

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08585

研究課題名(和文) 乳癌術前化学療法によるdormancy導入診断に基づく手術省略療法の開発

研究課題名(英文) Non operative approach for breast cancer by therapy-induced tumor dormancy

研究代表者

重松 英朗 (Shigematsu, Hideo)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・講師

研究者番号：40543707

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：乳癌薬物療法によるdormancy導入機序を解明するため、術前化学療法を受けた早期乳癌の腫瘍微小環境因子と予後の関連を調査した。腫瘍微小環境としてperitumoral edema(PE)に着目し臨床および基礎研究を行った。術前化学療法が施行された早期乳癌128例中、PE陽性は64例、その中で22例がPE遺残を認めた。PE遺残は再発生存期間および全生存期間の有意な予後不良因子として認められた。PE遺残乳癌では腫瘍関連免疫細胞が増加する傾向を認めた。これらの結果は、PEが早期乳癌の予後不良因子であり、新たな治療標的としての可能性を示唆しているものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期乳癌に対する術前化学療法は標準治療として施行される。術前化学療法後に病変遺残を認めた乳癌(no pCR)の予後は極めて不良であり、no pCR乳癌に対する治療戦略の開発は喫緊の課題である。本研究では術前化学療法が施行された乳癌を対象に乳房MRIにより腫瘍微小環境として腫瘍周囲浮腫(PE)を評価し、PE遺残が有意な予後不良因子であることを示した。PE遺残は腫瘍関連免疫細胞との相関が示唆され、腫瘍免疫細胞を標的とした治療がno pCR乳癌の予後改善に寄与することが期待される。本研究結果は、腫瘍微小環境を標的とした新たな治療戦略を提起し、no pCR乳癌の予後改善に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the mechanism of dormancy induction by breast cancer drug therapy, we investigated the correlation between tumor microenvironment factors and prognosis in early-stage breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Focusing on peritumoral edema (PE) as a key microenvironmental factor, we conducted clinical and basic research. Among 128 early-stage breast cancer cases treated with neoadjuvant chemotherapy, 64 were positive for PE, with residual PE observed in 22 cases. Residual PE was identified as a significant adverse prognostic factor for recurrence-free survival and overall survival. Furthermore, an increased tendency of tumor-associated immune cells was noted in cancers with residual PE. These findings suggest that PE may serve as an adverse prognostic marker and a potential therapeutic target in early-stage breast cancer.

研究分野：Breast Cancer

キーワード：Breast Cancer Peritumoral edema Neoadjuvant chemotherapy Relapse free survival Overall survival

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

乳癌は診断時に遠隔臓器に微小転移が存在するが臨床的に転移再発として認められる症例は少なく、tumor cell dormancy という概念が存在する。乳癌薬物療法により腫瘍縮小効果が得られた乳癌では手術を省略しても再発を認めない症例が存在し、乳癌薬物治療による dormancy 導入が成立する可能性がある。しかしながら薬物療法による dormancy 導入の機序や診断方法についての研究報告は少ない。本研究では、薬物療法により dormancy が得られた乳癌細胞および組織における epigenetic 変化や tumor microenvironment への影響を明らかとし、薬物療法による dormancy 導入の判定方法を確立し、術前化学療法が奏効した乳癌において手術省略が可能である症例を同定することを目的とする。本研究により、乳癌薬物療法奏効例に対する手術省略が新たな治療選択となることが期待される。

2. 研究の目的

術前化学療法が施行された乳癌を対象に、術前化学療法前後における宿主腫瘍免疫能と tumor microenvironment と評価し、これらの因子が予後予測因子となるかを評価する。これらの因子から予後良好群を同定し、術前化学療法が奏効した乳癌において手術省略が可能である症例を同定することを目的とする。

3. 研究の方法

- 研究デザイン：後ろ向き観察研究
- 対象：2006年11月から2016年12月までに術前化学療法後に根治手術が施行された手術可能乳癌（cT1-4N0-3M0, any subtype）128例を対象
- 評価項目：臨床病理学的因子（cStage, 乳癌サブタイプ、異型度、脈管侵襲、ypStage、病理学的完全奏効、補助療法内容）、腫瘍周囲浮腫（MRI-T2強調像にて評価）、腫瘍リンパ球浸潤（TILs）、リンパ球分画（CD4, CD8, CD25, CD163, PDL1, PD1, CTLA, FOXP3）
- エンドポイント：生存期間、無再発生存期間、

4. 研究成果

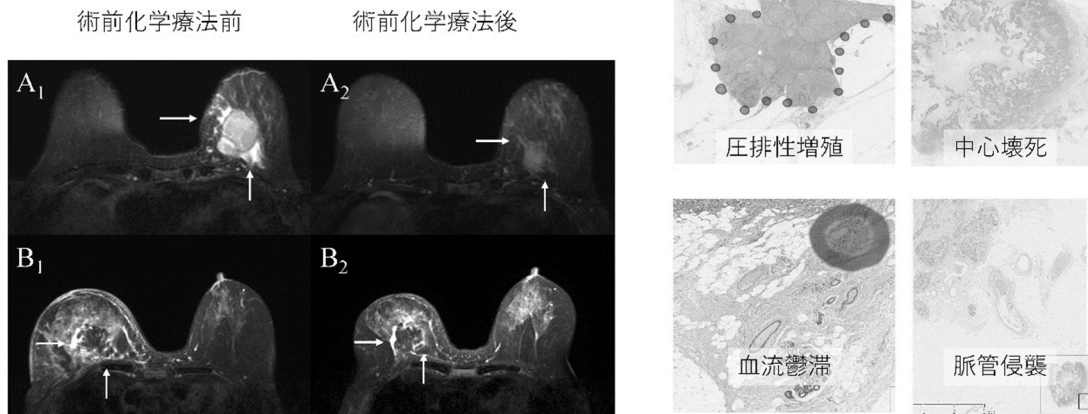
乳癌術前化学療法の peritumoral edema に対する効果とその臨床的意義

乳癌術前化学療法前後における peritumoral edema (PE) 遺残の有無と予後の相関を検討した。Peritumoral edema は MRI-T2 強調像における乳房腫瘍周囲、乳腺後隙や皮下組織における高信号と定義した。128例中64例(50%)に pre-PE を認めた。HE 染色における病理組織学的検討において、PE の存在は腫瘍周囲の血流鬱滞、脈管侵襲、腫瘍中心壊死および圧排性増殖の存在と相関した。術前化学療法前の pre-PE は年齢(56歳以上)、高悪性度、cT (T3,4)、HR 陰性乳癌と有意に相関した。pre-PE 陽性乳癌64例中、21例(32.8%)に residual-PE を認

め、residual-PE は cT(T3,4)、臨床的非奏効 (SD,PD) non pCR に関連した。

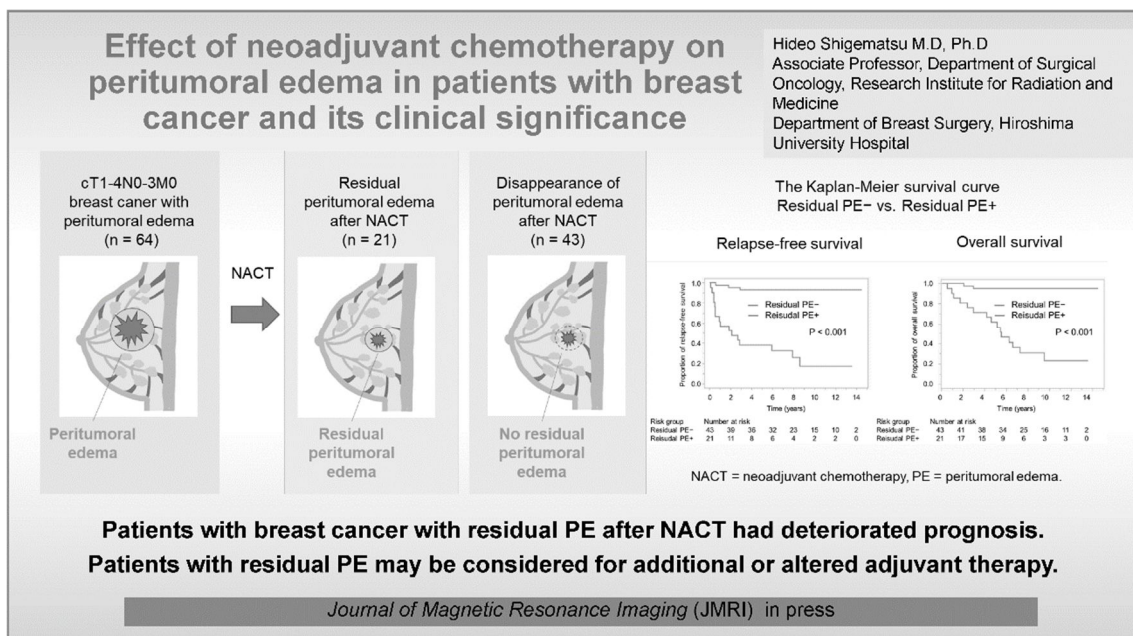
乳房周囲浮腫遺残の典型例

乳房周囲浮腫のHE像



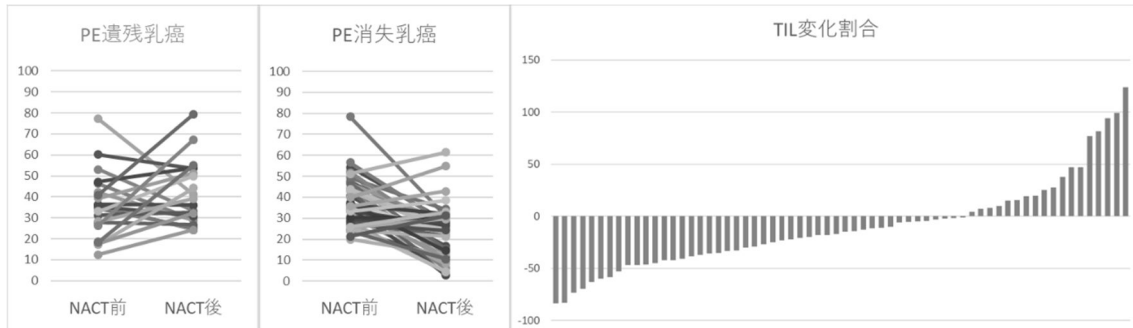
log-rank 検定で pre-PE 陽性症例は pre-PE 陰性症例よりも予後不良であったが (p=0.02) Cox 回帰解析において pre-PE は有意な予後不良因子とならなかった (p=0.3)。log-rank 検定で PE 遺残症例は PE 消失症例よりも予後不良であり (p<0.0001) Cox 回帰解析においても PE 遺残は有意な予後不良因子であった (RR20.5, 95%CI 5.3-108.2, p<0.0001)。Log-rank 検定において、residual-PE 症例は PE 消失症例と比較して、Class II および Class III では有意に予後不良であり (p=0.006, 0.02) Class I では予後不良の傾向を認めた (p=0.07)。

結論：乳癌術前化学療法が施行された早期乳癌において residual-PE は予後不良因子であることが示された。
本研究結果は第 31 回日本乳癌学会学術総会および SABCS 2023 で発表し、2024 年 5 月現在 Journal of Magnetic Resonance Imaging (JMRI) に accept され掲載準備中である (in press)。



乳癌術前化学療法前後の宿主腫瘍免疫環境の変化

研究者は術前化学療法が施行された PE 陽性乳癌において PE 遺残は予後不良因子であることを発見したため、PE 遺残と腫瘍免疫環境の相関を検討した。術前化学療法前後の TILs 割合の変化について、PE 遺残乳癌では TILs が増加する傾向を認めたが、PE 消失乳癌では TILs が減少する傾向を認めた。



免疫組織学的染色法によるリンパ球分画評価において、PE 遺残乳癌では PE 消失乳癌と比較して、有意ではないものの FOXP3、PD1、CTLA4 陽性細胞が増加する傾向を認めた。一方で、CD4、CD8、CD25、CD163 細胞については差を認めなかった。末梢血リンパ分画検査において、NLR 高値と予後に有意な相関を認めなかった（高値 vs. 低値；5年RFS 81.1% vs. 75.7%）が、PE 遺残乳癌において NLR 高値は予後不良な傾向を認めた（高値 vs. 低値；5年RFS 64.4% vs. 85.5%）。乳癌微小環境として乳房浮腫に着目し、術前化学療法前後における乳房浮腫の変化および予後に与える影響について検討した。術前化学療法後における乳房浮腫遺残は予後不良因子であり、腫瘍宿主免疫との相関が示唆された。本研究結果は、腫瘍微小環境を標的とした新たな治療戦略を提起し、治療抵抗性乳癌の予後改善に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hideo Shigematsu, Tomomi Fujisawa, Tadahiko Shien, Hiroji Iwata	4. 巻 50(6)
2. 論文標題 Omitting surgery for early breast cancer showing clinical complete response to primary systemic therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 629-634
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyaa055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 重松英朗
2. 発表標題 Effect of neoadjuvant chemotherapy on peritumoral edema in breast cancer and its clinical significance
3. 学会等名 第31回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 重松英朗
2. 発表標題 Peritumoral edemaによる術前化学療法が施行された乳癌の予後予測
3. 学会等名 第122回日本外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideo Shigematsu
2. 発表標題 Effect of neoadjuvant chemotherapy on peritumoral edema in early stage breast cancer and its prognostic value
3. 学会等名 SABCS 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	尾崎 慎治 (Ozaki Shinji) (10558266)	独立行政法人国立病院機構（呉医療センター臨床研究部）・ その他部局等・その他 (85402)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------