

〈原 著〉 第 55 回日本赤十字社医学会総会 優秀演題

## HER2 免疫組織化学染色と HER2 遺伝子増幅状況との乖離症例に関する検討

1 さいたま赤十字病院 乳腺外科、2 同 看護部、3 同 病理診断科、4 同 病院長  
 盛山 真衣<sup>1</sup>、樋口 徹<sup>1</sup>、有澤 文夫<sup>1</sup>、林 祐二<sup>1</sup>、末國 久美子<sup>1</sup>、真鍋 育子<sup>2</sup>、  
 牛島 美幸<sup>2</sup>、安達 章子<sup>3</sup>、齊藤 毅<sup>1</sup>、安藤 昭彦<sup>4</sup>

Examination of discrepancy between HER2 immunohistochemical staining and HER2 gene amplification status

Mai MORIYAMA, Toru HIGUCHI, Fumio ARISAWA, Yuji HAYASHI, Kumiko SUEKUNI, Ikuko Manabe, Miyuki USHIJIMA, Akiko Adachi, Tsuyoshi SAITO, Akihiko ANDO

Japanese Red Cross Saitama Hospital

**Key Words:** Human Epidermal Growth Factor Receptor Antibody 2, Fluorescence in situ hybridization (FISH), Biomarker (HER2, FISH, バイオマーカー)

### 【目的】

乳がん患者は増加の一途をたどっている。国立がん研究センターの資料によれば、日本人女性における乳がんの罹患数は全年齢層を通じて増加傾向である<sup>1)</sup>。一方部位別の死亡率では、大腸・肺・膵臓・胃に続く第5位となっており比較的予後は良好である<sup>1)</sup>。しかしながら、ある一定数の乳がん患者は再発をきたす。乳がん診療において、適切な治療選択のための予後予測のバイオマーカーおよび予測ツールはまだ十分とは言えない。

乳がん細胞の主に核内に存在するエストロゲン受容体 (ER)・プロゲステロン受容体 (PR)、および乳がん細胞の細胞膜に存在するヒト上皮細胞増殖因子受容体抗体 (HER2) の免疫組織化学染色の発現状況は、乳がん治療において予後予測および治療適応のバイオマーカーとして確立されたものである<sup>2-4)</sup>。特に HER2 については免疫染色の結果だけでなく、HER2 遺伝子の増幅を確認するための Fluorescence in situ hybridization (FISH) も合わせて考慮される<sup>5)</sup>。HER2 は score3、または score2 かつ FISH 増幅ありの際は陽性となり、score1 もしくは score0 の場

合は HER2 陰性となる。HER2 陰性患者に対して FISH は通常実施されないが、過去には HER2 FISH の値と予後との関連性も報告されている<sup>6)</sup>。また 2020 年 7 月には新規の抗 HER2 治療薬としてトラスツズマブデルクステカンが上市され、手術不能進行乳がんおよび転移再発乳がんに対して高い治療効果があることが報告されている<sup>7)</sup>。この薬剤は score1 などの HER2 低発現の患者にも治療効果を示す可能性が示されており、現在術後治療においてその治療効果を確認するための治験が実施されている<sup>8)</sup>。HER2 陰性患者とされていた患者群に抗 HER2 治療の対象患者が一定数含まれているということになり、今後 HER2 陰性患者に対する抗 HER2 治療の適応の有無に関する追加検査が必要となる可能性がある。

ER 陽性乳がん患者は一般的に予後良好であるが、一定数の患者は再発をきたす。これらの患者群においては HER2 score1 もしくは score0 であり、本来抗 HER2 治療は実施されない。しかし、上述のように HER2 score1 または score0 の患者群においても FISH が陽性で HER2 治療の効果がある可能性があることから<sup>6)</sup>、当院では 2013 年より

可能な範囲で FISH を実施し、治療の選択に利用している。HER2 score1 または score0 の患者に対して FISH を実施することで、抗 HER2 治療の対象患者を拾い上げるができ、適切な抗がん剤治療を追加して再発を予防できる可能性がある。

本検討においては ER 陽性 HER2 陰性乳がん群における HER2 遺伝子の FISH 測定の意義を改めて検証するために、HER2 陰性 FISH 陽性の割合およびその病理学的因子・予後を検討し FISH 陽性乳がんの特徴を確認した。さらに ER 陽性 HER2 陰性乳がん群の FISH 陽性・陰性の違いで予後に差があるかを検討した。

### 【方法】

当院にて 2013 年～2016 年の間に組織診および手術を実施し、FISH の値が確認されている浸潤がん症例 900 例を対象とした。HER2 陰性 FISH 陽性例を抽出し、臨床病理学的因子の特徴の有無を検討した。FISH は 2.0 以上を増幅ありと判断した。さらに 2013 年～2014 年に当院において手術を実施した ER 陽性 HER2 陰性乳がんにおいて、FISH 陽性例と陰性例とで再発の有無を比較した。本研究は当院の倫理委員会において承認されている。

### 【結果】

#### 1. HER2 陰性/FISH 陽性症例の患者背景(表 1)

まず表 1 で HER2 陰性 FISH 陽性例の臨床病理学的因子について供覧する。HER2 陰性 FISH 陽性例は 22 例であった。そのうち 15 例が ER 陽性であった。組織型では 1 例のみ小葉がんを認めたのみで、ほか 21 例はすべて通常の浸潤性乳管がんであった。術前化学療法を実施された例は 22 例中 5 例であり、うち 2 例が術前化学療法によって病理学的完全奏功を得られた。これら 2 例はいずれも ER 陰性症例であった。本来 FISH 陽性であれば抗 HER2 療法を実施する必要があるが、22 例中 5 例にトラスツズマブが投与されていなかった。その 5 例はすべて高齢者もしくは心療科的疾患があり投与されなかった。高齢者は心毒性の副作用を考慮して、心療科的疾患のある患者は患者に対する化学療法の意義を考慮して実施されなかった。

2. 対象における HER2 陽性乳がんおよびその内訳:ER 陽性症例における FISH 陽性例 (図 1)

対象症例 900 例のうち HER2 陽性乳がん症例は 160 例、そのうち HER2 score1 FISH 陽性例は 22 例、HER2score3/FISH 陰性例は 1 例であった。

3. HER2 陽性症例と HER2 陰性/FISH 陽性症例との生存比較 (図 2)

2013 年～2015 年の手術実施例を対象とした HER2 陽性群と HER2 陰性 FISH 陽性群との再発率の比較では、いずれも良好で差は認められなかった。FISH 値については HER2 陽性症例群で高い傾向を認めた。

4. ER 陽性 HER2 陰性群における FISH 陰性例と陽性例との予後比較 (図 3)

2013 年～2014 年の手術実施例を対象とした無再発生存率の比較では、FISH 陽性 10 例、陰性 261 例でいずれも良好 (100% vs 96.9%) で有意な差は認められなかった。

### 【考察】

今回の報告では、ER 陽性 HER2 陰性乳がん患者の HER2 遺伝子の増幅の有無を FISH によって確認した。すでに HER2 陰性乳がん患者における FISH の報告例はいくつかあるが 9, 10), 我々が渉猟した限りでは ER 陽性 HER2 陰性 FISH 陽性乳がん患者と ER 陽性 HER2 陰性 FISH 陰性乳がん患者との予後比較を行なった報告はない。予後予測のためのバイオマーカーが未だ十分でない ER 陽性 HER2 陰性乳がんにおいて、FISH による HER2 遺伝子の増幅の有無の確認が有用である可能性が示唆された。

原発巣では HER2 が陰性であったにも関わらず、転移再発巣では HER2 が陽性となることを陽転化という。Kitahara らの報告では再発を来した肝転移巣において HER2 が陽転化していた症例がある 11)。また原発巣と転移再発巣とで受容体の発現が異なる症例について検討した報告書のメタ解析によると、転移巣で HER2 が陽転化する割合は 9.5%と報告されている 12)。こうした変化は、がん細胞が治療抵抗性を獲得したことによる変化という可能性もあるが、元来腫瘍組織内に様々な発現形式の細胞が存在し、治療により選別され治療抵抗性を持つものが生存するという腫瘍内の heterogeneity に由来する可能性もある 13)。後者であれば、今回の検討のように HER2 の FISH を検討することによって HER2 陽性細胞の有無を確認でき、陽性細胞が存在した場合には腫瘍内に heterogeneity を

持つがん組織に対して抗 HER2 治療の上乗せが可能となる。本検討の ER 陽性 HER2 陰性 FISH 陽性乳がん患者は無再発であることを考えると、結果的に予後の改善につながる可能性がある。現状では腫瘍内の heterogeneity を的確に捉える方法がなく考察の検証が困難であるが、HER2 FISH の検討が予後改善に寄与している可能性は十分にあり得る。ER 陽性 HER2 陰性 FISH 陽性例は 2 年で 10 例であり、この 10 例はいずれも抗 HER2 療法を実施した結果現状無再発である。当院における ER 陽性 HER2 陰性 FISH 陰性乳がん患者の無再発生存率は 96.9% であってそもそも良好であり、ER 陽性 HER2 陰性 FISH 陽性の患者数のみが無再発になったことでは、科学的に意味のある検討ではない可能性もある。ER 陽性 HER2 陰性 FISH 陽性症例については、今後症例を蓄積して、抗がん剤の適応を考慮する Ki67 labeling index との関連性を精査するなどして、FISH 測定の意義をより詳細に検討する必要がある。

本検討はあくまで後ろ向き解析の結果であり、本検討の対象の拾い上げにおいて選択バイアスがかかっている可能性がある。本来は ER 陽性 HER2 陰性乳がん患者を対象に FISH によって HER2 遺伝子増幅の有無を確認し、増幅あり群を対象に抗 HER2 治療を含めた化学療法の有無について前向きに臨床試験をすべきである。上述の新しい抗 HER2 治療薬における臨床試験の結果を参照にして、HER2 score1 または score0 の患者群における FISH 検査の意義を検討することができるかもしれない。今後の検討課題であると考えられる。

### 【結語】

ER 陽性 HER2 陰性・FISH 陽性の乳がん患者の臨床病理学的因子および予後の検討を行なった。FISH 検査を追加することで、ER 陽性 HER2 陰性乳がん患者の予後を改善する可能性が示された。

### 【Reference】

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」.
2. Chang J, Powles TJ et al. : Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 10: 3058-

- 3063, 1999.
3. Dawood S, Broglio K et al. : Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 28: 92-98, 2010.
4. Sørlie T, Tibshirani R et al. : Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 8418-8423, 2003.
5. American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists HER2 Testing in Breast Cancer - 2018 Focused Update: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/recommendations-for-human-epidermal-growth-factor-2-testing-in-breast-cancer>.
6. Kim JW, Kim JH et al. : HER2/CEP17 ratio and HER2 immunohistochemistry predict clinical outcome after first-line trastuzumab plus taxane chemotherapy in patients with HER2 fluorescence in situ hybridization-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 72: 109-115, 2013.
7. Modi S, Saura C et al. : Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 382: 610-621, 2020.
8. Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]. <https://clinicaltrials.gov/>
9. Dehghani M, Keshavarz P et al. : The Effects of Low HER2/neu Expression on the Clinicopathological Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 21: 3027-3032, 2020.
10. Kurosumi S, Padilla N et al. : HER2 intratumoral heterogeneity analyses by concurrent HER2 gene and protein assessment for the prognosis of HER2 negative invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 158: 99-111, 2016.
11. Kitahara M, Hozumi Y et al. : HER2-Positive

Conversion in a Metastatic Liver Focus in Late Recurrent Breast Cancer. Case Rep Oncol. 26: 473-479, 2019.

12. Schrijver W, Suijkerbuijk KPM et al. : Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. J. Natl. Cancer Inst. 110: 568-580, 2018.

13. Zardavas D, Irrthum A et al. : Clinical management of breast cancer heterogeneity. Nat Rev Clin. Oncol. 12: 381-394, 2015.

年齢	31-40	2	HER2 score	1	21	
	41-50	5		0	1	
	51-60	5	ER	陽性	15	
	61-70	5		陰性	7	
	71-	5	術前化学療法	なし	17	
特殊型	1	あり		5		
腫瘍径	IDC	21	grade	3	2	
	T1a	2		1b	2	
	T1b	1		1a	1	
	T1c	5		術後化学療法	EC, DOC	5
	T2	9			EC, nab-PTX	1
評価不能	5	wPTX	3			
リンパ節転移	転移なし	13	nab-PTX	1		
	転移あり	9	なし	7		
NG	1	5	内分泌治療	あり	15	
	2	6		TAM	8	
	3	6		LHRH+TAM	1	
ly	なし	11	AI	6		
	あり	6	なし	7		
v	なし	14	ハーセプチン投与	あり	17	
	あり	3		なし	5	

表 1 HER2 陰性 FISH 陽性患者の患者背景

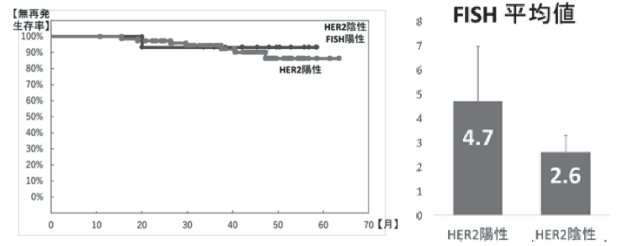


図 2 HER2 陽性症群と HER2 陰性 FISH 陽性群との生存比較および FISH の平均値の比較

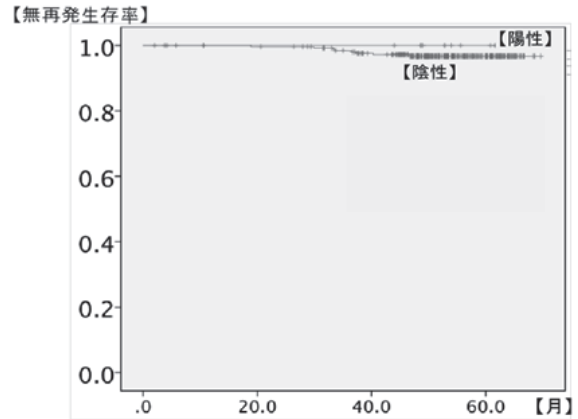


図 3 luminal A 症例における FISH 陰性例と陽性例との予後比較: カプランマイヤー曲線による生存分析

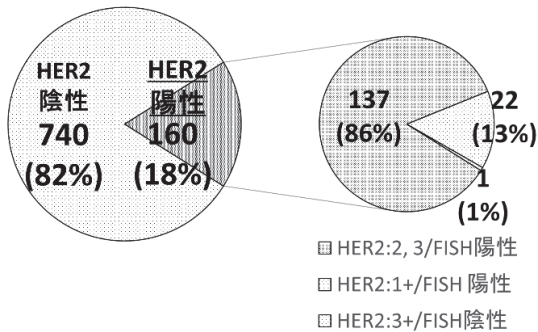


図 1 HER2 陽性症例における HER2 score 1/ FISH 陽性患者の割合