

前回、乳癌は多数の遺伝子の発現の分布、すなわち、乳癌に関係するそれぞれの遺伝子(群)の発現が増加(過剰発現)、遺伝子の数が増える(増幅)または低発現であるという組合せにより5~6種類の分子学的サブタイプに分かれ、それぞれの性質が違うことを申しました。そのうちの大多数は4種類のサブタイプに分けられることが判明しました。このようなサブタイプは、癌が大きくなる速度、転移しやすいか否か、早くから再発するか、遅く再発するかなどの癌の臨床的な態度、さらに、治療(化学療法、ホルモン療法、分子標的治療など)に効きやすいかどうかを決定します。このように、乳癌は単一の病気ではなく、少なくとも4つの癌の集まりと考えられるようになりました。

このような遺伝子発現プロファイルによる分類は測定が複雑で、高価であり、実地の臨床には応用し難いのです。そのため、実際には、次の2つの方法で個々の乳癌のサブタイプを決定しています。

- 1) 乳癌のホルマリン固定標本で、乳癌の組織学的診断を行う時に同時に、免疫組織化学的に、ER、PgR、HER2、Ki-67(細胞の増殖に必要な核蛋白で、増殖能力が盛んな癌細胞のマーカーとなります)を測定し、上述のサブタイプに近似させます。これらの測定は比較的容易で、安価で、医療保険が適用されます。
- 2) 多遺伝子の遺伝子発現プロファイリングを用いて乳癌の予後や治療の効果に関連する遺伝子(群)を選択し、再発のリスクを予測する方法が商品化されています。

#### A) 免疫組織化学的サブタイプの決定

2013年にスイスのサンガレン(ザンクトガレン)で開かれたコンセンサス会議(1978年から2~3年毎に開かれる世界的な乳癌の専門医や研究者の会合で、原発乳癌の全身療法を論議し、推奨ガイドラインを決定する)では、以下に示すような4種類のサブタイプを前述の4つのマーカーで代理させ、術後補助療法を決めることが合意されました。

#### 1) ルミナルAサブタイプ

ER陽性、PgR陽性、HER2陰性、Ki-67低値(<14%)。

再発のリスクは低く、ホルモン療法のみで充分であり、化学療法を加える必要はないと考えられる。しかし、このサブタイプは多様性に富み、後述のオンコタイプDXやマンマプリントの結果や、グレード3、リンパ節転移が4個以上などの条件があれば、化学療法を加えるべきであるという意見が多い。

#### 2) ルミナルBサブタイプ

\* ルミナルBライク (HER2陰性)

ER陽性、HER2陰性、さらにKi-67が高値および/またはPgRが陰性または低値。再発のリスクは高い。術後補助療法としてホルモン療法は全て使用し、大部分には化学療法を加える。

\* ルミナルBライク (HER2陽性)

ER陽性、HER2陽性(増幅または過剰発現)、PgRとKi-67値は問わない。再発のリスクは高い。術後補助療法として、化学療法+抗HER2剤(トラスツズマブなど)+ホルモン療法。

#### 3) Erb-B2 (HER2) 過剰発現(非ルミナル)

HER2陽性(増幅または過剰発現)、ER陰性、PgR陰性。

術後補助療法として、化学療法+抗HER2剤(トラスツズマブなど)。HER2陽性乳癌は再発のリスクが非常に高かったが、抗HER2剤の出現で低下した。

#### 4) ベーサルライク

トリプルネガティブ(ER陰性、PgR陰性、HER2陰性)。

遺伝子発現プロファイルによるベーサルライク乳癌と免疫組織化学法によるトリプルネガティブ乳癌は一致しないものが20%程度ある。再発のリスクは大変高い。術後補助療法としては化学療法。