

令和元年6月20日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2018

課題番号：26861361

研究課題名（和文）頭頸部癌に対する化学放射線治療後の新しいPET検査による評価の検討

研究課題名（英文）Evaluation of Novel PETs for Head and Neck Cancer Before and After Chemoradiotherapy

研究代表者

呉 明美 (OH, MYUNGMI)

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・医員

研究者番号：20368088

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：まず、進行頭頸部癌の治療前にFDG-PET/CTとCu-ATSM-PET/CTを6例に施行した。また術前治療前後にCu-ATSM-PET/CTとFDG-PET/CTを3例に行った。研究期間途中で他施設からのCu-ATSM供給が終了し、当施設で製造したCu-ATSMを使用するためにマウスでの薬剤毒性試験を行った。その後、PET/MRIでの検査を行うこととなり、頭頸部癌患者53例にFDG-PET/CTとFDG-PET/MRI撮影した。最終的に69歳女性、右中咽頭癌患者に術前放射線化学療法前にFDG-PET/MRI、Cu-ATSM-PET/MRI、FLT-PET/MRIを施行した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、がん検診などで広く用いられているPET検査であるが、FDG以外の薬剤を用いることにより、悪性腫瘍の別の側面を評価することができる。また、PET/CTよりも精度の高いPET/MRIを用いることで、さらに腫瘍の境界も評価でき、義歯などのアーチファクトが多い口腔癌や中咽頭癌ではTNM分類の評価にも有用である。FDG-PET/MRI、Cu-ATSM-PET/MRI、FLT-PET/MRIを比較し、さらにその患者の予後と検討することで、侵襲が大きい手術を要するかなどの判断材料になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：First, FDG-PET / CT and Cu-ATSM-PET / CT were performed in 6 cases before treatment for advanced head and neck cancer. In addition, Cu-ATSM-PET / CT and FDG-PET / CT were performed in 3 cases before and after preoperative treatment. In the middle of the study period, Cu-ATSM supply from other facilities ended, and drug toxicity test in mice was conducted to use Cu-ATSM manufactured at our facility. After that, PET / MRI examination was performed, and FDG-PET / CT and FDG-PET / MRI radiographs were performed on 53 patients with head and neck cancer. Finally, a 69-year-old woman with right oropharyngeal cancer underwent FDG-PET / MRI, Cu-ATSM-PET / MRI, FLT-PET / MRI before preoperative chemoradiotherapy.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：FDG-PET Cu-ATSM-PET FLT-PET 頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、頭頸部癌に対する治療において、臓器温存を目的とした化学放射線療法が増加している。したがって頭頸部癌に対する頸部郭清術は化学放射線治療と組み合わせた集学的治療として行われることが多くなっている。また、従来の放射線単独治療に対しては N2 以上の全例に対して計画的頸部郭清術が盛んに行われていたが、化学放射線治療が主体となり治療強度が増したことにより、FDG-PET-CT 検査で頸部の CR を見極め、CR 例に対する頸部郭清術を回避する方向となってきたり、CR とならなかった症例にのみ早期救済頸部郭清術を行う傾向にある。さらに、化学放射線治療後の郭清範囲は、当初の全頸部郭清術から選択的頸部郭清術でも同等の治療効果が確認され、現在では選択的頸部郭清術が一般的になっている。この郭清範囲の縮小は合併症の軽減の点からも有意義である。しかし、このためには化学放射線治療後に頸部の CR の見極めが重要な課題となる。リンパ節の有無はいうまでもなく、頸部エコー、造影 CT、MRI などの諸検査で確認できるが、そのリンパ節が化学放射線治療後に未だ悪性であるのか、壊死してゆくものであるのかの判別は現在のところ FDG-PET 検査でしか行えない現状である。また FDG-PET は周知の通り、炎症所見も反映してしまうため、化学放射線治療後に行う場合は治療終了後 4~8 週間待つ必要があると言われており、CR でない症例に対しては早期救済手術の時期を逸してしまう可能性があることは否めない。そのため、化学放射線治療後に、より早期に行える効果判定のための検査の確立が急務である。

現在、普及し、かつ一般的に行われている頭頸部癌に対する PET 検査に用いられる薬剤はブドウ糖類似物質である FDG であるが、一方で、その他の薬剤の研究も進んでいる。その中のひとつに 18F-fluorothymidine (FLT) があり、これを用いた FLT-PET は腫瘍増殖能の評価ができ、癌の治療効果判定法として注目されている。FLT は thymidine の類似化学物質で、細胞内に取り込まれると thymidine と同様に thymidine kinase-1 (TK1) の作用によりリン酸化を受けるが、DNA 内に取り込まれることなく、そのままの形で細胞内に集積する。すなわち、FLT の細胞内集積は、細胞の TK1 活性に依存し、細胞増殖能を反映する。このような FLT の特性を利用して、FLT は腫瘍細胞の増殖能を判定する新しい PET トレーサーとして使用でき、FDG と異なり、炎症には取り込まれないので、化学放射線治療後早期に、あるいは治療中に腫瘍活性を判定することが可能であると期待されている。

また、当施設では低酸素マーカーのひとつである 62/64Cu-diacetyl-bis (4N-methylethiosemicarbazone)(Cu-ATSM)を用いた PET 検査が可能で、これまでも頭頸部癌の評価に有用であることを報告してきた。Cu-ATSM も炎症を反映しないため、化学放射線治療後早期に使用可能な PET 薬剤のひとつである。

本研究では、化学放射線治療の早期の効果判定に FDG に加えて、FLT、Cu-ATSM のそれぞれで PET 検査を行い、実際の頸部郭清術での摘出標本の残存病変の有無と比較する。

2. 研究の目的

現在は頭頸部癌に対する化学放射線治療後の頸部リンパ節の残存有無について、FDG-PET 検査が用いられており、FDG はサイクロトロンを有しない施設でもデリバリーで入手することが可能で、汎用性に優れている。しかし、一方で、これは炎症を反映してしまうために、早くても化学放射線治療後 4~8 週間後にしか評価することができない。

しかし、その他の新しいトレーサーを用いることで、化学放射線治療後の効果判定がより早期に行うことが可能である。化学放射線治療前後に、通常の FDG-PET に加えて、核酸合成を反映する FLT、低酸素マーカーである Cu-ATSM の PET 検査を行い、検出される残存病変の有無を比較検討する。その後に頸部郭清術を行い、実際の摘出標本における残存病変の有無と各 PET 検査の結果を比較検討する。これにより、化学放射線治療後により早期に効果判定が可能な PET 検査のエビデンスを集積し、化学放射線治療後に手術適応症例にはより早期の救済手術が可能となるプロトコルの確立を目指す。

さらに、残存病変に対するこの 3 核種の集積の有無、または病変内の分布部位を比較検討し、摘出標本の病理組織を用いて、それぞれの集積部位の特徴を検討し、新たな側面から腫瘍の解明を目指す。

3 . 研究の方法

当科で術前に放射線化学療法を行う stage 以上の頭頸部癌患者を対象に、治療開始前に従来通りの FDG-PET-CT 検査を行い、その後 1 週間以内に FLT-PET 検査と Cu-ATSM-PET 検査を行う。PET 検査終了後に術前放射線治療を開始する。術前放射線治療が終了した時点で、また各検査を行い、残存病変の描出を比較検討する。この時点で CR となっている症例に関しては、手術は行わず、full dose の放射線治療を遂行する。CR とならなかった症例に対しては予定通り手術を行い、その摘出標本の病理診断とそれぞれの検査の結果を比較検討する。また、実際の腫瘍内の各検査での分布部位を比較し、病理診断の組織と照らし合わせ、各分布の特徴の有無を検討する。その後、本研究対象者を従来通り外来で follow up し、再発・生命予後と各 PET 検査の結果とを比較検討する。

4 . 研究成果

Stage 以上の進行頭頸部癌 6 例に術前放射線化学療法前に FDG-PET/CT と Cu-ATSM-PET/CT を施行した。原発巣と頸部リンパ転移に集積したが、腫瘍内の集積部位は各 PET 検査で異なった。また、今までに進行頭頸部癌 3 例に術前放射線化学療法前 FDG-PET/CT と Cu-ATSM-PET/CT、後に Cu-ATSM-PET/CT を施行している。

研究期間途中で、他施設からの Cu-ATSM 供給が終了したので、当施設で製造した Cu-ATSM を使用することになり、マウスでの薬剤毒性試験を行い、適正な結果を得た。

また、PET/CT 検査装置破損のため、当施設で新しく導入した PET/MRI での検査を行うこととなった。そのため、頭頸部癌患者 53 例に治療前の FDG-PET/CT と FDG-PET/MRI を施行した。一般的に知られているように、FDG-PET/MRI の方が精度が高く、特に CT で義歯などのアーチファクトの入りやすい口腔癌と中咽頭癌においては TNM 分類の T の決定の精度が上がると考えられた。

69 歳女性、右中咽頭癌（右扁桃癌、T3N0M0、stage 、扁平上皮癌、p16 陽性）患者に術前放射線化学療法前に FDG-PET/MRI、Cu-ATSM-PET/MRI、FLT-PET/MRI を施行した。PET 装置のメンテナンスなどの問題で、Cu-ATSM-PET/MRI は放射線治療開始 2 週間後の撮影となったため、放射線治療によるバックグラウンドの suv 値が上昇し、T/M 比が低くなった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。