

# 学 位 論 文 要 約

Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts predicts unfavorable prognosis in node-negative breast cancer patients with hormone receptor-positive/HER2-negative subtype

(癌関連線維芽細胞におけるポドプラニン発現は、リンパ節転移陰性・ホルモンレセプター陽性・HER2陰性乳癌患者の不良予後を予測する)

(著者：田中裕子、大野貴志、門永太一、城所嘉輝、若原誠、野坂加苗、坂部友彦、鈴木喜雅、中村廣繁、梅北善久)

令和 3年 Breast Cancer 掲載予定

リンパ節転移陰性乳癌はリンパ節転移陽性乳癌より一般に予後良好であり、リンパ節転移陰性乳癌における予後因子としては、年齢、ホルモンレセプター (HR)、腫瘍径、Ki67 LI、リンパ管侵襲などが報告されている。また、乳癌はHR、human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)によって大きく3つのサブタイプに分類され、HR陽性/HER2陰性乳癌は全体の70%を占める。リンパ節転移陰性かつHR陽性/HER2陰性乳癌の多くは手術とホルモン治療で治癒し、他のサブタイプより予後良好である。しかし、一定の割合で再発するため、再発リスクの高い患者を同定するバイオマーカーが求められている。

近年、癌の増殖・進展において癌微小環境が重要な役割を果たすことが知られており、癌関連線維芽細胞 (CAFs)は癌微小環境を構成する要素の一つである。様々な癌において、CAFsにpodoplaninが発現すると癌の進展や転移を促進し、予後不良であることが知られている。しかしながら、乳癌を対象とした研究は少ない。また、良好な予後が期待される乳癌を対象を絞り、CAFsにおけるpodoplanin発現の臨床的意義を評価した研究はない。本研究ではリンパ節転移陰性かつHR陽性/HER2陰性乳癌を対象として、CAFsにおけるpodoplanin発現と予後との関連を明らかにすることを目的とする。

## 方 法

2008年1月から2014年12月までに鳥取大学医学部附属病院乳腺内分泌外科で根治切除が施行された浸潤性乳管癌のうち、リンパ節転移陰性かつHR陽性/HER2陰性症例を対象とした。術前化学療法症例、多発乳癌、微小浸潤癌などを除外した169例について検討した。手術の際に採取された各症例の乳癌組織ホルマリン固定パラフィン包埋ブロック検体の薄切切片

を使い、抗podoplanin抗体を用いて免疫組織化学的手法を行い、その発現を評価した。リンパ管内皮を陽性コントロールとし、腫瘍間質における紡錘形細胞をCAFsと定義した。抗podoplanin抗体陽性に染色されるCAFsの占める割合が10%以上のものをpodoplanin陽性とした。Podoplaninの発現と臨床病理学的因子との関連について $\chi^2$ 検定あるいはKruskal-Wallisの検定を用いて解析し、podoplanin発現とdisease-free survival (DFS) およびdisease-specific survival (DSS)との関連についてはKaplan-Meier法とLog-rank testを用いて解析し、単変量解析および多変量解析を用いてpodoplanin発現の予後因子としての評価を行った。

## 結 果

Podoplanin陽性症例は27例 (16.0%)であった。臨床病理学的因子との関連性については、podoplanin陽性はKi67 LI高値、腫瘍組織浸潤リンパ球高値、プロゲステロンレセプター陰性と相関していた ( $p=0.030$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.045$ )。観察期間中央値は80か月で、この間に18症例が再発し、7症例の乳癌死を認めた。予後との相関性については、podoplanin陽性例ではpodoplanin陰性例と比較し、無再発生存期間・癌特異的生存期間が有意に短かった ( $p=0.007$ ,  $p<0.001$ )。無再発生存期間に関する単変量解析では、CAFsのpodoplanin発現、リンパ管侵襲、Ki67 LI高値、組織学的グレード高値が予後に相関する因子であった ( $p=0.012$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.008$ )。癌特異的生存期間に関する多変量解析では、podoplanin陽性は最も予後不良に関与する因子であった ( $p=0.003$ )

## 考 察

リンパ節転移陰性かつHR陽性/HER2陰性乳癌において予後不良因子としてはKi67 LI高値、プロゲステロンレセプター低値、浸潤径、組織学的グレード高値などがあげられ、これらにあてはまる症例は化学療法追加が考慮される。しかし、Ki67 LIは統一された計測方法がないなどの問題点もある。私たちの研究により、リンパ節転移陰性かつHR陽性/HER2陰性乳癌において、CAFsのpodoplanin発現が独立した予後不良因子であることが示され、podoplaninは治療方針決定の一助になる可能性がある。今後はリンパ節転移陰性かつHR陽性/HER2陰性かつKi67 LI低値乳癌におけるCAFsのpodoplanin発現の予後因子としての意義を検討したい。

## 結 論

リンパ節転移陰性かつHR陽性/HER2陰性の予後良好と考えられる乳癌においても、CAFsのpodoplanin発現は予後不良因子であった。