

FDG-PET/CT を用いた頭頸部がんの治療戦略

(文責：京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 菊地正弘)

はじめに

頭頸部がん診療における FDG-PET/CT 検査（以下 PET 検査）は、もはや必要不可欠な検査となっている。他がんと同様、病期決定¹⁾、重複癌の検出²⁾、原発不明がんにおける原発巣探索³⁾等に有用である。本稿では頭頸部がんの治療前診断から、治療方針の選択、治療後の経過観察における PET 検査の有用性について、最近の報告をまじえて概説する。

1) 頭頸部がんとは

頭頸部がんは頭蓋底から鎖骨の領域に発生するがんの総称である。全がんに占める割合は約 5%であり比較的まれながんであるが、組織学的なばらつきは少なくその約 90%が扁平上皮癌である。甲状腺を除いた部位別の疾患頻度は、口腔 33%、下咽頭 20%、喉頭 18%、中咽頭 15%、鼻副鼻腔 6%、唾液腺 5%、上咽頭 3%である（日本頭頸部癌学会、2013 年）。危険因子としては酒・たばこが有名であるが、中咽頭における human papilloma virus (HPV)、上咽頭における EB ウイルスといったウイルスの慢性感染もリスクとなる。咀嚼・嚥下・発声といった機能や形態に関わる臓器に発症しやすいため、特に進行がんの根治治療法の選択として、根治性を重視し手術を中心とした集学的治療を行うか、あるいは機能温存を重視し放射線療法を中心に行うかの決定は容易でない。

2) 治療前診断

2-1. 原発不明頸部転移がんに対する PET 検査の役割

頭頸部領域では、頸部リンパ節から癌組織が検出されているのに通常の検査で原発が発見できない原発不明がんが、頭頸部がん全体の数%存在する。Meta-analysis のデータによると、PET 検査による原発巣の検出成績は感度 88.3%、特異度 74.9%で、従来の画像検査や内視鏡検査で判断できない原発巣の 24.5%が新たに判別できる⁴⁾とされている。原発不明がん診療ガイドライン（2010 年版）においても、CT、MRI で原発巣が特定されない場合に FDG-PET/CT の使用が推奨されている（グレード B）。一方で扁平上皮癌に限ると、原発不明頸部転移がんのうちの 18-40%は口蓋扁桃に原発があり、舌根扁桃を加えると 80-90%が中咽頭に原発があるとされる。これらの中咽頭がんは HPV 陽性であり、扁桃陰窩の基底細胞より発生し粘膜上皮で腫瘍が形成されるため、視診

や内視鏡検査では原発がみつきにくい。一方、酒・タバコで誘発された中咽頭がんは粘膜上皮から形成され、視診や内視鏡検査で容易に原発がみつかることが多い。扁桃をはじめとした中咽頭は FDG が生理的に集積する領域であるため、原発不明がんの原発探索で PET 検査により中咽頭を観察するにあたっては、集積の非対称性に注目するなど、その目で詳細に観察することが肝要となる。

2-2. ステージング

PET 検査を治療前に用いることで、22%の症例で TNM 分類やステージの変更を行った⁵⁾、あるいは 30-35%の症例で TNM 分類の変更の可能性あり⁶⁾など、治療前ステージングの有用性については多数の報告がある。特に進行頭頸部がんの場合、原発巣の切除により患者の QOL を大きく損う可能性があるため、遠隔転移の有無は治療法の選択に大きな影響を与える。PET 検査での III-IV 期以上の進行頭頸部癌における肺病変（転移あるいは重複肺癌）の発見率は 27%にも上るといふ報告もあり⁷⁾、PET 検査を用いた遠隔転移の検索は必須である。また、頸部転移リンパ節の PET 検査を用いた評価に関しては感度 69-92%、特異度 76-99%であり、従来の CT や MRI といった形態画像診断に比べ精度は高いとされる⁸⁾。なかでも、外側咽頭後リンパ節（Rouviere リンパ節）や舌骨傍領域リンパ節は、通常の形態画像診断では見落とされることが多く、ともに通常の頸部郭清手術の郭清範囲外に存在するリンパ節であるため、PET 検査による描出は治療戦略において極めて重要な意味を持つ⁹⁾。

3) 治療方針の選択

3-1. 導入化学療法 1 クールでの早期治療効果判定

進行下咽頭がんや喉頭がんなど、手術により嚥下や発声などの機能障害を来す可能性のある腫瘍に対し、化学放射線療法（CRT）は根治治療の選択肢の一つである。しかし、CRT で根治できなかった場合のサルベージ手術は、初回治療として手術を選択した場合と比べ合併症の危険性が高くなるため、初回治療に手術を行うか CRT を行うかの決定は重要である。根治治療前に導入化学療法を行い、効果に応じて手術か CRT かの根治治療法を選択することで、特に喉頭がんにおいて臓器温存を図ることが可能とされている（chemoselection）¹⁰⁾。導入化学療法の効果判定は、化学療法後に腫瘍の生検を行うか、形態画像診断を用いた RECIST 判定に基き行われる。形態学的な腫瘍の縮小には時間を要するため、RECIST 判定による効果判定を行うには、通常 2 クール以上の化学療法が必要とされる。有効例には問題ないが、無効例に同一レジメの薬剤を複数クール投与することは、身体的・精神的・金銭的負担の増大につながるだけでなく、腫瘍の増大から当初は可能であった手術が不可能になってしまうリスクも孕んでいるこ

とが問題であった。著者らは頭頸部がん例に対し、1 クールの導入化学療法前後の PET 検査の standardized uptake value max (SUV max) 値変化と病理学的な効果判定を比較検討し、PET 検査を用いて非侵襲的に病理学的有効例か無効例かの判断が 1 クール終了時点で可能であることを過去に報告した。すなわち、導入化学療法前後で腫瘍の SUV max が 55.5% 以上減少するか、導入化学療法後の SUV max 値が 3.5 未満になれば、感度 100%、特異度 84% で病理学的に腫瘍床に対する残存腫瘍が 10% 未満になることを示した⁽¹¹⁾。さらに、上述の基準で導入化学療法の有効例であれば、治療の内容によらず無効例と比較して、局所制御率、総生存率とも有意に良好であることを示した⁽¹²⁾。このことより、今後 PET 検査を用い導入化学療法 1 クール後の効果判定を行うことで、メインとなる治療の選択 (手術か CRT か) や治療強度を早期に個別化することに役立つと考えている。

3-2. CRT 後の頸部郭清の必要性についての判定

頭頸部癌治療においては、原発巣が比較的小さいのに頸部リンパ節が N2 以上と進行した症例では、通常まずは原発巣の制御を目的に化学放射線療法が施行される。頸部リンパ節の制御に関しては、CRT の効果如何によらず、CRT 終了後約 3 ヶ月で計画的頸部郭清術が施行されてきた。近年、CRT 後の治療効果判定に対する FDG-PET/CT の有用性に対する meta-analysis が発表された⁽¹³⁾。それによると、治療後 12 週未満で PET 検査を用いて治療効果判定を施行した場合の原発巣の陰性的中率は 95.1%、リンパ節の陰性的中率は 94.5% と、PET 検査で陰性であった場合同部位に再発を来す確率はかなり低いことが示された。そのため、NCCN のガイドライン (2018 年) では CRT 後の効果判定のアルゴリズムに PET 検査が組み込まれており、治療前の N stage によらず、形態的に 1 cm を超えるリンパ節があり PET で陽性でない限りは、頸部郭清の要否は治療者の判断にゆだねられている。また、N2/N3 中下咽頭喉頭がんを対象に、CRT 後 3 ヶ月での PET 所見に基づき頸部郭清術の適応を決める治療法の、CRT 前/後に計画的頸部郭清術を行う治療法に対する非劣性を検討する前向き無作為化比較試験が行われ、二群間で主要評価項目である総生存率に有意差がないことが 2016 年に示された⁽¹⁴⁾。対象症例の多くは生命予後が良好な p16 陽性中咽頭がん (p16 は HPV 陽性のサロゲートマーカー) であったが、サブグループ解析の結果、p16 の結果によらず二群間で生命予後に差は無く、CRT 後の頸部郭清の必要性は PET 検査で決定してよいと言える。

4) 経過観察

進行頭頸部がんの再発リスクは高く、局所領域のみならず、肺などの遠隔臓器のどの部位にも再発、転移しうるため、早期の再発病変発見が重要である。しかし、頭頸部領域の手術後は線維化による癒痕性変化が強く、また、皮弁を用いた

再建手術後症例においては解剖学的変化も加わるため、通常の状態画像診断では早期の再発診断が困難となる。一方 CRT においても、線量が多く抗がん剤を併用した例においては、放射線に伴う浮腫性変化が著明となり、時に壊死性変化を伴うこともあり、内視鏡による局所の観察や状態画像検査による再発診断が困難になることが多い。一方、ブドウ糖代謝を評価する機能画像検査の PET 検査は、状態変化以外の情報を与えてくれるため、進行頭頸部がん治療後の再発診断における期待は高い。無症状の頭頸部がん治療後患者に対して、サベイランス目的で PET 検査を行った際の病変発見率は 5~36%に及ぶとも言われており¹⁵⁾、早期発見が予後改善につながるかは現時点では不明であるものの、通常の状態画像検査より早く再発病変を見つけることが可能であることは明らかである。NCCN ガイドライン (2018 年) では、頭頸部がん根治治療後には、半年以内にベースラインとなる画像検査 (PET 検査ではない) を撮像することが推奨されているものの、基本、再発兆候や症状を認める患者以外においては、サベイランス目的の画像フォローすら推奨されていない。しかし、米国の頭頸部外科医・放射線治療医 502 名を対象に得られたアンケート調査では、79%が無症状の頭頸部がん治療後患者に対してサベイランス目的の PET 検査を行っており、39%が頻回に PET を撮像しているという回答が得られ、ガイドライン上と実臨床での検査使用法が乖離している結果は興味深い¹⁶⁾。著者らも、再発兆候の無い頭頸部がん根治治療後の患者に撮像するサベイランス PET 検査が、潜在的再発病変を比較的高い率で検出するだけでなく、根治治療終了後早期に (3.8 ヶ月以内) に行うことで生命予後を改善することを、過去に報告している¹⁷⁾。頭頸部がんの再発は、サルベージ手術が可能な場合は 5 年生存率が 22~39%なのに対して、サルベージ手術が不可能な場合は 5 年生存率が数%と非常に悪く¹⁵⁾、PET 検査でサルベージ手術が可能な早期の段階で再発病変をみつけることで、生命予後の改善につながる可能性があると考えている。本邦では、PET 検査は他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない患者に使用するという保険診療上の規定があり、サベイランス目的の使用は認められていないが、実臨床での有用性は明らかであり、医療経済の面からも PET 検査の有用性が正当に評価され、その適応が拡大されることに期待したい。

5) 最後に

頭頸部がん日常診療における FDG-PET/CT 検査の役割について述べた。種々の代謝パラメータを用いた治療前予後予測や、治療中の早期効果判定にも PET 検査は有用とされている。PET 検査の日常診療における有用性と使用法のエビデンスを我々が積み上げていくと、保険適応を広げ、実臨床にさらに役立てていきたいものである。

参考文献

- 1) Veit-Haibach, P, et al. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007.
- 2) Nishiyama et al. Nucl. Med. Commun. 2005.
- 3) Wartski M et al. Nucl. Med. Commun. 2007.
- 4) Rusthoven KE et al. Cancer 101. 2004.
- 5) Deantonio L et al. Radiat Oncol. 2008.
- 6) Blodgett TM et al. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
- 7) Perlow A et al: J Comput Assist Tomogr. 2004.
- 8) Kitajima et al. Jpn J Radiol. 2015.
- 9) 菊地正弘 月刊インナービジョン. 2012.
- 10) Ensley J.F. et al. Cancer. 1984.
- 11) Kikuchi M et al. Mol Imaging Biol. 2011.
- 12) Kikuchi M et al. Int J Clin Oncol. 2012.
- 13) Gupta T et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011.
- 14) Mehanna H, et al. N Engl J Med. 2016.
- 15) Roman BR et al. Head and Neck. 2016.
- 16) Roman BR et al. J Nat Compr Canc Netw. 2015.
- 17) Kikuchi M et al. Head and Neck. 2015.