

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(黒住 献) 印

(学位論文のタイトル)

ER, PgR, Ki67, p27^{Kip1}, and histological grade as predictors of pathological complete response in patients with HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab.

(HER2 陽性乳癌に対する trastuzumab 併用術前化学療法における ER, PgR, Ki67, p27^{Kip1}, および histological grade の病理学的完全奏効予測因子としての有用性について)

(学位論文の要旨)

【目的】

近年、乳癌領域では術前薬物療法が極めて重要視されており、臨床研究のみならず実地臨床でも盛んに行われている。その理由として術前薬物療法で腫瘍を縮小させることによって乳房温存療法の適応を拡大できることや特定の薬剤の治療効果を迅速に確かめることができるということなどが挙げられている。また、幾つかの大規模な臨床試験の結果によって、組織学的に浸潤巣が完全に消失した症例の予後が有意に良好であることが明らかになり、病理学的完全奏効 pathological complete response (pCR) を最終目的として追求するようになった。使用される薬剤としては cytotoxic な化学療法剤が主であったが、最近では biomarker による癌細胞の生物学的性質によって使用する薬剤が選択されるようになった。

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 陽性乳癌に対しては trastuzumab を併用する術前化学療法が試みられており、非常に高い pCR 率が得られる。しかし、pCR および予後の予測因子については、いまだに明らかになっていない。今回、われわれは、術前に trastuzumab 併用化学療法を行った HER2 陽性乳癌において、治療前の癌細胞の病理学的因子と pCR および予後との関係について臨床病理学検討を行った。また、pCR 群と non-pCR 群および pCR 群内でのリンパ節転移陰性群と陽性群での予後の比較を行った。

【対象と方法】

taxane と FEC (5-FU, epirubicin, cyclophosphamide) に trastuzumab を同時投与する術前化学療法を施行した HER2 陽性乳癌 129 例について検討を行った。病理学的検索としては、治療前の針生検標本を用いて組織異型度(histological grade: HG)を評価した。また、治療前の癌組織における生物学的因子である estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), Ki67 (増殖因子), p27^{Kip1} (cyclin dependent kinase inhibitor)の発現状況について免疫組織化学的に評価した。ER と PgR は

標識率 1%以上を陽性, Ki67 は標識率 30%以上を高値, p27^{Kip1} は 75%以上を高値とした. これらの病理学的因子と pCR および無再発生存率 (RFS) と全生存率 (OS) との関係について臨床病理学的検討を行った.

【結果】

129 例中 84 例で浸潤巣が完全に消失し, pCR 率は 65.1%であった. HG の grade 別 pCR 率は grade 3 (70.0%), grade 1-2 (36.8%)であった. また, ER, PgR, Ki67, p27^{Kip1} の発現状況別 pCR 率は, ER (陰性 78.6% vs. 陽性 40.0%), PgR (陰性 75.3% vs. 陽性 38.9%), Ki67 (高値 72.0% vs. 低値 47.2%), p27^{Kip1} (低値 71.0% vs. 高値 50.0%) であった. 統計学的には, HG 高値 (p=0.005), ER 陰性 (p<0.001), PgR 陰性 (p<0.001), Ki67 高値 (p=0.008), p27^{Kip1} 低値 (p=0.025) が有意な pCR 予測因子であった. これらの 5 つの因子の有無を評価する pCR predicting score を用いて評価したところ, pCR 率は score 0 は 0%, 1 は 28.6%, 2 は 47.1%, 3 は 47.8%, 4 は 74.1%, 5 は 84.3%であり, pCR を予測する方法として極めて有用であった (p=0.0001, 図 1). また, pCR 群は non-pCR 群に比べて有意に良好な RFS を示し (p=0.018), pCR 群におけるリンパ節転移陰性群は陽性群に比べて有意に良好な OS を示した (p=0.0002).

【まとめ】

本研究によって, trastuzumab 併用術前化学療法において癌組織・癌細胞の HG 高値, ER 陰性, PgR 陰性, Ki67 高値, p27^{Kip1} 低値が pCR の予測因子であること, pCR が予後予測因子になることが明らかになった.

