

## 症例報告

## 全身拡散強調 MRI で病勢評価し、ペムブロリズマブおよび放射線療法 を含む集学的治療を行うことで完全寛解が得られた 進行上部尿路上皮癌 (cT4N2M0) の1例

水田 瞳美, 竹下 英毅\*, 鈴木 海, 立花 康次郎, 香川 誠, 杉山 博紀,  
中山 貴之, 矢野 晶大, 岡田 洋平, 諸角 誠人, 川上 理

埼玉医科大学総合医療センター 泌尿器科

79歳女性。左水腎症及び長径8.3cmの左骨盤腫瘍が偶然発見され紹介受診した。尿沈渣で異形細胞を認めたが、膀胱内視鏡検査及び尿細胞診検査で異常を認めなかった。全身拡散強調MRI (DWIBS: diffusion-weighted whole body imaging with background suppression) で左骨盤腫瘍と傍大動静脈・両側総腸骨・正中仙骨リンパ節転移を認め、左尿管癌 cT4N2M0 と診断した。集学的治療を行い、治療効果はDWIBSでモニターする方針とした。ゲムシタビン・カルボプラチン療法による導入治療3サイクルで原発巣・リンパ節転移ともに部分奏効 (PR) が得られ、7サイクルで原発巣はPRのままであったがリンパ節が完全奏効 (CR) したため、左腎尿管全摘・左後腹膜リンパ節郭清術を施行した。病理学的には、原発巣の尿管外へ浸潤した部位に残存腫瘍を認めたが、郭清したリンパ節に癌を認めず、DWIBSでの可視病変は完全に切除したと考えられた。しかし術後3ヶ月のDWIBSで傍大動脈・左内腸骨リンパ節に再発を認めたため、大動脈周囲および骨盤領域に54Gyの救済照射を施行し、引き続きペムブロリズマブを開始した。4サイクルで再発リンパ節がCRとなり、現在計26サイクルを施行し19ヶ月間CRを継続している。DWIBSによる精密な病勢モニターに基づき治療のタイミングを最適化させ、放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬とを併用することで、進行上部尿路上皮癌の予後の改善が期待される。

*J Saitama Medical University 2022; 48(2): 79-84*

(Received April 15, 2021/Accepted October 1, 2021)

**Keywords:** advanced upper-urinary tract urothelial carcinoma, pembrolizumab, diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging

## 緒言

上部尿路上皮癌は全尿路上皮癌の約5-10%を占めるが<sup>1,2)</sup>、早期診断がしばしば困難で、その23%の症例がリンパ節転移陽性<sup>3)</sup>、7%が遠隔転移陽性の進行病期で見つかる<sup>4)</sup>。癌特異的5年生存率は、それぞれ16%<sup>3)</sup>、5%未満<sup>4)</sup>、と予後不良である。転移性上部尿路上皮癌に対する初期治療の第一選択は膀胱癌でのエビデンスに準じたシスプラチンベースの全身化学療法である<sup>1,2)</sup>。しかし、上部尿路上皮癌では患側の腎機能低下を伴うことが多く、抗癌剤の投与量を制限せざるを得ないために、十分な効果が期待できない点が課題となる<sup>5)</sup>。全身化学療法と手術を組み合わせることで、リンパ節転移陽性、あるいは遠隔転移陽

性の上部尿路上皮癌の治療成績は改善するものの(それぞれ5年生存率48%<sup>6)</sup>、約10%<sup>7)</sup>)十分な治療成績とは言えず、免疫チェックポイント阻害薬登場以前の集学的治療には明らかな限界が存在した。

免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitor, ICI) であるペムブロリズマブは、プラチナベースの化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対して、2次化学療法に勝る治療効果を発揮する薬剤として、本邦では2017年12月より保険適応となった。しかし、膀胱癌を含む尿路上皮癌に対する2nd lineでの単剤の奏効率 (CR+PR) は21%、完全奏効 (CR) 率は7%と限定的であった<sup>8)</sup>。2021年2月には「根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法」へアベルマブが保険適応になっ

\*著者連絡先: 埼玉医科大学総合医療センター 泌尿器科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981番地 Tel: 049-228-3673 Fax: 049-226-9944 [令和3年4月15日受付/令和3年10月1日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

た。ICIを含めた新しい世代の集学的治療の確立には、ICIの有効な症例の選別、適切な投与タイミングの解明、放射線療法との併用による相乗効果の有無、あるいはその治療シークエンス、他剤との併用の可能性など、明らかにすべき課題が山積している。

化学療法あるいはICIによる全身治療と、手術あるいは放射線治療による局所治療を組み合わせた新世代の集学的治療を樹立するためには、病勢を正確に把握し、評価する画像診断が必須となる。CT検査は空間的分解能に優れるものの、機能的情報に乏しく、殊に造影剤使用が難しい症例が多い上部尿路上皮癌では、その意義は限定される。更に、病勢のモニターとして頻回な検査を行った場合の被曝量の増加の懸念もある。これらの欠点は、機能的画像診断として一般化しているPET-CTでも避けられない。一方、注目されつつあるのが全身拡散強調MRI (DWIBS: diffusion-weighted whole body imaging with background suppression) である<sup>9)</sup>。感度が良く全身が評価でき、造影剤が不要のため腎機能障害症例でも施行可能で、被曝が無いため繰り返しの検査が可能で、泌尿器科癌も含めて癌診療での利用が進み<sup>10,11)</sup>、2020年4月に全身MRI撮影加算として保険取載された<sup>12)</sup>。

今回我々は、進行上部尿路上皮癌 cT4N2M0 に対するプラチナベースの導入化学療法と腎尿管全摘除後に、DWIBSでフォローアップして確認したリンパ節再発に対し、放射線療法とペムプロリズマブの逐次治療を行い、CRを長期に渡り確認し得た1例を経験した。進行上部尿路上皮癌に対するICIを利用した治療法の一つのモデルとなりうると考えたので報告する。

## 症 例

患者：79歳 女性。

主訴：無し（前医で左水腎症指摘）。

既往歴：高血圧症、脂質異常、子宮脱で子宮全摘（64歳）。

現病歴：前医の腹部超音波で偶然、左水腎症を指摘され、

腹部CTで骨盤内腫瘍・左水腎症を指摘、精査・加療目的に当科紹介となった。

現症：身長152.2 cm、体重53.7 kg、腹部理学所見に異常なく、表在リンパ節を触知しなかった。

血液生化学：WBC 12000/ $\mu$ l、Hb 14.0 g/dl、Plt 34.1 万/ $\mu$ l、Alb 4.4 g/dl、BUN 21 mg/dl、Cre 1.19 mg/dl、Na 141 mEq/l、K 4.6 mEq/l、Cl 103 mEq/l、CRP 0.8 mg/dl。

腫瘍マーカー：CEA 3.3 ng/ml（基準値<6.7）、CA125 141 U/ml (<35)、CA19-9 74 U/ml (<37)、sIL-2R 706 U/ml (<613)、CYFRA21-1 10.3 ng/ml (<3.5)。

検尿：比重1.018、pH 6.0、蛋白(2+)、糖(-)、RBC 5-9/hpf、WBC 50-99/hpf。異型細胞あり。

自然尿細胞診：Class II。

膀胱内視鏡検査：異常所見を認めなかった。

画像所見：腹部CTにて左骨盤腔に8.3×6.5 cmの腫瘍を認めた (Fig. 1a)。腫瘍より頭側の左尿管は拡張し、水腎をきたしていた (Fig. 1b)。DWIBSでは、左骨盤腔に主腫瘍を認め、さらに傍大動静脈・両側総腸骨・正中仙骨リンパ節の腫脹を認めた (Fig. 2a, b)。診断確定のため、開放生検を施行したところ、病理結果はinvasive urothelial carcinoma, high grade (Grade 3)であり (Fig. 3)、左尿管癌 cT4N2M0と診断した。治療効果は、主腫瘍の長径及び15 mm以上のリンパ節の短径の和をDWIBSでモニターする方針とし、評価は以下のように行った。CR：全ての病変の消失またはリンパ節では10 mm未満への縮小、部分奏効 (PR)：30%以上の縮小、進行 (PD)：20%以上の増大、安定 (SD)：PRに相当する縮小が無くかつPDに相当する増大が無い。

治療経過：すでに転移病変を認めているため全身化学療法の適応と考え、腎機能の改善を期待してまず左腎瘻造設を行ったが、腎機能は十分に改善しなかった。導入化学療法としてゲムシタピン・カルボプラチン療法 (GCarbo：ゲムシタピン 1000 mg/m<sup>2</sup> 1, 8日目、カルボプラチン AUC 4.5, 1日目, 21日サイクル)<sup>5)</sup> を選択した。ゲムシタピ

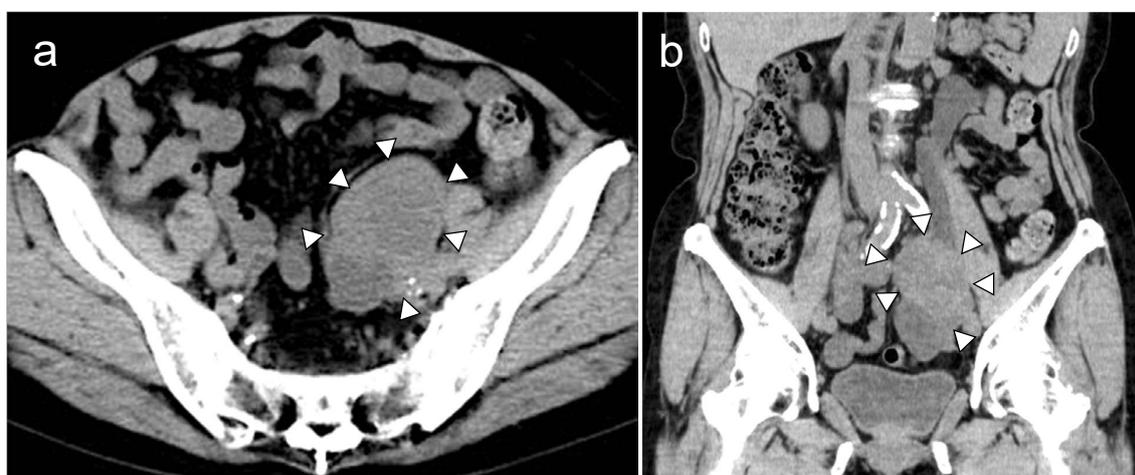
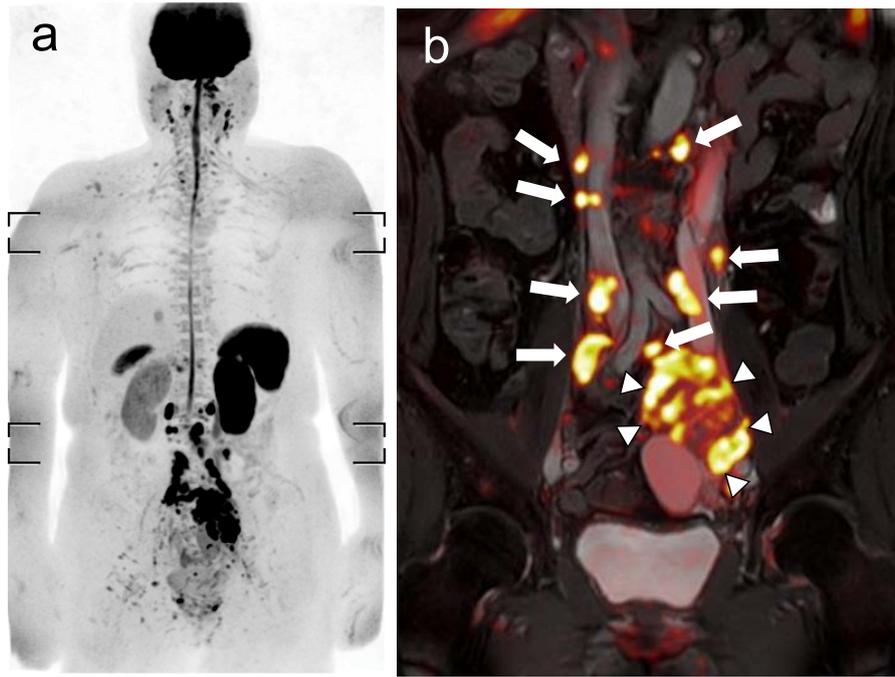
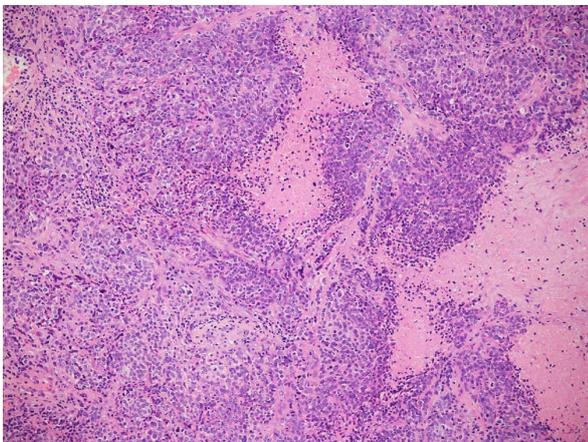


Fig. 1 Plain pelvic CT scans showing an 8.3×6.5-cm left pelvic tumor and a left hydronephrosis. Arrowheads outlining the tumor. a. Axial image. b. Coronal image.



**Fig. 2** Diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging with background suppression (DWIBS) revealed paraaortic, paracaval, bilateral common iliac and median sacral lymph nodes metastases in addition to the left pelvic tumor. **a.** Maximum intensity projection image. **b.** T2-diffusion fused coronal image. Arrows indicate lymph node metastases. Arrowheads indicate a left pelvic tumor. DWIBS was performed with a 1.5-T MR system (Ingenia, Philips Healthcare, Best, the Netherlands) with a b-value of  $1000 \text{ s/mm}^2$ .



**Fig. 3** Histopathological findings showed a high grade (Grade 3) invasive urothelial carcinoma of the ureter (hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$ ). Tumor cells grew in solid and sheet structures with massive coagulative necrosis and partially invaded into the muscle layer.

ン・カルボプラチン療法3サイクル後のDWIBS画像では原発巣・リンパ節転移ともに縮小した。また、7サイクル後には、原発巣のさらなる縮小とリンパ節転移の消失がみられた。2ヶ月後、原発巣のsurgical CRを目指し、左腎尿管全摘・後腹膜リンパ節郭清術を施行した。左尿管と左卵巣は強固に癒着していたため、合併切除した。病理組織学的に、原発巣である尿管内に残存病変は認められず、尿管壁外から卵巣に直接浸潤する腫瘍に viable な腫瘍細胞の残

存を認めた。切除断端は陰性であった。摘出したリンパ節には癌を認めなかった。術後3ヶ月の時点で、DWIBSで傍大動脈および左内腸骨リンパ節にそれぞれ径10/10/15 mm大の再発を認めたため (Fig. 4), 傍大動脈・左骨盤領域へ40 Gy+ブースト14 Gyの計54 Gyの放射線治療を行った (Fig. 5a, b)。放射線治療による有害事象は認められなかった。その2ヶ月後にペムプロリズマブを開始し、4サイクル後のDWIBSで病巣の拡散強調信号の消失を認めCRと判断した。20サイクル後には帯状疱疹を発症し3ヶ月間の休薬を行った。2021年3月までに、ペムプロリズマブを計26サイクル施行してCRを継続し、現在 performance status 0で通常の生活を送っている。

### 考 察

本症例では、リンパ節転移陽性進行上部尿路上皮癌cT4N2M0に対し、導入全身化学療法+手術 (腎尿管全摘除+リンパ節郭清) を行い、DWIBSを利用し早期にリンパ節転移再発を検出し、同再発巣へ救済照射療法とペムプロリズマブ療法を行うことで、CRを得ることができた。本症例がCRを得られた理由として、以下の3つの可能性が考えられる。1) 放射線療法単独でCRとなった可能性、2) ペムプロリズマブ単独でCRとなった可能性、3) 放射線療法に引き続いてペムプロリズマブを投与することでCRが得られた可能性、である。

#### ・放射線治療またはペムプロリズマブ単独の効果

上部尿路上皮癌に対する放射線治療については、これま

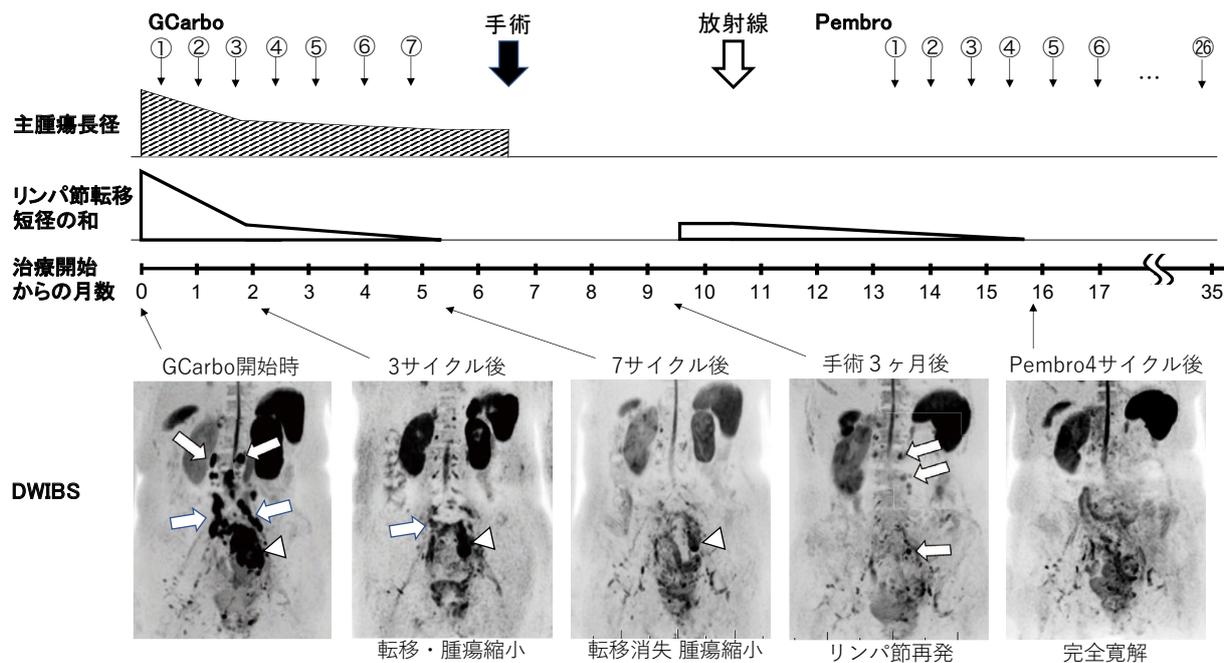


Fig. 4 Clinical course and changes of the diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging with background suppression findings. GCarbo, gemcitabine and carboplatin combined chemotherapy; Pembro, pembrolizumab therapy; DWIBS, diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging with background suppression.

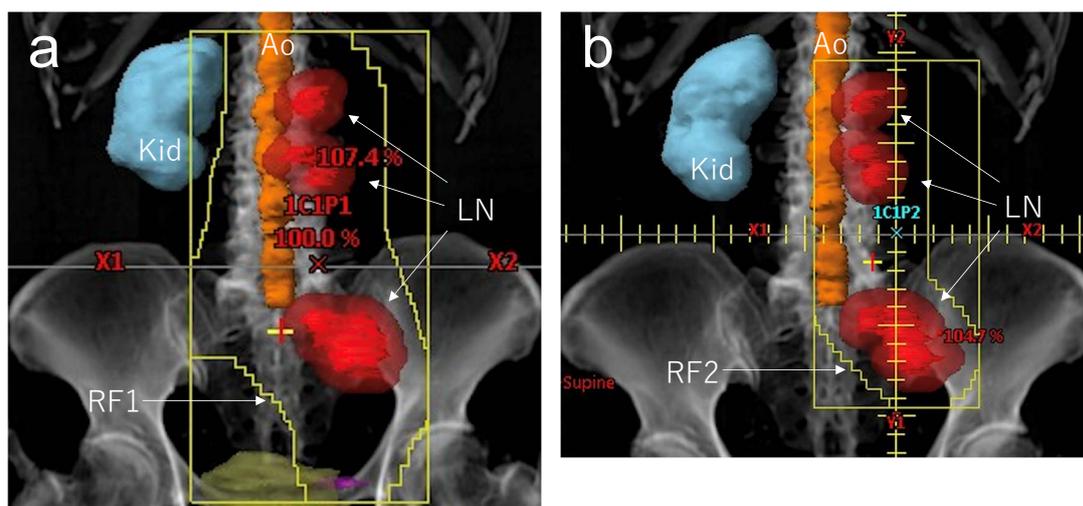


Fig. 5 The treatment fields of salvage radiation therapy. **a.** Standard irradiation field (RF1). **b.** Boost irradiation field (RF2). Kid, Kidney; Ao, Aorta; LN, lymph node; RF, radiation field.

で懐疑的な意見が支配的であった<sup>1,13)</sup>。腹部領域への照射では有害事象を避けるために十分な照射量を処方されなかったことが一因と考えられる。しかし 50 Gy 以上の照射では有効であったとする報告<sup>14)</sup>、全身化学療法+手術後に再発した傍大動脈及び総腸骨リンパ節転移に対し、救済化学療法と 60 Gy の放射線療法により CR となった症例報告<sup>15)</sup>は、十分な線量の放射線治療が集学的治療の重要な要素となる可能性を示唆している。本症例では DWIBS により描出された活動性病変全てを標的として、54 Gy の救済照射が有害事象なしに施行できた。以上より放射線療法単独で CR が得られた可能性は稀ではあるが有り得る。

プラチナベースの化学療法に抵抗性の切除不能・転移性尿路上皮癌に対し、ペムプロリズマブは 2 次化学療法に優る効果が KEYNOTE-045 試験で示されている。報告された成績では、ペムプロリズマブ投与群の奏功率は 21%、投与開始後の全生存期間の中央値は 10.3 ヶ月に過ぎず、CR 率は 7% であった<sup>8)</sup>。ペムプロリズマブ単独の効果としても CR は稀ではあるが有り得る。

#### ・放射線治療およびペムプロリズマブ併用での効果

本症例では、DWIBS で検出された術後再発巣に対して救済照射を行い、照射直後に再発巣の縮小効果を確認してペムプロリズマブ治療を開始している。ペムプロリズマブ

投与開始後4ヶ月でCRが得られ、1年以上の維持を確認している。上述のように、放射線・ペムプロリズマブそれぞれ単独でこの効果を得られる可能性はあり得るものの、放射線治療とICI併用については相乗効果が得られる可能性がある<sup>16)</sup>。照射された腫瘍から放出される炎症メディエーターがT細胞を活性化させることで、抗腫瘍免疫を促進する。照射された腫瘍のDNA損傷に起因するネオアンチゲンが抗原提示細胞を刺激することでT細胞が活性化され、照射後に残存する腫瘍細胞に抗腫瘍免疫効果を及ぼす。本症例では、この放射線及びペムプロリズマブの併用により良好な局所制御効果と再発抑制効果が得られた可能性がある。進行上部尿路上皮癌に対し、放射線治療とICIとを、どのようなタイミングで、どのような用量で、どのような期間で併用すると効果的なのか、という点については今後の症例の集積により明らかにされる必要がある。

#### ・上部尿路上皮癌診療へのDWIBSの利用

DWIBSは高原らにより報告された全身画像診断法で、被曝が無く、FDG-PETより安価で、造影剤不要、糖尿病の影響を受けない、尿路内でも病変検出可能という利点を持ち、本症例のように集学的治療による長い経過のモニターとして繰り返しの撮像に有利な方法である<sup>9,10)</sup>。癌診療での利用が進んでおり、評価部位によってはFDG-PETよりも感度が良く評価が正確な場合もあるとされる<sup>10)</sup>。正常リンパ節の描出は避けられないが、経時的に撮像を繰り返すことで病的所見との鑑別がある程度可能となる<sup>17)</sup>。本症例ではDWIBSによるフォローアップにより微小な再発リンパ節を検出でき、早期の救済治療を行うことが可能となった。上部尿路上皮癌は遠隔転移再発に加え尿路内再発にも注意が必要で、高齢者に多く、治療経過中に腎機能低下をきたしやすい、という特徴があるため、DWIBSは上部尿路上皮癌の診療に適した画像診断法と考えられる。

進行上部尿路上皮癌cT4N2M0に対し、導入化学療法と腎尿管全摘除を行い、DWIBSで確認された術後リンパ節転移再発に対して放射線療法とペムプロリズマブの逐次治療を行うことで、CRが得られ継続した1例を経験した。放射線療法およびICIの投与により、従来の集学的治療では達成し難い良好な治療効果を得られた。また、治療経過をDWIBSによってモニターしたが、化学療法後のリンパ節のCRと原発巣のPRの画像所見が病理所見と一致し、術後再発を早期に検出できたことなどの恩恵が得られた。進行上部尿路上皮癌に対してDWIBSとペムプロリズマブを利用した治療戦略の1つのモデルとなりうると考えられた。今後は、DWIBSによる精密な病勢モニターに基づきICI投与及び放射線治療のタイミングを最適化させることで、進行上部尿路上皮癌に対する新時代の集学的治療を確立するための前向き研究が希求される。

本論文の論旨は第84回日本泌尿器科学会埼玉地方会にて発表した。

#### 謝 辞

本稿の作成におきまして、病理所見の確認をして下さいました百瀬修二先生（埼玉医科大学総合医療センター病理部准教授）、放射線治療画像の提供を頂きました西村敬一郎先生（埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科助教）に感謝致します。

#### 引用文献

- 1) Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol* 2018; 73(1): 111-22.
- 2) 日本泌尿器科学会編：腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014年版。東京：メディカルレビュー社；2014。
- 3) Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Toma H, Tanabe K. Primary site and incidence of lymph node metastases in urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Urology* 2007; 69(2): 265-9.
- 4) Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008; 53(4): 720-31.
- 5) De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5634-9.
- 6) Kitamura H, Igarashi M, Tanaka T, Shindo T, Masumori N, Tamakawa M, et al. A role for preoperative systemic chemotherapy in node-positive upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(12): 1192-6.
- 7) Seisen T, Jindal T, Karabon P, Sood A, Bellmunt J, Rouprêt M, et al. Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2017; 71(5): 714-8.
- 8) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376(11): 1015-26.
- 9) Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22(4): 275-82.
- 10) Takeshita H, Kawakami S, Takahara T, Tachibana K, Hiranuma S, Sugiyama H, et al. Foreign-body granuloma

- mimicking post-chemotherapy residual seminoma: A case of true-negative findings using diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging with background suppression. *Eur J Radiol Open* 2018; 5: 41-4.
- 11) 吉田宗一郎, 高原太郎, 藤井靖久. DWIBS 法による前立腺癌の治療効果判定. *泌尿器外科* 2019; 32: 1263-9.
  - 12) 高原太郎, 境野晋朗. 全身 MRI による前立腺癌骨転移診断, および定位放射線治療. *泌尿器外科* 2020; 33: 1315-8.
  - 13) Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz PI, Seebacher V et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol* 2019; 37 (10): 659-71.
  - 14) Fan KH, Chen YC, Leung WM, Chuang CK, Pang ST, Hong JH. Adjuvant and salvage radiotherapy for urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract: experience in a single institution. *Chang Gung Med J* 2012; 35(3): 247-54.
  - 15) Kondo H, Shirotake S, Okabe T, Makino S, Nishimoto K, Oyama M. Clinical Impact of Consolidative and Salvage Radiotherapy for Lymph Node Metastasis in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Case Rep Urol* 2018; 2018: 1471839.
  - 16) Herrera FG, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1): 65-85.
  - 17) Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 2008; 18 (9): 1937-52.

### **Advanced node-positive upper urinary tract urothelial carcinoma successfully treated with multimodal therapy, including pembrolizumab and radiotherapy, under the surveillance of diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging**

Hitomi Mizuta, Hideki Takeshita\*, Kai Suzuki, Kojiro Tachibana, Makoto Kagawa, Hironori Sugiyama, Takayuki Nakayama, Akihiro Yano, Yohei Okada, Makoto Morozumi, Satoru Kawakami

Department of Urology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

A 79-year-old female was referred to our department due to a left pelvic tumor (diameter, 8.3 cm) and left hydronephrosis. Cystoscopy and urine cytology showed no abnormal findings, although urinalysis showed atypical cells. Diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging with background suppression (DWIBS) revealed paraaortic, paracaval, bilateral common iliac, median sacral lymph nodes swelling, and left pelvic tumor. The open tumor biopsy specimen showed high-grade urothelial carcinoma. Thus, the patient was diagnosed with left ureteral cT4N2M0 cancer. Despite the placement of the left nephrostomy, the renal function of the patient did not recover and a combination chemotherapy of gemcitabine and carboplatin (GCarbo) was started as an induction therapy. The treatment course was monitored using DWIBS. Partial responses (PR) were acquired in the lymph nodes as well as the primary tumor after three cycles of GCarbo. After the completion of seven cycles of GCarbo, complete response (CR) was achieved in the lymph nodes while the primary tumor remained to be PR. Thereafter, left nephroureterectomy and retroperitoneal lymph node dissection were performed. The pathological examination of the resected specimen revealed viable residual cells spreading outside the ureteral wall and no viable cells were observed in the resected lymph nodes. DWIBS detected recurrent tumors in the paraaortic and left internal iliac lymph nodes 3 months after the surgery. The salvage radiotherapy of 54 Gy was then introduced to the recurrent tumors, followed by pembrolizumab. The recurrent tumors led to CR again on DWIBS after four cycles of pembrolizumab. Furthermore, no evidence of disease was noted for 19 months until the current completion of 26 pembrolizumab cycles.

In this current case, the patient experienced early recurrence based on DWIBS after the conventional combination of chemotherapy and surgery. However, secondary cure was finally achieved with immunotherapy following salvage radiotherapy. Thus, the optimal timing for the introduction of immune checkpoint inhibitors and radiotherapy through meticulous follow-up using DWIBS may improve outcomes in patients with advanced upper urinary tract carcinomas.