

平成 29 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461937

研究課題名(和文) 晩期再発乳癌の生物学的特徴と予測因子に関する研究

研究課題名(英文) Study on clinicopathological characteristics and predictive factors for breast cancer with late recurrence

研究代表者

山下 啓子 (Yamashita, Hiroko)

北海道大学・大学病院・教授

研究者番号：70332947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：晩期再発乳癌(5年以降に再発する乳癌)の生物学的特徴と予測因子を明らかにして、適切な治療法の開発に繋げていくことを目的として、全国9施設よりER陽性HER2陰性乳癌の早期再発223例、晩期再発149例、10年以上無再発321例を集積した。臨床病理学的因子と治療法について検討して早期再発、晩期再発の予測因子を見出した。再発症例について再発後の予後を検討し、再発後生存期間の予測因子を見出した。

研究成果の概要(英文)：We retrospectively collected data from ER-positive, HER2-negative breast cancer patients with early and late distant relapse and patients who remained relapse free for more than 10 years. A total of 223 patients with early distant recurrence and 149 patients with late distant recurrence of ER-positive, HER2-negative breast cancer who were given their initial treatment between 2000 and 2004 were registered. Clinicopathological factors and adjuvant therapies were compared among patients with early and late distant recurrence and patients without recurrence by menopausal status and age. Predictive factors for early and late distant recurrence were identified. Moreover, prognostic factors for post-relapse survival in patients with the early and late recurrence were analyzed.

研究分野：乳癌外科学

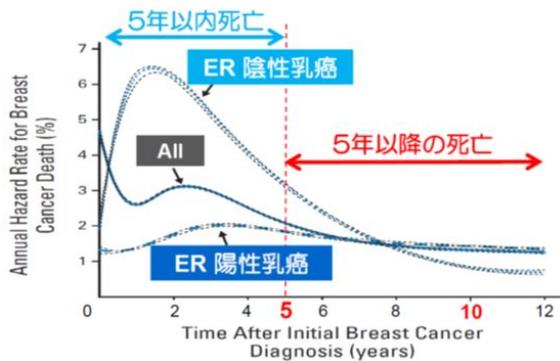
キーワード：乳癌 エストロゲン受容体陽性

### 1. 研究開始当初の背景

日本人女性の乳癌罹患率はこの 20 年間で 25 歳以上のいずれの年齢においても約 2 倍増加し、現在、日本人女性 15 人に一人、年間約 6 万人が乳癌を発症している。このうち、8 割が女性ホルモン依存性であるエストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌である。

乳癌には 5 年以降 (晩期) に再発、死亡する症例が存在するが、晩期再発乳癌のほぼすべては ER 陽性乳癌であり、ER 陽性乳癌の再発症例の 5 割は術後 5 年以降 (晩期) に再発する。

#### 乳癌死の危険率の年次推移



晩期再発の予測因子は未だ明らかでなく、また、晩期再発するタイプは培養細胞がなく、基礎研究がなされていない。

### 2. 研究の目的

晩期再発乳癌 (5 年以降に再発する乳癌) の生物学的特徴と予測因子を明らかにして、適切な治療法の開発に繋げていくことを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究は、全国 9 施設より ER 陽性 HER2 陰性乳癌の晩期再発症例、早期再発症例、10 年以上無再発症例 (コントロール) を集積して行う多施設共同研究である。臨床病理学的特徴、生物学的特徴、治療法についてこれら 3 群の比較検討を行った。さらに、再発症例では再発後の経過についても検討した。検討した臨床病理学的因子を下記に記す。

#### (1) 初発時の状況

治療開始年齢、治療開始時閉経状況、身長、体重、両側乳癌の有無、既往歴、骨粗鬆症の有無、治療薬、骨折の既往、家族歴、術前薬物療法 (内容、臨床効果、組織学的効果)、術前薬物療法前の状況 (T, N, Stage, grade, 組織学的分類、ER, PgR, HER2, Ki67)、術式、手術時の状況 (T, N, Stage, pT, n (個数)、grade, 組織学的分類、ER, PgR, HER2, Ki67, OncotypeDx)、術後薬物療法 (内分泌療法、化学療法、ハーセプチン)、放射線療法 (残存乳房、胸壁・鎖上)、ビスフォスフォネート使用、骨密度測定、骨代謝マーカー測定

#### (2) 再発時の状況

再発確認日、再発時閉経状況、再発発見動機、再発症状の有無、初再発部位 (骨、リンパ節、肺、胸膜、肝、脳、その他)、再発巣生検、再発時腫瘍マーカー (CEA, CA15-3, その他、骨密度測定、骨代謝マーカー測定)、再発後の経過、再発後腫瘍マーカー (CEA, CA15-3, その他、骨密度測定、骨代謝マーカー測定)、再発後の治療 (一次治療の詳細、一次内分泌療法、一次内分泌療法奏効期間、内分泌療法剤、内分泌療法レジメン数、化学療法に至るまでの期間、化学療法施行期間、化学療法剤、化学療法レジメン数、ハーセプチン、骨転移治療薬、放射線療法、その他)、再発部位 (骨、リンパ節、肺、胸膜、肝、脳、その他)、生存最終確認日、生存状況

さらに晩期再発症例とコントロール (12 例ずつ) において乳癌組織における網羅的遺伝子発現解析を行い、発現に差のある遺伝子を見出す。

### 4. 研究成果

2000 年 1 月から 2004 年 12 月に治療を開始した ER 陽性 HER2 陰性乳癌で、早期再発 223 例、晩期再発 149 例、およびコントロールとして 10 年以上無再発症例 (各施設より晩期再発症例の約 2 倍の数を抽出) 321 例を集積し、臨床病理学的因子と治療法について retrospective に検討した。ER, PgR, HER2, Ki67 の免疫染色は、それぞれ同一抗体で中央判定を行った。

#### (1) 早期再発の予測因子

閉経前症例では早期再発症例と無再発症例との比較で有意差のある臨床病理学的因子は腫瘍径、リンパ節転移、grade であり、早期再発症例は無再発症例に比べて有意に腫瘍径が大きく、リンパ節転移個数が多く、grade 1 が少なかった。ER 陽性細胞率、プロゲステロン受容体 (PgR) 陽性細胞率、Ki67 labeling index (LI) は両群に差を認めなかった。早期再発症例の 74% に術前あるいは術後化学療法 (アンスラサイクリン系 + タキサン系 36%、アンスラサイクリン系のみ 27%) が施行されていたが、無再発症例で化学療法が施行されていたのは 39% であり早期再発症例に比べて有意に少なかった。

閉経後 60 歳未満の症例では早期再発症例と無再発症例との比較で有意差のある臨床病理学的因子は腫瘍径、リンパ節転移、PgR 陽性細胞率、Ki67 LI であり、早期再発症例は無再発症例に比べて有意に腫瘍径が大きく、リンパ節転移個数が多く、PgR 陽性細胞率が低く、Ki67 LI が高かった。Grade、ER 陽性細胞率は両群に差を認めなかった。

閉経後 60 歳以上の症例では早期再発症例と無再発症例との比較で有意差のある臨床病理学的因子は腫瘍径、リンパ節転移、grade、

ER 陽性細胞率、Ki67 LI であり、早期再発症例は無再発症例に比べて有意に腫瘍径が大きく、リンパ節転移個数が多く、ER 陽性細胞率が低く、Ki67 LI が高かった。PgR 陽性細胞率は両群に差を認めなかった。閉経後症例全体において、術前あるいは術後化学療法は早期再発症例の 52%、無再発症例の 26% に施行されており、早期再発症例が有意に多く施行されていた。

### 早期再発の予測因子

- 早期再発症例と無再発症例で有意差を認めた臨床病理学的因子 -

	閉経前	閉経後 (<60歳)	閉経後 (≥60歳)
腫瘍径 (T and/or t)	○	○	○
リンパ節転移 (N and/or 個数)	○	○	○
Grade	○高い	×	○高い
Ki67 labeling index	×	○高い	○高い
ER (陽性細胞率)	×	×	○低い
PgR (陽性細胞率 / + or -)	× / ×	○低い / ×	× / ×
薬物療法 なし	×	×	×
内分泌療法 あり	×	×	×
化学療法 (A and/or T) の施行	多い		多い

さらに同じ症例群を用いて幹細胞マーカーの一つである aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) 蛋白発現を免疫組織化学法で検討し、閉経状況問わず、早期再発症例は無再発症例に比べて ALDH1 発現陽性例が有意に多かった。

### (2) 晩期再発の予測因子

閉経前症例では、晩期再発症例と無再発症例との比較で有意差のある臨床病理学的因子は腫瘍径とリンパ節転移であり、晩期再発症例は無再発症例に比べて有意に腫瘍径が大きく、リンパ節転移個数が多かった。Grade、ER、PgR 陽性細胞率、Ki67 LI は両群に差を認めなかった。晩期再発症例の 69% に術前あるいは術後化学療法が施行されており、無再発症例 (39%) に比べて有意に多かった。

閉経後 60 歳未満の症例では晩期再発症例と無再発症例との比較で有意差のある臨床病理学的因子は腫瘍径とリンパ節転移であり、晩期再発症例は無再発症例に比べて有意に腫瘍径が大きく、リンパ節転移個数が多かった。Grade、ER、PgR 陽性細胞率、Ki67 LI、術後内分泌療法の施行期間は両群に差を認めなかった。

閉経後 60 歳以上の症例では晩期再発症例と無再発症例との比較で有意差のある臨床病理学的因子はリンパ節転移、ER 陽性細胞率、術後内分泌療法の施行期間、術後アロマターゼ阻害剤投与期間であり、晩期再発症例は無再発症例に比べて有意にリンパ節転移個数が多く、ER 陽性細胞率が低く、術後内分泌療法の施行期間、術後アロマターゼ阻害剤投与期間が長かった。腫瘍径、grade、Ki67 LI、PgR 陽性細胞率は両群に差を認めなかつ

た。閉経後症例全体において、術前あるいは術後化学療法は晩期再発症例の 39%、無再発症例の 26% に施行されており、晩期再発症例が有意に多く施行されていた。晩期再発のリスクが高い閉経後症例はアロマターゼ阻害剤を用いたより長期の内分泌療法が重要であると推測される。

### 晩期再発の予測因子

- 晩期再発症例と無再発症例で有意差を認めた臨床病理学的因子 -

	閉経前	閉経後 (<60歳)	閉経後 (≥60歳)
腫瘍径 (T and/or t)	○	○	×
リンパ節転移 (N and/or 個数)	○	○	○
Grade	×	×	×
Ki67 labeling index	×	×	×
ER (陽性細胞率)	×	×	○低い
PgR (陽性細胞率)	×	×	×
内分泌療法施行期間	×	×	○短い
アロマターゼ阻害剤投与期間	-	×	○短い
化学療法 (A and/or T) の施行	多い		多い

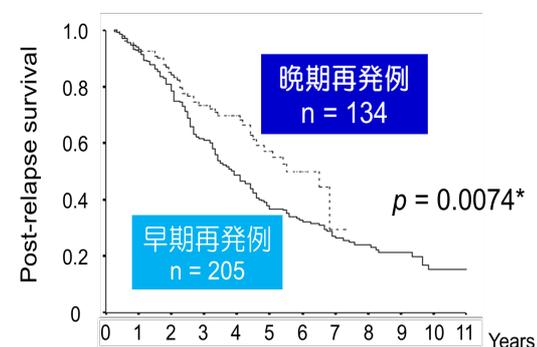
### 術後アロマターゼ阻害薬の投与期間 (閉経後症例)

	閉経後 < 60歳			閉経後 ≥ 60歳		
	晩期再発	無再発		晩期再発	無再発	
<b>アロマターゼ阻害薬内服期間</b>						
> 2 years						
Yes	20 (57.1%)	46 (59.7%)	0.80	29 (55.8%)	68 (72.3%)	0.042*
No	15 (42.9%)	31 (40.3%)		23 (44.2%)	26 (27.7%)	
> 3 years						
Yes	18 (51.4%)	43 (55.8%)	0.66	24 (46.2%)	64 (68.1%)	0.0095*
No	17 (45.5%)	34 (44.2%)		28 (53.8%)	30 (31.9%)	
> 4 years						
Yes	16 (45.7%)	40 (51.9%)	0.54	18 (34.6%)	62 (66.0%)	0.0003*
No	19 (54.3%)	37 (48.1%)		34 (65.4%)	32 (34.6%)	
<b>術後内分泌療法の総期間 (月, mean ± SD)</b>						
	42.2 ± 29.1	40.9 ± 29.6	0.84	38.3 ± 24.6	49.5 ± 34.8	0.043*

### (3) 早期再発、晩期再発症例における再発後の生存期間の予測因子

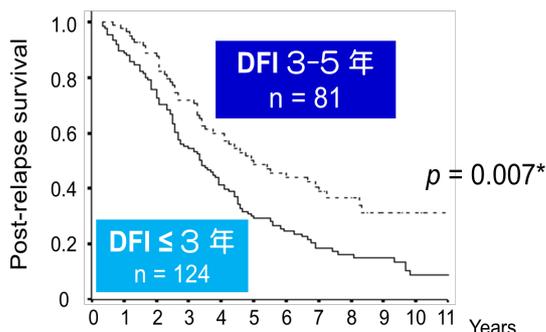
再発症例の予後 (生存期間) に関する因子の検討も行った。

再発後 5 年生存率は、早期再発症例 37%、晩期再発症例 57% であり、晩期再発症例が有意に長かった (下図)。

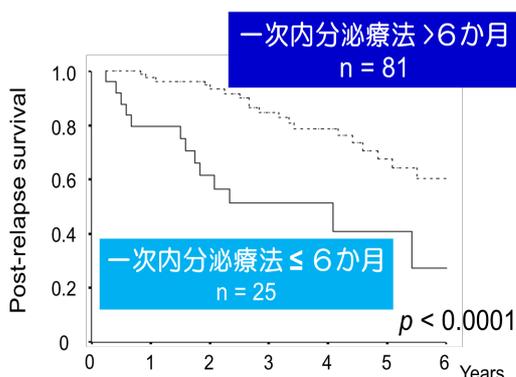


早期再発症例の再発後生存期間に影響を与える因子は、再発までの期間、再発後内分

泌療法施行期間および再発後化学療法施行期間であった。早期再発症例における再発後5年生存率は、初回治療開始後3年以内再発例は29%、3年以降5年以内再発例は49%であり、3年以内再発例は有意に再発後生存期間が短かった(下図)。



晩期再発症例で再発後生存期間に影響を与える因子は、初再発時の転移臓器数、一次内分泌療法の施行期間、再発後内分泌療法施行期間であった。晩期再発症例における再発後5年生存率は、一次内分泌療法施行期間6か月以下の症例は41%、6か月より長い症例は70%であり、一次内分泌療法施行期間6か月以下の症例は有意に再発後生存期間が短かった(下図)。



さらに一次内分泌療法施行期間6か月以下の症例と6か月より長い症例を比較検討すると、原発巣におけるER陽性細胞率のみが有意差を認めた因子であり、一次内分泌療法施行期間6か月以下の症例は有意に原発巣のER陽性細胞率が低かった(ER陽性細胞率の中央値は一次内分泌療法施行期間6か月以下の症例60%、6か月より長い症例80%)。

#### (4) 結果のまとめ

日本人女性の乳癌の8割を占めるER陽性HER2陰性乳癌の早期再発、晩期再発に関与する臨床病理学的因子を見出した。検討した症例は、現在推奨されている術前後薬物療法を施行されている。そのため、再発抑制目的には新たな薬物療法の開発が必要である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Ogiya A, Hosoda M, Yamashita H, et al. Post-relapse survival in patients with early and late distant recurrence in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer* 24: 473-482, 2017、査読有

Miyoshi Y, Hosoda M, Yamashita H, et al. Differences in expressions of the cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase1 among estrogen receptor-positive/ human epidermal growth factor receptor type 2-negative breast cancer cases with early, late and no recurrence. *Breast Cancer Res* 18:73, 2016、査読有

Yamashita H, Hosoda M, et al. Clinicopathological factors predicting early and late distant recurrence in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer* 23: 830-843, 2016、査読有

〔学会発表〕(計3件)

Miyoshi Y, Hosoda M, Yamashita H, et al. Prognostic value of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) and tumor infiltrating lymphocytes (TIL) to predict the late recurrence in ER positive, HER2 negative breast cancer. The 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2015.12.8-12, Henry B. Gonzalez Convention Center (San Antonio, USA)

山下 啓子: 2013年度日本乳癌学会班研究最終報告「晩期再発乳癌の生物学的特徴と予測因子に関する研究」、第23回日本乳癌学会総会、2015年7月2-4日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)

山下 啓子: 班研究報告 2013年度日本乳癌学会班研究中間報告「晩期再発乳癌の生物学的特徴と予測因子に関する研究」、第22回日本乳癌学会総会、2014年7月10-12日、グランキューブ大阪(大阪府大阪市)

〔図書〕(計1件)

山下啓子: 日本臨牀社、VI 乳癌の予後因子 1. エストロゲン受容体陽性乳癌、乳癌学、日本臨牀 75、増刊号 3:、2017、255-260

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 啓子 (YAMASHITA HIROKO)  
北海道大学・北海道大学病院・教授  
研究者番号: 70332947

(2) 研究分担者

細田 充主 (HOSODA MITSUCHIKA)  
砂川市立病院・乳腺外科・医師  
研究者番号: 40443931

山本 貢 (YAMAMOTO MITSUGU)  
北海道がんセンター・乳腺外科・医師  
研究者番号: 20596457

馬場 基 (BABA MOTOI)  
北海道大学・北海道大学病院・助教  
研究者番号：90724980

(3)連携研究者  
なし

(4)研究協力者  
石田 直子 (ISHIDA NAOKO)  
北海道大学・北海道大学病院・医員