

厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）  
 総括研究報告書  
 希少がんの病理診断と診療体制の実態とあり方に関する研究

研究代表者 西田 俊朗 国立がん研究センター中央病院 病院長

研究要旨：肉腫治療紹介症例の診断見直し研究では、紹介軟部肉腫患者での病理診断に関して、総計 373 例を見なおし、一致したものが 218 例（58%）、そのカテゴリー内に最終診断が納まったもの（含有）36 例（10%）、何らかの不一致を認めたもの（不一致例）87 例（23%）、そしてそれぞれの病院の肉腫専門家でも分類や診断が十分にできなかったもの（分類不能）30 例（8%）であった。GIST での中央診断の有用性の検討では、一般病院での一般病理医による病理診断と専門医病理医による病理診断の診断一致率を STAR ReGISTry 研究の付随研究で検証した。完全不一致を約 4%に、不完全一致を約 18%に認めた。情報公開による影響の検証では、18.2%の患者が 40 例以上の診療施設で、8.7%の患者が 50 例以上診療施設で治療が開始されており、情報公開に参加した専門施設 53 施設における症例シェアは 51.6%であった。

#### A．研究目的

本研究の目的は希少がんの診療提供体制における 2 つの大きな課題、本邦における病理診断の正確性を検証し、情報公開による「必要な集約化を推進」が実診療で行われているかを追跡検証することである。

「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」でも指摘されている通り、希少がんの病理診断は専門家の不足や、治療専門施設と専門病理医のマッチング不適正といった課題がある。その補完目的で病理診断コンサルテーション体制が構築されているが、一般診療における病理診断の正確性は未検証である。本研究では希少がん病理診断の正確性（病理診断の質）検証のために、平成 29 年度は希少がんの中で一定数を占める軟部肉腫を対象に、国立がん研究センター中央病院および九州大学病院の治療紹介症例の診断見直し不一致率とその原因を明らかにする。さらに平成 29 年度には消化管間質腫瘍（GIST）の前向きレジストリ研究（STAR ReGISTry 研究）のデータを用い協力施設における全例病理診断の見直しを行い中央病理診断との一致率の検証とその要因解明、診療に対する影響を明らかにする。

情報公開で集約化を推進するため、厚生労働省委託事業による希少がん対策ワーキンググループ四肢軟部肉腫分科会において専門施設の要件と情報公開項目が決定され、平成 29 年から専門施設の自由参加による情報公開プログラムが開始された。本研究はその影響を追跡する。具体的には、平成 29 年度後半から院内がん登録やナショナルレセプトデータベースなど使い、参加施設と非参加施設、四肢軟部肉腫と他のがん種などの診療集約状況の 29 年度～31 年度にかけて経年的な変化を比較する

ことで検証する。30 年度以降は四肢軟部肉腫に関しては、質問紙調査により情報公開の参加施設と非参加施設での現場の変化も比較する。そこから「情報公開による必要な集約化の推進」の進捗や実現可能性について考察する。

本研究は各要素とも介入を伴わない観察研究であるが、人を対象とする医学研究に関する倫理指針に従い研究者の所属施設の研究倫理審査委員会に計画の審査を受けその指示に従って遂行する。

#### B．研究方法

##### A．病理診断の正確性の検証

###### 1）肉腫治療紹介症例の診断見直し研究

肉腫専門施設が他院紹介症例を受け入れる際、通例、前医から病理診断標本と病理診断書が添付される。国立がん研究センターと九州大学病院において、平成 29 年研究開始後 1～2 年程度の期間に、前医での病理診断が軟部肉腫で、その病理所見が添付された全ての軟部肉腫の紹介患者の病理診断を見直し、診断一致率や不一致の要因分析を行う。

###### 2）消化管間質腫瘍（GIST）での中央診断の有用性の検討）

高リスク GIST は完全切除後 3 年間のイマチニブ治療が標準である。申請者等は各施設で高リスク GIST と診断された症例 540 例を前向きにレジストリしている。このレジストリの付随研究として施設診断と中央診断の診断一致率と不一致要因を解析し、不一致の場合のその後の治療変化を解析し、中央診断の治療上の意義を明らかにする。

##### B．専門施設情報公開による影響の検証

平成29年度より希少がん対策ワーキンググループ四肢軟部肉腫分科会では、専門施設の診療体制や治療実績の一般公開が予定されている。初年度は今後のモニター方法策定も兼ね、院内がん登録や厚生省レセプトデータベースで集約化状況と受療パターンの記述を行う。これらは情報公開プログラムの存在する四肢軟部肉腫と他のものに関して集計比較を行う。

## C. 研究結果

### A. 病理診断の正確性の検証

#### 1) 肉腫治療紹介症例の診断見直し研究

～国立がん研究センター中央病院での検討～

平成29年度に病理診断の見直しを行った。骨軟部腫瘍症例は、全347例であり他院の診断は、悪性261例、中間悪性42例、良性24例、良悪複数記載等19であった。このうち、診断見直しにより、診断が完全に一致したのは204例(59%)、含有(他院で示唆された複数疾患のうち一つを特定したものや、他院診断が上位診断にとどまるもの)は28例(8%)、不一致は85例(25%)、分類不能(国立がんセンターでも分類不能、あるいは未染提出を待っている症例)が28例(8%)であった(資料1参考)。

～九州大学での検討～

現時点では軟部腫瘍の該当症例は19例であり、脂肪肉腫、隆起性皮膚線維肉腫、Ewing肉腫、横紋筋肉腫などが含まれていた。また、診断完全一致例が9例、部分的に一致した例が7例(部分一致、含有)、完全不一致であった症例が1例、九州大学で判定不能であった症例が2例であった。部分一致には、臨床的に大きく治療選択を変えるものは含まれていなかったものの、肉腫の亜型が確定された症例が含まれており、臨床判断として化学療法を選択に多少の影響を及ぼす可能性が考えられた。また、完全不一致であった症例は海外においては分子標的治療の適否が左右され得る診断変更である。症例全体を通して診断に最も影響が大きいと思われたのは遺伝子解析であり、完全一致の3例においては診断の裏付けに、部分一致の4例においては診断および亜型の確定に、診断不一致の1例においては診断変更に寄与した。また、前述の診断一致であった2例に関しては、前医では遺伝子解析は施行されていなかったものの、適切な専門的免疫染色項目が施行されており、診断一致に寄与したと考えられた(資料1参考)。以上より、現時点のデータからは、組織像や免疫染色の解釈よりも専門的な免疫染色及び遺伝子解析の普及が適切な診断に大きな影響を及ぼし得ると思われた。また、医療経済的な側面からは非専門施設に専門的な解析を普及させることよりも、軟部腫瘍専門の病理医に症例を集約させた上で解析実施施設も集約化することが望ましいと思われた。

以上をまとめると、両病院での紹介軟部肉腫患

者での病理診断に関して、総計373例を見なおし、一致したものが218例(58%)、そのカテゴリー内に最終診断が納まったもの(含有)36例(10%)、何らかの不一致を認めたもの(不一致例)87例(23%)、そしてそれぞれの病院の肉腫専門家でも分類や診断が十分にできなかったもの(分類不能)30例(8%)であった。

2) 消化管間質腫瘍(GIST)での中央診断の有用性の検討)

詳細な方法:「ハイリスク消化管間質腫瘍(GIST)に対する完全切除後の治療に関する研究(STAR ReGISTry研究)」で集積した高リスクGIST541例中、Inclusion & Exclusion criteriaを満たし、病理組織検体が入手可能な534症例に関し、付随研究として中央病理判定を行った。中央病理判定は肉腫・GIST病理専門医が、HE染色に加え、KIT, DOG1, Deamin, S100等の免疫組織染色とKIT遺伝子とPDGFRA遺伝子を解析した。また必要に応じ、その腫瘍特有の免疫組織染色と遺伝子解析を行った。

29年度結果:参加施設は自己評価では、GIST診療ガイドラインを参照し病理診断を含め日々の診療を適正に行っているという評価であった。一般病院で高リスクGISTと診断されレジストリに登録された534例中、中央病理診断で19例(4%)がGIST以外の疾患(非GIST;例えば、平滑筋肉腫、デスマイド、Solitary fibrous tumor等)と診断された。その特徴は、通常でない発生場所、KIT・DOG1陰性、KIT・PDGFRA遺伝子変異無し、がnon-GIST症例に特徴的であった。更に、中央病理ではGISTと診断されたものの、一般病院では高リスクに分類された腫瘍が、中央診断で高リスク以外に分類された症例が93例(18%)あった。高リスクGISTと高リスク以外は術後の標準治療が異なり、高リスク以外はアジュバントの治療適応外となる(資料1参考)。

中央病理判定で非GISTと診断された症例に関し、中央病理診断レポート返却後に、各施設で治療方針が変わったかを検索した。その結果、その時点でアジュバント治療を行っていた10症例中、6例は患者に説明の上アジュバント治療を中止したが、4例(40%)はその後イマチニブアジュバント治療を継続していた(イマチニブアジュバント治療はGIST以外には、全く有効ではない)。また、GIST診療ガイドラインでは、PDGFRA遺伝子D842V変異を持つGISTにはイマチニブアジュバント治療を推奨していない。D842V変異を持ち、その時点でアジュバント治療を行っていた8症例中、5例は患者に説明の上アジュバント治療を中止したが、3例(38%)はその後治療継続していた。

### B. 専門施設情報公開による影響の検証

方法:院内がん登録全国集計2015年症例(がん診療連携拠点病院および都道府県推薦施設を含む)に関して、四肢軟部肉腫の症例数を施設ごと

に計算し、その分布や53施設の集積度合いを検証した。部位としては、四肢のみではなく、体幹存在の肉腫も症例に含めて算定した。

また、公開された情報が使われているかの参考として、情報公開をしているホームページのビュー数を検討した。

29年度結果:年間治療開始症例数を計算すると、1例以上の症例のあった382施設のうち、最大症例数は115例であり、10例未満が314施設(82.2%)、40例以上が7施設(1.8%)であった。逆に、18.2%の患者が40例以上の診療施設で、8.7%の患者が50例以上診療施設で治療が開始されていることになる。情報公開に参加した専門施設53施設における症例シェアは51.6%であった。

情報公開後のホームページのビュー数は、情報公開がなされた日は5000件のアクセス数があったものの、その後は漸減し1~2月で1日当たり80~100件、3月になると100件以下となっていた。

#### D. 考察

肉腫治療紹介症例の診断見直し研究:2年計画の1年目のデータ集積を行った結果、診断不一致はおよそ25%であり、海外からの報告と同等の結果となった。但し、東京にあるがん専門病院の国立がん研究センター中央病院と福岡にある総合病院の九州大学病院では、肉腫紹介患者の数も、その中での病理診断の一致度も異なることが想定された。これは、地域性の問題もあろうが、それとは別に九州大学病院では関連病院からの紹介が主体で、それぞれの紹介元病院の病理医は九州大学でトレーニングを受けているという違いも考えられた。

主体を占める中央病院の見直し結果を見ると、今回見直しを行っているコホートは、診療目的で転院した症例である。国立がん研究センター中央病院に転院した契機の中には、他院病理診断が不明瞭であったり、診断に時間がかかったりといった状況も含まれていると思われる。すなわち病理診断の難しい症例が多く含まれている可能性がある。こうした事情で診断不一致率が高めに算出されている可能性も考えられる。一方、がんセンターという特性から、他院で良性と診断された症例はほとんど紹介されてこず、良性から悪性への診断変更がどの程度生じうるかについては、検出力が弱い可能性が高い。また、診断不一致とはいっても、それが臨床に与えるインパクトはまちまちで、全く治療方針の変わらない診断不一致もある。

GISTに関する一般施設での病理診断の状況に関しては、前向きレジストリ研究の付随研究として行っているため、比較的順調にデータは揃っている。則ち現時点では、付随研究としての主体病理解析は終了した。今後は、一般病理医と専門病理医の病理診断の相違の原因をもう明らかにすると

共に、中央病理診断をする上で追加でかかったコスト計算や、病理診断が異なることで発生する必ずしも適切或いは有効で無い治療の費用推定、患者影響度に関して解析する予定である。

情報公開による影響の検証に関しては、ベースラインとしての施設別症例数を計算した。大半の症例が10例未満の施設で治療が行われており、現在集約化されている状態とはいいがたい状態にある。情報公開については、アクセス数はそれほど多くないためアクセスに問題があると考えられる。よりアクセスしやすい検索キーワードを用意するなどの対策や、また、医療者、患者への周知活動が重要と考えられる。

#### E. 結論

肉腫治療紹介症例の診断見直し研究に関しては、九州大学病院での症例集積が予想よりやや少ないこと、病理診断(の相違)に地域性が絡む可能性が示唆されたものの、概ね研究は順調で、軟部肉腫の専門病理医による見直しでは、一般病理医診断との間で、本邦でも欧州からの報告と同じく、何らかの不一致が20%~25%存在することが示唆された。GISTの中央診断では、相違は3~4%で診断治療法の確立したGISTでは、同じ軟部肉腫であっても病理診断の不一致率が低いことが示された。情報公開による自然な集約化という仮説を検証するべくそのベースラインの施設集約度を計算した。情報公開はホームページのアクセス数を改善するための周知を徹底する必要があることが示唆された。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

**Adv Ther.** 2017;34:1556-1571. Kawai A, Yonemori K, Takahashi S, Araki N, Ueda T. Systemic Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Proposals for the Optimal Use of Pazopanib, Trabectedin, and Eribulin.

**J Orthop Sci.** 2017;22(1):133-143. Ogura K, Higashi T, Kawai A. Statistics of bone sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan.

**J Orthop Sci.** 2017;22(4):749-754 Nagano A, Ishimaru D, Nishimoto Y, Akiyama H, Kawai A. Primary bone sarcomas in patients over 40 years of age: A retrospective study using data from the Bone Tumor Registry of Japan.

**Jpn J Clin Oncol** 2017;47:762-771 Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Hori M, Nakata K, Narita Y, Ogawa, C, Munakata W, Kawai A, Nishimoto H. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011.

**J Orthop Sci** 2017;22(4):755-764. Ogura K, Higashi T, Kawai A. Statistics of soft-tissue

sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan

**Jpn J Clin Oncol.** 2017;47:1-6 Nakamura T, Kawai A, Sudo A. Analysis of the patients with soft tissue sarcoma who received additional excision after unplanned excision: report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan.

**J Surg Oncol.** 2017;115(6):760-767 Tsuda Y, Ogura K, Hakozaki M, Kikuta K, Ae K, Tsuchiya H, Iwata S, Ueda T, Kawano H, Kawai A. Mesenchymal chondrosarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study on 57 patients

**Pathol Res Pract** 214 · 417-425 · 2018. 大塚 洋他. Immunohistochemical evaluation of H3K27 trimethylation in malignant peripheral nerve sheath tumors.

**Oncol Lett** 15 · 441-446 · 2018. 井浦 国生他. Cancer-testis antigens are predominantly expressed in uterine leiomyosarcoma compared with non-uterine leiomyosarcoma.

**Am J Surg Pathol** 42 · 312-318 · 2018. 孝橋 賢一他. SWI/SNF Chromatin-remodeling Complex Status in SMARCB1/INI1-preserved Epithelioid Sarcoma.

**Hum Pathol** 73 · 41-50 · 2018. 山元 英崇他. Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R, and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone.

**Histopathol** 72 · 460-471 · 2018 山田 裕一他. Histopathological and genetic review of phosphaturic mesenchymal tumours, mixed connective tissue variant.

**Virchows Archiv** 471; 383-392, 2017. 井浦 国生他. MAGEA4 expression in bone and soft tissue tumors: its utility as a target for immunotherapy and diagnostic marker combined with NY-ESO-1.

**Human Pathology** 67; 60-68, 2017. 平木-佛淵 由佳 他. Alteration of PDGFR $\beta$ -Akt-mTOR

pathway signaling in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans.

**Virchows Archiv** 470; 373-380, 2017. 山田 裕一他. Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion genes.

**Surg Today.** 2017 Apr 18.

doi:10.1007/s00595-017-1524-8. Yasui M, Nishida T; et al. Characteristics and prognosis of rectal gastrointestinal stromal tumors: an analysis of registry data. [Epub ahead of print]

**Digestion.** 2017;95(2):115-121. Wada N, Nishida T, et al. Appropriate Follow-Up Strategies for Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Based on the Analysis of Recurrent Interval and Patterns.

**Jpn J Clin Oncol.** 2017;47(4):369-372. Kanda T, Nishida T. Surgery and imatinib therapy for liver oligometastasis of GIST: a study of Japanese Study Group on GIST.

**臨床評価** 2017; 45(1): 138-142. Toshirou Nishida. Registry and biobank for rare cancer in Japan: Gastrointestinal stromal tumor, sarcoma and neuroendocrine tumor.

## 2. 学会発表

特記すべき発表無し

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 資料1

論文投稿の際に二重投稿になる可能性のある未発表のため公開できません

資料1 つづき

論文投稿の際に二重投稿になる可能性のある未発表のため公開できません