

膀胱癌の薬物治療の歴史と最近の話題

(文責: 泌尿器科 齊藤亮一)

【緒言】

膀胱癌の薬物治療は 30 年近くの間停滞期にあり、白金製剤を用いた全身化学療法を超える治療法は出現しなかった。このような流れの中で、免疫チェックポイント阻害剤による免疫療法が登場した¹⁾。抗 PD1/PDL1 抗体をはじめとした免疫療法が、これからの膀胱癌治療の核となることは確実であり、今後 10 年間の膀胱癌の基礎研究や治療に関するトピックの多くは腫瘍免疫学的側面から語られることになるであろう。ここでは現在用いられている膀胱癌の治療法の歴史と位置づけ、さらに今なお未解決の課題について紹介したい。

【化学療法の発展】

現在、膀胱癌(尿路上皮癌)の化学療法の中心薬剤であるシスプラチンが Barnett Rosenberg 博士により細胞増殖を阻害する物質であることが偶然発見されたのは 1965 年から 1967 年にかけてのことである(下記 NCI ウェブサイト参照。<https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin>)。1972 年ごろから開始された臨床試験では、はじめその腎毒性が問題となったが、十分な補液と利尿剤の使用により比較的安全に使用可能となり、1977 年には FDA に認可された。1980 年代は様々な癌腫で先に挙げたような抗がん化学療法剤をどのような組み合わせで、どのようなタイミングで用いるべきかということがさかんに議論された。膀胱癌では 1985 年に Sternberg らが MVAC 療法の有効性を発表し、膀胱癌全身化学療法の標準治療を確立した。その後 1999 年に GC 療法(Gemcitabine and Cisplatin)が膀胱癌に有効である可能性が示され、2000 年には GC 療法が MVAC 療法に非劣性で、なおかつ治療関連有害事象が有意に少ないということが分かり今日までの標準治療となった²⁾。

進行性膀胱癌の化学療法において未解決の問題であるのが、一次治療に抵抗性となった場合の二次治療である。タキサン系薬剤など殺細胞抗がん剤、EGFR、VEGFR や PDGFR を標的としたチロシンリン酸化酵素阻害剤及び mTOR 阻害剤の進行性膀胱癌の二次治療での有効性は 0-20%程度にとどまっている。

【ゲノム医学時代の膀胱癌における分子標的薬治療】

分子腫瘍学の発展により 2000 年代初めには CML に対する Imatinib(c-kit 経路阻害剤)³⁾や肺癌に対する Gefitinib (EGFR 経路阻害剤)⁴⁾が輝かしく登場した。膀胱癌においては同じく EGFR 経路阻害剤である Cetuximab を用いた第 II 相臨床試験が米国で行われた⁵⁾。本試験では Cetuximab 単剤での抗腫瘍効果は認めなかったものの、パクリタキセルとの併用によりその効果を増強することが報告された。その後、米国の Kim や McConkey のグループによって提唱された膀胱癌の分子サブタイプ⁶⁾⁷⁾のうち、Basal サブタイプに属するものは EGFR シグナルの活性化が

起こっている可能性が高いことが示されており⁸⁾、今後は TURBT(経尿道的膀胱腫瘍切除術)や膀胱全摘除術で得られた腫瘍サンプルの遺伝学的解析により、どのような薬剤を選択すべきかを決定する時代になると予測される。例えば、Kim らによると Luminal サブタイプでは FGFR3 変異が 23%で認められるのに対して、Basal サブタイプでは 11%にしか認めていない⁹⁾。すなわち FGFR3 経路の活性化が Luminal サブタイプの発癌と進展のドライバーとなっている可能性がある。このことから本邦でも臨床試験が行われている FGFR 経路阻害剤が臨床で実装された場合には、FGFR3 変異を有する症例だけでなく Luminal サブタイプの症例でも適応可能ではないかと考えられ、トランスレーショナル研究が必要であろう。

【膀胱癌における腫瘍免疫学の発展】

50 年近く前に、1970 年に Bubenik らが、1973 年には Catalona らが膀胱癌は腫瘍抗原性が高いと報告したのが、膀胱癌における腫瘍免疫学的検討の嚆矢である¹⁰⁾¹¹⁾。これらの成果を元に早くも 1976 年には Morales らが世界で初めて筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法を発表している¹²⁾。以後数多くの臨床試験を経て、現在筋層非浸潤性膀胱癌の再発予防と膀胱上皮内癌の治療における BCG 膀胱内注入の有効性が確立されている¹³⁾。

最近の次世代シーケンサーを用いた癌ゲノム解析により、膀胱癌はヒトの癌の中でも遺伝子変異が多く、免疫チェックポイント阻害剤の有効性が期待されている¹³⁾。実際、2016 年に FDA に認可された PDL1 阻害剤である Atezolizumab は白金製剤ベースの化学療法に対して病勢進行を認めた尿路上皮がんの 15%に有効で、組織中に浸潤している免疫細胞の PDL1 発現量が高い症例では 27%に有効、しかも CR 症例を 6%含んでいる。有効率という意味ではこれまでの二次療法と大差ないかもしれないが、CR に至る症例があるという点で画期的な治療法である¹⁾。Atezolizumab のほかには、Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab, Avelumab を用いた臨床試験が行われているが、PDL1 陽性症例における奏効率は 24.0-53.8%とおおむね良好のようである¹⁴⁾。

【現状における課題と今後の展望—遺伝学的解析の臨床応用】

以上に述べたように膀胱癌の薬物治療は数々の Game-changing な技術革新によって発展を遂げてきている。最後に膀胱癌治療において未解決の問題にどのように取り組んでいくかを考えてみたい。

(1)本稿では膀胱癌の外科的治療については割愛したが、100 年以上前に膀胱全摘除術が始められて以降、本当に膀胱全摘除術が必要な症例と膀胱温存が可能な症例をどのように見極めていくかが、世代を超えた難題として残っている。この問題を解決するには化学療法や最近の免疫療法の治療効果予測技術の発展や膀胱癌の Heterogeneity を遺伝学的、生物学的に理解することが不可欠であろう。100 年後には全例膀胱温存が可能な時代になっていることを期待したい。

(2)先に述べたように化学療法の限界を超える治療として免疫チェックポイント阻害剤による膀胱癌治療の時代が到来した。しかし奏効率に比して高価すぎる薬剤の使用が国の経済を傾ける事態が予想されている。免疫療法の効果を予測し、また高めるためには基礎研究の充実が不可欠

である。我々は膀胱癌の遺伝学的特徴、たとえば Basal/Luminal サブタイプ分類を再現可能なマウスモデルを確立しており、PD1 経路阻害剤の作用増強やほかの免疫チェックポイント阻害剤の有効性を検証する実験を開始しており、今後の膀胱癌治療に役立てたいと考えている。

References

- 1) Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T ら: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 387:1909–20, 2016
- 2) 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(17):3068–77, 2000
- 3) Druker BJ, et al.: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR–ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 344(14):1031–7, 2001
- 4) Raben D, et al.: ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, alone and in combination with radiation and chemotherapy as a new therapeutic strategy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 29: 37–46, 2002
- 5) Wong YN, et al.: Phase II Trial of Cetuximab With or Without Paclitaxel in Patients With Advanced Urothelial Tract Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 30 (28):3545–3551, 2012
- 6) Damrauer JS, et al.: Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(8):3110–5, 2014.
- 7) Choi W, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 25(2):152–65, 2014
- 8) Rebouissou S, et al.: EGFR as a potential therapeutic target for a subset of muscle-invasive bladder cancers presenting a basal-like phenotype. *Science Translational Medicine* 244(6):1–13, 2014
- 9) Kardos J, et al.: Claudin-low bladder tumors are immune infiltrated and actively immune suppressed. *JCI Insight*. 1(3):1–17, 2016

- 10) Budeník J, et al.: Immune response to urinary bladder tumours in man. *Int J. Cancer* 5: 39–46, 1970
- 11) Catalona WJ, et al.: Correlation among host immunocompetence and tumor stage, tumor grade and vascular permeation in transitional carcinoma. *J. Urol.* 110: 526–528, 1973
- 12) Morales A, et al.: Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.* 116:180–183, 1976
- 13) Brancato SJ, et al.: Evolving Immunotherapy Strategies in Urothelial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015 : e284–e290.
- 14) Powles T, et al.: Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. *Eur Urol.* j.eururo.2017.03.047. [Epub ahead of print]