

Intrinsic subtype—最近の乳癌分類方法

文責：乳腺外科 辻 和香子

乳癌は日本人女性において最も罹患率の高い癌となっています。一口に乳癌といえども様々な性質があり、その予後や治療効果などの臨床経過は患者さんによって著しく異なります。

臨床経過を予測するために、乳癌の分類方法として病理学的組織分類に加えて、estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR)などのホルモンレセプターや human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)による分類が従来行われてきました。

この分類方法では患者さん個人の予後や治療効果を予測するにはまだまだ不十分であったのですが、2000年頃から遺伝子発現を解析した細かい分類方法が臨床経過や予後と相関することがわかってきました。

乳癌サンプルから mRNA を抽出し、マイクロアレイを用いて数百という数の遺伝子発現を調べて、乳癌サンプル間の相関についてクラスター解析を行ったところ、大きく①luminal-A, ②luminal-B, ③basal-like, ④Her2-like, ⑤normal breast-like、に分類されることが分かりました。これらのサブタイプごとに overall survival (全生存率) や relapse-free survival (無再発生存率) について解析を行ったところ、サブタイプごとに予後と有意な相関がみられました。

このクラスター解析による新分類法を従来使用してきた ER, PgR, Her2 発現の有無および組織学的核異型度を用いて説明しますと、①luminal-A は大部分 ER 陽性、組織学的核異型度が low-grade, ②luminal-B もまた大部分 ER 陽性ですが ER や関連遺伝子の発現レベルが低く、組織学的核異型度が high-grade であることが多いです。③basal-like は ER, PgR, Her2 がいずれも陰性のいわゆる「トリプルネガティブ」に大部分が含まれます。④Her2-like は ERBB2 (Her2) 遺伝子が高発現しています。⑤normal breast-like もホルモンレセプター陰性、Her2 陰性であることが多いです。脂肪細胞や非上皮細胞に発現している遺伝子を発現していることが特徴とされます。「大部分」や「～ことが多い」など曖昧な表現を用いているのは、新分類にはこの3つの遺伝子以外にも多数の遺伝子を用いているので、100%一致しているとは言えないからです。

ホルモンレセプター陽性の luminal type は予後が良く、中でも①luminal-A は予後が最も良いとされます。一方、③basal-like と④Her2-like 群の予後は悪いことがわかっています。⑤normal breast-like は同じホルモンレセプター陰性の③basal-like よりも予後が良いとされています。③basal-like は予後が悪いものの、化学療法によく反応する population があることもわかってきているため、術前または術後補助化学療

法をしっかりと行う必要があります。また、家族性乳癌の原因遺伝子の一つである BRCA1 (DNA 損傷を修復して遺伝子を安定化させる役割を持ちます) の遺伝子変異や機能低下を示す乳癌は basal-like と関連しています。

当科では乳癌の病理組織診断の結果、ER・PgR・Her2 いずれも陰性のトリプルネガティブの際にはさらに p63、EGFR、vimentin、CK5/6 の免疫組織染色をして Basal-like であるかどうか検討し、治療方針決定に役立てています。

現在、多数の遺伝子解析を用いた診断法がいくつか商品化されています。Oncotype Dx や MammaPrint という名前の診断法が予後を予測するために欧米で開発され、今日では化学療法の必要性を判断するために用いられています。

このような遺伝子発現解析を用いた分類法はこの先ますます発展していくことと思われれます。遺伝子発現解析結果と臨床データが蓄積していけば、新しい予後規定因子が同定できる可能性があるだけでなく、患者さんに本当に必要な治療だけを行うことができるようになると考えられます。