

令和 5 年 10 月 18 日現在

機関番号： 3 2 6 3 3  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2022 ~ 2022  
課題番号： 2 2 H 0 4 3 4 3  
研究課題名 予後予測可能なトリプルネガティブ乳癌診断法の開発

## 研究代表者

牛草 健 (USHIGUSA, Takeshi)

聖路加国際大学・聖路加国際病院・医師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：トリプルネガティブアポクリン癌(TNAC)に関連する病理組織学的特徴の中で、アンドロゲン受容体(AR)陽性かつ腫瘍浸潤リンパ球(TILs)低値が術前化学療法の反応性や予後を予測可能であることが示された。さらに、15-PGDHやACSM1染色に陽性のTNACはAR陽性かつTILs低値のグループに含まれており、15-PGDHやACSM1はTNACの診断に有用な免疫染色であることが示唆された。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

トリプルネガティブ乳癌(TNBC)の診断治療において、術前針生検組織の特徴から術前化学療法(NAC)の反応性や予後を予測できる可能性がある。特にアンドロゲン受容体陽性かつ腫瘍浸潤リンパ球低値のTNBCにはトリプルネガティブアポクリン癌(TNAC)が含まれやすく、これらは術前化学療法で癌が残存しやいすことが予測される。TNACの場合、通常用いられるNACのレジメンの減量やNACを行わないことを考慮してもよいかもしれない。さらに、15-PGDHやACSM1染色のような有用なマーカーの援用によって、将来的にTNACの診断再現性の向上につながることを期待される。

研究分野： 外科病理学

キーワード： トリプルネガティブ乳癌 術前化学療法 アポクリン癌 アンドロゲン受容体 腫瘍浸潤リンパ球 15-PGDH ACSM1

1. 研究の目的

- (1) トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) はホルモン受容体 (ER・PR) と HER2 タンパクをいずれも発現しない癌と定義される。TNBC は一般的に悪性度が高く予後不良で、しばしば術前化学療法 (NAC) が施行される。NAC の治療効果は病理組織学的に評価され、浸潤癌成分が完全に消失する病理学的完全奏効 (pCR) の達成は病理学的不完全奏功 (non-pCR) と比較して全生存率や無病生存率が有意に改善されることが知られている。トリプルネガティブアポクリン癌 (TNAC) は、トリプルネガティブステータスを示すアポクリン癌で、近年、病理組織学的、分子学的に均質な亜型であることが分かってきている<sup>1</sup>。TNAC は NAC に対して反応が悪い (non-pCR となりやすい) もの、予後は比較的良好とされる<sup>2</sup>。アポクリン関連の組織学的所見と NAC の反応性との関連については未だ不明な点が多い。またアポクリン癌に特異的な病理組織学的マーカーは少ない。
- (2) そこで本研究では、まず NAC 治療後の TNBC におけるアポクリン関連の組織学的所見のうち、NAC 治療反応性や生命予後を予測可能なものを解明することを目的とした。さらに、これまでの報告で 15-PGDH や ACSM1 がアポクリン形態を有する良性から悪性の乳腺病変に特異的に発現していることが分かっており、アポクリン癌の有用な診断マーカーであることが示唆されている<sup>3</sup>。本研究では TNAC の病理診断における 15-PGDH と ACSM1 の有用性について検討することも目的とした。

2. 研究成果

- (1) 2010 年 1 月から 2017 年 12 月の期間に申請者の所属施設で乳癌手術が行われた NAC 治療後 TNBC 患者 97 人の単一施設後ろ向きコホートを研究対象とした。NAC に対する治療反応性は手術検体で病理組織学的に評価した。なお病理学的完全奏効 (pCR) とは NAC 後の検索で乳房や腋窩リンパ節に浸潤癌の残存がないことを指し、非浸潤癌の有無については問わない (TNM ステージの ypT0/ypTis ypN0 に相当する)。対象患者 97 人において pCR は 36 人 (37%)、non-pCR は 61 人 (63%) であった。pCR/non-pCR に関して、HER2 スコアや BRCA 生殖細胞系列遺伝子変異の有無に統計学的有意差は見られなかった。組織型は 6 例 (6.2%) が TNAC、90 例 (93%) が浸潤性乳管癌、非特殊型であった。

- (2) 全症例の組織切片に AR, 15-PGDH, ACSM1 染色を行い、陽性率を計測した。さらに TNAC を疑う場合、GCDFP15 染色も行って確認した。その結果、陽性率 10% をカットオフとすると 15-PGDH と ACSM1 染色の陽性 / 陰性は完全に一致していた。15-PGDH<sup>+</sup>/ACSM1<sup>+</sup>である時の TNAC に対する感度は 83.3% (5/6)、特異度は 98.9% (90/91) であった。15-PGDH および ACSM1 は TNAC の診断において有用な診断マーカーとなることが示唆された。

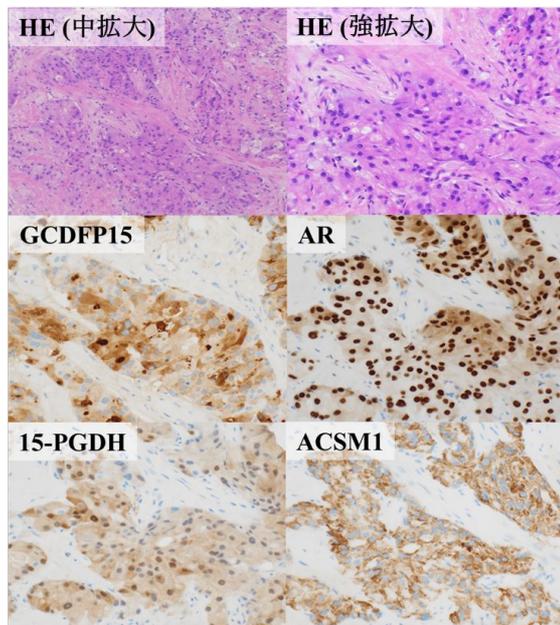


図1 トリプルネガティブアポクリン癌の組織像と免疫染色

- (3) 6例のTNACのうち、さらに15-PGDH<sup>+</sup>/ACSM1<sup>+</sup>であるもの(以下、15-PGDH<sup>+</sup>-TNACと呼ぶ)は5例該当し、いずれもGCDFP15染色とAR染色に陽性、かつ腫瘍浸潤リンパ球(TILs)低値(<50%)となり(図1)、NAC後の効果判定で全例に癌の残存が見られた(4例はnon-pCR、1例はpCRだが非浸潤癌の残存あり)。また15-PGDH<sup>+</sup>-TNACは通常のTNBCの経過に比してより緩徐であると思われた。なお、TNACがAR陽性かつTILs低値の組織学的プロファイルを有することは過去の研究で報告されている<sup>4</sup>。我々のTNAC症例もそれに一致するものであった。
- (4) 多変量ロジスティック回帰によりpCRを予測する病理組織学的因子を検索したところ、AR陽性かつTILs低値のグループ(AR<sup>+</sup>/TILs<sup>Low</sup>)はnon-pCRの有意な予測因子であることが示された(OR 0.19, 95% CI 0.05–0.57,  $p=0.006$ )。また、これはAR単独(OR 0.36, 95% CI 0.14–0.90,  $p=0.035$ )やTILs単独(OR 0.41, 95% CI 0.17–0.99,  $p=0.048$ )よりも優れていた。さらに、我々の15-PGDH<sup>+</sup>-TNACの5症例は全てAR<sup>+</sup>/TILs<sup>Low</sup>のグループに含まれており、15-PGDH<sup>+</sup>-TNACはNACに対する反応性が悪いことが統計学的にも示された。
- (5) 多変量Cox比例ハザード回帰により全生存率(OS)および無遠隔転移生存率(DMFS)を予測する病理組織学的因子を検索したところ、pCRは有意な予後良好因子であった(OS: HR 0.18, 95% CI 0.04–0.78,  $p=0.022$ ; DMFS: HR 0.14, 95% CI 0.03–0.61,  $p=0.008$ )。なおTILs低値はDMFSで有意な予後不良因子となり(HR 3.49, 95% CI 1.04–11.7,  $p=0.043$ )、OSには同様の傾向がみられたが統計学的有意差はなかった(HR 2.81, 95% CI 0.82–9.60,  $p=0.10$ )。なお、AR<sup>+</sup>/TILs<sup>Low</sup>は同様の解析で有意な予測因子とは言えなかった。予後に関してはValidationの観点からも、より規模の大きなコホートでの解析が必要と思われた。

#### 引用文献

1. Schwartz CJ, Ruiz J, Bean GR, et al. Triple-Negative Apocrine Carcinomas: Toward a Unified Group With Shared Molecular Features and Clinical Behavior. *Mod Pathol*. 2023;36(5). doi:10.1016/j.modpat.2023.100125
2. Hu T, Liu Y, Wu J, et al. Triple-Negative Apocrine Breast Carcinoma Has Better Prognosis despite Poor Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Med*. 2022;11(6):1607. doi:10.3390/jcm11061607
3. Celis JE, Cabezón T, Moreira JMA, et al. Molecular characterization of apocrine carcinoma of the breast: Validation of an apocrine protein signature in a well-defined cohort. *Mol Oncol*. 2009;3(3):220–237. doi:10.1016/j.molonc.2009.01.005
4. Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, et al. Androgen Receptor Expression and Association With Distant Disease-Free Survival in Triple Negative Breast Cancer: Analysis of 263 Patients Treated With Standard Therapy for Stage I-III Disease. *Front Oncol*. 2019;9:452. doi:10.3389/fonc.2019.00452

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------