

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16763

研究課題名（和文）若年子宮体癌の妊孕性温存療法に対する非侵襲的治療効果判定法および抵抗性機序の解明

研究課題名（英文）Non-invasive therapeutic evaluation and treatment resistance mechanism of fertility-preserving progestin therapy for endometrial cancer

研究代表者

山田 しず佳（Yamada, Shizuka）

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・特命助教

研究者番号：40792643

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：エストロゲン受容体イメージングであるFES（ $^{16}\text{-[}^{18}\text{F]18Ffluoro-17-estradiol}$ ）-PET検査で、若年早期子宮体癌患者に対する妊孕性温存黄体ホルモン療法の治療効果を予測することができるかどうかを明らかにすることを目的とした。完全奏功を示した2症例の治療前後でのFES-SUV低下率は44.2%、46.2%と子宮筋層と比較して集積が同等に低下した。一方、病変が残存した症例のFES-SUV低下率は22.5%と、子宮筋層と比較しても集積が残存するということがあった。症例数は少ないが、FES-PET検査が非侵襲的な治療効果判定として代用できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロゲステロン製剤を用いたホルモン療法は、増加傾向にある若年子宮体癌患者に対する唯一の妊孕性温存療法だが、その約4割が増悪・再発すること、治療効果判定として行う侵襲的な子宮内膜操作により自然妊娠率が低いことが問題になっている。本研究を通して腫瘍のFES集積変化がホルモン療法の治療効果と相関する傾向にあることがわかり、FES-PET検査により、ホルモン療法が有効となる症例を適切に選択し、さらに侵襲的な内膜操作を減らすことで治療後の妊娠率の改善にもつながる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： $^{16}\text{-[}^{18}\text{F]fluoro-17-estradiol}$ (FES) is a radiopharmaceutical that binds to the estrogen receptor (ER) and is commonly used to prove the presence of ER-positive metastases. The aim of this study was to determine if FES positron emission tomography (PET) can predict the treatment response of fertility-sparing treatment with progestin in patients with atypical endometrial hyperplasia (AEH) and low-grade endometrial cancer (LGEC). The mean standardized uptake value (SUVmean) decreased greatly in patients with pathologically complete response (44.2%, 46.2%), while there was only a small change (22.5%) in the patient with pathologically stable disease. FES PET can be a non-invasive method to evaluate response to fertility-sparing progestin treatment.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮体癌 FES-PET 妊孕性温存 黄体ホルモン療法

1. 研究開始当初の背景

近年、40歳以下の若年子宮体癌が増加しており、晩婚・晩産化の社会背景も相まって妊孕性の温存が重要な課題となっている。メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(MPA)等のプロゲステロン製剤を用いたホルモン療法は、若年子宮体癌患者に対する唯一の妊孕性温存療法だが、その約4割が増悪・再発すること、治療効果判定として行う侵襲的な子宮内膜操作により自然妊娠率が低いことが問題となっている。

当院の研究グループは、生体内で機能しているエストロゲン受容体(ER)を非侵襲的に検出することが可能な¹⁶-[¹⁸F]fluoro-¹⁷-estradiol(FES)-PET検査を導入し、FESの集積が子宮体癌の悪性度や予後と相関することを見出した。一方、同じくホルモン依存性のがんとして知られる乳癌では、ホルモン療法の治療効果判定にFES-PET検査が有用であることが報告されており、またホルモン療法後にERが過剰に再発現誘導されることにより治療抵抗性を示すことが報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、子宮体癌へのホルモン療法に対して、FES-PET検査を用いた非侵襲的な治療効果判定に有用かどうかを明らかにすること、さらにERなどのホルモン受容体の発現変化の視点からホルモン療法抵抗性機序の解明につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 妊孕性温存希望のある若年早期子宮体癌に対するホルモン療法の治療効果判定

治療前に同意が得られた妊孕性温存を希望する子宮内膜異型増殖症もしくは低悪性度の類内膜癌を対象とした。治療前および治療3か月後の子宮内膜搔爬前にFES-PET検査を3症例に、FES-PET/MR検査を2症例に撮像し、治療前後のFES平均SUV(standardized uptake value)値、治療前後の内膜組織診を調査した。

(2) FES-PETによる子宮体癌の転移再発予測

妊孕性温存を希望する症例が少なかったため、同意が得られた子宮体癌症例に対し、治療前にFES-PET検査を施行し、原発巣のFES集積がFIGO進行期分類、組織型、筋層浸潤、リンパ脈管侵襲、腫瘍サイズ、リンパ節転移の臨床予後因子と相関するかどうか、さらにホルモン療法の適応となるFIGO進行期IA期のG1もしくはG2の類内膜癌かつリンパ脈管侵襲陰性であった27症例の予後の解析を行った。

4. 研究成果

(1) 妊孕性温存希望のある若年早期子宮体癌に対するホルモン療法の治療効果判定

完全奏功(CR)を示した2症例の治療前後でのFES-SUV低下率は44.2%、46.2%と子宮筋層と比較して集積が同等に低下した。一方、病変が残存した症例のFES-SUV低下率は22.5%と、子宮筋層と比較しても集積が残存した(図1)。さらにFES-PET/MR検査では、同時期に撮像したMRIとPET画像を融合できるため、より腫瘍の部分だけを同定しやすくなるが、FES-PET/MRを撮像した2症例に関しても、治療後に病変が消失した症例ではFES-SUV低下率が60.4%であったのに対し、治療後に病変が残存した症例では6.4%であり、病変が残存する症例では、FES集積の低下率が小さく、集積が残存するということがわかった。

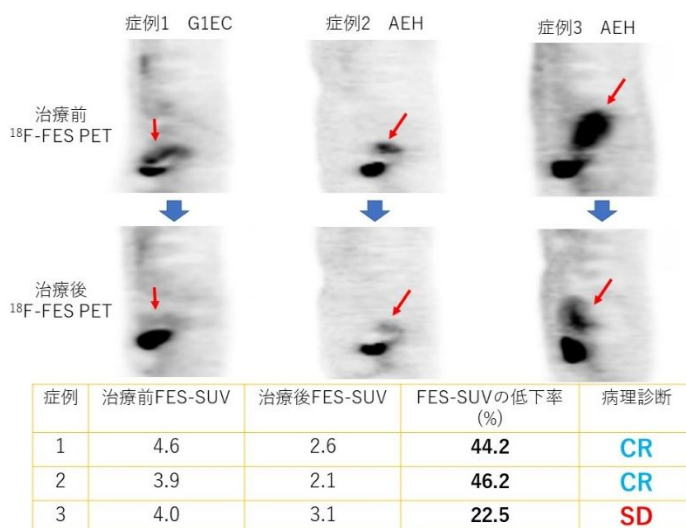


図1 治療前後でのFES-PET(文献1より改変)

(2) FES-PET による子宮体癌の転移再発予測

原発巣の FES-SUV は FIGO 進行期、組織型、リンパ管侵襲、リンパ節転移と相関し、いずれも予後不良群で FES-SUV が有意に低いことがわかった。さらに、ホルモン療法の適応となる、FIGO 進行期 IA 期の G1 もしくは G2 類内膜癌かつリンパ管侵襲陰性であった子宮体癌 27 症例での解析において、FES-SUV 低値 (<2.63) 群では有意な無増悪生存期間 (PFS) の短縮を認め ($P=0.002$)、再発のリスクが高いことがわかった。

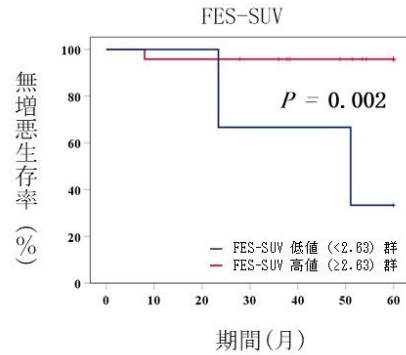


図2 FES集積別のPFS(文献2より改変)

これらの結果から、症例数は少ないが、若年子宮体癌に対する妊孕性温存ホルモン療法において、腫瘍の FES 集積変化が治療効果と相関する傾向にあることがわかり、FES-PET 検査により治療抵抗性症例の早期発見や、非侵襲的な治療効果判定へ代用できる可能性が示唆された。また今回ホルモン療法を施行した症例ではなかったが、早期子宮体癌の中でも、原発巣の FES 集積が低い症例で予後不良であり、ホルモン療法の適応を判断する一助になる可能性が示唆された。

引用文献

1. S.Yamada, H.Tsuyoshi, T.Tsujikawa, H.Okazawa, Y.Yoshida: Predictive Value of $^{16}\text{-}^{18}\text{F}$ -Fluoro-17 β -Estradiol PET as a Biomarker of Progestin Therapy Resistance in Patients With Atypical Endometrial Hyperplasia and Low-Grade Endometrial Cancer. Clin Nucl Med, 2019.7, 44(7):574-575.
2. S.Yamada, H.Tsuyoshi, T.Tsujikawa, M.Yamamoto, Y.Kiyono, H.Okazawa, Y.Yoshida: Prognostic value of $^{16}\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro-17 β -estradiol positron emission tomography as a predictor of disease outcome in endometrial cancer: A prospective study. J Nucl Med, 2021.5, 62(5):636-642.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamada Shizuka, Tsuyoshi Hideaki, Yamamoto Makoto, Tsujikawa Tetsuya, Kiyono Yasushi, Okazawa Hidehiko, Yoshida Yoshio	4. 巻 62
2. 論文標題 Prognostic value of 16 -[18F]-fluoro-17 -estradiol positron emission tomography as a predictor of disease outcome in endometrial cancer: A prospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 636-642
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2967/jnumed.120.244319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Shizuka, Tsuyoshi Hideaki, Tsujikawa Tetsuya, Okazawa Hidehiko, Yoshida Yoshio	4. 巻 44
2. 論文標題 Predictive Value of 16 -[18F]-Fluoro-17 -Estradiol PET as a Biomarker of Progestin Therapy Resistance in Patients With Atypical Endometrial Hyperplasia and Low-Grade Endometrial Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 574-575
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.00000000000002612	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田しず佳、津吉秀昭、吉田好雄	4. 巻 5
2. 論文標題 エストロゲン受容体イメージングを用いた子宮体がんの新しい治療戦略	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 35-37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yamada Shizuka, Tsuyoshi Hideaki, Yoshida Yoshio
2. 発表標題 Predictive value of FES PET as a biomarker of progestin therapy outcome in patients with early stage endometrial cancer
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田しず佳
2. 発表標題 若年子宮体癌の妊孕性温存療法に対する非侵襲的治療効果判定法の開発
3. 学会等名 第6回婦人科バイオマーカー研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shizuka Yamada, Hideaki Tsuyoshi, Tetsuya Tsujikawa, Yasushi Kiyono, Hidehiko Okazawa, Yoshio Yoshida
2. 発表標題 FES mean standardized uptake value is a prognostic marker for patients with endometrial carcinoma
3. 学会等名 Society of Nuclear & Molecular Imaging 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------