

## 乳癌の初期治療に対する新しい考え方

### 「リスク分類」から「治療の閾（しきい）値設定」の時代に

ザンクトガレンコンセンサス会議、2009より（Nikkei Medical Online を改編）  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/all/data/cancerex/0907JBCS-1.pdf>

St. Gallen（ザンクトガレン）コンセンサス会議は、2年に一度スイスで開催される乳癌の診断治療に関する国際会議であり、毎回、乳癌の治療指針が提唱される。この会議では、過去のエビデンスや最新の遺伝子学的アプローチに関する多くの知識や経験が集積される。乳癌の初期治療の中で、再発予防を目的として行われる薬物療法は、専門家によるコンセンサスを得て作成される治療指針（ガイドライン）に則って行われる必要がある。

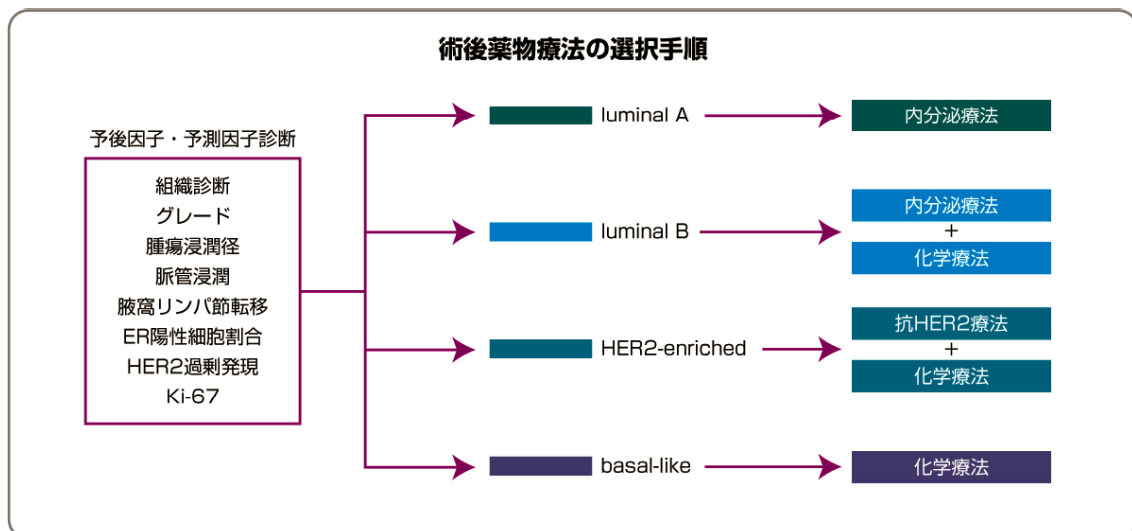
最新の会議は2011年3月に開催され、新たな提唱がなされた。

個々の患者における治療方針の決定の基本は、臨床所見を基盤とした「病理診断」にある。最近では、病理診断に際して、以下のような遺伝子発現解析のデータが参照される。

#### マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析に基づいた乳癌の性格（intrinsic subtype）

トランスレーショナルアプローチによって、乳癌の性格を追求した結果、病型分類の規格化が図られる。遺伝子発現解析に基づいて、乳癌は以下の5型に類型化される。

- ① **luminal A**：lumen（管腔上皮）から発生し、エストロゲン受容体（ER）陽性で分化度が高く、おとなしい性格。ホルモン療法が奏効するため、化学療法不要の可能性が高い。
- ② **luminal B**：ER 陽性で、一見おとなしく見えるが、増殖マーカーKi-67が高値で、HER-2陽性の場合もあり、悪性度は高い。
- ③ **HER-2-enriched**：以前は治療が困難であったが、ヒト化抗HER2モノクローナル抗体、トラスツズマブ（ハーセプチン）の効果が高い。
- ④ **basal-like**：ER陰性、HER-2陰性、プロゲステロン受容体（PgR）陰性のトリプルネガティブ乳癌であり、組織学的異型度が高く、タチが悪い。化学療法の適応となる。
- ⑤ **normal-like**：あまり注目されていない。luminal A、Bと同様に扱われている。



## 「リスク分類」(2007) から「治療の閾(しきい)値設定」(2009)へ

2009年の会議では、「categoryに分類する」という従来の考え方から「thresholdを設定する」という大きな方針変更が示された。

2007年までは、乳癌を低リスク、中間リスク、高リスクにカテゴリー分類する「リスク分類」が定着していた。低リスクはホルモン療法、中間リスクはホルモン療法に加えて化学療法も必要、高リスクはしっかりとした化学療法が必要とされてきた。

10th International Conference on Primary Therapy of Breast Cancer (2007)	
低リスク	<ul style="list-style-type: none"><li>● 腋窩リンパ節転移陰性で以下のすべてを充たす症例 病理学的腫瘍径2cm以下 グレード 1 腫瘍周囲の広域な脈管浸潤がない HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない ER and/or PgR 発現あり 年齢35歳以上</li></ul>
中間リスク	<ul style="list-style-type: none"><li>● 腋窩リンパ節転移陰性で以下の1つ以上を充たす症例 病理学的腫瘍径2cmを超える グレード 2,3 腫瘍周囲の広域な脈管浸潤がある HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある ER and PgR 発現なし 年齢35歳未満</li><li>● 腋窩リンパ節転移1-3個陽性 ER and/or PgR 発現あり、かつHER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない</li></ul>
高リスク	<ul style="list-style-type: none"><li>● 腋窩リンパ節転移1-3個陽性 ER and PgR 発現なし、またはHER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある</li><li>● 腋窩リンパ節転移4個以上</li></ul>

新しい考え方では、乳癌に対する薬物療法選択に閾(しきい: threshold)値を設定し、閾値を超える場合には薬物療法を行い、閾値を超えない場合には薬物療法は行わない。閾値を考えてみよう。

- ① ホルモン療法では、免疫染色でER陽性細胞が1%以上認められる場合がホルモン療法の対象となる(以前の10%から1%に再設定された)。
- ② 抗HER2療法では、強く全周性の免疫染色陽性細胞が30%以上およびFISH (fluorescent *in situ* hybridization) でHER2遺伝子の増幅が基準に比して2.2倍以上の場合に、ハーセプチン療法の対象となる。
- ③ 化学療法を行うか否かを決定する閾値の設定が最も問題である。HER2陽性例で抗HER-2療法を併用する症例では、全例で化学療法が必要である。トリプルネガティブ乳癌でもほぼ全例が化学療法の対象となる。ER陽性かつHER-2陰性の症例ではホルモン療法を併用するが、化学療法は「リスクに応じて決定」される。

St. Gallenコンセンサス会議で示された実際の閾値を示す。

右側の列は条件を全て満たし「閾値を超えない」ため、化学療法は必要なく、ホルモン療法だけでよい。しかし、左側の列に該当する場合は「閾値を超える」ため、化学療法の追加を考慮する根拠となる。

### ER陽性症例における化学療法追加の閾（しきい）

	化学療法追加		内分泌療法単独
グレード	3	2	1
増殖指標 (Ki67,MI)	高い	中程度	低い
ER、PgR陽性割合	低い		高い
腋窩リンパ節転移	4個以上	1-3個	陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤	広汎		なし
病理学的浸潤径	>5cm	2.1-5.0cm	
患者の意向	利用可能な治療希望		化療の副作用は避けたい
遺伝子発現解析	高スコア		低スコア

### 新たな遺伝子発現解析法 Oncotype Dx の意義

「Oncotype Dx」は米国 Soonmyung Paik 氏らが考案した検査法である (Genomic Health 社)。

- ① 増殖に関する指標 (Ki-67やSTK15など)
- ② 浸潤に関する指標 (MMP11 : stromelysin 3など)
- ③ HER2やエストロゲン受容体に関する指標
- ④ 免疫関連の指標

から計16の遺伝子を抽出し、これらの遺伝子の発現の度合いをスコア化する。16の遺伝子が正確に採取されているか否かを確認するための reference gene も複数加えられている。

Oncotype Dxでは、0~17点を低リスク群、18~31点を中間リスク群、32点以上を高リスク群と判定する。

この検査の適応は、化学療法の「閾値」を決める必要のある症例である。すなわち、

- ① Stage I または II
- ② リンパ節転移なし
- ③ エストロゲンレセプター (ER) 陽性
- ④ タモキシフェン投与予定

HER2 陽性の場合には化学療法が必須なので、本検査の対象とならない。つまり、この検査は、術後補助療法として、ホルモン療法 (タモキシフェン) に化学療法 (抗癌剤) を上乗せするメリットがあるかどうかを調べる目的で行われる。

Oncotype Dxで低リスク群、中間リスク群と判定された場合、化学療法の追加効果はほとんど認められない。高リスク群の場合には、化学療法の追加効果が認められる。

問題点は、検査対象となる手術標本の一部を米国に送らなければならないため、約45万円の費用がかかる点。ただし、もしこの検査で化学療法は不要と判定されたら、不必要な化学療法の副作用が避けられ、化学療法にかかる費用もかからずすむ。

事実、2011年の St. Gallen コンセンサス会議で、「閾値」設定のための Oncotype Dx の有用性は承認された。一方、もう一つの遺伝子発現検査である Mammaprint (Agendia 社、オランダ: 転移に関わる70の遺伝子を解析) の有用性については否定的だった。

新規乳癌マーカーである uPA/PAI-1 はリンパ節転移のない乳癌組織を用いて酵素免疫測定法 (ELISA 法) で測定する。uPA と PAI-1 の発現レベルが低い場合、とくにホルモン感受性で術後ホルモン療法を受けている症例では、再発リスクは低いと判断される。uPA と PAI-1 の発現レベルが高い場合は、再発リスクが高く、術後化学療法が再発リスクを下げることに貢献する。ただし、2011年会議での推奨度は低く、コンセンサスは得られなかった。