

第20回日本乳癌学会 中部地方会

【教育セミナー】 2023年9月2日(土)

支えよう 地方の乳癌診療



会期 2023年 9月2日(土) ~ 3日(日)

形式 ハイブリッド開催 (現地/オンライン 同時開催)

会場 山梨県立大学池田キャンパス 〒400-0062 山梨県甲府市池田 1-6-1



【当番世話人】
井上 正行
山梨県立中央病院乳癌外科

基礎・診断編：治療方針を変える病理所見 診療ガイドラインと治療戦略

バイオマーカー判定について (解説編)

埼玉医科大学国際医療センター 病理診断科

川崎 朋範





The Japanese Breast Cancer Society
since 1992



筆頭演者の利益相反状態の開示

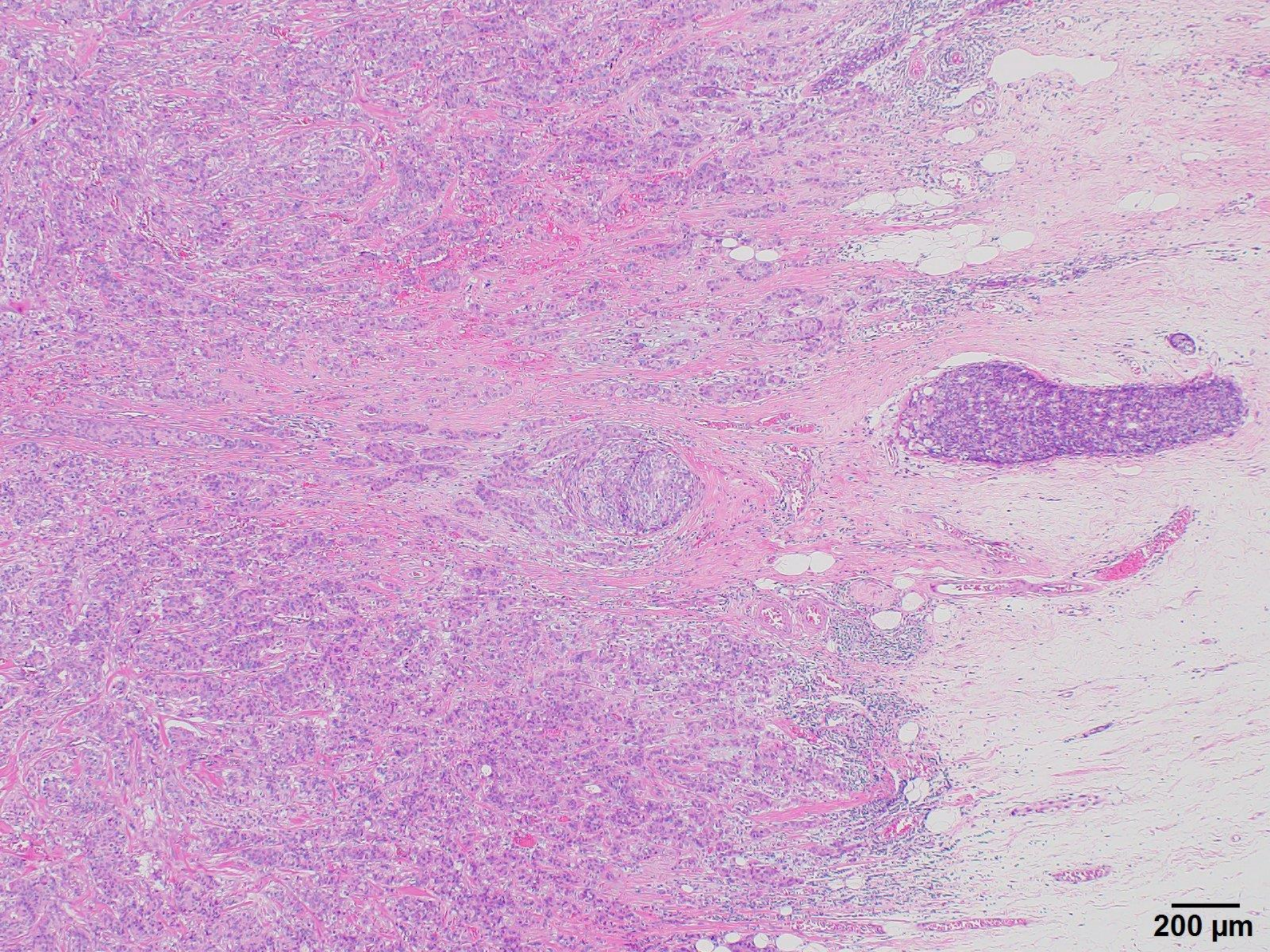
すべての項目に該当なし



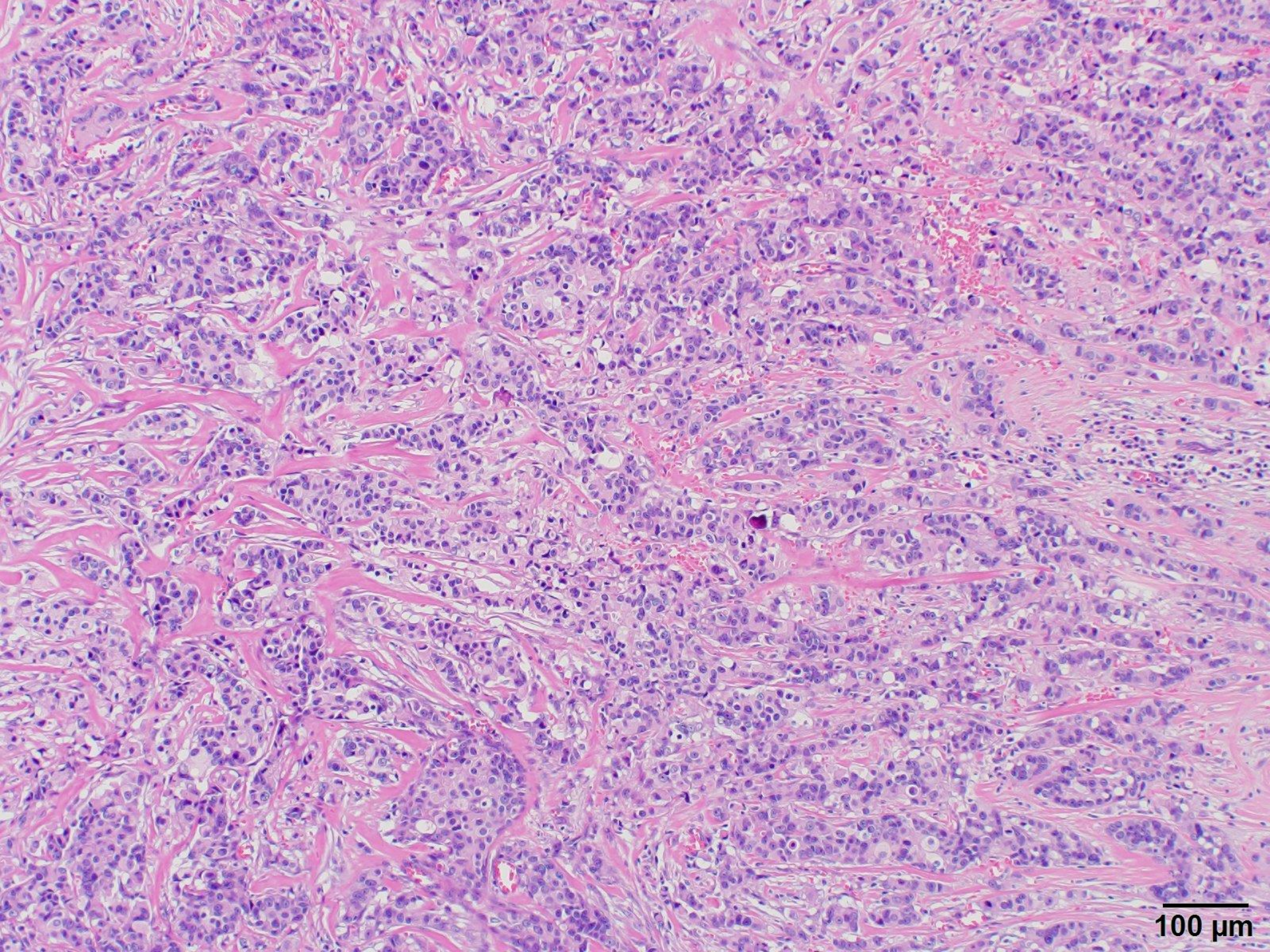
症例 1

(71 歳 女性)



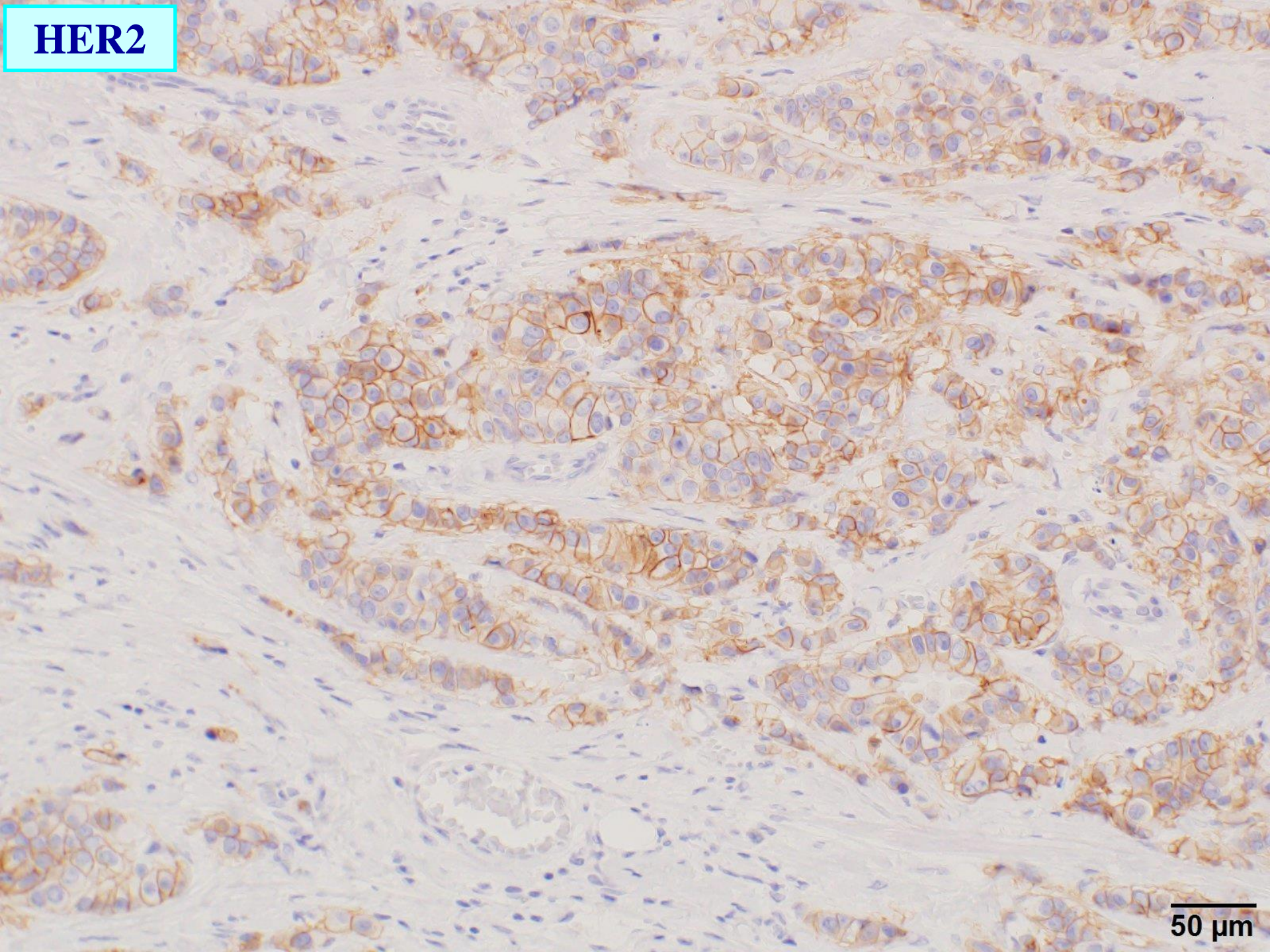


200 μm



100 μ m

HER2



50 μm

HER2 (免疫組織化学, IHC) の判定は？

HER2 検査

免疫組織化学(IHC)法 - 浸潤部 -

flowchart

> 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

IHC 3+
陽性

> 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

IHC 2+
未確定 (equivocal)

> 10% の腫瘍細胞に微かな / 辛うじて認識できる不完全な膜染色が認められる

IHC 1+
陰性

染色像が認められない、または、 $\leq 10\%$ の腫瘍細胞に不完全で微かな / 辛うじて認識できる膜染色が認められる

IHC 0
陰性

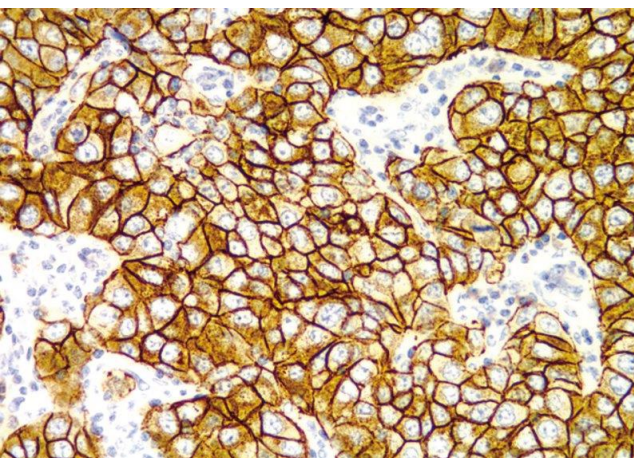
リフレックステスト†(同じ検体を用いて ISH 法で)、または、新たな検査(可能ならば新たな検体を用いて IHC 法または ISH 法で)を実施しなければならない。

注釈: 病理医は明らかな組織学的矛盾がないことを確認してから最終報告を行う。この定義では稀な染色パターンがカバーされておらず、そのような場合、日常診療では IHC 2+ と判定すべきである。稀な染色パターンとして、中等度～強度の染色性だが不完全 (basolateral または lateral) な膜染色で *HER2* 遺伝子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がある。

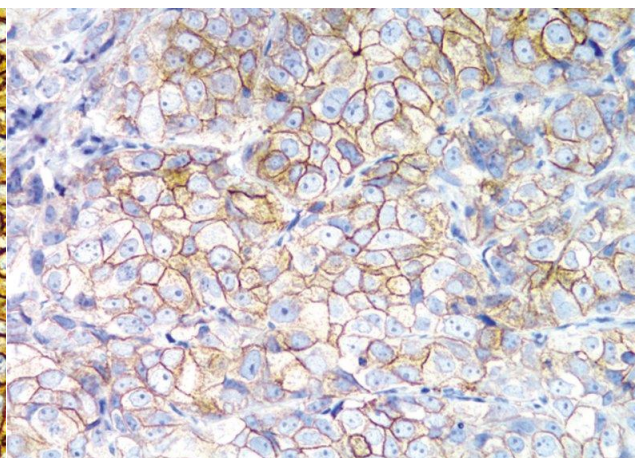
†リフレックステスト: 病理医が主治医の判断を得ることなく行うテスト



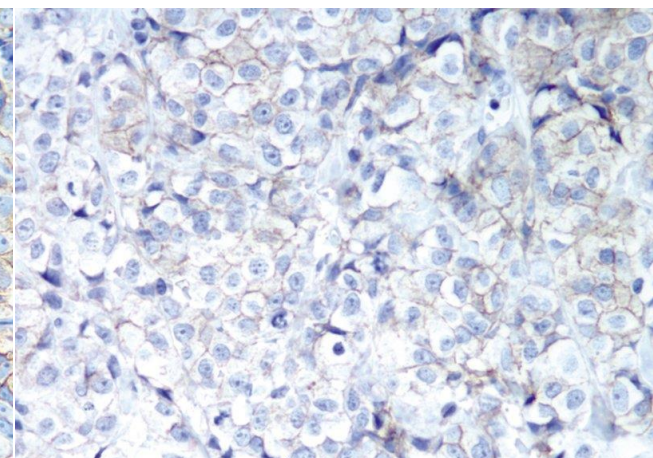
HER2 免疫組織化学判定スコア



Score 3+
(positive)



Score 2+
**(equivocal
／未確定)**



Score 1+
(negative)

BQ (バックグラウンドクエスチョン)

基本的には標準治療として位置付けられ、必ず実施すべき診療とされているもの。または、広く実施されているものの、根拠を強くするような新たなデータは出てこないと考えられるもの。

HER2

ヒト癌遺伝子 *HER2/neu (c-erbB-2)* がコードする産物である

HER2 蛋白は、細胞膜に局在する受容体

チロシンキナーゼ活性を有し、上皮細胞の増殖と分化に関わる

浸潤性乳癌の 15～25%で **HER2** の遺伝子増幅ないし蛋白過剰発現が認められる

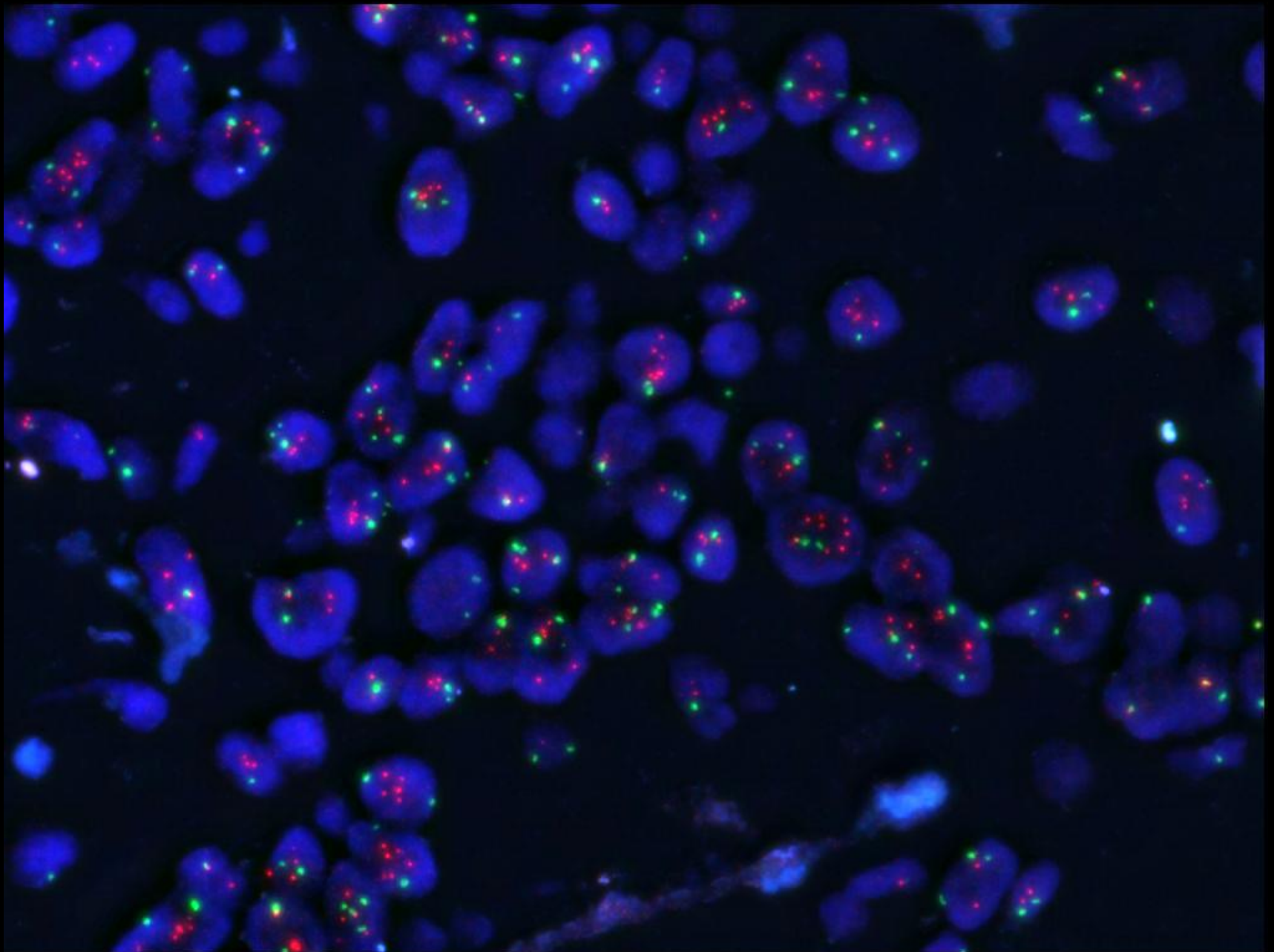
浸潤性乳癌の予後予測因子であると同時に治療効果予測因子

抗 **HER2** 療法は原発乳癌、転移乳癌の双方に有効

化学療法薬とトラスツズマブ1年投与の併用が、**HER2** 陽性原発乳癌でリンパ節転移陽性、または浸潤径が 1 cm を超えた場合の標準治療となっている

原発巣と転移巣で **HER2** 発現状況が 10～24%の症例において異なる

HER-2 SpectrumOrange / CEP17 SpectrumGreen



x63 #1

HER2 (FISH) の判定は？

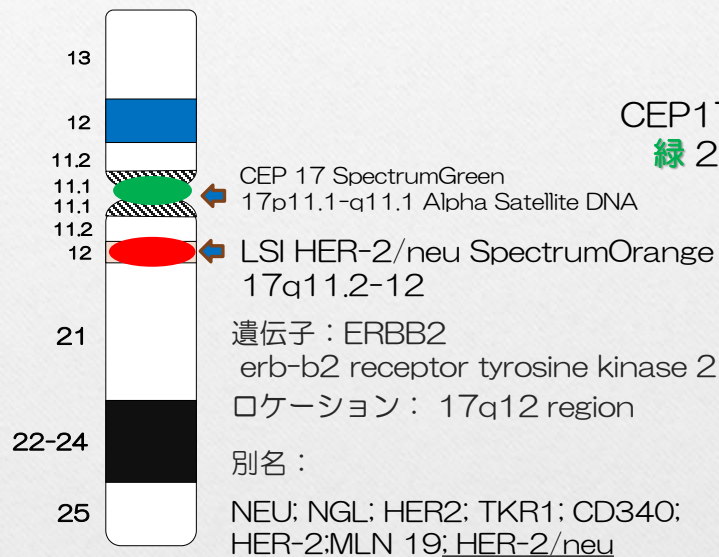
【プローブとシグナルパターンの説明】

PATHVYSION HER-2 DNAプローブキットⅡ

HER2 (17q11.2-12)/CEP17 Alpha Satellite DNA Probe (Abbott)

【シグナルパターン】

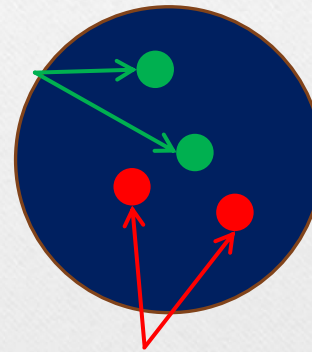
*増幅シグナル数は症例により異なります



Chr 17

• 通常

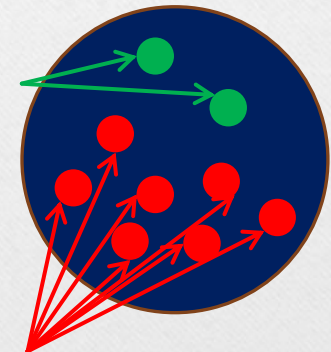
CEP17 :
緑 2 個



HER2 : 赤 2 個

• 増幅あり

CEP17 :
緑



HER2 : 赤*

CEP 17(緑)													
HER-2 (赤)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10以上	小計	総計
0													
1												a	1xa
2												b	2xb
3			F	IF								c	3xc
4			<u>IF</u>	<u>IF</u> F	T							d	4xd
5			F	<u>IF</u>	F							e	5xe
6			T	-								f	6xf
7			-									g	7xg
8			-									h	8xh
9												i	9xi
10												j	10xj
11-15												k	13xk
16-20												l	18xl
21以上												m	21xm
小計			16	19	5								40
総計	0	1xn	2xo	3xp	4xq	5xr	6xs	7xt	8xu	9xv	10xw	y	109

$$\frac{\text{HER-2総シグナル数}}{\text{CEP 17総シグナル数}} = \frac{x}{y} = \frac{178}{109} = 1.6$$

$$\text{HER-2シグナル} = \frac{4.45}{\text{細胞}}$$

デュアルプローブを用いた ISH 法 (浸潤部)

HER2/CEP17 比 ≥ 2.0

HER2/CEP17 比 < 2.0

グループ1

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 ≥ 4.0

グループ2

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 < 4.0

グループ3

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 ≥ 6.0

グループ4

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
 $4.0 \leq$ 平均コピー数 < 6.0

グループ5

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 < 4.0

HER2 陽性

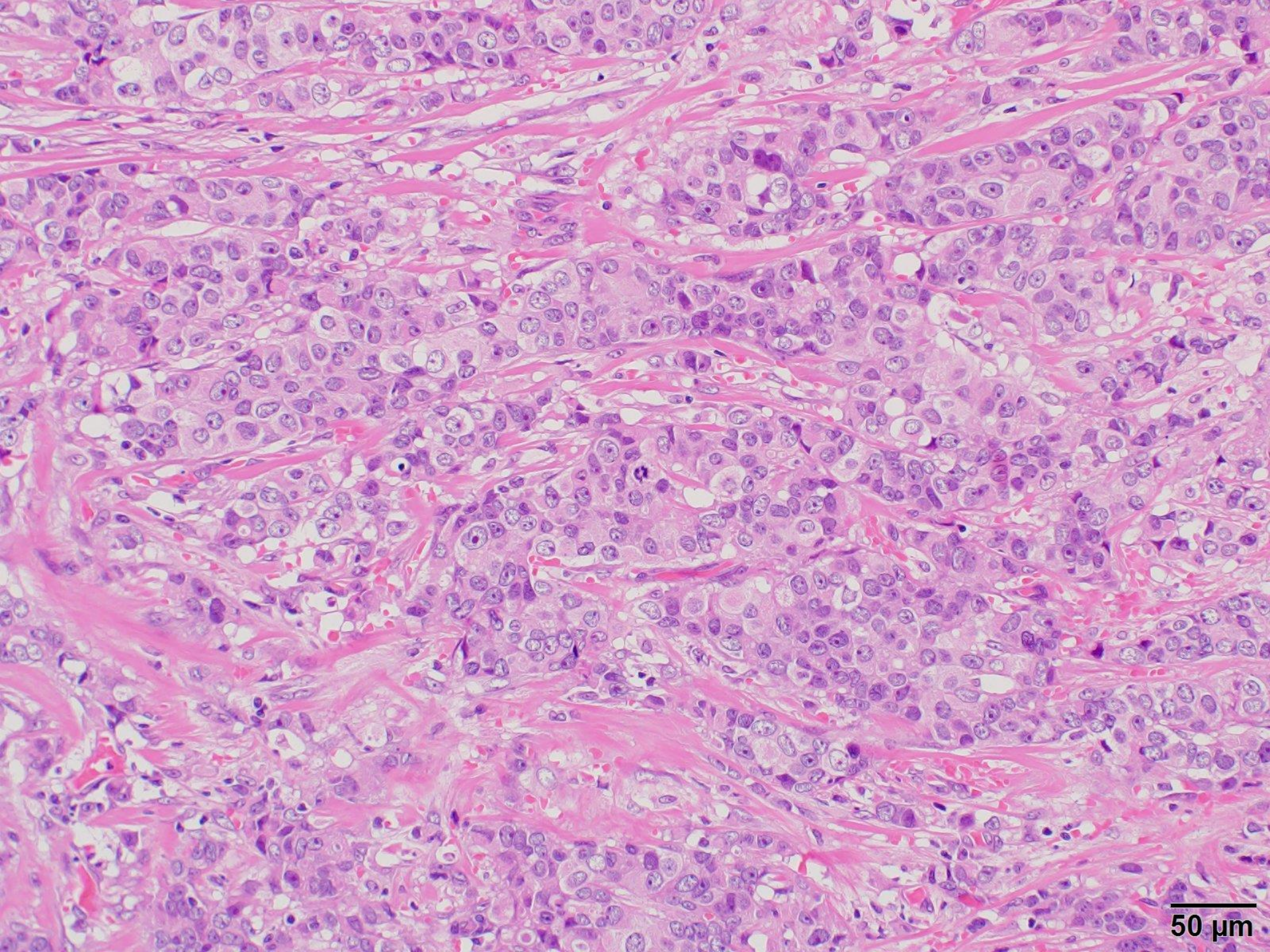
同一の検体で免疫染色標本をレビューする

HER2 陰性

IHC 0 or 1+
グループ2~4に関わらず
HER2 陰性

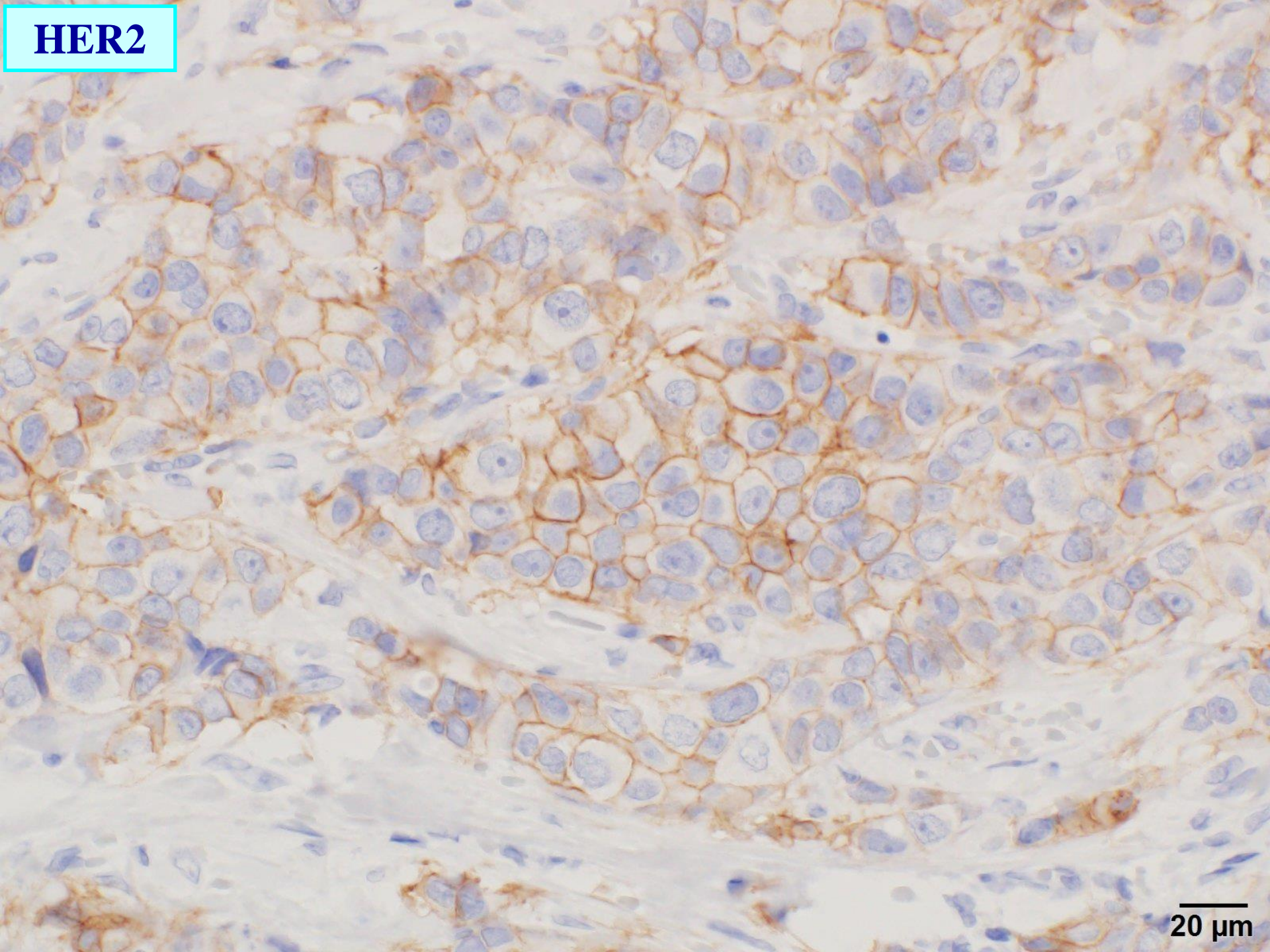
IHC 2+
前回結果をブラインドにして
ISH を再測定し同結果
↓
グループ2か4 → **HER2 陰性**
グループ3 → **HER2 陽性**

IHC 3+
グループ2~4に関わらず
HER2 陽性



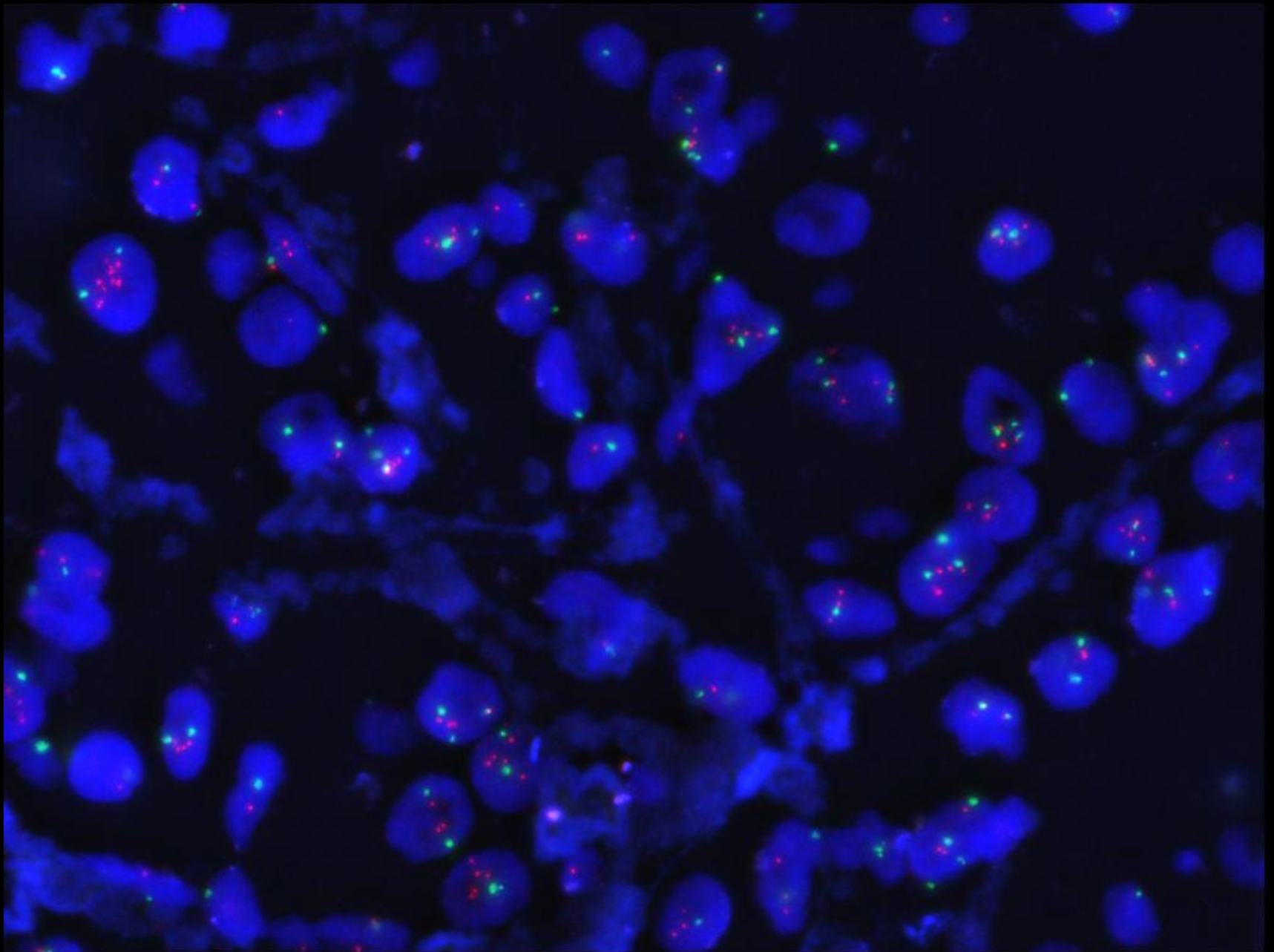
50 μ m

HER2



20 μm

HER-2 SpectrumOrange / CEP17 SpectrumGreen



x63

HER-2 (赤)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10以上	小計	総計
0													
1												a	1xn
2												b	2xb
3			F	F								c	3xc 8 24
4			FF FF	FF F	T							d	4xd 2080
5			FF T	F F	F							e	5xe 1460
6			F	F								f	6xf 6 36
7			-	-								g	7xg 2 14
8												h	8xh
9												i	9xi
10												j	10xj
11-15			-									k	13xk 1 13
16-20												l	18xl
21以上												m	21xm
小計		n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	51 227
総計	0	1xn	2xo	3xp	4xq	5xr	6xs	7xt	8xu	9xv	10xw	y	132

$$\frac{\text{HER-2総シグナル数}}{\text{CEP 17総シグナル数}} = \frac{x}{y} = \frac{227}{132} = 1.7$$

$$\text{HER-2シグナル} = \frac{44}{\text{細胞}}$$

HER2 の最終判定は？

デュアルプローブを用いた ISH 法 (浸潤部)

HER2/CEP17 比 ≥ 2.0

HER2/CEP17 比 < 2.0

グループ1

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 ≥ 4.0

グループ2

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 < 4.0

グループ3

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 ≥ 6.0

グループ4

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
 $4.0 \leq$ 平均コピー数 < 6.0

グループ5

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 < 4.0

HER2 陽性

同一の検体で免疫染色標本をレビューする

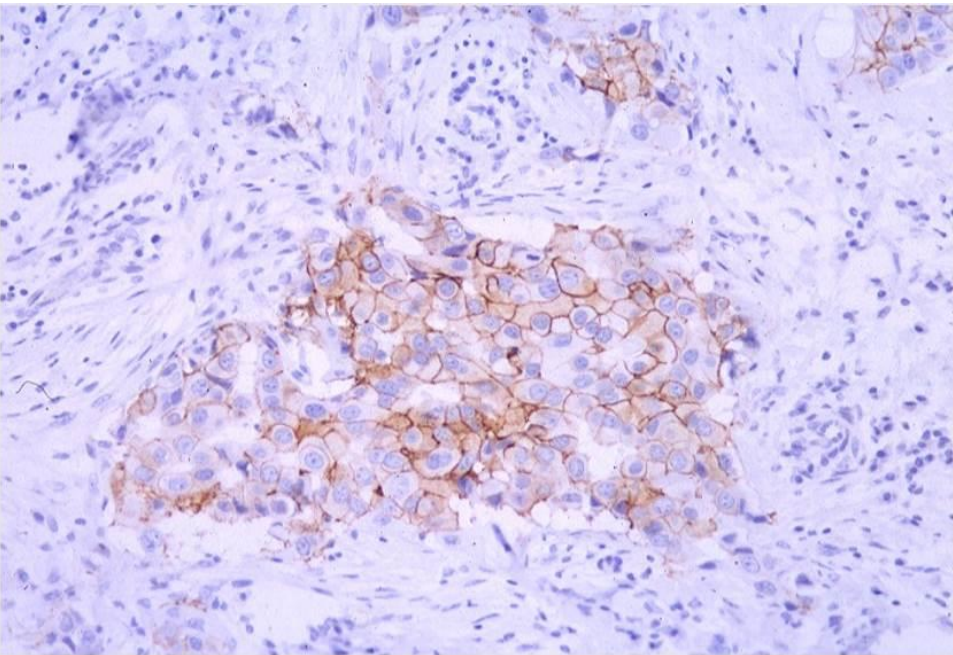
HER2 陰性

IHC 0 or 1+
グループ2~4に関わらず
HER2 陰性

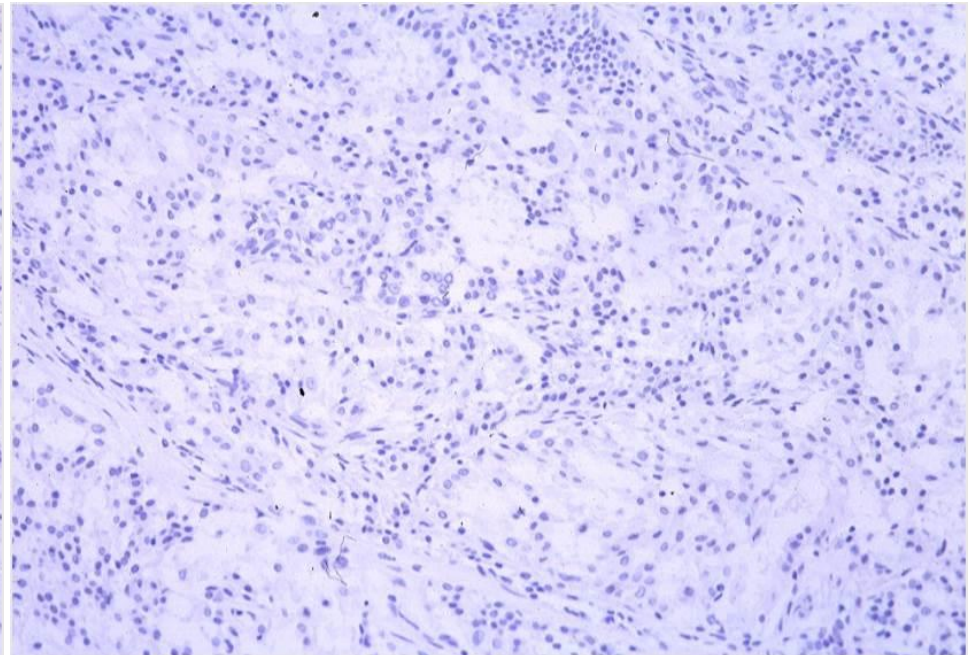
IHC 2+
前回結果をブラインドにして
ISH を再測定し同結果
↓
グループ2か4 → **HER2 陰性**
グループ3 → **HER2 陽性**

IHC 3+
グループ2~4に関わらず
HER2 陽性

**HER2 免疫染色結果に与えるホルマリン固定時間の影響
(ASCO/CAP における推奨固定時間; 6~72時間)**



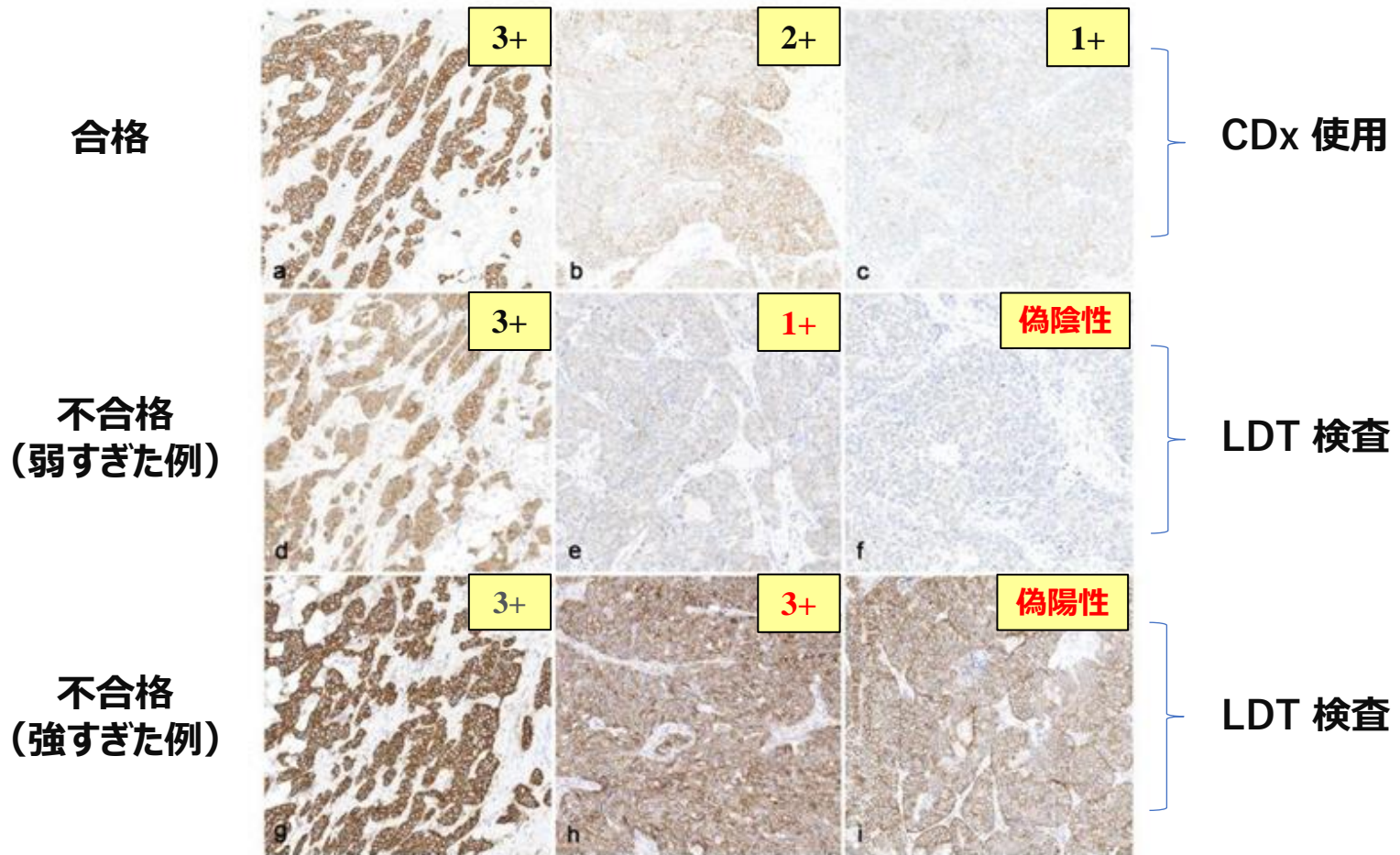
**固定時間: 1日
(Score 2+)**



固定時間: 7日

客観的に検証された検査と精度が担保されていない検査の例 (NordiQC ~ HER2 IHC 検査)

HercepTest の代替として、LDT 検査により偽陰性、偽陽性が示された例

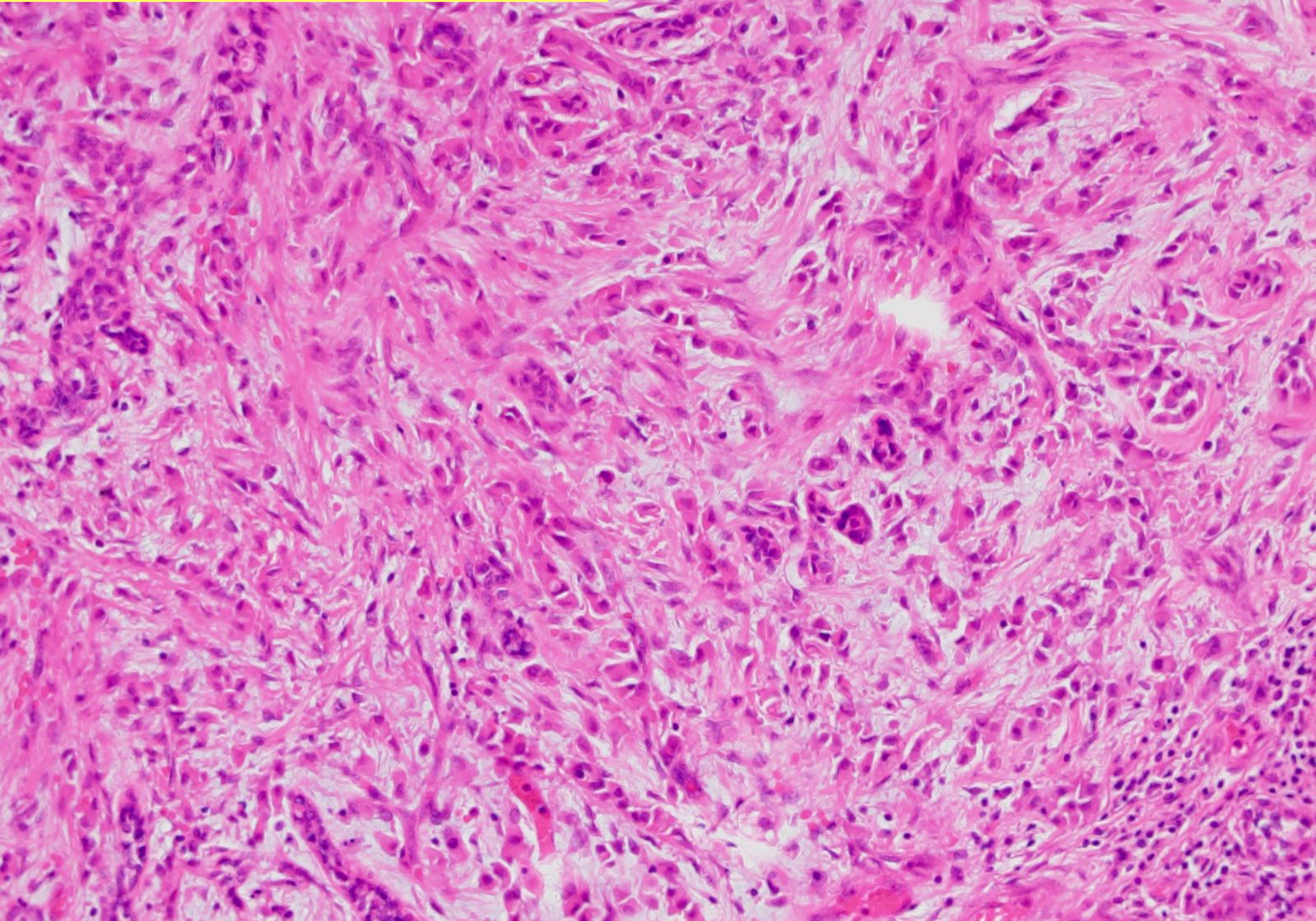


症例 2

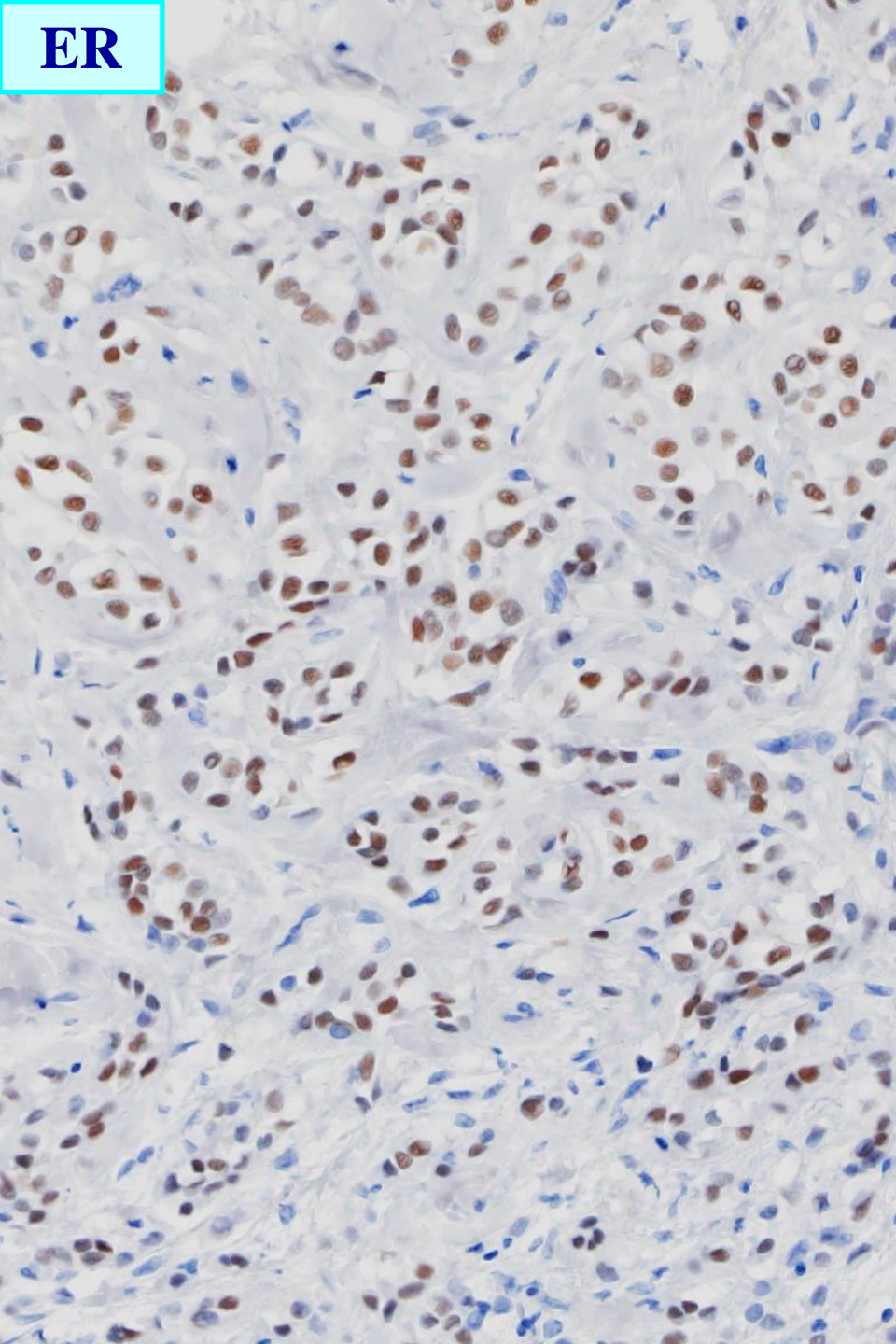
(50 歳 女性)



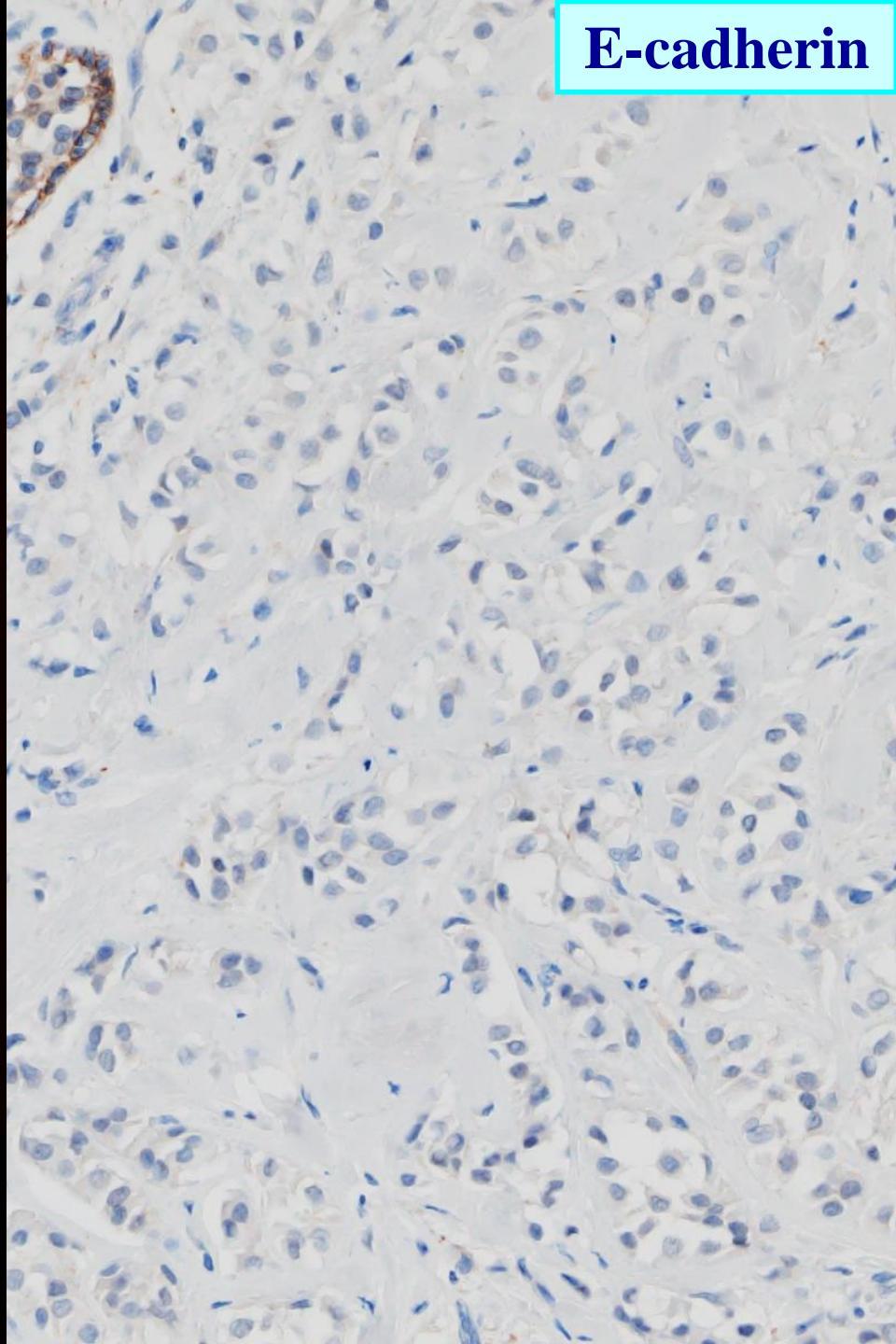
Breast cancer (7 years earlier)



ER



E-cadherin



病理診断は？

ホルモン受容体の判定は？

浸潤性小葉癌

Invasive lobular carcinoma

ER: Allred TS7=PS5+IS2

J score 3b

ホルモン受容体

抗エストロゲン薬, アロマターゼ阻害薬に代表される内分泌療法は **エストロゲン受容体 (ER)** 陽性浸潤性乳癌症例に再発・死亡抑制効果があるが, **ER 陰性症例**にはほぼ無効である

ER の内分泌療法効果予測因子としての有用性は, 患者背景, 内分泌療法の種類・期間, 化学療法の有無, 癌の進行状況によらず確認されており, ER 検索は一貫して乳癌診療上の必須項目

プロゲステロン受容体 (PgR) は, エストロゲンにより ER を介し誘導される ER の標的物質の一つで, **PgR 発現の有無はエストロゲンと ER の機能が正常に働いているかの目安になる**

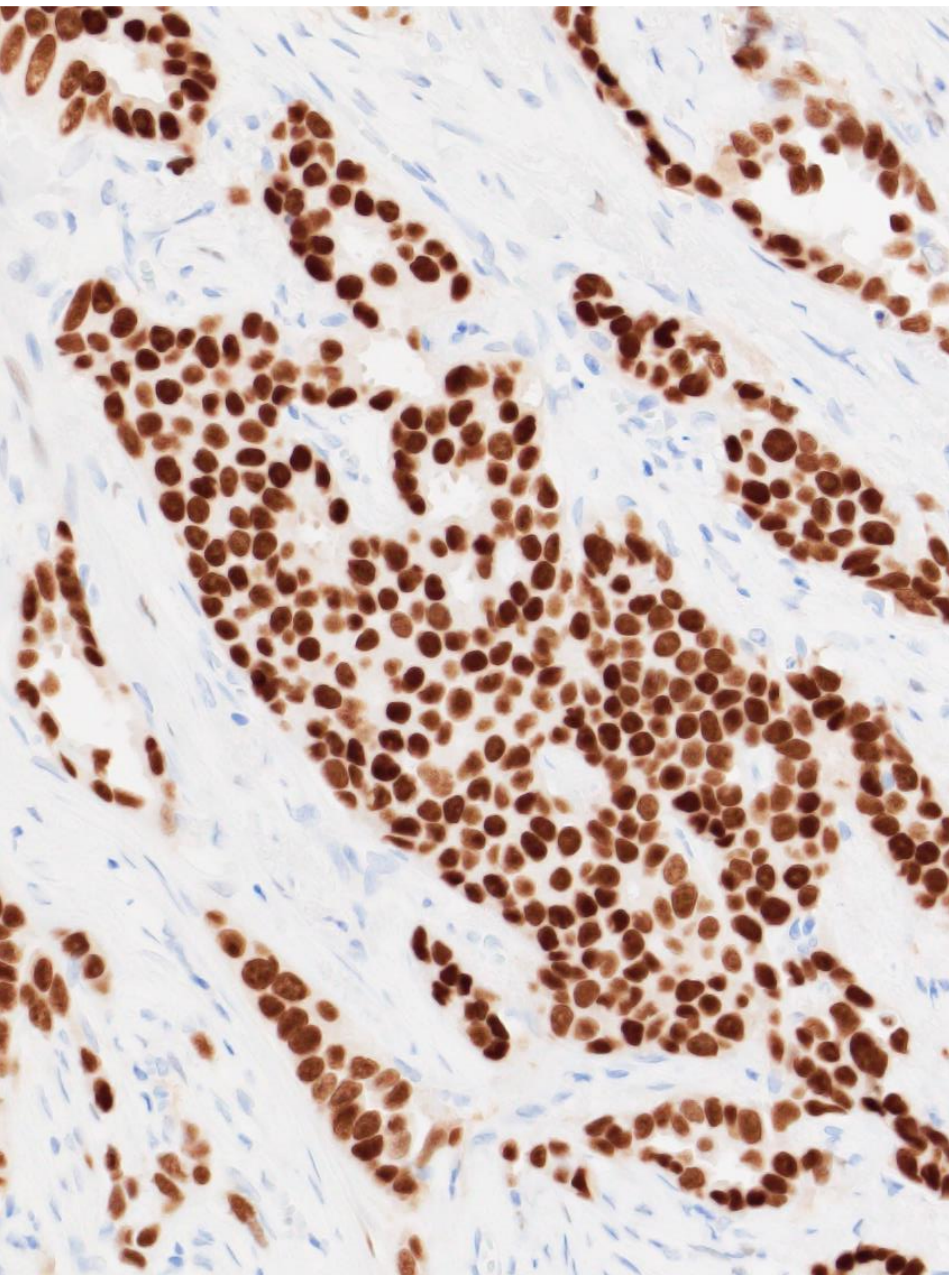
PgR の検索意義について疑問視された時期もあるが, 多くの臨床研究より特に **ER 陽性癌**における予後予測因子としての有用性が報告され, その検索は今日も乳癌診療上の必須項目となっている

ホルモン受容体の判定

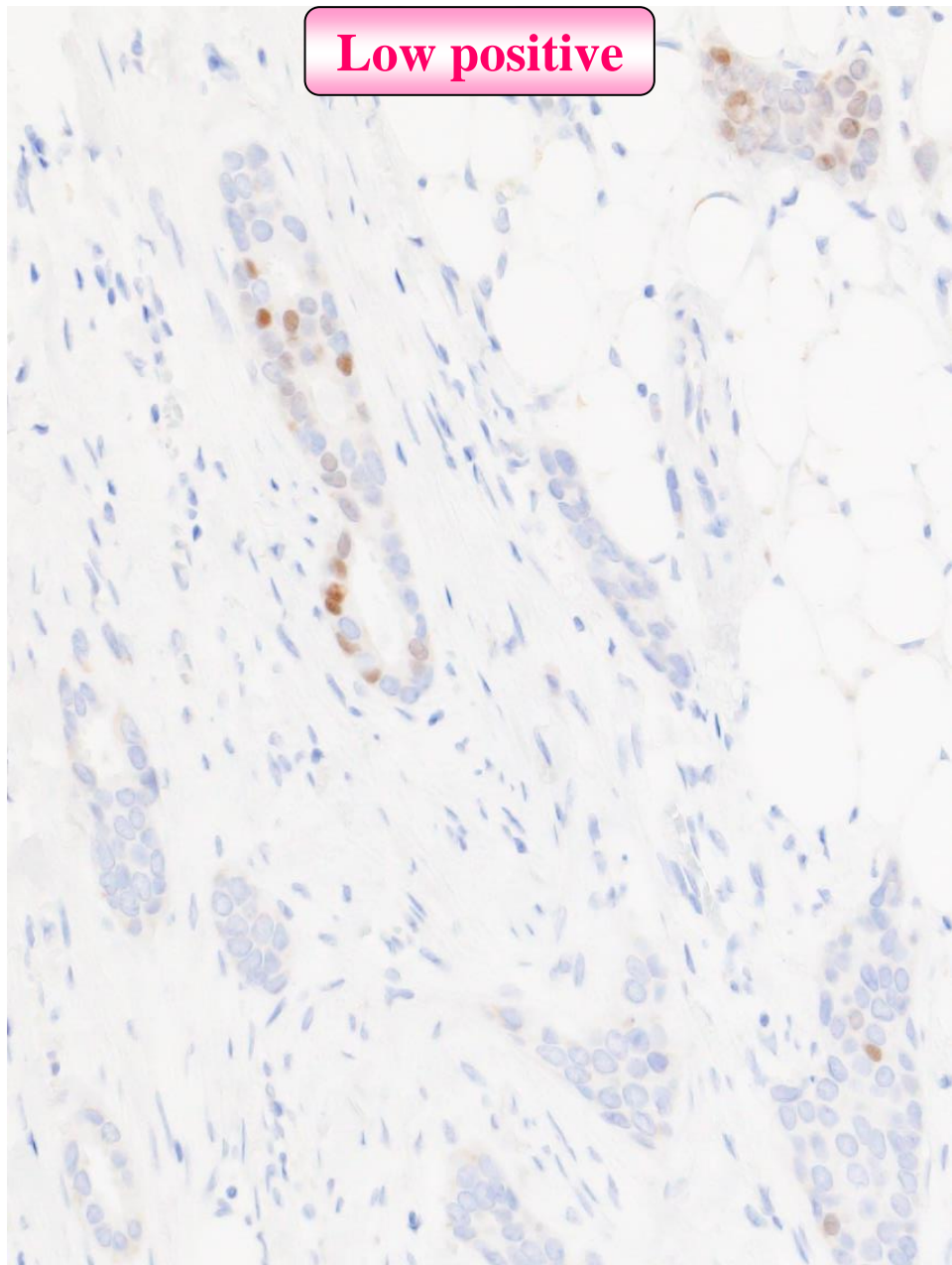
陽性細胞の割合	ASCO/CAP	Allred proportion score (PS) †	J-score
0 ↓	Negative	0	0
		1	1
1/100 (1%) ↓	Low positive	2	2
		3	3a
1/10 (10%) ↓ 1/3 ↓ 1/2 (50%) ↓ 2/3 ↓ 1	Positive	4	
		5	

† Intensity score (IS) (陰性;0, 弱陽性;1, 中等度陽性;2, 強陽性;3) を加算し, total score (TS) を算定する (TS=PS+IS).

ER: Allred TS8=PS5+IS3

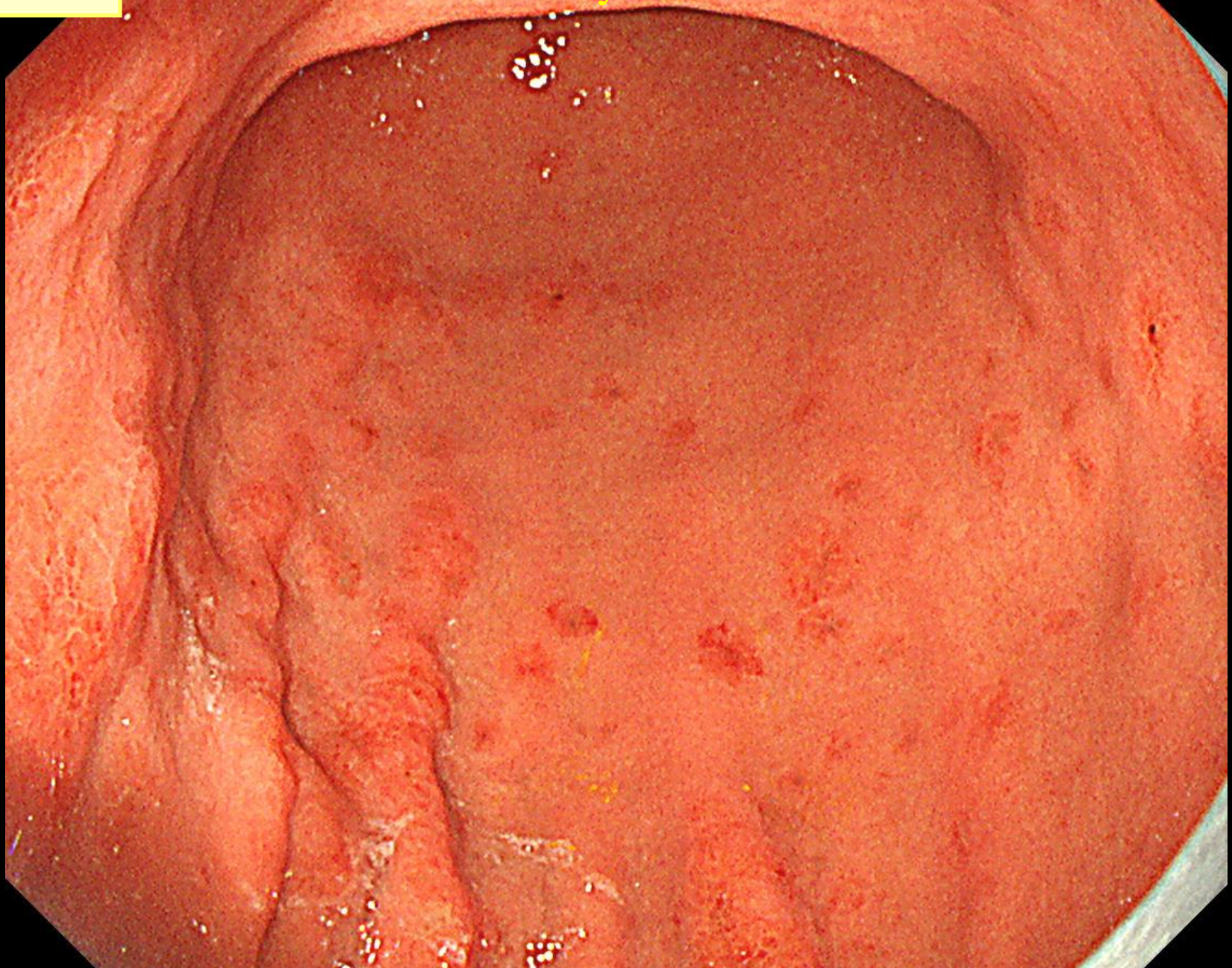


PgR: Allred TS4=PS2+IS2

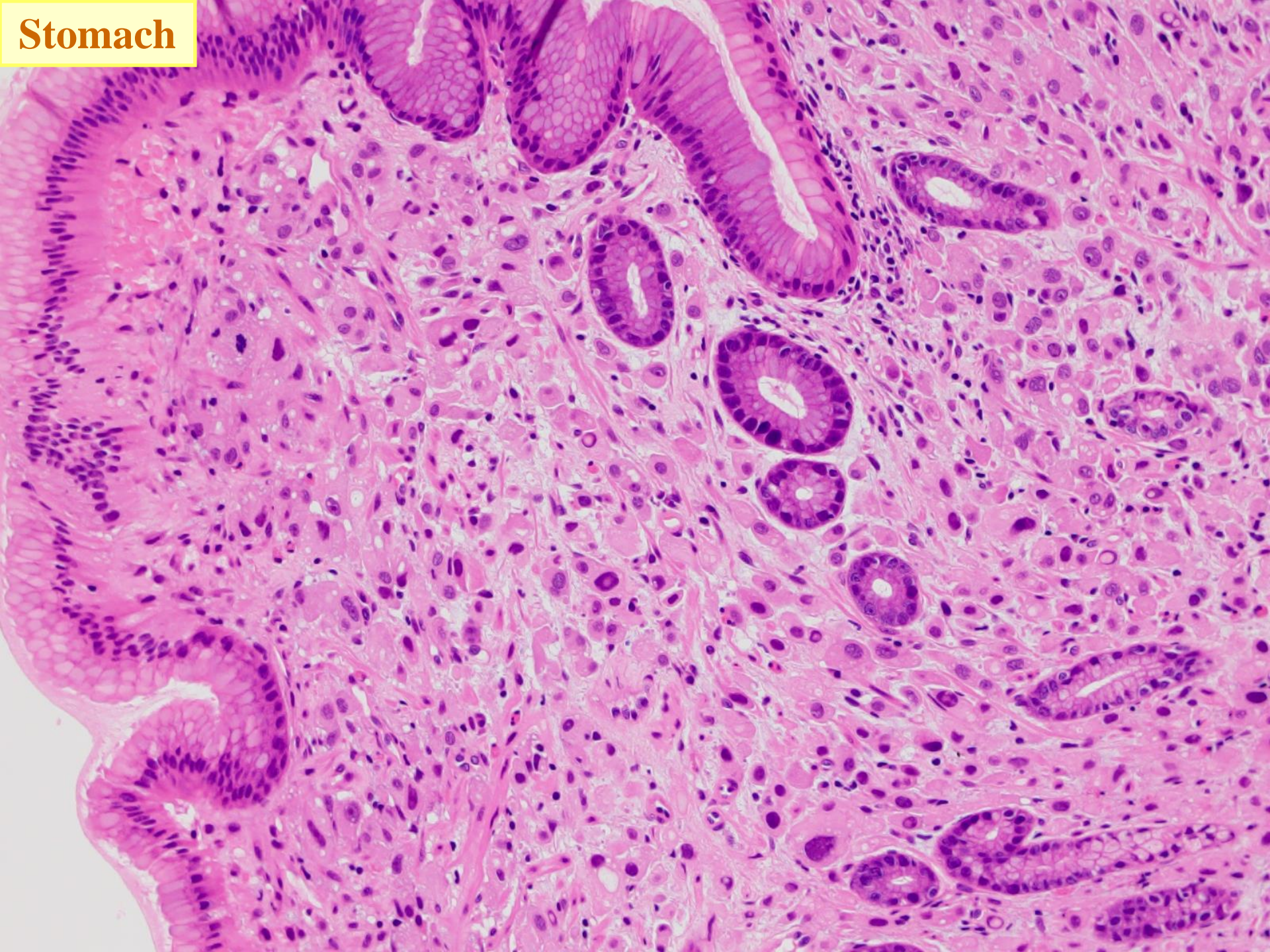


Stomach

Numerous erythematous flattened elevated lesions

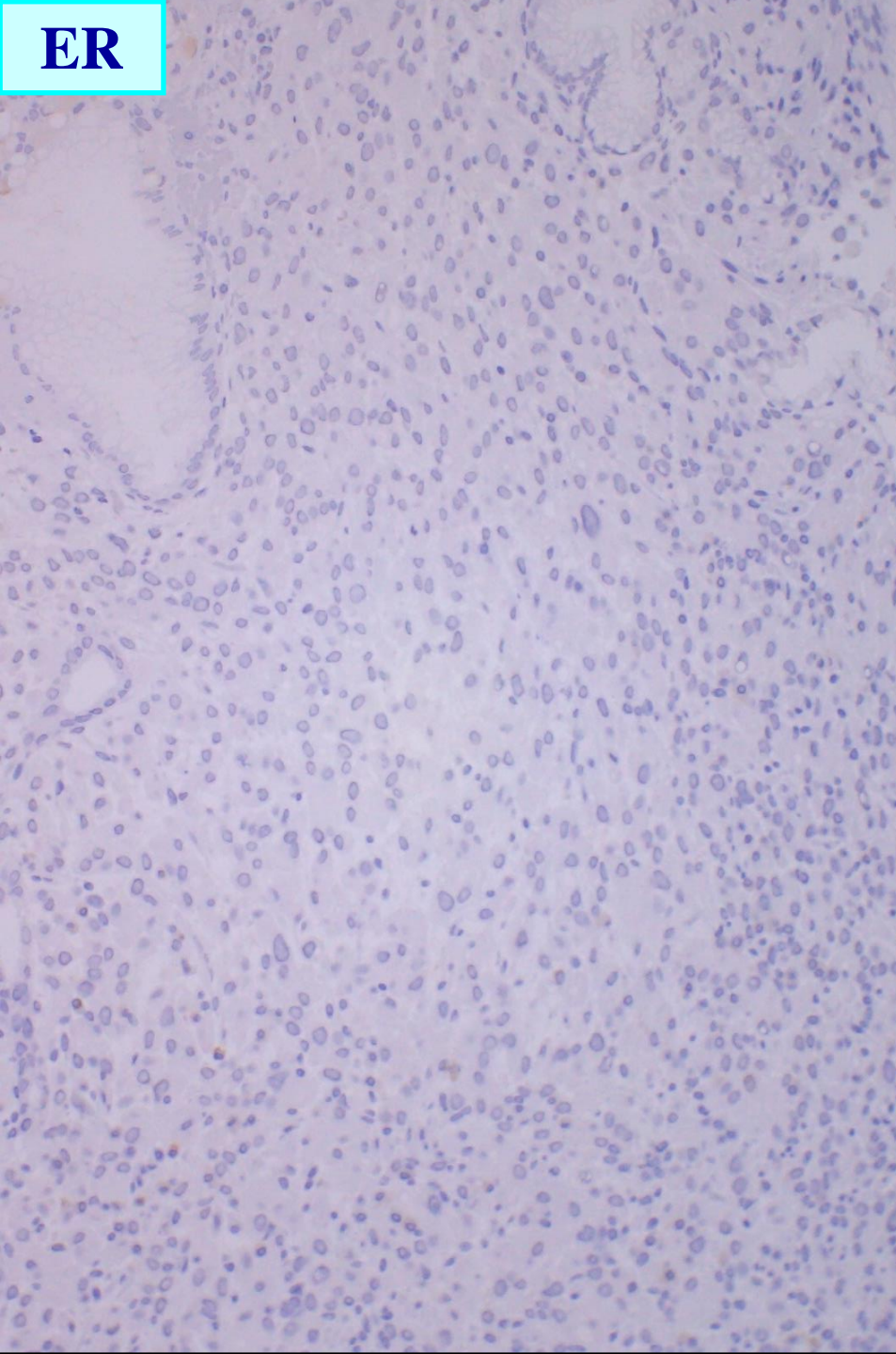


Stomach

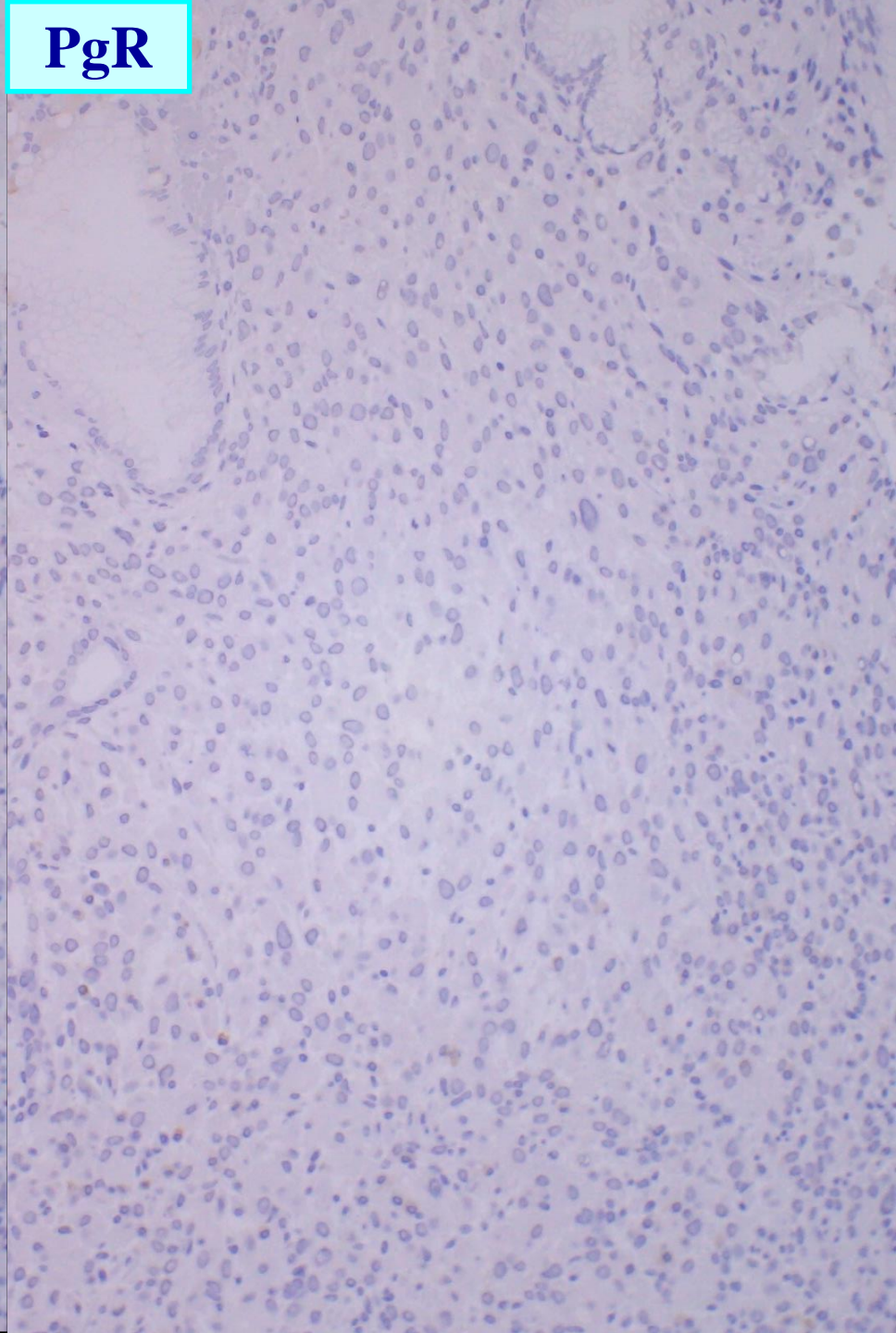


鑑別に有用な IHC は？

ER

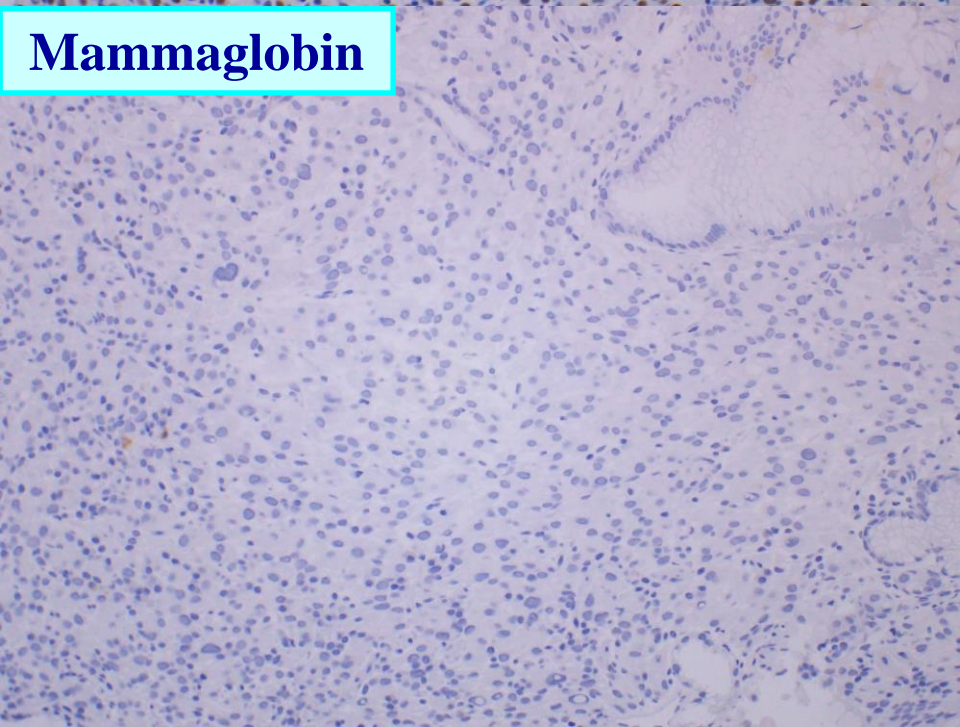
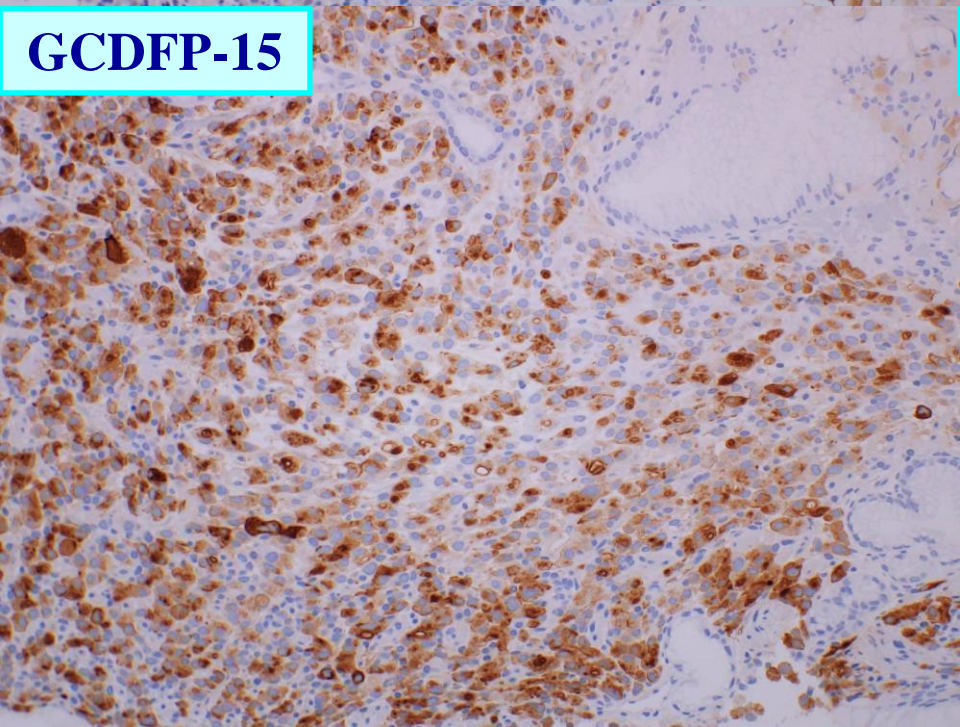
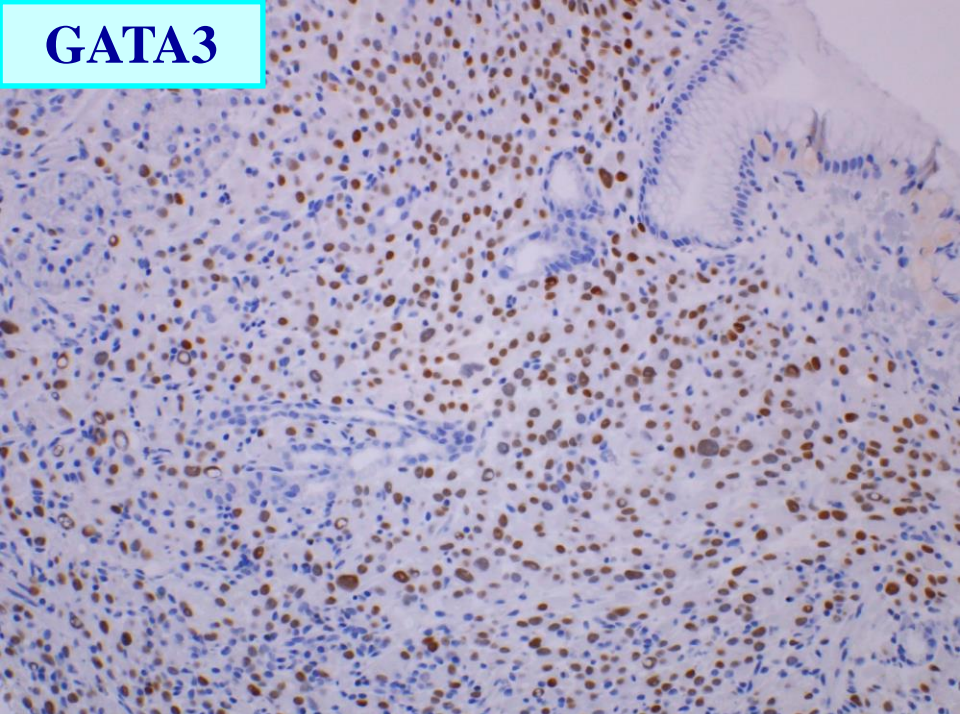
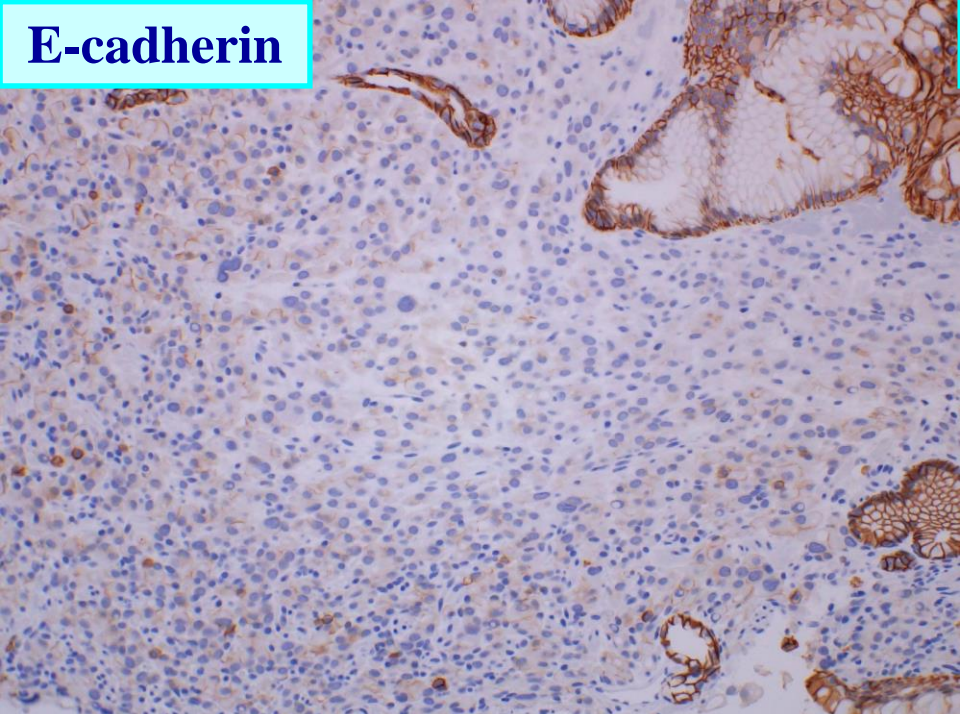


PgR

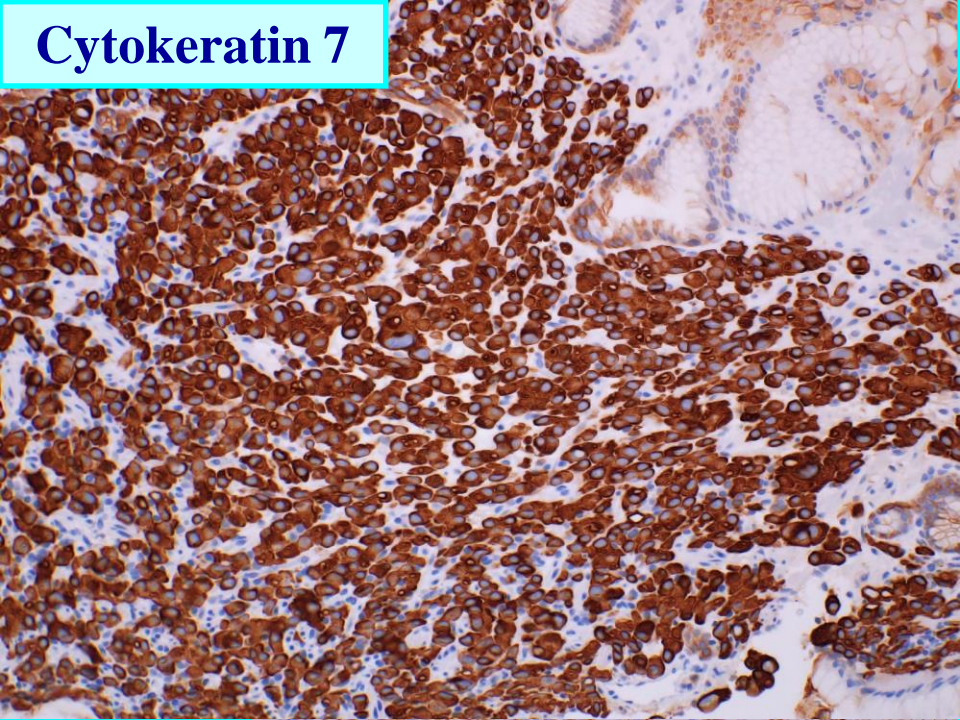


ホルモン受容体の判定は？

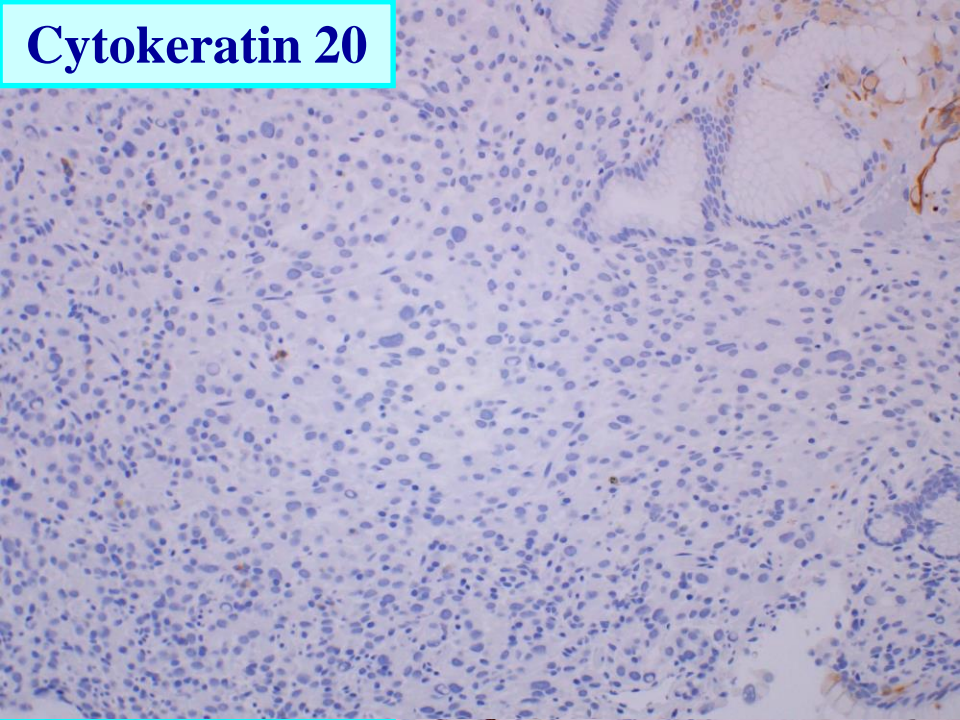
**ER/PgR: Allred $TS0=PS0+IS0$
J score 0**



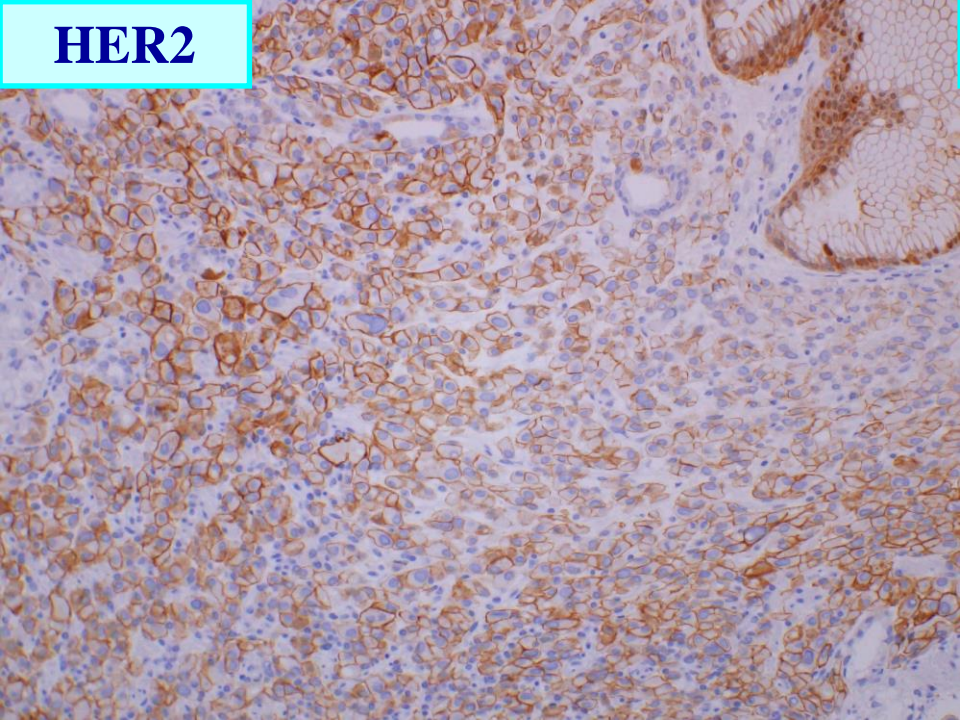
Cytokeratin 7



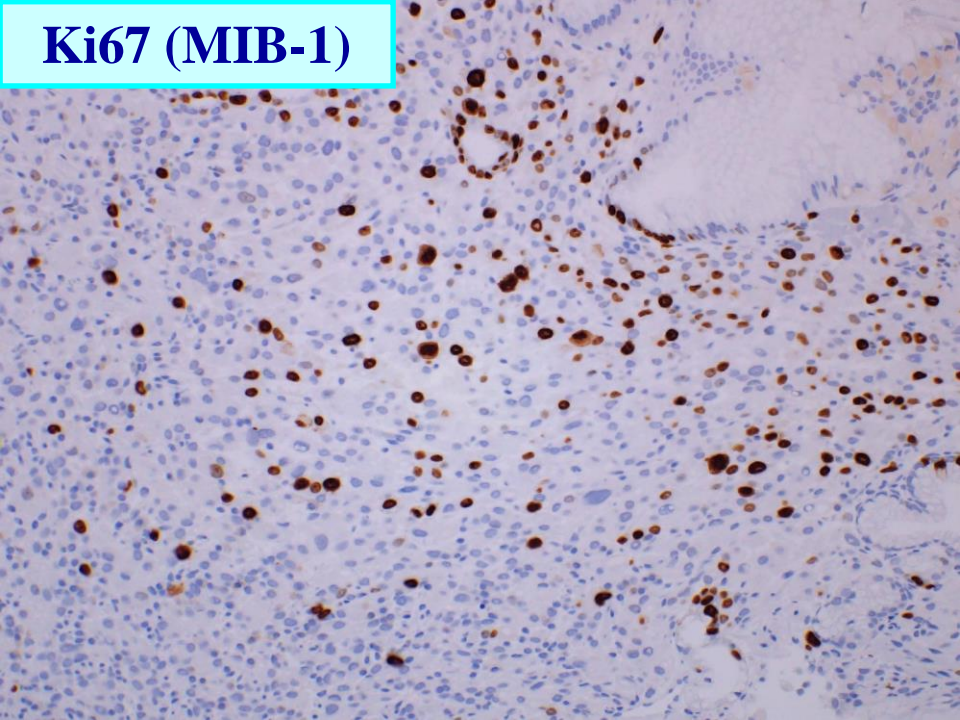
Cytokeratin 20



HER2



Ki67 (MIB-1)



病理診断は？

HER2 (IHC) の判定は？

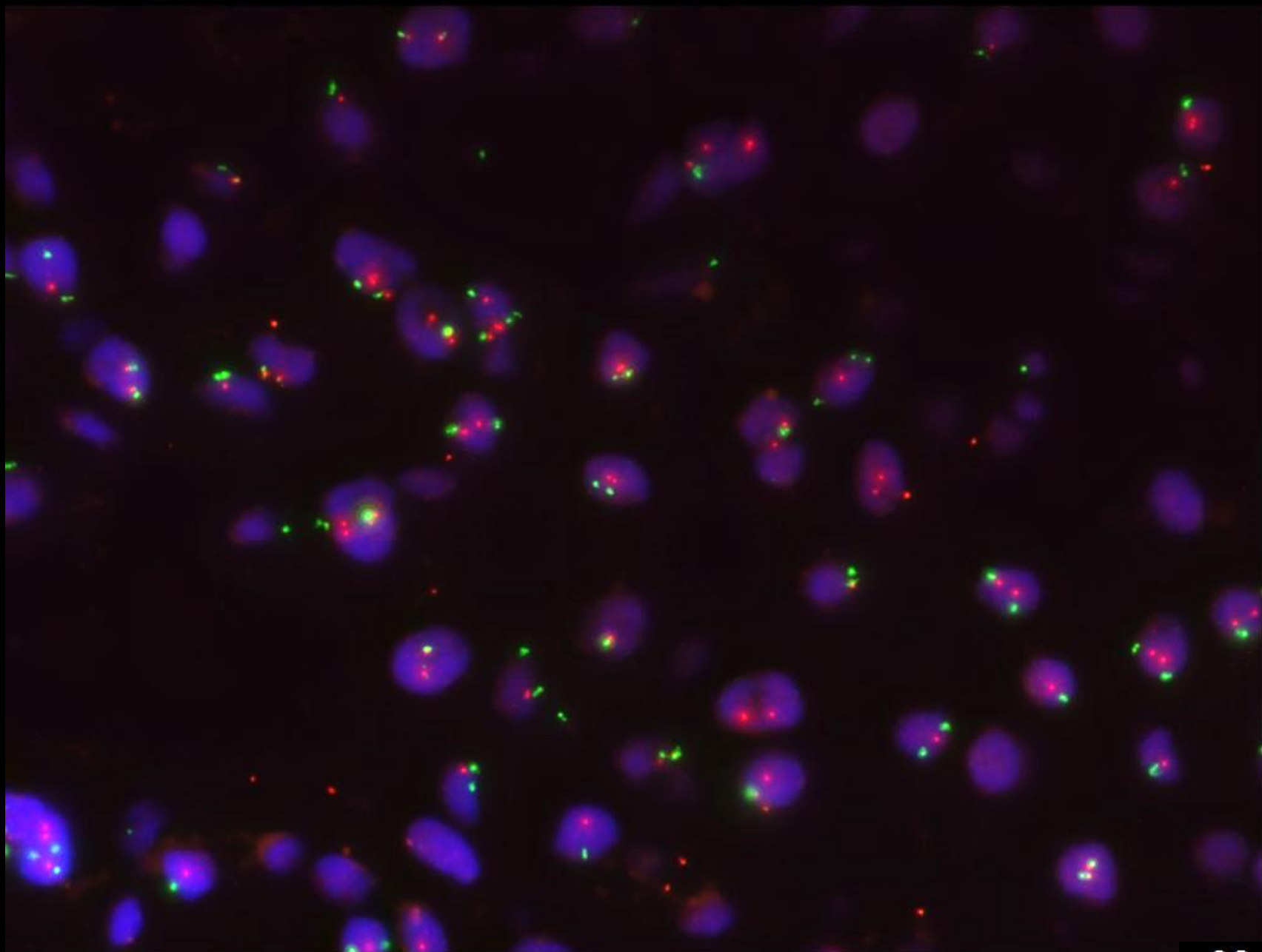
Ki67 (MIB-1) 標識率は？

Metastatic invasive lobular mammary carcinoma

HER2: IHC score 2+ (equivocal)

Ki67 (MIB-1) 標識率: 37.6% (hot spot)

HER-2 SpectrumOrange / CEP17 SpectrumGreen



x63

		CEP 17(緑)											
HER-2 (赤)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10以上	小計	総計
0													
1												a	1xa
2			正 正 正									b	2xb 25 50
3			正	正								c	3xc 5 15
4				正								d	4xd 1 4
5												e	5xe
6												f	6xf
7												g	7xg
8												h	8xh
9												i	9xi
10												j	10xj
11-15												k	13xk
16-20												l	18xl
21以上												m	21xm
小計		n	o 27	p 4	q	r	s	t	u	v	w	z	x 31 69
総計	0	1xn	2xp 34	3xp 12	4xq	5xr	6xs	7xt	8xu	9xv	10xw	y	46

$$\frac{\text{HER-2総シグナル数}}{\text{CEP 17総シグナル数}} = \frac{x}{y} = \frac{69}{46} = 1.50$$

$$\text{HER-2シグナル} = \frac{2.23}{\text{細胞}}$$

HER2 (FISH) の判定は？

デュアルプローブを用いた ISH 法 (浸潤部)

HER2/CEP17 比 ≥ 2.0

HER2/CEP17 比 < 2.0

グループ1

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 ≥ 4.0

グループ2

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 < 4.0

グループ3

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 ≥ 6.0

グループ4

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
 $4.0 \leq$ 平均コピー数 < 6.0

グループ5

1細胞あたりの
HER2 遺伝子
平均コピー数 < 4.0

HER2 陽性

同一の検体で免疫染色標本をレビューする

HER2 陰性

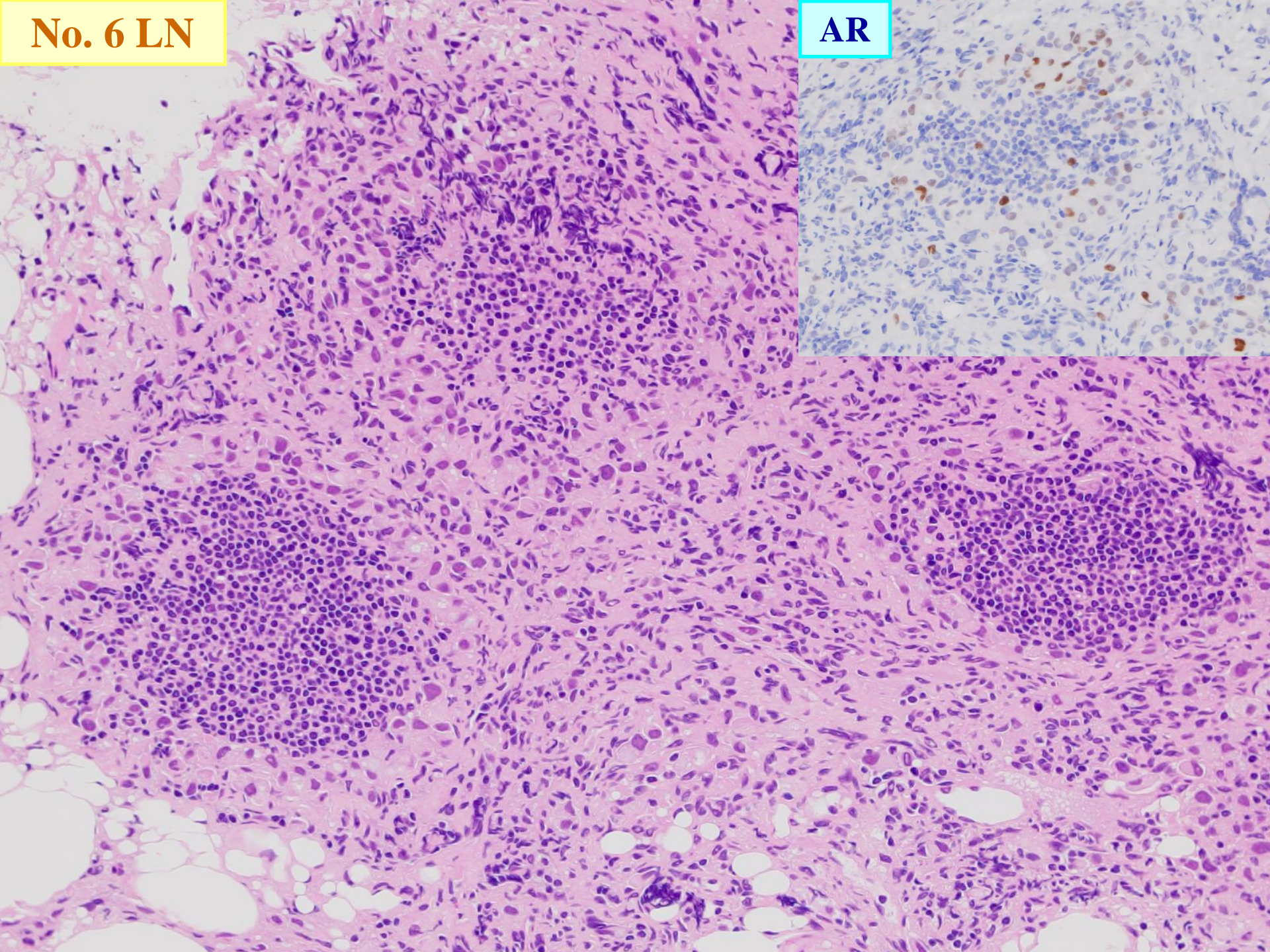
IHC 0 or 1+
グループ2~4に関わらず
HER2 陰性

IHC 2+
前回結果をブラインドにして
ISH を再測定し同結果
↓
グループ2か4 → **HER2 陰性**
グループ3 → **HER2 陽性**

IHC 3+
グループ2~4に関わらず
HER2 陽性

No. 6 LN

AR



浸潤性小葉癌の胃転移 (ホルモン受容体の陰転化)

総説

治療の基本的概念・流れ、言葉の定義、歴史的な経過、最低限必要な教科書的な知識などを記載

鑑別疾患に特異的なマーカー

乳癌に特異的と報告されているマーカーは、いずれも陽性所見を示す他臓器の癌が存在する

原発臓器が乳腺であると確定するためには、鑑別となる臓器の悪性腫瘍に特異的なマーカーを組み合わせて検索し、陰性であることを確認するとよい

臓器特異性の高いマーカーとしては、肺腺癌の **Thyroid transcription factor-1 (TTF-1)** や **Napsin A**, 甲状腺乳頭癌の **TTF-1** や **Thyroglobulin**, 消化管腺癌の **CDX2**, 尿路上皮癌の **Uroplakin-III**, 卵巣癌や子宮内膜癌の **PAX8**, 悪性黒色腫の **S100**, **HMB45**, **Melan A**, **SOX10** 等がある

しかし、これらのマーカーに陽性となる乳癌も少数ながら存在するので注意が必要である

ホルモン受容体

ERと**PgR**は、いずれも核に発現しているホルモン受容体である

ERの陽性率は、乳癌原発巣では75～80%と高値であるが、乳癌からの転移巣では50%未満と低い

ERは陽性率に差はあるものの、子宮内膜癌、卵巣癌、甲状腺乳頭癌、肺腺癌、胃癌、皮膚付属器腺癌等の乳癌以外の腫瘍で広く発現している

PgRに関しては、乳癌由来の肝転移、他臓器癌由来の肝転移、肝細胞癌、胆管細胞癌を含む肝腫瘍で検索した報告があるが、陽性率が乳癌由来の肝転移巣と他の肝腫瘍で同等であった

したがって、**ER**、**PgR**はいずれも、感度、特異度ともに高くはなく、それら単独では乳癌からの転移巣の確定診断に有用とはいえない

GATA3

Zinc finger モチーフを有する GATA ファミリーの一つ

転写因子であり、核に発現を示す

乳癌に対する感度は 32～96%，特異度は 71～93%と報告されている

乳癌以外では、尿路上皮癌の 90%以上で GATA3 が陽性である
陽性所見がみられるそのほかの腫瘍としては、皮膚の基底細胞癌、汗腺由来の腺癌、唾液腺癌、腎の嫌色素性細胞癌、扁平上皮癌などがある

GCDFP-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein 15)

乳腺組織から分泌される糖蛋白で、アポクリン上皮のマーカーであり、腫瘍細胞の細胞質に発現している

乳癌に対する感度は5～100%、特異度は9～100%と報告されている

乳癌以外では、皮膚付属器腺癌や唾液腺癌で高率に陽性例が認められるほか、卵巣癌や肺癌の一部で陽性例がみられる

Mammaglobin

乳腺関連糖蛋白であり、正常組織では乳管上皮とアポクリン汗腺・エクリン汗腺の上皮の細胞質に発現している

乳癌に対する感度は33～84%、特異度は85～100%と報告されている

乳癌以外で陽性所見がみられる腫瘍は、皮膚付属器腺癌、唾液腺癌、卵巣癌、子宮内膜癌などである

GCDFP-15, Mammaglobin の比較

感度が報告により様々なのは、対象症例の選び方、IHC法の一次抗体や染色方法、カットオフなどの相違による

乳癌症例における陽性率は、**小葉癌やアポクリン癌で高く、トリプルネガティブ乳癌で低い**

GCDFP-15では23A3, Mammaglobinでは31A5等のマウスモノクローナル抗体を用いて、適切な染色を行えば、感度は比較的高いと考えられている

陽性細胞の割合が少ない症例がみられ、針生検等の小さな検体では陽性率がより低い傾向にある

GCDFP-15, Mammaglobin, GATA3 の比較

GATA3 は, GCDFP-15 や Mammaglobin に比較して感度が高く, 陽性例での陽性細胞の割合が高い

GATA3 の乳癌症例での陽性率は, 小葉癌などの ER 陽性乳癌で高く, トリプルネガティブ乳癌で低い

しかし, トリプルネガティブ乳癌における陽性率は, GCDFP-15 や Mammaglobin に比較すると高い

このため, トリプルネガティブ乳癌からの転移巣の診断に GATA3 の活用が期待されている

Cytokeratin (CK) 7 と 20

CK7 と CK20 は、ともに細胞質に発現する

CK7 陽性／CK20 陰性の染色パターンを示すことが多い腫瘍は、乳癌・肺癌・胆管癌・卵巣非粘液性腺癌等で、CK7 陰性／CK20 陽性は大腸癌、CK7 陽性／CK20 陽性は卵巣粘液性腺癌、CK7 陰性／CK20 陰性は前立腺癌・扁平上皮癌・小細胞癌・カルチノイド、CK7 と CK20 がさまざまな発現パターンを示すのは胃癌・膵癌・尿路上皮癌である

Tot らのレビュー報告での乳癌 65 例の発現状況は、**CK7 陽性／CK20 陰性が 88% (57/65)**、CK7 陰性／CK20 陽性が 1% (1/65)、CK7 陽性／CK20 陽性が 11% (7/65) である

サイトケラチンや、乳癌および鑑別疾患に特異的なマーカーの IHC 法は、乳癌の転移・再発巣が疑われる病変の病理診断に有用である

しかし、いずれのマーカーも偽陽性例、偽陰性例が存在するので、当該病変の存在部位、臨床経過、組織細胞像から原発臓器を推定すること、それに基づいて選択された複数のマーカーによるパネル診断が必要である

浸潤性小葉癌 (Invasive lobular carcinoma, ILC)

発生頻度は約 5% で、近年、増加傾向にある

典型的な浸潤性小葉癌は、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性で、組織学的グレード 3 の割合が低いことが知られている

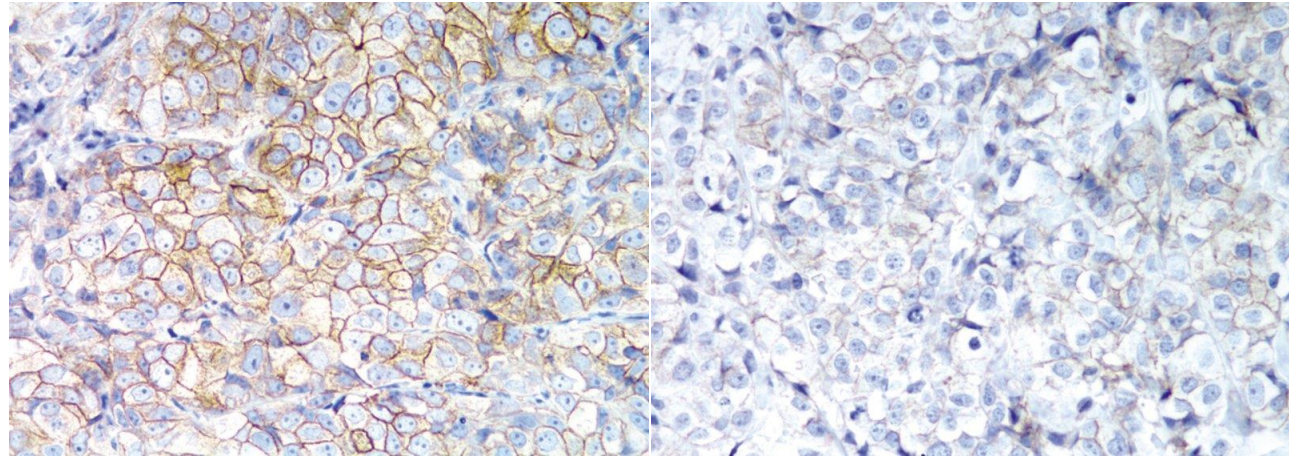
一方、ホルモン受容体陰性や HER2 陽性の亜集団も存在する
(ref. 多形浸潤性小葉癌: Pleomorphic lobular carcinoma)

予後は比較的良好とされているが、浸潤性乳管癌よりも晩期の再発症例がやや多いとの報告もある

髄膜, 腹膜, 子宮・卵巣, 消化管等への特異な転移が知られている

浸潤性小葉癌の特徴である E-カドヘリン欠損と ROS1 阻害の合成致死に着目した治療等、組織型に特異的な治療が開発されているが、現在は浸潤性小葉癌に対する薬物療法は、通常型の浸潤性乳管癌に準じて行うことが妥当である

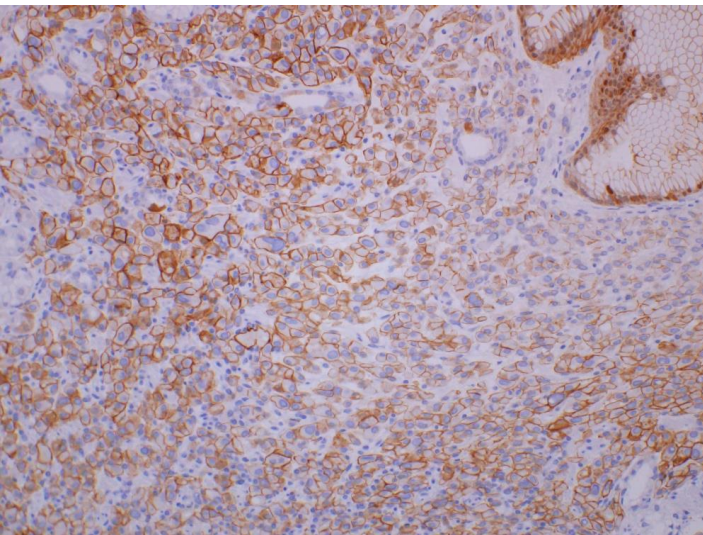
HER2 免疫組織化学判定スコア



Score 2+

→ FISH (-)

Score 1+



HER2 低発現

⇒ トラスツズマブ デルクステカン
(エンハーツ®)

適応; 化学療法歴のある **HER2** 低発現の
手術不能または再発乳癌

CQ (クリニカルクエスチョン)

日常臨床で判断に迷うテーマを取り上げ、定量的あるいは定性的システマティック・レビューを行い、推奨決定会議の投票を経て、推奨および推奨の強さを決定し、その内容について、推奨決定会議の議論のポイント等も踏まえて解説している。

FRQ (フューチャーリサーチクエスチョン)

CQとして取り上げるにはまだデータが不足しているが、今後の重要な課題と考えられるCQについて、現状の考え方を説明している。また、新たなデータの創出が期待されるもの。

試薬ロシュ・ダイアグノスティックス社ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)

FRQ

表 1. グローバル推奨（新）プロトコールによる染色条件

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	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

病理診断編 1

(58 歳 女性)

MG

一年前

今回

L-mlo

L-mlo

区域性に分布する
多形性石灰化

S: 50
C: 512
W: 1024
IM: 3004

L MLO
Page: 2 of 2

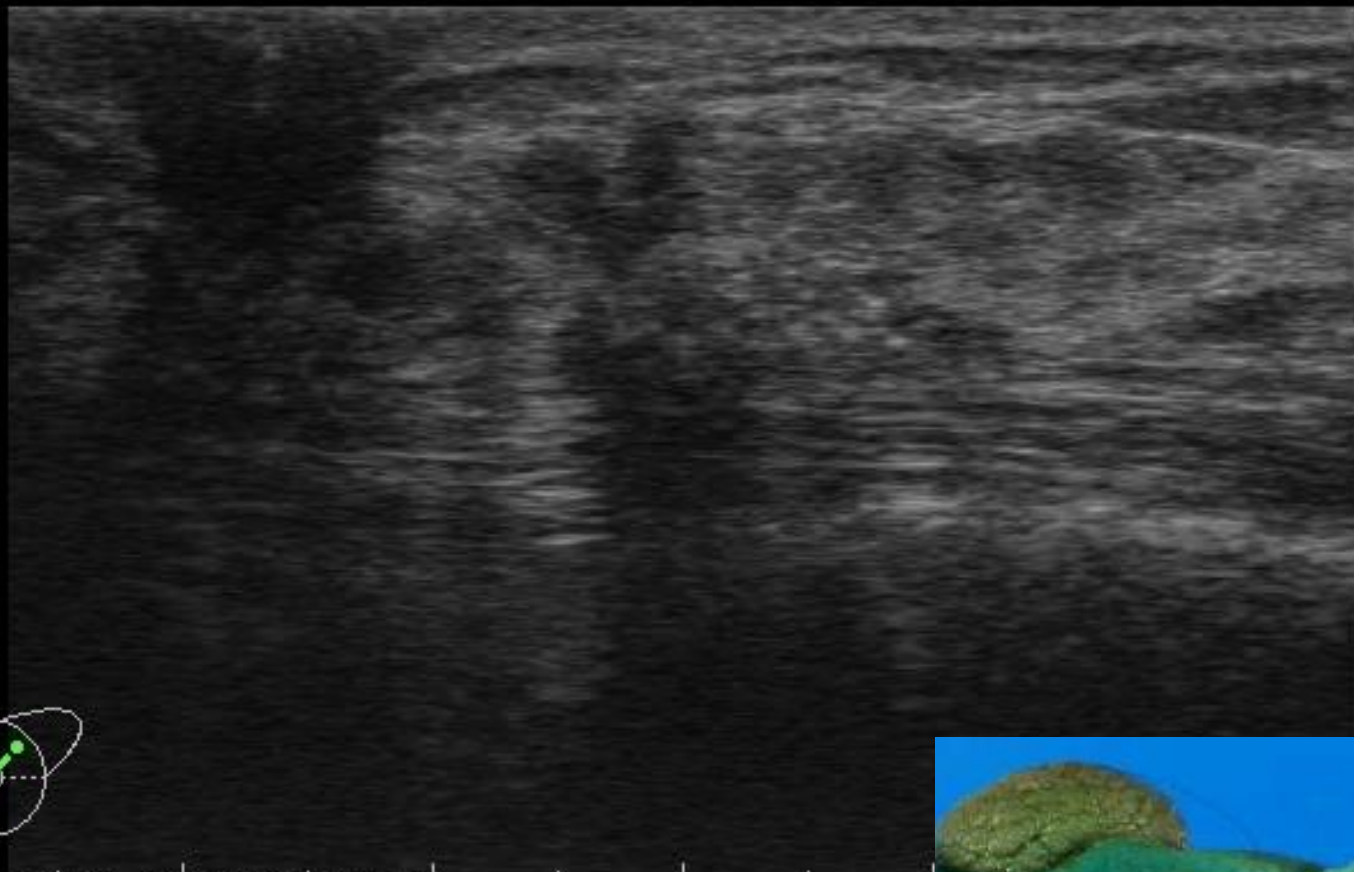
S: 50
C: 512
W: 1024
IM: 3004

L MLO
Page: 1 of 1

cm

cm

US

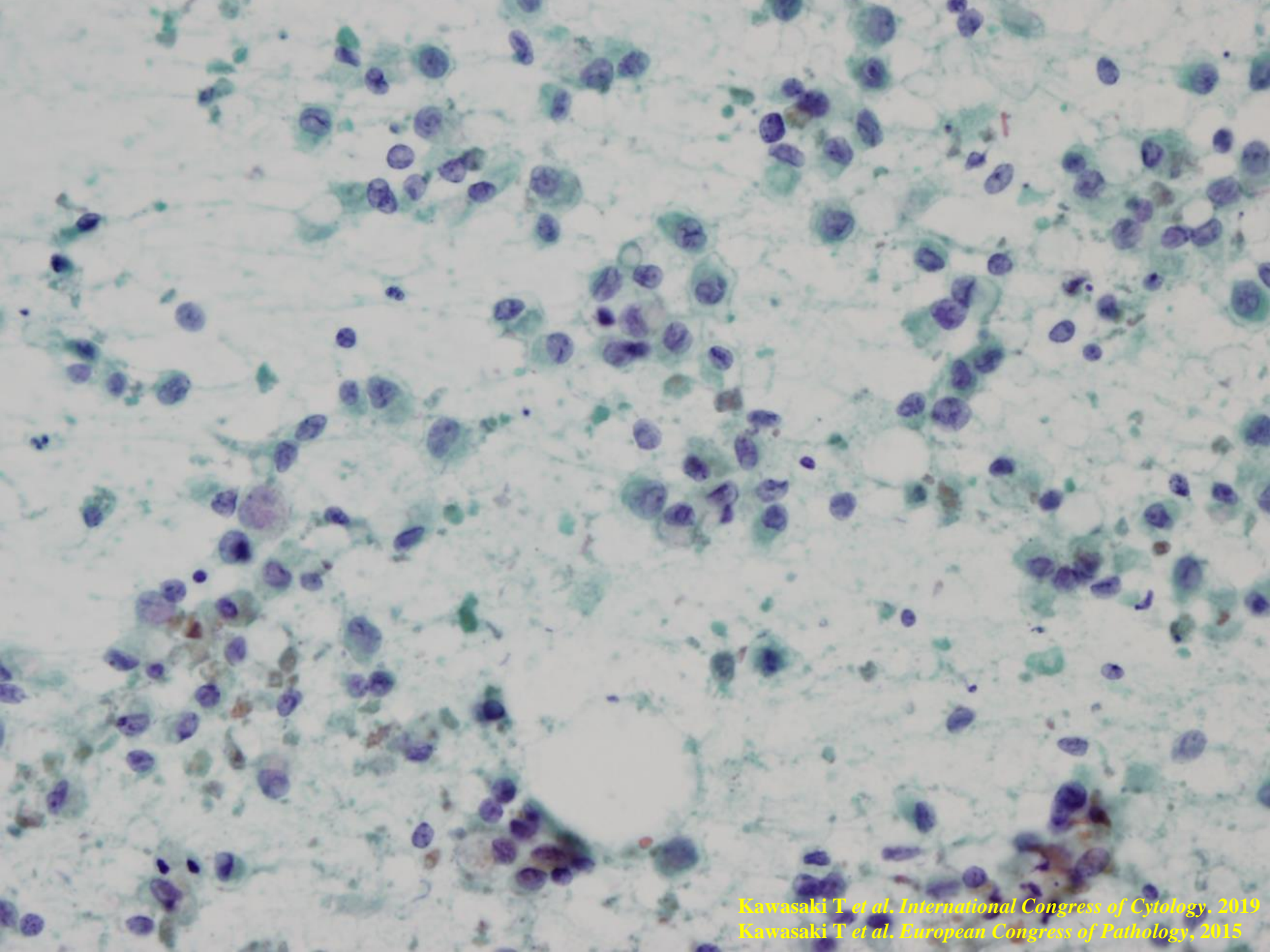


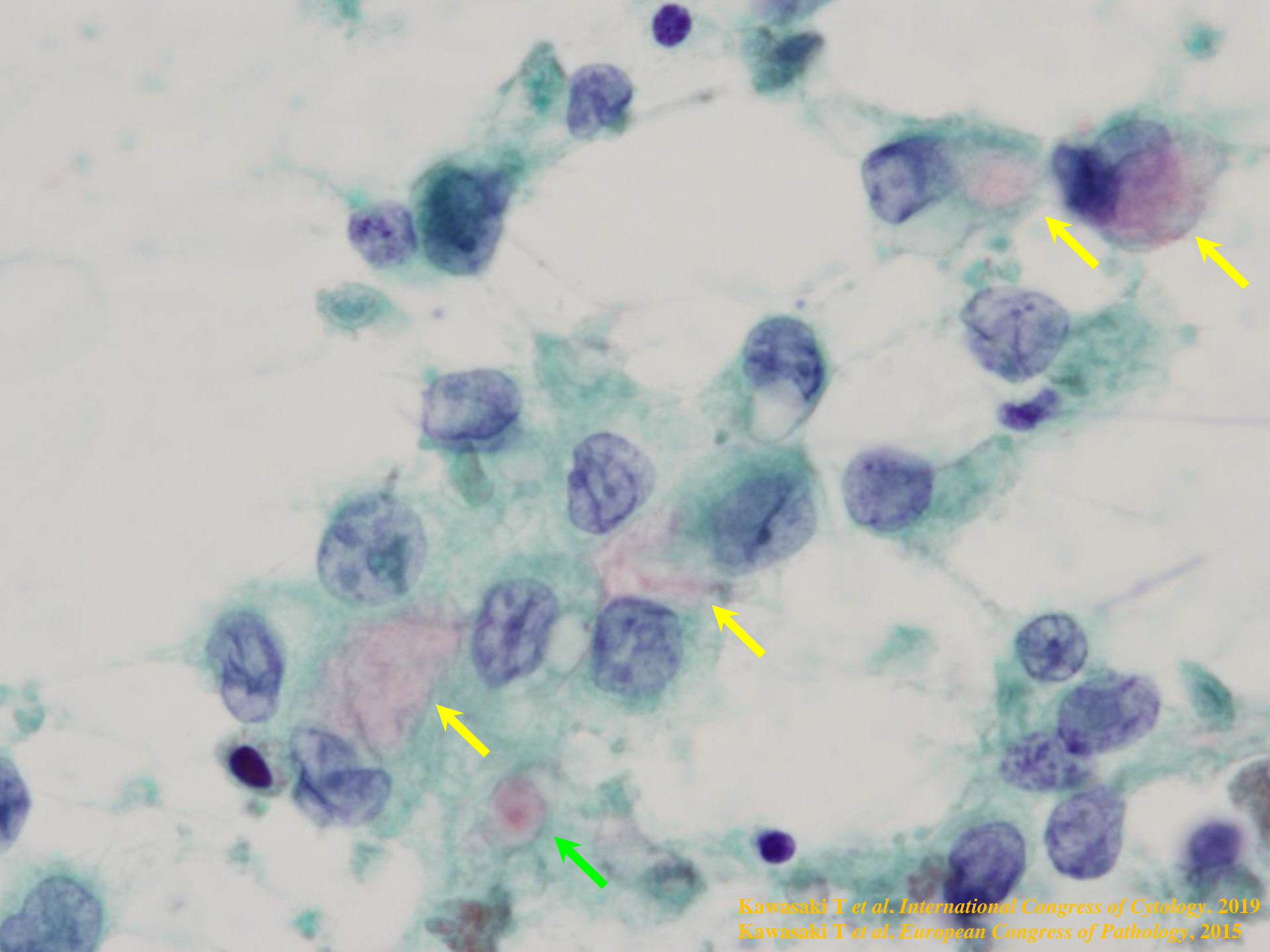
5.00MS R4.0 G62 C3 A2

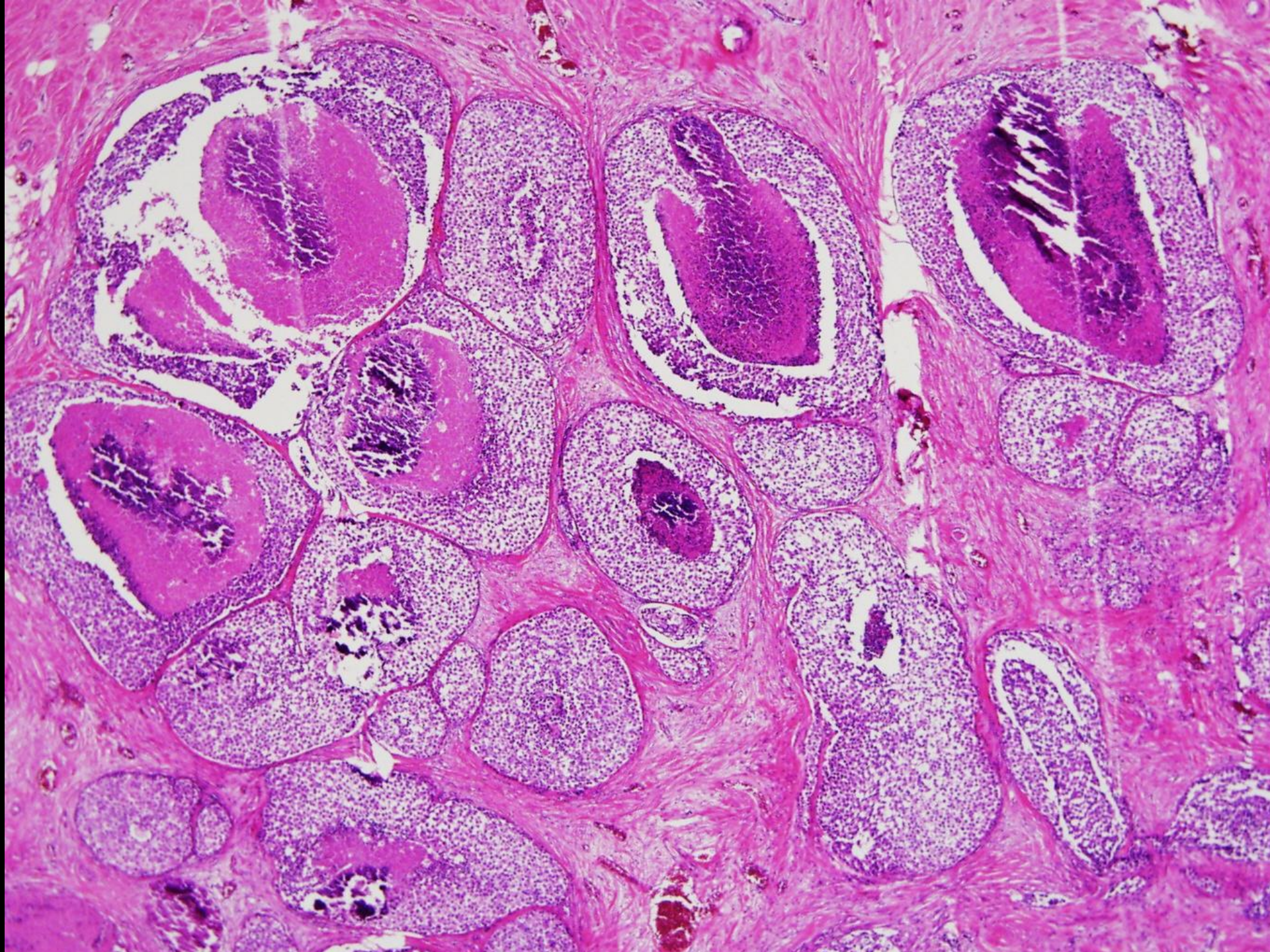
境界不明瞭な低エコー域の中に
高エコーの集簇

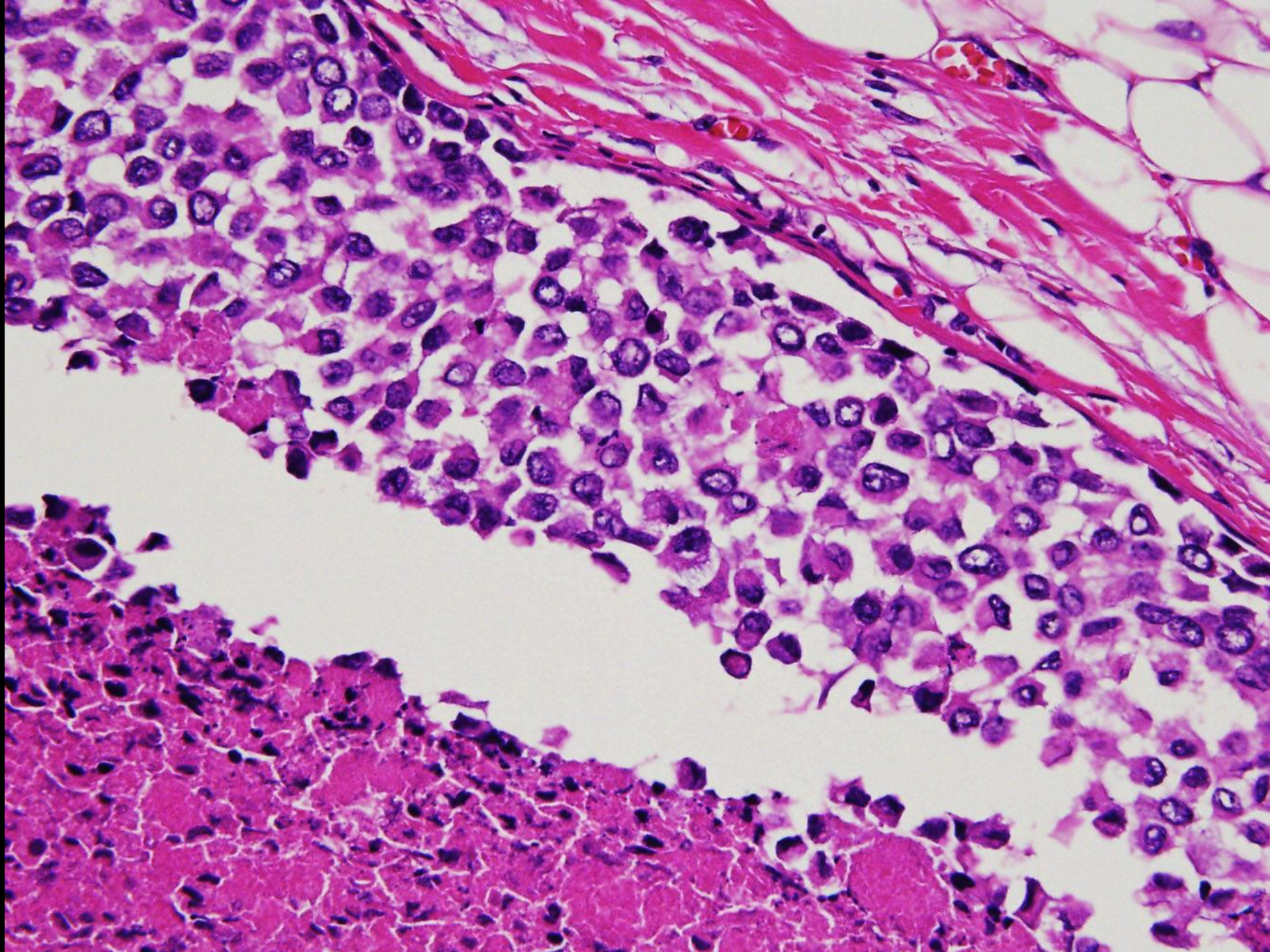
⇒ コメド癌 (comedo carcinoma)

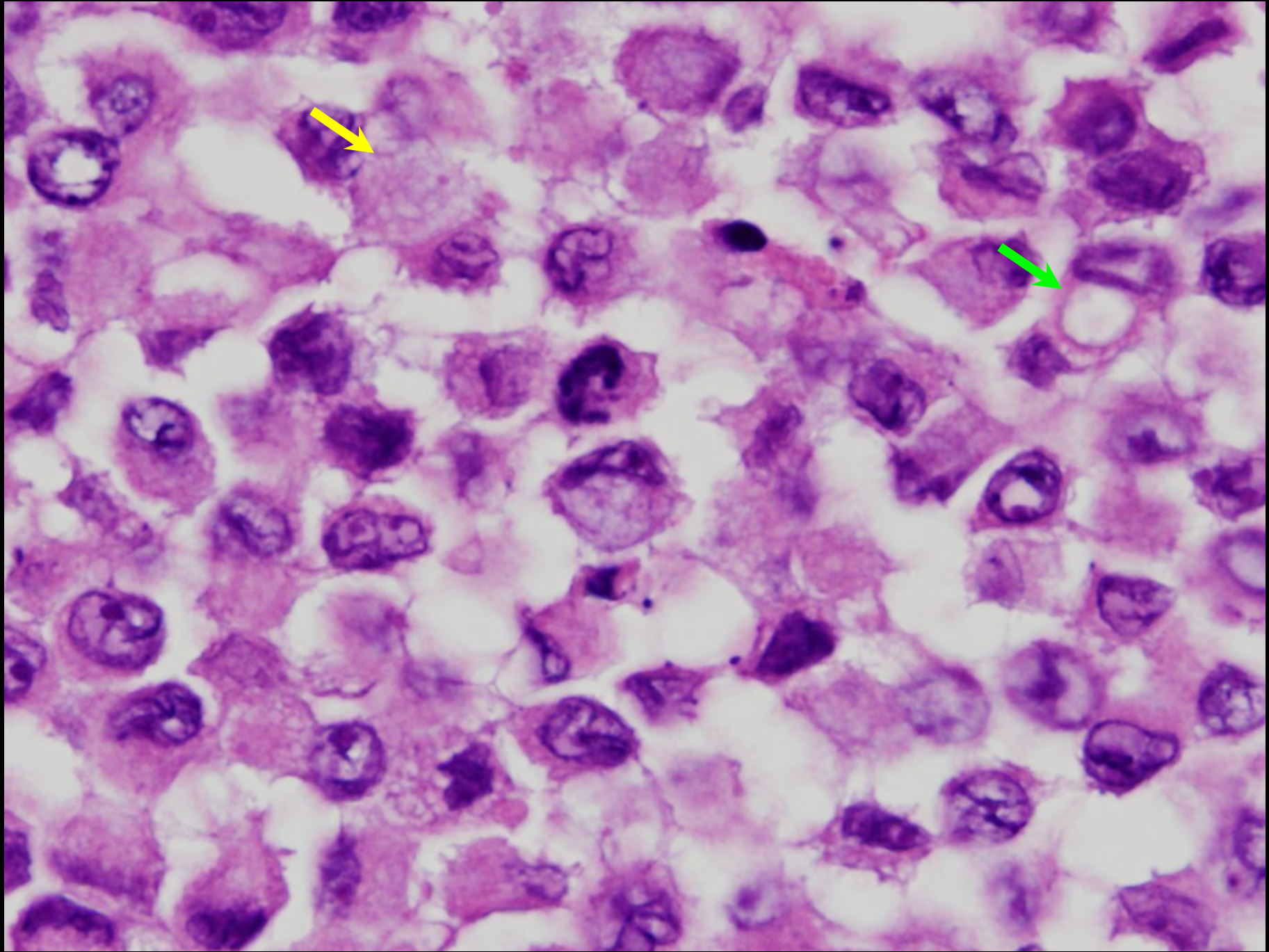




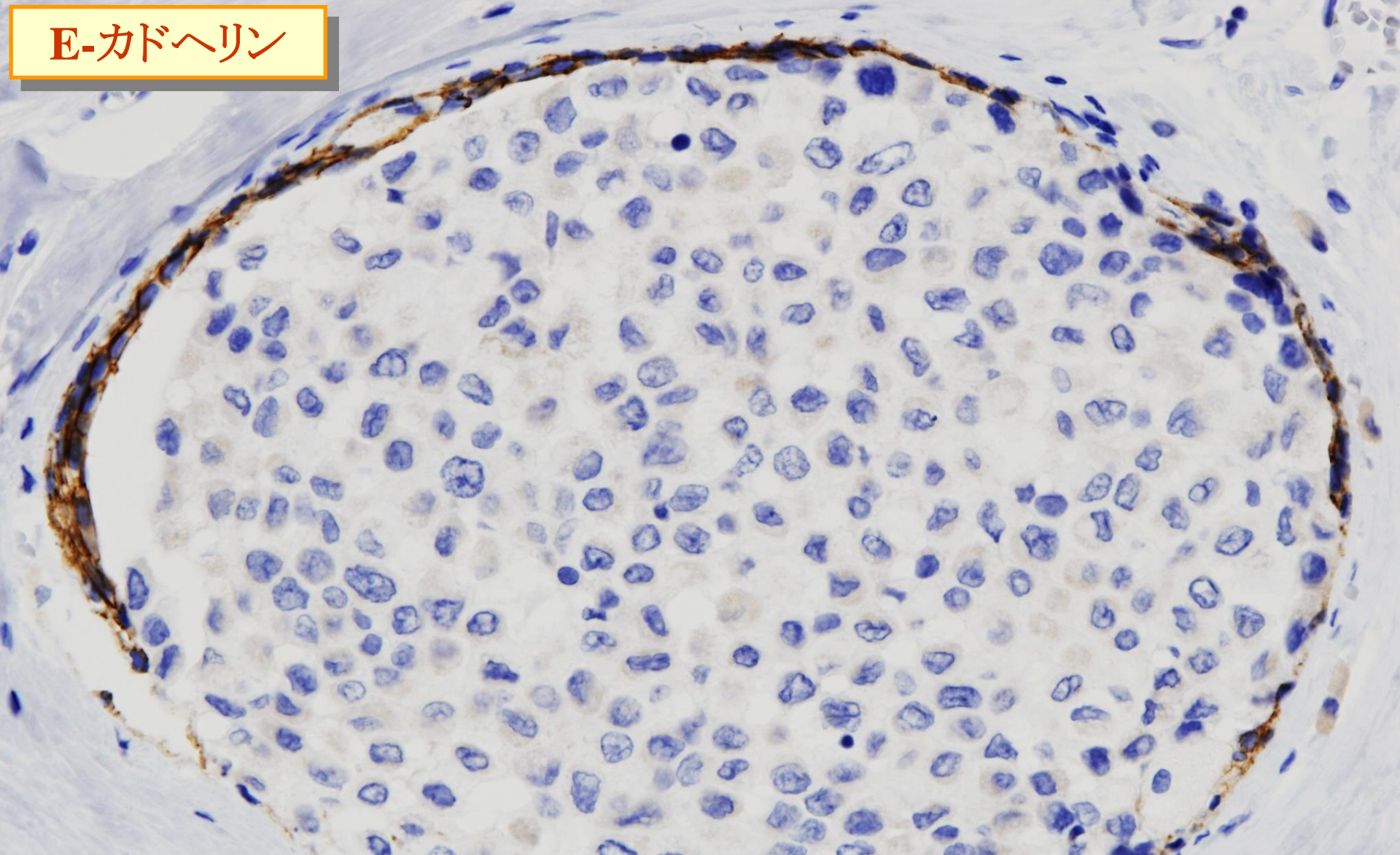








E-カドヘリン



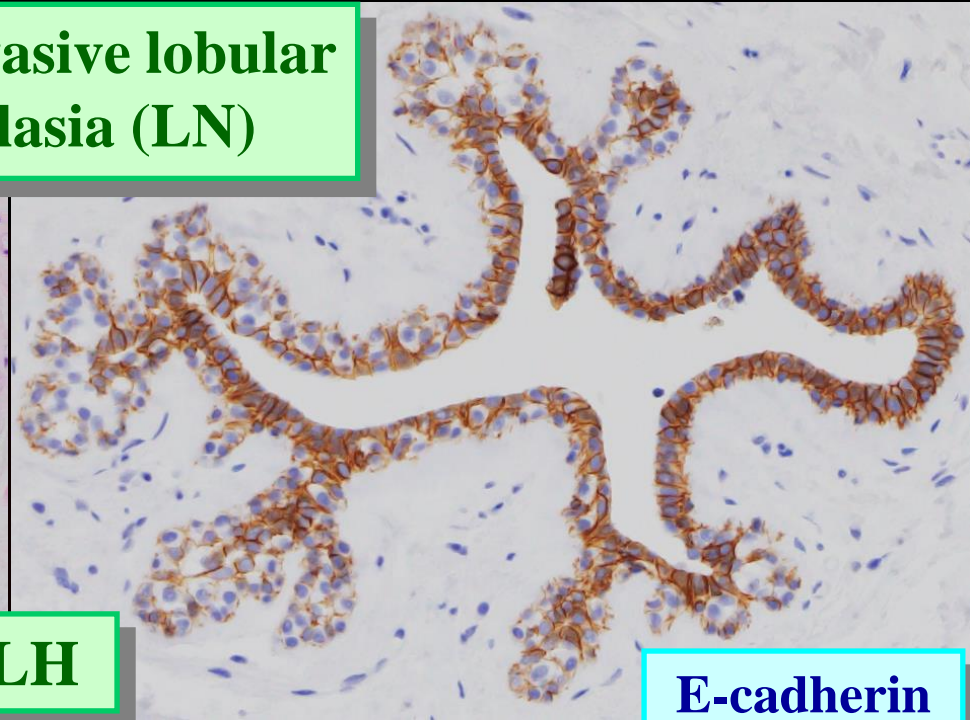
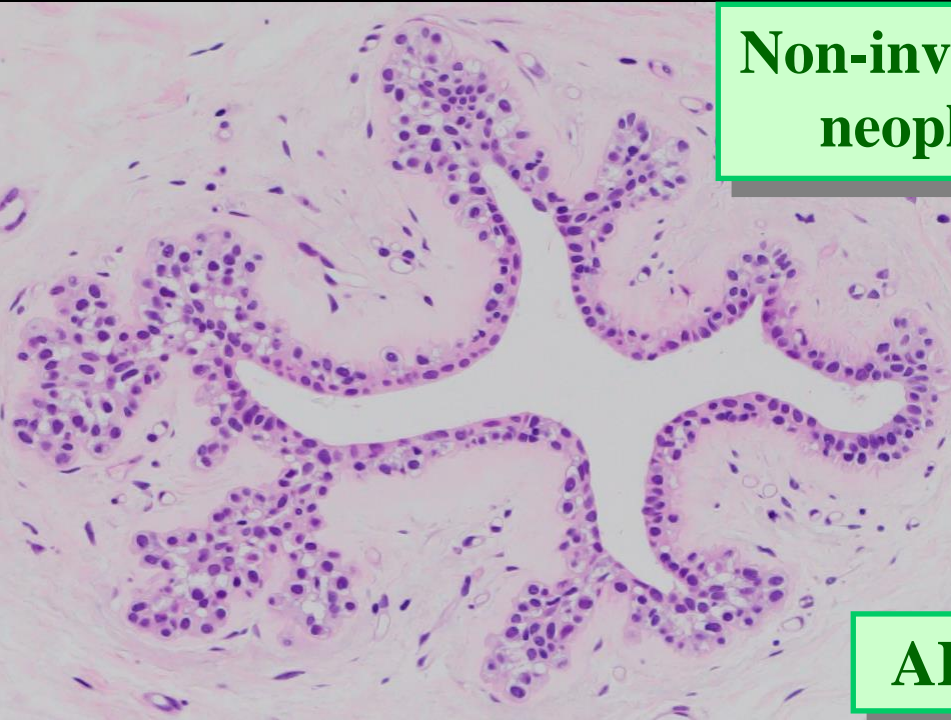
多形型の LCIS: コメド型の DCIS と
類似の画像所見を呈する

【総説／豆知識】

非浸潤性小葉癌

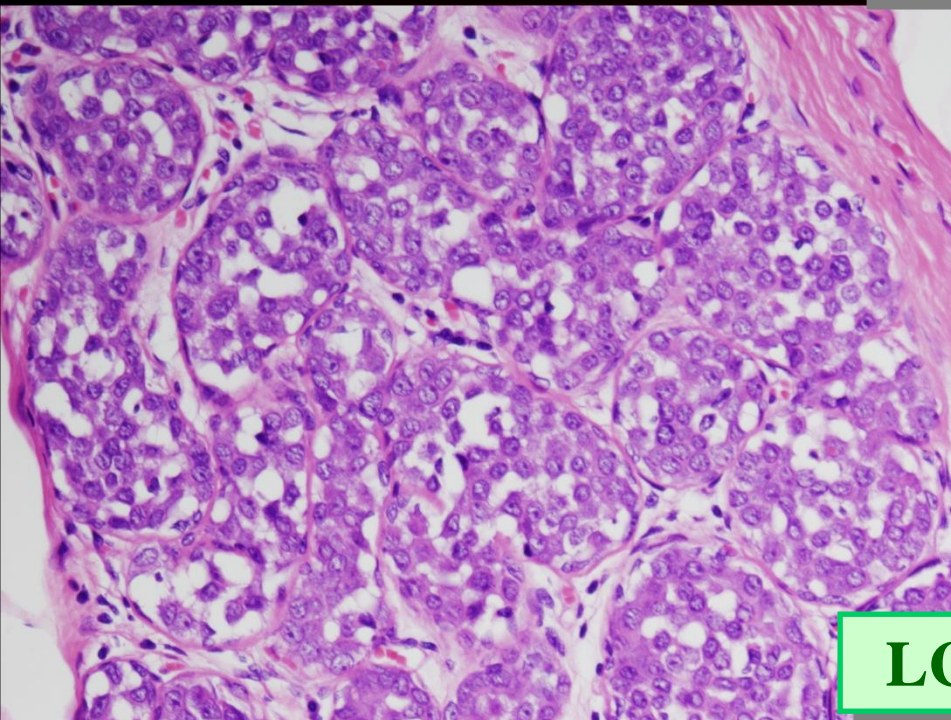
非浸潤性小葉癌 (*lobular carcinoma in situ*; LCIS) は、乳癌取扱い規約 (第18版) では「非浸潤癌」に分類されるが、DCIS とは異なり、浸潤癌の前駆病変というよりも、乳癌発生の高リスク病変と考えられている

Non-invasive lobular neoplasia (LN)

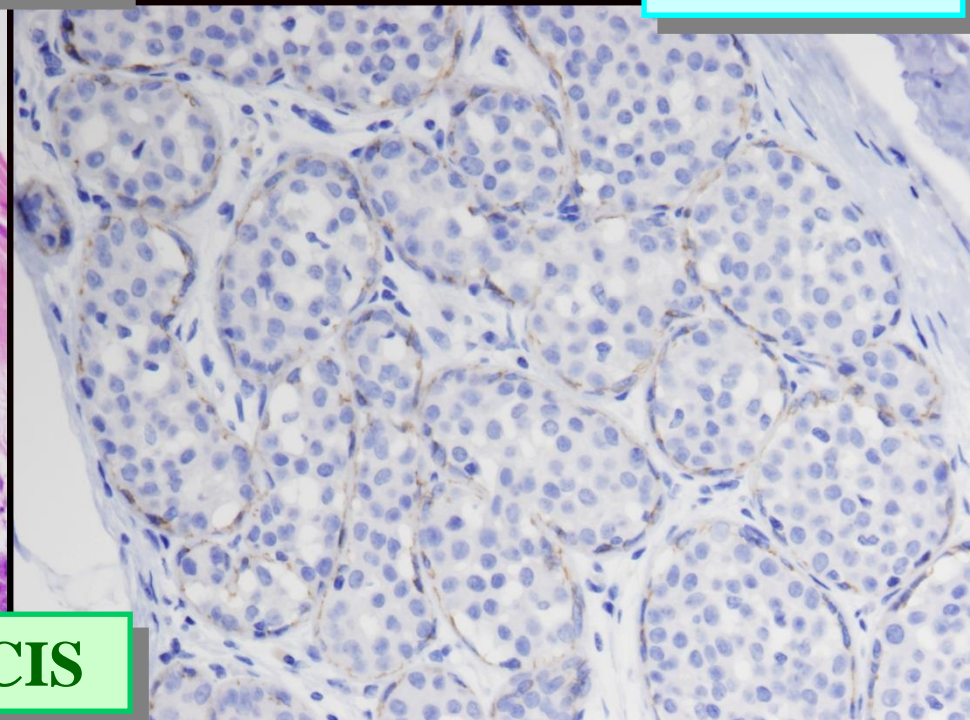


ALH

E-cadherin



LCIS



多形型の非浸潤性小葉癌

Pleomorphic LCIS

Fadare O *et al.* *Am J Surg Pathol*, 2006

Chivukula M *et al.* *Am J Surg Pathol*, 2008

Pleomorphic LCIS

The reported recurrence rates of pleomorphic LCIS treated with conservative surgery with or without antiestrogen therapy vary from 0% to as high as 57%, and the recurrent lesions may be pleomorphic LCIS, DCIS, ILC, or invasive ductal carcinoma.

Approximately 25-60% of cases with pleomorphic LCIS on core biopsy are upgraded to carcinoma on excision.

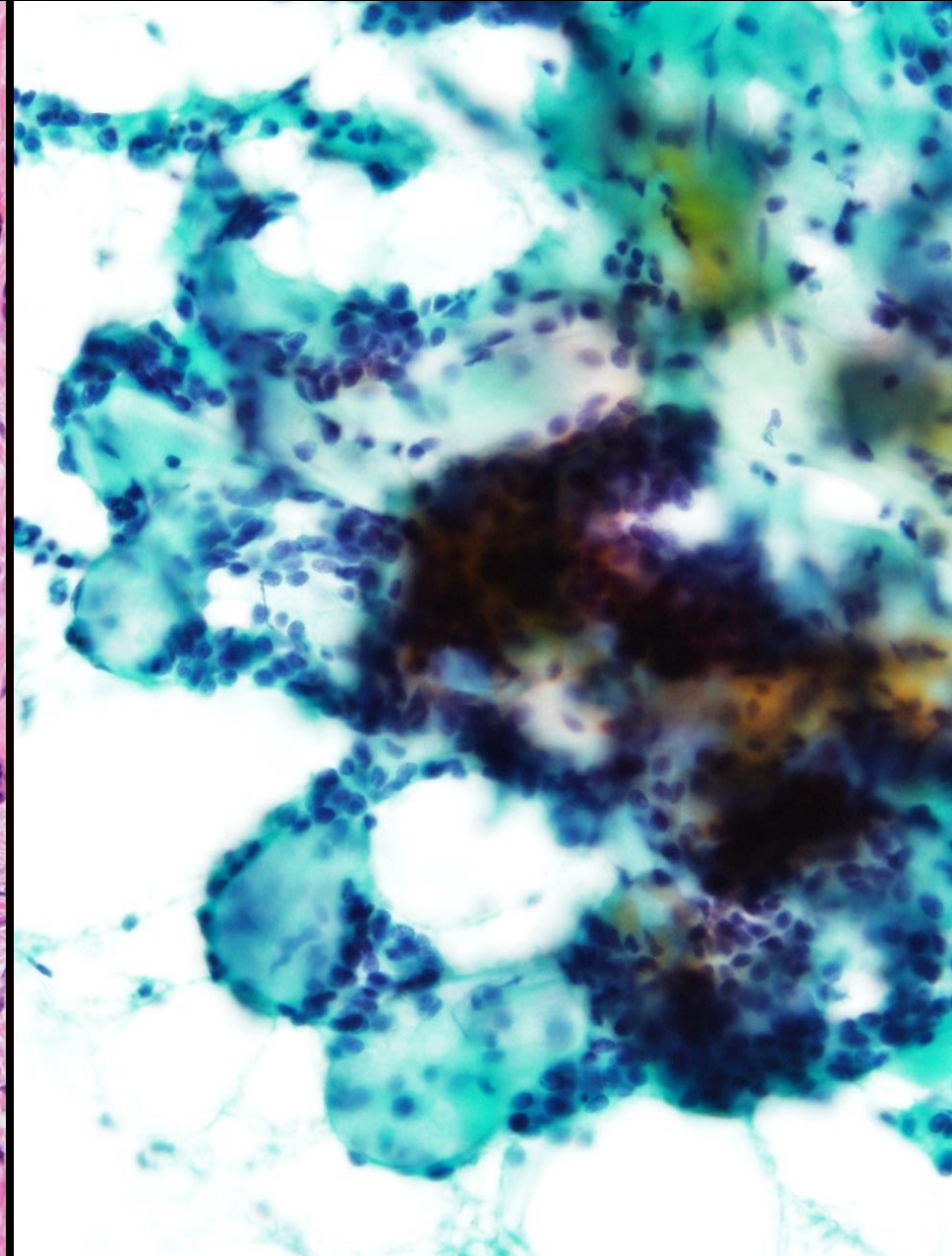
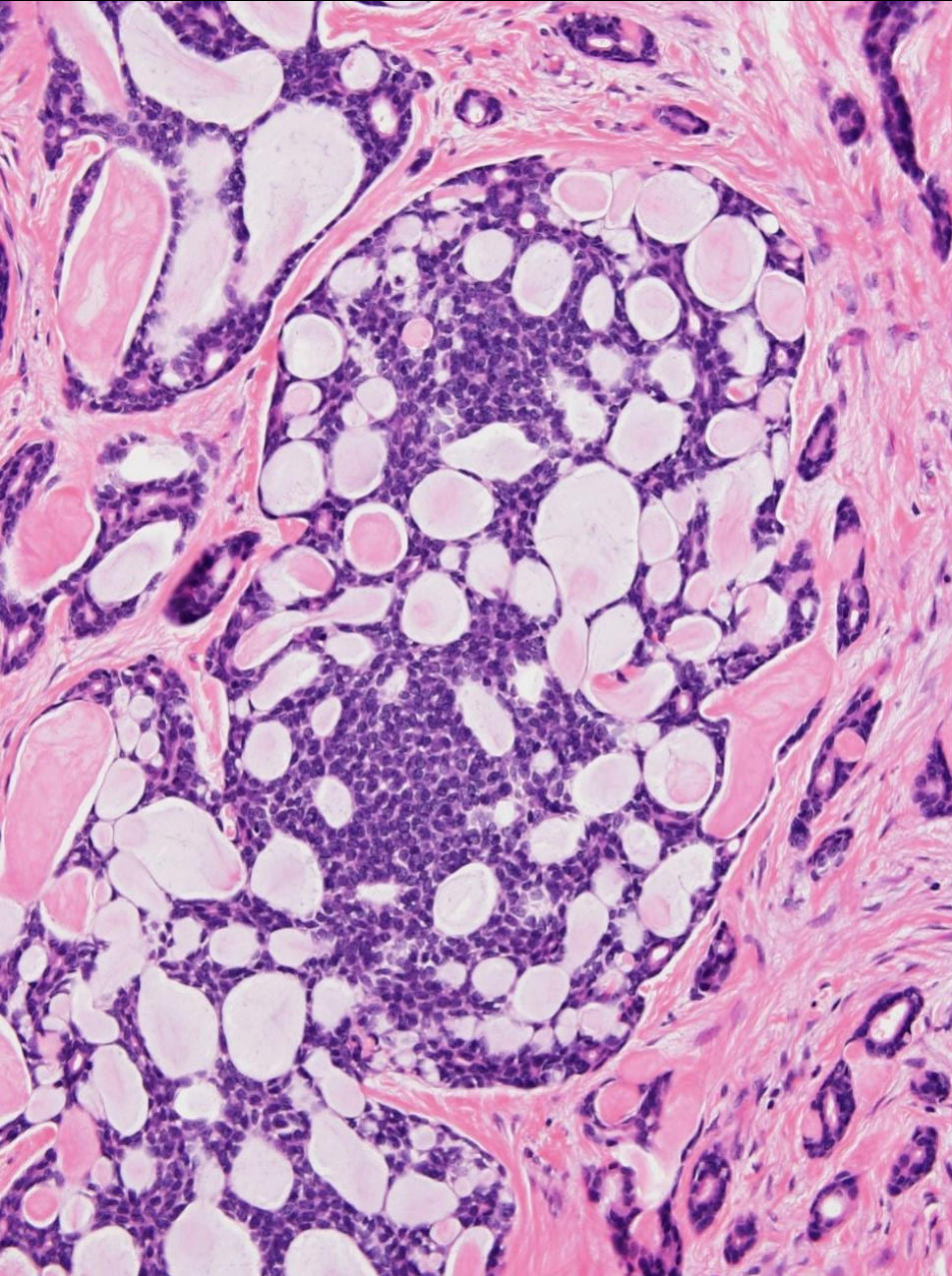
WHO recommends excision for pleomorphic LCIS diagnosed on core needle biopsy.

病理診断編 2

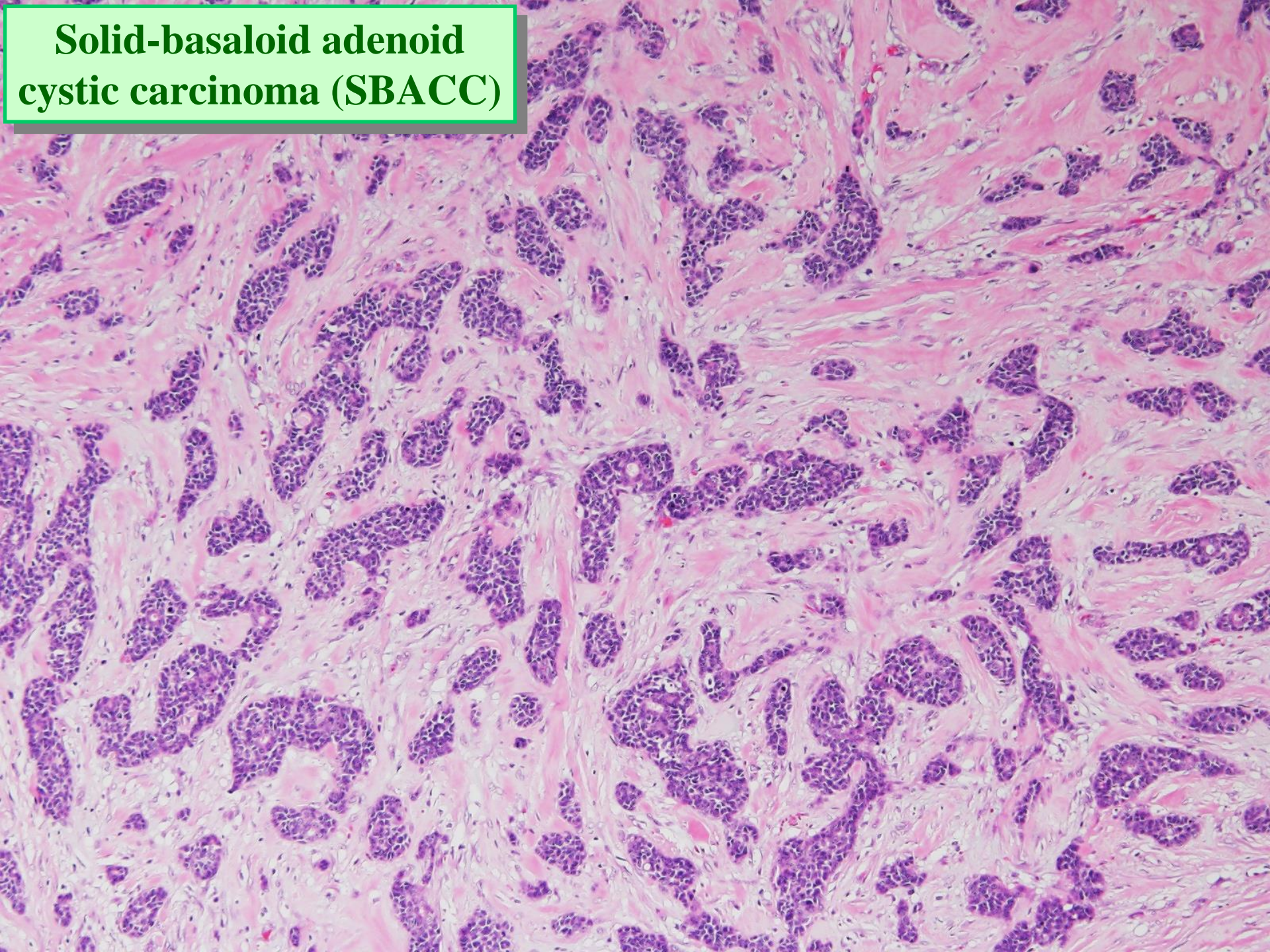
(55 歳 女性)

腺様嚢胞癌 (Classic type)

BQ

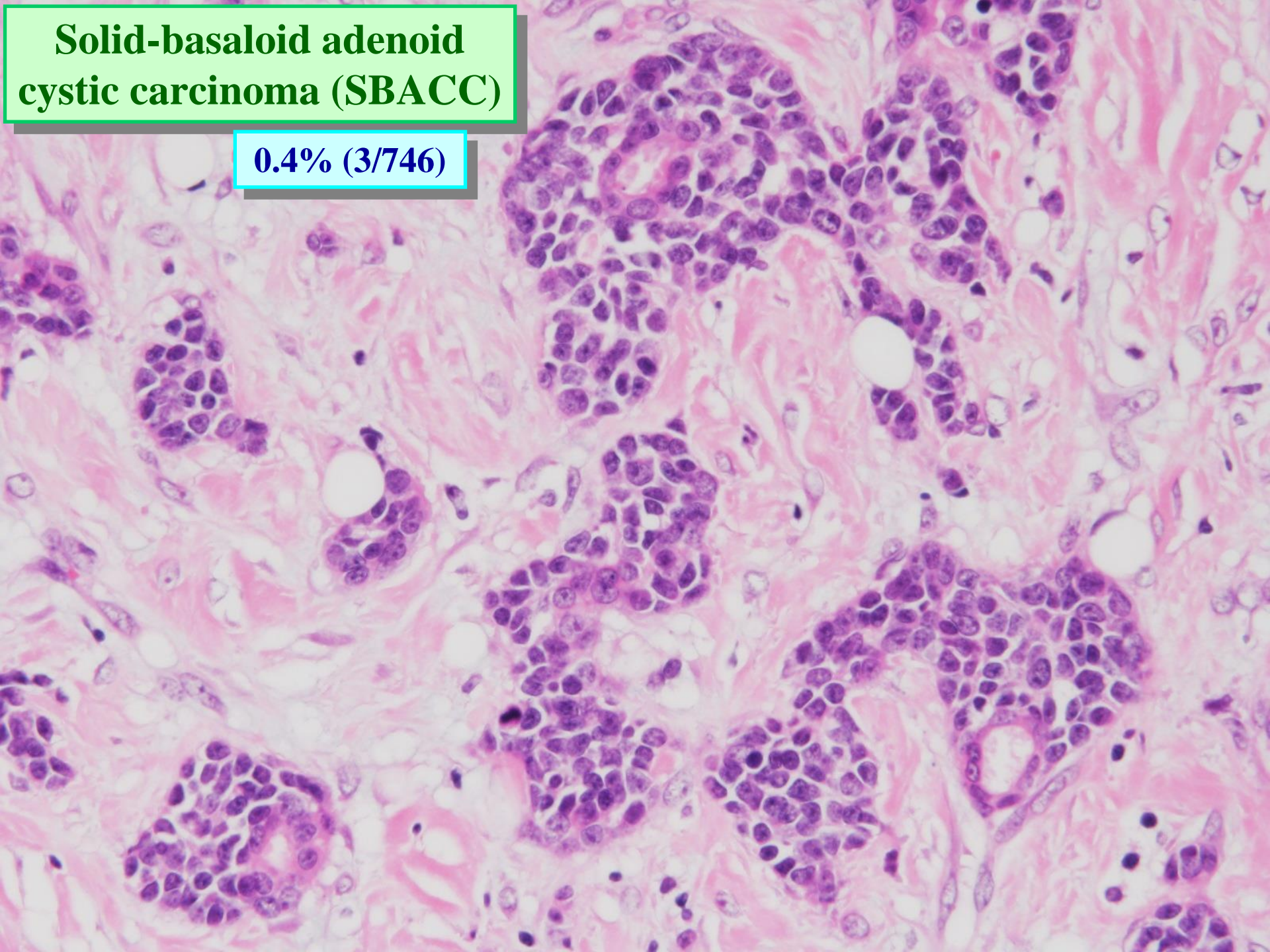


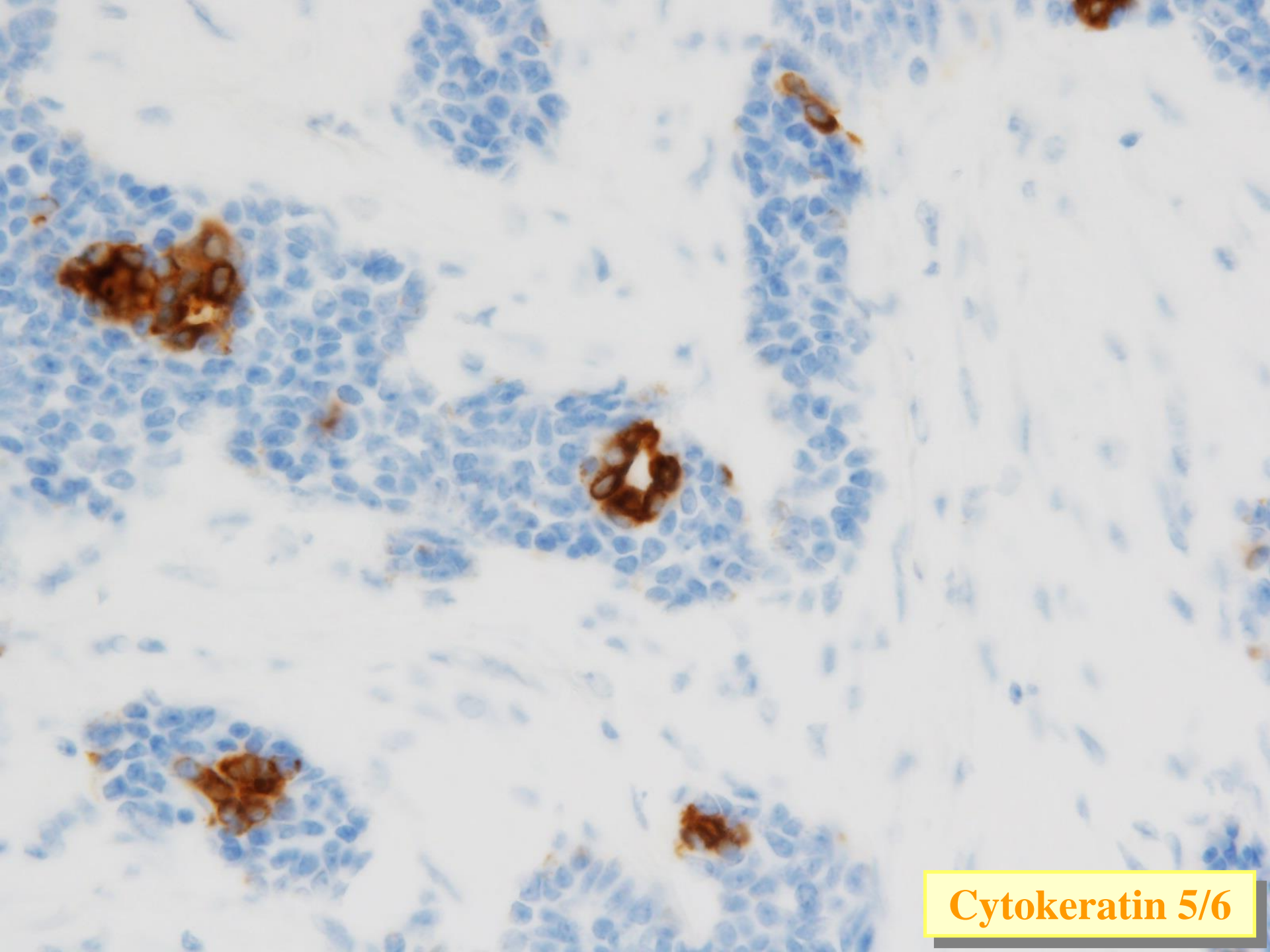
Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma (SBACC)



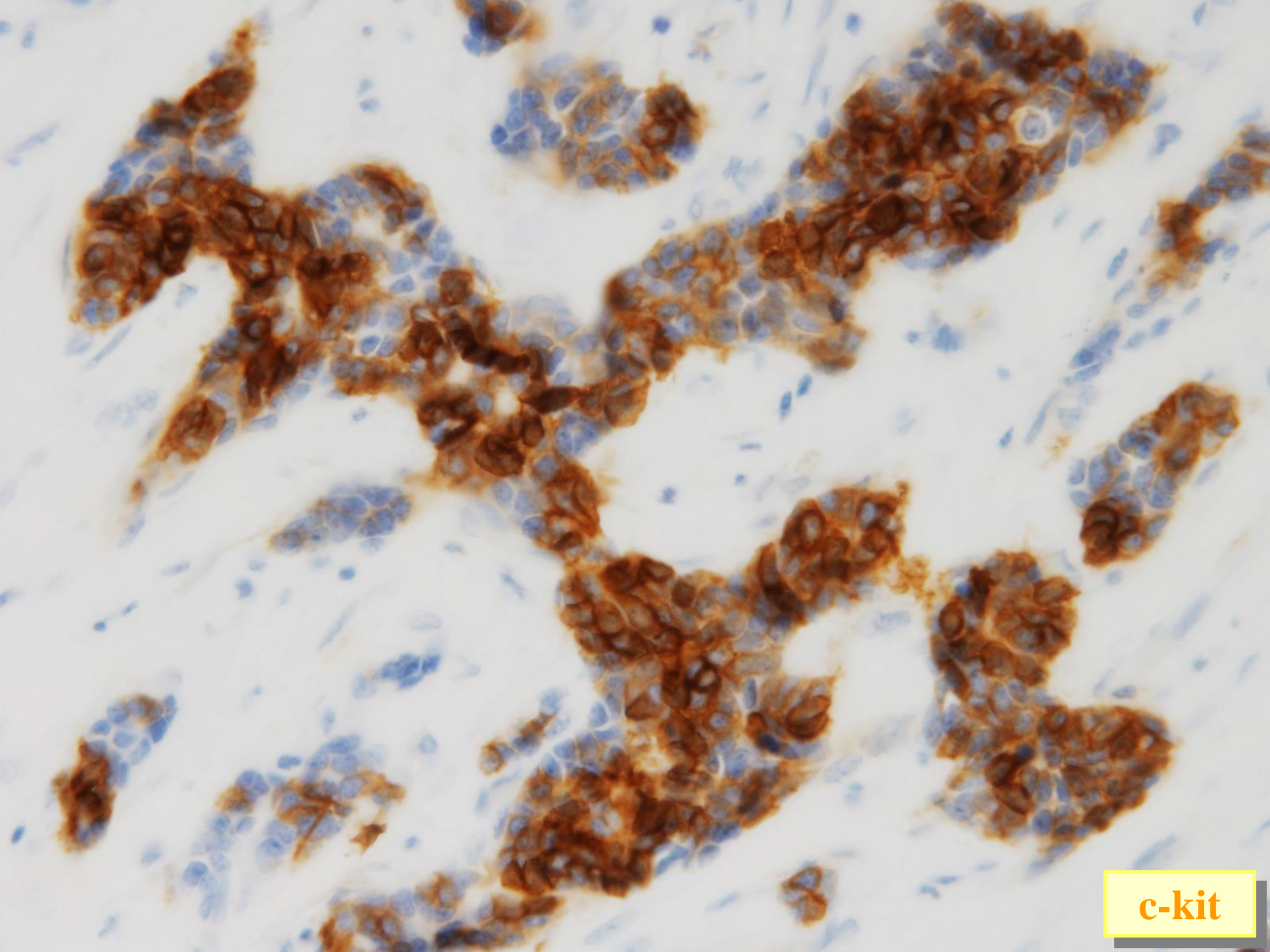
**Solid-basaloid adenoid
cystic carcinoma (SBACC)**

0.4% (3/746)



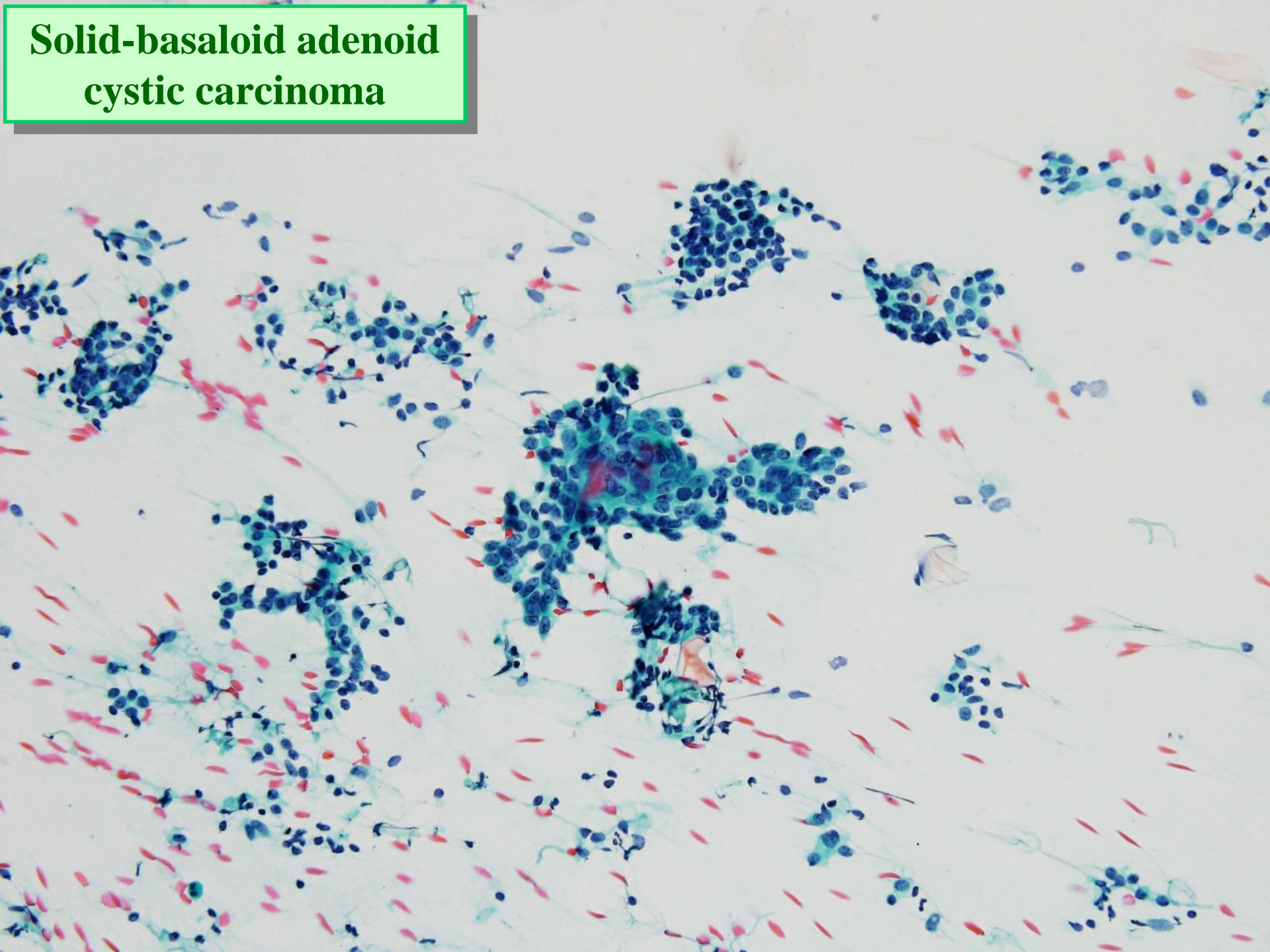


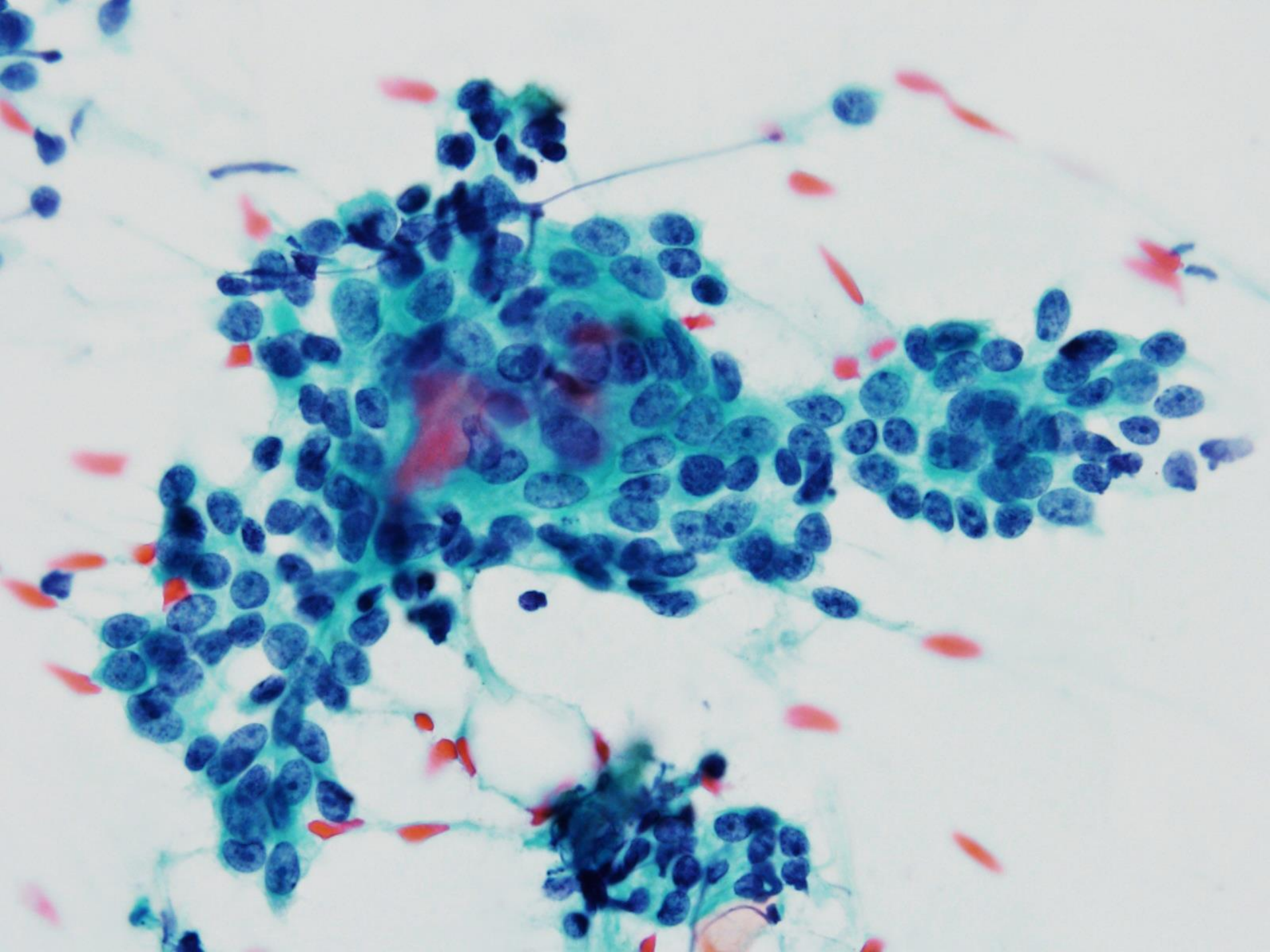
Cytokeratin 5/6



c-kit

**Solid-basaloid adenoid
cystic carcinoma**





腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma)

発生頻度は約 0.1% である

唾液腺などにみられる同名の癌と同様の組織像を示す極めて稀な疾患

エストロゲン受容体陰性・プロゲステロン受容体陰性・HER2 陰性のいわゆるトリプルネガティブ乳癌の所見を示す症例が多いにもかかわらず、10 年生存率は約 95%と極めて良好なことが特徴

2013 年のザンクトガレンコンセンサス会議では、極めて良好な予後を理由に、本特殊型に対してはトリプルネガティブ乳癌であっても腋窩リンパ節転移陰性であれば化学療法は行わなくてもよいだろうと述べられている

Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma (SB-AdCC)

Axillary node metastases and perineural invasion can frequently be observed.

In cases with long-term follow-up information, patients have developed local recurrence and distant metastases to lung, bone, and skin.

Patients with the basaloid subtype may survive for an extended period despite the presence of lung metastases.

Scant data are available on SB-AdCC treatment.

Patients with recurrent cases treated with adjuvant chemotherapy were alive and free of tumour at last follow-up.

AdCC with high-grade transformation

There are very rare cases, most of which lead to the patient's death.

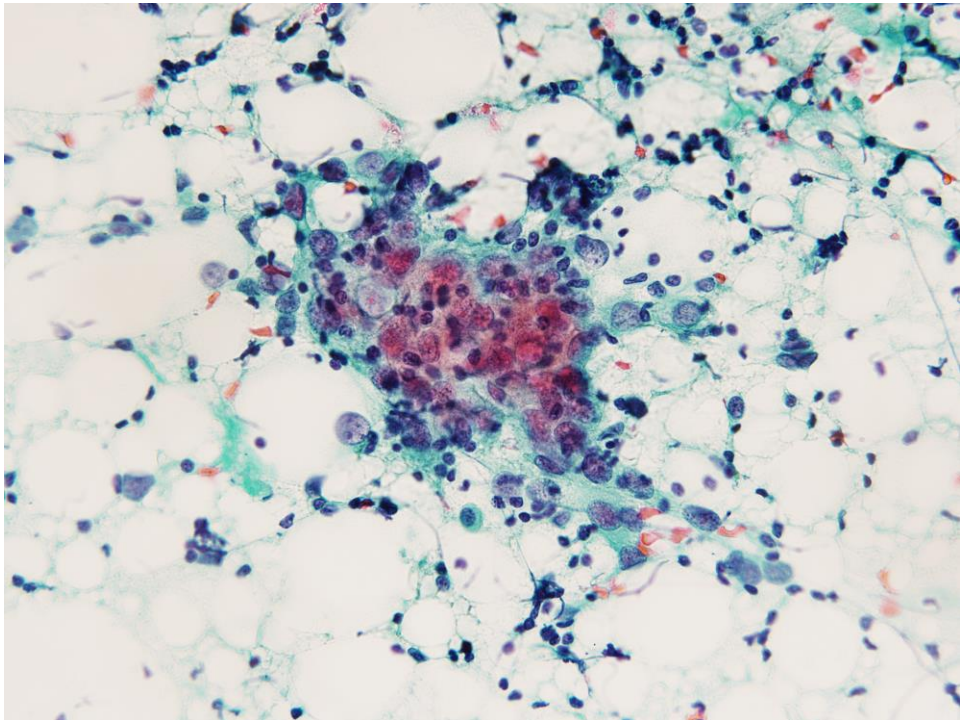
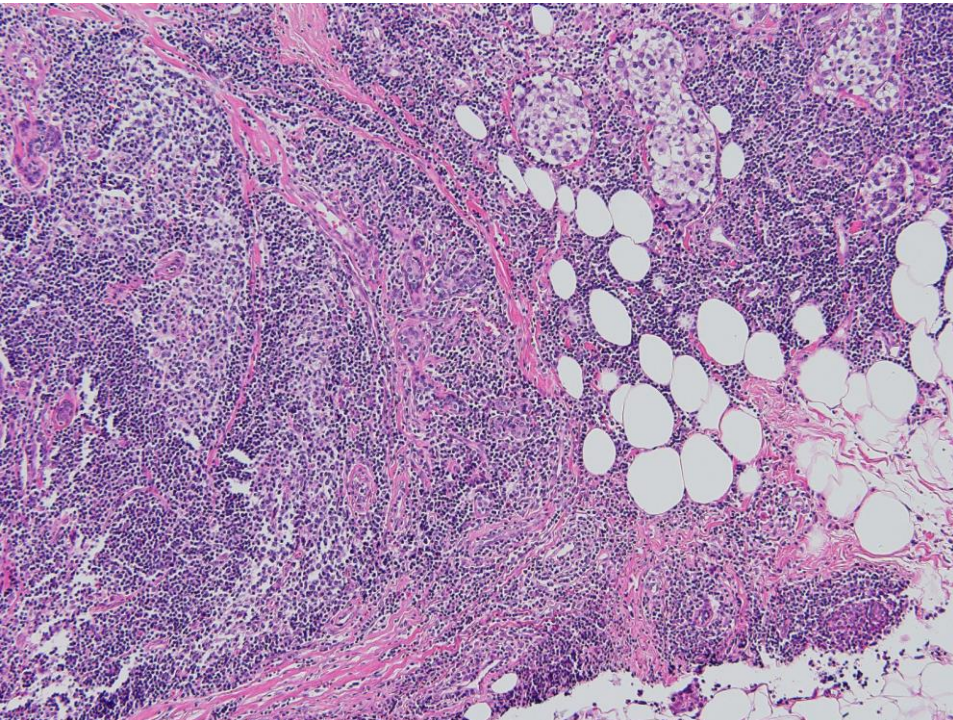
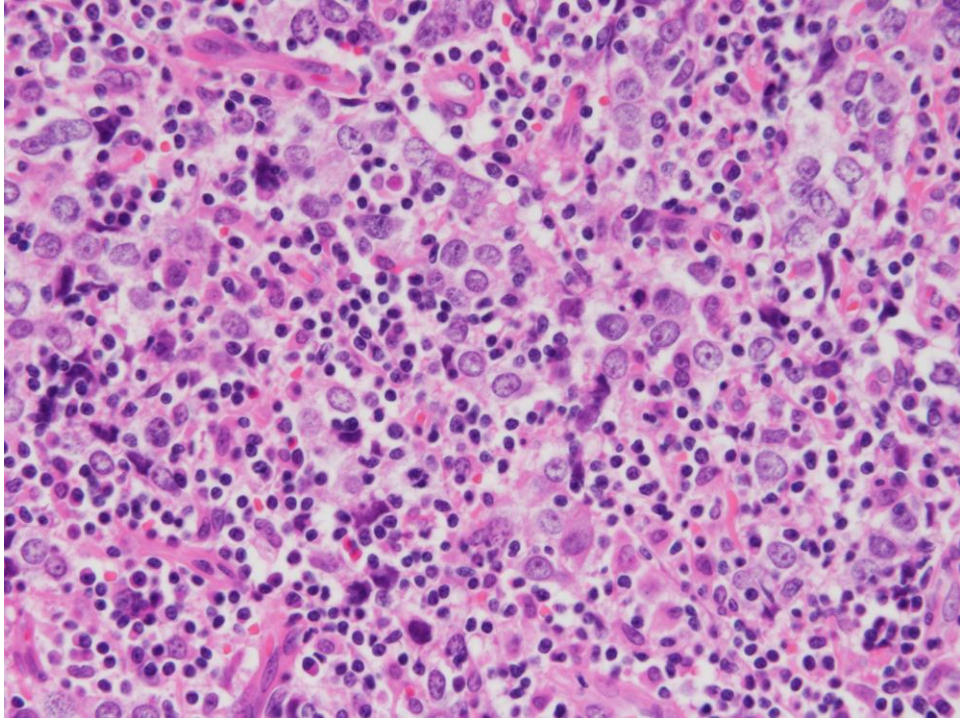
Because of the small number of reported cases and the wide variety of features observed in the high-grade component, conclusions cannot be drawn about the optimal treatment strategy.

病理診断編 3

(58 歳 女性)

FRQ

腫瘍浸潤リンパ球
Tumor-infiltrating
lymphocytes, TILs



腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)

TIL の臨床的意義

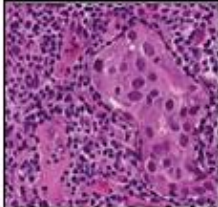
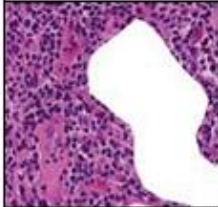

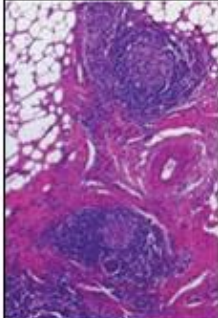
TIL は化学療法を受けたトリプルネガティブ (TN) 乳癌の予後因子であり、早期 TN 乳癌にも同様の傾向がみられることが明らかとなった

TN 乳癌と HER2 陽性乳癌において、TIL が術前化学療法の効果予測因子となる可能性が示されつつある一方、レジメンの選択や化学療法を控えるかを決定する根拠とするには十分でないとの指摘もある

TIL の評価方法

TIL の研究者が中心となって組織された International TILs Working Group (後に名称が変わり International Immunology Oncology Biomarker Working Group) によって標準化が進められており、腫瘍間質に占める TIL の面積割合 (%) を評価する方法が提唱されている (ただし、判定方法自体が試行段階である)

Tumor-infiltrating lymphocytes, TILs

Morphology	Definition and biological relevance	Diagnostic relevance
Lymphocyte-predominant breast cancer (LPBC)		
	Working category to describe tumors with "more lymphocytes than tumor cells".	Definitions vary across studies with stromal TILs of 50–60% used as a threshold. LPBC can be used for predefined subgroup analyses and for description of tumors with a particularly high immune infiltrate, however, keep in mind that TILs are a continuous parameter and the threshold for LPBC is still arbitrary.
Stromal TILs		
	Indicator of increased accumulation of immune-cells in tumor tissue	Stromal TILs have been shown to be predictive for increased response to neoadjuvant chemotherapy as well as improved outcome after adjuvant chemotherapy. Based on current data, this parameter is the best parameter for characterization of TILs.
Intratumoral TILs		
	TILs with direct cell-cell contact with carcinoma cells, might be an indicator of direct cell-based anti-tumor effects.	Several studies have shown that intratumoral TILs are more difficult to evaluate and do not provide additional predictive/prognostic information compared to stromal TILs.
TILs at the invasive margin		
	The localization of TILs at the invasive edge is included in the evaluation approach presented in this guideline.	For breast cancer there are no studies with a separate evaluation of TILs at the invasive edge. For practical purposes, the reliable evaluation of the invasive edge might be difficult when using core biopsies in the neoadjuvant setting.
Tertiary lymphoid structures (TLS)		
	Typically localized in the surrounding area of the tumor, TLS might be localized in normal tissue directly adjacent to the tumor, consisting of a T cell zone next to a B cell follicle, often with germinal centers.	While these structures may be important for the biology of tumor-immune reactions, they are not yet optimized for non-research based assessments. The main problem is that TLS have a spatial heterogeneity and are principally localized in areas surrounding the tumor. They might not be in the plane of the tissue section that is being evaluated, in particular when using core biopsies. Furthermore, it might be difficult to distinguish lymphoid aggregates from true TLS, in particular when the germinal center is not in the plane of the section.

LPBC: 11%

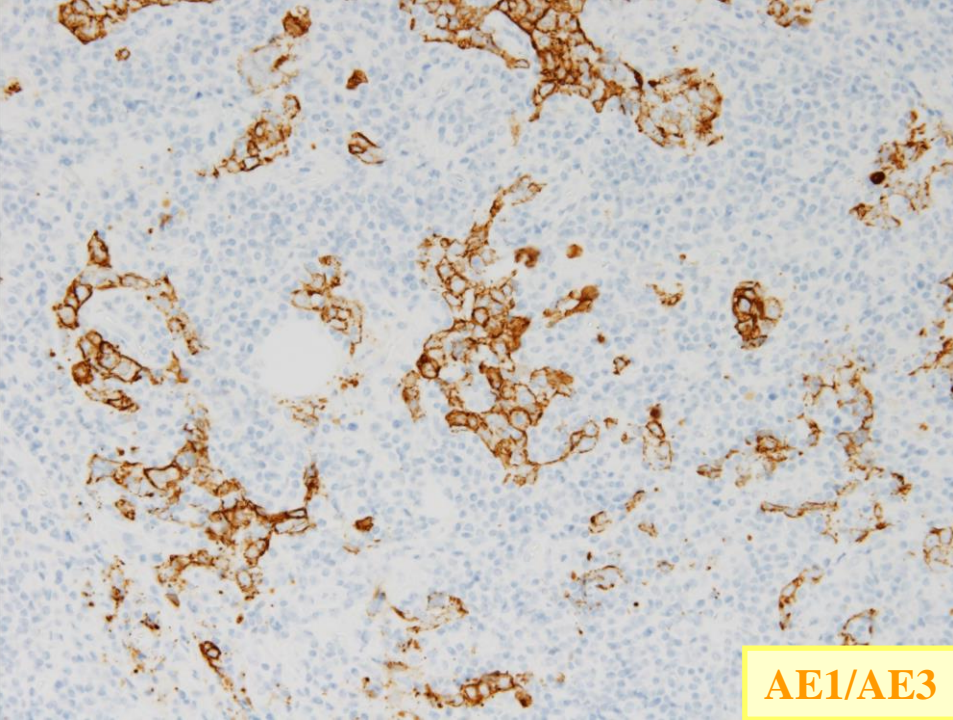
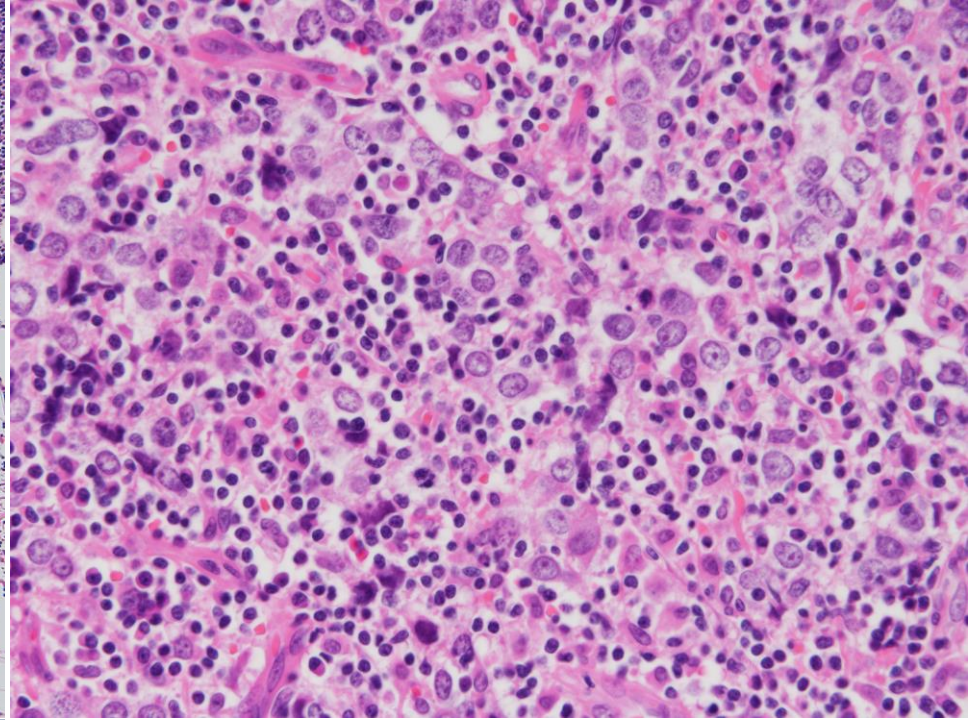
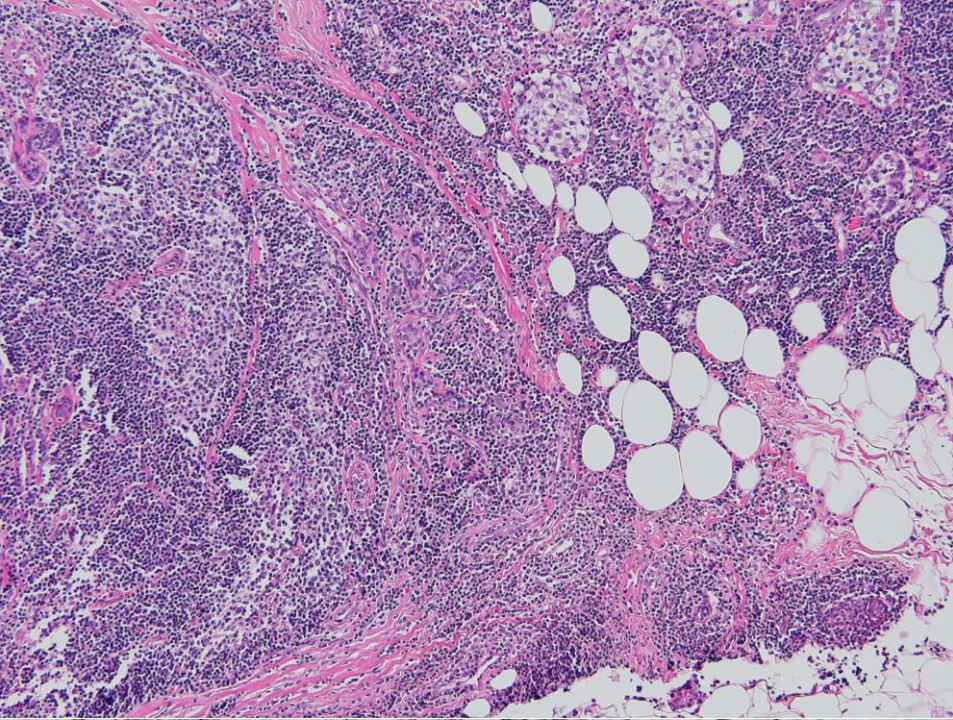
TNBC: 20%

HER2: 16%

Luminal (HER2 -): 6%

International TILs Working Group (International immunology biomarker working group) 2014. *Ann Oncol.* 2015

Figure 2. Morphology, definitions, biological and diagnostic relevance of the different immune infiltrates found in breast cancer.

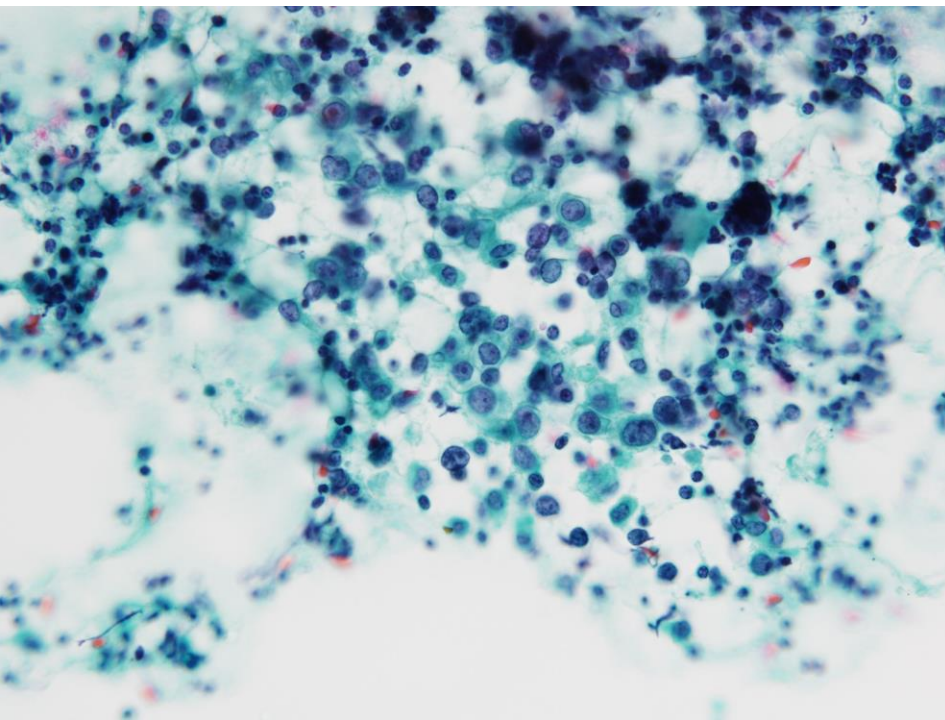
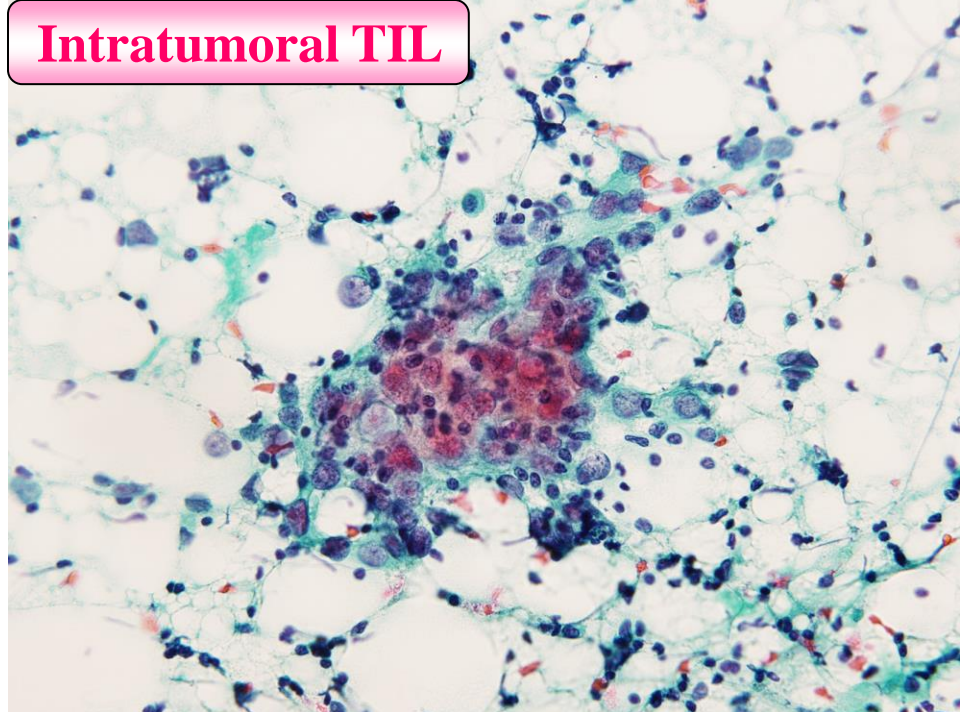
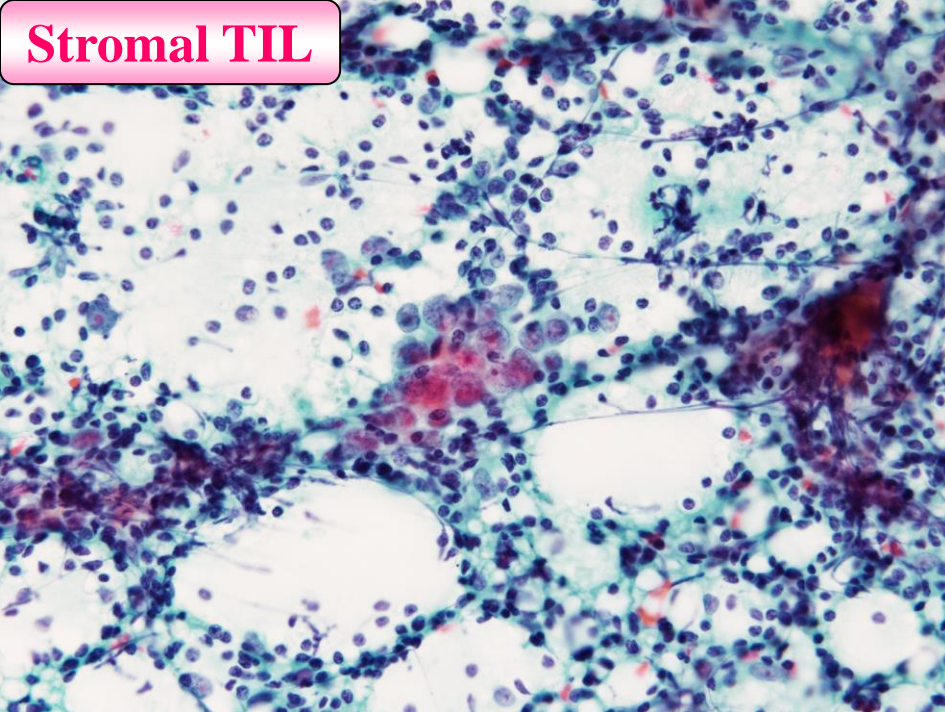


AE1/AE3

Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast

Kawasaki T *et al.* *Cytopathology*, 2017

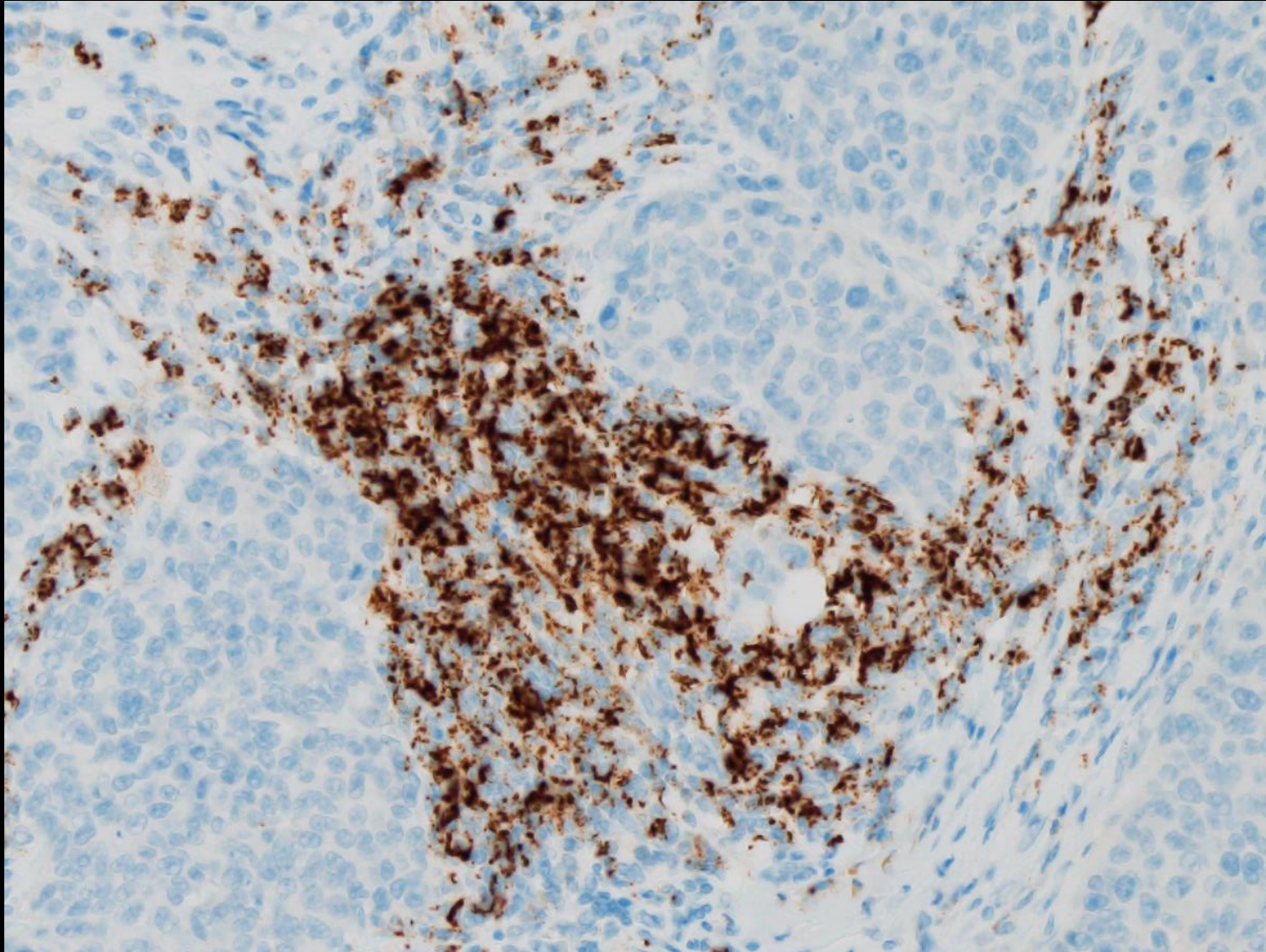
European Congress of Pathology, 2017
International Congress of Cytology, 2019



Cytological features of lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast

*Kawasaki T et al. Cytopathology, 2017
European Congress of Pathology, 2017
International Congress of Cytology, 2019*

SP142 の判定は？

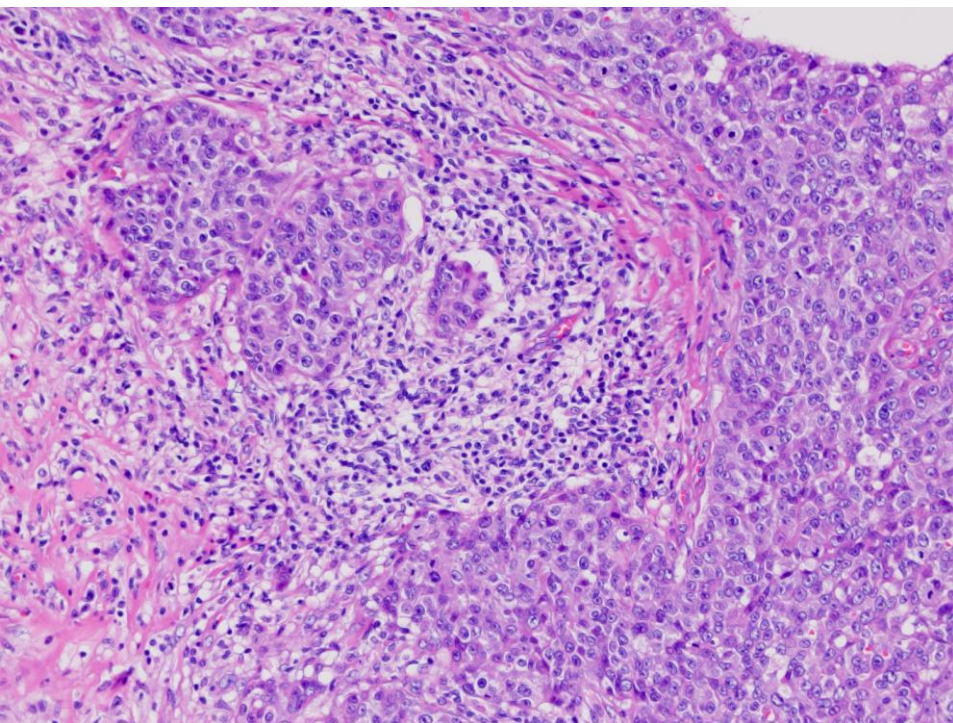


PD-L1

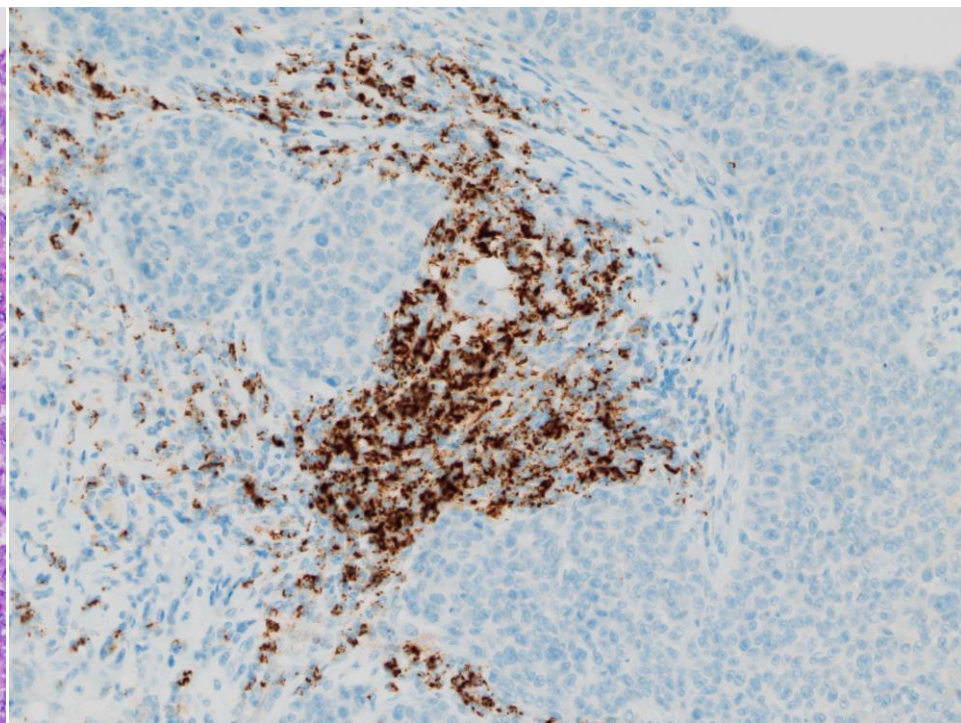
免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) であるアテゾリズマブは抗 PD-L1 ヒト化モノクローナル抗体であり、腫瘍細胞・免疫細胞上の PD-L1 と選択的に結合し、PD-L1 と PD-1/B7.1 の結合を阻害することで、T 細胞を活性化させ、抗腫瘍免疫反応を促進する

本薬は2018年1月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、2019年8月に進展型小細胞肺癌に対して承認が取得されていたが (点滴静注 1200 mg)、PD-L1 陽性の手術不能または再発トリプルネガティブ (ER-/PgR-/HER2-) 乳癌に対する適応が2019年9月20日に承認された (点滴静注 840 mg)。NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン (乳癌 Version 5. 2020) によれば、再発 / IV期 TNBC では 腫瘍浸潤免疫細胞 (tumor-infiltrating immune cells; IC) の PD-L1 発現状況を評価し、アテゾリズマブ + アルブミン懸濁型パクリタキセル投与に適格な患者を同定するとされている

高異型度／グレード3のトリプルネガティブ乳癌における腫瘍浸潤免疫細胞(IC)のPD-L1発現



HE



SP142

FRQ

IMpassion130 臨床試験

ICにおけるPD-L1発現		
	ICスコア	PD-L1発現細胞の割合 ^{注)}
陽性	IC3	10%以上
	IC2	5%以上10%未満
	IC1	1%以上5%未満
陰性	IC0	1%未満

注) PD-L1発現強度は、SP142抗体(Ventana)を用いた免疫組織化学染色(IHC)法により、PD-L1を発現している腫瘍浸潤免疫細胞(IC)の割合を算出し、その割合によってスコア化した。

IC(Tumor-infiltrating immune cell): 腫瘍浸潤免疫細胞(腫瘍組織内及び腫瘍組織の辺縁部に存在する免疫細胞)

PD-L1

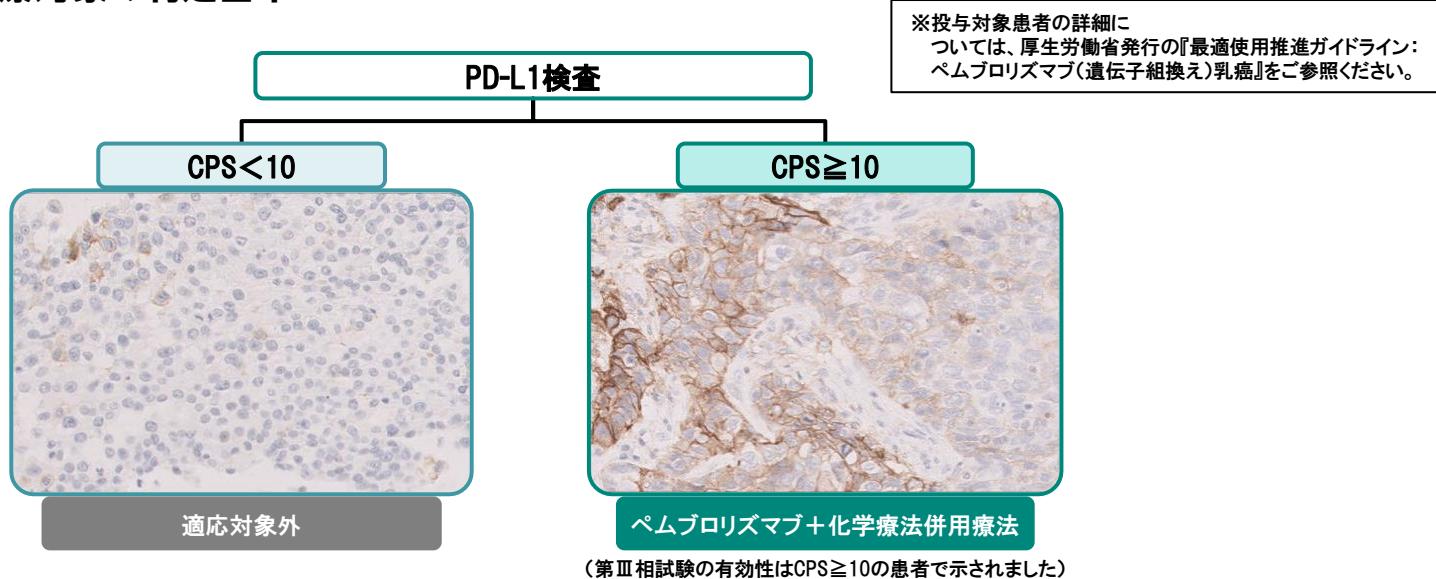
ICIであるペンブロリズマブは、2016年9月に悪性黒色腫、同年12月に非小細胞肺癌の適応で承認されて以降、ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道扁平上皮癌に適応が拡大し、2018年12月には MSI-High の固形がんでも承認され、がん種を問わず共通のバイオマーカーに基づく適応で承認された国内初のがん治療薬である

乳腺領域では、KEYNOTE-355 試験でその有効性が検証され、2022年9月に保険承認された

乳癌における MSI-high は、まれではあるが一定の頻度 [The Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータベースでは 1.53% (16/1,044 例)] で認められ、その判定に MSI 検査キット (FALCO), FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬として承認されている

手術不能又は再発トリプルネガティブ乳癌に対するペムブロリズマブの投与に際しては、 コンパニオン診断薬である PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査を行う **FRQ**

● ペムブロリズマブの治療対象の判定基準



● PD-L1検査の概要

検査キット	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」(Autostainer Link 48用)
検査手法	IHC(外注又は院内で可能) ご施設で実施の場合、ダコ Autostainer Link 48(自動染色装置)が必要です
使用する検体の種類	手術検体・生検検体のどちらでも検査可能 原発部位・転移部位のどちらでも測定可能
必要となる標本材料	腫瘍細胞数:100個以上 病理標本枚数:3枚の未染色標本スライド(4~5 μm厚)
保険点数	2,700点

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」のトリプルネガティブ乳癌染色結果判定マニュアル
厚生労働省. 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について(保医発0304第1号令和4年3月4日)

表 1 トリプルネガティブ乳癌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)	ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142) [®]	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」 (Autostainer Link 48 用) [®]
販売元	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社	アジレント・テクノロジー株式会社
対応薬剤	アテゾリズマブ 抗 PD-L1 ヒト化モノクローナル抗体	ペムプロリズマブ 抗 PD-1 ヒト化モノクローナル抗体
一次抗体	抗 PD-L1 ウサギモノクローナル抗体 (SP142)	抗 PD-L1 マウスモノクローナル抗体 (22C3)
PD-L1 の抗体 結合部位	細胞質内ドメイン	細胞外ドメイン
染色装置	ベンタナベンチマーク ULTRA [®] ベンタナベンチマーク XT [®] ベンタナベンチマーク GX [®]	ダコ Autostainer Link 48 [®]
判定方法	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 IC が存在する領域の割合	CPS ・分子：PD-L1 を発現している浸潤癌細胞とリンパ球およびマクロファージの総数 ・分母：浸潤癌細胞の総数 ・100 倍して CPS を算出
薬剤投与基準	IC 1% 以上	CPS 10 以上

IC : tumor-infiltrating immune cell, CPS : combined positive score