

京都大学	博士 (医学)	氏 名	菊地 正弘
論文題目	Sequential FDG-PET/CT after Neoadjuvant Chemotherapy is a Predictor of Histopathologic Response in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (頭頸部がん患者に対する導入化学療法後に FDG-PET/CT を経時的に施行することで、病理組織学的効果の予測が可能である)		
(論文内容要旨) <背景と目的> 頭頸部扁平上皮癌における導入化学療法有効性の評価は、引き続き行われる放射線療法の効果推定、ひいては全体的予後予測に資する重要な項目の一つである。その判定は、手術摘出標本の病理組織学的所見や、CT・MRI による形態画像から得られた腫瘍最大径の変化に基づくが、前者には手術が必要で、放射線療法による臓器温存を図る症例に使用できず、後者では、化学療法後に腫瘍が縮小するには一定時間を要するため判定まで時間がかかる。一方、フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた陽電子放射断層撮影法 / コンピュータ断層撮影法 (PET/CT) は、腫瘍の糖代謝を反映した機能画像検査であり、手術を必要としない病変の悪性度推定や形態学的変化がおこる以前の段階での化学療法効果推定などへの応用が期待される。本研究では、FDG-PET/CT による導入化学療法の効果判定の有用性につき検証した。<対象と方法> 2005 年 8 月から 2009 年 4 月までの間に当科で導入化学療法を施行した Stage III 以上の頭頸部扁平上皮癌症例 56 症例のうち、根治治療法として導入化学療法後に手術を行った 16 症例 (男:女 = 13:3、年齢; 50~74 歳、中央値 58 歳、原発部位; 中咽頭 6、下咽頭 7、口腔 3) から得られた 26 検体 (15 検体: 原発部位、11 検体: 頸部リンパ節) を対象とした。導入化学療法はネダプラチン及び S-1 を用いた併用療法を 1 クール施行し、全症例導入化学療法の前後に頸部造影 MRI 及び FDG-PET/CT を各 2 回撮像した。2 度目の検査は導入化学療法終了後 2~4 週目に行った。MRI による形態的評価では、導入化学療法前後の腫瘍の最大径とその変化率を、FDG-PET/CT では導入化学療法前後の腫瘍の Standardized Uptake Value max (SUVmax) とその変化率を測定し、病理組織学的有効例と無効例の 2 群間で各パラメータに差があるかを検討した。また、ROC 解析を行い、病理組織学的効果判定の至適カットオフ値を算出した。<結果> 病理組織学的有効例は 7 検体、無効例は 19 検体であった。2 群間で統計学的に有意差を認めたパラメータは、FDG-PET/CT における導入化学療法後 SUVmax と SUVmax 変化率のみであった (各々 $P < 0.001$)。各々のパラメータのカットオフ値を 3.5、55.5 (%) と定め、導入化学療法後 $SUVmax \leq 3.5$ あるいは SUVmax 変化率 $\geq 55.5\%$ を病理組織学的効果有効と設定した場合の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は各々 71%, 89%, 71%, 89%; 86%, 95%, 86%, 95% であった。<結論> 頭頸部扁平上皮癌における導入化学療法の効果判定に FDG-PET/CT を用いることで、化学療法 1 クール施行後 2~4 週目という非常に			

早期の段階で、手術療法を必要とせずに病理組織学的効果の予測が可能である。導入化学療法後 SUVmax と導入化学療法前後の SUVmax 変化率が FDG-PET/CT による効果判定の有用なパラメータであり、至適カットオフ値は各々 3.5、55.5 (%) であった。導入化学療法の効果判定を FDG-PET/CT を用いて早期に行うことで、無効例には手術を中心とした集学的治療を選択することで生命予後を改善し、有効例には放射線療法を中心に行うことで臓器温存を図れる可能性がある。

(論文審査の結果の要旨)

頭頸部がんにおける導入化学療法の効果判定を行うことにより、生命予後や放射線療法感受性の予測が可能である。形態画像から得られた腫瘍最大径の変化に基づく従来の判定法では効果判定までに時間を要したが、フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた陽電子放射断層撮影法 / コンピュータ断層撮影法 (PET/CT) を利用することで、形態学的変化がおこる以前の段階での効果判定が可能であることが他癌において報告されている。本研究では、頭頸部がんにおける FDG-PET/CT による導入化学療法 1 クール後の効果判定の有用性につき検証した。導入化学療法 1 クール後に手術を行い得られた検体の病理組織学的効果を検証し、導入化学療法前後に撮影した頸部造影 MRI 及び FDG-PET/CT 所見と比較検討した結果、病理組織学的有効・無効の 2 群間で導入化学療法前後の腫瘍最大径とその変化率に差を認めなかったが、導入化学療法後 SUVmax と SUVmax 変化率において有意差を認めた。本研究の結果により FDG-PET/CT による NAC の病理組織学的効果予測のパラメータに治療後 SUVmax と SUVmax 減少率 (%) が有用であり、至適カットオフ値は各々 3.5、55.5% と考えられた。

以上の研究は頭頸部がんにおける FDG-PET/CT による導入化学療法効果判定法の確立に貢献し、早期予後予測から個別化治療へ発展する基礎になると考えられる。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 4 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。