

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591331

研究課題名（和文）新世代 PET における腫瘍内集積不均一と生物学的要因・治療効果との関連に関する研究

研究課題名（英文）Intratumoral heterogeneity of radiotracer uptake on new-generation PET systems: association with biologic behavior and treatment response

研究代表者

巽 光朗（TATSUMI MITSUAKI）

大阪大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60397700

研究成果の概要（和文）：

分解能の向上した最近の PET 装置でしばしば観察される、腫瘍内部における放射性薬剤集積の不均一性について検討した。ヒト PET 画像において腫瘍内集積不均一を定量的に評価する方法を考案し、悪性リンパ腫と消化管間質腫瘍、あるいは子宮頸癌と子宮体癌との比較において、いずれも後者の集積不均一性が高いことを明らかにした。食道癌および肺癌においては、化学療法前・後のデータを解析し、腫瘍内集積の不均一性は治療に伴って変化すること、治療前に不均一の程度が大きい病変では治療効果が不良であることを示した。

研究成果の概要（英文）：

Intratumoral heterogeneity of radiotracer uptake is often observed on new-generation PET systems. We developed the method of quantitative analysis for intratumoral heterogeneity in human PET images. Comparison of lymphoma and gastrointestinal stromal tumor or of uterine cervical and endometrial cancer revealed the latter of each analysis showed greater heterogeneity. Intratumoral heterogeneity was demonstrated to change after treatment in the evaluation of esophageal cancer and lung cancer before and after chemotherapy. Greater intratumoral heterogeneity in the pretreatment status associated with poor treatment response.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：PET、腫瘍、不均一

1. 研究開始当初の背景

近年の科学技術の発展に伴ってPET装置の性能も向上し、以前の装置では困難であった腫瘍内部における放射性薬剤の分布の認識が可能となってきた。日常診療におけるF-18 fluorodeoxyglucose (FDG) を用いたPET検査においても、この腫瘍内集積不均一はしばしば観察される。この現象については、これまで担癌モデル動物を用いた実験において、腫瘍摘出後のオートラジオグラフィを用いた方法では多くの報告があるが、生体下に得られたヒトでの画像を用いた検討はほとんど行われていない。現在のPET検査や研究では、腫瘍全体を関心領域として、定量的なstandardized uptake value (SUV)の最高値を用いて評価される場合が多い。

報告者は、腫瘍全体における定量値が同じ最高値あるいは平均値を示しているも、内部での分布が異なれば、生物学的には異なる振る舞いを呈する可能性があると考えた。また、放射線や抗癌剤、分子標的薬などを用いた非外科的治療においては、腫瘍内部の性状が治療抵抗性と関連することが知られており、腫瘍内集積の不均一と治療効果との関連についても関心を持った。このような経緯があり、腫瘍内集積不均一の成立背景や治療効果との関連について、詳細な検討を行う研究計画を立案するに至った。

2. 研究の目的

分解能の向上した最近のPET装置でしばしば観察される、実際のヒト腫瘍内部における放射性薬剤の集積の不均一性に着目し、その生物学的要因を明らかにすること。また、この

腫瘍内不均一を多角的に評価し、放射線や抗癌剤、分子標的薬などの治療との関連も求める。

3. 研究の方法

まず、ヒトPET画像における腫瘍内集積不均一の評価方法を検討した。即ち、腫瘍内での放射性薬剤の集積の分布およびその程度を、視覚的のみならず定量的に評価する方法を考案した。続いて、この評価法が、実際のPET診療における腫瘍の評価においても実用的であるか否かを検討した。

さらに、化学療法が行われた症例において、腫瘍内集積不均一の治療前後での変化や治療効果予測に関する有用性についての検討を行った。

4. 研究成果

FDG PET 画像における腫瘍内集積不均一の評価方法の検討では、集積数値データの変動係数や中心・辺縁比などを用いることで、視覚的評価の客観的な補助となる定量的評価が行える可能性が示唆された。続いて、その評価法が、日常のPET診療でしばしば鑑別が問題となる腹部腫瘍である悪性リンパ腫と消化管間質腫瘍の診断に有用であるか否かを検討した。PET画像における視覚的評価では、悪性リンパ腫は比較的均一な腫瘍内集積を示すのに対し、消化管間質腫瘍における集積は辺縁部優位の不均一なものであった。定量的評価では変動係数は有意に消化管間質腫瘍で高く、また中心・辺縁比も消化管間質腫瘍で有意に低く、視覚的評価と合致する結果となった。腫瘍内集積カウントのヒストグラ

ムを用いた解析においても消化管間質腫瘍の不均一性を示すことができた。同様の評価法を用いて子宮頸癌および体癌についても評価を行ったところ、FDG 集積の程度や病変サイズが同等であっても、体癌では頸癌よりも腫瘍内の集積が不均一であることが明らかとなった。

食道癌および肺癌においては、化学療法前・後に得られた腫瘍内集積不均一のデータを解析し、PET 検査でしばしば定量的解析の際に用いられる SUV などとの比較を行った。食道癌では、腫瘍内集積不均一は治療に伴い均一化傾向を示し、その変化は SUV の変化と関連を有した。肺癌では、腫瘍内集積不均一は治療前の時点で SUV とは関連がなく、metabolic tumor volume (MTV) と関連が見られた。また、腫瘍内集積の不均一性は治療に伴って変化するものの、その変化は治療効果良好群と不良群との間に有意差のないことが明らかとなった。しかし、いずれの癌においても、治療前集積不均一の程度が大きいほど治療効果が不良であることも判明した。

腫瘍内不均一は癌種間で違いが大きく、また個体差も大きく、当初予想していた腫瘍内血流分布などに関連要因を絞り込むことは困難であった。一方で、腫瘍内集積不均一の定量的測定法の確立や治療効果予測における可能性など、今後の研究に発展可能な成果をあげることができた。動物モデルにおける検討では、高分解能を有する半導体 PET 装置を用いて実験を進めていたが、装置に不具合が生じ、装置の変更を余儀なくされた。しかし、変更後の PET-MRI 一体型装置では PET 部分の分解能が不十分であり、本研究の解析に足るような画像を得ることはできなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Watabe T, Tatsumi M, et al. Intratumoral heterogeneity of F-18 FDG uptake differentiates between gastrointestinal stromal tumors and abdominal malignant lymphomas on PET/CT, *Annals of Nuclear Medicine*, 査読有、3 巻、2012、222-227
DOI 10.1007/s12149-011-0562-3

[学会発表] (計 5 件)

1. Tatsumi M, Watabe T, et al. Changes of intratumoral heterogeneity of F-18 FDG uptake and metabolic tumor volume in lung cancer receiving gefitinib therapy, *Society of Nuclear Medicine's 59th Annual Meeting*, June 11, 2012, Miami Beach, U.S.A

2. Watanabe S, Tatsumi M, et al. Changes of intratumoral heterogeneity of FDG uptake in esophageal cancer before and after chemotherapy, *Society of Nuclear Medicine's 59th Annual Meeting*, June 11, 2012, Miami Beach, U.S.A

3. 巽 光朗、渡部 直史、他、分子標的治療が行われた肺癌における腫瘍内 FDG の不均一性および metabolic tumor volume の変化、第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 12 日、札幌

4. 巽 光朗、磯橋 佳也子、他、子宮頸癌及び体癌 PET/CT における FDG 集積の腫瘍内不均一性と辺縁不整度の評価、第 70 回日本医学放射線学会総会、2011 年 5 月 9-20 日、Web 開催 (震災のため)

5. Watabe T, Tatsumi M, et al.

Intratumoral heterogeneity in abdominal GIST and lymphoma: A key finding on F-18 FDG PET/CT, Society of Nuclear Medicine's 57th Annual Meeting, June 7, 2010, Salt Lake City, U.S.A.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

巽 光朗 (TATSUMI MITSUAKI)

大阪大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60397700

(2) 研究分担者

金井 泰和 (KANAI YASUKAZU)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：60397643

(3) 連携研究者

()

研究者番号：