

## 分子標的療法と病理診断

辻 隆裕

### 要 旨

多くのがんで分子標的療法が日常的に行われるようになり、病理診断が分子標的治療対象患者の選択に重要な役割を果たすようになってきている。

乳癌ではホルモン受容体やHER2の発現の有無、細胞増殖能といった病理標本で明らかとなる、がんの生物学的性質に基づき薬物療法が決定されるようになってきている。

肺癌ではEGFR阻害剤やペメトレキセド、ペバシツマブなど腺癌で有効な薬剤があり、病理診断で非小細胞癌の中の腺癌と扁平上皮癌をより厳密に区別する必要性が増してきている。また、肺癌では2007年にEML4-ALK融合遺伝子陽性のALK肺癌が発見された。ALK阻害剤が有効なこの特殊な肺癌のスクリーニングには、高感度なALK免疫染色が有用とされる。

胃癌、大腸癌、GISTなどの消化管がんでは、HER2、EGFR、c-kitの発現を病理標本で確認することで、分子標的治療の適応を決めている。

本稿では分子標的治療と病理診断の関わりについて、最近の知見と当科での経験を合わせて述べたい。

キーワード：分子標的療法、病理診断、免疫染色

### はじめに

乳がん、GIST、悪性リンパ腫に始まり、現在では肺癌、大腸癌、胃癌などほとんどの癌において分子標的薬が日常のがん治療に用いられるようになり、分子標的薬の効果が期待される患者を的確に選び出すことが重要になってきた。一部の症例では、病理標本における遺伝子発現や遺伝子変異解析を行い、分子標的治療対象の選択を行い、治療方針の決定が行われている。分子標的治療と病理診断の関わりについて、最近の知見に当科での経験も交えて述べたい。

### 乳癌

従来、乳癌の治療方針の決定にはリンパ節転移の有無、腫瘍径、組織型が重要であったが、現在はホルモン感受性やHER2の増幅の有無など、個々の乳癌の生物学的特性が薬物治療方針の決定により重視されるようになってきている。

2000年ころ、PerouらはDNAマイクロアレイの手法を用い、多数の乳癌症例の遺伝子発現パターンを解析し、乳癌は遺伝子発現パターンにより5つのサブタイプに分類されることを示した<sup>1)</sup>。すなわち、luminal A subtype (乳管上皮A型)、luminal B subtype (乳管上皮B型)、HER2 subtype (HER2遺伝子増幅型)、basal subtype (基底細胞型)、normal breast like subtype (正常乳腺型)の5型である。この遺伝子発現パ

ターンによる分類はintrinsic subtypeと呼ばれ、単にサブタイプ分類とも呼ばれる。

luminal A subtypeは多くがホルモンレセプター陽性で、HER2が陰性で予後が最も良い。luminal B subtypeは多くがホルモンレセプター陽性で、HER2の発現は一定せず、luminal Aに次いで予後は良好である。HER2 subtypeはホルモンレセプター陰性で、HER2が陽性で予後は不良である。basal subtypeはいわゆるトリプルネガティブの大部分が含まれ予後不良である。normal breast like subtypeは現在免疫染色では分類できないが、予後良好な一群と考えられている。

すべての乳癌症例に対してDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行うのは実際的ではないため、2011年のSt. Gallenコンセンサス会議では、ER、PgR、HER2、Ki67の免疫染色をintrinsic subtypeの代替マーカーとして用いることが推奨された<sup>2)</sup> (表1)。現在、臨床の現場では生検材料や手術材料に対して免疫染色にて簡略化したサブタイプ分類を行っており、それに基づいた術前・術後薬物療法がなされている。

ホルモン受容体は乳癌の70~80%に発現しており、ホルモン受容体陽性の乳癌(≡luminal typeの乳癌)はホルモン療法が有効であることが多い。ホルモン受容体の測定は従来酵素免疫測定法で行われてきたが、2003年より免疫染色に切り

表1. 乳癌のサブタイプ分類 (文献2より改変引用)

Intrinsic サブタイプ	臨床病理学的定義
Luminal A	'Luminal A' ER and/or PgR 陽性 HER2陰性 Ki67低値 (<14%)
Luminal B	1. 'Luminal B (HER2 negative)' ER and/or PgR 陽性 HER2陰性 Ki67高値 (≥14%) 2. 'Luminal B (HER2 positive)' ER and/or PgR 陽性 HER2過剰発現・増幅あり Ki67低値~高値
HER2	'HER2 positive' HER2過剰発現・増幅あり ER and PgR 陰性
Basal-like	'Triple negative' HER2陰性 ER and PgR 陰性

替えられた。2010年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)/米国臨床病理医協会(CAP)ガイドラインでは、ER、PgRともに1%以上の陽性細胞があれば陽性とすることを推奨している。

HER2は1985年にヒト表皮成長因子受容体 human epidermal growth factor receptor (EGFR) 類似の膜受容体型チロシンキナーゼをコードする遺伝子としてクローニングされ、human EGFR-related 2を略してHER2と命名された。いくつかのヒトの癌において遺伝子増幅により活性化していることが示され、1987年にはSlamonらによってヒト乳癌の30%でHER2遺伝子が2~20倍に増幅しており、増幅を認めた乳癌を有する患者は予後不良であることが報告された<sup>3)</sup>。

トラスツズマブはHER2受容体に対するIgG1型ヒト化モノクローナル抗体であり、2001年にHER2過剰発現の転移性乳癌に有効であることが証明され、原発性乳癌の術後、術前療法においても化学療法とトラスツズマブ療法の併用が化学療法単独よりも有効であることが判明した<sup>4)</sup>。

トラスツズマブ療法は生検材料、手術材料で、HER2遺伝子増幅陽性と判定された症例に対して行われる。HER2検査は、タンパク質過剰発現を評価する免疫染色と、遺伝子増幅を検出する蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)がある。まず、簡便法である免疫染色で、陰性(スコア0、1+)、境界例(2+)、陽性例(3+)のスクリーニングを行う。FISH法はコストと手間はかかるが遺伝子増幅そのものを観察できるため、境界例のなかから真に遺伝子増幅のある症例を拾い上げるために用いられる。

免疫染色、FISHの評価は、2007年のASCO/CAPガイドラインに沿って行われる。それまで免疫染色でのHER2スコア3+は、全周性の強度細胞膜染色を示す細胞が「10%以上」と定義されていたが、疑陽性を減じるため2007年のガイドラインでは「30%を超える」と変更された。境界例の範囲が広がり、FISHで最終判断をする症例が増加したことになる。HER2の代表的な免疫染色写真を図1に示す。

Ki67はG0期(休止期)を除き、細胞周期の広い範囲(G1-S-G2-M期)で発現がみられるタンパク質である。Ki67を認識するモノクローナル

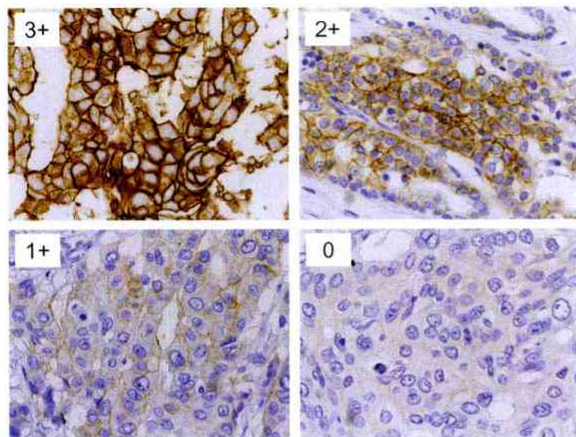


図1. 免疫染色による乳癌のHER2スコア評価  
スコア 3+: 陽性、スコア 2+: 境界例、スコア 1+, 0 : 陰性

抗体MIB1は、免疫染色で使用できる細胞増殖マーカーとして広く普及している。神経膠腫を含む脳腫瘍や、消化管間質腫瘍を含めた軟部腫瘍で、予後判定や治療方針決定の補助として用いられている。乳癌では、2009年のSt. Gallenコンセンサス会議を契機に、Ki67検査化の方向へ大きく流れが変ることになった。ホルモンレセプター陽性であるluminal typeの乳癌でも、細胞増殖能の高いもの（HER2陰性のluminal type Bに相当）はホルモン療法に加えて化学療法の上乗せの効果があるというコンセンサスになってきているからである。HER2陰性のluminal A typeとB typeは連続的なスペクトラムを形成していると考えられ、線を引くのは容易ではないが、2011年のSt. Gallenコンセンサス会議では、Ki67陽性細胞率14%をカットオフ値とし、それより低いものをluminal A、高いものをluminal Bとすることが提唱された<sup>2, 5)</sup>。なお、この14%という数値の妥当性については異論もあり、20%や30%以上を持って高値とする意見も多い。

ところで、Ki67に14%という具体的な数値が示されたが、Ki67の免疫染色方法、判定方法については具体的なガイドラインが示されておらず、現場に混乱を招いている。Ki67の免疫染色は、①検体の固定条件、②染色方法、③判定方法等に

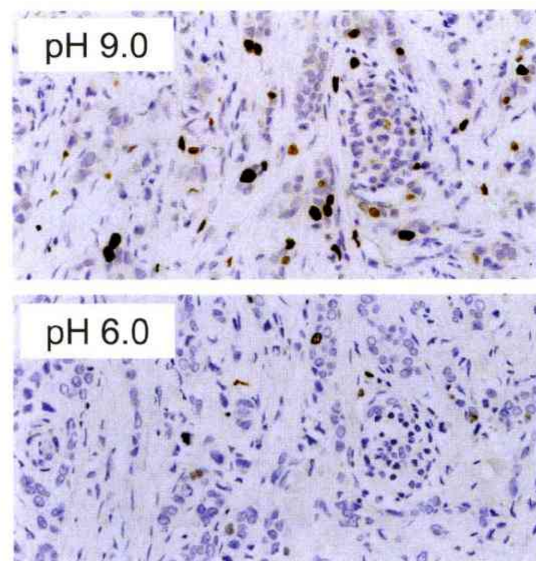


図2. 抗原賦活化条件によるKi67免疫染色態度の違い  
抗原賦活化液のpHが異なると染色性が大きく異なる。当科ではpH9.0を採用している。

より、陽性細胞率が大きく影響を受け、施設間での標準化が困難な染色のひとつとして知られている。例として図2に抗原賦活化条件を変えたKi67の免疫染色を示した。先日、大学病院病理部を含む、道内複数施設間で独自に行われたKi67免疫染色のサーベイランスに参加したところ、当院では道内他施設とほぼ同等の染色結果が得られていることが判明した<sup>6)</sup>。従って、現在大きく近隣施設と異なるKi67の結果を提供していることはないと考えているが、Ki67の絶対的に正しい値というものとは原理的には存在しえないことをご理解しておいていただきたく思う。

今後、HER2検査薬のように検査方法が体外診断用医薬品として標準化することができれば、Ki67にまつわる問題は解決されるのかもしれない。

## 肺癌 (EGFR)

EGFR (Epidermal growth factor receptor) は上皮細胞上に存在し、上皮成長因子 (EGF) に特異的に結合する受容体型チロシンキナーゼとして発見された分子である。2004年に2つのグループが肺癌においてEGFRのチロシンキナーゼ領域に遺伝子変異が存在することを見だし、そ

れがEGFR阻害薬の効果と関連することを報告した<sup>7, 8)</sup>。その後の解析で、EGFRの変異は腺癌に多く、さらに東洋人、女性、非喫煙者に多く認められることがわかってきた。EGFRの発現量は腺癌より、むしろ扁平上皮癌で多い。肺癌で問題となるのはチロシンキナーゼ領域の活性化型遺伝子変異である。EGFR阻害薬はEGFR細胞内ドメインのMg-ATP結合ポケットに競合することで作用する。腺癌でEGFRの変異があれば、EGFR阻害薬の効果が期待されることとなる。

EGFR阻害薬のほかにも、ペメトレキセドのように腺癌で効果があり、扁平上皮癌では逆の効果を示す薬剤や、ベバシツマブのように咯血の危険性のために、肺門部に多い扁平上皮癌には使用できない薬剤もある。

従来、小細胞癌と非小細胞癌の2分類で行われることが多かった肺癌の内科治療であるが、現在では治療薬の選択において、非小細胞癌のなかの腺癌と扁平上皮癌を厳密に分類する必要性が増してきている。

肺癌症例の半数以上は手術適応が無く、小さな生検や細胞診検体が治療方針を決める唯一の対象である場合が少なくないため、生検や細胞診でもできるだけ腺癌と扁平上皮癌を区別することが重要になってくる。2011年に国際肺癌学会(IASLC)により肺腺癌の分類が改訂されたが、そのなかでもこれからの生検診断・細胞診のあり方について、アルゴリズムを用いた具体的な考え方が提示されている<sup>9)</sup>(図3)。

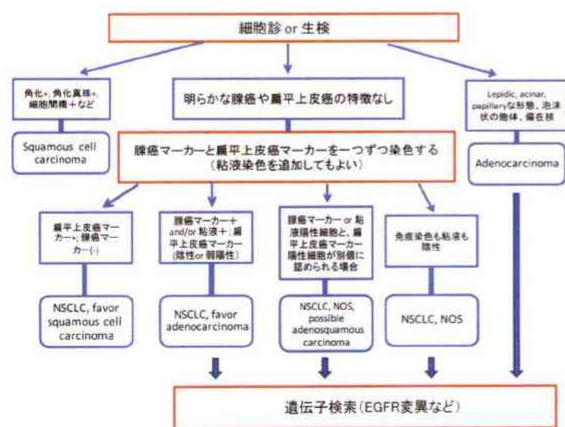


図3. 肺非小細胞癌における生検・細胞診の診断アルゴリズム (文献9より改変引用)

まず腺癌か、扁平上皮癌か、小細胞癌かなど、HE染色標本の形態から組織型が決定可能なものは従来通り診断を行う。低分化で細胞の分化方向が不明瞭な癌は、HE染色に加え、積極的に粘液染色や免疫染色を追加して行い、できるだけ分化方向を探ることが推奨される。たとえば低分化な癌で形態からは分化方向が明らかではないが、TTF1陽性で、CK5/6が陰性のような場合は、Non small cell lung cancer (NSCLC), favor adenocarcinomaといった診断とする。粘液染色や免疫染色を行った上でそれでも分化方向が不明なもののみを、NSCLC, not otherwise specified (NOS) という診断にする。なお、Adenocarcinoma, NSCLC-favor adenocarcinoma, NSCLC-NOSとした場合、EGFRの遺伝子検索の対象となる。なお、扁平上皮癌マーカーであるp63, CK5/6は腺癌でも陽性を示すことがあり、結果の解釈には注意が必要である。実際p63は腺癌でも約1/3が陽性を示すとされる。たとえば扁平上皮癌マーカーが弱陽性や限局性にしか陽性を示さない場合は、たとえ腺癌マーカーが陰性であっても、NSCLC-favor SCCとはせず、NSCLC-NOSとし、患者が遺伝子検索を受ける機会を残すべきと考えられる。

扁平上皮癌に対する有効な分子標的薬がない現状では、扁平上皮癌と組織で診断する閾値が上がってきているといえる。

### 肺癌 (ALK)

ALK (anaplastic lymphoma kinase) は、未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) において、nucleophosminとの融合分子として、1994年に発見された受容体型チロシンキナーゼである。肺腺癌でのEML4-ALKキメラ遺伝子は、固形癌発のALK融合遺伝子として、2007年に報告された<sup>10)</sup>。現在までにALCLと肺癌のほかに、炎症性筋線維芽細胞腫、ALK陽性大細胞型B細胞性リンパ腫、ALK陽性組織球症、腎癌の各腫瘍でALK融合遺伝子が報告されている。これらの腫瘍では、融合パートナー遺伝子の持つ重合能により、ALKのキナーゼドメインが恒常的に活性化し、腫瘍形成に至っていると考えられている。EML4-ALK融合遺伝子陽性肺癌 (ALK肺癌) は肺腺癌全体の

約4%程度で、若年者、非重喫煙者に多い傾向があると考えられている。

2007年にALK肺癌が発見されたころ、ほぼ同時期にALKリンパ腫に対するALK阻害薬が臨床応用を迎えており、2010年には肺癌でもALK阻害剤クリゾチニブの治験報告がなされた<sup>11)</sup>。FISHに加えRT-PCR/免疫染色を施行し、ALK融合遺伝子陽性とされた31例では84%もの高い奏功率を示した。

肺癌におけるEML4-ALK融合遺伝子の発見からわずか3年足らずで、融合遺伝子特異的な分子標的療法が臨床応用に至っており、がんの分野で基礎医学研究の成果が実用化された事例としては最短であると考えられる。

ALK肺癌の診断には、融合遺伝子ないしその産物を検出する必要があり、方法として免疫染色、FISH、RT-PCRが挙げられる。

ALKの免疫染色は、ALK陽性腫瘍を診断するうえでのゴールドスタンダードであったが、これまでALCL等で用いられてきた方法では肺癌のEML4-ALKはほとんど染色されないことが知られている。染色されないのはEML4のプロモーター活性が低く、融合タンパク質の発現量が少ないためと考えられている。そこでintercalated antibody-enhanced polymer (iAEP) 法のような検出系の感度をあげた方法で、EML4-ALKを検出できるとする報告がある<sup>12)</sup>。免疫染色は簡便な方法であるが、検出系の感度を上げると従来は問題とならなかった野生型ALKを検出する可能性があるため、陽性例に対してはFISH法等で確認することが望ましいと考えられる。

融合遺伝子を検出するFISH法は、融合にあずかる2つの遺伝子をそれぞれ別の色に染色し、色が重なれば融合遺伝子陽性と見なすfusion assayと、目的とする遺伝子の5'側と3'側を異なる色で染色し、シグナルが分かれて見えた場合を転座陽性で見なすsplit assayがある。ALKのように融合パートナーが多い遺伝子の場合、スクリーニング法としてはsplit assayが適切であると考えられる。なおEML4とALKは2番染色体短腕上で12MBしか離れておらず、5'側と3'側を示すシグナルがきわめて近傍にあるので、他のALK融合遺伝子と比べてFISHでの判定は難しいとされる。欧米ではこのALK split FISH assay

がゴールドスタンダードであると主張されることが多い。

RT-PCRは遺伝子の特定の位置にprimerを設定する必要があるという原理上、融合パターンが多彩であるEML4-ALKキメラ遺伝子の検出にはprimerの設定に工夫が必要となる。EML4エクソン2、13にforward primerとALKキナーゼドメインにreverse primerを置くmultiplex RT-PCRの系で、複数のEML4-ALK融合バリエーションに対応できたという報告がある<sup>13)</sup>。RT-PCRの利点としては病理切片にしやすい液体や微量検体にも適応可能である点で、生検が困難である症例でも喀痰や胸水などに適用可能であることがあげられる。

現時点ではALK免疫染色でスクリーニングを行い、免疫染色陽性例に対してFISHやRT-PCRでALK融合遺伝子の確認を行う、という流れが一般的になると予測される。

ところで、病理形態学的大変興味深いのは、ALK肺癌の多くが、特徴的な組織像を示すことが知られてきていることである<sup>14)</sup>。粘液を有する癌細胞が腺房を形成し、小型の融合腺管を形成するmucinous cribriform patternや、signet ring cellの出現を伴う点である。いずれも肺腺癌では比較的珍しい組織型である。EML4-ALK融合遺伝子がどのように形態に影響しているかは、今後

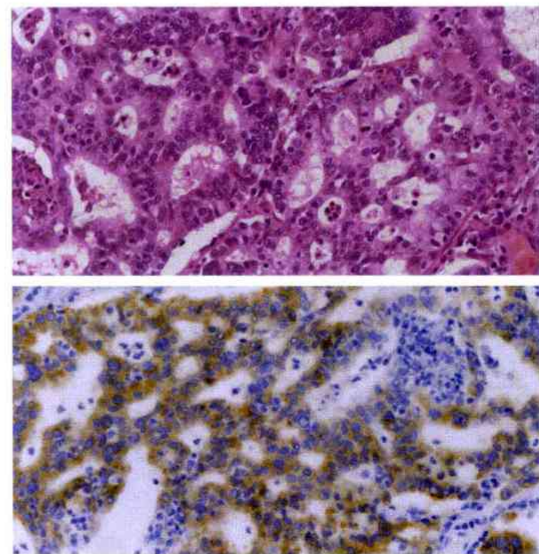


図4. ALK肺癌の組織像  
上段：HE染色。腺房様、篩状構造をとる腺癌。  
下段：抗ALK抗体（クローン5A4）を用いた免疫染色。細胞質に陽性像を示す。

の基礎研究で明らかになってくる点であろう。病理医がMucinous cribriform patternを指標に症例を選択すると、70%もの症例がEML-ALK融合遺伝子陽性であったとする話も聞く。Mucinous cribriform patternはEML4-ALK融合遺伝子の組織学的マーカーとも言えよう。図4にALK肺癌と診断された症例の組織像を示す。

### 胃癌

HER2が発見された翌年（1986年）に、ヒト胃癌細胞株MKN-7においてHER2の遺伝子増幅が見られることが報告された。ヒト胃癌症例における免疫組織学的検討によるHER2陽性頻度については報告によりばらつき（8～31%）があるが、組織型別では未分化腺癌に比べて分化型癌において、発生部位別では胃接合部（含むバレット腺癌）でHER2陽性頻度が高いことが知られている。

ToGA試験は、HER2陽性進行胃癌に対するトラスツズマブの有効性を調べる国際第Ⅲ相臨床試験で、3803症例が登録され、うち810例が免疫染色あるいはFISHによってHER2陽性症例とみなされた。このHER2陽性症例のうち584例について、化学療法単独もしくは化学療法とトラスツズマブの併用でのランダム化試験が行われ、トラスツズマブの併用は全生存期間中央値を化学療法単独での11.1カ月から13.8カ月へと有意に延長させた<sup>15)</sup>。

日本では2010年4月にトラスツズマブ療法が手術不能進行胃癌・再発胃癌に対して保険適用となった。

胃癌の中で、トラスツズマブ適応となる症例は、HER2陽性胃癌に限定される。基本的に胃癌のHER2検査は乳癌のそれと同様であるが、乳癌と異なる点を理解しておく必要がある。

乳癌では細胞膜全周性に染色されることが必要であるが、乳頭状構造を作ることの多い胃癌では、管腔側の細胞膜にはHER2蛋白が存在しないことがあるため、側方あるいは基底膜側の染色強度を判定する。また胃癌では、同一腫瘍内で、不均一性、多様性が強く、腺管レベル、細胞レベルで陽性部、陰性部が混在することも多い。また現在、乳癌では、3+（陽性）の判定は2007年のASCO/CAPガイドライン変更を受け、30%以上

の領域を占めることが必要であるが、胃癌ではToGA試験時の基準のまま、手術材料では10%以上の領域を占めるスコアが採用される。

### 大腸癌

大腸癌では肺癌と異なり、EGFR遺伝子の活性化型変異はほとんど認められないため、遺伝子変異検査は一般に行われず。セツキシマブの投与は、免疫染色においてEGFRの発現が陽性であり、かつKRAS遺伝子の変異が陰性である症例が適応とされている。セツキシマブおよびパニツムマブは、いずれも細胞膜表面に発現するEGFRを認識する抗体製剤であるため、原理的にはEGFRを発現している腫瘍に対してのみ効果があると考えられる。そのため、セツキシマブの適応はEGFR陽性例に限られており、この評価に病理標本を用いた免疫染色が行われている。

一方、免疫染色によるEGFRの発現強度・発現割合とセツキシマブの奏効率の間に相関が認められないとする報告がある<sup>16)</sup>。そのため、現在のEGFRに対する免疫染色の陽性判定基準は、「0%より多い（少しでもEGFRが発現している状態）」とされている。

また、EGFR免疫染色陰性の大腸癌であってもセツキシマブの効果が認められるとする報告もあり<sup>17)</sup>、この原因として現在の免疫染色によるEGFRの検出感度が十分でないなどの可能性が考えられる。

免疫染色結果と治療反応性の相関の欠如などから、セツキシマブの適応決定におけるEGFRに対する免疫染色の必要性および妥当性については疑問が持たれているのが現状である。

### 消化管間質腫瘍

(gastrointestinal stromal tumor: GIST)

1998年、廣田らは、GISTの大部分にc-kit遺伝子産物である受容体型チロシンキナーゼKITが発現することを発見し、GISTがカハールの介在細胞に由来すること、そしてそのc-kit遺伝子にはGIST発生の原因と考えられる機能獲得性突然変異が認められることを報告した<sup>18)</sup>。GISTは90%以上の症例でKITが強陽性を示し、約70%の症例

でCD34が陽性となる

慢性骨髄性白血病治療薬のイマチニブはKITのチロシンキナーゼ領域のATP結合部位に拮抗的に結合してKITの活性を阻害し、GISTに対しても抗腫瘍効果を示す。

切除可能なGISTの治療の第1選択は外科切除であるが、根治切除不能な場合には分子標的薬イマチニブの投与が選択される。イマチニブのGISTに対する抗腫瘍効果は極めて高く、病勢コントロール率は80~90%以上とされる。また完全切除後の再発高リスク群GISTに対するイマチニブ術後補助療法も生存率を改善するとされる。

### さいごに

以上、分子標的治療と病理診断との関わりについて、最近の文献<sup>19-21)</sup>からの知見に当科での経験を交えて述べさせていただいた。今後も新しい分子標的薬が次々と出てくることが予測され、それに伴い病理診断も変化を余儀なくされるのだと思う。常にこの分野の最新の動向を注視し、適切な個別化医療に結びつく適切な病理診断を提供できるよう心がけていきたい。

### 謝 辞

ALK肺癌の組織標本をご提供して下さった兵庫県立がんセンター 病理診断科 狛 雄一朗先生に厚くお礼申し上げます。

### 参考文献

- 1) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100 : 8418-8423.
- 2) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1736-1747.
- 3) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987 ; 235 : 177-182.
- 4) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 783-792.
- 5) Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 736-750.
- 6) 荻野 次郎, 浅沼 広子, 長谷川 匡. TMAを用いたGIST病理診断標準化研究 -画像解析によるKi-67標識率とKI scoreの再現性. 第101回 日本病理学会総会 2012.
- 7) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2129-2139.
- 8) Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004 ; 304 : 1497-1500.
- 9) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 244-285.
- 10) Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007 ; 448 : 561-566.
- 11) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1693-1703.
- 12) Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y et al.

- KIF5B-ALK, a novel fusion oncokininase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 3143-3149.
- 13) Takeuchi K, Choi YL, Soda M et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 6618-6624.
- 14) Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 13-17.
- 15) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 687-697.
- 16) Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 337-345.
- 17) Chung KY, Shia J, Kemeny NE et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1803-1810.
- 18) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998 ; 279 : 577-580.
- 19) がんの分子病理診断 -免疫染色と遺伝子診断の進歩-. *最新医学* 2012 ; 67.
- 20) 病理診断に役立つ分子生物学. *病理と臨床臨時増刊号* 2011 ; 29.
- 21) 分子標的療法と病理診断. *病理診断講習会ハンドアウト 第101回日本病理学会総会* 2012 ; 49-95.



## Molecular targeted cancer therapy: new roles for pathologists

Takahiro Tsuji

*Department of Pathology, Sapporo City General Hospital*

### Summary

Molecular targeted cancer therapies are now successfully used in routine clinical practice, and the pathological diagnosis has come to play an important role in selecting patients for the therapy. In breast cancer, the choice of adjuvant systemic therapy is commonly made based on the information derived from the immunohistochemistry of biological markers, such as hormone receptors, HER2 and Ki67. Because drugs such as EGFR-TKI, pemetrexed and bevacizumab are particularly effective in lung adenocarcinoma, pathologists need to distinguish more strictly adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in non-small cell lung cancer. Lung adenocarcinoma with the EML4-ALK fusion gene was discovered in 2007. Highly sensitive ALK immunohistochemistry is thought to be useful to screen this specific type of lung cancer. In gastrointestinal cancer, such as stomach cancer, colon cancer and GIST, the expression of the target molecule is confirmed by immunohistochemistry to determine the application of molecular target therapy. We describe the relationship of pathological diagnosis and molecular targeted cancer therapy with review of recent literature and the experience of our department on this field.

Keywords : Molecular targeted cancer therapy, pathological diagnosis, immunohistochemistry