

厚生労働科学研究費補助金
がん対策推進総合研究事業
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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西田 俊朗

平成30(2018)年5月

研究報告書目次

目 次

I . 総括研究報告		
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	-- ---	1
西田 俊朗		
(資料1)		
II . 分担研究報告		
1 . 肉腫治療紹介症例の診断見直しに関する研究 (NCCH)	- ----	7
吉田 朗彦、川井 章、米盛 勸		
2 . 肉腫治療紹介症例の診断見直しに関する研究 (九大)	--- -- ---	9
小田義直、山田裕一		
3 . 消化管間質腫瘍 (GIST) での中央診断の有用性に関する研究	- ----	10
西田 俊朗		
4 . 専門施設情報公開による影響 (集約化) に関する研究	---- --	12
東 尚弘		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	- 13

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 β -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

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書
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
（国立がん研究センター中央病院における骨軟部腫瘍病理診断一致率の検討）

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科、
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、
米盛勸 国立がん研究センター中央病院・乳腺・腫瘍内科

研究要旨:骨軟部腫瘍を対象として、施設診断と専門家による診断を比較した。
診断の完全一致率は59%、不一致率は25%であった。

A. 研究目的

「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、希少がんでは幾つかの課題が在り、その一つに必ずしも適正な病理診断がなされていない可能性が指摘されている。一方で、正確な病理診断は希少がん診療を行う上で重要ではあるが、診断の集約化を進めるべきかについては議論がある。しかし、そもそもが現在まで本邦における一般診療での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（診断の質）検証のために、希少がんの代表例といえる骨軟部腫瘍を対象に、国立がん研究センター中央病院に治療目的で紹介された症例の病理診断を見直し、施設診断と骨軟部腫瘍を専門とする病理医による診断とを比較し、診断一致率、不一致のタイプや原因、不一致の場合の臨床的インパクトについて検証することを目的とする。また適切でない病理診断の治療への影響を治療変更や医療経済的損失の試算なども含め検討し、今後の希少がん病理診断のあるべき方向性について検討する。

B. 研究方法

他院で診断された後国立がん研究センター中央病院に来院した患者のうち、他施設で病理診断がなされたのちに国立がん研究センター中央病院で専門家(日本病理学会が定める骨軟部腫瘍病理診断のコンサルタント)1名により診断の見直しをうけた骨軟部腫瘍症例で、2017年4月1日から2019年3月31日の2年間に国立がん研究センター中央病院病理科に提出された症例を対象とする。紹介元である他施設の病理診断を、見直しを行った結果付与された専門家の病理診断と比較する。前医診断との比較結果を、完全一致、含有、完全不一致等に分類し、それぞれの頻度をもとめる。また不一致例については、症例の特徴（腫瘍型、紹介元施設の特徴など）を検討し、さらに不一致が治療に与える影響を推定する。また、見直しにおいて新たに行われた検査(免

疫染色など)に必要な医療費や、診断の変更により必要となった医療費なども可能な限り推定する。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたり、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守して、患者の人権、福祉および安全を最大限に確保している。本研究に関する、研究結果その他関連データを報告する場合には、患者の身元の秘密を保全し、情報保護について十分配慮する。

C. 研究結果

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。（合計数の不一致は、未記載や判定不能等による）。

D. 考察

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。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とはいえ、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そもそも多く含まれている可能性があるから、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りうる。

E . 結論

国立がん研究センター中央病院における骨軟部腫瘍の病理診断の見直しを進めており、一年目の中間データでは施設診断との間の診断不一致は25%と、海外文献とほぼ同等と考えられた。今後、診断不一致および含有症例における臨床的インパクトや、医療経済的な側面も含め詳細な解析を計画している。また診断不一致となりやすい腫瘍や不一致が生じやすい紹介元施設の特徴なども検討する予定である。

F . 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

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, 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

2. 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(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

研究報告書レイアウト（参考）

（具体的かつ詳細に記入すること）

厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

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

研究代表者又は研究分担者 小田 義直 九州大学形態機能病理 教授

本研究では、専門施設（九州大学）と非専門施設における軟部腫瘍の診断一致率を調査する。その結果として、軟部腫瘍の診断正確性に関する問題が明らかとなり、結果の公開により「必要な集約化の推進」に働くことが期待される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

A．研究目的

平成29年度1年間に九州大学に持ち込まれた外部施設標本のレビューを行い、前医と九州大学での診断の一致・不一致とその原因を明らかにする。専門非専門施設間の病理組織診断一致率を調査することが目的である。

B．研究方法

組織学的および分子生物学的レビューを行い、前医と九州大学での診断の一致・不一致とその原因（組織像や免疫染色結果の解釈が適切でない、必要な分子生物学的解析を実施できない）を明らかにする。

当施設における倫理審査委員会を通過しており、同内容を遵守する。

C．研究結果

軟部腫瘍の該当症例は14例であり、診断完全一致例が6例、部分的に一致した例が6例、完全不一致であった症例が1例、判定不能であった症例が1例であった。

D．考察

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。

E．結論

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。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。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

大塚 洋（Pathol Res Pract 214・417-425・2018）
井浦 国生（Oncol Lett 15・441-446・2018）
孝橋 賢一（Am J Surg Pathol 42・312-318・2018）
山元 英崇（Hum Pathol 73・41-50・2018）
山田 裕一（Histopathol 72・460-471・2018）

2. 学会発表

山元 英崇（USCAP, 2018）
孝橋 賢一（USCAP, 2018）

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

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
（GISTの中央病理診断の研究）

研究分担者 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： GIST を対象に、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。

研究分担者氏名・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

A. 研究目的

「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、希少がんでは幾つかの課題が在り、その一つに必ずしも適正な病理診断がなされていない可能性が指摘されている。一方で、正確な病理診断は希少がん診療を行う上で重要ではあるが、診断の集約化を進めるべきかについては議論がある。しかし、そもそもが現在まで本邦における一般診療での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（診断の質）検証のために、希少がんの中で一定数を占める肉腫の中で消化管間質腫瘍（GIST）を対象に、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の検証と、不一致の場合の要因解明を行うことが目的である。具体的には前向きレジストリ研究（STAR ReGISTry研究）の付随研究としてアンケート調査等を行う。また適切でない病理診断の治療への影響を治療変更や医療経済的損失の試算なども含め検討し、更に、中央病理診断を行いその結果を一般病院に返却した場合に、診療の行動変容がどの程度起こるか、起こらない場合にはその要因を検証し、今後の希少がん病理診断のあるべき方向性について検討する。

B. 研究方法

「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）」で集積したハイリスクGIST534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。

（倫理面への配慮）

患者さんからICを取り、IRB承認を得て行った。

C. 研究結果

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、デスモイド、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。

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。

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。

D. 考察

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。また、イマチニブアジュバント治療はGIST以外には、全く有効ではないし、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。

E. 結論

GISTの病理診断は、専門医との間の齟齬が3～4%と肉腫一般より少ない傾向にあった。その要因も本研究で示唆されたが、今後はリスク分類の差の原因も含めGISTの病理診断のあるべき方向性について以下のようなことを検討する。則ち、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少し明らかにすると共に、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。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

希少がん専門施設の情報公開の影響に関する研究
研究分担者 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 東尚弘

要旨：厚生労働省委託事業における四肢軟部肉腫の情報公開活動に関連して、そのベースラインとして、院内がん登録を使って2015年の施設毎の症例分布を検討した。施設集約は非常に限られている様子であり、今後の変化を注視する必要がある。しかし一方で、情報公開はその公開の事実の周知が重要であるが、その改善についても考えていく必要があると考えられた。

A. 研究目的

厚生労働省委託事業における希少がん対策推進事業においては、がん種ごとに対策を検討する希少がん対策ワーキンググループを構成し、専門施設の条件を専門家や患者団体の代表などの意見を総合した上で実際にそれらの施設に関する情報公開を進めることとされている。実際に2017年12月に53施設が専門施設として情報公開がなされた。

この情報公開については自然な集約化が起きていくことが予想されているものであるが、実際に予想通りの動きが起きるのかどうかについては検証することが必要である。また、最初のがん種である四肢の軟部肉腫においてそのような変化が起きるとすれば、他のがん種においても必要な集約化を推進するためには情報公開が有用ということになる。本研究の初年度の目的はベースラインとして、公開の実施前における施設症例分布を検討することにある。

B. 研究方法

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、体幹表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。

C. 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

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

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大塚 洋、他	Immunohistochemical evaluation of H3K27 trimethylation in malignant peripheral nerve sheath tumors.	Pathology; Research and Practice	214	417-425	2018
井浦 国生	Cancer-testis antigens are predominantly expressed in uterine leiomyosarcoma compared with non-uterine leiomyosarcoma.	Oncology Letters	15	441-446	2018
孝橋 賢一	SWI/SNF Chromatin-re modeling Complex Status in SMARCB1/INI1-preserved Epithelioid Sarcoma.	American Journal of Surgical Pathology	42	312-318	2018
山元 英崇	Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R, and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone.	Human Pathology	73	41-50	2018
山田 裕一	Histopathological and genetic review of phosphaturic mesenchymal tumours, mixed connective tissue variant.	Histopathology	72	460-471	2018
井浦 国生	MAGEA4 expression in bone and soft tissue tumors: its utility as a target for immunotherapy and diagnostic marker combined with NY-ESO-1.	Virchows Archiv	471	383-392	2017

平木-佛淵 由佳	Alteration of PDGFRβ-Akt-mTOR pathway signaling in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans	Human Pathology	67	60-68	2017
山田 裕一	Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion gene	Virchows Arch	470	373-380	2017
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.	Adv Ther	34	1556-1571	2017
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	22(1)	133-143	2017
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.	J Orthop Sci	22(4)	749-754	2017
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.	Jpn J Clin Oncol	47	762-771	2017
Ogura K, Higashi T, Kawai A.	Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan.	J Orthop Sci	22(4)	755-764	2017
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.	Jpn J Clin Oncol	47	1-6	2017

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.	J Surg Oncol.	115(6)	760-767	2017
Yasui M, Tsujinaka T, Mori M, Takahashi T, Nakashima Y, Nishida T; Kinki GIST Study Group.	Characteristics and prognosis of rectal gastrointestinal stromal tumors: an analysis of	Surg Today	Epub ahead of print		2017
Toshirou Nishida	Registry and biobank for rare cancer in Japan: Gastrointestinal stromal tumor, sarcoma and	臨床評価	45(1)	138-142	2017
Kanda T, Masuzawa T, Hirai T, Iikawa O, Takagane A, Hata Y, Ojima H, Sodeyama H, Mochizuki I, Ishikawa T, Kagiwara T, Nishida T	Surgery and imatinib therapy for liver oligometastases of GIST: a study of Japanese	Jpn J Clin Oncol.	47(4)	369 - 372	2017
Wada N, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Masuzawa T, Nakatsuka R, Kawada J, Nishida T, Kimura Y, Tanaka K, Miyoshi Y	Appropriate Follow-Up Strategies for Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Based on the	Digestion	95 (2)	115 - 121	2017