

## 16. 乳癌における HER1 及び HER2 発現の治療効果や予後の予測因子としての意義

山 本 裕

指導教授：園 尾 博 司

〔研究の目的〕増殖因子受容体 HER1 及び HER2 は、HER (human epidermal growth factor receptor) ファミリーに所属し、リガンド依存性に MAPK などの細胞内シグナル伝達系を活性化し、癌細胞の増殖や悪性形質発現に寄与している。これらの受容体は、乳癌の20-30%に過剰発現を認め、予後不良因子として知られている。最近 HER1, HER2 のシグナル伝達を阻害する薬剤が開発され、臨床応用が始まっている。一方、HER2 過剰発現乳癌は、ホルモン療法に耐性を示し、抗癌剤 (アントラサイクリン [A], タキサン [T] 系薬剤) に感受性を示すことが報告されている。しかし、HER1 と HER2 を同時に検討した報告は少ない。そこで、HER1, HER2 の治療効果や予後の予測因子としての有用性を検討した。

〔患者と方法〕1991年～1999年に当科で手術を行った原発乳癌420例のうち再発が認められたのは72例 (17.1%) であった。そのうち再発後の治療経過が判明している52例を検討対象とした。原発乳癌組織標本を用い、HER2, 癌抑制遺伝子産物 p53, 増殖能の指標 ki-67を免疫組織化学的に検討した。HER1 はリガンド結合法にて測定した。これらの因子に臨床病理学的諸因子を加え、再発後の治療効果、無進行期間、生存期間との関連を単変量及び多変量解析を用い分析した。

〔結果〕HER1, HER2, p53の陽性率は、各々30.8%, 19.2%, 26.9%, ki-67高標識例は46.2%であった。治療効果や予後との関連をまとめると、1) HER1 and/or HER2 陽性症例は、A系薬剤に奏効しやすいが、再発後生存期間は短く、予後不良因子であった。2) HER2 陽性症例は、T系薬剤に奏効しやすいが、予後とは無関係であった。3) HER1 陽性症例は、ホルモン療法に奏効しやすいが、無進行期間や再発後生存期間は短く、予後不良因子であった。

〔考察〕HER1 and/or HER2 陽性乳癌は、化学療法やホルモン療法に良く奏効するが、早期に耐性を獲得し、患者を早期に死に至らしめることが判明した。今後は、HER1 and/or HER2 陽性乳癌に対して、HER1 や HER2 のシグナル伝達阻害剤の併用が考慮されるべきである。