

# 病理診断・分子病理・病理情報学

共同編集責任者

真鍋俊明(米国病理医協会(CAP)監査官 一般社団法人 PaLaNA Initiative 代表理事)

長村義之(米国病理医協会(CAP)監査官 元日本病理学会理事長)

## 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションから得られる 子宮内膜漿液性癌における HER2 遺伝子増幅の特徴： HER2 検査およびその解釈への示唆

Buza N, Hui P. Arch Pathol Lab Med. 2023; 147: 331-337. (要約：日本版編集部)

**背景：**近年米国では、進行性および再発性のヒト上皮成長因子受容体 2 (human epidermal growth factor receptor 2: HER2) 陽性の子宮内膜漿液性癌 (endometrial serous carcinoma: ESC) に対する治療法として、分子標的薬による抗 HER2 療法が標準となっており、子宮内膜癌に特異的な HER2 検査アルゴリズムが提案されている。しかし、子宮内膜漿液性癌に特異的な HER2 遺伝子増幅の特徴に関する包括的な研究は不足している。

**目的：**乳癌および胃癌の HER2 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization: FISH) ガイドラインに照らして、ESC における HER2 遺伝子増幅の特徴を評価した。

**研究デザイン：**HER2 検査として免疫組織化学染色 (immunohistochemistry: IHC) 法と FISH 法が施行可能な ESC94 例を対象とした。HER2 IHC 法については、提案された子宮内膜癌に特異的なアルゴリズムに従ってスコアリングし、FISH 法については、ESC 臨床試験基準 (2018 年)、

胃癌の米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) / 米国病理医協会 (College of American Pathologists: CAP) 基準 (2016 年)、乳癌の ASCO/ CAP 基準 (2013 年、2018 年) を用いて評価した。

**結果：**HER2 IHC スコアは、ほとんどの ESC (90.4%、85/94 例) で 2+ であった。17 番染色体のポリソミーは 16% (15/94 例)、モノソミーは 2% (2/94 例) で見られた。臨床試験基準 (HER2/CEP17 比 2.0) による HER2 FISH 法の解釈は、現在の胃癌および乳癌の HER2 FISH 法の解釈と 99% の一致を示した。

**結論：**今回の結果は、HER2 IHC スコア 2+ かつ HER2/CEP17 比 2.0 未満、および平均 HER2 コピー数 6.0 以上も HER2 陽性に組み入れるよう修正したうえで、ESC における HER2 FISH 法の臨床試験基準を支持するものである。HER2 FISH 法における特定の結果カテゴリーと治療反応性との相関を評価するには、今後の前向き臨床研究が必要である。

## 2030 年までの computational pathology についての予想： デルファイ法による調査結果

Berbis MA, et al. EBioMedicine. 2023. 88: 104427. (要約：日本版編集部)

Computational pathology は、患者の検体の解析にコンピューター解析を活用する病理学の subspecialty の一つであり、関連する多様なデータソースを用いることが多い。一般的には AI システムが使用される。診断、予後予測、治療効果予測のタスクを実行するよう訓練された AI アルゴリズムの開発によって、病理学分野は急速に変容しつつある。

しかし、解剖病理学においては、AI の日常的使用はまだ限定的であり、AI が臨床現場に与える長期的な影響を評価することが困難となっている。

この問題を念頭に置きつつ、世界の当該分野の専門家 24 名を対象に、2030 年までの病理学において予想される AI の役割について調査した。デルファイ法を用いて、サーベイ参加者の展望や期待を集計した。ちなみに、デルファイ法とは、

複数人の専門家にアンケート調査を行い、その結果を互いに参照した上で再度回答を得、これを繰り返すことによって集団としての意見を集約し、未知の問題に対して確度の高い見通しを得ていく方法である。

調査項目の 78.3% (141/180 項目) でコンセンサスが得られた。2030 年までには AI が解剖病理の臨床現場で日常的かつ有意義に使用されるようになるとの見解で一致した。病理診断に AI を導入することで、診断精度の向上や微小転移などの希少事例検出の増加により、AI による腫瘍の診断やグレーディングが標準化されると指摘した。また、リンパ節転移や微生物の検出、核分裂数の計測、染色順序の自動化、症例の優先順位付け、スキャンしたスライドの品質管理チェックなどに、AI ベースのツールが日常的に使用される可能性が高いと指摘した。2030 年までに、医学

界では、AI を活用して得られたデータに基づき、新たな患者カテゴリーが定義される可能性が高いと予測した。さらに、病理医に対するデジタルパソロジーによる支援が日常的なワークフローの一部となり、専門的な computational pathologist の数も増加すると予測した。要約すると、調査結果は、病理診断に AI の時代が到来したことを示している。

しかし、サーベイ参加者は、AI が臨床現場に完全かつ成功裏に導入される前に対処する必要がある重要な実用的、倫理的、法的懸念点も提起した。具体的には、病理診断に AI を導入するためのガイドラインの作成、AI ツールの妥当性検証手順の決定、AI による診断エラーの責任をめぐって発生しうる法的紛争への対処、教育カリキュラムへの AI の導入、病理医の役割を AI が担うことに関わる潜在的な倫理的課題への対処が挙げられた。

## 患者のために、患者に寄り添う 臨床コンサルタントとしての病理医

Donald S. Karcher. Arch Pathol Lab Med. 2023; 147: 418-424. (要約：日本版編集部)

**背景：**病理医は、確定診断や検査結果の提供以外にも、臨床医に対して広範なコンサルティング(説明・相談) サービスを提供することが多いが、通常これらのサービスに対する金銭的な報酬を受け取ることはない。米国において比較的最近注目されている病理医の別の役割は、患者と直接的に接しながら仕事をするコンサルタントとしての役割である。

**目的：**病理医が臨床医に対してどのように詳細な説明を行っているか、病理医がこの重要なサービスに対する金銭的な報酬をどのように受け取ることができるか、病理医がコンサルタントとして患者やその家族に対して直接サービスを提供する機会がどれくらい増えているかを検証した。

**データソース：**査読済み医学論文と著者の個人的経験を基礎資料とした。

**結論：**臨床検査医と解剖病理医の両方の病理医が臨床医に対して提供する広範な説明や相談サービスが評価され、公的保険およびおそらく民間保険に加入する患者においても、CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) \* により承認および査定された診療行為コード \*\* によってこれらのサービスに対して補償する仕組みが提供されている。また、病理医が患者にこのサービスを直接提供する機会 \*\*\* も増えており、患者の満足度向上にもつながり、患者とその主治医にとって重要なサポートにもなっている。

(訳者注)

- \* 米国保健社会福祉省の公的保険制度運営センター：メディケアは高齢者医療保険、メディケイドは低所得者に対する医療扶助。これらと特定の子供に対する保険、退役軍人への保険だけが公的な医療保険。
- \*\* 検体の種類や検索方法に対する検査料、診断料を表す 5 桁の番号がある。全国一律だが、支払額は州や市、保険会社によって異なる。
- \*\*\* 各種のコンサルテーションの在り方、患者や患者家族との説明・相談室の状況なども記載されている。一読の価値あり。

# バーチャル化・デジタル化による社会の変容がもたらす病理学教育の現在と未来

Hassell LA et al. Arch Pathol Lab Med. 2023; 147: 474-491. (要約：日本版編集部)

**背景：**病理学教育においてその過程や手法のすべてに対して多様な力が加わり、教育戦略や学習戦略を変化させている。病理学の教育者も学習者も、新たな方法やツールを採用し、適応しなければならないという課題に直面している。このような変化の状況において、デジタルパソロジー・トランスフォーメーションとそれに関連する教育体系の在り方は変革の時には重要な要素となる。

**目的：**専門家育成の各段階において、病理学の教育者と学習者にとって価値のある、デジタルパソロジーに関わるリソース、ツール、教育法の刷新事例を特定、収集する。

**データソース：**文献レビューと著者および教育者の個人的経験をデータソースとした。

**結論：**デジタルパソロジーの高品質なツールやリソースが、解剖病理学におけるすべての主要な分野に浸透しており、臨床病理学における全レベル

の学習者にも適用されることが多くなっている。他分野におけるバーチャルツールと同様、病理学においても教育環境はきわめて豊かになっており、以前よりも活用しやすくなっている。新たな検査方法、グレーディング、その他の標準化された手法の導入などにおける peer-to-peer (同僚間) 教育への要請にもデジタルパソロジーは十分適している。デジタルパソロジーは、現時点で最適と見なされている教育戦略にも十分適応できるものであり、学部、大学院、同僚間の各レベルでの教育において有効である。

本研究では、病理学のいくつかの分野における多くの既存のリソースを整理し一覧化した。そして、現在の教材に基づき、教育およびトレーニングの各段階におけるベストプラクティスをいくつか特定し、今後の教材開発が求められる優先度の高い分野を提案した。

## p16 陽性中咽頭扁平上皮癌切除例の原発巣とリンパ節転移巣における PD-L1 combined positive score の一致度と検者間信頼性

Kaur A, et al. Arch Pathol Lab Med. 2023; 147: 442-450. (要約：日本版編集部)

**背景：**ペンブロリズマブは、転移性頭頸部扁平上皮癌患者の PD-L1 combined positive score (CPS) に応じて用いられる。

**目的：**p16 陽性の中咽頭扁平上皮癌 (oropharyngeal squamous cell carcinoma : OPSCC) 患者から切除した原発巣 (primary tumor : PT) とリンパ節転移巣 (lymph node metastase : LM) のペアについて PD-L1 CPS を比較した。

**研究デザイン：**PT および LM の双方が評価可能な p16 陽性 OPSCC 患者 38 名を特定した。PT と LM の双方に対して、SP263 抗体クローンをを用いて PD-L1 の免疫組織化学染色を行った。CPS のスコアリングは 4 名の検者によって実施した。検者間および検体間の一致に関しては、1 未満 (negative)、1 以上 20 未満 (low-positive)、20 以上 (high-positive) をカテゴライズしてデータ

を解析した。

**結果：**PT と LM の CPS consensus score (4 名の検者によるスコアリングの平均値) の一致は全ペアのうち 76% に見られた ( $\kappa = 0.53$ )。negative consensus score の検体はなかった。PT と LM における検者間の一致度は実質的には悪くなかったが ( $\kappa = 0.54$ ,  $\kappa = 0.51$ )、著者の施設で評価された非選択的頭頸部扁平上皮癌の前向き研究の結果に比べると劣っていた ( $\kappa = 0.84$ )。

**結論：**検者間および検体間のばらつきの割合が高いことを考慮すると、p16 陽性 OPSCC 症例で CPS スコアリングを行う際は、検者や検体を追加して評価することが有益であると思われる。免疫療法の適応症例と予想された患者が negative や low-positive と評価されている場合には、特に慎重な検討が必要である。

## スタンフォード大学における COVID-19 流行下での 病理一次診断のためのバーチャルスライドシステムの迅速展開

Rojansky R, et al. Arch Pathol Lab Med. 2023; 147: 359-367. (要約：日本版編集部)

**背景：**スタンフォード大学病理部門では、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) による初承認直後の 2018 年に、バーチャルスライド (whole slide imaging : WSI) の subspecialty への段階的導入を開始した。COVID-19 流行中の 2020 年には、CMS が、病理医は臨床検査室改善法 (Clinical Laboratory Improvement Amendments : CLIA) 認証施設で診断検査を行わなければならないという要件を撤廃した。

**目的：**年間 50,000 例以上を扱うスタンフォード大学での WSI の妥当性検証と導入から得られた経験を提示した。

**研究デザイン：**WSI の妥当性検証は、診断一致度の閾値を 95% として、3 つの subspecialty で個々に実施した。ユーザーエクスペリエンス、人員配置、設備、IT に関する分析は、WSI が部門全体に展開された後で行った。

**結果：**診断一致度については、神経病理学検体で 96%、婦人科病理学検体で 100%、免疫組織化学染色検体で 98% を達成した。完全導入後は、8 機の高性能スキャナーが稼働し、週に 2,000 枚以上のバーチャルスライドが作製され、スタンフォード大学全体の組織スライドの約 80% を占めた。パフォーマンス向上のために、ワークフローと IT において複数の修正が必要となった。完全導入から数ヶ月後以内には、病理の指導医および研修医のほとんどが、一次診断で WSI を採用した。

**結論：**大学病院規模のすべての subspecialty にわたり WSI を展開することができる。しかし、WSI の採用には、ワークフローを調整し臨機応変な解決策を策定する柔軟性が要求される。COVID-19 による制限期間中、WSI の大規模な展開は、高品質な患者ケアと教育を促進しつつ、医療スタッフの健康と安全をサポートした。

## 肺腺癌の予後および縦隔リンパ節転移の予測における 新グレーディングシステムの有益性

Xu L, et al. Am J Surg Pathol. 2022; 46: 1633-1641. (要約：日本版編集部)

最近、International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) が肺腺癌のグレーディングシステムを提唱した。

著者らは、IASLC グレーディングシステムの予後予測能を検証し、リンパ節郭清戦略の指針としての役割について検討した。

2011 ~ 2013 年に手術を受けた臨床病期 I 期の肺腺癌患者 1,029 名を後ろ向きに調べた。縦隔リンパ節転移とグレーディングシステムの関連を評価した。3 名の病理医が凍結切片を用いたグレーディングの実行可能性を評価した。

このグレーディングシステムに基づいた隣接するグレード間の予後の差は有意であった ( $P < 0.001$ )。特に、pN2 例はグレード I の 1.4% しか見られなかったが、グレード II、グレード III

での割合は上昇した (それぞれ 9.6%、18.3%、 $P < 0.001$ )。多変量ロジスティック回帰分析では、グレードの高さが縦隔リンパ節転移の独立した予測因子であることがわかった ( $P = 0.002$ )。さらに、縦隔リンパ節の選択的郭清例はグレード I と同等の予後であったが、グレード II およびグレード III の予後は、系統的郭清例よりも有意に悪かった。術中の凍結切片を用いた IASLC グレーディングの全体的な精度は 85.4% であり ( $\kappa = 0.765$ )、かなりの一致が認められた。

著者らは、IASLC グレーディングシステムにより、臨床病期 I 期の肺腺癌患者における予後の層別化、および縦隔リンパ節転移の予測を正確に行うことができると結論づけた。凍結切片を用いたグレーディングは実行可能であった。

“病理診断・分子病理・病事情報学”セクションでは、CAP TODAY の記事の抜粋、Anatomic pathology Pathology informatics Molecular pathology に関する論文の抄録、CAP 機関誌 Archives of Pathology and Laboratory Medicine の抄録を中心に CAP から発信される情報を Update して掲載することとしました。日常の病理診断業務などに活用していただければ幸いです。また本稿執筆・掲載にあたって申告・開示すべき COI はありません。(真鍋俊明、長村義之)