

Pembrolizumab の中止後も長期間の durable response が得られた 進行性膀胱癌の 1 例

鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野

小山 優里*・本田 正史・弓岡 徹也・岩本 秀人・森 實修一
引田 克弥・武中 篤

(受付日: 2020 年 12 月 29 日, 受理日: 2021 年 3 月 10 日)

抄録:

症例は 63 歳, 男性。2016 年 12 月に下腹部痛, 肉眼的血尿で前医を受診し, 膀胱腫瘍と左外腸骨リンパ節腫大を認め, 当院紹介となった。2017 年 1 月に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of the bladder tumor: TURBT) を施行し, 筋層浸潤性膀胱癌 cT3N1M0 の診断となった。Gemcitabine/Cisplatin 療法を 3 コース, Gemcitabine/Carboplatin 療法を 3 コース施行したが, 左内腸骨リンパ節転移の出現を認めた。8 月より 2 次治療として Paclitaxel/Carboplatin 療法を 2 コース, 10 月より 3 次治療として Gemcitabine/Docetaxel/Carboplatin 療法を 2 コース施行したが, いずれも病勢進行を認めた。癌性疼痛の増悪に対して硬膜外麻酔や医療用麻薬を導入し, 2018 年 1 月より 4 次治療として Pembrolizumab 療法を開始した。2 コース終了後より疼痛改善, 原発巣およびリンパ節転移の縮小を認めた。5 コース目開始時に免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) による硬化性胆管炎を発症し, ステロイドパルス療法で改善を認めたが, 以後 Pembrolizumab は中止とした。中止後も原発巣および転移巣ともに縮小傾向を認め無治療経過観察を継続しているが, 2 年 5 カ月時点で新規病変は認めていない。(西日泌尿. 83: 37-41, 2021)

キーワード: 筋層浸潤性膀胱癌, Pembrolizumab, durable response

緒 言

転移病変のある進行性膀胱癌には, 従来全身化学療法や放射線治療が行われてきたが, KEYNOTE-045 試験における化学療法の奏効率は 11.4% と高いとは言えず, 予後も不良である¹⁾。本邦では 2017 年 12 月に癌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 Pembrolizumab が登場した。Pembrolizumab は化学療法と比較して有意に奏効率が高く, 全生存期間 (Overall Survival: OS) の延長が確認されている¹⁾。この度, 我々は化学療法無効の筋層浸潤性膀胱癌に対して Pembrolizumab が著効し, 2 年以上の durable response が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患者 63 歳, 男性

主訴 下腹部痛, 肉眼的血尿

現病歴 2016 年 10 月から肉眼的血尿, 12 月から下腹部痛が出現し, 前医を受診した。膀胱鏡と胸腹部造影 CT を施行され膀胱腫瘍と左外腸骨リンパ節腫大を認め, 当院紹介となった。

初診時現症 身長 170 cm, 体重 55 kg, Performance Status 0

検査所見 血液検査: WBC 8300/ μ L, CRP 0.98 mg/dL, Hb 13.7 g/dL, Na 142 mmol/L, K 3.9 mmol/L, Cl 105 mmol/L, BUN 10.4 mg/dL, Cre 0.77 mg/dL, Alb 3.9 g/dL と炎症反応の軽度上昇以外に特記すべき所見はなかった。腫瘍マーカーは SCC 1.2 ng/mL, PSA 3.27 ng/ml と上昇を認めなかった。

尿沈渣: WBC 100 </HPF, RBC 1/HPF と膿尿を認めた。

尿細胞診: class III

画像検査所見 膀胱鏡: 左壁憩室内から結節状非乳頭型腫瘍の突出を認めた (Fig. 1-A)。

MRI: 左壁に壁外浸潤を伴う腫瘍を認めた (Fig. 1-B)。

* 〒683-8503 鳥取県米子市西町 86 番地
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609

CT：左外腸骨リンパ節に 13 mm 大の腫脹を認めた。その他骨シンチも含めて遠隔転移や骨転移は認めなかった。

病理学的所見 2017 年 1 月に膀胱腫瘍に対して経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of the bladder tumor : TURBT) を施行し, Invasive UC with squamous differentiation, G3, INFc, pT2 以上の診断であった (Fig. 1C)。

経過 筋層浸潤性膀胱癌 cT3N1M0 と診断し, 1 次療法として Gemcitabine/Cisplatin 療法 (GEM 1000 mg/m², CDDP 70 mg/m²) を 3 コース, Gemcitabine/Carboplatin 療法 (GEM 1000 mg/m², CBDCA 5AUC) を 3 コース施行したが, 左外腸骨リンパ節転移の増大と左内腸骨リンパ節転移の出現を認め progressive disease (PD) の判定であった。当初はネオアジュバント療法として化学療法を行っていたが, 病状進行のために膀胱全摘は断念した。8 月より 2 次治療として Paclitaxel/Carboplatin 療法 (PTX 175 mg/m², CBDCA 5AUC) を 2 コース, 10 月より 3 次治療として Gemcitabine/Docetaxel/Carboplatin 療法 (GEM 1000 mg/m², DTX 70 mg/m², CBDCA 5AUC) を 2 コース施行したが, 外腸骨リンパ節転移の増大, 新規に総腸骨リンパ節転移を認め PD の判定であった (Fig. 3-A, B)。この頃からリンパ節転移による両下肢浮腫は著明となり ADL は著しく

低下し, 膀胱の癌性疼痛の増悪に対してモルヒネ持続注射も導入した。2018 年 1 月より 4 次治療として Pembrolizumab を導入した。2 コース終了時より腫瘍は縮小傾向がみられ, 疼痛と両下肢浮腫も改善傾向となった。しかし, 5 コース目開始時に肝酵素上昇 (T-Bil 1.7 mg/dL, AST 525 U/L, ALT 419 U/L, γ -GTP 613 U/L, ALP 5291 U/L) を認め, 造影 CT で腫瘍は縮小していたが, 総胆管拡張と壁肥厚を認めた (Fig. 2)。精査にて免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) による硬化性胆管炎と診断し, ステロイドパルス療法を行った。肝酵素は 1 カ月で改善したが, Grade 4 の肝障害であり, 以後 Pembrolizumab は中止とした。中止後も腫瘍は縮小傾向を維持し, 中止後 8 カ月で画像上 complete response (CR) となった (Fig. 3-C, D)。その後の経過観察中に後壁に不整粘膜があり TURBT を施行したが, 悪性所見は認めなかった。初回投与より 2 年 9 カ月, 中止から 2 年 5 カ月経過するが, 原発巣とリンパ節は縮小を維持し, 新規病変は認めていない。

考 察

本邦では 2017 年 12 月に局所進行性または転移性膀胱癌に対して Pembrolizumab の使用が承認された。Pembrolizumab は化学療法群に比べて有意に高い OS と奏

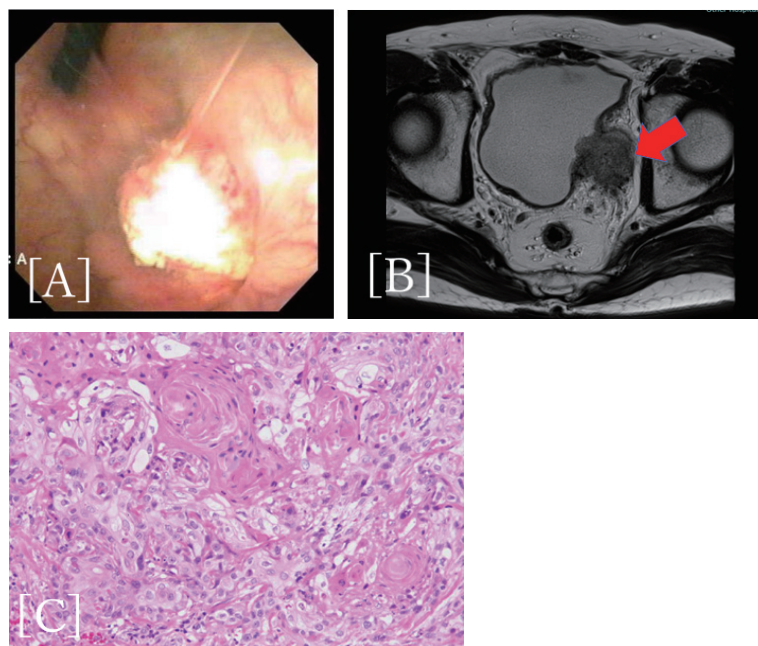


Fig. 1 Cystoscopy (A) A nodular bladder tumor is visible in the left wall diverticulum. MRI (B) The bladder tumor is infiltrating outside the wall. Pathology (C) Invasive UC with squamous differentiation.

効率が得られることが知られ、partial response (PR) と CR を含めた奏効までの期間は中央値 2.1 カ月という報告がされている¹⁾。本症例でも初回投与から 2 カ月で画像上にて奏効が確認され、膀胱腫瘍による疼痛や著しいリンパ浮腫も投与 2 カ月の時点で改善を認めた。西山らの報告によると、Keynote-045 試験の日本人でのサブグループ解析では Pembrolizumab は化学療法と比較して 12 カ月以上の治療効果が得られた割合が高かった (67%

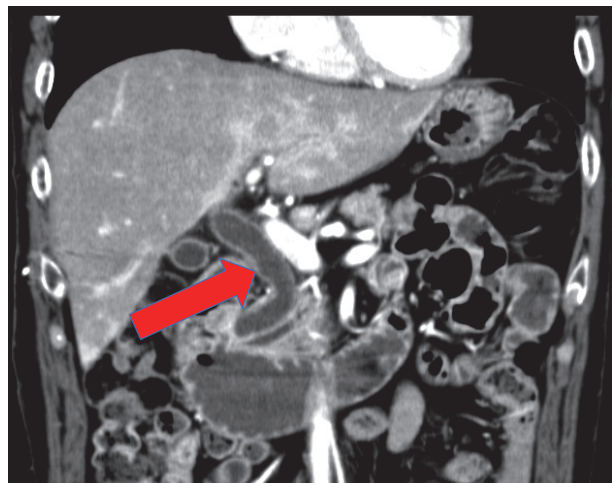


Fig. 2 Enhanced CT shows a dilated common bile duct following pembrolizumab treatment.

vs. 33%)²⁾。この報告を裏付けるように、本邦でも Pembrolizumab 投与により奏効した症例が多数報告されてきており、尿路上皮癌に対する Pembrolizumab 投与は確立された治療法となってきた。

本症例では初回投与から 3 カ月の時点で irAE を発症したため投与中止となったが、現在、中止後 2 年 5 カ月時点で CR を維持している。このように免疫チェックポイント阻害薬の特徴として、奏効した患者で効果の持続が長く続くこと、いわゆる durable response が知られている¹⁾。Kawai の報告では尿路上皮癌に関しても長期間の durable response が得られている³⁾。海外では、Pembrolizumab 以外の抗 PD-1、抗 PD-L1 抗体での尿路上皮癌における durable response について検討した報告は散見される^{4)~6)}。内臓転移のない、つまりリンパ節転移のみの症例では奏効が得やすかったとする報告や効果持続の中央値が 9.4 カ月、観察期間の最長で 12.5 カ月だったという報告がある⁴⁾⁵⁾。本症例ではリンパ節転移は多数認めたが、内臓転移はなかったため奏効した可能性がある。また、Massard らの報告では本症例のように irAE を発症したため投与開始 3 カ月で中止した後 12 カ月の durable response が得られた症例もある⁶⁾。この報告の中で CR となった症例では観察期間でほとんどが再発なく経過していた。Pembrolizumab で CR の得られた症例も徐々に報告されてきており、奏効予測因

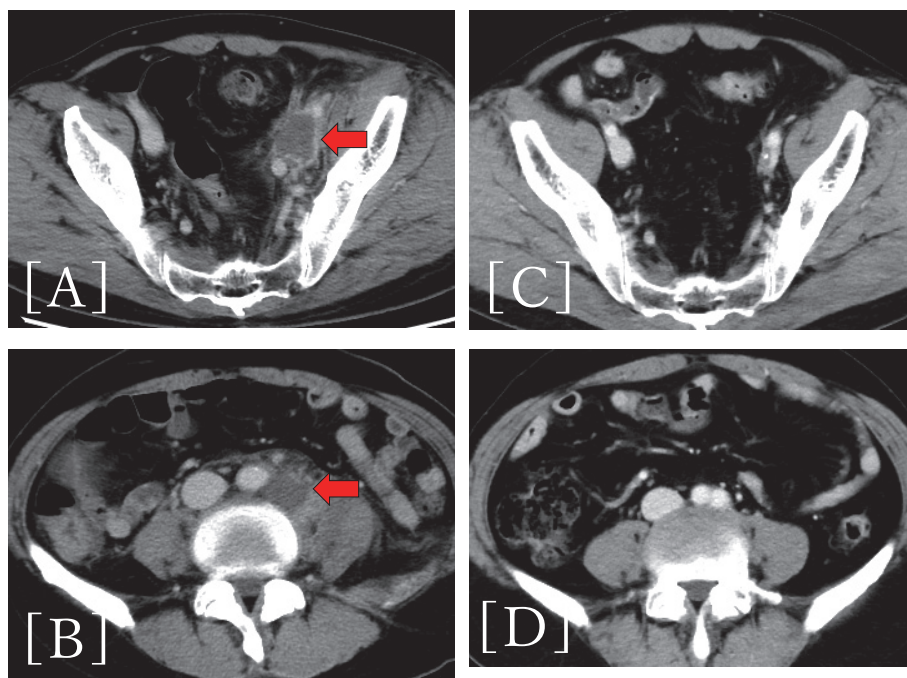


Fig. 3 Enhanced CT shows obturator lymph nodes (A) and common iliac lymph nodes (B) prior to pembrolizumab treatment. The lymph nodes are reduced in size 20 months after the commencement of pembrolizumab treatment (C, D).

子の検討が進むことが期待される。

尿路上皮癌ではないが、悪性黒色腫に対して Pembrolizumab を投与した症例で CR が得られた症例の報告では、効果発現までの中央値が3カ月、CR までの中央値が13カ月だった⁷⁾。この報告の中では、CR となった症例は投与中止後も約9割で2年以上の durable response が得られていた。本症例では効果発現まで2カ月、画像上 CR まで11カ月と報告された中央値に近かった。

また、免疫チェックポイント阻害薬の特徴として irAE がある。Wolchok らは悪性黒色腫においては irAE と腫瘍縮小は相関があると報告している⁸⁾。また、他癌種でも、抗 PD-1 抗体を投与した担癌患者で irAE あり群ではなし群より高い Progression-free survival が期待できるとの報告がある⁹⁾。日本人の尿路上皮癌でも、irAE あり群が治療効果を期待できる可能性が示唆されている¹⁰⁾。irAE の中でも Grade 2 以上、自己免疫性下垂体炎、白斑、関節痛などで治療効果がより望めるとするものもある¹¹⁾。本症例ではこの報告の中では Grade 2 以上という点しか当てはまらなかった。

免疫チェックポイント阻害薬による肝機能障害は投与した患者のうち約30%にみられるという報告もある¹²⁾。一方、Mizuno らの報告によると、免疫チェックポイント阻害薬治療を受けた日本人患者546人のうち硬化性胆管炎は4例(0.73%)と非常に稀である¹³⁾。本症例のように、肝外胆管の狭窄の場合には投与中止やステロイド治療で改善することが多く、肝内胆管にも狭窄があると治療への反応が不良な場合があると報告されている¹⁴⁾。irAE の硬化性胆管炎は時に重症となり、治療を中断せざるを得ない場合が多い。しかし、治療効果のあった報告も多いため、症例数は少ないが予測因子になる可能性はあるかもしれない。しかしながら現状ではエビデンスのある予測因子はまだなく、今後投与患者の増加に伴いさらなる解析が望まれている。

本症例では画像上 CR となった後の経過観察中に不整粘膜を認めた部位に対して TURBT を行い、病理学的に原発巣の CR を確認し得た。このように尿路上皮癌に対する Pembrolizumab 投与で病理学的に CR が証明できた症例は報告が少ない。本邦では土井らの肝転移に対して Pembrolizumab を含めた集学的治療を行ってから肝切除を施行し CR を証明できた報告のみであった¹⁵⁾。病理学的 CR が証明できていることが OS に影響しているというエビデンスはないが、残存している場合と比較して再発のリスクは低下すると考えられる。

本症例は現在、投与中止後2年5カ月が経過している。

前述の悪性黒色腫に対する Pembrolizumab を投与した症例の報告では、観察中の最長 CR 維持期間は3年6カ月であった⁷⁾。本症例でもさらに長期の CR を望める可能性がある。しかしながら本症例は CR となる前に投与を中止しているため、今後も厳重な経過観察を続けていく方針である。

結 語

進行性膀胱癌に対して Pembrolizumab を投与し、irAE により4コースで中止したにも関わらず長期間の durable response が得られた症例を経験した。

(本論文の要旨は第131回日本泌尿器科学会山陰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) 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, 2020.
- 3) Kawai, T. et al.: Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of pembrolizumab in urothelial cancer patients. *Eur. J. Cancer.* **116**: 114-115, 2019.
- 4) Rosenberg, J. E. et al.: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* **387**: 1909-1920, 2016.
- 5) Sharma, P. et al.: Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (Check-Mate032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* **17**: 1590-1598, 2016.
- 6) Massard, C. et al.: Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* **34**: 3119-3125, 2016.
- 7) Robert, C. et al.: Durable complete response after

- discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* **36**: 1668–1674, 2018.
- 8) 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.
 - 9) Rogado, J. et al.: Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur. J. Cancer.* **109**: 21–27, 2019.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Spain, L. et al.: Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* **44**: 51–60, 2016.
 - 13) Mizuno, K. et al.: Real world data of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies. *J. Gastroenterol.* **55**: 653–61, 2020.
 - 14) Sato, K. et al.: Pembrolizumab-induced sclerosing cholangitis in a lung adenocarcinoma patient with a remarkable response to chemotherapy. *Clin. J. Gastroenterol.* **13**: 1310–1314, 2020.
 - 15) 土井愛美・他: Pembrolizumab を含む就学的治療を行い組織学的に CR が得られた膀胱癌肝転移の 1 例. *癌と化学療法.* **46**: 2321–2323, 2019.

PEMBROLIZUMAB IS EFFECTIVE IN PROVIDING A LONG-TERM DURABLE RESPONSE AGAINST ADVANCED BLADDER CANCER: A CASE REPORT

YURI KOYAMA, MASASHI HONDA, TETSUYA YUMIOKA, HIDETO IWAMOTO,
SHUICHI MORIZANE, KATSUYA HIKITA AND ATSUSHI TAKENAKA

Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tottori University, Tottori, Japan

Abstract :

A 63-year-old Japanese man presented to the clinic with bloody urine and lower abdominal pain. He was diagnosed with a bladder tumor and enlarged left external iliac lymph nodes and was admitted to our hospital. In January 2017, he underwent transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) and was diagnosed with muscle-invasive bladder cancer cT3N1M0. Gemcitabine/cisplatin therapy was administered in 3 courses, but the lymph nodes continued to increase in size. 2 courses of paclitaxel/carboplatin and 3 courses of gemcitabine/carboplatin were administered, both of which resulted in disease progression. As a third-line therapy, 2 courses of gemcitabine/docetaxel/carboplatin were administered, however, the metastases increased. Epidural anesthesia and medical narcotics were administered to control bladder pain. We commenced pembrolizumab administration in January 2018 as a fourth-line treatment. After 2 courses, the patient showed improvement in pain and a reduction in the size of bladder cancer and lymph nodes. After 4 courses, the patient experienced sclerosing cholangitis, which improved with steroid pulse therapy; accordingly, the pembrolizumab treatment was stopped. After discontinuation, both the primary tumor and the metastases showed a reduction in size, and the patient continued to be followed up without treatment. Subsequently, no new lesions have been observed.

(Nishinohon J. Urol. **83**: 37–41, 2021)

key words: muscle-invasive bladder cancer, pembrolizumab, durable response