

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】平成19年3月1日(2007.3.1)

【公表番号】特表2006-516897(P2006-516897A)
 【公表日】平成18年7月13日(2006.7.13)
 【年通号数】公開・登録公報2006-027
 【出願番号】特願2006-500964(P2006-500964)
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)
C 1 2 M 1/00 (2006.01)
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)
G 0 1 N 33/574 (2006.01)
G 0 1 N 33/53 (2006.01)
G 0 1 N 37/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A
 C 1 2 N 15/00 A
 C 1 2 M 1/00 A
 C 1 2 N 15/00 F
 C 1 2 Q 1/02
 G 0 1 N 33/574 A
 G 0 1 N 33/53 M
 G 0 1 N 37/00 1 0 2

【手続補正書】
 【提出日】平成19年1月10日(2007.1.10)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【特許請求の範囲】
 【請求項1】

乳癌患者の、乳癌の再発がない長期生存の可能性の予測を補助する方法であって、該方法は、該患者より得られた乳癌組織サンプルにおける1つ以上の予後診断用RNA転写物もしくはそれらの発現産物の発現レベルであって、該乳癌組織サンプルにおける全てのRNA転写物もしくはそれらの発現産物の発現レベルに対して、またはRNA転写物もしくはそれらの発現産物の基準セットの発現レベルに対して正規化される、発現レベルを決定する工程を包含し、ここで、該予後診断用RNA転写物は：

【化1】

TP53BP2, GRB7, PR,
 CD68, Bcl2, KRT14, IRS1, CTSL, EstR1, Chk1, IGF1R, BAG1, CEGP1, STK15, GSTM1,
 FHIT, RIZ1, AIB1, SURV, BBC3, IGF1R, p27, GATA3, ZNF217, EGFR, CD9, MYBL2,
 HIF1 α , pS2, ErbB3, TOP2B, MDM2, RAD51C, KRT19, TS, Her2, KLK10, β -カテニン, γ -
 カテニン, MCM2, PI3KC2A, IGF1, TBP, CCNB1, FBXO5, および DR5,

からなる群より選択される1つ以上の遺伝子の転写物であり、
ここで：

【化2】

GRB7, CD68, CTSL, Chk1, AIB1, CCNB1,
MCM2, FBXO5, Her2, STK15, SURV, EGFR, MYBL2, HIF1 α , および TS

のうちの1つ以上の発現は、乳癌の再発がない長期生存の可能性の減少を示し、そして：
【化3】

TP53BP2, PR, Bcl2, KRT14, EstR1, IGFBP2, BAG1, CEGP1, KLK10, β -カテニン,
 γ -カテニン, DR5, PI3KCA2, RAD51C, GSTM1, FHIT, RIZ1, BBC3, TBP, p27, IRS1, IGF1R,
GATA3, ZNF217, CD9, pS2, ErbB3, TOP2B, MDM2, IGF1, および KRT19

のうちの1つ以上の発現は、乳癌の再発がない長期生存の可能性の増加を示す、方法。

【請求項2】

少なくとも2つの前記予後診断用RNA転写物またはそれらの発現産物の発現レベルを決定する工程を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

少なくとも5つの前記予後診断用RNA転写物またはそれらの発現産物の発現レベルを決定する工程を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

少なくとも10個の前記予後診断用RNA転写物またはそれらの発現産物の発現レベルを決定する工程を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

少なくとも15個の前記予後診断用RNA転写物またはそれらの発現産物の発現レベルを決定する工程を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記乳癌が、浸潤性乳癌である、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記1つ以上の予後診断用RNA転写物の発現レベルが決定される、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記RNAが、前記患者の、固定蠟包埋乳癌組織検体から単離される、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記RNAが、コア生検組織または細針吸引細胞から単離される、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

アレイであって、以下の遺伝子：

【化4】

α -カテニン, AIB1, AKT1, AKT2, β -アクチン, BAG1, BBC3, Bcl2, CCNB1,
CCND1, CD68, CD9, CDH1, CEGP1, Chk1, CIAP1, cMet.2, コンティグ 27882, CTSL, DR5,
EGFR, EIF4E, EPHX1, ErbB3, EstR1, FBXO5, FHIT1, FRP1, GAPDH, GATA3, γ -カテニン,
GRB7, GRO1, GSTM1, GUS, HER2, HIF1A, HNF3A, IGF1R, IGFBP2, KLK10, KRT14,
KRT17, KRT18, KRT19, KRT5, マスピン, MCM2, MCM3, MDM2, MMP9, MTA1, MYBL2,
P14ARF, p27, P53, PI3KCA2, PR, PRAME, pS2, RAD51C, 3RB1, RIZ1, STK15, STMY3,
SURV, TGFA, TOP2B, TP53BP2, TRAIL, TS, upa, VDR, VEGF, および ZNF217.

のうちの2つ以上にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、アレイ。

【請求項11】

前記遺伝子のうちの少なくとも3つにハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項10に記載のアレイ。

【請求項12】

前記遺伝子のうちの少なくとも5つにハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項10に記載のアレイ。

【請求項13】

前記遺伝子のうちの少なくとも10個にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項10に記載のアレイ。

【請求項14】

請求項10に記載のアレイであって、以下の遺伝子：

【化5】

TP53BP2, GRB7, PR, CD68, Bcl2, KRT14, IRS1, CTSL, EstR1, Chk1, IGFBP2, BAG1, CEGP1, STK15, GSTM1, FHIT, RIZ1, AIB1, SURV, BBC3, IGF1R, p27, GATA3, ZNF217, EGFR, CD9, MYBL2, HIF1 α , pS2, RIZ1, ErbB3, TOP2B, MDM2, RAD51C, KRT19, TS, Her2, KLK10, β -カテニン, γ -カテニン, MCM2, PI3KC2A, IGF1, TBP, CCNB1, FBXO5 および DR5.

にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、アレイ。

【請求項15】

前記ポリヌクレオチドが、cDNAである、請求項10または請求項14に記載のアレイ。

【請求項16】

前記cDNAが、約500塩基長～約5000塩基長である、請求項15に記載のアレイ。

【請求項17】

前記ポリヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドである、請求項10または請求項14に記載のアレイ。

【請求項18】

前記オリゴヌクレオチドが、約20塩基長～約80塩基長である、請求項17に記載のアレイ。

【請求項19】

固体表面が、ガラスである、請求項10または請求項14に記載のアレイ。

【請求項20】

約330,000個のオリゴヌクレオチドを含む、請求項19に記載のアレイ。

【請求項21】

浸潤性乳癌と診断された患者の、乳癌の再発がない長期生存の可能性の予測を補助する方法であって、以下の工程：

(1) 該患者より得られた乳癌組織サンプルにおける、以下：

【化 6 - 1】

- (a) TP53BP2, Bcl2, BAD, EPHX1, PDGFR β , DIABLO, XIAP, YB1, CA9, および KRT8;
- (b) GRB7, CD68, TOP2A, Bcl2, DIABLO, CD3, ID1, PPM1D, MCM6, および WISP1;
- (c) PR, TP53BP2, PRAME, DIABLO, CTSL, IGFBP2, TIMP1, CA9, MMP9, および COX2;
- (d) CD68, GRB7, TOP2A, Bcl2, DIABLO, CD3, ID1, PPM1D, MCM6, および WISP1;
- (e) Bcl2, TP53BP2, BAD, EPHX1, PDGFR β , DIABLO, XIAP, YB1, CA9, および KRT8;
- (f) KRT14, KRT5, PRAME, TP53BP2, GUS1, AIB1, MCM3, CCNE1, MCM6, および ID1;
- (g) PRAME, TP53BP2, EstR1, DIABLO, CTSL, PPM1D, GRB7, DAPK1, BBC3, および VEGFB;
- (h) CTSL2, GRB7, TOP2A, CCNB1, Bcl2, DIABLO, PRAME, EMS1, CA9, および EpCAM;
- (i) EstR1, TP53BP2, PRAME, DIABLO, CTSL, PPM1D, GRB7, DAPK1, BBC3, および VEGFB;
- (k) Chk1, PRAME, TP53BP2, GRB7, CA9, CTSL, CCNB1, TOP2A, 腫瘍サイズ, および IGFBP2;
- (l) IGFBP2, GRB7, PRAME, DIABLO, CTSL, β -カテニン, PPM1D, Chk1, WISP1, および LOT1;
- (m) HER2, TP53BP2, Bcl2, DIABLO, TIMP1, EPHX1, TOP2A, TRAIL, CA9, および AREG;
- (n) BAG1, TP53BP2, PRAME, IL6, CCNB1, PAI1, AREG, 腫瘍サイズ, CA9, および Ki67;
- (o) CEGP1, TP53BP2, PRAME, DIABLO, Bcl2, COX2, CCNE1, STK15, および AKT2, および FGF18;

【化6 - 2】

- (p) STK15, TP53BP2, PRAME, IL6, CCNE1, AKT2, DIABLO, cMet, CCNE2, および COX2;
- (q) KLK10, EstR1, TP53BP2, PRAME, DIABLO, CTSL, PPM1D, GRB7, DAPK1, および BBC3;
- (r) AIB1, TP53BP2, Bcl2, DIABLO, TIMP1, CD3, p53, CA9, GRB7, および EPHX1
- (s) BBC3, GRB7, CD68, PRAME, TOP2A, CCNB1, EPHX1, CTSL
GSTM1, および APC;
- (t) CD9, GRB7, CD68, TOP2A, Bcl2, CCNB1, CD3, DIABLO, ID1, および PPM1D;
- (w) EGFR, KRT14, GRB7, TOP2A, CCNB1, CTSL, Bcl2, TP, KLK10, および CA9;
- (x) HIF1 α , PR, DIABLO, PRAME, Chk1, AKT2, GRB7, CCNE1, TOP2A, および CCNB1;
- (y) MDM2, TP53BP2, DIABLO, Bcl2, AIB1, TIMP1, CD3, p53, CA9, および HER2;
- (z) MYBL2, TP53BP2, PRAME, IL6, Bcl2, DIABLO, CCNE1, EPHX1, TIMP1, および CA9;
- (aa) p27, TP53BP2, PRAME, DIABLO, Bcl2, COX2, CCNE1, STK15, AKT2, および ID1;
- (ab) RAD51, GRB7, CD68, TOP2A, CIAP2, CCNB1, BAG1, IL6, FGFR1, および TP53BP2;
- (ac) SURV, GRB7, TOP2A, PRAME, CTSL, GSTM1, CCNB1, VDR, CA9; および CCNE2;
- (ad) TOP2B, TP53BP2, DIABLO, Bcl2, TIMP1, AIB1, CA9, p53, KRT8, および BAD;
- (ae) ZNF217, GRB7, TP53BP2, PRAME, DIABLO, Bcl2, COX2, CCNE1, APC4, および β -カテニン,

からなる群より選択される遺伝子もしくは遺伝子セットのRNA転写物もしくは発現産物の発現レベルであって、該乳癌組織サンプルにおける全てのRNA転写物もしくはそれらの発現産物の発現レベルに対して、またはRNA転写物もしくはそれらの発現産物の基準セットの発現レベルに対して正規化される、発現レベルを決定する工程；

(2) 工程(1)において得られたデータを統計学的分析に供する工程；ならびに

(3) 該長期生存の可能性が、増加したかまたは減少したかを決定する工程、を包含する、方法。

【請求項22】

エストロゲンレセプター(ER)陽性浸潤性乳癌と診断された患者の、乳癌の再発がない長期生存の可能性の予測を補助する方法であって、以下の工程：

(1) 以下：

【化7】

CD68;

CTSL; FBXO5; SURV; CCNB1; MCM2; Chk1; MYBL2; HIF1A; cMET; EGFR; TS;
STK15, IGFR1; BCL2; HNF3A; TP53BP2; GATA3; BBC3; RAD51C; BAG1; IGFBP2; PR;
CD9; RB1; EPHX1; CEGP1; TRAIL; DR5; p27; p53; MTA; RIZ1; ErbB3; TOP2B; EIF4B,

からなる群より選択される遺伝子セットの遺伝子のRNA転写物もしくは発現産物の発現レベルを決定する工程であって、ここで、ER陽性癌における以下の遺伝子：

【化 8】

CD68; CTSL; FBXO5;

SURV; CCNB1; MCM2; Chk1; MYBL2; HIF1A; cMET; EGFR; TS; STK15,

の発現は、手術後の癌の再発がない生存の可能性の減少を示し、そして、以下の遺伝子：

【化 9】

IGFR1; BCL2; HNF3A; TP53BP2; GATA3; BBC3;

RAD51C; BAG1; IGFBP2; PR; CD9; RB1; EPHX1; CEGP1; TRAIL; DR5; p27; p53; MTA;

RIZ1; ErbB3; TOP2B; EIF4E.

の発現は、手術後の癌の再発がない生存についてのより良い予後診断用を示す、工程；

(2) 工程(1)において得られたデータを統計学的分析に供する工程；ならびに

(3) 該長期生存の可能性が、増加したかまたは減少したかを決定する工程、

を包含する、方法。

【請求項 23】

前記統計学的分析が、コックス比例ハザードモデルを使用して行われる、請求項 21 または請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

エストロゲンレセプター(ER)陰性浸潤性乳癌と診断された患者の、乳癌の再発がない長期生存の可能性の予測を補助を予測する方法であって、以下の遺伝子セット：

【化 10 - 1】

CCND1; UPA; HNF3A; CDH1; Her2; GRB7;

AKT1; STMY3; α -カテニン; VDR; GRO1; KT14; KLK10; マスピン, TGF α , および FRP1,

の遺伝子の RNA 転写物もしくは発現産物の発現レベルを決定する工程であって、ここで、以下の遺伝子：

【化 10 - 2】

CCND1; UPA; HNF3A; CDH1; Her2; GRB7; AKT1; STMY3; α -カテニン;

VDR; GRO1,

の発現は、癌の再発がない生存の可能性の減少を示し、そして以下の遺伝子：

【化 10 - 3】

KT14; KLK10; マスピン, TGF α , および FRP1.

の発現が、癌の再発がない生存についてのより良い予後を示す、工程を包含する、方法。

【請求項 25】

患者についての個人化ゲノムプロファイルを作成する方法であって、以下の工程：

(a) 該患者より得られた乳房組織から抽出された RNA を遺伝子発現分析に供する工程；

(b) 表 1 ~ 表 5 のいずれか 1 つに列挙される乳癌遺伝子セットから選択される 1 つ以上の遺伝子の発現レベルを決定する工程であって、ここで、該発現レベルは、制御遺伝子に対して正規化され、必要に応じて、乳癌基準組織セットにおいて見出される量と比較される、工程；および

(c) 該遺伝子発現分析によって得られたデータを要約する報告書を作成する工程、を包含する、方法。

【請求項 26】

前記乳房組織が、乳癌細胞を含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記乳房組織が、固定パラフィン包埋生検サンプルから得られる、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記RNAが、フラグメント化される、請求項27に記載の方法。

【請求項 29】

前記報告書が、前記患者の長期生存の可能性の予測を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項 30】

前記報告書が、前記患者の処置様式についての推奨を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項 31】

ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)による表5Aおよび表5Bに列挙される遺伝子の増幅のための方法であって、表5Aおよび表5Bに列挙されるアンプリコンならびに表6A～表6Fに列挙されるプライマー-プローブのセットを使用することによって、該PCRを行う工程を包含する、方法。

【請求項 32】

表5Aおよび表5Bに列挙される、PCRアンプリコン。

【請求項 33】

表6A～表6Fに列挙される、PCRプライマー-プローブのセット。

【請求項 34】

予後診断方法であって、以下：

(a) 患者より得られた乳癌細胞を含むサンプルを、以下：

【化 1 1】

GRB7, CD68, CTSL, Chk1, AIB1, CCNB1,

MCM2, FBXO5, Her2, STK15, SURV, EGFR, MYBL2, HIF1 α , および TS,

からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子のRNA転写物またはそれらの産物の発現レベルの定量分析に供する工程、および

(b) 該遺伝子またはそれらの産物の正規化された発現レベルが規定の発現閾値より上に上昇する場合、乳癌の再発がない長期生存の可能性の減少を有する可能性が高いと該患者を同定する工程、

を包含する、方法。

【請求項 35】

予後診断方法であって、以下：

(a) 患者より得られた乳癌細胞を含むサンプルを、以下：

【化 1 2】

TP53BP2, PR, Bcl2, KRT14, EstR1, IGFBP2,

BAG1, CEGP1, KLK10, β -カテニン, γ -カテニン, DR5, PI3KCA2, RAD51C, GSTM1, FHIT,

RIZ1, BBC3, TBP, p27, IRS1, IGF1R, GATA3, ZNF217, CD9, pS2, ErbB3, TOP2B, MDM2,

IGF1, および KRT19,

からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子のRNA転写物の発現レベルの定量分析に供する工程、および

(b) 該遺伝子またはそれらの産物の正規化された発現レベルが規定の発現閾値より上に上昇する場合、乳癌の再発がない長期生存の可能性の増加を有する可能性が高いと該患者を同定する工程、

を包含する、方法。

【請求項 36】

前記遺伝子のRNA転写物のレベルが、2つ以上のハウスキーピング遺伝子のRNA転写物または産物の平均レベルと比較して正規化される、請求項1に記載の方法。

【請求項 37】

前記ハウスキーピング遺伝子が、グリセルアルデヒド - 3 - リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH)、Cyp1、アルブミン、アクチン、チューブリン、シクロフィリンヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HRPT)、L32、28S、および18Sからなる群より選択される、請求項34または請求項35に記載の方法。

【請求項38】

前記サンプルが、検出限界の上に存在する全ての遺伝子の包括的遺伝子発現分析に供される、請求項34または請求項35に記載の方法。

【請求項39】

前記遺伝子のRNA転写物のレベルが、アッセイされた遺伝子の全てまたはその一部のRNA転写物または産物の平均シグナルと比較して正規化される、請求項37に記載の方法。

【請求項40】

前記RNA転写物のレベルが、定量RT-PCR (qRT-PCR) によって決定され、そして前記シグナルが、Ct値である、請求項38に記載の方法。

【請求項41】

前記アッセイされた遺伝子が、少なくとも50の癌関連遺伝子を含む、請求項39に記載の方法。

【請求項42】

前記アッセイされた遺伝子が、少なくとも100の癌関連遺伝子を含む、請求項39に記載の方法

【請求項43】

前記患者が、ヒトである、請求項34または請求項35に記載の方法。

【請求項44】

前記サンプルが、固定パラフィン包埋組織 (FPE T) サンプルであるか、または新鮮組織サンプルもしくは凍結組織サンプルである、請求項42に記載の方法。

【請求項45】

前記サンプルが、細針生検、コア生検、または他の型の生検由来の組織サンプルである、請求項42に記載の方法。

【請求項46】

前記定量分析が、qRT-PCRによって行われる、請求項42に記載の方法。

【請求項47】

前記定量分析が、前記遺伝子産物を定量することによって行われる、請求項42に記載の方法。

【請求項48】

前記産物が、免疫組織化学またはプロテオミクス技術によって定量される、請求項45に記載の方法。

【請求項49】

前記患者が、乳癌の再発がない長期生存の可能性の減少を有することを示す報告書を作成する工程をさらに包含する、請求項34に記載の方法。

【請求項50】

前記患者が乳癌の再発がない長期生存の可能性の増加を有することを示す、報告書を作成する工程をさらに包含する、請求項35に記載の方法。

【請求項51】

キットであって、請求項1、34および35のいずれか1項に記載の方法を行うのに適切な、(1)抽出用緩衝液/試薬およびプロトコル；(2)逆転写用緩衝液/試薬およびプロトコル；ならびに(3)qPCR用緩衝液/試薬およびプロトコル、のうちの1つ以上を備える、キット。

【請求項52】

浸潤性乳癌と診断された患者の、乳癌の再発がない長期生存の可能性を予測するためのシステムであって、以下：

(1) 該患者より得られた乳癌組織サンプルにおける、以下：

【化 1 3 - 1】

- (a) TP53BP2, Bcl2, BAD, EPHX1, PDGFR β , DIABLO, XIAP, YB1, CA9, および KRT8;
- (b) GRB7, CD68, TOP2A, Bcl2, DIABLO, CD3, ID1, PPM1D, MCM6, および WISP1;
- (c) PR, TP53BP2, PRAME, DIABLO, CTSL, IGFBP2, TIMP1, CA9, MMP9, および COX2;
- (d) CD68, GRB7, TOP2A, Bcl2, DIABLO, CD3, ID1, PPM1D, MCM6, および WISP1;
- (e) Bcl2, TP53BP2, BAD, EPHX1, PDGFR β , DIABLO, XIAP, YB1, CA9, および KRT8;
- (f) KRT14, KRT5, PRAME, TP53BP2, GUS1, AIB1, MCM3, CCNE1, MCM6, および ID1;
- (g) PRAME, TP53BP2, EstR1, DIABLO, CTSL, PPM1D, GRB7, DAPK1, BBC3, および VEGFB;
- (h) CTSL2, GRB7, TOP2A, CCNB1, Bcl2, DIABLO, PRAME, EMS1, CA9, および EpCAM;
- (i) EstR1, TP53BP2, PRAME, DIABLO, CTSL, PPM1D, GRB7, DAPK1, BBC3, および VEGFB;
- (k) Chk1, PRAME, TP53BP2, GRB7, CA9, CTSL, CCNB1, TOP2A, 腫瘍サイズ, および IGFBP2;
- (l) IGFBP2, GRB7, PRAME, DIABLO, CTSL, β -カテニン, PPM1D, Chk1, WISP1, および LOT1;
- (m) HER2, TP53BP2, Bcl2, DIABLO, TIMP1, EPHX1, TOP2A, TRAIL, CA9, および AREG;
- (n) BAG1, TP53BP2, PRAME, IL6, CCNB1, PAI1, AREG, 腫瘍サイズ, CA9, および Ki67;
- (o) CEGP1, TP53BP2, PRAME, DIABLO, Bcl2, COX2, CCNE1, STK15, および AKT2, および FGF18;

【化 1 3 - 2】

- (p) STK15, TP53BP2, PRAME, IL6, CCNE1, AKT2, DIABLO, cMet, CCNE2, および COX2;
- (q) KLK10, EstR1, TP53BP2, PRAME, DIABLO, CTSL, PPM1D, GRB7, DAPK1, および BBC3;
- (r) AIB1, TP53BP2, Bcl2, DIABLO, TIMP1, CD3, p53, CA9, GRB7, および EPHX1
- (s) BBC3, GRB7, CD68, PRAME, TOP2A, CCNB1, EPHX1, CTSL
GSTM1, および APC;
- (t) CD9, GRB7, CD68, TOP2A, Bcl2, CCNB1, CD3, DIABLO, ID1, および PPM1D;
- (w) EGFR, KRT14, GRB7, TOP2A, CCNB1, CTSL, Bcl2, TP, KLK10, および CA9;
- (x) HIF1 α , PR, DIABLO, PRAME, Chk1, AKT2, GRB7, CCNE1, TOP2A, および CCNB1;
- (y) MDM2, TP53BP2, DIABLO, Bcl2, AIB1, TIMP1, CD3, p53, CA9, および HER2;
- (z) MYBL2, TP53BP2, PRAME, IL6, Bcl2, DIABLO, CCNE1, EPHX1, TIMP1, および CA9;
- (aa) p27, TP53BP2, PRAME, DIABLO, Bcl2, COX2, CCNE1, STK15, AKT2, および ID1;
- (ab) RAD51, GRB7, CD68, TOP2A, CIAP2, CCNB1, BAG1, IL6, FGFR1, および TP53BP2;
- (ac) SURV, GRB7, TOP2A, PRAME, CTSL, GSTM1, CCNB1, VDR, CA9; および CCNE2;
- (ad) TOP2B, TP53BP2, DIABLO, Bcl2, TIMP1, AIB1, CA9, p53, KRT8, および BAD;
- (ae) ZNF217, GRB7, TP53BP2, PRAME, DIABLO, Bcl2, COX2, CCNE1, APC4, および β -カテニン,

からなる群より選択される遺伝子もしくは遺伝子セットのRNA転写物もしくは発現産物の発現レベルであって、該乳癌組織サンプルにおける全てのRNA転写物もしくはそれらの発現産物の発現レベルに対して、またはRNA転写物もしくはそれらの発現産物の基準セットの発現レベルに対して正規化される、発現レベルを決定するための手段；

(2) 工程(1)において得られたデータを統計学的分析に供するための手段；ならびに

(3) 該長期生存の可能性が、増加したかまたは減少したかを決定するための手段、を備える、システム。

【請求項 5 3】

エストロゲンレセプター(E R)陽性浸潤性乳癌と診断された患者の、乳癌の再発がない長期生存の可能性を予測するためのシステムであって、以下：

(1) 以下：

【化 1 4】

CD68;
CTSL; FBXO5; SURV; CCNB1; MCM2; Chk1; MYBL2; HIF1A; cMET; EGFR; TS;
STK15; IGFR1; BCL2; HNF3A; TP53BP2; GATA3; BBC3; RAD51C; BAG1; IGFBP2; PR;
CD9; RB1; EPHX1; CEGP1; TRAIL; DR5; p27; p53; MTA; RIZ1; ErbB3; TOP2B; EIF4E,

からなる群より選択される遺伝子セットの遺伝子のRNA転写物もしくは発現産物の発現レベルを決定するための手段であって、ここで、E R陽性癌における以下の遺伝子：

【化15】

CD68; CTSL; FBXO5;

SURV; CCNB1; MCM2; Chk1; MYBL2; HIF1A; cMET; EGFR; TS; STK15,

の発現は、手術後の癌の再発がない生存の可能性の減少を示し、そして、以下の遺伝子：

【化16】

IGFR1; BCL2; HNF3A; TP53BP2; GATA3; BBC3;

RAD51C; BAG1; IGFBP2; PR; CD9; RB1; EPHX1; CEGP1; TRAIL; DR5; p27; p53; MTA;

RIZ1; ErbB3; TOP2B; EIF4E.

の発現は、手術後の癌の再発がない生存についてのより良い予後診断用を示す、手段；

(2) 工程(1)において得られたデータを統計学的分析に供するための手段；ならびに

(3) 該長期生存の可能性が、増加したかまたは減少したかを決定するための手段、を備える、システム。

【請求項54】

エストロゲンレセプター(ER)陰性浸潤性乳癌と診断された患者の、乳癌の再発がない長期生存の可能性を予測するためのシステムであって、以下の遺伝子セット：

【化17-1】

CCND1; UPA; HNF3A; CDH1; Her2; GRB7;

AKT1; STMY3; α -カテニン; VDR; GRO1; KT14; KLK10; マスピン, TGF α , および FRP1,

の遺伝子のRNA転写物もしくは発現産物の発現レベルを決定するための手段であって、ここで、以下の遺伝子：

【化17-2】

CCND1; UPA; HNF3A; CDH1; Her2; GRB7; AKT1; STMY3; α -カテニン;

VDR; GRO1,

の発現は、癌の再発がない生存の可能性の減少を示し、そして以下の遺伝子：

【化17-3】

KT14; KLK10; マスピン, TGF α , および FRP1.

の発現が、癌の再発がない生存についてのより良い予後を示す、手段を備える、システム。

【請求項55】

患者についての個人化ゲノムプロファイルを作成するためのシステムであって、以下：

(a) 該患者より得られた乳房組織から抽出されたRNAを遺伝子発現分析に供するための手段；

(b) 表1～表5のいずれか1つに列挙される乳癌遺伝子セットから選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを決定するための手段であって、ここで、該発現レベルは、制御遺伝子に対して正規化され、必要に応じて、乳癌基準組織セットにおいて見出される量と比較される、手段；および

(c) 該遺伝子発現分析によって得られたデータを要約する報告書を作成するための手段、を備える、システム。