

第20回浜松オンコロジーフォーラム 2017.4.15

乳腺病理の着実な進歩-これからの課題 乳癌不均質性に関する考察

がん研究会有明病院 病理部
堀井理絵



癌の不均質性

Cancer heterogeneity

腫瘍間不均質性 intertumor heterogeneity

腫瘍内不均質性 intratumor heterogeneity

Martelotto LG, et al. Breast Cancer Research. 2014;16:R48
Zardavas D, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(7):381-94.

癌の不均質性

Cancer heterogeneity

腫瘍間不均質性 intertumor heterogeneity

腫瘍ごとに/症例ごとに腫瘍の
組織像・治療感受性・予後などが異なること

例) 乳癌の組織型分類/異型度分類
遺伝子発現プロファイリングに基づくintrinsic
subtype
免疫組織化学法と*in situ* hybridizationを用いた
代替的intrinsic subtype

癌の不均質性

Cancer heterogeneity

腫瘍内不均質性 intratumor heterogeneity

空間的 spatial
同一腫瘍内に性質が異なる癌細胞が存
在すること

例) 浸潤性乳癌 紡錘細胞癌
バイオマーカーのカットオフ

時間的 temporal
同一症例の原発巣と転移巣が異なる性
質を示すこと

癌の不均質性

Cancer heterogeneity

腫瘍内不均質性 intratumor heterogeneity

空間的な腫瘍内不均質性と時間的な腫瘍内不
均質性は密接に関連している

例) 乳癌原発巣は腫瘍径が大きいほど、空間的な
不均質性を示す割合が高い

原発巣に空間的な不均質性が見られる症例で
は、原発巣と転移巣で異なる性質を示す(時間
的な不均質性)可能性が高い

空間的な腫瘍内不均質性の分類

Hanna WM, et al. Mod Pathol. 2014;27:4-18
Nitta H, et al. Pathol Int. 2016;66:313-24

- 不均質な項目
組織形態
遺伝子発現
バイオマーカー発現: ER, PgR, HER2 etc.
- 異なる性質を持つ細胞の分布



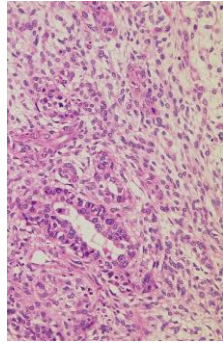
領域性
regional/clustering



散在性
scattered/mosaic/mixed

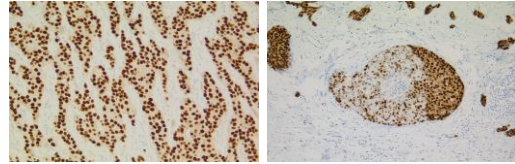
紡錘細胞癌 Spindle cell cancer

- 化生癌の一種
- 腺癌成分と肉腫様に紡錘細胞化生した成分が混在
- いわゆる癌肉腫
- 組織形態が不均質
- トリプルネガティブ乳癌
- 化学療法抵抗性
- 予後不良



エストロゲンレセプター陽性乳癌

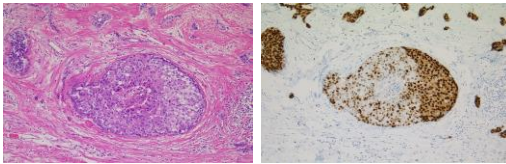
均質 homogenous 不均質 heterogeneous



領域性

エストロゲンレセプター陽性乳癌

組織・細胞形態 不均質 heterogeneous

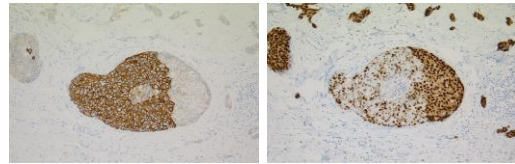


領域性

バイオマーカー発現が異なる領域は、組織・細胞形態も異なることがある

エストロゲンレセプター陽性・HER2陽性乳癌

HER2不均質 heterogeneous ER不均質 heterogeneous

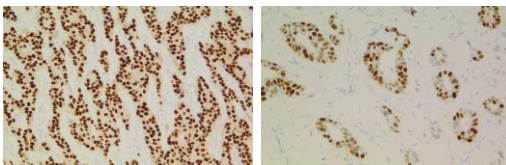


領域性

バイオマーカー発現が異なる領域は、他のバイオマーカー発現も異なることがある

エストロゲンレセプター陽性乳癌

均質 homogenous 不均質 heterogeneous



散在性

バイオマーカー発現が異なっても、細胞形態は類似しており、見分けがつかないことが多い。他のバイオマーカー発現と連動することはまれ。

腫瘍内不均質性を評価することの意義

- 不均質であることから、分子生物学的な特徴や臨床経過をある程度予測できる。
- 各成分に対して治療方法を選択し、組み合わせることで、治療効果の改善が期待される。

Rudolph Carl Virchow

- ドイツ人医師 1821-1902
- 病理学者・先史学者・生物学者・政治家
- 1856年ベルリン大学病理学教授
- 細胞病理学・比較病理学・人類学の基礎を作った。



空間的な腫瘍内不均質性

- 腫瘍内に異なる表現型を示す細胞群があることを初めて指摘した。

Beca F, et al. Adv Exp Med Biol. 2016;882:169-89
 ウィキペディア フリー百科事典

腫瘍内不均質性を評価することの意義

- 腫瘍の治療法が手術のみであった時代は、腫瘍内不均質性を評価する意義は乏しかった。
- 手術に薬物療法を組み合わせるようになった現在、腫瘍内不均質性を評価する意義は増加している。

症例を用いて腫瘍内不均質性を考える

左乳癌 T4bN1M0-IIIB 針生検 Luminal B HER2(-)タイプ+HER2タイプ

治療開始	CEFx2 PD		
	wPTX+Tx11 PD		
4m	手術	遺残癌 トリプルネガティブタイプ	ER(+) 細胞あり。
		ANA+3wT / PMRT	
12m	再発	肝転移巣 Luminal HER2(-)タイプ	
		EXE 3ヶ月 PD	
		HAL 2ヶ月 PD	
		GEM 2ヶ月 PD	
		CAP 1コースのみ	
21m	死亡	治療開始から21ヶ月/手術から17ヶ月/再発から9ヶ月	

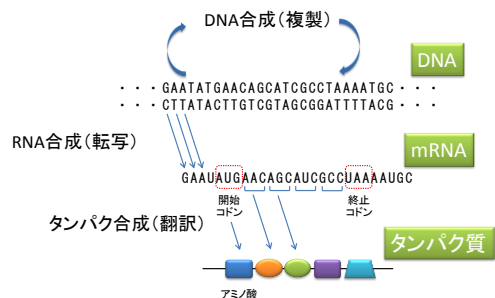
腫瘍内不均質性
空間的

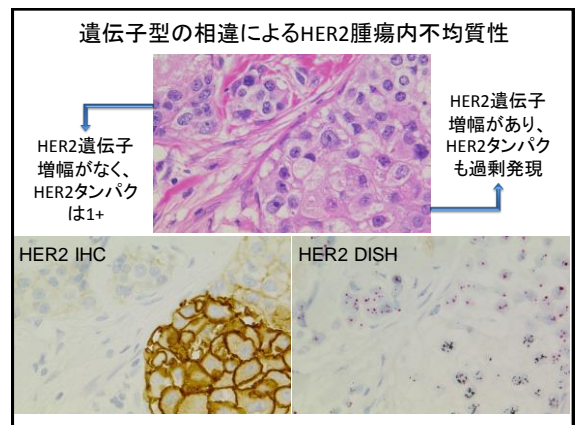
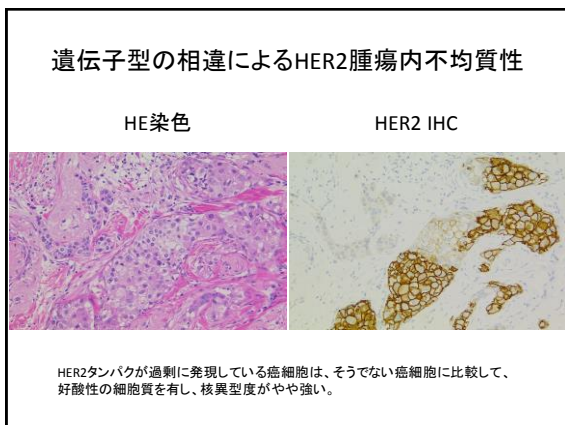
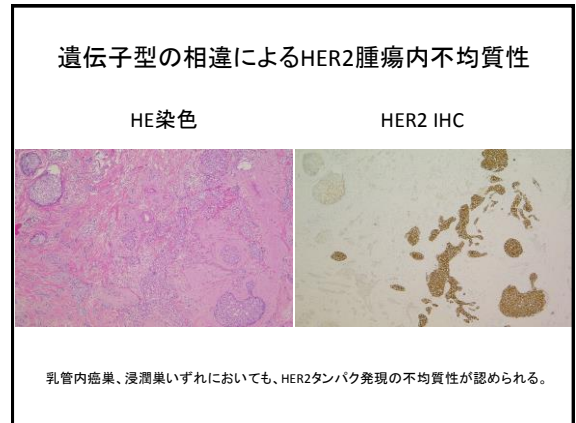
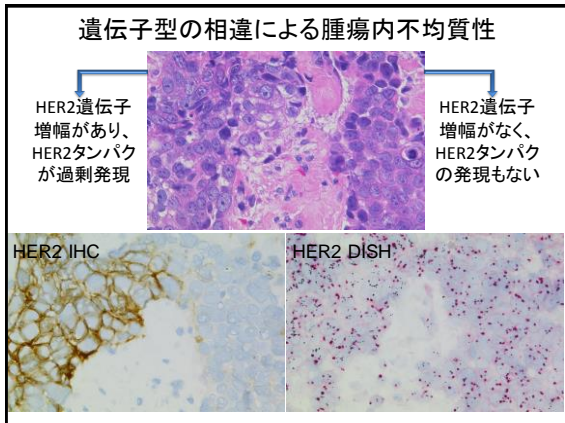
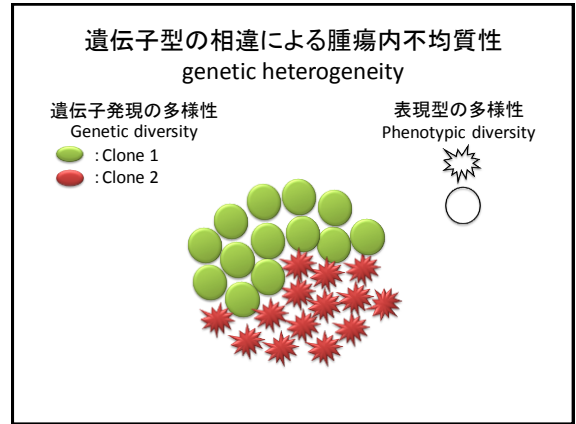
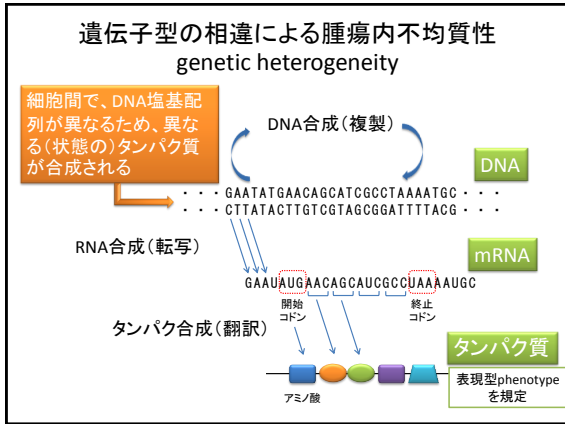
腫瘍内不均質性
時間的

空間的な腫瘍内不均質性はどのように発生するのか？

Martelotto LG, et al. Breast Cancer Research. 2014;16:R48
 Kreso A, et al. Cell Stem Cell. 2014;14(3):275-91.
 Zardavas D, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(7):381-94.
 Beca F, et al. Adv Exp Med Biol. 2016;882:169-89.

DNAとタンパク合成





乳癌遺伝子発現

Vogelstein B, et al. Science. 2013;339:1546-58.

Bert Vogelstein

- 包括的な遺伝子配列解析の研究結果に基づくヒト癌の遺伝子変異に関する総説
 - 乳癌は平均33の遺伝子体細胞変異を有している。
 - 遺伝子体細胞変異
- driver mutation: 細胞に選択的な異常増殖をもたらす
 driver gene: PIK3CA, ERBB2 (HER2遺伝子), etc
 passenger mutation: 細胞の異常増殖とは関連がない
- driver geneは12のシグナル伝達系を経由して機能している。

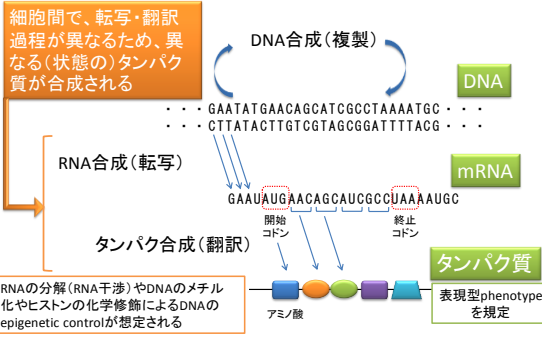
乳癌遺伝子発現の多様性

Vogelstein B, et al. Science. 2013;339:1546-58.

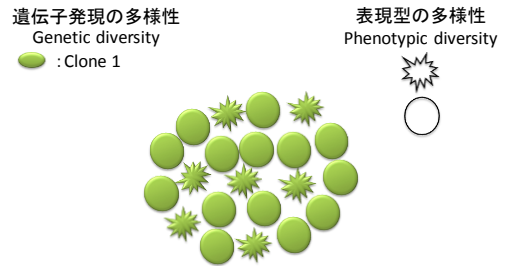
Bert Vogelstein

- **全ての癌の遺伝子には不均質性が存在する。**
- 1個の癌細胞が発生した時点では、その癌は単クローンである。しかし、癌細胞は分裂を繰り返す度に新たな遺伝子変異を獲得する。癌細胞は、たとえそれが同じ腫瘍のすぐ近くに存在していても、遺伝子の変異状況が異なる。

エピジェネティックな機序による腫瘍内不均質性 epigenetic heterogeneity



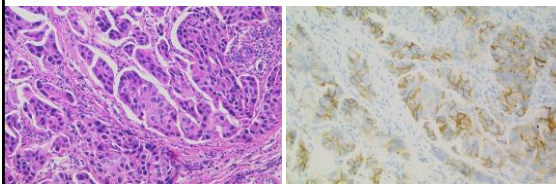
エピジェネティックな機序による腫瘍内不均質性 epigenetic heterogeneity



エピジェネティックな機序による腫瘍内不均質性 epigenetic heterogeneity

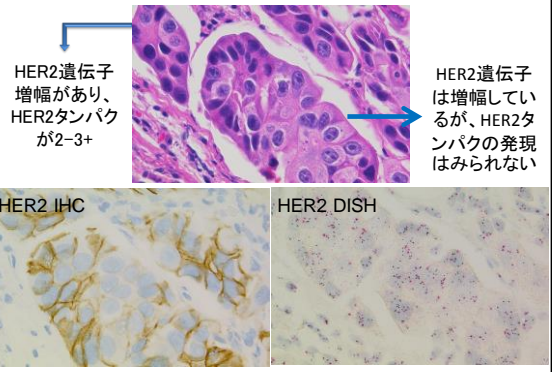
HE染色

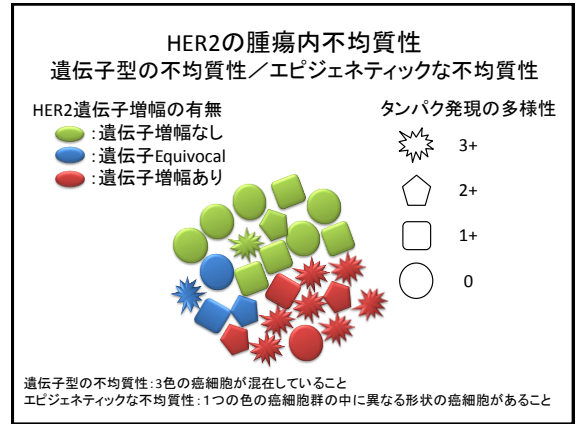
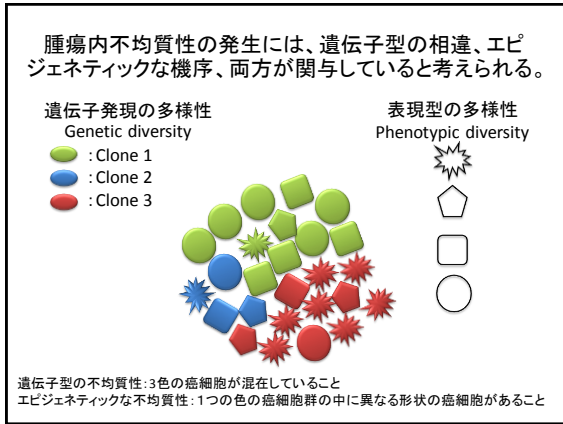
HER2 IHC



HER2タンパクが2-3+の癌細胞とHER2タンパクが発現していない癌細胞が散在性にみられる。

エピジェネティックな機序による腫瘍内不均質性

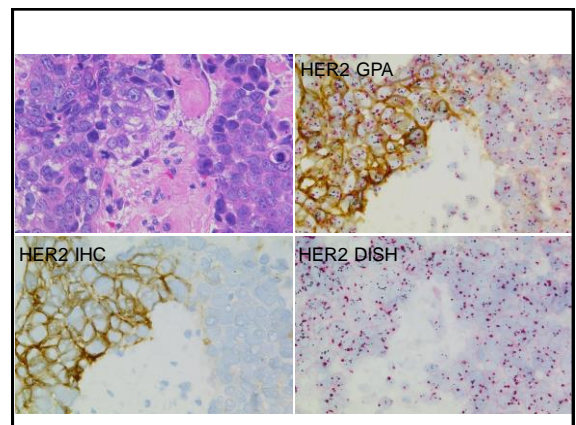
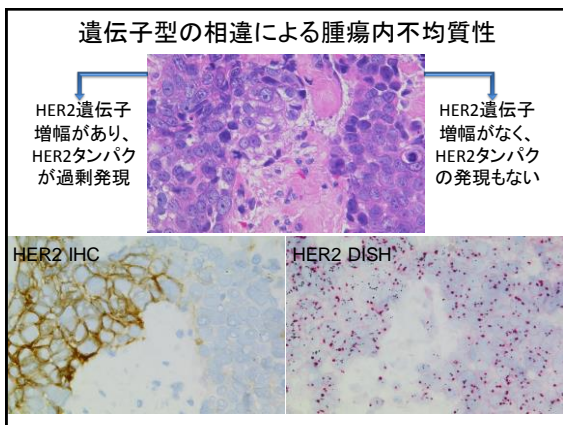
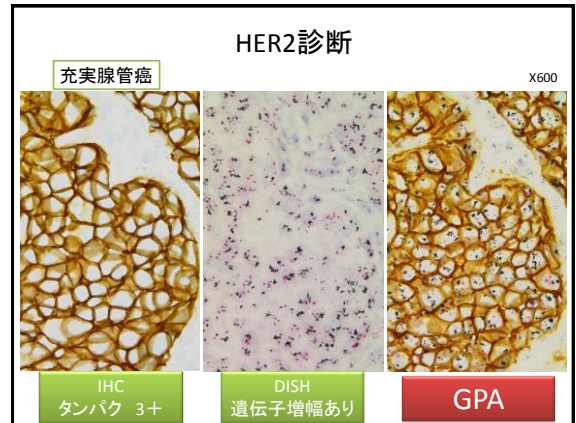


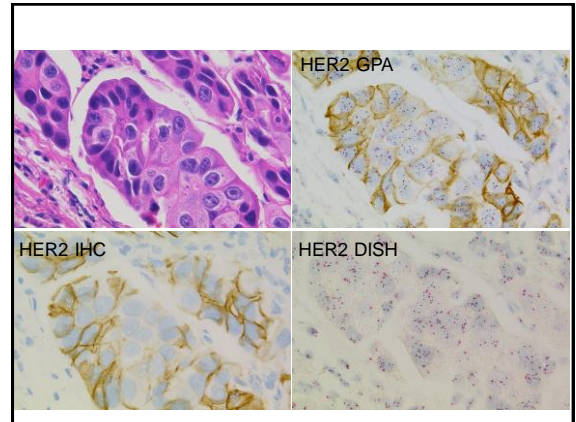
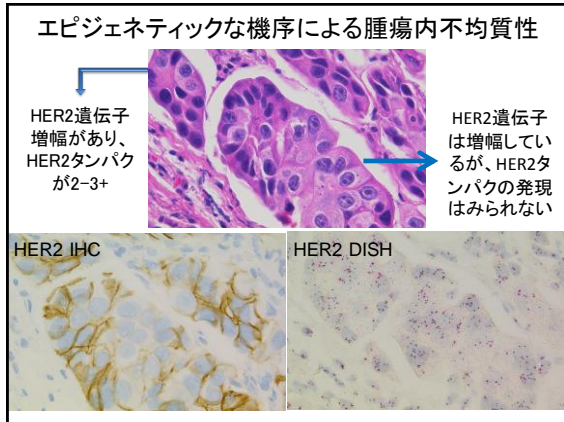


Gene protein assay (GPA)

- 2012年 Nittaらが報告
- 一つの切片上で免疫組織化学法とDual *in situ* hybridization法を同時に行う新技術
- 個々の細胞におけるタンパク発現と遺伝子増幅の有無を、光学顕微鏡下で、同時に観察できる。

Nitta H, et al. Diagnostic Pathology. 2012; 7:60





乳癌におけるHER2不均質性の臨床的意義に関する研究

- 臨床的意義
 - トラスツズマブを含む薬物療法の効果との関連
 - 予後との関連
- GPAを用いてHER2の不均質性を評価する。
- 対象
 - トラスツズマブを含む術前薬物療法が行われた
 - HER2陽性乳癌