

FDG-PETによる口腔癌の術前放射線化学療法の効果判定

小豆島 正典、守口 齊、泉澤 充、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

^{*}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

口腔領域の悪性腫瘍では、放射線化学療法後に手術が施行されることが多く、放射線化学療法後の効果判定は、その後に行われる手術計画の立案にとってきわめて重要である。原発巣あるいは転移性リンパ節に対する治療効果の判定には、CT/MRIといった形態画像診断が主として用いられてきた。この判定では、主として腫瘍サイズの変化を評価するが、これは腫瘍細胞の残存の有無を表しているものではない。最近これらの評価にFDG (2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose)を用いたPET (positron emission tomography)が併用されるようになった¹⁾。FDG-PETは、腫瘍細胞のグルコース代謝亢進という特性から腫瘍細胞を検出する機能的画像診断であり、FDGが集積することは腫瘍細胞の存在を示す。このFDGの集積度を表わす指標として、PET上の関心領域におけるFDG集積量を、患者の体重とRI投与量で標準化したSUV (standardized uptake value)が用いられている。口腔領域では、唾液腺や口蓋扁桃、上顎洞粘膜などの生理的集積も認められるため、バックグラウンドとしてのSUVは、比較的高い傾向にあり診断に苦慮することがある。そこで本研究では、口腔癌に対する術前治療効果の判定にSUVを用いることができるのかどうか、また腫瘍細胞の残存がないという判定をするためのSUVのcut off pointを求めることを目的に研究を行った。

2. 対象および方法

2.1 対象症例

対象症例は、口腔領域に扁平上皮癌を持ち初診時および放射線化学療法後にFDG-PETが得られた13例とした。この13例は、臨床的治療効果がCR (complete response)であった症例、もしくは手術が行われ、摘出標本から病理所見の得られた症例である。症例の中には糖尿病患者はなく、PET検査4時間前には糖摂取させなかった。

2.2 化学療法と放射線療法

化学療法は、UFTの経口投与もしくは、CisplatinとFluorouracil (5-FU)の動脈内注入 (CF療法)であった。放射線治療は、ライナック 4 MV X線による外部照射により行い、1日2Gy、total dose 30 - 60 Gyとし、頸部リンパ節に転移がある場合にはリンパ節も含め照射した。臨床的治療効果判定は、頭頸部癌取扱い規約²⁾に従い、全ての病変が消失し新病変の出現がない状態が4週間以上持続したものをCR (complete response)、病巣の縮小率が50%以上をPR (partial response)、病巣の縮小率が50%未満をNC (no change)とした。また手術摘出標本の病理組織学的判定は大星・下里分類³⁾ (Table 1)により行った。

2.3 PET装置と検査法

PET装置はNMCCのHeadTome IV (FWHM:6 mm、島津製作所、京都)を用い、6.5 mm 間隔で14枚のaxial像を

得た。検査中の位置移動を防ぐため熱可塑性フェイスマスクを装着し、患者頭部を固定した。PET検査は、外部線源による15分間のtransmission scanの後、185 MBq (5 mCi)を目標にFDGを投与しemission scanを行った。FDG集積部位を解剖学的に同定するため、RIマーカを皮膚に装着し撮像を行った。得られたPETデータは画像処理用ソフトウェアDr. View (旭化成情報システム、東芝)にて解析した。Dr. View上ではFDGの集積量を測定すると共に、患者のCT像をRIマーカを基にPET像と重ね合わせ、CTのslice面に合わせてPET画像の再構築画像を作り、CT/PETの重ね合わせを行って、RI集積部位の同定を行った。

2.4 PETデータの分析

FDGの集積量を分析するため、PET上でFDGが最も集積している部位を中心にROIを設定し、そこに含まれる放射能の最大値をFDG集積量とした。このFDG集積量は下記に示す式に代入し、投与したFDG量と各個人の体重とで標準化したSUVを求め、FDG集積の指標とした。

$$SUV = \text{tissue radioactivity concentration (Bq/ml)} / \text{injected dose (Bq)} / \text{body weigh (g)}$$

3. 成績

放射線化学療法によるFDG集積変化と病理所見をFig. 1に示した。Fig. 1a, bは左側上顎歯肉癌をもつ症例(症例3)のFDG-PET/CT画像の重ね合わせ画像である。FDG集積が強い部位を赤として表示させた。治療前(Fig. 1a)のSUVは14.85、治療後(Fig. 1b)では7.52となりSUV縮小率は49%であった。しかしながら手術標本(Fig. 1c)には、癌巣の破壊が認められるもののviableな細胞も認められGrade2と判定された。Fig. 2は右側上顎歯肉癌の症例(症例9)である。治療前(Fig. 2a)のSUVは3.82、治療後(Fig. 2b)のSUVは3.12

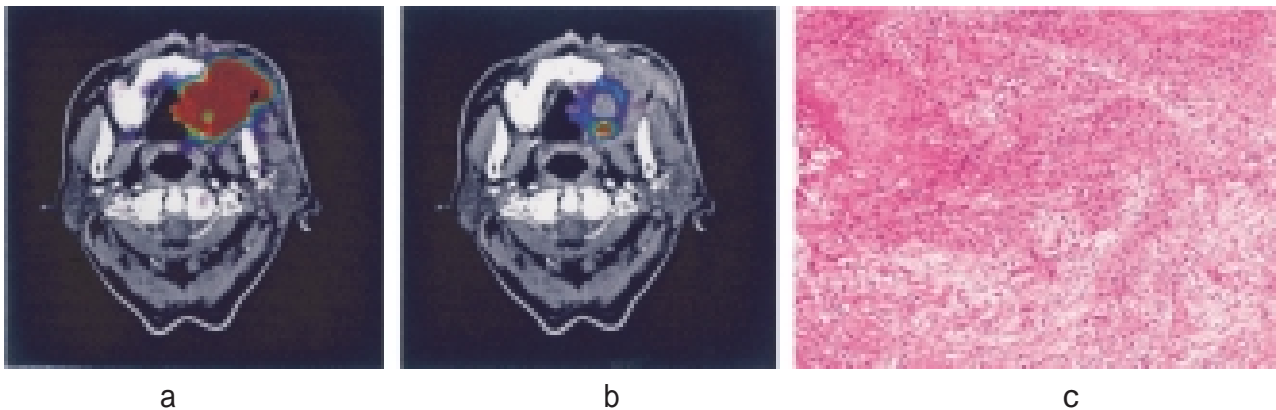


Fig. 1 左側上顎歯肉癌のFDG PET、a: 放射線化学療法前、b: 放射線化学療法後
c: 手術後の病理標本、Grade 2と判断された。

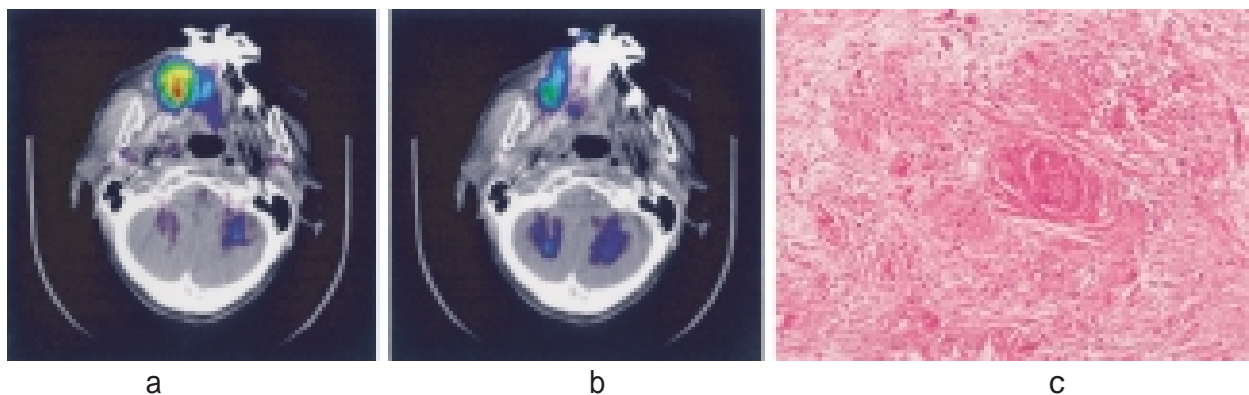


Fig. 2 右側上顎歯肉癌のFDG PET、a: 放射線化学療法前、b: 放射線化学療法後
c: 手術後の病理標本、Grade 4と判断された。

となりSUV減少率は18%と低値を示した。しかしながら手術時の病理標本には癌細胞は認められずGrade4と判定された(Fig.2c)。

Table 1 大星・下里による組織学的治療効果判定

Grade	Description
0	癌に照射効果を認めない
1	細胞障害は認められるが多くの癌細胞は“viable”である 細胞障害、癌巣の破壊が認められる
3	“Nonviable”と思われる癌細胞のみが認められる
4	癌細胞は認められない

本研究の対象症例13例のSUV変化と臨床的治療効果判定と大星・下里分類による病理（組織学）的効果判定、FDG-PETによる確信度をTable2に示した。本研究では、病理組織学的判定でGrade3、Grade4と判定された場合、viableな腫瘍細胞がないことを意味するので腫瘍細胞free

Table 2 治療効果判定とFDG PETによるSUV変化

症例	病理的効果判定	臨床的効果判定	治療前SUV	治療後SUV	SUV減少率(%)	FDG PET確信度
1	Grade 2		5.75	3.85	33.04	TP
2	Grade 2		12.33	9.45	23.36	TP
3	Grade 2		14.84	7.52	49.33	TP
4	Grade 2		7.44	4.37	41.26	TP
5	Grade 2		17.31	4.06	76.55	TP
6	Grade 3		7.29	4.52	38.00	FP
7	Grade 3		10.79	4.00	62.93	FP
8	Grade 4		15.14	5.56	63.28	FP
9	Grade 4		3.82	3.12	18.32	TN
10		CR	12.92	3.35	74.07	TN
11		CR	4.36	2.87	34.17	TN
12		CR	7.06	3.36	52.41	TN
13		CR	3.76	2.57	31.65	TN

病理的効果判定は大星・下里分類によった。臨床的効果判定で、CRは画像所見や臨床所見で腫瘍がないことを意味する。確信度はSUV=3.5をcut off pointとして求めた。

と定義した。また手術しなかったため臨床的治療効果判定のみ行われた症例で、CR (complete response)となった症例は、腫瘍細胞freeと定義した。Table 2のうち症例1~5は腫瘍細胞が残存していると判定した症例であり、症例6~13は腫瘍細胞freeと判定された症例である。FDG-PETにより治療効果を判定しようとする際、SUV減少率を基準とすることが考えられる。しかしながらTable2に示す様に、腫瘍細胞freeとSUV減少率には明らかな関連性がなく、SUV減少率で腫瘍細胞の有無を診断できないことがわかった。そこで我々は、治療後のSUVで治療効果が判定できるのではないかと考え、その基準となるcut off pointを3.5にした時の確信度を求めた。SUV3.5以上で、腫瘍細胞が残存していた場合をTP (true positive)、腫瘍細胞が残存していなかった場合をFP (false positive)、SUVが3.5未満で腫瘍細胞が残存していなかった症例をTN (true negative)、腫瘍細胞が残存していた症例をFN (false negative)として評価した。その結果、TP: 5例、FP: 3例、TN: 5例、FN: 0例となり、sensitivity (感度) は100%、specificity (特異度) は63%となった。

4. 考 察

頭頸部領域の扁平上皮癌では、放射線単独療法より放射線療法と化学療法の併用療法の治療成績が良いという報告が多い¹⁴⁾。この療法では、放射線化学療法が終了した時点で、腫瘍残存が臨床的に明らかである場合には、腫瘍摘出術が施行される。しかし臨床的所見とCT/MRIなどの画像所見からも腫瘍残存が不確定である場合、手術を施行するか否かの判断は困難であった。FDG-PETは、このような治療後の評価で非常に有用なモダリティである¹⁵⁾。Ichiyaら¹⁶⁾は治療後腫瘍が縮小しなかったにもかかわらず、その後の再発が認められなかった症例において、FDG-uptakeは減少していたと報告しており、形態的な変化以前にFDG-uptake減少が認められることを示している。またBerlangieriら¹⁷⁾は、頭頸部癌に対する、放射線の多分割

照射とCDDP-5FUの化学療法の併用効果が高い症例では、FDG-uptake量は低値を示すことを報告している。このように、SUV減少と治療効果は相関していると思われるが、腫瘍細胞が残存しないというSUVのcut off pointについて論じた報告は少ない。今回の研究でcut off pointを3.5とした場合、誤って腫瘍が残存しないと診断する症例、すなわちfalse negative症例はなかった。しかし誤って腫瘍が残存していると診断する割合、すなわちfalse positive rate は23% (13例中3例) と0%ではなかった。23%という数値は、手術を回避できた割合をも示す。このfalse positive 症例のSUVは4.00～5.56に分布していた。したがってcut off pointを4.00～5.56に上げると、false positive rateを0%に近づけることができるが、true positive rateも減少する。今回我々が採用したcut off pointでは、最低限この値未満であれば、腫瘍細胞が残存している可能性は極めて低いということ、またSUVが4.00～5.56付近であれば腫瘍細胞が残存していない可能性もあるということを表している。SUV 3.5という値はfalse positive rateが多少高くとも、その後の手術の適否を決定する上で非常に重要な情報を提供する値と思われる。

このcut off pointは、PET施設により異なることは十分に予想される。なぜならば、PET装置そのものの空調分解能が異なることや、撮影条件も異なるからである。我々の以前の研究¹¹⁾では、SUVが細胞の分化度や浸潤様式に依存せず、腫瘍細胞密度に依存することを示した。このことから今後、装置の空調分解能がさらに向上すれば、より正確な治療効果判定ができると思われる。

5. 文 献

- 1) 臨床病理 頭頸部癌取扱い規約、日本頭頸部腫瘍学会編；第2版、金原出版、東京、1991
- 2) 大星章一、下里幸雄、板倉克明、梅垣洋一郎、癌放射線療法の病理、(1) 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その1, その2)、医学のあゆみ、61:618 - 625, 665 - 671, 1967
- 3) Kitagawa Y. Sadato N. Azuma H. Ogasawara T. Yoshida M. Ishii Y. Yonekura Y., FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasms, Journal of Nuclear Medicine, 40(7):1132-7, 1999
- 4) Adelstein DJ. Kalish LA. Adams GL. Wagner H Jr. Oken MM. Remick SC. Mansour EG. Haselow RE, Concurrent radiation therapy and chemotherapy for locally unresectable squamous cell head and neck cancer, Journal of Clinical Oncology, 11(11):2136-42, 1993
- 5) Dragovic J. Doyle TJ. Tilchen EJ. Nichols RD. Benninger MS. Carlson ER. Boyd SB. Jacobsen GR, Accelerated fractionation radiotherapy and concomitant chemotherapy in patients with stage IV inoperable head and neck cancer, Cancer, 76(9):1655-61, 1995
- 6) Benasso M. Corvo R. Numico G. Cavallari M. Blengio F. Sanguineti G. Rosso M. Merlano M., Concomitant administration of two standard regimens of chemotherapy and radiotherapy in advanced squamous carcinoma of the head and neck: a feasibility study, Anticancer Research, 15(6B):2651-4, 1995
- 7) Greven KM. Williams DW. Keyes JW. McGuirt WF. Watson NE. Randall ME. Raben M. Geisinger KR. Cappellari JO., Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation, Cancer, 74(4):1355-9, 1994
- 8) Haberkorn U. Strauss LG. Dimitrakopoulou A. Seiffert E. Oberdorfer F. Ziegler S. Reisser C. Doll J. Helus F. van Kaick G., Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after

chemotherapy, Journal of Nuclear Medicine, 34(1):12-7, 1993

9) Berlangieri SU. Brizel DM. Scher RL. Schifter T. Hawk TC. Hamblen S. Coleman RE. Hoffman JM., Pilot study of positron emission tomography in patients with advanced head and neck cancer receiving radiotherapy and chemotherapy, Head & Neck, 16(4):340-6, 1994

10) Ichiya Y. Kuwabara Y. Otsuka M. Tahara T. Yoshikai T. Fukumura T. Jingu K. Masuda K., Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography, Journal of Nuclear Medicine, 32(9):1655-60, 1991

11) 小豆島正典, 守口 齊, 泉澤 充, 卯城敏隆, 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