

# Oncology imaging に有用な MRI 細胞イメージングの開発

愛知県がんセンター中央病院

放射線診断・IVR 部 放射線技術室長 松島 秀

愛知県がんセンター中央病院

放射線診断・IVR 部 医長 村田 慎一

放射線診断・IVR 部 放射線技術室専門員 小倉 弘之

## 1. 研究の背景・目的

消化器癌に対して承認された分子標的薬は、腫瘍細胞の壊死をもたらすことが特徴である<sup>(1,2)</sup>。肝細胞癌においては約 70%の症例で腫瘍の縮小を認めないことから、これまでの腫瘍サイズを用いた画像診断基準(RECIST criteria)<sup>(3)</sup>では治療効果の早期診断が困難であり、分子あるいは細胞レベルの変化を評価し得る新たな治療効果診断法の開発が望まれている<sup>(4)</sup>。臨床用 MRI における撮像法の一つとして磁化移動効果を応用した交差緩和率イメージングがある。われわれが開発した交差緩和率イメージング (Equivalent cross-relaxation rate image (ECRI)) は、細胞密度を可視化する「細胞密度イメージング」として有用であり、壊死や癌化に伴う微細な組織構造の変化や生理学的な病態変化を検出し、超早期診断を実現するために期待される手法である<sup>(5-9)</sup>。本研究の目的は、転移性肝癌における分子標的薬の早期治療効果判定に有用な MRI 細胞イメージングを開発し、分子標的薬を用いた癌化学療法における早期治療効果判定を実現することである。

## 2. 研究の対象ならびに方法

本研究は当院の倫理審査に承認されている。対象は初回治療として血管新生阻害薬であるベバシズマブ治療を施行した 7 例の大腸癌肝転移症例である。治療開始前と開始 2 週間後に ECRI を実施し、腫瘍のサイズおよび ECR 値を計測した。治療効果判定は RECIST ver. 1.1 に基づき 8 週間後の CT により実施し、分子標的薬における反応性の早期評価を行った。

## 3. 研究結果

1. RECIST ver. 1.1 による治療効果判定は 8 週間後の CT 検査時に腫瘍サイズが 30%以上縮小した responders group 4 例、30%未満の non-responders group 3 例であった。
2. 治療開始前と開始 2 週間後の腫瘍サイズは全ての症例で変化は見られなかった。
3. 腫瘍の ECR 値と治療効果

治療開始前における腫瘍の ECR 値は responders group で  $55.6 \pm 5.8\%$ 、non-responders group で  $32.6 \pm 6.7\%$  であり responders group の ECR 値は有意に高値を示した ( $p=0.01$ )。また、治療前と治療開始 2 週間後の ECR 値の低下率は responders group で  $-41.6 \pm 17.1\%$ 、non-responders group は  $-12.9 \pm 6.9\%$  であり、responders group における治療開始 2 週間後の ECR 値は non-responders group の ECR 値に比して有意に低下した ( $p=0.04$ )。

#### 4. 考察

血管新生阻害薬であるベバシズマブ治療は腫瘍細胞の壊死をもたらすことが特徴であり、腫瘍サイズを用いた RECIST criteria では治療効果の早期診断が困難である。本研究においても、治療開始 2 週間後の腫瘍サイズは不変であったが、ECRI を用い ECR 値を計測することにより定量的な早期治療効果判定が可能であった。ECRI は壊死等の細胞密度を可視化する「細胞密度イメージング」であり、本研究では腫瘍の形態学的な変化が起きる以前に細胞壊死等の細胞レベルの変化を ECR 値の低下として検出したと推察される。

形態学的な変化が起きる以前に分子あるいは細胞レベルの変化を検出し、早期治療効果判定を行う手法を確立することにより、がん診療における治療法の選択（最適化）に有用な診断・治療効果の予測・早期反応の評価を行うことが可能となり、QOL の向上とテーラード治療を推進し得ることが期待される。

#### 5. 文献

1. Stremitzer S, Stift J, Singh J, Starlinger P, Gruenberger B, Tamandl D, et al. Histological response, pattern of tumor destruction and clinical outcome after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab or cetuximab in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(7):868–74. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.223.
2. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebah M, Saenz Corrales E, Gorden DL, Lévi F, et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases. *Br J Surg.* 2011;98(3):399–407. doi: 10.1002/bjs.7368.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF,

- Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
5. Okuda H, Matsushima S, Sugiura H, Yamada K, Hamada S, Nishida Y, et al. Equivalent cross-relaxation rate imaging positively correlates with pathological grade and cell density of adipocytic tumors. *Magn Reson Imaging*. 2014;32(3):206–10. doi:10.1016/j.mri.2013.12.004.
  6. Hamada S, Matsushima S, Sugiura H, Yamada K, Nishida Y, Ishiguro N. Correlation between equivalent cross-relaxation rate and cellular density in soft tissue tumors. *Skeletal Radiol*. 2014;43(2):141–7. doi: 10.1007/s00256-013-1754-9.
  7. Nishiofuku H, Matsushima S, Taguchi O, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, et al. Cellular Imaging Using Equivalent Cross-Relaxation Rate Technique in Rabbit VX-2 Tumor Model. *Cancer Inform*. 2011;10:227–32. doi: 10.4137/CIN.S7833.
  8. Nishiofuku H, Matsushima S, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, Morishima Y, et al. Cellular density evaluation for malignant lymphoma using equivalent cross-relaxation rate imaging-initial experience. *Korean J Radiol*. 2010;11(3):327–32. doi: 10.3348/kjr.2010.11.3.327.
  9. Matsushima S, Nishiofuku H, Iwata H, Era S, Inaba Y, Kinoshita Y. Equivalent cross-relaxation rate imaging of axillary lymph nodes in breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(6):1278-83. doi: 10.1002/jmri.21355.