

より正確な再発リスク評価のために ～核分裂像の評価を中心として～

司会 廣田 誠一 先生
兵庫医科大学 病院病理部



司会 長谷川 匡 先生
札幌医科大学医学部 病理診断学



〈ミニレクチャー〉

GISTの核分裂像評価

演者 櫻井 信司 先生 群馬中央病院 病理診断科



GISTの悪性度評価では、核分裂像数が極めて重要なリスク因子である。HE染色標本を用いた核分裂像数の計測では、

凝集した染色体が容易に確認できるM期中期から後期前半の核を対象とし、アポトーシスに伴う核の変化と混同しないよう

▶ 図1 典型的な核分裂像およびアポトーシス像

〈核分裂像:糸状の染色体が確認でき、核周囲が抜けていない〉



前期



中期

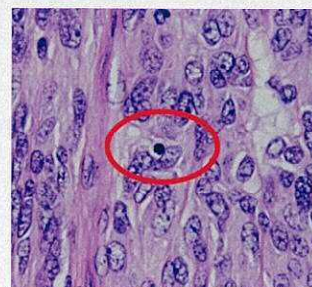


後期(前半)



後期

〈アポトーシス像:核が濃縮し、核周囲が明るく抜けている〉



HE染色

提供:群馬中央病院 病理診断科 櫻井 信司 先生

注意が必要である。核分裂像は凝集した染色体が糸状を呈し、核周囲が抜けていないのに対して、アポトーシスでは核が濃縮して糸状の染色体が確認できず、核周囲が明るく抜けて見えることが特徴である(図1)。実際の標本では判定に迷う例も多いが、核周囲が抜けていなくてもアポトーシスと区別がつかない核、染色体の状態が不明瞭な核、核の距離が離れていて1個の核分裂像であることが判別できない核(図2、3)などは計測から除外する。

組織標本の厚さも計測結果に大きく影響する。核分裂像数計測に用いる標本の厚さについては特に推奨は示されていないが、当施設の検討では、厚さ3 μmの標本に比較して、厚さ2 μmおよび4 μmの標本では核分裂像数が減少する傾

向にあった(図4)。この一因として、標本が厚いために凝集した染色体や核自体が重なり合い、アポトーシスにおける核濃縮と誤判定された可能性が考えられた。したがって、標本の厚さは3 μm程度が適切と考えられ、厚さが不適切な場合には再作製が望ましい。なお、代替マーカーとして、細胞増殖マーカーであるKi-67やリン酸化ヒストンH3蛋白(pHH3)の有用性も検討されており、最近では、Ki-67はGISTにおける核分裂像数や再発・転移との関連性がpHH3よりも高いことが示されている¹⁾。画像解析装置を用いたカウントも普及しつつあるが、現時点では免疫染色の手技や評価方法、核分裂像数との相関性などの検証は十分とはいえず、より客観的な評価に向けて今後の検討が必要である。

▶ 図2 核分裂とアポトーシスの鑑別が困難な核



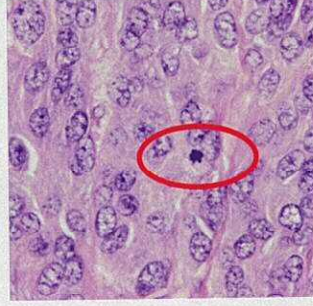
糸状の染色体が確認できないが、核周囲が抜けていないので分裂像?



核周囲が抜けていないので分裂像?



核が重なっており、判定困難



糸状の染色体が確認できないが、核周囲が抜けていない



糸状の染色体が確認できず、核周囲が抜けているのでカウントしない?



糸状の染色体が確認でき、核周囲が抜けていないのでカウントする?



核周囲が抜けていないのでカウントする?

HE染色

提供:群馬中央病院 病理診断科 櫻井 信司 先生

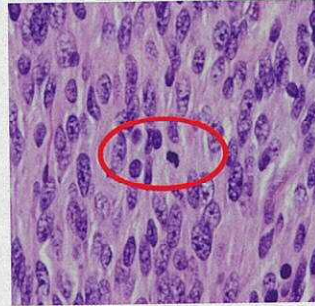
▶ 図3 核分裂像計測から除外する核



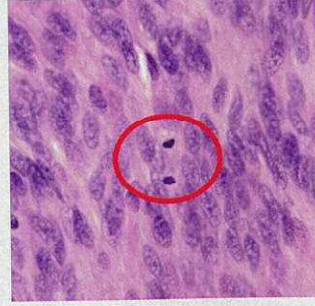
M期前期の可能性があるが不明瞭



アポトーシスと区別できない



M期前期の可能性があるが不明瞭

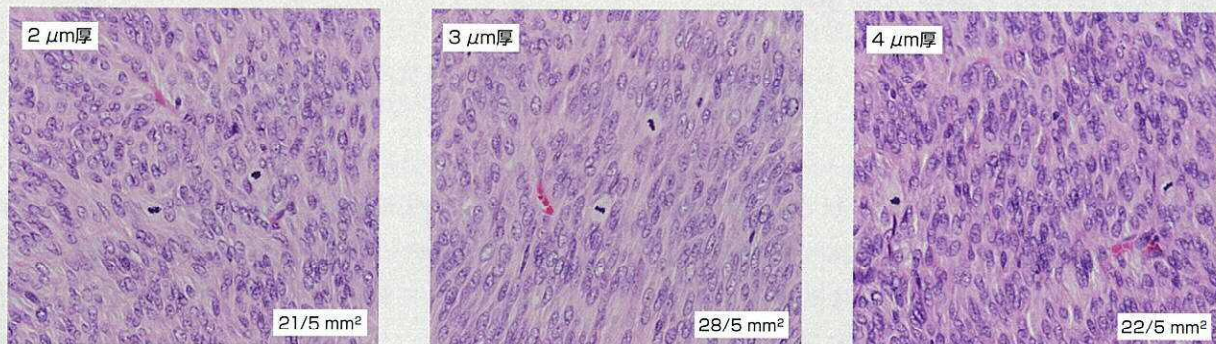


核が離れていて、1個の分裂像か2個の分裂像か判定困難

HE染色

提供:群馬中央病院 病理診断科 櫻井 信司 先生

▶図4 核分裂像数に対する標本の厚さの影響



HE染色

提供:群馬中央病院 病理診断科 櫻井 信司 先生

Discussion

長谷川 核分裂像数を客観的に評価するための工夫がありましたらお聞かせください。

櫻井 他のマーカーの併用で判定が容易になる場合もあります。日常診療では実施していませんが、アポトーシス細胞はpHH3陰性ですから、pHH3の免疫染色で簡便に判定できます。HE染色では細胞質変性の所見が有力なアポトーシスマーカーです。

廣田 固定が不適切で分裂像の識別が難しい場合、Ki-67陽性率を考慮しながら観察するのも一つの方法です。

櫻井 国内では厚さ3 μmで標本を作製する施設が多いと思いますが、欧米では通常5 μmとの記載もあり¹⁾、厚めの標本を作製する傾向にあります。

会場 欧米の標本が国内よりも厚いとすれば、国内ではmodified Fletcher分類の基準とは厚さの異なる標本で評価しているということになるのでしょうか。

廣田 国内の状況が欧米と大きく異なることはないと思います。原則は「核が重なっていない標本」で計測することですが、GISTに限らず核分裂像数の計測について統一した指針は示されていません。核分裂像数は重要な予後予測因子ですから、評価法について今後合意を図っていく必要があると思います。

長谷川 今後、学会のホームページなどに画像を掲載していくことも合意形成に有効かもしれませんね。

まとめ

- 核分裂像数計測ではM期中期から後期前半の核を対象とし、核周囲が明るく抜けているアポトーシス細胞や判定困難な細胞はカウントしない。
- 判定に悩む場合は他の細胞増殖マーカーやアポトーシスマーカーの併用を考慮する。
- 核分裂像数計測に用いる標本は、厚さ3 μm程度の「核が重なっていない標本」が望ましい。

GIST Pathology Expert Meeting

日時：2014年10月25日 場所：東京ミッドタウンカンファレンス

講演会記録集



第1部：GIST診療の現状と課題

新ガイドラインにおける病理診断のポイントと再発リスク評価における今後の課題

- ▶ 司 会：東北大学大学院医学系研究科病理病態学講座 病理診断学分野 笹野 公伸 先生
- ▶ 演 者：兵庫医科大学 病院病理部 廣田 誠一 先生

第2部：パネルディスカッション

より正確な再発リスク評価のために ～核分裂像の評価を中心として～

- ▶ 司 会：兵庫医科大学 病院病理部 廣田 誠一 先生
札幌医科大学医学部 病理診断学 長谷川 匡 先生
- ▶ パネリスト：群馬中央病院 病理診断科 櫻井 信司 先生
日本医科大学 統御機構診断病理学 和田 龍一 先生
九州大学病院 病理診断科 山元 英崇 先生
東邦大学医療センター 大森病院 病理診断科 根本 哲生 先生

付録 核分裂像の評価

GIST治療に関する最近のエビデンスに基づき、2014年発行の「GIST診療ガイドライン」改訂第3版では、新たなリスク分類と再発リスクに応じた治療アルゴリズムが加えられた。従来、病理診断はGISTの確定診断および再発リスク評価に重要な役割を担ってきたが、今回の改訂に伴って病理診断とリスク評価にさらなる正確性が求められることとなった。GIST Pathology Expert Meetingでは、GISTの病理診断のエキスパートの先生方をお招きし、第1部では「新ガイドラインにおける病理診断のポイントと再発リスク評価における今後の課題」について、GISTの病理学的研究の第一人者である廣田誠一先生にご解説いただいた。第2部では、「より正確な再発リスク評価のために」と題し、重要なリスク因子である核分裂像数の計測のポイントについてご討議いただいた。

記載されている薬剤の使用に当たっては、各薬剤添付文書をご参照ください。