




# 分子標的時代における 病理診断の対応： 乳癌



増田しのぶ<sup>1, 3</sup>, 津田均<sup>3</sup>, 鬼島宏<sup>2</sup>, 秋山太<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> 日本大学医学部 病態病理学系病理学分野

<sup>2</sup> 日本病理学会精度管理委員会

<sup>3</sup> 同上 乳癌ワーキンググループ



# 目次

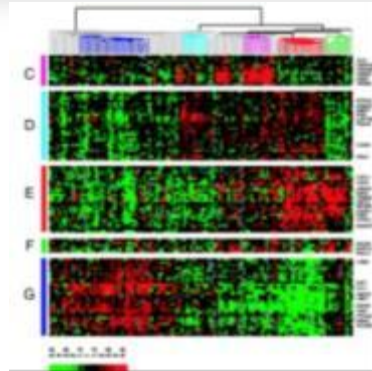
- 乳癌における標的分子：ER, HER2

- ER, PgR, HER2免疫染色の現状

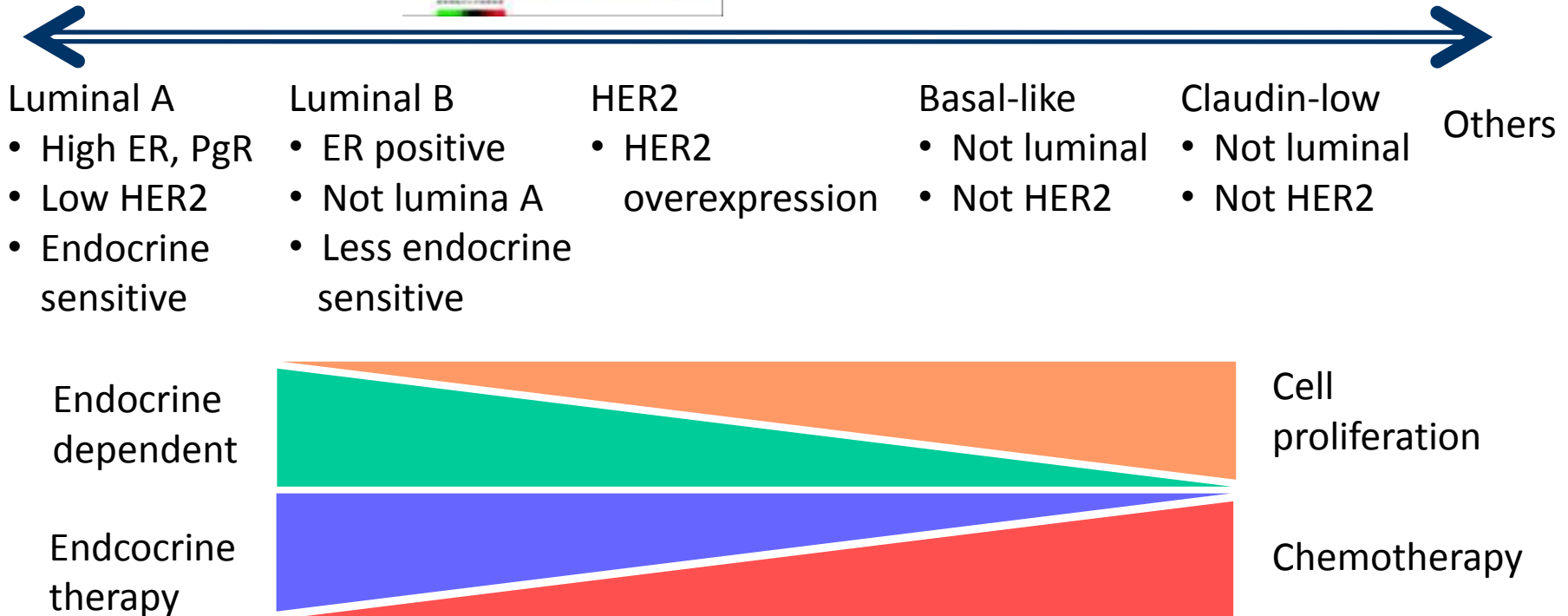
- ER, PgR, HER2免疫染色外部精度管理システム確立のために

# molecular taxonomy by microarray analysis

## “Intrinsic subtype”

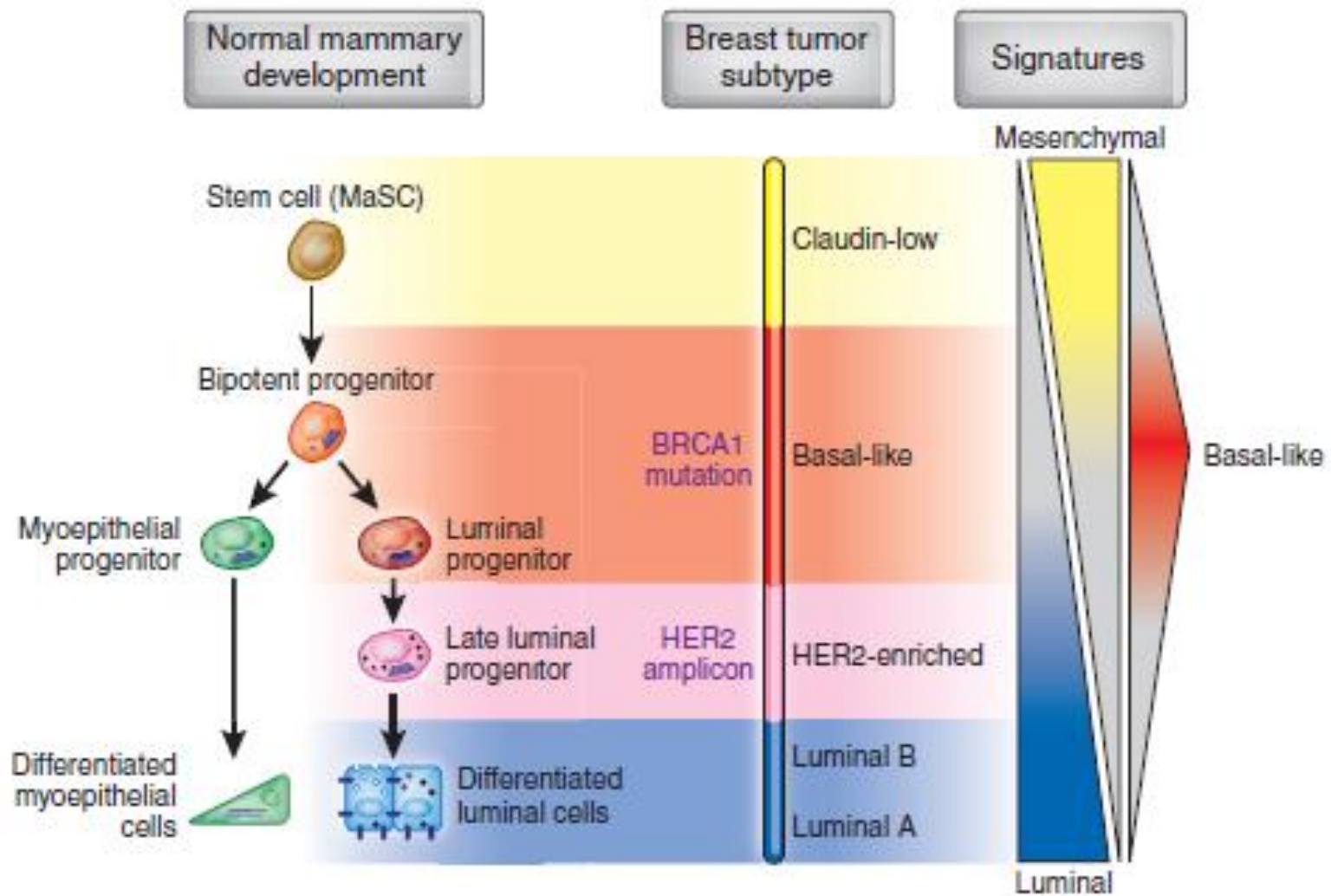


- Perou CM, et al. Nature 406; 747-752, 2000  
 Sorlie T, et al. PNAS 98; 10869-10874, 2001  
 Sorlie T, et al. PNAS 100;8418-8423, 2003
- Stanford data set
  - 115 tumor tissue



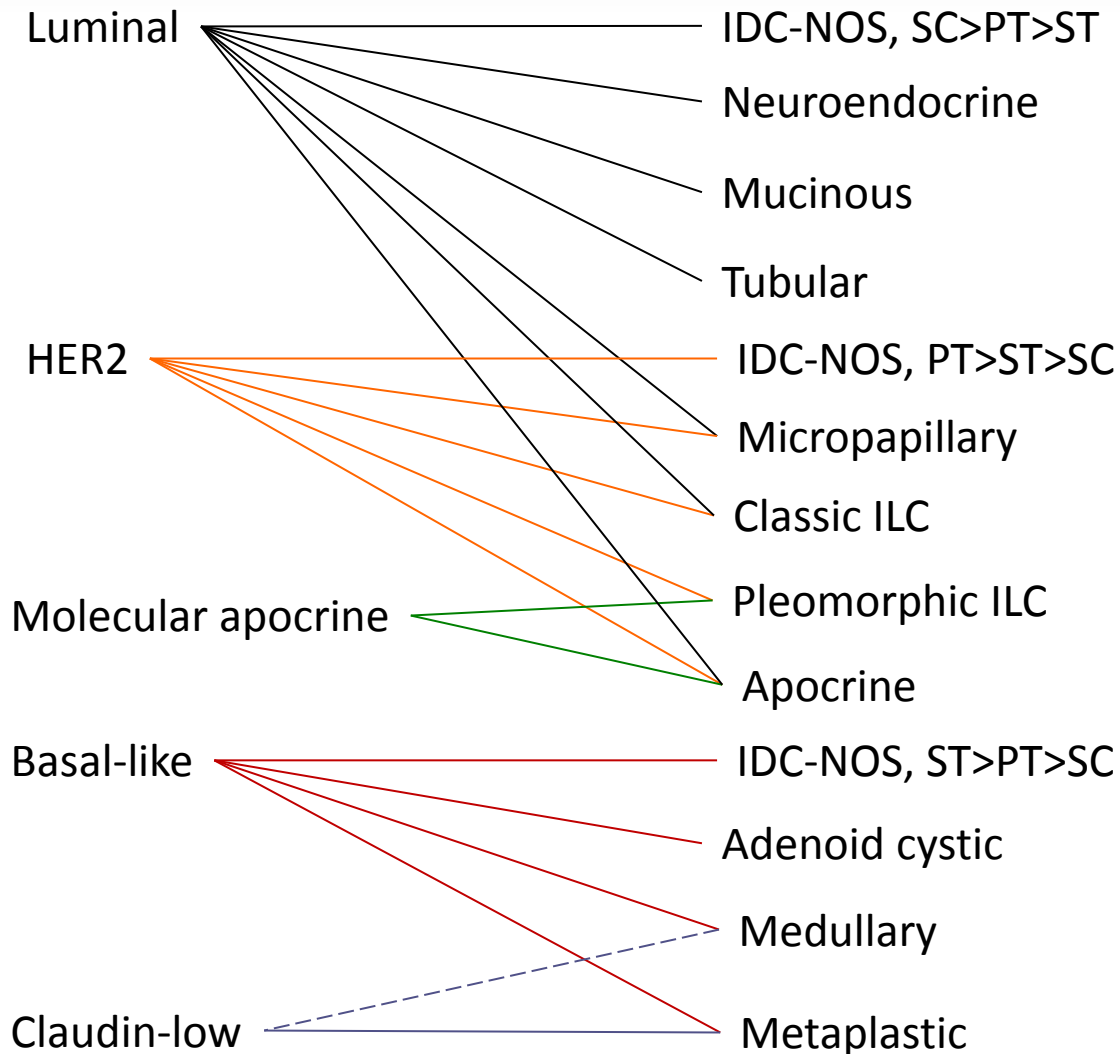
# 乳腺上皮細胞の分化と“intrinsic subtype”

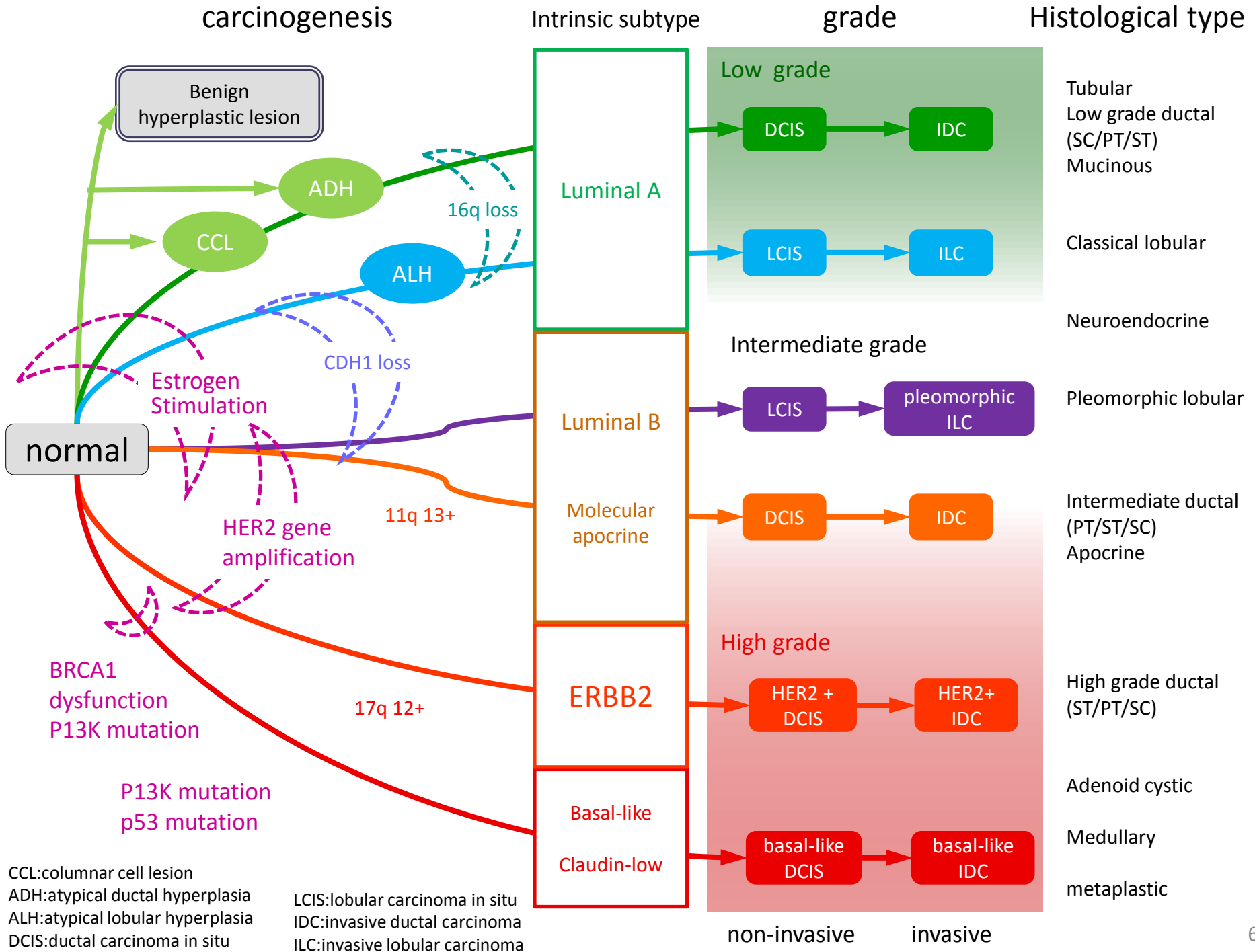
(Prat A, Perou CM, et al. Breast Cancer Res 12: R68, 2010)



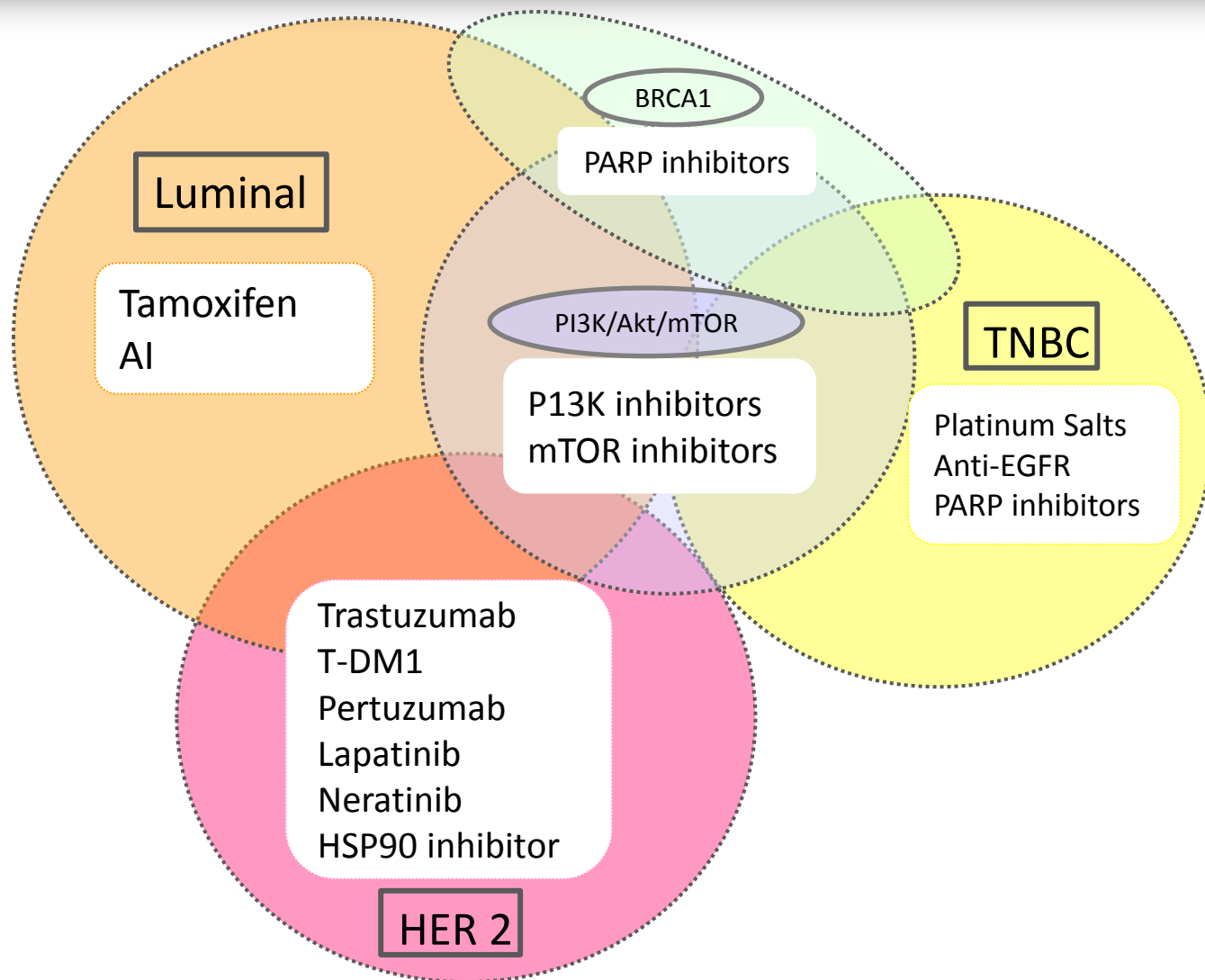
# 組織型と”intrinsic subtype”

(Weigelt B, et al. Mol Oncol 4: 192-208, 2010 より改変)

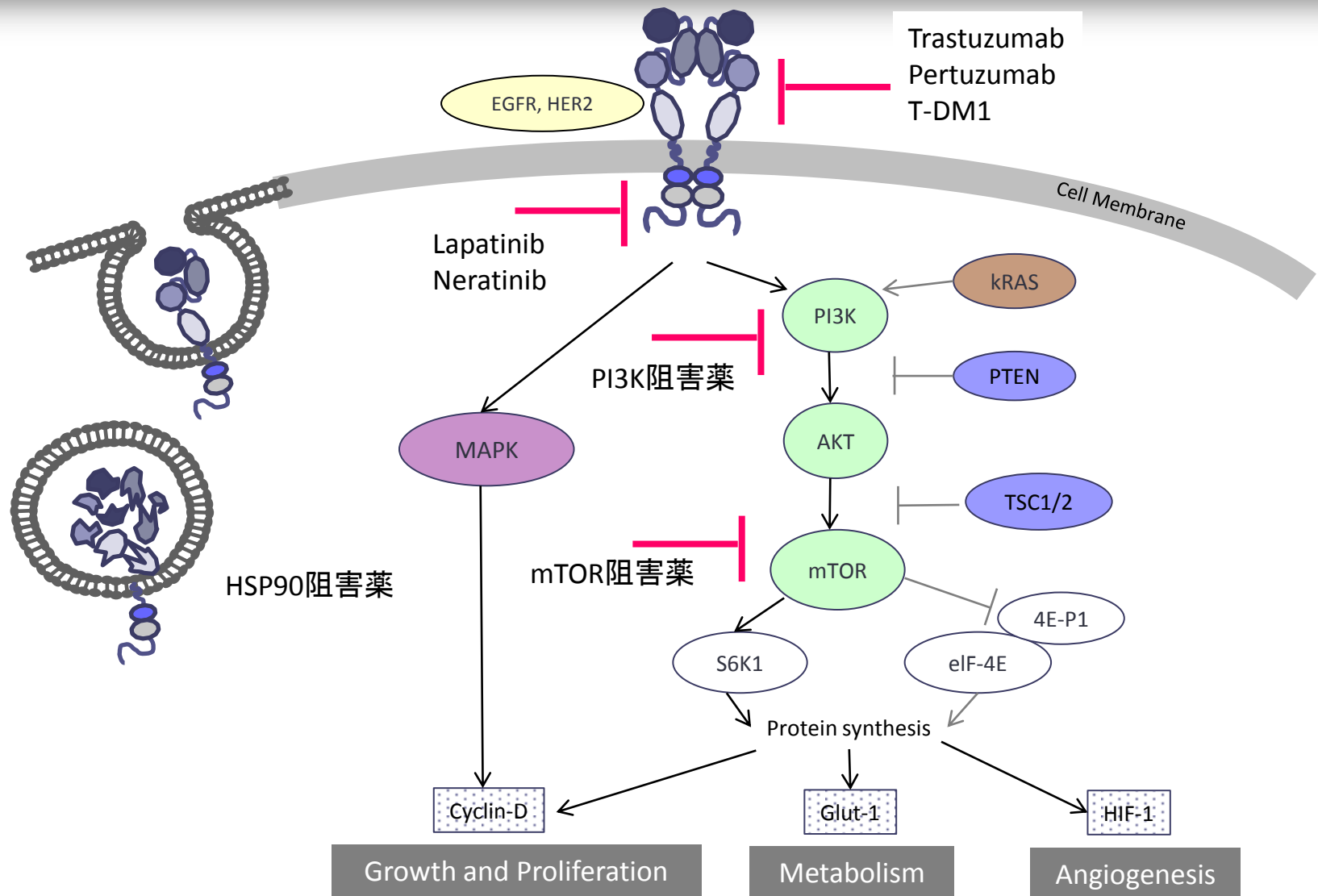




# 内因性サブタイプと新規治療薬



# HER2陽性乳癌に対する新たな治療薬





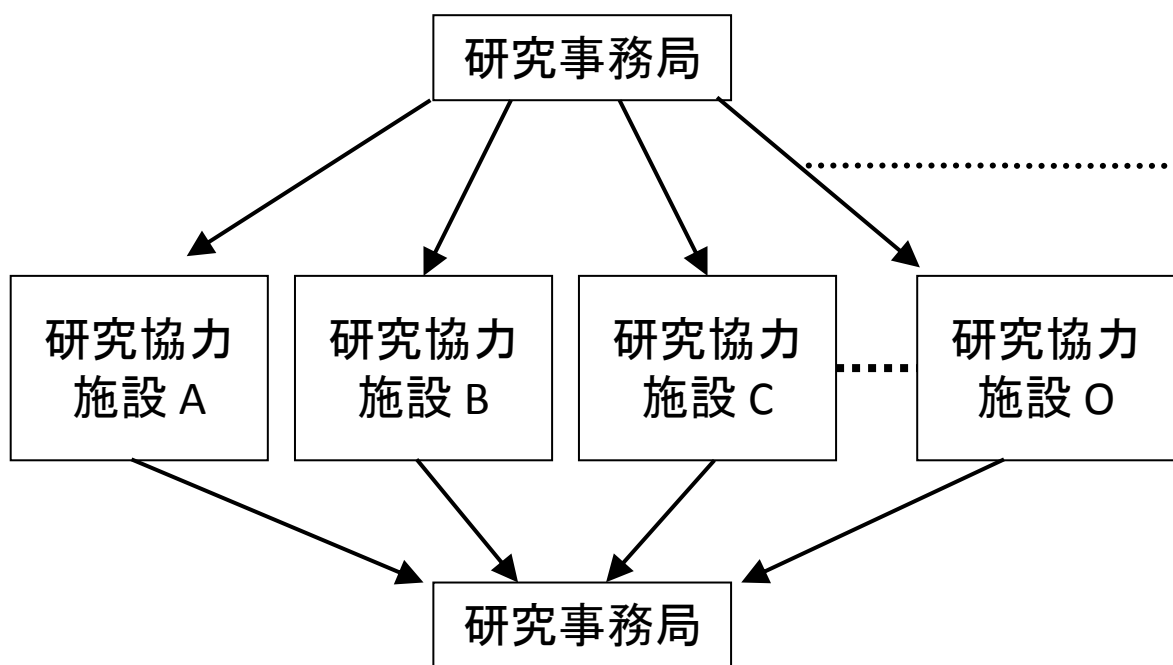


# 外部精度管理システム構築のための取り組み

- 「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」
  - 日本病理学会
    - 精度管理委員会
    - 乳癌ワーキンググループ
  - 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受容体発現評価の精度管理システム構築に関する研究」青儀班
    - 「病理診断の基盤的研究と精度保証システム確立」津田班、落合班との共同研究

# ER, PgR, HER2免疫染色の現状

## 1) アンケート調査による現状把握



652施設

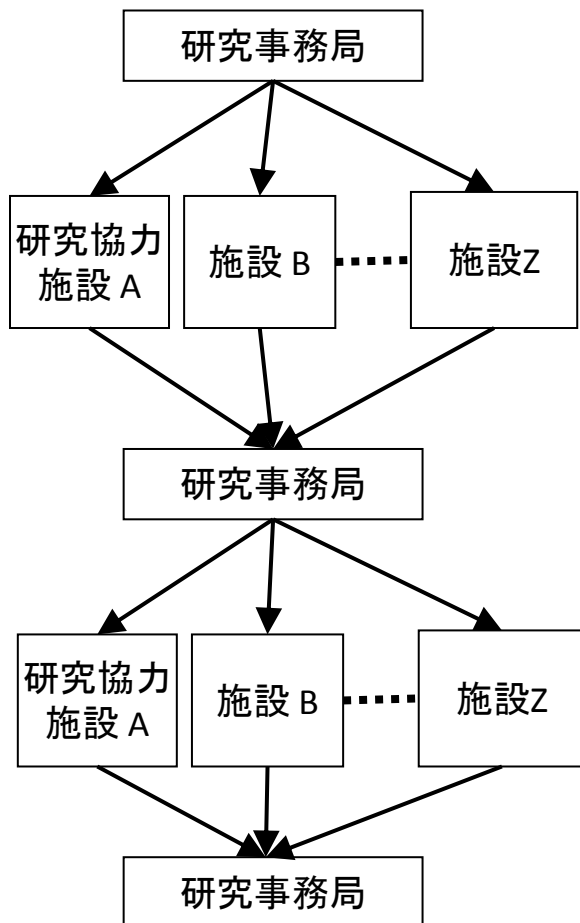
- 標本作製法、染色過程、判定法についてアンケート調査
- 精度管理システムモデル検討参加希望の受付

321施設

アンケート回収率 49.2% (321/652)

# ER, PgR, HER2免疫染色外部精度管理システム確立のために

## 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



- 未染標本を送付
- 中央診断施設で染色、判定された検体のtissue microarray

- 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

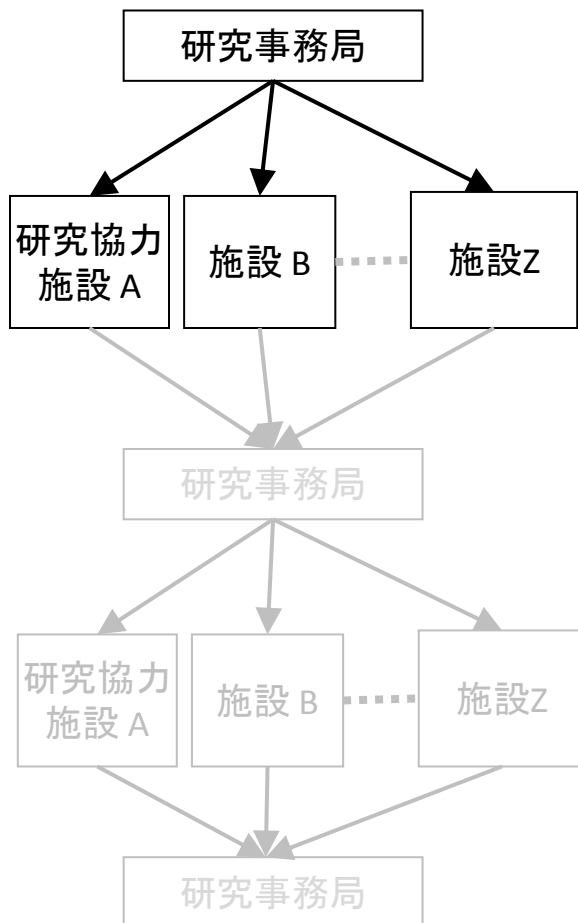
- 結果の解析と施設へのフィードバック
- 一致率の低い施設に再度標本を送付し検索を依頼

- 再度検査を施行、判定を行い結果を戻す。

解析、精度向上がみられたかどうかを最終評価、経費、人的負担の評価、総括

# ER, PgR, HER2免疫染色外部精度管理システム確立のために

## 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



172施設

- 未染標本を送付
- 中央診断施設で染色、判定された検体のtissue microarray

- 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

- 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。

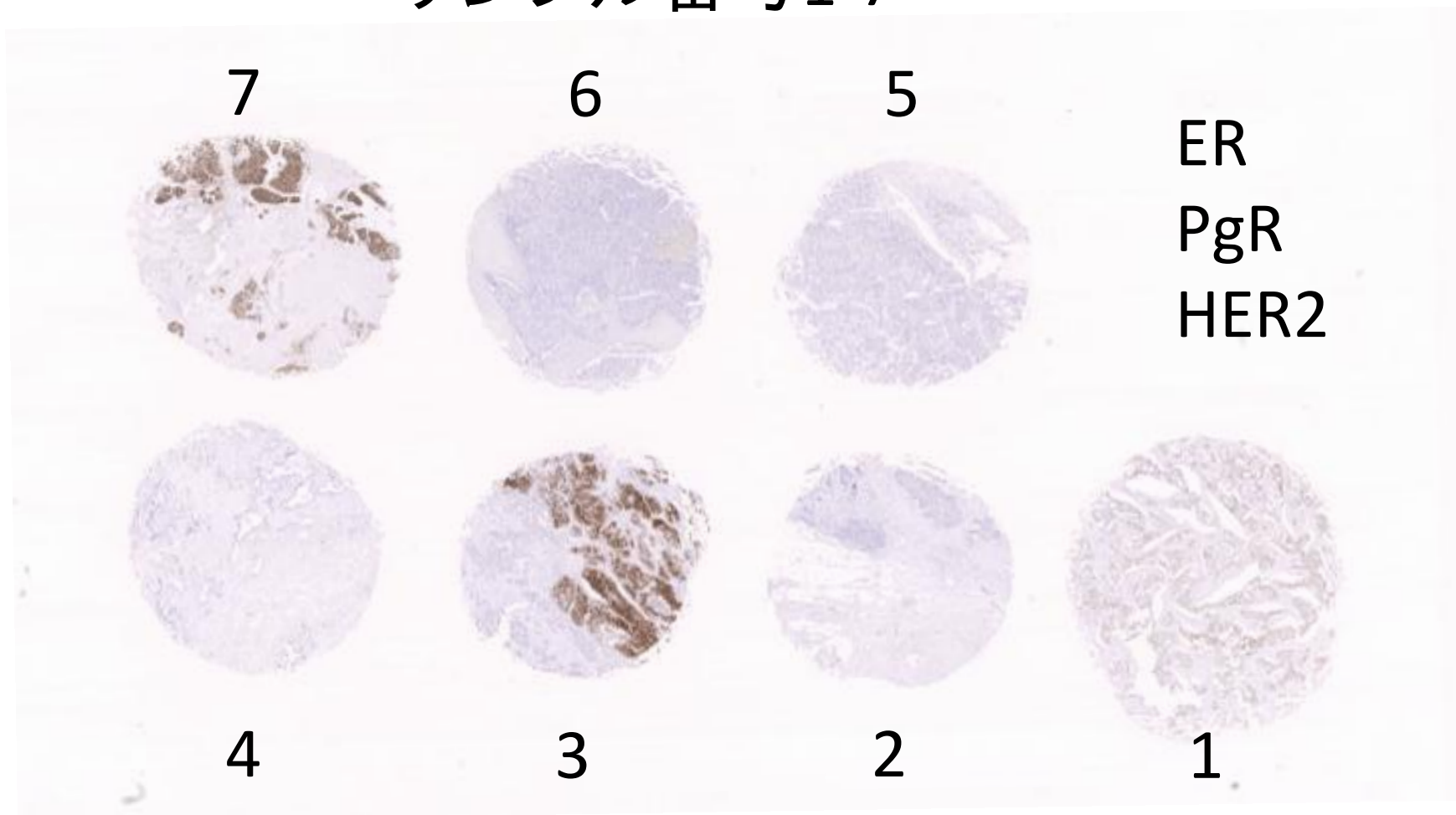
解析、精度向上がみられたかどうかを最終評価、経費、人的負担の評価、総括

# 配布未染色標本

ラベル	<table><tr><td></td><td></td><td>●</td><td>1</td></tr><tr><td>5</td><td>●</td><td>●</td><td>2</td></tr><tr><td>6</td><td>●</td><td>●</td><td>3</td></tr><tr><td>7</td><td>●</td><td>●</td><td>4</td></tr></table>			●	1	5	●	●	2	6	●	●	3	7	●	●	4
		●	1														
5	●	●	2														
6	●	●	3														
7	●	●	4														

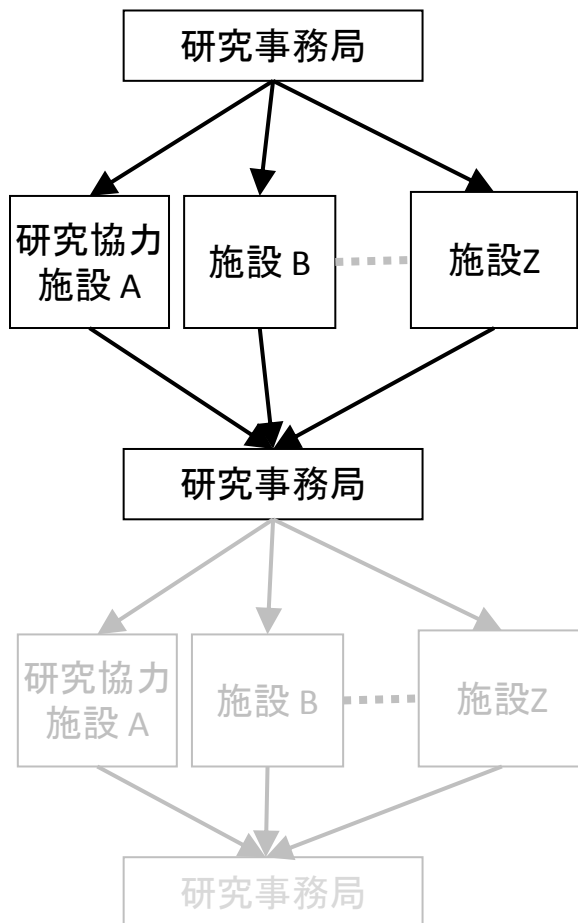
# 参加施設で染色後返送

## サンプル番号1-7



# ER, PgR, HER2免疫染色外部精度管理システム確立のために

## 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



172施設

- 未染標本を送付
- 中央診断施設で染色、判定された検体のtissue microarray

158施設

- 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

- 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。

解析、精度向上がみられたかどうかを最終評価、経費、人的負担の評価、総括

# 評価委員会

## 精度管理委員会

- 委員長 鬼島先生
- 委員 加藤先生、笹島先生、秋山先生、和田先生  
柳澤先生、大林先生、羽場先生、林先生、  
木佐貫先生
- 乳癌WG 津田先生、増田

評価委員 松野先生、海崎先生、大林先生、丸山先生

\* 北海道、東北、関東、中部、近畿、中国四国、九州地方から、バランス良く参加

- 計15名、1グループ3名、5グループに分かれて評価作業



# 参加施設で使用されている主な抗体

モノクローナル抗体 (クローン名)  
あるいはポリクローナル抗体

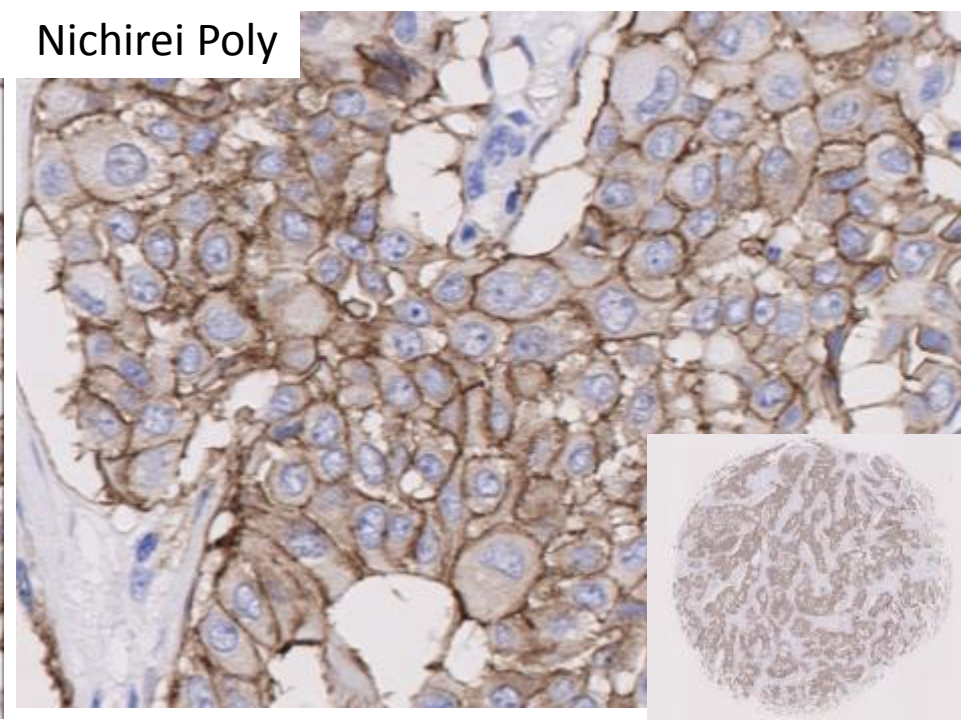
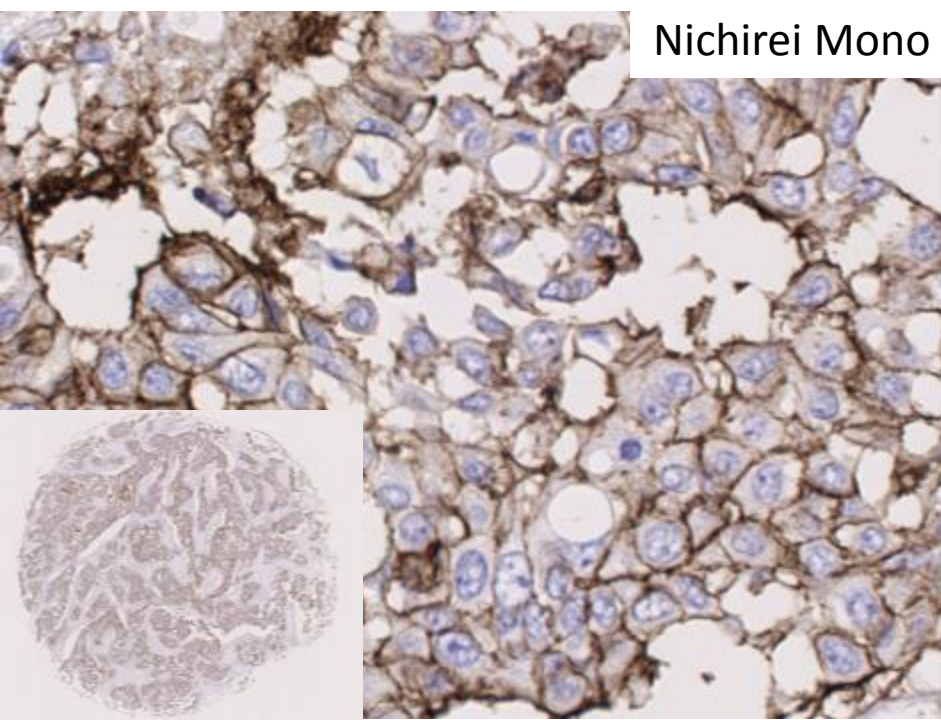
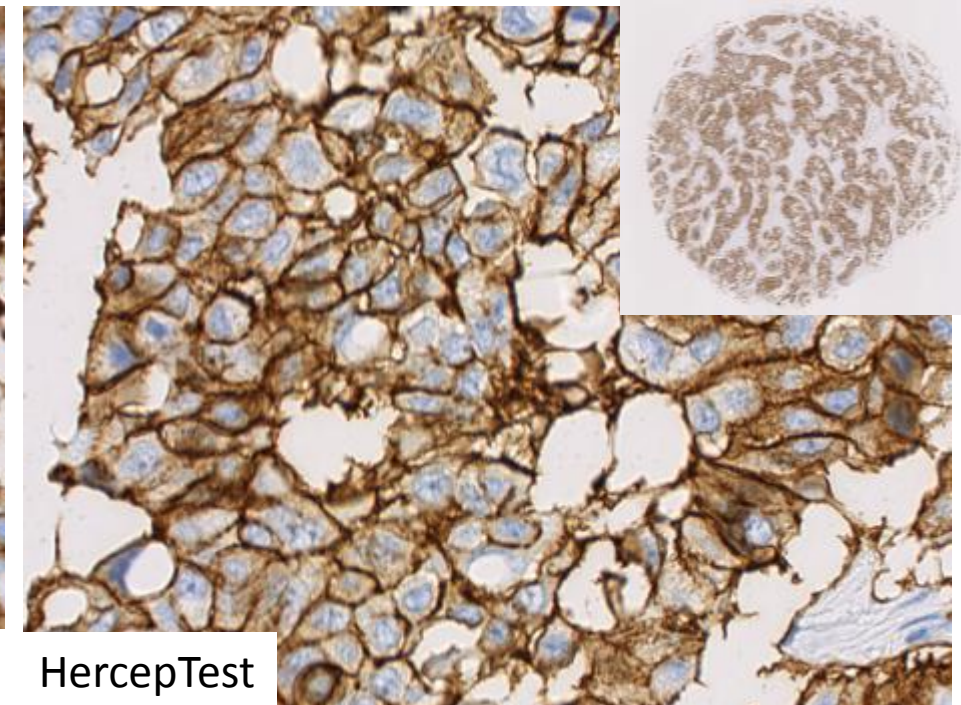
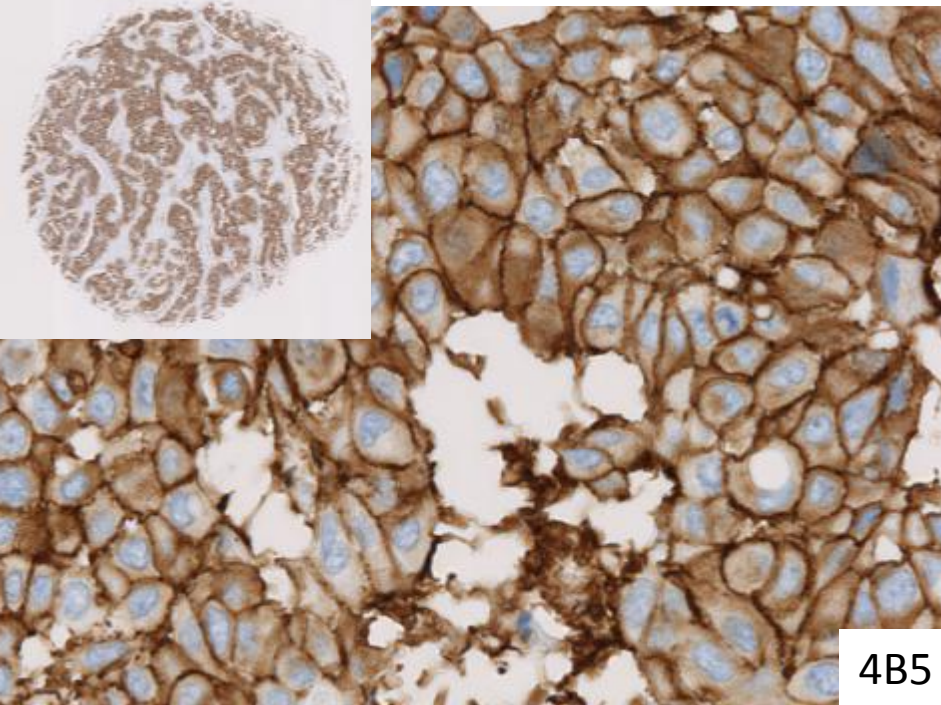
	ER	PgR	HER2
DakoCytomation	1D5	PgR636	HercepTest
RocheDiagnostics	SP1	1E2	4B5
Nichirei	1D5	A9621	SV2-61 $\gamma$
	SP1		polyclonal
その他	CB11		PR88

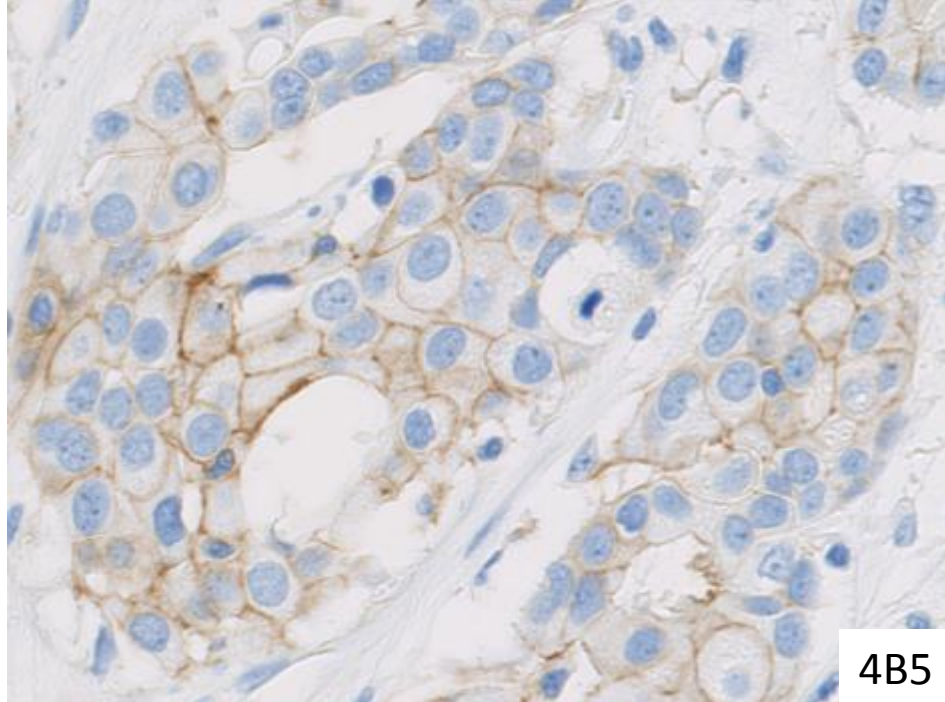
# 評価委員会における判定の前に

- ER, PgR, HER2について、各試薬メーカーで適正に染色された標本を観察し、目合わせをする。
  - メーカー毎の染色の特徴を観察する。
  - ER, PgRについては、Allred scoreを確認する。
  - HER2については、ASCO/CAPの判定基準によるスコアを確認する。

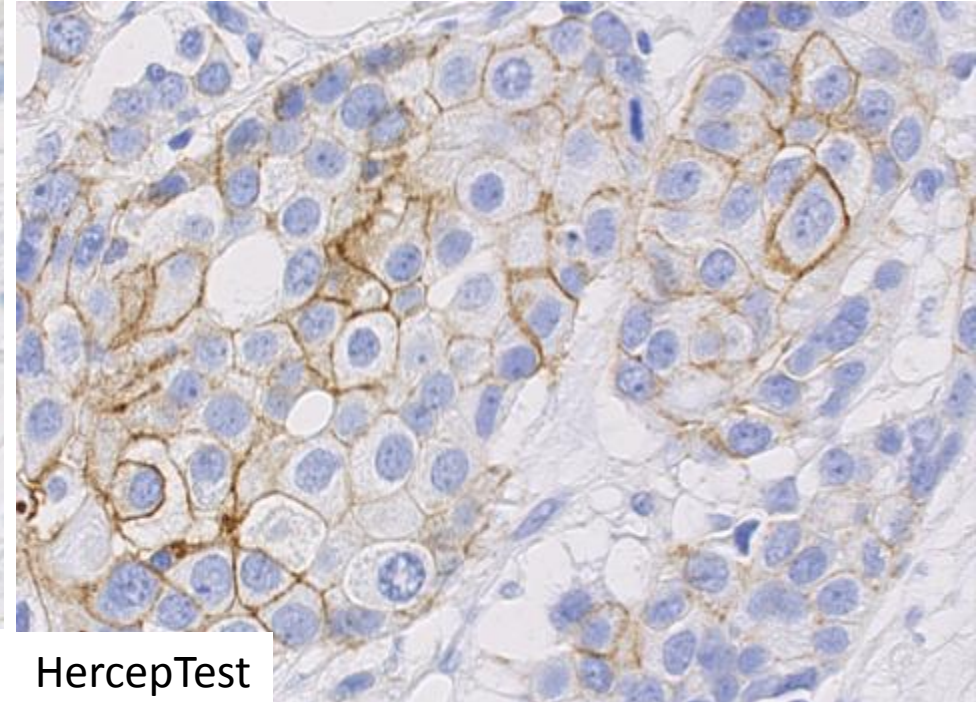
# 評価委員会における判定

メーカー;	ニチレイ	ニチレイ	DAKO	ロシュ
	polyclonal	SV2-61 $\gamma$	HercepTest	4B5
1	3+	3+	3+	3+
2	3+	3+ (~2+)	3+	3+
3	1+	0	1+	1+
4	0	0	1+	1+ (or 0)
5	0	0	0	0
6	1+ (or 0)	0	1+	0 (or 1+)
7	0	0	0	0

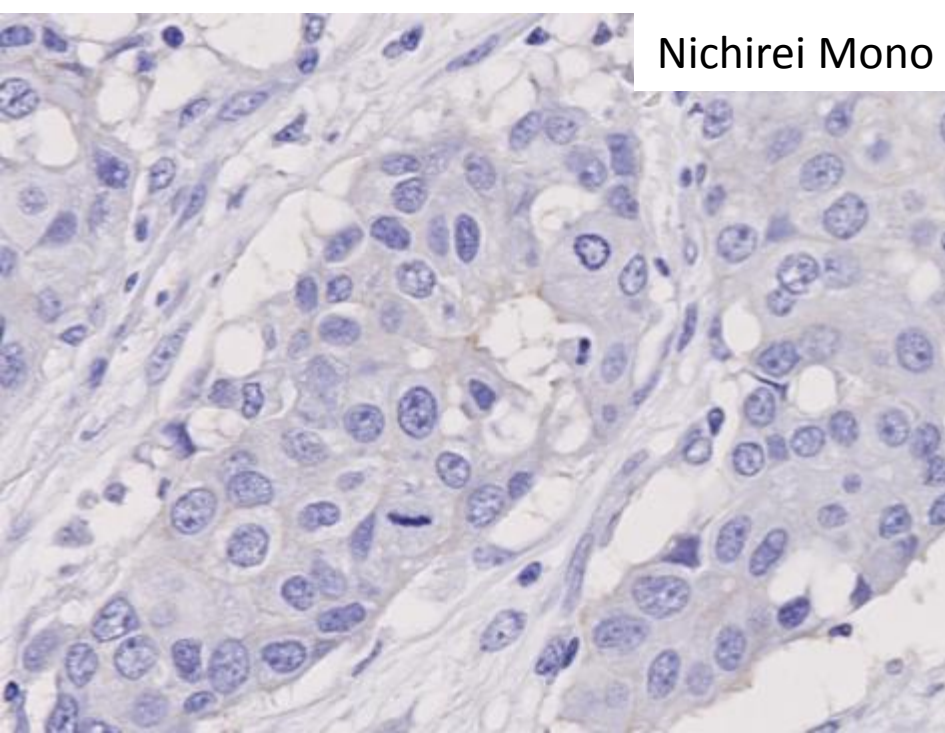




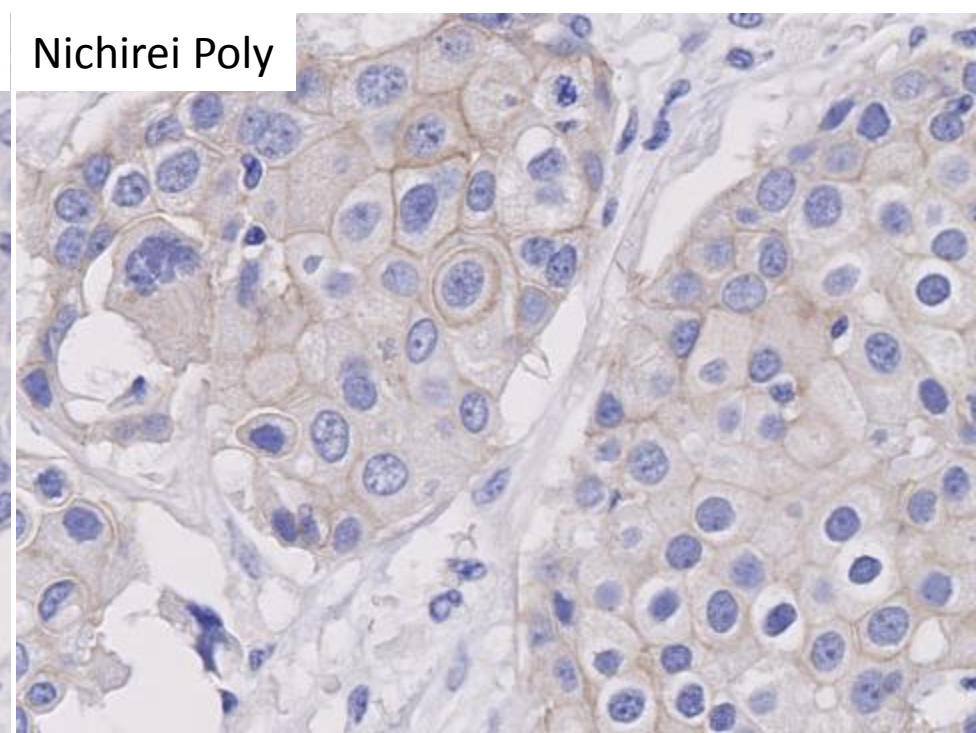
4B5



HercepTest



Nichirei Mono



Nichirei Poly

# 評価委員会における判定

- 参加施設で染色された標本を観察する。
  - いずれの試薬メーカーの染色標本かを確認する。
  - ER, PgRについては、Allred scoreで判定する。
  - HER2については、ASCO/CAPの判定基準に従って判定する。
  - 染色が適正か否かを判断する。
    - 標本の剥離はないか。
    - バックグラウンドは高くないか。
    - 細胞内局在が不適切ではないか(細胞質内の陽性所見など)。
    - 染色性にムラがないか。
    - その他、染色性に問題はないか。

# 判定票

## 中央診断委員 判定票

No. 施設名

1

委員氏名

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	

# 判定票

抗体名

4B5

3. HER2判定

標本	判定結果			染色評価	判定評価	コメント	
	ASCO/CAP 2007 (スコア0, 1+, 2+, 3+)			A:良好 B:	A:良好 B:		
	施設			C:普通 D:	C:普通 D:		
1	3+		E:不良	E:不良	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
2	3+		A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
3	1+		A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
4	2+		A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
5	0		A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
6	0		A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	
7	0		A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	A・B・C・D・E	

判 定



上野  
(142-175)





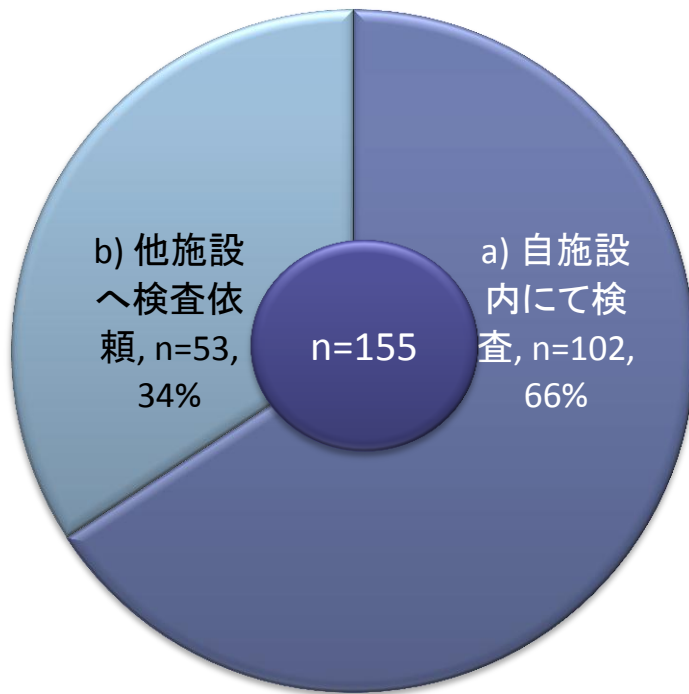


御理解、御支援、御協力をお願いいたします。

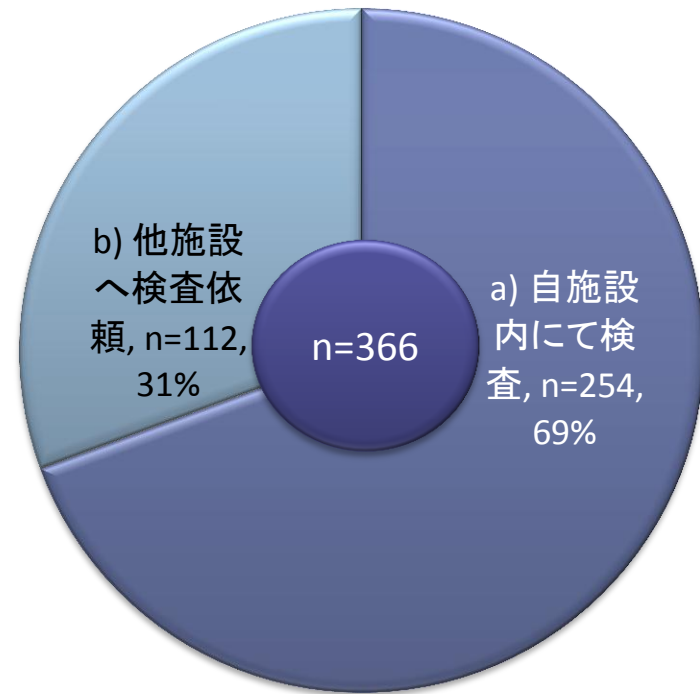


# 外部検査委託

2004

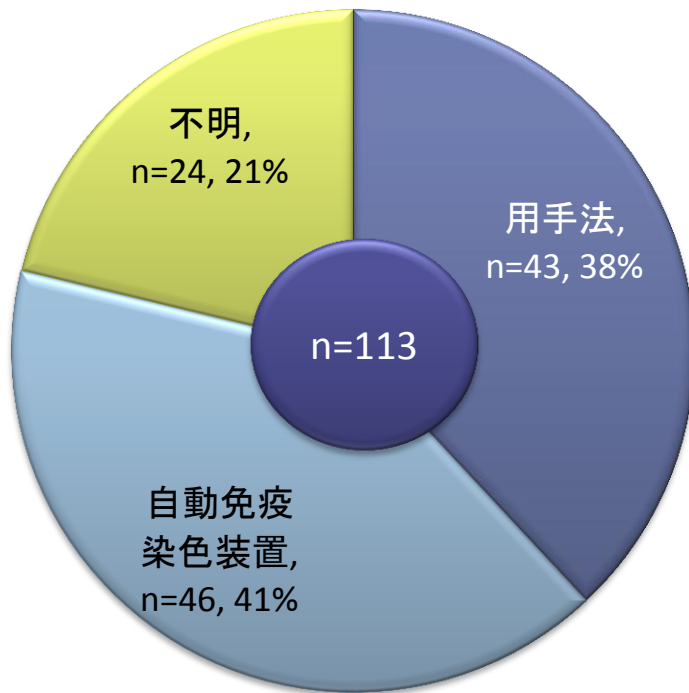


2010

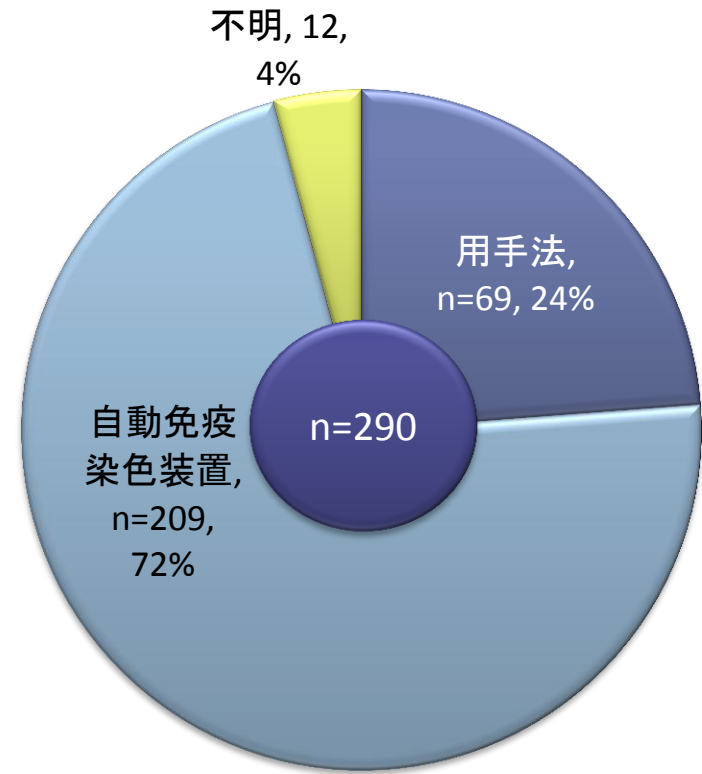


# 染色方法

2004

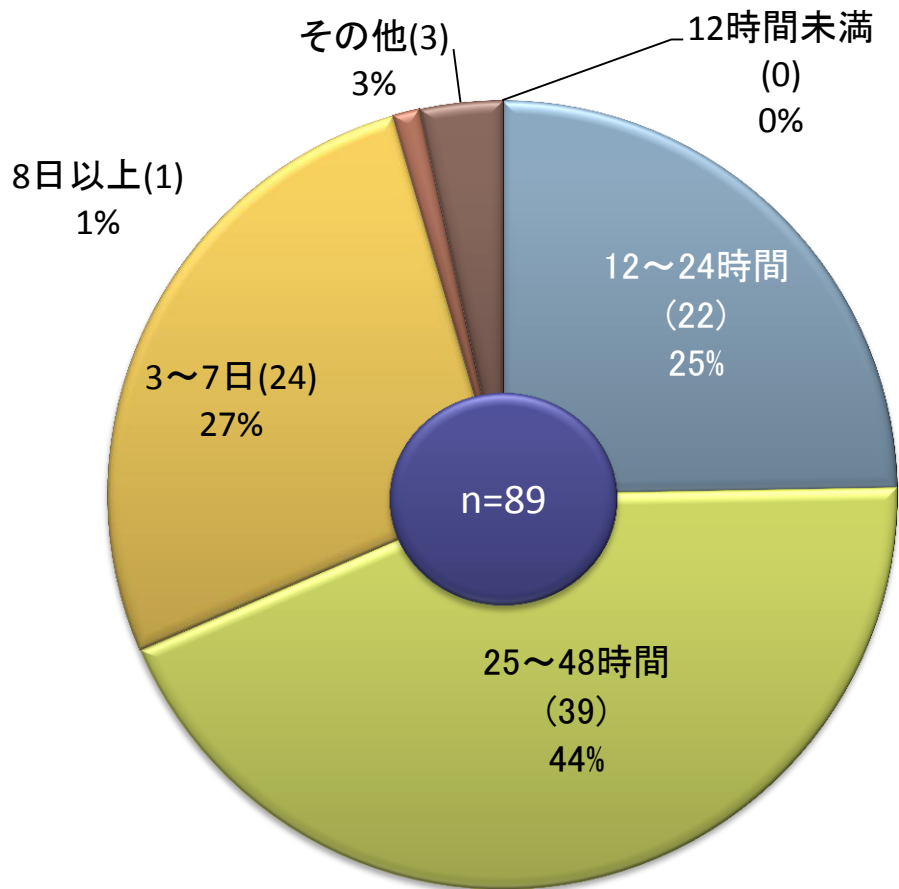


2010

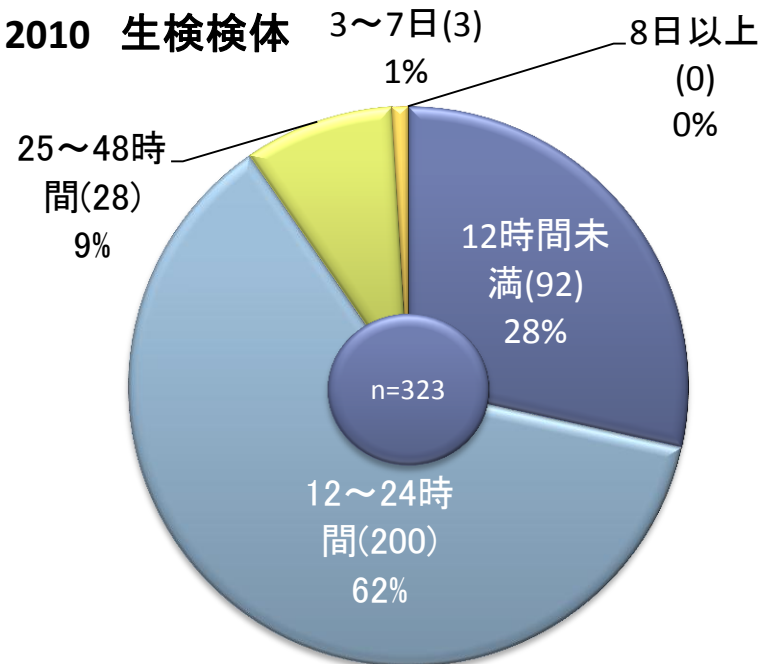


# 固定時間

2004



2010 生検検体



2010 手術検体

