

ADC登場がもたらした新たな乳癌サブタイプHER2-low (HER2低発現)

がん研究会 有明病院 乳腺外科・先端医療開発科 がんゲノム医療開発部

上野貴之



乳癌においては、HER2の評価は蛋白過剰発現または遺伝子増幅がある場合に陽性とされ、それ以外は発現が認められても陰性として扱われてきた。近年抗体薬物複合体 (ADC) の一つであるトラスツズマブ デルクステカンの登場により、従来HER2陰性とされた乳癌でも、HER2低発現を認める (HER2-low) 場合、治療効果を認めることが報告され、HER2の評価にHER2-low (HER2低発現) が加わることになった。

The assessment of HER2 was based on the protein overexpression or gene amplification of HER2 in breast cancer cells and even with the presence of HER2 protein, cancers were regarded as HER2-negative without overexpression or gene amplification of HER2. The introduction of antibody-drug conjugate, trastuzumab deruxtecan, has added a new entity of HER2, HER2-low, in the HER2 assessment because the ADC has been shown to improve progression-free survival and overall survival in those with HER2-low breast cancers. Because of the potency of the ADC, an additional new entity, HER2-ultralow, is now being discussed.

● はじめに：乳癌の分類

乳癌はその不均質性の認識から、比較的早期からサブタイプ分類が行われており、その分類に基づいて治療方針が決定されてきた。2000年に乳癌組織の遺伝子発現プロファイルを用いた最初の分類が行われ、遺伝子発現パターンにより4つのグループに分けられた：luminal-like, basal-like, ERBB2+, normal breast-like¹⁾。その後サンプル数を増やした解析が行われ、最終的にluminal typeはluminal-Aとluminal-Bの2つに分かれ、5つのグループ (サブタイプ) に分けられるようになった：luminal-A, luminal-B, basal-like, ERBB2+ (HER2-enriched), normal-like²⁾。ただしnormal-likeは正常組織が多い場合に認められるグループであり、正常組織のコンタミを見ている可能性が指摘されている。これらの分類は、腫瘍組織の遺伝子発現パターンを用いて分類されるが、臨床ではエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PgR)、HER2の蛋白発

現や遺伝子増幅を用いた分類に基づいて治療方針が決定される。ERとPgRのホルモン受容体がluminalのマーカーであり、HER2がHER2-enrichedのマーカーとなっている。

● 乳癌におけるHER2の評価

こうした乳癌分類に用いられているHER2の評価は、組織における蛋白発現と遺伝子増幅に基づいて決定されている。特に、HER2蛋白発現については、過剰発現 (免疫組織化学で3+) の場合に陽性とされ、2+の場合にはさらにHER2遺伝子増幅の評価で陽性が陰性が決まる (図1)³⁾。つまりHER2蛋白発現があっても、免疫組織化学で1+や2+ (かつ遺伝子増幅なし) の場合には、HER2陰性と評価されてきた⁴⁾。これらの評価は主に蛋白過剰発現や遺伝子増幅というバイオリジカルな意味で分子標的としてのHER2の評価であり、臨床的には最初の抗HER2療法であ

るトラスツズマブの治療効果に基づいて決められた。

しかし、こうしたHER2の評価は、近年登場した抗体薬物複合体 (ADC) によって新たな基準が必要となった。トラスツズマブ デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブにトポイソメラーゼ阻害作用をもつカンプトテシン誘導体 (デルクステカン) を、リンカーを介して結合させた薬剤であり、1抗体あたり約8個の薬物が結合している。HER2陽性切除不能又は転移性乳癌患者において従来用いられていたADCであるトラスツズマブ エムタンシンに比べ、無増悪生存のみでなく全生存の改善を示すことが報告された⁵⁾。さらに従来はHER2陰性に分類されていたHER2 1+や2+ (かつ遺伝子増幅なし) の場合においても、医師選択の治療群に比べて無増悪生存と全生存の改善を示すことが報告され⁶⁾、従来のHER2分類とは別の分類であるHER2-low (HER2低発現) というカテゴリーが出現することになった (図1)。つまり、トラスツズマブ デルクステカンというADCの登場により、