

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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、非扁平上皮非小細胞肺癌の生検検体における形態学的特徴の有無とペムブロリズマブの治療効果および PD-L1 発現率、TMB の関係を始めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。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】に分類されるが、その免疫・免疫遺伝子学的特徴や免疫チェックポイント阻害薬の治療効果との関係は不明であった。本研究においては、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非扁平上皮非小細胞肺癌患において、形態学的特徴がないことは、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,  $P=0.01$ )し、全生存期間の延長(中央値: 未到達 vs. 10.1 ヶ月,  $P=0.04$ )することを示した。また全奏効率および病勢制御率も有意に高値であることを示した。また形態学的特徴と免疫・遺伝子学的特徴の関連においては、形態学的特徴がないことは有意に PD-L1 発現率が 50%以上の割合が多く(35% vs. 10%,  $P<0.01$ )、PD-L1 陰性が少なく(35% vs. 10%,  $P<0.01$ )、TMB が高かった(中央値: 236 vs. 25 mutations/whole exome,  $P=0.01$ )。これらの結果から生検検体において形態学的特徴がないことは、PD-L1 高発現および TMB 高値と関連し、ペムブロリズマブの効果予測因子になる。生検検体における形態学的特徴の有無は既存のペムブロリズマブのバイオマーカーと比較して、一般診療において簡便に評価可能な因子であり、肺癌診療において、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。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。