

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

| | |
|-----------|--|
| タイトル | Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in PET/CT are related with the clinicopathological T stage of colorectal cancer and predict its prognosis |
| 別タイトル | PET/CT における大腸がんの代謝腫瘍体積・総腫瘍代謝量と臨床病理学的T 病期や予後との関わりについて |
| 作成者（著者） | 城戸, 秀倫 |
| 公開者 | 東邦大学 |
| 発行日 | 2019.03.28 |
| 掲載情報 | 東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 63. |
| 資料種別 | 学位論文 |
| 内容記述 | 主査：寺田一志 / タイトル：Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in PET/CT are related with the clinicopathological T stage of colorectal cancer and predict its prognosis /著者：Hidenori kido, Sunao Mizumura, Kimihiko Funahashi, Kazutoshi Shibuya, Yoshihisa Urita, Aturo Terahara /掲載誌：Toho Journal of Medicine /巻号・発行年等：4 (4) : 132 140, 2018 |
| 著者版フラグ | none |
| 報告番号 | 32661乙第2905号 |
| 学位記番号 | 乙第2750号 |
| 学位授与年月日 | 2019.03.28 |
| 学位授与機関 | 東邦大学 |
| メタデータのURL | https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD64866857 |

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

城戸秀倫より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2750 号

学位申請者 : 城 戸 秀 倫

学位審査論文: Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in PET/CT are related with the clinicopathological T stage of colorectal cancer and predict its prognosis

(PET/CT における大腸がんの代謝腫瘍体積・総腫瘍代謝量と臨床病理学的 T 病期や予後との関わりについて)

著 者 : Hidenori kido, Sunao Mizumura, Kimihiko Funahashi, Kazutoshi Shibuya, Yoshihisa Urita, Aturo Terahara

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine 4 (4) : 132-140, 2018

論文内容の要旨 :

背景: [¹⁸F]-fluoro-deoxyglucose (¹⁸F-FDG)を用いたPositron-emission tomography (PET)は、大腸がんでの病期診断と再発の有無の診断に用いられる。これまでに大腸がんに対する FDG-PET/CT の有用性について、大腸がん術後の局所再発や遠隔転移について高い感度・特異度を示す、maximum standardized uptake value (SUV max)が5以上を示すと再発の確率が高い、等の様々な報告がなされている。さらに、近年では、代謝腫瘍体積 (metabolic tumor volume, MV)や総腫瘍代謝量(total lesion glycolysis, TLG)は、糖代謝を半定量化した SUV max に加えて、腫瘍の糖代謝活性を反映する新しいパラメータとして使用されている。SUV max は、これまでの腫瘍糖代謝の指標として広く用いられてきたが、腫瘍全体の糖代謝を反映していない。一方で、MV や TLG は、腫瘍内の生物学的変化を説明する情報を含むことから腫瘍の活動性を示唆する指標となり、肺癌・頭頸部癌を含めた悪性腫瘍の有用な診断や予後因子となり得ることが報告されている。

目的: 今回、我々は、MV や TLG が、大腸がんにおける再発・転移の従来の指標である SUV max 等より優れた指標かどうか評価する為に、予後因子になる腫瘍の局所浸潤の病理学的病期である日本の大腸がん取り扱い規約第8版の T 因子と腫瘍の糖代謝活性のパラメータ (SUV max, SUV peak, SUV mean, MV, TLG) との関連を検討し、原発巣切除後の1年以内の再発・転移を上記の指標で予測できるか評価した。

方法: 東邦大学医療センター大森病院で、2015年4月から2017年の12月までに大腸がんの手術を施行し、術前に¹⁸F-FDG PET/CTを施行した患者の123人のうち、遠隔転移(22人)、他の悪性腫瘍がある症例(1人)、術前治療を行った(18人)を除いた82人の患者を対象にした。原発性大腸がんにおける¹⁸F-FDG PET/CTにおける集積指標(SUV max, peak, mean, MV, TLG)を測定した。SUV mean, MV, TLGは、標的部位のSUV maxの40%を閾値としてそれ以上の範囲を測定した。それらの糖代謝指標と、大腸がんの予後因子でかつ病理学的壁深達度の病期であるT因子を4群に分類した群との相関関係につき、ノンパラメトリックな多重比較検定を用いて、比較検討を行った。最近、大腸の左右の部位で予後が異なることも注目されていることから、右側大腸もしくは左側大腸を対象を分類し、今回の対象例には微小浸潤のない症例が非常に少ない(10/82, 11%) 為に、微小浸潤例を有する左右大腸2群に限定した症例で比較検討をした。また、術後1年以内の糖代謝の指標を用いた無再発生存期間の解析を行った。その解析については、2015年4月から2017年2月まで手術を施行した49人の患者を対象にした。それぞれの代謝パラメータにROC曲線を用いて、感度・特異度を最大化する閾値を設定し、その後、閾値上下で無再発生存期間に有意差を認めるか、Kaplan-Meier curve や log rank test を用いて検討した。さらに、代謝パラメータで有効視されているTLGやT因子(95%以上の5年生存率を認めるTis, T1 and T2とそれ以下の生存率であるT3 and T4に分類)、病理組織因子(未分化腺癌、粘液腺癌とそれ以外の癌に分類)、部位(左側結腸、右側結腸に分類)を対象に、コックス比例ハザードモデル多変量解析を用いて、術後再発について多変量解析を行った。

結果:左側大腸がん群の病理学的微小浸潤群では、TLGのみが、T因子の進行に相関して有意な上昇が統計学的に確認された。一方で、右側大腸がん群では、どの代謝パラメータでも有意な相関関係を認めなかった。無再発生存曲線では、ROC解析で得られたcutoff値の上下で、どの代謝パラメータでも有意差を認め、特にMV、TLG高値例で、著しい有意差を認めた。多変量解析ではTLGのみが、術後1年以内の再発に有意な独立した予測因子であることが示す事ができた。

考察:TLGは、左側大腸がん、壁深達度を示すT病期の進行に最も関連があると今回の研究では示すことができたが、その他のパラメータでは有意な関連を認めなかった。低分化・粘液性の癌では、形態変化に乏しい事があり、糖代謝の集積分布を反映するTLGでは、T因子と強く関連した事が考えられた。一方で、右側大腸がんでは統計学的に有意な関連性を示せず、左側の大腸がんと比較して、少数の症例数である事や異なった予後不良な遺伝子を背景に持つ事が、原因として考えられた。T因子を含んだ多変量解析でも、TLGが独立した再発因子として示され、かつ左側結腸でも壁深達度と強い関連性がある事から、術前の強力な治療選択やリンパ節郭清の範囲決定に、T因子以上に有効なバイオマーカーになりうると考えられた。ただ、今回の研究では、特定の閾値設定や単施設での少数の人数を対象にした後ろ向き研究で、かつ予後の定義も死亡とせず、再発と定義しており、より改善した研究が今後求められる。

結論:FDG-PET/CTにおいて、大腸がんの原発巣のTLGが病理学的T病期と有意な関連を示し、術後再発の予後因子になりうる可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

| | | |
|---------------|-----|---------|
| 学位番号乙第 2750 号 | 氏 名 | 城 戸 秀 倫 |
| 学位審査担当者 | 主 査 | 寺 田 一 志 |
| | 副 査 | 五 味 達 哉 |
| | 副 査 | 島 田 英 昭 |
| | 副 査 | 前 谷 容 |
| | 副 査 | 松 岡 克 善 |

学位審査論文の審査結果の要旨 :

¹⁸F-FDG PET は様々な悪性腫瘍においてその検出、質的診断、転移検索、治療効果判定、予後予測などに広く用いられている。形態の評価を主とする CT や MRI と比較して PET は高い定量性を有しており、質的診断、治療効果判定、予後予測などに定量的評価が有用である。PET の定量的評価には放射能を投与量と体重で補正した半定量値である SUV が用いられている。関心領域内の最大値である SUV max が広く用いられるが、目的により SUV mean や SUV peak が用いられる。SUV mean は関心領域内の平均値である。SUV peak は経時変化の評価など再現性や安定性を重視する際にノイズを考慮しボクセルより大きな 1cm³ 球内の平均値を求めその最大値を用いるものである。いずれにせよこれら SUV は集積の強さの指標である。これに対し近年は集積の容積の指標である MV の有用性が報告され、更には MV に SUV mean を乗じた値である TLG すなわち集積の強さと大きさを表す指標の有用性が報告されている。本研究は大腸がんの再発・転移の予測における MV と TLG の有用性を後顧的に評価したものである。(1)大腸がんの T 因子とパラメータ (SUV max, SUV peak, SUV mean, MV, TLG) との関連を評価した。病理学的微小浸潤を有する左側大腸がんにおいて、TLG のみが T 因子の進行に相関して有意な上昇が確認された。(2)大腸がん原発巣切除後 1 年以内の再発・転移をこれらパラメータで予測できるか評価した。無再発生存曲線では ROC 解析で得られた cutoff 値の上下でどのパラメータでも有意差を認めたが、特に MV と TLG で著しい有意差を認めた。(3)TLG, T 因子、病理組織因子、部位を対象に術後再発について多変量解析を行った。TLG のみが術後 1 年以内の再発の有意な独立した予測因子であった。この結果は大腸がんの FDG-PET での TLG が T 因子と有意な関連を示し、術後再発の予後因子であることを初めて示すものである。平成 31 年 1 月 21 日の学位審査会は審査委員 4 名の出席と 1 名の書面審査により開催された。内視鏡治療例特に拡大治療例の有無、全例根治術であるか、follow-up の頻度や方法、再発の定義、術前の PET の適応、関心領域のカットオフ値の妥当性、カットオフ値による結果の変動の有無、SUV に対する TLG の優位性の理由、TLG が N 因子を介して予後予測に有効になっている可能性、微小浸潤を評価に入れる必要性、右側大腸がんで有意差が出なかった理由、など熱心な質疑応答が行われ、申請者はこれらの質問に丁寧かつ的確に回答した。以上より本研究は FDG-PET の TLG が大腸がんの術前術後の治療選択、郭清範囲含む術式選択などにこれまでのパラメータ以上に有効なバイオマーカーになる可能性を示唆するものとして意義があると評価され、学位授与に十分に値すると審査委員全員の合意が得られた。