

ペムブロリズマブ投与中に肝転移の Pseudoprogression を 認めた転移性尿路上皮癌の 1 例

増田 寛雄¹, 加藤 実¹, 吉内 皓樹²
行松 直¹, 平山 幸良¹, 大年 太陽¹
山崎 健史¹, 鞍作 克之¹, 内田 潤次¹

¹大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学, ²八尾市立病院泌尿器科

A CASE OF METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA WITH PSEUDOPROGRESSION OF LIVER METASTASIS DURING THE TREATMENT WITH PEMBROLIZUMAB

Hiroo MASUDA¹, Minoru KATO¹, Hiroki YOSHIUCHI²,
Nao YUKIMATSU¹, Yukiyo HIRAYAMA¹, Taiyo OTOSHI¹,
Takeshi YAMASAKI¹, Katsuyuki KURATSUKURI¹ and Junji UCHIDA¹

¹The Department of Urology, Osaka City University, Graduate School of Medicine

²The Department of Urology, Yao Municipal Hospital

A 75-year-old woman with a complaint of gross hematuria was referred to our hospital. The patient was diagnosed as having bladder cancer (cT3bN1M0) and received two cycles of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin. Radical cystectomy with pelvic lymph node dissection and bilateral ureterostomy was performed after achieving partial response in a lymph node metastasis following chemotherapy. Based on the pathological diagnosis of high-grade (G3) urothelial carcinoma (ypT3aN2), two more cycles of adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin were administered. Four months after completing adjuvant chemotherapy, pulmonary and hepatic metastases appeared, and treatment with pembrolizumab was initiated. The size of the lung metastasis decreased, while that of the liver metastasis increased 2 months after administering pembrolizumab. However, considering treatment beyond progression using checkpoint inhibitors, pembrolizumab was continued, resulting in marked tumor shrinkage of the liver metastasis. After that, pembrolizumab treatment was temporarily discontinued, and radiation therapy was administered for a new lymph node metastasis at the tracheal bifurcation. Eventually, the lymph node metastasis shrank, and the treatment with pembrolizumab was recommenced for 1 year and the metastases remained shrunken.

(Hinyokika Kiyō 68 : 117-121, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_4_117)

Key words : Metastatic urothelial carcinoma, Pseudoprogression, Pembrolizumab

緒 言 症 例

免疫チェックポイント阻害薬は現在多くの癌種に対して有効性を示しており、本邦でも2017年にプラチナ製剤を含む化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の尿路上皮癌に対してペムブロリズマブが使用可能となっている¹⁾。免疫チェックポイント阻害薬の治療において、従来の化学療法では認めなかった腫瘍が増大した後に縮小する pseudoprogression が少数であるが報告されており²⁾、治療の効果判定に苦慮することがある。われわれは化学療法後に肝転移が出現した膀胱癌の患者に対して、ペムブロリズマブの投与後に肝転移の一過性の増大を認めた後に著明に縮小した pseudoprogression に合致した症例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

患者：75歳，女性
主 訴：肉眼的血尿
既往歴：B型肝炎，高血圧，緑内障
現病歴：2018年9月に肉眼的血尿を主訴に近医受診され，精査加療目的に当科紹介受診となった。
受診時現症：身長 144 cm，体重 56.1 kg，血圧 133/77 mmHg，脈拍82回/分，体温 36.3°C，PS 0，身体所見に特記すべき事項なし。
血液検査：WBC 5,700/ μ l，Hb 12.1 g/dl，PLT 17×10^4 / μ l，CRP 0.13 mg/dl，Cr 0.73 mg/dl，eGFR 58.5 ml/min/1.73 m³，AST 16 U/l，ALT 8 U/l， γ GTP 12 U/l
尿細胞診：Atypical urothelial cell
膀胱鏡：右尿管口外側に広基性・結節型の膀胱腫瘍

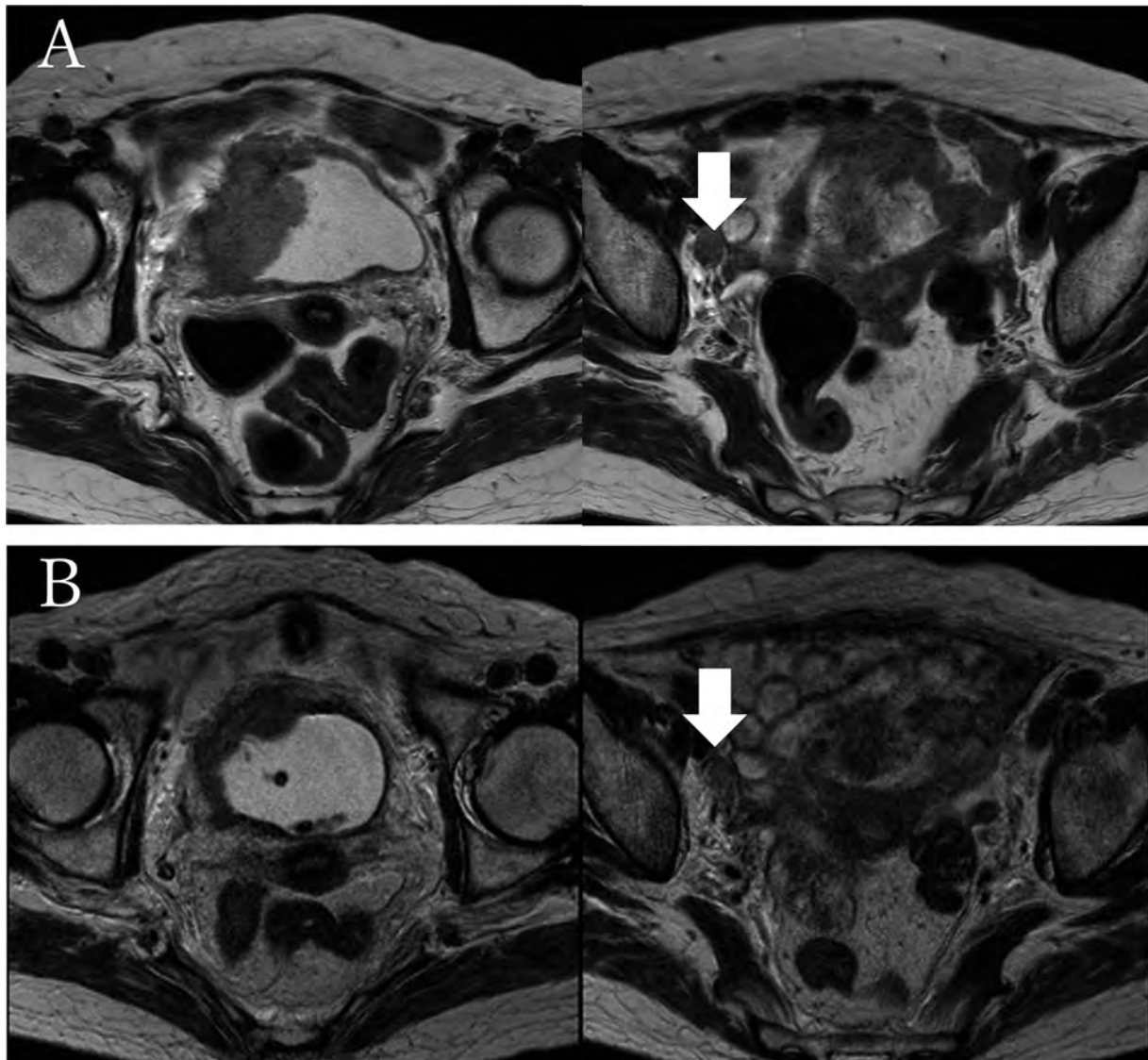


Fig. 1. MRI (T2-weighted image) shows a bladder tumor invading the surrounding peripheral fat and an external iliac lymph node metastasis (A). MRI (T2-weighted image) shows the remaining tumor and a reduction ($\geq 30\%$) in size of an external iliac lymph node after TURBT and chemotherapy (B).

を認めた。両側尿管口は正常で、その他に特記すべき異常所見は認めなかった。

画像所見：造影CTでは膀胱内右側壁に腫瘤およびびまん性の膀胱壁肥厚を認めたが、明らかな遠隔転移は認めなかった。MRIでは膀胱内右側壁に周囲脂肪織へ浸潤を疑う膀胱腫瘍および右外腸骨リンパ節の腫大（長径11mm）を認め（Fig. 1）、cT3bN1M0/Stage IIIA（AJCC第8版）の膀胱癌と診断した。

治療経過：2018年11月にTURBTを施行し、urothelial carcinoma, pT2以上の膀胱癌と診断した。12月よりゲムシタピン+シスプラチンによる化学療法を開始したが、グレード4（CTCAE v5.0）の血液毒性を認めたため2コースで終了した。化学療法2コース施行後のMRIで右外腸骨リンパ節は30%以上の縮小を認めたため、2019年2月にロボット支援腹腔鏡下根治的膀胱全摘除術+骨盤内リンパ節郭清術+両側尿

管皮膚瘻造設術を施行した。手術時間は6時間30分、出血量は200mlであり、病理結果はurothelial carcinoma, high grade (G3), pT3a, INF β , u-lt0, u-rt0, ur0, RM0, N2（31個中8個陽性）であった。術後補助化学療法としてゲムシタピン+シスプラチン療法を2コース施行し、術後3カ月時点のCTでは再発所見を認めなかったが、半年後のCTで右肺のS8領域に長径12mmの肺転移、肝臓のS8領域に長径27mmの肝転移を認めたため（Fig. 2A）、ペムプロリズマブの投与を開始した。3コース終了後のCTで肺転移は縮小したが、傍大動脈に最大長径12mmのリンパ節転移を認め、肝S8の腫瘤は長径47mmと明らかに増大し、PD（progressive disease）と考えられた（Fig. 2B）。化学療法は効果が乏しく、副作用を考慮し、beyond PDとしてペムプロリズマブの投与を継続した。さらに4コース終了後のCTで肺転移は消失し、

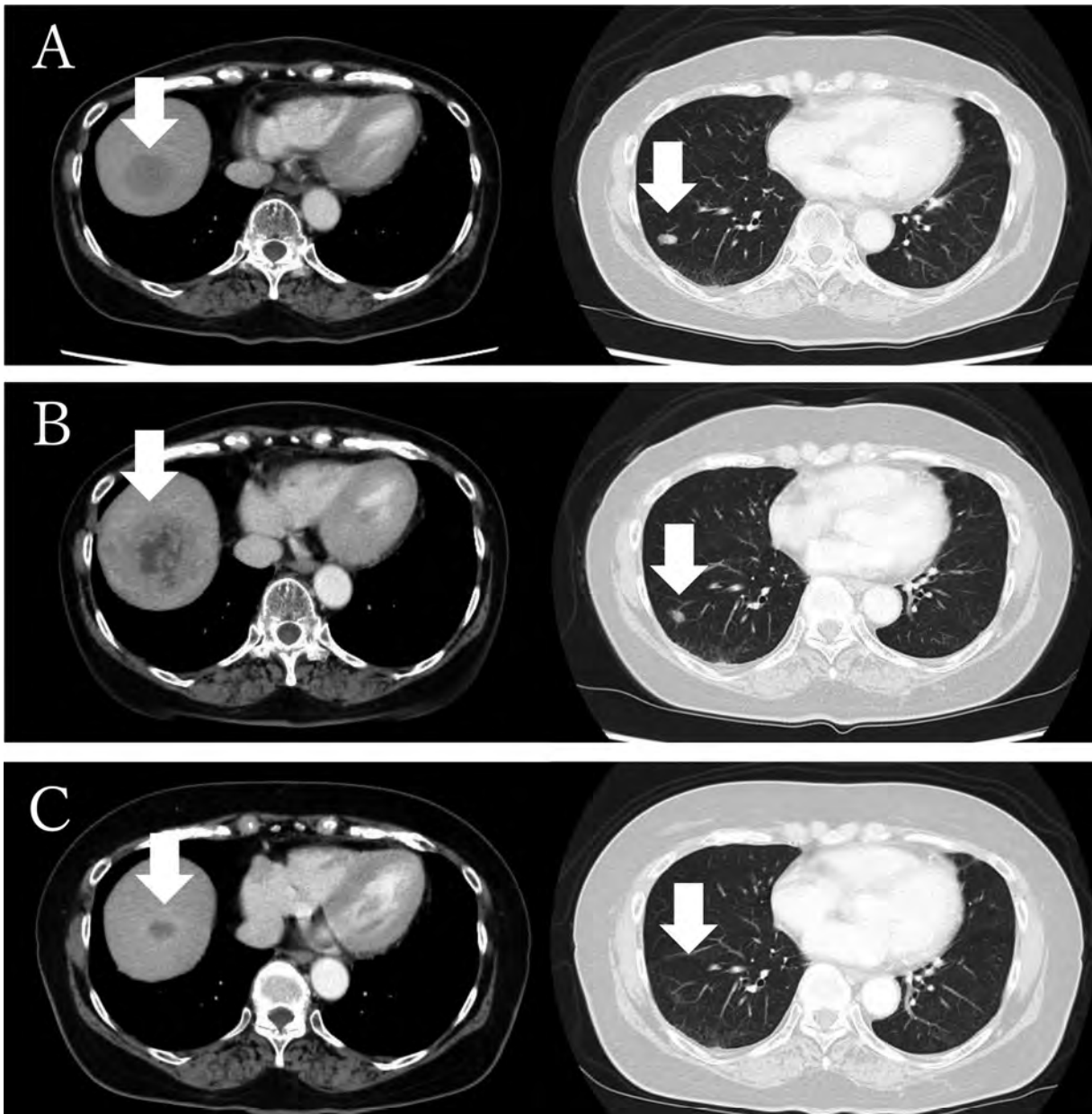


Fig. 2. CT shows the liver and lung metastases of urothelial carcinoma at 6 months after radical cystectomy (A). CT shows reduction of lung metastasis and an increased size of liver metastasis after 2 months of the treatment with pembrolizumab (B). CT shows reduction in both lung and liver metastases after 5 months of the treatment with pembrolizumab (C).

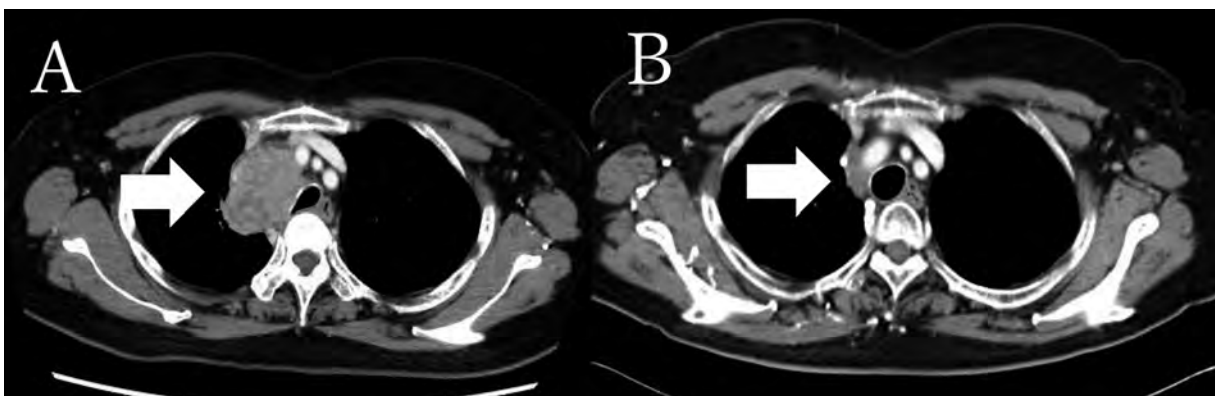


Fig. 3. CT shows a new lymph node metastasis at the tracheal bifurcation (50 mm) after 9 months of the treatment with pembrolizumab, and shows a remarkable reduction by radiation therapy.

傍大動脈リンパ節転移は最大長径 8 mm と縮小し、肝 S8 の腫瘍は長径 20 mm と明らかに縮小傾向にあり pseudoprogression と考えられた (Fig. 2C). さらにペムプロリズマブ投与開始から 8 カ月後には咳嗽および軽度の呼吸苦を認め、CT で肝転移、肺転移の縮小は維持しているも、気管分岐部に最大長径 50 mm の新規リンパ節転移を認めた (Fig. 3). CRP 11.5 mg/dl と炎症反応の高値を認め、軽度の呼吸苦を伴う状態であったため、ペムプロリズマブは一旦休薬し緩和照射目的で同部位に 3 Gy×12回の放射線治療を施行した。放射線治療終了後の CT で気管分岐部のリンパ節転移は最大長径 8 mm まで著明に縮小し、CRP 0.37 mg/dl までの低下かつ呼吸困難の改善を認めたため、ペムプロリズマブの治療を再開した。再開後 1 年経過時点で傍大動脈リンパ節転移の緩徐な増大は認めるも、肝転移、肺転移および気管分岐部のリンパ節の転移は縮小を維持している。

考 察

転移性尿路上皮癌の治療において、プラチナ製剤併用化学療法後の再発または進行を認める、あるいはプラチナ製剤併用化学療法後による術前もしくは術後補助化学療法の治療後 12 カ月以内に再発または転移を認めた場合にペムプロリズマブを使用することが推奨されている¹⁾。Kobayashi ら³⁾は本邦の多施設共同後向き試験において、日本人における転移性尿路上皮癌に対するペムプロリズマブの治療成績・予後予測因子・リスク分類について報告しており、大規模臨床試験と比較して遜色のないデータであった。

免疫チェックポイント阻害薬による治療に伴う反応の 1 つとして、腫瘍が一時的に増大するも、治療継続することで後に臨床効果が現れる pseudoprogression と呼ばれる現象がある²⁾。機序としては免疫細胞が腫瘍部位に浸潤することにより見かけ上腫瘍が増大している場合や抗腫瘍免疫応答を発揮するまでの期間に一過性に腫瘍が増大することが原因と考えられている^{4,5)}。Queirolo らは⁶⁾メラノーマ、非小細胞肺癌、腎癌、頭頸部扁平上皮癌に対しニボルマブあるいはペムプロリズマブを投与した症例 2,400 人の患者において、pseudoprogression は 6.3% で認められたと報告している。メラノーマ、非小細胞肺癌、腎癌は pseudoprogression が比較的高い頻度で認められるが、いずれも 10% 未満程度と報告されている⁷⁾。Rosenberg らは⁸⁾尿路上皮癌においてはアテゾリズマブを使用した症例にて 1.6% で認められたと報告しているがその頻度は少ない。Pseudoprogression は一時的に病変が増大するため、治療継続の判断に難渋する場合がある。免疫療法においては腫瘍の治療効果判定では従来の RECIST ではなく 2017 年に発表された iRECIST での評価が推

奨される。iRECIST では初回評価で iUPD (immune unconfirmed PD) とし、4～8 週後の評価にて PD であれば PD が確定するが、PD 以外であれば初回評価を治療の効果判定に使用すべきでないとしている^{9,10)}。本症例で RECIST ガイドライン (version 1.1) に従うと、肝転移はペムプロリズマブ投与後に 20% 以上の増大あり、PD と判断したが、この時点で次の治療法として、①ゲムシタビン+シスプラチン療法の再投与、②タキサン系抗癌剤による全身化学療法、③ beyond PD としてペムプロリズマブの継続、④遺伝子パネル検査、⑤ Best Supportive Care (BSC) などが挙げられた。ゲムシタビン+シスプラチン療法は早期の再発を認めたことから効果は期待できないと判断した。タキサン系抗癌剤の 2 剤併用による全身化学療法は武山らの報告では転移性尿路上皮癌に対して奏効率 8.6%、全生存期間の中央値は 9.6 カ月と報告しており十分な効果が期待できなかった¹¹⁾。CT では肝転移のサイズの増大は認めるも中心壊死を来した非典型的な所見であることや、自覚症状なく全身状態は良好で PS0 を維持していることを考慮し、検査に時間を要する遺伝子パネル検査や BSC ではなく、iRECIST を用いて、iUPD としてペムプロリズマブの継続投与を選択した。4 週後の画像評価では、iPR であった。本症例は pseudoprogression を来していたと考えられ、iRECIST の重要性を示す症例であった。転移臓器別の pseudoprogression の頻度については文献的報告が少ないため、本症例で見られた肝転移において、特に pseudoprogression が多く認められるかどうかは不明であるが、今後実臨床での報告の蓄積が期待される。

次の治療法として肝転移に対し選択的肝動脈化学塞栓療法を選択肢も挙げられたが、本症例では肝転移巣が造影 CT で濃染効果が乏しく、乏血性腫瘍であるため治療の適応はないと判断し、ペムプロリズマブの継続を選択した。さらに 4 週後の画像評価において気管分岐部の著明なリンパ節転移の増大を認めた。中村らは¹²⁾非小細胞癌の治療において複数回の pseudoprogression を認めた症例報告をしているが、本症例では炎症反応の上昇や軽度の呼吸苦を認める状態であったため放射線治療を選択した。

本症例は術後化学療法後から半年以内に肝転移、肺転移を認め、ペムプロリズマブ投与により肺転移は消失し、肝転移は pseudoprogression を経て縮小を認めた。その後は気管分岐部のリンパ節転移による呼吸苦を認めペムプロリズマブの投与を中断し、放射線治療を行ったことで気管分岐部リンパ節の縮小が得られ、呼吸苦症状も軽快した。この時点で、①患者の全身状態が比較的良好なこと、②ペムプロリズマブにより肺転移・肝転移など他の転移巣は制御できていること、

③他の有効な治療法がないことから放射線治療後にペムプロリズマブの治療を再開した。再開後は長期に病勢をコントロールできている。転移性尿路上皮癌は有効な治療選択肢が少ないため、治療の効果判定を見誤ってはいけないが、本症例は免疫チェックポイント阻害薬による pseudoprogression を認めた症例でありその頻度は少なく治療法の選択には十分注意する必要がある。

結 語

転移性尿路上皮癌に対しペムプロリズマブ投与中に pseudoprogression を認めた1例を経験した。頻度は少ないが免疫チェックポイント阻害薬による pseudoprogression は治療の効果判定に考慮されるべき現象である。

文 献

- 1) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **376**: 1015, 2017
- 2) 沼倉一幸, 羽瀧友則: 抗 PD-1 抗体ペムプロリズマブ—その実力と使い方—. *泌尿器外科* **31**: 1295-1302, 2018
- 3) Kobayashi T, Ito K, Kojima T, et al.: Risk stratification for the prognosis of patients with chemoresistant urothelial cancer treated with pembrolizumab. *Cancer Sci* **112**: 760, 2021
- 4) Wolchok JD, Hoos A, O' Day S, et al.: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* **15**: 7412, 2009
- 5) Chiou VL and Burotto M: Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* **33**: 3541, 2015
- 6) Queirolo P and Spagnolo F: Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev* **59**: 71, 2017
- 7) Billan S, Kaidar-Person O and Gil Z: Treatment after progression in the era of immunotherapy. *Lancet Oncol* **21**: e463, 2020
- 8) Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, 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, 2016
- 9) Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, et al.: Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer* **88**: 38, 2018
- 10) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **45**: 228, 2009
- 11) Takeyama Y, Kato M, Nishihara C, et al.: Comparison of efficacy and toxicity of second-line combination chemotherapy regimens in patients with advanced urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol* **23**: 944, 2018
- 12) Nakamura R, Mito F, Osugi S, et al.: Non-small cell lung cancer with second pseudoprogression after an increase in the nivolumab dose: a case report. *JJLC* **59**: 1167-1170, 2019

(Received on August 23, 2021)
(Accepted on December 10, 2021)