

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08120

研究課題名（和文）前立腺癌骨転移に対するRa-223治療：PETを用いた予測診断と治療戦略への応用

研究課題名（英文）Ra-223 therapy of bone metastases of prostate cancer: Predictive diagnosis by PET and its application to treatment strategy

研究代表者

加藤 克彦 (Kato, Katsuhiko)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・教授

研究者番号：10345895

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対するRa-223治療をする患者に対して、治療前、治療後にF-18 NaF PET/CT、F-18 FDG PET/CT、骨シンチ/SPECTを施行し治療効果を評価した。多くの症例で治療効果が認められた。特にF-18 NaF PET/CTにおいてより効果が明瞭に判定された。PSA値が上昇した症例でも画像診断により治療効果が認められた。治療前の画像で治療効果の予測を行うことは、経過観察期間が短かったためはっきりとした結果は得られなかった。今後も続けて経過を見ていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、去勢抵抗性前立腺癌骨転移のRa-223内用療法を施行した患者に焦点を当てて研究を進めた。治療効果の評価はF-18 NaF PET/CTにおいてより効果が明瞭に判定された。PSA値が上昇した症例でも画像診断により治療効果が認められた。多発骨転移が広範に進行した症例では効果が得られなかった症例があった。治療効果の予後予測診断を行うには経過観察期間が短いと考えられ、今後も続けて評価を行っていく予定である。

研究成果の概要（英文）：We evaluated 223Ra therapy for prostate cancer with bone metastases by 18F-fluoride PET/CT, 18F-FDG PET/CT, bone scintigraphy/SPECT, and follow-up. The reducing effect of 223Ra on bone metastases was confirmed by 18F-fluoride PET/CT, 18F-FDG PET/CT, and bone scintigraphy/SPECT in most of the patients with bone metastases of prostate cancer. Bone metastases were more efficiently detected by 18F-fluoride PET/CT than 18F-FDG PET/CT or bone scintigraphy/SPECT.

研究分野：核医学

キーワード：去勢抵抗性前立腺癌骨転移 Ra-223治療 F-18 NaF PET/CT F-18 FDG PET/CT 骨シンチ/SPECT 治療効果判定 腫瘍核医学 予後予測診断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

去勢抵抗性前立腺癌骨転移の  $^{223}\text{Ra}$  内用療法は近年わが国にも導入され、去勢抵抗性前立腺癌骨転移の有効な治療法として利用されている。しかし、治療後に病勢が悪化する症例や治療続行不可能になり治療途中で治療を放棄せざるを得ない症例も少なからず経験する。治療開始前に正確な去勢抵抗性前立腺癌骨転移の  $^{223}\text{Ra}$  内用療法の適応が判断できれば、治療を効率的に行うことが実現され、患者の QOL 向上に寄与すると考えられる。このような予後予測診断を実現することが出来るかということが、本研究の当初の背景である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、PET 検査を利用することで転移性骨腫瘍の確定診断を行い、治療開始前に正確な去勢抵抗性前立腺癌骨転移の Ra-223 内用療法の適応を判断し、治療戦略への応用に向けて、予後予測診断を行うことである。

### 3. 研究の方法

去勢抵抗性前立腺癌骨転移の  $^{223}\text{Ra}$  内用療法の適応に焦点を当てて研究を進めた。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET、 $^{18}\text{F}$ -fluoride PET、 $^{11}\text{C}$ -choline PET、 $^{18}\text{F}$ -FLT PET を組み合わせて行い、集積の特徴的差異を調べる予定であったが、去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対する Ra-223 治療をする患者に対して、治療前、治療後に F-18 NaF PET/CT、F-18 FDG PET/CT、骨シンチ/SPECT を施行し、データ収集を集めた。それぞれの症例を治療後も追跡し、治療反応群と不応群に分け、治療前に施行した PET/CT で病変の集積程度に一定の傾向があったかどうかを検討した。治療後も経過を観察し予後を調べた。症例数が少なかったのでディープラーニングの技術応用も試みた。機械学習の手法を用い、 $^{223}\text{Ra}$  内用療法開始前の患者の画像及び血液情報から治療効果を予測した。治療開始前の年齢・腫瘍総体積・TLF・アルカリフォスファターゼ・前立腺特異抗原を説明変数とし、 $^{223}\text{Ra}$  内用療法の治療効果を予測する support vector machine (SVM) モデルを作成した。SVM の予測精度を評価するために層化 4 分割交差検証を行い、精度指標を算出した。「ダウンサンプリング 層化 4 分割交差検証 精度指標を算出」を 1 回の試行として、これを 1000 回試行した。機械学習の手法を用い、 $^{223}\text{Ra}$  内用療法開始前の患者の画像及び血液情報から治療効果を予測していく事も試みた。

### 4. 研究成果

去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対する Ra-223 治療をする患者に対して、治療前、治療後に F-18 NaF PET/CT、F-18 FDG PET/CT、骨シンチ/SPECT を施行し、データ収集を集めた。Ra-223

治療が施行された 19 症例でデータを解析した。治療前後に F-18 NaF PET/CT、F-18 FDG PET/CT、骨シンチ/SPECT を施行した。12 症例で骨転移の軽減が見られ、7 症例で増悪が見られた。Ra-223 治療による骨転移の軽減は 12 症例で見られ、F-18 NaF PET/CT、F-18 FDG PET/CT、骨シンチ/SPECT で確認された。骨シンチ/SPECT よりも F-18 NaF PET/CT でより効果的に骨転移の評価が出来た。骨転移の活動性は F-18 FDG PET/CT でより評価できた。画像解析ソフトウェア GI-PET (AZE)を用いて、<sup>18</sup>F-fluoride PET/CT 画像から腫瘍総体積及び total lesion fluoride (TLF)を測定した。機械学習の手法を用い、<sup>223</sup>Ra 内用療法開始前の患者の画像及び血液情報から治療効果を予測した。データ数を均等にする必要があるため、前処理としてダウンサンプリングを行った。ダウンサンプリングにより治療効果ありの 12 例からランダムに 7 例を抽出し、治療効果なしのデータ数に合わせた。そして治療開始前の年齢・腫瘍総体積・TLF・アルカリフォスファターゼ・前立腺特異抗原を説明変数とし、<sup>223</sup>Ra 内用療法の治療効果を予測する support vector machine (SVM)モデルを作成した。SVM の予測精度を評価するために層化 4 分割交差検証を行い、精度指標を算出した。「ダウンサンプリング 層化 4 分割交差検証 精度指標を算出」を 1 回の試行として、これを 1000 回試行した。SVM を用いて <sup>223</sup>Ra 内用療法開始前の患者情報から予測した結果、1000 回試行の平均値は正解率 45.0%、感度 35.9%、特異度 54.1%になった。画像及び血液情報から治療効果を予測していく事も試みたが、明確な予後予測診断をするには至らなかった。症例数が少なかったため、今後は症例数を増やした検討が必要であるが、新型コロナウイルス感染症の影響により、検査数、治療数が減少しているため苦慮した。今後も去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対する Ra-223 治療を施行される症例には治療前後で F-18 NaF PET/CT、F-18 FDG PET/CT、骨シンチ/SPECT を施行し、症例数を増やしていく予定である。また今回経過観察期間が短かったのでさらに経過を見ていく必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Risa Ono, Naotoshi Fujita, Yoshinori Ito, Tomohiro Tada, Rina Murayama, Haruna Ikeda, Yuka Ochi, Miho Nishio, Yoshinori Tsutsumi, Tetsuro Odagawa, Mika Tamura, Shinji Abe, Katsuhiko Kato.
2. 発表標題 Studies on Decision of the Cut-off Standardized Uptake Values for Normal Bones and Bone Metastases in the Vertebrae in 18F-fluoride PET/CT and 18F-FDG PET/CT.
3. 学会等名 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野里沙、藤田尚利、伊藤良典、多田智大、村山里奈、池田陽菜、越智優佳、西尾美穂、堤貴紀、小田川哲郎、田村美香、阿部真治、加藤克彦。
2. 発表標題 18F-fluoride PET/CT及び18F-FDG PET/CTにおける正常骨と骨転移のカットオフ値設定とその有用性。
3. 学会等名 第40回日本核医学技術学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野里沙、藤田尚利、伊藤良典、多田智大、村山里奈、池田陽菜、越智優佳、西尾美穂、堤貴紀、小田川哲郎、田村美香、阿部真治、加藤克彦。
2. 発表標題 18F-fluoride PET/CT及び18F-FDG PET/CTにおける正常骨と骨転移のカットオフ値の検討。
3. 学会等名 第76回日本放射線技術学術学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田迅一郎、藤田尚利、伊藤良典、大野里沙、多田智大、村山里奈、池田陽菜、越智優佳、西尾美穂、田村美香、小田川哲郎、山口博司、阿部真治、加藤克彦。
2. 発表標題 Support vector machineを用いた223Ra内用療法の治療効果予測。
3. 学会等名 第191回日本核医学技術学会東海地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Katsuhiko Kato, Tetsuro Odagawa, Naotoshi Fujita, Yoshinori Tsutsumi, Shinji Abe, Shinji Naganawa.
2. 発表標題 Evaluation of 223Ra therapy on bone metastases of prostate cancer by 18F-fluoride PET/CT, 18F-FDG PET/CT and bone scintigraphy/SPECT
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤 克彦, 小田川 哲郎, 藤田 尚利, 堤 貴紀, 田村 美香, 阿部 真治, 長谷川 千夏, 長縄 慎二
2. 発表標題 18F-NaF PET/CT、18F-FDG PET/CT、骨シンチ/SPECTによる去勢抵抗性前立腺癌骨転移223Ra治療の評価
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chinatsu Hasegawa, Naotoshi Fujita, Yoshinori Ito, Risa Ono, Tomohiro Tada, Rina Murayama, Yoshinori Tsutsumi, Tetsuro Odagawa, Mika Tamura, Shinji Abe, Katsuhiko Kato.
2. 発表標題 Evaluation of radionuclide therapy for the palliation of bone metastasis pain using 89Sr: comparison of SUV values of bone metastases measured by 99mTc bone SPECT, 18F-fluoride PET/CT, 18F-FDG PET/CT.
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2019 Annual Meeting.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Risa Ono, Naotoshi Fujita, Chinatsu Hasegawa, Yoshinori Ito, Tomohiro Tada, Rina Murayama, Yoshinori Tsutsumi, Tetsuro Odagawa, Mika Tamura, Shinji Abe, Katsuhiko Kato.
2. 発表標題 Studies On Decision Of The Cut-off Standardized Uptake Values For Normal Bones In 18F-fluoride PET/CT And 18F-FDG PET/CT.
3. 学会等名 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
4. 発表年 2019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	山本 誠一  (Yamamoto Seiichi)  (00290768)	名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授   (13901)	
研究 分担者	山本 徳則  (Yamamoto Tokunori)  (20182636)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授   (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------