

令和 4 年 4 月 28 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08187

研究課題名(和文)FDG-PET/CTの標準化と癌の新しいバイオマーカーの確立：多施設共同臨床試験

研究課題名(英文)Harmonization of FDG-PET/CT and an imaging biomarker: A Japanese multicenter study

研究代表者

北島 一宏 (Kitajima, Kazuhiro)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80448860

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：4施設(兵庫医科大学、近畿大学、国立がんセンター中央病院、日本医科大学)の複数のFDG-PET/CT装置を用いて、ファントム実験で得られるSUVmaxが、最適なガウシアンフィルターを用いる事で、日本核医学が推奨するカウントリカバリー曲線に良好に収まることを確認できた。次に、4施設の臨床例(乳癌、肺癌、舌癌)の治療前FDG-PET/CTのDicom画像を集め、ハーモナイゼーション後の半定量値(最大集積のSUVmax、集積の体積であるMTV、SUVmeanとMTVの積であるTLG)が、癌の悪性度反映し予後(再発や死亡)予測を可能にするイメージングバイオマーカーとして有用である事を証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FDG-PET/CT検査で得られる、癌へのFDG集積の程度や広がり(体積)を表す指標としてSUVmax、MTV、TLGなどがありますが、異なるPET/CT装置では少し違った値をとる為に同じ土俵で扱う事が出来ませんでした。今回の研究でうまくハーモナイゼーション(標準化)する方法を開発しました。そしてその方法を実際の臨床症例(4施設の肺癌症例と乳癌症例と舌癌症例)に用いた検討でもハーモナイゼーション後の各種指標は予後と良好に相関する優れたイメージングバイオマーカーになり得ることを明らかにできました。

研究成果の概要(英文)：Using the plural FDG-PET/CT devices of 4 facilities (Hyogo College of Medicine, Kinki University, National Cancer Center center Hospital, Nippon Medical School), I was able to confirm that SUVmax which a phantom experiment provided fitted into the count recovery curve that Japan nuclear medicine recommended in the thing using the most suitable Gaussian filter well. Then, I gathered Dicom images of FDG-PET/CT before treatment of the clinical example (breast cancer, lung cancer, tongue cancer) of 4 facilities and proved the thing that was useful as the imaging biomarker which a half fixed-quantity level after the harmonization (TLG which is SUVmax of the biggest accumulation, MTV, SUVmean which are the volume of the accumulation and the product of MTV) reflected the malignancy of cancer, and enabled a convalescence (a recurrence and the death) prediction.

研究分野：腫瘍PET

キーワード：悪性腫瘍 FDG-PET/CT ハーモナイゼーション

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

FDG-PET/CT で得られる、standardized uptake value (以下、SUV) や MTV (metabolic tumor volume) などは定量的なイメージングバイオマーカーで、癌患者の治療効果や予後予測への応用が期待されている。しかし、CT と異なり、FDG-PET/CT はまだ発展途上にあり、検査法の標準化がまだ未整備である。近年、各施設間で PET/CT で得られた定量値を標準化 (ハーモナイゼーション) 可能なソフトウェアが開発されたが、十分な検証が出来ていない。本研究では、癌患者を対象に、FDG-PET/CT における定量値の標準化の有用性を多施設前向き共同臨床研究で検証し、エビデンスの構築とさらなる普及を目指す。

### 2. 研究の目的

イメージングバイオマーカーとして期待される FDG-PET/CT 検査で得られる定量値の標準化 (ハーモナイゼーション) が実現可能かを検証する。また、標準化された定量値が臨床的に腫瘍の悪性度、治療効果判定、予後予測に有用か否かを明らかにする。

### 3. 研究の方法

本研究は兵庫医科大学、近畿大学、日本医科大学、国立がん研究センター中央病院の多施設共同臨床試験である。以下の項目について検証を行い、FDG-PET/CT の定量値標準化の臨床的有用性を明らかにする。

#### 1) ファントム実験による定量値の標準化

各施設で PET/CT 装置を用いたファントム実験を実施し、得られた SUV 値の標準化の検証を行う。

各施設の PET/CT 装置の撮影条件と再構成条件の確認 ・撮影条件: FDG の投与量、待機時間、撮影モード、1 ベッドあたりの収集時間、TOF の有無の確認 ・再構成条件: 再構成法、再構成パラメーター、平滑化フィルター、マトリックスサイズ、ピクセルサイズ、PSF 補正の有無の確認など

NEMA ボディファントムを用いたファントム実験の実施 本研究に使用する各施設の PET/CT 装置に対し、NEMA ボディファントムを用いたファントム実験を行う。

SUVmax の標準化と検証 各施設の PET/CT 装置に対し、日本核医学会が構築した「<sup>18</sup>F-FDG を用いた全身 PET 撮像のためのファントム試験手順書」から各球体サイズ (直径 10 ~ 37mm) の陽性像における SUVmax の標準化の値を比較し、標準化された SUVmax が同じになるか否かを検討する。

#### 2) 手術前の肺癌と頭頸部癌患者でのバイオマーカーの有用性の検証

4 施設で、肺癌と乳癌の治療前に実施された FDG-PET/CT 画像を集め、標準化した定量値 (最大集積である SUVmax、集積の体積である MTV、SUVmean と MTV の積である TLG) が、どの程度 病理学的悪性度と相関し、予後 (再発や死亡) 予測が可能か、バイオマーカーとなりえるかを検証する。

### 4. 研究成果

Stage 期の乳癌患者 (4 施設で合計 65 例) の治療前に実施された FDG-PET/CT の Dicom 画像を集め、ハーモナイゼーション後の指標 (SUVmax、MTV、TLG) は、病理学的悪性度と良好に相関し、OS (全生存期間) を規定する、有用なイメージングバイオマーカーであることを明らかにした。

(論文発表 [Kitajima K](#), Miyoshi Y, Sekine T, Takei H, Ito K, Suto A, Kaida H, Daisaki H, Yamakado K. Harmonized pretreatment quantitative volume-based <sup>18</sup>F-FDG PET/CT parameters for stage IV breast cancer prognosis. Multicenter study in Japan. *Hell J Nucl Med*. 2020;23(3):272-289.)

Stage ~ 期の乳癌患者 (4 施設で合計 546 例) (分子サブタイプの内訳は estrogen receptor (ER)-positive/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative が 344 例, HER2-positive が 110 例, triple-negative が 92 例) の手術 (NAC 症例は NAC 前) 前に実施された FDG-PET/CT の Dicom 画像を集め、ハーモナイゼーション後の指標 (SUVmax、MTV、TLG) は、病理学的悪性度と良好に相関し、RFS (再発までの期間) を規定する、有用なイメージングバイオマーカーであることを明らかにした。

(論文発表 [Kitajima K](#), Miyoshi Y, Sekine T, Takei H, Ito K, Suto A, Kaida H, Ishii K, Daisaki H, Yamakado K. Harmonized pretreatment quantitative volume-based FDG-PET/CT parameters for prognosis of stage I-III breast cancer - Multicenter study. *Oncotarget*. 2021;12(2):95-105.)

臨床病期 期の非小細胞肺癌患者（4施設で合計 495 例）の手術前に実施された FDG-PET/CT の Dicom 画像を集め、ハーモナイゼーション後の指標（SUVmax）が RFS・OS 共に独立した予後予測因子であった。病理学的にも、AIS/MIA/Lepidic といった予後良好な病理組織型は SUVmax 値が有意に低値で、Solid/SQ/Others といった予後不良な病理組織型は SUVmax 値が有意に高値であった。Variant の主な組織型は invasive mucinous で、過去の報告と同様に、有意に低値で、invasive mucinous に関しては SUVmax で予後不良因子として同定することは困難と考えられた。

（2022 年 5 月 20 日、39 回日本呼吸器外科学会学術集会にて発表）

4 施設で 107 人の舌癌の術前 FDG-PET/CT を集め、舌癌原発巣と頸部リンパ節転移のハーモナイゼーション後 PET 定量値（SUVmax, MTV, TLG）と予後（RFS, OS）との相関を調べたところ、多変量解析において原発巣のハーモナイゼーション後 SUV は RFS（ハザード比が 2.595、p 値が 0.035）と OS（ハザード比が 4.953、p 値が 0.042）に有意に相関し、またリンパ節転移のハーモナイゼーション後の SUVmax（ハザード比が 4.953、p 値が 0.003）と MTV（ハザード比が 3.589、p 値が 0.014）と TLG（ハザード比が 3.554、p 値が 0.015）は OS と有意に相関する事が分かった。

（2022 年 9 月 7～11 日、第 13 回 WFNMB2022 (13<sup>th</sup> World Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology)にて発表）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kazuhiro Kitajima, Yasuo Miyoshi, Tetsuro Sekine, Hiroyuki Takei, Kimiteru Ito, Akihiko Suto, Hayato Kaida, Hiromitsu Daisaki, Koichiro Yamakado	4. 巻 23
2. 論文標題 Harmonized pretreatment quantitative volume-based 18 F-FDG PET/CT parameters for stage IV breast cancer prognosis. Multicenter study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hell J Nucl Med.	6. 最初と最後の頁 272-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1967/s002449912218.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kazuhiro Kitajima, Yasuo Miyoshi, Tetsuro Sekine, Hiroyuki Takei, Kimiteru Ito, Akihiko Suto, Hayato Kaida, Kazunari Ishii, Hiromitsu Daisaki, Koichiro Yamakado	4. 巻 12
2. 論文標題 Harmonized pretreatment quantitative volume-based FDG-PET/CT parameters for prognosis of stage I-III breast cancer: Multicenter study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 95-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27851.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔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 濱田 顕, 北島 一宏, 甲斐田 勇人, 伊藤 公輝, 関根 鉄朗, 大崎 洋充, 宗 淳一, 須田 健一, 吉田 幸弘, 竹ヶ原 京志郎, 樺澤 崇允, 石井 一成, 光富 徹哉
2. 発表標題 臨床病期I期非小細胞肺癌における標準化PET/CT定量値を用いた肺癌予 後層別化の多施設共同研究
3. 学会等名 第39回日本呼吸器外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hayato Kaida, Kazuhiro Kitajima, Tetsuro Sekine, Kimiteru Ito, Hiromitsu Daisaki, Takayuki Kimura, Akifumi Enomoto, Naoki Otsuki, Kazunari Ishii
2. 発表標題 Predicting the prognosis in tongue cancer patients using harmonized 18F-FDG PETCT parameters: A multicenter study.
3. 学会等名 WFNMB2022 (13th World Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology) (国際学会)
4. 発表年 2022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
研究分担者	山門 亨一郎 (Yamakado Koichiro)  (20263022)	兵庫医科大学・医学部・教授  (34519)	
研究分担者	甲斐田 勇人 (Kaida Hayato)  (40299425)	近畿大学・医学部・講師  (34419)	
研究分担者	伊藤 公輝 (Itoh Kimiteru)  (40602074)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医長  (82606)	
研究分担者	関根 鉄朗 (Sekine Tetsuro)  (00747826)	日本医科大学・医学部・講師  (32666)	
研究分担者	大崎 洋充 (Daisaki Hiromitsu)  (90392349)	群馬県立県民健康科学大学・診療放射線学部・准教授  (22304)	
研究分担者	濱田 顕 (Hamada Akira)  (80772954)	近畿大学・大学病院・助教  (34419)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------