

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Accuracy of morphologic change measurements by ultrasound in predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative and HER2-positive breast cancer

トリプルネガティブ乳癌、HER2 陽性乳癌における術前化学療法前後の超音波検査による病理学的奏効予測について

日本医科大学大学院医学研究科 乳腺外科学分野  
研究生 越智 友洋

Breast Cancer, 28, 838-847, 2021 年 2 月掲載

DOI: 10.1007/s12282-021-01220-5

トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、HER2 陽性乳癌において、術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy; NAC)は高い奏効率を示し、病理学的完全奏効(pathological complete response; pCR)を示す症例は珍しくない。pCR が得られた症例は、そうでない症例(non-pCR)と比較し有意に予後が改善されることが報告されている。しかし、術前に pCR を予測することは困難であるとされ、現状では手術を省略することは許容されていない。NAC により腫瘍には線維化、断片化、壊死などがおこり、形態学的には様々な変化が生じる。NAC 後の残存腫瘍を画像的に評価することに関しては様々な研究が行われているが、最適な画像機器に関して確立されたエビデンスはない。超音波検査は簡便に腫瘍の径・形態・血流・硬度を測定でき非常に有用であるが、主観的評価による測定の問題もあり、超音波検査を用いた評価に関する報告は少ない。

本研究では、TNBC および HER2 陽性乳癌において、NAC 前後の腫瘍のエコー輝度が pCR 予測に及ぼす影響を検討し、さらに腫瘍の厚み・最大径を加えて評価することで、pCR 群と non-pCR 群の画像的違いをより明確にすることを目的とした。

2015 年 1 月から 2017 年 12 月までに、単一施設において NAC 後根治切除を施行した TNBC、59 例、HER2 陽性（エストロゲン受容体陰性）乳癌、41 例を対象とした。炎症性乳癌、Stage IV、エコープローブを超える腫瘍、画像上完全消失した腫瘍は除外した。患者背景、腫瘍の性質、進行度、治療法はカルテレビューにて後方視的にデータの集積を行った。腫瘍のエコー輝度は、皮下脂肪との相対比として、それぞれに region of interest (ROI) を設定し、自動的に測定された値から算出した。エコー輝度(ROI 比)、腫瘍の厚み、最大径に関して、NAC 後及び NAC 前後の変化を pCR 群と non-pCR 群で比較した。pCR は病理学的に浸潤癌成分の消失と定義した。

pCR 症例は、TNBC、22 例 (37.3%)、HER2 陽性乳癌、24 例 (58.5%) であった。TNBC において、pCR 症例の ROI 比は NAC 後有意に高く ( $p=0.010$ )、NAC 前後の差も有意に高かった ( $p=0.048$ )。また、厚み・最大径は NAC 後有意に小さく ( $p=0.001$ 、 $0.003$ )、前後の比も厚み方向で有意に縮小していた ( $p=0.021$ )。NAC 後の ROI 比、厚みから pCR を予測でき ( $AUC=0.701$ 、 $0.732$ )、さらにそれらを組み合わせることでより精度の高い pCR の予測マーカーとなる可能性が考えられた ( $AUC=0.762$ )。一方、HER2 陽性乳癌では、ROI 比、厚み・最大径いずれも pCR、non-pCR の両群で有意な違いは認められなかった。

TNBC と HER2 陽性乳癌では、NAC 後の残存腫瘍の超音波学的特徴は異なるものであった。NAC 後のエコー輝度・厚みは、TNBC において pCR 予測のマーカーとなり得たが、HER2 陽性乳癌では有用でなかった。この二つのサブタイプでの違いにはいくつかの要因が考えられる。第一に TNBC は病理学的に単一な腫瘍細胞が圧排性に増殖することが多く、一方、HER2 陽性乳癌の腫瘍細胞の増殖には不均一性が認められ、浸潤性進展と乳管内進展の両者を示す特徴がある。NAC は線維化、断片化、壊死などの変化を腫瘍内に引き起こし、腫瘍内は不均一となる。TNBC において腫瘍内に引き起こされる変化の方がより強調されやすいものと考えられた。第二に HER2 陽性乳癌では壊死性石灰化が乳管に沿って区域性に広がることが多く、超音波検査の評価結果に影響している可能性があると考えられた。以上より、NAC 後の pCR 評価はサブタイプ毎に変える必要があることが示唆された。これまで NAC 後の画像診断に関して、超音波検査を用いてサブタイプ毎の違いを評価した論文は少ない。超音波検査からは腫瘍の形態学的変化として腫瘍径のみならず、エコー輝度、血流、硬度などの多くの情報が得られる。今後さらなる研究により、術前に pCR の予測モデルが構築できれば、TNBC において手術省略の可能性が広がる。

第二次審査では、内部エコーの評価方法・精度、病理学的所見との関連性、CT・MRI 等の他のモダリティとの比較、pCR 後の再発の状況、手術省略の可能性についての研究課題、HER2 陽性乳癌に対する他のモダリティの有効性、縮小した腫瘍に対する外科的手技、などに関する質疑応答が行われ、いずれも的確な回答が得られた。

本研究は、超音波検査を用いて NAC 後の pCR 予測を TNBC および HER2 陽性乳癌で比較検討した初めての研究であり、サブタイプ別に手術縮小(省略)へ向けての重要なエビデンスとなる。今後、新規薬剤の開発導入により、pCR 率はさらに向上すると予想され、本研究結果の重要性はさらに高まると考えられる。

以上より、学位論文として十分に価値があると認定した。