

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09907

研究課題名(和文) 頭頸部癌化学放射線療法における新たな画像解析法による効果および予後予測法の確立

研究課題名(英文) The establishment of new diagnostic imaging technique for the prediction of outcome to chemoradiotherapy in head and neck cancer patients

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Perfusion CT imaging(PCT)により、組織の血流情報の画像化と定量化が可能となる。PCTが頭頸部癌の診断や頭頸部癌患者に対する化学放射線療法の効果や予後予測において有効な画像診断法と成り得るかを評価した。診断においては、PCTは、原発巣の浸潤範囲の評価に優れ、さらに転移リンパ節の診断に定量評価の有効性が示された。治療効果の予測に関しては、治療前の原発巣のBFとBV値、および治療開始後3週間目でのBFとBV値の変化率に、治療後の原発巣のRECIST判定および腫瘍縮小率と有意な相関が認められた。

研究成果の概要(英文)：Perfusion CT imaging(PCT) provides useful information regarding a tumor's vascular physiology and hemodynamics. We investigated the feasibility of PCT for the diagnostic performance of head and neck cancer(HNC), and the prediction of treatment outcome to chemoradiotherapy for HNC patients. As a result, PCT provided the useful informations for the evaluation of tumor spread area and the detection of metastatic cervical lymph node using quantification. In addition, pre-treatment BF and BV values of primary tumor, and the fractional change in BF and BV value during treatment correlated with the RECIST classification and tumor regression ratio.

研究分野：放射線治療学

キーワード：頭頸部癌 化学放射線療法 perfusion CT 定量化

1. 研究開始当初の背景

進行期頭頸部癌に対する治療戦略として、根治手術が標準的治療とされてきたが、近年、局所制御率、形態機能温存において術前化学療法後の化学放射線治療や同時化学放射線療法の有効性が示され、進行期頭頸部癌に対して化学放射線療法は有効な治療選択肢となっている。しかしながら、化学放射線療法には幾つかの問題点がある。

放射線治療では、近年、IMRT や定位放射線治療などの高精度放射線治療が頭頸部領域でも応用されており、適確な照射範囲の設定が治療効果や有害事象の発現に大きく影響する。そのため原発腫瘍の浸潤範囲や頸部リンパ節転移の有無と節外浸潤の正確な評価が必要とされる。これらの評価法としては生検が最も確かな方法であるが侵襲性が高い。そのため、現状としては、視診や触診などの身体所見と、US、CT、MRI などの形態的画像診断や PET-CT などの画像診断から総合的に判断されている。画像診断としては PET-CT が最も正診率が高いとされるが、微小病変や炎症による偽陰性や偽陽性の存在が欠点となっており、現状の画像診断での評価には限界がある。

術前化学療法では、先行化学療法が有効例では化学放射線療法を、不良例では手術が勧められる。先行化学療法の効果判定は、視診と画像的な形態的变化により行われているが、治療効果を評価する上で十分とは言えない。また、PET-CT は治療直後では偽陽性率が高く一般的には治療効果判定には用いられない。さらに、同時化学放射線治療では腫瘍の局在や臨床病期が同じでも、その治療効果は一定していない。従って、治療開始早期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変更も可能となり無駄な治療を回避できる。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

する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や PET-CT 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予測や早期効果判定に有効な診断法の確立が望まれている。また、昨今、頭頸部癌において EGFR を標的とした分子標的治療薬の有効性が認められ、新しい治療方法として注目されている。今後、分子標的治療薬を有効に用いるためのバイオマーカーの研究も進むと思われる。

一方、画像診断の進歩は急速で、CT 領域においては検出器の超多列化や dual energy CT などの出現にて広範囲を高速に高分解能にて撮像可能となっている。中でも、adaptive 4D spiral Mode は、動態 imaging として組織の血行動態を詳細に評価できる新たな撮像技術として注目されている。そして、この技術を CT perfusion に応用したものが、adaptive 4D volume perfusion CT であり、組織の血流情報や腫瘍血管新生の程度を評価することにより、組織性状の予測や、腫瘍組織の良悪性鑑別、さらに化学放射線療法の治療効果予測や分子標的薬剤の効果判定などに役立つ可能性が期待されている。

2. 研究の目的

頭頸部癌の化学放射線療法における新たな画像解析法として、dual energy CT を用いた adaptive 4D volume perfusion CT から得られた、全頸部領域の血流情報解析に基づく腫瘍の浸潤範囲および頸部リンパ節転移の評価判定法を明らかにする。また、腫瘍の血流情報と上皮成長因子受容体(EGFR)発現との関連性を明らかにする。さらに、病巣局所の血流情

報解析による化学放射線療法の早期治療効果判定や予後予測への可能性とその評価法を明らかにする。

3. 研究の方法

4D volume perfusion CT の撮像における被曝線量低減のための至適撮像条件を決定する。次に、切除予定の頭頸部癌患者を対象として、術前の全頸部 perfusion CT と病理所見との対比を行い、腫瘍部および転移リンパ節の診断における perfusion CT の正診率と最も診断能の高い定量化因子の決定を行う。さらに、EGFR の発現と定量化因子と関連性も調べる。次に化学放射線療法予定の頭頸部患者を対象として、治療前、治療中間期、治療終了後に全頸部 perfusion CT の撮像を行い、腫瘍部および転移リンパ節の定量化因子の経時的变化率を求める。そして、画像学的および組織学的効果判定との相関性を調べる。化学放射線療法が奏効した症例は2年間の経過観察を行い、perfusion CT による血流情報と生存率および再発率や遠隔転移との関連性について統計学的検討を行う。

4. 研究成果

(1) 4D volume perfusion CT の撮像条件。

被曝低減を優先して、低管電圧(80kV)をルーチンとして逐次近似再構成法にて画像撮像を行った。また、撮像範囲は頭蓋底部から胸郭入口部として肩は撮像範囲から外した。今回採用した撮像条件では、平均CTDIvol 39.3mGy、平均DLP 754.6mGycmであった。

(2) 頸部リンパ節転移診断能の評価。

4D volume perfusion CT の定量評価因子のうち、BF,BV,PS と転移リンパ節のサイズの間に関連性が認められた。次に、転移リンパ節の

最大径を 10mm 以上の群と 10mm 未満の群に分けて定量化因子との関係性を評価した結果、10mm 未満の転移リンパ節のBF,BV,PS は10mm 以上のそれらと比較して有意に高値を示した。しかし、非転移リンパ節においては定量化因子とリンパ節サイズの間に関連性はみられなかった。10mm 以上のリンパ節群における転移リンパ節と非転移リンパ節の比較で、転移リンパ節群の MTT は有意に短縮を示した。

10mm 未満のリンパ節群における転移リンパ節と非転移リンパ節の比較で、転移リンパ節のBF,BV は有意に高値を示した。BF,BV,MTT と転移リンパ節診断との関連性を多変量解析にて検討した結果、BF が有意因子であった。ROC 解析にてBFの転移リンパ節診断能を解析した結果、感度 72.4%、特異度 67.6%、陽性的中率 66.2%、陰性的中率 73.7%、正診率 69.89%であった。

(3)化学放射線療法の効果予測。

現在も経過観察中であり、最終的な評価には至っていないが、治療前の原発巣のBF,BV 値と治療開始から3週間後のBF,BV の変化率は、治療終了時のRECIST判定の結果および原発巣の腫瘍縮小率と有意相関が認められた。従って、BF,BV は化学放射線療法の治療効果を予測する因子になり得る可能性が示されたが、今後の検討を必要とする。

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) Diagnostic performance of adaptive 4D perfusion CT for detecting metastatic cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma

Munetaka Matoba, Hiroyuki Tsuji, Yuzo Shimode, Hiroji Nagata, Hisao Tonami
American Journal of Roentgenology
2018年、印刷中、査読有

(2) The role of changes in maximum standardized uptake value of FDG PET-CT for posttreatment surveillance in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy : Preliminary findings

Munetaka Matoba, Hiroyuki Tuji, Yuzo Shimode, Tamaki Kondo
British Journal of Radiology 2017 90(1071)
20150404. Doi、査読有

(3) 頭頸部癌における 4D volume perfusion CT の頸部リンパ節転移の評価
的場宗孝、太田清隆、近藤 環、下出祐造、辻 裕之、利波久雄

臨床放射線 61 巻、2016 年、1661-1667、査読有

[学会発表](計6件)

(1) Clinical utility of perfusion CT for treatment strategy in head and neck squamous cell carcinoma.

Munetaka Matoba, Mariko Doai, Tomoko Takahashi, Ichiro Toyoda, Kazumasa Oiso, Naoto Watanabe

第76回日本医学放射線学会総会 2018年4月

(2) 頭頸部化学放射線療法に役立つ画像診断 ~ 診断から予後予測まで ~

的場宗孝

第 10 回北陸 3 県合同診療放射線技師学術研修会 2018 年 2 月

(3) 頭頸部癌における 4D volume perfusion CT の臨床応用

的場宗孝

SOMATOM symposium 2017 年 8 月

(4) Stereotactic body radiotherapy for lymph node metastases in patients with hepatocellular carcinoma.

Matoba M, Kondo T, Kitadate M, Watanabe N, Tonami H

日本放射線腫瘍学会 第 29 回学術大会
2016 年 11 月

(5) 頭頸部癌の頸部転移リンパ節評価における 4D volume perfusion CT の検討

的場宗孝、近藤 環、渡邊直人、利波久雄、下出裕三、辻 裕之

第160回日本医学放射線学会中部地方会
2016年6月

(6) Evaluation of metastatic cervical lymph nodes using adaptive 4D volume perfusion CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma

Munetaka Matoba, Kiyotaka Oota, Tamaki Kondo, Naoto Watanabe, Hisao, Tonami
第74回日本医学放射線学会総会 2016年4月

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