

論文要約

【背景】

血管肉腫は軟部肉腫の約 2%を占める、極めて稀な血管・リンパ管由来の悪性腫瘍である¹。様々な部位から発生するが、頭頸部が最も多いとされる。他の軟部肉腫の中でも予後不良であり、5年生存率は24-40%と報告されている²⁻⁴。予後因子としては、腫瘍サイズ、転移の有無、原発腫瘍部位、組織学的特徴、切除可能性、performance statusなどが知られている²⁻⁵。

一方、¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)を用いた PET/CT 検査は、様々な悪性腫瘍のステージングや治療モニタリングに広く用いられている。最も頻用される定量指標として関心領域内の 1 ピクセルあたりの最大 standardized uptake value (SUVmax) があるが、腫瘍の容積や不均一性など、腫瘍全体の情報を反映していない。近年、これらの情報を加味した metabolic tumor volume (MTV) や total lesion glycolysis (TLG) などの 3次元の定量指標の予後予測や治療効果判定における有用性が示されており、軟部肉腫でも予後との関連が示されているが、血管肉腫に限定した報告は過去にない。また、FDG-PET/CT の定量指標と組織学的腫瘍グレードとの関係についても明らかにされていない。

本研究の目的は、血管肉腫患者において、原発巣の SUVmax、全病変の MTV と TLG を含む FDG-PET/CT 上の定量指標と組織学的腫瘍グレードとの関連を評価し、またこれらの定量指標が予後予測に寄与するかを検証することである。

【方法】

組織学的に血管肉腫と確定診断を得た患者のうち、2009年9月から2018年3月の間に FDG-PET/CT を治療前に撮像された患者 16 人（男性 9 人、女性 7 人、平均年齢 68 歳）を解析の対象とした。腫瘍数については単発あるいは多発に分け、後者は同一臓器・領域内の多発病変あるいは遠隔転移を伴うものとした。

PET/CT は最低 4 時間絶食の後、FDG を 2-5 MBq/kg 経静脈投与し、約 60 分後に撮像した。PET/CT 画像は、2 人の放射線診断専門医（うち 1 人は核医学専門医）の合意の上で定性的・定量的に評価した。

PET/CT の定量指標としては、次の 5 つを計測・算出した。①原発巣の SUVmax (pSUVmax)、②SUV2.5 以上の集積を示す全身の腫瘍容積 (whole-body MTV)、③全身の腫瘍内の SUV の総和 (whole-body TLG)、④ pSUVmax と血液プール SUV 平均値の比 (primary TBR)、⑤ whole body TLG と血液プール SUV 平均値の比 (whole-body TLG ratio)。腫瘍は病理所見に基づいて高グレード（低分化および中分化）と低グレード（高分化）に分類した。

腫瘍グレード間で各定量指標を比較し、各定量指標と臨床病理要因（年齢、腫瘍グレード、腫瘍サイズ、単発/多発、根治手術有無）における全生存率の予後予測能を、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

【結果】

16 人中 9 人は皮膚または浅部組織由来、6 人が内臓または深部組織由来、1 人が乳腺由来であった。PET/CT 時点で 4 人が単発であり、全員根治切除術を受けた。7 人は限局性の多発病変、5 人は遠隔転移を認めた。病理組織から 10 人が高グレード群、6 人が低グレード群に分類された。

定量指標のうち、pSUVmax と primary TBR は高グレード群の方が低グレード群に比して有意に高値であった（それぞれ $p < 0.0001$, 0.0003 ）。pSUVmax のカットオフ値 6.5 で、感度 90%、特異度 100%で高・低グレードを分けることができた。その他の定量値はばらつきが大きく、腫瘍グレード間で有意差は認められなかった。

観察期間中央値は 16.9 ヶ月（1.0 - 61.9 ヶ月）で、この間に 10 人が死亡した。生存期間中央値は 19.6 ヶ月（95% CI, 8.1 - 53.3 ヶ月）であった。単変量 Cox 比例ハザード解析では、全ての定量指標は有意な予後因子であった（pSUVmax, $p = 0.040$; whole-body MTV, $p = 0.016$; whole-body TLG, $p = 0.010$; primary TBR, $p = 0.019$; whole-body TLG ratio, $p = 0.007$ ）。また、単発病変および根治手術ありの場合は有意に予後良好で（いずれも $p = 0.0008$ ）、観察期間中死亡者はいなかった。一方、腫瘍グレード、原発巣の部位、原発巣のサイズ、年齢は有意な予後因子ではなかった。さらに予後良好であった単発病変患者（4 人）を除いて解析を加えた結果、whole-body TLG および whole-body TLG ratio が有意な予後因子となった（それぞれ $p = 0.037$, 0.030 ）。

【考察】

腫瘍グレードと FDG 集積の関係については、過去の骨・軟部肉腫における研究でも高・低グレード間で SUVmax に有意差を認めるが、同時にオーバーラップも大きく、特に高グレードで SUVmax のばらつきが大きい傾向にあった^{6,7}。これは本研究でも同様の結果であった。FDG 集積が低い場合は組織グレードも低いことが予測できるが、さらなる検証が必要である。

PET/CT の定量指標と予後に関して、骨・軟部肉腫における研究では MTV や TLG などの 3 次元指標の方が SUVmax よりも良い予後因子となった報告もあれば^{8,9}、逆に SUVmax のみが予後因子と示された報告もあり¹⁰、見解は一致していない。今回の血管肉腫に限定した解析においては全指標が有意な予後因子と示されたが、MTV および TLG の SUVmax に対する優位性は示されな

った。腫瘍グレードは今回有意な予後因子とはならなかったものの、高グレード群で予後不良の傾向はみられた。これらの結果については、今後患者数を増やしてさらに検証を加える必要があると考える。

【結論】

本研究において、高グレードの血管肉腫は原発巣における FDG 集積が高いこと、また原発巣の SUVmax とともに、全身の腫瘍容積や腫瘍不均一性を加味した指標である whole-body MTV、TLG が血管肉腫における有意な予後因子となりうることが初めて示された。

1. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcoma: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 91:1914–1926
2. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J* 2005; 11:241–247
3. Mark RJ, Poen JC, Tran LM, Fu YS, Juillard GF. Angiosarcoma: a report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer* 1996; 77:2400–2406
4. Buehler D, Rice SR, Moody JS, et al. Angiosarcoma outcomes and prognostic factors: a 25-year single institution experience. *Am J Clin Oncol* 2014; 37:473–479
5. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, et al. Angiosarcomas: a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective study of 161 cases. *Ann Oncol* 2007; 18:2030–2036
6. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Derbekyan V, Turcotte RE. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue

sarcoma: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1944–1951

7. Folpe AL, Lyles RH, Sprouse JT, Conrad EU 3rd, Eary JF. (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1279–1287

8. Andersen KF, Fuglo HM, Rasmussen SH, Petersen MM, Loft A. Volume-based F-18 FDG PET/CT imaging markers provide supplemental prognostic information to histologic grading in patients with high-grade bone or soft tissue sarcoma. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e2319

9. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2009; 50:340–347

10. Hong SP, Lee SE, Choi YL, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with soft tissue sarcoma: comparisons between metabolic parameters. *Skeletal Radiol* 2014; 43:641–648