

遅発性 irAE の診断を得てエンホルツマブ・ベドチン治療を 継続できた転移性尿路上皮癌の 1 例

藤本 健尊¹, 杉野 善雄¹, 曾谷 和真¹, 小橋口佳な¹

東野 幸子², 上森 文裕³, 竹井 雄介⁴, 岩村 博史¹

¹姫路医療センター泌尿器科, ²姫路医療センター呼吸器内科

³姫路医療センター消化器内科, ⁴姫路医療センター病理診断科

RESUMPTION OF ENFORTUMAB VEDOTIN SUPPORTED BY DIAGNOSIS OF A LATE-ONSET IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT IN METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA: A CASE REPORT

Takeru FUJIMOTO¹, Yoshio SUGINO¹, Kazuma SOYA¹, Kana KOHASHIGUCHI¹,
Sachiko HIGASHINO², Fumihiro UWAMORI³, Yusuke TAKEI⁴ and Hiroshi IWAMURA¹

¹The Department of Urology, National Hospital Organization Himeji Medical Center

²The Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Himeji Medical Center

³The Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Himeji Medical Center

⁴The Department of Pathology, National Hospital Organization Himeji Medical Center

Abstract : A 71-year-old man presented with exertional dyspnea. Chest radiography revealed multiple pulmonary nodules, and contrast-enhanced computed tomography showed findings suspicious of right renal pelvic cancer. Percutaneous lung tumor biopsy revealed a histological diagnosis of urothelial carcinoma, and right renal pelvic cancer cT3N2M1 was diagnosed. Favorable response was shown during primary chemotherapy with gemcitabine and cisplatin but resulted in tumor progression after four cycles. The patient was switched to a second-line treatment, pembrolizumab, which resulted in rapid tumor growth. Hyper-progression was suspected, and the patient was promptly switched to a third-line treatment, enfortumab vedotin. The tumor shrank significantly. After three treatment cycles, an adverse event of enteritis was observed. A biopsy of the intestinal mucosa led to a histopathologic diagnosis of late-onset immune-related adverse event; therefore, enfortumab vedotin could be continued.

(Hinyokika Kiyo 70 : 161-166, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_6_161)

Key words : Urothelial carcinoma, Enfortumab vedotin, Late-onset irAE

緒 言

エンホルツマブ・ベドチン（以下 EV）は Nectin-4 を標的とした抗体—薬物複合体であり、EV301 試験において白金製剤および免疫チェックポイント阻害薬（ICI : Immune checkpoint inhibitor）による化学療法後の尿路上皮癌患者に対して良好な治療成績が示され、近年使用可能となった¹⁾。しかし高い治療効果の反面副作用が多く、継続困難な場合も多い。

今回、EV が著効し適切な副作用マネジメントにより治療を継続できた右腎盂癌多発肺転移の 1 例を経験したので、文献的考察も交えて報告する。

症 例

患 者 : 71歳, 男性

主 訴 : 労作時呼吸困難

既往歴 : 甲状腺癌術後, 高血圧症, 脂質異常症

生活歴 : 喫煙歴あり (20~50歳, 20本/日)

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 労作時呼吸困難を自覚され近医を受診。胸部レントゲン検査で多発肺結節影を認め当院呼吸器内科に紹介され、胸腹部造影 CT 検査で右腎盂癌を疑う所見を認めたため当科に紹介となった。

血液生化学検査 : WBC 12,100/ μ l (好中球数 8,480/ μ l, リンパ球数 1,710/ μ l), RBC 4.52×10^6 / μ l, Hb 13.4 g/dl, Plt 25.6×10^4 / μ l, Cre 0.89 mg/dl, LDH 898 U/l, CRP 4.32 mg/dl, CEA 18.3 ng/ml (正常値 <5 ng/ml), CA 19-9 144 U/ml (正常値 <37 U/ml), CYFRA 21-1 865 ng/ml (正常値 <3.5 ng/ml)

尿沈渣 : RBC 1~4/HPF, WBC 10~19/HPF

尿細胞診 : Class III

画像検査 : 胸部レントゲン検査では両肺野に多発結節影を認め (Fig. 1), 同所見は半年前には認めなかった。胸腹部造影 CT 検査では右腎盂~上腎杯に壁肥厚と、右腎上極の髓質に浸潤する軟部影が認められた (Fig. 2A)。腎門部の傍大動脈リンパ節腫大も認めた。



Fig. 1. Chest radiograph showing multiple pulmonary nodules in both lung fields.

両肺下葉優位に多発する結節影を認め (Fig. 2B), その他胸腹部臓器には明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

画像所見から右腎盂癌多発肺転移を疑い、経皮的肺腫瘍生検を施行した。

病理組織学的検査：HE 染色では均一な腫大した類

円形核や濃染する核クロマチンを有する異型上皮の胞巣状・乳頭状増殖を認め (Fig. 3A), 免疫染色では GATA-3 陽性であり (Fig. 3B), 尿路上皮癌と診断した。

臨床経過：画像所見および肺腫瘍生検組織の病理組織診結果から、右腎盂癌 cT3N2M1 と診断した。入院のうえ一次化学療法としてゲムシタビン・シスプラチン併用療法を導入した。化学療法導入時には多発肺転移により酸素 7l/分の投与を要する呼吸不全を呈し、PS 2 の全身状態であったが、導入後 6 日目には酸素不要となり、1 コース施行中の胸部レントゲン検査でも明らかな肺転移の縮小を認めた。全身状態も PS 0 まで速やかに改善し、導入後 16 日目に退院、以降は外来で化学療法を継続した。2 コース終了時の CT では多発肺転移の著明な縮小を確認し PR と判定したが、4 コース終了時の CT では一部肺転移の増大を認め、PD と判定した。二次化学療法としてペムプロリズマブを導入したが、2 コース投与後に多発肺転移の急速な増大を認め、労作時呼吸困難も出現した。Hyperprogression の可能性を考慮しペムプロリズマブは中

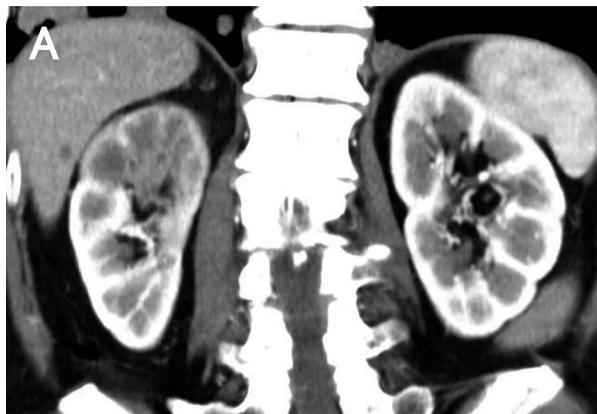


Fig. 2. CT imaging. (A) Contrast-enhanced mass located in the right renal pelvis and upper calyx infiltrating into the renal parenchyma, suggestive of right renal pelvic cancer. (B) Multiple lung metastases were identified.

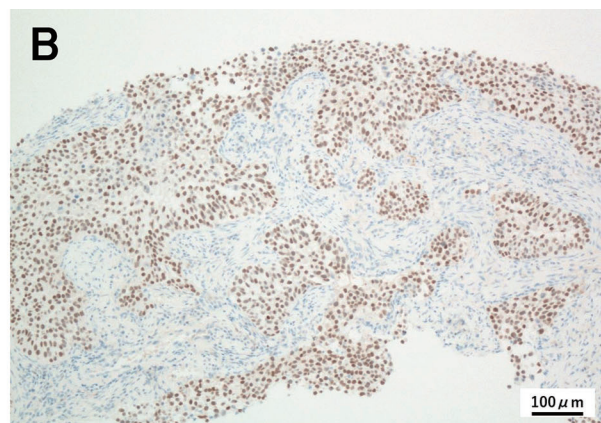
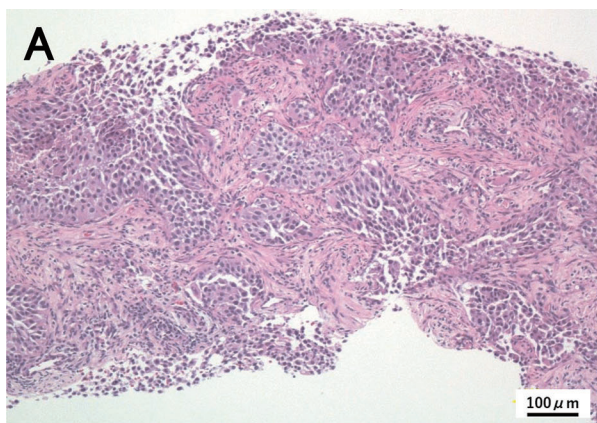


Fig. 3. Histopathological findings of specimens from percutaneous lung tumor biopsies ($\times 100$). (A) Hematoxylin and eosin staining showing papillary growth of atypical epithelium with nuclear enlargement and hyperchromasia. (B) Immunohistochemical staining revealed GATA3 positivity.

止, 三次化学療法として EV を導入した。

EV は入院のうえ 1.25 mg/kg の用量で投与開始した。導入時の全身状態は PS 1 であった。1 コース目投与中の胸部レントゲン検査で明らかな肺転移縮小を認め良好な治療効果が確認されたが、労作時呼吸困難症状は遷延し、PS の改善も認めなかった。1 コース終了時に胸部 CT 検査を施行したところ、多発肺転移は著明に縮小も軽度のすりガラス陰影を認めた。薬剤性肺炎 Grade 2 が疑われ、プレドニゾロン（以下 PSL）30 mg/日（0.5 mg/kg）開始となった。PSL 開始後は速やかに労作時呼吸困難症状が消失し PS 0 まで改善、2 コース目からは EV は 1 段階減量の 1.0 mg/kg として外来で投与を再開し、肺炎の再燃なく

PSL 漸減し 10 mg/日まで減量した。3 コース終了時の CT で更なる肺転移の縮小を認め PR と判定したが、全結腸の壁肥厚所見を認め、6 回/日の下痢症状も出現した。腸炎 Grade 2 と判断し、EV による副作用と考え EV 休薬と対症療法で経過観察したが症状の改善は認めなかった。遅発性に生じた免疫関連副作用（irAE : immune-related Adverse Events）の可能性を考慮し、鑑別のために下部内視鏡検査および生検を施行した。下部内視鏡検査では浮腫状粘膜や血管透見像消失像を認め（Fig. 4A）、生検組織では炎症細胞浸潤およびアポトーシス小体が病理組織学的に確認され（Fig. 4B）、irAE 腸炎 Grade 2 と診断した。PSL を 30 mg/日に増量し速やかに下痢症状は改善したため EV

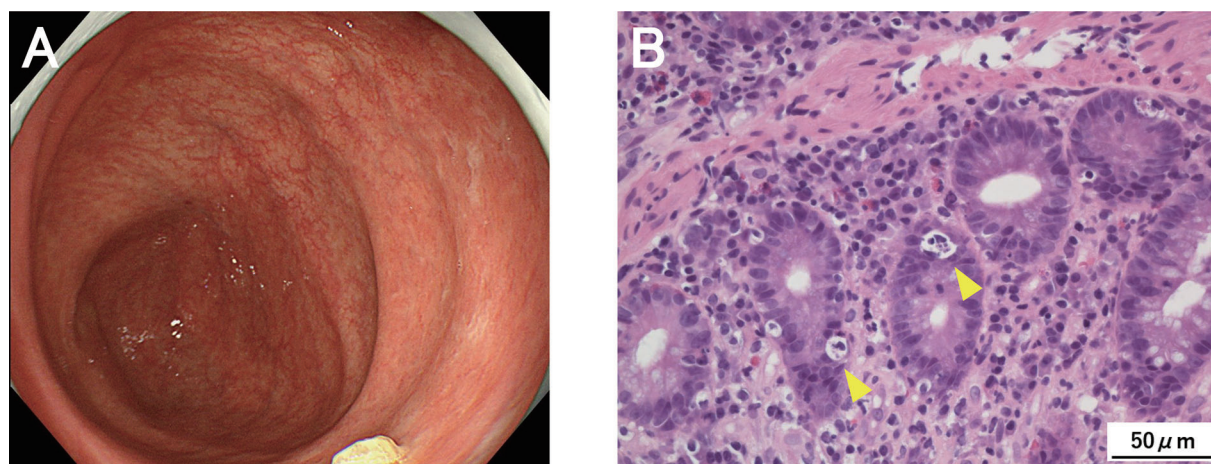


Fig. 4. (A) Endoscopic image of the colon showing edematous mucosa without a visible vascular pattern. (B) Histopathological finding of specimens from biopsy. Hematoxylin and eosin staining showing inflammatory cell infiltration and apoptotic bodies.

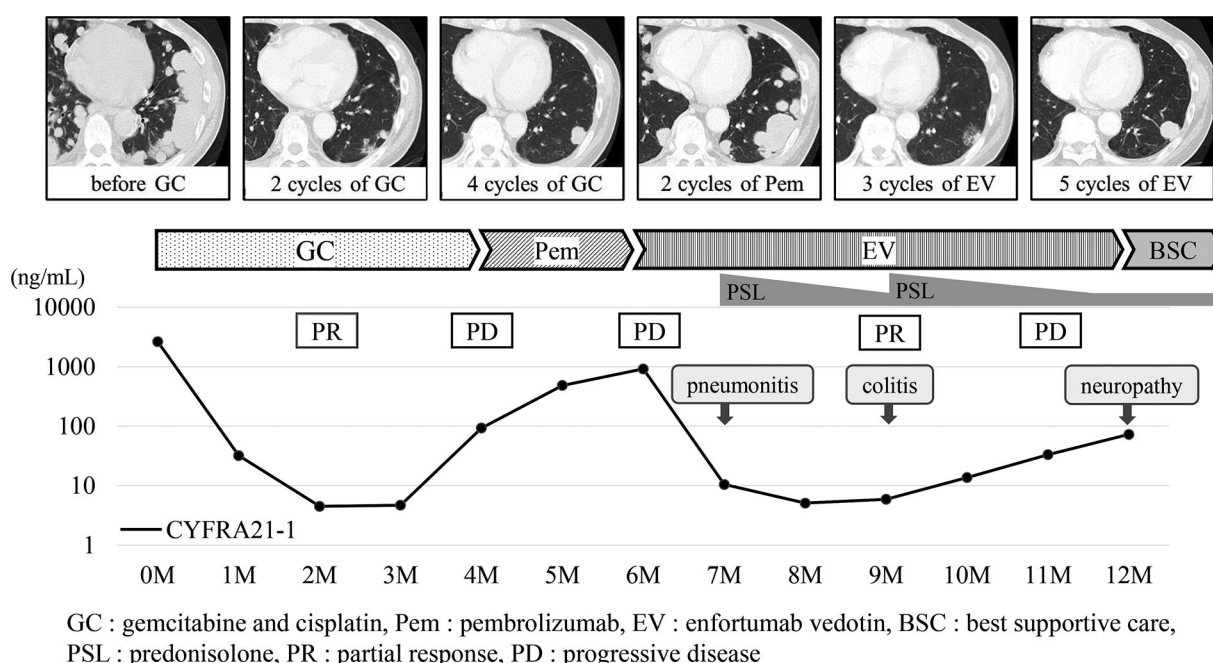


Fig. 5. Clinical course after initiation of chemotherapy is attached. The changes in the serum tumor marker CYFRA 21-1 and CT findings are noted.

は一段階減量のまま 1.0 mg/kg で再開した。その後下痢症状の再燃なく EV を継続できたが、5 コース終了時の CT で一部の肺転移増大を認め PD と判定した。緩やかな増大傾向であったため EV を継続したが、末梢神経障害 Grade 2 を生じ、PS 1 に悪化し QOL も低下したため、EV は 6 コースで終了し BSC の方針となった。外来で経過観察を続けたが、BSC 移行後 3 カ月目に労作時呼吸困難の悪化と背部痛が出現し、PS 2 に悪化した。CT では多発肺転移の増悪に加え多発骨転移の出現を認めた。入院で緩和治療を 3 週間施行した後に自宅退院され、退院後 2 週間（BSC 移行後 4 カ月）で死亡した。化学療法中の画像所見や血清腫瘍マーカー CYFRA 21-1 の推移を Fig. 5 に示す。

考 察

今回、診断時からダイナミックな経過を辿り、EV が著効し適切な副作用マネジメントにより治療を継続できた右腎盂癌多発肺転移の 1 例を経験した。臨床経過としては、①二次治療ペムプロリズマブ導入後の Hyper-Progression の可能性を考慮し、機を逸さず早期に三次治療 EV に切り替えられた点、②血清腫瘍マーカー CYFRA 21-1 が病勢を鋭敏に反映していた点、③ EV 治療中に生じた大腸炎を組織学的に遅発性 irAE 腸炎と診断できたことで EV を継続できた点、の 3 点が特徴的であった。

ICI 使用時の腫瘍の反応様式として、従来の抗がん剤使用時の反応様式とは異なる Pseudo-Progression や Hyper-Progression といった様式が知られている²⁾。Pseudo-Progression は免疫療法によって活性化された T 細胞の腫瘍への集簇によって一過性に腫瘍が増大したように見える現象であるが、治療継続により腫瘍縮小が得られる²⁾。一方で Hyper-Progression は治療開始早期の腫瘍の急速な増大であり不良な転帰を辿ることが多い²⁾。これらの新しい反応様式に対応した評価方法として、iRECIST や imRECIST などの治療効果判定基準が報告されている^{3,4)}。Hyper-Progression に関しては、治療開始後 2 カ月以内に生じた増悪、初回画像評価で腫瘍サイズが 2 倍以上、などの基準が報告されているが確立された定義は存在しない⁵⁾。また、これらの画像評価を補完する要素として血清腫瘍マーカーの有用性が報告されており⁶⁾、Hyper-progression に関しては血清腫瘍マーカーの著明な上昇が予測因子となりうる可能性も報告されている⁷⁾。本症例では、ペムプロリズマブ 2 コース投与後の初回画像評価で 2 倍以上の腫瘍サイズ増加や多数の新規病変出現を認め、血清腫瘍マーカー CYFRA 21-1 の著明な上昇も認めたことから Hyper-progression の可能性を強く疑い、早期にペムプロリズマブ投与を中止し次治療につなげ

ることができた。

一般的に尿路上皮癌に特異的な血清腫瘍マーカーは存在しないが、症例によっては CEA や CA19-9、CYFRA21-1 といった非特異的な血清腫瘍マーカーが陽性となることがあり、病勢を反映するマーカーになりうる症例が報告されている⁸⁾。本症例でも血清腫瘍マーカー CEA、CA19-9 および CYFRA21-1 は診断時に高値を示し、特に CYFRA21-1 は治療中の病勢を鋭敏に反映するマーカーとなっていた。

EV は Nectin-4 を標的とした抗体-薬物複合体であり、白金製剤および ICI による化学療法後の尿路上皮癌患者に対して良好な治療成績が示されたが、副作用も多いことで知られる¹⁾。代表的な副作用としては、皮膚障害、高血糖、末梢神経障害、好中球減少などが報告されているが、本症例で認めた胃腸障害は全 Grade で 24.3%、Grade 3 以上は 3.4% と比較的高い発生頻度が報告されている¹⁾。また、間質性肺炎の発生頻度に関しては、EV301 試験では全 Grade で 2.0%、Grade 3 以上で 0.3% と報告されているが¹⁾、多施設のリアルワールドデータでは全 Grade で 6.4%、Grade 3 以上で 3.2%、2.4% で致死性になったと報告されている⁹⁾。一方で、現状では EV は ICI 治療後の使用となるため、EV 投与中の副作用に関しては遅発性 irAE の可能性も念頭に置く必要がある。遅発性 irAE は ICI 終了後 3 カ月以降に生じる irAE と定義され¹⁰⁾、発現時期は中央値 6 カ月（3～28 カ月）と報告されており¹¹⁾、EV 治療期間と重なる可能性が高い。さらに、遅発性 irAE を生じた症例の半数以上では ICI 投与回数が 4 回以下（中央値 4 回、3～42 回）と報告されている¹¹⁾。その機序としては、ICI 投与後は、投与量非依存性に T 細胞上の PD-1 受容体占拠率が長期間維持されるため¹²⁾、治療終了後に durable response が観察されるのと同様に irAE も遅発性に発現しうると推察されている¹¹⁾。本症例も 2 回と少ない投与回数に関わらず発症しており、ICI 投与回数に関係なく注意が必要となる。

本症例では EV 1 コース投与後に間質性肺炎を、EV 3 コース投与後に腸炎を発症した。EV による間質性肺炎の発現時期は中央値 111 日（30～162 日）と報告されており¹⁾、一方ペムプロリズマブによる間質性肺炎の発現時期は中央値 34 週、1.5 週から 127 週まで幅広く報告されている¹²⁾。本症例で発症した間質性肺炎は発現時期から前治療のペムプロリズマブによる irAE の可能性を考えたが、EV が原因の可能性も否定しえなかった。ただし、原因がいずれにせよ肺炎に対する治療方針は同様であったため、ただちにステロイド治療を開始し速やかな症状改善を得た。EV 再開に関しては、再開による肺炎再燃のリスクを考慮し、一段階減量の 1.0 mg/kg で投与再開とした。

Table. Clinical features of enterocolitis caused by an immune checkpoint inhibitor or enfortumab vedotin, including frequency, histopathological findings, treatment, and impact on subsequent treatment^{1,14,15)}

	ICI related enterocolitis	EV related enterocolitis
Any grade	11%*	24%*
Grade 3 or more	1%*	3%*
Pathological findings of enterocolitis	Inflammatory cell infiltration Apoptotic body	Not reported
Treatment for enterocolitis	Supportive care Immunosuppressant	Supportive care
Impact on treatment with EV	Continuation	Dose reduction or discontinuation

ICI: immune checkpoint inhibitor, EV: enfortumab vedotin. * Frequency of diarrhea symptom.

腸炎の鑑別点に関して Table に示す^{1,14,15)}。肺炎の場合と異なり、原因がペムブロリズマブか EV によって腸炎に対する治療方針が変わるため、両者の鑑別はより重要であった。irAE 腸炎では生検組織における粘膜固有層の拡大、上皮内好中球浸潤、陰窩膿瘍、およびアポトーシス小体が病理組織学的所見として報告されており、特にアポトーシス小体は irAE 腸炎に特徴的で他疾患の鑑別においても重要な所見と報告されている¹⁴⁾。一方で EV による薬剤性腸炎に関する特徴的な病理組織学的所見の報告は調べた限り存在しなかった。本症例では腸炎の生検組織でアポトーシス小体を認めたことから遅発性 irAE 腸炎と診断し、PSL 増量により症状が軽快したため EV は一段階減量を維持して継続できた。EV 治療中に副作用が生じた場合、遅発性 irAE の可能性にも留意し、障害臓器によっては病理組織像が原因の鑑別に有用となる場合があるため、生検を積極的に検討すべきと考えられる。

結 語

ダイナミックな経過を辿り、EV が著効し適切な副作用マネジメントにより治療を継続できた右腎盂癌多発肺転移の 1 例を経験した。EV 治療中に生じた副作用に関して、原因を EV と断定せず遅発性 irAE の可能性も考慮することで適切な診断および治療を行うことができた。

本論文の要旨は第253回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **384**: 1125-1135, 2021
- 2) Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al.: Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol* **30**: 385-396, 2019
- 3) Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al.: iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* **18**: e143-e152, 2017
- 4) Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, et al.: Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy. *J Clin Oncol* **36**: 850-858, 2018
- 5) Frelaut M, Le Tourneau C and Borcoman E: Hyperprogression under immunotherapy. *Int J Mol Sci* **20**: 2674, 2019
- 6) Yang Y, Jiang X, Liu Y, et al.: Elevated tumor markers for monitoring tumor response to immunotherapy. *EclinicalMedicine* **46**: 101381, 2022
- 7) Chen S, Gou M, Yan H, et al.: Hyperprogressive disease caused by PD-1 inhibitors for the treatment of Pan-Cancer. *Dis Markers* **2021**: 6639366, 2021
- 8) Washino S, Hirai M, Matsuzaki A, et al.: Clinical usefulness of CEA, CA19-9, and CYFRA 21-1 as tumor markers for urothelial bladder carcinoma. *Urol Int* **87**: 420-428, 2011
- 9) Zschäbitz S, Biernath N, Hilser T, et al.: Enfortumab vedotin in metastatic urothelial carcinoma: survival and safety in a European multicenter real-world patient cohort. *Eur Urol Open Sci* **53**: 31-37, 2023
- 10) Naidoo J, Murphy C, Atkins MB, et al.: Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for immune checkpoint inhibitor-associated immune-related adverse events (irAEs) terminology. *J Immunother Cancer* **11**: e006398, 2023
- 11) Couey MA, Bell RB, Patel AA, et al.: Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer* **7**: 165, 2019
- 12) Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al.: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* **28**: 3167-3175, 2010
- 13) Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al.: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor

- therapy : ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* **39** : 4073-4126, 2021
- 14) Hayashi Y, Hosoe N, Takabayashi K, et al. : Clinical, endoscopic, and pathological characteristics of immune checkpoint inhibitor-induced gastroenterocolitis. *Dig Dis Sci* **66** : 2129-2134, 2021
- 15) Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. : Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* **9** : e002435, 2021

(Received on December 15, 2023)
(Accepted on January 30, 2024)