

## 【14】

氏 名	たに ゆきこ 谷 有希子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第693号
学位授与の日付	平成29年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (腫瘍外科学)
学位論文題目	<b><sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced esophageal cancer</b> (進行食道癌に対する術前化学療法の効果判定におけるFDG-PETの意義)
論文審査委員	(主査) 教授 楫 靖 (副査) 教授 千 田 雅 之 教授 杉 本 博 之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

食道癌は世界で8番目に死亡率が高く、根治が難しい癌の一つである。本邦では切除可能なstage II・IIIの食道癌を対象とした術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy：NAC）と術後化学療法を比較したランダム化試験の結果により、切除可能なstage II・IIIにはNACが推奨されている。現在、食道癌取扱い規約では効果判定に内視鏡所見とcomputed tomography（CT）所見を使用したresponse evaluation criteria in solid tumors（RECIST）1.1に準じた判定方法が使用されている。しかし、主病変の評価は困難であることが度々経験されるため、腫瘍の活動性を客観的に評価できる<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）を使用したPET response criteria in solid tumors（PERCIST）が有効とする報告が散見されるが、その評価基準は一定していない。また、maximum standardized uptake value（SUVmax）で評価を行うと病理学的効果判定と一致しないことを経験する。SUVmaxでの評価は最も活動性の高い一点の評価であることに対し、病理学的評価は体積の縮小の程度であることより矛盾が生じていると考えられることも踏まえ、PETにおけるFDG集積による評価法の精度を比較し、最も有効な評価法について検討した。

#### 【目 的】

切除可能な進行食道癌症例に対し、NACの治療効果判定をRECISTに準じた方法、ならびにPERCISTで評価し、最も有効な評価法について検討する。

## 【対象と方法】

当科で2011年8月～2015年4月にNACを行った食道扁平上皮癌で、かつNACの前後でFDG-PET/CTを撮像した30名（男：女=27名：3名、平均年齢67.1歳）を対象とした。術前stageはⅡA：3名・ⅡB：2名・ⅢA：9名・ⅢB：10名・ⅢC：6名（UICC-TNM第7版）でNACの内容はDCF（docetaxel、cisplatin、5-fluorouracil）療法：25名、DNF（docetaxel、nedaplatin、5-fluorouracil）療法：3名、CF（cisplatin、5-fluorouracil）療法：2名であった。

NAC前後のFDG-PET/CTで①SUVmax、②metabolic tumor volume（MTV）をsyngo. via softwareを使用して測定し、それぞれのNAC前後の値と減少率（NAC前-NAC後/NAC前×100）を指標として化学療法の病理学的効果判定との対比を行った。SUV値は2.5以上を陽性と判断し、MTVはSUV値が2.5以上の体積を測定した。リンパ節に関してはNAC前のSUV値が最大のものを対象として測定した。

統計学的検討は2群間の比較にMann-Whitney *U*-test、生存曲線の作成にKaplan-Meierを使用し、統計ソフトはStatView 5.0版を使用した。receiver operating characteristics（ROC）curveの作成にはEasy Rを使用した。 $p<0.05$ を有意とした。記載は平均値（最小値－最大値）とした。

また、すべての患者へ研究内容を説明し同意を得ている。

## 【結 果】

主病変に対する病理学的効果判定はgrade 0：0名、1a：19名、1b：5名、2：3名、3：3名であった。病理学的効果判定とRECISTおよびPERCISTの一致率はRECIST50%、PERCIST63%とPERCISTの方がより病理学的効果判定を予測できた。

さらに病理学的効果判定の結果をgrade 0/1a、1b-3の二群に分けて解析を行った。①NAC前のSUVmaxについては0/1a群14.72（6.73-21.99）、1b-3群15.58（3.52-21.53）の間に有意差は認められなかった（ $p=0.366$ ）。NAC後のSUVmaxに関しては0/1a群8.78（2.15-21.35）、1b-3群4.32（1.59-9.27）の間に有意差が認められ（ $p=0.007$ ）、SUVmaxの減少率では0/1a群35.4（-57.0-87.1）、1b-3群68.8（40.1-89.5）の間に有意差が認められた（ $p=0.017$ ）。

②NAC前のMTVについては0/1a群29.79（4.58-60.62）、1b-3群39.53（1.41-102.01）の間に有意差が認められなかった（ $p=0.401$ ）。NAC後のMTVに関しては0/1a群14.48（0.00-76.11）、1b-3群3.35（0.00-15.84）の間に有意差が認められ（ $p=0.014$ ）、MTVの減少率では0/1a群54.6（-26.1-100）、1b-3群89.7（56.8-100）の間に有意差を認めた（ $p=0.003$ ）。

それぞれに関し、ROC曲線を作成するとMTV減少率のarea under the curve（AUC）が0.825となり、最も有用な指標であることが示された。

同様の方法でリンパ節についても検討を行い、①NAC後のSUVmax（ $p=0.002$ ）、SUV減少率（ $p=0.002$ ）、②NAC後のMTV（ $p=0.002$ ）、MTV減少率（ $p=0.001$ ）と主病変と同様に有意差が得られ、リンパ節でもMTV減少率のAUCが0.900と最も有用な指標であることが示された。

次に、主病変とリンパ節の治療効果に相関があるか検討したが、SUVmaxでは $R^2=0.0789$ 、MTVでは $R^2=0.1233$ と相関は認めなかった。

最後に2年生存率に関して、治療効果あり群（30%以上の減少率あり）となし群のSUVmaxでの比較では $p=0.142$ と有意差を認めなかったが、MTVでは $p=0.040$ と有意差を認めた。2年生存率に関してもMTVが有用な指標になると考えられた。

### 【考 察】

食道癌ではリンパ節転移や遠隔転移の検索にPET/CTが有用とされている。また、予後予測因子として、NAC前のリンパ節転移とNAC後の主病変への治療効果が重要とされている。一般的に固形腫瘍はNACの効果をRECISTで評価しており、食道癌においてもRECISTに準じた効果判定がされている。しかし、RECISTは病理学的治療効果を反映していないことも多い。NACの治療効果判定は治療方針の決定を行う重要な因子となる可能性があるため、さらに正確に評価を行うためにPET/CTを使用し検討を行った。

今回の検討では、NACの治療効果判定において、主病変についてはNAC後のSUVmax、NAC後のMTV、NAC前後のMTV減少率を用いた評価が有効であることが示された。中でもMTVのNAC前後の減少率をみることで化学療法に対する効果判定の精度が向上するものと考えられた。

リンパ節に対しても同様の検討を行い、同様の結果が得られた。しかしながら、主病変とリンパ節の減少率については相関が認められず、主病変とリンパ節への化学療法の効果は一致しない結果であった。主病変とリンパ節の縮小率に相関を認めなかった原因としてリンパ節は体積が小さく残存腫瘍に対するFDGの集積が明らかになりにくいこと、NAC前の体積が小さく縮小率に差がでにくいこと、炎症や周囲臓器からの集積の影響を受けやすいことが考えられた。

RECISTはCTを用いた腫瘍の大きさの評価であり、腫瘍の活動性を反映しないことも多い。そのため、実際には制癌作用が得られているにも関わらず、腫瘍径が縮小しない癌腫では、代謝反応を解析するPERCISTで評価する方が治療効果を反映していると2009年にWhalが提唱した。その後、頭頸部癌や食道癌においてもNACの治療効果判定にはPERCISTが有用であると報告されてきた。しかし、FDG-PETを使用した評価方法にも一定の見解はなく、一般的にSUVmaxが使用されているが、SUVmaxは腫瘍代謝の最大値により評価しているため、腫瘍全体のうち一定レベル以上の糖代謝を示す部分の体積を測定したMTVを使用した方が腫瘍への治療効果を反映しているという報告も散見される。

今回の検討では主病変に対し、一般的に使用されているSUVmaxでも治療効果の予測因子となるという結果が得られたが、MTVを使用することでさらに正確な予測ができる可能性が示された。

ただし、MTVでも微細な残存腫瘍は検出しづらいと考えられ、画像上、完全奏効（complete response：CR）でも腫瘍の残存の可能性があり注意が必要である。Jeongらの報告ではNAC後のFDG-PETでCRを得られた症例でも手術治療を行った群の予後が良好としている。つまり、MTVは治療方針の方向性を示す因子となるが、NAC後の手術治療省略を決定する指標とすることは困難である。

以上より、NACの治療効果判定においては主病変のMTVの減少率が最も良い指標になると考えられた。現段階ではこれをもって追加治療の要否を決定することは困難であるが、さらに評価法の精度

向上に努めることで、近い将来、化学療法の著効例に追加治療を省略するという選択肢ができる可能性があると考えられた。

#### 【結 論】

NACの治療効果判定にはRECISTよりもPERCISTの方が有用であり、さらには従来使用されているSUVmaxよりもMTVの方がより精度が向上すると考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

本邦では切除可能なstageⅡ期およびⅢ期の進行食道癌には術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy：NAC）が推奨されており、その治療効果判定にはCTを用いたresponse evaluation criteria in solid tumors（RECIST）1.1が利用されている。申請論文ではRECISTに準じた判定方法と、腫瘍の活動性を客観的に評価できる<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）を用いたPET response criteria in solid tumors（PERCIST）に基づく判定方法を比較している。また、PETによる評価方法では、一般に指標として用いられている最大値maximum standardized uptake value（SUVmax）だけでなく、活動性のある腫瘍体積metabolic tumor volume（MTV）も計測し、どちらが病理学的効果判定を予測できる指標であるかを追加検討している。

StageⅡ期およびⅢ期の食道癌のうち扁平上皮癌でNAC前後にPETを撮像した30名を対象とした。その結果、1）治療効果判定を最も予測できるのは主病変、リンパ節共にPET検査でのNAC前後のMTV減少率であった。2）NACの治療効果判定には、CTを使用したRECISTよりFDG-PETを使用したPERCISTの方が有用であった。3）さらにPERCISTのなかではSUVmaxよりMTV減少率が有用であった。これらの結果よりNACの効果判定はPETを用いて活動性を有する腫瘍体積MTVの減少率が最も有用で、病理学的効果判定を反映していると結論づけている。

#### 【研究方法の妥当性】

申請論文では進行食道癌に対する術前化学療法の治療効果判定において、適切な対象を設定し、RECISTとPERCISTの比較や、PETによるMTVを計測し、指標としての妥当性を評価している。測定法も客観的で得られたデータを適切に統計解析しており、本研究は妥当なものである。

#### 【研究結果の新奇性・独創性】

NACの効果判定には、過去の報告でもPERCISTが有効とする報告が散見されるが、その評価基準は一定していない。また、病理学的効果判定は腫瘍の縮小した面積を評価しているのに対し、SUVmaxは腫瘍の活動性の最大値を測定しているため、一致しないこともある。申請論文では、活動性のある腫瘍体積MTVを測定しその減少率を評価することで、病理学的効果判定により近い評価が術前に可能となることを示した。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### 【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象を設定し、確立された画像評価と病理学的効果判定、統計解析を用いて

それぞれの指標を比較した。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、放射線診断学、病理学などの関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

**【当該分野における位置付け】**

申請論文では、NACの効果判定の予測にはMTVが有効である可能性を示しており、将来の適切な治療方針決定の指標候補と言える。臨床的に役立つ意義深い研究と評価できる。

**【申請者の研究能力】**

申請者は、臨床腫瘍外科学や放射線診断学を学び実践した上で、仮説を立て、本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌へ掲載されており、研究能力は高いと評価できる。

**【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Anticancer Research

36 : 367-373, 2016