

平成 30 年 6 月 16 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461963

研究課題名(和文) FDG-PETによる術前化学療法の早期治療効果判定法の確立

研究課題名(英文) Evaluation of early response by FDG-PET in breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy

研究代表者

三好 康雄 (Miyoshi, Yasuo)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：50283784

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)：手術切除された乳癌の検体163例を対象に、PET検査におけるSUVmax値(糖の取り込み能の指標)を評価した結果、増殖マーカーであるgemininと腫瘍径が有意な規定因子であった。乳癌の増殖能や腫瘍サイズが増大する過程で、糖代謝の亢進が関与していることが示唆された。SUVmax値は2次元の指標であり、MTV(閾値以上の体積)やTLG(体積にSUVを掛けた値)は腫瘍量を加味した指標である。術前化学療法を行った182例で評価した結果、治療前のMTV値が最も病理学的完全奏効(pCR)と相関した。さらに、MTVとSUVmaxの変化率を組み合わせることで、正確にpCRを予測することが可能であった。

研究成果の概要(英文)： We have evaluated SUVmax values (indicator of glucose uptake) in 163 breast cancers and identified that proliferative marker geminin and tumor size were significant indicators for SUVmax. During tumor progression such as increase of tumor size and proliferation, upregulation of glucose uptake which can be estimated by SUVmax seems to be required. We examined usefulness of metabolic parameters for predicting efficacy of chemotherapy. In addition to SUVmax value, 2-dimensional indicator, and 3-dimensional MTV and TLG are examined in terms of pathological complete response (pCR) in 182 breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. Baseline MTV was a significant predictor for pCR. Furthermore, reduction rates of SUVmax after one cycle treatment significantly associated with pCR. Combination of MTV and change of SUVmax accurately predict pCR. We identified that combination of MTV and SUVmax change is useful for predicting efficacy of chemotherapy in breast cancers.

研究分野：乳腺外科学

キーワード：乳癌 FDG-PET 化学療法 感受性

1. 研究開始当初の背景

乳癌における術前化学療法 (NAC) は、病理学的完全奏効 (pCR) が得られた場合、良好な予後のサロゲートとなることから、pCR は臨床上非常に重要な指標である。従って、治療開始前、あるいは治療開始後早期に pCR が得られるかどうか予測できれば、治療選択あるいは治療薬の変更を考慮する際に極めて有用である。

近年 FDG-PET が早期の治療効果の診断に有用であったとの報告が認められている。Groheux らによると術前化学療法を行った 30 症例に対し、2 サイクル終了後の FDG-PET で評価した SUV (standardized uptake values) は、有意に腫瘍の遺残と関連することを明らかにしている (Groheux D, et al., Br J Cancer. 2013 Sep 3;109(5):1157)。また、Schwarz らは 26 例の転移性乳癌を対象に、化学療法投与後 1 サイクル後、2 サイクル後に FDG-PET を行い、SUVmax の変化率を化学療法予定サイクル数終了後の効果と比較し、奏効群は 1 サイクル後、2 サイクル後のいずれも非奏効群より有意に SUVmax が低下していたことを報告している (Olofsson MH, et al., Clin Cancer Res. 2007 Jun 1;13(11):3198)。このように、FDG-PET は早期に効果を予測する有用な検査となることが予想される。そのメカニズムとして、癌細胞では糖代謝が亢進してため FDG の取り込みが亢進しており、糖代謝の変化が治療効果と関連する機序が推測される。通常乳癌では MAPK 経路に加え、PI3K/Akt/mTOR 経路の活性化が知られている。Akt/mTOR 経路はインスリンシグナル伝達及びグルコース代謝にとって重要な作用を發揮している。さらに細胞周期の制御やアポトーシス、オートファジーにも関与しており、このような複数の機序を介して癌の増殖や進展に寄与している。つまり FDG-PET による評価は、これらの増殖因子の経路の活性化を間接的に示している可能性が考えられる。

特に今回着目しているのは、糖代謝と MAPK 経路、PI3K/Akt/mTOR 経路の関連である。mTOR は種々の代謝を制御しており、mTOR を阻害すると、高血糖が発症する。グルコースの取り込みには、glucose transporter (GLUT) が関与しているが、Akt によって GLUT の発現は亢進し、glucose 6-phosphate によって mTOR が活性化される機序が示唆されている (Sharma S, et al., Cardiovasc Res. 2007;76(1):71)。このように FDG-PET におけるメタボリックパラメータは pCR を予測するに有用な指標と考えられるものの、どのモダリティーなのか、また SUV を規定している因子は何なのか、この点は明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、FDG-PET によるメタボリックレスポンスの臨床的有用性を評価することである。術前化学療法を実施した症例を対象に、ベースライン、化学療法 1 サイクル

後に評価し、SUVmax を含めた種々のメタボリックパラメータの変化率が治療効果と関連するかどうかを検討する。さらに、ベースライン時、手術時の検体を用いて、グルコースの取り込みに関与する glucose transporter (GLUT) の発現と、GLUT の発現や機能に関与する増殖因子シグナルである PI3K/Akt/mTOR 経路、MAPK 経路の活性化を免疫組織染色で評価することである。さらに cell line を用いた検討で、増殖因子阻害薬がグルコースの取り込みに影響するかどうかで、SUVmax の変化率がこれらの薬剤効果の指標になるかどうかを検討することである。

3. 研究の方法

1) 術前化学療法を実施する浸潤性乳癌を対象に、ベースライン、化学療法投与後 2 サイクル目、化学療法終了後に FDG-PET を施行する。

2) 免疫組織染色によって pERK, pS6 を評価し、陽性率と SUVmax の変化率との相関を検討する。

3) ベースライン、化学療法実施 2 サイクル後、化学療法終了後の時点での SUVmax を評価し、変化率と病理学的完全奏効率との相関を検討する。解析するパラメータは、SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV, TLG であり、解析ソフト「GI-PET」を用いて算出する。

4. 研究成果

1) FDG-PET 検査の乳癌術後の予後因子としての意義の検討

術前の FDG-PET 検査 (フルデオキシグルコース-ポジトロン放出断層撮影) における原発巣の SUVmax 値 (体重と投与量で補正した 1 ピクセルあたりの最大放射能濃度) が、予後因子として有用かどうかを検討した。手術切除された乳癌 387 例を対象に、術前あるいは術前療法がおこなわれた症例は治療開始前の SUVmax 値と無再発生存期間 (RFS) を検討した。ROC 曲線により、SUVmax 値のカットオフ値を 3.585 に設定した結果、SUVmax 高値群 (178 例) の RFS は、低値群 (209 例) の RFS と比べて、有意に不良であった (ハザード比 4.22、95% 信頼区間 1.82-9.80、P 値 0.0008)。この結果は論文発表した (Higuchi et al., 論文 4)。

2) SUVmax 値を規定している因子の同定

SUVmax 値は glucose transporter (GLUT1) の活性を反映していることから、GLUT1 の機能に関与する増殖因子シグナルの指標である PI3K/Akt/mTOR 経路の活性化の指標であるリン酸化 S6 (pS6) と、MAPK 経路の指標としてリン酸化 MAPK (pMAPK) を免疫組織染色で評価した。さらに糖代謝を制御する TP53 の変異の有無、増殖因子マーカーである Ki67 と geminin を免疫組織染色で検討した。163 例を対象に検討した結果、SUVmax 高値は pS6 陽性 (p=0.0173)、TP53 陽性 (p=0.0207) および

geminin 高値($p < 0.0001$)と有意に相関した。しかし、多変量解析においては geminin 高値 (オッズ比 6.497, 95% 信頼区間 2.427-19.202, $p = 0.0001$) と腫瘍径 2cm 以上 (6.438, 2.24-20.946, $p = 0.0005$) が独立した因子であった。SUVmax 高値の症例は腫瘍径 2cm 以上かつ geminin 高値では 23 例中 20 例 (87%) であったのに対し、腫瘍径 2cm 未満かつ geminin 低値の症例は 49 例中 6 例が (12.2%) に過ぎなかった。このように、大きな腫瘍サイズおよび geminin 高値の乳癌が、SUVmax 高値と有意に相関していることを明らかとした。乳癌の増殖能や腫瘍サイズが増大する過程で、SUVmax 値で評価される糖代謝の亢進が関与している可能性が示唆され、SUVmax 値の臨床的意義を理解するために有用な情報である。PI3K/Akt/mTOR 経路、MAPK 経路の活性化は SUVmax 値に影響するものの、それ単独での関与は少ないと考えられた。これらの結果は論文として発表した (Nishimukai et al., 論文 3)。

3) FDG-PET におけるメタボリックパラメータと化学療法の治療効果の検討

SUVmax 値が、術前化学療法における治療効果の判定に有用かどうかを明らかにするため、以下の検討を行った。術前化学療法前に SUVmax 値を測定した 111 例に関し、術前の SUVmax 値と治療効果の相関を検討した。その結果、乳癌全体では相関は認められなかったが、ER-HER2-乳癌では臨床効果の認められた群で、SUVmax 値は有意に低かった ($p = 0.017$)。治療開始後の SUVmax 値に関しては低下した群で治療効果が高かった。また 163 例において SUVmax 値と臨床病理学的因子の相関を検討した結果、増殖因子マーカーである geminin の発現レベルと腫瘍径は、SUVmax 高値と有意な相関が認められた ($p < 0.0001$)。以上の結果から、SUVmax 値は腫瘍径が大きく、増殖の高さを反映しており、化学療法による SUVmax 値の低下は、増殖能の低下を反映している可能性が示唆された。

次に種々のメタボリックパラメータにおける化学療法感受性予測因子としての意義を検討した。SUVmax 値は 2 次元のパラメータである。pCR には乳癌の腫瘍径も影響することから、腫瘍量を含めた検討が必要である。そこで腫瘍量を含めた 3 次元パラメータである MTV (閾値以上の体積) と TLG (体積に SUV を掛けた値) を評価した。NAC 後に手術が行われた 183 例を対象に、治療前の SUVmax, MTV, TLG を計測し、pCR との相関を検討した結果、MTV 低値群では有意に pCR が効率であった。さらに一部の症例において 1 サイクル後の SUVmax の変化率を検討した結果、SUVmax の低下率が大きいほど pCR は効率であった。ベースラインの MTV と SUVmax の変化率を組み合わせることで、正確に pCR を予測できることを明らかとした。この結果に関しては今後論文発表する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1) Kitajima K, Nakatani K, Yamaguchi K, Nakajo M, Tani A, Ishibashi M, Hosoya K, Morita T, Kinoshita T, Kaida H, Miyoshi Y. Response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer judged by PERCIST - multicenter study in Japan. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 May 12. doi: 10.1007/s00259-018-4008-1. (査読あり)

2) Kitajima K, Miyoshi Y, Yamano T, Odawara S, Higuchi T, Yamakado K. Prognostic value of FDG-PET and DWI in breast cancer. Ann Nucl Med. 2018 Jan;32(1):44-53. doi: 10.1007/s12149-017-1217-9. Epub 2017 Nov 13. (査読あり)

3) Nishimukai A, Inoue N, Kira (Yanai) A, Takeda M, Morimoto K, Araki K, Kitajima K, Watanabe T, Hirota S, Katagiri T, Nakamori S, Akazawa K, Miyoshi Y. Tumor size and proliferative marker geminin rather than Ki67 expression levels significantly associated with maximum uptake of 18F-deoxyglucose levels on positron emission tomography for breast cancers. PLoS One. 2017 Sep 8;12(9):e0184508. (査読あり)

4) Higuchi T, Nishimukai A, Ozawa H, Fujimoto Y, Yanai A, Miyagawa Y, Murase K, Imamura M, Takatsuka Y, Kitajima K, Fukushima K, Miyoshi Y. Prognostic significance of preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT for breast cancer subtypes. Breast. 2016 Dec;30:5-12. (査読あり)

5) Kitajima K, Miyoshi Y. Present and future role of FDG-PET/CT imaging in the management of breast cancer. Jpn J Radiol. 2016 Mar;34(3):167-80. (査読あり)

6) Kitajima K, Fukushima K, Miyoshi Y, Katsuura T, Igarashi Y, Kawanaka Y, Mouri M, Maruyama K, Yamano T, Doi H, Yamakado K, Hirota S, Hirota S. Diagnostic and prognostic value of (18)F-FDG PET/CT for axillary lymph node staging in patients with breast cancer. Jpn J Radiol. 2016 Mar;34(3):220-8. (査読あり)

7) Kitajima K, Fukushima K, Miyoshi Y, Nishimukai A, Hirota S, Igarashi Y,

Katsuura T, Maruyama K, Hirota S. Association between ¹⁸F-FDG uptake and molecular subtype of breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Aug;42(9):1371-7. (査読あり)

〔学会発表〕(計 5件)

1) 井上奈都子、樋口智子、西向有沙、藤本由希枝、柳井亜矢子、宮川義仁、村瀬慶子、文亜也子、盛本浩二、今村美智子、高塚雄一、山野理子、荒木和浩、三好康雄 原発性乳癌における FDG-PET の SUVmax 値を規定している因子の同定 第 25 回日本乳癌学会学術総会 2017.7.13 福岡

2) 西向 有沙、樋口 智子、尾澤 宏美、柳井 亜矢子、宮川 義仁、村瀬 慶子、今村 美智子、高塚 雄一、山野 理子、三好 康雄. 乳癌の術前化学療法における治療効果予測因子としての FDG-PET の意義 第 24 回日本乳癌学会学術総会 2016.6.18 東京

3) 山野 理子、北島 一宏、廣田 省三、今村 美智子、村瀬 慶子、柳井 亜矢子、樋口 智子、尾澤 宏美、三好 康雄、渡邊 隆弘、廣田 誠一. 乳癌術前薬物療法施行例における ADC (ヒストグラム解析と従来法) ki67 値、SUBmax との相関と治療効果予測 第 24 回日本乳癌学会学術総会 2016.6.17 東京

4) 井上 奈都子、樋口 智子、西向 有沙、尾澤 宏美、柳井 亜矢子、宮川 義仁、村瀬 慶子、今村 美智子、高塚 雄一、山野 理子、三好 康雄. エストロゲン受容体陽性・HER2 陰性乳癌の FDG-PET における SUVmax 値と増殖能との相関 第 24 回日本乳癌学会学術総会 2016 年 06 月 16 日 東京

5) 樋口 智子、西向 有沙、尾澤 宏美、柳井 亜矢子、宮川 義仁、村瀬慶子、今村 美智子、高塚 雄一、山野 理子、三好 康雄. FDG-PET における SUVmax 値のサブタイプ別予後因子としての意義 第 24 回日本乳癌学会学術総会 2016 年 06 月 16 日 東京

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
三好 康雄(兵庫医科大学・医学部・教授)
研究者番号：50283784

(2)研究分担者
柳井 亜矢子(兵庫医科大学・医学部・病院助手)
研究者番号：00529159

北島 一宏(兵庫医科大学・医学部・准教授)
研究者番号：80448860

樋口 智子(兵庫医科大学・医学部・病院助手)
研究者番号：50786407

(3)連携研究者

(4)研究協力者