

学 位 論 文 要 旨

研究題目

An increase in tumor-infiltrating lymphocytes after treatment is significantly associated with a poor response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive/HER2-negative breast cancers

(ホルモン陽性 HER2 陰性乳癌において、術前ホルモン療法の腫瘍浸潤リンパ球の増加はホルモン療法の効果不良と有意に関連する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

乳腺内分泌外科学 (指導教授 三好 康雄)

氏 名 福井 玲子

【背景】腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocytes; TILs) とは、腫瘍の周囲に浸潤しているリンパ球であり、癌に対する免疫応答の指標である。HER2 陽性乳癌やホルモン受容体陰性・HER2 陰性乳癌では、TILs 高値で化学療法の奏効率は高く、予後良好で、化学療法の感受性に免疫応答が関与している。一方、ホルモン受容体陽性・HER2 陰性である Luminal type の乳癌では、TILs が高いほど予後不良と報告されているが、そのメカニズムは不明である。今回 Luminal type の乳癌において、TILs と術前内分泌療法の効果の相関を検討した。

【対象・方法】2009年10月～2021年12月までに術前内分泌療法施行後に手術を行った170例を対象とした。治療前の針生検検体と治療後の手術検体の HE 染色で、TILs の測定を行なった。さらに細胞障害性 T 細胞マーカーの CD8 と制御性 T 細胞マーカーの FOXP3 の発現も免疫組織染色で解析した。術前内分泌療法の効果判定は、増殖マーカー Ki67 の低下で判定し、Ki67% < 2.7% を奏効群と定義した。

【結果】治療前の TILs は奏効群と非奏効群で有意差は見られなかった ($p=0.464$) が、治療後の検体では非奏効群の TILs は奏効群よりも有意に高値 ($p=0.016$) であり、TILs の増加 ($p=0.001$) が見られた。ホルモン療法に対する単変量、多変量解析では TILs の変化は有意かつ独立した効果予測因子であった。次に TILs の内訳に関して治療前後で CD8, FOXP3 数を検討したところ、CD8 は治療前後で変化が見られなかったのに対して、FOXP3 は TILs 増加群において治療後有意に増加 ($p=0.035$) した。また治療後に TILs が増加しなかった群では末梢血中の ANC が有意に減少 ($p=0.023$) していた。

【結語】ホルモン療法後に TILs が増加した群では有意にホルモン療法の効果が劣っていた。TILs 増加群においては FOXP3 陽性リンパ球が増加していた。以上より、TILs 増加群においては内分泌療法によって免疫抑制の微小環境が誘導され、その結果治療効果が劣る可能性が示唆された。内分泌療法によるエストロゲンシグナルの抑制は、直接的な増殖抑制効果だけではなく、免疫微小環境へも影響すると考えられた。