

論文審査の結果の要旨

Prognostic Significance of NSCLC and Response to EGFR-TKIs of EGFR-Mutated NSCLC Based on PD-L1 Expression

非小細胞肺癌における PD-L1 発現と予後の相関の検討
及び EGFR 陽性肺癌における EGFR-TKI 治療効果予測の検討

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野
大学院生 小林 研一

ANTICANCER RESEARCH 2018 年掲載

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である抗 PD-1 抗体の有効性が示され、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、抗 PD-1 抗体の効果は乏しいことが報告されている。PD-L1 発現は、非小細胞肺癌における抗 PD-1 抗体の効果予測マーカー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。非小細胞肺癌 (I-III 期) 211 例の手術検体を用いて、腫瘍組織内の PD-L1 発現を免疫染色法により評価し、予後との相関を後方視的検討した。また、1 次治療として EGFR 阻害薬治療が施行された EGFR 変異陽性肺癌 32 例において、治療前の腫瘍組織内の PD-L1 発現と治療効果および予後との相関を後方視的に検討した。PD-L1 発現の評価は、抗 CD274/B7-H1/PD-L1 抗体を用いて、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。非小細胞肺癌での検討では、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、扁平上皮癌において、PD-L1 陽性例は陰性例に比べて予後不良であった ($p = 0.01$)。病期別では、I 期において、PD-L1 陽性例は陰性例と比較して全生存期間、無増悪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 期非小細胞肺癌では男性、PD-L1 発現が独立した予後因子であった ($p < 0.01$, $p = 0.04$)。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌での検討では、PD-L1 発現と EGFR 阻害薬効果に相関はなく、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。以上、PD-L1 発現陽性は非小細胞肺癌の予後不良因子であり、術後再発ハイリスク群の抽出に有用であるとの結論を得た。

第二次審査では、PD-L1 発現の生物学的意義や今後の臨床応用などについて幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、PD-L1 発現が非小細胞肺癌の予後因子であることを示した意義ある論文であり、術後再発ハイリスク群に対する抗 PD-1 抗体を用いた術後化学療法などの肺癌治療の発展に寄与するものと考えられた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。