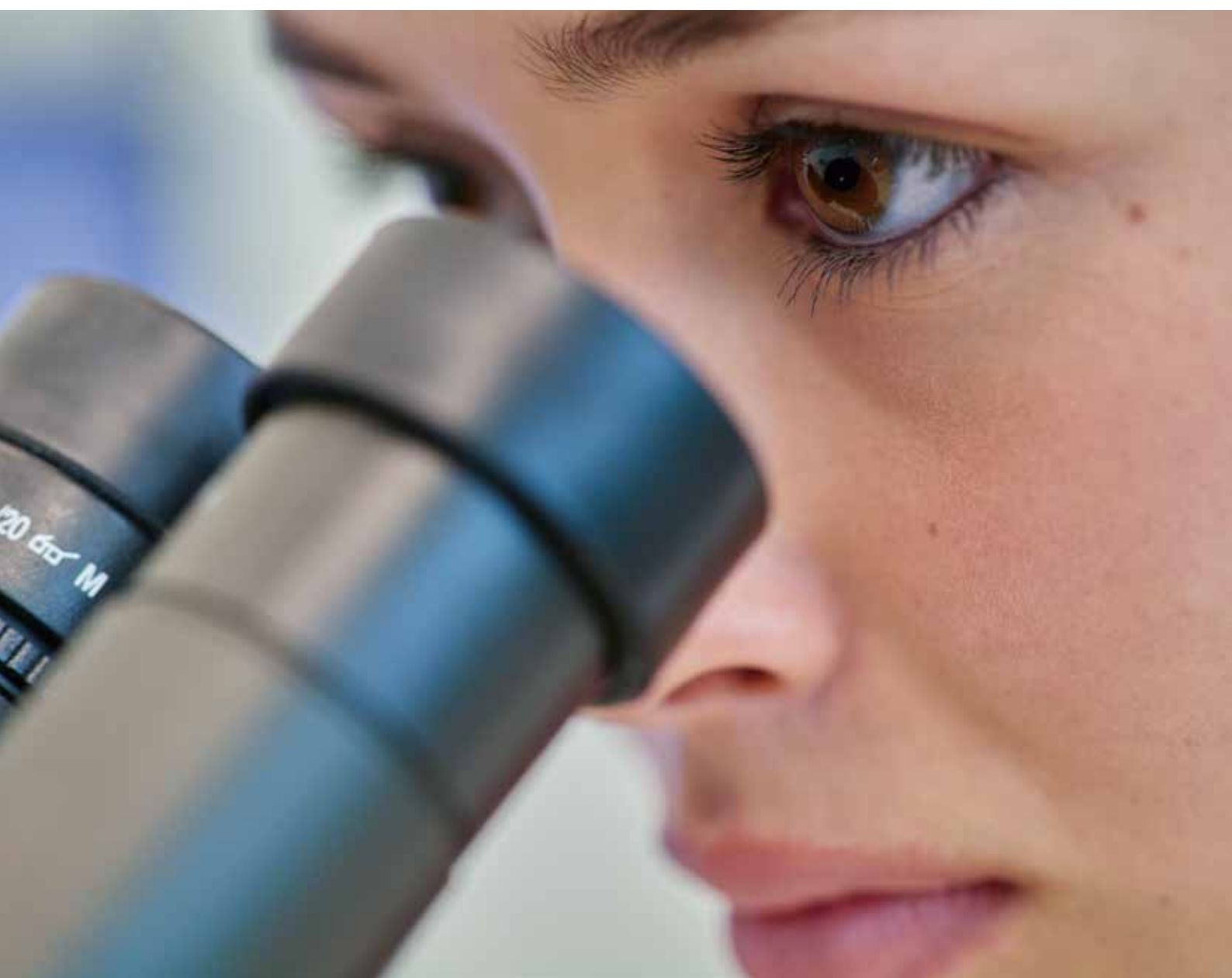


体外診断用医薬品

ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) 判定ガイド～大腸癌編～ EPOC1602/TRIUMPH試験

監修：藤井 誠志 先生

(公立大学法人横浜市立大学 学術院医学群 大学院医学研究科・医学部 分子病理学 主任教授／
横浜市立大学附属病院病理診断科・病理部 部長)



目次

はじめに	3
ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)	4
使用目的	4
製品の使用目的	4
判定ガイドの目的	4
製品概要、試薬の準備、導入時の機器整備、機器の定期メンテナンス	4
検体処理 (検体採取～包埋)、検体スライドの作製 (薄切～染色前処理)、測定 (操作) 方法	4
測定方法	4
推奨プロトコール	4
精度管理	5
検査ワークフロー	5
検査フロー	6
染色結果の判定	7
染色の特徴	7
染色様式と強度	7
スコアリングアルゴリズム	8
参考画像	9
参考症例	10
判定に注意を要する症例 (各スコアの境界域となる例)	15
トラブルシューティング	20
参考文献	22

はじめに

HER2は抗HER2治療薬の効果予測因子でもあり、乳癌においては、2001年に日本で最初のヒト化モノクローナル抗体治療薬として承認されたトラスツズマブをはじめ、ペルスツズマブやT-DM1などの種々の抗HER2治療薬が承認されています。胃癌についても国際第III相試験であるToGA試験に基づき、日本では2011年3月にトラスツズマブがHER2陽性進行・再発胃癌に適応拡大されています。

この度、医師主導の国内第II相臨床試験であるEPOC1602試験（TRIUMPH試験）の成績に基づき、2022年3月にペルスツズマブ＋トラスツズマブの併用療法がHER2陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（大腸癌）に対して効能・効果があるとして適応拡大承認されました。

種々の抗HER2治療薬の投与に先立って、HER2タンパク過剰発現及びHER2遺伝子増幅の検査が、投与対象の患者選別や治療効果予測に欠かせない検査となっています。

乳癌と胃癌でHER2遺伝子増幅とHER2タンパク過剰発現が最もよく研究されてきました。乳癌では、遺伝子増幅とタンパク過剰発現が生存期間の短縮や癌転移リスクの増大に関わっていることが確認されています¹⁻⁵。患者計27,000例以上を対象とする試験90件のメタアナリシスでも、HER2増幅とHER2タンパク過剰発現が予後不良であることが明らかにされています⁶。胃癌及び胃食道癌でも、HER2増幅とHER2タンパク過剰発現が臨床転帰不良に関係することが確認されています⁷⁻⁹。

膀胱癌や乳癌、子宮頸癌、胆管細胞癌、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌、卵巣癌、唾液腺癌など、様々な種類の癌にHER2タンパクの過剰発現が確認されています^{10,11}。

大腸癌は世界で3番目に罹患数が多く、2番目に死亡数が多いがんです¹²。本邦においても罹患数及び死亡数ともに増加傾向にあり、2018年には男性で3番目、女性で1番目に死亡数が多いがんとなっており、それぞれ、全がん死亡数の12.4%、15.2%を占めています¹³。2017年時点での本邦における大腸癌患者数は288,000人と報告されています¹⁴。一部の大腸癌において、HER2タンパクの過剰発現又はHER2増幅が認められることが複数の大規模コホート研究により報告され、その割合は大腸癌全体の5%に満たず、また、HER2増幅症例はRAS/BRAF野生型に多いことも報告されています¹⁵⁻¹⁹。HER2陽性で大腸癌患者の予後の相関の有無については、現時点で一定の結論に至っていません。Flatiron Health社及びFoundation Medicines社が構築した臨床－癌ゲノム情報データベース（CGDB、米国の200万人以上の癌患者のデータを含む265施設以上のがんクリニックの生涯電子医療記録データに基づくデータベース）に基づくHER2バイオマーカー検査を行った転移性大腸癌患者を対象とした自然歴研究（SG42530試験）では、少なくとも1つの前治療歴を有する大腸癌患者において、HER2増幅大腸癌患者の全生存期間（OS）はHER2野生型の大腸癌患者のOSと比較して明らかな差は認められませんでした。またHER2タンパク発現状況と生存率に相関はないとの報告があります^{16,20}。一方で、HER2陽性大腸癌はHER2陰性大腸癌よりも予後が不良である可能性を指摘するとの報告もあります^{17,21,22}。なお、HER2タンパクは上皮成長因子受容体（EGFR）タンパクとヘテロ二量体を形成して下流のシグナルを活性化するため、大腸癌におけるHER2増幅は抗EGFR抗体薬の抵抗性に関わるドライバー遺伝子異常である可能性が指摘されています²³。

EPOC1602試験では、腫瘍組織を用いた中央検査においてIHC法で3+又はFISH法陽性の症例をHER2陽性と判定しています。治験における判定基準は、GI-SCREEN-Japan、NCTN-SWOG-USA及びKoreaの3つのグループの共同研究によって実施された転移性大腸癌におけるHER2増幅の判定基準の国際的協調を目的とした研究²⁴（以下、HER2ハーモナイゼーション研究）に基づき設定されています。HER2陽性大腸癌診断基準に関して国際協調を図った研究では、転移性大腸癌のHER2増幅をIHC法、FISH法及び次世代シーケンサによる解析（以下、NGS法）の三法で確認しており、乳癌及び胃癌で標準的に用いられているIHC法及びFISH法の診断基準を転移性大腸癌に用いることの正確性と2種類のNGS法によるコピー数変動との互換性について検証されています。

このことから、大腸癌におけるHER2タンパク発現の適切な判定基準は複数コホートを用いて複数のNGS法によって確立されており、高い学術的意義を持っています。

使用目的

■製品の使用目的

ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) は、ベンタナ ベンチマークシリーズ* (ロシュ社製 自動染色装置) を用いて、ホルマリン固定パラフィン包埋された大腸癌切片に含まれるHER2タンパクを検出することを目的としています。本製品は、がん組織又は細胞中のHER2タンパクの検出により、ペルツズマブ (遺伝子組換え) とトラスツズマブ (遺伝子組換え) の大腸癌患者への適応を判定するための補助に用います。

■判定ガイドの目的

本ガイドは、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 大腸癌切片をベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) で染色した際のHER2タンパク過剰発現の判定基準及び様々な症例の提示を目的としています。注：検体作製や精度管理、染色手順等の詳細はあわせてHER2検査ガイドを参照ください。

*適用機種は、

ベンタナ ベンチマークGX (医療機器：13B1X00201000053)

ベンタナXTシステム ベンチマークXT (医療機器：13B1X00201000043)

ベンタナ ベンチマークULTRA (医療機器：13B1X00201000050)

です。

製品概要、試薬の準備、導入時の機器整備、機器の定期メンテナンス

ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) (体外診断用医薬品製造販売承認番号：22300AMX01167000) は、検出キット (別売り) との組み合わせにより、体外診断用医薬品として承認されています。詳細は、HER2検査ガイド (p3-5) をご参照ください。

検体処理 (検体採取～包埋)、検体スライドの作製 (薄切～染色前処理)、測定 (操作) 方法

詳細はHER2検査ガイド (p5-8) をご参照ください。

測定方法

詳細はHER2検査ガイド (p7) をご参照ください。

推奨プロトコール

Procedure: U ultraView DAB (ULTRA)
: XT ultraView DAB v3 (XT)
: BMK ultraView DAB Par (GX)

染色工程	ultraView DAB	
	ベンチマーク ULTRA	ベンチマーク XT/GX
Baking (ベーキング)	None	None
Deparaffinization (脱パラフィン)	Selected	Selected
Cell Conditioning (熱処理)	CC1 mild	CC1 mild
Enzyme (酵素処理)	None required	None required
Antibody (一次抗体)	36°C, 12min	37°C, 16min
ultraWash (追加洗浄)	Selected	Selected
Counterstain (核染色)	Hematoxylin II, 4min	Hematoxylin II, 4min
Post Counterstain (色出し)	Bluing, 4min	Bluing, 4min

精度管理

詳細は、HER2検査ガイド(p7)をご参照ください。結果が既知の検体であれば、乳癌も自家製精度管理用コントロールスライドとしてご使用可能です。

■検査ワークフロー

ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) の評価を行う際には、各症例、3枚の連続切片が必要です。1枚目は、ヘマトキシリン・エオシン (H&E) 染色用、2枚目は陰性コントロール染色用、3枚目がベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) 染色用です。H&E染色の評価により、その検体が不適切な場合は、新たな検体にて、ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) で染色する必要があります。

対照スライド

染色工程の妥当性を確認するには、対照細胞株と既知の陽性対照組織の両方が適切に染色されなければなりません。

対照細胞株：ラン毎にHER2 4 in 1コントロールスライドを含め、そのラン工程における染色の妥当性を検証する、システムレベルの対照です。しかるべき細胞株で、特にIHC 1+とIHC 2+がはっきりと確認できない場合は、再染色をしてください。

陽性対照組織：弱～中等度にHER2陽性を示す(乳癌)組織は、ランにおいて、染色の各工程での妥当性を検証するための対照となります。

陰性対照スライド

非特異的な染色の確認、結果の判定を行うために、全ての検体において適切な陰性コントロール試薬による染色を実施しなければなりません。病理医は、ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) によって染色したスライド(HER2 (4B5) スライド)を評価する前に、同じ症例の陰性対照スライドについて、非特異的な染色がないことを確認しなければなりません。対応するHER2 (4B5) スライドが評価可能と判断されるには、陰性対照スライドによる染色性が適切である必要があります。

非特異的な染色があれば、細胞におけるタンパク発現の局在が不明瞭で、細胞単位ではない不明瞭な染色態度を示します。その他、過固定された組織では、結合組織に散在性の薄い染色が観察されることもあります。陰性対照スライドにて非特異的に染色されることが多い細胞(壊死した細胞や変性した細胞)は、HER2 (4B5) スライドでも非特異的な染色が認められる傾向にあり、判定対象から除外してください。

HER2 (4B5) 染色スライド

表1の基準に従って、各HER2 (4B5) スライドの組織形態並びにバックグラウンド染色の有無を判断します。バックグラウンド染色は、FFPE組織の非特異的な染色と定義されます。

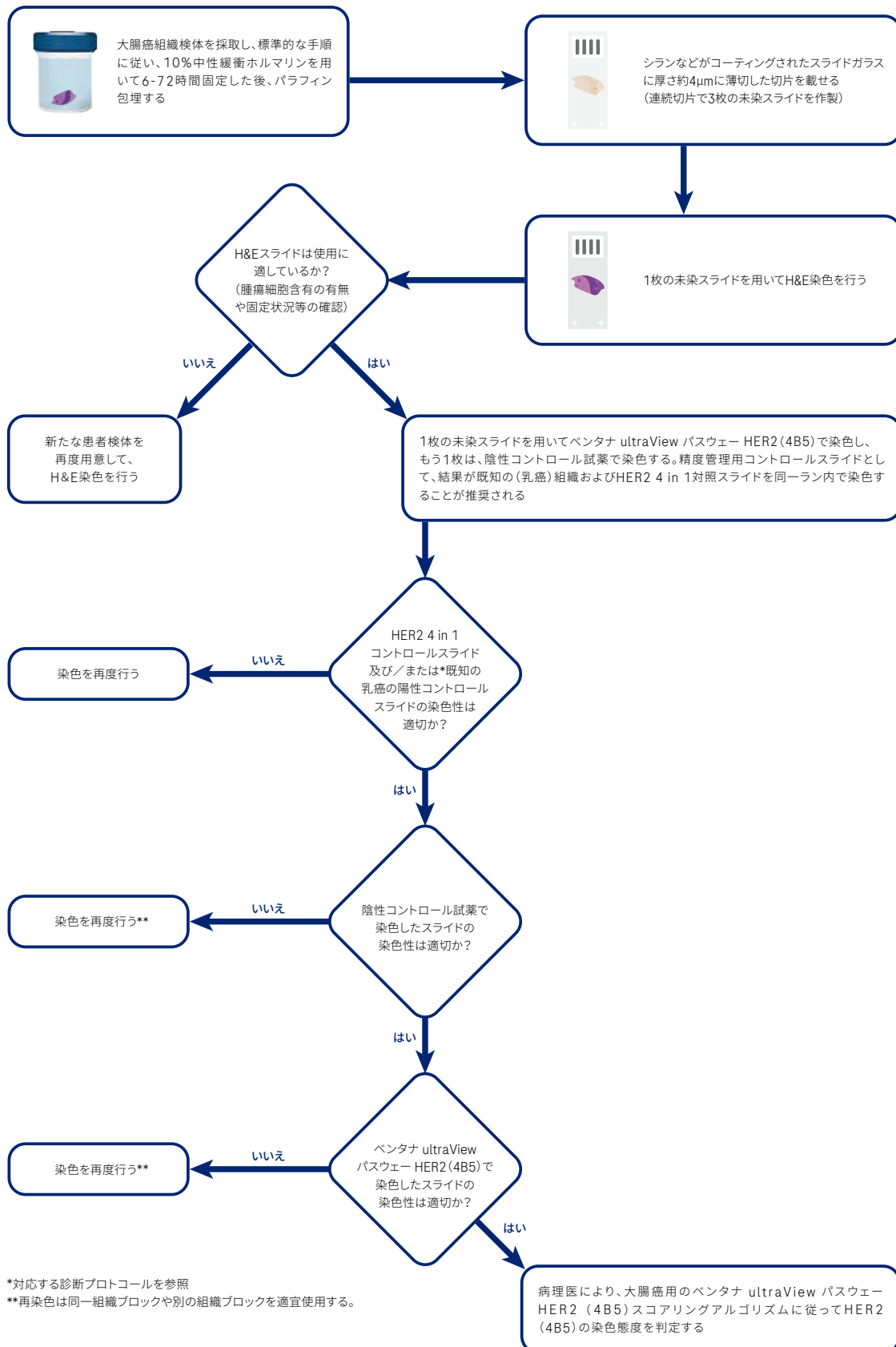
HER2 (4B5) スライドを観察し、染色の全体的な適正を判定する必要があります。染色が合格基準を満たさない理由として、アーチファクト、組織の質不良、組織の剥がれが考えられます。染色性が合格基準を満たさないスライドを用いた判定は行わないでください。予備のスライド、または、可能であれば別のパラフィンブロックを使用して再染色する必要があります。

表2に定めたスコアリングアルゴリズムに従い、HER2 (4B5) スライドの各々にHER2 IHCスコア(0、1+、2+、3+)を付けます。壊死した細胞や変性した細胞は非特異的な染色を示すことが考えられるため、判定対象としてはなりません。

表1 ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) 染色の適切、不適切判定とする形態とバックグラウンド染色

	適切	不適切
形態	対象とする細胞が観察されており、形態学的診断が可能	対象とする細胞が観察されておらず、形態学的診断が困難
バックグラウンド	バックグラウンド染色によって、判定が妨げられない	バックグラウンド染色によって、判定が妨げられる

■ 検査フロー



染色結果の判定

■染色の特徴

大腸癌におけるペンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) による免疫組織化学染色では、細胞膜及び細胞質に染色を認めます。ペンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) によって検出されたHER2タンパクは、酵素反応により茶褐色 (DAB発色) に染色されます。

HER2タンパクは正常細胞と腫瘍細胞の細胞膜に発現しています。Pressらは、凍結組織切片などを用いて、標識された抗HER2抗体を使用し、消化管、気道、生殖器官及び尿路のほか、皮膚、乳房及び胎盤における正常な上皮細胞に弱い染色を認めることを報告しています⁸。Taylorらは異なる抗HER2抗体を使用し、HER2タンパクの細胞質への染色を確認しましたが、それはHER2 mRNAの存在とは無関係であると結論づけており、細胞質のみの染色に臨床的な意義があることは確認されていません⁹。

■染色様式と強度

大腸癌組織切片にて、ペンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) による細胞膜への染色強度と様式を確認します。細胞膜における染色様式、染色強度および染色を示す細胞の割合をもとに、表2のアルゴリズムにしたがって判定します。

HER2陽性細胞は均一に分布し、腫瘍全体を通して均一な強度を示すこともあれば、分布が不均一で、さまざまな強度を示すこともあります。染色が不均一である場合は、それぞれ異なる染色強度と様式で染色された細胞の相対的な割合 (%) を視覚的に推定してHER2 IHC スコアリングを行います。

アイソタイプが一致した陰性コントロール ウサギモノクローナル抗体用 (518-111182) は、検体のバックグラウンド染色の有無を確認し、染色強度のベースラインを確認するために使用されます。

非特異的なバックグラウンド染色とは、標本全体を通して、細胞境界を識別しない非特異的染色です。過固定された組織切片では、結合組織に散在性の弱い染色が観察されることもあります。また、壊死した細胞や変性した細胞は非特異的な染色を示すことが多く、染色の判定対象から除外する必要があります。

■スコアリングアルゴリズム

ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) の染色の際は、ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) (518-107918) のほか、陰性コントロール ウサギモノクローナル抗体用 (518-111182) を使用して各症例を染色します。ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) によって染色された大腸癌細胞にて、DABシグナルの有無を確認します。適切なNRCで染色されたスライドは、非特異的なバックグラウンド染色の確認や、ある特定の要素が起因して発生するバックグラウンド染色を確認するために使用します (次の症例画像を参照)。

大腸癌を対象とするベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) のスコアリングアルゴリズムを表2に記載します。

表2 大腸癌に使用されるHER2 IHCスコアリングアルゴリズム

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≤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≤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。

ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) の添付文書 (第9版) より引用

参考症例 (p11～p16) セクションでは代表的な症例を取り上げています。

参考画像

症例一覧

参考症例

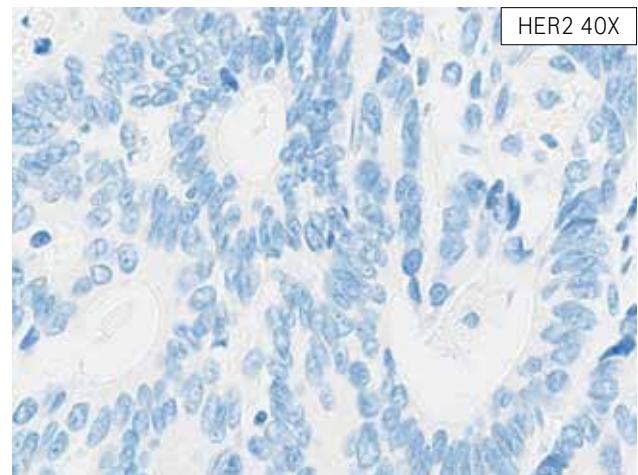
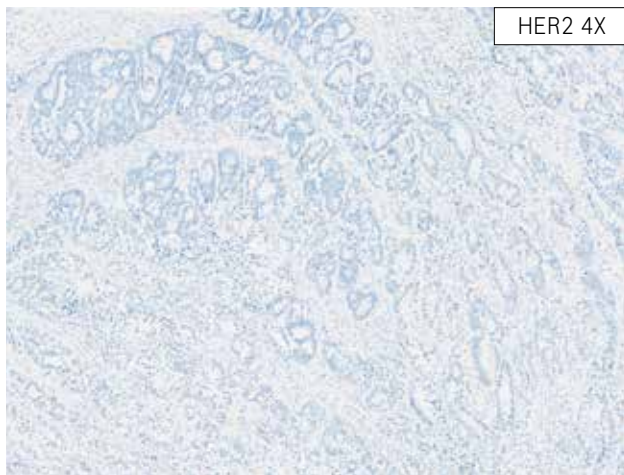
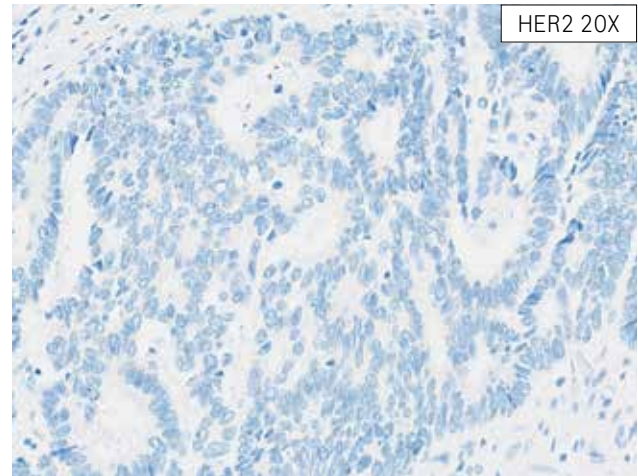
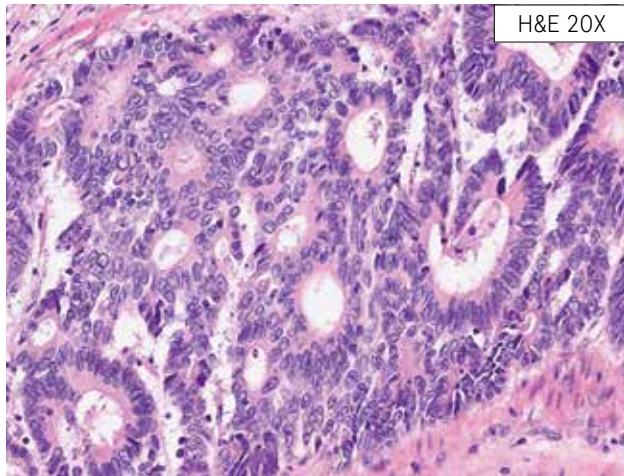
- HER2 IHCスコア0
- HER2 IHCスコア1+
- HER2 IHCスコア2+
- HER2 IHCスコア2+
- HER2 IHCスコア3+

判定に注意を要する症例(各スコアの境界域となる例)

- HER2 IHCスコア1+(2+との境界)
- HER2 IHCスコア2+(1+との境界)
- HER2 IHCスコア3+(2+との境界)
- HER2 IHCスコア3+(1+との境界)

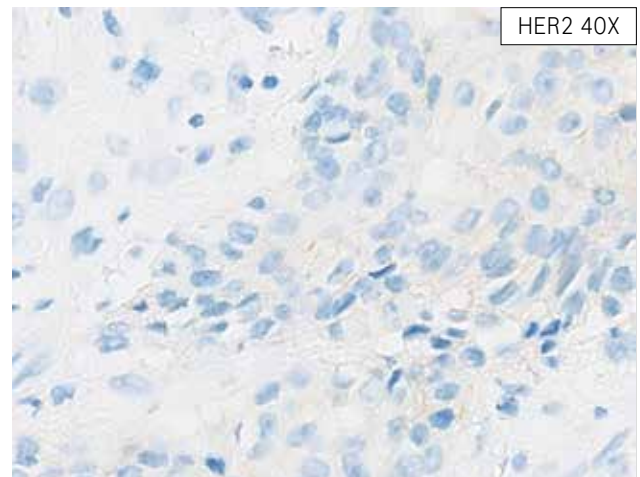
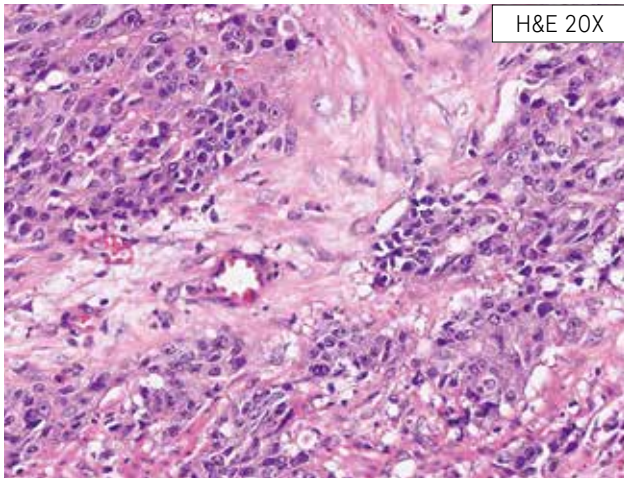
■ 参考症例

HER2 IHCスコア0



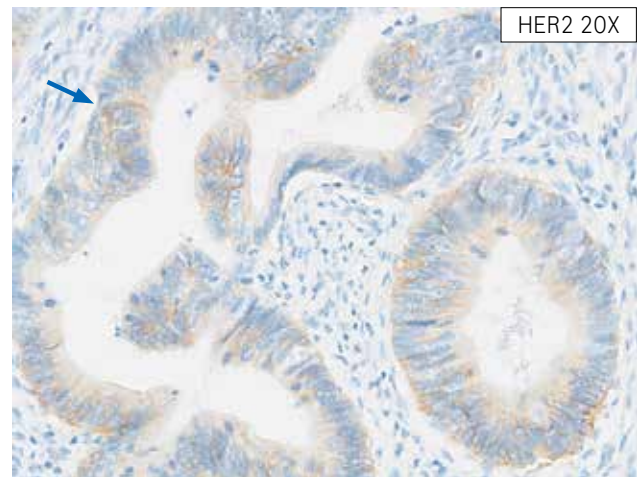
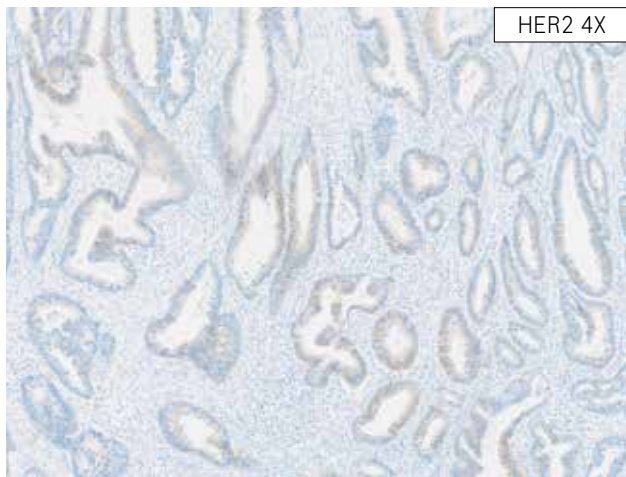
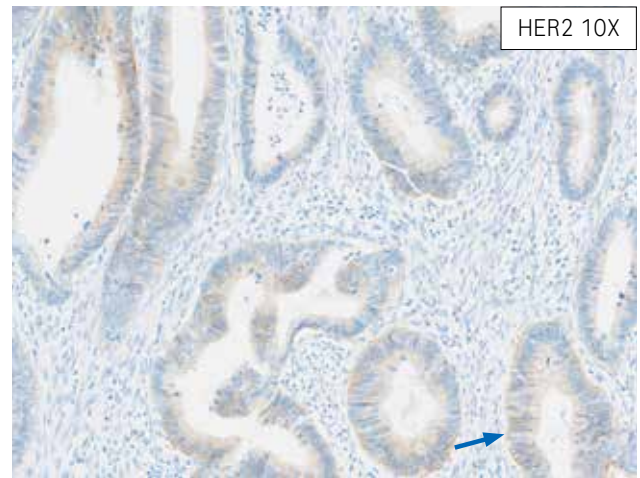
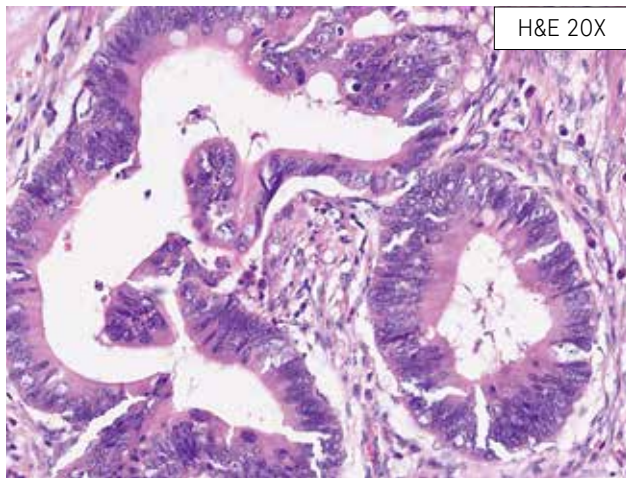
症例1：対物レンズ4倍、20倍、40倍のいずれにおいても、腫瘍細胞の細胞膜における染色が認められず、IHCスコア0と判定される。

HER2 IHCスコア1+



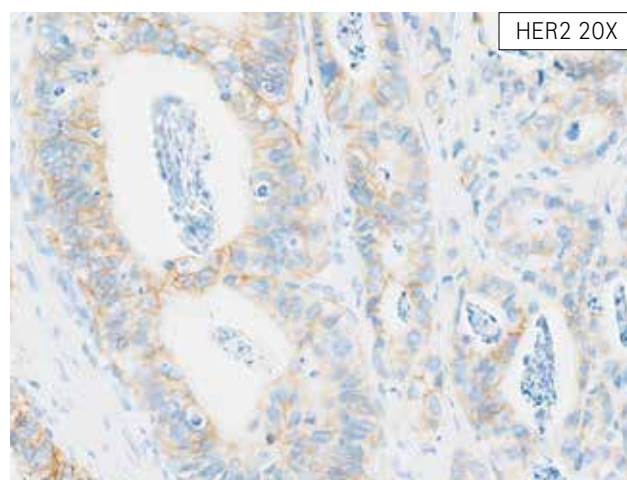
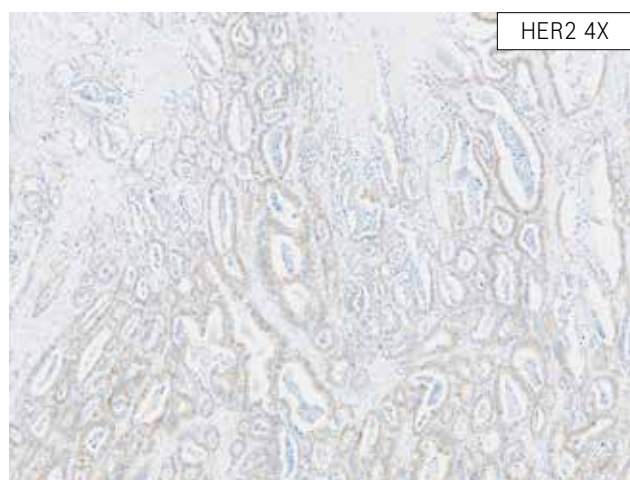
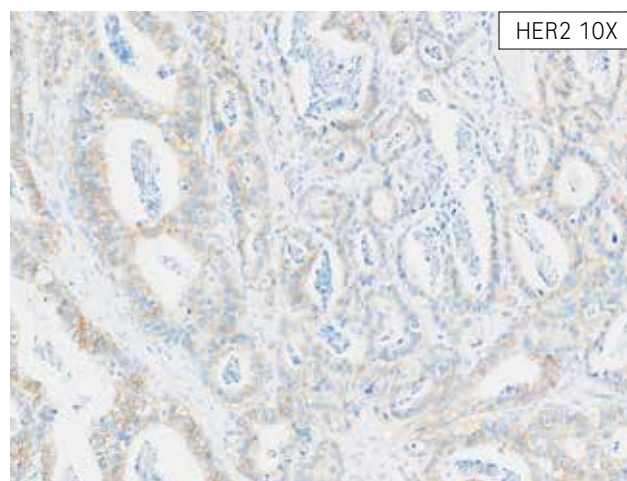
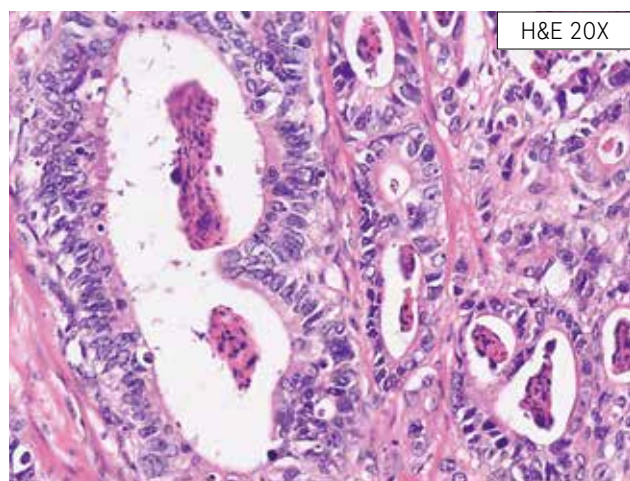
症例2：対物レンズ4倍では、微弱な染色が観察されるが、細胞膜における染色か否かを判別できない。20倍では、わずかな膜染色が腫瘍細胞の10%未満（囲み部分）にみられ、40倍では、>10%の腫瘍細胞で、側方または全周の細胞膜において、かすかに染色されていることが確認される。以上の所見からは、IHCスコア1+と判定される。

HER2 IHCスコア2+



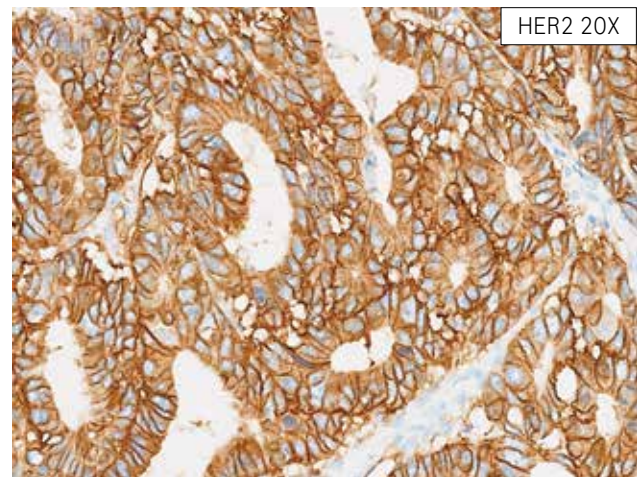
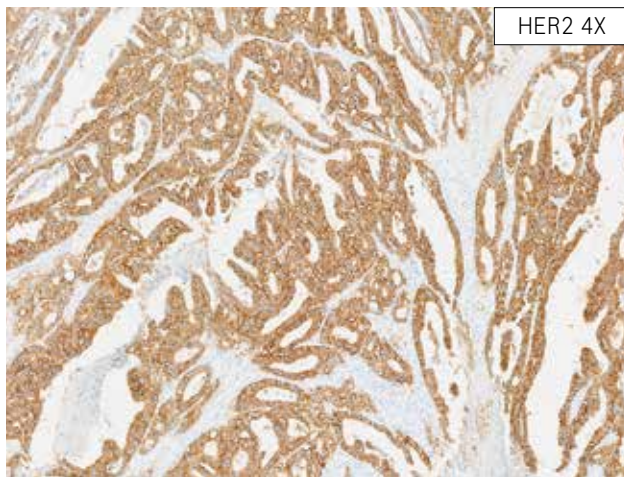
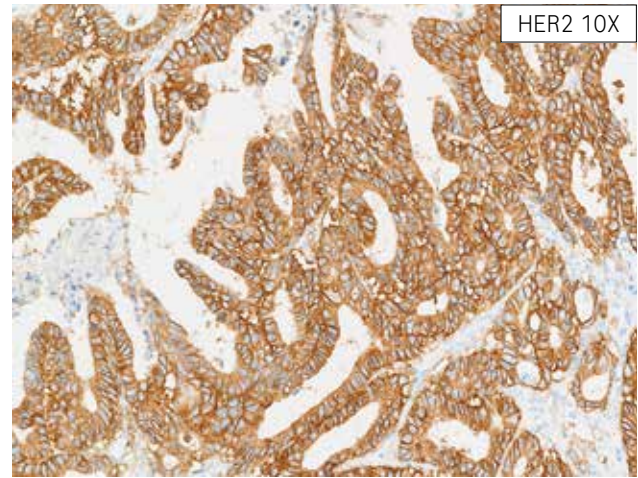
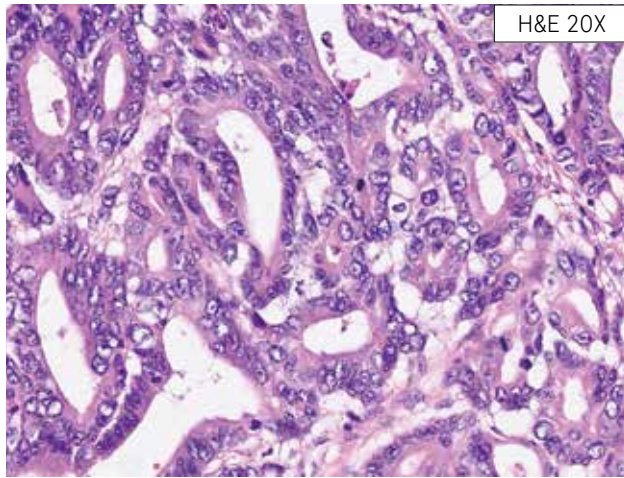
症例3：対物レンズ4倍では、弱い染色がびまん性に認められるが、細胞膜に局在する染色であると断定できない。10倍では、側方の不完全または完全な細胞膜への局在が散見されるが(矢印)、腫瘍細胞の10%未満に限定される。しかし、20倍では、>10%の腫瘍細胞に側方の不完全な細胞膜への染色(矢印)を認識することができ、IHCスコア2+と判定される。このように弱拡大で染色態度を評価する場合には、対物レンズの倍率を上げつつ丁寧に判定する必要がある。

HER2 IHCスコア2+



症例4：対物レンズ4倍では、腫瘍細胞の細胞膜の染色陽性像がみられる。10倍及び20倍では、>10%の腫瘍細胞で、中等度の染色強度で側方の不完全な細胞膜における染色陽性像が認められる。IHCスコア2+と判定される。

HER2 IHCスコア3+



症例5：対物レンズ4倍でも、>10%の腫瘍細胞について、細胞膜における染色を容易に認識することができる。10倍及び20倍では側方の完全な細胞膜または細胞膜全周において、強い染色強度で染色陽性像が確認される。IHCスコア3+と判定される。

■判定に注意を要する症例(各IHCスコアの境界域となる例)

IHCスコア「1+」と「2+」の境界や、「2+」と「3+」の境界に該当する症例や発現の異なるレベルが混合しており、膜染色の割合(%)を視覚的に推定することが難しい症例が含まれます。ここでは、そのような症例を提示します。

1. 明らかなIHCスコア1+及び2+の症例を参考にし、境界例を判定する。
2. 20倍及び40倍の対物レンズを使用し、IHCスコア1+と2+の鑑別を行う。IHCスコア2+と3+で悩む場合は、4倍及び20倍の対物レンズを使用し、確認する。

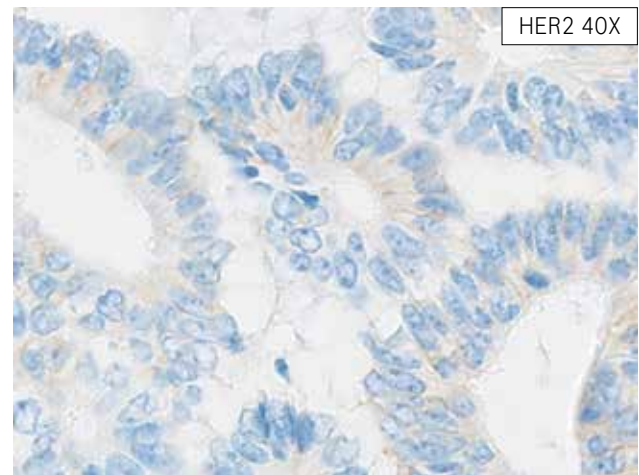
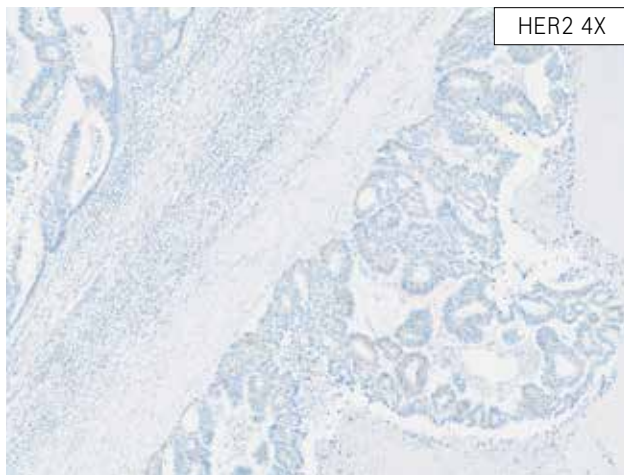
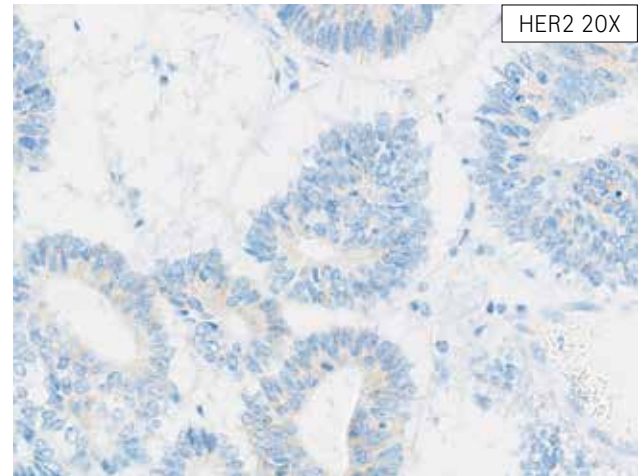
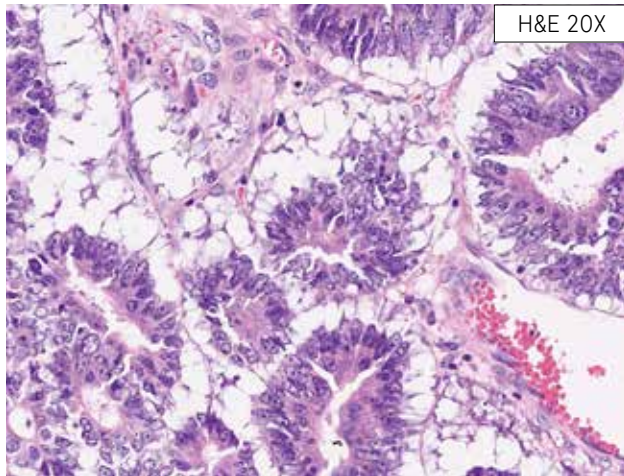
大腸癌におけるスコアリングは、完全な膜染色も不完全な膜染色も考慮し、判定する必要がある(表2参照)。

3. スライドの全域を注意深く観察し、適切な処理、染色された領域でスコアリングを実施する。
4. 1～3で判定できない場合は、別の切片を再染色するか、別のブロックを用いての再染色を考慮する。

各IHCスコアの境界域となる例

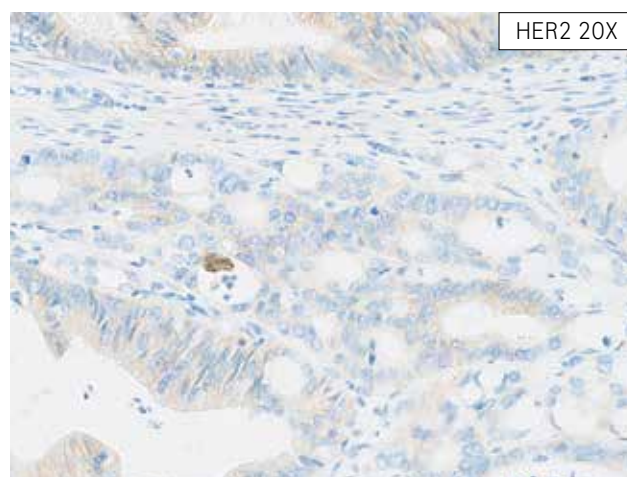
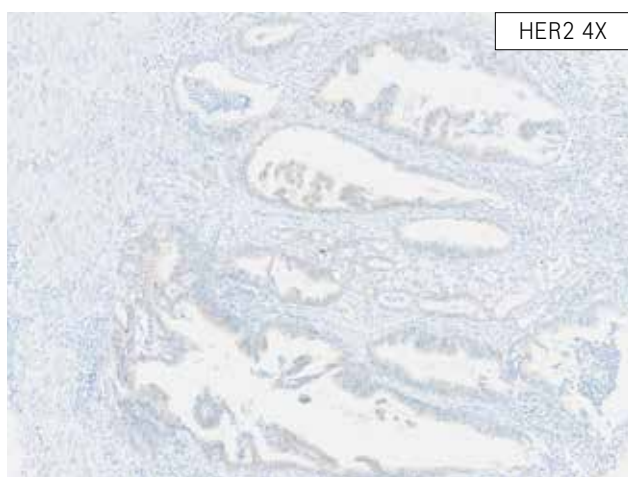
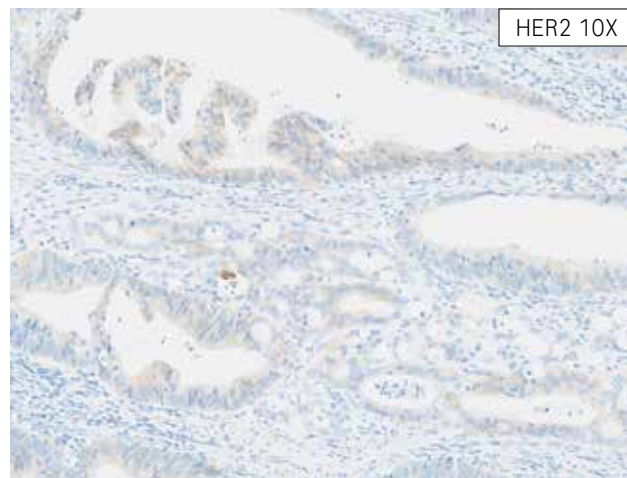
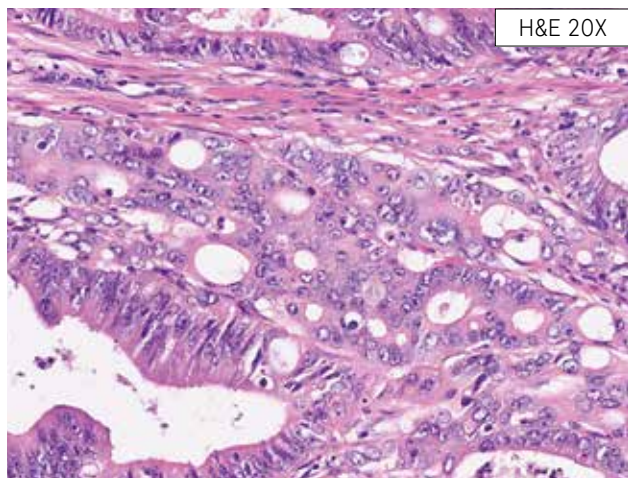
- HER2 1+(2+との境界)
- HER2 2+(1+との境界)
- HER2 3+(2+との境界)
- HER2 3+(1+との境界)

HER2 IHCスコア1+ (2+との境界)



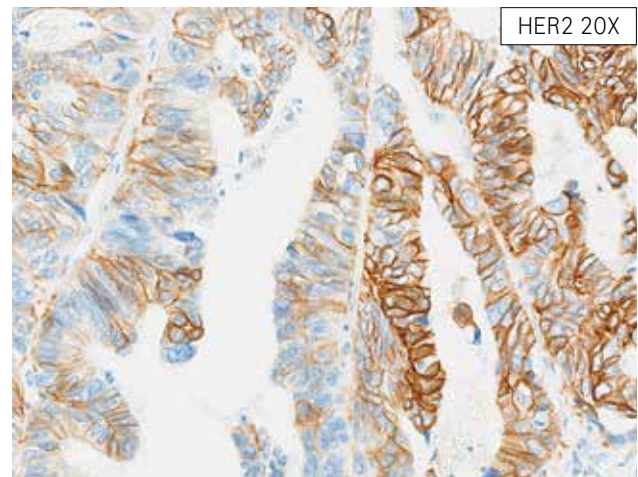
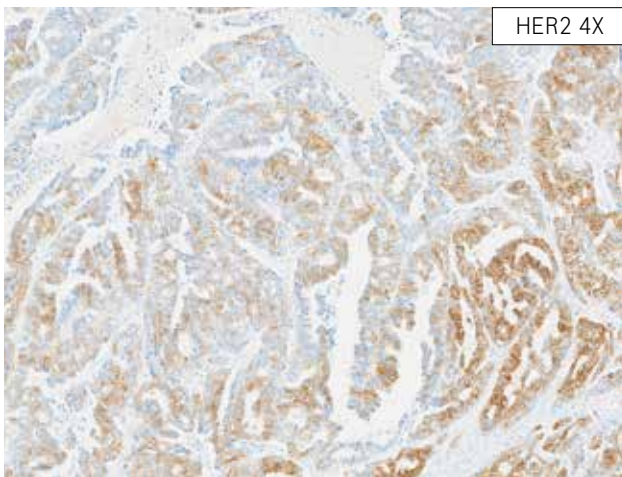
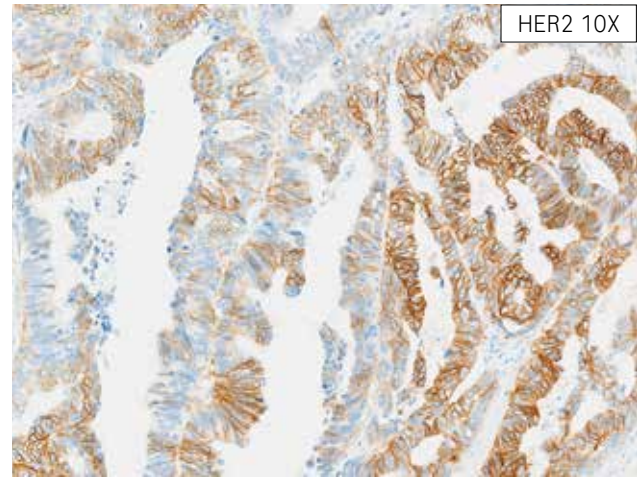
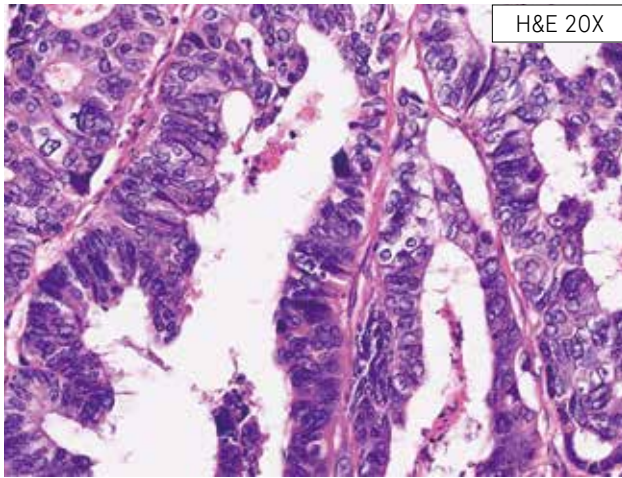
症例6：40倍では、>10%の腫瘍細胞について、側方の不完全な細胞膜において、かすかな／かろうじて認識できる染色強度で染色陽性像がみられることからIHCスコア1+と判定される。

HER2 IHCスコア2+ (1+との境界)



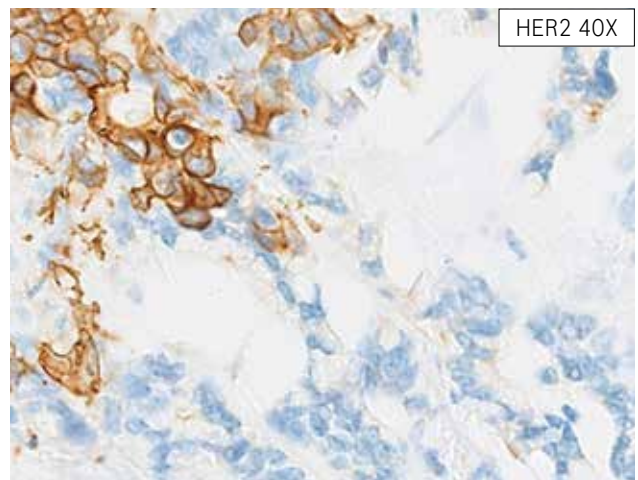
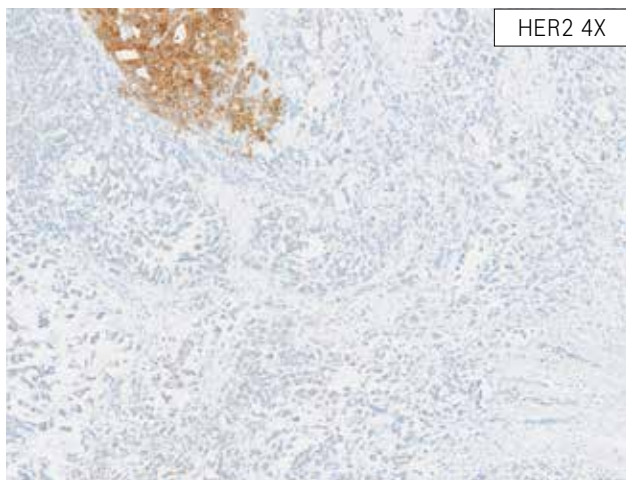
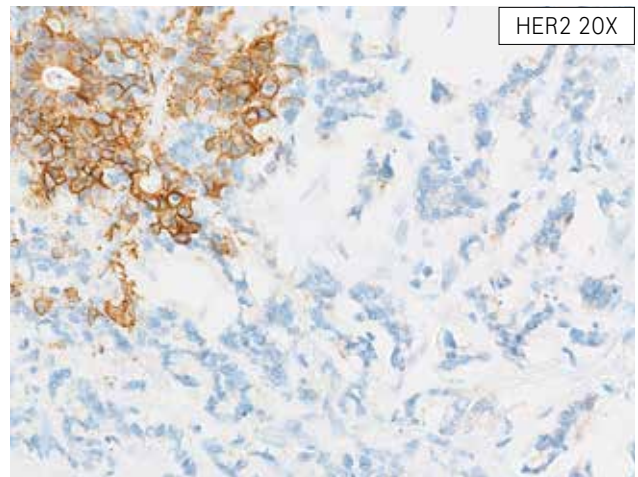
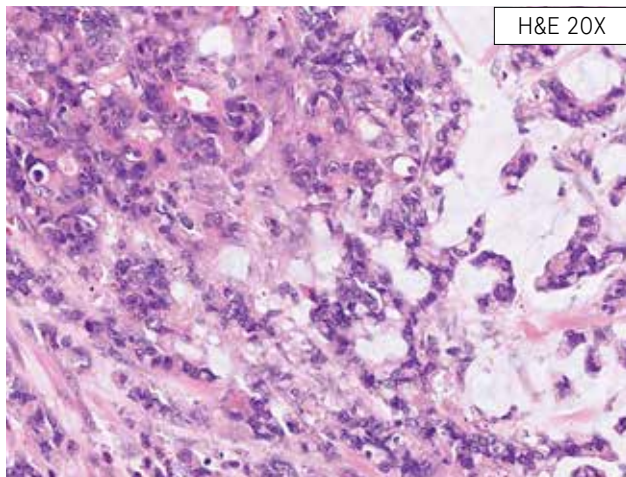
症例7：対物レンズ4倍では、腫瘍細胞の細胞膜に染色陽性像がみられる。10-20倍では、>10%の腫瘍細胞について、側方の細胞膜において不完全な弱から中等度の染色強度で染色陽性像が認められることから、IHCスコア2+と判定される。

HER2 IHCスコア3+ (2+との境界)



症例8：強い染色強度と弱い染色強度の細胞膜陽性像を示す腫瘍細胞が混在している。10倍や20倍の対物レンズで観察すると、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、強い強度で染色陽性像を認める。IHCスコア3+と判定される。

HER2 IHCスコア3+ (1+との境界)



症例9：HER2過剰発現を示す腫瘍細胞が不均一に分布する一例であり、大腸癌のHER2染色態度にしばしば認められるheterogeneityである。対物レンズ4倍で、腫瘍全体の中で>10%の腫瘍細胞に強い染色強度の細胞膜染色陽性像が観察される。20倍では、強い染色強度の細胞膜染色陽性像がみられる領域に近接してわずかな弱い染色強度の細胞膜染色陽性像を示す腫瘍細胞が混在する。40倍では、細胞膜における染色性の違い(染色強度の面と不完全か完全、側方が全周性といった局在の面から)をより識別できる。

トラブルシューティング

詳細は、HER2検査ガイド (p12) をご参照の上、トラブルシュートを行ってください。

1. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989; 244:707-712.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235:177-182.
3. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Oncologist*. 1998; 3:237-252.
4. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, et al. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8:307-325.
5. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5658-5663.
6. Ross JS. Fluorescence in situ hybridization is the preferred approach over immunohistochemistry for determining HER2 status. *Clin Chem*. 2011; 57:980-982.
7. DePotter CR, Van Daele S, Van de Vijver MJ, et al. The expression of the neu oncogene product in breast lesions and in normal fetal and adult human tissues. *Histopathology*. 1989; 15 (4):351-362.
8. Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. Expression of the HER2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene*. 1990; 5:953-962.
9. Taylor SL, Platt-Higgins A, Rudland PS, Winstanley JH, Barraclough R. Cytoplasmic staining of c-erbB-2 is not associated with the presence of detectable c-erbB-2 mRNA in breast cancer specimens. *Int J Cancer*. 1998; 76:459-463.
10. Yan M, Parker BA, Schwab R, Kurzrock R. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40:770-780.
11. Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev*. 2015; 34:157-164.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394-424.
13. 国立がん研究センターがん対策情報センター. がんの統計'19
14. 厚生労働省. 平成29年(2017)患者調査の概況
15. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330-337.
16. 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;238:562-570.
17. Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111:1977-1984.
18. 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;28:1481-1491.
19. Kato T, Okamoto W, Hamaguchi T et al. The Nationwide Cancer Genome Screening Project in Japan, SCRUM-Japan GI-SCREEN: Efficient identification of cancer genome alterations in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:abstr 3591.
20. Kruszewski WJ, Rzepko R, Ciesielski M, et al. Expression of HER2 in colorectal cancer does not correlate with prognosis. *Dis Markers* 2010;29:207-212.
21. 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;17:198-205.
22. Laurent-Puig P, Balogoun R, Cayre A, et al. ERBB2 alterations a new prognostic biomarker in stage III colon cancer from a FOLFOX based adjuvant trial (PETACC8). *Ann Oncol* 2016;27:149-206.
23. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2011;1:508-523.
24. Fujii S, et al. International Harmonization of Provisional Diagnostic Criteria for ERBB2-Amplified Metastatic Colorectal Cancer Allowing for Screening by Next-Generation Sequencing Panel. *JCO Precision Oncology* no. 4 (2020) 6-19.

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

〒108-0075 東京都港区 港南1-2-70

<http://www.roche-diagnostics.jp>

カスタマーソリューションセンター ☎ 0120-600-152

「VENTANA」は、ロシュ社の登録商標です。