

シンポジウム 4: 尿路上皮癌におけるそもそまとまっとう

転移性尿路上皮癌の治療: Switch maintenance PD-L1

香川大学医学部泌尿器科学

田岡利宜也*・杉元幹史

(受付日: 2021 年 12 月 27 日)

抄録:

転移性尿路上皮癌の診療は近年、著しいスピードで変化している。現在までゲムシタビン+シスプラチン (GC) 療法と共に、その中心的役割を演じてきたメトトレキサート+ビンブラスチン+ドキソルビシン+シスプラチン (MVAC) 療法に対して、シスプラチンの治療強度を高めた dose-dense (dd) MVAC 療法が完全奏効率と全生存期間で優越性を示した。これら化学療法後の病勢進行に対して、ペムブロリズマブが 2017 年に本邦で承認された。2021 年には一次化学療法後の治療スペースに、アベルマブ維持療法が加わり、三次治療でエンホルツマブ ベドチンが使用可能となった。そして近未来も新たな分子標的薬や抗体-薬物複合体の承認が控えている。我々には、これら新規治療選択肢を「まっとう」に用い、本疾患を長期の無増悪、そして治癒に導くことが求められる。本稿では、転移性尿路上皮に対する最新の治療戦略を「アベルマブ維持療法」を中心に概説する。

(西日泌尿. 84: 435-440, 2022)

キーワード: 尿路上皮癌, JAVELIN Bladder 100 試験, 維持療法, 免疫チェックポイント阻害剤, アベルマブ

はじめに

尿路上皮癌の生存率は直近 30 年間で改善していない¹⁾²⁾。その背景には、5 年生存率が 6.4% と報告されるなど、転移癌の不良な予後がある²⁾。現在、転移性尿路上皮癌の一次治療には、プラチナ製剤を中心とする多剤併用化学療法が推奨される^{3)~5)}。そのうち、GC 療法と MVAC 療法とを比較した前向き無作為化試験において、GC 療法と MVAC 療法の病勢コントロール (完全奏功 (complete response: CR)) の割合はそれぞれ 82.9% (12.2%) と 78.2% (11.9%) であった⁶⁾。一方、無増悪生存期間 (中央値) は両レジメン共に 7.4 カ月と短く、全生存期間 (中央値) もそれぞれ 14.0 カ月と 15.2 カ月に留まることより⁶⁾⁷⁾、一次化学療法の高い病勢コントロール率を長期に維持できないことが、この分野における喫緊の Unmet needs のひとつと言える。

長期生存を目指す試み

近年、転移性尿路上皮癌に対する治療戦略は、著しい

スピードで変化している。現在まで GC 療法と共に、その中心的役割を演じてきた MVAC 療法に対して、シスプラチンの治療強度を高めた dd MVAC 療法が完全奏効率 (21% vs 9%, $p=0.009$) と全生存期間 (中央値: 15.1 カ月 vs 14.9 カ月, $p=0.042$) で優越性を示した⁸⁾。これら一次化学療法後の病勢進行に対してペムブロリズマブが、二次化学療法との比較で全生存期間を有意に延長した (中央値: 10.3 カ月 vs 7.4 カ月, $p=0.002$)⁹⁾。2021 年には一次化学療法後の治療スペースに、アベルマブ維持療法が加わった¹⁰⁾。さらにプラチナ製剤を含む化学療法レジメンに免疫チェックポイント阻害剤を加えた併用療法が一次治療で検証されるなか¹¹⁾¹²⁾、現時点で最も長い生存期間が期待できる治療戦略は、一次化学療法に続きアベルマブ維持療法を選択する治療シークエンスと推定される (Fig. 1)。

JAVELIN Bladder 100 試験のインパクト

アベルマブ維持療法のエビデンスは JAVELIN Bladder 100 試験で示された¹⁰⁾。その試験は、局所進行または転移を有する尿路上皮癌に対する一次化学療法後に、進行がみられない患者を対象とし、維持療法としてアベルマブと支持療法 (best supportive care: BSC) を行う

* 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1
TEL 087-891-2202, FAX 087-891-2203
E-mail: taoka.rikiya@kagawa-u.ac.jp

群とBSC単独群に無作為で割り付けし、主要評価項目の全生存期間を評価している。尚、その無作為化までに4-10週間の無治療期間が設けられたほか、一次化学療法にはGC療法もしくはゲムシタビン+カルボプラチン(GCarbo)療法が4-6サイクル行われた(Fig. 2)。

その結果、アベルマブ維持療法群は21.4カ月の全生存期間(中央値)を示し、BSC単独群の14.3カ月と比較して有意な生存延長効果を示した(ハザード比=0.69, 95%信頼区間:0.56-0.86, $p=0.0005$)。この結果を受けて、EAUガイドライン⁴⁾は、一次化学療法でSD(stable disease)以上の最良効果を得た転移性尿路上皮癌を対象に、アベルマブ維持療法を「Strong」で推奨した。NCCNガイドライン⁵⁾も「Category 1」に位置づけた。本邦ガイドライン³⁾においても、2021年度のアップデートで強い推奨(推奨の強さ:1)を与えた。このように、アベルマブ維持療法は、現在利用できる最良の治療選択肢、つまり標準治療と認められるに至った。

逐次治療の視点から

アベルマブ維持療法群の無増悪生存期間(中央値)は3.7カ月で、BSC単独群の2.0カ月と比べて有意に長い

(ハザード比=0.62, 95%信頼区間:0.52-0.75, $p<0.0005$)¹⁰⁾。しかし、アベルマブ維持療法に移行しても、無増悪生存期間は短期に留まる可能性があり、その逐次治療も視野に入れる必要がある。

2021年度の米国臨床腫瘍学会にて、アベルマブ維持療法の逐次治療とその終了(もしくは死亡)までの期間(end of next-line therapy)が明らかとなった¹³⁾。まず、アベルマブ維持療法群における逐次治療の実施割合は42.3%で、BSC単独群は61.7%であった。このうち免疫チェックポイント阻害剤は、アベルマブ維持療法群で6.3%に、BSC単独群で43.7%に用いられていた。そして、end of next-line therapy(中央値)は、アベルマブ維持療法群で14.8カ月、BSC単独群で9.2カ月であった(ハザード比=0.67, 95%信頼区間:0.55-0.82)。このように、BSC単独群の4割以上で免疫チェックポイント阻害剤が使用されたにも関わらず、逐次治療を含めた無増悪生存期間においてもアベルマブ維持療法の優越性が維持された。この結果は、病勢進行を待つ前にアベルマブをスタートさせることの臨床的意義を示している。一方、BSC単独群の4割は逐次治療を受けていない。このなかには一次化学療法後の経過観察中に急な病勢進行を

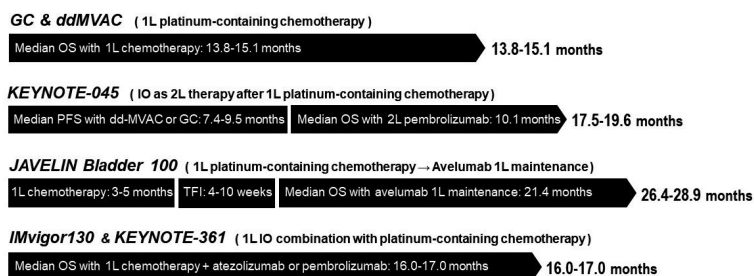


Fig. 1 Survival estimates with immune checkpoint inhibitors treatment strategies in advanced and metastatic urothelial carcinoma.

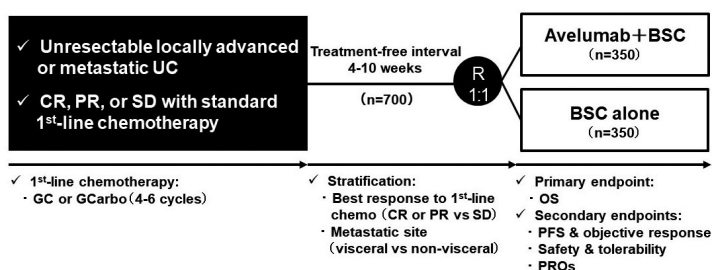


Fig. 2 JAVELIN Bladder 100 trial design

(CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, BSC: best supportive care, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, PROs: patients reported outcome)

認め、免疫チェックポイント阻害剤の使用タイミングを逸した患者も少なからず存在するものと推察される。免疫チェックポイント阻害剤の使用タイミングを逸しないためにも、アベルマブ維持療法は支持されるべきであろう。

一次化学療法の2面性

これまで我々は、一次化学療法で病勢コントロールを得た転移性尿路上皮癌に対して、経過観察あるいは維持化学療法を選択し、その後の病勢進行に際してペムブロリズマブに移行する治療シークエンスを用いてきた⁹⁾。一方、一次化学療法後の維持療法で承認を得たアベルマブは、抗PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) 抗体で、PD-L2 シグナルまで遮断できる抗PD-1 抗体のペムブロリズマブと比較して、治療効果が劣る可能性がある¹⁴⁾。そのため、4-6 サイクルの一次化学療法で病勢コントロールを得た際、アベルマブ維持療法に移行するか、奏功しているうちは6 サイクルを超えても化学療法を継続すべきかを悩む場面も少なくない。

近年、PD リガンドの発現解析にて、膀胱癌におけるPD-L1 優位の発現プロファイルが示された¹⁴⁾。加えて、一次化学療法で用いられるシスプラチンが、その暴露時間依存性に膀胱癌細胞のPD-L1 発現を誘導し、PD-L2 発現には関与しないことも明らかとなった¹⁵⁾。一方、シスプラチンが癌関連線維芽細胞を増殖させ、それに続く免疫阻害や薬剤耐性から、最終的に短い生存期間に繋がる可能性も報告されている¹⁶⁾。

このように2面性を持つシスプラチンを中心とした一次化学療法の至適サイクル数は、2つの後ろ向き試験によって検討されている。まず一次化学療法3-5 サイクル(中央値:4)と6-9 サイクル(中央値:6)を比較した研究では、両群間に全生存期間の有意差を認めなかった¹⁷⁾。そして、2021年の欧州臨床腫瘍学会議にて公表された解析では、GC療法を受けた538名の患者を対象とし、7サイクル以上の一次化学療法にサバイバルベネフィットの上乗せ効果は無いことが示された¹⁸⁾。これら結果は、6サイクルを超える一次化学療法を省略することで、不必要な累積毒性を回避し、維持療法へのより良い移行を促進させるエビデンスとなる。

エビデンスを補強する post-hoc 解析

アベルマブ維持療法の有効性をさらに明らかとするために、JAVELIN Bladder 100 試験の post-hoc 解析が複数報告されている。まず、一次化学療法のサイクル数別に無増悪生存期間と全生存期間が評価され¹⁹⁾、4、5、ま

たは6 サイクル、いずれのサブグループにおいても、アベルマブ維持療法群はBSC 単独群に対して優越性を示した。アベルマブの安全性プロファイルもすべてのサブグループで類似していた。これら結果は、4-6 サイクルの一次化学療法がアベルマブ維持療法の前治療として妥当であることを示している。

その一次化学療法の最良効果で、CR, PR (partial response), またはSD の3群に分類した解析では²⁰⁾、一次化学療法でCRを得たサブグループの全生存期間は2群間で近似していたものの、すべてのサブグループで、アベルマブ維持療法群はBSC 単独群よりも長い無増悪生存期間と全生存期間を示した。この結果は、一次化学療法の最良効果に関わらず、SD 以上であればアベルマブ維持療法を選択するエビデンスとなる。

そして、一次化学療法後の無治療期間も、4-6、6-8、または8-10 週に分けて解析された²¹⁾。当初、早期にアベルマブを開始することで有害事象が増すのではないかと危惧されたが、無治療期間が短くとも有害事象は増加しないことが明らかとなった。一方、遅いアベルマブの導入は治療アウトカムの低下に繋がる可能性が指摘されたが、無治療期間の違いに関わらず、アベルマブ維持療法群はBSC 単独群よりも長期の無増悪生存期間と全生存期間を示した。これら結果は、アベルマブ維持療法の開始タイミングを、一次化学療法の有害事象や患者の希望など、個々の患者の状態に応じて判断できることを意味する。

明らかとなった効果不良群

JAVELIN Bladder 100 試験の post-hoc 解析のひとつは、TCGA (The Cancer Genome Atlas) の分子サブタイプ分類を用いて、luminal タイプのアベルマブ維持療法群とBSC 群との間に全生存期間で差がないことを明らかとした(ハザード比=1.01, 95% 信頼区間: 0.403-2.509)²²⁾²³⁾。この分子サブタイプ分類の最大の利点は治療効果の予測であろう。2020年にTCGA分類を含む6つの独立した分子サブタイプ分類がネットワーク解析によって統一化され、アベルマブ維持療法で効果の乏しかったluminal タイプは、既存の抗癌剤にも治療抵抗性を示す可能性が示された²⁴⁾。

Luminal タイプの約半数は、線維芽細胞増殖因子受容体 (fibroblast growth factor receptor: FGFR) の変異を有する²⁴⁾。Nectin-4 の発現量も高い²⁵⁾。これら luminal タイプの分子プロファイリングの特徴は、FGFR 阻害剤やエンホルツマブ ベドチンの抗腫瘍効果を予測させる。そのうち、pan-FGFR 阻害剤であるエルダフィチニ

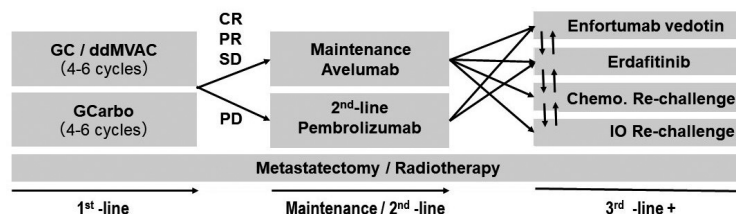


Fig. 3 New treatment strategy for metastatic urothelial carcinoma

ブは、化学療法にて進行した転移性尿路上皮癌のうち、FGFR2 または FGFR3 遺伝子に変異を有する患者を対象とした第Ⅱ相試験で、13.8 カ月の全生存期間（中央値）を示した²⁶⁾。三次療法では既に抗体-薬物複合体であるエンホルツマブ ベドチンが使用可能となっている。Luminal タイプへの効果は不明だが、新たな抗体-薬物複合体であるサツシズマブ ゴビテカの第Ⅲ相試験（NCT04527991）も開始されている。アベルマブ維持療法に移行した患者のPD-L2は、未だ治療ターゲットとなっておらず、抗PD-1抗体の使用も選択肢に入る。これら全身療法に加え、放射線外照射療法や手術療法も個々の病勢に応じて検討すべきであろう。このように二次治療以降で有効な治療選択肢が増えつつある現在、一次化学療法は効果があっても6サイクルまでに留め、アベルマブ維持療法を起点とする複数の逐次治療で完全治癒を目指す治療戦略を検討すべきであろう（Fig. 3）。

さ い ご に

これまで我々は、一次化学療法で効果を認めた患者に対して、抗癌剤の用量を調節し、間欠的に抗癌剤を投与するなど、一次化学療法を大切に使用してきた歴史を持つ。しかし近年、二次治療以降で全生存期間の延長に繋がる治療選択肢が増えている。そのため、「そもそも」のprogression-switchから、一次化学療法の効果、そして全身療法への忍容性を残した状況で逐次治療へ移り、得られる効果を繋ぐ過程で、治療全体の奏功期間を延長し、その先で完全治癒を目指すmaintenance-switchが「まっとう」と言える時代に入った。アベルマブ維持療法は、そのスタートラインに位置する非常に重要な治療ステップであり、一次化学療法を受けて増悪しなかった転移性尿路上皮癌患者に対して強く推奨される。

（本論文の要旨は第73回西日本泌尿器科学会総会（2021年11月5日）において発表した）

文 献

- 1) Berdik, C.: Unlocking bladder cancer. *Nature*. **8**: S35, 2017.
- 2) Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. NIH NCI: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; 2019. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>, Accessed Dec 20, 2021.
- 3) 日本泌尿器科学会. 膀胱癌診療ガイドライン 2019年度版. 医学図書出版, 2019.
- 4) The European Association of Urology guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Available at <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>, Accessed December 20th, 2021.
- 5) The National Comprehensive Cancer Network guidelines: Bladder Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf, Accessed December 20th, 2021.
- 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) von der Maase, H. et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* **20**: 4602-4608, 2005.
- 8) 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 tumours. *Eur. J. Cancer.* **42**: 50-54, 2006.
- 9) 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.* **1**: 970-976, 2019.
- 10) Powles, T. et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **24**: 1218-1230, 2020.
 - 11) Galsky, M. D. et al.: Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* **16**: 1547-1557, 2020.
 - 12) Powles, T. et al.: Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **22**: 931-945, 2021.
 - 13) Grivas, P. et al.: Avelumab first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) versus BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): Analysis of time to end of next-line therapy in JAVELIN Bladder 100. Presented at the ASCO Annual Meeting, 2021.
 - 14) Yearley, J. H. et al.: PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. *Clin. Cancer Res.* **15**: 3158-3167, 2017.
 - 15) Tsai, T. F. et al.: Cisplatin contributes to programmed death-ligand 1 expression in bladder cancer through ERK1/2-AP-1 signaling pathway. *Biosci. Rep.* **6**: BSR20190362, 2019.
 - 16) Long, X. et al.: Cancer-associated fibroblasts promote cisplatin resistance in bladder cancer cells by increasing IGF-1/ER β /Bcl-2 signalling. *Cell Death Dis.* **10**: 375, 2019.
 - 17) Sonpayde, 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.
 - 18) Jensen, J. B. et al.: Treatment pattern and overall survival among patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma-Results from a complete nationwide unselected real-world registry study in Denmark from 2010 to 2017. Presented at the ESMO Congress, 2021.
 - 19) Loriot, Y. et al.: Avelumab first-line maintenance plus best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma: JAVELIN Bladder 100 subgroup analysis based on duration and cycles of first-line chemotherapy. Presented at the American Society of Clinical Oncology's annual Genitourinary Cancers Symposium, 2021.
 - 20) Grivas, P. et al.: Avelumab 1L maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. Presented at the ESMO Congress, 2020.
 - 21) Sridhar, S. S. et al.: Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma in the JAVELIN Bladder 100 trial: subgroup analysis by duration of treatment-free interval from end of chemotherapy to start of maintenance. Presented at ASCO Annual Meeting, 2021.
 - 22) Robertson, A. G. et al.: Comprehensive molecular characterization of muscle-Invasive bladder cancer. *Cell.* **19**: 540-556. e25, 2017.
 - 23) Powles, T. et al.: Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): analysis of clinical and genomic subgroups from the JAVELIN Bladder 100 trial. Presented at ASCO Annual Meeting, 2021.
 - 24) Kamoun, A. et al.: A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* **77**: 420-433, 2020.
 - 25) Chu, C. E. et al.: Heterogeneity in NECTIN4 expression across molecular subtypes of urothelial cancer mediates sensitivity to enfortumab vedotin. *Clin. Cancer Res.* **15**: 5123-5130, 2021.
 - 26) Loriot, Y. et al.: Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **25**: 338-348, 2019.

TREATMENT STRATEGY FOR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA : ANTI-PROGRAMMED CELL DEATH-LIGAND 1 AS MAINTENANCE THERAPY

RIKIYA TAOKA AND MIKIO SUGIMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan

Abstract :

In recent years, treatment strategies for metastatic urothelial carcinoma have been changing at a remarkable pace. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) plus granulocyte colony-stimulating factor as first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial carcinoma was shown to have a higher complete response rate and longer overall survival than conventional MVAC, which had been the mainstay along with gemcitabine and cisplatin. For patients with metastatic urothelial carcinoma that progresses after those first-line chemotherapies, pembrolizumab was approved as second-line therapy in 2017. In addition, avelumab was approved for the maintenance treatment of patients with metastatic urothelial carcinoma that has not progressed with first-line platinum-containing chemotherapy in 2021. Enfortumab vedotin is now available for third-line therapy. It is expected that new molecularly targeted drugs and antibody-drug conjugates will soon be approved in this area. These novel agents and treatment strategies have the potential to lead to long-term progression-free and potentially curative outcomes for patients with metastatic urothelial carcinoma. This review presents the latest treatment strategy for metastatic urothelial carcinoma, focusing on avelumab maintenance therapy.

(Nishinohon J. Urol. **84** : 435-440, 2022)

key words : Urothelial carcinoma, JAVELIN Bladder 100 trial, Maintenance therapy, Immune checkpoint inhibitors, Avelumab
