

超高齢者に Pembrolizumab を 2 コース投与し長期間縮小を維持した 1 例

九州中央病院泌尿器科¹⁾邦生会高山病院泌尿器科²⁾

岡部彩美^{*1)}・宋 裕賢¹⁾・平井良樹¹⁾・出嶋 卓¹⁾・関 成人¹⁾
中島のぶよ²⁾

(受付日:2019 年 8 月 6 日, 受理日:2020 年 5 月 29 日)

抄録:

症例は 92 歳, 男性。20XX 年右尿管癌 (cT2N0M0) と診断され, 腹腔鏡下右腎尿管全摘除術を施行した。1 年後に肺転移が出現したため, 1st line 治療として Gemcitabine+Carboplatin 療法を 4 コース施行した。肺転移の増大を認めたため, 2nd line 治療として Paclitaxel+Carboplatin 療法を 18 コース施行した。肺転移の再増大を認めたため, 3rd line 治療として初診時より 3 年後に Pembrolizumab を投与した。2 コース終了時点で皮膚掻痒感が出現, 投与中止とした。投与中止 2 か月後に筋炎を発症し, 副腎皮質ホルモン剤を投与した。以降改善し, 副腎皮質ホルモン剤は 20 週後に漸減終了した。多発肺転移は Pembrolizumab 投与終了 10 か月後, 著明な縮小状態を維持している。肺癌や悪性黒色腫に対する少数回投与後に著効した症例の報告はあるが³⁾, 尿路上皮癌に対する報告はなく, 本邦初例と考えられる症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

(西日泌尿, 82:364-367, 2020)

キーワード: ペムブロリズマブ, 尿路上皮癌, 超高齢患者

結 言

2017 年 12 月に Pembrolizumab が癌化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に適応となり, 治療効果や免疫関連有害事象に関して報告が見られる。今回我々は Pembrolizumab 少数回投与後に Grade 3 の免疫関連有害事象を発症しながらも転移巣の長期縮小維持を認めた 1 例を経験したため, 若干の文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

患者 92 歳, 男性

主訴 右下腹部痛, 血尿

既往歴 特記事項なし

現病歴 20XX 年右尿管癌 (cT2N0M0) と診断, 腹腔鏡下右腎尿管全摘除術を施行した。病理診断は urothelial carcinoma, pT3, High Grade, ly1, v1 であった。高齢であったため Adjuvant Chemotherapy は未施行であった。1 年後の CT 検査にて多発肺転移を認めた。腎機能低下症例であったため救済化学療法の 1st line 治療と

して Gemcitabine+Carboplatin 療法を 4 コース施行したが³⁾, Progressive Disease となった。2nd line 治療として, Paclitaxel+Carboplatin 療法を 18 コース施行し, 肺転移の再増大を認めたため Pembrolizumab 投与の方針となった。

現症 特記事項なし

検査所見 血液検査での特記すべき事項は Hb 8.6 g/dL, Cre 1.21 mg/dL, eGFR 43.2 ml/min といった貧血と腎機能低下を認めた。

画像診断 胸部レントゲン, 単純 CT: 両中下肺野に多発肺転移 (最大径 8 cm) を認めた (Fig. 1)。

投与後経過 Pembrolizumab (200 mg/body) 1 コース目投与を行った。3 週間後に 2 コース目を投与した。2 コース目投与後に CTCAE Grade 2 の皮膚障害が出現し, 好酸球の上昇を認めた (最高値; Eosinophils 1,578 / μ L, 全 WBC の内 26.3%)。この時点で Pembrolizumab の投与を中止したところ, 皮膚障害・好酸球値ともに改善を認めた。投与中止から約 2 か月後高度の筋力低下を認め, CK 値の上昇を認めた (最高値; CK 2,353 U/L)。筋炎の診断となり, Prednisolone を 30 mg/day (0.6 mg/kg/day) で開始した。その後筋力低下症状, CK 値共に改善を認め, Prednisolone 投与後 3 週間目で CK 値

* 〒815-8588 福岡市南区塩原 3 丁目 23-1
TEL 092-541-4936, FAX 092-541-4540

は正常値まで改善した。Prednisolone は1週間毎に漸減し、20週かけて投与終了とした。以降明らかな免疫関連有害事象は発症せず経過している。Pembrolizumabの初回投与1か月後の胸部レントゲンにて転移巣の著明

な縮小所見を認めた。また、初回投与より10か月後のCTにて多発肺転移は縮小を維持した状態である。(Fig. 2)

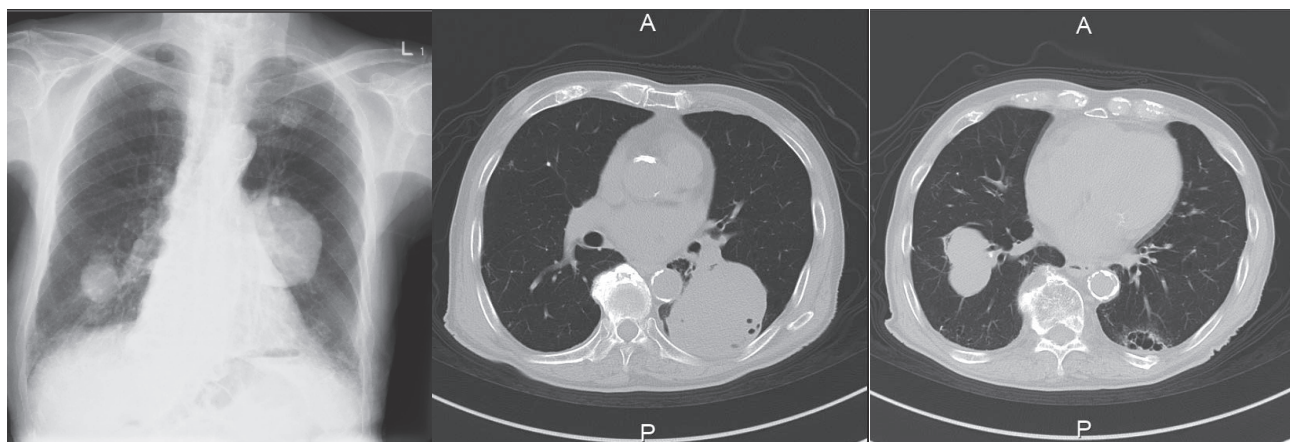


Fig. 1 Before the commencement of Pembrolizumab treatment

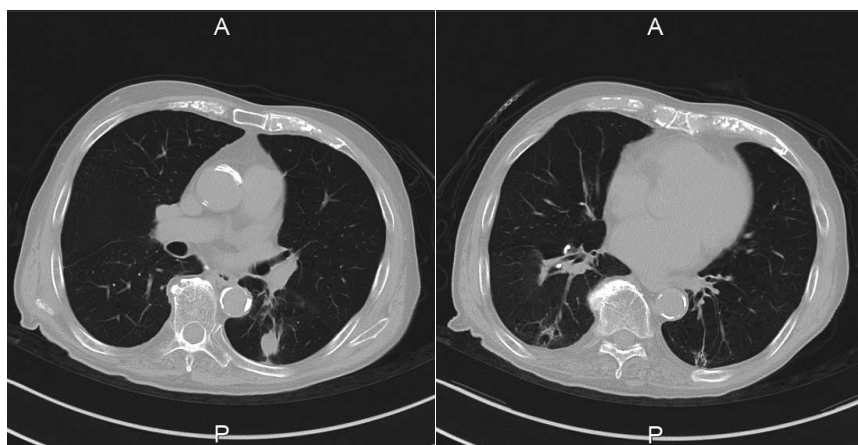


Fig. 2 Ten months after the second Pembrolizumab injection

考 察

これまでも尿路上皮内癌にBCG膀胱内注入療法が有用である等、尿路上皮癌に対する免疫療法の有用性は示唆されていた。近年になり化学療法歴を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者に対するPembrolizumabの有効性が証明されるようになった¹⁾。またそれに加えて免疫療法の特徴的な点として、投与を中止しても効果が持続するdurable responseが多くの癌腫で知られており、尿路上皮癌に関してもPembrolizumabにおける12か月以上のdurable responseが認められた症例も多い²⁾。しかし、肺癌に

対し単回投与にてdurable responseを認める報告はあるが、尿路上皮癌に対する報告はない³⁾。本症例ではCTCAE Grade 2の皮膚障害、Grade 3筋炎を認めた。非小細胞肺癌を対象としたKEYNOTE-024試験、KEYNOTE-010試験では筋炎をそれぞれ2例(0.1%)、1例(0.1%)に認めたが^{4) 5)}、尿路上皮癌を対象としたKEYNOTE-045試験では認めなかった¹⁾。本症例は高度の筋力低下を認めGrade 3と判断した。

一方で腫瘍縮小と免疫応答のパターンが一致しているとの報告があり、腫瘍縮小効果と免疫関連有害事象との間に相関があることが示唆されている⁶⁾。本症例でもGrade 3の免疫関連有害事象を発症し、少数回投与後長

期間転移巣の縮小を維持している。

また、加齢に応じて免疫応答が低下することが想定されるが、それに伴い免疫療法の効果が減弱するかどうかは不明である。KEYNOTE-045 試験でも Pembrolizumab 投与群の最高齢は 88 歳であり、90 歳以上の投与例は報告がない¹⁾。また、新規病変の出現を認めながらも既知の病変の縮小をみる mixed response や、一時的に増悪しても治療継続することで再度縮小傾向となる pseudo progression を認めることがある。免疫応答の過程でリンパ球が腫瘍に浸潤することで一時的に腫瘍が増大するためと考えられている⁷⁾。Pseudo progression により継続可能にもかかわらず、Pembrolizumab 中止の判断となる症例があり、画像のみの効果判定は困難である。

免疫関連有害事象を発症したために Pembrolizumab を中止した患者に対し Pembrolizumab を再投与した際、高率に免疫関連有害事象を発症することが報告されている⁸⁾。本症例において今後転移巣の再増大や新規病変が出現した際は Pembrolizumab の再投与を検討するが、安全性と有効性を慎重に考慮する必要がある。

結 語

少数回 Pembrolizumab を投与し長期間縮小維持している症例を経験した。

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) Topalian, S. L. et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N. Engl. J. Med. **366**: 2443-2454, 2012.
- 3) Iwata, T. et al.: Complete response achieved 1 year after a single administration of nivolumab in a patient with lung adenocarcinoma with negative expression of PD-L1. J. Thorac. Oncol. **12**: 205-207, 2017.
- 4) Reck, M. et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. **375**: 1823-1833, 2016.
- 5) Herbst, R. S. et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer. Lancet. **387**: 1540-1550, 2016.
- 6) Wolchok, J. D. et al.: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin. Cancer Res. **15**: 7412-7420, 2009.
- 7) Henedige, T. et al.: Pseudoprogression of metastatic abdominal wall nodules in a patient with lung carcinoma treated with pembrolizumab. Cancer Immunol. Res. February 2019.
- 8) Santini, F. C. et al.: Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. Cancer Immunol. Res. **6**: 1093-1099, 2018.

SUPER ELDERLY PATIENT WITH MULTIPLE LUNG METASTASES WHO MAINTAINED LONG-TERM REDUCTION AFTER ONLY TWO COURSES OF PEMBROLIZUMAB : A CASE REPORT

AYAMI OKABE, YOO HYUN SONG, YOSHIKI HIRAI,
SUGURU DEJIMA AND NARIHITO SEKI

Department of Urology, Kyusyu Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers,
Fukuoka, Japan

NOBUYO NAKASHIMA

Department of Urology, Takayama Hospital, Chikushino, Japan

Abstract:

A 92-year-old man was diagnosed with right urothelial carcinoma, and total nephroureterectomy was performed. One year later, the onset of lung metastases from a new lesion was evident, so we

administered 1st-line chemotherapy treatment (GEM+CBDCA, four courses). The metastases increased, so we administered 2nd-line chemotherapy treatment (PTX+CBDCA, 18 courses). Since the metastases continued to increase, we commenced Pembrolizumab as a 3rd-line immunotherapy treatment three years after the initial diagnosis. The patient experienced skin itching after just two courses and so this treatment was stopped. He then experienced the onset of myositis two months after the interruption, and an adrenal cortex hormone drug was given. His symptoms improved immediately and the adrenal cortex hormone drug was decreased gradually 20 weeks later. Ten months after the second Pembrolizumab injection and without any other anticancer treatment, the multiple metastases to the lung had maintained a significant reduction in size. We herein report a case where effective results were achieved after just a few administrations of Pembrolizumab for lung cancer and malignant melanoma, however, it should be pointed out that the medical report detailing the initial urothelial carcinoma has never been seen.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 364-367, 2020)

key words : Pembrolizumab, urothelial carcinoma, super elderly patient
