Theme● Precision Medicine

多遺伝子アッセイによる予後予測

Prediction of prognosis by multi-gene assay

髙田 正泰
Masahiro Takada
京都大学医学部附属病院乳腺外科助教

KEY WORDS
◆乳がん breast cancer
◆ルミナルタイプ luminal-type
◆遺伝子シグナチャー gene signatures
◆予後予測 prediction of prognosis

SUMMARY 多遺伝子アッセイの登場により，主にエストロゲン受容体(ER)陽性乳がんにおける予後予測の精度は飛躍的に向上した。Oncotype DX, MammaPrint, PAM50, EndoPredict(EP), Genomic Grade Index(GGI), Breast Cancer Index(BCI), Curebest 95GC Breastなど，さまざまなアッセイが報告されており，ガイドラインに含まれてきている。予後予測のみならず，化学療法の効果予測に関する有用性も示唆されている。しかしながら，ヒト上皮成長因子受容体(HER)2陽性乳がんあるいはトリプルネガティブ乳がん(TNBC)の予後を予測可能な多遺伝子アッセイは確立されていない。また，晩期再発の予測に関するデータは十分ではないこと，個々の症例における多遺伝子アッセイの予測結果の乖離の問題，既存の臨床病理学的因子との組み合わせ方，対象選別の最適化など，いくつかの課題も指摘されてきている。今後，免疫応答など細胞増殖関連以外の遺伝子を含めたモデルの確立，あるいは臨床的有用性を検証するエビデンスレベルの高い臨床試験を進める必要がある。

The accuracy of predicting survival in patients with primary breast cancer, and in particular those with luminal-type breast cancer, has dramatically improved with the introduction of multi-gene assays. Several multi-gene assays, e.g. Oncotype DX, MammaPrint, PAM50, EndoPredict, Genomic Grade Index, Breast Cancer Index, and Curebest 95GC Breast, have been released and major guidelines endorse the use of these multi-gene assays to aid in the decision-making for the treatment of luminal-type breast cancer. Some assays have also shown good performance for predicting chemotherapy benefit. However, there are no established assays that predict prognoses in patients with HER2-positive or triple negative breast cancer. Furthermore, there are several issues that still need to be solved. First, the evaluation of predictive ability for late-recurrence is not sufficient. Second, discordant risk prediction is frequently observed when different assays are used for the same patient. Third, most assays do not capture the information regarding important clinical prognostic factors, such as tumor size and nodal status. Finally, an algorithm to select appropriate candidates for multi-gene assays will need to be established. In the future, the development of novel assays that include genes other than ER and proliferation-related genes, e.g. immune associated biomarkers, and clinical trials that show a high level evidence of clinical utility are needed.

はじめに

近年，乳がんの治療成績は，集学的治療の導入や新薬開発により向上してきた。また，乳がんの生物学的特性に関する研究が進み，治療の個別化が進められてきたこともまた，予後の改善に寄与した重要な点である。乳がん診療の個別化を進めるうえで，個別の症例レベルでの予後予測あるいは治療効果予測は不可欠である。腫瘍径，リンパ節転移，脈管侵襲，あるいは組織学的gradeなどは，従来から重要な予後因子として認識されている。また，エストロゲン受容体(ER)やプロゲステロン受容体(PgR)といったホルモン受容体の発現，あるいはヒト上皮成長因子受容体(HER)2蛋白の過剰発現もしくは遺伝子増幅は，予後との関連のみならず，ホルモン療法あるいは抗HER2療法の効果予測因子として重要である。

これらの予後因子はそれぞれ単独で予後予測において重要な役割を担っているが，互いに依存性を有している。たとえば，HER2陽性乳がん，あるいはホルモン受容体陰性・HER2陰性のいわゆるトリプルネガティブ乳がん(triple negative breast cancer；TNBC)は，ホルモン受容体陽性・HER2陰性のルミナルタイプ乳がんと比較して，組織学的gradeが高い傾向にあり予後が不良である。このように，互いに依存する複数の予後因子を扱ううえでは，多変量解析による予後因子の統合が予測精度向上につながる可能性がある。Adjuvant! OnlineやPREDICT toolは，これらの臨床病理学的因子を用いて多変量解析の手法によりモデル化された予後予測ツールであり，医療者および患者の意思決定において利用されている[1)2)]。

遺伝子解析の技術革新に伴い，乳がんの生物学的特性に関する理解が飛躍的に深まった。Perouらが乳がん細胞の網羅的解析によりintrinsic

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.