

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15642

研究課題名(和文) 早期非小細胞肺癌に対する、新規PET薬剤を用いた定位放射線治療の最適化の研究

研究課題名(英文) The study of adaptive stereotactic radiotherapy using new PET drug for early stage non-small cell lung cancer

研究代表者

隈部 篤寛 (KUMABE, Atsuhiro)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：70464914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：早期非小細胞肺癌における治療前病期診断、治療効果判定、増悪再発診断において、<sup>18</sup>Fフルオロデオキシグルコース(FDG)及び<sup>11</sup>C-チオチミジン(4DST)によるPETがどのように寄与するのかを調査、解析した。<sup>18</sup>F-FDG検査においては、周囲のバックグラウンドの影響のため病変への軽度の集積の際にその集積による診断が困難となり、原発巣及びリンパ節転移いずれの場合においても解釈に留意すべきと考えられた。一方、4DST検査においては<sup>18</sup>F-FDG検査に比して、骨髄への集積が強く認められ病変の観察を行う場合にバイアスとなり得る点に注意すべきと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

<sup>18</sup>F-FDG PET画像においては、病変への軽度の集積が認められる際に診断が困難となり、原発巣、またリンパ節転移巣いずれの場合においても、その解釈において留意すべきと考えられた。また、治療前のFDG集積による予後の検討も行った。強い集積に関しては、再発率が高いことが解析から示され、PETでの集積の強弱に応じて、放射線治療の強度も変化させる必要性が示唆された。4DSTによるPET/CTでは骨髄への集積がFDG-PET/CTに比して強く、病変の観察を行う場合にバイアスとなり得る点に注意すべきであることが明らかとなった。今後の研究の進展により病期診断や治療適応の判断に生かせる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) and <sup>11</sup>C-thiothymidine (4DST) PET for the pre-treatment staging, treatment efficacy, and progression and recurrence in early non-small cell lung cancer, we examined the contribution of those PET modality images to the diagnosis of early non-small cell lung cancer. With regard to <sup>18</sup>F-FDG PET imaging, the diagnosis of lesions is difficult when a mild accumulation in the lesion is found due to the influence of the surrounding background in both primary and lymph node metastases. On the other hand, the 4DST test showed more accumulation in the bone marrow than the <sup>18</sup>F-FDG test, which may be a bias in the observation of the lesions.

研究分野：放射線科学

キーワード：早期非小細胞肺癌 定位放射線治療 PET

## 1. 研究開始当初の背景

放射線治療の標的設定や効果判定には、CT や MRI 等の断層撮像が用いられてきた。これらは形態画像であり、放射線療法前後の腫瘍の形態やサイズ、及びそれらの変化といった情報から診断が行われる。一方で腫瘍の活動性を評価するには機能画像が必要であり、近年は 18F-FDG によるポジトロン放射断層画像撮影検査(PET)が日常臨床に応用され保険適応にもなって普及している。しかし 18F-FDG の欠点として、腫瘍そのものの増殖能ではなく腫瘍細胞の糖代謝活性を検出しているため、炎症や生理的集積部位のような非腫瘍性領域にも薬剤が集まり、临床上は腫瘍の診断能には限界があるとされていることが挙げられる(Nakajima N et al. Ann Nucl Med. 2013)。手術不能ないしは手術拒否例の早期非小細胞肺癌に対しては、定位放射線治療が標準治療の一つとされる。治療前の病期及び治療適応決定や治療後の効果判定としては、18F-FDG PET/CT や造影 CT 検査が他の癌腫と同様に頻用されている。しかしながら、上述の 18F-FDG の欠点のために、病期決定やその治療効果判定の目的での診断能が十分ではない。

近年、本邦では 11C チオチミジン(11C-4DST)が開発され(Toyohara J et al. J Nucl Med. 2006)、新規の分子イメージングへの応用が進められている。これはポジトロン放出核種の一つであるが、18F-FDG とは異なり、DNA 合成を直接反映していることが特徴である(Toyohara J et al. J Nucl Med. 2012)。本薬剤によるイメージングは、従来のポジトロン核種とは異なる集積を示すことが報告されており、癌診療への応用が可能だと考えられるが、現状では放射線治療に際して、治療前の標的設定や治療後の効果判定に用いられた研究の報告は認められない。

## 2. 研究の目的

本研究では、新規のポジトロン放出核種である 11C-4DST による PET により、早期非小細胞肺癌の放射線治療前の腫瘍の DNA 合成能を直接的に画像評価し、その情報を反映した的確な治療計画体積(放射線治療の標的)設定の確立を目指すことを目的とした。

## 3. 研究の方法

定位放射線治療の適応となり得る、放射線治療施行予定症例に対し、事前に 18F-FDG を用いた PET/CT 検査を行う。これらについて、放射線治療計画 CT との画像融合(image fusion)を施行した上で、放射線治療計画の際に、それぞれの検査の特性を考慮して標的体積の決定を行った。また、他院で施行した 11C-4DST 画像の検討も行い、18F-FDG PET と同様な検討を行った。また、肺、食道、胸壁、肋骨、大血管といった標的周囲のリスク臓器の線量容量ヒストグラム解析を施行した。これらにより同検査を加味した放射線治療計画の最適化が図れないかを検討した。手順としては以下の通りである。

- ・定位放射線治療の対象となる早期非小細胞肺癌症例に対し、体幹部造影 CT、18F-FDG PET/CT 等の従来の画像検査を集め、まずは臨床で汎用されている FDG-PET の画像特性を調査した。その後 11C-4DST PET/CT の画像を集めた。

- ・2 種類の薬剤による PET/CT 検査の結果の相違点、類似点を観察した上で、臨床情報を加えて 11C-4DST の分子イメージングとして特性を検討した。

- ・11C-4DST PET/CT 画像及び 18F-FDG PET/CT 画像と、放射線治療計画に使用する計画 CT の画像との融合画像作成を行った。

- ・放射線治療計画データ上で、CT 画像による肉眼的標的体積(Gross Tumor Volume, GTV)を設定する。それに加え、11C-4DST と 18F-FDG それぞれの Standard Uptake Value (SUV)から描出された原発巣の標的体積(Metabolic Tumor Volume, MTV)を計画装置上で策定した。

- ・臨床的に肺門リンパ節転移の可能性がある症例について、11C-4DST と 18F-FDG それぞれの SUV を比較し、画像診断におけるリンパ節転移診断能についても探索を行った。

- ・PET 画像の結果を基にして放射線治療計画を作成し、標的体積設定に与える影響を吟味した。

## 4. 研究成果

まず FDG-PET がどのように寄与するのか調査、解析した。その結果として、18F-FDG 検査においては、周囲のバックグラウンドの影響のため病変への軽度の集積の際にその集積による診断が困難となり、原発巣、リンパ節転移巣いずれの場合においても、その解釈において留意すべきと考えられた。また定位照射後の早期非小細胞肺癌に対する後ろ向きの方の予後の検討では、集積の強い場合は再発率が高いことが示され、PET の集積に応じた adaptive radiotherapy の意味を検討する前向き試験が必要であると思われた。それと同時に、多変量解析の結果では、早期肺癌では肺野辺縁に存在して胸膜接着をしているものが有意に予後不良であることが示された(図 1)。

その後、4DST の画像特性の検討に入った。今回は、当院で撮像した 4DST の画像を前向きに検討することを考えていたが、研究者の施設では 4DST の合成が難しいことが研究開始後に判明したために、他院画像を借用してその解析を行うこととした。4DST 画像としては、ポジトロン放出断層撮影検査及びコンピューター断層撮影検査との融合画像(PET/CT)、最大値投影画像(MIP)を用いて画像診断や解析を行った。その結果、同検査の傾向として、4DST による PET/CT では骨髄への集積が FDG-PET/CT に比して強く、病変の観察を行う場合にバイアスとなり得る点に注意すべきであることが示唆された(図 2)。また FDG-PET の場合と比して、リンパ節転移への集積が認められやすく、初診時の病期診断や定位放射線治療の適応判断に有用である可能性が示唆された。

今後の検討課題としては、手術症例を含めた早期肺癌症例全体を対象として、4DST による PET 画像の症例集積を行い、前向きコホート研究を行うことが必要であると考えられた。それにより、画像特性をより詳細に検討し、4DST PET のリンパ節転移や原発巣への正診率を調べ、治療の適応判断や治療計画における適切な標的設定への応用できれば、本検査結果をふまえた放射線治療計画により、放射性肺臓炎を含めた有害事象の軽減を目指した更なる研究の展開が期待できると考えられた。

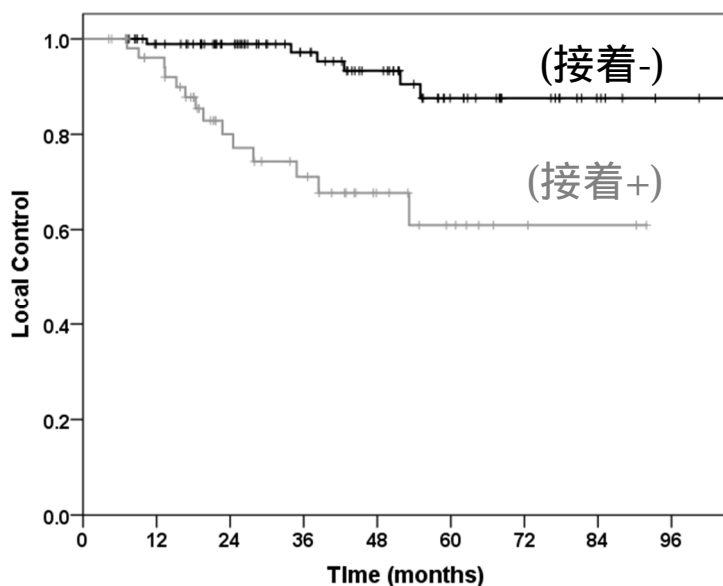


図 1 胸膜接着の有無による予後の差

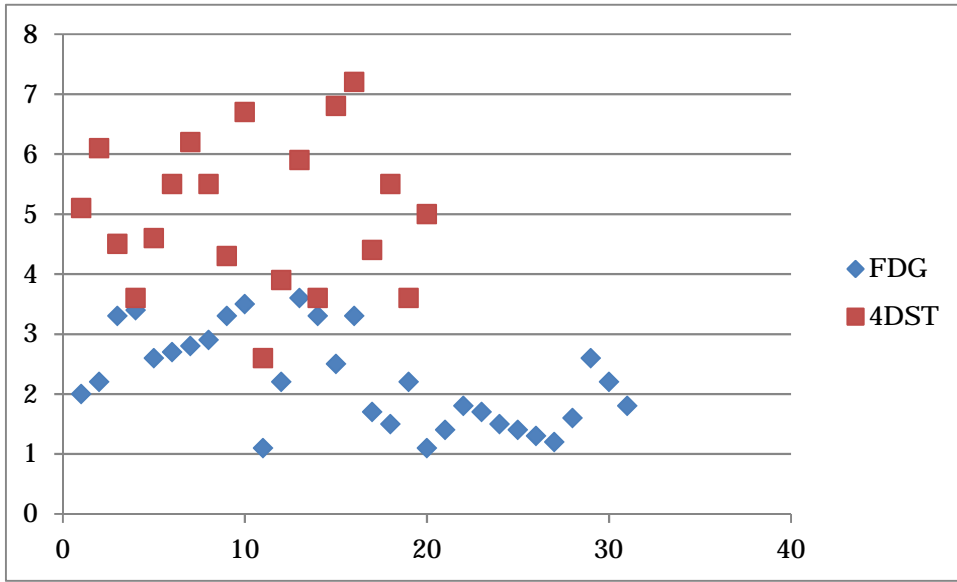


図2 FDG と 4DST の骨髄への集積の相違 (p<0.001)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Atsuhiko KUMABE, Kohei HASHIMOTO, Junichi FUKADA, Yutaka SHIRAIISHI, Naoyoshi KOIKE, Ryuichi KOTA, Kayo YOSHIDA, Naoyuki SHIGEMATSU
2. 発表標題 The Impact of Pleural Attachment on Recurrence in Stage I Non-small Cell Lung Cancer Patients treated with Stereotactic Body Radiation therap
3. 学会等名 第60回 米国放射線腫瘍学会 (ASTRO) (国際学会)
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----