



乳がんにおけるgenotype-phenotype correlation

Genotype-phenotype correlation in breast cancer

大迫 智

公益財団法人がん研究会がん研究所病理部研究員

はじめに

最近の新しい発見により、乳腺病理診断分野においてgenotype-phenotype correlation (遺伝子型 - 表現型相関) がトピックの1つとなっている¹⁾。病理診断学におけるgenotype-phenotype correlationとは、特定の遺伝子異常が特徴的な組織形態すなわち組織型と相関することを指す。軟部腫瘍や造血器腫瘍ではgenotype-phenotype correlationを示す腫瘍が多く、これらの腫瘍では遺伝子異常の検出で組織型が確定し、治療方針が決定される。一方、固形がんではgenotype-phenotype correlationを示す腫瘍は比較的稀である。乳がんにおいては、分泌がん、腺様嚢胞がんおよび浸潤性小葉がんの3つがgenotype-phenotype correlationを示すことがこれまでに知られていたが、最近4つ目の組織型として“高細胞型甲状腺乳頭がん類似乳がん”が同定された。本稿では、これら4つの組織型の遺伝子異常、組織形態、予後および治療候補となる分子標的薬について解説する。

分泌がんとETV6-NTRK3 融合遺伝子

分泌がん(secretory carcinoma)は全乳がんの0.1%未満の頻度のきわめて稀な腫瘍である²⁾³⁾。1966年に若年性がん(juvenile carcinoma)として報告されたが、成人にもみられることがわかり「分泌がん」に名称が変更された。組織形態は、乳汁様の分泌物が細胞内外に貯留し、全体として甲状腺濾胞様の構築を示す(図1A)。かつては腺房様の構築をもつ腫瘍も本腫瘍のvariantと考えられたが⁴⁾、現在では別の腫瘍である腺房細胞がん(acinic cell carcinoma)と考えられている³⁾⁵⁾。多くはトリプルネガティブ乳がんであるが、予後は良好である⁶⁾。

2002年に分泌がんにて異質な遺伝子異常として、転写調節因子ETV6とチロシンキナーゼ型受容体NTRK3をコードする遺伝子が融合したETV6-NTRK3融合型がん遺伝子が発見された⁷⁾。組織形態で分泌がんと診断できることも多いが、診断に難渋する症例では蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)法を用いた融合遺伝子の検出により診断を確定できる(図1A)。

乳腺分泌がんは、唾液腺分泌がん、乳児型線維肉腫などととともにNTRK fusion-positive cancerの1つとされる⁸⁾。最近、NTRK fusion-positive cancerでがん種横断的にTRK

阻害薬larotrectinibの有用性が認められた⁹⁾。乳腺分泌がんの進行例にも同剤は投与され、腫瘍縮小が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。

腺様嚢胞がんとMYB/MYBL1 領域再構成

腺様嚢胞がん(adenoid cystic carcinoma)は1853年にはじめて報告された、唾液腺を中心とした外分泌腺に発生する稀ながんである¹²⁾。1945年に乳腺腫瘍としてはじめて報告され¹³⁾、全乳がんの0.1%未満の頻度である¹⁴⁾。典型的な組織形態は、粘液浮腫状の間質を貯めた偽腺腔と好酸性の分泌物を貯めた真の腺腔からなる篩状構築を取る(図1B)。偽腺腔は腫瘍性の筋上皮/基底細胞様細胞に囲まれ、真の腺腔は腫瘍性の腺上皮細胞に囲まれる二細胞性を示す。トリプルネガティブ乳がんであるが、予後は良好である¹⁵⁾。

2009年にMYB-NFIB融合遺伝子、2016年にはMYBL1-NFIB融合遺伝子が腺様嚢胞がん臓器横断的に発見された¹⁶⁾¹⁷⁾。典型例は組織形態で診断できるが、分化が悪い充実胞巣状や索状の構築を取る場合は、FISH法を用いたMYBまたはMYBL1領域再構成の検出により診断を確定できる(図1B)。ただし、転座の切断点がMYBやMYBL1の外にある例が存在するため、融合遺伝子を対象とした検出法(RT-PCR法など)では感度が60%程度に留まる¹⁸⁾。また、その切断点がMYBから10Mb以上離れている例などもあるため、FISH法においても設計を工夫した複数のプローブを組み合わせて用いる必要がある¹⁸⁾。MYBやMYB関連分子に対する治療法が開発中であるが、現時点で臨床的に有用な薬剤は報告されていない¹⁹⁾。

浸潤性小葉がんとCDH1 変異

浸潤性小葉がん(invasive lobular carcinoma)は、欧米では全乳がんの5~15%を占める2番目に多い組織型であるが、日本での頻度は4%程度である²⁰⁾。古典的な組織形態では、細胞接合性を欠く小型腫瘍細胞が孤立散在性や一列索状(Indian file)に浸潤する(図1C)。このほかに、充実型や多形型などの特殊型も存在する。浸潤性小葉がんの多くはホルモン受容体陽性・ヒト上皮成長因子受容体(HER)2陰性のルミナル・サブタイプであるが、浸潤性乳管がんよりも予後不良とされる²¹⁾。また、転移パターンに