

【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、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 PET/CT を施行した。核種は ^{18}F -fluorodeoxy glucose を用いた。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 人の放射線科医師により読影した。術後病理組織学的評価は日本乳癌学会「臨床・病理 乳癌取り扱い規約」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、腫瘍縮小率を算定した。また PET にて、NAC 前後での最大 SUV 値（SUVmax）を測定し、SUV 減少率を算定した。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 間に有意差は認めなかった ($p=0.2018$)。また、Grade 2 と Grade 3 間に有意差は認めなかった ($p=0.2641$)。しかし、Grade 1 と Grade 3 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 間では、有意差を認めた ($p=0.0420$)。また、Grade 1 と Grade 2+3 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 ($p=0.4960$) 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、ROC 曲線を作成し cut-off 値を算定した。Grade 3 を responder、Grade 1,2 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 2,3 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、¹⁸F-fluorodeoxy glucose 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 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 間および Grade 1 と Grade 2+3 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像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。