

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08207

研究課題名（和文）エストロゲン受容体PETによる進行転移乳癌のCDK4/6阻害剤併用療法評価

研究課題名（英文）A pilot study for early evaluation and estimation of prognosis of patients with advanced and/or relapsed breast cancer by endocrine and/or CDK4/6 inhibitor combined therapy using estrogen receptor PET

研究代表者

久慈 一英 (Ichiei, Kuji)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：90283142

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：乳癌多発転移再発では、当初確認した病理組織像とは異なっていることが想定され、さらに多発転移病変ごとでも異なる可能性がある。本研究では、多様性のある多発転移再発症例の各病変の糖代謝およびエストロゲン受容体密度をPETで測定することで、ホルモン治療への反応の違いとエストロゲン受容体変化を観察した研究である。

想定されたように、エストロゲン受容体の発現が高い転移は治療が奏功することが確認された。更に、治療後にはエストロゲン受容体がほぼ消退することが確認された。これは、CDK4/6阻害剤の効果がエストロゲン受容体の発現と関連し、治療によりエストロゲン受容体陽性がん細胞が消退したことが示されたものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究では、治療前後のエストロゲン受容体の変化を直接観察した研究は乏しく、特に、CDK4/6阻害剤併用の効果を直接観察した研究は画期的である。再発転移症例における受容体の発現は多様で、術前に高発現でも再発では発現のない症例も見られた。ホルモン治療は受容体の発現の乏しい病変では治療効果が不十分であった。治療前に高発現の病変では、治療後に受容体集積の消失も確認できた点が新しい事実である。つまり、治療後の多発再発でも、エストロゲン受容体の発現があれば、CDK4/6阻害剤併用のホルモン治療では、エストロゲン受容体の発現している乳癌細胞には効率的に作用していることが確認されたことになる。

研究成果の概要（英文）：In the case of recurrence of multiple metastases of breast cancer, it is assumed that the histopathological picture is different from the initially confirmed histopathological picture, and it may also differ for each multimetastatic lesion. In this study, we measured glucose metabolism and estrogen receptor density in each lesion of a diverse variety of multiple metastatic recurrence patients by PET to observe differences in response to hormone treatment and changes in estrogen receptors. As expected, metastases with high expression of estrogen receptors were confirmed to be successful in treatment. Furthermore, it was confirmed that estrogen receptors almost disappeared after treatment. This indicates that the effect of CDK4/6 inhibitors is associated with estrogen receptor expression and that estrogen receptor-positive cancer cells are eliminated by treatment.

研究分野：放射線医学（核医学）

キーワード：エストロゲン受容体 ホルモン治療 CDK4/6阻害剤 乳癌多発転移再発

1. 研究開始当初の背景

ホルモン療法は乳癌治療において重要な手法であるが、通常1か所から採取される組織から計測されたエストロゲン受容体(ER)の発現率を基に治療方針を決定している現状がある。しかしながら実際のER発現は、同じ組織間での違い、原発と転移病変での違い、経過による変化などがあり、現在の方法では十分に評価できていない可能性がある。生検箇所や施行回数を増やすことは一つの解決策であるが、組織採取は高度な侵襲を伴う手技であり、患者のみならず医療者側の負担も大きい。より簡便で、非侵襲的な方法の開発が望まれる。病変部位ごとのER受容体発現率の差は、治療効果にも影響するものと予測される。また乳癌に特異性が高いER発現は、原発巣の特定にも有用となる可能性がある。

近年¹⁸F]FESを用いたPETの有用性が主に海外で報告されており、¹⁸F]FES集積とER発現との関連性や、¹⁸F]FES-PETによるホルモン療法の効果予測に関する期待が高まっている。しかし現状では、多数例での十分な検討が行われているとは言えなかった。

サイクリン依存性キナーゼ4および6(以下、CDK4/6)とエストロゲン受容体(ER)の下流物質であるサイクリンD複合体の活性を選択的に阻害する新しい作用機序を有する薬剤パルボシクリブ(イブランス®)およびアベマシクリブ(ページニオ®)がER陽性かつHER2陰性の進行乳癌・再発乳癌の保険適応で使用されている1)。ER陽性の進行乳癌・再発乳癌の治療によるエストロゲン受容体発現の変化について検討するために治療前後で行う研究を計画した。対象患者でのFES-PETイメージングによる治療層別化への応用可能性がある2)。今回の研究は、内分泌療法剤単剤治療またはCDK4/6(パルボシクリブまたはアベマシクリブ)併用療法におけるエストロゲン受容体発現の変化を探索的に観察する目的の予備的研究である。

2. 研究の目的

本研究は乳癌を対象とした臨床研究で、エストラジオールのアナログである16-¹⁸F]fluoro-17-estradiol(¹⁸F]FES)を用いたpositron emission tomography(PET)検査の有用性に関して、乳癌患者(初発・再発)に対して行われた¹⁸F]FES-PET/CTの集積度と、内分泌療法剤単剤治療またはCDK4/6(パルボシクリブまたはアベマシクリブ)併用療法の効果との関連性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

内因性ホルモンの影響を少なくするために今回の対象は、閉経後で術後乳がん再発の8人の患者が、治療前にエストロゲン受容体陽性として病理学的に確認された患者である。FDGおよびFES PETは、内分泌療法剤単剤治療またはCDK4/6(パルボシクリブまたはアベマシクリブ)併用療法の開始前と治療開始後2~3か月で実施した(表1)。評価可能な病変におけるFDG集積度(SUVmax)、およびFES集積度(SUVmax)を測定した。血液検査を実施して、白血球、赤血球、ヘモグロビン、血小板、アルカリホスファターゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、クレアチニン、エストラジオールのレベルを取得し、各患者において最大3病変まで、計18の病変が評価された。各病変に対する治療効果は、FDG集積度の変化に基づいて評価した。

No.	Regimens	Initial diagnosis	TNM category	Initial operation	Initial histopathology	Previous Regimens
1	Fluv+Palbo	Lt IDC	T2N0M0, StageIIA	Lt Bt+SN+TE	ER+(J3b), PgR+(J3a), HER2:1+, Ki67:30%	6regimens
2	Fluv+Abema	Bil IDC	StageIIA	Lt Bt+SN	ER+, PgR+, HER2:2+	6regimens
3	Zola+Fluv+Palbo	Lt IDC	pT2N0M0, StageIIA	Lt Bt+SN	ER+, PgR+, HER2:2+, Ki67:20.5%	EC+DTX,TAM
4	LET+Pablo	Lt IDC(pap)	pT2N1M0, StageIIB	Lt Bt+SN+Ax	ER+(J3b), PgR+(J1), HER2:(2+,FISH-), Ki67:29%	EC+DTX+TAM
5	Fluv+Palbo	Rt IDC	T1N0M0	Rt Bt+Ax	ER+(J3b), PgR+(J3a), HER2:2+, Ki67:50%	-
6	Fluv+Palbo	Lt IDC(sci)	T1N0M0	Rt Bt+Ax	ER+, PgR+, HER2:(0), Ki67:67.8%	RT+TAM
7	LET+Pablo	Rt IDC(sci)	T2N1M0	Rt NSM+SN	ER+, PgR+, HER2:2+(FISH-)	7regimens
8	Fluv+Palbo	Lt IDC(sci)	T2N1M0, StageII	Lt Bt+SN	ER+(J3b), PgR-(J0), HER2:2+FISH-, MIB1>20%	TC,LET,TAM+RT

Abbreviations; Fluv, Fulvestrant; Palbo, Palbociclib; LET, Letrozole; Abema, Abemaciclib; Zola, Goserelin Acetate; Lt, Left; Bil, Bilateral; Rt, Right; IDC, invasive ductal carcinoma; pap, papillary carcinoma; sci, scirrhous carcinoma; Bt, total mastectomy; SN, sentinel node biopsy; Ax, axillary lymph nodes dissection; NSM, Nipple Sparing Mastectomy; ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; EC, Epirubicin+Cylophosphamide; DTX, Docetaxel; TAM, Tamoxifen; RT, radiation therapy

表1.症例の詳細

	Pre	N	Post	N	p
WBC (x10 ³ counts/ μ L)	5.39 ± 1.04	8	3.56 ± 1.22	7	0.025
RBC (x10 ⁶ counts/ μ L)	4.35 ± 0.50	8	3.73 ± 0.15	7	0.005
Hgb (g/dL)	13.1 ± 1.5	8	12.0 ± 0.9	7	0.013
Ht (%)	39.7 ± 3.8	8	35.6 ± 2.1	7	0.006
Plt (x10 ³ counts/ μ L)	212 ± 61	8	195 ± 64	7	0.326
ALP (IU/L)	420 ± 611	7	354 ± 545	7	0.04
LDH (IU/L)	228 ± 77	8	258 ± 122	6	0.388
Cr (mg/dL)	1.00 ± 1.25	8	0.57 ± 0.07	7	0.558
CEA (ng/mL)	251.0 ± 609.6	8	412.0 ± 1072.0	7	0.463
CA15-3 (U/mL)	69.6 ± 82.5	8	115.9 ± 181.2	5	0.472
E2 (pg/mL)	7.2 ± 3.9	8	19.7 ± 12.2	7	0.021
BAP (μ g/L)	17.5 ± 17.3	7	17.0 ± 16.8	6	0.019
1-CTP (ng/mL)	4.13 ± 1.94	7	4.27 ± 2.18	6	0.465

Abbreviations; Pre, pre-treatment; Post, post-treatment; WBC, white blood cell count; RBC, red blood cell count; Hgb, haemoglobin; Ht, haematocrit; Plt, platelet count; ALP, Alkaline Phosphatase; Lactate Dehydrogenase; Cr, creatinine; CEA, Carcinoembryonic antigen; CA15-3, carbohydrate antigen15-3; E2, oestradiol; BAP, bone specific alkaline phosphatase; 1-CTP, Pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen

表2.血液データ

4. 研究成果

結果を表2に示す。治療反応(RP)群(FDG SUVmaxの減少 \geq 治療後30%)と陰性非反応(RN)群(FDG SUVmaxの減少<30%)の病変の測定値を比較した。FES SUVmaxは、治療前(RPpreおよびRNpre)および治療後(RPpostおよびRNpost)の両群で有意に異なっていた(RPpre vs RNpre:6.11 ± 4.78 vs 2.32 ± 1.15、P=0.017; RPpost 対 RNpost:1.65 ± 0.49 対 2.42 ±

1.21; $p=0.049$)。FES SUVmax では治療前に高く、治療後は低かった (図 1)。FDG SUVmax では、FES SUVmax の変化のような減少傾向が観察された (RPpre 対 RNpre: 7.83 ± 3.34 対 5.27 ± 2.67 , $P = 0.045$; RPpost 対 RNpost: 1.97 ± 0.91 対 4.60 ± 1.81 , $p < 0.001$)。ROC 曲線で解析したところ、治療前の FES SUVmax で有意となり (ROC 曲線下面積 $= 0.79$; $p = 0.038$)、治療前に FES SUVmax 閾値を 2.84 に設定したところ、感度は 0.84、特異度は 0.90、陽性適中率は 0.61、陰性適中率は 0.97、精度は 0.89 であった。さらに、RPpost 群で FES 集積と FDG 集積が共に減少していることが確認された (図 2)。

代表的な乳癌多発骨転移症例の治療前の画像を図示した (図 3)。治療前に転移病変に ER 発現のある場合では、治療前後の治療効果が明らかで、FDG 集積と同様であった。また、たまたま FES 集積が脳にあることから、脳転移が見つかった症例があった (図 4)。FDG-PET よりも脳転移の描出が良好であった。ER 発現が見られても、治療効果の乏しい病変が 1 病変見られた (図 5)。この場合でもエストロゲン受容体は治療後に発現が消失したことから、ER 発現のない癌細胞が残存したと想像された。治療前から、転移に ER 発現がない症例が数例あり、これらの症例では治療効果が乏しかった (図 6)。以上の結果から、ER 発現度は患者や個人内の病変でも多様で、治療効果のある程度予測できることが考えられた。しかし、ER 発現陽性癌細胞と発現陰性癌細胞が混在する病変では、治療後には、全ての ER 発現が消退したことから、ER 発現陽性の癌細胞が死滅しても、ER 陰性の癌細胞が残存して、一見全く効果が乏しいように見える病変もありうるということが確認された。今回の研究結果から、CDK4 / 6 阻害剤治療を組み合わせたホルモン治療では、ER 発現の有無が治療効果に相関し、治療後には確実に ER 発現陽性の癌細胞が死滅しているが、発現陰性の癌細胞が残存してしまう可能性が示された。今後多数例での確認が期待される。

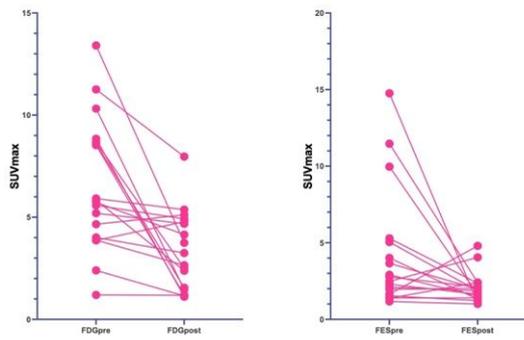


図1.FESおよびFDGの集積度の治療前後での変化

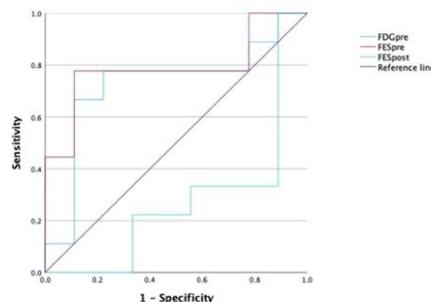


図2. 治療効果に対する治療前後のFES集積度および治療前FDG集積度のROC解析結果

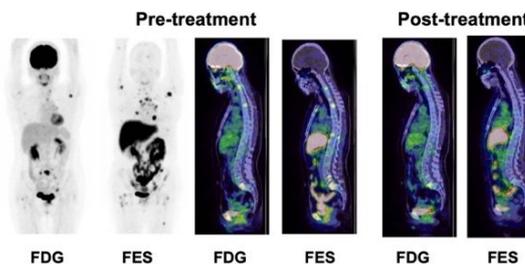


図3. 乳癌多発骨転移例の代表的画像

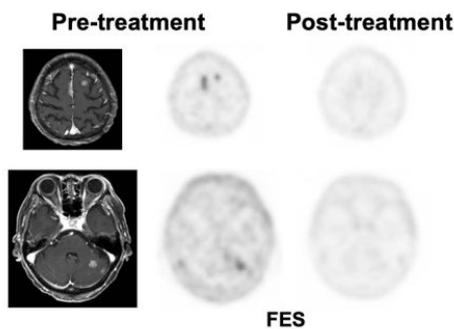


図4.FDG-PETではわからなかった脳転移がエストロゲン受容体の発現にて検出された症例

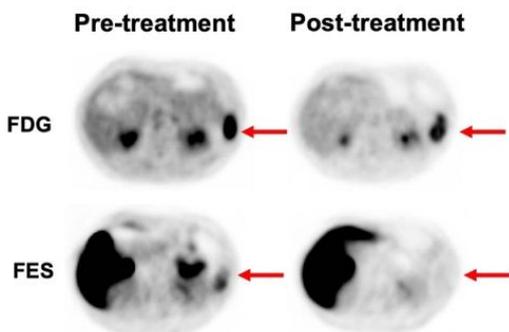


図5. 治療前後で糖代謝とエストロゲン受容体変化が不一致であった症例

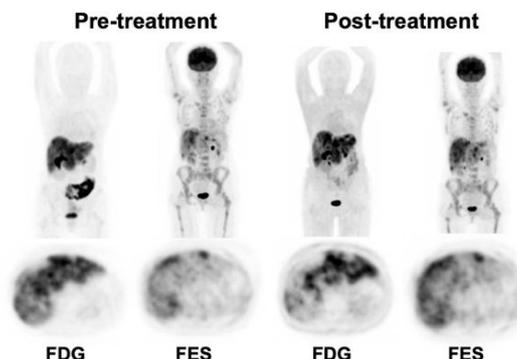


図6. 治療前にエストロゲン受容体発現のなかった多発骨および肝転移症例の経過

参考文献

- 1) Finn R S, Martin M, Rugo H S, Jones S, Im S A, Gelmon K, *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016;375: 1925-1936.
- 2) Sun Y, Yang Z, Zhang Y, Xue J, Wang M, Shi W, *et al.* The preliminary study of 16alpha-[¹⁸F]fluoroestradiol PET/CT in assisting the individualized treatment decisions of breast cancer patients. *PLoS One*, 2015;10: e0116341.
- 3) Nienhuis HH, van Kruchten M, Elias SG, Glaudemans A, de Vries EFJ, Bongaerts AHH, Schroder CP, de Vries EGE, Hospers GAP. ¹⁸F-Fluoroestradiol Tumor Uptake Is Heterogeneous and Influenced by Site of Metastasis in Breast Cancer Patients. *J Nucl Med* 2018; 59: 1212-1218.
- 4) Chae SY, Ahn SH, Kim SB, Han S, Lee SH, Oh SJ, Lee SJ, Kim HJ, Ko BS, Lee JW, Son BH, Kim J, Ahn JH, Jung KH, Kim JE, Kim SY, Choi WJ, Shin HJ, Gong G, Lee HS, Lee JB, Moon DH. Diagnostic accuracy and safety of 16alpha-[¹⁸F]fluoro-17beta-oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 546-555.
- 5) Chae SY, Son HJ, Lee DY, Shin E, Oh JS, Seo SY, Baek S, Kim JY, Na SJ, Moon DH. Comparison of diagnostic sensitivity of [¹⁸F]fluoroestradiol and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for breast cancer recurrence in patients with a history of estrogen receptor-positive primary breast cancer. *EJNMMI Res* 2020; 10: 54.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamane Tomohiko、Matsusaka Yohji、Fukushima Kenji、Seto Akira、Matsunari Ichiro、Kuji Ichiei	4. 巻 40
2. 論文標題 Atlas of non-pathological solitary or asymmetrical skeletal muscle uptake in [18F]FDG-PET	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 755 ~ 767
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-022-01264-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Werner Rudolf A.、Higuchi Takahiro、Nose Naoko、Toriumi Fujio、Matsusaka Yohji、Kuji Ichiei、Kazuhiro Koshino	4. 巻 12
2. 論文標題 Generative adversarial network-created brain SPECTs of cerebral ischemia are indistinguishable to scans from real patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18787
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-23325-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 久慈一英	4. 巻 20
2. 論文標題 骨SPECT/CTにおけるSUV測定の臨床応用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rad Fan	6. 最初と最後の頁 56-59
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 -
1. 著者名 Goto S、Matsusaka Y、Yamane T、Hoshino Y、Kuji I.	4. 巻 10
2. 論文標題 Diffuse FDG uptake in the bilateral lungs: hypersensitivity pneumonitis supported by low-dose CT findings	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asia Ocean J Nucl Med Biol	6. 最初と最後の頁 43 - 46
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamane Tomohiko, Fukushima Kenji, Shirotake Suguru, Nishimoto Koshiro, Okabe Takashi, Oyama Masafumi, Seto Akira, Kuji Ichiei	4. 巻 35
2. 論文標題 Test-retest repeatability of quantitative bone SPECT/CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 338 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01568-2	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 Hashimoto Kosuke, Kaira Kyoichi, Yamaguchi Ou, Shiono Ayako, Mouri Atsuto, Miura Yu, Kobayashi Kunihiko, Imai Hisao, Matsusaka Yohji, Kuji Ichiei, Kagamu Hiroshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Visual Assessment of 18F-FDG Uptake on PET to Predict Survival Benefit to PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 108 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000004009	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 Yamane T, Matsusaka Y, Fukushima K, Seto A, Matsunari I, Kuji I.	4. 巻 11
2. 論文標題 Quantification of bone metabolic activity in the natural course of fractural lesions measured by quantitative SPECT/CT.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asia Ocean J Nucl Med Biol	6. 最初と最後の頁 30-36
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 I. Kuji, K. Matsuura, A. Osaki, T. Yamane, H. Ishiguro, T. Saeki
2. 発表標題 A pilot study of the use of positron emission tomography to evaluate early oestrogen receptor changes in patients with advanced and/or relapsed breast cancer administered endocrine therapy and CDK4/6 inhibitor combination therapy
3. 学会等名 EANM23 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久慈一英
2. 発表標題 xSPECTを臨床にどう生かすか? : 現状と今後の展望について
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久慈一英、山根登茂彦、福島賢慈、瀬戸 陽
2. 発表標題 SUVの定量性と臨床利用 ~ SPECTとPETにて ~
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会・第40回日本核医学技術学会総会学術大会合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020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
研究分担者	山根 登茂彦 (Yamane Tomohiko) (20526660)	地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院 (第1診療部、第2診療部、第3診療部・中央市民病院・部長) (84519)	
研究分担者	福島 賢慈 (Fukushima Kenji) (50408613)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	
研究分担者	佐伯 俊昭 (Saeki Toshiaki) (50201512)	埼玉医科大学・医学部・特任教授 (32409)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	大崎 昭彦 (Osaki Akihiko) (90291484)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究分担者	松浦 一生 (Matsuura Kazuo) (90522954)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究分担者	上田 重人 (Ueda Shigeto) (20646947)	埼玉医科大学・医学部・非常勤講師 (32409)	

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