

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08119

研究課題名（和文）PD-1抗体による腫瘍応答の統合型PET/MRを用いた多角的機能画像による検討

研究課題名（英文）Multiparameter analysis of tumor response to anti-PD-1 therapy with integrated PET/MRI in lung cancer

研究代表者

梅田 幸寛（Umeda, Yukihiro）

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・講師

研究者番号：80401975

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：抗programmed death-1（PD-1）療法は、進行非小細胞肺癌患者において有効な治療法である。しかし、抗PD-1療法に対する早期反応を評価することは困難である。我々は、治療開始前と開始直後の³-deoxy-³-[¹⁸F]-fluorothymidine（18F-FLT）PETパラメータの変化が、抗PD-1抗体の治療効果を予測するかどうかを検討した。

非進行（non-PD）患者はPD患者と比較して、2週間後のTLPが有意に減少し、6週間後のSUVmax、PTV、TLPが減少した。これらの指標を用いると奏効や無増悪生存期間の予測が可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療2週間後のFLT集積の変化は、その後の治療効果を中程度予測した。しかし、奏効した患者の37.5%にproliferative pseudoprogressionが認められた。治療6週間後の18F-FLT集積の変化は、より強くその後の治療効果と関連した。PD-1抗体による炎症細胞の増殖の程度を測定することで、診断精度を高められる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Anti-programmed death-1（PD-1）therapy has shown clinical success in patients with advanced non-small cell lung cancer（NSCLC）. However, it is difficult to evaluate the early response to anti-PD-1 therapy. We determined whether changes in ³-deoxy-³-[¹⁸F]-fluorothymidine（18F-FLT）PET parameters before and soon after treatment initiation predicted the therapeutic effect of anti-PD-1 antibody.

Patients with non-progressive disease（non-PD）had significantly decreased TLP at 2 weeks, and decreased SUVmax, PTV, and TLP at 6 weeks, compared to those with PD. Changes in 18F-FLT PET parameters may have value as an early predictive biomarker for the response to anti-PD-1 therapy in patients with NSCLC. However, it should be noted that pseudoprogression was observed in 18F-FLT PET imaging at 2 weeks after treatment initiation.

研究分野：肺癌の治療効果予測バイオマーカー

キーワード：FLT-PET 非小細胞肺癌 免疫治療

1. 研究開始当初の背景

本邦において、肺癌は癌種別の死亡原因の男性で1位、女性の2位を占め、その治療の向上は急務である。特に非小細胞肺癌は疾患頻度が高く、難治性の癌腫であり、新規薬剤の開発が続いている。

当初、がん細胞は宿主の免疫監視機構により認識され破壊されるが、がん細胞は質的な変化を経て宿主の免疫反応から逃避し増殖・転移を引き起こす。その一つの経路がPD-1受容体を介する経路である。PD-1はT細胞上に発現している免疫チェックポイント受容体であり、通常は過剰な免疫反応や自己免疫反応に対し抑制的に機能している。しかし、がん細胞はprogrammed death ligand 1/2 (PD-L1/2)を発現することによって、PD-1シグナルを介しT細胞を不活性化し腫瘍免疫から免れ、増殖・転移をきたす。このPD-1経路を阻害する免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint inhibitor: ICI)が開発され、本邦においても非小細胞肺癌に対し2015年12月にPD-1阻害剤であるニボルマブの使用が承認されて以降、PD-1阻害剤であるペムブロリズマブ、PD-L1阻害剤であるアテゾリズマブ、デュルバルマブが上市されている。

免疫チェックポイント阻害剤の実臨床での課題として以下の点があげられる。まず、治療効果を予測するバイオマーカーが欠如している点である。現在、腫瘍のPD-L1発現を免疫染色し評価することが試みられているが、PD-L1発現は腫瘍内あるいは転移部位によってその発現はヘテロであり、生検検体では全体を正確に評価できない。また、治療経過中に発現の程度が変化するため一定の評価を得ていない(Kerr K, et al. J Thorac Oncol. 2015;10:985-9)。次に、奏効例においても治療開始後初期に免疫反応により腫瘍が増大をきたす症例があり効果判定が難しく、効果判定を正確に行い治療中止の決断を行うことが難しい治療法である(Topalian SL, et al. N Engl J Med. 2012;366:2443-354)。最後に、1か月の薬価は約75万円におよび医療経済的な問題が議論されている。このように治療開始早期に治療効果の予測を行える方法が求められており、無効例を早期に診断することにより、より良い治療法の選択や医療経済的な還元につながることを考えられる。

¹⁸F-fluorothymidine (FLT)はthymidineのアナログである。FLTとthymidineは細胞内に取り込まれ、thymidine kinase 1 (TK-1)でリン酸化され細胞内にトラップされる。FLTはDNA合成の盛んな増殖能の高い腫瘍細胞に多く取り込まれるがDNAには組み込まれない。FLTの集積度はFDGと異なり炎症の影響を受けず、直接的な細胞増殖のマーカーとして考えられる。ICIによる腫瘍の応答はこれまでの殺細胞性抗癌剤の変化と異なることが予想される。抗がん剤では腫瘍増殖が抑制されるのみであるが、ICI治療では奏効時に炎症が誘導されるため、既存のFDG-PETでは炎症による集積亢進を除外できず判定が困難となることが我々の評価でも明らかになってきている(Umeda Y, et al. J Immunother Cancer. 2020;8(1):e000349)。炎症の影響を受けずに治療効果を評価が可能であるFLT-PETはよりICI治療の効果判定に有用であることが推測されるが、これまでICIの効果判定にFLT-PETを応用した報告は存在しない。

2. 研究の目的

既存の糖代謝を評価するFDG-PETや形態学的変化を評価するCT画像による早期効果判定が困難なICI治療に関し、増殖能を評価するFLT-PET画像を用いて、腫瘍内の環境の変化を解析することでICI治療中の腫瘍内の変化を正確に描写し、その長期的効果を予測することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は本学の臨床研究審査委員会で審査され承認された(CRB5180014)。

切除不能進行・再発非小細胞肺癌症例で抗PD-1抗体の適応がある患者を対象とし、抗PD-1抗体(pembrolizumabもしくはnivolumabの単剤療法)の前および2、6週後に¹⁸F-FLT PETを実施し、maximal standardized uptake value (SUVmax)、SUV 2.0以上の領域の体積(proliferative tumor volume: PTV)、SUVmeanとPTVとの積(total lesion proliferation: TLP)を腫瘍増殖量の評価として算出した。その所見の変化により早期に治療効果を予測するかを前向きに検討した。

PETは185MBqの¹⁸F-FLTを静注した50分後にSIGNA PET/MRI (GE healthcare)を用いて撮像した。

主要評価項目は各パラメータの変化率と最良総合効果との関連とした。副次評価項目は各パラメータの変化率と無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)と全生存期間(overall survival: OS)との関連とした。

最良総合効果はirRECISTに従い判定した。

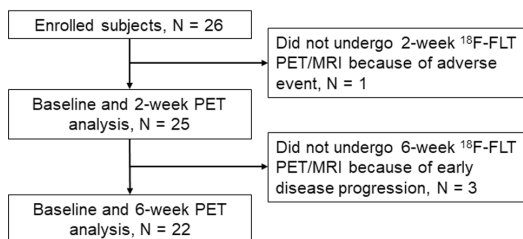
4. 研究成果

(1) 症例

26症例が登録された。このうち1例は2週後のPET撮像前に薬剤性肺障害を発症し治療継続困

難となったため評価対象から除外された。また、3症例は6週後の評価の前に病勢進行が確認されたため6週後のPETの評価は行われなかった(右図)。

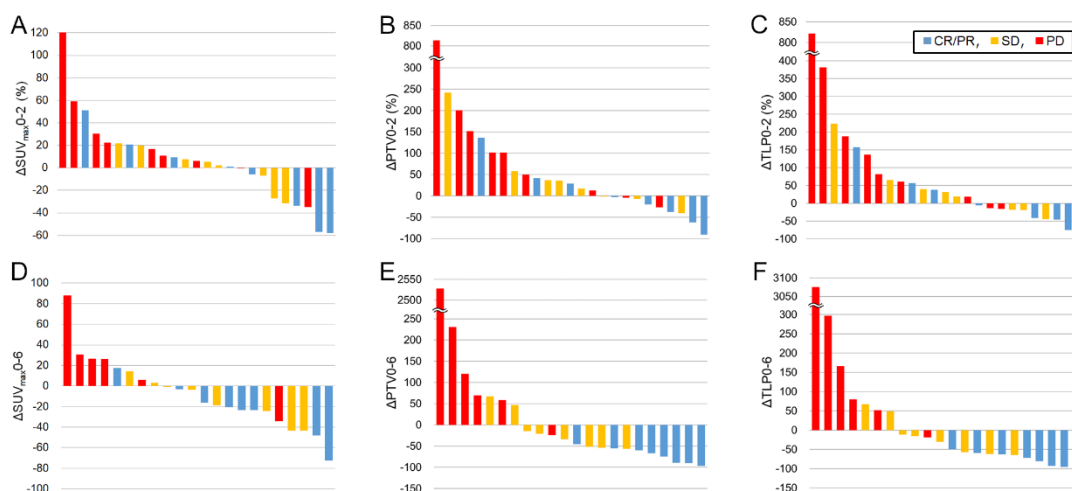
解析対象症例の年齢の中央値は70.4歳(範囲54-82)であった。組織型では、扁平上皮癌が11例(44%)、腺癌が9例(36%)、not otherwise specifiedが1例(4%)、多型癌が1例(4%)であった。腫瘍のPD-L1発現は50%以上が12例(48%)、1-49%が3例(12%)、<1%が10例(40%)であった。



(2) 腫瘍のFLT集積の変化と治療奏効の関係

解析可能症例25症例の最良総合評価は、complete response(CR) 1例(4%)、partial response (PR) 7例(28%)、stable disease (SD) 8例(32%)、progressive disease (PD) 9例(36%)であった。

Non-PD群(CR, PR, SD)ではPD群に比べベースラインと2週後のFLT集積の変化率(ΔTLPO-2)は有意に低かった。同様に、ベースラインと6週の変化率(ΔSUV_{max}0-6, ΔPTV0-6, ΔTLPO-6)も有意に低い値であった(下図、表)。



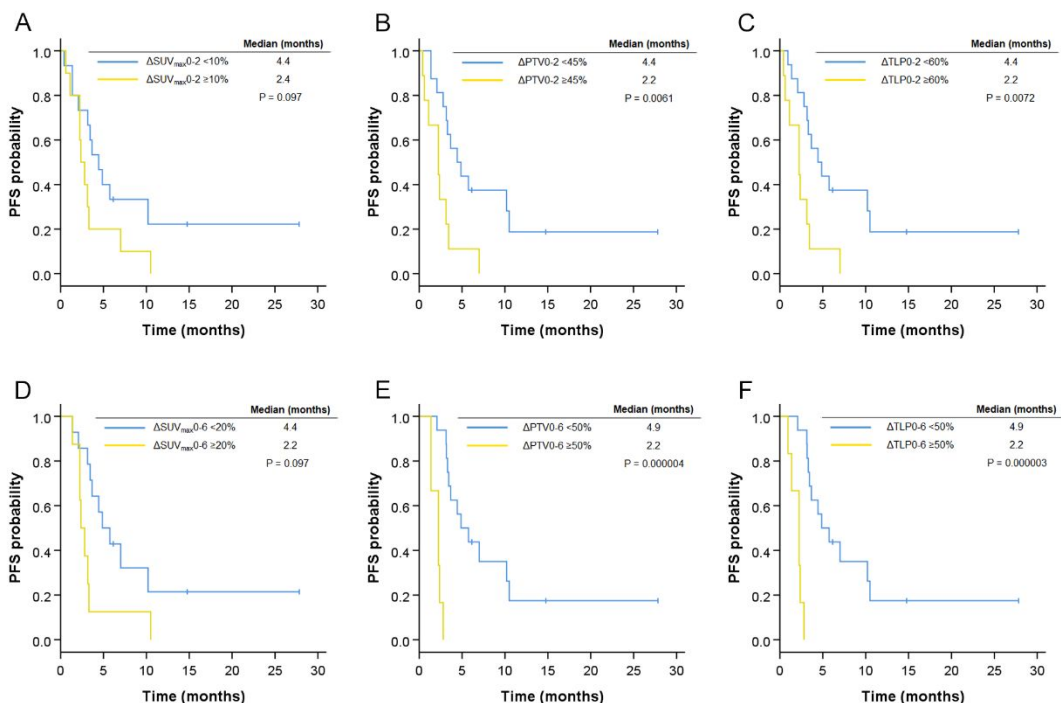
	All subjects, N = 25	Non-progressive disease, N = 16	Progressive disease, N = 9	P value
<u>Changes between baseline and week 2</u>				
SUV _{max} 0-2, %	6.0 (-58.3-120.2)	2.1 (-58.3-50.9)	16.8 (-34.8-120.2)	0.075
PTV0-2, %	29.0 (-90.7-813.2)	12.5 (-90.7-241.9)	101.3 (-27.0-813.2)	0.066
TLPO-2, %	31.9 (-94.8-821.3)	12.7 (-94.8-223.2)	81.6 (-15.9-821.3)	0.045
	All subjects, N = 22	Non-progressive disease, N = 16	Progressive disease, N = 6	P value
<u>Changes between baseline and week 6</u>				
SUV _{max} 0-6, %	-3.4 (-72.3-88.1)	-17.5 (-72.3-17.3)	26.3 (-34.8-88.1)	0.020
PTV0-6, %	-31.2 (-96.9-2528.1)	-54.7 (-96.9-67.1)	95.0 (-23.9-2528.2)	0.0017
TLPO-6, %	-24.9 (-97.1-3075.2)	-58.1 (-97.1-66.8)	123.2 (-19.2-3075.2)	0.0022

ROC 曲線を用いて PD 群を予測するカットオフ値を算出すると、 TLP0-2、 TLP0-6 はそれぞれ 60%と 50%であった。このカットオフを用いると TLP0-2 で irRECIST での PD 群を診断する正診率は 76.0%であった。また、 TLP0-6 のカットオフ 50%を使用するとその正診率は 90.9%であった(下表)。この正診率は、他の SUVmax や PTV と同等の正診率であった。

	Cut-off (%)	Sensitivity % (N)	Specificity % (N)	PPV % (N)	NPV % (N)	Accuracy % (N)
Changes between baseline and week 2						
diameter0-2	20	11.1 (1/9)	100 (16/16)	100 (1/1)	66.7 (16/24)	68.0 (17/25)
SUV _{max} 0-2	30	33.3 (3/9)	93.8 (15/16)	75.0 (3/4)	71.4 (15/21)	72.0 (18/25)
PTV0-2	30	66.7 (6/9)	62.5 (10/16)	50.0 (6/12)	76.9 (10/13)	64.0 (16/25)
TLP0-2	30	66.7 (6/9)	56.3 (9/16)	46.2 (6/13)	75 (9/12)	60.0 (15/25)
SUV _{max} 0-2	10	66.7 (6/9)	75.0 (12/16)	60.0 (6/10)	80 (12/15)	72.0 (18/25)
PTV0-2	45	66.7 (6/9)	81.3 (13/16)	66.7 (6/9)	81.3 (13/16)	76.0 (19/25)
TLP0-2	60	66.7 (6/9)	81.3 (13/16)	66.7 (6/9)	81.3 (13/16)	76.0 (19/25)
Changes between baseline and week 6						
diameter0-6	20	50.0 (3/6)	100 (16/16)	100 (3/3)	84.2 (16/19)	86.4 (19/22)
SUV _{max} 0-6	30	33.3 (2/6)	100 (16/16)	100 (2/2)	80.0 (16/20)	81.8 (18/22)
PTV0-6	30	83.3 (5/6)	87.5 (14/16)	71.4 (5/7)	93.3 (14/15)	86.4 (19/22)
TLP0-6	30	83.3 (5/6)	87.5 (14/16)	71.4 (5/7)	83.3 (14/15)	86.4 (19/22)
SUV _{max} 0-6	20	66.7 (4/6)	100 (16/16)	100 (4/4)	88.9 (16/18)	90.9 (20/22)
PTV0-6	50	83.3 (5/6)	93.8 (15/16)	83.3 (5/6)	93.8 (15/16)	90.9 (20/22)
TLP0-6	50	83.3 (5/6)	93.8 (15/16)	83.3 (5/6)	93.8 (15/16)	90.9 (20/22)

(3) FLT 集積の変化と生存期間の関連

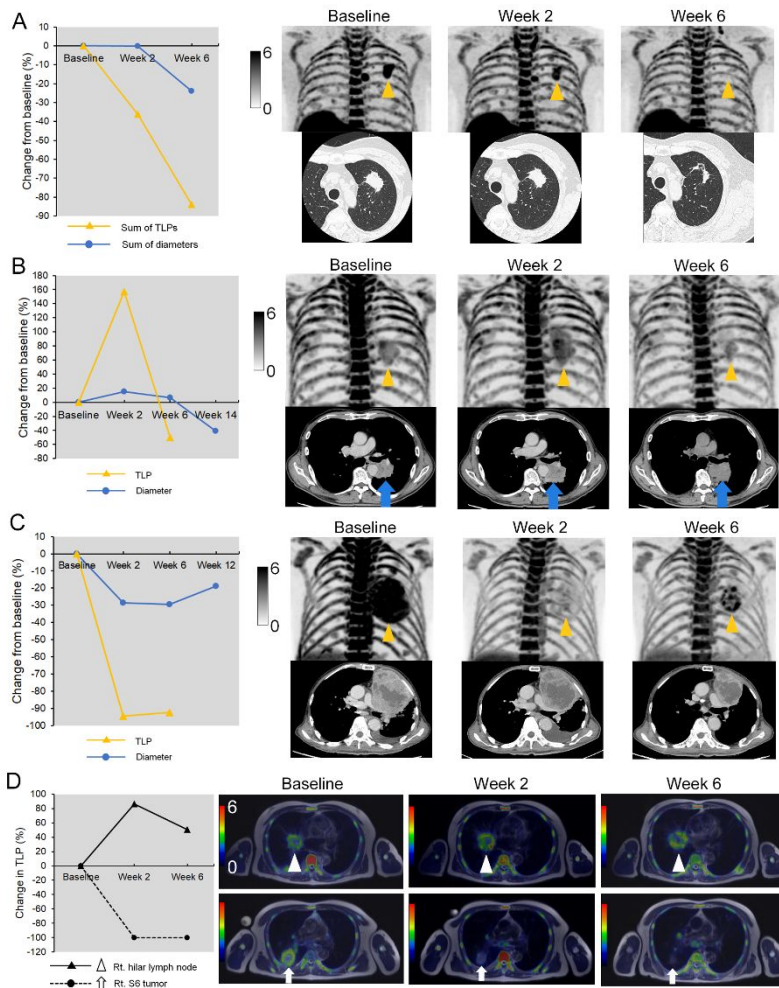
観察期間中に 22 例の症例が病勢進行を認め、11 症例が死亡した。観察期間の中央値は 10.5 か月であった。 TLP0-2 のカットオフ 50%で 2 群に分けると、 TLP0-2 <50%の群は≥50%の群に比べ有意に無増悪生存期間が長かった(4.4 vs 2.2 months, P = 0.0072, 下図 C)。同様に TLP0-6 のカットオフ 50%で 2 群に分けると、 TLP0-6 <50%の群は≥50%の群に比べ有意に無増悪生存期間が長かった(4.9 vs 2.2 months, P = 0.000003, 下図 F)。一方、 TLP0-2 も TLP0-6 いずれのパラメータも全生存期間には関連していなかった。



(4) 免疫治療後の FLT 集積の変化による反応パターン

8 例の奏効症例のうち 3 パターンの変化のパターンが観察された。一つ目は 2 週後の早期の段階で集積が低下し CT でのサイズの変化に先んじて PET で奏効判定が可能となるパターンであり、4 症例に観察された。次は、2 週後に集積が増加した後 6 週後に集積が低下する proliferative pseudoprogression と考えられるパターンで、3 例に見られた。このような症例では 2 週後の PET で病勢進行と判断される。最後に、2 週後の集積は低下するが 6 週後には再発所見がみられる早期再発パターンで 1 例認められた。

このほかに 30% 以上集積が低下した病変と 30% 以上集積が増加した病変が混在する dissociated response がみられた症例が 5 例(20%)認められた。



考察

本研究は、非小細胞肺癌患者における抗 PD-1 抗体の早期効果予測に ^{18}F -FLT PET の有用性を検討した初めての前向き研究である。

治療 2 週後の PTV と TLP 変化率が PD を予測し得たが、正診率は低かった。治療 2 週後の評価に比べ、6 週後の SUVmax、PTV、TLP は、PD を予測する精度が高かった。 ^{18}F -FLT PET による評価で、CT による治療効果判定に先行して抗 PD-1 抗体の効果を実測できる可能性がある。

治療 2 週後および 6 週後の TLP の変化率は PFS と関連が見られた。

奏効症例の 8 名のうち 3 名で、治療 2 週後に TLP が上昇しており、これは ^{18}F -FLT PET において pseudoprogression を認めた初めての報告となる。既報では抗 PD-1 抗体により縮小を認めた腫瘍内に CD8+ T 細胞とマクロファージの浸潤が多数みられることが示されており (Forde PM, et al. *N Engl J Med Overseas Ed* 2018;378:1976-86)、別の報告では抗 PD-1 抗体での治療後に末梢血中 CD8+ T 細胞が増殖していることが示されている (Kamphorst AO, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:4993-8)。これらのことから抗 PD-1 抗体により腫瘍内で CD8+ T 細胞の増殖が起こり、この proliferative pseudoprogression と言うべき ^{18}F -FLT PET の所見変化を来しているものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sato Masayuki, Umeda Yukihiro, Tsujikawa Tetsuya, Mori Tetsuya, Morikawa Miwa, Anzai Masaki, Waseda Yuko, Kadowaki Maiko, Kiyono Yasushi, Okazawa Hidehiko, Ishizuka Tamotsu	4. 巻 9
2. 論文標題 Predictive value of 3 -deoxy-3 -18F-fluorothymidine PET in the early response to anti-programmed death-1 therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e003079 ~ e003079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-003079	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 -
1. 著者名 Tsujikawa Tetsuya, Umeda Yukihiro, Itoh Harumi, Sakai Toyohiko, Iwasaki Hiromichi, Okazawa Hidehiko, Ishizuka Tamotsu, Kimura Hirohiko	4. 巻 65
2. 論文標題 Radiological perspective of COVID 19 pneumonia: The early features and progressive behaviour on high resolution CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1754-9485.13139	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 -
1. 著者名 Umeda Yukihiro, Morikawa Miwa, Anzai Masaki, Ameshima Shingo, Kadowaki Maiko, Waseda Yuko, Shigemi Hiroko, Tsujikawa Tetsuya, Kiyono Yasushi, Okazawa Hidehiko, Ishizuka Tamotsu	4. 巻 8
2. 論文標題 Predictive value of integrated18F-FDG PET/MRI in the early response to nivolumab in patients with previously treated non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e000349 ~ e000349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2019-000349	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 -
1. 著者名 Tsujikawa Tetsuya, Umeda Yukihiro, Itoh Harumi, Sakai Toyohiko, Iwasaki Hiromichi, Okazawa Hidehiko, Ishizuka Tamotsu, Kimura Hirohiko	4. 巻 65
2. 論文標題 Radiological perspective of COVID 19 pneumonia: The early features and progressive behaviour on high resolution CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1754-9485.13139	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 梅田幸寛、佐藤謙之、近澤亮、黒川紘輔、武田俊宏、三ツ井美穂、島田昭和、山口牧子、園田智明、本定千知、門脇麻衣子、早稲田優子、安齋正樹、辻川哲也、岡沢秀彦、石塚 全
2. 発表標題 FLT-PET画像を用いたPD-1抗体治療による造血臓器の増殖能の変化に関する検討
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅田幸寛
2. 発表標題 MRIを用いたSTIR画像による既治療非小細胞肺癌に対するニボルマブ療法の早期効果予測
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅田幸寛
2. 発表標題 肺癌に対する免疫治療の効果判定におけるPET 画像の有用性と問題点
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅田幸寛、武田俊宏、佐藤謙之、島田昭和、山口牧子、園田智明、本定千知、門脇麻衣子、重見博子、早稲田優子、森川美羽、安齋正樹、辻川哲也、岡沢秀彦、石塚 全
2. 発表標題 MRIを用いた進行期非小細胞肺癌に対する抗PD-1抗体治療の早期効果予測
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔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	石塚 全 (Ishizuka Tamotsu) (50302477)	福井大学・学術研究院医学系部門・教授 (13401)	
研究 分担者	岡沢 秀彦 (Okazawa Hidehiko) (50360813)	福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授 (13401)	

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
---------	---------