

抄読日：2022/4/25

Immune Cell PD-L1 Colocalizes with Macrophages and Is Associated with Outcome in PD-1 Pathway Blockade Therapy

Liu Y, Zugazagoitia J, Ahmed FS, Henick BS, Gettinger SN, Herbst RS, Schalper KA, Rimm DL. Immune Cell PD-L1 Colocalizes with Macrophages and Is Associated with Outcome in PD-1 Pathway Blockade Therapy. Clin Cancer Res. 2020 Feb 15;26(4):970-977. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1040. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31615933; PMCID: PMC7024671.

要旨

目的：Programmed death ligand 1 (PD-L1) は腫瘍細胞と免疫細胞に発現している。両者は免疫療法に対する反応性と関連がある。ここで、PD-L1 の発現を調べ、各免疫細胞種の PD-L1 の発現状況を明らかにする。

研究デザイン：Yale 大学の非小細胞肺癌 (NSCLC) 425 例(コホート A、B)と Yale-New Haven 病院で免疫療法を受けた 62 例(コホート C)について蛍光免疫染色と共焦点顕微鏡を用いて免疫細胞における PD-L1 の発現を測定した。PD-L1 発現レベルは、NK 細胞の CD56、マクロファージの CD68、細胞傷害性 T 細胞の CD8 で定量的免疫蛍光パネルを用いて評価された。

結果：PD-L1 は他の免疫細胞と比較して腫瘍領域および間質領域の両方の領域においてマクロファージで有意に高発現していた。またマクロファージの PD-L1 高発現は腫瘍細胞における PD-L1 の発現、CD8 および CD68 の浸潤と有意に関連していた。免疫療法を行った患者ではマクロファージの PD-L1 高発現は全生存期間の延長と関連していた。

結論：約 500 例の NSCLC において PD-L1 を発現する免疫細胞は CD68+マクロファージが優勢であった。マクロファージの PD-L1 発現は腫瘍細胞の PD-L1 発現および CD8+T リンパ球の浸潤と有意に関連していた。免疫療法患者において、マクロファージにおける PD-L1 の高発現は OS の延長と関連しており、このマーカーが免疫療法の治療効果予測に参与している可能性がある。

Take home message

- ・ NSCLC において CD68+マクロファージが他の免疫細胞と比較して PD-L1 を高発現していた。
- ・ CD68+マクロファージの PD-L1 高発現が免疫療法の治療効果予測に寄与する可能性が示唆された。

査読者：鹿内 俊介

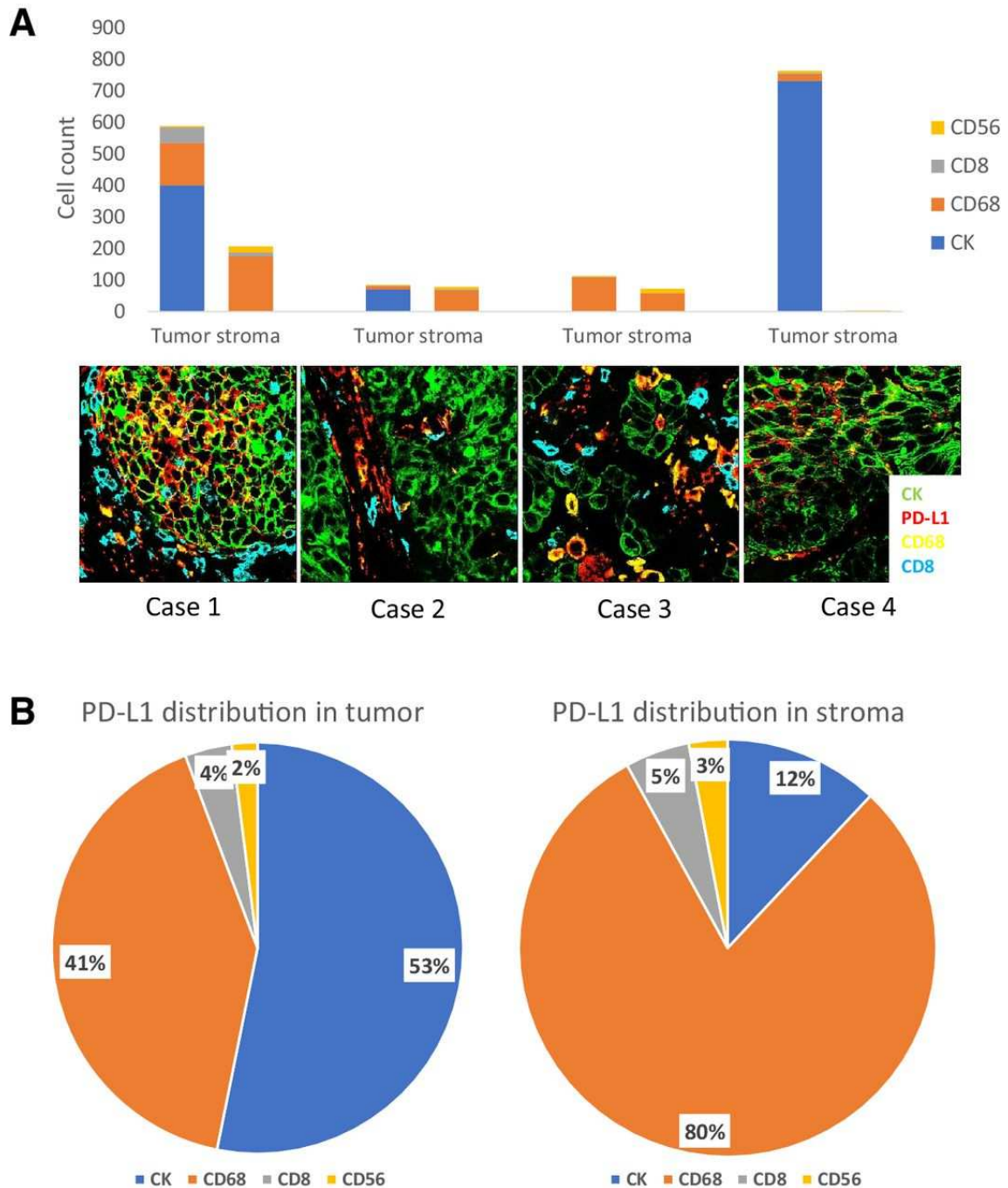


Figure1.

A, Quantification of PD-L1 localization in tumor and stroma. Four representative cases to demonstrate typical PD-L1 localization patterns with cell counts and confocal images of regions of the counted case. **B**, Summary pie charts of PD-L1 localization calculated by double positive phenotype cell counts (PD-L1/CK, PD-L1/CD68, PD-L1/CD8, and PD-L1/CD56) on the average of 457 NSCLC cases were presented as percentages in both tumor and stromal compartment.

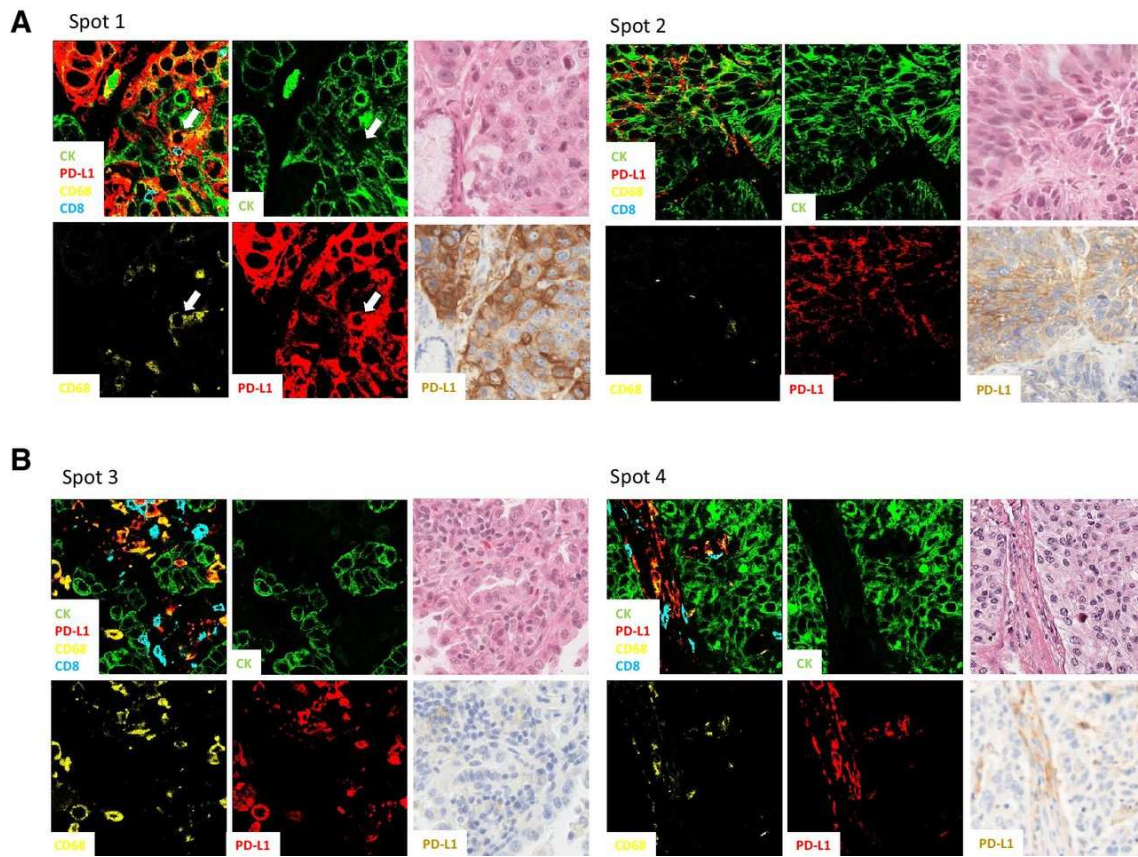


Figure2.

Colocalization of phenotypic markers and PD-L1. Example confocal images of PD-L1 colocalization with tumor cells (**A**) and with macrophages (**B**). **A**, White arrow is a tumor-infiltrating macrophage with CD68 and PD-L1 double staining, but without cytokeratin staining

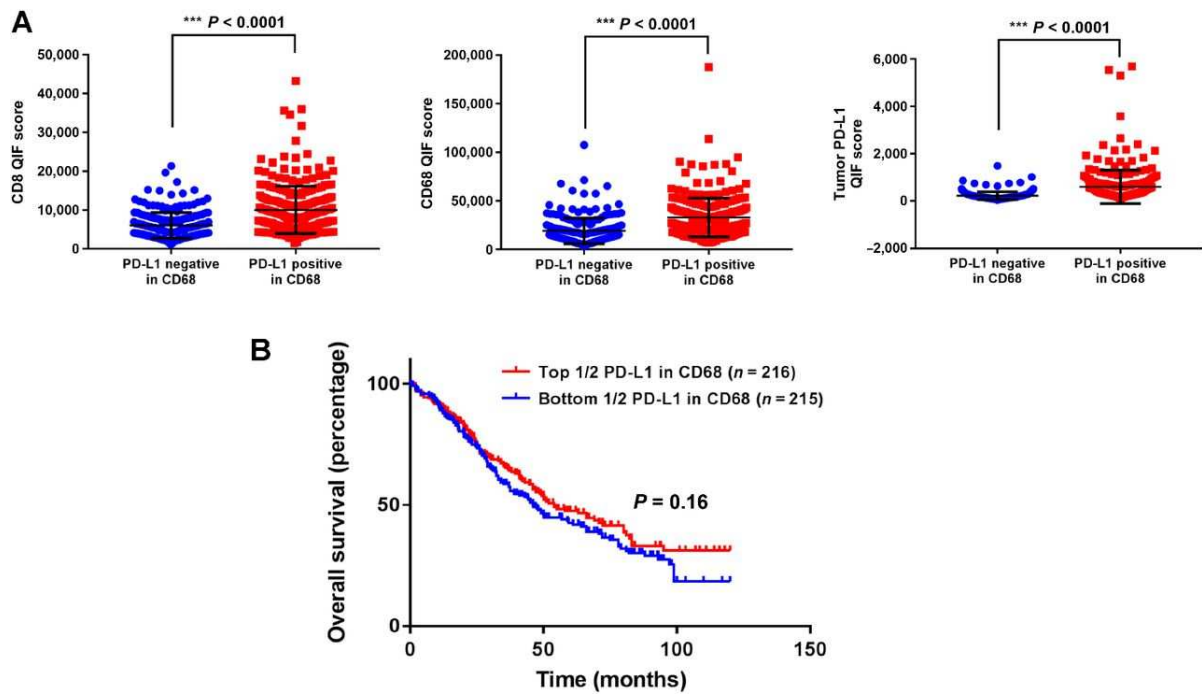


Figure3.

A, High PD-L1 expression in macrophages was correlated with high CD8 level, high CD68 level, and high PD-L1 expression by tumor cells in 457 cases of NSCLC. **B**, Error bars represent mean with 95% confidence interval. PD-L1 expression in macrophages is not prognostic in this cohort.

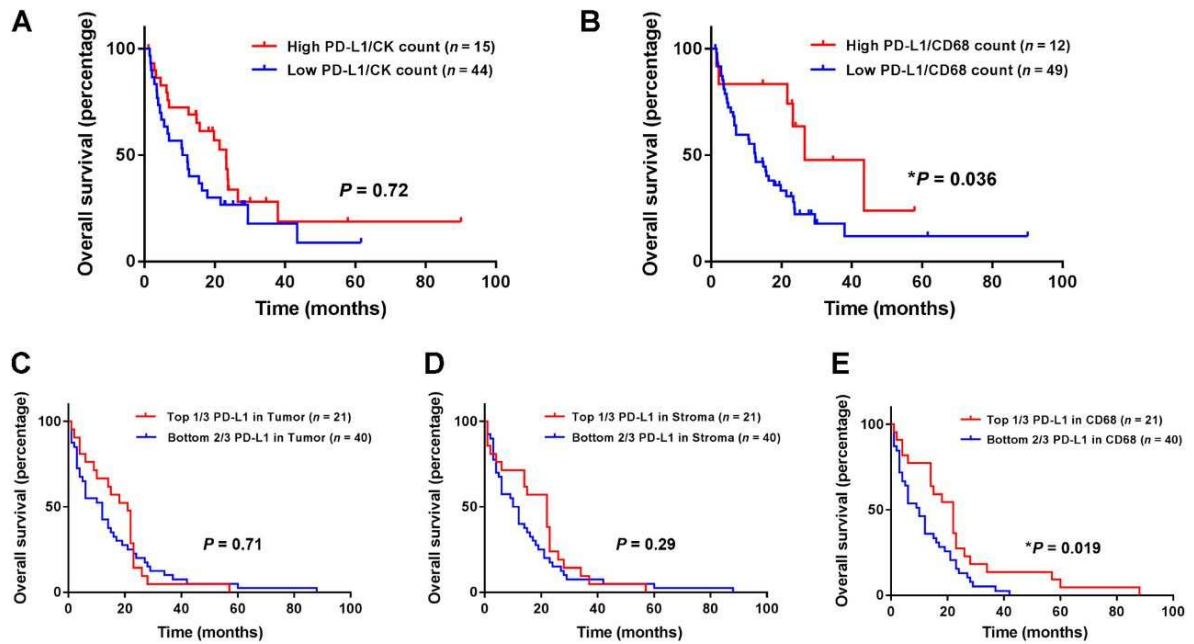


Figure4.

PD-L1 level in macrophages predicts patients' OS to anti-PD-1 axis blockade therapy using two different QIF methods. **A**, Using InForm to count cells, double positive PD-L1 and CK cell (count $n = 15$) was not associated with OS. **B**, Double positive PD-L1/CD68 cells (count $n = 12$) were significantly associated with OS of patients with NSCLC treated with single-drug immunotherapy. Using AQUA assessment of PD-L1 in the tumor (**C**) or stromal (**D**) compartments was not associated with better outcome on monotherapy, while PD-L1 in the CD68 compartment was statistically significantly associated with better OS (**E**).