

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：83901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791821

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Cure development by FDG-PET and antiagent sensitivity in head and neck cancer

研究代表者

鈴木 秀典 (Suzuki, Hidenori)

愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍病理学部・研究員

研究者番号：70470169

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：FDG集積はSUVmaxを、in vitroのシスプラチン抗がん剤感受性はinhibition index (I.I.)シスプラチンとして計測して関連を調査した。SUVmax 10.5 とI.I.シスプラチン < 50 は単変量と多変量生存解析で短い生存群を分類できた。SUVmax 10.5の患者群のI.I.シスプラチンは、高く、SUVmax 10.5の患者群19人では、シスプラチンを有する抗がん剤をうけた患者群は長い粗生存と関連していた。シスプラチンは、治療前PET/CTで短い粗生存と予測される頭頸部癌患者の粗生存を改善させる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：High 18F-FDG-uptake of primary tumor, assessed by pretreatment PET/CT, has indicated poor OS in HNC. We analyzed the relation between 18F-FDG-uptake and in vitro chemosensitivity of cisplatin using histoculture drug response assay in HNC. Twenty-eight patients were evaluated. SUVmax and I.I. cisplatin were calculated as 18F-FDG-uptake and in vitro chemosensitivity of cisplatin. Each SUVmax 10.5 or I.I. cisplatin < 50 could significantly differentiate shorter survival group by OS analyses. I.I. cisplatin of patients with SUVmax 10.5 was significantly greater. In 19 patients with SUVmax 10.5, those who received treatment with cisplatin-based chemotherapy exhibited a significant relation with longer OS. Cisplatin has the potential to improve OS for HNC that were predicted as shorter OS by 18F-FDG-PET/CT.

研究分野：医歯薬学

キーワード：頭頸部外科 FDG-PET 抗がん剤感受性試験

1. 研究開始当初の背景

平成 21 年度より平成 23 年度に「頭頸部癌に抗癌剤感受性と癌幹細胞の治療法開発」の課題名の科学研究費(若手B)にて、既存の治療抵抗性を予測しうる病理学的や生物学的所見と、FDG-PETによる糖代謝亢進所見が密接に関連することを報告してきた。そこで、FDG-PETと治療前の抗がん剤試験を行い比較検討し、糖代謝亢進と抗がん剤感受性をターゲットとした治療法開発をする着想を得た。

2. 研究の目的

頭頸部癌における治療前のFDG集積と抗癌剤感受性について比較検討し、治療前に予後不良と予測されるFDG集積の高い症例に対してどのような治療法がよいかを分析することを目的とした。また、頭頸部癌の予後予測をFDG集積と中心に様々な部位にて分析した。

3. 研究の方法

愛知県がんセンター中央病院と名古屋大学医学部附属病院の倫理委員会で承認を得た上で、FDG-PET/CTによるFDG集積と頭頸部癌の治療前抗癌剤感受性試験の結果とを生命予後も含めて分析した。また、FDG集積と生命予後との関連を下咽頭癌、中下咽頭癌で分析し、さらにmetabolic tumor volumeなどのvolume tumor parameterなどの新規FDG集積パラメータについても分析した。さらに、咽頭扁平上皮癌の治療予測や大唾液腺癌の予後予測についても分析した。

4. 研究成果

FDG集積と抗癌剤感受性試験の関連につき発表論文④(Correlation between 18F-FDG-uptake and in vitro chemosensitivity of cisplatin in head and neck cancer. Suzuki H, et al. Anticancer Research 2015)にて成果を公開した。

治療前FDG-PET/CTを施行しかつ治療前原発腫瘍組織から検体採取しシスプラチン抗がん剤感受性試験について28検体を評価した。FDG集積については、the maximum standardized uptake value (SUVmax)を、シスプラチン抗がん剤感受性試験はhistoculture drug response assayを使用しinhibition index cisplatin (I.I.CDDP)を計測した。SUVmaxとI.I.CDDPの関連を生命予後や病期などの他の臨床病理因子を含めて解析した。

SUVmaxとI.I.CDDPとの単回帰分析にて図(1)のごとく有意な正の回帰性であった。またlog-rankテストを用いた生存解析にて図(2)や図(3)のごとくSUVmax \geq 10.5

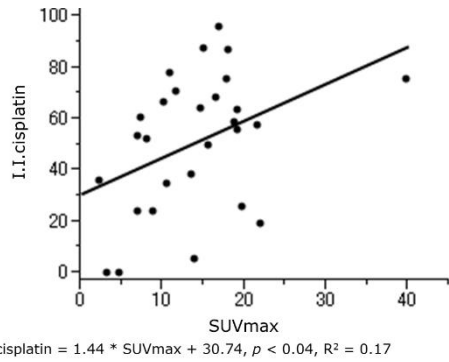
の患者群の生存率がSUVmax $<$ 10.5の患者群と比較し有意に短く、同様な解析でI.I.CDDP $<$ 50の患者群の生存率がI.I.CDDP \geq 50の患者群と比較し有意に短いことを示した。そして、SUVmaxとI.I.CDDPとのCoxの比例ハザードモデルを使用した多変量生存解析にて互いに調整しあっても両者とも有意な予後予測因子であることを示した。さらにSUVmax \geq 10.5の患者群のI.I.CDDPがSUVmax $<$ 10.5の患者群と比し有意に大きいことを図(4)のごとく示した。

これらの結果からFDG集積の高く予後不良と予測されるSUVmax \geq 10.5の患者群は、シスプラチン抗がん剤感受性が高いことが示唆された。そこでSUVmax \geq 10.5の患者群19例について、CDDP投与を施行した患者群(9例)とCDDP非投与群(10例)とで生存率を比較したところ図(5)のごとくCDDP投与群が有意に生命予後良好な結果であった。これらの結果からFDG-PET/CTにて予測される予後不良な頭頸部癌患者に対してCDDPが性予後を改善させる可能性があることを示した。

次に下咽頭癌の治療前FDG-PET/CTが生命予後を予測することを発表論文①(18F-FDG-PET/CT predicts survival in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. Suzuki H, et al. Ann Nucl Med 2013)にて成果を公開した。治療前のFDG集積が有意に粗生存率を予測することを図(6)のごとく示した。また、中下咽頭癌の治療前FDG-PET/CTが生命予後を予測することを発表論文③(Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose uptake before treatment for pharyngeal cancer. Suzuki H, et al. Ann Nucl Med 2014)にて成果を公開した。

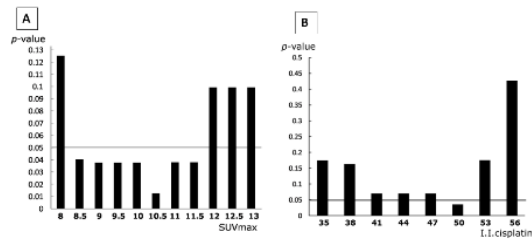
治療前のFDG集積が有意に予後を予測することを図(7)のごとく示した。さらに治療法等を調整した多変量解析にても同様の結果であった。代表的FDG-PET/CT画像を図(8)に示した。さらに、metabolic tumor volumeなどのvolume tumor parameterなどの新規FDG集積パラメータについても分析し、英文国際誌に掲載決定となった。(発表論文⑤: Impact of total lesion glycolysis measured by 18F-FDG-PET/CT for overall survival and distant metastasis in hypopharyngeal cancer. Suzuki H, et al. Oncology Letters 2015, in press.) また、大唾液腺癌の予後予測(発表論文⑥: Lymph node density is a prognostic factor in patients with major salivary gland carcinoma. Suzuki H, et al. Oncology Letters 2015, in press.)についても掲載決定となった。

図 (1)



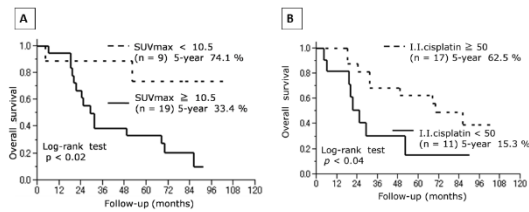
(発表論文④より)

図 (2)



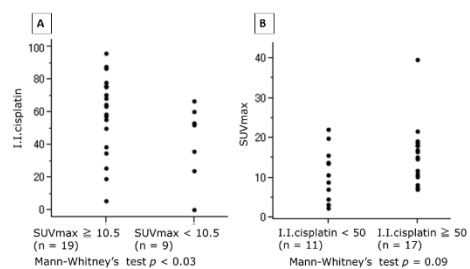
(発表論文④より)

図 (3)



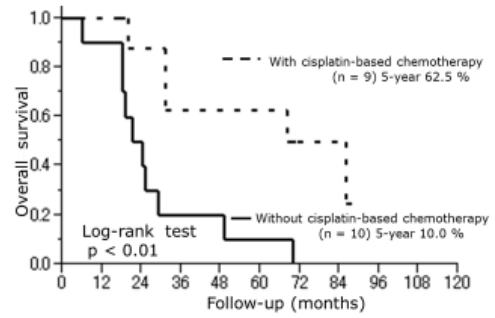
(発表論文④より)

図 (4)



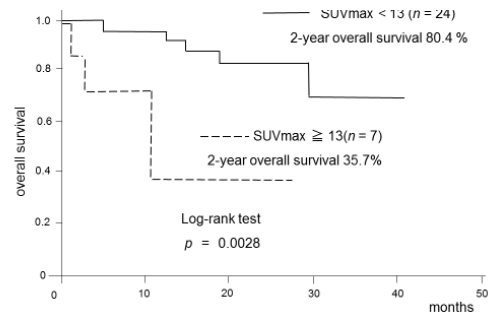
(発表論文④より)

図 (5)



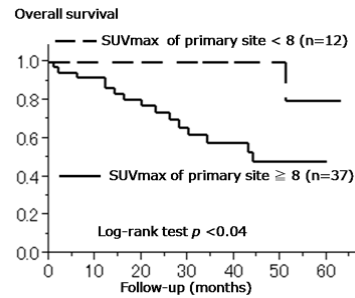
(発表論文④より)

図 (6)



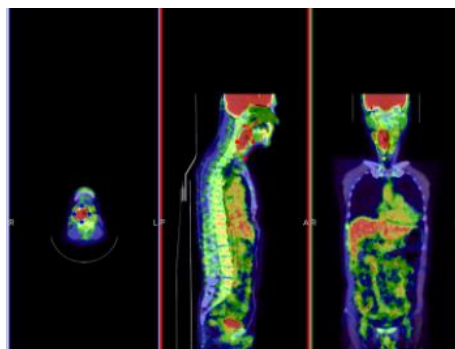
(発表論文①より)

図 (7)



(発表論文②より)

図 (8)



(発表論文①より)

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 6 件)

- ① Suzuki H, Nishio M, Hanai N, Hirakawa H, Tamaki T, Hasegawa Y. Anticancer Res.、査読有り 35(2):1009-1016 (2015). Correlation between 18F-FDG-uptake and in vitro chemosensitivity of cisplatin in head and neck cancer.
- ② Suzuki H, Nishio M, Nakanishi H, Hanai N, Hirakawa H, Kodaira T, Tamaki T, Hasegawa Y. Oncology Letters.、査読有り 2015, in press. Impact of total lesion glycolysis measured by 18F-FDG-PET/CT for overall survival and distant metastasis in hypopharyngeal cancer.
- ③ Suzuki H, Hanai N, Hirakawa H, Nishikawa D, Hasegawa Y. Oncology Letters.、査読有り 2015, in press. Lymph node density is a prognostic factor in patients with major salivary gland carcinoma.
- ④ Suzuki H, Kato K, Fujimoto Y, Itoh Y, Hiramatsu M, Naganawa S, Hasegawa Y, Nakashima T. Ann Nucl Med. 査読有り、28(4):356-362 (2014). Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose uptake before treatment for pharyngeal cancer. doi:10.1007/s12149-014-0817-x.
- ⑤ Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Fukuda Y, Hasegawa Y. Acta Otolaryngol. 査読有り、134(8):865-871 (2014). The nodal response to chemoselection predicts the risk of recurrence following definitive chemoradiotherapy for pharyngeal cancer. doi:10.3109/00016489.2014.894252.
- ⑥ Suzuki H, Kato K, Fujimoto Y, Itoh Y, Hiramatsu M, Maruo T, Naganawa S, Hasegawa Y, Nakashima T. Ann Nucl Med. 査読有り、27(3):297-302 (2013). 18F-FDG-PET/CT predicts survival in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. doi:10.1007/s12149-013-0686-8.

[学会発表] (計 10 件)

- ① 鈴木 秀典
口腔扁平上皮癌における Lymph node density
第 25 回日本頭頸部外科学会総会
015 年 1 月 29 日 コングレコンベンションセンター (大阪市)
- ② Hidenori Suzuki
Lymph node density is a prognostic factor in patients with major salivary gland carcinoma.
The 2014 World Cancer Congress
2014 年 12 月 5 日 the Melbourne Convention and Exhibition Center (オーストラリア)
- ③ Hidenori Suzuki
Lymph node density is a prognostic factor in Japanese patients in oral squamous cell carcinoma.
4th World Congress on Cancer Science & Therapy 2014 年 10 月 21 日 Doblue tree by Hilton Hotel Chicago North Shore Conference Center (アメリカ)
- ④ 鈴木 秀典
オーダーメイド頭頸部癌治療について
第 24 回鶴舞耳鼻科会 2014 年 9 月 1 日
名古屋大学医学部付属病院 (名古屋市)
- ⑤ 鈴木 秀典
頭頸部癌における 18F-FDG 集積とシスプラチン抗がん剤感受性試験の関連
第 27 回日本口腔・咽喉科学会総会
2014 年 9 月 11 日 ホテルライフオー
(札幌市)
- ⑥ Hidenori Suzuki
Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose-uptake before treatment for pharyngeal cancer.
18th WCBIP/WCBE 2014 年 4 月 13 日 国立京都国際会館 (京都市)
- ⑦ 鈴木 秀典
PET に基づく頭頸部癌の個別化医療に向けての病理因子との比較検討
第 24 回 日本頭頸部外科学会
2014 年 1 月 30 日 サポート高松 (高松市)
- ⑧ 鈴木 秀典
中下咽頭癌における FDG-PET/CT による予後予測
第 37 回日本頭頸部癌学会 2013 年 6 月 13 日-14 日 京王プラザ (東京都)

- ⑨ 鈴木 秀典
FDG-PET/CTによる下咽頭がん
の質的評価の検討
第23回日本頭頸部外科学会 2013年1月
24日 城山観光ホテル (鹿児島県)
- ⑩ 鈴木 秀典
下咽頭癌における導入化学療法による治
療法選択
第36回日本頭頸部癌学会 2012年6月7
日 島根県民会館 (島根県)

[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]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 秀典 (SUZUKI HIDENORI)
愛知県がんセンター (研究所)
腫瘍病理学部・研究員
研究者番号: 70470169