琉球大学学術リポジトリ

Quantitative digital image analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in HER2-positive breast cancer

メタデータ	言語: English 出版者: University of the Ryukyus 公開日: 2020-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): Tumor-infiltrating lymphocyte (TIL), Image analysis, HER2, Pathological complete response (pCR) 作成者: Abe, Norie, 阿部, 典恵 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/46671

令和
~~平成~~ 2 年 3 月 4 日

（別紙様式第７号）

論　文　審　査　結　果　の　要　旨

報告番号	課程博 ＊ 第　号 論文博	氏名	阿部 典夷
論文審査委員	審査日	令和 2 年 2 月 28 日	
	主査教授	加留部 謙之輔	印
	副査教授	高槻 光寿	印
	副査教授	金城 貴夫	印

（論文題目）

Quantitative digital image analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in HER2-positive breast cancer

(HER2 陽性乳癌における腫瘍浸潤リンパ球の定量的画像解析について)

（論文審査結果の要旨）

１．研究背景とその目的

乳癌において pathological complete response (以下 pCR)の症例は予後良好で、pCR 予測の Biomarker として近年 Tumor-infiltrating lymphocytes (以下 TILs) が注目されている。特に HER 2 type では pCR 予測のみならず、様々な抗 HER2 薬の組み合わせの選択に TILs が有用との報告もある。

しかし TILs の評価方法は確立しておらず、International TILs working group 提唱の方法は半定量的で、再現性や閾値の点で問題点があり、客観的な画像解析による評価が期待されている。こうした背景のもと本研究では、HER2 陽性乳癌の針生検 Hematoxylin-Eosin(HE)標本を用いて、機械学習を介する画像解析（以下 DIA）による TILs の定量的評価を行い、臨床病理学的因子や治療効果との関連について検討した。

２．論文の内容

① DIA による TILs の定量的評価と臨床病理学的因子との関連

術前化学療法を行った HER2 陽性乳癌 105 例を対象とし、針生検 HE 標本の TILs を評価した。DIA は HALO® (Indica labs) を用い、３段階 ((a) tissue classification 、(b) cell detection 、(c) integrate analysis) で行った。TILs は間質のリンパ球を評価する為、機械学習にて腫瘍と間質を分類し (a)、リンパ球同定のために、核の濃さや丸さ、大きさを微調整 (b)、最後に解析で間質の面積と TILs が計測された (c)。中央値は 1287 /mm^2 で、組織学的グレードが高いほど TILs は高くなり、ホルモン受容体陰性の方が陽性より TILs が高かった。

② 定量化した TILs と治療効果との関連

① と同様の 105 例を対象とした。治療効果判定に関しては MD Anderson Cancer Center 推奨の Residual Cancer Burden (以下 RCB)を用いた。治療効果が劣るにつれ TILs が低くなる傾向にあり、pCR と non-pCR で比較すると、pCR で有意に TILs が高かった。pCR 予測の閾値は ROC curve を用いて 2420/mm^2 と算出し、それを cut off として TILs high と low にわけ、臨床病理学的

因子と単変量解析を行うと、リンパ節転移の有無および TILs が pCR との関連を認めた。多変量解析では TILs のみが pCR 予測因子となった。

③ TILs の評価における DIA の妥当性の評価

①、②で用いた症例から無作為に抽出した 66 例に対し、500×500μ㎡範囲の間質の面積と TILs において、 DIA 計測と目視的計測との相関性をみた。間質の面積と TILs の値共に強い相関関係を認め、DIA による TILs の定量的評価の妥当性が示された。

以上より HER2 陽性乳癌において DIA による HE 標本での TILs 定量的評価は有用で、術前化学療法に対する独立した pCR 予測因子であることが示された。

3．研究的意義と学術的水準

乳癌治療において、新規薬剤は高額な治療でもあり、適応症例選択のための客観的指標は今後重要な課題である。本研究の結果は、HER2 陽性乳癌において DIA による TILs の定量化が、治療予測に有用であることが示され、治療選択の指標としても有用な可能性が示唆された。従来の評価方法で課題の再現性や客観性の問題点も解決されると考えられ、臨床的にも意義のある成果と思われた。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。なお、この研究は中頭病院・那覇西クリニックの症例を用い、琉球大学医学部附属病院の症例は解析していないが、琉球大学においても倫理審査の承認を受けていること(承認番号 1107)を主査が確認した。

備　考　1　用紙の規格は、A４とし縦にして左横書きとすること。
　　2　要旨は800字～1200字以内にまとめること。
　　3　＊印は記入しないこと。

令和
~~平成~~ 2年 3月 4日

（別紙様式第８号）

最終試験結果の要旨

報告番号	＊課程博第　　号	氏名	阿部 典克

論文審査委員	審査日	令和 2年 2月 28日
	主査教授	加留部 謙之輔
	副査教授	金城 貴夫
	副査教授	高橋 光琴

（最終試験結果の要旨）

1．提出論文の内容、意義について十分に把握していること。
2．研究の背景、目的と方法について熟知していること。
3．研究の結果について正しく理解していること。
4．関連する国内外の研究を良く把握していること。
5．研究成果の展望について確かな見識を有していること。

審査の結果、これらに関連する質問に対して十分満足する回答が得られたため、本学大学院博士課程を修了するに値すると判断し、最終試験は合格とした。

備　考　1　用紙の規格は、Ａ４とし縦にして左横書とすること。
　　2　＊印は記入しないこと。