

頭頸部扁平上皮癌における FDG 集積量の細胞密度依存性

小豆島正典、泉澤 充、高橋 徳明、佐藤 仁、東海林 理、
星野 正行、佐藤 泰生^{*1}、佐藤 方信^{*1}、坂巻 公男

岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座

^{*1} 岩手医科大学歯学部口腔病理学講座

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

1 . はじめに

頭頸部領域の悪性腫瘍の画像診断には、一般に CT/MRI などの形態学的診断が行われている。しかし、腫瘍組織には、線維組織や壊死組織などが含まれ、画像化される組織が常に増殖可能な腫瘍細胞集団とは限らないという治療計画立案上の問題点があった¹⁾。それに対し FDG PET は、肺癌²⁾や大腸癌³⁾、頭頸部癌⁴⁾などでは、治療後の評価や腫瘍再発診断で、CT/MRI よりも正診率が高く、その有用性が報告されている。FDG PET では、FDG の集積部位の他に、その集積量も読影する際の重要情報である。頭頸部癌では、high FDG-uptake を示す症例は、生存率が低いことが報告されている⁵⁾。これらの成績は、FDG-uptake 量が、治療計画の立案や予後の推測にとって重要であることを示している。しかしながら、実際に頭頸部領域で PET を行うと、組織型や進展度が同一の病巣を持つ症例にもかかわらず、その FDG-uptake が大きく異なったり、正常と思われる部位にも集積することがある⁶⁾。頭頸部癌では組織学的に扁平上皮癌が多いが、FDG-uptake と原発巣の組織学的特性との関連性については、依然として不明な点が数多く残されている。以前、我々は、口腔領域の扁平上皮癌 28 症例を対象に、原発巣の組織学的特性が FDG 集積の強弱にどのように反映しているのかを分析した⁷⁾。その結果、FDG 集積は、腫瘍細胞の進展度や分化度には依存しないことは明らかになったが、腫瘍細胞密度との関連性については、症例数が少なく統計学的検定に至らなかった。本研究では、さらに症例数を増やし FDG 集積が腫瘍細胞の悪性度や分化度には依存しないことを確認すると共に腫瘍細胞密度との関連性について分析した。

2. 対象および方法

2.1 対象症例

対象は、放射線治療前に FDG PET 検査を受けた 45 例を対象とした。原発部位は、舌：22 例、歯肉：16 例、口腔底：4 例、頬粘膜：3 例であった。食後や糖尿病などの高血糖は、FDG と血中 glucose が競合するため、腫瘍による FDG uptake が減少することが知られている⁸⁾。このことから、PET 検査をする前 6 時間は、糖の摂取を控えさせると共に、糖尿病患者はこの研究から除外した。PET 画像の分解能は、PET 装置の full width at half maximum (FWHM) に依存しており、本研究に用いた装置では、中心部で約 6 mm である。また positron 飛程は平均 2-3 mm であることから、小さな病巣の場合 PET で検出が難しくなることが予想される。そのため、CT/MRI で病巣が表層から 10 mm 未満の表在性腫瘍を持つ症例は、対象症例から除外した。組織学的悪性度は、Jakobsson et al.⁹⁾ と Willen et al.¹⁰⁾ の分類によった。grade II は 11 例、grade III は 20 例、grade IV は 11 例であり、grade I の症例はなかった。他施設で病理標本を採取したため grade 分類が不明であった症例は 3 例であった。腫瘍細胞の分化度は World Health Organization (WHO) による International Classification of tumors に従った¹¹⁾。その結果、well differentiated が 31 例、moderately differentiated が 11 例、poorly differentiated が 1 例で、不明は 2 例あった。病期は、International Union Against Cancer (UICC) の classification に従った¹²⁾。45 例の原発巣の T 分類では、T1：4 例、T2：16 例、T3：4 例、T4：21 例と分類された。

2.2 癌細胞密度の評価と SUV

遡及的に、細胞密度の評価ができた症例は 16 例あった。細胞密度を評価するため、病理標本を x100 の光学顕微鏡で観察し、腫瘍細胞が密である部分に 4 角形 (650 x 850 μm) の region of interest (ROI) を 3 カ所設定した。さらに各 ROI を 9 分割し、四隅と中央の小領域、合計 5 小領域における腫瘍細胞のしめる面積を評価した。この評価を簡略化するため、一つの小領域の実質面積が 50% 以上の場合は 2 point、50% 未満の場合には 1 point、腫瘍細胞がない場合 0 point としてスコアー化した。3 カ所の ROI、すなわち合計 15 の小領域のスコアーを平均し、その値をその個人の細胞密度 index と定義した。PET の axial image 上で uptake が最も高い部位に直径 5 mm の円形 ROI を設定し、radioactivity を求めた。さらに FDG の radioactivity を次式に示すように、患者の体重と FDG 投与量とで標準化し、FDG uptake を standardized uptake values (SUVs) として定量的に評価した。

$$\text{SUVs} = \text{Radio activity of ROI (MBq/g)} / \text{injected FDG dose (MBq)} / \text{patient's body weight (g)}$$

2.3 統計学的検定法

2 群の平均値の比較は、Student t 検定で、3 群間の比較には One-way ANOVA および Tukey-Kramer multiple comparisons test を用い統計学的分析を行った。いずれも $p < 0.05$ を有意差ありとした。2 変数間の相関は、Pearson's correlation coefficient と直線回帰分析を用いて分析した。

3 . 成 績

扁平上皮癌 43 例について、組織学的悪性度と SUV との関連性を分析した。grade 2 と 3、4 の平均 SUV は、それぞれ 6.7、6.1、6.6 であった。One-way ANOVA では、これらの平均値に統計学的な差は認められなかった ($p=0.814$)。次に、細胞分化度と SUV との関係を分析した。poorly differentiated case は 1 例だけだったので、この分析からは除外した。moderate と well differentiated 扁平上皮癌の平均 SUV は、それぞれ 6.7 と 6.1 であった。Student t test の結果、これらの平均値には統計学的差は認められなかった ($p=0.605$)。TNM classification (UICC) に

おける原発巣の T grade と SUV との関係について分析した。higher T grade (T3 and T4) の平均 SUV は 7.45、lower T grade (T1 and T2) のそれは 5.03 であった。T grade が高いと SUV は高値を示すことが、Student t test により明らかになった ($p=0.006$)。Fig. 1 に、SUV を縦軸に、細胞密度 index を横軸にプロットした図を示す。cellular density index が高いほど、SUV は上昇する傾向にあり、これらの間には、直線的で良い相関が認められた ($r=0.643$ 、 $p<0.05$ 、 $n=15$)。

4 . 考 察

FDG PET は、non invasively に腫瘍の glucose 消費を画像化できる検査法であり、SUV を求めることにより、腫瘍組織により uptake される FDG を定量化できる。lung cancer や breast cancer における研究では、SUV が高値を示す患者は、生存率が低いことが報告されており^{13,14}、FDG-uptake の大小が予後を推測する上で重要であることが示されている。特に頭頸部癌では、Halfpenny et al.¹⁵ によって、PET で SUV>10 を示す患者は、poor outcome を示すことが報告されている。このように FDG PET から得られる SUV は、腫瘍の生物学的特性を診断する上で非常に重要な値である。

組織学的悪性度と SUV との関係について論じた報告は、見いだせなかったが、grade の point が生存率と密接な関係があり、point が高いと生存率が低下する¹⁰ことが知られている。しかし組織学的悪性度は、腫瘍細胞とそれに隣接する細胞組織との形態学的関係に基づいて分類されたものであり^{9,10}、腫瘍細胞自身の生物学的な性質に基づいたものではない。そのため SUV に大きな差がなかったと思われる。

Higashi et al.¹⁶ は、lung adenocarcinoma の細胞分化度と SUV との間には、negative correlation が観察され、well differentiated adenocarcinoma の平均 SUV は、poorly differentiated adenocarcinoma の

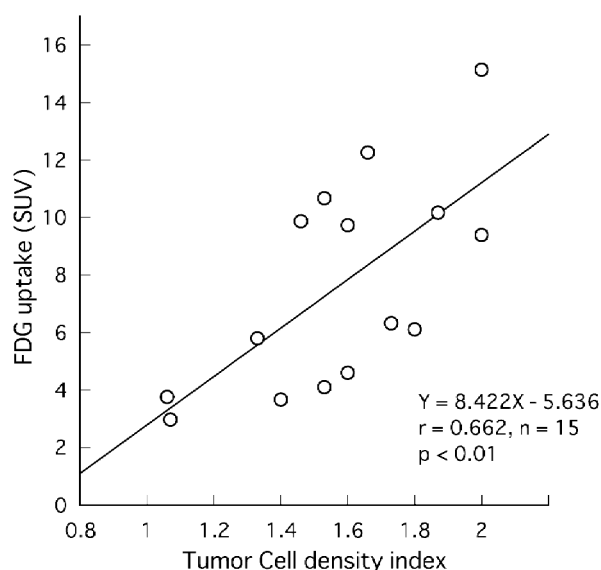


Fig.1 Tumor cell indexとFDG-uptakeとの関係

それより、著しく低いことを報告している。しかしながら、我々の研究では、SUV は、組織学的分化度には依存しないことが明らかになった。同様の成績は Raisser et al. ¹⁷⁾によっても報告されている。彼らは 48 例の頭頸部扁平上皮癌において、well differentiated と moderate differentiated、poorly differentiated における FDG-uptake には、相関がないことを報告している。扁平上皮癌では、細胞分化度が異なっても、細胞膜の glucose transporter の発現、あるいは細胞内 glycolysis には、大きな差がないのかもしれない。

頭頸部癌の原発巣の大きさと FDG-uptake との関係について報告した Nakasone et al. ¹⁸⁾の報告では、T3 と T4 を合わせた higher T grade の SUV は、T1 と T2 を合わせた lower T grade のそれより著しく高いことを示している。我々の研究でも、対象症例中の T1 と T3 の症例は、それぞれ 4 例と少ないため、T1 から T4 までの 4 群の統計学的比較はできなかったが、Nakasone et al. と同様の成績がえられた。これは、大きな腫瘍では glucose transporter の発現が多い ¹⁹⁾という腫瘍自身の特性と、腫瘍の増大により scan している slice に隣接する組織からのガンマ線が PET detector に入射するという PET 装置の特性が反映されたことによると思われる。

SUV との関連性が強かったのは、細胞密度であった。Minn et al. ²⁰⁾ は、扁平上皮癌において、FDG-uptake は、細胞分化度には依存せず、cell cycle の S phase (DNA synthesis)にある細胞の割合が多ければ FDG-uptake が多くなることを報告し、 $(S \text{ 期} + G2 \text{ 期} M \text{ 期}) / (G1 \text{ 期} + S \text{ 期} + G2 \text{ 期} M \text{ 期}) \times 100 (\%)$ で表される細胞分裂指数が高い癌組織では FDG がよく取り込まれることを示している。今回 PET から得られる FDG の平均 SUV は、約 6.5 であった。この値は、腫瘍組織による FDG-uptake が、仮想的な正常組織のそれより 6.5 倍高いことを意味する。しかしながら、Moriguchi et al. ²¹⁾は、培養癌細胞の HeLa を各細胞周期に同調させた後、FDG-uptake を in vitro で観察したところ、S 期の細胞によるそれは、FDG-uptake が最小であった G1 期のその約 2.5 にすぎないことを報告している。したがって PET で得られる画像には、腫瘍細胞の分裂指数だけが反映されているとは思われない。すなわち、免疫担当細胞などによる集積や、腫瘍組織における癌細胞と間質との割合も大きく関与していると思われる。これらの因子のうち、どの関与が SUV に大きく影響するのか、今後の研究課題である。

5 . 文 献

- 1) Sasaki T, Sato Y, Sakka M. Cell population kinetics of human solid tumors: a statistical analysis in various histological types., Gann, 71:520-529, 1980
- 2) Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Harris LK, Goodman PC. Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-[F-18]-2-deoxy-D-glucose., Radiology, 191:379-382, 1994.
- 3) Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Engenhart R, et al. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation., Radiology, 170:329-32, 1989
- 4) Fischbein NJ, AAssar OS, Caputo GR, Kaplan MJ, Singer MI, Price DC, et al. Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous

- cell carcinoma of the head and neck., *Am J Neuroradiol*, 19:1189-1196, 1998
- 5) Minn H, Lapela M, Klemi PJ, Grenman R, Leskinen S, Lindholm P, et al. Prediction of survival with fluorine-18-fluoro-deoxyglucose and PET in head and neck cancer., *J Nucl Med*, 38:1907-11, 1997
- 6) Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine., *Eur J Nucl Med*, 26:1363-1378, 1999
- 7) 小豆島正典, 守口 斉, 泉澤 充, 外城敏隆, 佐藤 仁, 東海林 理, 星野正行, 佐藤泰生, 佐藤方信, 口腔扁平上皮癌における FDG 集積と組織学的所見との関係, *NMCC 共同利用研究成果報文集*, Vol. 8, 51-56, 2001
- 8) Wahl RL, Henry CA, Ethier SP. Serum glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in rodents with mammary carcinoma., *Radiology*, 183:643-647, 1992
- 9) Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Martensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx., *Acta Radiol Ther Phys Biol*, 12:1-8, 1973
- 10) Willen R, Nathanson A, Moberger G, Anneroth G. Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy., *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 79:146-154, 1975
- 11) Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa., 2nd ed. Berlin: Springer; 1997.
- 12) Hermanek P, Sobin LH. TNM classification of malignant tumours. 4th ed. Tokyo: Springer-Verlag; 1987.
- 13) Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group., *J Clin Oncol*, 17:3201-3206, 1999
- 14) Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[¹⁸F]-D-glucose, *Cancer*, 82:2227-2234, 1998
- 15) Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer., *Br J Cancer*, 86:512-516, 2002
- 16) Higashi K, Matsunari I, Ueda Y, Ikeda R, Guo J, Oguchi M, et al. Value of whole-body FDG PET in management of lung cancer., *Ann Nucl Med*, 17:1-14, 2003
- 17) Reisser C, Haberkorn U, Strauss LG. The relevance of positron emission tomography for the diagnosis and treatment of head and neck tumors., *J Otolaryngol*, 22:231-238, 1993
- 18) Nakasone Y, Inoue T, Oriuchi N, Takeuchi K, Negishi A, Endo K, et al. The role of whole-body FDG-PET in preoperative assessment of tumor staging in oral cancers., *Ann Nucl Med*, 15:505-512, 2001
- 19) Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake

- in untreated primary human non-small cell lung cancer., J Nucl Med, 40:556-565, 1999
- 20) Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors., Cancer,61:1776-81, 1988
- 21) Moriguchi H, Shozushima M. Cell cycle dependency of FDG and 67Ga citrate uptake in HeLa S3 cells., Dent J Iwate med Univ, 27:270-8, 2002 (in Japanese)