

学 位 論 文 の 要 約
(研 究 成 果 の ま と め)

氏 名 清藤 佐知子

学位論文名 トリプルネガティブ乳癌術前化学療法症例の病理学的効果判定と 予
後予測における ^{18}F -FDG PET/CT の有用性についての検討

学位論文の要約

【背景と目的】 triple negative 乳癌(TNBC)はエストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PgR)および human epidermal growth factor receptor type2(HER2)受容体が陰性であり、他の乳癌のサブタイプと比べ高い再発率から予後不良で、術前化学療法(NAC)の病理学的完全奏効(pCR)が予後の surrogate marker と考えられている。一方、乳癌治療において ^{18}F -FDG PET/CT(以下 PET/CT)は、病期診断のみならず術前化学療法における pCR や予後予測に有用であるとの報告もある。そこで本報告では TNBC における NAC 後の病理学的効果判定と予後予測における PET/CT の有用性について検討した。

【方法】 2006 年から 2013 年までに四国がんセンター乳腺科において治療された、病期Ⅱ-Ⅲ期の乳癌患者を後方視的に集計した。TNBC 病理学的評価では NAC 前の針生検により病理学的に浸潤癌を診断し、免疫組織学的に ER、PgR、HER2 の発現判定を行った。術前化学療法後の効果判定では ypT0/ypN0 を pCR と定義した。術前化学療法は NCCN ガイドライン ver.3、2015 に従い、アンストラサイクリン系薬剤(FEC 療法、AC 療法)とタキサン系薬剤(ドセタキセル：DTX、パクリタキセル：PTX)を組み合わせたレジメンを主に用い、合併症等に合わせて各主治医が薬剤選択を行った。NAC 前後の PET/CT では原発巣の最も FDG 集積の高い部分を SUVmax として測定し、NAC 前後での FDG 集積変化率($\Delta\text{SUVmax}=(\text{NAC 前 SUVmax}-\text{NAC 後 SUVmax})/\text{NAC 前 SUVmax}$)を求めた。

【結果】 手術時患者の年齢中央値は 54(31-71)歳、NAC 前臨床病期でⅡ期が 16 例、Ⅲが 16 例。NAC 前生検組織診断は浸潤性乳管癌が 30 例、特殊型が 2 例であった。術前化学療法レジメンは、FEC-DTX16 例、FEC-PTX4 例、AC-DTX3 例、AC-PTX4 例、その他 5 例であった。レジメンは 30 例が完遂し、2 例が非完遂であった。病理学的効果判定では pCR が 7 例、non-pCR が 25 例であった。ROC 解析で求めた pCR を判別する ΔSUVmax の cut off 値は 81.3%(AUC=0.79)で、感度 100%、特異度 64%、陽性反応的中率 43.8%、陰性反応的中率 100%、正診率 71.9%であった。PET/CT のパラメーターでは NAC 後の SUVmax (p=0.0040)、 ΔSUVmax (p

=0.020)が pCR と有意な相関を認めた。臨床病理学的因子では N0-1(p=0.029)、術前病期Ⅱ期(p=0.0068)、 Δ SUVmax \geq 81.3%(p=0.0068)が pCR と有意な相関を認めた。多変量解析では、臨床的リンパ節転移(N0-1)や臨床病期(Ⅱ期)で調整しても Δ SUVmax \geq 81.3%は有意な pCR の予測因子であった。また、術後3年での再発は pCR 群で1例、non-pCR 群で9例であった。術後3年無病生存率(DFS)は pCR 群で85.7%(0.9-97.3%)、non-pCR 群で64.0%(41.4-78.9%)であった(log-rank test; p=0.32)。再発の有無については Δ SUVmax81.3%では判別困難で、ROC 解析から求めた再発を判別する Δ SUVmax の cut off 値は15.9%(AUC=0.63)で、感度95.2%、特異度27.3%、陽性反応的中率71.4%、陰性反応的中率75.0%、正診率71.9%であった。術後3年DFSは Δ SUVmax \geq 15.9%(metabolic responder ; MR)で75.0%(52.4-86.4%)、 Δ SUVmax $<$ 15.9%(metabolic poor-responder; MPR)で25.0%(3.4-76.2%)とMRで有意に低かった(log-rank test; p=0.0078)。さらにnon-pCR 群のみで解析すると、3年DFSはMPRではMRに比べ有意に低かった(log-ranktest; p=0.0024)。

【考察】 pCR 群、non-pCR 群の3年DFSは、症例数が少なかったため先行研究と異なり統計学的有意差を認めなかったと考えられた。N0-1 症例、臨床病期Ⅱ期症例で pCR 症例が有意に多く、 Δ SUVmax が pCR の予測因子であったことは先行研究結果と同様であった。先行研究結果と異なり pCR と再発を判別し得る Δ SUVmax の cut off 値が異なったことは、先行研究とPET/CT 撮影のタイミングが異なったことがその要因であると考えられた。

【結論】 局所進行TNBCのNAC症例において、NAC前後のPET/CT検査、特に Δ SUVmaxは術後のpCRおよび予後予測において有用である。特にpCRが得られずかつSUVmax低下に乏しい症例では早期の再発が予測されるため、慎重なフォローアップが必要であると考えられた。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Kiyoto S, Sugawara Y, Hosokawa K, Nishimura R, Yamashita R, Ohsumi, Mochizuki T: Predictive ability of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients. Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology 4(1):3-11,2016
DOI : 107508/aojnmb.2016.04.002