

ORIGINAL ARTICLE

非小細胞肺癌術後再発における PD-1/PD-L1 阻害薬治療にリンパ節郭清が与える影響についての検討

松本 瞭¹・相馬逸人¹・庄司 剛¹・片倉浩理¹・
嶋 一樹²・高橋珠紀²・西岡慶善²・酒井直樹²

Impact of Lymph Node Dissection on Programmed Death 1/ Programmed Death Ligand 1 Inhibitor Therapy in Postoperative Recurrence of Non-small cell Lung Cancer

Akira Matsumoto¹; Toshihiko Soma¹; Tsuyoshi Shoji¹; Hiromichi Katakura¹;
Kazuki Shima²; Tamaki Takahashi²; Michiyoshi Nishioka²; Naoki Sakai²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, Otsu Red Cross Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Immunotherapy is now widely used in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). In the cancer immune response, priming of T lymphocytes in the draining lymph nodes is considered necessary. In this context, the effect of programmed death 1/programmed death ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors may be weakened after lymph node dissection. We therefore evaluated the differences in the clinical response to PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC patients with and without lymph node dissection. **Methods.** We conducted a retrospective study of NSCLC patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors at Otsu Red Cross Hospital by November 2020. **Results.** There were 25 cases of lymph node dissection and 63 unresectable cases. The disease control rates in the groups with and without resection were 10 (40%) and 16 (25%), the overall response rate was 6 (24%) and 9 (9%), the median overall survival was 19.5 and 10.5 months (P=0.47), and the median progression-free survival was 8.3 and 5.6 months (P=0.86), respectively. There were 4 (16%) and 7 (11%) (P=0.5) grade ≥3 immune-related adverse events in the groups with and without resection, respectively. **Conclusion.** In patients with recurrent disease after curative resection who underwent lymph node dissection for NSCLC, the therapeutic effect of PD-1/PD-L1 inhibitors was not inferior to that of unresectable cases, both in terms of the therapeutic effect and the risk of adverse events.

(JLJC. 2022;62:304-310)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Lymph node dissection, Immune-checkpoint inhibitor

Corresponding author: Hiromichi Katakura.

Received December 13, 2021; accepted May 2, 2022.

要旨 — **目的.** 非小細胞肺癌治療にがん免疫療法が広く用いられるようになった。がん免疫応答において所属リンパ節での T リンパ球のプライミングが必要と考えられている。この観点からすると、リンパ節郭清後の PD-1/PD-L1 阻害薬の使用時には効果が減弱する可能性が考えられる。当院での本薬使用例でその臨床的特徴につき検討を加えた。**方法.** 当院で 2020 年 11 月までに PD-1/PD-L1 阻害薬を使用した症例を対象に、後方視的に臨床的検討を行った。**結果.** リンパ節郭清例は 25 例、非手術例は 63 例であった。両群における病勢制御率は 10 例

(40%) vs 16 例 (25%)、奏効率は 6 例 (24%) vs 6 例 (9%)、全生存期間の中央値は 19.5 ヶ月 vs 10.5 ヶ月 (P=0.47)、無増悪生存期間の中央値は 8.3 ヶ月 vs 5.6 ヶ月 (P=0.86) であった。両群における grade 3 以上の免疫関連有害事象は 4 例 (16%) vs 7 例 (11%) (P=0.5) であった。**結論.** 非小細胞肺癌に対するリンパ節郭清を伴う治療的切除後の再発症例に対しても PD-1/PD-L1 阻害薬の治療効果は非手術例と比較して劣ることはなかった。

索引用語 — 非小細胞肺癌, リンパ節郭清, 免疫チェックポイント阻害薬

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI: immune-checkpoint inhibitor) の普及に伴い、肺癌術後再発に対して PD-1/PD-L1 (programmed death 1/programmed death ligand 1) 阻害薬を使用する症例を経験するようになった。本薬はがん免疫応答に作用する薬剤であり、がん免疫応答においてキラー T 細胞を活性化させるプライミング相の場としてリンパ節が必要であることが知られている。¹

一方、早期肺癌に対する治療法としては標準治療として肺葉切除とリンパ節郭清が推奨されている。^{2,3} リンパ節郭清により所属リンパ節は除去されるため、再発腫瘍に対する PD-1/PD-L1 阻害薬使用時には PD-1/PD-L1 阻害薬の効果が減弱する可能性が示唆される。そこで、当院での非小細胞肺癌術後再発例で、PD-1/PD-L1 阻害薬使用時の臨床的特徴について検討した。

対象と方法

本研究は当院において 2016 年 1 月から 2020 年 11 月までに非小細胞肺癌に対して PD-1/PD-L1 阻害薬を使用した症例 (N=94) を対象とした後方視研究である。

手術加療を行っていない症例を非手術例 (N=63) と定

義した。手術加療後再発症例 (N=27) の内、手術加療としてリンパ節郭清を伴わない術式である肺部分切除術が行われた症例 (N=2) を除外した症例をリンパ節郭清例 (N=25) とした。複数のレジメンで PD-1/PD-L1 阻害薬を使用した症例は初回レジメンのみを対象とした。重複癌症例 (N=1) は除外した。また、非手術例のみで使用される durvalumab 使用症例 (N=3) は除外した。コンソートダイアグラムを Figure 1 に示す。

両患者群間の患者背景、治療反応性、全生存期間 (OS: overall survival)、無増悪生存期間 (PFS: progression-free survival)、再発様式、有害事象について後方視的に比較検討を行った。

患者背景は PD-1/PD-L1 阻害薬開始時を参照した。治療反応性の判定は改訂版 RECIST (version 1.1) を用いた。治療中に有害事象や他疾患の影響で治療効果判定が行えなかった症例を判定不能 (NE: not evaluable) とした。病勢制御率 (DCR: disease control rate) を complete response (CR) と、partial response (PR)、stable disease (SD) の合計の割合、奏効率 (ORR: overall response rate) を CR と PR の合計の割合とした。OS は治療開始から全死亡までの期間、PFS は治療開始から病状進行あるいは全死亡までの期間とした。手術加療後の再発様式として再発病変が胸郭内に留まる症例 (N=11) を局所再

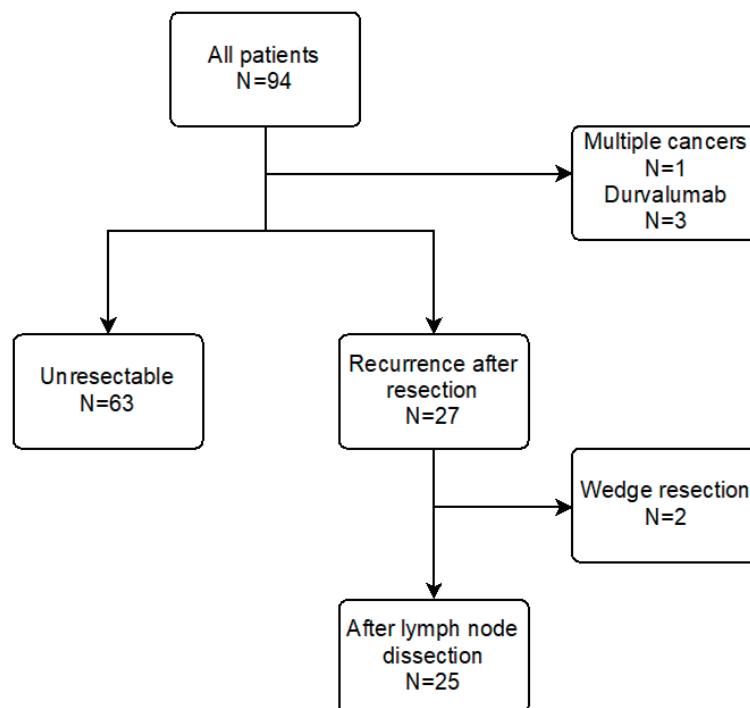


Figure 1. Consort diagram.

Table 1. Baseline Characteristics of All Patients at the Start of Immunotherapy

	After lymph node dissection N = 25 (%)	Unresectable N = 63 (%)	P-value
Sex			
Male	20 (80)	53 (84)	0.75
Age			
Average (range)	68.8 (54-79)	68.9 (46-85)	0.94
Performance Status (ECOG)			
0	23 (92)	50 (79)	0.21
1	2 (8)	13 (20)	
≥2	0 (0)	0	
Recurrent site			
Local (in the thoracic cavity)	11 (44)		
Metastasis (extra-thoracic)	14 (56)		
c-Stage			
III		13 (20)	
IV		50 (79)	
Smoking history			
<20 pack-year	4 (16)	21 (33)	0.12
≥20 pack-year	21 (84)	42 (66)	
Histology			
Adenocarcinoma	15 (60)	41 (65)	0.53
Squamous cell carcinoma	7 (28)	19 (30)	
NSCLC (+) other	3 (12)	3 (4)	
PD-L1 TPS			
≥50%	9 (36)	31 (49)	0.32
<50%	11 (44)	17 (26)	
NA	5 (20)	15 (23)	
EGFR mutation			
Positive	3 (12)	4 (6)	0.66
Negative	22 (88)	59 (93)	
Immunotherapy			
Pembrolizumab only	15 (60)	35 (55)	0.97
Pembrolizumab + cytotoxic chemotherapy	2 (8)	4 (6)	
Nivolumab	7 (28)	20 (31)	
Atezolizumab	1 (4)	4 (6)	
Lines of treatment			
1 st	8 (32)	28 (44)	0.47
2 nd	9 (36)	16 (25)	
3 rd or later	8 (32)	19 (30)	

EGFR: epidermal growth factor receptor, NA: not available, NSCLC: non-small cell lung cancer, PD-L1: programmed death ligand 1, TPS: tumor proportion score

発例, 胸郭外に及ぶ症例 (N=14) を遠隔再発例と定義した. 有害事象の発現程度は有害事象共通用語規準 (CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 を用いた.

患者背景及び治療反応性の統計解析はカイ 2 乗検定と t 検定を用いた. 生存期間の解析は Kaplan-Meier 法と

Table 2. Surgical Procedures and Recurrent Sites of Patients After Lymph Node Dissection

	After lymph node dissection N = 25
Surgical procedure	
Lobectomy	23
Segmentectomy	2
Pneumonectomy	3
Recurrent site	
Local	
Ipsilateral lung	4
Contralateral lung	1
Ipsilateral hilar lymph node	1
Mediastinal lymph node	1
Pleura	2
Multiple sites	2
Metastasis	
Brain	2
Extrathoracic lymph node	2
Tonsil	1
Multiple sites	9

log-rank 検定を用いた. 単変量解析で $P < 0.1$ であった因子とリンパ節郭清の有無で Cox 比例ハザード回帰を用いて多変量解析を行った. c-Stage 及び再発部位の因子はリンパ節郭清の有無と独立して 2 層化することができないため多変量解析からは除外した. $P < 0.05$ を有意差ありとした. 統計解析は全て EZR (version 1.55)⁴ を用いた.

本研究は大津赤十字病院倫理委員会で承認を得た (受付番号: 670 号). 患者の個人情報保護に十分配慮した上, 同意取得はオプトアウトにて行った.

結 果

抽出されたリンパ節郭清例 25 例と非手術例 63 例の患者背景を Table 1 に示す. リンパ節郭清例の術式と再発様式を Table 2 に示す. いずれの術式においても 2 群リンパ節郭清が行われていた.

両患者群間の治療反応性を比較すると DCR は 10 例 (40%) vs 16 例 (25.3%) ($P=0.26$), ORR は 6 例 (24%) vs 6 例 (9.5%) ($P=0.26$) であった (Table 3A). 生存期間を比較すると OS の中央値は 19.5 ヶ月 vs 10.5 ヶ月 (95% 信頼区画 6.3~28.6 ヶ月 vs 6.2~17.4 ヶ月, $P=0.47$), PFS の中央値は 8.3 ヶ月 vs 5.6 ヶ月 (95% 信頼区画 3.3~16.7 ヶ月 vs 3.4~9.2 ヶ月, $P=0.86$) であった (Figure 2).

生存期間における単変量解析では, PS, EGFR 遺伝子変異の有無, 喫煙量, PD-L1 発現率が OS あるいは PFS に有意に影響を与える因子であった (Table 4). 各因子で層別化してリンパ節郭清例, 非手術例の生存期間の比較を行ったがいずれのサブグループにおいても有意差を認めなかった.

Table 3. A Comparison of the Response Rate in (A) All Patients and (B) Patients After Lymph Node Dissection**A All Patients**

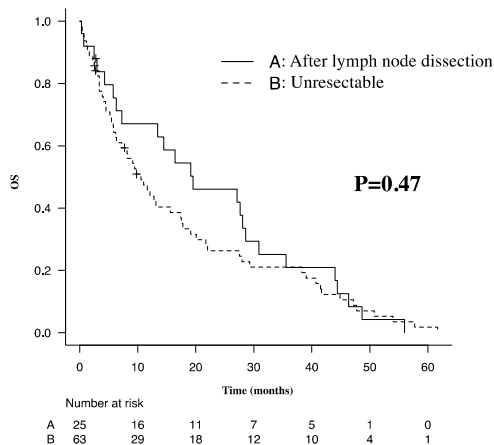
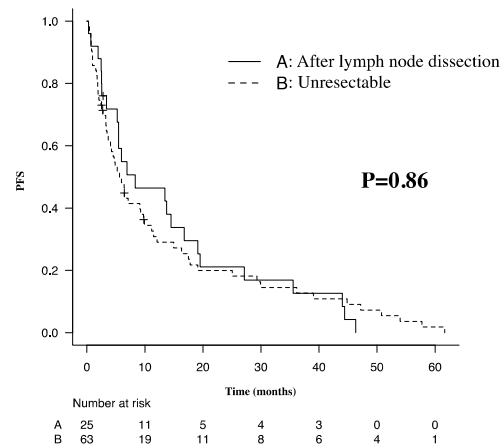
		After lymph node dissection N = 25 (%)	Unresectable N = 63 (%)	P-value
Best response	CR	3 (12)	1 (1)	0.2
	PR	3 (12)	5 (7)	
	SD	4 (16)	10 (15)	
	PD	12 (48)	31 (49)	
	NE	3 (12)	16 (25)	
Disease control rate	CR, PR or SD	10 (40)	16 (25)	0.26
Overall response rate	CR or PR	6 (24)	6 (9)	0.26

CR: complete response, NE: not evaluable, PD: progressive disease, PR: partial response, SD: stable disease

B Patients After Lymph Node Dissection

		Local recurrence N = 11 (%)	Metastasis recurrence N = 14 (%)	P-value
Best response	CR	1 (9)	2 (14)	0.96
	PR	1 (9)	2 (14)	
	SD	2 (18)	2 (14)	
	PD	5 (45)	7 (50)	
	NE	2 (18)	1 (7)	
Disease control rate	CR, PR or SD	4 (36)	6 (42)	1
Overall response rate	CR or PR	2 (18)	4 (28)	0.66

CR: complete response, NE: not evaluable, PD: progressive disease, PR: partial response, SD: stable disease

A OS**B PFS****Figure 2.** Results of a Kaplan-Meier analysis of the (A) overall survival (OS) and (B) progression-free survival (PFS) in all patients.

生存期間における多変量解析では OS においては PS, PD-L1 発現率が, PFS においては PS, PD-L1 発現率, EGFR 遺伝子変異の有無が有意な影響因子であった. リンパ節郭清の有無は有意な影響因子ではなかった (Table 5).

リンパ節郭清例における再発様式別の比較では, 局所

再発例 11 例と遠隔再発例 14 例とにおいて DCR は 4 例 (36%) vs 6 例 (42%) (P=1), ORR は 2 例 (18%) vs 4 例 (28%) (P=0.66) であった (Table 3B). 生存期間を比較すると OS の中央値は 19.1 ヶ月 vs 27.1 ヶ月 (95% 信頼区画 0.6~28.6 ヶ月 vs 5.7~44.0 ヶ月, P=0.24), PFS の中央値は 5.9 ヶ月 vs 8.3 ヶ月 (95% 信頼区画 0.6~

Table 4. Results of a Univariate Analysis for Factors Associated with the OS and PFS

	OS				PFS		
	n	Median	95% CI	P-value	Median	95% CI	P-value
Lymph node dissection							
Present	25	19.5	6.3-28.6	0.47	8.3	3.3-16.7	0.86
Absent	63	10.5	6.2-17.4		5.6	3.4-9.2	
c-Stage or recurrent site							
III	13	39.0	12.0-47.7	0.01	16.3	6.4-39.0	0.09
IV	50	8.1	4.5-11.6		4.2	2.7-6.4	
Local	11	19.1	0.6-28.6		5.9	0.6-19.5	
Metastasis	14	27.1	5.7-44.0		8.3	2.5-16.7	
Age							
<70 years	40	15.6	5.7-27.1	0.76	5.9	3.2-12.0	0.97
≥70 years	48	11.0	7.2-17.7		6.4	4.6-9.9	
Sex							
Male	73	13.1	8.1-19.1	0.35	5.9	4.5-9.2	0.56
Female	15	6.3	1.6-29.3		13.7	1.6-17.5	
PS (ECOG)							
0	73	17.5	12.0-27.1	<0.01	9.1	5.6-13.4	<0.01
≥1	15	3.3	0.4-5.2		1.9	0.4-3.3	
Smoking index							
<20 pack-year	25	9.1	3.3-17.7	0.06	9.1	1.8-17.7	0.85
≥20 pack-year	63	13.1	8.1-27.1		5.9	4.2-9.7	
Histology							
Squamous	26	10.2	4.5-16.4	0.85	5.2	3.3-6.4	0.43
Non-squamous	62	15.6	7.2-20.1		8.3	4.6-13.7	
PD-L1 TPS							
≥50%	40	19.1	9.7-38.3	0.01	12.0	5.6-17.7	0.03
<50% or NE	48	7.2	5.2-14.4		5.2	2.7-6.8	
EGFR mutation							
Positive	7	5.4	1.1-11.0	0.02	2.4	0.8-6.4	0.08
Negative	81	13.4	9.1-19.1		6.4	4.8-11.1	
Combination of chemotherapy							
Present	6	19.1	0.6-NA	0.73	7.0	0.6-NA	0.95
Absent	82	11.6	7.2-17.5		5.9	4.2-9.7	
Lines of treatment							
1	36	19.5	9.7-28.0	0.27	8.3	4.6-17.5	0.43
≥2	52	7.2	5.4-13.4		5.2	2.7-9.2	

EGFR: epidermal growth factor receptor, NA: not available, NE: not evaluable, NSCLC: non-small cell lung cancer, PD-L1: programmed death ligand 1, PS: Performance Status, TPS: tumor proportion score, CI: confidence interval, OS: overall survival, PFS: progression-free survival

19.5 ヶ月 vs 2.5~16.7 ヶ月, $P=0.99$) であった (Figure 3).

また, 両群において grade 3 以上の有害事象は 4 例 (16%) vs 7 例 (11%) ($P=0.5$) であった (Table 6).

考 察

ICI の普及に伴い, PD-1/PD-L1 阻害薬は肺癌治療に広く用いられるようになった. 一方, 早期肺癌の標準治療としては肺葉切除+リンパ節郭清が推奨されており, 術後再発時にはリンパ節の絶対数は非手術例に比較して少ないと考えられる.

in vivo 研究では T リンパ球の活性化において所属リンパ節の重要性が示唆されており, リンパ節郭清による PD-1/PD-L1 阻害薬の治療効果減弱の可能性が示唆されている.⁵ しかしながら, 実臨床においてはこれまで比較検討試験はされていない.

当検討ではリンパ節郭清例と非手術例とを比較し, DCR, ORR, OS, PFS においてリンパ節郭清例が劣ることはなかった.

リンパ節郭清例における再発巣別の検討では局所再発例, 遠隔再発例の両群間で DCR, ORR, OS, PFS において有意差を認めなかった.

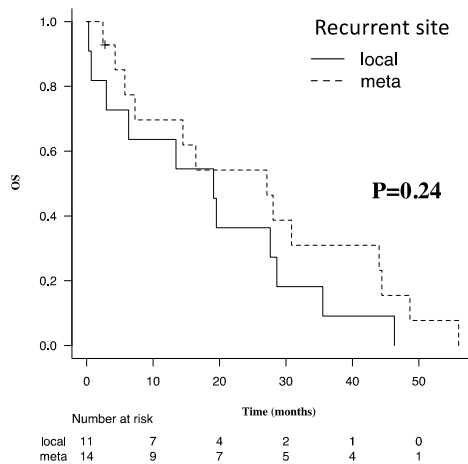
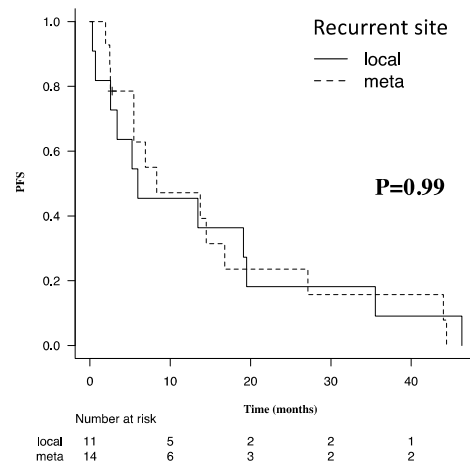
Table 5. Multivariate Analysis for Factors Associated with the OS and PFS

	OS			PFS		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Lymph node dissection						
Present	0.71	0.37-1.34	0.29	0.74	0.39-1.38	0.34
PS (ECOG)						
≥1	5.59	2.68-11.6	<0.01	3.34	1.72-6.50	<0.01
Smoking index						
≥20 pack-year	0.60	0.32-1.13	0.11	1.15	0.62-2.11	0.64
PD-L1 TPS						
≥50%	0.55	0.31-0.97	0.04	0.58	0.33-1.01	0.05
EGFR mutation						
Positive	1.97	0.68-5.68	0.20	3.27	1.24-8.64	0.01

EGFR: epidermal growth factor receptor, PD-L1: programmed death ligand 1, PS: Performance Status, TPS: tumor proportion score, CI: confidence interval, OS: overall survival, PFS: progression-free survival

Table 6. The Comparison of Adverse Events Grade ≥3

	After lymph node dissection N = 25 (%)	Unresectable N = 63 (%)	P-value
Total	4 (16)	7 (11)	0.5
Interstitial pneumonia	2 (8)	3 (4)	
Endocrine disorder	0	1 (1)	
Colitis and diarrhea	1 (4)	2 (3)	
Hepatitis	1 (4)	0	
Thrombocytopenia	0 (0)	1 (1)	

A OS**B PFS****Figure 3.** Results of a Kaplan-Meier analysis of the (A) overall survival (OS) and (B) progression-free survival (PFS) in patients after lymph node dissection. meta, metastasis.

当検討からはリンパ節郭清例でも PD-1/PD-L1 阻害薬の治療効果が減弱する可能性を考慮する必要は低いと考えられた。

当検討では症例数が極めて少なく臨床的推論の域を出ない。また、原発巣の切除や術後肺機能の低下など手術加療の有無自体が予後に影響を与える可能性がありバイアスとなり得る。そのため、本来術後再発症例におけるリンパ節郭清の有無で比較検討を行うことが望ましいが、リンパ節郭清は早期肺癌治療における標準治療であり症例数が限られると考えられる。当検討においてもリンパ節非郭清例は肺部分切除術の2例のみであった。今後も症例の蓄積が必要である。

結語

当検討では、非小細胞肺癌に対するリンパ節郭清を伴う治療的切除後の再発症例に対しても PD-1/PD-L1 阻害薬の治療効果は非手術例と比較して劣ることはなかった。今後症例が蓄積され更なる検討が必要と考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1-10.

2. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2020年版. 東京: 金原出版; 2020: 64-78.
3. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-small Cell Lung Cancer version 3. 2020. NCCN.org. 2020 Feb 11: NSCL1-NSCL3.
4. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-458.
5. Chamoto K, Chowdhury PS, Kumar A, Sonomura K, Matsuda F, Fagarasan S, et al. Mitochondrial activation chemicals synergize with surface receptor PD-1 blockade for T cell-dependent antitumor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:E761-E770.