

今後期待される転移性膀胱癌における 免疫チェックポイント阻害薬以外の薬物療法

鹿児島大学医歯学総合研究科腫瘍学講座泌尿器科学分野

榎 田 英 樹*・中 川 昌 之

抄録:

過去 30 年間、転移性膀胱癌の標準治療はシスプラチンを中心とした化学療法であったが、最近では免疫チェックポイント阻害薬 (CPI) が承認され脚光を浴びている。しかし、これらの免疫療法の奏効率は約 20% で、生存期間は 10 カ月程度と満足出来るものではない。さらに化学療法や CPI 以降の治療手段は甚だ不十分である。これまで様々な抗癌剤や分子標的薬を組み合わせる数々の臨床試験が行われてきたが gemcitabine and cisplatin (GC) 療法を凌駕することは出来なかった。その背景には患者の膀胱癌組織における標的遺伝子の発現が全く考慮されていなかったことが一因にあると考えられる。膀胱癌は腫瘍遺伝子変異量の多い腫瘍であり、最近 molecular subtype に基づいた分類により治療薬に対する反応が異なることが示唆されている。特に全体の約 35% を占める Luminal-papillary type では fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) の変異・癒合が見られることが特徴であり、Erdafitinib をはじめとする FGFR 阻害薬の有効性が示され、第 3 相試験が進行中である。もう 1 つの流れは抗体薬物複合体の登場である。腫瘍細胞に高発現する分子を標的に、抗癌剤を特異的に癌細胞内に取り込ませて抗腫瘍効果を発揮するいわゆるミサイル療法である。抗 Nectin-4 抗体と Monomethyl Auristatin E の複合体である Enfortumab Vedotin や抗 Trop-2 抗体と SN-38 の複合体である Sacituzumab Govitecan などが有望で臨床試験が進行している。これら新薬の特徴は、CPI 治療の効果がなかった患者でもその半数以上に腫瘍縮小が観察されたことであり、CPI が有効な患者とは遺伝子の背景が異なることが明らかである。近い将来には TURBT で得られた腫瘍サンプルの遺伝子学的解析により、最も活性化しているシグナル経路や腫瘍抗原タンパクを標的とした薬剤を選択する時代が到来するであろう。

(西日泌尿. 82: 52-60, 2020)

キーワード: 転移性膀胱癌, 薬物療法, FGFR 阻害剤, 抗体薬物複合体

緒 言

過去 30 年間、転移性膀胱癌の標準治療はシスプラチンを中心とした化学療法であったが、最近では免疫チェックポイント阻害薬 (CPI) が複数承認され脚光を浴びている。しかし、これらの免疫療法のセカンドラインとしての奏効率 (ORR) は約 20% で生存期間 (OS) は 10 カ月程度と満足出来るものではない¹⁾。さらに化学療法や CPI 後のサードライン以降の治療手段は甚だ不十分である。従って将来のプレジジョンメディシン

に比べ得る CPI 以外の新規治療法の開発は急務であり、かつ注目されるべきである。本稿では現在開発中で、近い将来に臨床で使われる可能性が大きい治療薬を取り上げる。

転移性膀胱癌における化学療法 (分子標的治療含む) 開発の歴史

1. 1 次化学療法

2000 年に von der Maase ら²⁾ により転移性膀胱癌に対する GC と MVAC 療法のランダム化比較第 3 相試験の結果が発表され、全奏効率 (ORR: 49.4 vs. 45.7%), 全生存期間 (OS: 13.8 vs. 14.8 カ月) とともに非劣性で

* 〒 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35 番 1 号
TEL 099-275-5395, FAX 099-275-6637

あった。この結果を受けて副作用の少ない GC 療法が転移性膀胱癌の標準治療になった。これ以降の 1 次化学療法の開発は、この GC 療法の成績を凌駕することを目指して様々なレジメンが試行されてきた。

シスプラチンを入れない第 2 相試験では、Dose dense の Gemcitabine と Paclitaxel のコンビネーションをはじめ様々なレジメンが実施され比較的高い奏効率と OS を示したが、いずれも毒性が強く第 3 相試験は実施されていない^{3)~9)} (Table 1)。シスプラチンを入れた第 3 相試験では High dose の MVAC や GC、またはドセタキセルとシスプラチンの組み合わせが検討されたが、従来の GC や MVAC を凌駕するものではなかった^{10)~14)} (Table 2)。

Table 1 Phase II trials: 1st line chemotherapies for mBC

Authors	Year	Treatments	Pts	Efficacy			Remarks
				ORR	CR	OS	
Kaufman ³⁾	2004	GPa	55	40%	10%	12M	≥G3 Neutropenia (56%)
Li ⁴⁾	2005	DD-GPa	36	69%	42%	16M	Pulmonary toxicity (17%) ≥G3 Neutropenia (36%)
Ardavanis ⁵⁾	2005	GD	31	52%	13%	15M	≥G3 Neutropenia (28%)
Duméz ⁶⁾	2007	GD	34	53%	6%	9M	≥G3 Neutropenia (12%)
Dreicer ⁷⁾	2008	GPe	46	32%	4%	13M	≥G3 Neutropenia (75%)
Milowsky ⁸⁾	2009	AG → IIP	60	73%	35%	16M	≥G3 Neutropenia (68%) Febrile (25%)
Hussain ⁹⁾	2014	Cetux-GC vs GC	88	61%	4%	14M	No difference between the arms ≥G3 Neutropenia (41%)

G: gemcitabine, Pa: paclitaxel, D: docetaxel, Pe: pemetrexed disodium, DD: dose dense
A: doxorubicin, IIP: ifosfamide-paclitaxel-cisplatin, Cetux: cetuximab

Table 2 Phase III trials: 1st line chemotherapies for mBC

Authors	Journal or meeting	Year	Treatments	Pts	Results (OS)	Low Toxicity
Von der Maase ²⁾	JCO	2000	MVAC vs. GC	405	Equivalents	GC
Sternberg ¹⁰⁾	JCO	2001	HD-MVAC vs. MVAC	259	Equivalents	MVAC
Bamias ¹¹⁾	JCO	2004	MVAC vs. DC	120	MVAC	DC
De Santis ¹²⁾	ASCO	2010	GCa vs. MVCa	238	Equivalents	GCa
Bamias ¹³⁾	ASCO	2011	DD GC vs. HD MVAC	175	Equivalents	DD GC
Bellmunt ¹⁴⁾	JCO	2012	GCPa vs. GC	626	Equivalents (15.8M vs. 12.7M)	GC

M: methotrexate, V: vinblastine, A: doxorubicin, C: cisplatin, D: docetaxel,
G: gemcitabine, Pa: paclitaxel, Ca: carboplatin, DD: dose dense, HD: high dose

2. 2 次化学療法

2 次化学療法の第 2 相試験では、GCI や GPa などが ORR 40% の前後の報告であったが、OS の延長には寄与せず第 3 相試験は行われていない (Table 3)^{15)~19)}。ピンカアルカロイド系微小管重合阻害薬である vinflunine は有意には予後を改善しなかったものの他に有効な薬剤もなかったことから、ヨーロッパでは 2 次化学療法薬として承認されている^{20) 21)}。ラパチニブ (Lapatinib) は上皮成長因子受容体 (EGFR) と Her2/neu の双方を阻

害する二重チロシンキナーゼ阻害薬で期待されたが、対象患者の癌組織における標的遺伝子発現が考慮されなかったためか予後を全く改善しなかった²²⁾ (Table 4)。最近では VEGFR-2 に対するモノクローナル抗体である Ramucirumab は Docetaxel との併用療法群において無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長し注目された (RANGE 試験²³⁾: Drakaki ら, 2018 年の ASCO-GU)。

Table 3 Phase II trials: 2nd line chemotherapies for mBC

Authors	Year	Treatments	Pts	Efficacy				Remarks
				CR	PR	SD	OS	
Pagliaro ¹⁵⁾	2002	GCI	49	4%	37%	—	10M	tolerable
Lorenzo ¹⁶⁾	2004	FOLFOX 4	16	0%	19%	19%	4M	≥G3 Neutropenia (18%)
Sweeney ¹⁷⁾	2006	Pemetrexed	47	6%	21%	21%	10M	≥G3 Neutropenia (4%)
Albers ¹⁸⁾	2011	GPa	40	13%	25%	20%	8M	>G3 Anemia (6.7%)
Wong ¹⁹⁾	2012	Cetux-Pa vs Cetux.	28	11%	14%	—	10M	No difference between the arms ≥G3 rash (21.4%)

G: gemcitabine, C: cisplatin, I: ifosfamide, Pa: paclitaxel, FOLFOX: oxaliplatin, 5-FU and leucovorin, Cetux: cetuximab

Table 4 Phase III trials: 2nd line chemotherapies for mBC

Authors	Journal or meeting	Year	Treatments	Pts	Results	Toxicity
Bellmunt ²⁰⁾	JCO	2009	vinflunine vs. BSC	370	OS 6.9M vs. 4.3M (Equivalents)	≥G3 Neutropenia (50%)
Bellmunt ²¹⁾	Ann Onco	2017	cabazitaxel vs. vinflunine	70	PFS 1.9 vs. 2.9 (Inferior)	≥G3 (41%)
Powles ²²⁾	JCO	2017	Lapatinib vs. placebo (HER1/2-positive)	446	OS 12.6 vs. 12.0 (Equivalents)	≥G3 (8.6%)

BSC: best supportive care

しかしながら Powles らによる続報では、PFS 延長には寄与したものの OS では有意差がなかったことが報告された (Fig. 1: 2019 年 ASCO-GU)。また同試験の東アジア圏の患者におけるサブ解析では PFS においても有意差がなかったことが報告されていた (松原ら, 2018 年 ASCO)。

Molecular subtype に基づいた最近の臨床試験

膀胱癌は肺癌やメラノーマと並んで腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutation burden, TMB) の多い腫瘍である。膀胱癌の癌化および進展にかかわる遺伝子を Fig. 2 に示す。9 番染色体の欠失は癌化の早期段階で起こり FGFR3/HRAS 変異は過形成をもたらす。さらに PIK3CA/STAG2 変異が起こると High-grade Ta 癌に進展する。high grade Ta 癌はその後 CDKN2A や TP53/RB1 の不活化を経て T1 癌に進展する。早い段階での TP53 変異は異形成をもたらす、さらに RB1 の欠失により上皮内癌 (CIS) ひいては T1 癌へ発展する。T1 癌はさらにさまざまな遺伝子変異を起こして筋層浸潤

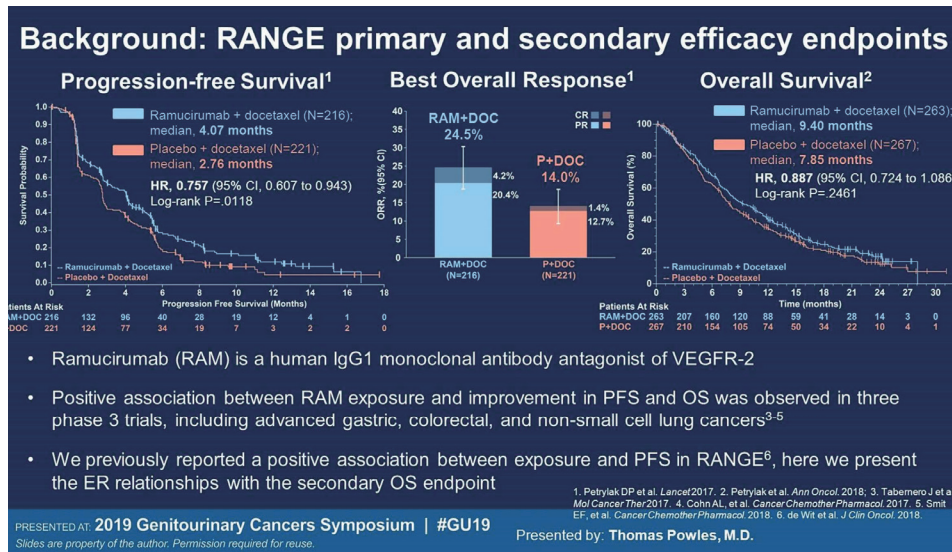


Fig. 1 Primary and secondary efficacy endpoints in RANGE study presented by Dr. Thomas Powles at 2019 ASCO-GU. The ORR were 24.5% in the RAM + DOC group and 14.0% in the Placebo + DOC group. Despite a significant difference in PFS, Dr. Powles finally reported that there was no difference in OS between the arms.

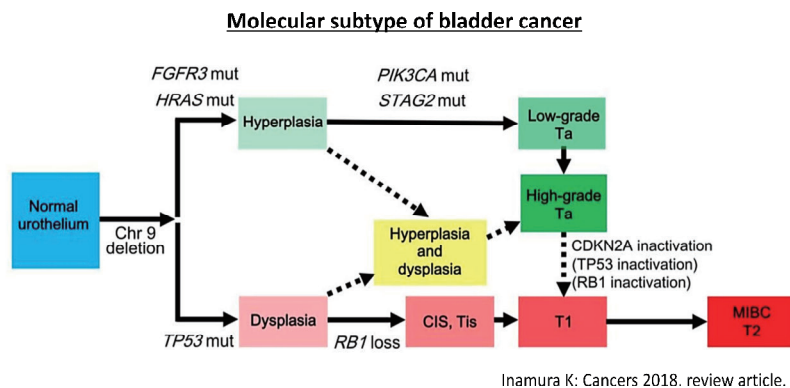


Fig. 2 Potential pathways of tumorigenesis and tumor progression of bladder cancer (BC). BC develops via divergent pathways comprising either the FGFR3/RAS pathway (green) or the TP53/RB1 pathway (red). Chromosome nine deletion occurs in the early phase of tumorigenesis. FGFR3/HRAS mutation frequently occurs during the development of hyperplasia. In the case of low-grade Ta carcinoma with recurrent PIK3CA/STAG2 mutation, hyperplasia develops into high-grade Ta carcinoma, which may progress to become T1 carcinoma after CDKN2A inactivation or TP53/RB1 inactivation. TP53 mutation frequently occurs during the development of dysplasia. Dysplasia may develop into CIS (Tis) after RB1, followed by T1 carcinoma. T1 carcinoma progresses to become MIBC (T2) after various genomic alterations. Chr, chromosome; CIS, carcinoma in situ; MIBC, muscle-invasive bladder cancer; mut, mutation. Citation with permission.

癌に進展すると考えられている²⁴⁾。近年、The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースにおける 412 例のゲノム解析から、筋層浸潤膀胱癌は 5 つの molecular subtype に分類され治療薬に対する反応が異なることが示唆された²⁵⁾。例えば全体の約 35% を占める Luminal-papillary type では FGFR3 の変異・癒合が見られることが特徴であり、局所進行癌における術前化学療法は期待出来ず FGFR 阻害薬が期待出来るという (Fig. 3)。このような流れから、最近では molecular subtype に基づいた臨床試験が計画されるようになった。

1. FGFR 阻害薬

Erdaftinib は pan-FGFR (1-4) 阻害薬であり^{26) 27)}、2018 年 ASCO で Siefker-Radtke らにより第 2 相臨床試験 (BLC2001 試験: NCT02365597) の結果が報告された。それによると対象患者は癌組織検査で FGFR の変異・癒合が確認された転移性尿路上皮癌患者 (n=99) で、患者の 79% が内臓転移を有し、43% がサードライン以降の治療として実施されていた。ORR は 40.4% で PFS と OS は中央値で 5.5 カ月と 13.8 カ月であった。このコホートでは 22 例に前治療として CPI が使用され

Comprehensive molecular characterization of muscle invasive BC

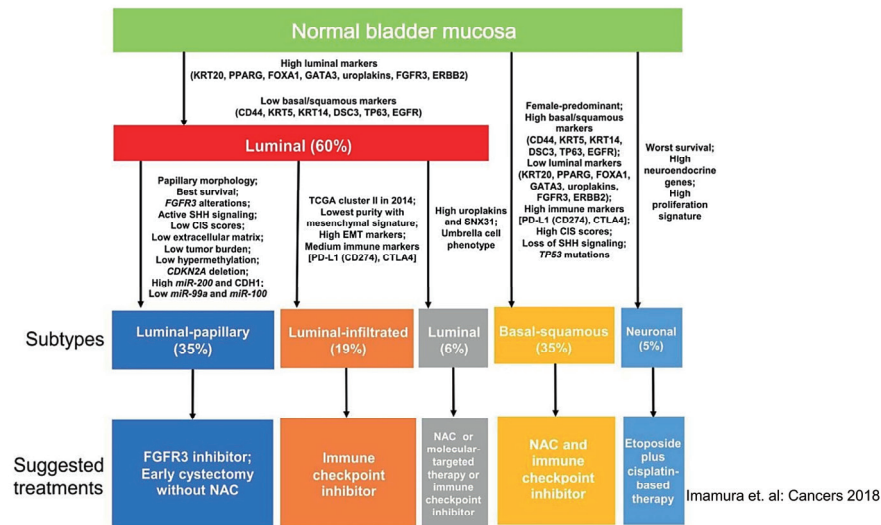


Fig. 3 Categorization of muscle-invasive BC into five different subtypes based on mRNA expression by The Cancer Genome Atlas consortium. Molecular and clinicopathological characteristics and suggested treatments for the five subtypes are summarized. Among them, luminal-papillary type occupies 35% of BC. miR-200 is highly expressed in luminal-papillary type, and this type is also known as low therapeutic effect by immune checkpoint inhibitors. CIS, carcinoma in situ; EMT, epithelial-mesenchymal transition; NAC, neoadjuvant chemotherapy; SHH, sonic hedgehog. Citation with permission.

ていたが、CPIが奏効していたのは22例中、僅か1例(5%)のみであり、13例(59%)ではErdafitinibが奏効した。これはCPIが奏効する患者とFGFR阻害薬が奏効する患者の背景が異なることを裏付けている。著効例をFig. 4に示す。現在、CPI前治療の有無によって無作為化する第3相試験(THOR試験)が進行中である。Erdafitinib以外にも多くのFGFR阻害薬が開発され臨床試験が開始されている(Table 5)。

2. Antibody Drug Conjugates (ADCs) の開発

Enfortumab VedotinはNectin-4に対するモノクローナル抗体と微小管重合阻害薬であるMonomethyl Auristatin Eの抗体薬物複合体である²⁸⁾(Fig. 5)。膀胱癌細胞の細胞膜にはNectin-4が高率に発現しており、Enfortumab Vedotinは特異的に癌細胞内のlysosomeに取り込まれMonomethyl Auristatin Eが細胞内で放出され抗腫瘍効果を発揮する、いわゆるミサイル療法である。第2相試験であるEV-201(NCT03219333)ではCPIあるいはプラチナベースの化学療法後のセカンドライン治療としてデザインされ、患者(n=125)の90%に内臓転移があったにもかかわらず、ORR 44%(CR 12%, PR 32%)と奏効し、PFSとOSは中央値で5.8カ月と11.7カ月と良好であった。興味深いことは、CPIのように副作用などで投薬を中止してもResponderの約40%で効果が持続するdurable responseが観察されていることである(Petrylakら2019年ASCO)。現在、CPI後の

セカンドラインとして化学療法(Docetaxel, Paclitaxel, Vinflunine)を対照とした第3相試験(EV301試験:NCT03474107)が進行中である。

もう1つの有望なADCはSacituzumab Govitecan(IMMU-132)で尿路上皮癌や子宮頸癌で高率に発現しているTrop-2に対するモノクローナル抗体とトポイソメラーゼ阻害薬であるイリノテカンの最終産物であるSN-38との抗体薬物複合体である²⁹⁾(Fig. 6)。膀胱癌を含む17癌種に対して行われた第1/2相試験(Tropics-03:NCT03964727)では前治療にCPIあるいはプラチナベースの化学療法後を含むセカンドライン以降の膀胱癌患者(n=45)に投与され、73%に内臓転移があったにもかかわらず、ORR 31%(CR 4%, PR 27%)でやや低かったが、PFSとOSは中央値で7.3カ月と16.3カ月と良好であった(Tagawaら、2019年ASCO-GU)。著効例をFig. 7に示す。この結果を受けて、転移性UCを対象に本格的な第2相試験(TROPHY-U-01:NCT03547973)が開始されている。

結 語

局所進行あるいは転移性膀胱癌に対する薬物療法の開発が続いている。特にFGFR阻害薬ではmolecular subtypeを考慮した臨床試験が行われるようになった。さらに癌組織への効果的な薬剤分布と、正常組織への副作用軽減のため、EVやIMMU-132のようなADCを利

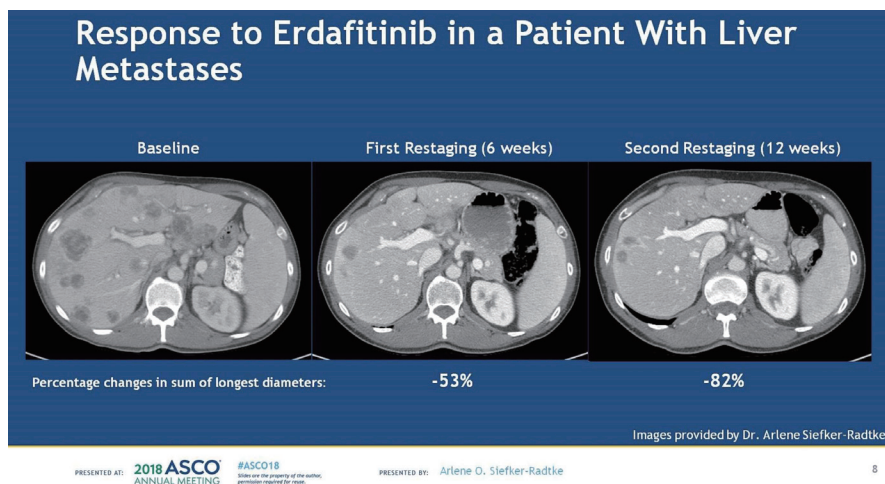


Fig. 4 A successful case treated by Erdafitinib presented by Dr. Arlene Siefker-Radtke at 2018 ASCO. The liver metastases had radically disappeared at 12 weeks after administration. Citation with permission.

Table 5 Other FGFR inhibitors (ongoing clinical trials)

Drugs	Phase	Clinicaltrials. gov	Other Details
AZD4547 (BISCAV)	1b	NCT02546661	Single agent or combined with duvalumab
BGJ398	2	NCT02160041	Fully accrued
Debio1347	1	NCT01948297	Recruiting advanced solid tumors
INC8054828	2	NCT02672714	
LY3076226	1	NCT02529553	Urothelial cohort after dose escalation
Rogatatinib (BAY1163877)	1	NCT01976741	
Rogatatinib vs. taxane (FORT-1)	2/3	NCT03410693	
Rogatatinib + Atezolizumab (FORT-2)	1b/2	NCT03473756	First-line cisplatin-ineligible
B-701 +/- Docetaxel (FIERCE 21)	1b/2	NCT02401542	FGFR3 specific monoclonal antibody; Phase 2 is docetaxel +/- B-701
B-701 +/- Pembrolizumab (FIERCE 21)	1	NCT03123055	FGFR3 alteration not mandated

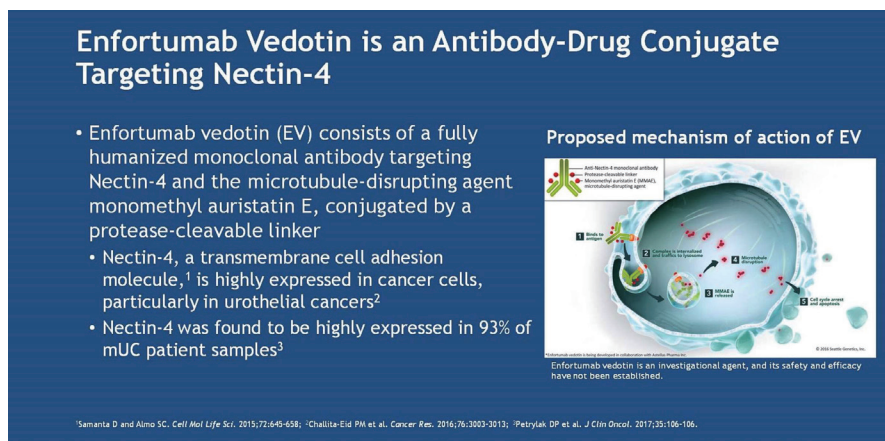


Fig. 5 Introduction of Enfortumab Vedotin (EV) by Dr. Jonathan E. Rosenberg at 2018 ASCO. EV consists of a monoclonal antibody targeting Nectin-4 highly expressed in urothelial cancers and the microtubule-disrupting agent, auristatin E. Citation with permission.

mUC results in IMM-132-01 Study

Sacituzumab Govitecan is a Trop-2-Directed Antibody-Drug Conjugate (ADC)

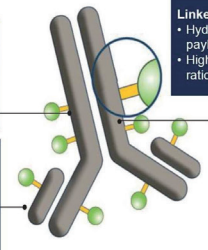
- Trop-2 is an epithelial cell surface antigen highly expressed in UC¹.
- Sacituzumab govitecan is distinct from other ADCs:²⁻⁶
 - High drug-to-antibody ratio⁵
 - Hydrolysis of the linker releases the SN-38 cytotoxic intracellularly and in the tumor microenvironment. Thus, Sacituzumab govitecan-bound tumor cells are killed by intracellular uptake of SN-38, and adjacent tumor cells are killed by SN-38 released extracellularly²
- Sacituzumab govitecan has shown preclinical and clinical activity.^{3,7,8}

Humanized anti-Trop-2 antibody

- Directed towards Trop-2, an epithelial antigen expressed on many solid cancers

SN-38 payload

- SN-38 more potent than parent compound, irinotecan
- In xenograft models, ADC delivers up to 136-fold more SN-38 than irinotecan



Linker for SN-38

- Hydrolysable linker for payload release
- High drug-to-antibody ratio (7.5:1)⁵

Trop-2: trophoblast cell surface antigen 2. 1. Avelino et al. Oncotarget 2017;8:58642. 2. Stanodub et al. Clin Cancer Res 2015;21:3870. 3. Cardillo et al. Clin Cancer Res 2011;17:3157-3169. 4. Sharkey et al. Clin Cancer Res 2015;21:5131-5138. 5. Cardillo et al. Biotechnology Clin 2015;28:919-931. 6. Govindan et al. Mol Cancer Ther 2013;12:969-979. 7. Falles et al. Clin Genitourin Cancer 2016;14:e73-79. 8. Banda et al. J Clin Oncol 2017;35:2141-2148.

PRESENTED AT 2019 Genitourinary Cancers Symposium | #GU19 Presented by: Scott T. Tagawa

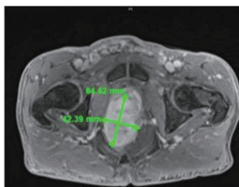
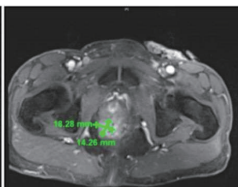
Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Fig. 6 Introduction of Sacituzumab Govitecan (SG) by Dr. Scott, T. Tagawa at 2019 ASCO-GU. SG consists of a monoclonal antibody targeting Trop-2 highly expressed in urothelial cancers and the final metabolite of irinotecan, SN-38. Citation with permission.

mUC results in IMM-132-01 Study

Case 1: 75% Reduction in Pelvic Metastasis After 4 Prior Lines of Therapy (2 CPI)

- 58 year-old male with inoperable, high-grade papillary UC
- Progression after 4 lines of prior therapy
 - 1st line: cisplatin/gemcitabine/paclitaxel
 - 2nd line: gemcitabine
 - 3rd line: atezolizumab
 - 4th line: nivolumab
- 76% Reduction in sum of all target lesions
 - Duration of partial response: 29.4 mo

Baseline MRI: 64 mm 1st Response Assessment: 16 mm

CPI, checkpointinhibitor.
Case presented previously at ESMO 2017 (Tagawa et al. Annals Oncol. 2017;28(suppl 5):301 [Abstract 858P]).

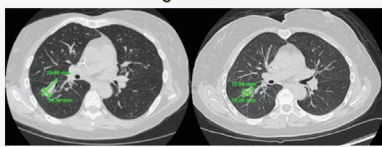
PRESENTED AT 2019 Genitourinary Cancers Symposium | #GU19 Presented by: Scott T. Tagawa

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

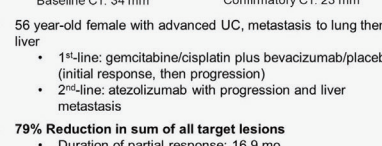
mUC results in IMM-132-01 Study

Case 2: 32% Reduction in Lung Metastasis and Complete Resolution of 2 Liver Metastases

Lung Lesions

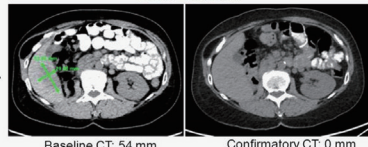


Baseline CT: 34 mm

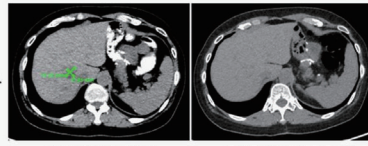


Confirmatory CT: 23 mm

Liver Lesions



Baseline CT: 54 mm



Confirmatory CT: 0 mm

- 56 year-old female with advanced UC, metastasis to lung then liver
 - 1st-line: gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab/placebo (initial response, then progression)
 - 2nd-line: atezolizumab with progression and liver metastasis
- 79% Reduction in sum of all target lesions
 - Duration of partial response: 16.9 mo

PRESENTED AT 2019 Genitourinary Cancers Symposium | #GU19 Presented by: Scott T. Tagawa

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Fig. 7 Successful cases pre-treated by chemotherapy and CPI presented by Dr. Scott, T. Tagawa at 2019 ASCO-GU. The metastases shrank tremendously following SG administration. Citation with permission.

用した薬物療法の開発が進むと予想される。近い将来に、TURBT で得られた腫瘍サンプルの遺伝子学的解析により、最も活性化しているシグナル経路や腫瘍抗原タンパクを標的とした化学療法薬・分子標的薬・CPI を選択する時代が到来するであろう。

文 献

- 1) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**: 1015-1026, 2017.
- 2) von der Maase, H. et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J. Clin. Oncol.* **18**: 3068-3088, 2000.
- 3) Kaufman, D. S. et al.: A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol. Oncol.* **22**: 393-397, 2004.
- 4) Li, J. et al.: Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* **23**: 1185-1191, 2005.
- 5) Ardavanis, A. et al.: Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br. J. Cancer.* **92**: 645-650, 2005.
- 6) Dumez, H. et al.: Docetaxel and gemcitabine combination therapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a phase II and pharmacologic study. *Anticancer Drugs.* **18**: 211-218, 2007.
- 7) Dreicer, R. et al.: Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer (E4802): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer.* **112**: 2671-2675, 2008.
- 8) Milowsky, M. I. et al.: Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Clin. Oncol.* **27**: 4062-4067, 2009.
- 9) Hussain, M. et al.: A randomized phase 2 trial of gemcitabine/cisplatin with or without cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer.* **120**: 2684-2693, 2014.
- 10) Sternberg, C. N. et al.: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J. Clin. Oncol.* **19**: 2638-2646, 2001.
- 11) Bamias, A. et al.: Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* **22**: 220-228, 2004.
- 12) De Santis, M. 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.* **27**: 5634-5639, 2009.
- 13) Bamias, A. et al.: Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann. Oncol.* **24**: 1011-1017, 2013.
- 14) Bellmunt, J. et al.: Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J. Clin. Oncol.* **30**: 1107-1113, 2012.
- 15) Pagliaro, L. C. et al.: Cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide as weekly therapy: a feasibility and phase II study of salvage treatment for advanced transitional-cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **20**: 2965-2970, 2002.
- 16) Di Lorenzo, G. et al.: FOLFOX-4 in pre-treated patients with advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **34**: 747-750, 2004.

- 17) Sweeney, C. J. et al.: Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J. Clin. Oncol.* **24**: 3451-3457, 2006.
- 18) Albers, P. et al.: Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann. Oncol.* **22**: 288-294, 2011.
- 19) Wong, Y. N. et al.: Phase II trial of cetuximab with or without paclitaxel in patients with advanced urothelial tract carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **30**: 3545-3551, 2012.
- 20) Bellmunt, J. et al.: Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann. Oncol.* **24**: 1466-1472, 2013.
- 21) Bellmunt, J. et al.: A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann. Oncol.* **28**: 1517-1522, 2017.
- 22) Powles, T. et al.: Phase III, double-blind, randomized trial that compared maintenance lapatinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 1/2-positive metastatic bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* **35**: 48-55, 2017.
- 23) Petrylak, D. P.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* **390**: 2266-2277, 2017.
- 24) Inamura, K.: Bladder cancer: new insights into its molecular pathology. *Cancers (Basel)*. **10**: pii E100, 2018.
- 25) Robertson, A. G. et al.: Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell.* **171**: 540-556, 2017.
- 26) Siefker-Radtke, A. O. et al.: First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt). *J. Clin. Oncol.* **36** (15 Suppl.): 4503, 2018.
- 27) Loriot, Y. et al.: Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **381**: 338-348, 2019.
- 28) Rosenberg, J. E. et al.: Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J. Clin. Oncol.* **37**: 2592-2600, 2019.
- 29) Faltas, B. et al.: Sacituzumab govitecan, a novel antibody-drug conjugate, in patients with metastatic platinum-resistant urothelial carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer.* **14**: e75-79, 2016.

PROMISING DRUG THERAPIES OTHER THAN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF METASTATIC BLADDER CANCER

HIDEKI ENOKIDA AND MASAYUKI NAKAGAWA

Department of Urology, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Abstract:

Within the last three decades, cisplatin-based chemotherapies have become the standard of care for metastatic bladder cancer (mBC). Recently, immune-checkpoint inhibitors (CPIs) were clinically approved for the treatment of mBC and have attracted much attention from urologists. However, the

objective response rate (ORR) of CPIs remains limited to approximately 20%, and the overall survival (OS) is only approximately 10 months after administration. Furthermore, there are no effective systemic therapies after gemcitabine and cisplatin (GC) or CPIs. Various clinical trials have been carried out using anticancer agents and molecular targeted agents. However, no treatments have shown superior ORRs and OS compared with GC therapy. This apparent inefficacy may be due to a lack of consideration of the molecular subtypes of cancer tissues from eligible patients. BC is known to exhibit a high tumor mutation burden, and the efficacy of therapeutic agents has been shown to be dependent on the molecular subtype of each patient. In particular, the luminal-papillary subtype accounts for 35% of BC cases and is characterized by fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutations and fusion. Erdafitinib and other FGFR inhibitors have been reported to be effective therapeutic agents, and phase 3 trials are currently being performed for selected patients. Antibody drug conjugates (ADCs) are also being evaluated. ADCs consist of a monoclonal antibody targeting a tumor-cell surface antigen and an anticancer agent, enabling delivery of anticancer agents specifically to cancer cells via the antigen-antibody reaction (also called "missile therapy"). Enfortumab vedotin (Nectin-4 and Auristatin E) and sacitumab govitecan (Trop-2 and SN-38) are promising ADCs that are currently being evaluated in clinical studies. Importantly, these drugs are also effective in patients who have taken CPIs as prior therapy, suggesting that the molecular background may be different from patients who have benefitted from CPIs. Thus, in the near future, precision medicines, i.e., agents targeting activated signaling pathways or cancer antigens based on companion diagnostics of specimens collected by transurethral resection of bladder tissue, are expected to facilitate improved outcomes in patients with BC. (Nishinoh J. Urol. **82** : 52-60, 2020)

key words : metastatic bladder cancer, drug therapy, FGFR inhibitors, antibody drug conjugates
