

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K21118

研究課題名(和文) DOTATOC陽性胸腺腫瘍におけるOctreotide LAR/PSL併用療法

研究課題名(英文) Octreotide LAR with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma with uptake on 68Ga-DOTATOC

研究代表者

永井 宏樹(Nagai, Hiroki)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：80711605

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では胸腺腫瘍に対するOctreotide LAR/PSL併用療法のバイオマーカー研究として68Ga-DOTATOC検査を検討した。

胸腺癌・浸潤性胸腺腫10症例に対し、68Ga-DOTATOC検査及びOctreotide LAR/PSL併用療法を行った。化学療法の有効性については奏効率10%、病勢制御率40%であり、安全性については特に重篤な有害事象を認めなかった。胸腺腫瘍への68Ga-DOTATOCの集積は原発巣および転移病変に関わらず集積が認められた。一方で、胸腺腫瘍への68Ga-DOTATOCの集積とOctreotide LAR/PSL併用療法の有効性に関連は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：In this research, we investigated whether 68Ga-DOTATOC PET/CT could be a biomarker for efficacy of combination chemotherapy of octreotide LAR and prednisone against advanced thymic tumor and thymic cancer.

Ten patients with advanced thymic tumor or thymic cancer were enrolled. We evaluated somatostatin receptor expression by 68Ga-DOTATOC PET/CT before chemotherapy administration and later performed combination chemotherapy of octreotide LAR and prednisone. The response rate was 10% and the disease control rate was 40%. And, severe adverse events were not found during this treatment. We could confirm the uptake of 68Ga-DOTATOC in the metastatic lesions as well as the primary lesions. However, there was no correlation between the uptake of 68Ga-DOTATOC and the efficacy of combination chemotherapy of octreotide LAR and prednisone.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：胸腺腫瘍 DOTATOC Octreotide

1. 研究開始当初の背景

胸腺腫瘍は WHO 病理学的分類によって A 型、AB 型、B1 型、B2 型、B3 型、C 型に分けられる。B3 型は浸潤型胸腺腫、C 型は胸腺癌とされ、特に胸腺癌は 5 年生存率 30～50%と予後不良である (Eng TY et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004)。

一方で、胸腺腫瘍は非常に稀な腫瘍であり、本邦では胸腺腫は人口 10 万人あたり 0.44～0.68 人 (肺癌は人口 10 万人あたり約 80 人である) と非常に少ない。これにより第 Ⅲ 相臨床試験を組むことが出来ず、全身化学療法における標準治療は存在しない。

これまでに施行された小規模の第 Ⅲ 相臨床試験の治療成績を基に多剤併用療法、分子標的薬により治療が行われているが、十分な治療成績とは言えず、新たな治療選択肢の開発が必要である (Serpico D et al. Ann Oncol, 2015)。ソマトスタチンとその受容体 (SSTR) は胸腺を含めて全身の様々な正常組織や腫瘍組織に発現しており、ソマトスタチン受容体には 5 つのサブタイプがある (SSTR-1～5)。互いに異なる染色体上に存在する固有の遺伝子にコードされており、SSTR-2 と SSTR-5 は、ホルモンの分泌抑制や細胞増殖抑制に関与することが知られている (Susini C et al. Ann Oncol, 2006)。

持続性ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドにおいては、ソマトスタチン受容体に対する結合親和性がサブタイプにより異なり、SSTR-2 > SSTR-5 > SSTR-3 の順に高い性質が確認されている。これを受けて、消化管神経内分泌腫瘍 (消化管 NET; neuroendocrine tumor) ではオクトレオチド/プレドニゾロン併用療法の有効性が第

Ⅲ 相臨床試験 (PROMID 試験) で検証され、有意に無増悪生存期間を延長させる事が報告されている (Rinke A et al. J Clin Oncol, 2009)。

In vitro では胸腺細胞においてもオクト

レオチドはソマトスタチン受容体からの signal pathway を介して細胞増殖に関わる IGF-1R pathway や MAPK pathway を抑制させる事で増殖抑制効果を示す事が報告されており、胸腺腫瘍における Octreotide の有効性も期待される (Charabi M et al. Trends Endocrinol Metab, 2014)。

実際、retrospective な解析ではあるが、胸腺腫瘍における持続型オクトレオチド/プレドニゾロン併用療法の有効性が報告されている。ただし、日本人における有効性・安全性のデータはなく、また、近年の抗がん薬治療費の高騰化に由来する医療費増加に備え、治療効果予測因子の同定から適切な患者選択が必須であり、今後、biomarker に関する研究が必要である。

近年、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ (SRS; somatostatin receptor scintigraphy) を用いたソマトスタチン受容体の発現に関する画像検査の開発が進んでおり、本邦でも SRS の保険承認へ向けた活発な活動報告がなされている。SRS の中には ¹¹¹In ペンテトレオチドを用いた SPECT 検査である Octreoscan と、⁶⁸Ga-DOTATOC を用いた PET/CT 検査である DOTATOC が挙げられるが、近年、両者を比較した研究にて病変検出能に関する感度において DOTATOC が優れているとの報告があり (Van Binnebeek S et al. Eur Radiol, 2015)、また、後者の方が高分解能かつ定量性に優れていると考えられる。DOTATOC における SUV 値を用いた定量性は、NET 症例において PRRT 治療 (Peptide receptor radionucleotide therapy; ソマトスタチン受容体を標的とした選択的放射線治療) に対する奏効率の予測因子となり得る事が報告されており (Kratochwil C et al. Mol Imaging Biol, 2015)、DOTATOC 検査はソマトスタチン受容体を介した治療において治療効果予測につながる事が期待される。また、SSTR-2 および SSTR-5 の発現の有無

が GIST における予後と相関する事が報告されており (Zhao WY et al. Am J Transl Res, 2014)、更に、Ki67 による腫瘍増殖速度の評価が高分化型 NET における Octreotide の治療効果予測に有用な傾向も報告されている (Panzuto F et al. Ann Oncol, 2006)。これらのように SSTR-2 および SSTR-5、Ki67 に関する発現の有無は免疫染色法による評価や PCR を用いた遺伝子増幅の有無を見る事で、胸腺腫瘍における Octreotide の治療効果予測に繋がる事が期待される。

これらを踏まえて、胸腺腫瘍における新たな化学療法としてオクトレオチド/プレドニゾロン併用療法の有用性・安全性について日本人症例を対象として検証し、さらに biomarker 研究として DOTATOC および免疫染色法 (SSTR-2、SSTR-5、Ki67) RT-PCR (SSTR-2、SSTR-5) の有用性を検証する事が有用と考えられ、立案に至った。

2. 研究の目的

胸腺腫瘍は稀少疾患であり、標準治療が確立されておらず、浸潤性胸腺腫や胸腺癌などは予後不良である事から新規治療開発が必要である。

胸腺腫瘍ではソマトスタチン受容体 (SSTR) が発現しており、Octreotide LAR による治療効果が期待されている。

一方で、日本人におけるオクトレオチド/プレドニゾロン併用療法の有効性・安全性は報告されておらず、上記治療におけるバイオマーカー同定も含めて今後の検証が必要である。

ソマトスタチン受容体シンチグラフィ (SRS) である DOTATOC は上記治療におけるバイオマーカーとして期待され、SSTR サブタイプおよび Ki67 に対する免疫染色法とも併せて、本研究でバイオマーカーとしての有用性を検証する。

3. 研究の方法

A. DOTATOC による SRS (ソマトスタチン受容体シンチグラフィ) にてソマトスタチン受容体の発現評価

B. オクトレオチド/プレドニゾロン併用療法による有効性および安全性を評価

C. 上記でソマトスタチン受容体との相関性が確認されれば、免疫染色法で SSTR-2、SSTR-5、Ki67 の発現評価、また、RT-PCR で SSTR-2 および SSTR-5 の遺伝子増幅を評価する。単変量解析で治療効果との相関性の有無を評価し、可能であれば多変量解析にかける。

4. 研究成果

2016 年 1 月から 2017 年 9 月にかけて、胸腺癌および浸潤性胸腺腫の患者 13 症例に対し、⁶⁸Ga-DOTATOC 検査を施行し、そのうち 10 症例においてソマトスタチンアナログであるオクトレオチド/プレドニゾロン併用療法を行う事が出来た。

予定登録症例数は 30 症例であったが、胸腺腫瘍は稀少癌という事もあり、症例集積にきわめて難渋した。各関連病院とも連携を図ったが、残念ながら 10 症例の登録に終わった。

患者背景としては、胸腺癌/浸潤性胸腺腫 9 症例/1 症例、年齢中央値 65 歳 (41 歳 - 74 歳)、男性/女性 5 症例/5 症例、PS 0/1/2 4 症例/4 症例/2 症例、臨床病期 IVA/IVB/術後再発 1 症例/8 症例/1 症例、前治療レジメン数中央値 2 (1 - 3) であった。遠隔転移部位としては、胸膜播種 6 症例、肺転移 4 症例、骨転移 2 症例、肝転移 2 症例、頸部リンパ節転移 2 症例であった。

有効性については、完全奏効 (Complete Response; CR) は認められず、部分奏効 (Partial Response; PR) は 1 症例、安定 (Stable Disease; SD) は 3 症例、進行 (Progressive Disease; PD) は 5 症例、評価不能 (Not Evaluable) は 1 症例であった。

上記から奏効率 (Response Rate; RR) は

10%、病勢制御率 (Disease Control Rate; DCR)は 40%と計算された。無増悪生存期間 (Progression Free Survival; PFS)は 168 日 (95% Confidence Interval (CI); 54 to not reached)であった。

また、安全性 (有害事象) については特に重篤な有害事象は認められず、1 症例において基礎疾患として認めていた糖尿病のコントロールが軽度悪化したのみであった。治療中断および休薬を必要とする症例は認められなかった。

オクトレオチド/プレドニゾロン併用療法については、胸腺癌症例が 9 割を占めていた事、StageIVB が 8 割を占めていた事など非常に予後不良な症例が多く含まれていた一方で、奏効率は 10%に留まったものの、病勢制御率は 40%、無増悪生存期間 168 日とまずまずの治療効果が得られた事、さらに重篤な有害事象はいっさい認められなかった事、治療スケジュールはステロイドの内服および月 1 回のソマトスタチンアナログ筋肉注射で月 1 回の通院で継続可能であり、患者の負担は極めて小さく忍容性も良好と考えられる事から、オクトレオチド/プレドニゾロン併用療法は標準治療が存在しない胸腺腫瘍において今後も検討すべき 1 つの選択肢として考えても良いと思われる。特に、病勢速度が緩徐な胸腺癌もしくは浸潤性胸腺腫などの症例では、オクトレオチド/プレドニゾロン併用療法で比較的長期にわたり病勢を制御できる可能性があり、殺細胞性抗がん薬による骨髄毒性や非血液毒性が蓄積され、全身化学療法の継続が困難な症例においても使用できる事は大きな利点と考えられる。

ソマトスタチン受容体の発現を反映する DOTATOC 検査における胸腺腫瘍への 68Ga-DOTATOC の集積は原発巣および転移病変に関わりなく、全体的に集積が認められた。ただし、腫瘍病変においての 68Ga-DOTATOC の集積は均一ではなく、不均一

(heterogenous)な集積パターンが確認された。この集積パターンから、胸腺腫瘍においては病変部位によってソマトスタチン受容体の発現が異なっている可能性が考えられた。

本研究においては腫瘍病変における最も集積が強い部位の SUV (standardized uptake value)値を用いて、オクトレオチド/プレドニゾロン併用療法の有効性ととの関連性について解析を行った。治療効果が評価不能であった 1 例を除いた計 9 症例において、68Ga-DOTATOC の集積が最も強く認められた病変部位は胸腺腫瘍原発巣 6 症例、胸膜播種 1 症例、局所再発病変 1 症例、縦郭リンパ節 1 症例であった。

本研究の主目的であったオクトレオチド/プレドニゾロン併用療法の有効性とソマトスタチン受容体の発現 (SUV 値)の関連は残念ながら認められなかった。病勢制御 (部分奏効 (PR) + 安定 (SD)) が得られた症例における 68Ga-DOTATOC の集積 (SUV 中央値) は 4.675 (95% CI; -0.826 to 10.176)、病勢増悪 (PD) を認めた症例における 68Ga-DOTATOC の集積 (SUV 中央値) は 9.120 (95% CI; 4.200 to 14.040) であり、68Ga-DOTATOC の集積が高い症例においてオクトレオチド/プレドニゾロン併用療法の有効性がむしろ乏しい傾向が確認されたが、症例数が 10 症例に留まったため、有意差は認められなかった ($p=0.1974$)。

ソマトスタチン受容体の発現量を反映する DOTATOC 検査における胸腺腫瘍への 68Ga-DOTATOC の集積とソマトスタチンアナログを含んだオクトレオチド/プレドニゾロン併用療法の有効性ととの間に明確な関連性が認められなかった事、また、手術検体など組織標本が採取できた症例がわずか 5 症例にとどまった事からソマトスタチン受容体サブタイプに関する詳細な評価は困難であり、また意義も乏しいと考えられたため、

68Ga-DOTATOC の集積に有意差を認めた際に検討していた PCR および免疫染色は施行しない方針となった。

該当する者なし

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)
特記すべきものなし

〔学会発表〕(計 0 件)
特記すべきものなし

〔図書〕(計 0 件)
特記すべきものなし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
特記すべきものなし

取得状況(計 0 件)
特記すべきものなし

〔その他〕
研究会発表

2016 年 6 月 25 日 第 17 回 KTORG (Kyoto Thoracic Oncology Research Group) 講演会
(メルパルク京都)

「胸腺腫瘍におけるオクトレオチド/プレドニゾロン併用療法」

永井 宏樹、船造 智子、安田 有斗、野溝 岳、辻 貴宏、八木 由生、吉田 博徳、阪森 優一、小笹 裕晃、金 永学、中本 裕士

6. 研究組織

(1)研究代表者

永井 宏樹 (NAGAI HIROKI)

京都大学医学研究科腫瘍内科・特定助教

研究者番号： 8 0 7 1 1 6 0 5

(2)研究分担者

該当する者なし

(3)連携研究者

該当する者なし

(4)研究協力者