



| | |
|------------------|---|
| Title | 甲状腺分化癌に対する放射性ヨード内用療法前のFDG-PET/CTの予後予測能に関する検討 |
| Author(s) | 内山, 裕子 |
| Citation | 北海道大学. 博士(医学) 甲第15922号 |
| Issue Date | 2024-03-25 |
| DOI | 10.14943/doctoral.k15922 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/92210 |
| Type | theses (doctoral) |
| Note | 配架番号 : 2856 |
| File Information | UCHIYAMA_Yuko.pdf |



[Instructions for use](#)

学位論文

甲状腺分化癌に対する放射性ヨード内用療法前の
FDG-PET/CT の予後予測能に関する検討
(Studies on Prognostic Prediction Ability of FDG-PET/CT
Prior to Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid
Cancer)

2024年3月

北海道大学

内山 裕子

Yuko Uchiyama

学位論文

甲状腺分化癌に対する放射性ヨード内用療法前の
FDG-PET/CT の予後予測能に関する検討
(Studies on Prognostic Prediction Ability of FDG-PET/CT
Prior to Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid
Cancer)

2024年3月

北海道大学

内山 裕子

Yuko Uchiyama

目次

| | |
|-----------------------------------|------|
| 発表論文目録および学会発表目録 | 1 頁 |
| 要旨 | 3 頁 |
| 略語表 | 6 頁 |
| 緒言 | 7 頁 |
| 第1章 SUVmax を用いた予後予測の検討 | |
| 第1節 諸言 | 10 頁 |
| 第2節 対象と方法 | 10 頁 |
| 第3節 結果 | 12 頁 |
| 第4節 考察 | 18 頁 |
| 第5節 本章のまとめ | 19 頁 |
| 第2章 臓器別 MTV と従来の MTV との予後予測能の比較検討 | |
| 第1節 諸言 | 20 頁 |
| 第2節 対象と方法 | 21 頁 |
| 第3節 結果 | 25 頁 |
| 第4節 考察 | 30 頁 |
| 第5節 本章のまとめ | 32 頁 |
| 結論 | 33 頁 |
| 謝辞 | 35 頁 |
| 利益相反 | 36 頁 |
| 引用文献 | 37 頁 |

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Yuko Uchiyama, Kenji Hirata, Shiro Watanabe, Shozo Okamoto, Tohru Shiga, Kazufumi Okada, Yoichi M. Ito, Kohsuke Kudo: Development and validation of a prediction model based on the organ-based metabolic tumor volume on FDG-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med.* 2021 Nov;35(11):1223-1231.

Florian C Gaertner, Shozo Okamoto, Tohru Shiga, Yoichi M Ito, Yuko Uchiyama, Osamu Manabe, Naoya Hattori, Nagara Tamaki: FDG PET performed at thyroid remnant ablation has a higher predictive value for long-term survival of high-risk patients with well-differentiated thyroid cancer than radioiodine uptake. *Clin Nucl Med.* 2015;40(5), 378-383.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

Yuko Uchiyama, Shozo Okamoto, Tohru Shiga, Florian C. Gaertner, Kenji Hirata, Osamu Manabe, Yoichi M Ito, Keiichiro Yoshinaga, Nagara Tamaki: SUVmax of FDG-avid metastatic lesions could predict prognosis in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy. The 11th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, Jeju, Korea, 2015年10月31日～11月4日

Yuko Uchiyama, Kenji Hirata, Tohru Shiga, Shozo Okamoto, Osamu Manabe, Kentaro Kobayashi, Shiro Watanabe, Takuya Toyonaga, Hisaya Kikuchi, Satoshi Takeuchi, Eriko Suzuki, Keiichi Magota, Nagara Tamaki: Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET are strong predictors for survival of patients with differentiated thyroid carcinoma – a comparison with SUVmax. The Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, San Diego, California, USA, 2016年6月11日～15日

Yuko Uchiyama, Kenji Hirata, Shiro Watanabe, Shozo Okamoto, Tohru Shiga, Kazufumi Okada, Yoichi M Ito, Kohsuke Kudo: Prognostic value of per-site metabolic tumor volume on FDG PET in patients with differentiated thyroid cancer before radioactive iodine therapy. The Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Virtual conference. 2021年6月11日～15日

内山裕子、平田健司、志賀哲、岡本祥三、真鍋治、小林健太郎、渡邊史郎、豊永拓哉、菊地寿矢、孫田恵一、玉木長良：転移を有する甲状腺分化癌において、FDG PETでのMTVとTLGは強い予後予測因子である—SUVmaxとの比較、第56回日本核医学会学術総会、愛知県名古屋市、2016年11月3日～5日

内山裕子、平田健司、渡邊史郎、古家翔、孫田恵一、志賀哲、工藤與亮：甲状腺分化癌のFDG-PETにおいて転移臓器毎の重み付け補正はMTVの予後予測能を改善する。第143回日本医学放射線学会北日本地方会・第88回日本核医学会北日本地方会、オンライン、2020年11月6日～30日

要旨

【背景と目的】

甲状腺分化癌は内分泌系の悪性腫瘍の中では頻度の高い疾患であり、10年生存率85-90%と生命予後の良い悪性腫瘍である。甲状腺癌の発生率は年々増加傾向にあるが、特別な放射線管理が必要となる放射性ヨード(RAI)内用療法が実施可能な病床は限られており、日本国内では実際に病床が足りていない現状がある。甲状腺癌に関する過去の研究では初発時の年齢や腫瘍サイズなどの予後予測因子が示されているが、それらの因子が同等でも治療への反応性や治療後の予後が大きく異なる症例にしばしば遭遇する。放射性ヨード内用療法は、重篤な副作用を起こすことがほとんどなく安全で侵襲が少ない治療であるが、その反面治療効果が表れるのが緩徐で、また甲状腺全摘後であることを大前提として、ヨード制限や甲状腺ホルモン補充の中止等の治療前処置にも一定の期間が必要な治療である。以前は転移を有する甲状腺分化癌に対して他の治療選択肢は限られていたが、近年甲状腺分化癌に対して有効な分子標的薬が保険適応となり治療戦略の選択の幅が広がった。そのため放射性ヨード内用療法前に症例ごとに数年後の予後を推定することで患者を層別化し、放射性ヨード内用療法を行うことが最善の選択であるかどうかを評価することは非常に重要であると考えられる。

陽電子放出核種の ^{18}F で標識した放射性医薬品であるフルオロデオキシグルコース(FDG)を用いた陽電子断層撮影(PET)は、種々の悪性腫瘍の病期診断や転移検索に有用であり、悪性疾患全般に広く行われている診療放射線検査である。FDGは悪性度が強く増殖能の高い病変ほど高集積を示す傾向があり、甲状腺分化癌についても同様の傾向がみられる。著者の属する研究グループではこれまでにFDG集積を示す転移病変を有する患者群は予後不良であると報告してきたが、その集積の程度と予後についての検討は今後の課題として残されていた。またPET検査で集積を示す腫瘍量の評価に用いられる指標としてMTV (metabolic tumor volume: FDGが一定以上の集積を示す病変の体積の総和)やTLG (total lesion glycolysis: SUVとMTVの積算値の総和)がある。MTVと甲状腺分化癌の予後との相関については過去に複数の報告があるが、原発巣のみの評価や、転移臓器を考慮しない全身のMTVに関してのみの評価であった。実際の臨床では、甲状腺分化癌に関していえば、頸部リンパ節転移だけの症例と肺転移や骨転移などの遠隔転移がある症例とでは経過が異なることが分かっている。そのため転移臓器毎にMTVを分けて測定し、臓器毎の重みづけを行うことで、さらにMTVの予後予測能が改善するのではないかと考えられた。

本研究では、生命予後が悪いとされるFDG陽性の転移病変を有する患者群において、FDGの集積の強さやFDGが集積を示す転移の腫瘍量は予後因子となるのか、また転移

臓器毎に FDG の集積を評価することで予後予測能が向上するかどうかを検討することを目的とした。

【対象と方法】

対象は初回のヨード治療を行う前に FDG-PET 検査もしくは FDG-PET/CT 検査を受けた患者のうち、転移病変に FDG が集積を示したものとし、全生存(OS)をエンドポイントとして解析を行った。FDG-PET の指標としては、最初に第 1 章では測定が簡便で一般的に広く用いられている SUVmax (関心領域内の standardized uptake value の最大値)を用いて解析した。続いて第 2 章では、PET 検査の指標として MTV を用い、まず転移臓器毎に MTV を測定した。臓器毎の重みづけ補正にはいろいろな方法が考えられるが、臓器毎 MTV の Cox 回帰解析によって得られた係数と臓器毎 MTV との積算和を補正総 MTV(aMTV)とすることとした。得られた aMTV と従来 of 総 MTV(cMTV) との予後予測能を比較検討した。

【結果】

第 1 章では Kaplan-Meier 法による解析の結果、男性 ($p=0.0364$)、45 歳以上 ($p=0.0023$)、SUVmax が 4.0 以上 ($p<0.0001$)、遠隔転移あり ($p<0.0001$) の患者の予後は、統計的に有意に不良であった。多変量解析の結果では、SUVmax ($p=0.0011$)、年齢 ($p<0.0001$)、および転移部位 ($p=0.0002$) が独立した予後因子であることが明らかになった。

第 2 章では臓器別に測定した MTV に関する単変量解析の結果、すべての転移部位に関して全生存との相関があった。検証グループを用いたモデル評価では、aMTV は cMTV (0.7218) よりも c-index (0.7676) が高く、OS の有意な予後因子であった。

【考察】

本研究では甲状腺分化癌術後の転移巣への FDG 集積が強い症例ほど予後が悪いことが分かった。また FDG が集積する転移腫瘍量が多いほど予後が悪く、腫瘍量を評価する際には転移臓器を加味するとより予後予測能が改善することも分かった。これは甲状腺分化癌における FDG の高集積は脱分化傾向すなわち悪性度の高さを反映すること、頸部リンパ節転移よりも肺・骨転移などの遠隔転移があると予後が悪いことといった過去の論文での報告と矛盾しない結果であった。臓器別 MTV の補正方法に関しては今回行った統計解析方法が最適であるとするものではない。今回の研究は単施設で行ったものであり、また甲状腺分化癌が非常に生命予後の良い悪性腫瘍であるため全症例数に対してのイベント数 (死亡数) が少なかった。今後多施設でのより大きな症例群での検討が望まれる。さらにより簡便な MTV の測定方法を構築することで、実臨床への導入が容易になり、甲状腺分化癌患者ごとの治療戦略を計画するうえで有用になると思われた。

【結論】

甲状腺分化癌は生命予後の良い癌ではあるが、RAI 治療前に適切に FDG-PET 検査を行うことで、予後不良の症例を特定でき、経過観察の間隔や RAI 治療以外のアグレッシブな治療への切り替えを検討するための指標となると考えられた。その際には転移臓器毎の評価を行うことが望ましく、その方法についてはまだ改善の余地が残されている。

略語表

| | |
|--------------------|---|
| aMTV | adjusted MTV |
| ATP | adenosine triphosphate |
| AUC | area under the curve |
| cMTV | conventional MTV |
| FDG | fluorodeoxyglucose |
| GBq | giga becquerel |
| MIP | maximum intensity projection |
| MTV | metabolic tumor volume |
| OS | overall survival |
| OSEM | ordered subset expectation maximization |
| PET | positron emission tomography |
| RAI | radioactive iodine |
| sTg | serum thyroglobulin |
| SUV | standardized uptake value |
| SUV _{max} | maximum standardized uptake value |
| TKI | tyrosine kinase inhibitor |
| TLG | total lesion glycolysis |
| TSH | thyroid stimulating hormone |

緒言

1. 甲状腺癌について

甲状腺癌は内分泌系では最もよくみられる悪性腫瘍であり、その発生率は年々増加傾向にある(Pellegriti, 2013; Davies, 2006)。本邦の統計では2019年に18,780例が新たに甲状腺癌と診断された(厚生労働省報告)。甲状腺分化癌は10年生存率85-90%と、予後の良い悪性腫瘍である(Davies, 2006; Stokkel, 2006)。しかし、初診時の年齢が45歳以上の場合や、腫瘍サイズが大きい患者、転移を有する患者の予後は比較的悪く、特に遠隔転移や多発転移を有する患者の10年生存率は25-50%に低下すると言われてしている(Luster, 2008; Dinneen, 1995; Sanders, 1998)。

放射性ヨード内用療法は甲状腺分化癌の転移巣に対する重要な治療法として確立されている(Stokkel, 2006; Mazzaferri, 1994)。しかし放射性ヨード内用療法後の予後には、転移巣へのRAIの取り込み、年齢、性別、病理組織などの要因が大きく影響する(Mazzaferri, 1994; Durante, 2006; Shah, 1992; Andersen, 1995)。

2. FDG-PETについて

癌細胞は有酸素下でもミトコンドリアの酸化的リン酸化よりも解糖系でのATP産生が優位であることが知られており、ワールブルグ効果と呼ばれる。解糖系は酸化的リン酸化と比較して、ATP産生速度は速いが効率がきわめて悪い。その結果、癌細胞は大量のグルコースを消費することになる。ブドウ糖分子の2位の水酸基を陽電子放出核種のフッ素18 (^{18}F) で置換した放射性医薬品であるフルオロデオキシグルコース(FDG)を用いた陽電子断層撮影(PET)はワールブルグ効果を利用した画像診断法であり、悪性腫瘍の診断において大きな役割を果たしている。これまでの組織学的研究やイメージング研究により、ブドウ糖の取り込み亢進を示す甲状腺分化癌の組織は悪性度が高く、これを持つ症例は予後が悪いということがわかっている(Robbins, 2006; Deandreis, 2011; Yoshio, 2011; Feine, 1995; Marcus, 2015a; Wang, 2000)。甲状腺分化癌以外の悪性腫瘍においても、FDGの集積が強いものほど予後が悪いという報告が複数ある(Kim, 2015; Marcus, 2015b; Domachevsky, 2015)。FDG集積が強い腫瘍は一般に脱分化している傾向が強く、甲状腺分化癌でFDGが強く集積する病変は脱分化傾向を反映して放射性ヨードの取り込みが弱いことが多い(Yoshio, 2011; Feine, 1995; Shiga, 2001)。甲状腺癌におけるFDG-PET検査についてはこれまでの先行研究により、転移検索(Lee, 2013)、残存甲状腺焼灼術の成功率との相関(Iwano, 2012)、患者の管理への影響に対するその有用

性(Rosenbaum-Krumme, 2012; Salvatori, 2015)が示されている。FDG-PETにより偶発的に甲状腺癌の原発巣が発見された場合の FDG 集積と原発巣の進行度には関連があるが、原発巣に関していうと FDG の集積の強弱と予後には関連がないという報告もある(Piccardo, 2014)。

3. 本研究で何を明らかにしようとしているか

第1章では、FDGの集積の強さを standardized uptake value の最大値(SUVmax)で表し、これが予後予測因子となるかどうかについて検討した。著者の所属する研究グループでは、先行研究において、転移巣を有する甲状腺分化癌で、放射性ヨード内用療法前の FDG-PET で転移巣に FDG が集積しなかった症例については予後が良く、FDG が集積した症例では予後が悪いことを報告した(Gaertner, 2014)。しかし対象は転移巣への FDG 集積がなかった患者も含み、PET 検査の意義については専門医の視覚的評価による FDG 集積の有無での検討であった。さらにイベント症例数が少なく多変量解析は次の研究の課題として残されていた。過去に甲状腺分化癌における転移巣への FDG 集積の程度と予後との関連性についての報告として確立したものはまだない。そこで今回、予後が悪く高リスク群に分類される転移を有する甲状腺分化癌において、転移巣に FDG が集積した場合の FDG 集積程度と予後との関連について検討した。

第2章では、PET 上で臓器別に測定した腫瘍体積が予後予測因子となるかどうかについて検討した。FDG-PET 検査から得られる指標である metabolic tumor volume (MTV) と total lesion glycolysis (TLG)は、様々な悪性腫瘍の予後因子として報告されている(Mantziari, 2020; Lovinfosse, 2018; Li, 2020)。また、FDG-PET における MTV や TLG が大きいと、甲状腺分化癌の予後が悪くなる要因になるという報告もある(Wang, 2000; Kim, 2013)。しかし、甲状腺分化癌の場合、頸部リンパ節転移は患者の全生存期間(OS)にほとんど影響しないといわれており(Tam, 2018)、逆に肝臓や脳など一般的には転移の標的とならない臓器に遠隔転移がある場合には生命予後が悪いことが指摘されている(Brient, 2015; de Figueiredo, 2015)。これらのことから、たとえ MTV の値が同じであっても、異なる臓器に発生した転移病変は、異なる臨床的影響を及ぼす可能性があることが推定される。それにもかかわらず、MTV と TLG に関する研究のほとんどは、すべての転移病変を同等に考えており、すなわち、全身の個々の病変の MTV の合計として計算された全身の総 MTV が最も一般的に使用されている。我々は、臓器別に測定した MTV、および臓器別の MTV を臓器毎の重みづけ係数で加重加算した臓器調整全身 MTV は、より良い予後予測性能を持つのではないかと考えた。今回の後ろ向き研究では、当院でのデータベースをトレーニング群と検証群に分け、臓器別の MTV

に基づく予後予測モデルを開発し、従来の MTV と比較して甲状腺分化癌患者の予後を予測するのに有用かどうかを判断することを目的とした。

第1章 SUVmaxを用いた予後予測の検討

第1節 諸言

先行研究において、転移巣を有する甲状腺分化癌で、放射性ヨード内用療法前のFDG-PETで転移巣にFDGが集積しなかった症例については予後が良く、FDGが集積した症例の予後が悪いことが報告されているが(Gaertner, 2014)、対象は転移巣への集積がなかった患者も含み、PET検査の意義についてはFDGの集積の有無での検討であった。イベント症例数も少なく、多変量解析は行われていない。過去に甲状腺分化癌における転移巣へのFDG集積の程度と予後との関連性について報告されているものもない。そこで今回、予後が悪く高リスク群に分類される転移を有する甲状腺分化癌において、転移巣にFDGが集積した場合のFDG集積程度をSUVmaxで表し、予後予測因子となるかどうかについて検討した。

第2節 対象と方法

対象

2003年1月～2014年12月に北海道大学病院で甲状腺癌のI-131治療前にFDG-PET検査を受けた患者819人の中から後ろ向きに対象を抽出した。過去にI-131治療歴があった34人、転移がなかった患者342人、転移巣にFDGが集積しなかった患者134人がこの研究から除外され、最終的に309例が解析の対象となった(図1)。方法論的な質は、Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) ステートメントチェックリストを用いて評価した。

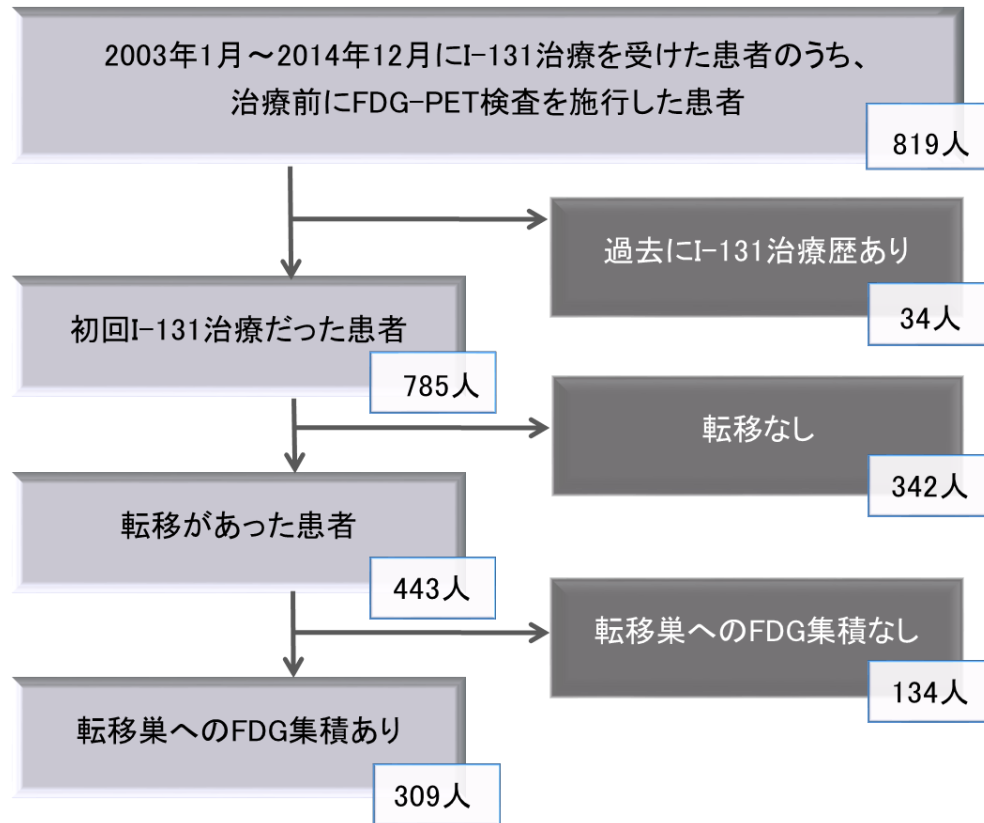


図1 対象患者の選別

転移巣は、頸部超音波検査、I-131 シンチグラフィ、病理学的検査、血清サイログロブリン値にて評価された。FDG-PET 検査後の予後経過データは、治療後の受診歴、かかりつけ医への診療情報提供依頼、患者本人への電話での問い合わせによって集められた。追跡調査は2015年2月末まで続けられ、追跡調査期間は0.5～144.6ヵ月（平均56.9±39.0ヵ月）であった。I-131治療は3週間のヨード制限食、3週間の甲状腺ホルモン製剤補充中止の後に行われた。投与量は3.70-5.55GBqであった。

この研究は、北海道大学病院の倫理委員会の承認を得た。

PET 撮像方法

6時間以上の絶食ののち、FDG 4.5 MBq/kg を静脈内に投与した。注射の60分後に、頭頂部から大腿近位まで撮像した。PET装置はシーメンス社製のEXACT HR+ (Asahi-Siemens, Tokyo, Japan)を使用して、1ベッドにつき2分収集を行い、ordered subset expectation maximization (OSEM)法(iteration 1, subsets 30)により画像を再構成した。PET/CT装置は、シーメンス社製のTruePoint Biograph Scanner with TrueV Option (Siemens,

Japan)を使用して、1 ベッド 3 分収集を行い、吸収補正に低線量 CT を撮像した。得られたデータを OSEM 法 (TrueX)(iterations 2, subsets 21)により画像再構成した。

PET 画像の半定量解析

画像解析には、フリーソフト「Metavol」(Hirata, 2014)を用いた。頸部・縦隔リンパ節、肺、骨、その他の遠隔臓器の集積について、それぞれの転移巣に直径 3cm の球形関心領域を 1 名の核医学専門医により用手的に設定し、関心領域内の Standardized uptake value (SUV)の最大値である SUVmax を測定し、最も高いものとその部位を解析した。SUVmax は中央値である 4.6 をカットオフに設定し、患者を高 SUVmax 群と低 SUVmax 群の 2 群に分けた。

統計解析

統計分析には、JMP 10 (SAS 研究所日本社、東京)を使用した。高 SUVmax 群と低 SUVmax 群の予後を、 Kaplan-Meier 生存曲線を用いてログランク検定で長期予後を解析した。さらに、甲状腺癌の予後に影響するといわれている、性別・年齢(45 歳以上と 45 歳未満)・転移部位(頸部リンパ節、縦隔リンパ節、肺、骨、他臓器)・病理組織タイプ(乳頭癌、濾胞癌、低分化癌)についても、それぞれ Kaplan-Meier 生存曲線を用いて長期予後解析を行った。さらにそれらの因子については、コックス回帰で調整した比例ハザードモデルによる解析も行った。また、FDG 集積、性別、年齢、転移部位、病理組織タイプを変数として多変量解析を行い、独立した予後予測因子を解析した。ハザード比 2.0 (95%信頼区間：0.05-0.80) を検出するのに必要なイベント数は、検出率 80%の場合 33、検出率 90%の場合 44 であった。P 値<0.05 であるとき統計学的に有意であるとした。

第 3 節 結果

患者群

解析対象となった 309 人のうち、男性は 108 人、女性は 201 人で、年齢は 60.5 ± 13.3 歳 (平均 \pm 標準偏差)、年齢幅は 13-84 歳であった。頸部リンパ節転移：84 人、縦隔リンパ節転移：36 人、肺転移 136 人、骨転移：41 人、その他の遠隔臓器転移(脳・肝臓・腎臓)：12 人であった。組織型は乳頭癌 254 例、濾胞癌 34 例、低分化癌 21 例であった。SUVmax は 9.52 ± 11.52 , 中央値 4.60 (範囲 0.9-70.19) であった(表 1)。

表 1 対象となった 309 名の患者の特徴

| | 患者数 (割合%) |
|-----------------|---------------------------------|
| 性別 | |
| 男性 | 108 (35.0%) |
| 女性 | 201 (65.0%) |
| 年齢 | |
| <45 歳 | 36 (11.7%) |
| >=45 歳 | 273 (88.3%) |
| 転移臓器 | |
| 頸部リンパ節 | 84 (27.2%) |
| 遠隔臓器(頻度の高いもの) | 213 (68.9%) |
| 遠隔リンパ節 | 36 (11.7%) |
| 肺 | 136 (44.0%) |
| 骨 | 41 (13.3%) |
| その他 (脳、肝臓、腎臓など) | 12 (3.9%) |
| 病理組織型 | |
| 乳頭癌 | 254 (82.2%) |
| 濾胞癌 | 34 (11.0%) |
| 低分化癌 | 21 (6.8%) |
| | 平均±標準偏差, 中央値、範囲 |
| SUVmax | 9.52±11.52, 4.60, 0.9-70.19 |
| 追跡期間 (月数) | 57.61±39.07, 51.29, 0.53-144.56 |

SUVmax の中央値 4.6 を閾値として、全症例を高 SUVmax 群と低 SUVmax 群に分けた。それぞれの患者群の特徴を表 2 に示す。

表 2 FDG 高集積群と FDG 低集積群のグループ別患者特性

| | FDG 高集積群 (SUVmax \geq 4.6, n=156) | FDG 低集積群 (SUVmax<4.6, n=153) | P 値(*) |
|----------------------|--|---------------------------------|--------|
| 性別 | | | |
| 男性 | 61 (39.1%) | 47 (30.7%) | 0.1223 |
| 女性 | 95 (60.9%) | 106 (69.3%) | |
| 年齢 (60.5 \pm 13.3) | | | |
| <45 歳 | 9 (5.8%) | 27 (17.6%) | 0.0011 |
| \geq 45 歳 | 147 (94.2%) | 126 (82.4%) | |
| 転移臓器 | | | |
| 頸部リンパ節 | 31 (19.9%) | 53 (34.6%) | 0.0005 |
| 遠隔リンパ節、肺、骨 | 114 (73.1%) | 99 (64.7%) | |
| その他(脳、肝臓、腎臓) | 11 (7.1%) | 1 (0.7%) | |
| 病理組織型 | | | |
| 乳頭癌 | 123 (78.8%) | 131 (85.6%) | 0.0151 |
| 濾胞癌 | 16 (10.3%) | 18 (11.8%) | |
| 低分化癌 | 17 (10.9%) | 4 (2.6%) | |

(*)連続変数に対して t 検定、カテゴリー変数に対してはカイ二乗検定を用いた。

長期予後

309 人中 75 人の患者 (24.3%) が、追跡調査によって死亡が確認された。これは統計学的解析に必要なイベント数を十分に満たすものであった。 Kaplan-Meier 曲線によると、全体の 5 年生存率は 81.6%、10 年生存率は 53.4%であった。それぞれの因子の単変量解析では、FDG 高集積群 (P<0.0001)、男性 (P=0.0409)、年齢 45 歳以上 (P<0.0001)、縦隔リンパ節・肺・骨転移 (P=0.0005)、他臓器転移 (P<0.0001)の予後が有意に悪かった。病理組織タイプでは有意差は見られなかった (P=0.2994, P=0.0654) (図 2)。

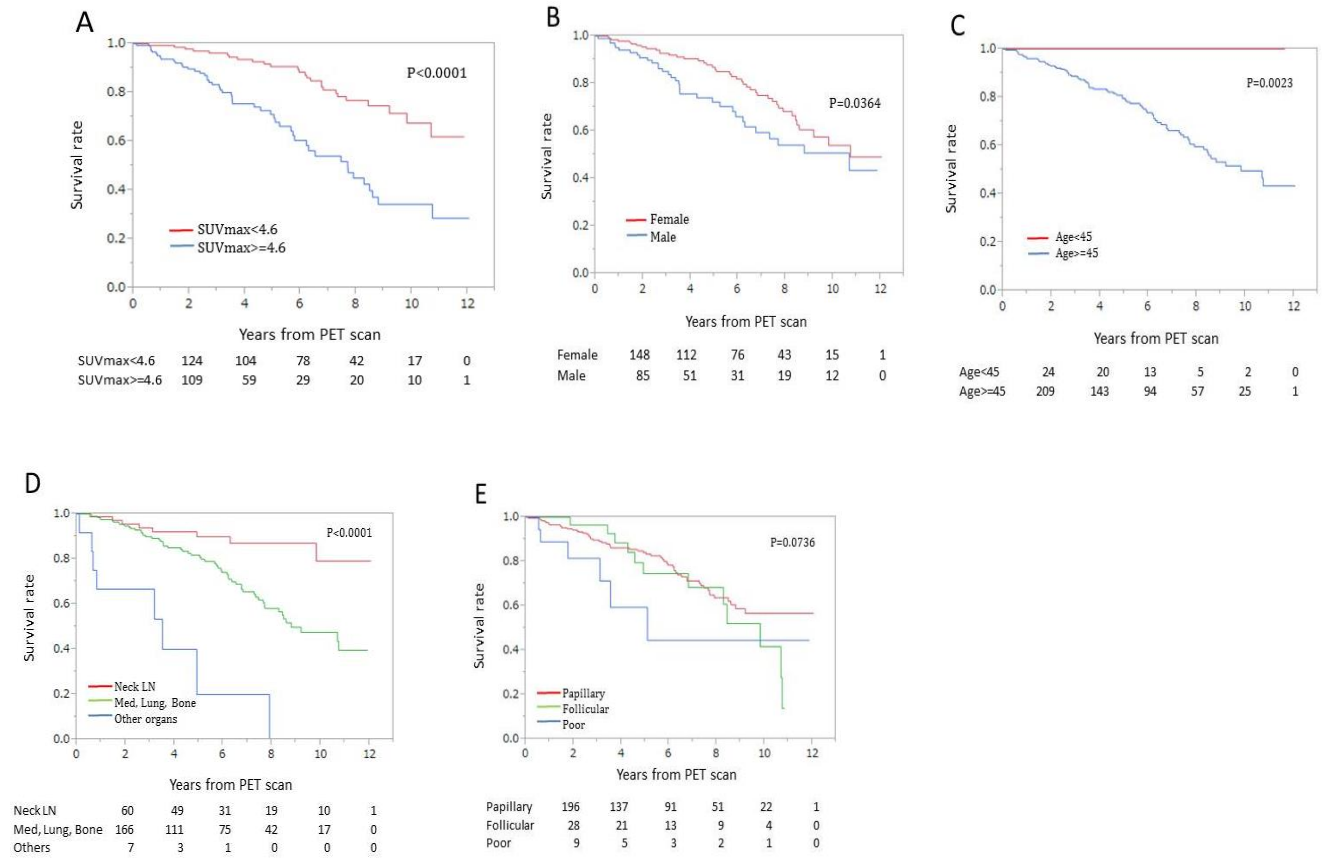


図 2. 甲状腺癌患者の SUVmax(A)、性別(B)、年齢(C)、転移病巣(D)、病理(E)による Kaplan-Meier 生存曲線。(Neck LN, 頸部リンパ節; Med, 縦隔リンパ節)

多変量解析では、SUVmax ≥ 4.6 (P=0.0021)、年齢(P<0.0001)、転移部位(P=0.0131, P<0.0001)において有意差が認められ、それぞれ独立した予後予測因子であると示唆された(表 3)。

表 3. Cox 比例ハザードモデルによる単変量/多変量解析

| サブカテゴリー | n | 単変量解析 | | | 多変量解析 | | | |
|-------------------|------------|---------|---------|-----------|------------|---------|-----------|------------|
| | | P 値 | リスク比 | 95%信頼区間 | P 値 | リスク比 | 95%信頼区間 | |
| 性別 男性 | 108 | 0.0409 | 1.62 | 1.02-2.56 | 0.1159 | 1.47 | 0.91-2.35 | |
| 年齢 /10 歳 | 273 | <0.0001 | 1.92 | 1.53-2.46 | <0.0001 | 1.85 | 1.45-2.40 | |
| 転移臓器 | 頸部リンパ節 | 84 | | 1 | | 1 | | |
| | 遠隔リンパ節、肺、骨 | 213 | 0.0005 | 3.14 | 1.59-7.13 | 0.0242 | 2.22 | 1.10-5.12 |
| | その他 | 12 | <0.0001 | 17.01 | 6.18-46.90 | <0.0001 | 10.21 | 3.54-29.50 |
| 病理組織型 | 乳頭癌 | 254 | | 1 | | 1 | | |
| | 濾胞癌 | 34 | 0.2994 | 1.41 | 0.72-2.53 | 0.8662 | 0.95 | 0.47-1.74 |
| | 低分化癌 | 21 | 0.0654 | 2.44 | 0.94-5.24 | 0.1639 | 1.97 | 0.73-4.44 |
| SUVmax ≥ 4.6 | 156 | <0.0001 | 3.24 | 2.02-5.31 | 0.0021 | 2.19 | 1.33-3.67 | |

代表的な症例を図 3, 4 に示す。

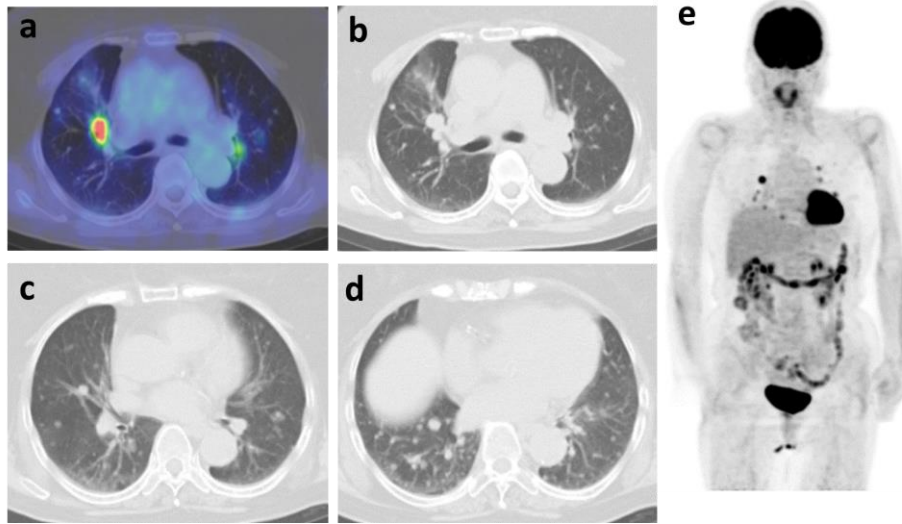


図 3. a : 融合画像、b. c. d. : CT 肺野条件、e : Maximum intensity projection (MIP) 像
 75 歳女性。甲状腺乳頭癌、多発肺転移。右肺門部の結節（肺転移）に FDG の強い集積を認めた。SUVmax=12.57、sTg 829.20 ng/mL (TSH 45.46 μ IU/mL)。PET 検査から 346 日後に死亡。

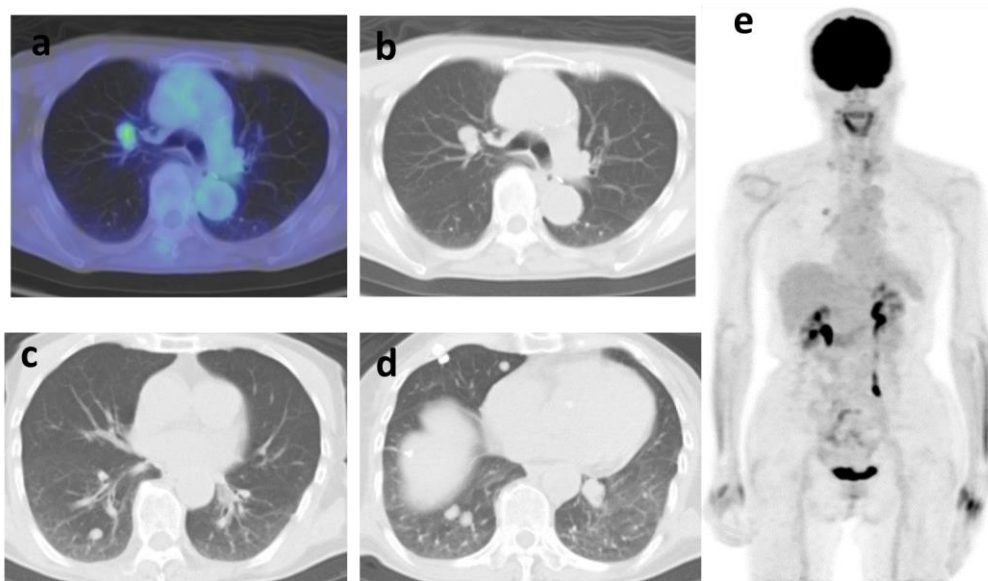


図 4. a : 融合画像、b. c. d. : CT 肺野条件、e : MIP 像
 84 歳女性。甲状腺濾胞癌、多発肺転移。同様に右肺門部に肺転移を示す結節を認めるが、図 3 の症例とは対照的に FDG の集積は弱い。SUVmax=3.61、sTg 11552.00 ng/mL (TSH 56.54 μ IU/mL)。追跡期間終了時(1442 日)生存。

第4節 考察

この研究は、転移を有する甲状腺分化癌において、初回 I-131 治療前の FDG-PET 検査で転移巣に FDG が集積した場合、年齢や転移部位とともに、転移巣への FDG の集積の強弱(SUVmax)は独立した強力な長期予後予測因子であることを明らかにした。悪性腫瘍全般においてブドウ糖の取り込みが強いものほど悪性度が高く予後が悪いといわれているが、甲状腺分化癌の転移巣においても同様にこの傾向があるといえる。

これまでに転移巣への集積の有無は予後に影響するという報告が複数あるが(Robbins, 2006; Deandreis, 2011; Marcus, 2015a; Wang, 2000)、転移巣に集積した症例に限った検討はこの研究が初めてである。また集積程度での多変量解析を行った報告も他にない。その理由として、甲状腺癌は予後が良く緩徐進行性の癌であるためにイベント発生までの期間が長く、多数のイベント症例データの蓄積が困難であることが挙げられる。そのため対象を絞ったうえでさらに多変量解析まで行う症例数を蓄積することは容易ではない。

過去に Robbins らも転移巣への FDG 集積が強いものは予後が悪いと報告している(Robbins, 2006)。しかし彼らは集積のない症例も含めた検討であり、集積程度ではなく集積の有無のみが予後に影響した可能性がある。我々は先行研究で集積の有無が予後に影響することをすでに示している(Gaertner, 2015)。それを踏まえて今回の研究では、転移巣に FDG 集積を有する高リスク群の症例のみを対象とした。さらに症例数も多く、多変量解析を行ったことにより、測定の容易な SUVmax と予後との関係の独立性について適切な検討を行うことができた。

今回我々が検討した症例群は、5年生存率は81.6%、10年生存率は53.4%であった。これは、転移を有する甲状腺癌の生存率からみて一般的な症例群であり、男女比、年齢比、部位毎の転移頻度、病理学的なばらつきについても、過去に言われているものや我々の以前の研究と同様であった(Luster, 2008; Dinneen, 1995; Durante, 2006; Casara, 1993)。

本研究ではリンパ節転移と比較し、遠隔転移の予後が有意に悪かった。また男性であること、45歳以上であることも独立した予後不良因子であった。これらの結果は過去の文献の報告と一致する(Mazzaferrri, 1994; Durante, 2006; Shah, 1992; Andersen, 1995)。一方、単変量解析にて、病理学的な分類では長期予後に有意差がなかった。転移がある症例においては乳頭癌と濾胞癌の長期予後には有意差がないことがすでに報告されており、それに矛盾しない(Durante, 2006; Aboelnaga, 2015)。遠隔臓器のうち、縦隔リンパ節と肺と骨は甲状腺癌の転移の頻度の高い臓器だが、それ以外の脳転移や肝転移などは非常に予後が悪いということも既に言われており、それも今回の結果と一致する(Brient, 2015; Henriques, 2014)。従来、予後が悪いと言われていたそれらの因子に加えて、

転移巣への強い FDG 集積というのも、I-131 治療にも関わらず不幸な経過をたどる可能性を予測する因子であることが今回示唆された。予後の悪い群(転移巣に FDG が強く集積した症例、男性、45 歳以上、遠隔転移)については、より慎重な経過観察、場合によっては I-131 治療だけではなく、再手術や外照射、さらには近年使用されるようになったチロシンキナーゼ阻害薬などの分子標的薬といった治療の導入やそれらの併用療法を積極的に検討するべきかもしれない。

本研究にはいくつかの問題点がある。一つ目は後ろ向き単施設研究であることである。これにより選択バイアスによる影響は避けられない。しかし今回の研究は症例が多く、多変量解析を行っているので、一定の根拠はあると考えられた。甲状腺癌は予後が良く長期にわたる経過観察が必要になるため、多施設前向き試験は重要であるが困難である。また近年になって進行した甲状腺分化癌に対する新たな治療が行われるようになってきたことから、治療による修飾が起これ、検討すべき予後因子が増えると予想される。2つ目は転移に対して全ての患者から病理組織学的診断を得ることができなかったことである。しかし、頸部超音波検査、I-131 シンチグラフィ、血清サイログロブリン値、経過観察を用いて多数の因子から総合的に診断したため診断精度は妥当と考える。3つ目として症例により撮像 PET 装置が異なっていることが挙げられる。ただし今回の検討では SUVmax 4.6 という比較的強い集積をカットオフ値として用いており、機器による定量値の違いは結論を覆すものとはならないと考えられる。また転移巣のサイズや体積に関しても考慮すべきと思われたことから、腫瘍量を反映した指標である MTV を用いた検討が課題として残された。

第5節 本章のまとめ

甲状腺分化癌の FDG が集積する転移を有する患者において、転移病巣における FDG の高い取り込みは独立した予後不良指標であった。SUVmax による半定量の解析は放射性ヨード内用療法後の予後を予測することができる。

第2章 臓器別 MTV と従来の MTV との予後予測能の比較検討

第1節 緒言

甲状腺分化癌は、ほとんどの場合、進行が緩やかで比較的予後が良いとされているが、中には臨床経過が悪い患者群も存在する。甲状腺分化癌の予後不良に関連する臨床的要因としては、原発巣が大きいこと、初診時の患者年齢が高いこと、性別が男性であること、転移があることなどが知られている(Durante, 2006; Yang, 2013)。FDG-PETは、他の悪性腫瘍と同様に、分化型甲状腺癌患者の予後を予測するための有用な指標である。転移病巣に FDG 集積を示す患者は、転移巣があっても FDG 集積しない患者より予後が悪いことが明らかになっている (Yoshio, 2011; Gaertner, 2015)。そして、本論文の第1章において、FDG 集積陽性の患者群においても集積の強弱によって予後の層別化ができることを示した。

FDG-PET 検査から得られる指標である Metabolic tumor volume (MTV) と Total lesion glycolysis (TLG)は、様々な悪性腫瘍の予後因子として報告されている (Mantziari, 2020; Lovinfosse, 2018; Li, 2020)。また、FDG-PET における MTV や TLG が高いと、分化型甲状腺癌の予後が悪くなる要因になるという報告もある(Wang, 2000; Kim, 2013)。しかし、分化型甲状腺癌の場合、頸部リンパ節転移は患者の全生存期間 (OS) にほとんど影響しないといわれており(Tam, 2018)、逆に肝臓や脳など一般的には転移の標的とならない臓器に遠隔転移がある場合には非常に生命予後が悪いことが指摘されている (Brient, 2015; de Figueiredo, 2015)。これらのことから、たとえ MTV の値が同じであっても、異なる臓器に発生した転移病変は、異なる臨床的影響を及ぼす可能性があることが推定される。それにもかかわらず、MTV と TLG に関する研究のほとんどは、すべての転移病変を同等に考えており、すなわち全身の個々の病変の MTV の合計として計算された全身の総 MTV が最も一般的に使用されている。そこで、臓器別に測定した MTV、および臓器別の MTV を臓器毎の重みづけ係数で加重加算した臓器調整全身 MTV は、より良い予後予測性能を持つのではないかと考えた。

今回の後ろ向き研究では、臓器別の MTV に基づくモデルを開発し、従来の MTV と比較して分化型甲状腺癌患者の予後を予測するのに有用かどうかを判断することを目的とした。

第2節 対象と方法

対象

Transparent Reporting of Multivariate Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) に基づき、本研究はタイプ 2a に分類された(Collins, 2015)。この後ろ向き観察研究は北海道大学病院の倫理委員会の承認を得た（承認番号：020-0315）。後ろ向き観察研究のため、各患者からの書面によるインフォームド・コンセントは免除された。

対象患者は、2003年1月から2014年12月の間に甲状腺分化癌に対するI-131放射性ヨウ素療法（radioactive iodine; RAI）を受ける前に、北海道大学病院でFDG-PETまたはFDG-PET/CTを受けた症例として抽出した。北海道大学病院の電子カルテを検索した結果によると、その期間に甲状腺分化癌に対して800人の患者に対して合計1,218回のRAI治療が行われた。そのうち、767例のRAI治療が甲状腺全摘術後の初回RAIとして実施され、33例は過去にRAI治療歴があった。初回RAI治療の767例のうち、RAI前の検査で1つ以上の転移病変の残存があることが判明したのは425例であった（詳細は後述の「FDG-PETの視覚的評価」の項で説明する）。この425名の患者のうち、290名はいずれかの臓器にFDGの異常集積が検出された転移病変を有していたが、このうち10名は臨床データにアクセスできなかったため除外した。最終的に合計280名の患者（女性187人[67%]、男性93人[33%]）が登録された（図5）。

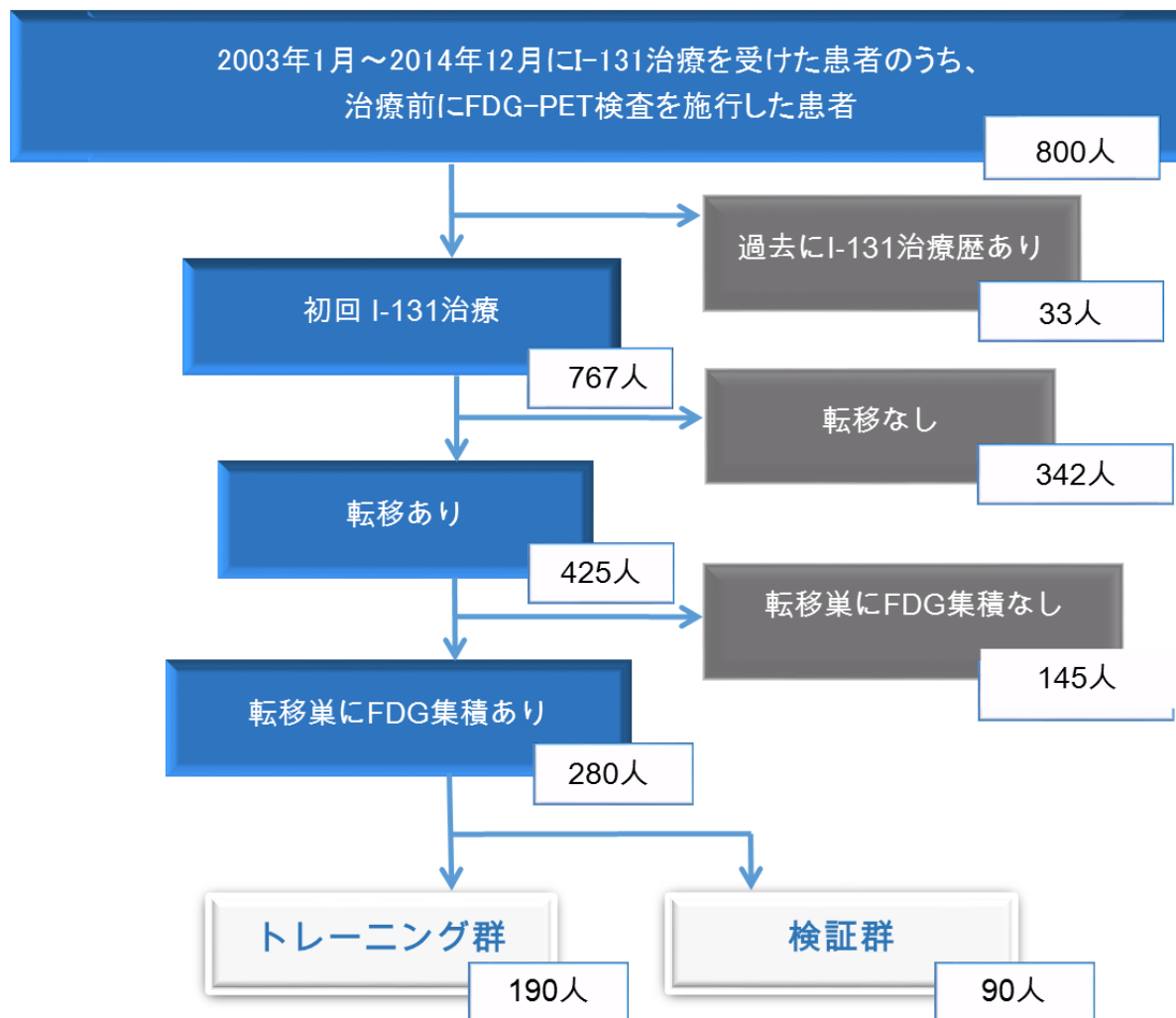


図 5. 対象患者の選択

患者の平均年齢±標準偏差は 60.4±13.5 歳（範囲 13～84 歳、中央値 64 歳、四分位範囲[IQR]：54～69 歳）であった。FDG-PET 検査後のフォローアップ期間中の患者の生存率に関するデータは、定期的な訪問と電話インタビューによって収集された。追跡期間は、1.13～154.8 カ月（中央値 54.5 カ月、IQR：26.5～94.1 カ月）であった。観察期間中にチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療を受けた患者はいなかった。

PET 撮像方法

6 時間の絶食と血糖値測定の後、FDG（4.5 MBq/kg）を注射し、1 時間後に全身の PET スキャンを行った。PET スキャンには、次の 3 種類の PET スキャナーまたは PET-

CT スキャナーを使用した：(1)ECAT EXACT HR+ PET スキャナー（シーメンス，ミュンヘン，ドイツ）（n=14 人），(2)ECAT EXACT 47 PET スキャナー（シーメンス）（n=128 人），(3)Biograph 64 PET/CT スキャナー（シーメンス）（n=138 人）。ECAT EXACT HR+と ECAT EXACT 47 PET スキャナーでは，ベッドポジションごとに⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 線源を用いて 2 分間のエミッションスキャンと 2 分間のトランスミッションスキャンを行った後，ordered subset expectation maximization（OSEM，1 反復，30 サブセット）を用いて画像再構成を行った。Biograph 64 PET/CT スキャナーでは，減衰補正のために低線量 CT 画像を取得した後，ベッドポジションごとに 3 分間のエミッションスキャンを行った。PET 画像は，点広がり関数(point spread function: PSF)による補正を行う OSEM アルゴリズムの一種である TrueX アルゴリズムを用いて再構成した（2 回の反復，21 個のサブセット）。再構成後のマトリクスサイズは，ECAT では 128×128，Biograph64 では 168×168，ボクセルサイズは ECAT では 3.4×3.4×3.4mm，Biograph64 では 4.1×4.1×2.0mm であった。

PET 画像の視覚的評価

FDG の集積を 2 人の核医学認定医（Y.U.と K.H.、それぞれ 18 年と 15 年の核医学診療経験）が目視で評価し、各患者がこの研究に含まれるかどうかを決定した。転移および転移臓器の有無を評価するために、各患者の血清サイログロブリン（sTg）値と、基本的に RAI 治療前 1 カ月以内に撮影した CT（コンピュータ断層撮影）、MRI（磁気共鳴画像撮影）、US（超音波撮影）などの画像検査の所見、および患者の初回治療後の I-131 シンチグラフィを収集した。FDG の取り込みが周囲の組織よりも高い場合に FDG 集積ありと判断した。

PET 画像の半定量的解析

画像解析には，フリーソフト「Metavol」(Hirata, 2014)を用いた。まず、FDG の集積強度を示す半定量値である SUV が 3.0 以上の領域を自動的に抽出した。次に、18 年の経験を持つ核医学診療科医師が、各領域を「腫瘍への取り込み」と「非腫瘍性の取り込み」に分類した。腫瘍と非腫瘍の領域がつながっている場合には、手動の関心領域修正ツールを用いて非腫瘍部分を慎重に除去した。その後、同じ医師が各腫瘍の取り込みを臓器別に分類した。図 6 は代表的な症例であり、臓器別の MTV を測定するために、転移病巣を臓器ごとに異なる色で表示している。

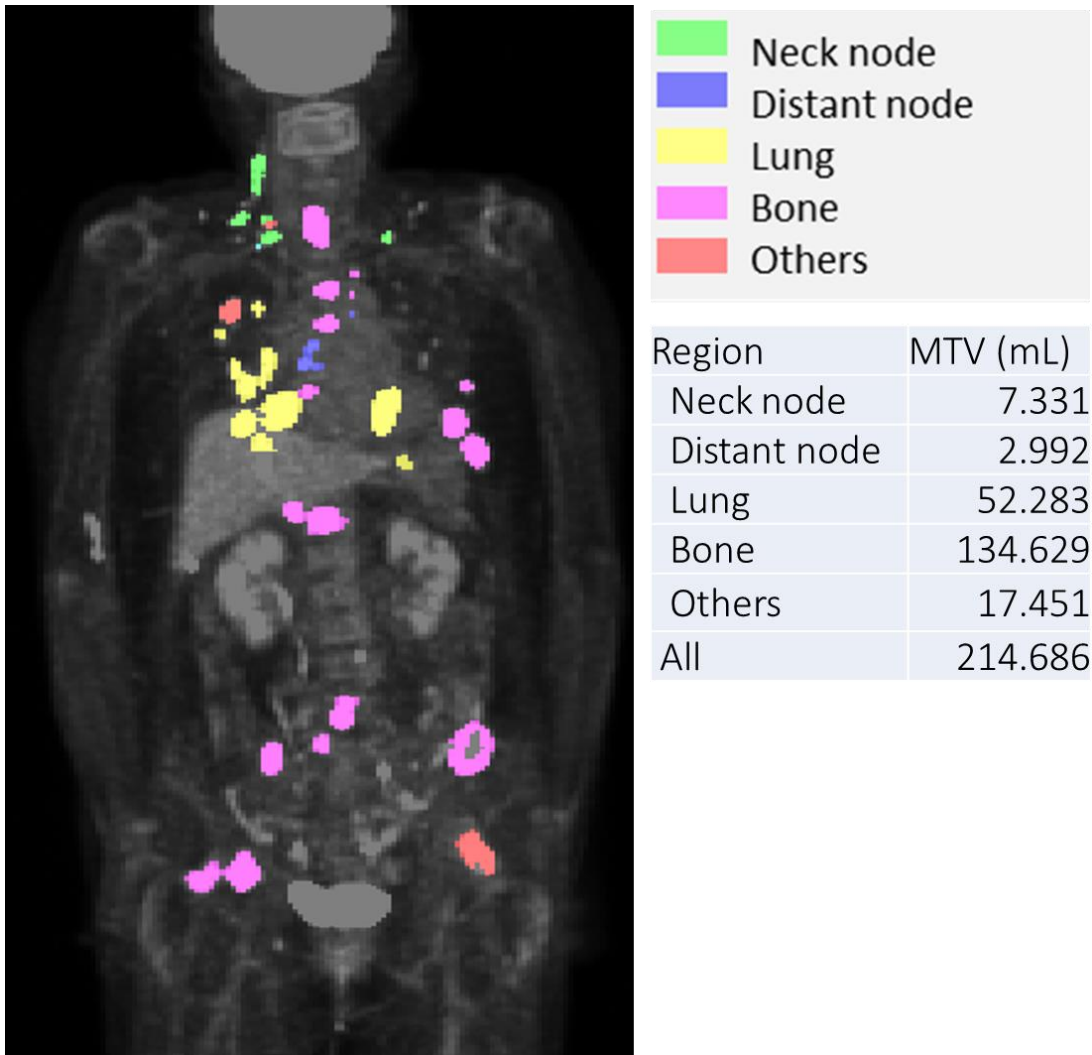


図 6. 甲状腺濾胞癌の多発性転移を有する 70 歳代の女性患者。

頸部リンパ節 (MTVneck-node)、遠隔リンパ節 (MTVdistant-node、すなわち頸部以外のリンパ節)、肺 (MTVlung)、骨 (MTVbone)、その他の臓器 (MTVother-organs) を含む各臓器での腫瘍量を臓器別 MTV と定義した。他の臓器には、肝臓 (n=3)、胸膜 (n=5)、筋肉 (n=1)、腎臓 (n=1) が含まれていた。

統計解析

統計解析は、JMP Pro 14 および SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて、280 名の患者全員を無作為に 2 つのグループ (トレーニング群, n=190, 検証群, n=90) に分けた後、以下の 3 ステップで行った。なお、無作為化には Microsoft

Excel を用いた。次に述べる解析では、(i) , (ii) , (iii) ではトレーニングデータセットを、(iii) では検証データセットを使用した。

i) 単変量解析

まず、各臓器別 MTV の予後を検証するために、単変量解析を行った。Cox 比例ハザードモデルを用いて、臓器別 MTV を単一の説明変数として入力し、患者の全生存期間 (OS) を応答変数として出力した。各臓器ベースの MTV を二分するための最適なカットオフ値を網羅的に探した。カットオフ値は、臓器別 MTV の二分法が最も予後をよくする (すなわち、c-index が最も高くなる) まで、0.1mL ずつ調整した。各臓器別 MTV の連続型と二分法型のうち、より予後が良いと思われる方をその後の解析に用いた。

ii) 多変量解析 (多変量モデルの構築)

次に、5 つの臓器別 MTV を入力して OS を予測する Cox 比例ハザードモデルを構築した。推定された回帰係数は、スコア計算のための重み付け係数として用いられた。

iii) モデルの検証

構築したモデルを、検証データセットにあてはめて評価した。上述のように決定した重み付け係数を用いて、5 つの臓器別 MTV の加重和を「調整済み全身 MTV」(aMTV) と定義した。また、比較のために、臓器別 MTV の単純合計を「従来型 MTV」(cMTV) と定義した。aMTV と cMTV の両方を、OS を従属変数とする単変量 Cox 回帰比例ハザードモデルで検証した。

患者の OS は、 Kaplan-Meier 法とログランク検定を用いて解析した。単変量解析および多変量解析では、p 値が 0.05 未満の場合を有意とした。結果欄の患者群のデータは、範囲 (中央値、四分位範囲) で示した。

また、cMTV と比較した aMTV の予後予測性能を評価するために、トレーニングデータと検証データの両方で、患者の 1 年、3 年、5 年生存率に対する時間依存の receiver operating characteristic (ROC) 曲線と ROC の曲線下面積 (AUC) を求めた。

第 3 節 結果

患者群

全体では、280 名の患者のうち 71 名 (25.0%) が追跡期間中 (中央値 54.5 ヶ月) に死亡し、5 年および 10 年の OS 率はそれぞれ 81.6% と 53.6% となった。対象となった患者の特徴は、表 4 にまとめられている。

表 4. 対象となった 280 名の患者の特徴

| | トレーニング群 | 検証群 | p 値 |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------|
| 患者数 | 190 | 90 | |
| 性別 | | | |
| 男性 | 66 | 27 | 0.4282 |
| 女性 | 124 | 63 | |
| 年齢 | | | |
| 範囲 (中央値, 四分位範囲) | 13-84 (61.1, 56-70) | 14-80 (60.0, 51.8-69) | 0.573 |
| 病理組織型 | | | |
| 乳頭癌 | 149 (78.4%) | 80 (88.9%) | 0.1661 |
| 濾胞癌 | 23 (12.1%) | 4 (4.4%) | |
| 低分化癌 | 15 (7.9%) | 5 (5.6%) | |
| 乳頭癌 + 濾胞癌 | 3 (1.6%) | 1 (1.1%) | |
| 転移部位 | | | |
| 頸部リンパ節 | 149 (78.4%) | 72 (80.0%) | 0.7632 |
| 遠隔リンパ節 | 44 (23.2%) | 25 (27.8%) | 0.404 |
| 肺 | 95 (50.0%) | 46 (51.1%) | 0.8627 |
| 骨 | 30 (15.8%) | 10 (11.1%) | 0.2978 |
| その他の臓器 | 7 (3.7%) | 3 (3.3%) | 0.8831 |
| 追跡期間 (月数) | | | |
| 範囲 (中央値, 四分位範囲) | 1.15-154.8 (53.9, 25.2-92.6) | 2.66-153.1 (56.6, 30.5-95.9) | 0.4042 |
| 予後 | | | |
| 死亡 | 51 (26.8%) | 20(22.2%) | 0.4084 |
| 生存 | 154 (73.2%) | 74(77.8%) | |
| PET 装置 | | | |
| EXACT47 | 95 (50.0%) | 43 (47.8%) | 0.8756 |
| Biograph | 85 (44.7%) | 43 (47.8%) | |
| HR+ | 10 (5.3%) | 4 (4.4%) | |

トレーニング群は男性 66 人、女性 124 人の患者で構成され、検証群は男性 27 人、女性 63 人の患者であった。トレーニング群の患者の年齢は 13～84 歳（中央値 64 歳、IQR 56～70 歳）で、検証群の患者の年齢は 14～80 歳（中央値 62 歳、IQR 51.8～69 歳）であった。トレーニング群とテスト群の間には、年齢、性別、転移臓器の分布に統計学的有意差はなかった。追跡期間は、トレーニング群では 1.15～154.8 カ月（中央値 53.9、IQR25.2～92.6 mos.）、テスト群では 2.66～153.1 カ月（中央値 56.6、IQR30.5～95.9 mos.）であった。追跡期間中に死亡した 71 人のうち、51 人がトレーニング群に属し、20 人がテスト群に属していた。

単変量解析

臓器別 MTV の OS 予測に関する単変量解析の結果を表 5 にまとめた。各臓器別 MTV を連続変数とした場合、c-index は、0.5454 (MTVneck-node)、0.6046 (MTVdistant-node)、0.5708 (MTVlung)、0.5252 (MTVbone)、0.5596 (MTVother-organ) であった。これらの MTV を、0.1mL 単位で探索した最適なカットオフ値を用いて二分した。その結果、MTVneck-node は 2.9mL (c-index = 0.5841)、MTVdistant-node は 0.3mL (c-index = 0.6026)、MTVlung は 1.5mL (c-index = 0.5784)、MTVbone は 15.5mL (c-index = 0.5419)、MTVother-organs は 0.1mL (c-index = 0.5593) が最適なカットオフ値となった。

表 5. 単変量解析

| | 連続変数 | | 二分変数 | | |
|-----------------------------|----------------------|--------|------------|------------------------|--------|
| | リスク比 [95%信頼区間] | P 値 | カット オフ値 | リスク比 [95%信頼区間] | P 値 |
| MTV _{neck-node} | 1.016 [0.998, 0.028] | 0.0763 | 2.9 | 2.004 [1.092, 3.544] | 0.0258 |
| MTV _{distant-node} | 1.015 [0.996, 1.027] | 0.0997 | 0.3 | 3.345 [1.799, 5.957] | 0.0003 |
| MTV _{lung} | 1.002 [0.996, 1.004] | 0.3059 | 1.5 | 2.390 [1.269, 4.282] | 0.0082 |
| MTV _{bone} | 1.014 [1.004, 1.021] | 0.0060 | 15.5 | 3.430 [1.470, 7.078] | 0.0062 |
| MTV _{other-organs} | 1.012 [1.006, 1.017] | 0.0011 | 0.1 | 10.771 [3.609, 26.200] | 0.0002 |

多変量解析(多変量モデル構築)

各臓器別 MTV の連続形式と 2 値化形式 (2 値化なしと 2 値化あり) の c-index を比較した。その後の多変量解析では、c-index が高い方を採用した。上述の結果に基づ

き、連続変数としての MTVdistant-node と MTVother-organs、二分法変数としての MTVneck-node、MTVlung、MTVbone を多変量解析の入力として選択した。重み付け係数は、dic(MTVneck-node)が 0.69, MTVdistant-node が 0.02, dic(MTVlung)が 1.05, dic(MTVbone)が 1.58, MTVother-organs が 0.01 と推定された (表 6)。

表 6. 多変量解析

| | 推定値 | リスク比 [95%信頼区間] | p 値 |
|------------------------------|------|-----------------------|--------|
| d(MTV _{neck node}) | 0.69 | 1.997 [1.105, 3.609] | 0.022 |
| MTV _{distant node} | 0.02 | 1.020 [1.005, 1.036] | 0.0089 |
| d(MTV _{lung}) | 1.05 | 2.867 [1.520, 5.408] | 0.0011 |
| d(MTV _{bone}) | 1.58 | 4.837 [2.134, 10.964] | 0.0002 |
| MTV _{other-organs} | 0.01 | 1.012 [1.006, 1.017] | <.0001 |

なお、dic(x)は、 θ を一変量解析で決定したカットオフ値とするとき、 $x < \theta$ のときは 0、 $x \geq \theta$ のときは 1 を返す関数である。そこで、aMTV (adjusted whole-body MTV) を以下のように定義した。

$$\text{aMTV} = 0.69 \times \text{dic}(\text{MTVneck-node}) + 0.02 \times \text{MTVdistant-node} + 1.05 \times \text{dic}(\text{MTVlung}) + 1.58 \times \text{dic}(\text{MTVbone}) + 0.01 \times \text{MTVother-organs}$$

モデルの検証

最後に、検証群を用いて、aMTV と cMTV の予後予測性能を評価した。OS を予測する単変量解析の結果、aMTV の c-index は 0.7676 で、cMTV の c-index (0.7218) よりも高かった。中央値を用いてデータを 2 つのグループに分ける log-rank 検定を用いた Kaplan-Meier 曲線による生存解析の結果では、aMTV と cMTV はともに有意な予後因子となった (それぞれ $p=0.0002$ 、 $p=0.0006$) (図 7)。PET 検査後 6 年目 (72 か月) までは、cMTV よりも aMTV の方が、リスクの層別化が明確であった。

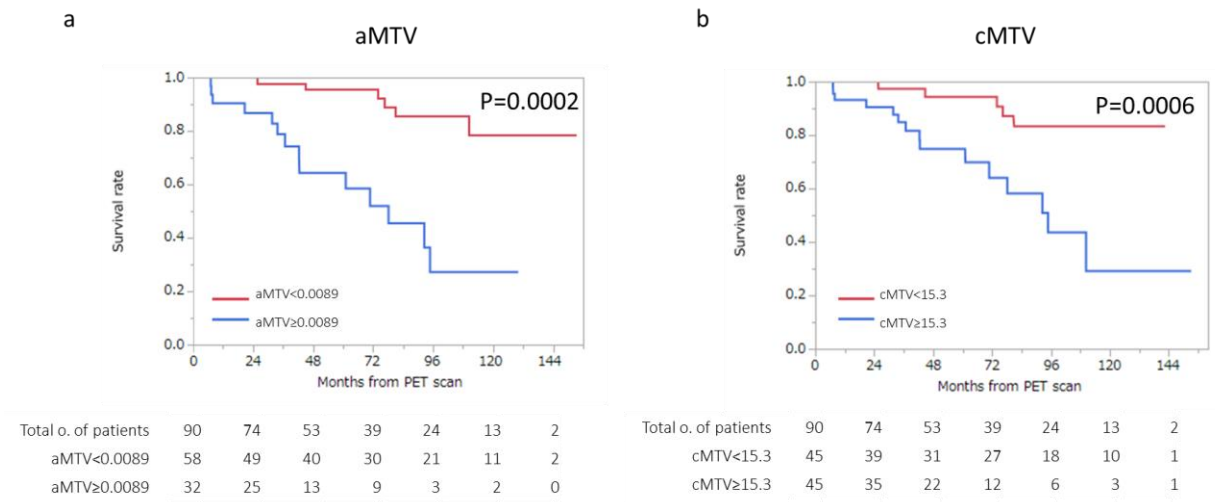


図 7. テスト群の患者の aMTV (a) と cMTV (b) に関連する Kaplan-Meier 生存曲線。

トレーニング群における 1 年、3 年、5 年生存率を予測するための時間依存 ROC 分析では、aMTV は cMTV よりも AUC が大きいことが示された (図 8)。aMTV と cMTV のそれぞれの AUC 値は、1 年生存率では 0.7436 対 0.5169、3 年生存率では 0.6855 対 0.5687、5 年生存率では 0.6553 対 0.5679 であった。

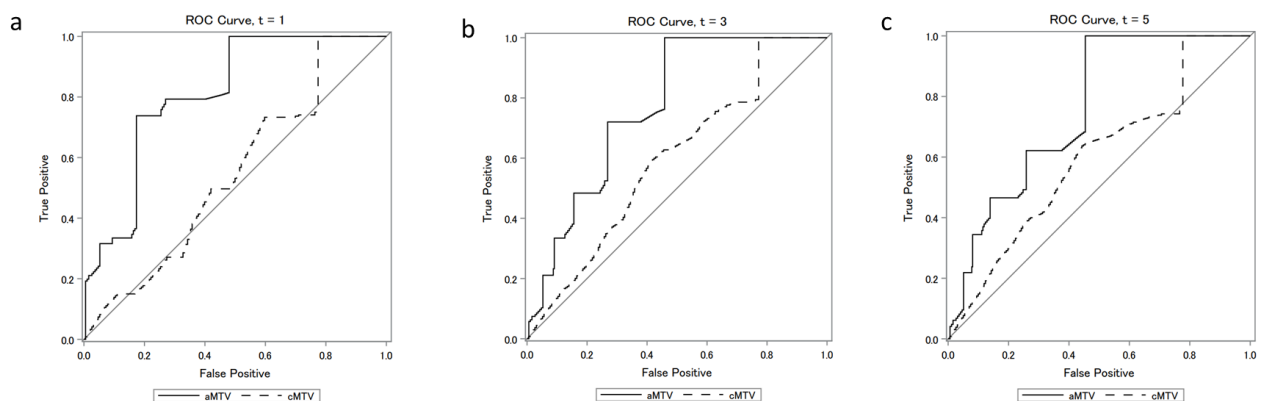


図 8. aMTV と cMTV を用いた、トレーニング群の (a) 1 年生存、(b) 3 年生存、(c) 5 年生存を予測する際の時間依存 ROC 解析。

同様に、検証データセットにおいても、aMTV は cMTV よりも大きな AUC 値を示した (図 9)。検証群における aMTV と cMTV のそれぞれの AUC 値は、1 年生存率で

は 0.8566 と 0.7846、3 年生存率では 0.7568 と 0.6528、5 年生存率では 0.7867 と 0.6314 であった。

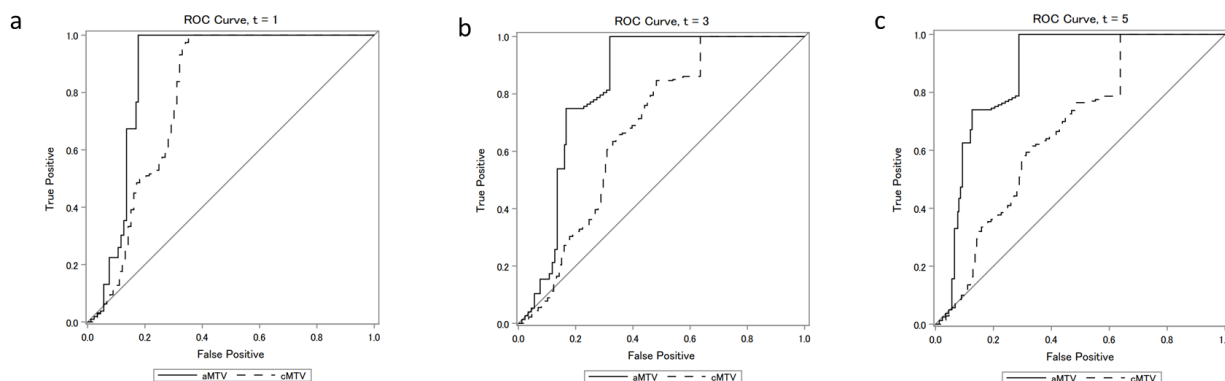


図 9. aMTV と cMTV を用いた、検証群の(a)1 年生存、(b)3 年生存、(c)5 年生存を予測する際の時間依存 ROC 解析。

第 4 節 考察

本章の研究では、甲状腺分化癌の患者において、FDG-PET で測定される従来の MTV に対する臓器別 MTV の有用性を検討した。その結果は以下のようにまとめられる。単変量解析では、連続変数の MTVdistant-node および MTVother-organs と、二値化変数である dic(MTVneck-node)、dic(MTVlung)、dic(MTVbone)が有意な予後因子であることが示唆された。多変量解析を用いて各臓器別 MTV の重み付け係数を推定した結果、aMTV は cMTV よりも優れた予後予測因子であることが判明した。時間依存 ROC 解析によっても同様の結果が得られた。

MTV や TLG などの FDG-PET/CT の腫瘍体積指標は、様々な悪性腫瘍の予後因子として有用であることが示されおり (Robbins, 2006; Masson-Deshayes, 2015; Manohar, 2018)、本研究結果はこの事実が甲状腺分化癌にも当てはまることを示す。しかし、臓器別の MTV に着目した報告は少ないが、肺転移の MTV が予後を左右する可能性があることが報告されている (Maruoka, 2017)。

我々の知る限り、本研究は甲状腺分化癌の患者の MTV を臓器別に測定することに焦点を当てた初めての研究である。また、本研究は、FDG-PET の腫瘍体積指標に関して、最も多くの甲状腺分化癌患者を対象とした研究でもある。

臨床現場では、全身の MTV がほぼ同等であるにもかかわらず、転移臓器が異なるために予後が異なる 2 人の患者がいる、という状況にしばしば遭遇する。関連文献によると、甲状腺分化癌では頸部リンパ節への転移は予後との関連性が低い、脳や肝臓への転移は予後が悪いとされている (Brient, 2015; de Gifueiredo, 2014)。したがって、新

しい指標である aMTV は、cMTV よりも優れた予後予測力を持つことが、解析前に予測された。

解析の結果、臓器別 MTV の中には、患者の OS と直線的に相関するものもあれば、二値化した後により強く相関するものもあった。このような結果にはいくつかの理由が考えられる。1つの説明は PET の部分容積効果によるものである。PET は空間分解能が低いため、小さな構造物（おおむね 3cm 以下、とくに 1cm 以下で強い）を撮影すると SUVmax が真値よりも小さく計測されることが知られており、これを部分容積効果と呼ぶ。肺転移が甲状腺癌患者の予後に大きく影響することは知られているが、甲状腺分化癌の肺転移を有する患者は両肺に小さな病変が多数存在することが多い。このような場合、腫瘍総量を反映する血清 sTg 値が高くても、PET の部分容積効果により MTVlung が過小評価される傾向にある。今回の研究では、旧世代の PET スキャナーで撮影した画像も使用したため、部分容積効果の影響が大きかったかもしれない。半導体検出器を搭載して空間分解能を向上させた最新の PET スキャナーが、MTVlung の予測値を向上させることができるかどうかを明らかにするには、さらなる調査が必要である。

一方、MTVdistant-node と MTVother-organs は、二値化した変数よりも連続変数のまま扱ったほうが強い予後因子であった。この結果は、これらの2つの連続変数が OS と直線的な相関関係を有していたことを示す。肺転移とは異なり、これらの転移病巣は数は少ないが大きさは大きい傾向がある。このような特徴は、PET による測定に適しているかもしれない。

頸部リンパ節転移は、甲状腺分化癌患者の OS と連続変数としてはあまり相関しないことがわかった。これは、頸部リンパ節転移が分化型甲状腺癌の予後と密接に関連していないという過去の報告と一致している(Tam, 2018)。しかし、MTVneck のカットオフ値を、頸部リンパ節としては比較的体積の大きい 2.9mL（直径 1.8cm 相当）に設定すると、OS との強い相関が得られたことから、病変が大きい場合には頸部リンパ節であっても予後に影響を与える可能性があることがわかった。

甲状腺分化癌における MTV 測定のゴールドスタンダードは存在しない。一般的には、さまざまな腫瘍に対して、SUVmax の 40%などの相対値を用いたり、SUV \geq 3.0 などの固定値を閾値としたりして腫瘍境界を決定することが多い。今回は全身を対象としているため、多くの病変に対して SUVmax の相対値を用いるのは現実的ではなかった。そこで、本研究では固定値の SUVmax の閾値として使用したが、いくつかのカットオフ候補（SUV \geq 2.5、3.0、3.5 など）を検討した。ここで、2.5 よりも小さい値を用いた場合、腫瘍周囲の背景組織の多くが関心領域内に含まれてしまい、手作業による修正が多く必要となり、時間がかかるだけでなく、操作者間の再現性も低下することがわかった。一方、3.5 より大きい値を用いると、甲状腺分化癌は基本的に低集積の腫

瘍であるため、低集積の病変を拾えない場合が多くある。そこで我々は、 $SUV \geq 3.0$ を経験的評価の閾値とした。

予後の指標は、その後の治療戦略を決定する上で有用であるが、本研究では aMTV が優れた予後指標であること、すなわち aMTV が大きいと予後が悪いことがわかった。したがって、aMTV が大きい患者は、慎重な経過観察に加えて、腫瘍組織をできる限り取り除く手術、外部照射、チロシンキナーゼ阻害薬を含む分子標的薬の使用など、積極的な治療を検討する必要がある。現時点では、臓器別の MTV を測定するには時間と手間がかかるかもしれないが、人工知能による自動セグメンテーションの技術を使えば、いずれ自動的に素早く測定できるようになる可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、1つの施設で治療を受けた患者を登録した後ろ向き研究であるため、データの選択に偏りが生じることは避けられない。甲状腺癌患者の予後は概して良好であり、長期的な経過観察が必要である。複数の施設で治療を受けた患者さんを対象とした前向きな研究は、重要ではあるものの、実行するのは困難である。また、個々の患者の次治療（さらなる I-131 療法、外照射、外科的切除など）については調査していない。さらに、3種類の PET 装置を使用したがる、それらの測定値を標準化（standardization もしくは harmonization）せずにそのまま用いた。複雑な方法ではあるが、異なる空間分解能の画像を補正した上で体積測定する方法は存在しているため、今後の検討課題としたい。加えて、臓器別 MTV の重みづけ係数を最適なものにするためには、できるだけ多くの集団で検討することが理想的である。最後に、今回は転移病変に対して病理学的検査を行わなかったことも本研究の限界であり、臨床的に甲状腺癌の転移である可能性がきわめて高いと考えられたものの、他の悪性腫瘍を合併していた可能性は完全には否定できない。

近年、遺伝子変異に対する研究が進み、分化型甲状腺癌の発生や増殖に RET、RAS、BRAF 等の遺伝子異常が関わるということが分かっており、分子標的治療においても遺伝子異常は重要な因子である。ただ本研究は後ろ向き研究であり遺伝子異常の有無については調べられなかった。過去に甲状腺分化癌の遺伝子型と FDG 集積との関連についての報告はないが、今後遺伝子変異の有無を解析に加えることで、甲状腺分化癌の予後予測がより正確になり、治療戦略の選択がより明瞭化される可能性がある。

第5節 本章のまとめ

I-131 療法前の FDG 陽性転移を有する甲状腺分化癌患者では、臓器ごとに測定した MTV は有意な予後予測因子となった。臓器調整後の全身 MTV は、従来の MTV の性能を向上させる可能性があるため、臨床的にも有用であると考えられる。

結論

1. 本研究で得られた新知見は以下のとおりである。

- ・生命予後不良群である転移を有する甲状腺分化癌において、FDGの集積程度を示す指標であるSUVmaxが、従来言われていた初発時の年齢や原発巣のサイズ、転移病変の有無などの甲状腺分化癌の予後予測因子と比較しても強力な予後予測因子であることを明らかにした。
- ・過去に報告のない臓器毎の重みづけをした臓器補正総MTVという新しい指標を提唱した。
- ・甲状腺分化癌に関して、FDG-PET検査でのMTVを用いたこれまでで最大規模の検討であった。
- ・転移臓器毎の重みづけを行ったaMTVは従来のMTVと比較してより優れた予後予測因子であることを明らかにした。

2. 新知見の意義

これらの結果から、FDG-PET/CTは転移を有する甲状腺癌患者の予後予測のための有用な検査法であることが示唆された。第1章で明らかにしたようにSUVmaxを測定するだけでも予後をある程度予測できるが、第2章で新たに提案した臓器別に重みづけをしたaMTVを従来のMTVよりも優れた予後予測因子となりうる新たな指標として提唱した。

3. 今後の展開

今回FDG集積の強い転移巣を有する甲状腺分化癌はRAIを行っても生命予後が不良であることが分かった。このことから、高FDG集積の症例群についてはRAI後にチロシンキナーゼ阻害薬などのさらなる治療を要する可能性が高いといえる。今後はチロシンキナーゼ阻害薬などのRAI後療法に関してFDG-PET検査を用いた予後予測を展開することが考えられる。

さらに甲状腺分化癌の発生や転移・増殖と関連のある遺伝子変異についても解析に加え、遺伝子変異とFDG集積との関連性を明らかにすることができれば、より正確な予後予測が可能になる可能性がある。

今回著者は今までに報告のない新しい指標である臓器補正総MTVを提唱した。これを甲状腺分化癌以外の悪性腫瘍、例えばFDG-PET検査が広く行われている悪性リンパ腫や肺癌などに応用することも可能と考えられる。

4. 今後の課題

本研究は単施設で行ったものであり、また甲状腺分化癌が非常に生命予後の良い悪性腫瘍であるため全症例数に対してのイベント数（死亡数）が少なかった。今後は最適な臓器毎の重みづけ係数を求めるためにより多くの症例の蓄積を行うことが重要であると考えられる。

また本研究で行った臓器毎の MTV の測定は、Metavol を使って抽出された集積塊 1 つ 1 つに対して、手動で臓器を指定するというやや煩雑な操作であり、熟練度や主観による操作者間の不一致が起こりうる方法であった。今後 AI の導入などにより簡便で再現性の高い臓器別 MTV の測定方法の確立が望まれる。最適化された臓器毎の補正 MTV を日常臨床で広く用いられるようになれば、予後が悪いとされる転移を有する甲状腺分化癌に対して患者ごとに最適な治療を早期に導入することができるようになると期待される。

謝辞

本研究は、筆者が北海道大学大学院医学院博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。本研究を結ぶにあたり、終始懇切なる指導を賜りました指導教官の工藤興亮教授に深い感謝の意を表します。

そして、本研究に関して、研究デザインから論文の書き方まで総合的な指導およびサポートをいただいた北海道大学大学院医学研究院画像診断学教室の平田健司准教授、福島県立医科大学先端臨床研究センターの岡本祥三先生に深く感謝いたします。また、患者様の予後調査にご協力いただいた放射線治療科の橋本孝之先生、西川由紀子先生、原田八重先生、北海道がんセンターの坂井互先生、函館中央病院耳鼻科の対馬那由他先生、函館五稜郭病院の梶智人先生、北光記念病院（当時）の故中駄邦博先生に深く感謝いたします。

また本研究に着手した際の教授であり恩師である京都医療科学大学の玉木長良学長に深く感謝申し上げます。FMISO 製造にご協力いただいた北海道大学アイソトープ総合センターの久下裕司教授、FMISO-PET/CT 撮像にご協力いただいた北海道大学病院放射線部の孫田恵一 技師長、宗像大和技師、¹⁸F-FDG を合成してくださったサイクロトロンオペレーターの西嶋剣一氏、患者のケアをしてくださった看護師の新谷恵理子氏に心より感謝申し上げます。最後に、本論文は当該分野内外の先生方、その他の多くの方々のご指導とご協力に支えられ完成したものであり、ここに全ての方々への心からの感謝の意を表します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はありません。

引用文献

- Aboelnaga, E.M., Ahmed, R.A. (2015) Difference between papillary and follicular thyroid carcinoma outcomes: an experience from Egyptian institution. *Cancer Biol Med.* :12(1),53-9.
- Andersen, P.E., Kinsella, J., Loree, T.R., Shaha, A.R., Shah, J.P. (1995) Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg.*:170(5),467-70.
- Brient, C., Mucci, S., Taieb, D., Mathonnet, M., Menegaux, F., Mirallie, E., Meyer, P., Sebag, F., Triponez, F., Hamy, A. (2015) Differentiated thyroid cancer with liver metastases: lessons learned from managing a series of 14 patients. *Int Surg.* :100(3),490-496.
- Casara, D., Rubello, D., Saladini, G., Masarotto, G., Favero, A., Girelli, M.E., Busnardo, B. (1993) Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med.* :34(10),1626-1631.
- Collins, G.S., Reitsma, J.B., Altman, D.G., Moons, K.G. (2015) Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *Eur Urol.* :67,1142-1151.
- Davies, L., Welch, H.G. (2006) Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama.* 2164-2167.
- de Figueiredo, B.H., Godbert, Y., Soubeyran, I., Carrat, X., Lagarde, P., Cazeau, A.L., Italiano, A., Sargos, P., Kantor, G., Loiseau, H., et al. (2014) Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid.* :24(2):270-276.
- Deandreis, D., Ghuzlan, A.A., Leboulleux, S., Lacroix, L., Garsi, J.P., Talbot, M., Lombroso, J., Baudin, E., Caillou, B., Bidart, J.M., Schlumberger, M. (2011) Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer.* : 18(1), 159-69.
- Dinneen, S.F., Valimaki, M.J., Bergstralh, E.J., Goellner, J.R., Gorman, C.A., Hay, I.D. (1995) Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab.* : 80(7), 2041-2045.
- Domachevsky, L., Groshar, D., Galili, R., Saute, M., Bernstine, H. (2015) Survival Prognostic Value of Morphological and Metabolic variables in Patients with Stage I and II Non-Small Cell Lung Cancer. *Eur Radiol.* :25(11),3361-7
- Durante, C., Haddy, N, Baudin, E., Leboulleux, S., Hartl, D., Travagli, J.P., Caillou, B., Ricard, M., Lombroso, J.D., Vathaire, F.D., Schlumberger, M. (2006) Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* : 91(8), 2892-2899.

Feine, U., Lietzenmayer, R., Hanke, J.P., Wöhrle, H., Müller-Schauenburg, W. (1995) [18F]FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of 18F-FDG and 131I. *Nuklearmedizin*. :34(4),127-134.

Gaertner, F.C., Okamoto, S., Shiga, T., Ito, Y.M., Uchiyama, Y., Manabe, O., Hattori, N., Tamaki, N. (2015) FDG PET performed at thyroid remnant ablation has a higher predictive value for long-term survival of high-risk patients with well-differentiated thyroid cancer than radioiodine uptake. *Clin Nucl Med*. :40(5),378-383.

Hirata, K., Kobayashi, K., Wong, K-P., Manabe, O., Surmak, A. Tamaki, N., Huang, S-C. (2014) A semi-automated technique determining the liver standardized uptake value reference for tumor delineation in FDG PET-CT. *PLOS ONE*. :9,e105682.

Iwano, S., Kato, K., Ito, S., Tsuchiya, K., Naganawa, S. (2012) FDG-PET performed concurrently with initial I-131 ablation for differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. :26(3),207-13.

Kim, B.H., Kim, S-J., Kim, H., Jeon, Y.K., Kim, S.S., Kim, I.J., Kim, Y.K. (2018) Diagnostic value of metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT added to SUVmax for characterization of thyroid 18F-FDG incidentaloma. *Nucl Med Commun*. :34,868-876.

Kim, M.J., Kim, Y.S., Cho, Y.H., Jang, H.Y., Song, J.Y., Lee, S.H., Jeong, S.W., Kim, S.G., Jang, J.Y., Kim, H.S., et al. (2015) Use of (18)F-FDG PET to predict tumor progression and survival in patients with intermediate hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization. *Korean J Intern Med*.:30(3),308-315.

Lee, J.W., Lee, S.M., Lee, D.H., Kim, Y.J. (2013) Clinical utility of 18F-FDG PET/CT concurrent with 131I therapy in intermediate-to-high-risk patients with differentiated thyroid cancer: dual-center experience with 286 patients. *J Nucl Med*. :54(8),1230-1236.

Li, Y., Wu, X., Huang, Y., Bian, D., Jiang, L. (2020) 18 F-FDG PET/CT in lung adenosquamous carcinoma and its correlation with clinicopathological features and prognosis. *Ann Nucl Med*. :34(5),314-321.

Lovinfosse, P., Polus, M., Van Daele, D., Martinive, P., Daenen, F., Hatt, M., Visvikis, D., Koopmansc, B., Lamber, F., Coimbra, C., et al. (2018) FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* :45(3):365-375.

Luster, M., Clarke, S. E., Dietlein, M., Lassmann, M., Lind, P., Oyen, W.J.G., Tennvall, J., Bombardieri, E. (2008) Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*: 35(10), 1941-1959.

Mantziari, S., Pomoni, A., Prior, J.O., Winiker, M., Allemann, P., Demartines, N., Schäfer, M. (2020) 18 F- FDG PET/CT-derived parameters predict clinical stage and prognosis of esophageal cancer. *BMC Med Imaging* :20(1),7.

- Marcus, C., Antoniou, A., Rahmim, A., Ladenson, P., Subramaniam, R.M. (2015a) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography in differentiated thyroid cancer management: Importance of clinical justification and value in predicting survival. *J Med Imaging Radiat Oncol.* :59(3),281-8.
- Marcus, C., Marashdeh, W., Ahn, S.J., Taghipour, M., Subramaniam, R.M. (2015b) 18F-FDG PET/CT and Colorectal Cancer: Value of Fourth and Subsequent Posttherapy Follow-up Scans for Patient Management. *J Nucl Med.* :56(7),989-94.
- Manohar, P.M., Beesley, L.J., Bellile, E.L., Worden, F.P., Avram, A.M. (2018) Prognostic value of FDG-PET/CT metabolic parameters in metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* :43,641-647.
- Maruoka, Y., Baba, S., Isoda, T., Kitamura, Y., Abe, K., Sasaki, M., Honda, H. (2017) Association between volumetric analysis of lung metastases on F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography and short-term progression after I-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Indian J Nucl Med.* :32(3),167-172.
- Masson-Deshayes, S., Schvartz, C., Dalban, C., Guendouzen, S., Pochart, J.M., Dalac, A., Fieffe, S., Bruna-Muraille, C., Dabakuyo-Yonli, T.S., Papathanassiou, D. (2015) Prognostic value of (18)F-FDG PET/CT metabolic parameters in metastatic differentiated thyroid cancers. *Clin Nucl Med.* :40,469-475.
- Mazzaferri, E.L., Jhiang, S.M. (1994) Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* : 97(5), 418-428.
- Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., Vigneri, R. (2013). Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.*
- Piccardo, A., Puntoni, M., Bertagna, F., Treglia, G., Foppiani, L., Arecco, F., Giubbini, R., Naseri, M., Cistaro, A., Cabria, M., et al. (2014) 18F-FDG uptake as a prognostic variable in primary differentiated thyroid cancer incidentally detected by PET/CT: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* :41(8),1482-1491.
- Robbins, R.J., Wan, Q, Grewal, R.K., Reibke, R, Gonen, M, Strauss, H.W., Tuttle, R.M. , Drucker, W, Larson, S.M. (2006) Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* : 91(2), 498-505.
- Rosenbaum-Krumme, S.J., Gorges, R., Bockisch, A., Binse, I (2012) 18F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* :39(9),1373-1380
- Tam, S., Boonsripitayanon, M., Amit, M., Fellman, B.M., Li, Y., Busaidy, N.L., Cabanillas, M.E., Dadu, R., Sherman, S., Waguespack, S.G., et al. (2018) Survival in differentiated thyroid

cancer: Comparing the AJCC Cancer Staging Seventh and Eighth Editions.

Thyroid :28(10),1301-1310.

Salvatori, M., Biondi, B., Rufini, V. (2015) IMAGING IN ENDOCRINOLOGY: 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. Eur J Endocrinol. :173(3),R115-130.

Sanders, L.E., Cady, B. (1998) Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. Arch Surg. :133(4), 419-425.

Shah, J.P., Loree, T.R., Dharker, D., Strong, E.W., Begg, C, Vlamis, V. (1992) Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. Am J Surg. :164(6), 658-661.

Shiga, T., Tsukamoto, E., Nakada, K., Morita, K., Kato, T., Mabuchi, M., Yoshinaga, K., Katoh, C., Kuge, Y., Tamaki, N. (2001) Comparison of (18)F-FDG, (131)I-Na, and (201)Tl in diagnosis of recurrent or metastatic thyroid carcinoma. J Nucl Med. :42(3),414-419.

Stokkel, M.P., Duchateau, C.S., Dragoiescu, C. (2006) The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of the literature. Q J Nucl Med Mol Imaging : 50(1), 78-87.

Wang, W., Larson, S.M., Fazzari, M., Tickoo, S.K., Kolbert, K., Sgouros, G., Yeung, H., Macapinlac, H., Rosai, J., Robbins, R.J.(2000) Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. :85(3),1107-1113

Yang, L., Shen, W., Sakamoto, N.(2013) Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. J Clin Oncol. :31(4),468-474.

Yoshio, K., Sato, S., Okumura, Y., Katsui, K., Takemoto, M., Suzuki, E., Katayama, N., Kaji, M., Kanazawa, S. (2011) The local efficacy of I-131 for F-18 FDG PET positive lesions in patients with recurrent or metastatic thyroid carcinomas. Clin Nucl Med.:36(2),113-117.