

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：13401
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22790752
 研究課題名（和文）非小細胞肺癌における ^{18}F -FLT および ^{18}F -FDG PET 画像の有用性の検討
 研究課題名（英文） Effectiveness of ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG PET Imaging in Patients with Non-small Cell Lung Cancer
 研究代表者
 梅田 幸寛（UMEDA YUKIHIRO）
 福井大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：80401975

研究成果の概要（和文）：近年、癌診療において新たなトレーサーとして $3'$ -deoxy- $3'$ - ^{18}F -fluoro-thymidine (^{18}F -FLT) が臨床応用され始めている。本研究では、 ^{18}F -FLT PET の有用性を明らかにするために、治療反応性や生命予後などとの関係を中心に検討した。 ^{18}F -FLT PET、 ^{18}F -FDG PET を行った 35 症例を対象とした。全身化学療法がおこなわれた場合、1 コースの終了後に 2 回目の ^{18}F -FLT PET、 ^{18}F -FDG PET を行った。 ^{18}F -FLT PET は全身化学療法の治療効果早期予測の点で ^{18}F -FDG PET に劣るが、生命予後予測においては ^{18}F -FDG PET と遜色なく、各 PET 画像の SUVmax を乗じることでさらに正確な予後予測が可能になる。

研究成果の概要（英文）： To clarify the effectiveness of ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG PET imaging in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), we evaluated ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG uptake of pulmonary lesion before and after systemic chemotherapy. Change in FDG uptake after 1 course of systemic chemotherapy predicted therapeutic response better than that in FLT uptake. On the other hand, the baseline FDG and FLT uptake predicted overall survival of patients with advanced NSCLC (cut-off of FDG SUVmax 11.0, $P=0.014$; cut-off of FLT SUVmax 5.0, $P=0.012$, log rank test). Furthermore, the value multiplied FDG and FLT uptake (cut-off 80, $P=0.002$, log rank test).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：臨床呼吸器学、非小細胞肺癌、 ^{18}F -fluoro-thymidine

1. 研究開始当初の背景

肺癌は日本における悪性腫瘍による死亡のうち男性で1位、女性の2位を占め、その診断と治療の向上は急務である。一般に切除不能非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) 治療の基本である全身化学療法奏功率は30-40%と低く、NSCLCは治療反応性の良好な腫瘍とは言えない。しかし、近年では多くの作用機序の異なる薬剤が開発され、どの薬剤が個々の症例において効果的かを早期に知る必要性があり、全身化学療法に対する個々の症例における治療反応性の予測や予後予測は、治療法選択において重要な情報である。

肺癌診療において¹⁸F-FDG PETは、病変検出や良悪性の鑑別において非常に重要な役割を果たしており、我々もこれまでに¹⁸F-FDG PETの肺結節診断における有用性を報告している(*J Nucl Med.* 2003;44:540-548)。しかし、肺癌の病期診断において、リンパ節転移の診断における偽陽性の多さや、転移性脳腫瘍の感度の低さが問題となっている。また、FDG集積度は切除不能NSCLCにおいて予後と相関することが報告されている(*Eur J Cancer.* 2005;41:1533-1541)。しかし、¹⁸F-FDGの集積によって治療反応性を予測することは不可能である。

FDGはグルコースの類似体であり、グルコースと競合しGlucose transporter (GLUT)を介して細胞内に取り込まれ、Hexokinaseによってリン酸化され細胞内に蓄積される。腫瘍組織におけるFDGの集積には①GLUTの発現をはじめとした糖代謝の程度、②腫瘍組織内の血流量、③細胞のviability、④細胞密度など様々な要因が影響を与えると考えられる。これらの要素が組み合わさり、腫瘍それぞれのFDG集積度あるいは腫瘍内のFDG分布に差が出るのが予想される。

近年、癌診療において新たなトレーサーとして3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluoro-thymidine (¹⁸F-FLT)が臨床応用され始めている。¹⁸F-FLTはThymidineのanalogueでありThymidine kinase-1(TK-1)によりリン酸化されて細胞内に取り込まれるがDNAには組み込まれない。肺癌を含むいくつかの癌腫において、¹⁸F-FLTの集積度と細胞増殖を示すKi67陽性細胞の割合が相関することが報告されており(*Chest.* 2006;129:393-401, *J Nucl Med.* 2005;46:945-952)細胞増殖のマーカーとして考えられている。集積のパターンは腫瘍の特性(組織型や分化度など)や予後を表している可能性があるが、これまで¹⁸F-FLTの集積度と予後に関する報告は認めない。

2. 研究の目的

(1) ¹⁸F-FDGと¹⁸F-FLTの集積が意味する内容は異なっており、本研究では「NSCLCにおいて¹⁸F-FLTの腫瘍への集積度は治療反応性や予後と関連する可能性がある」という仮説を検証することを1つ目の目的とする。

(2) 切除不能NSCLCにおいて¹⁸F-FDG PETが生命予後に関わることが報告されているが、本研究では「¹⁸F-FLT PETが切除不能NSCLCの生命予後予測に有用である」という仮説を検証することを2つ目の目的とする。

3. 研究の方法

<対象>

75歳未満、PS0-1で未治療の切除不能NSCLC症例(臨床病期ⅢBもしくはⅣ期)、もしくはは病理診断が未確定ながらこの状態が疑われる症例で、本研究の説明を行い、同意を書面で得られた症例。

<研究デザイン>

全身化学療法施行予定の2週間前の期間に、¹⁸F-FDG PET/CTと¹⁸F-FLT PETを行い、その後、標準的な化学療法もしくは放射線化学療法を行う。化学療法1コース後に再度¹⁸F-FDG PET/CTと¹⁸F-FLT PETを行い、これらのPET所見と1次治療の腫瘍奏功度の関連を検討した。2次治療以降の治療法に関しては特に制限を設けず、治療開始後の生存期間を観察する。治療効果判定は、形態学的にはRECISTで評価した。

<PET画像の解析方法>

得られた¹⁸F-FDG PET/CTと¹⁸F-FLT PETの画像データは全て画像解析専用ワークステーション(Advantage Workstation, GE Healthcare, Wauwatosa, WI)に集積され、¹⁸F-FDG PET/CTで使用されたCT画像を¹⁸F-FLT PETにも重ね合わせを行い同一病変での正確なROI(region of interest)解析を行った。ROIは原発巣、転移巣ともに設定し、SUVmaxを測定した。

PETによるmetabolic response (MR)はEORTC recommendationsに従いSUVmaxの変化率で評価した。

Partial metabolic response (PMR): -15%以上のSUVmax減少

Stable metabolic response (SMR): -15%以上、+25%以下のSUVmaxの変化

Progressive metabolic disease (PMD): +25%以上のSUVmaxの増加

<病理学的検討>

腫瘍組織の組織型の特定、分化度の評価を行った。さらに、Ki67、GLUT 及び TK-1 の免疫染色を行い、それぞれの染色性と FLT・FDG の病変部への集積度に関して検討した。

<統計解析>

データは中央値（範囲）で記載した。¹⁸F-FDG と ¹⁸F-FLT の集積の差を Mann-Whitney's U-test で解析し、集積の相関を Spearman's rank correlation coefficient analysis で検討した。無増悪生存期間や全生存期間の解析は Kaplan-Meier survival curves と log-rank test を使用した。

4. 研究成果

(1) 症例

症例の内訳を表 1 に示す。症例数は 35 例のうち男性 26 例、女性 9 例であった。年齢の中央値は 70 歳。最終診断別では、悪性結節が 31 例で、このうち原発性肺癌が 30 例（腺癌 13 例、扁平上皮癌 9 例、非小細胞肺癌 3 例、小細胞肺癌 3 例、多形癌 1 例）で、このほか悪性胸膜中皮腫 1 例、転移性肺腫瘍 1 例であった。4 例は最終診断が良性疾患であり内訳はアミロイドーシス 1 例、アスペルギローマ 1 例、肺炎 1 例、非結核性抗酸菌症 1 例であった。

原発性肺癌症例の臨床病期は、IA 期 3 例、IIA 期 3 例、IIB 期 2 例、IIIA 期 5 例、IIIB 期 3 例、IV 期 13 例であった。

表 1. Patients characteristics

	All subjects (n = 35)
Sex, (M/F)	26 / 9
Age, median (range)	70 (56-83)
Malignancy	31 / 35
Primary lung cancer	30
Adenocarcinoma	13
Squamous cell carcinoma	9
Non-small cell carcinoma	3
Pleomorphic carcinoma	1
Small cell carcinoma	3
Malignant mesothelioma	1
Metastatic pulmonary nodule	1
Benign	4 / 35
Stage	
IA	3
IB	0
IIA	3
IIB	2
IIIA	5
IIIB	3
IV	13

(2) ¹⁸F-FDG および ¹⁸F-FLT 集積

原発巣及び転移巣の SUVmax は ¹⁸F-FDG 集積 [10.5 (1.9-30.3)] は ¹⁸F-FLT 集積 [5.8 (1.7-15.9), P < 0.0001] に比べ有意に高かった。

また、¹⁸F-FDG および ¹⁸F-FLT 集積には有意な正の相関(図 1, r = 0.69, P < 0.0001)を認めた。

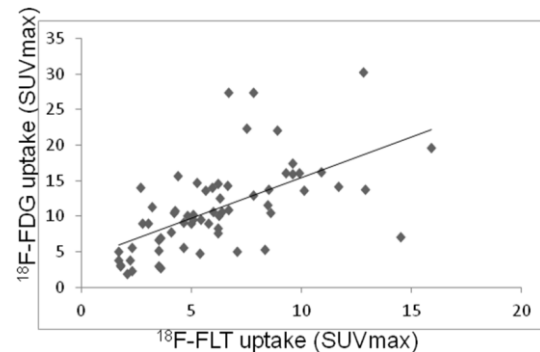


図 1. ¹⁸F-FDG および ¹⁸F-FLT 集積の相関

(3) 治療効果早期予測における ¹⁸F-FLT および ¹⁸F-FDG PET 画像の有用性

切除不能肺癌に対し、全身化学療法もしくは放射線化学療法がおこなわれた症例のうち、1 コース目の化学療法の前後に ¹⁸F-FLT および ¹⁸F-FDG PET が行われた症例は 12 症例であった(表 2)。このうち、RECIST の判定が PR もしくは CR であった症例は 10 症例であり、¹⁸F-FDG PET の MR は全例 PMR であったのに対し、¹⁸F-FLT PET の MR は 7 例が PMR で 3 例が SMR であった。RECIST 判定が SD であった 2 症例のうち ¹⁸F-FDG PET の MR は 1 例が SMR、1 例が PMR であったが、¹⁸F-FLT PET の MR は全例 PMR であった。

以上の結果から、全身化学療法の早期治療効果予測には ¹⁸F-FLT PET より ¹⁸F-FDG PET の方が優れている可能性が示唆された。

表 2. 全身化学療法がおこなわれた症例での RECIST および metabolic response

No.	Histology	Regimen	RECIST	MR of FDG-PET	MR of FLT-PET
		Concurrent			
3	SqCC	chemo-radiation (CBDCA+PTX)	PR	PMR	PMR
4	SqCC	CBDCA+PTX	SD	SMR	PMR
6	Adeno	Gefitinib	PR	PMR	SMR
8	SqCC	CBDCA+PTX	PR	PMR	PMR
10	SqCC	CBDCA+PTX	PR	PMR	PMR
11	Adeno	CBDCA+PEM	PR	PMR	SMR
13	Adeno	CDDP+PEM	PR	PMR	PMR
27	SCLC	CBDCA+VP-16 RT	CR	PMR	PMR
35	SqCC	CBDCA+PTX	PR	PMR	PMR
38	SCLC	CBDCA+VP-16	PR	PMR	SMR
45	Adeno	CBDCA+PEM	SD	PMR	PMR
47	Adeno	CDDP+PEM	PR	PMR	PMR

SqCC: squamous cell carcinoma, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, PEM: pemetrexed, RECIST: response evaluation criteria in solid tumors, PR: partial response, PD: progressive disease, CR: complete response, MR: metabolic response, PMR: partial metabolic response, SMR; stable metabolic response, PMD; progressive metabolic disease

(4) PET 画像での治療効果早期予測の結果と病理学的検討

RECIST における形態的な反応を ^{18}F -FDG PET で予測されたが、 ^{18}F -FLT PET では予測し得なかった症例の原因を検討するため、初回診断時に得られた病理標本を用いて、p53, TK-1, GLUT の免疫染色を行い検討した。いずれの病変も GLUT の高発現を認めた。RECIST 判定が PR であったが ^{18}F -FLT PET では SMR であった 2 症例において TK-1 は発現の程度が低く、p53 の発現を認めた。

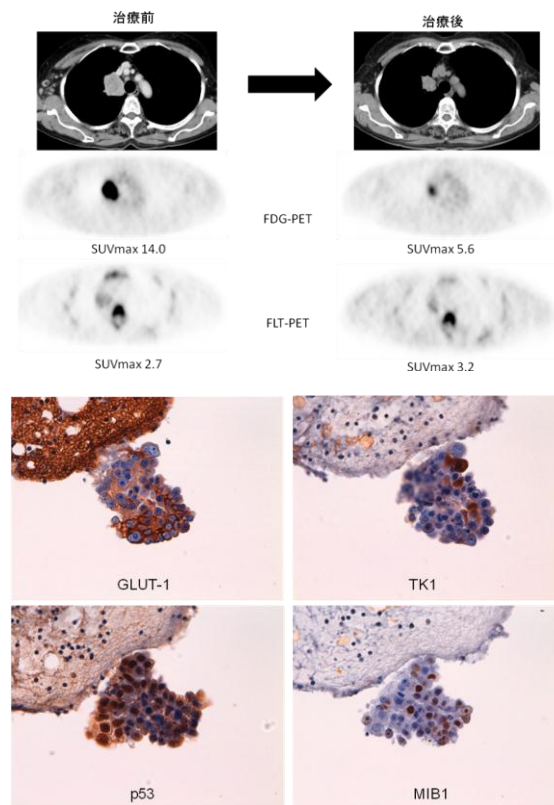
^{18}F -FLT PET では予測し得なかった症例では TK-1 発現が乏しい傾向が確認された。FLT の細胞内蓄積に最も影響を与えている TK-1 発現が乏しい腫瘍では正確な腫瘍増殖の評価が ^{18}F -FLT PET では困難であることが推測された。

図 2 に、代表的症例を提示する。

Case No. 6 の症例で診断は肺腺癌 cT2aN2M1b stageIV で、EGFR 遺伝子変異を認め、一次治療として EGFR チロシンキナーゼ阻害剤である Gefitinib を使用した。RECIST 判定は PR であり、無増悪生存期間は 1011 日と良好な治療効果を確認した。治療開始前と治療開始 1 か月後の ^{18}F -FDG PET では SUVmax が 14.0 から 5.6 と -60% 低下し PMR の判定で

あった。しかし、 ^{18}F -FLT PET では SUVmax は 2.7 から 3.2 と 18.5% 増加し SMR の判定であった。腫瘍の免疫染色では GLUT-1, p53, MIB-1 (Ki67) とともに高頻度の発現を認めたが、TK-1 発現は全体の 15% と発現の程度は低かった。

図 2. 症例提示



(5) 生命予後予測における ^{18}F -FLT および ^{18}F -FDG PET 画像の有用性

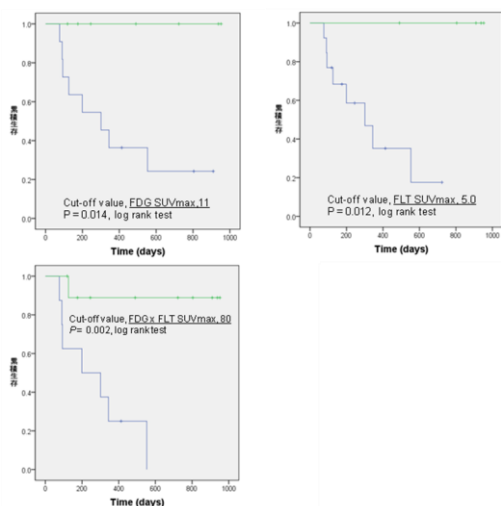
切除不能 NSCLC において、FDG および FLT 集積が生命予後に関連するかを評価するために、原発巣の ^{18}F -FLT PET および ^{18}F -FDG PET における SUVmax を評価した。また、二つの PET 画像のデータを融合することで向上が得られるかどうかを評価する目的で ^{18}F -FLT PET および ^{18}F -FDG PET の SUVmax を乗じたデータ (FDG x FLT) および除したデータ (FDG / FLT) を用い生命予後に関わる因子を Cox proportional hazard model を用いて連続変数として検討した (表 3)。単変量解析では、 ^{18}F -FDG PET における SUVmax (HR 1.15, P = 0.027) および FDG x FLT (HR 1.01, P = 0.032) で有意であった。 ^{18}F -FLT PET における SUVmax および FDG / FLT は有意な因子ではなかった。多変量解析では ^{18}F -FDG PET における SUVmax (HR 1.15, P = 0.027) のみが有意な因子であった。

表 3. Cox 比例ハザードモデルで検討した生命予後に関わる因子

	Univariate analysis		
	HR	95%CI	P Value
Age, yr	1.05	0.95-1.16	0.34
FDG uptake (SUVmax)	1.15	1.02-1.30	0.027
FLT uptake (SUVmax)	1.33	0.98-1.81	0.065
FDG x FLT	1.01	1.00-1.03	0.032

次に、各 SUVmax の cut off を 1 間隔に、また FDG x FLT の cut off を 10 間隔に設定し、もっとも Log rank test の P 値が小さくなる値を算出した。この結果、設定された cut off 値は ^{18}F -FDG PET の SUVmax は 11.0 (P=0.014)、 ^{18}F -FLT PET の SUVmax は 5.0 (P=0.012)、FDG x FLT は 80 (P=0.002) であった。この cut off 値での生存曲線を図 3 に示す。

図 3. FDG および FLT 集積による生存曲線



上記の cut off 値を用い、症例を 2 群に分別し Cox 比例ハザードモデルを用い単変量解析を行うと (表 4)、FDG x FLT (cut-off 80, HR 13.52, P=0.016) のみが有意な所見であり、FDG 集積 (cut-off 11.0, HR 51.02, P=0.18)、FLT 集積 (cut-off 5.0, HR 59.40, P=0.18) は有意ではなかった。

表 4. Cut off 値を用いた Cox 比例ハザードモデルで検討した生命予後に関わる因子

	Univariate analysis		
	HR	95%CI	P Value
FDG, cut-off of SUVmax 11.0	51.0	0.16-16512	0.18
FLT, cut-off of SUVmax 5.0	59.4	0.16-22038	0.18
FDG x FLT, cut-off 80	13.5	1.61-113	0.016

考察

これまでの肺癌に対する早期治療効果判定の臨床試験の報告では、 ^{18}F -FLT PET に比べ ^{18}F -FDG PET の方が鋭敏であるとされている (*J Clin Oncol.* 2011;29:1701-8.)。また最近、動物実験において TK-1 の発現低下が予想される p53 遺伝子欠損腫瘍の治療効果判定に ^{18}F -FLT PET は無効であったと報告されている (*Int J Oncol.* 2011;39:91-100.)。しかし、今回の検討では p53 変異と TK1 発現に一定の傾向は無かった。

撮影時期の最適化、症例の集積が今後必要であるが、発癌原因遺伝子による腫瘍内の TK1 の発現の程度が FLT の集積度や治療効果予測における正診率の低さに関連しているかもしれない。これらの事から、肺癌の薬物療法に対する早期治療効果判定に関しては、 ^{18}F -FLT PET に比べ ^{18}F -FDG PET の方が鋭敏である可能性があり、今後発癌原因遺伝子や TK-1 の発現との関連に関して評価する必要がある。

また、生命予後に関しては FDG および FLT 集積とも有意な関連を示した。FDG の集積には GLUT の発現をはじめとした糖代謝の程度、腫瘍組織内の血流量、細胞の viability、細胞密度など様々な要因が影響を与えると考えられる。一方、FLT 集積には細胞増殖の程度、細胞密度、TK-1 発現の程度が関連していると考えられる。この二つの集積は一定の相関が確認されたが、二つの値を乗じることによって、それぞれの値より強く生命予後と関連する因子となった。FDG の集積が低くなりやすい虚血部位や FLT の低下しやすい TK-1 発現の低下した腫瘍においてそれぞれを補完することが可能かもしれない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

① 梅田幸寛、岡沢秀彦、住田泰之、森川美羽、門脇麻衣子、安斎正樹、飴嶋慎吾、石崎武志。非小細胞肺癌における ^{18}F -FLT および ^{18}F -FDG PET 画像の有用性に関する検討。第 52 回日本呼吸器学会学術講演会。2012. 4. 20. 神戸。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅田 幸寛 (UMEDA YUKIHIRO)
福井大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：80041975

(2) 研究協力者

岡沢 秀彦 (OKAZAWA HIDEHIKO)
福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授