

学位論文審査結果の要旨

氏名	清藤 佐知子
審査委員	主査 薬師神 芳洋 副査 増本 純也 副査 佐野 由文 副査 藤岡 徹 副査 亀井 義明

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

審査結果の要旨 (2,000字以内)

【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 EGF 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かつ術前化学療法(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で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】 手術時の年齢中央値は 54(31-71)歳、NAC 前臨の病期はII期 16 例, III16 例、NAC 前生検組織診断は、浸潤性乳管癌 30 例、特殊型 2 例、術前化学療法レジメンは、FEC-DTX16 例、F

EC-PTX4 例, AC-DTX3 例, AC-PTX4 例, その他 5 例であった。治療は 30 例が完遂, 2 例が非完遂、病学的効果判定では、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 Δ SUVmax 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), Δ SUVmax(p=0.020)が pCR と有意な相関を認めた。臨床病学的因子では 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 1 例, non-pCR 群 9 例、術後 3 年無病生存率(DFS)は、pCR 群 85.7%(0.9-97.3%), non-pCR 群 64.0%(41.4-78.9%)(log-rank test; p=0.32)であった。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 Δ SUVmax の cut off 値は 15.9% (AUC=0.63),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 SUV max \geq 15.9%(metabolic responder ; MR) 75.0%(52.4-86.4%), Δ SUV max<15.9%(metabolic poor-responder; MPR) 25.0%(3.4-76.2%)と MR で有意に低く(log-rank test; p=0.0078)、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-rank test; 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。N0-1 症例, 臨床病期II期症例で pCR 症例が有意に多く、 Δ SUV max が pCR の予測因子であることは先行研究結果と同様である。先行研究と異なり pCR と再発を判別し得る Δ SUVmax の cut off 値が異なることは、先行研究と PET/CT 撮影時期が異なっていたことが要因と考えられた。

【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経過観察が必要である。

審査会は平成 27 年 12 月 22 日に開催され、発表後に質疑応答が為された。各審査委員からは、まずは臨床的な知識を問う質問、即ち、pCR の定義や乳癌治療における NAC の位置付けとレジメン内容、NAC 治療前後の PET/CT の一般的タイミング、等が質問された。更に、本論文内容に踏み込み、申請者が見出した Δ SUVmax<15.9% (MR) と既存の予後因子との関連、本解析で T2 症例が多い理由、また、PET/CT の撮影タイミングで既存データに差が生じないか、などが質問された。最後に、このデータを今後の研究につなげるために、pCR vs non-pCR 患者群で統計的な有意差が見出せなかった事に対しての申請者の考え(データの吟味と限界)が問われた。

申請者は各質問に的確に返答し、本論文関連領域に関して学位授与に値する十分な見識と能力があることを審査員全員一致で確認した。