

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08018

研究課題名（和文）転移性肝癌に対する陽子線治療後画像変化と治療効果判定方法の研究

研究課題名（英文）Radiological changes after proton beam therapy for metastatic liver tumor

研究代表者

高松 繁行（Takamatsu, Shigeyuki）

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：60547173

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、陽子線治療後転移性肝癌の血行動態の変化を時系列で追跡し、再発病巣における特徴的な経時的変化と、その血行動態を明らかにすることを目的とした。陽子線治療後転移性肝癌は、いずれの病巣も治療前と比べて血行動態に変化を認めるが、局所再発群は治療後経過で早期濃染が持続し、相対的信号強度変化率は非照射背景肝より高く、局所制御群は相対的信号強度変化率が非照射背景肝よりも低下する傾向が見られた。転移性肝癌は陽子線治療後に血行動態が変化し、動脈相の染まりが減弱することが局所治療制御と関連する可能性が示唆され、今後症例数を増やし、再発病巣に対する早期治療効果判定が可能になることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で陽子線治療後の転移性肝癌の画像変化と治療効果の関係性を明らかにすることで、陽子線治療により転移性肝癌が制御し得たかどうかの判定が明瞭となり、臨床的意義が大きいといえる。本研究結果の応用により、根治と非根治の病巣を画像診断によって区別することが可能となれば、その後の追加治療の適切なタイミングでの適応が可能となり、より転移性肝癌の制御に向けた積極的な医療の提供が可能となることが予想される。本検討結果では転移性肝癌に対する陽子線治療成績の更なる改善が期待される状況ではあるが、転移性肝癌の血行動態の変化が、早期治療効果判定に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to evaluate the hemodynamic changes in metastatic liver cancer after proton beam therapy, and to clarify the characteristic changes in recurrent lesions. After proton beam therapy, all lesions of metastatic liver cancer show changes in hemodynamics. In the local recurrence group, early staining persists after treatment, and the relative enhancement ratio is lower than that of non-irradiated background liver. The relative enhancement ration in the local control group tended to be lower than that in the non-irradiated background liver. It has been suggested that the hemodynamics of metastatic liver cancer changes after proton beam therapy, and the attenuation of staining in the arterial phase may be related to local treatment control. It is hoped that the number of cases will increase in the future and it will become possible to determine the effectiveness of treatment early on for recurrent lesions.

研究分野：放射線治療

キーワード：陽子線治療 転移性肝癌 治療効果判定

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍患者が増えている本邦において、同様に転移性肝癌症例も増加してきている。転移性肝癌の治療には手術、ラジオ波焼灼療法が中心に行われてきたが、近年の放射線治療技術の進歩とともに X 線治療による定位放射線治療、強度変調放射線治療や、粒子線治療(炭素イオン線治療、陽子線治療)による根治的治療法の研究が行われている。これら最新技術により、周囲の正常組織への照射を可能な限り避け、腫瘍に集中的に放射線照射を行うことで、より高い局所制御をもたらしつつ、より低侵襲な放射線治療が可能となってきた。日本では粒子線治療施設が多く、炭素イオン線や陽子線治療が普及しやすい環境であり、その良好な治療成績が報告されているが、陽子線治療後による転移性肝癌症例における、その治療経過における病巣や周囲肝実質の画像上の変化についての検討がなされていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、陽子線治療後転移性肝癌の血行動態の変化を時系列で追跡し、再発病巣における特徴的な経時的変化と、その血行動態を明らかにすることを目的とした。陽子線治療後の転移性肝癌の画像変化と治療効果の関係性を明らかにすることで、陽子線治療により転移性肝癌が制御し得たかどうかの判定が明瞭となり、臨床的意義が大きいといえる。本研究結果の応用により、根治と非根治の病巣を画像診断によって区別することが可能となれば、その後の追加治療の適切なタイミングでの適応が可能となり、より転移性肝癌の制御に向けた積極的な医療の提供が可能となることが予想される。

### 3. 研究の方法

2011年3月より関連研究施設にて転移性肝癌に対して陽子線治療を行い、治療3ヶ月後または6ヶ月後にEOB-MRIを撮像され、局所治療効果を6ヶ月以上経過観察し得た1cm以上の病巣を有する症例を対象とした。検討項目は陽子線治療自体の局所制御における治療成績の評価、再発までの期間を評価した。治療後の画像変化の解析として治療計画時、治療後経過観察MRI画像を用いてEOBダイナミックMRI画像解析では、腫瘍最大断面、陽子線照射された周囲肝実質、非照射背景肝実質に関心領域を設定し、各造影相での信号値を計測した(図1)。造影各相での相対的信号強度変化率(RER)を計測した(図2)。最終経過観察時点での局所再発群と局所制御群でのRERの違いについて検討した。局所再発の定義は、腫瘍サイズの再増大を認めた場合とした。

図1 ダイナミック MRI 画像解析方法

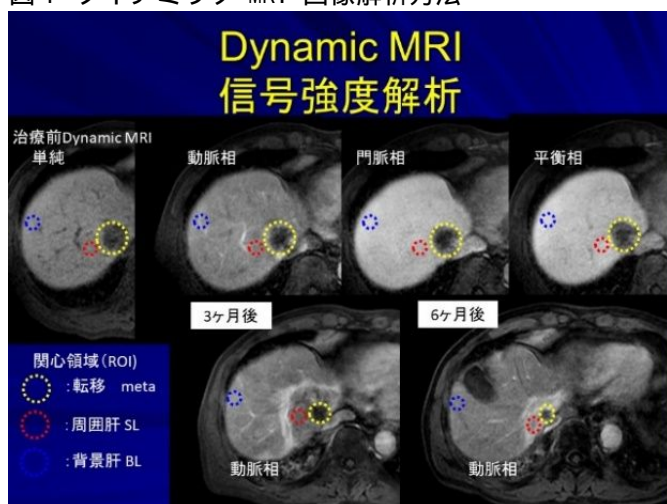


図 2 TIC、RER 解析方法

### 方法

#### Dynamic MRIでの信号強度解析

- 相対的増強効果率: relative enhancement ratio (RER)
  - 以下の式により、動脈相、門脈相、平衡相におけるrelative enhancement ratio (RER)を算出

$$RER = (SI_{post} - SI_{pre}) / SI_{pre}$$

$SI_{post}$ : 動脈相、門脈相、平衡相の信号強度  
 $SI_{pre}$ : 造影前の信号強度

#### 4. 研究成果

当初の目標症例は 100 例であったが、治療適応となる症例が少なく、13 例(15 病変)のみが解析対象となった。患者の背景は、年齢中央値 69(56-91)、原発巣:大腸癌/直腸癌/膵臓癌/胆嚢癌:6/3/3/1 例、腫瘍サイズ中央値 30mm(12-86mm)、照射線量・回数中央値 72.6GyE(64-83.6),16Fr(8-22)、経過観察期間中央値 12 ヶ月(4-66)であった。経過観察期間中央値 27 ヶ月(7-83 ヶ月)、再発までの期間の中央値 10 カ月(4-11 カ月)、局所制御率は 1 年 67.5%、2 年 52.5%であった(図 3, 4)。治療成績については肝細胞癌での陽子線治療では約 90%の良好な局所制御が得られているが、今回の検討では転移性肝癌に対する局所制御の治療成績が 50%強であり、あまり良好でない局所治療成績であった

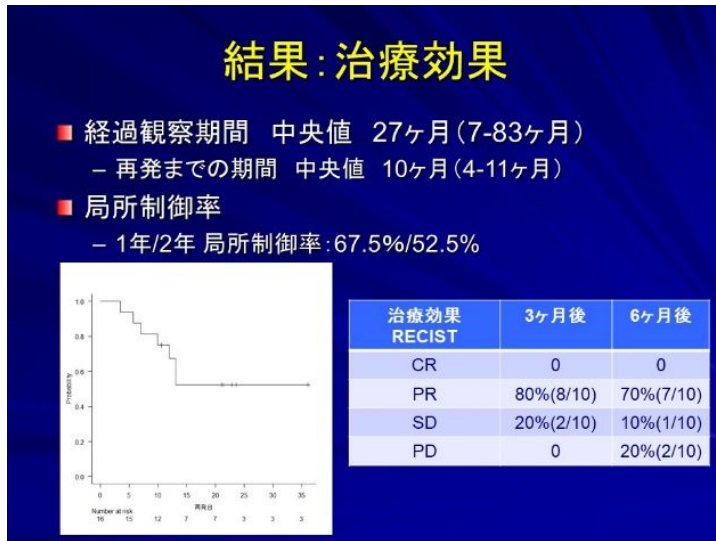
図 3 症例背景

### 結果

Characteristics	n=13 15 lesions
Gender, male/female	10/3
Median age(range), years old	69 (56-91)
PS 0/1	13/0
原発巣 大腸癌/膵臓癌/胆嚢癌	9/3/1
Median tumor size (range), mm	30(12-86)
肝予備能 Child Pugh A	13(100%)
前治療歴あり Chemo/Surgery(primary/liver)	13(100%)/11(85%)/3(23%)
Adjuvant Chemo +/- (mFOLFOX,Bmab,S1,GEM, 5FU,CDDP, CPT11,XELOX)	13(100%)/0
Concurrent Chemo +/- (S-1,wGEM)	2(15%)/12(85%)
Neoadjuvant Chemo +/- (S1,ABI,FOLFIRI,GEM,CDDP,C-mab)	6(46%)/7(54%)
Total dose (GyRBE)	71.2GyRBE(64-83.6)
Fr	12Fr(8-32)
BED10	107.3(85.9-115.4)

Abbreviation: PS= performance status; RFA = radiofrequency ablation;B-mab= Bevacizumab; C-mab=Cetuximab

図4 治療効果



陽子線治療後病巣の血行動態の変化については、いずれの病巣も治療前と比べて血行動態に変化を認めるが、局所再発群は治療後経過で早期濃染が持続し、RER は非照射背景肝より高く、局所制御群は RER が非照射背景肝よりも低下する傾向が見られた (図5, 6, 7)。

図5 病巣全体の治療後経過での血行動態の変化

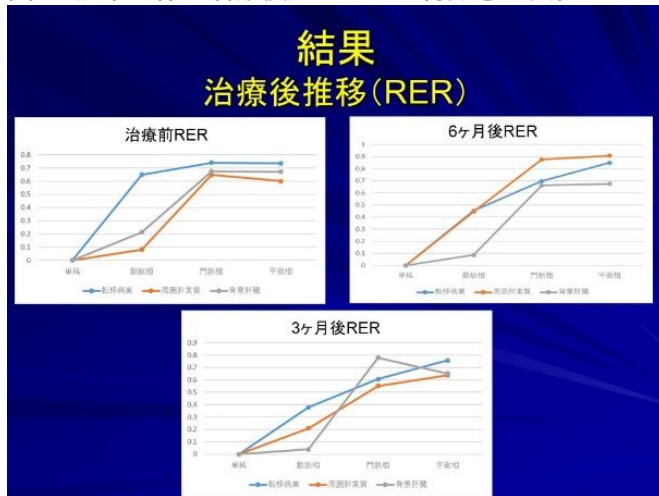


図6 再発群、非再発群の血行動態の変化の違いについて

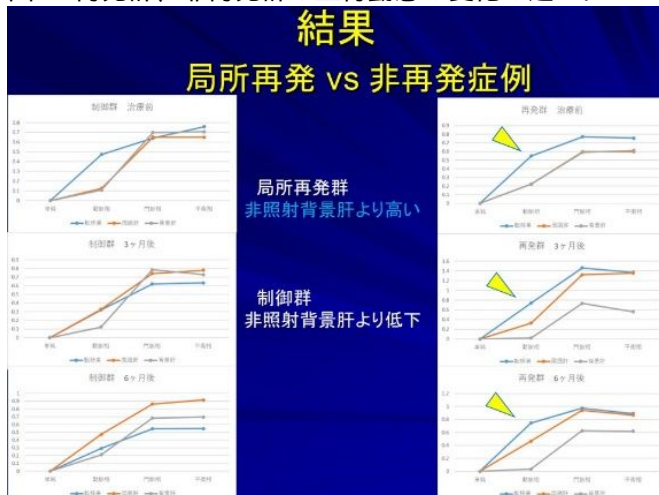
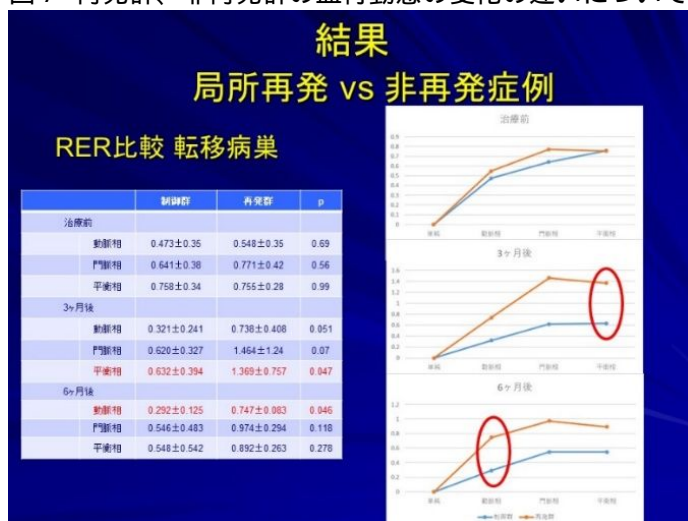




図7 再発群、非再発群の血行動態の変化の違いについて



これらの検討結果から転移性肝癌に対する陽子線治療成績の更なる改善が期待される状況ではあるが、転移性肝癌は陽子線治療後に血行動態が変化し、動脈相の染まりが減弱することが局所治療制御と関連する可能性が示唆された。今後、症例数を増やした更なる検討を行い、再発病巣に対する早期治療効果判定、追加治療の適用が可能になることが期待される。

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 0件）

1. 発表者名 高松繁行
2. 発表標題 陽子線治療後転移性肝癌の腫瘍血行動態の変化と局所効果の関係性
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会総会第35回学術集会
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------