

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

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2022-02-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 讓之, Satou, Masayuki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/00028938

学位論文の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏名	さとう まさゆき 佐藤 譲之
学位論文題目	Predictive value of 3'-deoxy-3'- ¹⁸ F-fluorothymidine PET in the early response to anti-programmed death-1 therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (3'-deoxy-3'- ¹⁸ F-fluorothymidine PET による進行非小細胞肺癌患者における抗 PD-1 抗体治療の早期治療効果予測)		
<p>【背景】 免疫チェックポイント阻害剤の一種である、抗 programmed death-1(PD-1)抗体治療は、進行非小細胞肺癌患者を含む多くの癌腫に有効であることが示されており、広く臨床応用されている。しかし、その治療効果は症例間で差がある。奏効症例においても pseudoprogression と言われる一過性の腫瘍増大が報告されており、早期に治療効果を評価することは困難である。3'-deoxy-3'-[¹⁸F]-fluorothymidine (¹⁸F-FLT) はチミジンのアナログであり、その集積度は細胞増殖のマーカーとなり、その集積は [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose(¹⁸F-FDG)に比べ炎症の影響を受けにくいと考えられている。そこで、本研究は抗 PD-1 抗体治療開始早期に増殖している腫瘍細胞の割合が減少した場合に ¹⁸F-FLT の集積は低下しその低下率は奏効割合や奏効期間に関連すると仮定し、¹⁸F-FLT PET を治療開始前後に実施し ¹⁸F-FLT の集積の変化と抗 PD-1 治療に対する臨床効果との関連を評価した。</p> <p>【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ている(CRB5180014)。切除不能進行・再発非小細胞肺癌症例で抗 PD-1 抗体治療の適応がある患者を対象とし、抗 PD-1 治療(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、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。</p> <p>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。各病変のSUV_{max}、閾値(SUV 2.0)以上のSUVの領域の体積(proliferative tumor volume: PTV)、PTVの領域のSUV_{mean}、およびSUV_{mean}とPTVの積(total lesion proliferation: TLP)の変化を算出した。複数病変がある症例においては、SUV_{max}は各病変の最大値、PTVおよびTLPは測定可能病変の総和を各症例の代表値とした。治療前および2、6週後における各パラメータの変化率と抗 PD-1 抗体治療の効果との関連について検討した。</p> <p>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、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。</p> <p>【結果】 26人の非小細胞肺癌症例が登録された。抗 PD-1 抗体治療の奏効率は32%で病勢制御率は64%であった。</p> <p>immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (irRECIST)で最良総合効果がprogressive disease (PD)の患者と比較し、complete response, partial response, stable diseaseと判定されたnon-PDの患者は2週間後のTLPが有意に減少</p>			

し、6週間後のSUV_{max}、PTV、TLPは減少を認めた。治療開始前と治療2週間後のパラメータの変化率のうち、PTVとTLPがPDを予測する精度が最も高かった（正診率76.0%）。治療開始前と治療6週間後のパラメータの変化率のうち、SUV_{max}、PTV、TLPは、PDを予測する精度が最も高かった（正診率90.9%）。

治療開始前と治療2週間および6週間後のTLPの変化率はより短いPFSの指標であった(Δ TLP0-2 \geq 60%, hazard ratio [HR] 3.41, 95% confidence interval [CI] 1.34–8.65, P=0.010; Δ TLP0-6 \geq 50%, HR 31.4, 95% CI 3.55–276.7, P=0.0019)。抗PD-1抗体治療が奏効した8人中3人(37.5%)は、2週間後のTLPが治療開始前より増加していたが、いずれの症例も6週間にはベースラインよりTLPの低下を認めた。

【考察】

本研究は進行非小細胞肺癌患者における抗PD-1抗体治療の効果を早期に予測するバイオマーカーとしての¹⁸F-FLT PETの有用性を検討した初めての前向き研究である。 Δ TLP0-2は、irRECISTで評価した客観的奏効に対して中程度の予測値を持ち、 Δ SUV_{max}0-6、 Δ PTV0-6、 Δ TLP0-6は、 Δ TLP0-2と比較してより正確に奏効を予測できることが示された。¹⁸F-FLT PETによって評価することにより、CTによる治療効果判定に先んじて抗PD-1抗体治療効果を予測できる可能性がある。

治療前後にPET画像を用いて抗PD-1抗体治療の効果を評価する方法は少数報告されているが、我々の¹⁸F-FDG PETを用いた先行研究では治療後に炎症によって¹⁸F-FDG集積が亢進することが確認されている。一方、¹⁸F-FLTの集積は細胞増殖のマーカーであり、炎症による影響を受けにくいと考えられる。本研究において、 Δ SUV_{max}0-6、 Δ PTV0-6、 Δ TLP0-6は高い正診率でPDを予測し、PFSと有意な関連を認めた。

奏効症例の8名のうち3名で、治療2週間後にTLPが上昇しており、これは¹⁸F-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抗体治療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、また別の報告では抗PD-1抗体治療後に末梢血中CD8+ T細胞が増殖していることが示されている。このことから、抗PD-1抗体治療により腫瘍内でCD8+ T細胞の増殖が起こり、このproliferative pseudoprogressionと言うべき¹⁸F-FLT PETの所見変化を来しているものと考えられる。

¹⁸F-FLT PETは骨髄や肝臓でのバックグラウンドの取り込みが高いため、肝転移や骨転移を評価する場合には限界がある。また、サンプル数が少ないため、volumetric analysisのために用いたカットオフ値の信頼性が低く今後の検証が必要である。免疫療法に対する早期反応を予測する上での¹⁸F-FLT PETの有効性を検討するためには、より多くのサンプルを用いたさらなる研究が必要である。

【結論】

本研究の結果から、¹⁸F-FLT PETは進行非小細胞肺癌患者における抗PD-1療法の早期奏効を予測するために有用であることが示唆された。治療開始後2週間という早い段階での¹⁸F-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。治療開始後6週間の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。この結論を検証するためには、より大きなサンプル数でのさらなる研究が有益である。

備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。

2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000字程度にまとめタイプ等で印字すること。

3 図表は、挿入しないこと。