

Maximum Standardized Uptake Value on FDG-PET Is a Strong Predictor of Overall and Disease-Free Survival for Non-Small-Cell Lung Cancer Patients after Stereotactic Body Radiotherapy

Atsuya Takeda, MD, PhD,* Naoko Sanuki, MD,* Hirofumi Fujii, MD, PhD,† Noriko Yokosuka, MD,‡
Shuichi Nishimura, MD,* Yousuke Aoki, RTT,* Yohei Oku, PhD,* Yukihiko Ozawa, MD, PhD,‡
and Etsuo Kunieda, MD, PhD§

Introduction: The maximum standardized uptake value (SUVmax) on ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a predictor for overall survival (OS) in non-small-cell lung cancer (NSCLC) after resection. We investigated the association between SUVmax and outcomes in NSCLC after stereotactic body radiotherapy.

Methods: Between 2005 and 2012, 283 patients with early NSCLC (T1a-2N0M0) were treated with stereotactic body radiotherapy; the total doses were 40 to 60 Gy in five fractions. Patients who underwent staging ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans by a single scanner and were followed up for more than or who died within 6 months were eligible. The optimal threshold SUVmax was calculated for each outcome. Outcomes were analyzed using the Kaplan-Meier method and log-rank test. Prognostic significance was assessed by univariate and multivariate analyses.

Results: One hundred fifty-two patients were eligible. Median follow-up was 25.3 (range, 1.3–77.4) months. Local, regional, and distant recurrences, cancer-specific deaths, and deaths from other reasons occurred in 14, 11, 27, 21, and 31 patients, respectively. The optimal threshold SUVmax for local, regional, and distant recurrences, and disease-free survival (DFS), cancer-specific survival, and OS were 2.47 to 3.64. Outcomes of patients with SUVmax lower than each threshold were significantly better than

those with higher SUVmax (all $p < 0.005$): 3-year DFS rates were 93.0% versus 58.3% ($p < 0.001$) and 3-year OS rates were 86.5% versus 42.2% ($p < 0.001$), respectively. By multivariate analysis, higher SUVmax was a significantly worse predictor for DFS ($p < 0.01$) and OS ($p = 0.04$).

Conclusions: SUVmax was a predictor for DFS and OS. A high SUVmax may be considered for intensive treatment to improve outcomes.

Key Words: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, Stage I non-small-cell lung cancer, Stereotactic body radiotherapy.

(*J Thorac Oncol.* 2014;9: 65–73)

For non-small-cell lung cancer (NSCLC), prognosis and therapy have been guided chiefly by the Tumor Node Metastasis staging system. Although stage I NSCLC patients have the best prognosis, their 5-year survival rate is approximately 60%.¹ Recently, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging is widely used to determine Tumor Node Metastasis stage in NSCLC patients and is altering the stage designation and management in as many as 20% to 40% of patients.² A systematic review of resection in stage I NSCLC patients revealed that increased tumor FDG uptake is associated with worse survival.³ These results suggest that FDG uptake can provide additional information about the biological characteristics of tumors that cannot be obtained by morphological imaging tests such as computed tomography (CT), and that it may be a potential biomarker for identifying stage I NSCLC patients with a high risk of recurrence or death.

Currently, stereotactic body radiation therapy (SBRT) is considered as a treatment option for patients with medically inoperable early-stage NSCLC.⁴ We previously reported that maximum standardized uptake value (SUVmax) of primary tumors was a predictor for local control in NSCLC after SBRT.⁵ In this study, herein we retrospectively investigated whether the SUVmax was a predictor for outcomes including disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) after SBRT.

*Department of Radiology, Ofuna Chuo Hospital, Kamakura, Kanagawa, Japan; †Division of Functional Imaging, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; ‡Department of Radiology, Yuai Clinic, Yokohama, Japan; and §Department of Radiation Oncology, Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa, Japan.

Disclosure: Dr. Takeda is funded by Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Japan Society for the Promotion of Science. Dr. Fujii is funded by Grants-in-Aid for Scientific Research (C) from the Japan Society for the Promotion of Science, Health and Labor Sciences Research Grants for Third Term Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control from the Ministry of Health, Labor and Welfare. The other authors declare no conflict of interest.

Address for correspondence: Hirofumi Fujii, MD, PhD, Division of Functional Imaging, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa 277-8577 Japan. E-mail: fujii-rad@umin.org

Copyright © 2013 by the International Association for the Study of Lung Cancer

ISSN: 1556-0864/14/0901-0065

PATIENTS AND METHODS

Patients

From November 2005 through July 2012, 283 patients with early NSCLCs (T1a-2N0M0) and Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0 to 2 were treated with SBRT: the total doses of 40 to 60 Gy in five fractions with radical intent. These patients had been diagnosed with NSCLC based on the following clinical findings: high SUVmax on FDG-PET scan, continuous tumor growth and characteristic findings on CT images and/or increases in tumor markers such as carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, sialyl Lewis X-i antigen, squamous cell carcinoma antigen and cytokeratin 19 fragment. These diagnoses were completed after reaching a consensus among radiation oncologists, diagnostic radiologists, thoracic surgeons, and pulmonologists. Reasons for unproven histology included failed pathological studies, increased risk of hemorrhage during biopsy, patients' refusals, or technical difficulties during biopsy attempt. Among all 283 patients, 235 (83.0%) underwent ¹⁸F-FDG-PET scans for staging before treatment. For this study, eligible patients underwent ¹⁸F-FDG-PET scans before treatment by a single scanner at Yuai Clinic. Those who were lost to follow-up during the 6 months after treatment were excluded from the present analysis, except for patients who died.

This retrospective study was approved by the ethics committee at our institution (No. 2010-005). Written informed consent was obtained from patients for the staging tests, treatment, and follow-up studies.

FDG-PET and Data Analysis

Each patient underwent FDG-PET before SBRT. After fasting for 6 hours, FDG 3.5 MBq/kg body weight was intravenously injected if the patient's blood sugar level was lower than 200 mg/dl. Image acquisition was started 60 minutes after the injection by using a single PET/CT combined scanner (Eminence-SOPHIA, Shimadzu, Kyoto, Japan).⁶ Image emission data from the eyes to the mid-thigh area were continuously acquired over a period of approximately 20 minutes. After attenuation corrections were made for the obtained image data, they were reconstructed using a dynamic row-action expectation maximization algorithm.⁷ Then, the reconstructed sectional images were evaluated visually and quantitatively by using the SUVmax inside a volume of interest (VOI) placed on the lesions. SUVmax was calculated by: [(maximum activity in VOI)/(volume of VOI)]/[(injected FDG dose)/(patient weight)]. The quality of radiation measurements of the PET/CT scanner was assured by the calibration in accordance with a National Electrical Manufacturers Association (NEMA) NU-2 2001 standard.⁸

Treatment

We have previously reported the details about our SBRT technique.^{9,10} Before 2011, treatment for central and peripheral NSCLC was planned to enclose the planning target volume (PTV) by the 80% isodose-line of the maximum dose with a total dose of 40 Gy and 50 Gy in five fractions, which

was equivalent to the prescribed dose. From 2011, it was by the 60% isodose-line with 60 Gy and 50 Gy in five fractions¹⁰ and, for cases where the target lesions were located adjacent to a critical organ, such as a main bronchus, pulmonary artery, esophagus, or heart, or extensively adhered to chest wall, the total dose was reduced by 10 Gy. The dose covering 95% of the PTV (D95) was more than or equal to the prescribed dose.⁹ In our definition of treatment dose, the biologically effective doses assuming α/β ratios of 10 Gy (BED10) for the prescribed doses of 40 Gy, 50 Gy, and 60 Gy in five fractions at the PTV surface were 72 Gy₁₀, 100 Gy₁₀, and 132 Gy₁₀, respectively, and those at the maximum dose points were 100 Gy₁₀, 141 Gy₁₀, and 300 Gy₁₀, respectively.

No adjuvant chemotherapy was performed in any patient.

Follow-Up

Our follow-up procedures were previously described in detail.¹¹ In brief, all patients were followed up monthly during the first 6 months. CT scans were performed at 1 and 3 months after SBRT and at 3-month intervals during the first 2 years thereafter. Subsequently, follow-up interviews and CT scans were obtained at 4- to 6-month intervals. In addition, FDG-PET and brain magnetic resonance imaging were performed 1 year after SBRT.

Local recurrence was diagnosed by pathological confirmation or an increase of more than 25% in the cross-sectional tumor size on successive CT scans at least three times over a 6-month period. Regional and distant recurrence was defined as new appearance of mediastinal or hilar lymph node and distant metastasis, respectively. For DFS, only recurrence was counted as an event and death from other reasons was censored.

Statistical Analysis

The distributions of SUVmax in patients with pathologically and clinically diagnosed NSCLC were compared using the Student's *t* test. Differences in control and survival rates were compared by using Kaplan-Meier curves and log-rank tests. The predictive performance of SUVmax was assessed by receiver-operating characteristic curves and total area under the curve (AUC). Optimal thresholds were determined by calculating minimum balanced error rates. The 95% confidence interval for sensitivity, specificity, and AUC were calculated. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to determine whether any of the clinical or treatment-related variables were predictors of local control. Univariate factors with *p* value less than 0.20 were included in the multivariate analysis. For all tests, a *p* value less than 0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, Inc., Armonk, NY).

RESULTS

Eligible Patients and Those Outcomes

From a total of 283 NSCLC patients treated with SBRT, 152 patients were eligible for this study (Fig. 1), including 90 patients with pathologically proven NSCLC and 62 patients with clinically diagnosed NSCLC. Among patients

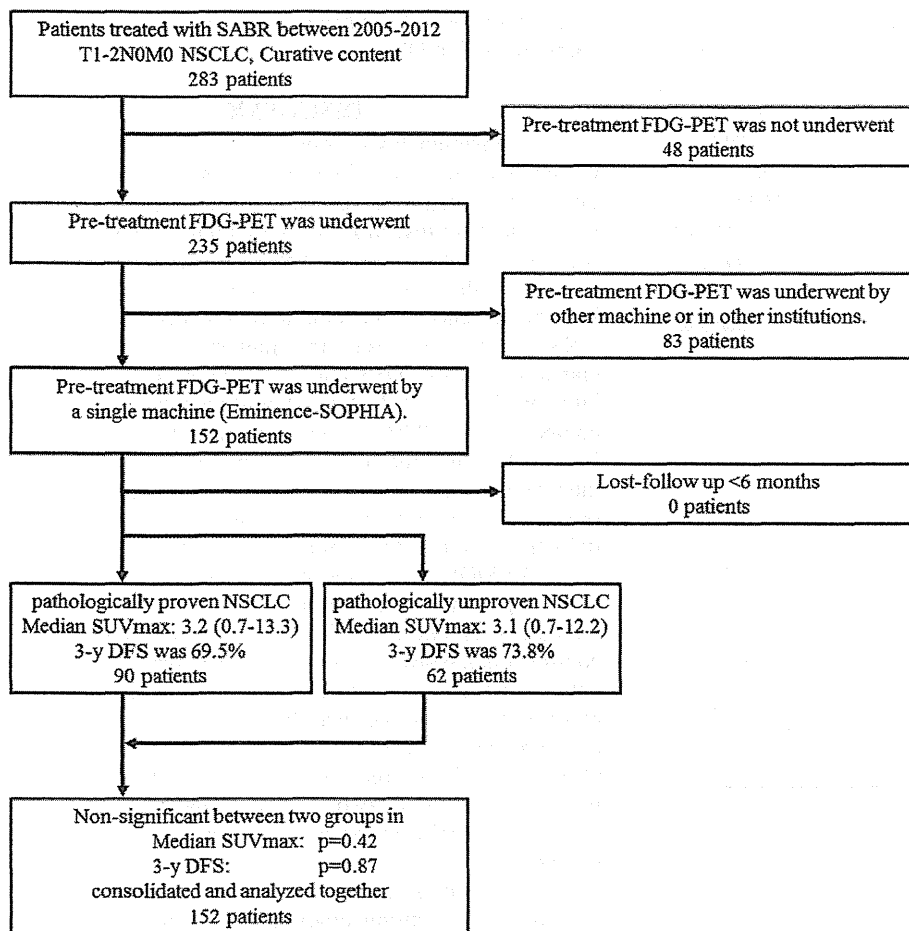


FIGURE 1. Study flow chart.

with clinically diagnosed NSCLC, SUVmaxs were more than 2.5 in 42 patients (68%) and tumor marker levels were elevated in 34 patients (55%). Patient characteristics are shown in Table 1. Median patient age was 79 years (range, 53–90 years). The median follow-up period was 25.3 months (range, 1.3–77.4 months). Three patients died because of causes other than NSCLC within 6 months.

On FDG-PET studies, the median SUVmaxs in primary tumors of pathologically and clinically diagnosed NSCLC were 3.2 (range, 0.7–13.3) and 3.1 (range, 0.7–12.2), respectively; these values were not significantly different ($p=0.42$). Three-year DFS rates for patients with pathologically and clinically diagnosed NSCLC were 69.5% and 73.8%, respectively; these rates were also not significantly different ($p=0.87$; Fig. 2). Therefore, we consolidated the data for these patients and analyzed them together.

Local, regional nodal, and distant recurrences occurred in 14, 11, and 27 patients, respectively. There were 21 cause-specific deaths and 31 deaths from other reasons.

¹⁸F-FDG-PET/CT SUVmax as Predictors of Outcome

The median SUVmax of the primary lesion in patients with recurrence/death and nonrecurrence/alive, AUC on

receiver-operating characteristic curves, the optimal threshold SUVmax, and its sensitivity and specificity for outcomes are shown in Table 2. Patients with SUVmax less than threshold for local, regional nodal, and distant metastasis controls, and for DFS, cancer-specific survival, and OS were significantly better than those with SUVmax more than threshold ($p<0.005$). The median blood glucose level (mg/dl) was 97 (range, 77–192). Only four patients, including three who remain alive with no recurrence and one who died from distant metastasis, had blood sugar levels exceeding 150 mg/dl. The patient who died was correctly classified under the poor prognosis group.

Figure 3 shows Kaplan–Meier curves for DFS, cancer-specific survival, and OS divided by the most optimal threshold SUVmax, which were 2.47, 2.55, and 2.55, respectively.

Univariate and Multivariate Analysis for Predictors of DFS and OS

The results of univariate and multivariate analyses for DFS and OS are shown in Table 3. The univariate analyses showed that tumor diameter, T stage, and SUVmax were significantly related to DFS, and that body mass index (BMI), tumor diameter, T stage, and SUVmax were significantly related to OS. Body mass index (BMI), tumor diameter,

TABLE 1. Patient and Tumor Characteristics

Characteristic	n
Median age (range), yrs	79 (53–90)
Sex: male/female	109/43
Median SUVmax (range)	3.2 (0.7–13.3)
Median follow-up duration (range), months	25.3 (1.3–77.4)
BMI (range)	21.1 (12.7–37.6)
Operability: yes/no	39/113
Median maximum tumor diameter (range), cm	2.5 (1.0–6.2)
T stage: ^a T1a/ T1b / T2	56/53/43
Pathology	
Pathology-proven NSCLC	
Adenocarcinoma	52
Squamous cell carcinoma	28
Unclassified NSCLC	10
Pathologically unproven	62
Tumor opacity	
Solid	130
GGO	6
GGO with solid	16
Location: central/peripheral	41/111
Total dose: 40 Gy/50 Gy/60 Gy	26/106/20

SUVmax, the maximum standardized uptake value; BMI, body mass index; NSCLC, non–small-cell lung cancer; GGO, ground-glass opacity.
^aAll patients were stage N0,M0.

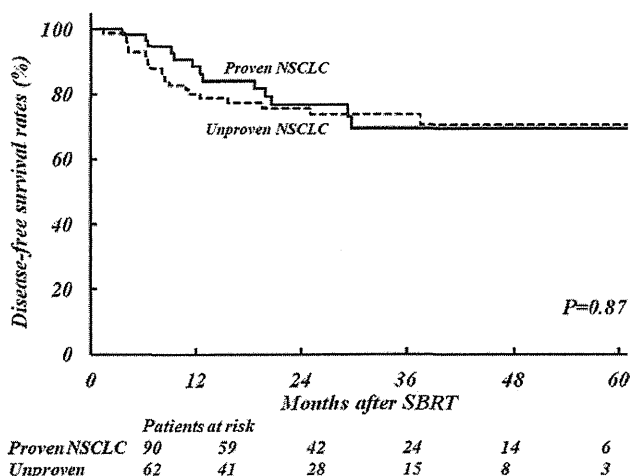


FIGURE 2. Disease-free survival rates of candidate patients with and without pathological confirmation. There is no difference in disease-free survival rates between patients with and without pathological confirmation of non–small-cell lung cancer ($p=0.87$).

T stage, and SUVmax were significantly related to OS. In multivariate analysis, we excluded tumor diameter because the correlation coefficient (r) between tumor diameter and T stage exceeded 0.9. Multivariate analysis indicated that only SUVmax was significantly associated with DFS. BMI, T

stage, pathological confirmation, and SUVmax were significantly related to OS.

DISCUSSION

A meta-analysis conducted by the European Lung Cancer Working Party identified 13 studies examining FDG uptake and prognosis for patients with stage I–III NSCLC who underwent resection. They found that the hazard of death was twice as great in patients with high FDG uptake compared with those with low FDG uptake (hazard ratio 2.09).¹² In addition, another systematic review of patients with stage I NSCLC also suggested that higher FDG uptake was associated with worse DFS and OS.³ Across studies, the median DFS or OS was 70% for patients with higher FDG uptake compared with 88% for patients with lower FDG uptake.³ FDG uptake has the potential to be used as a biomarker for identifying stage I patients who are at increased risk of death or recurrence and therefore could identify candidates for participation in future trials of adjuvant therapy.

For SBRT, only a few reports with relatively small numbers of patients have evaluated FDG uptake as a potential biomarker. The utility of FDG uptake as a biomarker remains controversial. However, two studies positively associated FDG uptake with survival by multivariate analysis: Chang et al.¹³ reported that SUVmax was the only predictor for OS, with a hazard ratio of 2.15 divided at the median SUVmax, and Clarke et al.¹⁴ also reported SUVmax as the only predictor for DFS. Meanwhile, two univariate analysis studies failed to establish a significant association between FDG uptake and survival.^{15,16}

In the present study, we clearly demonstrated that SUVmax was a strong predictor for all outcomes, including control of local, regional nodal, and distant metastasis, DFS, and OS. By multivariate analysis, SUVmax as well as T stage were independent predictors for OS. The two factors seemed to influence cancer-specific survival. Other factors associated with OS included BMI and pathological confirmation. They also seemed to influence death from other causes, because both factors were not predictors of DFS, even by univariate analysis. NSCLC patients often have emphysema as a comorbidity, and low BMI was correlated with short OS in patients with emphysema.¹⁷ Patients with clinically diagnosed NSCLC might include benign other disease than NSCLC and have better outcomes. In addition, the pathological diagnosis of ground-glass opacities was not often established although most of the cases were likely to be bronchoalveolar carcinoma. It was reported that their SUVmaxs were as low as a median value of 0.6 and they showed better outcomes.¹⁸ and have better outcomes. Therefore, we at first demonstrated that there was no significant difference in distribution of SUVmax ($p=0.42$) and DFS ($p=0.87$; Fig. 2) between patients with pathologically and clinically diagnosed NSCLC. However, lack of pathological confirmation was a worse predictor of OS, as was shown in a German multicenter analysis.¹⁹ It might indicate patients' inactive performance status or comorbid disease, because physicians might hesitate to perform an invasive biopsy in such patients.

On the basis of these results, we suggest the use of more intensive treatment for medically inoperable stage I NSCLC.

TABLE 2. Relationships between the Maximum Standardized Uptake Value and Clinical Outcomes

	SUVmax	SUVmax	<i>p</i> Value
	<Threshold	>Threshold	
Local control, <i>n</i>	78	74	
AUC (95% CI)	0.78 (0.66–0.91)		<0.001
Threshold SUVmax	3.35		
Sensitivity/specificity	0.93/0.56		
3-yr local control rate	97.7%	71.5%	<0.001
Regional control, <i>n</i>	90	62	
AUC (95% CI)	0.78 (0.67–0.89)		0.002
Threshold SUVmax	3.64		
Sensitivity/specificity	0.91	0.63	
3-yr regional control rate	98.6%	78.6%	<0.001
Distant metastasis control, <i>n</i>	59	93	
AUC (95% CI)	0.58 (0.48–0.69)		0.18
Threshold SUVmax	2.47		
Sensitivity/specificity	0.85/0.44		
3-yr distant metastasis-free rate	96.0%	66.7%	0.002
Disease-free survival, <i>n</i>	59	93	
AUC (95% CI)	0.68 (0.58–0.77)		0.001
Threshold SUVmax	2.47		
Sensitivity/specificity	0.89/0.47		
3-yr disease-free survival rate	93.0%	58.3%	<0.001
Cancer-specific survival, <i>n</i>	60	92	
AUC (95% CI)	0.68 (0.58–0.79)		0.01
Threshold SUVmax	2.55		
Sensitivity/specificity	0.95/0.45		
3-yr cancer-specific survival rate	100%	61.5%	<0.001
Overall survival, <i>n</i>	60	92	
AUC (95% CI)	0.71 (0.62–0.79)		<0.001
Threshold SUVmax	2.55		
Sensitivity/specificity	0.85/0.52		
3-yr overall survival rate	86.5%	42.2%	<0.001

SUVmax, maximum standardized uptake value; AUC, area under the curve on receiver-operating characteristic curves; CI, confidence interval.

First, to improve local control, dose escalation might be required. A large single-institution series suggested a positive dose-control relationship for SBRT.²⁰ Another single-institution series suggested that the local control rate could be improved by securing the minimum dose for PTV.²¹ In the German multicenter analysis, multivariate analysis revealed that PTV-encompassing dose was a significant factor for local control and OS. This result indicated that intensified SBRT with the consequence of improved local tumor control transfers into improved OS.¹⁹ Second, we should seek optimal treatment to decrease regional node and distant metastasis, which are the main causes of cancer death after SBRT.²² SBRT candidates are medically inoperable, elderly and/or with comorbidities. For such patients, it is doubtful whether systemic chemotherapy would prolong OS. However, for completely resected stage IB NSCLC patients, systemic chemotherapy with uracil-tegafur significantly increased OS rate.²³ Although the role of platinum-based adjuvant chemotherapy in patients with stage IB has not been established, further randomized

trials for select patients are required using biological markers.²⁴ Recently, combination chemo-radiotherapy was reported to provide a clinically significant benefit over radiotherapy alone in a select group of elderly patients with locally advanced NSCLC.²⁵ Therefore, mild systemic chemotherapy might have a potential role in patients with a high SUVmax and relatively good performance status.

SUVmax is an index that can be obtained by rather simple calculations. Therefore, based on the results of the present study, we can insist that oncologists should more actively use ¹⁸F-FDG-PET/CT testing and calculate the SUVmax of lesions in clinical practice of SBRT for early-stage NSCLC. As a result, SUVmax would be a popular imaging biomarker for patients with this disease. However, SUV is not an absolutely reliable quantitative index. For example, it is reported that obtained SUVmaxs depend on the imaging protocols and scanners used,²⁶ uptake time²⁷ and respiratory motion especially in studies about lung cancer.²⁸ Therefore, it is not suitable to directly apply our results to other institutes. To use

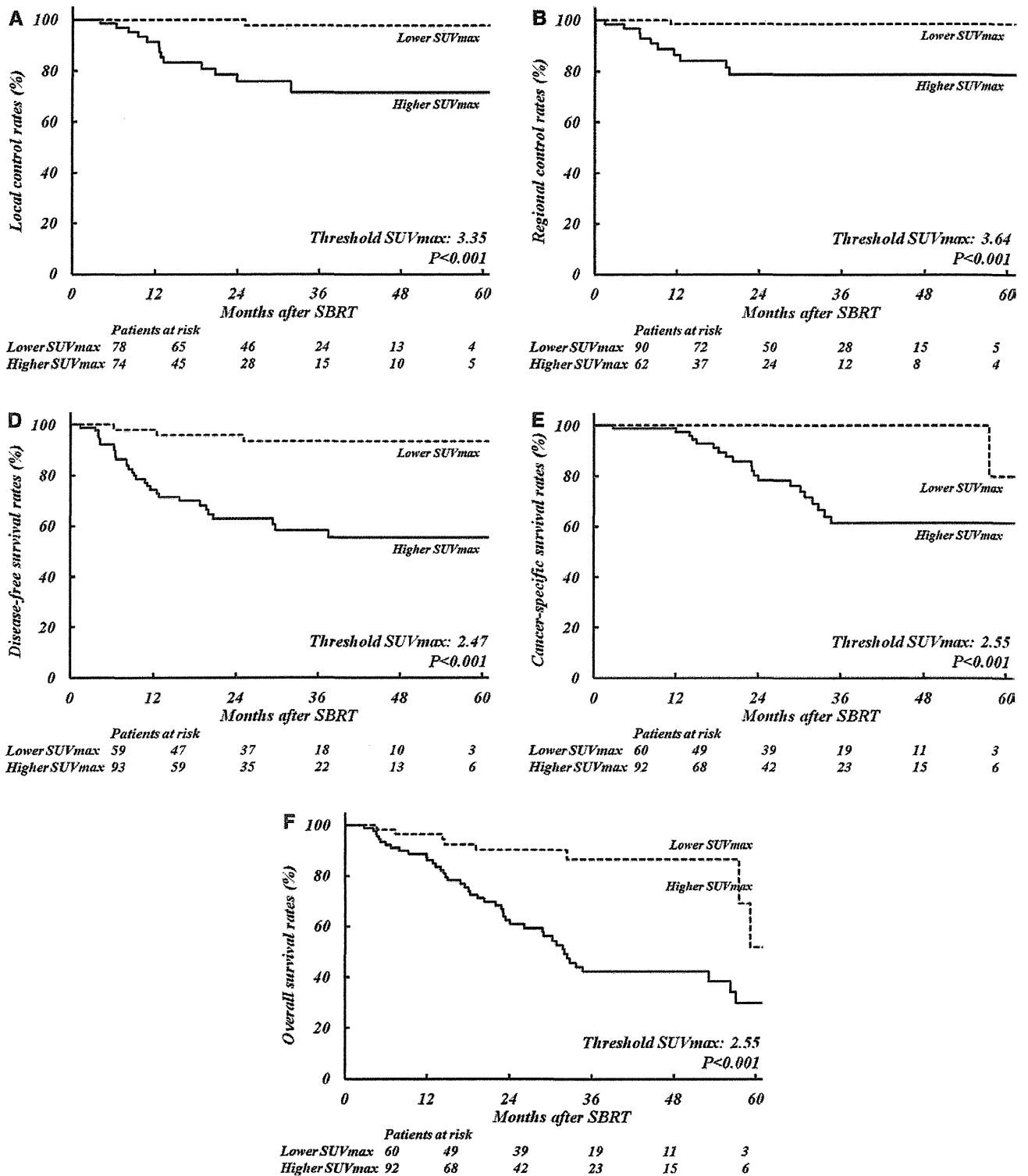


FIGURE 3. Clinical outcomes of patients divided by each threshold maximum standardized uptake value. Kaplan–Meier curves show that all the outcomes of patients with an SUVmax lower than the threshold value are significantly better than those with higher SUVmax. A, Local control rate, (B) regional node control rate, (C), distant metastasis-free rate, (D) disease-free survival rate, (E) cancer-specific survival rate, and (F) overall survival rate.

TABLE 3. Univariate and Multivariate Analysis for Disease-Free and Overall Survival

Characteristic	Disease-Free Survival			Overall Survival		
	HR	95% CI	p Value	HR	95% CI	p Value
Univariate analysis						
Age	1.04	0.99–1.10	0.16	1.04	1.00–1.09	0.08
Sex			0.41			0.24
Male (n=109)	1.00			1.00		
Female (n=43)	0.74	0.37–1.50		0.67	0.34–1.31	
BMI	0.99	0.89–1.09	0.75	0.90	0.8–0.99	0.02*
Operability			0.27			0.19
Yes (n=37)	1.00			1.00		
No (n=105)	0.65	0.68–3.97		1.58	0.79–3.16	
Maximum diameter	1.98	1.45–2.69	<0.01*	1.45	1.11–1.90	<0.01*
T stage			0.01*			0.01*
T1a (n=56)	1.00			1.00		
T1b (n=53)	3.90	1.52–10.0	<0.01*	2.78	1.40–5.52	<0.01*
T2 (n=43)	3.70	1.40–9.75	<0.01*	2.10	1.01–4.40	0.05
Location			0.28			0.71
Peripheral (n=104)	1.00			1.00		
Central (n=38)	1.47	0.73–2.97		1.13	0.61–2.09	
Total dose			0.21			0.58
40 Gy (n=23)	1.00			1.00		
50 Gy (n=119)	0.50	0.23–1.08	0.08	0.70	0.35–1.41	0.32
60 Gy (n=23)	0.68	0.18–2.54		0.62	0.13–2.88	0.54
Pathologically proven			0.87			0.08
Yes (n=90)	1.00			1.00		
No (n=62)	0.95	0.48–1.86		1.64	0.95–2.83	
Pathology			0.42			0.23
Adenocarcinoma (n=52)	1.00			1.00		
SCC (n=28)	1.92	0.74–4.97	0.18	1.67	0.70–3.98	0.25
NOS (n=10)	2.32	0.71–7.53	0.16	1.58	0.51–4.91	0.43
Unproven (n=62)	1.33	0.58–3.08	0.50	2.06	1.04–4.08	0.04*
Tumor opacity			0.08			0.02*
Solid (n=130)	1.00			1.00		
GGO (with solid) (n=22)	0.28	0.07–1.16		0.19	0.05–0.78	
SUVmax			<0.01*			<0.01*
<Threshold* (n=59, 60)	1.00			1.00		
>Threshold* (n=93, 92)	6.25	2.20–17.732		4.18	1.97–8.87	<0.01*
Multivariate analysis						
Age	1.02	0.96–1.08	0.57	1.03	0.98–1.08	0.26
BMI				0.92	0.85–0.99	0.04*
Operability						0.34
Yes (n=37)				1.00		
No (n=105)				1.26	0.61–2.63	
T stage			0.06			0.04*
(n=56)	1.00			1.00		
T1b (n=53)	2.80	1.07–7.28	0.04*	2.54	1.24–5.22	0.01*
T2 (n=43)	3.16	1.17–8.54	0.02*	2.01	0.93–4.33	0.08
Pathological confirmation						0.04*
Yes (n=90)				1.00		
No (n=62)				1.83	1.03–3.26	
Tumor opacity			0.74			0.36
Solid (n=130)	1.00			1.00		

(Continued)

TABLE 3. (Continued)

	Disease-Free Survival		Overall Survival		
	HR	95% CI	HR	95% CI	P
GGO (with solid; n=22)	0.73	0.12–4.50	0.48	0.10–2.36	
SUVmax					<0.01*
<Threshold ^a (n=59, 60)	1.00		1.00		
>Threshold ^a (n=93, 92)	5.94	1.58–22.35	2.46	1.03–5.91	0.04*

^a For disease-free survival, the SUVmax threshold, the number of patients with the SUVmax <threshold and >threshold were 2.47, 59, and 93, respectively. For overall survival, these were 2.55, 60, and 92, respectively.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; SCC, squamous cell carcinoma; NOS, not otherwise specified; GGO, ground-glass opacity; SUVmax, maximum standardized uptake value.

* $p < 0.05$.

SUVmax as a reliable biomarker in clinical practice in many institutions, researchers in the field of nuclear medicine are making efforts for the standardization procedures.²⁹ For example, European Association of Nuclear Medicine published a guideline to facilitate the standardization of tumor PET imaging³⁰ and European Association of Nuclear Medicine Research Ltd. started a program to accredit imaging sites that meet these standard requirements. Similar projects are also planned in other areas.³¹ In the future, the issue of interinstitutional differences would be improved.

Limitations

This study had several limitations, including a short follow-up period, limited sample size, and its retrospective nature. In this study, 39.5% of tumors were not pathologically confirmed. Reasons for the lack of pathology data included negative biopsy studies and the inability to perform biopsies because of medical comorbidities or patient refusal. Accordingly, pathological nonconfirmation was one of the worse predictors for OS. However, other studies have also reported the results of SBRT after obtaining 31% to 51% pathologic confirmation of malignancy.^{32,33} In addition, the treatment outcomes of patients diagnosed with NSCLC with no pathological confirmation were almost identical to those of patients with pathological confirmation.^{34,35}

CONCLUSIONS

In conclusion, multivariate analysis revealed that the SUVmax of a primary tumor was the only prognostic factor for DFS, and that it was the strongest prognostic factor for OS in addition to BMI, T stage, and pathological confirmation. Further studies are required to ascertain whether SUVmax might have an impact on changing treatment strategies, including dose escalation and adjuvant therapies, and, accordingly, on improving patient outcomes.

REFERENCES

- Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al.; International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:593–602.
- van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1388–1393.
- Nair VS, Krupitskaya Y, Gould MK. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2009;4:1473–1479.
- Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. *Radiother Oncol* 2010;94:1–11.
- Takeda A, Yokosuka N, Ohashi T, et al. The maximum standardized uptake value (SUVmax) on FDG-PET is a strong predictor of local recurrence for localized non-small-cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Radiother Oncol* 2011;101:291–297.
- Matsumoto K, Kitamura K, Mizuta T, et al. Performance characteristics of a new 3-dimensional continuous-emission and spiral-transmission high-sensitivity and high-resolution PET camera evaluated with the NEMA NU 2-2001 standard. *J Nucl Med* 2006;47:83–90.
- Kitamura K, Ishikawa A, Mizuta T, et al. 3D continuous emission and spiral transmission scanning for high-throughput whole-body PET. *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE*. 2004;5:2801–2805.
- Association NEM. *Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. NEMA Standards Publication NU 2-2001*. Rosslyn, VA: NEMA; 2001.
- Takeda A, Kunieda E, Sanuki N, et al. Dose distribution analysis in stereotactic body radiotherapy using dynamic conformal multiple arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:363–369.
- Oku Y, Takeda A, Kunieda E, et al. Analysis of suitable prescribed isodose line fitting to planning target volume in stereotactic body radiotherapy using dynamic conformal multiple arc therapy. *Practical Radiation Oncology* 2011;2:46–53.
- Takeda A, Kunieda E, Takeda T, et al. Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1057–1065.
- Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al.; European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008;3:6–12.
- Chang JY, Liu H, Balter P, et al. Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:152.
- Clarke K, Taremi M, Dachele M, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): is FDG-PET a predictor of outcome? *Radiother Oncol* 2012;104:62–66.
- Burdick MJ, Stephans KL, Reddy CA, Djemil T, Srinivas SM, Videtic GM. Maximum standardized uptake value from staging FDG-PET/CT does not predict treatment outcome for early-stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1033–1039.
- Satoh Y, Nambu A, Onishi H, et al. Value of dual time point F-18 FDG-PET/CT imaging for the evaluation of prognosis and risk factors for

- recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Eur J Radiol* 2012;81:3530–3534.
17. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856–1861.
 18. Chun EJ, Lee HJ, Kang WJ, et al. Differentiation between malignancy and inflammation in pulmonary ground-glass nodules: The feasibility of integrated (18)F-FDG PET/CT. *Lung Cancer* 2009;65:180–186.
 19. Guckenberger M, Allgauer M, Appold S, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* 2013;8:1050–1058.
 20. McCammon R, Scheffer TE, Gaspar LE, Zaemisch R, Gravidahl D, Kavanagh B. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:112–118.
 21. Shirata Y, Jingu K, Koto M, et al. Prognostic factors for local control of stage I non-small cell lung cancer in stereotactic radiotherapy: a retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2012;7:182.
 22. Nath SK, Sandhu AP, Kim D, et al. Locoregional and distant failure following image-guided stereotactic body radiation for early-stage primary lung cancer. *Radiother Oncol* 2011;99:12–17.
 23. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al.; Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004;350:1713–1721.
 24. Borghaei H, Mehra R, Simon G. Current issues in adjuvant chemotherapy for resected, stage IB non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2009;5:19–22.
 25. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al.; Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Study Group. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012;13:671–678.
 26. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004;45:1431–1434.
 27. Schillaci O. Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity. *Semin Nucl Med* 2012;42:267–280.
 28. Kawano T, Ohtake E, Inoue T. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of lung cancer: maximum standardized uptake value analysis of 108 patients. *J Nucl Med* 2008;49:1223–1231.
 29. Scheuermann JS, Saffer JR, Karp JS, Levering AM, Siegel BA. Qualification of PET scanners for use in multicenter cancer clinical trials: the American College of Radiology Imaging Network experience. *J Nucl Med* 2009;50:1187–1193.
 30. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:181–200.
 31. Daisaki H, Tateishi U, Terauchi T, et al. Standardization of image quality across multiple centers by optimization of acquisition and reconstruction parameters with interim FDG-PET/CT for evaluating diffuse large B cell lymphoma. *Ann Nucl Med* 2013;27:225–232.
 32. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685–692.
 33. van der Voort van Zyp NC, Prévost JB, Hoogeman MS, et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol* 2009;91:296–300.
 34. Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol* 2011;101:250–254.
 35. Takeda A, Kunieda E, Sanuki N, Aoki Y, Oku Y, Handa H. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for solitary pulmonary nodules clinically diagnosed as lung cancer with no pathological confirmation: comparison with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;77:77–82.

総説

梅田 泉
藤井 博史

国立がん研究センター

日耳鼻 116: 933-940, 2013

「他領域からのトピックス」
臨床応用を目指した分子イメージング研究の
現状と今後の展望

分子イメージングは、生体内の種々の生理現象や病態を *in vivo* で可視化し、評価する技術であり、ライフサイエンス研究のキーテクノロジーとして、この10年で長足の発展を遂げた。分子イメージング研究ではさまざまなモダリティが活用されているが、その中で核医学検査は感度が極めて高く、体深部からの信号も定量的に測定できるといった利点があり、現時点では臨床に最も近い位置にある。既にいくつもの検査が疾病診断の有用な手法として実地診療で用いられている。例えば ^{18}F -FDG PET/CT 検査は頭頸部癌を含めたがんの病態評価に有用であり、また放射線治療を行う上で、照射野決定等に有用な情報を与える。さらに、RECISTでの判定の難しい分子標的薬の早期治療効果判定への応用も期待されている。その他、放射性 Cu 標識 ATSM による腫瘍内低酸素イメージングなど、生体機能を評価する多くの分子イメージングプローブが臨床研究に進んでいる。分子イメージング技術は新薬開発のツールとしても活用されている。新薬候補化合物自体を標識することで、薬物の体内動態を同一個体で経時的に *in vivo* で可視化でき、定量的に評価できる。また、薬物の標的部位と特異的に作用するプローブを用いて受容体占有率を測定し、副作用を含めた検討から至適投与用量を決定することも可能であろう。新薬候補化合物の作用機序に基づいた生体応答をイメージングすることで、薬効の評価や proof of concept の取得も試みられている。光イメージング技術は、現時点では臨床応用に制限があるものの、プローブの分子設計の工夫と内視鏡や体腔鏡などとの組み合わせにより、微小癌の検出や癌特異的治療など新しい臨床応用への道が開拓されつつある。さらに、診断と治療を一体化し、効果をリアルタイムに観察しながら治療を進める “theranostics” という試みも始まっている。

キーワード：分子イメージング、疾病診断、治療効果判定、イメージングバイオマーカー、マイクロドーズ臨床試験、セラノスティックス

はじめに

分子イメージング研究は、2003年に米国国立衛生研究所 (NIH) が近未来のアメリカの医学・生物学研究が進むべき目標として示した「NIH ロードマップ」の5本の柱の一つとして掲げられ、多額の国家予算が投入され、研究が強力に推進されたことにより注目されるようになった。これに続いて、欧州でも強力な研究推進がなされ、2004年にはわが国でも総合科学技術会議で重点推進研究の一つとして分子イメージングが位置づけられ、文部科学省、経済産業省、厚生労働省がそれぞれ研究開

発プロジェクトを創設して、研究の推進が図られている。この結果、分子イメージング研究は、世界規模でライフサイエンスを飛躍的に発展させるキーテクノロジーとして、この10年で長足の進歩を遂げた。当初、遺伝子やタンパク質などの「分子」のさまざまな動態を細胞や組織のレベルで可視化する技術であったが、最近では、生体内でのさまざまな生理的事象を *in vivo* で可視化し評価する手法に発展している¹⁾²⁾³⁾。初期の生物学や基礎医学領域を中心とした研究から、病態解明や疾病の診断・治療など「臨床への応用」を明確な目標とした研究に進

展し、また、核医学、MRI、光イメージングといったモダリティ別の研究体系から、複合イメージング研究が展開されるようになった。本稿ではまず、分子イメージングに用いられる種々のモダリティを紹介し、その上で臨床応用を目指した分子イメージングを中心に、最近の話題を提供したい。

1. 分子イメージング研究のモダリティと特長

分子イメージング研究の3本柱は、核医学、MRI/MRS、光イメージングであり、最近、光音響イメージングやラマン分光などの新たなモダリティも加わっている。黎明期には、これらのモダリティは個別に扱われていたが、近年は、これらの複数のモダリティを融合させて、多様な情報を得る研究が主流になっている。

1) 核医学 (PET, SPECT)

微量の放射性同位元素 (ラジオアイソトープ: RI) で標識された化合物を分子プローブとして投与し、放出される放射線を体外から検出し、画像化することで、プローブの体内動態や体内分布を可視化する検査法である。プローブとしては標的に応じて低分子化合物からペプチド、抗体のような高分子化合物までさまざまなものが用いられる。分子プローブの体内動態を可視化するという点で、核医学検査は元祖、分子イメージングといえよう。

放出される光子が1本 (single photon, 複数であっても対をなさないものを含める) の核種 (^{99m}Tc , ^{111}In , ^{123}I など) を利用する検査 (その断層撮像が single photon emission computed tomography; SPECT) と、陽電子 (positron) 放出核種 (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O など) を利用する検査 (positron emission tomography; PET) とがある。いずれも、感度が極めて高く (pM (10^{-12}M) 程度でも測定可能)、定量性にも優れ、また体内深部も画像化できるという特長を持つ。核医学検査のいくつかは、すでに臨床応用されており、“臨床”分子イメージングを実現させている検査法といえる。

2) MRI, MRS

MRI は核磁気共鳴現象 (nuclear magnetic resonance: NMR) と呼ばれる静磁場中の原子核が固有の周波数の電磁波と共鳴する現象を利用して、組織の性状を可視化する画像診断技術である。シークエンスと呼ばれる信号収集のための電磁波 (RF 波) の印加方法により、多様な信号 (生体情報) を得ることができる。さらに、繰り返し撮像が可能、空間分解能に優れ、放射線被曝がない、などの特長を有し、今日の医療現場で不可欠な画像診断検査となっている。ただし、MRI 信号の検出感度は核医学や光イメージングの計測に比べて6~8桁異なる

り、著しく低い。臨床 MRI 検査の大半は、人体の2/3を占める水分子中の水素原子核 ^1H の信号を画像化しており、膨大な量の信号源で感度の悪さを補っている。MRI 検査においても、体内の特定の分子を可視化するために、核医学検査のように分子プローブの投与が検討されている。しかし、低感度ゆえに微量分子を標的としたイメージングは難しい。このため、hyperpolarization や chemical energy saturation transfer (CEST) などの新規技術を導入し、高感度化を図っている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

また、生体内のある領域中の NMR 信号をスペクトル表示する検査法を MR spectroscopy (MRS) と呼んでいる。通常、横軸が周波数を、縦軸が信号強度を示すグラフの形で表示され、chemical shift と呼ばれる共鳴周波数のずれを解析することにより、その領域に含まれる分子の種類や量を知ることができる。

3) 光イメージング

光イメージングは、生体から発せられる光信号を計測し、それを画像化する手法で、手技が簡単であるため、生物学や基礎医学領域で活用されているイメージング技術である。生物発光と蛍光とに大別される。発光イメージングは、ホタルが持つルシフェラーゼ酵素の生物発光反応を利用するものが多い。例えばルシフェラーゼを組み込んだがん細胞をマウスに移植し、基質である D-ルシフェリンを投与すると、*in vivo* でがん細胞の体内動態を可視化できる。一方、蛍光イメージングでは生体内の蛍光物質に対して体外から励起光を照射し、生じた蛍光を検出し、画像化する。可視光領域の生体の *in vivo* イメージングでは組織中での吸収や散乱の影響を強く受けたり、自家蛍光が観察を妨害したりするため、最近では、生体での吸収・散乱が少ない近赤外領域に励起光、発光波長をもつ蛍光物質が用いられるようになっている⁷⁾⁸⁾。

光イメージングは、比較的感度が高く、測定装置が安価で、また法的規制も緩やかであるため、取り扱いが容易なのが魅力である。マウスなどの小動物分子イメージング研究では光イメージング研究が精力的に展開されている。光イメージングのもうひとつの大きな特長は、信号の ON/OFF が可能なことであり、標的部位でのみ信号が ON となる activatable probe の開発が進められている。これによって、より組織特異的な信号を得ることができるようになる。光イメージングでは深部の観察が難しいため、臨床応用は、現時点では体表面や体腔鏡を用いた観察、術中検査に限られている。しかしプローブの多様な分子設計は、今後の新たな展開を期待させる。

2. 臨床医学における分子イメージングへの期待

最近の分子生物学の研究成果に基づいて、各種の病態が分子レベルで解明されるようになり、分子医学の研究分野が確立しつつある。これを受けて、画像診断学においても分子レベルでの病態の可視化が求められるようになってきている。分子イメージングは、*in vivo*で生体内の分子の動態を可視化し、評価する技術であるため、この技術の臨床応用、すなわち臨床分子イメージング技術の確立を期待するのは、自然な流れである。

臨床分子イメージングでは、体内の微量の分子、たとえば濃度が 10^{-9} M程度といわれる脳内神経受容体やトランスポーターの局在の画像化が求められるため、高い感度と体深部の情報の定量的評価が重要となる。このため、臨床で利用できる分子イメージングのモダリティとしては核医学（PETおよびSPECT）検査に一日の長がある。実際に現在の臨床分子イメージング研究の大半は核医学手法によるものであり、また、将来的な展開戦略も核医学領域で最も具体的に示されている。このため、本稿では、臨床における分子イメージングの具体例として、核医学手法を用いた疾病診断、薬剤治療効果判定および生体機能診断を紹介する。

1) 疾病診断としての分子イメージング

現在、臨床画像診断検査として、X線CT検査、超音波検査、MRI検査、核医学検査などが実施されているが、核医学検査は、生体の機能情報を画像化するという特長を有している。現時点で疾病診断を目的として診療あるいは臨床研究に用いられている核医学プローブの代表的なものを表1にまとめた。神経受容体やアミノ酸合成、核酸合成など、疾病に密接に関連する分子群の可視化が実現している。このうち、SPECTプローブの大半は放射性医薬品として市販されており、実地診療で用いられている。一方、PETプローブは、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG)以外の薬剤は、自施設にサイクロトロンを設置し、合成を行わなければならないため、臨床研究の段階にあるものが多い。

これらの核医学プローブには巧みな分子設計が施してある。例えば、糖代謝活性を可視化する ^{18}F -FDGは、ブドウ糖の C_2 位の水酸基を ^{18}F に置換した化合物である。 ^{18}F -FDGはブドウ糖と同様に担体輸送により細胞内に取り込まれるが、ブドウ糖がその後、解糖系によって二酸化炭素と水にまで分解されたり、グリコーゲンとして貯蔵されるのに対して、 ^{18}F -FDGは6-リン酸化体となった後は解糖系の基質とならず細胞内に留まる。その結果、 ^{18}F -FDGの集積量は、ブドウ糖の取込量を反映することになる。このように細胞に取り込まれた化合物が、代謝を受けて細胞内に留まる現象をmetabolic trap-

pingと呼んでいる。腫瘍細胞では、正常細胞に比して、ブドウ糖の細胞膜輸送担体であるglucose transporter (GLUT) 発現や解糖系第一段階酵素hexokinase (HK) 活性も亢進し、ブドウ糖の取込が増加しているため、 ^{18}F -FDGが高く集積し、腫瘍病巣の可視化が実現する(図1)。 ^{18}F -FDG PET/CT検査は高精度のがん画像診断に不可欠であり、わが国では、保険診療だけでなく、がん検診にも応用されている。

2) 薬物療法の治療効果判定における分子イメージング

これまで、疾病の診断、外科手術の適応決定や経過観察、治療効果判定等は、CT検査や超音波検査、MRI検査などの形態学的画像診断検査の結果に基づいて行われてきたが、臨床分子イメージングの急速な進展は、これらを置換する新しい診断方法を提起しつつある。がん、精神病やパーキンソン病、アルツハイマー病などの脳神経疾患、動脈硬化、再生医療等で、分子イメージング検査による治療効果判定が検討されている。例えば、固形がんの治療効果判定はこれまで、Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST[®]により、腫瘍径の変化をCT検査やMRI検査で評価することが標準的であった。しかし、2001年承認のtrastuzumab (抗HER2抗体; Herceptin[®])を皮切りに、imatinib (Bcr-Abl; Gleevec[®])、gefitinib (上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI); Iressa[®])、bevacizumab (抗血管内皮細胞増殖因子(VEGF)抗体; Avastin[®])といった分子標的薬が登場し、がんの薬物療法は大きく変わった。2012年末にはcetuximab (EGFR-TKI; Erbitax[®])が、頭頸部癌では初めての分子標的薬として保険適応となった。これらの分子標的薬は、主に細胞増殖にかかわる因子を阻害し、がんの増大を抑制することに主眼が置かれているため、治療効果を腫瘍径の変化で評価することは難しくなっており、RECISTに代わる判定基準が求められている。

^{18}F -FDG PET/CT検査による抗がん剤治療の早期効果判定および予後予測に関する臨床研究が実施されており、悪性リンパ腫、乳癌、大腸癌、食道癌、肺癌、消化管間質腫瘍などですでに有用性が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。Wahlらは、 ^{18}F -FDG PET/CT検査によるがん治療効果判定としてPET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST)を提唱している¹²⁾。

3) イメージングバイオマーカーとしての分子イメージング

最近では、分子イメージング技術は生体の機能や、薬物の動態や標的部位との相互作用などを評価する有力な手段としても注目されるようになっており、これらを

表1 臨床で疾病診断に用いられている核医学領域の分子イメージングプローブ（臨床研究段階のものも含む）

標的分子など	イメージングプローブ		臨床診断
	SPECT プローブ	PET プローブ	
心血管イメージング（血流）	²⁰¹ Tl-塩化タリウム ^{99m} Tc-sestamibi ^{99m} Tc-tetrofosmin	¹⁵ N-アンモニア ¹⁵ O-水	心筋血流（虚血など）
心筋脂質代謝	¹²³ I-BMIPP		心筋代謝
心筋交感神経	¹²³ I-MIBG		心不全予後
脳神経イメージング（血流）	¹²³ I-IMP ¹²³ I-ECD ^{99m} Tc-HMPAO	¹⁵ O-水	脳血流（虚血など）
ドパミン系神経伝達機構		¹⁸ F-フルオロ DOPA ¹¹ C-CFT	パーキンソン病
ドパミン受容体 （D2 受容体）	¹²³ I-IBZM	¹¹ C-ラクロプライド N- ¹¹ C-メチルスピペロン	パーキンソン病 統合失調症
中枢性ベンゾジアゼ ピン受容体	¹²³ I-イオマゼニル	¹¹ C-フロマゼニル	てんかん（焦点の検出）
β アミロイド		¹¹ C-PIB (¹¹ C-8-(4'-(meth- ylamino) phenyl) - 6 - hy- droxybenzothiazole (Pitts- burgh compound-B))	アルツハイマー病
がんのイメージング	糖代謝 グルコーストランス ポーター	¹⁸ F-fluorodeoxyglucose (FDG)	がんの糖代謝
	アミノ酸合成	¹¹ C-メチオニン	がんのタンパク質合成
	核酸合成 (チミジンの取込)	¹⁸ F-3'-deoxy- fluorothymidine (FLT)	核酸合成 がんの増殖
	リン脂質代謝 コリントランスポーター	¹¹ C-コリン	がんのリン脂質代謝
	低酸素状態	¹⁸ F-fluoromisonidazole (FMISO) ^{60/62/64} Cu-methylthiosemicar- bazsone (ATSM)	がんの低酸素状態
	トランスフェリン受容体	⁶⁷ Ga-citrate	がん／炎症
	リンパ節マクロファージ	^{99m} Tc-スズコロイド	センチネルリンパ節同定
骨のイメージング	^{99m} Tc-MDP ^{99m} Tc-HMDP	¹⁸ F-フッ化ナトリウム	がんの骨転移

「機能診断用薬」「イメージングバイオマーカー」という新しい概念でまとめることが提案されている（放射性イメージング薬ガイダンスに関する草案¹³⁾）。

イメージングバイオマーカーの具体例としては、がん領域では分子標的薬の標的となる成長因子受容体の発現や変異の有無の測定、がん治療抵抗性を示す低酸素領域

の描出、アポトーシスの有無など、脳神経領域では神経伝達にかかわる受容体やトランスポーターの脳内分布や機能、神経伝達物質合成能の評価、アルツハイマー病の原因と目されているアミロイドβタンパク質等の蓄積量や治療薬ドネペジルの標的であるアセチルコリンエステラーゼの酵素活性、血液脳関門での薬剤排泄トランス

FDG PET画像

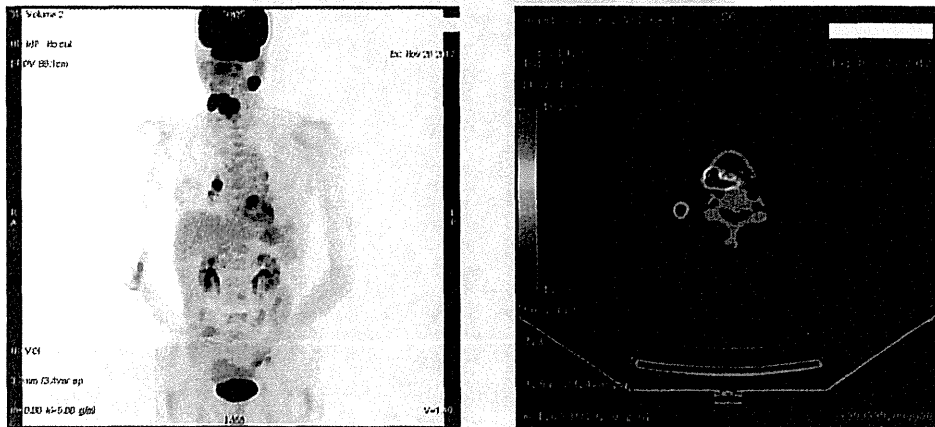


図1 ^{18}F -FDG PET/CT 画像 (下咽頭癌症例) (国立がん研究センター東病院頭頸科 林隆一先生のご厚意による)

ATSM 低酸素PET

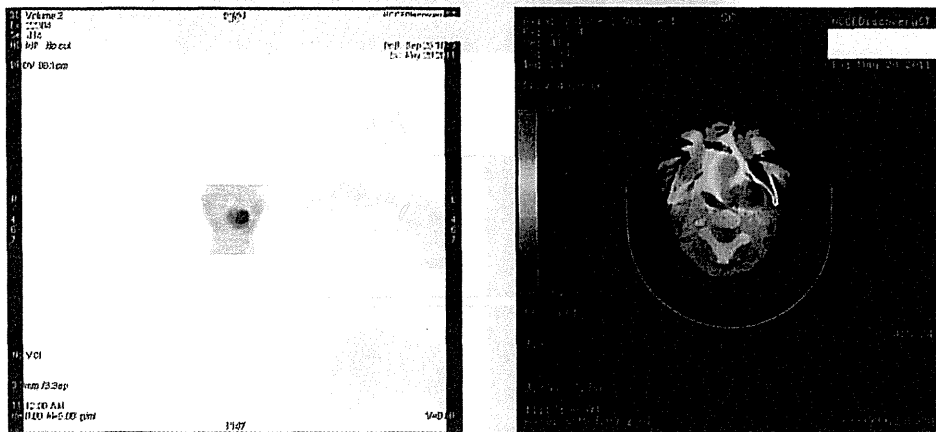


図2 ^{62}Cu -ATSM PET/CT 画像 (舌癌症例) (国立がん研究センター東病院頭頸科 林隆一先生のご厚意による)。強い ATSM 集積から低酸素細胞が多く、放射線感受性が低い可能性が示唆された。年齢なども考慮して、外科手術が選択された。

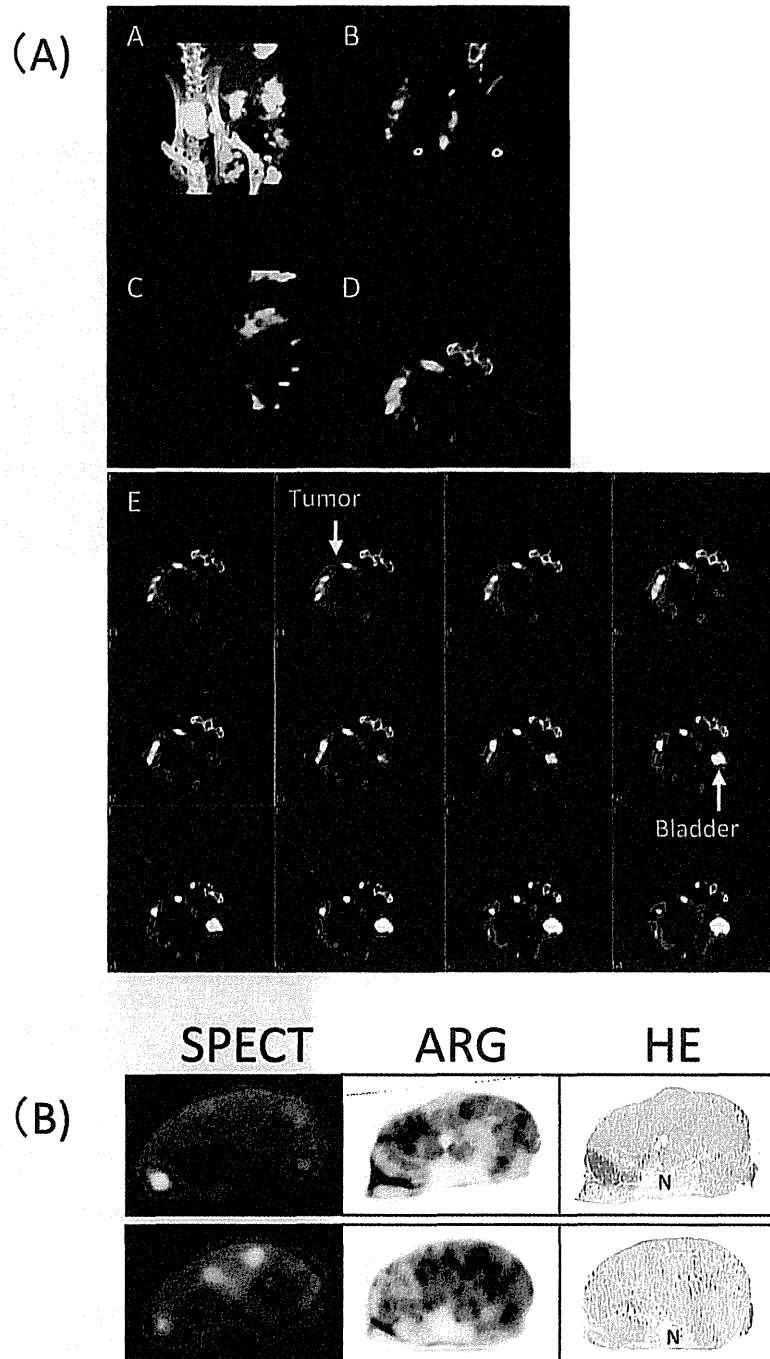


図3 新しい低酸素領域イメージングプローブの開発. ^{125}I -POSによる低酸素誘導因子 HIF1の可視化.
 (A)インビボ小動物 SPECT/CT画像 (FM3A 担がんマウス) A: 最大値投影像, B: 冠状断面,
 C: 矢状断面, D: 軸断面, E: 軸断面の連続画像 (0.3mm 間隔). 腫瘍内の不均一な分布が
in vivo で観察できる.
 (B)摘出腫瘍の SPECT/CT画像および対応する薄切片オートラジオグラムと HE 染色. N: 壊
 死領域 (文献17より許可を得て転載)

ポーターの機能など、その他、医薬品の体内動態に深く関連する肝臓や腎臓でのトランスポーター群の発現、機能測定や遺伝的要因による変動、動脈硬化病変における不安定プラークの描出などが挙げられる¹⁴⁾。臨床研究にまで進んでいるものも多い。

がんの低酸素領域イメージングは、頭頸部癌の放射線治療の最適化（照射野および照射線量の決定）に関して、¹⁸F-FDG PET/CT 検査とともに有用な情報を与えるものとして注目されている¹⁵⁾¹⁶⁾。がん低酸素イメージングプローブとしては、¹⁸F-fluoromisonidazole (¹⁸F-FMISO)、¹⁸F-fluoroazomycin arabinoside (¹⁸F-FAZA) 等の nitroimidazole 誘導体や、^{60/61/62/64}Cu-diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) (Cu-ATSM) 等がある（図2）。筆者らは、低酸素状態で活性が発現し、がんの悪性度と強い相関を示す低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor 1, HIF1) の活性を可視化するプローブも開発している¹⁷⁾¹⁸⁾。このプローブは低酸素領域を描画するとともに、がんの悪性化を導く HIF1 活性そのものの腫瘍内局在を可視化できる可能性をもつ（図3）。

このようなイメージングバイオマーカーに関する研究への取り組みは、疾病治療の最適化を通じて個別化医療への応用に大きく貢献するものと期待されている。

3. 新薬開発ツールとしての分子イメージング

分子イメージングは新薬を開発する際のツールとしても極めて有用である。薬物自体の体内動態の解析、医薬品の作用標的のイメージングや定量解析、受容体占有率試験などが可能である¹⁹⁾。また、新薬開発の前臨床* 研究にはマウスやラット等の小動物が多く用いられるが、高感度・高空間分解能を持つ小動物用イメージング装置が開発されており、分子イメージングは前臨床研究にも極めて有用なツールとなりつつある²⁰⁾。また、前臨床研究と臨床研究で同様のプロトコルで検討が可能ことから、前臨床研究の成果を臨床に橋渡しする、いわゆるトランスレーショナル研究の実施も可能である。こういった背景から、近年、核医学分子イメージング技術を新薬開発に応用する動きが高まっている。

(*前臨床：現在は臨床試験の前段階は「非臨床試験」と呼ばれるが、臨床に至る前段階の研究という意味合いで、本稿では「前臨床」と表記する。)

1) 薬物自体の体内動態の解析

医薬品開発のための薬物動態試験は、前臨床研究段階では主に齧歯類を用い、試料投与後に採血を行い、その血漿中薬物濃度を LC/MS などによって測定して、濃度の経時変化や代謝物分析を行うのが一般的である。しかし、脳やがん組織内の薬剤濃度は必ずしも血漿中濃度と

比例せず、血漿中濃度からの予測が困難なことがある。PET 核種や SPECT 核種で候補薬物を標識し、核医学検査を実施すると、薬物自体の体内動態を同一個体で経時的に *in vivo* で可視化し、評価することができる。また、疾病モデルとして高価なトランスジェニック動物などが用いられることもあり、それらの動物における薬物動態学 (pharmacokinetics) や薬力学 (pharmacodynamics) の情報が *in vivo* で得られる分子イメージング手法は有用性が高い。

薬物動態を調べる場合には、原則として薬物の構造が変わってはならないため、薬物を構成する元素（炭素 (C)、窒素 (N)、フッ素 (F) など）を放射性同位体に置換することが望ましい。¹⁴C (半減期20分) や ¹⁸F (110分) 等の PET 核種を使えばこれが可能である。しかしながら、PET 核種の半減期は一般的に短く、投与後長時間にわたっての薬物動態の検討は難しい。このため、前臨床研究では、候補となる化合物の動態に影響を与えない範囲で半減期の長い ^{99m}Tc (6時間)、¹¹¹In (68時間)、¹²³I (13時間) といった SPECT 核種で標識が行われることもある。ペプチド医薬品や抗体などの高分子薬物では一般的に組織移行性や血中クリアランスが遅いため、長時間の薬物動態観察が必要なことが多いが、標識核種の原子量が候補薬物に比して十分に小さいため、半減期の長い SPECT 核種の利用が可能である。

2) 薬効評価、POC 取得など

前述のイメージングバイオマーカーは、新薬開発においても有用な概念である。腫瘍細胞で亢進しているグルコース取込み能を評価する ¹⁸F-FDG が、臨床で抗がん剤の治療効果判定に用いられていることは前述した。また分子標的薬の多くがアポトーシスを誘導することから、アポトーシスイメージングも有望視されている²¹⁾。悪性腫瘍では病的な血管新生が起こるため、血管新生阻害薬の開発が進められているが、その評価に新生血管内皮に高発現する $\alpha V\beta 3$ インテグリンと特異的に結合するペプチド（アルギニン病-グリシン-アスパラギン配列をもつ；RGD ペプチド）をプローブとする試みもある。また、アミロイド β タンパク質 (A β) の脳内蓄積はアルツハイマー病の病態の最上流に位置し、根本治療薬の標的とされている。これまでに多くの A β イメージング剤が開発されており²²⁾、疾病診断に用いられると同時に、アルツハイマー病治療薬の開発にも活用されている。また向精神薬の作用点である脳内受容体やトランスポーターの占有率評価や有効投与量推定などにも有用である¹⁹⁾。

最近の新薬開発においては、その作用機序の概念が想定通りであることを証明する proof of concept (POC) の

取得が必須となっている。これまで述べてきたように、イメージングバイオマーカーはまさに POC を *in vivo* で表現するツールである。

3) マイクロドーズ臨床試験

医薬品の開発には莫大なコストがかかるため、本格的な臨床試験の開始前に、健康人に薬効や毒性の発現しない薬効用量の 1/100 または 100 μ g 以下という非常に低い投与量の被験化合物を単回投与し、薬物の吸収性、標的臓器への移行性、標的受容体への結合、組織分布、および血液中動態、尿糞中への排泄などを確認するマイクロドーズ臨床試験を実施することが試みられている。この試験では投与量が極微量であることから、高感度な検出法が必要であり、加速器質量分析装置 (accelerator mass spectrometry; AMS) や高感度 LC/MS/MS、および医薬品自身を放射性標識する核医学的手法が用いられる。

核医学的手法での実施には、医薬品自身の放射性標識体が必要であり、PET 核種である ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F で放射性標識体の合成が試みられている。ただし、これらの核種は半減期が短いなどの制約があり、核医学手法によるマイクロドーズ試験の実施には、専門の設備と技術開発が必要である。これまでに海外では抗腫瘍剤、抗生物質、抗不安薬、抗うつ薬、催眠薬、抗精神病薬、カルシウム拮抗薬などを対象とした検討がなされている。わが国では 2008 年に厚生労働省から「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」が発表され、2012 年 7 月に国内の製薬会社がわが国では初めてのマイクロドーズ臨床試験を実施したことが報告されている。

マイクロドーズ試験の導入により、医薬品開発の初期において薬物動態学的に適正と思われるものを選択しておくことは、その後の臨床開発において、体内動態が原因で失敗する可能性を削減することを期待できる。ただし、一方で、投与量が臨床量とは異なる点には注意しておかなければならない。

4. 新しい分子イメージングの臨床応用

1) 臨床における光イメージング

蛍光イメージングは、透過性・定量性の点で臨床応用に制限がある。しかし一方で、光イメージングは、核医学や MRI のような大型設備を必要としないこと、測定時間の短縮に優れ、リアルタイムの観察が可能なこと、また光プローブは、核医学プローブと異なり、標的分子に結合した時のみに信号 (発光) をオンにする activatable probe の開発が可能なことなど、魅力的な特長を有する。内視鏡や体腔鏡との組み合わせで臨床応用が期待されている。

国立がん研究センターと富士フィルム(株)は、レーザー光源搭載の内視鏡システムと画像処理技術を用いて、赤血球中のヘモグロビンの酸素結合度を測定することで、生きた状態で体内組織での酸素飽和度の画像化に世界で初めて成功している。すでに臨床試験に入っており、胃や大腸などの腫瘍と、周辺部との酸素飽和度に違いがあることが明らかになりつつある。

浦野ら (東京大学) は、微量の蛍光プローブの噴霧でがん細胞のみを選択的に光らせる技術を開発した²³⁾。用いた分子プローブは、それ自身は光を発せず、多くののがん細胞で活性亢進がみられる γ -グルタミルトランスアミナーゼ (γ -glutamyl transpeptidase: GGT) によって加水分解されることで、初めて蛍光を発するよう分子設計が施されている。がん細胞の存在するところのみ発光するために極めて高感度でがん細胞を検出でき、1mm 以下の微小がんも噴霧後数分で検出可能であった。蛍光内視鏡下でのがんモデルマウス体内のがん部位を可視化し、これを鉗子を用いて除去する模擬手術にも成功している。現在は外科手術で摘出直後の検体に対するプローブ機能の検証が進められており、外科手術時や近年実施例が急増している内視鏡・腹腔鏡下手術において、微小がん部位の発見や取り残しを防ぐ画期的な技術として、臨床応用が期待されている。

2) 治療と診断の一体化

Frangioni (Harvard 大学) は、“Seeing is Curing” と唱えているが、分子イメージングの発展は、これまでは推測するしかなかった疾病の本態を目に見えるものにしつつある。疾病や病態と密接にかかわる生体分子、薬物とその標的分子との相互作用などが *in vivo* で描画されるようになった。これをさらに直接治療に結びつけようという動きが加速し、治療 (therapeutics) と診断 (diagnostics) からなる “theranostics” という造語が提案されている^{24)~27)}。診断と治療を一体化することで、患者の状態を観察しながら、安全で有効性の高い治療の実現を目指している。

アイソトープ内用療法: イメージングプローブとして用いられる核種は、原則的に半減期が短い γ 線のみを放出することが、被曝の低減の点で望ましい。一方で、体内での飛程が数 mm 程度の β 線放出核種を用いた疾病の治療 (^{131}I による甲状腺機能亢進症や甲状腺癌転移の治療、 ^{90}Y による悪性リンパ腫治療) も行われている。診断用核種に代わり、治療用核種を標的分子に特異的に送達できれば、内用療法が可能となる。2008 年にわが国でも認可された B 細胞性悪性リンパ腫に対する $^{90}\text{Y}/^{111}\text{In}$ 標識抗 CD20 抗体 (ゼヴァリン[®]) は、 ^{111}In 標識体でシンチグラム撮像を行い、有害事象につながる異常な体内

分布のないことを確認してから⁹⁰Y標識体による治療を行う。抗体やペプチド製剤を中心に、このように同一骨格のプロープを診断用、治療用の両方の核種で標識して診断と治療を行う試みが進められている²⁸⁾²⁹⁾。

ナノ粒子を用いた多機能プラットフォームによる“theranostics”：薬物の体内動態の制御はドラッグデリバリーシステム (DDS) と呼ばれ、多くの先端科学技術を巻き込んで発展している。リポソーム、ミセル、 dendリマー、ポリマー粒子など、粒子径10～200nm程度のさまざまな材質の微粒子 (ナノ粒子) が薬物担体として開発されてきた。こういったナノ粒子は、いずれもその表面や内部にさまざまな加工があり、それによって、薬物を内包し、標的指向性を持ち、また標的組織での薬物放出などを制御している。この性質を利用して、さらに分子イメージングプロープとしての機能を持たせ、治療と診断の機能を合わせ持つナノ粒子の開発が進められている²⁷⁾³⁰⁾。薬物の体内動態を、治療前、治療後だけでなく、治療中の全期間にわたってリアルタイムに観察することができるようになると考えられ、より効果的な治療につながるものと期待されている。さらに、薬物が標的に到達するのを確認して、そこで光照射など何らかの引き金を引くことにより集中的に標的にダメージを与えるなどの新たな試みも始まっている²⁴⁾。

近赤外線免疫療法：小林ら (NIH) は、近赤外光の特定の波長を受けると細胞傷害性を引き起こす光感受性物質を開発し、これを抗体に結合して腫瘍に送達し、体外からのレーザーで近赤外光を照射してがん細胞を破壊することに成功した³¹⁾。近赤外線免疫療法と名付けられている。近赤外光によって蛍光を発する光イメージングの応用編といえる。抗体にアイソトープを結合させて治療に用いる放射免疫療法 radio-immuno-therapy は古くから研究されているが、抗体の血中滞留時間は長く (～1週間以上)、その間結合したアイソトープが常に放射線を放出するため、正常組織の損傷も避けられない。これに対して近赤外線免疫療法では、血中にある抗体は無害で、腫瘍に結合してレーザー光を照射されたもののみが細胞傷害性を発揮する。ナノ粒子との組み合わせによりさらに効果が増強されたことも最近報告された³²⁾。正常な細胞は傷つけず、効率的にがん細胞だけを破壊できる治療法として期待される。

ま と め

分子イメージング研究は、まだモダリティ別に進められていく場合が多いが、いずれこの敷居は取り払われ、生理機能や病態を至適な条件で観察するために、必要な情報を的確に得ることができるような複合イメージング

が選択されるようになるだろうと考えている。分子イメージング関連の学会でも、設立当初のモダリティ別のプログラム編成から、「がんを診る」といった目的別の構成で研究発表がされていたりする。「分子イメージング」という学問が成熟しつつあると考えられる。

参 考 文 献

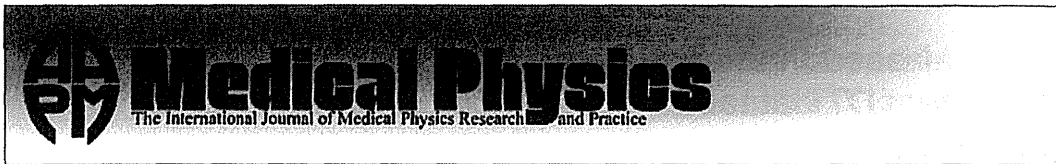
- 1) Thakur M, Lentle BC: Report of a summit on molecular imaging. *Radiology* 2005; 236: 753-755.
- 2) Mankoff DA: A definition of molecular imaging. *J Nucl Med* 2007; 48: 18N, 21N.
- 3) Hoffman JM, Gambhir SS: Molecular imaging: the vision and opportunity for radiology in the future. *Radiology* 2007; 244: 39-47.
- 4) Werner EJ, Datta A, Jocher CJ, et al: High-relaxivity MRI contrast agents: where coordination chemistry meets medical imaging. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008; 47: 8568-8580.
- 5) Viale A, Reineri F, Santelia D, et al: Hyperpolarized agents for advanced MRI investigations. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 604-617.
- 6) Winter PM: Magnetic resonance chemical exchange saturation transfer imaging and nanotechnology. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2012; 4: 389-398.
- 7) Luker GD, Luker KE: Optical imaging: current applications and future directions. *J Nucl Med* 2008; 49: 1-4.
- 8) Taruttis A, Ntziachristos V: Translational optical imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 263-271.
- 9) Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
- 10) Weber WA (Ed): Personalizing Cancer Therapy with FDG PET: From RECIST to PERCIST. *J Nucl Med* 2009; 50 (Suppl 1).
- 11) Tomasi G, Rosso L: PET imaging: implications for the future of therapy monitoring with PET/CT in oncology. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 569-575.
- 12) Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 122S-150S.
- 13) 矢野恒夫, 井上登美夫, 伊藤健吾, 他: 放射性イメージング薬ガイダンスに関する草案. *臨床評価* 2010; 37:

- 473-496.
- 14) 佐治英郎 編：創薬研究への分子イメージング応用。メデikalドゥ；2010.
 - 15) Hendrickson K, Phillips M, Smith W, et al: Hypoxia imaging with [F-18] FMISO-PET in head and neck cancer: potential for guiding intensity modulated radiation therapy in overcoming hypoxia-induced treatment resistance. *Radiother Oncol* 2011; 101: 369-375.
 - 16) Gregoire V, Jeraj R, Lee JA, et al: Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol* 2012; 13: e292-300.
 - 17) Ueda M, Kudo T, Mutou Y, et al: Evaluation of [125I] IPOS as a molecular imaging probe for hypoxia-inducible factor-1-active regions in a tumor: comparison among single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography imaging, autoradiography, and immunohistochemistry. *Cancer Sci* 2011; 102: 2090-2096.
 - 18) Fujii H, Yamaguchi M, Inoue K, et al: In vivo visualization of heterogeneous intratumoral distribution of hypoxia-inducible factor-1 α activity by the fusion of high-resolution SPECT and morphological imaging tests. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 262741.
 - 19) 矢嶋一賀, 西村伸太郎: 分子イメージング技術と創薬製薬企業の立場からの一考察. *薬学雑誌* 2009; 129: 297-304.
 - 20) 梅田 泉, 藤井博史: 小動物の生理機能を in vivo で観る. *IsotopeNews* 2008.
 - 21) De Saint-Hubert M, Bauwens M, Verbruggen A, et al: Apoptosis imaging to monitor cancer therapy: the road to fast treatment evaluation? *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 571-583.
 - 22) Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, et al: The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 78-87.
 - 23) Urano Y, Sakabe M, Kosaka N, et al: Rapid cancer detection by topically spraying a gamma-glutamyltranspeptidase-activated fluorescent probe. *Sci Transl Med* 2011; 3: 110-119.
 - 24) Lee DY, Li KC: Molecular theranostics: a primer for the imaging professional. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 318-324.
 - 25) Kelkar SS, Reineke TM: Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug Chem* 2011; 22: 1879-1903.
 - 26) Alberti C: From molecular imaging in preclinical/clinical oncology to theranostic applications in targeted tumor therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1925-1933.
 - 27) Svenson S: Theranostics: are we there yet? *Mol Pharm* 2013; 10: 848-856.
 - 28) van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al: Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382-393.
 - 29) Gaertner FC, Kessler H, Wester HJ, et al: Radiolabelled RGD peptides for imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: S126-138.
 - 30) Fernandez-Fernandez A, Manchanda R, McGoron AJ: Theranostic applications of nanomaterials in cancer: drug delivery, image-guided therapy, and multifunctional platforms. *Appl Biochem Biotechnol* 2011; 165: 1628-1651.
 - 31) Mitsunaga M, Ogawa M, Kosaka N, et al: Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med* 2011; 17: 1685-1691.
 - 32) Sano K, Nakajima T, Choyke PL, et al: Markedly enhanced permeability and retention effects induced by photo-immunotherapy of tumors. *ACS Nano* 2013; 7: 717-724.

連絡先 〒277-8577 柏市柏の葉6-5-1

独立行政法人国立がん研究センター東病院

臨床開発センター機能診断開発分野 梅田 泉



Blood vessel-based liver segmentation using the portal phase of an abdominal CT dataset

Ahmed S. Maklad, Mikio Matsuhiro, Hidenobu Suzuki, Yoshiki Kawata, Noboru Niki, Mitsuo Satake, Noriyuki Moriyama, Toru Utsunomiya, and Mitsuo Shimada

Citation: Medical Physics **40**, 113501 (2013); doi: 10.1118/1.4823765

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4823765>

View Table of Contents: <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/40/11?ver=pdfcov>

Published by the American Association of Physicists in Medicine

FAST. SIMPLE. POWERFUL.

AUTOMATE YOUR TG-142 QA AND SAVE HOURS OF TIME



DoseLab

THE FIRST QA SOFTWARE TO GET TG-142 RIGHT

