

課題番号 25

FDG-PET/CT テクスチャ解析を用いた新たな膵癌予後予測 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)

研究費：物件費 20 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。

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 250 例の膵癌手術症例とこれに対応した膵癌摘出検体を抽出し、術前の FDG-PET/CT 画像が取得可能であった 73 例を対象とした。

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 を用いて、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(図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。

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。既述の 73 例を対象に 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することで、膵癌の予後予測能の観点から MTV の計測に最適な閾値を絶対値法の SUV>2.5 と相対値法 SUV>41% との両社で比較検討を行った。

また、術前に取得可能な情報である性別、年齢と CA19-9, Resectability と PET のパラメータ (MTV2.5, MTV41%, SUVmax) 間で比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い、それぞれの DSS, RFS における

独立したリスク因子であるかを評価した。

さらに、各 MTV の特徴を明らかにするために臨床情報や SUVmax、肉眼病的に測定される腫瘍径との相関性を調べた。結果、両手法で測定される MTV と腫瘍径との相関性は良好だった。一方で、SUVmax との相関性は MTV2.5 では良好なもの MTV41% では相関性は低いという結果だった。MTV2.5-MTV41%の差分と SUVmax との関係を見ると、SUVmax が小さいほど MTV41%は過小評価となり、SUVmax が大きいほど過大評価となる傾向が示された。

上記の統計解析や結果の解釈、論文執筆にかかわり、申請者と加齢研受け入れ側とで頻回にメールやミーティングでの討議を行った。

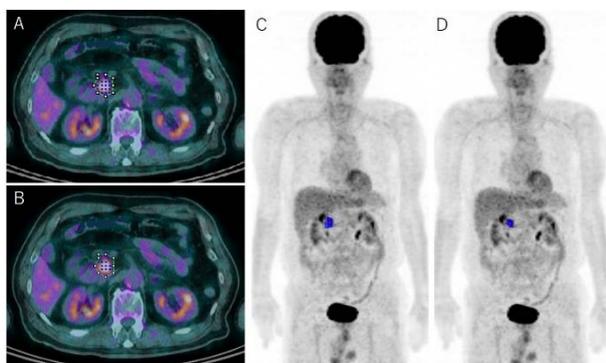


図1：同一患者の FDG-PET/CT において、測定法による MTV の違いを示す。青で示すのが MTV として定義された領域。A,C が SUV>2.5 で定義された MTV (MTV2.5) を、B,D が SUV>41% で定義された MTV (MTV41%) を示す。MTV2.5 に比べて MTV41%が小さくなっている。

[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。

MTV(2.5)と 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。さらに、術前に取得可能な臨床場を加えた多変量解析でも MTV2.5 は DSS, RFS とともに独立した予後予測因子であることが示された。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。以上のことより、予後予測因子としての MTV を測定する際には絶対値法が優れていることが示された。

膵癌評価における絶対値閾値法と相対値閾値法による MTV の違いが明らかになった。予後予測因子として有用な MTV2.5 と比較して、MTV41% は SUVmax との追従性が悪く、SUVmax が低い腫瘍では MTV を過小評価し、SUVmax が高い腫瘍では MTV を過大評価する傾向があることがわかった (図

2)。すなわち、MTV2.5 は腫瘍サイズとともに糖代謝を鋭敏に反映する一方で、MTV41%は主に腫瘍サイズを反映し、糖代謝のパラメータへの影響は小さいと考えられる。

上記の結果から、SUV の不均一性の大きい膵癌の予後予測においては MTV が有用であり、その中でも腫瘍サイズと糖代謝を同時に反映する MTV2.5 が適切であるとの結論を得た。

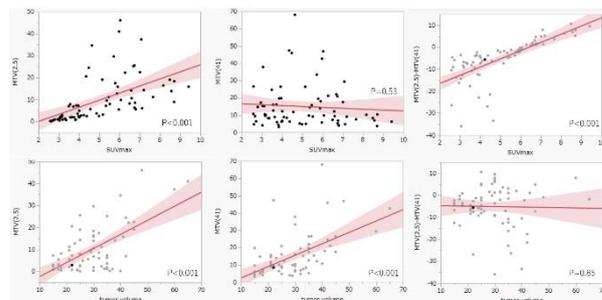


図2：SUV> 2.5 の絶対値法と SUV> 41%の相対値法による MTV 値と、それぞれ SUVmax、腫瘍径との関係を示す。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究を通して、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、複数の閾値で MTV の測定を行い、さらに最適な手法を検討して論文発表する予定である。

[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