



Title	Development of a prediction model for lymph node metastasis in luminal A subtype breast cancer : The possibility to omit sentinel lymph node biopsy
Author(s)	中内, 千暁
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/51991">https://hdl.handle.net/11094/51991</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	中内 千暁
論文題名 Title	Development of a prediction model for lymph node metastasis in luminal A subtype breast cancer: The possibility to omit sentinel lymph node biopsy (Luminal A 乳癌におけるリンパ節転移予測モデルの構築：センチネルリンパ節生検を省略できる可能性)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>現在の乳癌治療においては、NO乳癌に対してはセンチネルリンパ節生検 (SLNB) が標準治療となっているが、NO乳癌でのリンパ節転移の陽性率は20%-30%程度である。また、SLNBにも頻度は低い合併症が見られる。そこで、SLNBを省略し得るリンパ節転移陽性率の低い患者群の同定を目指して、腫瘍組織におけるマイクロアレイによる遺伝子発現解析を用いたリンパ節転移の予測モデルを構築すべく検討を行った。</p>	
〔方法(Methods)〕	
<p>乳癌においては、サブタイプごとにリンパ節転移陽性率が異なることが知られている。今回は、悪性度が低く仮に偽陰性が発生しても生存率の悪化に寄与する可能性が低いLuminal Aサブタイプを対象として予測モデル構築を行った。Luminal A乳癌550例 (当科とpublic data baseの症例) を対象とした。Training set (388例) を用いて292 probesからなるリンパ節転移予測モデル(genomic nodal index: GNI)を構築し、1<sup>st</sup> validation set (59例)、および、2<sup>nd</sup> validation set (103例) に適応し、その診断精度を検証した。</p>	
〔成績(Results)〕	
<p>292probes(267遺伝子)を用いた、リンパ節転移予測モデル(genomic nodal index: GNI)を構築した。GNIの正診率・感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率は、training setにおいては、それぞれ、77.3%, 77.6%, 77.1%, 77.6%, 77.1%であった。また、1<sup>st</sup> validation setにおいては、71.2%, 71.0%, 71.4%, 73.3%, 69.0%であり、2<sup>nd</sup> validation setにおいては、68.9%, 78.8%, 58.8%, 66.1%, 73.2%であった。更に、ROC解析でのAUCは、training set、1<sup>st</sup> validation set、2<sup>nd</sup> validation setにおいて、それぞれ0.820, 0.717, 0.749であった。また、GNIは、多変量解析において既存の因子とは独立した最も強力なリンパ節転移の予測因子であった。GNIに含まれる292probesを用いて、パスウェイ解析を行い、PPAR signaling pathwayやECM-receptor interaction pathwayがリンパ節転移に関わるパスウェイとして示唆された。</p> <p>また、既存のリンパ節転移予測モデルであるMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerのnomogramと比較を行い、ROC曲線のAUCは、GNIで 0.734、MSKCC nomogramで 0.563と有意差は認められなかったが、GNIの方が有用な傾向が認められた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>マイクロアレイのデータを用いてリンパ節転移の予測モデルであるGNIを構築した。GNIは既存のモデルよりも高精度にリンパ節転移を予測し得た。GNIで低リスクと判定されたT1NO乳癌におけるリンパ節転移の陰性的中率は&gt;95%と予測される。このような症例では術前に組織診断を行い、リスクを判定し、低リスク症例ではSLNBを安全に省略できる可能性が示唆された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中内 千暁	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 野口 眞三郎
	副 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 奥村 明之進
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>現在、NO(臨床的に腋窩リンパ節転移陰性)乳癌に対してはセンチネルリンパ節生検 (SLNB) が標準治療となっているが、NO乳癌でのリンパ節転移陽性率は20%-30%程度である。本申請者は、SLNBを省略し得るリンパ節転移陽性率の低い患者群の同定を目指し、乳癌組織における遺伝子発現プロファイル解析 (DNA microarray) に基づくリンパ節転移予測モデル (genomic nodal index: GNI) を開発した。GNIのROC曲線のAUCは、validation setで0.7以上であり良好な結果を得た。また、GNIは、多変量解析において既存の因子とは独立した最も強力なリンパ節転移の予測因子であった。既存の予測モデル (MSKCC nomogram) との比較においてGNIの予測精度の優位性が示された。今後前向き研究による検証は必要ではあるが、既存のリンパ節転移予測モデルよりも高精度と期待されるGNIを開発した本研究は、学位の授与に値すると思われる。</p>	