



TITLE:

High programmed death ligand 1 expression in carcinomatous components predicts a poor prognosis in pulmonary pleomorphic carcinoma(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Noguchi, Misa

CITATION:

Noguchi, Misa. High programmed death ligand 1 expression in carcinomatous components predicts a poor prognosis in pulmonary pleomorphic carcinoma. 京都大学, 2022, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2022-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k23788>

RIGHT:

許諾条件により本文は2023-01-19に公開

京都大学	博士 (医学)	氏名	野口未紗
論文題目	High programmed death ligand 1 expression in carcinomatous components predicts a poor prognosis in pulmonary pleomorphic carcinoma (肺多形癌の上皮成分におけるプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) 高発現は予後不良を予測する)		
(論文内容の要旨)			
<p>背景 肺多形癌は低分化な非小細胞肺癌で、上皮成分と肉腫成分からなる稀な疾患である。極めて予後不良であり、化学放射線療法抵抗性であること以外には、その生物学的特徴はほとんど知られていない。また、近年、非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の良好な臨床成績結果が報告されているが、肺多形癌におけるプログラム細胞死リガンド1 (programmed death ligand 1 ; PD-L1) の発現パターンは不明であった。本研究は、肺多形癌患者の臨床病理学的特徴と PD-L1 の発現を各成分別に比較し、その特徴と生存に影響を与える因子を検討することを目的とした。</p> <p>方法 2002 年から 2017 年に京都大学医学部附属病院呼吸器外科で肺多形癌に対する肺切除を受けた 46 症例を対象とし、その臨床および病理学的特徴と予後を後方視的に検討した。病理学的特徴は、ヘマトキシリン・エオジン染色切片で評価した。肺多形癌の上皮成分と肉腫成分は互いに隣接しており、一部の領域でその両成分は混在していた。このため、TTF-1 (thyroid transcription factor 1)、p40、ビメンチンの免疫組織化学染色を行い、腫瘍成分を上皮成分および肉腫成分に分類した。また、腫瘍組織を抗 PD-L1 抗体 (clone 28-8) で免疫組織化学染色し、各成分別の PD-L1 発現率を比較検討した。</p> <p>結果 年齢中央値 70.5 歳。男性 41 例、女性 5 例。喫煙歴を 40 例に認めた。腫瘍径は 1.4 cm から 11.3 cm (中央値:4.0 cm) であった。紡錘細胞 13 例 (28.3%)、巨細胞 9 例 (19.6%)、紡錘細胞および巨細胞の両成分 23 例 (50.0%)、軟骨肉腫 1 例 (2.2%)。腺癌 32 例 (69.6%)、扁平上皮癌 10 例 (21.7%)、その他の上皮成分は 7 例 (15.2%) で認めた (腺扁平上皮癌による重複あり)。病理病期は I / II / III 期が各々 13 / 16 / 17 例であった。血管浸潤 31 例 (67.4%)、リンパ管侵襲 4 例 (8.7%) を認めた。リンパ節転移は 14 例 (30.4%) であった。リンパ節転移部の腫瘍細胞は、上皮成分 5 例 (35.7%)、肉腫成分 4 例 (28.6%)、肉腫および上皮成分の両成分を 5 例 (35.7%) に認めた。腫瘍壊死は 33 例 (71.7%) で観察された。術後観察期間中央値は 38.5 ヶ月。肺多形癌全体では PD-L1 陽性を 37 例 (80.4%) に認めた。腫瘍細胞における PD-L1 発現の割合は、上皮成分よりも肉腫成分で有意に高かった ($p<0.05$)。単変量解析では、高い病理ステージ (III 期) ($p<0.05$)、病理学的壊死所見 ($p<0.05$)、上皮成分における高い PD-L1 発現 (50%以上) ($p<0.01$) が予後不良因子であった。多変量解析では、上皮成分における高い PD-L1 発現 (50%以上) が予後不良と有意に関連していた (ハザード比 3.74、95%信頼区間 1.16–10.58)。</p> <p>結論 肺多形癌での PD-L1 発現率は 80.4% と高かった。肉腫成分での PD-L1 発現率が上皮成分と比較し、高いことが判明した。上皮成分における高い PD-L1 発現が予後不良と有意に関連していた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

肺多形癌は上皮成分と肉腫成分からなる極めて予後不良な疾患であり、その生物学的特徴を知ることは重要である。近年、非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の良好な臨床成績が報告されている。今回、肺多形癌における臨床病理学的特徴とプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) の発現を各成分別に比較検討した。肺がん切除検体を用いたヘマトキシリン・エオジン染色および免疫組織化学染色での検討で、肺多形癌全体として PD-L1 発現を 37 例 (80.4%) に認めた。腫瘍細胞における PD-L1 発現の割合は、上皮成分よりも肉腫成分で有意に高かった。単変量解析では、高い病理ステージ (III 期)、病理学的壊死所見、上皮成分における高い PD-L1 発現 (50%以上) が予後不良因子であった。多変量解析では、上皮成分における高い PD-L1 発現 (50%以上) が予後不良と有意に関連していた。

以上の研究は肺多形癌患者の予後因子の解明に貢献し、肺がんの治療成績向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和4年6月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。