

分類：トランスレーション研究

論文選択者：紅林淳一

論文要約・コメント作成者：山下哲正（福山市民病院）

校閲終了日：2023年2月6日

表題：Prognostic and Predictive Value of Immune-Related Gene Expression Signatures vs Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Early-Stage ERBB2/HER2-Positive Breast Cancer

著者ら：Aranzazu Fernandez-Martinez, et al.

雑誌名：JAMA Oncology

掲載年月：2023年1月

題名：「早期 ERBB2/HER2 陽性乳がんにおける免疫関連遺伝子発現シグネチャと腫瘍浸潤リンパ球の予後および治療効果予測因子としての価値について CALGB 40601 試験と PAMELA 試験の相関分析」

背景：腫瘍浸潤リンパ球（TILs）評価と RNA プロファイリングによる免疫関連遺伝子発現シグネチャ（iGESs）はともに、早期 ERBB2/HER2 陽性乳癌患者における病理学的完全奏効（pCR）と無イベント生存（EFS）の改善を予測させるものである。しかし、これら 2 つの免疫活性化指標が予後予測に同様の価値をもたらすか、あるいは相加的な価値をもたらすかどうかは不明である。

目的：2 つの臨床試験（CALGB 40601 試験、PAMELA 試験）で治療を受けた早期 HER2 陽性乳癌患者の pCR と EFS を予測するための TILs と iGES の単独および併用による予後判定能力を検討すること。

方法：今回 CALGB40601 試験と PAMELA 試験の相関解析を行った。CALGB 40601 試験では、305 名の患者が、週 1 回のパクリタキセルと 16 週間のトラスツズマブ、ラパチニブ、またはその両方の投与に無作為に割り付けられた。主要評価項目は pCR で、副次的評価項目は EFS であった。PAMELA 試験では、151 人の患者が 18 週間のトラスツズマブとラパチニブによる術前薬物療法を受けました。主要評価項目は、HER2 サブタイプの pCR とした。試験は、2013 年 10 月から 2015 年 11 月（PAMELA）、2008 年 12 月から 2012 年 2 月（CALGB 40601）に実施された。データ解析は 2020 年 6 月 1 日から 2022 年 1 月 1 日に実施した。CALGB 40601 試験前治療腫瘍 230 例および PAMELA 試験前治療腫瘍 138 例について、

RNA シークエンスによる免疫関連遺伝子発現プロファイリングおよび TIL の評価を行った。これらのバイオマーカーと pCR (CALGB 40601 および PAMELA) および EFS (CALGB 40601) の関連をロジスティック回帰および Cox 解析により検討した。

結果：患者の年齢中央値は 50 歳 (四分位範囲 (IQR), 42-50 歳)、305 人 (100%) が女性であった。試験した 202 の免疫シグネチャのうち、166 (82.2%) は TILs と有意な相関があった。両試験を合わせると、TILs は pCR と有意に関連していた (オッズ比、1.01 ; 95%CI、1.01-1.02 ; P = 0.02)。TILs に加え、36 の免疫シグネチャが pCR 率の向上と有意に関連していた。これらの免疫シグネチャのうち 7 つが pCR の予測において TILs を上回り、そのうちの 6 つは B 細胞に関連するものであった。PAM50 による内因性サブタイプを含む臨床病理学的因子で調整した多変量 Cox モデルでは、TILs ではなく免疫グロブリン G シグネチャが独立して EFS と関連していた (免疫グロブリン G シグネチャー調整後ハザード比、0.63 ; 95%CI、0.42-0.93 ; P = 0.02; TIL 調整後ハザード比、1.00 ; 95%CI、0.98-1.02 ; P = 0.99)。

結論：本研究の結果は、複数の B 細胞関連シグネチャーが、大部分が T 細胞を表す TIL よりも pCR および EFS と強く関連していることを示唆している。TILs と遺伝子発現の両方が利用可能な場合、免疫関連シグネチャーの予後的価値は優れているようである。

コメント：

CALGB 40601 試験と PAMELA 試験の両方で、TIL の割合と複数の iGES の両方が pCR と有意に関連した。さらに、CALGB 40601 試験では、臨床因子や内因性サブタイプを含む解析において、いくつかの免疫シグネチャも EFS と関連していたが、TIL は転帰と有意に関連していなかった。B 細胞シグネチャは、pCR および EFS において、TIL および T 細胞シグネチャを上回った。TILs と iGESs を組み合わせても、予後に關する追加情報は得られなかった。これらの結果は、早期 ERBB2/HER2 陽性乳がんにおいて特に重要であり、複数の臨床試験では、治療のエスカレーションとデスカレーションを導くために腫瘍と免疫細胞のバイオマーカーを組み合わせた予後予測ツールの開発に焦点が当てられている。

連続変数としての TILs の割合は、早期 HER2 陽性乳がんにおける独立した予後バイオマーカーであることが証明されている。国際 TILs ワーキンググループによる TIL スコアリングの標準化にもかかわらず、このバイオマーカーは病理医間での再現率が低い。しかし、これらは現在、標準化の努力が進行中であり、TIL は、特に資源の限られた環

境では価値があるだろう。当然のことながら、免疫関連遺伝子およびシグネチャーの定量的遺伝子発現は、TILs の浸潤と強く関連している。

TILs と免疫遺伝子発現データの両方が利用可能な場合、iGES、特に B 細胞シグネチャーは、TILs を加えることによる付加価値なしに、HER2 陽性乳がんにおいてより予後情報をもたらすことを示した。同様の結果は、CALGB 40603 試験において、化学療法単独で治療したトリプルネガティブ乳がんにおいて、TIL に対する iGES の優位性を示唆し、IgG 発現を含む B 細胞の特徴が最も予後的に価値のある指標であることが明らかにされた。

研究の制限として（1）両試験での抗 HER2 療法が現在の標準治療と異なる（2）EFS は CALGB 40601 試験の重要な副次的エンドポイントであったが、この試験は長期予後の検出力がなかったため、EFS 予測モデルは慎重に解釈する必要がある。（3）連続変数としてスコア化しても、TIL は半定量的パターンとなっており、iGES のような真の連続変数とは言えない。

本研究は、TIL 測定または免疫関連遺伝子発現プロファイリングによる免疫活性化の測定が治療効果を予測すること、および免疫関連遺伝子発現が予後を予測することを支持する。両方の免疫バイオマーカーが存在する場合、iGES、特に B 細胞関連シグネチャーは、pCR と予後の両方において TIL を上回り、両方のバイオマーカーの組み合わせは予後を改善することは得られない。これらの結果は、抗腫瘍免疫における B 細胞の本質的な役割を強調し、B 細胞免疫関連遺伝子発現が、早期 HER2 陽性乳がん患者における治療のエスカレーションおよびデスカレーションに貴重な予後情報を提供することを示唆している。