

術前ホルモン療法後の腫瘍特性に基づく エストロゲン受容体陽性乳がんの予後予測—PEPI モデル

Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics

上野 貴之

Takayuki Ueno

杏林大学医学部付属病院乳腺外科講師

はじめに

1990年代初めから、増殖マーカー、特にKi67がホルモン療法(タモキシフェン)により低下することが報告されていた¹⁾²⁾。2000年代初頭になり、こうした増殖マーカーの低下がホルモン療法(タモキシフェン)の臨床的効果と関連することが報告されるようになった³⁾⁴⁾。2007年、術前ホルモン療法としてアナストロゾールとタモキシフェンを比較したImmediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) 試験のサンプルを用い、ホルモン療法(アナストロゾールまたはタモキシフェン)開始後2週間のKi67 labeling index (LI)が長期予後(無再発生存率(recurrence-free survival; RFS))と関連すること、さらには治療開始前のKi67 LIより治療後のKi67 LIのほうが強力に予後を予測することが報告され、ホルモン療法後の増殖マーカーの意義について関心が高まった⁵⁾。こうした流れのなかで、治療後の臨床病理学的因子や腫瘍特性を用いることにより、治療開始前には十分でなかった予後予測がより正確になるのではないかとということが期待され、preoperative endocrine prognostic index (PEPI) モデルというホルモン療法後の臨床病理学的因子による予後予測モデルが報告された⁶⁾。

本稿では、まずPEPIモデルの概略を述べ、次いでその意義と今後の展望につき考察する。

概略—PEPIモデルの開発

まず、P024試験(stage 2 / 3の閉経後乳がんに対し、術前レトロゾールとタモキシフェンを比較する試験)のサンプルとデータを用いて、治療後の臨床病理学的因子と予後(RFS, 乳がん特異的生存率(breast cancer-specific survival; BCSS))との相関を検討した。まず単変量解析にて、予後と関連する因子が抽出された。治療後の病理学的腫瘍径やリンパ節転移の状態、また臨床的な治療効果、さらに治療後のエストロゲン受容体(ER)やKi67, 組織学的gradeが(一部ボーダーラインを含め)予後と関連し、一方

で治療前のKi67は予後と関連しないことが示された。次に多変量解析をすることにより、治療後の病理学的腫瘍径とリンパ節転移、さらに治療後のERとKi67がRFS, BCSSそれぞれにおいて独立した予後因子であることが示され、一方、臨床的な治療効果や治療後の組織学的gradeは独立した予後因子とはならないことが示された。

そこで、これらの4つの因子を用いて予後(RFS, BCSS)を予測するモデルを作成した。Cox 比例ハザードモデルのハザード比(HR)をもとに、それぞれの因子ごとに点数を決め、その点数の合計でリスク分類を行うもので、PEPIモデルと名付けられた(表1)。RFSとBCSSのそれぞれのモデルが作成されている。こうして作成されたPEPIモデルは、P024試験において再発リスクがそれぞれ10%, 23%, 48% (低, 中, 高リスク群)であり、乳がん死リスクが2%, 11%, 17% (低, 中, 高リスク群)となっており、予

表1 PEPIスコア

	RFS		BCSS	
	HR	点数	HR	点数
病理学的腫瘍径				
T1/2	—	0	—	0
T3/4	2.8	3	4.4	3
リンパ節転移				
陰性	—	0	—	0
陽性	3.2	3	3.9	3
Ki67レベル				
0~2.7%	—	0	—	0
>2.7~7.3%	1.3	1	1.4	1
>7.3~19.7%	1.7	1	2.0	2
>19.7~53.1%	2.2	2	2.7	3
>53.1%	2.9	3	3.8	3
ER (Allred スコア)				
0~2	2.8	3	7.0	3
3~8	—	0	—	0

点数の合計により、0:低リスク群, 1~3:中リスク群, ≥4:高リスク群

(文献6)より引用・改変)