

Title	Estrogen receptor positive breast cancer identified by 95-gene classifier as at high risk for relapse shows better response to neoadjuvant chemotherapy
Author(s)	綱島, 亮
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59781
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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"> 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	綱島 亮
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25944 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Estrogen receptor positive breast cancer identified by 95-gene classifier as at high risk for relapse shows better response to neoadjuvant chemotherapy (再発予後予測モデル 95-Gene Classifier で high-risk に分類された ER 陽性乳癌は術前化学療法の効果が優れる)
論文審査委員	(主査) 教授 野口 眞三郎 (副査) 教授 森 正樹 教授 奥村 明之進

論文内容の要旨

〔目的(Purpose)〕

再発予後予測モデル95-Gene Classifier (以下95-GC) は、ER陽性・リンパ節転移陰性乳癌患者の再発リスクを予測するためにマイクロアレイ発現解析の技術を駆使して当科で構築された新規の予測モデルであり、高い再発リスクの予測精度を有することを既に報告している。本研究では、この95-GCを用いた分類された高再発群と低再発群の化学療法感受性を術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: 以下NAC) の系を用いて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

72例のStage II/III、かつ、ER陽性乳癌患者にNACを施行する前に採取した腫瘍の生検組織をDNAマイクロアレイ解析に寄与 (遺伝子発現解析) し、95-GCを用いて72例をhigh-risk (n=38) とlow-risk (n=34) の2群に分類した。NACの内容はパクリタキセル (80mg/m²) を12回毎週投与し、続いて5-FU (500mg/m²) + エピルビシン (75mg/m²) + シクロホスファミド (500mg/m²) を3週毎に4サイクル行うP-FEC療法を行った。病理組織学的効果判定は乳癌取扱い規約に従って行い、病理学的完全奏効率 (以下pCR) は癌の浸潤部の完全消失、病理学的部分奏効率 (以下pPR) は効果判定grade2+3で腫瘍細胞の2/3以上が消失と定義した。またGyorffyらによって開発された「Recurrence Online」より得られたOncotype DXの21-Gene Classifier (以下21-GC) のRecurrence Scoreによる分類を行い、95-GCとの関連を検討した。

95-GCのlow-risk群では有意にKi67陽性率が低く(P=0.008)、HGも低い症例が多くみられた(P=0.02)。Intrinsic Subtype別ではlow risk群により悪性度の低いLuminal Aが多く含まれ(P=0.002)、95-GCと21-GCの分類結果とは強い相関が認められた(P<0.0001)。pCRについてはhigh-risk群(15.8%)でlow-risk群(8.8%)よりも高い傾向が認められた(P=0.37)。一方、pPRは、high-risk群ではlow-risk群より有意に高かった(68.4% vs 35.3%, P=0.005)。また、外部公共データベース(GSE25066)における検証では、pCR率はhigh-risk群(n=128)で16.4%、low-risk群(n=159)で5.7%とhigh-risk群で有意に高かった(P=0.003)。NAC後の予後についてはNACを受けた今回の72例およびGSE25066の299例とともにlow-risk群とhigh-risk群で有意差は認められなかった。外部公共データベースでホルモン療法のみを行ったER陽性リンパ節転移陽性252例の検証では95-GCのrisk別で予後に有意差が認められる(P<0.0001)ことから、化学療法を実施することによってhigh-risk群では抗癌剤感受性が高いために予後がlow-risk群と同程度までに改善されると推測された。

〔総括(Conclusion)〕

本研究により、95-GCのhigh-risk群は化学療法感受性が高く、従って、ER陽性で95-GCでhigh-riskと判定された症例は術後に補助化学療法を追加することによって予後が改善される可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本申請者は、DNAマイクロアレイ解析の結果から申請者らのグループが既に構築したER陽性・リンパ節転移陰性乳癌の再発予後予測モデル95-Gene Classifier(以下95-GC)を用いて分類された高再発群と低再発群の化学療法感受性を術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: 以下NAC)の系を用いて検討した。72例のStage II/III、かつ、ER陽性乳癌患者を95-GCを用いてhigh-risk(n=38)とlow-risk(n=34)の2群に分類した。NACとしては現在の標準治療であるP-FEC療法を行った。95-GCのlow-risk群では有意に悪性度が低く、NACの治療効果は、high-risk群ではlow-risk群より有意に高かった。またOncotype DXの21-Gene Classifier(以下21-GC)のRecurrence Scoreによる分類を行い、95-GCと同様の結果であることを確認した。外部公共データベース(GSE25066)における検証でも同様の結果が得られた。NAC後の予後についてはNACを受けた今回の72例およびGSE25066の299例とともにlow-risk群とhigh-risk群で有意差は認められなかった。本研究により化学療法を実施することによってhigh-risk群では抗癌剤感受性が高いために予後がlow-risk群と同程度までに改善される可能性が示唆された。以上の結果は、今後、乳癌の治療方針を決定する上で重要な知見と考えられ、本研究は学位の授与に値すると判断する。