授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 2556 号

Morphological, immune and genetic features in biopsy sample associated with the efficacy of pembrolizumab in patients with non-squamous non-small cell lung cancer

組織検体における形態学的特徴および免疫・遺伝子学的特徴は非扁平上皮非小細胞がんにおけるペムブロリズマブの治療効果予測因子になりうる

酒井 徹也（さかい　てつや）

博士（医学）

論文内容の要旨

非扁平上皮非小細胞肺癌の生検検体は形態学的特徴の有無により【形態学的特徴をもつ腺癌】および【形態学的特徴を持たない非扁平上皮非小細胞癌】に分類される。近年、免疫チェックポイント阻害薬が肺癌治療のキードラックとして使用されているが、生検検体におけるこれらの形態学的特徴の有無と治療効果の関係は不明である。さらに、これらの形態学的特徴の有無と PD-L1 発現率および Tumor Mutation Burden(TMB)についての関係も不明であるため、その関係についての検討を行った。

2017 年 2 月から 2018 年 9 月までの期間に生検検体で PD-L1 の測定を行った非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした。PD-L1 発現率が 50%以上で初回治療としてペムブロリズマブ単剤療法を受けた計 33 名の中で、形態学的特徴を持たない非扁平上皮非小細胞癌は形態学的特徴も持つ腺癌と比較して、有意に無増悪生存期間を延長(中央値:16.8 ヶ月 vs. 2.3 ヶ月、ハザード比 0.26; 95%信頼区間 0.10-0.62、 P=0.01)し、全生存期間の延長(中央値: 未到達 vs. 10.1 ヶ月、 ハザード比 0.35; 95%信頼区間 0.12-0.97、 P=0.04)を認めた。また全奏効率および病勢制御率も形態学的特徴がない非扁平上皮非小細胞癌で有意に高値であった(68% vs. 29%, P=0.04、84% vs. 43%, P=0.02)。367 例の生検検体の解析においては、形態学的特徴を持たない非扁平上皮非小細胞癌は有意に PD-L1 発現率が 50%以上の割合が多く(35% vs. 10%, P<0.01)、PD-L1 陰性が少なかった(41% vs. 71%, P<0.01)。この結果は EGF 遺伝子の有無にかかわらず一定であった。また形態学的特徴を持たない非扁平上皮非小細胞癌遺伝子学的特徴として TMB も高値であった(中央値:236 vs. 25 mutations/whole exome, P=0.01)。生検検体において形態学的特徴がないことは、PD-L1 発現率が 50%以上の非扁平上皮非小細胞肺癌におけるペムブロリズマブの治療効果予測因子となり、PD-L1 高発現および TMB 高値の予測因子になること示され、予後予測や適切な治療選択のために有用であることが示唆された。