

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Abundant tumor infiltrating lymphocytes after primary systemic chemotherapy predicts poor prognosis in estrogen receptor-positive/HER2-negative breast cancers

(初回化学療法後の豊富な腫瘍浸潤リンパ球はER陽性HER2陰性乳癌の予後不良を予測する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

病理診断学 (指導教授 廣田 誠一)

氏名 渡邊 隆弘

乳癌は女性にとって最も罹患率の高い悪性新生物である。乳癌は免疫組織化学でエストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌 (ER+/HER2- BC)、HER2 陽性乳癌 (HER2+ BC)、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) などの intrinsic subtype に大別される。近年、肺癌や悪性黒色腫などの分野では腫瘍免疫が脚光を集めており、乳癌の分野では腫瘍浸潤リンパ球 (tumor infiltrating lymphocytes: TILs) が注目されている。TILs が豊富な症例は予後が良好であり、治療に対し高い病理学的完全奏功 (pathological complete response: pCR) 率を示すことが報告されてきた。特に TNBC や HER2+ BC において、TILs は予後および pCR を予測する代替因子として注目されている。一方で ER+/HER2- BC においては、TILs の意義は未だ不明確であり、術前化学療法後の TILs と予後の関係については報告がない。そこで今回、我々は上記 3 つの subtype の乳癌を対象に TILs を化学療法前後で評価し、subtype 別に TILs の有用性を検討した。当院乳腺内分泌外科で 2008 年 7 月から 2016 年 10 月までに浸潤性乳癌と診断され、化学療法を施行された 197 症例を対象とした。TNBC が 48 症例、HER2+ BC が 58 症例、ER+/HER2- BC が 91 症例、詳細不明が 1 症例であった。術前生検 197 症例の TILs を pre-TILs として評価した。また、化学療法後、pCR が得られなかった手術検体 139 症例の TILs を post-TILs として評価した。TILs は low, intermediate, high の三段階評価を行った。197 症例中 53 症例において pCR が得られ、pre-TILs と pCR 率は有意な正相関を示した ($p < 0.001$)。サブタイプ別では、これまでの報告と同じように TNBC 47 症例中 19 症例で pCR が得られ、pre-TILs と有意な正相関を示した ($p = 0.002$)。pCR に関して各種の臨床病理学的因子の単変量解析および多変量解析を行った結果、最終的に pre-TILs (OR 4.97; 95% CI 1.94-12.80; $p < 0.001$) と ER (OR 0.32; 95% CI 0.13-0.77; $p = 0.011$) が独立した pCR 予測因子として示された。無再発生存をエンドポイントとして予後解析を行った結果、HER2+ BC では pre-TILs が高いと有意に予後良好であった ($p = 0.048$)。また、ER+/HER2- BC では反対に post-TILs が豊富であると有意に予後不良であった ($p = 0.034$)。腫瘍中の遺伝子変異量 (tumor mutation burden: TMB) が多い ER 陽性乳癌は予後不良であることが報告されており、TMB が多い癌細胞は宿主免疫に認識され易く、結果として TILs が豊富となっているのではないかと推測される。以上から、ER+/HER2- BC における post-TILs は、宿主の腫瘍免疫の程度のみならず、腫瘍自体の TMB や悪性度を反映しているため、今回の結果に至ったと考察された。今回我々が示した結果は、化学療法後の TILs を評価することで ER+/HER2- BC の予後を予測できる可能性を明らかにしたものである。