

「コリン PET による泌尿器悪性腫瘍の新しい治療効果判定システムの確立」

兵庫医科大学 核医学 PET 診療部

北島一宏

1. 研究の背景と目的

癌の治療法が多様化している現代医療において、画像診断による治療効果判定は、追加治療の必要性や治療法の変更を判断する上で臨床的に非常に重要である。また、治療の奏効性を早期に画像で評価できれば、非奏効の患者は別の治療法の選択肢が与えられ、余計な副作用や医療費を回避できる。この様なことから、医療における画像診断に対する期待は大きい。

近年、治療効果判定において、糖代謝を画像化する FDG-PET など腫瘍活性（代謝や機能）を評価可能な PET が非常に注目されている。しかしながら、治療効果判定に有用と期待されている FDG-PET においても、①残存する活動性病変のサイズが小さい場合に偽陰性が生じること、②治療後の炎症や肉芽に集積し易く、偽陽性がしばしば生じること、③膀胱内に排泄され易く、泌尿器系の腫瘍に応用できないなどの課題があり、本邦では悪性リンパ腫以外の固形癌において治療効果判定目的の FDG-PET 検査は保険適応になっていない。そのため、FDG よりも治療効果判定を正確に評価できる新しい PET トレーサーの発掘が臨床において急務な課題と言える。

また、治療効果判定に関しては、幾つか克服すべき課題がある。例えば、Ra223 は治療前の骨シンチグラフィは必須とされているが、いつ、どの診断ツールを用いて治療効果判定を行えば良いのか、国際的なコンセンサスが得られていない。また、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬も、いつ、どの診断ツールを用いて治療効果判定や治療続行か終了かの判定を行えば良いのか明らかになっていない。また、経皮的ラジオ波焼灼療法（RFA）は、治療後の炎症が長く続く為に治療後 1~3 か月後での FDG-PET による治療効果判定は困難ことが多い。

この様な背景から、本臨床研究では、前立腺癌や腎癌の PET トレーサーとして有用性が確立しているコリンを用いて、これら泌尿器腫瘍の新しい治療法の治療効果判定が可能かどうかを検証する。

2. 研究方法・研究内容

泌尿器悪性腫瘍（前立腺癌患者が 6 名、腎細胞癌患者が 2 名で 2 名とも女性）を有する 8 名の患者（年齢 44~79 歳、平均年齢 62.4 歳）が受けた様々な治療を 17 回（molecular target therapy が 3 回、hormonal therapy が 3 回、molecular target therapy と radiotherapy の併用が 2 回、hormonal therapy と radiotherapy の併用が 2 回、radium-223 治療が 2 回、radiotherapy が 1 回、chemotherapy が 1 回、radiofrequency ablation と molecular target therapy の併用が 1 回、transcatheter arterial embolization と molecular target therapy の併用が 1 回、cancer immunotherapy が 1 回）受けたが、それら 17 回の治療の前後にコリン

PET を計 34 回施行したので、コリン PET による治療効果の正確性を検討した。

本研究は、当施設の倫理審査委員会に承認済みの研究（「泌尿器悪性腫瘍を対象としたコリン PET/CT の有用性の検証」（No. 2213））に則って、研究参加の同意の得られた患者を対象とした。

コリン PET の治療効果判定法は、各病変の SUVmax を測定し、EORTC 判定法（Eur J Cancer 1999;35:1773-1782）を用いた。

EORTC（1999 年）の診断基準は下記の通り。

完全代謝奏効 CMR : complete metabolic response

腫瘍内の FDG 集積が完全消失し、周囲の正常組織の集積と区別できない程度

部分代謝奏功 PMR : partial metabolic response

腫瘍内の SUVmax が 25%以上低下

安定代謝 SMD : stable metabolic disease

腫瘍内の SUVmax が 25%以下の低下～25%以下の増加

進行代謝 PMD : progressive metabolic disease

腫瘍内の SUVmax が 25%以上増加、新たな集積病変の出現

サイズ測定が可能な病変は、PET/CT の CT を用いて、RECIST1.1 判定（Eur J Cancer 2009;45:228-247）を行った。

RECIST 1.1（2009 年）の診断基準は下記の通り。

完全奏効 (complete response : CR)

全ての標的病変の消失かつリンパ節病変の短軸径が 10mm 未満に縮小。全ての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。

部分奏功 (partial response : PR)

ベースライン径和に比して標的病変径和が 30%以上の減少。

安定 (stable disease : SD)

一つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える。

進行 (progressive disease : PD)

経過中に最小径和を基準値に標的病変の径和が 20%以上増加し、かつ絶対値も 5mm 以上の増加。既存の非標的病変の明らかな増悪。

3. 研究成果

Target lesions（標的病変）は、骨が 14 病変、リンパ節転移が 5 病変、肺転移が 2 病変、前立腺が 2 病変、胸膜転移が 1 病変の合計 24 病変あり、標的病変 24 病変の SUVmax 値は、治療前が 7.87 ± 2.67 (2.82～15.03)、治療後が 5.29 ± 3.98 (0～16.16) で、変化率は $35.4 \pm 43.6\%$ の減少率となった。

17 回の治療の、治療効果判定は、complete metabolic response (CMR)が 1 回 (5.9%)、partial metabolic responses (PMR)が 3 回 (17.6%)、stable metabolic disease (SMD)が 2 回 (11.8%) progressive metabolic disease (PMD)が 11 回 (64.7%) となった。

サイズ測定が可能な 8 回（リンパ節転移が 5 回、肺転移が 2 回、胸膜播種が 1 回）で、サイ

ズと SUVmax の変化率の比較、RECIST 分類と EORTC 分類を比較したところ、サイズの変化は $-34.8 \pm 31.4\%$ ($-100\% \sim 0\%$)、SUVmax の変化は $-56.3 \pm 25.1\%$ ($-100\% \sim -21.5\%$) と、SUVmax の方が劇的な変化を呈し、CR/PR/SD=1/4/3 に対し CMR/PMR/SMD=1/6/2 となった。

前立腺癌には PSA という腫瘍マーカーがあり、治療効果判定と PSA 変動を比較したところ、前立腺癌で PMD となった 8 回のうち 7 回は血清 PSA が上昇し、密接な関係を確認した。

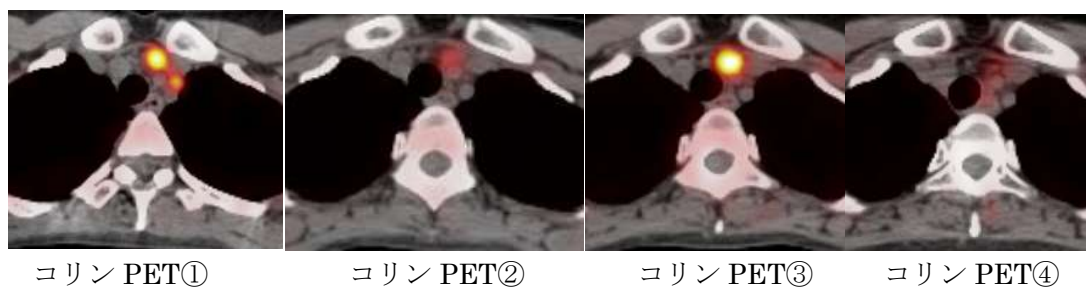
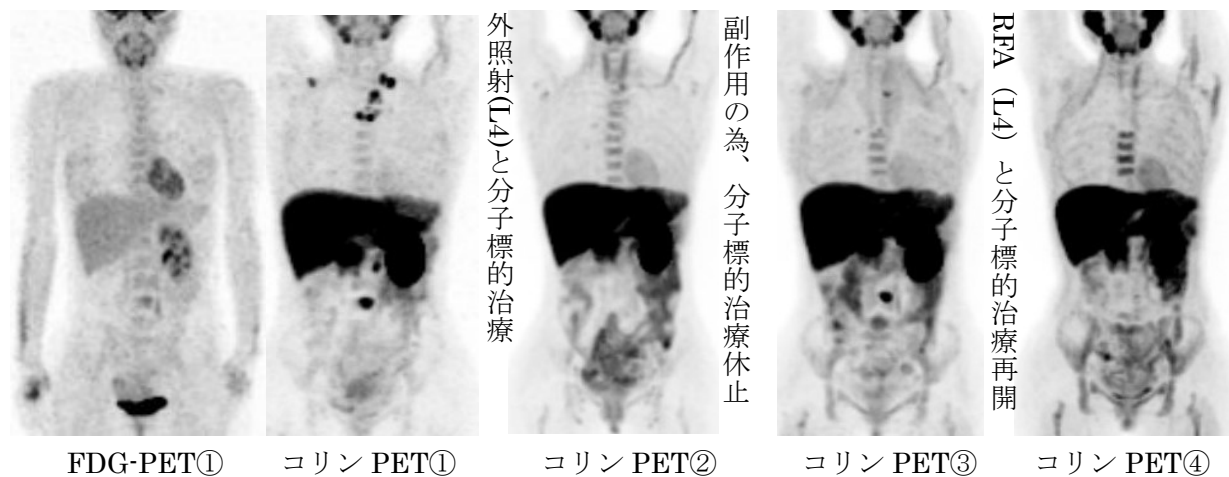
腎細胞癌には腫瘍マーカーがないので、コリン PET 画像を用いた治療効果判定は臨床的に非常に価値高い。コリン PET は、FDG-PET で評価困難な前立腺癌と腎細胞癌の治療効果判定を正確に評価できることをつきとめた。

以上の研究成果をまとめ、下記の論文に発表・掲載された (資料)。

Kitajima K, Yamamoto S, Nakanishi Y, Yamada Y, Hashimoto T, Suzuki T, Go S, Kanematsu A, Nojima M, Fujiwara M, Kaida H, Tsurusaki M, Kanda T, Tamaki Y, Yamakado K. Evaluation of Treatment Response in Prostate Cancer and Renal Cell Carcinoma Patients Using ^{11}C -choline PET/CT Findings. Acta Med Okayama. 2019 Aug;73(4):341-347. doi: 10.18926/AMO/56936.

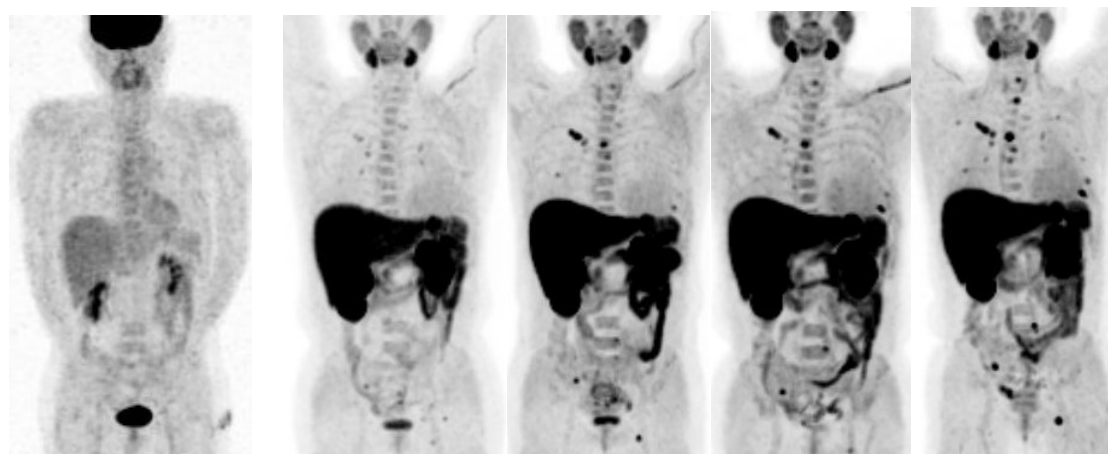
下記に、経験した 2 症例の画像を提示する。

症例 1) FDG-PET (左端) では診断できなかった腎癌術後のリンパ節再発と骨転移をコリン PET が正しく診断でき、分子標的治療や放射線治療や RFA による治療効果判定を以後 3 回のコリン PET でフォロー可能であった。



右腎癌術後 4 年目に、①鎖骨上窩と縦隔リンパ節転移、腰椎 L4 骨転移で再発した症例。②外照射と分子標的治療が行われ、一旦はほぼ消失したが、③副作用の為に休薬すると再燃。④分子標的治療再開と L4 骨転移に RFA 治療が行われ、再度消失。

症例 2) FDG-PET (左端) では診断できなかった前立腺癌の骨転移をコリン PET が正しく診断でき、ホルモン治療の治療効果を以降 3 回のコリン PET でフォロー可能であった。



FDG-PET① コリン PET① コリン PET② コリン PET③ コリン PET④

前立腺癌放射線治療後の多発（肋骨、脊椎、右腸骨、左坐骨）骨転移に対し内分泌治療や化学療法を行うも治療抵抗性で、経時的に増悪傾向を示した。

4. 生活や産業への貢献および波及効果

コリン PET/CT は、前立腺癌治療後の PSA 再発症例における再発部位の同定に有用で、最適な治療法を選択できる診断ツールとして欧米で広く普及しているが、治療効果判定目的には活用されておらず、本研究は独自性・創造性の高い研究と言える。

本研究で、治療効果判定におけるコリン PET の有用性が証明できたので、コリン PET の応用範囲・適応が広がり、泌尿器腫瘍患者が恩恵を享受できることが期待される。また、分子標的治療と癌免疫療法と RFA は泌尿器科に限らず全ての臨床科が関わる治療法である為、臨床的に応用範囲が広く、癌患者の診療体系を今後 変える可能性を秘めている。