

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

( 村田 裕人 ) 印

(学位論文のタイトル)

SUVmax-based Parameters of FDG-PET/CT Reliably Predict Pathologic Complete Response After Preoperative Hyperthermo-chemoradiotherapy in Rectal Cancer.

(直腸癌に対する術前温熱化学放射線療法後の病理学的完全奏効におけるFDG-PET/CTの有用性の検討)

(学位論文の要旨)

## 【背景・目的】

局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法は、標準治療の1つであり、局所制御率を改善する。術前治療により病理学的完全奏効 (pCR) が得られた群では、非pCR群に比べて全生存率、無病生存率が良好であることが知られている。これまでに、直腸癌に対する術前治療後のpCR予測因子に関する研究については、血清癌胎児性抗原 (CEA) がpCR予測因子として有意であったとする研究報告があるが、その有用性は明確になっていない。また、MRI、CT、大腸内視鏡などの画像診断による効果判定では、pCRの予測に限界があるとの研究報告がある。

近年、新しい画像診断モダリティとしてFDG-PET/CTが注目されている。FDG-PET/CTは、腫瘍の代謝活性を評価することが出来るため、形態変化によらない病勢の評価に効果的である。直腸癌術前治療後のpCR予測においても、FDG-PET/CTの有用性を示した研究があるが、そのほとんどが、単一のイメージングモダリティのみを用いて検討しており、同一の患者対照群において、複数のモダリティを用いてpCRの予測精度を比較検討した研究はほとんどない。そこで本研究では、直腸癌に対する術前温熱化学放射線療法 (HCRT) が施行された患者において、複数の診断手法を用いて、最も信頼できるpCR予測因子が何であるかについて検討した。

## 【材料と方法】

2012年3月から2017年6月の期間に日高病院と群馬大学病院で、術前HCRT後8か月以内に手術を受けた36人の直腸癌患者に対する後方視的研究を行った。遠隔転移のある症例、HCRT以外の治療が術前に施行された症例は除外した。放射線治療は、原発巣を含めた骨盤リンパ節領域に50 Gy/25回/5週間の照射を行った。化学療法は、カペシタビン (1,700 mg/m<sup>2</sup>/日) を照射日に内服した。温熱治療は、ラジオ波による腹部加温を週に1回の計5回行った。

すべての患者は、HCRTの前後で、血清腫瘍マーカー (CEAおよび糖鎖抗原19-9 (CA19-9))、大腸内視鏡、骨盤MRI、およびFDG-PET/CTを用いて評価された。FDG-PET/CTでは、直腸原発巣領域にSUV2.5以上を閾値とする関心領域を設定し、Standardized uptake valueの最大と平均 (SUVmax、SUVmean)、代謝腫瘍体積 (MTV)、総腫瘍代謝量 (TLG)、肝臓の集積で補正したSUVmax (SLR) を算出した。各パラメータのHCRT前後での変化率も算出した。効果判定は、固形がんのPET効果判定基準 (PERCIST) に従って評価した。

統計解析は、受信者動作特性 (ROC) 曲線を作成し、各項目のpCRに対する最適なカットオフ値を決定した。単変量解析ではフィッシャーの正確確率検定を用い、多変量解析では、ステップワ

イズ法による多重ロジスティック回帰分析を用いた。PETパラメータに関しては、感度、特異度に関するROC曲線下面積（AUC）を求めた。統計学的有意差を、 $p$ 値 $<0.05$ に設定した。

### 【結果】

術前化学放射線療法が施行された36例のうち、pCRは10例（28%）に認められた。大腸内視鏡では、臨床的完全奏効（cCR）が7例（19%）に認められ、MRIではcCRが8例（22%）に認められ、FDG-PET/CTでは、完全代謝奏効（CMR）が8例（22%）に認められた。大腸内視鏡、MRI、FDG-PET/CTによるpCR予測精度は、それぞれ75%、61%、78%であった。単変量解析では、FDG-PET/CT（CMR vs. non-CMR）にpCRとの有意な相関が認められた（ $p = 0.024$ ）。その他の変数（年齢、性別、臨床病期、腫瘍下縁-肛門距離、CEA、CA19-9、大腸内視鏡、MRI）に、pCRとの有意な相関はみられなかった。多変量解析では、FDG-PET/CTのみが独立したpCR予測因子であった（オッズ比 = 7.670、95%信頼区間 = 1.360- 43.100、 $p = 0.021$ ）。次に、FDG-PET/CTの各パラメータとpCRとの相関を検討した。HCRT前のすべてのPETパラメータ（SUVmax、SLR、SUVmean、MTV、TLG）でpCRと有意な相関はみられなかった一方で、HCRT後のすべてのPETパラメータと、これらすべてのパラメータのHCRT前後での変化率で、pCRとの有意な相関が認められた。HCRT後のSUVmax、SLRおよびSUVmeanのいずれもが、pCR予測における最も高い感度（90%）を示した。SUVmaxおよびSLRの変化率が、pCR予測における最も高い特異度（89%）と精度（83%）を示した。

### 【考察・結論】

本研究では、血清腫瘍マーカー（CEAおよびCA19-9）、大腸内視鏡、骨盤MRI、およびFDG-PET/CTの複数の診断手法を用いて、直腸癌術前治療後のpCR予測において最も信頼できるモダリティを比較検討した結果、FDG-PET/CTによる評価が、最も信頼性の高いpCR予測因子であることを見出した。MRI、大腸内視鏡による効果判定とpCRとの間に統計学的に有意な関連を認めなかった理由として、治療後の癒痕、炎症および浮腫性変化と残存病変とを形態学的に判別することが難しいことが考えられた。

また、FDG-PET/CTにおいてpCRと最も強く相関したパラメータは、治療後のSUVmaxとSUVmaxに基づいたパラメータであるSLRと、その変化率であった。SUVmaxは、日常臨床で使用され、測定も容易である。術前治療後のFDG-PET/CTにおけるSUVmaxパラメータは、MRI、大腸内視鏡、血清腫瘍マーカーと比較して、臨床現場において最も有用なpCR予測因子となり得ることが示唆された。直腸癌患者のpCR予測におけるFDG-PET/CTの有効性を立証するための更なる前向き研究が望まれる。