

(様式4)

学位論文の内容の要旨

平方 智子

Early Predictive Value of Non-Response to Docetaxel in Neoadjuvant
Chemotherapy in Breast Cancer Using ^{18}F -FDG-PET ^{18}F -FDG-PETを用いた乳癌術前化学療法ドセタキセルに対する早期治療効果予測

(学位論文の要旨)

【背景と目的】

個々の症例における化学療法の効果を正確に予測できれば、効果のある薬剤のみを投与できる。しかし現在は正確に予測することはできないため、効果がない症例では化学療法の毒性によってQOLを低下させるばかりである。

化学療法の効果は、数コース施行後に超音波やMRI、CTなどによる腫瘍径の変化で評価している。また、治療効果の予測は、その薬剤が有効であることがわかることだけでなく、無効なことがわかることもその薬剤投与を早期に中止することができるため、有益である。

^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron-emission (PET)は、細胞のブドウ糖代謝を反映し癌細胞の活性評価に有効であり、 SUV_{max} 値として半定量化できる。よって化学療法が腫瘍細胞に障害を与えた場合、腫瘍が縮小するより先に、ブドウ糖の代謝が低下するという現象を SUV_{max} 値の変化で知ることができる。そこで本研究は、乳癌術前化学療法におけるDocetaxel単剤治療の効果を、治療前と治療1コース後の SUV_{max} 変化率と4コース終了後の腫瘍径による治療効果との関連を明らかにすることを目的とした。また、 SUV_{max} 変化率から、治療抵抗群、治療有効群を分類することを第二の目的とした。

【対象と方法】

対象は2007年08月から 2010年12月までのT1-T4, N0-N3, M0の女性乳癌患者37例。本人よりインフォームドコンセントを得て臨床試験として行った。治療前に超音波ガイド下針生検を行い、組織型やバイオマーカーであるestrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), HER2を確認した。

全例Docetaxel (70 - 75 mg/m²)を4コース施行した。

^{18}F -FDG-PETの評価はmaximum standardized uptake value (SUV_{max})を用いて行った。腫瘍径は造影MRIで測定し、評価はResponse Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)を用いた。治療前とDocetaxel 1コース後 (Docetaxel投与後2週間)の SUV_{max} 変化率と、治療前とDocetaxel 4コース後のMRI画像上の腫瘍縮小率の相関を検討した。

なおDocetaxel 4コース後、全例にfluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC)を4コース投与し根治手術を施行している。Trastuzumabは術後1年間投与した。

【結果】

治療前とDocetaxel 1コース後のSUV_{max}変化率と、治療前とDocetaxel 4コース後のMRI画像上の腫瘍縮小率に有意な強い相関が認められた($r = 0.746$, $P < 0.001$)。

Docetaxel 1コース後のSUV_{max}変化率はMRI画像上の腫瘍縮小率によって(1)から(3)の3群に分けられた。

- (1) SUV_{max}減少率18%未満(低値群) [95% 信頼区間(CI)=3%- 14%]: 8例全てでstable disease (cSD)であった。ER+/HER2- とER-/HER2-がこの群に属していた。
- (2) SUV_{max}減少率19%- 44%(中間値群) [95% CI=26%- 35%]: cSDが5例、clinical partial response (cPR)が8例でclinical complete response (cCR)例は認めなかった。
- (3) SUV_{max}減少率45以上(高値群) [95% CI=51%- 61%]: 全例でPRとcCRであった。ER+/HER2-が5例(29%), ER+/HER2+ が5例(83%), ER-/HER2+ が3例(75%), ER-/HER2- が3例であり、HER2+群はER+/-に関わらず良好な治療効果であった。

【考察】

DTX1コース投与後のSUVの低下率は、抗腫瘍効果とよく相関していた。よって4コース投与後の抗腫瘍効果を、このSUVの低下率で予測することは可能である。

乳房温存率を高めるためPR以上の効果を期待するような場合は、中間値群以上であること確認し、低値群であれば2コース目以降を中止すべきであろう。予後の改善をねらう目的ではcCRを期待するため、高値群とならなければならない。

【結論】

乳癌術前化学療法においてDocetaxel 1コース後のSUV_{max}変化率は、抗腫瘍効果とよく相関する。よってSUV_{max}変化率が18%未満の場合には、Docetaxel治療抵抗性であり、治療中止を考慮すべきである。

(様式6-B)

平方 智子 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 Early Predictive Value of Non-Response to Docetaxel in Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Using ^{18}F -FDG-PET
 (^{18}F -FDG-PETを用いた乳癌術前化学療法ドセタキセルに対する早期治療効果予測)
 Anticancer Res: 34 (1): 221-226, 2014
 Tomoko Hirakata, Yasuhiro Yanagita, Tomomi Fujisawa, Takaaki Fujii, Teruhiko Kinoshita, Hiroyuki Horikoshi, Nariyuki Oya, Tsukasa Akiyoshi, Misa Iijima, Takeshi Miyamoto, Hiroyuki Kuwano.

論文の要旨及び判定理由

【背景と目的】

^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) は、細胞のブドウ糖代謝を反映し癌細胞の活性評価に有効である。本研究は乳癌術前化学療法におけるDocetaxel単剤の治療効果を、治療前と治療1コース後の SUV_{max} 変化率と4コース終了後の腫瘍径変化の関連性によって明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象は2007年08月から 2010年12月までのT1-T4, N0-N3, M0の女性乳癌患者37例である。治療前に超音波ガイド下針生検を行い、組織型やバイオマーカーであるestrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), HER2を確認した。全例Docetaxel (70 -75 mg/m²)を4コース施行した。 ^{18}F -FDG-PETの評価はmaximum standardized uptake value (SUV_{max}) を用いて行った。腫瘍径は造影MRIで測定し、評価はResponse Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)を用いた。治療前とDocetaxel 1コース後 (Docetaxel投与後2週間) の SUV_{max} 変化率と、治療前とDocetaxel 4コース後のMRI画像上の腫瘍縮小率の相関を検討した。

【結果】

治療前とDocetaxel 1コース後の SUV_{max} 変化率と、治療前とDocetaxel 4コース後のMRI画像上の腫瘍縮小率に有意な相関が認められた($r = 0.746$, $P < 0.001$)。 SUV_{max} 減少率18%未満の8例はstable disease (cSD)であった。 SUV_{max} 減少率45%以上の症例はcPRとcCRであった。

【考察】

DTX 1コース投与後の SUV_{max} の低下率は、抗腫瘍効果とよく相関していた。4コース投与後の抗腫瘍効果を、この SUV_{max} の低下率で予測できる可能性が示唆された。

【結論】

乳癌術前化学療法においてDocetaxel 1コース後の SUV_{max} 変化率は、抗腫瘍効果と相関していた。よって SUV_{max} 変化率が18%未満の場合には、Docetaxel治療抵抗性の可能性がある。

本論文は乳癌術前化学療法治療効果早期判定における ^{18}F -FDG-PETの有用性について明らかとしたものであり、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

（平成26年02月06日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 放射線診断核医学分野担任	対馬 義人	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 腫瘍放射線学分野担任	中野 隆史	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印

参考論文

1. The detection of pCR after PST by contrast-enhanced ultrasonography for breast cancer.
(乳癌術前化学療法における造影超音波検査を用いたcCRの予測)
Breast Cancer 25:75-82, 2013
Fujisawa T, Hirakata T, Yanagita Y, Iijima M, Horikoshi H, Takeuchi K, Saitoh Y
2. Clinicopathological significance of decreased galectin-3 expression and the long-term prognosis in patients with breast cancer.
(乳癌におけるgalectin-3発現低下の重要性の検討)
Surgical Today 43:901-905, 2013
Yamaki S, Fujii T, Yajima R, Hirakata T, Yamaguchi S, Fujisawa T, Tsutsumi S, Asao T, Yanagita Y, Iijima M, Kuwano H.
3. Accuracy of intraoperative macroscopic diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer: is accurate prediction possible?
Tumori 97:62-65, 2011
(乳癌におけるセンチネルリンパ節転移の肉眼的診断確実性について：予測可能か)
Fujii T, Yanagita Y, Kinoshita T, Fujisawa T, Hirakata T, Yamaki S, Matsumoto A, Ushida N, Iijima M, Kuwano H.

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

乳癌術前化学療法における¹⁸F-FDG-PETの有用性について、また乳癌術前化学療法の現況について試問し満足すべき解答を得た。

（平成26年02月06日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）
病態総合外科学分野担任 桑野 博行 印

群馬大学教授（医学系研究科）
放射線診断核医学分野担任 対馬 義人 印

試験科目

主専攻分野	病態総合外科学	A
副専攻分野	放射線診断核医学	A

(様式7)

平成26年02月06日

群馬大学大学院医学系研究科長殿

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 放射線診断核医学分野担任	対馬 義人	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 腫瘍放射線学分野担任	中野 隆史	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印

学位論文審査委員会報告書

1 氏 名 平方 智子

1 主論文

Early Predictive Value of Non-Response to Docetaxel in Neoadjuvant
Chemotherapy in Breast Cancer Using ^{18}F -FDG-PET

(^{18}F -FDG-PETを用いた乳癌術前化学療法ドセタキセルに対する早期治効果予測)

平成26年02月06日審査委員会を開き主題の論文につき審査の結果、合格と判定議決しました
ので報告します

(様式8)

平成26年02月06日

群馬大学大学院医学系研究科長殿

委員（主専攻分野） 群馬大学教授
桑野 博行 印

委員（副専攻分野） 群馬大学教授
対馬 義人 印

博士課程最終試験成績報告書

氏名 平方 智子

主専攻分野 病態総合外科学 A

副専攻分野 放射線診断核医学 A

平成26年02月06日試験を行い上記のとおり判定しましたので報告します