

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Cytomorphological disparities in invasive breast cancer cells following  
neoadjuvant endocrine therapy and chemotherapy

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医学研究科 乳腺外科学分野

研究生 保科 淑子

Pathobiology. 2024 Mar 6.掲載

DOI: 10.1159/000538227

乳癌で閉経後女性を対象にした術前内分泌療法(Neoadjuvant endocrine therapy, NAE)が行われているが、術前化学療法(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)と比較して、病理学的完全奏効率は低い。本論文において申請者は NAE による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ことを目的とした。

日本医科大学付属病院で手術可能な原発性浸潤性乳癌で、2014 年から 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 年から 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。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)を 5 カ所の Region of Interest (ROI, 0.07 mm<sup>2</sup>)で自動定量化した。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よりホルモン受容体、HER2、Ki67、微小管脱重合阻害のマーカーの 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。

解析対象患者は NAE 群、15 例、NAC 群、18 例であった。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 群間で有意差が認められた。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。Ki67 陽性率は NAC 群で有意に低下した。KIF2A は治療後に両群で減少し、Caspase-9 は治療後に両群で増加した。KIF2A の変化量は NAE 群で有意に大きかった。

NAE 群で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理由として、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た。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 が有意に低下していたことから、微小管重合による細胞質の膨化が維持されていたためと考えられた。一方、NAE 群でも KIF2A が低下していたが、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 を誘導し、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 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ため、今後の研究が必要である。

第二次審査では、HistoQuest 細胞解析ソフトを用いる際の工夫、ROI 設定の留意点、組織型の影響、数値のばらつき、NAC と NAE それぞれの群での臨床経過の違い、実臨床で NAE を選択した理由、NAE の閉経前後患者での効果の違い、ホルマリン固定の影響、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。

本研究では、NAE による形態学的細胞変性が初めて明らかにされ、NAE の病理学的治療効果判定に役立つ結果であった。以上より、学位論文として十分に価値があると認定した。