

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07627

研究課題名(和文) 肺神経内分泌腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害剤効果予測としてのPETイメージ

研究課題名(英文) PET Imaging as a Predictor of Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy for Lung Neuroendocrine Tumors

研究代表者

今井 久雄 (Imai, Hisao)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10646483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：初回治療でPD-L1抗体を併用した薬物療法開始前に18F-FDG-PETを受けた進展型小細胞肺癌患者を対象とし、18F-FDG取り込みにおけるmaximum standard uptake value (SUVmax)、metabolic tumor volume (MTV)、total lesion glycolysis (TLG) を評価した。性別、Brinkman index、MTVがPFSの独立した予後予測因子であり、性別、SUVmax、MTV、TLGがOSの有意な予測因子であった。MTVまたはTLG代謝腫瘍活性は、進展型小細胞肺癌患者の化学-免疫療法の予後予測に有望である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

初回治療としてPD-L1抗体を併用したプラチナ製剤ベースの化学療法開始前に18F-FDG-PETで評価したmetabolic tumor volume (MTV)またはtotal lesion glycolysis (TLG) 代謝腫瘍活性は、進展型小細胞肺癌患者における化学-免疫療法の治療成績の予測に有望である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) who underwent 18F-FDG-PET prior to initiation of first-line PD-L1 antibody-based chemotherapy were included in the study. 18F-FDG uptake maximum standard uptake value (SUVmax), metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) were evaluated. Sex, Brinkman index, and MTV were independent prognostic predictors of PFS, while gender, SUVmax, MTV, and TLG were significant predictors of OS. MTV or TLG metabolic tumor activity is a promising prognostic indicator for chemo-immunotherapy in patients with ED-SCLC.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬 肺神経内分泌腫瘍 PETイメージング 進展型小細胞肺癌 薬物療法 効果予測因子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高悪性度の小細胞癌を含む肺神経内分泌腫瘍はPD-1阻害剤が日常診療で汎用されている。特に小細胞癌では、プラチナ製剤2剤併用療法に抗PD-L1抗体を追加すると有意に生存期間を延長するが、治療効果や予後を予測するバイオマーカーは依然不明のままである。非小細胞癌ではFDG集積はtumor infiltrate lymphocytes (TILs)ではなくPD-L1発現と有意な相関、小細胞癌ではTILsがFDG集積と関連性が報告されている。非小細胞癌とは異なり小細胞癌はPD-L1発現がバイオマーカーにならないが、TILsの関与はPD-1阻害剤のメカニズムより重要であり、PET imagingでdynamicに捉えられれば臨床応用が期待される。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、神経内分泌腫瘍の免疫微小環境および糖代謝・低酸素マーカーの関連性を検討し、さらに、糖代謝イメージングであるFDG-PETと低酸素イメージング製剤である<sup>18</sup>F-fluoromisonidazole (FMISO) PETを用いて実際のPD-1阻害剤の効果をモニタリングし、腫瘍組織及び血中のリンパ球を含めた免疫関連マーカーと糖代謝及び低酸素イメージングの相関性から、小細胞癌中心の神経内分泌腫瘍におけるPET imagingのバイオマーカーとしての意義を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

初回治療としてPD-L1抗体を併用したプラチナ製剤ベースの化学療法開始前に<sup>18</sup>F-FDG-PETを受けた進展型小細胞肺癌患者を対象とし、<sup>18</sup>F-FDG取り込みにおけるmaximum standard uptake value (SUV<sub>max</sub>)、metabolic tumor volume (MTV)、total lesion glycolysis (TLG)を評価した。

### 4. 研究成果

表 I PETにおける<sup>18</sup>F-FDGの取り込みによる患者背景

Table I. Patients' demographics according to <sup>18</sup>F-FDG uptake.

Variables	Total n=46	SUV <sub>max</sub>			MTV			TLG		
		High n=10	Low n=36	p-Value	High n=16	Low n=30	p-Value	High n=16	Low n=30	p-Value
Age (<75/≥75)	29/17	6/4	23/13	0.822	12/4	17/13	0.213	11/5	18/12	0.558
Sex (male/female)	38/8	10/0	28/8	0.101	13/3	25/5	0.860	12/4	26/4	0.320
Performance status (0-1, 2-4)	39/7	9/1	30/6	0.604	11/5	28/2	<b>0.027</b>	12/4	27/3	0.177
Brinkman Index (<800/≥800)	10/36	3/7	7/29	0.474	3/13	7/23	0.720	4/12	6/24	0.695
Regimen (IMpower133/CASPIAN)	30/16	6/4	24/12	0.739	11/5	19/11	0.713	10/6	20/10	0.777
Best response (CR+PR/SD+PD)	38/7	6/3	32/4	0.100	12/4	26/3	0.194	12/4	26/3	0.194
Transition to maintenance (yes/no)	27/17	4/6	23/11	0.114	8/7	19/10	0.431	8/7	19/10	0.431
Emergence of irAE (yes/no)	7/39	2/8	5/31	0.634	1/15	6/24	0.216	1/15	6/24	0.216
White blood cells (≤ULN, >ULN)	33/13	7/3	26/10	0.890	9/7	24/6	0.088	9/7	24/6	0.088
Neutrophils (>median/≤median)	23/23	4/6	19/17	0.475	10/6	13/17	0.216	10/6	13/17	0.216
Lymphocytes (>median/≤median)	23/23	5/5	18/18	1.000	7/9	16/14	0.536	7/9	16/14	0.536
Albumin (<LLN/≥LLN)	31/15	7/3	24/12	0.842	14/2	17/13	<b>0.037</b>	14/2	17/13	<b>0.037</b>
C-reactive protein (<5, ≥5)	20/26	2/8	18/18	0.091	5/11	15/15	0.222	5/11	15/15	0.222
proGRP (<576/≥576)	23/23	8/2	15/21	<b>0.032</b>	5/11	18/12	0.063	5/11	18/12	0.063
NLR (<4.1/≥4.1)	24/22	7/3	17/19	0.202	8/8	16/14	0.829	8/8	16/14	0.829

SUV<sub>max</sub>: The maximum of standardized uptake value; MTV: metabolic tumor volume; TLG: total lesion glycolysis; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; NLR: neutrophil to lymphocyte ratio; irAE: immune related adverse event; statistically significant p-values are shown in bold.

PD-L1 と tumor infiltrative lymphocytes (TIL) が免疫組織化学的に解析された。

表 II. 無増悪生存期間および全生存期間に対する各種因子の単変量・多変量解析

Table II. Univariate and multivariate analysis of progression-free survival and overall survival.

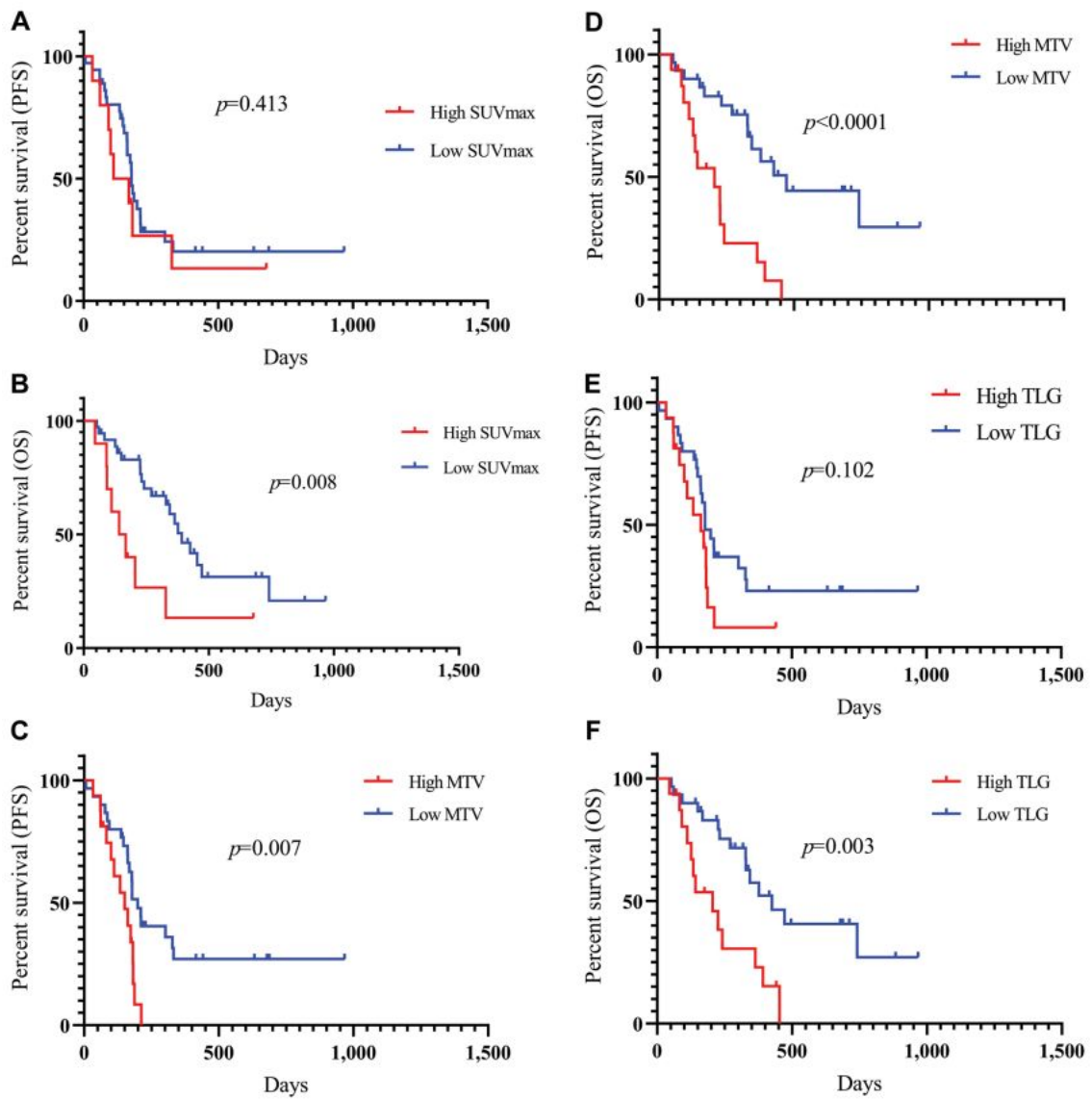
Variable	Progression-free survival					Overall survival				
	Univariate analysis		Multivariate analysis			Univariate analysis		Multivariate analysis		
	MST (days)	<i>p</i> -Value	SUV <sub>max</sub>	MTV	TLG	MST (days)	<i>p</i> -Value	SUV <sub>max</sub>	MTV	TLG
Age (>75/≥75)	178/177	0.670	1.127	1.483	1.320	329/377	0.811	0.649	1.278	1.031
			0.517-2.459	0.682-3.221	0.620-2.810			0.269-1.566	0.512-3.193	0.435-2.444
Sex (male/female)	168/NR	<b>0.013</b>	0.763	0.320	0.472	328/NR	<b>0.036</b>	0.336	0.599	0.945
			5.159	4.540	5.499			4.782	4.343	6.492
			1.459-18.245	1.297-15.885	1.591-19.001			1.059-21.604	0.917-20.580	1.383-30.472
Brinkman Index (≥800/<800)	162/302	<b>0.042</b>	<b>0.011</b>	<b>0.018</b>	<b>0.007</b>	364/344	0.957	<b>0.042</b>	<b>0.064</b>	<b>0.018</b>
			2.939	3.219	3.691			1.297	1.391	1.692
			1.147-7.531	1.251-8.282	1.386-9.832			0.5139-3.274	0.525-3.682	0.617-4.637
Performance status (0,1/2-4)	182/162	0.243	<b>0.025</b>	<b>0.015</b>	<b>0.009</b>	328/392	0.958	0.582	0.507	0.307
			2.512	1.908	2.481			2.033	0.901	1.333
			0.946-6.672	0.721-5.054	0.945-6.514			0.726-5.698	0.316-2.557	0.482-3.690
White blood cells (≤8,600/>8,600)	178/161	0.312	0.065	0.193	0.065	364/241	0.285	0.178	0.845	0.580
Neutrophils (<5,423/≥5,423)	173/181	0.927				344/364	0.926			
Lymphocytes (<1,351/≥1,351)	162/178	0.706				364/344	0.336			
Neutrophil-Lymphocyte ratio (≤4.1/>4.1)	177/178	0.530				329/377	0.920			
Albumin (<3.9/≥3.9)	162/178	0.642	1.563	1.180	1.177	325/472	0.440	1.646	1.105	1.082
			0.688-3.550	0.491-2.835	0.494-2.780			0.653-4.149	0.405-3.014	0.403-2.905
			0.286	0.711	0.713			0.291	0.845	0.5797
C-Reactive protein (<5.0/≥5.0)	178/169.5	0.571				454/329	0.351			
proGRP (<576, ≥576)	178/173	0.976				329/425	<b>0.849</b>			
SUV <sub>max</sub> (>11/≥11)	178/139.5	0.413	1.307			392/155	<b>0.008</b>	3.461		
			0.534-3.203					1.313-9.126		
			0.558					<b>0.012</b>		
Metabolic tumor volume (>375/≥375)	199/150	<b>0.007</b>		2.718		472/205	<b>&lt;0.0001</b>		5.609	
				1.116-6.619					2.203-14.283	
				<b>0.028</b>					<b>0.0003</b>	
Total lesion glycolysis (>1,430/≥1,430)	178/162	0.102			2.559	425/205	<b>0.003</b>			4.564
					1.104-5.931					1.711-12.174
					<b>0.029</b>					<b>0.0024</b>

MST: Median survival time; HR: hazard ratio; 95%CI: 95% confidence interval; SUV<sub>max</sub>: the maximum of standardized uptake value; MTV: metabolic tumor volume; TLG: total lesion glycolysis; statistically significant *p*-values are shown in bold.

MTV の高値は、ECOG-PS の不良およびアルブミン値の低値と有意に関連し、アルブミン値の低値と TLG の高値との間には有意な関連が認められた。単変量解析では、性別、Brinkman index、MTV が無増悪生存期間 (PFS) の有意な予測因子として同定され、性別、SUVmax、MTV、TLG が全生存期間 (OS) の有意な因子として同定された。多変量解析の結果、性別、Brinkman index、MTV が PFS の独立した予後予測因子であり、性別、SUVmax、MTV、TLG が OS の有意な予測因子であった (表 II)。SUVmax は、PD-L1 発現が陽性の患者で陰性の患者より有意に高かったが、TIL の陽性と陰性で有意差はなかった。さらに、MTV および TLG のレベルは、PD-L1 および TIL のレベルと密接な関連はなかった。

Figure 1. 全患者における無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) について、SUVmax (A、B)、代謝腫瘍体積 (MTV) (C、D)、病変部総解糖量 (TLG) (E、F) に基づく Kaplan-Meier 曲線。PFS では SUVmax (A) と TLG (E) が高い患者と低い患者で統計学的有意差は認められなかったが、OS では SUVmax (B) と TLG (F) が高い患者と低い患者で有意差が認められた。MTV が高い患者は、低い患者よりも PFS と OS が有意に不良であった (C、D)。

Figure 1



MTV または TLG 代謝腫瘍活性は、進展型小細胞肺癌患者における化学-免疫療法の治療成績の予測に有望である可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 HASHIMOTO KOSUKE, KAIRA KYOICHI, IMAI HISAO, MIURA YU, SHIONO AYAKO, MOURI ATSUTO, YAMAGUCHI OU, KOBAYASHI KUNIHICO, KAGAMU HIROSHI, KUJI ICHIEI	4. 巻 44
2. 論文標題 Metabolic Tumor Volume as Significant Predictor for Chemotherapy Containing PD-L1 Blocker in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1551
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.16951	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究 分 担 者	解良 恭一  (Kaira Kyoichi)  (40400783)	埼玉医科大学・医学部・教授     (32409)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関