

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：宮澤 知行

専攻分野：外科学

コース：呼吸器外科

指導教授：佐治 久

主論文の題目：

PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer Including Various Adenocarcinoma Subtypes

(肺腺癌組織亜型における PD-L1 発現と臨床病理学的因子の検討)

共著者：

Hideki Marushima, Hisashi Saji, Koji Kojima, Masahiro Hoshikawa, Masayuki Takagi, Haruhiko Nakamura

緒言

近年、進行期の肺癌において免疫チェックポイント阻害剤(ICI)による癌免疫治療が基軸治療として広く認識され、標準治療として汎用されている。ICI を使用するにあたって、PD-L1(Programmed cell Death ligand 1)の発現率が最も有用なバイオマーカーとして注目されている。実際、ペムブロリズマブとアテゾリズマブに関してはPD-L1の発現率に応じて治療効果の差異が認められている。手術症例においても術前化学療法あるいは術後化学療法で ICI を使用したレジメンが一般化されていく可能性があり、その際のバイオマーカーの最有力候補がPD-L1の発現率であると予想される。また、術後再発症例において手術時の切除検体でのPD-L1の発現が再発時の治療選択の根拠となりえる。しかしながらこれまでPD-L1の発現率と予後の検討は非常に重要であるが報告は少なく、また腺癌の分化度の違いによりPD-L1の発現頻度に関する

るデータは非常に少ない。そこで当科切除例の PD-L1 発現率を組織亜型ごとに検討し、その予後との相関を検討した。

## 方法・対象

2008 年から 2014 年までに当科手術例のうち、術後の補助化学療法を施行していない AIS (Adenocarcinoma In Situ) 11 例、MIA (Minimally Invasive Ad) 12 例、PPA (Papillary-Predominant Ad) 13 例、LPA (Lepidic-Predominant Invasive Ad) 10 例、APA (Acinar-Predominant Ad) 14 例、SPA (Solid-Predominant Ad) 11 例、MPA (Micropapillary-Predominant Ad) 3 例、IMA (Invasive Mucinous Ad) 4 例、及び Sq (扁平上皮癌) 9 例、La (大細胞癌) 3 例の計 90 例について、PD-L1 の染色キット (PD-L1 IHC 22C3 pharm DX; Dako, Carpinteria, CA, USA) を用いて、IASLC (The International Association for the Study of Lung Cancer) の染色ガイドに従い染色した。陽性率は 1% 以上を陽性と判定し、臨床病理学的背景との関係を検討した。判定に際し、干川、中村、宮澤の 3 人で判定した。

尚、本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 1461 号) の承認を得たものである。統計学的解析はカイ二乗検定を用いた。単変量解析は Log-rank 検定を用い、多変量解析はコックス比例ハザード解析を用いた。

## 結果

AIS は 0 例、MIA は 0 例、LPA は 1 例、PPA は 1 例、APA は 8 例、SPA は 6 例、MPA は 0 例、IMA は 0 例、Sq は 4 例、La は 2 例の患者で PD-L1 陽性となった。患者特性における PD-L1 発現率は性別、喫煙歴、腺癌亜型、病理病期、脈管浸潤、リンパ管浸潤において有意差を認め

( $P < 0.05$ )。年齢、組織型、臨床病期、リンパ節転移の有無、胸膜浸潤の有無、肺内転移、EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 遺伝子変異の有無では有意差を認めなかった。

5年間のOS (Overall survival) とRFS (recurrence-free survival) を単変量解析したところ、OSにおいては性別、喫煙歴、臨床病期、病理病期、リンパ節転移、脈管浸潤、胸膜浸潤、肺内転移で有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。年齢、組織亜型、組織分類、リンパ管浸潤、EGFR 遺伝子変異では有意差を認めなかった。RFSにおいては腺癌亜型、組織型、病理病期、リンパ節転移、脈管浸潤、リンパ管浸潤、胸膜浸潤、肺内転移、PD-L1 発現で有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。性別、年齢、喫煙歴、臨床病期、EGFR 遺伝子変異では有意差を認めなかった。

このようにPD-L1 発現はOSでは有意差を認めず ( $P = 0.195$ )、RFSでは有意差を認めた ( $P = 0.043$ )。

更に、多変量解析をしたところOSで有意差を認めたのは胸膜浸潤 ( $P = 0.045$ )のみであり、RFSにおいては脈管浸潤 ( $P = 0.009$ )、胸膜浸潤 ( $P = 0.029$ )、肺内転移 ( $P = 0.003$ )が有意差を認めた。

## 考察

非常にゆっくりと進展し、早期の肺腺癌と考えられているAISやMIAではPD-L1陽性となった症例は認めなかった。早期であるが故、PD-1/PD-L1の経路が成熟しておらずまだ機能していない可能性が考えられる。APAは57%、SPAは55%の症例でPD-L1陽性となっている。これらの亜型ではPD-1/PD-L1の経路が発達しており、抗腫瘍免疫の抑制に関与している可能性が示唆される。

## 結論

22C3 染色キットを用いた PD-L1 抗体の陽性率は腺癌の組織亜型によって有意差を認めた。陽性率は性別、喫煙歴、病理病期、脈管浸潤、リンパ管浸潤といった臨床病理学的因子と関係があった。また PD-L1 陽性であることは単変量解析においてのみ RFS の不良と相関した。