

## 乳癌治療と循環血液中腫瘍細胞 (Circulating tumor cells: CTCs)

(文責 乳腺外科 上野貴之)

今日の癌治療は、予後やQOLの改善を図るため、種々の治療法を組み合わせる集学的治療が基本となっています。乳癌の治療も、手術の他、化学療法、ホルモン療法、分子標的療法、放射線療法などが組み合わされて行われており、新たな抗腫瘍薬の開発と相まって、年々予後は改善されています。

その一方で、個々の癌に対して最も適した治療法を選択し、過剰な治療を避けるための、治療の個別化、テーラーメイド化も進んできています。ここでは、予後とQOLの両面から、最適な治療法を決定していくこととなります。乳癌では、ホルモン受容体発現の有無、HER2発現の有無が治療方針の決定に大きな意義を有しています。またTOP2の遺伝子増幅は、薬剤感受性の予測に用いられています。さらに今日では、癌の遺伝子発現プロファイルを用いることにより、予後予測に基づく治療方針の決定を行うことも可能となっており、我々の教室でも取り入れています(Oncotype DX)。また、癌の遺伝子や蛋白の発現プロファイルによる薬剤感受性の予測や、患者さんの遺伝的背景による薬剤選択、副作用の予測も今後取り入れられると考えられ、現在積極的に研究を行っております。

このような個別化治療においては、治療開始前の治療の有効性や副作用の予測が重要な意味を有していますが、それと共に治療開始後に治療効果を効率的にモニタリングし、また有害事象の発生を早期にとらえるための、治療モニタリングも重要な課題です。治療モニタリングのためのサロゲートマーカーとして、循環血液中腫瘍細胞が注目されています。癌の患者さんでは、循環血液中に腫瘍細胞が存在することが知られています(Circulating tumor cells: CTCs)。転移性乳癌では約40%、転移性大腸癌では約30%、転移性肺癌では約20%で末梢血中に腫瘍細胞が認められると報告されています。転移性乳癌においては、CTCの数が予後と強く相関することが報告されており、CTC数の増加がみられる場合には、無進行生存率も、全生存率も低くなることが示されています。特に、治療初期に上昇が認められず、治療後期になり増加した場合には予後が悪いことが報告されており、治療中にCTC数の増加がみられる場合には治療変更の必要性を示唆している可能性があります。さらに、従来の画像による治療効果の判定に比べ、治療後のCTC数の方が全生存率とより強く相関することが示されています。よって、治療後のCTC数を測定することにより、治療のモニタリングができると考えられます。アメリカでは昨年12月に、転移性乳癌のモニタリングにおいてCTCの測定がFDAの認可を受けま

した。我々の教室でも、CTC 測定用の機器を設置し、個別化治療を視野にいれ、CTC の治療モニタリングにおける有用性を検討しています。

さらに、CTC は癌の性格、特徴を把握するためにも有用であると考えられます。一般に、腫瘍を採取するためには生検をする必要がありますが、CTC を用いることにより、採血のみで腫瘍細胞を採取することが可能となり、腫瘍細胞の遺伝子や蛋白発現を調べることが可能となります。乳癌では、CTC を用いることにより、ホルモン受容体の発現や、HER2 の発現などを調べることができます。そこで我々は現在、循環血液中の腫瘍細胞を用いて、様々な増殖因子の受容体や転写因子の発現、遺伝子増幅を調べ、予後や治療効果の予測のみでなく、治療法の選択への応用可能性を検討しています。また、腫瘍細胞を培養することにより、薬剤感受性や、免疫応答を調べることも可能と考えられます。以上のように、循環血液中の腫瘍細胞は、治療モニタリングのサロゲートマーカーとしてのみでなく、遺伝子発現プロファイルなど腫瘍のキャラクター解析を可能とし、将来的な個別化治療のための重要な素材を提供することになると考えられます。