

乳癌の免疫染色(ER, PgR, HER2)に関する
精度管理システム確立のための検討

実施計画

日本病理学会 医療業務委員会
精度管理委員会
乳癌ワーキンググループ

(平成 22 年 3 月 30 日作成 第 1 版)
(平成 23 年 4 月 18 日作成 第 2 版)(案)

目次

| | |
|----------|----|
| 0. 概要 | 3 |
| 1. 背景と意義 | 5 |
| 2. 目的 | 5 |
| 3. 検討方法 | 6 |
| 4. 検討期間 | 9 |
| 5. 倫理的事項 | 9 |
| 6. 結果の公表 | 10 |
| 7. 研究資金 | 10 |
| 8. 参考文献 | 10 |
| 9. 研究組織 | 11 |

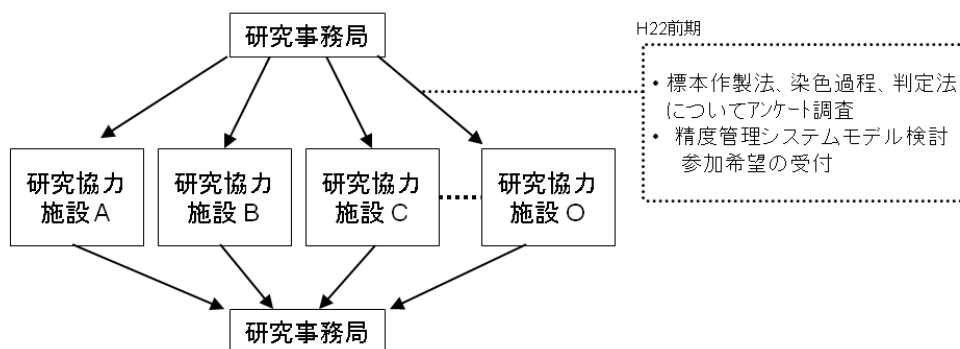
0. 概要

乳がんにおけるホルモン受容体 [エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)、human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)] の病理検査が全国的に高い精度で行われることを目標に、これらの検査の精度を外部で評価し、各施設にフィードバックして精度を更に向上させるための全国的かつ永続的なシステムの構築を目標に以下の検討を行う。

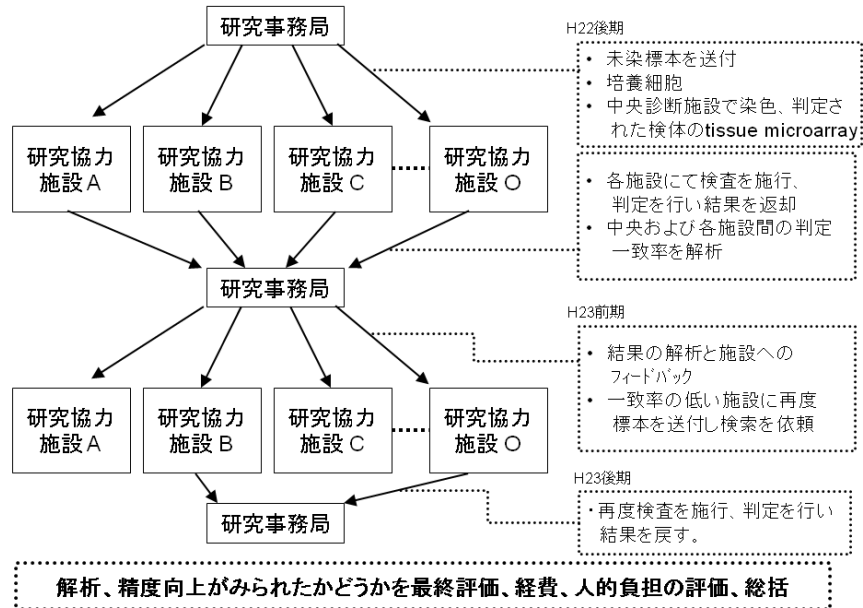
まずは、現在のわが国における免疫染色の現状を把握する目的で、アンケート調査を行い、研究参加施設を決定する。次いで免疫染色の精度管理システムのモデルを構築する。免疫染色結果の差異の原因として標本作製、染色、判定の各過程における因子が想定されている¹⁻³⁾。参加各施設に検査の実施や標本提出を依頼し、施設における標本の質、染色法の質、病理医判定の質に対する外部精度評価を研究事務局において実施し、その結果を各施設に報告する。各々について不一致が生じた場合は、原因を調べ当該施設に具体的な改善法を提示した上で、再度検査と評価を実施し、改善の有無を見る。全参加施設の結果を対象に、精度管理前後における検査の成功率、染色性や判定の一致率を比較し、今回のモデルが精度向上につながったかどうかを評価する。精度向上につながったと判断された場合は、精度管理システムの必要性、重要性を対外的に訴えて意識を高めるとともに、日常診療において精度管理システムを機能させるための検討に進むための対策を講じる。

精度管理システムが構築されると、施設間および観察者間差異が減少すると期待され⁴⁾、全国どこの施設においても、再現性および信頼性のある病理診断結果を患者に還元することができるようになる。このことは、個別の患者の不利益を回避すると同時に、社会にとっても適切な患者に適切な医療をおこなうことで、医療費の適正使用に寄与しうると考える。

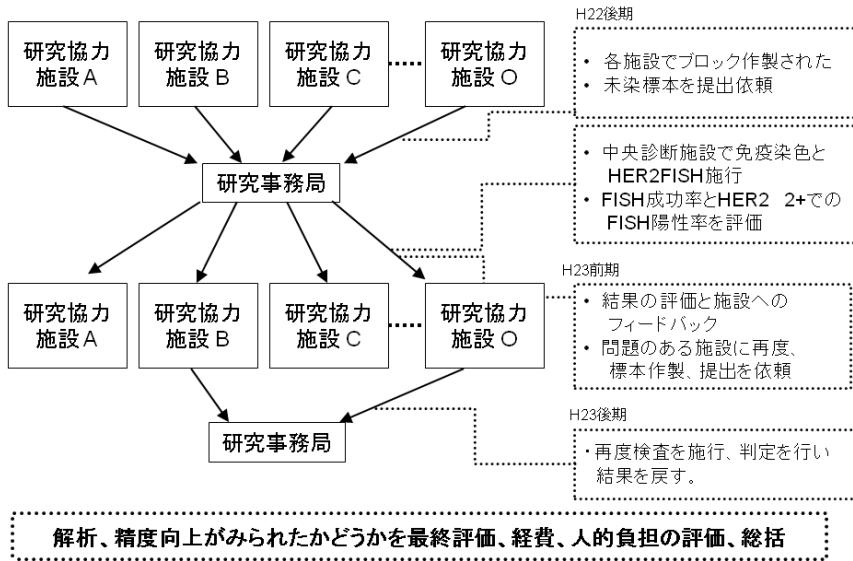
1) アンケート調査による現状把握



2) ①染色過程および判定における施設間差異に関する検討



2) ②標本作製過程における施設間差異についての検討



1. 背景と意義

1) 病理診断精度管理の重要性

適正な病理診断は適正な治療を行うために不可欠であり、特に近年のがん診療の分野では、治療の個別化、分子標的治療の普及にともない、標的分子に対する免疫染色の判定が治療方針決定に重要な意義をもつようになった。そして、このような治療方針の決定においては、当然のこととして免疫染色の病理診断が全国で正確に行われているということが前提となっている。

しかしながら現在のわが国においては、各施設の免疫染色の診断精度を外部から管理あるいは保証するシステムがなく、各施設における診断が正しく行われているかどうかを知ることができない。精度管理の意義は、病理診断精度の現状を把握し、精度向上のための方策をとり、改善を確認する、という作業の積み重ねにより、継続的に診断精度を維持向上させていくことにある。他国においては、すでに各々の状況に適した形で病理診断の精度保証は、医療システムのなかで機能してきた歴史を有している。したがって、わが国における精度管理システムの構築は、緊急の課題といえる。

がん診療の個別化における病理組織学的因子の重要性は、乳癌、大腸癌、肺癌、リンパ腫、軟部腫瘍他、多くの領域において指摘されている。とくに乳癌におけるホルモン受容体(ER, PgR)およびHER2の免疫染色は、長い歴史的経緯があり、広く一般の診療施設で扱われる症例数が増加していることから、精度管理システム構築のモデルケースとして取り組むこととした。

2) 期待される結果と意義

精度管理システムが構築されて十分に機能すれば、施設間および観察者間差異が減少すると期待され⁴⁾、全国どこの施設においても、再現性および信頼性のある病理診断結果を患者に還元することができるようになる。このことは、個別の患者の不利益を回避すると同時に、社会にとっても適切な患者に適切な医療をおこなうことで、医療費の適正使用に寄与しうると考える。

本検討を実施することにより、精度管理システムが機能した場合の結果の信頼性・再現性の向上による患者受益や、運用上の問題点(費用や人的資源など)に関する情報が得られる。将来的に精度管理システムを日常診療の中に永続的に組み込んでいくため、精度管理システムの実施母体や運営コスト、参加施設のインセンティブなど問題点を解決していくために具体的な手段を講じる準備が可能となる。

2. 目的

- 1) 現在のわが国における免疫染色の現状を把握する。
- 2) 精度管理システムのモデルを構築する。
- 3) 精度管理システムモデルを用いて、外部精度管理作業を繰り返し行うことで、各

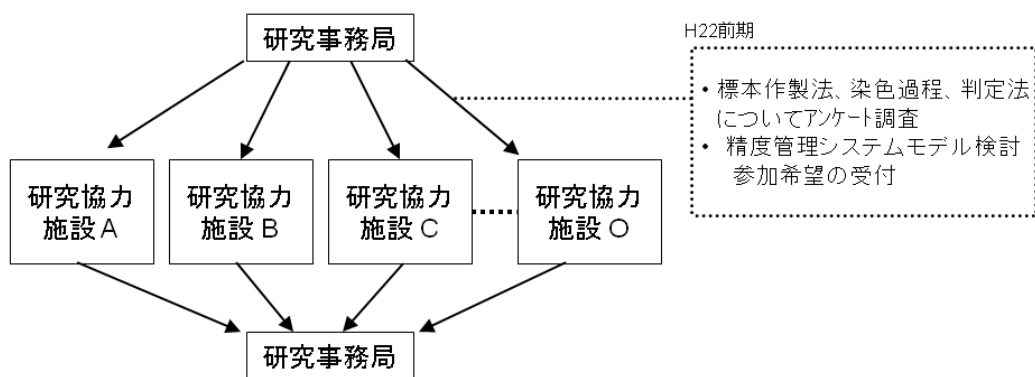
施設の免疫染色診断精度が向上するかどうかを、客観的データによって示す。

- 4) 上記 1-3 の過程で、精度管理の重要性に対する理解と認識を多くの病理、臨床医と共有していくとともに、精度管理の必要性、重要性が示された場合には、病理学会によって authorize された全国的な精度管理システムの構築に着手し、日常診療に組み込んでいくための活動に移行する。

3. 検討方法

- 1) 免疫染色に関する現状把握のためのアンケート調査と研究参加施設希望把握（下図参照）
 - ① 対象：日本病理学会認定施設または日本乳癌学会認定施設約 680 施設
 - ② 内容：
 1. 各施設における ER, PgR, HER2 免疫染色に関する標本作製過程、染色過程、判定法、および HER2 FISH の現状を把握する。
 2. 精度管理に関する関心度、理解度を把握する。
 - ③ 精度管理システムモデル検討への参加希望を受け付ける。

1) アンケート調査による現状把握



2) 精度管理システムモデル検討について

対象: 精度管理システムモデル検討参加希望施設のなかから、検体数の多寡、地域性、認定施設の状況を考慮して、約 100 施設を抽出する。今回の検討では、自施設で免疫染色を行っている施設を対象とし、衛生検査所は対象としない。

① 染色過程および判定における施設間差異に関する検討 (8 頁図参照)

1. コントロール標本の作製と配布

あらかじめホルモン受容体、HER2 発現状態が明らかとなっている培養細胞貼付未染標本、もしくは研究事務局で中央判定が行われているヒト乳癌組織約 20 例の未染標本 (代表割面の切片もしくは組織アレイ切片) を参加施設に配布する (HER2; 0/1+, 2+, 3+, ER; negative, positive)。各施設に配布される材料は同一の細胞、もしくは同一の乳癌組織である。

2. 各施設における染色過程と病理判定

各施設において染色し、研究事務局で推奨する判定基準^{5,6)}に基づき判定を行い、結果を用紙に記入して標本とともに研究事務局に返送する。各施設での固定条件、染色方法の詳細についての情報も一緒に提供してもらう。

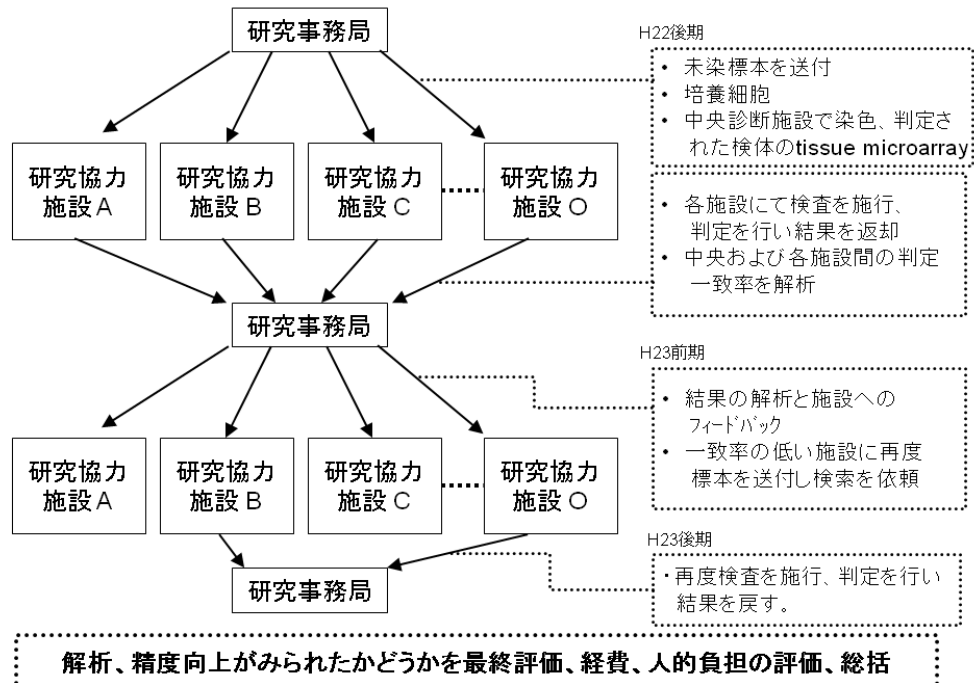
3. 中央診断による施設の染色性、病理判定の適正性評価

返送された標本と結果を照合しながら、各施設の染色性、病理判定の精度を評価する。評価結果を各施設に送付する。中央評価と有意に異なる染色結果や判定結果であった施設については、研究事務局から適切とみられる改善方法を提示しフィードバックする。また、全施設の結果を対象に染色性や判定のばらつき度を%一致率算出や κ 検定などの手法を用いて解析、評価する。

4. 各施設での再検討と再評価

次年度に再度 2 の検討を行い、結果に改善が見られたか否かを確認する。結果を各施設にフィードバックするとともに、再度染色性や判定の一致度を検定し、ばらつきが有意に低下したかどうかを検定する。

2) ①染色過程および判定における施設間差異に関する検討

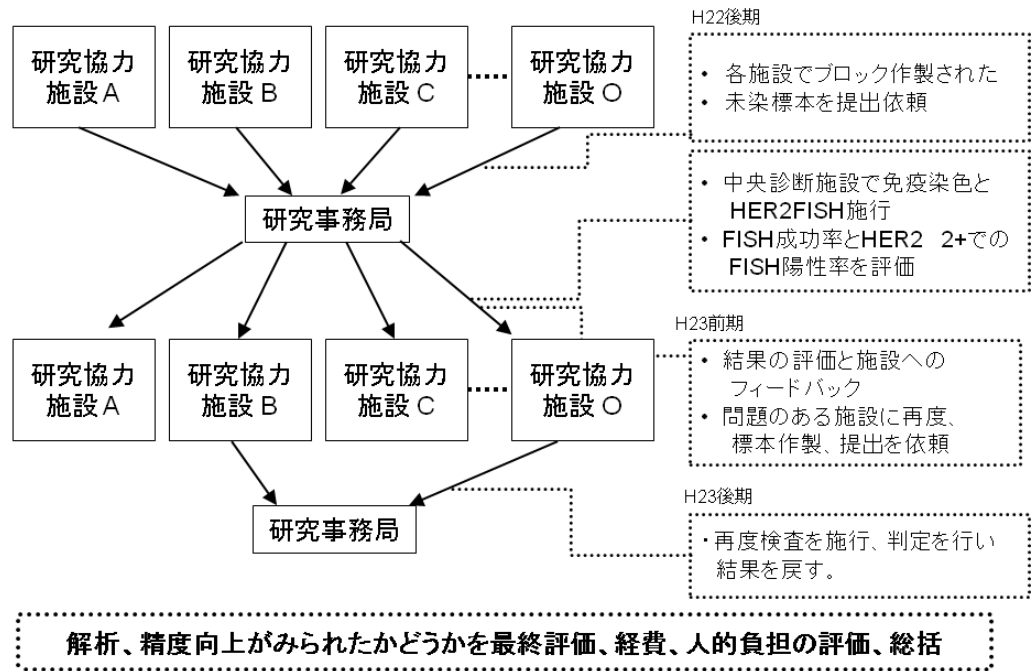


② 標本作製過程における施設間差異についての検討 (9 頁図参照)

《研究事務局において一定の条件下で HER2 FISH 法を行い、シグナルの検出状況をみることにより、固定条件の適正性を判断する。》

- 各施設で作製された標本の送付
各施設で作製した検体 (HER2 0~1+, 2+, 3+と評価した例各 1~2 例、計 3~6 例の未染各 3 枚程度) の未染色標本を研究事務局に送付してもらう。標本固定までの時間や固定時間、固定液、包埋方法などの詳細についての情報も一緒に提供してもらう。
- 研究事務局、中央ラボで FISH 法の施行、検査成功率評価
FISH 検査を行い各施設標本での成功率を評価する。結果を各施設に報告する。不成功例があった場合は、標本作製の情報を参考に、適切な改善方法を各施設に推奨する。また、全施設の検討結果を合わせて成功率を算出する。
- 次年度に再度 1, 2 を行い、結果に改善が見られたか否かを確認する。結果を各施設にフィードバックするとともに、再度検査の成功率を検定し、成功率が有意に向上したかどうかを検定する。

2) ② 標本作製過程における施設間差異についての検討



③ 研究に用いた精度管理システムモデルの妥当性についての解析

1. 精度管理システムモデルの運用によって、染色性、結果の一致率、検査の成功率が向上したことをデータとして示す。
2. そのデータを基に、全国的な精度管理システムの必要性、重要性を対外的に証明し、病理医や病院、社会内での意識向上を図る。
3. 本研究に要した経費、人的負担等について評価を行うとともに、継続的な全国的精度管理システムを日常診療において機能させた場合に必要となる費用の試算、可能な運営様式、参加施設へのインセンティブの可能性などについて検討を開始するための手段を講じる。

4. 検討期間

| | |
|--------------------|----------------------------------|
| アンケート実施および標本配布回収期間 | 平成 22 年 4 月 1 日～平成 23 年 3 月 31 日 |
| 施設間差異解析および再実施期間 | 平成 23 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日 |
| 結果の最終解析 | 平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日 |

5. 倫理的事項

本検討は、「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」(厚生労働省)を遵守しておこなう。本検討では、各施設においてすでに摘出された検体のパラフィン包埋標本をもちいるので、患者自身にあらたに侵襲を加わることはない。また、標本は

各施設において匿名化され、事務局において新たに付加された識別番号により扱われるため、個人情報漏洩の可能性は極めて低い。また、生殖細胞系列のヒトゲノム・遺伝子解析は行わないため、本検討が患者の不当な差別を引き起こす可能性は極めて低い。

本検討の解析対象となる既切除標本の患者への説明および同意取得は個別には行わない。本検討実施についての情報を公開し、標本提供者からの問い合わせがあれば、本検討に関する説明および本検討参加の諾否の機会を保障する。本検討参加を拒否しても、各施設における診療における不利益は被らない。

6. 結果の公表

本検討の成果は、日本病理学会会員および日本乳癌学会会員にしかるべき学会発表および論文発表のかたちで公表する。さらに、厚生労働省がん研究助成金、国立がんセンター研究開発費の研究報告書に文書の形で報告される。

7. 研究資金

日本病理学会精度管理委員会の活動の一環として乳癌ワーキンググループが研究計画立案、結果をまとめ、委員会開催に要する経費は日本病理学会が負担する。アンケート調査、標本作成配布など、多施設共同作業が必要であり、研究にかかる経費は厚生労働省がん研究助成金研究班「本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、HER2 受容体発現票管の精度管理システム構築に関する研究」（主任研究者：四国がんセンター乳腺科 青儀健二郎）、厚生労働省がん研究開発費「がん診療の標準化、治療研究の適正化のための病理学的診断基準の確立と精度向上の研究」（主任研究者：国立がんセンター中央病院臨床検査部病理診断学 津田均）(予定)から拠出する。

8. 参考文献

- 1) Oyama T, et al. The effects of fixation, processing and evaluation criteria on immunohistochemical detection of hormone receptors in breast cancer. *Breast Cancer* 14: 182-188, 2007
- 2) Arihiro K, et al. Comparison of evaluations for hormone receptors in breast carcinoma using two manual and three automated immunohistochemical assays. *Am J Clin Pathol* 127: 356-365, 2007
- 3) Umemura S, et al. What causes discrepancies in HER2 testing for breast cancer? A Japanese ring study in conjunction with the global standard. *Am J Clin Pathol* 130: 883-891, 2008
- 4) Tsuda H, et al. The efficacy and limitations of repeated slide conferences for improving interobserver agreement when judging nuclear atypia of breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 29: 68-73. 1999

- 5) Wolff AC, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 131: 18-43, 2007
- 6) Umemura S, et al. Oncology Reports (under submission)

9. 研究組織

研究は日本病理学会医療業務委員会精度管理委員会の中の乳癌ワーキンググループが主体となっていく。同ワーキンググループは厚生労働省研究班との合同で研究を進める。

a. 日本病理学会

医療業務委員会 委員長
精度管理委員会 委員長

根本 則道
鬼島 宏
羽場 礼次
加藤 哲子
木佐貫 篤
笹島ゆう子
林 徳真吉
柳澤 昭夫
和田 了
梅村しのぶ
津田 均
秋山 太

乳癌ワーキンググループ 研究事務局

- b. 厚生労働省がん研究開発費「本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、HER2受容体発現票管の精度管理システム構築に関する研究」研究班
主任研究者 青儀健二郎
- c. 厚生労働省がん研究開発費「がん診療の標準化、治療研究の適正化のための病理学的診断基準の確立と精度向上の研究」研究班（予定）
主任研究者 津田 均