



北海道大学

ワークショップ4

『病理診断における精度管理の意義と実際：今、病理医がなすべきこと』

2. 分子病理診断の標準化と精度管理における 課題と取り組み

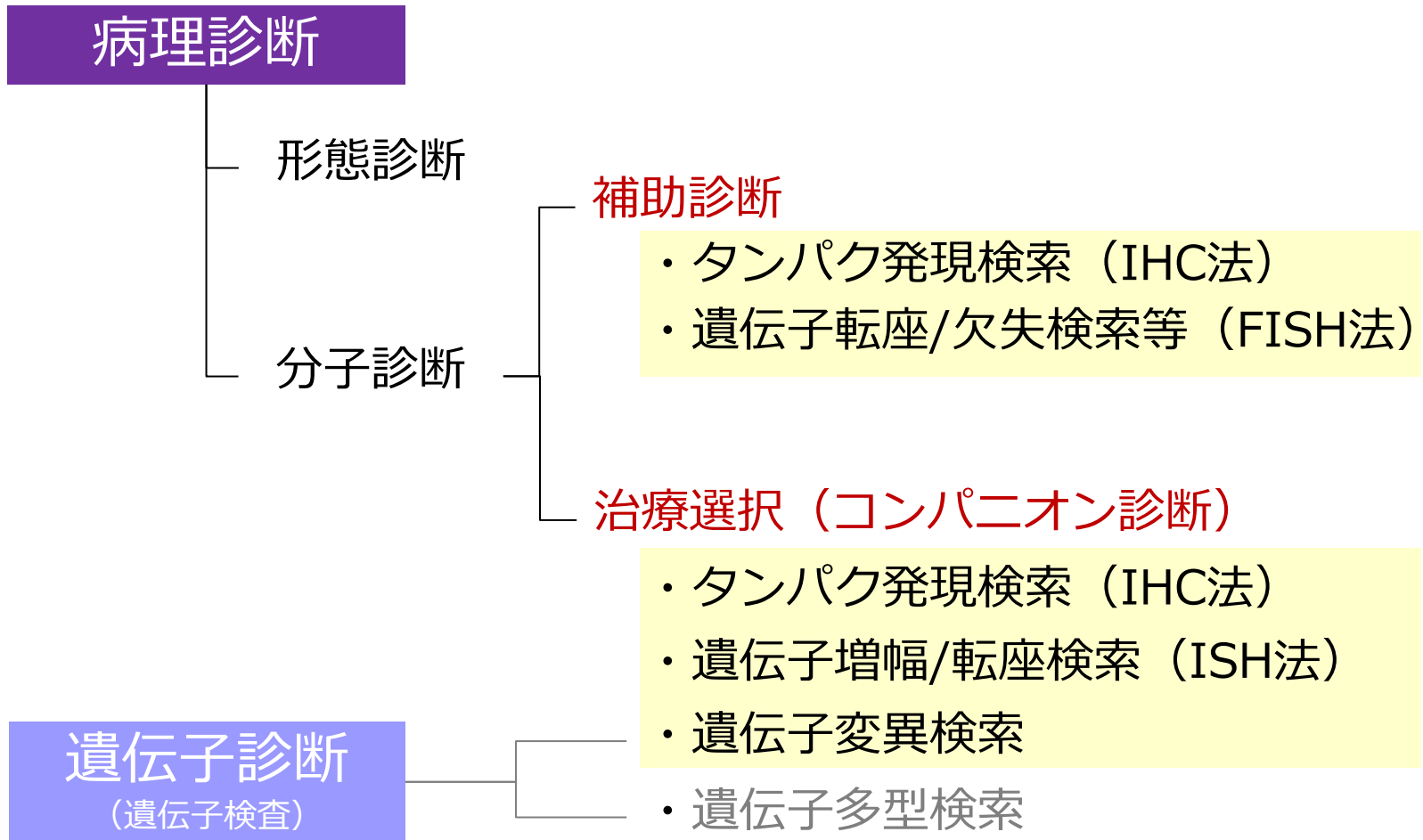
畑中 豊^{1,2}, 松野 吉宏^{1,2}

北海道大学病院

¹病理部, ²コンパニオン診断研究部門

2012年 4月 28日

現在の分子病理診断



分子病理診断の標準化・精度管理上の主な課題

プレアナリシス



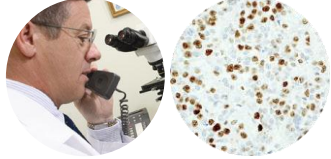
検体採取 包埋

アナリシス



薄切 検出

ポストアナリシス



病理医判定

補助診断項目

IHC検索



↳ 項目の実態把握



↳ 結果の定量化

↳ IQCの在り方

↳ IVD化の遅れ

治療選択項目

IHC検索
(ISH検索)



↳ 既存項目の精度

↳ 新規項目の迅速導入



変異検索



↳ 核酸品質の担保



※全体としてEQAに関する問題など

分子病理診断の標準化・精度管理上の主な課題

プレアナリシス



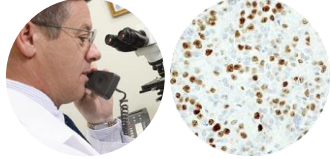
検体採取 包埋

アナリシス



薄切 検出

ポストアナリシス



病理医判定

補助診断項目

IHC検索



↳ 項目の実態把握

↳ 結果の定量化

↳ IQCの在り方

↳ IVD化の遅れ

治療選択項目

IHC検索
(ISH検索)



↳ 既存項目の精度

↳ 新規項目の迅速導入

変異検索



↳ 核酸品質の担保

分子病理診断の標準化・精度管理上の主な課題

プレアナリシス



検体採取 包埋

アナリシス



薄切 検出

ポストアナリシス



病理医判定

補助診断項目

IHC検索



↳ 項目の実態把握

↳ 結果の定量化

↳ IQCの在り方

↳ IVD化の遅れ

治療選択項目

IHC検索
(ISH検索)



↳ 既存項目の精度

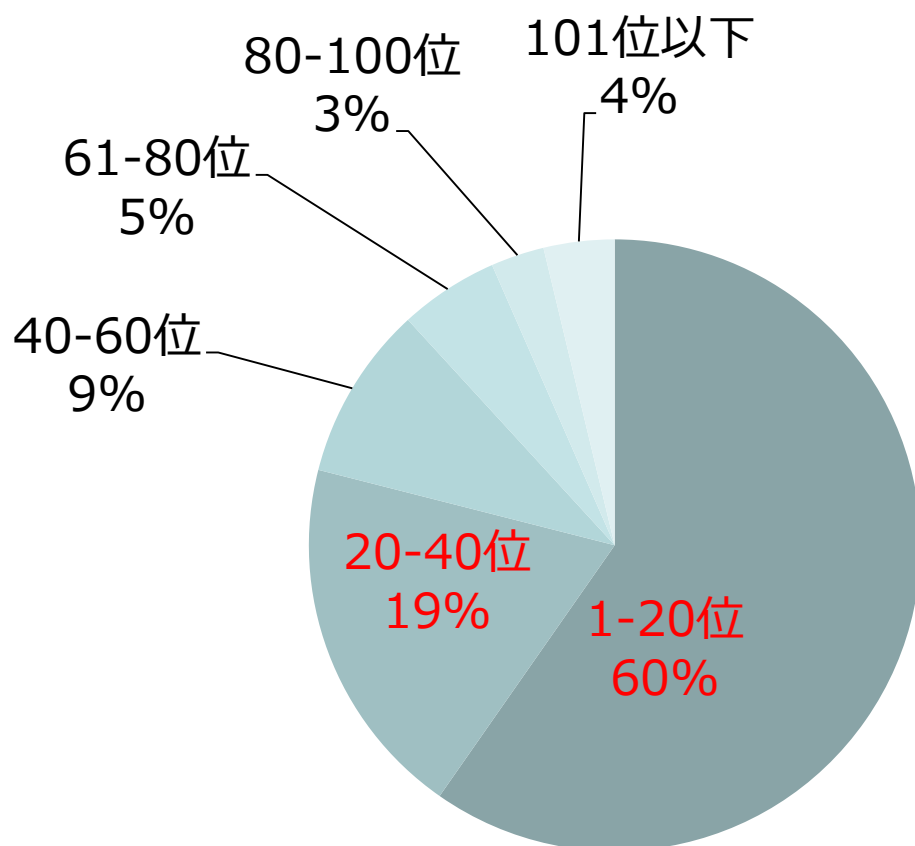
↳ 新規項目の迅速導入

変異検索



↳ 核酸品質の担保

IHC項目別年間実施検索件数



- 24施設が協力
- 年間IHC検索件数は5500件/施設
- 総項目数は280項目（研究目的も含まれている様子）

IHC項目別年間平均検索件数（上位 1～40項目）

1	Ki-67	357	6.5
2	p53	243	10.9
3	CK (pan)	227	15.0
4	D2-40	223	19.0
5	CD20	213	22.9
6	CD3	209	26.7
7	ER	195	30.2
8	PGR	187	33.6
9	HER2	173	36.7
10	CD34	149	39.4
11	CD79a	140	42.0
12	CD10	134	44.4
13	alpha-SMA	134	46.8
14	S100	132	49.2
15	CD68 (KP1, PGM1)	106	51.2
16	CK7	104	53.0
17	BCL2	97	54.8
18	CD56(NCAM)	95	56.5
19	p63	90	58.1
20	CD5	87	59.7

21	CK20	82	61.2
22	Synaptophysin	77	62.6
23	Vimentin	75	64.0
24	Chromogranin A	75	65.3
25	TTF-1	74	66.6
26	Desmin	70	67.9
27	CK-HMW (34BE12)	63	69.1
28	CD31	54	70.0
29	EMA (E29)	49	70.9
30	CD117/KIT	48	71.8
31	Cyclin D1	47	72.7
32	CK (CAM5.2)	46	73.5
33	PIN cocktail	42	74.3
34	CD30/Ki-1	41	75.0
35	Myeloperoxidase	37	75.7
36	CD4	37	76.3
37	CEA	37	77.0
38	CK5/6	36	77.7
39	Kappa	36	78.3
40	Lambda	36	79.0

病理と臨床（2011）

上位40項目の分類

◆コンパニオン診断（CoDx）項目

HER2（乳癌・胃癌）

ER, PgR（乳癌）

◆治療選択関連項目

Ki-67（乳癌）

◆補助診断項目（鑑別診断）

良悪/悪性度推定・脈管判定（4項目）

悪性リンパ腫パネル項目（15項目）

GIST・軟部肉腫パネル項目（7項目）

神経内分泌腫瘍パネル項目（3項目）

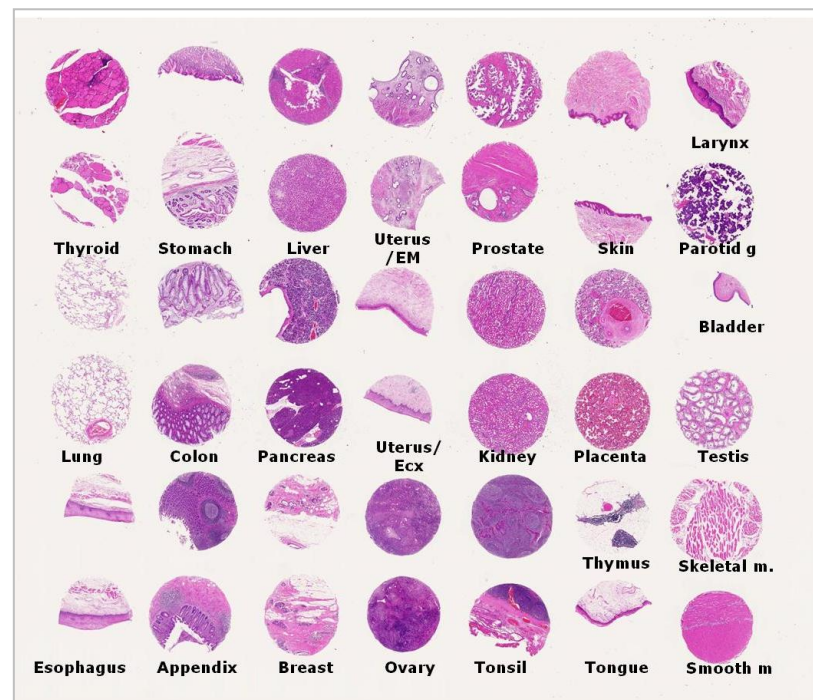
原発特定パネル項目（4項目）

推奨される内部精度管理用陽性コントロール

- 各項目において陽性コントロールとなり得る組織の特定.
- 陽性コントロール組織の組み合わせの検討.



正常組織TMAを作製し
上位項目のIHCを実施.



各組織の上位項目に対するカバー率

	1	2	3	4	5	6	10	11	12	13	14	15	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	34	35	36	37	37	38	39	40			
	Ki-67 (MIB1)	p53	pan-CK (AE1/AE3)	Podoplanin (D2-	CD20	CD3	CD34	CD79a	CD10	aSMA	S100	CD68 (KP-1)	CD68 (PGM-1)	CK7	BCL2	CD56	p63	CD5	CK20	Synaptophysin	Vimentin	CGA	TTF-1	Desmin	HMW-CK (34β	CD31	EpCAM (EMA/E29)	KIT	Cyclin D1	LMW-CK	CD30	MPO	CD4	CEA (mono)	CEA (poly)	CK5/6	Kappa	Lambda	Cover rate (%)		
Thyroid																																								21.1	
Lung																																									36.8
Esophagus																																									39.5
Stomach																																									60.5
Colon																																									68.4
Appendix																																								81.6	
Liver																																									26.3
Pancreas																																									36.8
Breast																																									44.7
Uterus/EM																																									26.3
Uterus/Exc																																									36.8
Ovary																																									15.8
Prostate																																									36.8
Kidney																																									31.6
Tonsil																																									76.3
Skin																																									34.2
Placenta																																									42.1
Parotid α.																																									34.2
Bladder																																									28.9
Testis																																									15.8
Thymus																																									39.5
Tongue																																									31.6
Larynx																																									39.5
Skeletal m.																																									18.4
Smooth m.																																									21.1

内部精度管理用陽性コントロール組織セット (案)

	Ki-67 (MIB1)	p53	pan-CK (AE1/AE3)	Podoplanin (D2-)	CD20	CD3	CD34	CD79a	CD10	aSMA	S100	CD68 (KP-1)	CD68 (PGM-1)	CK7	BCL2	CD56	p63	CD5	CK20	Synaptophysin	Vimentin	CGA	TTF-1	Desmin	HMW-CK (34β)	CD31	EpCAM (EMA/E29)	KIT	Cyclin D1	LMW-CK	CD30	MPO	CD4	CEA (mono)	CEA (poly)	CK5/6	Kappa	Lambda		
Pan panel	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Lung	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
Esophagus	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
Pancreas	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
Appendix	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
Lymphoma panel	Red	White	White	White	Red	Red	White	Red	Red	White	Red	Red	White	Red	Red	White	Red	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White
Tonsil	Blue	Purple	Purple	Purple	Blue	Blue	Purple	Blue	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	
Appendix	Blue	Purple	Purple	Purple	Blue	Blue	Purple	Blue	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	Purple	Blue	

汎パネル用

	<ul style="list-style-type: none"> Lung ● Esophagus ● Pancreas ● Appendix ●
--	---

悪性リンパ腫用

	<ul style="list-style-type: none"> Tonsil ● Appendix ●
--	--

上位40項目におけるIVD化項目と研究試薬項目

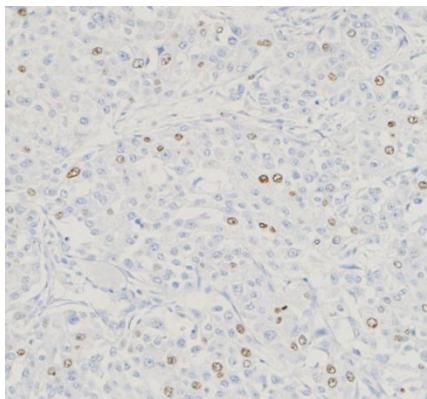
1	Ki-67	357	6.5
2	p53	243	10.9
3	CK (pan)	227	15.0
4	D2-40	223	19.0
5	CD20	213	22.9
6	CD3	209	26.7
7	ER [N002 1]	195	30.2
8	PGR [N002 2]	187	33.6
9	HER2 [N002 3]	173	36.7
10	CD34	149	39.4
11	CD79a	140	42.0
12	CD10	134	44.4
13	alpha-SMA	134	46.8
14	S100	132	49.2
15	CD68 (KP1, PGM1)	106	51.2
16	CK7	104	53.0
17	BCL2	97	54.8
18	CD56(NCAM)	95	56.5
19	p63	90	58.1
20	CD5	87	59.7

21	CK20	82	61.2
22	Synaptophysin	77	62.6
23	Vimentin	75	64.0
24	Chromogranin A	75	65.3
25	TTF-1	74	66.6
26	Desmin	70	67.9
27	CK-HMW (34BE12)	63	69.1
28	CD31	54	70.0
29	EMA (E29)	49	70.9
30	CD117/KIT	48	71.8
31	Cyclin D1	47	72.7
32	CK (CAM5.2)	46	73.5
33	PIN cocktail	42	74.3
34	CD30/Ki-1	41	75.0
35	Myeloperoxidase	37	75.7
36	CD4	37	76.3
37	CEA	37	77.0
38	CK5/6	36	77.7
39	Kappa	36	78.3
40	Lambda	36	79.0

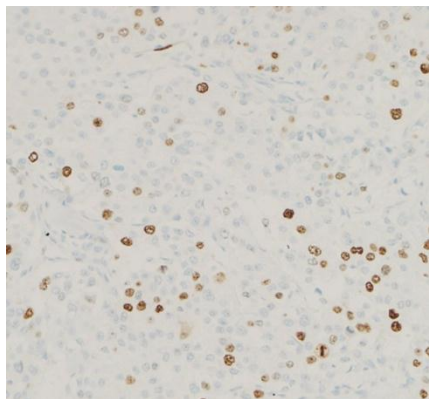
補助診断項目の精度保証上の問題点

メーカー独自に各項目の推奨法が提示されているが、大部分の項目がIVD化されていないため、薬事承認上の相関性は確認されていない（臨床性能試験が未実施のまま）。

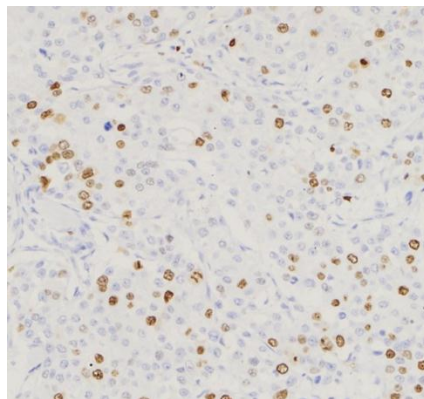
【各メーカーの推奨法を用いたKi-67検索】



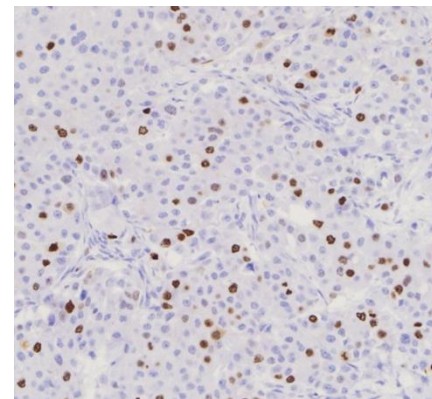
A社



B社



C社



北大

※染色は各メーカーのラボで実施

分子病理診断の標準化・精度管理上の主な課題

プレアナリシス



検体採取 包埋

アナリシス



薄切 検出

ポストアナリシス



病理医判定

補助診断項目

IHC検索



↳ 項目の実態把握

↳ 結果の定量化

↳ IQCの在り方

↳ IVD化の遅れ

治療選択項目

IHC検索
(ISH検索)



↳ 既存項目の精度

↳ 新規項目の迅速導入

変異検索



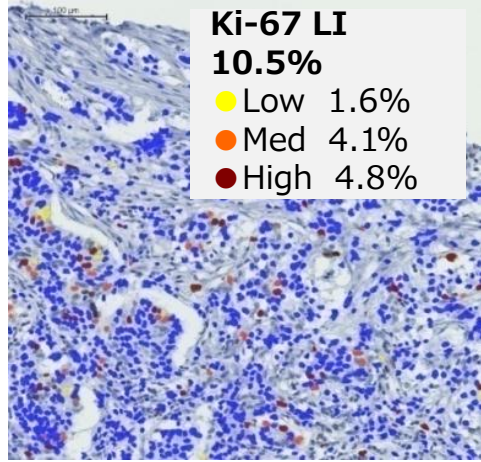
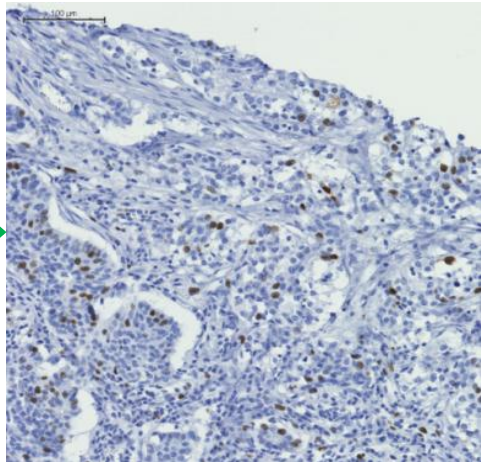
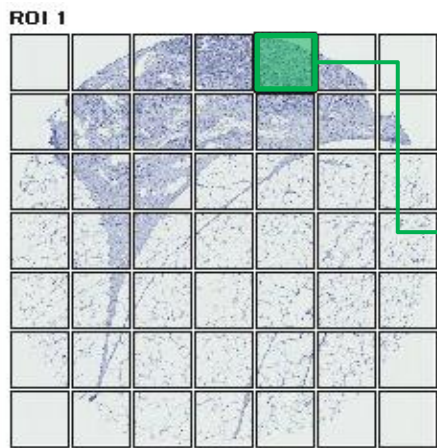
↳ 核酸品質の担保

Luminal type乳癌における治療選択

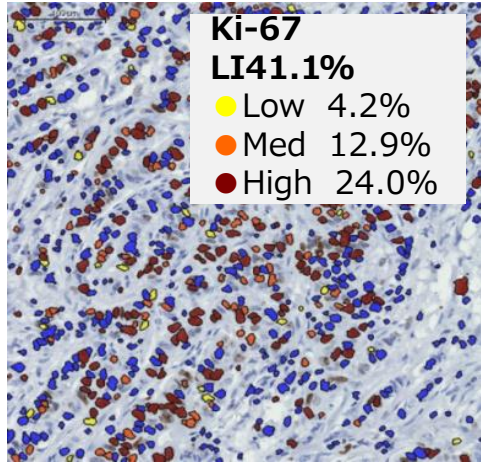
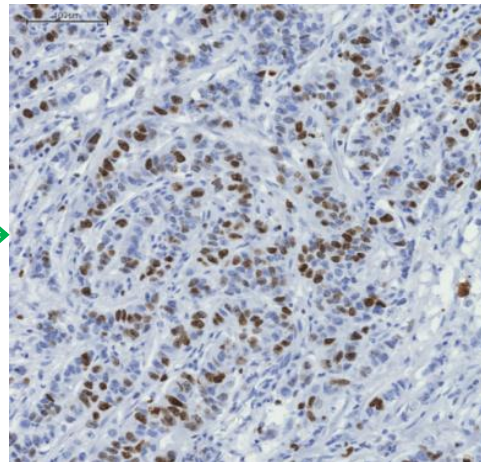
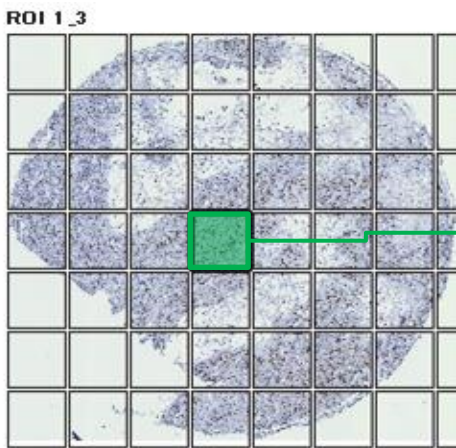
	Luminal A	Luminal B (HER2 -ve)
ホルモン感受性		
抗がん剤感受性		
ER	100%	1%
PgR	100%	1%
増殖速度		
Ki-67	Low	High
グレード	1	2 3

Ki-67検索の定量評価における画像解析実用化

低増殖活性乳癌

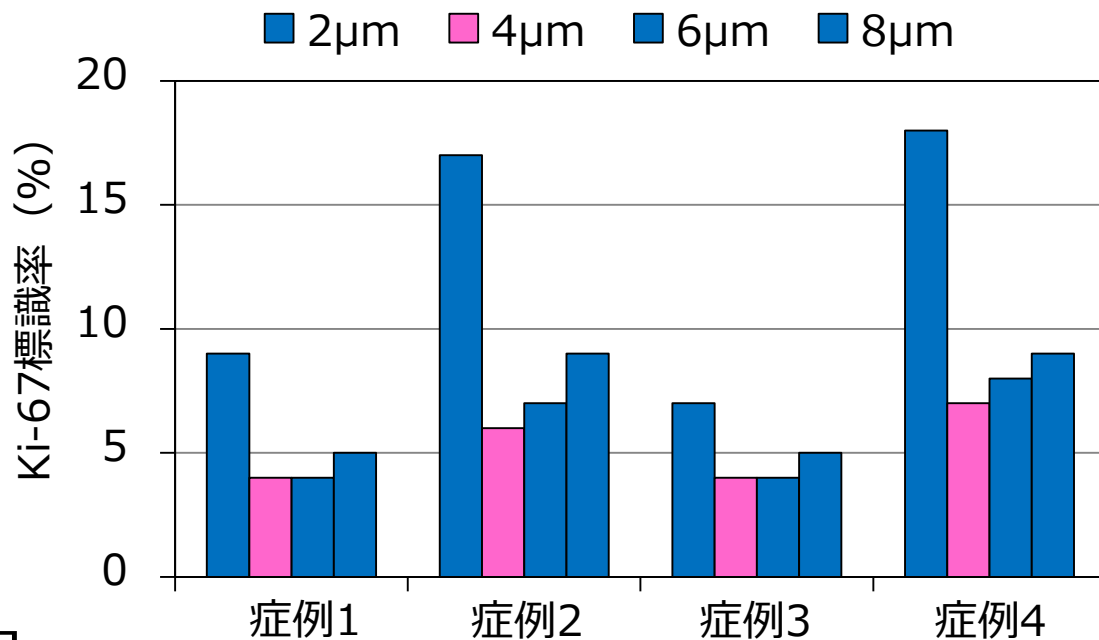


高増殖活性乳癌



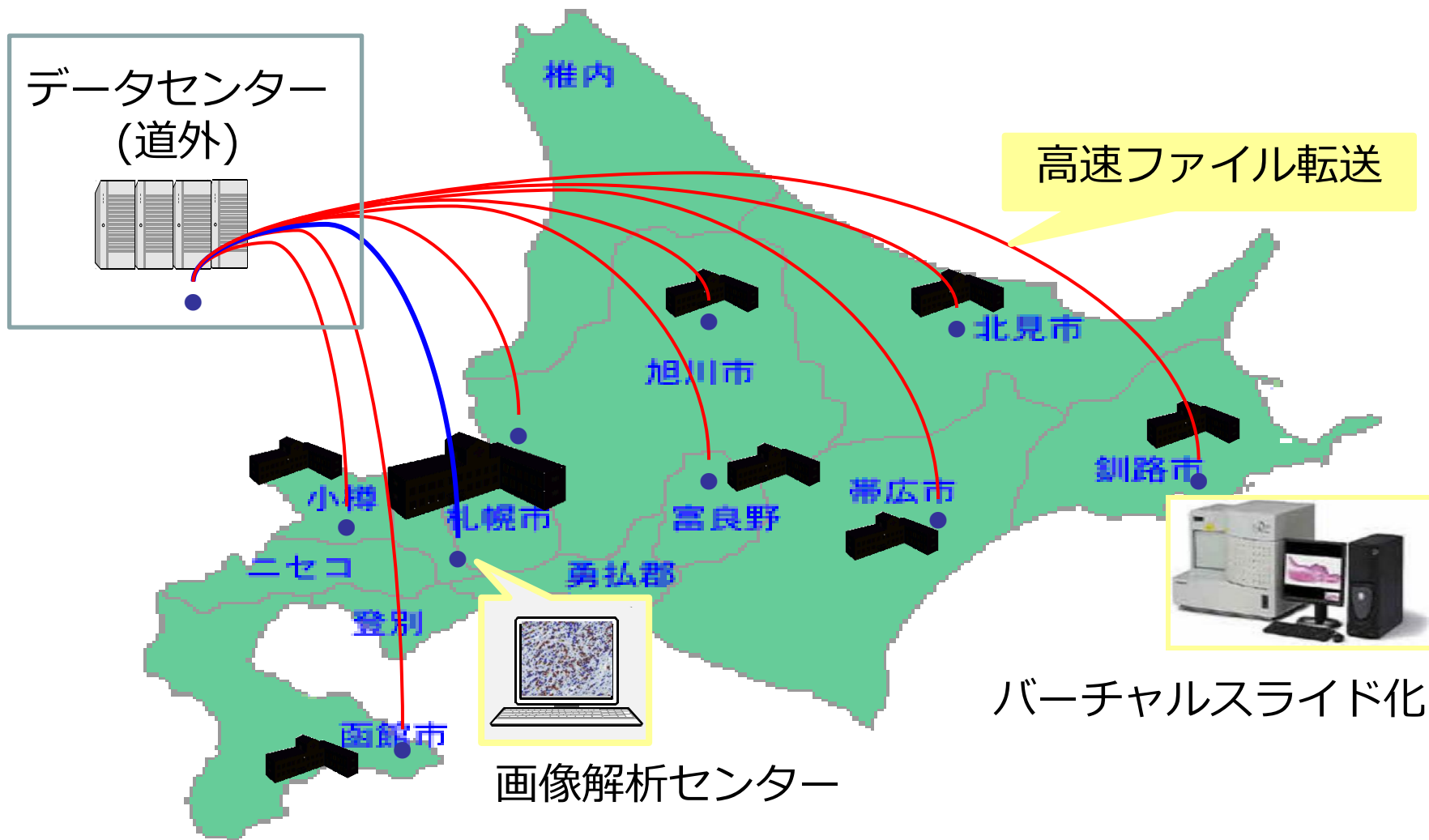
画像解析とプレ-&アナリシス因子

- ・ 薄切標本の厚さ
- ・ DABやヘマトキシリンの色調

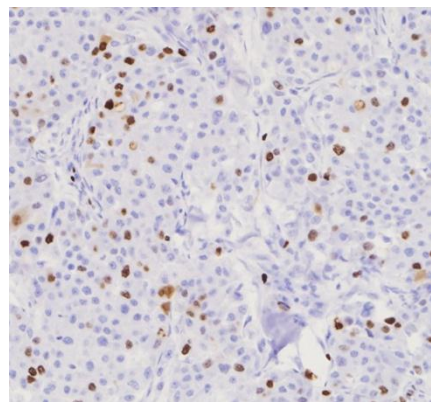


切片厚と画像解析結果

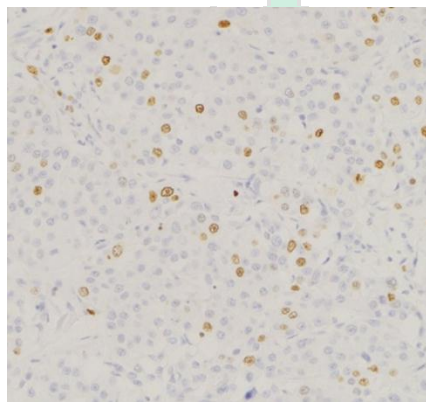
道内画像転送による定量解析支援



Ki-67染色標本の施設間差（道内8施設）

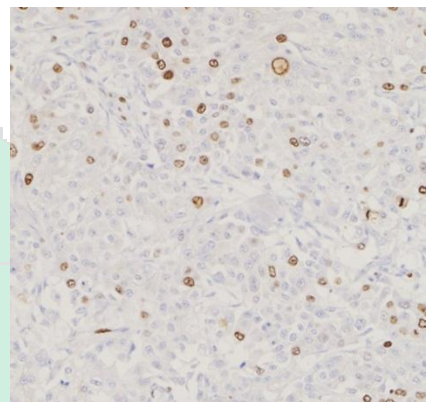


A施設

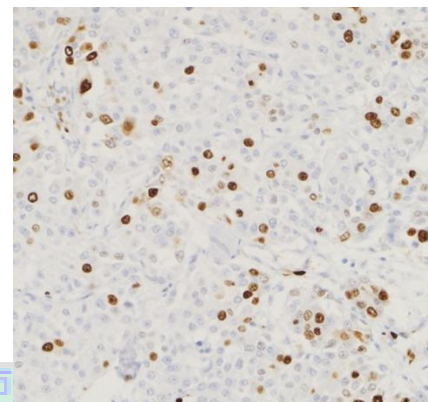


B施設

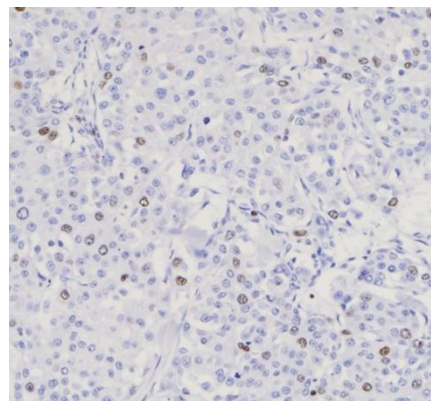
旭川市



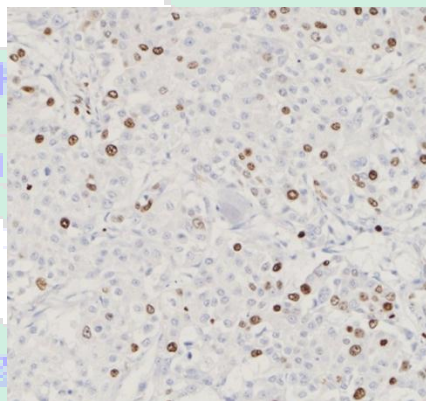
C施設



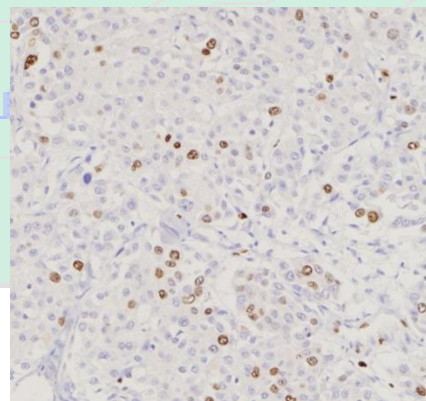
D施設



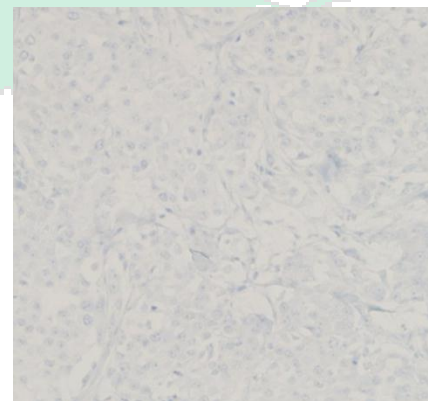
E施設



F施設



G施設



H施設

分子病理診断の標準化・精度管理上の主な課題

プレアナリシス



検体採取 包埋

アナリシス



薄切 検出

ポストアナリシス



病理医判定

補助診断項目

IHC検索



↳ 項目の実態把握

↳ 結果の定量化

↳ IQCの在り方

↳ IVD化の遅れ

治療選択項目

IHC検索
(ISH検索)



↳ 既存項目の精度

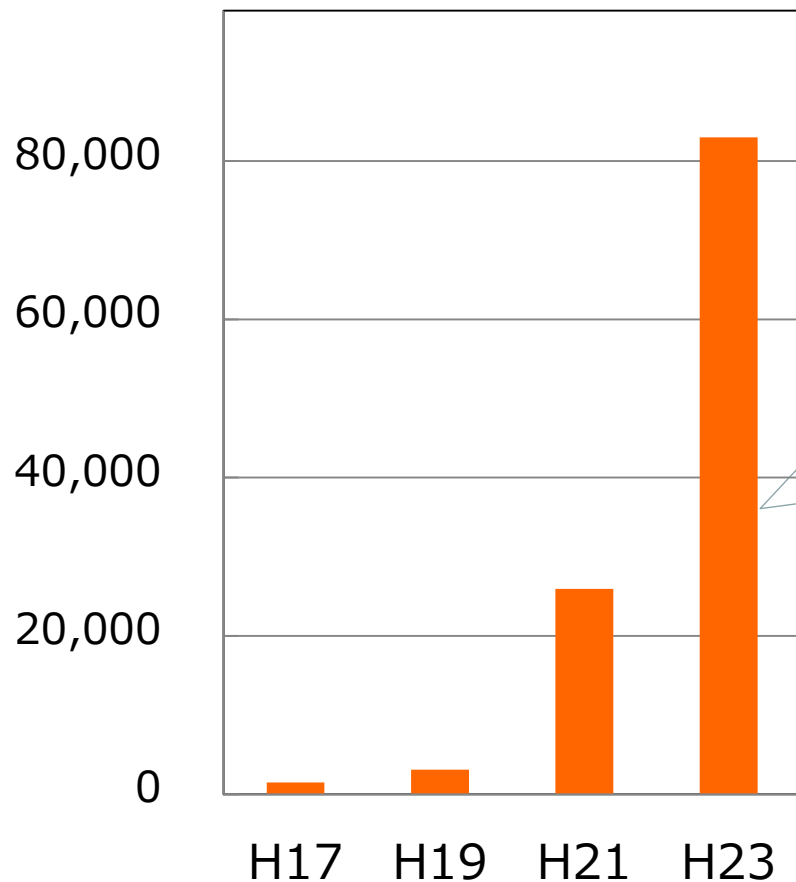
↳ 新規項目の迅速導入

変異検索



↳ 核酸品質の担保

悪性腫瘍の遺伝子検査の推移



内訳

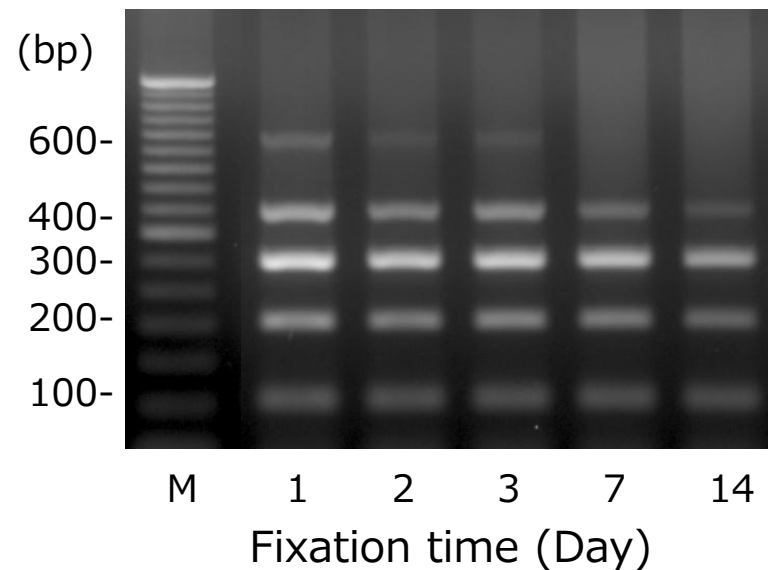
検査項目	件数
EGFR遺伝子検査	46,543
KRAS遺伝子検査	35,223
EWS-Fli1遺伝子検査	20
TLS-CHOP遺伝子検査	0
SYT-SSX遺伝子検査	10
KIT遺伝子検査	325
MS不安定検査	170

- ・ 2年間で件数が3倍に増加
- ・ EGFR, KRAS変異検索が98%

遺伝子関連検査 の検体品質管理



BIOMED-2 control primer set PCR



- 日本臨床検査標準協議会・遺伝子関連検査標準化専門委員会における検体品質管理マニュアルの作成.
- PCRを利用した欧州における精度管理.

今後に向けて

- 主要な補助診断項目については内部精度管理（IQC）に関するガイダンスの整備.
- またそれらのアナリシス段階の標準化・IVD化
- 画像解析やバーチャルスライドなど新しいモダリティの使用に掛かる指針の整備.
- 遺伝子診断・遺伝子関連検査分野との協調.
- 新規の診断・技術導入が急速に進むなか、これに伴い発生する精度管理上の課題に対応しうる学会の体制づくりと、これに必要な財源の継続的確保.

謝 辞

本研究は以下の研究助成により行ったものである。

- ・ 国立がん研究センター運営費交付金研究開発費（23-A-3）・「病理診断の均てん化と質的向上のための基盤・新規技術開発に関する研究班」（落合班）
- ・ 厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業・「VSシステムを用いたがんの病理診断支援のあり方に関する研究」班（松野班）
- ・ 機械システム振興協会委託事業・「遺伝子関連検査に係る検体品質管理技術の開発に関するフィージビリティスタディ」（JCCLS）

謝 辞

調査協力施設

北海道 北海道大学病院
北海道 札幌医科大学附属病院
北海道 旭川医科大学病院
北海道 北海道がんセンター
北海道 市立札幌病院
北海道 札幌厚生病院
北海道 NTT東日本札幌病院
北海道 函館中央病院
北海道 函館五稜郭病院
北海道 釧路労災病院
北海道 北見赤十字病院
北海道 苫小牧市立病院
北海道 王子病院

東京 公立昭和病院
神奈川 東海大学医学部附属病院
茨城 筑波大学附属病院
茨城 日立総合病院
静岡 磐田市立総合病院
愛知 名古屋市立大学病院
愛知 愛知県がんセンター中央病院
愛知 藤田保健衛生大学病院
愛知 豊田厚生病院
富山 市立砺波総合病院
岐阜 大垣市民病院
滋賀 滋賀医科大学医学部附属病院
兵庫 兵庫医科大学病院
広島 広島大学病院
香川 香川大学医学部附属病院
熊本 熊本大学医学部附属病院