

論文内容の要旨

**Different morphological changes of invasive breast cancer cells
between endocrine therapy and chemotherapy as neoadjuvant setting.**

術前内分泌療法と術前化学療法における浸潤性乳癌の形態学的変化

日本医科大学大学院研究科 乳腺外科学分野

研究生 保科 淑子

Pathobiology (2024) 掲載予定

【背景】乳癌に対する内分泌療法はエストロゲン受容体が治療の標的であり、絶対的な予後予測因子である。既報において、特に閉経後女性を対象にした術前内分泌療法(Neoadjuvant endocrine therapy, NAE)は、術前化学療法(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)と比較して乳房温存率や臨床的奏効率は同等であるものの、病理学的完全奏効率は低い。NACでは病理学的完全奏効率が全生存率や無病生存率を延長するが、NAEの病理学的完全奏効率の意義は未だ不明である。術前薬物療法の病理学的治療効果判定は、NACにより誘導される necrosis として、細胞質や核の膨化、細胞膜破壊などの細胞変性を基に決定されている。

【目的】NAEによる乳癌の形態学的な細胞変性をNACによる変性と比較し明らかにする。

【方法】日本医科大学付属病院で手術可能な原発性浸潤性乳癌と診断され、2014年～2019年に少なくとも1ヶ月間のNAE施行後に手術を受けた患者(NAE群)と2018年～2019年に少なくとも6サイクルのNAC施行後に手術を受けた患者(NAC群)を対象とした。術後の病理学的完全奏効例は除外された。各々の針生検検体と手術検体のHE染色標本を用いて、HistoQuest細胞解析ソフトで核と細胞質の面積を5ヵ所の関心領域(0.07 mm²)で自動定量化し、患者ごとに核、細胞質、細胞の面積及び核細胞質比(nuclear-cytoplasmic ratio, N/C比)の平均を算出した。治療前後の変化量は治療前後の差とし、治療前後の変化率は変化量÷治療前として定義した。各々の面積、N/C比、変化量、変化率を両群間で比較検討した。免疫組織化学染色にてホルモン受容体、HER2、Ki67、微小管脱重合のマーカーのKIF2A、アポトーシス開始マーカーのCaspase-9の発現を治療前後、両群間で比較検討した。

【結果】NAE群は15例、NAC群は18例を解析対象とした。全対象患者の平均年齢は57.9歳、NAE群は59.6歳、NAC群は56.4歳であった。ホルモン受容体陽性率はNAE群で有意に高く、Ki67陽性率はNAE群で有意に低かった。NAEは平均8.6週間施行され、NACは全例にタキサン系薬が用いられ平均7.3サイクル施行された。

治療前の核、細胞質、細胞の面積及びN/C比は両群で差が認められた。治療前後の変化量はNAE群で細胞質及び細胞面積が縮小、NAC群で各々が増大し2群間で有意差があった。変化率ではNAE群で核面積が24.4%と有意に増加し、NAC群では細胞質面積が35.9%、細胞面積が26.0%と共に有意に増加した。

治療後のKi67陽性率はNAE群で有意な傾向が認められず、一方、NAC群で有意に低下した。KIF2A及びCaspase-9の免疫組織化学染色は遺残腫瘍の切片が確保できたNAE群の12例、NAC群の11例に施行された。KIF2Aの発現は両群とも治療後に有意に減少し、その変化量はNAC群と比較してNAE群で有意に大きかった。一方、Caspase-9の発現は両群とも治療後に有意に増加し、その変化量は両群で差がなかった。

【結論・考察】NAE群とNAC群では対象患者の腫瘍のサブタイプが異なることから治療前の時点で核、細胞質、細胞の面積、N/C比に差が認められた。治療後の各々の変化量はNAE群

で核面積が増大し、細胞質及び細胞面積が縮小し、NAC 群では細胞質及び細胞面積が増大した。この理由としては内分泌療法と化学療法により誘導される細胞変性の機序が異なるためと考えられる。

NAC 群の全症例に用いられたタキサン系薬は微小管脱重合阻害による殺細胞効果を有し、NAC 後に脱重合に必要な KIF2A が有意に低下し、また、Ki67 陽性率が低値であったことから、微小管重合による細胞質の膨化が生じ維持されていたためと考えられた。一方、NAE 群でも KIF2A が低下し微小管脱重合が阻害されていたが、NAC 群と異なり Ki67 陽性率は低下しておらず、投与前の細胞周期が維持されていることで細胞質面積の増大には至らなかったと考えられた。細胞死の種類として NAC は necrosis を、NAE は apoptosis を誘導すると報告がある。necrosis では細胞質が膨化し、apoptosis では細胞質が凝縮することが知られおり、本研究はこれを支持する結果であった。一方、Caspase-9 の変化量は両群間で差がなく、違いを明確にすることはできなかった。近年、Caspase-9 と autophagy など他の細胞死機序との関連が示唆されており今後の研究が必要である。NAE と NAC では治療前及び治療後各々で細胞形態が異なるため、病理学的治療効果判定において考慮する必要がある。

(1990 字)