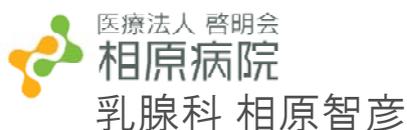


たちてんウェブカン
遺伝子発現プロファイルの現状と使い方



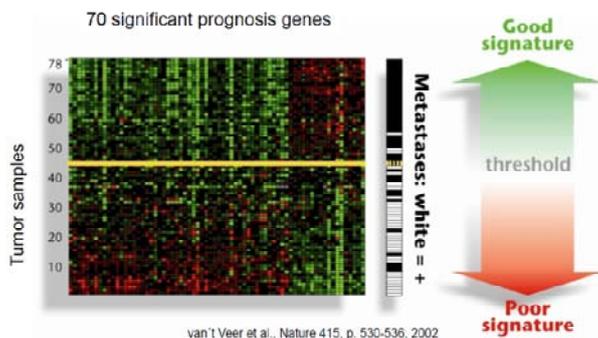
2010. 04. 22

遺伝子発現プロファイルとは

- ・がん細胞で発現が上昇か低下している遺伝子の発現パターンで腫瘍を分類する手法
- ・マイクロアレイとも呼ばれる
- ・予後
- ・効果予測(薬剤感受性)
- ・サブタイプ分類 Luminal A , B , Normal, HER2, Basal



マンマプリントを例にとると、



遺伝子発現プロファイルとは

・がん細胞で発現が上昇か低下している遺伝子の発現パターンで腫瘍を分類する手法

・予後

・効果予測(薬剤感受性)

・サブタイプ分類 Luminal A , B , Normal, HER2, Basal



予後と相関する遺伝子発現プロファイルはいくつもあるが、
どれが優れているのか？

予後と相関する遺伝子発現プロファイルに優劣はある？

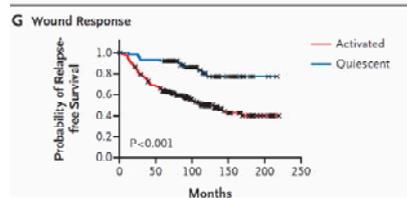
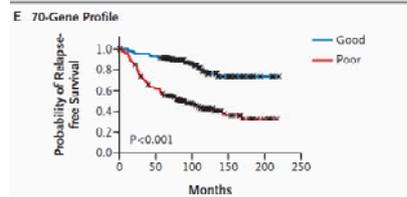
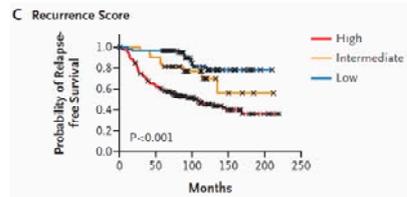
・乳癌の予後と相関する遺伝子発現プロファイル

GGI
GENE70 (mammaprint)
GENE76
ONCOTYPE
Wound Responseなど

・用いる遺伝子や手法は異なるが、どの遺伝子発現プロファイルもリスク予測力はほとんど変わらない

・ただし、個人のプロファイリングは手法毎で完全に一致しない
ONCOTYPEとmammaprintの一致率は77%

N Engl J Med 355:560-9; 2006



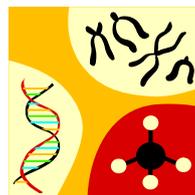
結論:どのコーラ也大差ない



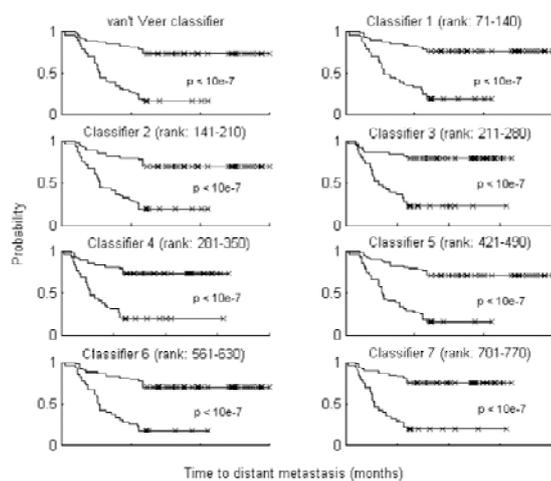
- ・予後予測力は、どの遺伝子発現プロファイル也大差はない
- ・使用するサンプルの点からはOncotypeが有利

使う遺伝子に優劣はあるのか？

例えば、遺伝子を入れ替えることで、予測力が上がるのか？



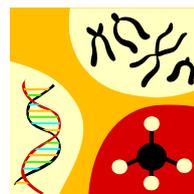
マンマプリントを例にとると、
予後予測に使える遺伝子セットは多数ある



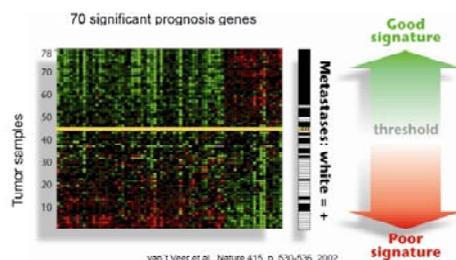
Ein-Dor L et al. *Bioinformatics* (2005) 21, 71-178.

- ・どの遺伝子を使っているのか?ということに、意味は無い
- ・ただ、遺伝子をうまく選ぶと、検査する遺伝子数を減らすことが出来るかもしれない

マンマプリント70 vs オンコタイプ16



・遺伝子発現プロファイルは、誰にでも**正確に**予後予測が出来るのか？



#103 Limited clinical utility of prognostic gene expression profiles in Grade 3 node negative early stage breast cancer SABCS2009

・5種類の遺伝子発現プロファイルの予後予測力を、ROC曲線により組織グレード別に検討した研究

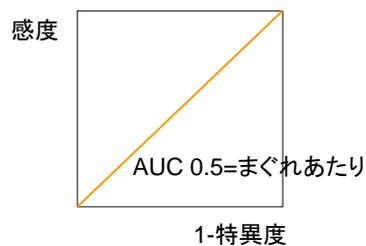
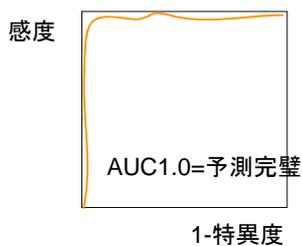
・対象は、n0 薬物療法なし

・検討した遺伝子発現プロファイル
GGI ・GENE70 ・GENE76 ・ONCOTYPE ・WOUND



ROC曲線(Receiver Operating Characteristic curve)

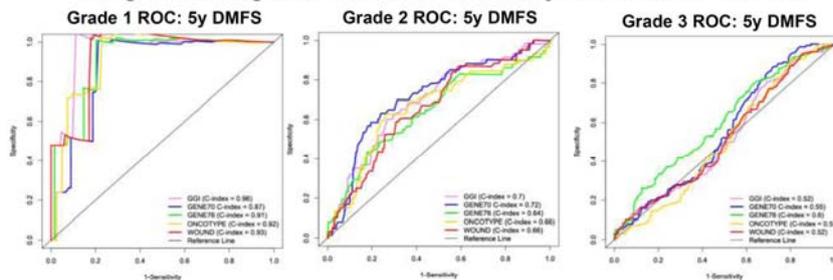
連続変数である独立変数(Risk score)と二分変数であるアウトカム(予後)との関係の強さを評価する手法



AUC 0.9 - 1.0 High accuracy
 AUC 0.9 - 0.7 Moderate accuracy
 AUC 0.5 - 0.7 Low accuracy

組織学的グレード別にみた遺伝子発現プロファイルの予後予測力

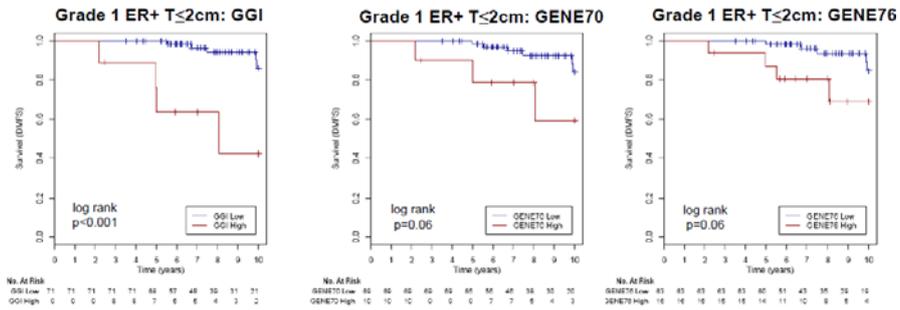
Prognostic Signatures Perform Poorly for Grade 3 Tumors



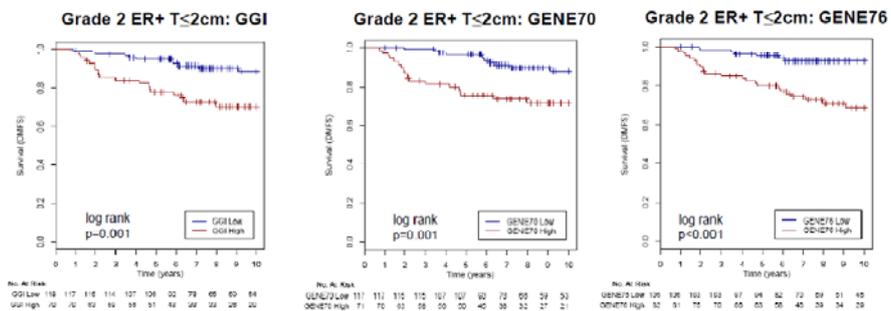
AUC 0.9 - 1.0 High accuracy
 AUC 0.9 - 0.7 Moderate accuracy
 AUC 0.5 - 0.7 Low accuracy

•Grade1→3にかけて、予後予測力が落ちる

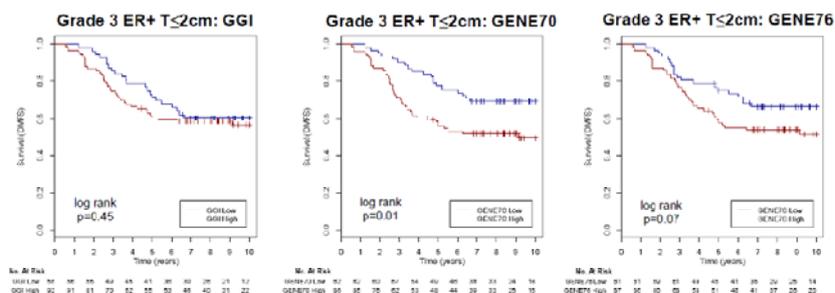
Grade1:10%ほどの予後不良症例を見分けるのに有用



Grade2:30-40%ほどの予後不良症例を見分けるのに有用



Grade3: 予後良好な症例を見分けるのは困難



まとめ

- ・オンコタイプでもマンマプリントでも、予後予測力はほぼ同じ
- ・ただ、両方検査すると、1/4で違う結果が出るので、避けた方が無難
- ・NG3では使用しない方が良い
- ・NG1・2の化学療法適応症例の拾い上げに有用

遺伝子発現プロファイルとは

・がん細胞で発現が上昇か低下している遺伝子の発現パターンで腫瘍を分類する手法

- ・予後
- ・効果予測(薬剤感受性)
- ・サブタイプ分類 Luminal A , B , Normal, HER2, Basal



乳癌のサブタイプ分類(Intrinsic subtype)

- ・乳癌はマイクロアレイにより複数のサブタイプに分類され、癌の特徴や治療戦略が異なるとされる
- ・サブタイプ分類に使われるマイクロアレイは複数有るため、どの程度一致するのかを検討

Lancet Oncol 2010; 11: 339-49

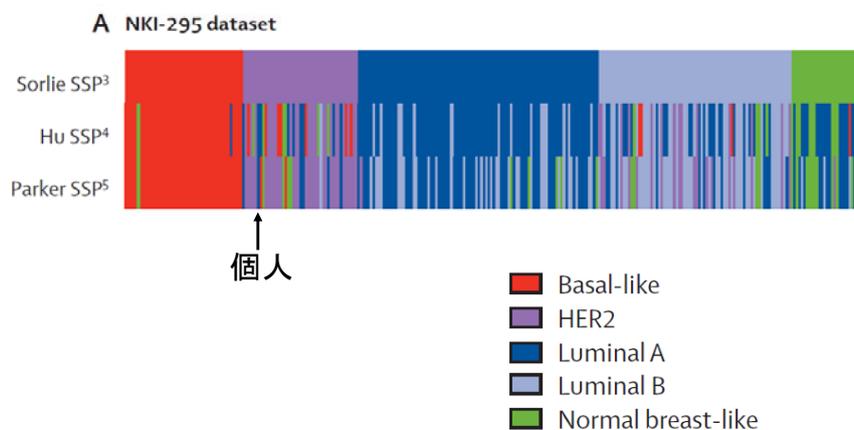
サブタイプ分類は正確か？

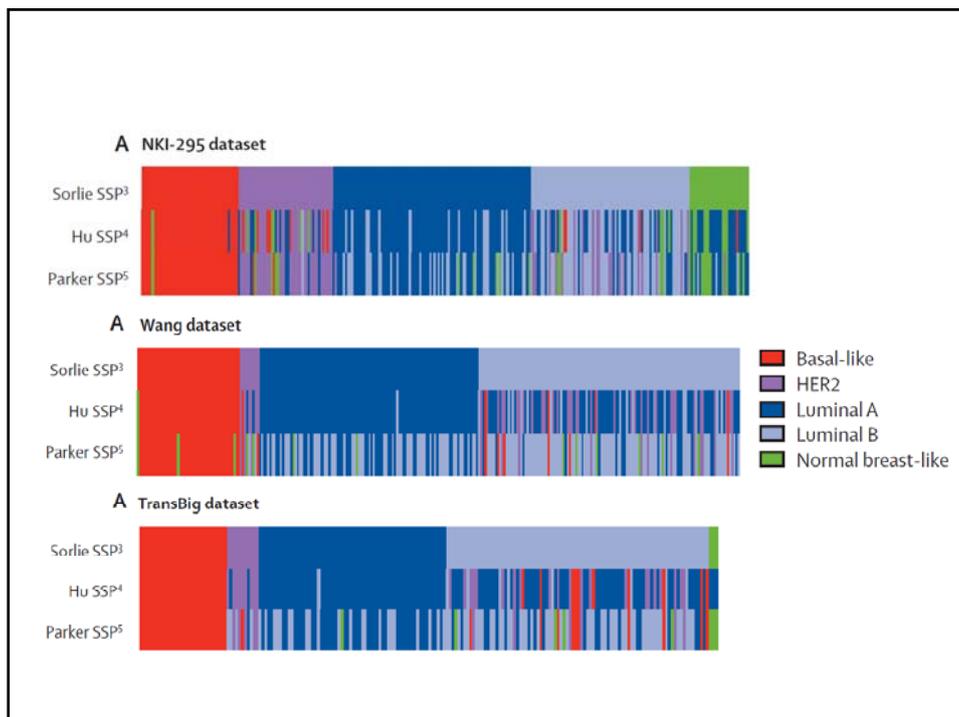
・3種類のマイクロアレイにおいて、個人のサブタイプがどれに分類されるかを、3つのデータセットを用いて検討した

- ・マイクロアレイ
Sorlie
Hu
Parker

Lancet Oncol 2010; 11: 339–49

結果





結 論

- ・個人が分類されるサブタイプは、手法によってかなり異なる
- ・Basalのみは一致率が高い
- ・Basal以外はintrinsic subtypeの性質について議論するのは意味がなく、その前に分類法の標準化が必要

ご清聴有難うございました