

●原 著

悪性胸膜中皮腫に対する化学療法の治療効果判定における FDG-PET の有用性

寺田 貴普^a 栗林 康造^a 三上 浩司^a 大搦泰一郎^a 野木 佳孝^a
 田端 千春^a 家城 隆次^a 舟口 祝彦^b 中野 孝司^a

要旨：悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma : MPM) の治療効果判定における FDG-PET の有用性を検討した。兵庫医科大学で化学療法を施行された MPM 50 症例のうち、CT による効果判定 (modified RECIST 基準) にて、CT-SD であった MPM 38 症例を対象とした。その結果、PET による効果判定 (metabolic response : MR) で、PET-PR 9 例、-SD 16 例、-PD 13 例の 3 群に層別化され、PET 判定が予後不良群の検出に有用であることが示唆された。

キーワード：悪性胸膜中皮腫, FDG-PET, 治療効果判定, Modified RECIST, Metabolic response
 Malignant pleural mesothelioma, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography,
 Response evaluation, Modified response evaluation criteria in solid tumors,
 Metabolic response

緒 言

近年 ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) は、悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma : MPM) に対して、病期診断、良悪性鑑別診断、再発診断など、診断においてはその有用性を示す報告も散見され、実際に我々も確認している¹⁾。しかしながら、MPM に対する化学療法の治療効果判定における PET の活用法や有用性については、解析されている症例数が少なく、いまだ十分には検討されていないのが現状である。また、これまで MPM に対する化学療法の治療効果判定は、CT を用いた modified response evaluation criteria in solid tumors (modified RECIST) により行われてきた²⁾が、壁側胸膜に初発し胸膜面に沿って播種し板状に増殖する特有の進展形式を有する MPM は、従来化学療法に対して治療抵抗性であり、腫瘍に対して量的判定である modified RECIST では実際の治療効果や予後を正確には反映しえない点が問題とされてきている³⁾。そのため腫瘍の viability 評価が可能な PET の、MPM の治療効果判定における有用性は大いに期待され

る。よって、今回 MPM に対する化学療法の治療効果判定において、PET が有用であるか否か検討を行った。

研究対象および方法

対象は、2007 年 1 月より 2010 年 5 月までに兵庫医科大学呼吸器内科で加療を行った、MPM 50 症例 (上皮型 44 例、肉腫型 3 例、2 相型 3 例) である。患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は 62.8 歳 (48~77 歳)、男性 39 例、女性 11 例であった。臨床病期は I 期が 14 例、II 期が 10 例、III 期が 11 例、IV 期が 15 例であった。化学療法の regimen はシスプラチン (cisplatin : CDDP) + ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) が 47 例、カルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + PEM が 3 例であった。まず、化学療法 3 コース後の治療効果判定を、現在、MPM に対する化学療法の治療効果判定の標準的基準である、CT による効果判定 (modified RECIST 基準) により行った。その結果、CT-SD として同一グループとされた 38 症例を対象に、PET による治療効果判定を上乗せした。PET は FDG 注射 60 分後に撮影した。PET の効果判定は以下の基準に従った⁴⁾⁵⁾。CMR (complete metabolic response) は PET の異常集積が完全に消失した状態、PMR (partial metabolic response) は PET の異常集積が著明に減少した状態 (SUVmax が前値より 25% 以上の減少)、SMD (stable metabolic disease) は PET の異常集積にほとんど変化がない状態 (SUVmax が前値より 24% 以下の増加~25% 未満の減少)、PMD (progressive metabolic disease) は PET の異常集積増加

連絡先：栗林 康造

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

^a 兵庫医科大学呼吸器内科

^b 朝日大学歯学部附属村上記念病院呼吸器内科

(E-mail: kuririn@hyo-med.ac.jp)

(Received 2 Jul 2014/Accepted 20 Aug 2014)

Table 1 Patient characteristics (N=50)

Characteristics	Patients	
	No.	(%)
Sex		
Male	39	(78)
Female	11	(22)
Age (years)		
Median	62.8	
Range	48-77	
Histologic subtype		
Epithelioid	44	(88)
Sarcomatoid	3	(6)
Biphagic	3	(6)
IMIG stage		
I	14	(28)
II	10	(20)
III	11	(22)
IV	15	(30)
Chemotherapy regimen		
CDDP + PEM	47	(94)
CBDCA + PEM	3	(6)
CT evaluation (modified RECIST)		
PR/SD/PD	7/38/5	

IMIG : International Mesothelioma Interest Group.

(SUVmax が前値より 25%以上の増加) または他の部位に異常集積が出現した状態と定義した。

統計解析 : 無増悪期間 (time to progression : TTP) は Kaplan-Meier 法により解析し, 中央値を算出した。2 群間の比較には一般化 Wilcoxon 検定を用い, 危険率 5% 未満を有意差ありと判定した。

結 果

MPM 全症例 50 症例の化学療法 3 コース後の効果判定を Table 2 に示す。通常の CT による効果判定 (modified RECIST 基準) では, PR 7 例, SD 38 例, PD 5 例であった。その CT による効果判定で, SD として同一グループとされた 38 症例は, PET による治療効果判定 (metabolic response : MR) により, PET-PR 9 例, PET-SD 16 例, PET-PD 13 例に層別化され, 病勢制御率 (PET-PR + SD) は 65.8% であった (Table 3)。それらの, PET-PR 例, PET-PD 例の代表的な症例を提示する (Fig. 1, 2)。実際の TTP 中央値は, PET-PR 15.3 ヶ月, PET-SD 17.6 ヶ月, PET-PD 10.7 ヶ月であり, 統計学的に, PET-PD 群は, 病勢が制御された PET-PR + SD 群 (TTP 中央値 : 17.6 ヶ月) と比較して有意に短かった ($p=0.0161$) (Fig. 3)。

考 察

MPM は, 診断確定後の生存期間中央値 (median sur-

Table 2 Discrepancies between CT response and PET response

		Metabolic response			Total
		PR	SD	PD	
Radiologic response	PR	7			7 (14%)
	SD	9	16	13	38 (76%)
	PD			5	5 (10%)
Total		16 (32%)	16 (32%)	18 (36%)	50

Table 3 DCR of CT-SD cases by FDG-PET response

	Metabolic response		Total
	PR + SD	PD	
Radiologic response (SD)	25 (65.8%)	13 (34.2%)	38

DCR : disease-control rate.

vival time : MST) が 12 ヶ月以下, 5 年生存率が 1% 以下とされるきわめて予後不良な悪性腫瘍であり⁶⁾, その理由としては, 早期発見が困難であることや, いまだに標準的治療法が確立されていないことが要因としてあげられる。その診断において, MPM では, PET は原発巣である胸膜病変の把握や病期診断, 遠隔転移の診断および術後再発の早期発見などに有用であることが報告されている^{7,8)}。実際に我々も, MPM の肉腫型 SUV : 10.2 ± 5.4 ・非肉腫型 SUV : 4.6 ± 3.9 および IMIG 分類 (Stage : SUV) I 期 : 1.5 ± 2.2 , II 期 : 3.5 ± 3.4 , III 期 : 6.3 ± 2.8 , IV 期 : 7.6 ± 4.9 というように, 組織型や病期によって SUVmax 値で有意差が示されたことを報告している (それぞれ $p=0.01$, $p<0.01$)¹⁾。しかしながら, MPM に対する化学療法の治療効果判定における PET の有用性については, 一定の見解が得られていない。これまで MPM は modified RECIST により治療効果の判定が行われてきたが, 胸腔内を板状にびまん性に進展する本腫瘍の特性から CT 画像検査自体必ずしも信頼性がある評価法とはいえず, modified RECIST による効果判定は正確な予後を反映しない点が問題とされている⁹⁾。海外では Ceresoli ら⁴⁾ が CT と PET を直接比較し, PET の治療効果判定の方が予後と相関することを報告している。他の癌腫においては PET そのものを効果判定に含めているものは少数であるが, たとえば悪性リンパ腫では治療終了時の残存病変の診断に PET を必須としており, 2~4 サイクルの時点で PET が陰性化していれば 81~100% が治療後 1 年間は再燃せず十分な治療効果が期待されるのに対し, 陽性例では約 20% が 1 年以内に再発することが報告されている¹⁰⁾。しかし MPM において, PET 判定の方が予後と相関するとした報告はそれ以後も散見される程度で, 我が

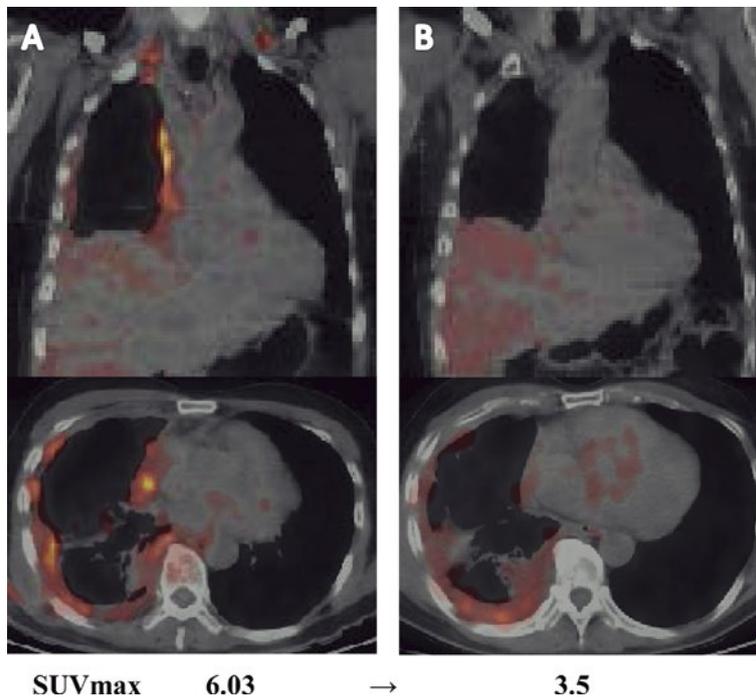


Fig. 1 A case of PET-PR in CT-SD cases. Patient classified as stable by CT and responder by PET. CT and PET monitoring prior to chemotherapy (A) and after the chemotherapy (B). SUVmax dropped from 6.03 at baseline to 3.5 after three cycles of chemotherapy.

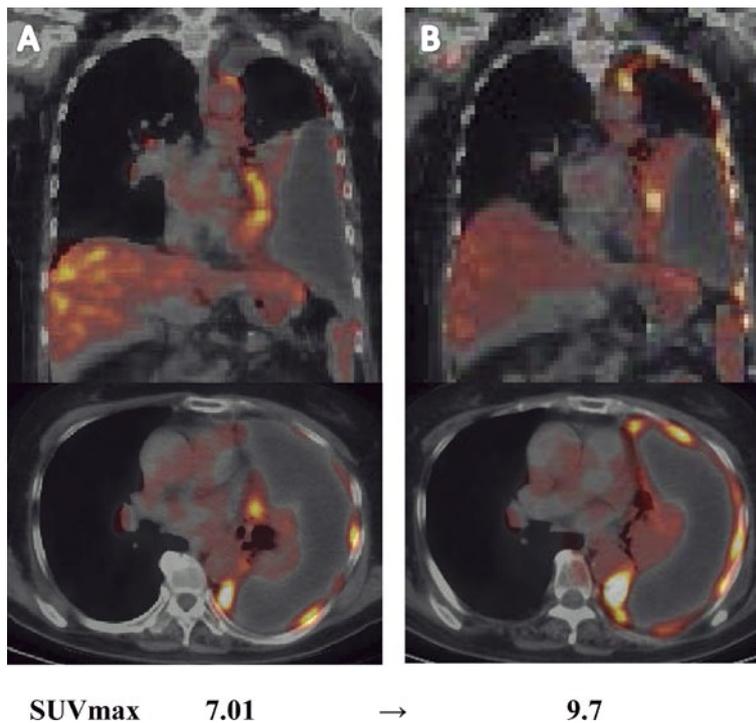


Fig. 2 A case of PET-PD in CT-SD cases. Patient classified as stable by CT and nonresponder by PET. CT and PET monitoring prior to chemotherapy (A) and after chemotherapy (B). SUVmax increased from 7.01 at baseline to 9.7 after three cycles of chemotherapy.

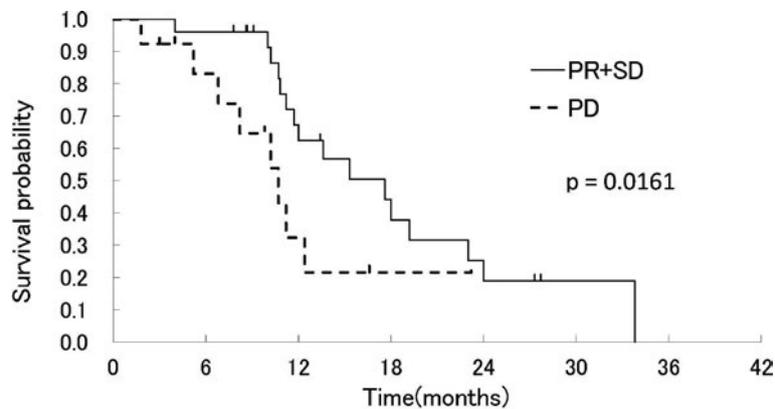


Fig. 3 TTP of CT-SD cases by metabolic response. A significant difference was observed between PET-PR+SD and PET-PD ($p=0.0161$).

国でも PET は効果判定ツールとしてはいまだ普及していない。

今回我々の検討では、CT による化学療法の治療効果判定では SD として同一グループとされた 38 症例が、PET による治療効果判定により、PET-PR 9 例、PET-SD 16 例、PET-PD 13 例に層別化され、病勢制御率 (PET-PR+SD) は 65.8% であり、TTP に関しては、PET-PD で 10.7 ヶ月で PET-PR+SD の 17.6 ヶ月に比較して有意に短い ($p=0.0001$) という結果を得た。今後、さらなる症例数の集積を必要とするが、従来の MPM に対する化学療法の CT による治療効果判定では検出しえない、CT-SD/PET-PD のような poor response 症例を、PET を用いた metabolic response による判定で細分類することで、治療方針の決定材料として有益となる可能性が、今回我々の検討により示唆された。

以上より、現状では PET による metabolic response 判定は、全症例の治療効果判定に用いるのではなく、症例を限定して施行されるべきである、と考えられる。具体例を下記に示す。現時点での MPM の標準的治療法としては、唯一の治癒の可能性をもたらす早期例 (T1N0M0) も含めて切除可能症例には、術前併用化学療法→肉眼的完全切除 (macroscopic complete resection: MCR) →放射線療法 (radiation therapy: RT) を組み合わせた trimodality therapy と考えられている¹¹⁾。なぜなら、手術単独での予後が不良であるために、手術療法を補完すべく、予後改善のために化学療法や RT を加えた集学的治療が必要と認識されているからである¹²⁾。多くの固形腫瘍と同様に、治癒を目指すうえで手術が最も有効な治療法であると考えられるが、現時点では、完全切除可能と考えられる MPM に対しても、外科治療そのものが真に有益であるかどうかさえも信頼性の高いエビデンスが存在しないのが実情である¹³⁾。その理由の一つとして、固

形癌根治術の基本が解剖学的に十分な切除マージンを確保して切除する R0 切除 (病理学的断端陰性) であるのに対して、MPM では壁側胸膜というきわめて薄い組織が切除ラインになるため、腫瘍からの切除マージンが原理的に存在しえないことがあげられる¹⁴⁾。そのため、患側の胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として摘出する、根治目的に行われる基本術式である胸膜肺全摘除術 (extrapleural pneumonectomy: EPP) でさえ、MCR が限界となり、病理学的に悪性細胞が残存するため、必然的に手術の根治性の低下を惹起するリスクを回避することができない¹⁵⁾。実際に、EPP の術後に詳細な病理学的検討を行うと全例で病理学的に断端遺残陽性 (R1 切除) であった、との報告もある¹⁶⁾。このような外科治療の現状において、trimodality の過程で行われる MCR を得る方法としては、前述の EPP と、患側肺を温存させる胸膜切除・肺剥皮術 (pleurectomy/decortication: P/D) とがある。EPP は拡大術式であり、MCR 達成率が高く、術後に RT を実施しやすい利点がある反面、きわめて侵襲的で、術後合併症が多く、治療関連死は 0~12% で、MARS study では実に 15.8% である¹⁷⁾。一方、縮小術式の P/D は、術後合併症、治療関連死が少ない反面 (4%)、MCR 達成率は EPP に劣り、術後 RT は困難である¹⁸⁾。純粹な比較試験ではないが、両術式の前方視的試験では、MST 2 年・5 年生存率は、予想外に EPP より P/D の方が良好であった¹⁹⁾。このような経緯から、今後、EPP と P/D との術式選択が、MPM の治療法における最重要課題と考えられている²⁰⁾。

また、FAK (focal adhesion kinase) および PyK2 (proline-rich tyrosine kinase 2) に対し ATP 競合的に働く強力な阻害剤である defactinib は、新規分子標的治療薬として、MPM を対象にした第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験が全世界的に行われてい

る。本試験デザインの概要は、pemetrexed/cisplatin または pemetrexed/carboplatin による化学療法を4サイクル以上施行後、進行が認められない (CT-PR または CT-SD) MPM 症例を対象に maintenance 治療を施すものである。

今後、trimodality にせよ、maintenance にせよ、MPM の治療において、前述のように前治療の化学療法後に、新たな追加治療を考慮しなければならない局面にしばしば遭遇することが容易に予想される。その際に、MPM の化学療法の治療効果判定において、CT-SD として同一とされる症例群から、PET により予後不良群を検出するという知見は、MPM の治療方針の決定に大きく貢献すると考えられる。すなわち、trimodality においては、EPP vs P/D どちらの術式を選択すべきか判断する際に、maintenance 治療においては症例選択の際に、決して PET を乱用するのではなく、CT-SD とされる群に限定してでも、PET による判定を付加することで病勢判定が可能となり、侵襲性を考慮し PET-PR/SD に対しては EPP、PET-PD に対しては P/D など、今後の治療戦略の新規開拓に貢献しうる可能性が示唆された。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Terada T, et al. Clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Exp Ther Med* 2012; 4: 197-200.
- 2) Byrne MJ, et al. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15: 257-60.
- 3) Ceresoli GL, et al. Assessment of tumor response in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 533-41.
- 4) Ceresoli GL, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4587-93.
- 5) Young H, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1773-82.
- 6) Ceresoli GL, Multidisciplinary treatment of malignant pleural mesothelioma. *Oncologist* 2007; 12: 850-63.
- 7) Gerbaudo VH, et al. FDG PET/CT patterns of treatment failure of malignant pleural mesothelioma: relationship to histologic type, treatment algorithm, and survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 810-21.
- 8) Haberkorn U. Positron emission tomography in the diagnosis of mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; 45: S73-6.
- 9) Tsutani Y, et al. Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2013; 24: 1005-10.
- 10) Zijlstra JM, et al. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91: 522-9.
- 11) 中野孝司, 他. 悪性胸膜中皮腫に対する trimodal therapy. *呼吸器内科* 2013; 24: 135-41.
- 12) Hasegawa S, et al. Malignant mesothelioma: current status and perspective in Japan and the world. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 317-23.
- 13) Treasure T, et al. Ten traps for the unwary in surgical series: a case study in mesothelioma reports. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1414-8.
- 14) Cameron RB. Extrapleural pneumonectomy is the preferred surgical management in the multimodality therapy of pleural mesothelioma: con argument. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1249-53.
- 15) Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 175-6.
- 16) Hasani A, et al. Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for Trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1010-6.
- 17) Treasure T, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 763-2.
- 18) Flores RM, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6.
- 19) Lang-Lazdunski L, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malig-

nant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2012; 7:
737-43.

20) 長谷川誠紀, 他. 本邦における中皮腫臨床試験の現
状と今後の展望. 日衛誌 2011; 66: 558-61.

Abstract

Clinical utility of FDG-PET for chemotherapy response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma

Takayuki Terada^a, Kozo Kuribayashi^a, Koji Mikami^a, Taiichiro Otsuki^a, Yoshitaka Nogi^a,
Chiharu Tabata^a, Ryuji Ieki^a, Norihiko Funaguchi^b and Takashi Nakano^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hyogo College of Medicine

^bDepartment of Respiratory Medicine, Murakami Memorial Hospital, Asahi University

The aim of this study was to assess the feasibility of PET/CT for chemotherapy response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). Among the 50 patients with MPM who had been treated from January 2007 through May 2010, we compared the response evaluation between conventional CT (modified RECIST-based evaluation) and FDG-PET (metabolic response: MR), before and after three cycles of therapy. Of these 50 patients, 38 were classified as stable disease by CT evaluation (modified RECIST). Moreover, in addition to evaluation of metabolic response with FDG-PET for them of CT-SD, they can be classified into 3 groups (PET-PR: 9, PET-SD: 16, and PET-PD: 13). Metabolic response (MR) was significantly correlated to median time-to-tumor progression (TTP) with a median TTP for metabolic responders (PET-PR + SD) of 17.6 months versus 10.7 months for nonresponders (PET-PD) ($p < 0.0161$). Patients with an MR had a trend toward longer overall survival. FDG-PET is showing promise as an additional evaluation method. The use of FDG-PET in the assessment of chemotherapy response evaluation in MPM is highly predictive of patient outcome and may be useful for the decision of surgical procedure whether EPP or P/D. Our observations need to be validated in a larger prospective series.