

厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）  
総合研究報告書

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  
(H29-がん対策-一般-014)

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  
研究分担者 小田 義直 九州大学形態機能病理 教授  
研究分担者 川井 章 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 科長  
研究分担者 吉田朗彦 国立がん研究センター中央病院病理診断科 医員  
研究分担者 米盛 勸 国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科 医長  
研究分担者 山田 裕一 九州大学形態機能病理 講師  
研究分担者 東 尚弘 国立がん研究センターがん対策情報センター がん臨床情報部部長

研究要旨：

本研究では希少がんの代表的疾患として骨軟部肉腫を取り上げ、その病理診断の正確性を検証すると共に、希少がん対策ワーキンググループ（WG）が開示した専門施設の要件と専門施設の情報公開に必要な集約化が起きているかを検討した。

肉腫治療紹介症例の診断見直し研究では、国立がん研究センター中央病院では、628検体（患者数624名；以後1検体1症例とカウントする）を対象に病理診断見直しを行った。中央病院の「骨軟部腫瘍専門病理診断医」と紹介元病院の一般病理診断医の病理診断が一致したものは628症例中403例（64.2%）であり、225例（35.8%）で病理診断に何らかの変更がなされた。変更の内訳は、不一致153例（24.3%）、特定52例（8.3%）、脱特定20例（3.2%）であった。良性・中間群・悪性のカテゴリ判定が専門医の病理診断で変更されたものは92例（14.6%）である。診断変更の主たる理由は、HE染色での組織像の解釈の違いで、48.9%を占めた。専門的な免疫染色あるいは遺伝子解析が利用できなかったことが診断変更の主たる理由と考えられたものはそれぞれ24.4%、8.9%であった。九州大学病院での同様の検討では、総症例が52例で、診断一致は23例（44.2%）、脱特定は3例（5.7%）、特定は18例（34.6%）、不一致は8例（15.3%）であった。診断不一致の主要因として、特殊補助診断法（遺伝子解析および専門的免疫染色）が30%を占めた。九州大学病院での関連施設の軟部腫瘍症例全例見直し研究では、合計994例登録され、診断一致が850症例、部分一致が80例、完全不一致が66例であった。GISTでの中央病理診断の有用性の検討では、前向きレジストリ研究STAR ReGISTry研究に登録され適格基準を満たす534症例中、中央病理診断で19例（4%）がGIST以外の腫瘍と診断された。更に、中央病理でGISTと診断された症例でも94例（18%）が、追加治療を必要とする高リスク以外で中リスク以下のGISTと診断された。中央病理診断で非GIST腫瘍と診断された症例、並びに、アジュバント治療の適応外となるPDGFRA D842V変異GIST症例の各々に関して、約40%の患者が中央病理診断で推奨される治療に変更されていなかった。

情報公開による希少がん患者の受療動態への影響検証では、専門施設での治療患者の割合は、観察期間を通し、四肢軟部肉腫においてはわずかな増加傾向がみられ、眼腫瘍においては不変であった。則ち、情報公開が集約化を推進する効果は存在するかも知れないが、その影響度は非常に限定的であった。

A. 研究目的

研究代表者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名  
西田 俊朗 国立がん研究センター中央病院  
病院長

本研究の目的は希少がんの診療提供体制における2つの課題、①本邦における病理診断の正確性を検証し、②四肢軟部肉腫と眼腫瘍で専門施設の情報公開により「必要な集約化を推進」が実診療で起き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」

で指摘されている通り、希少がんの病理診断には、専門病理医の不足や治療専門施設と専門病理診断医のマッチング不良により、診断の遅れ、診断精度が**common cancer**に比し低いといった課題がある。その補完目的で国立がん研究センターと日本病理学会が提供する二つの病理診断コンサルテーション体制がある。一方で、本邦における一般病院での希少がん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、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へ治療紹介症例の「骨軟部腫瘍専門病理診断医」（本稿では、日本病理学会の定める骨軟部腫瘍コンサルタントと主として意味する）による診断見直しに伴う病理診断の一致率と不一致の場合の要因を明らかにする（非系列病院間の診療課題症例の検討）。更に、九州大学病院では、九州大学の関連病院で診断された良悪軟部腫瘍を全例、九州大学の「骨軟部腫瘍専門病理診断医」が見直し、良性・悪性全骨軟部腫瘍の日常病理診断における病理医間の診断一致率を検証し、不一致の要因を明らかにする（系列病院間の日常診療症例の検討）。消化管間質腫瘍（GIST）に関しては、平成29年度までに**STAR ReGISTry**研究に前向きレジストリされ中央病理診断された症例データを用い、全例の参加施設における病理診断を見直し、中央病理診断との一致率の検証と不一致の要因解明し、アンケート調査にて中央病理診断の一般病院での診療に対する影響を明らかにする。

これらの研究成果をまとめ、平成30年度に行った欧州の希少がん拠点（英国；**Royal Marsden Hospital**、フランス；**Centre Léon Bérard**）視察成果を加え、今後の本邦での希少がん病理診断の在り方を考察する。

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と眼腫瘍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。本研究では、この専門施設の情報公開により患者受療動態への影響を明らかにする。具体的には、四肢軟部肉腫と眼腫瘍に関して、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への診療集約状況を検証し、施設へアンケート調査してその実態を確認する。

これら骨軟部腫瘍の成果をまとめ、欧州の希少がん政策を参照し、我が国の希少がん病理診断と希少がん診療のあり方について提言する。

本研究は各研究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

### I. 病理診断の正確性の検証

#### 1) 肉腫治療紹介症例の病理診断見直し研究

肉腫専門施設が他院紹介症例を受け入れる際、通常、前医から病理標本と病理診断書が添付される。国立がん研究センター中央病院と九州大学病院において、平成29年研究より2年間の間に、前医での病理診断が骨軟部肉腫（疑いを含む）で、病理所見が添付され、病理標本が手に入った全ての軟部肉腫紹介患者の病理診断を「骨軟部腫瘍専門病理診断医」が見直し、診断一致率や不一致の要因分析を行った。それぞれの病院で病理診断の見直し対象症例について「骨軟部腫瘍専門病理診断医」による病理診断を行った後、紹介病院での病理診断を確認し、診断の一致・変更を記録した。診断の変更は3カテゴリに分類した；【不一致】他院の診断名とまったく異なる診断名がつけられたもの、【特定】他院診断名に含まれる複数の腫瘍型のうちから特定の診断が確定されたもの、【脱特定】他院で特定された診断名に対して特定を避けたもの、に分類した。さらに、追加で実施した補助診断法の内容と数を計測した。病理診断の変更に伴う診療の変更に関しては、外科治療に関しては骨軟部腫瘍外科医、内科治療に関しては腫瘍内科医が評価した。病理診断の追加検査に伴う費用に関しては、保険点数を参照して計算した。

#### 2) 軟部腫瘍の病理診断全例見直し研究

九州大学の関連施設で診断された軟部腫瘍全例見直し研究では、九州大学の関連病院の8施設で、平成30年研究より1.5年間に病理診断された良性悪性両者を含め全軟部腫瘍（疑いを含む）の検体を九州大学病院に集め、必要な検査を追加し、全例を「骨軟部腫瘍専門病理診断医」が病理診断し、診断の一致率や不一致の要因分析を行った。

#### 3) GISTの中央病理診断結果の検討

診療ガイドラインでは、高リスクGISTに対しては完全切除後3年間のイマチニブ治療が標準治療である。**STAR ReGISTry**研究では参加各施設で高リスクGISTと診断され、本研究に適格な症例534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病理診断と中央病理診断の一致率と不一致要因を解析し、不一致の場合、その要因を解析し、中央病理診断がその後の治療変容を促すかを調査し、中央病理診断の治療体系上の意義と課題を明らかにする。

### II. 専門施設情報公開による影響の検証

平成28年3月に四肢軟部肉腫ワーキンググループ（WG）が設置され、同年10月から眼腫瘍WGがつけられた。各々のWGでは、それぞれの疾患の

専門施設の基準・条件、および情報公開項目を設定し、2017年12月に四肢軟部肉腫の専門施設53施設、2018年9月に眼腫瘍の専門施設60施設の情報が開示された。患者の集約状況は、2014年～2018年の院内がん登録全国集計データを用い解析した。

## C. 研究結果

### I. 病理診断の正確性の検証

#### 1) 肉腫治療紹介症例の病理診断見直し研究 ～国立がん研究センター中央病院での検討～

中央病院の「骨軟部腫瘍専門病理診断医」による病理診断と他院病理診断が一致したものは628例中403例(64.2%)であり、225例(35.8%)で病理診断に何らかの変更がなされた。変更の内訳は、不一致153例(24.3%)、特定52例(8.3%)、脱特定20例(3.2%)であった(資料表1)。良性・中間群・悪性のカテゴリ判定が「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の病理診断で変更されたものは92例(14.6%)存在した。他院における病理診断が「骨軟部腫瘍専門病理診断医」によってなんらかの変更された225例について解析した。診断変更の主たる理由は、HE染色での組織像の解釈の違いに由来すると考えられたものが最も多く110例(48.9%)を占めた。専門的な免疫染色が主たる要因と考えられたものは55例(24.4%)、遺伝子解析が利用できなかったことが主たる理由と考えられたものは20例(8.9%)であった。仮に免疫染色の実施に要する費用を1抗体4000円、FISHの費用を1回20,000円と換算すると、628例の病理再検討のために要した追加金額は11,356,000円であり、1例あたり平均18,083円であった。

病理診断が変更された225例中、病理診断の変更によって治療方針が変更された症例は91例(全628例中14.5%、診断変更例中40.4%)存在した(資料表2)。病理診断が変更されても治療方針に変更がなかったものは134例(全症例の21.3%、診断変更例の59.6%)であった。その内訳は、病理診断の変更によって外科的治療の方針が変更されたものは47例(全628例中7.5%、診断変更例中21.0%)、内科的治療の方針が変更されたものは51例(全628例中8.1%、診断変更例中22.8%)であった。

#### ～九州大学病院での検討～

他院から持ち込みの軟部腫瘍の九州大学病院病理での見直し研究の対象症例は52例で、診断一致例が23例(44%)、部分的に一致した例が21例(40%; 特定、脱特定)、完全不一致症例が8例(15%)であった(資料表3)。病理診断の一致・不一致に影響が大きいと思われるのは遺伝子解析および専門的免疫染色であり、診断一致しなかった症例の55%において遺伝子解析および専門的免疫染色が利用できなかったことが原因と考えられ

た。追加で要した費用は、専門的免疫染色及び遺伝子解析に対して174万円の費用が消費された。病理診断が一致しなかった症例で、治療変更があった症例は46%であり、そのうち患者への影響が大きいと考えられた症例は治療変更例の30%であった。

#### 2) 軟部腫瘍の病理診断全例見直し研究(九州大学)

関連施設の軟部腫瘍症例の全例見直し研究では、合計994例収集され、診断一致が850症例(85.5%)、部分的に一致した症例が80例(8.0%)、完全不一致であった症例が66例(6.6%)であった(資料表4)。これらを診断時点で九州大学病理学教室にコンサルトしていたものとそうでないものに分けると、コンサルト症例は78例であり、診断一致が31例(40%)、部分的な一致が33例(42%)、不一致が14例(18%)である(資料表4)。非コンサルト症例916例では、一致が843例(92%)、部分的な一致が47例(5%)、不一致が52例(6%)であった(資料表4)。コンサルト症例で診断一致しなかった症例のうち遺伝子解析及び専門的な免疫染色(特殊補助診断法)が原因であった症例は28例(36%)であった。一方、非コンサルト症例では1例(0.1%)のみであった。追加で要した費用は、コンサルト症例では260万円程度を要したのに対し、非コンサルト症例では6万円程度であった。

診断一致しなかった症例のうち、治療変更があった症例は、コンサルト症例、非コンサルト症例それぞれ35%、6%であり、患者の影響が大きいと考えられる症例はそれぞれ21%、3%であった。上記の結果からは、治療および診断のいずれの側面においても非専門施設で難渋する症例を専門施設で病理学的に再診断することには大きな意義があると考えられ、さらに医療経済的な側面からも費用対効果に優れることが示唆された。

#### 3) GISTでの中央病理診断の有用性の検討

STAR ReGISTry研究でレジストリされ中央病理診断が行われた534症例中、中央病理診断で19例(4%)がGIST以外の腫瘍と診断され、中央病理でGISTと診断された症例中94例(18%)が、高リスク以外のリスクと診断された(資料表5)。中央病理判定で非GISTと診断された症例の特徴は、KIT・PDGFRA遺伝子変異無し、KIT免疫染色陰性ないし弱陽性、DOG1免疫染色陰性或いは弱陽性、そして咽頭や腹膜、結腸など通常GISTが発生しない部位が特徴的であった。則ち、診断不一致の要因としては、KITの免疫染色の判断(陽性基準や染色方法)の相違、DOG-1染色やKIT・PDGFRA遺伝子変異検索がなされていないことが主原因と推測された。

中央病理診断レポート返却後に、元病院での診療変化を追跡した。中央病理診断で非GISTと診断

され、その時点でアジュバント治療を行っていた10症例中4例(40%)はその後も治療を継続していた。GIST診療ガイドラインでアジュバント治療が推奨されないPDGFRA(D842V)変異を持った8症例中3例(約40%)でも治療は継続されていた(資料表6)。wild-type GIST(KIT・PDGFRA遺伝子変異がないGIST)と中央病理診断された症例では治療変更は認めなかった(wild-type GISTに対しては、専門家はアジュバント治療を勧めていないが、ガイドラインにはその記載は無い)。

## II. 専門施設情報公開による影響の検証

希少がん対策WGでは、がん種ごとにその集約化をはじめとする医療提供体制の諸問題を検討することが定められており、これまで、四肢軟部肉腫および眼腫瘍についての各WGで検討がなされてきた。両がん種WGとも専門施設の情報公開を行うことが自然な集約化を促進する一つの方法と考え、一定の基準を決めて専門施設を募集したうえで国立がん研究センターのホームページ上で公開がなされた。今回はその効果を検証するために、四肢軟部肉腫および眼腫瘍専門施設の情報公開後、その参加施設に対してアンケート調査を行い、施設側の意見を収集した。結果、情報公開そのものについては好印象でとらえられているものの、実際に影響があった、話題が上がったと回答した施設は少数に過ぎなかった。更に、院内がん登録全国集計データからは、専門施設の情報公開後、専門施設への患者受療割合は、四肢軟部肉腫ではわずかな増加がみられ、眼腫瘍においては不変であった(それぞれ資料表7、表8)。則ち、情報公開が集約化を促進する効果は存在する可能性はあるが、その大きさは非常に限定的であった。

## D. 考察

本研究では、わが国の臨床現場における1. 希少がん病理診断の正確性と2. 病理診断の変更に伴う治療方針への影響を、希少がんの重要なカテゴリである骨軟部腫瘍を中心に解析した。具体的には、①. がん専門病院で骨軟部腫瘍に高い専門性を持つ国立がん研究センター中央病院と九州大学病院を紹介受診した骨軟部腫瘍症例をレジストリし、前医の病理診断を再検討できる症例を抽出、解析対象とした持ち込み標本を用いた「肉腫治療紹介症例の病理診断見直し研究」と、②. 九州大学形態機能病理の関連病院で診断された良性悪性全ての軟部腫瘍あるいは軟部腫瘍との鑑別を必要とする全ての症例を対象とした「軟部腫瘍の病理診断全例見直し研究」、並びに、③. 高リスクGISTの前向きレジストリ研究であるSTAR ReGISTry研究で中央病理診断を行い、GISTの専門病理診断医と一般病理診断医の病理診断一致状況を解析、不一致の場合の臨床影響度を評価した。①は様々

の幅広い病院からのコンサルテーションやセカンドオピニオン等の趣旨で紹介された症例も含むが、一方で、診療で問題があった特殊な症例が集まる可能性があり、②は良性・悪性軟部腫瘍の一般病院での病理診断実体を反映するが、病理コンサルテーションシステムが暗黙裡に出来上がっており、教育体系も同じ系列の大学病院・一般病院間の診断精度解析である。一方、③はGISTと言う比較的病理診断基準の明確な疾患を対象としており、参加施設はGISTの診療意識の高い病院のみが参加している。国立がん研究センター中央病院は、骨軟部腫瘍患者数からみると本邦でも最も規模は大きく、全国の連携や関連のない病院から患者が紹介されるがんの旗艦病院であり、一方、九州大学病院は、九州・中国地方に根差す地域の中核基幹病院であり、病理診断に関しては医局を中心とした診療が展開されている。この二つの病院をモデルに設定し、本邦の軟部腫瘍病理診断の現況を解析、病理診断が診療に及ぼす影響を推察した。

「持ち込み標本見直し研究」では、国立がん研究センター中央病院では、628例中225例(35.8%)で病理診断に何らかの変更が行われ、変更の内訳は不一致153例(24.3%)、特定52例(8.3%)、脱特定20例(3.2%)であった。九州大学病院では、52例が解析対象症例で、診断一致は23例(44.2%)、脱特定は3例(5.7%)、特定は18例(34.6%)、不一致は8例(15.3%)であった(それぞれ資料表1、表3)。診療への影響度は、病理診断に変更があったものの治療方針に影響がなかったものを軽微な変更とみなし、実際に治療方針に影響を及ぼした変更を重大な変更とみなすと、中央病院では、軽微な変更は21.3%で、重大な変更は14.5%であった(資料表2)。一方、九州大学病院では、診療への影響は、診断が一致しなかった症例のうち、治療変更があったと考えられるものが46.1%で、その影響が特に大きい治療変更は30.7%であった。

両病院の今回の病理診断不一致率(中央病院: 24.3%、九州大学病院15.3%)は、欧州からの既報(重大な不一致9%~19%; Lurkin et al. 2010(19%), Ray-Coquard et al. 2012(9%), Thway et al. 2014(16%))に比べて、不一致率がやや高いように見える。ただ、本研究「肉腫治療紹介症例の病理診断見直し研究」の病理診断の不一致に関しては、診療上課題のあった症例が集積している可能性があること、欧州からの既報では亜型違いをminor discrepancy(軽微な不一致)として別部類しているのに対し、本研究においては、病理学的なminor discrepancyというカテゴリを採用せず、亜型違いもすべて病理学的「不一致」と分類したことが関係すると思われる(理由は、亜型違いでも臨床上の治療方針変更がありうるため)。重大な不一致率は、両施設とも15%前後であった。また、九州大学病院

で行った「軟部腫瘍の病理診断全例見直し研究」では、「コンサルト症例」での不一致率は**17.9%**で、「非コンサルト症例」の不一致率は**5.7%**、全体の不一致率は**6.6%**であった(資料 表4)。従って、本邦の2病院での病理診断見直しにおける不一致率は、欧米(Lurkin et al. 2020, Ray-Coquard et al. 2012, Thway et al. 2014)の結果に概ね類似していると考えられる。

九州大学病院の「軟部腫瘍の病理診断全例見直し研究」では、「非コンサルト症例」の不一致率が「コンサルト症例」の不一致率よりかなり低く、同様に患者影響度が大きな治療変更に関しても、「非コンサルト症例」は約**3%**、「コンサルト症例」は**20-30%**であった。この結果は、一般病院で十分な知識と能力を備えた「病理診断専門医」が適切に診断を行えば、本来はコンサルテーションの対象で、コンサルテーションせず診断すれば、後に「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の診断で病理診断変更となりえ、結果として治療変更に至る可能性がある症例を効率よく確実に抽出出来ることを示唆している。

一方、GISTでは、中央病理診断と一般病院での病理診断の不一致率は約**4%**で(診療影響度大)、それに加えリスクの相違(診療影響度は比較的軽微)が**18%**で見られた。病理診断病名の不一致の要因としては、KIT免疫染色の判断(陽性基準や染色方法)の相違、DOG-1染色やKIT・PDGFRA遺伝子変異検索がなされていないことが主原因と推測された。特に、KIT染色が陰性ないし弱陽性の腫瘍に対し、適正にDOG-1染色やKIT・PDGFRA遺伝子変異検索がなされれば、多くの診療影響度が大きい不一致は解消されると考えられる。これらの検査の多くは、GISTの病理診断では既に保険承認されている。

以上、軟部腫瘍とGISTの研究から、病理診断の変更に伴う臨床的影響は、診断の変更のあった場合の約半数の症例に外科的治療ないし内科的治療方針の変更が必要で、病理の診断変更は、臨床的に大きな影響～インパクトがあることが示された。特に、個別化治療が確立している肉腫～横紋筋肉腫、骨腫瘍ではユウイング肉腫、骨肉腫、KIT陰性GIST～では、病理診断に基づきその腫瘍特異的な集学的治療が存在し、それを行わないことは患者の予後やQOLを変え、無効で毒性の高い抗がん剤治療と言う不適切な医療は、逆に“害”を与える可能性がある。従って、個別化治療が確立している疾患領域では、中央病理診断、或いは、適正に病理コンサルテーションを利用することで、精度の高い病理診断を提供することが臨床的に重要で、無効な治療が避けられ医療経済的にも効率的と考える。

希少がんについて特殊補助診断検査を含め中央病理診断又は病理コンサルテーションすることで、

適正な病理診断を提供できるようになるとしても、中央病理診断又は病理コンサルテーションを行うには、幾つかの課題が想定される。具体的には、①. 必要な中央病理診断又は病理コンサルテーション数を処理できる専門病理診断医を確保し組織できるか、②. 集められた専門の病理診断医が、全て同じ基準で診断できるか、③. 中央病理診断又は病理コンサルテーションに必要な費用は誰がどうカバーするか、④. 追加で中央病理診断又は病理コンサルテーションをすることで診断や医療提供が遅れたり、医療費用の増加を招かないか、⑤. 中央病理診断又は病理コンサルテーションを提供した時、本当にその結果に基づき一般病院での希少がん診療が変わるか、と言った課題がある。本研究で取り上げた骨軟部腫瘍の病理診断に関しては、わが国では骨軟部腫瘍を専門とする「骨軟部腫瘍専門病理診断医」は少なく、コンサルタントへの負担が過大になると推定される。具体的には、骨軟部肉腫全例の中央病理診断或いは病理コンサルテーションをするとすると;骨軟部肉腫の発生が大凡年間**4000-5000**例と推測されている。一方、「骨軟部腫瘍専門病理診断医」は国内に**10-15**名と推定される。従って「骨軟部腫瘍専門病理診断医」は、勤務先病院での日常診療に加え、一人当たり年間**300-400**症例ほどの難易度の高い追加病理診断を求められる事になり、かなりの負担増になる。病理診断の標準化に関しては、希少がんを専門とする病理診断医の判断基準を一定にするエキスパートパネル、所謂、「目合わせ」は、既に本邦でも厚生労働省の委託事業として日本病理学会を中心に、骨軟部腫瘍等一部の領域で行われている。今後、エキスパートパネル(「目合わせ」の会)等を通して、必要な数の「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の育成も重要な課題である。③に関して、病理コンサルテーションは、従来概ね無償で行われ、診断料も付かず、最近多くの疾患で病理診断に必要とされる遺伝子検査などが増加しているがこれら特殊補助診断法(遺伝子解析および専門的免疫染色)に関しては、試薬代も検査代もコンサルタント病理診断医の費用となっている。則ち、現行の病理コンサルテーションは、運営的に持続可能な制度の上には成り立っていないことも問題である。

特殊補助診断検査にかかる費用に関しては、両病院からの報告にあるように、試薬を効率的に運用し、十分に管理された状況下で精度高い補助診断法を施行する観点(検査の質の担保と費用対効果の維持)から、骨軟部腫瘍の特殊補助診断法(遺伝子解析および専門的免疫染色)に関しては拠点を作り、或いは、指定し、一括して行う方が望ましいと考える。

治療を必要とする患者や医療費用の増減に関しては、高額な個別化治療が確立している腫瘍に限って考えると、患者数の増加等に伴う医療費の増加の

可能性は低く、寧ろ不適切で不要な治療を避けることで医療経済的に効率的と推測できる。例えば、中央病理診断を行った場合を、個別化治療が確立したGISTを中心に考えると、フランスの骨軟部肉腫全例登録データの報告 (Perrier L et al. PLoS One. 13:e0193330, 2018) では、GISTの中央病理診断をすることで、適正なGIST症例に必要な治療が提供できるだけでなく、治療(高額な分子標的治療薬を使う治療)が必要なGIST患者数は減少することが示唆されている。則ち、中央病理診断又は病理コンサルテーションを適正な疾患の診断に持ち込むことで、医療費用を削減できる可能性がある。

一方、中央病理診断結果が、一般病院での診療動向を変えるかと言う問題に関しては、GISTの調査の結果からは、40%は引き続き従来通りの自らの病院の病理診断に基づく医療が継続されていることから、中央病理診断又は病理コンサルテーションを導入し希少がんの病理診断の精度を上げたとしても、中央病理診断又は病理コンサルテーションの結果が診療に反映される仕組み(ナッジ)が必要と考える。

以上を踏まえ、希少がんの代表的疾患である軟部腫瘍・GISTで、病理診断の質を担保し、臨床的に適切な医療を提供するためには、i. 骨軟部腫瘍専門の病理診断専門医(「骨軟部腫瘍専門病理診断医」)の数の確保と質の向上が必要であり、「骨軟部腫瘍専門病理診断医」のもとに、必要な症例が速やかに集約され病理診断されるシステムが必要であること、ii. このコンサルテーションシステム、或いは、中央病理診断システムは、一般病院の病理診断専門医にとって、敷居が低くアクセスが良いこと、iii. このシステムを運用するに当たり個々の希少がん診断に必要な特殊補助診断法(遺伝子解析および専門的免疫染色)は、精度と品質が管理された拠点(希少がん拠点又は精度管理された検査会社)で集約され速やかに行われること、iv. 病理診断にその専門領域の病理診断医と一般の病理診断医の間で齟齬が生じる可能性がある症例を、一般の病理診断医が的確に判別できるための教育システムが求められること、v. これらを過度に特定の施設ないし個人に負担をかけることなく運営するための財政的に持続可能な制度設計(経費補填や保険適用)が望まれる。

全ての希少がんで、中央病理診断又は病理コンサルテーションをする必要性は必ずしも絶対に必要ではない(資料 図1)。病理診断に基づく治療が予後に大きな影響を与える個別化治療が確立している領域で、中央病理診断又は病理コンサルテーションによる正確な病理診断が求められる。中央病理診断か、病理コンサルテーションか、に関しては、特殊補助診断法(遺伝子解析および専門的免疫染色)を必要とするかどうかと、一般の病理診断専門医のその腫瘍に対するナレッジや認知度、

経験も関係する。一般の病理診断専門医の認知度やナレッジが比較的高い腫瘍では、病理診断医は、診断に迷えば病理コンサルテーションを活用すると考えられる。例えば、確定診断に特殊検査が必要とされない場合は、一般病院で診断を進め、確定診断に迷う症例は病理コンサルテーションを活用可能とすることで十分であろう。特殊補助診断法を要する場合は、特殊補助診断拠点(検査会社或いはその疾患を専門とする希少がん拠点)に検査を依頼し、最終診断は一般の病理診断専門医が診断を下すことが適切であろう。一般の病理診断専門医の認知度やナレッジが高くない腫瘍に関しては、確定診断に特殊検査を必要としない場合は、病理コンサルテーションに診断を依頼することが望ましい。確定診断に特殊検査を必要とする場合は、拠点で特殊検査をして、そのまま中央病理検査を受けることが合理的と考える。この前提として、個別化治療が確立している各希少がんに関して、一般の病理診断専門医の認知度やナレッジを、上記ivに掲げた教育システム等を通して経時的に高め、フォロー・モニタリングしておく必要がある。孰れにしても、確定診断には必要ではあるが、一般病院で困難な専門的免疫染色・遺伝子解析(特殊補助診断法)は、希少がんの拠点(又は、品質保証のある検査会社)で品質管理して行うことが望ましい。

情報公開による患者受療への影響の検証に関して；四肢軟部肉腫の専門施設53施設の情報公開は2017年12月に、眼腫瘍の専門施設60施設は2018年9月に情報公開がなされた。このそれぞれの疾患の専門施設の情報公開により、専門施設への患者の集約化が進んだのかどうかの検証を行った。四肢軟部肉腫と眼腫瘍の専門施設カバー率の対比からは、四肢軟部肉腫においてはカバー率の若干の上昇傾向が観察されたが、その上昇幅は大きくなく、年度変化で解析すると必ずしも有意な上昇とは言えず、情報公開の影響は存在したとしても非常に僅かであると考えられた。また、四肢軟部肉腫の専門施設の現場の実感としても、診療に変化を感じたとの意見は無かった。眼腫瘍については、大きな変化は見られていない。これは情報公開が2018年9月であり、影響がデータに反映されていない可能性がある。同時に、眼腫瘍は、肉腫よりも数が少なく、情報公開の影響が少ない可能性もある。孰れにしても、専門施設の情報公開による四肢軟部肉腫患者や眼腫瘍患者の専門施設への集約化の流れは、認められるとは言えず、集約化に向けて何らかの情報公開の方法等の改善策や別の集約化の試みが必要と考えられた。

## E. 結論

本研究の目的である希少がん病理診断の正確性

に関して、軟部腫瘍（GISTを含む）を対象に、国立がん研究センター中央病院と九州大学病院への「肉腫治療紹介症例の病理診断見直し研究」と九州大学形態機能病理の関連病院の「軟部腫瘍の病理診断全例見直し研究」、更にはGISTの前向き登録研究の中央病理診断のデータを解析することで評価した。何れの解析でも、症例収集方法や対象、解析方法・判断基準が欧米とはやや異なり、欧米の既報報告と単純には比較できないが、概ね、「骨軟部腫瘍専門病理診断医」と一般病理診断医との診断不一致は、Minorなものも含めて35~4%で、重大な不一致割合は15%程度で、欧米の報告とほぼ同程度と勘案された。

病理診断の相違による臨床的インパクトに関しては、軟部腫瘍の病理診断の変更に伴い半数の症例が、外科的治療ないし内科的治療方針の変更が必要であった。特に、個別化治療が確立している肉腫では、患者の予後やQOLを変える可能性が高い。このような症例に対しては、中央病理診断或いは適正に病理コンサルテーションを利用し、精度高い病理診断を提供することは、喫緊で非常に重要なことと考える。また、病理診断特定の為に必要ではあるが稀にしか使わない特殊補助診断法（遺伝子解析および専門的免疫染色）は、医療経済的にも、精度管理上も特定の施設で行うことが望ましい。

希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書で示唆された、専門施設の情報公開による「必要な集約化」を推進することに関しては、骨・軟部腫瘍を例に取るなら、現状での希少がん対策ワーキンググループによる専門施設の公表とその情報公開では、必ずしも「必要な集約化」が起こっているとは言えなかった。集約化に向けて何らかの新しい取り組みが必要と考えられた。

## 取り纏めと提言

### I. 希少がんの診療体制について：

比較的頻度の高い食道癌、大腸癌や膵癌では、高難度の外科手術は、**high volume center**の方が**low volume center**に比べて手術関連の合併症や死亡割合は少なく、短期的にも長期的にも予後は良好で、医療経済的にも優れている事が数多く報告されている（Birkmeyer JD, et al.: *N Engl J Med*, 346: 1128-1137, 2002; Smith ER, et al.: *Neurosurgery*, 54: 553-565, 2004; Finks JF, et al.: *N Engl J Med*, 364: 2128-2137, 2011.）。希少がんに関しても肉腫や脳腫瘍等の手術に於いてその傾向が認められ、**high volume center**の方が**low volume center**に比し手術術後の予後が良いことが示されている（Curry WT, et al.: *J Neurosurg*, 102: 977-986, 2005; Blay JY, *Ann Oncol*. 2017;28:2852-2859.; Blay JY, et al. *Ann Oncol*. 2019; 30:1143-1153）。**High volume center**では、

希少がんでもその疾患を専門とする集学的治療チームがにたり、エビデンスに基づいた診療ガイドラインに沿った診断や治療を行い、治療成績が良いことが報告されている。病理診断に関しては主に肉腫の診断に関してイギリス・フランスを中心とした欧州からの報告で、肉腫専門病理診断医と一般病理診断医の軟部腫瘍の病理診断に関して、**major discordance**（主診断病名の変更）が9%~36%、**minor discordance**（Gradeや亜型違い）が12%~36%程度存在することが報告されてきた（Ray-Coquard I. et al. *Ann Oncol*. 2012;23:2442-9; Thway K, et al. *Sarcoma*. 2014;2014:686902; Perrier L, et al. *PLoS One*. 2018;13:e0193330.）。

これらを踏まえ、希少がんの病理診断と診療に関して、欧州では国の機関が中心となって集約化或いはネットワーク化を進めつつある。本研究の2年目に行った欧州視察から、英国ではNICEのガイドダンス（NICE Improving Outcomes for People with Sarcoma）に基づき一定の症例数（軟部肉腫100例/年以上、骨の肉腫50例/年以上）等の基準を満たす病院を骨・軟部腫瘍の専門施設とし、例えば、軟部肉腫の診療は10施設に集約化を計っている。フランスではINCa（French National Institute of Cancer）の支援の下に、軟部肉腫・GIST・デスマイドは、NetSARCと呼ばれる26センターから構成される診療ネットワークが、骨腫瘍はResOsと呼ばれる14センターから成る診療ネットワークが構成されて診療にあたっている。骨軟部肉腫・GIST・デスマイドの病理診断は、22の病理診断センター（3つのcoordinating centerと19のreferring center）から構成される病理診断ネットワークで中央病理診断も含め行われている。また、遺伝子解析等の特殊検査はフランス国内で指定された機関に集約し、品質管理された体制で行っている。このような集約化は15種類ほどの他の希少がん種にも拡大され、国の機関が主導で病理診断や遺伝子検査を含め希少がん診療のネットワーク集約化を図っている。一方、本邦の現状は、希少がん対策WG四肢体幹軟部肉腫分科会が、手上げ方式で一定の基準を満たす全国60施設を「四肢体幹軟部肉腫専門施設」として2017年に公表した（2018年に更新）。これを単純に人口当たりで計算し比較すると、軟部肉腫の診療に関して、英国は日本の約2.5倍、フランスは1.2倍集約化されている、と云うことになる。しかし、実際の日本の軟部肉腫の診療現状を見ると、この60の施設のみに集約化されている訳では無く、がん診療拠点病院での軟部肉腫治療開始件数を見ても施設全体の約3/4が年間10症例未満の症例しか診療しておらず、我が国ではきわめて多くの医療機関が、少数例の骨軟部腫瘍を診療し、病理診断も行っている。他の希少がんに関しても概ね状況は同じである。

これに対して、本研究では、専門施設の情報公開により四肢軟部肉腫および眼腫瘍で集約化が進むか観察したが、眼腫瘍に関しては公開からの時間が短いため十分な評価はできなかつた。四肢軟部肉腫に関しては、60の専門施設を受診した患者数の増加は、その他の施設の増加よりやや多い傾向にはあったが、有意な上昇とは言えなかつた。これら希少がんで必要な集約化を図るには、情報公開の方法等の改善や希少がん患者が病院を受診する前後に適切な受診先を探す際に気軽に相談できる地域に準拠した希少がん相談支援センターの様な拠点を造り、がん拠点病院の相談支援センターに来院した希少がんの相談を、希少がんの相談支援拠点（地域の希少がん相談支援センター）に繋ぎ適切な受診先を紹介する等の制度設計の改良の必要があろう（言い換えると、「希少がんの情報提供・相談支援ネットワーク」の形成が必要と考える）。

尚、希少がん診療の集約化に関しては、診療の質と成績の向上、治療成績や予後の改善、開発研究の促進に代表される正の面もあるが、患者の医療機関へのアクセスが悪くなること、特定の専門施設に集約化が進むと、各希少がん専門病院の予期せぬワークロードの増加や、逆にその他の一般病院や教育機関での教育の機会の喪失等負の側面もある。本報告書は、希少がん病理診断の在り方に関する調査研究とそれに基づく検討を旨とし、本件はここでは本件は割愛する。

## II. 希少がんの病理診断について：

本厚生労働科学研究費による研究報告書にあるように、二つの代表的がん拠点病院を中心とした解析（両病院とも、「肉腫治療紹介症例の病理診断見直し研究」での病理診断の相違に伴う患者影響度大の治療変更は約15%）では、本邦の骨軟部腫瘍の病理診断は、専門病理診断医と一般病理診断医の間の診断の一致不一致から見ると2000年代のイギリスやフランスと同じ状況にあると考えられる。病理診断変更の臨床的影響が大きいと考えられる症例が、変更症例の半数に見られ、特に、個別治療の存在する小児肉腫（横紋筋肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫）や、診断が悪性⇔良性の入れ替わり、肉腫と診断されたものが骨軟部腫瘍以外の悪性疾患に変更されると（欧州からの報告のmajor discordanceにあたる）、患者のQOLや予後に深刻な影響を与え、大きな問題となる。これまで本邦では、希少がんに限らず病理診断に一般の病理診断医が課題を抱えた場合、日本病理学会や国立がん研究センターが斡旋する病理コンサルテーション（最近まで、概ね、無償のコンサルテーション）や、病理医どうしの個人的な繋がりに基づく「自発的な」病理コンサルテーションを活用し、専門医のアドバイスを受けることを推奨して

きた。只、これらの病理コンサルテーションの適正利用と持続可能性に関しては本研究でも指摘されている通り、問題を抱えている。

## III. 希少がんの病理診断の方向性：

病理診断は、本来臨床診断や臨床所見と無縁ではなく、また、肉腫のように治療に先立ち生検で病理診断を行い、その後外科治療を含め治療方針を決める腫瘍も少なくない。腫瘍生検は、経験の多い医療者が、病理診断や分子診断に理想的な場所を選び、適切な量を採取、望ましい状態（凍結、生、固定法等）で病理診断医や遺伝子診断等の臨床検査担当者に渡して初めて適正な診断が可能である。その意味では、これらに精通している専門病院に希少がん患者を集約し、診断することが理想的ではある。しかし、上述のように本邦の現状はそれとはかけ離れており、また、受診の最初～病理診断をつける前に希少がんである診断をし、集約化することは、必ずしも現実的ではない。従って、ここでは本邦の希少がん病理診断の現状の状況を踏まえ、近未来的に実現可能な方向性を考察する。一般病院で希少がんの臨床診断と病理診断を適正に行うシステムを構築することは、一般の臨床医、病理医共に稀にしか経験しない希少がんでは特に重要である。

### 1. 集約化すべき疾患領域（資料 図1）

本研究から、希少がんに於いて病理診断の集約化が是非必要と考えられる疾患は、小児・AYA世代の肉腫等病理診断に基づきその腫瘍特異的な集学的治療が存在し、それを行わないと予後やQOLが変わる腫瘍（特異的集学的治療を必要とするがんを亜型等に含む腫瘍）が挙げられる。また、脳腫瘍の様に診断や治療に遺伝子検査等特殊補助診断法が必要で、それに基づく判断が病理診断や治療選択に必要な腫瘍も挙げられる。後者に関連して、最新のWHO分類では、腫瘍の定義そのものが病理組織像に加え分子遺伝学的解析結果に基づき細分化され診断されるものが多くなっている。則ち、病理診断には以前よりも精密で高度な知識を要するようになり、病理診断医は、より多くの経験と精緻な分子生物学的知識を持つことが必要とされる。同時に喫緊で病理診断の集約化を進めるにあたっては、集約化を進める体制素地があるか、組織化が可能か、も考慮すべきである。例えば、小児腫瘍に関しては、JCCG（日本小児がん研究グループ）と言う病理診断の集約化を進める際に利用可能な体制がある。また、骨腫瘍は、比較的カテゴリが明確で、臨床診断後特定の病院に患者が集まり集約化が可能で、中央病理診断や全例病理コンサルテーションしても、患者数も限定的で専門の病理診断医への負荷は少ない。

希少がんの診断に必要な遺伝子検査等特殊補助



診断法は、上記総合研究報告書に記載した通り精度管理や費用対効果の面から、希少がん拠点ないし精度管理された検査会社に集約すべきであろう。二施設の「肉腫治療紹介症例の病理診断見直し研究」からは、病理診断に大きな問題があった症例は、本来その腫瘍の専門病理診断医にコンサルテーションをすることが望ましいにもかかわらず病理コンサルテーションされた形跡が無かったこと、九州大学形態機能病理学教室の関連病院の「軟部腫瘍の病理診断全例見直し研究」では、教育システムが十分機能しており、容易に利用可能な病理コンサルテーション先が確保されていれば、一般病院の病理診断専門医は適正に病理コンサルテーションを利用すべき症例を選別できることが示唆している。従って、特殊補助診断法が病理診断の確定に要する腫瘍でも、一般病理診断医の認知度とナレッジが高い腫瘍に関しては、特殊補助診断法だけ外注し最終診断は一般の病理診断専門医が行うことで、疾患専門の病理診断専門医に過度の負担をかけず適正に行えるであろうと推量する

(但し、診断困難例は病理コンサルテーションが利用可能とする)。一般病理診断医の認知度とナレッジが高い腫瘍に関しては、特殊検査を要しない場合も、上記の理由から、必要な場合はその腫瘍を専門とする病理診断医にコンサルテーションできるのであれば、一般の病理診断専門医が行うことで大きな問題は生じないと考える。一般の病理診断専門医の認知度或いはナレッジが必ずしも高くはない腫瘍は、卒後教育(希少がん診断のための病理医育成事業)でできるだけなくすべきと考える。しかし、現実には一人の病理医が全ての希少がんを十分に認知するには情報量が多い。従って、一般の病理診断専門医が殆ど診ることのなく認知度が非常に低い希少がん、腫瘍特異的な集学的治療が存在するものは中央病理診断か、ある程度“強制的な”病理コンサルテーションで全例その希少がんを専門とする病理診断医が病理診断することが望ましい(但し、一般病院で **false negative** を取りこぼす可能性は高い)。少なくとも特殊補助診断法が確定診断に必要となるこの様な希少がんに関しては、全例、中央病理診断か“強制的な”病理コンサルテーションを受けることを勧める。尚、集約化すべき希少がんに関しては、腫瘍特異的な治療が重要であるが、腫瘍特異的な治療が存在する一つの組織亜型を集約するのではなく、例えば「小児腫瘍」の様に、広いカテゴリでそれを含む腫瘍群を一括して集約することが望ましい。何故なら、そもそもが腫瘍特異的な治療が存在する組織亜型が適正に診断されていないからである。

## 2. 集約化の程度と方法

病理診断の集約化の方法は、患者が自主的に専門施設へ集約することを除けば、一般病院の病理

診断専門医が診断に課題感を感じ、自主的に相談する病理コンサルテーションと、強制的に病理組織を特定の拠点に集め診断する中央病理診断が考えられる。前者は一般病理診断医の認知度とナレッジにコンサルテーションが依存し、後者はそれらへの依存度は低いが専門領域の病理診断医により多くの追加負担(労力と費用)と責任が掛かる。本研究の「肉腫治療紹介症例の病理診断見直し研究」で、骨軟部肉腫に関しては、本来専門医にコンサルテーションした方が良い症例にも拘わらずコンサルテーションされず、最終的に「骨軟部腫瘍専門病理診断医」の診直しで大きな診療方針の変更があった症例がかなりの確率で見られた。従って、病理コンサルテーションに関しては、日本病理学会が取り組んでいる希少がん診断のための病理医育成事業等で、一般の病理診断医の認知度とナレッジが高い腫瘍で行うことが現実的と考える。一方、中央病理診断は、ある程度組織立って検体(と臨床情報)を収集でき、中央病理診断をする病理診断医に過度の負担を強くない分野(症例数が限定される、小児腫瘍、骨腫瘍など)から開始し、順に稀ではあるが特異的な集学的治療が存在するその他の希少がんへ展開することが望ましい。

## 3. 提言する集約化の前提

上記集約化の前提として、①. 日本病理学会が取り組んでいる希少がん診断のための病理医育成事業等で、一般病理診断医の希少がんに対する認知度とナレッジが十分に上がること、②. 腫瘍毎の専門家ラウンド(エキスパートパネル或いは目合わせの会)を定期的に関き、専門の病理医間の診断食い違いを最小限にし、最新の情報を共有すること、③. 腫瘍の病理診断は迅速を要する場合もしばしばであり、迅速に中央病理診断又は病理コンサルテーション結果を返すことのできるシステムを構築すること、④. 中央病理診断・病理コンサルテーション共に責任ある診断が求められ、追加で必要な検査費用に対する補填も必要で、これら二次的診断に掛かる費用の補填が必要である。

いずれにしても、特定の領域から始め、費用対効果や実施可能性、運用状況、臨床的アウトカムの改善状況をモニターし、その他の希少がんの病理診断に広げることが望ましい。

## III. まとめ

本邦の希少がん診療の現状は、病理診断も含めて極めて多くの医療機関が、それぞれごく少数の希少がん患者の診療にあたっており、必要な集約化がなされていない。本来、希少がん診療においては、診療の質の向上、治療成績や予後の改善等適正な医療提供のために集約化が求められる。これに対し必要な集約化を進めるため、四肢軟部肉腫

および眼腫瘍の専門施設とその要件が公開された。しかし、現状の専門施設の情報公開では、希少がん患者の自然な集約化はごく軽微で、情報の周知方法や希少がん患者の相談支援体制を踏まえた体制強化が求められる。

本邦の希少がん病理診断の現状も軟部肉腫を中心として検討した本研究からは、骨軟部腫瘍を専門とする病理診断医は欧米に比べ少なく、一般の病理診断医と専門の病理診断医との間の病理診断不一致率は、臨床で診療に影響があるものだけを見ても約 15%存在し、今世紀初頭の欧州からの報告と同程度であった。この状況を踏まえイギリスとフランスは、それぞれの国の機関が主導して、前者は少数の希少がん診療拠点を定め患者を集約化し、後者は専門施設を Hub-and-Spoke でネットワーク化し、希少がん患者に質の高い適正な医療を届け、同時に医療開発にも取り組んでいる。本研究では、本邦の現状も鑑み、喫緊で病理診断を集約化し中央病理診断或いは病理コンサルテーションが必要と考えられる疾患として、小児腫瘍、骨腫瘍、脳腫瘍など特殊補助診断法を病理診断に要し、予後や QOL に大きく影響する腫瘍特異的な集学的治療がある希少がんを挙げる。更に、希少がんの病理診断には必要ではあるが稀にしか使わない遺伝子解析や専門的免疫染色の様な特殊補助診断法は、精度管理上も医療経済的にも、特定の施設に集約化し行うことが望ましい。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **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.
2. **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.
3. **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.
4. **Jpn J Clin Oncol** 2017;47:762-771 Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Horii 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.
5. **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
6. **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.
7. **J Surg Oncol.** 2017;115(6):760-767 Tsuda Y, Ogura K, Hakozaiki 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
8. **Virchows Archiv** 471; 383-392, 2017. Iura K, Kohashi K, Oda Y, et al. MAGEA4 expression in bone and soft tissue tumors: its utility as a target for immunotherapy and diagnostic marker combined with NY-ESO-1.
9. **Human Pathology** 67; 60-68, 2017. Hiraki-Hotokebuchi Y, Yamada Y, Oda Y, et al. Alteration of PDGFRβ-Akt-mTOR pathway signaling in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans.
10. **Virchows Archiv** 470; 373-380, 2017. Yamada Y, Kuda M, Oda Y, et al. Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion genes.
11. **Surg Today.** 2017;47(10):1188-1194. Yasui M, Nishida T, et al. Characteristics and prognosis of rectal gastrointestinal stromal tumors: an analysis of registry data. [Epub ahead of print]
12. **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.
13. **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.
14. **臨床評価** 2017; 45(1): 138-142. Nishida T. Registry and biobank for rare cancer in Japan: Gastrointestinal stromal tumor, sarcoma and neuroendocrine tumor.
15. **Pathol Res Pract** 214・417-425・2018. Otsuka H, Kohashi K, Oda Y, et al. Immunohistochemical evaluation of H3K27 trimethylation in malignant peripheral nerve sheath tumors.
16. **Oncol Lett** 15・441-446・2018. Iura K, Kohashi K, Oda Y, et al. Cancer-testis antigens are predominantly expressed in uterine leiomyosarcoma compared with non-uterine leiomyosarcoma.
17. **Am J Surg Pathol** 42・312-318・2018.

- Kohashi K, Yamamoto H, Oda Y, et al. SWI/SNF Chromatin-remodeling Complex Status in SMARCB1/INI1-preserved Epithelioid Sarcoma.
18. **Hum Pathol** 73 · 41-50 · 2018. Yamamoto H, Iwasaki T, Oda Y, et al. Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R, and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone.
  19. **Histopathol** 72 · 460-471 · 2018. Yamada Y, Kinoshita I, Oda Y, et al. Histopathological and genetic review of phosphaturic mesenchymal tumours, mixed connective tissue variant.
  20. **J Clin Oncol**. 2018; 36(2):111-117. Crompton JG, Ogura K, Bernthal NM, Kawai A, Eilber FC. Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas.
  21. **Cancer Sci**. 2018; 109(5):1731-1737. Kawai A, Goto T, Shibata T, Tani K, Mizutani S, Nishikawa A, Shibata T, Matsumoto S, Nagata K, Narukawa M, Matsui S, Ando M, Toguchida J, Monden M, Heike T, Kimura S, Ueda R. Current state of therapeutic development for rare cancers in Japan, and proposals for improvement.
  22. **BMC Cancer**. 2018; 18(1):614. Tsuda Y, Ogura K, Shinoda Y, Kobayashi H, Tanaka S, Kawai A. The outcomes and prognostic factors in patients with osteosarcoma according to age: a Japanese nationwide study with focusing on the age differences.
  23. **BMC Musculoskelet Disord**. 2018; 19(1):297. Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, Kawai A. Descriptive epidemiology and outcomes of bone sarcomas in adolescent and young adult patients in Japan.
  24. **Histopathology**. 2018;73(1):147-156. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Watanabe SI, Kato T, Kinoshita T, Hiraoka N, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Extraskelletal osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity.
  25. **J Gen Fam Med**. 2018;20(2):48-54. Matsumura S, Ozaki M, Iwamoto M, Kamitani S, Higashi T, Toyama M, Bito S, Waza K. Development and Pilot-testing of Quality Indicators for Primary Care in Japan.
  26. **Am J Surg Pathol**. 2018;42(5):656-664. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Hiraoka N, Komiyama M, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status..
  27. **Journal of General and Family Medicine**. 2018;20:48-54. Quality of primary care provided in community clinics in Japan. Ozaki M, Matsumura S, Iwamoto M, Kamitani S, Higashi T, Toyama M, Bito S, Waza K..
  28. **BMC Palliat Care**. 2018; 17: 102. Sakakibara N, Higashi T, Yamashita I, Yoshimoto T, Matoba M. Negative pain management index scores do not necessarily indicate inadequate pain management: a cross-sectional study..
  29. **Jpn J Clin Oncol**. 2018; 48: 417-425. Okuyama A, Higashi T. Patterns of cancer treatment in different age groups in Japan: An analysis of hospital-based cancer registry data, 2012–2015.
  30. **Esophagus**. 2018;15: 109-114. Hamamoto Y, Sakakibara N, Nagashima F, Kitagawa Y, Higashi T. Treatment selection for esophageal cancer: evaluation from a nationwide database.
  31. **Ann Surg Oncol**. 2018 ;25(Suppl 3):922-923. Nishida T. ASO Author Reflections: Diagnosis and Features of Ruptured GISTs in Clinical Practice.
  32. **Ann Surg Oncol**. 2019; 26(6):1669-1675. Nishida T, Hølmekbakk T, Raut CP, Rutkowski P. Defining Tumor Rupture in Gastrointestinal Stromal Tumor.
  33. **Jpn J Clin Oncol**. 2019;49(7):639-645. Rikitake R, Tsukada Y, Ando M, Yoshida M, Iwamoto M, Yamasoba T, Higashi T. Use of Intensity-Modulated Radiation Therapy for Nasopharyngeal Cancer in Japan: Analysis Using a Nationwide Database.
  34. **Global Journal of Health Science**. 2019;3: 75-82. Higashi T, Watanabe T, Iwamoto M, Mikami M. The Use of Sensitive Imaging Modalities for Cervical Cancer Staging in Japan.
  35. **Int J Surg Pathol**. 2019; 27(5):568-573. Martinez-Ciarpaglini C, Machado I, Yoshida A, Nieto G, Berbegall AP, Blanquer-Maceiras MT, Noguera R, Ferrández A, Navarro S. Extra-Adrenal Adult Neuroblastoma With Aberrant Germ Cell Marker Expression: Maturation After Chemotherapy as an Important Clue to a Challenging Diagnosis.
  36. **J Orthop Sci**. 2019 ;24(3):539-547. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, Kawai A. Development of a patient-oriented disease specific outcome measure of health-related quality of life (HRQOL) for musculoskeletal oncology patients.
  37. **Virchows Arch**. 2019;475(4):467-477. Yamada Y, Kohashi K, Oda Y, et al. Clinicopathological review of solitary fibrous tumors: dedifferentiation is a major cause of patient death.

38. **Histopathology.** 2020;76(5):774-778. Yamamoto H, Nozaki Y, Kohashi K, Kinoshita I, Oda Y. Diagnostic utility of pan-Trk immunohistochemistry for inflammatory myofibroblastic tumours.
39. **Int J Cancer.** 2019;145(12):3276-3284. Tsuda Y, Hirata M, Oda Y, Kawai A, et al. Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations.
40. **Esophagus.** 2019; 16: 114-121. Motoyama S, Maeda E, Yano M, Yasuda T, Ohira M, Doki Y, Toh Y, Higashi T, Matsubara H. Appropriateness of the institute certification system for esophageal surgeries by the Japan Esophageal Society: evaluation of survival outcomes using data from the National Database of Hospital-Based Cancer Registries in Japan.
41. **Hum Pathol.** 2019; 84: 155-163. Koike H, Kawai A, et al. Is immunohistochemical staining for  $\beta$ -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis?: a multi-institutional study.
42. **Jpn J Clin Oncol** 2019; 49(10): 938-946. Kobayashi E, Kawai A, et al. Interim results of a real-world observational study of eribulin in soft tissue sarcoma including rare subtypes.
43. **Gastric Cancer.** 2019; 23(1): 118-125. Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, et al. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.
44. **Ann Surg Oncol** 2019; 26(3): 829-835. Nishida T, Cho H, Hirota S, Masuzawa T, Chiguchi G, Tsujinaka T, et al. Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world.
45. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** 2020; Feb 29. Epub Okuma HS, Yonemori K, Kawai A, Nishida T, et al. MASTER KEY Project: Powering Clinical Development for Rare Cancers through a Platform Trial.
46. **Am J Surg Pathol.** 2020;44(1):87-97. Yoshimoto M, Yamada Y, Oda Y, et al. Comparative Study of Myxofibrosarcoma With Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: Histopathologic and Clinicopathologic Review.
47. **Inter J Urol** 2020; 27(2): 157-162. Nagumo Y, Kawai K, Higashi T, et al. Clinicopathological features of malignant urachal tumor: A hospital-based cancer registry data in Japan.
2. 学会発表
1. 山元 英崇他 (2019, USCAP)
  2. 孝橋 賢一他 (2019, USCAP)
  3. Yoshinao Oda New entities of soft tissue tumors, which would be appear upcoming WHO classification\_(Invited lecture) Session 3: Thorax, Soft Tissue & Bone Pathology (3F, London Hall) 11th Asia Pacific IAP Congress, Oct 11-14 (12),2019 Hefei, China
  4. Yoshinao Oda Bone Tumor Pathology\_(Invited lecture)\_Japan-IAP Special: 1st Session, "Topic: \_\_Challenging Cases in Surgical Pathology"11th Asia Pacific IAP Congress, Oct 11-14 (14),2019 Hefei, China
- 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) 資料名 表1.国立がん研究センター中央病院での持ち込み標本見直し

骨軟部腫瘍専門病理診断医の診断					
他院診断：悪性腫瘍（468例）					
	計	一致	不一致	特定	脱特定
良性	14		14		
中間群	9		9		
悪性	436	314	78	36	10
複数カテゴリー	7		2		5
小計	468	314	103	36	15
他院診断：中間群腫瘍（91例）					
	計	一致	不一致	特定	脱特定
良性	17		17		
中間群	58	56	1	1	
悪性	12		12		
複数カテゴリー	4		2		2
小計	91	56	32	1	2
他院診断：良性腫瘍（42例）					
	計	一致	不一致	特定	脱特定
良性	27	25	1	1	
中間群	3		3		
悪性	9		9		
複数カテゴリー	3				3
小計	42	25	13	1	3
他院診断：複数カテゴリー（26例）					
	計	一致	不一致	特定	脱特定
良性	4		1	3	
中間群	4			4	
悪性	11		4	7	
複数カテゴリー	8	8			
	27	8	5	14	
総計	609	403	153	38	

専門医診断の診断

(資料) 資料名 表2. 国立がん研究センター中央病院での病理診断変更による治療方針の変更

治療方針の変更 (n=225)		
変更なし	134	59.60%
変更あり	91	40.40%
・治療の予定が経過観察	32	
・経過観察の予定が治療	17	
・治療内容の変更	42	

(資料) 資料名 表3.九州大学病院での持ち込み標本見直し

診断	一致	脱特定	特定	不一致	総計
他院で良性	5	0	0	1	6
当教室で良性	5	0	0	0	5
当教室で中間群	0	0	0	0	0
当教室で悪性	0	0	0	1	1
当教室で分類不能	0	0	0	0	0
他院で中間群	5	0	0	0	5
当教室で良性	0	0	0	0	0
当教室で中間群	5	0	0	0	5
当教室で悪性	0	0	0	0	0
当教室で分類不能	0	0	0	0	0
他院で悪性	12	3	16	7	38
当教室で良性	0	0	0	1	1
当教室で中間群	0	0	0	3	2
当教室で悪性	12	1	16	2	29
当教室で分類不能	0	2	0	1	3
他院で分類不能	1	0	2	0	3
当教室で良性	0	0	0	0	0
当教室で中間群	0	0	1	0	1
当教室で悪性	0	0	0	0	0
当教室で分類不能	1	0	1	0	2
総計	23	3	18	8	52

(資料) 資料名 表4.九州大学病院での関連病院全例見直し

診断	非コンサルト症例の診断変更					コンサルト症例の診断変更				
	一致	脱特定	特定	不一致	総計	一致	脱特定	特定	不一致	総計
他院で良性	654	31	7	41	733	7	0	2	6	15
当教室で良性	654	29	7	0	690	7	0	2	0	9
当教室で中間群	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
当教室で悪性	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
当教室で分類不能	0	2	0	0	2	0	0	0	1	1
他院で中間群	95	1	1	7	104	3	1	1	1	6
当教室で良性	0	0	0	7	7	0	0	0	1	1
当教室で中間群	95	0	1	0	96	3	0	1	0	4
当教室で悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
当教室で分類不能	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
他院で悪性	59	5	0	2	66	15	0	15	3	33
当教室で良性	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
当教室で中間群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
当教室で悪性	59	4	0	2	65	15	0	15	0	30
当教室で分類不能	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
他院で分類不能	10	0	2	1	13	6	0	14	4	24
当教室で良性	0	0	1	1	2	0	0	4	2	6
当教室で中間群	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
当教室で悪性	0	0	1	0	1	0	0	4	2	6
当教室で分類不能	10	0	0	0	10	6	0	5	0	11
総計	818	37	10	51	916	31	1	32	14	78



(資料) 資料名 表5. GISTでの中央病理診断と一般病院の診断の一致  
(STAR ReGISTry研究付随研究から)

	Central Pathology	Pts No. (N=534)	%
Histology	non-GIST	19	3.60%
	GIST	515	96.40%
Risk re-classification of true GISTs	Risk classification in the central pathology (N=515)		
	High-risk	411	79.80%
	Intermediate	64	12.40%
	Low	25	4.90%
	Very low	4	0.80%

詳細は文献 40 参照

(資料) 資料名 表6. STAR ReGISTry研究での中央病理判定返却後の変化

	Non-GIST (N=19)	PDFGRA exon18 D842V (N=17)	Wild type (N=19)
Initially no adjuvant therapy	5	3	4
No. of patients received adjuvant	14	14	15
Unevaluable due to other reasons*	4	4	8
No. of evaluable patients with adjuvant	10	8	7
Stopped by central pathology	6 (60%)	5 (63%)	0 (0%)
Continued after central pathology	4 (40%)	3 (38%)	7 (100%)

詳細は文献 40 参照

(資料) 資料名 表 7. 四肢軟部肉腫の症例分布 (2014~18 年継続集計施設における症例中での専門施設割合 ; 2017 年末に初めての専門施設情報公開)

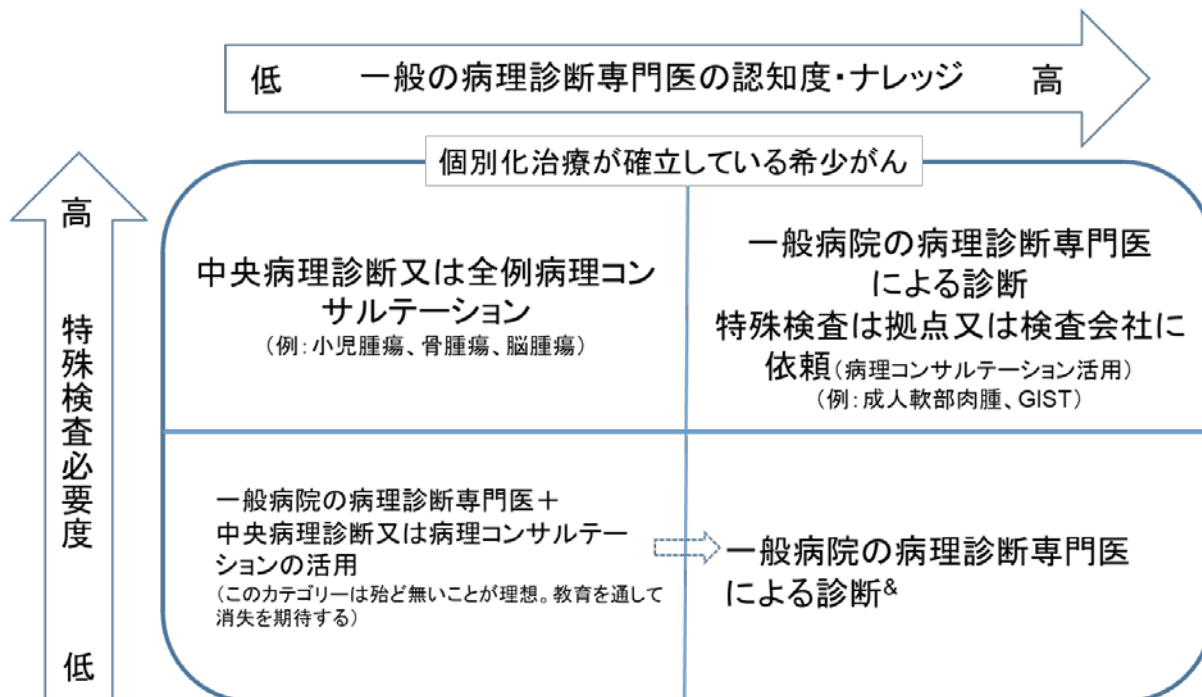
		初回治療 :					治療後	該当
	施設種	上肢	下肢	表在体幹	うち Ⅳ期	合計値	初診	施設数
2014	全体	258	977	409	152	1644	503	692
	専門施設	146	562	205	97	913	255	60
	割合	<b>56.6%</b>	<b>57.5%</b>	<b>50.1%</b>	<b>63.8%</b>	<b>55.5%</b>	<b>50.7%</b>	
2015	全体	266	962	482	147	1710	548	692
	専門施設	150	606	208	80	964	290	60
	割合	<b>56.4%</b>	<b>63.0%</b>	<b>43.2%</b>	<b>54.4%</b>	<b>56.4%</b>	<b>52.9%</b>	
2016	全体	266	951	475	158	1692	520	693
	専門施設	158	589	231	91	978	271	60
	割合	<b>59.4%</b>	<b>61.9%</b>	<b>48.6%</b>	<b>57.6%</b>	<b>57.8%</b>	<b>52.1%</b>	
2017	全体	283	979	471	154	1733	592	693
	専門施設	158	621	218	91	997	283	60
	割合	<b>55.8%</b>	<b>63.4%</b>	<b>46.3%</b>	<b>59.1%</b>	<b>57.5%</b>	<b>47.8%</b>	
2018	全体	287	1087	602	121	1976	624	693
	専門施設	167	670	325	76	1162	317	60
	割合	<b>58.2%</b>	<b>61.6%</b>	<b>54.0%</b>	<b>62.8%</b>	<b>58.8%</b>	<b>50.8%</b>	

(資料) 資料名 表 8. 眼腫瘍専門施設による分布 (情報公開 2018 年 9 月)

年度	施設種	網膜芽 細胞腫	眼内悪性 黒色腫	眼内 リンパ腫	角結膜 リンパ腫	角結膜 扁平 上皮癌	角結膜 悪性 黒色腫	眼窩 リンパ腫	涙 腺 癌	眼瞼癌	眼瞼 以外計	合計	該当施 設数
2014	全施設	96	88	33	174	70	21	287	36	1696	805	2501	467
	専門	72	53	9	88	28	12	136	20	454	418	872	50
	割合	75.0%	60.2%	27.3%	50.6%	40.0%	57.1%	47.4%	55.6%	26.8%	51.9%	34.9%	
2015	全施設	105	101	32	185	88	33	334	59	1688	937	2625	459
	専門	76	61	17	89	42	18	152	32	455	487	942	53
	割合	72.4%	60.4%	53.1%	48.1%	47.7%	54.5%	45.5%	54.2%	27.0%	52.0%	35.9%	
2016	全施設	118	78	56	198	77	31	354	44	1995	956	2951	497
	専門	92	53	27	114	43	17	170	23	547	539	1086	52
	割合	78.0%	67.9%	48.2%	57.6%	55.8%	54.8%	48.0%	52.3%	27.4%	56.4%	36.8%	
2017	全施設	128	102	68	184	94	35	397	63	1841	1071	2912	498
	専門	98	63	20	98	49	20	186	34	488	568	1056	52
	割合	76.6%	61.8%	29.4%	53.3%	52.1%	57.1%	46.9%	54.0%	26.5%	53.0%	36.3%	
2018	全施設	125	90	76	256	91	28	424	61	1928	1151	3079	509
	専門	97	51	20	160	56	13	187	31	533	615	1148	53
	割合	77.6%	56.7%	26.3%	62.5%	61.5%	46.4%	44.1%	50.8%	27.6%	53.4%	37.3%	

(資料) 資料名 図1. 中央病理診断と病理コンサルテーションの対象

図1. 中央病理診断と病理コンサルテーションの対象疾患



&:(困難例は、病理コンサルテーション可能)