

# 固形癌 HER2 病理診断ガイドンス

## 第 2 版 補遺

2022 年 12 月 28 日

日本病理学会 病理診断ガイドライン委員会

固形癌 HER2 病理診断ガイドンス  
策定ワーキンググループ

## 固形癌 HER2 病理診断ガイダンス 第 2 版 補遺発出にあたって

日本病理学会は、胃癌・乳癌において HER2 検査を適切に行うため、「胃癌・乳癌 HER2 病理診断ガイドライン第 2 版策定ワーキンググループ（津田 均委員長）」が対応を進め、2021 年 4 月に『乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン』（第 2 版）を刊行した。胃癌・乳癌で体外診断用医薬品として承認されたキットにより HER2 検査を行った場合、同ガイドライン（第 2 版）の判定基準に基づき、抗 HER2 抗体薬投与の判定が行われている。

他方で、HER2 検査を取り巻く状況は、同ガイドライン（第 2 版）刊行後、急速に進展した。すなわち、2021 年 11 月に唾液腺癌の、2022 年 3 月には大腸癌の HER2 検査が、コンパニオン診断（CDx）として薬事承認・保険適用された。これら癌種においても、免疫組織化学ならびに *in situ* ハイブリダイゼーションが、日常的に実施されるようになった。これに伴い、複数の CDx 承認検査キットそれぞれの添付文書に記載された基準に基づいて判定を行うとの、煩雑な状況が出来している。

各キットの添付文書の記載を正確に把握する負担を軽減し、唾液腺癌・大腸癌の HER2 病理診断を適切に実施できるようにするため、日本病理学会においては「固形癌 HER2 病理診断ガイダンス策定ワーキンググループ」を組織し、唾液腺癌・大腸癌における HER2 検査の意義・方法・判定の要点等を急ぎ整理した。『乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン』の名称を『固形癌 HER2 病理診断ガイダンス』と改め、第 3 版を策定することをもとより計画していたところであるが、迅速な情報更新を図りたいと考え、ガイダンス(第 3 版)の刊行に先んじて、今般『固形癌 HER2 病理診断ガイダンス 第 2 版 補遺』を電子的に発出する。

ここでは、必ずしも一般的な診療ガイドラインの体裁を取らず、身近に置いて随時 HER2 病理診断の参考に供することができる記載を目指し、“ガイダンス”との名称を採用している。本ガイダンスが、唾液腺癌・大腸癌の HER2 病理診断に従事する病理医ならびに抗 HER2 療法に関わる医療従事者に広く用いられ、唾液腺癌・大腸癌の診療に資することを期待する。

日本病理学会 理事長

小田 義直

病理診断ガイドライン委員会 委員長

固形癌 HER2 病理診断ガイダンス

策定ワーキンググループ 委員長

金井 弥栄

## 固形癌 HER2 病理診断ガイダンス策定ワーキンググループ

委員長	金井 弥栄	慶應義塾大学 医学部病理学教室
副委員長*	畑中 豊	北海道大学病院 ゲノム・コンパニオン診断研究部門
唾液腺癌担当	長尾 俊孝	東京医科大学 人体病理学分野
大腸癌担当	藤井 誠志	横浜市立大学大学院医学研究科・医学部 分子病理学
乳癌担当	津田 均	防衛医科大学校 病態病理学
胃癌担当	九嶋 亮治	滋賀医科大学医学部病理学講座
社会保険担当	佐々木 毅	東京大学大学院 医学系研究科 次世代病理情報連携学講座
精度管理担当	羽場 礼次	香川大学医学部附属病院 病理診断科・病理部

\*遺伝子関連検査担当

---

### 唾液腺癌サブワーキンググループ

サブ WG 長	長尾 俊孝	東京医科大学 人体病理学分野
委員	浦野 誠	藤田医科大学ばんだね病院 病理診断科
	中黒 匡人	名古屋大学医学部附属病院 病理部
	山元 英崇	岡山大学 学術研究院医歯薬学域 病理学（腫瘍病理）

### 大腸癌サブワーキンググループ

サブ WG 長	藤井 誠志	横浜市立大学大学院医学研究科・医学部 分子病理学
---------	-------	--------------------------

### 乳癌サブワーキンググループ

サブ WG 長	津田 均	防衛医科大学校 病態病理学
---------	------	---------------

### 胃癌サブワーキンググループ

サブ WG 長	九嶋 亮治	滋賀医科大学医学部病理学講座
---------	-------	----------------

### 遺伝子関連検査サブワーキンググループ

サブ WG 長	畑中 豊	北海道大学病院 ゲノム・コンパニオン診断研究部門
---------	------	--------------------------

### 病理診療ガイドライン委員会

委員長	金井 弥栄	慶應義塾大学 医学部病理学教室
-----	-------	-----------------

## 目 次

### 1. HER2 治療の適応拡大と新規 HER2 検査<sup>#</sup>

- 1.1 固形癌における HER2 検査
- 1.2 各がん種における HER2 検査に基づく投与対象
- 1.3 HER2 検査の保険算定

### 2. 唾液腺癌 HER2 検査

- 2.1 唾液腺癌における HER2 発現とその臨床的意義
- 2.2 HER2 検査法
  - 2.2.1 検査アルゴリズム
  - 2.2.2 免疫組織化学法
  - 2.2.3 *in situ*ハイブリダイゼーション法
- 2.3 HER2 の病理学的特徴
  - 2.3.1 HER2 発現と組織型
  - 2.3.2 腫瘍内不均一性
  - 2.3.3 原発巣と転移巣

### 3. 大腸癌 HER2 検査

- 3.1 大腸癌における HER2 発現とその臨床的意義
- 3.2 HER2 検査法
  - 3.2.1 検査アルゴリズム
  - 3.2.2 免疫組織化学法
  - 3.2.3 *in situ*ハイブリダイゼーション法
- 3.3 HER2 の病理学的特徴
  - 3.3.1 HER2 発現と組織型
  - 3.3.2 腫瘍内不均一性
  - 3.3.3 原発巣と転移巣

### 4. 次世代シーケンス法による固形癌 HER2 検査

- 4.1 コピー数異常検査
- 4.2 *ERBB2* 増幅の判定

### 5. HER2 検査の精度管理

- 5.1 免疫組織化学法の内部精度管理と外部精度評価
  - 5.1.1 内部精度管理
  - 5.1.2 外部精度評価
- 5.2 *in situ*ハイブリダイゼーション法の内部精度管理と外部精度評価

## 6. 今後臨床導入予定の HER2 検査の対象がん種

- 6.1 乳癌（HER2 低発現）
- 6.2 非小細胞肺癌（*ERBB2*変異陽性）
- 6.3 大腸癌（*ERBB2*増幅陽性）

---

#本ガイダンスにおける HER2 の表記は以下に従った：検査法全般およびタンパク表記は「HER2」とした。遺伝子表記は「*ERBB2*」とした。但し *in situ*ハイブリダイゼーション(ISH)法の場合の遺伝子表記は、日本病理学会 乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン（第2版）に倣い、「*HER2*」とした。（なお ISH 法実施時に *HER2* 遺伝子と併せて判定対象となる第 17 番染色体セントロメアの表記も、同ガイドラインに合わせ、「CEP17」に統一した）

# 1. HER2 治療の適応拡大および新規 HER2 検査

## 1.1 固形癌における HER2 検査

これまで免疫組織化学 (immunohistochemistry; IHC) 法および *in situ* ハイブリダイゼーション (*in situ* hybridization; ISH) 法による HER2 検査は、乳癌および胃癌を対象に実施されていたが、2021 年 11 月の HER2 陽性唾液腺癌に対するトラスツズマブの適応追加が、また 2022 年 3 月の HER2 陽性大腸癌に対するペルツズマブとトラスツズマブの併用療法の適応追加が相次いで承認され、唾液腺癌および大腸癌においても実施されるようになった。乳癌および胃癌の HER2 検査では、IHC 法、ISH 法、いずれも複数の検査システムが使用可能となっているが、いずれも体外診断用医薬品 (*in vitro* diagnostics; IVD) として承認されたものである (表 1-1, 1-2)。一方で、唾液腺癌および大腸癌の HER2 検査では、それぞれ国内第 II 相医師主導治験 (HUON-003-01 試験および TRIUMPH 試験) の成績に基づきコンパニオン診断薬 (companion diagnostics; CDx) として承認された検査システムの使用が必須となっている (表 1-1)。IHC 法では、「ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)」(ロシュ社) が、ISH 法では、「唾液腺癌ではベンタナ DISH HER2 キット」(ロシュ社) が、大腸癌では「パスビジョン HER-2 DNA プローブキット」(アボット社) が、それぞれ CDx 承認されている。

表 1-1 各がん種における HER2 検査システムの薬事承認形態

検査法	薬事承認検査システム	乳癌	胃癌	唾液腺癌	大腸癌	固形癌 (CGP)	
IHC法	ダコHercepTest II (アジレント)	IVD	IVD				
	ベンタナ ultraViewパスウェーHER2 (4B5) (ロシュ)	IVD	IVD	CDx	CDx		
	ヒストファインHER2キット (MONO) (ニチレイ)	IVD	IVD				
	ヒストファインHER2キット (POLY) (ニチレイ)	IVD	IVD				
	BondポリマーシステムHER2テスト (ライカ)	IVD	IVD				
ISH法	パスビジョンHER-2 DNAプローブキット (アボット)	IVD	IVD		CDx		
	ベンタナ DISH HER2キット (ロシュ)	IVD	IVD	CDx			
	ヒストラHER2 FISHキット (常光)	IVD	IVD				
	ヒストラHER2 CISHキット (常光)	IVD	IVD				
NGS法	組織	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル (中外製薬)	CDx			IVD	
		OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム (シスメックス)				IVD	
	血漿 (参考)	FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル (中外製薬)					
		Guardant360 CDx がん遺伝子パネル (ガーダントヘルス)					IVD

IHC法；免疫組織化学染色法，ISH法；*in situ*ハイブリダイゼーション法，NGS法；次世代シーケンシング法  
IVD；体外診断用医薬品，CDx；コンパニオン診断薬/診断システム，CGP；包括的ゲノムプロファイリング検査

なお新たな HER2 検査法として、次世代シーケンス(next-generation sequencing; NGS)法が、HER2 陽性乳癌に対するトラスツズマブ治療のための CDx システムとして、組織検体を用いる「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」(F1CDx; 中外製薬社)が 2018 年 12 月に承認されている(4 章参照)。

## 1.2 各がん種における HER2 検査に基づく投与対象

HER2 治療薬の投与対象の決定は、がん種毎に異なっており注意が必要である(表 1-2)。大腸癌については、CDx 承認されている基準(IHC3+もしくは ISH 陽性)に加え、実臨床上重要となる IHC2+症例に対する ISH 検査施行の妥当性について、日本病理学会から 2022 年 9 月に見解が示されている。

表 1-2 各がん種における HER2 治療薬とその投与対象

がん種	検査法	承認形態	対象薬剤	投与対象	
乳癌	IHC法	IVD	抗HER2薬	IHC3+ IHC2+→ISH陽性 ISH陽性	HER2ガイドライン 第2版*
	ISH法	IVD			
	NGS法	CDx	トラスツズマブ	5 コピー以上 4 コピー→IHC/ISH実施で上記の場合	添付文書
胃癌	IHC法	IVD	抗HER2薬	IHC3+ IHC2+→ISH陽性	HER2ガイドライン 第2版*
	ISH法	IVD			
唾液腺癌	IHC法	CDx	トラスツズマブ	IHC3+ IHC2+→ISH陽性	添付文書
	ISH法	CDx			
大腸癌	IHC法	CDx	トラスツズマブ + パルツズマブ 併用療法	IHC3+ IHC2+→ISH陽性※ ISH陽性	添付文書 ※本ガイドライン 〔「3. 大腸癌HER2 検査」参照〕
	ISH法	CDx			

IHC法;免疫組織化学染色法, ISH法; in situハイブリダイゼーション法, NGS法;次世代シーケンス法  
IVD; 体外診断用医薬品, CDx; コンパニオン診断薬/診断システム, CGP; 包括的ゲノムプロファイリング検査  
\*; 乳癌・胃癌HER2病理診断ガイドライン 第2版(2021年04月20日発出)

## 1.3 HER2 検査の保険算定

唾液腺癌および大腸癌が保険適用となってから以降も、HER2 検査の保険点数は、従来通りとなっている(IHC 法; 690 点, ISH 法; 2700 点, IHC/ISH 併算定; 3050 点)。一方 NGS 法の保険点数は、「第 3 部 検査 D004-2 悪性腫瘍組織検査 1 悪性腫瘍遺伝子検査 イ 処理が容易なもの(1) 医薬品の適応判定の補助等に用いるもの」に該当し、2500 点となっている。しかしながら、F1CDx を用いた検査では、検査実施費用ががんゲノムプロファイリング検査相当(D006-19 44000 点)となることから、CDx としての使用は現状困難<sup>##</sup>となっている。

---

##F1CDx を用いて、コンパニオン診断として乳癌 *ERBB2* 増幅検査を実施する場合、*ERBB2* に加え、固形癌対象の MSI-H、*NTRK*、TMB-H の 3 項目を合わせ 12,000 点 (*ERBB2* と MSI-H は「イ 処理が容易なもの」の 2 項目で 4,000 点、*NTRK* と TMB-H は「ロ 処理が複雑なもの」の 2 項目で 8,000 点) での算定が可能となる。



## 2. 唾液腺癌 HER2 検査

### 2.1 唾液腺癌における HER2 発現とその臨床的意義

唾液腺癌は、本邦における罹患率が 1.4 人/10 万人/年、年間約 1800 人が発症するとされ、全頭頸部癌の約 6%を占める希少がんの 1 つである<sup>1)</sup>。唾液腺癌の病理組織像は非常に多彩で、約 20 種類と多数の腫瘍型に分類されている<sup>2)</sup>。大唾液腺における腫瘍型別の発生頻度は、唾液腺導管癌（多形腺腫由来癌を含む）、腺様嚢胞癌、粘表皮癌がそれぞれ 20%程度で上位を占める<sup>3)</sup>。唾液腺癌では腫瘍型によって、生物学的態度が異なるとともに、遺伝子異常を背景としたある共通の分子病理学的特性が認められる。HER2 の異常がその代表で、特に高悪性度で浸潤性乳管癌に類似した組織像を示す唾液腺導管癌では、特徴的に 30～45%の症例が HER2 陽性（HER2 タンパク過剰発現・HER2 遺伝子増幅あり）となる<sup>4-6)</sup>。いわゆる腺癌 NOS と診断された症例を除き、その他の腫瘍型における HER2 陽性率は低い<sup>6,7)</sup>。

一般的に、唾液腺癌の治療は外科的切除が基本であり、それに加えて高悪性度癌に対しては術後放射線治療の適応となることが多い。切除不能・再発転移病変を生じた場合には薬物療法が考慮される<sup>8)</sup>。しかしながら、無作為化比較試験を経て生存期間の延長が認められた殺細胞性化学療法は現状では存在していない。その一方で、一部の腫瘍型では HER2 陽性となるところから、これまで HER2 陽性唾液腺癌に対して、トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法をはじめ、ペルツズマブ、トラスツズマブ エムタンシン、トラスツズマブ デルクステカン等、乳癌と同様に種々の抗 HER2 治療薬を用いた検討が報告されている<sup>9,10)</sup>。本邦においても、従来の抗癌剤治療に比べて、トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法による高い有効性が示されている<sup>9,10)</sup>。さらに、2021 年 11 月には、医師主導の国内第 II 相臨床試験である HUON-003-01 試験の成績に基づき、トラスツズマブが乳癌や胃癌に加えて「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」へも適応拡大され、薬価収載された<sup>11)</sup>。それと同時に、特定の診断薬を用いた免疫組織化学法(IHC 法)・DISH(dual color *in situ* hybridization)法による HER2 検査もコンパニオン診断 (CDx) として承認を得た<sup>12,13)</sup>。このように、現在では根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌へのトラスツズマブの投与に先立って、HER2 検査が投与対象の患者選別や治療効果予測に欠かせないものとなっている。

### 2.2 HER2 検査法

#### 2.2.1 検査アルゴリズム

唾液腺癌に対するトラスツズマブの CDx として、IHC 法は「ベンタナ ultraView パスウェー HER2(4B5)」(ロシュ社)、DISH 法は「ベンタナ DISH HER2 キット」(ロシュ社)のみが承認されている<sup>12,13)</sup>。乳癌や胃癌で IVD 承認されている FISH 法に関しては、現在のところ唾液腺癌ではトラスツズマブに対する CDx とはなっておらず、注意を要する。

唾液腺癌における HER2 検査では、必ず IHC 法を先行する。IHC 法で 0, 1+, 2+, 3+を判定し、IHC 法 2+と判定された場合、DISH 法での再検査が必要である (図 2-1)。IHC 法 3+又は IHC 法 2+かつ DISH 法陽性( $HER2/CEP17$  比 $\geq 2.0$ )をトラスツズマブ投与対象とする。HER2 検査は腫瘍組織 (ホルマリン固定パラフィン包埋組織) を用いて行う。細胞診検体やセルブロック検体は保険診療的に不可である。IHC 法, DISH 法ともに浸潤癌部での評価が望ましい。検査の対象となる病理検体は、原発巣か転移巣か定められていない。

なお、がんゲノムプロファイリング検査ではじめて *ERBB2* 遺伝子増幅が認められた場合には、エキスパートパネルで抗 HER2 療法が適切であると判断されれば改めて上記の CDx を行う必要はない。

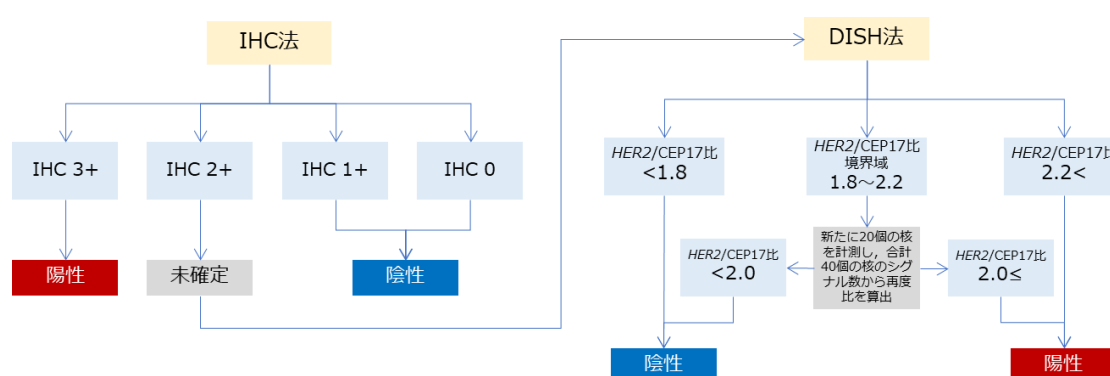


図 2-1 唾液腺癌 HER2 診断アルゴリズム

DISH 法の実施は IHC2+時のみ

## 2.2.2 免疫組織化学法

「ベンタナ ultraView パスウェー HER2(4B5)」による染色を行う際には、適切な陽性/陰性コントロールを用いて、プロトコルに従って実施する<sup>12)</sup>。HER2 タンパク過剰発現の判定は、腫瘍領域全体を観察し、腫瘍細胞の細胞膜における染色性 (完全な全周性か不完全か) およびその染色強度によって行う。細胞質における反応は判定対象外とする。スコアリングは表 2-1 の通りを行う。IHC スコア 3+は HER2 陽性と判定される。IHC スコア 2+は HER2 equivocal (未確定)と判定され、DISH 法による遺伝子増幅の有無の確認を要する。IHC スコア 1+または 0 は、HER2 陰性と判定される。

表 2-1 唾液腺癌 HER2 IHC 判定基準

染色パターン	IHC スコア	判定結果
・ >10%の腫瘍細胞に強い完全な全周性の膜染色が認められる	3+	陽性
・ ≤10%の腫瘍細胞に強い完全な全周性の膜染色が認められる ・ >10%の腫瘍細胞に弱/中程度の全周性の膜染色が認められる	2+	equivocal
・ >10%の腫瘍細胞にかすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる	1+	陰性
・ 染色像が認められない ・ ≤10%の腫瘍細胞にかすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる	0	陰性

### 2.2.3 *in situ* ハイブリダイゼーション法

DISH 法は「ペンタナ DISH HER2 キット」にて、適切な陽性/陰性コントロールを用いて、添付文書に従って実施する<sup>13)</sup>。この DISH 法キットでは、*HER2* 遺伝子は黒色のシグナル、*HER2* 遺伝子が局在する 17 番染色体のセントロメア(CEP17)は赤色のシグナルとして検出される。シグナルは、光学顕微鏡下で細胞の形態を同時観察しながら計測する。理論的には正常細胞（非腫瘍性上皮細胞、血管内皮細胞やリンパ球等）1 個あたり、*HER2* シグナル(黒)と CEP17 シグナル(赤)がそれぞれ 2 個ずつ存在することになるが、薄切の影響により、これらはスライド上の全細胞で観察できるわけではない。実際の内因性コントロールとして、腫瘍近傍の正常細胞 1 個あたり、*HER2*(黒)シグナルまたは CEP17 シグナル(赤)のうち少なくともどちらか 1 個が確認できた腫瘍領域を選択して判定を行う。光学顕微鏡の 20~60 倍の対物レンズを使用して、20 個の腫瘍細胞について各々の腫瘍細胞の核における *HER2* シグナルと CEP17 シグナルの数を計測する。複数のシグナルがクラスターを形成している場合、小さいクラスターはシグナル 6 個、大きいクラスターはシグナル 12 個と数える。計測した *HER2* シグナル総数及び CEP17 シグナル総数から *HER2*/CEP17 比を算出し、以下のとおり判定する。20 個の腫瘍細胞で *HER2*/CEP17 比が 1.8~2.2 になった場合には、さらに別の 20 細胞で各シグナルを計測し、40 細胞での *HER2*/CEP17 比をもって判定することが望ましい（図 2-1）。

<i>HER2</i> /CEP17 比 ≥ 2.0	増幅あり
<i>HER2</i> /CEP17 比 < 2.0	増幅なし

なお、腫瘍組織内で *HER2* 増幅の不均一性 (heterogeneity) が認められた場合には、「増幅あり」のエリア（細胞集団）でシグナル計測する。

## 2.3 HER2 の病理学的特徴

### 2.3.1 HER2 発現と組織型

唾液腺癌における HER2 タンパク発現は腫瘍型により大きく異なる。唾液腺腫瘍の組織診断の困難さゆえに、根拠となる大規模なデータは存在しない。42 個の文献を基に行われた患者 3372 例からなる唾液腺癌 16 種類のメタアナリシスでは、陽性判定が各コホートにより異なるものの、唾液腺導管癌で 43%、多形腺腫由来癌で 39%と、これら 2 つの組織型で高い HER2 陽性率が報告されている<sup>6)</sup>。ただし、多形腺腫由来癌とされた症例の多くは、癌腫成分が唾液腺導管癌であると推測される。そのため、大多数の HER2 陽性唾液腺癌は多形腺腫由来あるいは *de novo* 発生の唾液腺導管癌と考えられる。粘表皮癌<sup>7)</sup>や腺様嚢胞癌などのその他の代表的な組織型における HER2 陽性率は低い<sup>6)</sup>。

### 2.3.2 腫瘍内不均一性

唾液腺癌の HER2 検査における腫瘍内不均一性に関する体系的なデータはない。唾液腺導管癌では、浸潤性乳管癌よりも高い頻度で HER2 発現の不均一性がみられるという報告はあるが、少数例の解析にとどまっている<sup>14)</sup>。また、肉腫様変化を伴う成分では HER2 の発現が低下するという報告もあり<sup>15)</sup>、組織亜型により発現パターンが異なる可能性がある。

### 2.3.3 原発巣と転移巣

原発巣と転移巣の HER2 発現を比較した体系的な報告はない。

## 参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)。
- 2) WHO classification of head and neck tumours. 5th ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.
- 3) 頭頸部癌学会 頭頸部悪性腫瘍全国登録 初診症例の報告書 2019 年。
- 4) Takase S, Kano S, Tada Y, et al. Biomarker immunoprofile in salivary duct carcinomas: clinicopathological and prognostic implications with evaluation of the revised classification. *Oncotarget*. 2017; 8: 59023-59035.
- 5) Nakaguro M, Tada Y, Faquin WC, et al. Salivary duct carcinoma: updates in histology, cytology, molecular biology, and treatment. *Cancer Cytopathol*. 2020; 128: 693-703.
- 6) Egebjerg K, Harwood CD, Woller NC, et al. HER2 positivity in histological subtypes of salivary gland carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2021; 11: 693394.
- 7) Nakano T, Yamamoto H, Hashimoto K, et al. HER2 and EGFR gene copy number alterations are predominant in high-grade salivary mucoepidermoid carcinoma irrespective of MAML2 fusion status. *Histopathology*. 2013; 63: 378-92.
- 8) 日本頭頸部癌学会 編. 頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年。
- 9) Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in

- patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 125-134.
- 10) Kawakita D, Nagao T, Takahashi H, et al. Survival benefit of HER2-targeted or androgen deprivation therapy in salivary duct carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2022; 14: 17588359221119538.
  - 11) Kinoshita I, Kano S, Shimizu Y, et al. Phase II study of trastuzumab and docetaxel therapy in patients with HER2-positive recurrent and/or metastatic salivary gland carcinoma. *Cancer Res*. 2019; 79: 13 Suppl: CT137.
  - 12) ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) 添付文書. 2022年9月改訂. 第10版.
  - 13) ベンタナ DISH HER2 キット 添付文書. 2022年9月改訂. 第3版.
  - 14) Kondo Y, Kikuchi T, Esteban JC, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 protein and amplification of HER2 gene in salivary duct carcinoma. *Pathol Int*. 2014; 64: 453-9.
  - 15) Nagao T, Gaffey TA, Serizawa H, et al. Sarcomatoid variant of salivary duct carcinoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases with review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 2004; 122: 222-31.

### 3. 大腸癌 HER2 検査

#### 3.1 大腸癌における HER2 発現とその臨床的意義

大腸がんにおける *HER2* 増幅による *HER2* 陽性の頻度は、各報告における検出方法は異なっているものの 1.6-4.1%の範囲で報告されている<sup>1-5)</sup>。左側結腸および直腸原発腫瘍に多く見られ、*RAS/BRAF* 野生型の腫瘍で頻度が高い (*RAS/BRAF* 野生型では 2.1%-5.4%、*RAS/BRAF* 変異型では 0.2-1.4%) と報告されているが、*RAS/BRAF* 遺伝子変異と *HER2* 増幅の間には相互排他性はない<sup>6,7)</sup>。本邦から報告された IHC/FISH を用いた大腸癌 370 例の後方視的研究では、*HER2* 増幅が 4.1%、*RAS/BRAF* 野生型に限ると 7.7%と報告されている<sup>5)</sup>。

*HER2* 増幅が認められる乳癌、胃癌は中枢神経系への転移が多いことが報告されているが<sup>8,9)</sup>、大腸癌においても同様の傾向が報告されている<sup>10)</sup>。また、女性患者に限ると、卵巣転移症例が多いことが報告されている<sup>11)</sup>。

このように *HER2* 陽性大腸癌は希少な亜型のひとつであり、これまで国内外ともに承認された有効な治療法がない状況にあった。グローバルでの議論が先行し、大腸癌の *HER2* 病理診断に関して、日本国内での臨床試験に先立ち、日本主導の国際協調診断基準が策定された<sup>12)</sup>。同内容は同時に国立がん研究センターホームページにて公開されている<sup>13)</sup>。本邦で行われた TRIUMPH 試験では、5-FU、イリノテカン、オキサリプラチン、抗 EGFR 抗体薬を含む治療に対して不応性を示すようになった *RAS* 遺伝子変異野生型の *HER2* 陽性大腸がんに対するトラスツズマブ+ペルツズマブ療法の有効性を検討する単群第 II 相試験であり、本試験では組織検体における IHC/FISH を用いた *HER2* 検査において *HER2* 陽性 (IHC 3+ または ISH 陽性) と診断された症例に加え、リキッドバイオプシー (Guardant360<sup>®</sup> CDx) において *HER2* 遺伝子増幅を認める患者が適格とされた。プライマリーエンドポイントである組織検体における *HER2* 陽性症例における奏効率は 30%、PFS 4.0 ヶ月と良好な結果が示された<sup>14)</sup>。斯くもアンメットメディカルニーズとして認識されていた *HER2* 陽性大腸癌に対して、国内で実施した医師主導治験 (TRIUMPH 試験, EPOC1602) の結果をもとに、世界で初めてとなる、*HER2* 陽性大腸癌患者に対するペルツズマブとトラスツズマブの併用療法が 2022 年 3 月 28 日に日本で薬事承認された。

大腸癌患者において *HER2* 検査を行う意義は、抗 *HER2* 療法の適応有無を判定するためであり、抗 *HER2* 療法施行前に *HER2* 検査を施行する必要がある。また、検査の対象としては、TRIUMPH 試験における適格基準は *RAS* 野生型に限られているが、*HER2* 増幅と *RAS/BRAF* 遺伝子変異と間に相互排他性がないこと、その他の抗 *HER2* 療法の臨床試験では *RAS* 変異型を対象としているものもあることから、*RAS/BRAF* 遺伝子変異の有無に関わらず切除不能進行再発大腸癌患者に対して *HER2* 検査を行うことは妥当であると言える。

## 3.2 HER2 検査法

### 3.2.1 検査アルゴリズム

HER2 陽性大腸癌患者に対するペルツズマブとトラスツズマブの併用療法が薬事承認されることになった医師主導試験である TRIUMPH 試験では、組織検体を用いた IHC 法もしくは FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法にて HER2 陽性 (IHC 3+もしくは FISH 陽性;  $2.0 \geq HER2/CEP17$ ) と診断された症例に加え、血漿検体 (リキッドバイオプシー) を用いた次世代シーケンス (Next Generation Sequencing ; NGS) 法において *ERBB2* 遺伝子増幅が認められた患者が適格患者として試験に組み入れられ、臨床試験が実施された<sup>14)</sup>。同時並行で行われた TRIUMPH 試験のスクリーニング研究で行われた HER2 検査に基づき、「ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)」(ロシュ社, IHC 法) 及び「パスビジョン HER-2 DNA プローブキット」(アボット社, FISH 法) がそれぞれ CDx として 2022 年 3 月に薬事承認されている。

大腸癌については、IHC 法および FISH 法による HER2 検査キットが本治療に対する CDx として承認されており、CDx 承認検査キットの添付文書の判定基準に沿って治療適格患者の選定が適切に行われなければならない。双方の検査法を用いるコンパニオン診断基準は臨床試験に先立ち、国際協調診断基準として確立されている<sup>12, 13)</sup>。国際協調 HER2 陽性診断基準は米国の SWOG1613 試験の基準に協調して、「HER2 IHC 3+ または HER2 IHC 2+ かつ FISH 陽性  $ERBB2/CEP17 \geq 2.0$ 」である。

一方 TRIUMPH 試験では、治験治療が有効な患者を偽陰性と判定する危険性を少なくするため、HER2 陽性判定基準を HER2 3+または FISH  $HER2/CEP17 \geq 2.0$  とした。TRIUMPH 試験のスクリーニング研究である HER2 スクリーニング試験 (文献 12 とは別の患者集団である患者数 147 の試験である<sup>15)</sup>) において、IHC 法で IHC 1+, IHC 0 と判定された患者の中で FISH 陽性となる患者は 0 例であり、実際に組織を用いた検査で HER2 陽性と判定され TRIUMPH 試験に組み込まれた症例 27 例のうち、IHC スコアの内訳は 3+ 23 例, 2+ 4 例であった。以上より、コンパニオン診断では、臨床試験の適格基準がそのまま採用されるため、HER2 3+ or FISH  $HER2/CEP17 \geq 2.0$  をコンパニオン診断基準としているが、その背景は上記の通りであり、FISH 法が IHC 法による HER2 判定を臨機応変に補完することを可能にしている。

IHC と FISH いずれの CDx を先に用いても診断上は差し支えない。しかし、実態として、大腸癌における *HER2* 増幅割合は 1.6-4.1%と低いことから<sup>1-5)</sup>、最初に行う検査としては安価で簡便である IHC 法がより望ましいと考えられる (*HER2* タンパク病理組織標本作製 = 690 点, *HER2* 遺伝子標本作製 = 2700 点, 2022 年 11 月現在)。しかしながら、IHC 3+以外の症例においても *HER2* 遺伝子増幅を認める症例が実際に存在する。TRIUMPH 試験において、組織検体にて HER2 陽性と判定された症例 (n=27) には IHC 2+かつ FISH 陽性の症例が 4 例含まれたことから、HER2 検査として IHC 法を最初に行った場合、少なくとも IHC 2+の症例については FISH 法による *HER2* 遺伝子増幅を確認することが望ましいと判断する

のが妥当である。

以上、コンパニオン診断基準の成り立ちと背景から、IHC法とISH法の相互補完関係を踏まえ、まずはIHC法にてHER2判定を試み、IHC 2+と判定した場合にはFISHにて確認を得る道筋を本コンパニオン診断基準は包含していると捉えることができる。

下記に大腸癌HER2診断アルゴリズムを示す(図3-1)。

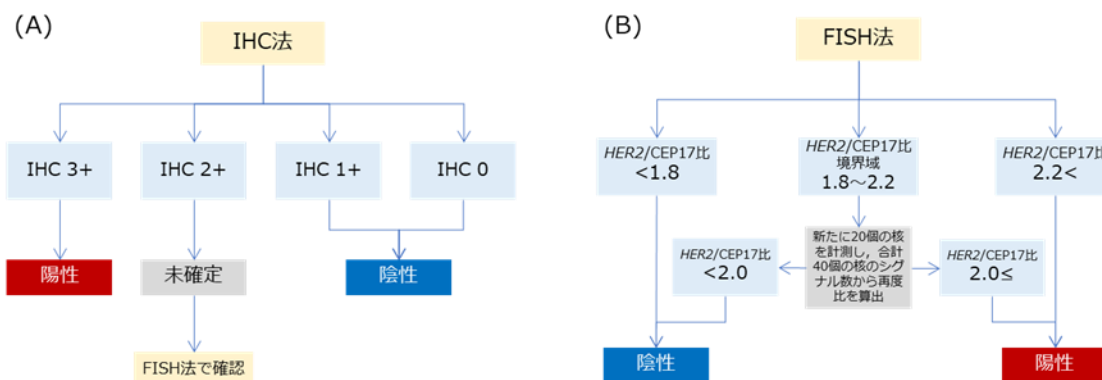


図 3-1 大腸癌 HER2 診断アルゴリズム  
IHC 法および FISH 法, いずれも単独実施が可能

### 3.2.2 免疫組織化学法

大腸癌に対する HER2 検査はコンパニオン診断になるため、「ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)」添付文書を参照されたい<sup>16)</sup>。表 3-1 は大腸癌に使用される HER2 IHC スコアリングアルゴリズムである。注意すべき点は、HER2 タンパクの発現の判定には、癌細胞基底側の陽性像を求めないこと、生検材料については、染色陽性腫瘍細胞の割合に対する基準はなく、見出される検鏡像において IHC スコアリングを行うことである。図 3-2 に代表的な HER2 陽性像を示す(文献 12 より改変使用)。

### 3.2.3 *in situ*ハイブリダイゼーション法

大腸癌に対する HER2 検査はコンパニオン診断になるため、HER2 遺伝子キット「パスピジョン® HER-2 DNA プローブキット」の添付文書を参照されたい<sup>17)</sup>。注意すべき点は、HER2/CEP17 比が境界線上の値 1.8~2.2 かつ核間でカウント数にばらつきがある場合には、別の 20 個の核を追加して計測し、合計 40 個の核のシグナル数から再度比を算出する必要がある。核間でばらつきがない場合 HER2/CEP17 比  $2.0 \leq$  であれば FISH 陽性と判定される。



表 3-1 大腸癌 HER2 IHC 判定基準

IHCスコア	手術材料	生検材料
3+	>10%の腫瘍細胞について、側方の完全な細胞膜または全周の細胞膜において、強い染色強度で染色陽性像が認められる。判定に細胞基底側の陽性像を求めない。	染色陽性腫瘍細胞の割合に関わらず、側方の完全な細胞膜または全周の細胞膜において、強い染色強度で染色陽性像が認められる。
2+	>10%の腫瘍細胞について、側方の不完全な細胞膜または全周の細胞膜において、弱から中等度の染色強度で染色陽性像が認められる。 または $\leq 10\%$ の腫瘍細胞について、側方の完全な細胞膜または全周の細胞膜において、強い染色強度で染色陽性像が認められる。判定に細胞基底側の陽性像を求めない。	染色陽性腫瘍細胞の割合に関わらず、側方の不完全な細胞膜または全周の細胞膜において、弱から中等度の染色強度で染色陽性像が認められる。
1+	>10%の腫瘍細胞について、側方の不完全な細胞膜または全周の細胞膜において、かすかな/かろうじて認識できる染色強度で染色陽性像が認められる。判定に細胞基底側の陽性像を求めない。	染色陽性腫瘍細胞の割合に関わらず、細胞膜において、かすかな/かろうじて認識できる染色強度で染色陽性像が認められる。
0	染色陽性像を認めない。 または $\leq 10\%$ の腫瘍細胞について、側方の不完全な細胞膜または全周の細胞膜において、かすかな/かろうじて認識できる染色強度で染色陽性像が認められる。判定に細胞基底側の陽性像を求めない。	細胞膜における陽性像を示す細胞を認めない。

※生検検体よりも手術検体を用いるほうが望ましい  
( Fujii S, et al. JCO Precis Oncol. 2020; 4: 6-19)

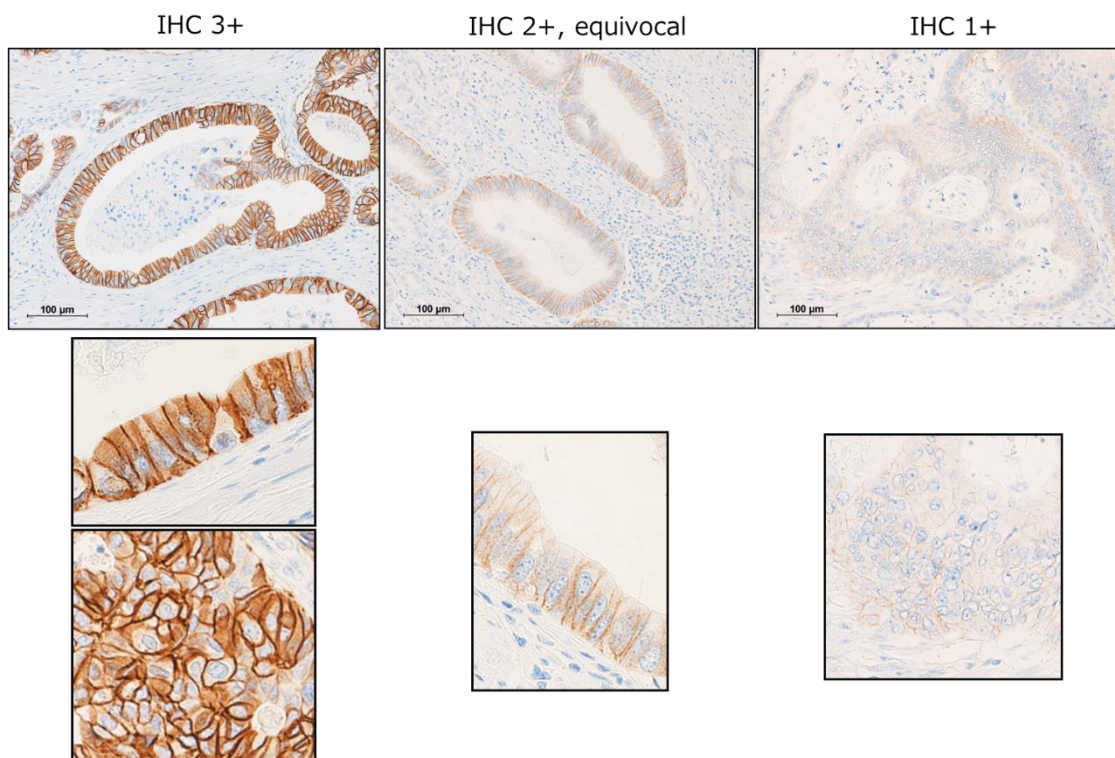


図 3-2 大腸癌 HER2 IHC 検査における代表的な HER2 陽性像

### 3.3 HER2 の病理学的特徴

#### 3.3.1 HER2 発現と組織型

HER2 発現と組織型との関係についての知見は少ないが、19 例の検討では、1 例のみが低分化像が主体の腺癌であり、他は全て管状腺癌が優位の腺癌であった<sup>12)</sup>。しかしながら、主たる組織型が管状腺癌の場合にも充実性胞巣からなる低分化成分が併存する場合があるため、HER2 IHC スコアリングを診断基準に基づいて行わなければならない。

#### 3.3.2 腫瘍内不均一性

HER2 陽性大腸癌は胃癌と同様に腫瘍内不均一性が乳癌よりは高い傾向にあり、手術検体を用いた検討において腫瘍細胞の 50%未満の領域のみ HER2 陽性である症例の割合は約 37% (7/19 例) であると報告されている<sup>12)</sup>。一方、同一症例の術前生検検体と手術検体の間で HER2 陽性態度について検討すると、約 73.3% (11/15 例) の一致率であった<sup>12)</sup>。そのため、生検検体よりも外科手術検体を用いる方が望ましく、HER2 検査にやむを得ず生検検体を用いる場合には、腫瘍の複数個所から採取された生検を用いることが望ましいと考えられる。

#### 3.3.3 原発巣と転移巣

大腸がんの原発巣と転移巣における HER2 陽性の不一致が約 14%の症例で報告されている<sup>18)</sup>。原発巣で HER2 陽性であっても転移巣では陰性である場合、もしくはその逆である報告もある。HER2 検査に関して原発巣を用いるのが良いのか、転移巣を用いるのが良いかについては一定の見解は示されていない。しかし、最新のホルマリン固定パラフィンブロックが種々の HER2 検査に資する試料である可能性が高い点に鑑みると、現状では最新のホルマリン固定パラフィンブロックの使用が推奨される。

### 参考文献

- 1) Marx AH, Burandt EC, Choschzick M, et al. Heterogenous high-level HER-2 amplification in a small subset of colorectal cancers. Hum Pathol. 2010; 41: 1577-85.
- 2) BI Heppner, HM Behrens, K Balschun, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. Br J Cancer. 2014; 111: 1977-84.
- 3) Richman SD, Southward K, Chambers P, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. J Pathol. 2016; 238: 562-70.
- 4) Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. Mod Pathol. 2015; 28: 1481-91.
- 5) Sawada K, Nakamura Y, Yamanaka T, et al. Prognostic and predictive value of HER2 amplification in patients with metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer

- 2018; 17: 198-205.
- 6) Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of HER2 amplification as a predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *JCO Precis Oncol* 2019; 3: 1-13.
  - 7) Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget* 2017; 8: 86356-68.
  - 8) Hosonaga M, Saya H, Arima Y. Molecular and cellular mechanisms underlying brain metastasis of breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39: 711-720.
  - 9) Cavanna L, Seghini P, Di Nunzio C, et al. Gastric cancer with brain metastasis and the role of human epidermal growth factor 2 status. *Oncol Lett* 2018; 15: 5787-91.
  - 10) Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Aglietta M, et al. Central nervous system as possible site of relapse in ERBB2-positive metastatic colorectal cancer: Long-term results of treatment with trastuzumab and lapatinib. *JAMA Oncol* 2020; 6: 927-29.
  - 11) Li JL, Lin SH, Chen HQ, et al. Clinical significance of HER2 and EGFR expression in colorectal cancer patients with ovarian metastasis. *BMC Clin Pathol* 2019; 19: 3.
  - 12) Fujii S, Magliocco AM, Kim J, et al. International harmonization of provisional diagnostic criteria for ERBB2-amplified metastatic colorectal cancer allowing for screening by next-generation sequencing panel. *JCO Precis Oncol*. 2020; 4: 6-19.
  - 13) 国立がん研究センタープレスリリース 2020年2月28日. <https://www.ncc.go.jp/jp/information/prrelease/2020/0228/index.html>.
  - 14) Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2021; 27: 1899-903.
  - 15) 国立がん研究センター 非公開資料
  - 16) ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) 添付文書. 2022年9月改訂. 第10版.
  - 17) HER-2 遺伝子キット パスビジョン® HER-2 DNA プローブキット 添付文書. 2022年3月改訂. 第9版.
  - 18) Lee WS, Park YH, Lee JN, et al. Comparison of HER2 expression between primary colorectal cancer and their corresponding metastases. *Cancer Med* 2014; 3: 674-80. 2014.

## 4. 次世代シーケンス法による固形癌 HER2 検査

### 4.1 コピー数異常検査

固形癌を対象とした包括的ゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling; CGP) 検査が 2019 年 6 月に保険適用され、NGS を用いたゲノム検査が臨床実装された。組織 CGP 検査で使用する遺伝子パネルシステムについては、上述の F1CDx に加え、「OncoGuide NCC オンコパネルシステム」(NOP; シスメックス社)、「GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム」(TOP; コニカミノルタ REALM 社) が、現在 IVD 承認されており、いずれも *ERBB2* 遺伝子を含むコピー数異常 (copy number variation/ alteration; CNV/CNA) の検出が可能となっている<sup>1-3)</sup>。このうち F1CDx については、上述のように、乳癌トラスツズマブ治療のための *ERBB2* 増幅検出法として CDx 承認されている (表 4-1)<sup>4)</sup>。

### 4.2 *ERBB2* 増幅の判定

F1CDx では、検査実施にあたっては腫瘍細胞含有割合 (tumor content; TC) が原則 20% 以上の検体を用いることになっているが、乳癌 *ERBB2* コピー数増幅検出では、TC における最小検出感度 (LOD) は、25.3% (hit rate 法・検出確率 95%) とされており、TC が 25% 未満の検体では、*ERBB2* を含め CNV の検出感度が低下する可能性が指摘されている。*ERBB2* コピー数増幅検出は、2 倍体の場合は 5 コピー以上 (もしくはベースラインにおける腫瘍の倍数性+3 コピー以上) を閾値と *ERBB2* 増幅と判定している (表 4-1)<sup>5,6)</sup>。また 2 倍体で 4 コピー (もしくは腫瘍の倍数性+2 コピー以上) だった場合は、承認された他の IVD 承認検査法にて確認検査を行うこととされている。通常こうした結果は、陰性とみなされるが、FISH 法との同等性試験において、FISH 法では 70% が陽性 (7/10 検体)、30% 陰性 (3/10 検体) がであり、この際の *HER2*/CEP17 比は平均 2.3 であったことから、これを念頭に置いた対応が必要となる。

一方、F1CDx を用いた CGP 検査時の CNV 検出における判定は、CDx として承認されている上述の乳癌 *ERBB2* を除く他の遺伝子の CNV 検出においては、2 倍体の場合は 6 コピー以上 (もしくはベースラインにおける腫瘍の倍数性+4 コピー以上) を閾値としている。また NOP を用いた CGP 検査時の CNV 検出における判定は、F1CDx と異なることから、固形癌を対象とした CGP 検査後に、IVD 承認された IHC 法や ISH 法により、確認検査を行う場合は、各遺伝子パネルの閾値の違いなどを考慮し、実施の可否を検討する必要がある (表 4-1)。

表 4-1 各遺伝子パネルシステムにおける CNV 判定閾値

遺伝子パネル	種別	CNV判定閾値	備考
FoundationOne CDx がんゲノム プロファイル	CDx (ERBB2)	遺伝子増幅: $\geq 5$ コピー (2倍体の場合) ※腫瘍割合が原則20%以上	4コピーであった場合 (ベースラインにおける腫瘍の倍数性+2) は, 承認された他の体外診断用医薬品による確認検査を行うこと.
	CGP	遺伝子増幅: $\geq 6$ コピー (2倍体の場合) ※3倍体は $\geq 7$ コピー, 4倍体は $\geq 8$ コピー ※腫瘍割合が原則20%以上	塩基置換及び挿入/欠失: AF $\geq 5\%$ (ホットスポット領域: AF $\geq 1\%$ ) ※腫瘍割合が原則20%以上
OncoGuide NCCオンコパネル システム	CGP	遺伝子増幅: $\geq 8$ コピー (Log (Depth比) $\geq 2$ ) ※腫瘍割合が原則20%以上 ※DNAのインプット量が200ngが前提	塩基置換及び挿入/欠失: AF $\geq 5\%$ ※腫瘍割合が原則20%以上 ※DNAのインプット量が200ngが前提
GenMineTOP がんゲノムプロ ファイリング システム	CGP	—#	—#

# 2022年7月に「GenMineTOPがんゲノムプロファイリングシステム」がIVD承認されているが, 現在 (2022年11月時点) で保険適用申請中であり, 保険診療下では使用されていない。本品の添付文書はまだ開示されていない。

#### 参考文献

- 1) Milbury CA, Creeden J, Yip WK, et al. Clinical and analytical validation of Foundation One® CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. PLoS One. 2022; 17: e0264138.
- 2) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. Cancer Sci. 2019; 110: 1480-1490.
- 3) Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, et al. Comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. Cancer Sci. 2019; 110: 1464-1479.
- 4) FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル: 添付文書. 2021年2月改訂. 第11版.
- 5) FoundationOne CDx: 米国FDA Summary of Safety and effectiveness (SSED) data. 2019年3月. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf17/P170019S006B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019S006B.pdf)
- 6) OncoGuide NCC オンコパネルシステム 添付文書. 2022年3月改訂. 第9版.

## 5. HER2 検査の精度管理

### 5.1 免疫組織化学法の内部精度管理と外部精度評価

精度管理には、施設ごとの精度管理である内部精度管理と、学会や非営利活動法人など多施設にわたって精度管理を行う外部精度評価があげられる。唾液腺癌と大腸癌における HER2 検査の精度管理は、長年病理検査室で行われてきた乳癌や胃癌における HER2 検査の精度管理が参考になるため、基本的には乳癌や胃癌に準拠して精度管理を実施するのが妥当と考えられる。

#### 5.1.1 内部精度管理

HER2 検査における免疫組織化学法は多くのプロセスからなり、検査精度の低下を引き起こす原因が内在している。日常業務では正確な検査結果を報告し、患者治療に貢献することが重要になる。そのため、病理部門では日常的な内部精度管理の実施が大切である。乳癌の ASCO/CAP ガイドライン<sup>1)~3)</sup>や胃食道接合部腺癌<sup>4)</sup>では、HER2 検査の精度維持、継続的な精度管理の重要性が強調されているため、唾液腺癌や大腸癌でもこれに準拠して行う必要がある。HER2 検査の導入時には、相当数の症例を用いて検査結果の妥当性を評価しなければならない。施設内ではコントロール標本の使用を含めて標準化された機器の作業手順書を作成し、スタッフのトレーニングを行う必要がある。継続的な臨床検査技師や病理医のトレーニングや能力評価も精度評価に含まれる。実際的には、可能なかぎり ASCO/CAP の推奨条件に近づけて標本作製を行うとともに、プロセスの適正化を行うことが求められる。HER2 の免疫組織化学の際には、陰性例と陽性例のコントロール組織を同時に染色することが望ましい。特にコントロール組織陽性例がうすい染色の場合、陰性例に陽性反応を認める場合は染色の妥当性を検証するとともに、再染色の可能性も考慮する。また、内部精度管理を行なった際の問題点や是正内容に関しても記録を保管し、レビューすることが、HER2 検査の質を保つ上で重要である。

#### 5.1.2 外部精度評価

内部精度管理だけではなく、第三者からみた外部検査の精度評価を受けることは、検査の質を維持していく上で不可欠である。乳癌や胃癌の HER2 検査に関して、ASCO/CAP ガイドラインでは、外部精度管理プログラムへ参加することにより、標本や検査の質、病理判定の質についての客観的な評価を受けることができる<sup>5)</sup>。北米、英国、欧州では、CAP(College of American pathologists)や UK-NEQAS(United Kingdom National External Quality Assessment Service)などの外部精度評価体制が確立されている。ASCO/CAP ガイドラインでは、少なくとも年2回は外部精度評価に参加することを推奨している。外部評価で結果が良くない場合は、固定、FFPE ブロックの作製、標本作製、免疫組織化学、判定など全体のプロセスを再検討することにより、検査精度の向上に寄与することができる。しかし、

唾液腺癌や大腸癌の HER2 検査に関しては、本年度の CAP や日本病理精度保証機構(Japan Pathology Quality Assurance System; JPQAS)などの外部精度評価には含まれていないため、プログラムに加えられた場合は参加することが望まれる。すなわち、病理診断の質を保証するためには、継続的な内部精度管理を行うとともに、外部精度評価を受けることが大切である。

## 5.2 *in situ*ハイブリダイゼーション法の内部精度管理と外部精度評価

2022 年度の CAP では、唾液腺癌の DISH による HER2 検査や大腸癌の FISH による HER2 検査は含まれていない<sup>5)</sup>。すなわち、CAP で外部精度評価可能な検査は、乳癌の FISH による HER2 検査のみである<sup>5)</sup>。また、日本病理精度保証機構でも FISH や DISH の外部精度保証は実施されていない。そこで、現在重要なことは継続的な内部精度管理を実施することである。免疫組織化学の内部精度管理とも共通する部分であるが、基本的な項目である固定液の種類、固定までの時間、固定時間、検査方法、画像解析法、コントロール標本、検体の適正、判定法、結果の解釈などに関して、日常的な内部精度管理を行う必要がある<sup>1,6)</sup>。また、検査の実施や判定に関しても臨床検査技師や病理医の継続的な教育も重要である<sup>1,6)</sup>。

## 参考文献

- 1) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol. 2007; 25: 118-1145.
- 2) Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013; 31: 3997-4013.
- 3) Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol. 2018; 36: 215-2122.
- 4) Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: Guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2017; 35: 446-464.
- 5) 2022 年度 CAP 国際臨床検査成績評価プログラム [https://www.cgikk.com/CAP2022 Program/CAP2022\\_Program.pdf](https://www.cgikk.com/CAP2022 Program/CAP2022_Program.pdf).
- 6) 乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン 第 2 版 日本病理学会編. 2021.

## 6. 今後臨床導入予定の HER2 検査の対象がん種

### 6.1 乳癌（HER2 低発現）

化学療法による前治療を受けた HER2 低発現（HER2-low）乳癌患者を対象とした国際第 III 相臨床試験（DESTINY-Breast04 試験）の結果に基づき、2022 年 8 月に抗 HER2 抗体薬物複合体であるトラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）が米国において適応拡大承認された<sup>1,2)</sup>。この試験では、IHC スコア 1+ または IHC スコア 2+ かつ ISH 陰性を HER2 低発現と定義した（図 6-1）。HER2 低発現乳癌 557 例を対象に T-DXd 投与群と医師選択化学療法（Chemo）群に 2:1 の割合で無作為に割り付け、主要評価項目をホルモン受容体（HR）陽性コホートにおける無増悪生存（PFS）、主な副次的評価項目を全患者における PFS として実施された。ホルモン受容体陽性コホートでは、PFS の中央値は T-DXd 群で 10.1 ヶ月、Chemo 群で 5.4 ヶ月であり（病勢進行または死亡のハザード比 0.51,  $P < 0.001$ ）、全患者では、PFS 期間の中央値は T-DXd 群で 9.9 ヶ月、Chemo 群で 5.1 ヶ月であり（病勢進行または死亡のハザード比 0.50,  $P < 0.001$ ）、いずれも有意な改善が認められた。本邦においても開発が進んでおり、今後乳癌 HER2 低発現の判定のための IHC 法が CDx として実施される見通しである（図 6-1）。なお DESTINY-Breast04 試験における HER2 低発現の判定には「ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)」が用いられている。

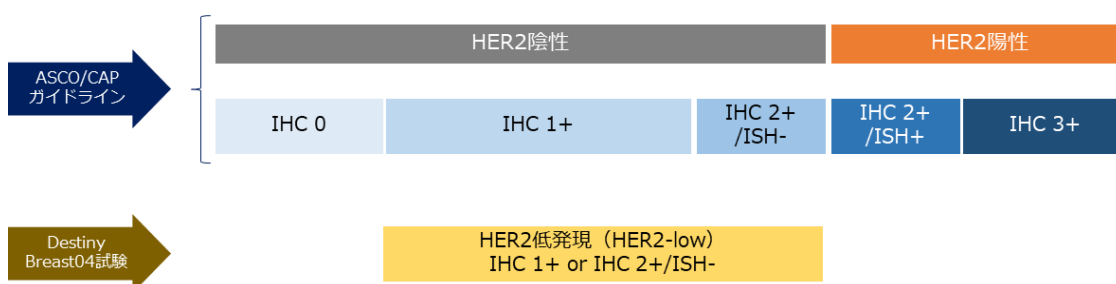


図 6-1 IHC 法および ISH 法に基づく HER2 低発現乳癌の定義

### 6.2 非小細胞肺癌（ERBB2 変異陽性）

*ERBB2* 遺伝子変異を有する切除不能・転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした国際第 II 相臨床試験（DESTINY-Lung02）等の結果に基づき、2022 年 8 月に抗 HER2 抗体薬物複合体であるトラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）が米国において適応拡大承認された<sup>3,4)</sup>。先行して実施された第 II 相臨床試験（DESTINY-Lung01 試験）では、治療歴のある *ERBB2* 変異 NSCLC 患者において T-DXd 6.4mg/kg は持続的な効果を示したが、薬剤関連の間質性肺疾患（interstitial lung disease; ILD）が 26% の患者に認められた<sup>5)</sup>。そ



の後の DESTINY-Lung02 試験では、プラチナ系抗癌剤ベースの化学療法を含む 1 回以上の抗癌剤治療を受けた *ERBB2* 変異を有する転移性 NSCLC 患者を対象に、T-DXd 5.4mg/kg および 6.4mg/kg での有効性と安全性が評価された<sup>3)</sup>。本試験の中間解析では、5.4 mg/kg 群の客観的奏効率は 57.7%，奏効期間の中央値は 8.7 ヶ月と有意な効果を示し、また良好な安全性プロファイルを示し、ILD の発生頻度も低下していた。今後 NSCLC における *ERBB2* 変異の検出のための NGS 検査が CDx として実施される見通しである。なお米国では、T-DXd の適応拡大承認と合わせ、組織検体を用いる「オンコマイン Dx Target Test」と血漿検体を用いる「Guardant360 CDx」が CDx として FDA 承認されている。

### 6.3 大腸癌 (*ERBB2* 増幅陽性)

化学療法剤 (5-FU, イリノテカン, オキサリプラチン) および抗 EGFR 抗体薬を含む治療に不応となった RAS 変異野生型の HER2 陽性大腸癌に対するトラスツズマブ+ペルツズマブの有効性を検討する国内単群第 II 相試験 (TRIUMPH 試験) に基づき、この併用療法が適応追加承認され、併せて IHC および ISH 検査薬が医薬品と同時に CDx 承認された (3 章参照)。この試験での患者組み入れには、組織検体を用いるこれら IHC 法および ISH 法が用いられたほか、血漿検体を用いる NGS 法「Guardant360 CDx」が *ERBB2* 増幅検出に用いられており、現在本邦でこの NGS 検査システムの CDx 承認申請が進められている<sup>6)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-Low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387: 9-20.
- 2) FDA Drug Approvals and Databases. FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2-low breast cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-low-breast-cancer>.
- 3) Goto K, Sang-We K, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results from the phase 2 DESTINY-Lung02 trial. *Ann Oncol.* 2022; 33: suppl 7: S808-S869.
- 4) FDA Drug Approvals and Databases. FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2-mutant non-small cell lung cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-mutant-non-small-cell-lung>.
- 5) Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386: 241-251.
- 6) Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 27:1899-903. 2021.