

博士論文

みかけの拡散係数パラメータによる進行食道扁平上皮癌における

化学放射線療法の治療効果予測に関する研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

内科病態学講座放射線腫瘍学分野

古積 麻衣子

1 要約

【目的】

磁気共鳴拡散強調画像法における臨床病期 T3-4 食道扁平上皮癌の治療開始前のヒストグラムから得られた ADC (apparent diffusion coefficient; みかけの拡散係数) パラメータと根治的化学放射線療法後の治療効果との相関を評価する。

【方法】

2012 年 9 月から 2014 年 8 月に根治的化学放射線療法を開始した臨床病期 T3-4 食道扁平上皮癌症例を対象に前向き研究を行った。3 テスラの MRI (magnetic resonance imaging; 磁気共鳴画像法) を化学放射線療法開始 1-3 日前に行い、MRI プロトコールの RESOLVE (Readout-segmented echo-planar diffusion imaging; リードアウト・セグメンテッド・エコープラナー拡散強調画像法, $b=50, 800 \text{ s/mm}^2$) を用いて ADC マップを得た。MRI の評価は、放射線科医 2 名が読影して行った。さらに拡散強調画像 ($b=50 \text{ s/mm}^2$) 上の原発巣全体を囲むように置いた関心領域を、対応する ADC マップ上に複製した。また、治療期間前後に CT (computed tomography; コンピュータ断層撮影) を行った。治療後の RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン) に基づく 腫瘍の状態と、治療前後の CT で評価した直径の縮小率を ADC のヒストグラムパラメータ (平均、10、25、50、75、90 パーセンタイル、歪度、尖度) と比較した。

【結果】

28 例(cT3、19 例、cT4、9 例) の食道扁平上皮癌症例(男性 26 例、女性 2 例；平均 68.9 歳、51-88 歳)が登録された。全症例において、総線量 50Gy 以上(中央値；60 Gy, 範囲；54-62.4Gy) の放射線療法と同時併用化学療法を行った。化学療法の内訳は、シスプラチン+5-FU (5-fluorouracil;5-フルオロウラシル)；19 例、ネダプラチン+5-FU；7 例、ドセタキセル+シスプラチン+5-FU；2 例であった。

化学放射線療法期間前後のCT検査は、治療開始 1-18 日(中央値 3 日)前と終了後 0-3 か月(中央値 1 か月)に行い、腫瘍の最大径の平均は、治療前 33.7 ± 9.0 mm、治療後 22.7 ± 9.4 mmであった ($p < 0.001$)。治療後の腫瘍の状態は、CR (complete response;完全奏効)；1 例 (3.6%)、PR (partial response;部分奏効)；16 例 (57.1%)、SD (stable disease;安定)；11 例 (39.3%)であり、PDに分類された症例はなかった。平均腫瘍縮小率は、 $32.5 \pm 20.2\%$ であった。50 パーセントイルのADC値の平均は、CRまたはPRの症例で $(1.33 \pm 0.29) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、SDの症例で $(1.27 \pm 0.18) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、有意差は認めなかった ($p = 0.27$)。ADCパラメータと治療後の腫瘍の状態(スピアマン $\rho = -0.17 - -0.12$, $p = 0.37 - 0.53$)または腫瘍の縮小率(ピアソン $r = -0.09 - 0.03$, $p = 0.65 - 0.98$)との間に有意な相関はなかった。

【結論】

今回の結果は、RESOLVE 法から得られた治療前の ADC のパラメータが、食道扁平上皮癌の化学放射線療法に対する腫瘍反応と相関しておらず、その予測には推奨されな

いことを示唆している。

ADC によって決定される腫瘍の特徴と患者の予後との関連を評価するために、長期の経過観察を含むさらなる調査が必要である。

2 研究背景

化学放射線療法は局所進行食道扁平上皮癌の標準治療法の一つである。当施設での化学放射線療法と外科的手術との前向き比較試験において、生存率に有意差がないことが示されている¹⁾。しかし、化学放射線療法後に残存あるいは再燃し、サルベージ手術で長期予後が得られた症例も少なからず認めている。また、化学放射線療法で治療された症例において、局所病変が治療に反応した症例より反応しなかった症例の方が、生存率が低いとされている²⁾。放射線療法には、肺や心臓のような隣接臓器に対する潜在的な毒性があり、シスプラチンによる化学療法には腎毒性がある。化学放射線療法による腫瘍の反応を予測することができれば、不必要な治療を避けることができ、テーラーメイドな治療が可能となる。システマティック・レビューによると、食道癌患者の術前治療後の腫瘍の反応を F-18-FDG PET (fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography; フッ素 18 フルオロデオキシグルコース陽電子断層撮影法) で予測する研究では、感度と特異度が不均一であり、一定の見解が得られていない³⁾。

一方、拡散強調画像によって得られた ADC 値 (apparent diffusion coefficient

values; みかけの拡散係数) が、直腸癌、転移性肝腫瘍、粘膜悪性黒色腫、悪性脳腫瘍のような、他の臓器の悪性腫瘍において化学放射線療法への反応を予測するために用いられてきている⁴⁻⁸⁾。ADC値は、単一のボクセル内で組織の障壁により水分子が自由拡散を阻害されることに依存する^{2, 4)} (図1)。生体内組織のボクセル単位の中には、水分子の拡散のほかに毛細血管などによる灌流も存在する。毛細血管はさまざまな方向に走行しており、この血液の動きの大きさに対し、MRI (magnetic resonance imaging; 磁気共鳴画像法) のボクセルが大きいため、水分子の拡散との区別がつかず、真の拡散運動のみを反映するわけではない。b値を変えた2つのDWI (diffusion-weighted imaging; 拡散強調画像) の信号値 $S(dw1)$, $S(dw2)$ を基に、その信号強度比を用いて次の式でADC値が求められる (図2)。

$$ADC = -\ln(S(dw1)/S(dw2))/(b(dw1)-b(dw2))$$

過去の研究の報告によると、拡散強調画像で食道癌患者の腫瘍やリンパ節転移の検出が可能とされている^{9, 10)}。

食道癌を評価する拡散強調画像の臨床的価値を調査する報告は、いくつかある。Aoyagi, et alの報告¹⁰⁾によると、食道扁平上皮癌患者123例において、原発性腫瘍のADC値は腫瘍の病期が進行するにつれて低下した。また、同じグループの報告²⁾では、食道扁平上皮癌患者80例において、平均の治療前の腫瘍ADC値が高いほど、より長い全生存期間および化学放射線療法に対する良好な反応と関連していた。しかしながら、同じグループのその後の報告¹¹⁾では、食道扁平上皮癌患者27例において、40Gy

の照射終了時点での化学放射線療法の治療効果と治療前の腫瘍のADC値との間に関連はなかった。Cobelli, et al¹²⁾の報告では、胃食道癌 32 例（扁平上皮癌 6 例、腺癌 26 例）において治療奏効者における術前治療前のADC値は非奏効者より低かった。彼らは、治療効果を組織学的腫瘍縮小グレードに従って評価していた。彼らの結果は、Aoyagi, et alの結果²⁾と矛盾しており、その要因として、組織型の内訳や、治療効果の評価方法の違いが挙げられる。Cobelli, et alの症例は 32 例中 6 例しか扁平上皮癌が含まれず、腺癌症例が主体である。一方、Aoyagi, et al²⁾の検討では 80 症例すべてが扁平上皮癌であり、組織型により、治療反応性や治療前ADC値に違いが生じる可能性が考えられる。また、Cobelli, et alは切除標本を用いた組織学的な検討を行っているが、Aoyagi, et alは画像評価に基づいた評価を行っている。組織学的腫瘍縮小グレードとRECISTとの間に相関がみられないとの報告¹³⁾があり、二者の報告結果を単純比較することは難しいと考えられる。Kwee, et al¹⁴⁾は、食道腺癌における術前化学放射線療法に対する反応を評価する際に、原発巣全体のADCの体積を半自動で測定する方が、手動で食道原発巣内部にROI (region of interest; 関心領域) を取ってADCを測定するよりも再現性が高かったと報告している。また、脳、卵巣、直腸、乳房^{8, 15-17)}の悪性腫瘍においてヒストグラム由来のADCパラメータを測定する際に、観察者間の高い信頼性を示したと報告されている。ADCヒストグラム分析を行うことにより、平均値のみならず、パーセンタイルや歪度、尖度も算出可能となる。また、腫瘍全体をROIで囲むことにより、腫瘍内の拡散性の違いから生物学的な不均一性の情

報を得ることができ、単一の腫瘍の内部の構造的な情報を評価できる¹⁸⁾。さらに腫瘍病変全体についての情報を抽出可能となることから、無作為な病理組織生検における限界を克服できる¹⁹⁾。以上より、再現性の高い方法として、腫瘍全体を含むようにROIを置き、容積としてADC値をとらえたヒストグラム由来のADCパラメータをADC値の評価に採用するのが望ましいと考えられる。

しかしながら、従来のシングルショットEPI (echo-planar imaging ; エコープラナー画像法) では、磁化率アーチファクトを起こしやすく、胸部食道が呼吸器に近接しているために食道癌のADC値の評価には制限があった。心拍動や呼吸運動によるモーションアーチファクトもまた、胸部食道癌のADC値の評価を制限する要因であった。最近、シーメンス社が開発したRESOLVE (Readout-segmented echo-planar diffusion imaging; リードアウト・セグメンテッド・エコープラナー拡散強調画像法) が臨床的に用いられるようになってきた²⁰⁾。この技術は、マルチショットEPIによる撮像法であり、従来のシングルショットEPIと異なり、読み出し (readout) 方向に複数のショットへ k -spaceを分割する (図 3)。その結果、1 ショットあたりの信号収集時間が短縮され、磁化率アーチファクトを有意に減少させる。また、RESOLVEは一回の励起でイメージングエコーに引き続きナビゲータエコーを収集する。ナビゲータエコーによって、体動により生じるモーションアーチファクトを抑制することができる (図 4)。これらのアーチファクトを低減させることによって、RESOLVEは画像の歪みを抑えた拡散強調画像を作成することができる。当施設でもRESOLVE

が導入され、食道癌の化学放射線療法の効果予測に応用可能かどうか従来のシン
グルショットEPIと比較・検討することとした。また、治療開始前のF-18-FDG PET
と治療効果との相関についても評価することとした。

3 研究目的

食道扁平上皮癌の治療開始前のMRI拡散強調画像のヒストグラムから得られたADC
パラメータと根治的化学放射線療法後の抗腫瘍効果との相関を評価する。

4 研究方法

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、当施設の倫理委員会の承認を得た前向き研究であり、全患者から書面の同意書を取得して行った。

4.1 対象

2012年9月から2014年8月に根治的化学放射線療法を開始した食道扁平上皮癌症
例を対象に前向き研究を行った（図5）。適格基準は、（1）上部消化管内視鏡生検
下で病理診断された食道扁平上皮癌症例、（2）体幹部造影CT（computed tomography；
コンピュータ断層撮影）検査で診断された臨床病期T3またはT4の症例、（3）化学
療法、放射線療法、外科的治療歴がない症例、（4）多臓器への遠隔転移がない症例、
（5）活動性の重複癌がない症例とした。ただし、単一の照射野に含むことが不可能

な腹部、骨盤、腋窩リンパ節転移を有する症例は除外した。臨床病期の決定は、TNM 分類 UICC (Union for International Cancer Control; 国際対がん連合) 第 7 版に準拠した。

4.2 磁気共鳴画像プロトコール

3 テスラのMRI全身スキャナー (MAGNETOM トリオティム・システム、シーメンスメディカルソリューションズ、エルランゲン、ドイツ) を使用して、化学放射線療法開始 1-3 日前に、造影剤を使用せず、以下のMRIプロトコールで撮像した。T2 強調画像 (2450/102 [繰り返し時間 ミリ秒/エコー時間 ミリ秒]、撮影視野、272 mm×340 mm; マトリックス、179×320; 断面厚、5 mm; スライスギャップ、0.5 mm; スライス数、24; 収集時間、29 秒)、RESOLVE (Readout-segmented echo-planar diffusion imaging; リードアウト・セグメンテッド・エコープラナー拡散強調画像法) (4500 ミリ秒/69 ミリ秒、撮影視野、220 mm×320 mm; マトリックス、132×192; セクション厚、5 mm; スライスギャップ、0.5 mm; セクション数、3; スライス数、24; 収集時間、4 分 13 秒; x、y、z 方向に沿った傾斜磁場パルスの適応、b 値 50 および 800 s/mm²)、シングルショットEPI (5500 ミリ秒/74 ミリ秒、撮影視野、260 mm×320 mm; マトリックス、104×128; セクション厚、5 mm; スライスギャップ、0.5 mm; セクション数、3; スライス数、24; 収集時間、3 分 3 秒; x、y、z 方向に沿った傾斜磁場パルスの適応、b 値 50 および 800 s/mm²)。

4.3 コンピュータ断層撮影法プロトコール

64 列 CT スキャナーを用いて、化学放射線療法前後の体幹部 CT 画像（撮影視野 500 mm×500 mm および 600 mm×600 mm；管電圧、120 kVp；セクション厚、1-2.5 mm、収集時間、12-13 秒；ヘリカルピッチ 0.8-1.0）をヨード造影剤（体重 1 kg あたりヨード 405 mg）の静脈内投与の下、90 秒遅延相で撮像した。

4.4 MRI による治療前 ADC 評価方法

患者の臨床情報とCT画像情報を参照せずに、放射線科医 2 名が合意の下、MR画像を読影して評価した。ADCマップのMR画像データは、パーソナルコンピュータに転送し、Image J ソフトウェア (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) で解析した。T2 強調画像上で食道壁肥厚を伴う等～高信号を示す腫瘍の輪郭を参照し、EPI、RESOLVEそれぞれの拡散強調画像 ($b=50 \text{ s/mm}^2$) 上のROIはすべて、2 名の放射線科医が決定した。内腔を含まず原発巣全体を囲むようにROIを置き、対応するADCマップ上にROIを複製した（図 6, 7）。さらに原発巣のADCマップ上の全ピクセルに基づいたデータのヒストグラム分析を行った。ADC値のヒストグラムパラメータ（平均、10、25、50、75、90 パーセンタイル、歪度、尖度）は、それぞれの患者のADCマップ上に置いたROIから取得した。

4.5 CT による抗腫瘍効果評価方法

治療効果は、放射線科医 1 名がRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン: CR [complete response; 完全奏効]、PR [partial response; 部分奏効]、PD [progressive disease; 進行]、SD [stable disease; 安定])に基づいて行った²¹⁾。最大腫瘍径を示すスライス上で原発巣の最大径を治療前後で計測した。治療後CTにおける原発巣最大径は、治療前CTで計測した部位と対応する部位となるように留意した。CRは原発巣の消失、PRは原発巣の最大径における 30%以上の縮小、PDは原発巣の最大径における 20%以上の増大、SDはCR、PD、PR以外と定義した。評価対象は原発巣のみとし、リンパ節病変は考慮しなかった。放射線療法による局所効果を判定するため、治療直後に遠隔転移が発覚した場合も原発巣の最大径のみを本研究では評価した。

4.6 F-18-FDG PET による治療前 SUV_{max} 評価方法

化学放射線療法開始前に食道癌の病期診断目的に当施設または他施設で行われた F-18-FDG PET の画像診断レポートより、食道原発巣の SUV_{max} (maximum standardized uptake value) の情報を抽出した。当施設では 4 時間以上の絶食ののち、FDG 3.1 MBq/kg を静脈注射して 1 時間の安静の後に PET/CT を撮像した。その後、FDG の高集積を示す食道腫瘍内に三次元 ROI をとり、それぞれの患者の ROI から、SUV_{max} を取得した。

4.7 放射線療法

1) 標的体積

i) GTV (Gross tumor volume ; 肉眼的腫瘍体積)

GTV:色素内視鏡と CT で把握可能な病変を全て含んだ。

ii) CTV (Clinical target volume ; 臨床的標的体積),

CTV1: 40 Gy までは所属リンパ節に対する予防照射領域を原則とした。

CTV2 : CTV1 に対する 40 Gy 照射後の CTV2 は、原発巣については GTV に微視的な進展範囲を考慮し頭尾側方向に 3 cm、左右背腹方向 0.5 cm を加えたものとした。転移リンパ節については、リンパ節の GTV と同一とした。

iii) PTV (Planning target volume ; 計画標的体積)

PTV : CTV に患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン（左右背腹方向、頭尾側方向に各々 1 cm 程度）を加えたものを PTV とした。

2) 照射法

PTV に対し前後対向 2 門にて 40 Gy/20 回/4 週後、脊髄をはずした斜め 2 門照射にて 20 Gy/10 回/2 週が一般的によく用いられるが、下記リスク臓器への線量が許容範囲内で標的体積に 60 Gy 前後照射される場合は、門数・照射方向の変更可とした。

照射野が広範囲となる場合や照射開始後に骨髄抑制が出現した場合、例外的に 1 回線量 1.8 Gy として、PTV に対し 40 Gy 前後照射後、脊髄をはずして 20 Gy 前後照射することとした。

3) リスク臓器の線量制限の参考値

心臓（全体）： 平均線量 < 40 Gy [目標]

肺： V20 < 35% [目標]

（V20 とは臓器全体のうち 20 Gy 以上の照射を受ける体積の割合を示す。）

脊髄： 最大線量 < 46 Gy [目標]

4) 放射線治療装置

治療計画は CT シミュレータ（Eclipse、Varian Medical Systems）で行い、治療は 6-15 MV の X 線発生装置（リニアック、Varian Medical Systems）で行った。エネルギーは原則 10 MV を使用したが、頸部食道癌症例のうち、IMRT（intensity modulated radiation therapy；強度変調放射線治療）を行った症例は、6 または 15MV を採用した。

治療計画の QA（quality assurance；質的保証）、QC（quality control；質的管理）は、診療放射線技師が毎日、医学物理士が月 1 回、診療放射線技師および医学物理士が合同で年 1 回行い、放射線治療の品質管理を行った。

4.8 化学療法

主に下記のようなプラチナベースの本邦における標準的な内容で行った。

1) 5-FU（5-fluorouracil；5-フルオロウラシル）/CDDP（シスプラチン）

（JCOG[Japan Clinical Oncology Group；日本臨床腫瘍研究グループ]0502 に準拠

FP 療法)

5-FU 700 mg/m²/day 持続点滴静注(div) day 1-4、day 29-32

CDDP 70 mg/m²/day 点滴静注(div) day 1、day 29

5-FU は、24 時間の持続投与とした。可及的に、照射と化学療法(特に CDDP)が同日に行われるようにした。

2) 5-FU/CDDP (JCOG9906 に準拠 FP 療法)

5-FU 400 mg/m²/day 持続点滴静注(div) day 1-5、day8-12

CDDP 40 mg/m²/day 点滴静注(div) day 1、day 8

3) 5-FU/CDGP (ネダプラチン)

5-FU 500 mg/m²/day 持続点滴静注(div) day1-5、day29-33

CDGP 100 mg/m²/day 点滴静注(div) day 1、day29

4) DTX (ドセタキセル) /CDDP/5-FU (DCF 療法)

5-FU 1000 mg/m²/day 持続点滴静注(div) day 1-5、day29-33

CDDP 60 mg/m²/day 点滴静注(div) day 2、day 30

DTX 50 mg/m²/day 点滴静注(div) day 2、day 30

化学療法のレジメンは 1) を原則としたが、術前化学放射線療法を念頭において加療する場合は、2) を選択してもよいこととした。Ccr (Creatinine clearance ; クレアチニンクリアランス) (実測値)が 60ml/min/body 未満の場合、心機能に問題がある場合は重症度を考慮して 3) を選択した。4) は、エビデンスが乏しく同時併用化学放

放射線療法における標準的治療ではないが、頸部食道癌の場合に限り、選択してもよいこととした。

4.9 エンドポイント

全生存率および無増悪生存率、抗腫瘍効果と ADC パラメータとの相関について解析した。

4.10 統計学的分析

連続変数は平均+標準偏差として表し、二分変数は数およびパーセンテージとして表した。患者の統計学的特徴（性別、年齢、および臨床病期）は、フィッシャーの正確確率検定またはマン・ホイットニーU 検定を用いて分析した。治療前後の CT 間の腫瘍の直径の差は、対応する t 検定を用いて評価した。ADC 値のヒストグラムパラメータまたは SUV_{max} と、RECIST（CR、PR、SD および PD）に基づく治療後の病変の状態との比較はマン・ホイットニーU 検定を使用して行った。ADC パラメータまたは SUV_{max} および治療後の状態との関係の評価は、スピアマンの順位相関を用いて行った。ADC パラメータまたは SUV_{max} および腫瘍縮小率の比較には、ピアソン相関係数を用いた。放射線療法開始日を起算日とし、全生存率、無増悪生存率の評価には、カプランマイヤー法、ログランク検定を使用した。統計分析は、JMP Pro 10 ソフトウェア（SAS インスティテュート、ノースカロライナ州ケアリー）を使用して行った。 $p < 0.05$ を

統計学的に有意とした。

5 研究結果

1 症例あたり、すべての ROI をとるのに 20 分、ROI の中に含まれる ADC 値を抽出してヒストグラムを作成するのに 10 分、計 30 分を要した。

28 例(cT3、19 例、cT4、9 例) の食道扁平上皮癌症例(男性 26 例、女性 2 例；平均 68.9 歳、51-88 歳)が登録された(表 1)。観察期間中央値は 11 か月(2-24 か月)であった。最終観察日の時点で、28 例中 12 例(42.9%)が再発し、再発部位は、のべ数で局所再発 7 例、遠隔転移 8 例であった。最初の遠隔転移部位は、肝と肺；1 例、肝のみ；4 例、肺のみ；2 例、骨；1 例であった。また、28 例中 8 例(28.6%)が死亡し、うち 1 例は他病死であった。cT3、T4 の 1 年生存率は、それぞれ 86.3% (95% CI [confidence interval;信頼区間]、68.3-100%)、87.5% (95% CI、64.6-100%) ($p = 0.77$)、1 年無増悪生存率は、それぞれ 51.1% (95% CI、26.5-75.8%)、58.3% (95% CI、19.5-97.1%) ($p = 0.46$)であり、有意差は認められなかった(図 8)。Stage II/III、Stage IV の 1 年生存率は、それぞれ 100% (95% CI、100-100%)、70.1% (95% CI、41.3-99.0%) ($p = 0.0125$)、1 年無増悪生存率は、それぞれ 79.6% (95% CI、54.0-100%)、25.0% (95% CI、0.5-49.5%) ($p = 0.0003$)であり、いずれも有意な差を示した(図 9)。

全症例において、同時併用化学放射線療法を行った。放射線療法は、6-15 MV の X 線で 1 日 1 回 1.8-2.0 Gy、週 5 回、総線量 50Gy 以上(中央値;60 Gy, 範囲;54-62.4Gy)

を投与した。

化学療法の内訳は、5-FU/CDDP (FP 療法) ; 19 例、5-FU/CDGP ; 7 例、DTX/CDDP/5-FU (DCF 療法) ; 2 例であった。頸部食道癌の 5 例中 2 例で 2 サイクルの DCF 療法を行った。FP 療法を行った 19 例のうち、18 例には JCOG0502 に準拠したレジメンを適用した。一方、術前化学放射線療法と外科的治療を予定していた 1 例には、JCOG9906 に準拠した FP 療法を行った。線量 30 Gy の時点で、その症例の腫瘍が切除不能であったため、放射線療法を 60 Gy まで継続した。心不全の 1 例、全身状態不良の 1 例、79 歳以上の 5 例には、5-FU/CDGP を併用した。

CT 検査は、化学放射線療法開始 1-18 日 (中央値 3 日) 前と終了後 0-3 か月 (中央値 1 か月) に行い、腫瘍の最大径の平均は、治療前 33.7 ± 9.0 mm、治療後 22.7 ± 9.4 mm であった ($p < 0.001$)。治療後の照射範囲の状態は CR; 1 名 (3.6%)、PR; 16 名 (57.1%)、SD; 11 名 (39.3%) であり、PD に分類された症例はなかった。平均腫瘍縮小率は $32.5 \pm 20.2\%$ であった。胸部食道癌原発巣のスライスの RESOLVE とシングルショット EPI との比較を図 10 に示した。胸部食道は、肺や心臓に近接し、磁化率アーチファクトやモーションアーチファクトを来しやすい部位である。シングルショット EPI ではアーチファクトにより画像に歪みを生じる場合が少なくなかったが、RESOLVE では明らかなアーチファクトを認めず、解剖学的構造の細部の歪みが少なかった。

EPI および RESOLVE の ADC マップ上の全原発巣をカバーするピクセルの平均数は、それぞれ 647.2 ± 524.1 (範囲 ; 83-1741) 、 1419.1 ± 1177.4 (範囲 ; 210-3796)

であった。全 28 例の EPI および RESOLVE における ADC 値のヒストグラムパラメータの平均を表 2 に示した。表 3、4、図 11 に示すように、EPI および RESOLVE それぞれにおいて、ADC 値のヒストグラムパラメータの平均は、CR または PR 症例と SD 症例間で有意差は示さなかった（EPI : $p = 0.17-0.91$ 、RESOLVE : $p = 0.21-0.72$ ）。

治療開始前に F-18-FDG PET を撮像した症例は、28 例中 25 例（当施設で 16 例、他の 5 施設で 9 例）であった。他施設で撮像され SUVmax の情報がない 1 例を除く 24 例の食道原発巣の SUVmax の中央値は 13.15（範囲;4.5-26.2）であった。24 例の F-18-FDG PET を撮像した時期は、化学放射線療法開始の 0-36 日（中央値 15 日）前であった。CR または PR 症例 対 SD 症例での SUVmax の平均は 12.8 ± 5.11 対 13.5 ± 3.32 ($p = 0.48$) であった（図 12）。治療前の原発巣の画像評価において、ADC パラメータと SUVmax の間に有意な相関は認められなかった（EPI: ピアソン $r = -0.02 - 0.05$ 、 $p = 0.81 - 0.99$ 、RESOLVE : ピアソン $r = -0.02 - 0.11$ 、 $p = 0.61 - 0.92$ ）（図 13、14）。

ADC パラメータのいずれも、RECIST で評価した治療後の状態（EPI; スピアマン $\rho = -0.25 - 0.17$ 、 $p = 0.19 - 0.98$ 、RESOLVE; スピアマン $\rho = -0.17 - -0.12$ 、 $p = 0.37 - 0.53$ ）または、腫瘍縮小率（EPI; スピアマン $\rho = -0.05 - 0.34$ 、 $p = 0.08 - 0.97$ 、RESOLVE; ピアソン $r = -0.09 - 0.03$ 、 $p = 0.65 - 0.98$ ）とは有意に相関しなかった。また、SUVmax と治療後の状態（スピアマン $\rho = 0.10$ 、 $p = 0.63$ ）または、腫瘍縮小率（ピアソン $r = 0.22$ 、 $p = 0.30$ ）も有意に相関しなかった。各 ADC パラメータの中央値をカットオフ値としたときの低値群（<中央値）と高値群（ \geq 中央値）の 2

群間において、全生存率および無増悪生存率について、有意差は認めなかった（EPI； $p=0.54-0.98$ 、RESOLVE； $p=0.30-0.94$ ）（図 15、16）。24 例の SUV_{max} の中央値 13.15 をカットオフ値とした場合、SUV_{max}<13.15 の低値群と ≥ 13.15 の高値群の 1 年生存率はそれぞれ 87.5% (95% CI、64.6-100%)、91.7% (95% CI、76.0-100%) ($p=0.59$)、無増悪生存率はそれぞれ 50.8% (95% CI、18.6-83.0%)、65.6% (95% CI、38.2-93.1%) ($p=0.75$) であり、2 群間において有意差は認めなかった（図 17）。患者特性のデータ（性別、年齢、臨床 T 病期）のいずれも、治療への反応と有意な相関関係は示さなかった。

6 考察

調べる限りでは、本研究は、治療前のヒストグラム由来の ADC パラメータが食道扁平上皮癌における根治的化学放射線療法後の腫瘍の反応と相関するかどうか、シングルショット EPI と RESOLVE の両方を用いて評価した最初の研究であった。

Aoyagi, et al の研究²⁾ は、食道原発巣の内部に ROI を取り、その ADC 平均値を分析したものであった。治療前の ADC 値が化学放射線療法後の予後を予測可能とする報告がされたが、その後の同グループの報告¹¹⁾ では食道原発巣の最大面における治療前の ADC 中央値が治療後の腫瘍の反応と相関しなかった。Aoyagi, et al グループは、腫瘍内部に ROI をとる方法を採用していたが、本研究では、ROI の再現性が高く、腫瘍内部の拡散の不均一性を評価することができるヒストグラム分析を行うため、原発巣全体

をROIの中に含める方法を採用した。

本研究では、Aoyagi, et alと同様、治療効果を評価するためにRECISTを使用した。

Aoyagi, et alグループの過去の報告^{2,11)}と本研究の結果を考え合わせると、治療前のADC値は食道扁平上皮癌患者において反応の予測因子であるかどうか議論の余地があり、さらなる症例蓄積と観察期間が必要である。

食道疾患の拡散強調画像は、空気と組織の境界周辺で発生する磁化率アーチファクトと呼吸や蠕動運動、心臓の動きに関連したモーションアーチファクトにより撮像が困難である。今回、シングルショットEPIと比べ、磁化率アーチファクトを有意に減少させることのできるRESOLVE法を適用し、従来のEPIと比較した。RESOLVEにより、cT3-4 食道扁平上皮癌のADCをマッピングする際の拡散強調画像上の有意なアーチファクトは、最小限に抑えることができたと考えられる。また、RESOLVEは、従来のEPIよりもADCマップ上の全原発巣をカバーするピクセル数が多く、歪みの少ない拡散強調画像を作成できることから、腫瘍内部の構造をより反映させたADCヒストグラムパラメータを得ることができると考えられる。本研究では、EPI、RESOLVEいずれの方法においても、治療前のADCヒストグラムパラメータと化学放射線療法後の食道原発巣の反応や予後との相関を示さなかった。しかしながら、RESOLVEは、食道の撮像の妨げとなっていた磁化率アーチファクトやモーションアーチファクトを低減し、腫瘍内部の拡散の不均一性をより正確に評価可能としている。また、腫瘍全体をROIに含めたヒストグラム分析が、ROIの再現性において優れた方法であるとEPIを用いた複数の

研究で報告されている^{8, 15-17, 22)}。RESOLVE は、EPIよりも良質な画像を得ることが可能であるため、ROIの再現性はEPIと同等以上であると考えられる。Aoyagi, et alのグループをはじめとした過去の研究ではEPIが用いられ、治療前のADC値と化学放射線療法後の腫瘍の反応との相関に関して見解は一致していなかったが、今回、従来のEPIに加えRESOLVEを用いたヒストグラム分析を行ったことにより、腫瘍内部の不均一性をより正確に反映したADC値を用いた検討ができたと考えられる。

一方、腫瘍全体をROIに含めたヒストグラム分析では、分化度の異なる組織や壊死組織が含まれる可能性がある。食道扁平上皮癌の切除例において、分化度が低いほど予後不良であると報告されている²³⁾。また食道扁平上皮癌の分化度によって、術前化学放射線療法後の腫瘍の反応を予測できる傾向がある ($p = 0.08$) との報告²⁴⁾もあるが、独立した予後因子とはいえない²⁵⁾。Aoyagi, et alの報告によると、食道扁平上皮癌の細胞分化度や病理学的な病期によるADC値の違いはなかった²⁶⁾。以上より、食道扁平上皮癌の分化度の差が、化学放射線療法後の腫瘍の反応や予後に影響する可能性はあるが、ADC値に反映されるとはいえない。したがって、腫瘍全体をROIに含めたヒストグラム分析により、異なる分化度の組織のADC値が平均化されることが予後予測にただちに不利益になるとはいえず、今後の検討課題である。

本研究では、F-18-FDG PET における治療前のSUVmaxと、予後あるいはRECIST (CR、PR、SDおよびPD) に基づく治療後の病変の状態との間に有意な相関を認めなかった。食道癌のSUVmaxと治療効果との相関に関するAtsumi et alの報告²⁷⁾によると、56 例の

食道扁平上皮癌患者の根治的化学放射線療法において、治療前のSUVmaxと全生存率や治療後の病変の状態（CR症例 30 例 対 非CR症例 26 例）との間に有意な相関があることが示された。本研究と結果が異なった要因として、対象症例の臨床病期や治療内容の違いが挙げられる。本研究ではcT3-4 症例のみを対象としたが、Atsumi, et alはcT1;11 例、cT2;7 例、cT3;16 例、cT4;22 例を対象としていた。cT1-2 症例が含まれるために、本研究（全 28 例中CR症例 1 例）よりもCR率が高くなり、予後に影響を与えた可能性が考えられる。また、治療内容も異なり、Atsumi, et alの報告では、放射線療法の総線量が 50-71.4Gy(中央値 65Gy)と本研究よりも高く、化学療法のレジメンがシスプラチンまたはカルボプラチンおよび 5-FUによる低用量持続静注を照射期間中毎日行うものであった。以上の理由から、治療効果や予後において相違が生じ、治療前のSUVmaxとの相関の有無に影響を及ぼした可能性がある。

本研究には、いくつかの制限がある。第一に、本研究の対象数が比較的少なく、生存率を予測するには経過観察が短期間であったため生存予後との比較が困難であった。第二に、本研究の患者に手術適応はなく、生検の評価はサンプリングエラーのため正確ではなかった。したがって治療効果は、RECISTに従って評価したが、CT検査で食道壁肥厚によって食道癌の原発巣を検出するため、二次元で正常の食道壁と区別して食道癌の原発部位を正確に測定することは困難である^{13, 28)}。Cobelli, et al¹³⁾の報告では、胃食道癌はRECISTで「測定可能な」病変とは考えられなかったため、理論的にはRECISTで評価できなかったとしていた。さらに、胃壁の厚さの二次元的な測定

は、検査中の胃の膨満に依存していた。第三に、高齢、心不全、低腎機能のような患者の状態を考慮して治療内容を調整する必要があったため、異なる化学療法レジメンを患者に使用した。

本研究では、全生存期間、無増悪生存期間において、cT3、T4 間に有意差は認められなかったが、Stage II/III、Stage IV 間に有意差を認めた。今回、観察期間中央値が 11 か月と短く、1 年生存率のみの評価であったため、さらに観察期間を延長し長期予後と治療前 ADC 値との関係を検討することが今後の課題である。

7 結論

本研究の結果は、EPI および RESOLVE 法から得られた治療前の ADC のパラメータが、食道扁平上皮癌の化学放射線療法に対する腫瘍反応と相関しておらず、現時点でその予測には推奨される段階でないことを示唆している。

ADC によって決定された腫瘍の特徴および患者の予後との関連を評価するために、長期の経過観察を含むさらなる調査が必要である。

8 謝辞

本論文の作成にあたり、添削指導くださいました指導教授の神宮啓一先生に深謝いたします。また、本研究の画像検査の解析をご指導くださいました放射線診断科の大田英揮先生に深謝いたします。日常の議論を通じて、多くの知識や示唆をくださった、放射線治療科の松下晴雄先生、菅原俊幸先生、久保園正樹先生、梅澤玲先生、山本貴也先生、石川陽二郎先生に深謝いたします。

放射線科の医師、看護師、放射線技師、医学物理士、メディカルクラーク、薬剤師、事務の皆様、誠にありがとうございました。

本研究の趣旨をご理解いただき、快くご協力くださいました患者様とそのご家族の皆様、心より感謝いたします。誠にありがとうございました。

9 文献

- 1 Ariga H, Nemoto K, Miyazaki S, et al: Prospective comparison of surgery alone and chemoradiotherapy with selective surgery in resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;348-356
- 2 Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, et al: Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer. *Dig Surg* 2011;28:252-257
- 3 Robert M. Kwee: Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: a systematic review. *Radiology* 2010;254:707-717
- 4 Patrick A. Hein, Christian Kremser, Judmaier, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *Eur Radiol* 2003;214-222
- 5 Cui Y, Zhang XP, Sun YS, et al: Apparent diffusion coefficient: Potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* 2008;248(3):894-900

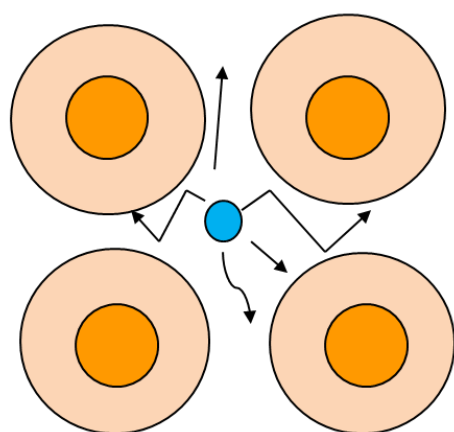
- 6 Sun YS, Zhang XP, Tang L, et al: Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: Preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology* 2010;254(1):170-178
- 7 Kim SH, Lee JY, Lee JM, et al: Apparent diffusion coefficient for evaluating tumour response to neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol* 2011;21:987-995
- 8 Lambregts DM, Beets GL, Maas M, et al: Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. *Eur Radiol* 2011;21:2567-2574
- 9 Sakurada A, Takahara T, Kwee TC, et al: Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in esophageal cancer. *Eur Radiol* 2009;19:1461-1469
- 10 Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, et al: Evaluation of the clinical staging of esophageal cancer by using diffusion-weighted imaging. *Exp Ther Med* 2010;1:847-851

- 11 Imanishi S, Shuto K, Aoyagi T et al.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting the early response to chemoradiotherapy of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Surg* 2013;30:240-248
- 12 De Cobelli F, Giganti F, Orsenigo E, et al: Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology. *Eur Radiol* 2013;23:2165-2174
- 13 Kurokawa Y, Shibata T, Ando N, et al: Which is the optimal response criteria for evaluating preoperative treatment in esophageal cancer: RECIST or histology? *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):3009-3014
- 14 Robert M. Kwee, Alexander K. Dik, Meindert N. Sosef, et al: Interobserver reproducibility of diffusion-weighted MRI in monitoring tumor response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *PLoS One* 2014;9(4):e92211
- 15 S Kyriazi, D J. Collins, C Messiou: Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: Assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging —Value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology* 2011;261:182-192

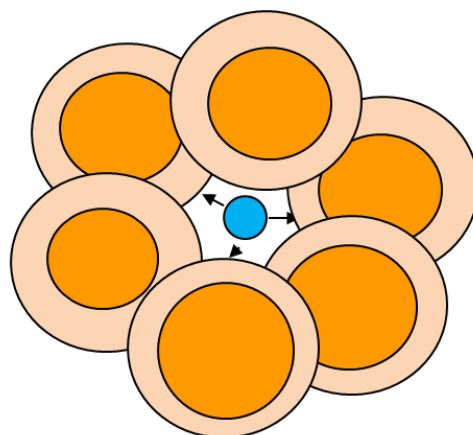
- 16 Steens SC, Admiraal-Behloul F, Schaap JA, et al: Reproducibility of brain ADC histograms. Eur Radiol 2004;14:425-430
- 17 Mori N, Ota H, Mugikura S, et al: Luminal-Type Breast Cancer: Correlation of Apparent Diffusion Coefficients with the Ki-67 Labeling Index. Radiology 2014;140:283
- 18 Lee S, Choi SH, Ryoo I, et al: Evaluation of the microenvironmental heterogeneity in high-grade gliomas with *IDH1/2* gene mutation using histogram analysis of diffusion-weighted imaging and dynamic-susceptibility contrast perfusion imaging. J Neurooncol 2014; 10. 1007/s11060-014-1614-z
- 19 Downey K, Riches SF, Morgan VA, et al: Relationship between imaging biomarkers of stage I cervical cancer and poor-prognosis histologic features: Quantitative histogram analysis of diffusion-weighted MR images. AJR 2013;200:314-320
- 20 Porter DA, Heidemann RM: High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. Magn Reson Med 2009;62:468-475

- 21 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247
- 22 Ahn SJ, Shin HJ, Chang JH, et al: Differentiation between primary cerebral lymphoma and glioblastoma using the apparent diffusion coefficient: comparison of three different ROI methods. *PLOS ONE* 2014; 9(11):e112948
- 23 Wang LS, Chow KC, Chi KH, et al: Prognosis of esophageal squamous cell carcinoma: Analysis of clinicopathological and biological factors. *Am J Gastroenterol* 1999;94(7):1933-1940
- 24 M. MacGuill, E. Mulligan, N. Ravi, et al: Clinicopathologic factors predicting complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2006;19:273-276
- 25 Chen WH, Huang YL, Chao YK, et al: Prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:338-343
- 26 Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, et al: Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis. *Eur Radiol* 2012;22:1172-1177

- 27 Atsumi K, Nakamura K, Abe K, et al: Prediction of outcome with FDG-PET in definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. J Radiat Res 2013;54:890-898
- 28 Tahara T, Ohtsu A, Hironaka S, et al: Clinical Impact Criteria for Complete Response (CR) of Primary Site to Treatment of Esophageal Cancer. J Clin Oncol 2005;35(6):316-323



正常細胞と間質腔の拡散



細胞高密度化による拡散制限
→低ADC値

図 1. 細胞密度と水分子の拡散の関係

ADC 値は、単一のボクセル内で組織の障壁により水分子が自由拡散を阻害されることに依存する。

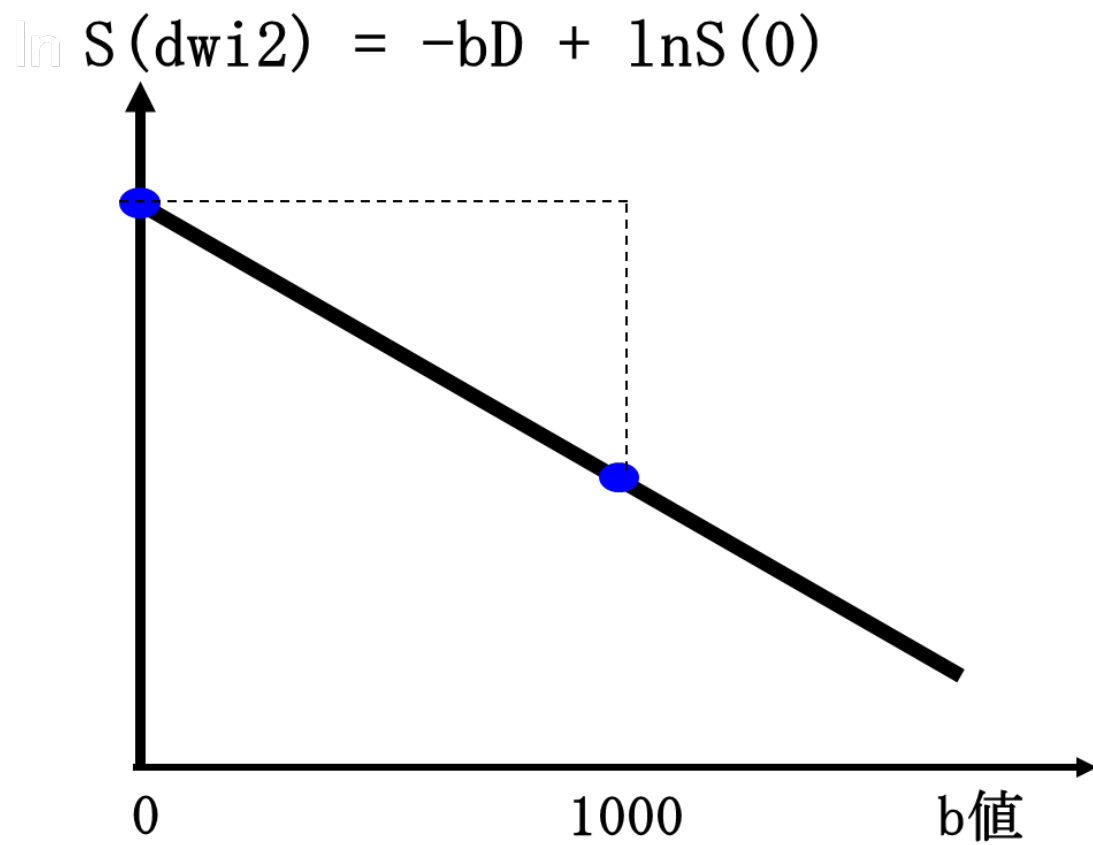
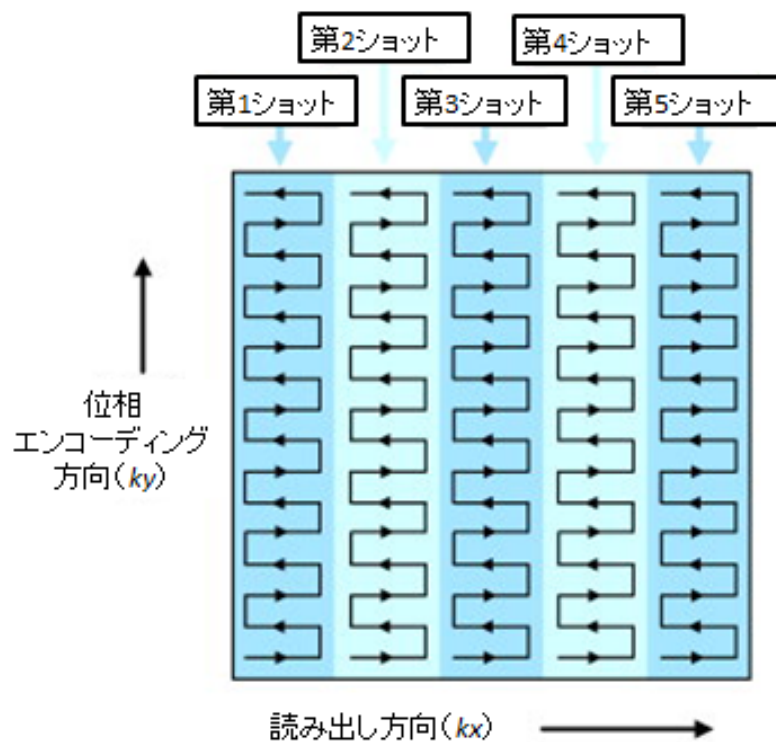


図 2. ADC 値は、b 値を変えた 2 つの DWI (diffusion-weighted imaging; 拡散強調画像) の信号値 $S(dw1)$, $S(dw2)$ を基に、その信号強度比を用いて次の式で求められる。

$$ADC = -\ln(S(dw1)/S(dw2)) / (b(dw1) - b(dw2))$$



Magnetic Resonance in Medicine
 Volume 52, Issue 2, pages 468-475, 15 MAY 2009 DOI: 10.1002/mrm.22024
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.22024/full#top2>

図 3. RESOLVE における読み出し方向の分割

文献 20 (Porter DA, Heidemann RM: High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. Magn Reson Med 2009;62:468-475) より引用・改変

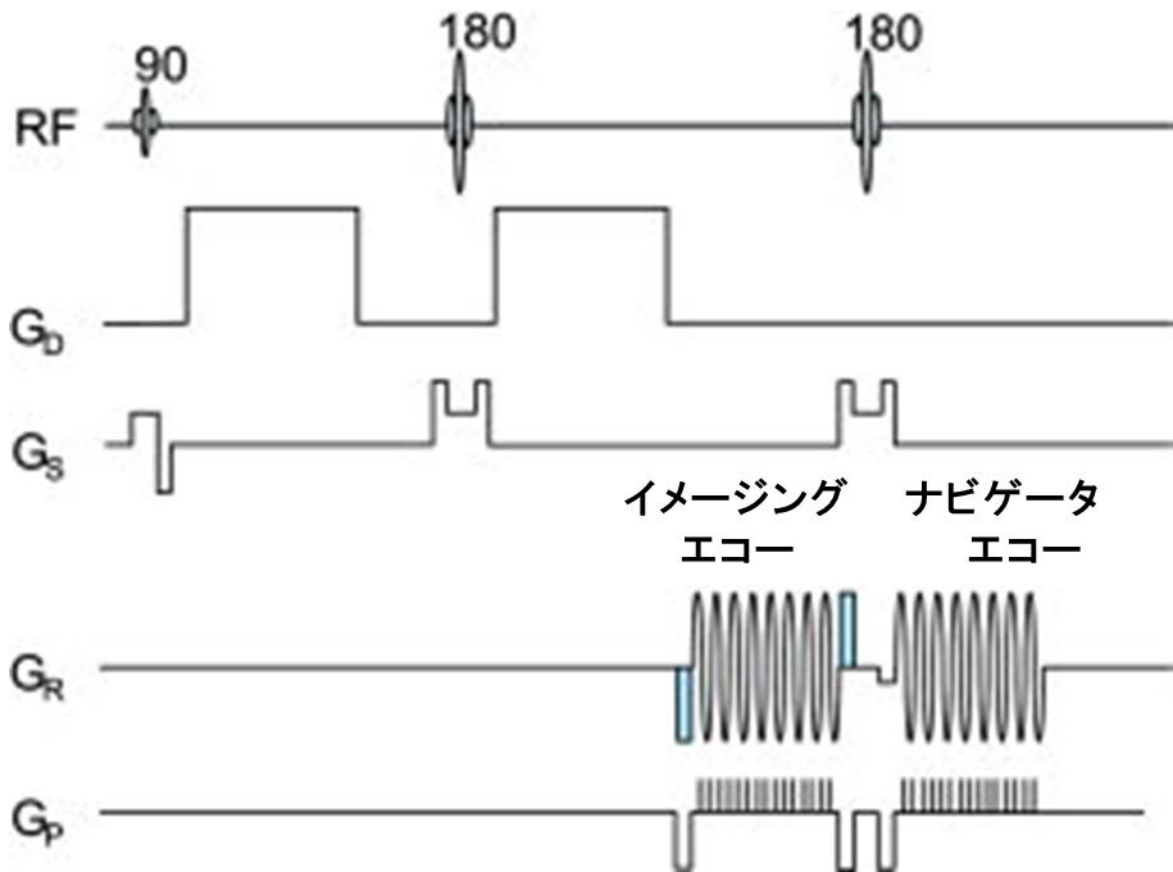


図 4. RESOLVE のシーケンス図

一回の励起でイメージングエコーに引き続きナビゲータエコーを収集する。

ナビゲータエコーによりモーションアーチファクトを抑制することができる。

文献 20 (Porter DA, Heidemann RM: High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. Magn Reson Med 2009;62:468–475) より引用・改変

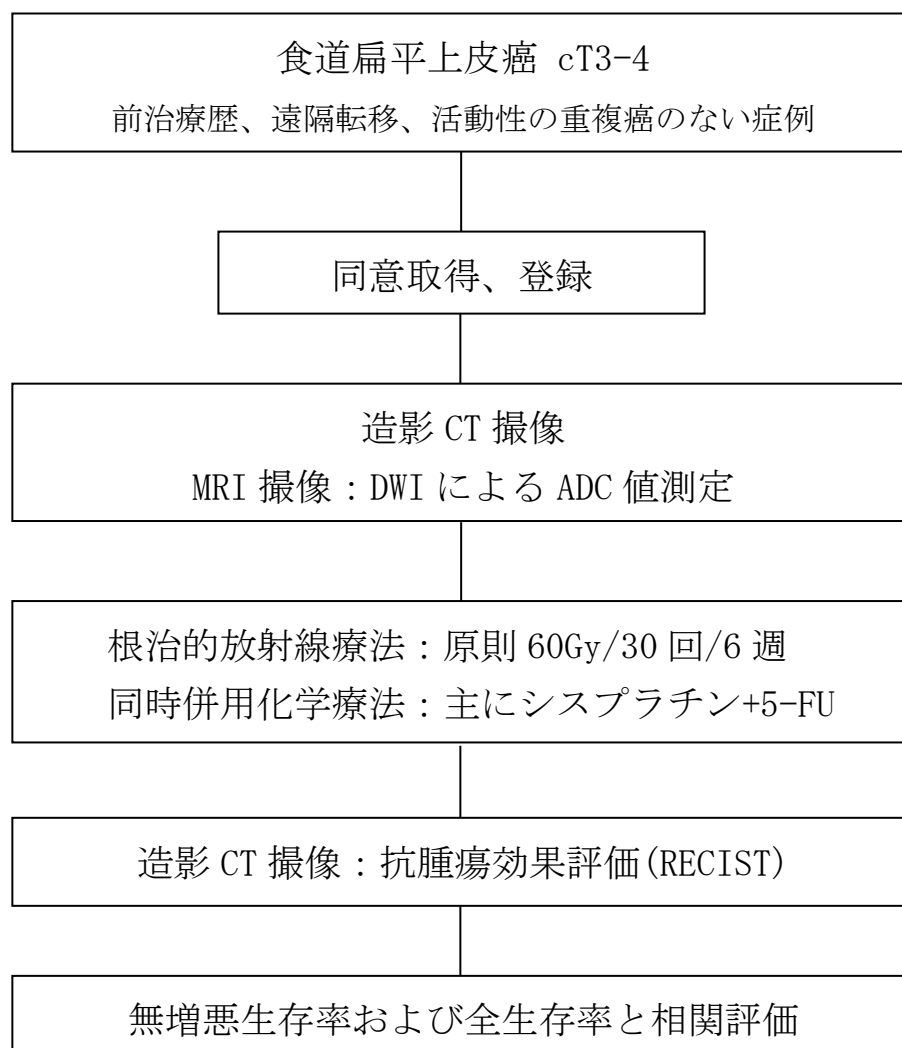


図 5. フローチャート

DWI : diffusion-weighted image; 拡散強調画像

ADC : apparent diffusion coefficient; みかけの拡散係数

5-FU : 5-fluorouracil; 5-フルオロウラシル

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

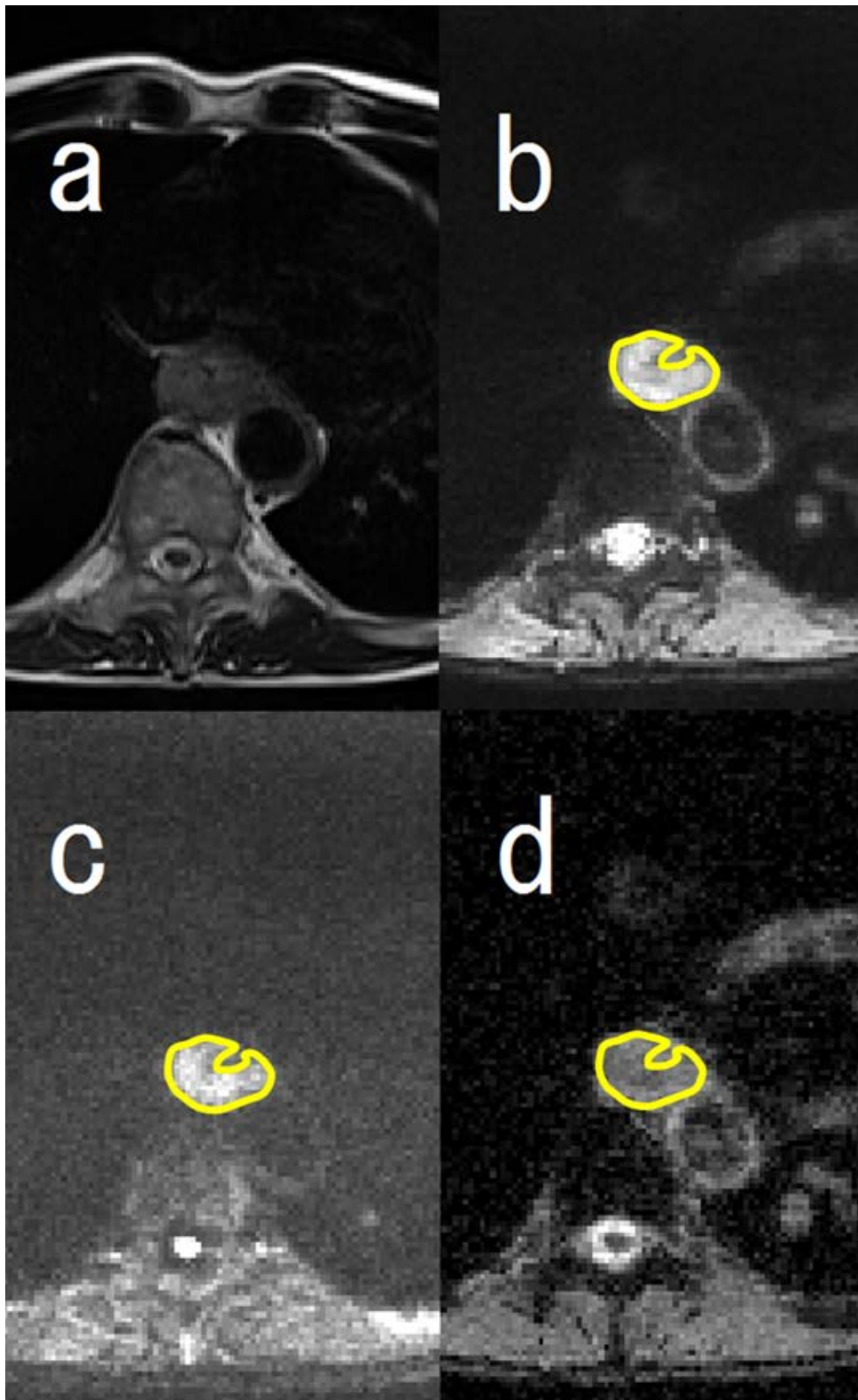


図 6. 胸部食道扁平上皮癌の 62 歳男性の (a) T2 強調画像水平断、RESOLVEによる (b) 拡散強調画像 $b = 50 \text{ s/mm}^2$ 、(c) 拡散強調画像 $b = 800 \text{ s/mm}^2$ 、(d) ADC (apparent diffusion coefficient ; 見かけの拡散係数) マップ

T2 強調画像 (a) 上の食道壁の肥厚を伴った等～高信号を示した腫瘍の輪郭を参考にしながら、拡散強調画像 $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (b) 上にROI (region of interest; 関心領域) を置いた。それぞれのROIは、内腔を含まず原発巣全体を囲むように配置し、対応するADCマップ (d) 上にROIを複製した。

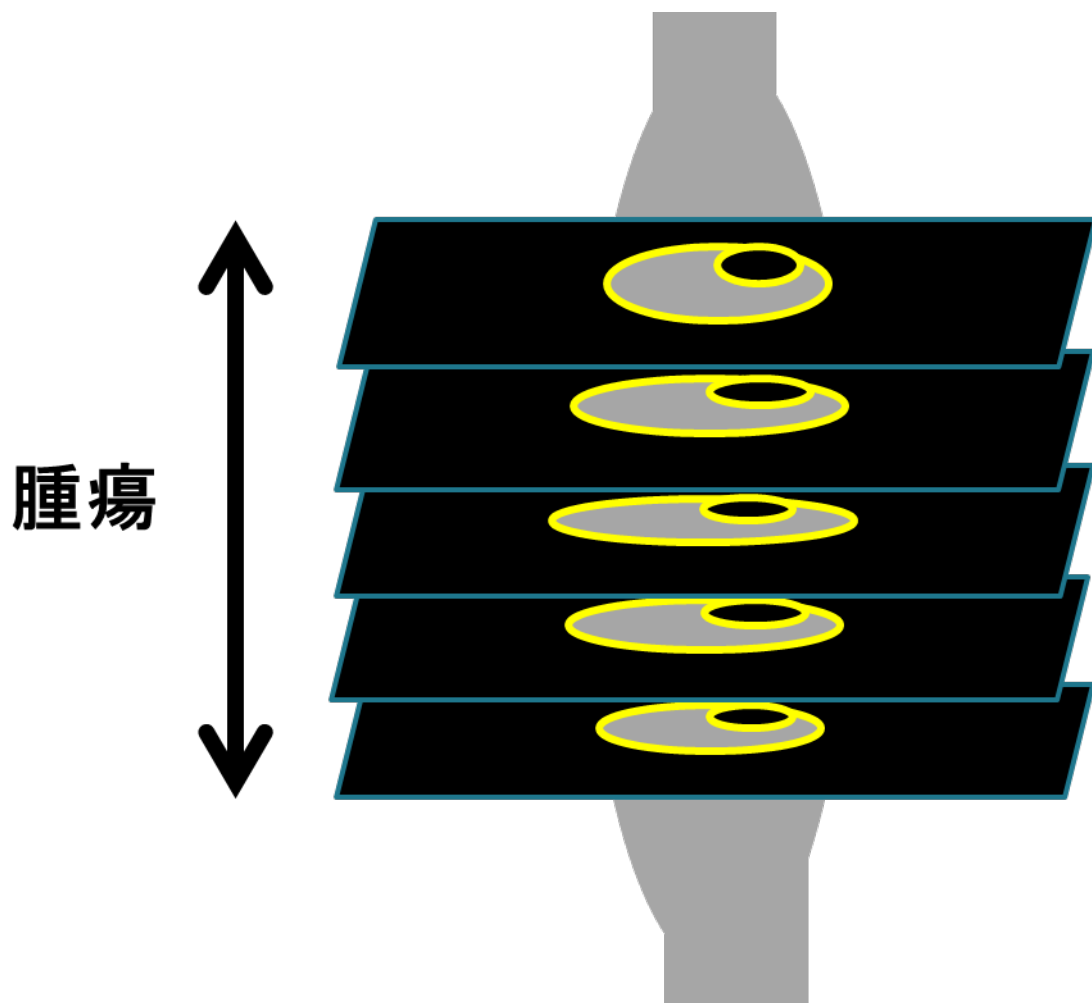


図 7. 原発腫瘍を認めるスライス全てに ROI を配置した。

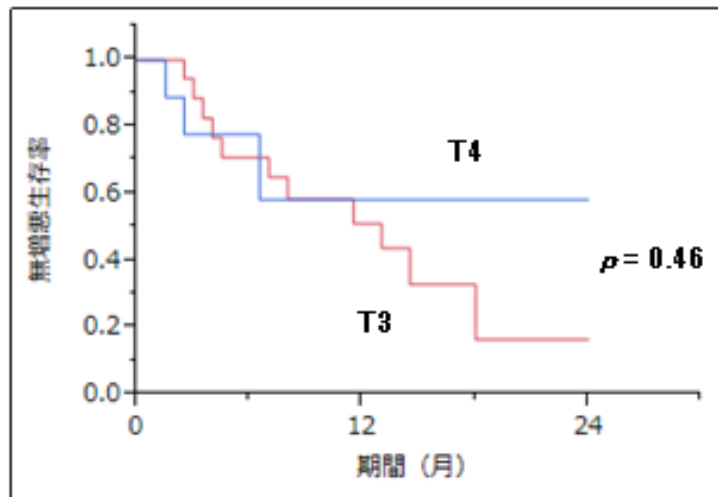
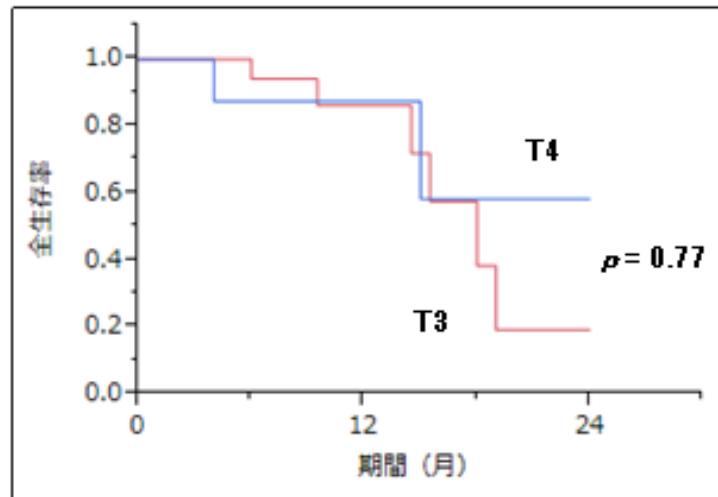


図 8. 臨床病期 T3 および T4 の全生存率と無増悪生存率

T3、T4 の 1 年全生存率は、それぞれ 86.3%、87.5% ($p = 0.77$)、1 年無増悪生存率は、それぞれ 51.1%、58.3% ($p = 0.46$)であり、有意差は認められなかった。

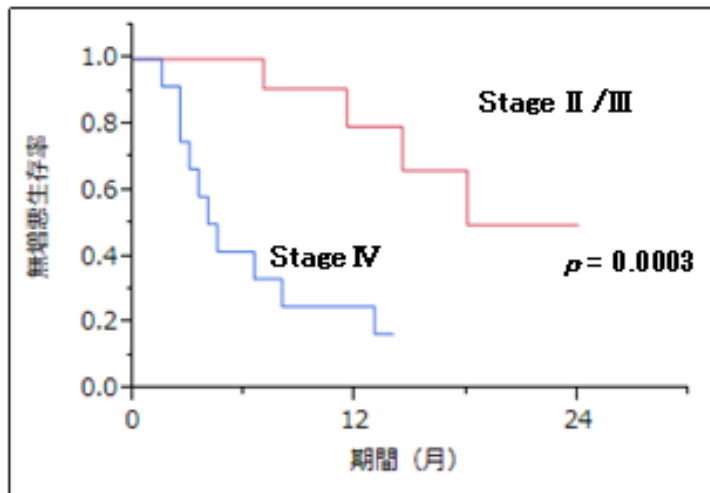
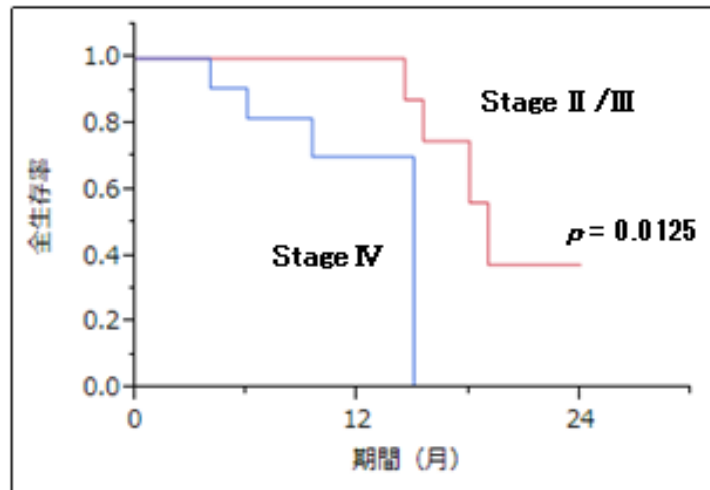


図 9. Stage II/Ⅲおよび Stage IVの全生存率と無増悪生存率

Stage II/Ⅲ、Stage IVの1年全生存率は、それぞれ100%、70.1% ($p = 0.0125$)、1年無増悪生存率は、それぞれ79.6%、25.0% ($p = 0.0003$)であり、いずれも有意な差を示した。

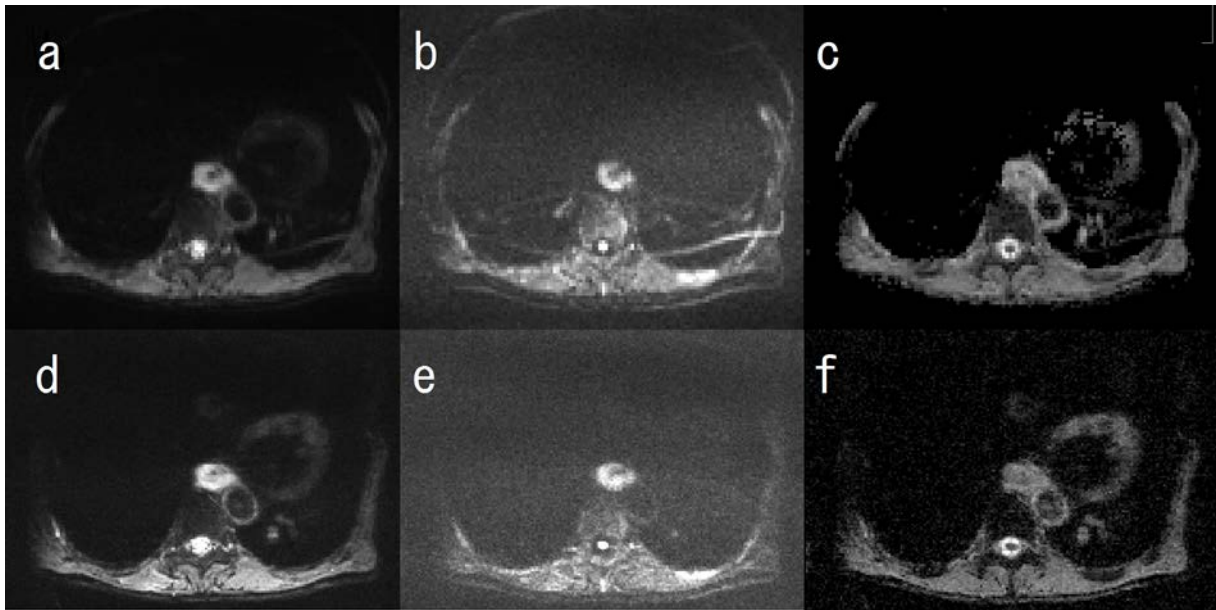


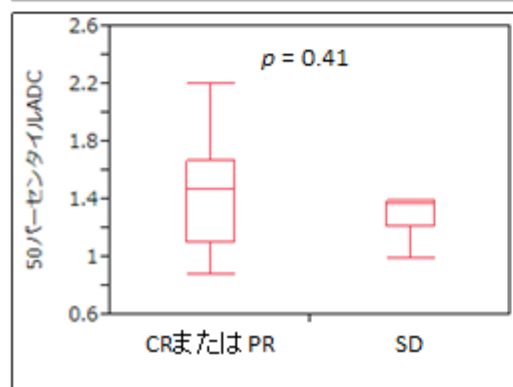
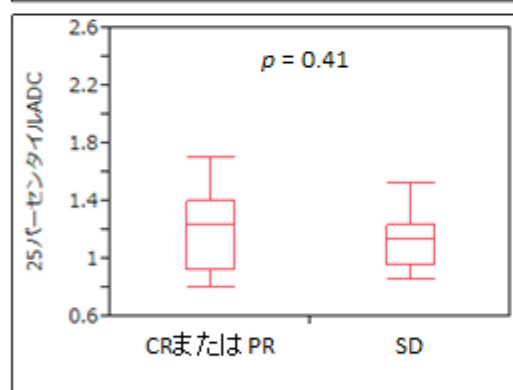
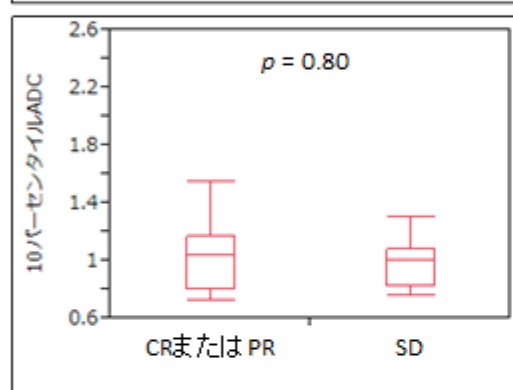
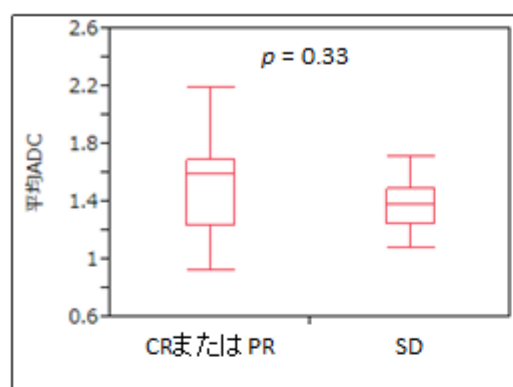
図 10. 胸部食道扁平上皮癌の 62 歳男性（図 6 と同一症例）． シングルショット EPI（echo-planar imaging；エコープラナー画像法）と RESOLVE（Readout-segmented echo-planar diffusion imaging；リードアウト・セグメンテッド・エコープラナー拡散強調画像法）の比較

a, b, c: シングルショット EPI $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (a) , $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (b) , ADC (apparent diffusion coefficient; みかけの拡散係数) マップ (c) .

d, e, f: RESOLVE $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (d) , $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (e) , ADC マップ (f) .

EPI

(ADC単位: $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)



RESOLVE

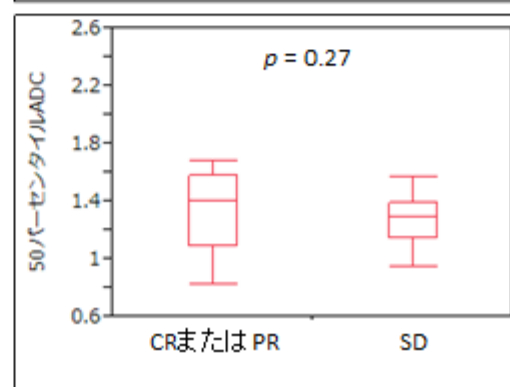
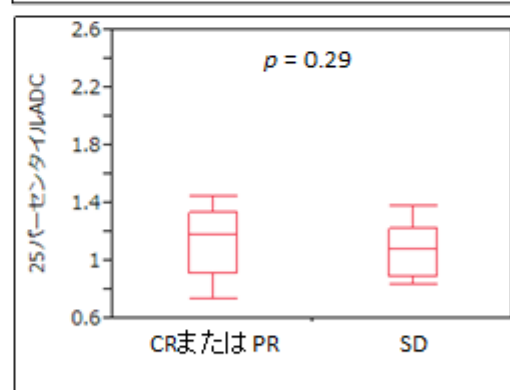
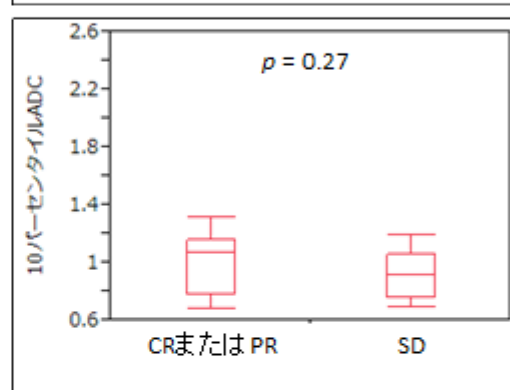
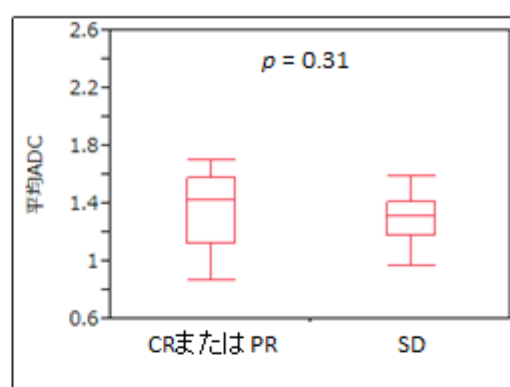


図 11-1

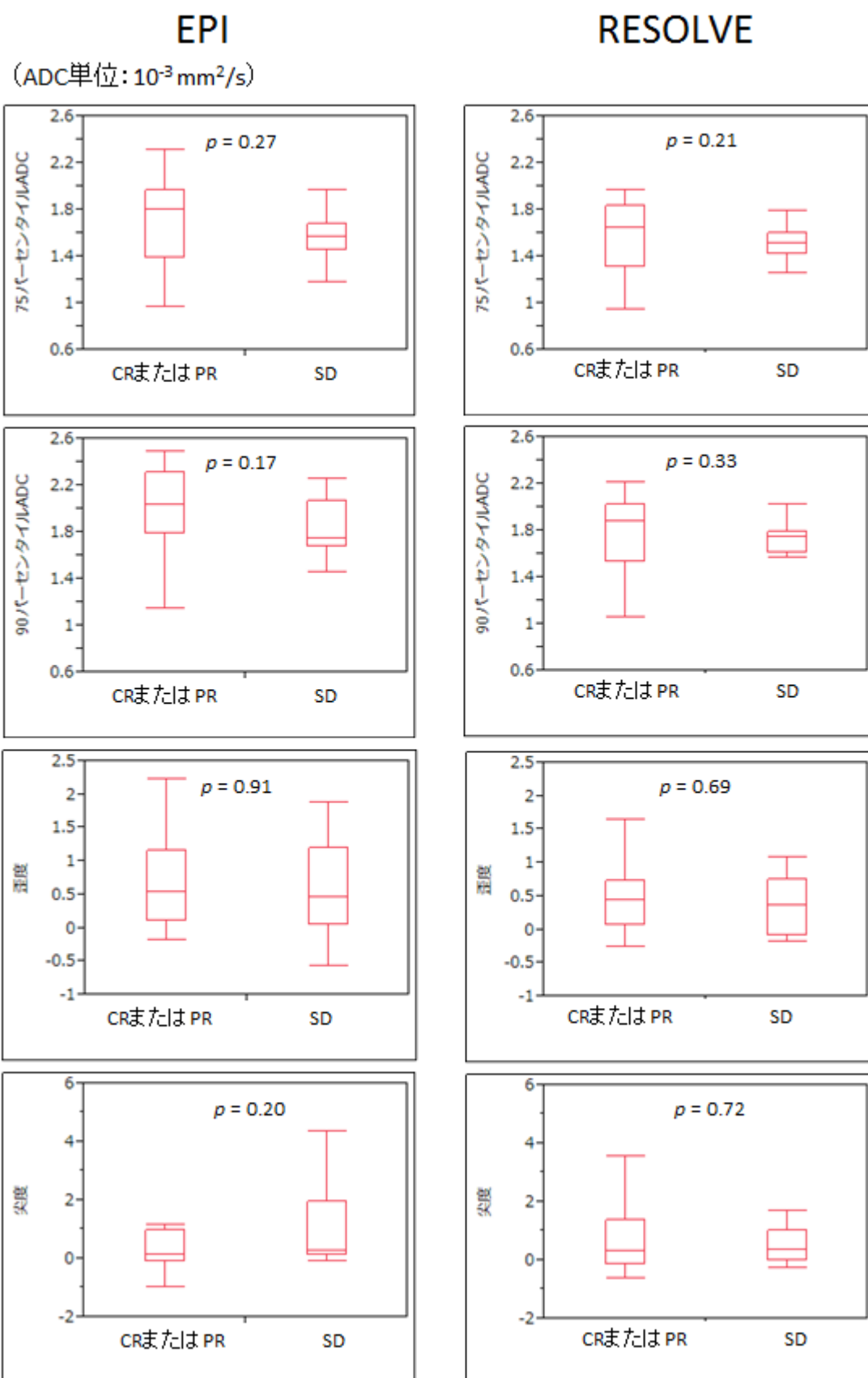


図 11-2

図 11. CR (complete response;完全奏効) または PR (partial response;部分奏効) の症例 対 SD(stable disease;安定) 症例における、EPI (echo-planar imaging ; エコープラナー画像法) および RESOLVE (Readout-segmented echo-planar diffusion imaging;リードアウト・セグメンテッド・エコープラナー拡散強調画像法) による ADC (apparent diffusion coefficient; みかけの拡散係数) 値の平均ヒストグラムパラメータを示す箱ひげ図

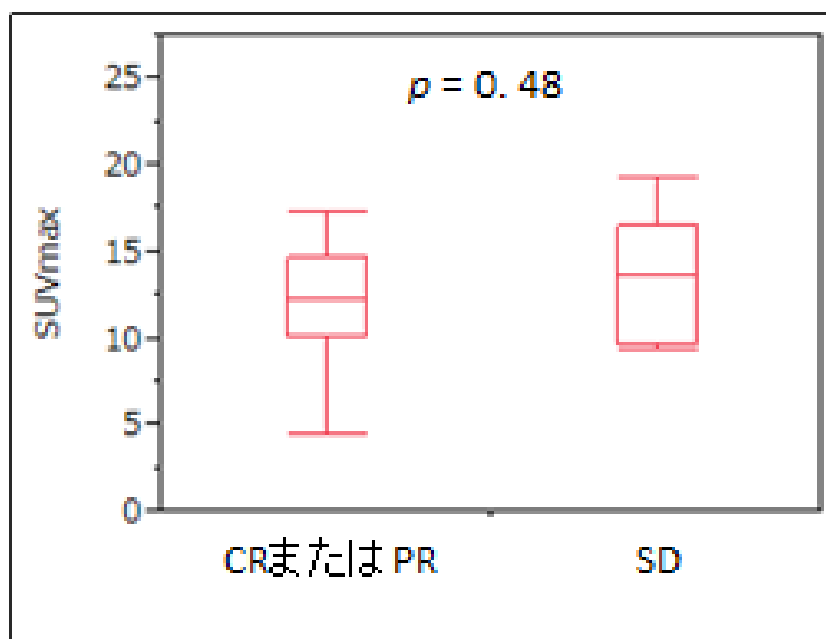


図 12. CR (complete response;完全奏効) または PR (partial response;部分奏効) の患者対 SD(stable disease;安定)の患者における SUV max の平均値を示す箱ひげ図

CR または PR 症例 対 SD 症例での SUVmax の平均は、 12.8 ± 5.11 対 13.5 ± 3.32 であり、有意差は示さなかった ($p = 0.48$)。

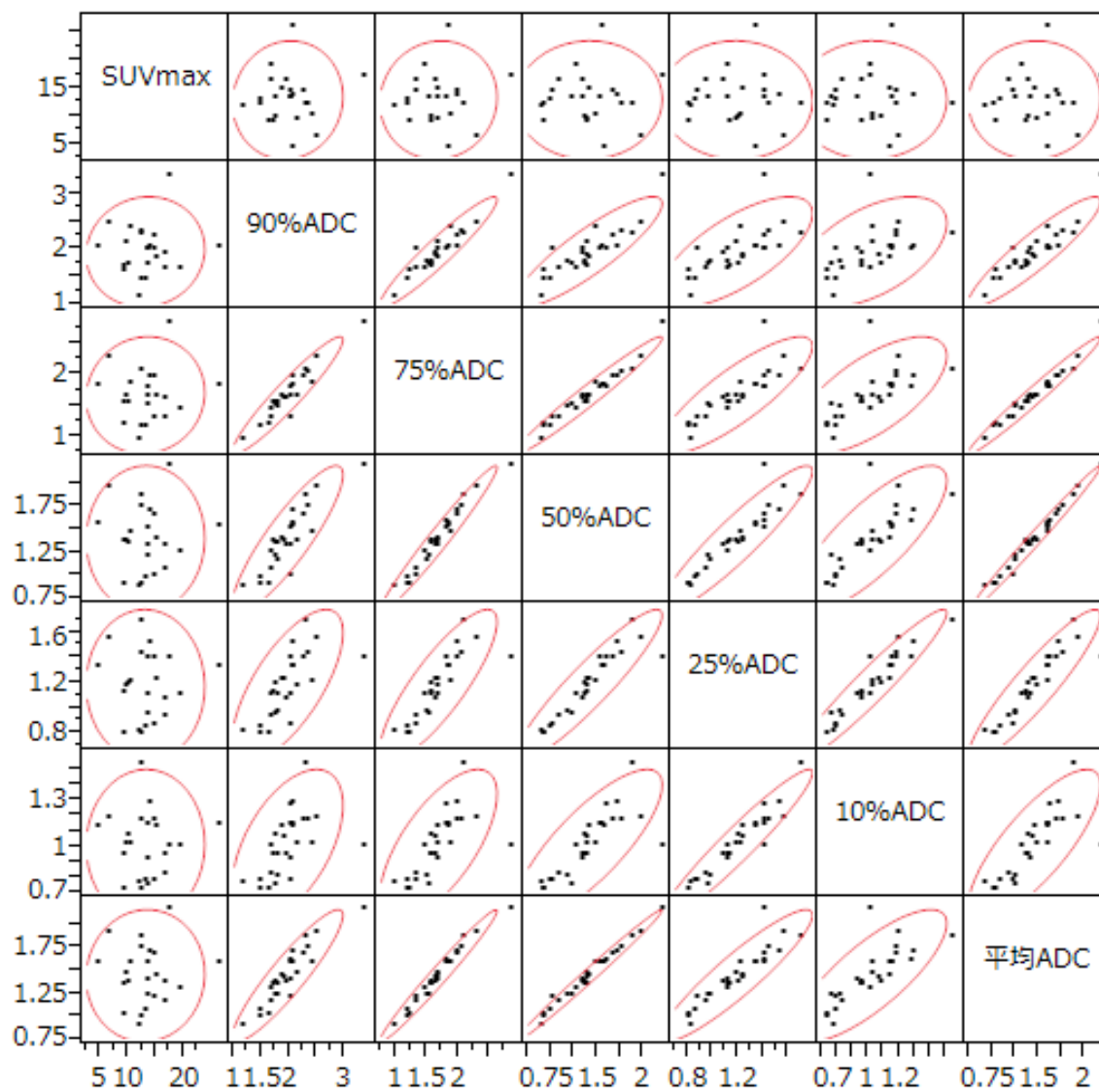


図 13. SUV max と EPI における ADC ヒストグラムパラメータの散布図行列

SUV max と EPI における ADC パラメータとの間に有意な相関は認められなかった(ピアソン $r = -0.02 - 0.05$ 、 $p = 0.81 - 0.99$)。

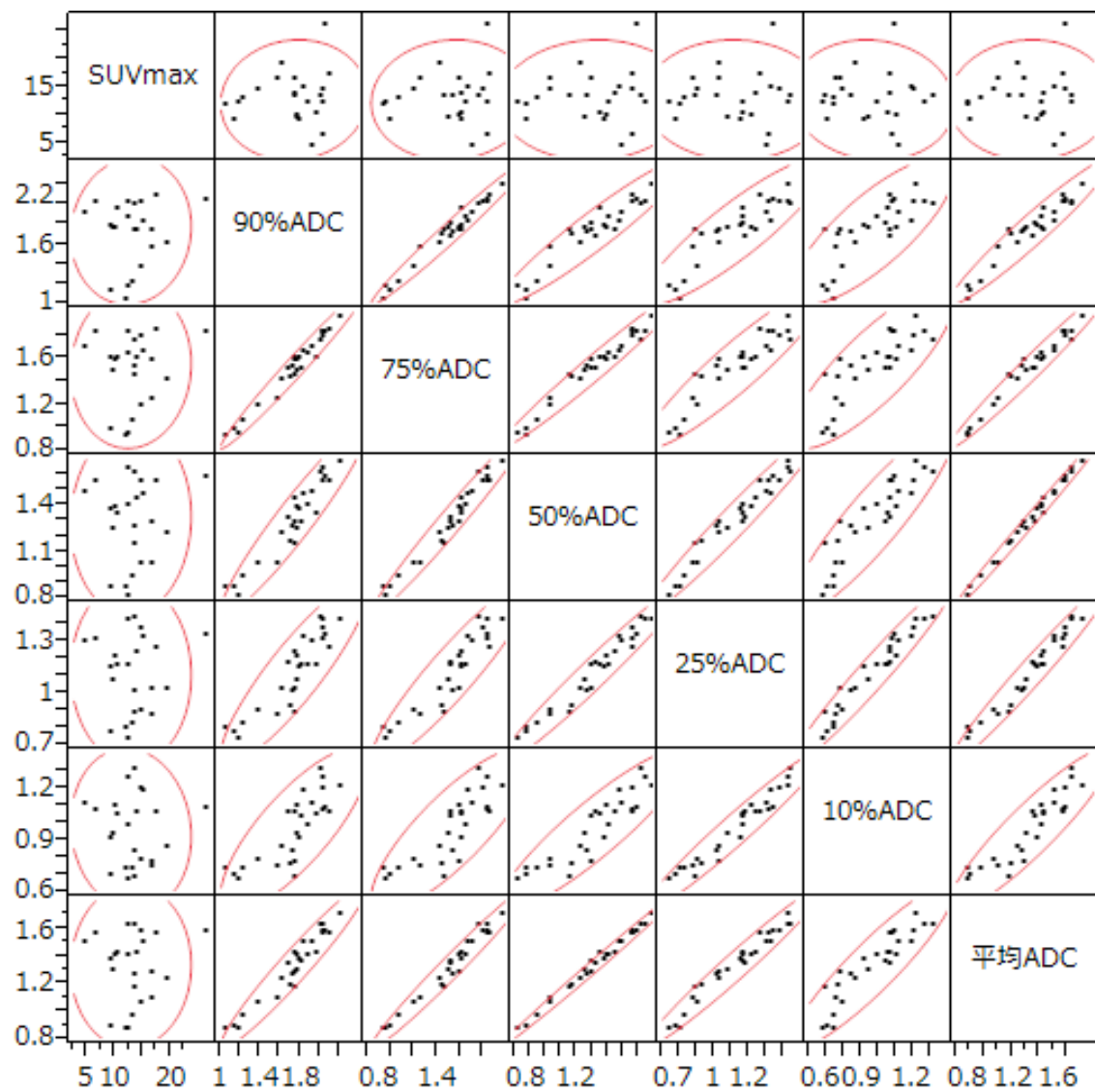


図 14. SUV max と RESOLVE における ADC ヒストグラムパラメータの散布図行列

SUV max と RESOLVE における ADC パラメータとの間に有意な相関は認められなかった（ピアソン $r = -0.02 - 0.11$ 、 $p = 0.61 - 0.92$ ）。

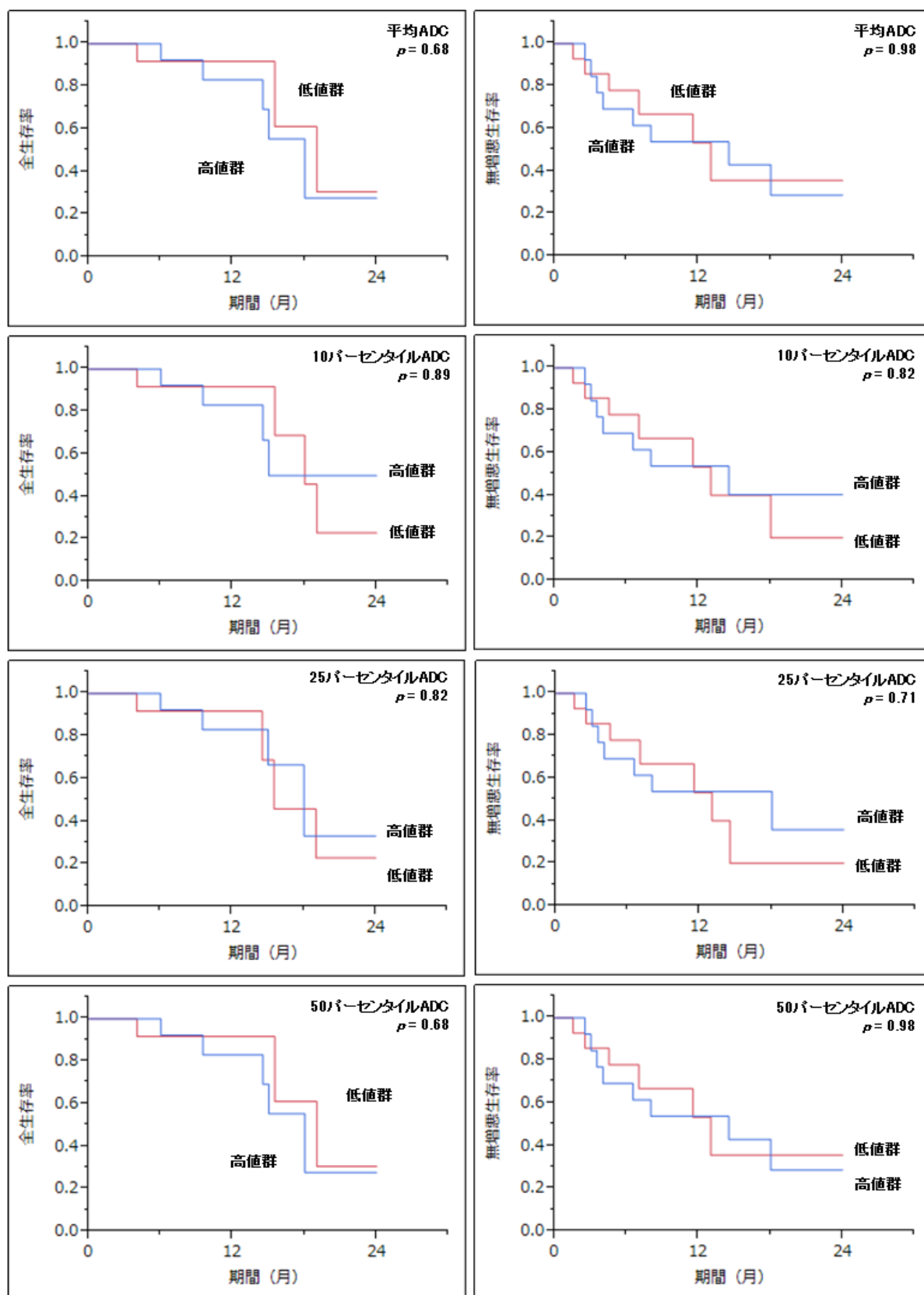


図 15-1. EPI における各 ADC パラメータの中央値をカットオフ値とした場合の

低値群 (<中央値) と高値群 (\geq 中央値) の全生存率と無増悪生存率。

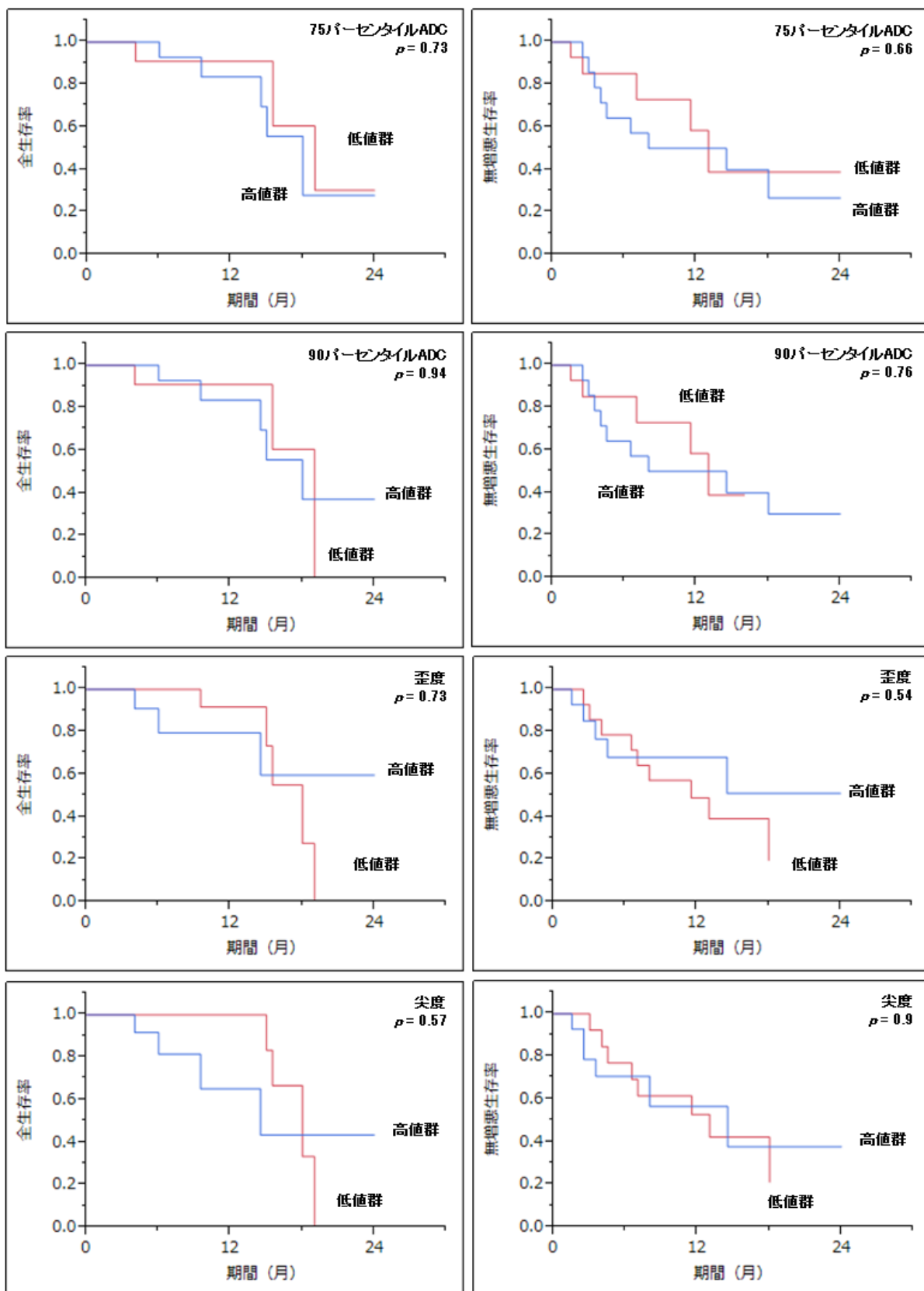


図 15-2. EPI における各 ADC パラメータの中央値をカットオフ値とした場合の

低値群 (<中央値) と高値群 (\geq 中央値) の全生存率と無増悪生存率

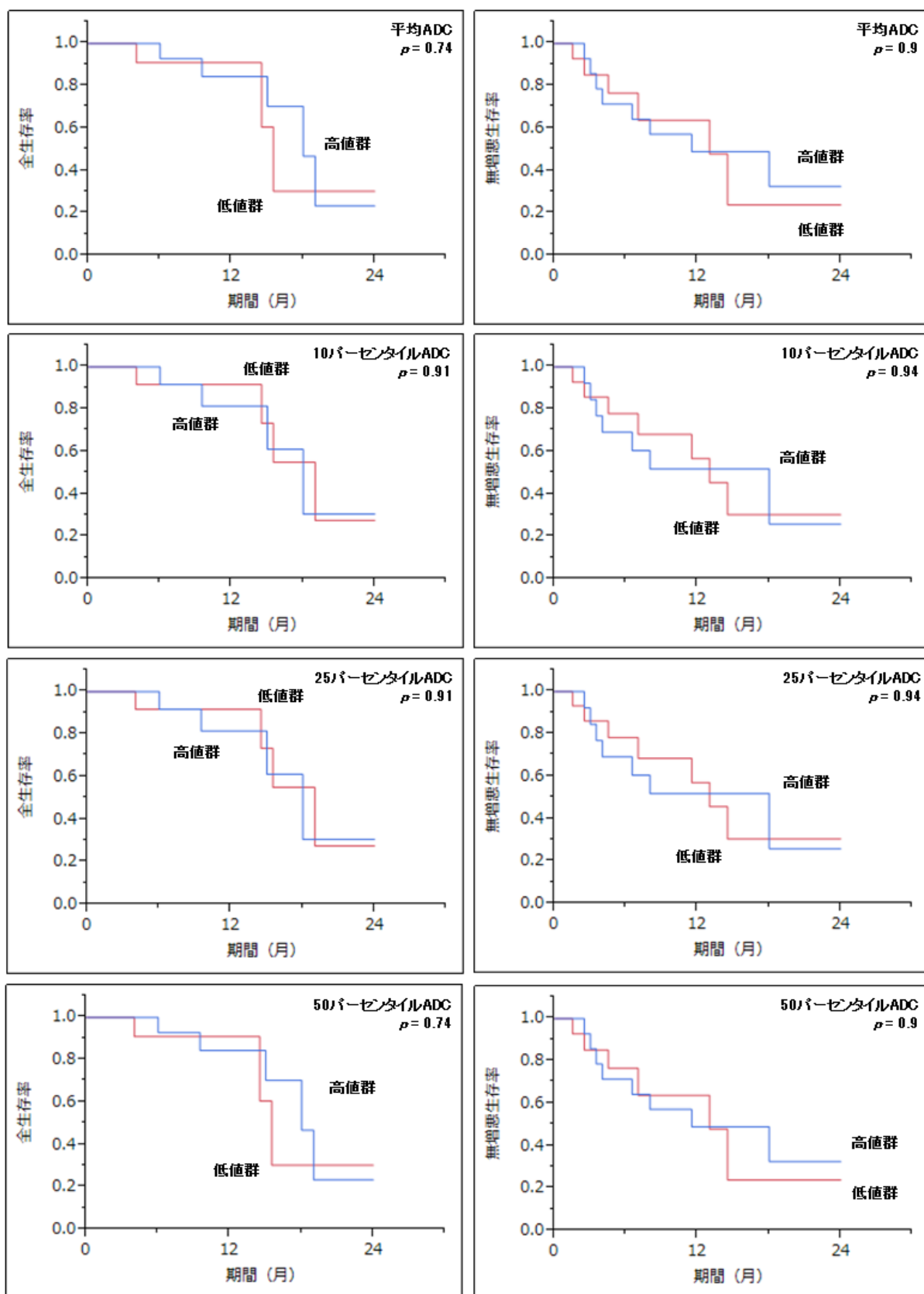


図 16-1. RESOLVE における各 ADC パラメータの中央値をカットオフ値とした場合の

低値群 (<中央値) と高値群 (≧中央値) の全生存率と無増悪生存率

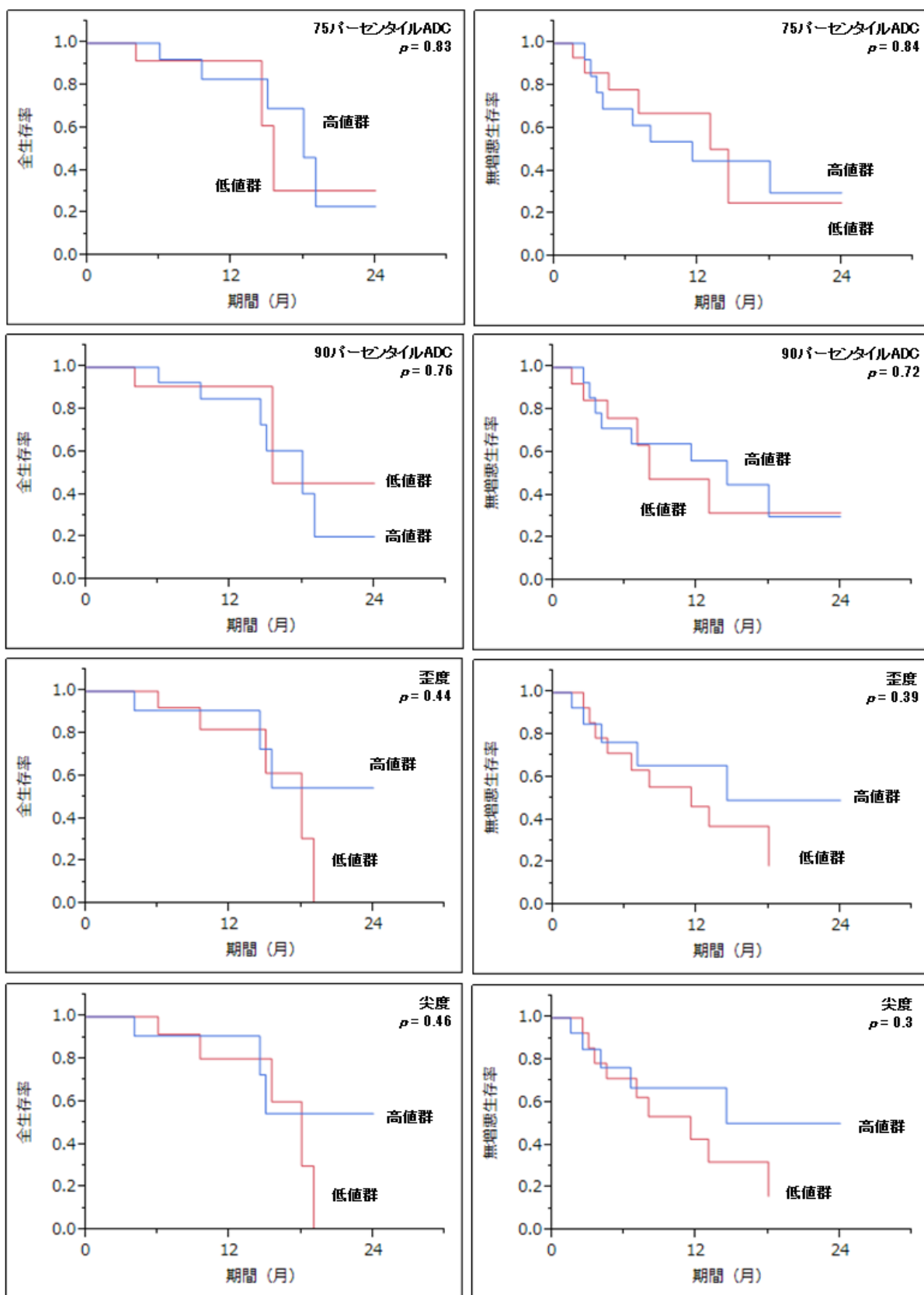


図 16-2. RESOLVE における各 ADC パラメータの中央値をカットオフ値とした場合の

低値群 (<中央値) と高値群 (\geq 中央値) の全生存率と無増悪生存率

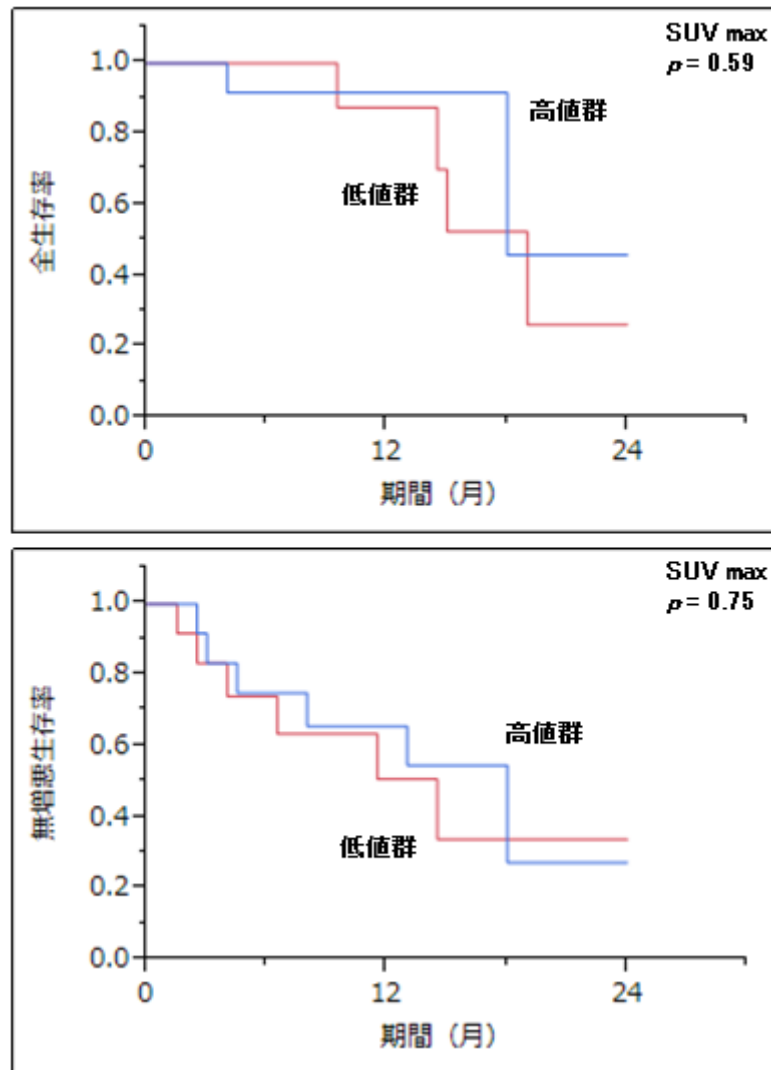


図 17. SUV max の中央値をカットオフ値とした低値群 (SUV max < 13.15) と高値群 (SUV max \geq 13.15) の全生存率と無増悪生存率

低値群と高値群の全生存率はそれぞれ 87.5%、91.7% ($p = 0.59$)、無増悪生存率はそれぞれ 50.8%、65.6% ($p = 0.75$)であり、2 群間において有意差は認めなかった。

11 表

表 1. 患者内訳

患者	N=28	
性		
男	26	(92.9%)
女	2	(7.1%)
年齢、平均 (範囲) [歳]	68.9 (51-88)	
PS		
0	14	(50.0%)
1	12	(42.9%)
2	2	(7.1%)
T 分類		
T3	19	(67.8%)
T4		
T4a	1	(3.6%)
T4b	8	(28.6%)
N 分類		
N0	3	(10.7%)
N1	10	(35.7%)
N2	12	(42.9%)
N3	3	(10.7%)
M 分類		
M0	16	(57.1%)
M1	12	(42.9%)
病期		
II A	1	(3.6%)
III A	5	(17.8%)
III B	3	(10.7%)
III C	7	(25.0%)
IV	12	(42.9%)

PS : Performance Status ; 全身状態

M1 : 腹腔動脈リンパ節や頸部食道傍リンパ節、鎖骨上リンパ節転移

表 1 (続き)

患者	N=28	
原発巣 占拠部位 (重複あり)		
頸部食道 (Ce)	5	
胸部食道 (Te)		
胸部上部食道 (Ut)	11	
胸部中部食道 (Mt)	19	
胸部下部食道 (Lt)	6	
腹部食道 (Ae)	2	
放射線療法 総線量 (Gy)		
54	1	(3.6%)
59.6	2	(7.1%)
60	24	(85.7%)
62.4	1	(3.6%)
化学療法内容		
シスプラチン+5-FU	19	(67.9%)
ネダプラチン+5-FU	7	(25.0%)
ドセタキセル+シスプラチン+5-FU	2	(7.1%)

5-FU : 5-fluorouracil ; 5-フルオロウラシル

表 2. 全 28 症例の ADC 値のヒストグラムパラメータの平均値

	EPI	RESOLVE
	N=28	N=28
ADC値 ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)		
平均	1.45 \pm 0.29, 1.42	1.33 \pm 0.24, 1.37
10 パーセンタイル	1.01 \pm 0.20, 1.02	0.96 \pm 0.19, 1.01
25 パーセンタイル	1.18 \pm 0.25, 1.19	1.12 \pm 0.22, 1.16
50 パーセンタイル	1.40 \pm 0.33, 1.38	1.31 \pm 0.25, 1.33
75 パーセンタイル	1.68 \pm 0.39, 1.65	1.52 \pm 0.28, 1.59
90 パーセンタイル	1.96 \pm 0.41, 1.98	1.74 \pm 0.30, 1.76
歪度	0.62 \pm 0.67, 0.51	0.43 \pm 0.48, 0.42
尖度	0.91 \pm 1.78, 0.26	0.71 \pm 1.24, 0.33

表 3. EPI における、CR または PR 症例と SD 症例の ADC 値のヒストグラムパラメータ
の平均値

CR または PR 症例と SD 症例間で有意差は示さなかった ($p = 0.17-0.91$)。

	CR または PR 症例 (N=17)	SD 症例 (N=11)	p 値
ADC値 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)			
平均	1.49 \pm 0.34	1.39 \pm 0.20	0.33
10 パーセンタイル	1.03 \pm 0.23	0.99 \pm 0.16	0.80
25 パーセンタイル	1.21 \pm 0.28	1.15 \pm 0.20	0.41
50 パーセンタイル	1.44 \pm 0.38	1.34 \pm 0.22	0.41
75 パーセンタイル	1.73 \pm 0.49	1.59 \pm 0.24	0.27
90 パーセンタイル	2.04 \pm 0.48	1.85 \pm 0.24	0.17
歪度	0.65 \pm 0.68	0.59 \pm 0.70	0.91
尖度	0.83 \pm 2.04	1.04 \pm 1.34	0.20

表 4. RESOLVE における CR または PR 症例と SD 症例の ADC 値のヒストグラムパラメータの平均値

CR または PR 症例と SD 症例間で有意差は示さなかった ($p = 0.21-0.72$)。

	CR または PR 症例 (N=17)	SD 症例 (N=11)	p 値
ADC値 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)			
平均	1.35 \pm 0.28	1.29 \pm 0.17	0.31
10 パーセンタイル	1.00 \pm 0.21	0.92 \pm 0.17	0.27
25 パーセンタイル	1.15 \pm 0.24	1.08 \pm 0.17	0.29
50 パーセンタイル	1.33 \pm 0.29	1.27 \pm 0.18	0.27
75 パーセンタイル	1.54 \pm 0.34	1.49 \pm 0.19	0.21
90 パーセンタイル	1.76 \pm 0.36	1.71 \pm 0.20	0.33
歪度	0.47 \pm 0.51	0.37 \pm 0.44	0.69
尖度	0.83 \pm 1.51	0.51 \pm 0.65	0.72