

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号： 12602

研究種目： 若手研究

研究期間： 2020～2023

課題番号： 20K16754

研究課題名（和文）乳癌患者における [F-18]FLT PET/CTの診断基準の確立に関する研究

研究課題名（英文）A study for establishment of diagnostic criteria for [F-18]FLT PET / CT in breast cancer patients

研究代表者

森 美央 (Mio, Mori)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号： 70870070

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,300,000 円

研究成果の概要（和文）：8名の乳癌患者に対し18F-FLT PET/CTおよび18F-FDG PET/CTを行った。検査前に治療介入がなかった患者6名においては、原発巣のSUVmaxは18F-FLTと18F-FDGの間に有意差（平均2.1対4.1、 $p=0.031$ ）と強い相関（ $r=0.969$ ）を示した。さらに、腋窩リンパ節のSUVmaxは18F-FLT と 18F-FDG の間に有意差はなかったが（ $P = 0.246$ ）、両者の間には強い相関関係があった（ $r = 0.999$ ）。患者ごとの検討では、リンパ節と正常乳房で18F-FDGの取り込みのみが観察されたケースがあり、18F-FLTの腫瘍への特異的集積が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌画像診断における[F-18]FDG PET/CTの有用性は広く知られているが、[F-18]FDGはブドウ糖代謝を反映するために炎症にも集積し、診断が難しい場合がある。

[F-18]FLTは [F-18]FDGと比較し、腫瘍への取り込み自体は低いが、感度および特異度が高いという特徴を持つ。炎症が併存する症例で特に有用と思われるが、[F-18]FLTを使用した乳癌画像診断に関しての臨床的な使用経験はほとんど報告されていない。

本研究では、乳癌の画像診断において[F-18]FDGと比較した[F-18]FLT PET/CTの画像的特徴について示した。

研究成果の概要（英文）：We enrolled eight patients with breast cancer who underwent 18F-FLT PET/CT and 18F-FDG PET/CT. In six treatment-naïve patients, the maximum standardized uptake value (SUVmax) for primary lesions showed a significant difference (mean, 2.1 vs. 4.1, $p = 0.031$) and a strong correlation ($r = 0.969$) between 18F-FLT and 18F-FDG. Further, although the SUVmax for the axillary lymph nodes did not show a significant difference between 18F-FLT and 18F-FDG ($P = 0.246$), there was a strong correlation between the two ($r = 0.999$). In a patient-by-patient study, there were cases in which only 18F-FDG uptake was observed in lymph nodes and normal breasts. In conclusion, a strong correlation was observed between the 18F-FLT PET/CT and 18F-FDG PET/CT uptake. Differences in the biochemical characteristics of 18F-FLT and 18F-FDG were reflected in the accumulation differences for breast cancer, metastatic lesions, and normal organs.

研究分野： 乳腺画像診断

キーワード： 論文発表

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳癌は女性が最も罹患する悪性腫瘍である。罹患率は上昇し続けており現在は 11 人に 1 名の日本人女性が生涯乳癌に罹患すると報告されている。従来乳癌画像診断はマンモグラフィ、超音波による形態学的な診断が中心であったが、近年は形態画像に加え、MRI による血流情報、拡散能、PET による代謝などの様々な画像情報を得ることが可能となり、臨床応用されている。核医学領域ではブドウ糖代謝を画像化した PET 製剤である 18F-FDG の研究が盛んに行われきており病変の検出、良悪性の鑑別、病期診断、治療効果判定を中心に臨床で広く使われている。また、治療に直結するサブタイプや悪性度の推定、予後予測を行うことのできるバイオマーカーとしての臨床応用が期待されている。

申請者はこれまで乳癌画像診断の研究を精力的に行ってきた。特に 18F-FDG-PET/CT についての研究に力を入れており、18F-FDG の集積は乳癌の悪性度や予後不良因子と関連すること、非浸潤性乳管癌、粘液癌(純型)といった組織型は 18F-FDG 集積が低く、病変の検出が不十分となりえることを論文や国内外の学会発表で報告している(T. Fujioka et al. World J Radiol. 2016.08. T. Fujioka et al, 欧州放射線学会 2016.03. 藤岡友之ら, 日本医学放射線学会 2016.04) (T. Fujioka et al, Nuclear medicine communications. 2018.09. 藤岡友之ら, 日本乳癌学会 2018. 05)。また、申請者の研究以外にも小葉癌、ホルモン陽性(ルミノール A)型といった組織型・サブタイプの乳癌は 18F-FDG 集積が低く、検出感度が低いことが示されている。

乳癌の早期発見や正確な病期診断、治療効果判定は治療に直結し、患者の予後や QOL に関わるため非常に重要である。18-FDG の有用性は広く知られており、臨床の現場でこれらの重要な役割を担っている。しかし、18F-FDG は検出感度の低いタイプの乳癌の場合は十分な力を発揮できないことがあり、代替となる新しい PET 製剤の検証及び臨床応用が求められている。

11C-アセテート(酢酸)は細胞膜代謝を画像化できる PET 製剤である。18F-FDG では集積の弱いとされる腎臓癌や肝臓癌の検出に優れているという報告がされている。しかし、11C-アセテート(酢酸)を扱った乳癌画像診断に関しての研究はほとんどされていない。

乳癌の画像診断において 11C-アセテート(酢酸)が 18F-FDG に代わるツールとなるかについて検証を行い、証明することが出来れば、18F-FDG-PET/CT で検出が難しい乳癌を見つかることのできる新しい画像診断方法の構築ができるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究では乳癌患者に対し、細胞膜代謝をイメージングする 11C-アセテート(酢酸)-PET/CT 及びブドウ糖代謝を画像化する 18F-FDG-PET/CT 検査を同時行い両者の乳癌の検出能を評価する。これにより、11C-アセテート(酢酸)が 18F-FDG の代替となることが出来るか、どのようなタイプの乳癌に適した検査であるかを明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では乳癌患者に対し、11C-アセテート(酢酸)-PET/CT 及び 18F-FDG-PET/CT を使った検査を同時行い、両者を比較することで、11C-アセテート(酢酸)の乳癌の検出能、どのようなタイプの乳癌に適した検査であるかを明らかにする。

1. 11C-アセテート-PET/CT (酢酸)及び 18F-FDG-PET/CT 検査の実施

週に 1 回(最大 2 名)の検査枠を設け、同日に 11C-アセテート(酢酸)-PET/CT 及び 18F-FDG-PET/CT 検査を行う。申請者の施設では乳癌患者の 18F-FDG-PET/CT 検査を年間約 150 例行っているが、このうち 25 例/年の検査を本研究の対象とすることを見込んでいる。11C-アセテート(酢酸)及び 18F-FDG の合成し、検査実施はどちらも申請者の施設内“東京医科歯科大学 核医学 PET センター”で行う。検査方法は以下の通りである。

3.7MBq/kg の容量の C-11 アセテート(酢酸)を投与後ただちに全身 PET/CT 検査を実施する。

休憩後 3.7MBq/kg の容量の F-18 FDG を投与後、1 時間後から全身 PET/CT 検査を実施する。

2. PET/CT 画像の画質評価、読影

得られた画像は核医学専門医を有する放射線科診断専門医により、読影ワークステーションを使い、読影に適した画像入手できているのかの評価、18F-FDG-PET/CT、11C-アセテート(酢酸)-PET/CT で検出できる病変の視覚的、定量的の解析を行う。病変の部位ごとに大きさ、視覚的な集積の程度、定量的な集積の強さ(SUV 値等)を記録する。

3. 病理診断、臨床経過、他のモダリティとの比較

読影、解析した結果が正しいかどうかは生検や手術検体による病理診断、臨床経過や他モダリティとの比較により評価を行う。これらは電子カルテ、画像レポートシステムより漏れなく入手することができる。得られた情報はデータベースには、連結可能匿名化した状態で整理して保管する。データベース作成においては、申請者のほか、乳腺外科医や病理医にも情報のとり

まともに協力してもらう予定である。放射線診断科において乳腺診療に携わるスタッフあるいは大学院生が常時4名程度いるため、これらの人員にも協力してもらうことを予定している。

4. 11C-アセテート(酢酸)と18F-FDGの比較と病理学的因子との関連の解析

研究2年目の中盤以降で解析に十分なデータ(30例)が揃った時点で解析を行う。まず、18F-FDG-PET/CT、11C-アセテート(酢酸)-PET/CTのそれぞれの乳癌の検出能についての評価を行う。続いて、病変のサイズ、組織型、サブタイプ、悪性度、heterogeneity(腫瘍の不均一性)の程度などのような要因がそれぞれのPET製剤の集積と関係するかについての解析を行う。

5. 11C-アセテート(酢酸)を使った新しい画像診断方法の構築

解析結果をもとに11C-アセテート(酢酸)が18F-FDG-PETの代替となりうるのかの検証や11C-アセテート(酢酸)による乳癌画像診断の評価方法を新たに考案する。研究3年目には考案した評価方法を使い診断精度向上に寄与できているのか前向きな検討を行い、11C-アセテート(酢酸)-PET/CT検査の診断体系、エビデンスの構築を進めていく。得られた結果は論文の執筆、投稿、ならびに国内外で発表し、考察を深める。

4 . 研究成果

研究成果は2022年のTomography誌に、申請者が筆頭著者として発表した(Mori M, et al. Comparison of 18F-fluorothymidine Positron Emission Tomography/Computed Tomography and 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Breast Cancer. Tomography 2022;8(5):2533-2546. doi: 10.3390/tomography8050211.)

18F-FLT PET/CTおよび18F-FDG PET/CTを受けた乳癌8症例について前向きに検討した。乳癌原発巣および腋窩リンパ節における最大標準化取り込み値(SUVmax)の有意差および相関係数を統計的に評価した。治療未経験患者6名において、原発巣のSUVmaxは18F-FLTと18F-FDGの間で有意差(平均2.1 vs. 4.1, $p = 0.031$)と強い相関($r = 0.969$)を示した。さらに、腋窩リンパ節のSUVmaxは18F-FLTと18F-FDGの間で有意差を示さなかったが($P = 0.246$)、両者の間には強い相関があった($r = 0.999$)。患者ごとの研究では、リンパ節と正常乳房でのみ18F-FDGの集積が観察された症例があった。骨転移は18F-FLT PET/CTで骨髄よりも低い集積を示した。

結論として、18F-FLT PET/CTと18F-FDG PET/CTの集積には強い相関が観察された。18F-FLTと18F-FDGの生化学的的特性の違いは、乳癌、転移性病変、正常臓器への蓄積の違いに反映されていた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件 (うち査読付論文 1件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件)

1 . 著者名 Mori Mio, Fujioka Tomoyuki, Ichikawa Ryota, Inomata Reina, Katsuta Leona, Yashima Yuka, Yamaga Emi, Tsuchiya Junichi, Hayashi Kumiko, Kumaki Yuichi, Oda Goshi, Nakagawa Tsuyoshi, Onishi Iichiroh, Kubota Kazunori, Tateishi Ukihide	4 . 巻 8
2 . 論文標題 Comparison of 18F-fluorothymidine Positron Emission Tomography/Computed Tomography and 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Breast Cancer	5 . 発行年 2022年
3 . 雑誌名 Tomography	6 . 最初と最後の頁 2533 ~ 2546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/tomography8050211	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------