

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11383

研究課題名(和文)再発・転移頭頸部癌におけるMTVとHPV感染を指標とした予後予測モデルの構築

研究課題名(英文)The prognostic factor using MTV and HPV for recurrent/metastatic head and neck carcinoma

研究代表者

鈴木 基之(suzuki, motoyuki)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：50632329

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：1st lineとしてプラチナベースの全身化学療法を行った再発・転移頭頸部扁平上皮癌(R/M HNSCC)で化学療法施行前60日以内にFDG-PETが施行された症例を対象として後ろ向きに研究を行った。化学療法施行前のFDG-PETのDICOMデータを用い、全身の再発・転移巣の腫瘍代謝体積(total MTV)を算出したところ、total MTVがいずれにおいても有意な予後因子であることが証明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

再発・転移頭頸部扁平上皮癌においてもHPV感染とMTVが有用な予後因子として確立される可能性は極めて高いと考えられる。高MTV症例が予後不良であることは、逆に糖代謝を制御することにより予後の改善が図れることを示唆している。現在、糖代謝は癌の新たな治療標的として注目されている分野であり、その点においても本研究の意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：The standard first-line treatment for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) is platinum-based chemotherapy, while the predictor of survival has yet to be established, except for tumor human papillomavirus (HPV) status. The present study aimed to evaluate the usefulness of metabolic tumor volume (MTV) measured on FDG-PET/CT in predicting survival of patients with R/M HNSCC after platinum-based chemotherapy. FDG-PET/CT data were transferred into the workstation in the DICOM format.

The risk of death increased by 1.03 fold (95% confidence interval, 1.02-1.04;  $P < 0.0001$ ) for every 10-ml increment of MTV, independently of tumor HPV status. MTV is a useful predictor of survival in patients with R/M HNSCC after platinum-based chemotherapy. MTV needs to be considered in allocation for randomized clinical trials.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

未治療新鮮例の頭頸部扁平上皮癌における予後予測モデルとして確立されているのは TNM 分類である。しかし、TNM 分類は決して万能ではない。こうしたことから TNM 分類を超える新たな予後予測モデルの確立は急務である。18F-FDG PET/CT では腫瘍の糖代謝活性の様々なパラメーターの測定が可能であり、糖代謝活性が亢進した腫瘍の体積に相当するパラメーターとして metabolic tumor volume (MTV)がある。我々はこれまでに、化学放射線療法で加療した本来は喉頭全摘が必要な stage III/IV 喉頭・下咽頭癌を解析し、原発巣の MTV は粗生存率・喉頭温生存率と有 T に相関する独立した予後因子であり、その予後因子としての有用性は T 分類よりも統計学的に有意に優れることを明らかにした。また、喉頭全摘で加療した stage III/IV 喉頭・下咽頭癌を解析し、転移リンパ節の MTV は粗生存率と有意に相関する独立した予後因子であり、その予後因子としての有用性は N 分類よりも統計学的に有意に優れることを明らかにした。これら一連の結果は、MTV が局所進行頭頸部扁平上皮癌において極めて有用な予後因子であることを確立したと言える。一方、再発・転移頭頸部扁平上皮癌においては確立された予後予測モデルは存在しない。また、再発・転移巣の MTV が予後因子となるかどうか検討した報告も皆無である。

## 2. 研究の目的

局所進行中咽頭癌では human papillomavirus (HPV) 陽性例が HPV 陰性例と比較して有意に予後良好なことがメタ解析により確立されているが、再発・転移中咽頭癌においても同様であることが近年報告されている (Fakhry C, et al. J Clin Oncol. 2014;32;3365-3373)。そこで本研究では、再発・転移頭頸部扁平上皮癌において再発・転移巣の MTV および HPV 感染が予後因子となることを検証し、MTV と HPV 感染を組み入れた新たな予後予測モデルを構築することを目指す。

## 3. 研究の方法

大阪大学でこれまでに化学療法で加療した切除不能な再発・転移頭頸部扁平上皮癌症例 (training set) を対象として、18F-FDG PET/CT で測定される再発・転移巣の metabolic tumor volume (MTV)が予後因子となることを後向きに検証する。併せて、human papillomavirus (HPV) 感染が予後因子であることを検証する。次に、再発・転移巣の MTV と HPV 感染を用いて recursive partitioning analysis (RPA 解析) を行い予後予測モデルを構築する。更に、PFE vs. TPEX の第 2 相多施設共同臨床試験の登録例 (validation set) を対象として、構築した予後予測モデルの有用性を前向きに検証する。この一連の研究により、これまで皆無であった再発・転移頭頸部扁平上皮癌の予後予測モデルを確立する。

### (1) Training set

18F-FDG PET/CT を撮像後に大阪大学で化学療法を施行した切除不能な再発・転移頭頸部扁平上皮癌症例。2007 年 7 月～2016 年 7 月に撮像を行った 104 症例を対象とする。

### (2) Validation set

“再発・転移頭頸部扁平上皮癌における PFE 療法と TPEX 療法の有効性を比較する第 2 相多施設共同臨床試験”の登録例 60 例を対象とする。組入れ基準に 18F-FDG PET/CT

が含まれているため、その撮像は全例で行われる。各施設で性能の異なる PET/CT 装置を用いていることから、各施設の PET/CT データを同等に取り扱えるようにするために、ファントム試験を行い補正係数を求める。この作業は、株式会社 マイクロン大阪事業所に委託して行った。

PET/CT データを DICOM 化し PETSTAT Viewer version 2.2 (株式会社アドイン研究所) を用い解析する。測定対象を取り囲むように関心領域を設定すると、SUVmax/ MTV などが自動的に算出される。転移・再発巣の総和の MTV を求める。他施設のデータは、ファントム試験で求めた補正係数に基づいて補正し、以後の解析に用いる。尚、PET/CT データは各施設から DICOM 化した状態で収集する。

### (3) HPV 感染の解析

HPV 感染の代替マーカーである p16 タンパクの発現をパラフィン包埋薄切標本を用いて調べる。腫瘍細胞の 70% 以上に発現を認める場合に陽性とする。画像上および臨床経過上、頭頸部扁平上皮癌の再発・転移として矛盾がなければ、一次治療時の生検標本あるいは手術摘出標本を用いることを許容する。各施設から提出される未染プレパラートを用いる。

### (4) RPA 解析を用いた予後予測モデルの構築

まず training set を用いて PFS をエンドポイントとして Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い、転移・再発巣の MTV および HPV 感染などが独立した予後因子となることを確認する。次に、多変量解析で独立した予後因子となった因子を用いて RPA 解析を行い、予後予測モデルを構築する。この予後予測モデルでは、患者をリスクの程度により 2 もしくは 3 グループに階層化する。MTV の cut-off 値については、時間依存性 receiver operating characteristic analysis (ROC 解析) により決定する。尚、再発・転移癌であることからイベント数が多いため、十分なパワーのある統計学的解析が可能である。

次に validation set を用いて、training set で得られた予後予測モデルに準じてリスク分類する。各グループの PFS を Kaplan-Meier 法によりプロットし、PFS の差を log-rank test により検定する。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた検証もを行い、予後予測モデルの有用性を実証する。

## 4. 研究成果

先行研究として、大阪大学および大阪国際がんセンターにおいて 1st line としてプラチナベースの全身化学療法を行った再発・転移頭頸部扁平上皮癌(R/M HNSCC)で化学療法施行前 60 日以内に FDG-PET が施行された 104 例を対象として後ろ向きに研究を行った(training set)。対象の患者背景は年齢中央値 63 歳、男女比 84:20、原発巣は口腔 19、中咽頭 22、喉頭 14、下咽頭 44、鼻副鼻腔 5 であった。化学療法施行前の FDG-PET の DICOM データを PETSTAT ver.2.2 を用い、SUV=2.5 をカットオフとして全身の再発・転移巣の腫瘍代謝体積 (total MTV) を算出した。overall survival および progressionfree survival をエンドポイントとして Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析を行ったところ、total MTV がいずれにおいても有意な予後因子であることが証明された (Hazard Ratio=1.03, 1.02,  $p<0.0001$ ,  $<0.01$ )。validation set として“再発・転移頭頸部扁平上皮癌における PFE 療法と TPEx 療法の有効性を比較する第 II 相多施設共同臨床試験”に登録予定の症例を、臨床試験の付随研究として前向きに検証する予定である。この多施設共同臨床試験は 2020/7 月で症例登録を終了予定で

あり、以後 FDG-PET データの解析を開始する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Motoyuki Suzuki
2. 発表標題 Prognostic value of metabolic tumor volume in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with platinum-based chemotherapy.
3. 学会等名 2018 ESMO (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木基之
2. 発表標題 FDG-PETで得られたMTVを用いたR/M HNSCCに対する化学療法の効果予測
3. 学会等名 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考