

膀胱小細胞癌に対して Pembrolizumab が奏功した 1 例

鮎瀬 知彦¹, 蓼沼 知之¹, 植村 公一¹, 槇山 和秀¹小林 規俊², 加藤 生真³, 山中 正二³, 藤井 誠志³¹横浜市立大学附属病院泌尿器科, ²横浜市立大学附属病院臨床腫瘍科³横浜市立大学附属病院病理診断科

A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF SMALL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER WITH PEMBROLIZUMAB

Tomohiko AIGASE¹, Tomoyuki TATENUMA¹, Koichi UEMURA¹, Kazuhide MAKIYAMA¹,
Noritoshi KOBAYASHI², Ikuma KATO³, Shoji YAMANAKA³ and Seiji FUJII³¹The Department of Urology, Yokohama City University Hospital²The Department of Clinical Oncology, Yokohama City University Hospital³The Department of Pathology, Yokohama City University Hospital

Small cell carcinoma of the bladder (SCCB) is a rare cancer that accounts for approximately 1% of primary malignant bladder tumors. It is highly malignant and has a poor prognosis. Similar to small cell lung cancer, platinum-based chemotherapy is recommended as the first-line therapy, and amrubicin (AMR) is recommended as the second-line therapy, but there is no established therapy after the second line. We report a case of SCCB that was refractory to multiple chemotherapies but responded to pembrolizumab. A 77-year-old male, diagnosed with clinical stage T3N0M0 small cell carcinoma and invasive urothelial carcinoma by transurethral resection of bladder tumor (TURBT), underwent robot-assisted radical cystectomy after three cycles of neoadjuvant cisplatin-irinotecan chemotherapy, and pathological examination revealed only small cell carcinoma in his cystectomy specimen. After three courses of adjuvant carboplatin-etoposide chemotherapy, the patient developed liver and bone metastases. Furthermore, after two courses of amrubicin, we started pembrolizumab due to the progression of metastases. Metastases decreased after starting pembrolizumab and continued to decrease after discontinuation because of immune-related adverse events (irAEs). Therefore, pembrolizumab may be an option for the treatment of refractory SCCB.

(Hinyokika Kiyo 70 : 93-99, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_4_93)

Key words : SCCB, Pembrolizumab

背 景

膀胱小細胞癌は膀胱原発悪性腫瘍の1%以下の希少癌であり、すでに転移を有した状態で発見されることが多い。無治療の場合の生存期間は約4カ月程度であり、予後不良である¹⁾。

確立された薬物療法は存在しないが、化学療法は組織学的に同一である小細胞肺癌のレジメンを使用することが推奨されている^{2,3)}。

一方、PembrolizumabはPD-1受容体を標的とする免疫チェックポイント阻害薬であり、進行尿路上皮癌で有効性が報告されており、進行小細胞肺癌でもその有効性が報告されている⁴⁾。今回、治療抵抗性となった膀胱小細胞癌に対して、Pembrolizumabが奏功した症例を経験したため報告する。

症 例

患 者 : 77歳, 男性

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 虫垂炎, 正常圧緑内障

現病歴 : 20XX年1月無症候性肉眼的血尿を主訴に近医泌尿器科受診, エコーで膀胱腫瘍を認めたため,

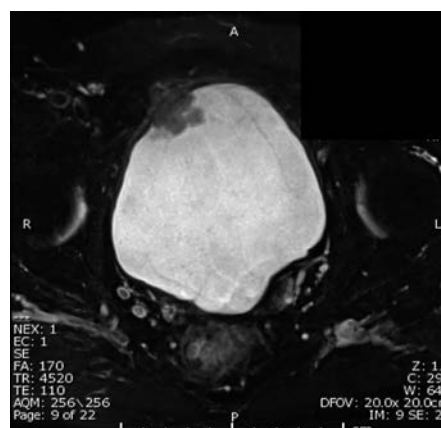


Fig. 1. MRI T2 weighted at initial diagnosis, suspected extramural invasion of tumor.

同月に当院紹介受診となった。

初診時現症：身長 166.2 cm, 体重 66.7 kg

ECOG performance status : 0

尿細胞診：Atypical urothelial cells

臨床経過：20XX年 3 月, 経尿道的膀胱腫瘍切除術

(TURBT) を施行した。病理組織学的に Urothelial carcinoma (UC) と Small cell carcinoma が混在しており, 筋層浸潤を認めたため, 画像所見と合わせて cT3N0M0 の進行性膀胱小細胞癌の診断となった (Fig. 1)。腫瘍マーカーは NSE 8.3 ng/ml, Pro-GRP

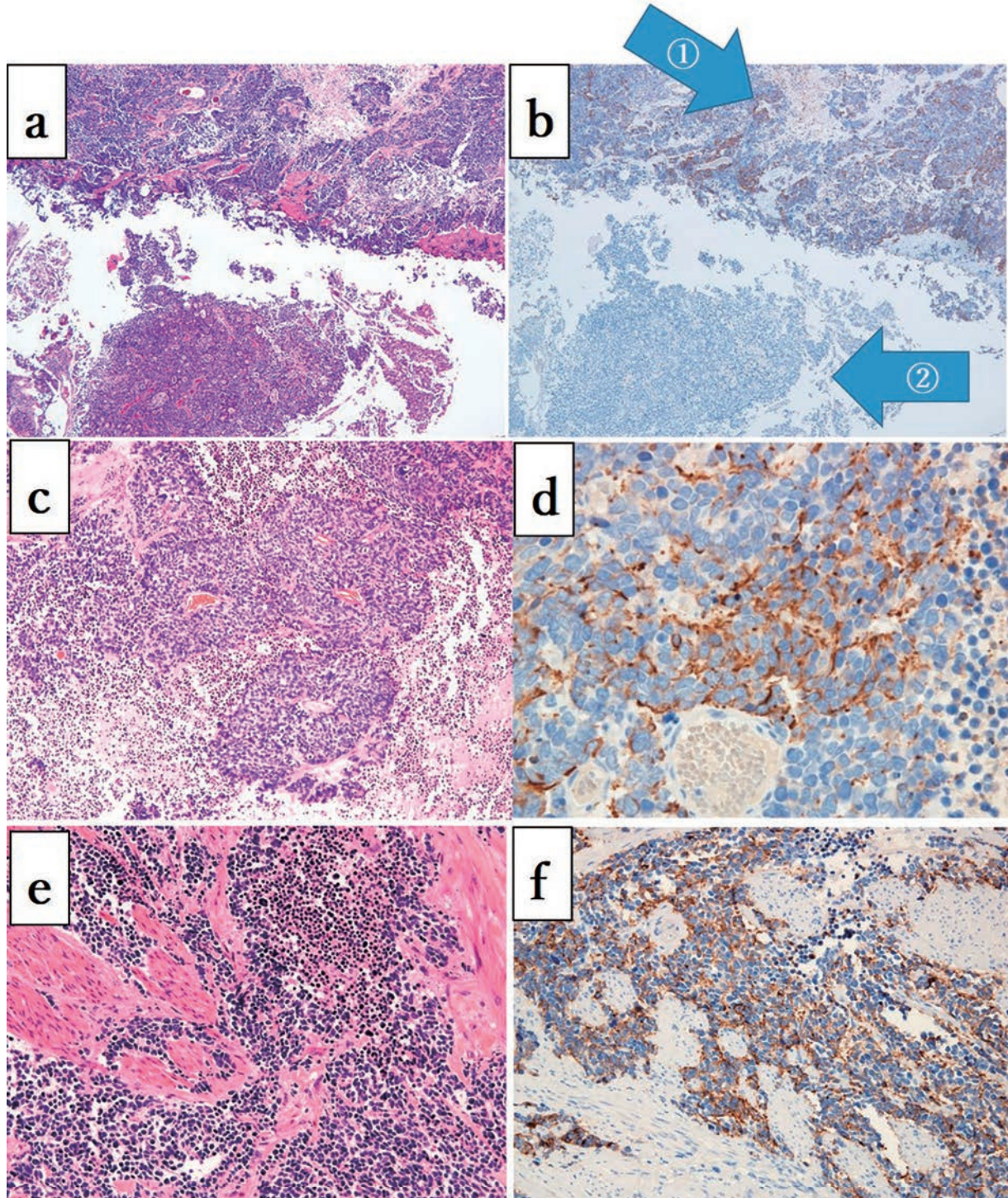


Fig. 2. Microscopic appearance. a : Hematoxylin-eosin staining of TURBT specimens ($\times 10$) showed both urothelial cell carcinoma and small cell carcinoma. b : Immunohistochemical (ChromograninA) staining of TURBT specimens ($\times 100$). ① Small cell carcinoma, ② Urothelial carcinoma. c : Hematoxylin-eosin staining of TURBT specimens ($\times 40$) of urothelial cell carcinoma. d : Immunohistochemical (ChromograninA) staining of TURBT specimens ($\times 100$) of small cell carcinoma. e : Hematoxylin-eosin staining of cystectomy specimens ($\times 40$) of small cell carcinoma. f : Immunohistochemical (ChromograninA) staining of cystectomy specimens ($\times 40$) of small cell carcinoma.

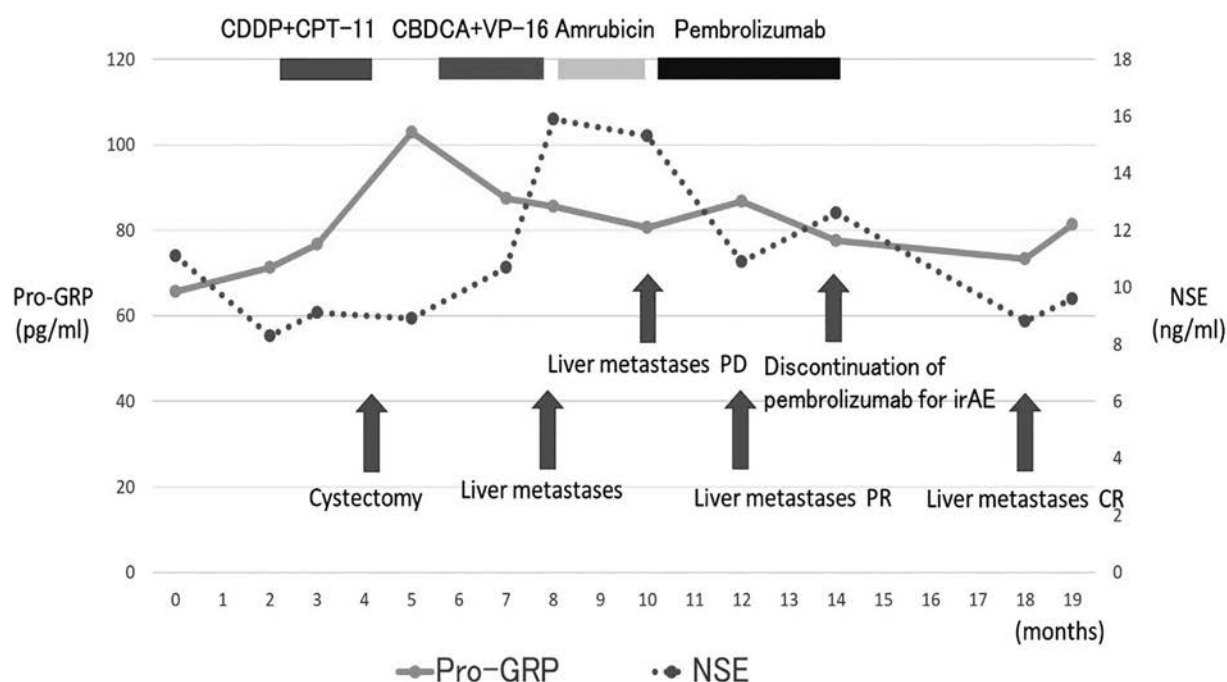


Fig. 3. Tumor marker changes and events during treatment.

71.2 pg/ml であった。6 月より術前化学療法として、Cisplatin + Irinotecan 併用療法を 3 コースおこなったが、術前 CT では腫瘍の縮小は認められなかった。7 月、ロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘 + 回腸導管造設術を施行した。病理組織学的所見では、膀胱全摘出標本には尿路上皮癌の残存は認めず、Small cell carcinoma のみを認め、仙骨正中を含めた総腸骨リンパ節以下の骨盤内郭清を施行し、摘出した 54 個のリンパ節の内、右閉鎖リンパ節に 2 個の Small cell carcinoma の転移を認めた。以上より Small cell carcinoma, yT3bypN2, INFa, u-rt0, u-lt0, ur0, RM0, ly0, v0 と診断した (Fig. 2)。診断後の治療経過と腫瘍マーカーの推移を Fig. 3 に示す。

術後経過：術前化学療法の効果は限定的と判断し、20XX 年 9 月、術後化学療法として Carboplatin + Etoposide 併用療法を 3 コース施行した。しかし、3 コース後の PET-CT 所見で多発肝転移、骨転移（右腸骨、仙骨、胸腰椎 Th12, L1）を認めた (Fig. 4a, b) ため、次治療として、Amrubicin (40 mg/m²) による治療を開始し、同時に膀胱全摘検体を用いて FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル検査を提出した。結果については Table 1 の通りである。Amrubicin 2 コース施行後の CT 検査にて肝転移の増大を認め (Fig. 4c, d)、次治療として、当院の臨床腫瘍科とも相談の上、Pembrolizumab を投与する方針とし、20XX + 1 年 2 月より Pembrolizumab (200 mg/body) による治療を開始した。3 コース終了時の CT で骨転移の増大を認めず、肝転移の縮小を認め、partial response (PR) と判断した。8 コース投与後に

免疫関連有害事象 (irAE : immune-related Adverse Event) の副腎不全 Grade 3 を認めたため、高容量プレドニン (50 mg/day) にて加療され、その後はヒドロコルチゾン 20 mg/day の補充量で維持されている。Pembrolizumab は irAE 出現時に休薬となったが、その後の CT では肝転移は complete remission (CR) と判断しており (Fig. 4e, f), 20XX + 2 年 4 月、休薬から 10 カ月経過した現在も CR を継続している。

考 察

今回われわれは、膀胱小細胞癌に対して複数の化学療法を施行したものの、病勢のコントロールを得られなかったが、Pembrolizumab を投与し、完全奏功を得た症例を経験した。

膀胱小細胞癌は 1981 年に Cramer らが初めて報告し⁵⁾、膀胱悪性腫瘍の 1 % 未満とされている希少癌である⁶⁾。膀胱小細胞癌は小細胞肺癌と同様に急速な進行を認め、発見された時点で転移を来していることがほとんどである⁷⁾。好発転移部位としては所属外リンパ節 (28.6%)、肝臓 (23.8%)、骨 (23.8%)、肺 (9.5%)、脳 (7.9%)、皮膚 (4.8%)、副腎 (1.6%) と報告されている⁸⁾。病理所見上は、尿路上皮癌と併存することが多いが、小細胞癌の成分の多寡に関わらず、小細胞癌と診断する⁹⁾。

膀胱小細胞癌に対する化学療法は進行小細胞肺癌に対する治療レジメンに準じた治療が推奨されている^{2,8)}。周術期化学療法についても施行することが推奨されており²⁾、術前化学療法については Lynch らの報告によると、術前化学療法を施行した症例は、62%

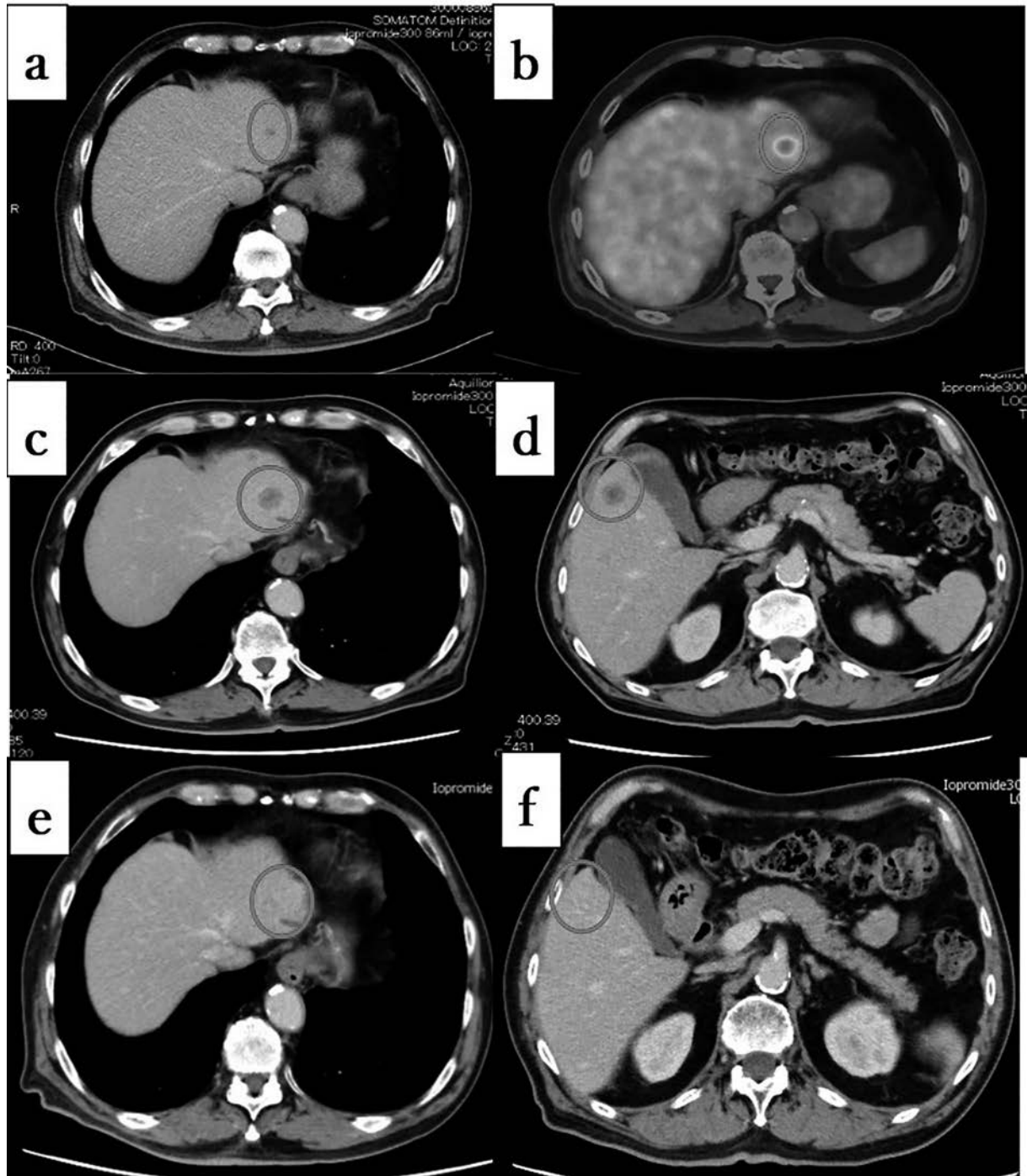


Fig. 4. Computed tomographic scan and positron emission tomography image of liver metastases. a, b: After 3 courses of Carboplatin + Etoposide, liver metastases appeared. c, d: After 2 courses of Amurbinic, liver metastases increased. e, f: After 8 courses of pembrolizumab, liver metastases disappeared.

で膀胱摘出時の病理学的病期が pT1N0 以下となり病期の改善に寄与した。さらに、術前化学療法施行例では未施行例に比較して有意に全生存率 (OS) を延長する (159.5カ月 vs 18.3カ月, $p < 0.001$) と報告されている¹⁰⁾。術後補助化学療法については、Kaushik らの報告によると、術前化学療法を施行されていない症例に対して、術後補助化学療法を施行された症例は 5 年生存率が有意に改善 (43% vs 20%; $p = 0.03$) され、癌特異的死亡率 (HR 0.30; $p = 0.009$) および全

死亡率 (HR 0.26; $p = 0.001$) の有意な低下が認められた¹¹⁾。小細胞肺癌において Cisplatin + Etoposide 併用療法と Cisplatin + Irinotecan 併用療法を比較したところ、Cisplatin + Irinotecan 併用療法が有意に OS を延長することが報告されており¹²⁾、その報告をもとに今回われわれは術前化学療法に Cisplatin + Irinotecan 併用療法を選択した。しかし切除標本において腫瘍細胞に変性は見られず、化学療法の効果は乏しいと判断し、術後補助化学療法は Carboplatin + Etoposide 併用

Table 1. The results of FoundationOne® CDx

Gene	Mutation	Gene	Mutation
MSI*	Stable	RB1	W75*
TMB*	6Muts/Mb	RICTOR	Amplification
ATM	R2443Q	SGK1	Q64*
CDKN1A	S2*	TERT	Promoter - 124C>T
FGF10	Amplification	TP53	R175H
PIK3CA	R93W	TP53	Q331*

* MSI: microsatellite instability, TMB: tumor mutational burden

療法に変更した。

進行性尿路上皮癌において、Pembrolizumab はプラチナ製剤による化学療法後の全身治療として推奨されている²⁾。転移性尿路上皮癌の2次治療として Pembrolizumab と化学療法の有効性を比較した Keynote 045 試験では化学療法群に比較して有意に OS の延長 (10.3カ月 vs 7.4カ月, HR 0.73 : p=0.002) を認め、奏効率も Pembrolizumab 群で有意に高値 (21.1% vs 11.4% : p=0.001) であった¹³⁾。この結果により 2017年12月より本邦でも使用が承認された。小細胞癌においては Pembrolizumab の明確な有効性を示すエビデンスは存在しないものの、PD-L1 陽性の化学療法歴のある進行性癌患者に対して Pembrolizumab の有効性を検討した Keynote 028 試験では24例の転移性小細胞肺癌患者が含まれており、全奏効率は33%, CR が 1 例, PR が 7 例, SD が 1 例との結果であった¹⁴⁾。また化学療法歴のある進行・再発固形癌患者に対して、Pembrolizumab の有効性を検討した国際共同第 II

相試験である Keynote 158 試験では、107例の小細胞癌症例が含まれており、全奏効率は18.7%, CR が 3 例, PR が 17 例, SD が 12 例との結果であった¹⁵⁾ (Table 2)。一方、variant UC に対して pembrolizumab の効果を比較したところ、神経内分泌腫瘍では、pure UC に対して有意に OS が短いと報告されており (HR 2.75 95% CI 1.40~5.40 vs pure UC, p=0.003), PFS についても短い傾向にあると報告されている (HR 1.87 95% CI 0.92~3.79 vs pure UC, p=0.09)¹⁶⁾。

小細胞肺癌に対して、Nivolumab + Ipilimumab 併用療法を施行した臨床試験では33%の症例において奏効が得られており、小細胞癌に対して免疫チェックポイント阻害薬の効果がある程度期待される結果となった¹⁷⁾。症例報告にて膀胱小細胞癌に対して Pembrolizumab を投与した症例がこれまでに3例報告されている (Table 3)。いずれもシスプラチンを含む化学療法後に Pembrolizumab を使用し PR 以上の効果が得られている。また本症例と同様に肝転移を有する進行例に対しても効果が認められている。

膀胱小細胞癌において NSE は病勢評価に有用であると知られており¹⁸⁾、今回の症例においても、画像上治療効果が認められた Pembrolizumab 開始時から、NSE の低下を認めた。Pro-GRP は比較的新しい腫瘍マーカーとして、小細胞肺癌などでは病勢評価に NSE 同様に有効であることが知られているが¹⁹⁾、膀胱小細胞癌に対して有用であるかの明確なエビデンスはない。今回の症例でも Pro-GRP の変化は、画像上の病勢を反映しなかった。

Table 2. Clinical studies with pembrolizumab for small cell carcinoma

Clinical study	Object	Phase	Prior chemotherapy	Number of patients	Median follow up (m)	CR	PR	SD	ORR
Keynote 028	PD-L1 (+) advanced solid tumor	I	2 ≤	24	9.8	1	7	1	33.0%
Keynote 158	MSI-High advanced cancer	II	1 ≤	107	9.3	3	17	12	18.7%

Table 3. Case reports of Pembrolizumab for SCCB

Author	Age	Sex	Local therapy	Pathology	Prior chemotherapy	Median follow up (m)	Metastases	Best response
L Wilde (2017)	71	Female	Radiation therapy	UC* with SCCB*	CDDP* + VP-16* Topotecan	7	Liver	PR
T Hatayama (2020)	54	Female	Cystectomy	UC with SCCB	CDDP + VP-16	9	Pelvic recurrence	CR
O Nguyen (2020)	73	Male	None	SCCB	CDDP + VP-16 ACO	16	Liver, bone	PR
T Aigase (2023)	77	Male	Cystectomy	UC with SCCB	CDDP + CPT-11* CBDCA* + VP-16 Amrubicin	9	Liver, bone	CR

* UC: Urothelial carcinoma, SCCB: Small cell carcinoma of bladder, CDDP: Cisplatin, VP-16: Etoposide, CPT-11: Irinotecan, CBDCA: Carboplatin.

小細胞肺癌では腫瘍抑制因子である TP53, RB1 の変異がほぼすべての腫瘍において必須であり²⁰⁾, 膀胱小細胞癌である今回の症例でも TP53, RB1 の変異を認めていた. また小細胞肺癌は高い tumor mutation burden (TMB) を示し, 中央値は 7.62 Muts/Mb, 31.6% の症例で 10 Muts/Mb 以上であったと報告されている²¹⁾. 今回の症例の TMB は 6 Muts/Mb であった. 膀胱小細胞癌では遺伝子検査による治療効果予測因子の報告はないが, 組織学的に同一の小細胞肺癌と類似した結果の可能性は高いと思われる. しかし, 本症例の遺伝子検査の結果からは, Pembrolizumab による効果は予測不可能であった. 今回の症例では Cisplatin + Irinotecan 併用療法, Carboplatin + Etoposide 併用療法施行後に PD となり, アムルピシンを使用した治療効果を認められなかったため, 確かなエビデンスのある化学療法のレジメンがない状況であり, TUR の検体で UC 成分が認められていたこと, 複数の症例報告の結果から Pembrolizumab を使用することを選択した.

今回の症例では肝転移に対して肝生検を施行できておらず, 肝転移が小細胞癌の転移であったかは不明である. しかし, 膀胱全摘出標本では UC 成分が残存していなかったこと, 転移出現のタイミングや腫瘍マーカーの推移からも小細胞癌の転移の可能性は高いと考えられ, 膀胱小細胞癌に対する Pembrolizumab の有効性が示唆される. 膀胱小細胞癌における化学療法は現在限られており, 今後も Pembrolizumab を含めた免疫チェックポイント阻害薬による治療の有効性を検討するために, 症例の蓄積が必要である.

結 語

今回治療抵抗性の膀胱小細胞癌に対して Pembrolizumab が奏功した 1 例を経験した. 膀胱小細胞癌は複数の化学療法を施行後に治療抵抗性となる例が多いが, 今回の症例により Pembrolizumab が治療選択肢となる可能性が示唆された.

文 献

- 1) Wilde L, Ali SM, Solomides CC, et al.: Response to pembrolizumab in a patient with chemotherapy refractory bladder cancer with small cell variant histology: a case report and review of the literature. *Clin Genitourin Cancer* **15**: 521-524, 2017
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer Version 2. 2022
- 3) Nabil Ismail: A rare bladder cancer-small cell carcinoma: review and update. *Ismaili Orphanet J Rare Dis* **6**: 75, 2011
- 4) Hatayama T, Hayashi T, Matsuzaki S, et al.: Successful treatment of recurrent small cell carcinoma of urinary bladder with pembrolizumab. *IJU Case Rep* **3**: 252-256, 2020
- 5) Cramer SF, Aikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **47**: 724-730, 1981
- 6) Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. a clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* **64**: 1347-1357, 1989
- 7) Naito A, Taguchi S, Nakagawa T, et al.: Prognostic significance of serum neuron-specific enolase in small cell carcinoma of the urinary bladder. *J Urol* **35**: 97-103, 2017
- 8) Nicholas W W Choong, J Fernando Quevedo and Judith S Kaur: Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* **103**: 1172-1178, 2005
- 9) Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al.: The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—Part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* **70**: 93-105, 2016
- 10) Lynch SP, Shen Y, Kamat A, et al.: Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* **64**: 307-313, 2013
- 11) Kaushik D, Frank I, Boorjian SA, et al.: Long-term results of radical cystectomy and role of adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol* **22**: 549-554, 2015
- 12) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al.: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346**: 85-91, 2002
- 13) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **376**: 1015-1026, 2017
- 14) Ott PA, Elez E, Hirt S, et al.: Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* **35**: 3823-3829, 2017
- 15) Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al.: Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. *Cancer Res* **79**: 73, 2019
- 16) Miller NJ, Khaki AR, Diamantopoulos LN, et al.: Histological subtypes and response to PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancer: a retrospective study. *J Urol* **204**: 63-70, 2020
- 17) Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al.: Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* **17**: 883-895, 2016
- 18) Naito A, Taguchi S, Nakagawa T, et al.: Prognostic significance of serum neuron-specific enolase in small

- cell carcinoma of the urinary bladder. *World J Urol* **35** : 97-103, 2017
- 19) Schneider J, Philipp M, Salewski L, et al. : Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in therapy control of patients with small-cell lung cancer. *Clin Lab* **49** : 35-42, 2013
- 20) Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. : Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* **500** : 415-421, 2013
- 21) Wu S, Zhang Y, Zhang Y, et al. : Mutational landscape of homologous recombination-related genes in small-cell lung cancer. *Cancer Med* **12** : 4486-4495, 2023
- (Received on June 16, 2023)
- (Accepted on November 13, 2023)