

令和元年5月31日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11253

研究課題名(和文) 難治性頭頸部扁平上皮癌に対するFDG-PET/CTと感受性試験による治療法開発

研究課題名(英文) Cure development by FDG-PET/CT and antiagent sensitivity in intractable head and neck squamous cell carcinoma

研究代表者

鈴木 秀典 (SUZUKI, Hidenori)

愛知県がんセンター(研究所)・分子腫瘍学分野・研究員

研究者番号：70470169

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：FDG集積の腫瘍体積因子を算出し、初回治療例の下咽頭扁平上皮癌で病理学的因子と比較し予後因子であると報告し、FDG高集積と遠隔転移との関連を多施設研究で明示した。難治性メカニズムにつき病理学的因子、腫瘍体積、併存症、治療期間などの様々な予後因子を下咽頭癌、甲状腺癌、口腔癌、粘膜悪性黒色腫、鼻副鼻腔癌、喉頭癌で検討した。治療開発では、UICC8版の病理学的病期で調整後もSUVpeakが予後因子であると多変量解析により明示した。高いSUVpeakを有す症例は、強度の高い術後化学放射線治療が生存予後改善に必要と報告した。大唾液腺癌においてもUICC8版との比較検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の学術的意義は、初回治療下咽頭扁平上皮癌でFDG集積により予後予測可能であることを単施設や多施設研究で明らかにした。また難治性のメカニズムを、鼻副鼻腔癌、口腔癌、甲状腺癌、大唾液腺癌など様々な部位での頭頸部癌の予後予測因子を病理学的因子、腫瘍体積、併存症、時間因子などを含めて遂行した。さらに治療開発は、現行の病期分類で調整後にFDG集積が予後予測因子であることを口腔扁平上皮癌や大唾液腺癌で明示し、生存予後改善に有用である事を報告した。これらの研究成果は複数の国際英文誌に公開され、本邦の今後の頭頸部癌医療の治療結果と比較可能であり、学術的意義や社会的意義が大きいものと考えている。

研究成果の概要(英文)：We reported volumetric FDG-uptake factors as predictor of primary hypopharyngeal squamous cell carcinoma by comparing volumetric FDG-uptake factors with both pathological factor and survival outcomes such as distant metastasis and overall survival in uni- and multi-institutional studies. For refractory mechanism, we investigated pathological, tumor volume, comorbidity, and treatment time factors in hypopharyngeal, oral, papillary thyroid, mucosal malignant melanoma, sinonasal tract, and laryngeal cancers. For treatment development, we clarified that SUVpeak is a predictor of oral squamous cell carcinoma by multivariate analysis adjusting pathological stage on UICC8th, and suggested that patients with higher SUVpeak are needed to add postoperative chemoradiotherapy for improving survival prognosis.

研究分野：頭頸部外科

キーワード：FDG-PET/CT 感受性試験 難治性頭頸部扁平上皮癌

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

1. 研究開始当初の背景

平成 21 - 23 年度「頭頸部癌における抗癌剤感受性と癌幹細胞の治療法開発」と平成 24 - 26 年度に「頭頸部癌における FDG-PET と抗がん剤感受性試験による治療法開発」の科学研究費 (若手 B) で難治性頭頸部扁平上皮癌を予測する既存の病理学や生物学的所見と FDG-PET による糖代謝亢進所見が密接に関連し、FDG-PET により生命予後を予測し得ることを報告した。また、FDG-PET による糖代謝亢進と治療前のシスプラチン感受性が密接に関連することも報告した。そこで、FDG-PET/CT による糖代謝亢進という難治性頭頸部扁平上皮癌に対する治療抵抗性メカニズムの分析や治療メカニズムに基づく治療法開発を行うことを着想した。

2. 研究の目的

FDG-PET で難治性扁平上皮癌と予測される症例に対し、新規治療法開発を行うことが本研究の目的であり、その過程において難治性のメカニズムや他の予後予測因子と FDG 集積を比較検討することも研究目的となった。

3. 研究の方法

FDG-PET/CT で予測される難治癌症例と非難治癌症例を比較し、頭頸部癌における糖代謝と難治性との密接な関連に対するメカニズムを愛知県がんセンターと名古屋大学医学部付属病院倫理委員会で承認を得た上で研究を遂行した。研究の方法として大きく 3 つの手法を並行的に実施した。

第 1 の研究手法は、画像解析ソフト向上による FDG-PET/CT によって計測される腫瘍体積因子で予後予測可能かどうかを、頭頸部癌の原発部位について咽頭癌や口腔癌など多岐にわたることを念頭に実施しさらに多施設共同研究も行った。

第 2 の研究手法は、病理、治療法、併存症などの様々な見地から頭頸部癌の難治性という性質を分析した。第 2 の研究は、分析研究期間中の 2017 年に全世界で広く腫瘍の予後予測因子として使用される TNM 分類が、UICC7 版から UICC8 版にリンパ節転移節外進展の重要性などについて大幅改訂となった。また UICC8 版では、病理学的因子のみならず治療法や併存症、さらに治療期間などの時間因子なども予測因子として明示され、本研究でも検討する必要性が生じた。

第 3 の研究手法は、第 1 や第 2 の研究手法による結果を組み合わせ UICC8 版で調整しても FDG 集積が予後予測因子となり得るかを Cox の比例ハザードモデルを使用する多変量解析を実施した。

これらの研究は、並行的に実施したので、順次学会発表を行い、広く研究者の意見を取り入れ論文発表へと遂行した。

4. 研究成果

第 1 の研究手法から、FDG-PET / CT の糖代謝集積因子として画像解析ソフトの向上による腫瘍体積因子が metabolic tumor volume や total lesion glycolysis、さらに peak of standardized uptake value として図 1 のごとく算出され、初回治療例の下咽頭扁平上皮癌を対象に病理学的因子とも比較検討し、予後予測因子となり得ることを図 2 のごとく報告した。(発表論文)次に、FDG-PET/CT による予後予測の研究は、大多数が単施設研究で短期的観察の結果であり、多施設研究の必要性と長期的観察があると考えた。そこで多施設研究を実施し、下咽頭扁平上皮癌の FDG 高集積は、肺転移や遠隔転移と密接に関連することを図 3 のごとくログラクテストを利用しカットオフ値を算出し明示した。(発表論文)また、初回治療例だけでなく化学放射治療後の救済手術例においても予後予測可能かどうかについて咽喉頭扁平上皮癌を対象に分析し、total lesion glycolysis が予測因子となり得ることを図 4 のごとく検証した。(発表論文)

第 2 の研究手法から、病理学的因子においては、リンパ節転移について lymph node density に着目し下咽頭癌(発表論文)や甲状腺乳頭癌(発表論文)について検証した。そして原発腫瘍の病理学的腫瘍体積や大きさによる予後予測について図 5 のごとく口腔扁平上皮癌(発表論文)や粘膜悪性黒色腫(発表論文)について報告した。次に、鼻副鼻腔扁平上皮癌においては、併存症(発表論文)や肉眼的腫瘍体積(発表論文)についても粗生存や局所再発の予測因子として検討した。また、生存率のみならず術後合併症(発表論文)や再建手術を要する口腔扁平上皮癌における気管切開カニューレ抜去や経口摂取などの機能予測因子(発表論文)も含めて分析を行った。さらに、治療期間についても局所進行喉頭扁平上皮癌を対象に図 6 のごとく receiver operating characteristic analysis によりカットオフ値を決定し予後予測因子となり得るか検証した。(発表論文)

第 3 の研究手法から、手術症例の口腔扁平上皮癌において病理学腫瘍体積と FDG-PET/CT による糖代謝腫瘍体積が密接に関連し、UICC8 版の病理学的病期で調整しても FDG 集積である peak of standardized uptake value14.1 以上が予後予測因子となり得ることを多変量解析により図 7 のごとく明示した。治療法開発として、高い peak of standardized uptake value を有する症例には、より強度の高い治療法である術後化学放射線治療などが生存予後を改善するために必要であろうことを示した。(発表論文)さらに、非扁平上皮癌である大唾液腺癌においても UICC8 版で調整しても FDG 集積が予後予測因子となることを図 8 の生存曲線のごとく示し、図 9 のごとく多変量解析においても研究成果を得た。(発表論文)

図1 (発表論文 より)



図2 (発表論文 より)

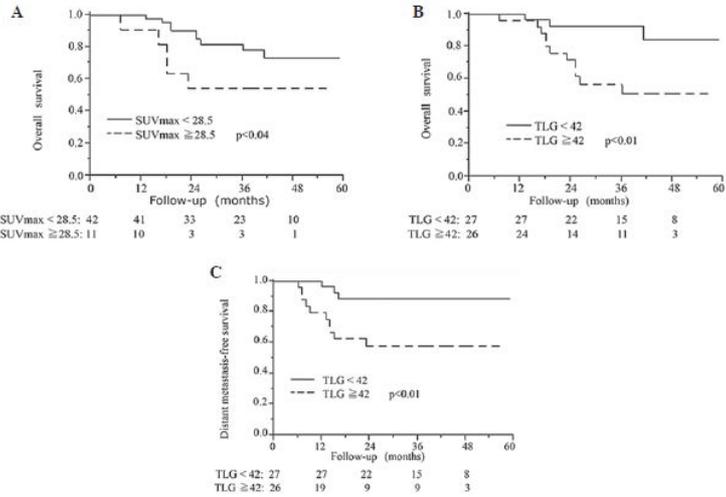


図3 (発表論文 より)

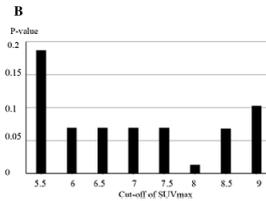
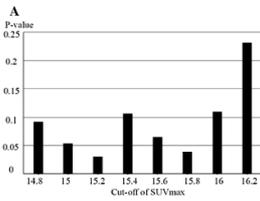


図4 (発表論文 より)

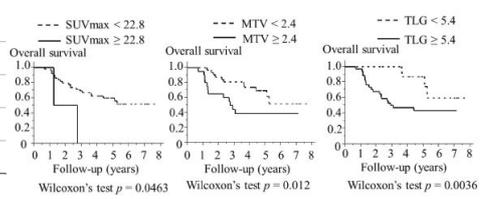


図5 (発表論文 より)

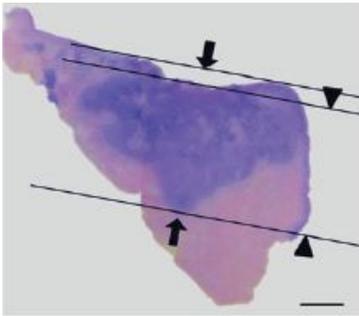


図6 (発表論文 より)

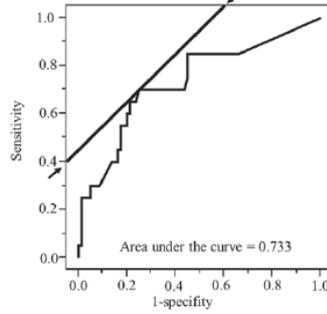


図7 (発表論文 より)

Characteristic		Hazards ratio	95% confidence interval	p-Value
Model 1 Pathological stage (UICC 8th)	IVB/I-IVA	3.09	0.83-12.84	0.09
p-SUVmax	≥19.5/<19.5	2.96	0.77-14.44	0.12
Model 2 Pathological stage (UICC 8th)	IVB/I-IVA	2.31	0.10-1.76	0.24
p-SUVpeak	≥14.1/<14.1	4.16	1.02-18.88	0.047
Model 3 Pathological stage (UICC 8th)	IVB/I-IVA	3.54	0.94-14.63	0.06
p-MTV	≥11/<11	2.29	0.47-8.93	0.28
Model 4 Pathological stage (UICC 8th)	IVB/I-IVA	3.54	0.94-14.63	0.06
p-TLG	≥110/<110	2.29	0.47-8.93	0.28

図8 (発表論文 より)

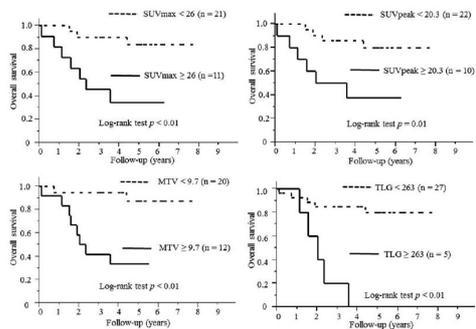


図9 (発表論文 より)

Parameter	Comparison (vs. reference)	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-Value
Model-1				
SUVmax	≥26 vs. <26	6.15	1.64-29.6	0.01
UICC8 Pathological stage	IVB vs. I-IVA	2.02	0.50-7.35	0.30
Model-2				
SUVpeak	≥20.3 vs. <20.3	4.92	1.38-19.7	0.01
UICC8 Pathological stage	IVB vs. I-IVA	2.64	0.66-9.42	0.16
Model-3				
MTV	≥9.7 vs. <9.7	8.42	1.91-58.4	<0.01
UICC8 Pathological stage	IVB vs. I-IVA	1.21	0.29-4.58	0.78
Model-4				
TLG	≥263 vs. <263	9.85	1.93-52.4	0.01
UICC8 Pathological stage	IVB vs. I-IVA	0.86	0.17-4.06	0.85

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

Suzuki H, Tamaki T, Nishio M, Terada H, Nishikawa D, Koide Y, Beppu S, Hanai N. Uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in major salivary gland cancer predicts survival adjusting for pathological stage. *Anticancer Research*. 査読有り、 39; 1043-1049 (2019). doi: 10.21873/anticancer.13211.

Suzuki H, Terada H, Hanai N, Nishikawa D, Koide Y, Beppu S, Kodaira T, Tachibana H, Koide Y, Tanaka H, Hasegawa Y. Treatment package time predicts cancer-specific survival and distant metastasis in laryngeal cancer. *Oncology Letters*. 査読有り、 17; 1384-1390 (2019). doi: 10.3892/ol.2018.9664.

Suzuki H, Tamaki T, Nishio M, Nakata Y, Hanai N, Nishikawa D, Koide Y, Hasegawa Y. Total lesion glycolysis on FDG-PET/CT before salvage surgery predicts survival in laryngeal or pharyngeal cancer. *Oncotarget*. 査読有り、 9; 19115 - 19122(2018). doi: 10.18632/oncotarget.24914.

Suzuki H, Tamaki T, Nishio M, Beppu S, Mukoyama N, Hanai N, Nishikawa D, Koide Y, Hasegawa Y. Peak of standardized uptake value in oral cancer predicts survival adjusting pathological stage. *In Vivo*. 査読有り、 32; 1193 - 1198(2018). doi: 10.21873/invivo.11363.

Suzuki H, Koide Y, Hanai N, Nishikawa D, Beppu S, Mikami S, Hasegawa Y. Lymph node density in papillary thyroid carcinoma is a prognostic factor after adjusting for pathological stage. *Oncotarget*. 査読有り、 9; 26670 - 26678(2018). doi: 10.18632/Oncotarget.25453.

Mukoyama N, Suzuki H, Hanai N, Sone M, Hasegawa Y. Pathological tumor volume predicts survival outcomes in oral squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*. 査読有り、 16; 2471-2477(2018). doi: 10.3892/ol.2018.8951.

Suzuki H, Takano G, Hanai N, Nishikawa D, Koide Y, Beppu S, Hasegawa Y. Primary tumor size predicts distant metastasis of mucosal malignant melanoma in head and neck. *Anticancer Research*. 査読有り、 38; 6485-6490 (2018). doi: 10.21873/anticancer.13012.

Suzuki H, Hyodo I, Hasegawa Y. Prediction of decannulation, oral intake recovery, overall survival and lung metastasis following oral malignant tumor resection and reconstruction. *Oncology Letters*. 査読有り、 15; 2686 - 2694(2018). doi: 10.3892/ol.2017.7585.

Suzuki H, Kimura K, Kodaira T, Tachibana T, Tomita N, Koide Y, Tanaka H, Nishikawa D, Koide Y, Beppu S, Hanai N. Gross tumor volume in sinonasal tract cancer as a predictor of local recurrence after chemoradiotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 査読有り、 48; 1041 - 1045(2018). doi: 10.1093/jjco/hyy147.

鈴木秀典、花井信広、西川大輔、福田裕次郎、長谷川泰久。化学放射線およびバイオ放射線治療後の頭頸部癌における救済手術の合併症及び手術部位感染。日本耳鼻咽喉科学会会報。査読無し、121巻、247 - 248(2018)

Suzuki H, Kato K, Nishio M, Tamaki T, Fujimoto Y, Hiramatsu M, Hanai N, Kodaira T, Itoh Y, Naganawa S, Sone M, Hasegawa Y. FDG-PET/CT predicts survival and lung metastasis of hypopharyngeal cancer in a multi-institutional retrospective study. *Annals of Nuclear Medicine*. 査読有り、 31; 514 - 520(2017). doi: 10.1007/s12149-017-1176-1.

Suzuki H, Hanai N, Nishikawa D, Fukuda Y, Hasegawa Y. Complication and surgical site infection for salvage surgery in head and neck cancer after chemoradiotherapy and bioradiotherapy. *Auris Nasus Larynx*. 査読有り、 44; 596 - 601(2017). doi: 10.1016/j.anl.2016.11.009.

Suzuki H, Nishio M, Nakanishi H, Hanai N, Hirakawa H, Kodaira T, Tamaki T,

Hasegawa Y. Impact of total lesion glycolysis measured by 18F-FDG-PET/CT on overall survival and distant metastasis in hypopharyngeal cancer. *Oncology Letters*. 査読有り、12; 1493 - 1500(2016). doi: 10.3892/ol.2016.4765.

Suzuki H, Matoba T, Hanai N, Nishikawa D, Koide Y, Hasegawa Y. Lymph node ratio predicts survival in hypopharyngeal cancer with positive lymph node metastasis. *European Archives of Oto-Rhino-laryngology*. 査読有り、273; 4595 - 4600(2016). doi: 10.1007/s00405-016-4170-7.

Suzuki H, Hanai N, Nishikawa D, Fukuda Y, Koide Y, Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Makita C, Hasegawa Y. The Charlson comorbidity index is a prognostic factor in sinonasal tract squamous cell carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 査読有り、46; 646 - 651(2016). doi: 10.1093/jjco/hyw049.

[学会発表](計 17 件)

鈴木秀典、咽喉頭癌に対する救済手術前の FDG-PET/CT における Total lesion glycolysis は生存や肺転移を予測する。第 28 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会、2018 年

鈴木秀典、FDG-PET/CT による下咽頭癌の生存や肺転移の予測に関する多施設後ろ向き研究、第 42 回日本頭頸部癌学会学術集会、2018 年

鈴木秀典、口腔扁平上皮癌の病理学的体積による生存結果や局所再発の予測、第 31 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会、2018 年

Hidenori Suzuki, Prediction of distant metastasis in mucosal malignant melanoma of head and neck. The 56th Annual Meeting of Japan Society of Clinical Oncology. 2018 年

Hidenori Suzuki, TOTAL LESION GLYCOLYSIS ON FDG-PET/CT BEFORE SALVAGE SURGERY PREDICTS SURVIVAL FOR LARNGEAL OR PHARYNGEAL CANCER. 6th World Congress of the International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, 2018 年

鈴木秀典、鼻副鼻腔扁平上皮癌に対する肉眼的腫瘍体積による予後予測。第 57 回日本鼻科学会総会・学術講演会、2018 年

Hidenori Suzuki, Correlation between lymph node density and survival outcomes in differentiated papillary thyroid carcinoma based on the eighth edition UICC. 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery. 2017

鈴木秀典、頭頸部外科医から放射線科医へ期待すること。第 22 回東海腫瘍核医学研究会、2017 年

鈴木秀典、頭頸部肉腫における肺転移。第 79 回耳鼻咽喉科臨床学会・学術講演会、2017 年

鈴木秀典、鼻副鼻腔扁平上皮癌に対する在院治療期間や死亡率。第 29 回日本頭蓋底外科学会、2017 年

鈴木秀典、再建を伴う口腔悪性腫瘍切除後の気管カニューレ抜去。経口摂取や肺転移の予測。第 118 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会、2017 年

鈴木秀典、口腔癌の腫瘍体積による癌進展・転移メカニズムに関する研究。第 50 回制癌剤研究会、2017 年

鈴木秀典、咽喉頭癌の救済手術症例における FDG-PET/CT による予後予測。第 34 回東海頭頸部腫瘍研究会、2017 年

鈴木秀典、リンパ節転移陽性下咽頭癌において Lymph node density は生存を予測する。第 27 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会、2017 年

鈴木秀典、頭頸部癌に対するプラチナ併用とセツキシマブ併用放射線治療後の救済手術における合併症と手術部位感染症。第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会、2016

年

鈴木秀典、口腔悪性腫瘍における気管切開を考える。第 11 回頭頸部癌術後機能研究会、2016 年

鈴木秀典、FDG-PET/CT による下咽頭癌の予後予測に関する多施設共同研究。第 56 回日本核医学会学術総会、2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ：<https://researchmap.jp/hs5/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：長谷川泰久

ローマ字氏名：(HASEGAWA, yasuhisa)

所属研究機関名：朝日大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：10261207

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。