

Prognostic value of macrophage polarization markers in epithelial neoplasms and melanoma. A systematic review and meta-analysis

López-Janeiro A, Padilla-Ansala C, de Andrea CE, Hardisson D, Melero I

Mod Pathol. 2020;33:1458-1465. doi: 10.1038/s41379-020-0534-z.

要旨

Macrophage の分極化は腫瘍生物学に関与し、M1 macrophage (M1)は抗原提示、細胞内病原体および腫瘍細胞破壊、M2 macrophage (M2)は細胞外基質のリモデリング、血管新生促進、腫瘍促進性に働く。M1 および M2 マーカーとして、M1 の抗原提示、リンパ球共刺激、殺細胞性亢進という特徴に基づき、HLA-DR, CD83, CD80, CD40 および nitric oxide synthase が M1 マーカーとして用いられ、M2 の scavenger 機能亢進に基づいて、CD163 (Hemoglobin-Haptoglobin scavenger receptor, SCR)、CD204 (SCR A)、および CD206 (mannose receptor C1) が M2 マーカーとして用いられている。腫瘍において tumor associated macrophage (TAM)として知られる浸潤性 macrophage は環境要因により M2 へと分化し、TAM の増加は予後不良因子と報告されているが、予後的な意義は臓器により異なっている。そこで、筆者らは様々な癌腫と悪性黒色腫の疾患転帰に関連する TAM マーカーを明らかとするために medline を使用して systematic review と meta-analysis を行った。

Systematic review に用いられた検索クエリは「macrophages/prognosis/cancer」と「macrophages/prognosis/tumor」、検索対象期間は 2003 年 1 月 1 日～2018 年 7 月 31 日で、その結果 582 件の論文が call された。重複削除、抄録スクリーニングにより 194 件の論文に絞られた。これに過去の meta-analysis 20 件を加え、これらの全てに全文スクリーニングが行われ、81 件の報告が除外された。最終的に免疫組織化学的検討あるいは免疫蛍光抗体法を用いた検討で、主要評価項目として全生存期間を含む 115 件の論文が meta-analysis に用いられた(Figure 1)。Meta-analysis に含まれる文献の summary を figure 2 に示す。

CD68 の生の測定値は OS (aggregated HR = 1.24, 95% CI = 1.11–1.37)との相関が示されたが、調整された測定値と OS(HR = 1.01, 95% CI = 0.92–1.1)は堅牢ではなく、**CD68 の評価には生の測定値を用いた方がよい事がわかる**。生の測定値と調整された測定値不均一性 I^2 は 82%と 73%と異質性が顕著であった(Figure 3 上) (注釈 Squared I^2 , I^2 : 論文間の結果が一致しない異質性を表す。 $I^2 \leq 25\%$ なら異質性

なし、 $I^2 \geq 75\%$ なら異質性が非常に高い)。CD68 と OS との関係は評価部による影響が大きく、腫瘍部の HR は 1.4 だが浸潤先進部では HR は 0.94 である。ただし大腸癌に限ると腫瘍部(HR=0.56)、浸潤先進部(HR=1.34)と結果が逆転する(Figure 3 下)。

CD163 の生の測定値は OS 1.63 (95% CI 1.42–1.86)、調整された測定値と OS 1.16 (95% CI 1.1–1.23)、生の測定値と調整された測定値不均一性 I^2 は 73% と 92% と異質性が顕著であった(Figure 4 上)。CD163 と OS の関係に影響を与える因子はカウント方法(hot spot など)と臓器であり、hot spot カウント法は OS との相関は他の方法より高度である(Figure 4 下)。

CD204 の生の測定値は OS (HR = 1.95, 95% CI = 1.56–2.44, p value = 0.001)、調整された測定値と OS(HR = 2.14, 95% CI = 1.84–2.5, p value = 0.003)であり、両値とも相関関係がみられた。CD206 も同様の結果であり、CD204 と CD206 はどちらの測定値を用いても問題ないと思われる(Figure 5)。CD206 では臓器とカウント方法は影響しなかったが、CD204 は肺癌と肝癌で OS との関連性が弱い。

Meta-analysis のためにいくつかの M1 マーカーなどの論文が収集されたがほとんどのマーカーが単一の論文での報告のみであり、meta-analysis による結果の一般化が行えない。これらのマーカーのほとんどが OS との良好な相関を示すが、堅牢性の程度は様々であった。

今回 meta-analysis に用いられた論文群では、CD68, CD163, CD204 にわずかな出版バイアスが疑われた。

Take Home Message

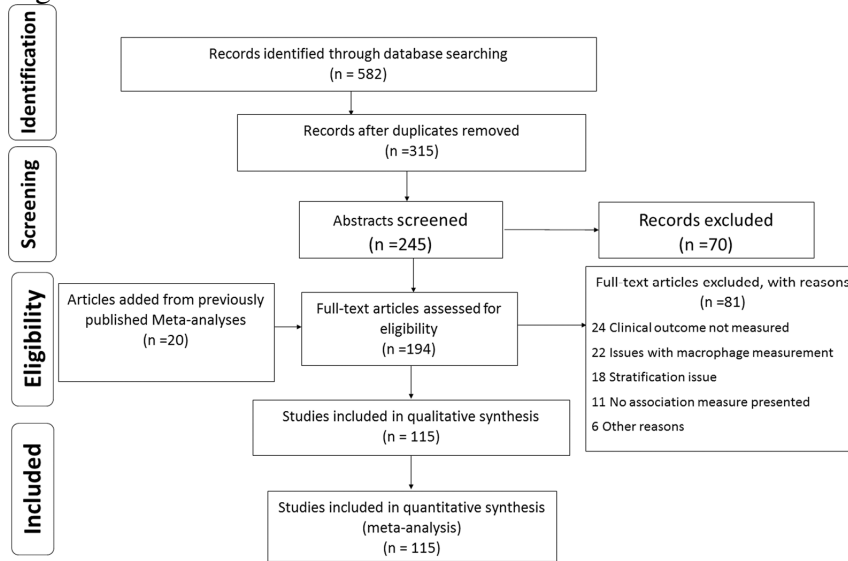
1. OS との相関をみる場合、生の測定値を用いるべきである。
2. 観測部位(腫瘍内と浸潤先進部など)で結果が逆転しうるため、両者を測定しておいた方がよい。
3. Hot spot カウント法が OS との相関がよい。
4. CD68, CD204 は臓器間で OS との相関に差がある。
5. M1 マーカーは、systemic review に耐えうる基準の論文は各マーカー毎に 1~2 本しかなく、推奨されるマーカーはない。

* 詳細を理解するために supplementary table と figure をみる必要があります。
ご興味のある方は supplementary table と figure もご確認ください。

抄読会 令和3年5月31日

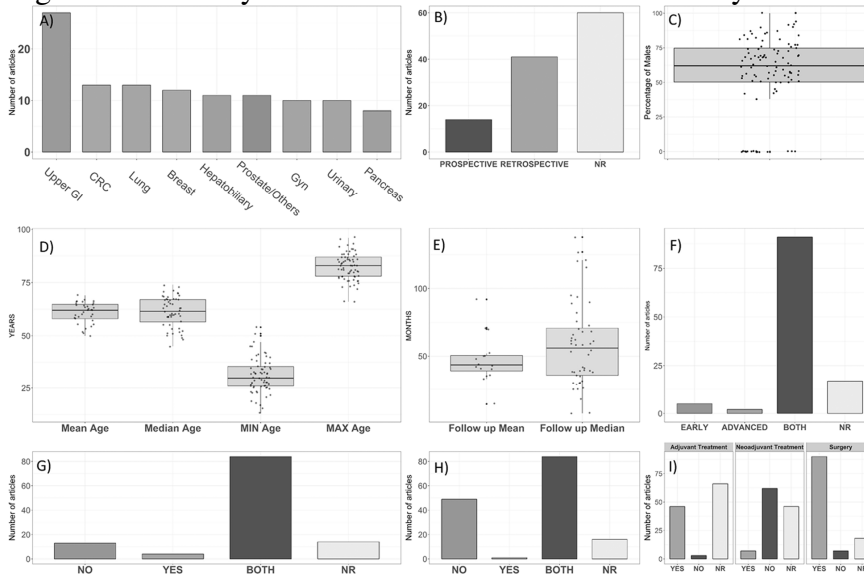
抄読者 刑部光正

Figure 1. PRISMA flowchart.



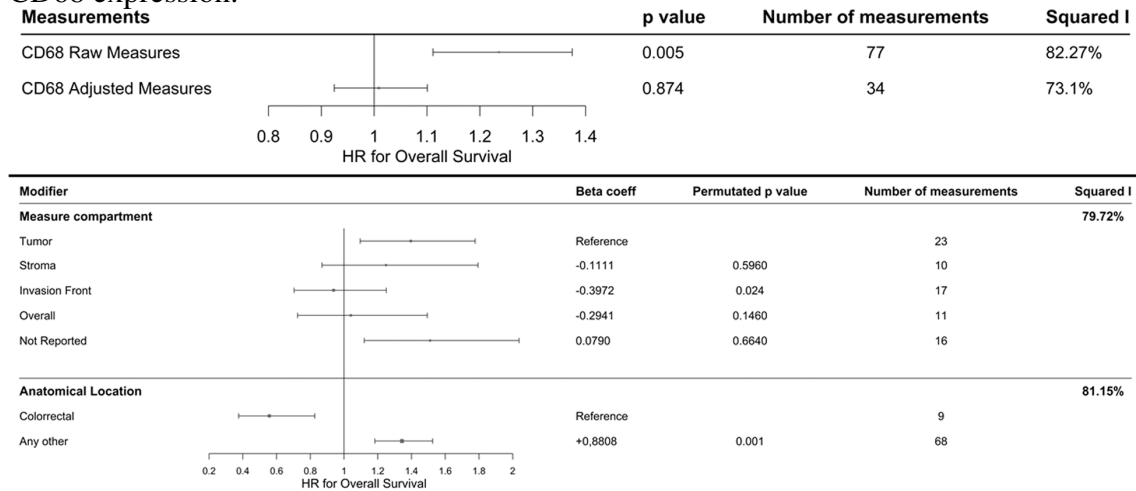
Flowchart outlining the article selection process.

Figure 2. Summary of articles reviewed in the meta-analysis.



a Location of tumors studied in articles. Upper GI includes tumors at esophageal, gastric, and ampullary locations. Prostate/others include prostatic, ocular, and skin tumors. Gynecological cancers include cervical, uterine, and ovarian cancer. Urinary locations include kidney and bladder tumors. b Design of studies included in the analysis. NR not reported. c Mean percentage of males included in each article. Data not reported in 13 out of 115 (11%) articles. d Mean, median, minimum, and maximum age of patients included in each article. Sixty-three out of 115 articles (55%) did not report mean age of patients. Eighty-one out of 115 articles (70%) did not report the median age of patients. Forty-eight out of 115 (42%) did not report the minimum or maximum age of patients. e Mean and median follow-up of each article. Ninety-nine and 67 out of 115 articles (86 and 58%) did not report mean and median follow-up, respectively. f Local involvement of tumors of the patients studied in each article at diagnosis. NR not reported. g Lymph node involvement of tumors of the patients studied in each article at diagnosis. NR not reported. h Presence of metastasis at diagnosis in the patients studied in each article. NR not reported. i Treatment received by patients included in each article. Any form of radiotherapy or chemotherapy is considered as neoadjuvant or adjuvant therapy. NR not reported, Upper GI upper gastro intestinal, CRC colorectal carcinoma, Gyn: gynecological tumors.

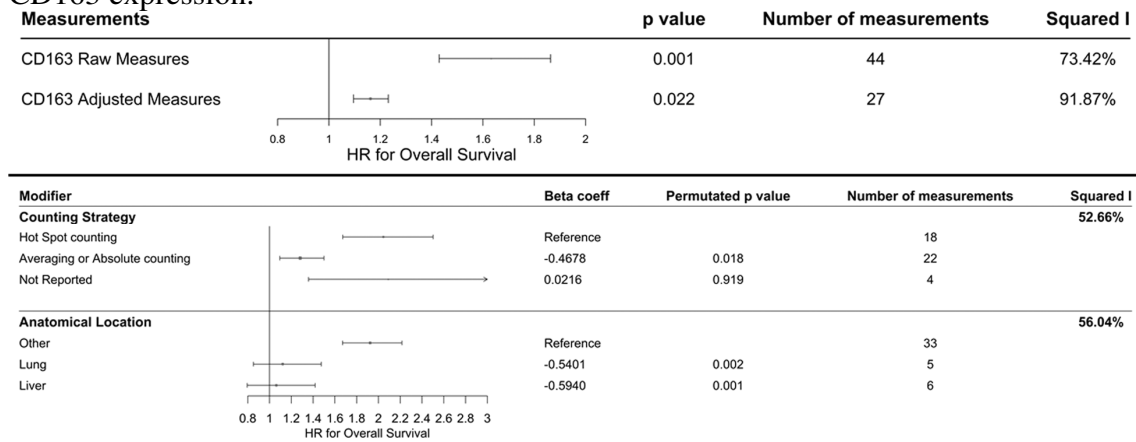
Figure 3. Upper panel: aggregated hazard ratio and 95% CI for the association of OS with CD68 expression.



The size of the square is inversely proportional to the size of the CI. Lower panel: aggregated hazard ratio and 95% CI for the variables influencing the association of CD68 with OS for raw measures. β coefficients are shown. The size of the square is inversely proportional to the size of the CI.

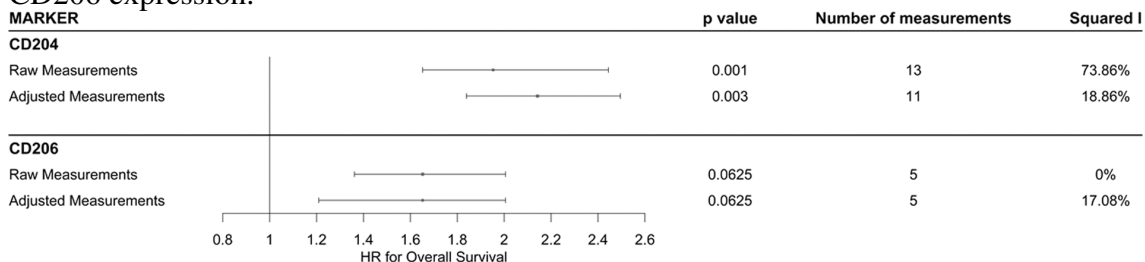
(注 積 Squared I, I²: 論文の結果が一致しない異質性を表す。I² ≤ 25% なら異質性なし、I² ≥ 75% なら異質性が非常に高い)

Figure 4. Upper panel: aggregated hazard ratio and 95% CI for the association of OS with CD163 expression.



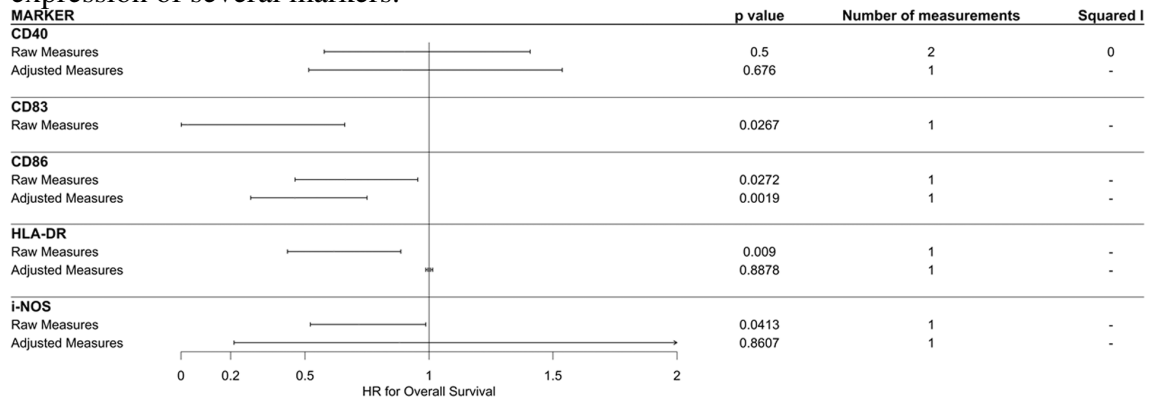
The size of the square is inversely proportional to the size of the CI. Lower panel: aggregated hazard ratio and 95% CI for the variables influencing the association of CD163 with OS for raw measures. β coefficients are shown. The size of the square is inversely proportional to the size of the CI.

Figure 5. Aggregated hazard ratio and 95% CI for the association of OS with CD204 and CD206 expression.



The size of the square is inversely proportional to the size of the CI.

Figure 6. Aggregated hazard ratio and 95% CI for the association of OS with the expression of several markers.



The size of the square is inversely proportional to the size of the CI. iNOS inducible nitric oxide synthase.