



3. 乳癌免疫染色に関する 精度管理システム確立



増田しのぶ^{1, 2}, 津田均², 秋山太², 鬼島宏²

¹ 日本大学医学部 病態病理学系病理学分野

² 日本病理学会精度管理委員会





目次

- 経緯と進捗状況
- 染色過程および判定における施設間差異に関する検討
 - 方法
 - 解析結果
- 外部精度管理システムは必要か？



経緯と進捗状況(1)

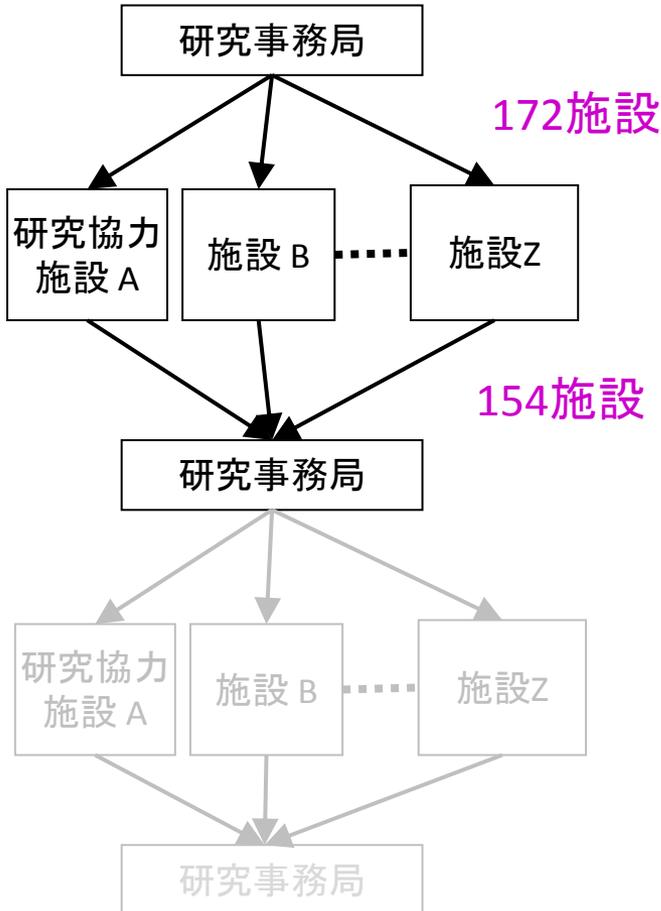
- アンケート調査

- 日本病理学会認定施設 送付:2010年5月中旬、回収期限:2010年7月10日
- 日本乳癌学会認定施設 送付:2010年7月下旬、回収期限:2010年9月25日
- 解析作業:2010年年末から2011年春
- 病理学会精度管理委員会への報告:
 - HER2に関する結果報告:2011年総会(4月28~30日)
 - ER, PgRを含めた最終報告:2011年秋期特別総会(11月18, 19日)
- 病理学会学会員への報告
 - 2011年総会(4/28-30)
 - WS「乳癌診療におけるHR, HER2検査とその精度管理—全国調査から—」(津田他)
 - WS「乳癌におけるHER2検査の現状」((増田他)
 - 2011年秋期特別総会(11/18, 19)
 - SY「分子標的治療時代における病理診断の対応:乳癌」((増田他)
 - 学会HP
- 乳癌学会学会員への報告
 - 2011年総会(9/2-4)
 - PD「HER2の精度管理—ER, PgR, HER2の現状 アンケート調査結果から—」(増田)



進捗状況 (2)

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



- 中央診断施設で染色、判定された検体のtissue microarray
- 未染色標本 送付: 2011年7月27日, 回収期限: 2011年8月31日

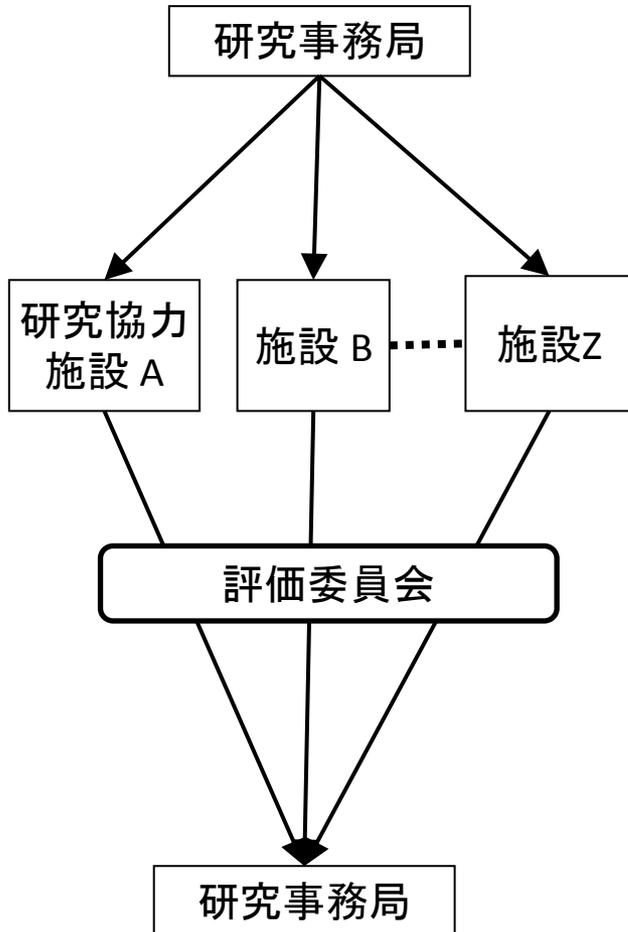
- 各施設にて検査を施行、判定を行い結果を返却
- 中央および各施設間の判定 一致率を解析
評価委員会 第一回: 2011年11月7日, 第二回: 2012年2月29日
DE評価確認作業 第一回: 2012年4月9日, 第二回: 5月7日

- 結果の解析と施設へのフィードバック
- 一致率の低い施設に再度標本を送付し検索を依頼

- 再度検査を施行、判定を行い結果を戻す。



染色過程および判定における施設間差異に関する検討： 方法



1. 配布未染色標本
2. 参加施設における染色使用抗体
3. コントロールと染色性

4. 評価委員会
5. 評価項目



1. 配布未染色標本

2. 参加施設で使用されている主な抗体

ラベル	● 1
5 ●	● 2
6 ●	● 3
7 ●	● 4

販売元 抗体	Nichirei		Dako Cytomation	Roche Diagnostics	その他
ER	1D5	SP1	1D5	SP1	
PgR	A9621		PgR636	1E2	PR88
HER2	polyclonal	SV2-61γ	HercepTest	4B5	CB11

3. コントロールと染色性:ER

サンプル1

2

3

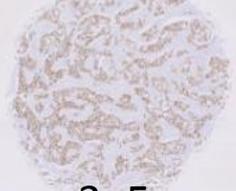
4

5

6

7

Dako 1D5



3+5



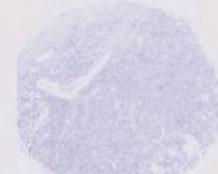
0



3+5



3+3



0

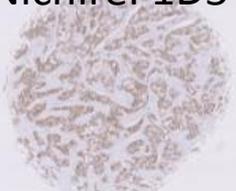


0

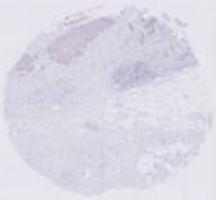


3+5

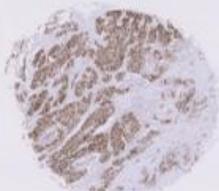
Nichirei 1D5



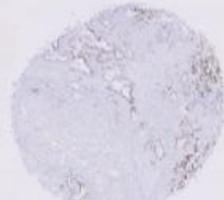
3+5



0



3+5



3+4



0



0



3+5

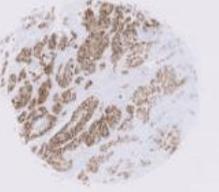
Roche SP1



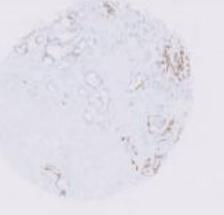
3+5



0



3+5



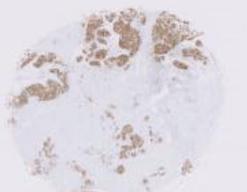
3+4



0

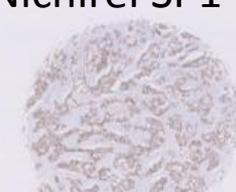


0



3+5

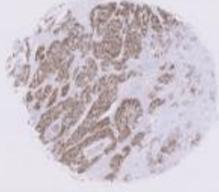
Nichirei SP1



3+5



0



3+5



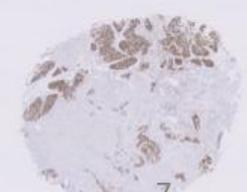
3+4



0



0



3+5



評価委員会

【第1回 2011/11/07】（五十音順）

- 秋山太先生 がん研究会がん研究所 病理部
- 大林千穂先生 神戸大学医学部附属病院 病理診断科
- 海崎泰治先生 福井県立病院 臨床病理科
- 加藤哲子先生 山形大学医学部人体病理学
- 鬼島宏先生 弘前大学医学部 病理生命科学
- 木佐貫篤先生 宮崎県立日南病院 臨床検査科病理
- 笹島ゆう子先生 帝京大学医学部 病理学
- 津田均先生 国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科
- 羽場礼次先生 香川大学医学部附属病院 病理部
- 林徳真吉先生 長崎大学病院 病理部
- 増田しのぶ 日本大学医学部 病理学分野
- 松野吉宏先生 北海道大学病院 病理部
- 丸山理留敬先生 島根大学附属病院 病理部
- 柳澤昭夫先生 京都府立医科大学 人体病理学
- 和田了先生 順天堂大学医学部附属静岡病院 病理診断科

【第2回 2012/02/29】

- 大林千穂先生
- 海崎泰治先生
- 加藤哲子先生
- 木佐貫篤先生
- 鬼島宏先生
- 笹島ゆう子先生
- 津田均先生
- 羽場礼次先生
- 増田しのぶ
- 和田了先生



評価票

中央診断委員 判定票

No. 施設名

委員氏名

1

抗体名

1. エストロゲンレセプター判定

6F11

標本	判定結果								染色評価 A:良好 B: C:普通 D: E:不良	判定評価 A:良好 B: C:普通 D: E:不良	コメント
	強弱判定 (強・中～弱・陰性)		Jスコア判定 (スコア0～3)		Allred score判定 (スコア0～8)						
	施設		施設		強度	面積	合計				
1	強	0	3	0	8			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
2	陰性	0	0	0	0			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
3	強	0	3	0	8			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
4	強	0	3	0	8			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
5	陰性	0	0	0	0			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
6	陰性	0	0	0	0			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
7	強	0	3	0	8			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	

抗体名

2. プロゲステロンレセプター判定

Novocastra

標本	判定結果								染色評価 A:良好 B: C:普通 D: E:不良	判定評価 A:良好 B: C:普通 D: E:不良	コメント
	強弱判定 (強・中～弱・陰性)		Jスコア判定 (スコア0～3)		Allred score判定 (スコア0～8)						
	施設		施設		強度	面積	合計				
1	中～弱	0	3	0	8			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
2	陰性	0	0	0	0			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
3	強	0	3	0	8			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
4	陰性	0	3	0	8			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
5	陰性	0	0	0	0			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
6	陰性	0	0	0	0			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
7	強	0	3	0	8			0	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	



解析項目

1. 評価結果の解析

- 染色不良 (評価D, E)施設の割合
 - 全体、ER, PgR, HER2別、試薬メーカー別
- 染色不良 (評価D, E)施設の原因解析
 - 全体、ER, PgR, HER2別、試薬メーカー別
 - 染色過程の問題か
 - サンプル標本の問題か
- 施設判定と中央判定とのスコア乖離はどの程度か。
- スコア乖離が生じやすいサンプル標本1-7はどれか。

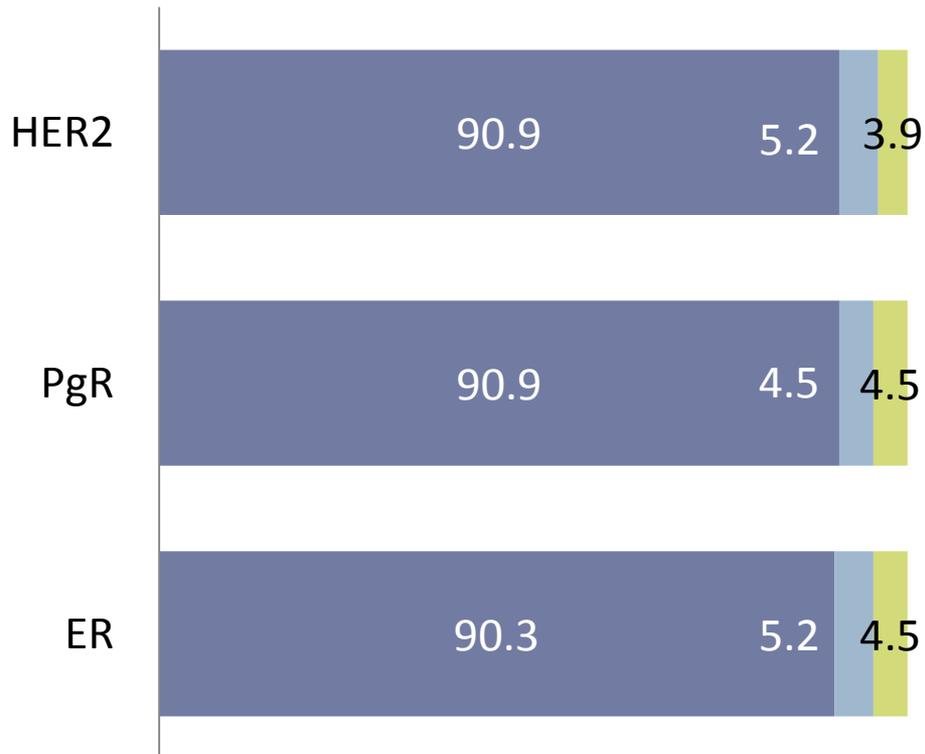
2. 参加施設に結果をフィードバックする。



解析結果

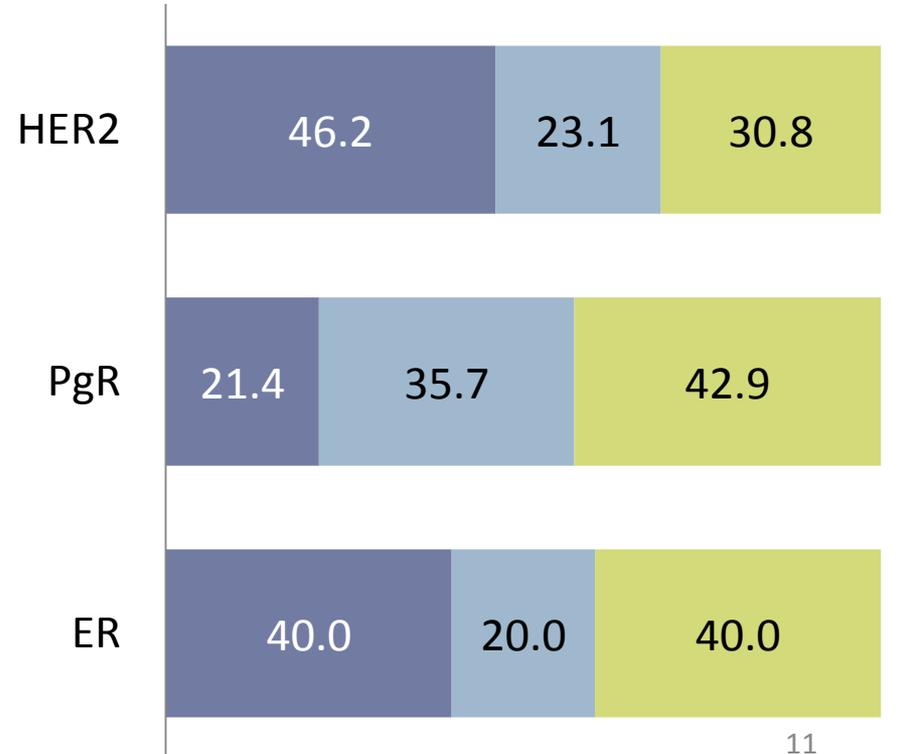
染色不良(D, E評価)施設 の割合

■ A-C ■ D ■ E



染色不良の原因推定

■ 原因不明 ■ 要確認 ■ 前処置 (HIER)





解析結果

染色不良(D, E評価)施設 の割合

■ A-C ■ D ■ E



染色不良の原因推定

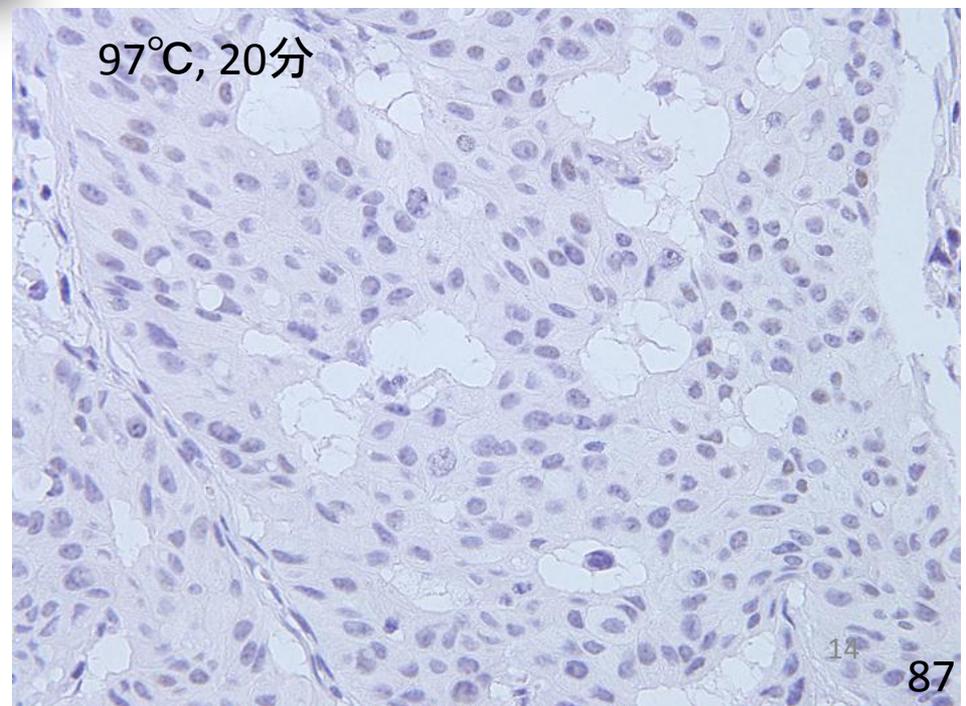
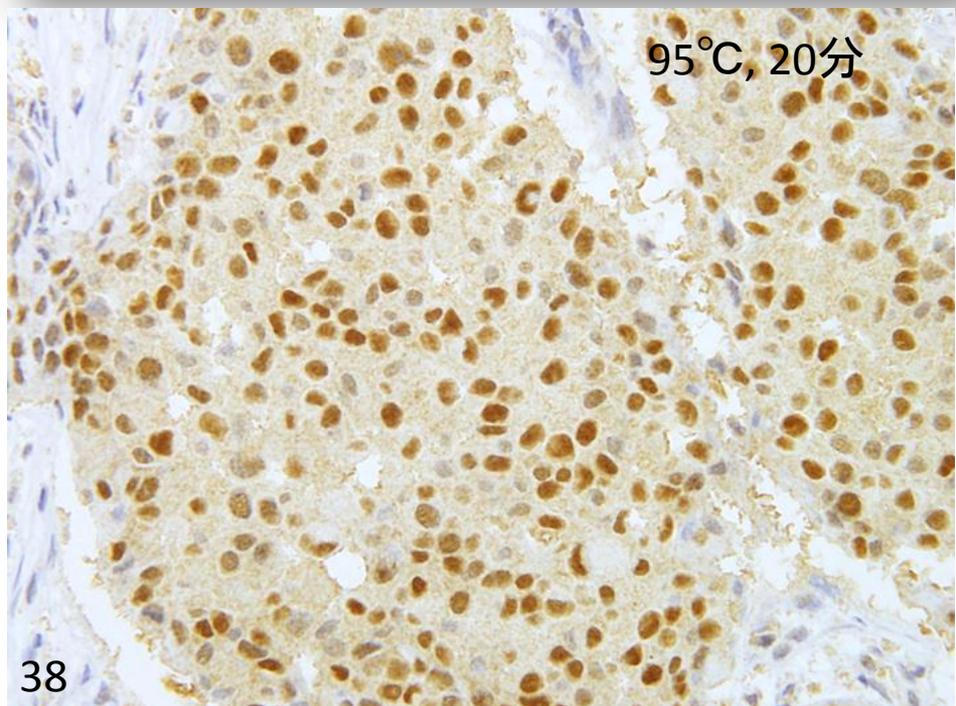
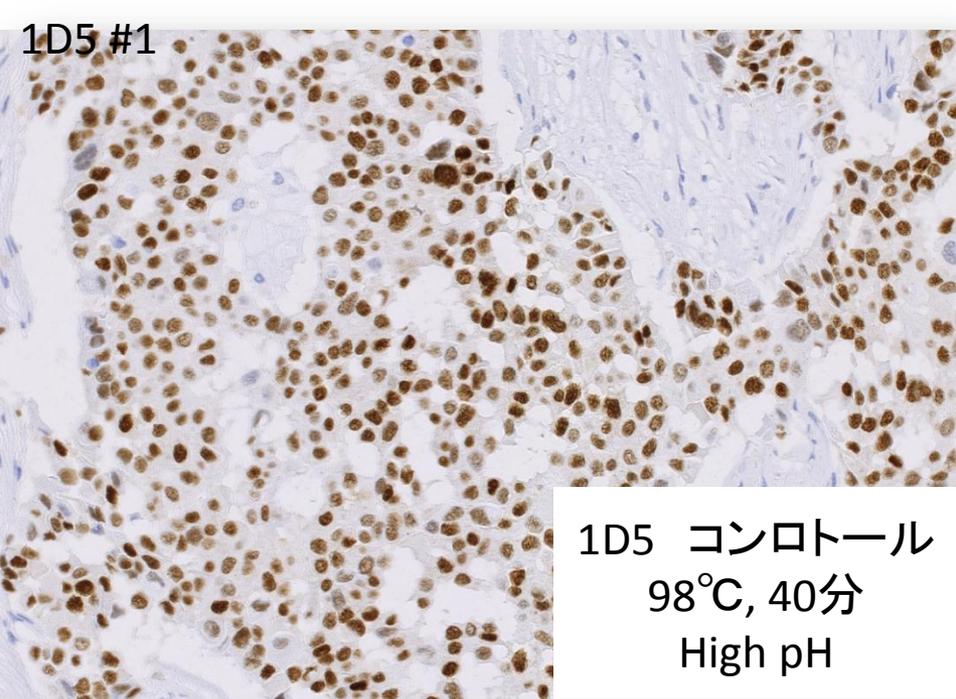
■ 原因不明 ■ 要確認 ■ 前処置 (HIER)





ERに関するDE評価15施設のうち、
前処置 (HIER)に問題があると考えられる5施設

施設	抗体	染色方法	加熱方法	賦活化液pH
38	1D5	用手法	95°C, 20分	
87	1D5	用手法	97°C, 20分	
24	1D5	用手法	121°C, 5分	pH6.0
75	1D5	用手法	121°C, 10分	
82	1D5	自動免疫染色装置	研究用試薬一次抗体 +他社二次抗体	
推奨方法				
	1D5		98°C, 40分	pH 9.0



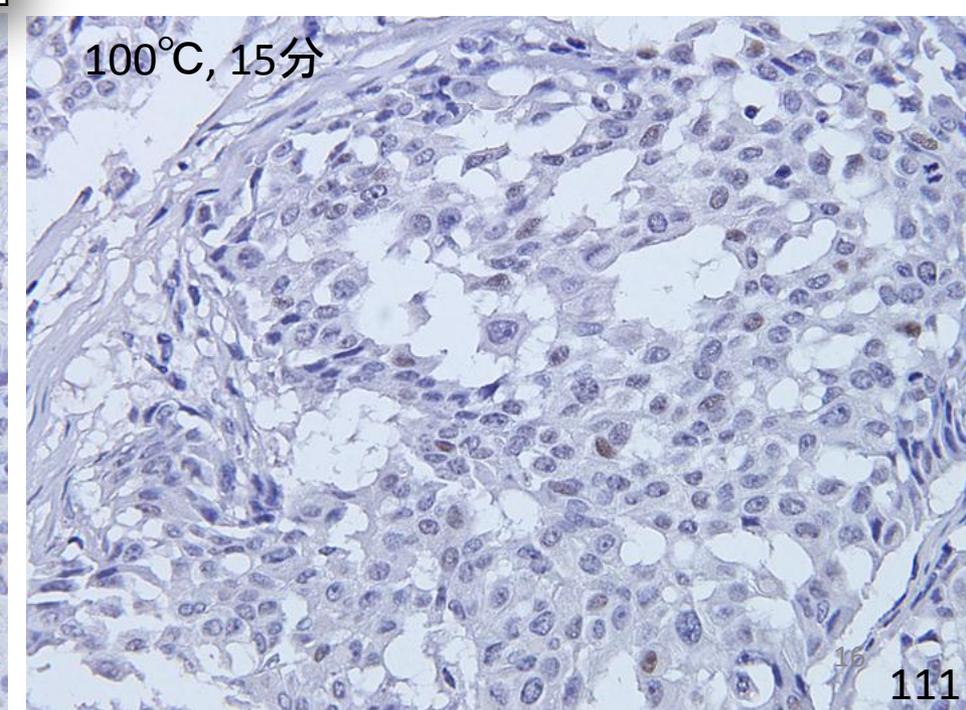
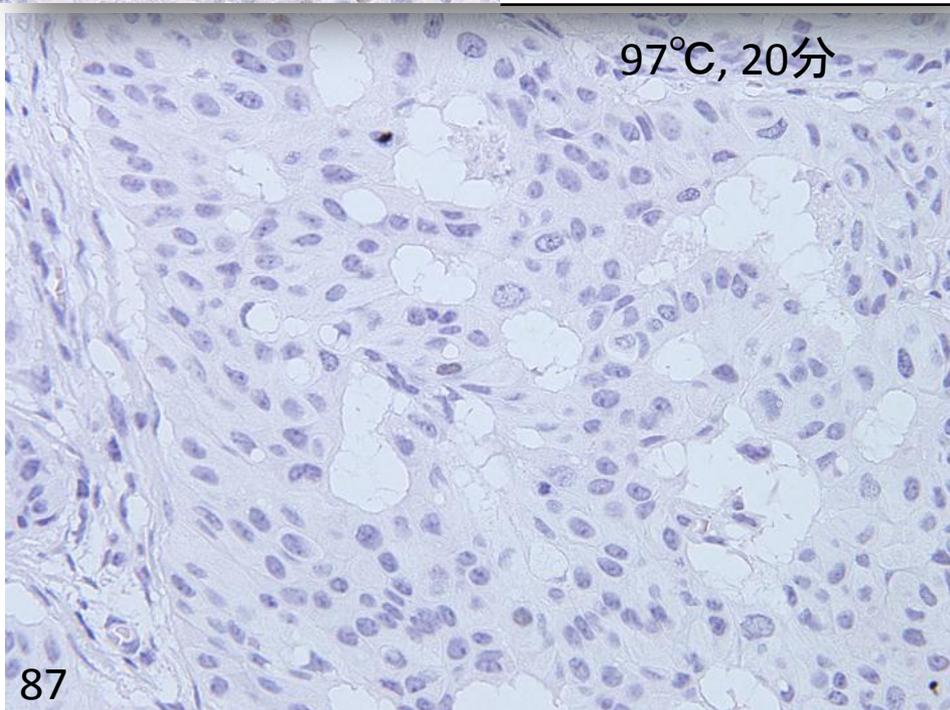
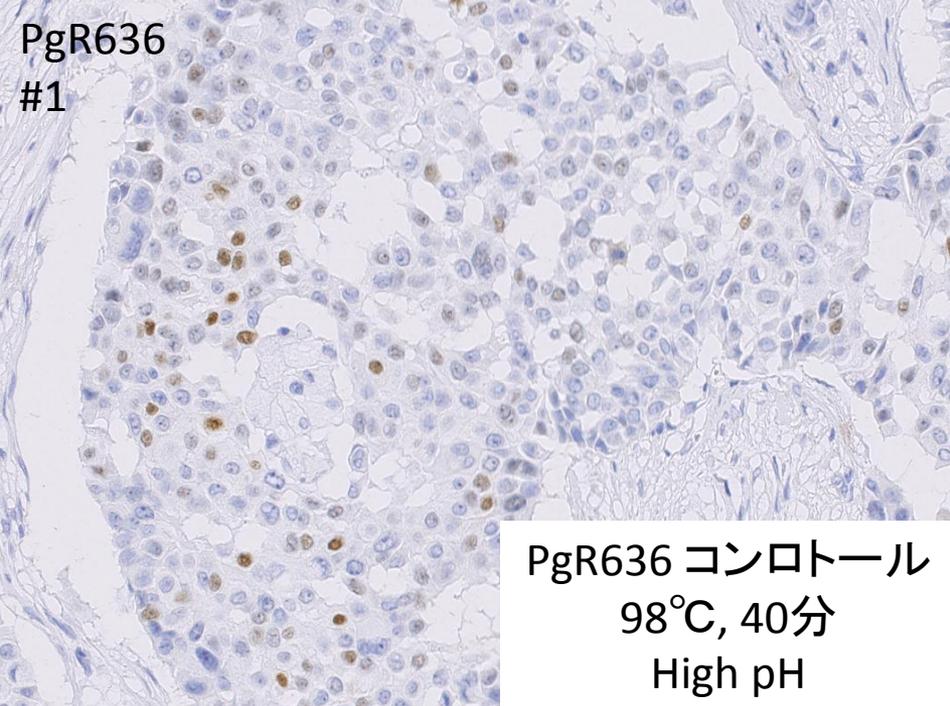


PgRに関するDE評価14施設のうち、
前処置 (HIER)に問題があると考えられる6施設

施設	抗体	染色方法	加熱方法	賦活化液pH
87	PgR636	用手法	97°C, 20分	
111	PgR636	用手法	100°C, 15分	
75	PgR636	用手法	121°C, 10分	
82	PgR636	自動免疫染色装置	他社二次抗体	
59	PgR636	自動免疫染色装置		他社賦活化液
99	1E2	自動免疫染色装置	121°C, 7分	CB, pH9.0

推奨方法

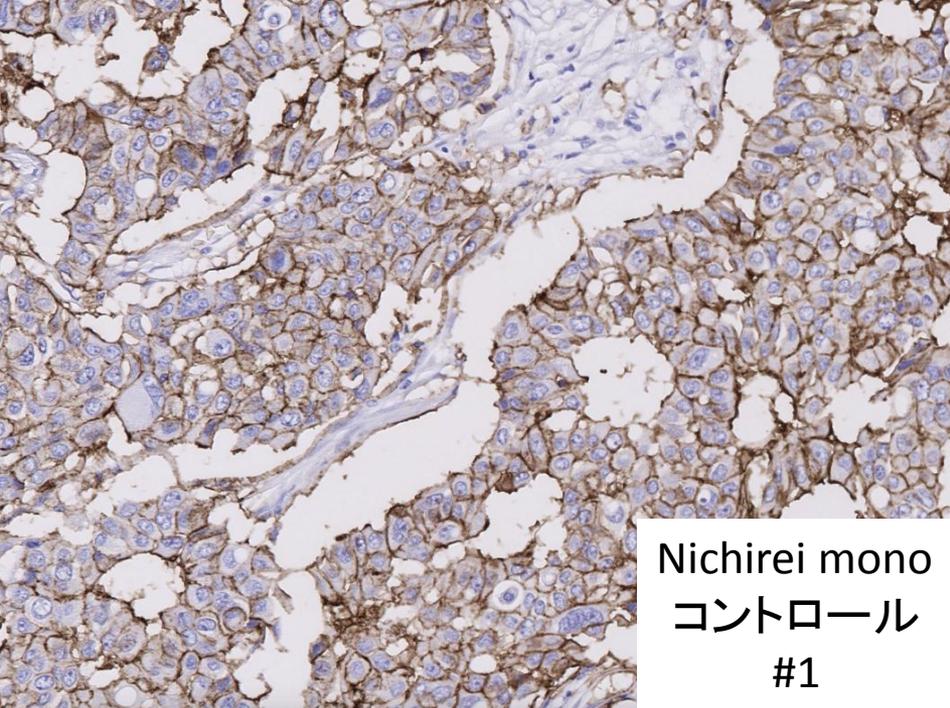
PgR636			98°C, 40分	pH 9.0
1E2				CC1(EDTA)



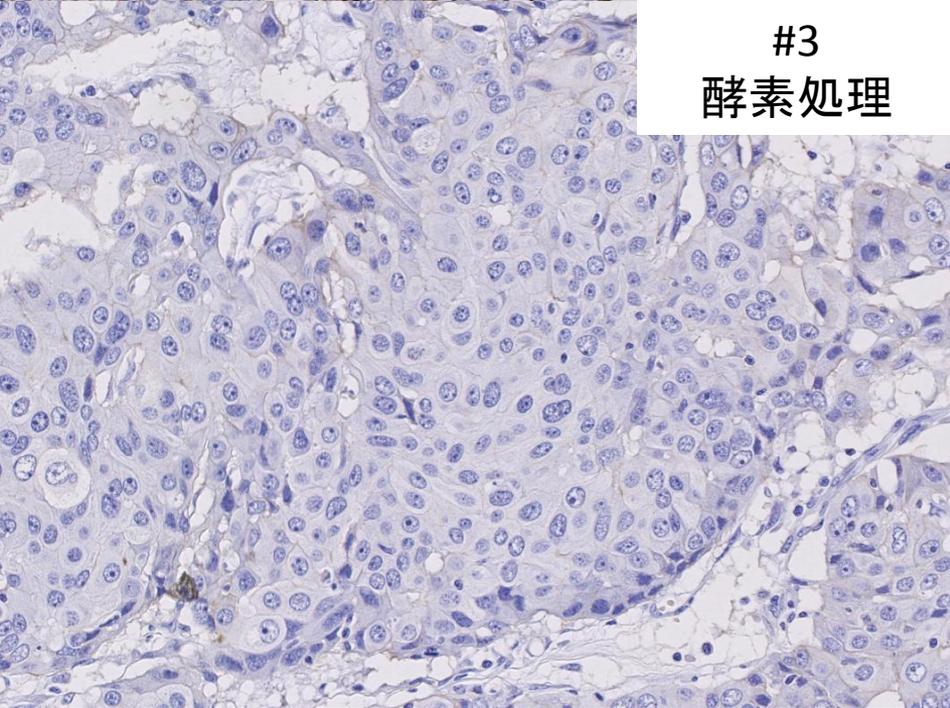


HER2に関するDE評価14施設のうち、 前処置 (HIER)に問題があると考えられる4施設

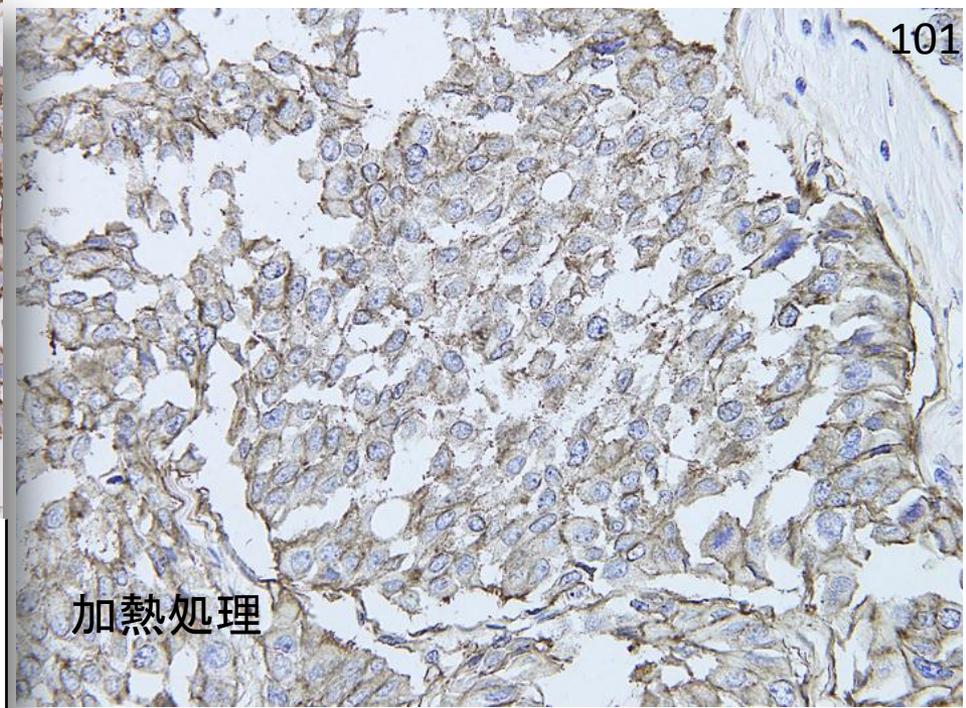
施設	抗体		前処置方法
115	HercepTest	用手法	ポット
34	ヒストファインHER2キット	用手法	ポット
101	SV2-61 γ	自動免疫染色装置	マイクロウェーブ
18	不明	用手法	
		推奨方法	
	HercepTest		98°C, 40分
	ヒストファインHER2キット		98°C, 40分
	SV2-61 γ		プロテアーゼ



Nichirei mono
コントロール
#1

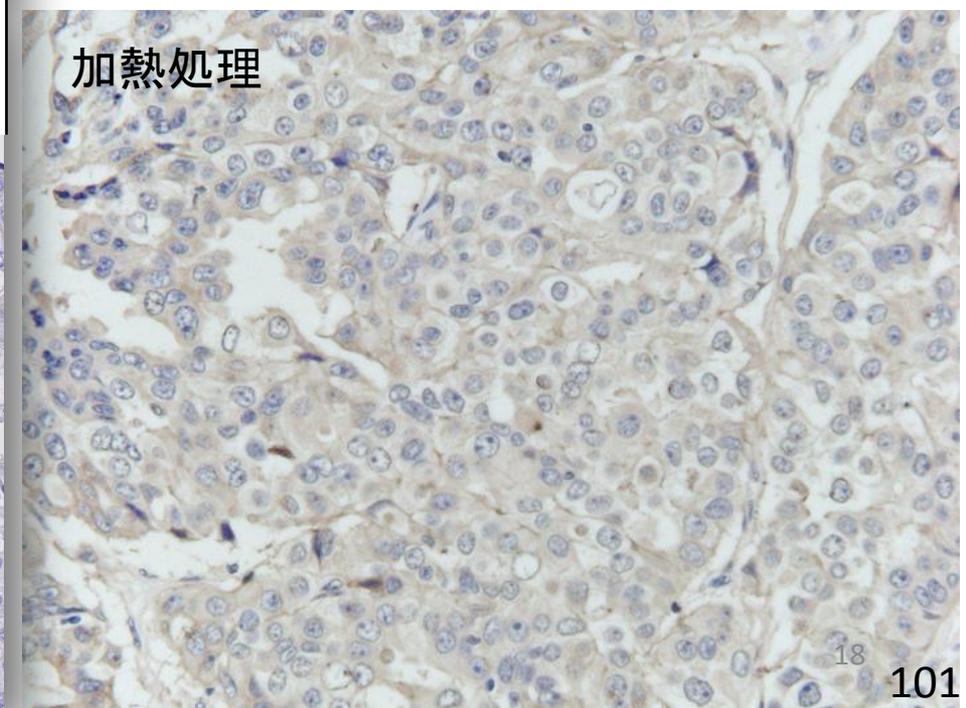


#3
酵素処理



加熱処理

101



加熱処理

18

101



外部精度管理システムは必要か？



- 免疫染色の精度向上による社会に対する貢献度

• 必要な人的、経済的資源

【人的資源】

- アンケート作成、郵送
- アンケート集計
- アンケート解析
- 未染色標本作製
- 未染色標本郵送
- 評価委員会開催費 (第一回)
 - 15人x5時間
- 評価委員会開催費 (第二回)
 - 13人x5時間
- 延75+65=140時間 for 150施設
 - 56分/施設
 - 18分/人 x 3人 for 1施設 (ER, PgR, HER2)

【経済的資源】

- 委員会開催に要する経費: 日本病理学会
- アンケート調査、標本作成配布などの必要経費
 - 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費の研究事業
 - 日本病理学会100周年記念事業特別基金」プロジェクト「病理診断における多施設間精度管理システムの構築」



今後の予定

- スコア乖離に関する結果解析
- 参加施設への評価結果報告
- 染色不良施設に対する確認、推奨方法提示
- 染色不良施設に対する再検討、再評価
- 参加施設全体への再検討

継続性のある外部精度管理を行うためには

- 外部精度管理システムの実施母体はどこか。
- 運営コストをどうするか。
- 参加施設のインセンティブをどうするか。

外部精度管理システム確立に
御理解、御支援、御協力をお願いいたします。



第1回評価委員会 (H23.11.07)

第2回評価委員会
(H24.02.29)

