

シンポジウム 5: 膀胱癌の診断・治療 Game Changers

進行性 UC 治療の Game Changer —今後の ICI 適応拡大と ICI 不応への戦略—

山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座

松本 洋明*・松山 豪泰

(受付日: 2021 年 5 月 5 日)

抄録:

進行性尿路上皮癌 (UC, 以降略称表記), 特に膀胱癌の薬物治療は長らく M-VAC 療法が施行され, 後に AE の少ない GC 療法が 1 次治療として使用されてきたが, シスプラチン不適格症例に対する治療や 2 次治療においてはエビデンスの高い標準治療の確立が喫緊の課題であった。しかし免疫チェックポイント阻害薬 (ICI, 以降略称表記) の登場により, ペムブロリズマブは 2 次治療において進行性 UC の全生存率を有意に改善させ, 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版でも 2 次治療として推奨されるに至っている。しかし, 実際には奏効率は 21%, 生存期間中央値は 10.1 カ月とまだまだ満足できるものではなく, AE による治療継続困難の問題もあり, ICI の治療効果をいかに向上させるか, および post ICI の治療確立が急務となっている。そこで現在, 進行性 UC 治療の Game Changer として様々な薬剤の開発が進められている。一例として 1 次化学療法後の維持療法としてのアベルマブの有用性や ICI 後のエルダフィチニブやエンフォルツマブベドチンの有用性が報告され, 進行性 UC の治療は大きく進化しつつある。また, 1 次治療においてさえ ICI と他剤の併用によりさらに治療効果と予後の向上が試みられつつある。

本シンポジウムではこれら進行性 UC の Game Changer を取り上げ, 今後の ICI 適応拡大と ICI 不応への戦略を概説する。
(西日泌尿, 84: 208-213, 2022)

キーワード: Game Changer, 膀胱癌, 尿路上皮癌, 免疫チェックポイント阻害薬, 分子サブタイプ

緒 言

進行性 UC・膀胱癌の 1 次治療においては未だに抗瘤剤による化学療法が第一選択となるが, シスプラチンの使用に耐えるか否かがまず治療選択において考慮される。2019 年に改訂された膀胱癌診療ガイドライン¹⁾において, 1 次治療はシスプラチンが使用可能な (適格: eligible) 症例かその使用が制限される (不適格: ineligible) 症例かで GC 療法か GCarbo 療法かに二分される。臨床では腎機能障害によりいずれかを選択されることが多いが, シスプラチン ineligible を判断する基準としては GFR60 mL/min 未満, ECOG PS 2 以上, グレード 2 以上の聴覚障害, グレード 2 以上のニューロパシー, New York Heart Association Class III 以上の心不全のい

ずれか一つが該当することが世界的に広く適用されている²⁾。これらの因子はまさに高齢者で当てはまることの多い項目であり, 高齢者の多い UC 患者においてシスプラチンを十分に使えない症例が多いということも治療を困難にする要因であった。

1 次治療の現状

Fig. 1 に現在まで報告されている進行性 UC に対する 1 次治療の成績を示す。本邦では 1 次治療としてペムブロリズマブとアテゾリズマブ^{3)~4)}は使用できないが, シスプラチン eligible では現時点でも奏効率は良好な成績が報告されている^{5)~7)}。しかし, 全生存率を見ると長期予後は満足できるものではなく, これは殺細胞性抗癌剤への耐性獲得と忍容性低下による治療の長期継続が困難なことが主な要因である⁷⁾。一方シスプラチン ineligible では GCarbo 療法⁸⁾が現時点では第一選択になるが, CR 率はシスプラチン含有レジメンと比較し不良で, 長

* 〒755-8505 山口県宇部市南小串 1 丁目 1 番 1 号
TEL 0836-22-2275, FAX 0836-22-2276
E-mail: hmatsumo@yamaguchi-u.ac.jp

期予後も満足な結果であるとは言えない⁹⁾。Sonpavde ら¹⁰⁾は後ろ向きに1,000例以上の1次抗癌化学療法としてシスプラチンを含むレジメンを施行された患者コホートを解析し、3~5サイクルを受けた症例と6~9サイクル施行可能であった症例とを2群に分けて比較した結果、両群で全生存率 (OS) に差はなく、また4サイクル施行群と6サイクル施行群の比較でも OS に差は認められなかったと報告している。早期治療失敗例を除き、奏効例では4~6サイクル施行できた症例はそれ以上の継続での抗癌剤による奏効持続や生存期間延長はあまり期待できない可能性が示唆される。

2 次治療の現状

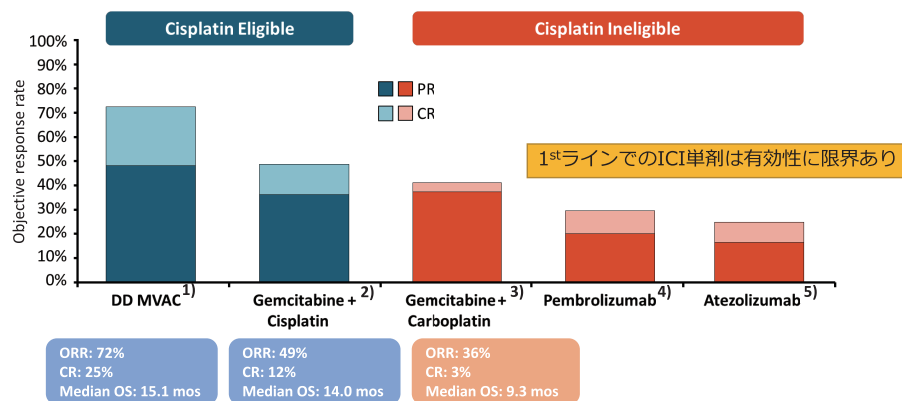
次に1次抗癌化学療法後に再発または進行した局所進行または転移性膀胱癌に対しては現時点 (2021年2月末日) では2次治療としてKEYNOTE-045試験¹¹⁾の結果より膀胱癌診療ガイドライン2019年版¹⁾においてペムプロリズマブ投与が推奨の強さ1、エビデンスの確実性Aで推奨されている。追跡期間中央値27.7カ月の長期成績¹²⁾においても奏効率は21.1%、CR 9.3%と良好でやはり奏効する患者の中には長期予後が期待できる症例も存在する。しかし、無効症例やhyper-progression症例もあり、抗癌剤耐性獲得後の腫瘍細胞に対してはICIも十分な治療効果を発揮できない症例が存在する可能性も示唆される。それには免疫細胞を含めた腫瘍微小環境が抗癌剤やICIの治療効果を決定づけている可能性が考えられている¹³⁾。近年、抗癌剤が免疫応答誘導性細胞死 (immunogenic cell death : ICD) による樹状細胞の活性

化¹⁴⁾および免疫抑制性の因子となる Treg や M2 マクロファージ、MDSC などの活性を抑制している可能性が示唆されている¹⁵⁾。

今後の Game changer

i. 1 次化学療法後の維持療法

以上のような状況を踏まえ、1次化学療法奏効例においては長期継続による治療効果の減弱や身体の疲弊を回避するとともに腫瘍免疫環境が抗癌剤投与により樹状細胞の活性化、および免疫抑制性の因子の抑制がなされている状態でICIを開始することで、全身状態を低下させずにICIによる抗腫瘍効果を最大限発揮させることができるのではないかと仮説が成立すると思われる^{16)~19)} (Fig. 2)。そこにうまく適応されたのが1次化学療法後のアベルマブによる維持療法としてのJAVELIN Bladder100試験²⁰⁾である。1次化学療法としてGCまたはGCarbo療法を4~6サイクル施行した時点でCR, PR, SDが得られた症例において一旦化学療法を中止してBSCを施行する (どちらかというところでは Watchful waiting という意味合いが正しいと思われる) 群とアベルマブ投与群とに1:1の割り付けを行った。結果としてOSは腫瘍組織のPD-L1発現の陽性率にかかわらずアベルマブ投与群はBSC群と比較して優位に予後延長効果が示され (生存期間中央値21.4カ月 vs 14.3カ月, $p=0.001$)、同様に無増悪生存率 (PFS)、客観的奏効率 (ORR) も優位にBSC群より良好な成績が得られた (Table 1)。この結果を受けて欧米に引き続き本邦でも2021年2月に局所進行または転移性のUCに対する一



1) Sternberg, C.N. et al. Eur. J. Cancer. 42: 50-54, 2006.

2) von der Masse, H. et. al. J.Clin. Oncol. 18: 3068-3077, 2000.

3) De Santis, M. J.Clin. Oncol. 30: 191-199, 2012.

4) Balar, A.V. et. al. Lancet Oncol. 18: 1483-1492, 2017.

5) Balar, A.V. et. al. Lancet. 389: 67-76, 2017.

Fig. 1 1stラインでのUCに対する薬物療法の成績

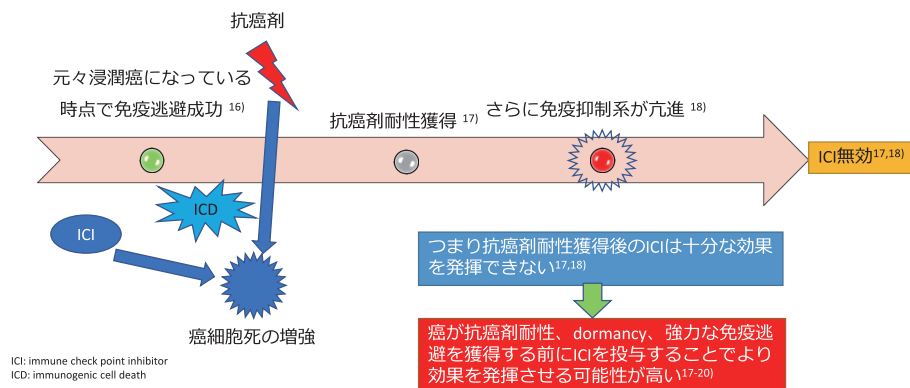


Fig. 2 1次抗癌剤が有効な症例に対する免疫チェックポイント阻害薬介入による維持療法が有効となる仮説

Table 1 アベルマブ群とBSC群の治療効果の比較
全症例とPD-L1陽性例での奏効率の比較。文献20より改変

	全 症 例		PD-L1 陽性例	
	アベルマブ + BSC	BSC 単独	アベルマブ + BSC	BSC 単独
奏効率 (95%CI)	9.7% (6.8~13.3)	1.4% (0.5~3.3)	13.8% (9.2~19.5)	1.2% (0.1~4.2)
オッズ比 (95%CI)	7.5 (2.8~24.4)		12.7 (3.2~114.1)	
Best response				
CR	6.0%	0.9%	9.5%	0.6%
PR	3.7%	0.6%	4.2%	0.6%
SD	12.6%	13.1%	10.1%	13.6%
NonCR/nonPD	18.9%	12.9%	20.1%	13.0%
PD	37.1%	48.3%	31.3%	48.5%
NE	21.7%	24.3%	24.9%	27.8%
DCR	41.1%	27.4%	43.9%	27.8%

BSC: best supportive care, CR: Complete response, PR: Partial response, SD: Stable disease, PD: Progressive disease, NE: Not evaluable, DCR: Disease control rate

次化学療法の維持療法として承認申請された。この新たな治療体系は進行性 UC におけるまさに Game changer であると言える。

ii. 新規薬剤（エルダフィチニブ、エンフォルツマブベドチン）

次に今後の Game changer として近年注目されているのは2~3次治療としての新たな薬剤の登場である。

1) エルダフィチニブ（Erdafitinib）

膀胱癌においても以前から発癌から進展に至る遺伝子変異の解析は蓄積されており、p53 遺伝子、Rb 遺伝子の欠失と癌の悪性度や予後との関連は有名なところであるが、もう一つの膀胱癌進展に関する重要な遺伝子として FGFR3 遺伝子変異がよく知られている²¹⁾。転移性膀胱

癌では15~20%、上部 UC においては25%~35%に変異が認められるとされ、FGFR 阻害剤の有効性に関して基礎的検討及び臨床試験が進んできた。そのうち特に有望であった FGFR1~4 のチロシンキナーゼ阻害薬であるエルダフィチニブは BCL2001 試験²²⁾において FGFR 変異を有する局所進行切除不能または転移性の UC 患者で少なくとも1コースの化学療法中またはその終了後、あるいは術前または術後の補助化学療法後12カ月以内の病勢進行歴があった症例（ICI 使用歴のある患者も含まれた）において40%のORRを達成し、2019年4月FDAにて迅速承認を取得した。副次的評価項目であるOSも中央値13.8カ月、PFS中央値5.5カ月と2~3次治療における有望な治療選択として期待されており、現

在第3相試験が進行中である²³⁾。

2) エンフォルツマブベドチン (Enfortumab Vedotin)

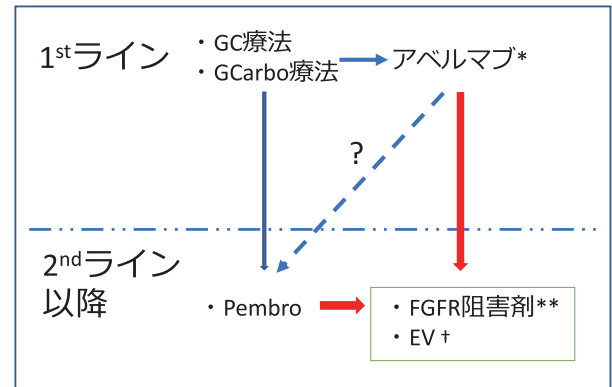
もう一つのブレイクスルー治療薬として期待されているのがエンフォルツマブベドチンである。これは抗体薬物複合体 (ADC: antigen drug conjugate) であり、膜表面抗原であるネクチン 4 に対するモノクローナル抗体にリンカーを介して微小管重合阻害薬である MMAE (モノメチルアウリスタチン E) を結合させたもので、進行性 UC では高発現しているネクチン 4 に特異的に結合し、癌細胞内にエンドサイトーシスで取り込まれたのち細胞内で MMAE が放出され抗腫瘍効果を発揮するといったドラッグデリバリーシステムを用いた薬剤である。FDA は異例に 2018 年 3 月エンフォルツマブベドチンを局所進行または転移を有する UC を有し、ICI による治療中または治療後に癌が進行した患者に対する画期的治療薬 (breakthrough therapy) に指定した。第2相試験である EV201 試験において1次治療としてプラチナを含めたレジメンで治療後に PD-1 もしくは PD-L1 抗体投与が行われ、進行した症例にエンフォルツマブベドチンが投与され、観察期間中央値 10.2 カ月において ORR 44%, CR 率 12% と驚異的な治療効果が報告²⁴⁾され、観察期間が 22.3 カ月に延長された解析においても同様の治療効果が維持されており、12 カ月 OS 50.4%, 18 カ月 OS 34.2% と良好な成績が報告され²⁵⁾、2019 年 2 月 FDA で迅速承認された。さらに第3相である EV301 試験において対象群の3次化学療法 (パクリタキセル, ドセタキセルもしくはビンフルニン {本邦未承認}) と比較し、OS 中央値 12.88 カ月 (対象群 8.97 カ月), ハザード比 0.70 (95% CI, 0.56-0.89), $p = 0.0001$ と優位に予後延長効果が示され²⁶⁾、本邦でも 2021 年 9 月に保険収載がなされ、まさに新たな3次治療の Game changer となることが期待されている。

iii. 分子生物学的なコンパニオン診断による治療選択の試み

最後に分子生物学的なコンパニオン診断による治療選択の Game Changer について触れる。

乳癌、肺癌等の領域では以前から遺伝子変異を考慮した治療戦略が構築されてきており、昨今は前立腺癌においても BRCA 遺伝子検査により BRCA1/2 に変異 (germline もしくは somatic) をもつ症例にオラパリブを使用することが可能となった。まだ、実際の薬剤選択への適応についてはまだ本邦の保険制度では問題が多いが、FoundationOne[®] CDx がゲノムプロファイル検査の保険適応により、様々な癌種での遺伝子変異別によるオーダーメイド医療が進む可能性はある。

今後の進行性 UC の治療ストラテジー予測



*文献 20)、**文献 22, 23)、†文献 24-26)、EV: Enfortumab Vedotin

Fig. 3 今後の進行性 UC の治療ストラテジー予測シエーマ

膀胱癌においても分子生物学における遺伝学的特徴に基づくサブタイプによる治療戦略²⁷⁾が提唱されつつあり、遺伝子変異を解析することで有効な薬剤が選択可能になればタイプ別に化学療法, ICI, 分子標的治療薬等の使い分けが行われていく可能性はある。現在様々なグループから遺伝子サブタイプへの分類とそれらの予後、薬剤への奏効率が報告されているが、これらをまとめる方向でコンセンサス形成²⁸⁾が進んでいる。今後さらにこれらサブタイプ分類に対する治療薬の有効性、予後についてプロスペクティブに検討されていく必要があると思われる。

結 語

以上、進行性 UC における Game changer について紹介させていただいた。現在も様々な薬剤の開発が進んでおり、今後2次、3次治療の変革、さらに1次治療にも変革の波がやってくることは間違いないと思われる (Fig. 3)。また、進行性 UC にとどまらず、局所浸潤性膀胱癌、BCG unresponsive に対する新規治療薬の開発も進んでおり、今後の UC 診療の進展に注目したい。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会 編: 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 医学図書出版株式会社, 2019.
- 2) Galsky, M. D. et al.: A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet. Oncol.* 12: 211-214, 2011.
- 3) Vuky, J. et al.: Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating

- First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J. Clin. Oncol.* **38** : 2658–2666, 2020.
- 4) Balar, A. V. et al. : Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma : a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *J. Clin. Oncol.* **389** : 67–76, 2017.
 - 5) Sternberg, C. N. et al. : Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors. *Eur. J. Cancer.* **42** : 50–54, 2006.
 - 6) 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** : 3068–3077, 2000.
 - 7) Pectasides, D. et al. : Systemic chemotherapy in locally advanced and/or metastatic bladder cancer. *Cancer. Treat. Rev.* **32** : 456–470, 2006.
 - 8) De Santis, M. et al. : Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine / carboplatin and methotrexate /carboplatin / vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy : EORTC study 30986. *J. Clin. Oncol.* **30** : 191–199, 2012.
 - 9) Dogliotti, L. et al. : Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium : Results of a randomized phase 2 trial. *Eur. Urol.* **52** : 134–141, 2007.
 - 10) Sonpavde, G. P. et al. : Impact of the number of cycles of platinum based first line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *J. Urol.* **200** : 1207–1214, 2018.
 - 11) Bellmunt, J. et al. : Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376** : 1015–1026, 2017.
 - 12) Fradet, Y. et al. : Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer : results of > 2 years of follow-up. *Ann. Oncol.* **30** : 970–976, 2019.
 - 13) Quail, D. F. et al. : Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.* **19** : 1423–1437, 2013.
 - 14) Yamamura, Y. et al. : The key role of calreticulin in immunomodulation induced by chemotherapeutic agents. *Int. J. Clin. Oncol.* **20** : 386–394, 2015.
 - 15) Bracci, L. et al. : Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy : implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* **21** : 15–25, 2014.
 - 16) Quail, D. L. et al. : Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.* **19** : 1423–1437, 2013.
 - 17) Opzoomer, J. W. et al. : Cytotoxic Chemotherapy as an Immune Stimulus : A Molecular Perspective on Turning Up the Immunological Heat on Cancer. *Front. Immunol.* **10** : 1654, 2019.
 - 18) Binnewies, M. et al. : Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat. Med.* **24** : 541–550, 2018.
 - 19) Grivas, P. et al. : Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma : Applying clinical trial findings to clinical practice. *Cancer. Treat. Rev.* **97** : 102187, 2021.
 - 20) Powles, T. et al. : Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **383** : 1218–1230, 2020.
 - 21) Goebell, P. J. and Knowles, M. A. : Bladder cancer or bladder cancers ? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol. Oncol.* **28** : 409–428, 2010.
 - 22) Loriot, Y. et al. : Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **381** : 338–348, 2019.
 - 23) Garje, R. et al. : Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Inhibitors in Urothelial Cancer. *Oncologist.* **25** : e1711–e1719, 2020.
 - 24) Rosenberg, E. J. 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.
 - 25) Yu, E. Y. et al. : Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients

- with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* **22**: 872-882, 2021.
- 26) Powels, T. et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384**: 1125-1135, 2021.
- 27) Robertson, A. G. et al.: Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell.* **171**: 540-556, 2017.
- 28) Kamoun, A. et al.: A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* **77**: 420-433, 2020.

GAME CHANGER IN THE TREATMENT OF
ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA
—FUTURE STRATEGY REGARDING HOW TO ADAPT WITH ICI TREATMENT
EXPANSION AND HOW TO IMPROVE UNRESPONSIVENESS—

HIROAKI MATSUMOTO AND HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan

Abstract :

M-VAC has been used for advanced urothelial carcinoma (UC), especially bladder cancer. Subsequently, GC has been used as a first-line treatment due to its non-inferiority with regard to efficacy and its fewer AEs compared to M-VAC. However, the establishment of a standard treatment was an urgent issue for the treatment of cisplatin-ineligible patients and for second-line treatment. With the advent of immune checkpoint inhibitors (ICIs), pembrolizumab has significantly improved the overall survival rate of patients with advanced UC in second-line treatment, and it is now recommended as the standard second-line treatment in the 2019 edition of Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer. However, its efficacy remains unsatisfactory and there is also the problem of difficulty in continuing treatment due to irAE.

It is an urgent need to improve the therapeutic efficacy of ICI and to establish a treatment for post ICI. Therefore, various drugs that are expected to be effective as game changers in the treatment of UC are currently being developed. For example, avelumab as maintenance therapy after first-line chemotherapy and enfortumab vedotin and erdafitinib after ICI have been reported and hence the treatment of advanced UC is now evolving rapidly. Even in the first-line treatment, further improvement of therapeutic efficacy and prognosis is being attempted by combining ICI with other agents.

In this symposium, we will discuss these game changers in advanced UC and outline strategies for our future approach regarding how to adapt with ICI treatment expansion and how to improve unresponsiveness.

(Nishinohon J. Urol. **84**: 208-213, 2022)

key words : Game changer, bladder cancer, urothelial carcinoma, immune checkpoint inhibitors, molecular subtypes
