

20-15 画像によるがんの診断、治療法選択、治療効果判定に関する研究

主任研究者 国立がんセンター中央病院 渡辺 裕一

研究成果の要旨

本研究の目的は、がんの診断・治療選択・治療効果判定について、放射線診断学からの視点だけでなく臨床腫瘍学の視点を加味して、臨床腫瘍学領域での放射線画像診断の活用方法を明らかにすることである。がんの治療成績向上には新規治療の開発が不可欠であり、新規治療の評価においては画像診断、特に画像による治療効果判定が必須である。国際標準の治療効果判定規準である RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) guidelines は 2009 年に EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) より改定された。今年度は RECIST version 1.1 への改定にも対応し、以下の研究を行った。1) RECIST が外挿困難な画像所見を呈すがん種に対する効果判定規準の作成、2) 局所療法に対する効果判定規準の作成、3) RECIST ver 1.1 で改訂された要因の検討、4) 代替エンドポイントの検討、5) 画像データを効率的に使用するシステム開発

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名
岡田 守人	広島大学原爆放射線医科学研究所教授
楫 靖	獨協医科大学医学部教授
里内 美弥子	兵庫県立がんセンター科長
佐藤 洋造	愛知県立がんセンター中央病院 医長
山邊 裕一郎	栃木県立がんセンター医員
井上 武 (班友)	四国がんセンター部長

り、新規治療の評価においては画像診断、特に画像による治療効果判定が必須である。しかし、がん腫や治療によっては画像による治療効果判定が難しいものがあり、また画像診断自体も急速に進歩・変化しているため、現状の画像診断法が新規治療開発に十分に有用かつ適正に活用されているとは言い難い。国際標準の治療効果判定規準である RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) guidelines がその妥当性ならびに従前の WHO 規準との再現性から、2000 年に固形がん治療効果判定の国際標準として認知されている。RECIST は 2009 年に EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) より改定された (E. A. Eisenhauer, et al. Eur J Cancer 2009;45:228-47)。

研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、がんの診断・治療選択・治療効果判定について、新規治療の開発を効率的に行うことを念頭におき、放射線診断学からの視点だけでなく臨床腫瘍学の視点を加味して、臨床腫瘍学領域での放射線画像診断の活用方法を明らかにしようとするものである。

がんの治療成績向上には新規治療の開発が不可欠であ

今年度は RECIST version 1.1 への改定にも対応し、以下の目的にて研究を行った。

- 1) RECIST が外挿困難な画像所見を呈すがん種に対する効果判定規準の作成
- 2) 局所療法に対する効果判定規準の作成
- 3) RECIST ver 1.1 で改訂された要因の検討
- 4) 代替エンドポイントの検討
- 5) 画像データを効率的に使用するシステム開発

2 研究方法

本年度の研究方法は以下の如くである。

1) RECIST が外挿困難な画像所見を呈すがん種に対する効果判定規準の作成

<悪性胸膜中皮腫>

2004年にByrneらがModified RECIST criteriaを提唱し、その規準で胸膜中皮腫の胸膜病変における最長径は、胸膜病変を横断像で一方向測定した時の胸壁もしくは縦隔面と直交する最も長い腫瘍径(厚み)を指す。集学的治療の適応(手術可能な)となる症例において、術後病理所見とModified RECISTによる効果判定結果の相関を検証した。

<卵巣がん>

卵巣腫瘍症例を対象として、複数の放射線科医が短径と長径を測定した場合、どの程度ばらつきがあるかを調べ、その原因について検討した。対象は手術にて病理学的診断が確定している卵巣腫瘍24病巣である。手術前の単純CT・造影CT・MRI T2強調像・MRIガドリニウム造影T1強調像を評価することとした。6名の放射線科医が各画像における長径と短径を記録した。得られた各画像の長径と短径の平均値や標準偏差に関して、腫瘍の形態や性状(嚢胞性・充実性・混合性)、読影者の特徴などの因子との関連性を見た。

<食道がん>

消化管悪性腫瘍の原発巣は RECIST で計測不能と扱われている。食道癌症例に対して従来の CT 横断像に追加して CT の MPR 像を加えた腫瘍長軸長と切除標本径の相関関係を検討した。症例は 2007 年 1 月から 2007 年 12 月の期間に手術が施行され病理標本と MD-CT 画像の対比が可能であった食道癌 17 例を対象とした。門脈相の横断像(スライス厚 5mm)から多断面再構成画像(Multi planar reconstruction image; MPR 像)として矢状断・冠断像を作成し、3名の放射線科医の合議の元に主腫瘍の長径(CT 長径)を測定した。術後病理にて測定した主腫瘍長径(病理長径)と CT 長径との関係を解析した。

2) 局所療法に対する効果判定規準の作成

<肝細胞がん>

肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法(transarterial chemoembolization: TACE)における画像効果判定規準の検討を行った。対象は TACE を施行した多発肝細胞癌の 21 症例である。これらの症例は臨床試験(JIVROSG 0401 study: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)の JIVROSG0401 登録例であり、厚生労働省がん研究助成金荒井班との共同で行った。5名の放射線

専門医がそれぞれの病変(65病変)に対して上記の2種類の効果判定基準を用いて2回の計測を行なった。各々の規準においてCR率、奏効率、測定者間での再現性を統計学的に検討した。

3) RECIST ver1.1で改訂された要因の検討

RECIST version1.1への改定にあたり当班では積極的にEORTCやNCI(National Cancer Institute)のRECIST Working Groupと情報交換を行っている。肺癌の化学療法症例に対してversion1.1での変更点(測定可能病変が1臓器10病変から1臓器5病変に減少、増悪の判断に5mm以上の増大が必要、治療効果が得られ縮小し測定不向きになった病変の測定既定値を5mmとする、新病変の検出にFDG-PETを補助的に使用、など)を外挿し、version 1.0との変化を検証した。

4) 代替エンドポイントの検討

<Disease control rate>

治療効果判定結果はCR/PR/SD/PDの4つのカテゴリに分類される。効果判定結果であるカテゴリと生存との相関について解析を行った。症例は日本の44施設からFACS(Four-Arm Cooperative Study)研究に集積された症例で、プラチナベースの化学療法を施行された進行肺癌の602例である。CR・PRにて要求される確定の有無についても検討した。

5) 画像データを効率的に使用するシステム開発

近年、マルチスライスCTの普及やPETの導入などにより画像情報が急激に増加している。また現在、画像データは従来のアナログデータ(Film)からデジタルデータ(DICOM)への移行期にある。結果、放射線診断画像の取扱いが臨床試験において障害となり、効率的で精度の高い画像診断への対応が多施設共同研究において課題となっている。

3 研究成果

本年度の研究成果は以下のとおりである。

1) RECIST が外挿困難な画像所見を呈すがん種に対する効果判定規準の作成

<悪性胸膜中皮腫>

特に集学的治療の適応(手術可能な)となる症例は計測可能な厚みを持たないために腫瘍測定値の再現性と妥当性に問題が生じた。Modified RECISTにて効果判定をすることが難しい胸膜中皮腫症例が明らかにされた(病理所見とModified RECIST間のKappa値は0.214、95%信頼区間は0.377-0.806)。胸膜中皮腫は腫瘍の増殖形式が、他の固形癌と比較し特異的であり、化学療法の腫瘍縮小効果判定には固形癌に対するRECISTをそのまま当てはめるこ

とは困難であることが示唆された。

<卵巣がん>

- ・卵巣腫瘍24病巣の大きさの平均値は平均118×87mm、標準偏差は0.6~22.2mmの範囲を呈した。
- ・腫瘍の長径・短径と標準偏差との関連性は無かった。すなわち、径が大きい腫瘍では測定がばらつき標準偏差が増大する、などの傾向は無かった。
- ・CTのほうがMRIよりも標準偏差が小さい傾向があった。
- ・標準偏差が大きい(10ミリを越える)画像を調べると、どの部分を計測してよいか判断に迷う腫瘍の形態をしていた。
- ・腫瘍の性状が嚢胞性よりも混合性のほうが標準偏差は大きかった(p<0.05, t検定)。

卵巣腫瘍の大きさをCTやMRIで放射線科医が計測しても、個人差があり値がばらつく恐れがある。その原因の一つに、腫瘍の変形が関与していると考えられた。

<食道がん>

17例のうち15例がCTにて測定可能で、測定不可能であった2例はT1bが1例とT3が1例あった。CTにて測定が可能であった15例においてCT長径の平均値は46.4mmで病理長径の平均値は47.2mmであった。CT長径と病理長径との相関関数(r)は0.97であり、CT腫瘍長は病理腫瘍長と非常に良く相関した。

MD-CTの横断・MPR像を用いた主腫瘍測定は病理腫瘍長と非常に良く相関し簡便で非侵襲的な方法と考える。

2) 局所療法に対する効果判定規準の作成

<肝細胞がん>

- ・CR率はRECIST vs modified EASL=9.6% vs 56.9%
- ・奏効率はRECIST vs modified EASL=43.7% vs 79.5%
- ・測定者間での再現性は
modified EASL: 一致率=90%、 κ 値=0.892、RECIST: 一致率=78.8%、 κ 値=0.628
- ・同一測定者での再現性は
modified EASL: 一致率=94.2%、 κ 値=0.9、RECIST: 一致率=79.4%、 κ 値=0.643

RECISTとmodified EASLではCR率、奏効率は大きく異なっていた。EASLでは腫瘍生存部分を計測するのに対し、RECISTでは腫瘍壊死部分も含めて全体を測定することが原因と考えられた。再現性という点ではmodified EASLの方がより優れており、今回生存期間についての検討は行っていないが、画像効果判定規準としてはmodified EASLの方が適している可能性が示唆された。

また、TACE後の形態として、1.全体がCT動脈相濃染部位で占められる腫瘍、2.腫瘍全体が非濃染部位である壊

死部分のみ、3.非濃染部位である壊死部分と動脈相濃染部位の混在、4.測定に不向きな小病変に4分類され、ばらつきの要因として治療後の形態がどの分類に該当するか判断が読影者間で異なることが示唆された。

3) RECIST ver1.1で改訂された要因の検討

リンパ節転移の測定可能性の変更(測定可能病変が長径10mm以上から短径15mm以上に変更)による影響を検証し、version 1.0との変化を検証した。効果判定結果の一致率は86.2%(263/305例)、95%信頼区間は75.8-96.6、両者間のKappa値は0.734、95%信頼区間は0.662-0.806であった。リンパ節転移の測定可能性を変更しても原発巣を有する肺癌においてはversion 1.1でも効果判定結果に有意な差はなかった。

4) 代替エンドポイントの検討

<Disease control rate>

生存曲線はPDもしくはnon-PD(CR/PR/SD)の二群に分けることで有意差がみられた(p<0.001)。奏効(CR/PR)と非奏効(SD/PD)では差がみられなかった(p=0.6997)。奏効率よりもDisease control rateが今回検討した症例においては生存との良い相関が得られた。確定規準(confirmation)の有無は生存との相関を良くする要因とはならなかった。

5) 画像データを効率的に使用するシステム開発

固形がん治療効果判定規準RECIST guidelines ver1.1に特化した効果判定ソフトの開発に着手した。将来的には、多施設共同研究において画像データを効率的に使用するために、効果判定ソフトを軸にした画像システム(デジタル画像のインターネットを用いた集積、ビューアーを用いた中央判定のシステム、など)を目指す。

4 倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮は、国際的倫理原則のヘルシンキ宣言を遵守し、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に従って臨床研究を行っている。特に、画像データの取扱いにおいては、個人情報保護法を遵守し、プライバシー保護に十分な留意を行っている。具体的には、本研究で使用する画像は診療目的で得られたもののみとし、また、個々の画像データは付随する個人識別情報を消去した後に研究用に付帯するIDのみで運用している。

研究成果の刊行発表

外国語論文

V 1年間に発表、印刷中の論文リスト

外国語論文

- 1) Okada M., et al., Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7; 102-106, 2008
- 2) Yamashita Y, Okada M., et al., A feasibility study of postoperative adjuvant therapy of carboplatin and weekly paclitaxel for completely resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.*, 3, 612-6, 2008
- 3) Kitajima K., Kaji Y., et al., Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *Am J Roentgenol.*, 190, 1652-1658, 2008
- 4) Kitajima K., Kaji Y., et al., Performance of FDG-PET/CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer. *Eur Radiol.*, 18, 2040-2047, 2008
- 5) Arakawa H., Kaji Y., et al., Progression from near-normal to end-stage lungs in chronic interstitial pneumonia related to silica exposure: long-term CT observations. *Am J Roentgenol.*, 191, 1040-1045, 2008
- 6) Yamabe Y., et al., Tumor Staging of Advanced Esophageal Cancer: Combination of Double-Contrast Esophagography and Contrast-enhanced CT, *Am J Roentgenol.*, 191, 753-757, 2008
- 7) Satoh T, Watanabe H., et al. Phase I Study of YM155, a Novel Survivin Suppressant, in Patients with Advanced Solid Tumors, CCR-08-1946R1 Clin Cancer Res 2009 in press
- 8) Rusch V, Watanabe H., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer *J Thorac Oncol* 2009 in press

日本語論文

- 1) 渡辺裕一、他、RECIST guidelines、肺癌 日本臨牀、66、268-275、2008