

## がんの本性を暴く？！

(文責：乳腺外科 上野貴之)

手術可能な乳癌において、手術前に化学療法やホルモン療法などの全身療法を行う治療戦略が一般的になっています。術前療法の目的としては、再発抑制効果が術後に行う場合と同等であるという前提のもとで、腫瘍縮小による乳房温存率・整容性の向上や治療反応性を可視化すること、さらには病理学的効果により予後が予測できることなどが挙げられています。我々も化学療法を行う場合には原則術前に行っておりますが、思いがけない結果に遭遇することがあります。乳癌は3つの受容体発現 {エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)、HER2} によりサブタイプ分類が行われ、タイプにより治療戦略が大きく異なります。基本的には、治療をしていない naive な組織におけるこれらの受容体の発現をもとに、患者さんの治療戦略をたてます。しかし、術前治療により、これらの表現型が変わる場合がみられます。最近もトリプルネガティブ (ER 陰性、PR 陰性、HER2 陰性) の乳癌に術前化学療法を行ったところ、トリプルポジティブ (ER 陽性、PR 陽性、HER2 陽性) に変わった患者さんがいました。こうした場合は、もともとの治療戦略 (全身療法として化学療法のみを行う) が大きく変更され、ホルモン療法や抗 HER2 療法も考慮しなければならないことになります。この患者さんが術前治療をせずに手術をした場合にはトリプルネガティブとして化学療法のみで終了していた可能性を考えると、患者さんにとってはまさに寝耳に水となる治療方針の根本的な変更です。

このような変化は偶然なのでしょうか。もちろん、治療前の検査は針生検により腫瘍の一部分のみをみているため、腫瘍全体の不均質性により、たまたま発現のない部分のみを検査していた可能性は否定できません。この場合は、治療によりクローナルセレクションがおこり、受容体発現の認められる腫瘍細胞のみが生き残ったと考えられます。しかし、培養細胞レベルでは、治療により受容体発現が変化することが報告されており、生体内でも同様の反応が起こる可能性は十分に考えられます。また、受容体の発現は乳癌の予後と関係することが知られていますが、実は治療後の受容体発現や増殖能 (Ki67 発現) の方が、治療前のものより強く予後に影響することが分かっています。これは、治療に伴うストレス応答により、癌細胞が本来持つ潜在的な表現型を表面化させたためとも考えられます。治療により TNF- $\alpha$  などのサイトカインや活性酸素の上昇、血管障害による低酸素化、DNA 障害そして Heat Shock Protein などが誘導され、

その癌細胞が内在している性質を顕在化させる可能性です。治療前の状態は一度成立したがんにとっては比較的安定な状態であり、治療によるストレスにさらされることにより、その本性をさらけ出すと考えることとなります。このことは、術前治療を行った場合、治療後の癌組織では治療前に比べ、癌幹細胞（の表現型をもつ細胞）の比率が高まっているという事実とも関連します。

このような考えから、現在は術前治療により癌の治療反応性を見るということのみでなく、癌のストレス応答を見ることにより、その癌のもつ本来の生物学的特性をより詳細に検討することができるのではないかと考えています。将来的にはこれらの変化をリアルタイムで見られるようなバイオイメージングの発展により、癌のより高度な分類が可能になるのではないかと考えられます。さらには、内分泌学的検査のように癌に対するストレス検査、負荷試験により、予め癌の特性把握をしてから治療に入るといったような治療戦略も考えられると思われれます。