

(症 例)

## 術後治療方針の決定にOncotype DXを用いた乳癌の1例

山口 由美 高屋 誠吾 岩本 明美 山代 豊  
柴田 俊輔 石黒 稔 西土井英昭

鳥取赤十字病院 外科

Key words : 乳癌, 予後予測, Oncotype DX

## はじめに

乳癌患者の予後予測および治療方針の決定は、従来から確立されている臨床病期分類や病理所見に基づいて行われている場合が多い。特に治療方針の決定においては、ホルモンレセプター、HER2蛋白の発現の有無、Ki67 labelling index、リンパ節転移の状況、組織学的グレード、核グレードなどが重要な指標となっている。しかし、化学療法を選択するか否かにおいて、明確な基準が存在するわけではない。今回、術後治療の決定において遺伝子プロファイリング手法のひとつであるOncotype DXを用いた症例を経験したので、文献的考察を加え、報告する。

## 症 例

患者：40代 女性。

主訴：右乳房の硬結。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：X年7月、右乳房の上半分を占める硬結に気づき、当科外来を受診した。

視触診所見：右乳房A～C領域にわたる硬結を触知した。表面は平滑で境界は不明瞭であった。また、皮膚の発赤、潰瘍、delle等も認めず、腋窩、鎖骨上リンパ節も触知しなかった。

画像所見：マンモグラフィで右UM領域を中心とした乳腺濃度の上昇と乳房の進展不良を認め、カテゴリー4と判定した(図1)。乳房超音波検査では右A～C領域にかけて境界は明瞭、辺縁粗造な広範囲の不整形低エコー領域を認めた。MRIでは右ACBに早期濃染とwashoutを示す領域を認め、乳頭部へも連続した濃染像を認めた

(図2)。CTではMRIと同様の右乳腺の濃染像を認めたが、リンパ節腫大やその他臓器への転移所見は認めなかった(図3)。

生検結果：針生検の結果、乳癌(非浸潤性乳管癌)の可能性が高いという診断で、手術を施行した。

手術所見：X年8月、皮膚温存右乳房切除術(Bt(SSM))およびセンチネルリンパ節生検(SN)を施行した。センチネルリンパ節の転移は陰性であり、腋窩郭清は省略した。

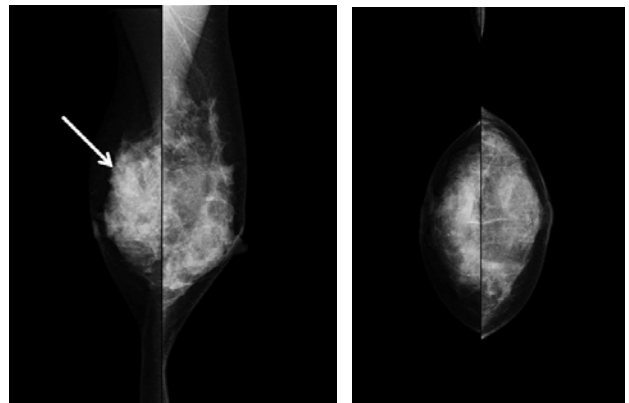


図1 マンモグラフィ像

右UMを中心とした乳腺の濃度上昇と進展不良を認めた(→)。

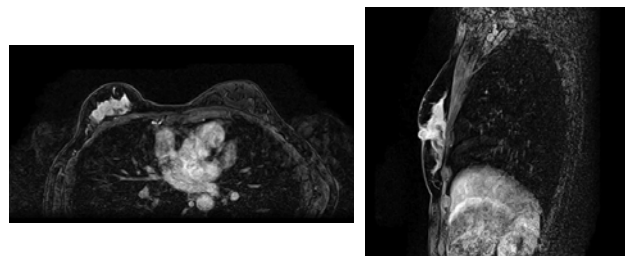


図2 MRI像

右ACBに早期濃染を示す領域を認め、乳頭部へも連続していた。

**術後病理所見：**腫瘍は6.3×1.2cmの浸潤性小葉癌と診断された。ER陽性（80%）、PgR陽性（90%）、HER2陰性、Ki67<10%、pStage II Bであった。

**術後経過：**術後補助療法としてタモキシフェンとLH-RH agonistであるリュプロレリンの併用療法を開始した。腫瘍径が大きいこと、化学療法の追加の判断に悩み、Oncotype DXを用いる事を提案し、同意を得て検査を施行した。その結果、recurrence score (RS) は8と低RS群であり、タモキシフェン5年投与後の術後10年再発率は6%であった。また、化学療法の上乗せによる予後改善効果も低く（図4）、内分泌療法のみを継続を選択した。現在までに、再発の兆候は認めていない。

## 考 察

St.Gallenのコンセンサス会議において、2007年には乳癌に対してリスク分類を行い、リスクに応じて薬物治療を選択することが推奨されていた<sup>1)</sup>。2009年のコンセンサス会議では閾値（treatment threshold）を設定してい

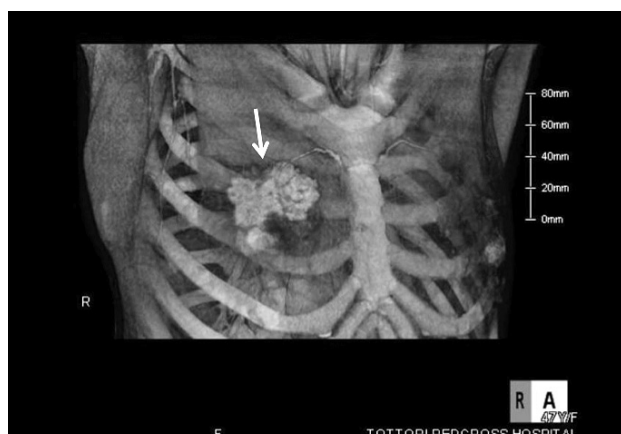


図3 3D-CT像

右ACに広がる腫瘍（→）を認めるが、腋窩リンパ節腫大は認めなかった。

くという考え方が推奨され、ホルモンレセプター陽性乳癌における術後化学療法を追加する指標として、核グレード3、増殖指標（Ki67）が高い、ER、PgR率が低い、腋窩リンパ節転移が4個以上、腫瘍周囲の脈管浸潤が広汎である、病理学的浸潤径が5cmより大、患者の希望、遺伝子発現スコアが高いということが掲げられていた<sup>2)</sup>。さらに2011年には乳癌をLuminal A、Luminal B、HER2-rich、basal like、特殊型などのサブタイプに分類して薬物療法を決定していくことが推奨されている<sup>3)</sup>。しかし、臨床の現場ではこれらのサブタイプは明確に区別できるものではなく、それぞれのタイプの間位置するような症例も存在する。本症例はER、PgRが高値でHER2陰性、Ki67も低値のため、Luminal Aに分類され、内分泌療法の適応であると考えられる。しかし、組織学的浸潤径が6.3cmと大きく、2009年の閾値に基づくと、化学療法を検討すべき大きさとなる。本症例では、化学療法を追加すべきかの決定が困難であったため、患者にOncotype DXの利用を提案した。

現在、乳癌の予後予測のための臨床検査キットとしてMammaPrint、Oncotype DX、PAM50などが知られている。Oncotype DXは16個の腫瘍関連遺伝子と5個の参照遺伝子から構成される21個の遺伝子の解析ツールである。その適応は、①タモキシフェンの適応となるER陽性、Stage I/II、リンパ節転移陰性症例、②ER陽性、Stage II/III、リンパ節転移陽性（N1）（閉経後のみ）とされており、MammaPrintが新鮮あるいは凍結検体が必要であるのに対し、Oncotype DXはホルマリン固定パラフィン包埋検体での検査が可能である<sup>4)</sup>。本症例のように、新鮮あるいは凍結検体を保存せず、術後しばらく経過して検査を行う場合はOncotype DXを施行することになる。また、その結果は0～100のRSとして表現され、

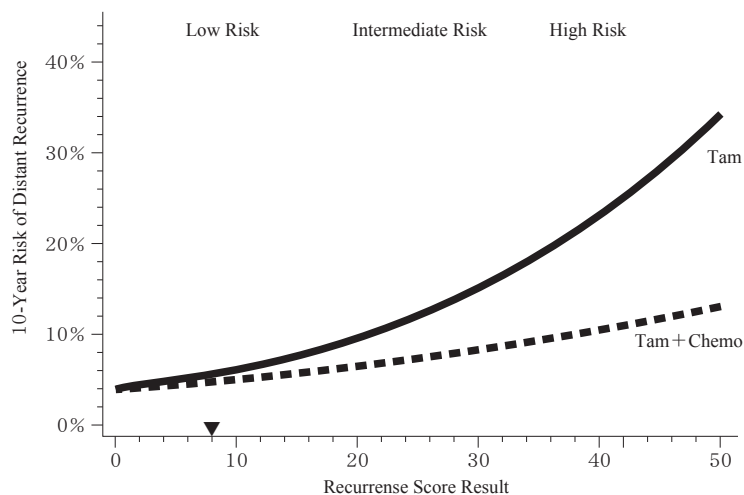


図4 タモキシフェン単独治療（Tam）と化学療法の併用時（Tam+Chemo）の10年再発率患者のRS 8（▼）のタモキシフェン単独治療の再発率は6%であり、化学療法の上乗せ効果は低い。

RS<18は低RS群, 18~30は中間RS群, RS≥31は高RS群とされ, 低RS群は高RS群に対し, 有意に予後が良好であったことが示されている。臨床的な予後因子である年齢, 腫瘍径, 核異型度, ER, HER2を含めた多変量解析においてもOncotype DXのRSが最も強い予後予測因子であることが示されており<sup>9)</sup>, 本例では低RS群であったため, 化学療法の追加は行わないことに決定した。

Oncotype DXは国内未承認であり, 検査費用が高額となる(税込432,000円)。しかし, 利用することによって回避できる化学療法の費用も高額であり, 化学療法によるquality of lifeの低下も避けられる可能性もあることより, 対価に見合う価値がある検査であると考えられる。

今回, 遺伝子プロファイリング手法を用いたOncotype DXを使用することにより, 予後予測に基づいて, 化学療法を回避できた症例を経験した。ER陽性乳癌において, 化学療法の追加の決断が困難な場合には, 患者に提案する意義がある検査であると考えられた。

## 文 献

- 1) Goldhirsch A. et al : Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18 : 1133–1144, 2007.
- 2) Goldhirsch A. et al : Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 20 : 1319–1329, 2009.
- 3) Goldhirsch A. et al: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 22 : 1736–1747, 2011.
- 4) 徳留なほみ：遺伝子プロファイリング手法による予後予測のための臨床検査キットMamma Print®とOncotype DX™. *家族性腫瘍* 11 : 27–31, 2011.
- 5) Paik S. et al : A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351 : 2817–2826, 2004.

1) Goldhirsch A. et al : Progress and promise: highlights of