

157. トリプルネガティブ乳癌における新規治療法開発・研究

秋吉 清百合

*国立病院機構 九州がんセンター 乳腺科

Key words : トリプルネガティブ乳癌, 術後化学療法, 術前化学療法, pCR, non-pCR

緒言

我が国における乳癌罹患数は増加の一途をたどっているが、早期発見や周術期薬物療法の発展により再発率は減少し、予後も改善されてきた。乳癌は非常に多様性に富んだ疾患であり、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PgR)、Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) によって複数のサブタイプに分類され、それぞれのサブタイプに応じた周術期薬物療法を適切に施行することが予後の改善には重要である。ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性である、いわゆるトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は乳癌のサブタイプの1つであり、全乳癌のうち約 15%を占めている。TNBC は、悪性度が高く、術後早期に再発を来し、予後不良な症例が少なくない。しかし、未だ特定の治療標的分子が同定されておらず、有効な治療としては従来の抗がん薬による化学療法しかないため、治療に難渋することが多い。そのため、手術と周術期薬物療法で治療の可能性が期待できる I～III期の TNBC に対して、再発リスクを低減する目的で術前・術後化学療法を施行することが推奨されている^{1,2)}。また、術前化学療法により、病理学的に癌病巣が完全に消失する病理学的完全奏効 (pathological complete response: pCR) が得られた症例は予後が良好であることが報告されており、術前化学療法を施行し、その後手術を施行する症例も増加してきている³⁾。一方、化学療法には、短期的には悪心・嘔吐、骨髄抑制、免疫力低下、短期～中長期的には脱毛、末梢神経障害などといった有害事象を伴い、さらに治療時間の確保や費用負担などといった患者へのハームが存在する。術前・術後化学療法は、再発リスクを低減するメリットがハームを上回る場合にのみ施行されるべきである。現在、海外、および我が国の主要なガイドラインでは、腫瘍径が 1cm を超える TNBC には化学療法が推奨されている^{2,4)}。

近年、TNBC も多様性が高いことが明らかとなり、遺伝子発現プロファイルにより複数の分子サブタイプに分類されることが示されている⁵⁾。その中にはがん幹細胞性 (cancer stemness) や上皮間葉系移行 (epithelial mesenchymal transition: EMT) の性質を持った、悪性度が高く、予後不良のものだけでなく、androgen receptor の発現が陽性で、予後良好とされる luminal androgen receptor (LAR) タイプなどが報告されており、全ての TNBC に化学療法が必要ではない、または有効ではない可能性も示唆されている。しかし、現時点では、化学療法が不要な症例を同定する確立した方法がないため、化学療法を推奨する標準治療を変えるまでには至っていない。

本研究では、この多様性が高く、予後不良である症例が多い TNBC において、化学療法による予後改善効果を検討し、化学療法が不要と考えられる症例の特徴を検討する。また、術前化学療法施行症例において、化学療法感受性、及び、再発・予後に関与する因子を検討し、新規治療法への展開を目指すことを目的とする。

方法および結果

1. 手術先行症例の検討

2000～2016年に当施設で手術を先行して施行した病理学的病期 (pStage) I～III期の乳癌 2,841例のうち、TNBC240例を対象とし、病理学的病期 (pStage) 別に術後化学療法 (adjuvant chemotherapy: AdjCT) の有無にて無再発生存率 (relapse-free survival: RFS)、全生存率 (overall survival: OS) を比較した。

1) pStage I : 浸潤癌部分の腫瘍径が 2 cm 以下で、腋窩リンパ節を認めない状態 (pT1N0) における検討

pStage I は 98 例であった。pT1a（腫瘍径 ≤ 5 mm）は 15 例であり、全例に対して術後化学療法は施行されておらず、再発は認めなかった（図 1）。

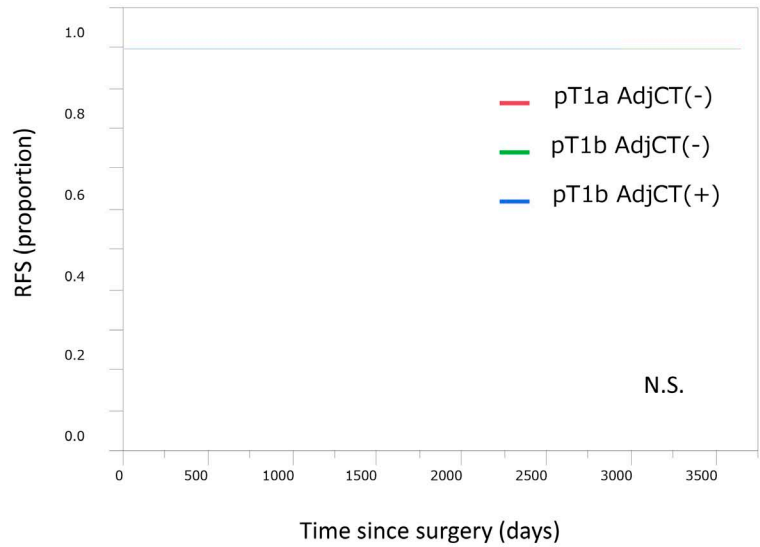


図 1. pT1aN0, pT1bN0 における Relapse-free survival Kaplan-Miere 法による RFS 曲線、log-rank 検定。
AdjCT: adjuvant chemotherapy、N.S.: not significant。

pT1b（腫瘍径 5 mm $<$ 、 ≤ 1 cm）は 14 例であり、術後化学療法施行群は 5 例、非施行群は 9 例であったが、両群において再発は認めなかった（図 1）。pT1c（腫瘍径 1 cm $<$ 、 ≤ 2 cm）は 69 例であり、術後化学療法施行群は 47 例、非施行群は 22 例であった。両群間に RFS、OS ともに有意差は認められなかった（図 2）。

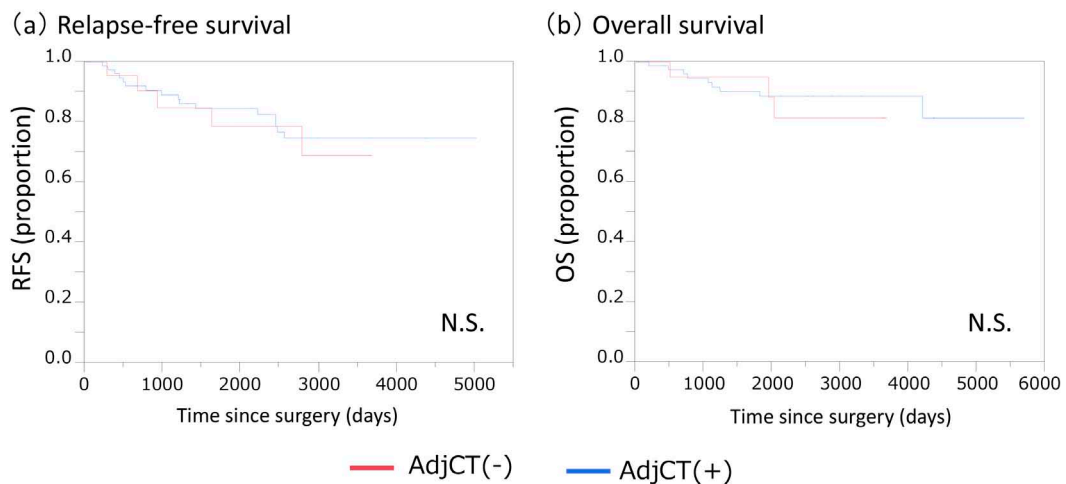


図 2. pT1cN0 における術後化学療法（AdjCT）の有無による Relapse-free survival, Overall survival の比較
Kaplan-Miere 法による RFS, OS 曲線、log-rank 検定。
AdjCT: adjuvant chemotherapy、N.S.: not significant。

2) pStage II : 腫瘍径が 2 cm より大きく、5 cm 以下であり、腋窩リンパ節転移は 0-3 個までの状態 (pT2N0、pT2N1) における検討

pStage II は 110 例であった。術後化学療法施行群は 83 例、非施行群は 27 例であった。両群間に RFS、OS ともに有意差は認められなかった (図 3)。

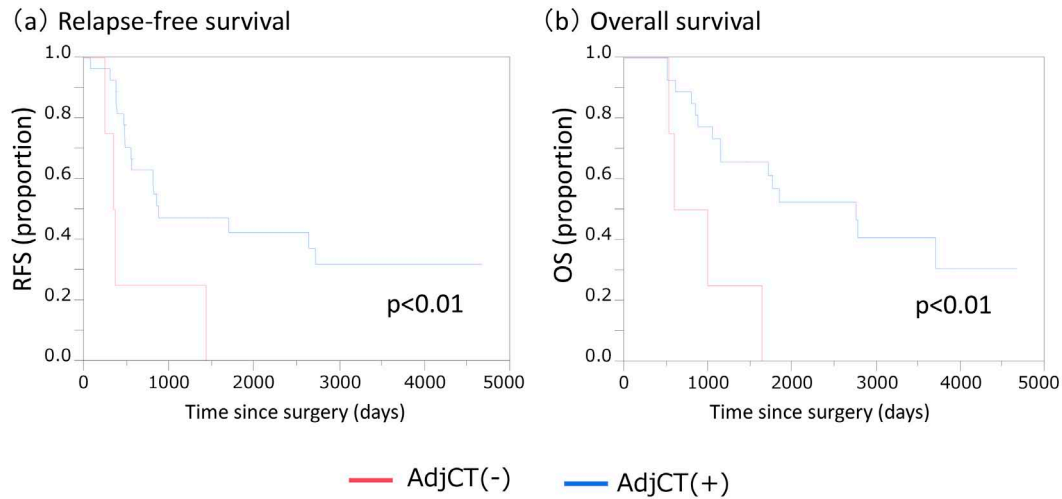


図 3. pStage II における術後化学療法 (AdjCT) の有無による Relapse-free survival、 Overall survival の比較

Kaplan-Miere 法による RFS、 OS 曲線、 log-rank 検定。

AdjCT: adjuvant chemotherapy、 N.S.: not significant。

3) pStage III期 : 腫瘍径が 5 cm より大きく、腋窩リンパ節転移は 4 個以上の状態における検討

pStage III期は 32 例であり、術後化学療法施行群は 28 例、非施行群は 4 例であった。術後化学療法施行群は非施行群に比較し、RFS、OS ともに有意に良好であった ($p < 0.01$) (図 4)。

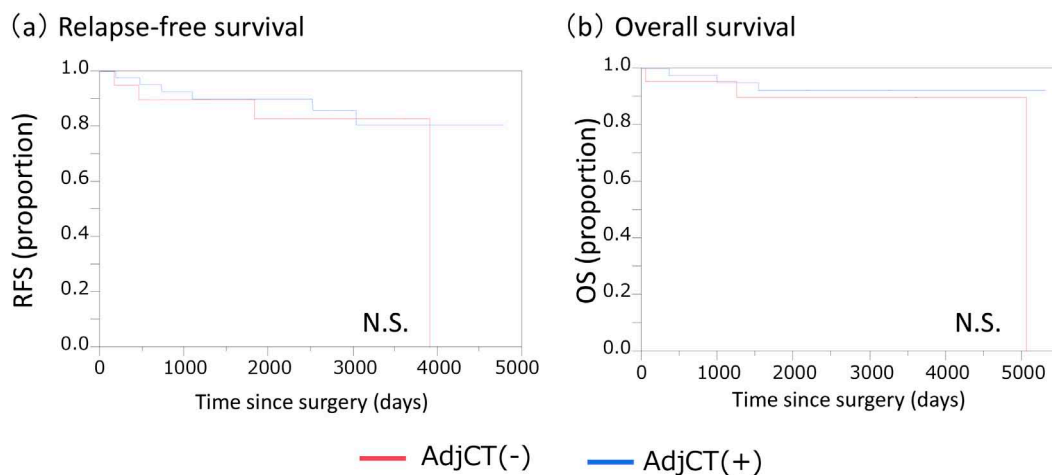


図 4. pStage III における術後化学療法 (AdjCT) の有無による Relapse-free survival、 Overall survival の比較

Kaplan-Miere 法による RFS、 OS 曲線、 log-rank 検定。

AdjCT: adjuvant chemotherapy。

2. 術前化学療法施行症例の検討

2000～2016年に当施設で術前化学療法後に手術を施行したI～III期の乳癌424例のうち、TNBC79例を対象とした。

1) 術前化学療法施行症例におけるpCR群とnon-pCR群との比較

術前化学療法施行症例を対象とし、pCRが得られた症例（pCR群；23例）と、pCRが得られなかった症例（non-pCR群；56例）に分類し、RFS、OSを比較した。pCR群は、non-pCR群に比較し、RFS、OSともに有意に良好であった（ $p < 0.05$ ）（図5）。

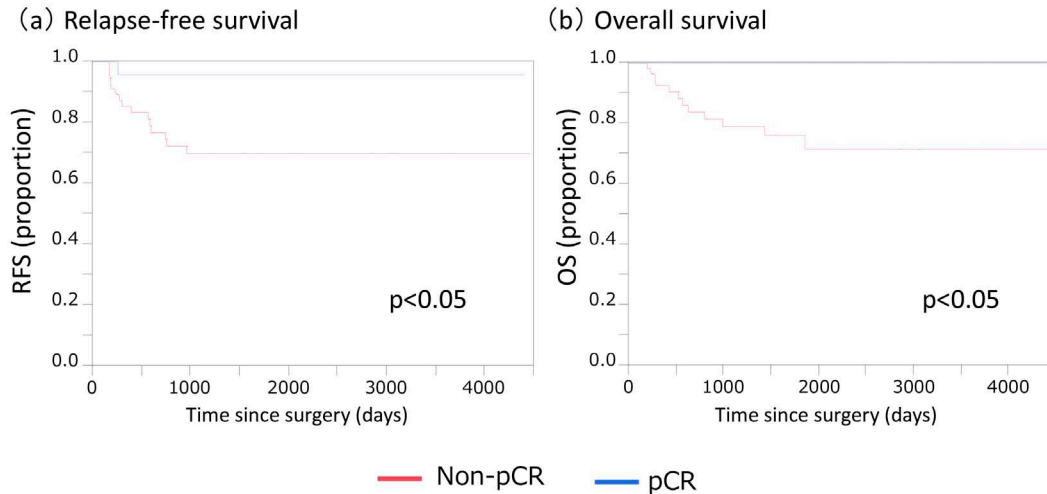


図5. 術前化学療法後pCRとnon-pCRにおけるRelapse-free survival、Overall survivalの比較
Kaplan-Miere法によるRFS、OS曲線。
log-rank検定。

2) 術前化学療法の効果とTNBCサブタイプ関連因子との検討

術前化学療法前に針生検にて採取した組織を利用できる症例は33例であった。それらの症例において、CK5/6、EGFR、Vimentinの発現を免疫組織化学染色を用いて解析し、pCR群とnon-pCR群とで比較した。pCR群にはVimentin陽性症例が有意に多く、CK5/6陽性症例が多い傾向を認めた（表1）。

Table 1. 術前化学療法前の針生検組織におけるEGFR、CK5/6、Vimentinの発現

因子		pCR n=11 (%)	Non-pCR n=22 (%)	p値
EGFR	+	8 (72.7)	15 (68.2)	0.7878
	-	3 (27.3)	7 (31.8)	
CK5/6	+	10 (90.9)	14 (63.6)	0.0769
	-	1 (9.1)	8 (36.4)	
Vimentin	+	9 (81.8)	10 (45.45)	0.0395
	-	2 (18.2)	12 (54.55)	

χ^2 乗検定

3) 術前化学療法 non-pCR 群における再発予測因子の検討

術前化学療法後 non-PCR 群 (56 例) は pCR 群と比較し、予後不良であったが、その中でも再発する症例と再発しない症例が存在する。その因子を探索するため、再発群 (15 例) と無再発群 (41 例) に分類し、臨床病理学的因子を比較した。

Non-pCR 群において、再発群は無再発群と比較し、cT3,4、cStageⅢ、pT2,3、pStageⅢ、組織グレード3、核グレード3、治療効果 grade1a, 1b が有意に多かった。(表2)。

Table 2. Non-pCR 群における無再発群と再発群の比較

因子		再発無し n= 41(%)	再発有り n=15 (%)	p値
年齢(中央値)		48 (28-67)	51 (33-67)	0.1869
閉経	前	28 (68.3)	7 (46.7)	0.1429
	後	13 (31.7)	8 (53.3)	
cT	1, 2	27 (65.9)	4 (26.7)	0.0147
	3, 4	14 (34.1)	10 (66.7)	
	unknown	0 (0.0)	1 (6.7)	
cN	Negative	20 (48.8)	3 (20.0)	0.0650
	Positive	21 (51.2)	11 (73.3)	
	unknown	0 (0.0)	1 (6.7)	
cStage	I, II	27 (65.9)	4 (26.7)	0.0147
	III	14 (34.1)	10 (66.7)	
	unknown	0 (0.0)	1 (6.7)	
ypT	1, 2	30 (73.1)	8 (53.3)	0.0204
	3, 4	4 (9.8)	6 (40.0)	
	unknown	7 (17.1)	1 (6.7)	
ypN	Negative	27 (65.9)	5 (33.3)	0.0650
	Positive	13 (31.7)	8 (53.3)	
	unknown	1 (2.4)	2 (13.3)	
ypStage	I, II	29 (70.7)	5 (33.3)	0.0034
	III	6 (14.6)	8 (53.3)	
	unknown	6 (14.6)	2 (13.3)	
Post state of AdjCT	1a, 1b	25 (61.0)	13 (86.7)	0.0146
	2a, 2b	16 (39.0)	1 (6.7)	
	unknown	0 (0.0)	1 (6.7)	
HG (NAC後)	1, 2	9 (22.0)	1 (6.7)	0.0365
	3	15 (36.6)	12 (80.0)	
	unknown	17 (41.5)	2 (13.3)	
NG (NAC後)	1, 2	7 (17.1)	1 (6.7)	0.1007
	3	15 (36.6)	11 (73.3)	
	unknown	19 (46.3)	3 (20.0)	

χ^2 乗検定

考 察

TNBC に対する術後化学療法は、海外・国内のガイドラインと同様に、pT1abN0 に対しては不要であり、pStage III に対しては必要であることが確認された。一方、術後化学療法が推奨されている pT1cN0、pStage II においては、今回の解析では化学療法による明らかな予後改善効果は認められなかった。これらの症例に対しては術後化学療法の有効性と必要性を今後さらに検討する必要があると考えられ、TNBC におけるサブタイプを考慮した検討を継続していく。また、術前化学療法によって pCR が得られた症例は予後良好であったが、non-pCR 症例は予後不良であった。術前化学療法後の non-pCR 症例に術後化学療法 (Capecitabine) を追加することで予後が改善されることが我が国を中心とした臨床試験の結果として報告された⁶⁾。今回の解析にて、Non-pCR における再発群には、cT3,4、cStage III、pT2,3、pStage III、組織グレード 3、核グレード 3、治療効果 grade Ia, Ib が有意に多かったことから、non-pCR 全例にではなく、このような症例に厳選して術後に Capecitabine を追加することで予後が改善されることが期待される。

共同研究者

本研究の共同研究者は、国立病院機構九州がんセンター乳腺科の徳永えり子である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4. PMID: 25939896
- 2) National Comprehensive Cancer Network Guidelines, Breast Cancer, Version 1.2017.
- 3) Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 10;26(8):1275-81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18250347
- 4) 日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン 2015年版
- 5) Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011 Jul;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014. PMID: 21633166
- 6) Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645. PMID: 28564564