

2009年1月15日

## 大腸癌研究会プロジェクト研究報告書

## 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(委員長)

1. リンパ管侵襲

## 1) 病理医間の評価の違い

大腸進行癌 171 例を 5 人の消化管病理専門医によりリンパ管侵襲の判定を行った。

まず検討前に全員の鏡検によりリンパ管侵襲の判定基準を以下のようにした。その後、個別に鏡検してリンパ管侵襲の陰性、陽性、陽性ではその侵襲個数を記載した。

1. 対物レンズ 4 倍でスキャンを行い、疑わしい部分を拡大する。
2. 評価は浸潤先進部で行う。
3. **Desmoplastic reaction** がある場所では、基本的に評価しない。
4. 腔隙と腫瘍の間に全周性に **spicula** があるものは評価しない。
5. 腔隙と腫瘍の間にリンパ液、マクロファージ、血球等があるときには、陽性と判断とする。
6. 腔隙内で腫瘍の辺縁が明瞭でないものは陰性とする。
7. 粘膜筋板近傍での側方に進展例では、内皮細胞を有したリンパ管の腔として確認できないものはリンパ管としない。
8. 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い。
9. 粘液癌の場合、粘液の入っている腔はリンパ管としない。
10. **Desmoplastic reaction** を伴う胞巣状の低分化腺癌の部分はリンパ管侵襲としない。
11. 小さい脈管で静脈と迷った場合には、厚い壁構造が確認できなければリンパ管とする。
12. 迷った場合にはリンパ管としない。

その結果リンパ管侵襲の個数による評価では病理医間の一致率は ( $\kappa$ : 0.38)、陽性と陰性の二分法で評価した場合 ( $\kappa$ : 0.52) で、後者の二分法がより判定の一致率が高い結果であった。

診断が分かれた症例について同時に検鏡を行って検討すると、粘膜下層深部から漿膜下層にかけての **Desmoplastic reaction** の有無の評価や、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の判断にずれがあり、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。陽性を 3 分する現在の規約の記載法は、精度管理の面で適さないと考えられる。

## 2) 各病理医のリンパ管侵襲判定個数と 5 年生存率の関係 (別表)。

どの病理医もリンパ管侵襲個数 4 個以上と判定した症例は 5 年生存率が極めて悪くなり、

またリンパ節転移個数との関係ではリンパ管侵襲が 4 個以上では N2 のみ(転移個数が 4 個以上)

であった。また 0 から 1 の判定では病理医間の差があるが、何れに判定されても 5 年生存率に有意の差は見られなかった。

以上から、リンパ管侵襲の程度は 0（なし）、1（侵襲が 3 個以内）、2（侵襲が 4 個以上）の 3 分類がよいと考えられる。

表 1. ly 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

表 2. ly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

## 2. 静脈侵襲

### 1) 病理医間の違い

#### 初回の評価

国立がんセンターで手術された大腸進行癌 176 例の最大断面を対象に 5 人の消化管専門病理医が HE 染色のみで静脈管侵襲の個数を計測した。静脈の判定基準は、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とした。

5 名の消化管専門病理医が同時に鏡検して検討したが、**静脈侵襲の個数を含めて評価 ( $\kappa$ : 0.29)、陽性と陰性の二分法で評価 ( $\kappa$ : 0.49) のいずれも、病理医間の一致率が高くなかった。**

検討の過程で、HE 染色のみで統一した診断基準を作ることは困難であると判断された。また、

別の症例セットを用いた検討では、弾性線維染色(Victoria Blue HE 染色 : VBHE 染色)を用いると、静脈侵襲の陽性率が 2.5 倍から 5 倍上昇することも確認された。一致率を高めるために、5 名が同時に鏡検して検討し以下の判定基準を作成した。

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。その胞巣の周囲に、少なくとも半周性以上の、弾性版、壁構造、内皮が確認できるものを静脈侵襲とする。
2. 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。
3. 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、明らかな場合以外は静脈侵襲としない。

#### 二回目の評価

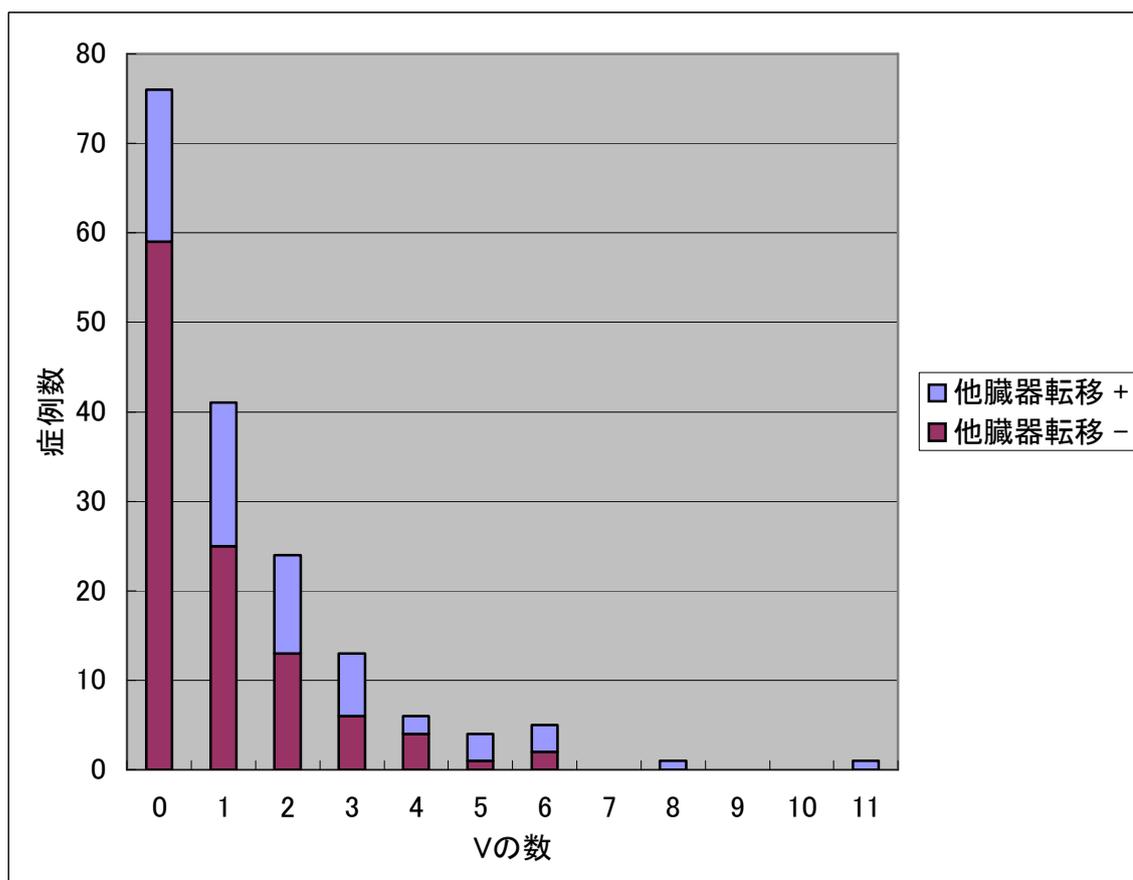
新たな大腸進行癌 171 例を対象として、VBHE 染色を行った標本で、前回と同様に 5 人の消化管を専門とする病理医が再度検討を行った。今回は、**静脈侵襲の個数を含めて評価した場合は病理医間の一致率が高くなったが ( $\kappa$ :0.46)、陽性と陰性の二分法で評価した場合 ( $\kappa$ :0.68) 高い一致率が得られた。**

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。二人以上の病理医が静脈侵襲陽性とした症例の大部分は、診断基準の違いもしくは、単純な見落としであり、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。

なお、今回の鏡検で他臓器転移（リンパ節転移や腹膜播種以外）との相関が最も高かった病理医の診断では、**specificity72%, sensitivity54% (P = 0.0010)** であった。また、静脈侵襲の個数で見た場合、静脈侵襲像が一箇所以上あれば他臓器への転移率に大きな差はない(図 1)。

以上から、**静脈侵襲像**についてはその程度を 3 段階に分類する必然性は低いと考えられる。

#### 図 1. 静脈侵襲の個数と転移の関係



### 3. まとめ

リンパ管侵襲の評価は0、1-3、4以上の3分類が予後とリンパ節転移個数との相関が得られ、**0(リンパ管侵襲なし)、1(1-3個のリンパ管侵襲)、2(4個以上のリンパ管侵襲)**とすることが妥当と考えられる。

なお内視鏡治療例でのリンパ管侵襲の判定は従来とおなじくly0,ly+の二分法記載とする。本検討で合意されたリンパ管侵襲判定基準をさらにわかりやすく説明し、本研究会のウェブで公開、その後規約に掲載することが望ましい。

静脈侵襲については、弾性線維染色を用いれば、陽性と陰性の二分法では診断の一致を得ることが可能であった。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3分する根拠は見いだせなかった。

委員長：下田 忠和(国立がんセンター中央病院臨床検査部)

委員：味岡 洋一(新潟大学大学院医歯学総合研究科、分子・病態病理学分野)

池上 雅博(東京慈恵会医科大学病院病理部)

九嶋 亮治(滋賀医科大学医学部附属病院病理部)

河内 洋 (東京医科歯科大学病院病理部)

谷口 浩和(国立がんセンター中央病院臨床検査部)