



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	FMISO-PETによる口腔扁平上皮癌の低酸素状態 (hypoxia) の臨床的意義
Author(s)	佐藤, 淳; 村井, 知佳; 阿部, 貴洋 他
Citation	北海道歯学雑誌, 33(1), 27-30
Issue Date	2012-09
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/52158
Type	journal article
File Information	05-sato.pdf



最新の歯学

FMISO-PETによる口腔扁平上皮癌の低酸素状態(hypoxia)の臨床的意義

Clinical importance of hypoxia condition of oral squamous cell carcinoma evaluated by FMISO-PET

¹北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔診断内科学教室²北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔病理病態学教室

佐藤 淳¹, 村井 知佳¹, 阿部 貴洋¹, 秦 浩信¹
 山崎 裕¹, 北村 哲也², 進藤 正信², 北川 善政¹

1. はじめに

今や癌の診断にPETはかかせない診断ツールとなり、我々が扱う口腔癌においても¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG)-PETは治療前の病期診断に利用されるのみでなく、治療効果判定や治療後の再発の評価にも利用されている¹⁾。一方、以前から低酸素状態(hypoxia)は各種固形癌の重要な予後因子のひとつと考えられている。癌は低酸素状態(hypoxia)では放射線感受性の低下および化学療法抵抗性を示す^{2,3)}。癌組織内の低酸素状態(hypoxia)の評価は重要であるが、ヒト固形癌組織内の酸素分圧を測定するには端子を直接腫瘍内に挿入する必要がある、臨床的応用は容易ではなかった。近年¹⁸F-Fluoromisonidazole (FMISO)-PETが癌組織内(viable cells)の低酸素状態(hypoxia)を非侵襲的に検出できる方法として注目を集めている⁴⁻⁶⁾。しかし口腔癌におけるFMISO-PETを用いた低酸素状態(hypoxia)の評価およびその臨床的意義についての研究はほとんどみられない。当科では2009年から北海道大学病院核医学診療科の協力のもとに、口腔癌患者にFMISO-PET検査を行い低酸素状態(hypoxia)の評価を行っている。本論文では口腔扁平上皮癌患者のFMISO-PET所見とその病理組織学的所見、特に病理組織学的頸部リンパ節転移との関連についてご紹介する。

2. 方法と対象

対象は根治的手術療法を受けた口腔扁平上皮癌患者20例(男/女:11/9, 年齢56-83歳)で、原発部位は下顎歯肉:7例, 上顎歯肉:6例, 舌:4例, 口底:2例, 頬粘膜:1例, T分類はT1:1例, T2:7例, T3:2例, T4a:10例, N分類はN0:12例, N1:4例, N2:4例であった。全例で術前にFMISO-PETとFDG-PET検査を行った。PET検査は3D・PET/CTスキャナー(True Point Biograph 64:朝日シーメンス社製)を用いて、FMISOは注射4時間後、FDGは注射1時間後に撮像した。画像の評価はStandardized Uptake Value (SUV)を測定して、

腫瘍内のSUVの最高値:SUV(max)を求めて行った。病理組織学的評価は手術材料を用いて行った。なお、本研究は北海道大学病院の自主臨床研究審査会の承認を得て行われた。

3. 結 果

原発巣においてFMISOは12/20例(60%)に有意な集積が認められた。FDGは全例20/20例(100%)に集積が認められた。SUV(max)の中央値はFMISO:1.86(0.84-2.73), FDG:14.8(2.99-32.2)であった(Figures 1, 2)。FMISO-PETとFDG-PETのSUV(max)は正の相関が認められた($p=0.03$, $r=0.48$; Figure 1)。頸部郭清術は20例中15例に施行され、病理組織学的に頸部リンパ節転移が認められたpN(+)例は8例であった。一方頸部リンパ節転移を認めなかったN(-)例は12例であった。

原発巣におけるFMISO-PETのSUV(max)はpN(+)例がN(-)例に比較して有意に高かった(中央値:2.1 vs. 1.7; $p=0.04$; Figure 3)。FDG-PETはpN(+)例とN(-)例のSUV(max)の間に有意差は認められなかった(中央値:21.6 vs. 11.1, $p=0.06$; Figure 4)。

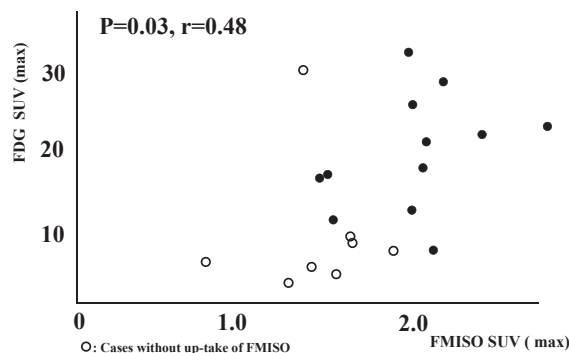
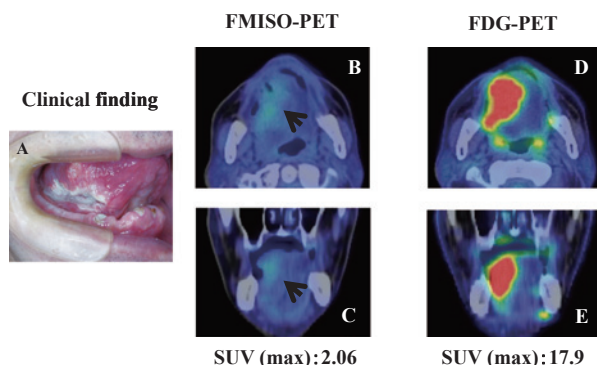


Figure 1: 対象20例のFMISO-PETとFDG-PETのSUV(max)の関連

FMISO-PETとFDG-PETのSUV(max)の間には有意な正の相関が認められた($p=0.03$, $r=0.48$)。



Figures 2: 症例3 (舌扁平上皮癌) の臨床所見, FMISO-PET, FDG-PET所見. (A) 臨床所見: 右舌縁に浸潤性の癌を認める. (B, C) FMISO-PET所見: 舌癌の部位に一致してFMISOの集積が認められる (矢印). SUV (max) は2.06であった. (D, E) FDG-PET所見: 舌癌の部位に一致してFDGの集積が認められる. SUV (max) は17.9であった.

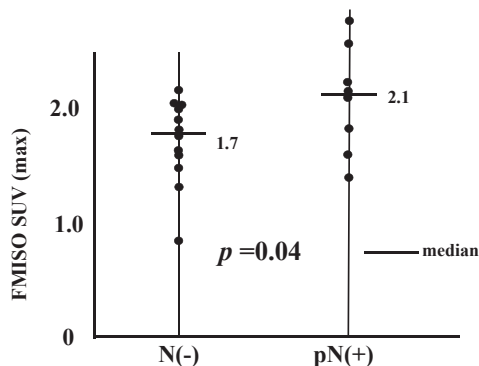


Figure 3: pN (+) 例とN (-) 例のFMISO-PETのSUV (max) の関連.

pN (+) 例のFMISO-PETのSUV (max) はN (-) 例のSUV (max) に比較して有意に高かった ($p=0.04$: Mann-Whitney U test).

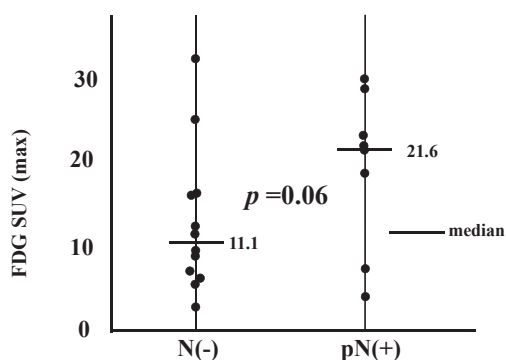


Figure 4: pN (+) 例とN (-) 例のFDG-PETのSUV (max) の関連.

pN (+) 例とN (-) 例のFDG-PETのSUV (max) に有意差は認めなかった. ($p=0.06$: Mann-Whitney U test).

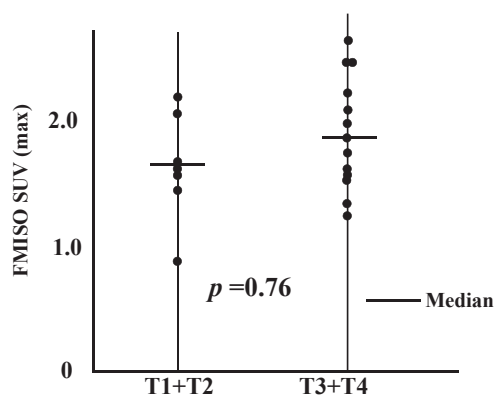


Figure 5: T分類とFMISO-PETのSUV (max) の関連.

T1 + T2例とT3 + T4例のFMISO-PETのSUV (max) に有意差は認められなかった ($p=0.76$: Mann-Whitney U test).

FMISO-PETのSUV (max) とT分類の間に有意な関連は認められなかった ($p=0.76$: Figure 5).

組織学的悪性度 (WHO分類: 1997)⁷⁾ ならびに組織学的浸潤様式 (山本 - 小浜分類)⁸⁾ とFMISO-PETのSUV (max) との間には有意な関連は認められなかった (データ省略).

4. 考 察

頸部リンパ節転移の有無は口腔扁平上皮癌患者の極めて重要な予後因子である^{9, 10)}. 一方, 固形癌組織内における低酸素状態 (hypoxia) は癌の進展, 転移を促進し, 予後不良に結びつく重要な因子として考えられている^{2, 11, 12)}. 著者らは口腔扁平上皮癌患者において, 組織内の低酸素状態 (hypoxia) マーカーであるFMISO-PET所見と頸部リンパ節転移が有意に関連することを初めて証明した.

FDG-PETはグルコース代謝を反映することから従来の画像では得られない癌の代謝活性を反映して, 病変の良性・悪性の鑑別, 原発および頸部リンパ節転移巣の評価, 治療効果判定などに有用である¹⁾. 一方FMISOは放射線増感剤である2-nitromidazoleが低酸素細胞に取り込まれることから低酸素細胞を画像化するプローブとして開発された¹³⁾. 近年, 頭頸部癌の領域においても, FMISO-PETによる癌組織内の低酸素状態 (hypoxia) の評価が行われるようになった. しかし口腔扁平上皮癌に対する低酸素状態 (hypoxia) の評価に関する報告はほとんどみられない. Eschmannら⁴⁾は進行頭頸部癌14例にFMISO-PET検査を行い, 全例でFMISOの集積を確認したと報告している. さらに放射線治療前のFMISO-PETのSUV (max) と癌の再発の間に関連が認められたと報告している. 癌組織の低酸素状態 (hypoxia) 部位は血管が乏しく, 抗癌剤が有効な量・濃度で到達せず化学療法抵抗性を示す²⁾. また組織内の酸素分圧が減少すると放射線感受性が低下することにより, 放射線療法にも抵抗性を示すようになる^{2, 3, 4, 14)}.

しかし近年の報告では、低酸素状態 (hypoxia) の癌治療効果に対する影響は癌細胞のアポトーシスを抑制する遺伝子発現が増加することや^{2,14)}、Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) の発現増加により腫瘍の増大やリンパ節転移を促進することにもよると考えられている¹⁵⁻¹⁷⁾。Nakamuraら¹⁷⁾は口腔扁平上皮癌患者に対するFDG-PETを用いた研究で、糖代謝が亢進している癌は癌組織内の血管密度が低下していることを報告して、高悪性度の癌は組織内の低酸素状態 (hypoxia) と関連していると考察している。以上のメカニズムを総合すると、癌における低酸素状態 (hypoxia) の存在は癌そのものの悪性度を増加させ、予後不良に繋がると考えられる。本研究においても、FMISO-PETのSUV (max) は口腔扁平上皮癌のT-分類といった原発腫瘍のサイズにのみ左右されるものではなかった。FMISO-PETのSUV (max) が病理組織学的頸部リンパ節転移の有無と有意に関連していたことは、FMISO-PETで評価できる低酸素状態 (hypoxia) が新たな癌の悪性度の重要な評価因子になりえることを示していると思われる。一方で、組織学的悪性度および組織学的浸潤様式とFMISO-PET所見が関連しなかったことは、通常の病理組織学的評価ではわかりえない、癌組織の性質をも反映している可能性を示すものと考えられた。

また著者らはFMISO-PETのSUV (max) が口腔扁平上皮癌組織中の低酸素誘導因子 (HIF-1 α) の発現と有意に関連していることも確認している (投稿中)。今後も引き続き症例数を増やして、FMISO-PETで評価できる低酸素状態 (hypoxia) と口腔扁平上皮癌の臨床・病理組織学的意義および予後との関連について明らかにしていく予定である。

5. 結 論

FMISO-PETが口腔扁平上皮癌患者におけるFMISO-PETの病理組織学的な頸部リンパ節転移所見の有無に関連していることを初めて示した。このことは、FMISO-PETで評価できる癌組織中の低酸素状態 (hypoxia) 状態が、今までの臨床・病理組織学的因子とは独立した予後因子になりうる可能性を示すものと考えられた。

6. 参 考 文 献

1. Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, Nakamura M, Ogasawara T, Sadato N, Yonekura Y: FDG-PET for prediction of tumour aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 30 : 30 : 63-71, 2003.
2. Wang W, Lee NY, Georgi JC, Narayanan M, Guillem J, Schöder H, Humm JL: Pharmacokinetic analysis of hypoxia ¹⁸F-Fluoromisonidazole dynamic PET in

- head and neck cancer. *J Nucl Med* 51 : 37-45, 2010.
3. Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, Begg AC: Hypoxia in head and neck cancer: How much, how important? *Head Neck* 27 : 622-638, 2005.
4. Eshmann SM, Paulsen F, Bedeshem C, Machulla HJ, Hehr T, Bamberg M, Bares R: Hypoxia-imaging with ¹⁸F-misonidazole and PET: changes of kinetics during radiotherapy of head-and-neck cancer. *Radiother Oncol* 83 : 406-410, 2007.
5. Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, Grierson JR, Lewellwn KL, Graham MM, Krohn KA, Griffin TW: Imaging of tumor hypoxia in human tumors with [F-18] fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Rhys* 22 : 199-212, 1992.
6. Rasey JS, Koh WJ, Fvans ML, Peterson LK, Lewegaret TK, Graham MM, Krohn KA: Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [F-18] fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Rhys* 36 : 417-428, 1996.
7. Sobin LH, Wittenkind CH: TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc p. 17-42, 1997.
8. Yamamoto E, Kohama G, Sunakawa H, Iwai M, Hiratsuka H: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 51 : 2175-2180, 1983.
9. Righini CA, de Fraipont F, Timsit KF, Faure C, Brambilla E, Reyt E, Favrot MC: Tumor-specific methylation in saliva: A promising biomarker for early detection of head and neck cancer recurrence. *Clin Cancer Res* 13 : 1179-1185, 2007.
10. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, Zhang M, Fukuyama H, Takahashi T: Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck* 24 : 731-736, 2002.
11. Nordsmark M, Bentzen S, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, Becker A, Adam M, Molls M, Dunst J, Terris DJ, Overgaard J: Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 77 : 18-24, 2005.
12. Harris AL: Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth. *Nature Rev Cancer* 2 : 38-47, 2002.
13. Grierson JR, Link JM, Mathis CA, Mathis CA, Rasey JS, Krohn KA: A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole. *J Nucl Med* 30 : 343-350, 1989.

14. Jansen JFA, Schöder H, Lee NY, Wang Y, Pfister DG, Fury MG, Stambuk HE, Humm JL, Koutcher JA, Shukla-Dave A: Noninvasive assessment of tumor microenvironment using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography imaging in neck nodal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77 : 1403-1410, 2010.
15. Uehara M, Sano K, Ikeda H, Nonaka M, Asahina I: Hypoxia-inducible factor 1 alpha in oral squamous cell carcinoma and its relation to prognosis. *Oral Oncol* 45 : 241-246, 2009.
16. Lin PY, Yu CH, Wang JT, Chen HH, Cheng SJ, Kuo MYP, Chiang CP: Expression of hypoxia-inducible factor-1 α is significantly associated with the progression and prognosis of oral squamous cell carcinomas in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 37: 18-25, 2008.
17. Nakamura M, Kitagawa Y, Yamazaki Y, Hata H, Kotsuji M, Fujibayashi Y, Okazawa H, Yonekura Y, Sano K: Increased glucose metabolism by FDG-PET correlates with reduced tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Odontology* 100 : 87-94, 2012.