

Her2/neu 遺伝子増幅を認める乳癌の形態的特徴

岩屋啓一

防衛医科大学校病態病理学講座

Her2/neu 遺伝子の増幅は乳癌の約 2 割に認められる遺伝子異常で、癌細胞の増殖、血管誘導、細胞の生存、および運動能の亢進を惹起し、癌の悪性度を規定する。コードする Her2 タンパク質は 1 型の膜貫通性のチロシンキナーゼ受容体で、その活性を抑制する trastuzumab は、Her2/neu 遺伝子の増幅を認める乳癌患者の予後を飛躍的に改善した。

Her2/neu 遺伝子の増幅を認める乳癌の組織型は大部分が乳管癌に分類される。浸潤性小葉癌ではその検出率は 1%に満たない。浸潤性小葉癌では pleomorphic type に相当する特殊例や乳管癌に移行する例で Her2/neu 遺伝子の増幅が報告されている。非浸潤性乳管癌 (DCIS) では、high nuclear grade の DCIS の 4 から 6 割に Her2/neu 遺伝子の増幅が認められる。また、浸潤性乳管癌を Nottingham 分類による組織学的異型度で亜分類すると Her2/neu 遺伝子の増幅を認める浸潤性乳管癌はほとんどが grade II と grade III に分類され、逆に grade I で Her2/neu 遺伝子の増幅を認める乳癌は稀である。規約分類では、乳頭腺管癌、充実腺管癌、および硬癌のいずれにも遺伝子増幅例を認めるが、組織学的異型度が grade I の占める割合が高い乳頭腺管癌では、他の 2 つの規約分類に比べて陽性頻度が低い。細胞診材料では、腫瘍細胞は比較的豊富な胞体を有し、大型の核にはクロマチンが増加し、核縁不整、および核小体が目立つ。Her2 陽性の乳癌は、組織学的には不明瞭な腺管形成あるいは乳頭状の構造を呈する 경우가多いが、採取された細胞集塊はほとんどの所見が明瞭にみられる。このような形態異常の原因のひとつに葉状突起形成のシグナルが Her2 タンパク質の下流にあることが挙げられる。Her2 タンパク質の亢進は過剰の葉状突起形成を促す。このような組織、および細胞レベルの形態異常は細胞運動の異常亢進にも繋がり、生物学的悪性度に関与する。

近年、Her2/neu 遺伝子に増幅がある乳癌において trastuzumab と化学療法を組み合わせた neoadjuvant chemotherapy が高頻度に pathological CR (complete remission)を誘導することが注目されている。CR 導入の頻度は 35-50%であるが、施設間の頻度にばらつきがある原因として、Her2/neu 遺伝子増幅のコピー数の状態などの判定の精度の差が挙げられている。また、ホルモンレセプターと組み合わせた乳癌の細分化は、今後臨床的な重要性が増すことが予想される。さらに新規の Her2 タンパク質の標的薬の適応に Her2 タンパク質の 3 次元構造の情報も加わる可能性が考えられる。これに対して、従来 of 形態診断が治療の選択に際して与える重要性は相対的に低くなりつつある。しかしながら、確実な Her2/neu の情報の提供には浸潤の有無などの形態学的所見の把握が前提となり、再現性のある正確な乳癌の形態診断技術の向上が個々の物質の発現の判断に不可欠と考える。