

シンポジウム 4: 尿路上皮癌におけるそもそもとまとう

進行性・転移性尿路上皮癌の治療,
「抗 PD-1 抗体 for second-line therapy」を考える

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座泌尿器科学分野

吉野 裕史*・榎田 英樹

(受付日: 2022 年 1 月 29 日)

抄録:

KEYNOTE-045 試験の結果より, 抗 programmed cell death 1 (PD-1) 抗体であるペンブロリズマブはプラチナ抵抗性の尿路上皮癌に対する二次治療の標準治療として国内外のガイドラインで推奨されるようになった。一方, 昨年, JAVELIN Bladder100 試験によって一次化学療法で疾患進行を認めなかった尿路上皮癌において, 抗 PD ligand1 (PD-L1) 抗体であるアベルマブの維持療法が承認された。そこで, 「治療効果を認めている一次治療を中断しアベルマブ維持療法を全例に使用するのがまっとうなのか?」という問いを掲げ, アベルマブ維持療法登場後のペンブロリズマブ二次治療について考えた。はじめに行った CDDP, GEM 併用療法 (GC 療法) のサイクル数についての検討では, サイクル数を増やしても予後改善は得られず, 予後への影響は認めなかった。次に行った GC 療法の治療効果別におけるアベルマブ維持療法の効果の相違に関する検討では, JAVELIN Bladder100 試験の全生存期間の結果よりアベルマブ維持療法の有効性は Stable Disease (SD) 群・Partial Response (PR) 群と比べて Complete Response (CR) 群では少なくなっていた。しかし, この結果だけでは維持療法を行わない根拠にはならず, 更なる知見や腫瘍マーカーの確立が望まれた。一方, ペンブロリズマブ二次治療は, 長期成績でもその有効性が示されたが, 免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) 時代の到来の中, 治療選択の基準となる予後予測因子の確立が必要であると思われる。

(西日泌尿. 84: 441-444, 2022)

キーワード: 進行性・転移性尿路上皮癌, ペンブロリズマブ, アベルマブ

緒 言

進行性・転移性尿路上皮癌に対する治療は難しく, その理由として, シスプラチンをキードラッグとする一時治療が不応となった際に, 有効な二次治療が確立されてこなかったことが挙げられる。しかし, 最近になり, ICI の有効性が様々な癌において示され, 尿路上皮癌においても KEYNOTE-045 試験の結果より, 抗 PD-1 抗体であるペンブロリズマブはプラチナ抵抗性の尿路上皮癌に対する二次治療の標準治療として国内外のガイドラインで推奨されるようになった。一方, 昨年, JAVELIN Bladder100 試験によって一次化学療法で疾患進行を認めなかった尿路上皮癌において, 抗 PD-L1 抗体である

アベルマブの維持療法が承認された。そこで, 進行性・転移性尿路上皮癌の治療に対する, ペンブロリズマブ二次治療とアベルマブ維持療法について考えてみた。

I 尿路上皮癌に対する二次治療と
維持療法の登場

KEYNOTE-045 試験ではプラチナベースの化学療法後に再発・進行した尿路上皮癌 542 名を対象に, 抗 PD-1 抗体であるペンブロリズマブと, パクリタキセル・ドセタキセル・ビンフルニンのいずれか一剤を選択する化学療法群が比較された¹⁾。ペンブロリズマブ群は主要評価項目である全生存期間 (OS) を有意に延長し (中央値 10.4 カ月 vs 7.4 カ月), ペンブロリズマブはプラチナ抵抗性の尿路上皮癌に対する二次治療の標準治療として国内外のガイドラインで推奨されている。

一方, 昨年, 一次化学療法で疾患進行を認めなかった

* 〒890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35-1
TEL 099-275-5395, FAX 099-275-6637

尿路上皮癌において、抗 PD-L1 抗体であるアベルマブの維持療法が承認された。JAVELIN Bladder100 試験によって、アベルマブの維持療法は best supportive care (BSC) 群に対して有意に OS を延長した結果（中央値 21.4 カ月 vs 14.3 カ月）が示された²⁾。しかしながら、無増悪生存期間（PFS）の中央値はアベルマブ群でも 3.7 カ月であり、更に客観的奏効率（ORR）に関しては 9.7% と低く、全ての患者に恩恵があるわけではない。更に、アベルマブ自体が非常に高額であるため、治療効果を認めている一次治療を中断しアベルマブ維持療法を全例に使用するのがまっとうなのかを検討する必要性が示唆された。

Ⅱ アベルマブ維持療法は全例に必要か

はじめに、一次療法である GC 療法のサイクル数について検討したが、一次化学療法のサイクル数による比較において予後への影響はこれまで確認されておらず、一次化学療法を長期に行う有用性は認められなかった。その為、この点から治療効果を認めている一次治療を中断しアベルマブ維持療法を導入することはまっとうであると思われた。一方、この結果が GC 療法が長期に奏功する患者の存在を否定するものでは無いため、GC 療法が長期に奏功する患者を鑑別する予後予測マーカーの必要性が示唆された。次に、JAVELIN Bladder100 試験の OS における結果を一次治療の SD 群・PR 群・CR 群で分けて見てみると、SD 群や PR 群においては全集団の結果と同じように、OS、PFS ともアベルマブ群で延長が示されたが、一次治療 CR 群ではアベルマブ維持療法の有効性が少なくなっていた³⁾。つまり、一次治療の奏功の程度により、アベルマブ維持療法の有効性が異なることが示唆された。また、350 例の BSC 群の中には 26 例（7.4%）において病勢の進行を認めていない集団の存在が示唆され、特に CR 群の中には、再発する集団が大多数である一方、治療無しでも CR を維持する集団の存在が疑われた（観察期間中央値：アベルマブ群 19.6 カ月、BSC 群 19.2 カ月⁴⁾）。しかしながら、これらの結果だけでは CR 群に対して維持療法を行わない根拠にはならず、更なる知見や腫瘍マーカーの確立が望まれた。

Ⅲ ctDNA を用いた リキッドバイオプシーの可能性

現在、尿路上皮癌に対する化学療法の治療効果判定には CT を中心とした画像検査が用いられるのが一般的であるが、画像検査による微小な癌の検出には限界があり、また質的診断においても有用性は限定的であることが問

題として挙げられる。そこで、画像診断の代替アプローチとしてリキッドバイオプシーが期待されているが、Powles ら⁵⁾は血中循環腫瘍 DNA（ctDNA）が尿路上皮癌のマーカーになることを報告した。ctDNA は通常、腫瘍の種類に特異的な体細胞の変化によって識別され、特に高い変異負荷を示す尿路上皮癌の検出に適している。報告では、進行性尿路上皮癌に対する外科切除後の再発リスクの高い症例に対して、アベルマブと同じ抗 PD-L1 抗体であるアテゾリブマブ術後補助療法の有効性について調べた試験の中で、ctDNA と術後再発の関連が検討された。ctDNA 陽性の集団は ctDNA 陰性の集団と比べて OS、PFS ともに予後が悪く、更に、ctDNA 陰性の集団はアベルマブの有り無しに関わらず予後に差を認めなかったのに対して、ctDNA 陽性の集団ではアベルマブ群の方が OS、PFS ともに予後を改善した。この結果は、ctDNA 陽性患者は腫瘍の残存を示唆し、その為、アテゾリブマブが有効性を示したものと考えられた。ctDNA を用いることで、より正確な診断に基づいた治療選択が可能になることが示唆された。

Ⅳ 「抗 PD-1 抗体 for second-line therapy」 について

プラチナ抵抗性の尿路上皮癌に対する抗 PD-1 抗体であるペンブロリズマブに関して、昨年の ASCO で KEYNOTE-045 試験の長期フォローアップの結果が示された⁶⁾。その中で CR に関しては最初の報告では 7% であったのに対して、今回示された 5 年経過の結果では 10% と、プラチナ抵抗性となった尿路上皮癌でもペンブロリズマブで 10 人に 1 人が CR となるという結果が発表された。一方、小林ら⁷⁾は、ペンブロリズマブ二次治療における予後予測因子として、NLR、Hb 値、転移部位、PS を挙げ、それぞれの点数化に基づいたリスクグループは OS に差があることを示した。今後は、これらの予後予測因子や ctDNA などの感度・特異度の高いバイオマーカーの有用性を更に確立し、予後予測因子やバイオマーカーに基づいた治療選択が行われることがまっとうであると思われた。

結 語

「治療効果を認めている一次治療を中断し、アベルマブ維持療法を全例に使用するのがまっとうなのか？」に対しては、一次治療を長期に行う有用性は認められていないことから、一次治療で SD 以上の症例ではアベルマブ維持療法へ移行することがまっとうであると思われた。一方、CR 群に関してはアベルマブ維持療法の有効

性が少なくなっているが、この結果だけでは維持療法を行わない根拠にはならず、更なる知見や腫瘍マーカーの確立が望まれた。また、二次治療としてのペンブロリズマブ治療では、長期成績に関しても、その有効性が示されたが、ICI時代の到来の中、治療選択の基準となる予後予測因子の確立が必要であると思われる。

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) Powles, T. et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **383**: 1218-1230, 2020.
- 3) Grivas, P. et al.: Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTx) for advanced urothelial carcinoma (UC): subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Ann. Oncol.* **31**: S555-S556, 2020.
- 4) 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. *J. Clin. Oncol.* **39**: 4525-4525, 2021.
- 5) Powles, T. et al.: ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature.* **595**: 432-437, 2021.
- 6) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 5-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *J. Clin. Oncol.* **39**: 4532-4532, 2021.
- 7) Kobayashi, T. et al.: Risk stratification for the prognosis of patients with chemoresistant urothelial cancer treated with pembrolizumab. *Cancer Sci.* **11**: 760-773, 2021.

CONSIDERATION OF "ANTI-PD-1 ANTIBODY FOR SECOND-LINE THERAPY" AFTER THE INTRODUCTION OF AVELUMAB MAINTENANCE THERAPY IN THE TREATMENT OF ADVANCED AND METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

HIROFUMI YOSHINO AND HIDEKI ENOKIDA

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

Abstract :

The efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has been demonstrated in various cancers recently. Pembrolizumab, an anti-PD-1 antibody, has also shown effectiveness against urothelial carcinoma (UC) according to the results of the KEYNOTE-045 trial, following its recommendation as a standard second-line therapy for platinum-resistant UC in both domestic and international guidelines. On the other hand, maintenance therapy with avelumab, an anti-PD-L1 antibody, was approved last year for cases of UC that have not shown progression after first-line therapy, based on the results of the JAVELIN Bladder 100 trial. Accordingly, consideration was made between a second-line therapy with pembrolizumab and a maintenance therapy with avelumab for the treatment of advanced or metastatic UC. Analysis regarding the number of cycles of GEM-CDDP (GC) therapy showed that increasing the number of cycles did not improve prognosis. As for the efficacy difference of maintenance avelumab in the response of GC therapy, the results of the JAVELIN Bladder 100 study showed that the efficacy of maintenance avelumab was less in the Complete Response (CR) group than in the Stable Disease (SD) and Partial Response (PR) groups. However, these results alone do not provide a rationale for not using maintenance therapy, and further findings and the establishment of tumor markers are needed. On the other hand, pembrolizumab

treatment as second-line therapy showed efficacy even with regard to long-term results. In this era of immune checkpoint inhibitors, it is necessary to establish prognostic factors that can be used as criteria for treatment selection. (Nishinoh J. Urol. **84** : 441-444, 2022)

key words : advanced and metastatic urothelial carcinoma, pembrolizumab, avelumab
