

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Neoadjuvant endocrine therapy in women with operable breast cancer: A retrospective analysis of real-world use

手術可能な女性乳癌に対する術前内分泌療法：実臨床における後方視的研究

日本医科大学大学院医学研究科 乳腺外科学分野
大学院生 岩本 美樹

Journal of Nippon Medical School, volume 88, number 6, 2021年12月掲載予定

手術可能な乳癌に対する術前薬物療法は縮小手術を目的として行われることが多く、より高い腫瘍縮小率を期待して、内分泌療法よりも化学療法が選択されてきた。術前内分泌療法（Neoadjuvant Endocrine Therapy、以下 NET）はその有効性や生存率への影響、最適な治療期間などに関する報告は少なく、乳癌診療における NET の標準化には、臨床で実際に投与されている NET の後方視的研究が重要である。

日本医科大学付属病院にて 2013 年 4 月から 2020 年 9 月の期間に、28 日間以上の NET を受けた、遠隔転移のない手術可能な乳癌女性を対象とし、電子カルテから情報を抽出した。NET の目的、目的達成率、使用薬剤、投与期間、NET 施行中の病勢、NET 開始後の無増悪生存期間（Progression-Free Survival、以下 PFS）、NET 後の手術術式、NET 後の補助化学療法の投与および術後無再発生存期間（Recurrence-Free Survival、以下 RFS）を調べ、臨床病理学的因子との関連性について解析した。

NET の目的は手術縮小（49 例）、手術回避（31 例）、予定手術までの治療（8 例）の 3 つに分類された。これら目的別コホートの NET の平均治療期間はそれぞれ 349.5 日（34～1923 日）、869.8 日（36～4859 日）、55.8 日（39～113 日）（有意差あり）、目的達成率はそれぞれ 79.6%、64.5%、100%（有意差あり）であった。NET の使用薬剤はアロマターゼ阻害薬単剤（32 例）、タモキシフェン単剤（24 例）、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストとタモキシフェンの併用（32 例）の 3 つであった。手術縮小または手術回避の二つのコホート症例において、臨床病期 0 または I、非浸潤性乳管癌（Ductal carcinoma in situ、以下 DCIS）または浸潤性乳管癌、Estrogen receptor（ER）陽性細胞比率 71%以上、手術縮小コホート、それぞれの症例の PFS は、それぞれの対症例に比べ有意に良好であった。NET 後手術は 64 例に施行された（乳房部分切除術 40 例、乳頭乳輪温存乳房全切除術 14 例、乳房全切除術 10 例）。手術回避コホートでの乳房全切除術の頻度が他のコホートに比べ有意に高かった。術後補助化学療法の使用は、NET 後手術時のリンパ節転移、Ki67 標識率、脈管侵襲、Preoperative Endocrine Prognostic Index（腫瘍径、リンパ節転移、Ki67、ER の統合解析）と有

意な関連性が認められた。手術後の RFS は、NET 後手術時の ER 高発現（陽性細胞比率 51% 以上）、NET 前および NET 後手術時の Progesterone receptor 高発現（陽性細胞比率 51% 以上）の腫瘍を有する症例で有意に良好であった。DCIS の 18 例では、手術縮小コホート 8 例、手術回避コホート 8 例、予定手術までの治療コホート 2 例であった。手術縮小コホート 8 例中 4 例が目的を達成（NET 期間中央値 237 日（163～408 日））、3 例が NET 継続中（NET 期間中央値 258 日（246～870 日））であった。手術回避コホートの 8 例中 7 例が NET 継続中（NET 期間中央値 959 日（36～2529 日））であった。

NET の手術縮小の目的達成率は約 80% であったが、これは既報と比較しても良好な成績であった。手術回避コホートの目的達成率は約 65% であったが、治療期間の制限がなく目的の達成が最も困難なコホートであることを考慮すると、この達成率は許容範囲内であると考えられた。また、既報では NET 施行後の Ki67 標識率は、治療期間にかかわらず術後の RFS の有意な予測因子となり、術後の治療方針の決定に重要であることから、予定手術までの治療も臨床的意義を有する可能性が示唆された。早期の臨床病期、乳管癌の組織型、ER 高発現の症例で NET の PFS が良好であり、これらの症例で手術縮小および手術回避の目的が達成されやすいと考えられた。手術縮小コホートにおける NET の期間は中央値約 8 か月、平均値約 12 か月で既報と同様の結果であり、NET による最大の腫瘍縮小効果はおおよそ 1 年で得られると推測された。NET の有効性を解析した報告は閉経前症例、DCIS 症例で少ないが、本研究では閉経状況と NET の有効性に関連性がなく、また、多くの DCIS 症例で手術縮小または手術回避の目的が達成されていた。NET 後手術時の臨床病理学的特徴に基づいて、術後補助化学療法が適切に選択されており、その結果、術後の生存率の改善に寄与する可能性が示唆された。一方、本研究は症例数の少ない後方視的研究であり、得られた結果は慎重に判断すべきであると考えられた。

第二次審査では、ER のカットオフ値の設定の根拠、手術後の補助化学療法の適応基準、NET を選択する臨床病理学的基準、本研究結果に基づいた前向き臨床試験の立案、手術回避を選択する患者の背景因子、NET 後の手術操作に及ぼす影響に関する質疑応答が行われ、いずれも的確な回答がなされた。

本研究は、NET の有効性を実臨床にて目的別コホート、臨床病理学的因子、無増悪生存期間、術後無再発生存期間との関連性において検討した初めての研究であり、乳癌診療における NET の標準化へ向けての重要なエビデンスになると考えられる。また、COVID-19 パンデミック下で本研究結果の重要性はさらに高まっていると考えられる。

以上より、学位論文として十分に価値があると判定した。