

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

岡本 聡子

専攻分野：放射線医学

コース：

指導教授：中島 康雄

主論文の題目：

Magnetic Resonance Examination to Predict Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy: When Is It Appropriate for HER2-positive and Triple-negative Breast Cancers?

(術前化学療法における pCR 予測能の MRI による評価：HER2 陽性及びトリプルネガティブ乳癌ではいつが良いか?)

共著者：

Takayuki Yamada, Yoshihide Kanemaki, Yasuyuki Kojima,  
Koichiro Tsugawa, Yasuo Nakajima

### 緒言

近年、術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy:以下 NAC)は乳癌の治療に広く受け入れられている。しかし、NAC に対する pathological complete response(以下 pCR)の意義はサブタイプ別に異なる。HER2 陽性乳癌と triple negative(以下 TN)乳癌は予後は悪いものの、pCR を得られる率は Luminal A 型よりも高く、pCR が得られた場合には予後の延長につながるため、NAC における pCR の意義は高い。そのため、これらのサブタイプに対する NAC において pCR の予測が可能か明らかにすることは重要である。NAC に対する腫瘍の反応を評価するために MRI が現在用いられているが、評価の時期については一定した見解は得られていな

い。本研究では、これらのサブタイプに対する NAC において MRI での pCR 予測能の評価および評価時期について検討した。

## 方法・対象

2009 年 9 月から 2014 年 12 月の期間に、HER2 陽性乳癌患者 51 人、TN 乳癌患者 62 人、合計 113 人の乳癌患者に NAC を行った。HER2 陽性乳癌では前半のレジメにアンソラサイクリン系を、後半のレジメにドセタキセル+トラスツズマブの投与を行った。TN 乳癌ではアンソラサイクリン系とタキサン系の経時的組み合わせによるレジメで行ったが、前半にアンソラサイクリン系を投与した症例が 49 人と多かった。

MRI による評価は、1.5T MRI 装置を用い、化学療法前(初回)、前半と後半のレジメの間(中間)、化学療法終了後(最終)に行った。撮像は両側乳房に対して 3 次元ダイナミック造影を行った。得られた横断像から商用ワークステーションを用いて半自動的に腫瘍体積を測定した。腫瘍体積の response ratio(以下 RR)を中間・最終評価において各々下記のごとく計算した ( $V1$ : 初回体積、 $V2$ : 中間体積、 $V3$ : 最終体積、 $RR(V2) = (V2 - V1) / V1$ 、 $RR(V3) = (V3 - V1) / V1$ )。

統計は Shapiro-Wilk test、Mann-Whitney U test、receiver-operating characteristic(以下 ROC)解析を用いた。さらに、ROC 解析では RR の最適カットオフ値を求め、それに対する pCR 予測の感度、特異度を計算した。p 値が 0.05 未満を有意とした。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認 2956 号)の承認を得たものである。

## 結果

HER2 陽性乳癌患者のうち 28 人(54.9%)、TN 乳癌患者のうち 29 人(46.8%)が pCR を得た。腫瘍体積の RR は正規分布を示さなかった( $p < 0.0001$ )。RR の pCR 群と non pCR 群の比較では、HER2 陽性乳癌、TN

乳癌ともに pCR 群において RR(V2), RR(V3)は良好であった ( $p=0.0341$ ,  $p<0.001$ )。ROC 解析では、HER2 陽性乳癌における最終評価での area under the curve(以下 AUC) は中間評価の AUC と比較し有意に高く ( $p=0.039$ )、pCR 予測能は最終評価の方が優れていた。一方、TN 乳癌に関しては、中間評価と最終評価で AUC に有意差はなく ( $p=0.5218$ )、pCR 予測能に差は見られなかった。ROC 解析より求めた RR の最適カットオフ値での pCR 予測の感度はすべての評価において特異度よりも高かった。

## 考察

現在 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ガイドラインが化学療法の反応を評価するために汎用されているが、最近の研究では最大長径よりも腫瘍体積の方が pCR 予測能に優れているといった報告や無再発生存率に相関するといった報告が認められる。そのため、今回の研究において腫瘍体積を用い NAC に対する腫瘍の反応を評価した。

HER2 陽性乳癌において最終評価が中間評価よりも pCR 予測能が優れていた理由としてはレジメの後半に抗 HER2 療法であるトラスツズマブの投与を同時に行っていることが考えられる。過去の研究において HER2 陽性乳癌患者に対する NAC では、トラスツズマブ同時併用群は化学療法単独群と比較し、pCR 率や予後が有意に改善することが知られている。そのため、HER2 陽性乳癌患者に対する MRI による pCR 予測の評価はトラスツズマブの投与後に行ったほうが良いと考えられる。

TN 乳癌においては中間および最終評価の pCR 予測能に差がなかったため、NAC の中間で pCR を予測できることが推察される。これは、アンソラサイクリン系・タキサン系いずれが先行しても RR に差がなかったためと考えられる。しかし、後半のレジメでの腫瘍の再増大を中間評価から予測することは今回できず、今後の課題となる。

## 結論

MRI における NAC の pCR 予測の評価として、HER2 陽性乳癌においては  
トラスツズマブ投与後である最終評価が有用であり、TN 乳癌において  
は中間評価と最終評価に差がなく、中間評価も有用である。