

---

## 2019 年度外部精度評価 結果報告書

---



特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構

〒150-0032 東京都渋谷区鶯谷町 7-3 トミーリージェンシー101

## 目 次

### 1. 前期染色サーベイ

- |                  |             |
|------------------|-------------|
| A) はじめに          | P. 1        |
| B) 前期サーベイの精度管理概要 | P. 2 ~ P.20 |
| C) 前期サーベイの結果と考察  | P.21 ~ P.28 |
| D) 染色組織像(各企業染色)  | P.29 ~ P.43 |

### 2. 後期フォトサーベイ

- |                  |             |
|------------------|-------------|
| A) 後期サーベイの精度管理概要 | P.44 ~ P.47 |
| B) 後期サーベイの結果     | P.48 ~ P.61 |

### 3. 謝辞

P.62

## 2019 年度前期染色サーベイ（乳癌 ER, HER2）

### A）はじめに

日本病理精度保証機構（Japan Pathology Quality Assurance System: JPQAS）は、平成 26 年 3 月に認証された特定非営利活動法人（NPO 法人）です。病理診断の精度管理向上を目指して設立されました。本機構の活動には、正会員として日本病理学会、日本臨床衛生検査技師会、日本乳癌学会、日本胃癌学会、日本肺癌学会、日本リンパ網内系学会（令和 2 年 2 月現在、順不同）等が団体として加わっており、機構の活動が有機的かつ効率的に行えるよう体制を整えています。

平成 26 年度より始めました精度管理調査におきましては、初年度は後期調査のみ、WSI（whole slide imaging）装置を用いたフォトサーベイを行いました。平成 27 年度（第 2 回）は、前期の染色サーベイでは消化管間葉系腫瘍（Gastrointestinal stromal tumor: GIST）の c-kit（CD117）免疫染色を取り上げ、後期フォトサーベイでは、GIST 症例の c-kit 免疫染色および胃癌症例の HER2 免疫染色を取り上げました。その後も前期の染色サーベイ、後期のフォトサーベイの様式で精度管理調査を実施して参りました（詳細は当機構のホームページをご参照ください）。

今年度（令和元年度）は、乳癌におけるホルモン受容体および HER2 の免疫染色をテーマとして掲げました。乳癌におけるバイオマーカー評価は、今日のがん個別化医療の先駆けとして実臨床に導入されました。また本 NPO の設立にあたり、その実現可能性の検証を目的として「乳がんにおけるホルモン受容体、HER2 検査の全国的な外部精度保証システム構築の研究」が行われた経緯があります。一方でこれらの検査を実施するにあたっては、preanalytical, analytical, postanalytical な精度管理が重要であり、その運用については最新のガイドラインに則って行われる必要があります。HER2 検査については、前回の調査研究後の 2018 年に ASCO/CAP HER2 検査ガイドラインが改訂されました。免疫組織化学的検査における評価基準にも、2013 年版ガイドラインから若干の変更がありました。本年度のサーベイでは 2018 年版の基準を用い、判定をお願いしております。

今年度の精度管理プログラムが、参加ご施設における適切な免疫組織化学的検査の精度管理に寄与することを祈念しております。

なお、本年度の精度管理プログラムの結果報告書の送付が、実施担当者の不手際により大幅に遅延しましたことをお詫び申し上げます。

## **B ) 前期サーベイの精度管理概要**

令和元年度（2019年度）精度管理調査を図1のように実施しました。参加施設数は全国から344施設（ER 342施設、HER2 325施設）にのぼり、これまでに実施されたJPQASの精度管理調査で最多となっております。

### **【参加募集】**

当機構ホームページに案内を掲載するほか、前回調査参加施設および日本病理学会の認定・登録施設を中心に書面で案内を送付しました。

### **【調査方法】**

#### **1. 試料発送と参加施設による染色（施設染色）と評価（施設判定）**

当機構よりER用、HER2用それぞれ1枚、計2枚のTMA組織標本、判定記入用紙および染色方法等のアンケートを参加希望施設に郵送し、JPQASホームページからもダウンロードできるように案内しました。免疫染色は各施設で日常実施している方法で施行して頂いた後、それぞれの抗体、コアごとに評価して頂きました。この参加施設の自己評価は「施設判定」と位置付けました。染色標本および判定記入用紙およびアンケート用紙を当機構事務局に返送して頂きました。

#### **2. 主要企業による標本作製**

前回の精度管理研究、体外診断試薬の認可状況から、参加施設の多くが国内販売4社（アジレント・テクノロジー株式会社、ニチレイバイオサイエンス株式会社、ライカマイクロシステムズ株式会社、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）のプラットフォームを用いていることが明らかであったため、この4社が販売する一次抗体についてはそれぞれの企業の推奨する染色法による「企業染色標本」の作製を依頼し、これを標準対照標本として位置付けました。

#### **3. 当機構による評価（中央判定）と総合評価**

当機構による評価は、日本病理学会の精度管理委員会委員等の見識ある病理医と、日本臨床衛生検査技師会の精度管理や標準化に携わる認定病理検査技師によって構成される外部精度評価委員会および評価判定小委員会が行いました。

### **ERの評価**

Allred score と J-score をそれぞれ判定し、最終的な評価には Allred score (total

score: TS)を用いました。判定部位は、乳癌取り扱い規約に則り、浸潤部と非浸潤部を分けずに行いました。腫瘍細胞について、陽性、陰性、判定不能 で評価。

### **HER2 の評価**

ASCO/CAP2018 HER2 検査ガイドラインの基準に則り判定を行いました。判定部位は浸潤巣を対象としました。

### **総合評価**

腫瘍細胞の ER, HER2 判定結果を対象として、3つの判定値（施設染色施設判定、施設染色中央判定、企業染色中央判定）から算出した「染色評価点数」と「判定評価点数」の「合計点数」により決定しています。

#### 判定値

- 施設染色施設判定：参加施設が自施設の標本を評価した値
- 施設染色中央判定：参加施設の標本を当機構が評価した値
- 中央染色中央判定：企業染色標本を当機構が評価した値

#### 評価点数

- 染色評価点数（絶対値） | 染色評価点数 | =施設染色中央判定－企業染色中央判定
- 判定評価点数（絶対値） | 判定評価点数 | =施設染色中央判定－施設染色施設判定

#### 総合評価

合計点数 = | 染色評価点数 | + | 判定評価点数 |

図1 令和元年度 JPQAS 精度管理調査スケジュール表

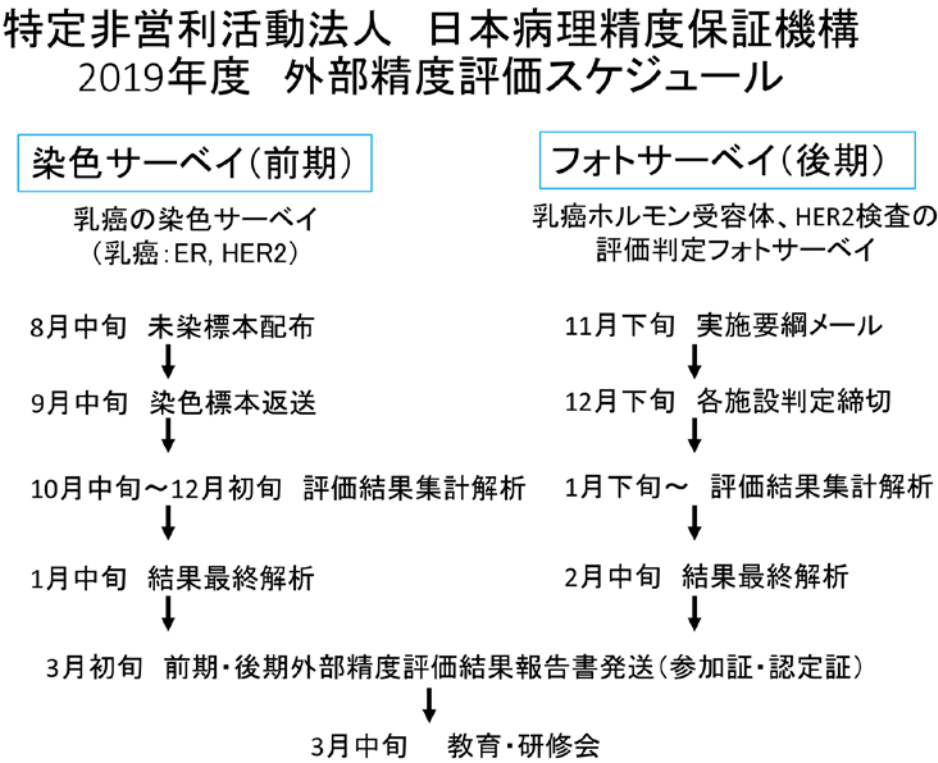
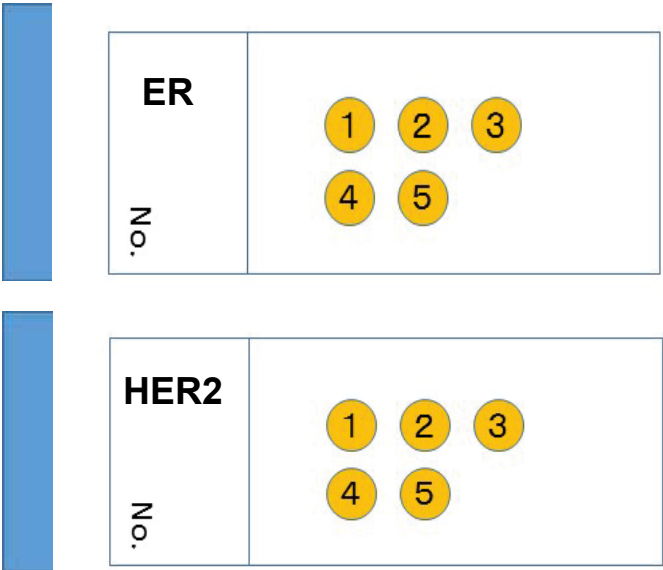


図2 各施設に配布した TMA 標本



## 【結果概要】

ER

### ① 評価方法

#### ・ 染色評価

(施設染色中央判定) - (企業染色中央判定) = | 差分 |

差分 0~8→8~0 点 4 コアの合計点 (32 点満点)

#### ・ 判定評価

(施設染色自己判定) - (施設染色中央判定) = | 差分 |

差分 0~8→8~0 点 4 コアの合計点 (32 点満点)

#### ・ 総合評価

(染色評価)+(判定評価)=総合評価点 (64 点満点)

### ② 参加施設の判定結果

#### 施設染色施設判定結果

|                         | Core 1 |   |   |   |   |    |    |     |       |
|-------------------------|--------|---|---|---|---|----|----|-----|-------|
| Allred score (TS)       | 0      | 2 | 3 | 4 | 5 | 6  | 7  | 8   | total |
| ニチレイ (SP1)              | 1      | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 4  | 35  | 42    |
| ロシュ (SP1)               | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 54 | 133 | 200   |
| アジレント/ダコ (EP1)          | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 1  | 1  | 26  | 28    |
| ライカ (6F11)              | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 3  | 11 | 51  | 65    |
| ※1D5                    | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 2  | 3   | 5     |
| LEICA(6F11) では未記入1施設あり。 |        |   |   |   |   |    |    |     |       |

|                         | Core 2 |   |   |   |   |   |   |   |       |
|-------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|-------|
| Allred score (TS)       | 0      | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | total |
| ニチレイ (SP1)              | 40     | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 42    |
| ロシュ (SP1)               | 189    | 2 | 4 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 200   |
| アジレント/ダコ (EP1)          | 27     | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28    |
| ライカ (6F11)              | 55     | 8 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 65    |
| ※1D5                    | 5      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5     |
| LEICA(6F11) では未記入1施設あり。 |        |   |   |   |   |   |   |   |       |

|                                           | Core 3 |    |    |    |    |    |    |   |       |
|-------------------------------------------|--------|----|----|----|----|----|----|---|-------|
| Allred score (TS)                         | 0      | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8 | total |
| ニチレイ (SP1)                                | 6      | 0  | 4  | 2  | 9  | 11 | 10 | 0 | 42    |
| ロシュ (SP1)                                 | 60     | 23 | 33 | 49 | 30 | 4  | 0  | 0 | 199   |
| アジレント/ダコ (EP1)                            | 3      | 0  | 2  | 4  | 5  | 9  | 5  | 0 | 28    |
| ライカ (6F11)                                | 26     | 6  | 6  | 11 | 10 | 4  | 2  | 0 | 65    |
| ※1D5                                      | 3      | 0  | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 5     |
| ロシュ(SP1)では1が1施設あり。LEICA(6F11) では未記入1施設あり。 |        |    |    |    |    |    |    |   |       |

|                         | Core 4 |   |   |   |   |   |   |   |       |
|-------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|-------|
| Allred score (TS)       | 0      | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | total |
| ニチレイ (SP1)              | 28     | 7 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 42    |
| ロシュ (SP1)               | 200    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 200   |
| アジレント/ダコ (EP1)          | 24     | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28    |
| ライカ (6F11)              | 63     | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 65    |
| ※1D5                    | 5      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5     |
| LEICA(6F11) では未記入1施設あり。 |        |   |   |   |   |   |   |   |       |

|                                 | Core 5 |   |   |   |   |   |    |     |       |
|---------------------------------|--------|---|---|---|---|---|----|-----|-------|
| Allred score (TS)               | 0      | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7  | 8   | total |
| ニチレイ (SP1)                      | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4  | 34  | 42    |
| ロシュ (SP1)                       | 1      | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 29 | 168 | 200   |
| アジレント/ダコ (EP1)                  | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4  | 24  | 28    |
| ライカ (6F11)                      | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 21 | 43  | 64    |
| ※1D5                            | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 3   | 5     |
| LEICA(6F11) では7.5が1施設、未記入1施設あり。 |        |   |   |   |   |   |    |     |       |

※1D5 はニチレイが4施設、アジレント／ダコが1施設。

### 施設染色中央判定結果

|                   | Core 1 |   |   |   |   |   |    |     |       |
|-------------------|--------|---|---|---|---|---|----|-----|-------|
| Allred score (TS) | 0      | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7  | 8   | total |
| ニチレイ (SP1)        | 1      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3  | 38  | 42    |
| ロシュ (SP1)         | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 44 | 156 | 200   |
| アジレント/ダコ (EP1)    | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 26  | 28    |
| ライカ (6F11)        | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7  | 59  | 66    |
| ※1D5              | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 3   | 5     |

|                   | Core 2 |   |   |   |   |   |   |   |       |
|-------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|-------|
| Allred score (TS) | 0      | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | total |
| ニチレイ (SP1)        | 39     | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 42    |
| ロシュ (SP1)         | 200    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 200   |
| アジレント/ダコ (EP1)    | 28     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28    |
| ライカ (6F11)        | 55     | 6 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 66    |
| ※1D5              | 5      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5     |

|                   | Core 3 |    |    |    |    |    |   |   |       |
|-------------------|--------|----|----|----|----|----|---|---|-------|
| Allred score (TS) | 0      | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7 | 8 | total |
| ニチレイ (SP1)        | 2      | 4  | 0  | 5  | 3  | 26 | 2 | 0 | 42    |
| ロシュ (SP1)         | 19     | 35 | 40 | 66 | 25 | 12 | 3 | 0 | 200   |
| アジレント/ダコ (EP1)    | 0      | 4  | 0  | 4  | 8  | 11 | 1 | 0 | 28    |
| ライカ (6F11)        | 7      | 13 | 6  | 17 | 16 | 6  | 1 | 0 | 66    |
| ※1D5              | 3      | 0  | 1  | 0  | 1  | 0  | 0 | 0 | 5     |

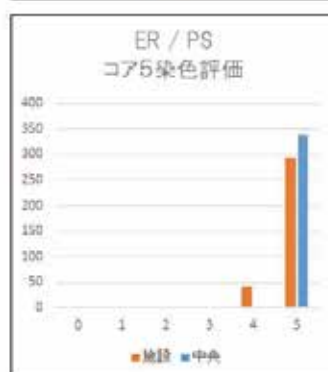
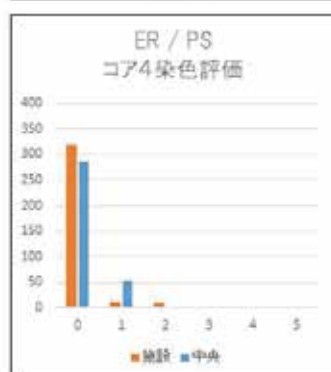
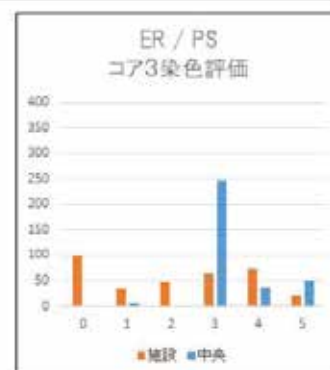
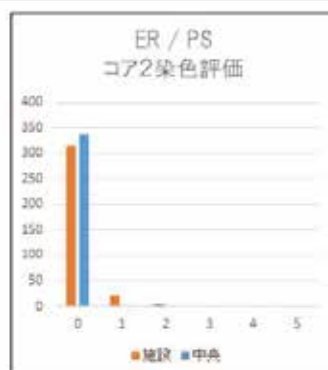
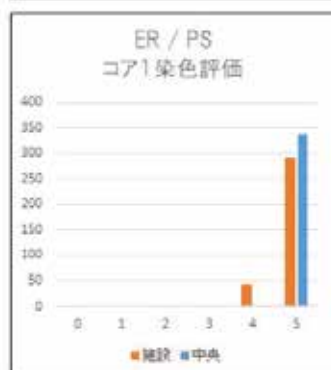
|                   | Core 4 |    |   |   |   |   |   |   |       |
|-------------------|--------|----|---|---|---|---|---|---|-------|
| Allred score (TS) | 0      | 2  | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | total |
| ニチレイ (SP1)        | 18     | 23 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 42    |
| ロシュ (SP1)         | 200    | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 200   |
| アジレント/ダコ (EP1)    | 19     | 9  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28    |
| ライカ (6F11)        | 63     | 2  | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 66    |
| ※1D5              | 5      | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5     |

|                   | Core 5 |   |   |   |   |   |    |     |       |
|-------------------|--------|---|---|---|---|---|----|-----|-------|
| Allred score (TS) | 0      | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7  | 8   | total |
| ニチレイ (SP1)        | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2  | 38  | 42    |
| ロシュ (SP1)         | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3  | 197 | 200   |
| アジレント/ダコ (EP1)    | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 26  | 28    |
| ライカ (6F11)        | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 55  | 66    |
| ※1D5              | 0      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 3   | 5     |

※1D5 はニチレイが4施設、アジレント／ダコが1施設。

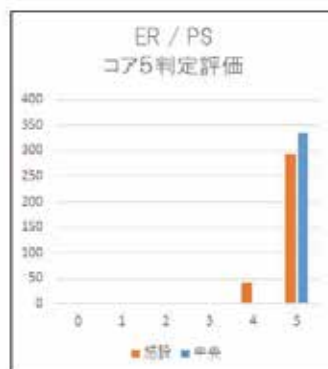
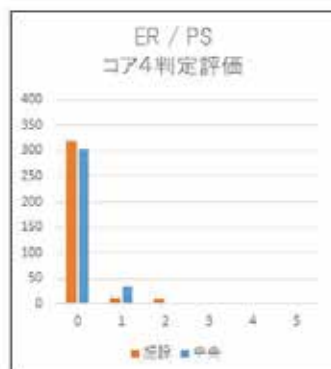
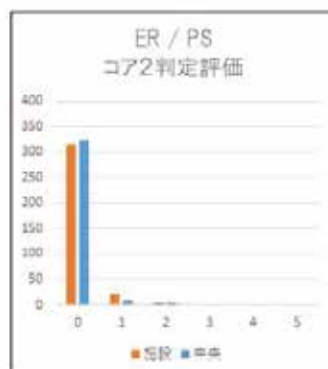
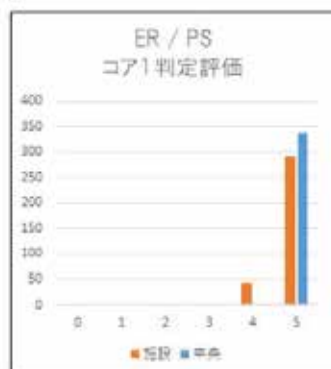


## ER / Allred score 染色評価（施設および中央）

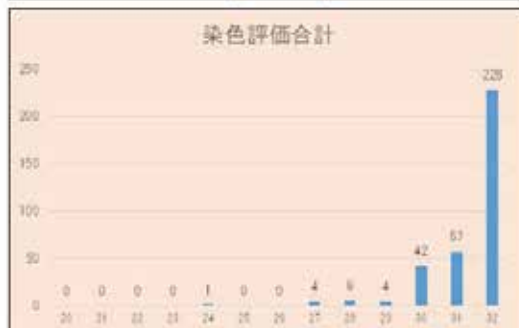
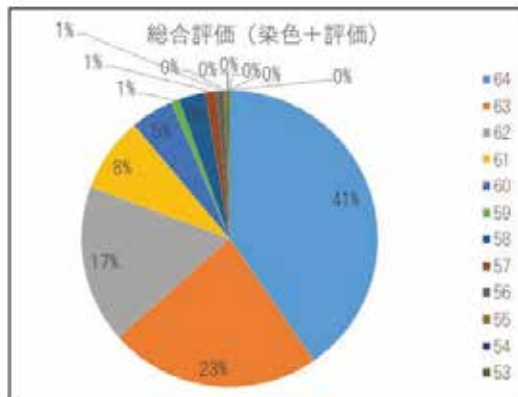


中央：企業染色の  
中央判定

## ER / Allred score 判定評価（施設および中央）

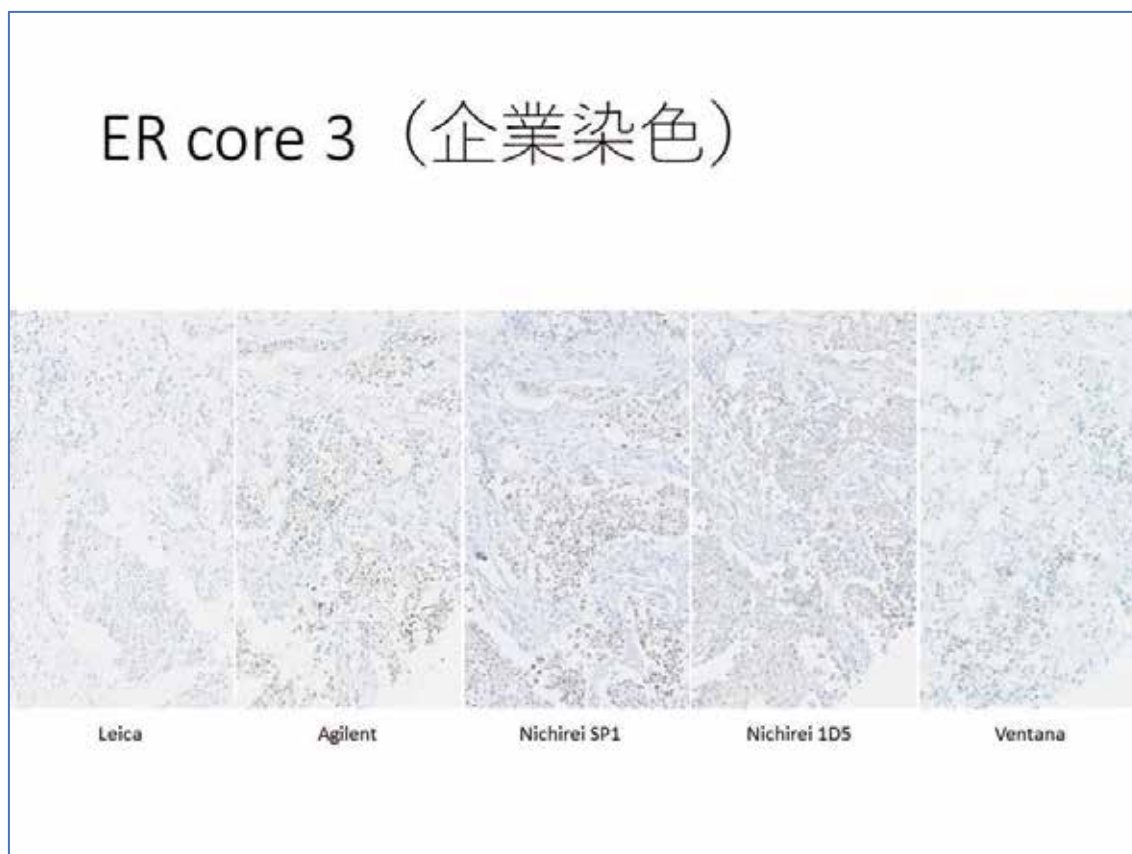


## ER/Allred score(TS) 総合評価点数(染色+判定)



### ③ 判定結果および総合評価

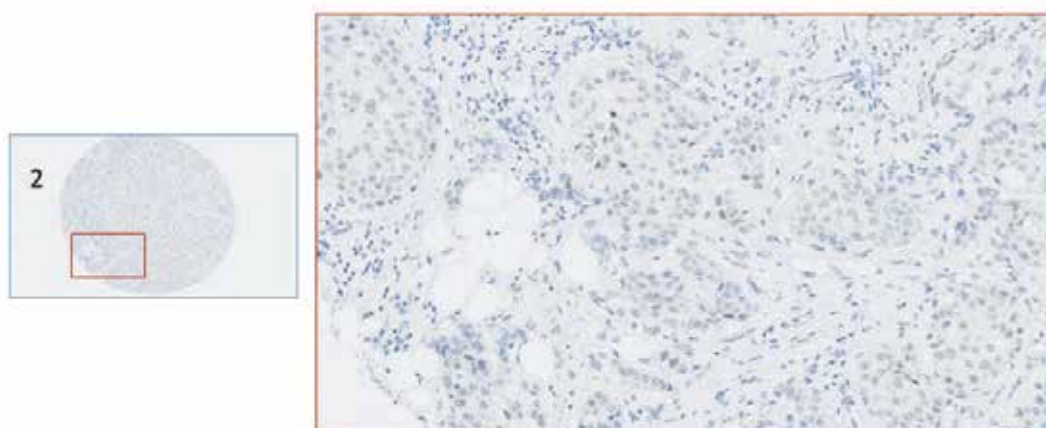
作成した TMA の 5 コアのうち、コア 3 では、弱い染色がどの程度の範囲で認められるか、参加施設ごとで大きく分かれました。下図に示すように、企業染色では一定頻度の腫瘍細胞に陽性像が期待されますが、施設間で一定の結果に収束しないことが明らかであり、評価対象から外すこととしました。



残りの 4 コアを対象として、総合判定を行いました。その結果、323 施設 (94.4%) が適正、17 施設 (5.0%) が許容範囲、2 施設 (0.6%) が不適正と判定されました。不適正とされた施設では、本来 TS8 の染色が期待されるコア 1 で全く陽性像が観察されませんでした。また、もう 1 施設では、本来陰性が期待されるコア 2 において、弱い染色性が多くの細胞にみられました (染色評価)。さらにその陽性像を施設判定では陰性としていました (判定評価)。許容範囲となっている施設では、(1) コア 2 の正常乳管上皮細胞における陽性像を対象に判定、(2) 本来陰性のコア 2、4 に弱い染色像あり、(3) 大半のコアで小さな差分を生じた、(4) 判定評価の TS の欄のご記入、などがその原因となっていました。

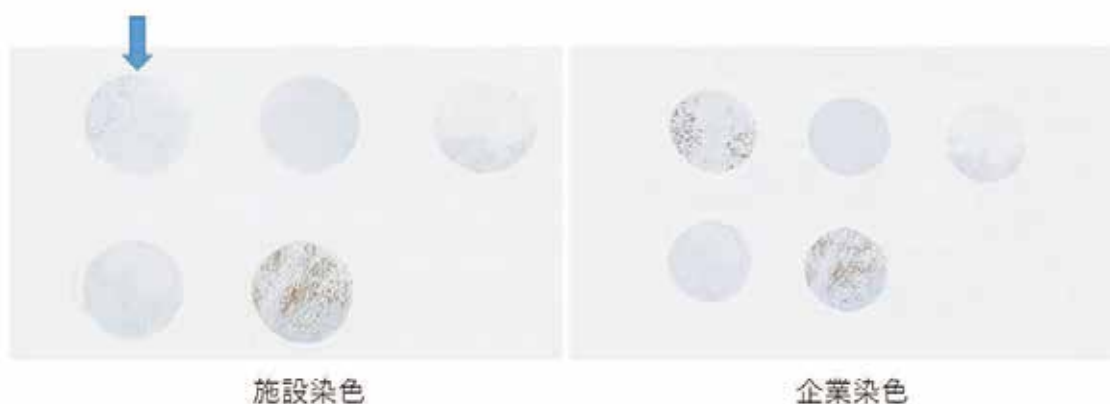
## 不適正標本

- 本来は陰性のコア2において、弱い染色性が多いの腫瘍細胞にみられる（染色評価）。またその弱く染まっている染色像を、施設判定では陰性とした（判定評価）。



## 不適正標本

- 染色評価において、本来強陽性（TS8）のコア1が全く染色されない。



## HER2

### ① 評価方法

#### ・染色評価

(施設染色中央判定) - (企業染色中央判定) = | 差分 |  
 差分 0→3 点、差分 1→2 点、差分 2→1 点、差分 3→0 点  
 5 コアの合計点 (15 点満点)

#### ・判定評価

(施設染色施設判定) - (施設染色中央判定) = | 差分 |  
 差分 0→3 点、差分 1→2 点、差分 2→1 点、差分 3→0 点  
 5 コアの合計点 (15 点満点)

#### ・総合評価

(染色評価)+(判定評価)=総合評価点 (30 点満点)

### ② 各コアの抗体別判定結果の分布

#### 施設染色施設判定結果

|                   | Core 1 |    |    |    |       |
|-------------------|--------|----|----|----|-------|
| score             | 0      | 1+ | 2+ | 3+ | total |
| ニチレイ (SV2-61 γ)   | 29     | 0  | 0  | 0  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal) | 13     | 1  | 0  | 0  | 14    |
| ロシュ (4B5)         | 199    | 0  | 0  | 0  | 199   |
| アジレント/ダコ          | 33     | 0  | 0  | 0  | 33    |
| ライカ (CB11)        | 46     | 1  | 0  | 0  | 47    |
| ライカ (10A7)        | 2      | 0  | 0  | 0  | 2     |

|                   | Core 2 |    |    |     |       |
|-------------------|--------|----|----|-----|-------|
| score             | 0      | 1+ | 2+ | 3+  | total |
| ニチレイ (SV2-61 γ)   | 0      | 0  | 3  | 26  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal) | 0      | 0  | 0  | 14  | 14    |
| ロシュ (4B5)         | 0      | 0  | 2  | 197 | 199   |
| アジレント/ダコ          | 0      | 0  | 0  | 33  | 33    |
| ライカ (CB11)        | 0      | 0  | 1  | 46  | 47    |
| ライカ (10A7)        | 0      | 0  | 0  | 2   | 2     |

|                   | Core 3 |    |    |    |       |
|-------------------|--------|----|----|----|-------|
| score             | 0      | 1+ | 2+ | 3+ | total |
| ニチレイ (SV2-61 γ)   | 25     | 4  | 0  | 0  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal) | 10     | 4  | 0  | 0  | 14    |
| ロシュ (4B5)         | 184    | 15 | 0  | 0  | 199   |
| アジレント/ダコ          | 25     | 7  | 1  | 0  | 33    |
| ライカ (CB11)        | 38     | 9  | 0  | 0  | 47    |
| ライカ (10A7)        | 2      | 0  | 0  | 0  | 2     |

|                         | Core 4 |    |    |     |       |
|-------------------------|--------|----|----|-----|-------|
| score                   | 0      | 1+ | 2+ | 3+  | total |
| ニチレイ (SV2-61 $\gamma$ ) | 0      | 0  | 1  | 28  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal)       | 0      | 0  | 4  | 10  | 14    |
| ロシュ (4B5)               | 2      | 0  | 15 | 182 | 199   |
| アジレント/ダコ                | 0      | 0  | 2  | 31  | 33    |
| ライカ (CB11)              | 0      | 0  | 19 | 28  | 47    |
| ライカ (10A7)              | 0      | 0  | 2  | 0   | 2     |

|                         | Core 5 |    |    |    |       |
|-------------------------|--------|----|----|----|-------|
| score                   | 0      | 1+ | 2+ | 3+ | total |
| ニチレイ (SV2-61 $\gamma$ ) | 28     | 1  | 0  | 0  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal)       | 14     | 0  | 0  | 0  | 14    |
| ロシュ (4B5)               | 179    | 18 | 1  | 1  | 199   |
| アジレント/ダコ                | 31     | 2  | 0  | 0  | 33    |
| ライカ (CB11)              | 45     | 2  | 0  | 0  | 47    |
| ライカ (10A7)              | 2      | 0  | 0  | 0  | 2     |

施設染色中央判定結果

|                         | Core 1 |    |    |    |       |
|-------------------------|--------|----|----|----|-------|
| score                   | 0      | 1+ | 2+ | 3+ | total |
| ニチレイ (SV2-61 $\gamma$ ) | 29     | 0  | 0  | 0  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal)       | 14     | 0  | 0  | 0  | 14    |
| ロシュ (4B5)               | 199    | 0  | 0  | 0  | 199   |
| アジレント/ダコ                | 33     | 0  | 0  | 0  | 33    |
| ライカ (CB11)              | 46     | 0  | 1  | 0  | 47    |
| ライカ (10A7)              | 2      | 0  | 0  | 0  | 2     |

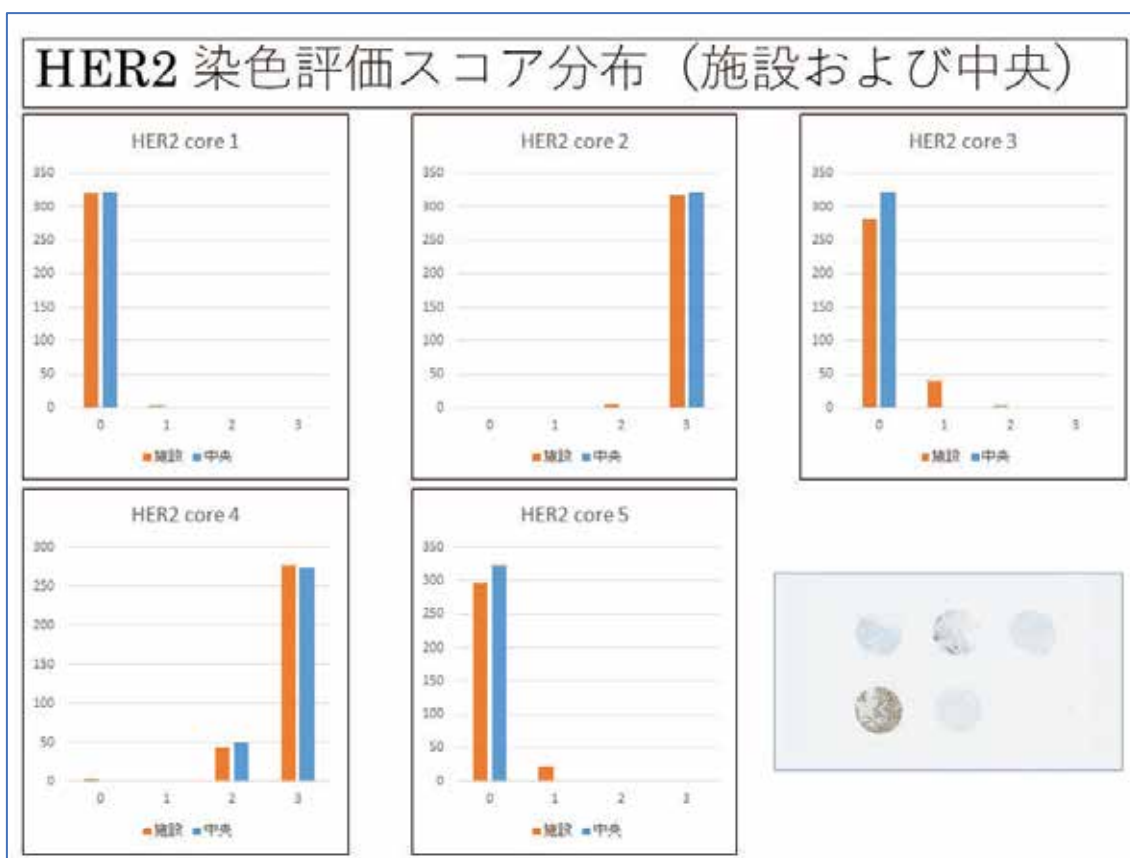
|                         | Core 2 |    |    |     |       |
|-------------------------|--------|----|----|-----|-------|
| score                   | 0      | 1+ | 2+ | 3+  | total |
| ニチレイ (SV2-61 $\gamma$ ) | 3      | 1  | 0  | 25  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal)       | 0      | 0  | 2  | 12  | 14    |
| ロシュ (4B5)               | 0      | 0  | 1  | 198 | 199   |
| アジレント/ダコ                | 0      | 0  | 0  | 33  | 33    |
| ライカ (CB11)              | 0      | 0  | 1  | 46  | 47    |
| ライカ (10A7)              | 0      | 0  | 0  | 2   | 2     |

|                         | Core 3 |    |    |    |       |
|-------------------------|--------|----|----|----|-------|
| score                   | 0      | 1+ | 2+ | 3+ | total |
| ニチレイ (SV2-61 $\gamma$ ) | 20     | 9  | 0  | 0  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal)       | 7      | 7  | 0  | 0  | 14    |
| ロシュ (4B5)               | 197    | 2  | 0  | 0  | 199   |
| アジレント/ダコ                | 23     | 10 | 0  | 0  | 33    |
| ライカ (CB11)              | 36     | 10 | 1  | 0  | 47    |
| ライカ (10A7)              | 2      | 0  | 0  | 0  | 2     |

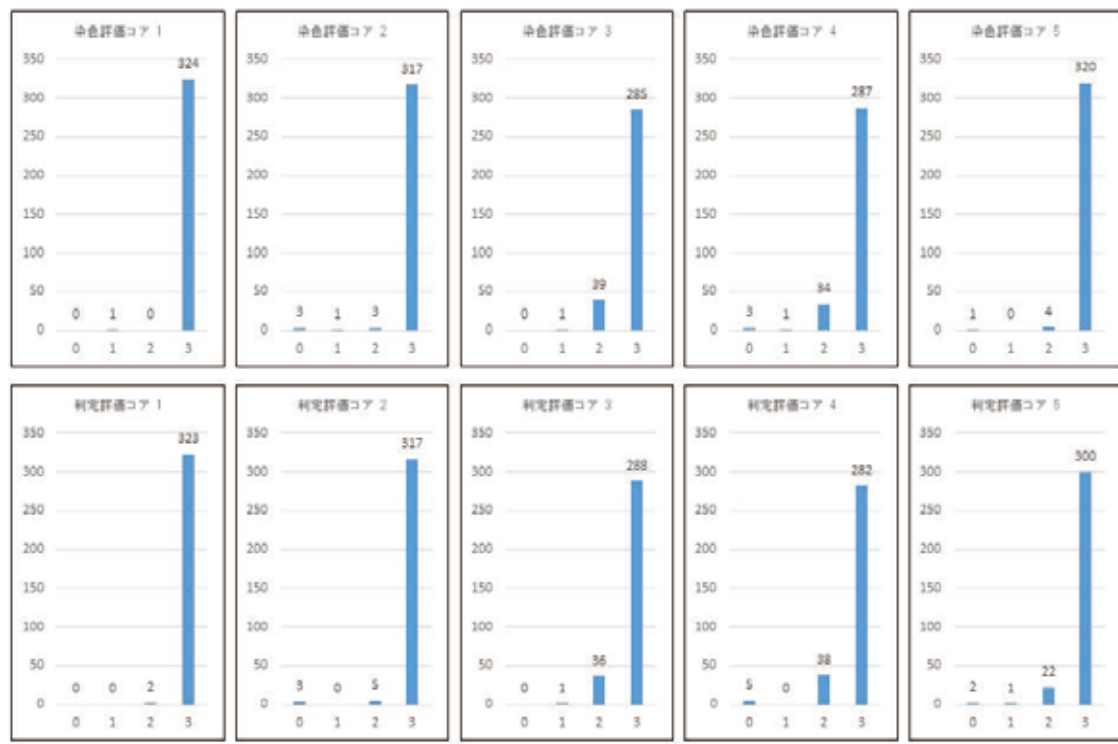
|                   | Core 4 |    |    |     |       |
|-------------------|--------|----|----|-----|-------|
| score             | 0      | 1+ | 2+ | 3+  | total |
| ニチレイ (SV2-61 γ)   | 3      | 1  | 0  | 25  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal) | 0      | 0  | 3  | 11  | 14    |
| ロシュ (4B5)         | 0      | 0  | 2  | 197 | 199   |
| アジレント/ダコ          | 0      | 0  | 3  | 30  | 33    |
| ライカ (CB11)        | 0      | 0  | 22 | 25  | 47    |
| ライカ (10A7)        | 0      | 0  | 2  | 0   | 2     |

|                   | Core 5 |    |    |    |       |
|-------------------|--------|----|----|----|-------|
| score             | 0      | 1+ | 2+ | 3+ | total |
| ニチレイ (SV2-61 γ)   | 28     | 0  | 0  | 1  | 29    |
| ニチレイ (polyclonal) | 13     | 1  | 0  | 0  | 14    |
| ロシュ (4B5)         | 197    | 2  | 0  | 0  | 199   |
| アジレント/ダコ          | 33     | 0  | 0  | 0  | 33    |
| ライカ (CB11)        | 46     | 1  | 0  | 0  | 47    |
| ライカ (10A7)        | 2      | 0  | 0  | 0  | 2     |

※ 1 施設は染色条件のアンケート未提出。



## HER2 コア別 染色評価と判定評価差分スコア



## HER2 総合評価点数(染色+判定)





### ③ 判定結果および総合評価

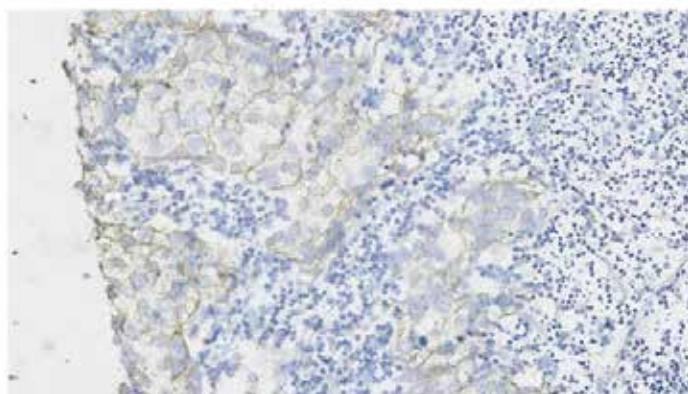
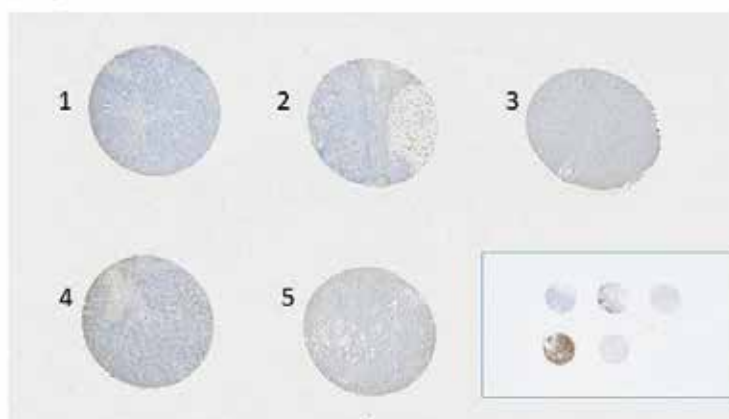
318 施設（97.9%）が適正、2 施設（0.6%）が許容範囲、5 施設（1.5%）が不適正と判定されました。

不適正と判定された 5 施設のうち 4 施設は、ニチレイモノクローナル抗体を使用しており、融解したような組織傷害がみられました。そのため、本来 3+の染色強度が期待されるコア 2, 4 において、十分な強度の染色が得られず、また詳細な観察が困難と判断され、中央判定の対象となりませんでした。同一メーカーの同一クローンを使用している他の施設では、このような組織傷害が確認されないため、前処理を中心に再度染色条件の確認を行って頂く必要があります。残りの 1 施設は、全体に背景染色が強く、細胞質の染色が一部膜染色様にも観察されるため、適切な判定が困難な染色性でした。許容範囲とされた 2 施設は、解答用紙への判定結果ご記入による減点であり、染色自体は適正に実施されていました。

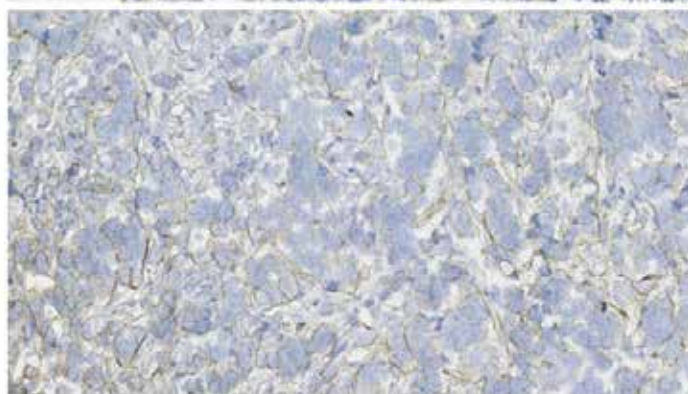
以上の結果からは、大多数の施設において染色および判定が適正に実施されているものと考えられます。

## 不適正標本

- 融解したような組織傷害のため、本来3+の染色強度（コア2, 4）が得られていない。同コアについては判定に適さない染色性として、中央判定の対象とせず。



コア2



コア4

## 【結果報告書】

提出頂きました標本及び施設解答についての評価・判定結果を結果報告書として、ご参加頂いた抗体毎に3月にお送りしております。報告書の見方については、後述いたします。また、それぞれの抗体毎の詳細な解説も後述しておりますのでご参考ください。

NPO 日本病理精度保証機構 2019 年度外部精度評価事業  
前期染色サーベイ 結果報告書 (ER)

施設名：

施設番号：

ER スライド番号：

| 染色評価<br>(Allred score TS) | コア① | コア② | コア③ | コア④ | コア⑤ |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 施設染色中央判定                  | 8   | 0   | 0   | 0   | 7   |
| 中央染色中央判定                  | 8   | 0   | 4   | 0   | 8   |
| 差 分                       | 0   | 0   | -   | 0   | 1   |
| 点 数                       | 8   | 8   | -   | 8   | 7   |

※コア3は評価判定対象外コアとしております。

|                    |
|--------------------|
| 染色評価点数<br>(32 点満点) |
| 31                 |

|                    |
|--------------------|
| 判定評価点数<br>(32 点満点) |
| 31                 |

| 判定評価<br>(Allred score TS) | コア① | コア② | コア③ | コア④ | コア⑤ |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 施設染色中央判定                  | 8   | 0   | 0   | 0   | 7   |
| 施設染色施設判定                  | 8   | 0   | 0   | 0   | 8   |
| 差 分                       | 0   | 0   | -   | 0   | 1   |
| 点 数                       | 8   | 8   | -   | 8   | 7   |

※コア3は評価判定対象外コアとしております。

|                  |
|------------------|
| 合計点数<br>(64 点満点) |
| 62               |

|      |
|------|
| 総合評価 |
| 適正   |

コメント

標本確認時に気になる点があった場合のみ、下記に記載を入れております。

- ・
- ・

貴施設染色 中央判定値

各クローン毎の染色性を  
考慮しながら  
各施設で染色を行った標本の  
染色性を判定した結果を記載。

企業染色 中央判定値

各クローン毎に企業染色を  
実施。  
各施設使用のクローンと同一ク  
ローン、もしくは同一メーカーの  
抗体を用いた企業染色標本に  
ついて、染色性を考慮しながら  
評価判定委員にて判定した  
中央判定を記載。

貴施設染色 施設判定値

貴施設にて染色を実施し、  
貴施設で判定した  
染色判定を記載。

点数

差分为0の場合、8点。  
差分1毎に-1点にて計算

※コア3は各施設にて染色結果  
が大きく分かれた為、今回の  
判定からは外しております。  
※Allred Scoreの記載がなかった  
施設はJ Scoreの点数を倍  
として数値化しています。

コメント

貴施設の標本を判定した際の  
特記事項を記載しております。

総合評価

貴施設の染色を基にした  
判定評価と染色評価の合計点を  
「総合評価」を出しております。

適 正 : 59点～  
許容範囲 : 56点～58点  
不 適 正 : ~55点

NPO 日本病理精度保証機構 2019 年度外部精度評価事業  
前期染色サーベイ 結果報告書 (HER2)

施設名：

施設番号：

HER2 スライド番号：

| 染色評価     | コア① | コア② | コア③ | コア④ | コア⑤ |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 施設染色中央判定 | 0   | 3   | 0   | 3   | 0   |
| 中央染色中央判定 | 0   | 3   | 0   | 3   | 0   |
| 差 分      | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| 点 数      | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   |

|                   |
|-------------------|
| 染色評価点数<br>(15点満点) |
| 15                |

|                   |
|-------------------|
| 判定評価点数<br>(15点満点) |
| 15                |

| 判定評価     | コア① | コア② | コア③ | コア④ | コア⑤ |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 施設染色中央判定 | 0   | 3   | 0   | 3   | 0   |
| 施設染色施設判定 | 0   | 3   | 0   | 3   | 0   |
| 差 分      | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| 点 数      | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   |

|                 |
|-----------------|
| 合計点数<br>(30点満点) |
| 30              |

|      |
|------|
| 総合評価 |
| 適正   |

コメント

標本確認時に気になる点があった場合のみ、下記に記載を入れております。

・  
・

貴施設染色 中央判定値

各クローン毎の染色性を  
考慮しながら  
各施設で染色を行った標本の  
染色性を判定した結果を記載。

企業染色 中央判定値

各クローン毎に企業染色を  
実施。  
各施設使用のクローンと同一ク  
ローン、もしくは同一メーカーの  
抗体を用いた企業染色標本に  
ついて、染色性を考慮しながら  
評価判定委員にて判定した  
中央判定を記載。

貴施設染色 施設判定値

貴施設にて染色を実施し、  
貴施設で判定した  
染色判定を記載。

点数

差分が0の場合、3点。  
差分1毎に-1点にて計算

コメント

貴施設の標本を判定した際の  
特記事項を記載しております。

総合評価

貴施設の染色を基にした  
判定評価と染色評価の合計点を  
「総合評価」を出しております。

適 正 : 26点～  
許容範囲 : 24点～25点  
不 適 正 : ～23点

NPO 日本病理精度保証機構 2019 年度外部精度評価事業  
後期フォトサーベイ 施設結果報告書

施設名：

施設番号：

中央回答

バーチャルスライドの画像から  
中央にて判定した結果を記載。

ER

| 判定評価<br>(Allred score TS) | ER_1 | ER_2 | ER_3 | ER_4 | ER_5 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|
| 中央回答                      | 8    | 0    | 8    | 6    | 3    |
| 施設回答                      | 8    | 0    | 6    | 6    | 0    |
| 差 分                       | 0    | 0    | 2    | 0    | 3    |
| 点 数                       | 8    | 8    | 6    | 8    | 5    |

ER 点数  
(40 点満点)  
35

ER  
判定  
適正

点数

差分が0の場合、8点。  
差分1毎に-1点にて計算

施設回答

貴施設にて  
バーチャルスライドを確認し、  
貴施設で判定した結果を記載。

HER2

| 判定評価 | HER2_1 | HER2_2 | HER2_3 | HER2_4 | HER2_5 |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 中央回答 | 3      | 1      | 2      | 0      | 2      |
| 施設回答 | 2      | 0      | 2      | 0      | 0      |
| 差 分  | 1      | 1      | 0      | 0      | 2      |
| 点 数  | 2      | 2      | 3      | 3      | 1      |

HER2 点数  
(15 点満点)  
11

HER2  
判定  
不適正

点数

差分が0の場合、3点。  
差分1毎に-1点にて計算

コメント：気になる点があった場合のみ、下記に記載を入れております。

(ER)

(HER2)

・スライド1で貴施設のみ2+と判定、スライド5ではASCO/CAP2018では2+と判定することが要求されます。

ER判定

中央回答と施設回答の差分より  
40点満点にて点数を出し、下記に沿って  
判定を行った。

適 正 : 35点～  
許容範囲 : 33点～34点  
不 適 正 : ～32点

HER2判定

中央回答と施設回答の差分より  
15点満点にて点数を出し、下記に沿って  
判定を行った。

適 正 : 13点～  
許容範囲 : 12点  
不 適 正 : ～11点

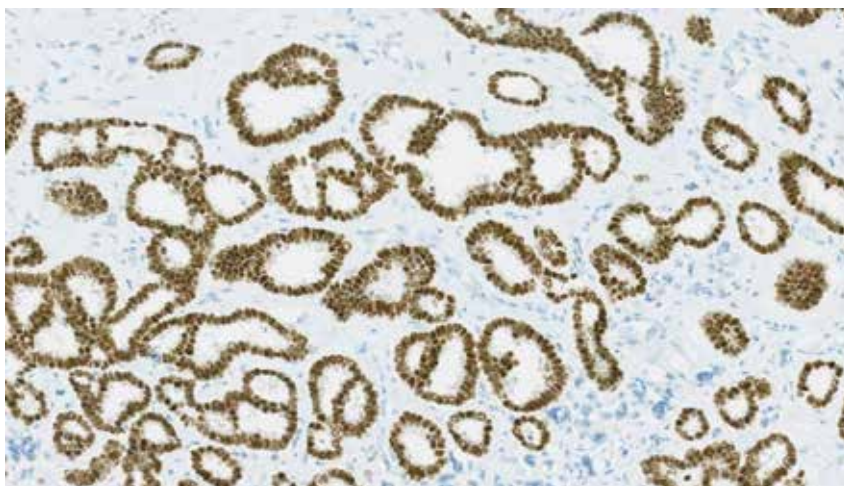


## C) 前期サーベイの結果と考察

### ER コア別の染色結果に関する結果と考察

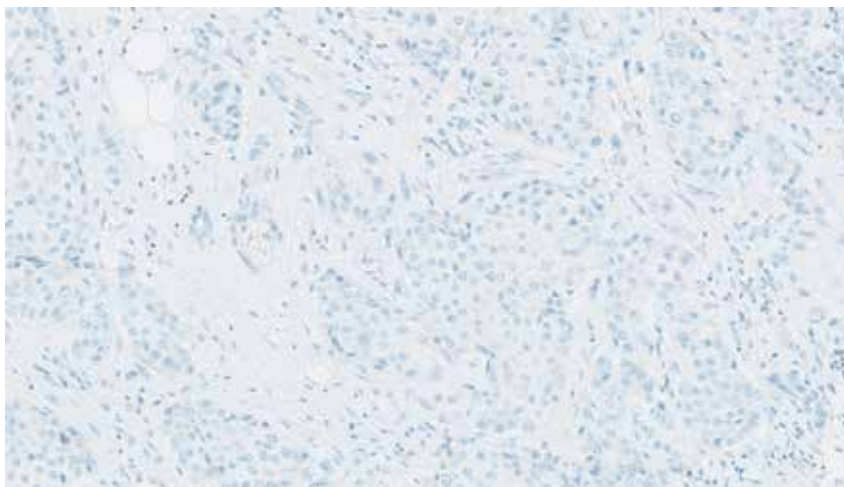
ER は用意した TMA1, 2 の未染スライドを初回配布し、TMA3 の未染スライドも追加で使いました。

#### ER core 1

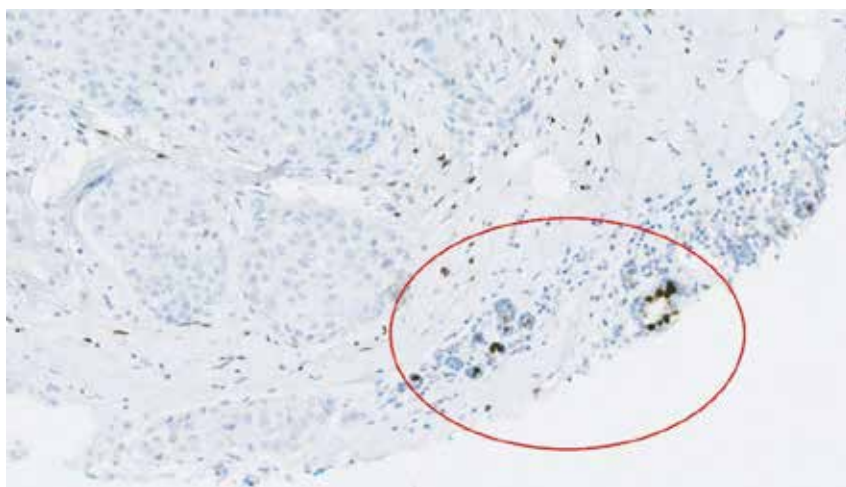


ER core 1 は低グレードの浸潤性乳管癌が標本化されており、ER がびまん性強陽性に染色されることが期待されました。施設染色中央判定の結果をみると、いずれのメーカーのクロームを用いても、1 施設を除き TS8 または TS7 の陽性判定となっており、適切な染色が為されていました。TS0 と判定された 1 施設では、他の陽性コアでは適切な陽性像がみられたことから、なんらかの要因でこのコアで適切な反応が得られなかったものと考えられます。

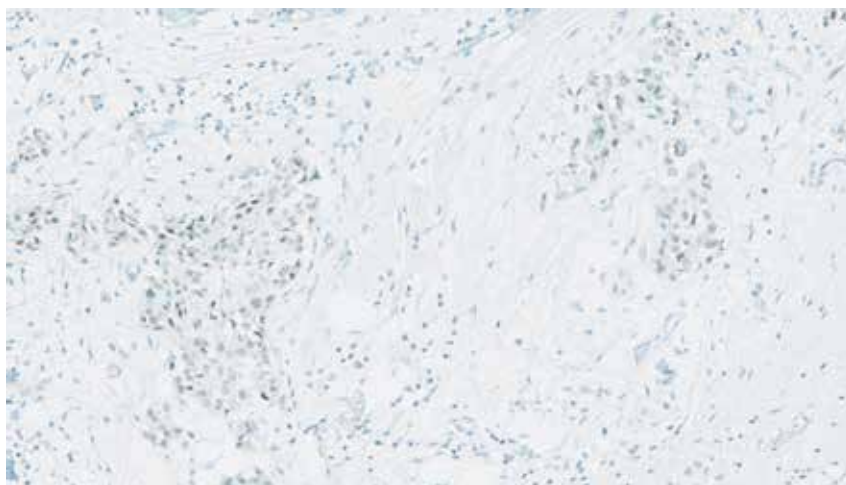
#### ER core 2



ER core 2 はアポクリン分化が窺われる高グレードの浸潤性乳癌が標本化されており、ER は陰性であることが期待されました。施設染色中央判定の結果を見ると、大多数（98.2%）の施設において TS0 または 2 の陰性と判定されており、適切な染色が為されていました。一部の施設では、ごく弱い核染色がみられたほか、背景染色が強いため陽性判定となった施設もみられました。一方、施設染色施設判定結果をみると、これらの弱い染色は、多くの場合陰性と判断されていました。なお、背景にみられる正常乳腺組織の乳管上皮における陽性像をもって陽性と判定している施設が少数認められました。



### ER core 3

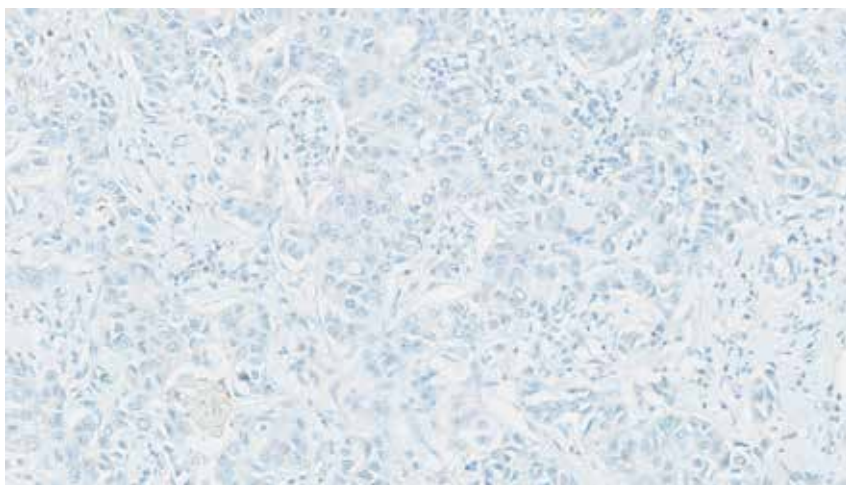


ER core 3 は、弱～中等度の強さの染色像（IS1 または IS2）が 30-40%前後、少なくとも 10%以上の腫瘍細胞に陽性となることを期待して作製したコアであり、中から高グレードの浸潤性乳管癌を標本化しました。しかし core 3 では別グラフで示したように、PS0 から PS5 まで陽性細胞割合がバラバラに分布したため、その結果として TS は 0 から 7 まで広く分布しました。その要因としては、(1) 元々このように弱い陽性像を示す乳癌は、腫瘍内にお



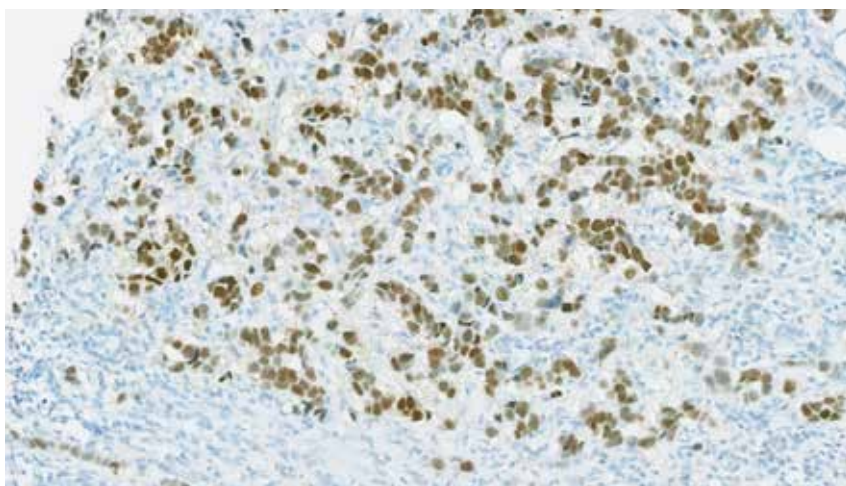
いても陽性細胞分布の不均一性があり、各施設に配布されたコアの間で完全に一定の染色結果を得ることが難しい場合があることや、(2)抗体のクローンによっても染色の強さに若干の差異がみられたこと、などが考えられます。同一の TMA ブロックからの標本が配布されたロシュの抗体の結果（施設染色中央判定）をみても、TS0 から 7 まで分布しており、他のクローンにおいても同様の傾向を示しました。そのため、施設間一致の得られる判定を設定することが不可能であり、本コアについては評価判定委員会の判断により評価対象から除外することとしました。

#### ER core 4



ER core 4 は高グレードの浸潤性乳管癌が標本化されており、ER は陰性であることが期待されました。施設染色中央判定の結果を見ると、大多数（99.4%）の施設において TS0 または 2 の陰性と判定されており、適切な染色が為されていました。残りの施設でも TS3 でした。施設染色施設判定結果も同様の傾向を示しました。

#### ER core 5



ER core 5 はホルモン受容体陽性の高グレード浸潤性乳管癌が標本化されており、ER がびまん性強陽性に染色されることが期待されました。施設染色中央判定の結果をみると、いずれのメーカーのクローンを用いても、TS6 と判定された 2 施設を除き、TS8 または TS7 の陽性判定となっており、適切な染色が為されていました。施設染色施設判定においても同様の結果でした (TS0 とした 1 施設は、解答結果のご記入でした)。

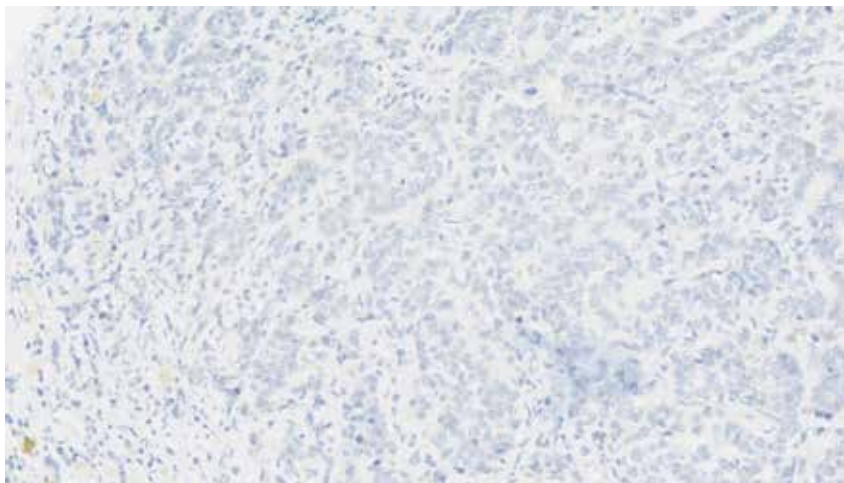
以上の結果を総合すると、最終評価対象となった core 1, 2, 4, 5 において、ごく一部の施設を除き、適正な染色および判定が為されていました。不適正および許容範囲と判定された施設においても、その要因は比較的明瞭であることから、今後の染色、判定の向上に役立てて頂けますと幸いです。

なお今回の染色サーベイでは、特定のメーカーのプラットフォームとスライドガラスとの相性の問題が生じました。具体的には、ロシュ社のプラットフォームを利用している施設に送付した ER のスライドガラスにおいて、染色不良（全く染色されない、切片が剥離する、等）が複数施設より報告されました。同様の現象は、同時に配布した HER2 の TMA スライドでは報告されず、また他のメーカーのプラットフォームでも生じませんでした。原因について検討を進めたところ、ER と HER2 の TMA スライド作製に使用したスライドガラスの違いが最も考えられることが分かりました。本年度のサーベイでは、参加施設の増加から薄切作業を ER と HER2 用で分担しましたが、ER 用スライドに用いた New シラン 2 をロシュ社のプラットフォームで使用する際には、撥水防止処理を行う必要がありました。HER2 用に用いた New シラン 3 では、撥水防止処理を行わなくとも染色可能であったため、同様の問題が生じませんでした。自施設内で検討済みのスライドガラス、染色プラットフォーム、試薬であればこのような相性の問題は生じないものと思われますが、昨今の医療情勢では、他施設の未染スライドガラスを用いて免疫染色を行う機会が増えています。今回のような現象が生じ得ることを記憶にとどめておく必要があると考えられます。

## HER コア別の染色結果に関する結果と考察

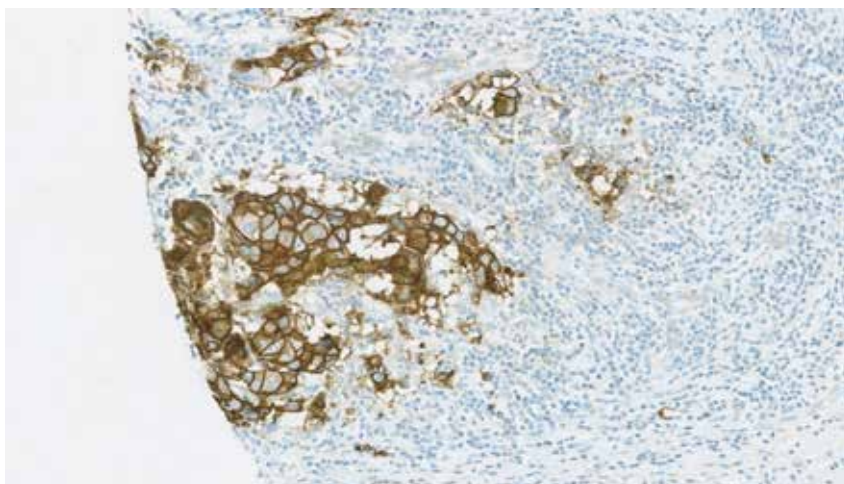
HER2 は用意した 3 つの TMA のうち、TMA2 の未染スライドを配布しました。

### HER2 core 1



HER core 1 は HER2 陰性の高グレード浸潤性乳管癌が標本化されており、HER2 陰性となることが期待されました。施設染色中央判定の結果をみると、背景染色が強かった 1 施設を除き score 0 と判定されており、適切な染色が為されていました。施設染色施設判定においても同様の結果でした。

### HER2 core 2

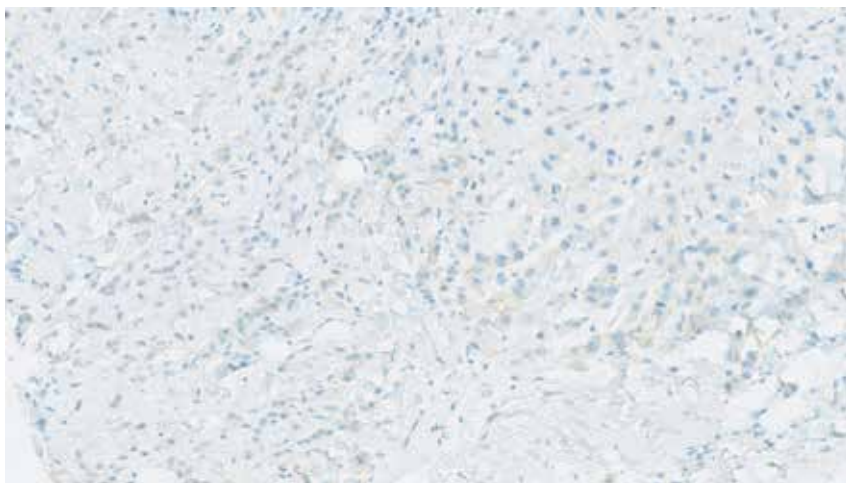


HER core 2 は HER2 陽性の高グレード浸潤性乳管癌が標本化されており、HER2 陽性となることが期待されました。施設染色中央判定の結果をみると、316 施設 (97.2%) が score 3+、4 施設 (1.2%) が score 2+と判定し、適切な染色が為されていました。施設染色施設



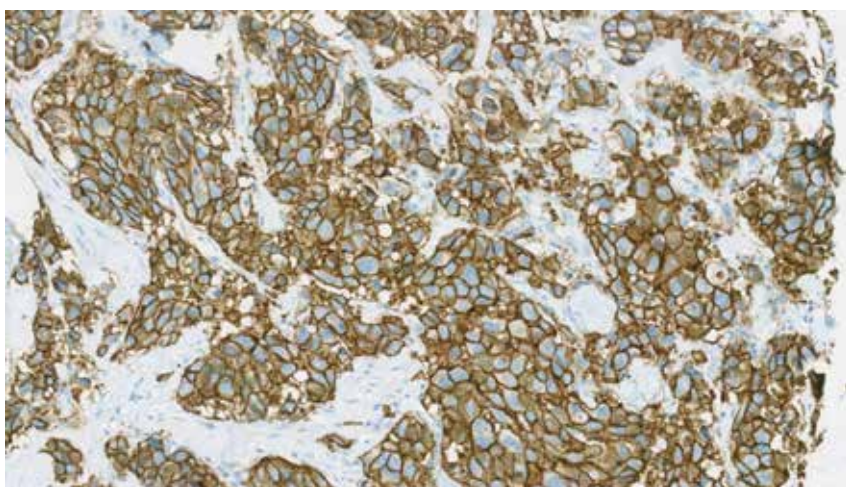
判定においても同様の結果でした。一方で、4施設では、前項で記載のように組織傷害による組織融解がみられ、正確な判定が困難でした。特に融解の強かった3施設はスコア0相当（中央判定なし）としました。それらの施設における施設染色施設判定結果は score 2+または3+となっておりましたが、染色性の改善が必要と考えられます。

#### HER2 core 3



HER core 3 は浸潤性小葉癌（古典型）が標本化されており、HER2 は score 1+または0 となることが期待されました（状況によっては 2+も許容）。施設染色中央判定の結果をみると、1施設を除き score 0 または 1+と判定されており、適切な染色が為されていました。施設染色施設判定においても同様の結果でした。本病変は腫瘍細胞の同定がやや難しかったのですが、適切に判定されていました。

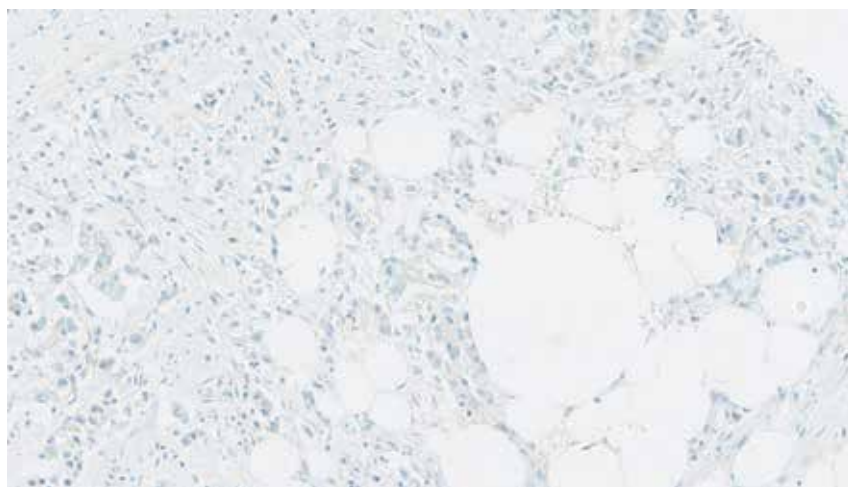
#### HER2 core 4



HER core 4 は HER2 陽性の高グレード浸潤性乳管癌が標本化されており、HER2 陽性と

なることが期待されました。施設染色中央判定の結果をみると、288 施設（88.6%）が score 3+、32 施設（9.8%）が score 2+と判定し、適切な染色が為されていました。施設染色施設判定においても同様の結果でした。他のメーカーのクローンと比較して、ライカの抗体で score 2+の頻度が高い傾向がみられました。一方で、4 施設では、core 2 と同様、組織傷害による組織融解がみられ、正確な判定が困難でした。特に融解の強かった 3 施設はスコア 0 相当（中央判定なし）としました。染色性の改善が必要と考えられます。

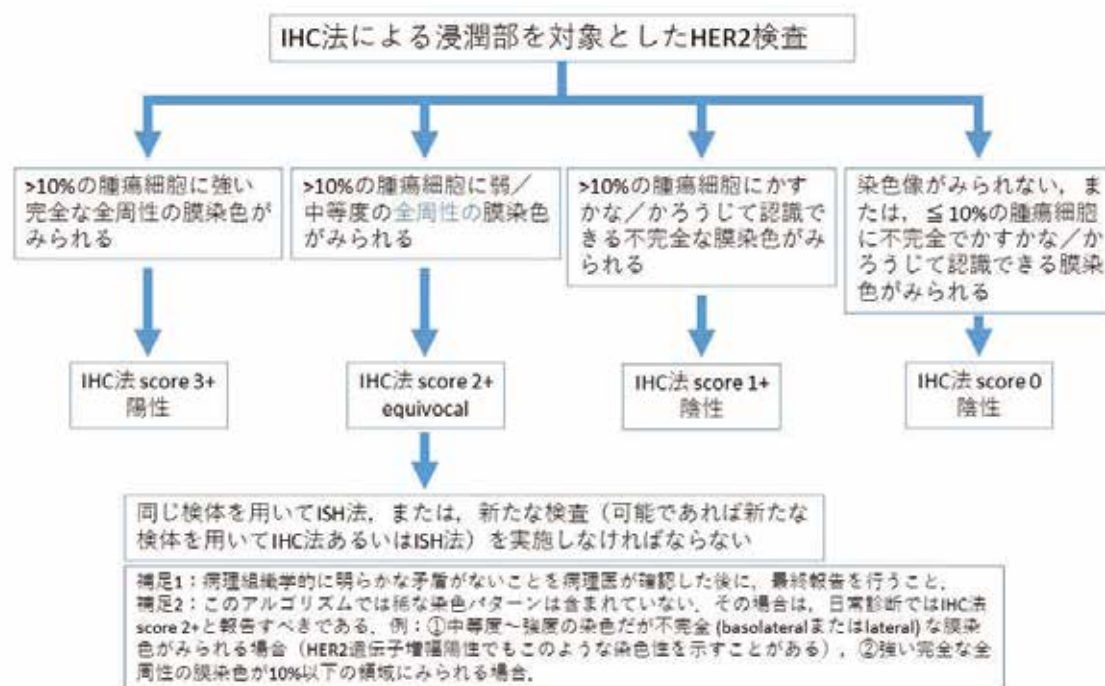
#### HER2 core 5



HER core 5 は HER2 陰性の高グレード浸潤性乳管癌が標本化されており、HER2 陰性となることが期待されました。施設染色中央判定の結果をみると、組織融解の強かった 1 施設を除き score 0 と判定されており、適切な染色が為されていました。施設染色施設判定においても同様の結果でした。

以上の結果を総合すると、ごく一部の施設を除いて HER2 の染色および判定は適正に実施されています。今回のサーベイでは、一部の抗体クローンで強い組織傷害がみられましたが、同一メーカーの同一クローンを使用している他の施設では、このような組織傷害が確認されないため、前処理を中心に再度染色条件の確認を行って頂く必要があります。

HER2 の判定においては、最新のガイドラインに則った判定が望まれます。ASCO/CAP のガイドラインは2018年版が最新であり、乳癌診療ガイドラインにおいても2018年版 ver4（2020年8月web改訂）において、その使用を推奨しております。また現在、病理学会による乳癌胃癌 HER2 病理診断ガイドライン第2版の発行に向けて準備が進められており、そちらにはASCO/CAP2018 年版ガイドラインに準拠した検査指針が紹介されるとともに、より詳細な情報が記載されております。



最新の 2018 年版ガイドラインでは、HER2 の免疫染色において score 3+の判定基準は 2013 年版から変更されていません。一方で、score 2+については弱～中等度の全周性膜染色が 10%を超える場合とされ、2007 年版の定義に戻されました。これは 2013 年版の定義で曖昧であった「不完全な」と「強い完全な膜染色が認められる領域が浸潤巣の 10%以下の領域を占める場合」の記述がなくなったことによります。不完全な弱～中等度の染色性を示す症例は 1+に含まれることになり、過剰な ISH 検査が避けられることが期待されます。一方で、「強い完全な膜染色が認められる領域が浸潤巣の 10%以下を占める場合」や「中等度～強度の不完全な膜染色」を示す場合は 2+と判定することとされています。前者については、後期フォトサーベイで具体的に取り上げていますので、そちらを参照してください。後者については、浸潤性微小乳頭癌症例などで観察されることがあります。

## D) 染色組織像（各企業染色）

ER\_1 Leica



ER\_1 Agilent



ER\_1 Nichirei SP1



ER\_1 Nichirei 1D5



ER\_1 Roche / Ventana



ER\_2 Leica



ER\_2 Agilent



ER\_2 Nichirei SP1



ER\_2 Nichirei 1D5

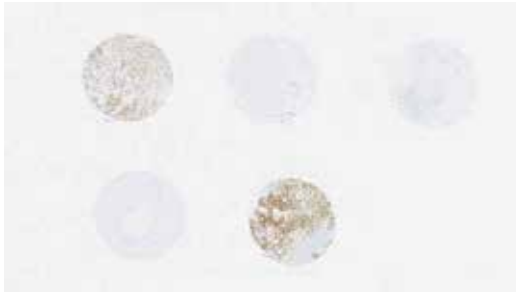


ER\_2 Roche / Ventana





ER\_3 Leica



ER\_3 Agilent



ER\_3 Nichirei SP1



ER\_3 Nichirei 1D5



ER\_3 Roche / Ventana



HER2 Leica



HER2 Agilent



HER2 Nichirei Mono



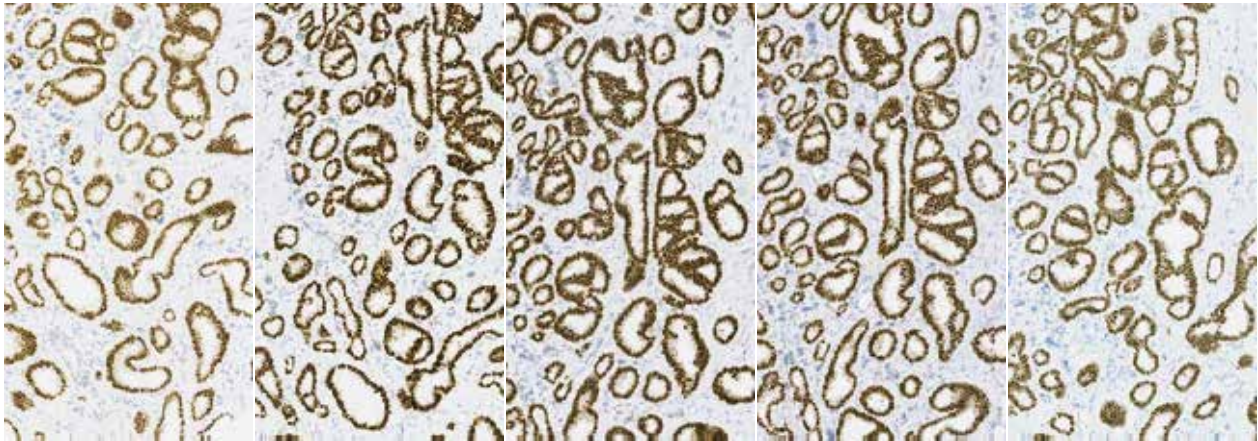
HER2 Nichirei Poly



HER2 Roche / Ventana



## ER\_1 core 1



Leica

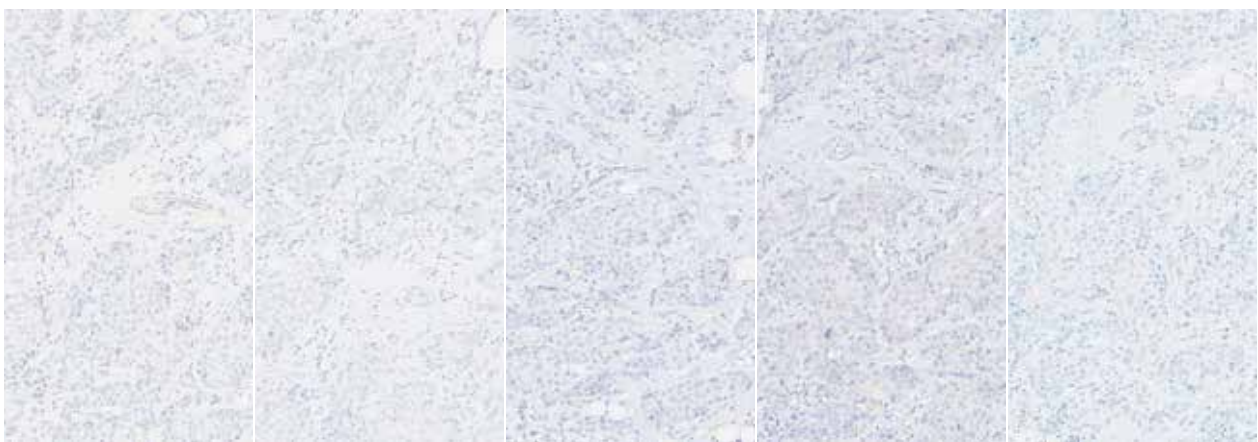
Agilent

Nichirei SP1

Nichirei 1D5

Roche / Ventana

## ER\_1 core 2



Leica

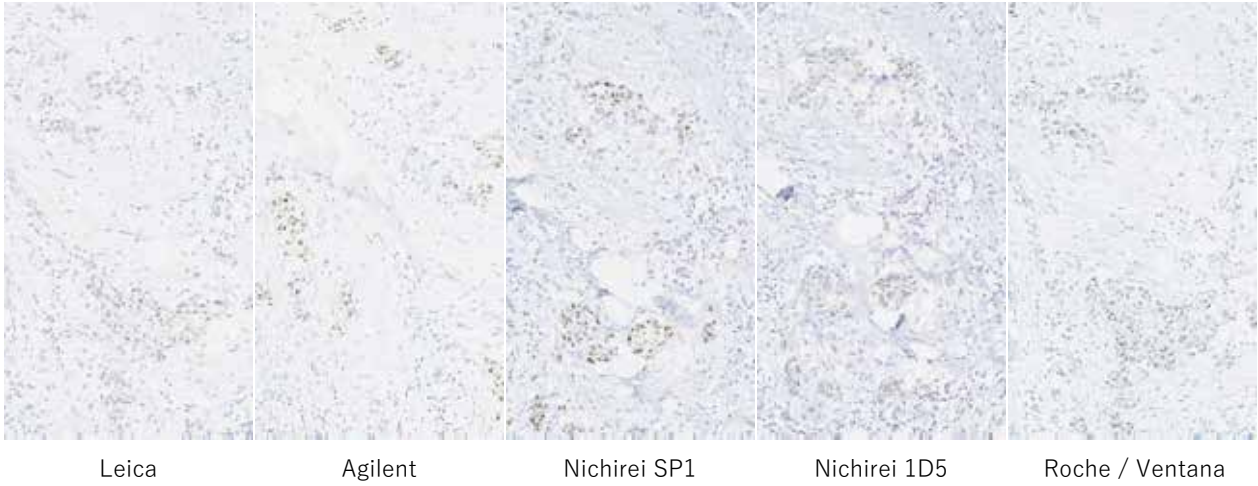
Agilent

Nichirei SP1

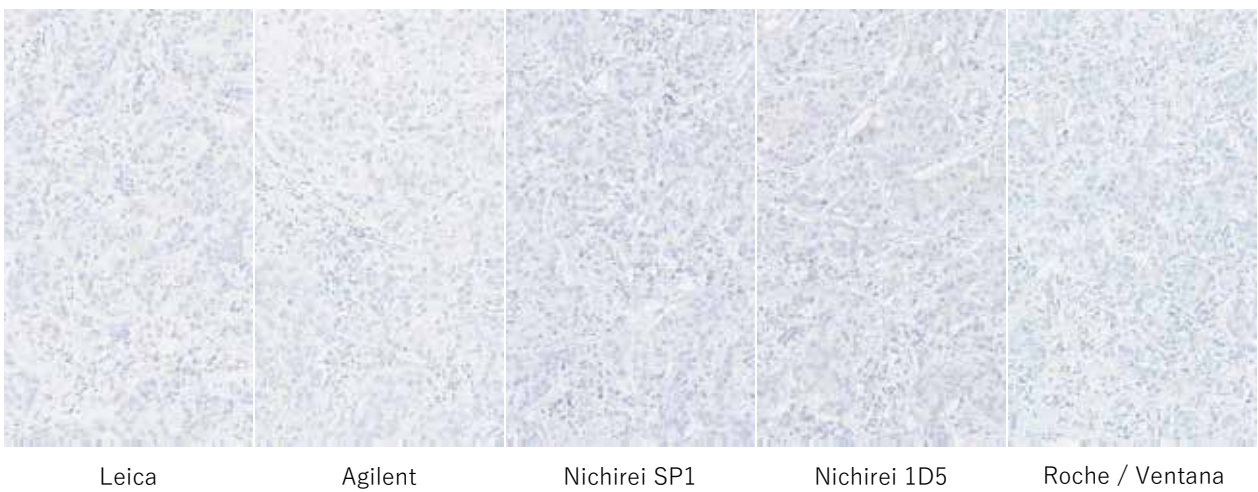
Nichirei 1D5

Roche / Ventana

## ER\_1 core 3

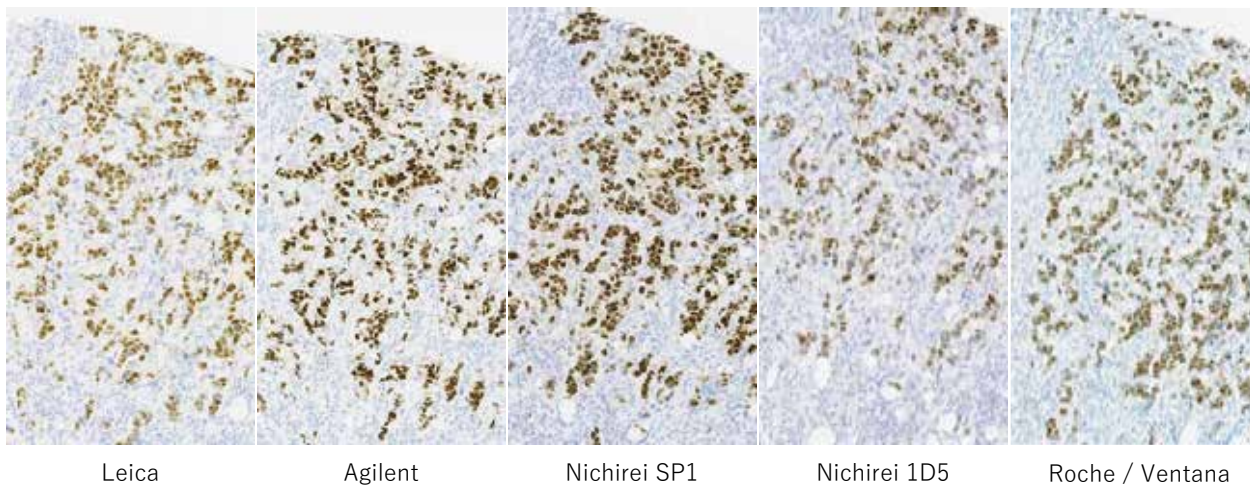


## ER\_1 core 4

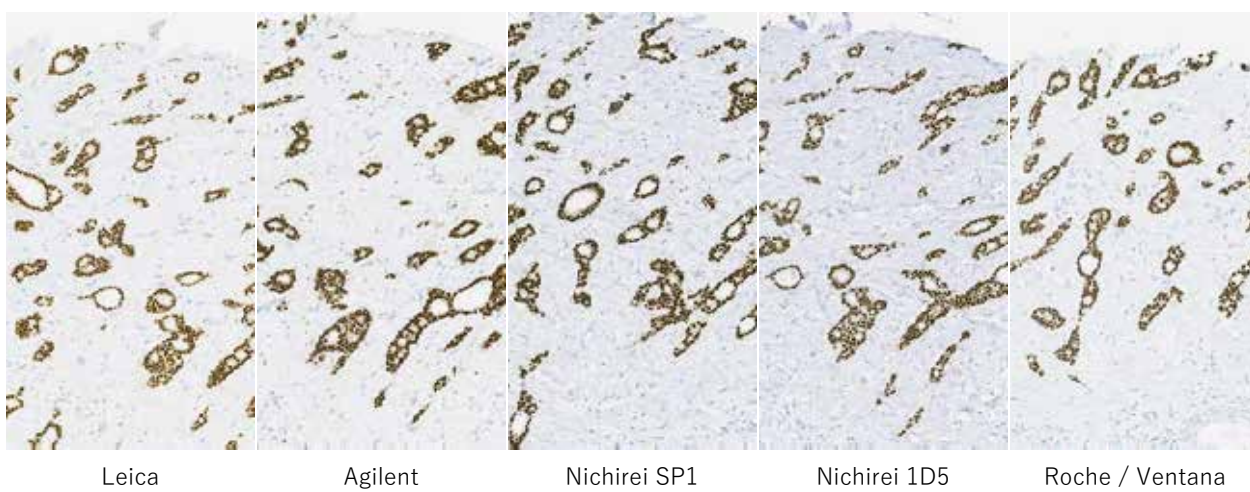




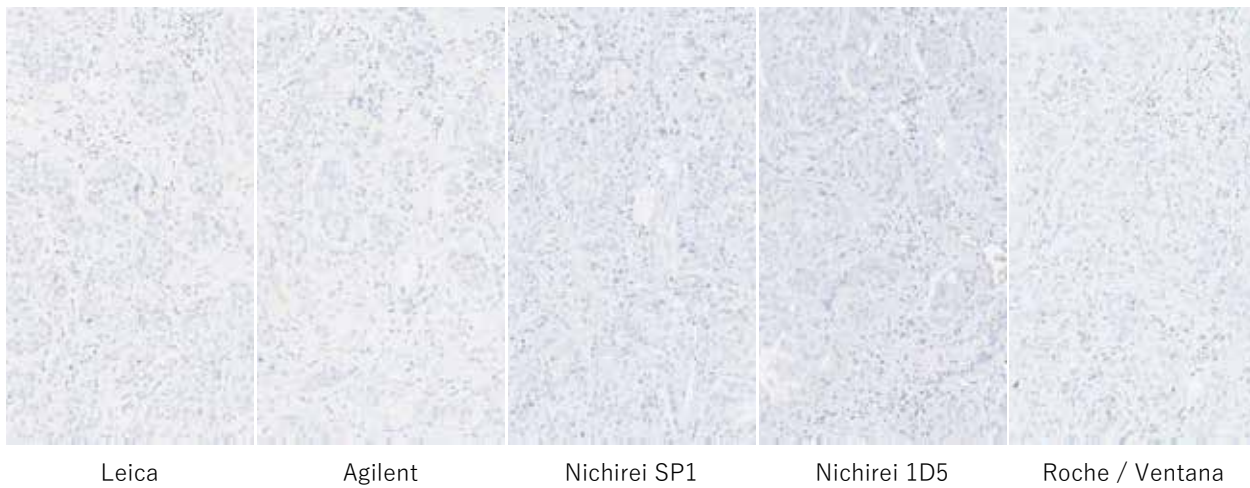
## ER\_1 core 5



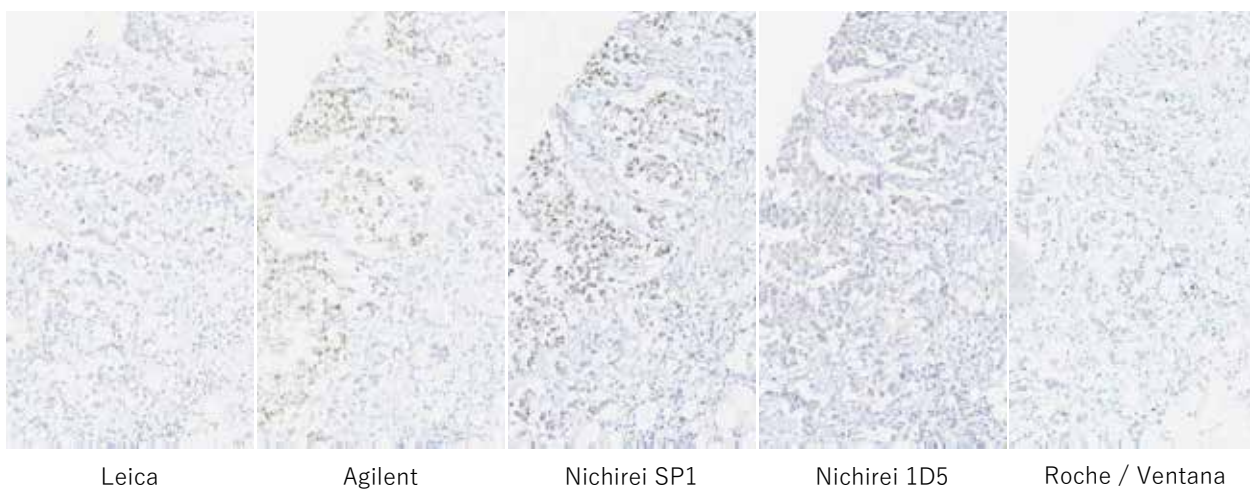
## ER\_2 core 1



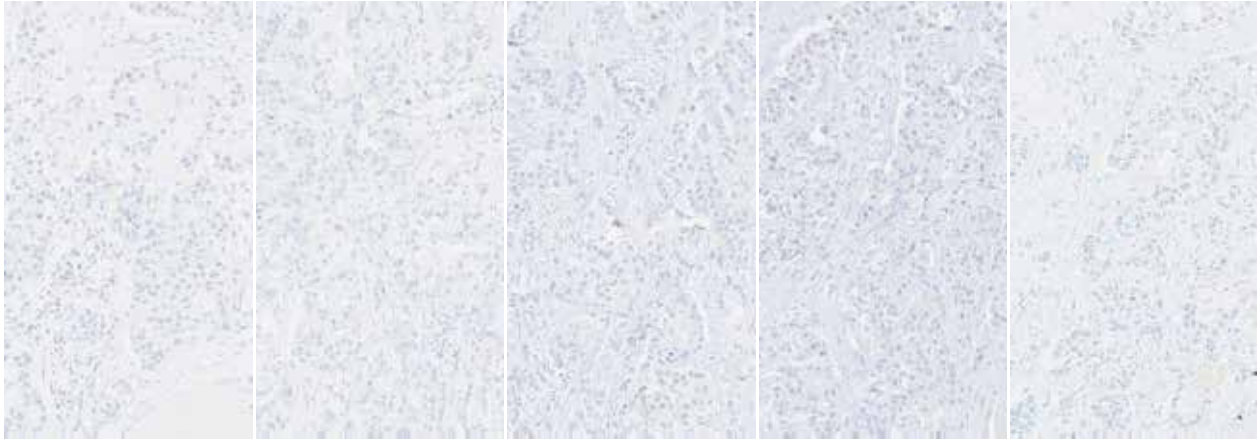
## ER\_2 core 2



## ER\_2 core 3



## ER\_2 core 4



Leica

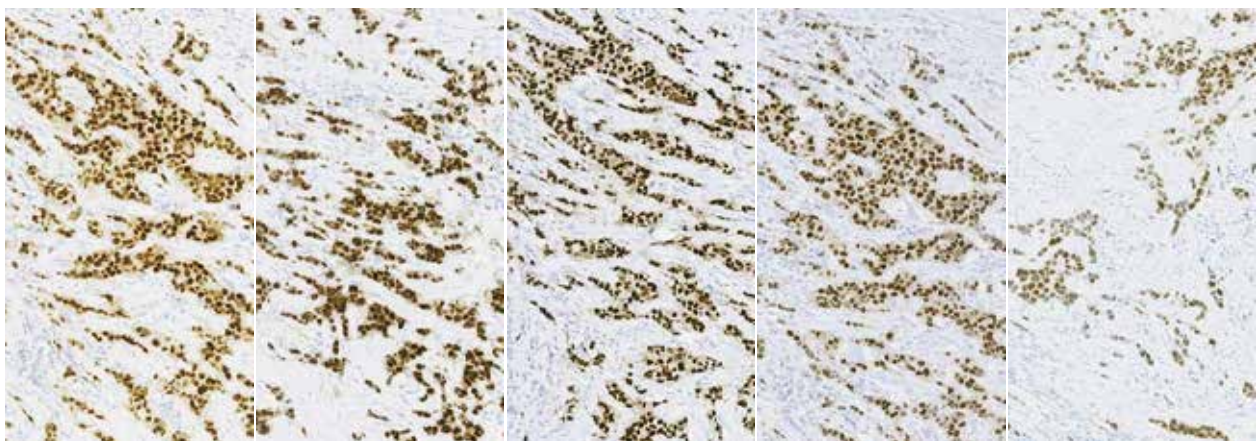
Agilent

Nichirei SP1

Nichirei 1D5

Roche / Ventana

## ER\_2 core 5



Leica

Agilent

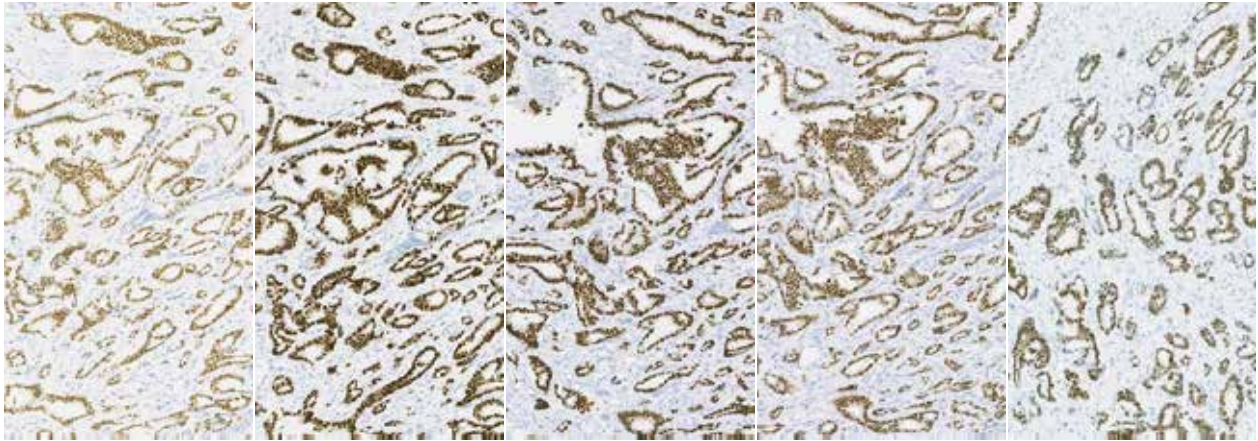
Nichirei SP1

Nichirei 1D5

Roche / Ventana



## ER\_3 core 1



Leica

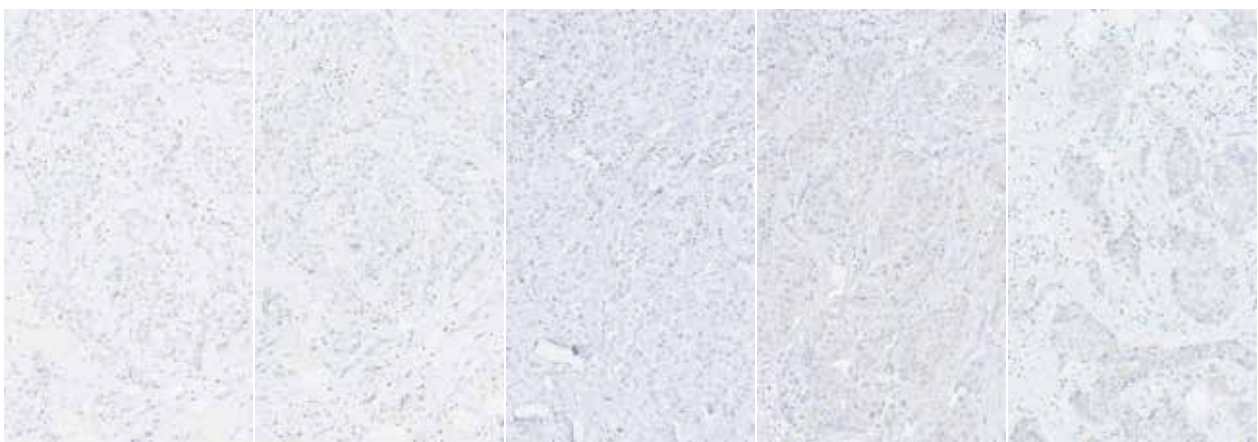
Agilent

Nichirei SP1

Nichirei 1D5

Roche / Ventana

## ER\_3 core 2



Leica

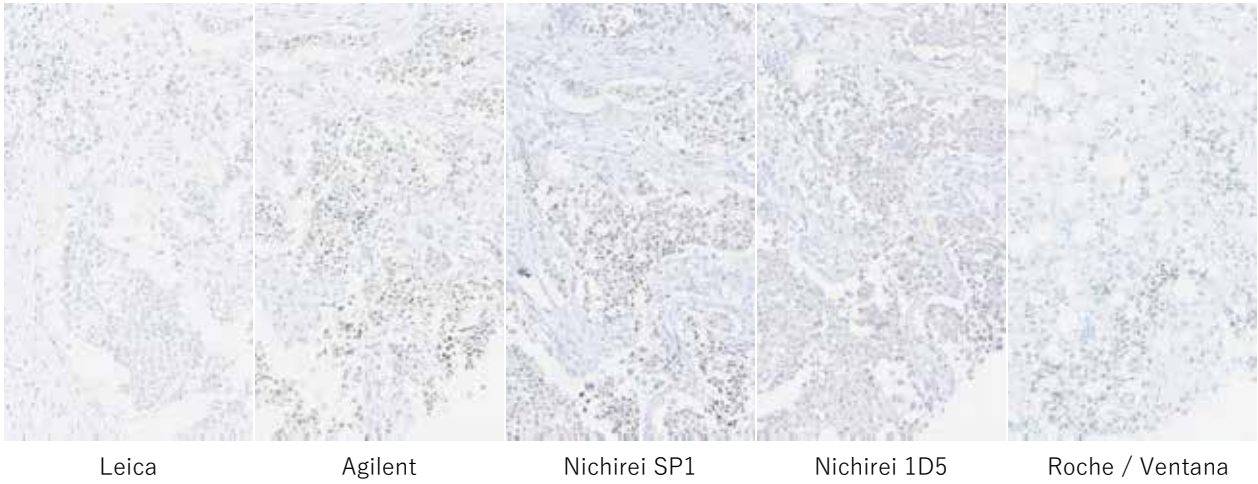
Agilent

Nichirei SP1

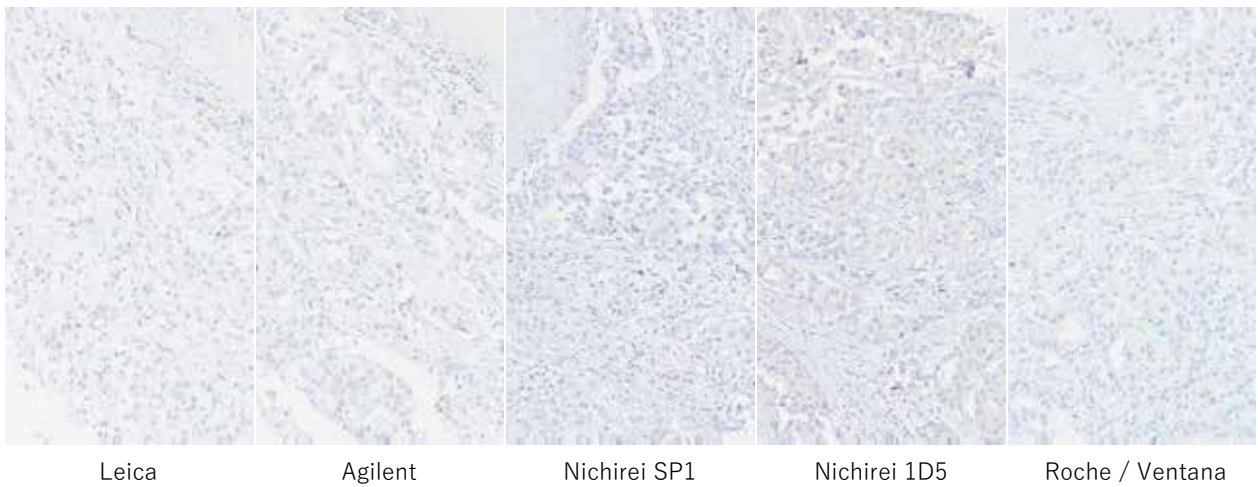
Nichirei 1D5

Roche / Ventana

## ER\_3 core 3

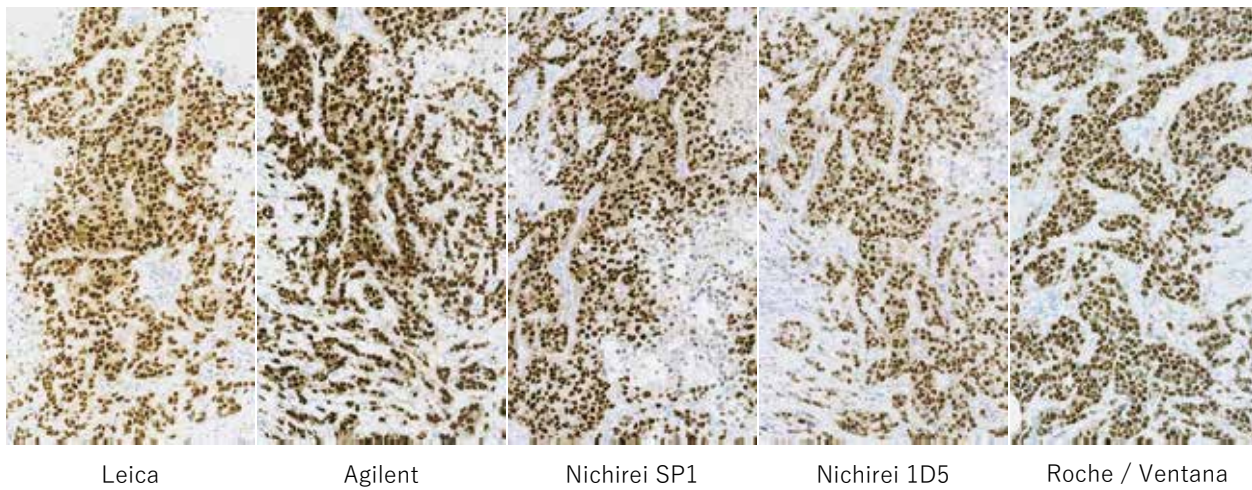


## ER\_3 core 4

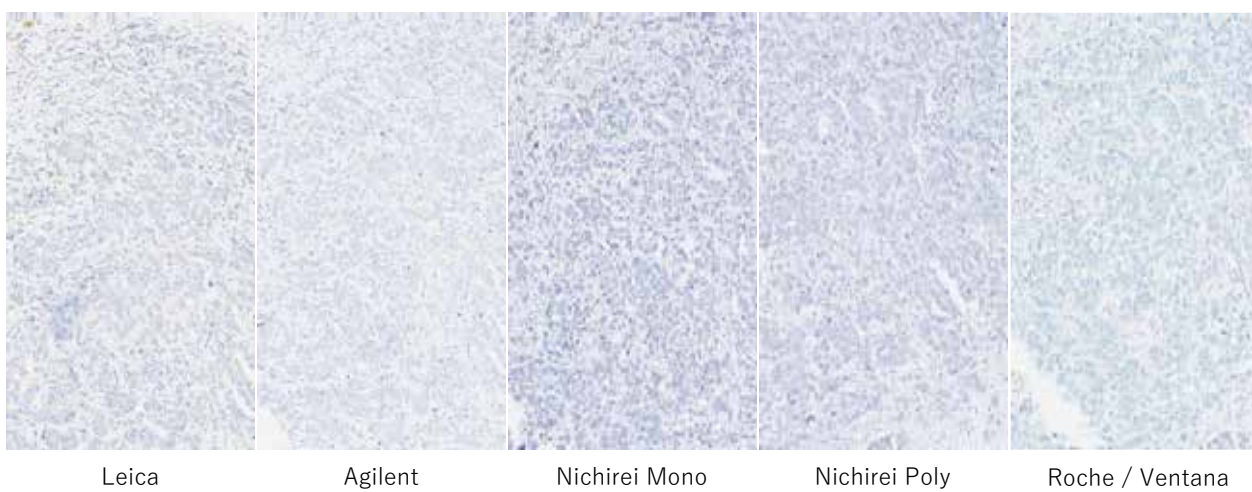




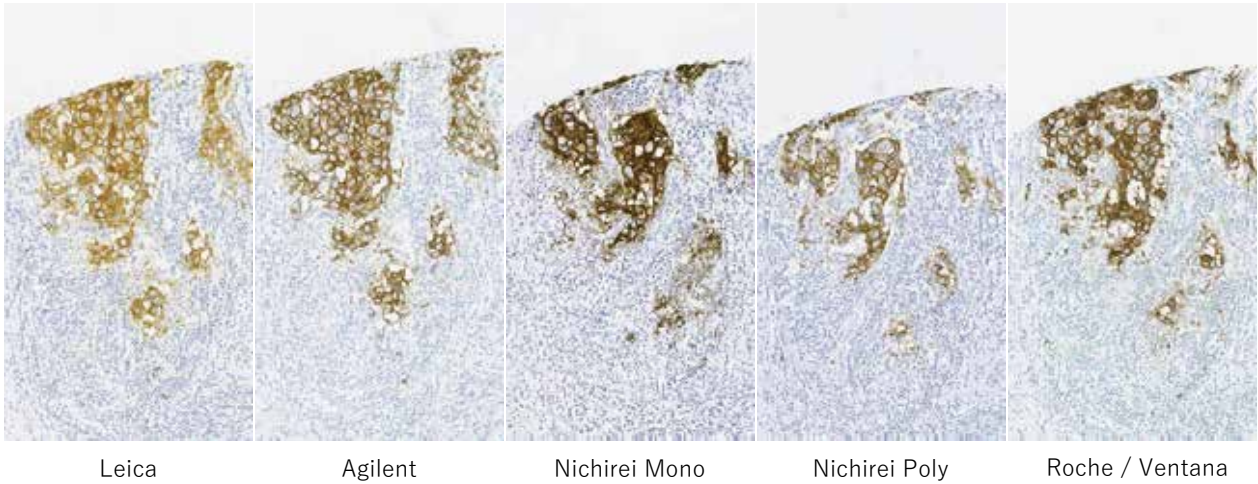
## ER\_3 core 5



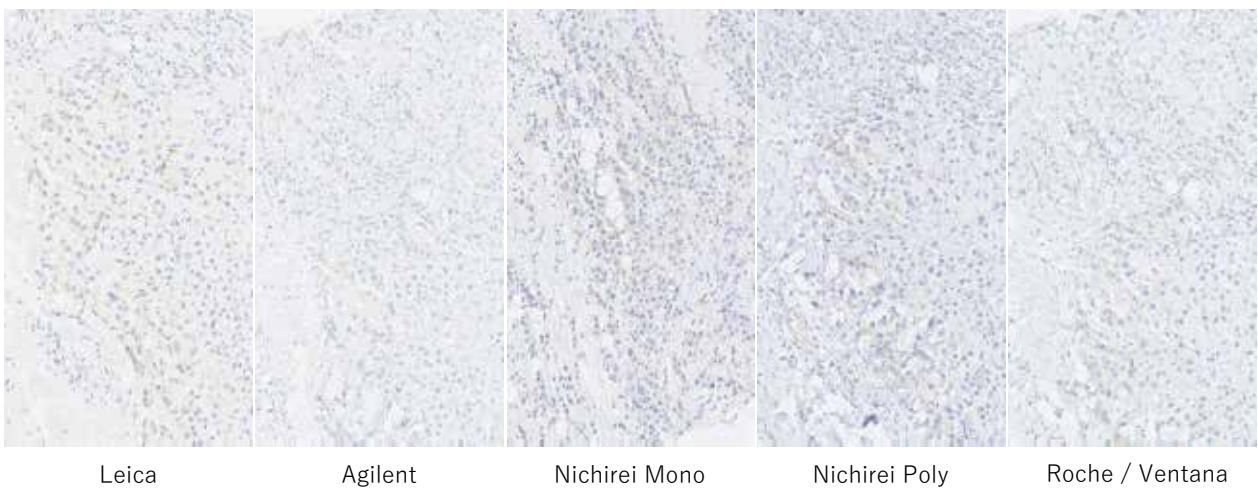
## HER2\_2 core 1



## HER2\_2 core 2

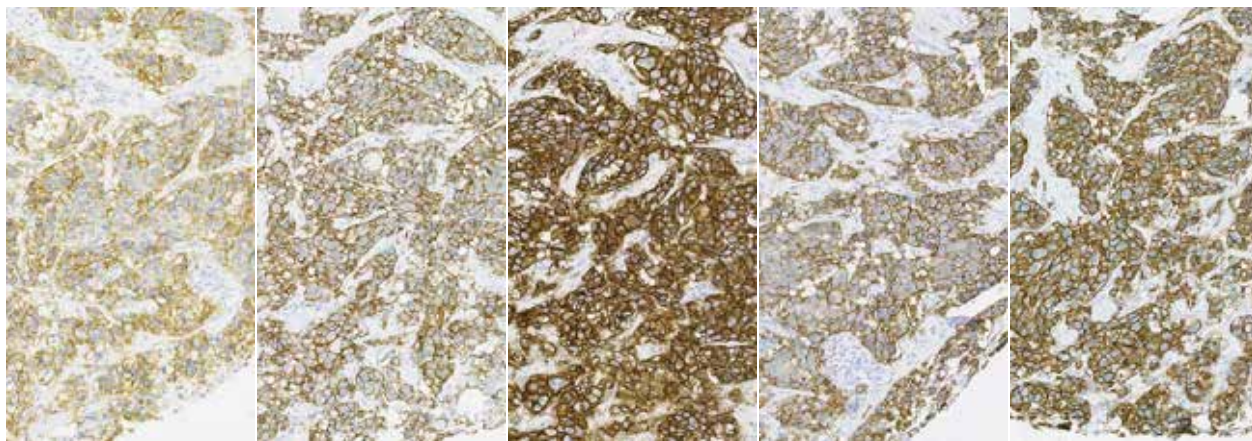


## HER2\_2 core 3





## HER2\_2 core 4



Leica

Agilent

Nichirei Mono

Nichirei Poly

Roche / Ventana

## HER2\_2 core 5



Leica

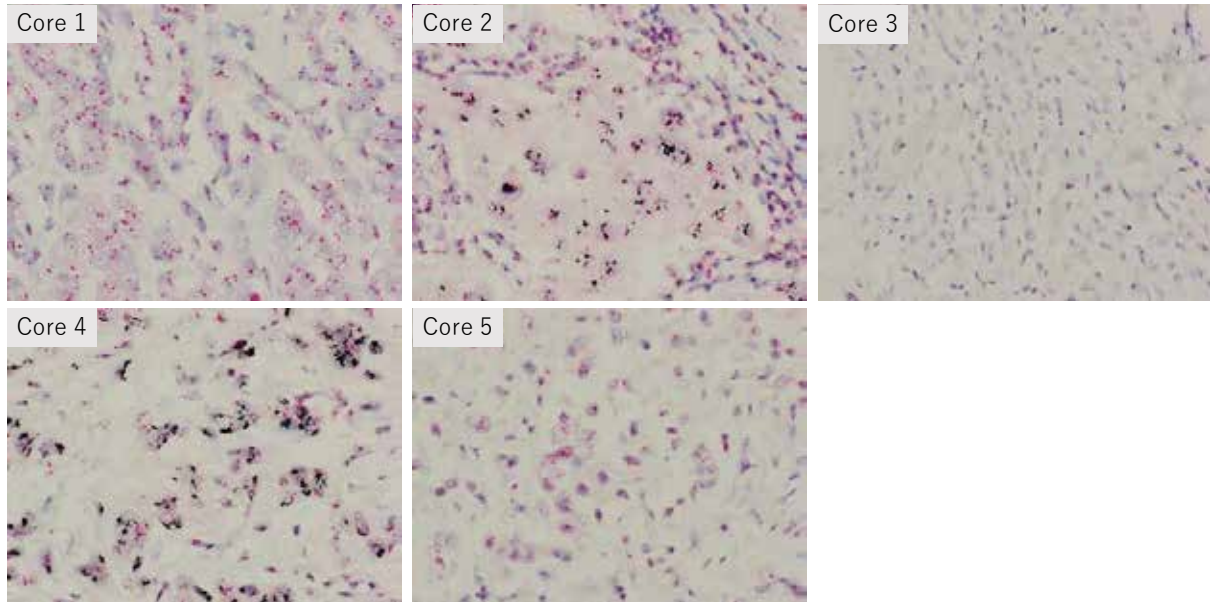
Agilent

Nichirei Mono

Nichirei Poly

Roche / Ventana

## *HER2* DISH





## 2019 年度後期フォトサーベイ（乳癌 ER, HER2）

### A）後期サーベイの精度管理概要

2019 年度後期フォトサーベイの参加施設数は 343 施設にのぼり、これまでに実施された JPQAS の後期精度管理調査で最多となっております。

#### 【参加募集】

当機構ホームページに案内を掲載するほか、前回調査参加施設および日本病理学会の認定・登録施設を中心に書面で案内を送付しました。

#### 【調査方法】

1. 事務局による ER, HER2 の免疫組織化学的染色と、スライドスキャナによるバーチャルスライド化、およびホームページ上へのアップロード

ER, HER2 について、様々な染色度合いを示す 5 枚のスライドを選択し、対応する HE スライドとともにスライドスキャナ（浜松ホトニクス社）による取り込みを行いました。取り込まれたバーチャルスライドのデータを、ホームページ上の後期フォトサーベイ用フォルダにアップロードしました。なお ER, HER2 はいずれも前期サーベイで最も施設導入頻度の高かった Ventana 社の抗体を用いました。

2. 参加施設による判定評価（施設判定）

当機構より判定記入用紙および判定方法等を記載した案内を参加希望施設に郵送し、JPQAS ホームページからもダウンロードできるように案内しました。各施設でホームページにアクセスしたうえで、それぞれの抗体について、スライドごとに評価して頂きました。この参加施設の自己評価は「施設判定」と位置付けました。判定記入用紙を当機構事務局に返送（メール、または郵送）して頂きました。

3. 当機構による評価（中央判定）

当機構による評価は、日本病理学会の精度管理委員会委員等の見識ある病理医と、日本臨床衛生検査技師会の精度管理や標準化に携わる認定病理検査技師によって構成される外部精度評価委員会によって確認された値を採用しました。

腫瘍細胞の ER, HER2 判定結果を対象として、2 つの判定値（施設判定、中央判定）か

ら算出した「判定評価点数」の「合計点数」により決定しています。

#### 判定値

○施設判定：参加施設がバーチャルスライド標本を評価した値

○中央判定：当機構がバーチャルスライド標本を評価した値

#### 評価点数

○判定評価点数（絶対値） | 判定評価点数 | = 施設判定 - 中央判定

#### ① ER の免疫染色について

##### ・症例の選択

バーチャルスライドを用いたフォトサーベイによる染色評価の利点を生かすため、前期サーベイとは異なり、**whole slide** のバーチャルスライドを採用しました。症例の選択にあたっては、まず確実な陽性例と陰性例を 5 症例中 3 例（症例 1、2、3）採用しました。また各施設間の判定の傾向が分かることを意図して、中～弱陽性の腫瘍細胞比率の判定が問題となる症例（症例 4）や、ER 陽性の間質細胞・正常乳管上皮の混在によって判定が難しくなる症例（症例 5）を加えました。

免疫染色は、前期染色サーベイにおいて最も多くの施設で採用されていた **Ventana** 社の抗体を用いました。判定は **Allred score** および **J-score** での記載をお願いし、最終的な判定評価には **Allred score** を用いました。

##### ・染色判定の実際

腫瘍細胞がびまん性強陽性（症例 1、症例 3）、あるいは陰性（症例 2）においては、大半の施設が中央判定と一致するか、あるいは少ない差分となりました。

症例 4 では **TS** が 1 から 5 の間に分散し、また **IS** も 1 と 2 に大きく分かれました。本症例の中央判定は **PS4**（陽性細胞の比率は 1/3 を超え、1/2 は超えない程度）、**IS2**（中等度陽性が優位で、弱陽性もそれに迫る）、**TS6** です。一方で、参加施設の判定の最頻値は **TS5** であり、**PS** を 3 とする施設や、**IS** を 1 とする施設が多くみられました。少なくとも本症例は 10%以上の腫瘍細胞に ER 陽性像がみられることから、**TS2**（あるいは **J-score 2**）と判定することは避ける必要があります。

症例 5 では、個細胞性に浸潤する腫瘍細胞が主体であり、判定が難しいものの、腫瘍細胞の陽性率は 10%未満（**TS2**）、弱陽性（**IS1**）、**TS3** として出題しました。施設判定では、**PS** が 0 から 4 の間に分散し、また **IS** は 0 から 3 まで分散しました。参加施設の最頻値は **TS4** であり、その要因は **IS** を 2 とした施設が多かったことです。腫瘍細胞における染色の他、間質細胞や正常乳管上皮に中等度相当の陽性像がみられたことも本結果に寄与しているものと考えられます。

## ② HER2 の免疫染色について

### ・症例の選択

バーチャルスライドを用いたフォトサーベイによる染色評価の利点を生かすため、前期サーベイとは異なり、**whole slide** のバーチャルスライドを採用しました。症例の選択にあたっては、まず確実な陽性例（Score 3+, 症例 1）と陰性例（Score 0, 症例 4）を採用しました。Score 1+と 0, または 2+との鑑別が必要な例（症例 2）、2+と 3+との鑑別を要する例（症例 3、5）については、TMA を用いた染色サーベイでは出題が難しいため、後期サーベイにおいて採用しました。

免疫染色は、前期染色サーベイにおいて最も多くの施設で採用されていた **Ventana** 社の抗体を用いました。判定については **ASCO/CAP2018** の判定基準に則った記載をお願いしました。

### ・染色判定の実際

腫瘍細胞がびまん性強陽性例（症例 1）、あるいは陰性例（症例 4）においては、ほぼ全ての施設が中央判定と一致するか、あるいは少ない差分となりました。

Score 1+と 0, または 2+との鑑別が必要な例（score 1+が出題者解答）として出題した症例 2 では、score 1+と判定した施設が最も多く 76.9%を占め、score 0 が 11.4%、score 2+ が 11.7%でした。バーチャルスライドの判定では、顕微鏡による判定よりも若干強めに判定される場合があります、score 2+と判定された原因の可能性があります。

Score 2+と 3+との鑑別を要する例として出題した症例 3（score 2+が出題者解答）では、65.8%の施設が score 2+と判定し最多でした。また 33.9%の施設が score 3、0.3%の施設が score 2.5+と判定しており、すべての施設が score 2+以上と判定しておりました。本症例では、10%を超えた多くの腫瘍細胞に中等度以上の膜染色が認められますが、強い全周性の膜染色は全体の 10%を超えていません。このような場合、**ASCO/CAP2018** 年版の **HER2** 検査ガイドラインでは、score 2+と判定する必要があります。今回のサーベイでは、この強い全周性膜染色の割合をどう判定するかで、判定結果が分かれたものと考えられます。

Score 2+と 3+との鑑別を要する症例として出題した症例 5（score 2+が出題者解答）では、79.5%の施設が score 2+と判定し、8.5%が score 0、10.5%が score 1+、0.3%が score 1.5、4 施設が score 3+と判定しました。本症例では、強い全周性の膜染色を示す腫瘍細胞が、全体の 10%以下の領域にみられます。**ASCO/CAP2018** 年版 **HER2** 検査ガイドラインでは、score 2+と判定することが期待されます。**HER2** 蛋白の発現にしばしば不均一性が見られることが知られていますが、本症例のように 10%未満であっても強い膜染色像がある場合は、score 2+と判定し、ISH 法による遺伝子増幅の確認が必要です。なお本症例は **DISH** 法により、**HER2** 遺伝子増幅が確認されております。Score 0 または 1+と判定された施設におかれましては、今一度、**HER2** 検査のアルゴリズムのご確認をお願いいたします。

特定非営利活動法人日本病理精度保証機構  
2019年度外部精度評価  
後期フォトサーベイ 回答用紙

施設番号: \_\_\_\_\_ ※未記入で構いません

施設名: \_\_\_\_\_

【 問題 バーチャルスライドの判定 】  
下記、ナノズーマーをご覧頂き、それぞれのフォルダ毎にご回答ください。  
URL: <http://www.nanozoomer.jp/> ID: J PQAS パスワード: NANO

ER、HER2の免疫組織化学染色は、前期染色サーベイで最も使用頻度の高かったVentanaのクローンを使用しております。  
使用クローン名 ER: SP1 / HER2: 4B5  
なお、ERはJ scoreとAllred scoreで、HER2はASCO/CAP2018の基準に従って記載してください。  
詳細は当機構HPの後期フォトサーベイご案内に添付の「説明用紙」をご参照ください。

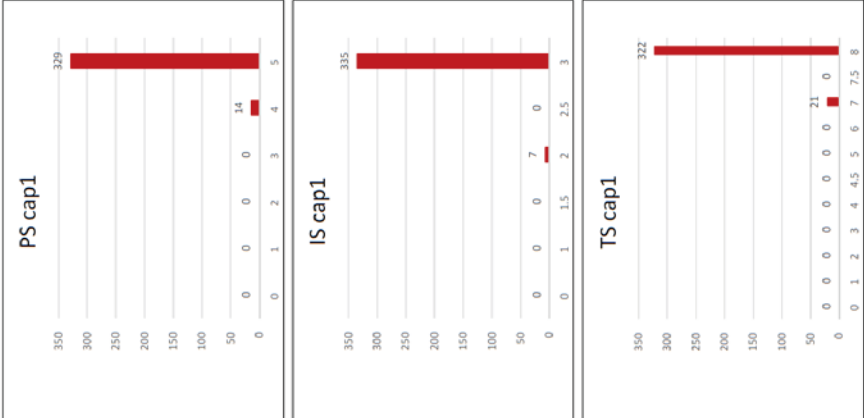
|                                                | ER フォルダ名 |      |      |      |      |
|------------------------------------------------|----------|------|------|------|------|
|                                                | ER_1     | ER_2 | ER_3 | ER_4 | ER_5 |
| 判定 J score<br>(0, 1, 2, 3a, 3b)                |          |      |      |      |      |
| 判定 Allred score PS<br>(0, 1, 2, 3, 4, 5)       |          |      |      |      |      |
| 判定 Allred score IS<br>(0, 1, 2, 3)             |          |      |      |      |      |
| 判定 Allred score TS<br>(0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) |          |      |      |      |      |

| HER2 フォルダ名            |        |        |        |        |        |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                       | HER2_1 | HER2_2 | HER2_3 | HER2_4 | HER2_5 |
| 判定<br>(0, 1+, 2+, 3+) |        |        |        |        |        |

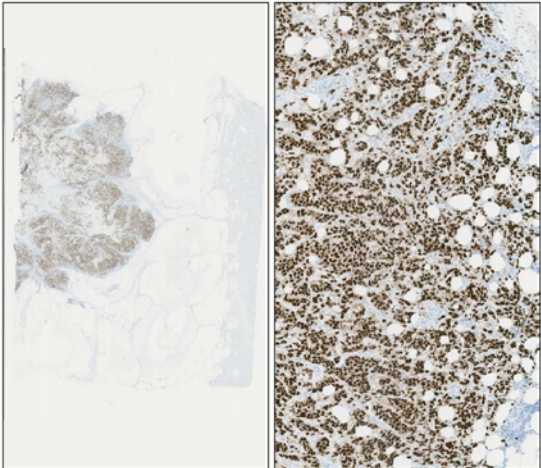
# 出題スライド

## ER\_1

ER\_1 施設評価 分布



ER\_1 スライド解説

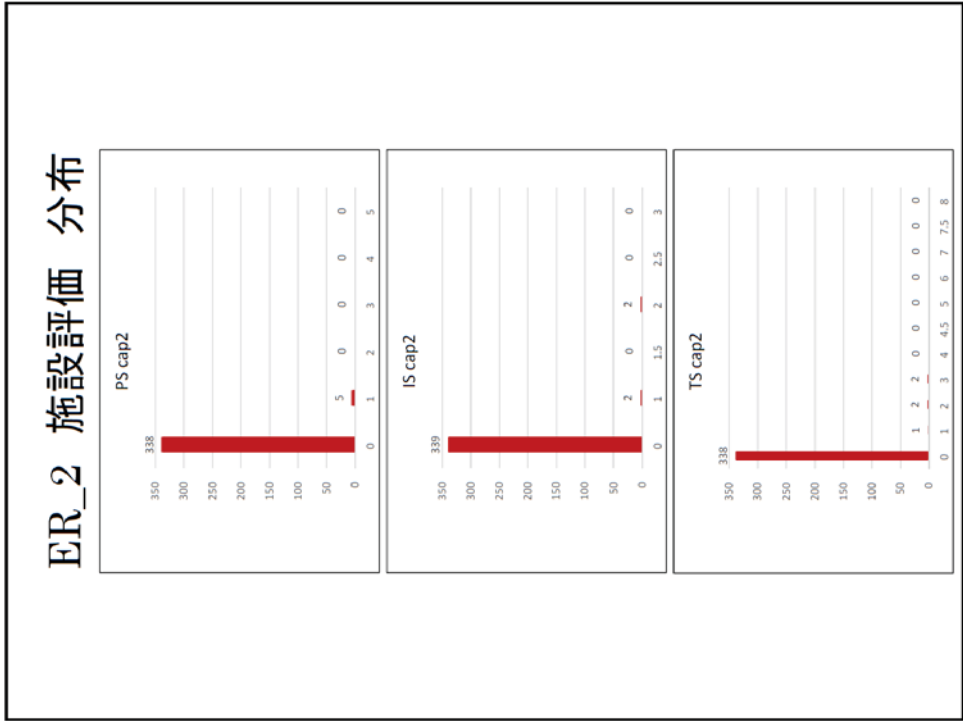


- ・腫瘍のほぼ全体に、強い核陽性像が認められる。PS5, IS3, TS8 に相当する。
- ・322施設 (93.9%) がTS8と判定し、残りの21施設 (6.1%) がTS7と判定した。



# 出題スライド

## ER\_2



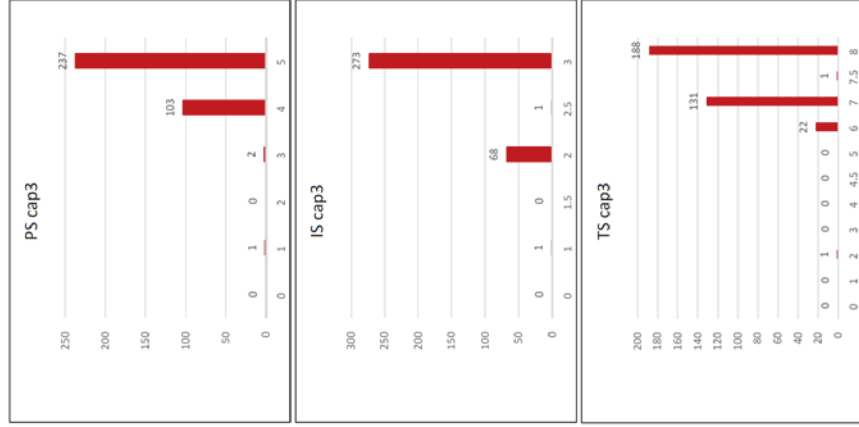
### ER\_2 スライド解説

- 腫瘍細胞にERの核陽性像はみられない。PS0, IS0, TS0に相当する。
- 338施設 (98.5%) がTS0と判定し、1施設 (0.3%) がTS1、2施設 (0.6%) がTS2、2施設 (0.6%) がTS3と判定した。

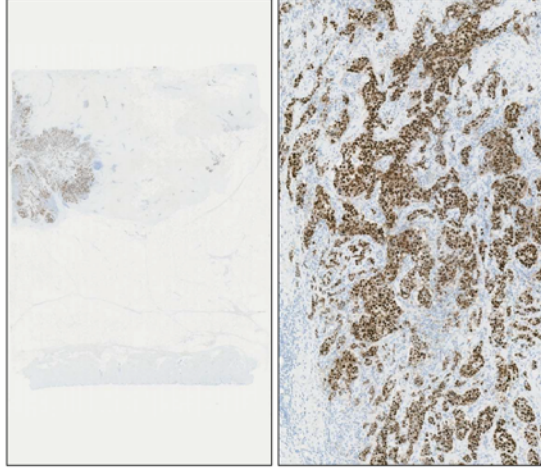
# 出題スライド

## ER\_3

ER\_3 施設評価 分布



ER\_3 スライド解説

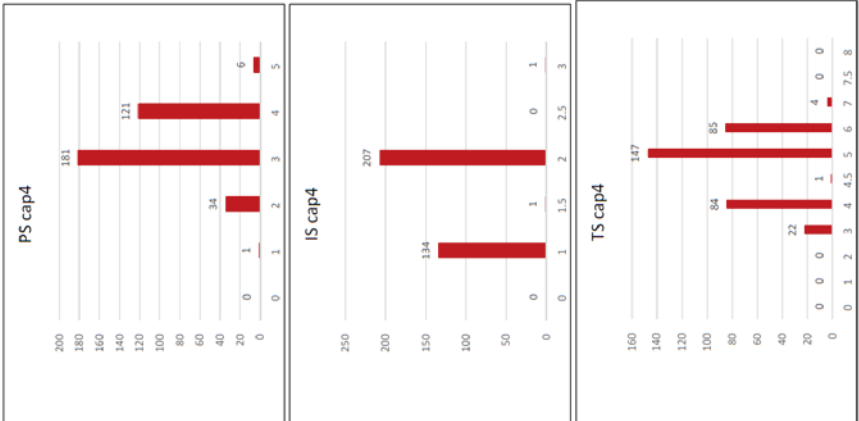


- ・腫瘍のほぼ全体に核陽性像が認められる。強い染色像が主体であり、中等度の染色像が混じる。PS5, IS3, TS8に相当する。
- ・188施設(54.8%)がTS8と判定し最多であった。1施設(0.3%)がTS7.5、131施設(38.2%)がTS7、22施設(6.4%)がTS6、1施設(0.3%)がTS2であった。

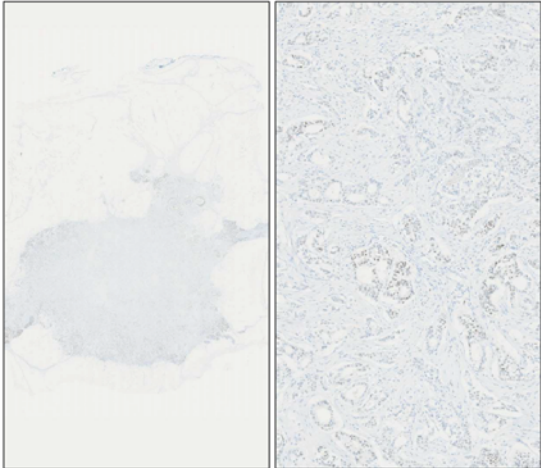
# 出題スライド

## ER\_4

ER\_4 施設評価 分布



ER\_4 スライド解説

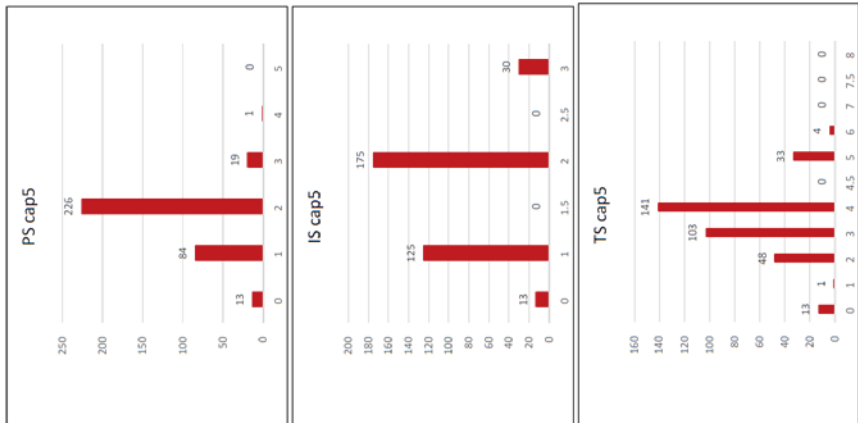


- 腫瘍細胞の半数程度に核陽性像がみられる。中等度の染色性が主体であるが、弱い染色性のもも多くみられる。PS4, IS2, TS6に相当する。
- 最頻値はTS5で、147施設(42.9%)が回答した。TS6は85施設(24.8%)であった。他にはTS4が84施設(24.5%)、TS3が22施設(6.4%)、TS7が4施設(1.2%)、TS4.5が1施設(0.3%)であった。

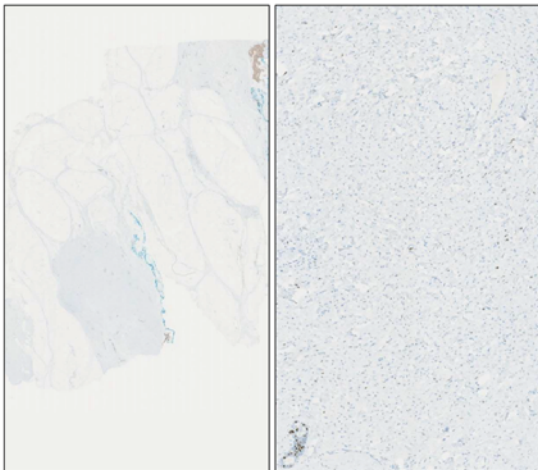
# 出題スライド

## ER\_5

ER\_5 施設評価 分布

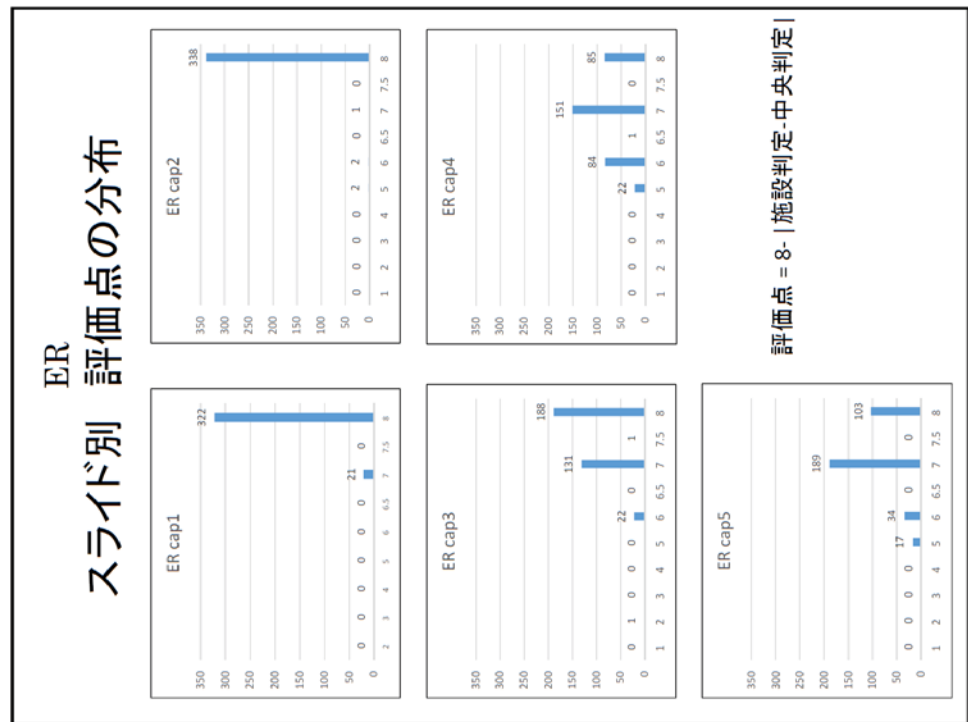
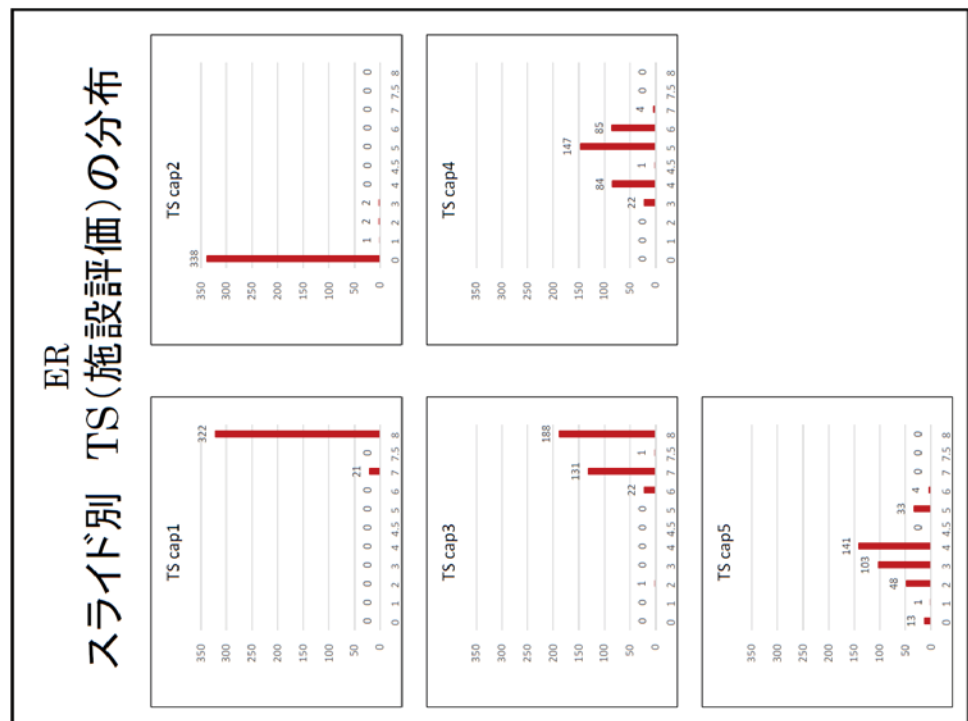


ER\_5 スライド解説



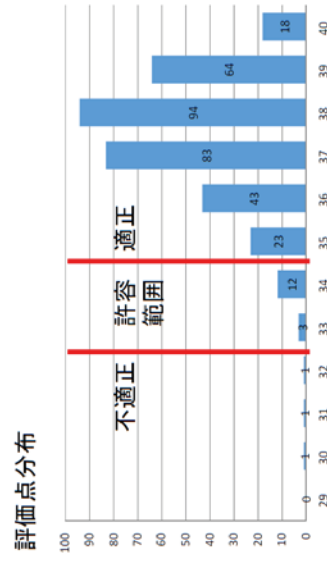
- 腫瘍細胞に弱い核染色がみられる。個細胞性に浸潤しており判定が難しいものの、陽性率は10%未満と判断する。PS2、IS1、TS3のスライドとして出題した。取り込まれた正常乳管上皮、あるいは間質細胞における陽性像もあり、施設回答がばらついた。
- 最頻値はTS4であり、141施設(41.1%)が回答した。TS3は103施設(30.0%)であった。他にはTS2が48施設(14.0%)、TS5が33施設(9.6%)、TS0が13施設(3.8%)、TS6が4施設(1.2%)、TS1が1施設(0.3%)であった。

# ER フォトサーベイ 評価点分布

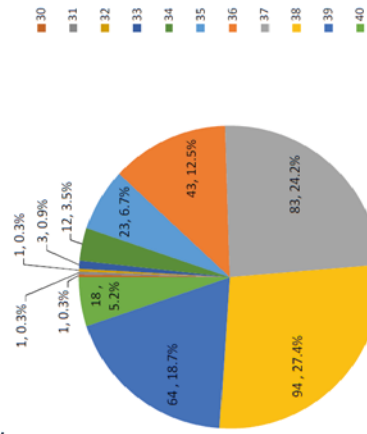


# ERフオートサイトサーベイ最終評価

ER 合計評価点



評価点割合



## ER 判定基準

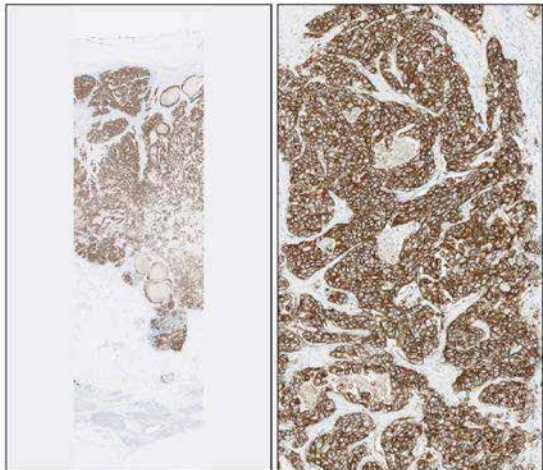
- 合計評価点35点以上が325施設 (94.8%)、33-34点が15施設 (4.4%)、32点以下が3施設 (1.2%)であった。
- 32点以下の施設は差分3が2つ以上あるか、あるいは差分2のスライドが4つあったため、不適正とした。
- 33-34点の施設では、不適正の施設ほどではないものの、差分の大きなスライドがある施設や、半数以上のコアで差分が生じ、合計点が低くなっており、許容範囲とした。
- 35点以上は適正とした。ただし差分3点のスライドが含まれる施設においては、判定基準の再確認が望まれる。
- 今回、スライド4, 5において、最頻値と出題者側の判定に差分1のずれがあり、合計点の最頻値は満点の40点とはなっていない。



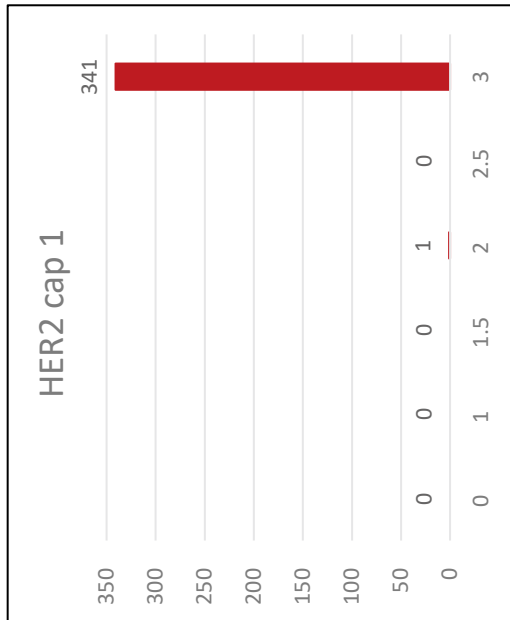
# 出題スライド

## HER2\_1

### HER2\_1 スライド解説

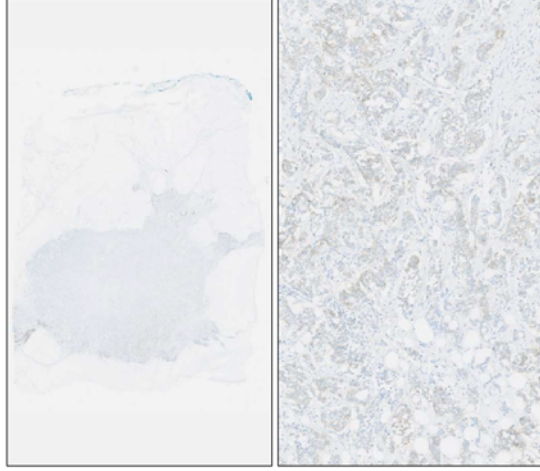


- ・浸潤巢の全体に強い全周性の膜染色が認められる。Score 3+に相当する。
- ・ほぼ全施設(341施設、99.7%)が score 3+と判定していた。1施設(0.3%)が score 2+であった。

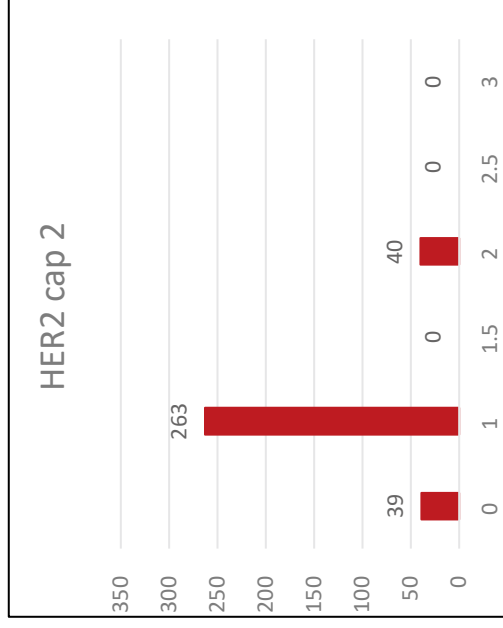


# 出題スライド HER2\_2

## HER2\_2 スライド解説



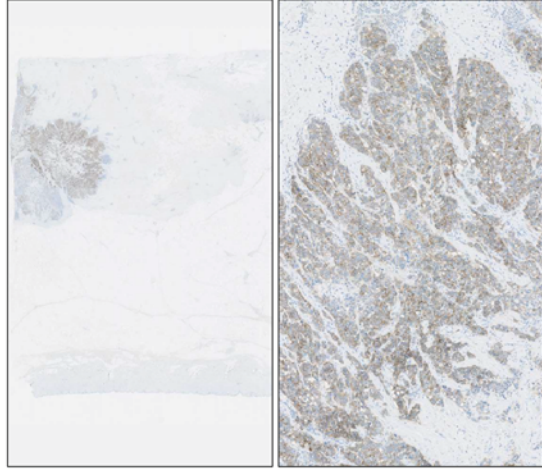
- ・浸潤巣において10%を超えて、かすかな／かろうじて認識できる不完全な膜染色がみられる。Score 1+に相当する。
- ・263施設 (76.9%) が score 1+と判定し、最多であった。39施設 (11.4%) が score 0、40施設 (11.7%) が score 2+と判定した。



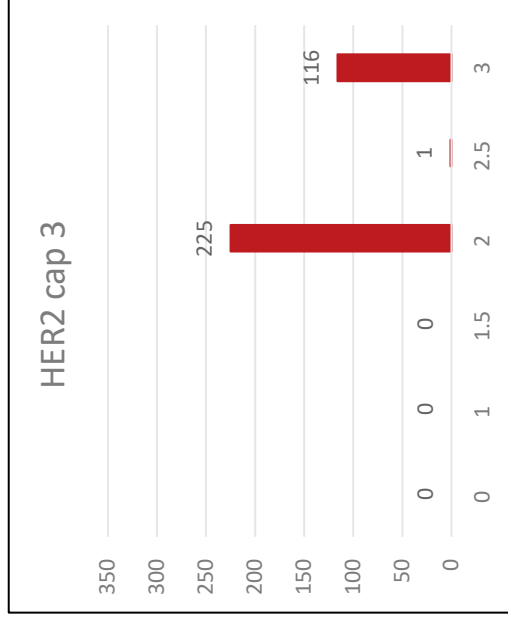
# 出題スライド

## HER2\_3

### HER2\_3 スライド解説

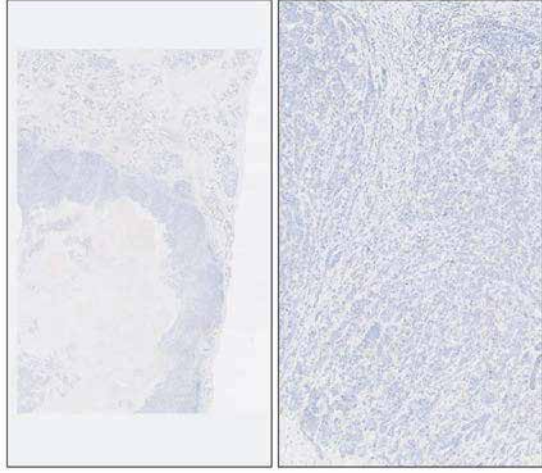


- ・浸潤巣において、10%を超える腫瘍細胞に、中等度主体の全周性膜染色が認められる。強い全周性の膜染色を示す腫瘍細胞も混在するが、腫瘍全体の10%を超えない。  
Score 2+に相当する。
- ・225施設 (65.8%) が score 2+と判定し最多であった。116施設 (33.9%) が score 3+、1施設 (0.3%) が score 2.5+と判定した。

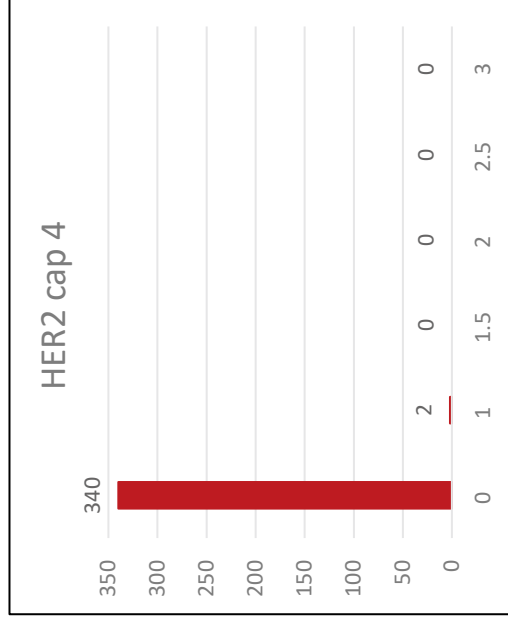


# 出題スライド HER2\_4

## HER2\_4 スライド解説



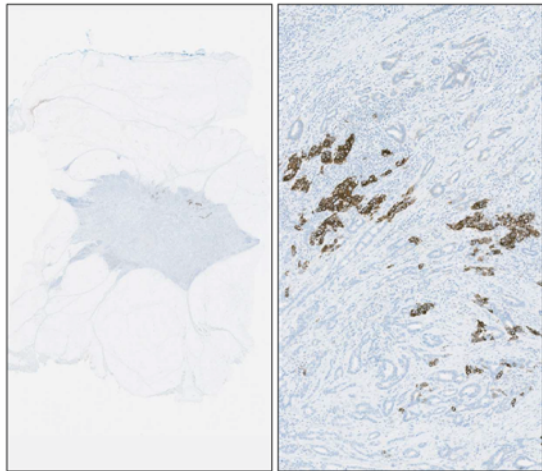
- ・浸潤巣において、腫瘍細胞に染色性がみられない。Score 0に相当する。
- ・340施設 (99.4%) が score 0と判定し最多であった。2施設 (0.6%) が score 1+と判定した。



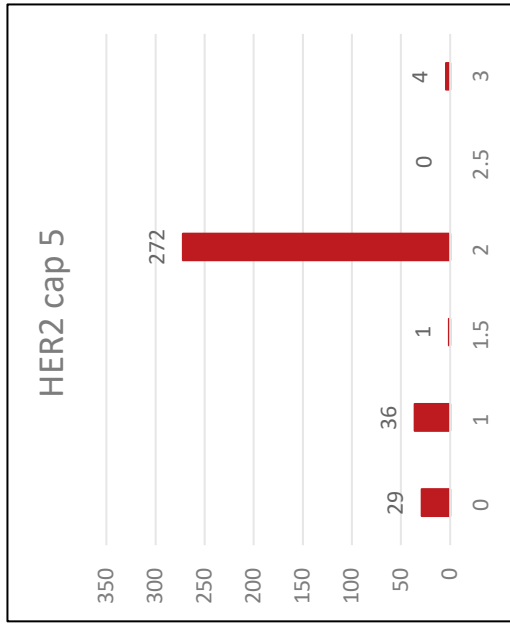
# 出題スライド

## HER2\_5

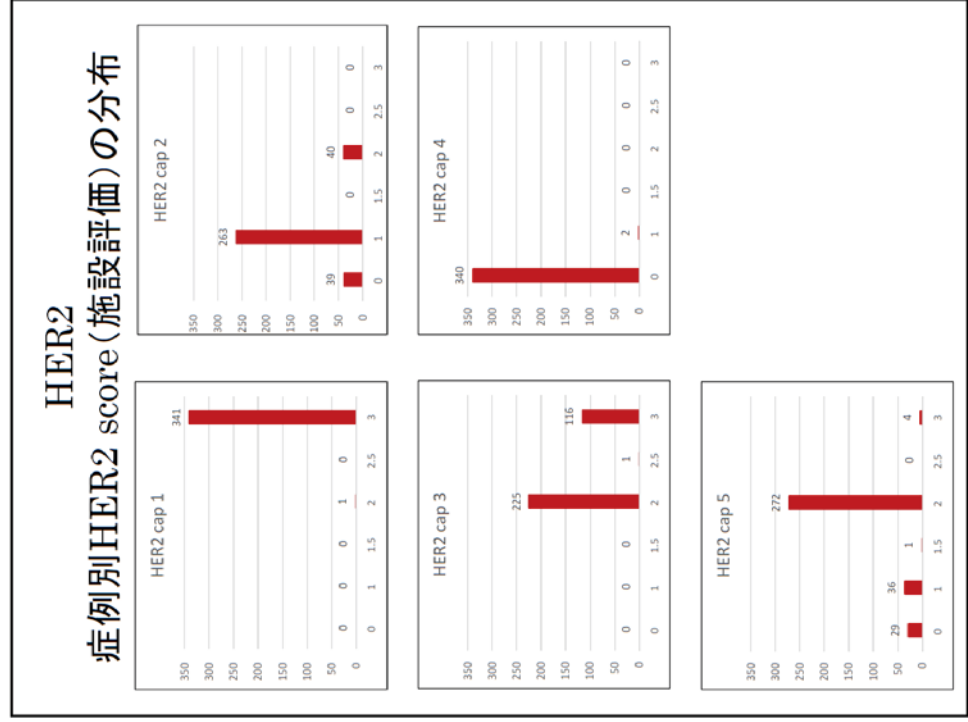
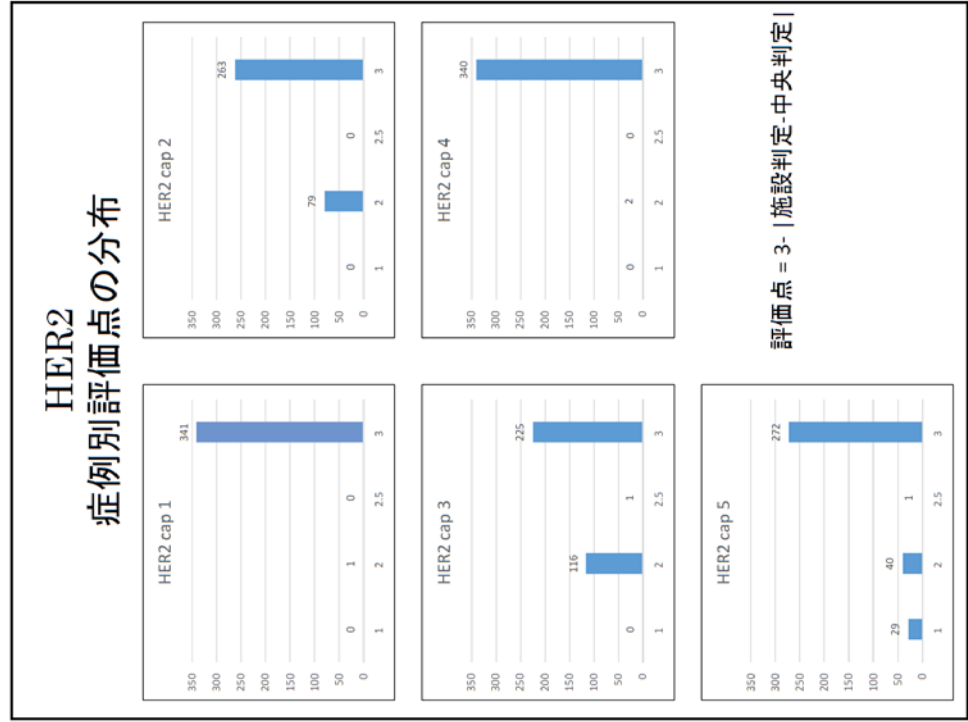
### HER2\_5 スライド解説



- ・浸潤巣において、強い完全な全周性の膜染色を示す腫瘍細胞が、全体の10%以下の領域にみられる。Score 2+に相当する。
- ・272施設(79.5%)が score 2+と判定し最多であった。29施設(8.5%)が score 0、36施設(10.5%)が score 1+、1施設(0.3%)が score 1.5、4施設(1.2%)が score 3+と判定した。



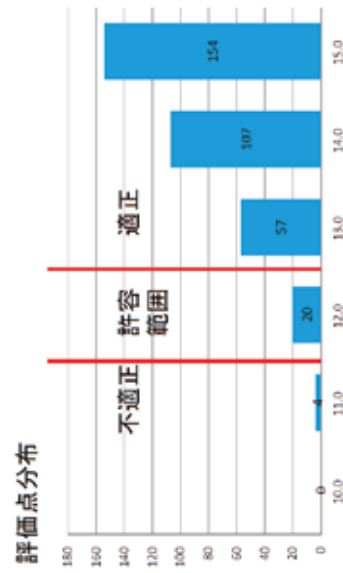
# HER2 フォトサーベイ 評価点分布



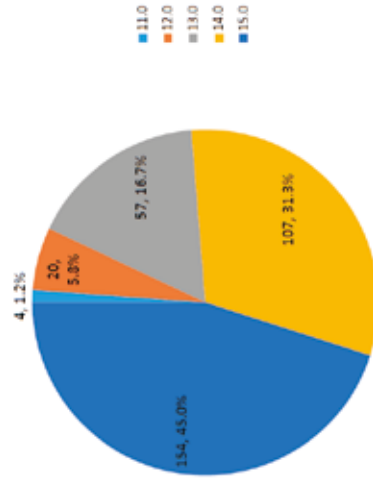


# HER2フォトサーベイ最終評価

HER2 合計評価点



評価点割合



## HER2 判定基準

- ・合計評価点13点以上が318施設(93.0%)、12点以上が20施設(5.8%)、11点以上が4施設(1.2%)であった。
- ・11点の施設はすべて、スライド5で差分2であり、かつ他の2つのスライドでも差分があった。望まれる判定との乖離があり、不適正とした。
- ・12点の施設では、大半はスライド5で差分2および他のスライド1枚で差分1の結果であり、残り3枚で差分1であった。過半のスライドで差分1、あるいは差分2と差分1が1スライドずつであり、許容範囲とした。
- ・13点以上は適正とした。ただし13点の施設の中には、スライド5で差分2の施設が含まれており、判定基準の再確認が望まれる。

## 謝辞

今回の前期・後期外部精度評価にご協力頂きました企業、団体の関係者の皆様に深謝申し上げます。(順不同)

- ・アジレント・テクノロジー株式会社
- ・ニチレイバイオサイエンス株式会社
- ・浜松ホトニクス株式会社
- ・ライカマイクロシステムズ株式会社
- ・ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
- ・一般社団法人 日本病理学会
- ・一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会
- ・国立研究開発法人 国立がん研究センター
- ・学校法人 日本医科大学
- ・学校法人 日本大学
- ・公益財団法人 がん研究会有明病院

### 企画・実施責任者

- ・国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 病理診断科 吉田 正行

### 協力者

- ・日本医科大学付属病院 病理診断科 坂谷 貴司

### 資料作成者

特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構 外部精度評価委員会

### お問い合わせ先

〒150-0032

東京都渋谷区鶯谷町 7-3-101

特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構

TEL:03-3496-6950 FAX:03-3496-2150

E-mail: info@jpqas.jp



