

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10275

研究課題名(和文) Dual Source CTを用いた進行直腸癌の術前マネジメントシステムの確立

研究課題名(英文) Establishment of preoperative management system using the Dual Source CT in locally advanced rectal cancer

研究代表者

石垣 聡子 (Ishigaki, Satoko)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20402604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：術前化学療法を施行した局所進行直腸癌症例を対象に、治療開始前にperfusion CTを施行し、血流量、血液量、平均通過時間、permeabilityの4項目のパラメータを定量解析した。症例を術前化学療法の応答群と非応答群の2群、再発・無再発群の2群に分類し、治療効果予測・予後予測が可能であるか検討を行った。

治療応答群で有意差をもって血流量が多く、permeabilityが高い、また平均通過時間は治療応答群で長いという結果であった。無再発群では、有意差をもってpermeabilityが高く、平均通過時間は短いという結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CTなどの画像検査は術前に一般的に行われる検査であり、患者負担の少ない侵襲性の低い検査である。術前化学療法や術前化学放射線療法で腫瘍細胞が消失した症例(CR)は予後が良いことが一般的に知られているが、一般的にこの評価ができるのは、手術後の病理組織標本での評価になり、治療開始前に治療効果や予後を予測することは難しい。術前の画像検査から得られるパラメータで、治療効果予測や予後予測ができれば、個々の症例に対し最適な治療方法を選択することが可能になり、患者さんへの大きな利益になると考える。

研究成果の概要(英文)：To analyze retrospectively the correlation between perfusion parameters and predicting pathologic response and prognosis to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in locally advanced rectal cancer, we used perfusion CT before NAC. Blood flow (BF), blood volume (BV), mean transit time (MTT), and permeability (PMB) were quantified. The data were compared with the histological findings and clinical outcome.

Ten patients were pathological responders. BF and PMB were significantly higher in responders. MTT was significantly lower in responders. Four patients diagnosed with tumor recurrence after operation. One of four was pathological responders. Recurrence rate was significantly higher in non-responders. PMB was significantly higher and MTT was significantly lower in no recurrence. Using quantitative perfusion CT to quantify PMB and MTT can discriminate patients with a favorable response and prognosis.

研究分野：放射線科

キーワード：perfusion CT 治療効果予測 予後予測

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦の局所進行直腸がん(LARC)の標準治療は、直腸間膜全切除術とそれに続く補助化学療法である。一方で、西洋諸国においては、術前化学放射線療法(CRT)がLARCの標準治療法である。CRTは、直腸がんで最も問題となる骨盤内の局所再発の予防と、機能温存の両方が期待できる治療であり、本邦でも下部直腸の局所進行癌で用いられる施設が増えている。また、近年、新しく開発された抗癌剤を用いた術前化学療法(NAC)の臨床試験が世界的にも行われており、当施設でも放射線治療を併用しないカペシタピンとオキサリプラチンによるNACが行われている。

Perfusion CTは、造影剤を急速静注しながら連続的にCT撮像を行い、ターゲットの病変の造影剤の濃度変化から、毛細管レベルの組織血流の情報を得て組織本来の機能を評価するもので、腫瘍の特性評価、患者の生命予後、および治療効果予測を評価するための重要な画像診断法として期待されている[1-3]。

### 2. 研究の目的

LARC症例に対し、Dual Source CTを用いたPerfusion CTから得られるパラメーターとNACへの腫瘍の病理学的反応と予後との相関を遡及的に分析し、これらのパラメーターが治療効果予測・予後予測につながるか検討をする。

### 3. 研究の方法

対象：

2014年6月から2015年8月の間に、18名のLARC患者がカペシタピンとオキサリプラチンによるNAC後に根治目的に外科的切除を受けた。全ての症例は手術後少なくとも3年間は経過観察された。

NACを開始する前に、18名の患者のうち16名にPerfusion CTを実施した。抗がん剤の重篤な副作用のため、1名がNACを中断し手術を施行したため検討から除外し、残りの15名のLARC患者に対し、Perfusion CTのパラメーター解析を施行した。

Perfusion CT：

使用した装置はDual Source CT(Somatom Definition Flash, Siemens, Munich, Germany)で、右肘静脈よりルートを確保し、50 mLのイオパミドール(Iodine 370 mg/mL; Iopamiron 370; Bayer, 大阪, 日本)を5 mL/sで注入後、続いて25 mLの生理食塩水を5 mL/sで注入し、検査を施行した。

Perfusion CTは造影剤注入の10秒後からの60秒間を、3秒間隔で10回、4.5秒間隔で2回、9秒間隔で2回のタイミングで計14回撮像した。1回あたりのスキャン時間は1.5秒で取得した。Perfusion CT画像は3 mm厚で再構成を施行した。

画像とデータの分析：

専用アプリケーション(Somatom Definition Flash, CT Body Perfusion)を使用して、Perfusion CTのデータの定量分析を行った。関心領域(ROI)は、腫瘍が最も大きく描出されている単一断面を選択し、腫瘍の辺縁に沿ってフリーハンドで描出した(図1)。Perfusion CTのパラメーターとして、各腫瘍の血流(BF)、血液量(BV)、平均通過時間(MTT)、透過性(PMB)を定量化した。

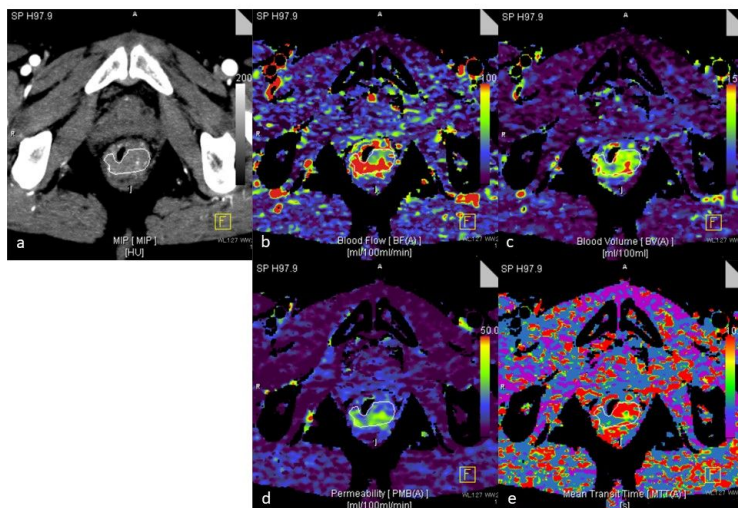


図1  
64歳の女性、T4aN1M0、応答群  
(TRG grade 4、CR)。  
Perfusion CTのMIP画像(a)および  
灌流CTのカラーマップ  
(b:BF, c:BV, d:PMB, e:MTT)

## 組織病理学的所見

手術標本による NAC の治療効果判定は腫瘍退縮グレード (TRG) によって評価された。[4]。直腸癌の腫瘍退縮の推定に Rödel らの 5 段階のスコアを使用し、残存腫瘍の量 (腫瘍退縮の程度) について、グレード 0 (退行なし) からグレード 4 (完全退行) までの範囲で、25%、25~50%、50% 以上の間隔で分類した。さらに、TRG 0~2 を非応答群 (non responder)、TRG 3~4 を応答群 (responder) として分類した。

## 統計分析

Perfusion CT のパラメーターは、手術標本の組織学的所見および臨床転帰に関して分析した。患者は、NAC の治療効果の評価及び、生命予後の評価をするために、応答群と非応答群の検討、及び、再発群と無再発群の検討を各々解析した。

Perfusion CT の灌流パラメーター (BF、BV、MTT、PMB) は、これらのグループ間で比較された。統計分析は、SPSS version23 (Chicago, IL) を使用した。t 検定を使用して、それぞれの 2 つのグループ間の各灌流パラメーターを比較した。

## 4. 研究成果

### 患者と腫瘍の特徴

男性 10 人と女性 5 人を含む患者の平均年齢は 62.3 歳でした。CT 所見に基づいて、臨床病期 T3 の 6 人の患者、病期 T4a の 4 人の患者、および病期 T4b の直腸癌の 5 人の患者がいた。表 1 は、患者の臨床的特徴をまとめたものです。合計 10 人の患者が応答群として分類されました。臨床的特徴は、応答群と非応答群の間で有意差はありませんでした。さらに、4 人の患者は術後腫瘍再発と診断されました。4 人の患者のうち、1 人は応答群でした。再発率は応答群より非応答群で有意に高かった。( $\chi^2 = 4.261$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.05$ )

表 1. Patient characteristics

	Total (n=15)	Respon- ders (n=10)	Non-responders (n=5)	p-value
Age [mean]	62.3	65.8	60.5	0.956
Sex [n (%)]				0.439
male	10 (66.7)	6 (60)	4 (80)	
female	5 (33.3)	4 (40)	1 (20)	
Clinical T stage [n (%)]				1
T3	6 (40)	4 (40)	2 (40)	
T4a	4 (27)	3 (30)	1 (20)	
T4b	5 (33)	3 (30)	2 (40)	
Clinical N stage [n (%)]				0.121
N0	3 (20)	3 (30)	0 (0)	
N+	12 (80)	7 (70)	5 (100)	

### NAC に対する治療効果

BF と PMB は応答群で有意に高かった。MTT は応答群で有意に低かった。BV に関しては、応答群、非応答群間に有意差は見られませんでした (表 2)。

表 2. Perfusion parameters among therapy responders and non-responders

	Responders	Non-responders	p value
BF (ml/100g/min)	92.56 ± 18.93	67.12 ± 8.02	0.014
BV (ml/100g)	9.91 ± 1.58	9.63 ± 1.83	0.767
MTT (sec)	9.16 ± 1.30	11.74 ± 1.77	0.007
PMB (ml/100g/min)	20.55 ± 4.00	15.84 ± 3.62	0.046

BF: blood flow, BV: blood volume, MTT: mean transit time, PMB: permeability

### 臨床転帰

4 名で遠隔転移・リンパ節転移などの疾患の進行を認めましたが、残りの 11 名は再発、転移を認めなかった。腫瘍再発のない患者では、PMB が有意に高く、MTT が有意に低かった。BF と BV に関して、両者に有意差は見られませんでした (表 3)。

表 3. Perfusion parameters among non-recurrence and tumor recurrence

	Non-recurrence	Tumor recurrence	p value
BF (ml/100g/min)	86.40 ± 20.13	77.69 ± 21.34	0.478
BV (ml/100g)	9.60 ± 1.52	10.40 ± 1.93	0.416
MTT (sec)	9.37 ± 1.39	11.83 ± 2.06	0.019
PMB (ml/100g/min)	20.65 ± 3.75	14.39 ± 2.18	0.008

BF: blood flow, BV: blood volume, MTT: mean transit time, PMB: permeability

結論：

Perfusion CT は、血管新生プロセスに関連している腫瘍組織で発生する変化を反映している。腫瘍内の血管新生は、複数の動静脈シャントの形成を伴い、BF の増加を引き起こす [2,5]。以前の研究では、応答群では高い灌流指数と腫瘍透過性を示す可能性が高いことが示唆されていた [6,7]。これは灌流が高い腫瘍は、灌流が不十分な腫瘍と比較して、化学療法の際に病変への薬剤の良好なアクセスと酸素化があると推察している。反対に、応答群に比し、非応答群において腫瘍の灌流が高いという報告もあり、これは腫瘍内にできる血管新生は脆弱なものが多く、腫瘍内の動静脈シャントでは酸素交換が不十分になると推察している [2,8]。これらの仮説は互いに矛盾しており、CRT への反応を予測するために灌流値を使用することは、まだ議論の余地があると思われるが、我々の結果からは、Perfusion CT から得られるパラメーターはイメージングバイオマーカーとしての可能性があり、高い PMB と低い MTT を用いることで、治療効果予測・予後予測ができるのではないかと考えている。

灌流パラメーターの測定は、今後の研究における治療層別化の新しい実用的なツールとなりうる可能性があります。

引用文献：

- [1] Hayano K et al. World J Gastroenterol. 2014 Dec 14;20(46):17345-51.
- [2] Sahani DV et al. Radiology. 2005 Mar;234(3):785-92.
- [3] Goh V et al. Radiology. 2008 Jun;247(3):726-32.
- [4] Rödel et al. J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8688-96.
- [5] Bellomi M et al. Radiology. 2007 Aug;244(2):486-93.
- [6] de Vries A et al. Radiology. 2000 Nov;217(2):385-91.
- [7] George ML et al. Br J Surg. 2001 Dec;88(12):1628-36.
- [8] Curvo-Semedo et al. Acad Radiol. 2012 Feb;19(2):203-13.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 石垣聡子
2. 発表標題 Prediction of pathologic responses to neoadjuvant chemotherapy and prognosis in patients with locally advanced rectal cancer using perfusion computed tomography
3. 学会等名 European Congress of Radiology (ECR) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石垣聡子
2. 発表標題 Performance of CT-based Texture Analysis in Predicting Tumoral Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer Patient
3. 学会等名 日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	二橋 尚志  (Nihashi Tkashi)  (50464144)	名古屋大学・医学部附属病院・講師    (13901)	
研究分担者	上原 圭介  (Uehara Keisuke)  (50467320)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師    (13901)	