

ワークショップ 1: 膀胱腫瘍の治療戦略

進行尿路上皮癌に対する治療戦略の近未来予想: 3年後はこうなる

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

抄録:

進行尿路上皮癌に対し、これまで一次治療にて中心的役割を演じてきた Gemcitabine と Cisplatin (GC 療法) と GCarbo 療法に対して、Enfortumab vedotin と Pembrolizumab との併用療法 (EV+Pembro 療法) が生存期間で優越性を示した。Pembrolizumab は、platinum ineligible においても本邦承認を受けた。GC 療法に Nivolumab (GC+Nivo 療法) を加えた一次治療、そして後方治療で Erdafitinib の本邦承認も控えている。コンパニオン診断が普及し、局所治療の重要度が増すことも予測される。本稿は近未来で予測される進行尿路上皮癌に対する治療戦略の進化を概説する。

(西日泌尿. 87 : 192-193, 2025)

キーワード: 進行尿路上皮癌, 薬物治療, shared decision making, 個別化医療, 局所治療

進行尿路上皮癌の治療戦略は近年、著しいスピードで進化している。これまで一次治療にて中心的役割を演じてきた GC 療法, あるいは Carboplatin との併用療法に対して, EV+Pembro 療法が生存期間で優越性を示した¹⁾。Pembrolizumab は, platinum ineligible の患者に対しても単剤療法で本邦承認を受けた。Cisplatin eligible を対象として, GC+Nivo 療法を加えた新たな一次治療の本邦導入も目前に迫っている。このように「進行尿路上皮癌に対する一次治療は, 増える治療法を選択する時代」へ突入した (図 1)。

新薬の承認審査で先行する米国の NCCN ガイドラインは 2024 年度, 進行尿路上皮癌に対して, 化学療法に続く Avelumab 維持療法, EV+Pembro 療法, および GC+Nivo 療法をカテゴリー 1 の一次治療として提示するなか, cisplatin 適格性の有無に関わらず, EV+Pembro 療法を唯一の “preferred regimen” として推奨している²⁾。この背景には, EV+Pembro 療法が一次化学療法との比較で, 20 % 以上高い客観的奏効割合 (67.7 %, 44.4 %), そして約 2 倍の生存期間 (中央値 31.5 カ月, 16.1 カ月) を示した臨床試験の結果がある¹⁾。一方, EV + Pembro 療法に関連する重篤な有害事象の頻度は化学療法よりも高く (27.7 %, 19.6 %), その内容も化学療法と大きく異なる¹⁾。加えて, EV + Pembro 療法を GC+Nivo 療法, あるいは Avelumab 維

持療法と直接比較した前向き試験は存在せず, 一次治療の選択に際して「医療者と患者が協働して, 患者個人の関心・嗜好・目標・価値観に沿った, 患者にとって最善の医療上の決定を下すに至るコミュニケーションのプロセス」である shared decision making の重要性が高まる³⁾。

後方治療においても新薬の登場が期待される。まず, FGFR 変異を有する患者を対象とし, FGFR 阻害剤である Erdafitinib が化学療法と比べて有意に長い生存期間を示した (中央値 12.1 カ月, 7.8 カ月)⁴⁾。HER2 を標的とする抗体薬物複合体の Trastuzumab Deruxtecan も FDA から医薬品承認を受けている。それらの使用に際して実施されるコンパニオン診断は, 個別化治療に向けての議論を加速させる。NCCN ガイドラインは, 尿路上皮癌が遺伝子変異の多い癌種であることを踏まえ,

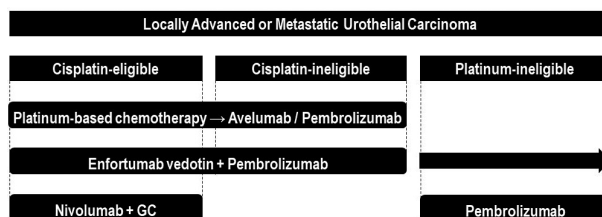


図 1 Cisplatin, および platinum の適格性で分類した一次治療の選択肢: Platinum ineligible の患者に対して, Pembrolizumab 単剤療法, および EV+Pembro 療法が本邦承認を受けているが, それら治療アウトカムのエビデンスは不足しており, 慎重な適応判断と厳重な管理が求められる。

* 〒 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

受付日: 2024 年 12 月 9 日

受理日: 2024 年 12 月 24 日

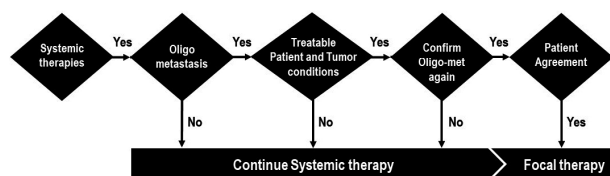


図2 完全奏効を目指した局所治療の適応判断：薬物治療にて、転移巣が3個以下のオリゴ転移に至ったか否か、局所治療が可能か否か、そして、時間経過で再度オリゴ転移が維持されていることを確定し、最終的に患者同意のもとで実施することが望ましい。

臨床分類Ⅳ期においては治療前の遺伝子検査を推奨し、臨床分類ⅢB期ではその実施を検討すべきであると提示している²⁾。実際に米国では、遺伝子解析にて腫瘍をmolecular subtypeで分類し、一次治療や術前補助薬物治療を決定する医療体制が構築されている。本邦においても、近未来で導入されるコンパニオン診断は、その先の未来で治療前の遺伝子検査に置換されると予測する。

新たな治療法の導入による治療効果の向上は、完全奏効を目指した局所治療の有用性に関する議論を喚起している。しかし、どのような患者が局所治療に適しているかは未だ明確ではなく、オリゴ転移においても慎重な適応判断が求められる(図2)⁵⁾。そして、薬物療法により完全奏効に至った際、同治療を継続すべきか、中止でき

るかの問いは今後の課題となる。周術期補助薬物療法への抗体薬物複合体の導入も控えるなか、一次治療の選択にあたっては前治療歴がさらに重要になる。我々には、これら進行尿路上皮癌治療の進化と課題を理解し、患者の希望に応えることが求められる。

文 献

- 1) Powles, T. et al.: Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cance. *N Engl J Med.* **390** (10): 875-888, 2024.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer Version 5.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- 3) 中山健夫：令和2年度 厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業，分担研究報告書. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202008039A-buntan10.pdf
- 4) Loriot, Y. et al.: Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* **389** (21): 1961-1971, 2023.
- 5) Liu, W. et al.: Oligometastases: Emerging Evidence. *J Clin Oncol.* **40** (36): 4250-4260, 2022.

PREDICTION OF THE EVOLUTION OF TREATMENT STRATEGIES FOR LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA OVER THE NEXT 3 YEARS

RIKIYA TAOKA AND MIKIO SUGIMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Japan.

Abstract

For locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (la/mUC), new first-line combinations are imminent, and erdafitinib is expected to gain approval for later-line use. Companion diagnostics will become more widespread, increasing the importance of localized therapy to achieve complete response. This article outlines how la/mUC treatment may soon evolve. (Nishinohon J. Urol. **87**: 192-193, 2025)

key words: locally advanced or metastatic urothelial carcinoma, anticancer drug treatment, shared decision making, personalized medicine, focal therapy