

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2817 号

Characterization of tumors of older breast cancer patients that de novo resistance to endocrine therapy

内分泌療法に対し de novo 耐性を示す高齢者乳癌の特徴

石塚 由美子 (いしづか ゆみこ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

高齢化に伴い高齢者乳癌患者の数が増加し、高齢者乳癌患者における最適な治療法の確立が求められている。現在の標準治療は全身状態が良好であれば、非高齢者と同様に根治手術が治療の第一選択であるが、実臨床においては様々な理由で非手術（内分泌療法）を選択することが少なくない。これらの多くの症例では内分泌療法により効果を得られるが、内分泌療法開始後すぐに耐性を示し（*de novo* 耐性）、病勢進行に至ることがある。内分泌療法単独療法を手術に並ぶ標準治療として確立するためには、*de novo* 耐性を示すような患者群を治療前に同定する必要があるが、長期間の内分泌療法中に現れる獲得耐性に比べて十分に解明されているとは言い難い。我々は高齢者乳癌患者で手術をせずに内分泌療法で治療を開始した患者に着目し、内分泌療法開始後 6 ヶ月以内に耐性を示した患者 (n=3) と、治療効果を認めた患者 (n=8) に分け、針生検検体 (FFPE 標本) から RNA を抽出し乳癌関連遺伝子パネルを用いて耐性機序に関わる遺伝子の候補を探索した。結果、*de novo* 耐性群では有意に *CDKN3* mRNA 発現が上昇していた (Log2-fold change, 1.99;  $P = 0.005$ )。さらに公開データセットを用いて、*CDKN3* mRNA 発現と乳癌の予後の関連性について検討したところ、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌で術後内分泌療法を行った患者 (n=1300) において、*CDKN3* mRNA 高発現腫瘍では無再発生存期間が有意に短いことが明らかになった (Logrank 検定、 $P < 0.050$ )。本検討から、*CDKN3* が内分泌療法 *de novo* 耐性に関与し、内分泌療法の効果予測マーカーになる可能性が示唆された。