

## シンポジウム 7 : 尿路上皮癌 ; Next 10 Years

## 筋層浸潤性膀胱癌 ; Next 10 Years

香川大学医学部泌尿器・副腎・腎移植外科

田岡利宜也\*・杉元幹史

(受付日 : 2023 年 1 月 4 日)

## 抄録 :

筋層浸潤性膀胱癌に対する周術期化学療法は近年、急速に進化している。術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) の有効性の指標として病理学的完全奏効 (pathologic complete response : ypCR) があるが、その割合は GC (ゲムシタビン+シスプラチン) 療法で 36%, そしてシスプラチンの治療強度を高めた dose dense (dd)-MVAC (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) 療法で 42% に達した。普及する immuno-oncology (IO) 薬は、術後療法に用いることで無病生存期間を延長した。その効果は、NAC で用いるシスプラチンで高まる可能性も示された。これら結果は、これまでの「周術期化学療法は術前か、術後か」ではなく、現時点で「シスプラチンを用いた NAC に、術後に IO 薬を用いる治療シーケンス」を支持する。一方、シスプラチンにアンフィットの場合、現時点で推奨される NAC のレジメンは無い。そのアンメットニーズに対応すべく現在、IO 薬を用いた第 II 相試験が進行している。IO 薬と抗体-薬物複合体の併用第 III 相試験も開始された。これらにより、IO 薬や抗体-薬物複合体薬が、シスプラチンの適応に関わらず将来、NAC に加わる可能性が高い。分子サブタイピングによる個別化医療の取り組みも始まっている。circulating tumor DNA (ctDNA) を含むバイオマーカーが NAC のノンレスポンスを救済し、術後化学療法 (adjuvant chemotherapy : AC) の至適対象を提示しえる時代も迫っている。Next 10 Years, 我々は加速度的に増える治療モダリティを適切に用い、筋層浸潤性膀胱癌を完治に導くことが求められる。

(西日泌尿. 85 : 301-305, 2023)

キーワード : 膀胱癌, 根治的膀胱全摘除術, 周術期化学療法, バイオマーカー

## はじめに

膀胱癌は 3 つの臨床カテゴリーに分類される。具体的には筋層非浸潤癌 (non-muscle-invasive bladder cancer : NMIBC), 筋層浸潤癌 (muscle-invasive bladder cancer : MIBC), および転移癌 (metastatic bladder cancer : mBC) で、そのうち NMIBC は膀胱癌診断時の約 7 割を占める<sup>1)</sup>。その NMIBC に対しては、最初に診断と治療を兼ねて経尿道的膀胱腫瘍切除術が行われ、再発・進展リスクに応じて膀胱内注入療法が追加される<sup>2)</sup>。しかし、NMIBC のうち 15 ~ 30% は再発を繰り返す

過程で筋層へと進展する。そして、MIBC に対しては根治的膀胱全摘除術 (radical cystectomy : RC) などの根治療法が行われるも、約半数の患者で転移巣が出現する<sup>1)</sup>。mBC に至った患者の 5 年生存割合は 7.7% と報告されており<sup>3)</sup>、その不良な予後は、直近 30 年間で膀胱癌の生存割合が改善しない主因となっている<sup>4)</sup>。そのため我々には、「MIBC を予後不良な mBC へ進展させない新たな治療戦略」が求められている。

## 重要度を増す NAC の役割

転移を認めない MIBC に対する標準治療は RC である<sup>2)</sup>。しかし、RC 単独療法の 5 年無再発生存割合は 56% と報告されており<sup>5)</sup>、未だ満足できる治療アウトカムに至っていない。この状況を打破すべく現在、NAC の実施が強く推奨されている<sup>2)</sup>。実際にシスプラチンを

\* 〒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

含む NAC は、複数のランダム化比較試験で生存期間の延長効果が証明されている<sup>6,7)</sup>。

一方、尿路上皮癌に対する全身化学療法の転移巣別の治療効果が検討され、リンパ節転移巣に対する高い奏効割合が明らかとなった<sup>8)</sup>。NAC で領域リンパ節転移巣が縮小した場合、RC と領域リンパ節郭清後の無再発生存期間が延長することも示された<sup>9)</sup>。これらの結果は、American Joint Committee on Cancer (AJCC) のステージングマニュアル第 8 版において、膀胱癌の領域リンパ節転移の臨床病期分類が stage IV から stage III へと変更されたことに続き<sup>10)</sup>、NAC を RC に先行させる治療戦略が領域リンパ節転移を有する膀胱癌においても標準治療の一つとなった<sup>11)</sup>。このように RC を治療選択肢とする対象が拡大するなか、NAC が果たす役割はますます高まっている。

### 術前化学療法の効果を高める試み

近年、NAC の治療効果を高める試みが多数報告されている。まず NAC の有効性の指標として ypCR があるが<sup>12)</sup>、その割合は 4 サイクルの GC 療法で 36 %、そしてシスプラチンの治療強度を高めた 6 サイクルの dd-MVAC 療法で 42 % に達した<sup>13)</sup>。その dd-MVAC 療法の無再発生存割合が、GC 療法と比べて有意に高いことも示された (HR=0.70, 95 % CI : 0.51-0.96,  $p=0.025$ )<sup>13)</sup>。これらの結果により、dd-MVAC 療法はシスプラチンフィット患者に対する NAC レジメンの第一選択肢となった<sup>11)</sup>。本邦においては、2023 年 1 月時点で dd-MVAC 療法の膀胱癌に対する保険適応に至っていない。その投与にあたっては補液を含む支持療法も要することから、我々は短期入院管理のうえ、包括医療制度のもとで dd-MVAC 療法を実施している。

さらなる高い ypCR 割合を目指す試みは、GC 療法、あるいは dd-MVAC 療法に IO 薬を上乗せする第 II 相試験でも検討されている。シスプラチンアンフィット患者を含む臨床試験も進行している。さらに、抗体-薬物複合体薬も IO 薬との併用療法で第 III 相試験を開始しており (VOLGA 試験, EV-303 / KN-905 試験, EV-304 / KN-B15)、これら臨床試験の結果に高い期待が集まっている。

### AC は選択する時代へ

AC はこれまで、シスプラチンアンフィット、NAC 未実施、かつ再発リスクの高い患者にのみ、シスプラチン含有レジメンの使用を前提として推奨されてきた<sup>11)</sup>。しかし、上記 AC 適応の患者を対象とし、4 サイクルの AC と 6

サイクルの再発後全身化学療法とをランダム化比較した EORTC 30994 試験において、AC は無再発生存期間を延長するものの (HR=0.54, 95 % CI : 0.40-0.73,  $p<0.01$ )、全生存期間の有意な改善には至らなかった ( $p=0.09$ )<sup>14)</sup>。同様の結果は、上部尿路上皮癌を対象とした POUT 試験でも報告されている<sup>15)</sup>。

このように AC の実施をサポートするエビデンスの不足、そしてシスプラチンアンフィットに対する推奨レジメンの不在に対応すべく、IO 薬を用いた 3 つの第 III 相試験が進行している。このうち CheckMate 274 試験は、AC にニボルマブを用いることで無病生存期間を有意に延長し (HR=0.70, 98.31 % CI : 0.54-0.89,  $p<0.01$ )、かつシスプラチン含有レジメンを用いた NAC によってニボルマブの効果が高まることを示した<sup>16)</sup>。これら結果は、これまでの「周術期化学療法は術前か、術後か」ではなく、現時点で「シスプラチンを用いた NAC に、AC で IO 薬を用いる治療シーケンス」を支持する。しかしながら、全生存期間をエンドポイントとする最終結果は報告されておらず、ニボルマブと化学療法レジメンとの比較も無いことから、現時点で我々には AC の実施の可否、そしてレジメン選択を患者毎に検討する必要がある。

### 根治的膀胱全摘除術： 本邦リアルワールドデータ

このように近未来で大きく変化するであろう周術期化学療法に対応すべく、2022 年度に本邦リアルワールドデータは樹立された<sup>17)</sup>。その対象は、Japan Urological Oncology Group 関連 36 施設において、2013 年から 2019 年に膀胱癌の診断下に RC を受けた 2,674 名で、本邦における最新の治療トレンドや成績が明らかとなった。

その臨床ステージごとの割合は、MIBC が 36.5 %、NMIBC を 22.2 %、そして膀胱外進展、および領域リンパ節転移を有する患者をおのおの 23.9 % と 10.7 % 含み、適応拡大する RC 経由の治療トレンドが明らかとなった。加えて、それらに対して NAC が約半数で実施され、その後の RC、14.2 % の AC を経て、最終的に 33 % の非尿路上皮再発が確認された (Fig. 1)。さらに、無再発生存を目的変数とする臨床カテゴリー別の Kaplan-Meier 曲線は完全な群分け曲線を示し (Fig. 2-A, log-rank test result :  $p<0.01$ )。それらのランドマーク解析 (Fig. 2-B) も併せて、NAC や AC、RC の再発抑制への寄与度が、各臨床カテゴリー間に存在する再発リスク差を未だ凌駕できていないことが明らかとなった。

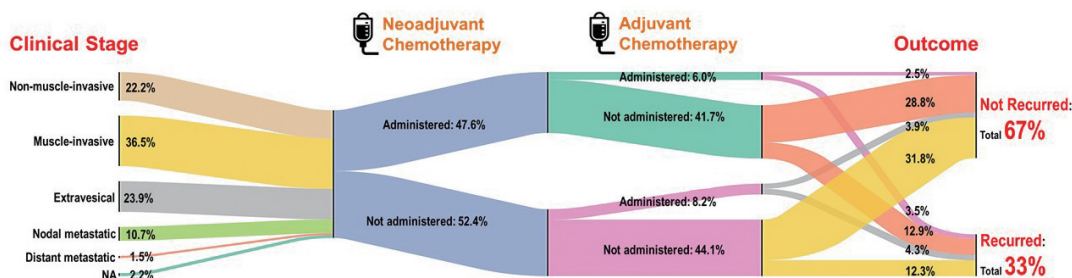
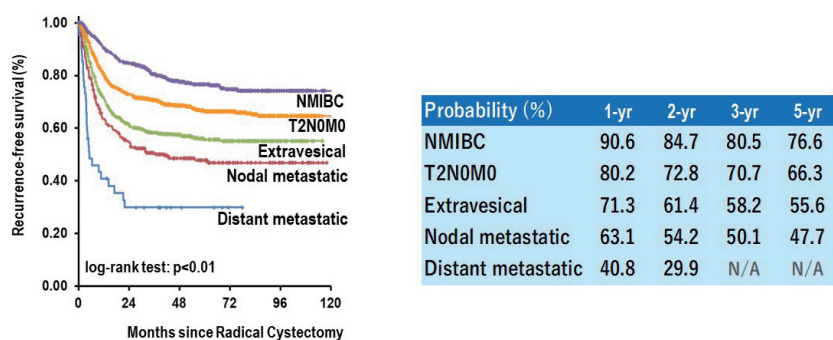


Fig. 1 根治的膀胱全摘除術の本邦治療トレンドとアウトカム



A) 臨床カテゴリー別の無再発生存期間  
B) 臨床カテゴリー別の無再発生存割合

## 筋層浸潤性膀胱癌；Next 10 Years

これまで臨床、および病理学的情報がNACやACの対象を選定する役割を担ってきた。近年、新たな予後因子が加わり、予測因子のエビデンスの蓄積も併せて、バイオマーカーに注目が集まっている。なかでも、NACにIO薬を用いたPURE-01試験、およびABACUS試験では予測因子の検索がなされており、膀胱癌細胞のprogrammed cell death 1- ligand 1 (PD-L1)の発現割合、そして遺伝子変異量がypCR割合の高さと相関したほか、CD8陽性T細胞の存在はypCR割合を高め、全生存期間の延長にも繋がる可能性が示されている<sup>18,19)</sup>。ACにおいてもPD-L1発現割合がIO薬の効果の予測因子となること<sup>16)</sup>、そしてIMvigor 010試験ではctDNAが予後因子となることも報告されている<sup>20)</sup>。さらに近年、進歩する分子生物学的研究により、尿路上皮癌の多様性が明らかとなった。乱立する分子サブタイピング分類は、コンセンサス会議を経て6つのサブタイピングに集約された<sup>21)</sup>。この分子サブタイピングは組織学的亜型分類との関連と共に、NACレジメンの効果予測を目的として既に商業化されている<sup>22)</sup>。

以上よりNext 10 Years、著者は「IO薬や抗体-薬物複合体薬の導入で増えるであろうNACレジメンの選択を、予測因子や分子サブタイピングで決定し、RCにて得られる病理学的情報と共にctDNAを加えた予後因子によってACの至適対象を抽出できる時代が到来する」と展望する (Fig. 3)。

## さいごに

RCの適応は近年、MIBCに加え、NACの奏効を前提としてAJCC第8版臨床病期分類stage IIIに拡大している。一方、RC単独療法の治療アウトカムは未だ満足できるレベルに至っておらず、周術期化学療法に求められる役割や治療効果は急速に高まっている。現時点で「シスプラチンを用いたNACに、ACでIO薬を用いる治療シーケンス」が推奨される。更なる治療アウトカムの向上を目指して将来、抗体-薬物複合体や新規バイオマーカー、そして分子サブタイピングがRC経由の治療戦略に加わる。我々には加速度的に増える治療モダリティを適切に用い、RCを受ける患者を完治に導くことが求められる。

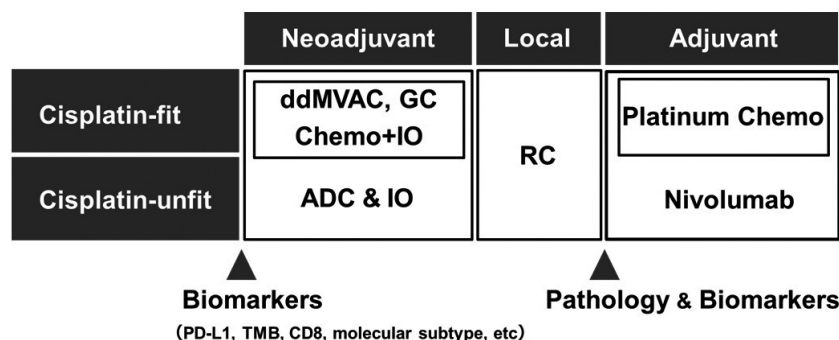


Fig. 3 根治的膀胱全摘除術経由の治療戦略の将来展望

(本論文の要旨は第74回西日本泌尿器科学会総会(2022年11月5日)において発表した)

## 文 献

- 1) Abraham, J. and Gulley, J. L.: The bethesda handbook of clinical oncology. 5th ed. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2019.
- 2) 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.
- 3) Berdik, C.: Unlocking bladder cancer. Nature. **8**; **551**: S34-S35, 2017.
- 4) Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>, Accessed Dec 28, 2022.
- 5) Madersbacher, S. et al.: Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J. Clin. Oncol. **21**: 690-696, 2003.
- 6) Grossman, H. B. et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N. Engl. J. Med. **349**: 859-866, 2003.
- 7) International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J. Clin. Oncol. **29**: 2171-2177, 2011.
- 8) 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.
- 9) Tarin, T. V. et al.: Lymph node-positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. Eur. Urol. **61**: 1025-1030, 2012.
- 10) Amin, M. B. et al.: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J. Clin. **67**: 93-99, 2017.
- 11) The National Comprehensive Cancer Network guidelines: Bladder Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf), Accessed December 28th, 2022.
- 12) Grossman, H. B. et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N. Engl. J. Med. **349**: 859-866, 2003.
- 13) Pfister, C. et al.: Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. J. Clin. Oncol. **40**: 2013-2022, 2022.
- 14) Sternberg, C. N. et al.: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lan-



- cet Oncol. **16**: 76–86, 2015.
- 15) Birtle, A. et al.: Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. **395**: 1268–1277, 2020.
  - 16) Bajorin, D. F. et al.: Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384**: 2102–2114, 2021.
  - 17) 田岡利宜也・松井喜之・三木 淳・他：膀胱癌に対する根治的膀胱全摘除術の治療アウトカムと再発予測因子の同定：多機関共同観察研究．第8回日本泌尿器腫瘍学会．2022.
  - 18) Necchi, A. et al.: Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J. Clin. Oncol.* **36**: 3353–3360, 2018.
  - 19) Powles, T. et al.: Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat. Med.* **25**: 1706–1714, 2019.
  - 20) Powles, T. et al.: ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature*. **595**: 432–437, 2021.
  - 21) Kamoun, A. et al.: A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur. Urol.* **77**: 420–433, 2020.
  - 22) Bladder | Genomic Profiling for Bladder Cancer | Decipher. <https://decipherbio.com/bladder/>, Accessed December 28th, 2022.

## MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER: THE NEXT 10 YEARS

RIKIYA TAOKA AND MIKIO SUGIMOTO

Department of Urology, Kagawa University Graduate School of Medicine, Kagawa, Japan

### Abstract :

Recently, perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer has evolved rapidly. A surrogate for the efficacy of preoperative chemotherapy is ypT0N0 (ypCR), which reached 36% by GC regimen and 42% by dd-MVAC regimen. Widespread immuno-oncology (IO) drugs have prolonged disease-free survival when used in adjuvant chemotherapy. It was also shown that the effect may be enhanced by cisplatin used in preoperative chemotherapy. These results support the current "treatment sequence of neoadjuvant chemotherapy using cisplatin followed by adjuvant chemotherapy using an IO drug" rather than the previous "perioperative chemotherapy is either neoadjuvant or adjuvant". On the other hand, there is currently no recommended preoperative chemotherapy regimen for patients who are unfit for cisplatin. In order to respond to this unmet need, a phase II trial using IO drugs for preoperative chemotherapy is currently in operation. A phase III trial of a combination regimen using IO drugs and antibody-drug conjugates has also been started. These ongoing clinical trials predict that IO drugs and antibody-drug conjugates will be used in perioperative chemotherapy, regardless of whether cisplatin-fit or -unfit. In addition, efforts for personalized medicine using molecular subtyping have already begun. The time is approaching when biomarkers, including ctDNA, can help non-responders to preoperative chemotherapy and present optimal targets for adjuvant chemotherapy. In the next 10 years, we will be required to use the rapidly increasing treatment modalities appropriately to lead to a complete cure for muscle-invasive bladder cancer. In this article, we look at the future of perioperative chemotherapy, which is in a period of revolution.

(Nishinoh J. Urol. **85**: 301–305, 2023)

key words: bladder cancer, radical cystectomy, perioperative chemotherapy, biomarker