

MSI-High を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する ペムブロリズマブの使用経験

高澤 拓哉, 天野 俊康, 姫野 正敬, 今尾 哲也
長野赤十字病院泌尿器科

EXPERIENCE OF PEMBROLIZUMAB ADMINISTRATION IN A PATIENT WITH CASTRATION-RESISTANT MICROSATELLITE INSTABILITY-HIGH PROSTATE CANCER

Takuya TAKASAWA, Toshiyasu AMANO, Masataka HIMENO and Tetsuya IMAO
The Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital

Castration-resistant prostate cancer and multiple lymph node and ventral bladder metastases in an 87-year-old man progressed despite various systemic therapies, including chemotherapy. Because his prostate surgical specimen displayed a microsatellite instability (MSI)-high status, pembrolizumab 200 mg/body treatment was started. After six courses of treatment, his prostate-specific antigen (PSA) level decreased by 83% versus that at treatment initiation (from 408.78 ng/ml to 69.54 ng/ml), and the para-aortic lymph node metastasis was reduced in size on imaging. After 13 courses, his PSA level (462.59 ng/ml) exceeded that at the start of treatment, and progressive disease was detected on imaging. Although case reports of pembrolizumab for MSI-high prostate cancer remain few because of its rarity, it is an important therapeutic option and further clinical research is required.

(Hinyokika Kiyo 70 : 51-54, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_2_51)

Key words: Castration-Resistant prostate cancer (CRPC), Microsatellite instability-high (MSI-high), Pembrolizumab

緒 言

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor : ICI) は、現在多くの癌腫に対して有効性を示している。抗 PD-1 (Programmed death-1) 抗体であるペムブロリズマブは、2018年12月にがん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite instability-high : MSI-high) を有する固形癌への適応が承認された。

今回われわれは、MSI-high を有する去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer : CRPC) 患者に対してペムブロリズマブが有効であった1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 87歳 (ペムブロリズマブ開始時), 男性。

主 訴 : 頻尿

既往歴 : 前立腺肥大症

現病歴 : 2013年2月に頻尿で当院を受診され、前立腺肥大症としてデュタステリドにて加療されていた。2014年8月にデュタステリド投与中にも関わらず PSA 4.25 ng/ml と上昇を認め、前立腺針生検で Adenocarcinoma, Gleason score (GS) 4+5=9 と診断した。

CT と骨シンチグラフィーでは明らかな転移を認めず、cT1cN0M0 の前立腺癌に対して、術前にビカルタミドの内服加療を行い、2014年12月にロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術 (robot-assisted radical laparoscopic prostatectomy : RARP) と骨盤リンパ節郭清を施行した。病理学的診断は Adenocarcinoma, GS 4+5=9, pT3bN0cM0, Stage IIIB であった。術後に PSA は <0.01 ng/ml と測定感度未満となった。2015年8月には PSA 0.41 ng/ml に上昇したが、CT と骨シンチグラフィーでは明らかな転移を認めず、前立腺摘除部に 64 Gy/32回の放射線外照射を行った。照射後も PSA は低下せず、同年11月には PSA 2.36 ng/ml まで上昇し、ビカルタミドとゴセレリンにて CAB (Combined Androgen Blockade) 療法を開始した。PSA は低下し治療開始から2カ月後に PSA 0.57 ng/ml の nadir 値を記録した。その後上昇し治療開始から6カ月後の2016年7月に PSA 3.58 ng/ml まで上昇したものの、CT と骨シンチグラフィーでは明らかな転移を認めず、CRPC としてアビラテロン治療に変更した。PSA は低下し治療開始から1年後に PSA 0.43 ng/ml の nadir 値を記録したが、その後上昇し治療開始から1年8カ月後の2018年3月に PSA 22.11 ng/ml まで上昇した。CT では傍大動脈リンパ節と右骨盤内リンパ節に新規の転移を認め、同月よりドセタキセル治療に

変更した。4コースまではPSAの低下と画像検査にて病変の縮小を認めたものの、その後PSAは上昇し画像検査でも病変の増悪を認めた。

その後、エンザルタミドやフルタミド、カバジタキセルにて逐次治療を行ったが、PSAは持続的に上昇した。2020年8月にはPSA 223.59 ng/mlまで上昇し、

また右骨盤内リンパ節転移の増大に伴い下腹部痛を来したため、疼痛緩和目的に右骨盤内リンパ節へ60 Gy/30回の放射線外照射を行った。照射後は一時的にPSAが低下したが、2021年6月にはPSA 161.45 ng/mlまで上昇し、CTでも転移リンパ節の更なる増大と膀胱腹側に新規の再発を認めた (Fig. 1a, b)。

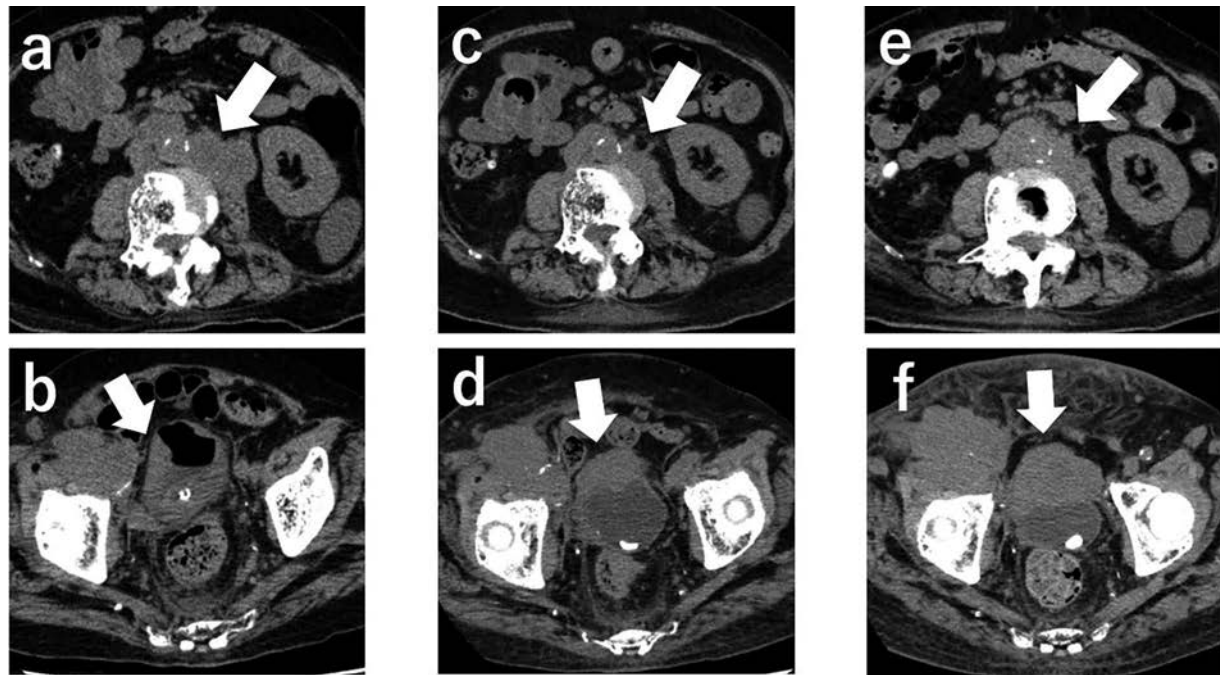


Fig. 1. Before pembrolizumab administration, computed tomography (CT) revealed enlarged para-aortic lymph node metastasis (a) and a new ventral bladder metastasis (b). After six courses of pembrolizumab, CT revealed shrinkage of the para-aortic lymph node metastasis (c), although ventral bladder metastasis (d) had increased in size. After 13 courses of pembrolizumab, CT revealed enlargement of all lesions, including the para-aortic lymph node metastasis (e) and ventral bladder metastasis (f).

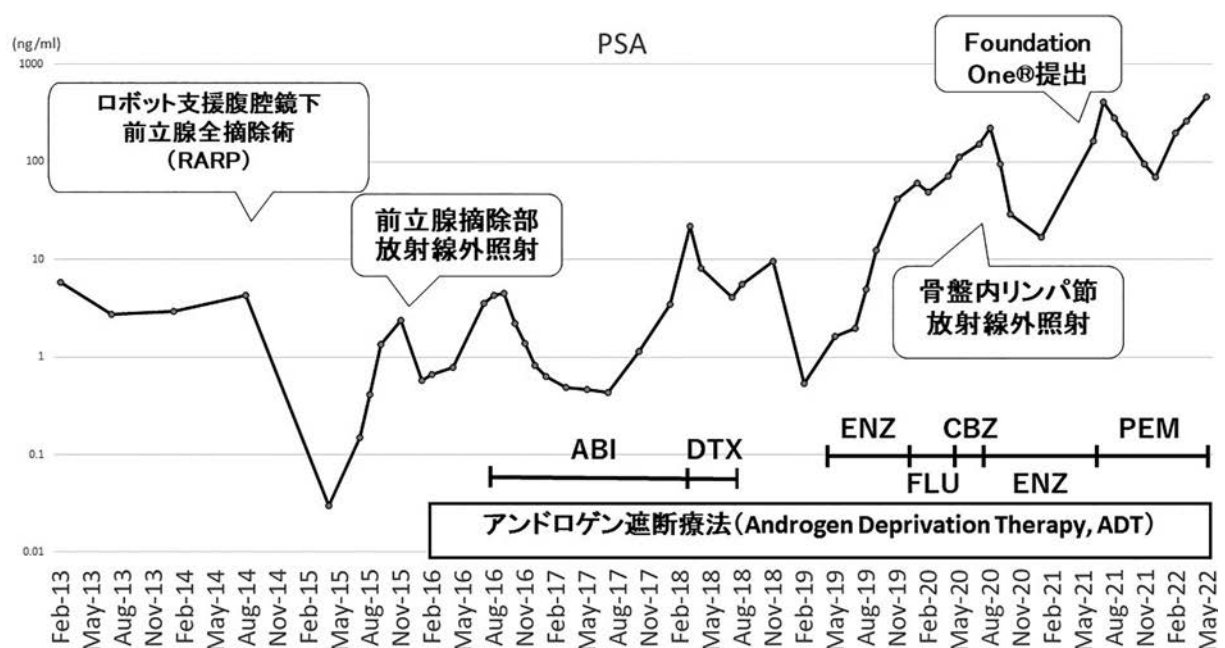


Fig. 2. Changes in prostate-specific antigen (PSA) levels during the course of treatment from the first visit to best supportive care. ABI: abiraterone, DTX: docetaxel, ENZ: enzalutamide, FLU: flutamide, CBZ: cabazitaxel, PEM: pembrolizumab.

がん遺伝子パネル検査として RARP 時の前立腺組織で Foundation One® CDx がんゲノムプロファイルを提出した。BRCA1/2 遺伝子変異は陰性であったが、MSI-high と判明し、2021年8月よりペムブロリズマブを 200 mg/body で開始した（開始時 PSA 408.78 ng/ml）。治療開始後に PSA は徐々に低下傾向となり、7 コース施行後の同年12月には PSA 69.54 ng/ml まで低下し、画像検査では右骨盤内リンパ節や膀胱腹側病変に増大を認めたものの、傍大動脈リンパ節で縮小を認め、RECIST (version 1.1) による治療効果判定は SD (stable disease) であった (Fig. 1c, d)¹⁾。しかしその後 PSA は上昇に転じ、13コース施行後の2022年5月には PSA 462.59 ng/ml とペムブロリズマブ開始時を上回り、画像検査でもすべての病変で増大を認め、PD (progressive disease) と判定した (Fig. 1e, f)。その後、全身状態不良で通院困難となったため、2022年6月に Best Supportive Care を中心とした治療に移行し、7月に死亡した (Fig. 2)。

考 察

近年、癌治療における免疫療法の進歩は目覚ましい。抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブは、泌尿器科領域においてもがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌や根治切除不能又は転移性の腎細胞癌治療に対して承認されており、標準治療の1つとし

て定着しつつある。進行前立腺癌に対する治療は、新規アンドロゲン受容体阻害薬や抗癌剤、放射線医薬品に加え、分子標的薬の Poly ADP-ribose polymerase 阻害剤の適応が承認され多様化の一途にあるが、免疫療法においては未だ標準治療化されていない。しかしながら、ペムブロリズマブは2018年12月にがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-high を有する固形癌への適応が承認され、進行前立腺癌における治療選択肢の1つとなった。

MSI-high の有病率は癌腫によって異なり、前立腺癌では3%程度にとどまる^{2,3)}。その有病率の低さゆえに症例数は非常に限られており、また ICI に対して良好な反応を示す MSI-high 前立腺癌のバイオマーカーは未だ確立していない。PD-L1 (Programmed death-ligand 1) の発現は進行性悪性黒色腫や非小細胞性肺癌などにおいてバイオマーカーとして報告されているが⁴⁾、前立腺癌においてはペムブロリズマブが有効であった症例でも PD-1 が発現していなかった症例報告もあり⁵⁾、バイオマーカーの確立には議論の余地がある。腫瘍組織における tumor mutation burden の経時的な増加が ICI への反応性の予測につながる可能性があるとする報告もあり⁵⁾、バイオマーカーの確立には今後の更なる研究が期待される。また MSI-high を有する前立腺癌においては、その診断までに複数の前治療を経験し、複数の転移を伴うことが多い。結果

Table. Reported cases of pembrolizumab in castration-resistant prostate cancer with microsatellite instability-high

Author (Year)	Age	Gleason score	Histopathology	Past therapy	PSA at starting pembrolizumab (ng/ml)	Cycle number	Best response	Observation period (month) Outcome
Kageyama T, et al. (2022)	70	4 + 4	—	CAB, ENZ, ABI, DTX	—	4	PR	12 Alive
Yoshida T, et al. (2022)	66	4 + 4	Adenocarcinoma, Transformed to small cell carcinoma	CAB, Etoposide plus cisplatin/carboplatin, CPT-11	—	Estimate 20 (Undergoing)	CR	14 Alive
Shimizu K, et al. (2022)	67	5 + 4	Adenocarcinoma mixed with small cell carcinoma	CAB, ABI, DTX, CBZ	—	Estimate 25 (Undergoing)	PR	18 Alive
Ravindranathan D, et al. (2021)	51	5 + 5	Adenocarcinoma	CAB, DTX, Etoposide plus carboplatin	39.9	12 (Undergoing)	CR	10 Alive
Ravindranathan D, et al. (2021)	81	4 + 4	Adenocarcinoma	Proton therapy, ENZ, ABI, Sipuleucel-T, DTX, Ra-223	86.83	5 (Undergoing)	—	3 Alive
Han HJ, et al. (2020)	75	5 + 5	Adenocarcinoma	ABI, DTX + carboplatin, CBZ + carboplatin	—	Estimate 14 (Undergoing)	PR	10 Alive
Fujiwara M, et al. (2020)	52	4 + 4	—	RP, Radiation, CAB, ABI, ENZ, DTX, CBZ	—	5 (Undergoing)	PR	3 Alive
Manogue C, et al. (2019)	64	4 + 5	—	ADT, ABI, DTX	15.5	12	CR	17 Alive
Our case	87	4 + 5	Adenocarcinoma	RARP, Radiation, CAB, ABI, ENZ, DTX, CBZ	408.78	13	PR	11 Dead

CAB : combined androgen blockade, ENZ : enzalutamide, ABI : abiraterone, DTX : docetaxel, CPT-11 : irinotecan, CBZ : cabazitaxel, RP : radical prostatectomy, ADT : androgen deprivation therapy, PR : partial response, CR : complete response.

としてペムブロリズマブ開始時には全身状態が低下していることが多く、より早期に検査し治療するための研究も期待される。

MSI-high を有する前立腺癌に対して、ペムブロリズマブの有効性を示す症例報告が国内外で増えつつあり、調べた限り本症例を含め 9 例であった (Table)⁵⁻¹¹⁾。患者背景として、本症例以外の年齢中央値は66.5歳で、GS 4+4 以上、ペムブロリズマブ開始前に少なくとも 3 種類の薬剤前治療に対して抵抗性を示していた。Gleason pattern 5 を含む症例や組織学的に小細胞癌転化やその混在を認める症例など、高悪性度であっても CR や PR (partial response) が10カ月以上維持されている。症例の多くは 5 コース (約 4 カ月) 前後と比較的早期に PSA の低下と画像的な病変の縮小を認め、最長18カ月効果が維持されている。ペムブロリズマブが抵抗性となった報告は本症例が最初であるが、他の症例と比較して、患者が高齢であることとペムブロリズマブ開始時の PSA が高いことが要因として想起されるが、症例数が少なく根拠としては乏しい。Barata P らは、転移性 CRPC 患者 9 人に対してペムブロリズマブ治療を行い、4 人 (44%) に PSA 奏効 (50% 以上の低下) を認め、また画像的に 1 人の CR と 2 人の PR を認めたと報告しており¹²⁾、有効症例と同程度かそれ以上の治療抵抗症例が存在するとも考えられる。

ペムブロリズマブ承認後の期間が短く報告症例数も未だ少ないため、今後有効性を適切に議論していくためには、抵抗例も含めたより長期経過の症例報告が重要となる。

進行前立腺癌におけるペムブロリズマブ治療については、その希少性がゆえに明瞭化されていない領域が多い。しかしながら有効性を示す報告が増加しており、治療選択肢としての重要性は高い可能性があるため、今後の更なる臨床研究が求められる。

結 語

Microsatellite instability-high を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に対してペムブロリズマブが有効であった 1 例を報告した。依然として症例数は少なく、有効性については今後も持続的に検討が必要である。

本件の要旨は、第87回日本泌尿器科学会東部総会 (2022年10月、軽井沢) にて発表したものである。

文 献

1) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.: New

response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **45**: 228-247, 2009

- 2) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* **357**: 409-413, 2017
- 3) Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al.: Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* **5**: 471-478, 2019
- 4) Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al.: Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* **16**: 275-287, 2016
- 5) Shimizu K, Sano T, Mizuno K, et al.: A case of microsatellite instability-high clinically advanced castration-resistant prostate cancer showing a remarkable response to pembrolizumab sustained over at least 18 months. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* **8**: a006194, 2022
- 6) Fujiwara M, Komai Y, Yuasa T, et al.: Pembrolizumab for a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer with microsatellite instability-high. *IJU Case Rep* **3**: 62-64, 2020
- 7) Manogue C, Cotogno P, Ledet E, et al.: Biomarkers for programmed death-1 inhibition in prostate cancer. *Oncologist* **24**: 444-448, 2019
- 8) Kageyama T, Soga N, Sekito S, et al.: Dramatic response to pembrolizumab after pseudoprogression in a patient with advanced metastatic castration-resistant prostate cancer. *IJU Case Rep* **5**: 442-445, 2022
- 9) Yoshida T, Yaegashi H, Toriumi R, et al.: Long response duration to pembrolizumab in metastatic, castration-resistant prostate cancer with microsatellite instability-high and neuroendocrine differentiation: a case report. *Front Oncol* **12**: 912490, 2022
- 10) Ravindranathan D, Russler GA, Yantorni L, et al.: Detection of microsatellite instability via circulating tumor DNA and response to immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: a case series. *Case Rep Oncol* **14**: 190-196, 2021
- 11) Han HJ, Li YR, Roach M 3rd, et al.: Dramatic response to combination pembrolizumab and radiation in metastatic castration resistant prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol* **12**: 1758835920936084, 2020
- 12) Barata P, Agarwal N, Nussenzeveig R, et al.: Clinical activity of pembrolizumab in metastatic prostate cancer with microsatellite instability high (MSI-H) detected by circulating tumor DNA. *J Immunother Cancer* **8**: e001065, 2020

(Received on January 5, 2023)

(Accepted on October 10, 2023)