

# FDG-PET/CT テクスチャ解析を用いた新しい膵癌予後予測 バイオマーカーの開発

## [1] 組織

代表者：有明 恭平

(東北大学病院・肝胆膵外科)

対応者：瀧 靖之, 武藤 達士

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

舘脇 康子 (東北大学加齢医学研究所)

下村 英雄 (東北大学加齢医学研究所)

寺尾 千秋 (東北大学加齢医学研究所)

齊藤 涼子 (東北大学病院・病理部)

真壁 さやか (東北大学加齢医学研究所)

後藤 公美 (東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 15 万円

## [2] 研究経過

膵癌は最も予後不良な悪性疾患の一つで、外科的切除が唯一の根治治療である。しかし、切除術施行後も高い再発率によりその予後は不良であり、術前に予後を予測するバイオマーカーの確立が望まれている。

FDG-PET/CT により算出される SUVmax は多くの悪性腫瘍において予後予測バイオマーカーとしての地位を確立している。膵癌においても SUVmax は生命予後と関連することが報告されており、申請者らは膵癌切除症例 150 例の術前 SUVmax を検討し、SUVmax が生命予後だけではなく、肝転移再発や腹膜播種再発の独立したリスク因子であることを報告した。ただし、SUVmax は病変内部の最も集積の高い 1 pixel の値のみを示すパラメータであり、ノイズの影響を受けやすく、腫瘍全体の糖代謝を反映していないため、評価が不十分である可能性がある、等の問題点が指摘されてきた。

これらの問題点を補う指標として、metabolic tumor volume (MTV) と total lesion glycosis (TLG) といった volume-based の PET パラメータが近年注目され、膵癌をはじめ様々な悪性腫瘍の予後予測バイオマーカーとして有用な可能性が示唆されてきた。MTV は、設定した SUV 閾値を超える領域の体積の値として定義される。また TLG は、MTV にその体積内の平均 SUV をかけて得られる。これらは SUVmax と比

較して情報量が多くより有用な予後予測マーカーとして期待されているが、その閾値の設定方法については先行研究間で統一されておらず、最適な閾値の解明が期待されている。

またさらに、工学系の領域で発達した画像解析技術であるテクスチャ解析は、画素値配列の規則性、複雑性、パターン均質性などを数値化する手法で、近年は医療画像への応用が進められている。本解析を FDG-PET/CT に適用することで、腫瘍不均一性などの病変内の組織構築に関する新たな情報が FDG-PET/CT から定量値として得られる可能性がある。

本研究では、膵癌 FDG-PET/CT 画像の様々なパラメータが、予後や再発様式にどのように影響するかを調べ、膵癌の新たな予後予測バイオマーカーを開発することを目的とする。

以下、研究活動状況の概要を記す。

2006 年から 2016 年に東北大学病院 肝胆膵外科で手術を行った連続 104 例の膵癌手術症例を抽出し、FDG-PET/CT 画像の解析と、これに対応した膵癌摘出検体の病理染色を行った。

FDG-PET/CT の画像解析については、ImageJ のプラグインメニューである Beth Israel plugin を用いた。ワークステーション上で各症例の膵癌相当の FDG 集積における SUVmax を求めるとともに、MTV として定義した関心領域内の SUVmean, SUVpeak, さらに各種テクスチャ解析パラメータを算出した (Fig 1)。MTV は先行研究に基づき SUV 値 2.5 を閾値とする MTV(2.5)、また SUVmax の 41% の SUV 値を閾値とする MTV(41%) の二通りで測定し、各領域それぞれにおけるパラメータを算出した。方法論の確立に当たっては、研究代表者と加齢研例スタッフとの間でサンプル画像を用いて頻回にミーティングを開催し、候補となった各種画像解析ソフトウェア間での比較や測定方法の統一基準作成を行い、測定値の再現性を高めるように努めた。

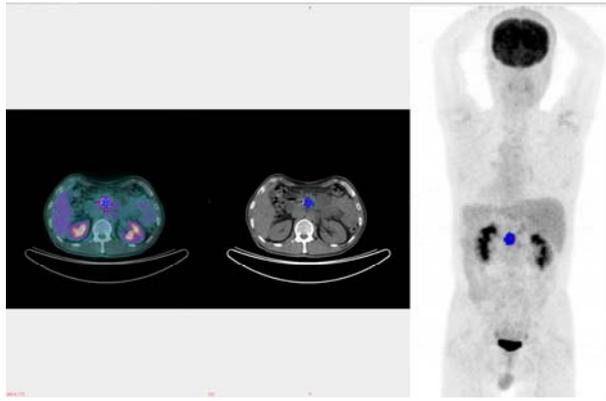


Figure1 : FDG-PET/CT の MTV 測定

青で示された領域が膵癌の MTV41 (関心領域内に含まれる SUVmax の 41%以上の値を持ったボクセルの体積) を示す。これにより定義された MTV 領域内のテクスチャパラメータの測定を行った。

摘出標本については分担者の齊藤により HE 染色, HIF-1 $\alpha$  (低酸素誘導因子) 蛋白の免疫染色が行われ, 腫瘍細胞の組織学的パラメータが算出された。HIF-1 $\alpha$  の陽性率は文献的に予想されていた値よりも低かったが, 染色方法に関する validation は齊藤らによって既になされており, 今回の結果は信頼に値すると考えられる。病理標本の検討方法や評価法については, 申請者と病理部齊藤, 加齢研側スタッフとの三者によってミーティングを開催し, 討議を行った。

東北大学病院肝胆膵外科の有する膵癌切除患者のコホートデータより, 該当症例の術後疾患特異的生存期間 (disease specific survival: DSS), 術後無再発生存期間 (recurrence free survival: RFS) の情報を得た。画像上膵癌の局在が明らかで, volume of interest (VOI) 測定が比較的容易に行えた 51 症例について, DSS1 年をアウトカムと設定した際の, MTV(2.5), MTV(41%), TLG(2.5), TLG(41%) の ROC 曲線解析による閾値値を算出した。得られた閾値値それぞれによる 2 群間の生存率をログランク検定により比較した。P<0.05 を統計学的有意とした。

また, 組織の HIF-1 $\alpha$  の陽性率と PET パラメータとの関係を調べるため, HIF-1 $\alpha$  の陽性率による 2 群間で, テクスチャ解析を含む PET パラメータの有意差の有無を調べた。P<0.05 を閾値とし, FDR(false discovery rate) による多重比較補正を行った。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は, 以下に示す研究成果を得た。

第 1 に, MTV(2.5), TLG(2.5) が DSS, RFS の有意な予後予測因子であることが単変量解析により明らかになった (Fig 2)。一方, MTV(41%), TLG(41%) は, 閾

値による 2 群の生存率に有意差は認められなかった。

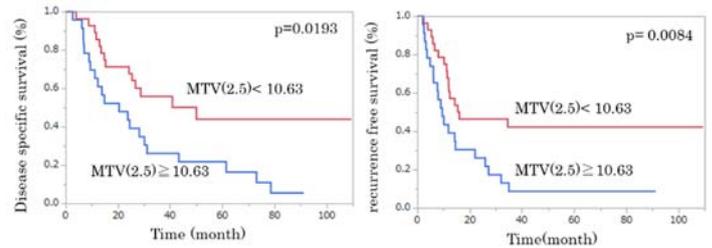


Figure2: MTV(2.5)による累積疾患特異的生存曲線 (左), 累積無再発生存曲線 (右)

第 2 に, HIF-1 $\alpha$  の発現率で分けられた 2 群間に, テクスチャ解析のパラメータ値の有意差は認められなかった。本研究における膵癌への HIF-1 $\alpha$  の発現率は既報とは異なり少ないという結果から, 予後や膵癌の病型に関与している可能性が低いという推察を得た。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は, 肝胆膵外科と病理部, 加齢研との交流が飛躍的に活性化し, 本研究の一端としての研究代表者が筆頭著者となる原著論文も出版された。

本研究は膵癌の予後予測因子として有用であることが期待されてきた MTV において, そのより優れた測定方法を調査し, 新たな知見をもたらしたという点で, 膵癌臨床に大きく貢献することが期待される。今後は, 各症例の画像・臨床情報をより詳細に見直すことで解析を数 10 症例で追加して行い, 各 PET パラメータの多変量解析や組織学的指標も合わせた追加解析を行ったうえで, 論文執筆する方針である。

#### [4] 成果資料

- (1). [Ariake K](#), [Motoi F](#), [Shimomura H](#), [Mizuma M](#), [Maeda S](#), [Terao C](#), [Tatewaki Y](#), [Taki T](#), [Unno M](#), et al. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Recurrence in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2018 Feb;22(2):279-287.
- (2). [Fukunaga H](#), [Tatewaki Y](#), [Mutoh T](#), [Shimomura H](#), [Yamamoto S](#), [Terao C](#), [Totsune T](#), [Nakagawa M](#), [Taki Y](#). A Case of Low-Grade Primary Cardiac Lymphoma with Pericardial Effusion Diagnosed by Combined 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography (FDG-PET/CT) Imaging and Effusion Cytology. *Am J Case Rep*. 2018 Mar 14;19:292-295.
- (3). [Ariake K](#), [Motoi F](#), [Mizuma M](#), et al. Locally advanced pancreatic cancer successfully treated by distal pancreatectomy with celiac axis resection (DP-CAR) after S-1 with radiation therapy followed by gemcitabine/nab-paclitaxel therapy: a case report. *Surg Case Rep*. 2017 Dec;3(1):1