



目錄

第一章 前言	2
第二章 非肌肉浸潤型膀胱癌治療 (NMIBC therapy)	5
概述	5
臨床試驗	5
- KEYNOTE-057	5
- SWOG S1605	6
摘要	7
第三章 肌肉侵犯型膀胱癌手術前治療 (MIBC perioperative therapy)	8
概述	8
臨床試驗	8
- ABACUS	8
- PURE-01	10
- CheckMate 274	11
結語	11
第四章 第一線治療 (First-line therapy)	12
Cis-eligible	12
概述	12
臨床試驗	12
- JAVELIN Bladder 100	12
- IMvigor 130	14
- KEYNOTE-361	15
- DANUBE	16
摘要	17
Cis-ineligible (special population)	18
概述	18
臨床試驗	18
- IMvigor210 cohort 1	18
- KEYNOTE-052	19
- JAVELIN Bladder 100: cisplatin-ineligible but carboplatin eligible	20
摘要	21
第五章 第二線治療 (Second-line therapy)	22
臨床試驗	22
- KEYNOTE-045	22
- IMvigor211	23
- IMvigor210 cohort 2	24
- Study 1108	26
摘要	27
第六章 泌尿上皮癌使用免疫調節點的生物標記	28
概述	28
PD-L1 表現量 (PD-L1 expression)	28
腫瘤突變負荷量 Tumor mutational burden (TMB)	29
DNA 損傷修復基因 (DNA damage response gene)	29
臨床決定因素	30
結語	30



第一章 前言

隨著現代醫學科技的不斷進步，癌症治療也因為新型免疫療法有了突破性的進展，而使得癌症治療除了傳統治療（手術治療、化學治療、放射線治療）有了更多的選擇與更好的預後效果。近年來免疫治療的臨床研究日新月異，傳統癌症治療未被滿足的醫療需求，仍需要台灣各領域醫療專業人員的一起投入，透過資訊分享與經驗交流討論，才能進一步提升免疫治療在不同癌症的治療效果。

泌尿上皮癌是世界十大常見癌症之一，過去以化學藥物治療泌尿上皮癌往往有嚴重的副作用和易復發等問題，免疫治療的發展則提供治療泌尿上皮癌的新契機，包括非肌肉浸潤型膀胱癌、肌肉侵犯型膀胱癌的術前治療、轉移性或局部晚期無法手術切除的泌尿上皮癌等等，相關的臨床試驗皆顯示免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitors, ICIs）對於泌尿上皮癌具有相當正面之療效，且副作用發生率亦較低。根據健保資料庫的回顧性分析，顯示台灣真實世界以 ICIs 治療無法接受化療的轉移性泌尿上皮癌患者，成效甚至優於國外的臨床試驗結果。

這本手冊由台灣免疫暨腫瘤學會邀請國內這個領域的幾位專家，介紹 5 種 ICIs（anti-PD1/anti-PD-L1）在治療泌尿上皮癌具有代表性的第二期或第三期臨床試驗，提供重點式的整理和回顧，另外也探討幾個值得注意的生物標記，希望能幫助臨床醫師與時俱進，更快了解這方面的臨床實證與具體進展。

最後，我期待這本手冊所匯集的資訊能在國內帶動免疫治療作為泌尿上皮癌治療新標準的相關討論，未來也有助於臨床共識的凝聚，同時也希望各相關專科的醫師們（如泌尿科、腫瘤科等）能一起集思廣益，並關心諸如 ICIs 新藥健保給付等相關議題，使得免疫治療能夠造福更多泌尿上皮癌患者。

台灣免疫暨腫瘤學會
理事長 張文震

2022/02/22

前言

局部晚期與轉移性泌尿癌症的治療，尤其是泌尿上皮癌，過去長達約二十年幾乎沒有突破性進展，這類病人的存活期也因此只能看化學治療的藥物反應，但其效果不易預期且成效亦有限。這情況直到最近幾年腫瘤免疫療法進入臨床實際用途才有令人驚豔的成果，在第一線治療、術前或術後輔助治療等等提供不同以往的治療選擇，不但開啟這類病人另外一線生機，更已成為臨床醫師治療泌尿上皮癌的必備知識。有鑑於此，台灣免疫暨腫瘤學會（TSITC）結合泌尿科醫學會（TUA）與泌尿腫瘤醫學會（TUOA）的專家，以深入簡出的方式，扼要擷取精華的文筆，將這些最新的知識整理成書，相信必可做為大家臨床治療的參考手冊。

本書起始於最新免疫腫瘤治療知識的介紹，尤其是尚在發展中的非肌肉侵犯性膀胱癌（NMIBC）的治療。這方面目前的二個臨床試驗（KEYNOTE-057 與 SWOG-S1605）係應用於 BCG 治療失敗的病人，初步結果顯示其有一定成效，未來有可能部分取代或減少這類病人進展至膀胱全切除的掙扎。

本書主要重點單元係以免疫檢查點抑制劑在局部晚期與轉移性尿路上皮癌作為第一線與第二線治療的最新臨床試驗結果之分析說明，最後加上生物標記（包括：PD-L1 表現量、腫瘤突變負荷量、DNA 損傷修復基因變異）的意義。這些臨床試驗的最新佐證資料，可以供我們在臨床治療前中後向病人與家屬解說以及做為臨床教學方面提供很重要的參考依據。

醫學的進步，改善了許多過去無法想像的治療困境，本書將這些最新的尿路上皮癌治療之臨床試驗資料做精簡的整理，更有利於我們隨時翻閱展讀，讓我們在臨床治療或是未來研究上都能得到一些幫助與啟發，提供臨床上治療病人之進可攻、退可守的策略，在可見的未來，帶給泌尿上皮癌病人更好的治療結果。

台灣泌尿科醫學會
理事長 吳文正

2022/02/14



前言

近幾年來泌尿上皮癌的醫療進展突飛猛進，除了手術、化學治療，免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitors, ICIs）實為抗癌藥物的一大突破，使得免疫治療帶給許多晚期癌症病人新的希望。自第一個藥物 atezolizumab 在 2016 年取得美國 FDA 在泌尿上皮癌的適應症後，pembrolizumab、nivolumab、durvalumab、avelumab 等抗 PD-1/PD-L1 的藥物陸續加入泌尿上皮癌治療的行列。這類藥物藉由與過去化學治療截然不同的作用機轉，較長的效果持續時間，帶給部分病人較長的存活獲益，對多數病人能維持較好的生活品質，這些獨特的特性讓泌尿上皮癌的治療進入新的境界。

台灣免疫暨腫瘤學會有鑑於近十幾年來，泌尿上皮癌治療的推陳出新，如何適時的介紹泌尿腫瘤藥物並提供治療的建議是學會公益責任。雖然目前已經有國內外各醫學會提供泌尿上皮癌治療指引，但如何提供符合台灣目前臨床現況的治療建議仍是台灣免疫暨腫瘤學會的當務之急。同時，身為治療泌尿腫瘤的醫護人員，如何獲取泌尿腫瘤治療新知及處理藥物治療所帶來的副作用，也是刻不容緩的事。

本治療手冊是根據目前國內外最新臨床證據編撰而成。由魏子鈞、李建儀、蘇柏榮、蔡育傑、蘇文彬、董聖雍、蘇祐立諸位醫師集合泌尿科及腫瘤科專家蒐集資料整理編寫而成，讓大家了解以免疫檢查點抑制劑治療泌尿上皮癌的現況，希望提供治療同業和病患家屬參考。成功的治療必須是醫師根據臨床現況並與病患及家屬討論後的治療方式。

本治療手冊僅供醫療人員參考使用，並不作為法律訴訟之依據。

台灣泌尿腫瘤醫學會
理事長 陳彥達

2022/02/20

第二章 非肌肉浸潤型膀胱癌治療 (NMIBC therapy)

臺北榮民總醫院 泌尿部 魏子鈞醫師

概述

不似肌肉侵犯型膀胱癌（muscle-invasive bladder cancer, MIBC）的標準治療須包括根治性膀胱切除（radical cystectomy, RC），非肌肉浸潤型膀胱癌（non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC）可以內視鏡手術經尿道膀胱腫瘤切除術（transurethral resection of bladder tumor, TURBT）輔以膀胱內灌注（化療藥物或卡介苗（Bacillus Calmette-Guérin, BCG））而達到膀胱保留之目的（bladder-sparing）¹；然而其高復發之特性，尤其病理包括原位癌（carcinoma in situ, CIS）者，除了在膀胱本身的追蹤與治療需長時間且多次數的醫療照護，更是上泌尿道（腎盂與輸尿管）與尿道的潛在風險威脅，甚至遠端轉移。因此，在各個臨床指引當中，針對 NMIBC 的治療，特別反覆復發者，根治性膀胱切除手術仍然列為其中¹。正所謂：雖不願，亦不得不為之，誠乃不得已也。

近年來，癌症免疫治療（cancer immunotherapy, CIT）用於的晚期尿路上皮癌（urothelial carcinoma, UC）的治療，無論二線²⁻⁵、一線^{6,7}或一線化療後的轉換性維持治療（switch maintenance therapy）⁸，皆有著相當亮眼的成績，大大改變過去的治療模式。而針對 MIBC 的輔助性療法（adjuvant treatment），除了在第三期臨床試驗中得到顯著的無病存活率（disease-free survival, DFS）與整體存活率（overall survival, OS）效益⁹，諸多第二期的前導性癌症

免疫療法（neo-adjuvant CIT）臨床試驗亦顯示不亞於術前化療的反應率（response rate）¹⁰⁻¹⁶。然而，對於 NMIBC 這種，當前皆以局部性治療（無論 TURBT 或膀胱內藥物灌注）為主的疾病階段，CIT 是否也具備不錯的療效呢？倘若有，一個局部疾病使用系統性治療，是否合乎 risk-benefit 之損益評估呢？

臨床試驗

KEYNOTE-057

臨床試驗設計

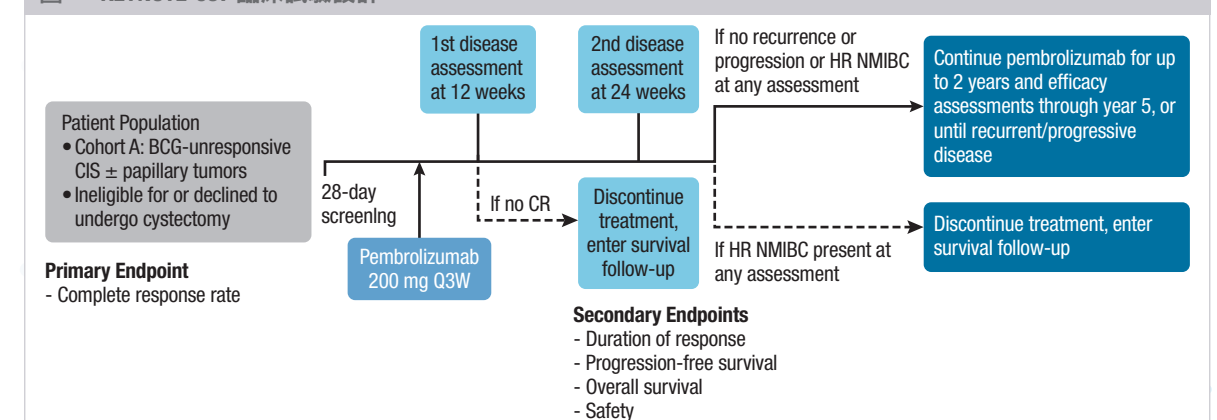
此為一開放式第二期單臂臨床試驗（open-label phase 2 single-arm trial）；收案病人包括十八歲以上病理確認為卡介苗治療無效且高風險的 NMIBC 原位癌，ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）之日常體能狀態（performance status）介於 0-2 之間，且不適合或拒絕施行根治性膀胱切除手術的病人。

收案的病人接受 pembrolizumab 200 mg 每三週單藥靜脈注射，總共治療時間為兩年（35 cycles）。主要療效指標（primary endpoint）為第三個月的臨床完全緩解率（clinical complete response rate, cCR rate），即沒有高風險 NMIBC 或疾病無惡化（圖一）。

主要結果

目前的追蹤時間為 36.4 個月，先前使用膀胱

圖一 KEYNOTE-057 臨床試驗設計¹⁷



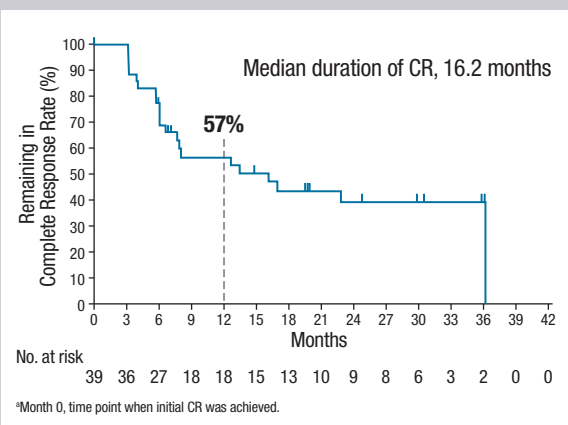
表一 Overall Response Rate by Central Review at Month 3¹⁷

	N=96	n	%	95% CI
CR		39	40.6	30.7-51.1
Non-CR		56	58.3	47.8-68.3
Persistent		40	41.7	31.7-52.2
Recurrent		6	6.3	2.3-13.1
NMIBC stage progression		9	9.4	4.4-17.1
Non-bladder malignancy		1	1.0	0.0-5.7
Progression to T2		0	0	NA-NA
Nonevaluable		1	1.0	0.0-5.7

NA, not applicable

內卡介苗灌注 (BCG instillation) 的中位數為 12 次；在 pembrolizumab 施打過的第三個月的 cCR 比率為 40.6% (95% CI: 30.7-51.1) (表一)，反應持續時間 (duration of response, DOR) 中位數為 16.2 個月 (95% CI: 6.7-36.2) (圖二)。

圖二 Duration of Response for Patients Who Achieved CR at Month 3¹⁷



與治療相關的副作用方面，grade 3-4 共 13 人 (12.9%)、沒有 grade 5。

重點提示

Pembrolizumab 對於高風險 NMIBC 的病人，為具有抗癌活性，且可耐受的治療方式，尤其對於不適合或不願接受膀胱摘除手術的病人來說，pembrolizumab 可考慮為一種非手術的治療方式，且據此獲得適應症。

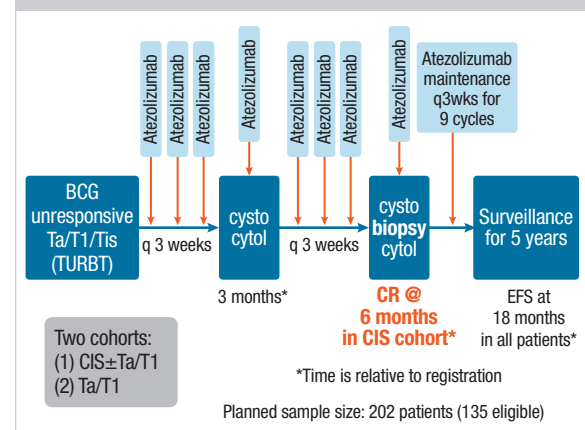
SWOG S1605

臨床試驗設計

此為一研究員主導的第二期單臂臨床試驗 (investigator-initiated phase 2 single-arm

trial)；針對卡介苗治療無效且高風險的 NMIBC 病人，施以一年的 atezolizumab 1200mg Q3W monotherapy (17 cycles)，之後進行 5 年的監視 (surveillance)。共同主要療效指標 (Co-primary endpoints) 為：(1) 針對 CIS 病人第 6 個月之病理完全緩解 (pathological complete response, pCR)，及 (2) 針對僅 Ta 期或 T1 期膀胱癌 (Ta/T1 only) 病人第 18 個月的無事件存活率 (event-free survival, EFS)。分級上為原位癌或 Ta/T1 期膀胱泌尿上皮細胞癌對照僅 Ta 期或 T1 期膀胱泌尿上皮細胞癌比較 (CIS ± Ta/T1 vs. Ta/T1 only) (圖三)。

圖三 SWOG S1605 臨床試驗設計¹⁸



以統計學推估收案病人數，虛無假設 (null hypothesis) 為 30% pCR，對立假設 (alternative hypothesis) 為 50% pCR。1-side alpha 為 0.05 (96% power)；預計收錄至少 70 位 CIS 病人。因不合格率高於預期，為了增加收案人數，此試驗的計畫書進行過兩次修正。

美國食品藥物管理局 (US FDA) 要求針對前 25 位 CIS 病人執行無效分析 (futility analysis) 需有 7 位達到 pCR；而在此試驗前 25 位病人僅發現 5 位 pCR，因此 2019 年 7 月試驗停止收案。然而，因無效分析時候 CIS 組已收案完成，且 Ta/T1 only 組已有 55 位病人入案，所以持續進行安全性與療效相關分析。而針對第 3 個月的 pCR 比率，亦執行事後分析。

主要結果

在 CIS 組與 Ta/T1 only 組各收入 75 與 55 位病人；先前使用膀胱內卡介苗灌注的中位數為 12 次。在 CIS 組，第六個月之 pCR 為 20 人，佔比 27% (95% CI: 17-39)，經由事後分析得到第三個月之 pCR 比率為 42% (95% CI: 31-54)。第六個月 pCR 之 20 位病人的中位病理完全緩解

期為 15.4 個月；所有 75 位 CIS 病人的十八個月 EFS 為 14% (95% CI: 6-23)。在 T1/Ta only 組，中位無事件存活期為 15.3 個月，十八個月 EFS 為 47.1% (95% CI: 33.6-60.6%) (表二)。

表二 Event-free Survival (EFS) Stratified by CIS vs. Ta/T1 Only¹⁸

	EFS in CIS (Ta/T1) % (95%CI)	EFS in Ta/T1 % (95% CI)
6 months	32% (22%, 43%)	65% (52%, 78%)
12 months	25% (15%, 35%)	51% (38%, 65%)
18 months	15% (6%, 23%)	47% (34%, 61%)

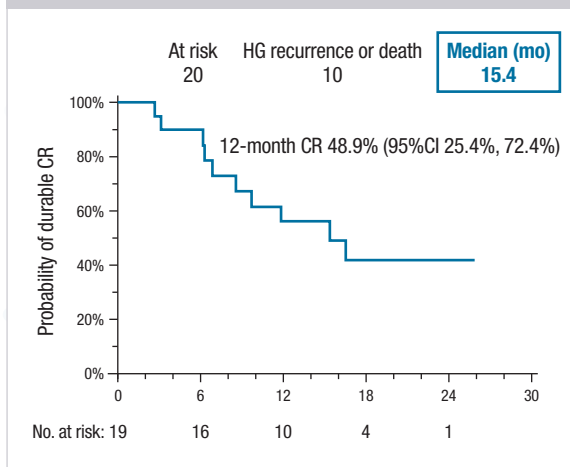
本案有 3 位病人疾病演進為 MIBC，其中 2 位發生在第 3 個月，另 1 位發生在第 22 個月。2 位病人進入試驗時具 CIS + high-grade T1，另 1 位病人僅具 high-grade Ta。本案另有 2 位病人分別在第 17 個月與第 31 個月演進為無膀胱復發的轉移性泌尿上皮癌 (metastatic urothelial carcinoma)，其中 1 位病人進入試驗時具 high-grade T1，另 1 位病人具 high-grade Ta。

與治療相關的副作用方面，grade 3-4 共 26 人 (16%)、grade 5 計 2 人 (1%)。grade 5 的 2 位病人，分別因重症肌無力 (myasthenia gravis) 造成的呼吸衰竭誘發的敗血症，以及大腸桿菌感染造成之敗血症而過世。

重點提示

本臨床研究雖因執行無效分析未達標而提前終止，但事後分析呈現 CIS 且卡介苗治療無效之病人使用 atezolizumab monotherapy，其第三個月之 pCR 比率為 42%，第六個月 pCR 之 20 位病人的中位病理完全緩解期為 15.4 個月 (圖

圖四 Response Duration beyond 6-month CR in 20 Patients with CIS +/- Ta/T1¹⁸



四)。因此本試驗雖然未達主要療效指標，仍與 KEYNOTE-057 呈現相似結果。

摘要

NMIBC 雖然為一局部疾病，事實上免疫治療的概念基礎並不陌生，且由來已久；膀胱內灌注 BCG，即係此例。然而，臨床上對於卡介苗治療無效 (BCG-refractory 或 BCG-unresponsive) 的 NMIBC，實為一臨床上未滿足之需求 (unmet need)。雖然以根除性膀胱切除手術整個移除膀胱始終是個選項，但又不免覺得可惜且大動干戈。

目前有關癌症免疫治療針對 NMIBC 的結果雖然基於第二期單臂臨床試驗，但其亮眼的客觀反應率，尤其治療後三個月的完全緩解率 (complete response, CR) 皆超過四成，且完全緩解期長達一年又一季 (15 個月) 以上^{17,18}。當中，pembrolizumab 也因而於 2020 年得到美國國家癌症資訊網指引 (NCCN guideline) 的推薦，以及美國食品藥物管理局與台灣食藥署的適應症。據此，臨床上對於卡介苗治療無效的高風險 NMIBC (特別是 CIS，無論有無乳頭狀尿路上皮癌 (papillary UC)，且不適合或不願意接受膀胱全切除的病人，免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor) 故而成為另一治療選項，可供病人參考；經過醫病共享政策 (shared decision making, SDM)，乃成為膀胱保留之可行途徑。

參考文獻

- NCCN guideline, Bladder, 2021, Version 4.
- Bellmunt J et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-1026.
- Necchi A et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Ann Oncol.* 2017;28(12):3044-3050.
- Sharma P et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312-322.
- Patel MR et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):51-64.
- Balar AV 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.* 2017;389(10064):67-76.
- Balar AV 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.* 2017;18(11):1483-1492.
- Powles T et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230.
- Bajorin DF et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2102-2114.
- Necchi A et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(34):3353-3360.
- Powles T et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med.* 2019;25(11):1706-1714.
- van Dijk N et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nat Med.* 2020;26(12):1839-1844.
- ASCO GU 2020. BLASST-1
- ASCO 2020. DUTRENEO
- ASCO 2020. HCRH GU14-188
- ASCO 2021. HCRH GU16-257
- Balar AV et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):919-930. KEYNOTE-057
- ASCO 2020 and 2021. SWOG S1605

第三章 肌肉侵犯型膀胱癌手術前治療 (MIBC perioperative therapy)

臺中榮民總醫院 泌尿外科 李建儀醫師

概述

60 歲的王先生是個令人稱羨的公務員，平常作息規律，不煙不酒，而且還利用閒暇時間，打造自己的私房菜園，原本已經計劃退休生活的他，一日卻突然發現尿裏有血，行事一向從容謹慎如他，也不禁慌了手腳，立即就近掛了泌尿科門診，經驗老道的醫師在內視鏡檢查後，告訴他膀胱癌這個晴天霹靂的診斷，而且，腫瘤似乎已經侵犯到攝護腺，在進一步的內視鏡腫瘤剷除手術後，診斷被確認，而王先生也被轉診到醫學中心接受治療。

了解王先生的病史和初步檢查的結果，再補上完整的影像檢查及再次內視鏡確認，發現膀胱的腫瘤長在靠近攝護腺的位置，局部侵犯到攝護腺，而且已經造成右側腎臟積水，及骨盆腔淋巴結的腫大，所以王先生的膀胱癌臨床分期為 T4aN2M0，接下來，王太太和就讀研究所的小孩，也一起加入討論治療的策略。

依據 2021 年美國國家癌症資訊網指引 (NCCN guideline) 的建議，王先生所屬的膀胱癌分期是臨床 IIIB 期，全身性的治療控制腫瘤以及降低臨床分期，是第一線治療的目標，而所謂的全身性治療，則是依據腎功能來區分，預估腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 大於 60 毫升 / 分鐘，建議以含順鉑 (Cisplatin) 為主軸的化學治療組合，當作治療藥物，為期 2-3 個月，另一種狀況，當 eGFR 小於 60 毫升 / 分鐘，則目前沒有標準可建議的前導性治療，但是像王先生這樣較嚴重的分期，以含卡鉑 (Carboplatin) 為主軸的化學治療，療程一樣是 2-3 個月，也是一種選項；之後再視治療的效果，再安排第二線的手術或全身性藥物治療。

然而這個治療指引，在新興的免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor) 的相繼上市後，更多的臨床試驗投入這類病人的治療，已經有了一些初步的改變，當腫瘤標記發現對免疫治療有較高的表現，則可選擇替代的 atezolizumab 或 pembrolizumab 單一治療。羅氏藥廠 (Roche) 的 atezolizumab 以及默沙東藥廠 (MSD) 的

pembrolizumab 在治療這類局部侵犯型的膀胱癌，起步較早，也比較早有初步報告，這兩個藥物都屬於免疫檢查點抑制劑，只是作用的位點不同。

依照英國腫瘤科醫師 Thomas Powles 在 2018 年美國癌症年會 (ASCO) 以及後續發表在 Nature Medicine 及 European Urology Oncology 的報告，針對肌肉侵犯型膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer, MIBC)，於手術前使用 atezolizumab 治療 (ABACUS 試驗) 的第二期臨床試驗結果如下¹⁻⁶。

臨床試驗

ABACUS

- 肌肉侵犯型膀胱癌使用 atezolizumab 前輔助治療的安全性與療效第二期臨床試驗

臨床試驗設計

納入 MIBC 病患，臨床分期為 T2-T4aN0M0，病患於內視鏡膀胱腫瘤剷除手術後加入試驗，腫瘤組織型態必須為移行上皮細胞癌 (transitional cell carcinoma)，病患必須為不適合或不願意接受全身性化學治療。病患於納入試驗後，會接受第一次 atezolizumab 1200 毫克的靜脈注射治療，間隔 3 週後再接受第二次同藥物及劑量的治療，然後於第二次治療之後的 8 週內接受根治性膀胱切除手術 (radical cystectomy, RC)。臨床試驗的主要療效指標 (primary endpoint) 是監測 RC 術後的膀胱病理完全緩解 (pathological complete response, pCR)；沒有腫瘤的比率，預期目標為大於 20%，及腫瘤病理組織中是否有增加 CD8+ 淋巴球的數量。次要療效指標 (secondary endpoint) 是監測安全性、無復發存活期及生物標識的分析。

主要結果

總共 95 位病患加入臨床試驗，其中有 88 位完成 atezolizumab 藥物注射治療及追蹤，最後有 87 位接受 RC，完成治療評估的病患 68 位，平均追蹤期為 13.1 個月，7 位沒有手術切除膀胱的

病患中，一個病患反悔不願切除膀胱，一位膀胱癌惡化轉化學治療，三位身體狀況不佳 (其他慢性病)，一位因心肺疾病 (可能是心肌梗塞) 死亡。所有病患群的中位數年齡為 73 歲，完成評估的 88 位病患年齡中位數為 72 歲，男性佔 85%，抽煙經驗者佔 78%，病患的病理分期分佈以 T2 佔 73% 最多，T3 佔 19% 和 T4 佔 8%。在 88 位可分析的病患中，膀胱病理組織呈現 PD-L1 (Programmed death-ligand 1) 陽性反應的比率為 40% (88 位患者中有 35 位)，而全部病患的 pCR 比率為 31% (88 位患者中有 27 位)，若是原先內視鏡剷除的膀胱腫瘤呈現 PD-L1 陽性，則有 37.1% (35 位患者中有 13 位) 的病患達成完全緩解無腫瘤，且其一年不復發的比例為 75%，而若是 PD-L1 無表現者，也有 24.5% (49 位患者中有 12 位) 能達成完全緩解，結果是治療前腫瘤組織 PD-L1 的表現 (包括免疫細胞及腫瘤細胞) 與治療的結果均無關；而臨床分期 T2 的病患，有較高的 pCR 比率 35.9% (64 位患者中有 23 位)，相比 T3 和 T4 的患者只有 16.7% (24 位患者中有 4 位) 的 pCR 比率。在試驗中的相關副作用的分析，有 44% (95 位中佔 42 位) 的病患出現免疫治療相關的副作用，其中以倦怠 (fatigue) 佔全部病患的 20% 最多，次之是食慾不振、轉氨酶上升、皮膚癢和腹瀉，都各佔 6%，而總共有 20 位患者 (21%) 因為副作用的因素，只接受一次治療，不過真正嚴重副作用 (副作用等級 3-5) 的病患，僅佔全體的 10%，手術相關的副作用其實明顯較多，包括尿路感染 23%、輸血 13%、功能性腸阻塞 9% 及嚴重副作用等級的傷口癒合不良 7%，藥物治療引起的手術副作用較少，如食慾不振 5% 和貧血 2%。

腫瘤組織分析的研究發現，治療前的腫瘤病理組織呈現較多的 CD8+ 淋巴球，其治療後 pCR 比率為 40.5%，明顯高於 CD8+ 淋巴球少族群的 19.5%，而且兩者在手術後 1 年的不復發比率，也是明顯 CD8+ 淋巴球較高的族群表現較好 (85%)；另外使用一種含 8 個代表細胞毒殺淋巴球活性的基因晶片組來檢測治療前的腫瘤檢體，發現在有治療反應的組織中，其基因表現的分數 (代表基因較活化) 高於沒有治療反應的另外兩組組織；同時在腫瘤組織的檢驗時，依照 CD8+ 的免疫特性可以將腫瘤組織分為免疫炎症型 (immune-inflamed)，免疫豁免型 (immune-excluded) 及免疫沙漠型 (immune-desert)，而之前的分類經驗可以發現在治療有反應的腫瘤檢體，其整體免疫炎症型的比例會比治療無反應者高，可是在這個研究並未發現這種現象，於是團隊再於腫瘤組織加染色了另一個促進殺手 T 細胞

活性 granzyme B (GZMB) 的分子，重新分析未治療前的腫瘤檢體可以發現，腫瘤在免疫治療後有治療反應者，其 CD8 與 GZMB 兩者染色陽性佔免疫炎症型的比例較高，反之在治療無反應者，其 CD8 與 GZMB 的染色陽性比例就較低，同時復發率也較高；此外，之前的研究顯示 TGF-beta 會抑制 CD8+ 淋巴球活性，造成免疫豁免型的腫瘤治療反應率下降，這個情形在這個研究也有觀察到；最後，大家關心的腫瘤突變負荷 (Tumor Mutation Burden, TMB) 在治療前的檢體分析中位數為 10.09 (mutation per Mb)，與轉移的膀胱癌接近，然而 TMB 的高低與治療後的 pCR 比率並無關，同樣的 DNA 損壞修復基因 (DNA damage repair, DDR) 和細胞週期調控基因 (cell cycle transcriptional signatures) 的變化，也一樣與治療效果無關，以上的研究是針對治療前的腫瘤檢體來分析預測療效。

接下來，分析治療後的膀胱切除檢體，發現組織中 CD8 的表現有中位數 78% 的增加，其他分子如 PD-L1 及 FAP (fibroblast activation protein) 也在治療後有明顯增加，而且治療前後的配對差異也與治療的結果有關，例如在有治療反應的組織中，其治療前後的 CD8 或 PD-L1 的表現差異較復發病人的組織差異來得大，而 FAP 則是相反，因為 FAP 被認為與阻擋免疫反應有關；組織免疫表現型態的改變比率為 18% (50 位病患中有 9 位出現)，其中 5 位由免疫豁免型，治療後轉變為免疫炎症型，而 4 位患者從免疫炎症型轉變為免疫豁免型，復發病人的治療後組織，可以發現完全沒有免疫豁免型的組織型態。

重點提示

這個臨床試驗提供了相當完整的免疫治療前後的腫瘤分析，大家看到上述的研究主要結果就可以知道，研究單位非常認真而細膩地利用所有可以分析免疫反應的工具，讓大家可以拿來驗證早先免疫治療在轉移性泌尿上皮癌的發現，結論是非常相似。

這個試驗的重點可以分為 3 個部份，臨床治療療效、治療前組織的免疫預測性及治療前後的比較。

臨床治療療效方面可以發現 atezolizumab 的藥物耐受性是很好的，副作用發生的比率不算特別高，嚴重副作用不多 (其中有 3% 是轉氨酶上升)，而且是可恢復的，大致上不會因為藥物治療而影響手術的進行。療效上有 31% 的患者可以達到 pCR，雖然沒有與化學治療直接進行對照，

但從之前的報告發現，cisplatin 為主的前導性化學治療，腫瘤的 pCR 比率約為 19.6% - 42%，所以 atezolizumab 的這個結果，尚可接受，不過若是比較之前的化學治療的試驗，T3 和 T4 動輒佔總病患 60%，ABACUS 的病患相對臨床早期，而膀胱腫瘤組織的 PD-L1 陽性率佔 40%，也比一般在轉移性膀胱癌所知的來得高，如此一來或可提高治療反應率。

在腫瘤組織的分析方面，這個研究是第一個完整分析免疫治療前後的組織變化的臨床試驗，結果再一次告訴我們，治療前的腫瘤組織 PD-L1 及 CD8 表徵，具有療效預測的價值，TGF- β (transforming growth factor-beta) 則是反向指標，組織表現愈高，則代表免疫反應愈難活化，臨床治療效果也較差，然而這項研究中，TMB 竟然與治療效果無關，之前認為 TMB 高則治療效果較佳，可能是這個試驗收效太多 (73%) T2 的病人，疾病或許太早期，也或許在早期內視鏡手術階段就已經手術刮除，造成試驗結果無關聯。

至於最後在治療前後的組織比較，CD8、PD-L1 及 FAP 的差異可以用來預測手術後復發的機會，提供手術後是否接受輔助治療的參考，而治療後腫瘤的免疫基因的改變不明顯，比較像是反而免疫治療改變了病人的宿主環境，而非腫瘤本身，這項變化可以與治療的次數較少也有關係；最後，在治療前的檢體中發現有許多 fibroblast growth factor (FGF) 及其受體的基因變異，但是這項研究並無法完全解釋這些變異與免疫治療的關聯。

另一個類似的臨床試驗則是 pembrolizumab 的 PURE-01 試驗⁷。

PURE-01

- 肌肉侵犯型膀胱癌使用 pembrolizumab 前導性治療合併膀胱根除的開放性第二期臨床試驗

臨床試驗設計

此試驗肌肉侵犯型膀胱癌使用 pembrolizumab 前導性治療合併膀胱根除的開放性第二期臨床試驗，收錄肌肉侵犯型膀胱癌的病患，臨床分期為 cT \leq T3bN0，病患會在納入後會接受每三週一次的 pembrolizumab 200 毫克靜脈注射治療，總共 3 次，然後再接受根治性膀胱切除手術，臨床試驗的主要療效指標是監測根治性膀胱切除手術後的膀胱病理組織完全緩解的比率 (pCR/pT0)，及腫瘤病理組織中 PD-L1 的表現量 (以 Dako

22C3 assay 檢驗後的 CPS (combined positive score) 當作代表)，同時利用 FoundationOne 的檢測平台來分析腫瘤基因序列及免疫相對應基因的檢測。

主要結果

此試驗共收錄 50 位肌肉侵犯型膀胱癌的病患，其中 42% (21 位病患) 為臨床 T2，54% (27 位病患) 為臨床 T3，另外有 2 位病人 (4%) 是臨床 T2-3N1 的腫瘤。最後共有 21 位病患 (42%) 達到病理組織完全無腫瘤，在次要療效指標腫瘤降階的效果方面，共有 27 位病患 (54%) 達到降階成 T2 以下腫瘤，在 35 位 CPS \geq 10% 的病患中，有 19 位 (54.3%) 達到 pT0，明顯高於相對在另外 15 位 CPS < 10% 的病患中，只有 2 位 (13.3%) 達到 pT0 (P=0.011)；術前腫瘤組織的 TMB \geq 15 (mutation per megabase) 與否，與最後是否可達到 pT0 有關 (P=0.0219)，呈現統計學上的有意義，而同樣的腫瘤組織 DNA damage response and repair (DDR) 及 RB1 基因的改變，也與是否可達到 pT0 有關 (P=0.0096，未校正狀態)。在 14 位手術後仍然是 T2 的病患腫瘤檢體發現，其治療後的腫瘤 TMB 大幅從治療前中位數 11.0 mut/Mb 下降到 5.7 mut/Mb (P=0.002)，相反的，PD-L1 CPS 則是在治療後檢體略微增加，未達統計學上的差異 (P=0.1402)。若是單找一個基因變異來預測治療的反應，則 PBRM1 變異最為準確 (7 位 pT0 患者中皆具備，未校正 P=0.001)。

重點提示

這是另一個分析治療前後膀胱癌腫瘤組織差異的研究，雖然是二期臨床試驗，收錄病患的數量不多，但是仍提供了幾個重要訊息：(1) 病人收效的分期與之前化學治療的臨床試驗相似，以治療的療效來看，幾乎與傳統化學治療的 pT0 比例差不多，效果驚人；(2) 治療前腫瘤組織的生物標記具可預測性，提供了治療前選擇病患的標準優點；(3) 治療後的 TMB 若下降，可能代表免疫治療抗性，後續的研究或許可提供更多的關聯分析；(4) PBRM1 變異是亮細胞腎臟癌 (clear cell renal cell carcinoma) 標靶治療時的生物標記，或許日後膀胱癌治療會有更多新的想法；(5) 這項試驗與前一試驗相同，都缺乏長期的存活報告，而且，本項試驗並未分析短期病患復發的危險因子，無法提供後續輔助治療的參考。

王先生夫婦和小孩經過兩次的會談後，決定接受兩個療程的前導性治療，然後再手術切除膀胱，我們醫療團隊也利用小腸縫製了一個新的膀胱

供王先生使用，原先因攝護腺肥大常有的小便不順感，手術後的排尿反而順暢許多，倒是手術後的病理報告結果是 pT0，雖然我說恭喜王先生，但還是衍生下一個問題，需要輔助治療嗎？之前的研究雖然有少量的腫瘤分析報告可以提供參考，但是王先生的保險不給付腫瘤基因檢測費用，所以我們大家又陷入長考。

依據美國國家癌症資訊網指引 (NCCN guideline) 的建議，手術後的輔助治療還是以化學治療為主，不過今年 2021 年又有了一個新的研究發表，提供了另一個選擇，這個臨床試驗則是 nivolumab 的 CheckMate 274 試驗⁸。

CheckMate 274

- 肌肉侵犯型膀胱癌手術後使用 nivolumab 輔助治療的前瞻隨機雙盲性第三期臨床試驗

臨床試驗設計

此試驗收錄肌肉侵犯型泌尿上皮癌的病患，於根除手術後，依照 1:1 的比例隨機分派為 nivolumab 240 毫克或是安慰劑每兩週一次靜脈注射治療，至多治療一年，若病患之前接受過 cisplatin 為主的化學藥物前導性治療，是可以納入的，臨床試驗的主要療效指標是監測 nivolumab 治療組 (Intention-to-treat population 治療組全體) 及 PD-L1 表現 \geq 1% 的病患族群之無病存活期 (disease-free survival, DFS)，次要療效指標是泌尿系統以外區域無病存活期。

主要結果

此試驗共收錄 709 位病患，其中 353 位接受 nivolumab 治療，另外 356 位接受安慰劑，在主要監測指標方面，nivolumab 治療組全體 (Intention-to-treat) 的中位數無病存活期為 20.8 個月，相較於對照組只有 10.8 個月，在治療開始的 6 個月時無復發且存活的比例是 nivolumab 治療組 74.9%，相較於對照組的 60.3% (復發及死亡風險係數為 0.70，意謂 nivolumab 治療組可減少 0.3，即 30% 的風險，P<0.001)。若是只採納 PD-L1 表現 \geq 1% 的病患族群來做無病存活率的比較，則是 74.5% 比上 55.7% (復發及死亡風險係數為 0.55，意謂 nivolumab 治療組可減少 0.45，即 45% 的風險，P<0.001)。nivolumab 治療組全體 (Intention-to-treat) 的中位數泌尿道以外無病存活期為 22.9 個月，相較於對照組只有 13.7 個月，在治療開始的 6 個月時泌尿道以外無病存活率的比例是 nivolumab 治療組 77%，相較於對照組的 62.7% (復發及死亡風險係數為 0.72，

意謂 nivolumab 治療組可減少 28% 的風險)。若是只採納 PD-L1 表現 \geq 1% 的病患族群來做泌尿道以外病存活率的比較，則是 75.3% 比上 56.7% (復發及死亡風險係數為 0.55，意謂 nivolumab 治療組可減少 45% 的風險)。治療相關等級 3 以上的副作用在治療組與對照組分別為 17.9% 及 7.2%，在 nivolumab 治療組有兩例病患死亡，一例為肺部炎性反應，另一例為腸穿孔死亡。

重點提示

這是第一個成功使用免疫治療用於輔助性治療泌尿上皮癌的研究，雖然臨床試驗的設計採用安慰劑組而非目前多數醫師已經採用的化學治療，但是仍足以提供相關病患在手術治療後的輔助治療選擇，以下是幾個研究重點：(1) 病人收效的嚴重度符合平時我們了解需要輔助治療的族群，47% 的病人有淋巴轉移，pT3-4 病患佔 74%，而且有 43% 的病人接受過前導性化學治療，以此輔助治療來控制疾病，效果驚人；(2) 上泌尿道上皮癌佔 21%，符合台灣人的治療需求；(3) PD-L1 表現 \geq 1% 的病患佔所有病患的 39%，雖然次族群分析中 PD-L1 表現代表療效較佳，但整體來說，Intention-to-treat 都有效，意即有治療就有效，不用管 PD-L1 表現；(4) 試驗中將近 44% 的病人腎功能 eGFR 小於 60 毫升/分鐘，有了這項試驗結果為基礎，可提供臨床上常見腎功能不佳，不敢施打化療藥物的病人，一個新的選擇；(5) 這項試驗與前二試驗相同，都缺乏長期的存活報告，雖然有兩位治療病患死亡，但是依照以往治療的經驗，nivolumab 的治療並不會產生無法處理的併發症。

結語

最後，王先生夫婦了解後續治療的機會和風險，而選擇了不再接受進一步治療，目前已經門診追蹤 3 年，沒有發現疾病復發或轉移。

參考文獻

- Powles T et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med*. 2019;25(11):1706-1714.
- Szabados B et al. Toxicity and Surgical Complication Rates of Neoadjuvant Atezolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: Updated Safety Results from the ABACUS Trial. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(3):456-463.
- Mariathasan S et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*. 2018;554(7693):544-548.
- Pfister C et al. VESPER Trial Investigators. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. 2021;79(2):214-221.
- Rosenberg JE et al. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol*. 2005;174(1):14-20.
- Grossman HB et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:859-866.
- Necchi A et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(34):3353-3360.
- Bajorin DF et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102-2114.

第四章 第一線治療 (First-line therapy) Cis-eligible population

林口長庚紀念醫院 血液腫瘤科 蘇柏榮醫師

概述

轉移性或局部晚期無法手術切除的泌尿上皮癌 (metastatic or locally advanced urothelial carcinoma) 一直以來都有治療上的難題，病人無法得到令人滿意的治療結果與存活獲益。過去化學治療是主要的治療藥物，尤其是以鉑金類藥物為主軸的搭配方案，當病人的腎功能正常 (creatinine clearance \geq 60mL/min)、體能狀況良好 (ECOG 為 0 或 1)、沒有末梢神經病變 (peripheral neuropathy grade $<$ 2)、聽力良好 (audiometric hearing loss grade $<$ 2)、心臟功能良好 (NYHA class I or II) 時，病人可以使用順鉑 (cisplatin) 為主的合併化學治療，一般常用的 gemcitabine 合併 cisplatin 即有不錯的腫瘤縮小比率 (response rate 約 60%)，如果是使用強度更高的 MVAC (dd MVAC) 會再更增加一到兩成的反應率，但是化療的副作用是我們必須顧慮的問題，高強度的化療容易導致嚴重的血球下降，大幅增加感染的機會，必須配合預防性白血球生長激素使用，而長時間的順鉑治療，常增加病人腎臟功能下降、聽力受損、神經病變等風險，影響病人的生活品質，而若是腎功能未達標準的病人，就必須以卡鉑 (carboplatin) 替代 cisplatin，但是其腫瘤反應率將會下降約兩成。近年也有大規模的回溯性研究顯示接受 gemcitabine 合併鉑金類化療超過六個療程的病人，相較不超過六療程的病人，並沒有更好的生存獲益，因此目前對於泌尿上皮癌患者，多數建議若接受含鉑金類的合併化療以不超過六療程為原則。

過去在化療後並沒有可以很好維持療效的方式，故當病患停止化療後數個月，常常見到泌尿上皮癌惡化。但是當免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint inhibitors) 問世後，發現對於泌尿上皮癌具有相當之療效，尤其特點為有療效的病人能得到相較化療更為延長持久的生存獲益，因此對於有較高反應比率的第一線鉑金合併化療，與有較長生存獲益的免疫檢查點抑制劑之結合，就讓人倍受期待。在臨床試驗中的組合方式主要有兩種，一是在開始治療時，即合併化療與免疫檢查點抑制劑使用，像是在 IMvigor 130 研究中為

atezolizumab 合併 gemcitabine 與鉑金類化療，而在 KEYNOTE-361 研究中則為 pembrolizumab 合併 gemcitabine 與鉑金類化療；另外一種組合方式為先進行標準的 gemcitabine 合併鉑金化療，若是四至六個化療療程後，病患的泌尿上皮癌得到控制，則轉換使用免疫檢查點抑制劑做維持治療，目前為 JAVELIN bladder 100 研究中使用 avelumab 的治療方式。在目前已公佈之結果中，JAVELIN bladder 100 得到了明顯的生存獲益，因此也得到了轉移或局部晚期無法切除之泌尿上皮癌在第一線化療後，若癌症得到控制，可作為維持治療的適應症。而在 IMvigor 130 與 KEYNOTE-361 兩個研究中，則並未達到原先設定之生存獲益目標。另外一種合併治療的方式則為兩種免疫治療的組合，在 DANUBE 試驗中主要是比較抗 PD-L1 的藥物 durvalumab 合併抗 CTLA-4 藥物 tremelimumab 與標準化療的差異，可惜也並未達到延長整體存活時間的目標，而 CheckMate 901 則是另外一個抗 PD-1 的藥物 nivolumab 與抗 CTLA-4 藥物 ipilimumab 的組合，目前尚未發表其結果。

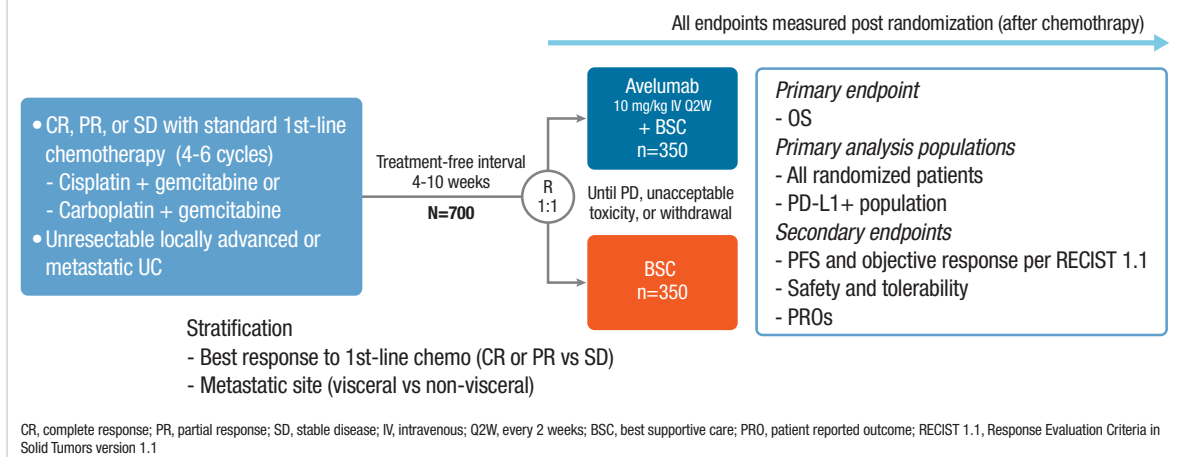
以上臨床試驗的重點內容請見下面介紹：

臨床試驗

JAVELIN Bladder 100

- 收案對象：轉移或局部晚期無法切除之泌尿上皮癌病人，接受第一線化療 gemcitabine + cisplatin/carboplatin 四到六個療程後，疾病得到控制者
- 臨床試驗設計 (圖一)
- 治療組：avelumab 10 mg/kg IV Q2W + 最佳支持照護 (best supportive care, BSC)
- 控制組：最佳支持照護
- 主要療效指標：
 - 在所有病人族群，avelumab 維持性治療相較於最佳支持照護，顯著延長整體存活期 (Overall survival, OS) : 21.4 個月 vs 14.3 個月 (HR, 0.69 [95% CI: 0.56,0.86]; 2-sided P=0.001) (圖二)。

圖一 JAVELIN Bladder 100 臨床試驗設計

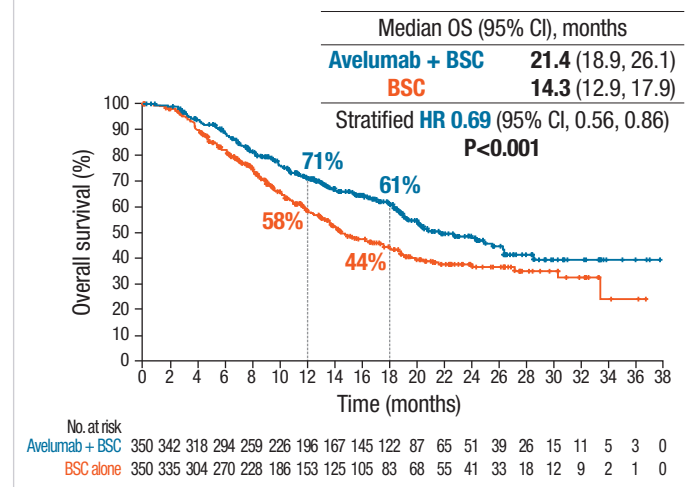


- 在 PD-L1 高表現族群，avelumab 維持性治療相較於最佳支持照護，顯著延長整體存活期中位數 (mOS) : 未達標 vs 17.1 個月 (HR, 0.56 [95% CI: 0.40,0.79]; 2-sided P<0.001) (圖三)。

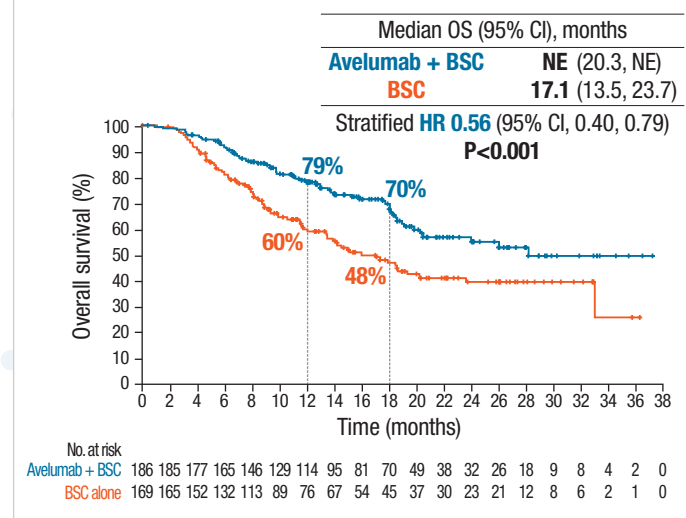
重點提示

- 以化療效果篩選出來的病人對於 avelumab 維持治療有明顯延長之生存獲益。
- 約四成病人有超過兩年以上之整體生存獲益。
- 一線 avelumab 維持性治療相較最佳支持照護組，在預先擬定的次族群 (不同之一線化療藥物、不同的腫瘤緩解或控制情況) 之間皆具有整體存活效益。
- 在其他次族群分析中，無論原發部位、腫瘤轉移情況、在一線使用 carboplatin 且 PD-L1 高表現族群、以及基因分類的次族群中 (luminal type 除外)，一線 avelumab 維持性治療相較最佳支持照護組皆具有整體存活效益。
- Avelumab 單用作為一線維持治療之安全性甚高，只有不到一成病患需使用高劑量類固醇處理免疫相關不良事件 (immune-related adverse events, irAE)。
- 一線 avelumab 維持性治療可顯著延長接受一線化學治療後無惡化的泌尿上皮癌患者之 OS，此為晚期泌

圖二 OS in the Overall Population



圖三 OS in the PD-L1+ Population

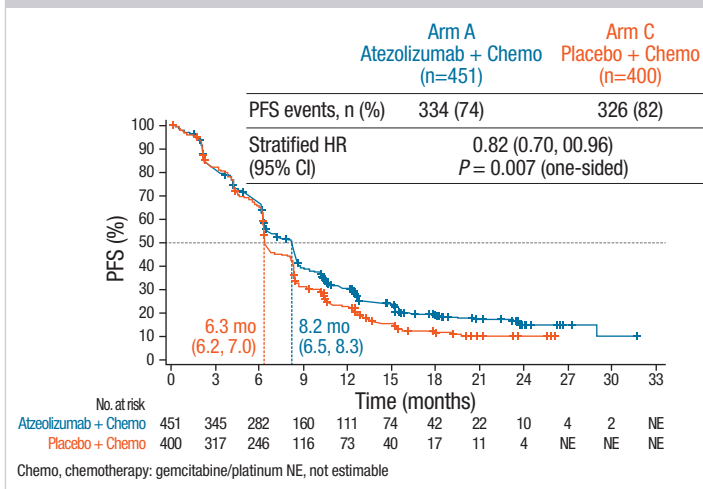


尿上皮癌在第一線治療的重要進程。此項療法也已列於 NCCN 及 ESMO 治療指引建議中。

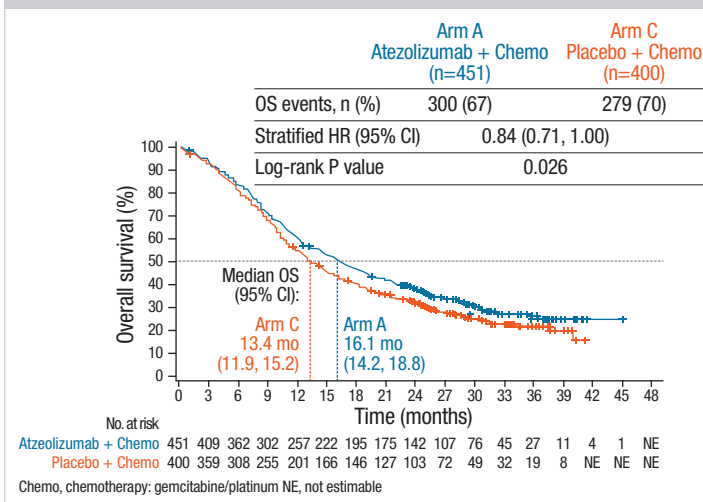
IMvigor 130

- 收案對象：轉移或局部晚期無法切除之泌尿上皮癌病人未接受過治療者
- 臨床試驗設計 (圖四)
- 治療組：
 - Arm A: Atezolizumab 1200mg IV q3w + gemcitabine/platinum
 - Arm B: Atezolizumab 1200mg IV q3w
 - 控制組：
 - Arm C: gemcitabine/platinum
- 共同主要療效指標 (Co-primary endpoints, hierarchical approach)：
 - Arm A 相較於 Arm C, 其無疾病惡化存活期中位數 (mPFS) 為 8.2 個月 vs 6.3 個月 (HR 0.82, 95% CI 0.70-0.96, p=0.007) (圖五)。
 - Arm A 相較於 Arm C, 其整體存活期中位數為 16.1 個月 vs 13.4 個月 (HR 0.84, 95% CI 0.71-1.00, p = 0.026; 預設目標 p value 需 ≤ 0.014) (圖六)。
- 主要結果：
 - 當合併 cisplatin 治療時有較佳的 OS 結果: atezolizumab + gemcitabine/

圖五 PFS: Atezolizumab+Chemo vs Placebo+Chemo in the ITT Population



圖六 OS: Atezolizumab+Chemo vs Placebo+Chemo in the ITT Population



圖四 IMvigor 130 臨床試驗設計

- Locally advanced or mUC
- No prior systemic therapy in the metastatic setting
- ECOG PS ≤ 2
- 1L platinum-eligible
- N = 1200
- Randomised 1:1:1

Stratification factors:

- PD-L1 IC status (IC0 vs IC1 vs IC2/3)
- Bajorin risk factor score including KPS < 80% vs ≥ 80% and presence of visceral metastases (0 vs 1 vs 2 and/or patients with liver metastases)
- Investigator choice of plt/gem (cisplatin + gemcitabine or carboplatin + gemcitabine)

Co-primary endpoints:

- INV-assessed PFS^a and OS (Arm A vs C)
- OS (Arm B vs C, hierarchical approach)

Key secondary endpoints:

- INV-ORR^a and DOR
- PFS^a and OS (Arm B vs C; PD-L1 IC2/3 subgroup)
- Safety

^aper RECIST 1.1

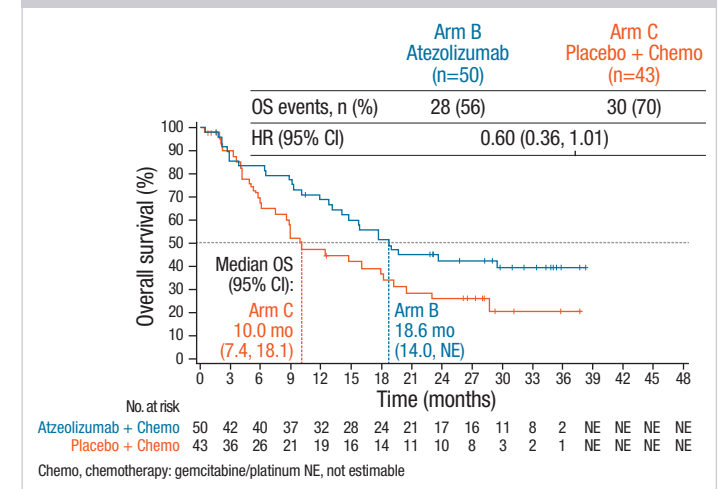
cisplatin vs gemcitabine/cisplatin = 21.6 個月 vs 14.6 個月 (HR = 0.73, 0.54-0.98)。

- Atezolizumab + gemcitabine/platinum 的完全緩解率 (Complete remission, CR rate) 為 gemcitabine/platinum 的近兩倍。
- 在 cisplatin-ineligible 且 PD-L1 高表現族群, atezolizumab monotherapy 相較於 gemcitabine/carboplatin 的 mOS 為 18.6 個月 vs 10 個月 (HR = 0.6, 0.36-1.01) (圖七)。

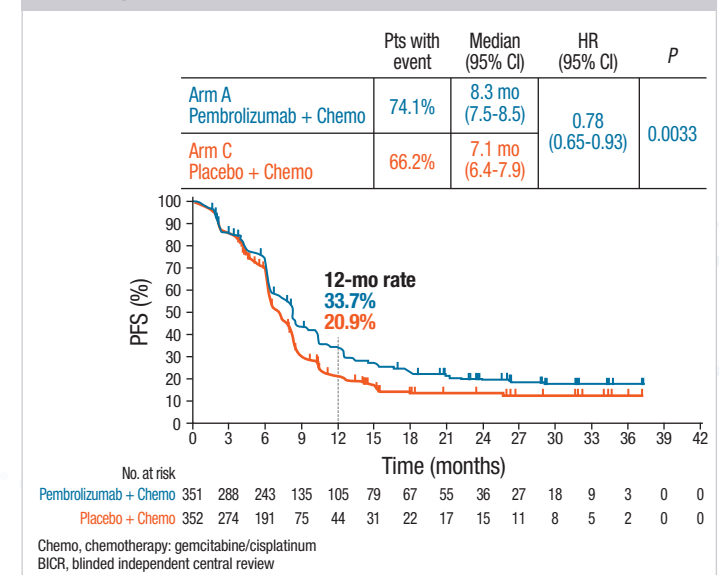
KEYNOTE-361

- 收案對象：轉移或局部晚期無法切除之泌尿上皮癌病人未接受過治療者
- 臨床試驗設計 (圖八)
- 治療組：
 - Arm A: Pembrolizumab 200mg IV q3w (≤ 35 cycles) + gemcitabine/cisplatin (≤ 6 cycles)
 - Arm B: Pembrolizumab 200mg IV q3w (≤ 35 cycles)
 - 控制組：
 - Arm C: gemcitabine/cisplatin (≤ 6 cycles)
- 雙重主要療效指標 (Dual primary endpoints)：
 - Arm A 相較於 Arm C, 其 mPFS 為 8.3 個月 vs 7.1 個月 (HR 0.78, 95% CI 0.65-0.93, p=0.003; 預設目標 p value 需 ≤ 0.0019) (圖九)。

圖七 OS: Atezolizumab vs Placebo+Chemo in Cisplatin-ineligible Patients with High PD-L1 Expression



圖九 PFS by BICR: Pembrolizumab + Chemo vs Chemo in the ITT Population



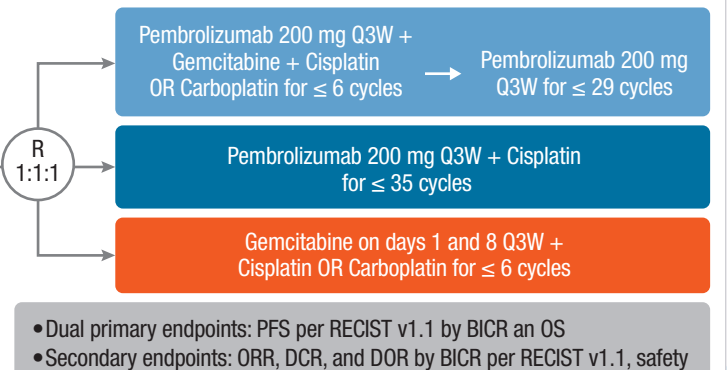
圖八 KEYNOTE-361 臨床試驗設計

Key Eligibility

- UC of renal pelvis, ureter, bladder or urethra
- Locally advanced unresectable or metastatic disease
- No prior systemic therapy for advanced disease
- ECOG PS 0, 1 or 2
- Tissue sample for PD-L1 assessment

Stratification Factors

- PD-L1 expression (CPS ≥ 10 vs < 10)
- Choice of platinum



BICR, blinded independent central review

- Arm A 相較於 Arm C, 其 mOS 為 17.0 個月 vs 14.3 個月 (HR 0.86, 95% CI 0.72-1.02, p=0.0407; 預設目標 p value 需 ≤ 0.0142) (圖十)。

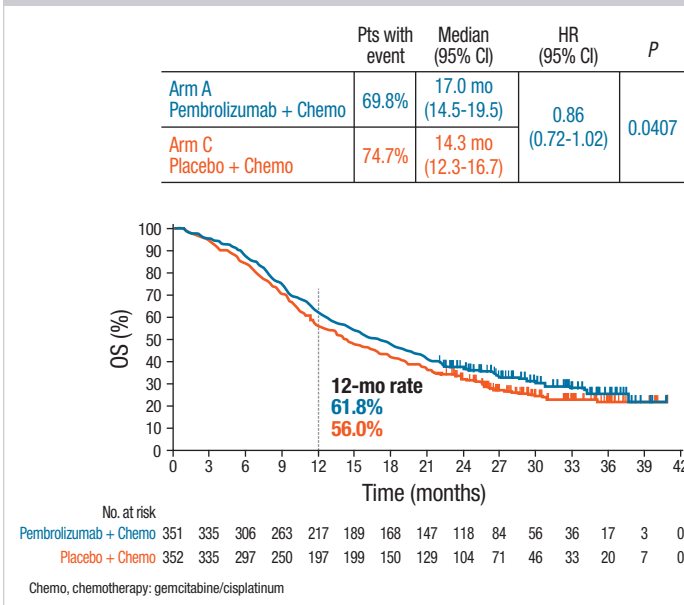
● 重點提示:

- 疾病控制率 (Disease control rate): arm A 80.3%, arm B 47.2%, arm C 75.9%。
- 反應持續時間中位數 (Median duration of response): arm A 8.5 months, arm B 28.2 months, arm C 6.2 months。

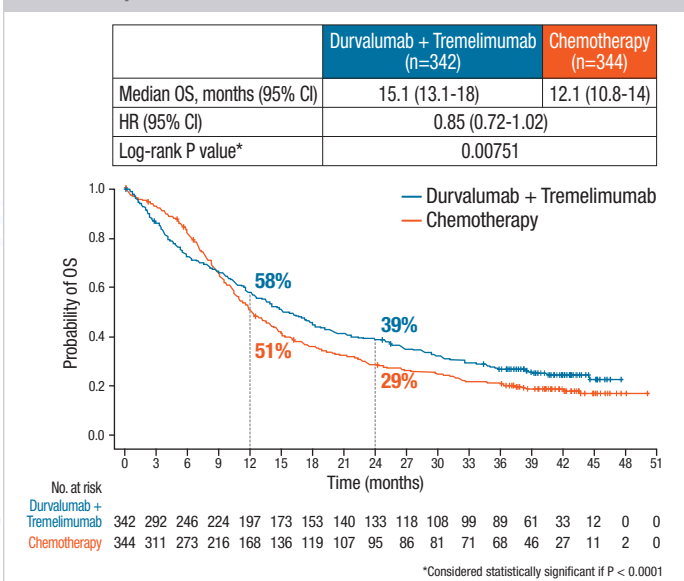
DANUBE

- 收案對象: 轉移或局部晚期無法切除之泌尿上皮癌病人未接受過治療者
- 臨床試驗設計 (圖十一)
- 治療組:
 - Arm 1: Durvalumab 1500 mg IV q4w + Tremelimumab 75 mg IV q4w
 - Arm 2: Durvalumab 1500 mg IV q4w
- 控制組:
 - Arm 3: gemcitabine + cisplatin/carboplatin
- 共同主要療效指標 (Co-primary endpoints):
 - 在所有病人族群, durvalumab + tremelimumab 合併治療相較於化學治療, 其 mOS 為 15.1 個月 vs 12.1 個月 (HR 0.85, 95% CI 0.72-1.02), p=0.0751; 預設目標 p value 需 < 0.0134) (圖十二)。
 - 在 PD-L1 高表現族群, durvalumab 相較於化學治療其 mOS 為 14.4 個月 vs 12.1 個月 (HR 0.89, 95% CI

圖十 OS: Pembrolizumab + Chemo vs Chemo in the ITT Population



圖十二 OS: Durvalumab + Tremelimumab vs Chemotherapy in the ITT Population



0.71-1.11, p=0.3039; 預設目標 p value 需 < 0.0301) (圖十三)。

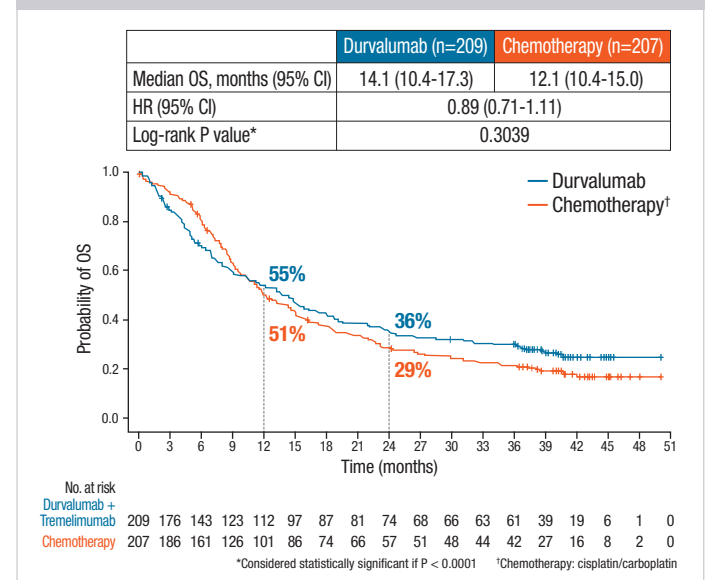
● 重點提示:

- 在 PD-L1 高表現族群, durvalumab + tremelimumab 相較於化學治療其 mOS 為 17.9 個月 vs 12.1 個月 (HR 0.74, 95% CI 0.59-0.93)。

摘要

無疑地, 目前以鉑金類藥物為主的合併化療依然是轉移性或局部晚期無法切除的泌尿上皮癌第一線標準治療, 而從化療得到疾病控制的病人, 若使用 avelumab 維持治療, 從 JAVELIN Bladder 100 試驗結果可知將得到顯著的整體生存獲益。其他一開始即合併免疫檢查點抑制劑與化療的試驗, 並未達到預期的成效。因此對於第一線使用鉑金合併化療無效的病人, 或是不適合使用鉑金化療的病人, 依然是棘手的族群, 但或許有賴未來更多新作用機轉的藥物, 如抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate), 帶給病人更多希望。

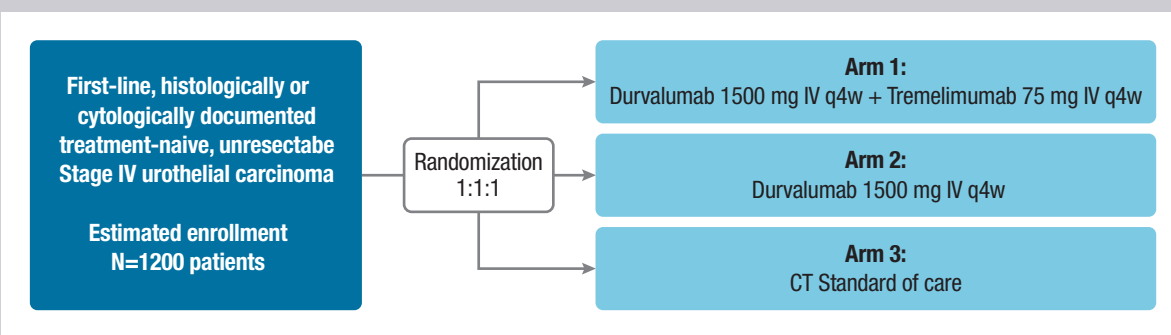
圖十三 OS: Durvalumab vs Chemotherapy in the PD-L1 High Population



參考文獻

1. Powles T et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230
2. Galsky MD et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-1557
3. Powles T et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2021;22(7):931-945
4. Powles T et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2020;21(12):1574-1588

圖十一 DANUBE 臨床試驗設計



Cis-ineligible (special population)

臺大醫院 腫瘤醫學部 蔡育傑醫師

概述

長久以來，轉移性泌尿上皮癌的第一線標準治療都是含 cisplatin 的化學治療，可是有高達 2/3 的病人因為體能狀況較差或器官功能衰退（如慢性腎衰竭）並不適合這樣的治療。雖然含 carboplatin 的化學治療是一個合理的替代性療法但它的效果較差，更何況有些病人對 platinum 類的化療（包括 cisplatin, carboplatin）都不適用，只能接受支持性治療。因此，如何治療 cisplatin-ineligible 的轉移性泌尿上皮癌病人，是一個重要的臨床議題。

臨床試驗

IMvigor210 cohort 1

臨床試驗設計

第二期臨床試驗是 atezolizumab 使用在不適合 cisplatin 的轉移性泌尿上皮癌病人的第一線治療。病人必須有腎盂、輸尿管、膀胱或尿道的局部晚期或轉移性泌尿上皮癌而且未在這個階段接受過全身性治療。如果曾接受過前導性或輔助性化學治療則必須相隔 12 個月以上。關於 cisplatin-ineligible 的標準則包括（1）GFR < 60 mL/min 但 > 30 mL/min;（2）Grade 2 或以上的聽力喪失;（3）Grade 2 或以上的周邊神經病變;（4）體能狀態（ECOG）的 performance status（PS）為 2。

使用的藥物則是每三週一次的 atezolizumab 1200mg 直到無法接受的毒性或病情惡化，本研究並無對照組。關於 PD-L1 的染色則是 VENTANA

SP142 免疫組織化學的方式，判讀浸潤到腫瘤的免疫細胞（immune cell, IC），PD-L1 表現量的多寡則分為 IC0（PD-L1 在 IC 的表現 < 1%），IC1（PD-L1 在 IC 的表現 ≥ 1% 但 < 5%），以及 IC2/3（PD-L1 在 IC 的表現 ≥ 5%）。這個研究的主要療效指標是經由獨立中心評估的客觀緩解率（Objective Response Rate, ORR），次要療效指標則是臨床研究員評估的客觀緩解率、反應持續時間（duration of response）、疾病無惡化存活期（progression-free survival, PFS）及整體存活期（overall survival, OS）。

主要結果

這個單臂臨床試驗中共有 119 人接受 atezolizumab 治療，不適合使用 cisplatin 的主要原因為腎功能不佳（70%）與體能狀態 ECOG 為 2（20%）。他們的臨床研究員評估的 ORR 依 PD-L1 IC 的表現結果如表一所示。

OS 依 PD-L1 IC 的表現結果如圖一所示。

這個研究在 2018 年 ASCO 年會時有更新了追蹤 29.3 個月中位數的結果：ORR 24%，OS 中位數為 16.3 個月，較 2017 Lancet 論文發表時略為延長。

其他的次要療效指標則為 PFS 中位數 2.7 個月。

重點提示

(1) 這個第二期臨床試驗為第一個證實 anti-PD-1/PD-L1 藥物，可以用在不適合 cisplatin 的轉移性泌尿上皮癌病人的第一線治療，並依此取得 FDA 及健保適應症。

表一 Objective Response by PD-L1 Status on Immune Cells with Atezolizumab

	Patients	Complete response	Partial response	Objective response
Total	119	11	16	27 (23%)
IC2/3	32	4	5	9 (28%)
IC1	48	4	6	10 (21%)
IC0	39	3	5	8 (21%)

(2) 本研究主要療效指標 - ORR 結果為 23%，對於 PD-L1 染色比較強的病人（IC 2/3）效果稍微好些。至於次要療效指標的 OS 為 16.3 個月，PFS 為 2.7 個月。

KEYNOTE-052

臨床試驗設計

這個第二期臨床試驗是 pembrolizumab 使用在不適合 cisplatin 的轉移性泌尿上皮癌病人的第一線治療。試驗設計和前述的 IMvigor210 cohort 1 非常類似。關於 cisplatin-ineligible 的標準則包括前述的（1）-（4）再加上（5）NYHA 第三級的心臟衰竭。

使用的藥物則是每三週一次的 pembrolizumab 200mg 直到無法接受的毒性或病情惡化。關於 PD-L1 的染色則是 22C3 pharmDx 免疫組織化學

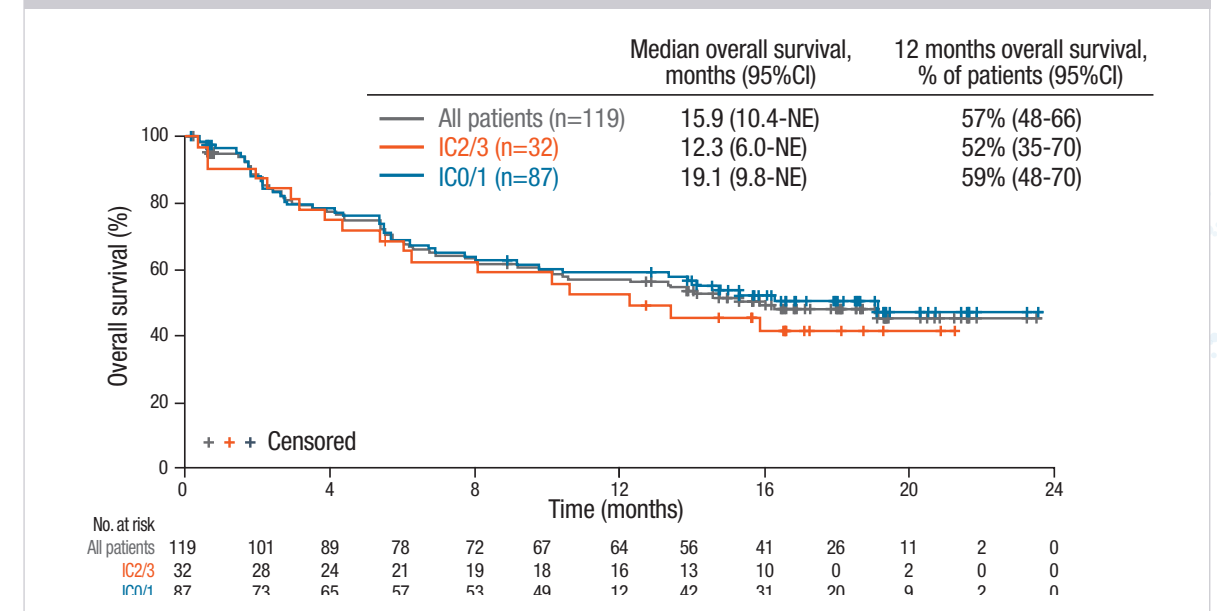
的方式，判讀使用綜合陽性分數（計算公式為：combined positive score（CPS）= No. of PD-L1 positive cells（tumor cells, macrophages or lymphocytes）/ Total No. of viable tumor cells x 100%），PD-L1 表現量的多寡則以 10% 區分。這個研究的主要療效指標是 ORR，次要療效指標則是反應持續時間（duration of response）、PFS、OS 及安全性。

主要結果

這個單臂臨床試驗中共有 370 人接受 pembrolizumab 治療，不適用 cisplatin 的主要原因也是腎功能不佳（49%）、ECOG PS 2（32%）或是兩者都有（9%）。他們的 ORR 依 PD-L1 IC 的表現結果如下（表二）：

這個研究在 2021 年 ASCO 年會時有更新了

圖一 OS in Patients Given Atezolizumab According to PD-L1 Status on Immune Cells

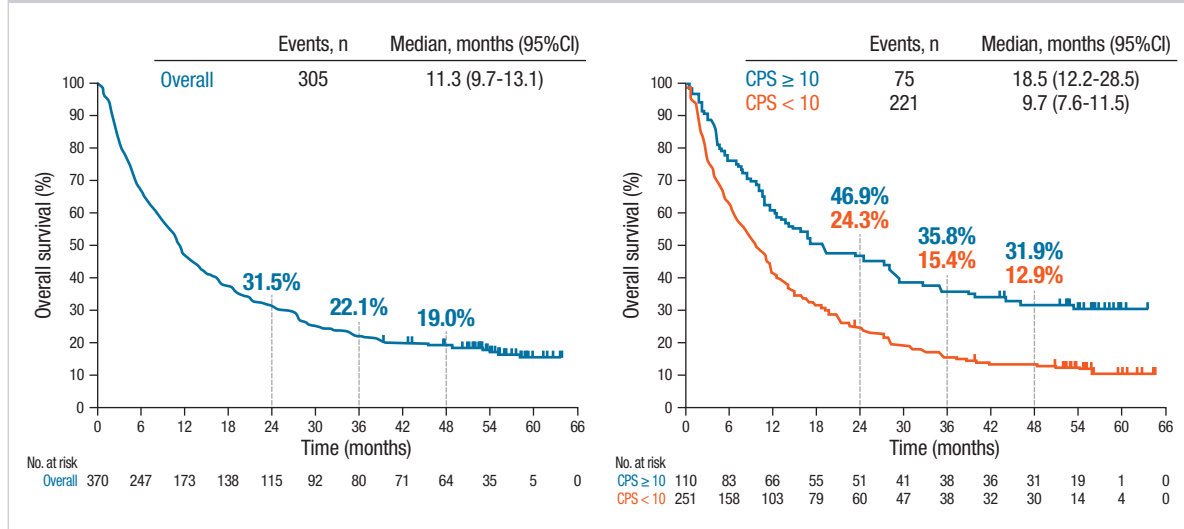


表二 Objective Response by PD-L1 Status on Immune Cells with Pembrolizumab

	Patients	Complete response	Partial response	Objective response
Total	370	17	72	89 (24%)
CPS ≥ 10 %	80	8	23	31 (39%)
10 > CPS ≥ 1 %	139	1	27	28 (20%)
CPS < 1%	46	0	5	5 (11%)

註：CPS 與臨床反應的資料是來自 validation set 的 265 個病人

圖二 OS in Patients Given Pembrolizumab According To PD-L1 Status on Immune Cells



追蹤 56.3 個月 (中位數) 的結果: ORR 28.9% (其中 CPS ≥ 10% 為 47.3%, CPS < 10% 為 20.7%), OS 中位數為 11.3 個月, 其中 CPS ≥ 10% 者有較好的生存優勢 (圖二)。其他的次要療效指標則為 PFS 中位數 2 個月。

重點提示

- (1) 這個第二期臨床試驗也是證實 anti-PD-1/PD-L1 藥物, 可以用在不適合 cisplatin 的轉移性泌尿上皮癌病人的第一線治療, 病人數達 370 位, 並也取得 FDA 及健保適應症。
- (2) 本研究主要療效指標 - ORR 結果為 28.9%, 對於 PD-L1 染色比較強的病人 (CPS ≥ 10%) 其效果有明顯的優勢。至於次要療效指標的 OS 為 11.3 個月, PFS 為 2 個月。

JAVELIN Bladder 100: cisplatin-ineligible but carboplatin eligible

臨床試驗設計

這個第三期臨床試驗是使用維持性的 avelumab 用在第一線使用過 gemcitabine 加上 cisplatin 或 carboplatin 而達到病情控制, 包括完全緩解 (complete response)、部分緩解 (partial response)、及無變化 (stable disease) 的轉移性泌尿上皮癌病人。病人必須有局部晚期或轉移性泌尿上皮癌而且接受過 4 到 6 個療程的 gemcitabine 加上 cisplatin 或 carboplatin, 而且在最後一劑的治療後有 4 到 10 週的休息時間。如果 12 個月內曾接受過前導性或輔助性化學治療則不能參加。

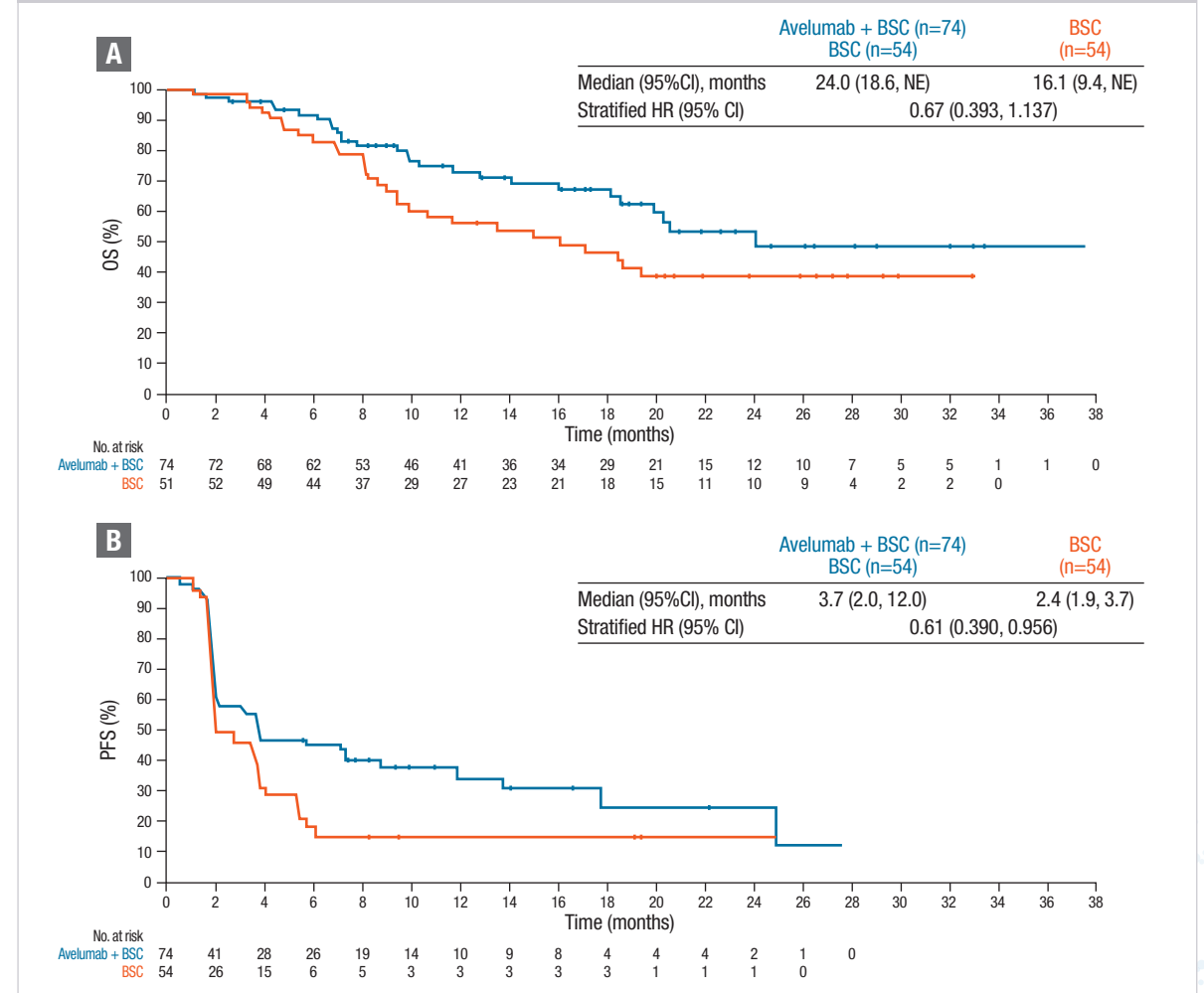
在這個 1:1 隨機分配的試驗中, 實驗組是在第一線化療後接受每兩週一次的 avelumab 10mg/kg 加上最佳支持性療法 (best supportive care) 的維持性治療直到無法接受的毒性或病情惡化, 對照組則為最佳支持性療法。關於 PD-L1 的染色則是 VENTANA SP236 免疫組織化學的方式, PD-L1 陽性的標準則為 (1) ≥ 25% 腫瘤細胞有表現, (2) ≥ 25% 免疫細胞有表現 (if > 1% tumor area contained immune cells), (3) 100% 免疫細胞有表現 (if ≤ 1% tumor area contained immune cells)。這個研究的主要療效指標是所有受試族群以及 PD-L1 陽性族群的整體存活期, 次要療效指標則是 PFS、ORR、達到反應時間 (time to response)、反應持續時間 (duration of response) 及安全性。

主要結果

這個第三期試驗中各有 350 人接受 avelumab 治療或參加對照組, 在 avelumab 組中有 147 位 (42%) 的病人第一線治療是接受 gemcitabine 加上 carboplatin, 而在對照組中則為 122 位 (34.9%)。在 avelumab 及對照組中各有 20 位病人 (5.7%) 在第一線治療有切換 cisplatin 與 carboplatin 的治療。

此臨床試驗結果達到其預設目標, 在上個章節中可見其結果。這個研究在 2021 年 ASCO 年會時有更新次群組分析, 針對 PD-L1 陽性且第一線治療是 gemcitabine 加上 carboplatin 的病人, 其結果為不論是 OS 或 PFS, 其風險比率皆與全體受試族群接近 (圖三)。

圖三 OS (A) and PFS (B) in Patients Given BSC ± Avelumab in the PD-L1+ Population



重點提示

- (1) 這個第三期臨床試驗的次族群顯示: 在轉移性泌尿上皮癌病人第一線 cisplatin-ineligible 病人, 如果可接受 carboplatin 化學治療, 維持性的 anti-PD-1 藥物也可以有效增加存活機會。
- (2) 本研究主要療效指標 - OS 在所有受試族群中為 21.4 個月, 而對照組則為 14.3 個月。對於接受 carboplatin 化學治療的病人, 其風險比率與全體受試族群接近。

否必須依賴 PD-L1 的結果決定治療, 有了更多的討論。至於 JAVELIN Bladder 100 中第一線化療 cisplatin-ineligible 而 gemcitabine 合併使用 carboplatin 的病人, 接受 avelumab 維持性治療的好處與全體受試族群接近, 這也是目前對於轉移性泌尿上皮癌病人的主流治療方向。

參考文獻
 1. Balar AV 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*. 2017; 389 (10064):67-76
 2. Balar AV 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*. 2017; 18(11):1483-1492
 3. Vuky J et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(23):2658-2666
 4. Powles T et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 383(13):1218-1230

摘要

IMvigor210 cohort 1 及 KEYNOTE-052 這兩個研究, 確定了 anti-PD-1/PD-L1 免疫檢查點抑制劑在第一線 cisplatin-ineligible 的轉移性泌尿上皮癌病人的治療角色。不過隨著 IMvigor130 及 KEYNOTE-361 結果的發表, 對於這些病人是

第五章 第二線治療 (Second-line therapy)

臺南市立安南醫院 泌尿科 董聖雍醫師
成大醫院 血液腫瘤科 蘇文彬醫師

概述

對於局部晚期或轉移性泌尿上皮癌，數個免疫檢查點抑制劑是由二線治療以後開始發展，由於過去二線治療在台灣主要僅有紫衫醇類化療可供選擇，但是需要自費且效果有限，因此單用免疫檢查點抑制劑給予病患新的治療選擇。

臨床試驗

KEYNOTE-045

- Pembrolizumab 在局部晚期或轉移性泌尿道癌症的第二線治療

臨床試驗設計

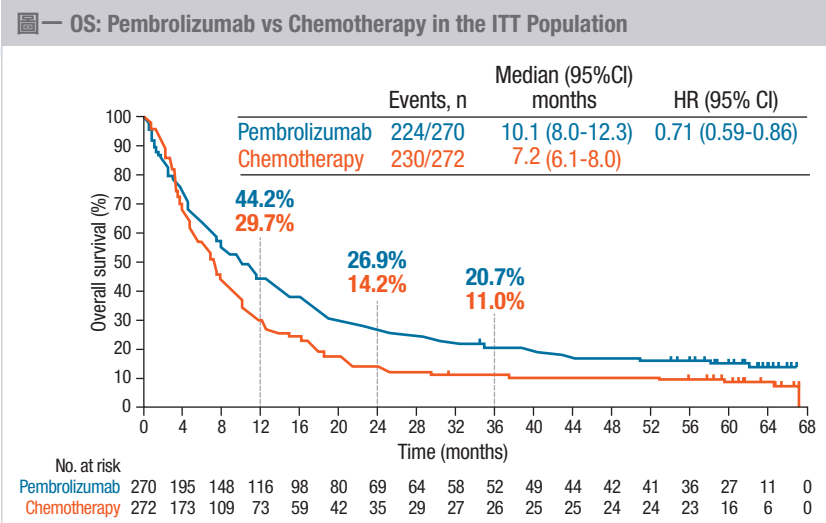
此試驗是一項開放性、隨機分組、多中心、跨國性的第三期臨床試驗，探討 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 之日常體能狀態 (performance status) 0-2 分，在手術前後接受前導性或輔助性化學治療的肌肉侵犯性泌尿上皮癌 (muscle-invasive urothelial carcinoma) 患者，但在十二個月內發生復發；或接受化學治療的晚期泌尿上皮癌 (advanced urothelial carcinoma) 患者，在接受過一至兩線鉑金類 (platinum) 化學治療藥物後發生疾病進展 (progressive disease, PD)，評估以 pembrolizumab 接續作為後線治療的效果。病患以 1:1 的比例隨機分配，一組接受每三週一次 pembrolizumab 200mg 靜脈注射治療，一組接受每三週一次的化學治療 (paclitaxel 175 mg/m² Q3W、docetaxel 75 mg/m² Q3W 或 vinflunine 320 mg/m²) (其中 Vinflunine 並未在美國及台灣上市)。主要療效指標 (primary endpoint) 為疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 和整體存活期 (overall survival, OS)，

次要療效指標 (secondary endpoint) 為客觀緩解率 (objective response rate, ORR)、治療反應持續時間 (Duration of Response, DoR) 及安全性。

主要結果

在 542 位病人中，至 2020 年 10 月 1 日為止病人接受追蹤時間中位數為 62.9 個月 (58.6 - 70.9)。

- 在所有病人族群，pembrolizumab 組對比化學治療組：
 - 完整接受兩年治療比率：9.4% vs 0%。
 - 延長 OS 中位數：10.1 個月 vs 7.2 個月 (hazard ratio (HR) 0.71, 95% CI 0.59-0.86) (圖一)。
 - PFS 中位數無明顯差異：2.1 個月 vs 3.3 個月 (HR 0.95, 95% CI 0.79-1.14)。
 - 提升 ORR：21.9% vs 11.0% (差異 10.9%, 95% CI 4.6-17.0)。
- 在 CPS (Combined-positive score) ≥ 10 族群：
 - 延長 OS 中位數：8.0 個月 vs 4.9 個月 (HR 0.59, 95% CI 0.40-0.86)。
- 在對治療有反應 (responder) 的族群：
 - 延長 DoR 中位數：29.7 個月 (1.6+ - 60.5+) vs 4.4 個月 (1.4+ - 63.1+)。
 - 在完全緩解 (complete response, CR) 或部分緩解 (partial response, PR) 的族群，



延長 pembrolizumab 相對於化學治療組 OS 中位數：中位數尚未達到 vs 16.4 個月 (HR 0.20, 95% CI 0.10-0.40)。

- 在疾病穩定的族群，延長 pembrolizumab 相對於化學治療組 OS 中位數：16.4 個月 vs 10.5 個月 (HR 0.86, 95% CI 0.58-1.27)。

(4) 安全性：

- 減少所有治療相關的不良事件 / 副作用 (treatment-related adverse event) 的發生率：62.0% vs 90.6%。
- 減少第三級以上治療相關的不良事件：16.9% vs 50.2%。

重點提示

- 在經過五年以上的追蹤時間，pembrolizumab 相對於化學治療組，對於接受完鉑金類化學治療後發生惡化的局部晚期或轉移性泌尿上皮癌，仍然維持顯著更好的 OS 優勢。
- 無論是以年齡、ECOG PS、過去治療、肝臟轉移、基礎血色素、最後一次化學治療距離時間、病理組織、危險因子、後續化學治療選擇等各種因素進行分組，pembrolizumab 相對於化學治療組都仍然有延長更多 OS 的優勢。
- 病人若是對 pembrolizumab 治療有反應，效果往往可以持續很久 (中位數 > 2 年)。
- 藥物安全性和之前報告相當，可以放心使用。

參考文獻

- Bellmunt J et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-1026.
- Fradet Y et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(6):970-976.
- Bellmunt J et al. Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 5-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *J Clin Oncol*. 2021;39 (suppl 15) 4532.

IMvigor211

- Atezolizumab 在局部晚期或轉移性泌尿道癌症的第二線治療。

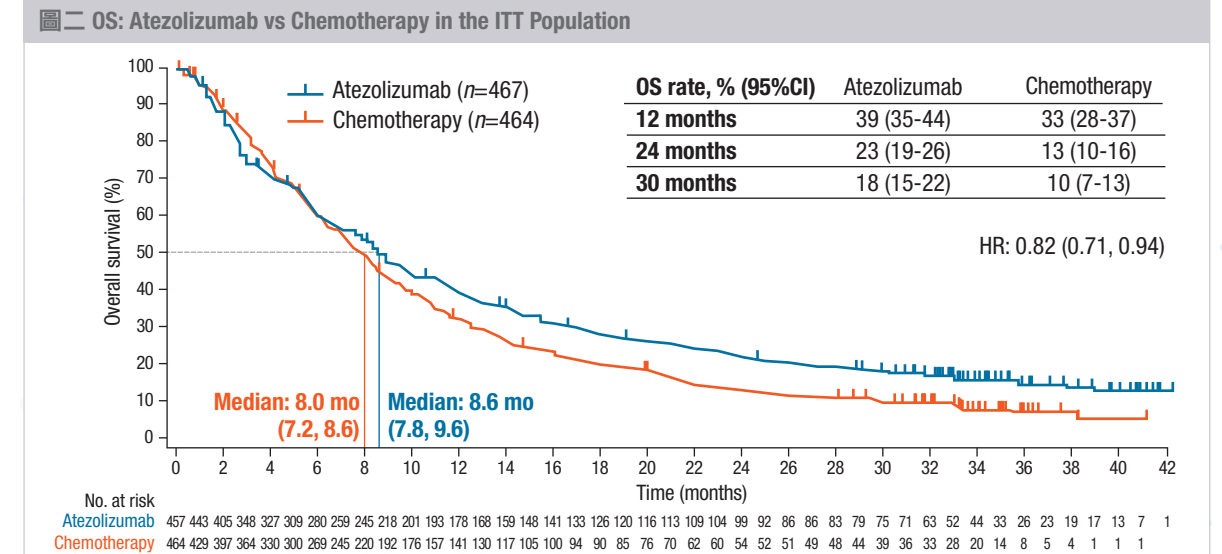
臨床試驗設計

試驗是一項開放性、隨機分組、多中心、跨國性的第三期臨床試驗，探討族群為 ECOG PS 0-1 分轉移性泌尿上皮癌患者，在接受過一至兩線鉑金類 (platinum) 化學治療藥物後發生疾病進展 (Progression disease, PD)，以 atezolizumab 作為後線治療的效果。病患以 1:1 的比例隨機分配，一組接受每三週一次 atezolizumab 1200mg 靜脈注射治療，一組接受每三週一次的化學治療 (paclitaxel 175 mg/m² Q3W、docetaxel 75 mg/m² Q3W 或 vinflunine 320 mg/m² Q3W) (其中 vinflunine 並未在美國及台灣上市)。主要療效指標為 OS，次要療效指標為 ORR、PFS、DoR、安全性及耐受性。

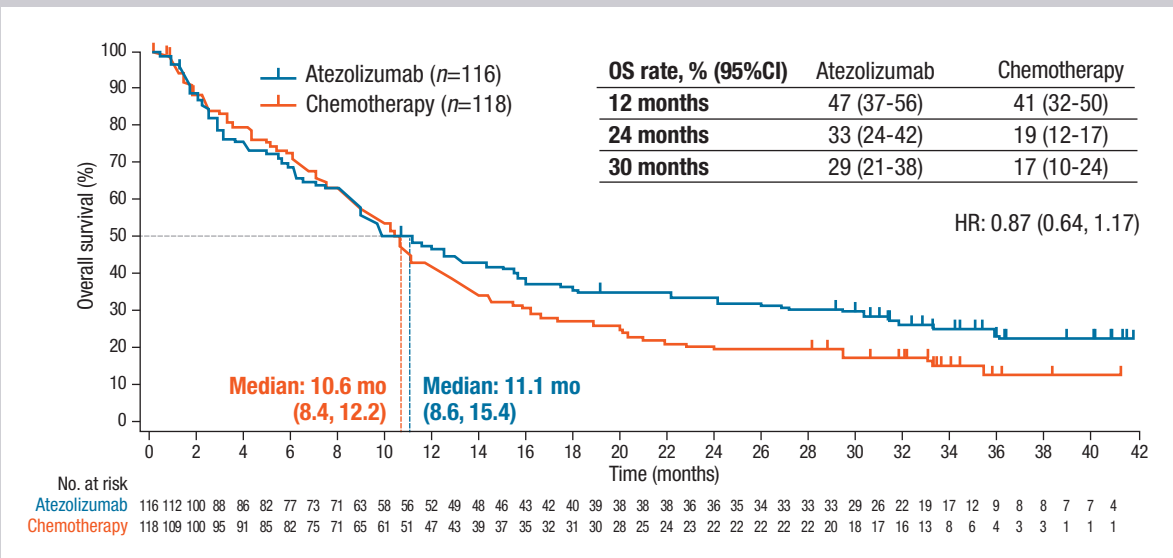
重點結果

在 931 位病人中，至 2018 年 11 月 8 日為止死亡的病人數為 789 名，接受追蹤時間中位數為 33 個月 (0 - 42.3)。

- 在所有病人族群，atezolizumab 組對比化學治療組：
 - 延長 OS 時間中位數：8.6 個月 vs 8 個月 (HR 0.82, 95% CI 0.71-0.94) (圖二)。
 - ORR：Atezolizumab 為 13%。
 - 可以有較佳的治療 DoR：15.9 個月 vs 8.3 個月。
 - 與接受 taxanes 治療病人比較延長 OS 中位



圖三 OS: Atezolizumab vs Chemotherapy in the IC 2/3 Population



數：8.3 個月 vs 7.5 個月 (HR 0.73, 95% CI 0.59-0.90)。

- 與接受 vinflunine 治療病人比較延長整體存活時間中位數：9.2 個月 vs 8.2 個月 (HR 0.90, 95%CI 0.74-1.09)。

(2) 在 IC2/3 (PD-L1 ≥ 5%) 的族群：

- 延長 OS 中位數：11.1 個月 vs 10.6 個月 (HR 0.87, 95% CI 0.64-1.17) (圖三)。

- ORR：Atezolizumab 為 23%。

- 可以有較佳的 DoR：21.7 個月 vs 7.4 個月。

- IC2/3 族群存活率較整體為高，PD-L1 ≥ 5% 可能是一個預測預後的較佳指標。

(3) 安全性和耐受度：

- 較少治療相關的不良事件 / 副作用的比率：70% vs 89%。

- 較少第三、四級治療相關的不良事件 / 副作用的比率：22% vs 43%。

- 較少因副作用而停止治療的比率：9% vs 18%。

- Atezolizumab 組別較容易發生藥物相關的特殊不良反應 (adverse event of special interest, AESI)：35% vs 20%，但是絕大多數都是可預期的一、二級的不良事件，使用標準治療或停用藥物就會獲得改善。

- 特殊不良反應中以免疫相關的紅疹最為常見：21% vs 12%。

治療，有著更佳的整體存活期和客觀緩解率。

(2) Atezolizumab 相對於化學治療組，對於轉移性泌尿道上皮癌的二線治療，能夠讓病人活得更久，特別是和接受 taxanes 治療的病人族群相比時更明顯。

(3) 藥物的副作用和之前的文獻相比都差不多，並沒有因為時間拉長而增加，和接受化學治療的病人相比，副作用也較容易處理。

參考文獻

1. Powles T et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):748-757.
 2. van der Heijden MS et al. Atezolizumab Versus Chemotherapy in Patients with Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Long-term Overall Survival and Safety Update from the Phase 3 IMvigor211 Clinical Trial. *Eur Urol*. 2021;80(1):7-11.
 3. van der Heijden MS et al. Atezolizumab (atezo) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): a long-term overall survival (OS) and safety update from the Phase III IMvigor211 study. *Ann Oncol*. 2019;30 (suppl 5): v356-v402.

IMvigor210 cohort 2

- Atezolizumab 在局部晚期或轉移性泌尿道癌的第二線治療

臨床試驗設計

試驗是一項多中心、單臂的第二期臨床試驗，分為兩個世代研究 (cohort study)，其中第二組世代探討族群為體能狀態 (ECOG) 0-1 分的轉移性泌尿道上皮癌患者，在接受過一線以上鉑金類化學治療藥物的治療過程中或療程結束後發生疾病進展；或是在手術前後接受前導性或輔助性化學治療的肌肉侵犯性泌尿道上皮癌患者，但在十二個月內發生復發，評估接著以 atezolizumab 作為後線治療的效果。病患接受三週一次 atezolizumab

1200mg 靜脈注射治療，一直持續到失去臨床獲益為止。主要療效指標為 ORR，次要療效指標為 OS、DoR 及安全性。

主要結果

在 310 位病人中，追蹤時間中位數為 21.1 個月 (20.3-22.4)，接受 atezolizumab 的治療時間中位數為 12.4 週 (四分位距 (interquartile range, IQR) 5.9-38.1 週)，其中 78% 病人有臟器轉移 (visceral metastases)，38% 病人有肝臟轉移。有 18% (56 位) 病人是在手術前後這段時間使用鉑金類化學治療，此時 atezolizumab 將被視為轉移癌症的第一線治療；剩下病人則是接受鉑金類化學治療於疾病進展期間，atezolizumab 被視為第二線之後的治療。

(1) 在所有的病人族群：

- 平均 OS 中位數：7.9 個月，某些族群的存活較佳，包括：ECOG PS 0 分、只有淋巴轉移、IC2/3 的族群 (圖四)。

- 一年的 OS 為 37% (95% CI 31-42)，兩年的 OS 為 23% (95% CI 19-28)。

- ORR 為 16%，CR 為 7%。

- 治療 DoR 中位數：24.8 個月 (13.8-30.4)。

(2) 在治療有效的族群：

- CR 所需時間中位數為 4.2 個月。

- 有可能治療效果由 PR 轉變 CR。

- 大部分進入 CR 的病人族群都可以維持兩年以上無事件發生 (event free)。

- 在 PR 的病人族群，截至 24 個月仍未達到整體存活時間 OS 中位數，24 個月整體存活率約為 70%。

- 在 PR 的病人族群，OS 中位數為 12.7 個月，在高 PD-L1 表達 (IC2/3) 的族群存活表現較佳。

(3) 在治療後發生惡化的族群

- 發生 PD 後的 OS 中位數比較：Atezolizumab 為 8.6 個月，其他全身性治療為 6.8 個月，沒有接受全身性治療 1.2 個月。

(4) 根據開始接受 atezolizumab 治療的時機進行區分，可以發現不管 atezolizumab 做為第幾線藥物使用，對於後續 OS 中位數影響並不大。

(5) 安全性：

- 治療相關不良事件 / 副作用的比率：71%。

- 三級 / 四級治療相關不良事件 / 副作用的比率：18%。

- 免疫相關不良反應 (immune-related adverse events, irAE)：9%。

- 三級 / 四級免疫相關不良反應：5%。

重點提示

(1) 在使用過鉑金類化學藥物治療轉移性泌尿道上皮癌患者，單獨使用 atezolizumab ORR 為 16% (13-21)，CR 率為 7%。

(2) 治療有反應的族群 OS 優於對治療沒反應的病人。某些次組別如 ECOG PS 0 分或是 IC2/3 的病人族群也有較佳的 OS。

(3) 大多數進入 CR 的病人可以兩年以上無事件發生，治療效果為 PR 的病人有可能轉變 CR。

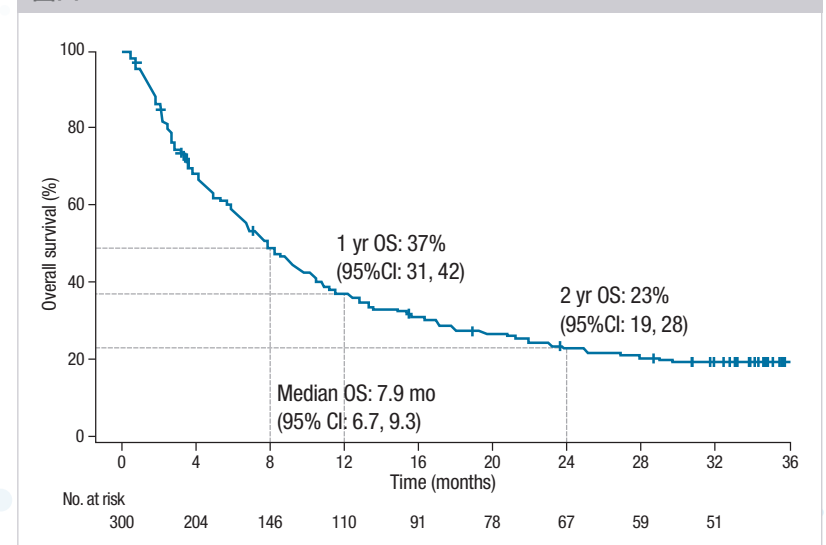
(4) 發生 PD 後使用的 atezolizumab 病人 OS 優於使用其他全身性治療或是無接受治療的病人

(5) 副作用發生的狀況及比率和其他相關研究非常類似。

參考文獻

1. Necchi A et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Ann Oncol*. 2017;28(12):3044-3050.
 2. Perez-Gracia JL et al. Atezolizumab in Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Outcomes by Prior Number of Regimens. *Eur Urol*. 2018;73(3):462-468.
 3. Balar AV 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*. 2017;389(10064):67-76.
 4. Balar AV et al. Long-term outcomes in elderly patients (pts) from IMvigor210: Atezolizumab (atezo) in metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol*. 2019 37 (suppl 7):394.
 5. Balar AV et al. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): Long-term efficacy from phase 2 study IMvigor210. *J Clin Oncol*. 2018 36 (suppl 15):4523.

圖四 Overall Survival of Atezolizumab



Study 1108

- Durvalumab 在局部晚期或轉移性泌尿道癌症的第二線治療。

臨床試驗設計

此試驗是一項多中心的第一 / 二期臨床試驗，探討族群為 ECOG PS 0-1 分轉移性泌尿道上皮癌患者，在接受之前治療過程發生 PD、不再適合或拒絕再接受之前的治療，以 durvalumab 作為後線治療的效果。病患以接受兩週一次 durvalumab 10mg/kg 的劑量，最多治療時間可持續至 12 個月，直到證實 PD、開始使用其他抗癌治療、無法忍受 durvalumab 的毒性、或是同意停止 durvalumab 治療。排除條件為在過去四週內接受過任何免疫治療或是實驗性療法，在過去六週內接受過單株抗體，或是目前正因為癌症接受化學治療、免疫治療、生物製劑或荷爾蒙治療。主要療效指標為安全性及耐受性，次要療效指標為 OS、ORR、PFS、DCR、DoR。

主要結果

收案 201 位病人都是第四期的泌尿道上皮癌，有 192 名之前接受過鉑金類化學治療藥物，亞洲裔的病人占比達 22%。67.2% 的病人有臟器轉移，35.8% 病人有肝臟轉移，11.9% 只有淋巴轉移。50.7% 的病病人的腫瘤有高 PD-L1 表現量（腫瘤細胞或免疫細胞 $\geq 25\%$ ），42.8% 病人的腫瘤是低 / 無 PD-L1 表現量，剩下 6.5% 病人 PD-L1 表現量不明。

(1) ORR：

- 在所有病人族群中 ORR 為 17.4%，在之前接受過鉑金類化學治療藥物的病人族群中 ORR 為 17.2%。
- 在腫瘤有高 PD-L1 表現量族群 ORR 為 27.5%，在腫瘤為低 / 無 PD-L1 表現量族群 ORR 為 5.8%。
- 有 12 位病人達到 CR：其中 8 名為高 PD-L1 表現量，3 名為低 / 無 PD-L1 表現量（腫瘤細胞或免疫細胞 $< 25\%$ ），1 名 PD-L1 表現量不明。

(2) DoR：

- 35 位病人有達到完全緩解或部分緩解，平均追蹤時間中位數為 16.9 個月。
- 治療反應持續時間在追蹤時間結束時中位數尚未達到（範圍 2.7 - 25.7+ 個月），而且 35 位病人中有 31 位客觀緩解的時間都持續至少六個月以上。

(3) PD-L1 表現量對於治療效果的影響

- 高 PD-L1 表現量的族群有 53% 腫瘤體積縮小，但是在低 PD-L1 表現量的族群也有 23% 病人腫瘤體積發生縮小。
- 整體病人族群的疾病 PFS 中位數為 1.5 個月，12 個月疾病 PFS 率為 16%；高 PD-L1 表現量族群的疾病無 PFS 中位數為 1.5 個月，12 個月疾病 PFS 為 22%；低 PD-L1 表現量族群的疾病 PFS 中位數為 1.4 個月，12 個月疾病 PFS 為 7%。
- 整體病人族群的 OS 中位數為 10.5 個月，12 個月 OS 率為 47%；高 PD-L1 表現量族群的 OS 中位數為 19.8 個月，12 個月 OS 率為 58%；低 PD-L1 表現量族群的 OS 中位數為 4.8 個月，12 個月 OS 率為 29%。

(4) 安全性：

- 所有治療相關不良反應 / 副作用的發生率為 59.7%，三 / 四級治療相關不良反應 / 副作用的發生率為 9.5%。最常見的包括疲累（19.4%）、胃口不佳（9.0%）、紅疹（9.0%）、腹瀉（8.0%）、甲狀腺低下（7.0%）及噁心（7.0%）。
- 免疫相關不良反應的發生率為 13.9%，三 / 四級免疫相關不良反應的發生率為 2.5%。

(5) 影響使用 durvalumab 長期存活率的影響因子：

- 統計了單用 durvalumab (D) 和與 tremelimumab (T) 併用 (D+T) 的病人，一共 367 位
- 24% 病人 OS 為兩年以上，76% 病人 OS 小於兩年。
- OS 為兩年以上的病人 ORR 明顯優於 OS 小於兩年的病人（71.6% vs 5.7%； $p < 0.0001$ ），也有較佳的治療反應持續時間 (DoR)（中位數 2.3 年 vs 0.39 年； $p < 0.0001$ ）。

重點提示

- (1) Durvalumab 用於治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌具有良好的效果，包括 OS、ORR、DCR 都有不錯的表現；特別在高 PD-L1 表現量（ $\geq 25\%$ ）的病人更是如此。
- (2) 若治療有效果通常是早期發生、效果持續，同時不論 PD-L1 表現量都可能有效。臨床上治療後的效果反應並不一定和 PD-L1 有關，但是高 PD-L1 表現量的族群接受治療後有效的比率較高。
- (3) 腫瘤對治療的反應與長期的存活率正相關，OS 為兩年以上的病人 ORR 為 71.6%，OS 小於兩年的病人 ORR 只有 5.7%。

- (4) 副作用通常輕微而且可耐受，第三 / 四級的不良反應大都可以經由標準治療處理後獲得改善。

參考文獻

1. Powles T et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):e172411.
2. O'Donnell P et al. Updated efficacy and safety profile of durvalumab monotherapy in urothelial carcinoma. *Cancer Res.* 2018;78(suppl 13) CT031.
3. Powles T et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl 6) 286.
4. Peter H, O'Donnell, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in patients with urothelial carcinoma (UC) treated with durvalumab (second-line or above) in phase 1/2 dose-escalation study 1108. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl 15) 4532.
5. O'Donnell PH, et al. Patient-reported outcomes and inflammatory biomarkers in patients with locally advanced/metastatic urothelial carcinoma treated with durvalumab in phase 1/2 dose-escalation study 1108. *Cancer.* 2020;126(2):432-443.
6. Alt M et al. Identification of characteristics associated with long-term survival in patients with metastatic urothelial carcinoma (mUC) who received durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in clinical studies. *J Clin Oncol.* 2021;39 (suppl 6) 441.

摘要

關於免疫檢查點抑制劑單獨使用在局部晚期或轉移性泌尿道癌症的第二線治療，在經過較長時間的追蹤後，仍然維持良好的安全性和治療效果。一般來說，對於免疫治療有反應的病人，有較大機會能長時間的存活。另外在副作用上，與過去的二線化療相比，都有比較低的副作用比例，維持病人良好的生活品質，但仍要小心偶有發生的免疫相關副作用。

第六章 泌尿上皮癌使用免疫調節點的生物標記

高雄長庚紀念醫院 血液腫瘤科 蘇祐立醫師

概述

近五年來，治療轉移性泌尿上皮癌有重大的革命性突破。自從 atezolizumab 在 2016 年拿到美國 FDA 加速批准 (accelerated approval) 用於二線治療後，短短的三年內就有五種免疫調節點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在美國以及全世界使用。轉移性泌尿上皮癌在過去的 20 年經歷過太多失敗的藥物研究，以致於這麼多年來，沒有任何突破性的新藥物上市。免疫調節點抑制劑不僅在第二線治療延長了病人存活期，更在不適合順鉑 (cisplatin ineligible) 的病人取得第一線治療的適應症。近年來全世界各地許多泌尿上皮癌病患受惠於免疫調節點抑制劑的效果，甚至有不少病人達到疾病完全緩解 (complete response)，甚至可說已經治癒，是過去治療此類病患無法想像的成果；也因這種突破性的療效，免疫調節點抑制劑在 2020 年也納入健保給付，嘉惠了許多國內的病患。

儘管如此，並非每位病人都可以得到疾病緩解。單用免疫調節點抑制劑僅有約 20% 病人可達腫瘤縮小的成效。臨床上，有許多病人因無法符合嚴格的健保給付條件，必須自費使用。因此尋找可預測的生物標記，不管是臨床上或是學術上，都是相當重要的課題。本章節將以目前較廣為研究探討的幾個生物標記，做簡要的整理及回顧。

PD-L1 表現量 (PD-L1 expression)

利用免疫組織化學染色 (Immunohistochemistry staining) 來判讀腫瘤組織是否帶有 PD-L1 蛋白表現，進而當作是免疫調節點抑制劑的預測性生物標記一直是研究的熱門課題。特別因在非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) pembrolizumab 在 KEYNOTE-024 及 189 研究中，成功以 TPS (tumor proportional score) 50% 作為是否單獨使用 pembrolizumab 的切點 [1]。然而，這樣的概念是否可以套用在泌尿上皮癌，且在不同癌別合適的切點 (cutoff point) 為何，仍須更多的臨床試驗的數據來證明。此外，更複雜的是不同藥廠有不同相對應的免疫染色抗體，病理判讀標準也不完全一致，很容易造成臨床醫師使用上的混亂。

我們可以先從一些最重要的第三期臨床試驗的次族群分析 (subgroup analysis) 來看。pembrolizumab 對應使用的抗體為 Dako 22C3，在泌尿上皮癌以 combined positive score (CPS) 是否大於 10 作為區別。在 KEYNOTE-045 的研究中，使用 pembrolizumab 組 CPS ≥ 10 的客觀緩解率 (objective response rate, ORR) 為 20.3%，而在 CPS < 10 的 ORR 則為 19.9%；免疫治療與化療在所有病人 (total population) 的整體存活期 (overall survival, OS) 中位數為 10.1 與 7.4 個月，而在 CPS ≥ 10 組為 8.0 與 5.2 個月，顯示不管 CPS 表現量為何，使用 pembrolizumab 在二線的轉移性泌尿上皮癌 (metastatic urothelial carcinoma, mUC) 都比化療好 [2]。在 KEYNOTE-052 一線針對 cisplatin ineligible 的病人治療中，CPS ≥ 10 的 ORR 為 38%，相較於 CPS < 10 僅有 17%，顯示似乎有不錯的預測力 [3]。然而在第一線比較 pembrolizumab 加上化療是否優於傳統化療的 KEYNOTE-361 研究中，單用 pembrolizumab 組別不管是 CPS ≥ 10 或是全部病人，ORR 都沒有顯著差別 (32.5% for CPS ≥ 10 ; 30.3% for all) [4]。可見同樣是 pembrolizumab 的研究，使用的檢測抗體相同，結果卻不盡一致。類似的狀況也發生在其他免疫調節點抑制劑的研究。atezolizumab 在 IMvigor 211 研究中，在 PD-L1 (使用 SP142 抗體) 表現較高的族群 (IC 2/3)，相較於全體病人，有較好的 ORR (23% vs. 13%) [5]。但是同樣二線的 IMvigor 210 研究中，IC 2/3 的 ORR 是 28%，而全體病人的 ORR 為 23%，並無差別 [6,7]。同樣在二線的 nivolumab 試驗，CheckMate 032 研究中 PD-L1 $\geq 1\%$ 與 $< 1\%$ 為 26.9% 及 26.2% [8]。但是另一個較大型的 CheckMate 275 研究中，PD-L1 $\geq 1\%$ 與 $< 1\%$ 的 ORR 分別為 26% 以及 16% [9]。綜觀以上的研究顯示，在轉移性泌尿上皮癌，單純以 PD-L1 表現量高低來預測對免疫調節點抑制劑的反應率並無法在臨床試驗中觀察到一致的趨勢。若用統合分析 (meta-analysis) 的方式把幾個二線的對照組試驗一起統整，會發現不管是 ORR 或是 OS，PD-L1 高表現的組別都沒有比較明顯的優勢 [10]。換言之，在第二線以後的轉移性泌尿上皮癌治療使用 PD-L1 作為預測標記並不是理想的標記。

腫瘤若屬 PD-L1 高表現，相較於化學治療來說，單獨使用免疫調節點抑制劑在第一線治療轉移性泌尿上皮癌是否有較好的存活？這個問題可以從幾個第一線治療的臨床試驗來觀察。在 IMvigor 130 研究中，使用 atezolizumab 相較於化療，在 IC 2/3 組別的 OS 為 NR vs. 17.8 個月 (HR 0.68; 95% CI 0.43-1.08)，而在 IC 0/1 的 OS 為 13.5 vs. 12.9 個月 (HR 1.07; 95% CI 0.86-1.33)。雖然是 subgroup 次分析，且信賴區間跨過 1，但可見在 PD-L1 高表現的族群單用 atezolizumab 治療，相較於化療，仍會有不錯的預後 [11]。然而，在第一線 CPS ≥ 10 的病人單用 pembrolizumab 並沒有比傳統化療的存活期來得長 (16.1 vs. 15.2 months, HR 1.01; 95% CI 0.77-1.32)。另一個重要的一線免疫治療研究 (DANUBE)，探討 durvalumab 與 tremelimumab (anti-CTLA4)，在 PD-L1 高度表達的病人，其整體存活期明顯優於傳統化療組 (17.9 vs. 12.1 months, HR 0.74; 95% CI 0.59-0.93) [12]。有一篇統合分析統整了這幾篇大型、第一線轉移性泌尿上皮癌的臨床試驗，發現在 PD-L1 陽性的病人使用免疫調節點抑制劑，相較於化療有較好的存活 (HR 0.86; 95% CI 0.78-0.96; $p = 0.007$)，而在 PD-L1 陰性的病人則無差異 (HR 1.03; 95% CI 0.89-1.19; $p = 0.67$) [13]。基於以上結果，這或許也是 FDA 給予第一線轉移性泌尿上皮癌病人使用免疫調節點抑制劑，必須限制在腫瘤有表現 PD-L1 的原因。

腫瘤突變負荷量 (Tumor mutational burden, TMB)

腫瘤突變負荷量是指在腫瘤的基因外顯子編碼區的每一兆鹼基中，發生置換和插入或缺失突變 (非同義突變 non-synonymous mutation) 的總數。最早發現 TMB 跟免疫治療效果有關是由 Rizvi 等人發表在 2015 年的 Science 期刊。他發現對於免疫治療有效的非小細胞肺癌 (NSCLC) 腫瘤帶有較多的非同義突變，也有比較高的新生抗原 (neoantigen)，可供免疫細胞 (T lymphocyte) 辨認，進而殺手 T 細胞可能可以除去癌細胞 [14-15]。簡單的說就是 TMB 高的腫瘤，其腫瘤辨認性 (tumor foreignness) 也較高。這個概念後續在各種不同的癌症被逐漸驗證，目前已公認是較為可靠的一種生物標記：TMB 越高，對於免疫調節點抑制劑的效果越好，約略是呈現一種線性關係 [16]；而在所有的癌症當中，泌尿上皮癌算是 TMB 較高的腫瘤，似乎也暗示著免疫治療在此類癌症較為有效 [14]。

在泌尿上皮癌也有相關的研究報告。最早的 IMvigor 210 研究中發現，高 TMB 的腫瘤相當顯著有利於 ORR ($p = 6.9 \times 10^{-7}$) 以及整體存活率 ($p = 2.0 \times 10^{-5}$) [17]。同樣的藥物在 IMvigor 211 研究中，單獨使用 atezolizumab，相較於化學治療在 TMB 高的病人有顯著的存活優勢 (11.3 vs. 8.3 months, HR 0.68; 95% CI 0.51-0.90) [18]。Nivolumab 也看到同樣的趨勢。在 CheckMate 275 研究中，若把 TMB 分成高、中、低三組，可以發現 ORR 有顯著的差別 (31.9%, 17.4%, 10.9%) [19,20]。另外在 JAVELIN bladder 100 的後續轉譯分析研究也發現，使用維持 avelumab 治療在 TMB 高的病人效果最好 [21]。雖然這些研究結果皆屬於事後分析 (post hoc analysis)，但所有研究的風險比 (Hazard Ratio, HR) 及 p 值都相當低，足見應具有相當程度的預測力。

不過，目前 TMB 在臨床上的使用仍有相當的限制。第一是檢測方式、平台以及合適的切點尚未釐清。上述的研究分析 TMB 的方式大多是用 WES 定序所得出的結果，而臨床上不太可能常規執行 WES 檢測。目前臨床上常用的癌症基因組次世代定序檢測，如羅氏 Foundation (Foundation One[®] CDx) 或是行動基因 (ACTOnco[®])，並沒有在泌尿上皮癌的族群做過驗證。更重要的是，在泌尿上皮癌 TMB 要多高尚須界定，Foundation One[®] CDx 在 NSCLC 的切點為 10 mt/Mb，但是在泌尿上皮癌是否可以沿用這個切點，需要更多臨床療效資料才能釐清 [22]。TMB 的檢測大多需要組織檢體，對於一開始就轉移的患者，有時候不容易拿到足夠的組織量以供分析。最後是高額的次世代基因檢測，對於沒有商業保險或經濟狀況不佳的患者來說，確實是一筆相當大的負擔。

DNA 損傷修復基因 (DNA damage response genes)

當生物體遭受外來的藥物、輻射攻擊後往往會造成細胞內 DNA 損傷，若無適當的修復機制 (DNA damage response, DDR) 會造成細胞的死亡。細胞內有許多種修復機制，包括：Homologous recombination repair, Nonhomologous end joining repair, mismatch repair, nucleotide excision and base excision repair [23]。過去已知腫瘤若是高度微衛星不穩定 (microsatellite instability high, MSI-high) 對於免疫治療的效果很好 [24]。而在 2017 年的 ASCO 大會上，Teo 等人發現若是腫瘤帶有 DDR 基因的變異，相較於 DDR wild type，明顯的有較佳的 ORR (67.9% vs. 18.8%; $p < 0.001$)、PFS (15.7 vs. 2.9



months) 以及 OS (23.0 vs. 9.3 months) [25]。這個研究雖然是回溯性分析 MSKCC 的資料，但是由於差距太顯著，在當年確實造成很多討論。然而在 IMVigor 211 的生物標記分析中，DDR 突變與 TMB 高表現相關，但是與最後的 OS 並沒有顯著關聯 [18]。另一個由 Joshi 等人發表的小型回溯性研究發現，轉移性泌尿上皮癌病人帶有 DDR 突變對於免疫調節點抑制劑的反應較好（尚未達到顯著差異）。其中，若是腫瘤有超過三個 DDR 基因異常，則反應率就會明顯優於 DDR < 三個突變的腫瘤 (ORR 80% vs. 24%) [26]。截至目前為止，DDR 突變的預測力在泌尿上皮癌的研究仍偏少，需要更多大型的研究來驗證。

臨床決定因素

除了以上所述的一些分子或是基因檢測可以預測治療反應以及預後，病人的臨床表現，更是決定免疫治療成效的關鍵。在 2018 年的 ASCO GU 大會上，Pond 等人根據 IMVigor 210 以及 PCD4989g 兩個研究的個案分析，發現下列幾項因素是決定 atezolizumab 的重要因子：病人生活狀態 (ECOG performance status, ECOG PS)、嗜中性球與淋巴球比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血色素 (hemoglobin)、血小板數目 (platelet count)、乳酸脫氫酵素 (LDH)、以及有否肝臟轉移 (liver metastasis)。根據以上的臨床因子可把病人分成三個預後族群：0-1, 2-3 以及超過 4 個危險因子 (risk factors)，不管在 IMVigor 210 或是 PCD4989g 兩個試驗族群，都可以有相當好的預後鑑別力 [27]。另外 Khaki 等人於今年發表在 European Urology Oncology 期刊也提到，與免疫治療預後最相關的臨床因子為 ECOG PS、liver metastasis、NLR 以及 albumin (< 3.5 g/dL)。根據這四個因子，也可以預測泌尿上皮癌病人接受免疫調節點抑制劑的成果 [28]。總結以上研究，最重要的臨床決定因子為 ECOG PS > 1、是否有肝轉移、以及 NLR。若是轉移性泌尿上皮癌病人帶有這些不好的因子，可以預期病患接受免疫治療的效果會比較差。

結語

從過往的研究總結，單一生物標記用以預測免疫調節點抑制劑的療效通常會有其局限性，可能是敏感度不高，或是受限於驚人的檢驗經費。臨床上沒有一個完美的生物標記滿足各種需求。事實上臨床醫師的考量應該基於病人本身的狀況 (ECOG PS, 是否肝臟轉移)、腫瘤的特性 (PD-

L1、TMB)、以及現階段治療的策略 (第一線？第二線？可接受 cisplatin 治療?)，來評估泌尿上皮癌病人是否適合接受免疫治療。

參考文獻

1. Reck M et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
2. Bellmunt J et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.
3. Balar AV 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.* 2017;18(11):1483-92.
4. Powles T et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):931-45.
5. Powles T et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMVigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;391(10122):748-57.
6. Rosenberg JE et al. 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.* 2016;387(10031):1909-20.
7. Balar AV 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.* 2017;389(10064):67-76.
8. Sharma P et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1590-8.
9. Sharma P et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312-22.
10. Di Nunno V et al. Immune-checkpoint inhibitors in previously treated patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;129:124-32.
11. Galsky MD et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMVigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-57.
12. Powles T et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1574-88.
13. Rizzo A et al. Expression of programmed cell death ligand 1 as a predictive biomarker in metastatic urothelial carcinoma patients treated with first-line immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2021;S2405-4569(21)00004-3.
14. Alexandrov LB et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415-21.
15. Rizvi NA et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348(6230):124-8.
16. Yarchoan M et al. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2500-1.
17. Mariathasan S et al. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature.* 2018;554(7693):544-8.
18. Powles T et al. Atezolizumab (atezo) vs. chemotherapy (chemo) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Immune biomarkers, tumor mutational burden (TMB), and clinical outcomes from the phase III IMVigor211 study. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl 6):409-409.
19. Galsky MD et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: Efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. *Clin Cancer Res.* 2020;26(19):5120-8.
20. Galsky MD et al. Impact of tumor mutation burden on nivolumab efficacy in second-line urothelial carcinoma patients: Exploratory analysis of the phase II checkmate 275 study. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 5):v296-7.
21. Powles TB et al. 6990 Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): Association between clinical outcomes and exploratory biomarkers. *Ann Oncol.* 2020;31:S552-3.
22. Goodman AM et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(11):2598-608.
23. Corcoran NM et al. Molecular pathways: Targeting DNA repair pathway defects enriched in metastasis. *Clin Cancer Res.* 2016;22(13):3132-7.
24. Le DT et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-20.
25. Teo MY et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1685-94.
26. Joshi M et al. Alterations of DNA damage response genes correlate with response and overall survival in anti-PD-1/PD-L1-treated advanced urothelial cancer. *Cancer Med.* 2020;9(24):9365-72.
27. Pond GR et al. New 6-factor prognostic model for patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC) receiving post-platinum atezolizumab. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl 6):413-413.
28. Khaki AR et al. A new prognostic model in patients with advanced urothelial carcinoma treated with first-line immune checkpoint inhibitors. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(3):464-72.

免疫治療－泌尿上皮癌 治療新標準

發行單位及代表人：

張文震 林口長庚紀念醫院 免疫腫瘤學卓越中心主任
台灣免疫暨腫瘤學會理事長

吳文正 高雄醫學大學附設醫院 副院長
台灣泌尿科醫學會理事長

陳彥達 高雄長庚紀念醫院 泌尿科主任
台灣泌尿腫瘤醫學會理事長

執行編審：

蘇柏榮 林口長庚紀念醫院 血液腫瘤科

共同作者：(依姓氏筆畫排序)

李建儀 臺中榮民總醫院 泌尿外科
董聖雍 臺南市立安南醫院 泌尿科
蔡育傑 臺大醫院 腫瘤醫學部
魏子鈞 臺北榮民總醫院 泌尿外科
蘇文彬 成大醫院 血液腫瘤科
蘇柏榮 林口長庚紀念醫院 血液腫瘤科
蘇祐立 高雄長庚紀念醫院 血液腫瘤科

出版單位：台灣免疫暨腫瘤學會、台灣泌尿科醫學會、台灣泌尿腫瘤醫學會

版權所有：台灣免疫暨腫瘤學會、台灣泌尿科醫學會、台灣泌尿腫瘤醫學會

版次：初版一刷 西元 2022 年 04 月

ISBN：978-986-98100-2-9 (平裝)

贊助單位：台灣默克股份有限公司、輝瑞大藥廠股份有限公司、臺灣阿斯特捷利康股份有限公司、羅氏大藥廠股份有限公司、美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

編製印刷：福瑞斯整合行銷有限公司



台灣免疫暨腫瘤學會
Taiwan Society for Immunotherapy of Cancer

地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號 電話：0905-911325

信箱：taiwanimmunotherapy@gmail.com

官網：www.tsitc.org.tw



台灣泌尿科醫學會
Taiwan Urological Association

地址：11051 台北市信義區基隆路一段 432 號 6 樓之 1 電話：02-2729-0819

信箱：service@tua.org.tw

官網：www.tua.org.tw



台灣泌尿腫瘤醫學會
Taiwan Urological Oncology Association

地址：800001 高雄市新興區忠孝一路 255 號 電話：07-2362-628

信箱：tuoa480713@yahoo.com.tw

官網：tuoa.tw/About

