

PET/CT SUVmax は子宮体癌の予後不良因子になりうる

中村圭一郎^{a*}, 上者郁夫^b, 福島千加子^a, 春間朋子^a, 林 千晶^a, 楠本知行^a,
関 典子^a, 本郷淳司^a, 平松祐司^a

^a岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科婦人科学, ^b岡山大学大学院保健学研究科 放射線技術科学

キーワード: endometrial cancer, SUVmax, PET/CT, predictor of poor prognosis

A preoperative SUVmax greater than the ADCmin of the primary tumour : A predictor of disease recurrence and survival in patients with endometrial cancer

Keiichiro Nakamura^{a*}, Ikuo Joja^b, Chikako Fukushima^a, Tomoko Haruma^a, Chiaki Hayashi^a, Tomoyuki Kusumoto^a,
Noriko Seki^a, Atsushi Hongo^a, Yuji Hiramatsu^a

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ^bDepartment of Medical Radiotechnology, Graduate School of Health Sciences, Okayama University

はじめに

婦人科悪性腫瘍患者は年々増加しており、2010年新規罹患数は子宮体癌6,665名であった¹⁾。これらの診断には computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) の形態学的診断が用いられ、進行期分類や治療法決定に役立てられている。最近では PET/CT 検査 (positron emission tomography: 陽電子放射断層撮影法) や MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging, DWI) の登場により、微小な病巣発見を把握するだけでなく、腫瘍病巣活動性定量化が可能となり、乳癌、頭頸部癌においては原発巣 SUV max 高値

は予後不良因子であることが報告されているが^{2,3)}、婦人科悪性腫瘍における腫瘍病巣活動性定量値と予後との関連は不明である。そこで子宮体癌原発巣の活動性定量値 (SUV max, ADCmin) が予後不良因子になりうるか後方視的に検討を行った。

PET/CT SUVmax と MRI 拡散強調画像の ADC について

PET 検査はフッ素-18で置換したブドウ糖の類似体 2-フルオロ-2-デオキシグルコース (FDG) を投与することで糖代謝の盛んな悪性細胞への FDG の集積を見る検査であり、悪性腫瘍の原発・転移巣の把握に有用であるとともに腫瘍放射能濃度/放射能投与量/体重の最大値を呈する数値 (SUV max) により腫瘍病巣定量化されるようになった⁴⁻⁷⁾。

また MRI 拡散強調画像は水分子拡散現象を画像化 (DWI) した係数指標 (apparent diffusion coefficient; ADC) を用いて、病巣の活動性を定量化する画像診断

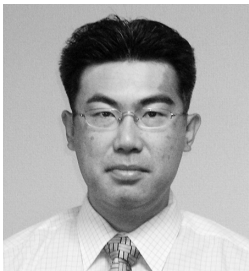
平成26年1月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7320 FAX: 086-235-9570

E-mail: k-nakamu@cc.okayama-u.ac.jp

プロフィール



中村圭一郎

昭和42年生まれ

平成6年3月 川崎医科大学卒業

平成6年5月 岡山大学医学部 産婦人科入局

平成6年9月 岡山赤十字病院勤務

平成7年9月~平成8年8月 倉敷成人病センター勤務

平成8年4月 岡山大学大学院医学研究科入学

平成12年3月 岡山大学大学院医学研究科修了

平成12年4月 岡山大学医学部附属病院 医員

平成12年5月 Uniformed Services University of the Health Sciences に Doctor fellow として留学

平成14年4月 尾道市立市民病院勤務

平成14年10月 岡山大学病院 助教 (助手)

平成24年10月 岡山大学病院 講師

である。現在まで脳梗塞診断に利用されてきたが、近年悪性腫瘍での検討が進み、悪性腫瘍組織は正常組織に比べ、細胞が密のため水分子の拡散が抑制され、ADC 低下することが知られている⁸⁻¹²⁾。

目 的

予後予測因子として汎用されるのは手術標本により決定される進行期、リンパ節転移の有無、脈管浸潤の有無等の病理学的因子であるが、腫瘍マーカーや血液生化学的検査など非侵襲腫瘍マーカーはいまだ確立したものはなく、腫瘍の糖代謝を反映する PET/CT 検査や水分子拡散を反映する MRI 拡散強調画像という異なる活動性診断法が子宮体癌の新たな予後指標マーカーに成りうるか否かを検討した。

対象と方法

当院で平成18年4月から平成24年4月までに根治治療を行った131例子宮体癌患者を対象にDWIのADCminとPET/CTのSUVmax測定し、Mann-Whitney U-test, Kaplan-Meier 法や多変量分析を用い、統計学的な解析を行った。

結 果

子宮体癌 FIGO 進行癌（Ⅲ期、Ⅳ期）の SUVmax はⅠ期と比較し、高値であり ($P=0.003$, $P=0.004$),

組織型においても中分化型・低分化型類内膜腺癌 (Grade II, Grade III) は高分化型類内膜腺癌 (Grade I) より高値であった ($P<0.001$, $P<0.001$)。また ADCmin における FIGO 進行期ではⅡ期、Ⅲ期、Ⅳ期のいずれにおいてもⅠ期と比較し、低値であり ($P=0.040$, $P<0.001$, $P=0.017$)、組織型では低分化型類内膜腺癌 (Grade III)、その他の type II は高分化型類内膜腺癌 (Grade I) と比較し、低値であった ($P<0.001$, $P=0.034$) (表1)。SUVmax と ADCmin は負相関関係を示し ($R=-0.677$, $P<0.001$) (図1)、ADCmin は FIGO 進行期 ($P<0.001$)、組織型 ($P<$

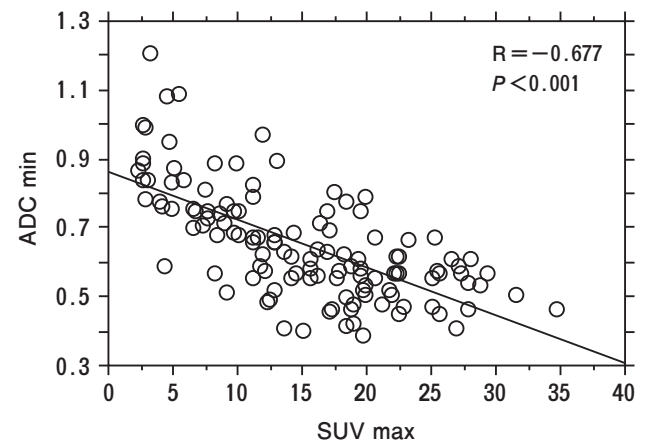


図1 子宮体癌原発巣のPET/CT SUVmaxとDWI ADCmin 相関関係 (文献13より引用)

表1 The ADCmin and SUVmax are associated with FIGO stage and histology on pretreatment assessment of primary endometrial cancer

Baseline characteristics	ADCmin			SUVmax	
	Numbers	mean ± SE	P-value	mean ± SE	P-value
Stage					
I	89	0.69 ± 0.16		13.69 ± 7.59	
II	12	0.59 ± 0.13	0.040*	14.37 ± 5.76	0.765
III	22	0.56 ± 0.14	<0.001*	19.01 ± 7.39	0.003*
IV	8	0.61 ± 0.07	0.017*	18.85 ± 6.99	0.004*
Histology					
Endometrioid adenocarcinoma					
Grade 1	75	0.69 ± 0.16		12.59 ± 7.07	
Grade 2	20	0.62 ± 0.16	0.085	18.92 ± 7.35	<0.001*
Grade 3	18	0.56 ± 0.12	0.001*	18.94 ± 4.33	<0.001*
Other carcinoma	18	0.62 ± 0.11	0.034*	16.43 ± 9.22	0.054

* $P<0.05$

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics. (文献13より引用)

0.001), 筋層浸潤 ($P=0.002$), 頸部浸潤 ($P=0.001$), リンパ節転移 ($P=0.018$), 脈管浸潤 ($P<0.001$), 腫瘍径 ($P<0.001$) に有意な相関関係を示した。また SUVmax では FIGO 進行期 ($P=0.002$), 組織型 ($P=0.011$), 筋層浸潤 ($P=0.009$), リンパ節転移 ($P=0.002$), 脈管浸潤 ($P<0.001$), 腫瘍径 ($P<0.001$)

に有意な相関関係を認めた (表 2)。

生存について検討を行うため, receiver operating characteristic (ROC) を用い, cut-off 値設定を行った。無病生存率 ADCmin では 0.59 (AUC=0.673), 全生存率 ADCmin では 0.54 (AUC=0.795), 無病生存率 SUVmax は 17.70 (AUC=0.736), 全生存率

表 2 The ADCmin and SUVmax are associated with clinical factors on pretreatment assessment of primary endometrial cancer

Variable	Numbers	ADCmin		SUVmax	
		mean \pm SE	<i>P</i> -value	mean \pm SE	<i>P</i> -value
Age (years)			0.467		0.463
<60	74	0.64 \pm 0.16		15.39 \pm 7.47	
\geq 60	57	0.66 \pm 0.15		14.40 \pm 7.84	
FIGO stage			<0.001*		0.002*
I - II	102	0.68 \pm 0.16		13.88 \pm 7.42	
III - IV	29	0.57 \pm 0.12		18.75 \pm 7.19	
Histology			<0.001*		0.011*
Type I (G1 + G2)	95	0.68 \pm 0.16		13.93 \pm 7.55	
Type II (G3 + other)	36	0.59 \pm 0.12		17.69 \pm 7.21	
Depth of myometrial invasion			0.002*		0.009*
< 1 / 2	89	0.68 \pm 0.17		13.78 \pm 7.89	
\geq 1 / 2	42	0.60 \pm 0.12		17.46 \pm 6.39	
Cervical involvement			0.001*		0.065
Negative	104	0.67 \pm 0.16		14.33 \pm 7.61	
Positive	27	0.58 \pm 0.11		17.36 \pm 7.31	
Lymph node metastasis			0.018*		0.002*
Negative	115	0.66 \pm 0.16		14.21 \pm 7.54	
Positive	16	0.56 \pm 0.13		20.36 \pm 6.00	
LVS involvement			<0.001*		<0.001*
Negative	100	0.68 \pm 0.16		13.69 \pm 7.60	
Positive	31	0.57 \pm 0.10		19.06 \pm 6.18	
Ovarian metastasis			0.075		0.44
Negative	117	0.66 \pm 0.16		14.78 \pm 7.67	
Positive	14	0.58 \pm 0.14		16.45 \pm 7.29	
Peritoneal cytology			0.495		0.403
Negative	106	0.66 \pm 0.17		14.69 \pm 7.50	
Positive	25	0.64 \pm 0.12		16.11 \pm 8.14	
Tumor maximum size			<0.001*		<0.001*
< 4 cm	86	0.70 \pm 0.16		12.41 \pm 7.33	
\geq 4 cm	45	0.58 \pm 0.12		18.96 \pm 6.27	

* Mann-Whitney U-test.

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics ; LVS, lymph vascular space. (文献13より引用)

SUVmax の18.42 (AUC=0.836) であった (図2)。各々の ROC cut off 値を用い、予後検討を行ったところ、SUVmax 高値症例は SUVmax 低値症例と比較し、無病生存率・全生存率ともに有意差を示していた ($P < 0.0001$, $P = 0.0092$) (図3)。また多変量解析にお

いても SUVmax 高値は無病生存率・全生存率の両者において、独立した予後不良因子であり ($P = 0.0161$, $P = 0.0232$)、子宮体癌患者において、原発腫瘍の SUVmax 高値は予後指標マーカーに成りうることが示された (表3)。

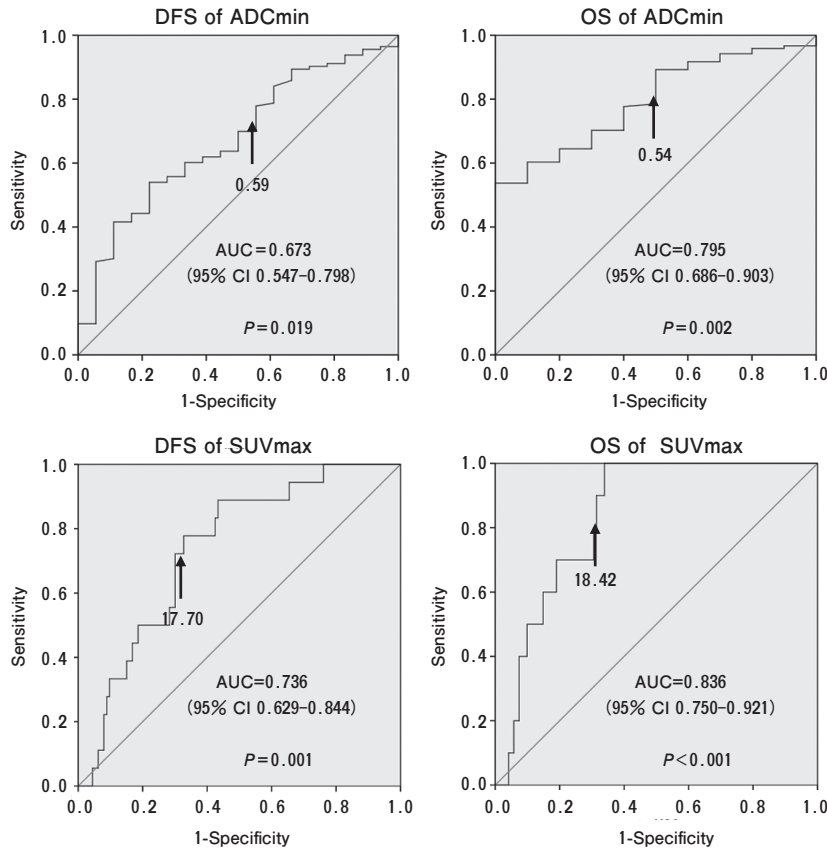


図2 Receiver operating characteristic (ROC) を用いて、cut-off 値設定
無病生存・全生存における各々の PET/CT SUVmax と DWI ADCmin は、無病生存率 ADCmin では 0.59 (Area under the curve (AUC)=0.673)、全生存率 ADCmin では 0.54 (AUC=0.795)、無病生存率 SUVmax は 17.70 (AUC=0.736)、全生存率 SUVmax の 18.42 (AUC=0.836) で cut-off を設定した (文献13より引用)。

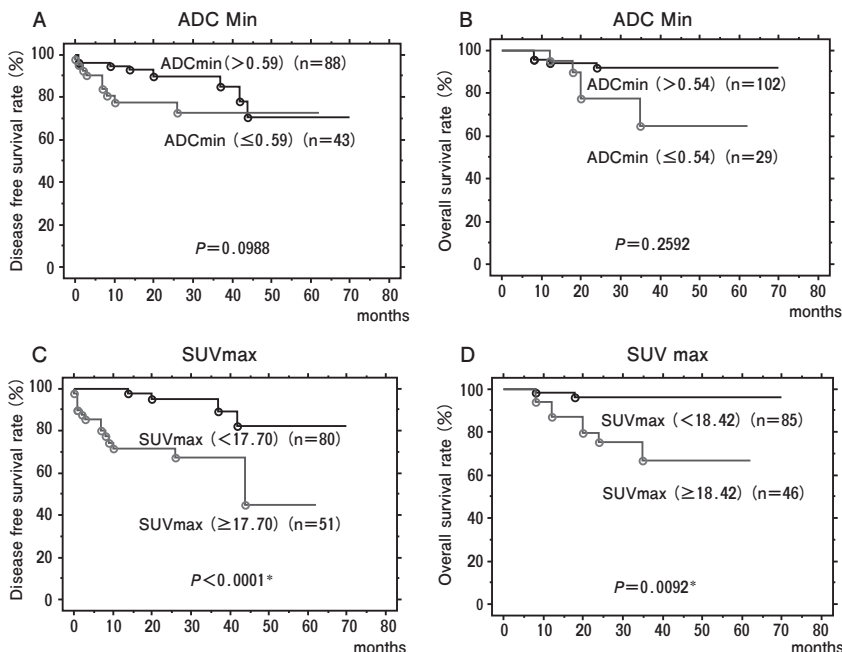


図3 無病生存率・全生存率における PET/CT SUVmax と DWI ADCmin
SUVmax 高値は無病生存率・全生存率ともに有意に予後不良であったが ($P < 0.0001$, $P = 0.0092$)、ADCmin 低値は無病生存率・全生存率ともに有意差を示さなかった (文献13より引用)。

表3 Prognostic factors for disease-free survival and overall survival selected by Cox's multivariate analysis

	Hazard ratio	95% CI	Cox's test <i>P</i> -value
Disease-free survival			
FIGO stage	8.603	1.066-69.440	0.0434*
SUVmax	5.664	1.398-22.945	0.0151*
Overall survival			
FIGO stage	10.291	1.415-74.858	0.0213*
SUVmax	5.866	1.129-30.469	0.0353*

CI, confidence interval ; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics ; LVS, lymph vascular space. (文献13より改変して引用)

おわりに

原発腫瘍病巣活動性定量値である PET/CT SUVmax は子宮体癌の非侵襲な予後指標マーカーとして有用であることが示された。

文 献

- Annual Report of Oncology Committee of Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Tokyo (2011).
- Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S : Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol* (2004) 130, 273-278.
- Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, Peterson LM, Ng P, Scharnhorst J, Grierson JR, Krohn KA : Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* (2006) 12, 5435-5441.
- Gambhir SS : Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer* (2002) 2, 683-693.
- Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallieres E, Wood DE : Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* (2000) 6, 3837-3844.
- Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, Dankerl A, Glatting G, Reske S, Mattfeldt T : FDG uptake in breast cancer : correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2002) 29, 1317-1323.
- Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Kotsuji F : Expression of GLUT-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [F-18]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary. *Int J Cancer* (2004) 109, 926-932.
- Bammer R : Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* (2003) 45, 169-184.
- Zhang J, Tehrani YM, Wang L, Ishill NM, Schwartz LH, Hricak H : Renal masses : characterization with diffusion-weighted MR imaging--a preliminary experience. *Radiology* (2008) 247, 458-164.
- Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, Kitajima M, Murakami R, Korogi Y, Makino K, Nakamura H, Ikushima I, Yamura M, Kochi M, Kuratsu JI, et al. : Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors : comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR Am J Neuroradiol* (2006) 27, 1419-1425.
- Kanauchi N, Oizumi H, Honma T, Kato H, Endo M, Suzuki J, Fukaya K, Sadahiro M : Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting of tumor invasiveness for clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* (2009) 35, 706-710.
- Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, Babb JS, Kim S, Hecht EM, Lee VS, Israel GM : Renal lesions : characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* (2009) 251, 398-407.
- Nakamura K, Joja I, Fukushima C, Haruma T, Hayashi C, Kusumoto T, Seki N, Hongo A, Hiramatsu Y : The preoperative SUVmax is superior to ADCmin of the primary tumour as a predictor of disease recurrence and survival in patients with endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2013) 40, 52-60.