

【背景】

進行非小細胞肺癌において、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)である抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体の有効性が示され、1次治療においては、PD-L1 高発現例においてペンブロリズマブ、2次治療においてはニボルマブとペンブロリズマブが標準治療の1つとなった。一方、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌においては、ICI の効果は乏しいとされ、ICI 投与を推奨する十分な根拠はない。

現在、PD-L1 発現は ICI の効果予測マーカーとして臨床上用いられているが、予後との関連は明らかになっていない。

本研究は、非小細胞肺癌手術症例における PD-L1 発現と予後の関連を検討することおよび EGFR 変異陽性肺癌における PD-L1 発現と EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)治療効果と予後の関連を検討することを目的とした。

【方法】

2001年から2009年に日本医科大学付属病院にて完全切除されたI-III期の非小細胞肺癌211例の組織検体を用いて、免疫染色法により腫瘍組織内のPD-L1発現を評価し、PD-L1発現と予後との関連を後方視的に検討した。また、2004年から2010年に1次治療としてEGFR-TKI(ゲフィチニブまたはエルロチニブ)による薬物治療が施行されたEGFR陽性肺癌32例において、治療前の組織検体(手術/経気管支肺生検)を用いて、PD-L1発現と治療効果および予後との関連を検討した。PD-L1発現の評価は、抗CD274/B7-H1/PD-L1ウサギポリクローナル抗体(LSBio社)を用いて、染色強度により0から3までスコア化し、強度3を陽性細胞とし、腫瘍陽性細胞が5%以上をPD-L1発現陽性と判定した。

【結果】

非小細胞肺癌211例中、PD-L1発現陽性は104例(49%)、陰性は107例(51%)であった。PD-L1発現と病期、EGFR遺伝子変異等の患者背景の間には有意な相関は認めなかった。組織型に関しては、扁平上皮癌と比較し腺癌にてPD-L1陽性例が多かった($p=0.01$)。

PD-L1発現と予後との検討では、PD-L1陽性例は、陰性例と比較して有意に全生存期間は短かった($p<0.01$)。組織型別では、PD-L1陽性例は、扁平上皮癌において予後不良であった($p=0.01$)。臨床病期別では、I期非小細胞肺癌において、PD-L1陽性例は陰性例と比較して全生存期間、無病生存期間は有意に短かった($p=0.02$ 、 $p=0.03$)。多変量解析において、扁平上皮癌では、病期(II-III期)、PD-L1発現($p<0.01$ 、 $p=0.02$)、I期非小細胞肺癌においては、男性、PD-L1発現が独立した予後因子であった($p<0.01$ 、 $p=0.04$)。

EGFR変異陽性肺癌32例の検討では、PD-L1発現陽性21例、陰性11例であった。PD-L1発現と年齢、性別、喫煙歴などの患者背景との間に有意な相関は認めなかった。PD-L1発現と

EGFR-TKI 効果に相関はなく、PD-L1 陽性例と陰性例において、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($p=0.58$, $p=0.20$)。

【考察】

非小細胞肺癌においては、PD-L1 発現は ICI の効果予測因子として用いられているが、予後因子としての意義は明らかになっていない。本研究において、I-III 期扁平上皮癌および I 期非小細胞肺癌において PD-L1 陽性例は予後不良であり、PD-L1 発現は独立した予後因子であることが示された。I B-III 期非小細胞肺癌の完全切除例においては、シスプラチンを含む補助化学療法の有効性が証明され、肺癌ガイドラインにおいても標準治療として推奨されている。しかしながら、術後補助化学療法の5年生存割合に対する上乗せ効果は十分に大きいとはいえず、患者選択による術後補助化学療法が治療成績向上のための方策の 1 つとして考えられている。また、III 期非小細胞肺癌においては、化学放射線療法後の ICI の有効性が報告されている。本研究の結果は、PD-L1 発現が非小細胞肺癌の術後再発のハイリスク群の抽出に有用であり、ICI を用いた術後補助化学療法の新規治療法の開発に繋がる可能性がある。

EGFR 陽性肺癌においては、PD-L1 発現と EGFR-TKI 治療効果および患者予後に有意差は認めなかった。EGFR 変異陽性肺癌においては、ICI の効果は乏しいとの報告があり、PD-L1 発現の予後における意義は、治療効果と同様に EGFR 野生型肺癌に比べ低いと考えられる。

非小細胞肺癌における PD-L1 発現については、腫瘍浸潤リンパ球や骨髄由来細胞などの腫瘍微小環境における PD-L1 発現の重要性も報告されており、今後同様の方法で評価し、その意義を明らかにすることが必要であると考えられる。

【結語】

I-III 期扁平上皮癌および I 期非小細胞肺癌において、PD-L1 高発現は独立した予後因子であり、術後再発のハイリスク群の抽出に有用である。EGFR 陽性肺癌においては、PD-L1 発現は EGFR-TKI 治療効果および予後に相関しない。