

腫瘍マーカーを用いた進行・再発乳癌治療の効果判定予測モデル

北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 野田 斐子 (Ayako Noda)

北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 宇野 一 (Hajime Uno)

北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 竹内 正弘 (Masahiro Takeuchi)

Division of Biostatistics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Kitasato University

国立がんセンター中央病院 腫瘍内科 米盛 勲 (Kan Yonemori)

Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital

1 序論

腫瘍マーカーは、画像診断や特殊なバイオマーカー（例えば、血中の腫瘍細胞測定：近年 FDA で認可された、1 検体あたり約 2 万円、測定機器約 1200 万円であり、腫瘍細胞のフラグメント・遺伝子測定などが可能であるが極めて高価）に比べて、安価で測定系が安定しており、モニタリングが容易という利点があるため、現在日本中で測定されている。しかしながら、その中で国際的に診断マーカーとして明確なものは PSA (prostate specific antigen：前立腺特異抗原) のみであり、その他の腫瘍マーカーの測定意義については進行とともに陽性率が上昇するという認識のみで用いられているのが現状である。腫瘍マーカーを用いた診断方法を確立し、治療法の選択に役立てることは現在の癌治療の中で重要な課題である。

1996 年以降、卵巣癌では非標的病変である癌性腹膜炎（腹水）という再発形態が高頻度で発生するために、CT 検査等の画像診断以外の比較的簡易な治療効果判定方法が必要とされ、腫瘍マーカーの診断指標への適応研究が行われた経緯がある。その結果、卵巣癌では CT 検査等による標的病変の画像判定に対して非常に強い相関が得られ、よい指標と考えられたために腫瘍マーカーが治療効果判定の手法として国際的に適用されることとなった¹⁾⁴⁾。現在診断済みの癌患者において、治療中（化学療法、手術療法、放射線療法）に腫瘍マーカーを測定しているのは、卵巣癌のように腫瘍の治療効果判定に用いられないかと考えられているためである。

乳癌においても骨転移という非標的病変の再発形態が多く、客観的な効果判定ができないため、卵巣癌のような腫瘍マーカーを用いた効果判定基準の確立が望まれている。ASCO (American Society of Clinical Oncology) では、1996 年、2000 年に固形腫瘍における腫瘍マーカーのガイドライン⁵⁾が出されたが、乳癌全体、特に進行・再発乳癌における治療効果判定については、ほとんど有用な検討がでていない。

現在乳癌領域における腫瘍マーカーとしては、CEA, CA15-3, 及び日本独自に開発され

た NCC-ST-439 等がある⁶⁾⁻¹¹⁾。JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ) 臨床試験ベースでも、この 3 種類の腫瘍マーカーを月に一度測定している。また、国立がんセンター中央病院の臨床においても、2-3 週に一度測定を続けている。しかしながら、治療効果に関する判定基準がないために腫瘍マーカーの意味合いを厳密に説明できないのが現状である。

そこで、本研究では乳癌の診断に対して特異性の高い腫瘍マーカーを用いて進行・再発乳癌治療の効果判定基準における予測モデルを提案する。本稿では、治療開始後 2 ヶ月までの腫瘍マーカー値を用いて予後を予測することを目的とした。これにより、治療効果が得られないと考えられる場合には、早期に他の治療法に変更することで、よりよい治療を乳癌患者に提供することができると考える。

本研究で対象としたデータは、国立がんセンター中央病院で登録された検証的試験 (第Ⅲ相臨床試験) において、WHO 規準による判定 (CR・PR・NC・PD) が明らかな評価病変を有する症例 105 例である。また、独立な validation set として国立がんセンター中央病院で 2004 年 1 月 1 日-2005 年 1 月 31 日に一般診療を受け、RECIST ガイドライン¹²⁾ に基づく判定の評価病変を有する 64 名の患者データを使用した。

2 方法

乳癌領域において測定されている主な腫瘍マーカー 3 種類 (CEA, CA15-3, 及び NCC-ST-439, 以下 CEA, CA, 及び ST) のベースライン, 1 コース終了後 (4 週後), 及び 2 コース終了後 (8 週後) の測定値を用いる。患者一人あたり腫瘍マーカー 3 種類及び測定時点 3 点の計 9 個の測定値を用いて, response outcome を予測するモデルを構築する。

2.1 各マーカー単独

計 9 個の測定値それぞれについて, The receiver operating characteristic (ROC) curve を描き, ROC 曲線下面積 (Area under the ROC curve (ROC-AUC))¹³⁾ を求める。

2.2 マーカーの組み合わせ

2.2.1 モデルの構築

計 9 個の測定値を用いて, response outcome (CR or PR / NC or PD) を予測するモデルを構築する。

$$\mu = E(Y|Z) = g(\beta'Z) \quad \text{ただし, } g(x) = \frac{e^x}{1+e^x}$$

β は未知パラメータ, Z は腫瘍マーカー値から構成される共変量ベクトル (ただし, 第一成

分は1とする), Yは response outcome (1: CR or PR, 0: NC or PD) を表す.

ここで, 候補モデルを Table 2.2.1 に示す.

Table 2.2.1 : 候補モデル

model	CEA			CA			ST		
	i / I	ii / II	iii / III	i / I	ii / II	iii / III	i / I	ii / II	iii / III
1	○								
2	○	○							
3	○	○	○						
4		○							
5		○	○						
6			○						
7				○					
8				○	○				
9				○	○	○			
10					○				
11					○	○			
12						○			
13							○		
14							○	○	
15							○	○	○
16								○	
17								○	○
18									○
19	○			○					
20	○	○		○	○				
21	○	○	○	○	○	○			
22		○			○				
23		○	○		○	○			
24			○			○			
25	○						○		
26	○	○					○	○	
27	○	○	○				○	○	○
28		○						○	
29		○	○					○	○
30			○						○
31				○			○		
32				○	○		○	○	
33				○	○	○	○	○	○
34					○			○	
35					○	○		○	○
36						○			○
37	○			○			○		
38	○	○		○	○		○	○	
39	○	○	○	○	○	○	○	○	○
40		○			○			○	
41		○	○		○	○		○	○
42			○			○			○

○ : モデルに含まれる変数を表す.

i, ii, iiiはそれぞれベースライン, 1コース終了後, 及び2コース終了後の腫瘍マーカー値を対数変換した値を表す. また, I, II, IIIは, 1コース終了後のベースラインからの変化率 (mrk01), 2コース終了後のベースラインからの変化率 (mrk02), 及び2コース

終了後の1コース終了後からの変化率 (mrk12)¹⁴⁾を表す.

$$\text{mrk01} = \frac{\text{marker value at the end of course 1} - \text{Initial marker value}}{\text{Initial marker value}}$$

$$\text{mrk02} = \frac{\text{marker value at the end of course 2} - \text{Initial marker value}}{\text{Initial marker value}}$$

$$\text{mrk12} = \frac{\text{marker value at the end of course 2} - \text{marker value at the end of course 1}}{\text{marker value at the end of course 1}}$$

上記モデルを用いて、以下2通りで予測モデルを構築する.

- 1) 全症例 105 例を用いて、モデルを構築する.
- 2) 3 種類の腫瘍マーカーのうち、それぞれ単独で求めた ROC から効果判定に一番影響があると考えられる腫瘍マーカーのベースライン値が高い群 (マーカー陽性群) と低い群 (マーカー陰性群) で、それぞれモデルを構築する. ただし、マーカー陰性群の予測モデルは、陽性群と陰性群の判別に用いたマーカーを含まないモデルから選択することとする.

2.2.2 β の推定

以下の推定方程式を用いて、Newton-Raphson 法により β を推定する. (Tian et al¹⁵⁾)

$$S(\beta) = n^{-1} \sum_{i=1}^n Z_i \{Y_i - g(\beta'Z_i)\} \quad , \quad g(x) = \frac{e^x}{1 + e^x}$$

Z_i は i 番目の症例の腫瘍マーカー値から構成される共変量であり、対数変換した値、または変化率として変換した値を表す. n は症例数を表す.

2.2.3 μ の推定

2.2.2 で推定された $\hat{\beta}$ を用い、response outcome (Y) が 1 となる予測確率 μ を各症例について推定する.

$$\hat{\mu}_i = g(\hat{\beta}'Z_i) \quad \text{ただし,} \quad g(x) = \frac{e^x}{1 + e^x}$$

2.2.4 モデルの比較

モデルの予測性能を検討するため、Substitution 及び Random cross-validation (iteration : 200, training set : validation set = 4 : 1) による ROC-AUC 及び overall misclassification rate (OMR) を算出する.

ROC-AUC は,

$$\hat{AUC} = \sum_{j=1}^{n_0} \sum_{i=1}^{n_1} \left\{ I[\hat{\mu}_{1i} > \hat{\mu}_{0j}] + \frac{1}{2} I[\hat{\mu}_{1i} = \hat{\mu}_{0j}] \right\} / n_1 n_0$$

を用いて算出する。ここで、第1番目の添え字は、それぞれ 1: CR or PR, 0: NC or PD と判定された症例であることを表す。

また、ある与えられた値 c ($0 \leq c \leq 1$) に対し、

$$\hat{D}(c) = n^{-1} \sum_{i=1}^n |Y_i - I(\hat{\mu}_i > c)|$$

という量が定義でき、この最小値により OMR を推定する。

$$\hat{OMR} = \min_c \hat{D}(c)$$

このとき、Random cross-validation における ROC-AUC が最大となるモデルを予測モデルとし、ROC-AUC が同程度である場合には、OMR が最小となるモデルを予測モデルとして選択する。

2.2.5 モデルの検証

モデル構築とは独立な validation set として、国立がんセンター中央病院にて一般診療を受けた患者 64 名を対象に、構築したモデルの精度を検証する。

3 結果

3.1 各マーカー単独

計 9 個の測定値それぞれにおける ROC curve 及び ROC-AUC を Figure 3.1, Table 3.1 に示す。

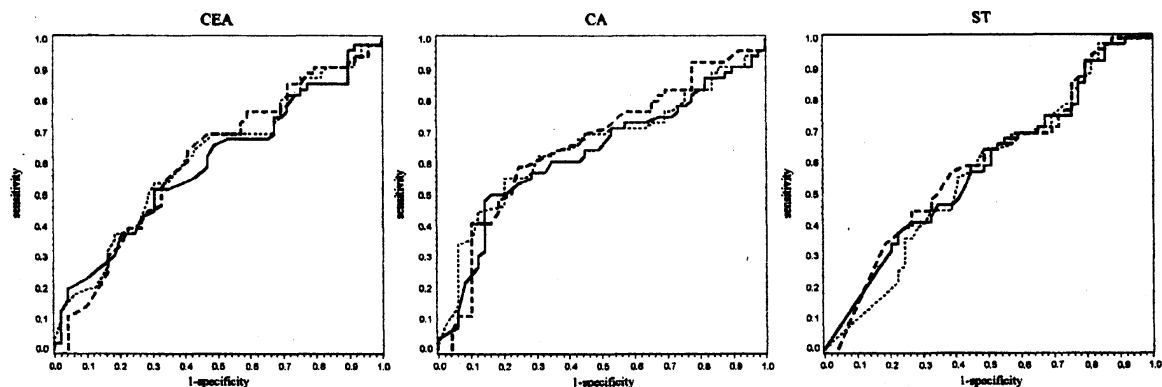


Figure 3.1 : ROC curve (—: ベースライン, ...: 1 コース終了後, - - : 2 コース終了後)

Table 3.1 : ROC-AUC

marker	time	ROC-AUC
CEA	baseline	0.599
CEA	course1	0.617
CEA	course2	0.639
CA	baseline	0.631
CA	course1	0.657
CA	course2	0.693
ST	baseline	0.580
ST	course1	0.565
ST	course2	0.620

3種類の腫瘍マーカーのうち、CAが効果判定の予測に最も関連があるといえる。また、時点においては、2コース終了後の値が強く影響しているといえる。しかしながら、response outcomeを予測性能の指標であるROC-AUCは、いずれも0.7未満に留まった。

3.2 マーカーの組み合わせ

3.2.1 全症例 (n=105) を用いたモデル構築

全症例 (n=105) を用いて、腫瘍マーカー値を対数変換したモデル及び腫瘍マーカーの変化率(%Change)を用いたモデルのROC-AUC, Random cross-validation (Random CV) のROC-AUC, OMR, 及びRandom CVのOMRを算出した結果をそれぞれTable 3.2.1, Table 3.2.2に示す。

全症例を用いてモデルを構築した結果、対数変換を用いた場合に選択された予測モデルは、CAのベースライン、1コース終了後、及び2コース終了後の測定値を共変量とするモデルであった。また、このモデルのRandom CVのROC-AUC及びOMRはそれぞれ、0.655, 0.369であった。

同様に、%Changeを用いた変換において選択された予測モデルは、CAとSTのベースライン、1コース終了後、及び2コース終了後の測定値を共変量とするモデルであり、Random CVにおけるROC-AUC及びOMRは0.636, 0.371であった。

全症例を用いたモデル構築では、対数変換及び%Changeの双方において選択された予測モデルにCAを含み、腫瘍マーカーの組み合わせにおける予測でもCAが効果判定に強く影響を与えていることがわかった。そして、マーカーの組み合わせにより、それぞれのマーカー単独による予測より精度は上がったものの、ROC-AUCは、いずれも0.7未満に留まっており、それぞれ単独のマーカー測定値を用いた場合から大きく改善するものではなかった。

Table 3.2.1 : マーカー値を対数変換したモデル

model	CEA			CA			ST			ROC-AUC		OMR	
	i	ii	iii	i	ii	iii	i	ii	iii	substitution	random CV	substitution	random CV
1	○									0.599	0.501	0.400	0.460
2	○	○								0.624	0.511	0.381	0.460
3	○	○	○							0.647	0.541	0.362	0.428
4		○								0.617	0.532	0.390	0.454
5		○	○							0.648	0.563	0.371	0.410
6			○							0.639	0.551	0.381	0.426
7				○						0.631	0.539	0.343	0.450
8				○	○					0.664	0.608	0.343	0.397
9				○	○	○				0.746	0.655	0.305	0.369
10					○					0.657	0.588	0.333	0.415
11					○	○				0.736	0.658	0.314	0.364
12						○				0.693	0.620	0.333	0.386
13							○			0.580	0.504	0.410	0.445
14							○	○		0.573	0.473	0.410	0.453
15							○	○	○	0.667	0.574	0.362	0.379
16								○		0.565	0.502	0.400	0.443
17								○	○	0.665	0.586	0.352	0.373
18									○	0.620	0.533	0.419	0.428
19	○			○						0.625	0.503	0.362	0.460
20	○	○		○	○					0.659	0.571	0.371	0.416
21	○	○	○	○	○	○				0.733	0.596	0.305	0.410
22		○			○					0.660	0.558	0.305	0.434
23		○	○		○	○				0.732	0.623	0.324	0.390
24			○			○				0.696	0.597	0.324	0.393
25	○						○			0.590	0.491	0.390	0.455
26	○	○					○	○		0.607	0.482	0.419	0.460
27	○	○	○				○	○	○	0.679	0.550	0.324	0.399
28		○						○		0.601	0.509	0.390	0.452
29		○	○					○	○	0.685	0.579	0.324	0.383
30			○						○	0.641	0.545	0.390	0.434
31				○			○			0.604	0.500	0.410	0.460
32				○	○		○	○		0.661	0.584	0.343	0.423
33				○	○	○	○	○	○	0.738	0.610	0.286	0.386
34					○			○		0.623	0.536	0.390	0.460
35					○	○		○	○	0.724	0.624	0.314	0.374
36						○			○	0.666	0.573	0.390	0.438
37	○			○			○			0.600	0.472	0.390	0.460
38	○	○		○	○		○	○		0.680	0.558	0.333	0.439
39	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0.730	0.564	0.333	0.415
40		○			○			○		0.637	0.513	0.410	0.460
41		○	○		○	○		○	○	0.720	0.591	0.352	0.398
42			○			○			○	0.669	0.554	0.352	0.447

Table 3.2.2 : マーカー値の%Change を用いたモデル

model	CEA			CA			ST			ROC-AUC		OMR	
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	substitution	random CV	substitution	random CV
1	○									0.535	0.478	0.410	0.460
2	○	○								0.586	0.537	0.381	0.425
3	○	○	○							0.607	0.548	0.371	0.413
4		○								0.584	0.555	0.390	0.427
5		○	○							0.587	0.512	0.381	0.445
6			○							0.586	0.540	0.371	0.445
7				○						0.588	0.584	0.371	0.405
8				○	○					0.623	0.564	0.381	0.435
9				○	○	○				0.625	0.541	0.371	0.446
10					○					0.623	0.604	0.400	0.436
11					○	○				0.618	0.555	0.381	0.438
12						○				0.575	0.556	0.390	0.460
13							○			0.510	0.433	0.438	0.460
14							○	○		0.667	0.625	0.324	0.380
15							○	○	○	0.710	0.634	0.305	0.373
16								○		0.595	0.568	0.371	0.397
17								○	○	0.615	0.572	0.362	0.399
18									○	0.645	0.622	0.352	0.402
19	○			○						0.584	0.556	0.371	0.415
20	○	○		○	○					0.643	0.548	0.333	0.415
21	○	○	○	○	○	○				0.670	0.558	0.343	0.423
22		○			○					0.649	0.592	0.381	0.408
23		○	○		○	○				0.645	0.519	0.371	0.437
24			○			○				0.599	0.526	0.419	0.457
25	○						○			0.552	0.469	0.429	0.460
26	○	○					○	○		0.667	0.577	0.324	0.384
27	○	○	○				○	○	○	0.718	0.585	0.314	0.381
28		○						○		0.620	0.548	0.343	0.402
29		○	○					○	○	0.633	0.514	0.362	0.420
30			○						○	0.640	0.583	0.324	0.399
31				○			○			0.605	0.573	0.390	0.435
32				○	○		○	○		0.686	0.623	0.333	0.381
33				○	○	○	○	○	○	0.742	0.636	0.295	0.371
34					○			○		0.631	0.592	0.333	0.399
35					○	○		○	○	0.648	0.561	0.343	0.406
36						○			○	0.638	0.596	0.362	0.424
37	○			○			○			0.606	0.549	0.410	0.438
38	○	○		○	○		○	○		0.685	0.576	0.324	0.395
39	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0.756	0.594	0.305	0.390
40		○			○			○		0.644	0.562	0.324	0.403
41		○	○		○	○		○	○	0.656	0.507	0.324	0.427
42			○			○			○	0.637	0.553	0.371	0.429

3.2.2 CA 陽性群及びCA 陰性群でそれぞれモデルを構築

以上の検討を踏まえ、さらに予測性能を向上させることを目的として、CA のベースライン値の高い群（CA 陽性群）及び低い群（CA 陰性群）でそれぞれモデル構築した。腫瘍マーカー値を対数変換して構築したモデル及び腫瘍マーカーの変化率(%Change)を用いて構築したモデルの ROC-AUC, Random cross-validation (Random CV) の ROC-AUC, OMR 及び Random CV の OMR を算出した結果をそれぞれ Table 3.2.3, Table3.2.4 に示す。

Table 3.2.3 : マーカー値を対数変換したモデル

model	CEA			CA			ST			ROC-AUC		OMR	
	i	ii	iii	i	ii	iii	i	ii	iii	substitution	random CV	substitution	random CV
1	○									0.622	0.605	0.375	0.396
2	○	○								0.693	0.671	0.286	0.347
3	○	○	○							0.728	0.629	0.268	0.286
4		○								0.646	0.654	0.321	0.360
5		○	○							0.722	0.630	0.250	0.283
6			○							0.690	0.632	0.304	0.351
7				○						0.712	0.706	0.250	0.283
8				○	○					0.787	0.764	0.232	0.267
9				○	○	○				0.786	0.663	0.232	0.300
10					○					0.766	0.771	0.232	0.271
11					○	○				0.768	0.675	0.232	0.323
12						○				0.782	0.693	0.250	0.295
13							○			0.563	0.481	0.375	0.396
14							○	○		0.581	0.530	0.357	0.396
15							○	○	○	0.718	0.573	0.286	0.348
16								○		0.559	0.524	0.357	0.396
17								○	○	0.704	0.565	0.321	0.396
18									○	0.646	0.590	0.357	0.396
19	○			○						0.738	0.700	0.232	0.302
20	○	○		○	○					0.798	0.738	0.214	0.285
21	○	○	○	○	○	○				0.809	0.626	0.250	0.305
22		○			○					0.775	0.771	0.196	0.254
23		○	○		○	○				0.812	0.664	0.232	0.286
24			○			○				0.789	0.705	0.268	0.298
25	○						○			0.618	0.545	0.357	0.396
26	○	○					○	○		0.705	0.610	0.268	0.353
27	○	○	○				○	○	○	0.781	0.604	0.250	0.310
28		○						○		0.647	0.615	0.321	0.376
29		○	○					○	○	0.728	0.602	0.250	0.324
30			○						○	0.708	0.629	0.286	0.355
31				○			○			0.717	0.681	0.214	0.304
32				○	○		○	○		0.781	0.723	0.214	0.270
33				○	○	○	○	○	○	0.791	0.615	0.286	0.313
34					○			○		0.767	0.753	0.232	0.287
35					○	○		○	○	0.769	0.634	0.250	0.362
36						○			○	0.755	0.682	0.250	0.315
37	○			○			○			0.729	0.673	0.250	0.326
38	○	○		○	○		○	○		0.799	0.696	0.214	0.305
39	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0.847	0.696	0.250	0.318
40		○			○			○		0.779	0.752	0.214	0.272
41		○	○		○	○		○	○	0.807	0.634	0.232	0.318
42			○			○			○	0.790	0.684	0.268	0.308

model	CEA			CA			ST			ROC-AUC		OMR	
	i	ii	iii	i	ii	iii	i	ii	iii	substitution	random CV	substitution	random CV
1	○									0.503	0.376	0.429	0.440
2	○	○								0.569	0.492	0.388	0.440
3	○	○	○							0.611	0.462	0.367	0.440
4		○								0.497	0.385	0.408	0.439
5		○	○							0.544	0.323	0.408	0.440
6			○							0.494	0.377	0.408	0.440
7				○						0.525	0.490	0.388	0.438
8				○	○					0.609	0.511	0.388	0.440
9				○	○	○				0.800	0.745	0.224	0.280
10					○					0.510	0.442	0.408	0.435
11					○	○				0.793	0.757	0.245	0.267
12						○				0.580	0.383	0.408	0.440
13							○			0.563	0.543	0.429	0.440
14							○	○		0.633	0.561	0.306	0.421
15							○	○	○	0.759	0.704	0.265	0.322
16								○		0.529	0.479	0.449	0.440
17								○	○	0.724	0.693	0.286	0.368
18									○	0.570	0.554	0.408	0.440
19	○			○						0.547	0.443	0.429	0.439
20	○	○		○	○					0.670	0.566	0.327	0.407
21	○	○	○	○	○	○				0.801	0.681	0.265	0.373
22		○			○					0.513	0.381	0.408	0.438
23		○	○		○	○				0.803	0.712	0.265	0.312
24			○			○				0.551	0.350	0.367	0.440
25	○						○			0.568	0.469	0.449	0.440
26	○	○					○	○		0.641	0.494	0.347	0.440
27	○	○	○				○	○	○	0.791	0.649	0.224	0.371
28		○						○		0.569	0.442	0.449	0.440
29		○	○					○	○	0.754	0.633	0.286	0.393
30			○						○	0.605	0.508	0.367	0.440
31				○			○			0.623	0.562	0.327	0.439
32				○	○		○	○		0.734	0.655	0.265	0.319
33				○	○	○	○	○	○	0.854	0.762	0.143	0.296
34					○			○		0.591	0.495	0.388	0.439
35					○	○		○	○	0.795	0.731	0.224	0.321
36						○			○	0.573	0.485	0.408	0.440
37	○			○			○			0.620	0.515	0.327	0.437
38	○	○		○	○		○	○		0.747	0.610	0.265	0.350
39	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0.884	0.712	0.163	0.302
40		○			○			○		0.579	0.450	0.367	0.437
41		○	○		○	○		○	○	0.820	0.697	0.245	0.368
42			○			○			○	0.593	0.455	0.429	0.440

CA - : CA 陰性群, CA+ : CA 陽性群

Table 3.2.4 : マーカー値の%Change を用いたモデル

model	CEA			CA			ST			ROC-AUC		OMR	
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	substitution	random CV	substitution	random CV
1	○									0.612	0.631	0.304	0.339
2	○	○								0.729	0.665	0.250	0.291
3	○	○	○							0.726	0.623	0.321	0.295
4		○								0.715	0.659	0.268	0.298
5		○	○							0.715	0.655	0.268	0.299
6			○							0.716	0.660	0.304	0.314
7				○						0.679	0.671	0.250	0.273
8				○	○					0.686	0.591	0.268	0.323
9				○	○	○				0.690	0.565	0.268	0.332
10					○					0.635	0.592	0.321	0.351
11					○	○				0.690	0.586	0.268	0.338
12						○				0.550	0.335	0.393	0.382
13							○			0.602	0.585	0.268	0.312
14							○	○		0.663	0.566	0.268	0.272
15							○	○	○	0.670	0.528	0.268	0.270
16								○		0.662	0.586	0.250	0.263
17								○	○	0.683	0.571	0.250	0.274
18									○	0.654	0.571	0.268	0.382
19	○			○						0.709	0.682	0.250	0.268
20	○	○		○	○					0.753	0.618	0.268	0.317
21	○	○	○	○	○	○				0.756	0.567	0.268	0.321
22		○			○					0.729	0.646	0.268	0.304
23		○	○		○	○				0.746	0.614	0.250	0.313
24			○			○				0.712	0.617	0.268	0.348
25	○						○			0.640	0.604	0.321	0.340
26	○	○					○	○		0.766	0.642	0.214	0.255
27	○	○	○				○	○	○	0.799	0.541	0.268	0.271
28		○						○		0.745	0.642	0.268	0.266
29		○	○					○	○	0.772	0.624	0.214	0.283
30			○						○	0.713	0.627	0.268	0.341
31				○			○			0.674	0.643	0.232	0.257
32				○	○		○	○		0.699	0.532	0.268	0.295
33				○	○	○	○	○	○	0.705	0.460	0.268	0.310
34					○			○		0.699	0.589	0.268	0.288
35					○	○		○	○	0.701	0.535	0.250	0.296
36						○			○	0.654	0.421	0.304	0.382
37	○			○			○			0.711	0.648	0.250	0.266
38	○	○		○	○		○	○		0.778	0.596	0.196	0.294
39	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0.806	0.438	0.232	0.299
40		○			○			○		0.750	0.621	0.232	0.285
41		○	○		○	○		○	○	0.777	0.579	0.232	0.300
42			○			○			○	0.713	0.585	0.250	0.370

model	CEA			CA			ST			ROC-AUC		OMR	
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	substitution	random CV	substitution	random CV
1	○									0.555	0.566	0.429	0.439
2	○	○								0.609	0.531	0.367	0.438
3	○	○	○							0.581	0.471	0.408	0.438
4		○								0.532	0.383	0.408	0.440
5		○	○							0.606	0.477	0.347	0.440
6			○							0.547	0.399	0.347	0.440
7				○						0.547	0.553	0.408	0.440
8				○	○					0.779	0.767	0.265	0.278
9				○	○	○				0.810	0.770	0.204	0.276
10					○					0.750	0.768	0.265	0.300
11					○	○				0.795	0.782	0.245	0.269
12						○				0.791	0.797	0.224	0.254
13							○			0.630	0.618	0.306	0.349
14							○	○		0.774	0.743	0.265	0.269
15							○	○	○	0.778	0.720	0.265	0.292
16								○		0.559	0.545	0.469	0.440
17								○	○	0.771	0.738	0.327	0.336
18									○	0.694	0.696	0.327	0.304
19	○			○						0.655	0.654	0.286	0.391
20	○	○		○	○					0.778	0.731	0.286	0.309
21	○	○	○	○	○	○				0.843	0.759	0.204	0.303
22		○			○					0.759	0.761	0.265	0.308
23		○	○		○	○				0.778	0.739	0.245	0.314
24			○			○				0.790	0.778	0.245	0.284
25	○						○			0.618	0.585	0.306	0.379
26	○	○					○	○		0.769	0.677	0.224	0.315
27	○	○	○				○	○	○	0.795	0.637	0.245	0.350
28		○						○		0.554	0.484	0.408	0.440
29		○	○					○	○	0.791	0.720	0.224	0.330
30			○						○	0.736	0.701	0.245	0.323
31				○			○			0.734	0.705	0.265	0.327
32				○	○		○	○		0.859	0.830	0.163	0.215
33				○	○	○	○	○	○	0.874	0.788	0.163	0.256
34					○			○		0.748	0.742	0.265	0.339
35					○	○		○	○	0.852	0.791	0.163	0.272
36						○			○	0.806	0.787	0.224	0.276
37	○			○			○			0.732	0.669	0.265	0.344
38	○	○		○	○		○	○		0.896	0.784	0.143	0.278
39	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0.907	0.680	0.184	0.278
40		○			○			○		0.761	0.734	0.265	0.330
41		○	○		○	○		○	○	0.869	0.772	0.184	0.301
42			○			○			○	0.833	0.787	0.224	0.316

CA - : CA 陰性群, CA+ : CA 陽性群

対数変換を用いた場合に選択された予測モデルは、CA 陽性群では CA と ST のベースライン、1 コース終了後、及び 2 コース終了後の各時点を含むモデルであり、CA 陰性群では CEA のベースライン及び 1 コース終了後を含むモデルであった。同様に、%Change を用いた場合に選択された予測モデルは、CA 陽性群では CA と ST の 1 コース終了後のベースラインからの変化率と 2 コース終了後のベースラインからの変化率を含むモデルであり、CA 陰性群では CEA と ST の 2 コース終了後のベースラインからの変化率を含むモデルであった。

3 種類の腫瘍マーカーのうち、それぞれ単独で求めた ROC から効果判定に最も影響があると考えられた CA のベースライン値の高い群と低い群のそれぞれで予測モデルを構築することにより、全症例を用いて構築したモデルに比べてかなり精度の高いモデルが得られた。特に、%Change を用いたモデルにおいて、CA 陽性群では Random CV の ROC-AUC 及び OMR が 0.830, 0.215 と予測性能の高いモデルが得られた。

予測モデル

【CA 陽性群】

CA のベースライン値 > 28 U/mL :

$$\hat{\mu}_1 = g(1.448 + 0.086 \times CA01 + 4.365 \times CA02 - 5.099 \times ST01 + 2.266 \times ST02)$$

【CA 陰性群】

CA のベースライン値 ≤ 28 U/mL :

$$\hat{\mu}_2 = g(-0.577 - 2.683 \times CEA01 + 3.729 \times CEA02 + 0.504 \times ST01 + 1.492 \times ST02)$$

OMR が最小となるように決定したカットオフ値は 0.778 であった。すなわち、本モデルにおける予測は以下のようになる。

$$\hat{\mu}_i \geq 0.778 \Rightarrow \text{CR or PR}$$

$$\hat{\mu}_i < 0.778 \Rightarrow \text{NC or PD}$$

3.2.4 CA 陽性群と CA 陰性群の閾値の検討

CA 陽性群と CA 陰性群でそれぞれモデルを構築した場合、CA 陽性群ではかなり精度の高いモデルが得られたが、CA 陰性群においては陽性群ほどの予測性能は得られなかった。

そこで、CA 陰性群の予測モデルの精度を上げるために CA 陽性群と CA 陰性群の閾値について、探索的に 24 から 30 まで 1 刻みで検討を行うこととした。さらに、28 に比べて予測性能がよいと考えられる閾値の予測モデルに対して、ROC-AUC 及び OMR の差の 95%信頼区間を bootstrap 法 (iteration : 1000) により構成し、どちらのモデルが優れているか評価を行った¹⁵⁾。

CA 陽性群及び CA 陰性群の各閾値におけるモデルの ROC-AUC は、

$$\hat{AUC} = (n_1 n_0)^{-1} \sum_{j=1}^{n_0} \sum_{i=1}^{n_1} \left[\left\{ I[\hat{\mu}_{1ui} > \hat{\mu}_{0uj}] + \frac{1}{2} I[\hat{\mu}_{1ui} = \hat{\mu}_{0uj}] \right\} \cdot I(CA_i > a) + \left\{ I[\hat{\mu}_{1li} > \hat{\mu}_{0lj}] + \frac{1}{2} I[\hat{\mu}_{1li} = \hat{\mu}_{0lj}] \right\} \cdot I(CA_i \leq a) \right]$$

を用いて算出した。ここで、 a は閾値を表し、 u は CA 陽性群の response outcome の推定値、 l は CA 陰性群の response outcome の推定値とする。

また、OMR は、

$$\hat{D}(c) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \left[|Y_i - I(\hat{\mu}_{ui} > c)| \cdot I(CA_i > a) + |Y_i - I(\hat{\mu}_{li} > c)| \cdot I(CA_i \leq a) \right]$$

$$\hat{OMR} = \min_c \hat{D}(c)$$

とした。

24 から 30 まで 1 刻みで検討した結果、27-26 では 28 とほぼ同様であったが、25 を閾値とした場合に 28 に比べて CA 陰性群の精度が高いモデルが得られた。また、24 以下では CA 陰性群の予測性能は上がるものの、CA 陽性群の予測性能が下がった。28 以上では、CA 陽性群の予測性能がさらに上がったが CA 陰性群の予測性能が下がるという結果を得た。

そこで、国立がんセンター中央病院の診断基準値¹⁶⁾である 28 を閾値としたモデルに対して、28 の上下でそれぞれ 30 及び 25 を閾値としたモデルを比較した結果を Table 3.2.5 に示す。CA 陰性群については、25 を閾値とした場合に精度が高いという結果が得られたが、CA 陽性群と CA 陰性群を合わせて全体として評価した場合には ROC-AUC, OMR とともに 28 を閾値とした方が高い予測性能が得られた。しかしながら、対応する 95%信頼区間からは双方で大差がないことがわかった。

Table 3.2.5 : 閾値の比較

	point estimate		差の 95%C.I.	
	ROC-AUC	OMR	ROC-AUC	OMR
28	0.832	0.190		
25	0.773	0.181	(-0.038, 0.037)	(-0.042, 0.094)
30	0.789	0.181	(-0.034, 0.122)	(-0.038, 0.032)

3.2.6 モデルの検証

閾値の検討における 3 つの閾値を用いて、元のデータ及び Validation set における ROC-AUC と OMR を算出した結果を Table 3.2.6 に示す。

Table 3.2.6 : Validation set を用いた精度検証

	ROC-AUC	OMR
28	0.724	0.281
25	0.722	0.281
30	0.715	0.344

Validation set を用いた結果においても、いずれも大差はなかった。そこで、CA 陽性群と CA 陰性群を合わせて評価した際の点推定値の高かった 28 を閾値とした。

独立な Validation set を用いた精度検証では、ROC-AUC 及び OMR がそれぞれ 0.724, 0.281 となり、約 70%において response outcome を正しく予測することができるという結果が得られた。

元のデータ及び Validation set の ROC curve を Figure 3.2.6 に示す。

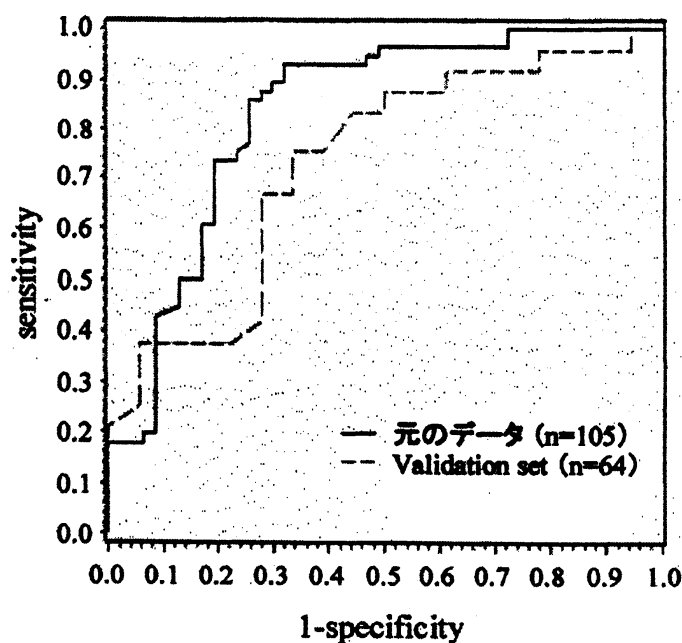


Figure 3.2.6 : 元のデータ及び Validation の ROC curve

4 考察

それぞれの腫瘍マーカーを単独で予測に用いた場合、十分な予測が得られなかったことから、腫瘍マーカー値の組み合わせによる予測モデルが必要であることが示唆された。

3種類3時点の腫瘍マーカー値を組み合わせで構築した予測モデルでは、それぞれ単独で求めた ROC から効果判定の予測に最も影響していると考えられた CA のベースライン値の

高い群（CA 陽性群）と低い群（CA 陰性群）でそれぞれモデルを構築することにより、予測精度の高いモデルが得られた。全症例を用いてモデルを構築した場合、3種類の腫瘍マーカー全てにおいて変動があるとは限らず、各腫瘍マーカーの動きに変動のないものを含んでいる可能性があるため、十分な精度が得られなかったと考えられる。また、共変量は対数変換よりも%Changeを用いた方が予測性能の高いモデルが得られた。このことから、ベースラインに対する腫瘍マーカーの変動が効果判定を予測する上で重要であると考えられる。

CA 陽性群と CA 陰性群における閾値について、CA 陰性群の精度を上げるために、CA のベースライン値の閾値として用いた 28 を中心に 1 刻みで検討を行った。閾値を下げることで CA 陰性群におけるモデルの精度は上がったが、CA 陰性群の精度が高くなるにつれて CA 陽性群の精度が低くなった。また、閾値を上げた場合では、CA 陽性群の精度はさらに上がったが、CA 陰性群の精度が下がるという結果を得た。閾値の検討については CA 陽性群及び CA 陰性群のモデルを併合して評価を行うこととし、CA 陽性群及び CA 陰性群双方のモデルを考慮して 28 の上下でそれぞれ適切であると考えられた閾値 30 と 25 について、最初に用いた診断基準値である 28 との ROC-AUC 及び OMR の差の 95%信頼区間の結果から、いずれも統計学的な有意差があるとはいえなかった。Validation set を用いた精度検証においても大差なかったことから、CA 陽性群と CA 陰性群を併合して評価した ROC-AUC の点推定値が高かった 28 を閾値としたモデルを最終的な予測モデルとした。

臨床において診断基準値はその値以下であれば正常であることを表し、その値以上であれば異常であることを表す指標である。今回閾値として選択された値は、国立がんセンター中央病院で CA の診断基準値として採用されている値と一致した。すなわち、ベースライン値において診断基準値以上と以下で予測モデルをそれぞれ構築することにより、予測性能の高いモデルが得られたことになる。

5 結論

構築したモデルを一般的な日常診療を受ける患者に対して当てはめたところ、約 70 % の患者において正しく response outcome を予測することができた。このことから、本モデルが臨床現場において早期段階における治療方針を決定する上で、有用な情報となり得ることが示唆された。腫瘍マーカーのみで response outcome の予測が可能であるということは、CT 検査等を受けて診断する場合に比べて、コストや時間の面で大変有用であると考えられる。

また、本予測モデルに用いられる腫瘍マーカーは、CA 陽性群では CA 及び ST、CA 陰性群では CEA 及び ST となり、進行・再発乳癌の早期において CA 及び ST が response outcome に強く影響していると考えられる。本邦では、悪性腫瘍における腫瘍マーカーの測定は 2 項目で 230 点、3 項目で 290 点、4 項目以上で 420 点である。本研究におけるモデルは、ベ

ースラインでの CA 値の測定により, CA 陽性例及び CA 陰性例のいずれにおいても 3 種類のうち 2 種類で予測可能であることから, 診療報酬の面からも経済的に非常に有益である。

また, ST は日本独自に開発された腫瘍マーカーであり, 欧米においては進行・再発乳癌に対して測定される腫瘍マーカーは CEA, CA15-3, 及び CA29.9 である。本研究において, 進行・再発乳癌の早期における response outcome の予測に ST が強く影響していることが示唆されたことから, ST の乳癌領域における腫瘍マーカーとしての重要性についても今後さらなる検討が必要と思われる。

今後, 乳癌における骨転移, 腹水, 及び胸水といった画像による効果判定が不能な非標的病変を有する患者に対して, 本研究における CR・PR を予測するモデルに加えて新たに PD を予測するモデルを構築し, 双方のモデルから臨床的妥当性を検証することにより, 乳癌における腫瘍マーカーのさらなる有用性の確立が期待できる。

参考文献

- 1) Gordon J.S. Rustin, Ann E. Nelstrop, Patrick McClean, Mark F. Brady, W.P. McGuire, W.J. Hoskins et al. Defining Response of Ovarian Carcinoma to Initial Chemotherapy According to Serum CA 125. *Journal of Clinical Oncology*, Vol14, No 5(May), 1996: pp1545-1551
- 2) Gordon J.S. Rustin, Ann E. Nelstrop, Soren M. Bentzen, Simon J. Bond, and Patrick McClean. Selection of Active Drugs for Ovarian Cancer Based on Ca-125 and Standard Response Rates in Phase II Trials. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 8 (April), 2000:pp1733-1739
- 3) Gordon J.S. Rustin, Maria Marples, Ann E. Nelstrop, Mohamed Mohamoudi, and Tim Meyer. Use of CA-125 to Define Progression of Ovarian Cancer in Patients With Persistently Elevated Levels. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 20 (October 15), 2001:pp4045-4057
- 4) T Meyer and Gordon J.S. Rustin. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *British Journal of Cancer* (2000) 82(9), 1535-1538
- 5) Robert C. Bast, Jr, Peter Ravdin, Daniel F. Hayes, Susan Bates, Herbert Fritsche, Jr, John M. Jessup et al. 2000 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 6 (March 15), 2001: pp1865-1878
- 6) Fiorella Guadagni. Patrizia Ferroni, Sandro Carlini, Sabrina Mariotti, Antonella Spila, Simona Aloe et al. A Re-Evaluation of Carcinoembryonic Antigen (CEA) as a Serum Marker for Breast Cancer: A Prospective Longitudinal Study. *Clinical Cancer Research*, Vol. 7, 2357-2362, August 2001.
- 7) Roberta D'Alessandro. Mario Roselli, Patrizia Ferroni, Sabrina Mariotti, Antonella Spila, Simona Aloe et al. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS): a complementary tumor marker to

- CA 15-3 in the management of Breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 68: 9-19, 2001.
- 8) K. L. Cheung, J. F. R. Robertson. Objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by the use of serum tumour markers. *MINERVA CHIRURGICA*, 2003;58:197-303.
 - 9) Tatsuhiko Narita, Hiroomi Funahashi, Yasuyuki Satoh, Tsuneo Imai, and Hiroshi Takagi. Serum and Immunohistochemical Studies of NCC-ST-439 in Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 54:5-8 (1993)
 - 10) 岡村 泰彦, 高塚 雄一, 加藤 健志, 津村 勲, 小早川 清, 河原 勉. 乳癌における腫瘍マーカーNCC-St-439の臨床的意義 -CA15-3, CEA および TPA との比較検討-. *癌と化学療法* 18(8): 1279-1285, 1991.
 - 11) 高橋 弘昌, 中西 一彰, 田口 和典, 蓮実 透, 浜田 弘巳, 佐々木 文章. 乳癌における腫瘍マーカーとしての NCC-ST-439 の有用性に関する検討. *癌と化学療法* 18(2): 245-249, 1991.
 - 12) Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol92, No. 3, February 2, 2000
 - 13) Margaret Sullivan Pepe. *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. Oxford Statistical Science Series, Oxford University Press. 2003.
 - 14) Marco Tampellini, Alfredo Berruti, Raffaella Bitossi, Gabriella Gorzegno, Irene Alabiso, Alberto Bottini et al. Prognostic significance of changes in CA 15-3 serum levels during chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment* (2006) 98: 241-248
 - 15) Lu Tian, Tianxi Cai, Els Goetghebeur and L. J. Wei. Model Evaluation Based on the Distribution of Estimated Absolute Prediction Error. *Harvard University Biostatistics Working Paper Series*. Year 2005.
 - 16) <http://www.srl-group.co.jp/> SRL 臨床検査情報