

転移性尿路上皮癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の 治療効果について

—— 放射線治療歴、病理組織型と治療効果は関連あるか ——

山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学

山本義明*・栗林智枝子・小澤 翔
佐本征弘・森 純一・井上 亮
矢野誠司・平田 寛・松本洋明
松山豪泰

抄録:

近年、放射線治療が免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を高める報告や、variant-histology を有する尿路上皮癌で免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が高いとの報告がある。今回、80例のペムブロリズマブにて治療された転移性尿路上皮癌に対して放射線治療歴の有無で全生存期間との比較を行ったが、有意差を認めなかった。また、扁平上皮への分化、肉腫成分を含む尿路上皮癌、神経内分泌腫瘍の組織型の、転移性尿路上皮癌亜型と神経内分泌腫瘍などの特殊型膀胱癌患者に対するペムブロリズマブの治療効果の検討を行ったところ、奏効率は45.5%と良好であった。一方でStable disease症例を認めず(0%)、Progressive disease症例が6例(54.5%)と多い傾向にあり、転移性尿路上皮癌亜型と膀胱神経内分泌腫瘍は増殖が速いため、早期に免疫チェックポイント阻害剤の使用を考慮すべき可能性が示唆された。

(西日泌尿. 82:61-65, 2020)

キーワード: 尿路上皮癌, 免疫チェックポイント阻害剤, 放射線治療, 尿路上皮癌亜型, 神経内分泌腫瘍

緒 言

転移性尿路上皮癌治療は20年以上治療法に大きな変化を認めなかったが、免疫チェックポイント阻害剤の登場により、転移巣の消失症例や長期治療効果持続症例を認め、パラダイムシフトをもたらしたと言える^{1)~3)}。抗PD-1抗体の効果予測のバイオマーカーとしてPD-L1発現、体細胞変異数、腫瘍浸潤リンパ球、末梢血単核細胞、INF- γ 、腸内細菌等、数々の報告を認めているが、現在のところ決定的な報告は認めない^{4) 5)}。さらに、尿路上皮癌に対する抗PD-1抗体の奏効率は20%前後と低く^{1)~3)}、その効果予測は極めて困難であるため、尿路上皮癌における治療効果予測のバイオマ-

ーカーの探索が喫緊の課題であると言える。放射線治療が免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を高める報告や⁶⁾、variant-histology を有する尿路上皮癌で免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が高い報告を認めている¹⁾。

今回我々は、山口大学医学部附属病院とその関連病院で抗PD-1抗体のペムブロリズマブにて治療を行った80例の転移性尿路上皮癌における、ペムブロリズマブ治療前の放射線治療歴とペムブロリズマブの治療効果との関係と、特に転移性の尿路上皮癌亜型と膀胱神経内分泌腫瘍に対するペムブロリズマブの治療成績とその分子学的考察を行った。

放射線治療に対する免疫学的考察

放射線照射は、局所放射線照射部位だけでなく、遠隔

* 〒755-8505 宇部市南小串1丁目1番1号
TEL 0836-22-2275, FAX 0836-22-2276

部位の腫瘍細胞を免疫細胞が認識し攻撃するアブスコパル効果が免疫原性細胞死 (immunogenic cell death) を介して起こることも考えられている⁶⁾。放射線照射により損傷を受けた腫瘍の免疫原性細胞死の過程では, high mobility group box-1 protein (HMGB1) に代表される細胞障害関連分子パターン: damage-associated molecular patterns (DAMPs) の分泌や, calreticulin の細胞膜表面への露出などが起こる。これらにより樹状細胞の成熟化, 樹状細胞の抗原提示が促進され, 細胞障害性 T 細胞 (CTL) への成熟化が進み, 腫瘍特異的 CTL が全身をめぐることでアブスコパル効果が発現すると言われて^{6) 7)}。さらに, 化学放射線療法が腫瘍細胞の PD-L1 の発現を誘導し, 免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が増強する可能性や⁸⁾, 放射線療法により抗原提示に必要な腫瘍の HLA class I の発現増強や, calreticulin の発現増強と calreticulin の細胞膜表面への移動の増加が起こることで樹状細胞の成熟化を促進し, 放射線療法と免疫チェックポイント阻害剤との相乗効果があると報告されている^{6) 9) 10)}。また非小細胞肺癌では, 免疫チェックポイント阻害剤治療前の放射線治療の既往のあった患者において, 既往のない患者よりペムブロリズマブの無増悪期間と全生存期間が良好であったと報告されている¹¹⁾。

放射線治療歴と治療効果

山口大学医学部附属病院とその関連病院における白金製剤使用後に再発または進展した 80 例の転移性尿路上皮癌に対する, ペムブロリズマブの治療成績と予後の検討を行った。治療効果は RECIST version 1.1. で評価を行い, Complete response: CR が 8 例 (10%), Partial response: PR が 10 例 (12.5%), Stable disease: SD が 15 例 (18.8%), Progressive disease: PD が 47 例 (58.8%) で (Table 1), 奏効率が 22.5% であり, 過去の報告とはほぼ同様の成績であった^{1) ~ 3)}。

80 例中 25 例の患者がペムブロリズマブの治療前に放射線治療を行っており, 2018 年以降に治療された症例を対象に過去の放射線治療歴の有無と全生存期間との比

較を Kaplan-Meier 法において行ったが, 有意差を認めなかった ($P = 0.2288$, log-rank test; Fig. 1)。非小細胞肺癌は放射線治療歴のある症例は, ない症例より有意に予後が良好であったと報告されており¹¹⁾, 症例数の増加と観察期間の延長で有意差を認める可能性も示唆される。今後, 放射線化学療法後の膀胱温存療法を選択した筋層浸潤性膀胱癌患者の進展, 転移症例に対する免疫チェックポイント阻害剤の使用成績が蓄積されていく中で, その治療効果の報告は興味深いと考える。

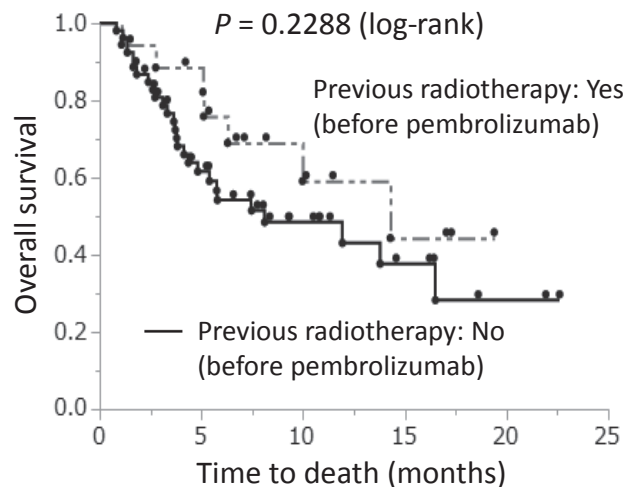


Fig. 1 Overall survival stratified by the presence of previous radiotherapy prior to pembrolizumab treatment. Kaplan-Meier plots for overall survival stratified by the presence of previous radiotherapy.

尿路上皮癌亜型と特殊型とは

尿路上皮癌の variant-histology (尿路上皮癌亜型) として, 組織学的に最も多いのが腫瘍細胞の扁平上皮化生を認めることが特徴的な扁平上皮への分化を伴った尿路上皮癌で, 次に多いのが腺上皮への分化を伴った尿路上皮癌である^{12) 13)}。その他の尿路上皮癌の variant-histology の頻度は低いが, 微小乳頭型, リンパ腫様型/形質細胞様型, 胞巣型および微小嚢胞型, 肉腫型, リンパ上皮腫様型, 巨細胞型, 明細胞型, 脂肪細胞型がある^{12) 13)}。

膀胱癌, 腎盂尿管癌における尿路上皮癌以外の組織型 (特殊型) として, 扁平上皮癌, 腺癌, 神経内分泌腫瘍 (小細胞癌), 造血器系腫瘍 (悪性リンパ腫, 白血病), 軟部腫瘍 (平滑筋肉腫, 血管肉腫等) が存在するが, その頻度は低い^{12) 13)}。

セカンドラインの尿路上皮癌に対する大規模 phase 3 (KEYNOTE-045) 試験では 538 例中 155 例 (28.8%) の

Table 1 Summary of efficacy in all patients

Best response rate	n = 80	(%)
Complete response	8	(10.0)
Partial response	10	(12.5)
Stable disease	15	(18.8)
Progressive disease	47	(58.8)

症例に尿路上皮癌の variant-histology が含まれていたが、全生存における層別化解析によると variant-histology を含む尿路上皮癌では含まない症例と比べて、セカンドラインの化学療法よりペムブロリズマブの全生存率が良好な結果であった (variant-histology あり Hazard Ratio=0.58, 95% CI, 0.37 ~ 0.89, variant-histology なし Hazard Ratio=0.80, 95% CI, 0.62 ~ 1.04)¹⁾。

尿路上皮癌亜型と特殊型に対する 分子的考察

最近の網羅的な遺伝子発現解析による膀胱癌の発癌や進展に関する分子生物学的経路が解明され、遺伝子発現パターンから膀胱癌を分類する分子サブタイプ分類が行われている^{14) 15)}。数多くの分子サブタイプの報告がされているが、2017 年の Cell に報告された Robertson A の報告によると筋層浸潤性膀胱癌の Basal/Squamous サブタイプでは PD-L1 をコードしている *CD274* 遺伝子発現と PD-L2 をコードしている *PDCD1LG2* 遺伝子発現が増加している。膀胱扁平上皮癌では PD-L1 をコードしている *CD274* 遺伝子の増幅 (gene amplification) が、膀胱尿路上皮癌と膀胱腺癌に比べて有意に多いという報告も認めている¹⁶⁾。さらに、エキスパートによるコンセンサスによる報告では、Basal/Squamous サブタイプでは病理学的に 42% に扁平上皮への分化を認め、これらの subtype では、CD 8 陽性 T 細胞や NK 細胞の浸潤と、抗原提示に関する遺伝子や IFN- γ の発現を認めるため免疫チェックポイント阻害剤に効果がある可能性のあるものの、治療効果に関するコンセンサスは得られていない^{14) 15)}。実際にニボルマブで治療された白金製剤抵抗性の転移性尿路上皮癌の分子サブタイプでの解析では、Basal/Squamous サブタイプで CD 8 陽性 T 細胞浸潤が高度で、ニボルマブの治療効果としては他のサブタイプに比べて complete response (CR) 症例, disease control [(CR + partial response (PR) + stable disease (SD))] 症例が多いという結果であった¹⁷⁾。

病理学的に肉腫型を伴った筋層浸潤性膀胱癌に関しては、遺伝子発現パターンからの分子サブタイプ分類において Basal/Squamous サブタイプに類似しており^{15) 18)}、さらに、肉腫型の部位で PD-L1 の発現が尿路上皮癌の部位に比べて高いと報告されているため¹⁸⁾、肉腫型を伴った尿路上皮癌は免疫チェックポイント阻害剤に治療効果がある可能性も示唆される。

Neuroendocrine の分子サブタイプでは、病理学的に神経内分泌変化を 72% 認めていると報告されている¹⁵⁾。8 例の白金製剤抵抗性 Neuroendocrine サブタイ

プの転移性尿路上皮癌患者に対する抗 PD-L1 抗体 (アテゾリズマブ) の奏効率は 100% と非常に良好であった (2 例 CR, 6 例 PR)。さらに、それらの治療患者の生存率も非常に良好で、その理由としては免疫抑制的に働く TGF- β の発現が低く、体細胞変異数が多いことが報告されている¹⁹⁾。Basal/Squamous サブタイプと Neuroendocrine サブタイプ、さらに肉腫成分を伴った筋層浸潤性膀胱癌の特徴として、以上の報告より免疫チェックポイント阻害剤に効果を認める可能性があるが、いずれの生存率の中央値も約 1 年と増殖が速く非常に予後が悪いのが特徴であると言える^{15) 18) 20)}。

膀胱腺癌に関しては、膀胱尿路上皮癌と膀胱扁平上皮癌と比べて PD-L1 をコードしている *CD274* 遺伝子の増幅を認めず (0%)、体細胞変異数が少なく、免疫染色による腫瘍の PD-L1 の発現が低く、腫瘍浸潤リンパ球では PD-L1 の発現を認めず (0%)¹⁶⁾、以上の報告より膀胱腺癌は免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が低いことが推測された。

最後に、分子サブタイプの欠点として病理学的 variant-histology と分子サブタイプの腫瘍内不均一性があり、同一の腫瘍の中にも多様性のある分子サブタイプが含まれている可能性を考慮する必要があると考える²¹⁾。

尿路上皮癌亜型と特殊型患者に 対する奏効率

我々の今回の検討の中から、扁平上皮への分化、肉腫成分を含む症例と、さらに膀胱神経内分泌腫瘍の組織型の、尿路上皮癌亜型と特殊型の 11 例の膀胱癌、腎盂尿管癌患者に対するセカンドラインのペムブロリズマブの治療効果の解析を行った。Best response rate は CR が 2 例 (18.2%), PR が 3 例 (27.3%), SD が 0 例 (0%), progressive disease: PD が 6 例 (54.5%) で、奏効率が 45.5% であった (Table 2)。我々の 80 例の尿路上皮癌亜型と特殊型を考慮しない場合の尿路上皮癌や、過去の報告と比較しても、上記の尿路上皮癌亜型と特殊型の症例は約 2 倍の良好な奏効率を示している結果であった^{1) ~ 3)}。興味深い点は、上記の尿路上皮癌亜型と特殊型の患者では、SD 症例が存在せず、PD 症例が 54.5% と多い点であり、2 年以上の follow-up を行った KEYNOTE-045 試験の結果 (CR 9.3%, PR 11.9%, SD 17.4%, PD 48.5%) と比べても、治療効果を認めない症例に関しては予後不良と言える²⁾。扁平上皮への分化や肉腫成分を含む尿路上皮癌亜型症例、特殊型の膀胱神経内分泌腫瘍症例は免疫チェックポイント阻害剤が著効する可能性もあるが、腫瘍の増殖が速いため治療を躊躇し

Table 2 Summary of efficacy in patients with variant-histology or neuroendocrine tumor
Squamous cell differentiation or sarcomatoid morphology or neuroendocrine tumor

Best response rate	n = 11	(%)
Complete response	2	(18.2)
Partial response	3	(27.3)
Stable disease	0	(0)
Progressive disease	6	(54.5)
Sarcomatoid differentiation 1/1 (100%) CR		
Neuroendocrine tumor 1/2 (50%) PR		

ているとすぐに増大して、免疫チェックポイント阻害剤を使用する時期を逸する可能性もあるため、早期に免疫チェックポイント阻害剤の使用を考慮すべき可能性が示唆された。

腺上皮への分化のみを認めた症例を2例認めたが1例がSD、1例PDで、過去の報告¹⁶⁾と同様に膀胱腺癌はペムブロリズマブの治療効果は低いと思われる。

結 語

ペムブロリズマブにて治療された転移性尿路上皮癌に対して放射線治療歴の有無で全生存期間との比較を行ったが、有意差を認めなかった。また、扁平上皮への分化、肉腫成分を有する尿路上皮癌重型症例、膀胱神経内分泌腫瘍の特殊型症例の中にはペムブロリズマブが奏効する患者も存在するが、増殖が速いため早期にペムブロリズマブの使用を考慮するべきであると考えられた。

(本論文の要旨は、第71回西日本泌尿器科学会総会において発表した。)

謝 辞

本研究は山口大学医学部附属病院とその関連病院における先生方のご尽力によるものであり、ここに深謝申し上げます。

文 献

- 1) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**: 1015-1026, 2017.
- 2) Fradet, Y. et al.: Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Ann. Oncol.* **30**: 970-976, 2019.
- 3) Nishiyama, H. et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy in recurrent, advanced urothelial cancer in Japanese patients: a subgroup analysis of the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *Int. J. Clin. Oncol.* **25**: 165-174, 2019.
- 4) Kitano, S. et al.: Biomarkers for immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Frontiers in Oncology.* **8**: 270, 2018.
- 5) Buder-Bakhaya, K. and Hassel, J. C.: Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment - a review from the melanoma perspective and beyond. *Front. Immunol.* **9**: 1474, 2018.
- 6) Buchwald, Z. S. et al.: Radiation, immune checkpoint blockade and the abscopal effect: a critical review on timing, dose and fractionation. *Frontiers in Oncology.* **8**: 612, 2018.
- 7) Zhou, J. et al.: Immunogenic cell death in cancer therapy: Present and emerging inducers. *J. Cell. Mol. Med.* **23**: 4854-4865, 2019.
- 8) Antonia, S. J. et al.: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**: 1919-1929, 2017.
- 9) Malamas, A. S. et al.: Sublethal exposure to alpha radiation (223Ra dichloride) enhances various carcinomas' sensitivity to lysis by antigen-specific cytotoxic T lymphocytes through calreticulin-mediated immunogenic modulation. *Oncotarget.* **7**: 86937-86947, 2016.
- 10) Bezu, L. et al.: Combinatorial strategies for the induction of immunogenic cell death. *Front. Immunol.* **6**: 187, 2015.
- 11) Shaverdian, N. et al.: Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* **18**: 895-903, 2017.
- 12) Lopez, B. A. et al.: Variants and new entities of bladder cancer. *Histopathology.* **74**: 77-96, 2019.
- 13) Moschini, M. et al.: Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat. Rev. Urol.* **14**: 651-668, 2017.
- 14) Robertson, A. G. et al.: Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell.* **171**: 540-556.e525, 2017.

- 15) Kamoun, A. et al.: A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* 2019.
- 16) Raggi, D. et al.: Comparison of immuno-oncology (IO) biomarkers in adenocarcinoma (ACB), urothelial carcinoma (UCB) and squamous cell carcinoma (SCCB) of the bladder, with interim results from PURE01. *Annals of Oncology.* **30**: 356-402, 2019.
- 17) Sharma, P. et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **18**: 312-322, 2017.
- 18) Genitsch, V. et al.: Morphologic and genomic characterization of urothelial to sarcomatoid transition in muscle-invasive bladder cancer. *Urologic Oncology.* **37**: 826-836, 2019.
- 19) Kim, J. et al.: The Cancer Genome Atlas expression subtypes stratify response to checkpoint inhibition in advanced urothelial cancer and identify a subset of patients with high survival probability. *Eur. Urol.* **75**: 961-964, 2019.
- 20) Warrick, J. I.: Clinical significance of histologic variants of bladder cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **15**: 1268-1274, 2017.
- 21) Warrick, J. I. et al.: Intratumoral heterogeneity of bladder cancer by molecular subtypes and histologic variants. *Eur. Urol.* **75**: 18-22, 2019.

PROGNOSTIC VALUE OF RADIOTHERAPY AND VARIANT HISTOLOGY FOR IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN PATIENTS WITH METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

YOSHIAKI YAMAMOTO, CHIEKO KURIBAYASHI,
SHO OZAWA, MASAHIRO SAMOTO, JUNICHI MORI,
RYO INOUE, SEIJI YANO, HIROSHI HIRATA,
HIROAKI MATSUMOTO AND HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan.

Abstract:

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have now become a standard therapy for advanced urothelial carcinoma (UC). However, ICIs are effective in only a limited number of patients, therefore, it is important to define the biomarkers in order to predict a patient's outcome when they are treated by an ICI. In this study, previous radiotherapy was not a significant prognostic factor for overall survival ($P = 0.2288$, log-rank test). Metastatic UC variant-histology or metastatic neuroendocrine tumor of the bladder usually shows a rapidly growing progression, and as such the prognosis in those patients is poor. In this study, there were several patients treated by an ICI who had metastatic UC variant-histology or metastatic neuroendocrine tumor of the bladder but who showed good prognosis. However, the progression of those tumors was rapid. For this reason, ICI treatment should be considered for those patients in the early stages.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 61-65, 2020)

key words : urothelial carcinoma, immune checkpoint inhibitors, radiotherapy, variant-histology, neuroendocrine tumor