

シンポジウム 4: 周術期治療の坂と雲〜尿路上皮癌・腎癌〜

高リスク筋層非浸潤性膀胱癌治療の坂の上の雲

奈良県立医科大学泌尿器科学

三宅 牧人*・西村 伸隆・藤本 清秀

抄録:

超高リスク筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) は即時膀胱全摘除術を考慮すべきとされている。しかし、膀胱全摘除術を支持するエビデンスが充実しているとは言い難い。QOL を維持しながら膀胱温存を全例に達成できること、限界を知り、限界を超える、これが「坂の上の雲」である。進行性尿路上皮癌の未病ともいえる BCG 不応性 (unresponsive), そして BCG 未治療高リスク NMIBC に対する新規治療について概説する。
(西日泌尿, 86: 174-175, 2024)

キーワード: 筋層非浸潤性膀胱癌, 高リスク, 超高リスク, BCG, Unresponsive

長らく代わり映えのしなかった NMIBC の周辺があわただしい。最も臨床的に問題となる BCG unresponsive NMIBC に対する標準治療は膀胱全摘であるが、このアンメットニーズを埋めるべく多くの臨床治験が本邦を含めて進行しており、大きな期待が寄せられている。NMIBC 治療のエビデンスを複雑化している要因のひとつは、考えるべきエンドポイントが多様であることに起因する¹⁾。NMIBC を対象とした臨床試験においてもエンドポイントが均一でないため、試験間・治療間の比較ができないことが問題となってきた。NMIBC において考慮すべきエンドポイントは、① BCG 治療奏効、② 無膀胱全摘除、③ 無疾患進行、④ MIBC へのステージ進行、⑤ 無転移生存、⑥ 癌特異的生存、⑦ 全生存、⑧ 生活の質などが挙げられる。

Table 1 に 2023 年 11 月時点で実施されている抗 PD-1/PD-L1 抗体を軸とした BCG unresponsive NMIBC に対する新規治療の臨床治験の一部を列挙した²⁻⁴⁾。残念ながら、治療効果が認められなかったもの、症例登録が伸びず中止となったものなども散見される。試験詳細は、U.S. National Library of Medicine が提供している ClinicalTrials.gov の website (<https://clinicaltrials.gov/>) を参照にされたい。抗 PD-1/PD-L1 抗体だけでなく、その他の抗癌剤治療・分子標的薬・免疫治療・ワクチン治療・アデノウィルスベクター膀胱内注入遺伝子治療なども実施されている。本来は初期治療に抵抗性を示した場合に使用されるような治療および薬

剤を、早期から使用していくことが近年の癌診療においては主流となっている。BCG 未治療高リスク NMIBC を BCG unresponsive に移行するのを未然に防ぐことを目的とした強度の高い初期治療のアップフロント化も目立つ (Table 2)。

近年では BCG 治療に対する奏効性に特化した Molecular subtype の開発もすすんでいる⁵⁾。2023 年 de Jong らは BCG 治療前後の膀胱腫瘍組織を対象に分子解析を行い、BCG-responsive subtype (BRS) と称し、BRS-1, BRS-2, BRS-3 の 3 つに分類した。その後の検証コホート (151 例) において、BRS-3 が他の 2 群と比較して Progression-free survival が有意に短いことを明らかにした。今後はこのような NMIBC の precision medicine に向けた動きから目が離せない。

これら臨床治験の結果にもよるが、超高リスク NMIBC に対して今後さまざまな新規治療が臨床導入される日も近いはずだ。QOL を維持したうえで膀胱温存を全例に達成できること、限界を知り、限界を超える、これが NMIBC 治療の「坂の上の雲」であると考ええる。その果てしなき目標にむかい、泌尿器科医として今できることはなんだろうか。

文 献

- 1) Kamat AM, et al.: Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. J Clin Oncol. 34: 1935-1944, 2016.
- 2) 三宅牧人・他: BCG unresponsive 筋層非浸潤性

* 奈良県立医科大学
〒 634-8521 奈良県橿原市四条町 840 番地
TEL 0744-22-3051 (代表)

Table 1 Representative clinical trials for BCG-unresponsive NMIBC (as of November, 2023)

Trial ID (Trial name)	Phase	Drugs and treatment	Mechanism of action	Status (last update posted)	No. of participants
NCT03317158 (ADAPT-BLADDER)	I / II	Atezolisumab i.v.	Anti PD-L1	RECRUITING	55 (estimated)
NCT02844816 (SWOG S1605)	II	Atezolisumab i.v.	Anti PD-L1	ACTIVE, NOT RECRUITING	172 (actual)
NCT02901548 (Medi4736)	II	Durvalumab i.v.	Anti PD-L1	TERMINATED Study closed e arly due to futility	17 (actual)
NCT03950362 (PREVERT)	II	Avelumab i.v.	Anti PD-L1	ACTIVE, NOT RECRUITING	67 (actual)
NCT03519256 (CheckMate 9UT)	II	Nivolumab i.v.	Anti PD-1	TERMINATED Insufficient Enrollment	142 (actual)
NCT02625961 (KEYNOTE-057)	II	Pembrolizumab i.v.	Anti PD-1	RECRUITING	320 (estimated)
NCT03711032 (KEYNOTE-676)	III	Pembrolizumab i.v.	Anti PD-1	RECRUITING	1405 (estimated)

Table 2 Representative clinical trials for BCG naïve high-risk NMIBC (as of November, 2023)

Trial ID (Trial name)	Phase	Drugs and treatment	Mechanism of action	Status (last update posted)	No. of participants
ACTRN12620000063910 (SUBDUE-1)	I	Durvalumab sub-urothelial injection	Anti PD-L1	NOT RECRUITING	11 (actual)
NCT03504163	II	Pembrolizumab i.v.	Anti PD-1	RECRUITING	37 (estimated)
NCT03528694 (POTOMAC)	III	Durvalumab i.v.	Anti PD-L1	ACTIVE, NOT RECRUITING	1018 (actual)
NCT03799835 (ALBAN)	III	Durvalumab i.v.	Anti PD-L1	RECRUITING	516 (estimated)
NCT03711032 (KEYNOTE-676)	III	Pembrolizumab i.v.	Anti PD-1	RECRUITING	1405 (estimated)
NCT05714202 (SunRISe-3)	III	Intravesical TAR-200 Cetrelimab i.v.	Gemcitabine drug delivery system Anti PD-L1	RECRUITING	1050 (estimated)

膀胱癌に対する新しい治療法。日臨。79: 62-67, 2021.

- 3) Kikuchi E, et al.: Bacillus Calmette-Guérin-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Its definition and future therapeutic strategies. Int J Urol 27: 108-116, 2020.
- 4) Miyake M, et al.: Recent advancements in the diagnosis and treatment of non-muscle invasive

bladder cancer: Evidence update of surgical concept, risk stratification, and BCG-treated disease. Int J Urol. 2023 accepted. doi: 10.1111/iju.15263.

- 5) de Jong FC, et al.: Non-muscle-invasive bladder cancer molecular subtypes predict differential response to intravesical Bacillus Calmette-Guérin. Sci Transl Med. 15, 2023. doi: 10.1126/scitranslmed.abn4118.

FUTURE STRATEGY FOR NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER: TOWARD NEXT STAGE

MAKITO MIYAKE, NOBUTAKA NISHIMURA AND KIYOHIDE FUJIMOTO

Department of Urology, Nara Medical University, Nara, Japan

Abstract

Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) is the gold standard therapy for high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). Substantial population of patients treated with BCG do not achieve sufficient responses. Focusing on BCG-unresponsive and BCG-naïve high-risk NMIBC, we described the perspective of future treatment strategy for NMIBC. (Nishihon J. Urol. 86: 174-175, 2024)

key words: non-muscle invasive bladder cancer, high-risk, very high-risk, BCG, Unresponsive