

# 胃癌 HER2 病理診断ガイドライン

- CQ-1 HER2 を過剰発現する胃癌の組織型は何か？
- CQ-2 HER2 過剰発現の腫瘍内不均一性は HER2 検査対象となる胃癌で、どの程度みられるか？
- CQ-3 原発部位と転移部位における、HER2 過剰発現の一致率はどの程度か？
- CQ-4 生検標本と手術標本における、HER2 発現の一致率はどの程度か？

日本病理学会胃癌 HER2 ガイドライン委員会

平成 27 年 4 月

はじめに

HER2 タンパク過剰発現／遺伝子増幅は、乳癌において、予後因子のみならず、分子標的療法の特異的治療ターゲットであり、その判定法の手技が確立されている。胃癌でも HER2 タンパク過剰発現／遺伝子増幅の判定は重要で、日本病理学会の精度管理委員会で鬼島宏先生が中心となり、平成23年11月に胃癌における HER2 病理組織標本作成および病理診断の指針が作成されている。本ガイドラインは、その後3年間に積み重ねられたエビデンスに基づき、鬼島宏先生から推挙いただいた和田了先生、平林健一先生、大池信之先生の3名とともに作成したものである。図譜も新しいものを採用している。

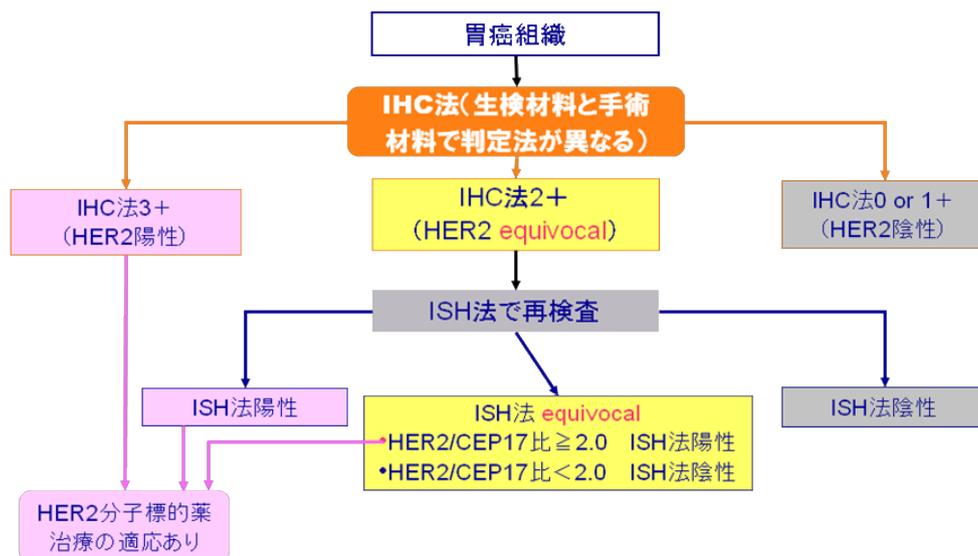
胃癌 HER2 診断の実際については、上記の詳細な指針があるので参照されたい。

[http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~patho2/SeidoKanri/Igan\\_Her2.pdf](http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~patho2/SeidoKanri/Igan_Her2.pdf)

平成 27 年 4 月 29 日

胃癌 HER2 ガイドライン作成委員会  
委員長 森井 英一

<フローチャート>



胃癌 HER2 診断のフローチャート

IHC 法：HER2 病理組織標本作成（免疫染色）

ISH 法：HER2 遺伝子病理組織標本作成」FISH 法、DISH 法

参考文献

- Bang YJ, et al. Lancet 2010;376:687-97
- 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・2015年改訂  
(日本病理学会精度管理委員会・胃癌ワーキンググループ編)
- HER2 検査ガイド 胃癌編 [第三版] (胃癌 HER2 検査病理部会作成) 2014 年

## CQ-1

HER2 を過剰発現する胃癌の組織型は何か？

> 分化型胃癌は未分化型胃癌に比較し HER2 過剰発現率が高い。

エビデンス：胃癌では組織型により HER2 過剰発現率が異なる。報告によりばらつきはあるが、Lauren 分類における intestinal type の約 15-50%、diffuse/mixed type の約 2-25%で HER2 過剰発現が見られたと報告されており、diffuse/mixed type よりも intestinal type の方が HER2 過剰発現の率が高い (図 1-4) <sup>1-6</sup>。Lauren 分類における intestinal type, diffuse/mixed type および低分化癌と HER2 過剰発現との関連に予後の違いはないが、高分化癌のみの検討では HER2 過剰発現する症例は有意に予後不良であると報告されている <sup>3</sup>。同一標本内に異なる組織型が混在する場合、どの組織型で HER2 発現を検討すべきかかという明確な基準はないが、intestinal type の陽性率が高いことから intestinal type が含まれる標本での染色が考慮される。

## 引用文献

1. Dang HZ, Yu Y, Jiao SC. Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis. World journal of gastroenterology : WJG 2012;18:2402-7.
2. Fan XS, Chen JY, Li CF, et al. Differences in HER2 over-expression between proximal and distal gastric cancers in the Chinese population. World journal of gastroenterology : WJG 2013;19:3316-23.
3. He C, Bian XY, Ni XZ, et al. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer. World journal of gastroenterology : WJG 2013;19:2171-8.
4. Kim KC, Koh YW, Chang HM, et al. Evaluation of HER2 protein

expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Annals of surgical oncology* 2011;18:2833-40.

5. Liang JW, Zhang JJ, Zhang T, Zheng ZC. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2014;35:4849-58.

6. Oh HS, Eom DW, Kang GH, et al. Prognostic implications of EGFR and HER-2 alteration assessed by immunohistochemistry and silver in situ hybridization in gastric cancer patients following curative resection. *Gastric cancer* 2014;17:402-11.

検索式

PubMed (英文のみ)

①検索年限 出版年 2000年1月1日～2014年8月27日

②検索日 2014年8月27日

③検索式

#1: Stomach neoplasm [Mesh]

#2: Gastric cancer

#3: HER2

#4: Receptor, erbB-2 [Mesh]

#5: Histology

#6: #1 or #2

#7: #3 or #4

#8: #6 and #7 and #5

④検索件数 362件

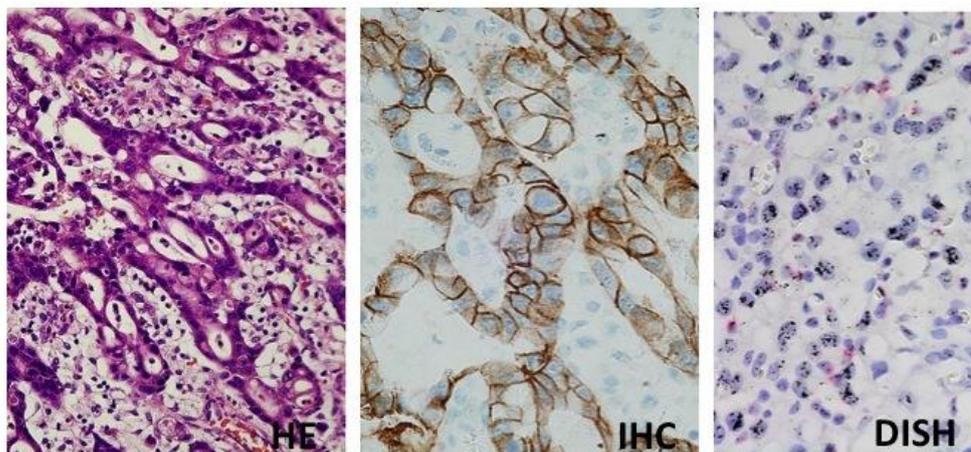


図1 切除胃

HE 染色：中分化管状腺癌(tub2)。

IHC 法：細胞膜(主に側方)に強い陽性像を示す腫瘍細胞が一切片の 10%以上に認められる。スコア 3+に相当する。

DISH 法：HER2/CEP17 比 10.4 で高度増幅がみられる。陽性と判定される。

(注) DISH 法とは

Dual color in situ hybridization(DISH)法：癌細胞におけるHER2過剰発現はDNAレベルの遺伝子増幅に伴って起きている。その増幅を見る方法としてはFISH法が一般的であるが、明視野でDNAの解析可能なDISH法の臨床応用も期待されている。HER2遺伝子を銀粒子で標識し、第17番染色体のセントロメアを赤色素で可視化する。判定法はFISH法と同様で、HER2/CEP17比 $\geq 2.0$ が陽性と判定される。

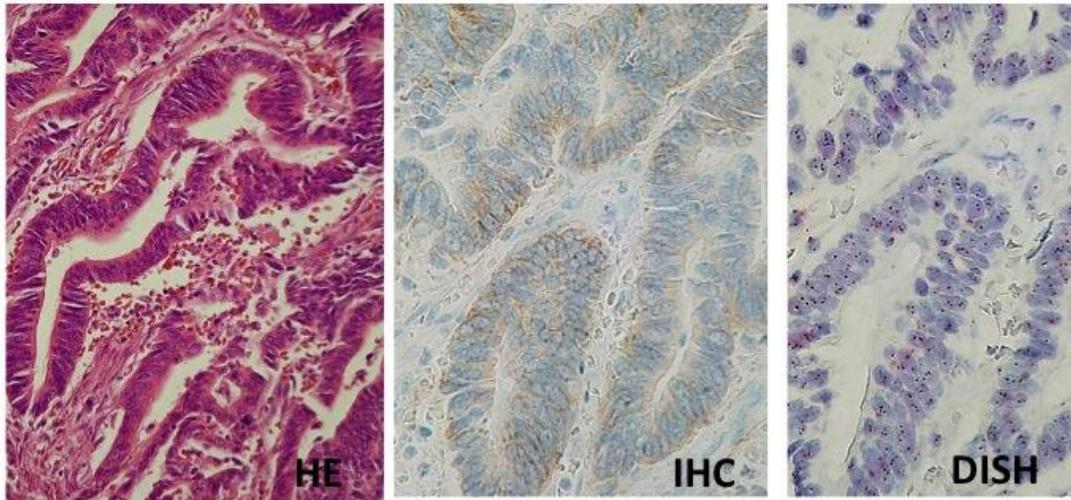


図2 切除胃

HE 染色：高分化管状腺癌(tub1)。腸型。

IHC 法：細胞膜に弱い陽性像を示す腫瘍細胞が一切片の 10%以上に認められる。  
スコア 2+に相当する。

DISH 法：HER2/CEP17 比 2.9 で軽度増幅がみられる。陽性と判定される。

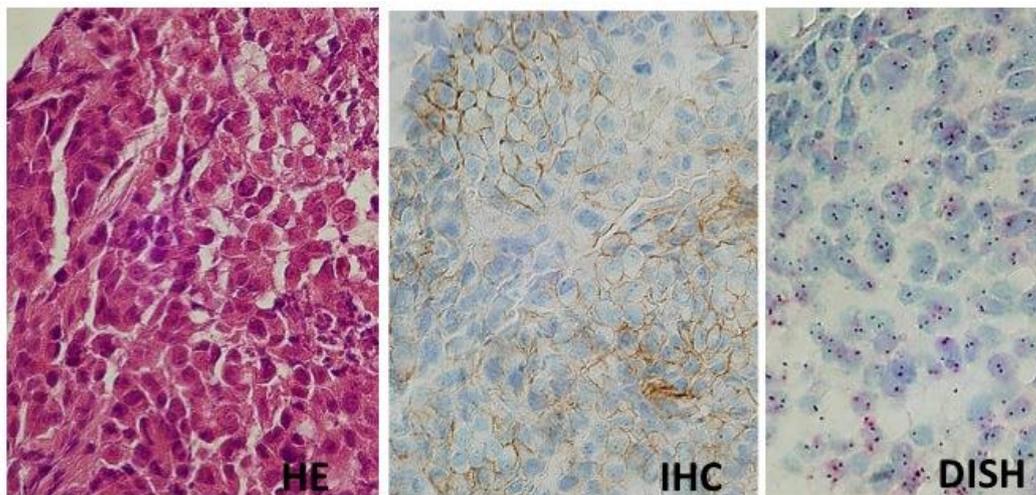


図3 胃生検

HE 染色：低分化腺癌(por1)。

IHC 法：細胞膜に弱～中等度の陽性像を示す腫瘍細胞の集塊が認められる。スコア 2+に相当する。

DISH 法：HER2/CEP17 比 1.4 で増幅はみられない。陰性と判定される。

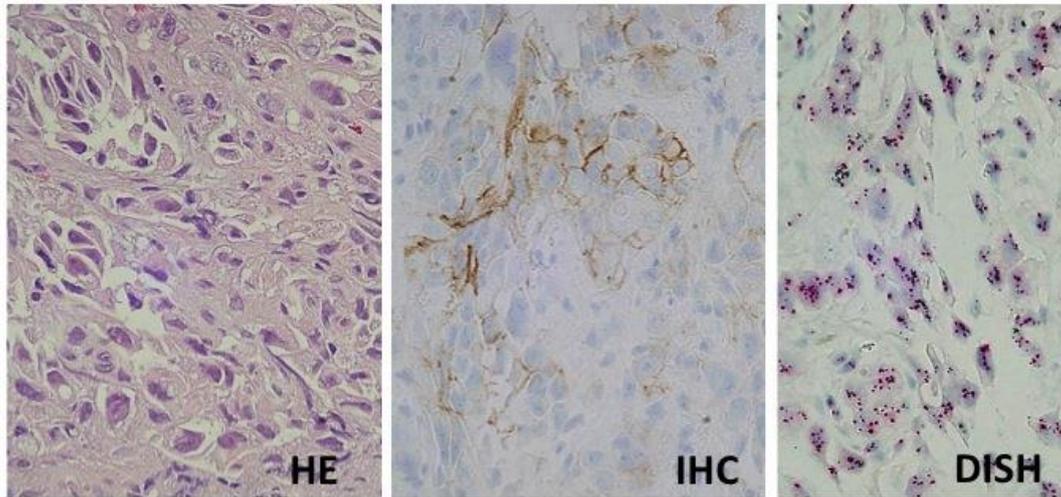


図4 胃生検

HE 染色：低分化腺癌(por2)。

IHC 法：細胞膜に弱～中等度の陽性像を示す腫瘍細胞の集塊が認められる。スコア 2+に相当する。

DISH 法：HER2/CEP17 比 3.2 で軽度増幅がみられる。陽性と判定される。

## CQ-2

HER2 過剰発現の腫瘍内不均一性は HER2 検査対象となる胃癌で、どの程度みられるか？

> HER2 過剰発現の腫瘍内不均一性は約 20-80%の頻度で認められる。

エビデンス：胃癌では乳癌に比較し同一腫瘍内での HER2 発現の不均一性の頻度が高いと報告されている。IHC 法の検討では HER2 過剰発現症例の約 45-79%、FISH 法で HER2 増幅例の約 23-54%で同一腫瘍内不均一性が報告されており、FISH 法よりも IHC 法でより HER2 発現の不均一性がみられる傾向がある（図 5）<sup>1-4</sup>。特に HER2 IHC 2+例、FISH 法で low-level amplification 例で HER2 発現の同一腫瘍内不均一性がみられやすい<sup>2</sup>。また、有意差はないものの Lauren 分類の diffuse/mixed type では intestinal type と比較し同一腫瘍内不均一性が見られやすい傾向がある<sup>2</sup>。

また、国際的解析にて胃癌に対するハーセプチン効果のエビデンス事項を提示した ToGA 試験の解析過程、胃癌における HER2 過剰発現の腫瘍内不均一性、欧米と本邦での粘膜内癌に対する病理診断基準の相違性などを考慮し、手術標本における HER2 過剰発現が癌組織の粘膜内成分のみであった場合にはその旨を併記することが考慮される<sup>5-11</sup>。

## 引用文献

1. Kim MA, Lee HJ, Yang HK, Bang YJ, Kim WH. Heterogeneous amplification of ERBB2 in primary lesions is responsible for the discordant ERBB2 status of primary and metastatic lesions in gastric carcinoma. *Histopathology* 2011;59:822-31.
2. Lee HE, Park KU, Yoo SB, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. *European journal of cancer*

2013;49:1448-57.

3. Lee S, de Boer WB, Fermoye S, Platten M, Kumarasinghe MP. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. *Histopathology* 2011;59:832-40.

4. Yang J, Luo H, Li Y, et al. Intratumoral heterogeneity determines discordant results of diagnostic tests for human epidermal growth factor receptor (HER) 2 in gastric cancer specimens. *Cell biochemistry and biophysics* 2012;62:221-8.

5. Wada R, Abe H, Taki K, Kuwabara N. Immunohistochemical expression of c-myc oncogene products, c-erbB-2 gene product, protein kinase c and lysozyme in gastric super minute tubular adenocarcinomas (measuring up to 1mm in diameter). *Acta histochemica et cytochemica* 1991;24:597-602.

6. Yoshida H, Yamamoto N, Taniguchi H, et al. Comparison of HER2 status between surgically resected specimens and matched biopsy specimens of gastric intestinal-type adenocarcinoma. *Virchows Archiv* 2014;465:145-54.

7. Fusco N, Rocco EG, Del Conte C, et al. HER2 in gastric cancer: a digital image analysis in pre-neoplastic, primary and metastatic lesions. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2013;26:816-24.

8. 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;376:687-97.

9. Fassan M, Mastracci L, Grillo F, et al. Early HER2 dysregulation in gastric and oesophageal carcinogenesis. *Histopathology* 2012;61:769-76.

10. Valente P, Garrido M, Gullo I, et al. Epithelial dysplasia of the stomach with gastric immunophenotype shows features of biological aggressiveness. *Gastric Cancer* 2014 Published online : 22 August.

11. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014;17:1-12.

検索式

PubMed (英文のみ)

①検索年限 出版年 2000年1月1日～2014年8月27日

②検索日 2014年8月27日

③検索式

#1: Stomach neoplasm [Mesh]

#2: Gastric cancer

#3: HER2

#4: Receptor, erbB-2 [Mesh]

#5: Heterogeneity

#6: #1 or #2

#7: #3 or #4

#8: #6 and #7 and #5

④検索件数 102件

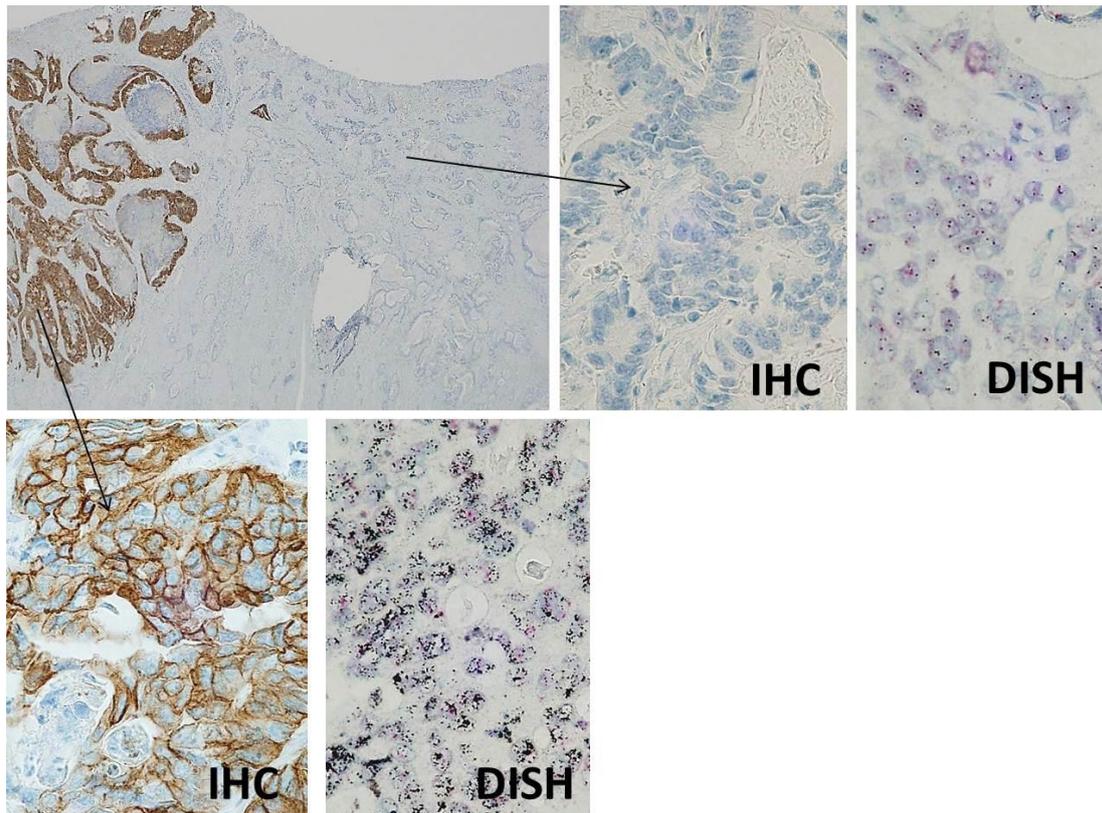


図5 切除胃

左上段：

IHC 法：同一腫瘍内で不均一な HER2 発現がみられる。

左下段：

IHC 法：細胞膜のほぼ全周に強い陽性像が認められる。スコア 3+に相当する。

DISH 法:HER2/CEP17 比 11.5 で高度増幅がみられる。陽性と判定される。

右上段：

IHC 法：腫瘍細胞に陽性像がみられない。スコア 0に相当する。

DISH 法：HER2/CEP17 比<2.0 で増幅はみられない。陰性と判定される。

### CQ-3

原発部位と転移部位における、HER2 過剰発現の一致率はどの程度か？

> 原発巣と転移巣の HER2 発現の一致率は約 80%以上である。

エビデンス：原発巣と転移巣の HER2 発現の一致率は ISH 法(FISH,CISH)で約 97-100%、IHC 法で約 80-95%と高い一致率を示している<sup>1-4</sup>。不一致例は転移先での HER2 陽転または陰転いずれも報告されている（図 6）。不一致例はいずれも原発巣に HER2 発現の同一腫瘍内不均一性がみられたと報告されており、原発巣で HER2 発現の不均一性がみられた場合は、原発巣と転移巣の HER2 発現が不一致となる可能性がある。現在のところ、原発巣と転移巣の HER2 発現が異なっていた場合、原発巣と転移巣どちらの HER2 発現を優先するかは明確な基準はない。

#### 引用文献

1. Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, et al. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *British journal of cancer* 2011;104:1372-6.
2. Fassan M, Ludwig K, Pizzi M, et al. Human epithelial growth factor receptor 2 (HER2) status in primary and metastatic esophagogastric junction adenocarcinomas. *Human pathology* 2012;43:1206-12.
3. Kim MA, Lee HJ, Yang HK, Bang YJ, Kim WH. Heterogeneous amplification of ERBB2 in primary lesions is responsible for the discordant ERBB2 status of primary and metastatic lesions in gastric carcinoma. *Histopathology* 2011;59:822-31.
4. Kochi M, Fujii M, Masuda S, et al. Differing deregulation of HER2 in primary gastric cancer and synchronous related metastatic lymph nodes. *Diagnostic pathology* 2013;8:191.

#### 検索式

PubMed (英文のみ)

①検索年限 出版年 2000年1月1日～2014年8月27日

②検索日 2014年8月27日

③検索式

#1: Stomach neoplasm [Mesh]

#2: Gastric cancer

#3: HER2

#4: Receptor, erbB-2 [Mesh]

#5: Primary

#6: Metastasis

#7: Metastatic

#8: #1 or #2

#9: #3 or #4

#10: #6 or #7

#11: #8 and #9 and #10 and #5

④検索件数 58件

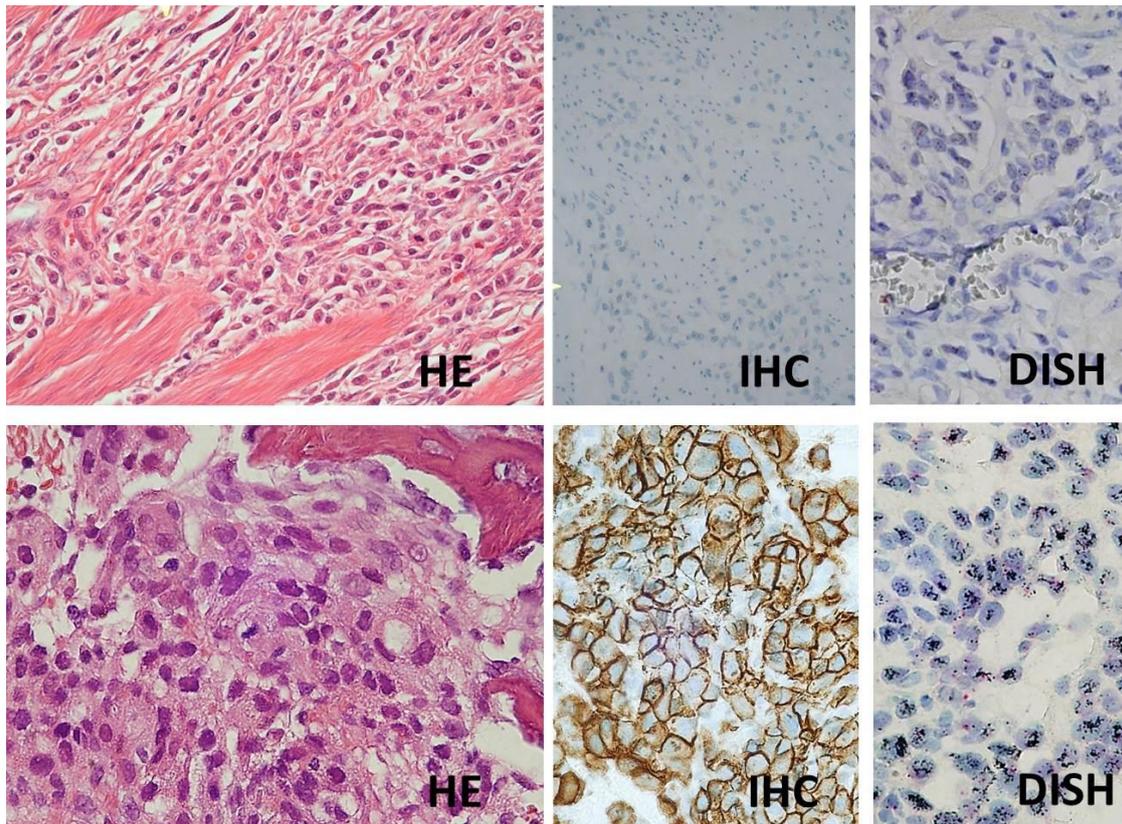


図6 胃癌+骨転移例

上段(切除胃)(8年前の材料) :

HE 染色 : 低分化腺癌(por2)。

IHC 法 : 腫瘍細胞に陽性像がみられない。スコア0に相当する。

DISH 法 : CEP17 の染色不良で評価不能。

下段(骨生検) :

HE 染色 : 転移性腺癌。

IHC 法 : 細胞膜のほぼ全周に強い陽性像を示す腫瘍細胞が一切片の10%以上に認められる。スコア3+に相当する。

DISH 法 : HER2/CEP17 比 15.6 で高度増幅がみられる。陽性と判定される。

#### CQ-4

生検標本と手術標本における、HER2 発現の一致率ほどの程度か？

>生検標本と手術標本における IHC 法、ISH 法単独での HER2 発現の一致率は概ね 60%以上である。

エビデンス：生検標本と手術標本における HER2 発現の一致率は、IHC 法で約 57-89%、ISH (FISH/CISH) 法で約 62-96%であり、IHC 法と ISH 法の一致率に大きな違いはない<sup>1,4</sup>。Yoshida らの  $\kappa$  係数による生検標本と手術標本での HER2 発現の一致度の検討では、IHC 法で  $\kappa$  係数 0.224、FISH 法で  $\kappa$  係数 0.313 であり、いずれも fair agreement であったと報告されている<sup>4</sup>。IHC 法と ISH 法 (DISH/CISH/SISH) 併用では、生検標本と手術標本の HER2 発現一致率は約 92-96% である<sup>1,5</sup>。Lee らの IHC 法での生検標本と手術標本での HER2 発現の一致率の検討では、score 0 (70%、28/40 例)、score 3 (71%、5/7 例) で比較的高い一致率を示したが、score 1 (3 例) と score 2 (4 例) での一致率は 0%であったと報告されている<sup>2</sup>。また、生検標本と手術標本の HER2 発現の一致例では不一致例に比べて手術標本での同一腫瘍内不均一性の頻度が低いとされている (24% vs. 80%;  $P = 0.016$ )<sup>5</sup>。採取すべき生検検体数に明確な基準はないが、生検標本と手術標本の不一致例と一致例での生検標本数の差に有意差はないという報告がある (5.6 個 vs. 5.8 個;  $P = 0.83$ )<sup>5</sup>。

#### 引用文献

1. Pirrelli M, Caruso ML, Di Maggio M, Armentano R, Valentini AM. Are biopsy specimens predictive of HER2 status in gastric cancer patients? *Digestive diseases and sciences* 2013;58:397-404.
2. Lee S, de Boer WB, Fermoye S, Platten M, Kumarasinghe MP. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. *Histopathology*

2011;59:832-40.

3. Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncology reports* 2006;15:65-71.

4. Yoshida H, Yamamoto N, Taniguchi H, et al. Comparison of HER2 status between surgically resected specimens and matched biopsy specimens of gastric intestinal-type adenocarcinoma. *Virchows Archiv* 2014;465:145-54.

5. Wang T, Hsieh ET, Henry P, Hanna W, Streutker CJ, Grin A. Matched biopsy and resection specimens of gastric and gastroesophageal adenocarcinoma show high concordance in HER2 status. *Human pathology* 2014;45:970-5.

検索式

PubMed (英文のみ)

①検索年限 出版年 2000年1月1日～2014年8月27日

②検索日 2014年8月27日

③検索式

#1: Stomach neoplasm [Mesh]

#2: Gastric cancer

#3: HER2

#4: Receptor, erbB-2 [Mesh]

#5: Biopsy

#6: Resection

#7: Resected

#8: Surgery

#9: #1 or #2

#10: #3 or #4

#11: #6 or #7 or #8

#12: #9 and #10 and #11 and #5

④検索件数 123 件