

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月29日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591426

研究課題名（和文） FES-PETによる乳癌における内分泌療法の適応決定に関する研究

研究課題名（英文） The prediction of the endocrine therapy response for metastatic breast cancer using FES-PET.

研究代表者

前田 浩幸 (MAEDA HIROYUKI)

福井大学・医学部・助教

研究者番号：20301202

研究成果の概要（和文）：FES-PET 検査をエストロゲン受容体陽性の転移再発乳癌患者に行って FES の集積を測定することにより、従来の原発腫瘍の免疫染色法よりも正確に、乳癌転移腫瘍の内分泌治療効果予測が可能となることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：FES-PET were performed for the estrogen receptor positive breast cancer with the metastatic tumors. It was suggested that FES-SUV might make the prediction of endocrine therapy response for metastatic tumor more accurate than immunohistochemical study of primary tumors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：乳癌・エストロゲン受容体・PET・内分泌療法・効果予測

1. 研究開始当初の背景

- (1) 転移再発乳癌の内分泌療法の適応は、原発腫瘍の免疫染色で、ホルモン受容体の発現が1%以上あれば適応となる。その陽性反応適中率 60%、陰性反応適中率 75%で、より正確に予測できる検査が望まれる。（文献 1）この内分泌治療効果予測が正確に施行できない要因は下記のことがあげられる。
- ① 転移腫瘍と原発腫瘍の間に約 30%のエストロゲン受容体発現の解離があり（文献 2）、エストロゲン受容体発現は細胞内外の環境により調節されている（文献 3）。（図 1 参

照）

- ② エストロゲン受容体の構造異常があり、N 末端が存在しても C 末端が存在しない splicing variant が 34%あることが報告され（文献 4）、その中に、エストロゲンと結合できない受容体が存在することが示された。（図 2 参照）
- ③ 正常なエストロゲン受容体が存在しても、増殖因子の下流にある mTOR-S6kinase が活性化すると、エストロゲン受容体はリン酸化されて、エストロゲンと結合しなくても DNA に結合し、増殖に必要な遺伝子を転写促進する（文献 5）。（図 3 参照）

④内分泌治療薬(TAM)を活性型へ変換する酵素の低下や、内分泌治療薬(AI 剤)の分解酵素の活性促進により、本来の内分泌治療薬の薬理作用が発揮できないことがある(文献6)

(2) 米国で 1988 年に開発されたエストロゲンの誘導体 [F-18]Fluoroestradiol (以下「FES」と略す(文献7)) (図4参照)を用いた PET 検査は、乳癌原発腫瘍および、その腋窩転移リンパ節内に含まれるエストロゲン受容体数を正確に描出できる検査として報告された(文献8)。(図5参照)以後、同 PET 検査を転移再発乳癌に行い、FES-SUV 値で内分泌治療効果を予測したところ、陽性反応適中率 79%、陰性反応適中率 88%と報告された(文献9)。(図6参照)原発腫瘍の免疫染色法による内分泌治療効果予測の陽性反応的中率 60%より、良好な結果が報告されたが、FES-SUV 値により、内分泌治療効果を正確に予測できない症例がまだ存在する。このため、米国でも実臨床では同 PET 検査は行われておらず、臨床試験を継続中である(文献10)。

図 1

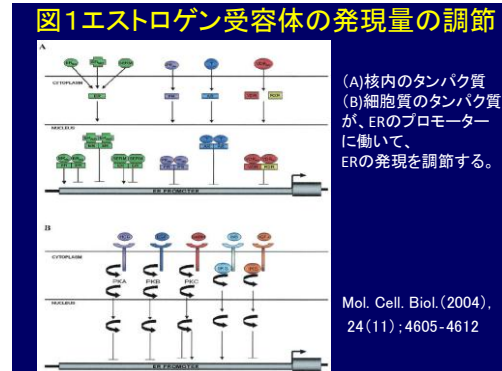


図 2

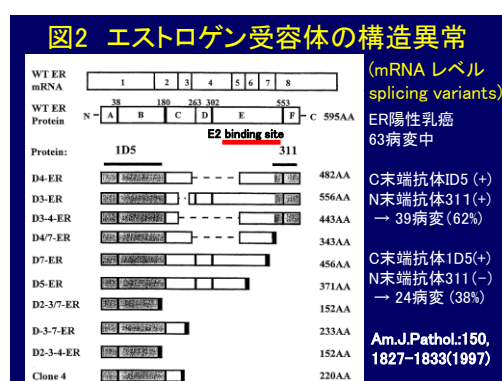


図 3

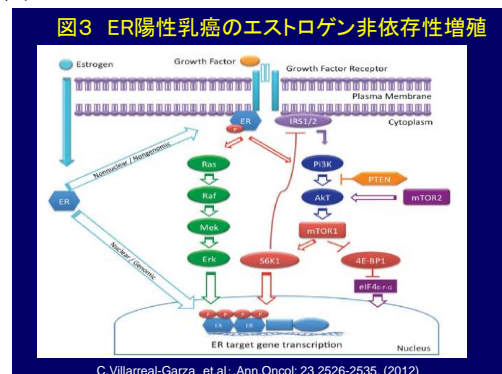


図 4

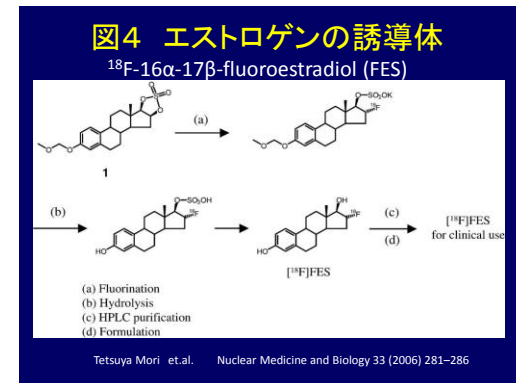


図 5

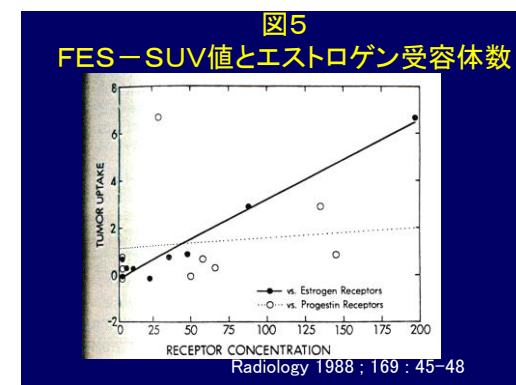
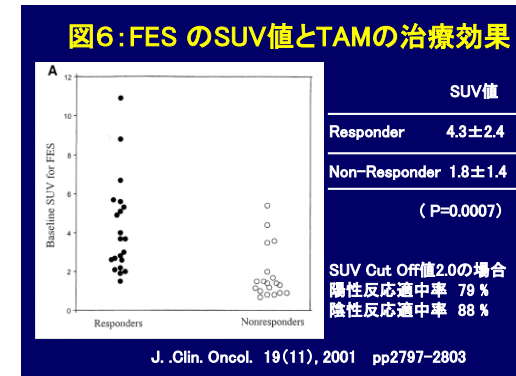


図 6



2. 研究の目的

- (1) 転移再発乳癌に FES-PET 検査を行い、転移腫瘍の FES-SUV 値測定により、内分泌治療効果を、免疫染色より正確に予測できることを証明する。
- (2) 実臨床で FES-PET 検査を使用するためには、FES-SUV 値と、内分泌治療効果が解離する症例が存在し、その特徴を明らかにし、臨床応用時の解決策を検討する。
- (3) FDG-PET と FES-PET を比較し、従来の FDG-PET に加えて、FES-PET において新たな転移病巣の描出を認めるか検討する。

3. 研究の方法

対象：2005 年から 2012 年まで、エストロゲンの誘導体を用いた PET 検査を施行した閉経後乳癌 35 例。

FES-PET の適応：

- (1) 閉経後乳癌
- (2) 原発腫瘍の免疫染色において、エストロゲン受容体またはプロゲステロン受容体が1%以上発現を認める症例

FES-PET の方法：

- (1) 6時間以上の絶食後、RI トレーサ：
[F-18]Fluoroestradiol (FES)を静注。
- (2) 50分後 emission scan を施行。
- (3) 直径1cmのROIを設定し、腫瘍のFES集積(SUVmean)を測定。
- (4) 内分泌単独治療を2-6か月施行し、その治療効果判定。

Clinical benefit = PR+long SD

- (5) FES-SUV と内分泌治療効果を比較検討し、内分泌効果予測に関する陽性反応的中率と陰性反応的中率を計算。

免疫染色使用抗体：

- ER-N 末端抗体 (1D5)
- ER-C 末端抗体 (Gene Tex)
- PgR 抗体 (638)
- Phospho-S6kinase 抗体 (Cell Signaling T.)

検討項目：

- (1) Partial Volume Effect の少ない転移腫瘍径 2.0 cm以上を有する閉経後乳癌 15 症例、18 病変を対象に、FES-PET 検査を行い、転移腫瘍の FES-SUV 値と内分泌治療の治療効果を比較検討した。内分泌治療薬の内訳は、アロマターゼ阻害剤 14 症例、抗エストロゲン剤 (TAM) 1 症例。既存の報告(文献 9)に従い内分泌治療効果ありと予測する FES-SUV 値を 2.0 以上とし、陽性反応的中率と陰性反応的中率を計算した。問題症例として、FES-SUV 値が 2.0 以上でありながら、内分泌治療効果を認めなかった症例を偽陽性例とし、FES-SUV 値が 2.0 未満で、内分泌治療効果を認めた症例を偽陰性例とした。
- (2) A. 偽陽性 2 例の特徴を調べるために、転移腫瘍の FES-SUV 値が 2.0 以上の陽性 10 病変 (偽陽性 2 病変含む) を対象に、その原発腫瘍の、ER 発現、PgR 発現、pS6kinase 核濃染(mTOR 活性化の指標として (文献 11)) を免疫染色法で調べた。
B. 偽陰性となった骨転移 3 例の特徴を調べるために、そのうちの 1 例において骨生検施行した。骨生検組織を HE 染色、ER 免疫染色、PgR 免疫染色し、ER、PgR 陽性乳癌が存在することを確認した。次に、マッソントリクローム染色にて、線維成分を青く染色後、仮称 PA ソフト (Panasonic 社) を用いて、骨成分、線維成分、乳癌成分の割合を測定した。この測定値を基準に、骨転移病巣内の骨

割合を単純 CT (シーメンス社) を用いて計測した。内分泌治療が有効であった骨転移を有する乳癌 7 病変 (偽陰性 3 病変含む) において、下記の式で、骨転移腫瘍を骨組織を含まない腫瘍と仮定して、骨転移腫瘍部の FES-SUV 値を補正した。偽陰性 3 病変が、内分泌治療効果ありと正確に予測されるか検討した。

補正 FES-SUV

$$= \text{FES-SUV} \times 100 / (100 - \text{骨割合} \%)$$

- (3) FDG と FES 検査を施行した 35 症例を対象に、同一症例で FDG-PET と FES-PET 画像を比較し、転移腫瘍の描出能を検討した。

4. 研究成果

- (1) <乳癌転移 18 病変の内分泌治療効果と FES-SUV 値>
転移性乳癌の内分泌効果予測における FES-PET 検査の有用性は、健常者でもエストロゲン受容体の発現が多く、FES の集積が強い肝臓と子宮以外の臓器で、組織検査をせずに、各転移腫瘍毎に、エストロゲンと結合できる受容体の存在を確認できること (図 7 参照) と、内分泌治療効果を正確に予測できること (図 8 参照) である。そこで、転移再発腫瘍径 2 cm以上の病変を対象に、FES-SUV 値と内分泌治療効果を比較検討した。(図 9 参照) その結果、内分泌治療効果の陽性反応的中率は 80%、陰性反応的中率は 62%となった。原発腫瘍の免疫染色法の陽性反応的中率は 60%で、既存の報告 (#9)と同様に、免疫染色法よりも高い陽性反応的中率が得られたため、有用性が認められた。しかし、実臨床に同検査を応用するためには、偽陽性 2 例と偽陰性 3 例を認めた点が問題となった。

図 7

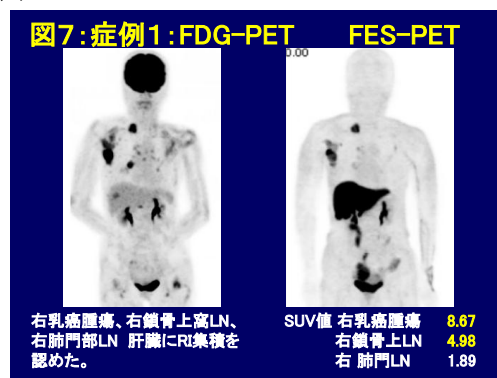


図 8

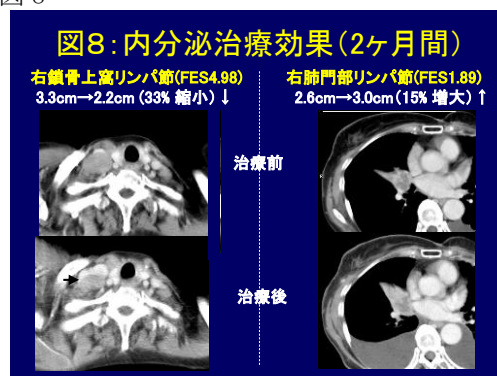
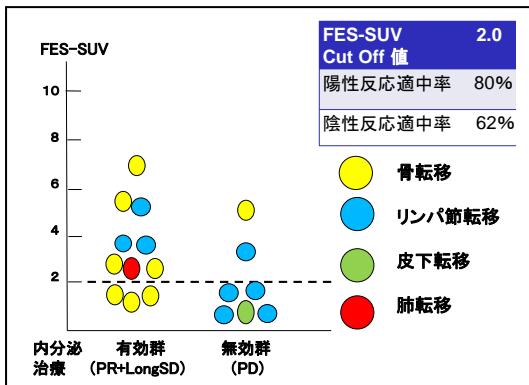


図9: 乳癌転移 18 病変の内分泌治療効果と FES-SUV 値



(2A) < FES-SUV 陽性 10 病変の治療効果と原発腫瘍の性質 >

FES-SUV 値が 2.0 以上の転移腫瘍で、内分泌治療が無効であった偽陽性 2 病変の原発腫瘍の特徴は、PgR 発現 0%かつ phospho-S6kinase の核濃染陽性の特徴がみられた。(図 10 参照) 上記特徴もつ症例を、FES-PET 検査の適応から除外すれば、偽陽性例は消失するものと予想された。

図 10: FES 陽性 10 例の治療効果と原発腫瘍

	治療	転移臓器	原発腫瘍		
			ER%	PgR%	pS6K
1	無効	リンパ節	20	0	(+)
2	無効	骨	10	0	(+)
3	有効	リンパ節	90	80	(-)
4	有効	リンパ節	90	70	(-)
5	有効	骨	90	30	(-)
6	有効	骨	90	50	(-)
7	有効	骨	5	60	(-)
8	有効	リンパ節	90	70	(+)
9	有効	骨	90	70	(+)
10	有効	腋窩LN	90	70	(-)

(2B) < 内分泌治療が有効である骨転移 7 病変の骨割合と補正 SUV 値 >

FES-SUV 値が低くても、内分泌治療効果を認める偽陰性 3 例は、すべて骨転移例となった。1 例の骨転移生検標本から、乳癌組織の割合が少ないことが偽陰性の原因であることが推察された。(図 11 参照) すべての骨転移腫瘍を骨生検できないため、骨割合を単純 CT で測定した。

(図 12 参照) 骨転移腫瘍部を、骨組織を含まない転移腫瘍と仮定して、補正 FES-SUV 値を計算した。内分泌治療が有効であった骨転移 7 例の FES-SUV 値を補正した。(図 13 参照) その結果、偽陰性骨転移 3 例の FES-SUV 値は、すべて 2.0 以上となり、内分泌治療効果あ

りと判定された。骨割合をもとに、FES-SUV 値を補正すれば、偽陰性例は消失するものと思われた。

図 11

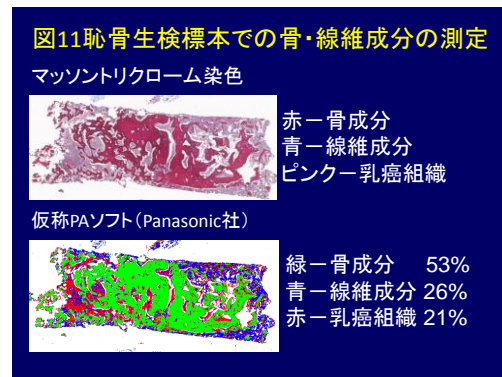


図 12

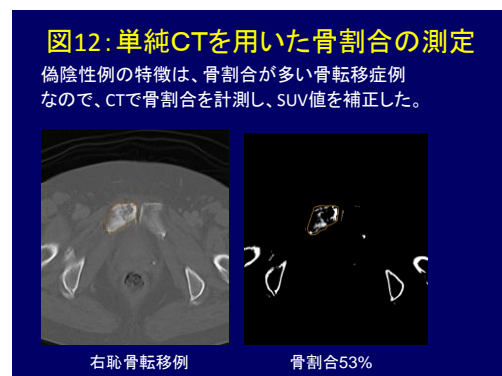


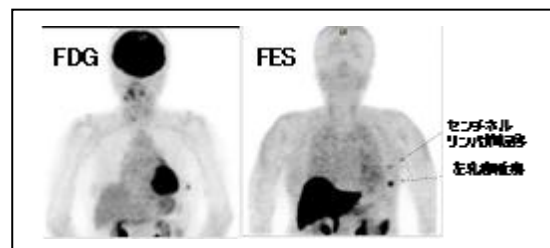
図 13: 内分泌治療が有効であった骨転移 7 病変の補正 FES-SUV 値

転移部位	FES-SUV	骨割合%	補正FES-SUV
1 恥骨	1.54	53	3.27
2 腸骨	1.74	21	2.2
3 胸椎	1.84	17	2.2
4 胸椎	2.16	7	2.32
5 腰椎	2.96	9	3.25
6 胸椎	5.13	4	5.34
7 胸骨	5.47	23	7.1

(3) < FDG-PET と FES-PET 画像の比較 >

FDG-PET に、FES-PET を ER 陽性乳癌に追加したところ、新たに腋窩リンパ節転移 (2 例) (図 14 参照)、と骨転移 (3 例) が発見された。

図 14



結語

1. 転移腫瘍径が 2 cm 以上の乳癌 18 例に対

して、FES-PET 検査を施行し、内分泌治療効果の陽性反応適中率は 80%、陰性反応適中率は 62%であった。

2. ホルモン非依存性増殖例と予想される PgR0%かつ pS6kinase 核濃染陽性例を検査適応から除外し、骨転移例の FES-SUV 値を、骨割合%を測定して補正すれば、FES-PET 検査を用いた内分泌治療効果予測において、偽陽性例と偽陰性例が消失し、正確に内分泌治療効果予測が可能となることが示唆された。
3. FDG-PET に、FES-PET を追加検査した症例の中で、新たな腋窩リンパ節転移または、骨転移を認める症例を認めた。

参考文献

1. Int. J. Cancer: 89, 111-117 (2000)
2. The Breast : 18S3, S66-S73 (2009)
3. Mol. Cell. Biol. :24, 4605-4612 (2004)
4. Am. J. Pathol. : 150, 1827-1833 (1997)
5. Ann. Oncol. :23, 2526-2535 (2012)
6. Biochimica et Biophysica Acta 1795, 62-81 (2009)
7. Nuclear Medicine and Biology 33 281-286 (2006)
8. Radiology : 169, 45-48 (1988)
9. J. Clin. Oncol. :19(11), 2797-2803 (2001)
10. Curr. Breast Cancer Rep. : 3, 205-211 (2011)
11. Breast Cancer Res. Treat. :126, 93-99 (2011)

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)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 前田浩幸, 中澤雅子, 横井繁周 他
FES-PET を用いた転移性乳癌に対する内分泌治療効果予測の試み
第 19 回日本乳癌学会学術集会総会

2011, 9, 2-4

- ② 前田浩幸, 中澤雅子, 澤井利次 他
FES-PET 検査を用いた転移性乳癌の内分泌治療効果予測
第 72 回日本臨床外科学会総会
2010, 11, 21-23

- ③ 前田浩幸, 中澤雅子, 小練研司 他
FES-PET 検査を用いた転移性乳癌の内分泌治療効果予測の試み
第 54 回北陸乳癌懇話会
2010, 10, 12

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 浩幸 (MAEDA HIROYUKI)

福井大学・医学部・助教

研究者番号 : 20301202