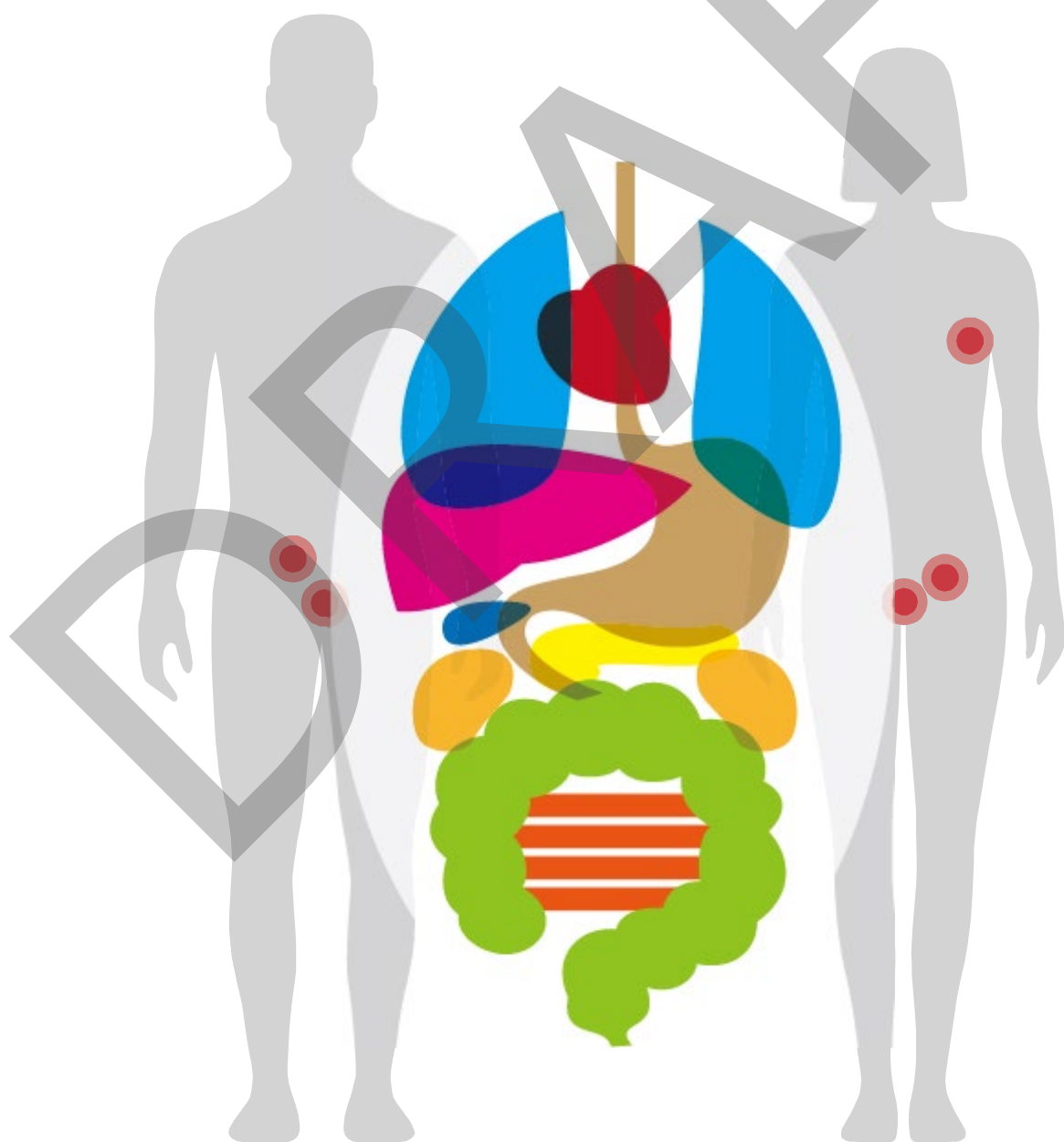


固形癌 HER2 病理診断 ガイドンス

第3版

Japanese Guidelines for HER2 Testing in Solid Tumor, 3rd Edition

一般社団法人 日本病理学会 編
The Japanese Society of Pathology



DRAFT

DRAFT

第3版 序文

分子標的治療薬の中でも先駆的な抗 HER2 薬が、まず乳癌、つづいて胃癌に対して国内で承認されたことを受け、『胃癌・乳癌 HER2 病理診断ガイドライン第1版』が、2015年に日本病理学会によって刊行された。つづいて、2018年の乳癌 HER2 検査の国際的ガイドライン改訂に伴い、2021年に『乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン第2版』が刊行された。病理医・臨床検査技師が HER2 検査を適正に行うために、科学的に最も正しいとされている検体の扱い・検査手法・評価の仕方・精度管理について、総合的に解説したものであった。

状況はさらに急速に進展し、2021年に唾液腺癌、2022年には大腸癌に対する抗 HER2 薬が国内で承認され、保険収載されたことを受け、もはや個別の癌種を冠することを止め、『固形癌 HER2 病理診断ガイダンス』と改称して、唾液腺癌と大腸癌に関する記述よりなる『第2版補遺』を2022年中に発出した。『第2版補遺』発出の際、印刷・販売に時間を要する書籍としての刊行も止め、日本病理学会 web ページからの全文ダウンロードによる学会内外への無償提供に一本化した。開発や承認の状況に合わせた時宜を得た速やかな改訂や発出を、今後とも継続することを意図したものである。

抗 HER2 薬や HER2 を標的とした抗体薬物複合体トラスツズマブデルクステカンが様々な癌種に適応拡大される流れを受けて、今般『固形癌 HER2 病理診断ガイダンス第3版』が発出されることとなった。今回の大きな改訂点は、① トラスツズマブデルクステカン適応決定のための、HER2 低発現・超低発現の検査の解説を追加した、② 胃癌・唾液腺癌・大腸癌についても、明快な組織写真を含む最新の記述を行った、③ 非小細胞肺癌・大腸癌・乳癌で求められる HER2 変異検査ならびにコピー数異常検査について、新たに章を設けた、④ コンパニオン診断と各種遺伝子パネルとの関係や包括的ゲノムプロファイリングで取得された知見の取り扱いを、俯瞰できる記載に努めた、⑤ 精度管理についても、臓器横断的記載を充実させた、などの点である。現在治験等が進行中であるか適応追加申請中であり、近々現場で対応を求められる見込みの HER2 検査についても記載した。

“診療ガイドライン”の様式ではなく“ガイダンス”として編集しているが、「固形癌 HER2 病理診断ガイダンス策定ワーキンググループ」の全委員は、日本医療機能評価機構 (Minds) 『診療ガイドライン策定参加資格基準 COI ガイダンス 2023』に沿って、適正に COI を取り扱っていることを申し添える。

発出にあたり、多忙な日常業務の合間に、原稿の査読・最新情報の収集・資料の提供などで協力いただいたすべての方々に感謝申し上げます。加えて、日本病理学会事務局担当者に深

謝する。本ガイドンスが，病理専門医や臨床検査技師等病理診断部門の関係者に加え，固形癌抗 HER2 療法に携わる臨床医・薬剤師等，多方面の専門家の用に供され，適切な業務遂行・治療成績向上さらには今後の治療開発に資することを祈念する。

2026 年 X 月

一般社団法人 日本病理学会 理事長
小田 義直

病理診療ガイドンス委員会 委員長／
固形癌 HER2 病理診断ガイドンス
策定ワーキンググループ 委員長
金井 弥栄

第2版 序文

このたび、乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン第2版が刊行された。第1版が世に出てから約5年ぶりの改訂である。HER2 検査は病理検体を用いて実施されるが、病理診断や術後病期分類などと同様、正しく行われていることが診療上の前提である。本ガイドラインは病理医、臨床検査技師が HER2 検査を適正に行うために、現時点で科学的に最も正しいとされている検体の扱い、検査手法、評価の仕方、精度管理について総合的に解説した HER2 検査の手引書である。当初、乳癌、胃癌においては国ごとに HER2 検査ガイドラインが作られていたが、乳癌では 2007 年に ASCO/CAP の HER2 検査ガイドラインが出版され、また、胃癌では 2016 年に胃・食道胃接合部腺癌に対する CAP/ASCP/ASCO による HER2 検査ガイドラインが出版された。その後はわが国でもこれらの国際標準に沿った HER2 検査が行われるようになっており、本ガイドラインは、最新の ASCO/CAP（あるいは CAP/ASCP/ASCO）ガイドラインの検査アルゴリズムを基本として作成されている。

この5年で HER2 陽性乳癌の薬物療法は大きく変化し、手術可能な早期乳癌および進行・再発乳癌に対する薬剤の種類が増え、レジメンも開発されて治療成績の確実な向上がみられた。HER2 陽性胃癌においても抗 HER 療法についての多くの知見が蓄積されている。この間、出版された HER2 検査の文献だけでも相当の数に上り、これらの文献を緻密に吟味していく改訂作業は膨大であったと思われる。多忙な日常業務の合間に本ガイドラインの編集作業に関わっていただいた 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のメンバーの方々に謝意を表したい。さらには原稿の査読、最新情報の収集、資料の提供、出版などで協力いただいたすべての方に感謝申し上げる。

本ガイドラインが、病理診断部門のみならず乳癌や胃癌の診療に関わる医師、薬剤師などの医療従事者、製薬会社や試薬メーカーなど多くの人々に広く活用されることを期待する。また、本ガイドラインに記載された共通知識がより適切な治療適応の決定や治療成績のさらなる向上につながり、学術の発展にも寄与して将来の人類の幸福の向上につながることを希求している。

2021 年 3 月

一般社団法人日本病理学会 理事長
北川 昌伸

ガイドライン委員会 委員長
落合 淳志

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 委員長
津田 均

初版 序文

分子生物学の発展に伴い、腫瘍細胞におけるシグナル伝達経路は細かく解明され、腫瘍の増殖やアポトーシスを担う分子が次々と同定された。従来、腫瘍に対する薬物療法は DNA 合成など細胞分裂に伴う過程を標的としていたが、腫瘍増殖のシグナル伝達経路を担う分子を標的とした薬剤の発見によって、新たな局面を迎えた。この分子標的薬剤は近年数多く開発されており、世界レベルで言えば 60 を超える薬剤が承認されている。この中でも、抗 HER2 療法は分子標的薬剤の中でも先駆的なものの一つで、乳癌に対する治療薬として国内で 2001 年に承認

され、その後、胃癌に対する治療薬として 2011 年に承認されている。

抗 HER2 療法の適応決定のためには、病理標本における適切な HER2 病理診断が不可欠である。日本病理学会では、2011 年 11 月に精度管理委員会によって「乳癌における HER2 病理組織標本作製および病理診断のガイドライン」を、また同時に「胃癌における HER2 病理組織標本作製および病理診断のガイドライン」を作成している。この度、これら先行のガイドラインの骨子を継承しつつ、新たにガイドライン委員会にて Clinical Question 形式をとった「乳癌 HER2 ガイドライン」「胃癌 HER2 ガイドライン」を作成した。図表なども一新して、より実践的なガイドラインを目指している。乳癌ガイドラインは、増田しのぶ先生に推薦いただいた坂谷貴司先生、小塚祐司先生、吉田正行先生に執筆いただき、胃癌ガイドラインは鬼島宏先生に推薦いただいた和田了先生、平林健一先生、大池信之先生に執筆いただいた。増田先生、鬼島先生はともに 2011 年に発行された先行のガイドライン作成の主要メンバーである。

新たに作成した胃癌 HER2 ガイドラインは 2015 年 4 月に、乳癌 HER2 ガイドラインは 2015 年 11 月に理事会で承認され、いずれも病理学会のホームページからダウンロードできる。この度、日々の手引きとして利用していただくことを想定し、冊子体でも出版することとした。是非、活用していただきたい。

2015 年 11 月

一般社団法人日本病理学会 理事長
深山 正久

ガイドライン委員会 委員長
森井 英一

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 先端診断技術開発センター
乳癌担当	津田 均	千葉メディカルセンター 病理診断科
胃癌担当	九嶋 亮治	滋賀医科大学 医学部病理学講座
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	二村 聡	福岡大学筑紫病院 病理部・病理診断科
社会保険担当	佐々木 毅	慶應義塾大学医学部 腫瘍センター
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・臓器横断担当

(五十音順)

乳癌サブワーキンググループ

サブ WG 長	津田 均	千葉メディカルセンター 病理診断科
委員	小塚 祐司	三重大学医学部附属病院 病理部
	坂谷 貴司	東京慈恵会医科大学 病理学講座・病院病理部
	畑中 豊	北海道大学病院 先端診断技術開発センター
	堀井 理絵	聖マリアンナ医科大学 病理学（診断病理学分野）
	本間 尚子	東邦大学医学部 病院病理学講座

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
委員	阿部 浩幸	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学分野
	牛久 哲男	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学分野
	桑田 健	国立がん研究センター東病院 遺伝子診療部門/病理・臨床検査科
	高松 学	公益財団法人がん研究会がん研究所 病理部
	山本 智里子	公益財団法人がん研究会がん研究所 病理部
	吉田 正行	国立がん研究センター中央病院 病理診断科

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	二村 聡	福岡大学筑紫病院 病理部・病理診断科
委員	河内 洋	公益財団法人がん研究会がん研究所 病理部
	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

遺伝子・臓器横断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 先端診断技術開発センター
委員	牛久 綾	東京大学大学院医学系研究科 統合ゲノム学
	大江 知里	兵庫医科大学病院 病理診断科
	坂本 直也	国立がん研究センター 臨床腫瘍病理
	畑中 佳奈子	北海道大学病院 先端診断技術開発センター
	吉田 裕	国立がん研究センター中央病院 病理診断科

精度管理サブワーキンググループ

サブ WG 長	羽場 礼次	香川大学医学部附属病院 病理診断科・病理部
委員	孝橋 賢一	大阪公立大学大学院 医学研究科 診断病理・病理病態学

病理診療ガイダンス委員会

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 標的治療と HER2 検査法 1

1.1 HER2 分子および HER ファミリー	1
1.2 治療標的分子としての HER2.....	2
1.3 抗 HER2 療法.....	3
1.4 HER2 検査法と対応する治療薬およびその投与対象	6

2.乳癌 HER2 検査 12

2.1 HER2 検査の変遷	12
2.2 HER2 検査に用いられる用語	12
2.2.1 HER2 タンパク過剰発現.....	13
2.2.2 HER2 遺伝子増幅	13
2.2.3 HER2 陽性と HER2 陰性	13
2.2.4 HER2 低発現, IHC 0, 超低発現および無発現	13
2.3 HER2 発現とその臨床的意義	14
2.3.1 HER2 タンパク過剰発現, HER2 遺伝子増幅の病理学的, 生物学的, 臨床的意義	14
2.3.2 HER2 低発現の臨床的意義	15
2.3.3 HER2 超低発現の臨床的意義	16
2.4 HER2 検査のアルゴリズム.....	17
2.4.1 HER2 陽性／陰性検査のアルゴリズム.....	17
2.4.2 HER2 低発現検査アルゴリズム	23
2.4.3 HER2 超低発現検査アルゴリズム.....	24
2.5 HER2 検査法	25
2.5.1 HER2 検査法の種類	25
2.5.2 理想的な検体.....	26
2.5.3 免疫組織化学法.....	28
2.5.4 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法	34

3.胃・食道胃接合部腺癌 HER2 検査 44

3.1 胃・食道胃接合部腺癌における HER2 発現とその臨床的意義	44
--	----

3.2 HER2 検査法	44
3.2.1 薬事上の位置づけ	44
3.2.2 検査のタイミング	44
3.2.3 理想的な検体(標本)	44
3.2.4 検査アルゴリズムの解説	45
3.2.5 免疫組織化学法	46
3.2.6 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法	48
3.3 HER2 の病理学的特徴	50
3.3.1 Intestinal type と diffuse type (分化型と未分化型)	50
3.3.2 腫瘍内不均一性	51

4. 唾液腺癌 HER2 検査 54

4.1 唾液腺癌における HER2 発現とその臨床的意義	54
4.2 HER2 検査法	54
4.2.1 検査アルゴリズムの解説	55
4.2.2 免疫組織化学法	55
4.2.3 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法	56
4.3 HER2 の病理学的特徴	58
4.3.1 HER2 発現と組織型	58
4.3.2 腫瘍内不均一性	58
4.3.3 原発巣と転移巣	58

5. 大腸癌 HER2 検査 60

5.1 大腸癌における HER2 発現とその臨床的意義	60
5.2 HER2 検査法	61
5.2.1 検査アルゴリズムの解説	61
5.2.2 免疫組織化学法	62
5.2.3 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法	62
5.3 HER2 の病理学的特徴	63
5.3.1 HER2 発現と組織型	63
5.3.2 腫瘍内不均一性	63
5.3.3 原発巣と転移巣	64

6.次世代シーケンス法を用いた HER2 検査 68

6.1 肺癌 <i>ERBB2</i> 遺伝子変異検査	68
6.1.1 <i>ERBB2</i> 遺伝子に見られる変異	68
6.1.2 <i>ERBB2</i> 変異陽性肺癌の臨床病理学的特徴	69
6.1.3 <i>ERBB2</i> 遺伝子変異の検査法	70
6.2 固形癌 HER2 コピー数異常検査	71
6.3 その他 <i>ERBB2</i> コピー数異常検査	72
6.3.1 大腸癌 <i>ERBB2</i> コピー数異常検査	72
6.3.2 乳癌 <i>ERBB2</i> コピー数異常検査	72
6.4 固形がんがんゲノムプロファイリング検査	73

7.HER2 検査の精度管理 76

7.1 免疫組織化学法の精度管理	76
7.1.1 内部精度管理	76
7.1.2 外部精度評価	79
7.2 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法の精度管理	80
7.3 体細胞遺伝子変異検査法の精度管理	81

8.開発中の HER2 検査 84

8.1 子宮癌肉腫 HER2 過剰発現・低発現検査	84
8.2 固形がん HER2 過剰発現検査	85
8.3 固形がん <i>ERBB2</i> 遺伝子変異検査	86

補遺 90

補遺 1:HER2 検査の保険算定	90
補遺 2:乳癌 HER2 検査 ASCO/CAP ガイドラインのアルゴリズム等	94
補遺 3:乳癌 HER2 検査に関する Q&A 等	107
乳癌 HER2 検査に関する Q&A	109
その他関連情報	162

略語表

ADC	antibody-drug conjugate (抗体薬物複合体)
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害活性)
ASCO	American Society of Clinical Oncology (米国臨床腫瘍学会)
CAP	College of American Pathologists (米国病理医協会)
CDx	companion diagnostics (コンパニオン診断 [薬・システム・法])
CGP	comprehensive genomic profiling (包括的ゲノムプロファイリング)
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay (化学発光免疫測定法)
CNA	copy number alteration/aberration/amplification (コピー数変化/異常/増幅)
CTD	carboxy-terminal domain (カルボキシ末端領域)
DAR	drug-to-antibody ratio (薬物抗体比)
ECD	extracellular domain (細胞外領域)
EGFR	epidermal growth factor receptor (上皮成長因子受容体)
ESMO	European Society for Medical Oncology (欧州臨床腫瘍学会)
FFPE	formalin-fixed, paraffin-embedded (ホルマリン固定パラフィン包埋)
HER2	human epidermal growth factor receptor 2 (ヒト上皮成長因子受容体 2)
ICD	intracellular domain (細胞内領域)
IHC	immunohistochemistry (免疫組織化学 [法・染色])
ISH	<i>in situ</i> hybridization (<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション [法・染色])
IVD	<i>in vitro</i> diagnostics (体外診断用医薬品)
JMD	juxtamembrane domain (膜近傍領域)
KD	kinase domain (キナーゼ領域)
NGS	next-generation sequencing (次世代シーケンス法)
TMD	transmembrane domain (膜貫通領域)
TKI	tyrosine kinase inhibitor (チロシンキナーゼ阻害薬)
UK-NCCBP	UK National Coordinating Committee of Breast Pathology

1

HER2 標的治療と HER2 検査法

1.1 HER2 分子および HER ファミリー

ERBB2 遺伝子 *によりコードされる HER2 タンパクは、細胞膜貫通型の受容体型糖タンパクで、チロシンキナーゼ活性を有し、主に MAPK 経路や PI3K/AKT 経路を介して、細胞の増殖・分化を制御する。HER2 が属する HER ファミリーは、HER1 (別名 EGFR), HER2, HER3, HER4 からなる増殖因子受容体群である (図 1-1)。

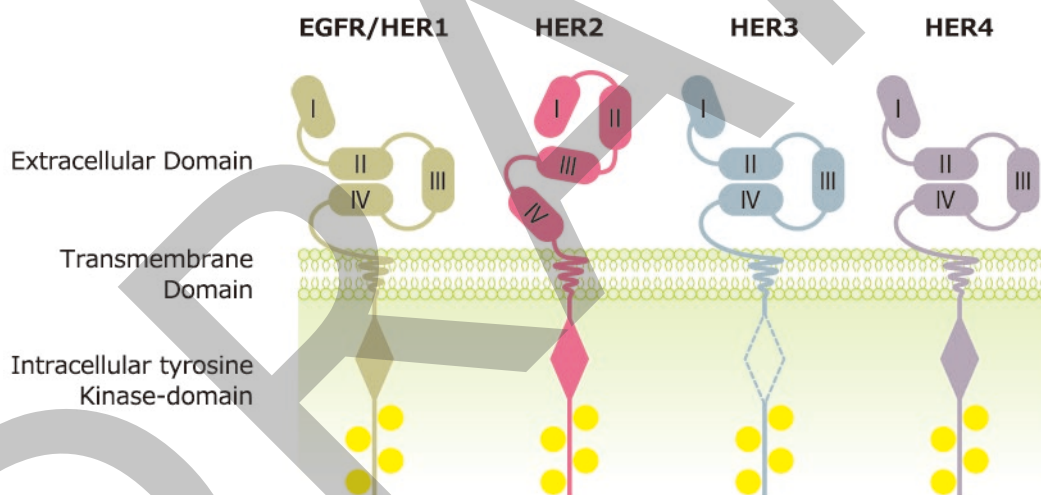


図 1-1 HER ファミリーの模式図

HER ファミリーは HER1 (別名 EGFR), HER2, HER3, HER4 からなり、いずれも細胞膜を貫通する受容体型タンパクで、細胞外ドメイン (領域)、膜貫通ドメイン、細胞内ドメインから構成される¹⁾。

*本ガイダンスにおける HER2 の表記は以下に原則従った：日本病理学会編「乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン (第 2 版)」および ASCO/CAP ガイドライン 2018 (Wolff AC et al: J Clin Oncol, 2018) に則り、タンパク表記は「**HER2**」、遺伝子表記は、遺伝子の説明や遺伝子関連検査に係る記載を除き、「*HER2*」とした。遺伝子に関する説明や遺伝子関連検査に係る遺伝子表記 (遺伝子シンボル) は、HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) の命名法に基づき「*ERBB2*」を用いた。「HER2」検査全般を指す場合は「**HER2**」を用いた。ISH 検査実施時に *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。

HER ファミリーは、同じ受容体同士でホモ二量体（ホモダイマー）、あるいは異なる受容体同士でヘテロ二量体（ヘテロダイマー）を形成する。ダイマーが形成されるとチロシンリン酸化が起こり、増殖シグナルを下流の細胞内のシグナル伝達経路に伝える。HER1, 3, 4 はリガンドが結合することにより二量体形成が可能であるが、HER2 のみはリガンドがなくても常に二量体形成が可能である²⁾。これらの二量体形成により下流に位置する RAS/RAF/MEK/MAPK 経路や PI3 キナーゼ（PI3K）/AKT 経路が活性化され、細胞増殖が促進される（図 1-2）^{1, 3-7)}

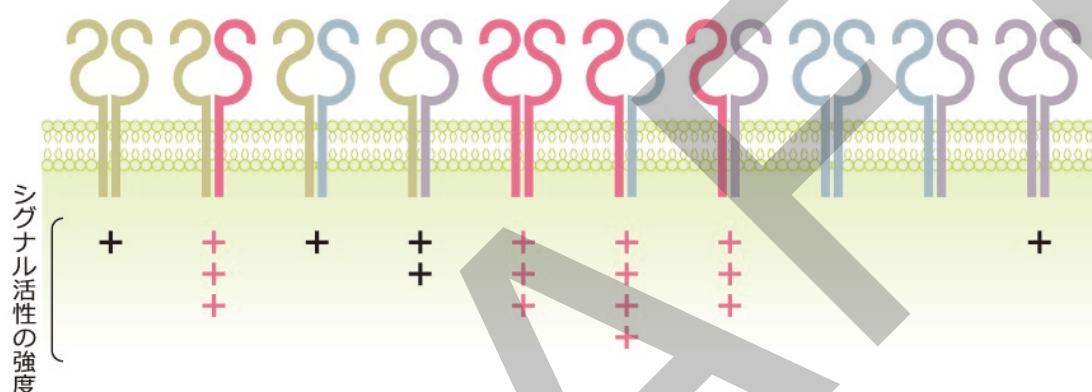


図 1-2 HER ファミリーが形成する二量体と細胞増殖シグナルの活性化の模式図

HER2 同士のホモ二量体、HER2 と HER3、HER1 と HER2、あるいは HER2 と HER4 とのヘテロ二量体のシグナル活性が強い²⁾。HER2-HER3 ヘテロ二量体を想定した模式図^{1), 3-7)}。HER1, 3, 4 はリガンドが結合することにより二量体形成が可能であるが、HER2 のみはリガンドがなくても常に二量体形成が可能である。これらの二量体形成により下流に位置する RAS/RAF/MEK/MAPK 経路や PI3 キナーゼ（PI3K）/AKT 経路が活性化され、細胞増殖が促進される。

1.2 治療標的分子としての HER2

HER2 は、がんにおける代表的なドライバー遺伝子であり、様々ながんにおいて、遺伝子増幅およびこれに伴うタンパク過剰発現、遺伝子変異が確認されている（図 1-3）。また近年、乳癌では、遺伝子変化を伴わないタンパク発現（HER2 低発現および HER2 超低発現）も治療標的となっている（第 2 章参照）。

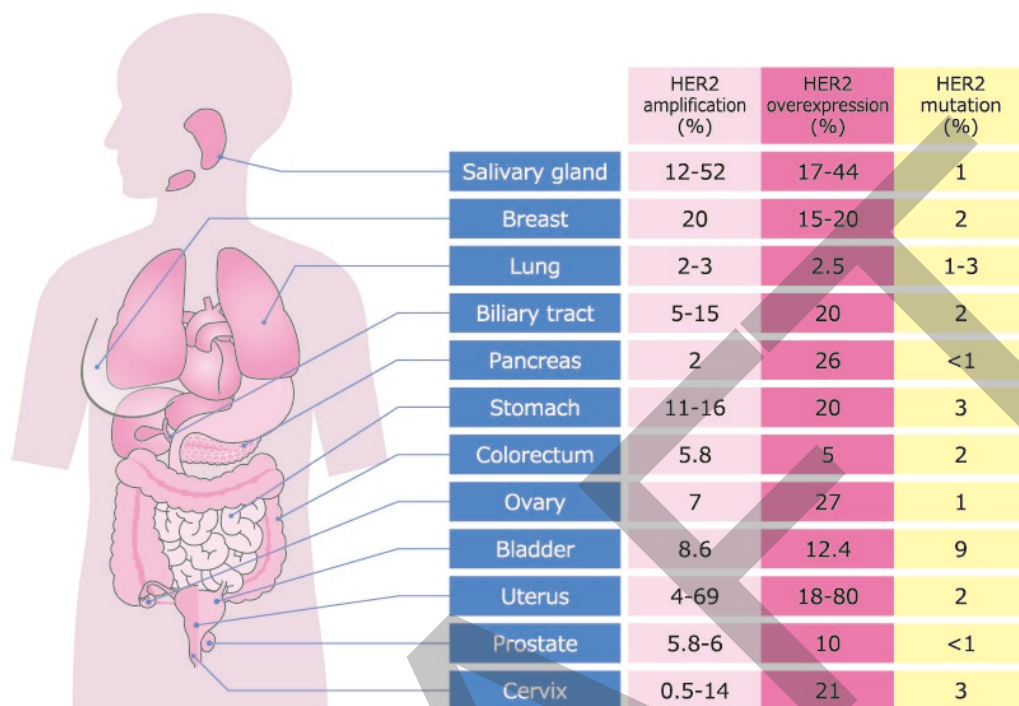


図 1-3 固形癌における HER2 タンパク過剰発現および *HER2/ERBB2* 遺伝子異常の頻度⁸⁾

1.3 抗 HER2 療法

HER2 を標的とする治療は、受容体の細胞外ドメインを標的とする抗体薬やこれに細胞傷害性薬物を結合した抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate; ADC) と、細胞内キナーゼ活性を阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor; TKI) に大別される。抗体薬はシグナル抑制に加えて抗体依存性細胞傷害活性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC) を担い、ADC は抗 HER2 標的抗体を搬送体として、細胞傷害性薬物を腫瘍細胞内へ選択的に送達する。TKI は、細胞内でシグナル伝達の起点となるリン酸化を直接遮断し、HER2 異常をドライバーとする腫瘍に対し重要な治療選択肢となり、これらはすでに複数が臨床導入されている (図 1-4)⁹⁾。このうち本邦で承認されている薬剤は、配合剤を除くと以下 5 つとなる。各薬剤の治療ラインや治療レジメについては、関係学会から発出されている診療ガイドライン/治療ガイドラインを参考にされたい。

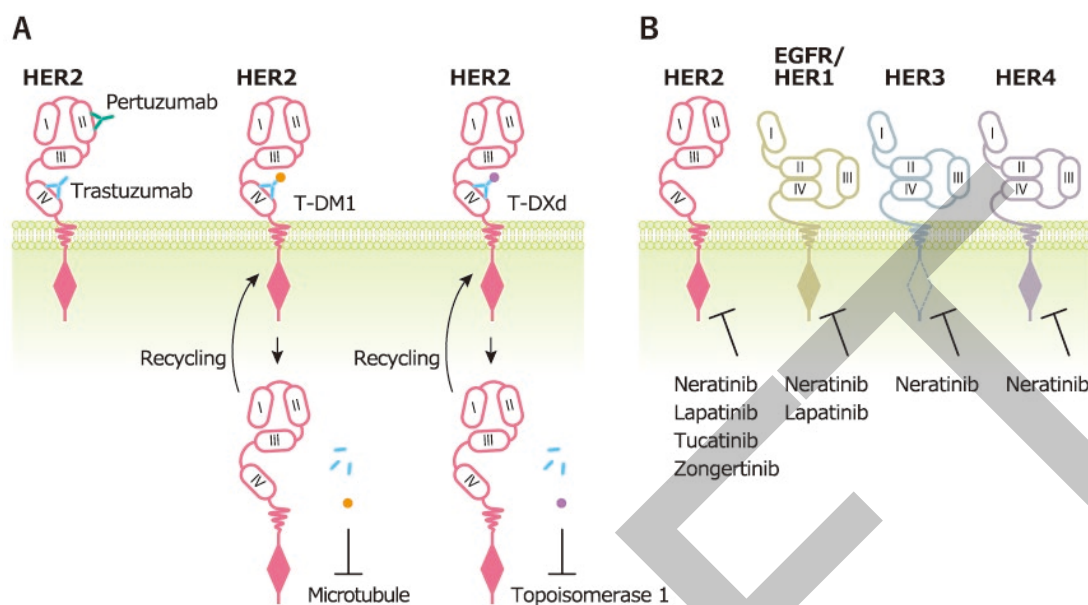


図 1-4 主な HER2 治療薬 (文献 9 を一部改変)⁹⁾

A : HER2 抗体薬 (ADC を含む), B : HER2 阻害薬

1. 国内で承認されている HER2 抗体薬

1. トラスツズマブ Trastuzumab

トラスツズマブは、最初に臨床応用された HER2 を標的とするヒト化モノクローナル抗体であり、HER2 受容体の細胞外ドメイン IV に結合する^{10,11)} (図 1-4)。受容体の活性化および下流シグナル (PI3K-AKT, MAPK など) を抑制し、腫瘍細胞の増殖・生存シグナルを低下させる。また受容体の内在化や分解の促進を介してシグナル強度を減弱させる作用も報告されている。Fc 領域を介した ADCC が主要な作用機序の一つであり、NK 細胞などの免疫細胞を動員し HER2 陽性腫瘍細胞の排除を促進する。

トラスツズマブ耐性機序として、リガンドによる HER1-HER2, HER2-HER3 などのヘテロ二量体の活性化, p95 HER2 による下流シグナルの活性化, MUC4 などによる HER2 の物理的な被覆, PIK3CA 遺伝子変異や PTEN 遺伝子欠失による PI3K/AKT/mTOR 系の活性化, 他の膜型増殖因子受容体の活性化などが考えられている¹²⁾。

2. ペルツズマブ Pertuzumab

ペルツズマブは HER2 受容体の細胞外ドメイン II に特異的に結合し、HER2 と他の HER ファミリーである HER1, HER3, あるいは HER4 とのヘテロ二量体形成を阻害する¹⁰⁾ (図 1-4)。とくに HER2-HER3 二量体によるリガンド依存性 PI3K-AKT シグナルを抑える点が重要となる。トラスツズマブ (ドメイン IV 結合) と作用点が相補的で併用により, dual HER2

blockade を形成する。ドメイン II への結合により、過剰発現下での自律的シグナルだけでなく、リガンド刺激下で顕在化する HER2 の共受容体機能を封じる。トラスツズマブが主に自律的な受容体シグナルの抑制と ADCC などの免疫介在性作用を担うのに対し、ペルツズマブは二量体形成阻害により、リガンド刺激に端を発する HER2 シグナルの“入口”を遮断する点が特徴である¹³⁾。

3. トラスツズマブ エムタンシン Trastuzumab emtansine (T-DM1)

トラスツズマブ エムタンシン（以下、T-DM1）は、トラスツズマブと細胞傷害性を有する微小管阻害薬である DM1（emtansine）が結合した ADC である¹⁴⁾（図 1-4）。HER2 結合後に細胞内へ取り込まれ、リソソームで分解される過程で DM1 が放出され、微小管重合阻害により G2/M 期停止と細胞死を誘導する。抗体部分はトラスツズマブと同様に HER2 シグナル抑制作用および ADCC 活性を保持する。遊離型化学療法剤と比べ、標的細胞への選択的送達により治療域の拡大を狙った薬剤である。DM1 は膜透過性が低く、放出後の周辺細胞への拡散（bystander effect）は限定的であるため、HER2 発現が高い細胞を中心に細胞内完結型の細胞毒性を発揮する。

4. トラスツズマブ デルクステカン Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

トラスツズマブ デルクステカン（以下、T-DXd）は、トラスツズマブにトポイソメラーゼⅠ阻害薬（DXd）を結合した次世代 ADC である¹⁵⁾（図 1-4）。HER2 に結合して細胞内へ取り込まれた後、T-DXd はリソソームでリンカーが切断され、DXd が放出され DNA 損傷を介して腫瘍細胞死を誘導する。T-DXd は薬物抗体比（drug-to-antibody ratio; DAR）が約 8 であり、腫瘍内で切断されやすい酵素感受性リンカー、さらに膜透過性を有するペイロード設計により、放出された薬物が隣接細胞にも作用し得る bystander effect を有する点が大きな特徴である¹⁶⁾。抗体部分はトラスツズマブ由来の HER2 標的性と ADCC 活性を保持しており、標的化、免疫介在性作用、DNA 損傷型細胞毒性が複合して抗腫瘍効果を発揮する。DXd はカンプトテシン系（exatecan 誘導体）のトポイソメラーゼⅠ阻害薬で、DNA 単鎖切断の修復過程を破綻させて致死的損傷へとつなげる。リンカーは腫瘍細胞内のリソソーム酵素で切断されやすい設計で、DAR がおおむね高く、標的細胞内で効率良く高濃度のペイロードを放出し得る。

II. 国内で承認されている HER2 阻害薬

1. ラパチニブ Lapatinib

ラパチニブは本邦で 2 番目に臨床応用された抗 HER2 薬であり、HER2 と EGFR(HER1) を標的とする低分子 TKI で、受容体の ATP 結合部位に可逆的に結合し自己リン酸化を抑制する¹⁷⁾（図 1-4）。その結果、PI3K-AKT 経路や MAPK 経路などの下流シグナルが遮断され、

HER2 依存性の増殖・生存シグナルが低下する。抗 HER2 抗体薬とは異なり細胞内シグナル伝達を直接阻害する点が特徴で、受容体切断型 (p95HER2) を発現する腫瘍細胞でも活性が報告されている。低分子であることから細胞膜透過性を有し、抗体薬とは異なる治療設計の基盤となった薬剤である。EGFR も同時に阻害するため、HER2 選択的 TKI と比べて EGFR 関連の薬理作用 (皮膚・消化管毒性など) を伴いやすい一方、HER2/EGFR 両方のシグナル依存性が混在する状況では利点を持つ。

2. ゾンゲルチニブ Zongertinib

ゾンゲルチニブは経口投与可能な不可逆的 HER2 選択的 TKI で、HER2 変異をドライバーとする腫瘍を主な標的として開発された¹⁸⁾。HER2 キナーゼドメインを選択的に阻害して自己リン酸化を抑制し、PI3K-AKT 経路や MAPK 経路を介した増殖・生存シグナルを遮断する。とくに HER2 キナーゼドメイン変異 (exon 20 挿入変異を含む活性化変異など) を想定した分子設計がなされ、EGFR 野生型に対する阻害を抑えられ、EGFR 関連毒性の低減につながっている。ネラチニブが EGFR, HER2, HER4 を不可逆的に阻害する pan-HER 型であるのに対し、ゾンゲルチニブは HER2 選択性を高めた“EGFR-sparing”型である¹⁹⁾。

1.4 HER2 検査法と対応する治療薬およびその投与対象

現在、治療効果予測のための HER2 検査には、免疫組織化学 (immunohistochemistry; IHC) 法、*in situ* ハイブリダイゼーション (*in situ* hybridization; ISH) 法、次世代シーケンシング (next-generation sequencing; NGS) 法が用いられている。薬事承認の形態 (コンパニオン診断薬/診断システム [companion diagnostics; CDx] もしくは体外診断用医薬品 [*in vitro* diagnostics; IVD] を用いた”みなし CDx”) も異なることから、検査法の選択にあたっては注意が必要である (表 1-1)。現在薬事承認された IHC 検査システムは複数存在するが CDx 承認されているものはベンタナ ultraView パスウェー HER2(4B5) (以下、ベンタナ 4B5) のみである。なお HER2 陽性患者の治療効果モニタリング等を目的とした化学発光免疫測定法 (chemiluminescent Immunoassay; CLIA) 法による血清中 HER2 タンパク測定キットが IVD 承認されているが、治療効果予測検査を目的としていない。

表 1-1 各がん種における HER2 検査システムと薬機法上の承認形態

検査法	薬事承認検査システム	乳癌		胃癌	唾液 腺癌	大腸癌	非小細胞 肺癌	固形癌
		過剰発現・ 増幅	低発現・ 超低発現	過剰発現・ 増幅	過剰発現・ 増幅	過剰発現・ 増幅	変異	増幅
IHC 法	ダコ HercepTest II [アジレント]	IVD		IVD				
	ベントナ ultraView パスウェーHER2(4B5) [ロシュ]	IVD	CDx	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		
	ベントナ DISH HER2 キット [ロシュ]	IVD		IVD	CDx			
	ヒストラ HER2 FISH キット [常光]	IVD		IVD		CDx		
	ヒストラ HER2 CISH キット [常光]	IVD		IVD				
NGS 法	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル [中外製薬]	CDx						
	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム [サーモフィッシャー]						CDx	
	Guardant360® CDx がん遺伝子パネル [ガーダントヘルス]					CDx	CDx	CDx

IHC 法; 免疫組織化学法, 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
CDx; コンパニオン診断薬/診断システム, IVD; 体外診断用医薬品 (本表では“みなし CDx”の意),

HER2 治療薬の投与対象の決定は、がん種ごと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 (IHC 3+もしくは ISH 陽性) に加え、実臨床上重要となる IHC 2+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 (補遺 1「HER2 検査の保険算定」参照)。

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	対象薬剤	HER2 ステータス	検査法	承認形態	投与対象**
乳癌	トラスツズマブ デルクステカン	超低発現	IHC 法	CDx	IHC 法で不完全な膜染色を伴う 0 [詳細は表 2-1 参照]
		低発現	IHC 法	CDx	IHC 法 1 + IHC 法 2 + → ISH 法陰性***
	抗 HER2 薬	過剰発現	IHC 法	IVD	IHC 法 3 + IHC 法 2 + → ISH 法陽性
		増幅	ISH 法	IVD	ISH 法陽性
	トラスツズマブ	増幅 (CNA)	NGS 法	CDx	組織 DNA のコピー数異常検出
胃癌	抗 HER2 薬	過剰発現	IHC 法	IVD	IHC 法 3 + IHC 法 2 + → ISH 法陽性
		増幅	ISH 法	IVD	
唾液腺癌	トラスツズマブ	過剰発現	IHC 法	CDx	IHC 法 3 + IHC 法 2 + → ISH 法陽性
		増幅	ISH 法	CDx	
大腸癌 [結腸・直腸癌]	ペルツズマブ + トラスツズマブ*	過剰発現	IHC 法	CDx	IHC 法 3 + IHC 法 2 + → ISH 法陽性# ISH 法陽性
		増幅	ISH 法	CDx	
		増幅 (CNA)	NGS 法	CDx	血漿 DNA のコピー数異常検出
非小細胞 肺癌	トラスツズマブ デルクステカン	変異****	NGS 法	CDx	組織もしくは血漿 DNA の遺伝子 変異検出
	ゾンゲルチニブ			CDx	組織 DNA の遺伝子変異検出
固形癌	トラスツズマブ デルクステカン	増幅 (CNA)	NGS 法	CDx	血漿 DNA のコピー数異常検出
		過剰発現	IHC 法	—※	(IHC 法 3 + ※)

IHC 法; 免疫組織化学法, 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
CNA; コピー数異常, CDx; コンパニオン診断薬/診断システム, IVD; 体外診断用医薬品 (本表では“みなし CDx”の意)

*; ペルツズマブ + トラスツズマブ + ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤も含む

**; CDx は添付文書に基本準じ, 一部の CDx (#) は本ガイダンスを参照. IVD は本ガイダンスおよび各種診療/治療ガイドラインの記載に準じる.

***; 低発現確認で使用する ISH 法は CDx ではない

****; 組織 DNA の遺伝子変異検出において, トラスツズマブデルクステカンおよびゾンゲルチニブの CDx としていずれもオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムが承認されているが, CDx 対象バリエーションは異なる.

※固形癌に対しては HER2 増幅もしくは HER2 過剰発現 (IHC 3+) 患者が適応となる見通しとなっており (2026 年 1 月時点でいずれも未承認), 前者の CDx として Guardant360® CDx がん遺伝子パネルがすでに承認されているが, 後者の CDx 承認品はまだない.

参考文献

- 1) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2(2): 127-37.
- 2) Pinkas-Kramarski R, Soussan L, Waterman H, et al. Diversification of Neu differentiation factor and epidermal growth factor signaling by combinatorial receptor interactions. *EMBO J.* 1996; 15(10): 2452-67.
- 3) Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, et al. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J.* 2000; 19(13): 3159-67.
- 4) Kim HH, Sierke SL, Koland JG. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. *J Biol Chem.* 1994; 269(40): 24747-55.
- 5) Soltoff SP, Carraway KL 3rd, Prigent SA, et al. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Mol Cell Biol.* 1994; 14(6): 3550-8.
- 6) Rowinsky EK. The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Annu Rev Med.* 2004; 55: 433-57.
- 7) Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9(7): 463-75.
- 8) Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies-a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17(1): 33-48.
- 9) Zhang Y. The root cause of drug resistance in HER2-positive breast cancer and the therapeutic approaches to overcoming the resistance. *Pharmacol Ther.* 2021; 218: 107677.
- 10) Hubbard SR. EGF receptor inhibition: attacks on multiple fronts. *Cancer Cell.* 2005; 7(4): 287-8.
- 11) Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007; 357(1): 39-51.
- 12) Mukohara T. Mechanisms of resistance to anti-human epidermal growth factor receptor 2 agents in breast cancer. *Cancer Sci.* 2011; 102(1): 1-8.
- 13) Franklin MC, Carey KD, Steffen RT, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell.* 2004; 5(4): 317-28.
- 14) Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1783-91.
- 15) Ogitani Y, Aida T, Sato K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(20): 5097-108.
- 16) Jang JY, Kim MS, Lee Y, et al. Antibody-Drug Conjugates Powered by Deruxtecan: Innovations and Challenges in Oncology. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(13): 6523.
- 17) Rusnak DW, Affleck K, Cockerill SG, et al. The characterization of novel, dual ErbB-2/EGFR, tyrosine kinase inhibitors: potential therapy for cancer. *Cancer Res.* 2001; 61(19): 7196-203.
- 18) Heymach JV, Wu YL, Yang JC, et al. Zongertinib in Previously Treated HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2025; 392(23): 2321-33.

- 19) Wilding B, Schimpl M, Greb J, et al. Zongertinib (BI 1810631), an Irreversible HER2 TKI, Spares EGFR Signaling and Improves Therapeutic Response in Preclinical Models and Patients with HER2-Driven Cancers. *Cancer Discov.* 2025; 15(1): 44-63.

DRAFT

DRAFT

2.

乳癌 HER2 検査

2.1 HER2 検査の変遷

乳癌における従来の HER2 診断は、抗 HER2 薬投与適応決定のための HER2 タンパク過剰発現（以下、HER2 過剰発現）及び *HER2* 遺伝子増幅（以下、*HER2* 増幅）の診断が目的であったが、2023 年に DESTINY-Breast04 試験の結果が公表され、2023 年 5 月に HER2 低発現の診断が T-DXd 投与適応決定のためのコンパニオン診断として新たに加わった。これを受けて、American Society of Clinical Oncology (ASCO) /College of American Pathologists (CAP), European Society For Medical Oncology (ESMO), UK National Coordinating Committee of Breast Pathology (UK-NCCBP) 等が各々 HER2 低発現の診断に関するガイドラインを発刊した。いずれのガイドラインでも 2018 年の ASCO/CAP ガイドラインを踏襲した 2023 年の ASCO/CAP ガイドラインに基づいて従来の HER2 診断および低発現診断を行うことを確認している。2024 年には DESTINY-Breast06 試験にて、HER2 “超低発現”乳癌でも T-DXd の有効性が示され、2025 年 9 月からは HER2 超低発現の診断もコンパニオン診断に追加された。本ガイダンスの乳癌の章では、従来の HER2 過剰発現、*HER2* 増幅の検査、および HER2 低発現ならびに超低発現の検査が適切に実施されるための留意点を記載した。

2.2 HER2 検査に用いられる用語

HER2 診断には従来の HER2 陽性、陰性の診断と、HER2 陰性例の中の低発現例、超低発現例の診断がある。それらの診断の際に用いられる HER2 発現の様式、程度を表す用語として、HER2 過剰発現、*HER2* 増幅、HER2 陽性、HER2 陰性、IHC 法による HER2 IHC スコア (0~3+)、HER2 低発現 (low)、HER2 超低発現 (ultralow)、HER2 無発現 (null) が挙げられる (図 2-1)。これらの用語は既に多くの論文やガイドラインには掲載されているが確定されていないものもあり、今後定義が変更される可能性もある。現時点での定義について説明する。

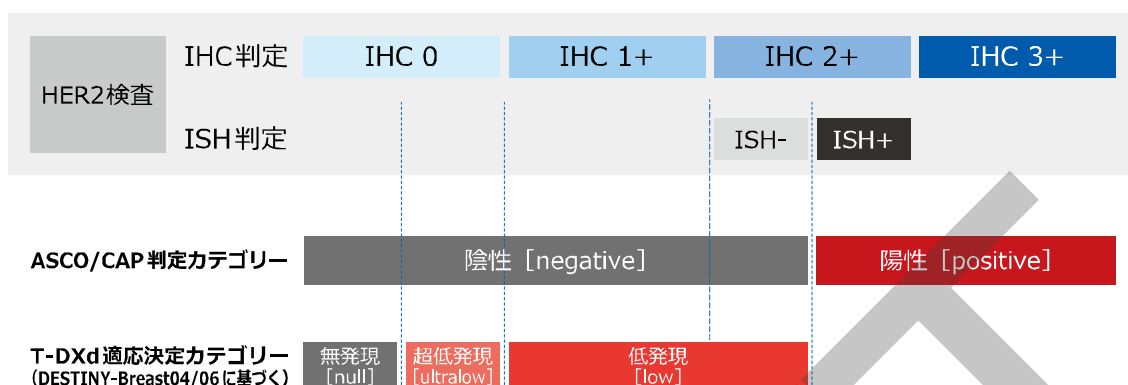


図 2-1 乳癌の HER2 IHC 法および ISH 法に基づく ASCO/CAP ガイドラインの判定カテゴリーと T-DXd カテゴリー

2.2.1 HER2 タンパク過剰発現

組織標本の IHC 法による HER2 タンパクの発現強度の評価は、細胞膜染色をスコア 0, 1+, 2+, 3+ の 4 段階に分け、遺伝子増幅との対応結果に基づき、最初の市販抗体が体外診断薬として保険収載された 2001 年以來、3+ を過剰発現、2+ を未確定、0 と 1+ は過剰発現なしと定義されて現在に至っている。1+, 2+ の評価基準は若干の変遷があるが、現在の評価基準は 2.4 項の図 2-2 のアルゴリズムに記載した通りである。

2.2.2 HER2 遺伝子増幅

ISH 法による *HER2* 増幅の定義は、*ERBB2* 遺伝子が位置する第 17 染色体のセントロメア（以下、CEP17）領域の DNA 配列のコピー数と比較し、元来 *HER2*/CEP17 のコピー数の比が 2.0 倍以上を増幅としていた。しかしながら、多数症例の検討から、*HER2*/CEP17 比が 2.0 以上でもタンパク過剰発現のない乳癌や、逆に *HER2*/CEP17 比が 2.0 未満であっても過剰発現が見られる乳癌も存在することが明らかとなり、現在では図 2-3～図 2-6 および表 2-1 のアルゴリズムに記載されたように ISH 法の結果を 5 グループに分けて評価している（詳細は 2.3 項参照）。

2.2.3 HER2 陽性と HER2 陰性

HER2 陽性は HER2 IHC 3+ の例と HER2 IHC 2+ で ISH 陽性の例をいう。HER2 陰性は HER2 IHC 1+ の例、HER2 IHC 0 の例、および HER2 IHC 2+ で ISH 陰性の例をいう。

2.2.4 HER2 低発現, IHC 0, 超低発現および無発現

HER2 低発現 (low) は T-DXd の適応決定の目的で設けられた HER2 陰性の中のカテゴリー

ーである(表 2-1)。HER2 IHC 1+の例と IHC 2+で ISH 陰性の例をいう。

HER2 IHC 0 は ASCO/CAP ガイドラインで掲載されてきた IHC 染色結果の判定基準の一つで、染色像が認められない、または、 $\leq 10\%$ 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例をいう。

HER2 超低発現 (ultralow) は現行の ASCO/CAP ガイドラインには記載されていないが DESTINY-Breast06 試験で「IHC >0 and $<1+$ 」と記載されている。HER2 無発現 (null) は IHC 0 の中で FFPE 組織標本で HER2 染色が検出できないサブグループとされている。ASCO/CAP 2018 および 2023 ガイドラインの HER2 スコア 0 とされた中で「 $\leq 10\%$ 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」例が超低発現、「染色像が認められない」例が無発現に相当すると一般に理解されている (表 2-1)。

表 2-1 乳癌の HER2 IHC 法に関する ASCO/CAP ガイドラインの判定基準と HER2 低発現・超低発現・無発現との対比

IHC スコア	IHC/ISH 判定基準		ASCO/CAP HER2 判定	T-DXd 適応決定 カテゴリー
3+	>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		陽性 (positive)	-
2+	>10%の腫瘍細胞に弱/中等度の全周性の膜染色が認められる	かつ ISH 陽性		-
		かつ ISH 陰性	陰性 (negative)	低発現 (low)
1+	>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	≤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			超低発現 (ultralow)
	腫瘍細胞に染色像が認められない		無発現 (null)	

注 1：無発現 (null) は IHC 0 のなかで膜染色がない、超低発現 (ultralow) は IHC 0 の中で膜染色があるものである。

注 2：ASCO/CAP ガイドラインの判定基準に準拠してすべての浸潤性乳癌の HER2 評価を行う。無発現と超低発現の評価は ASCO/CAP のアルゴリズムには記載されておらず、T-DXd 投与が考慮された際に新たに実施する。

2.3 HER2 発現とその臨床的意義

2.3.1 HER2 タンパク過剰発現, *HER2* 遺伝子増幅の病理学的, 生物学的, 臨床的意義

HER2 過剰発現, *HER2* 増幅を有する浸潤性乳癌は組織学的グレード, 核グレードが高く, 半数近くの例でホルモン受容体発現が陰性である。抗 HER2 薬が臨床に用いられる以前の

時代では、臨床的には *HER2* 増幅および *HER2* 過剰発現はリンパ節転移陽性、リンパ節転移陰性いずれの群でも患者予後不良因子 (prognostic factor) であることが知られていた¹⁾。

非浸潤癌でも *HER2* 増幅、*HER2* 過剰発現は認められ、中でも核グレード 2~3 の高異型度非浸潤性乳管癌 (high grade DCIS) (いわゆる面疱型) や Paget 病に高頻度であり、また多形型非浸潤性小葉癌 (pleomorphic LCIS) でもしばしばみられる。浸潤性乳癌には非浸潤癌成分を伴うことが多いが、浸潤癌の例では大部分で非浸潤癌成分も *HER2* 陽性である。時に非浸潤癌成分のみ *HER2* 陽性の例や、浸潤癌成分の一部のみに *HER2* 陽性であるような腫瘍内不均一性が認められることも知られる。また原発巣と転移巣・再発巣の間でも *HER2* 増幅や *HER2* 発現状態にはしばしば不均一性が見られる (補遺 3 Q1-2, Q4-1, Q4-2 参照)²⁾。

1998 年以来、ヒト化抗 *HER2* 抗体薬をはじめとする抗 *HER2* 薬が開発され、*HER2* 陽性の転移性乳癌、続いて *HER2* 陽性の手術可能乳癌に対する術後療法、さらに術前療法と適応が拡大された。薬剤投与適応決定のための *HER2* 陽性乳癌の判定基準も確立され、IHC 法で *HER2* 過剰発現あり (スコア 3+)、または IHC 法で未確定 (スコア 2+) かつ ISH 法で *HER2* 増幅あり、のいずれかを有する浸潤性乳癌と定義された。その後、*HER2* 陽性の基準は ASCO/CAP のガイドラインが 2007, 2013, 2018 年に改訂され、臨床試験や基礎的検討の知見が蓄積されるに伴い少しずつ修正されている³⁻⁶⁾。

HER2 陽性乳癌に対し奏効を示す抗 *HER2* 療法の出現により、現在は *HER2* の予後因子としての意義よりも効果予測因子 (predictive factor) あるいは抗 *HER2* 療法の適応決定因子としての意義が重要視されている。各々の抗 *HER2* 薬に対する *HER2* 陽性の臨床的意義について多くの臨床試験結果が示されており、一部を巻末に記載した (補遺 3「臨床試験に関する情報」参照)。

2.3.2 *HER2* 低発現の臨床的意義

HER2 低発現乳癌は、*HER2* IHC 1+, または、IHC 2+ かつ *HER2* 増幅なしの浸潤性乳癌と定義され、ASCO/CAP ガイドライン 2018 と同 2023 では *HER2* 陰性乳癌に含まれる⁵⁻⁷⁾。*HER2* 低発現乳癌は浸潤性乳癌全体の約 50%, *HER2* 陰性乳癌の約 60%を占める^{7,8)}。*HER2* 低発現乳癌のホルモン受容体 (HR) 発現状況はさまざまである。HR 陽性 *HER2* 陰性乳癌における *HER2* 低発現乳癌の割合は約 65%, HR 陰性 *HER2* 陰性 (トリプルネガティブ) 乳癌においては約 35%と報告されている⁹⁾。*HER2* 低発現乳癌は *HER2* IHC 0 乳癌に比較して有意に HR 陽性例が多いが、両者に分子生物学的特徴や予後の差異は少ないと報告されている¹⁰⁻¹²⁾。

T-DXd は、*HER2* を標的とした抗体薬物複合体で、抗 *HER2* ヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた薬剤である。T-DXd は *HER2* 陽性転移再発乳癌の二次治療の薬剤として用いられていた。

転移・再発巣に対して 1 ないし 2 レジメンの化学療法歴のある HER2 低発現転移乳癌患者 557 名（ホルモン受容体陽性 494 名，ホルモン受容体陰性 63 名）を対象とした T-DXd と主治医選択の化学療法（PCC）の有効性，安全性を比較した国際共同第 III 相試験（DESTINY-Breast04）において，ホルモン受容体陽性例の無増悪生存期間（PFS）中央値は T-DXd 群で 10.1 カ月，PCC 群で 5.4 カ月，と T-DXd 群で有意な延長が見られた（ハザード比 0.51, 95% CI 0.40-0.64）。またホルモン受容体陽性例の全生存期間（OS）中央値は T-DXd 群で 23.9 カ月，PCC 群で 17.5 カ月とこちらも T-DXd 群で延長が見られた（ハザード比 0.64, 95% CI 0.48-0.86）^{13,14)}。また全例（ホルモン受容体陽性例及びホルモン受容体陰性例）の PFS 中央値は T-DXd 群 9.9 カ月，PCC 群 5.1 カ月（ハザード比 0.50, 95% CI 0.40-0.63），全例の OS 中央値は T-DXd 群 23.4 カ月，PCC 群 16.8 カ月（ハザード比 0.64, 95% CI 0.49-0.84）といずれも T-DXd 群で延長が見られた。有害事象はグレード 3 以上が T-DXd 群が 52.6%，PCC 群が 67.4%，T-DXd による間質性肺炎は 12.1%，そのうち Grade 5 は全体の 0.8%であった。

この結果を受け，T-DXd は 2023 年 3 月 27 日に「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」に適応が拡大された。DESTINY-Breast04 試験における HER2 の中央病理判定では，検査試薬として，ペンタナ 4B5 が用いられた¹³⁻¹⁵⁾。

以上より，現時点では，HER2 低発現乳癌には多様な浸潤性乳癌が含まれており，“HER2 低発現”は分子生物学的な新しい区分というより，コンパニオン診断によって T-DXd の使用が検討される臨床上の区分と考えられている^{5,6)}。

2.3.3 HER2 超低発現の臨床的意義

HER2 超低発現乳癌は，これまでの基準で HER2 IHC 0 だったもののうち，わずかでも膜染色を示す浸潤性乳癌をさす。HER2 超低発現乳癌の占める割合は，HER2 陰性乳癌全体の 29%，ホルモン受容体（HR）陽性 HER2 陰性乳癌では 28%，HR 陰性 HER2 陰性（トリプルネガティブ）乳癌においては 36%と報告されている。HER2 超低発現乳癌における HR 陽性例の割合（81%）は，HER2 低発現乳癌（88%）よりも低く，HER2 無発現乳癌（72%）よりも高いとされ，HER2 陰性乳癌の中での予後の差異は，HER2 発現状況でなく，HR の発現状況によるところが大きいとされている¹⁶⁾。

内分泌療法歴があり，化学療法未治療のホルモン受容体（以下，HR）陽性かつ，HER2 低発現または超低発現の転移再発乳癌患者を対象とした T-DXd と主治医選択の化学療法を比較した国際共同第 III 相臨床試験（DESTINY-Breast06 試験）において，主要評価項目である HR 陽性かつ HER2 低発現の化学療法未治療の転移再発乳癌患者 713 名における PFS の中央値は，T-DXd 群で 13.2 カ月と，化学療法投与群の 8.1 カ月に対し病勢進行または死亡リスクを 38%低下させ，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した（ハザード比 0.62, 95% CI 0.52-0.75）¹⁷⁾。また副次評価項目である全患者集団（HER2 低発現および HER2 超低発現）866 名における PFS の中央値において，T-DXd 群は 13.2 カ月と，化学療法投与

群の 8.1 カ月に対し病勢進行または死亡リスクを 37%低下させ、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した（ハザード比 0.64, 95% CI 0.54-0.76）。このような改善は、HER2 超低発現患者 152 名でも認められ、PFS の中央値は T-DXd 群で 13.2 カ月、TPC 群で 8.3 カ月（ハザード比 0.78, 95% CI 0.50-1.21）であった。

客観的奏効率について、HER2 低発現患者では、T-DXd 群は 56.5%（完全奏効 9 名，部分奏効 194 名），化学療法投与群は 32.2%（完全奏効 0 名，部分奏効 114 名）であった。また HER2 超低発現を含む全患者集団では、T-DXd 群は 57.3%（完全奏効 13 名，部分奏効 237 名），化学療法投与群は 31.2%（完全奏効 0 名，部分奏効 134 名）であった。HER2 超低発現患者では、T-DXd 群は 61.8%（完全奏効 4 名，部分奏効 43 名），化学療法投与群は 26.3%（完全奏効 0 名，部分奏効 20 名）であった。有害事象はグレード 3 以上が T-DXd 群が 52.8%，PCC 群が 44.4%，T-DXd による間質性肺炎は 11.3%，そのうち Grade 5 は全体の 0.7%であった。

この結果を受け、T-DXd は 2025 年 8 月 25 日に化学治療未治療のホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌に適応が拡大された。DESTINY-Breast06 試験における HER2 の中央病理判定では、検査試薬として、ベンタナ 4B5 が用いられた¹⁷⁾。

2.4 HER2 検査のアルゴリズム

HER2 検査には HER2 陽性乳癌を同定する目的で行われる従来の HER2 検査、HER2 低発現を有する乳癌を同定する目的で行われる HER2 低発現検査、ならびに HER2 超低発現を有する乳癌を同定する目的で行われる HER2 超低発現検査がある。従来の HER2 検査は、HER2 過剰発現もしくは *HER2* 増幅の有無を調べる検査で、従来の HER2 薬（HER2 抗体薬および阻害薬）の適応決定の診断に用いられる。特にトラスツズマブ、ペルツズマブは早期乳癌に対して周術期に用いられることから、ASCO/CAP ガイドラインおよびわが国の乳癌診療ガイドライン 2022 では手術対象となる浸潤性乳癌では従来の HER2 検査を実施することが推奨されている。一方、T-DXd はさらに化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、およびホルモン受容体陽性で化学療法歴のない HER2 低発現および超低発現の手術不能又は再発乳癌においても有効であることが示された。従来の HER2 陽性／陰性検査と HER2 低発現検査、HER2 超低発現検査に分けて記載する。

2.4.1 HER2 陽性／陰性検査のアルゴリズム

HER2 検査は原則として浸潤癌を対象とする。ASCO/CAP ガイドライン 2018, 2023 に準拠し、以下のアルゴリズムに基づき抗 HER2 薬の治療対象症例を選択する⁵⁾。HER2 検査法には IHC 法と ISH 法がある。

多くの施設ではコストのより低い IHC 法が最初に行われる。IHC 3+が HER2 陽性、IHC 1+と 0 は陰性である。結果が未確定 (equivocal) * (2+) であった場合には最終判定を保留し、ISH 法が実施される (図 2-2)。IHC 2+の場合に行われる ISH 法の結果は通常、グループ 1 かグループ 5 であり、グループ 1 は HER2 陽性、グループ 5 は HER2 陰性と判断されるが、まれな ISH 法の結果 (グループ 2, 3, 4) が得られたときには、ISH の再測定を行ったうえで IHC 法検査結果により重きを置いて解釈することが推奨される (図 2-3~図 2-6)。

最初から ISH 法が実施される施設もあり、その場合も図 2-3 のアルゴリズムに基づいて検査を行う。

IHC 法における適切な染色強度の評価は重要であり、不正確な強度の評価は IHC 法と ISH 法の結果不一致の原因となる。

* equivocal : 腫瘍自体の不確実な性質を表すだけでなく、判定者側の立場も表す「未確定」あるいは「不確実」という和訳が望ましいと考え、本ガイドンスでは「未確定」の和訳を用いた。

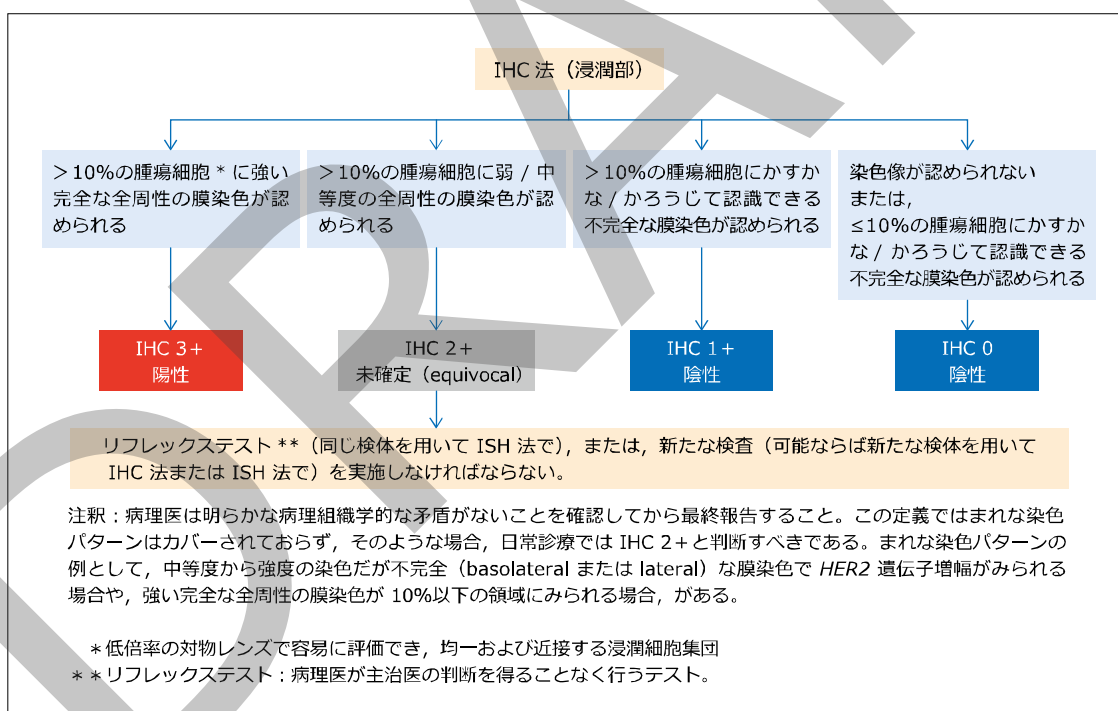


図 2-2 IHC 法のアルゴリズム (原図は補遺 2 参照)

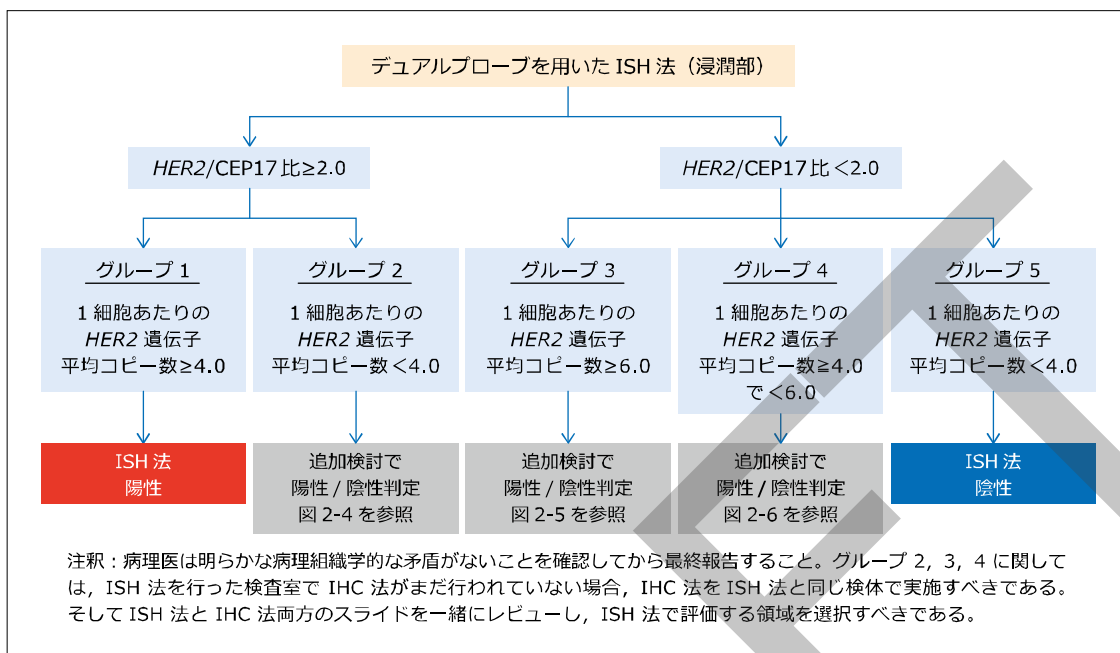


図 2-3 デュアルプローブを用いた ISH 法のアルゴリズム（原図は補遺 2 参照）

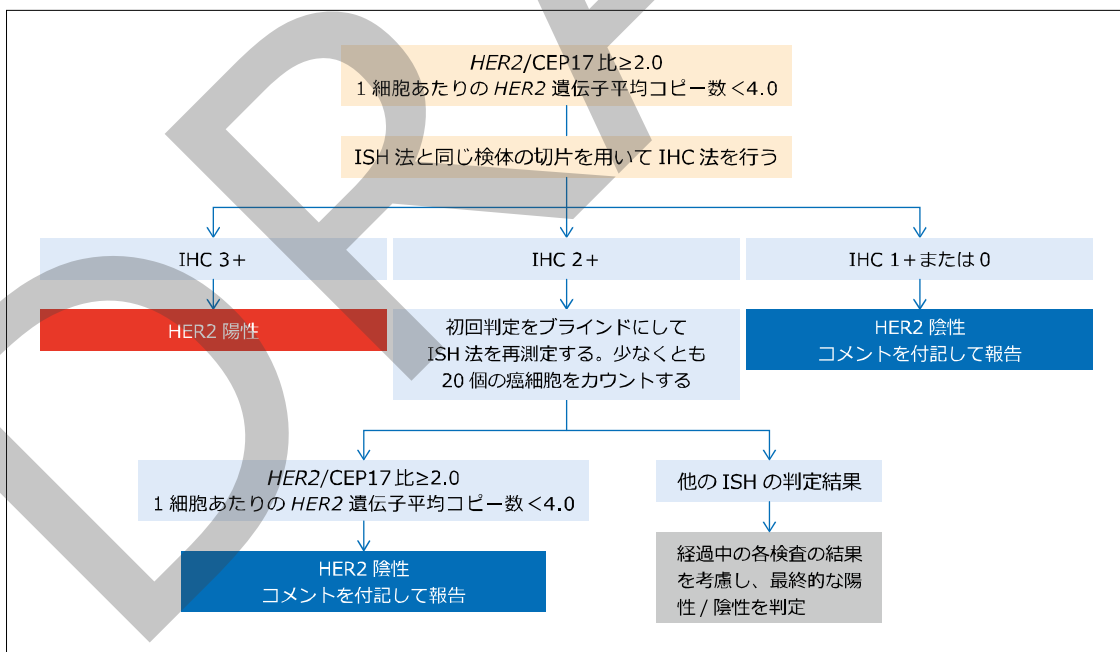


図 2-4 図 2-3 におけるグループ 2 の追加検討のアルゴリズム（原図は補遺 2 参照）

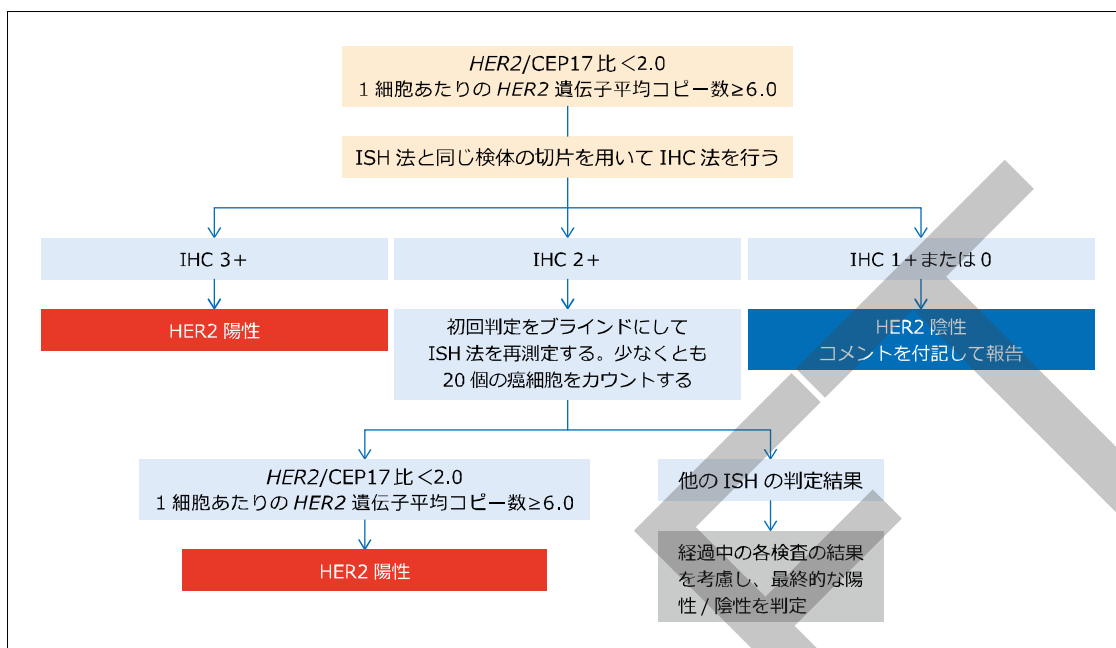


図 2-5 図 2-3 におけるグループ 3 の追加検討のアルゴリズム (原図は補遺 2 参照)

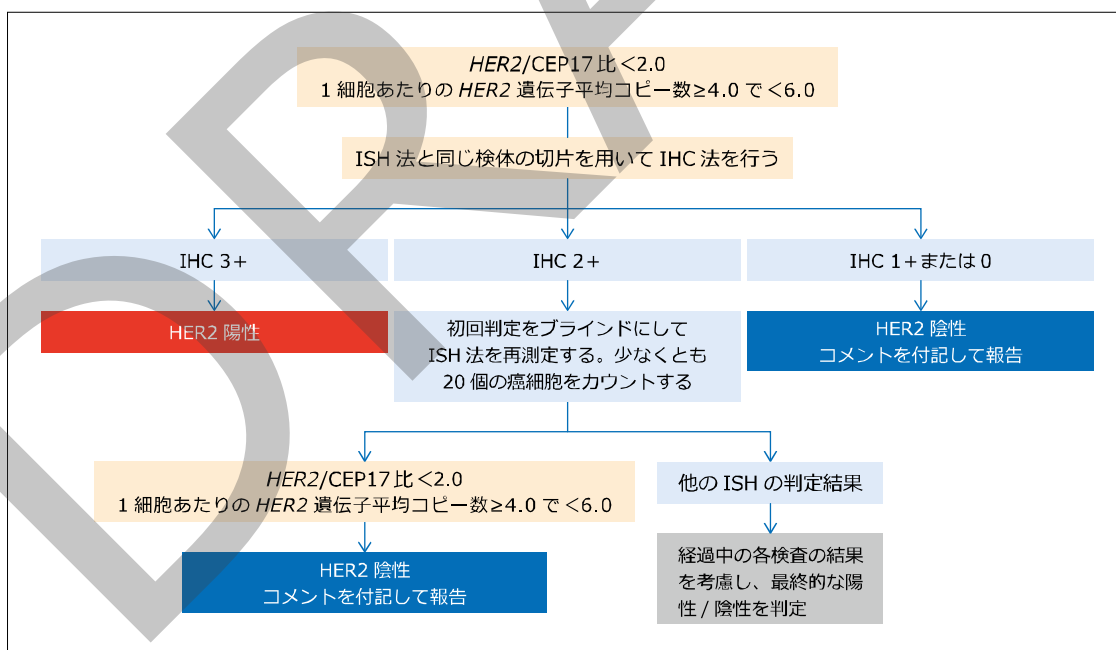


図 2-6 図 2-3 におけるグループ 4 の追加検討のアルゴリズム (原図は補遺 2 参照)

※HER2 検査（過剰発現，増幅）アルゴリズムの解説

ASCO/CAP ガイドライン 2018 および同 2023 判定基準（表 2-2 参照）^{5,6)}

- ・ IHC 法，デュアルプローブを用いた ISH 法，シングルプローブを用いた ISH 法，いずれにおいても，病理医は明らかな病理組織学的矛盾がないことを確認してから最終報告すべきである。HER2 検査が適切に行われていない可能性を示唆する病理組織像について表 2-3 に示す。
- ・ IHC 3+ の定義は，強い完全な全周性の膜染色が腫瘍細胞の 10%を超える場合である。
- ・ IHC 2+ を，弱～中等度の全周性の膜染色が 10%を超える場合とする。しかし，注釈に，ごくまれな染色パターンであるところの「中等度から強度の染色だが不完全 (basolateral または lateral) な膜染色で *HER2* 増幅がみられる場合や強い完全な全周性の膜染色が 10%以下の領域にみられる場合」は，このアルゴリズムでカバーされておらず，日常診療では 2+ と判定すべきであると記載されている。
- ・ ISH 法を実施する際には，IHC 法のスライドと一緒にレビューし，ISH 法で評価する領域を選択することが推奨される。
- ・ ISH 法では，シングルプローブではなくデュアルプローブを用いることが推奨される。
- ・ デュアルプローブを用いた ISH 法は，最終的に陽性/陰性が確定できるアルゴリズムに改訂されている。
- ・ デュアルプローブを用いた ISH 法のグループ 2，3，4 では ISH 法と IHC 法の結果を相補的に用い，HER2 の陽性/陰性判定を行う。
- ・ グループ 2 (*HER2*/CEP17 比 ≥ 2.0 かつ *HER2* 遺伝子平均コピー数 < 4.0 の症例) およびグループ 4 (*HER2*/CEP17 比 < 2.0 かつ *HER2* 遺伝子平均コピー数 ≥ 4.0 で < 6.0 の症例) は，ISH 法と同じ検体の切片を用いて IHC 法を行い，IHC 3+ ならば HER2 陽性，1+ または 0 ならば HER2 陰性（コメントを付記）と報告する。2+ の場合は，初回判定をブラインドにして ISH 法を再測定（最低 20 個）し，同様の結果であれば HER2 陰性（コメントを付記），他の結果であれば経過中の検査結果を考慮し最終的な陽性/陰性判定を行う。
- ・ グループ 3 (*HER2*/CEP17 比 < 2.0 かつ *HER2* 遺伝子平均コピー数 ≥ 6.0 の症例) は，ISH 法と同じ検体の切片を用いて IHC 法を行い，IHC 3+ ならば HER2 陽性，1+ または 0 ならば HER2 陰性（コメントを付記）と報告する。2+ の場合は，初回判定をブラインドにして ISH 法を再測定（最低 20 個）し，同様の結果であれば HER2 陽性，他の結果であれば経過中の検査結果を考慮し最終的な陽性/陰性判定を行う。
- ・ グループ 2，3，4 において IHC 2+ で，ISH 法の再測定結果が初回と異なるグループとなった場合は，最終判定のための施設内手順に従うべきとされている（補遺 3 Q4-4 参照）。

表 2-2 ASCO/CAP ガイドライン 2018 判定基準の要約⁴⁻⁶⁾

判定結果	IHC 法（浸潤部）	ISH 法（浸潤部）
陽性	3+：強い完全な全周性の膜染色が認められる>10%	<ul style="list-style-type: none"> ・ $HER2/CEP17$ 比≥ 2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数≥ 4.0 ・ $HER2/CEP17$ 比≥ 2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数<4.0 かつ IHC 3+ ・ $HER2/CEP17$ 比<2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数≥ 6.0 かつ IHC 3+ ・ $HER2/CEP17$ 比<2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数≥ 6.0 かつ IHC 2+で、ISH 法の再検結果が初回と同じ場合 ・ $HER2/CEP17$ 比<2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数≥ 4.0 で<6.0 かつ IHC 3+
未確定 (equivocal)	2+：弱 / 中等度の全周性の膜染色が認められる>10% ただし、注釈あり	なし
陰性	1+：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>10% 0：染色像が認められない、またはかすかな / かろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる $\leq 10\%$	<ul style="list-style-type: none"> ・ $HER2/CEP17$ 比<2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数<4.0 ・ $HER2/CEP17$ 比≥ 2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数<4.0 かつ IHC 1+または 0 ・ $HER2/CEP17$ 比≥ 2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数<4.0 かつ IHC 2+で、ISH 法の再検結果が初回と同じ場合 ・ $HER2/CEP17$ 比<2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数≥ 6.0 かつ IHC 1+または 0 ・ $HER2/CEP17$ 比<2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数≥ 4.0 で<6.0 かつ IHC 1+または 0 ・ $HER2/CEP17$ 比<2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数≥ 4.0 で<6.0 かつ IHC 2+で、ISH 法の再検結果が初回と同じ場合
判定不能	IHC 法、ISH 法いずれの検査も技術的な問題で実施できない または 陽性、equivocal、陰性を判定できない場合	

$HER2/CEP17$ 比 ≥ 2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数 <4.0 かつ IHC 2+、または、 $HER2/CEP17$ 比 <2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数 ≥ 6.0 かつ IHC 2+、または、 $HER2/CEP17$ 比 <2.0 かつ $HER2$ 遺伝子平均コピー数 ≥ 4.0 で <6.0 かつ IHC 2+の場合で、ISH 法の再検結果が初回と異なる場合は、経過中の各検査の結果を考慮し、最終的な HER2 陽性/陰性を決定する。この場合の最終判定手順は施設内で取り決めておくべきである（補遺 3 Q4-4 参照）。

表 2-3 HER2 検査が適切に行われていない可能性を示唆する病理組織像⁵⁾

HER2 検査結果が偽陰性あるいは偽陽性の可能性を考慮する基準
<p>HER2 陰性で下記の病理組織像を示す場合は、新規の HER2 検査を行うべきでない。</p> <p>組織学的グレード 1 で以下の組織型を示す場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ER 陽性かつ PgR 陽性の浸潤性乳管癌 ER 陽性かつ PgR 陽性の浸潤性小葉癌 管状癌（少なくとも 90% の領域が純型） 粘液癌（少なくとも 90% の領域が純型） 篩状癌（少なくとも 90% の領域が純型） 腺様嚢胞癌（少なくとも 90% の領域が純型）でしばしばトリプルネガティブ乳癌
<p>HER2 陽性で下記の病理組織像を示す場合は、新規の HER2 検査を行うべきである。</p> <p>組織学的グレード 1 で以下の組織型を示す場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ER 陽性かつ PgR 陽性の浸潤性乳管癌 ER 陽性かつ PgR 陽性の浸潤性小葉癌 管状癌（少なくとも 90% の領域が純型） 粘液癌（少なくとも 90% の領域が純型） 篩状癌（少なくとも 90% の領域が純型） 腺様嚢胞癌（少なくとも 90% の領域が純型）でしばしばトリプルネガティブ乳癌
<p>原発巣針生検検体での HER2 検査が陰性で、下記の所見のうち 1 つが観察される場合は、切除検体での HER2 検査を考慮してもよい。</p> <p>組織学的グレード 3</p> <ul style="list-style-type: none"> 針生検検体にみられる浸潤巣の量が少ない場合 針生検検体にみられた癌とは異なる形態を示す高異型度の癌が切除検体にみられた場合 針生検検体での HER2 検査（IHC と ISH 両方）の結果が未確定（equivocal）であった場合 針生検検体の取り扱いが不適切な可能性がある場合 （虚血時間が長い、固定時間が短い、推奨された固定液でない） 針生検検体の HER2 検査が不適切で陰性と診断された可能性がある場合

2.4.2 HER2 低発現検査アルゴリズム

HER2 低発現乳癌は、①IHC 法 1+、又は②IHC 法 2+かつ ISH 法で陰性、と定義される（図 2-7）

ASCO/CAP ガイドライン 2018/2023 のアルゴリズムに沿って、HER2 陰性の評価だけでなく、T-DXd の乳癌患者への適応判定のため IHC 1+か 0 かを必ず評価する。

《解説》

IHC 法 0 と IHC 法 1+は従来の HER2 検査ではまとめて HER2 陰性と評価されてきており、ASCO/CAP ガイドライン等に記載されている 0 と 1+を分ける閾値の臨床的バリデーションは行われていない。IHC スコア 3+か 2+か、あるいは IHC スコア 2+か 1+かの区別が診療上も重要であり、ともに陰性で抗 HER2 薬の対象とならない IHC 0 と IHC 1+を厳密に区別して評価する必要性はなかった。しかしながら、T-DXd による HER2 低発現に対す

る治療適応決定は IHC 法 0 か IHC 法 1+かで決定される。IHC 0 と IHC 1+の境界の染色性を示す例については、病理医は以下のような手段（1～5）によって IHC 法 0 と 1+との最善の鑑別を試みるべきである。

1. ASCO/CAP ガイドライン（2018, 2023）に沿って評価する（図 2-2, 表 2-2）。
2. 対物 40×の強拡大で検鏡する。
3. 所見が IHC 法 0 か 1+かで迷う時は第 2 の病理医のレビューを考慮する。
4. IHC 1+を含む陽性～陰性の HER2 タンパク発現を示す対照標本を用いる。
5. 解析前段階の（preanalytic）条件について注意を払う。

※臨床医は、過去のあるいは同時の原発巣（あるいは他の転移巣）の検体について HER2 IHC 結果を考慮することもあり得る。その理由は、HER2 発現レベルは検体間で不均一性があり得るためと、転移巣の組織検体がブロック作製までの解析前段階の管理が乳癌原発巣ほど厳密ではないためである⁵⁻⁷⁾。

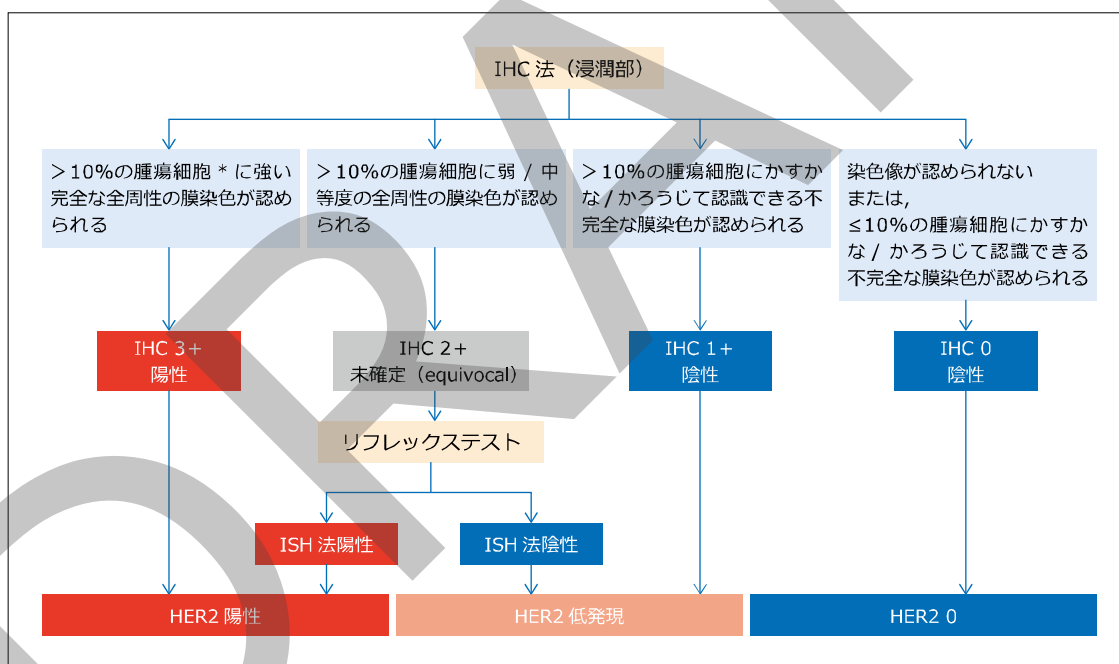


図 2-7 IHC 法 HER2 低発現の定義

2.4.3 HER2 超低発現検査アルゴリズム

HER2 超低発現乳癌は、IHC 法 0 のうち、腫瘍細胞の 10%以下にかすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる場合、と定義される。T-DXd の適応である HER2 超低発現乳癌を診断するためには、IHC 法 0（膜染色なし）/無発現（null）、IHC 法 0（膜染

色あり) /超低発現を区分する必要がある。

《解説》

T-DXd の臨床試験である DESTINY-Breast06 試験において、ASCO/CAP ガイドライン等に記載されている 0 を「IHC 法 0 (膜染色なし) /無発現 (null)」、「IHC 法 0 (膜染色あり) /超低発現」に区分した。これにより、T-DXd による HER2 超低発現に対する治療適応を決定する際に、「IHC 法 0 (膜染色あり) /超低発現」を判定する必要がある。

かすかな/かろうじて認識できる膜染色とは、20 倍対物レンズで認識できる程度の染色であり、染色の不均一性と極めて弱い膜染色に注意する必要がある。細胞質にのみ染色されている場合は陰性と判定する。必要に応じて、40 倍対物レンズで不明瞭な部位の染色性を確認することが必要である。

2.5 HER2 検査法

2.5.1 HER2 検査法の種類

癌細胞における HER2 過剰発現は基本的に DNA レベルの遺伝子増幅に伴って起きている。癌組織を対象とした HER2 の検査法は、DNA レベルの増幅をみる方法、RNA レベルでの過剰発現をみる方法、そしてタンパクレベルでの過剰発現をみる方法に分類される (表 2-4)。タンパクレベル、DNA レベルでの検査法として代表的なものが、それぞれ IHC 法と ISH 法である。

HER2 検査で最も汎用されるのが IHC 法である。わが国では 6 種類が HER2 IHC の体外診断用医薬品として承認されている。HER2 低発現、超低発現の検査目的では 1 種類のみがコンパニオン診断薬として承認されている。

ISH 法には、蛍光シグナルを用いる蛍光 ISH (fluorescence ISH; FISH) 法の他に、明視野での解析が可能な二色 ISH (dual-color ISH; DISH) 法、発色 ISH (chromogenic ISH; CISH) 法がある。DISH 法、CISH 法ともに従来法である FISH 法と良好な相関性が得られている。わが国では 4 種類が ISH 法試薬として、体外診断用医薬品として承認されている。

表 2-4 乳癌組織検体を用いた HER2 検査法

測定対象	HER2 検査法
癌組織中の HER2 タンパク	Immunohistochemistry (IHC)
癌組織中の <i>HER2/ERBB2</i> 遺伝子 (DNA)	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH)
	Chromogenic <i>in situ</i> hybridization (CISH)
	Dual color <i>in situ</i> hybridization (DISH)
	Next-generation sequencing (NGS)

2.5.2 理想的な検体

2.5.2.1 検査対象となる乳癌組織

I. HER2 過剰発現検査および増幅検査

乳癌の原発巣または転移巣の組織が対象となる（補遺 3 Q1-1 参照）。10%ホルマリン固定（中性緩衝ホルマリンが推奨）パラフィン包埋組織から未染薄切切片を作製し、剥離防止コートスライドにのせたもの。

- (1) 初発乳癌の原発巣ないし転移巣の針生検（コア針生検，画像ガイド下吸引式乳房組織生検），手術標本。
- (2) 転移性乳癌では転移巣の生検/手術標本，ないし過去に手術された原発巣の組織標本。

これらの乳癌で HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 薬投与を考慮した場合，IHC 法による HER2 タンパク検査または ISH 法による *HER2* DNA 検査を保険診療として行うことができる。

これら検査の結果に関し，原発巣と再発・転移巣で異なる症例が存在する。不一致に関する 2,520 例のメタアナリシスでは，不一致率は 5.2%であった²⁾。不一致の原因として腫瘍側と測定側双方の因子が想定されている。腫瘍側要因として，癌の生物学的特性が転移巣で変化している場合，癌の不均一性，治療による修飾などが挙げられる。測定側の要因としてはサンプリングエラー，解析前段階（pre-analytical）因子，IHC 法の不安定性，病理医の判定の差などが挙げられている。

II. HER2 低発現検査および超低発現検査

HER2 低発現乳癌，超低発現乳癌に対する T-DXd 投与を考慮した場合，従来の HER2 検査と同様の乳癌組織を対象に，IHC CDx による HER 2 低発現検査あるいは HER2 超低発現検査を保険診療として行うことができる。HER2 低発現の状態は HER2 過剰発現に比べて，原発巣と転移巣，同一腫瘍内，術前化学療法の前後，などの間で不均一性がさらに高頻度で認められる（補遺 3 Q1-2 参照）。しかしながら DESTINY-Breast 04 試験においては原発巣，転移巣，過去の原発巣切除検体，新たに切除された転移巣検体，生検検体，手術検体，いずれの組織で評価した HER2 低発現であっても臨床試験に登録され，2014 年以前の検体以外のいずれのサブグループの予後解析でも，T-DXd 群の効果が対照群にまさったことから，いずれの組織ブロックを用いた検査でも可とされている。生検検体の量についての情報はまだない¹⁵⁾。

2.5.2.2 過去の検体

再発乳癌では転移巣の組織採取が困難な場合があり，そのような場合は過去の手術による原発巣や以前の転移巣の組織ブロックが対象となる。この場合はブロック作製までの工

程が統一されていない可能性があり、検査結果の解釈には注意が必要な場合がある。

2.5.2.3 組織標本の準備と選択

以下の条件で作製されたホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックが望ましい。

- ・推奨固定液：10%中性緩衝ホルマリン
- ・推奨固定時間：6 時間以上 72 時間以内（6 時間未満の検体は避けるべきである）
- ・未染色スライドの放置は避ける。

パラフィンブロックを薄切して得られた未染色標本を室温で保管すると、経時的に IHC 染色の染色性が低下することが知られている^{18,19)}。ASCO/CAP ガイドライン 2018⁵⁾ では薄切から 6 週間以内の使用を推奨している。薄切後の未染標本を用いた IHC 法の経時変化を詳細に検討した報告はないが、薄切 6 カ月後の乳癌組織アレイを用いた検討では、HER2 陽性頻度が 64.4%から 45.5%²⁰⁾、あるいは 16.3%から 9.6%²¹⁾ に低下したと報告されている。IHC 法は薄切後、可及的速やかに行うことが望ましい。

- ・組織切片は染色装置に応じた剥離防止コートスライドにのせる。

組織ブロックの選択は病理専門医が行い、浸潤性乳癌の部分を含んだブロックを HE 染色標本で選び、その組織切片を作製する。切片の厚さは IHC 法 4 μm 、ISH 法 5 μm が最適である。IHC 法および ISH 法のいずれも浸潤部分で判定することになっている。過去の種々の条件で作製された標本で HER2 検査をする場合、必ずしもすべての標本で検査が可能であるとは限らないことも承知しておくべきである。

新たに転移・再発巣等から組織検体を採取する場合は、上記のほか、標本採取から固定までの時間にも留意する。

■針生検標本に関する注意点

針生検では、多めの検体を採取することが望ましい。以下のように採取方法や検体の取り扱いに注意する。

- ・コア針生検の生検針は採取量を確保するため 16G または 14G で、ストロークが長いものを用いる。
- ・腫瘍組織は 3 本程度採取する。
- ・採取した検体は屈曲を防ぐため、濾紙などに伸展させ固定液につける。
- ・検体が乾燥しないように注意し、固定を行う。

セルブロック検体

セルブロック検体については 2024 年の保険点数の改定にてセルブロック検体に対する病理診断が乳癌にも適応拡大された。転移性乳癌では、転移巣の腫瘍組織が体腔液や肝、骨

髄などの穿刺吸引検体からしか得られないことがあり、それらの細胞から癌転移の診断や HER2 状態の診断にはセルブロックの作製が必要となる。セルブロック検体は病理組織標本と同様の条件でホルマリン固定、パラフィン包埋されるため、通常の病理検体とほぼ同様の組織形態、免疫形質を示すことがいくつかの論文で報告されている。HER2 過剰発現、*HER2* 増幅を見る検査として用いることは十分可能と考えられる（補遺 3 Q1-6 参照）。一方 HER2 低発現の検査に適切かどうかはまだデータがなく、HER2 低発現、超低発現の診断に用いるべきではない。

2.5.3 免疫組織化学法

2.5.3.1 HER2 過剰発現検査

現在、複数の体外診断用医薬品承認された HER2 IHC 染色システムが市販されているが（表 2-5）、各抗体の特性、染色システム、判定方法による結果が異なる。したがって、抗 HER2 薬治療対象症例選択を適正に決定するためには厳密に標準化された染色手技と判定方法に基づいて行われるべきである。

①IHC 法手順

操作は、各添付文書に厳密に従って行う。陽性コントロールスライドを同時に染色する。また、一次抗体陰性コントロールを同時に染色する。

ベンタナ 4B5 を用いた HER2 検査では、HER2 IHC 0 と 1+ の鑑別も同時に行うため、IHC 1+ を含む陽性～陰性コントロールを用いることが望ましい。

②染色強度スコアの判定基準

HER2 過剰発現の判定の際は、癌細胞の膜における染色性およびその染色強度のみを対象とし、細胞質における反応は判定対象外とする。細胞膜における反応性に関しては表 2-6 に示す基準で、スコア 0～スコア 3+ のカテゴリーに分類する。

観察するときは徐々に倍率を上げて染色性を確認する。弱拡大（4 倍または 5 倍対物レンズ）で腫瘍全体を観察する。

HER2 染色強度は必ず病理専門医が判定する。各スコアの代表的な画像を図 2-8 に示す。

■標本観察手順

- (1) 陽性および陰性コントロールスライドの特異染色性および染色強度を観察し、染色手順および構成試薬の性能を確認する。
- (2) 検体組織スライドを観察し、HER2 タンパク染色像を確認する。
- (3) 浸潤部分の乳癌細胞の陽性所見のみを判定対象とし、非浸潤部分の癌細胞は判定対象から除外する。

- (4) 光学顕微鏡の 4 倍対物レンズを使用して、検体組織内の癌細胞の HER2 タンパク染色像、染色の強度、染色細胞率を観察する。次に対物レンズを 10 倍に切り替え、染色所見が細胞膜に局在していることを確認する。細胞質のみに染色所見がみられるものは陰性と判定する。
- (5) 染色所見を示すほとんどの検体組織において、対物レンズ 10 倍で細胞膜に局在する染色像を確認できるが、染色像が確認できない場合は、さらに対物レンズ 20 倍で検索する。

③ HER2 過剰発現の検査目的で IHC 法に用いられる試薬

ダコ HercepTest II, ベンタナ 4B5, ヒストファイン HER2 キット (MONO), ヒストファイン HER2 キット (POLY), Bond ポリマーシステム HER2 テスト, の 5 種類の染色キットが体外診断用医薬品として承認され、保険収載されている(表 2-5, 補遺 3 Q2-1 参照)。いずれの染色キットについても、理想的な検体や固定方法については各抗体の添付文書に従う。また、手技については、(1) 過剰発現を示す症例を陽性コントロールとして入れること、(2) 陰性コントロール試薬を用いた染色を入れること、(3) 抗体の希釈は各添付文書の記載に基づくこと、などが遵守されるべきである。いずれの試薬を用いた場合でも、判定は前述の《染色強度スコアの判定基準》に準じて行う。抗体によっては染色性が多少異なるものもあり、それぞれの抗体の染色性について熟知しておくことが必要である。

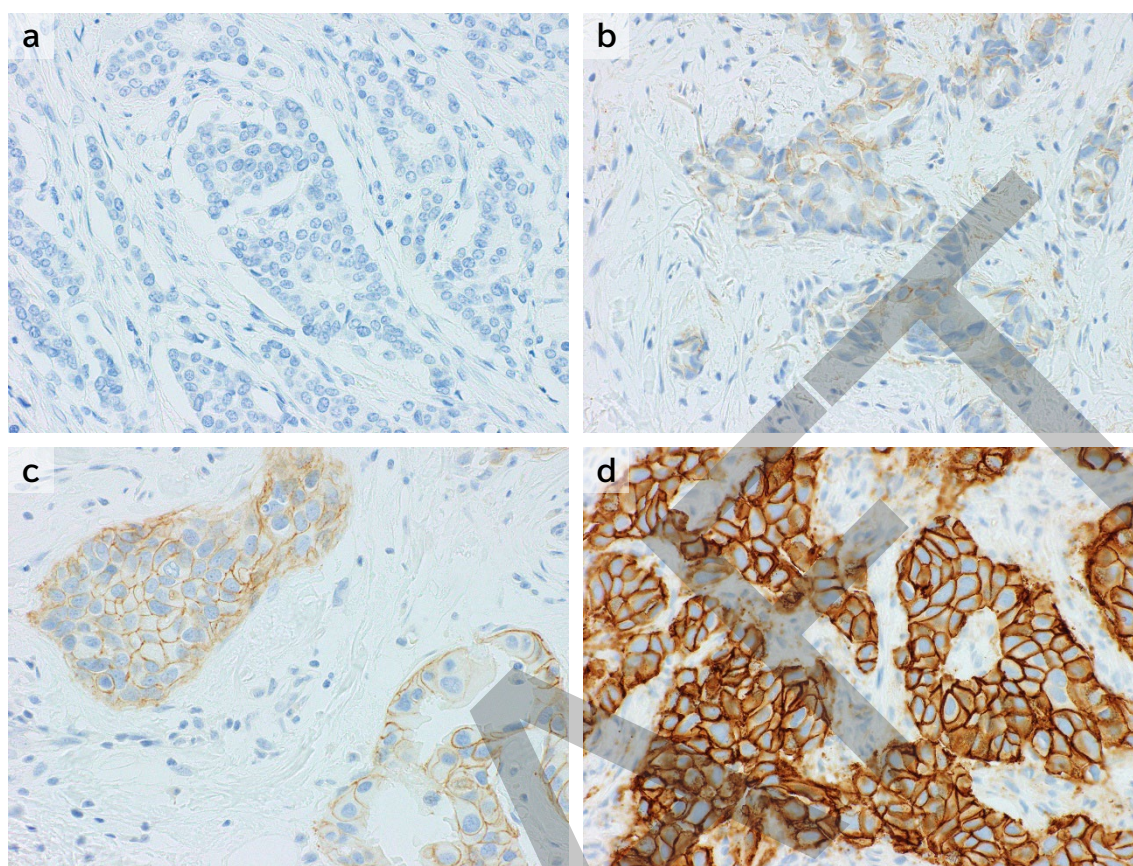


図 2-8 乳癌 HER2 IHC 検査における染色像

(a) スコア 0, (b) スコア 1+, (c) スコア 2+, (d) スコア 3+.
 左上：スコア 0, 右上：スコア 1+, 左下：スコア 2+, 右下：スコア 3+
 (ペンタナ ultraView パスウェーHER2(4B5)による染色例)

2.5.3.2 HER2 低発現検査

2023 年 3 月 27 日に T-DXd が、「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」に適応拡大された。「HER2 低発現」の判定アルゴリズムは前述の通りであるが (2.4.2 の項参照), ここでは, 保険診療下, T-DXd 投与対象 HER2 低発現乳癌患者を選択する際に必要な検査, 注意すべき点について示す。

- a. HER2 低発現乳癌への T-DXd 保険下投与には, 2023 年 5 月 1 日以降のコンパニオン診断薬ペンタナ 4B5 グローバルプロトコルによる検査結果が必要である。それより前に行われたペンタナ 4B5 の結果や染色標本の再評価結果, その他の HER2 IHC 検査用体外診断用医薬品で実施された染色標本についての結果は, HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の適応決定には用いることができない (表 2-5)。
- b. 2023 年 4 月 30 日以前の HER2 検査結果が陰性 (IHC 0, IHC 1+, および IHC 2+かつ ISH 陰性) で T-DXd 投与を考慮する場合, ペンタナ 4B5 での再検査が必要となる。

表 2-5 HER2 判定の種類と使用可能製品

製品名	製造販売元	HER2 陰性/陽性判定	T-DXd 適応決定のため の HER2 低発現判定
ダコ HercepTest II	アジレント	○	×
ヒストファイン HER2 キット (POLY)	ニチレイ	○	×
ヒストファイン HER2 キット (MONO)	ニチレイ	○	×
Bond ポリマーシステム HER2 テスト	ライカ	○	×
ペンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)	ロシュ	○	○ 2023 年 5 月 1 日以降の検査結果※

○：使用可能， ×：使用不可能

※2023 年 5 月 1 日以前の検査結果のみ得られている場合はブロックの再切り出しと再染色,もしくは新たな組織を採取して再染色する。

① IHC 法手順

操作は、添付文書に厳密に従って行う。陽性コントロールスライドを同時に染色する。HER2 IHC 0 と 1 + の鑑別のため、陽性コントロール（HER2 陽性と 1 + を含む）、陰性コントロール（0）の双方を用いることが望ましい。また、一次抗体陰性コントロールを同時に染色する。

② 染色強度スコアの判定基準

浸潤部分の乳癌細胞の陽性所見のみを判定対象とし、非浸潤部分の癌細胞は判定対象から除外する。HER2 低発現の判定の際にも、癌細胞の膜における染色性およびその染色強度を対象とし、細胞膜染色を有する癌細胞の割合も評価する。細胞質における反応は判定対象外とする。細胞膜における反応性に関しては表 2-6 の基準で、スコア 0～スコア 2+ のカテゴリーに分類する。HER2 染色強度は必ず病理専門医が判定する。

■標本観察手順

- (1) 陽性および陰性コントロールスライドの特異染色性および染色強度を観察し、染色手順および構成試薬の性能を確認する。
- (2) 徐々に倍率を上げて腫瘍の HER2 染色性を確認する。4 倍対物レンズを使用して、検体組織内の腫瘍全体の HER2 タンパク染色像、染色の強度、染色細胞率を観察する。次に対物レンズを 10 倍に切り替え、染色所見が細胞膜に局在していることを確認する。細胞質のみに染色所見がみられるものは陰性と判定する。
- (3) スコア 1+のかすかな/かろうじて認識できる膜染色とは 20 倍対物レンズで認識できる程度の染色である。20 倍の対物レンズで認識できる染色がわずかである場合に

は、40 倍の対物レンズで確認する。

- (4) 浸潤癌組織全体を見て、細胞膜染色された領域が浸潤癌巣全体の 10% 超か 10% 以下かでスコア 1+ (10% を超えるかすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色) とスコア 0 (10% 以下のかすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色, あるいは, 膜染色は認められない) を分ける。

以下の点に留意する。

- ・スコア 1+ の染色は 20× 対物レンズで十分に見えることもあるが、40× 対物レンズではっきり見える。
- ・スコア 1+ とスコア 0 の例とはほぼ同様の強度、非連続性を示すが、スコア 0 の方が強度がやや弱い傾向がある。
- ・対物レンズ 40× でのみ 10% 超の腫瘍細胞に認められるかどうかを判定するのは難しい。
- ・細胞膜染色が非連続性染色を示していることが重要で、細胞質染色は考慮しない。

③ HER2 低発現の検査目的で用いられる試薬

ベンタナ 4B5 の染色キットが T-DXd の投与対象決定のための HER2 低発現診断の CDx として承認され、保険収載されている (補遺 3 Q2-1 参照)。

理想的な検体や固定方法については各抗体の添付文書に従う。また、手技については、(1) 従来の過剰発現の陽性コントロールだけでなく低発現を示す組織のコントロールも入れること、(2) 抗 HER2 抗体の代わりに陰性コントロール抗体で染色を行う標本を入れること、(3) 一次抗体をのせてから発色までは安定した結果が出ることが確認されている方法で行うこと、などが遵守されるべきである。

判定は前述の《染色強度スコアの判定基準》に準じて行う。

グローバルプロトコルに準拠したベンタナ 4B5 による染色結果は、以前のプロトコルや他の検査試薬の染色結果に比し淡い傾向にあり、スコア判定にはベンタナ 4B5 あるいは低発現に特化した判定アトラス (「ベンタナ ultraView パスウェーHER2 (4B5) 判定ガイド〜乳癌編〜 (ロシュ・ダイアグノスティックス)」 「HER2 低発現乳癌病理診断アトラス (第一三共)」) の活用が望ましい。

表 2-6 HER2 過剰発現，低発現評価の際の留意点

細胞膜染色の強度と染色細胞率	観察時の対物レンズの倍率	IHC スコア	HER2 発現の最終判定
染色像が認められない		0	無発現 (null)
かすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色が 10% 以下の腫瘍細胞に認められる	4 倍 (5 倍) *; 10 倍では染色がほとんど認められず, 20 倍では染色が認識できる程度であり, 40 倍では染色が確認される	0	超低発現 (ultralow)
かすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色が 10% 超の腫瘍細胞に認められる	4 倍 (5 倍) *, 10 倍では染色がほとんど認められず, 20 倍では染色が認識できる程度であり, 40 倍では染色が確認される	1+	低発現 (low)
弱～中等度の, 完全な全周性の膜染色が 10% 超の腫瘍細胞に認められる	4 倍 (5 倍) *で染色が認められ, 10～20 倍で確認	2+	未確定 (ISH が必要) ISH 陰性の場合→低発現 ISH 陽性の場合→過剰発現 (HER2 陽性)
強い, 完全な全周性の膜染色が 10% 超の腫瘍細胞に認められ, 均一な chicken-wire パターンを示す	4 倍 (5 倍) *で染色が認められる	3+	過剰発現 (HER2 陽性)
まれな染色パターン 中等度～強度の染色だが, 不完全な (basolateral 又は lateral) 膜染色が 10% 超の腫瘍細胞に認められる強い, 完全な全周性の膜染色が 10% 以下の領域にみられる	4 倍 (5 倍) *で染色が認められ, 10～20 倍で確認	2+	未確定 (ISH が必要) ISH 陰性の場合→低発現 ISH 陽性の場合→過剰発現 (HER2 陽性)

* 顕微鏡のタイプにより, 4 倍又は 5 倍

2.5.3.3 HER2 超低発現検査

2025 年 8 月に T-DXd について「ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌」の効能又は効果の追加が承認され, CDx であるベンタナ 4B5 が 2025 年 9 月 1 日付で保険償還された。

CDx による検査であり, 指定の染色装置と現在推奨されているプロトコルを用いて染色する必要がある。過去の HER2 検査の結果やベンタナ 4B5 以外の体外診断用医薬品で実施された標本の再評価は使用できない。厳密には, HER2 超低発現乳癌の診断については, 2025 年 8 月 25 日より前にベンタナ 4B5 で HER2 検査が行われていた場合には, 再検査が

必要となる。

2025 年 8 月 25 日以降に T-DXd の適応を考慮してペンタナ 4B5 による HER2 IHC 染色標本を作製し、超低発現の診断を行った場合には保険請求が可能である（同 8 月 25 日から 8 月 31 日に標本作製分は「保険外併用療養費制度」の活用が必要）。

2025 年 9 月 12 日付で日本病理学会からステートメントが発出されており、HER2 超低発現の病理診断依頼は可能な限り「超低発現の確認により T-DXd の適応」を考慮した際に限定するよう病理学会会員に依頼している。それ以外の通常の HER2 病理診断の場合は、原則として従来通りに、0, 1+, 2+, 3+の診断を推奨している（補遺 1 補表 1 参照）。

なお、補足として 2025 年 9 月 1 日以降の HER2 低発現・超低発現の病理診断対象乳癌患者は以下の表ようになる（補遺 1 補表 1 参照）。

【補足】

HER2 低発現及び HER2 超低発現の有無を確認できる患者には条件がある（表 2-7）。

表 2-7 令和 7（2025）年 9 月 1 日以降の HER2 低発現・超低発現の病理診断対象患者

化学療法歴	手術不能または再発乳癌			
	あり		なし	
ホルモン受容体*	陽性	陰性	陽性	陰性
HER2 低発現	○ ^a	○ ^a	○ ^b	×
HER2 超低発現	○ ^b	×	○ ^b	×

○：対象患者，×：対象患者外

* IHC 法でエストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が 1%以上の陽性率を示す患者

a 前回（令和 5（2023）年 5 月 1 日）より保険適用となった検査対象患者（「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能または再発乳癌患者」を対象とした国際第 3 相臨床試験（DESTINY-Breast04 試験）の結果に基づくもの）。

b 令和 7（2025）年 9 月 1 日より保険適用となった検査対象患者（「内分泌療法歴があり化学療法未治療のホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者」を対象とした国際第 3 相試験（DESTINY-Breast06 試験）の結果に基づくもの）。診療報酬上では「（化学療法歴の有無を問わず）ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者」が「HER2 低発現および超低発現の病理診断対象患者」となっている。

2.5.4 *in situ* ハイブリダイゼーション法

ISH 法は *HER2* 遺伝子（DNA）増幅の検出法の一つであり、FISH 法、DISH 法、CISH 法がある。いずれもホルマリン固定パラフィン包埋組織切片上で、標識した *HER2* DNA プローブを用いて癌細胞の核における *HER2* 遺伝子の 1 細胞あたりのコピー数を検出する方法

である。わが国ではいずれも体外診断用医薬品として保険収載されている。

① ISH 法に用いられる試薬

HER2 検査において、ISH 法のキットはデュアルプローブのものとシングルプローブのものがある。わが国では、パスビジョン HER-2 DNA プローブキット、ヒストラ HER2 FISH キット、ヒストラ HER2 CISH キット、ベンタナ DISH HER2 キット、の 4 種類が体外診断用医薬品として承認されている。ヒストラ HER2 CISH キットはシングルプローブ、その他はいずれもデュアルプローブである（補遺 3 Q2-2 参照）。

デュアルプローブの ISH キットは、*HER2* 遺伝子と第 17 染色体のセントロメア（CEP17 あるいは CEN17）を各々異なる色彩の色素で標識されたプローブを用いて同一切片上で検出し、癌細胞 1 個あたりの *HER2* シグナル数と CEP17（または CEN17）のシグナル数に対する *HER2* のシグナル数の比（*HER2*/CEP17 比）の双方を算出して、遺伝子増幅を判定するものである。FISH 法では蛍光顕微鏡を用いて暗視野で観察し、DISH 法、CISH 法では光学顕微鏡を用いて明視野下で観察する。1 個のシグナルが遺伝子 1 コピーに対応する。図 2-9 にデュアルプローブ ISH 法により癌細胞の間期核でみられ得る像の模式図と、想像される第 17 染色体の状態を示す。図 2-10 に FISH 法の画像、図 2-11 に DISH 法の画像を示す。

シングルプローブを用いた CISH 法もわが国で保険収載されているキットがある。*HER2* 遺伝子だけのプローブであり、明視野の観察にて癌細胞 1 個あたりの *HER2* シグナル数を計測するが *HER2*/CEP17 比の測定はできない。

② ISH 法手順

コントロールスライドを必ず入れ、添付文書に記載された検査手順に厳密に従う。

③ ISH 法判定方法

■デュアルプローブを用いた ISH 法

20 個の癌細胞で *HER2*、CEP17 の各々のシグナル数を蛍光顕微鏡または光学顕微鏡で計数する。癌細胞 20 個の CEP17 シグナル総数に対する *HER2* シグナル総数の比率（*HER2*/CEP17 比）を算出する。次に、細胞当たりの *HER2* の平均シグナル数を算出する（表 2-8）。1 個のシグナルが遺伝子 1 コピーに対応する。

HER2/CEP17 比 ≥ 2.0 で、

1 細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 ≥ 4.0 （グループ 1） \Rightarrow ISH 陽性

1 細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 < 4.0 （グループ 2） \Rightarrow 追加検討

・ IHC 法による判定を行う。

・ IHC 法 3+ の場合は *HER2* 陽性

・ IHC 法 2+ の際には初回判定をブラインドにして ISH 法を再測定する（最低 20 個）。

- ・初回と同様、1細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 <4.0 \Rightarrow ISH 陰性
- ・初回と異なるグループ結果となった場合は、最終判定のための施設内手順に従うべきとされている（補遺 3 Q4-4 参照）。
- ・IHC 法 0 または 1+ の場合は *HER2* 陰性

HER2/CEP17 比 <2.0 で、

1細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 ≥ 6.0 （グループ 3） \Rightarrow 追加検討

- ・IHC 法による判定を行う。
- ・IHC 法 3+ の場合は *HER2* 陽性
- ・IHC 法 2+ の際には初回判定をブラインドにして ISH 法を再測定する（最低 20 個）。
 - ・初回と同様、1細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 ≥ 6.0 \Rightarrow ISH 陽性
 - ・初回と異なるグループ結果となった場合は、最終判定のための施設内手順に従うべきとされている（補遺 3 Q4-4 参照）。
- ・IHC 法 0 または 1+ の場合は *HER2* 陰性

1細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 $\geq 4.0 \sim <6.0$ （グループ 4） \Rightarrow 追加検討

- ・IHC 法による判定を行う。
- ・IHC 法 3+ の場合は *HER2* 陽性
- ・IHC 法 2+ の際には初回判定をブラインドにして ISH 法を再測定する（最低 20 個）。
 - ・初回と同様、1細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 $\geq 4.0 \sim <6.0$ \Rightarrow ISH 陰性
 - ・初回と異なるグループ結果となった場合は、最終判定のための施設内手順に従うべきとされている（補遺 3 Q4-4 参照）。
- ・IHC 法 0 または 1+ の場合は *HER2* 陰性

1細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 <4.0 （グループ 5） \Rightarrow ISH 陰性

ASCO/CAP ガイドライン 2018 の ISH 法アルゴリズムは、図が増加して複雑になったように見えるが、最終的には陽性/陰性が判定できるように改訂されている（図 2-3～図 2-6 参照）。

■シングルプローブを用いた ISH 法

20 個の癌細胞で *HER2* のシグナル数を計数し、1細胞あたりの遺伝平均コピー数を算出する（表 2-8, 図 2-12）。

1細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 ≥ 6.0 \Rightarrow ISH 陽性

（ただし、シングルプローブを用いた ISH 法の結果解釈は、IHC 法の併用結果も取り入れて行うことが推奨される¹⁾）

1細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 $\geq 4.0 \sim <6.0$ \Rightarrow 追加検討 IHC 法による判定を

行う。

- ・ IHC 法 3+ かつ/またはデュアルプローブを用いた ISH 法でグループ 1 ⇒ HER2 陽性
- ・ IHC 法 2+ ⇒ 最終結果を得るためデュアルプローブ ISH 法を行う。結果がグループ 2, 3, 4 なら図 2-3～図 2-6 のアルゴリズムに従う。
- ・ IHC 法 0 または 1+, かつ/またはデュアルプローブを用いた ISH 法でグループ 5 ⇒ HER2 陰性

1 細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数 < 4.0 ⇒ ISH 陰性

表 2-8 IHC 法, デュアルプローブを用いた ISH 法, ならびにシングルプローブを用いた ISH 法による HER2 検査結果の判定基準

検査法	判定	基準
IHC 法	陽性	スコア 3+ : >10% の腫瘍細胞に強い完全な全周性の膜染色がみられる
	未確定 (equivocal)	スコア 2+ : >10% の腫瘍細胞に弱 / 中等度の全周性の膜染色がみられる
	陰性	スコア 1+ : >10% の腫瘍細胞にかすかな / かるうじて認識できる不完全な膜染色がみられる
		スコア 0 : 染色像が認められない, または ≤10% の腫瘍細胞に不完全でかすかな / かるうじて認識できる膜染色がみられる
デュアルプローブを用いた ISH 法	陰性	HER2/CEP17 比 <2.0, かつ 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 <4.0 (グループ 5)
	陰性*	HER2/CEP17 比 ≥2.0, かつ 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 <4.0 (グループ 2), かつ, 同時に IHC 0, 1+ または 2+
		HER2/CEP17 比 <2.0, かつ 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥6.0 (グループ 3), かつ, 同時に IHC 0 または 1+
		HER2/CEP17 比 <2.0, かつ 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥4.0 ~ <6.0 (グループ 4), かつ, 同時に IHC 0, 1+ または 2+
	陽性*	HER2/CEP17 比 ≥2.0, かつ 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 <4.0 (グループ 2), かつ, 同時に IHC 3+
		HER2/CEP17 比 <2.0, かつ 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥6.0 (グループ 3), かつ, 同時に IHC 2+ または 3+
		HER2/CEP17 比 <2.0, かつ 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥4.0 ~ <6.0 (グループ 4), かつ, 同時に IHC 3+
	陽性	HER2/CEP17 比 ≥2.0 で 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥4.0 (グループ 1)
シングルプローブを用いた ISH 法**	陽性	<ul style="list-style-type: none"> 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥6.0 (注参照) 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥4.0 ~ <6.0, かつ同時に IHC 3+ 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥4.0 ~ <6.0, かつ同時にデュアルプローブを用いた ISH 法でグループ 1
	陰性	<ul style="list-style-type: none"> 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 <4.0 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥4.0 ~ <6.0, かつ IHC 0 または 1+ 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥4.0 ~ <6.0, かつデュアルプローブを用いた ISH 法でグループ 5

*デュアルプローブを用いた ISH 法でグループ 2~4 であった場合

IHC 先行の場合 : IHC 2+ の場合は未確定 equivocal とみなし, ISH 法によりリフレックステストを実施する。リフレックステストとしての ISH 法の結果がグループ 2, 3, 4 の場合は, IHC の結果を再検鏡し, IHC 0~1+ なら陰性, 3+ なら陽性, IHC 2+ なら再度 ISH 結果を計測し, 1 回目の ISH と同じ結果であった場合は, グループ 2 もしくは 4 なら HER2 陰性, グループ 3 ならば HER2 陽性と最終判断される。初回と 2 回目の ISH 結果が異なる場合は, 経過中の各検査の結果を考慮し, 最終的な陽性 / 陰性を決定する (最終判定手順は施設で取り決めておく)。ISH 法先行の場合 : ISH 法でグループ 2, 3, 4 の場合は, 同一切片で IHC 検査を追加実施し, IHC 0~1+ なら陰性, 3+ なら陽性, IHC 2+ の場合は再度 ISH 結果を計測し, 1 回目の ISH と同じ結果の場合は, グループ 2 もしくは 4 の結果なら HER2 陰性, グループ 3 の結果なら HER2 陽性と最終判断される。初回と 2 回目の ISH 結果が異なる場合は, 経過中の各検査の結果を考慮し, 最終的な陽性 / 陰性を決定する (最終判定手順は施設で取り決めておく) ^{5,22)}。

**シングルプローブを用いた ISH 法の結果解釈は, IHC 法の併用結果も取り入れて行うことが推奨される ^{5,22)}。ASCO/CAP はシングルプローブを用いた ISH 法よりもむしろデュアルプローブを用いた ISH 法を推奨している。シングルプローブを用いた ISH 法の結果, 1 細胞あたりの HER2 遺伝子平均コピー数 ≥4.0 ~ <6.0, かつ同時に IHC 2+ の時は, デュアルプローブを用いた ISH を実施する。

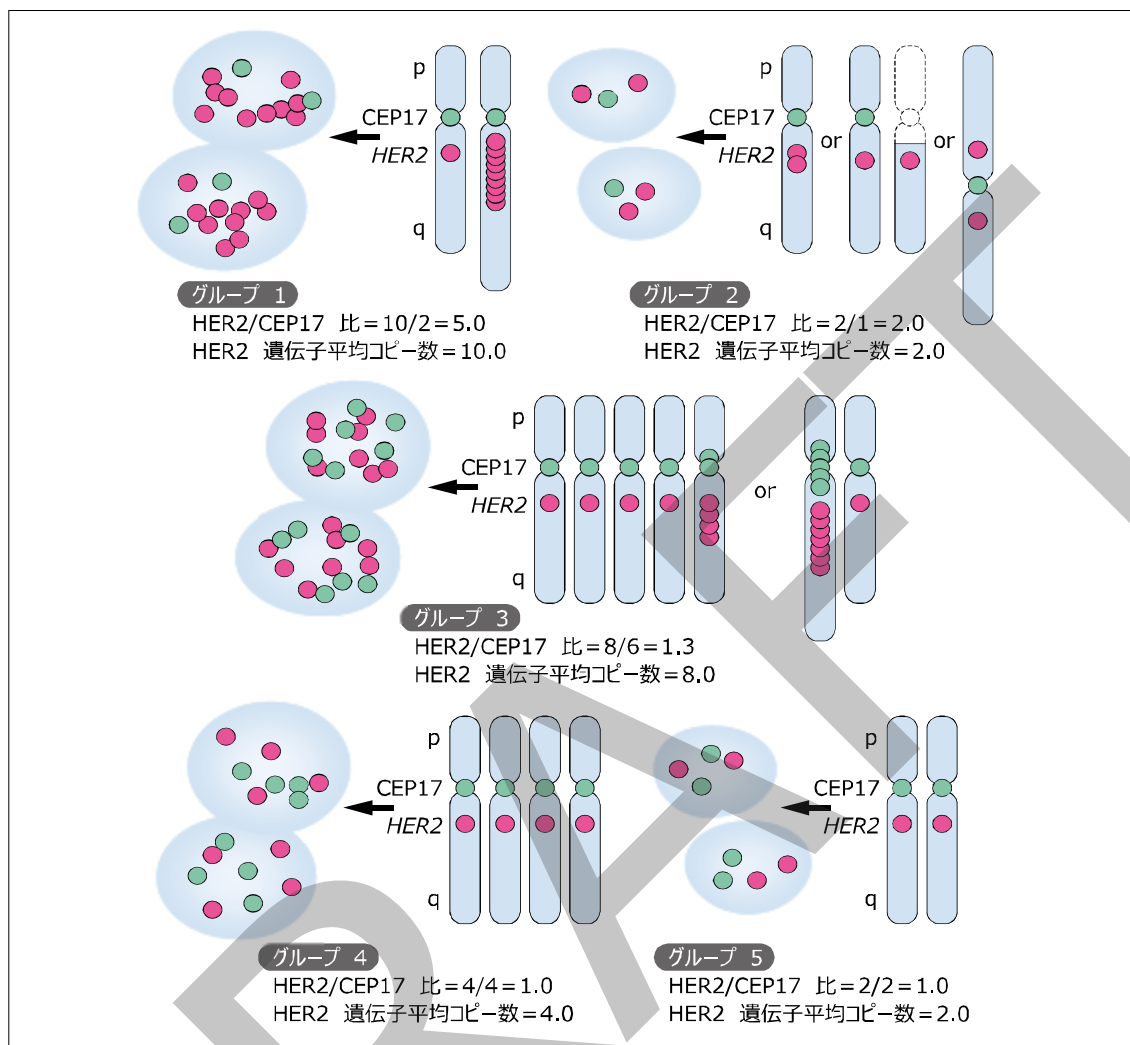


図 2-9 デュアルプローブ FISH 法により癌細胞の間期核でみられ得る画像の模式図と、想像される第 17 染色体の状態の模式図²³⁾

グループ 1: 模式図では二倍体の第 17 染色体 1 本と他の第 17 染色体長腕 (17q 上) での *HER2* 増幅として表しているが、実際には *HER2* 増幅は *HER2* を含む 17q 遺伝子増幅単位が他の染色体に転座して均一染色領域 (homogeneous-staining region: HSR) を形成し異所性に増幅していることが多い。第 17 染色体は多倍体 (polysomy) のこともある。

グループ 2: 第 17 染色体モノソミーと *HER2* 遺伝子の重複、CEP17 を含む短腕 (17p) 欠失、イソ染色体 [i (17q)] などが想定され得る。

グループ 3: *HER2* 遺伝子と CEP17 の同時増幅 (coamplification)、第 17 染色体多倍体、あるいは同時増幅と種々の程度の多倍体形成、などが想定され得るが、大部分は同時増幅と考えられている。

グループ 4: 第 17 染色体ポリソミー (ここでは 4 倍体) を表しているが、実際は染色体の状態はより複雑な変化を有していると考えられる。

グループ 5: 2 倍体を示す。水色は癌細胞核、赤は *HER2* 遺伝子 (DNA)、緑は CEP17 DNA を表す。
(津田均. 標準病理学 第 6 版: 乳腺, 医学書院, 629 頁, 図 19-26 をもとに作成)

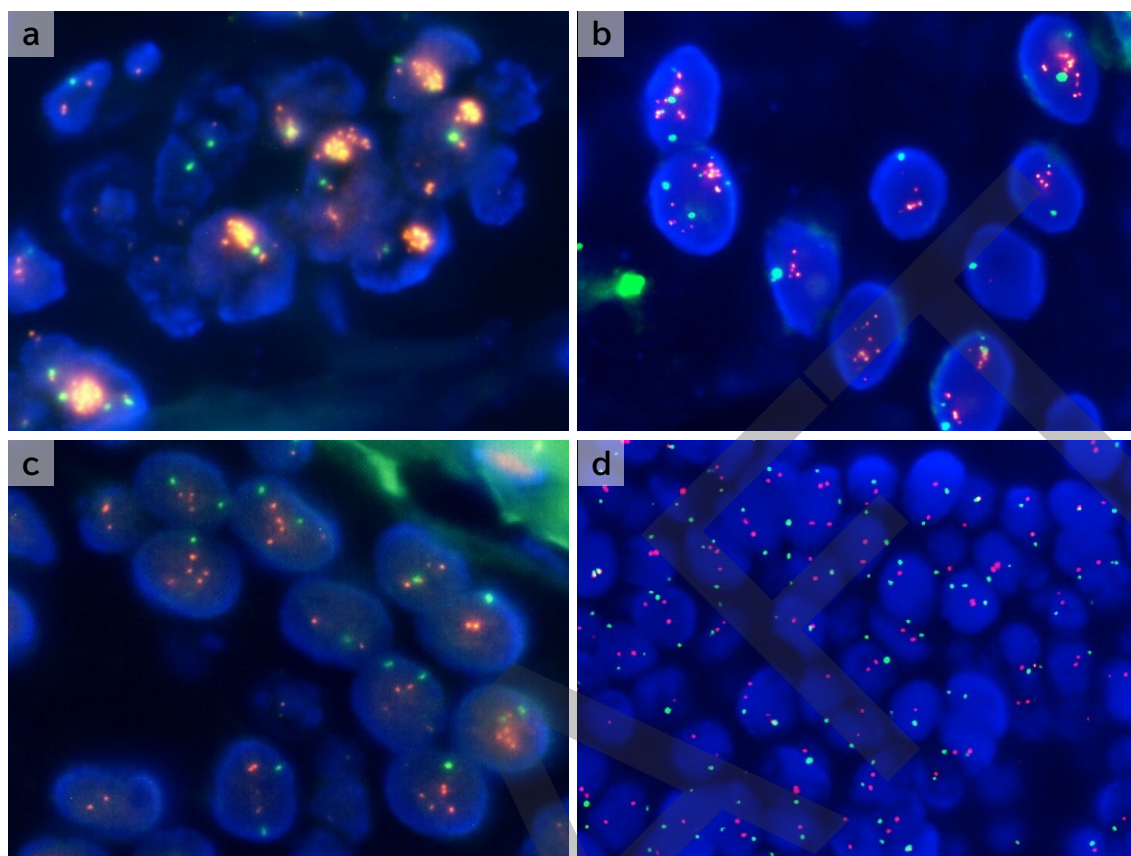


図 2-10 乳癌 HER2 FISH 検査における染色像

- (a) , (b) グループ 1 (HER2 陽性), (c) グループ 2, (d) グループ 5 (HER2 陰性)。
 青色が癌細胞核, 赤のシグナルが HER2, 緑のシグナルが CEP17
 (c) のグループ 2 は IHC 結果と合わせて判定されるべきである。
 (パスビジョン HER2 DNA プローブキットによる染色例)

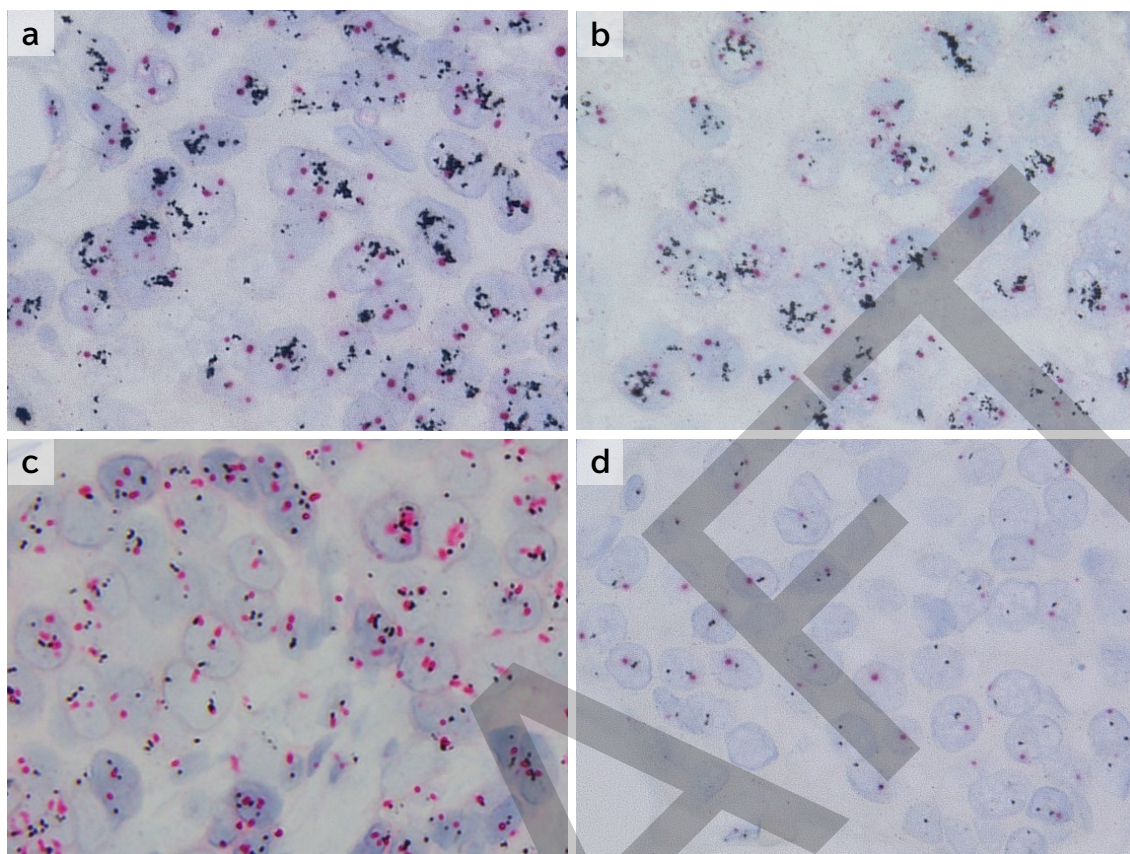


図 2-11 乳癌 HER2 DASH 法の染色像

(a) , (b) グループ 1 (HER2 陽性) , (c) グループ 4 , (d) グループ 5 (HER2 陰性)。
(c) のグループ 4 は、IHC 結果と合わせて最終判定されるべきである。
(ペンタナ DASH HER2 キットによる染色例)

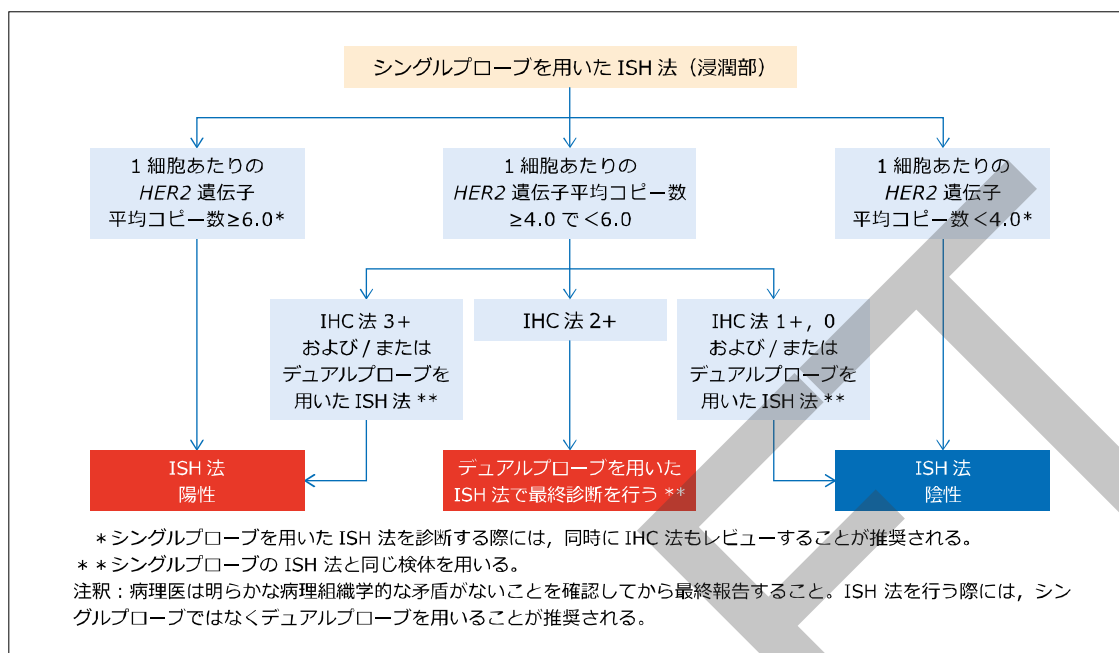


図 2-12 シングルフローブを用いた ISH 法のアルゴリズム

参考文献

- 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8): 1139-50.
- 2) Houssami N, Macaskill P, Balleine RL, et al. HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artifact? Insights through meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 129(3): 659-74.
- 3) Wolff AC, Hammond MEH, 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(1): 118-45.
- 4) Wolff AC, Hammond MEH, 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(31): 3997-4013.
- 5) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20): 2105-24.
- 6) Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists guideline update. *J Clin Oncol.* 2023; 41(22): 3867-72.
- 7) Tarantino P, Viale G, Press MF, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition,

- diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023; 34(8): 645-59.
- 8) Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, et al. HER2-low breast cancer: Pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1951-62.
 - 9) Schettini F, Chic N, Braso-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7(1): 1.
 - 10) Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod Pathol*. 2022; 35(8): 1075-82.
 - 11) Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-low breast cancer: Molecular characteristics and prognosis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(11): 2824.
 - 12) Molinelli C, Jacobs F, Agostinetti E, et al. Prognostic value of HER2-low status in breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2023; 8(4): 101592.
 - 13) Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387(1): 9-20.
 - 14) Yamashita T, Sohn JH, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in previously treated Asian patients with HER2-low unresectable/metastatic breast cancer: subgroup analysis of the DESTINY-Breast04 study. *Breast Cancer*. 2024; 31(5): 858-68.
 - 15) Garrido C, Manoogian M, Ghambire D, et al. Analytical and clinical validation of PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) antibody to assess HER2-low status for trastuzumab deruxtecan treatment in breast cancer. *Virchows Arch*. 2024; 484(6): 1005-14.
 - 16) Chen Z, Jia F, Zhang H, et al. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2023; 202(2): 313-23.
 - 17) Bardia A, Hu X, Dent R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2024; 391(22): 2110-22.
 - 18) Jacobs TW, Prioleau JE, Stillman IE, et al. Loss of tumor marker-immunostaining intensity on stored paraffin slides of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(15): 1054-9.
 - 19) Wester K, Wahlund E, Sundström C, et al. Paraffin section storage and immunohistochemistry. Effects of time, temperature, fixation, and retrieval protocol with emphasis on p53 protein and MIB1 antigen. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000; 8(1): 61-70.
 - 20) Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Hewitt SM, et al. Loss of antigenicity in stored sections of breast cancer tissue microarrays. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13(4): 667-72.
 - 21) Mirlacher M, Kasper M, Storz M, et al. Influence of slide aging on results of translational research studies using immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2004; 17(11): 1414-20.
 - 22) Rakha EA, Allison KH, Ellis IO, et al. Invasive carcinoma: general overview. Eds WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours. WHO Classification of Tumours*. 5th ed, vol 2. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019: pp82-102.
 - 23) 津田 均. 乳腺. 標準病理学 第 6 版. 医学書院. 2019: pp629-.

3.

胃・食道胃接合部腺癌 HER2 検査

3.1 胃・食道胃接合部腺癌における HER2 発現とその臨床的意義

HER2 タンパク過剰発現（以下、HER2 過剰発現）および *HER2* 遺伝子増幅（以下、*HER2* 増幅）は、胃癌においては、予後因子としての意義は現段階では明確でないが、HER2 陽性進行・再発胃癌を対象に実施された国際共同第 III 相試験である ToGA 試験で HER2 過剰発現/*HER2* 増幅を認める胃癌症例に対する一次治療として、トラスツズマブによる全生存期間（OS）延長効果が示された¹⁾。また、T-DXd においては HER2 陽性進行性胃癌の三次化学療法以降において奏効割合と全生存期間を有意に改善したことから²⁾、治療に先立ちその発現を確認することは必須である。ToGA 試験症例での HER2 陽性胃癌（IHC スコア 3+ もしくは IHC スコア 2+/FISH）頻度は 17.8%であった¹⁾。本邦での頻度は 15～17%^{3,4)}と報告されている。

3.2 HER2 検査法

3.2.1 薬事上の位置づけ

当該医薬品の適用の判断に必須な“体外診断用医薬品”である。胃癌 HER2 検査キットは、2013 年 7 月 1 日付のコンパニオン診断薬に関する厚生労働省課長通知以前に最初に承認されたため、薬事上の位置づけは、体外診断用医薬品となっているが、“みなし CDx”として使用する。

3.2.2 検査のタイミング

「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」第 2 版（日本胃癌学会）では HER2 検査は、胃癌の一次化学療法に先立ち、Claudin18, MMR/MSI, PD-L1(CPS)の各検査と同時に実施することが推奨されている⁷⁾。

3.2.3 理想的な検体(標本)

①検体処理^{8,9)}

生検検体、内視鏡切除検体と外科切除検体のいずれにおいても新鮮な 10%中性緩衝ホルマリンで 6 時間以上 48 時間以内固定され、パラフィン包埋された検体を用いることが推奨される。生検検体は採取後、ろ紙の上などで乾燥させることなく、速やかに固定液に浸漬する。外科切除検体は、乾燥させないようにして摘出後速やかに冷蔵庫など 4℃下で保管し、1 時間以内、遅くとも 3 時間以内に、固定液に浸漬することが望ましい。摘出後 30 分以上室温で保持することは極力回避する。

②生検個数

腫瘍部からの生検組織を 5 個以上採取することで生検組織と外科切除検体の陽性率が一致すると報告されている¹⁰⁾。したがって、提出された腫瘍生検組織のパラフィンプロックは全て薄切し 1 枚のスライドグラスに貼付することが望ましい。

③パラフィンプロック（外科切除検体）の選択

乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン（第 2 版）では「より分化型腺癌成分を多く含むブロックを選択することが望ましい」と記載され¹²⁾、CAP/ASCP/ASCO ガイドラインでは、Lauren 分類での intestinal type に相当する成分の多いブロックを選ぶことや、形態学的に複数の組織型が認められる症例では複数のブロックを検索に用いることを推奨されていた¹¹⁾。しかし、切除不能進行・再発胃癌に対するバイオマーカー検査が HER2 以外も対象となり、がんゲノム検査も行われることも多くなったことを考慮すると、viable な癌細胞組織量の多い“代表的ブロック”を選択すればよいだろう。

3.2.4 検査アルゴリズムの解説

IHC 検査が実施され、IHC 判定が 2+ (equivocal) となった場合に ISH 検査を実施することが推奨されている¹¹⁾。IHC 判定陽性 (3+) もしくは陰性 (0, 1+) の場合に ISH 検査の実施は必要とされていない。(図 3-1)

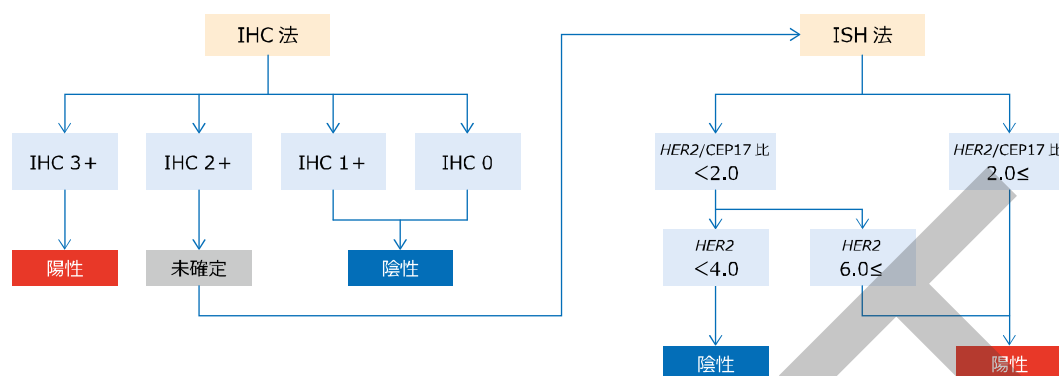


図 3-1 胃癌 HER2 診断アルゴリズム

ISH 法の実施は IHC2+時のみ

3.2.5 免疫組織化学法

①対応する IHC 染色キット

以下の 5 種の IVD 承認キットが使用可能である（第 1 章参照）。

ダコ HercepTest II	アジレント
ヒストファイン HER2 キット (POLY)	ニチレイ
ヒストファイン HER2 キット (MONO)	ニチレイ
Bond ポリマーシステム HER2 テスト	ライカ
ペンタナ ultraView パスウェーHER2 (4B5)	ロシュ

②IHC 検査の判定方法

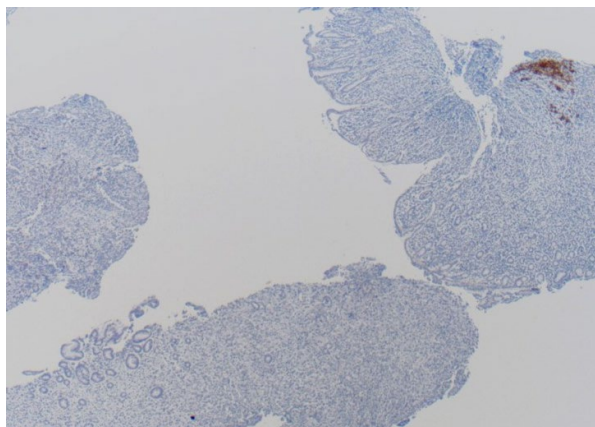
(1) 生検検体の場合

0 : どの腫瘍細胞にも細胞膜の染色が認められない、もしくは 5 個未満の腫瘍細胞からなる cluster のみに細胞膜の染色が認められる。

1+: 5 個以上の腫瘍細胞からなる cluster においてかすかな細胞膜の染色が認められる。染色される腫瘍細胞の割合は問わない。

2+: 5 個以上の腫瘍細胞からなる cluster において弱～中程度の細胞膜の染色(全周性, 基底側と側方, もしくは側方のみ)が認められる。染色される腫瘍細胞の割合は問わない。

3+: 5 個以上の腫瘍細胞からなる cluster において強い細胞膜の染色(全周性, 基底側と側方, もしくは側方のみ)が認められる (図 3-2)。染色される腫瘍細胞の割合は問わない。



**図 3-2 胃生検組織における HER2
IHC 検査の判定**

5 個以上の腫瘍細胞からなる cluster において強い細胞膜の染色が認められる(写真右上; スコア 3+)。

(2) 外科的切除検体の場合 (図 3-3)

- 0 : どの腫瘍細胞にも細胞膜の染色が認められない, もしくは 10%未満の細胞のみに細胞膜の染色が認められる。
- 1+: 腫瘍細胞の 10%以上において, かすかな細胞膜の染色, もしくは染色強度によらず細胞膜の一部のみの染色が認められる。
- 2+: 腫瘍細胞の 10%以上において, 弱～中程度の細胞膜の染色(全周性, 基底側と側方, もしくは側方のみ)が認められる。
- 3+: 腫瘍細胞の 10%以上において, 強い細胞膜の染色(全周性, 基底側と側方, もしくは側方のみ)が認められる。

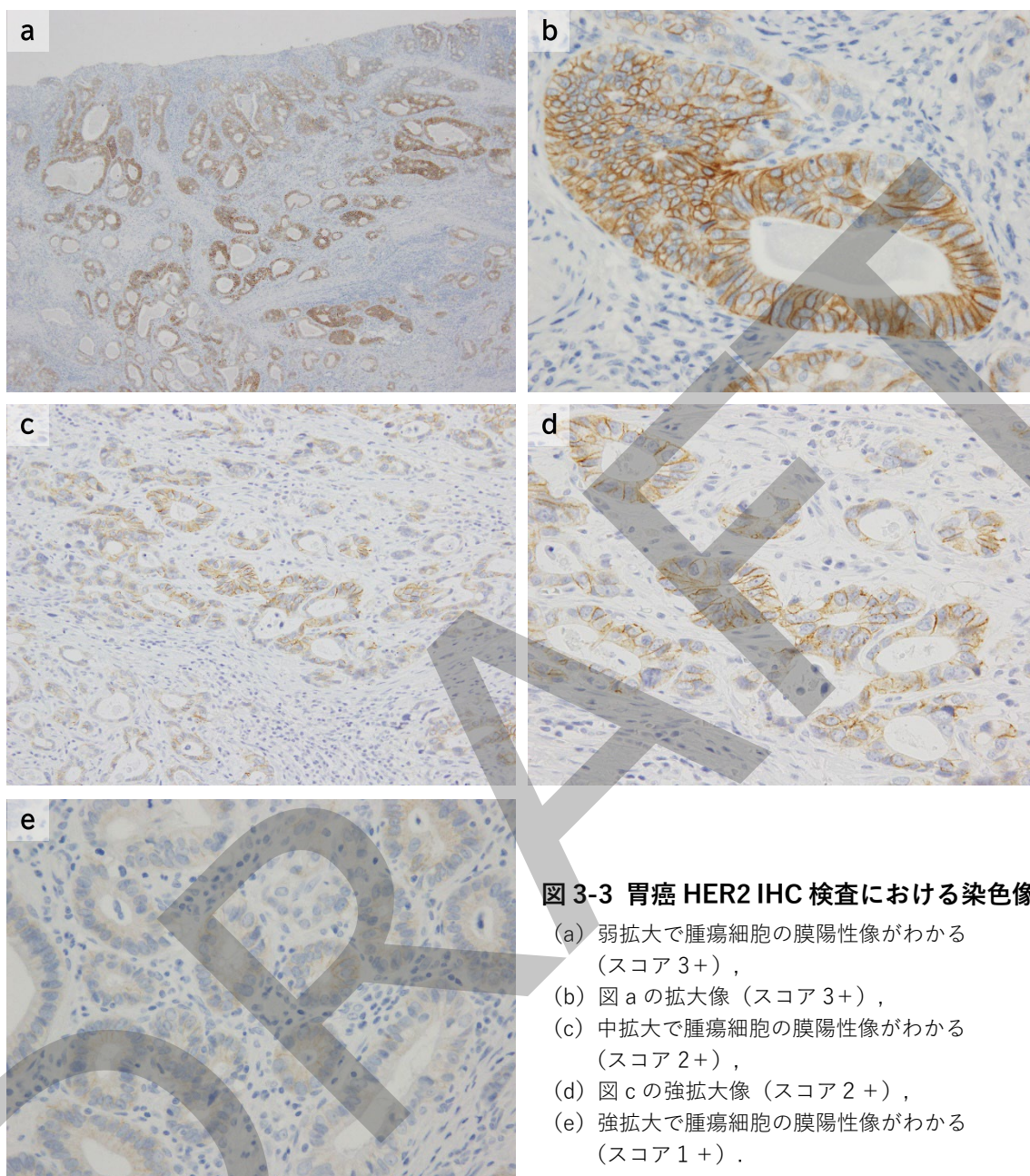


図 3-3 胃癌 HER2 IHC 検査における染色像

- (a) 弱拡大で腫瘍細胞の膜陽性像がわかる (スコア 3+) ,
- (b) 図 a の拡大像 (スコア 3+) ,
- (c) 中拡大で腫瘍細胞の膜陽性像がわかる (スコア 2+) ,
- (d) 図 c の強拡大像 (スコア 2+) ,
- (e) 強拡大で腫瘍細胞の膜陽性像がわかる (スコア 1+) .

3.2.6 *in situ* ハイブリダイゼーション法

①ISH 法の種類

ISH 法は IHC 法で 2+ と判定された症例を対象に行う。ISH 法には暗視野で行う FISH 法, 明視野で行う CISH 法, DISH 法がある。明視野の ISH 法は, 腫瘍細胞の核を同定しやすい点が優れているが, 個々のシグナルの数えやすさは暗視野の FISH 法の方が優れている。暗視野法, 明視野法いずれも結果は概ね一致するとされている。

浸潤癌で、IHC 染色で最も強く染まった部位を同定、マーキングしておき、同じ部位を ISH 法で評価する。HER2 IHC 染色と同様、その遺伝子増幅にも腫瘍内の不均一性があるため、IHC 染色で最も強く陽性となる領域を対象に検討を行うことが望ましい。外部施設に委託する場合は、ISH 染色でカウントすべき部位について特に十分な情報提供が必要である。

②ISH 法の評価方法（図 3-4～6）

互いに重なりなく形態的に癌細胞と考えられる核を対象に、CEP17 と *HER2* のシグナルをカウントする。弱拡大で最も *HER2* シグナルが多そうな領域（hot spot）を選択し、高倍率にして最低 20 個の核でカウントを行う。*HER2* 増幅のある核とない核が隣接しているときは両方をカウントに含める。

HER2 と CEP17 のシグナル比(*HER2*/CEP17)が 2.0 以上の場合、遺伝子増幅ありと判定する。2.0 以下の場合には遺伝子増幅なしと判定する。*HER2*/CEP17 が 1.8 以上 2.2 以下の場合にはさらに 20 個の細胞をカウントし、計 40 個で判定することが望ましい。

核 1 個当たりの CEP17 シグナルの数が 3 個以上認められる“polysomy”が一部の症例に生じる。この場合、*HER2*/CEP17 が 2.0 以下であっても、核 1 個当たりの *HER2* シグナル数が 6 を超える場合は遺伝子増幅ありと判定し、4 未満の場合は遺伝子増幅なし、と判定する。4 以上 6 以下の場合にはさらに 20 個の核でカウントを行い判定する。計 40 個カウントしても判定困難な場合は、腫瘍内のカウントする場所を再検討する、検査対象のブロックを変える、Chromosome 17 の probe を他のものに変える、ゲノム解析等の他の検査法を検討する、等の対応を考慮する。

核 1 個あたりに CEP17 シグナルが 1 個しかない“monosomy”をどう扱うべきか、定まった結論は出ていない。核内にシグナルが 1 個しかない場合も、monosomy ではなく薄切の際に残りの 1 個の遺伝子が切片内に偶然含まれなかった可能性もある。現状では CEP17 が核あたり 1 個しかない場合でも、*HER2*/CEP17 シグナル比を基準に判定を行う。CEP17 の polysomy や monosomy が認められた場合は、その旨を報告書に記載することが望ましい。

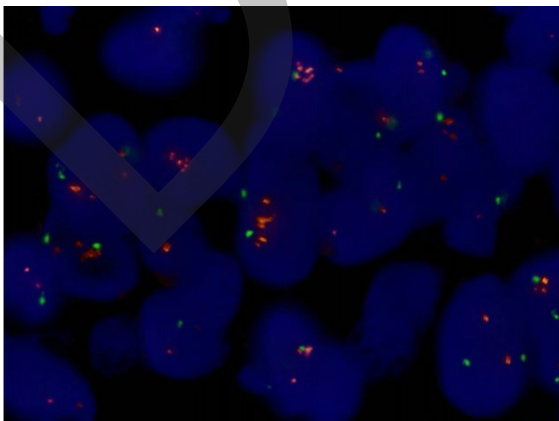


図 3-4 胃癌 HER2 FISH 検査における染色像
シグナル比(*HER2*/CEP17)3.0.

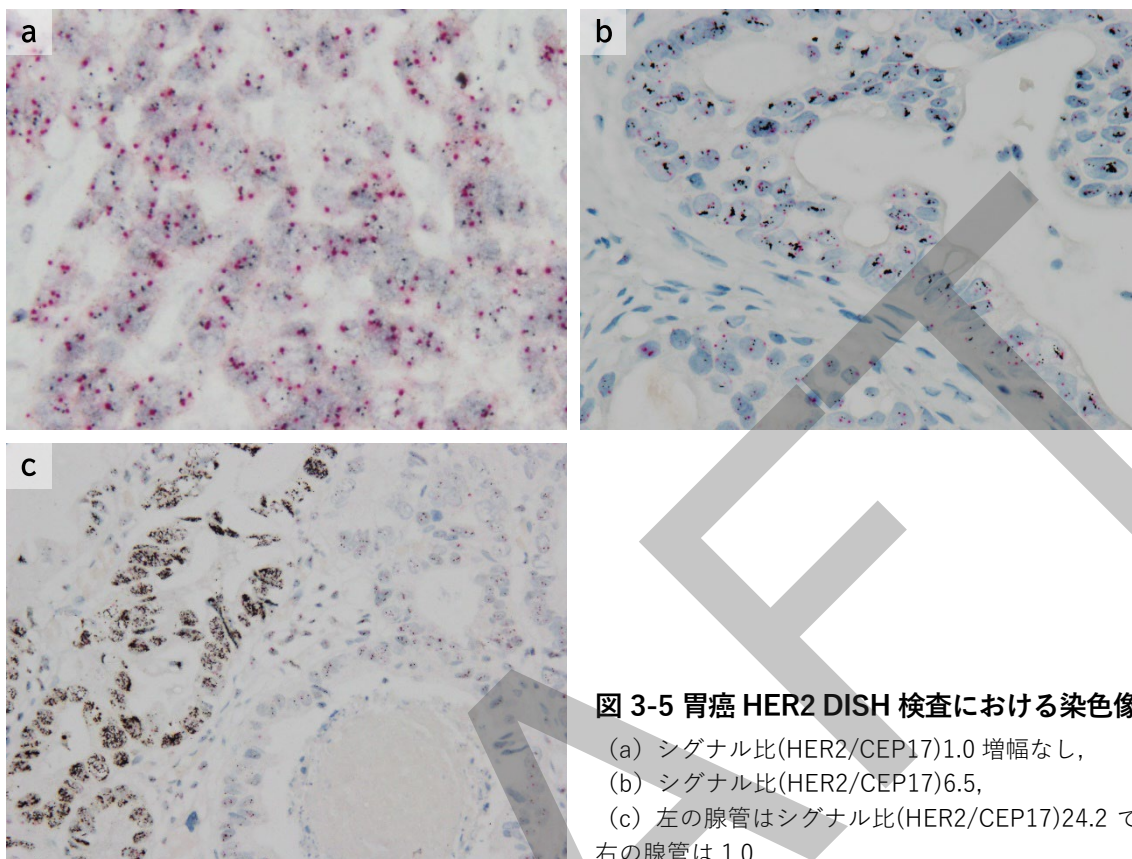


図 3-5 胃癌 HER2 DISH 検査における染色像

(a) シグナル比(HER2/CEP17)1.0 増幅なし,
(b) シグナル比(HER2/CEP17)6.5,
(c) 左の腺管はシグナル比(HER2/CEP17)24.2 で
右の腺管は 1.0.

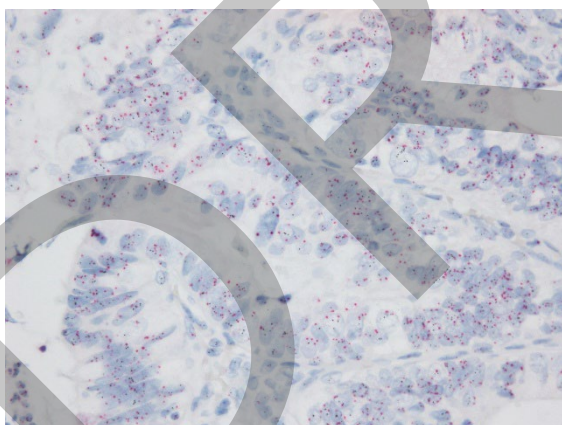


図 3-6 胃癌 HER2 DISH 検査における染色像

CEP17 のポリソミーでシグナル比(HER2/CEP17)1.5.

3.3 HER2 の病理学的特徴

3.3.1 Intestinal type と diffuse type (分化型と未分化型)

胃癌における HER2 陽性率は, ToGA study の報告によると Lauren 分類に基づく

intestinal type で 32.2%, diffuse type で 6.1%と、intestinal type で過剰発現の頻度が高い¹⁾ (PMID: 20728210)。本邦での多施設試験 JFMC44-1101 の結果でも分化型癌（乳頭腺癌と管状腺癌）では陽性率は 30%を超える³⁾。

3.3.2 腫瘍内不均一性

胃癌では乳癌と比較して不均一性の頻度が高いことが知られている（図 3-7）。治療前の生検検体を用いた検討で、不均一性の見られない症例ではトラスツズマブを併用した化学療法に対する反応性が良いとの報告がある^{5,6)}。

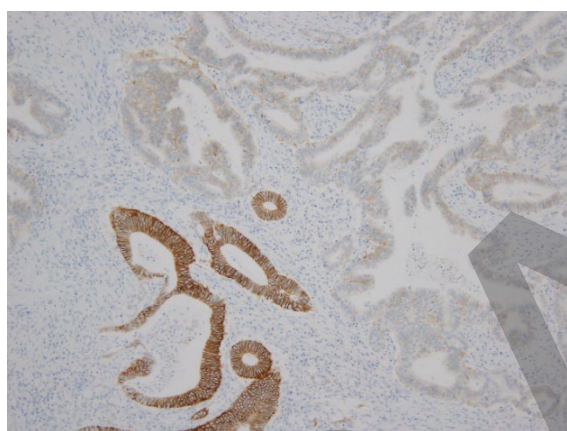


図 3-7 胃管状腺癌における HER2 発現の不均一性

写真左下が IHC 染色スコア 3+ の腺管. それ以外は 1+

参考文献

- 1) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9742): 687-97.
- 2) Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(25): 2419-30.
- 3) Matsusaka S, Nashimoto A, Nishikawa K, et al. Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population (JFMC44-1101). *Gastric Cancer*. 2016; 19(3): 839-51.
- 4) Oono Y, Kuwata T, Takashima K, et al. Clinicopathological features and endoscopic findings of HER2-positive gastric cancer. *Surg Endosc*. 2018; 32(9): 3964-71.
- 5) Kaito A, Kuwata T, Tokunaga M, et al. HER2 heterogeneity is a poor prognosticator for HER2-positive gastric cancer. *World J Clin Cases*. 2019; 7(15): 1964-77.
- 6) Yagi S, Wakatsuki T, Yamamoto N, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity on trastuzumab efficacy using endoscopic biopsy specimens in patients with advanced HER2

- positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019; 22(3): 518-25.
- 7) 日本胃癌学会: 切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き 第2版. 2024 年.
 - 8) Yanagimoto Y, Imamura H, Adachi S, et al. The effect of specimen processing time on HER2 expression in gastric cancer and esophagogastric junction cancer: a single-center retrospective observational study. *BMC Cancer*. 2023; 23(1): 645.
 - 9) Nakamura M, Watanabe A, Yoshizawa A, et al. The risk of weekend biopsy: Impact of specimen source and fixation status on HER2 assessment in the treatment of advanced gastric cancer (The HER_WEEKEND study). *Pathol Int*. 2023; 73(10): 509-19.
 - 10) Tominaga N, Gotoda T, Hara M, et al. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2016; 19(2): 553-60.
 - 11) 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(4): 446-64.
 - 12) 日本病理学会: 乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン 第2版. 金原出版. 2021 年.

DRAFT

4

唾液腺癌 HER2 検査

4.1 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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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〔以下、HER2 過剰発現〕および *HER2* 遺伝子増幅〔以下、*HER2* 増幅〕あり）となる⁴⁻⁶⁾。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^{6,7)}。

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⁸⁾。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、T-DM1、T-DXd 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^{9,10)}。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⁹⁻¹¹⁾。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¹²⁾。それと同時に、特定の診断薬を用いた IHC 法・DISH 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^{13,14)}。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。

4.2 HER2 検査法

4.2.1 検査アルゴリズムの解説

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 4B5、DISH 法はベンタナ DISH HER2 キットのみが承認されている^{13,14)}。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 4-1）。IHC 法 3+ 又は IHC 法 2+ かつ DISH 法陽性 ($HER2/CEP17$ 比 ≥ 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 $HER2$ 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。

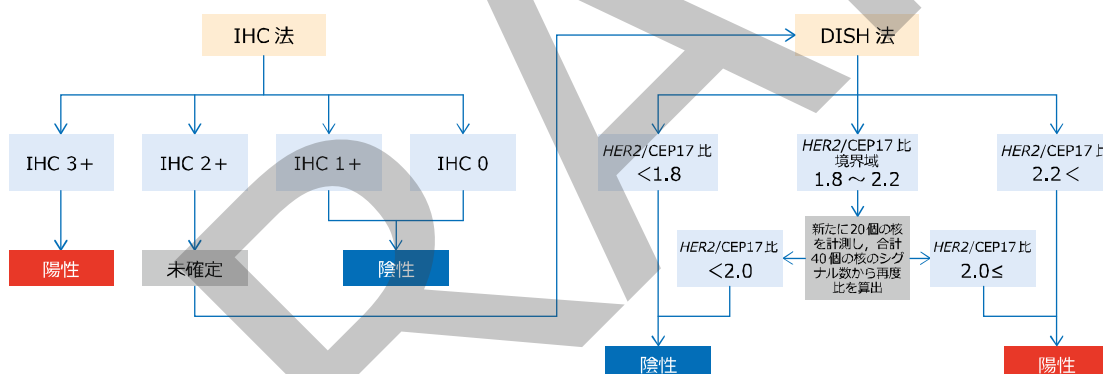


図 4-1 唾液腺癌 HER2 診断アルゴリズム

DISH 法の実施は IHC2+時のみ

4.2.2 免疫組織化学法

ベンタナ 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¹³⁾。HER2 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 4-1 の通りを行う（図 4-2）。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 4-1 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

4.2.3 *in situ* ハイブリダイゼーション法

DISH 法は「ベンタナ 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¹⁴⁾。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（図 4-3）。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 4-1）。

<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。

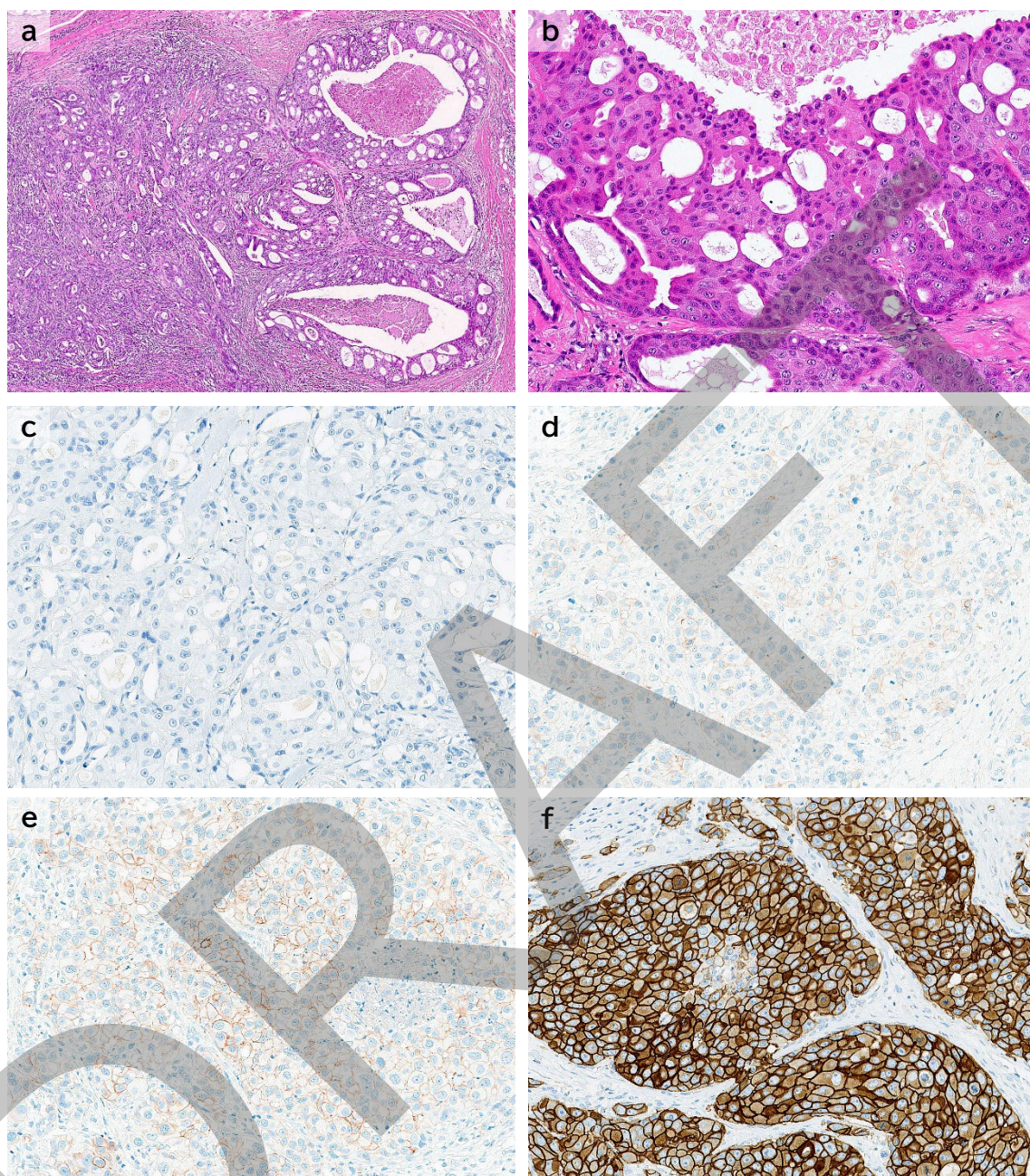


図 4-2 唾液腺癌 HER2 IHC 検査における染色像

(a,b) HE 染色, (c) HER2 IHC スコア 0, (d) HER2 IHC スコア 1+,
(e) HER2 IHC スコア 2+, (f) HER2 IHC スコア 3+.

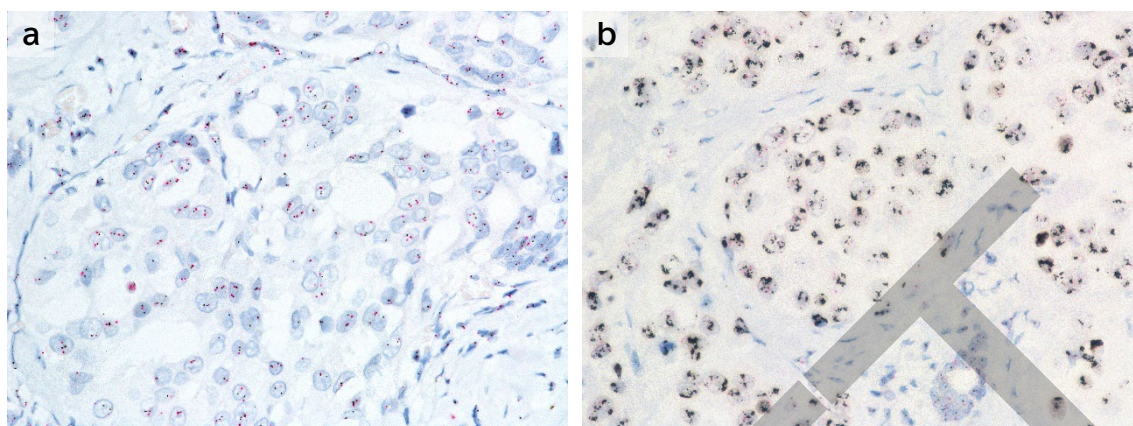


図 4-3 唾液腺癌 HER2 DISH 検査における染色像

(a) HER2 DISH 陰性, (b) HER2 DISH 陽性.

4.3 HER2 の病理学的特徴

4.3.1 HER2 発現と組織型

唾液腺癌における HER2 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⁶⁾。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⁷⁾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⁶⁾。

4.3.2 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¹⁵⁾。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¹⁶⁾、組織亜型により発現パターンが異なる可能性がある。

4.3.3 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; 2024.
- 3) 日本頭頸部癌学会: 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(35): 59023-35.
- 5) Nakaguro M, Tada Y, Faquin WC, et al. Salivary duct carcinoma: updates in histology, cytology, molecular biology, and treatment. *Cancer Cytopathol*. 2020; 128(10): 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(3): 378-92.
- 8) 日本頭頸部癌学会: 頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版. 金原出版. 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(2): 125-34.
- 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) Filippini DM, Pagani R, Tober N, et al. HER2-targeted therapies for salivary gland cancers. *Oral Oncol*. 2024; 148: 106612.
- 12) 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.
- 13) ロシュ・ダイアグノスティックス社: ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) 添付文書 第 10 版. 2022 年 9 月.
- 14) ロシュ・ダイアグノスティックス社: ベンタナ DISH HER2 キット添付文書 第 3 版. 2022 年 9 月.
- 15) 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(9): 453-9.
- 16) 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(2): 222-31.

5.

大腸癌 HER2 検査

5.1 大腸癌における HER2 発現とその臨床的意義

大腸癌における *HER2* 遺伝子増幅（以下、*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¹⁻⁵⁾。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^{6,7)}。本邦から報告された IHC/FISH 法を用いた大腸癌 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⁵⁾。

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^{8,9)}、大腸癌においても同様の傾向が報告されている¹⁰⁾。また、女性患者に限ると、卵巢転移症例が多いことが報告されている¹¹⁾。

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¹²⁾。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¹³⁾。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 法を用いた *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® CDx）において *HER2* 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¹⁴⁾。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

では、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。

5.2 HER2 検査法

5.2.1 検査アルゴリズムの解説

HER2 陽性大腸癌患者に対するペルツズマブとトラスト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 法にて *HER2* 陽性 (IHC 3+もしくは FISH 陽性; $2.0 \leq HER2/CEP17$) 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 NGS 法において *ERBB2* 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¹⁴⁾。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 4B5 (IHC 法) 及びパスビジョン *HER-2* DNA プローブキット (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における *HER2* 陽性判定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^{12,13)}。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 $HER2/CEP17 \geq 2.0$ 」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* IHC 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¹⁵⁾) 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* IHC 3+もしくは 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¹⁻⁵⁾、最初に行う検査としては安価で簡便な IHC 法がより望ましいと考えられる (検査実施料: *HER2* タンパク病理組織標本

作製=690点, *HER2*標本作製=2700点, 2026年2月時点)。しかしながら, *HER2* IHC 3+以外の症例においても *HER2* 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 ISH 法による *HER2* 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 法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 5-1)。

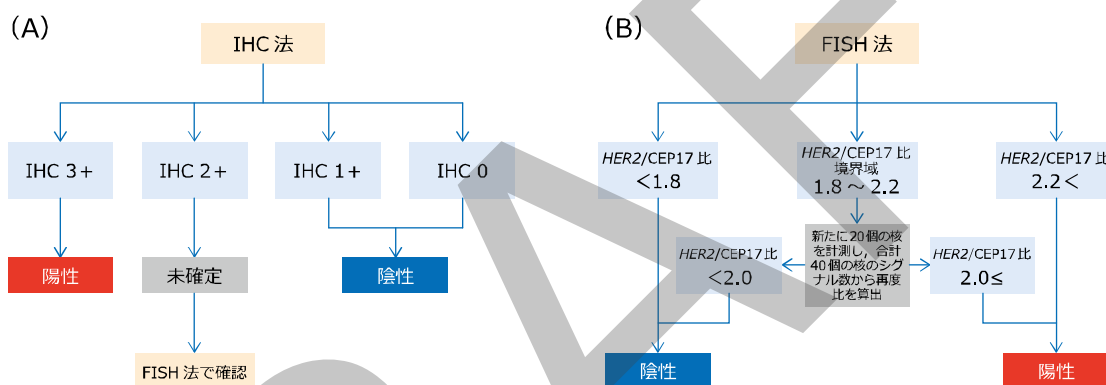


図 5-1 大腸癌 *HER2* 診断アルゴリズム

IHC 法および FISH 法. いずれも単独実施が可能.

5.2.2 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 4B5 の添付文書を参照されたい¹⁶⁾。表 5-1 は大腸癌で用いられる *HER2* IHC スコアリングの判定基準である。注意すべき点は, ① *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, ② 生検材料では, 染色陽性腫瘍細胞の割合に関わらず 1 個以上の陽性腫瘍細胞が確認できれば IHC スコアリングを行うこと, である。また, 先に述べたように IHC 2+と判定した場合は FISH 法で *HER2* 増幅の有無を確認することが肝要である。図 5-2 と図 5-3 に IHC スコア別の染色強度を示す。

5.2.3 *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「パスビ

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¹⁷⁾。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 5-1 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)

5.3 HER2 の病理学的特徴

5.3.1 HER2 発現と組織型

大腸癌における 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、他はすべて管状腺癌（高分化・中分化像）が優位の腺癌であった¹²⁾。しかしながら、主たる組織型が管状腺癌であっても、一部に充実性胞巣からなる低分化成分が併存する場合がある。その場合は癌の分化度によらず、すべての領域に HER2 IHC スコアリングの判定基準を適用し評価する。

5.3.2 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¹²⁾。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¹²⁾。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、腫瘍の複数箇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。

5.3.3 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¹⁸⁾。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。

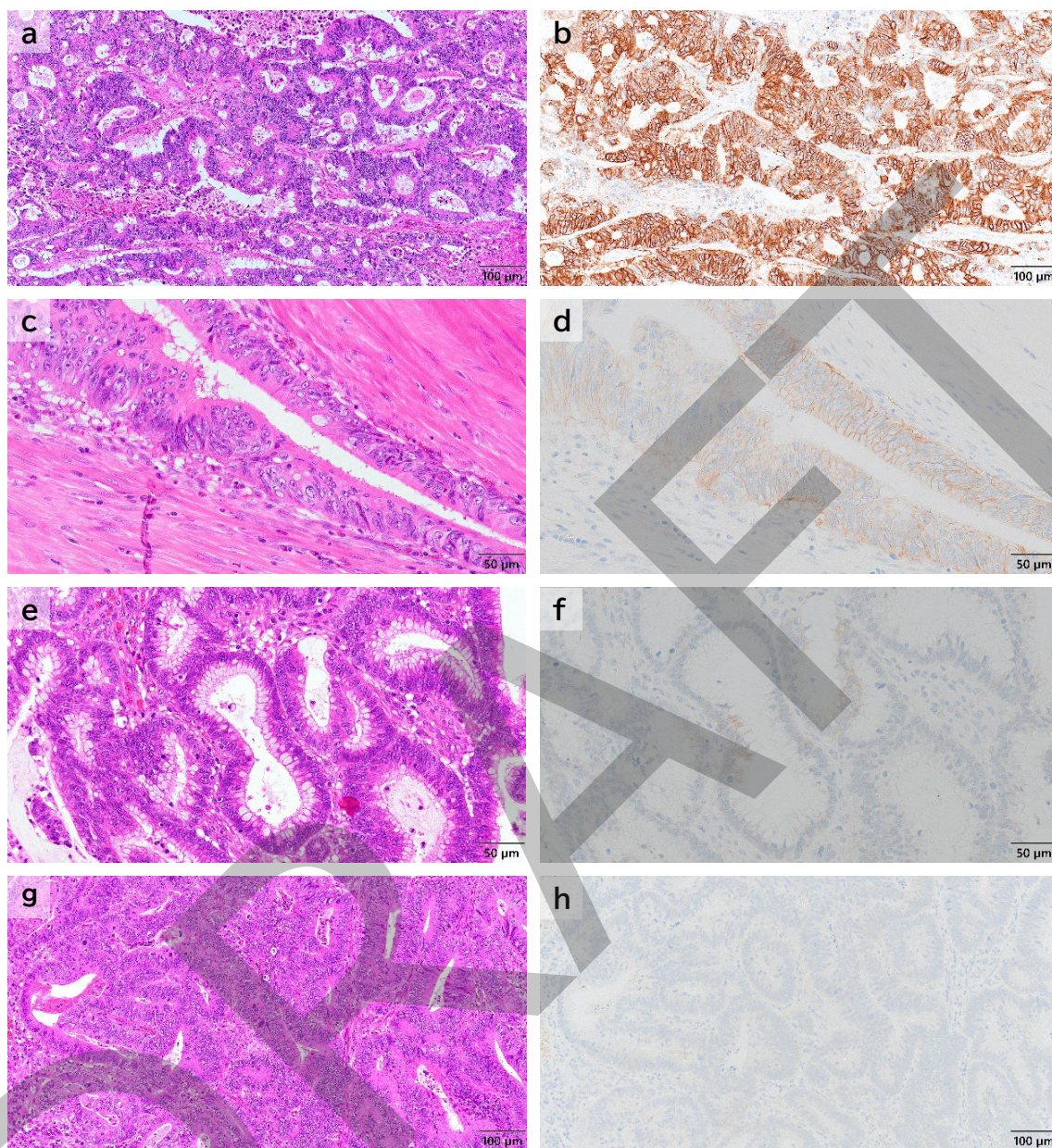


図 5-2 大腸癌 HER2 IHC 検査における染色像

(a, c, e, g) 腫瘍の組織型は管状腺癌. いずれも浸潤部.(b) HER2 IHC スコア 3+,
(d) HER2 IHC スコア 2+ (equivocal), (f) HER2 IHC スコア 1+, (h) HER2 IHC スコア 0.

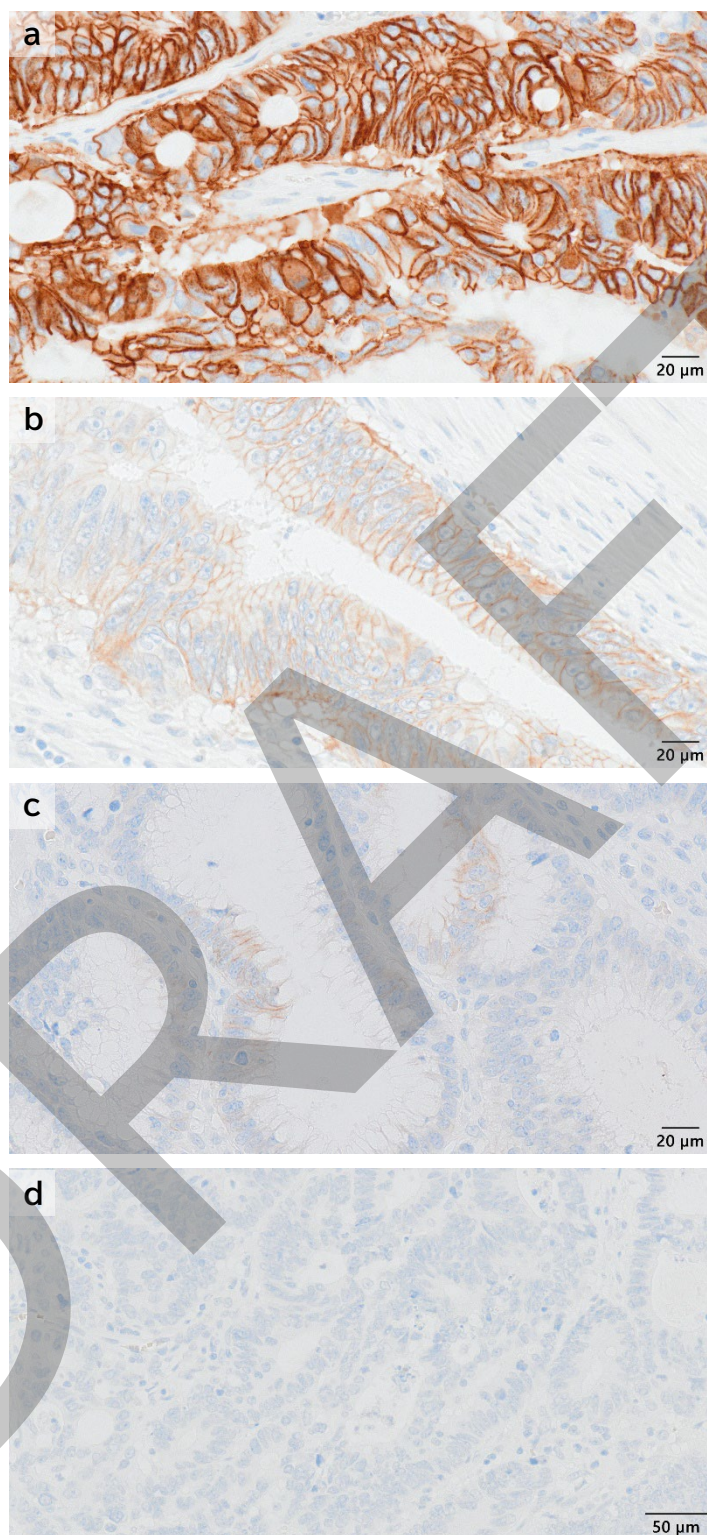


図 5-3 大腸癌 HER2 IHC 検査における染色強度

(a) HER2 IHC スコア 3+. 強い染色強度. (b) HER2 IHC スコア 2+. 弱いし中等度の染色強度.
(c) HER2 IHC スコア 1+. かわらうじて認識可能な染色強度. (d) HER2 IHC スコア 0. 染色陽性像なし.

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(11): 1577-85.
- 2) Heppner BI, Behrens HM, Balschun K, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 2014; 111(10): 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(4): 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(3): 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(49): 86356-68.
- 8) Hosonaga M, Saya H, Arima Y. Molecular and cellular mechanisms underlying brain metastasis of breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39(3): 711-20.
- 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(4): 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(6): 927-9.
- 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/pressrelease/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(11): 1899-903.
- 15) 国立がん研究センター: 非公開資料.
- 16) ロシュ・ダイアグノスティックス社: ペンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) 添付文書 第 10 版. 2022 年 9 月.
- 17) アボットジャパン社: 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 第 9 版. 2022 年 3 月.
- 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(3): 674-80.

6.

次世代シーケンス法を用いた HER2 検査

6.1 肺癌 *ERBB2* 遺伝子変異検査

6.1.1 *ERBB2* 遺伝子に見られる変異

ERBB2 における遺伝子変異は、膀胱癌（9～16%）をはじめ、胃癌、大腸癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌、乳癌など多くの固形癌で認められる¹⁾。HER2 は他の *ERBB* ファミリーのメンバーと同様、細胞外ドメイン（extracellular domain; ECD）、膜貫通ドメイン（transmembrane domain; TMD）、および傍膜貫通ドメイン（juxtamembrane domain; JMD）、キナーゼドメイン（kinase domain; KD）、C 末端尾部ドメイン（carboxy-terminal domain; CTD）からなる細胞内ドメイン（intracellular domain; ICD）から構成され、*ERBB2* 遺伝子変異（以下、*ERBB2* 変異）はこれらドメインに対応する遺伝子領域に広範にみられる（図 6-1）。固形癌における代表的なドライバー変異（“oncogenic”バリエーション）は、ECD の 310F/Y 変異, JMD の R678Q 変異, KD の L755/V777/V842 変異およびエクソン 20 挿入変異であり、これらバリエーションが全バリエーション種の 80%以上を占める²⁾。またこれら変異の割合は、がん種ごとに大きく異なる（図 6-2）。

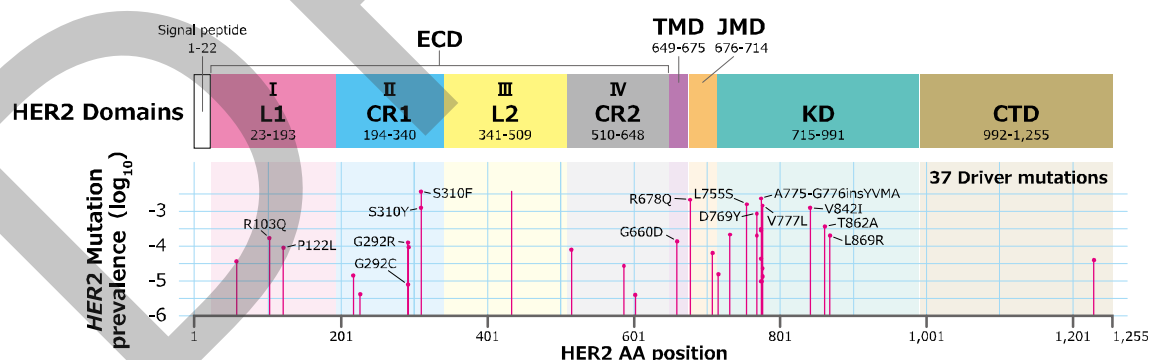
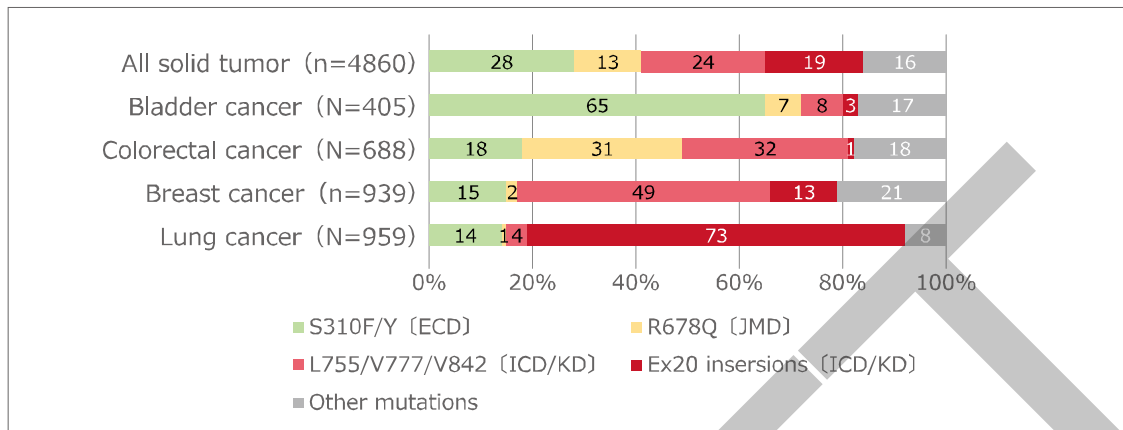
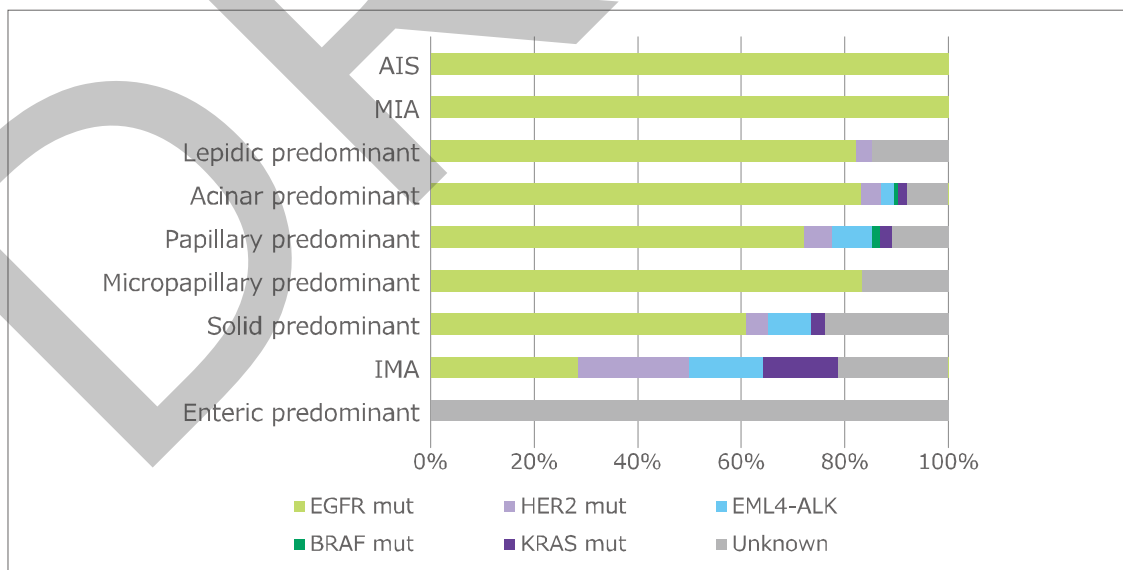


図 6-1 HER2 タンパクにおける各ドメインと変異に伴うアミノ酸変化部位

図 6-2 固形癌における主要な *ERBB2* 変異バリエーションの分布

6.1.2 *ERBB2* 変異陽性肺癌の臨床病理学的特徴

非小細胞肺癌における *ERBB2* 変異は、約 2~4% に認められ、非喫煙者、比較的若年者、腺癌患者でよくみられ、他のドライバー変異を有する患者では認められないことから、相互排他的に存在する。組織型では、*KRAS* 変異同様、腺癌の特殊型の浸潤性粘液性腺癌 (IMA) で認める場合が多い (図 6-3)³⁾。図 6-2 に示すように、非小細胞肺癌では、*ERBB2* 変異のほとんどが KD にあたるエクソン 20 部分の挿入変異であり、A775_G776insYVMA 変異の頻度が最も高い。

図 6-3 肺腺癌 *ERBB2* 変異と組織型³⁾

6.1.3 *ERBB2* 遺伝子変異の検査法

現在、本邦ではがん化学療法後に増悪した *ERBB2* 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する薬剤として、DESTINY-Lung02 試験の結果に基づき T-DXd が 2023 年 8 月に⁴⁾、また Beamion-LUNG-1 試験の結果に不可逆的 HER2 選択的 TKI であるゾンゲルチニブが 2025 年 9 月にそれぞれ承認されている⁵⁾。T-DXd の適応判定を目的とした *ERBB2* 変異の検出には、当該薬剤の CDx として、組織検体を用いるオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム（以下、オンコマイン DxTT）および 血漿検体を用いる Guardant360® CDx がん遺伝子パネル（以下、G360CDx）が承認されている。一方、ゾンゲルチニブでは、オンコマイン DxTT のみが CDx 承認されている。組織検体を用いた検査と G360CDx を用いた検査の同一症例での比較では、陰性一致率が 100%なのに対し、陽性一致率は 86.1%（組織検体で陽性であった 101 例中、14 例が G360CDx で陰性）に留まっている⁶⁾。G360CDx については①検査費用と保険点数の乖離が大きいこと、②外注可能施設に限られることなどから、IV期の非小細胞肺癌の初回治療前に CDx として使用することが難しい。

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2025 年版では、進行・再発非小細胞肺癌の場合の治療方針を決定するためのバイオマーカー検査は、*ERBB2* を含めた 8 遺伝子の検査および PD-L1 検査の同時実施が推奨されており⁷⁾、また日本肺癌学会 肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き 2025 年 12 月改訂版では、同時実施にあたってはマルチプレックス CDx（マルチ CDx）法が強く推奨されている⁸⁾。マルチ CDx 法については、NGS 法のオンコマイン DxTT のほか、同じく NGS 法の肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム（以下、コンパクトパネル）や MINTs 肺癌マルチ CDx（以下、MINTs）、PCR 法の AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル（以下、AmoyDx）があり、いずれも使用可能である。*ERBB2* 変異の検索においては CDx 承認されているオンコマイン DxTT で *ERBB2* 変異陽性となった場合は、T-DXd もしくはゾンゲルチニブによる治療が可能となるが、他の非 CDx 承認のマルチ検査で陽性となった場合は、オンコマイン DxTT による再検査が原則必要となり、保険償還上注意が必要である。なお検出可能/報告対象バリエーションはマルチ CDx 法間で異なるため、各法の分析性能などの情報把握も必要となる⁹⁾。非小細胞肺癌での *ERBB2* 変異全体の 73%を占めるエクソン 20 挿入変異については、いずれのマルチ CDx 法も検出は可能であるが、現在国内で汎用されている 2 つの NGS 法（オンコマイン DxTT およびコンパクトパネル）に比べ、PCR 法である AmoyDx は検出不可のバリエーション種が多い。また *ERBB2* 変異全体の 15%を占める ECD の S310F/Y 変異は、AmoyDx では検出不可となっており、注意が必要である。一方、KD の SNV の一部（L755X 変異）はコンパクトパネルでの検出が不可となっている。現在オンコマイン DxTT は T-DXd とゾンゲルチニブの 2 つの薬剤の CDx として承認されているが、CDx の対象となるバリエーションは両者で異なる。2025 年 10 月現在、オンコマイン DxTT では 83 種類の *ERBB2* の変異バリエーションがレポートされるが、両薬剤共通の CDx 承認バリエーションは 48 種類、非 CDx 承認

バリエーションが 10 種類となっているが、残りの 25 種類のバリエーションは、ゾンゲルチニブでのみ CDx 承認されているので、注意が必要である⁸⁾。

6.2 固形癌 HER2 コピー数異常検査

ERBB2 遺伝子増幅（以下、*ERBB2* 増幅）や HER2 タンパク過剰発現（以下、HER2 過剰発現）は多くの固形癌で報告されている（第 1 章 図 1-3 参照）¹⁰⁾。これらの癌腫は悪性度が高く予後不良であり、既存の化学療法に対する効果も限定的であることから、抗 HER2 療法の適応拡大が期待されていた。こうしたなか前治療歴のある HER2 発現の進行性固形がんを対象とした T-DXd の有効性および安全性を評価した第 II 相試験（DESTINY-PanTumor02 試験）の結果¹¹⁾ が報告され、この結果とその他の非小細胞肺癌と大腸癌を対象とした第 II 相試験（DESTINY-Lung01 試験および DESTINY-CRC02 試験）等の結果に基づき、2024 年 4 月に米国において前治療歴があり、代替の治療手段のない切除不能または転移性の HER2 陽性（IHC 3+）固形がんを適応症として承認された。一方、本邦では、上記 3 試験に加え *ERBB2* 遺伝子増幅が認められた固形がん患者を対象とした国内第 II 相試験（HERALD/EPOC1806 試験）の結果に基づき¹²⁾、HER2 陽性の進行・再発の固形がんに係る T-DXd の適応追加申請が 2025 年 4 月に行われ（2026 年 1 月時点で審査中）、この薬剤の CDx として G360CDx が 2025 年 9 月に先行承認された¹³⁾。

HERALD 試験では、血漿由来の cell free DNA (cfDNA) によって同定された *ERBB2* 増幅を有する進行固形腫瘍患者における T-DXd の有効性と安全性を評価することを目的とし、20 歳以上で、RECIST 1.1 に基づき測定可能な病変を有し、ECOG PS が 0 または 1 の対象患者とした第 2 相試験が施行された¹²⁾。HER2 ステータスの評価方法は G360CDx による解析を用いた。G360CDx では、focal amplification と aneuploidy を区別して報告しており、*ERBB2* については focal amplification のみを報告している。当該患者に対して、T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週間ごとに投与することとした。奏効割合は 56.5% であり、13 種類のがん種（食道がん、大腸がん、唾液腺がん、子宮体がん、子宮頸がん、胆道がん、卵巣がん、小腸がん、尿路上皮がん、胃がん、悪性黒色腫、パジェット病、前立腺がん）で奏効が認められた。客観的奏効割合 (ORR) は 56.5% (95%CI: 43.3–69.0%)、疾患コントロール割合 (DCR) は 90.3% (95% CI: 80.1–96.4%)、無増悪生存期間 (PFS) は中央値 7.0 ヶ月 (95% CI: 4.9–9.7 ヶ月)、奏効持続期間 (DOR) は中央値 8.8 ヶ月 (95%CI: 5.8–11.2 ヶ月) であり、治療開始から 3 週間後に血漿中コピー数 (plasma copy number; pCN) が消失した患者では ORR が 88.0% に達し、持続的な pCN 増加が見られた患者では ORR が 22.7% と低かった。なお、Destiny-CRC01 試験のバイオマーカー解析では、T-DXd が focal amplification の患者において、aneuploidy の患者よりも奏効していることが報告されている。血漿 cfDNA による *ERBB2* 増幅の評価は、組織検査による評価と比較しても効果的であり、大腸癌では、ペル

ツズマブ+トラスツズマブ併用療法の効果予測検査法として、G360CDx が先行して CDx 承認されている（後述）。

6.3 その他 *ERBB2* コピー数異常検査

6.3.1 大腸癌 *ERBB2* コピー数異常検査

大腸癌では、ペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法（ペルツズマブ+トラスツズマブ+ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤も含む）の適応判定を目的とした *ERBB2* コピー数異常の検出には、当該薬剤の CDx として、上述の IHC 法および ISH 法のほか（第 5 章参照）、血漿検体を用いる G360CDx が承認されている。本邦で行われた抗 EGFR 抗体治療不応となった RAS 野生型 HER2 陽性大腸癌に対するペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法の有効性を検討する単群第 II 相試験（TRIUMPH 試験）では、組織検体を用いた検査で HER2 陽性（IHC 3+もしくは FISH *HER2*/CEP17 比 \geq 2.0）となった症例に加え、血漿検体を用いた G360CDx により *ERBB2* 増幅陽性となった症例も組み入れられ¹⁴⁾、この結果をもとに 2022 年 3 月に本邦において薬事承認されている（5.1 項参照）。G360CDx は、現在、大腸癌では *ERBB2* コピー数異常に加え、*KRAS*/*NRAS* 遺伝子変異（対象薬剤；セツキシマブおよびパニツムマブ）、*BRAF* 遺伝子変異（対象薬剤 エンコラフェニブ単剤およびエンコラフェニブ+ビニメチニブ併用）、マイクロサテライト不安定性（MSI-H；対象薬剤 ニボルマブおよびベムブロリズマブ）においても CDx 承認されており、マルチ CDx としての実施が可能となっているが、非小細胞肺癌と同様、検査費用と保険点数に未だ乖離があること、外注可能施設が限られることなどから、CDx としての使用は普及に至っていない。

6.3.2 乳癌 *ERBB2* コピー数異常検査

乳癌ではトラスツズマブの CDx として F1CDx が承認されている（6.3 項参照）。F1CDx では、6 コピー以上（ディプロイドの場合）の場合を遺伝子増幅としている（表 6-2）。同等性試験の結果では、F1CDx で陰性となった 208 例のうち、FISH 法で陽性となった例は 18 例（8.7%）でありカットオフ（コピー数 6）付近では、IVD 承認された IHC 法もしくは FISH 法による確認検査の実施が望まれる。またコピー数が 4 コピー（ベースラインにおける腫瘍の倍数性+2）であった症例は、F1CDx では陰性として判定されるが、同等性試験において、FISH 法ではこれら症例の 70%が陽性（10 検体中 7 検体）、30%（10 検体中 3 検体）が陰性であったことから、コピー数 4 では IVD 承認された IHC 法や FISH 法等による確認検査を行うことが求められている¹⁵⁾。

6.4 固形がんゲノムプロファイリング検査

保険診療として承認されている固形がんを対象とした包括的ゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling; CGP) 検査には、FFPE 組織検体を用いる OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル、GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステムの3つと、腫瘍由来の血中遊離 DNA を解析する FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイルおよび Guardant 360® CDx がん遺伝子パネルの2つがある。これらの CGP 検査では *ERBB2* 遺伝子の変異や増幅/コピー数異常の検出が可能であり、このうち Guardant 360® CDx は非小細胞肺癌における *ERBB2* 変異 (T-DXd の適用)、大腸癌における *ERBB2* 増幅 (ペルツズマブ+トラスツズマブ、ペルツズマブ・トラスツズマブ・ボルヒアルロニダーゼアルファの適用)、固形癌における *ERBB2* 増幅 (T-DXd の適用)、FoundationOne® CDx は乳癌における *ERBB2* 増幅 (トラスツズマブの適用) を検出するコンパニオン診断薬として承認されている。コンパニオン診断薬として承認されていない場合であっても、CGP 検査によって検出された *ERBB2* 変異や増幅について、エキスパートパネルで議論し、HER2 を標的とした治療の適応があると判断された場合には、該当の薬剤の投与や治験への参加が可能となる。

CGP 検査によって *ERBB2* 増幅があると判断される基準は検査ごとに異なるため、結果の解釈には注意が必要である (表 6-1) ¹⁵⁻¹⁷⁾。特にカットオフにわずかに満たない値で CGP 検査結果として陰性と判断された場合においては、偽陰性の可能性があるため、IHC 法や ISH 法での確認検査を行うことが望ましい。また、CGP 検査では *ERBB2* 増幅の腫瘍内不均一性や、検査を実施した組織検体における腫瘍細胞比率、血中遊離 DNA に占める腫瘍細胞由来 DNA の多寡などにより、CGP 検査で偽陰性となることもしばしばあるため、このような場合にも可能な限り IHC 法や ISH 法での確認が推奨される。

表 6-1 CGP 検査における遺伝子増幅の判定基準

パネル	種別	判定基準	<i>ERBB2</i> 遺伝子増幅に関する同等性試験
FoundationOne® CDx がんゲノム プロファイル	CDx (<i>ERBB2</i>)	遺伝子増幅： ≥ 5 コピー (2 倍体) * コピー数が 4 (ベースラインにおける腫瘍の倍数性 + 2) の場合は、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。	陽性一致率 89.4% 陰性一致率 98.4% (FISH 法と比較)
	CGP	遺伝子増幅： ≥ 6 コピー (2 倍体) ≥ 7 コピー (3 倍体) ≥ 8 コピー (4 倍体) SNV, InDel：アレル頻度 $\geq 5\%$ ホットスポット領域では AF $\geq 1\%$ * 腫瘍割合が 25%未満の検体では、コピー数異常の検出感度が低くなる可能性がある。	
OncoGuide™ NCC オンコパネル システム	CGP	遺伝子増幅：コピー数 ≥ 8 (Log(Depth 比) ≥ 2) SNV, InDel：アレル頻度 $\geq 5\%$	陽性一致率 55.6% 陰性一致率 100% (IHC および FISH 法と比較)
GenMineTOP がんゲノム プロファイリング システム	CGP	遺伝子増幅： ≥ 6 コピー SNV, InDel：アレル頻度 $\geq 5\%$	—
Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	CDx (<i>ERBB2</i>)	遺伝子増幅： ≥ 2.18 pCN *focal amplification のみを報告	陽性一致率 90.9% 陰性一致率 100% (血漿 NGS 対照法と比較)
	CGP	遺伝子増幅： ≥ 2.18 pCN (<i>ERBB2</i> の場合) ≥ 2.16 pCN (<i>MET</i> の場合) <i>BRAF, CCND1, CCND2, CDK4, CDK6, ERBB2, FGFR2, KIT, KRAS, MET, MYC, PDGFRA, PIK3CA, RAF1</i> : focal amplification のみを報告 (その他の遺伝子は focal amplification と aneuploidy の区別なく報告)	

SNV；一塩基置換，InDel；挿入・欠失，pCN；血漿中コピー数

* 付記 G360 CDx での *ERBB2* 増幅は、血漿中に検出されたコピー数も報告され、その数値に応じて Medium(++), High(+++)などのスケールも合わせて報告される。また、G360CDx による陽性判定閾値は、*ERBB2* 増幅の場合、pCN で 2.18 コピーとなります。

参考文献

- 1) Cocco E, Lopez S, Santin AD, et al. Prevalence and role of HER2 mutations in cancer. *Pharmacol Ther.* 2019; 199: 188-96.
- 2) Ishiyama N, O'Connor M, Salomatov A, et al. Computational and functional analyses of HER2 mutations reveal allosteric activation mechanisms and altered pharmacologic effects. *Cancer Res.* 2023; 83(9): 1531-42.
- 3) Zhang Y, Sun Y, Pan Y, et al. Frequency of Driver Mutations in Lung Adenocarcinoma from Female Never-Smokers Varies with Histologic Subtypes and Age at Diagnosis. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(7): 1947-53.
- 4) Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41(31): 4852-63.
- 5) Heymach JV, Wu YL, Yang JC, et al. Zongertinib in Previously Treated HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2025; 392(23): 2321-33.
- 6) Qi Z, Tokuhira S, Odegaard JL, et al. Analytical and Clinical Validation of the Plasma-Based Guardant360 CDx Test for Assessing HER2 (ERBB2) Mutation Status in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer for Treatment with Trastuzumab Deruxtecan in DESTINY-Lung01/02. *J Mol Diagn.* 2025; 27(2): 119-29.
- 7) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2025 年版. 金原出版. 2025 年.
- 8) 日本肺癌学会. 肺癌バイオマーカー検査の手引き 統合版. 2025 年.
- 9) Ou SI, Hong JL, Christopoulos P, et al. Distribution and Detectability of EGFR Exon 20 Insertion Variants in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2023; 18(6): 744-54.
- 10) Yan M, Schwaederle M, Arguello D, et al. HER2 expression status in diverse cancers: Review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34(1): 157-64.
- 11) Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of Trastuzumab Deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: Primary results from the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42(1): 47-58,
- 12) Yagisawa M, Taniguchi H, Satoh T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Solid Tumors With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Amplification Identified by Plasma Cell-Free DNA Testing: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42(27): 3186-96.
- 13) ガーダントヘルスジャパン社: 公開情報 2025 年 10 月 30 日.
https://guardanthealthjapan.com/20251003_01/
- 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(11): 1899-903.
- 15) 中外製薬社: FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル 添付文書 第 24 版. 2025 年 10 月.
- 16) シスメックス社: OncoGuide NCC オンコパネルシステム 添付文書 第 6 版. 2025 年 1 月.
- 17) GenMine Labs 社: GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム 添付文書 第 4 版. 2025 年 10 月.

7.

HER2 検査の精度管理

7.1 免疫組織化学法の精度管理

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。

7.1.1 内部精度管理

HER2 検査における IHC 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¹⁻³⁾や胃食道接合部腺癌⁴⁾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（表 7-1）。

乳癌 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、能力評価も精度評価に含まれる。実際の ASCO/CAP ガイドラインの検査項目では、表 7-2、表 7-3 のような内容が推奨されている¹⁾。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。IHC 検査の際には、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。

特に、T-DXd のコンパニオン診断である乳癌の HER2 低発現の判定に関しては、IHC 法により HER2 低発現（1+もしくは 2+/FISH-）の確認を慎重に実施する必要がある。判定

時に 2+と 3+の鑑別が困難な場合があるが、ISH 法による追加検索が可能なため大きな問題にはならない。しかし、日常業務では 0 と 1+の鑑別が難しい場合がある。CAP に参加している約 1400 施設の検討では、0/1+のうち約 19%で、評価者間の一致率が 70%未満と低値を示した⁵⁾。また、同時に 18 名の病理医で検討された乳癌の生検検体 170 例の検討による診断者間の一致率は、0/1+が約 26%、2+/3+が約 58%で有意差が認められた⁵⁾。以上の理由から、HER2 低発現、特に 0 と 1+の診断不一致率が高いことがあげられ、日常的な精度管理が重要となる。一般的に HER2 陰性が約 30~40%、HER2 低発現が約 40~55%、HER2 陽性が約 15%程度である。そのため、まずは自施設の HER2 陽性率の比較検討を行わなければならない。問題点があれば、臨床医とともに再度、固定前、固定、固定後プロセスなどに関して、原発部位あるいは転移部位からの乳癌組織検体の取扱いに関して再考すべきである。また、一定範囲のタンパク質発現 (1+) を含むコントロールを使用し、アッセイの検出限界が適切であることを確認するため、陰性や陽性コントロールに加え、低発現を示すコントロール標本を同時に染色することが望ましい⁶⁾。標準化された ASCO/CAP ガイドラインのスコアリング基準を厳守し、0 と 1+の染色を区別する際には、対物 40 倍の高倍率を使用すること、判定結果が 0 と 1+の解釈閾値に近い場合（かすか/不完全な膜染色をもつ細胞が 10% を超えるか判定が難しい）は、他の病理医に相談して判定を実施することなども考慮すべきである⁶⁾。HER2 低発現の IHC 染色で偽陽性になる要因には、生検組織のエッジで強く染色される可能性のあるエッジアーチファクト、細胞質陽性のため細胞膜の判定が困難、高い抗体濃度による過剰染色などがあり、偽陰性の要因には、固定時間の延長、腫瘍内の不均一性、低い抗体濃度による染色不足などがあげられる⁶⁾。

胃癌 HER2 検査においても乳癌 HER2 検査と同様に、全ての検査段階や結果報告において一貫した品質が得られるようにする必要がある。胃食道接合部腺癌に対する CAP/ASCP/ASCO ガイドライン 2016 では、HER2 検査を実施する検査室に対し、同検査を検査室全体の品質改善プログラムに組み込むこと、品質改善のための適切なモニタリングシステムを確立することを強く推奨している⁴⁾。また、胃癌 HER2 検査を実施する検査室では、特に実施すべき品質対策の項目として、胃癌組織を用いた染色条件の設定や確認、陽性コントロールに胃癌組織を使用、チェックリストを用いた検査過程の文書化、継続的な病理医の教育などがあげられる。この中でも胃癌 HER2 検査の条件設定にあたっては、陽性コントロールとして当初は HER2 陽性の乳癌組織が用いられたかもしれないが、適切な組織が入手可能であれば、胃癌組織を用いることがより望ましい。適切な胃癌組織が得られない場合は、HER2 陽性の胃癌細胞株を用いてもよいが、設定方法について記録を残しておくことが望ましい。個別検査における陽性および陰性コントロールを記録するチェックリストは、品質向上プログラムに組み込み管理することが望ましい。胃癌では HER2 発現の不均一性があるため、特に病理医と組織型との間の観察者間一致率に関する統計情報をモニタリングすることを考慮してもよい。また、胃癌 HER2 検査を実施する病理医の教育を継続的に行う必要があり、特に乳癌と比較して少数の検査を行っている施設はより重要である。

表 7-1 精度管理にかかわる ASCO/CAP ガイドライン推奨項目の一部要約

最適な内部での精度評価法
新たな検査導入時の検査妥当性評価 継続的な精度管理と設備保全 検査導入時および継続的な検査スタッフのトレーニングと習熟度評価 コントロールのルーチン使用を含む標準化された作業手順の適用 手順変更時の妥当性再評価 継続的な病理医の能力評価と教育
最適な外部からの能力評価
年に 2 回以上の外部習熟度テストプログラムへの参加 各テストで 90%以上の正答率があれば合格 （合格点に達しなかった場合、臨床検査室は認定プログラムの必須項目に沿って対応）
最適な臨床検査室認定
2 年に一度の外部監査 毎年内部での自己監査を要求 （CAP では合格点に達しない場合、当該手法による HER2 検査を停止）

表 7-2 ASCO/CAP ガイドラインの HER2 IHC 法検査報告項目の要約

患者 ID 臨床医 日付 標本番号（枝番） 標本の採取部位と種類 固定液の種類（各標本に記録，報告書には記載しない） 固定までの時間（各標本に記録，報告書には記載しない） 固定時間（各標本に記録，報告書には記載しない） 使用抗体 / メーカー 方法（検査 / メーカー / FDA 認可の有無） 画像解析法（用いた場合） コントロール（過剰発現，低発現，陰性，内部） 検体の適正（評価に十分な量か） 結果 完全な膜染色を示す浸潤癌細胞の割合 染色性の均一性（あり / なし） 均一な暗調の全周性パターン（あり / なし） 解釈 新しいガイドラインに準拠する 陽性，陰性，未確定（equivocal），解釈不能
コメント ガイドラインの推奨に沿って検体を取り扱われたかを記載する。固定までの時間，固定液の種類および固定時間についての報告書記載は必要ないが，検査室台帳などに記載する。推奨ガイドラインを外れて検体を取り扱われた場合，病理報告コメントに明確に記載する。 FDA 認可の方法を用いた場合：その旨を記載する。 FDA 認可の方法に変更を加えた場合：変更点を記載する。 FDA 認可でない検査で実施または FDA 認可の方法に変更を加えて実施した場合：検査室は CAP またはそれ以外の LDT（laboratory developed test：自家調整検査法）の検査要求に従ったことを記載する。追加検査の申込または別の検体を追加検査する場合，さらなる検査を続行する場合はコメント欄に記載する。

表 7-3 CAP による臨床検査認定のために必要な要素の要約

検査方法の妥当性評価
標準的な操作手順の適用
検査にかかわるスタッフのトレーニング
検体と試薬の適切なラベル貼り
検体と試薬の適切な保存
備品の調整と精度管理
内部精度評価計画と遵守の証拠
解釈のための検査のクオリティ
技師と病理医の継続的な習熟度評価*
報告書の妥当性とクオリティ
結果の正確な提出

* 検査実施者に対する同業者の定期的または継続的な能力評価による。不合格の場合、改善が試みられる。

7.1.2 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⁷⁾。実際に北米、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。

米国 ASCO/CAP ガイドライン 2007 によると、乳癌 HER2 検査は CAP 認定臨床検査室か、認定と習熟度テストの必須項目 (表 7-3) を満たす臨床検査室において行われるべき、と推奨されている¹⁾。この CAP 検査室認定プログラム (2007 年開始) では、HER2 検査を実施する全 CAP 認定臨床検査室が、ガイドラインに沿った習熟度テストに参加することが要求されている。このテストでは、十分な例数からなる標本が年 2 回以上配布され、各臨床検査室の成績が評価される。90% 以上正確に判定できれば合格、90% 未満であれば不合格となり、認定プログラムに基づいた対応が必要となる。国内では日本病理学会と日本臨床衛生検査技師会の協力のもと、特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構 (Japan Pathology Quality Assurance System; JPQAS) が設立され、2014 年から IHC 法の外部精度評価プログラム活動が実施されている。この中の一部で乳癌や胃癌の HER2 染色あるいは評価判定サーベイが実施されている。

胃癌 HER2 検査でも、公的な外部精度管理プログラムに参加することが強く推奨されている。CAP では毎年参加可能な外部精度保証プログラムが実施されている。国内では日本病理精度保証機構 (JPQAS) において同検査の精度保証事業が実施されたが、毎年度は実施されていない。

外部評価の結果が良くない施設では、固定、FFPE ブロックの作製、標本作製、IHC 染色、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可能

となる。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（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重要である。

7.2 *in situ* ハイブリダイゼーション法の精度管理

2022 年度の CAP で外部精度評価可能な検査は、乳癌の FISH 法による HER2 検査のみである⁷⁾。この CAP では、胃癌の FISH 検査、唾液腺癌の DISH 検査や大腸癌の FISH 検査による HER2 検査は含まれていない⁷⁾。また、日本病理精度保証機構でも FISH 法や DISH 法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。IHC 検査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（表 7-4）^{1,8)}。また、検査の実施や判定法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^{1,8)}。

表 7-4 ASCO/CAP ガイドラインの HER2 ISH 法検査報告項目の要約

<p>患者 ID 臨床医 日付 標本番号（枝番） 標本の採取部位と種類 固定液の種類（各標本に記録，報告書には記載しない） 固定までの時間（各標本に記録，報告書には記載しない） 固定時間（各標本に記録，報告書には記載しない） プローブ 方法（検査 / メーカー / FDA 認可の有無） 画像解析法（マニュアルまたは自動） コントロール [増幅，未確定（equivocal），非増幅，内部] 検体の適正（評価に十分な浸潤癌の数か） 結果 計測された浸潤癌細胞の数 [個別の集団ごと（個別の集団とは明らかに異なる遺伝子増幅状態を持つ細胞集団と定義）] 観察者の数 核または tile*あたりの HER2 平均コピー数 核または tile*あたりの CEP17 平均コピー数（CEP17 プローブ使用の場合） 平均 HER2/CEP17 比（デュアルプローブ使用の場合） 解釈 陽性，陰性，未確定（equivocal），解釈不能</p>	
<p>コメント ガイドラインの推奨に沿って検体を取り扱われたかを記載する。固定までの時間，固定液の種類および固定時間についての報告書記載は必要ないが，検査室台帳などに記載する。推奨ガイドラインを外れて検体を取り扱われた場合，病理報告コメントに明確に記載する。 FDA 認可の方法を用いた場合：その旨を記載する。 FDA 認可の方法に変更を加えた場合：変更点を記載する。 FDA 認可でない検査で実施または FDA 認可の方法に変更を加えて実施した場合：検査室は CAP またはそれ以外の LDT（laboratory developed test：自家調整検査法）の検査要求に従ったことを記載する。 追加検査の申込または別の検体を追加検査する場合，さらなる検査を続行する場合はコメント欄に記載する。</p>	

*tile は画像システム計測に用いられる単位

7.3 体細胞遺伝子変異検査法の精度管理

進行期非小細胞肺癌のコンパニオン診断では，IHC 検査や ISH 検査ではなく，組織，細胞，血漿検体を用いた遺伝子検査が実施される。*ERBB2* 変異検査に関しては，主として組織検体によるオンコマイン DxTT が利用され，FFPE 組織検体が用いられる⁹⁾。生検検体では，適切な検体採取法を選択することにより腫瘍細胞量を確保すると同時に，固定までの時間，ホルマリン液の種類，固定時間を厳守しなければならない。特に，過固定に注意が必要で，24 時間を超える固定では品質に影響をおよぼす可能性がある。生検検体では腫瘍細胞量が少ないため，未染色標本の枚数を多くし，検査に必要な DNA と RNA の量を確保する必要がある¹⁰⁾。生検検体では複数個の検体があるため，腫瘍細胞量や割合の高い検体の選

択も重要になる。オンコマイン Dx TT では、新鮮凍結組織での検査が可能であるが、検査検体の腫瘍細胞量や割合の確認が必須で、偽陰性に注意すべきである⁹⁾。また、手術検体では、切除後の保存法や処理、ホルマリン固定までの時間、ホルマリン液の種類や量、固定時間などに留意し、検体の品質向上に向けて精度管理を行なう必要がある。腫瘍内に炎症細胞浸潤や出血、壊死が多い場合は、提出する未染色標本のマーキングをし、マクロダイセクションにより腫瘍細胞割合を 30%以上に高める工夫を行い、遺伝子検査の偽陰性を防止しなければならない¹⁰⁾。

肺癌の遺伝子バイオマーカーに関する内部精度管理を実施し、検査不能や DNA や RNA 量が基準を満たさない結果を得た場合は、自施設の病理部門だけでなく、関連部署と協議を行い、問題点の抽出や改善を行う必要がある。特に、オンコマイン Dx TT 検査自体の外部精度評価は、CAP や日本病理精度保証機構にもないため、日常的な内部精度管理が重要になる。

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(1): 118-45.
- 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(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(20): 2105-22.
- 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(4): 446-64.
- 5) Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, et al. Examination of low ERBB2 protein expression in breast cancer tissue. *JAMA Oncol*. 2022; 8(4): 1-4.
- 6) Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, et al. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Arch*. 2024; 484(1): 3-14.
- 7) 2022 年度 CAP 国際臨床検査成績評価プログラム.
- 8) 日本病理学会: 乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン 第 2 版. 金原出版. 2021 年.
- 9) 日本肺癌学会. 肺癌バイオマーカー検査の手引き; バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常: HER2. 2025 年.

- 10) 日本肺癌学会. 肺癌バイオマーカー検査の手引き; バイオマーカー検査に用いる検体とその取扱い. 2024 年.

DRAFT

8.

開発中の HER2 検査

8.1 子宮癌肉腫 HER2 過剰発現・低発現検査

子宮癌肉腫（UCS, uterine carcinosarcoma）は、癌腫と肉腫様成分を併せ持つ高悪性度腫瘍であり、高異型度の子宮体癌の一つとみなされている。子宮体癌の 5%程度を占める希少がんであるが、転移・再発の頻度は低異型度の類内膜癌と比較して高く、予後不良である。分子異常としては *TP53* 変異が 90%程度と高率に認められ、子宮体癌の分子分類においてはほとんどが p53abn 型に分類されている¹⁾。子宮体癌の治療の臨床試験では、その特殊な臨床病理学的特徴から除外対象とされることもあり、子宮癌肉腫の治療開発はアンメットメディカルニーズの一つであった。子宮癌肉腫における HER2 発現や遺伝子増幅の検討は、1990 年代から複数の報告があり、既報では IHC 染色での HER2 高発現（スコア 3+）は 0～25%、FISH 法による *HER2* 遺伝子増幅（以下、*HER2* 増幅）は 14-20%程度と報告され²⁾、研究による差が大きい、症例数の少なさや、染色法・判定法の違い等に起因すると思われる。2024 年の Mizoguchi らによる本邦最大規模（150 例）の子宮癌肉腫の解析では、全例がベンタナ 4B5 を使用して HER2 の IHC 染色がなされ、胃癌の HER2 判定基準に準じて評価されたが、HER2 IHC スコアは 3+ : 8%, 2+ : 25.3%, 1+ : 38.5%, 0 : 27.7%であり、2+以上の割合は 33.8%, 1+以上では 72.3%であった³⁾。IHC 染色では、HER2 は癌腫成分に限局して発現し、肉腫様成分には発現が乏しいことは従来指摘されており^{5,7,8)}、また細胞膜における HER2 発現のパターンとして、乳癌のような全周性膜陽性は少なく、胃癌等でみられるような lateral/basolateral の膜染色が見られることが多い^{2,4,5)}。HER2 発現の腫瘍内不均一性は高頻度に認められ、染色強度・陽性腫瘍細胞の分布に同一腫瘍内で差異があることも頻繁に経験される²⁾。子宮癌肉腫における HER2 発現の予後因子としての意義については一貫した結果は得られていないが、前述の後方視的研究では、I/II 期の子宮癌肉腫では、HER2 スコア 1+/0 の症例の方がスコア 2+/3+の症例と比較し、有意に全生存期間が短かった（中央値 34 か月 vs. 57 か月 $p=0.033$ ）³⁾。

2017 年-2021 年にかけて、国立がん研究センター中央病院腫瘍内科を中心とした多施設研究グループにより、切除不能かつ化学療法歴を有する HER2 IHC スコア 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫を対象とした T-DXd の医師主導治験/多施設共同単群第 II 相試験 (STATICE 試験) が実施された^{2,6)}。この試験では、84 例の患者が HER2 IHC スクリーニングを受け（体外診断用医薬品ベンタナ I-VIEW パスウェー HER2 (4B5) が使用された）、HER2-high

群 (IHC 2+/3+) に 22 名, HER2-low 群 (IHC 1+) で 10 名の計 32 名が試験治療を受けた。既治療に関わらず, HER2-high 群 (IHC 2+/3+) の客観的奏効率が 54.5% (95%信頼区間 [CI] : 32.2–75.6), HER2-low 群 (IHC 1+) でも奏効率 70% (95%CI: 34.8–93.3) と効果を示し, 無増悪生存期間の中央値は高発現群で 6.2 か月, 低発現群で 6.7 か月, 全生存期間の中央値は高発現群で 13.3 か月, 低発現群では未到達であった。両群ともに疾患制御率は 100%に達した。間質性肺疾患を含む有害事象もみられたものの, その多くが管理可能であった。以上より, T-DXd は, HER2 発現のある進行または再発子宮癌肉腫に対して有効性を示し, かつ許容可能な安全性プロファイルを有する新たな治療選択肢となりうることを示された。

上記 STATICE 試験では, 試験前の予備検討の結果, 子宮癌肉腫では IHC 法による HER2 発現と FISH 法による *HER2* 増幅に相関を認めなかったため, スクリーニングには IHC 法のみが用いられた。HER2 IHC 染色は, 既に乳癌・胃癌の HER2 病理診断ガイダンスでの推奨されていたプレアナリシス, アナリシス, ポストアナリシス段階の管理事項を遵守して実施された。HER2 IHC 染色用の検体は, 固定良好で癌肉腫の診断が確定できる切片とし, 固定不良等の問題で難しければ, 腺癌成分が含まれている切片を優先して選択した。手術検体でも生検検体でも提出可能としたが, 実際には 88%が手術検体であった。さらに, 原発巣でも転移巣でも提出可能としたが, 体腔液セルブロック検体は含まれなかった。HER2 の判定は, 子宮癌肉腫における染色パターンの特性を念頭に, 胃癌の HER2 スコアリング法に準拠して行われた。現在, 本試験に基づく臨床開発が進められている。

なお, 本邦では保険適応外であるが, 米国では子宮体部漿液性癌や癌肉腫に対して, トラスツズマブを含む多剤薬物療法レジメンが, 米国での臨床試験⁷⁾の結果を基に承認されており, トラスツズマブの効果予測を目的とした独自の HER2 検査アルゴリズム⁸⁾が提唱され, College of American Pathologists の“Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin, 2024 年 12 月版”に掲載されている⁹⁾。現在の CAP の protocol には, トラスツズマブ含有レジメン用の HER2 判定方法と, T-DXd 用 (DESTINY PanTumor02 試験で用いられた, ASCO/CAP 胃癌 HER2 ガイドラインに準拠) のものが併記されている。

8.2 固形がん HER2 過剰発現検査

上述のように (6.2 項参照), 前治療歴のある HER2 発現の進行性固形がんを対象に, T-DXd の有効性および安全性を評価した DESTINY-PanTumor02 試験¹⁰⁾, ならびに非小細胞肺癌, 大腸癌を対象とした DESTINY-Lung01 試験¹¹⁾, DESTINY-CRC02 試験¹²⁾等の結果に基づき, 米国では 2024 年 4 月, 前治療歴があり, かつ代替の治療手段のない切除不能または転移性の HER2 陽性 (IHC 3+) 固形がんへの適応拡大が承認されている。DESTINY-

PanTumor02 試験は、HER2 発現を有する既治療の進行固形癌（乳癌、胃癌、肺癌、大腸癌を除く）患者に対する T-DXd（5.4 mg/kg を 3 週間ごと）の有効性と安全性を評価することを目的とした。HER2 発現（主に IHC 3+ または IHC 2+）を認める様々な固形癌患者が対象とされた。HER2 ステータス確認は、施設判定の結果によって、また実施が困難な場合は中央判定の結果（DAKO HercepTest を使用）により行われ、胃癌特有の基準に従ってスコアリングされた。主要評価項目は中央判定による客観的奏効率（ORR）、副次評価項目には、安全性、奏効期間（DoR）、無増悪生存期間（PFS）、および全生存期間（OS）が含まれた。T-DXd は、HER2 を発現する様々な固形癌に対して注目すべき抗腫瘍効果を示した。特に HER2 過剰発現とされる IHC 3+ の患者群では、ORR 61.3% と高い奏効率が認められた。IHC 2+ の患者群でも奏効が認められたが、IHC 3+ 群と比較して低かった主な奏効がん腫は、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、胆道癌であった。奏効期間の中央値は IHC 3+ 群で 22.1 ヶ月と、臨床的に意義のある持続性が示された。安全性プロファイルは既報の T-DXd のものと一貫しており、管理可能な範囲であった。本邦でも、2025 年 4 月に HER2 陽性の進行・再発の固形がんに係る T-DXd の適応追加申請が行われており、この CDx として *ERBB2* 増幅検査として G360CDx がすでに承認されているが（6.2 項参照）、IHC 法によるタンパク過剰発現検査については、現在も開発段階にある。

8.3 固形がん *ERBB2* 遺伝子変異検査

HER2 発現/*ERBB2* 増幅以外の HER2 変化を対象とする試験として、HER2 活性型変異を有する固形がんに対する T-DXd の有効性を確認する国際多施設共同第 II 相試験（DESTINY-PanTumor01 試験）の結果も報告されている¹³⁾。

本試験は、複数の治療歴のある、特定の *ERBB2* 活性型変異を有する進行固形癌に対し、T-DXd を投与し、その有効性と安全性を評価した試験である。投与された 102 名の年齢中央値は 66.5 歳（58-72 歳）、男性 40 名（39%）、女性 62 名（61%）であり、アジア人は 38 名（37%）を占めた。癌種としては、乳癌 20 例（19.6%）、結腸直腸癌 20 例（19.6%）、胆道癌 19 例（18.6%）、食道胃接合部癌 9 例（8.8%）、尿路上皮癌 7 例（6.9%）、唾液腺癌/頭頸部腺癌 6 例（5.9%）、小腸腺癌 5 例（4.9%）、子宮頸癌 3 例（2.9%）、子宮体癌・食道癌・内分泌腫瘍・膵癌が各々 2 例（2.0%）、その他は 5 例（5.0%；悪性黒色腫、卵巣癌、尿管癌、原発不明腺癌、乳房外 Paget 病、各 1 例）であった。活性型 *ERBB2* 変異は、各参加施設にて、認証をうけた施設において NGS やデジタル PCR などで確認された。活性型 *ERBB2* 変異の内訳としては、細胞外ドメイン（ECD）変異（S310F/S310Y）は 34 例、傍膜貫通ドメイン（JMD）（R678Q）は 17 例、キナーゼドメイン（KD）の変異（G660D, D769Y, D769H, V777L, Y772_A775dup/A775_G776insYVMA, L755S, G778_P780dup/P780_Y781in sGSP, T862A, and V842I）は 52 例であった。追跡期間中央値は 61 カ月時点で主要評価項

目である ORR が 29.4%, (95%信頼区間: 20.8-39.3%) を示した。102 例中 52 例 (51%) に Grade 3 以上の治療関連有害事象が発現した。最も一般的な治療関連有害事象 (患者の 5%以上) は, 貧血 (16 例 [16%]) と好中球数減少 (8 例 [8%]) であった。治療歴のある *ERBB2* 活性型変異陽性進行固形がんに対し, T-DXd 療法は良好な治療結果が示されており, 今後の臨床開発が期待される。

参考文献

- 1) Huvila J, Jamieson A, Pors J, et al. Endometrial Carcinosarcomas are Almost Exclusively of p53abn Molecular Subtype After Exclusion of Mimics. *Int J Gynecol Pathol*. 2024; 43(5): 506-14.
- 2) Yoshida H, Nishikawa T, Matsumoto K, et al. Histopathological features of HER2 overexpression in uterine carcinosarcoma: proposal for requirements in HER2 testing for targeted therapy. *Virchows Arch*. 2021; 478(6): 1161-71.
- 3) Mizoguchi C, Nishikawa T, Yoshida H, et al. HER2-negative or low expression as an unfavorable prognostic factor in patients with stage I/II uterine carcinosarcoma. *J Gynecol Oncol*. 2025; 36(1): e14.
- 4) Jenkins TM, Cantrell LA, Stoler MH, et al. HER2 Overexpression and Amplification in Uterine Carcinosarcomas With Serous Morphology. *Am J Surg Pathol*. 2022; 46(4): 435-42.
- 5) Rottmann D, Snir OL, Wu X, et al. HER2 testing of gynecologic carcinosarcomas: tumor stratification for potential targeted therapy. *Mod Pathol*. 2020; 33(1): 118-27.
- 6) Nishikawa T, Hasegawa K, Matsumoto K, et al. Trastuzumab Deruxtecan for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Advanced or Recurrent Uterine Carcinosarcoma (NCCH1615): The STATICE Trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(15): 2789-99.
- 7) Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2044-51.
- 8) Buza N, English DP, Santin AD, et al. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice. *Mod Pathol*. 2013; 26(12): 1605-12.
- 9) Turashvili G, Karnezis AN, Crothers B, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin. College of American Pathologists (CAP). 2024; Version 1.2.0.0.
- 10) Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of Trastuzumab Deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: Primary results from the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2024; 42(1): 47-58.
- 11) Smit EF, Felip E, Uprety D, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (DESTINY-Lung01): primary results of the HER2-overexpressing cohorts from a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024; 25(4): 439-54.

- 12) Raghav K, Siena S, Takano T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024; 25(9): 1147-62.
- 13) Li BT, Meric-Bernstam F, Bardia A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumours harbouring specific activating HER2 mutations (DESTINY-PanTumor01): an international, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2024; 25(6): 707-19.

DRAFT

DRAFT

補遺

補遺 1:HER2 検査の保険算定

HER2 検査の保険点数は、「第 13 部 病理診断」に分類される IHC 法による HER2 過剰発現検査（対象がん種すべて）、HER2 低発現および HER2 超低発現検査（乳癌のみ）では 690 点、ISH 法による HER2 増幅検査の場合は 2700 点、IHC 法/ISH 法併算定の場合は 3050 点となっている（補表 1「IHC 法」「ISH 法」の項参照）。一方、「第 3 部 検査」に分類される NGS 法では、ERBB2 増幅検査（乳癌、大腸癌）は 2500 点（補表 1「NGS 法」の項 *印参照）、ERBB2 変異検査（非小細胞肺癌）は 5000 点となっている（補表 1「NGS 法」の項 **印参照）。

補表 1 令和 6（2024）年 診療報酬改定時の医科診療報酬点数表の記載

IHC 法	<p>第 13 部 病理診断 N 0 0 2 免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製</p> <p>3 HER2 タンパク 690 点</p> <p>【通 知】 ※（1）（4）のみ抜粋 （1）免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製は、病理組織標本作製するにあたり免疫染色を行った場合に、方法（蛍光抗体法又は酵素抗体法）又は試薬の種類にかかわらず、1 臓器につき 1 回のみ算定する。ただし、「3」の HER2 タンパクは、化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者に対して、過去に乳癌に係る本標本作製を実施した場合であって、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判定するための補助に用いるものとして薬事承認又は認証を得ている体外診断用医薬品を用いて、HER2 低発現の確認により当該抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判断することを目的として、本標本作製を再度行う場合に限り、別に 1 回に限り算定できる（乳癌に係る初回の本標本作成を令和 6 年 3 月 31 日以降に実施した場合にあっては、令和 8 年 5 月 31 日までの間に限る。）。なお、再度免疫染色が必要である医学的な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 （4）「3」の HER2 タンパクは、半定量法又は E I A 法（酵素免疫測定法）による病理標本作製を行った場合に限り算定する。</p>
ISH 法	<p>第 13 部 病理診断 N 0 0 5 HER2 遺伝子標本作製</p> <p>1 単独の場合 2700 点</p> <p>2 区分番号 N 0 0 2 に掲げる免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製の 3 による病理標本作製を併せて行った場合 3050 点</p>

	<p>【通 知】</p> <p>(1) H E R 2 遺伝子標本作製は、抗 H E R 2 ヒト化モノクローナル抗体抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判断することを目的として、F I S H法、S I S H法又はC I S H法により遺伝子増幅標本作製を行った場合に、当該抗悪性腫瘍剤の投与方針の決定までの間に1回を限度として算定する。</p> <p>(2) 本標本作製と「N 0 0 2」免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製の「3」を同一の目的で実施した場合は、本区分の「2」により算定する。</p>
NGS 法	<p>第3部 検査</p> <p>D 0 0 4 - 2 悪性腫瘍組織検査</p> <p>1 悪性腫瘍遺伝子検査</p> <p><u>イ 処理が容易なもの</u></p> <p><u>(1) 医薬品の適応判定の補助等に用いるもの 2500 点</u></p> <p>(2) その他のもの 2100 点</p> <p><u>ロ 処理が複雑なもの 5000 点</u></p> <p>注1 患者から1回に採取した組織等を用いて同一がん種に対してイに掲げる検査を実施した場合は、所定点数にかかわらず、検査の項目数に応じて次に掲げる点数により算定する。</p> <p>イ 2項目 4000 点</p> <p>ロ 3項目 6000 点</p> <p>ハ 4項目以上 8000 点</p> <p>2 患者から1回に採取した組織等を用いて同一がん種に対してロに掲げる検査を実施した場合は、所定点数にかかわらず、検査の項目数に応じて次に掲げる点数により算定する。</p> <p>イ 2項目 8000 点</p> <p>ロ 3項目以上 12000 点</p> <p>【通 知】 ※ (2) (4) (5) (10)のみ抜粋</p> <p>(2) 「1」の「イ」の「(1)」医薬品の適応判定の補助等に用いるものとは、次に掲げる遺伝子検査のことをいい、使用目的又は効果として、医薬品の適応を判定するための補助等に用いるものとして薬事承認又は認証を得ている体外診断用医薬品又は医療機器を用いて、リアルタイムPCR法、PCR-rSSO法、マルチプレックスPCRフラグメント解析法又は次世代シーケンシングにより行う場合に算定できる。</p> <p>ア 肺癌におけるEGFR遺伝子検査、ROS1融合遺伝子検査、ALK融合遺伝子検査、BRAF遺伝子検査（次世代シーケンシングを除く。）、METex14遺伝子検査（次世代シーケンシングを除く。）、KRAS遺伝子変異（G12C）検査</p> <p>イ 大腸癌におけるRAS遺伝子検査、BRAF遺伝子検査</p> <p><u>ウ 乳癌におけるHER2遺伝子検査*</u></p> <p>エ 固形癌におけるマイクロサテライト不安定性検査</p> <p>オ 濾胞性リンパ腫におけるEZH2遺伝子検査</p>

	<p>(4) 「1」の「ロ」処理が複雑なものとは、次に掲げる遺伝子検査のことをいい、使用目的又は効果として、医薬品の適応を判定するための補助等に用いるものとして薬事承認又は認証を得ている体外診断用医薬品又は医療機器を用いて、次世代シーケンシング等により行う場合に算定できる。</p> <p>ア 肺癌における B R A F 遺伝子検査（次世代シーケンシング）、M E T e x 14 遺伝子検査（次世代シーケンシング）、R E T 融合遺伝子検査、<u>HER2 遺伝子検査（次世代シーケンシング）**</u></p> <p>イ 悪性黒色腫における B R A F 遺伝子検査（リアルタイム P C R 法、P C R - r S S O 法）</p> <p>ウ 固形癌における N T R K 融合遺伝子検査、腫瘍遺伝子変異量検査</p> <p>エ 胆道癌における F G F R 2 融合遺伝子検査</p> <p>オ 甲状腺癌における R E T 融合遺伝子検査</p> <p>カ 甲状腺髄様癌における R E T 遺伝子変異検査</p> <p>キ 固形腫瘍（肺癌及び大腸癌を除く。）における B R A F 遺伝子検査（P C R - r S S O 法）</p> <p>ク 悪性リンパ腫における B R A F 遺伝子検査（P C R - r S S O 法）</p> <p>(5) 患者から1回に採取した組織等を用いて同一がん種に対して「1」の「イ」処理が容易なものと「1」の「ロ」処理が複雑なものを実施した場合は、「注1」及び「注2」の規定に基づき、それぞれの検査の項目数に応じた点数を合算した点数により算定する。</p> <p>(10) 乳癌において、「1」の「イ」の「(1)」医薬品の適応判定の補助等に用いるもののうち、(2)のウに規定する乳癌における H E R 2 遺伝子検査と「N 0 0 5」H E R 2 遺伝子標本作製を併せて行った場合には、主たるもののみ算定する。</p>
--	---

※その他 HER2 検査の保険点数に関する日本病理学会から通知は以下のとおりである。

2025（令和7）年9月12日

乳癌患者における HER2 超低発現の保険収載に関しての運用とお願い

<https://www.pathology.or.jp/news/members/iryou-gyoumu/20250912.html>

2023（令和5）年5月15日

トラスツズマブ デルクステカン適応 HER2 低発現乳癌の診断についてのお知らせ VER2（改定版）

<https://www.pathology.or.jp/news/whats/-her2ver2.html>

2022（令和4）年9月22日

大腸癌における抗 HER2 抗体療法（ペルツズマブ及びトラスツズマブ併用療法）のコンパニオン診断（HER2 病理診断）の実施に関する見解

<https://www.pathology.or.jp/news/whats/her2her2.html>

DRAFT

補遺 2:乳癌 HER2 検査 ASCO/CAP ガイドラインのアルゴリズム等

第2章「2.4 HER2 検査のアルゴリズム」および第7章「7.1 免疫組織化学法の精度管理」のうち、ASCO/CAP ガイドライン 2018 (Wolff AC et al: J Clin Oncol, 2018) に基づき作成された図表のオリジナルを掲載する。

●第2章「2.4 HER2 検査のアルゴリズム」

* 図 2-2 IHC 法のアルゴリズム 原図

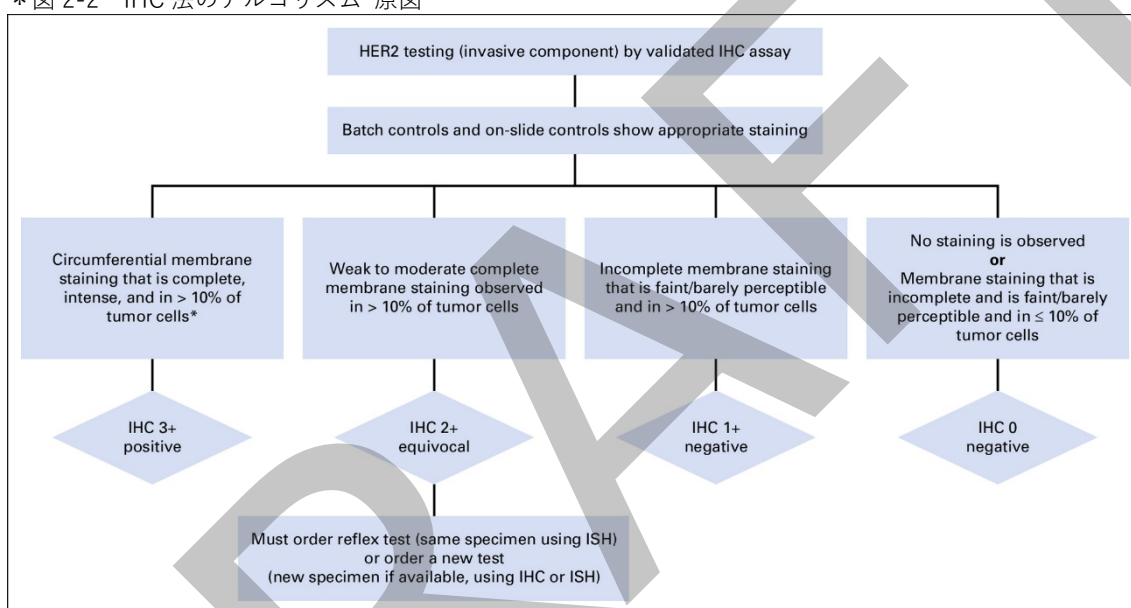


Fig 1. Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expression by immunohistochemistry (IHC) assay of the invasive component of a breast cancer specimen.

Note: The final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. Unusual staining patterns of HER2 by IHC can be encountered that are not covered by these definitions. In practice, these patterns are rare and if encountered should be considered IHC 2+ equivocal. As one example, some specific subtypes of breast cancers can show IHC staining that is moderate to intense but incomplete (basolateral or lateral) and can be found to be HER2 amplified. Another example is circumferential membrane IHC staining that is intense but in $\leq 10\%$ of tumor cells (heterogeneous, but limited in extent). Such cases can be considered 2+ equivocal, but additional samples may reveal different percentages of HER2 positive staining. ISH, *in situ* hybridization. (*) Readily appreciated using a low power objective and observed within a homogeneous and contiguous invasive cell population.

Reprinted with permission. ©2018 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol.36(20), 2018: 2105-22.

* 図 2-3 デュアルプローブを用いた ISH 法のアルゴリズム 原図

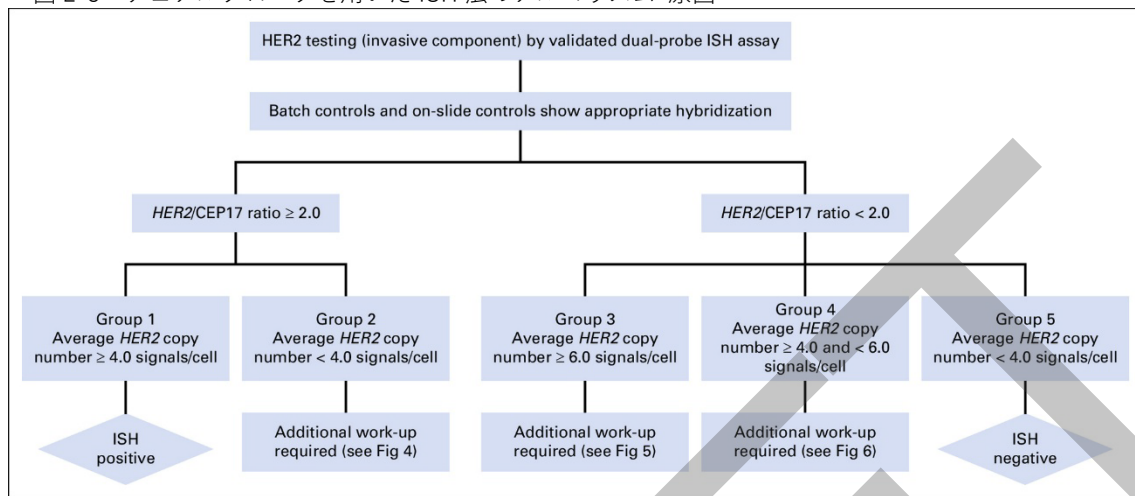


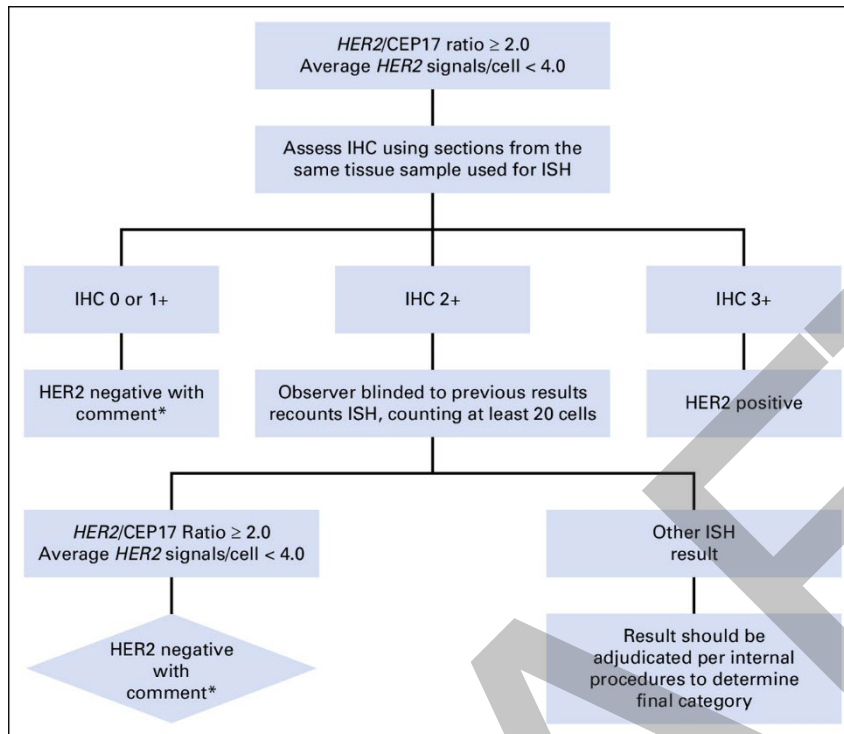
Fig 3. Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) gene amplification by *in situ* hybridization (ISH) assay of the invasive component of a breast cancer specimen using a dual-signal (HER2 gene) assay (dual-probe ISH).

Note: The final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. Regarding groups 2, 3, and 4, if not already assessed by the institution or laboratory performing the ISH test, immunohistochemistry (IHC) testing for HER2 should be performed using sections from the same tissue sample used for ISH, and the slides from both ISH and IHC should be reviewed together to guide the selection of areas to score by ISH (local practice considerations will dictate the best procedure to accomplish this concomitant assessment). CEP17, chromosome enumeration probe 17.

Reprinted with permission. ©2018 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol.36(20), 2018: 2105-22.

* 図 2-4 図 2-3 におけるグループ 2 の追加検討のアルゴリズム 原図

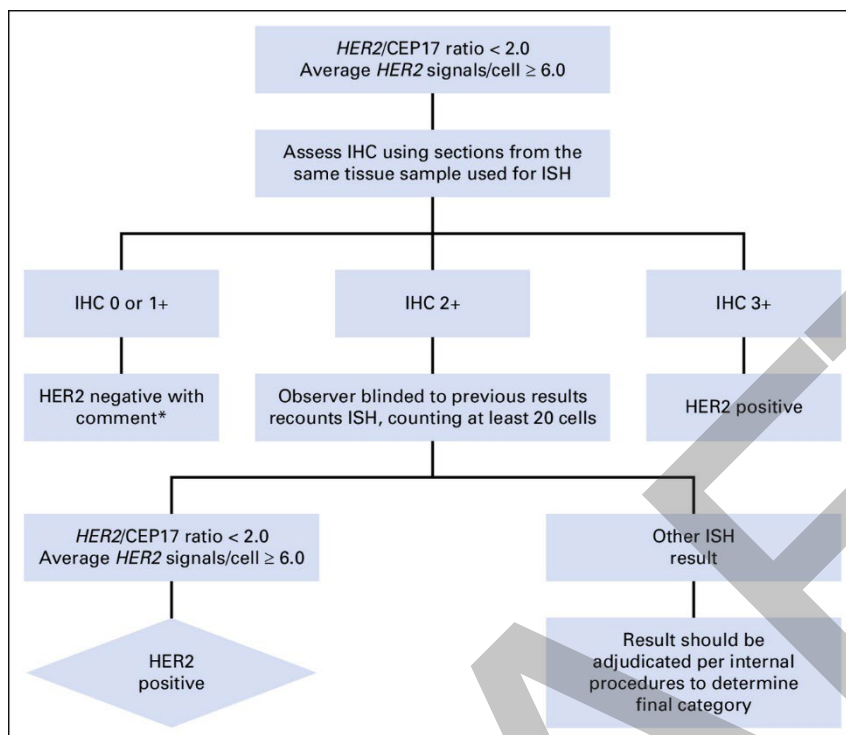
**Fig 4. Clinical Question 3, group 2. (*)**

Evidence is limited on the efficacy of HER2 - targeted therapy in the small subset of cases with a HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 and an average HER2 copy number of < 4.0 per cell. In the first generation of adjuvant trastuzumab trials, patients in this subgroup who were randomly assigned to the trastuzumab arm did not seem to derive an improvement in disease-free or overall survival, but there were too few such cases to draw definitive conclusions. IHC expression for HER2 should be used to complement ISH and define HER2 status. If the IHC result is not 3+ positive, it is recommended that the specimen be considered HER2 negative because of the low HER2 copy number by ISH and the lack of protein overexpression. CEP17, chromosome enumeration probe 17; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, *in situ* hybridization.

Reprinted with permission. ©2018 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol.36(20), 2018: 2105-22.

* 図 2-5 図 2-3 におけるグループ 3 の追加検討のアルゴリズム 原図

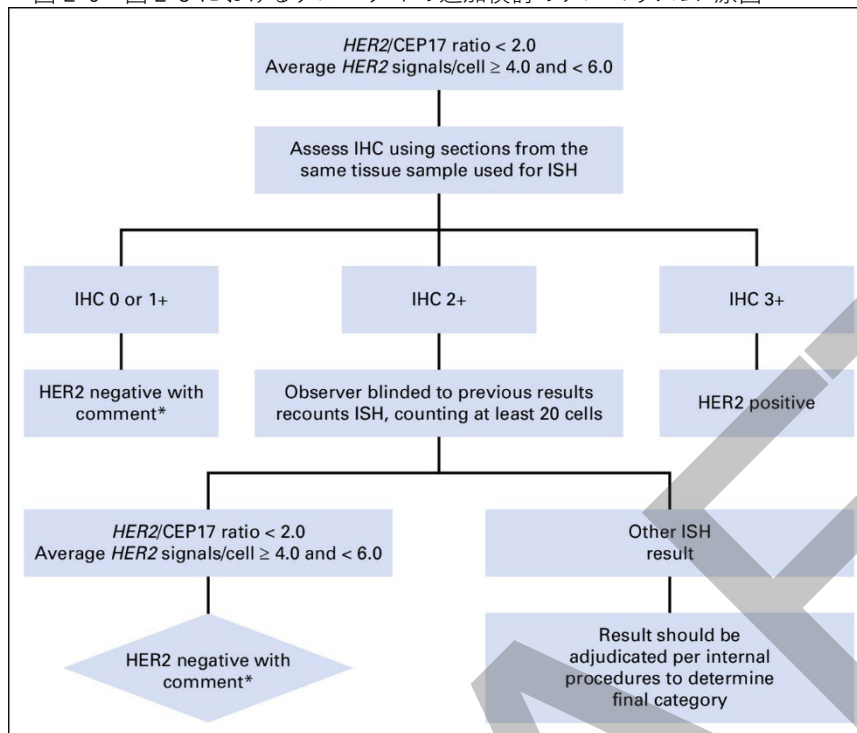
**Fig 5. Clinical Question 4, group 3. (*)**

There are insufficient data on the efficacy of HER2 - targeted therapy in cases with a HER2 ratio of < 2.0 in the absence of protein overexpression because such patients were not eligible for the first generation of adjuvant trastuzumab clinical trials. When concurrent IHC results are negative (0 or 1+), it is recommended that the specimen be considered HER2 negative. CEP17, chromosome enumeration probe 17; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, *in situ* hybridization.

Reprinted with permission. ©2018 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol.36(20), 2018: 2105-22.

* 図 2-6 図 2-3 におけるグループ 4 の追加検討のアルゴリズム 原図

**Fig 6. Clinical Question 5, group 4. (*)**

It is uncertain whether patients with an average of ≥ 4.0 and < 6.0 HER2 signals per cell and a HER2/CEP17 ratio of < 2.0 benefit from HER2-targeted therapy in the absence of protein overexpression (IHC 3+). If the specimen test result is close to the ISH ratio threshold for positive, there is a higher likelihood that repeat testing will result in different results by chance alone. Therefore, when IHC results are not 3+ positive, it is recommended that the sample be considered HER2 negative without additional testing on the same specimen. CEP17, chromosome enumeration probe 17; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, *in situ* hybridization.

Reprinted with permission. ©2018 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol.36(20), 2018: 2105-22.

* 図 2-12 シングルプローブを用いた ISH 法のアルゴリズム 原図

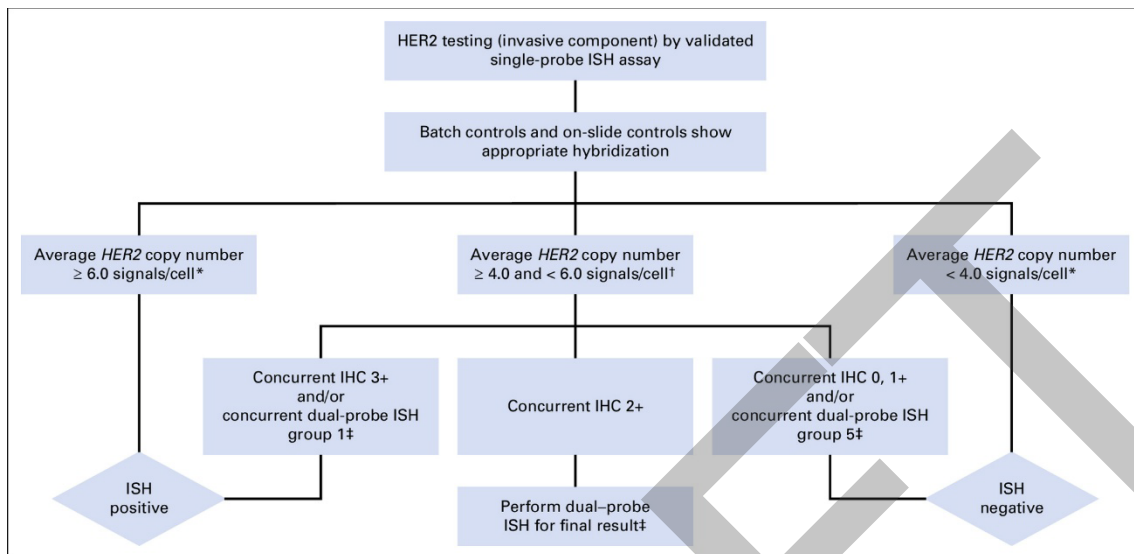


Fig 2. Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) gene amplification by *in situ* hybridization (ISH) assay of the invasive component of a breast cancer specimen using a single-signal (HER2 gene) assay (single-probe ISH).

Note: The final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. (*) It is recommended that concomitant immunohistochemistry (IHC) review become part of the interpretation of single - probe ISH results. The Expert Panel also preferentially recommends the use of dual - probe instead of single - probe ISH assays. (†) Using sections from the same tissue samples used for single - probe ISH, perform IHC (if not already performed) and/or dual - probe ISH. If IHC results are 2+ equivocal, it is recommended to also perform dual-probe ISH. (‡) If initial assessment of dual - probe ISH is suggestive of groups 2, 3, or 4, follow the algorithm described in Figure 3.

Reprinted with permission. ©2018 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol.36(20), 2018: 2105-22.

*表 2-3 HER2 検査が適切に行われていない可能性を示唆する病理組織像 原表

Table 2. Histopathologic Features Suggestive of Possible HER2 Test Discordance

Criteria to Consider*
<p>A new HER2 test should not be ordered if the following histopathologic findings occur and the initial HER2 test was negative:</p> <p>Histologic grade 1 carcinoma of the following types:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PgR positive Tubular (at least 90% pure) Mucinous (at least 90% pure) Cribiform (at least 90% pure) Adenoid cystic carcinoma (90% pure) and often triple negative
<p>Similarly, a new HER2 test should be ordered if the following histopathologic findings occur and the initial HER2 test was positive:</p> <p>Histologic grade 1 carcinoma of the following types:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PgR positive Tubular (at least 90% pure) Mucinous (at least 90% pure) Cribiform (at least 90% pure) Adenoid cystic carcinoma (90% pure) and often triple negative
<p>If the initial HER2 test result in a core needle biopsy specimen of a primary breast cancer is negative, a new HER2 test <i>may</i> be ordered on the excision specimen if one of the following is observed:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor is grade 3 Amount of invasive tumor in the core biopsy specimen is small Resection specimen contains high-grade carcinoma that is morphologically distinct from that in the core Core biopsy result is equivocal for HER2 after testing by both ISH and IHC There is doubt about the handling of the core biopsy specimen (long ischemic time, short time in fixative, different fixative) or the test is suspected by the pathologist to be negative on the basis of testing error
<p>NOTE. Adapted from 2013 ASCO/CAP HER2 Testing Guideline.¹</p> <p>Abbreviations: ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, <i>in situ</i> hybridization; PgR, progesterone receptor.</p> <p>*Criteria to consider if there are concerns regarding discordance with apparent histopathologic findings and possible false-negative or false-positive HER2 test result.</p>

Reprinted with permission. ©2018 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol.36(20), 2018: 2105-22.

●第7章「7.1 免疫組織化学法の精度管理」

*表 7-1 精度管理にかかわる ASCO/CAP ガイドライン推奨項目の一部要約 原表

Table 4. Summary of Guideline Recommendations

	Recommendation
Optimal algorithm for HER2 testing	Positive for HER2 is either IHC HER2 3+ (defined as uniform intense membrane staining of > 30% of invasive tumor cells) or FISH amplified (ratio of <i>HER2</i> to CEP17 of > 2.2 or average <i>HER2</i> gene copy number > six signals/nucleus for those test systems without an internal control probe)
	Equivocal for HER2 is defined as either IHC 2+ or FISH ratio of 1.8-2.2 or average <i>HER2</i> gene copy number four to six signals/nucleus for test systems without an internal control probe
	Negative for HER2 is defined as either IHC 0-1+ or FISH ratio of < 1.8 or average <i>HER2</i> gene copy number of < four signals/nucleus for test systems without an internal control probe
	These definitions depend on laboratory documentation of the following: 1.Proof of initial testing validation in which positive and negative HER2 categories are 95% concordant with alternative validated method or same validated method for HER2 2.Ongoing internal QA procedures 3.Participation in external proficiency testing 4.Current accreditation by valid accrediting agency
Optimal FISH testing requirements	Fixation for fewer than 6 hours or longer than 48 hours is not recommended
	Test is rejected and repeated if <ul style="list-style-type: none"> •Controls are not as expected •Observer cannot find and count at least two areas of invasive tumor •> 25% of signals are unscorable due to weak signals •> 10% of signals occur over cytoplasm •Nuclear resolution is poor •Autofluorescence is strong
	Interpretation done by counting at least 20 cells; a pathologist must confirm that counting involved invasive tumor
	Sample is subjected to increased counting and/or repeated if equivocal; report must include guideline-detailed elements (see Table 10)
Optimal IHC testing requirements	Fixation for fewer than 6 hours or longer than 48 hours is not recommended

Table 4. Summary of Guideline Recommendations (continued)

	Recommendation
	Test is rejected and repeated or tested by FISH if <ul style="list-style-type: none"> •Controls are not as expected •Artifacts involve most of sample •Sample has strong membrane staining of normal breast ducts (internal controls)
	Interpretation follows guideline recommendation <ul style="list-style-type: none"> •Positive HER2 result requires homogeneous, dark circumferential (chicken wire) pattern in > 30% of invasive tumor •Interpreters have method to maintain consistency and competency
	Sample is subjected to confirmatory FISH testing if equivocal based on initial results
	Report must include guideline-detailed elements (see Table 9)
Optimal tissue handling requirements	Time from tissue acquisition to fixation should be as short as possible; samples for HER2 testing are fixed in neutral buffered formalin for 6-48 hours; samples should be sliced at 5-10 mm intervals after appropriate gross inspection and margins designation and placed in sufficient volume of neutral buffered formalin
	Sections should ideally not be used for HER2 testing if cut > 6 weeks earlier; this may vary with primary fixation or storage conditions
	Time to fixation and duration of fixation if available should be recorded for each sample
Optimal internal validation procedure	Validation of test must be done before test is offered
	Initial test validation requires 25-100 samples tested by alternative validated method in the same laboratory or by validated method in another laboratory
	Proof of initial testing validation in which positive and negative HER2 categories are 95% concordant with alternative validated method or same validated method for HER2
	Ongoing validation should be done biannually
Optimal internal QA procedures	Initial test validation
	Ongoing quality control and equipment maintenance
	Initial and ongoing laboratory personnel training and competency assessment
	Use of standardized operating procedures including routine use of control materials
	Revalidation of procedure if changed
	Ongoing competency assessment and education of pathologists

Table 4. Summary of Guideline Recommendations (continued)

	Recommendation
Optimal external proficiency assessment	Participation in external proficiency testing program with at least two testing events (mailings)/year
	Satisfactory performance requires at least 90% correct responses on graded challenges for either test <ul style="list-style-type: none"> •Unsatisfactory performance will require laboratory to respond according to accreditation agency program requirements
Optimal laboratory accreditation	Onsite inspection every other year with annual requirement for self-inspection <ul style="list-style-type: none"> •Reviews laboratory validation, procedures, QA results and processes, results and reports •Unsatisfactory performance results in suspension of laboratory testing for HER2 for that method

Reprinted with permission. ©2007 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol.25(1), 2007: 118-45.

*表 7-2 ASCO/CAP ガイドラインの HER2 IHC 法検査報告項目の要約 原表

Table 9. Reporting Elements for IHC

Patient identification information
Physician identification
Date of service
Specimen identification (case and block number)
Specimen site and type
Specimen fixative type
Time to fixation (if available)
Duration of fixation (if available)
Antibody clone/vendor
Method used (test/vendor and if FDA approved)
Image analysis method (if used)
Controls (high protein expression, low-level protein expression, negative protein expression, internal)
Adequacy of sample for evaluation
Results
Percentage of invasive tumor cells exhibiting complete membrane staining
Uniformity of staining: present/absent
Homogeneous, dark circumferential pattern: present/absent
Interpretation
Positive (for HER2 protein expression); equivocal (FISH will be done and reported); negative (for HER2 protein expression); not interpretable
Comment
If an FDA-approved method is used, it should be stated; if the FDA-approved method has been modified, a statement in the report should be included indicating what modifications were made and that the changes have been validated; if the test is not FDA approved or an FDA-approved test has been modified, a clear statement must be made that the laboratory reporting results takes responsibility for test performance

Reprinted with permission. ©2007 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol. 25(1), 2007: 118-45.

*表 7-3 CPA による臨床検査認定のために必要な要素の要約 原表

Table 11. CAP Laboratory Accreditation Elements Requiring Documentation at Inspection

Validation of test method
Use of standard operating procedures
Training of personnel involved in testing
Proper labeling of samples and reagents
Proper storage of samples and reagents
Equipment calibration and QC
Internal QA plan and evidence that it is followed
Quality of tests for interpretation
Ongoing competency assessment of technologists and pathologists
Report adequacy and quality
Accurate submission of results

NOTE. Competency assessment is monitored by periodic or continuous review of performance of those doing tests against peers. When failure is documented, remediation is undertaken.

Reprinted with permission. ©2007 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol. 25(1), 2007: 118-45.

*表 7-4 ASCO/CAP ガイドラインの HER2 ISH 法検査報告項目の要約 原表

Table 10. Reporting Elements for FISH

Patient identification information
Physician identification
Date of service
Specimen identification (case and block number)
Specimen site and type
Specimen fixative type
Time to fixation (if available)
Duration of fixation (if available)
Probe(s) identification
Method used (specifics of test/vendor and if FDA approved)
Image analysis method
Controls (amplified, equivocal, and nonamplified, internal)
Adequacy of sample for evaluation (adequate number of invasive tumor cells present)
Results
Number of invasive tumor cells counted
Number of observers
Average number of <i>HER2</i> signals/nucleus or tile
Average number of CEP 17 chromosome probes/nucleus or tile
Ratio of average <i>HER2</i> signals/CEP 17 probe signals
Note: Tile is unit used for image system counting
Interpretation
Positive (amplified); equivocal; negative (not amplified); not interpretable; if IHC is being done because of problems with assay or results, this should also be indicated
Comment
If an FDA-approved method is used, it should be noted; if the FDA-approved method has been modified, a statement in the report should be included indicating what modifications were made and that the changes have been validated; if the test is not FDA approved or an FDA-approved test has been modified, a clear statement must be made that the laboratory reporting results takes responsibility for test performance

Reprinted with permission. ©2007 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Wolff AC et al: J Clin Oncol Vol. 25(1), 2007: 118-45.

補遺 3:乳癌 HER2 検査に関する Q&A 等

乳癌 HER2 検査に関する Q&A

1) Pre-analytical

- Q1-1 HER2 検査の対象となる検体は何か？
- Q1-2 HER2 低発現検査の対象となる検体は何か？
- Q1-3 手術先行の場合、針生検標本による HER2 検査結果は、手術標本による HER2 検査結果と同等とみなしてよいのか？
- Q1-4 多発浸潤癌の場合、各々に HER2 検査を行うべきか？
- Q1-5 細胞診検体での HER2 検査は可能か？
- Q1-6 セルブロック検体での HER2 検査は可能か？

2) Analytical

- Q2-1 IHC 法に推奨される抗体はどのようなものがあるか？
- Q2-2 ISH 法に推奨される試薬はどのようなものがあるか？

3) Post-analytical

- Q3-1 報告書に記載すべき内容にはどのようなものがあるか？
- Q3-2 HER2 過剰発現について、組織型から予測される HER2 検査結果と実際の結果との間に乖離が生じた場合、再検を行う必要があるか？
- Q3-3 HER2 陽性乳癌の中で、抗 HER2 療法や化学療法に対する反応性の違いはあるか？
- Q3-4 HER2 低発現(1+)と HER2 0 の鑑別の留意点は何か？
- Q3-5 HER2 低発現の病理医間での診断一致率はどのくらいか？
- Q3-6 HER2 低発現の抗体間での診断一致率はどのくらいか？
- Q3-7 HER2 低発現乳癌と HER2 0 乳癌の生物学的特徴にはどのような違いがあるか？
- Q3-8 HER2 陰性乳癌において IHC レベルは予後や治療感受性に影響するか？

4) その他

- Q4-1 IHC 法における HER2 過剰発現の腫瘍内不均一性（heterogeneity：タンパク過剰発現を示す細胞群と示さない細胞群が互いに有意な割合で混在する）をどのように判断したらよいのか？
- Q4-2 ISH 法における HER2 増幅の腫瘍内不均一性（heterogeneity：遺伝子増幅を示す細胞群と示さない細胞群が互いに有意な割合で混在する）をどのように判断したらよいのか？
- Q4-3 ISH 法においてグループ 2,3,4 と判定される症例の割合はどの程度あるか？
- Q4-4 IHC 2+ で ISH 法を実施したがグループ 2,3,4 の結果であったため、IHC 2+を確認後、ISH 法の再測定を行ったところ、別グループの結果となった。このような場合どのように最終判定すればよいのか？

その他情報

1) 臨床試験に関する情報

HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 療法の有効性に関する臨床試験

HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の有効性に関する臨床試験

ホルモン受容体陽性 HER2 超低発現乳癌に対する T-DXd の有効性に関する臨床試験

2) 乳癌 HER2 検査病理部会における取り組み

乳癌 HER2 検査に関する Q&A

1)Pre-analytical

Q&A 1-1

Q

HER2 検査(過剰発現, 増幅)の対象となる検体は何か？

A

すべての浸潤性乳癌原発巣の手術標本, あるいは術前加療対象者の場合は, 術前確定診断に用いた針生検や吸引式乳房組織生検標本のホルマリン固定パラフィン包埋病理組織ブロックが対象検体となる。また, 原発巣と転移巣・再発巣ではときに検査結果に不一致例が存在することが知られており, 転移・再発乳癌においては, 乳癌に関する原発巣だけでなく転移巣・再発巣すべての手術, 生検標本が対象検体となり得る。

《解説》

ホルモン受容体(エストロゲン受容体;ER, プロゲステロン受容体;PgR)の発現状態と HER2 の過剰発現, 増幅の状態は, 予後因子であると同時に薬物療法の効果予測因子である。乳癌の全身療法の治療方針を決定するうえで不可欠な因子であり, すべての浸潤性乳癌で検索する必要がある¹⁾。多くの乳癌症例では, 術前の針生検標本でこれらのホルモン受容体や HER2 の状態を検索することで, 癌の生物学的特徴が予測可能になる。術前薬物療法症例では適切な投与薬剤の選択のために, 針生検でホルモン受容体と HER2 の状況を確認することは必須である。

さらに, 転移・再発乳癌には薬物療法が原則として必要である。治療を開始する前には, 治療効果予測因子であるホルモン受容体(ER, PgR), HER2 の評価を行う必要があるが, その際に予後因子および治療選択の観点からは, 転移・再発病巣組織を対象とした HER2 (過剰発現, 増幅)の再評価を, 可能であれば行うべきであるが, 新たな検体採取が不可能な場合は原発巣の再評価が推奨される。

原発巣と転移・再発巣における HER2 (過剰発現, 増幅)の検査結果の乖離の検討は, これまでに多数報告されており, HER2 陽性と陰性の判定の間で 10~15%程度の不一致例がみられる。原発巣と転移・再発巣の HER2 の不一致に関する 2,520 例のメタアナリシスでは, 不一致率は 5.2%であった²⁾。また Schrijver らによる別のメタアナリシス結果では, 原発巣 HER2 陽性から転移巣で HER2 陰性に変化した例が 21.3% (95% CI 14.3%—30.5%), 原発巣 HER2 陰性から転移巣で HER2 陽性に変化した例が 9.5% (95% CI 7.4%—12.1%) であり, 転移巣での再評価は強く推進されると述べている³⁾。Shiino らによるわが国の後ろ向き検討結果では, 原発巣と転移・再発巣の間の HER2 一致率は 93% (143/153), 不一致例は原発巣陽性から転移巣陰性への変化が 4 例, 原発巣陰性から転移巣陽性への変化が 6

例であった⁴⁾。

Niikura らは治療開始前に HER2 陽性 (IHC3+ または FISH 陽性) で、その後の転移巣でも生検結果が得られた 182 名の患者を対象に、原発巣と転移巣の間の HER2 状態を比較した。43 名 (24%) で転移巣にて HER2 陰性となった。HER2 の陰転率は化学療法を受けたかどうかで有意に差が見られたが、トラスツズマブ投与の有無では差がなかった。HER2 状態が不一致の患者の全生存率 (OS) は HER2 状態一致の患者に比べ不良であった。この結果から Niikura らは、転移巣での生検を実施し正確な標的治療を行って予後改善に寄与すべきと述べている⁵⁾。

原発巣と転移・再発巣の結果が異なる原因として、腫瘍側と測定側の 2 つの因子が想定されている。腫瘍側因子として、癌の生物学的特性が転移巣で変化している場合、癌の不均一性、治療による修飾などが挙げられている。測定側因子としては sampling error, 解析前段階 (pre-analytical) 因子、IHC 法の不安定性、病理医の判定の差などが挙げられている^{1,2)}。HER2 検査が十分に精度管理されている場合、適切な治療によって検査結果不一致症例の予後が改善するのかは現在のところ不明である。

参考文献

- 1) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20): 2105-22.
- 2) Houssami N, Macaskill P, Balleine RL, et al. HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011; 129(3): 659-74.
- 3) Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: A systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2018; 110(6): 568-80.
- 4) Shiino S, Kinoshita T, Yoshida M, et al. Prognostic Impact of Discordance in Hormone Receptor Status Between Primary and Recurrent Sites in Patients With Recurrent Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2016; 16(4): e133-40.
- 5) Niikura N, Liu J, Hayashi N, et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. J Clin Oncol. 2012; 30(6): 593-9.

Q&A 1-2

Q

HER2 低発現検査の対象となる検体は何か？

A

T-DXd 治療のための HER2 低発現状態の診断は原発巣、あるいは転移巣のどの時点に基づいても可能である。HER2 低発現の検査は新たに行った腫瘍生検(手術)標本の結果に基づいても、あるいは過去の生検(手術)標本に基づいても、いずれでもよい。過去の経過中に生検検体や手術検体の HER2 IHC 結果がスコア 0 であった患者については、再生検の実施による HER2 状態の再評価が推奨される。

《解説》

DESTINY-Breast04 試験の結果を受けて、2023 年 3 月 27 日に T-DXd が、「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」に適応拡大された。T-DXd による治療を考慮する患者に対して、従来 HER2 陰性とされていた乳癌は、「IHC 1+」または「IHC 2+かつ ISH 陰性」の HER2 低発現乳癌と HER2 IHC スコア 0 の乳癌とを厳密に判別されることが必要となった。この際、検査対象となる検体は、HER2 検査（過剰発現、増幅）と同様、浸潤性乳癌に関する原発巣だけでなく転移巣・再発巣すべての手術、生検標本である。

DESTINY-Breast04 試験の患者登録は、最新に得られた腫瘍組織に対して中央病理判定で確定した HER2 低発現の状態に基づいて行われたが、HER2 低発現状態の判定は原発巣によった患者と転移巣によった患者の双方が含まれている。転移巣から新たに生検された組織が用いられた患者は 10%であり、残り 90%は過去に得られた腫瘍組織が用いられた。50%近くが 2019 年かそれ以前のブロックから切り出された組織であった¹⁾。

Garrido らは DESTINY-Breast04 試験において PATHWAY HER2 (4B5) を用いた中央病理判定に提出された検体の validation を行い、抗体・キットのロット、検査室の機器、日常業務について全体的な一致率は 97.9%を超えていること、T-DXd 治療患者群の治療成績の有効性は、評価された検体の種類（原発巣、転移巣、過去の検体、新たに採取された検体、生検、手術）に関係なく一定して対照の化学療法患者群を上回ったことを示した。この結果から PATHWAY HER2 (4B5) による HER2 低発現状態のスコアリングは採取検体の種類にかかわらず正確かつ再現性をもって行われたことが示されたと結論付けている²⁾。

HER2 低発現の課題の一つに発現状態が動的に変化することが挙げられている。同一腫瘍内の部位の違い、及び時間の経過による HER2 IHC 0 と低発現との間の不均一性の率が、HER2 陽性と陰性の間の不均一性に比べてはるかに高いことが示されている。単一施設の 5,610 例を対象として手術療法前の生検標本と手術標本との PATHWAY HER2 (4B5) による HER2 染色性を比較した Lu らの検討では、針生検で 3,209 例、外科切除標本で 3,320 例が HER2 低発現と診断され、全体の一致率は 82.37% ($\kappa = 0.684$, $P < 0.001$) であったが、HER2 陰性例間の一致率は 76.87% ($\kappa = 0.372$, $P < 0.001$) で比較的低かった³⁾。針生検で

IHC 0 であった 1,066 例中 530 例は手術検体で HER2 低発現となり、逆に針生検で HER2 低発現であった 3,209 例中 387 例が手術検体で IHC 0 と診断された。この結果から HER2 低発現状態の評価一致率は生検検体と手術検体の間で比較的低く、手術検体で検査を行う必要が示唆された。

また、Chen らの自施設 1,829 例の検討では、評価を IHC 0, 1+, 2+/ISH 陰性, 3+ の 4 カテゴリーに分け、手術検体での結果を正解とした場合、生検での 1+ と 2+/ISH 陰性の群で感度が 50.9~52.7%, 陽性的中率が 50.5~55.2% と特に低かった。一方、IHC 1+ と 2+/ISH 陰性を合わせた HER2 低発現と HER2 陽性, IHC 0 の 3 カテゴリーに分けた場合は HER2 低発現の感度は 77.5%, 特異度は 73.9% であった。これらの結果から乳癌の針生検検体の有用性は HER2 低発現の診断決定には限定的であると考えられた⁴⁾。

同一腫瘍の原発巣と再発・転移巣との比較検討では、Mighlietta らが 547 名の HER2 陰性乳癌患者を対象に、HER2 低発現 (1+ または 2+/ISH 陰性) と HER2 0 に亜分類を行い、原発巣と再発巣の間の HER2 発現の状態を比較し一致率を検討し、38% で不一致であったことを示している。不一致の大多数は原発巣スコア 0 から転移巣 HER2 低発現への変化 (15%) かあるいは原発巣 HER2 低発現から転移巣スコア 0 の変化 (14%) であった。これらの不一致は、乳癌の臨床的サブタイプに関わらず高頻度であり、ホルモン受容体陽性/HER2 陰性例の 45.5%, トリプルネガティブ例の 36.7% で見られた⁵⁾。Tarantino らの検討では 232 名の患者で HER2 発現を比較したところ、原発巣 IHC 0 の 44% が再発巣で HER2 スコアが上昇したのに対し、原発巣 HER2 低発現患者の 22% で再発巣のスコアが 0 に低下した⁶⁾。類似の検討として Almstedt らの 148 名の HER2 低発現患者を対象とした検討では、原発巣と転移巣の不一致率は 49.6% (n=63) であり、最も多かったのが原発巣 HER2 スコア 0 が転移巣で HER2 低発現に変化した例で 34 名 (26.8%) にみられた⁷⁾。Kováč らは AI を導入したデジタル画像の評価を用いた手術検体と転移巣検体の HER2 発現状態を比較検討し、スコア 0, HER2 超低発現, HER2 低発現の頻度は原発巣手術検体では各々 21%, 28%, 51% であったのに対し、転移巣では各々 9%, 13%, 77% であり、遠隔転移巣の方が手術検体よりも HER2 スコアが上昇したとしている。これらの検討結果に基づき、原発巣スコア 0 であった患者で転移巣では低発現となった例が非常に多いことから、原発巣で HER2 スコア 0 の場合も転移巣での生検を行うことで新たな治療の機会を得られる可能性がある⁸⁾。

術前薬物療法前後の HER2 低発現状態の比較も行われ、Miglietta らは HER2 状態は 26.4% の患者で治療前のベースラインのコア針生検と治療後手術時の遺残癌の間で変化が生じたと報告している。治療前 HER2 低発現が手術時 IHC 0 になったのが 14.8%, 逆に IHC 0 から低発現に変化したのが 8.9% であった。547 例の原発巣と再発巣の比較でも 38% の例で不一致が見られ、原発巣 IHC 0 から再発巣低発現に変化したのが 15%, 逆に低発現から IHC 0 に変化したのが 14% であった⁹⁾。

このように HER2 低発現の状態は非常に不安定であり、その原因は HER2 低発現状態の

時間的・空間的不均一性, および解析前段階 preanalytic の要因の影響などに基づくと思われる。ESMO のガイドラインには, HER2 IHC 0 腫瘍を有する患者においては再生検を行うことで T-DXd による治療機会を得ることができる可能性があり, HER2 低発現と HER2 0 との異なる結果が異なる時点で得られた患者については T-DXd による治療を考慮し得ること, また同時点で異なる部位間で HER2 IHC スコア 0 と低発現であった場合も, T-DXd による治療を考慮するべきであることが記載されている。^{5,6,9,10)}。

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(1): 9-20.
- 2) Garrido C, Manoogian M, Ghambire D, et al. Analytical and clinical validation of PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) antibody to assess HER2-low status for trastuzumab deruxtecan treatment in breast cancer. *Virchows Arch*. 2024; 484(6): 1005-14.
- 3) Lu Y, Zhu S, Tong Y, et al. HER2-Low Status Is Not Accurate in Breast Cancer Core Needle Biopsy Samples: An Analysis of 5610 Consecutive Patients. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(24): 6200.
- 4) Chen R, Qi Y, Huang Y, et al. Diagnostic value of core needle biopsy for determining HER2 status in breast cancer, especially in the HER2-low population. *Breast Cancer Res Treat*. 2023; 197(1): 189-200.
- 5) Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7(1): 137. [Correction in: *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7(1): 149.]
- 6) Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022; 163: 35-43.
- 7) Almstedt K, Krauthäuser L, Kappenberg F, et al. Discordance of HER2-low between primary tumors and matched distant metastases in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(5): 1413.
- 8) Kovács A, Klint L, Linderholm B, et al. Changes in HER2-low and HER2-ultralow status in 47 advanced breast carcinoma core biopsies, matching surgical specimens, and their distant metastases assessed by conventional light microscopy, digital pathology, and artificial intelligence. *Breast Cancer Res Treat*. 2025; 213(3): 397-408. [Correction in: *Breast Cancer Res Treat*. 2025; 214(3): 437.]
- 9) Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neo-adjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer*. 2022; 8(1): 66.
- 10) Tarantino P, Viale G, Press MF, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023; 34(8): 645-59.

Q&A 1-3

Q

手術先行の場合、針生検標本による HER2 検査結果は、手術標本による HER2 検査結果と同等とみなしてよいのか？

A

(ア) 従来のHER2検査(過剰発現, 増幅)の場合, 手術先行の治療が行われる場合, 通常は, 原発巣針生検検体にて HER2 評価が行われていれば, 同一患者の手術検体で再度 HER2 検査を行う必要はない。ASCO/CAP ガイドライン 2018 および 2023 では, いくつかの場合は, HER2 再検査を手術検体で実施してもよいとしている。

(イ) HER2低発現評価の場合, 同一原発巣であってもコア生検と手術切除標本との間で HER2 低発現と HER2 0 の間の不一致が頻繁に生じることが示されており, 手術標本での腫瘍全体の評価がより望まれる。

《解説》

コア針生検標本と手術標本を用いた HER2 (過剰発現, 増幅) 検査の判定について, 高い一貫性が確認され, Arnedos らや Rakha らはコア針生検と切除標本の間で HER2 状態 (過剰発現, 増幅) の一致率は 98~99%と報告している^{1,2)}。Chen らによるメタアナリシスでもそれらの結果が確認されている³⁾。HER2 陽性, 陰性の判定に関しては, ASCO/CAP ガイドライン 2018 では, コア針生検による HER2 検査は手術標本による HER2 検査とほぼ同等とみなしてよいとされた。ただし, 「原発巣針生検検体での HER2 検査が陰性で, 表 2-3 (第 2 章参照) 一番下の枠内に記載された 6 つの所見のうち 1 つが観察される場合は, 切除検体での HER2 検査を考慮してもよい」と改訂されている⁴⁾。乳癌診療ガイドライン 2018 年版では, 針生検標本における HER2, ホルモン受容体の検索は, 術前薬物療法症例では必須, 治療として手術を先行して行う場合は必ずしも必要ないとのステートメントが示され 2023 年のガイドラインでも引き継がれている⁵⁾。

わが国のトラスツズマブ病理部会で実施したコア針生検標本と手術標本の HER2 検査結果の比較検討では, IHC 法による HER2 検査結果の一致率は, 3 カテゴリー (0/1+ vs 2+ vs 3+) で 87%, 2 カテゴリー (0/1+/2+ vs 3+) で 94%, FISH 法結果の一致率は 92%, であった⁶⁾。判定結果の不一致は, 針生検標本と手術標本における検体の取り扱いの相違, 腫瘍内の不均一性などによることが想定される。術前薬物療法症例における手術標本と針生検標本の不一致は, 前述の理由のほか, 薬物による癌の生物学的な性質の変化などが原因として挙げられる^{7,8)}。Rossi らは自施設の 923 例に関し生検と手術検体との間で, HER2 のスコアを 4 段階(0, 1+, 2+, 3+)に層別化した際の判定一致率を検討したところ, 全体で 68% ($\kappa = 0.675$, $P < 0.0001$) と良好な一致であったが, 生検で IHC 0, 1+, 2+, 3+ の各カテゴリーについての手術検体との一致率は各々 83%, 37%, 79%, 97%であり, IHC 1+ の一致率が低かった⁹⁾。HER2 陽性, 陰性に影響を与えた不一致は 4 例 (生検で IHC 1+ → 手術で 3+, 生検で IHC 3+ → 手術で 1+ が各々 2 例) にとどまったが, IHC 1+については

観察者のトレーニングが必要と考察している。

HER2 低発現評価の場合、Q&A1-2 の記述にあるように、同一原発巣であってもコア生検と手術切除標本との間で HER2 低発現と HER2 0 の間の不一致が頻繁に生じることが示されており、過去の標本を用いて T-DXd の適応を判断する場合は、手術標本での腫瘍全体の評価がより望まれる。

参考文献

- 1) Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, et al. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol.* 2009; 20(12): 1948-52.
- 2) Rakha EA, Pignatelli M, Shaaban A, et al. National guidelines and level of evidence: comments on some of the new recommendations in the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists human epidermal growth factor receptor 2 guidelines for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(11): 1301-2.
- 3) Chen X, Yuan Y, Gu Z, et al. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 134(3): 957-67.
- 4) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20): 2105-22.
- 5) 日本乳癌学会: BQ8 針生検検体を用いたホルモン受容体や HER2 の検索は勧められるか？ 乳癌診療ガイドライン 2018 年版. <http://jbcs.gr.jp/guideline/2018/index/byouri/bq8/> (2021 年 3 月 30 日閲覧)
- 6) Tsuda H, Kurosumi M, Umemura S, et al. HER2 testing on core needle biopsy specimens from primary breast cancers: interobserver reproducibility and concordance with surgically resected specimens. *BMC Cancer.* 2010; 10: 534.
- 7) van de Ven S, Smit VTHBM, Dekker TJA, et al. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2011; 37(6): 422-30.
- 8) Lee AHS, Key HP, Bell JA, et al. Concordance of HER2 status assessed on needle core biopsy and surgical specimens of invasive carcinoma of the breast. *Histopathology.* 2012; 60(6): 880-4.
- 9) Rossi C, Fraticelli S, Fanizza M, et al. Concordance of immunohistochemistry for predictive and prognostic factors in breast cancer between biopsy and surgical excision: a single-centre experience and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 198(3): 573-82.

Q&A 1-4

Q

多発浸潤癌の場合、各々に HER2 検査を行うべきか？

A

原則として最大浸潤径を示す浸潤癌が多く含まれるスライドを対象とする。乳癌には腫瘍内不均一性を示す癌の存在が知られている。検査の対象スライドとは別のスライドに、組織型や組織学的悪性度の異なる病巣が存在する場合は、追加検索を行ってもよい。

《解説》

乳癌には、画像所見に基づく病理学的検索方法（標本作製数など）にもよるが、同一乳房内に同時に複数の浸潤癌巣を伴う場合がある。それらは multicentric development, multifocal invasion, 単一浸潤癌とそれに由来する衛星結節、および単一浸潤癌とその周囲のリンパ管内腫瘍栓の 4 通りに分類できる¹⁻³⁾。乳癌取り扱い規約では、片側同時多発乳癌の場合最大浸潤径の腫瘍について pT, Grade, 組織型などを記載する。College of American Pathologists (CAP) のプロトコルでも、片側同時多発乳癌の病理報告書の記載は最大浸潤径の癌に基づいて行うとし、他の浸潤癌成分に関しては付記するとしている⁴⁾。

これらの同一乳房内に同時にみられる複数の浸潤癌巣の間で、HER2 過剰発現状況は 90.3~94% で一致しており、残りの 6.0~9.7% が不一致と報告されている⁵⁻¹²⁾。これらの報告結果から、多くの著者らは片側同時多発乳癌において HER2 過剰発現の検査は最大の浸潤癌巣に実施すれば十分としている^{8,9,12)}。ただし互いに組織型やグレードが異なる場合やヘテロな非浸潤癌成分がある場合は別に考える必要があるとも述べられている。ただし、バイオマーカーの発現が互いに異なる片側同時多発乳癌は予後がより不良という報告もある^{10,13)}。Li らの報告では、387 例の片側同時多発乳癌（少なくとも一方が浸潤癌, multifocal もしくは multicentric）において、腫瘍間で HER2 陽性、陰性の違いが見られた不均一 (hetero) 群は 26 例 (6.7%) でこのうち 72.7% が抗 HER2 療法を受けていた。ER, PgR, Ki-67 を含む 4 マーカーの何れかが不均一 (hetero) であった群は、腫瘍間で何れのマーカーも同一であった均一 (homo) 群に比べて予後不良の傾向にあった。ただし、HER2 のみの homo 群と hetero 群の詳細な解析結果は明らかでない¹⁰⁾。

HER2 検査実施標本の選択はその後の治療選択に影響を与え得るが、これまでに行われた HER2 陽性乳癌の臨床治験のほとんどは、multifocal の乳癌は対象外となっている。片側同時多発の全浸潤癌巣に対して HER2 過剰発現の検討を行うことは、現時点でエビデンスがなく、その検討結果に伴う治療成績、また労力・医療経済的観点を踏まえた今後の検証が必要である。

HER2 陰性の片側同時多発乳癌については、腫瘍間の HER2 発現レベルの不均一性がより高いことが示されている。490 名の患者を対象とした Wu らの検討において、HER2 無発現 (null), 超低発現 (ultralow), 低発現 (low) への再分類により、23.7% の患者に腫瘍巣

間での HER2 発現不一致が見られた。患者の 12%では最大浸潤癌巣が最も高い HER2 発現ではなかった。最大浸潤癌巣の HER2 発現の程度と臨床病理学的特徴との間に有意な相関はなかった。これらの結果から、Wu らは組織型やグレードの相違に関わらずすべての浸潤癌巣で HER2 検査を行うことが必須と述べている¹⁴⁾。

参考文献

- 1) Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol.* 2012; 23(12): 3063-9.
- 2) Wolters R, Wöckel A, Janni W, et al. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 142(3): 579-90.
- 3) Boros M, Marian C, Moldovan C, et al. Morphological heterogeneity of the simultaneous ipsilateral invasive tumor foci in breast carcinoma: a retrospective study of 418 cases of carcinomas. *Pathol Res Pract.* 2012; 208(10): 604-9.
- 4) College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. Version: Breast Invasive Resection 4.4.0.0, 2020. <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-invasive-resection-20-4400.pdf> (2025 年 9 月 19 日閲覧)
- 5) Potts SJ, Krueger JS, Landis ND, et al. Evaluating tumor heterogeneity in immunohistochemistry-stained breast cancer tissue. *Lab Invest.* 2012; 92(9): 1342-57.
- 6) Bartlett AL, Stanczyński J, Robson T, et al. Heterogeneous HER2 gene amplification: impact on patient outcome and a clinically relevant definition. *Am J Clin Pathol.* 2011; 136(2): 266-74.
- 7) Seol H, Lee HJ, Choi Y, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod Pathol.* 2012; 25(7): 938-48.
- 8) Garimella V, Long ED, O'Kane SL, et al. Oestrogen and progesterone receptor status of individual foci in multifocal invasive ductal breast cancer. *Acta Oncol.* 2007; 46(2): 204-7.
- 9) Buggi F, Folli S, Curcio A, et al. Multicentric/multifocal breast cancer with a single histotype: is the biological characterization of all individual foci justified? *Ann Oncol.* 2012; 23(8): 2042-6.
- 10) Li S, Wu J, Huang O, et al. Association of molecular biomarker heterogeneity with treatment pattern and disease outcomes in multifocal or multicentric breast cancer. *Front Oncol.* 2022; 12: 833093.
- 11) Choi Y, Kim EJ, Seol H, et al. The hormone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and molecular subtype status of individual tumor foci in multifocal/multicentric invasive ductal carcinoma of breast. *Hum Pathol.* 2012; 43(1): 48-55.
- 12) Bethune GC, Mullen JB, Chang MC. HER2 testing of multifocal invasive breast carcinoma: how many blocks are enough? *Am J Clin Pathol.* 2013; 140(4): 588-92.
- 13) Pekar G, Gere M, Tarjan M, et al. Molecular phenotype of the foci in multifocal invasive breast carcinomas: intertumoral heterogeneity is related to shorter survival and may influence the choice

of therapy. Cancer. 2014; 120(1): 26-34.

- 14) Wu S, Liu H, Wang T, et al. HER2 testing in multifocal/multicentric breast cancer: should all foci be tested in the context of HER2-low and HER2-ultralow? Breast. 2025; 84: 104572.

DRAFT

Q&A 1-5

Q

細胞診検体での HER2 検査は可能か？

A

乳腺穿刺吸引細胞診標本による IHC 法および ISH 法は、浸潤部を特定した判定が困難なため、勧められない。ただし細胞診検体のみが採取可能な部位からの穿刺吸引細胞診あるいは体腔液からの検体では、HER2 過剰発現、*HER2* 増幅の検査目的においてはセルブロック法による検討を考慮する。

《解説》

乳癌の原発巣に対する穿刺吸引細胞診は、その低侵襲性や簡便さから、長らく重用されてきた。しかし現在の乳癌診療では、良悪性、組織型、悪性度などの組織学的所見に加えて、ホルモン受容体や HER2、Ki-67 などさまざまなバイオマーカーの検索が必要となった。

乳腺穿刺吸引細胞診標本を用いた HER2 過剰発現および *HER2* 増幅に関する検討は 1990 年代より継続的に行われてきた¹⁻⁴⁾。IHC 法、ISH 法のいずれを実施しても、細胞診標本での結果は、対照となる生検ないし手術検体と比較し高い一致率を示したとする報告が多い^{2,4)}。当初より HER2 の判定にあたっては、浸潤癌巣での発現を評価することが明記されており、現在の ASCO/CAP ガイドラインでも変更はない^{5,6)}。細胞診では癌の細胞診断は可能であるが、浸潤癌かどうかの診断はほとんど困難である。また細胞診検体の固定方法についてはホルマリン固定を推奨しているものの、染色性や遺伝子増幅の判定方法は標準化されていない。

以上のことから、乳腺穿刺吸引細胞診標本による HER2（過剰発現、増幅）検査は、浸潤部を特定した判定が困難であり、評価方法が確立していないため、原則として勧められない。もし、針生検による検体採取が困難な部位から得られた細胞診検体を用いて HER2 過剰発現、遺伝子増幅の検査を行う場合は、後述（Q&A 1-6）のセルブロック法による評価を考慮する。アルコール固定された細胞診検体は HER2 検索に用いない。また HER2 低発現の検査に関しては細胞診検体の評価はデータがなく、勧められない。

参考文献

- 1) Corkill ME, Katz R. Immunocytochemical staining of c-erbB-2 oncogene in fine-needle aspirates of breast carcinoma: a comparison with tissue sections and other breast cancer prognostic factors. *Diagn Cytopathol*. 1994; 11(3): 250-4.
- 2) Sauter G, Feichter G, Torhorst J, et al. Fluorescence *in situ* hybridization for detecting erbB-2 amplification in breast tumor fine needle aspiration biopsies. *Acta Cytol*. 1996; 40(2): 164-73.
- 3) Bozzetti C, Nizzoli R, Guazzi A, et al. HER-2/neu amplification detected by fluorescence *in situ* hybridization in fine needle aspirates from primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2002; 13(9): 1398-403.

- 4) Bofin AM, Ytterhus B, Martin C, et al. Detection and quantitation of HER-2 gene amplification and protein expression in breast carcinoma. Am J Clin Pathol. 2004; 122(1): 110-9.
- 5) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20): 2105-22.
- 6) Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists guideline update. J Clin Oncol. 2023; 41(22): 3867-72.

Q&A 1-6

Q

セルブロック検体での HER2 検査は可能か？

A

ホルマリン固定でセルブロック化した検体から IHC 法による HER2 過剰発現および ISH 法による *HER2* 増幅のいずれもが技術的に実施可能である。生検不可能な転移・再発病変あるいは体腔液由来の検体が対象となる。令和 6 年(2024 年)の診療報酬改定において、乳癌細胞のセルブロック検体を用いた病理診断は保険償還の対象に追加された。

《解説》

セルブロック法は、細胞診用の検体から組織ブロック標本作製する方法である。具体的には、通常の細胞診標本作製後に残存する細胞沈渣や組織片を対象として、それらを種々の基材によって凝固・固化、あるいは遠心分離することによって集塊状とし、ホルマリン固定、パラフィン包埋を行い、組織検体のように病理ブロックを作製する。体腔液や、生検不可能な組織からの穿刺吸引細胞診検体が対象となる。

セルブロック標本の利点は、組織診と同様に切片を作製し、複数の未染標本から ICC 染色を行うことが可能な点にある。ホルマリン固定されたサンプルであれば、通常の組織標本と同じプロトコルを用いて ICC 染色を実施可能である。乳癌を対象としたセルブロック法の検討は多数報告されており¹⁻⁶⁾、ホルマリン固定を行い作製されたセルブロック標本では、対照となる組織標本と同等の結果が得られるとする報告が多い^{1,4-6)}。また ISH 法についても同様の結果が示されている⁷⁾。

ASCO/CAP ガイドライン 2018/2023 では再発・転移乳癌の患者では、薬物治療適応決定の際には、可能であれば再発・転移巣に対しての HER2 の評価を行うことを強く推奨している^{8,9)}。セルブロック法により、生検不可能な再発病変あるいは胸水・腹水などの体腔液由来の検体での HER2 過剰発現、*HER2* 増幅の検査は技術的に可能である。抗 HER2 療法の効果との関連性についてのエビデンスが待たれる。

令和 6 年度診療報酬改定では、セルブロック法を行った場合の診療報酬として、「悪性中皮腫を疑う患者又は組織切片を検体とした病理組織標本作製が実施困難な肺悪性腫瘍、胃癌、大腸癌、卵巣癌、悪性リンパ腫、若しくは乳癌を疑う患者に対して、穿刺吸引等により採取した検体を用いてセルブロック法により標本作製した場合に算定する」となり乳癌が追加された¹⁰⁾。この改定により乳癌でも生検不可能な再発巣や胸水・腹水などの体腔液由来の検体でのホルモン受容体や HER2 過剰発現、*HER2* 増幅の検索が保険診療として可能となった。

一方、HER2 低発現については、現時点で同一腫瘍における通常のホルマリン固定パラフィン包埋病理標本とセルブロック検体との HER2 低発現様式の多数例での比較データがなく、現時点ではセルブロックでの HER2 低発現の検索は勧められない。

参考文献

- 1) Shabaik A, Lin G, Peterson M, et al. Reliability of Her2/neu, estrogen receptor, and progesterone receptor testing by immunohistochemistry on cell block of FNA and serous effusions from patients with primary and metastatic breast carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2011; 39(5): 328-32.
- 2) Williams SL, Birdsong GG, Cohen C, et al. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptor and HER2 expression in breast carcinomas: comparison of cell block and tissue block preparations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009; 2(5): 476-80.
- 3) Hanley KZ, Birdsong GG, Cohen C, et al. Immunohistochemical detection of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 expression in breast carcinomas: comparison on cell block, needle-core, and tissue block preparations. *Cancer.* 2009; 117(4): 279-88.
- 4) Kinsella MD, Birdsong GG, Siddiqui MT, et al. Immunohistochemical detection of estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 in formalin-fixed breast carcinoma cell block preparations: correlation of results to corresponding tissue block (needle core and excision) samples. *Diagn Cytopathol.* 2013; 41(3): 192-8.
- 5) Nishimura R, Okamoto N, Satou M, et al. HER 2 immunohistochemistry for breast cancer cell blocks can be used in the same way as that used for histological specimens. *Diagn Cytopathol.* 2016;44(4):274-9.
- 6) Nishimura R, Murata Y, Mori K, et al. Evaluation of the HER2 and hormone receptor status in metastatic breast cancer using cell blocks: A multi-institutional study. *Acta Cytol.* 2018; 62(4): 288-94.
- 7) Nishimura R, Okamoto N, Satou M, et al. Bright-field HER2 dual *in situ* hybridization (DISH) assay on breast cancer cell blocks: a comparative study with histological sections. *Breast Cancer.* 2016; 23(6): 917-21.
- 8) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20): 2105-22.
- 9) Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists guideline update. *J Clin Oncol.* 2023; 41(22): 3867-72.
- 10) 日本乳癌学会: FRQ3 再発乳癌における治療方針決定にセルブロック標本を用いた検討は勧められるか? 病理診断. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版. http://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/b_index/frq3/ (2025 年 9 月 19 日閲覧)

2)Analytical

Q&A 2-1

Q

IHC 法に推奨される抗体はどのようなものがあるか？

A

1) HER2 過剰発現をみる IHC 検査では体外診断用医薬品として認可された抗体を用い、推奨されたプロトコルに則り行う。

2) トラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)投与決定の目的で HER2 低発現をみる IHC 検査に使用可能な体外診断薬はベンタナ ultraView パスウェーHER2(4B5)(ベンタナ 4B5)のみである。ただし、ベンタナ 4B5 の IHC 染色実施時期によっては再度ベンタナ 4B5 による検査が必要な場合があり、注意を要する。

《解説》

IHC 法は抗 HER2 抗体薬治療の対象症例を適切に選定する上で、極めて重要であり、また高い精度で実施することを求められている¹⁾。HER2 過剰発現の検出を目的とした IHC 用抗体は、わが国では体外診断用試薬として 4 社 5 種類が認可されている（補表 3-1、第 2 章表 2-5 参照）²⁾。通常の HER2 陽性/陰性の診断目的であれば 5 種類いずれの体外診断用医薬品も使用可能である。各々の抗体の染色プロトコルに従い、IHC 法を行う必要がある。これらの抗体は、スクリーニング用検査試薬としての感度、特異度、正確度の基準を満たすことが実験データで示されている。ただし、個々の抗体間では、IHC 法のスコアの分布に異なる特徴がみられるとの報告もあり³⁾、自施設で使用する抗体の特徴に留意することは重要である。

補表 3-1 体外診断用医薬品として承認されている IHC 染色用キット

製品名	販売元	抗体種	クローン	認識部位
ダコ HercepTest II	アジレント	P		ICD
ヒストファイン HER2 キット (POLY)	ニチレイ	P		ICD
ヒストファイン HER2 キット (MONO)	ニチレイ	MMo	SV2-61 γ	ECD
Bond ポリマーシステム HER2 テスト	ライカ	MMo	CB11	ICD
ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)	ロシュ	MRb	4B5	ICD

P: polyclonal, MMo: monoclonal mouse, MRb: monoclonal rabbit, ICD: intracytoplasmic domain, ECD: extracellular domain

一方、T-DXd 投与対象としての HER2 低発現をみる IHC 検査に使用可能な体外診断薬は

ベンタナ 4B5（グローバルプロトコル）のみである。グローバルプロトコルは染色機器・条件が厳密に規定されているので確認が必要である（補表 3-2）。他の HER2 用体外診断用医薬品は、HER2 過剰発現乳癌に対する T-DXd の適応決定には用いることができるが、HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の適応決定には用いることができない（補表 3-3）。

補表 3-2 グローバルプロトコルによるベンタナ ultraView パスウェーHER2（4B5）の IHC 染色条件

染色工程/染色装置	ベンチマーク ULTRA/ULTRA PLUS	ベンチマーク XT/GX
Baking	None	None
Deparaffinization	Selected	Selected
Cell Conditioning	ULTRA CC1 mild	CC1 mild
Enzyme	None required	None required
Antibody	36°C, 12 min	37°C, 16 min
ultraWash	Selected	Selected
Counterstain	Hematoxylin II, 4 min	Hematoxylin II, 4 min
Post Counterstain	Bluing, 4min	Bluing, 4min

補表 3-3 HER2 検査（過剰発現）、低発現検査、超低発現検査に関する試薬、病理標本作製時期と保険償還の有無

試薬	診断目的 (乳癌 HER2)	病理標本作製時期				
		2023 年 3 月 26 日以前	2023 年 3 月 27 日～4 月 30 日	2023 年 5 月 1 日～2025 年 8 月 24 日	2025 年 8 月 25～31 日	2025 年 9 月 1 日以降
ベンタナ ultraView パスウェー HER2(4B5) 以外	過剰発現	○				
	低発現, 超低発現	×	×	×		
	超低発現	×	×	×	○ 評価療養制度	○
ベンタナ ultraView パスウェー HER2(4B5)	過剰発現	○				
	低発現	×	○ 評価療養制度 や企業提供プ ログラム)	○		
	超低発現	×	×	×	○ 評価療養制度	○

ベンタナ ultraView パスウェーHER2（4B5）は 2023 年 5 月 1 日に T-DXd 投与対象患者選択のための HER2 低発現乳癌、2025 年 9 月 1 日には HER2 超低発現乳癌のコンパニオン診断薬としてそれぞれ保険収載された。

○は左記の試薬で診断可能、×はベンタナ 4B5 での再検査が必要。

【HER2 低発現に関して】

HER2 低発現乳癌への T-DXd 保険下投与には、2023 年（令和 5 年）5 月 1 日以後のコンパニオン診断薬ベンタナ ultraView パスウェーHER2（4B5）（以下、ベンタナ 4B5）によるグローバルプロトコル（補表 3-2）の下での検査結果が必要である。保険診療下で T-DXd 投与対象 HER2 低発現乳癌患者を選択する際に注意すべき点を以下に記す。

- a. ベンタナ 4B5 以外の HER2 用体外診断用医薬品で実施された染色標本についての結果は、HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の適応決定には用いることができない。HER2 検査結果が陰性（IHC 0, IHC 1+, および IHC 2+かつ ISH 陰性）で T-DXd 投与を考慮する場合、ベンタナ 4B5 での再検査が必要となる。
- b. 2023 年 4 月 30 日以前に行われたベンタナ 4B5 の染色結果や染色標本の再評価結果は、HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の適応決定には用いることができない。HER2 検査結果が陰性（IHC 0, IHC 1+, および IHC 2+かつ ISH 陰性）で T-DXd 投与を考慮する場合、ベンタナ 4B5 での再検査が必要となる。
ただし 2023 年（令和 5 年）3 月 27 日から 4 月 30 日の間に、評価療養制度や企業提供プログラム等を用いて行ったベンタナ 4B5 検査の結果については「補遺 1：HER2 検査の保険算定」を参照のこと。
- c. 2023 年（令和 5 年）5 月 1 日以降に行われたベンタナ 4B5 の結果や染色標本の再評価結果は、HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の適応決定に用いることができる。

【HER2 超低発現の評価に関して】

※HER2 超低発現検査については一部繰り返しになるが、以下のとおりである⁴⁾。

- a. ベンタナ 4B5 以外の HER2 用体外診断用医薬品で実施された染色標本についての結果は、HER2 超低発現乳癌に対する T-DXd の適応決定には用いることができない。HER2 検査結果が陰性（IHC 0, IHC 1+, および IHC 2+かつ ISH 陰性）で、HER2 低発現・HER2 超低発現を含む T-DXd 投与適応を考慮する場合、あるいは過去に HER2 検査結果が IHC0 で、HER2 超低発現乳癌に対する T-DXd 適応を考慮する場合は、ベンタナ 4B5 での再検査が必要となる。
- b. 2025 年（令和 7 年）8 月 31 日以前に行われたベンタナ 4B5 の染色結果や染色標本の再評価結果は、HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の適応決定には用いることができない。過去に HER2 検査結果が陰性（IHC 0, IHC 1+, および IHC 2+かつ ISH 陰性）で、HER2 低発現・HER2 超低発現を含む T-DXd 投与適応を考慮する場合、あるいは過去に HER2 検査結果が IHC 0 で、HER2 超低発現乳癌に対する T-DXd 適応を考慮する場合は、ベンタナ 4B5 での再検査が必要となる。ただし 2025 年（令和 7 年）8 月 24 日から 8 月 31 日の間に、評価療養制度を用いて行ったベンタナ 4B5 検査の結果については「補遺 1：HER2 検査の保険算定」を参照のこと。

- c. 2025 年（令和 7 年）9 月 1 日以降に行われたベンタナ 4B5 の結果や染色標本の再評価結果は、HER2 低発現・HER2 超低発現を含む乳癌に対する T-DXd の適応決定に用いることができる。

参考文献

- 1) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20): 2105-22.
- 2) 日本病理学会: 乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン 第 2 版. 金原出版. 2021 年.
- 3) 淵之上史, 増田しのぶ. 乳癌におけるコンパニオン診断. 病理と臨床. 2012; 30: 1321-7.
- 4) 日本病理学会ホームページ
<https://www.pathology.or.jp/news/members/iryougyoumu/20250912.html> (2025 年 9 月閲覧)

Q&A 2-2

Q

ISH 法に推奨される試薬はどのようなものがあるか？

A

DNA レベルの増幅をみる方法として ISH 法(FISH, DISH, CISH)がある。体外診断用医薬品として認可されたキットを用い、推奨されたプロトコルに則り検査を行う。

《解説》

HER2 検査に用いられる ISH 法には、FISH 法、DISH 法、CISH 法があり、いずれも DNA における *HER2* 増幅を検出する¹⁻⁵⁾。3 社 4 種類のキットが承認されており、3 つはデュアルプローブ、1 つはシングルプローブのキットである（補表 3-4）。

FISH 法が *HER2* 遺伝子を蛍光シグナルとして検出するのに対し、DISH 法は銀粒子と色素産生物質（ジゴキシゲニン）の両方を用い、明視野下で腫瘍組織の *HER2* 遺伝子を黒色、第 17 染色体セントロメアを赤色のシグナルとして検出する方法である。DISH 法には、ペンタナインフォーム Dual ISH *HER2* キット（ロシュ・ダイアグノスティックス）がある。FISH 法、DISH 法共に、*HER2* 遺伝子と第 17 染色体のセントロメア（CEP17 あるいは CEN17）を検出し、FISH 法と同様の方法で遺伝子増幅を判定する。CISH 法は色素産生物質によって検出する *HER2* のみのシングルプローブであり、ヒストラ *HER2* CISH キット（常光）がある。

補表 3-4 体外診断用医薬品として承認されている ISH 検査キット。

標的	方法	キット / 抗体 / 試薬	製造販売元	プローブ	検査対象
DNA	FISH	パスビジョン <i>HER2</i> -2 DNA プローブキット	アボット	デュアルプローブ使用 (<i>HER2</i> , CEP17)	癌組織
DNA	FISH	ヒストラ <i>HER2</i> FISH キット	常光	デュアルプローブ使用 (<i>HER2</i> , Ch-17)	癌組織
DNA	DISH	ペンタナ DISH <i>HER2</i> キット	ロシュ	デュアルプローブ使用 (<i>HER2</i> , CEN17)	癌組織
DNA	CISH	ヒストラ <i>HER2</i> CISH キット	常光	シングルプローブ使用 (<i>HER2</i>)	癌組織

CISH 法、DISH 法はいずれも従来法である FISH 法と良好な相関性が得られている。また、これらの方法は、光学顕微鏡下で観察でき、*HER2* 増幅状況と腫瘍組織の形態学的特徴の同時観察を実現している。また標本の長期保存も可能である利点がある。

なお、技術的には *HER2* 過剰発現と *HER2* 増幅（*HER2* 遺伝子コピー数と *HER2*/CEN17 比）を明視野下に同一切片で観察できるような“gene-protein assay”も開発されているが、実地診療への応用はされていない⁶⁾。

参考文献

- 1) 日本病理学会: 乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン 第 2 版. 金原出版. 2021 年.
- 2) Moelans CB, de Weger RA, Van der Wall E, et al. Current technologies for HER2 testing in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 80(3): 380-92.
- 3) Brüggmann A, Lelkaitis G, Nielsen S, et al. Testing HER2 in breast cancer: a comparative study on BRISH, FISH, and IHC. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011; 19(3): 203-11.
- 4) Wixom CR, Albers EA, Weidner N. Her2 amplification: correlation of chromogenic *in situ* hybridization with immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2004; 12(3): 248-51.
- 5) Horii R, Matsuura M, Iwase T, et al. Comparison of dual-color *in-situ* hybridization and fluorescence *in-situ* hybridization in HER2 gene amplification in breast cancer. *Breast Cancer*. 2014; 21(5): 598-604.
- 6) Nitta H, Kelly BD, Padilla M, et al. A gene-protein assay for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2): brightfield tricolor visualization of HER2 protein, the HER2 gene, and chromosome 17 centromere (CEN17) on formalin-fixed, paraffin-embedded breast cancer tissue sections. *Diagn Pathol*. 2012; 7: 60.

3)Post-analytical

Q&A 3-1

Q

報告書に記載すべき内容にはどのようなものがあるか？

A

IHC 法では染色スコア(0, 1+, 2+, 3+), FISH 法(Dual probe 法)ないし DISH 法では *HER2*/CEP17 比(あるいは *HER2*/CEN17 比)および 1 癌細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数を記載する。

《解説》

HER2 検査では、IHC 法によって HER2 タンパクの過剰発現の有無を、ISH 法によって *HER2* 遺伝子の増幅の有無を評価する。IHC 法では、ASCO/CAP 2018/2023 に準拠して IHC 0, 1+, 2+, 3+ のいずれかのスコアを記載する。このスコアにより、染色の強度やパターン、10%を超える浸潤癌細胞における最も強い染色パターンを有する細胞の割合(%)が反映される^{*}。また、用いた一抗抗体や染色システムなどの方法論的な情報も提供されるべきである¹⁻³⁾。ISH 法では、計測可能な 20 細胞における *HER2* シグナル数、CEP17 シグナル数を計測し報告書に記載する。*HER2*/CEP17 比(あるいは *HER2*/CEN17 比)および癌細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数を算定し記載する(2.4.4 参照)。ASCO/CAP ガイドライン 2018/2023 では *HER2*/CEP17 比(あるいは *HER2*/CEN17 比)および 1 癌細胞あたりの *HER2* 遺伝子平均コピー数の組み合わせによって 5 グループに分け、必要に応じて IHC 法再検、あるいは ISH 法再計測を行うため、適宜その内容を記載する。その他、2013 年以降の ASCO/CAP ガイドラインには検体採取の日時、病理診断名、IHC 法に関しては試薬や染色システム、ISH 法に関しては ISH キットの種類、観察者数、計測細胞個数、異倍数体やシグナルの腫瘍内不均一性についても記載しておくべきと書かれている⁴⁾。

※現在、初回手術例の日常診療では推奨されていないが、IHC スコア 0 を有する乳癌検体において IHC 染色性が見られる細胞の割合(0%か、あるいは>0%かつ 10%以下か)を記載しておくことは将来的に意義があるかもしれない。

参考文献

- 1) Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists guideline update. J Clin Oncol. 2023; 41(22): 3867-72.
- 2) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20): 2105-22.

- 3) Wolff AC, Hammond MEH, 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(31): 3997-4013.
- 4) Ivanova M, Maria Porta F, D'Ercole M, et al. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. Virchows Arch. 2024; 484(1): 3-14.

DRAFT

Q&A 3-2

Q

HER2 過剰発現について、組織型から予測される HER2 検査結果と実際の結果との間に乖離が生じた場合、再検を行う必要があるか？

A

ASCO/CAP ガイドライン 2018 では、組織型によって予想される HER2 検査結果と実際の結果が異なる場合、HER2 の再検を考慮するよう推奨している。病理医あるいは臨床医が、組織型と HER2 判定結果との間に乖離があると判断した場合は、HER2 の再検を考慮してもよい。

＜解説＞

ASCO/CAP ガイドライン 2013 では、組織型によって予想される HER2 検査結果と実際の結果が異なる場合、HER2 の再検を考慮するよう推奨した¹⁾。ASCO/CAP ガイドライン 2018, 2023 でも、基本的に同様の対処を求めている²⁾。HER2 過剰発現、増幅の陽性頻度は、組織型やグレードによって異なり³⁾、特に組織学的グレード 3 の浸潤性乳管癌で陽性頻度が高いことが知られている⁴⁾。

再検を考慮する実例として、組織学的グレード 1 のホルモン受容体陽性浸潤性乳管癌、ホルモン受容体陽性浸潤性小葉癌、管状癌、粘液癌、浸潤性篩状癌、腺様嚢胞癌などが HER2 陽性だった場合を挙げている^{1,2)}。これらの組織型では通常、HER2 陰性であるためである³⁾ (第 2 章 表 2-3 参照)。一方、組織グレード 3 の腫瘍が初回の針生検で HER2 陰性であった場合、2013 年版では切除標本での再検を推奨していたが、2018 年版では再検を考慮してもよい、と推奨度が弱められた。

現状では、病理医あるいは臨床医が、組織型と HER2 判定結果との間に明らかな乖離があると判断した場合にのみ、HER2 の再検を考慮してもよい。

参考文献

- 1) Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. 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(31):3997-4013.
- 2) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20): 2105-22.
- 3) Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? Nat Rev Clin Oncol. 2009; 6(12): 718-30.
- 4) Tsuda H. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 (HER-2/neu) gene amplification in human breast cancer. Breast Cancer. 2001; 8(1): 38-44.

Q&A 3-3

Q

HER2 陽性乳癌の中で、抗 HER2 療法や化学療法に対する反応性の違いはあるか？

A

HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 療法は、HER2 陽性乳癌患者にとって再発率、死亡率ともに 1/3 の減少を達成する効果を生んだ。しかしながら HER2 陽性乳癌においても同一の抗 HER2 療法に対する反応性は異なり、治療反応性予測因子として IHC 3+、HER2 増幅の程度が高い、HER2 遺伝子コピー数が多い、ER 陰性、Grade 3 などの因子が挙げられている。一方、IHC 2+/ISH 陽性は治療抵抗性予測因子かつ予後不良因子であることが示された。

《解説》

EBCCTG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group) による HER2 陽性早期乳癌に対する化学療法+トラスツズマブ群と、同一の化学療法のための対照群とのランダム化臨床試験に登録された患者 13,864 名を対象とした患者予後に関連するメタアナリシスにおいて (平均治療期間 14.4 カ月、中央経過観察期間 10.7 年)、化学療法+トラスツズマブ群の乳癌患者の対照群に対する再発リスク比は 0.66 (95% CI : 0.62-0.71, $P < 0.0001$)、乳癌死亡リスク比は 0.67 (95% CI : 0.61-0.73, $P < 0.0001$) であり、10 年再発リスクは 9.0% 低下、乳癌死亡リスクも 6.4% 低下した。全死亡率は 6.5% 低下し、無再発患者の死亡の増加はなかった。この報告では、リスクが高い腫瘍ほど (例えば病期が進行するほど)、再発率減少効果が顕著であった。また ER の陽性陰性に関わらず再発、死亡のリスクはいずれも低下していた。ただし、ER 陽性かつ PgR 陽性群ではややリスク低下の程度が少なく、グレード 1 の群や HER2/CEP17 比が低い例は両群間で有意な差が見られなかった¹⁾。

しかしながら、いくつかの研究で、HER2 陽性乳癌患者の間でも同一の抗 HER2 療法に対する治療反応性や予後に差が見られることが示されている。抗 HER2 療法に対する病理学的完全奏効 (pCR) 割合と関連する因子として、IHC 3+、HER2 増幅の程度が高い群や HER2 遺伝子コピー数の多い群、ER 陰性、Grade 3 などが見いだされている^{2,3)}。逆に、非 pCR 割合と関連する因子として IHC 2+/ISH 陽性の群、HER2 増幅の程度が低い群、HER2 遺伝子コピー数の少ない群、ER 陽性、Grade 1 ないし Grade 2 などが挙げられている^{2,3)}。

Hurvitz らは病期 II ~ III の HER2 陽性乳癌の術前全身療法としての T-DM1+ペルツズマブ (T-DM1+P) 群とドセタキセル、カルボプラチン、トラスツズマブ+ペルツズマブ (TCH+P) 群の有効性、安全性を比較した第 3 相試験において、IHC 法による HER2 過剰発現の程度、ISH 法での HER2 のコピー数等と治療反応性の関連を局所増悪例 15 例と非増悪例 198 例の間で比較検討した。IHC スコア (2+ と 3+)、平均 HER2 コピー数 (5.9 以下と 6.0 以上)、HER2/CEP17 比 (3.9 以下と 4.0 以上) について比べたところ、スコア 2+、HER2 コピー数 5.9 以下、HER2/CEP17 比 3.9 以下の割合は、局所増悪例では各々 66.7%、26.7%、73.3% を占めていたが、非増悪例では各々 8.7%、4.3%、21.2% を占めるにとどまった⁴⁾。

Perez らは未治療の HER2 陽性進行乳癌を対象に T-DM1+P, T-DM1+プラセボ, T-DM1+タキサン (対照群) の 3 群の有効性と安全性を検討した MARIANNE 試験への登録患者において癌組織の HER2 過剰発現の程度と患者の無増悪生存期間 (PFS) との関連を示した。PFS 中央値は T-DM1+プラセボ投与群にて IHC 3+ 群で 14.6 か月 (n = 215), IHC 2+ 群で 7.3 か月 (n = 20) であり, また T-DM1+P 投与群の PFS 中央値は IHC 3+ 群で 16.7 か月 (n = 195), IHC 2+ 群で 8.3 か月 (n = 20) であった⁵⁾。

Atallah らの 7,390 名の患者コホートを対象とした検討でも, IHC 2+/ISH 陽性の群は IHC 3+ の群と比較して pCR 割合が低く, 全生存期間がより短いことが確認された。また IHC 2+/ISH 陽性の群は, *HER2* 遺伝子のコピー数に関わらず, 抗 HER2 療法に対する反応性は限られており, 特に ER 陽性の例でその傾向が強くみられた。HER2 陽性乳癌の抗 HER2 療法に対する反応性が異なる分子メカニズムに関して検討を行ったところ, 遺伝子発現プロファイルにて IHC 3+ の群は HER2 oncogenic シグナル経路が活性化されており, 一方 IHC 2+/ISH 陽性の群は HER2-enriched subtype に含まれる率が低く, トラスツズマブ抵抗性や ER シグナル伝達経路の遺伝子に富むことがわかった⁶⁾。

遺伝子発現プロファイル (PAM50 など) による内因性サブタイプ分類を実施した HER2 陽性患者を対象とした検討では, HER2-enriched サブタイプが他のサブタイプよりも有意に pCR 割合が高かったことが示され, 内因性サブタイプが抗 HER2 療法に対する反応性と関連することも示されている⁷⁾。

従来, HER2 陽性早期乳癌患者の最も強力な予後良好因子は pCR であったが, 遺伝子発現レベルの変化も治療効果予測や予後予測に独立した有用性を示す可能性がある。近年, HER2 陽性早期乳癌に対する抗 HER2 療法の効果や患者予後を予測するツールである HER2DX が開発され, HER2DX によるリスクスコアが pCR や腫瘍径と共に独立した予後因子であることが実証されつつあり, HER2 陽性早期乳癌の一層の治療個別化のための研究や日常診療への応用が期待される^{8,9)}。

参考文献

- 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8): 1139-50.
- 2) Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012; 48(18): 3342-54.
- 3) Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(6): 751-60.
- 4) Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and

chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 115-26.

- 5) Perez EA, de Haas SL, Eiermann W, et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in MARIANNE, a phase III study of trastuzumab emtansine ± pertuzumab versus trastuzumab plus taxane in HER2-positive advanced breast cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 517.
- 6) Atallah NM, Alsaleem M, Toss MS, et al. Differential response of HER2-positive breast cancer to anti-HER2 therapy based on HER2 protein expression level. *Br J Cancer.* 2023; 129(10): 1692-705.
- 7) Schettini F, Pascual T, Conte B, et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2020; 84: 101965.
- 8) Prat A, Guarneri V, Pascual T, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *EBioMedicine.* 2022; 75: 103801.
- 9) Villacampa G, Pascual T, Tarantino P, et al. HER2DX and survival outcomes in early-stage HER2-positive breast cancer: an individual patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2025; 26(8): 1100-12.

Q&A 3-4

Q

HER2 低発現(1+)と HER2 0 の鑑別の留意点は何か？

A

T-DXd の適応決定を評価する際には HER2 低発現, 特に HER2 スコア 1+と HER2 0 との判別を厳密に行うことが重要である。さらに HER2 0 の中でも超低発現(ultralow)と無発現(null)の判別も必要となる。判別の際には, 対物レンズの選択, 陽性細胞面積率, 細胞膜染色であること, 細胞膜染色が全周性か否かに留意して評価を行う。

《解説》

HER2 低発現および超低発現を適切に評価するためには, まず, ガイドラインに沿った厳密な診断を行うことが重要である。HER2 IHC の評価対象は浸潤癌細胞の細胞膜である。HER2 発現が浸潤癌巣と非浸潤癌巣で異なる乳癌をときどき経験する。そのような症例では, HER2 を非浸潤癌巣で評価しないよう注意が必要である。また, 癌細胞の細胞質に染まりがみられることがあるが, 評価対象は細胞質でなく細胞膜である。

従来, HER2 陰性である IHC 0, 1+及び 2+かつ ISH 陰性の群の間の区別は, IHC 染色ではさほど厳密に評価されてきたとは言えなかった。しかしながら HER2 低発現のコンパニオン診断においては, IHC 0 と 1+の評価を厳密に行うことが重要である。HER2 IHC 1+と 0 を鑑別する際に迷う主な点は, 「染色像がみられない」と「かすかな／かろうじて認識できる不完全な膜染色」の区別と, 「かすかな／かろうじて認識できる不完全な膜染色」が 10%を超えるかどうかの判断である。HER2 0 のうち無発現は全く膜染色性がなく, 丁寧に観察すればさほど間違えることなく判定できるが, HER2 0 の超低発現においては, 膜染色性が「かすかな／かろうじて認識できる不完全」である点は HER2 1+と同じなので, その染色領域が腫瘍全体の 10%以下か 10%超かの判断について診断者の間で意見が異なることが多いと思われる。また, IHC 1+と 2+を鑑別する際には「かすかな／かろうじて認識できる不完全な膜染色」と「弱／中等度の全周性膜染色」の区別の際に, 膜染色性の強さと全周性の染色か不完全な染色かの判断で迷う。

Scheel らは, IHC スコアの染色性を以下のように定義している¹⁾。すなわち, スコア 0 (無発現)の「染色像がみられない」は, 対物レンズ 20 倍で認識できない染まりであり, 40 倍でのみ認識できる染まりもこれに含まれる。スコア 0 の超低発現とスコア 1+の「かすかな／かろうじて認識できる不完全な膜染色」は, 対物 4 倍・10 倍ではほとんど認識できず, 20 倍ではじめて認識できる程度の染まりであり, 40 倍で確認される。「弱から中等度の全周性膜染色」は 4 倍で認識できる染まりで, 対物 10 倍・20 倍で確認される。このように顕微鏡の拡大倍率を意識しながら診断することで, HER2 低発現診断の再現性向上が期待される。(第 2 章 表 2-6 参照)

IHC 0 と 1+はいずれも染色強度が弱く, 不均一であることが多い。Fernandez らは IHC

法のカテゴリーの中で IHC 2+, 3+に比較して, 0, 1+で観察者間の診断一致率が低いことを報告している²⁾。特に, 「かすかな／かろうじて認識できる不完全な膜染色」が10%を超えるか超えないかの境界にある症例については, 0 (超低発現) か 1+かの評価に苦慮することが多い。このような場合は腫瘍全体をまず弱拡大で観察した上で, 20 倍の対物レンズで確認できる染色の面積を大まかに把握し, 40 倍の対物レンズで確認していくのがよいと思われる。

また文言の上で, 理解が難しいのは, IHC 0 (超低発現) や 1+で用いられる「かすかな／かろうじて認識できる不完全な膜染色」と IHC 2+で用いられる「弱／中等度の全周性の膜染色」についてである。日々の日常診療で「弱／中等度の不完全な膜染色」, 「かすかな／かろうじて認識できる全周性の膜染色」を示す乳癌もみられ得る。このような例の扱いについては, 膜染色が全周性か否かに焦点を当てて判断する。DESTINY-Breast06 試験では, 弱／中等度の不完全な膜染色は IHC 1+あるいは超低発現に分類された。ESMO のガイドラインでも, IHC 超低発現の染色パターンの説明表に「Any staining of the membrane in >0 and 10% of the cancer cells」と記載されている³⁾。不完全な膜染色と全周性の膜染色との区別は 40 倍対物レンズを用いて観察するが, それでも判断が難しい場合がある。本当に全周性かどうか疑わしい場合は ISH を実施する。

参考文献

- 1) Scheel AH, Penault-Llorca F, Hanna W, et al. Physical basis of the 'magnification rule' for standardized immunohistochemical scoring of HER2 in breast and gastric cancer. *Diagn Pathol.* 2018; 13(1): 19.
- 2) Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, et al. Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue. *JAMA Oncol.* 2022; 8(4): 1-4.
- 3) Shami R, Salgado R, Bardia A, et al. Analytical and clinical validation of PATHWAY HER2 (4B5) assay for assessment of HER2-low/HER2-ultralow status and eligibility for trastuzumab deruxtecan in DESTINY-Breast06. *ESMO Open.* 2025; 10(6): 105310.

Q&A 3-5

Q

HER2 低発現の病理医間での診断一致率はどのくらいか？

A

HER2 低発現の病理医間での診断一致率は様々な研究報告があり、一致率を比較するコホートや基準の違いがあっても一概には言えないが、26%～81.3%と幅広い。これらの差は、観察者があらかじめ研究者の意図を知ったうえで評価したか否かによって大きく異なることも示されている。IHC 0 を無発現と超低発現に分けた場合、観察者間の一致率はさらに低下する。決して高くない一致率の改善については、HER2 IHC 自体がそもそも低発現、超低発現の評価を行うための検査ではないことから、IHC での改善に否定的な考察と、トレーニングによって改善可能という肯定的な考察が見られる。

《解説》

HER2 検査に関する ASCO/CAP ガイドライン 2018/2023 のアルゴリズムによる判定が HER2 低発現検査に対しても十分な再現性を有するかどうかを検証するため、いくつかの検討がなされている。Fernandez らは CAP のサーベイに用いられた IHC 0 と IHC 1+の過去の乳癌 170 例につき 18 名の病理医の間で一致率を見たところ、26%にとどまったことを報告している¹⁾。この結果から、T-DXd が治療適応でない多くの患者に投与され得る可能性につながると結論付けられている。ただ、18 名の病理医は IHC 0 と 1+の鑑別の一致率評価が研究の主旨であることを知らされておらず、もし知らされていたらより丁寧に評価していたであろうという意見があったと limitation に記載されている。

Wu らは IHC スコア 0 と施設判定されていた 50 例の乳癌手術検体をベンタナ 4B5 で再染色し、36 名の病理医に ASCO/CAP ガイドライン 2018 の基準で評価をしてもらい、一致率を κ 解析で評価した。IHC 0, 1+, 2+の間で高い観察者間一致（90%以上の観察者のスコアが一致）が見られた例の割合は 32%, $\kappa = 0.344$ であった²⁾。元の施設診断（スコア 0）とコンセンサス評価との一致率は 72%であった。この検討でも全例が IHC 0 と施設診断されていたことは 36 名の病理医に知らされていなかった。

Baez-Navarro らは 105 例の HER2 非増幅乳癌を対象に病理医 16 名で評価を実施した³⁾。この際 HER2 陰性乳癌であることは病理医に知らされなかった。ASCO/CAP 2018/2023 による IHC 0, 1+, 2+, 3+の 4 カテゴリーの判定で全員が一致した腫瘍は 5 例（4.7%）のみ、87.5%の観察者間一致をコンセンサスとみなすと、30.4%（32/105）の腫瘍でコンセンサスが得られていた。次いで判定基準修正を行い、2007 年の ASCO/CAP ガイドラインに“超低発現”のカテゴリーを加えた修正基準（0：染色なし、超低発現：不完全な膜染色 $\leq 10\%$, 1+：不完全な膜染色 $> 10\%$, 2+：弱い～中等度の完全な膜染色 $> 10\%$, 3+：完全な強い膜染色 $> 10\%$ ）を用いて再度判定を行ったところ、超低発現と 1+と 2+を合わせた群と IHC 0（無発現）の群との判別に関し 100%, 85%の一致が各々 74.3%（78/105）, 80%（84/105）

の腫瘍で認められた。Baez-Navarro らは修正した ASCO/CAP2007 ガイドラインのアルゴリズムの方が現在のものより再現性が高いと結論付けている。そのうえで精度をより高めるためには、より再現性の高い IHC の定義設定、観察者のトレーニング、新たな検出法の開発などが必要と述べている。また、IHC 0 と 1+の間で非特異的染色と膜染色の区別の困難性、“かろうじて認められる barely perceptible”の用語の高度の主観性、腫瘍細胞 10%の評価の困難性を指摘し、研究方法についてもデジタルスライドを用いた診断に慣れていない病理医もいた点なども判定一致率上昇の障害となり得たかもしれないと考察している。

一方で、標準的なトレーニングが HER2 低発現の診断一致率を改善し得るという研究報告も見られる。Viale らは、研究参加病理医に対するウェブによるトレーニングを実施したのち、HER2 陰性 (IHC スコア 0, 1+, または ISH 陰性の 2+) を示す切除不能または転移性乳癌患者 789 名から得られた乳癌組織スライドのデジタル画像を対象に、これら病理医による HER2 低発現と HER2 IHC 0 のいずれかへの振り分けを実施したところ、過去の施設判定との一致率は 81.3%と高い値を示した ($\kappa = 0.583$)。過去の施設判定で IHC 0 とされていた検体の 30%以上がトレーニング終了後の各施設の病理医の判定で 1+と再評価された (施設染色にはベンタナ 4B5 だけでなく一部 HercepTest, Leica CB11 その他の抗体による染色も入っている)。この研究では HER2 低発現を選ぶという研究の主旨が観察者に理解されていたことが、観察者間のより高い一致率に寄与した可能性が考えられる⁴⁾。Viale らはこれらの結果から、適切な HER2 低発現乳癌の診断のためには、過去に IHC 0 とされた標本の再評価と病理医の HER2 低発現に関するトレーニングとが有用であると結論付けている。Rüschoff らも、講義、啓蒙的な病理画像セッション、および症例に関するディスカッションからなる 4 時間のトレーニングプログラムを完了した病理医の間で、HER2 スコア 0 と HER2 低発現の間の識別能が改善したと述べている⁵⁾。

IHC スコア 0 と 1+の不一致だけでなく、スコア 0 の無発現と超低発現の診断に関しても少ないながら検討がなされている。Wu S らの検討では、さらに IHC 0 を無発現、超低発現、1+の 3 段階の間で、病理間の高い一致 (>90%) が得られた例は 4%のみ ($\kappa = 0.230$)、無発現と非無発現の 2 カテゴリーの間の高い一致も 18%にとどまった²⁾。病理医 36 名の間のコンセンサスは過去の施設判定と 72%で一致したが、HER2 0 を無発現と超低発現に分けて評価した場合その一致率は 54%に低下した。考察では無発現と超低発現の鑑別困難の理由がいくつか挙げられている。1 つ目は、超低発現での“かすかな／かろうじて認識できる”膜染色は対物 40 倍で初めて明瞭に見えるのだが、病理医は染色性を弱拡大でスキャンしつつ強拡大でさらに確認するため、適切な強拡大視野を正確に選べずに HER2 超低発現が過小評価されている可能性である。2 つ目は、個人間の細胞質染色や非特異的染色および色の認識の違いが影響している可能性である。3 つ目に 10%のカットオフの設定が挙げられる。HER2 の低レベルの発現様式はしばしば複雑で不均一性を示し、10%という定量的陽性細胞割合の評価が難しいものと考えられる。これらの困難性の克服のためには、検出法の改善、AI 補助による定量的評価、大規模なデータセットを用いた HER2 超低発現の定義

の改良が必要と述べている。

Lv らは中国の 9 施設 270 検体のスライドを選び、指導的機関で新たにベンタナ 4B5 を用いた HER2 染色を行い、指導的機関と地域機関双方で独立に HER2 0, 無発現, 超低発現, 低発現, 陽性のカテゴリーに分けて観察者間の判定一致を調べた。HER2 0, 無発現, 超低発現, 低発現, 陽性の観察者間の一致率は各々 89.9%, 76.8%, 43.3%, 91.4%, 100%であった。地域機関で HER2 超低発現と診断された 30 検体のうち、指導的機関では 30%が HER2 無発現, 26.7%が HER2 低発現に分類されていた。これらの結果から Lv らは、超低発現の判定再現性は低く、トレーニングによる改善が必要と考察している⁶⁾。

参考文献

- 1) Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, et al. Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue. JAMA Oncol. 2022; 8(4): 1-4.
- 2) Wu S, Shang J, Li Z, et al. Interobserver consistency and diagnostic challenges in HER2-ultralow breast cancer: a multicenter study. ESMO Open. 2025; 10(2): 104127.
- 3) Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Nawawi D, et al. Interobserver variation in the assessment of immunohistochemistry expression levels in HER2-negative breast cancer: Can we improve the identification of low levels of HER2 expression by adjusting the criteria? An international interobserver study. Mod Pathol. 2023; 36(1): 100009.
- 4) Viale G, Basik M, Niikura N, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. ESMO Open. 2023; 8(4): 101615.
- 5) Rüschoff J, Penner A, Ellis IO, et al. Global Study on the Accuracy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Diagnosis in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2025; 149(5): 431-8.
- 6) Lv H, Yue J, Zhang Q, et al. Prevalence and concordance of HER2-low and HER2-ultralow status between historical and rescored results in a multicentre study of breast cancer patients in China. Breast Cancer Res. 2025; 27(1): 45.

Q&A 3-6

Q

HER2 低発現の抗体間での診断一致率はどのくらいか？

A

国際的に広く用いられている HercepTest(ポリクローナル)と PATHWAY 4B5 の間で HER2 過剰発現, 増幅の診断一致率が高いことや観察者間の判定一致率がほぼ同等であることが示されてきた。一方, HER2 低発現に関しては, IHC 1+の率が HercepTest で高い傾向を生じるが, いずれの抗体を用いても IHC 0 と IHC 1+の間の観察者間一致率は低いことが示されている。また, HercepTest の方がベンタナ 4B5 に比べて 1 段階高いスコアになる例が有意に多いことが報告されている。このように ASCO/CAP ガイドラインによる HER2 IHC のカテゴリーは HER2 低発現の判定に関しては観察者間の再現性, 抗体間の再現性共に十分とは言えないと考えられる。

《解説》

わが国ではベンタナ 4B5 のみが HER2 低発現のコンパニオン診断薬として認められているが, 国際的には HercepTest や CB11 も HER2 低発現の判定に用いられている。国内でも他の体外診断医薬品として承認された抗体のユーザー施設があり, これらの抗体はいずれも HER2 検査(過剰発現)では検査結果の再現性, HER2 増幅との相関性のいずれもが確認されている。これらの抗体間での検査結果の同等性を調べた研究がいくつか存在する¹⁻³⁾。

HER2 低発現に関しても, 4B5 と HercepTest の検査結果の一致の度合いを見た検討がいくつか見られる^{4,5)}。Lucas らは HercepTest (ポリクローナル) で IHC 2+であった 135 検体と陽性 (IHC 3+) であった 45 検体, 合計 180 検体を対象に, PATHWAY 4B5 による再染色と評価を実施し, FISH 法の結果とも対比させた。HER2 IHC, FISH の結果は ASCO/CAP ガイドライン 2013 に沿って評価され, HercepTest で IHC 2+であったうちの 100 検体 (74.1%) が 4B5 では IHC 0 あるいは 1+であり, 残り 34 検体のみが同じく IHC 2+, 残りの 1 検体は 3+であった。FISH 陽性率は HercepTest IHC 2+の 135 件では 17 検体 (12.6%) (未確定 18 件, 13.3%), 4B5 IHC 2+の 43 件では 17 件 (39.5%) (未確定 7 件, 16.3%) であった。4B5 では IHC 0 もしくは 1+の 87 検体の中で FISH が未確定とされた検体が 10 件, 陽性とされた検体が 3 件あったが, 前者 10 件は ASCO/CAP2018 のグループ 4 に, 後者 3 件は 1 件がグループ 3, 2 件がグループ 2 に分類され, いずれも“非典型的”な増幅であった。逆に HercepTest 3+とされた 45 検体中 2 件が FISH 陰性, 1 例が未確定であった。180 検体における各抗体の病理医 3 名間の一致は HercepTest で $\kappa = 0.838$ (95% CI, 0.754-0.921), 4B5 で $\kappa = 0.771$ (95% CI, 0.709-0.833) といずれも良好であった。HER2 陽性の診断に関し, 4B5 は HercepTest に比べ, 高い特異度を維持しつつ IHC 2+の割合を有意に減らすことで不要な再検を減らせると結論づけられた。この検討では HER2 陰性例は 0 と 1+に分けられていない³⁾。

現在の ASCO/CAP2018 および 2023 ガイドラインによる基準が、HER2 低発現の判定に関して、再現性を有するかどうかを検証する手法の一つとして、複数抗体間で同一の病理医が判定して同様の結果が得られるかどうかは重要と考えられる。Karakas らは 114 例の乳癌標本を HercepTest (ポリクローナル, Dako Autostainer Link 48 使用) と PATHWAY 4B5 両方の抗体で HER2 の IHC 染色を実施し、6 名の病理医が独立に ASCO/CAP 基準で評価を実施して、観察者間の評価一致度を κ 係数で評価した。観察者間の平均一致率は HercepTest が 74.3%, 4B5 が 65.1% ($P=0.002$), 2 抗体間の結果の一致は 57.8%であった。IHC スコア 0 と 1+の間の一致率は HercepTest で 78.1%, 4B5 では 72.2%, と中等度であったが、IHC スコア 2+と 3+の間の一致率は HercepTest で 91.9%, 4B5 では 81.3%, とほぼ完全であった。HER2 低発現については乳癌専門の病理医間では判定不一致は改善されたが、それでも観察者間の不一致率、特にスコア 0 と 1+の間の不一致率は高かった⁴⁾。

Rüschhoff らは、IHC スコア 0, 1+, 2+, 3+を含む乳癌 119 検体を対象に新しい HercepTest mAb pharmDx (Dako Omnis) (HercepTest (mAb)) (わが国では未承認) と PATHWAY 4B5 の両方で IHC を実施し 3 名の観察者でコンセンサス診断を付与し、抗体間の一致率を検討した。HER2 陰性 (0, 1+, 2+かつ ISH 陰性) と HER2 陽性 (3+, 2+かつ ISH 陽性) との区別については抗体間のコンセンサス診断は 98.2%の一致率であったが、4 つのカテゴリの間での抗体間の完全一致は 69.7% (83/119) にとどまった。抗体間不一致の見られた 36 検体では、1 検体を除いてすべてが HercepTest (mAb) による HER2 スコアが 4B5 によるスコアよりも高い値を示した。IHC 0 と 1+のコンセンサス診断の一致率に関しては、4B5 で IHC 0 であった 56 検体中 21 検体 (38%) が HercepTest (mAb) では IHC 1+または 2+と判断され、4B5 で IHC 1+であった 20 検体で HercepTest (mAb) で 8 検体、12 検体が各々 1+, 3+と判断され、IHC 0 となった検体はなかった。一方、HercepTest (mAb) で IHC 0 とされた 35 件は 4B5 でも IHC 0 であったが、IHC 1+とされた 25 件中 17 件 (68%) が 4B5 にて IHC 0 と判定され、4B5 にて 1+と判定されたのは 8 件 (32%) であった。観察者間の一致率は HercepTest (mAb) が 84%, 4B5 が 89.1%といずれも高値を示した⁵⁾。

このように HER2 陽性と陰性の間で抗体間の一致率は高く、再現性が確認されたが、IHC 0 と 1+の判断については抗体間の一致率は低かった。

参考文献

- 1) Powell WC, Hicks DG, Prescott N, et al. A new rabbit monoclonal antibody (4B5) for the immunohistochemical (IHC) determination of the HER2 status in breast cancer: comparison with CB11, fluorescence *in situ* hybridization (FISH), and interlaboratory reproducibility. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007; 15(1): 94-102.
- 2) Mayr D, Heim S, Werhan C, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of Her-2/neu oncoprotein overexpression in breast cancer: HercepTest (Dako) for manual testing and Her-2/neu Test 4B5 (Ventana) for Ventana BenchMark automatic staining system with correlation to results

of fluorescence *in situ* hybridization (FISH). Virchows Arch. 2009; 454(3): 241-8.

- 3) Karakas C, Tyburski H, Turner BM, et al. Interobserver and Interantibody Reproducibility of HER2 Immunohistochemical Scoring in an Enriched HER2-Low-Expressing Breast Cancer Cohort. Am J Clin Pathol. 2023; 159(5): 484-91.
- 4) Rüschoff J, Friedrich M, Nagelmeier I, Kirchner M, Andresen LM, Salomon K. et al. Comparison of HercepTest mAb pharmDx (Dako Omnis, GE001) with Ventana PATHWAY anti-HER2/neu (4B5) in breast cancer: correlation with HER2 amplification and HER2 low status. Virchow Arch. 2022; 481:685-94.
- 5) Lucas E, Jabbar SB, Molberg K, et al. Comparison of Dako HercepTest and Ventana PATHWAY Anti-HER2 (4B5) Tests and Their Correlation With Fluorescent *In Situ* Hybridization in Breast Carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2019; 27(6): 403-9.

Q&A 3-7

Q

HER2 低発現乳癌と HER2 0 乳癌の臨床病理学的特徴にはどのような違いがあるか？

A

HER2 低発現乳癌は浸潤性乳癌全体の 45～55%, HER2 0 乳癌は 30～40%を占める。HER2 低発現乳癌のホルモン受容体発現状況はさまざまで、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌における HER2 低発現乳癌の割合は 65.4%, ホルモン受容体陰性 HER2 陰性(トリプルネガティブ)乳癌においては 36.5%と報告されている。HER2 低発現乳癌は HER2 IHC 0 乳癌に比較して、有意にホルモン受容体陽性例が多く、組織学的グレードが低い例が多く、Basal-like 分子サブタイプが少ないが、ホルモン受容体発現状況で補正すると、両者の分子生物学的特徴や臨床病理学的所見に差異は少ないと報告されている。

《解説》

Tarantino らの単施設後ろ向き解析では全乳癌における割合は、HER2 低発現乳癌が 45～55%, HER2 0 が 30～40%, HER2 陽性乳癌が 15%, と報告されている¹⁾。また、Schettini らの HER2 陰性乳癌を対象とした検討では、HER2 低発現乳癌の割合は、ホルモン受容体陽性/HER2 陰性乳癌の 65.4% (IHC 1+が 43.8%, IHC 2+が 21.6%), トリプルネガティブ乳癌の 36.5% (IHC 1+が 26.8%, IHC 2+が 9.8%) であった²⁾。

Zhang らの単施設後ろ向きコホート研究では、HER2 低発現群 (n=87) と HER2 IHC 0 群 (n=164) の比較で、HER2 低発現群は組織グレード 1, 病期 II, ER 陽性, PgR 陽性, Ki-67 低値, luminal B 分子サブタイプの例がより高頻度、一方、組織グレード 3, ER 陰性, PgR 陰性, Basal-like type の例はより低頻度であった。乳管癌と小葉癌の比率に差はなかった³⁾。

一方、病期 I-III の HER2 陰性早期乳癌患者 5,235 名を対象とした Tarantino らの検討では、2,917 名 (55.7%) が HER2 低発現, 2,318 例 (44.3%) が HER2 IHC 0 で、ホルモン受容体の発現は HER2 低発現群で 90.6%, HER2 0 群で 81.8%と HER2 低発現群で有意に高頻度であり、ER 低陽性 (陽性細胞率 1-9%) の頻度は HER2 0 群でより高く、ER 高陽性 (陽性細胞率 >9%) の頻度は HER2 低発現群でより高かった⁴⁾。HER2 低発現群は HER2-0 群に比べて男性がより多く (1.2% vs. 0.4%, $P=0.001$), 閉経前女性患者がより多く (34.5% vs. 31.3%, $P=0.02$), 組織学的グレード 3 がより少なく (23.0% vs. 30.3%, $P<0.001$), 浸潤性小葉癌やその他の特殊型の頻度がより低く (11.3% vs. 14.6%, および 5.7% vs. 8.2%, $P<0.001$), 生殖細胞系列病的バリエーション保有者の頻度がより高かった (85.9% vs. 77.9%, $P=0.001$)。病期の分布に差はなかった⁴⁾。

このように HER2 低発現と HER2 0 の臨床病理学的パラメータの比較は検討毎で少しずつ結果に差があるが、ホルモン受容体陽性、低グレードとの若干の関連は共通している。ただしいずれも過去の登録データの解析であり、全部のデータがベンタナ 4B5 による IHC 染色

の結果であるとは限らず、またデータ取得時に HER2 1+と 0 を現在のように識別する必要がなかったことなどに留意が必要である。

参考文献

- 1) Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. J Clin Oncol. 2020; 38(17): 1951-62.
- 2) Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2021; 7(1): 1.
- 3) Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. Mod Pathol. 2022; 35(8): 1075-82.
- 4) Tarantino P, Jin Q, Tayob N, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer. JAMA Oncol. 2022; 8(8): 1177-83.

Q&A 3-8

Q

HER2 陰性乳癌において IHC レベルは予後や治療感受性に影響するか？

A

HER2 低発現乳癌患者と IHC 0 の乳癌患者との間に予後に差があるというエビデンスは不十分であり、ホルモン受容体で層別化したのちにも十分な予後の差がみられるとはいえない。また両者の術前化学療法に対する感受性については HER2 低発現患者の方が感受性が低いという報告もあるが、確定していない。化学療法薬に対する感受性や患者予後に関しては数万人単位のメタアナリシスでは有意差が出ている報告もあるが、相反する報告もあり一定の結論を見ていない。HER2 陰性乳癌において IHC 発現レベル(1+と2+/ISH 陰性)の違いが T-DXd 治療感受性に影響を与えるかどうかについても現時点では証拠はない。

《解説》

Peiffer らによる米国の National Cancer Database に登録された 2010～19 年に診断された浸潤性乳癌患者を対象とした HER2 低発現群と HER2 IHC 0 群との予後を比較した後ろ向きコホート研究では、ホルモン受容体陰性の病期Ⅲと病期Ⅳの群で、HER2 低発現群の方が全生存 (OS) に関するリスクが有意に低かった (病期Ⅲで Wald 検定による調整オッズ比 [aOR] 0.92, 95% CI 0.89-0.96, $P < 0.001$; 病期Ⅳで aOR 0.91, 95% CI 0.87-0.96, $P < 0.001$)。これらの差は 5 年全生存率にして病期Ⅲで 2.0%, 病期Ⅳで 0.4% の違いであった¹⁾。この研究に対しては「HER2 低発現と HER2 IHC 0 を区別するデザインで行われた研究ではない」というコメントが寄せられた。

早期乳癌患者を対象としたコホート研究に関するメタアナリシスの結果も、同様に HER2 低発現乳癌の方が HER2 0 乳癌と比較して予後が良好であることが示されている。Yang らの 78,984 名を対象とした検討では HER2 低発現患者の HER2 IHC 0 乳癌患者に対する無病生存 (DFS) / 無再発生存 (RFS), 全生存 (OS) に関するリスク比は各々 0.83 (95% CI : 0.75-0.91), 0.83 (95% CI : 0.75-0.90) であった。また、ホルモン受容体陽性乳癌についてのサブグループ解析でも HER2 低発現患者の IHC 0 乳癌患者に対する DFS/RFS, OS に関するリスク比は各々 0.9 (95% CI : 0.85-0.96), 0.87 (95% CI : 0.81-0.93) であった。トリプルネガティブ乳癌についてのサブグループ解析でも同様で、同リスク比は DFS/RFS 0.85 (95% CI : 0.74-0.95), OS 0.85 (95% CI : 0.71-0.98) であった²⁾。de Moraes らの 70,104 名を対象とした同様のメタアナリシスでも HER2 低発現患者の HER2 IHC 0 乳癌患者に対する DFS に関するリスク比は 0.8317 (95% CI : 0.7036-0.9832, $P = 0.031$), OS に関するリスク比は 0.806 (95% CI : 0.663-0.979, $P = 0.03$) であった³⁾。これらのメタアナリシスはいずれも数万人規模の患者を対象としているため、得られた差に臨床的意義があるかどうかは明らかでない。

HER2 陰性の早期乳癌に対する術前化学療法に対する pCR 割合についても HER2 低発現

と IHC 0 の両群間の比較がいくつか行われている。Peiffer らの検討では多変量解析にて HER2 低発現群は IHC 0 群に比べて pCR 割合がわずかに低いことを示した (aOR 0.89, 95% CI 0.86-0.92, $P<0.001$)¹⁾。

Tarantino らは術前薬物療法がおこなわれた I-III 期乳癌 675 例においては, pCR は IHC スコア 0 群で 26.8%, HER2 低発現群で 16.6%と有意に前者で高頻度であったものの, ホルモン受容体陽性, ホルモン受容体低陽性, ホルモン受容体強陽性, トリプルネガティブ乳癌の間に層別化を行うと有意差はなくなった。また DFS, 遠隔無病生存 (DDFS), OS に関して HER2 低発現と IHC 0 の間に有意差はなかった。これらの結果から, HER2 低発現乳癌を明確な生物学的サブタイプとは解釈できないと結論づけている⁴⁾。

Denkert らの臨床試験登録患者 2,310 名 (HER2 低発現 1,098 名うち 703 名がホルモン受容体陽性, HER2 IHC 0 1,212 名うち 445 名がホルモン受容体陽性) に関する検討では, 術前化学療法に対する pCR 割合は IHC 0 群で 39% (473/1212), HER2 低発現群で 29.2% (321/1098) と後者で有意に低かった ($P=0.0002$)。ホルモン受容体陽性患者のサブ解析も同様の結果で, IHC 0 群 23.6% (105/445), HER2 低発現群 17.5% (123/703) と差が見られた。一方ホルモン受容体陰性患者のサブ解析では IHC 0 群 50.1%, HER2 低発現群 48.0%と差がなかった。

予後については 3 年無病生存率が HER2 低発現群の 83.4% (95% CI 80.5-85.9) に対し, IHC 0 群は 76.1% (95% CI 72.9-79.0), 3 年全生存率が HER2 低発現群の 91.6% (95% CI 84.9-93.4) に対し, IHC 0 群は 84.3% (95% CI 80.7-87.3) であった。このような予後の差はホルモン受容体陰性群のサブ解析でも示されたが, ホルモン受容体陽性群のサブ解析では差が見られなかった。これらの結果から Denkert らは HER2 低発現乳癌は IHC 0 乳癌とは異なる生物学的特性を有する新たな乳癌のサブタイプであり得ると結論付けている⁵⁾。

また de Moraes らはシステマティックレビューにて HER2 低発現と IHC 0 の合計 67,839 名の術前化学療法を受けた早期乳癌患者を対象に HER2 発現状態と pCR 割合との関連を解析した。IHC 0 群の pCR 割合は HER2 低発現群よりも高かった (OR=0.84, 95% CI 0.78-0.90)。これらの患者をトリプルネガティブ群とホルモン受容体陽性群に層別して解析すると, 前者では OR=0.91 (95% CI 0.783-1.0), 後者では OR=0.75 (95% CI 0.70-0.81) でいずれの群でも IHC 0 群の pCR 割合がより高かった³⁾。一方, Baez-Navarro らのオランダ病理登録データ 11,988 名の術前化学療法を受けた乳癌患者を対象とした検討では, ホルモン受容体陽性例, 陰性例に関わらず, HER2 低発現群と HER2 0 群との間で pCR 割合も予後にも臨床的な意義のある差は見られなかった⁶⁾。

T-DXd に対する HER2 低発現乳癌患者の中で IHC 1+と IHC 2+の群の間での有効性も比較されている。標準治療に耐性となった HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした T-DXd の有効性, 安全性に関する phase 1 b 試験では全奏効率 (ORR) は IHC 1+で 35.7% (95% CI 18.6-55.9), IHC 2+/ISH 陰性で 38.5% (95% CI 20.2-59.4) であった⁷⁾。さらに化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした

DESTINY-Breast04 試験では T-DXd による無増悪生存期間 (PFS) 中央値は IHC1+群で 10.3 カ月, IHC 2+/ISH 陰性群で 10.1 カ月, と差はなく, いずれも医師選択治療群と比べて有意に延長が見られた。今のところ, 低発現の 1+群と 2+/ISH 陰性群との間で IHC スコアの差は T-DXd の効果に影響を与えてはいない⁸⁾。また内分泌療法歴があり化学療法歴がないホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現もしくは超低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした DESTINY-Breast06 の Phase III 試験では T-DXd 群の PFS 中央値は IHC1+群で 12.9 カ月 (95% CI 11.0-15.2), IHC 2+/ISH-群で 15.2 カ月 (95% CI 12.2-21.4) で差はなく, いずれも医師選択治療群の 8.2 カ月 (95% CI 7.1-9.8), 7.0 カ月 (95% CI 6.2-8.4) と比べて有意に延長が見られた。HER2-0 だが HER2 染色がかすかに観察されるいわゆる HER2 超低発現の転移性乳癌患者 76 名にも T-DXd が投与され, T-DXd 群の PFS 中央値は 13.2 カ月 (95% CI 9.8-17.3) で医師治療選択群 76 名の 8.3 カ月 (95% CI 5.8-15.2) と比べてより良好な傾向を示している (ハザード比 0.78, 95% CI 0.50-1.21)⁹⁾。

T-DXd は IHC 0 の患者でも抗腫瘍活性が観察されている。Phase II DAISY 試験では転移性乳癌患者の T-DXd に対する反応性を HER2 発現レベル間で比較した。HER2 発現レベル上昇に伴い, 治療反応性は上昇し, HER2 陽性乳癌で 70%, HER2 低発現で 37.5%であったが, HER2 IHC 0 乳癌患者の間でも 29.7%の反応性が見られた。この IHC 0 の患者群の中に HER2 超低発現例が含まれているものと考察されている¹⁰⁾。

このように HER2 低発現早期乳癌は複数の大規模症例の解析で, HER2 IHC 0 乳癌と比較して有意な化学療法に対する低感受性や予後の良好性が示されたが, これらの結果についてはホルモン受容体陽性, 陰性による生物学的特性への影響も無視できないと考えられ, IHC 0 乳癌との化学療法感受性や予後の差に臨床的意義があるかどうかは検証が必要と考えられる。また, これらの結果から HER2 低発現乳癌が独自のバイオロジーを有するサブタイプかどうかについても未確定である。むしろ, HER2 低発現の基準は DESTINY-Breast04 試験の明確な登録基準として設定されたものであり, 新たな, あるいは明確な生物学的特性を有するサブタイプを表すというよりは, T-DXd 投与適応決定のバイオマーカーとして位置づけられたものと考えられるべきかもしれない¹¹⁾。

参考文献

- 1) Peiffer DS, Zhao F, Chen N, et al. Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of ERBB2-Low Breast Cancer Among Patients in the National Cancer Database. JAMA Oncol. 2023; 9(4): 500-10.
- 2) Yang C, Zhang X, Chen Y, et al. Survival differences between HER2-0 and HER2-low-expressing breast cancer - A meta-analysis of early breast cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2023; 185: 103962.
- 3) de Moraes FCA, de Castro Ribeiro CHD, Pessôa FDDL, et al. Pathologic response rates in HER2-low versus HER2-zero early breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res. 2025; 27(1): 39.

- 4) Tarantino P, Jin Q, Tayob N, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer. *JAMA Oncol.* 2022; 8(8): 1177-83.
- 5) Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8): 1151-61.
- 6) Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Jager A, et al. HER2-low breast cancer and response to neoadjuvant chemotherapy: a population-based cohort study. *Pathology.* 2024; 56(3): 334-42.
- 7) Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1887-96.
- 8) Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387(1): 9-20.
- 9) Bardia A, Hu X, Dent R, et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024; 391(22): 2110-22.
- 10) Mosele F, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023; 29(8): 2110-20.
- 11) Ivanova M, Maria Porta F, D'Ercole M, et al. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Arch.* 2024; 484(1): 3-14.

4)その他

Q&A 4-1

Q

IHC 法における HER2 過剰発現の腫瘍内不均一性(heterogeneity:過剰発現を示す細胞群と示さない細胞群が互いに有意な割合で混在する)をどのように判断したらよいか？

A

強い全周性の細胞膜陽性染色の部分が、浸潤癌成分全体の 10%を超える場合、HER2 タンパクの発現様式が不均一でも IHC 3+となり、HER2 陽性と判断されるべきである。一方、そのような部分が浸潤癌成分全体の 10%以下の場合、IHC 2+となり、ISH 法の再検査が推奨される(ASCO/CAP ガイドライン 2018 ではアルゴリズム内から欄外の補足に記載が移された)。HER2 過剰発現陽性例における、過剰発現の腫瘍内不均一性は抗 HER2 療法への低感受性、不良な患者予後と関連することが示唆されている。

また原発巣と転移巣の間で HER2 過剰発現/増幅の状態は、5.2%(10~15%というデータもあり)の例で変化することが示されている。さらに転移巣の間でも HER2 発現状態が異なる場合がある。そのため Q&A1-1 で述べられたように可能ならば転移巣での HER2 検査を追加しその状態に従って抗 HER2 薬使用について検討することが望まれる。

《解説》

バイオマーカー発現の腫瘍内不均一性は空間的不均一性と時間的不均一性（原発巣と転移巣、治療前後の原発巣など）に分けられる。HER2 診断の際に問題となるのは一つの病変内での空間的不均一性で、これは、腫瘍細胞の分布状況によって、集塊型 (cluster type)、混在型 (mosaic type)、散在型 (scattered type) に分けられる¹⁾。HER2 陽性乳癌を対象とした複数の研究で、HER2 発現の空間的不均一性と薬物療法への抵抗性や予後不良との関連が示されている¹⁾。

Hurvitz らは病期 II～III の HER2 陽性乳癌の術前全身療法としての T-DM1+pertuzumab (T-DM1+P)群と docetaxel, carboplatin, trastuzumab plus P (TCH+P) 群の有効性、安全性を比較した第 3 相試験において、IHC 法による HER2 過剰発現の腫瘍内不均一性と治療反応性との関連を検討した。HER2 陽性 (2+/3+) の乳癌を完全な細胞膜染色性を有する細胞の合計により、focal (<30%), heterogeneous (30-79%), homogeneous (≥80%) の 3 群に分けた。局所増悪は 15 名でみられ、残りの 208 名では見られなかった。HER2 発現が focal あるいは heterogeneous であった例の割合は、局所増悪例の 80% (focal 46.7%, heterogeneous 33.3%) に及び、局所増悪のなかった例の 14.9% (focal 4.3%, heterogeneous 10.6%) と比較して高かった²⁾。

また、Perez らは未治療の HER2 陽性進行乳癌を対象に T-DM1+P、T-DM1+placebo、T-DM1+taxane (対照群) の 3 群の有効性と安全性を検討した MARIANNE 試験に登録され

た患者において癌組織の HER2 過剰発現の腫瘍内不均一性と予後の関連を調べ、患者の無増悪生存期間（PFS）は IHC 3+ 群の方が IHC 2+ 群よりも長いことを示した。1,004 名の HER2 IHC3+ 乳癌患者において HER2 過剰発現域は、28 名が focal, 118 名が heterogeneous, 808 名が homogeneous であった。IHC 2+ 群, IHC 3+ 群にて 2+, 3+ の染色領域を考慮すると、homogeneous 染色の群は focal/heterogeneous 染色の群よりも無増悪生存期間（PFS）中央値が延長していた。IHC 3+ については 3+ の強度の染色領域を考慮すると、focal の 41 名は T-DM1 群と T-DM1 + Taxane の群において他の発現パターンの群に比べて無増悪生存期間がより短かった³⁾。

HER2 低発現乳癌の不均一性に関する Zhang らの報告では、IHC 法で評価した HER2 タンパクの発現パターンは均一が約 6 割、不均一が約 4 割で、後者は集塊型約 8 割と混在型約 2 割に分けられた⁴⁾。HER2 低発現乳癌においては均一か否かの判断が難しく、現在のところ研究報告が少ない。HER2 低発現乳癌が不均一性を示した場合は、ASCO/CAP ガイドラインのアルゴリズムに沿って判断することが勧められる。不均一性の頻度、臨床的意義に関する更なる検討が望まれる。

参考文献

- 1) Marchio C, Annaratone L, Marques A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol.* 2021;72:123-35.
- 2) Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):115-126. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7.
- 3) Perez EA, de Haas SL, Eiermann W, Barrios CH, Toi M, Im YH, Conte PF, Martin M, Pienkowski T, Pivot XB, Burris HA 3rd, Stanzel S, Patre M, Ellis PA. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in MARIANNE, a phase III study of trastuzumab emtansine ± pertuzumab versus trastuzumab plus taxane in HER2-positive advanced breast cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):517. doi: 10.1186/s12885-019-5687-0.
- 4) Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod Pathol.* 2022;35(8):1075-82.

Q&A 4-2

Q

ISH法における *HER2*増幅の腫瘍内不均一性(heterogeneity:遺伝子増幅を示す細胞群と示さない細胞群が互いに有意な割合で混在する)をどのように判断したらよいか？

A

乳癌において *HER2* 発現や *HER2* 増幅状態に不均一性(heterogeneity)があることが知られている。不均一性とは単一腫瘍内あるいは原発巣と転移巣の間で遺伝学的、形質的(形態、免疫形質)、生物学的に異なる亜群が共存することを指す。乳癌の 40%以下の頻度で存在するといわれ IHC 3+の腫瘍では稀で、IHC 2+の腫瘍でより高頻度とされる。*HER2* 低発現状態でも顕著にみられるとの報告もある。*HER2* 遺伝子コピー数および *HER2*/CEP17 比において不均一性を有する乳癌は抗 *HER2* 療法に対する感受性が低く、予後がより不良とされている。

《解説》

2009年にASCO/CAPは2007年の乳癌 *HER2* ガイドラインの補遺として、*HER2* の遺伝学的不均一性を「*HER2* 増幅 (*HER2*/CEP17 比>2.2) を有する浸潤癌細胞が全部で>5~<50%存在するもの」と定義づけた¹⁾。2013年の改訂では *HER2* の腫瘍内不均一性を報告することが推奨され、*HER2* コピー数かつ/または *HER2*/CEP17 比が異なる2番目の腫瘍細胞集団が10%を超える場合は、これらの集団においても20個以上の細胞を別に計測し報告書に記載しなければならないとしている。2018年の乳癌 *HER2* ガイドラインではまれな *HER2* 発現パターンとして強い全周性の染色が10%未満で見られる例などが含まれている。これらの不均一性を有する乳癌を有する患者では、再発もしくは転移時の *HER2* 再検査がより受益につながると思われる²⁾。

Starczynski らの検討によると、heterogeneous な *HER2* 増幅は単純な型と複雑な型に分類される³⁾。単純な Heterogeneous amplification とは、増幅を示す癌細胞集団の領域と示さない癌細胞集団の領域が別々に存在し隣接している場合である。また、複雑な Heterogeneous amplification (Intermixed amplification) とは、増幅細胞と非増幅細胞が混在していて領域を分けられない場合である。いずれの型も *HER2* 増幅を有するクローンと有さないクローンの2つが存在すると解釈されている。ガイドラインには記載されていないが、Starczynski らは、単純な型では、両領域で計測した上で増幅として扱うとしている。また、複雑な型の場合は、3領域で合計60個を計測し平均値を算出して報告する、と述べている。Starczynski らの報告は2012年になされているものであり、ASCO/CAP ガイドライン2018に照らし合わせ、単純、複雑な場合にかかわらず、「腫瘍全体の10%を超える範囲で、*HER2* シグナル数の増加した細胞が連続性に存在する領域が2つ目の細胞集団として認められた場合は、最初の細胞集団の20個の細胞の計測に加え、別個に2つ目の細胞集団内の20個の計測を追加で行い、報告書に記載する」のが妥当と考えられる³⁾。単純な

型は集塊型 (clustered type)、複雑な型は混在型 (mosaic type) に合致する⁴⁾。

Yang らは 2009 年の ASCO/CAP ガイドラインの腫瘍内不均一性の基準に則り、後ろ向きに 617 検体の乳癌を対象に腫瘍内不均一性と HER2 IHC 法, *HER2* ISH 法, および他の臨床病理学的因子との関連を検討した。HER2 の遺伝学的不均一性は 15.2%で見られ, 低～中レベルの HER2 発現, 低レベルの *HER2* 増幅もしくは増幅の欠如との相関を示した。HER2 FISH グループ 4 (ASCO/CAP ガイドライン 2018) の 17 検体中 6 検体 (35.3%)が遺伝学的不均一性を示した。HER2 陽性で遺伝学的に均一な群に比べ HER2 不均一性群は有意にグレードが低く, 腫瘍径が小さく, ホルモン受容体発現陽性が多かった。HER2 の遺伝学的不均一性はかなりの例で HER2 検査未確定 (equivocal, HER2 IHC 2+や ISH グループ 4) の原因であり, 生物学的所見はむしろ HER2 陰性の腫瘍に類似していた。これらの結果から, Yang らは HER2 の遺伝学的不均一性を示す乳癌に対する HER2 標的療法が真に患者受益につながるかどうかを明らかにする必要があると述べている⁵⁾。

Filho らは腫瘍径 2 cm以上の原発性 HER2 陽性乳癌を有する患者 157 名を対象とした T-DM1 と pertuzumab 併用で化学療法なしの術前薬物療法の有効性をみた第 II 相試験において, 乳癌細胞の HER2 遺伝学的不均一性と治療効果との関連を検討した。不均一性の基準は FISH 法にて, 腫瘍の 3 か所の領域を選び, 各々約 50 個の腫瘍細胞のシグナルを計測し, *HER2* 増幅 (*HER2*/CEP17 比 \geq 2.0, または *HER2* 遺伝子コピー数 \geq 6) が計測細胞数の 5%を超えるが 50%未満, あるいは HER2 陰性の領域が 1 か所あるもの, と定義された。HER2 遺伝学的不均一性は 10%の患者に認められ, pCR と逆相関を示し, 不均一性陽性の例で pCR が得られた例は 1 例もなかったのに対し, 遺伝学的に均一な例では 55%に pCR が得られた。この関連性はエストロゲン受容体の状態で調整したのちも有意に保たれていた⁶⁾。

術前抗 HER2 療法が実施された HER2 陽性乳癌 64 検体を対象とした Hou らの後方視的検討では, 治療前の検体にて HER2 の遺伝学的不均一性は 30%に認められ, pCR 群および非 pCR 群における HER2 不均一性症例の割合は各々 13%, 56%であった ($P<0.001$)。遺伝学的不均一性は術前抗 HER2 療法に対する非 pCR の独立した予測因子であった⁴⁾。

Wilcock らは ASCO/CAP ガイドライン 2018 のアルゴリズムに基づき, FISH グループ 2～4 の 2,548 例の乳癌のなかで, IHC 2+となった 1,104 例 (43.3%) [グループ 2 の 41.8% (76/182), グループ 3 の 58.4% (94/161), グループ 4 の 42.4% (934/2,205)] につき, IHC 標本を参照した 1 回目結果をブラインドとした別の評価者の再計測により, 217 例 (19.7%) [IHC 2+であったグループ 2 の 22.4% (17/76), グループ 3 の 79.8% (75/94), グループ 4 の 13.4% (125/934)] が最終的に HER2 陽性となった。これらの 217 例中, 再計測の際に参照した腫瘍の IHC 染色標本で全周性細胞膜染色が $>50\%$ の細胞にみられたのは 13 例 (6%) のみであった。10～50%の遺伝子増幅を示す亜集団を有する癌は遺伝学的不均一性に分類され, この群は標的治療への反応性が不良であった。Wilcock らはこのような遺伝学的不均一性を有する乳癌の同定かつ／または再評価は推奨され得ると述べている⁷⁾。

参考文献

- 1) Vance GH, Barry TS, Bloom KJ, Fitzgibbons PL, Hicks DG, Jenkins RB, et al; College of American Pathologists. Genetic heterogeneity in HER2 testing in breast cancer: panel summary and guidelines. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(4):611-2. doi: 10.5858/133.4.611.
- 2) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20):2105-22.
- 3) Starczynski J, Atkey N, Connelly Y, et al. HER2 gene amplification in breast cancer: a rogues' gallery of challenging diagnostic cases: UKNEQAS interpretation guidelines and research recommendations. Am J Clin Pathol. 2012;137(4):595-605.
- 4) Hou Y, Nitta H, Li Z. HER2 intratumoral heterogeneity in breast cancer, an evolving concept. Cancers. 2023; 15: 2664. Doi.org/10.3390/cancers15102664
- 5) Yang Y-L, Fan Y, Lang R-G, Gu F, Ren M-J, Zhang X-M, Yin D, Fu L. Genetic heterogeneity of HER2 in breast cancer: impact on HER2 testing and its clinicopathologic significance. Breast Cancer Res Treat. 2012; 134: 1095-102.
- 6) Filho OM, Viale G, Stein S, Trippa L, Yardley DA, Mayer IA, et al. Impact of HER2 heterogeneity on treatment response of early-stage HER2-positive breast cancer: phase II neoadjuvant clinical trial of T-DM1 combined with pertuzumab. Cancer Discov. 2021; 11(10):2474-87. Doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1557.
- 7) Wilcock D, Sirohi D, Coleman JF, Adelhardt P, Kim JT, Albertson D, Affolter K, Beech C, Jedrzkiewicz J, Ruano AL, Cleary AS, Mahlow J, Balatico M, Gulbahce HE. HER2 fluorescence *in situ* hybridization groups 2-4 breast cancers classified as positive after targeted recounts following equivocal (2+) immunohistochemistry. Am J Clin Pathol. 2025;163(6):837-846. doi: 10.1093/ajcp/aqaf006.

Q&A 4-3

Q

ISH 法においてグループ 2, 3, 4 と判定される症例の割合はどの程度あるか？

A

ASCO/CAP ガイドライン 2018 では、大規模臨床試験や検査センターでの結果に基づき、稀な ISH のグループの頻度は、グループ 2 が 0.4～3.7%、グループ 3 が 0.4～3.0%、グループ 4 が 1.9～7.6%で、特にグループ 2, 3 は低頻度であることが示されている。これらのグループは再現性の高いグループ 1, グループ 5 と異なり、再検査、再測定でグループが変わる頻度が高くグレーゾーンと考えられている。抗 HER2 療法感受性との関連についてはデータが十分でない。

《解説》

HER2ISH グループ 2, 3, 4 の臨床病理学的特徴と抗 HER2 薬に対する反応性について、グループ 2 に関しては ASCO/CAP2018 より前のガイドラインでは HER2 陽性とされていたことから、限られた数のデータが報告されている。グループ 2 の乳癌にて周術期トラスツズマブによる予後改善効果は見られないように見えるが、結論を出すには患者数が少なすぎる。グループ 3, 4 については HER2 陰性とされていたため、治療効果と関連付けた報告はほとんどない。

a. グループ 2

HER2/CEP17 比 ≥ 2.0 かつ HER2 遺伝子平均コピー数 <4.0 の腫瘍（グループ 2）では CEP17 シグナル数が減少しており、17 番染色体モノソミー（通常 1 対 2 本ある染色体が 1 本しかないこと）の可能性がある。グループ 2 の頻度は、0.4～3.7%と幅があるものの、低いと報告されており、このグループにおける抗 HER2 薬の治療効果に関するエビデンスは限られている。術後トラスツズマブ治療に関する初期の臨床試験では、このグループの患者は少数ながらもランダムにトラスツズマブ治療群に割り付けられている。BCIRG-006 試験の結果からは、FISH グループ 1 の患者（ $n=3,109$ ）では対照群に対するトラスツズマブ治療群のハザード比が DFS で 0.71（95%CI 0.60～0.83, $P<0.0001$ ）、OS で 0.69（95%CI 0.55～0.85, $P=0.0006$ ）であったのに対し、FISH グループ 2 の患者（ $n=46$ ）では同ハザード比は DFS で 1.10（95%CI 0.31～3.89）、OS で 3.15（95%CI 0.35～28.63）であり、グループ 2 に対するトラスツズマブ投与の受益はなかったと結論付けられた¹⁾。また Dowsett らは HERA 試験にて登録された 48 名の ISH グループ 2 の患者群について、術後化学療法後のトラスツズマブ 1 年間投与群と術後化学療法のみ群とを比較してやはり受益に差はないことを示した²⁾。

Wang らは後方視的に ISH グループ 2 であった 30 名の乳癌患者の臨床病理的特徴を解析した。IHC では 0, 1+, 2+が各々 8, 15, 7 例であり 2018 年の ASCO/CAP ガイドラ

インの基準で HER2 陽性となった例はなかった。組織学的には 29 例が浸潤性乳管癌, Grade II, III が各々 12 例, 14 例, ER 陽性が 66.7%, PgR 陽性が 53.3%, 腫瘍径 > 2 cm が 53.3%, リンパ節転移陽性が 12 例に見られ, グループ 1 と 5 との中間的な臨床病理像と結論付けられた。DFS と OS は HER2 標的治療実施群と非実施群との間に差がなかった。また HER2 標的治療を受けた ISH グループ 1 の群とグループ 2 の群の間でも差がなかった³⁾。しかしながら, これらの検討でもまだ数が少なく明確な結論は出ていない。一方, Rakha らは 11 施設から集積された IHC 2+乳癌の術前薬物療法(抗 HER2 療法もしくは化学療法)感受性について ISH のグループ毎の解析を行った。749 名の乳癌患者の中で IHC 3+腫瘍の pCR 割合は 54%, IHC 2+腫瘍の pCR 割合は 19%であった。これらの IHC 2+腫瘍の中で, 術前抗 HER2 療法がおこなわれたグループ 2 の患者 41 名中 11 名(27%), グループ 1 の 108 名中 21 名(19%), グループ 3 の 8 名中 1 名(12%)で pCR が得られた。グループ 4, 5 では術前抗 HER2 療法は行われなかったが, 術前化学療法による pCR 割合はグループ 4 で 11% (12/84), グループ 5 で 11% (12/106)であった。また, IHC 3+, IHC 2+であった患者群を腫瘍の ER 陽性と陰性で層別化したところ, ER 陽性群では pCR 割合は IHC 3+群で 58%, IHC 2+/ISH 増幅群(グループ 1, 2, 3)で 15%, ER 陰性群では pCR 率は IHC 3+群で 53%, IHC 2+/ISH 増幅群で 38%であった。これらの結果から, Rakha らは IHC 2+かつ ISH グループ 2 の乳癌の HER2 標的治療の適格性に関しては HER2 と ER 双方の評価に基づいて再考すべきと述べている⁴⁾。Wang らは, FISH グループ 2 の 23 例(2014~18 年の全 3,354 例中の 0.6%)を他のブロックで再検し 2018 年の ASCO/CAP ガイドラインに準拠して再判定した。13 名の原発巣のうち 10 名(77%)は IHC 法にて HER2 陰性, 3 名(23%)が FISH グループ 1 かつ IHC 2+で HER2 陽性に再分類された。これらの 13 名中 8 名で術前抗 HER2 療法+化学療法が実施され, 3 名(38%)が pCR となり, そのうち 2 名は再検・再判定で HER2 陽性となった。また pCR の 3 名は ER 陰性または低陽性で Ki-67 陽性細胞率が $\geq 40\%$ であったのに対し, 部分奏効であった 5 名は ER 陽性で Ki-67 陽性細胞率は 40%未満であった。この結果から, HER2ISH グループ 2 はヘテロなグループであり, 他のブロックでの HER2 検査再検を考慮すべきかもしれないと述べている⁵⁾。

b. グループ 3

HER2/CEP17 比 < 2.0 かつ HER2 遺伝子平均コピー数 ≥ 6.0 の腫瘍(グループ 3)では CEP17 シグナル数が増加しており, 17 番染色体ポリソミー(通常 1 対 2 本ある染色体が 3 本以上あること)の可能性がある。このグループの頻度は, 0.4~3.0%と幅があるものの低いと報告されている。このグループで HER2 過剰発現がみられない患者は, 術後トラスツズマブ治療に関する初期の臨床試験の対象になっていないため, 抗 HER2 療法の効果に関するデータは不十分である。

Wilcock らは過去の日常診療においてグループ 3 に分類された 142 名(全体の 1.6%)について後向きの検討を行った。52 名(36.6%)は IHC 0 または 1+で HER2 陰性, 4 名

(2.8%) が IHC 3+で HER2 陽性となり、86 名 (60.6%) が IHC 2+であった。IHC 2+の 86 名について ISH の再計測を実施したところ、16 名 (18.6%) はグループ 4 に再分類され、残り 70 名はグループ 3 であることを確認した。これらのグループ 3 の中で 74 名 (52.1%) が HER2 陽性となった。元々グループ 3 で最終的に HER2 陽性となった例と陰性となった例で、癌細胞の平均 *HER2* コピー数は各々 7.2 (範囲 6.0~9.4), 6.3 (範囲 6.0~7.2) であり、HER2 陽性となった例の *HER2* コピー数がより大きい傾向にあった。HER2 陽性 7 名中 5 名で術前抗 HER2 療法が行われ、1 名 (20%) が pCR であった⁶⁾。

c. グループ 4

HER2/CEP17 比 <2.0 かつ *HER2* 遺伝子平均コピー数 ≥ 4.0 で <6.0 の腫瘍(グループ 4)では CEP17 シグナル数がやや増加しており、17 番染色体ポリソミーの可能性もある。このグループは、ASCO/CAP ガイドライン 2013 では未確定 (equivocal) と判定され、その頻度は 1.9~14.9%と報告されている。このグループで HER2 過剰発現がみられない場合は、術後トラスツズマブ治療に関する初期の臨床試験の対象になっていないため、抗 HER2 療法の効果は不明である。

Hoda らは、2018 年の ASCO/CAP 基準でグループ 4 となった 103 名中、18 名に抗 HER2 療法が実施され、抗 HER2 療法を受けていない 85 名では 63 名に化学療法、81 名に内分泌療法がおこなわれたが、術後中央値 25 カ月の追跡にて 97 名 (96%) で再発の兆候はないと報告している⁷⁾。

これらの稀な ISH のグループではグループ間の再現性が低いことが示されている。Klaric らは 2016 年から 2023 年の間に治療前生検を行った 5,695 例の乳癌患者を対象に、生検の HER2 検査が腫瘍の HER2 状態を反映しているかどうか検討した。HER2 IHC 2+で FISH によるリフレックステストでグループ 2 であった 101 名 (1.8%), グループ 4 であった 194 名 (3.4%) の中で手術検体でも再度 HER2 検査が行われたグループ 2 の 42 名とグループ 4 の 110 名を対象とした。生検でグループ 2 であった 42 名中 5 名 (11.9%) が手術検体では IHC 2+, FISH でグループ 1 となった。また生検でグループ 4 であった 110 名中 19 名 (17.3%) は、手術検体では 1 名が IHC 1+となった以外は IHC 2+, FISH で 17 名がグループ 1, 2 名がグループ 2 となった。生検, 手術を通して IHC 3+となった例はなかった。生検と手術の結果の違いと術前薬物療法の実施の有無やトリプルネガティブとの間に関連はなかった。これらの結果から Klaric らは生検でグループ 2 やグループ 4 の例は手術例で再検が必要と結論付けている⁸⁾。

さらに Baez-Navarro らは、初回の検査でグループ 3, グループ 4 と分類された腫瘍が再測定で入れ替わる率が高かったことから、ISH グループ 3 とグループ 4 のグループ分けについての再現性に限界があることを示している。また 3 名の観察者のグループ 3, グループ 4

の分類について定量 PCR アッセイ (MammaTyper) で評価したところ、当初に IHC と ISH で決定された HER 陽性陰性の判定と MammaTyper による HER2 陽性陰性の判定との一致率は 59~72%にとどまった。これらの結果から ISH 法は HER2 陽性、陰性を判断する Golden standard であるが、グループ 3, 4 はグレーゾーンであり、3 名の異なる観察者での評価や mRNA レベルでの評価がより客観的方法として考えられると述べている⁹⁾。

参考文献

- 1) Press MF, Sauter G, Buyse M, Fourmanoir H, Quinaux E, Tsao-Wei DD, et al. HER2 Gene Amplification Testing by Fluorescent *In Situ* Hybridization (FISH): Comparison of the ASCO-College of American Pathologists Guidelines With FISH Scores Used for Enrollment in Breast Cancer International Research Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2016; 34:3518-28.
- 2) Dowsett M, Procter M, McCaskill-Stevens W, et al. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2962-2969.
- 3) Wang X, Teng X, Ding W, Sun K, Wang B. A clinicopathological study of 30 breast cancer cases with a HER2/CEP17 ratio of ≥ 2.0 but an average HER2 copy number of < 4.0 signals per cell. *Mod Pathol*. 2020; 33:1557-62. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0519-y>
- 4) Rakha EA, Miligy IM, Quinn CM, Provenzano E, Shaaban AM, Marchiò C, et al. Retrospective observational study of HER2 immunohistochemistry in borderline breast cancer patients undergoing neoadjuvant therapy, with an emphasis on Group 2 (HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 , HER2 copy number < 4.0 signals/cell) cases. *Br J Cancer*. 2021; 124:1836-42; <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01351-8>
- 5) Wang M, Ding Q, Gu J, Sfamenos SM, Huo L, Tang Z, et al. Breast cancer with a HER2 FISH group 2 result: should HER2 tests be repeated? *Clin Breast Cancer*. 2023;23(4):415-22. doi: 10.1016/j.clbc.2023.02.006.
- 6) Wilcock D, Sirohi D, Albertson D, Cleary AS, Coleman JF, Jedrzkiewicz J, et al. Clinicopathologic Features of 2018 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Fluorescence *In Situ* Hybridization Group 3 Breast Carcinoma (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Chromosome 17 Centromere Ratio < 2.0 and Average Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Copy Number ≥ 6.0). *Arch Pathol Lab Med*. 2024;148:890-897; doi: 10.5858/arpa.2023-0275-OA
- 7) Hoda RS, Brogi E, Xu J, Ventura K, Ross DS, Dang C, et al. Impact of the 2018 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists HER2 Guideline Updates on HER2 Assessment in Breast Cancer With Equivocal HER2 Immunohistochemistry Results With Focus on Cases With HER2/CEP17 Ratio ,2.0 and Average HER2 Copy Number 4.0 and ,6.0. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:597-601; doi: 10.5858/arpa.2019-0307-OA
- 8) Klaric K-A, Gravel D, Chang N, Strickland S, Williams P. Breast Cancer Biopsies With Group 2 and Group 4 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Fluorescence *In Situ* Hybridization Results

Should Have Repeated Testing on Excision. Arch Pathol Lab Med. 2025; 149(11):991-6. doi: 10.5858/arpa.2024-0305-OA

- 9) Baez-Navarro X, Riggi J, Zylberberg D, van der Made A, Dubois D, Vanderveken J, et al. Reproducibility of equivocal HER2 *in situ* hybridization groups 3 and 4, and comparison with HER2 mRNA expression, The thin line between amplified and nonamplified breast cancers. Arch Pathol Lab Med. 2025; 149(12):1093-100. Doi. 10.5858/arpa.2024-0499-OA

Q&A 4-4

Q

IHC2+で ISH 法を実施したがグループ 2, 3, 4 の結果であったため, IHC2+を確認後, ISH 法の再測定を行ったところ, 別グループの結果となった。このような場合どのように最終判定すればよいのか？

A

初回測定と再測定の ISH 検査結果が異なるグループであった場合の具体的判断は ASCO/CAP ガイドライン 2018/2023 のアルゴリズムでは, 記載されていない。このような場合への対応については, 各施設内で最終的な判定のための手順を取り決めておく必要がある。

≪解説≫

ISH 法でグループ 2, 3, 4 とされ, IHC 2+を確認したのち, ISH 法の再測定を行ったところ, ISH 法の結果が異なるグループとなった場合には, 経過中の検査結果を考慮し, 最終的な陽性/陰性判定を行うこととなる。補表 3-5 のような場合が想定される。このような場合への対応については, 各施設内で最終的な判定のための手順を取り決めておく必要がある。ASCO/CAP ガイドライン 2018/2023 のアルゴリズムでは, IHC 2+が確認され ISH 法の再測定で初回と同じグループであった場合, グループ 2 と 4 では HER2 陰性, グループ 3 では HER2 陽性と判断される。初回測定と再測定の ISH 検査結果が異なるグループであった場合の具体的判断は記載されていない。ただし, グループ 4 についてはこの件に関連するとみられる以下の記載がある。グループ 4 は以前から equivocal とされていたように, 境界例の性質を有しており, 1 細胞あたり *HER2* 遺伝子平均コピー数が 4.0 前後, 6.0 前後, あるいは *HER2*/CEP17 比 2.0 前後など, 閾値との境界値を示す例も多い。これらの例では, 測定場所によってたまたま, 閾値をわずかに超えて陽性になったり, わずかに足りずに陰性になったりして, 2 回の測定結果が別のグループとなることがある。しかしながら, これらの結果の違いが出たからといって, 元来の境界例の性質であることは変わらず, 複数回の測定で一度偶然にかりうじて陽性値が出たとしても, それは真の増幅とは言えず, IHC 2+の場合は HER2 陰性と判断することを推奨している^{1,2)}。

グループ 2 に関しては, IHC 3+でない限り, HER2 陰性と考えべきとし, グループ 3 に関しては, IHC 0, 1+でない限り HER2 陽性とすべき, としているが, 閾値との境界値を示す腫瘍の場合, ISH の再測定値がたまたま異なるグループとなることがあり得る。グループ 2, 3 で閾値との境界値を示す腫瘍の場合 (グループ 1 との境界値をとるグループ 2 の例, グループ 2 との境界値をとるグループ 3 の例, など) は, グループ 4 と同様の扱いを考慮してもよいかもしれない。

Baez-Navarro らは過去に日常診療で腫瘍毎に 2 名の観察者で評価されていた ISH グループ 3 (13 例) とグループ 4 (28 例) の乳癌 (大多数が IHC スコア 2+) について, さらに別の 2 名の観察者が別々に再評価したところ, 9 例 (22%) 及び 17 例 (41%) で治療方

針が異なる結果となった（例えばグループ 3→4, グループ 3→5, グループ 4→1 など）。これらの“グレーゾーン”のグループは再評価によってグループが異なる結果となる率が高いことが示された。Baez-Navarro らは HER2 検査に係る観察者数が最終的判定に影響を与えると考え、対応策として、ISH“グレーゾーン”の乳癌で 2 名の観察者間で判定が不一致の場合は、3 人目の観察者にルーチンで関わることを推奨すると考察している。また客観的指標として *ERBB2* mRNA 評価も考慮が可能と述べている³⁾。なお、上記のような状況とは別に、初回 ISH 実施部位とは別の IHC 2+ の部位での ISH 再測定において、初回と明らかに異なるパターンを示した場合は、*HER2* 遺伝子に関する腫瘍内の遺伝学的不均一性など、別の観点での最終判定が必要と考える（Q&A 4-1, 4-2）。なお、Q&A 4-3 の《解説》も参照されたい。

補表 3-5 IHC 2+ の乳癌で、ISH 法検査結果が初回はグループ 2, 3, または 4 であったが、再測定では他のグループの結果が出る場合

ISH 1 回目結果	ISH 2 回目結果				
	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4	グループ 5
グループ 2		陰性		陰性	陰性
グループ 3	陽性		陽性		
グループ 4		陰性		陰性	陰性

	陽性あるいは陰性カテゴリーの繰り返し（本文・図表で明確に規定）
	陽性カテゴリーあるいは陰性カテゴリーの繰り返し
	陰性カテゴリーから陽性カテゴリーへ
	陽性カテゴリーから陰性カテゴリーへ
	陰性カテゴリーから陽性カテゴリーへ

陰性、陽性と記載した部分は、判定に影響しない不一致。記載のない枠については、各施設内で最終的判定のための手順を取り決めておく必要がある。

参考文献

- 1) Wolff AC, Hammond MEH, 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(20):2105-22.
- 2) Rakha EA, Allison KH, Ellis IO, et al. Invasive breast carcinoma: general overview. Eds WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2019, pp.82-102.*
- 3) Baez-Navarro X, Riggi J, Zylberberg D, et al. Reproducibility of equivocal HER2 *in situ* hybridization

Groups 3 and 4, and comparison with HER2 mRNA expression. The thin line between amplified and nonamplified breast cancers. Arch Pathol Lab Med. 2025; 149(12):1093-100. Doi. 10.5858/arpa.2024-0499-OA.

DRAFT

その他関連情報

1) 臨床試験に関する情報

HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 療法の有効性に関する臨床試験

臨床試験による HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 療法の有効性については以下のような証拠がある。

1) トラスツズマブ

乳癌におけるトラスツズマブの効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された乳癌」である。トラスツズマブの作用は、HER2 タンパクのドメインIVへの結合による HER2 タンパク自体の阻害作用や、抗体依存性細胞傷害（ADCC）作用等によるとされている。

手術可能 HER2 陽性乳癌に対するトラスツズマブの術後療法の有効性は、HERA 試験¹⁾、NSABP B-31 試験²⁾、NCCTG N9831 試験³⁾、BCIRG006 試験⁴⁾ で示された。術後治療としてアンストラサイクリン+シクロホスファミドおよびタキサン系の薬剤を用いた化学療法に、1 年間のトラスツズマブの追加投与が行われた患者では投与の行われなかった患者に比べて予後の改善が認められた。8 つの臨床試験からの 10,000 例以上のデータを利用したメタアナリシス⁵⁾ の結果では、トラスツズマブの上乗せで、無病生存期間（DFS）がハザード比 0.60〔95%信頼区間（confidence interval：CI）0.50-0.71〕、全生存期間（OS）がハザード比 0.66（95% CI 0.57-0.77）といずれも有意な改善が示された。

Stage I～IIIC の HER2 陽性乳癌を有し、周術期にトラスツズマブによる治療を少なくとも 10 カ月以上受けた 20 歳以上の患者を対象とした観察研究 JBCRG-cohort study 01 では、5 年無病生存（disease-free survival：DFS）率が 88.9%〔95%信頼区間（confidence interval：CI）87.5-90.3%〕、10 年 DFS 率が 82.4%（95%CI 79.2-85.6%）、5 年全生存（overall survival：OS）率は 96%（95%CI 95.1-96.9%）、10 年 OS 率は 92.7%（95% CI 91.1～94.3%）であった。トラスツズマブ出現前に、アンストラサイクリンまたはタキサン系を用いた周術期化学療法でも HER2 陽性早期乳癌は 25%が再発していたのと比較すると、画期的な予後の改善が得られたといえる⁶⁾。

術前薬物療法においては、手術検体にて病理学的完全奏効（pathological complete response：pCR）の率が高いことから、近年は臨床的完全奏効の例において非切除の臨床試験が考慮される時代になった。

HER2 陽性転移・再発乳癌においては、Pivotal trial⁷⁾ の結果、化学療法へのトラスツズマブ上乗せの有効性が明らかとなり、トラスツズマブを含む薬物療法が標準治療となっている。また、コクランライブラリーによる全身療法のメタアナリシス⁸⁾ では、トラスツズマブを含む治療群の奏効率は 41.3%（293/710 例）、トラスツズマブを含まない治療群の奏効

率は 25.8% (178/709 例) であり、前者の方が後者に比べて有意に奏効率が高く、後者の前者に対するハザード比は 1.58 (95% CI 1.38-1.82) となった。また、トラスツズマブを含む治療群はトラスツズマブを含まない治療群に比べて、無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) のハザード比は 0.61 (95% CI 0.54-0.70), OS のハザード比は 0.82 (95% CI 0.71-0.94), といずれも有意な延長が示され、ペルツズマブの開発まではトラスツズマブが長らく HER2 陽性転移・再発乳癌の第一選択薬であった。

2) ペルツズマブ

ペルツズマブの効能・効果は「HER2 陽性の乳癌」である。ペルツズマブは、ヒト化抗単クローナル抗体であるが、結合部位がトラスツズマブと異なり、HER2 の細胞外ドメイン第 II 部分に特異的に結合する⁹⁾。HER2 と他の HER2 ファミリーである HER1, HER3, あるいは HER4 とのヘテロ二量体形成を阻害する。CLEOPATRA 試験において、前治療歴のない HER2 陽性転移・再発乳癌に対してのペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセルの投与は、対照群のプラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセルに対し、奏効率が有意に高く、PFS 中央値では対照群中央値 12.4 カ月に対しペルツズマブ群 18.7 カ月 (ハザード比 0.68), OS 中央値では対照群 40.8 カ月に対しペルツズマブ群 57.1 カ月 (ハザード比 0.69) といずれも延長がみられた¹⁰⁾。これにより、HER2 陽性転移・再発乳癌に対する一次治療はペルツズマブ+トラスツズマブ+化学療法 (タキサン) が標準治療となった。

また、HER2 陽性早期乳癌に対しても NeoSphere 試験では、術前治療におけるペルツズマブのドセタキセル+トラスツズマブに対する上乗せ効果が検証され、ペルツズマブを上乗せした群の pCR 割合は 45.8% で、対照群の 29% に比べて有意な向上がみられた¹¹⁾。APHINITY 試験では、術後治療において、トラスツズマブにペルツズマブを併用することによる再発抑制効果の検討がなされ、ペルツズマブ、トラスツズマブと化学療法の併用群の 6 年無浸潤疾患生存期間 (invasive disease-free survival : IDFS) は 90.6% であり、トラスツズマブと化学療法併用群の 87.8% と比べて有意に延長された (ハザード比 0.76)¹²⁾。ただしリンパ節転移陽性群でペルツズマブ併用による IDFS 改善を認めた一方で、リンパ節転移陰性群では IDFS の改善を認めず、益の大きさは再発リスクによって変化することも示されている¹³⁾。

3) トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1)

抗体薬物複合体の一つである T-DM1 の効能・効果は「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」および「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」である。T-DM1 の作用はトラスツズマブが癌細胞の HER2 に結合して成長を停止させ、エムタンシンが細胞内に入りチューブリンに結合し重合を阻害する事で細胞毒性を発揮することによる。

HER2 陽性転移・再発乳癌の一次治療としての T-DM1 の有効性を検証した第 III 相試験では、T-DM1 単剤、T-DM1+ペルツズマブ、およびトラスツズマブ+タキサンの 3 レジメン

が比較され、結果は、T-DM1 群で PFS の延長はない (T-DM1 群 14.1 カ月、対照群 13.7 カ月) が、劣らない (T-DM1 群 vs 対照群でハザード比 0.91, 95%信頼区間 0.73-1.33) ことが示された¹⁴⁾。二次治療としては、タキサン+トラスツズマブ既治療例を対象とした T-DM1 群 vs カペシタビン+ラパチニブ群の二重盲検ランダム化第Ⅲ相試験において、PFS および OS は T-DM1 群で有意に延長していた (PFS 中央値 9.6 カ月 vs. 6.4 カ月, OS 中央値 30.9 カ月 vs. 25.1 カ月)¹⁵⁾。以上より、T-DM1 は、トラスツズマブ投与中もしくは投与後に病勢進行となった HER2 陽性転移・再発乳癌に対する二次治療での使用を推奨された。その後、治療歴を有する HER2 陽性の手術不能または再発乳癌患者を対象とした T-DXd 群と T-DM1 群の有効性を比較する DESTINY-Breast03 試験が実施された [4) T-DXd の稿参照]。

KATHERINE 試験は、術前化学療法+抗 HER2 療法 (タキサン系薬剤とトラスツズマブ) を受けたのちに手術を受けた HER2 陽性早期乳癌患者を対象とした試験であるが、術前化学療法+トラスツズマブ投与を受けたのちに浸潤癌残存が認められた患者において術後のトラスツズマブ投与を T-DM1 に置き換えたところ、浸潤性再発リスクを 50%低下させることが示され、3 年 IDFS イベント割合はトラスツズマブ群の 22.2%に比べて T-DM1 群では 12.2%と 10 ポイント低下させた¹⁶⁾。OS の延長は HR0.70 で統計的には有意でなかったが、T-DM1 で良好の傾向を認めた。ただし血小板減少のリスクが上昇するなど益は中等度と評価されている。

4) トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd)

もう一つの抗体薬物複合体 T-DXd は、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた薬剤である。T-DXd の適応は、「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能または再発乳癌」である。T-DM1 治療歴を有する HER2 陽性の再発・転移性乳癌患者を対象としたグローバル第Ⅱ相臨床試験 (DESTINY-Breast01) では、T-DXd 単剤投与による客観的奏効率 (objective response rate: ORR) は 62.0% (95% CI 54.5-69.0%) であった。また、奏効持続期間 (duration of response: DOR) 中央値は 18.2 カ月 (95% CI 15.0 カ月-未到達)、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 19.4 カ月 (95% CI 14.1-25.0 カ月) であり、治療歴のある患者に対しても持続的な抗腫瘍効果を示した^{17,18)}。

また同じく T-DM1 治療歴を有する HER2 陽性の再発・転移性乳癌患者を対象としたグローバル第Ⅲ相臨床試験 (DESTINY-Breast02 試験) では T-DXd 群と担当医が選択する化学療法 (TPC) 群とで PFS が比較された。PFS 中央値は T-DXd 群 17.8 カ月 (95%CI 14.3-20.8 カ月)、TPC 群 6.9% (95% CI 5.5-8.4 カ月) で、前群のハザード比は 0.36 (95% CI 0.28-0.45) であった。ただし間質性肺疾患、悪心嘔吐、脱毛の頻度は T-DXd 群でより高かった¹⁹⁾。

トラスツズマブおよびタキサン系抗悪性腫瘍薬治療歴を有する HER2 陽性の手術不能ま

たは再発乳癌患者を対象としたグローバル第Ⅲ相臨床試験（DESTINY-Breast03 試験）では T-DXd 群と T-DM1 群の PFS が比較された。PFS 中央値は T-DXd 群で 28.8 カ月（95% CI 22.4-37.9 カ月）、T-DM1 群で 6.8 カ月（95% CI 5.6-8.2 カ月）で、前群のハザード比は 0.33（95% CI 0.26-0.43）であった。OS 中央値は両群とも未到達であるが、T-DM1 群と比較した T-DXd 群のハザード比は 0.64（95% CI 0.47-0.87）であった。Grade 3 以上の有害事象は同程度であったが、薬剤関連間質性肺疾患の頻度が T-DXd 群で高くみられた^{20,21)}。

HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の有効性に関する臨床試験

臨床試験による HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の有効性については以下のような証拠がある。

転移・再発巣に対して 1 ないし 2 レジメンの化学療法歴のある HER2 低発現転移乳癌患者 577 名（ホルモン受容体陽性 494 名、ホルモン受容体陰性 63 名）を対象とした T-DXd と主治医選択の化学療法（PCC）の有効性、安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験（DESTINY-Breast04 試験）において、ホルモン受容体陽性例の無増悪生存期間（PFS）中央値は T-DXd 群で 10.1 カ月、PCC 群で 5.4 カ月、と T-DXd 群で有意な延長が見られた（ハザード比 0.51, 95% CI 0.40-0.64）。またホルモン受容体陽性例の全生存期間（OS）中央値は T-DXd 群で 23.9 カ月、PCC 群で 17.5 カ月とこちらも T-DXd 群で延長が見られた（ハザード比 0.64, 95% CI 0.48-0.86）^{22,23)}。また各群の PFS 中央値は T-DXd 群 9.9 カ月、PCC 群 5.1 カ月（HR0.50）、各群の OS 中央値は T-DXd 群 23.4 カ月、PCC 群 16.8 カ月（HR0.64）といずれも T-DXd 群で延長が見られた。有害事象はグレード 3 以上が T-DXd 群が 52.6%、PCC 群が 64.7%、T-DXd による間質性肺炎は 12.1%、そのうち Grade 5 は全体の 0.8% であった。

この結果を受け、T-DXd は 2023 年 3 月 27 日に「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」に適応が拡大された。DESTINY-Breast04 試験における HER2 の中央病理判定では、検査試薬として、ベンタナ ultraView パスウェーHER2（4B5）が用いられた。

以上より、現時点では、HER2 低発現乳癌には多様な浸潤性乳癌が含まれており、“HER2 低発現”は分子生物学的な新しい区分というより、コンパニオン診断によって T-DXd の使用が検討される臨床上の区分と考えられている。

ホルモン受容体陽性 HER2 超低発現乳癌に対する T-DXd の有効性に関する臨床試験

ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現の化学療法未治療の転移再発乳癌患者 866 名を対象とした T-DXd の有効性、安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（DESTINY-Breast06 試験）において、T-DXd 群は主治医選択化学療法薬（TPC）群と比較して統計的に有意かつ

臨床的に意義のある改善を示した。対象となった患者の乳癌はホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現が 713 名、ホルモン受容体陽性 HER2 超低発現（膜染色を認める IHC 0 [IHC >0 and <1+] と定義されている）が 153 名である。対象となった患者群は内分泌療法および CDK4/6 阻害薬、または複数の内分泌療法による前治療を受けている。HER2 低発現 713 名において T-DXd 投与群の PFS 中央値 13.2 カ月（95% CI 11.4-15.2 カ月）に対し、TPC 群では 8.1 カ月（95% CI 7.0-9.0 カ月）で、T-DXd 群のハザード比は 0.62（95% CI 0.51-0.74）であった。また 12 カ月の OS 中央値は T-DXd 群 87.6%、TPC 群で 81.7%であった。またこのような改善は、HER2 超低発現の患者群でも認められ、PFS 中央値は T-DXd 群で 13.2 カ月、TPC 群で 8.3 カ月（ハザード比 0.78, 95% CI 0.50-1.21）、12 カ月 OS は T-DXd 群で 84.0%、TPC 群で 78.7%であった。HER2 低発現、超低発現群を合わせた全患者集団でも一貫して同様の有効性が認められた。安全性については Grade 3 以上の有害事象は T-DXd 群で 52.8%、TPC 群で 44.4%、間質性肺疾患または肺炎は T-DXd 群で 49 名（11.3%、Grade 5 は 3 名）、TPC 群では 1 名（0.2%）であった²⁴⁾。

参考文献

- 1) Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-8.
- 2) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
- 3) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4491-7.
- 4) Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83.
- 5) Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD006243.
- 6) Yamashiro H, Iwata H, Masuda N, et al. Outcomes of trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer patients: extended follow-up of JBCRG-cohort study 01Breast Cancer. 2020; 27(4):631-41.
- 7) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
- 8) Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD006242.
- 9) Hubbard SR. EGF receptor inhibition: attacks on multiple fronts. *Cancer Cell*. 2005;7(4):287-8.
- 10) Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34.
- 11) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab

- in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791-800.
- 12) von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
 - 13) Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2021; 39(13): 1448-57.
 - 14) Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):141-8.
 - 15) Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-91.
 - 16) von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
 - 17) Modi S, Saura C, Yamashita T, et al; DESTINY-Breast 01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-21.
 - 18) Saura C, Modi S, Krop I, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol.* 2024; 35(3): 302-7.
 - 19) Andre F, Park YH, Kim S-B, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 401(10390): 1773-85.
 - 20) Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022.
 - 21) Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jan 14;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
 - 22) Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Eng J Med.* 2022;387(1):9-20.
 - 23) Modi S, Jacot W, Iwata H, et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial. *Nat Med.* 2025;31(12):4205-13. doi: 10.1038/s41591-025-03981-4.
 - 24) Bardia A, Hu X, Dent R, et al. DESTINY-Breast06 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Dec 5;391(22):2110-2122. doi: 10.1056/NEJMoa2407086.

2) 乳癌 HER2 検査病理部会における取り組み

トラスツマブ保険収載に対応して組織された乳がん HER2 検査病理部会（2000～2018 年；当初はトラスツマブ病理部会）は、わが国における HER2 検査環境の整備と、適切な HER2 検査法の確立，普及，検査精度の向上を行うために組織された。その取り組みの中には，4 度にわたる「HER2 検査ガイド」の編集¹⁻⁴⁾，施設間の HER2 検査の精度を検証する目的で実施された Japanese Ring Study などがある⁵⁾。

参考文献

- 1) トラスツマブ病理部会: Herceptin の適正な転移性乳癌症例選択のための HER2 検査ガイド. 日本ロシユ. 2001 年.
- 2) トラスツマブ病理部会: Herceptin の適正な転移性乳癌症例選択のための HER2 検査ガイド 第二版. 中外製薬. 2003 年.
- 3) トラスツマブ病理部会: Herceptin の適正な症例選択のための HER2 検査ガイド 第三版. 中外製薬. 2009 年.
- 4) 乳がん HER2 検査病理部会: 抗 HER2 薬の適正な症例選択のための HER2 検査ガイド 乳癌編 第四版. 中外製薬. 2014 年.
- 5) Umemura S, Osamura RY, Akiyama F, et al. What causes discrepancies in HER2 testing for breast cancer? A Japanese ring study in conjunction with the global standard. Am J Clin Pathol. 2008;130(6):883-91.