

シンポジウム7: 尿路上皮癌; Next 10 Years

転移性尿路上皮癌の薬物療法: Next 10 years

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

鑑野 秀一*・榎田 英樹

(受付日: 2023 年 1 月 10 日)

抄録:

転移性尿路上皮癌に対する一次治療は、長年にわたりプラチナ製剤ベースの化学療法が標準治療として行われてきた。近年は免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) のアベルマブが一次治療の治療効果が SD 以上の場合の維持療法として、ペムブロリズマブが二次治療として予後を改善することが示された。また、三次治療として抗体薬物複合体 (antibody drug conjugate: ADC) であるエンホルツマブ ベドチン (enfortumab vedotin: EV) が使用できるようになり、転移性尿路上皮癌患者の予後は以前よりも改善してきている。しかしながら全身状態や腎機能により、プラチナ製剤不適応となる場合もあり、全ての患者がこれらの治療の対象となるわけではなく、より効果的で安全な薬物療法が求められている。

そこで本稿では、転移性尿路上皮癌に対する薬物療法の現状と今後 10 年間で予想される将来像について概説する。

(西日泌尿, 85: 306-310, 2023)

キーワード: 転移性尿路上皮癌, FGFR 阻害薬, 抗体薬物複合体

はじめに

転移性尿路上皮癌に対する一次化学療法は、長年プラチナ製剤併用化学療法が標準レジメンとして選択されている。転移性尿路上皮癌の予後は不良であるが、近年、一次化学療法の維持療法としてアベルマブ、二次治療としてペムブロリズマブ、三次治療として EV が使用可能となり、少しずつ改善が認められてきた。転移性尿路上皮癌の薬物療法が今後 10 年間でどのように変わる可能性があるのか、現在の知見をもとに述べる。

一次治療の現在と Next 10 years

転移性尿路上皮癌に対する一次治療は、化学療法であるメソトレキセート+ビンブラスチン+ドキソルビシン+シスプラチン (M-VAC) 療法が長らく行われてきたが、現在は M-VAC 療法と同等の全生存率 (OS) を示し、

有害事象や治療関連死が低いゲムシタビン+シスプラチン (GC) 療法が標準レジメンとして選択されることが多い^{1,2)}。また、M-VAC 療法におけるシスプラチンの治療強度を高めた dose-dense M-VAC 療法も、M-VAC 原法との比較試験で長期観察後の解析において OS の優越性が認められており治療選択肢の一つとなっている³⁾。転移性尿路上皮癌の症例は高齢者が多く、腎機能が障害されていることも多い。そのためシスプラチン不適応症例に対してはシスプラチンを腎機能障害が少ないカルボプラチンに変更したゲムシタビン+カルボプラチン (GCarbo) 療法が選択されることが多い⁴⁾。GC 療法¹⁾²⁾、dose-dense M-VAC 療法³⁾、GCarbo 療法⁴⁾の OS はそれぞれ、14.0 カ月、15.1 カ月、9.3 カ月、客観的奏功率 (ORR) はそれぞれ 49.4 %, 72 %, 41.2 %, 無増悪生存期間 (PFS) 中央値はそれぞれ 7.7 カ月、9.5 カ月、5.8 カ月と報告されており、これらの治療成績を超えるような新たな治療法の登場に期待したいところである。

また海外では Performance status や腎機能の状態からプラチナ製剤が不適応とされる症例に対して、ICI で

* 〒 890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1
TEL 099-275-5395, FAX 099-275-6637
E-mail taracho@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

あるアテゾリズマブやペムブロリズマブが使用できるが、ORRはそれぞれ23%⁵⁾、24%⁶⁾と低く、PD-L1の発現が高い症例に対してのみ弱く推奨されている。本邦においては一次治療におけるICIの適応承認は得られていないのが現状である。

これまで、標準レジメンであるプラチナ製剤併用化学療法にICIを併用した治療の臨床試験が複数行われてきた。その中の一つであるIMvigor 130試験において、プラチナ製剤併用化学療法+アテゾリズマブ併用療法は、プラチナ製剤併用化学療法と比較してPFSを8.2カ月 vs 6.3カ月 (HR 0.82, 95% CI 0.70-0.96; P=0.007)と有意に改善するものの、OSの優越性を示すことができなかった⁷⁾。またKEYNOTE-361試験において、プラチナ製剤併用化学療法+ペムブロリズマブ併用療法はプラチナ製剤併用化学療法と比較してOS, PFSともに統計学的に優越性を示すことができなかった⁸⁾。他にも進行中の臨床試験はあるが、現在のところプラチナ製剤併用化学療法にICIを併用することのメリットは示されていない。

2022年のESMO Congressでシスプラチン不適応例の一次治療に関して期待が持てる報告がなされた⁹⁾。EV-103 Cohort K試験は、切除不能な局所進行性または転移のある尿路上皮癌でシスプラチン不適応の患者における一次治療として、ADCであるEV単剤とペムブロリズマブ併用療法を評価する第I b/ II相試験の第II相部分である。主要評価項目である盲検下独立中央評価(BICR)のORRは、EV群で45.2%、ペムブロリズマブ併用群で64.5% (95% CI 52.7-75.1)であった。BICR評価の奏効期間(DOR)中央値はEV群13.2カ月、ペムブロリズマブ併用群は未到達であった。Grade 3以上の有害事象はEV群の47.9%、ペムブロリズマブ併用群の63.2%に発現したとされている。これらの有効性及び安全性はEV-103試験での既知のものと概ね一致していると考えられる。現在EV+ペムブロリズマブ併用療法の第III相試験(EV-302試験)が進行中であり、その結果によってはシスプラチン不適応例への一次治療が大きく変わる可能性がある。

その他にもADC+ICI併用療法が一次治療において適用される可能性がある。乳癌など他の癌種と同様に、膀胱癌においても受容体型チロシンキナーゼであるhuman epidermal growth factor receptor type 2 (HER2)の過剰発現が予後に相関する可能性が示唆され、その発現は原発巣よりも転移巣で高いとの報告もある¹⁰⁾。これまで、HER2を標的とした分子標的治療薬の試験が行われてきたが、尿路上皮癌において効果を示

すことはできなかった。ジシタマブ ベドチンはHER2を標的とし、EVと同じくMonomethyl auristatin E (MMAE)をペイロードとしたADCである。1レジメン以上の化学療法を受けたHER2陽性患者(免疫染色スコア2+または3+)を対象とした第II相試験では、ORR 51.2%、PFS中央値6.9カ月、OS中央値13.9カ月と報告されている¹¹⁾。現在、一次治療の第III相試験としてジシタマブ ベドチン+ICI併用療法の試験(NCT03785925)が進行中である。

一次治療後の維持療法の現在と Next 10 years

2020年に報告されたJAVELIN Bladder 100試験において、プラチナ製剤を含む一次化学療法後の効果判定でPDが認められない患者の維持療法としてアベルマブとベストサポータティブケア(BSC)の併用療法群のBSC単独療法群に対するOSの優越性が示された(21.4カ月 vs. 14.3カ月, HR 0.69, 95% CI 0.56-0.86, P=0.001)¹²⁾。海外のガイドラインにおいても推奨されており、本邦においても2021年に尿路上皮癌の適応が承認され使用されている。この試験の考慮すべき点として、BSC単独療法群の約半数はICIによる二次治療を受けていないことが挙げられる。ICIによる維持療法と二次治療を直接比較した試験ではないが、転移性尿路上皮癌は進行が速いため、使用できるタイミングでICIを投与しないとその恩恵を受けることができないという見方もある。今後10年間で一次化学療法の内容が大きく変わる場合は、維持療法に対する再考が必要となるだろう。

二次治療以降の現在と Next 10 years

従来、プラチナ製剤併用化学療法後の二次治療については、OSの延長効果を示すエビデンスのある治療法は無かったが、2017年にKEYNOTE-045試験でペムブロリズマブの化学療法単剤群(パクリタキセル, ドセタキセル, ビンフルニン)に対するOS(10.3カ月 vs. 7.4カ月, HR 0.73, 95% CI 0.59-0.91, P=0.002)の優越性が示され¹³⁾、現在の標準的な治療法となっている。海外のガイドラインでは、他のICIであるアテゾリズマブ、ニボルマブなどの使用が推奨されているが、本邦では未承認となっている。また、第III相試験であるEV-301試験により、プラチナ製剤およびICIの治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象としたEVの化学療法単剤群(ドセタキセル, パクリタキセル, ビンフルニン)に対するOS(12.88カ月 vs. 8.97カ月, HR 0.70, 95% CI 0.56-0.89, p=0.001)の優越性が示され¹⁴⁾、三次治療の標準的な治療として使用されている。

・エルダフィチニブ

本邦では承認されていないが、海外では線維芽細胞増殖因子受容体 (fibroblast growth factor receptor: FGFR) 遺伝子異常を有する転移性尿路上皮癌に対して、FGFR 阻害薬であるエルダフィチニブが承認されている。FGFR は膜貫通型のチロシンキナーゼで線維芽細胞増殖因子が結合し、下流のシグナル伝達が活性化することで、細胞の増殖、血管新生、遊走、分化に関与するとされている。尿路上皮癌においても FGFR2, FGFR3 の変異や融合などの遺伝子異常、過剰発現が報告されている。FGFR3 の遺伝子異常は low grade や low stage の筋層非浸潤癌の 80 % 以上に認められるとされている。一方、筋層浸潤膀胱癌でも約半数程度に FGFR3 の遺伝子異常があるとされ、転移性尿路上皮癌においても 15 ~ 35 % 程度に FGFR の変異があり、上部尿路上皮癌において頻度が高いとされている¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。第Ⅱ相試験では FGFR2/3 遺伝子変異または融合異常を有する転移性膀胱癌において、エルダフィチニブによる ORR は 40 % であり、忍容性も良好であった¹⁹⁾。この結果を受け、現在第Ⅲ相試験である THOR 試験 (NCT 03390504) が進行中であり、結果によっては近い将来、本邦でもエルダフィチニブが使用できるようになる可能性がある。

・サシツズマブ ゴビテカン

その他、海外で承認され本邦では未承認となっている薬剤としてサシツズマブ ゴビテカンがある。サシツズマブ ゴビテカンは Trophoblast cell surface antigen 2 (TROP2) を標的とし、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 をペイロードとした ADC である。TROP2 は膜貫通型糖タンパク質で、正常組織ではわずかしこ発現していないが、膀胱癌においても浸潤がんが発現が高くなることが報告されている²⁰⁾。第Ⅱ相試験では化学療法および ICI の治療歴のある患者を対象として 27.7 % の ORR を得ており、DOR 中央値 7.2 カ月、PFS 中央値は 5.4 カ月、OS の中央値は 10.9 カ月と報告されている²¹⁾。この結果を受けて 2021 年 4 月に FDA の迅速承認を得ており、現在化学療法および ICI の治療歴のある患者を対象としてサシツズマブ ゴビテカンの化学療法単剤群 (ドセタキセル, パクリタキセル, ビンフルニン) に対する OS の優越性を検証する第Ⅲ相試験 (NCT04527991) が進行中である。OS の優越性が検証されれば、本邦においてもサシツズマブ ゴビテカンが導入される可能性がある。

現在の二次治療はペムブロリズマブ、三次治療は EV の投与が行われているが、将来的にエルダフィチニブやサシツズマブ ゴビテカンが使えるようになる場合は、

その逐次療法についても再検討が必要になってくると予想される。

おわりに

今後 10 年間で FGFR 阻害薬, ADC + ICI 併用治療が行われるようになった場合、転移性尿路上皮癌の一次治療、維持療法、二次治療以降の治療アルゴリズムが大きく変わっていく可能性がある。薬物療法の治療成績が改善すれば、手術や放射線療法などの局所治療の適応も変化していく可能性もでてくる。10 年後には転移性尿路上皮癌の予後が大きく改善されていることを期待したい。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.* **23**: 4602-4608, 2005.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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. *Lancet.* **389**: 67-76, 2017.
- 6) Balar, A. V. et al.: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm,

- phase 2 study. *Lancet Oncol.* **18**: 1483-1492, 2017.
- 7) Galsky, M. D. et al.: Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* **395**: 1547-1557, 2020.
 - 8) Powles, T. et al.: Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **22**: 931-945, 2021.
 - 9) Rosenberg, J. E. et al.: Study EV-103 Cohort K: Antitumor activity of enfortumab vedotin monotherapy or in combination with pembrolizumab in previously untreated cisplatin ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). ESMO Congress Abstract #2895/LBA73, 2022.
 - 10) Fleischmann, A. et al.: Her2 amplification is significantly more frequent in lymph node metastases from urothelial bladder cancer than in the primary tumours. *Eur. Urol.* **60**: 350-357, 2011.
 - 11) Sheng, X. et al.: Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **27**: 43-51, 2021.
 - 12) Powles, T. et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **383**: 1218-1230, 2020.
 - 13) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as a second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**: 1015-1026, 2017.
 - 14) Powles, T. et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384**: 1125-1135, 2021.
 - 15) Martino, E. D. et al.: A decade of FGFR receptor research in bladder cancer: past, present, and future challenges. *Adv. Urol.* **2012**: 429213, 2012.
 - 16) Xiao, J. F et al.: Targetable pathways in advanced bladder cancer: FGFR signaling. *Cancers.* **13**: 4891, 2021.
 - 17) Knowles, M. A.: Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat. Rev. Cancer.* **15**: 25-41, 2015.
 - 18) Li, Q. et al.: Prognostic genetic signature in upper tract urothelial carcinoma. *Curr. Urol. Rep.* **17**: 12, 2016.
 - 19) Loriot, Y. et al.: Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **381**: 338-348, 2019.
 - 20) Avellini, C. et al.: The trophoblast cell surface antigen 2 and miR-125b axis in urothelial bladder cancer. *Oncotarget.* **8**: 58642-58653, 2017.
 - 21) Tagawa, S. T. et al.: A phase II open-label study of Sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J. Clin. Oncol.* **39**: 2474-2485, 2021.

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA: THE NEXT 10 YEARS

SHUICHI TATARANO AND HIDEKI ENOKIDA

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

Abstract :

Platinum-based chemotherapy is the standard for first-line treatment of metastatic urothelial carcinoma. Immune checkpoint inhibitors, pembrolizumab, and avelumab have each demonstrated survival benefits for second-line therapy and maintenance therapy. In addition, antibody-drug conjugate enfortumab vedotin has improved prognosis as a third-line treatment in patients with metastatic urothelial carcinoma. However, not all patients are eligible for first-line, maintenance, and late-line therapy.

Therefore, there are unmet needs for more effective and safe drug treatment in metastatic urothelial carcinoma settings.

We review the current treatment and prospects during the next ten years for metastatic urothelial carcinoma. (Nishinoh J. Urol. **85**: 306-310, 2023)

key words : metastatic urothelial carcinoma, FGFR inhibitor, antibody drug conjugate
