

主論文の要約

**MRI and FDG-PET for Assessment of Response to
Neoadjuvant Chemotherapy in Locally
Advanced Rectal Cancer**

〔 高度局所進行直腸癌に対する術前化学療法における
MRI および FDG-PET による効果の評価 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学

(指導：椰野 正人 教授)

相場 利貞

【背景・目的】

近年, 高度局所進行直腸癌 (locally advanced rectal cancer: 以下, LARC) に対する術前化学療法 (NAC) に注目が集まっているが, その効果は未知数である. NAC に対する病理学的奏功の評価が術前に可能となれば, 奏功例では放射線照射 (RT) を省略し, 非奏功例では RT を追加するなど, 個別化治療への道が開ける.

この研究の目的は, LARC の NAC に対する病理学的奏功の術前評価における MRI の有用性を評価することと, MRI に FDG-PET/CT を追加で施行することの意義を評価することである.

【対象・方法】

(対象)

当教室で prospective に集めた, 大腸癌患者データベースの情報をもとに, retrospective に解析を行った. この研究の inclusion criteria は, MRI で poor risk と診断し, オキサリプラチンベースの NAC を受けた LARC 患者で, NAC 前後に MRI と FDG-PET/CT による原発巣評価を行ったもの, とした. 当教室では, 2009 年 10 月より 2012 年 7 月までの間に, 総計 45 例に対して NAC を施行し, 根治目的の手術を行った. この 45 例のうち, 4 例では術前の MRI もしくは FDG-PET/CT 評価がなく, 1 例では NAC が 1 サイクルのみしか施行されなかったため, これら計 5 例を除外した 40 例で検討を行った. 腫瘍は, 第 7 版 International Union Against Cancer TNM staging system にしたがって評価した. poor risk 直腸癌は, MRI にて以下の少なくとも一つを満たすものとした: ①直腸固有筋膜に浸潤するか, もしくは 1mm 以内に及ぶもの, ②5mm 以上直腸間膜組織に浸潤しているもの, ③周辺他臓器に浸潤, または漿膜面に露出するもの (cT4), ④TN2 の腫瘍. 尚, 最少短径が 5mm 以上のリンパ節を陽性と判定した.

(治療)

全患者に対して, オキサリプラチンベースの NAC を 2-4 か月施行した. NAC の regimen は, XELOX, SOX, FOLFOX のいずれかで, 85% の患者で bevacizumab や cetuximab といった分子標的薬を併用した. 創傷治癒を懸念し, 最終サイクルでは bevacizumab を投与しなかった. 今回の症例群では, NAC の non-responder 群にも RT は追加しなかった.

NAC 終了後, 中央値 6 (3-8) 週で TME を施行した. 低位直腸癌に対しては, 日本の大腸癌治療ガイドラインに従って側方リンパ節郭清を併施した. R0 切除のために拡大切除が必要な症例では, 術者の判断で自律神経・骨盤内血管・隣接臓器などの周囲の構造物の合併切除が行われた.

原発巣は, NAC の導入前 2 週間以内と, NAC 終了後中央値 3 (2-4) 週の時点で, MRI および FDG-PET/CT で評価された.

(画像評価)

MRI T2 強調矢状断のスライスを用いて, 最大腫瘍径 (maximum tumor length: 以

下, MTL)を測定した. また, MRI T2 強調軸位断の画像を用いて, 腫瘍の外縁を手動でトレースすることで, 腫瘍体積 (tumor volume: 以下, TV)を測定した(図 1). NAC 前後の MTL および TV の減少率を以下の公式で計算した.

$$\Delta\text{MTL}(\%) = (\text{MTL1}[\text{pre NAC}] - \text{MTL2}[\text{post NAC}]) / \text{MTL1} \times 100$$

$$\Delta\text{TV}(\%) = (\text{TV1}[\text{pre NAC}] - \text{TV2}[\text{post NAC}]) / \text{TV1} \times 100$$

FDG-PET/CT では, 直腸癌原発巣の部位で maximal standardized uptake value (以下, SUVmax)を測定し(図 1), NAC 前後の SUVmax の減少率を以下の公式で計算した.

$$\Delta\text{SUVmax}(\%) = (\text{SUVmax 1}[\text{pre NAC}] - \text{SUVmax 2}[\text{post NAC}]) / \text{SUVmax 1} \times 100$$

病理学的奏功の評価は Dworak らによって提唱された tumor regression grade (以下, TRG)にしたがって評価した. TRG によって全症例を responder 群 (TRG 3-4) と non-responder 群 (TRG 0-2) に分類した.

【結果】

全 40 症例の臨床的特徴を表 1 に, 画像パラメーターの測定値を表 2 に示す. 16 例 (40%) が responder, 24 例 (60%) が non-responder であった. ROC 解析では, MRI T2 画像における NAC 後の腫瘍体積値 (MRI-TV2) (AUC=0.849, カットオフ値:10cm³), および, $\Delta\text{MRI-TV}$ (AUC=0.853, カットオフ値:70%) が, 病理学的奏功の良い予測因子であった(表 3, 図 2). 一方, ΔSUVmax も良い予測因子であった (AUC=0.719, カットオフ値:47%). 標準的に施行される MRI に FDG-PET/CT を追加で施行することの意義を評価するため, ΔSUVmax を加味した解析を行うと, AUC 値は MRI-TV2 で 0.849 から 0.844 に, $\Delta\text{MRI-TV}$ で 0.853 から 0.846 にわずかな変化をみるのみで, MRI に FDG-PET/CT を追加で施行することの意義は見いだせなかった.

【考察】

本研究では, LARC に対する NAC によって放射線学的に腫瘍縮小が確認できた症例では, 実際高率に病理学的奏功が得られており, 高率に R0 切除が可能となることが示唆された. また, NAC の奏功は MRI volumetry で正確に術前評価できることを示した.

化学放射線療法前に施行される induction chemotherapy は, 術後治療に比して有害事象も少なく, 腫瘍学的成績を向上させる戦略となり得るかもしれない, という前途有望なデータが小さな臨床試験から出てきている. さらに, 最近の phase II 試験では, induction chemotherapy による奏効率は 88%で, 続く化学放射線療法で 97%となり, 病理学的完全奏効率は 24%と報告されている. このように, 腫瘍縮小は全身化学療法のみで十分得られる可能性があり, さらに治療の層別化は進歩した画像診断で実現可能なのかもしれない.

induction chemotherapy 後の MRI volumetry は, 続く化学放射線療法施行後の最終的な病理学的奏功を評価するのに有用であるとされる. しかし, induction chemotherapy に対する臨床的奏功と病理学的奏功の相関を示した報告はない. 本研

究では、LARCを対象としているにもかかわらず、responder群ではR0切除率が100%であり、non-responder群では79%にとどまった。これにより、responderへのRT省略も含め、NACへの反応に基いた層別化RTの可能性が示唆される。

MRIは、LARCの病期評価に必須である。MRIを用いて測定される様々なパラメーターによる術前治療の効果判定の報告がある。本研究では、腫瘍体積測定と腫瘍径を用いたが、両者ともに日常臨床で撮影するT2強調画像より得られる。結論としては、MRI volumetryはinduction chemotherapyに対する病理学的奏功を評価するのに有用なパラメーターであり、カットオフ値はこれまでの報告と同様の70%であった。MRIで70%以上の腫瘍体積減少が得られたすべての症例は、R0切除が達成でき、続くRTを省略できると考える。しかし、このアプローチ方法を真に評価するには、局所再発および遠隔転移に関する3-5年にわたる長期的成績が必須となる。

【結語】

NACに対する病理学的効果を術前に最も良く評価できる画像因子は、MRI-TV2および△MRI-TVで、MRIにFDG-PET/CTを追加で施行することの意義は認めなかった。△MRI-TVが70%以上の症例では、RTの追加は不要と考えられた。