

【8】

氏 名	おぎの 野 恵
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第625号
学位授与の日付	平成26年3月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (腫瘍外科学)
学位論文題目	Utility of FDG-PET/CT in the evaluation of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy (局所進行乳癌に対する術前化学療法の治療効果判定におけるFDG-PET/CTの有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 楫 靖 (副査) 教授 釜 井 隆 男 教授 杉 本 博 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

日本において、女性の悪性腫瘍のなかで乳癌は現在最も罹患率の高い悪性腫瘍である。死亡率に関しては、欧米では減少しており、日本では2012年に初めて減少に転じた。

近年、局所進行乳癌に対する術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy：NAC）の施行頻度が増加し、乳房温存療法の可能性が向上している。同時に、NAC前後の治療効果を評価することが重要となり、そのモダリティーとして従来は超音波やCT、MRIによる評価がなされている。これらの画像診断は、腫瘍の大きさを評価する形態的画像診断法である。陽電子放射断層撮影（positron emission tomography：PET）は、癌の臨床において有力な機能的画像診断法のひとつとして急速に普及してきている。さらにCTを組み合わせたPET/CTは形態画像と機能画像を組み合わせた画像診断法である。

【目 的】

初発の局所進行乳癌患者におけるNACの効果判定に対し、¹⁸F-fluorodeoxy glucose（FDG）-PETの有用性について検討した。

【対象と方法】

2007年から2010年の獨協医科大学第一外科および第二外科における術前化学療法を施行した病期ⅡおよびⅢの非炎症性乳癌患者25人を調査した。すべての患者から、術前にインフォームドコンセント

を取得し、獨協医科大学病院倫理委員会の指針に従って行われた。乳癌の診断は針生検（core needle biopsy：CNB）にて行った。NAC前後にFDGを用いたPET/CTを施行した。NAC前後のPET/CT所見と術後病理組織学的所見を比較検討した。PET/CT画像を2人の放射線科医師が読影した。術後病理組織学的評価は日本乳癌学会「臨床・病理 乳癌取扱い規約」に従い、Grade 1からGrade 3にて評価した。

CTにて、NAC前後での腫瘍最大径を測定し、腫瘍縮小率を算出した。またPETにて、NAC前後での最大SUV値（SUVmax）を測定し、SUV減少率を算出した。GradeごとにSUV減少率の平均および腫瘍縮小率の平均を比較した。Gradeごとの比較は、Welchのt検定を用いた。

【結 果】

SUV減少率はそれぞれ、Grade 1（ $68.9 \pm 16.4\%$ ）、Grade 2（ $79.1 \pm 7.0\%$ ）、Grade 3（ $86.0 \pm 11.2\%$ ）であった（mean \pm SD）。Grade 1とGrade 2の間に有意差は認めなかった（ $p=0.2018$ ）。また、Grade 2とGrade 3の間に有意差は認めなかった（ $p=0.2641$ ）。しかし、Grade 1とGrade 3の間では有意差を認めた（ $p=0.0325$ ）。さらに、Gradeを2群に分け（Grade 1+2およびGrade 3、Grade 1およびGrade 2+3）、2群間で比較した。Grade 1+2とGrade 3の間では、有意差を認めた（ $p=0.0420$ ）。また、Grade 1とGrade 2+3の間でも、有意差を認めた（ $p=0.0204$ ）。

腫瘍縮小率はそれぞれ、Grade 1（ $64.9 \pm 29.1\%$ ）、Grade 2（ $65.8 \pm 28.9\%$ ）、Grade 3（ $54.8 \pm 32.0\%$ ）であった（mean \pm SD）。Grade 1とGrade 2（ $p=0.9543$ ）およびGrade 2とGrade 3（ $p=0.5674$ ）、Grade 1とGrade 3（ $p=0.4960$ ）の間ではどれも縮小率に有意差を認めなかった。また、2群間の比較においても、Grade 1+2とGrade 3（ $p=0.4540$ ）、Grade 1とGrade 2+3（ $p=0.6681$ ）であり、それぞれ有意差は認めなかった。

さらに、SUV減少率から術後組織学的効果あり（responder）と効果なし（non-responder）を予測するために、receiver operating characteristic（ROC）曲線を作成しcut-off値を算定した。Grade 3をresponder、Grade 1とGrade 2をnon-responderとした場合、SUV減少率85%をcut-off値とすると、responderの検出において感度83.3%、特異度78.9%であった（AUC 0.833）。Grade 2とGrade 3をresponder、Grade 1をnon-responderとした場合、SUV減少率78%をcut-off値とすると、responderの検出において感度81.8%、特異度71.4%であった（AUC 0.776）。

【考 察】

近年、局所進行乳癌に対するNACの腫瘍縮小効果により、乳房温存療法の向上が期待されており、NACの効果をより正確に判定することが重要となる。超音波やCT、MRIによる形態的画像診断法では、腫瘍の線維化と腫瘍細胞の残存とを区別することが困難である。

FDG-PETは、FDGがブドウ糖と同様に腫瘍細胞内に取り込まれることを利用した画像診断法である。形態的画像診断法と異なり、NAC前後でのSUV値の減少率を測定することにより、腫瘍細胞の活動性を数値化して評価する機能的画像診断法であり、腫瘍の線維化と腫瘍細胞の残存とを区別することが可能である。

本研究の結果、SUV減少率において、Grade 1とGrade 3の間で有意差を認めた。さらに2群間の

比較では、Grade 1+2とGrade 3の間およびGrade 1とGrade 2+3の間に有意差を認めた。一方、腫瘍縮小率においてはどの比較でも有意差は認められなかった。以上から、SUV減少率のような相対値を用いた化学療法の効果判定は有用と考える。

さらに本研究において、組織学的効果あり (responder) を予測するのに、ROC曲線を作成し、SUV減少率のcut-off値を決定した。Kimらは、本研究と同様の研究にて、79%をcut-off値とすると、responderとnon-responderの診断において、感度85.2%、特異度82.6%であったと述べている。本研究も感度・特異度ともにほぼ同様の結果となった。しかし、本研究とKimらの研究において、組織学的効果判定の基準が異なることが問題となる。組織学的効果判定を統一した場合、cut-off値が異なってくる可能性はある。

本研究では、NAC前後においてPET/CTを施行しているが、NAC中にPET/CTを施行し、NACの効果を早期に判定する研究が報告されている。NACの効果を早期に判定できれば、無効な患者を早期に抽出し、不要な化学療法を回避できる。NACの何コース後にPET/CTを施行し効果判定をするべきかにおいては、多くの文献があるが、1～2コース後が良いという意見が多い。しかし、responderとnon-responderを診断するためのSUV減少率のcut-off値は、文献によって様々である。その主な理由は、組織学的効果判定の基準が研究によって異なることである。今後の展望として、NACの効果判定をPET/CTにて行うにあたり、多施設において組織学的効果判定の基準を統一することが必要である。

【結 論】

乳癌術前化学療法の効果判定において、CTでの腫瘍縮小率を用いた形態的画診断法では有意差は認めず、PETでのSUV減少率を用いた機能的画像診断法では有意差を認めた。ゆえに、乳癌術前化学療法の効果判定にFDG-PETは有用である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography : PET) は、癌の臨床において有力な機能的画像診断法のひとつとして急速に普及しつつある。超音波検査、CT、MRIなどの形態的画像診断法と異なり、¹⁸F-fluorodeoxy glucose (FDG) -PETは腫瘍細胞の糖代謝という機能を評価する診断法である。近年、局所進行乳癌に対する術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) の施行頻度が増し、乳房温存療法の適応が広がりつつある。同時に、治療成績を向上させるために、NACの治療効果を評価することが重要となり、そのモダリティーとして超音波検査、CTやMRIによる評価がなされてきた。

申請論文では、乳癌のNACの治療効果判定におけるFDG-PETの有用性を明らかにすることを目的としている。獨協医科大学病院第一外科および第二外科でNAC後に手術を施行された局所進行乳癌患者25名を対象とし、NAC前とNAC後にPET/CTを撮影した結果と、その後に行われた手術の病理組織診断結果を対比、検討している。その結果、術後病理組織学的効果判定を参照基準とした場合、

CTでの腫瘍縮小率を用いた形態的画診断法ではNACの治療効果判定は困難であったが、PETで得られるstandardized uptake value (SUV) 減少率は治療効果のあった群となかった群との間に有意差を認めた。ゆえに乳癌診療でのNAC治療効果判定において、FDG-PETは有用であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、NAC前後でのPETで得られたSUV値の変化をSUV減少率、CTで計測された腫瘍径の変化を腫瘍縮小率と定義し、その値を算出している。次いで、術後病理組織学的効果判定のGradeごとにSUV減少率と腫瘍縮小率をまとめ、確立された統計解析を用いて検討している。画像と病理を対比する研究として理にかなった手法であり、客観的な統計解析も行われ、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、化学療法が完全に奏効した状態 (Grade 3) を画像で評価できるかについて、receiver operating characteristic curve解析によりSUV減少率のcut-off値を算出している。この結果は、NAC後にPETでGrade 3と診断された症例は手術回避の可能性があることを示唆している。また、日本で広く用いられている乳癌術後病理組織学的効果判定基準と対比させた研究は初めてであり、国内の乳癌診療へのインパクトは大きい。これらの点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された統計解析を用いて比較検討し、乳癌のNAC治療効果判定におけるCTとFDG-PETの特徴を明らかにしている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものでなく、他領域の悪性腫瘍における最近の知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、乳癌のNAC治療効果判定におけるFDG-PETの有用性を明らかにしている。今後、NACの早期にPETを施行しNACが無効と予測される症例のレジメンを変更したり、NAC後のPETで病理組織学的治療効果Grade 3、すなわち腫瘍が残っていないと予測される症例の手術を回避したりする可能性があると思われる。本研究はそれらの基礎となるもので、今後の乳癌診療において意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床腫瘍学、特に乳癌の化学療法および機能的画像診断法であるPETの理論を学び実践した上で、仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

International Surgery

99 : 309-318, 2014