

論文の内容の要旨

氏名：豆 鞆 伸 昭

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Detection of programmed cell death-ligand 1 using 22C3 antibody in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer receiving chemoradiotherapy

(化学放射線療法を受ける切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌患者における PD-L1 発現の検討)

【背景】Ⅳ期非小細胞肺癌に対して programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) の発現は、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測のバイオマーカーであることが知られている。2017年にⅢ期非小細胞肺癌に対して、標準治療であるプラチナ併用化学療法を用いた根治的放射線治療に、地固め療法として免疫チェックポイント阻害薬であるデュルバルマブの上乗せ効果を検証する第Ⅲ相試験 (PACIFIC 試験) の結果が発表され、全生存期間の延長を示し、現在の標準治療となった。しかしながら、本試験では治療前の PD-L1 発現が評価されていたのは一部にとどまり、さらに PD-L1 発現陰性例の事後解析結果では、デュルバルマブの有効性が乏しいことが示唆された。デュルバルマブ登場以前には、根治的放射線治療の適応となるⅢ期非小細胞肺癌における PD-L1 発現状況や、PD-L1 発現が本集団の臨床に与える影響については十分に検討されていないため、PACIFIC 試験の結果を解釈する際の基礎データが乏しい。本研究では、化学放射線治療の適応となるⅢ期非小細胞肺癌における PD-L1 発現状況と、デュルバルマブによる地固め療法の登場以前の標準治療に対する PD-L1 発現が治療効果や生命予後に与える影響を明らかにする。

【方法】2012年4月から2017年8月までに、静岡がんセンターで根治的放射線療法化学放射線治療の適応となった切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌患者を電子カルテより抽出し、院内に保管されている病理検体の残余検体を用いて 22C3 抗体を用いた免疫染色により PD-L1 発現状況を評価した。PD-L1 発現分布は、検体内のがん細胞のうち、PD-L が陽性となったがん細胞の割合 (tumor proportion score : TPS) で評価し、TPS<1%を陰性、TPS1-49%を弱陽性、TPS≥50%を強陽性に分類し評価した。根治的放射線治療後の無増悪生存期間および全生存期間については TPS1%をカットオフとして、PD-L1 発現状況との関連性を検討した。

【結果】本研究の適格となった104例の患者のうち、PD-L1 発現状況は、TPS<1% (陰性)、73例 (70.2%)、TPS 1-49% (弱陽性)、21例 (20.2%)、TPS≥50% (高発現)、10例 (9.6%) であり、Ⅲ期非小細胞肺癌の PD-L1 発現陽性例 (TPS≥1%) は、Ⅳ期の患者で報告されている発現状況 (約 30%) よりも少なかった。本集団では PD-L1 発現状況にかかわらず、デュルバルマブによる地固め療法の登場以前の標準治療であるプラチナ併用化学療法を用いた根治的放射線治療の無増悪生存期間および全生存期間に有意差は認めなかった。

【結論】本研究結果では、切除不能根治照射可能なⅢ期非小細胞肺癌患者において、PACIFIC 試験でデュルバルマブ療法の有効性が期待できるとされた治療前の腫瘍 PD-L1 発現 (TPS≥1%) を示す割合が少なかった。デュルバルマブ登場前の標準治療であるプラチナ併用化学療法を用いた根治的放射線治療については PD-L1 発現の有無で治療効果、予後に差がなかったことから、PACIFIC 試験の事後解析で示された PD-L1 発現別のデュルバルマブの上乗せ効果の有効性の差を支持する結果が得られた。本集団のデュルバルマブの効果を予測するバイオマーカーについてはさらなる研究が必要である。