

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461864

研究課題名(和文)胆道癌における癌関連遺伝子発現とFDG集積との関連に関する研究

研究課題名(英文)The association between long-term prognoses and FDG-PET parameters of biliary cancer -Comparison to the expression of KRAS, BRAF, EGFR, Ki-67, VEGFA and HIF-1-

研究代表者

長町 茂樹 (NAGAMACHI, SHIGEKI)

宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号：40180517

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)：本研究は胆道癌56例を対象に術前FDG-PET/CTから得られたFDG集積指標及び術後癌組織における腫瘍遺伝子発現強度と予後との関連について比較検討した。病理組織分化度とpTstage、FDG集積指標に関してはSUVmaxとSUVpeakが予後規定因子として認められた。FDG容積指標や癌遺伝子発現程度については独立予後因子では無かった。癌遺伝子発現程度が予後因子にならなかった理由は治療内容との関連が考察された。腫瘍容積については腫瘍が胆管長軸に沿って進展するため過小評価されたためと考えられた。胆道癌において術前FDG-PETから得られたSUVmaxとSUVpeakは独立予後因子であった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of was to determine the independent factors predicting the prognoses of biliary cancer. We conducted a retrospective study of 56 patients of biliary cancer. As FDG uptake parameters, SUVmax, SUVpeak, MTV, and TLG were calculated. The expression of KRAS, BRAF, EGFR, Ki-67, VEGFA and HIF-1 were measured by RT-PCR methods. Statistically significant shorter OS were noted in patients with FDG parameters higher than cut-off value, SUVmax ( 5), SUVpeak ( 4), and TLG ( 30) by univariate analysis. In addition, the poorly differentiated adenocarcinoma group had a significant shorter OS. However, oncogene expression were not significant independent factors. Regarding as the expression of oncogenes, it was not statistically significant. The multivariate analysis showed that the value of SUVmax, SUVpeak and the histopathological differentiation were independent prognostic factors. In the prediction of long-term prognosis, both SUVmax and SUVpeak are reliable prognostic factors.

研究分野：核医学

キーワード：胆道癌 予後 FDG-PETCT 癌遺伝子発現 SUVmax SUVpeak

## 1. 研究開始当初の背景

胆道癌の予後は不良で、報告されている予後因子として病期の他、病理組織学的分化度、切除断端陽性、血管浸潤、リンパ節転移[1]、CA19-9 の変化が報告されている[2]。また画像診断の一つとして FDG-PET/CT から得られる SUVmax も独立予後因子として報告がある[3]。胆道癌以外の腫瘍ではさらに FDG-PET の TLG が overall survival (OS) を規定する因子とされている[4, 5]。また腫瘍遺伝子発現と予後との関連も知られている[6, 7]。本研究では胆道癌を対象に術前 FDG-PET/CT から得られた FDG 集積指標と術後癌組織における腫瘍遺伝子発現との関連を解析するとともに、予後との関連について検討した。

## 2. 研究の目的

胆道癌における FDG 集積強度と癌遺伝子発現との関連を明らかにする。また胆道癌の予後規定因子を画像検査及び腫瘍遺伝子発現等の因子の中から特定する。

## 3. 研究の方法

術前に F-18 FDG-PET/CT が施行された胆道癌 56 例で、切除がん組織から RNA 抽出を行い RT-PCR を用いて腫瘍遺伝子 DNA とハウスキーピング遺伝子 (GAPDH) DNA の発現を評価した。検討項目として、FDG-PET/CT 指標、遺伝子発現と生存予後 (OS) の関連および予後規定する独立因子を評価した。単変量解析の因子として年齢、性、腫瘍部位、CA19-9、ALP、GTP、病理組織学的分化度、断端部残存腫瘍の有無、リンパ節転移、血管浸潤の有無、FDG - PET 指標、腫瘍遺伝子発現程度を対象とした。なお FDG - PET 指標では SUVmax、SUVpeak、MTV、TLG について検討した。また腫瘍遺伝子では *KRAS*、*BRAF*、*EGFR*、*Ki-67*、*VEGFA*、*HIF1* について検討し指標として housekeeping gene の *GAPDH* の発現程度に対する比を用いた。統計解析には単変量解析では Kaplan-Meier 法、と Mantel-Cox 検定、多変量解析では Cox 比例ハザード回帰を用いた。

## 4. 研究成果

(1) 結果： 病理学的には、病理組織学的分化度、pT stage が独立予後因子であった(表 1-1、2-1、2-2)。FDG 集積指標は単変量解析では MTV を除き、OS と有意な関連を認めた(表 1-2)。このうち多変量解析では SUVmax や SUVpeak は独立予後因子であった。(表 1-1、2-1、2-2)。

遺伝子発現との関連では、6 種類の遺伝子いずれも発現の強い症例で OS が短い傾向にあったが、有意な差は認めなかった(表 1-3)。

代表症例として 2 症例呈示する。症例 1 は肝外胆管の症例である。組織型は乳頭状腺癌で OS は 402 日であった。また pT stage は T2 で、FDG 集積指標は SUVmax 9.1、SUVpeak 7.6、TLG は 39.6g であった。予後不良であり、SUVmax 及び SUVpeak が高いことが確認された。症例 2 も肝外胆管乳頭状腺癌の症例である。OS は 873 日で予後は良好であった。pT stage は T1 であり、SUVmax 4.2、SUVpeak 3.6、TLG は 28.2g であった。本症例の FDG 集積指標は低く独立予後因子として矛盾しない結果であった。

(2) 考察： 諸家の報告と同様に治療前の FDG-PET の SUVmax は胆道癌の予後規定因子であった[3]。今回の検討では、SUVpeak も SUVmax 同様に腫瘍の一部の情報しか反映していない指標ではあるが独立予後因子であることが確認された。SUVpeak は SUVmax よりも安定した指標であり、また除脂肪体重で換算した SULpeak は、PERCIST 基準としても用いることができることから汎用性が高いと考えられた[8, 9]。容積指標が独立因子でなかった理由として胆管長軸に沿って進展するため腫瘍量が正確に反映されなかった事が挙げられる。

胆道腫瘍では近年は VEGFA に対する分子標的治療が開発されているが[10]、我々の対象症例では、シスプラチンとゲムシタピンによる治療が主であった。従って腫瘍遺伝子発現

が予後規定因子では無かった理由として、分子標的治療が施行されなかったことが主原因と考えられた。KRAS や BRAF 変異について予後との関連は無いとする報告もあり、多数例での網羅的研究が必要と思われた。

(3) 結語：胆道癌において術前の FDG 集積強度と特に関連する癌遺伝子の発現は無かったが、術前 FDG-PET における SUVmax と SUVpeak は独立予後因子であった。

(4) 図表

### 1-1. 病理学的因子

パラメータ	OS(日)	P value
pTstage		
I+II (n=21)	831.5 ± 336.4	0.023
III+IV (n=35)	636.5 ± 400.3	
病理組織学的分化度		
高中分化 (n=31)	937.1 ± 350.9	0.0026
他組織型 (n=25)	599.3 ± 408.8	
切除断端		
陰性 (n=32)	803.2 ± 365.2	0.114
陽性 (n=24)	619.9 ± 405.6	
リンパ節転移		
陰性 (n=24)	780.0 ± 385.6	0.093
陽性 (n=32)	687.3 ± 393.6	

### 1-2. FDG集積指標

パラメータ	OS(日)	P value
SUVmax		
≥ 5.0 (n=30)	588.1 ± 410.9	0.0012
< 5.0 (n=26)	937.1 ± 343.8	
SUVpeak		
≥ 4.0 (n=31)	599.3 ± 408.8	0.0026
< 4.0 (n=25)	937.1 ± 350.9	
MTV (ml)		
≥ 10.0 (n=38)	685.0 ± 497.3	0.098
< 10.0 (n=18)	789.2 ± 362.2	
TLG (g)		
≥ 30 (n=42)	633.0 ± 481.9	0.0016
< 30 (n=14)	810.2 ± 371.7	

### 2-1. 多変量解析 (n=56)

Variable	ハザード比	95%CI	P value
pT stage	5.88	1.83-18.9	0.003
SUVmax	4.92	1.50-16.1	0.009
TLG	1.51	0.56-4.06	0.270
組織学的分化度	2.63	1.22-5.68	0.015

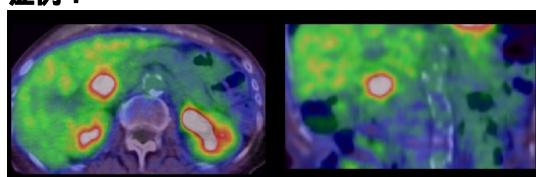
### 2-2. 多変量解析 (n=56)

Variable	ハザード比	95%CI	P value
pT stage	5.62	1.75-18.0	0.036
SUVpeak	4.17	1.24-14.0	0.021
TLG	1.64	0.56-4.78	0.365
組織学的分化度	1.75	1.22-5.88	0.015

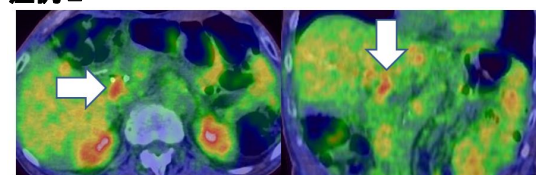
### 1-3. 遺伝子発現程度とOSの関連

Oncogenes	Mean (days)	P value	
KRAS	≥ 9.0 × 10 <sup>3</sup> (n = 33)	725.5 ± 392.4	0.716
	< 9.0 × 10 <sup>3</sup> (n = 23)	833.5 ± 490.7	
BRAF	≥ 3.6 × 10 <sup>3</sup> (n=29)	745.4 ± 404.6	0.803
	< 3.6 × 10 <sup>3</sup> (n=26)	753.5 ± 425.5	
EGFR	≥ 7.0 × 10 <sup>3</sup> (n=39)	729.1 ± 395.2	0.459
	< 7.0 × 10 <sup>3</sup> (n=17)	772.7 ± 445.0	
Ki-67	≥ 1.9 × 10 <sup>3</sup> (n=11)	673.0 ± 443.9	0.116
	< 1.9 × 10 <sup>3</sup> (n=45)	766.9 ± 413.7	
VEGFA	≥ 9.0 × 10 <sup>3</sup> (n=10)	611.0 ± 349.0	0.245
	< 9.0 × 10 <sup>3</sup> (n=46)	780.4 ± 427.3	
HIF1	≥ 50 (n=31)	711 ± 481.9	0.250
	< 50 (n=19)	784 ± 371.7	

### 症例 1



### 症例 2



### < 引用文献 >

- Zhang JW, et al: Correlation between metastatic lymph node ratio and prognosis in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2015, 21(14):4255-4260.
- Ferrone CR, et al: Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006, 24(18):2897-2902.
- Park MS, et al: Preoperative 18F-FDG PET-CT maximum standardized uptake value predicts recurrence of biliary tract cancer. *Anticancer Res* 2014, 34(5):2551-2554.
- Wu Z, et al: Prognostic value of

- pretreatment standardized uptake value of F-18-fluorodeoxyglucose PET in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2017, 17(1):275.
5. 長町茂樹,他: 悪性腫瘍治療効果診断における FDG 指標の有用性、問題点について. *臨床放射線* 2014, 59(13):1805-1811.
  6. Fan G, et al:Prognostic value of EGFR and KRAS in circulating tumor DNA in patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017, 8(20):33922-33932.
  7. Yoshikawa D, et al:Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2008, 98(2):418-425.
  8. Wahl RL, et al:C From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009, 50 Suppl 1:122S-150S.
  9. O JH, et al:A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology* 2016, 280(2):576-584.
  10. Simone V, et al:Targeting Angiogenesis in Biliary Tract Cancers: An Open Option. *Int J Mol Sci* 2017, 18(2).

## 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0件)  
[学会発表](計2件)

SNMMI2017.6月10-14日、Denver Colorado Convention Center(USA) The association between long-term prognoses and FDG-PET parameters of biliary cancer.- Comparison to the expression of *KRAS*, *BRAF*, *EGFR*, *Ki-67*, *VEGFA* and *HIF-1*-.Shigeki Nagamachi, Nobuhiro Shibata, Kazuhiro Kondo, Youichi Mizutani, Tamasa Terada, Toshinori Hirai, Ryuichi Nishii  
第56回日本核医学総会、2016年11月3-5日、名古屋国際会議場(愛知).胆道癌の予後とFDG集積強度との関連-KRAS、BRAF、EGFR、Ki-67、VEGFA、HIF1発現との比較.  
長町茂樹、柴田伸弘、水谷陽一、近藤千博、大内田次郎、西井龍一、小川衣未、平井俊範

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

長町 茂樹 (Shigeki Nagamachi)

宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号: 40180517

(2)研究分担者

西井 龍一 (Nishii Ryuichi)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所・分子イメージング診断治療研究部 主任研究員

研究者番号: 60463212

水谷 陽一 (Youichi Mizutani)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号: 40599586

近藤 千博 (Kazuhiro Kondo)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号: 10244196

柴田 伸弘 (Shibata Nobuhiro)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号: 50404439

(3)連携研究者

( )

研究者番号:

(4)研究協力者

( )