

論文審査の結果の要旨

氏名：和久田 一 茂

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Efficacy of pembrolizumab in patients with brain metastasis caused by previously untreated non-small cell lung cancer with high tumor PD-L1 expression
(PD-L1 高発現、未治療非小細胞肺癌の脳転移に対する Pembrolizumab の有効性の検討)

審査委員：(主査) 教授 櫻井裕幸

(副査) 教授 増田しのぶ 教授 岡村行泰

教授 山下裕玄

進行期非小細胞肺癌において、免疫チェックポイント阻害薬の登場は飛躍的な予後延長に寄与している。化学療法未治療、PD-L1 高発現 (TPS : tumor proportion score \geq 50%) の進行・再発の非小細胞肺癌を対象とした KEYNOTE-024 試験では、プラチナ製剤を含む化学療法に対するペムブロリズマブ（免疫チェックポイント阻害薬）単剤療法の有効性が示され、現在、進行期非小細胞肺癌の治療選択肢の 1 つになっている。しかしながら、本試験において未治療脳転移症例は除外されており、未治療脳転移を有する症例に対するペムブロリズマブ単剤療法の有効性は明らかとなっていない。

本研究では、静岡県立がんセンターにおいて 2017 年 3 月 1 日から 2019 年 9 月 31 日までに、PD-L1 高発現、非小細胞肺癌治療後再発もしくは進行期非小細胞肺癌に対してペムブロリズマブ単剤療法が実施された症例 87 名を対象とし、脳転移を有する群 (BM 群)、脳転移を有さない群 (non-BM 群) に分け、さらに、BM 群を、ペムブロリズマブ投与前に脳転移治療 (放射線治療) が行われた群 (BM-T 群) と行われなかった群 (BM-not T 群) に分けて、ペムブロリズマブの予後に対する有効性を後方視的に分析している。BM 群は 23 例、non-BM 群は 64 例で、BM 群で診断時病期が IV 期症例を有意に多く含んでいたが、年齢、性別、PS など他の患者背景に両群において有意差を認めなかった。2 群間 (BM 群 vs non-MB 群) において、全奏効率 (57% vs 42%, $p=0.24$)、無増悪生存期間中央値 (6.5 か月 vs 7.0 か月, $p=0.73$)、生存期間中央値 (21.6 か月 vs 24.6 か月, $p=0.57$) に有意差を認めなかった。BM 群のうち、BM-T 群は 13 例、BM-not T 群は 10 例であり、BM-T 群で有意に脳転移腫瘍径が大きく、症候性の割合が高かった。両群において無再発生存期間中央値、脳転移新規出現もしくは脳転移再増悪生存期間中央値に有意差を認めなかった。毒性に関しては、両群間に治療関連死亡は認められなかったが、BM-T 群に放射線性脳壊死を 2 例 (16%) に認めた。

結論として、無症候性でサイズの小さい脳転移を有する、PD-L1 高発現未治療進行非小細胞肺癌に対する (脳転移に対する放射線治療に先んじて) ペムブロリズマブ単剤療法の有効性が示された。

本研究は後方視的な探索研究ではあるものの、未治療脳転移を有する、PD-L1 高発現進行非小細胞肺癌に対するペムブロリズマブ単剤療法の有用性を示した臨床的意義の高い研究であり、よって本論文は、博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと認める。

主論文はすで Lung Cancer 誌 (2022; IF 5.3) に掲載され評価を受けている内容である。

以上

令和 6 年 2 月 28 日