

---

## 原 著

---

# HER2陽性乳癌患者における術前化学療法開始前の総リンパ球数は予後予測の指標となり得る

宮本直輝, 井上寛章, 乾友浩, 笹聡一郎, 青山万理子,  
鳥羽博明, 奥村和正, 吉田卓弘, 滝沢宏光, 丹黒章

徳島大学病院胸部・内分泌・腫瘍外科

(令和3年5月24日受付) (令和3年6月10日受理)

【背景】末梢血中の好中球リンパ球比 (NLR) や総リンパ球数 (ALC) は多くの固形癌で予後と関連する報告が多くなされている。術前化学療法としてトラスツズマブが使用された HER2陽性乳癌の患者において、化学療法開始前の NLR および ALC の予後予測因子としての有用性を検討した。【対象と方法】2009年4月より2019年3月までに当科で術前化学療法としてトラスツズマブを使用した HER2陽性乳癌患者85人を対象とした。ROC 曲線を用いて NLR, ALC のカットオフ値を求め、治療開始前に採取した NLR および ALC と予後について後方視的に検討を行った。【結果】年齢中央値は58.9歳 (32-81歳), 観察期間中央値は52.0ヵ月 (9.8-114.3ヵ月) であった。再発例は11例に認めた。無再発生存率は治療開始前の ALC 高値群 (56例) と比較し, ALC 低値群 (29例) において良好であった ( $P=0.0482$ )。NLR は有意差を認めなかった。【考察】HER2陽性乳癌患者における, 治療開始前の ALC は予後予測に有用な可能性が示唆された。NLR は今回の検討では有意差は認めなかった。

### 索引用語

HER2陽性乳癌, 総リンパ球数, 周術期化学療法

### 【背景】

周術期乳癌における術前化学療法 (neoadjuvant

chemotherapy: NAC) は広く行われる標準的治療であり, 乳房温存率の改善だけではなく, 個々の患者における治療に対する反応性を評価できる利点も持つ<sup>1,2)</sup>。NAC の治療効果はサブタイプによって異なることが報告<sup>3)</sup>されており, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) 陽性乳癌やトリプルネガティブ乳癌 (triple negative breast cancer: TNBC) は NAC で pathological Complete Response (pCR) が得られる可能性がホルモン陽性乳癌と比較して高いとされている<sup>4,5)</sup>。pCR は乳癌の予後予測に有用な指標だが, 術後標本を用いて判断を行うため手術後にしか情報が得られないことが難点である。手術前に得られる情報としては, 各種画像検査や血液検査が挙げられる。血液検査は比較的侵襲で情報が得られること, 画像検査のように撮像条件や検者毎の誤差が生じないことなどが利点である。リンパ球をはじめとする末梢血中の免疫担当細胞が血液循環を介して腫瘍局所へ遊走することで抗腫瘍免疫応答は行われる。好中球リンパ球比 (neutrophil lymphocyte ratio: NLR) や総リンパ球数 (absolute lymphocyte counts: ALC), などの末梢血中パラメータは宿主の免疫能を評価する指標の一つと考えられている<sup>6,7)</sup>。NLR は再発乳癌や他の固形癌で予後不良因子として関連する報告が複数なされている<sup>8)</sup>一方, ALC に関しての報告数は少なく, 定まった見解は得られていない<sup>6,9)</sup>。またこれらの報告は転移・再発腫瘍の患者を対象としたものが多く, 術前・術後補助化学療法の患者を対象としたものは少ない。転移・再発

を生じた患者と周術期化学療法を行う患者では全身状態の背景も異なっていると考えられる。われわれは術前化学療法をおこなった Stage I～ⅢのHER2陽性乳癌の患者において、治療開始前のALCおよびNLRが予後予測因子となり得るかを検討した。

## 【対象と方法】

### 1. 対象患者

2009年4月から2019年3月までに当科で治療を開始したHER2陽性乳癌患者のうち、Stage I～Ⅲで術前化学療法を行った85人を対象として後方視的に検討を行った。

### 2. 術前化学療法

周術期に全例トラスツズマブ投与が行われており、4 mg/kgを開始量、2 mg/kgを維持量とした毎週投与、もしくは8 mg/kgを開始量、6 mg/kgを維持量とした3週間隔での投与のいずれかが行われた。トラスツズマブにはパクリタキセル80mg/m<sup>2</sup>の12週連続投与もしくはドセタキセル4コース(75mg/m<sup>2</sup>, 3週毎)の形でタキサン系薬剤が併用された。また一部の患者ではトラスツズマブに併用してペルスツズマブが840mgを開始量、420mgを維持量とした3週間隔で投与された。多くの患者でトラスツズマブ投与に先行してアンスラサイクリンをベースとしたEC療法(エピルビシン90mg/m<sup>2</sup>, シクロホスファミド600mg/m<sup>2</sup>, 3週毎)もしくはN-1レジメン(ドセタキセル40mg/m<sup>2</sup> day1, S-1 40mg/m<sup>2</sup> 1日2回 day1-14, 3週毎)が行われた。

### 3. 統計解析

治療開始前の採血における血球分画中の好中球数および総リンパ球数からALCおよびNLRを計算した。再発をイベントとしたROC曲線のYouden indexからALCとNLRのカットオフ値を算出し、無再発生存期間(recurrence free survival: RFS)の比較はWilcoxon検定で行った。

## 【結 果】

### 1. 患者背景

全85人の患者背景をTableに示す。年齢中央値は58歳

Table	患者背景	n=85
T因子	1	22
	2	45
	3	7
	4	11
リンパ節転移	有り	27
	なし	58
再発有無	有り	11
	なし	74
ホルモン受容体	陽性	52
	陰性	33
レジメン	EC→タキサン+Tmab	53
	タキサン+Tmab	11
	*S-1+DTX→PTX+Tmab	21
無再発生存日数	1652±882	

EC: エピルビシン+シクロホスファミド, Tmab: トラスツズマブ, S-1: ティーエスワン, DTX: ドセタキセル, PTX: パクリタキセル  
※S-1+DTXは臨床研究

(32-81歳), 観察期間中央値は52.0ヵ月(9.8-114.3ヵ月)であった。腫瘍径はT1: 22例(25.9%), T2: 45例(52.9%), T3: 7例(8.2%), T4: 11例(12.9%)で、リンパ節転移陽性例は27例(32%), ホルモン陽性例は52例(62%)であった。全例で周術期にトラスツズマブが使用されており、53例(62%)ではトラスツズマブに先行してEC療法が、21例でS-1+DTXが投与されていた。また11例(13%)でトラスツズマブに併用してペルスツズマブが使用されていた。観察期間中の再発例は11例(13%)であった。

### 2. ALC, NLRのカットオフ値と5年無再発生存率

再発例11例を対象に、再発をアウトカムとしたROC曲線から算出したALC, NLRのカットオフ値はそれぞれ1300, 2.75となった。ALC低値群は29例(34%), 高値群は56例(66%)でNLR低値群は62例, 高値群は23例であった。5年RFSはALC低値群で100%, 高値群で80%(p=0.0482)と有意にALC低値群で予後良好であった(Figure A)。NLRにおけるRFSは低値群85%, 高値群95%で2群間に有意差を認めなかった(Figure B)。

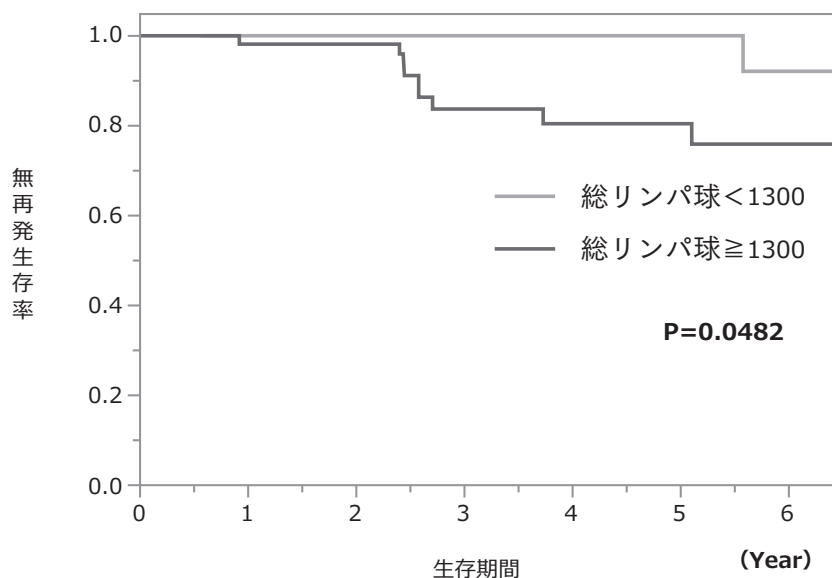


Figure A : ALC 高値, 低値における RFS

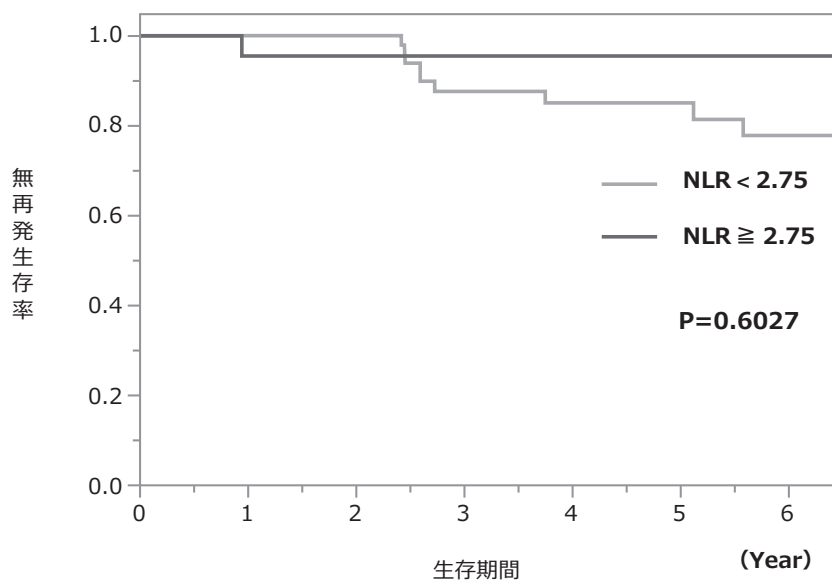


Figure B : NLR 高値, 低値における RFS

【考 察】

化学療法による効果は各種抗癌剤による癌細胞の直接的な作用だけでなく、各種の免疫担当細胞が癌微小環境へと移動し種々の免疫応答を引き起こすことで生じる。これらの免疫担当細胞は肺胞マクロファージなどの組織固有のものもあるが、多くは末梢血として全身を循環し

癌微小環境へ遊走して機能する。

NLR, 血小板リンパ球比 (Platelet lymphocyte ratio : PLR), ALC など, 末梢血のパラメータを用いた検討が数多く報告されている。乳癌においても Guo ら<sup>10)</sup>は39本の論文のメタアナリシスを行い NLR の上昇が予後不良となることを報告した。HER2陽性乳癌における検討は少なく、術後補助化学療法患者を対象に行われた

Hong ら<sup>6)</sup>の報告では ALC 高値の患者で無病生存期間 (disease free survival: DFS) が有意に短く予後不良因子であった一方, 再発乳癌を対象に行われた Araki ら<sup>9)</sup>の報告では ALC 高値の患者は無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) が良好で予後良好因子であった。今回の検討では ALC 高値は RFS が低く予後不良因子であり, Hong らの報告と同様の結果であった。乳癌患者の化学療法は転移・再発に対する治療と, 周術期の補助化学療法に大別される。これまでの ALC や NLR に関する報告は再発, 転移症例におけるものが多く, 補助化学療法を行う患者群とは背景が異なることが考えられる。腫瘍免疫は T リンパ球をはじめとする免疫細胞が循環系から腫瘍微小環境へ遊走することで行われる<sup>11)</sup>。特に HER2 陽性乳癌においては腫瘍浸潤リンパ球 (TILs) の割合が予後に影響するとされており, 局所にリンパ球が遊走されたために ALC が低値を示している可能性が考えられる。末梢血は比較的低侵襲で繰り返し評価可能なことが利点として挙げられる。Dan ら<sup>12)</sup>は化学療法の前後における NLR の差が 0 未満となった患者では 0 以上の患者群より pCR を得られる割合が高いことを報告した。今回の検討では化学療法施行前の単回の採血結果で評価を行っているが, 化学療法中もしくは施行後の結果も併せて評価することで末梢血パラメータの変化を捉えることが可能となる。特に HER2 陽性乳癌に使用されるトラスツズマブには通常の抗腫瘍活性に加えて抗体依存性細胞障害活性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC) による効果も有することが知られている<sup>13)</sup>。トラスツズマブによる ADCC 活性の経時的な変化を末梢血で評価が行えれば, より詳細な治療効果の予測につながる可能性が考えられ, これらの影響も考慮した検討についても予定している。

## 【結 論】

周術期にトラスツズマブを用いた HER2 陽性乳癌患者において, 化学療法前の ALC が低い患者の予後が良好であった。化学療法施行患者における末梢血パラメータは好中球減少をはじめとする副作用評価だけではなく, 予後を予測する有用な指標にもなり得る可能性がある。

## 文 献

- 1) Kaufmann, M., Minckwitz, G., Bear, H. D., Buzdar, A., *et al.*: Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.*, **18**: 1927-1934, 2007
- 2) Untch, M., Konecny, G. E., Paepke, S., Minckwitz, G., *et al.*: Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast.*, **23**: 526-537, 2014
- 3) Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J. U., Costa, S. D., *et al.*: Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.*, **30**: 1796-1804, 2012
- 4) Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., *et al.*: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.*, **384**: 164-172, 2014
- 5) Berruti, A., Amoroso, V., Gallo, F., Bertaglia, V., *et al.*: Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol.*, **32**: 3883-3891, 2014
- 6) Hong, J., Chen, X., Gao, W., Zhu, S., *et al.*: A high absolute lymphocyte count predicts a poor prognosis in HER-2<sup>+</sup> positive breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cancer Manag Res.*, **11**: 3371-3379, 2019
- 7) Ethier, J. L., Desautels, D., Templeton, A., Shah, P. S., *et al.*: Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.*, **19**: 2, 2017
- 8) Choi, H., Noh, H., Cho, I. J., Lim, S. T., *et al.*: Changes in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) during neoadjuvant treatment correlated with patients' survival. *Breast Cancer.*, **27**: 871-879, 2020
- 9) Araki, K., Ito, Y., Fukada, I., Kobayashi, K., *et al.*:

- Predictive impact of absolute lymphocyte counts for progression-free survival in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer treated with pertuzumab and trastuzumab plus eribulin or nab-paclitaxel. *BMC Cancer*, **18** : 982, 2018
- 10) Guo, W., Lu, X., Liu, Q., Zhang, T., *et al.* : Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients : An updated meta-analysis of 17079 individuals. *Cancer Med.*, **9** : 4135-4148, 2019
  - 11) Michele, W. L. T., Shin, F. N., Antoni, R., Mark, J. S., *et al.* : Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res.*, **75** : 2139-2145, 2015
  - 12) Dan, J., Tan, J., Huang, J., Zhang, X., *et al.* : The dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer.*, **27** : 982-988, 2020
  - 13) Valabrega, G., Montemurro, F., Aglietta, M. : Trastuzumab : mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of Oncology.*, **18** : 977-984, 2007

*Absolute lymphocyte count changes during neoadjuvant chemotherapy are associated with prognosis of HER2-positive breast cancer patients*

*Naoki Miyamoto, Hiroaki Inoue, Tomohiro Inui, Soichiro Sasa, Mariko Aoyama, Hiroaki Toba, Kazumasa Okumura, Takahiro Yoshida, Hiromitsu Takizawa, and Akira Tangoku*

*Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Tokushima University Graduate School of Medical Science, Tokushima, Japan*

#### SUMMARY

**Purpose :** Several studies have shown that peripheral hematologic parameters, such as the absolute lymphocyte count (ALC) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) can predict the prognosis for malignant tumor. We investigated the relation of these parameter and prognosis before neoadjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)-positive breast cancer patients.

**Methods :** From April 2009 to March 2019, 85 patients diagnosed with HER2-positive breast cancer and treated with trastuzumab-based neoadjuvant chemotherapy were included in this retrospective cohort study. The optimal cut-off for the NLR and ALC was identified using the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and Youden's index.

**Results :** The median age of patients at the start of treatment was 58.9 (range 32-81) years. The median follow-up time for HER2-positive breast cancer patients was 52.0 (range: 9.8-114.3) months. In this period, 11 patients developed recurrence. The low-ALC group showed better disease free survival than the high-ALC group ( $p=0.0482$ ). There was no significant difference in disease free survival between the low- and high-NLR groups.

**Conclusion :** ALC before neoadjuvant chemotherapy may be a predictor of prolonged disease free survival in HER2-positive breast cancer patients.

**Key words :** HER2 breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, absolute lymphocyte counts