

乳癌

Clinical Science Symposium 509

PACS01 乳癌試験における basal-like サブタイプの同定、 およびエピルビシンを含む化学療法とエピルビシンと ドセタキセルを逐次投与する化学療法との効果の比較： 組織マイクロアレイによる 33 マーカーの解析

Identification of a basal-like subtype and comparative effect of epirubicin-based chemotherapy and sequential epirubicin followed by docetaxel chemotherapy in the PACS01 breast cancer trial: 33 markers studied on tissue-microarrays (TMA).

F. Penault-Llorca (Centre Jean-Perrin, Cedex, France; On behalf of the FNCLCC and the PACSO1 group)



組織マイクロアレイを用いたの症例を解析

マイクロアレイを用いた免疫組織化学的なプロファイリング解析によって、乳癌は luminal タイプ、正常乳腺様タイプ、HER2 過剰発現タイプ、basal-like タイプの4つに分類される。これらの分類が治療効果とどのように相関するのかを評価するため、PACS01 試験に登録された症例の解析を行った。PACS01 試験は、切除可能なリンパ節転移陽性乳癌症例に対する術後化学療法として、A 群：FEC 療法 (5-FU 500 mg/m² day 1、エピルビシン 100 mg/m² day 1、シクロホスファミド 500 mg/m² day 1、3 週毎) を 6 サイクル、B 群：FEC 療法を 3 サイクルの後ドセタキセル 100 mg/m² 3 週毎投与を 3 サイクル、の 2 群を比較した第 III 相試験で、全症例について、B 群の方が Disease-free survival (DFS) と全生存期間について有意に優れるという結果が示されている。この試験に登録された 1,999 例のうち、1,100 例のパラフィンブロックが集められ (A 群 546 例、B 群 554 例)、組織マイクロアレイによって 33 のマーカーが解析された。ちなみに、この 1,100 例は背景因子の点で、全 1,999 例あるいは残りの 899 例と比べ、別段偏りはみられなかった。細胞分化にかかわる CK5/6、CK8/18、CK14、P-Cadherin、E-Cadherin、 α -Catenin、 β -Catenin、AF6、MUC1、Cav 1、Moesin、CD10、CD44、細胞増殖やアポトーシスに関与する Aurora A、Tacc 2/3、Ki 67、Cyclin D1、Bcl 2、p21、p27、エストロゲン受容体 (ER) に関連する ER、PR、Gata3、癌遺伝子または癌抑制遺伝子の発現タンパクである p53、HER2、EGFR1、Pten、Cmet、Fhit、FGFR、および、Angiogenin、topoisomerase II α について解析された。

「Basal クラスタ」は予後不良だが、 ドセタキセルが有効

単変量解析を実施したところ、Metastasis-free survival (MFS) について、33 のマーカーのうち 16 のマーカーが予

後因子となった。80% のデータを用いて階層的クラスタリングを行ったところ、4 つのクラスターが同定され、このうち EGFR1、Moesin、P-Cadherin、p53 の発現が陽性である「クラスター 1」(531 例) が basal-like タイプに相当すると考えられた。また、これらの発現が陰性である「クラスター 2」(368 例) も同定された。

クラスター 1 の症例は、クラスター 2 の症例と比べて、MFS (ログランク $p=0.002$ 、Cox 多変量解析でハザード比 (HR) 0.65、 $p=0.009$) と生存期間 (ログランク $p < 0.0001$ 、Cox 多変量解析で HR: 0.46、 $p < 0.001$) が有意に短くなっており、予後不良因子であると考えられた。この傾向は 50 歳以上の症例の MFS の解析でより顕著であった (図 1)。

また、クラスター 1 の症例について、A 群と B 群の治療効果を比較すると、B 群の方が有意に優れていた (MFS についてはログランク $p=0.05$ 、生存期間についてはログランク $p=0.005$) が、クラスター 2 の症例では、治療群間での MFS や生存期間に有意差は認められなかった (図 2)。

ER が陰性で、basal-like タイプのマーカーである CK14、Moesin、P-Cadherin、EGFR のいずれかが陽性の症例 (569 例) を理論的な「Basal クラスタ」とし、ER が陽性で、basal-like タイプのマーカーがすべて陰性である症例 (334 例) を理論的な「非 basal クラスタ」と定義したところ、やはり「非 basal クラスタ」の症例と比較して、「Basal クラスタ」の症例は予後不良であった (MFS のログランク $p=0.003$ 、Cox 多変量解析で HR: 0.71、 $p=0.04$ 、生存期間のログランク $p=0.005$ 、Cox 多変量解析で HR: 0.51、 $p=0.003$) (図 3)。

また、「Basal クラスタ」の症例で A 群と B 群を比較すると、B 群が有意に優れており、この症例群に対するドセタキセルの有効性が示唆された (MFS についてはログランク $p=0.028$) (図 4)。

図1 年齢・クラスターごとの Metastasis-free survival

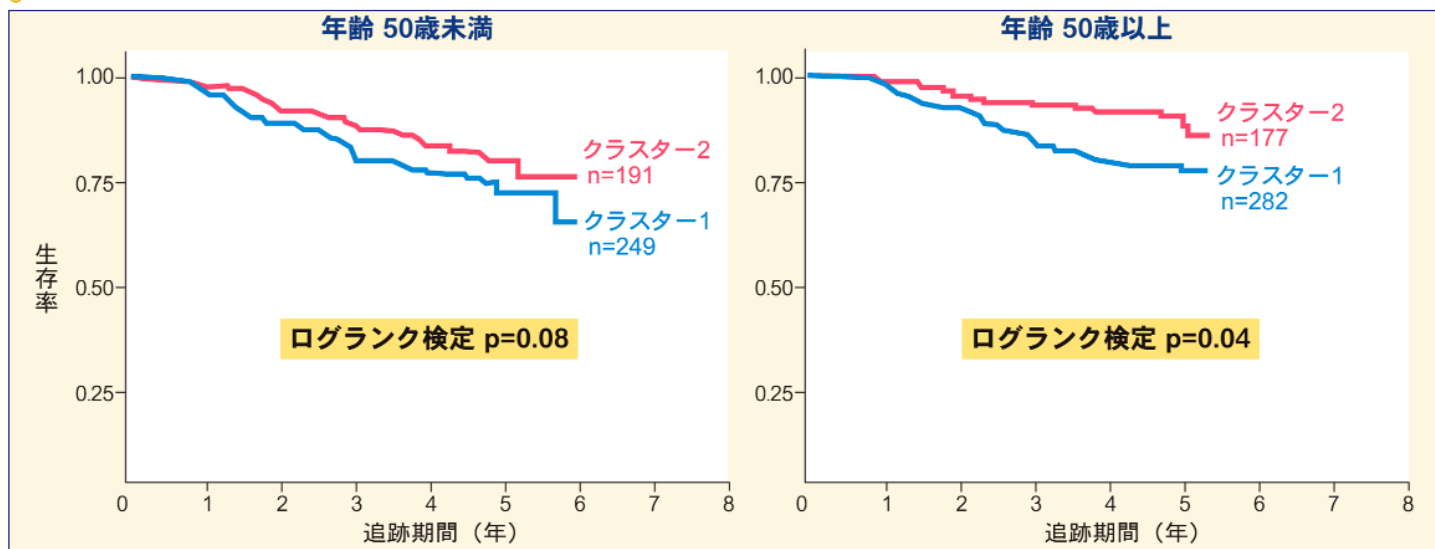


図2 クラスター・治療群ごとの Metastasis-free survival

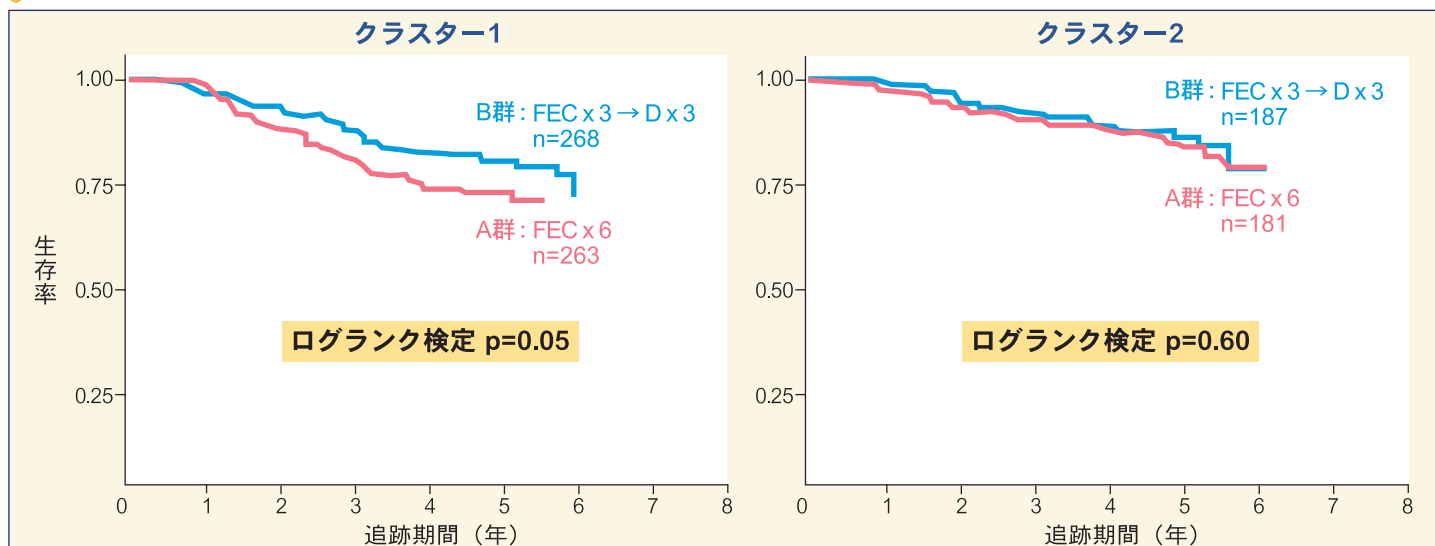


図3 理論的な Basal クラスターは予後不良因子である

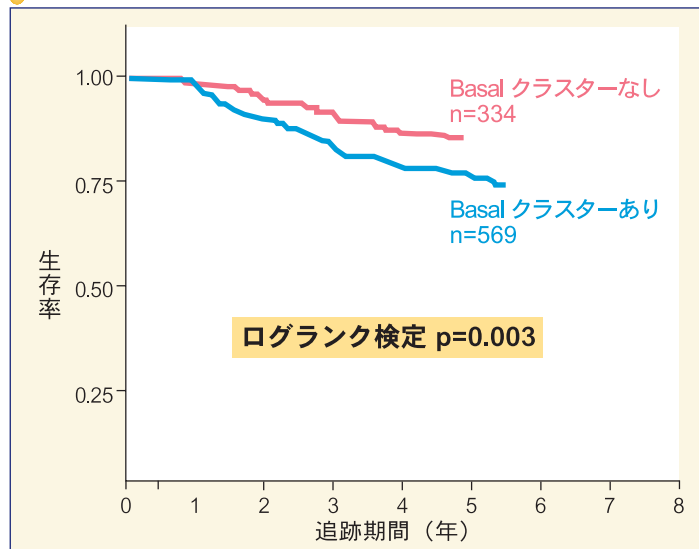
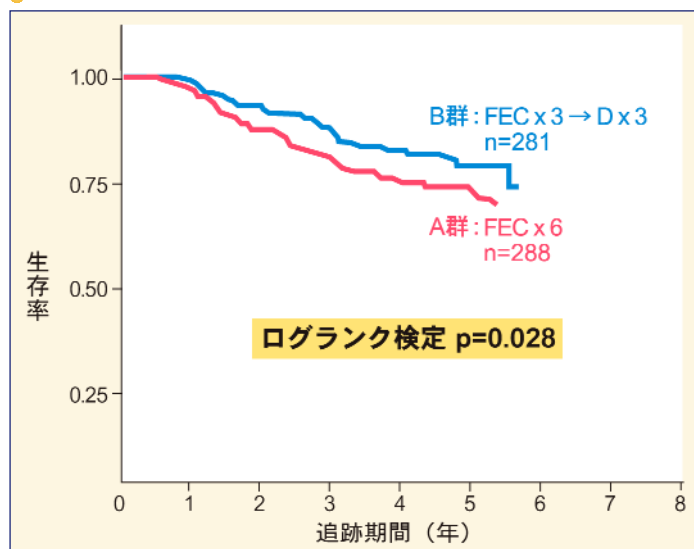


図4 理論的 Basal クラスター症例の治療群ごとの MFS



「Basal クラスター」は「トリプルネガティブ」よりも有用な予後・効果予測因子

ER、プロゲステロン受容体 (PR)、HER2 がすべて陰性である「トリプルネガティブ」の症例 (142 例) は、それ以外の 934 例と比較して、MFS が有意に短く (ログランク $p=0.027$)、この傾向は、50 歳未満の症例でより顕著であった (ログランク $p=0.002$)。「トリプルネガティブ」の症例で A 群と B 群を比較すると、B 群での MFS が優れてい

る傾向がみられたが、有意差はなかった (ログランク $p=0.17$)。

この試験で組織マイクロアレイによって同定された basal-like タイプのマーカーは予後不良因子であり、なおかつ、FEC → ドセタキセルによる化学療法の効果の予測因子でもある。この試験で定義された「Basal クラスター」は、ER、PR、HER2 によって特定される「トリプルネガティブ」よりも大きい集団であり、より正確に予後と治療効果を予測できると考えられる。 ■

Comment

国立がんセンター東病院化学療法科 向井 博文



PACS01 試験は、マイクロアレイを用いて、癌をその発生起源 (母地) の観点 (すなわちより性格に近い) から分類しなおし、その分類法の妥当性を示すために既に予後データが得られている臨床試験症例を用いて統計解析したレトロスペクティブな研究である。この分類法は最近多く報告されるようになり、注目度が高かった。関心事はこのような molecular subtype 分類が、既存の病理学的分類 (ER、Grade、HER2 など) と較べて、より有効かつ実用的なものかということである。今回の研究に使用された症例は PACS01 試験への全登録例中の 55% に過ぎず、単に molecular subtype 分類に基づいて予後解析を

して、その結果が良かったと自己評価しているだけである。別の症例セットでの妥当性解析をして、同様の結果が得られることを確かめていないことが決定的に弱い点である。したがって、本研究の結果だけでは提唱された分類法をすぐに臨床導入することはできない。さらなる検討が必要である。しかし、ディスカッサントであった Dr. Martine J. Piccar-Gebhart (Jules Bordet Institute, Belgium) の「今後の臨床試験では、腫瘍の biological character を考慮せずに症例集積することはありえない。サブグループ毎に至適な治療法を開発する必要がある」とのコメントは、個別化治療時代の到来を予感させるものであった。

Legal Notice (1)

TTMed-Oncology 日本語版における、第 42 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会 (42nd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. Prous Science S.A. (以下、Prous Science) によって運営されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみ利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてはありますが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含まないものとします。
3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 42 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国臨床腫瘍学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメントおよびグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正および変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。Copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判します。

42nd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting ('2006 ASCO Annual Meeting') Express Reports in TTMed-Oncology Japanese Edition ('Express Reports') is governed by the following terms and conditions ('Terms and Conditions'):

1. Access and use of the Express Reports, an educational service produced by Prous Science S.A. ('Prous Science'), is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of 2006 ASCO Annual Meeting. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American Society of Clinical Oncology.
4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the programs(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
6. The Express Reports are protected by copyright under international law. Copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.