

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 8 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591801

研究課題名(和文)化学放射線療法の早期効果判定における biomarker imaging の定量評価

研究課題名(英文) Quantitative assessment of biomarker imaging for early therapeutic response to chemoradiotherapy

研究代表者

的場 宗孝 (MATOBA, Munetaka)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：90288308

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：化学放射線療法が行われた進行頭頸部癌患者の治療効果および治療後の予後を推測する手法としてMRI拡散強調画像(DWI)とFDG PET-CTの有効性を明らかにする研究を行った。その結果、DWIでは腫瘍部の見かけの拡散係数(ADC)を定量的指標として、治療前のADC値に対する治療開始3週間目のADC値の変化率が治療効果および予後と有意相関を示し臨床的に有効な指標と成り得る結論を得た。また、PET-CTにおいても、腫瘍部のSUVmaxを定量的指標として、治療前のSUVmaxに対する治療終了後8週間目のSUVmaxの変化率が有意に予後との相関を示す結論を得た。

研究成果の概要(英文)：The efficacy of apparent diffusion coefficient (ADC) of diffusion weighted MRI and standardized uptake value (SUV) of FDG PET-CT for prediction and early detection of treatment response and patient outcome to chemoradiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) was investigated. The fractional changes in ADC between pre-treatment and during 3 weeks of treatment showed significant correlation with treatment response and patient outcome. In addition, the changes in SUVmax between pre-treatment and after 8 weeks of treatment showed significant correlation with patient outcome. The results suggest that the fractional changes in ADC and the changes in SUVmax are valid imaging biomarker for predicting treatment response and patient outcome in HNSCC treated with chemoradiotherapy.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：頭頸部癌 化学放射線療法 治療効果 MRI PET-CT 拡散強調画像

1. 研究開始当初の背景

進行期頭頸部癌に対しては根治手術が標準的治療とされてきたが、近年、局所制御率、喉頭機能温存率においてアジュバント化学療法後の放射線治療や同時化学放射線療法の有効性が示された結果

化学放射線療法は根治手術の代替治療として認められ、進行期頭頸部癌に対して手術による機能障害を極力避ける意味で化学放射線療法が第一選択とされる傾向が認められる。アジュバント化学療法では先行化学療法にて有効例では(化学)放射線療法を、無効不良例では手術が勧められるが、アジュバント化学療法の効果判定は画像的な形態的变化による判定が主であり腫瘍の変化を評価する上で不十分な点があった。例えば、アジュバント化学療法後に腫瘍が残存していてもそれは肉芽組織の可能性があり、形態だけでは治療効果不良とは確定できない⁽²⁾。

また、同時化学放射線治療は治療期間に6~8週間程度を要するが、治療期間中にその効果が予測できれば効果不良例では早目の治療方針転換も可能となる。さらに、同時化学放射線治療後に腫瘍の残存や早期再発が認められた場合、速やかに救済手術などが必要となるが、治療後間もない時期では局所の粘膜炎などの影響で従来の形態的画像診断法では治療効果の早期判定には限界があり、侵襲的な局所生検が必要となるのが現状である。従って、化学放射線療法が盛んに行われている昨今、非侵襲的に治療効果の予測や早期判定に有効な画像診断法の確立が望まれている。

MRI 拡散強調画像(DWI)は、細胞内外の水分子の拡散を画像化したものであり、見かけの拡散係数(ADC 値)にて定量化も可能である。腫瘍における DWI の研究は、腫瘍の検出および良・悪性の鑑別、

最近では治療効果判定への有用性なども散見されており、我々も肺癌における組織型と ADC 値の相関に関する研究を行ってきた。一方、¹H-MR spectroscopy (¹H-MRS)は、細胞内のプロトン代謝産物を相対的に評価し、腫瘍における良・悪性の鑑別や腫瘍の増殖能、治療効果判定などにおける有用性に関して国内外で多数の研究が行われており、我々も担癌動物への放射線治療後の早期治療効果判定における ¹H-MRS の有用性の検討を行い(科研基盤 C : H17~18 年)、Lactate、Choline peak の照射後早期の一過性の上昇が、放射線照射後の治療効果を予測する因子となることを報告した。

このように、DWI および ¹H-MRS を腫瘍診断や治療効果後の評価へ応用する研究は in vitro な基礎的研究から臨床研究まで、いろいろな癌腫にて行われているが、その有用性や評価法に関しては一定の見解が得られていないのが現状である。また、頭頸部癌においては、リンパ節転移の診断において DWI を応用した研究は多く行われているが、化学放射線療法の早期治療効果判定や予測を DWI および ¹H-MRS を biomarker とした定量的評価法にて prospective に検討した研究はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

進行頭頸部癌に対する化学放射線療法の早期治療効果判定において、DWI、¹H-MRS を biomarker とした定量的評価法の有用性を臨床例および in vitro にて明らかにする。DWI および ¹H-MRS の評価は、それぞれの定量的指標である ADC 値、Lactate および Choline の相対値を用いて行い、これらの定量的指標値および治療期間中の経時的変化率が、化学放射線療法後の組織学的治療効果判定および RECIR

ガイドラインに基づいた腫瘍縮小率および効果判定と相関性があるのか、また、治療効果の有無を早期に判定できる推奨カットオフ値について統計学的検討を行う。さらに、in vitro での評価として摘出標本を用いて、腫瘍細胞密度、腫瘍組織の Lactate および Choline 含有率を in vitro MRS にて計測し、治療期間中に生体から測定された ADC 値、Lactate および Choline との相関性を明らかにする。

DWI および ^1H -MRS が、化学放射線療法が行われた進行頭頸部癌の予後を予測する bio-marker と成り得るかを明らかにする。研究期間内での観察期間で、治療終了後の局所再発やリンパ節転移、遠隔転移の出現を治療前の ADC 値、Lactate および Choline の相対値、さらに治療期間中のこれらの経時的変化率から予測することが可能かどうか、また、これらの指標が有意な予後予測因子と成り得るか統計学的に検討する。

3. 研究の方法

進行期頭頸部癌にて化学放射線療法が予定されている症例を対象として、治療前、治療中間期、治療終了後に DWI および ^1H -MRS の撮像を行い、原発巣および転移リンパ節の ADC 値および Lactate, Choline の相対値を算出し経時的変化率を求める。そして、RECIST 効果判定および組織学的効果判定との相関性を調べる。治療後摘出標本では腫瘍細胞密度および in vitro で腫瘍組織の Lactate, Choline の含有率を測定し、組織学的治療効果および治療期間中に生体から測定した DWI、 ^1H -MRS の経時的変化率との相関性を調べる。化学放射線療法が奏効し経過観察されている症例においては、局所再発や遠隔転移出現と DWI および ^1H -MRS の関係について統計学的検討を行う。

4. 研究成果

研究期間内に対象症例として登録された症例数は、50 例であった。内、最終的に評価された症例数は 45 例であった。

(1) DWI について

全例で DWI の撮像および ADC 測定は可能であった。治療効果との関連性に関して、着目したパラメーターは、治療前 ADC と治療開始後 3 週目における ADC の変化率 (ADC) である。これらのパラメーターと治療効果および 2 年間の観察期間での局所領域制御 (LRC) と局所領域不良 (LRF)、および無増悪生存率 (PFS) と全生存率 (OS) との関連性を統計解析した結果、治療前 ADC は有意相関は認められなかったが、ADC では、有意に LRC および PFS, OS との関連性を認めた。さらに、ADC において LRC と LRF を識別する cut-off 値を求めた結果、ADC が cut-off 値以上を示した群は未満の群と比較して有意に PFS および OS が延長する結果を得た。従って、DWI にて得られる ADC の治療早期における変化率にて進行頭頸部癌の化学放射線療法の治療効果および患者予後の予測が可能に成りうる可能性が示唆された。

(2) ^1H -MRS について

頭頸部領域は気道の空気が存在すること、および撮像時間内での嚔下が影響し、MRI では磁化率アーチファクトやモーションアーチファクトが発生し易い領域である。磁場の均一性を担保する目的にて MRI 用の neck カラーなどを購入し使用したが、安定した ^1H -MRS を得ることは困難であった。Lactate や Choline peak はかろうじて同定可能であるが、noise を含んでいる可能性が大きく評価には値しないと判断した。

(3) FDG PET-CT について

^1H -MRS に代わり FDG PET-CT での評価を行った。PET-CT は治療前と治療終了後 2 ヶ月、その後の follow-up として治療終了後 6, 10, 14 ヶ月後にルーチン検査として撮像を行った。

PET-CT の効果判定基準の 1 つである EORTC criteria と形態的サイズ変化の効果判定指標である RECIST 判定と治療効果および予後との関連性を統計学的に比較したところ、EORTC では、治療効果判定および予後との有意な関連性が認められたが、RECIST では有意な関連性は認められなかった。また、治療終了後 2 ヶ月における腫瘍部の SUVmax の変化率 (SUVmax) と予後との関連性を調べた結果、PFS および OS と有意な関連性が認められた。さらに、SUVmax の LRC と LRF を識別する cut-off 値を算出した結果、SUVmax の値が cut-off 以上の群では、cut-off 値未満の群と比較して有意に PRS および OS の延長を認めた。従って、治療終了後 2 ヶ月での SUVmax の変化率で化学放射線療法後の予後が推測でき、治療後の患者 management に役立つ可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

① Munetaka Matoba, Hiroyuki Tsuji. Fractional change in apparent diffusion coefficient as an imaging biomarker for predicting treatment response in head and neck cancer treated with chemoradiotherapy.

Am J Neuroradiol.2014;35:379-385(査読有)

的場宗孝、辻 裕之 頭頸部癌の化学放射線療法における予後予測因子としての DWI および PET/CT の検討 臨床放射線 2014;59(5):720-727(査読有)

的場宗孝 頭頸部癌に対する化学放射線療法の治療効果予測における MRI 拡散強調画像および PET/CT の有用性 日本磁気共鳴医学会雑誌 2011;31(3):115-123(査読有)

[学会発表](計 5 件)

① 的場宗孝 他 Ability of diffusion-weighted MRI and 118F-FDG PET/CT as predictive biomarkers of locoregional control in chemoradiotherapy for head and neck cancer. 第 72 回日本医学放射線学会総会 2013.4.11 横浜

的場宗孝 頭頸部癌の化学放射線療法における局所制御予測因子としての MRI 拡散強調

画像および PET/CT の検討
第 36 回日本頭頸部癌学会、2012.6.7 島根

Munetaka Matoba. Efficacy of diffusion-weighted MR imaging and PET/CT for predicting and detecting early response to chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of head and neck. ISMRM,2012.4.30 Melbourne convention & exhibition center,Australia

Munetaka Matoba. Efficacy of diffusion-weighted MR imaging and PET/CT for predicting and detecting early response to chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of head and neck. RSNA,2011.11.27 McComick Place,USA

的場宗孝 頭頸部癌に対する化学放射線療法の治療効果予測における MRI 拡散強調画像および PET/CT の有用性 日本医学放射線学会第 150 回中部地方会、2011.6.26 富山

6 . 研究組織

(1)研究代表者

的場 宗孝 (MATOBA, Munetaka)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：90288308

(2)研究分担者

辻 裕之 (TSUJI, Hiroyuki)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：00155368