

Enfortumab Vedotin により 長期に病勢制御を得ている膀胱癌の 1 例

愛媛県立今治病院 泌尿器科¹⁾ 住友別子病院 泌尿器科²⁾愛媛大学大学院医学系研究科器官・形態領域泌尿器科学³⁾沢田雄一郎*¹⁾・村上幹和²⁾・三浦徳宣³⁾・濱田 斉¹⁾

(受付日: 2023 年 11 月 21 日, 受理日: 2024 年 2 月 2 日)

抄録:

症例は 76 歳, 男性。肉眼的血尿で前医を受診。膀胱右側壁に広範囲に広基性結節型腫瘍と右外腸骨リンパ節腫大を認め, 経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行し, 筋層浸潤性膀胱癌 cT3N1M0 と診断され当院紹介となった。Gemcitabine/Cisplatin (GC) 療法を 3 コース施行後, 右外腸骨リンパ節は縮小し, 他部位の転移所見は認めず, 2020 年 12 月に膀胱全摘除術を施行した。病理組織学検査の結果, 右外腸骨リンパ節に転移を認めたが, 組織学的に化学療法の効果が乏しかったことから術後補助化学療法は行わず経過観察とした。術後 6 カ月で傍大動脈リンパ節転移, 癌性胸水を認め, GC 療法を 5 コース施行し CR に至ったが GC 療法終了後 3 カ月で再度, 大動脈リンパ節転移の増大を認めた。Pembrolizumab を 3 コース投与したが, 大動脈リンパ節転移の更なる増大と縦隔リンパ節転移及びそれに伴う食道狭窄, 経口摂取困難を来した。2022 年 8 月より Enfortumab Vedotin (EV) を導入し, 3 カ月後には各リンパ節転移は縮小し, 食道狭窄及び胸水も消失した。EV による有害事象は Grade 2 の掻痒症と Grade 2 の末梢神経障害を認めた。EV 開始後 1 年 3 カ月経過しているが, 現在も病勢の進行なく, EV による治療を継続している。

(西日泌尿, 86 : 245-249, 2024)

キーワード: 転移性膀胱癌, Enfortumab Vedotin

緒 言 症 例

転移病変のある進行性尿路上皮癌に対しては, 全身化学療法や免疫チェックポイント阻害剤による治療が行われている。さらに, 三次治療として抗体薬物複合体 (antibody drug conjugate : ADC) である EV が使用できるようになり, 転移性尿路上皮癌患者の予後は以前よりも改善してきている。EV - 301 試験において, EV は化学療法と比較して全生存期間 (OS) の延長が確認されている¹⁾。EV は高い有効性を認める薬剤であるが, 皮膚障害や末梢神経障害などの有害事象により治療継続が困難となることもある。この度, 我々は急速に進行していた転移性膀胱癌に対して長期に渡り EV が著効している 1 例を経験した。

患者 76 歳, 男性**主訴** 肉眼的血尿**現病歴** 肉眼的血尿で前医を受診。膀胱右側壁に広範囲に広基性結節型腫瘍と右外腸骨リンパ節腫大を認め, 経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行し, 筋層浸潤性膀胱癌 cT3N1M0 と診断され当院紹介となった。**初診時現症** 身長 168 cm, 体重 70 kg, Performance Status 0**検査所見** 血液検査: WBC 4450/μL, CRP 0.35 mg/dL, Hb 11.2 g/dL, Na 139 mmol/L, K 4.5 mmol/L, Cl 106 mmol/L, BUN 22.9 mg/dL, Cre 1.47 mg/dL, Alb 3.5 g/dL

尿沈渣: WBC 5-9 /HPF, RBC 1-4 /HPF

画像検査所見 膀胱鏡: 膀胱右側壁に広範囲に広基性結節型腫瘍を認めた (Fig. 1-A)。

CT: 右側壁に壁外浸潤を伴う腫瘍を認めた (Fig. 1-B)。右外腸骨リンパ節に 13 mm 大の腫脹を認めた。

* 〒794-0006 愛媛県今治市石井町 4 丁目 5 番地 5 号
TEL 0898-32-7111, FAX 0898-22-1398
E-mail ehimesawada@yahoo.co.jp

その他、遠隔転移や骨転移は認めなかった。

病理学的所見 2020年12月に膀胱全摘除術を施行し、Invasive UC, G3, INF β , ypT2, pN1 (右外腸骨リンパ節)の診断であった (Fig. 1-C)。

経過 筋層浸潤性膀胱癌 cT3N1M0 と診断し、1次療法としてGC療法 (GEM 1000 mg/m², CDDP 70 mg/m²) を3コース施行した。右外腸骨リンパ節は6 mm 大に縮小し、他部位の転移所見は認めず、2020年12月に膀胱全摘除術を施行した。病理組織学検査の結果、右外腸骨リンパ節に転移を認めたが、組織学的に化学療法の効果が乏しかったことから術後補助化学療法は行わず経過観察とした。術後6カ月で傍大動脈リンパ節転移を認めた (Fig. 2-A)。組織学的にはGC療法の効果は乏しかったものの、術前の画像評価では腫瘍縮小効果が得られていたことや、MVAC療法による副作用の点などを考慮し、GC療法を5コース施行しCRに至った (Fig. 2-B)。しかし、GC療法終了後3カ月で再度、大動脈リンパ節転移の増大を認めた。Pembrolizumab を3コース施行するも、大動脈リンパ節転移の更なる増大 (Fig. 2-C) と縦隔リンパ節転移及びそれに伴う食道狭窄、経口摂取困難、胸水貯留を来した (Fig. 2-D)。2022年8月より3次治療としてEV (1.25 mg/kg) を導入し、3コース施行後には各リンパ節転移は縮小あるいは増大停止し、食道狭窄及び胸水も消失した (Fig. 3-A, B)。EV6コース施行後に体幹と前腕に湿疹、掻痒を認めたが、ステロイド外用と抗ヒスタミン薬内服で対応可能であった (いずれもCTCAE Grade 2)。14コース施行後、両手の末梢性運動ニューロパチー (Grade 2) と、高血糖 (Grade 1) を認めたため、2週間の休薬と、運動リハビリテーションを図り、症状がやや改善したため、1段階減量 (1.0 mg/kg) し、治療再開した。EV初回投与から1年3カ月が経過したが、リンパ節転移巣は縮小を維持しており、新規病変も認めず経過している。

考 察

転移性および切除不能尿路上皮癌の3次治療として、2021年12月より本邦の臨床現場でもEVが使用可能となった。EVは化学療法群に比べて、OS (EV: 12.88 カ月, 化学療法: 8.97 カ月) および無増悪生存期間 (EV: 5.55 カ月, 化学療法: 3.71 カ月) の有意な延長を認め、客観的奏効率 (ORR) (EV: 40.6%, 化学療法: 17.9%) においても高い有効性が認められた¹⁾。本症例でも初回投与から2カ月で画像上にて部分奏効が確認され、傍食道リンパ節転移による、嚥下困難は改善し、胸水も消失した。EVによる主な有害事象として、脱毛症 (45.3%), 末梢性感覚ニューロパチー (33.8%), 掻痒症 (32.1%), 疲労 (31.1%), 食欲低下 (30.7%), 下痢 (24.3%), 貧血 (11.5%) などがある¹⁾。これらの有害事象はしばしば治療継続困難の要因となりうる。本症例では初回投与から4カ月でGrade 2の湿疹、掻痒を認めたが、ステロイド外用と抗ヒスタミン薬内服で対応でき、治療継続可能であった。また、初回投与から1年2カ月でGrade 2の末梢性運動ニューロパチーを認めたが、休薬とリハビリテーションで症状の改善を認め、減量のうえ、治療再開可能であった。本症例は現時点で15カ月に渡り治療継続でき、病勢も抑制できている。EV-301試験におけるEVの治療期間中央値は5.0カ月であった (範囲: 0.5 ~ 19.4 カ月) と報告されている¹⁾。また、米国における16施設304人のEV治療を行ったリアルワールドの患者データ解析 (UNITE study) においてもEVの治療期間中央値は4.1カ月であったと報告されており²⁾、本症例は極めて長期間に渡りEV治療が継続できていると言える。UNITE studyや、Jindalら³⁾の報告によると、EVの奏効率が良好な因子として、良好なPerformance status (PS 0-1)、膀胱原発であること、組織学的にvariantのない尿路上皮癌であること、腎機能が保たれていること、などが挙げられている。本

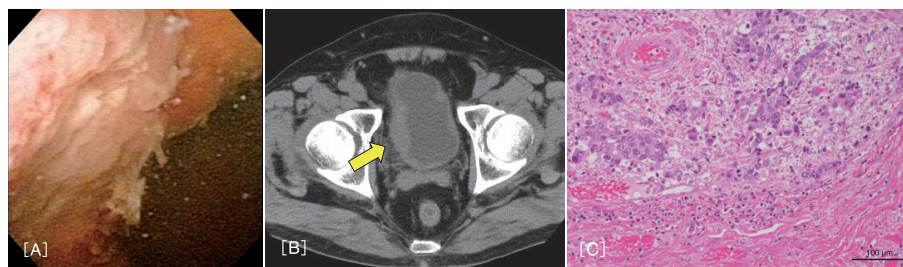


Fig. 1 (A) Cystoscopy showed a sessile nodular tumor on the right lateral wall of the bladder. (B) CT showed a tumor with extravesical invasion on the right wall of the bladder. (C) HE staining showed highly atypical urothelial carcinoma with muscle layer invasion.

症例ではこれらの因子がいずれも該当していた。転移部位による解析では、肝転移など内臓転移のある症例では、内臓転移がない症例に比べ、EVのORRがやや良好（内臓転移あり：64%，内臓転移なし：47%）であるものの、やはりOSは内臓転移がある症例の方が短い（内臓転移あり：8.3カ月，内臓転移なし：15.7カ月）²⁾。このことは、尿路上皮癌において内臓転移が予後を悪くする大きな要因であると言える。また、Klumperら⁴⁾は、尿路上皮癌の原発巣と、転移巣のNECTIN-4の発現を解

析し、転移組織においてはNECTIN-4の発現は高頻度に低下していると報告している。すなわち、尿路上皮癌においては、病勢の進行とともに転移巣におけるNECTIN-4の発現が低下し、EVの有効性が低下し、予後が悪化する可能性を示唆している。本症例では内臓転移を認めていない段階で、EV治療を開始したことも病勢の進行を抑制できている要因と考えられる。現在、進行性尿路上皮癌においては2nd line治療としてPembrolizumabが使用されており、KEYNOTE-045試験および

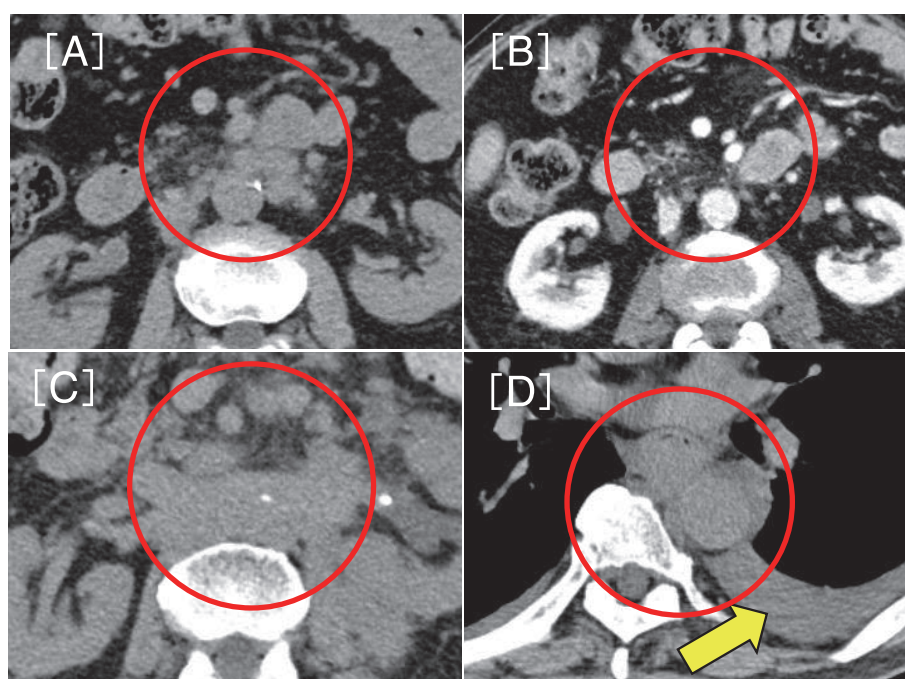


Fig. 2 CT (A) Six months after total cystectomy, the patient had para-aortic lymph node metastasis. (B) After 5 courses of GC therapy, the para-aortic lymph nodes were markedly reduced and complete response was achieved. (C) Three months after completion of GC therapy, the aortic lymph node metastasis was found to be enlarged again. (D) After administration of pembrolizumab, further aortic lymph node metastasis and mediastinal lymph node metastasis occurred, resulting in esophageal stenosis and pleural effusion.

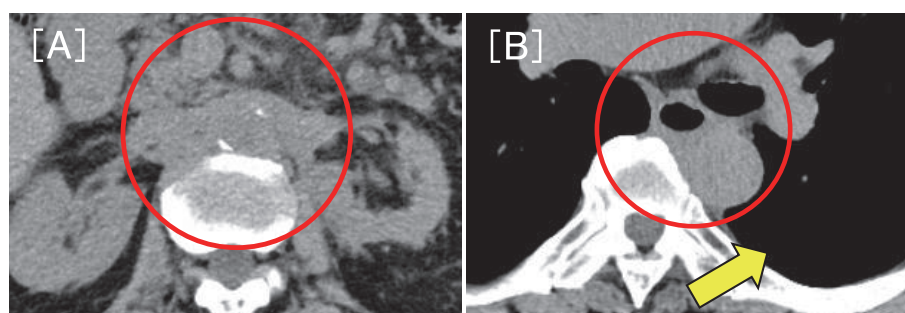


Fig. 3 CT (A, B) After 3 courses of Enfortumab Vedotin treatments, each lymph node metastasis was reduced or stopped growing, and esophageal stricture and pleural effusion were disappeared.

KEYNOTE-052 試験の 5 年追跡データのサブグループ解析によると、Pembrolizumab の内臓転移症例に対する ORR は 25.7 % であり、内臓転移症例に対する有効性が示されている⁵⁾。他方、UNITE study において、内臓転移症例に対する EV の ORR は 64 % であったと報告している。これらの報告から、予後の悪い内臓転移症例においても、Pembrolizumab の有効性は期待できるものである。また、Pembrolizumab の効果に乏しい場合でも有効性の期待できる EV が使用可能であるため、それを踏まえた治療シークエンスを考える必要がある。先出のように、PS や臓器転移の有無が EV 治療に際しての予後因子である可能性があることを踏まえると、Pembrolizumab の効果に乏しいあるいは使用が困難な症例は、早期の EV 療法への移行も検討する必要があると考えられる。また、本症例では PD-L1 の発現や、ゲノム検査は行っていないが、前出の UNITE study や Jindal らの報告では PD-L1 やゲノム検査の結果による治療効果の相関も報告されている。それによると、PD-L1 の発現や、Tumor mutation burden (TMB)、FGFR 変異は EV の治療効果と有意な相関はなかった。これらの報告は免疫チェックポイント阻害剤や分子標的治療薬が有効でない症例においても EV が有効である可能性を示しているが、一方で TP53/MDM2 変異のある症例は EV の治療効果が高かったと報告されており^{2,3)}、未だ、これらの因子と EV の相関は明確にはなっていない。その他、Vlachou ら⁶⁾ が、EV による皮膚障害の有無と治療効果の相関を報告しているが、一方で、Shahin ら⁷⁾ は皮膚障害と治療効果に相関がなかったと報告している。本症例では有害事象として皮膚障害を認めていたが、治療効果との相関は不明である。このように、現時点では、明確な治療効果の予測因子や、有効なバイオマーカーは存在しない。

最近、EV-302 試験や KEYNOTE-A39 試験の結果から、前治療歴のない、進行性尿路上皮癌に対して一次治療としての EV を用いた治療がプラチナ製剤ベースの化学療法に対して OS (EV: 31.5 カ月, 化学療法: 16.1 カ月) および無増悪生存期間 (EV: 12.5 カ月, 化学療法: 6.3 カ月) の有意な延長を認めたことが報告された⁸⁾。これらの結果も、病勢が進行する前に早期に EV 治療を導入することが有効であることを支持している可能性はある。本症例においても、内臓転移などが出現し、PS も低下する前に、EV 治療を開始したこと、高度な有害事象を認めず、EV 治療を継続できていることなどにより、長期間に渡り病勢の進行を抑制できているものと考えられる。EV の治療を継続するには、休薬や減量など

を含めた適切な副作用マネジメントを図ることが重要である。皮膚障害に対する皮膚科との連携や、高血糖に対する代謝内科との連携、メディカルスタッフとの連携は、より早期に、積極的に図っていく必要がある。末梢性ニューロパチーに対しては症状悪化を防ぐ意識が必要であり、リスクやベネフィットを考慮し、EV の休薬や減量を判断する必要がある^{9,10)}。本症例においては、早期の皮膚科との連携、代謝内科との連携を図ったことにより、副作用対処がなされ、継続的な EV 治療を行うことが可能となった。末梢性運動性ニューロパチーに対しては、早期の休薬、継続的な手指の運動リハビリテーションにより改善を認めたため、1 段階減量のうえ再開、現在も EV 治療を継続することができている。このように、EV は、時期を逃さない導入と、副作用の発現に備えた環境整備、治療効果と副作用のバランスを考慮した投与量、投与サイクルの設定などにより、安全に、かつ継続的に治療を行うことが重要であると考えられる。

結 語

進行性膀胱癌に対して EV を投与し、長期に渡り病勢進行が抑制された症例を経験した。

文 献

- 1) Powles, T. et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384** (12): 1125-1135, 2021.
- 2) Koshkin, V. S. et al.: Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. *Cancer.* **128** (6): 1194-1205, 2022.
- 3) Jindal, T. et al.: Somatic alterations of TP53 and MDM2 associated with response to enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial cancer. *Front. Oncol.* **13**: 1161089, 2023.
- 4) Klumper, N. et al.: Membranous NECTIN-4 expression frequently decreases during metastatic spread of urothelial carcinoma and is associated with enfortumab vedotin resistance. *Clin. Cancer Res.* **29** (8): 1496-1505, 2023.
- 5) Balar, A. V. et al.: Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Ann. Oncol.* **34** (3): 289-299, 2023.

- 6) Vlachou, E. et al.: Enfortumab vedotin-related cutaneous toxicity and radiographic response in patients with urothelial cancer: a single-center experience and review of the literature. *Eur. Urol. Open Sci.* **49**: 100-103, 2023.
- 7) Shahin, A. et al.: Characterization of cutaneous adverse events to enfortumab vedotin: a retrospective case-control study. *JAAD Int.* **10**: 46-47, 2023.
- 8) アステラス製薬株式会社, プレスリリース (<https://www.astellas.com/jp/news/28616>). 2023.
- 9) アステラス製薬株式会社, パドセブ副作用マネジメントガイド. 2023.
- 10) アステラス製薬株式会社, パドセブを適正にご処方いただくために－適正使用ガイド－. 2023.

BLADDER CANCER THAT RESPONDED WELL TO ENFORTUMAB VEDOTIN: A CASE REPORT

YUICHIRO SAWADA AND HITOSHI HAMADA

Department of Urology, Ehime Prefectural Imabari Hospital, Ehime, Japan

MOTOKAZU MURAKAMI

Department of Urology, Sumitomo Besshi Hospital, Ehime, Japan

MIURA NORIYOSHI

Department of Urology, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

Abstract

A 76-year-old man presented with macrohematuria. A sessile nodular tumor was identified on the right wall of the bladder, along with enlarged right external iliac lymph nodes. He underwent transurethral resection of the bladder and was diagnosed with muscle-invasive bladder cancer cT3N1M0. After Gemcitabine/Cisplatin (GC) therapy was administered in three courses, the right external iliac lymph nodes became reduced in size. In December 2020, radical cystectomy was performed. Six months post-surgery, para-aortic lymph node metastasis and malignant pleural effusion were detected, leading to five additional courses of GC therapy, which resulted in complete response. However, three months after completing the GC therapy, a recurrence of the para-aortic lymph node metastasis was noted. Three courses of Pembrolizumab were administered, but further enlargement of para-aortic lymph nodes, mediastinal lymph node metastasis, and associated esophageal stenosis causing difficulty in oral intake occurred. As a third-line therapy, Enfortumab Vedotin (EV) therapy was administered. After initiating the EV therapy each lymph node metastasis became reduced in size, while the esophageal stenosis, as well as the pleural effusion, disappeared. Adverse events related to EV included Grade 2 pruritus and Grade 2 peripheral neuropathy. After one year and three months of EV treatment, there is no evidence of disease progression, and the patient continues to receive EV therapy without disease progression. (Nishinoh J. Urol. **86**: 245-249, 2024)

key words: metastatic bladder cancer, Enfortumab Vedotin
