

第19回日本乳癌学会関東地方会
教育セミナー診断編 2023.12.2

浸潤性乳癌を対象としたバイオマーカー検査

埼玉県立がんセンター 病理診断科

横浜市立大学附属市民総合医療センター 病理診断科

堀井 理絵



筆頭演者の利益相反状態の開示: 過去3年間(令和2-4年)

	該当の状況	企業名等
(1) 役員・顧問職	なし	
(2) 株	なし	
(3) 特許使用料	なし	
(4) 講演料など	あり	中外製薬株式会社、MSD株式会社、 アスリード株式会社
(5) 原稿料など	なし	
(6) 研究費	あり	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
(7) 寄附金	なし	
(8) 訴訟等の顧問料など	なし	
(9) 研究員の受け入れ	なし	
(10) 寄付講座	なし	
(11) その他報酬	なし	

浸潤性乳癌を対象としたバイオマーカー検査

教育セミナー【診断編】

本日の進め方

- 病理診断を実際に行う病理医の聴講は少ないので、症例を提示し診断して頂くのではなく、講演をさせていただきます。
- パネリストの先生方、講演後、感想などをお聞かせください。
- 乳癌診療を行う上で、バイオマーカー検査に関して、現在知っておいていただきたい事項を整理してお話しします。

浸潤性乳癌を対象としたバイオマーカー検査

目次

1. ホルモン受容体 (estrogen receptor; ER, progesterone receptor; PR)
2. HER2 (human epidermal growth factor receptor-2)
3. PD-L1(programmed cell death ligand 1)
4. 乳癌バイオマーカーのデジタル病理診断

ホルモン受容体とHER2

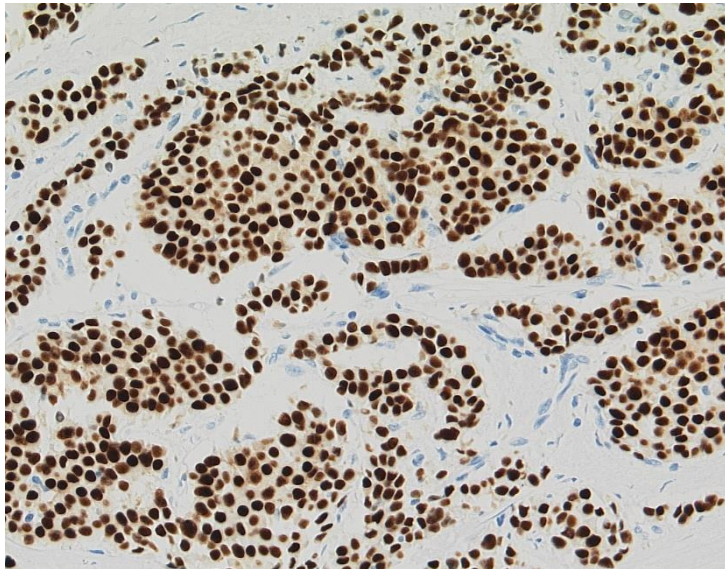
Key wordは“Low”

- ER low positive（ER弱陽性）
ASCO/CAPガイドライン2020で設定されたカテゴリー
内分泌療法が有用な可能性があるのでER陽性の一部とみなされる。
- HER2 low（HER2低発現）
ASCO/CAPガイドライン2018では、HER2陰性の一部である。
ASCO/CAPガイドライン2023の改訂でも、HER2 lowという新たなカテゴリーは設定されなかった。

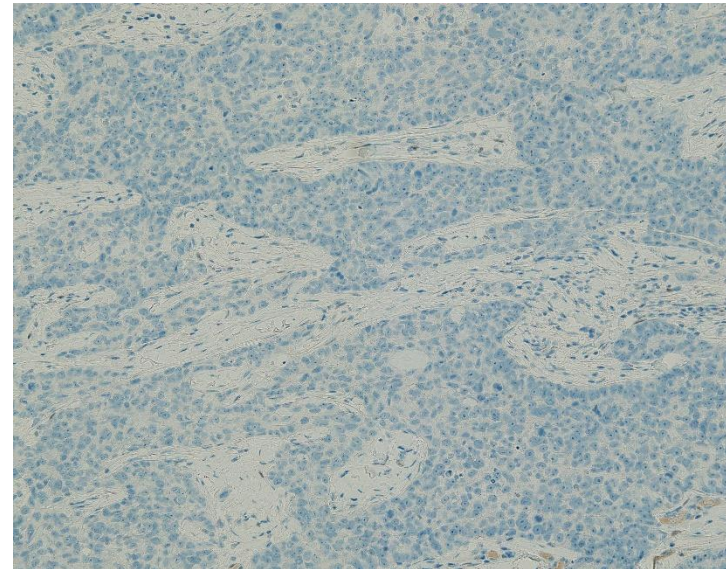
ホルモン受容体 (ER, PgR)

- 検査対象: 非浸潤性乳癌、浸潤性乳癌、乳癌の転移再発巣
- 免疫組織化学法 (immunohistochemistry: IHC) で検査
- 癌細胞の核における発現状況で陽性／陰性判定

ER陽性
内分泌療法の
適応あり



ER陽性
内分泌療法の
適応なし



参考文献

1) 乳癌取扱い規約 第18版 2) 乳癌診療ガイドライン2022 病理診断 BQ3 3) ASCO/CAPガイドライン2010 (J Clin Oncol. 2010;28(16):2784-95.) 4) ASCO/CAPガイドライン2020 (J Clin Oncol. 2020;38(12):1346-66.) 5) 乳癌学会研究班報告書 (Breast Cancer. 2006;13(3):232.)

ホルモン受容体について議論になっていること

- 浸潤性乳癌 原発巣における評価部位
- 判定方法
- 陽性細胞割合のみによる判定方法での陽性／陰性の閾値

浸潤性乳癌 原発巣における評価部位 浸潤巣のみ VS. 癌巣全体(浸潤巣+非浸潤巣)

- ホルモン受容体検索の主目的は内分泌療法の適否決定
遠隔再発予防: 浸潤巣で評価すべき
温存乳房内再発予防: 本邦では乳管内癌巣で評価するのが良い
- 規約2018, 診療ガイドライン2022
癌巣全体で評価
非浸潤部と浸潤部で所見が異なる場合は付記
- ASCO/CAP 2010: Table内1ヶ所に「浸潤癌では浸潤巣で判定」と記載
- ASCO/CAP 2020: 浸潤巣に限定の記載なし(All tumor cells)。

判定方法

陽性細胞割合のみによる方法

癌細胞をカウントし陽性細胞割合を%として報告

陽性細胞割合によるスコアリングシステム (J-score)

陽性細胞割合と染色強度を組み合わせた方法 (Allred score)

- 内分泌療法の効果予測性: 判定方法による差は報告されていない。
- 陽性細胞割合のみによる方法の方が観察者間の一致率が高い。
- J-scoreは我が国独自の方法であるが、簡便で、閾値に1%と10%を採用している点で臨床的価値は高い。
- ASCO/CAP: 陽性細胞割合に加えて染色強度も報告することを推奨

陽性細胞割合による判定方法 陽性／陰性の閾値

ASCO/CAP 2020

ER

- 陽性細胞割合が10%を超え中等度以上の染色強度 → 陽性
- 10%以下または染色強度弱:コントロールを確認、染色・評価の再検討
1%以上:陽性, 1-10%:弱陽性 (low positive), 1%未満:陰性
- ER弱陽性例の臨床経過や生物学的な特徴は症例によりさまざまで、遺伝子発現プロファイルはER陰性例に近い。しかし、内分泌療法が有用な可能性があるため、ER陽性の一部とみなされる。

PgR

- PgRは主としてER陽性例の予後予測に用いられ、ERと同様に評価
1%以上:陽性, 1%未満:陰性

陽性細胞割合による判定方法 陽性／陰性の閾値

乳癌診療ガイドライン2022

- ER, PgRとも1%未満 → ホルモン受容体陰性
- 少なくともどちら一方に陽性細胞が1%以上みられる場合、内分泌療法を考慮することは可能
- 1%以上10%未満ではリスクとベネフィットに基づき内分泌療法の適否を決定
- 病理は一定の閾値で陽陰判定をするより、陽性細胞割合を報告し、臨床は他因子も勘案し対応を決定するのが望ましい。

浸潤性乳癌を対象としたバイオマーカー検査

目次

1. ホルモン受容体 (estrogen receptor; ER, progesterone receptor; PR)
2. HER2 (human epidermal growth factor receptor-2)
3. PD-L1(programmed cell death ligand 1)
4. 乳癌バイオマーカーのデジタル病理診断

HER2 (human epidermal growth factor receptor-2)

- 検査対象：浸潤性乳癌、乳癌の転移再発巣
- HER2タンパク：IHC, 癌細胞の細胞膜
- *HER2* 遺伝子増幅： *in situ* hybridization (ISH)
- 原発巣における評価部位：浸潤部
- ASCO/CAPガイドライン(= 乳癌・胃癌HER2病理診断ガイドライン第2版)に沿って診断する。

参考文献

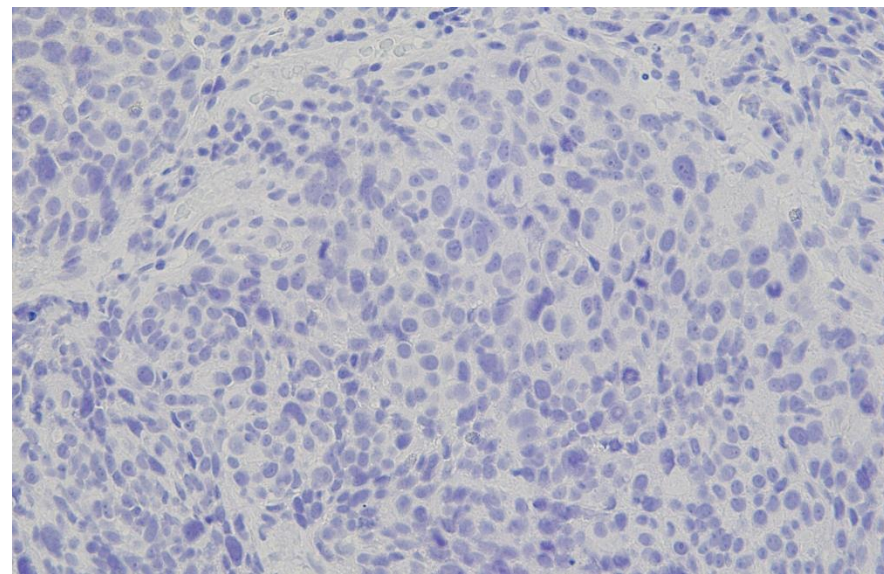
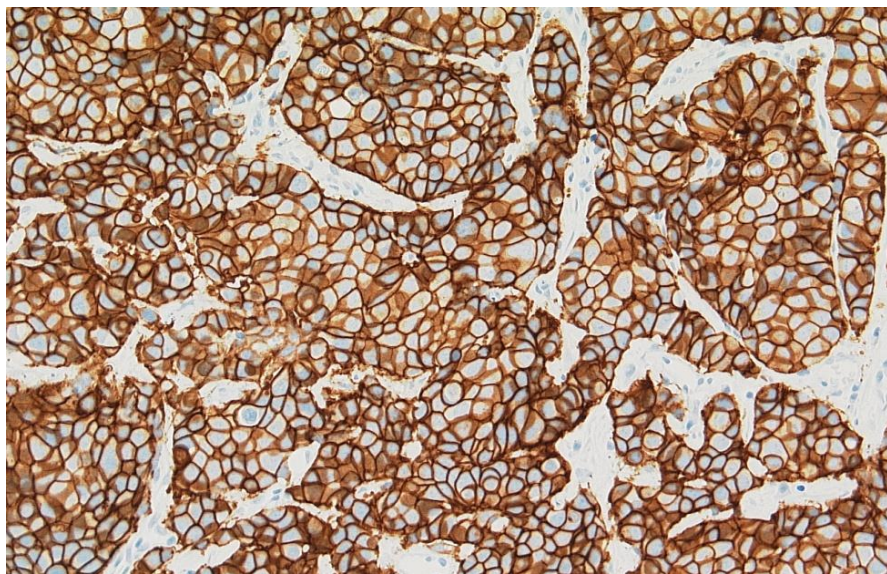
- 1) 乳癌取り扱い規約 第18版
- 2) 乳癌診療ガイドライン2022 病理診断 BQ4
- 3) ASCO/CAPガイドライン2018 (J Clin Oncol. 2018;36 (20):2105-22.)

HER2陽性
抗HER2療法の適応あり

HER2陰性
抗HER2療法の適応なし

IHC

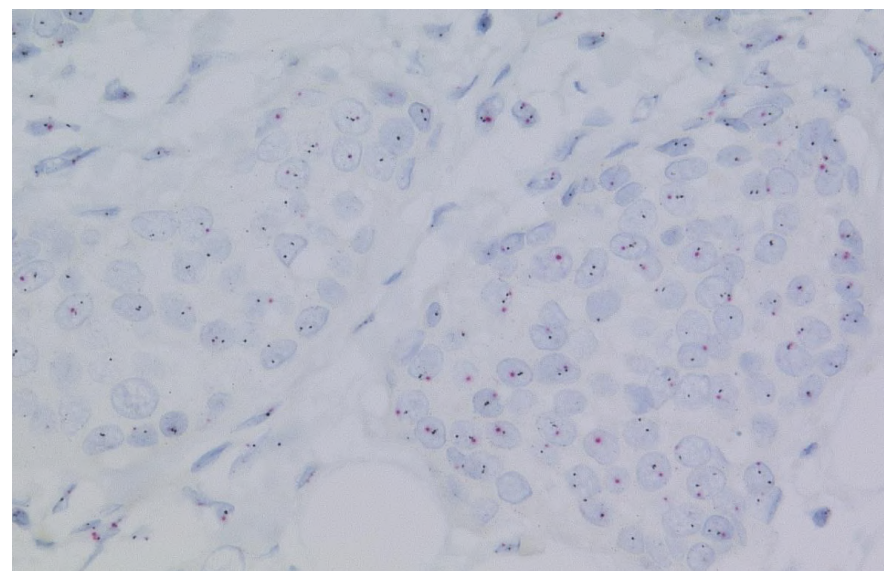
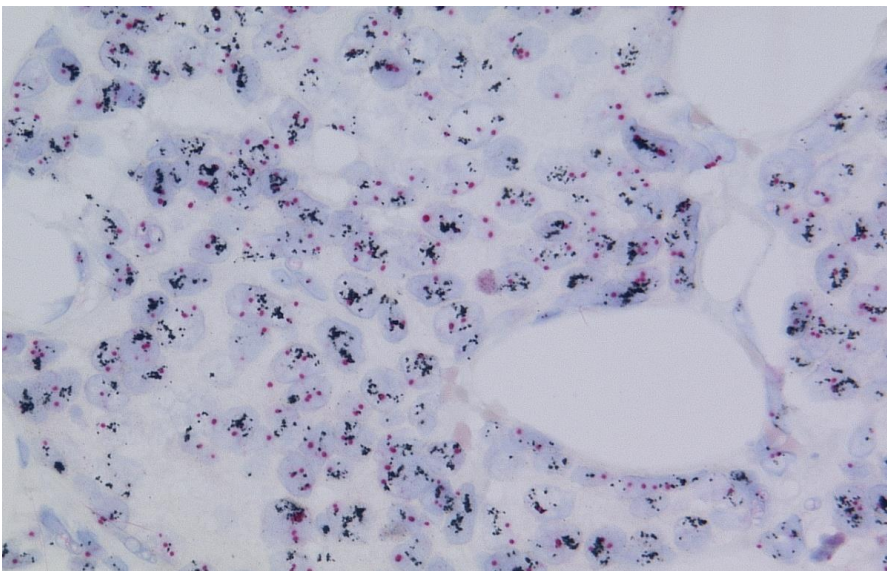
3+



0

ISH

遺伝子
増幅
あり



遺伝子
増幅
なし

HER2低発現乳癌が定義された経緯

- 2023年3月27日、抗HER2薬トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd, 商品名：エンハーツ）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
- 根拠となった国際共同第III相試験 DESTINY-Breast04試験
化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌の患者を対象に、医師選択治療を対照薬とし、T-DXdの有効性および安全性を検証
HER2の中央病理判定では「ベンタナ *ultraView* パスウエー HER2 (4B5)」を使用

HER2低発現乳癌とは？

HER2 IHC法 1+ または IHC法 2+かつISH法陰性の浸潤性乳癌

- HER2低発現乳癌は、ASCO/CAPガイドライン2018ではHER2陰性として扱われ、これまでは抗HER2療法の適応外であった。
- 全乳癌に占める割合¹⁾（米国単施設レトロスペクティブ解析）
HER2陽性：15%，低発現：45-55%，陰性（IHC 0）：30-40%
- HR(+)
HER2(-)乳癌の65.4%，TNBCの36.5%²⁾（海外データ）

1) J Clin Oncol. 2020;38 (17):1951-62.

2) NPJ Breast Cancer 2021;7(1):1.

乳癌HER2低発現診断における問題点

- ① コンパニオン診断薬 (companion diagnostics; CDx) * でのHER2検査が必要
- ② 判定の再現性

* 薬事上は、特定の治療薬（医薬品）の有効性または安全性の向上などの目的で使用し、治療薬の使用に不可欠な診断薬

CDxでのHER2検査が必要

HER2低発現乳癌に対してT-DXdを使用する際は、「ベンタナ *ultraView* パスウエーHER2 (4B5)」による2023年3月27日以降の検査が必須

この場合のコンパニオン診断薬：ベンタナ *ultraView* パスウエーHER2 (4B5)

再検査が必要

他の体外診断用医薬品でHER2検査済み
2023.3.26以前に4B5でHER2検査済み

HER2 IHC法 体外診断用医薬品 (2023年10月時点保険収載)

体外診断用医薬品の添付文書より作成

製品名	製造販売元	抗体の種類	クローン名
ダコ HercepTest II	アジレント・テクノロジー株式会社	ポリクローナル	—
ヒストファインHER2 キット (POLY)	株式会社ニチレイバイオサイエンス	ポリクローナル	—
ヒストファインHER2 キット (MONO)	株式会社ニチレイバイオサイエンス	マウスモノクローナル	SV2-61 γ
Bondポリマーシステム HER2テスト	ライカマイクロシステムズ株式会社	マウスモノクローナル	CB11
ベンタナ <i>ultraView</i> パ スウエー HER2 (4B5)*	ロシュ・ダイアグノスティックス株 式会社	ラビットモノクローナル	4B5

* 乳癌におけるHER2低発現診断のコンパニオン診断薬

ベンタナ I-VIEW パスウエー HER2 (4B5)は販売が終了し、本年5月に薬事登録が抹消された。

乳癌HER2診断の変遷

HER2 IHC	HER2 ISH	2023.3.26以前		2023.3.27以降		T-DXd
		HER2診断	抗HER2療法	CDxによるHER2再検査	HER2診断	
0	増幅なし*	陰性	対象外	対象	陰性	対象外
1+					低発現	2023.3.27より対象
2+	増幅なし	陽性	対象	対象外	陽性	2023.3.26以前から対象
	増幅あり					
3+	増幅あり*					

* 日常診療でISHが行われることは少ない。

inter-assay harmonization

今後の課題：他の体外診断用医薬品を用いた判定結果を活用できないか？

- 4B5 VS. HercepTest 114乳癌¹⁾
IHCスコア (0/1+/2+/3+) の完全一致率：57.8% 一致度 moderate
- 4B5 VS. HercepTestTM mAb pharmDx(次世代HercepTest) 119乳癌²⁾
FISHを併用した陽性／陰性の診断一致率：98.2%
IHCスコア (0/1+/2+/3+) の完全一致率：69.7%

HER2 2+, 3+乳癌に比較して、1+, 0乳癌での診断一致率が低い。
inter-assay harmonizationが可否については更なるデータの蓄積が必要。

1) Am J Clin Pathol. 2023 Feb 28;aqac184. 2) Virchows Arch. 2022;481(5):685-94.

判定の再現性

これまで重視されていなかったIHC 0/1+の区別を適切に行えるか？

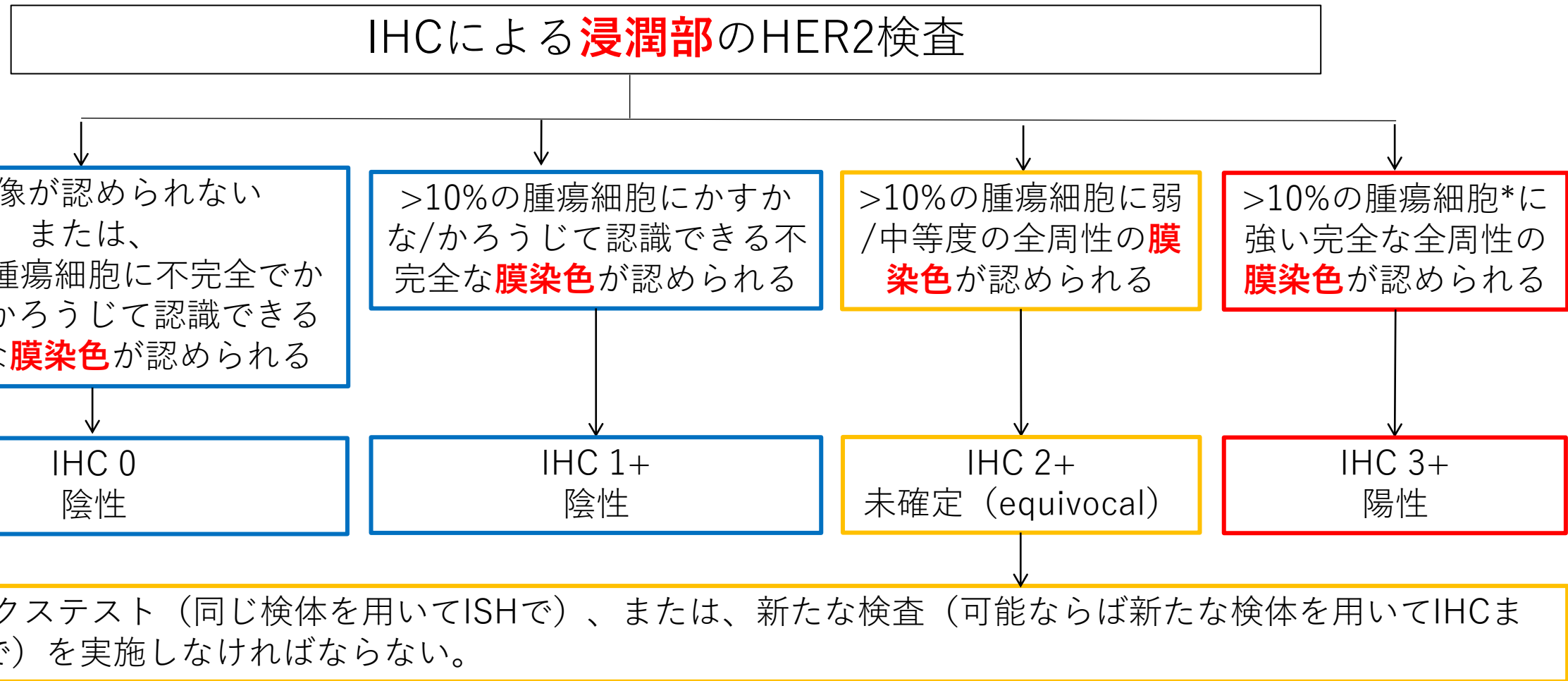
IHC 0/1+の診断再現性

intra-observer variability

inter-observer variability

ASCO/CAP 乳癌HER2検査ガイドライン2018

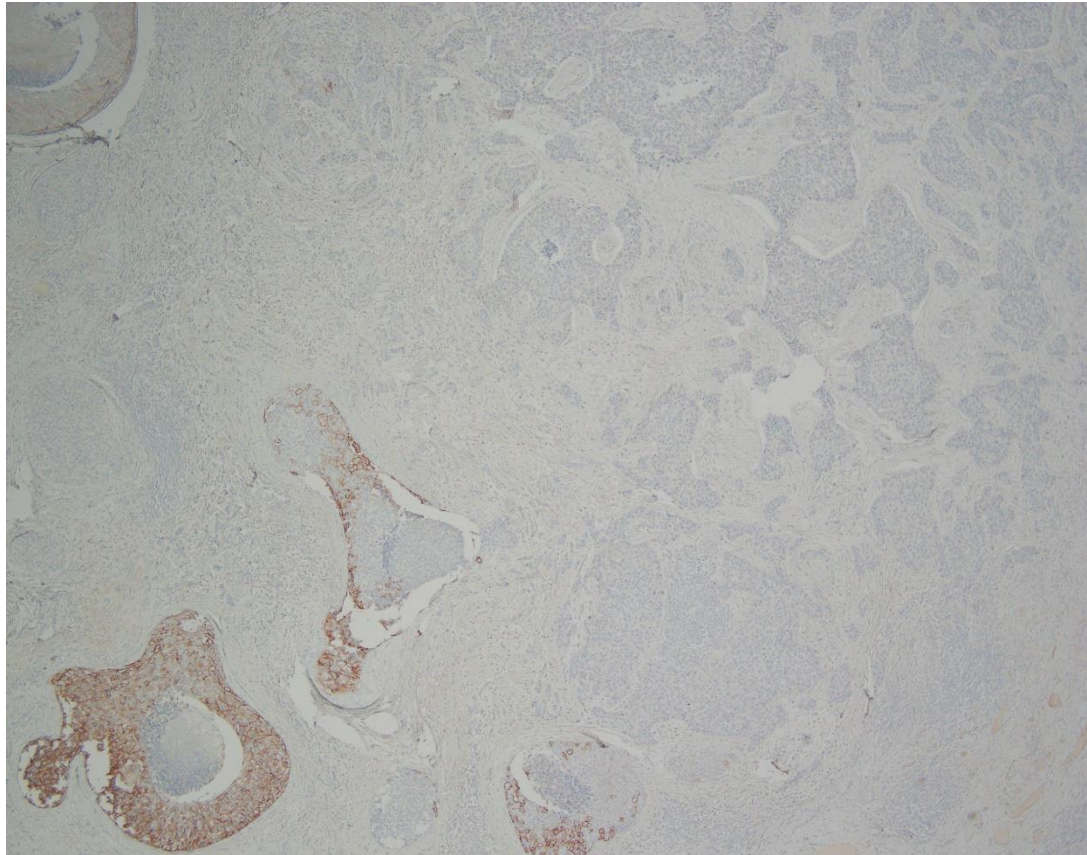
IHCのアルゴリズム



* 低倍率の対物レンズで容易に評価でき、均一および近接する浸潤細胞集団

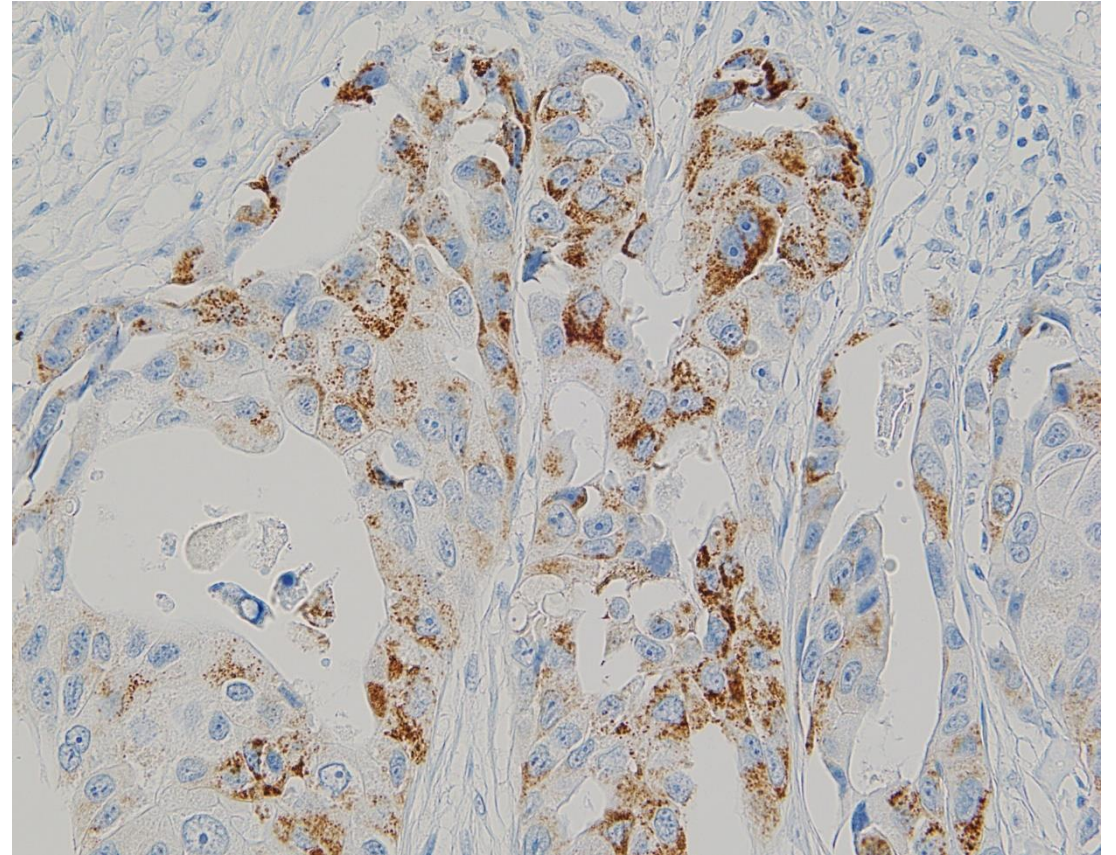
乳管内の癌細胞、細胞質の染まりは判定対象外 いずれもHER2 IHC 0

HER2 IHC 対物4X



乳管内にIHC 3+相当の癌細胞がみられるが、浸潤癌細胞に染まりはみられない。

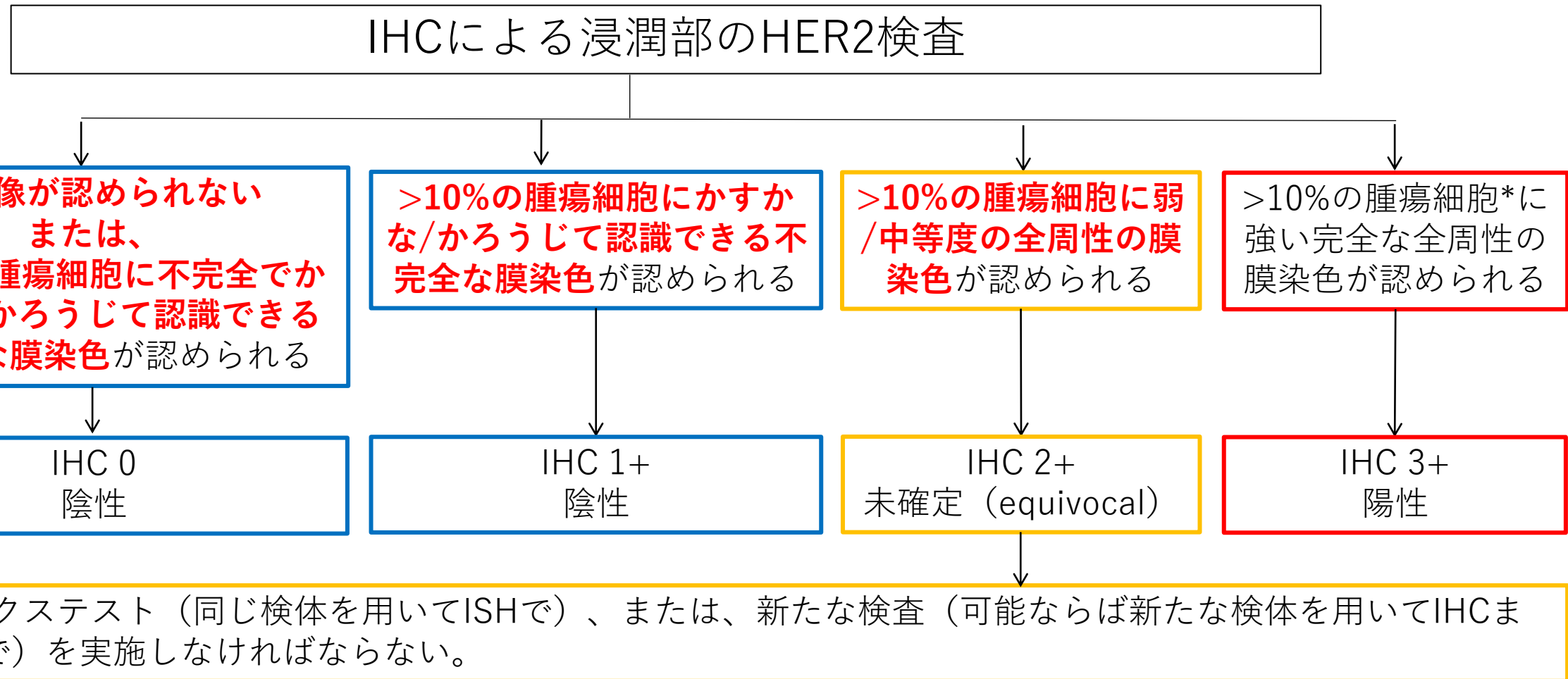
HER2 IHC 対物40X



浸潤癌細胞の細胞質に顆粒状の染まりがみられるが、細胞膜は陰性である。

ASCO/CAP 乳癌HER2検査ガイドライン2018

IHCのアルゴリズム



* 低倍率の対物レンズで容易に評価でき、均一および近接する浸潤細胞集団

ASCO/CAP 乳癌HER2検査ガイドライン2018

IHC 各スコアの定義

IHCスコア	定義
0	染色像がみられない。または、$\leq 10\%$の腫瘍細胞に不完全でかすかな／かろうじて認識できる膜染色がみられる。
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みられる。
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。
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。

HER2低発現診断で区別が難しい所見

- 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
- 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？
- かすかな／かろうじて認識できる不完全な膜染色 と非常に弱い全周性の膜染色

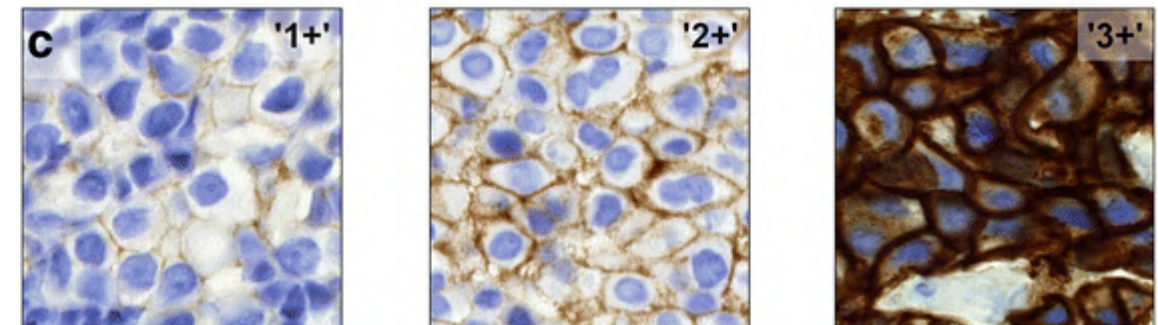
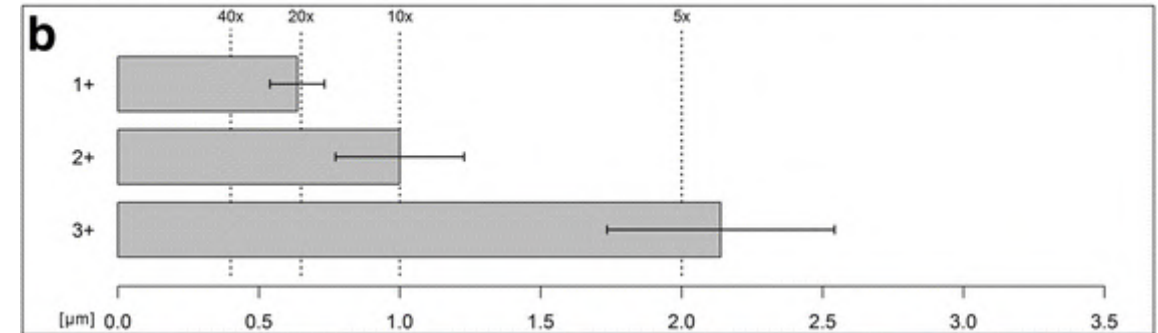
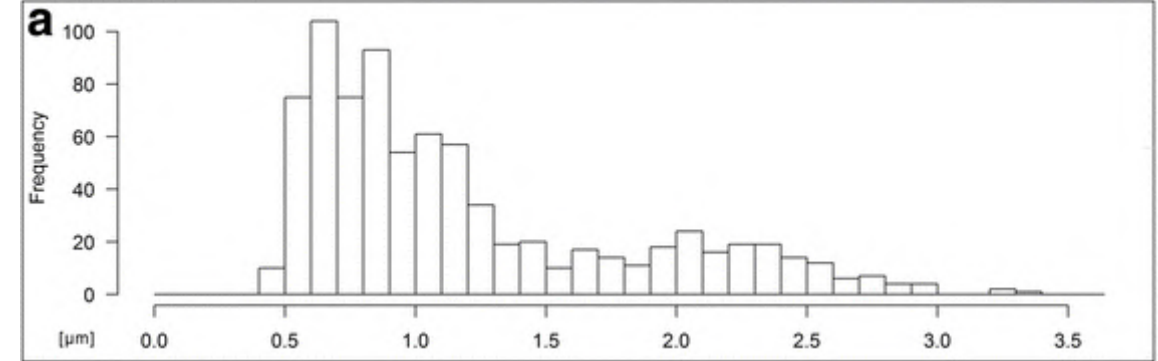
Physical basis of the ‘magnification rule’ for standardized immunohistochemical scoring of HER2 in breast and gastric cancer.

対象：120 BC生検検体

(1+, 2+, 3+各カテゴリーー40例)

方法：HER2膜染色の幅と染色強度を Whole Slide Imaging・デジタルパソロジーで計測。
各カテゴリーを観察するのに適切な対物レンズの倍率を算出。

Magnification	40x	20x	10x	5x
Consensus Intensity-Score	'1+'	'2+'		'3+'
Num. Aperture	0.65 - 0.75	0.40 - 0.50	0.25 - 0.30	0.12 - 0.15
Resolution [μm]	0.40 - 0.46	0.60 - 0.75	1.0 - 1.20	2.0 - 2.50
DAB-Precipitate width \pm SD [μm]	0.64 \pm 0.1	1.0 \pm 0.23		2.14 \pm 0.4



HER2低発現乳癌の見かたと対物レンズの倍率 “magnification rule”

IHCスコア	染色所見	対物レンズの倍率と見かた
0	染色像がみられない。	20倍で認識できない。 40倍のみで認識できる染色を含む。
0, 1 +	かすかな／かろうじて認識できる 不完全な膜染色	4 (5)倍*・10倍では染色がほとんど 認識できない。 20倍で認識できる程度の染色で、 40倍で確認する。
2 +	弱～中等度の完全な全周性の膜染 色	4 (5)倍*で染色が認識でき、 10-20倍で確認する。
3 +	強い完全な全周性の膜染色	4 (5)倍*で染色が認識できる。 chicken-wire pattern

* 顕微鏡のタイプにより4倍または5倍

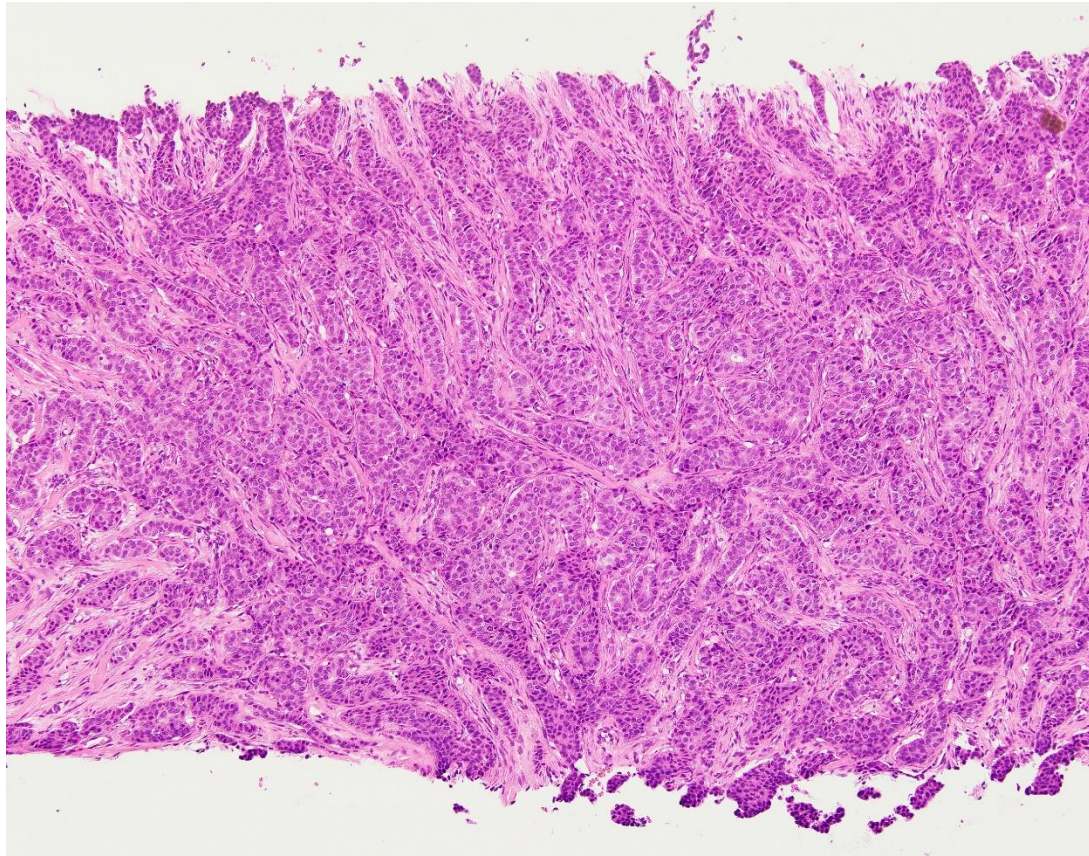
Diagnostic Pathol.2018;13(1):19

ベンタナultraViewパスウエーHER2 (4B5) 判定ガイド～乳癌編～

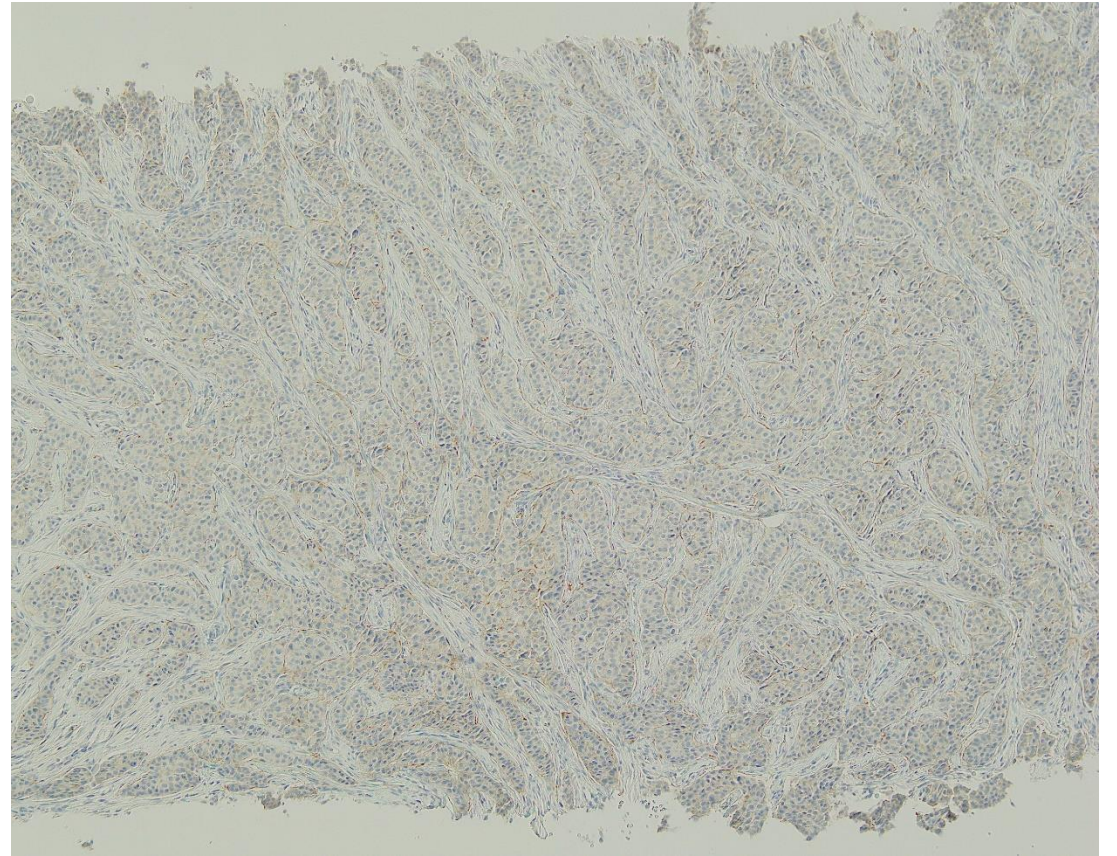
HER2 IHC 1+

対物10Xで染色像がかすかに認められる。

自験例



HE 対物10X

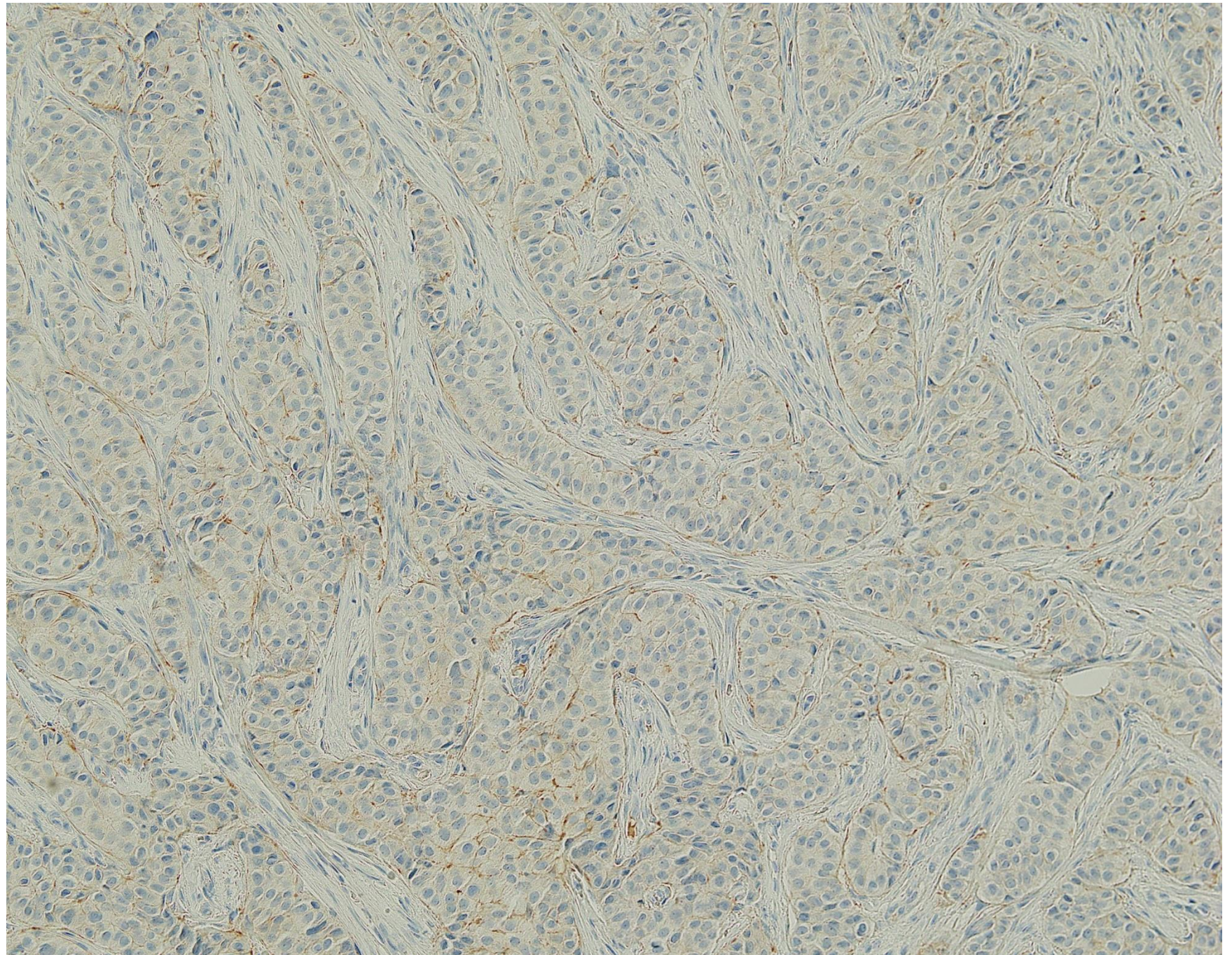


HER2 IHC 対物10X

HER2 IHC 1+

対物20Xで細胞膜の染色が認識できる。

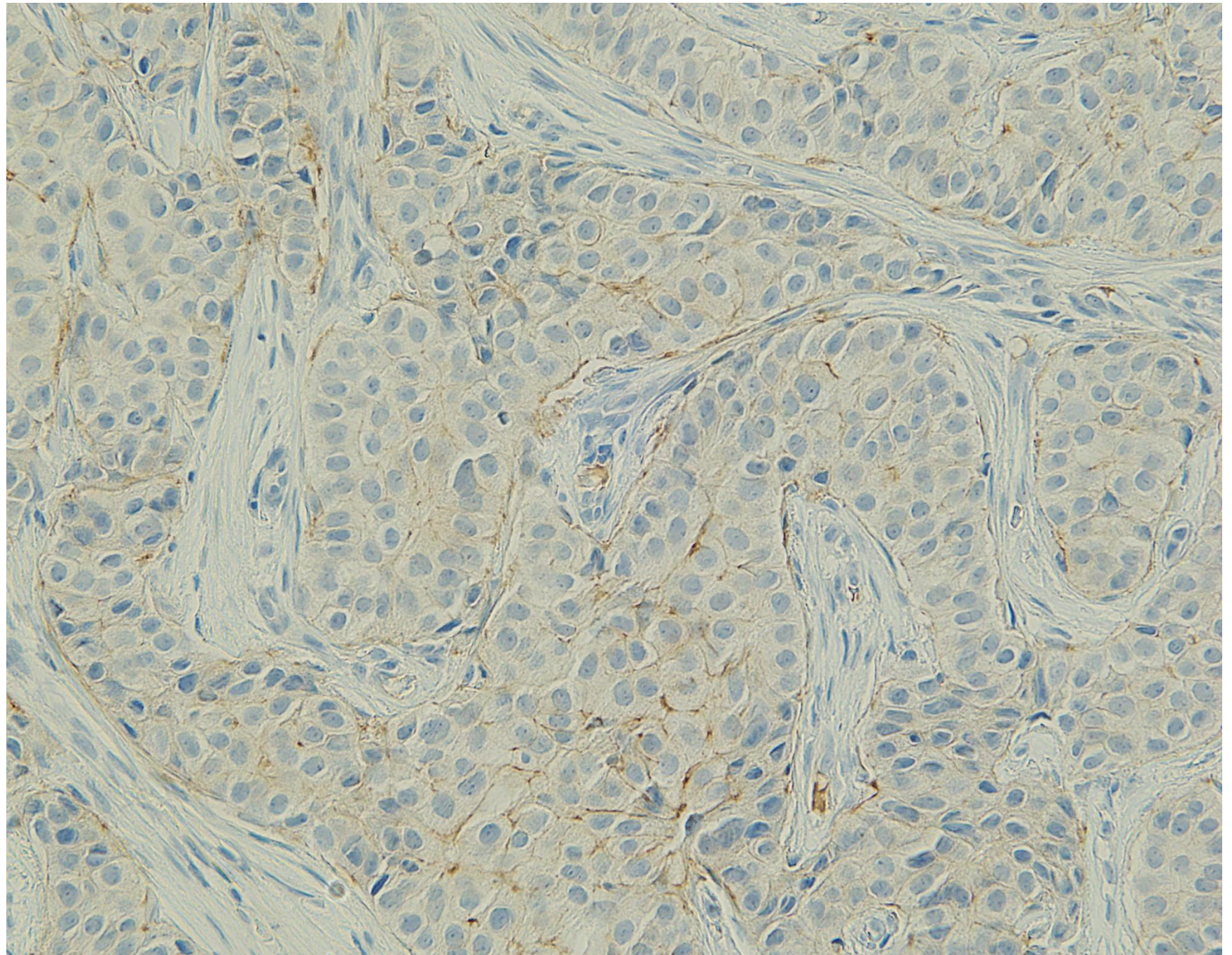
HER2 IHC 対物20X
自験例



HER2 IHC 1+

対物40Xで染色を
確認する

HER2 IHC 対物40X
自験例



HER2低発現の診断 inter-observer variability

報告者	症例数	病理医	検査試薬	IHCカテゴリー 完全一致率	一致度の評価
Karakas C ¹⁾	114乳癌	6人	4B5	45.6%	moderate
			HercepTest	44.7%	substantial
Baez-Navarro X ²⁾	105乳癌 遺伝子増幅なし	16人	4B5	4.7%	low
Robbins CJ ³⁾	170乳癌 HER2陽性多い	18人	—	28.28%	moderate

HER2 2+, 3+乳癌に比較して、1+, 0乳癌での一致率が低い。
 診断カテゴリーを減らす (0/1+/2+/3+ → 0/1+, 2+/3+) と一致度は改善。

判定の再現性

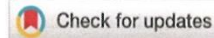
まずは、

- ガイドラインに沿った厳密な診断を行う。
- 乳管内癌巢の染まりは除外し、浸潤巢で判定する。
- 細胞質の染まりは除外し、細胞膜で判定する。
- 拡大倍率を意識して診断する。
- 判定ガイドなどの教育資材を活用する。

HER2低発現診断におけるある程度のinter-observer variabilityは避けられない。

ASCO/CAPガイドライン2023

ASCO Special Articles



Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update

Antonio C. Wolff, MD¹; Mark R. Somerfield, PhD²; Mitchell Dowsett, PhD³; M. Elizabeth H. Hammond, MD⁴; Daniel F. Hayes, MD⁵; Lisa M. McShane, PhD⁶; Thomas J. Saphner, MD⁷; Patricia A. Spears, BS⁸; and Kimberly H. Allison, MD⁹

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02864>

ABSTRACT

PURPOSE To update ASCO–College of American Pathologists (CAP) recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) testing in breast cancer. The Panel is aware that a new generation of antibody–drug conjugates (ADCs) targeting the HER2 protein is active against breast cancers that lack protein overexpression or gene amplification.

METHODS An Update Panel conducted a systematic literature review to identify signals for updating recommendations.

RESULTS The search identified 173 abstracts. Of five potential publications reviewed, none constituted a signal for revising existing recommendations.

RECOMMENDATIONS The 2018 ASCO–CAP recommendations for HER2 testing are affirmed.

DISCUSSION HER2 testing guidelines have focused on identifying HER2 protein overexpression or gene amplification in breast cancer to identify patients for therapies that disrupt HER2 signaling. This update acknowledges a new indication for trastuzumab deruxtecan when HER2 is not overexpressed or amplified but is immunohistochemistry (IHC) 1+ or 2+ without amplification by in situ hybridization. Clinical trial data on tumors that tested IHC 0 are limited (excluded from DESTINY–Breast04), and evidence is lacking that these cancers behave differently or do not respond similarly to newer HER2 ADCs. Although current data do not support a new IHC 0 versus 1+ prognostic or predictive threshold for response to trastuzumab deruxtecan, this threshold is now relevant because of the trial entry criteria that supported its new regulatory approval. Therefore, while it is premature to create new result categories of HER2 expression (eg, HER2–Low, HER2–Ultra–Low), best practices to distinguish IHC 0 from 1+ are now clinically relevant. This Update affirms prior HER2 reporting recommendations and offers a new HER2 testing reporting comment to highlight the current relevance of IHC 0 versus 1+ results and best practice recommendations to distinguish these often subtle differences.

Additional information is available at www.asco.org/breast-cancer-guidelines.

ACCOMPANYING CONTENT

- Appendix
- Data Supplement

Accepted March 29, 2023
Published June 7, 2023

J Clin Oncol 00:1–6
© 2023 by American Society of
Clinical Oncology and College of
American Pathologists



View Online
Article

- ASCO/CAP 乳癌HER2検査ガイドライン2018の内容に大きな変更なし
- HER2低発現乳癌に対するT-DXdの適応拡大を確認
- HER2低発現乳癌に関する研究成果（DESTINY–Breast 04を除く）が不十分
- HER2の新しいカテゴリー（HER2-lowなど）を設定するのは時期尚早
- HER2 IHC 0/1+の鑑別は臨床的に重要

浸潤性乳癌を対象としたバイオマーカー検査

目次

1. ホルモン受容体 (estrogen receptor; ER, progesterone receptor; PR)
2. HER2 (human epidermal growth factor receptor-2)
3. PD-L1(programmed cell death ligand 1)
4. 乳癌バイオマーカーのデジタル病理診断

乳癌PD-L1検査の現状

- 転移再発TNBC

PD-L1陽性例に対しペムブロリズマブ、アテゾリズマブが保険承認
いずれも投与前のIHCによるPD-L1検査が必須(コンパニオン診断)
使用される体外診断用医薬品と判定方法が異なる。

各薬剤に対するPD-L1検査がそれぞれ1回を限度として算定可能

- 再発高リスクのTNBCにおける術前・術後薬物療法

ペムブロリズマブが保険承認 適応決定にPD-L1検査は不要

- 最適な検査を目指して、検査のタイミング、検体の選択などについての議論がある。

TNBCに投与される免疫チェックポイント阻害薬とコンパニオン診断薬

PD-L1検査 (製品名)	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」 (Autostainer Link 48用)®	ベンタナOptiView PD-L1 (SP142)®
対応薬剤	ペムブロリズマブ	アテゾリズマブ
試薬の販売元	アジレント・テクノロジー株式会社	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
一次抗体	抗PD-L1マウスモノクローナル抗体 (22C3)	抗PD-L1ウサギモノクローナル抗体 (SP142)
抗体結合部位	PD-L1細胞外ドメイン	PD-L1細胞質内ドメイン
自動染色装置	ダコ Autostainer Link 48®	ベンタナベンチマークULTRA®, XT®, GX®
判定方法	CPS (Combined positive score) PD-L1を発現している $= \frac{\text{浸潤癌細胞, リンパ球, 組織球の総数}}{\text{浸潤癌細胞の総数}} \times 100$	IC % 腫瘍領域に対する、染色強度に関係なく、PD-L1 による陽性反応が認められる腫瘍浸潤免疫細胞 が存在する領域の割合
薬剤投与基準	CPS 10以上	IC 1%以上

乳癌PD-L1検査 解析前段階の注意点

PD-L1検査(製品名)		PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」 (Autostainer Link 48用)®	ベンタナOptiView PD-L1 (SP142)®
ブロックの 選択	二つの製品に 共通	ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを使用する。 手術検体／生検検体、原発巣／転移巣いずれでも構わない。 細胞診検体や脱灰処理後の検体を用いた検査は許容されない。	
	必要な腫瘍量	適切な腫瘍細胞が100個以上ある。	少なくとも50個の癌細胞と周囲の間質組織を含む。
	ブロック保存期間	5年以上前のブロックは免疫反応性が減衰している可能性があり、推奨されない。	ブロック保管期間に制限なし。
検体固定	固定液	10%中性緩衝ホルマリン	
	固定時間	12時間以上72時間以内	6時間以上72時間以内
スライド		剥離防止のためシランなどがコーティングされたスライドを使用 切片の厚さ：3-5 μ m	
薄切から染色までの期間		薄切後、冷蔵(2-8°C)保存で7.5ヶ月、室温(25°C)保存で4ヶ月以内に染色する。	薄切後、特別な理由がない限り、速やかに染色を行う。

22C3を用いた乳癌PD-L1検査 判定方法

CPS (Combined Positive Score)

$$= \frac{\text{PD-L1を発現した細胞数 (浸潤癌細胞、リンパ球、マクロファージ)}}{\text{生存浸潤癌細胞の総数}} \times 100$$

CPS10未満: PD-L1陰性 (ペムブロリズマブの適応なし)

CPS10以上: PD-L1陽性 (ペムブロリズマブの適応あり)

- ✓ 免疫細胞と癌細胞両方が評価対象
- ✓ 細胞数で評価する。
- ✓ カットオフは10

SP142を用いた乳癌PD-L1検査 判定方法

腫瘍領域に対して、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が認められる腫瘍浸潤免疫細胞 (tumor-infiltrating immune cell: IC) が存在する領域の割合が

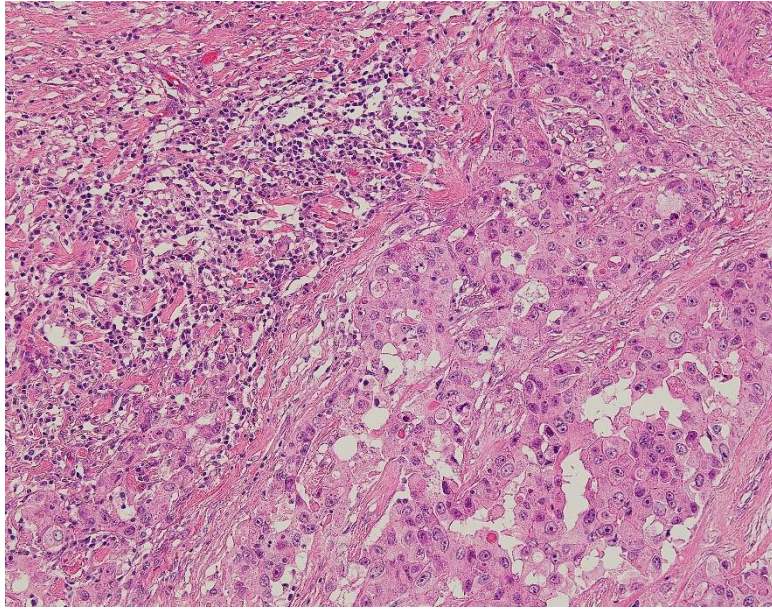
IC 1%未満: PD-L1陰性 (アテゾリズマブの適応なし)

IC 1%以上: PD-L1陽性 (アテゾリズマブの適応あり)

- ✓ 評価対象は免疫細胞のみ。癌細胞は評価しない。
- ✓ 領域の割合で評価する。
- ✓ カットオフは1

浸潤性乳管癌 TNBC

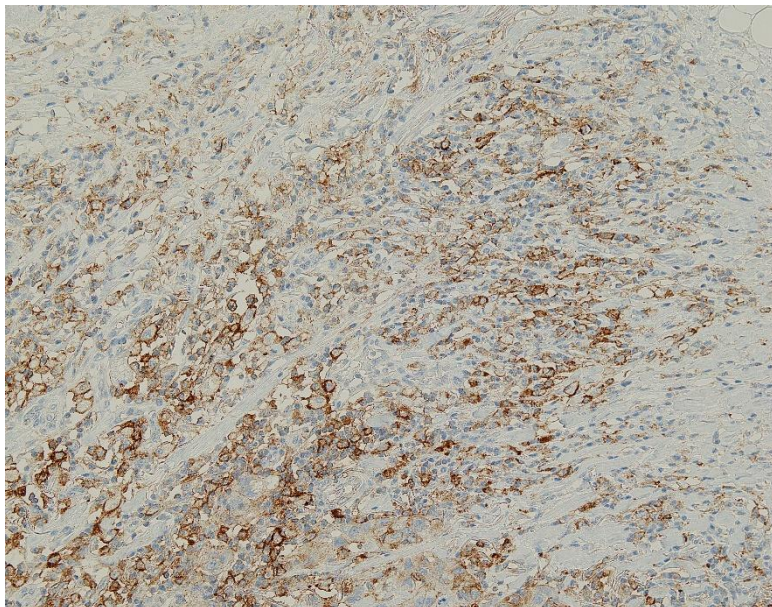
HE
対物20X



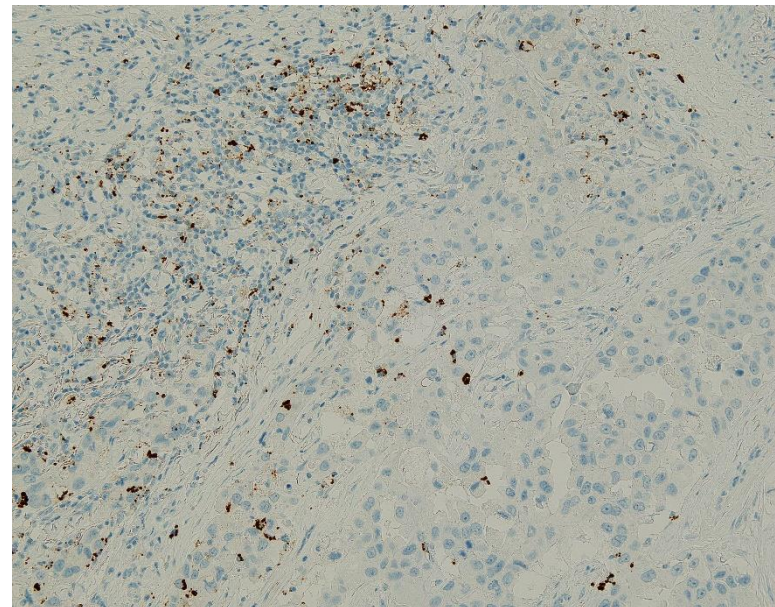
いずれもPD-L1陽性

SP142検査は癌細胞に陽性所見が
みられず、免疫細胞においても22C3
検査に比して陽性細胞数が少ない。

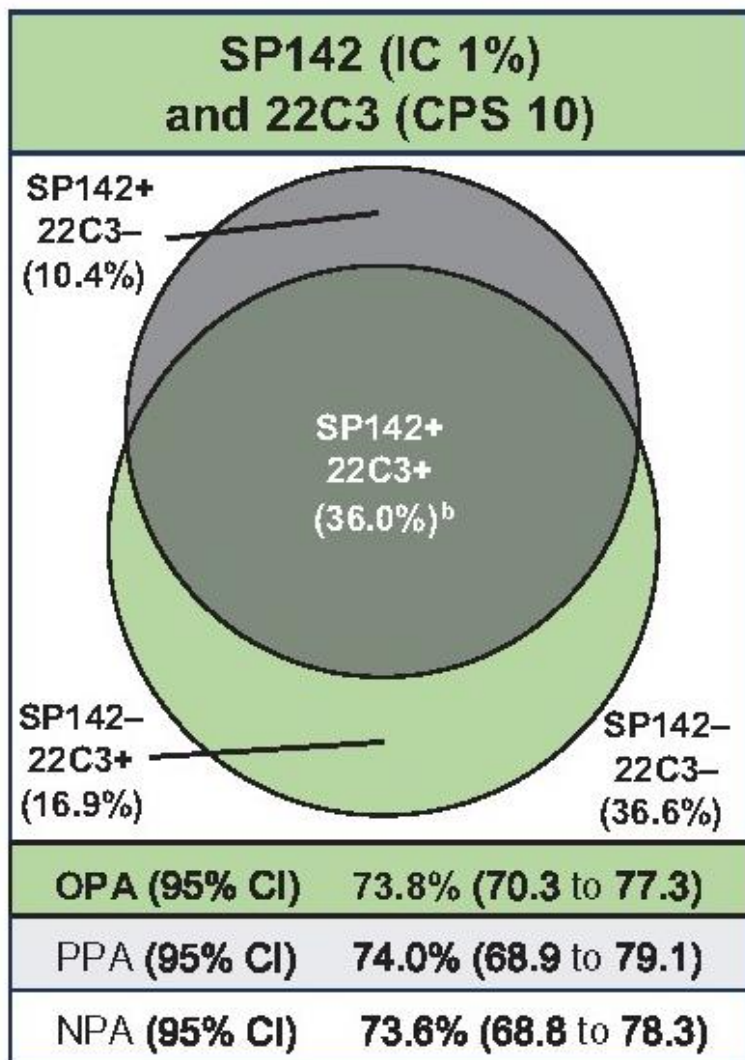
22C3
対物20X
CPS \geq 10
PD-L1陽性



SP142
対物20X
IC \geq 1%
PD-L1陽性



TNBC 二つのPD-L1検査 22C3とSP142を推奨された方法で判定し比較



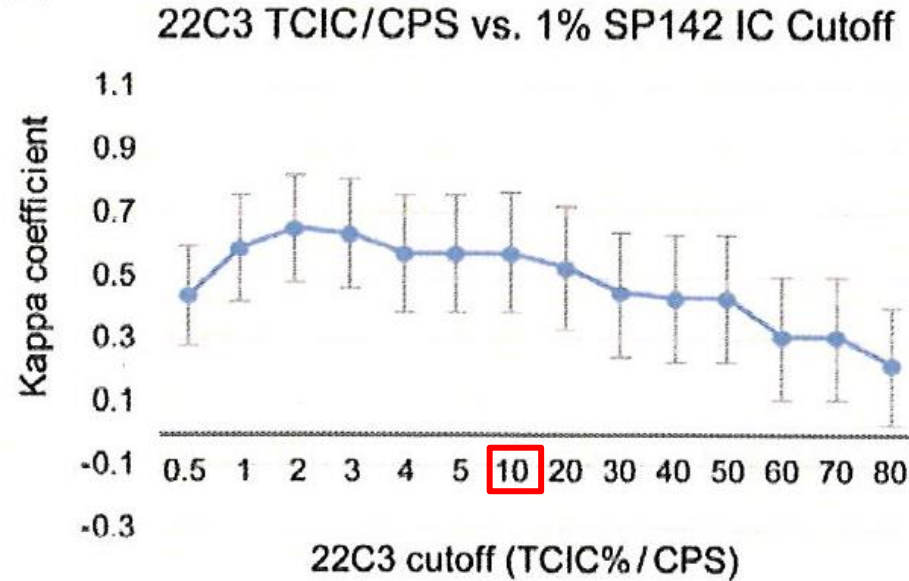
		22C3		
		CPS < 10	CPS ≥ 10	合計
SP142	IC < 1%, no. (%)	225 (36.6)	104 (16.9)	329
	IC ≥ 1%, no. (%)	64 (10.4)	221 (36.0)	285
	合計	289	325	614

- PD-L1陽性率 SP142:46.4% 22C3:52.9%
- OPAは基準値(90%)以下
- SP142+/22C3-, SP142-/22C3+例がいずれも10%以上みられる。

TNBC 二つのPD-L1検査 22C3 (CPS, 閾値を変動)とSP142 (IC 1%)を比較

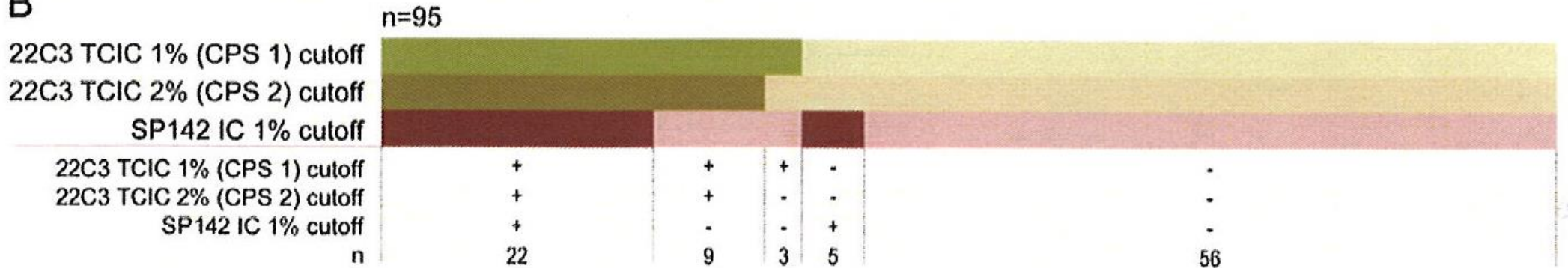
閾値を変動させても
判定は一致しない。

A



TCIC = CPS

B



二つのPD-L1検査の概要と相違

二つの検査は同等でなく、読み替え困難である。

- 使用予定の薬剤にあった試薬を用いてPD-L1検査を行う。
ペムブロリズマブ → PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」
アテゾリズマブ → ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142)
- 解析前段階の注意点に相違がある。
- いずれも染色装置に適応機種がある。
- 乳癌に対するそれぞれの試薬にあった判定方法を用いる。

乳癌PD-L1検査の検体選択 原発巣と転移巣での陽性率

TNBC, Whole sections, SP142 or 22C3, 推奨される判定方法を用いた研究

報告者	試薬	評価方法	原発巣 症例数 陽性率	転移・再発巣 症例数 陽性率		P値	備考
Hoda RS ⁽¹⁾	SP142	IC 1%	58例 62%	98例 39%		0.002	MSKの日常診療 の後ろ向き解析
				局所再発 31例 51%	遠隔転移 67例 31%		
Emens LA ⁽²⁾	SP142	IC 1%	563例 44%	337例 36%		0.01	IMpassion130試 験の追加解析

IC: immune cell, MSK: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

(1) Hoda RS et al. Mod Pathol. 2020;33:2221-232

(2) Emens LA et al. J Natl Cancer Inst. 2021 ;113(8):1005-1016

乳癌PD-L1検査 同一症例の原発巣と転移巣の比較

TNBC, Whole sections, SP142 or 22C3, 推奨される判定方法を用いた研究

報告者	試薬	評価方法	症例数	診断一致率	備考
Hoda RS ⁽¹⁾	SP142	IC 1%	8	50%	不一致4例全てが原発巣(+)転移巣(-)
Emens LA ⁽²⁾	SP142	IC 1%	37	54%	不一致17例のうち10例が原発巣(+)転移巣(-)
Li Y ⁽³⁾ (同時)	SP142	IC 1%	10	80%	腫瘍細胞もTC 1%で評価したがすべて陰性
Li Y ⁽³⁾ (異時)	SP142	IC 1%	20	75%	
Kalpakoff M ⁽⁴⁾	22C3	CPS 10	19	89.5%	CPS 1だと診断一致率は68.4%

IC: immune cell, TC: tumor cell
CPS: combined positive score

(1) Hoda RS et al. Mod Pathol. 2020;33:2221-232

(2) Emens LA et al. J Natl Cancer Inst. 2021 ;113(8):1005-1016

(3) Li Y et al. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2021;29(4):258-264

(4) Kalpakoff M et al. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2021;29(9):667-673

乳癌PD-L1検査 臓器別陽性率

報告者	試薬	評価方法	脳	乳房	肝臓	肺・胸膜	リンパ節	皮膚	軟部組織	その他
Hoda RS ⁽¹⁾	SP142	IC 1%	4例 25%	2例(再発のみ) 0%	13例 15%	12例 42%	9例 56%	6例 50%	9例 22%	12例 25%
Emens LA ⁽²⁾	SP142	IC 1%	9例 44%	576例(原発含) 43%	47例 13%	54例 43%	109例 51%	21例 48%	39例 28%	46例 37%
Li Y ⁽³⁾	SP142	IC 1%	4例 50%	303例(原発含) 57%	26例 27%	15例 53%	60例 65%	14例 57%	7例 43%	4例 25%

IC: immune cell

(1) Hoda RS et al. Mod Pathol. 2020;33:2221-232

(2) Emens LA et al. J Natl Cancer Inst. 2021 ;113(8):1005-1016

(3) Li Y et al. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2021;29(4):258-264

乳癌PD-L1検査 その他の問題点

- 原発巣 針生検検体／手術検体
- 術前化学療法施行例での考え方
- 検査のタイミング

原発巣でTNBCと診断されたとき／転移再発が確認されたとき

PD-L1検査のための検体選択

陽陰判定には、検体（種類、大きさ、状態）、検体の採取時期、検査試薬、評価方法などが影響を与える。

個々の症例で、臨床医と病理医が連携し、下記を考慮して判断。

- 治療経過や臨床上的の問題（治療標的の再発巣で検索したいなど）
- 術前化学療法症例？（遺残癌が少ない手術検体での検索は不可？）
- 検体採取時期（5年以上前のブロックかどうか？）、採取方法
- 検体の取扱い（固定条件、脱灰処理後の検体や細胞診検体は不可）
- 検体に含まれている腫瘍や間質の量
- 転移臓器
- 腫瘍浸潤リンパ球が多くみられる検体

乳癌PD-L1検査における診断再現性の検討

- 対象 トリプルネガティブ乳癌患者36例
原発巣手術検体33ブロック、原発巣針生検検体33ブロック
再発巣生検検体34ブロック
- 方法 連続切片で二つの試薬(22C3, SP142)を用いたPD-L1検査
5人の乳腺病理専門医が診断
検査試薬間、同一症例の検体間、観察者間の診断再現性を検討
- 実施体制 聖路加国際病院病理診断科 鹿股直樹先生
博愛会相良病院病理診断科 大井恭代先生
国立がん研究センター中央病院病理診断科 吉田正行先生
日本医科大学付属病院病理診断科 坂谷貴司先生
埼玉県立がんセンター病理診断科 堀井理絵(病理医A)
埼玉県立がんセンター乳腺外科 平方智子先生(データ解析)

病理医A 中間解析結果

22C3 とSP142の診断一致率

		22C3 VS. SP142 診断一致率	
全体 n=100		79% (79/100)	
	原発巣 手術+針生検 n=66	82% (54/66)	
		原発巣 手術標本 n=32	72% (23/32)
		原発巣 針生検標本 n=34	91% (31/34)
	転移巣 n=34	74% (25/34)	

浸潤性乳癌を対象としたバイオマーカー検査

目次

1. ホルモン受容体 (estrogen receptor; ER, progesterone receptor; PR)
2. HER2 (human epidermal growth factor receptor-2)
3. PD-L1(programmed cell death ligand 1)
4. 乳癌バイオマーカーのデジタル病理診断

デジタル病理診断 Digital pathology

Whole slide imaging (WSI) をPCで診断(バーチャル顕微鏡)

さまざまな場面で活用

医学生の病理教育

研究会での症例共有・コンサルテーション

病理学会専門医試験

遠隔病理診断(Telepathology)

日常診療に導入されれば、在宅病理診断(Telework)も可能だが、広く活用している施設は少数

問題点:バーチャル画像の質, 費用, データ保管

人工知能による病理診断支援

WSIを用いた人工知能 (Artificial Intelligence; AI)による画像解析
病理医の負担軽減が期待される。

- 形態診断

 - 研究段階

 - 狭い範囲の判断については比較的高精度の装置が開発

 - 対象病変を広げることが課題

- バイオマーカー診断

 - 研究用診断支援装置が複数販売されている。

 - 臨床導入のための課題: 精度, 費用, データ保管

光学顕微鏡



デジタル病理診断の実際

(例) ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社のデジタル病理診断システム

標本作製
IHC/ISH自動染色装置
ベンチマークULTRA

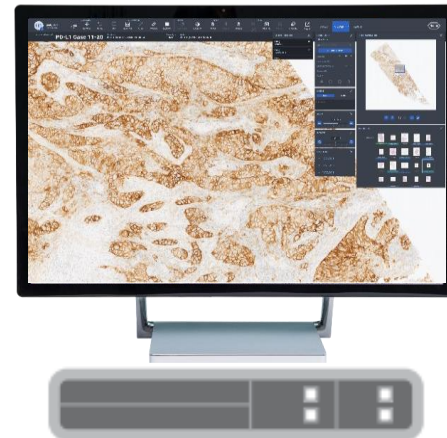


バーチャル顕微鏡

デジタル画像化
ベンタナDP200/DP600



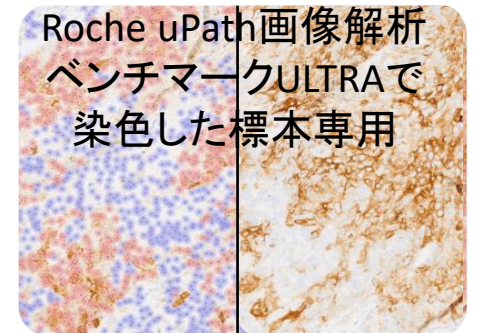
症例閲覧
Roche uPath



uPathサーバー

画像解析

AIによる病理診断支援



解析用サーバー



ベンタナDP200によるWSIと顕微鏡観察による 乳癌バイオマーカー判定の同等性評価

対象	浸潤性乳癌80例 手術標本 術前薬物療法なし
検討項目	乳癌バイオマーカー(ER, PR, HER2(IHC, DISH), Ki67)
検討方法	被験方法1: デジタル画像を用いた病理医の判定 DP200 + uPath 閲覧 被験方法2: デジタル画像を用いたAI画像解析 DP200 + uPath 画像解析 対照方法: 光学顕微鏡を用いた病理医の判定
実施体制	防衛医科大学校病態病理学 津田均先生 日本大学医学部病態病理学系 増田しのぶ先生 埼玉県立がんセンター病理診断科 堀井理絵(病理医A) ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社(研究依頼)

病理医A 中間解析結果

光学顕微鏡 (病理医) との診断一致率とκ係数 (全症例)

	デジタル画像 (病理医A)		AI画像解析	
	診断一致率	κ係数	診断一致率	κ係数
ER (陰性, 弱陽性, 陽性)	100%	1.00	96.3%	0.99
PR (陰性, 弱陽性, 陽性)	98.8%	1.00	86.3%	0.97
HER2 IHC (0, 1+, 2+, 3+)	83.8%	0.98	71.3%	0.96
HER2 IHC, 2+でDISH (陰性, 陽性)	100%	1.00	98.8%	0.92
HER2 IHC, 2+でDISH (陰性, 低発現, 陽性)	88.8%	0.97	96.3%	0.99
Ki67 (10%, 30%を閾値とした3段階)	83.8%	0.96	80.0%	0.95

ベントナDP200によるWSIと顕微鏡観察による 乳癌バイオマーカー判定の同等性評価

病理医A 中間解析時点での堀井の感想

- 乳癌バイオマーカー検査において、デジタル画像を用いた病理医診断は光学顕微鏡を用いた場合とほぼ同様の結果が得られたが、デジタル画像での診断にはより多くの時間を要した。デジタル画像診断を臨床導入するためには慣れが必要である。
- AI画像解析(単独)と光学顕微鏡診断との一致度は高かった。病理医が診断補助としてAI画像解析結果を用いる場合には、より高精度の診断が得られることが期待される。

浸潤性乳癌を対象としたバイオマーカー検査

- 適切な乳癌診療のためには、バイオマーカーに関する正確な知識に基づいて、ガイドラインに沿った検査を行うことが大切。
- オードリー・タン(台湾デジタル担当大臣) *
 - AI : Artificial intelligence(人工知能)
 - : **Assistive intelligence(支援知能)**

病理医の負担軽減と効率的で高精度なバイオマーカー診断を実現するために、AIによる病理画像解析を活用する必要があるが、費用、設備など、解決すべき問題がある。