

岡山大学病院における進行性尿路上皮癌に対する pembrolizumab の治療経験

岡山大学病院泌尿器科

富永悠介*・高本 篤・関戸崇了
和田里章悟・大岩裕子・窪田理沙
片山 聡・岩田健宏・西村慎吾
佐古智子・和田耕一郎・枝村康平
小林泰之・荒木元朗・渡邊豊彦
那須保友

抄録:

【目的】当科における pembrolizumab の治療成績について報告する。【対象と方法】2018 年 4 月から 2019 年 7 月までの間に、当院で進行性尿路上皮癌に対して pembrolizumab を使用した 19 例を対象とした。後方視的に有効性と安全性について検討した。【結果】年齢中央値は 68 歳 (39 ~ 81 歳)、性別は男性 14 例 (74%)、女性 5 例 (26%) であった。上部尿路腫瘍 10 例 (53%)、膀胱腫瘍 7 例 (37%)、その他 2 例 (11%) であり、転移部位はリンパ節 14 例 (74%)、肺 9 例 (47%)、骨 4 例 (21%)、肝 2 例 (11%) であった。投与回数の中央値は 3 回 (1 ~ 16 回)、観察期間の中央値は 4 カ月 (1 ~ 12 カ月) であった。奏効率は 24%、progression-free survival (PFS) の中央値は 2.7 カ月、overall survival (OS) の中央値は 9.1 カ月であった。PR を得られた症例 (4 例) では観察期間終了時点においても全例で継続可能であった。免疫関連有害事象は 4 例で経験した。好中球・リンパ球比と PFS は負の相関を認めた。【結論】当院における pembrolizumab の治療成績は他の報告と同等であった。奏効例については durable response を得られた。今後、臨床的に応用可能な効果予測因子のさらなる検討が必要である。
(西日泌尿, 82:106-110, 2020)

キーワード: pembrolizumab, 尿路上皮癌, 免疫関連有害事象

緒

言

対 象 と 方 法

抗 PD-1 抗体である pembrolizumab (キイトルーダ[®]) は、PD-1 とそのリガンド (PD-L1 および PD-L2) との結合を阻害することで細胞傷害性 T 細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制する。本邦では「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」に対して、2017 年 12 月に承認された。Pembrolizumab は抗癌剤とは作用機序が全く異なり、これまでに泌尿器科医である我々があまり経験したことのない免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Event: irAE) が存在することが明らかにされている。当院では、19 例の進行性尿路上皮癌に対し pembrolizumab の使用を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

当院で 2018 年 4 月から 2019 年 7 月にリンパ節転移もしくは遠隔転移を有する進行性尿路上皮癌に対して、pembrolizumab を使用した 19 例を対象とした。いずれもプラチナ製剤を含む抗癌剤治療後であり、2nd line 以降に pembrolizumab を投与した。後方視的に pembrolizumab の有効性と安全性について検討した。

患者は pembrolizumab を 3 週ごとに 200 mg 投与され、外来主治医の判断で CT などの画像評価を行い、RECIST v1.1 にて治療効果を評価した。

腫瘍免疫微小環境 (Tumor Immune Microenvironment: TIME) を反映し得ると考えた好中球・リンパ球比 (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: NLR)、C-reactive protein (CRP) および Hb, lactate dehydrogenase (LDH)、Alb, Na について、それぞれ PFS・OS との相関性を検討した。変数が正規分布を示した場合は Pearson の相関

* 〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1
TEL 086-235-7287, FAX 086-231-3986
E-mail: y.tominaga0824@gmail.com

係数を、示さなかった場合は Spearman の順位相関係数を使用した。統計ソフトは EZR 1.37 を使用し、有意水準は 5%未満とした。

なお、本研究は岡山大学倫理審査委員会の承認を得て実施された（承認番号 研 1909-013）。

結 果

年齢中央値は 68 歳（39～81 歳）、男性 14 例、女性 5 例であった（Table 1）。原発は腎盂尿管癌 10 例、膀胱癌 7 例、尿膜管癌と尿道癌がそれぞれ 1 例であった。原発巣切除を 12 例、放射線治療を 6 例で施行されていた。

Table 1 Patient characteristics

N = 19	
Age (years), median (range)	68 (39-81)
Male / Female	14 / 5 (74% / 26%)
Primary lesion	
UUT tumor	10 (53%)
Bladder tumor	7 (37%)
Others	2 (11%)
Metastasis	
Lymph node	14 (74%)
Lung	9 (47%)
Bone	4 (21%)
Liver	2 (11%)
Hb (g/dL), median (range)	11.0 (5.8-13.6)
CRP (mg/dL), median (range)	0.33 (0.03-18.3)
NLR, median (range)	2.1 (0.75-13.6)
LDH (IU/L), median (range)	206 (142-568)
Na (mEq/L), median (range)	139 (134-142)

UUT = Upper urinary tract, CRP = C-reactive protein,
NLR = Neutrophil-to-lymphocyte ratio,
LDH = Lactate dehydrogenase

Pembrolizumab の投与時期については、2nd line が最多で 12 例であった（Table 2）。投与回数については、中央値は 3 回で、5 回以上使用した症例は 7 例認めた。

RECIST v1.1 により評価可能であった症例は 17 例認めた。最良総合評価では Complete Response (CR) は認めなかったが、4 例で Partial Response (PR) を得られており、奏効率 24% であった（Table 3）。PR の 4 例については、原発巣切除を 3 例、放射線治療を 2 例で施行されていた。奏効しなかった群との比較では、局所治療を行った症例の占める割合は有意差を認めなかった ($p=1.00$, $p=0.584$)。また奏効例では、観察期間内において最終評価も全例で PR を維持していた。

Progression free survival (PFS), overall survival

Table 2 Summary of pretreatment and pembrolizumab administration

N = 19	
Resection of primary tumor	12 (63%)
Radiation therapy	6 (32%)
Line number of pembrolizumab	
2nd line	12
3rd line	5
4th line	1
5th line	1
Number of cycles, median (range)	3 (1-16)
1 cycle	4
2 cycles	3
3 cycles	3
4 cycles	2
≥ 5 cycles	7
Follow-up period (months), median (range)	4 (1-12)

Table 3 Best overall response to pembrolizumab

Best overall response	N=17
CR	0 (0%)
PR	4 (24%)
SD	2 (12%)
PD	11 (65%)

(OS) の中央値はそれぞれ 2.7 カ月、9.1 カ月であった（Fig. 1）。PFS における Kaplan-Meier 曲線では tail plateau の傾向が認められた。

NLR と CRP について、それぞれ PFS と OS との相関関係を検討した（Fig. 2）。いずれも負の相関関係を示したが、NLR と PFS については統計学的に有意な相関関係 ($p<0.05$) を認めた。一方で、Hb, LDH, Alb, Na については、いずれも明らかな相関性を認めなかった。

irAE については、4 例（21%）認めた。それぞれ、甲状腺機能亢進症（Grade 3）、副腎不全（Grade 3）、尋常性天疱瘡（Grade 3）、間質性肺炎（Grade 1）であった。全例投与中断し専門の診療科にコンサルトし、副腎不全と尋常性天疱瘡ではステロイドが開始され軽快した。その他の 2 例は投与中断のみで自然軽快した。甲状腺機能亢進症、尋常性天疱瘡の症例では PD のため pembrolizumab を再開しなかった。副腎不全と間質性肺炎の症例においてはそれぞれ SD, PR であったため再開をしたが、irAE の増悪は認めなかった。

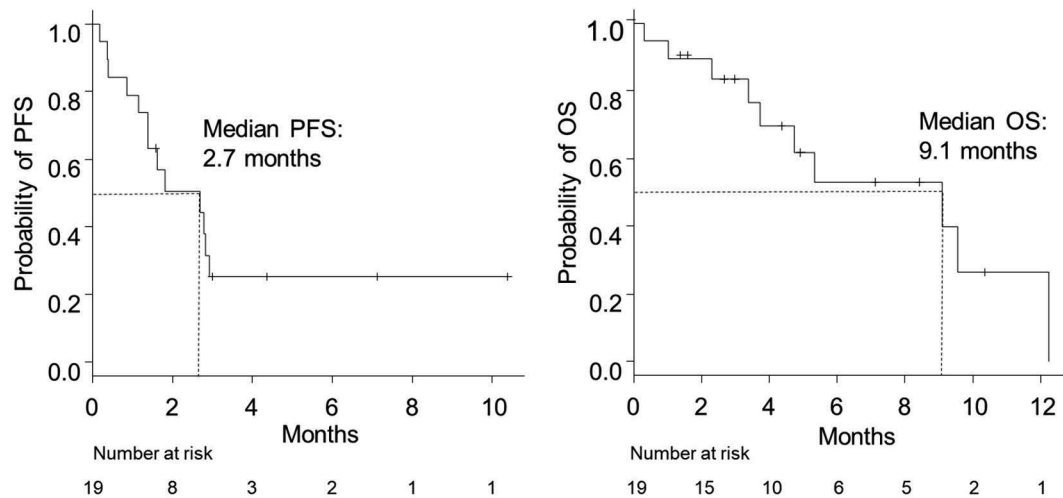


Fig. 1 Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

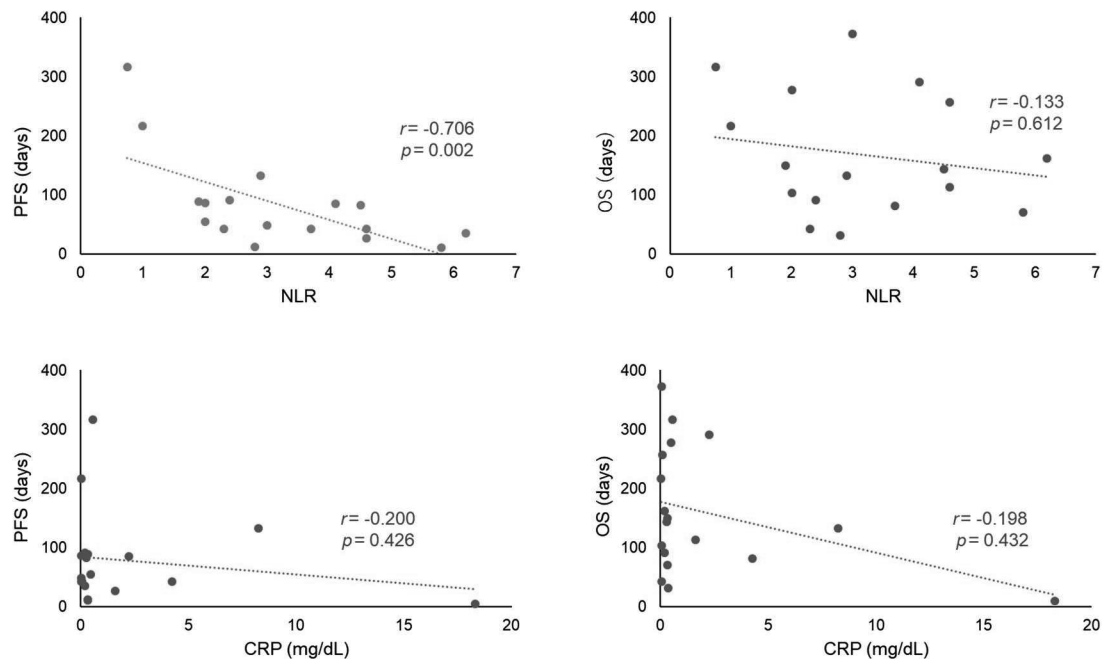


Fig. 2 Results of a correlation analysis between NLR/CRP and PFS/OS

考 察

当院における進行性尿路上皮癌に対する化学療法後の pembrolizumab の成績は、奏効率 24%, PFS 2.7 カ月, OS 9.1 カ月であった。第Ⅲ相の KEYNOTE-045 試験によると, pembrolizumab 投与群 (n=266) では奏効率 21.1%, PFS 2.1 カ月, OS 10.3 カ月であった¹⁾。本邦における報告においても KEYNOTE-045 試験に劣らない成績が報告されている (奏効率 20.6%, PFS 4.1 カ月, OS 10.0 カ月)²⁾。当科においては, これらの報告に比

べて上部尿路腫瘍の割合が高かった (14.1%, 47.5% vs 52.6%) が, ほぼ同等な治療成績であり pembrolizumab は原発巣によらず尿路上皮癌では有効であることが示唆された。

さらに KEYNOTE-045 試験の 2 年追跡調査の結果によると, 観察期間中央値 27.7 カ月において, OS 中央値は化学療法群 (7.3 カ月) よりも pembrolizumab 群 (10.1 カ月) で有意に延長したことが示されている。一方で PFS 中央値は化学療法群 (3.3 カ月) と pembrolizumab 群 (2.1 カ月) で統計学的有意な差は確認されなかった

ものの、2年経過時の無増悪生存率（PFS rate）は化学療法群（3.0%）よりも pembrolizumab 群（12.4%）で高率であった。さらに驚くべきことに CR もしくは PR を得られた症例の 84% で 6 カ月以上の長期奏効が得られていた³⁾。本研究における PFS の Kaplan-Meier 曲線も KEYNOTE-045 試験同様に、初回奏効を得られなかった症例の多くが 2～3 カ月までの早期に PD となっていた一方で、3 カ月以降で tail plateau を示した。以上より、免疫チェックポイント阻害薬の pembrolizumab は、シスプラチンを中心とした化学療法とは明らかに異なる特徴があることが示唆される。つまり、奏効する場合は durable response を認める一方で、そうでない場合は早期に病勢増悪するという二面性を持つ点である。現在までに示されている大規模臨床試験の結果では、奏効率は 21～29%^{3)～5)}と 3 割に満たないことに留意すべきであり、そのためには適切な患者選択が重要である。

同じく pembrolizumab の適応のある非小細胞肺癌においては、PD-L1 の発現が効果予測因子になり得ることが示されているものの、尿路上皮癌においては臨床試験が未だ進行中であり、臨床上有効なバイオマーカーは確立されていない^{6)～8)}。その理由としては、TIME はさまざまな因子に影響を受ける複雑な環境であり、PD-L1 の発現やそれ以外のマーカーにおいてもそれを正確に反映しないことが考えられている⁹⁾。転移性腎癌に対する nivolumab においては、CRP や NLR が予後予測因子となり得ることが報告されており¹⁰⁾、今回の検討においても pembrolizumab 投与前の NLR が PFS の予測因子となる可能性が示唆された。また肝転移が予後不良因子との報告もあり²⁾、当科での肝転移の症例はわずか 2 例のみではあるが、ともに効果は認めず、矛盾のない結果であった。また、放射線治療における abscopal effect の報告もあるが¹¹⁾、本研究では奏効の有無での比較では有意差が得られず、奏効率を高める効果は認めなかった。今後、症例数を増やして検討していくことが必要である。

また、pembrolizumab は約 20% に生じ得る irAE に注意しなくてはならないが、安全性が高く全体の有害事象の頻度は化学療法に比べて低いことが示されている³⁾。多くの場合が Grade 1～2 であり、（一時的な休薬を除いて）有害事象による中止を余儀なくされる割合は約 3～5% である¹⁾³⁾。今回も irAE で中止された症例は認めなかった。

今回の後ろ向き観察研究においては、症例数が少ないものの pembrolizumab の有効性と安全性については KEYNOTE-045 試験に劣らない結果を得た。早期に病

勢増悪する症例が少なくないため、画像評価を早期に行うこと、投与前の NLR をチェックすること、irAE などの有害事象は常にモニタリングしながら早期に発見して専門の各診療科と連携して対応することなどが重要であると考えられた。

結 語

当科で進行性尿路上皮癌に対し pembrolizumab を使用した 19 例においては、他の報告に劣らない治療成績が得られた。投与早期から増悪を認めた症例もあった一方で、奏効した場合は durable response が得られる可能性も示唆された。今後は、臨床的に応用可能な効果・予後予測因子のさらなる検討が望まれる。

（本論文の要旨は第 320 回日本泌尿器科学会岡山地方会にて発表した。）

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) Yasuoka, S. et al.: Initial experience of pembrolizumab therapy in Japanese patients with metastatic urothelial cancer. *Anticancer Res.* **39**: 3887-3892, 2019.
- 3) 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.
- 4) Balar, A. V. et al.: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **18**: 1483-1492, 2017.
- 5) Bellmunt, J. et al.: Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J. Clin. Oncol.* **27**: 4454-4461, 2009.
- 6) Garon, E. B. et al.: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **372**: 2018-2028, 2015.
- 7) Lantuejoul, S. et al.: Programmed death ligand 1 immunohistochemistry in non-small cell lung

- carcinoma. *J. Thorac. Dis.* **11**: 89–101, 2019.
- 8) Massari, F. et al.: Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer. *Cancer Treat. Rev.* **64**: 11–20, 2018.
- 9) Mehnert, J. M. et al.: The challenge for development of valuable immuno-oncology biomarkers. *Clin. Cancer Res.* **23**: 4970–4979, 2017.
- 10) Suzuki, K. et al.: C-reactive protein and the neutrophil-to-lymphocyte ratio are prognostic biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab. *Int. J. Clin. Oncol.* 2019.
- 11) Liu, Y. et al.: Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J. Hematol. Oncol.* **11**: 104, 2018.
- (2019 年 12 月 2 日受理)

CLINICAL EXPERIENCE WITH PEMBROLIZUMAB IN THE TREATMENT OF ADVANCED UROTHELIAL CANCER

YUSUKE TOMINAGA, ATSUSHI TAKAMOTO, TAKANORI SEKITO,
SYOGO WATARI, YUKO OIWA, RISA KUBOTA,
SATOSHI KATAYAMA, TAKEHIRO IWATA, SHINGO NISHIMURA,
TOMOKO SAKO, KOICHIRO WADA, KOHEI EDAMURA,
YASUYUKI KOBAYASHI, MOTOO ARAKI,
TOYOHICO WATANABE AND YASUTOMO NASU

Department of Urology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

Abstract:

[Introduction and objective] Pembrolizumab, a programmed death one checkpoint inhibitor, was approved as second-line treatment of advanced urothelial cancer (UC). We performed a pilot study to investigate the effect of pembrolizumab.

[Methods and patients] 19 patients who were treated with pembrolizumab from April 2018 to July 2019 were retrospectively reviewed and analyzed to evaluate efficacy and safety. Pembrolizumab was administered after platinum-based chemotherapy.

[Results] The median age was 68 years old; male-to-female ratio was 14:5; primary lesions were upper urinary tract, bladder and others (10, 7 and 2, respectively); recurrence lesions were lymph nodes, lung, bone and liver (14, 9, 4 and 2, respectively). The median number of cycles was three courses (range, 1–16). The objective response rate, median progression-free survival period (PFS), and median overall survival period (OS) were 24%, 2.7 months and 9.1 months, respectively. Pembrolizumab showed a long-term effect for all responsive cases until the end of the follow-up period. Immune-related adverse events (irAE) were observed in four patients. Neutrophil-to-lymphocyte ratio was negatively correlated with PFS, but not significantly correlated with OS.

[Conclusion] Pembrolizumab demonstrated a comparable efficacy and safety profile in the treatment of advanced UC. In particular, responsive cases showed a durable response. Further investigation is required to identify predictive markers that can be routinely used in clinical practice.

(Nishinohon *J. Urol.* **82** : 106–110, 2020)

key words : pembrolizumab, urothelial cancer, immune-related adverse events