

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(宮坂 勇平) 印

(学位論文のタイトル)

Treatment outcomes of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy and the prognostic impact of tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes in pre-treatment biopsy specimens: a multi-institutional retrospective study

(子宮頸部腺癌に対する根治的放射線治療成績および治療前生検検体におけるCD8陽性腫瘍浸潤リンパ球の予後に対する影響：多施設共同後ろ向き試験)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

子宮頸癌は、女性のがん罹患者数・がん死数の第4位を占める疾患である。子宮頸癌の代表的な組織型には扁平上皮癌と腺癌があり、腺癌は予後不良であると報告されている。放射線治療はIB期からIVA期まで適応となるが、子宮頸部腺癌は子宮頸癌全体の約20%と希少なため、放射線治療に関するまとまった成績や予後因子に関する知見は十分でない。

近年、がん治療分野において、腫瘍免疫が注目されている。特に、腫瘍細胞膜上のProgrammed cell death-ligand 1(PD-L1)分子の発現は、複数のがん種において予後不良因子であると報告され、その阻害薬の開発が急速に進んでいる。また、以前より、大腸癌、肺癌、乳癌、卵巣癌などで、CD8陽性腫瘍浸潤リンパ球(CD8⁺ TILs)の存在が予後良好因子であることが報告されてきた。さらに、CD8⁺ TILsの組織内局在と予後については、大腸癌・直腸癌患者において、間質内ではなく腫瘍巢内に浸潤するCD8⁺ TILsの予後への寄与が最も高いことが報告されている。一方で、子宮頸部腺癌の放射線治療患者では、これらの免疫関連分子の予後に対する影響を調べた報告は極めて少ない。

そこで本研究では、子宮頸部腺癌の治療成績を明らかにし、PD-L1発現やCD8⁺ TILsが予後に与える影響を検討することを目的に多施設共同後ろ向き試験を実施した。

2000年から2015年に、当院および協力研究機関である、群馬県立がんセンター、放射線医学総合研究所病院(現QST病院)で初回治療として根治的放射線治療を施行した子宮頸部腺癌71例を後方視的に解析した。臨床病期はFIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)分類(2008年版)で評価し、病理学的亜分類はWHO分類(2014年版)に従って中央病理診断を行った。治療前生検検体のパラフィン包埋ブロックを4 μm厚に薄切し、PD-L1発現、CD8⁺ TILsを免疫染色により評価した。PD-L1はE1L3N(ウサギモノクローナル抗体)を一次抗体として染色し、腫瘍細胞膜が染色される細胞の割合が全体の1%以上を占めるものを陽性と判定した。CD8はM7103(マウスモノクローナル抗体)を一次抗体として染色し、1つ以上のCD8陽性リンパ球を腫瘍巢内に認めるものを陽性と評価した。

全症例の観察期間中央値は37か月、生存症例の観察期間中央値は60か月であった。全症例の5年局所制御率(LC)、全生存率(OS)、無増悪生存率(PFS)は、それぞれ、61.7%、49.7%、36.1%であっ

た。病理学的亜分類診断の内訳は、内頸部腺癌通常型/粘液癌(NOS)/粘液癌(胃型)/粘液癌(印環細胞型)/漿液癌/明細胞癌/腺扁平上皮癌がそれぞれ、47人(66.2%)/6人(8.5%)/1人(1.4%)/1人(1.4%)/6人(8.5%)/2人(2.8%)/7人(9.9%)であった。病理学的亜分類診断や異型度について、放射線治療後の予後との関連は認められなかった。

腫瘍細胞膜表面上のPD-L1発現は6人(8%)で陽性であった。しかし、PD-L1発現の有無と放射線治療後の関連は認められなかった。腫瘍巣に浸潤するCD8⁺TILsは、59人(83.1%)の患者で認められた。Log-rank検定では、CD8⁺TILsの腫瘍巣浸潤群は、非浸潤群に対して、OSが有意に良好であった[5年OS: 53.8%(17.7-67.9%) vs. 23.8%(0-59.9%), $p = 0.038$]。一方で、PFSに関しては、両群間で有意差は認められなかった。

さらに、交絡因子の影響を検討するため、年齢(60歳未満 vs. 60歳以上)、FIGO病期(II期+III期 vs. III期+IVA期)、腫瘍径(≤ 40 mm vs. 40 mm $<$)、骨盤内リンパ節転移の有無、病理学的異型度(Grade I+II vs. III)、併用化学療法の有無、PD-L1発現の有無、CD8⁺TILsの腫瘍巣浸潤の有無について、Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行なった。それぞれの因子において比例ハザード性が確認され、因子間での高い相関は認められなかった。OSに関しては、FIGO病期(III期+IVA期)[Hazard ratio(HR): 3.62(1.63-8.02)]、腫瘍径(40 mm $<$)[HR: 6.06(1.88-19.49)]、併用化学療法(あり)[HR: 0.43(0.19-0.97)]、CD8⁺TILsの腫瘍巣浸潤(あり)[HR: 0.17(0.06-0.52)]が独立した予後因子となった。また、PFSについては、FIGO病期(III期+IVA期)[HR: 2.28(1.20-4.32)]、腫瘍径(40 mm $<$)[HR: 3.27(1.34-7.98)]、CD8⁺TILsの腫瘍巣浸潤(あり)[HR: 0.39(0.19-0.92)]が予後因子であった。

本研究により、子宮頸部腺癌の放射線治療後の予後因子として、既知のFIGO病期、腫瘍径に加えて、CD8⁺TILsの腫瘍巣浸潤が新たな予後因子である可能性が示唆された。今後、前向き検証試験が必要であるが、本研究の結果からは、治療前生検検体でCD8⁺TILsの腫瘍巣浸潤が認められない患者群に対し、より慎重な経過観察が必要と考えられた。また、将来の新規治療法開発において、化学放射線治療とCD8⁺TILsの腫瘍巣浸潤を誘導する免疫療法の併用が有効である可能性が示唆された。