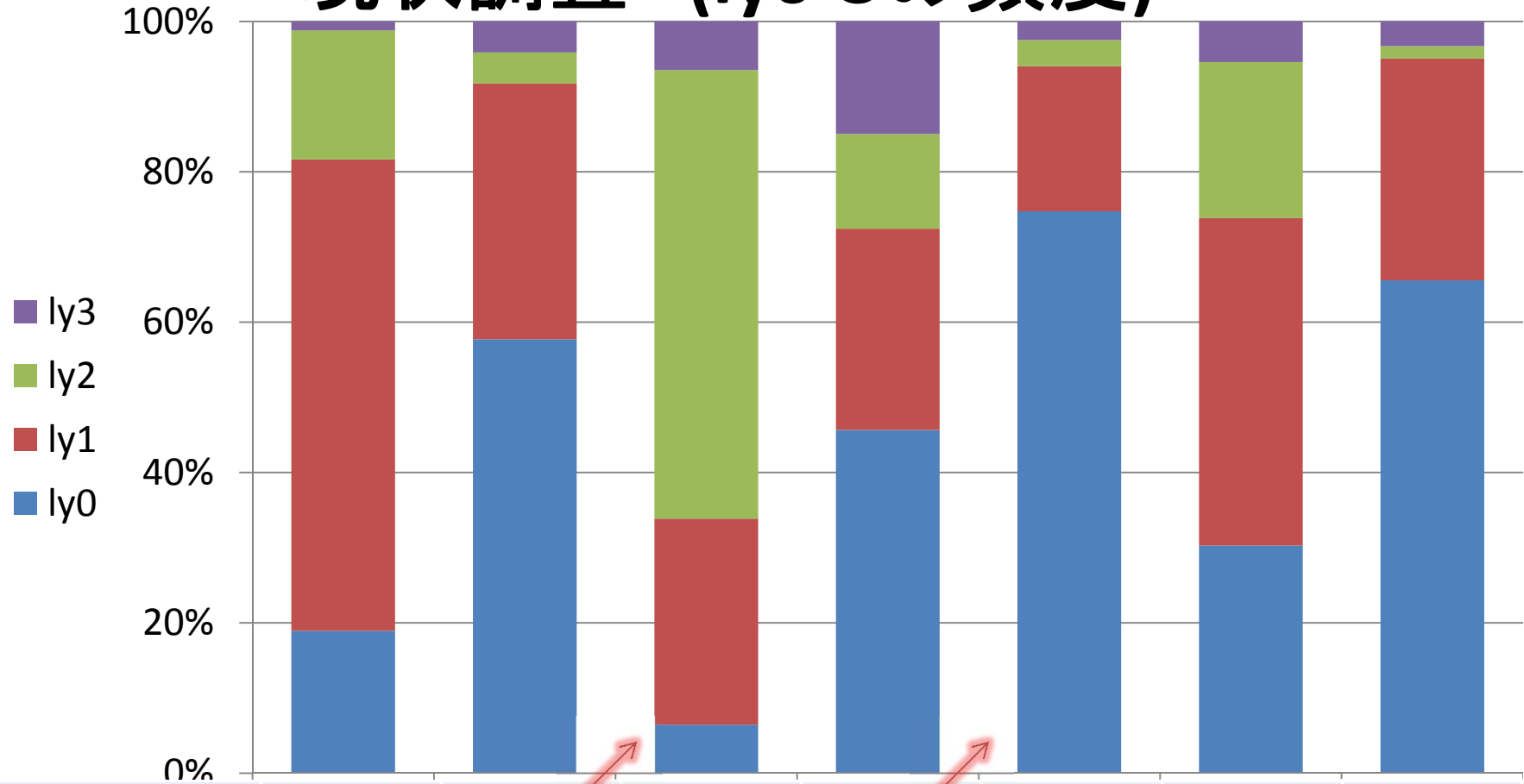
ly,vの病理組織規約への導入の試み 研究計画

1. 施設間格差の現状把握
後ろ向き研究、疫学的研究
2. 病理医判定格差の現状把握
診断基準を用いない場合の ly,v判定の一致率の検討
3. 一致率の向上に向けて可能な検討
 - A: 一致率向上に寄与する可能性のある染色を行う
 - B: ly,v判定に関わる病理所見の判定一致率を検討する
 - C: 一致率向上に寄与する可能性のある診断基準を作成する
4. Delphi解析を用いた ly,v判定基準の作成
5. 判定基準を用いた際の一致率の検討

1. 施設間格差の現状把握
後ろ向き研究、疫学的研究

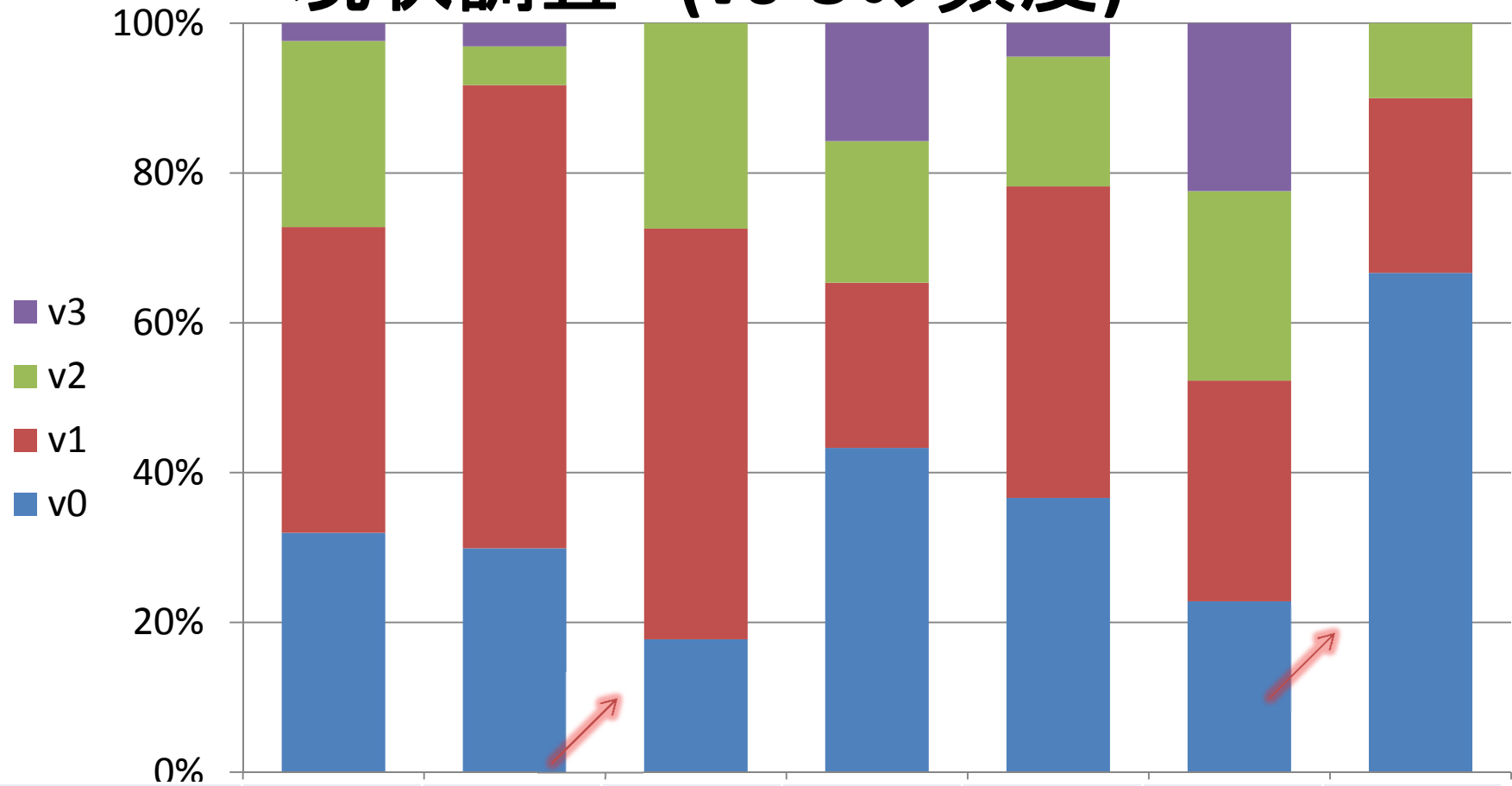
● Summary

現状調査 (Iy0-3の頻度)



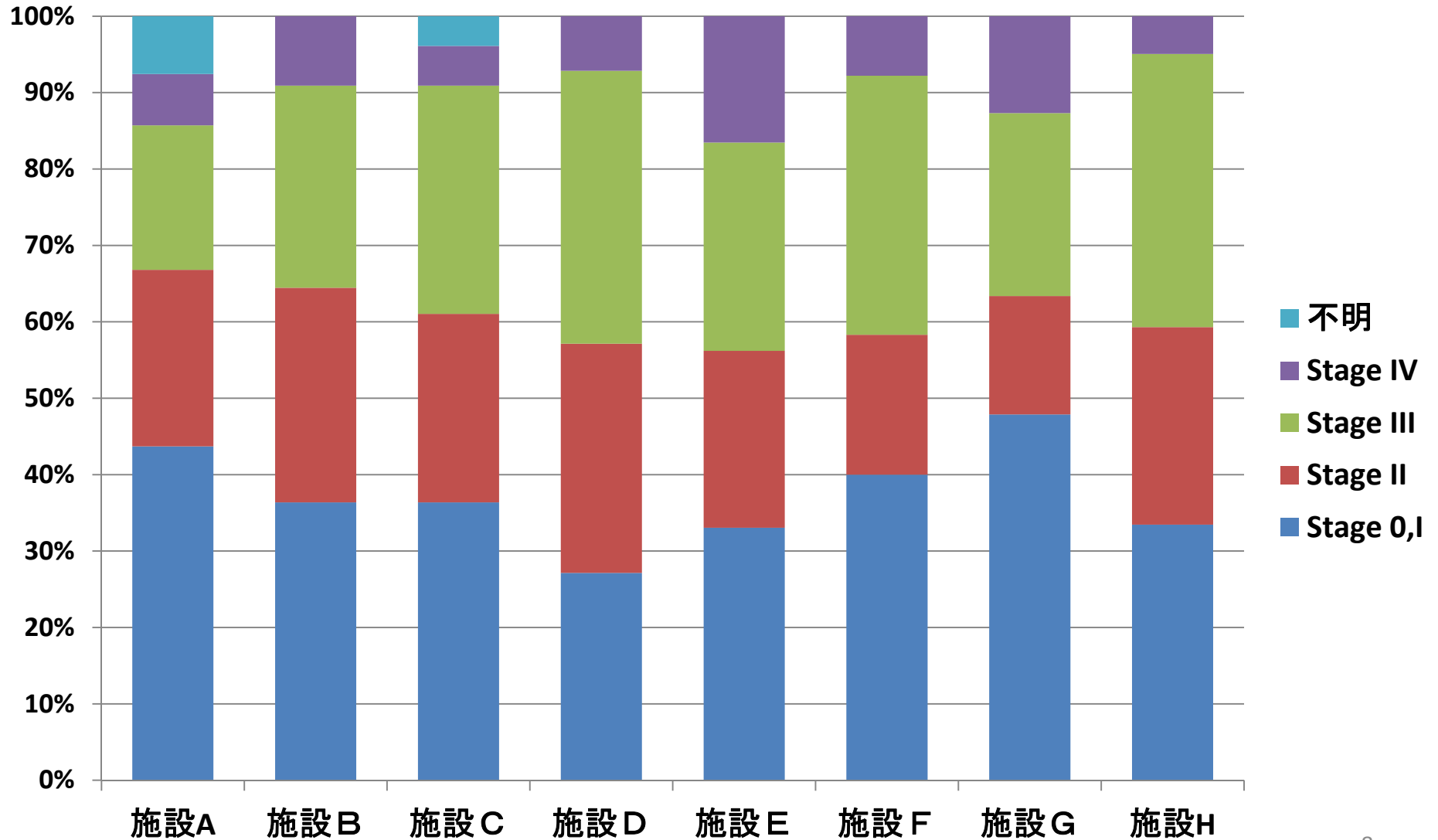
施設名	a	b	c	d	e	f	g
平均サンプル数	20.1	34.4	4.8	6.4	8.8	18.0	6.3
特殊染色の有無	一部	全例	なし	一部	全例	全例	なし
免疫染色の有無	一部	なし	なし	一部	一部	一部	なし

現状調査 (v0-3の頻度)



施設名	a	b	c	d	e	f	g
平均サンプル数	20.1	34.4	4.8	6.4	8.8	18.0	6.3
特殊染色の有無	一部	全例	なし	一部	全例	全例	なし
免疫染色の有無	一部	なし	なし	一部	一部	一部	なし

現状調査 (Stage)



1. 施設間格差の現状把握 後ろ向き研究、疫学的研究

結論-1

施設により、サンプル数、特殊染色、免疫染色の使用、ly,vの頻度に差が認められる。

2. 判定基準を用いない場合の $l_{y,v}$ 判定の一致率の検討

Summary

結果

診断基準を用いない場合の Iy,v判定の一致率の検討 H.E染色のみ

	H.E	D2-40	Elastica	Criteria	κ value	Positive ratio (%)
方法① Iy	+	-	-	-	0.216	32.5%
方法① Iv	+	-	-	-	0.524	28.1%

2. 判定基準を用いない場合の $l_{y,v}$ 判定の一致率の検討

結論

判定基準を用いず

H.Eのみでは $l_{y,v}$ の判定一致率は低い。

3. 一致率の向上に向けて可能な検討

**A: 一致率向上に寄与する可能性のある染色を行う
免疫染色、特殊染色を含めた検討**

**B: Iy,v判定に関わる病理所見の判定一致率を検討する
一致率が低い原因の究明**

**C: 一致率向上に寄与する可能性のある診断基準を作成する
判定基準を用いた際の一致率の検討**

3. 一致率の向上に向けて可能な検討

**A: 一致率向上に寄与する可能性のある染色を行う
免疫染色、特殊染色を含めた検討**

結果

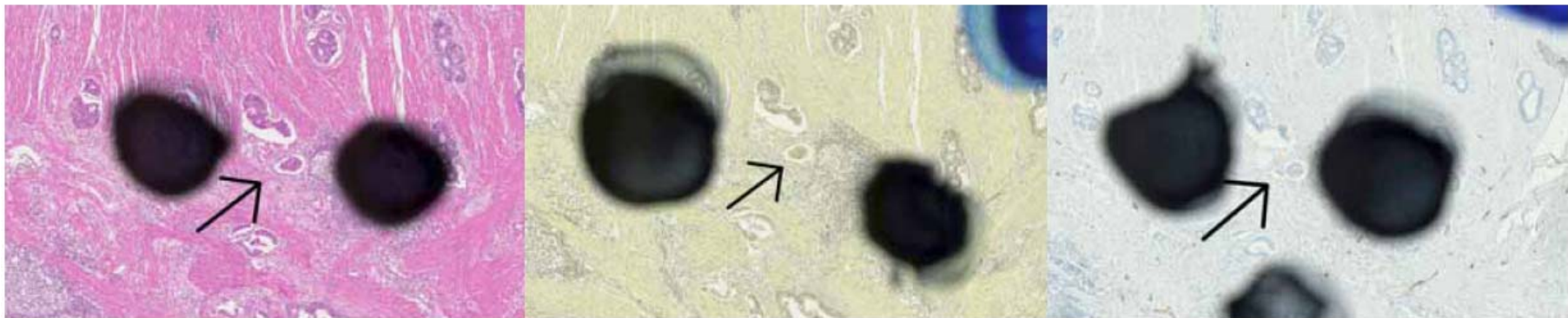
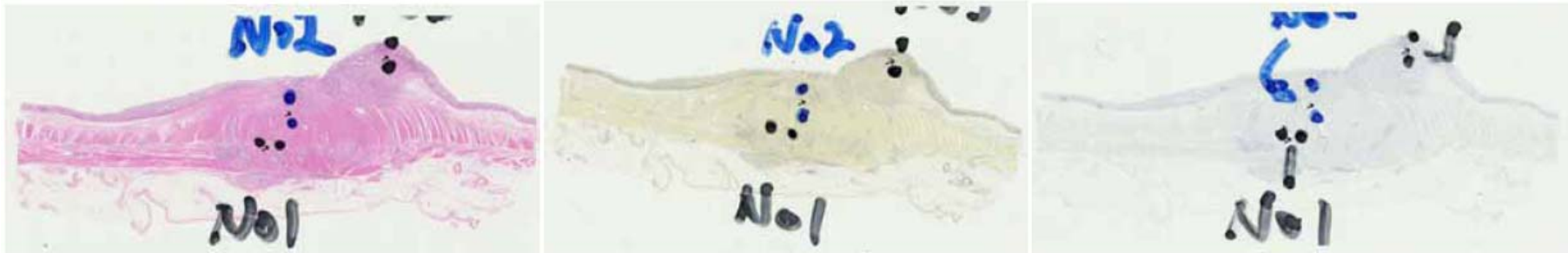
診断基準を用いない場合の l_y, v 判定の一致率の検討 D2-40, Elasticaを加えた検討

	H.E	D2-40	Elastica	Criteria	κ value	Positive ratio (%)
方法① l_y	+	-	-	-	0.216	32.5%
方法① v	+	-	-	-	0.524	28.1%
方法③ l_y	+	+	+	-	0.153	33.8%
方法③ v	+	+	+	-	0.502	73.8%

3. 一致率の向上に向けて可能な検討

**B: Iy,v判定に関わる病理所見の判定一致率を検討する
一致率が低い原因の究明**

A: Iy,v判定に関わる病理所見の判定一致率を検討する
(一致率が低い原因の究明)



方法②

H.E, D2-40, Elastica標本上で、量的な問題、Attensivenessの問題を少なくした状態で示された部分における以下の病理所見を8人の病理医が判定しその一致率を検討した。

病理所見

1. 間隙の有無
2. 内皮の有無
3. 血管平滑筋の有無
4. Spiculaの有無
5. リンパ液の有無
6. 血球の有無
7. アウエルバッハ神経層に沿った部分である。
8. リンパ管との判定が困難である。
9. 既存脈管との連続性がうかがわれる。
10. 動脈に沿った腫瘍胞巣である。
11. 腫瘍の半周以上で弾性板が見られる。
12. 腫瘍胞巣の半周以上D2-40陽性細胞が見られる。
13. 腫瘍胞巣野半周以上D2-40陽性内皮細胞が見られる。

結果② まとめ

一致率が取れた病理所見	κ value
腫瘍胞巣の半周以上の弾性板がみられる	0.755
腫瘍胞巣の半周以上のD2-40陽性内皮がみられる	0.633
一致率が取れない病理所見	
間隙の有無	0.460
内皮の有無	0.201
血管平滑筋の有無	0.457
血球の有無	0.124
リンパ管と静脈の判定が困難である	0.064
動脈に沿った腫瘍胞巣のである	0.361
腫瘍胞巣の半周以上のD2-40陽性細胞がみられる	0.450

D2-40陽性細胞のパターン



病理診断の流れ

検体採取、標本作製



所見観察



病理診断

診断に与える
重み

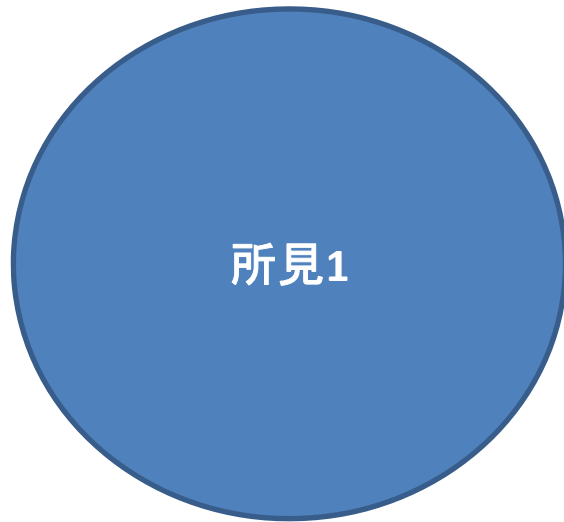
判定一致度

観察者1

検体採取、標本作製



所見観察



診断に与える
重み



判定一致度

病理診断

観察者2

検体採取、標本作製



所見観察



所見1



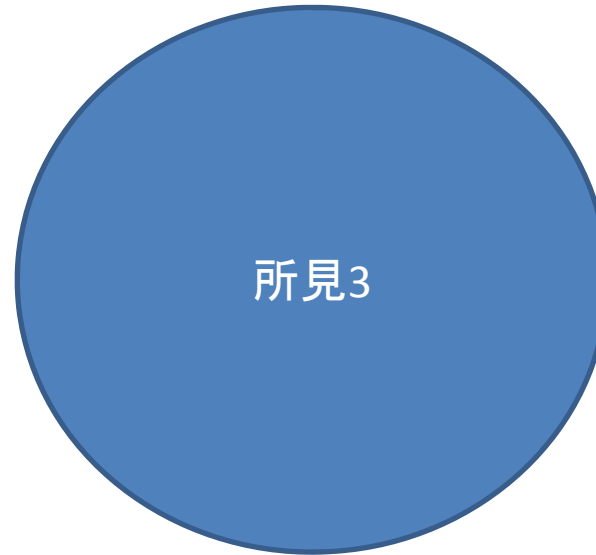
所見1



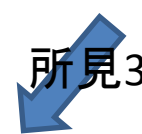
所見2



所見2



所見3



所見3

診断に与える
重み

判定一致度

病理診断

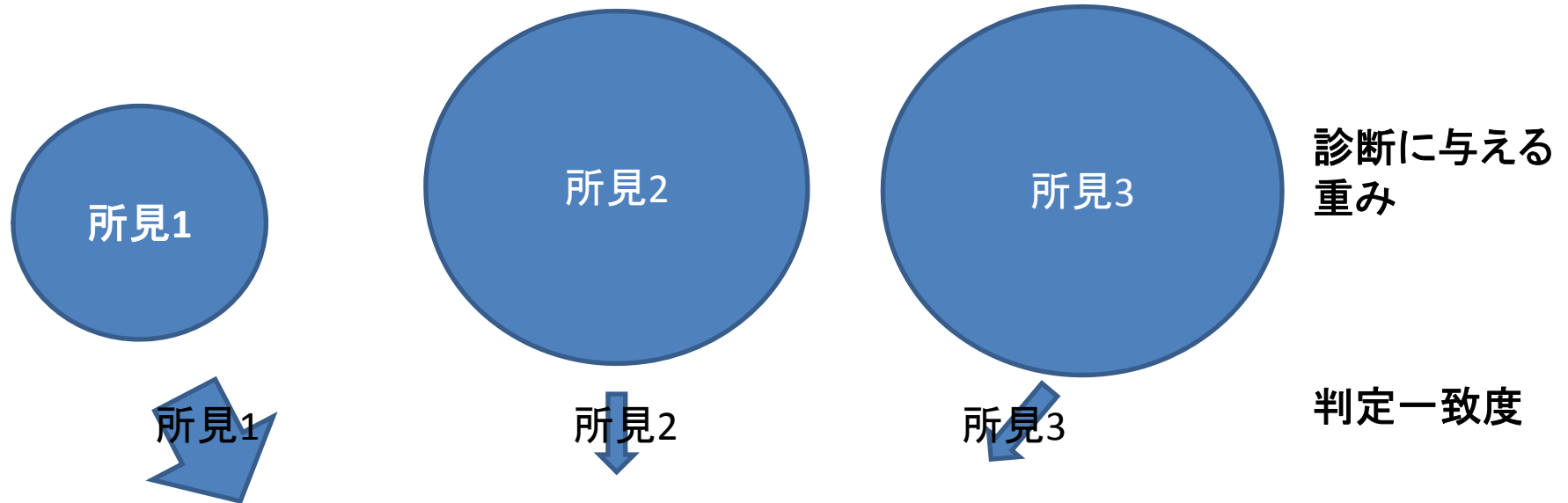
観察者により所見の診断に与える重みは異なる

所見によって判定一致率はことなる

検体採取、標本作製



所見観察



病理診断

今回の研究の流れ

検体採取、標本作製



所見観察



所見1



所見2



所見3



所見1

病理診断



所見2

一致率の向上



所見3

診断に与える重みを決める
= 診断基準の作成

判定一致度の検討

4. Delphi解析を用いた Iy,v判定基準の作成方法

病理医8人にアンケートを施行した。

(例) 以下の基準に対して完全に賛同するを100点として点数をつけてください。

1. 弾性染色で、まず動脈を確認し、それに沿って限局性に見られる腫瘍胞巣を見つける。その周囲に少なくとも半周以上の、弾性板が確認できるものを静脈侵襲とする。

0-19	Disagree strongly	0	
20-34	Disagree moderately	0	
35-49	Disagree mildly	0	
50-64	Agree mildly	0	
65-79	Agree moderately	0	
80-100	Agree Strongly	8	
			Agree

80-100点 : Agree strongly

65-79点 : Agree moderately

50-64点 : Agree mildly

35-49点 : Disagree mildly

20-34点 : Disagree moderately

0-19点 : Disagree strongly

に分類し、65点以上は賛同意見と判定した。80%以上の参加者が65点以上の評価をした場合に同意が得られたものと判定した。

Delphi解析を用いた Iy,v判定基準の作成方法

第一回アンケート
何もデータのない状況で試行

第二回アンケート
現状把握データ、一致率の高い所見を開示、
discussionした後で試行

第三回アンケート
判定基準の結果を開示、discussionした後で試行

大腸癌研究会 **ly,v** の病理組織規約への導入の試みプロジェクト委員会

ly,v 判定基準 (案)

定義

リンパ管内への腫瘍細胞の侵入をリンパ管侵襲とする。
血管内への腫瘍細胞の侵入を静脈侵襲とする。

検索方法

対物4倍でスキャンを行い、疑わしい部分を拡大する。

判定方法

間隙と腫瘍の間に *spicula* があるものは脈管侵襲と判定しない。

Ly

D2-40 陽性脈管侵襲をリンパ管侵襲とし、D2-40 陽性内皮細胞が腫瘍胞巣の半周以上存在することを持ってリンパ管侵襲と判定する。

判定に迷う部分はリンパ管侵襲と判定しない。

V

弾性染色で、まず動脈を確認し、それに沿って限局性に見られる腫瘍胞巣を見つける。その胞巣周囲に少なくとも半周以上の弾性板が確認できるものを静脈侵襲とする。

弾性染色陽性脈管侵襲は静脈侵襲と判定する。

弾性染色で、半周以上陽性に染色される線維が見られれば、H.E 染色における動脈の伴走、間隙、内皮、血管壁の構造が無くても静脈侵襲と判定する。

ly,vの病理組織規約への導入の試み 研究計画

5. 判定基準を用いた際の一致率の検討

方法⑦

診断基準を用いた場合のly,v判定の一致率の検討

国立がん研究センター東病院で平成2-4年に手術された Stage II 大腸直腸癌症例中、無作為に抽出された20症例の最深部を含む最大断面を抽出しH.E、D2-40、Elastica染色を施行した。

それらにおいて8人の病理医が新たに作成された判定基準に従ってly,vの有無、個数を判定し、判定者間の一致率を検討し、判定基準なしで判定した場合との比較検討を行った。

方法⑧

診断基準を用いた場合のly,v判定の一致率の検討

方法③で使用したH.E、D2-40、Elastica染色を8人の病理医にその情報なしで配布し新たに作成された判定基準に従ってly,vの有無、個数を判定し、判定者間の一致率を検討し、判定基準なしで判定した方法③との直接比較を行った。

新しい判定基準を用いた際の診断一致率の変化

	H.E	D2-40	Elastica	Criteria	κ value	Positive ratio (%)
方法① ly	+	-	-	-	0.216	32.5%
方法① v	+	-	-	-	0.524	28.1%
方法③ ly	+	+	+	-	0.153	33.8%
方法③ v	+	+	+	-	0.502	73.8%
方法⑦ ly	+	+	+	+	0.492	26.9%
方法⑦ v	+	+	+	+	0.547	42.5%
方法⑧ ly	+	+	+	+	0.618	31.9%
方法⑧ v	+	+	+	+	0.617	75.6%

現在までの結論

現状把握

- Ly,v判定の現状は、評価に使用する標本数、特殊染色、免疫染色の使用、ly,v評価の分布が様々であり、施設間格差がある。
- 病理医間の判定一致率も低い。

研究結果

- 病理医間判定一致率の低い原因の検討から、H.E染色におけるly,vに関わる所見の一致率が低いことが原因の一つと考えられた。また、免疫染色、弾性染色の所見には一致率の高い所見があった。
- 上記の結果を公開しながら、Delphi法を用いて新たな診断基準を作成した。
- 診断一致率の高い所見を新たな診断基準に導入することに同意が得られた。
- 新たな診断基準はly,v判定一致率の向上に有用であることが判明した。

総括

1. 病理診断のあらゆる分野で使用できる、診断基準作成の枠組みを形成することができた。
2. Ly,v診断一致率は多施設研究で使用できるほど十分とはいえない。現状では二段階評価が適切と考える (ly(+), v(+))等)。
3. 評価に使用する標本採取の方法、数、特殊染色の使用法(枚数)、染色法、免疫染色の使用法(枚数)、染色法、抗体など施設によって標準化されていない項目が多数残った。

今後の計画

- 論文投稿
- 内視鏡切除材料における多施設検討を行うか否か？
【行うとしたら、内視鏡材料における一致率検討後に多施設の情報集積】
- 今回の判定基準を一年間、各施設で使用していただけるか？
【使用した際の、現状調査との比較検討】
- 今回作成した判定基準をより多くの病理医に使用していただく意義の検討(海外病理医も含む)

謝辞

