

氏名	牛 窓 かおり
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第547号
学位授与の日付	2019年9月24日
学位論文題名	Inverse correlation between Ki67 expression as a continuous variable and outcomes in luminal HER2-negative breast cancer 「ルミナル HER2陰性乳癌において腫瘍のKi67発現は予後と負の相関を示す」 Fujita Medical Journal. 2019;5:72-78
指導教授	塚 本 徹 哉
論文審査委員	主査 教授 下 野 洋 平 副査 教授 守 瀬 善 一 教授 河 田 健 司

### 論文内容の要旨

#### 【諸言】

乳癌は多くの国で女性の罹患率が高い悪性腫瘍である。近年、マイクロアレイ遺伝子発現の研究により、乳癌は分子レベルで異なるサブタイプからなる集合体であることが明らかになっている。ルミナルA、ルミナルB、HER2過剰発現、basal-likeとnormal breastの少なくとも5種の異なるサブタイプがある。実地臨床ではマイクロアレイ解析を行うことが困難な為、estrogen receptor(ER)、progesterone receptor(PgR)、human epidermal growth factor receptor 2(HER2)ならびにKi67の4因子を基にサブタイプに分類することが汎用されている。

Ki67の発現レベルはER陽性HER2陰性の患者を生物学的特性ならびに予後の異なる2つのグループに分類することに役立つが、そのカットオフ値については未だに議論の多い問題である。さらに、Ki67の連続変数としての臨床的意義に関する研究はほとんどない。

#### 【目的】

ER陽性HER2陰性乳癌における腫瘍細胞のKi67の発現の予後因子としての意義を明らかにすることを主目的とした。Ki67は2分変数と連続変数として検討し、2分変数における2つのカットオフ値を14%と20%に設定した。また、Ki67と年齢や病期、T因子、病理学的リンパ節転移状況、組織学的悪性度、PgR、化学療法、内分泌療法および手術術式などの臨床病理学的因子との関連を明らかにすることも副次的目的とした。

#### 【対象】

2003年1月より2014年12月までに当院で治療を行なったER陽性HER2陰性乳癌患者の794名を対象とした。Stage IV、両側乳癌、潜在癌、非浸潤癌、男性乳癌、観察期間が短い患者は除外した。

#### 【方法】

予後は遠隔無病生存率(DDFS)と全生存率(OS)を検討した。DDFSとOSの予後因子に関しては、単変量および多変量解析を用いて検討した。

#### 【結果】

単変量解析では、T因子、病理学的リンパ節転移状況、組織学的悪性度、PgRならびにKi67(カットオフ値14%および20%と連続変数)がDDFSとOSの予後因子となった。多変量解析では、Ki67を連続変数として解析した場合のみでDDFSおよびOSで共に予後因子となったが、そのカットオフ値が14%では共に予後因子にはならず、20%ではDDFSでのみ予後因子となった。Ki67低値は、早期ステージ、低悪性度症例が有意に多く、化学療法や腋窩リンパ節郭清術未施行例が有意に多かった。

#### 【考察】

本研究では、ER陽性HER2陰性乳癌において連続変数としてのKi67は単変量ならびに多変量解析の結果、DDFSとOSにおいて独立した予後因子であることが示された。また、Ki67の連続変数としての臨床的意義に関する研究はほとんどなく、Ki67が腫瘍生物学的に重要な役割を担い、予後と負の相関を示したことは新しい点である。一方、本研究の弱点は単施設でのレトロスペクティブな研究であり、選択バイアスが存在すること、ならびにサンプルサイズが小さいことである。

実臨床においてはKi67の至適カットオフ値は議論の多いところであるが、本検討では14%よりもDDFSにおいて予後因子となりうる20%の方が良いと考えられた。

#### 【結語】

ER陽性HER2陰性乳癌でKi67高値の患者は予後不良であった。

### 論文審査結果の要旨

乳癌は生物学的に異なるサブタイプからなる。エストロゲン受容体(ER)陽性ヒト上皮増殖因子受容体2(HER2)陰性乳癌はKi67の高低で生物学的ならびに予後が異なる2つのサブタイプに分類されるが、カットオフ値は未だに明確ではない。

本研究では、ER陽性HER2陰性乳癌患者794名を対象に、Ki67の予後因子としての意義を遠隔無病生存率(DDFS)と全生存率(OS)を指標に検討した。Ki67は2分変数(14%と20%)と連続変数とで検討した。単変量解析では、Ki67、プロゲステロン受容体、T因子、病理学的リンパ節転移、組織学的悪性度がDDFSとOSの予後因子となった。多変量解析では、Ki67のカットオフ値が14%ではDDFSおよびOSで共に予後因子にはならなかったが、20%ではDDFSで予後因子となったため、カットオフ値としては20%が良いと考えられた。一方、連続変数としてのKi67は多変量解析でDDFSとOSにおいて独立した予後因子となった。さらに、Ki67と臨床病理学的因子との関連についても検討したところ、Ki67低値群は、早期ステージ、低悪性度症例が多く、化学療法ならびに腋窩リンパ節郭清術未施行例が多かった。

本研究の結果は、ER陽性HER2陰性乳癌でKi67高値の患者が予後不良であることを示したことに加え、今後の臨床応用への発展性も期待されることから、学位論文に値するものと評価された。