

## ゲノム時代における非転移性乳がんのリスク評価

### 要約

2017年、乳がんに対する引受査定では、乳がんの死亡リスクの評価においてゲノミクスが果たす役割の現状、及び今後さらにその役割の重要性が増すことについての理解が求められます。しかしこれにより、TNM病期分類、エストロゲン受容体/プロゲステロン受容体（ER/PR）及びヒト上皮成長因子受容体2（HER2）における受容体の状態、グレード、有糸分裂活性化指標（MAI）など、よく知られた予後規定因子の重要性が低下するわけではありません。むしろそれらは、乳がん及びそのリスクのさらなる層別化に用いられるゲノミクスに基づいた予後予測手段と並行して用いられる重要なものです。

現代におけるゲノミクスの重要性は個別化医療で認められており、特定の疾患サブクラスの生物学的挙動を予測し、それが治療法の決定に直接結びつき、良好な予後に影響を及ぼす可能性が高まります。また、ゲノムに基づいた治療により効果のない治療を減らせる可能性があるため、「治療は成功したが患者は死亡した」という使い古されたフレーズが用いられなくなるでしょう。

本記事では、乳がんのゲノミクス及び予後予測における現在の傾向及び進展、また、個々の死亡リスクの適切な評価方法に焦点を当てます。例えば、乳がんのサブタイプを管腔細胞型、基底細胞型及びHER2-enriched型に鑑別することができるマイクロアレイ研究により、Oncotype DX及びMammaPrintなど、タイピング検査を用いる検証済みの再発スコアによって乳がんの遺伝子プロファイルを特定できます。このような検査から得られたスコアを他の予後規定因子と併せて使用することにより、こうした各患者の長期的な無病生存の可能性をより正確に評価することができます。

### はじめに

乳がんは世界的に見て、女性で最もよくみられるがんです。世界がん研究基金によると、2016年に新たに診断された症例は170万例近くに上り、全てのがん新規症例の12%を占め、女性では全てのがんの25%を占めています。<sup>1</sup>また、乳がんは全てのがん死の中で、死亡原因の第5位となっています。開発途上地域の女性ではがんによる死亡原因の第1位であり、先進地域では女性のがんによる死亡原因の第2位です。<sup>1</sup>

### 執筆者について



**Elyssa Del Valle M.D.**  
edelvalle@rgare.com

エレッサ・デ・バレは、RGA リインシュアランスカンパニーのヴァイス・プレジデント兼医長であり、現在、顧客の引受査定におけるサポート、社内外の教育を責務としています。デ・バレは、緊急医療および内科の専門医です。臨床医学および保険医学において豊かな経験を有し、医学生への臨床的推論の講義をはじめとして、準医師資格者やアスレティック・トレーナーへのトレーニング等も含まれます。業界団体にも厚く貢献し、多数の講演を行っています。米国保険医学会2017年度総会の学術プログラム委員会委員も務めています。

184カ国を対象にがんの部位及び性別ごとの推定を行っている国際がん研究機関（IARC）のプロジェクトであるGloboscanによると、乳がんの発生率はベルギー、デンマーク、フランス及びオランダで最も高く、アジア及びアフリカで最も低いことがわかっています。

ゲノミクスの出現により、臨床医が各患者の乳がんタイプの生物学的挙動を鑑別し予測するのに役立つ情報が急増しました。完全に等しい組み合わせの遺伝子を持つ個人が2人といないのと同様に、完全に等しいゲノムを持つ乳がんもありません。このような遺伝的変異について理解し、引受査定における実用性を見出すことが現在の目標です。

マイクロアレイ研究及びゲノム解読により、乳がんサブタイプのリスク層別化の方法を大幅に変化させる進展がありました。その結果、治療への反応及び再発の評価をはじめとして死亡リスクを評価するさらなるバイオマーカーが提示され、情報が進化するにつれ、保険会社が査定基準を調整することが推奨されます。予後予測手段が多岐にわたるため、乳がんの引受査定は結局個別に行われる可能性があります。TNM及びグレードによる判定では同様の結果が出る場合でも、あるがん組織のDNAを他のがん組織のDNAと比較した場合、実際には生物学的挙動がかなり異なり得るからです。

### 従来の予後規定因子

研究の進歩を理解するためには、1980年代以降使用されている予後規定因子について振り返る必要があります。現在でも多くが妥当であり、保険会社が死亡リスクの評価に用いる現行ガイドラインの主な基盤であることに変わりありません。ここでの「妥当」とは、分析的及び臨床的な妥当性並びに臨床的有用性を意味しています。<sup>2</sup>

これらの予後規定因子は、明確な3つのグループに分けられます。

- ・ 年齢：高齢の乳がん患者は若年患者に比べ、エストロゲン／プロゲステロン（ER/PR）ホルモン受容体陽性率が高まります。このことは、早期乳がんを有する閉経後の女性の予後がより良いことに相関しています。<sup>3</sup>
- ・ 病理因子：妥当性が確認された因子には、腫瘍の大きさ、リンパ節転移、転移、腫瘍の形態、組織学的グレード、腫瘍周囲のリンパ管侵襲（PLVI）の程度などがあります。乳がんに関連する有害な病理因子：腫瘍が大きいこと、高グレード、リンパ節転移陽性、管状、乳頭状、粘液性、髄様及び腺様嚢胞の組織像〔微小乳頭状及び化生性とは対照的〕並びにエストロゲン受容体陰性)<sup>4</sup>
- ・ 組織マーカー：受容体の状態、特にエストロゲン及びプロゲステロンなどのホルモン受容体の状態並びにHER2が過剰発現している証拠は重要な予後規定因子です。

乳がんのサブタイプに関するマイクロアレイ研究では、これら3つのグループとの高い相関性が示されており、これらの予後規定因子の妥当性がさらに裏付けられています。これらのサブタイプはホルモン、組織マーカー及びHER2の状態に最も密接に相関しています。

### ゲノムプロファイル

マイクロアレイ研究は、抗体を評価する手段として1983年に初めて導入されました。しかし、マイクロアレイがDNAの評価に使用されたのは1995年になってからのことです。それ以降、マイクロアレイ研究の有用性は大いに高まり、ゲノムプロファイルへの道が開かれました。

ゲノミクスは、臨床医が乳がんのタイプを個別に鑑別し、生物学的挙動を予測するのに役立ちます



マイクロアレイ研究により、乳がん組織を明確な4つのサブタイプに分けることが可能になりました。<sup>5</sup>

- ・ルミナルA型：このサブタイプは全乳がんの40%を占めています。このタイプは、ER/PR受容体の高発現、HER2の低発現、増殖能が低いクラスターに関連しています。すべての乳がんサブタイプの中で、予後が最も良好です。ルミナルAで発現された遺伝子は正常な乳房組織の上皮細胞に関連しています。管腔のサイトケラチン（8及び18）の発現を特徴とします。
- ・ルミナルB型：このサブタイプはER/PRの低発現、HER2の様々な発現率、増殖能が高い遺伝子クラスターに関連しており、乳がんの25%~35%を占めています。サブタイプBの予後はサブタイプAほど良好ではなく、このサブタイプの患者ではOncotype DX及びMammaPrintの再発スコアが高まります。
- ・HER2-enriched型：このサブタイプは乳がんの10%~15%で認められ、HER2の高発現、ER/PRの低発現、管腔細胞及び基底細胞クラスターの低発現を特徴とします。ほとんどはER/PR陰性でHER2陽性ですが、HER2-enrichedサブタイプの約30%がHER2陰性です。この不一致はHER2の遺伝子変異を示していると見られ、HER2増幅又はタンパク質の過剰発現なしで同様の表現型をもたらしていると思われま
- ・ER陰性型：これらのサブタイプには複数の基底様癌サブタイプがあります。基底様タイプの遺伝子発現は基底上皮細胞に類似しており、乳がんの15%~20%を占めています。これらの腫瘍はER/PR及びHER2の低発現を特徴としており、「トリプルネガティブ乳がん」（TNBC）として知られています。TNBCは最も悪い予後及び最も高い再発率に関連しています。これらの腫瘍のほとんどが浸潤性乳管癌であり、高い核グレード、中心壊死の存在、高い核分裂像数を特徴とします。これらは臨床的に侵襲性の強い性質を有し、脳及び肺への転移率が高い傾向にあります。<sup>5</sup>

申込者がER/PR陽性でHER2陰性であったとしても予後が最良であることが確定されるわけではなく、TNBCであることが自動的に厳しい予後とみなされるべきでもありません。サブタイプの分類に関するさらなる情報により、死亡リスクの予測がはるかに正確なものとなり、それらの情報は可能であればリスク評価に使用されるべきです。

## 遺伝子発現プロファイル

DNAのマイクロアレイ研究の出現は、生物学に基づいた予後予測プロファイルを特定するために何千もの遺伝子の発現を同時に測定することを可能にしました。

乳がんは不均一で表現型が多様な疾患であり、種々の治療形態に対して特有の反応を示す様々な遺伝子プロファイル及び生物学的挙動を有しています。遺伝子プロファイルは乳がんの予後及び治療への反応を予測することができるため、術後補助療法に関する意志決定の指針としても使用可能です。<sup>6</sup>

術後補助療法の副作用を原因とする合併症および死亡が認められることは、全ての治療法を各がんタイプに実施することができない主な理由です。遺伝子プロファイルを特定することにより、予後良好

なプロファイルの乳癌に対しては術後補助療法を省くことができたり、侵襲性や再発率の高い遺伝子プロファイルを持つ症例に対しては術後補助療法を推奨することができます。このように、引受査定では単にTNM及びホルモン受容体のみではなく、ゲノム及び遺伝子発現のプロファイルにも基づいた予後予測に関するすべての情報を考慮しなければなりません。

最も多く使用されている市販の遺伝子発現プロファイル検査はOncotype DX、MammaPrint及びPAM50です。

・Oncotype DX：Oncotype DXの21遺伝子による再発スコア（RS）ではマルチアナライトの逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によるゲノム検査を使用し、早期、リンパ節転移陰性、ER陽性乳がんの乳がん再発率を予測します。Croninら7によると、ER/PR及びHER2受容体の状態が比較された際、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織を用いた遺伝子発現の測定値は、すべての検体で1985~2001年の保存乳がん検体と一致することが認められました。<sup>7</sup>

遺伝子による乳がん再発検査のスコアは1~100です。この検査は腫瘍再発率を予測するのみではなく、化学療法の有益性の程度も予測することが可能です。RSスコアが高い（31以上）場合は、化学療法が有益である（10年遠隔再発リスクが28%減少）ことが予測されますが、RSスコアが低い（31未満）場合は、化学療法が有益であったとしてもその程度はわずかであることが予測されます。つまり、遺伝子による発現スコアは、リンパ節転移陰性疾患に関する術後補助療法の意思決定には有益ですが、ホルモン陰性のがんタイプには今のところ無益であり、HER2陽性のがんタイプへの有用性も限られています。<sup>9</sup> 米国臨床腫瘍学会（ASCO）、全米

ゲノムプロファイルは術後補助療法に関する意志決定の指針にもなり得ます



総合がん情報ネットワーク（NCCN）、英国国立医療技術評価機構（NICE）<sup>10</sup>、Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie（AGO）<sup>11</sup>及びSt Gallen International Expert Consensus<sup>12</sup>による術後補助療法の意思決定ガイドラインにRSスコアが組み入れられていることを鑑みれば、引受査定においても最終的にはこうした状況にRSスコアを予後予測手段として組み入れることになる可能性があります。

- ・ MammaPrint：アムステルダムでの70遺伝子による予後予測プロファイルを用いたMammaPrintは、1時間以内に採取されDNAマイクロアレイ解析用に送付された凍結組織検体を用いて、腫瘍を再発リスクが高いグループと低いグループに分類します。FFPE組織でも信頼性のある結果を得ることが可能です。遺伝子再発検査とは異なり、遺伝子予後予測プロファイルにより、ホルモン状態及びHER2陽性かどうかにかかわらず乳がん患者の予後を予測することができます。

リンパ節転移陰性乳癌でのマイクロアレイ解析の実施により化学療法が避けられる可能性を検討する国際ランダム化試験（Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy Trial：MINDACT）の結果から、特定の遺伝子プロファイルにより、臨床的特性が高リスクであるにもかかわらず、転移リスクが低いがんを有する患者が特定されることが示唆されています。<sup>13,14,15</sup>複数の観察研究で、MammaPrintのプロファイルにより、リンパ節の状態、腫瘍グレード、ホルモン受容体又はHER2の状態とは無関係に再発リスクが低い患者が同定されることが示唆されています。<sup>16</sup>

- ・ PAM50（Prosigna）：乳がんに関する第3の予後予測遺伝子検査は、固有のサブタイプ別に個々の腫瘍を分類する、50遺伝子の予後規定因子マイクロアレイ解析（PAM50）です。検査結果は分析的妥当性が高く、ER陽性の患者を高リスク、中等度のリスク、低リスクのサブセットに分類することができます。

別々に行った2件の治験、即ちアリミデックス、タモキシフェンの単剤療法及び併用療法（ATAC）に関する試験及び分化度が中等度から高度のホルモン受容体陽性乳がんを有する患者を対象とした術後補助療法（ABC SG-8）に関する試験では、リンパ節転移陰性及びリンパ節転移陽性疾患のいずれにおいても、再発リスク（ROR）スコアが臨床的因子による評価以上の予後予測情報をもたらしました。また、PAM50のRORスコアによりHER2陰性／リンパ節転

移陰性腫瘍と同定された患者は、Oncotype DX RS遺伝子再発検査と比較して、ハイリスク群ではより多く、中等度のリスク群ではより少ないという結果でした。<sup>17,18,19</sup>

全体として、ABC SG-8試験に参加した閉経後の患者1,478名に関する解析では、RORスコアに基づく10年遠隔無再発生存率は、病理学的なリンパ節転移の有無によらず、低リスク群96.7%、中等度のリスク群91.3%及び高リスク群79.9%と推定されました。<sup>20</sup>

## その他の予後予測バイオマーカー

複数の大規模なメタ解析で、Ki-67タンパク質がリンパ節転移陽性及び陰性疾患での高い再発リスクに関連する独立した予後規定因子であることが示されています。ただし、レトロスペクティブ研究との一致はみられないため、ASCO及びIMPAKT（トランスレーショナルリサーチ治療と知識の向上）などの医学団体は、予後予測評価のためにKi-67などの増殖性マーカーの使用を推奨していません。<sup>21</sup>

がんは血管新生により増殖及び転移します。NOTCH1はがん細胞の転移及び維持に関連することが確認されたヒト遺伝子です。最近の研究では、NOTCH1がTNBC及び高再発率に密接に関連していることが示されており、無病生存の独立した予測因子となっています。

## まとめ

直接的で標的を絞った方法によるリスクの層別化というゲノミクスがもたらした利点により、化学療法による副作用や、手術や放射線療法による合併症を原因とした罹患・死亡リスクが生じにくくなっています。

乳がんをルミナルAまたはB型、ER陰性型及びHER2-enriched型などのサブタイプに分子的に分類するマイクロアレイ研究により、TNM病期分類、ER/PR及びHER2の状態では長期的な無再発生存期間について予測できなかった個々の乳がんの生物学的挙動の予測を進展させました。

ゲノミクスが個別化医療にもたらしたがんの挙動に対する予測手段は、ゲノム評価が従来の病期分類に取って代わるほど効果的なものであり、個別の乳がん患者に対するリスク評価を向上させました。

保険医学は、今後の適切で公正なリスク評価のために、乳がんのゲノミクスの進展に対応する必要があります。



## 参考文献

1. Antoni S, Soerjomataram I, Møller B, Bray F, Ferlay J. An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence. Section of Cancer Surveillance, International Agency for Research on Cancer. 2016 Jan 28; 94:174-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773935/>
2. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 Nov; 9 Suppl 5:S1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138009>
3. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol* 2016 Sep 20; 34(27):3308-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480155>
4. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2010 Feb; 21(2):245-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813305/>
5. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*. 2014 Aug 10; 5(3): 412-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114856>
6. Carey LA. Prognostic molecular profiles of breast cancer. *Up To Date* 19.3. <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?18/2/18479?source=HISTORY>
7. Cronin M, Pho M, Dutta D, Stephens JC, Shak S, Keifer MC, Esteban JM, Baker JB. Measurement of Gene Expression in Archival Paraffin-Embedded Tissues: Development and Performance of a 92-gene Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Assay. *American Journal of Pathology*. 2004 Jan; 164(1):35-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695316>
8. Cronin M, Sangli C, Liu ML, Pho M, Dutta D, Nguyen A, Jeong J, Wu J, Langone KC, Watson D. Analytical Validation of the Oncotype DX Genomic Diagnostic Test for Recurrence Prognosis and Therapeutic Response Prediction in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clinical Chemistry*. 2007; 53(6):1084-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695316>
9. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 10; 24(23): 3726-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720680>
10. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance on Breast Cancer. Available from <http://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/breast-cancer>
11. Guidelines of the AGO Breast Committee. Available from <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2016>
12. Primary Therapy of Patients with Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus: Opinion of German Specialists to the 14<sup>th</sup> St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015 (Vienna 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Jun; 75(6):556-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166836>
13. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, et al. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10; 26(5):729-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258980>
14. Piccart M, Rutgers E, van't Veer L, Slaets L. Primary analysis of the EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT study: A prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. *AACR 2016*. [https://s3.amazonaws.com/v3-app\\_crowdc/assets/a9/a9f949981f16e94f/S1-05.original.1448391522.pdf](https://s3.amazonaws.com/v3-app_crowdc/assets/a9/a9f949981f16e94f/S1-05.original.1448391522.pdf)
15. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Aug 25; 375:717-29. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602253#t=article>

16. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol*. 2010 May; 17(5):1406-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20094918>
17. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A Comparison of PAM50 Intrinsic Subtyping with Immunohistochemistry and Clinical Prognostic Factors in Tamoxifen-Treated Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Nov 1; 16(21): 5222-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837693>
18. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, et al. A 50-gene Intrinsic Subtype Classifier for Prognosis and Prediction of Benefit from Adjuvant Tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2012 Aug 15; 18(18):4465-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711706>
19. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013 Aug 1; 31(22):2783-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816962>
20. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distal recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014 Mar 1;20(5): 1298-305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24520097>
21. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 Nov 10; 29(32):4273-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990413>
22. Zhong Y, Shen S, Zhou Y, Mao F, et al. NOTCH1 is a poor prognostic factor for breast cancer and is associated with breast cancer stem cells. *Oncotargets Ther*. 2016 Nov 7; 9: 6865-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27853380>





本誌は、ReFlections (RGA's Medical Underwriting Newsletter) の日本語版です。

© 2017, Reinsurance Group of America, Incorporated.

無断複写・転載を禁じます。RGAは、本誌において提供される情報の正確性を確保するために相応の努力を払うものとし、いかなる不正確な記述や脱落があろうとも、これによる一切の責任を負いません。

RGAラインシュアランス カンパニー日本支店

〒107-6241 東京都港区赤坂9丁目7番1号 ミッドタウンタワー41F

TEL 03-3479-7191 (代表)

URL <http://www.rgare.com/>