

シンポジウム 6: 泌尿器科がんゲノム医療の最前線

根治切除不能な局所進行性および転移性尿路上皮癌におけるゲノム医療

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

抄録:

近年のゲノム解析技術の進展により、根治切除不能な局所進行性または転移性尿路上皮癌（locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: la/mUC）の治療において遺伝子異常に基づく治療が現実的な選択肢として注目されている。治療標的として Nectin-4 に加え、FGFR3 および HER2 などが挙げられる。FGFR 阻害薬であるエルダフィチニブは、FGFR3 遺伝子異常を有する la/mUC に対して予後を改善する効果を示しており、HER2 を標的とした抗体薬物複合体（antibody drug conjugate: ADC）も現在臨床試験が進行中である。診断の標準化や長期的な治療効果の評価など課題は残されているが、ゲノム医療はさらなる予後改善に大きく寄与することが期待される。

(西日泌尿. 87: 165-166, 2025)

キーワード: 尿路上皮癌, la/mUC, Nectin-4, FGFR3, HER2

背景

尿路上皮癌は遺伝子異常の頻度が高い癌種であり、特定の遺伝子異常を標的とした個別化医療の可能性が注目されている。近年、免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor: ICI）や ADC の導入により、根治切除不能な局所進行性および la/mUC の治療選択肢が広がっている。

治療標的となる遺伝子異常

1. PVRL-4 (Nectin-4)

PVRL-4 (Nectin-4) は膀胱癌においてコピー数の増加が報告されており、尿路上皮癌の腫瘍細胞における高発現が報告されている。ADC であるエンホルツマブ ベドチン (EV) は Nectin-4 を発現している腫瘍細胞に選択的に作用し、抗腫瘍効果をもたらす。EV-301 試験では¹⁾、プラチナ製剤ベース化学療法および ICI による治療歴を有する la/mUC 患者において、化学療法群と比較して全生存期間 (OS) (中央値: 12.88 vs 8.97 カ月, HR: 0.70, 95% CI: 0.56-0.89) および無増悪生存期間 (PFS) (中央値: 5.55 vs 3.71 カ月, HR: 0.62, 95% CI: 0.51-0.75) の延長が認められた。また KEYNOTE-A39/EV-302 試験において²⁾, la/

mUC の一次治療として EV + ペムブロリズマブ併用療法群は、従来のプラチナ製剤ベース化学療法と比較して、OS (中央値: 31.5 vs 16.1 カ月, HR: 0.47, 95% CI: 0.38-0.58) および PFS (中央値: 12.5 vs 6.3 カ月, HR: 0.45, 95% CI: 0.38-0.54) を大幅に延長した。従来のプラチナ製剤ベース化学療法に取って代わる、今後の標準治療として期待されている。また Nectin-4 を標的とした新規治療薬や PET/CT 画像診断も開発されており、これらの臨床試験の結果が待たれる。

2. FGFR3

FGFR3 (線維芽細胞増殖因子受容体 3) の遺伝子異常は非筋層浸潤性膀胱癌において約 60 ~ 70%, 筋層浸潤性膀胱癌でも約 10 ~ 20% の頻度で報告され、治療標的として注目されている。THOR 試験は³⁾, FGFR3 遺伝子変異または融合を有する la/mUC において、FGFR 阻害薬であるエルダフィチニブは、OS (中央値: 12.1 vs 7.8 カ月, HR: 0.64, 95% CI: 0.49-0.84) および PFS (中央値: 5.6 vs 2.7 カ月, HR: 0.58, 95% CI: 0.44-0.76) の改善を示した。現在、BCG 治療後に再発した FGFR3 遺伝子異常を有する非筋層浸潤性膀胱癌に対するエルダフィチニブの有効性を検証する臨床試験も進行中である。また、FGFR3 サブタイプに特異的な第 3 世代の FGFR 阻害薬に関する臨床試験も進行中である。

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

受付日: 2025 年 1 月 14 日
受理日: 2025 年 1 月 21 日

3. ERBB2 (HER2)

受容型チロシンキナーゼである ERBB2 (HER2) 遺伝子増幅は、尿路上皮癌の 5 ~ 10 % で、HER2 タンパク質の過剰発現は膀胱癌の約 10 ~ 30 % と報告されている。HER2 を標的とした ADC である トラスツズマブ デルクステカン (Trastsuzumab Deruxtecan) やディシタマブ ベドチン (Disitamab vedotin) は臨床試験が進行中であり⁴⁾⁵⁾、HER2 陽性尿路上皮癌患者に対する新たな治療薬となる可能性が示唆されている。

今 後 の 課 題

- ・コンパニオン診断の普及：治療標的となる遺伝子異常 (FGFR3 や HER2 など) の診断の標準化が必要である。
- ・長期的な治療効果の評価：新規治療の有効性と安全性を評価するため、さらなる臨床試験とリアルワールドデータを用いた研究が求められる。

結 論

ゲノム医療は、尿路上皮癌治療に新たな可能性を切り開いている。特に FGFR3 や HER2 を標的とした治療薬の承認により、さらなる予後改善が期待される。これらの治療を患者に確実に届けるため、診断技術の向上や医

療連携の充実が不可欠である。

文 献

- 1) Powles, T. et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* **384**: 1125-1135, 2021.
- 2) Powles, T. et al.: Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med.* **390**: 875-888, 2024.
- 3) Loriot, Y. et al.: Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* **389**: 1961-1971, 2023.
- 4) Meric-Bernstam, F. et al.: Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol.* **42**: 47-58, 2024.
- 5) Sheng, X. et al.: Efficacy and safety of disitamab vedotin in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a combined analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* **42**: 1391-1402, 2024.

GENOMIC MEDICINE IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

SHUICHI TATARANO AND HIDEKI ENOKIDA

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

Abstract

Recent advancements in genomic-based treatments offer promising strategies for managing urothelial carcinoma. In addition to Nectin-4, other molecular targets, including FGFR3 and HER2, are gaining attention. Erdafitinib, an FGFR inhibitor, has improved the prognosis for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma with FGFR3 alterations, while HER2-targeted antibody-drug conjugates are currently undergoing clinical trials. Despite challenges such as standardizing diagnostic methods and evaluating long-term clinical outcomes, genomic medicine holds significant potential for improving patient outcomes. (Nishinohon J. Urol. **87**: 165-166, 2025)

key words: urothelial carcinoma, la/mUC, Nectin-4, FGFR3, HER2