

原 著

日本におけるホルモン受容体陽性・ ヒト上皮成長因子受容体2型陰性浸潤性乳癌の 病理診断の現状と今後の展望： 病理医および臨床医に対する調査

関 根 信 幸¹・堀 井 理 絵²・山 下 年 成³
高 田 正 泰⁴・谷 澤 欣 則¹・飯 田 真由美¹
大佐賀 智¹・川 口 耕¹・三 浦 萌 実⁵
大 谷 結⁵・森 谷 卓 也⁶

要 旨

本邦における、ホルモン受容体（HR）陽性かつヒト上皮成長因子受容体2型（HER2）陰性（HR+/HER2-）早期乳癌における病理診断の実態とその課題はこれまでに明らかにされていない。本研究では、病理学的グレード評価を含む乳癌の病理診断の実施状況とそれに対する医師の認識、病理医と臨床医間の情報共有の実態を調べるため、HR+/HER2-浸潤性乳癌の切除検体の病理診断（組織診）を行う病理医101名、乳房切除例を診療する臨床医130名に対するオンラインサーベイを実施した。病理学的グレードについて、60%以上の病理医が再発リスクや治療選択との関連が不明瞭と感じており、病理学的グレードの各評価項目の3段階について判断に迷った場合に、慣習的に中間のスコアである「2」とする傾向も見られた。一方、臨床医の60%以上は「病理学的グレード3」を再発高リスクと判断していた。また、病理医、臨床医のそれぞれ80%以上が、互いの情報共有やコミュニケーションを増やすことでよりよい再発リスク評価ができると回答した。病理医が最新の乳癌に関する情報にアクセスできる場や、病理医と臨床医間の情報共有の場などの医療環境の整備が重要である。

1：日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

2：横浜市立大学附属市民総合医療センター 病理診断科 3：神奈川県立がんセンター 乳腺外科

4：関西医科大学 乳腺外科学講座 5：株式会社社会情報サービス 6：川崎医科大学 病理学

責任著者連絡先：日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部 谷澤欣則

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5-1-28 LILLY PLAZA ONE BLDG.

Tel：078-242-9624 E-mail：tanizawa_yoshinori@lilly.com

緒 言

日本人において、2020年の女性の部位別がん罹患数は、乳房が91531人で第一位であった¹⁾。乳癌は、ホルモン受容体 (hormone receptor; HR) やヒト上皮成長因子受容体2型 (human epidermal growth factor receptor 2; HER2) の発現状況 (陽性/陰性) の組み合わせ、およびLuminal A-like, Luminal B-likeを含めて5つのサブタイプに分類され、このサブタイプに応じて治療が選択される。

浸潤性の早期乳癌 (Stage I から Stage IIIA) は切除可能とされる²⁾³⁾ が、一定の割合で再発が認められ、例えば、エストロゲン受容体陽性の早期乳癌では、アロマターゼ阻害薬やタモキシフェンによる内分泌療法を受けた場合の5年以内の再発率は10%前後と報告されている⁴⁾。先行研究により、臨床的に高リスクの特徴 (腫瘍径が大きい、リンパ節転移が広範囲に認められるなど) を持つ患者について、再発リスクが高い患者がいることが示されており⁵⁾、さらに、HR陽性かつHER2陰性 (HR+/HER2-) の早期乳癌の中には、再発リスクが高い集団が存在することも指摘されている^{6)~8)}。薬物療法の進歩により再発後の予後は改善してきたものの、依然として根治は困難であるため、術後を含む周術期治療は再発リスクを正確に評価した上で行うことが重要である。

近年、再発高リスクのHR+/HER2-早期乳癌を対象とした新たな治療の開発が進んでいる。アベマシクリブは、サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase; CDK) 4 とCDK6に対して選択的な阻害作用を有する低分子化合物である。日本において、monarchE試験の結果⁹⁾に基づき、2021年12月24日にHR+/HER2-で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法にも適応が拡大された。

アベマシクリブの使用にあたっては、monarchE試験の内容を熟知し、有効性と安全性を理解した上で適応患者を選択する必要

がある。monarchE試験では再発高リスクを1) 病理検査で同側腋窩リンパ節の4個以上で転移陽性、または、2) 病理検査で同側腋窩リンパ節の1~3個で転移陽性、かつ原発腫瘍径5cm以上もしくはModified Bloom-Richardson grading systemによる組織学的グレード3、3) 1) ならびに2) には該当しないが、病理検査で同側腋窩リンパ節の1~3個で転移陽性、かつ中央判定にてKi67が20%以上と判定されたリンパ節転移陽性と定義し⁹⁾、現時点では3) を除く集団にて、アベマシクリブを術後内分泌療法に併用した場合の有効性が示されている¹⁰⁾。

再発リスクについて、アベマシクリブの開発以前から、病理学的グレード¹¹⁾、Ki67¹²⁾、多遺伝子アッセイ¹³⁾などを用いた評価方法が検討されてきた。再発リスク分類についても、ザンクトガレンコンセンサス会議でたびたび議論され、提言されてきた^{14)~17)} が、再発高リスクの乳癌に対する効果的な治療法は、依然として医療ニーズが満たされていない分野である。当該薬剤が開発されるまでは再発高リスクの乳癌を対象とした有効な治療法は存在しなかったことから、現在もなお、臨床現場、特に病理医には、再発高リスクの場合に適応となる新たな治療戦略が出てきたことが十分に理解されていない可能性がある。

病理学的グレードは、癌細胞の顔つきの悪さの程度 (形態学的な悪性度) を反映する、腫瘍浸潤径を指標とするT因子や腋窩リンパ節転移を指標とするN因子とは独立した予後因子であり¹⁸⁾、再発リスクを判断する上で重要な基準の1つとなっている。American Joint Committee on Cancer (AJCC) によるTNM分類第8版では病理学的グレードや多遺伝子アッセイを考慮した分類方法が導入され、病理学的グレードとしてはNottingham組織学的グレード分類の使用が推奨されている¹⁹⁾²⁰⁾。同分類は、WHO分類第5版およびAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) の浸潤性乳

癌に対する病理診断報告フォーマットに採用されるなど、国際的に汎用されている¹⁸⁾。一方で、日本においては主に2種類の病理学的グレード分類が用いられている¹⁸⁾。1つはNottingham組織学的グレード分類で、HE染色標本を用いて腺管形成、核異型、核分裂像の3項目のスコアで判定する¹⁸⁾。もう1つはNSAS-BC試験にて用いられた²¹⁾核グレード分類である。これは核異型と核分裂像の数の2項目のみで、腺管形成の程度は評価しない¹⁸⁾。これらの病理学的グレード分類は、主観的で再現性が低いことが指摘されているが¹⁸⁾、これまでに、日本における病理診断、特にこれら2種類の病理学的グレード評価の実態とその課題については、報告されていない。

上記のアベマシクリブに加えて、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)についても、POTENT試験²²⁾の結果により、再発高リスクのHR+/HER2-乳癌を対象として使用可能となっており、その再発リスクは組織学的グレードを含めた病理診断の結果により判断される。このように、近年、再発高リスクのHR+/HER2-乳癌に対して、新しい治療が臨床使用可能になったことに伴い、本サブタイプにおける病理学的グレードを含む病理診断の重要性が高まっていることから、本研究では、日本の病理医における病理学的グレード評価を含むHR+/HER2-浸潤性乳癌の原発巣切除検体の病理診断の実態について、またその実態に対する病理医と臨床医の認識について調査することを目的とした。また、精力的な癌治療薬の開発は、将来的に患者ごとの治療の個別化につながり、治療選択はより複雑化すると考えられる。このような状況でよりよい治療選択を行うために、検査を担当する病理医と治療方針を検討する臨床医のコミュニケーションは欠かせない。したがって、病理医と臨床医との間の情報共有の実態や課題についても、病理医と乳癌診療に携わる臨床医両方向の視点から調査した。

I 対象と方法

1. 対象および募集方法

本研究は、日本の病理医と乳癌診療に携わる臨床医を対象としたオンラインサーベイによる横断的研究である。病理医と臨床医それぞれで適格基準を設け独立にサーベイを行った。

病理医のサーベイの適格基準は、病理専門医資格を有している、または、病理診断科(部)・病理科(部)に所属している医師のうち、調査時点において、過去1年間でHR+/HER2-浸潤性乳癌の原発巣切除検体の病理組織診を1件以上実施しており、調査への参加に同意した医師を対象とした。なお、本研究では病理医のサーベイにおける対象医師を「病理医」とした。

乳癌診療に携わる臨床医のサーベイの適格基準は、乳腺外科(乳腺科)、または、20床以上の施設の外科・一般外科・消化器外科に所属している医師のうち、調査時点において、過去1年間でHR+/HER2-浸潤性乳癌患者の病理組織診断を伴う原発巣切除を、月平均2件以上実施しており、調査への参加に同意した医師を対象とした。本研究では、乳癌診療に携わる臨床医のサーベイにおける対象医師を「臨床医」とした。

なお、病理医のサーベイと乳癌診療に携わる臨床医のサーベイの両方の適格基準に該当する者は両サーベイの配信対象外とした。いずれのサーベイについても、医療情報専門サイト「m3.com」(エムスリー株式会社)²³⁾の会員医師に対して、調査への参加を募った。本研究は記述的研究であるため、検出力に基づく必要サンプルサイズの計算は行わず、取得可能と見込まれた回答数に基づき回答回収数の目標を病理医70、臨床医200と設定した。

2. 調査内容

オンラインサーベイは2024年3月に実施した。サーベイ実施前にオンラインサーベイの対象者から選抜された病理医3名、臨床医3名

にインタビューを実施し、調査項目の妥当性を確認し、質問票の改善を行った。インタビューに参加した6名の医師は、オンラインサーベイの対象から除外した。

サーベイ対象者には、回答者自身の背景情報とともに、HR+/HER2-浸潤性乳癌の原発巣切除検体における病理診断の評価やその実態、病理医と乳癌臨床医の情報共有やコミュニケーションの実態と認識などについて尋ねた。回答は選択式または数値記入とし、自由記述は設けなかった。なお、本論文のデータの取得に用いた質問項目の一覧は、補足表1に示した。

回答を完了した対象者には、謝礼としてエムスリー株式会社からm3ポイントが付与された。

3. 統計解析

適格基準を満たし、調査の最後まで回答した者を解析対象とした。ただし、病理医サーベイの適格基準に用いられた「過去1年間の切除検体の病理組織診実施件数」について異常値と思われる回答をした病理医、臨床医サーベイの適格基準に用いられた「病理組織診断を伴う原発巣切除の1カ月あたり実施件数」について異常値と思われる回答をした臨床医、ならびに、回答者自身の考えを尋ねる設問について、病理医サーベイの6問の設問すべてで、連続して同じ選択肢を選択した病理医、または、臨床医サーベイの7問の設問すべてで、連続して同じ選択肢を選択した臨床医は不誠実回答が疑われたため解析から除外した。

各調査項目への回答について、カテゴリーの場合は度数分布、数値の場合は要約統計量を算出した。また、病理医のサーベイについては、病理組織診の実施件数別（中央値35件以上/35件未満の2群）のサブグループ解析、臨床医のサーベイについては主な診療科別（乳腺外科/一般外科・消化器外科の2群）のサブグループ解析を実施した。

統計解析には、エクセル統計バージョン4.07およびBellCurve秀吉Dplusバージョン

1.12以降（いずれも株式会社社会情報サービス）を使用した。

4. 倫理

医療法人社団藤啓会 北町診療所倫理審査委員会にて、研究実施の承認を受けた（承認番号：BGQ09940、承認日：2023年12月20日および2024年2月21日）。本研究はヘルシンキ宣言ならびに人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に準拠して実施した。本研究に参加したすべての回答者に対して、回答開始前に画面上に説明同意文書を示し、研究参加の同意を得た。

II 結 果

1. 解析対象集団の背景

病理医について、適格基準を満たし回答を完了した回答者は101名であった。不誠実回答が疑われる者は含まれていなかったため、101名全員の回答を解析対象とした。一方、臨床医について、適格基準を満たし回答を完了した回答者は136名であった。このうち、不誠実回答が疑われた6名を除外し、130名を解析対象とした（図1）。

解析対象集団の背景を表1に示す。病理医については、全体の97.0%が医療機関の病理診断科や病理科に所属していた。また、91.1%が病理専門医であり、過去1年間の原発巣の切除検体の病理組織診の実施件数の中央値は、がん全体で560件、うち乳癌では60件、HR+/HER2-乳癌では35件であった。平均年齢は49.4歳で、20歳代、30歳代、40歳代、50歳代、60歳代がそれぞれ2.0%、26.7%、24.8%、21.8%、16.8%であった。病理診断歴は平均20.4年で、30年以上が27.7%を占めていた。所属施設の所在地については、北海道から九州・沖縄まで様々な地域が含まれており、最も多かったのは関東の33.7%で、続いて、中部と九州・沖縄がそれぞれ15.8%であった。

臨床医について、主な診療科は乳腺外科（乳

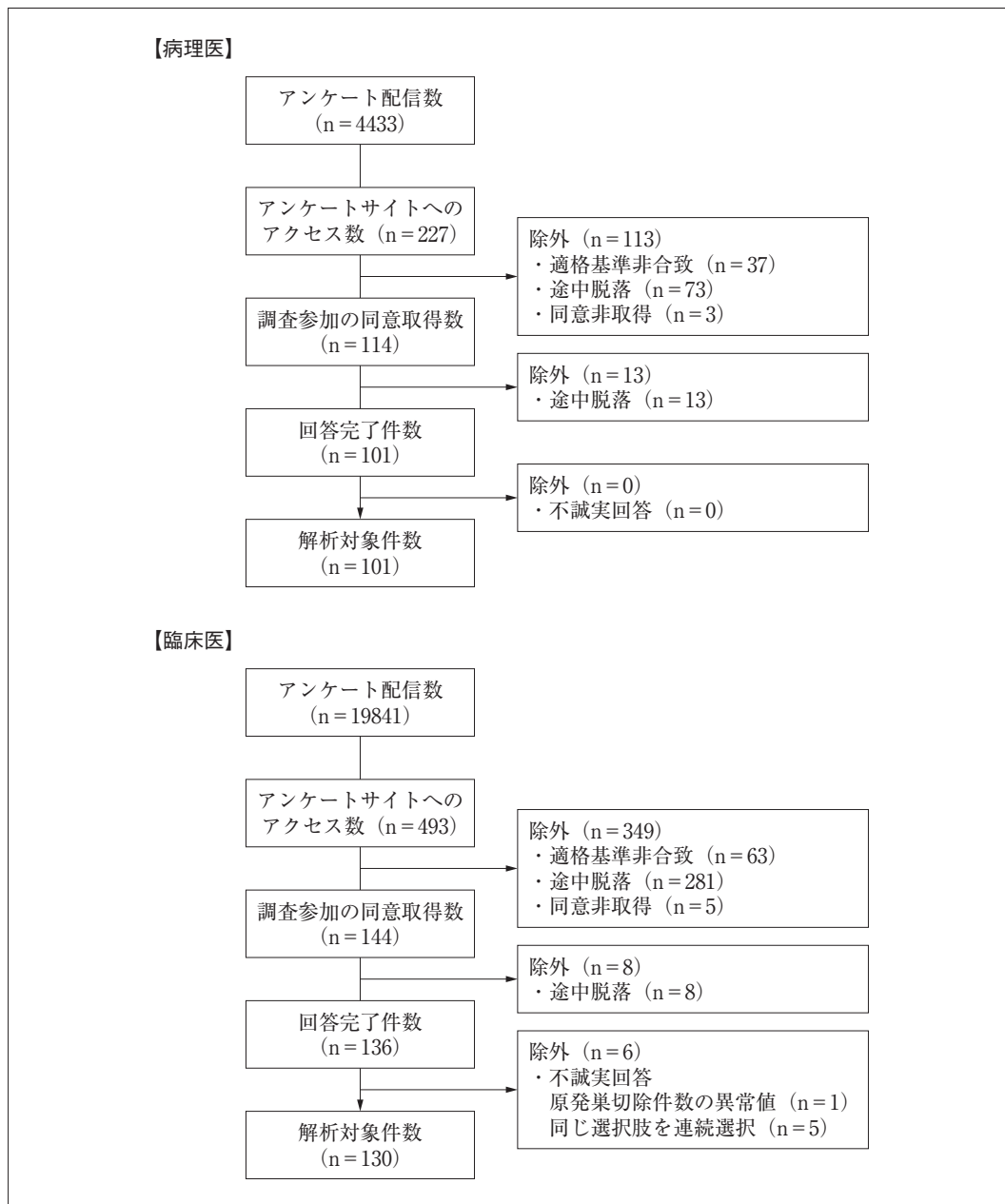


図1 解析対象集団

腺科)が43.8%，外科（一般外科や消化器外科）が56.2%であり，33.8%が500床以上の施設に所属していた。また，46.2%が日本乳癌学会の認定医，33.1%が乳腺専門医・指導医であり，過去1年間でのHR+/HER2-浸潤

性乳癌における病理組織診断を伴う原発巣切除の1カ月あたり実施件数の中央値は5件であった。平均年齢は50.3歳で，29歳以下は含まれておらず，30歳代，40歳代，50歳代，60歳代がそれぞれ20.0%，26.2%，30.0%，23.1%

表1 背景情報

病理医	n = 101
主な勤務先	
病院・診療所など医療機関の病理診断科（部）・病理科（部）など	98 (97.0)
検査会社・衛生検査所など検査機関	3 (3.0)
病理専門医の該当有無	
病理専門医である	92 (91.1)
病理専門医ではない	9 (8.9)
過去1年間の原発巣の切除検体（内視鏡含む）の病理組織診実施件数	
がん全体	560 (300-1315) 件
乳癌	60 (30-150) 件
HR + /HER2 - 乳癌	35 (15-80) 件
年齢	
平均 ± 標準偏差	49.4 ± 12.7 歳
20～29 歳	2 (2.0)
30～39 歳	27 (26.7)
40～49 歳	25 (24.8)
50～59 歳	22 (21.8)
60～69 歳	17 (16.8)
70 歳以上	8 (7.9)
病理診断歴	
平均 ± 標準偏差	20.4 ± 12.4 年
5 年未満	6 (5.9)
5～10 年未満	15 (14.9)
10～15 年未満	21 (20.8)
15～20 年未満	11 (10.9)
20～25 年未満	12 (11.9)
25～30 年未満	8 (7.9)
30 年以上	28 (27.7)
所属施設所在地	
北海道・東北	11 (10.9)
関東	34 (33.7)
中部	16 (15.8)
近畿	15 (14.9)
中国・四国	9 (8.9)
九州・沖縄	16 (15.8)

(表つづく)

であった。乳癌診療歴は平均19.2年で、20～25年未満が最も多く、全体の24.6%を占めていた。所属施設の所在地については、病理医と同様に幅広い地域が含まれており、最も多かったのは関東の26.9%で、続いて、近畿

23.8%，中部22.3%であった。

なお、主な診療科別の背景は補足表2に示した。

2. 組織診と再発リスクへの意識

組織診における各評価項目について、術後

(表のつづき)

臨床医	n = 130
主な診療科	
乳腺外科（乳腺科）	57 (43.8)
外科（一般外科や消化器外科）	73 (56.2)
施設病床数	
20床未満	0 (0.0)
20～99床	5 (3.8)
100～199床	26 (20.0)
200～499床	55 (42.3)
500床以上	44 (33.8)
日本乳癌学会の認定医・乳腺専門医・指導医の該当有無（複数選択可）	
日本乳癌学会の認定医である	60 (46.2)
日本乳癌学会の乳腺専門医・指導医である	43 (33.1)
上記のいずれでもない	48 (36.9)
HR+ /HER2- 浸潤性乳癌における病理組織診断を伴う原発巣切除の平均実施件数（過去1年間での1カ月あたり平均）	5 (3-10) 件
年齢	
平均±標準偏差	50.3±10.6歳
20～29歳	0 (0.0)
30～39歳	26 (20.0)
40～49歳	34 (26.2)
50～59歳	39 (30.0)
60～69歳	30 (23.1)
70歳以上	1 (0.8)
乳癌診療歴	
平均±標準偏差	19.2±9.0年
5年未満	8 (6.2)
5～10年未満	14 (10.8)
10～15年未満	15 (11.5)
15～20年未満	20 (15.4)
20～25年未満	32 (24.6)
25～30年未満	18 (13.8)
30年以上	23 (17.7)
所属施設所在地	
北海道・東北	19 (14.6)
関東	35 (26.9)
中部	29 (22.3)
近畿	31 (23.8)
中国・四国	10 (7.7)
九州・沖縄	6 (4.6)

特記がない限り、数量データは中央値（第一四分位-第三四分位）、カテゴリカルデータは該当医師数（%）で示した。

HR+ /HER2-：ホルモン受容体陽性・ヒト上皮成長因子受容体2型陰性

再発リスクの視点から考えた重視度を尋ねた結果、大きさ（浸潤径）/病理学的T因子、リンパ節転移の有無・個数/病理学的N因子、病理学的グレード分類、Ki67の4項目について重要と回答（重要、または、どちらかという）と重要を選択した割合は、病理医ではそれぞれ、79.2%、94.1%、75.2%、74.3%、臨床医ではそれぞれ87.7%、93.8%、84.6%、83.8%であった〔図2-(a)(b)〕。「重要」の回答に限定すると、最も回答割合が高いのは、病理医、臨床医ともにN因子（病理医72.3%、臨床医80.0%）であった。

一方で、病理医のうち「評価者の主観によって、評価がばらつくことがあり、評価が難しい」と回答した割合は、これらの4項目のうち病理学的グレード分類およびKi67で高く、それぞれ35.6%および30.7%であった〔図2-(c)〕。

3. 病理学的グレード分類の使用実態

病理医における各分類方法の使用状況を見ると、Nottingham組織学的グレード分類および浸潤性乳管癌の核グレード分類を日常診療で通常、使用している病理医の割合は、それぞれ78.2%と72.3%で同程度であった（図3）。

病理学的グレード分類の各項目の評価において、101名の病理医のうち、少なくとも59名以上がスコアの判定に迷うことがあると回答した。各項目、スコアの判定に迷うことがあると回答した病理医について、他の検査結果を考慮してもなおスコアの判定に迷った場合に、実務経験上、1点と2点で迷う場合は2点を、2点と3点で迷う場合は2点を付けることが多いと回答した病理医が過半数であった〔図4-(a)〕。このように2点を付ける中心化傾向は、グレード分類の方法やスコアの種類にかかわらず共通であった。ただし、病理組織診の実施件数が多い（中央値35件以上）病理医と少ない（中央値35件未満）病理医に分けると、件数が多い病理医の群では、少ない病理医の群よりも、高い方の点数を付ける回答者の割合が大きかった〔図4-(a)〕。

病理組織診の実施件数が多い病理医において、高いスコアを選択する理由として多かったのは、「臨床医により注意して診療してもらうため（55.8%）」、「高いスコアの方が治療の選択肢が広がる可能性があるため（41.9%）」であった。病理組織診の実施件数が少ない病理医については、「慣習としてそのようなしているため（41.0%）」と「予後に影響があると考えるため（41.0%）」が最も多かった〔図4-(b)〕。一方で、病理学的グレードの低いスコアを選択する理由として多かったのは、病理組織診の実施件数が多い病理医も、少ない病理医も、「慣習としてそのようなしているため（42.4%/56.4%）」であった〔図4-(c)〕。

4. 病理学的グレードと高リスク判断との関連

病理学的グレード評価に関する記述について同意度を病理医に尋ねた結果、「再発リスクとの関連が不明瞭」という記述に同意（まあ同意する、または、強く同意するを選択）した病理医は64.4%、「治療選択への影響（結果がどのように治療に結び付くのか）が不明瞭」という記述に同意した病理医は65.3%であった〔図5-(a)〕。同様の記述について臨床医にも尋ねたところ、「再発リスクとの関連が不明瞭」という記述に同意した臨床医の割合は、乳腺外科では43.9%であった一方で、一般の外科（一般外科や消化器外科）ではより高く、64.4%であった〔図5-(b)〕。「治療選択への影響（結果がどのように治療に結び付くのか）が不明瞭」という記述についても同様の傾向（乳腺外科56.1%、外科65.8%）が見られた〔図5-(b)〕。

病理学的グレード3の場合の再発リスクの判断について、臨床医のうち85名（65.4%）は「通常、再発高リスクと判断する」、41名（31.5%）は「他の検査項目によっては再発高リスクと判断しないことがある」と回答した〔図5-(c)〕。また、「グレード3」の場合に「他の検査項目によっては再発高リスクと判断しないことがある」と回答した臨床医41名が、

再発高リスクかどうかの判断に用いる他の検査項目として選択したもののうち最も多かったものは「N因子」であり、63.4%が選択していた〔図5-(d)〕。

5. 組織診と再発リスク評価に関する病理医の意識

病理医に対して、HR+/HER2-浸潤性乳癌の原発巣の切除検体の組織診において、再発リスク評価を念頭に、あるいは意識して評価することがあるかを尋ねた質問では、19.8%の病理医が再発リスク評価を意識することは全くないと回答した〔図6〕。

6. 病理医と臨床医のコミュニケーション

病理医の57.4%、臨床医の63.1%が、「病理医と乳癌臨床医間の情報共有・コミュニケーションは、不足している」という旨の記述に同意（まあ同意する、または、強く同意するを選択）した〔図7-(a)〕。このことと矛盾せず、現状の病理医と乳癌臨床医間の「病理学的グレード分類」に関する相談・確認の頻度については、病理医の82.2%、臨床医の73.1%が、行う症例がまれにある、もしくは全くないと回答した〔図7-(b)〕。一方で、病理医の86.1%、臨床医の86.9%が「病理医と乳癌臨床医間の情報共有・コミュニケーションを増やすことができれば、よりよい再発リスク評価ができるようになる」という記述に同意し〔図7-(c)〕、病理医と乳癌臨床医間で相談等を増やせるとよいと思うものとしては、病理医の40.6%、臨床医の39.2%が「断端の評価」を選択し、その割合は尋ねた検査項目の中で最も多かった〔図7-(d)〕。病理医と乳癌臨床医間で相談等を増やせるとよいと思うものについて、両者間で認識の差が大きかった項目の1つが「病理学的グレード分類」であり、相談等を増やせるとよいと思うものとして当該項目を選択した割合は、病理医では8.9%、臨床医では22.3%であった。〔図7-(d)〕。その中でも、当該項目を選択した臨床医の割合は乳腺外科に属する臨床医で17.5%（57名中10名）であった一

方で、外科（一般外科や消化器外科）に属する臨床医では26.0%（73名中19名）であり（補足図1）、外科に属する臨床医では病理学的グレード分類についての相談を希望する割合がより多かった。

7. 病理医の乳癌に関する情報収集

病理医において、「乳癌の病理診断に関する情報は、不足している」という記述に同意（まあ同意する、または、強く同意するを選択）した回答者の割合は50.5%であった一方で、「乳癌の治療に関する情報は、不足している」という記述に同意した回答者の割合は67.3%であった〔図8-(a)〕。また、病理医の80%以上が、乳癌の病理診断や治療に関する情報を今よりも得られれば、よりよい再発リスク評価ができるようになると思うと回答（まあ同意する、または、強く同意するを選択）した〔図8-(a)〕。この「よりよい再発リスク評価ができるようになると思う」と回答した集団（n=87）にそのために必要な情報を尋ねたところ、最も多かったのは「病理検査結果が治療選択にどう影響するかについての情報」（71.3%）、次いで「乳癌臨床医が求める病理検査に関するニーズ」（69.0%）であった〔図8-(b)〕。

Ⅲ 考 察

本研究では、日本におけるHR+/HER2-浸潤性乳癌の原発巣切除検体の病理診断の実態やこれに係る病理医・臨床医の認識が明らかになった。術後再発リスクを評価する上で、T因子やN因子などが重要視されている一方で、病理学的グレードはそれらと比較すると重要度が低く認識されていることが示された。さらに病理医は、病理学的グレードの各項目のスコアの評価で迷った場合は中程度の「2点」と評価する傾向があった。病理医と臨床医間のコミュニケーションについては、病理医と臨床医ともに、不足しているがその機会を増やせばよりよい再発リスク評価ができる

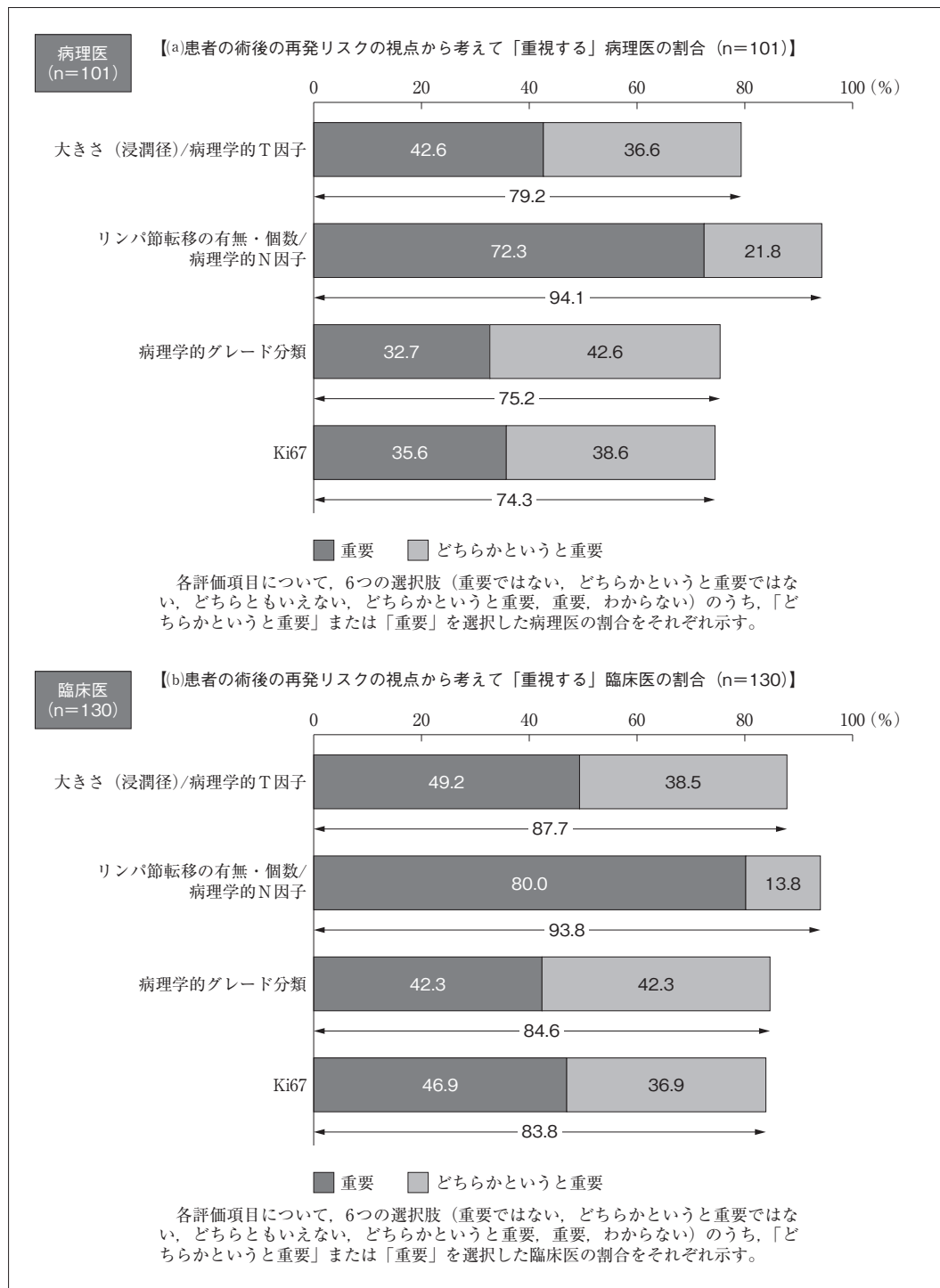


図2 HR+/HER2-浸潤性乳癌の評価についての医師の回答(1)

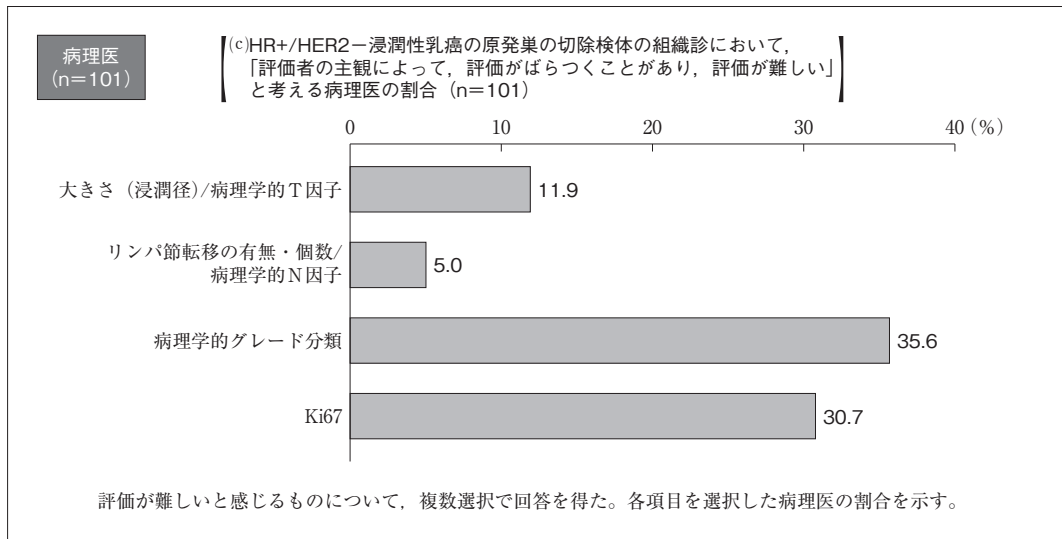


図2 HR+/HER2-浸潤性乳癌の評価についての医師の回答(2)

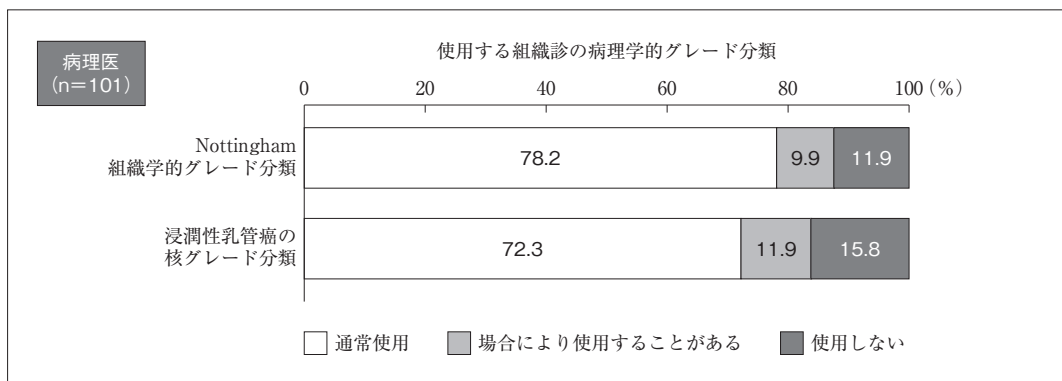


図3 病理医における各病理学的グレード分類の使用状況 (n=101)

ようになると考えていた。これらの結果は、病理医の早期乳癌における再発高リスクの判断基準やこれに係る検査項目の重要性の認識の改善、病理学的グレードに対する認識のギャップ解消、そして病理医と臨床医のコミュニケーションギャップの改善を進める上で重要な知見となる。

本研究において、術後再発リスクの視点から考えた場合、臨床医のみならず病理医においても、病理学的グレードの重視度は他の因子より低かった。このことから、病理学的グ

レードが再発高リスク患者の薬剤選択の上で重要な因子の1つであることが十分に認識されていないと考えられる。実際のところ、病理学的グレード、特に組織学的グレードは腫瘍の大きさやリンパ節転移などとともに再発や予後不良のリスク指標とされており、HR+/HER2-の早期乳癌においていくつかの臨床的および組織学的因子の死亡に対する影響を調べた先行研究において、組織学的グレード3が最も影響の大きな因子であったことが報告されている⁷⁾。また、HR+/HER2-の早期

【(a)組織学的グレード分類と核グレード分類の各スコアの判断に迷った場合の判断 (病理医)】							
【病理医】 組織学的グレード分類		n (%)	1点と2点で迷う場合		2点と3点で迷う場合		
			経験上、1点に することが多い	経験上、2点に することが多い	経験上、2点に することが多い	経験上、3点に することが多い	
腺管形成 スコア	全体	59 (100.0)	n=17 28.8%	n=42 71.2%	n=37 62.7%	n=22 37.3%	
	中央値 (35件) 以上	30 (100.0)	n=5 16.7%	n=25 83.3%	n=15 50.0%	n=15 50.0%	
	中央値 (35件) 未満	29 (100.0)	n=12 41.4%	n=17 58.6%	n=22 75.9%	n=7 24.1%	
核異型 スコア	全体	72 (100.0)	n=16 22.2%	n=56 77.8%	n=54 75.0%	n=18 25.0%	
	中央値 (35件) 以上	38 (100.0)	n=5 13.2%	n=33 86.8%	n=24 63.2%	n=14 36.8%	
	中央値 (35件) 未満	34 (100.0)	n=11 32.4%	n=23 67.6%	n=30 88.2%	n=4 11.8%	
核分裂像 スコア	全体	60 (100.0)	n=27 45.0%	n=33 55.0%	n=40 66.7%	n=20 33.3%	
	中央値 (35件) 以上	27 (100.0)	n=10 37.0%	n=17 63.0%	n=18 66.7%	n=9 33.3%	
	中央値 (35件) 未満	33 (100.0)	n=17 51.5%	n=16 48.5%	n=22 66.7%	n=11 33.3%	

【病理医】 核グレード分類		n (%)	1点と2点で迷う場合		2点と3点で迷う場合		
			経験上、1点に することが多い	経験上、2点に することが多い	経験上、2点に することが多い	経験上、3点に することが多い	
核異型 スコア	全体	70 (100.0)	n=14 20.0%	n=56 80.0%	n=46 65.7%	n=24 34.3%	
	中央値 (35件) 以上	34 (100.0)	n=5 14.7%	n=29 85.3%	n=18 52.9%	n=16 47.1%	
	中央値 (35件) 未満	36 (100.0)	n=9 25.0%	n=27 75.0%	n=28 77.8%	n=8 22.2%	
核分裂像 スコア	全体	61 (100.0)	n=22 36.1%	n=39 63.9%	n=38 62.3%	n=23 37.7%	
	中央値 (35件) 以上	27 (100.0)	n=7 25.9%	n=20 74.1%	n=15 55.6%	n=12 44.4%	
	中央値 (35件) 未満	34 (100.0)	n=15 44.1%	n=19 55.9%	n=23 67.6%	n=11 32.4%	

各スコアについて判定に迷うことがあると回答した病理医に対して、Ki67などの他の検査結果を考慮して検討してもスコアの判断に迷った場合に、実務経験上、どちらのスコアをつけることが多いかを尋ねた結果を示す。図中の「全体」は各スコアについて判定に迷うことがあると回答した病理医の結果を、「中央値 (35件) 以上/未満」は、過去1年間のHR+/HER2-浸潤性乳癌の原発巣切除検体の病理組織診実施件数が中央値以上の病理医と中央値未満の病理医の2群に分け解析した結果を示している。

図4 病理学的グレード各項目の判断に迷った場合の実務上の判断傾向(1)

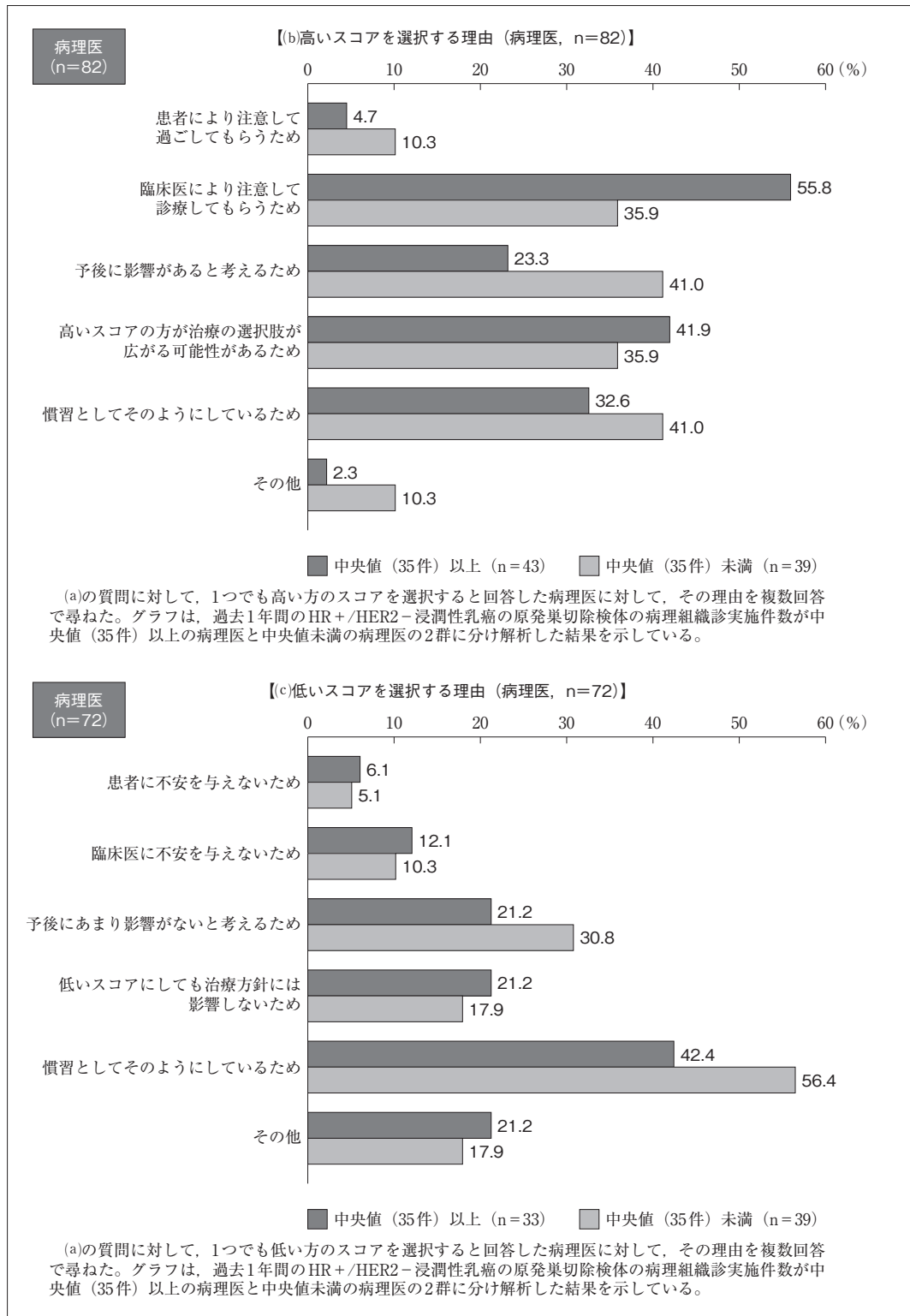


図4 病理学的グレード各項目の判断に迷った場合の実務上の判断傾向(2)

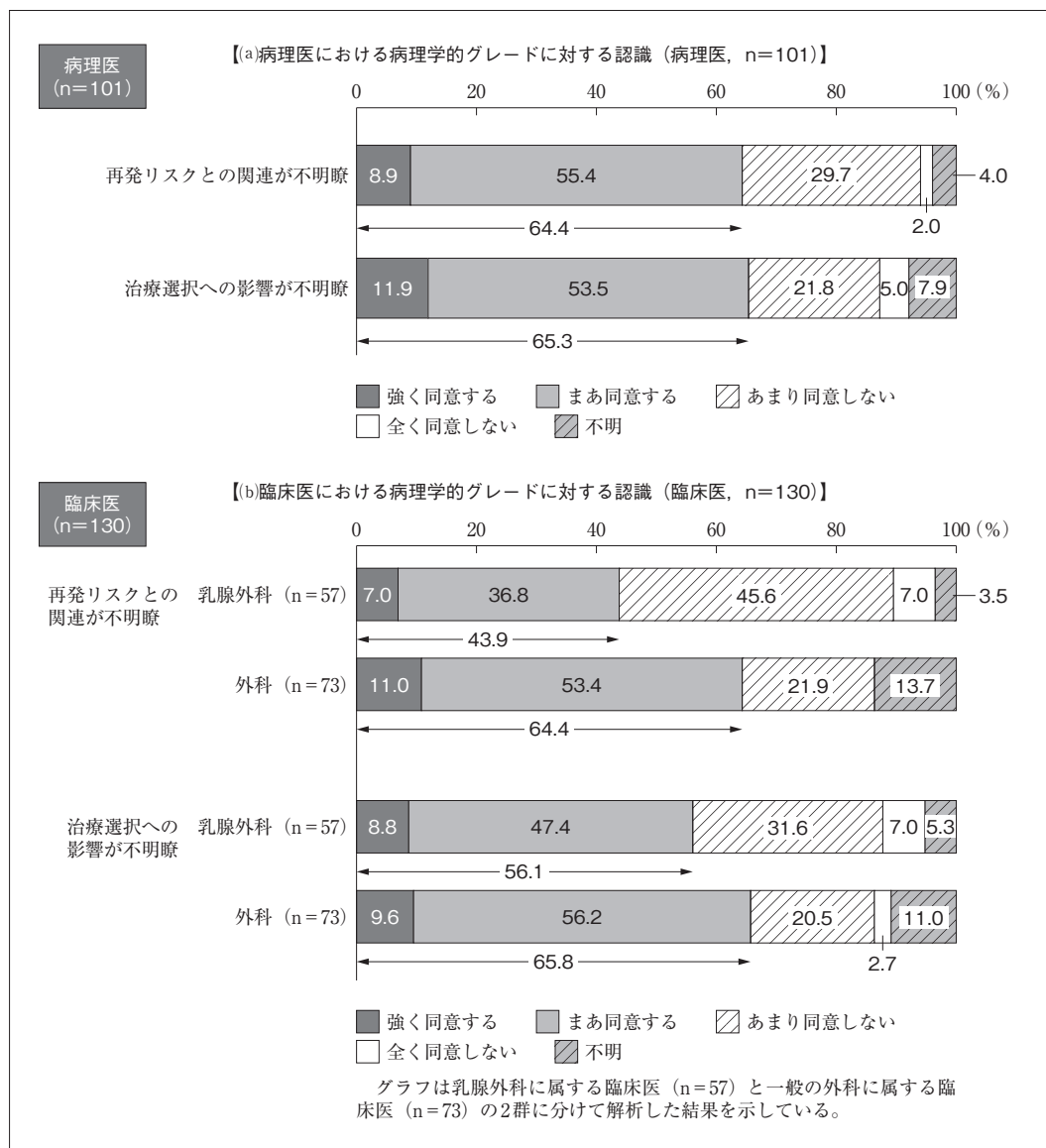


図5 病理学的グレード分類の認識および臨床医によるグレード3の再発高リスク判断(1)

乳癌における再発のリスク因子を特定するため実施された、国内の研究を対象とした系統的文献レビューとメタ・アナリシスにおいても、組織学的グレードは生存率に対してリスク因子であるとされた²⁴⁾。本研究でも対象となった臨床医の半数以上が「病理学的グレード3」を通常、再発高リスクと判断していた。

また、術後薬物療法選択の面では、アベマシクリブやS-1の適応患者の選択時に「再発高リスク」が基準となっており、その判断の参考とされる臨床試験 (monarchE 試験¹⁰⁾, POTENT 試験²²⁾) の適格基準にはいずれも「組織学的グレード」が使用されている。このような知見を考慮すると、病理学的グレー

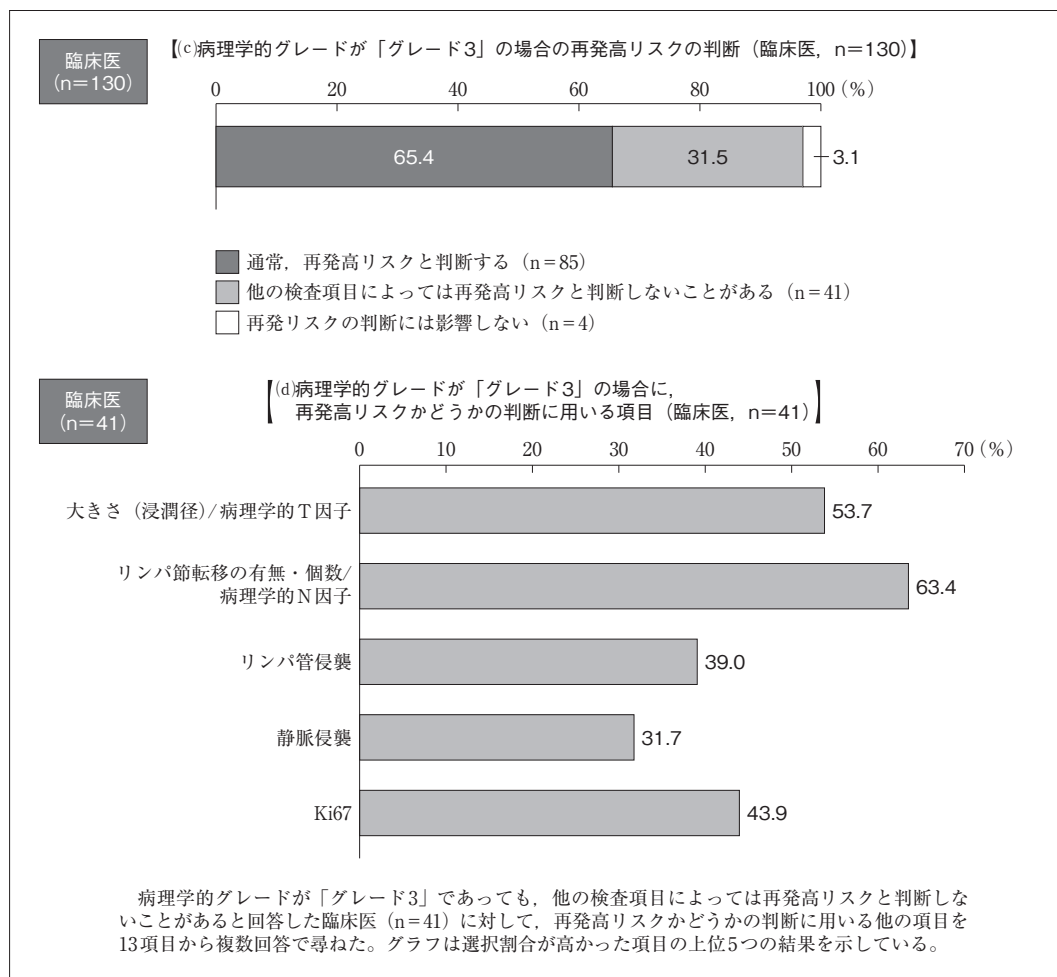


図5 病理学的グレード分類の認識および臨床医によるグレード3の再発高リスク判断(2)

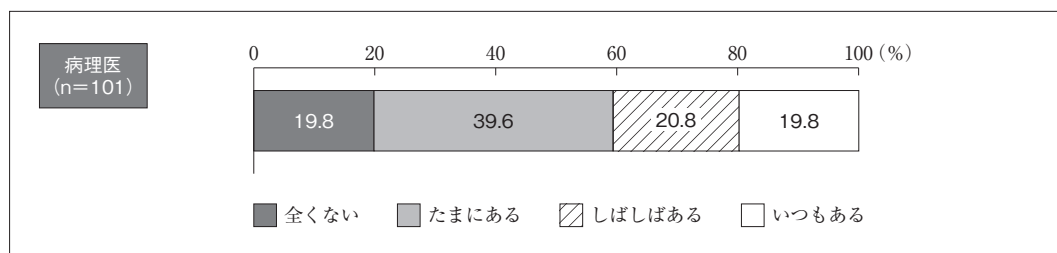


図6 HR+/HER2-浸潤性乳癌の原発巣の切除検体の組織診において、再発リスク評価を念頭に/意識して評価することがあるか (病理医, n=101)

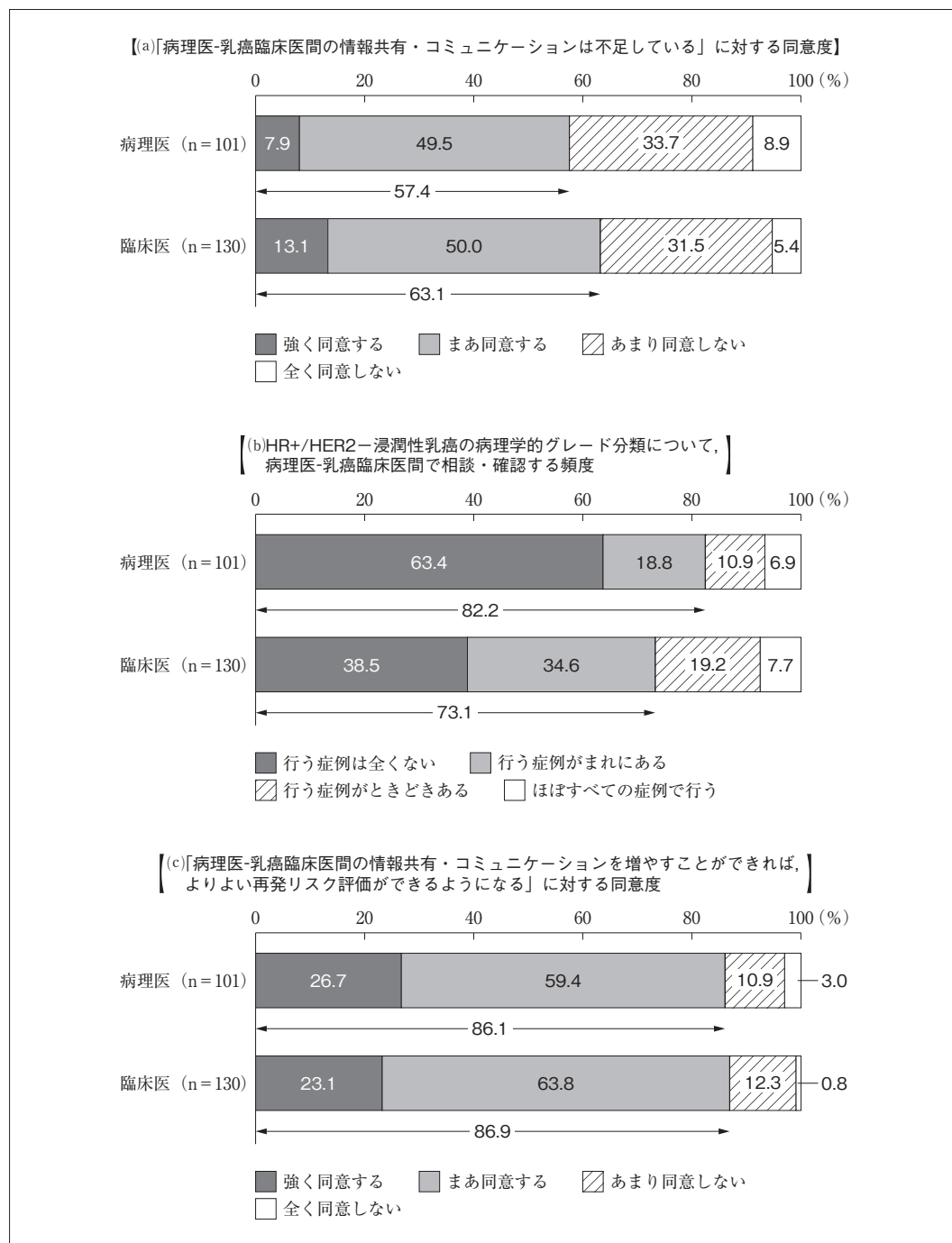


図7 病理医-乳癌臨床医間の情報共有・コミュニケーション(1)

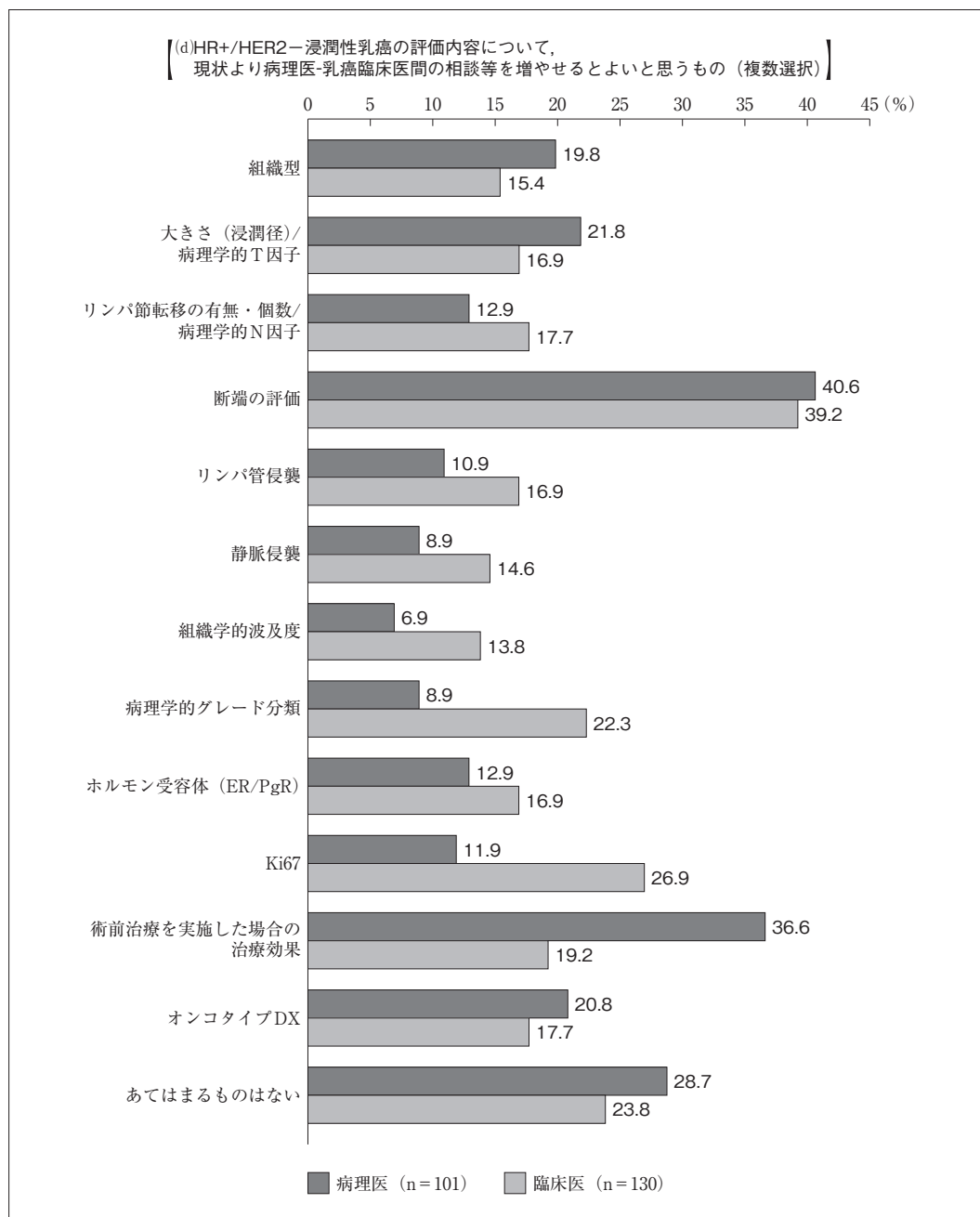


図7 病理医-乳癌臨床医間の情報共有・コミュニケーション(2)

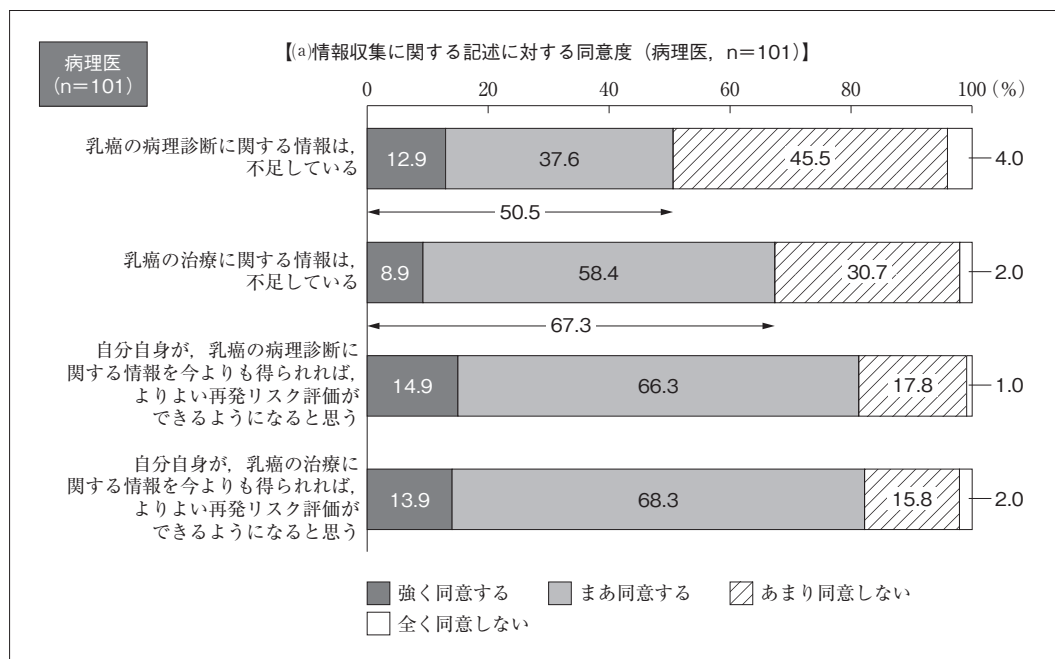


図8 病理医の情報収集に対する認識(1)

ドの重要性は、臨床におけるリスク評価と治療選択の両面から再認識される必要がある。これと並行して、病理検査の面では、病理学的グレード評価の意義や再発リスクとの関連についての情報、新しい治療選択肢につながる最新のエビデンスについての周知・理解浸透を促進する必要がある。このような臨床試験のエビデンスや乳癌治療における実臨床の実態、臨床医の認識などが病理医にも共有されると、病理医における病理学的グレードの認識の改善につながると考えられる。また、一般の外科に属する臨床医について、病理学的グレードの再発リスクとの関連や治療選択への影響が不明瞭と考える臨床医が乳腺外科医よりも多かったことから、乳癌を専門としていない外科医に対しても最新の知見を共有し、再発高リスクの基準についての認識の更新をサポートする必要があると考えられる。

病理医の3分の1以上は、病理学的グレード分類について、評価者の主観によってばらつ

きがあることで評価が難しいと感じており、この割合は、病理学的T因子、N因子に比べて多かった。乳癌診療ガイドラインでは病理学的グレード分類について、主観的で再現性が低いことが指摘されてきたことが述べられているが¹⁸⁾、実際に病理医自身も同様の認識を持っており、それに起因する評価の困難さを感じていることが本調査結果から示された。

HR+/HER2-浸潤性乳癌の原発巣の切除検体の組織診について、約20%の病理医は再発リスクを意識して評価することは全くないことが明らかになった。この結果は、日本の病理医の一部で、治療とは独立して検体を評価する習慣が浸透していることを示唆する。治療選択は臨床医が行うべきものとして病理診断から切り離された結果、病理医の立場からは、自身の評価結果が再発リスクの判断にどのように活用されるかを意識しづらくなっている可能性がある。実際に、病理学的グレードについては、60%以上の臨床医が「グレー

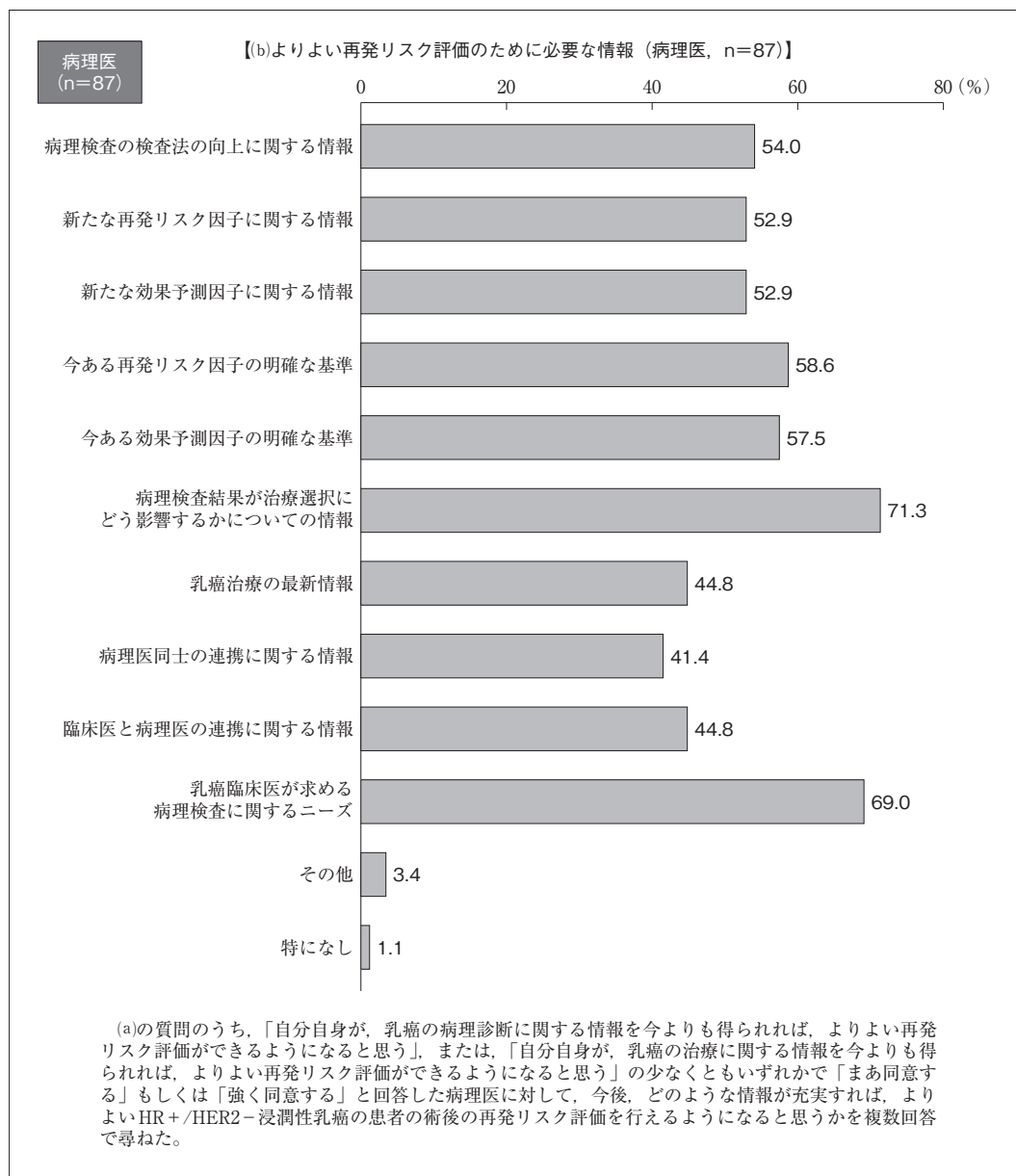


図8 病理医の情報収集に対する認識(2)

ド3」を通常、再発高リスクと判断していることから、病理医による病理学的グレードのスコア評価の結果は、臨床現場における再発リスクの判断に影響していると言える。しかしながら、病理医の間では病理学的グレードのスコア評価において、各項目のスコア1点-2

点間、スコア2点-3点間で迷った場合は全般的に中程度の「2点」を選択する中心化傾向が見られた。特に、病理組織診の実施件数が少ない病理医の群ではスコア2点-3点間で迷った場合には2点を選択する傾向が強かったことに加え、「高い方のスコア」、「低い方のス

コア」を選択する理由として、いずれも「慣習としてそのようにしているため」が40%以上を占めていた。数段階の順序尺度からなる態度や心理変数の評定尺度において中間カテゴリが選択されやすいことは以前からよく知られている²⁵⁾。このような中間選択は、必ずしも回答者が中立の意見を有することを示しているわけではなく、「わからない」「答えたくない」といった様々な意味合いを含む。病理学的グレードは癌細胞の形態学的な悪性度を評価する性質上、数値で評価できる他の病理診断項目と比較して、ある程度の主観的な判断が含まれる。例えば、病理学的グレードの項目の1つである核異形スコアは、核の形態やクロマチンが均一であれば1点、不均一であれば3点、その中間であれば2点と設定されており、こういった場合に判定に迷うと明確な根拠を持った判断が難しく、中間カテゴリである「2」を選択しがちになるだろう。このことがスコア2の割合増加の一因となっているかもしれない。最終的にグレードは合計スコアから判定されるため、スコア2点-3点間で迷った際に2点を選択することが慣習となっている場合、グレード2とグレード3の間に位置する検体はグレード2と判定されやすくなる。したがって再発リスクが過小評価され、適切な治療選択がされない可能性がある。このように、病理医による評価の結果が、臨床現場における再発リスク判断やその後の治療選択に強く影響していることを考慮すると、病理医による診断の独立性は維持されるべきである一方で、スコアの評価に迷った際は慣習に基づくだけでなく、再発リスクや後の治療選択との関連、最新の治療選択肢についても理解した上で検討することが、よりよい再発リスク評価、そしてその後の臨床医や患者のよりよい治療選択の上で重要と考えられる。そのために、病理医、特に病理組織診の実施件数が少ない病理医が乳癌の病理診断や再発リスク、治療選択などを含む治療についての

情報にアクセスしやすい環境を構築することが必要である。また、近年このような課題を解消するため、遺伝子発現プロファイリングやディープラーニングと病理医の診断を組み合わせることにより適切なグレード評価を目指す研究が進んでおり²⁶⁾²⁷⁾、一部についてはすでに実用化されつつある。病理診断の標準化に向けた具体的な提案として、病理診断のトレーニングや教育プログラムの強化²⁸⁾、複数の施設・病理医によるカンファランス²¹⁾²⁹⁾に加え、AIによる診断サポート³⁰⁾などが挙げられる。

病理医と臨床医間のコミュニケーションについては、互いに不足していると感じている一方で、情報共有・コミュニケーションを増やせばよりよい再発リスク評価ができるようになると考えていた。特に、病理医は乳癌の治療に関する情報、病理検査結果の治療選択への影響や、乳癌臨床医の病理検査に対するニーズに関する情報などの臨床側の情報、臨床医は病理学的グレードを含む病理側の情報に興味を持っていることが窺える。病理医については、治療に関する情報の不足が、病理診断における評価結果と治療選択との関係を認識しづらくさせている可能性がある。このため、病理学的グレードを再発リスクの指標の1つとして適格基準に採用している臨床試験(monarchE試験¹⁰⁾、POTENT試験²²⁾)や、HER2低発現を適格基準としているトラスツズマブ デルクステカンの臨床試験³¹⁾など、最新の臨床試験についての情報を得る機会を確保することも重要である。両者が自らの専門とする分野の知識について共有する時間を設けることができれば、よりよいコミュニケーションができると考える。

本研究にはいくつかの限界がある。分析に用いたデータはすべてオンラインサーベイによって取得されたものであるため、所属する施設の情報や専門医資格などの背景情報は回答者の自己申告に基づく。本研究では個人情報

報保護の観点から、専門性を担保する手段を導入できなかった。乳癌学会や病理学会が主体となり、回答者の背景を正確に把握・限定するような手法とは異なり、今回の研究ではそのような背景情報に関する検証はなされていない。また、病理医と臨床医はそれぞれ個別に募集した。そのため、病理医と臨床医の間には対応関係がないことを明示する目的で、本論文では、病理医に対する結果を中心に示し、これを補足する形で臨床医に対する結果を示した。今後、同一施設の病理医と臨床医からの回答を取得して互いに比較するような研究が期待される。また、本研究では病理医による病理学的グレード評価の中心化傾向を示すことができた一方で、中心化傾向による治療選択ならびにそれに伴う予後に対する影響の程度については、今後の研究で明らかにしていく必要がある。サンプルサイズが限られたため、母集団に対する代表性には限界があり、また、診療経験等の回答者の背景による考え方の違いについて、統計的に差を検討することはできなかった。加えて、臨床医サーベイについては、乳癌を専門としている乳腺外科医が臨床医全体の半数以下であったことを考慮した上で結果を解釈する必要がある。

本研究では、再発リスク評価における病理学的グレード分類の位置づけを中心に、日本のHR+/HER2-浸潤性乳癌の原発巣切除検体の病理診断の実態について明らかにした。その中でも特に、病理学的グレード分類における3段階評価のスコアの判定に迷った場合、病理医は中間の2点をつける傾向があることを定量的に示したことは重要である。加えて、薬剤開発に伴い治療選択肢が増え、特に病理学的グレードなどに基づく再発リスクに応じた治療判断の重要性が増しつつあるHR+/HER2-浸潤性乳癌の実臨床について、検査を専門とする病理医と検査結果を用いて治療方針を検討する臨床医間のコミュニケーションの実態を調査し、病理医と臨床医は、互い

の情報共有を増やせばよりよい再発リスク評価ができるようになると考えていることが明らかになった。これらの点において、本研究は新規性があると考ええる。今後、病理医が最新の乳癌に関する情報にアクセスできる場や、病理医と臨床医間の情報共有やコミュニケーションの場の提供といった医療環境の整備が重要である。

<謝辞>

調査にご参加くださった医師の皆様へ深く感謝申し上げます。

利益相反

本研究は、日本イーライリリー株式会社が関与し実施された。研究計画書および調査票の作成、データ収集、統計解析、ライティング、投稿には、株式会社社会情報サービスの三浦萌実、大谷 結が関与し、その費用は日本イーライリリー株式会社が負担した。

関根信幸、谷澤欣則、飯田真由美、大佐賀 智、および川口 耕は、日本イーライリリー株式会社の社員で、Eli Lilly and Companyの株を保有している。

堀井理絵は、中外製薬、MSDから講演料を得ている。

山下年成は、中外製薬、エーザイ、第一三共、日本イーライリリー、協和キリン、ファイザー、大鵬薬品工業、日本化薬、アストラゼネカ、MSD、ノバルティスファーマから講演料を、中外製薬、日本化薬、第一三共、ファイザー、日本イーライリリー、協和キリン、大鵬薬品工業、MSD、Seagen Inc.、アストラゼネカ、小野薬品工業、ギリアド・サイエンシズ、エーザイから研究費を得ている。

高田正泰は、アストラゼネカ、第一三共、大鵬薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、MSD、ファイザー、Exact Scienceから講演料を、ヤクルト本社、メドビス、ガーダントヘルスジャパン、第一三共、アストラゼネカ、JBCRG、KBCRN、エーザイから研究費を得ている。

三浦萌実、大谷 結は、株式会社社会情報サービ

スの社員である。

森谷卓也は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 国立がん研究センター がん情報サービス. がん種別統計情報 乳房.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html (2025年1月16日閲覧)
- 2) 総説 総説Ⅰ. 用語の定義. In: 日本乳癌学会編, 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2022年版.
<https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/s/s1/> (2024年9月6日閲覧)
- 3) 総説 総説Ⅲ. 早期乳癌 (病期Ⅰ-ⅢA) (病期Ⅰ以外) に対する治療. In: 日本乳癌学会編, 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2022年版.
<https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/s/s3/> (2025年1月20日閲覧)
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer : patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015 ; **386** : 1341-52.
- 5) Mamounas EP, Tang G, Paik S, et al. 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy : results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 ; **168** : 69-77.
- 6) Inoue N, Tani T, Kanazawa N, et al. Real-world clinical outcomes in high-risk HR+ /HER2- early breast cancer in Japan —A study using nationwide hospital-based administrative claims and electronic medical record databases—. *J New Rem & Clin*. 2023 ; **72** : 841-64.
- 7) Nelson DR, Brown J, Morikawa A, Method M. Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One*. 2022 ; **17** : e0264637.
- 8) Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol*. 2022 ; **18** : 2667-82.
- 9) Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020 ; **38** : 3987-98.
- 10) Toi M, Boyle F, Im YH, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy : Efficacy results in monarchE Cohort 1. *Oncologist*. 2023 ; **28** : e77-81.
- 11) Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era : the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010 ; **12** : 207.
- 12) Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. 2016 ; **13** : 496-504.
- 13) Sinn P, Aulmann S, Wirtz R, et al. Multigene assays for classification, prognosis, and prediction in breast cancer : A critical review on the background and clinical utility. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 ; **73** : 932-40.
- 14) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer : highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 ; **22** : 1736-47.
- 15) Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 ; **24** : 2206-23.
- 16) Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer : St Gallen International

- Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015 ; **26** : 1533-46.
- 17) Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer : the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017 ; **28** : 1700-12.
- 18) 病理診断 総説3 浸潤性乳管癌の病理学的グレード分類. In : 日本乳癌学会編, 乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2022年版.
https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/b_index/s3/ (2024年9月6日閲覧)
- 19) Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In : Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds : American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual. 8th ed.* New York, NY : Springer ; 2017. p.589-636.
- 20) Teichgraber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging : Updates in the *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the *AJR* Special Series on Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 ; **217** : 278-90.
- 21) Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M, et al. The efficacy and limitations of repeated slide conferences for improving interobserver agreement when judging nuclear atypia of breast cancer. The Japan National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (NSAS-BC) Pathology Section. *Jpn J Clin Oncol.* 1999 ; **29** : 68-73.
- 22) Toi M, Imoto S, Ishida T, et al. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer : a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ; **22** : 74-84.
- 23) エムスリー株式会社. 調査パネル提供サービス.
<https://corporate.m3.com/service/panel-provide/> (2024年9月6日閲覧)
- 24) Miyazaki N, Iwasaki T, Sakai H, et al. Risk factors for recurrence in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer in Japan : a systematic literature review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2024 ; **40** : 827-37.
- 25) 増田真也, 坂上貴之. 調査の回答における中間選択. 心理学評論 2014 ; **57** : 472-94.
- 26) Wang Y, Acs B, Robertson S, et al. Improved breast cancer histological grading using deep learning. *Ann Oncol.* 2022 ; **33** : 89-98.
- 27) Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer : understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006 ; **98** : 262-72.
- 28) van Doijewert C, Deckers IAG, de Ruiter EJ, et al. The effect of an e-learning module on grading variation of (pre) malignant breast lesions. *Mod Pathol.* 2020 ; **33** : 1961-7.
- 29) 堀井理絵. 浸潤性乳癌の病理学的グレード. 病理と臨床 2023 ; **41** : 1323-6.
- 30) 飛田 陽. IV Biology 評価 2 病理学的グレード分類 (組織学的グレード分類, 核グレード分類). In : 増田慎三, 堀井理絵 (編), 治療戦略に役立つ臨床医・病理医のための乳腺病理の見かた・考え方. 東京, メジカルビュー社 ; 2022. p.109-11.
- 31) Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022 ; **387** : 9-20.

**Current Situation and Prospects for Pathological Diagnosis of Hormone Receptor-positive,
HER2-negative Invasive Breast Cancer in Japan :
A Survey of Pathologists and Clinicians**

Nobuyuki SEKINE¹, Rie HORII², Toshinari YAMASHITA³, Masahiro TAKADA⁴,
Yoshinori TANIZAWA¹, Mayumi IIDA¹, Satoshi OSAGA¹, Tsutomu KAWAGUCHI¹,
Moemi MIURA⁵, Yui OTANI⁵ and Takuya MORIYA⁶

1 : *Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K.*

2 : *Department of Pathology, Yokohama City University Medical Center*

3 : *Department of Breast Surgery and Oncology, Kanagawa Cancer Center*

4 : *Department of Breast Surgery, Kansai Medical University*

5 : *Social Survey Research Information Co., Ltd.*

6 : *Department of Pathology, Kawasaki Medical School*

Corresponding author : Yoshinori TANIZAWA

Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K.

Lilly Plaza One Bldg., 5-1-28, Isogamidori, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 651-0086, Japan

Tel : +81-78-242-9624 E-mail : tanizawa_yoshinori@lilly.com

Abstract

The actual status of and challenges associated with the pathological diagnosis of hormone receptor (HR)-positive and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative (HR+/HER2-) early breast cancer in Japan remains unclear to date. The present study investigated the landscape and physicians' perceptions regarding the performance of pathological diagnosis of breast cancer, including pathological grading, and described information sharing between pathologists and clinicians. An online survey involved 101 pathologists who perform histopathological diagnosis on excised specimens of HR+/HER2- invasive breast cancer and 130 clinicians who treat mastectomy cases of patients with HR+/HER2- invasive breast cancer. More than 60% of pathologists indicated that the association between the pathologic grade and the risk of recurrence or treatment choice was unclear. Additionally, it was confirmed that among the three scores for each evaluation item of pathological grading, pathologists appeared to provide an intermediate score ("2") by convention when they had difficulties making decisions in borderline cases. Notably, ≥60% of clinicians judged that pathological grade 3 was related to a high risk of recurrence. Additionally, ≥80% of pathologists and clinicians agreed that better recurrence risk assessments are achieved by increasing information sharing and communication among them. It is important to improve the medical environment, such as by providing an opportunity for pathologists to access the latest information on breast cancer and an opportunity for information to be shared between pathologists and clinicians.

補足表1 本研究における質問項目

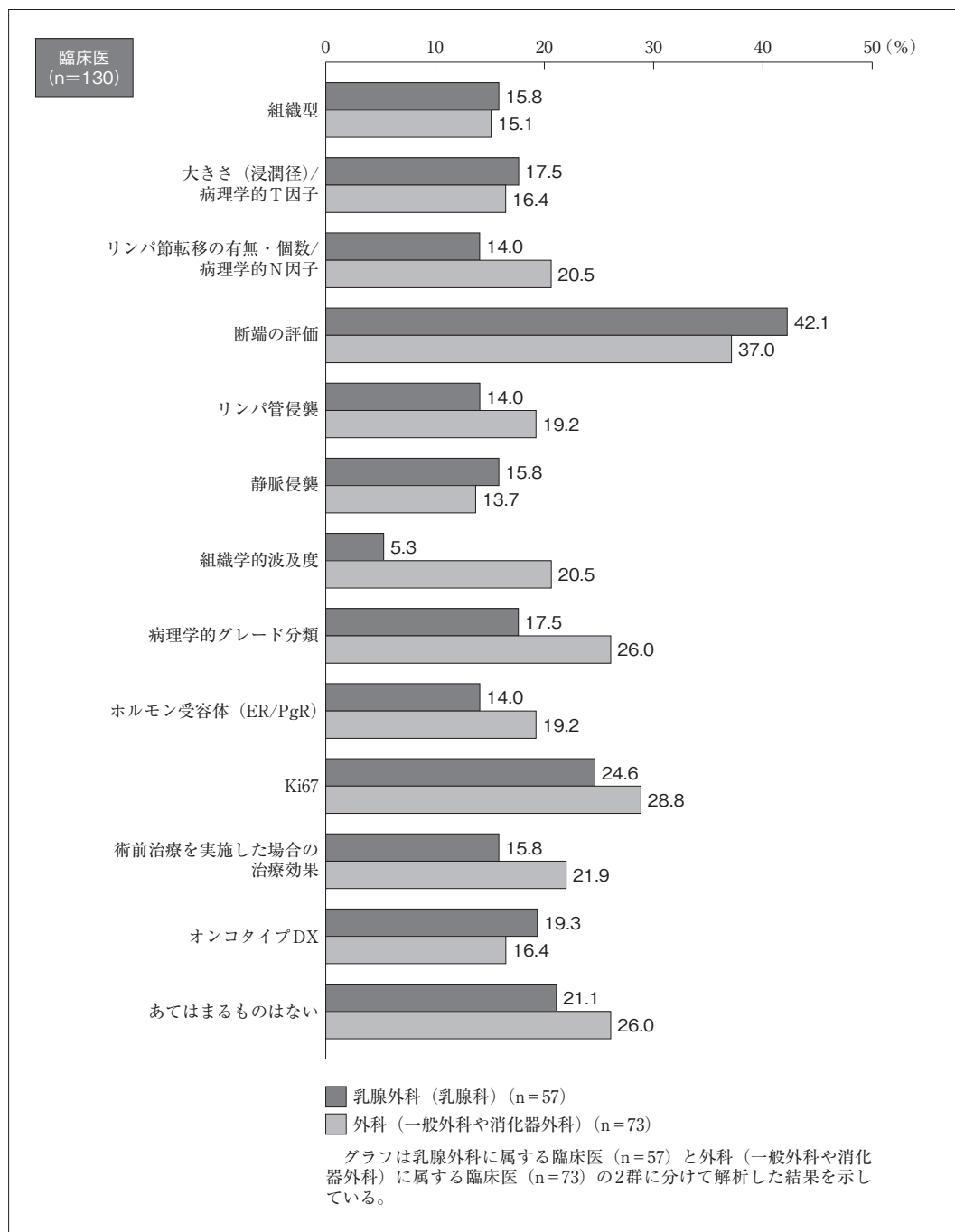
質問対象	質問項目	図表番号
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の患者の再発リスクの視点から考えた重視度（病理診断の項目について）	図2-(a)
臨床医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の患者の再発リスクの視点から考えた重視度（病理診断の項目について）	図2-(b)
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の切除検体の組織診において、評価が難しいと感じる項目（基準/主観/検体の点で）	図2-(c)
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の切除検体の組織診において、使用する病理学的グレード分類	図3
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の切除検体の病理学的グレード分類における判断に迷った場合の実務上の判断傾向	図4-(a)
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の切除検体の病理学的グレード分類における判断に迷った場合に高いスコアを選択する理由	図4-(b)
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の切除検体の病理学的グレード分類における判断に迷った場合に低いスコアを選択する理由	図4-(c)
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の切除検体の病理学的グレード分類の記述に対する同意度（認識）	図5-(a)
臨床医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の切除検体の病理学的グレード分類の記述に対する同意度（認識）	図5-(b)
臨床医	病理学的グレードが「グレード3」の場合の再発高リスク判断	図5-(c)
臨床医	病理学的グレードが「グレード3」の場合の再発高リスクかどうかの判断に用いる他の病理診断の項目	図5-(d)
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の切除検体の組織診において、再発リスクを意識して評価するか	図6
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の患者の再発リスク評価における病理医や乳癌臨床医との情報共有・コミュニケーションについての記述に対する同意度	図7-(a), (c)
臨床医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の患者の再発リスク評価における臨床医や病理医との情報共有・コミュニケーションについての記述に対する同意度	
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の病理診断における評価内容について、臨床医との間で相談・確認する頻度	図7-(b)
臨床医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の病理診断における評価内容について、病理医との間で相談・確認する頻度	
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の病理診断における評価内容について、臨床医との相談を増やせるとよいと思うもの	図7-(d), 補足図1
臨床医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の病理診断における評価内容について、病理医との相談を増やせるとよいと思うもの	
病理医	HR+/HER2-浸潤性乳癌の情報の記述に対する同意度	図8-(a)
病理医	よりよいHR+/HER2-浸潤性乳癌の患者の再発リスク評価のために必要な情報	図8-(b)

補足表2 臨床医における所属診療科ごとの背景情報

臨床医	乳腺外科 (n = 57)	外科 (n = 73)
施設病床数		
20床未満	0 (0.0)	0 (0.0)
20～99床	3 (5.3)	2 (2.7)
100～199床	6 (10.5)	20 (27.4)
200～499床	21 (36.8)	34 (46.6)
500床以上	27 (47.4)	17 (23.3)
日本乳癌学会の認定医・乳腺専門医・指導医の該当有無（複数選択可）		
日本乳癌学会の認定医である	37 (64.9)	23 (31.5)
日本乳癌学会の乳腺専門医・指導医である	33 (57.9)	10 (13.7)
上記のいずれでもない	4 (7.0)	44 (60.3)
HR+ /HER2- 浸潤性乳癌における病理組織診断を伴う 原発巣切除の平均実施件数（過去1年間での1カ月あたり平均）	8 (5-15) 件	4 (2-8) 件
年齢		
平均 ± 標準偏差	49.9 ± 10.6 歳	50.5 ± 10.6 歳
20～29 歳	0 (0.0)	0 (0.0)
30～39 歳	13 (22.8)	13 (17.8)
40～49 歳	16 (28.1)	18 (24.7)
50～59 歳	14 (24.6)	25 (34.2)
60～69 歳	14 (24.6)	16 (21.9)
70 歳以上	0 (0.0)	1 (1.4)
乳癌診療歴		
平均 ± 標準偏差	18.7 ± 8.0 年	19.7 ± 9.8 年
5年未満	1 (1.8)	7 (9.6)
5～10年未満	9 (15.8)	5 (6.8)
10～15年未満	6 (10.5)	9 (12.3)
15～20年未満	10 (17.5)	10 (13.7)
20～25年未満	16 (28.1)	16 (21.9)
25～30年未満	6 (10.5)	12 (16.4)
30年以上	9 (15.8)	14 (19.2)

特記がない限り、数量データは中央値（第一四分位-第三四分位）、カテゴリカルデータは該当医師数（%）で示した。

HR+ /HER2-：ホルモン受容体陽性・ヒト上皮成長因子受容体2型陰性



補足図1 HR+/HER2-浸潤性乳癌の評価内容について、現状より病理医-乳癌臨床医間の相談等を増やせるとよいと思うもの（複数選択）（臨床医，n=130）

（受理日：2025年2月21日）