分類：基礎・疫学

論文選択者：紅林淳一

選択日：2013年11月26日

論文要約・コメント作成者：溝尾妙子

完成日：2014年1月8日

校閲終了日：2014年1月8日

出典：J Natl Cancer Inst. 2013 Oct 2;105(19):1504-11. doi: 10.1093/jnci/djt244. Epub 2013 Sep 12.

表題：エストロゲンレセプター陽性乳癌の晩期再発予測因子

著者：Lvana Sestak他

研究施設：Queen Mary University of London

【要約】

* 早期乳癌患者に対する術後補助化学療法と内分泌療法によって予後は改善されたが、一部の女性、とくにエストロゲンレセプター陽性患者では晩期再発がみられる。
* 本研究では、閉経後早期ホルモンレセプター陽性乳癌患者の0～5年、5～10年間の遠隔再発を予測するために、clinical variable（臨床的変数）、免疫組織学的マーカー、遺伝子発現プロファイルのスコアとの関連を調査した。
* (研究方法)Trans ATAC試験の参加者（TAMもしくはAIを5年服用している閉経後乳癌患者)で、化学療法を受けておらず組織ブロックの入手が可能な患者を対象に、Clinical Treatment Score (CTS)注１)、Immunohistochemical (IHC4) 注２)、Oncotype DX®のRecurrence Score (RS) 注3)、ROR注4)のスコアを算出。0-5年，5-10年それぞれ、単変量と多変量解析を行った。CTS、IHC4、RS、RORの多変量解析はCOX比例ハザードモデルを用いた。
* 観察期間(中央値)10年。対象940名。
* リンパ節転移と腫瘍径は、0～5年、5～10年ともに再発と強い関連がみられた。（リンパ節転移，5～10年：χ2=21.72 vs 0～5年：χ2=11.08，両者共にP＜0.001；腫瘍径，5～10年χ2＝10.52 vs 0～5年：χ2＝10.82，両者ともにP＝0.001)．
* IHCバイオマーカーの中では、単変量解析ではKi67が5～10年の再発と有意に関連していたが(χ2＝8.67)、多変量解析では関連するバイオマーカーはみられなかった。
* RORスコアは、晩期(5～10年)再発に関して最も強い予測因子であった (χ2＝16.29；P ＜0.001)。一方、IHC4 (χ2＝7.41)とRS (χ2＝5.55)は，晩期再発においては弱い予測因子であった。
* 同様の結果は、すべての５つのサブグループ(リンパ節転移＋/－，HER2－，HER2－かつリンパ節転移‐/ HER2-かつリンパ節転移+)で認められた。
* 各スコアと中央値で｢low risk｣と｢high risk｣に分け、再発への関与を検討したところ、0～5年では各スコアの｢low risk｣と｢high risk｣で差はみられなかったが、5～10年ではとくにRORスコアにおいて｢low risk｣と｢high risk｣で有意な差がみられた。

【コメント】

　ATLAS (Adjuvant　Tamoxifen：Longer Against　Shorter)試験では、10年のTAM服用が5年服用に比較して、有意に再発と乳癌死のリスクを低下すると報告しており、ホルモンレセプター陽性患者の晩期再発の重要性を示している。本研究の著者は以前、RSとIHC4がホルモンレセプター陽性閉経後乳癌の再発の予測因子となると報告した。しかし、ホルモンレセプター陽性閉経後乳癌では20年間は再発リスクがある。それゆえに晩期再発を予測するマーカーを同定することは大変重要なことである。

　この研究の強みは、サンプルサイズが大きい、観察期間が長い、そして全ての患者がAIもしくはTAMを服用していることである。さらに、全ての対象に対して、臨床因子、免疫組織学的マーカー、RS、RORが検討されている。

　本研究ではリンパ節と腫瘍径は5年目以降の再発予測因子となるが、従来の免疫組織学的マーカーは晩期再発のマーカーにはならなかった。RORは最も強い晩期再発予測因子であり、患者を晩期再発｢low risk｣と｢high risk｣に層別化することが有効であった。

　これらの結果は、晩期再発リスクの高い乳癌患者の同定に役に立ち、さらに、強い治療（例えば化学療法）や5年以上後の内分泌療法を継続した方が良い対象を同定するのに有効かもしれない。

注１) Clinical Treatment Score(CTS)：リンパ節転移、腫瘍径、grade、年齢、治療状況

注2) Immunohistochemical(IHC4)：ER，PgR，HER2，Ki67　のスコア

注3) Oncotype DX®のRecurrence Score (RS)

注4) PAM50のRisk Of Recurrence (ROR) ：50の測定対象遺伝子と8の housekeeping gene 発現のプロファイル