

<特集「局所進行癌に対する集学的治療」>

## 局所進行性膀胱癌に対する集学的治療

清水 輝記\*, 山田 剛司, 浮村 理

京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学

### Management for Muscle-Invasive Bladder Cancer

Teruki Shimizu, Takeshi Yamada and Osamu Ukimura

*Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

筋層浸潤性膀胱癌は、早期にリンパ節転移、遠隔転移をきたしやすく高い致死率につながる進行性疾患である。1970年代に浸潤性膀胱癌患者でのシスプラチンの有用性、忍容性が検証されたことでシスプラチンベースの術前化学療法確立に繋がった。他の特筆すべき治療進歩としては、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）、化学療法、放射線治療を含む膀胱温存療法の確立である。一方で、膀胱全摘術、骨盤リンパ節郭清、尿路変更術は依然として局所進行性膀胱癌の標準治療であることに変わりはない。近年では免疫チェックポイント阻害剤を代表とした新規治療薬が、浸潤性膀胱癌の治療として承認されたことからその治療風景を一変させつつある。本稿では、進行性膀胱癌に対する集学的治療と今後の展望について概説する。

**キーワード：**浸潤性膀胱癌、膀胱全摘術、術前化学療法、骨盤リンパ節郭清、免疫チェックポイント阻害剤。

#### Abstract

Muscle invasive bladder cancer (MIBC) is an aggressive disease characterized by a high propensity to spread to lymph nodes and other organs and is associated with disease specific high mortality. Pioneering work established in 1970s is the discovery of therapeutic efficacy and tolerability of cisplatin in patients with advanced bladder cancer and resulted in the introduction of cisplatin based neoadjuvant chemotherapy. Other notable advances include the treatment of bladder-sparing approaches which include transurethral resection of bladder tumor, chemotherapy, and radiotherapy. Meanwhile, radical cystectomy, including pelvic lymph node dissections and creation of urinary diversions, remains the standard care of treatment for locally advanced bladder cancer. In recent years, novel therapeutic approaches using immune checkpoint inhibitors are now approved for several indications and just changing treatment landscape for MIBC. Here, we review the history of MIBC management and highlight the most important advance in MIBC research and treatment and offer future directions for therapeutic development.

**Key Words:** Muscle invasive bladder cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Radical cystectomy, Pelvic lymph node dissection, Immune checkpoint inhibitor.

令和3年4月18日受付 令和3年4月19日受理

\*連絡先 清水輝記 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

shimizu1@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.06.365

## はじめに

筋層浸潤性膀胱癌 (Muscle invasive bladder cancer: MIBC) は膀胱癌と診断される患者の約 20%~25% 程度を占める<sup>1)</sup>。T2 (膀胱筋層浸潤癌) から T4 (前立腺, 直腸, 子宮, 膣, 骨盤壁, 腹壁などへの浸潤癌) の近接臓器への浸潤癌症例を含み, 筋層非浸潤癌 (Muscle non invasive bladder cancer: MNIBC) と異なり予後は不良で, 治療しない場合に 5 年生存率は 15% 以下とされる。局所進行性膀胱癌の現在の標準治療は骨盤内リンパ節郭清, 膀胱全摘, 尿路変更術であるが, 術前化学療法を併用することで予後はさらに改善した。本稿では, 進行性膀胱癌に対する集学的治療と今後の展望について概説する。

## 膀胱全摘術 (Radical Cystectomy: RC)

MIBC の gold standard の治療は膀胱全摘 (Radical Cystectomy: RC), 骨盤内リンパ節郭清 (Pelvic Lymph Node Dissection: PLND) である, 膀胱に加えて, 男性では前立腺, 精囊, 遠位部尿管, 所属リンパ節, 症例により尿道, 女性では子宮, 膣, 尿道, 遠位部尿管, 所属リ

ンパ節を合併して摘出を行う。本邦においても 2018 年 4 月にロボット支援下腹腔鏡膀胱全摘術 (Robot Assisted Radical Cystectomy: RARC) が保険収載されたことを契機に従来の開腹手術 (Open Radical Cystectomy: ORC) から RARC を実施する施設が急速に拡大している (図 1)。RARC の ORC に対する優位性としては①出血量が少ないこと, ②拡大視野が得られるため正確な解剖構造が視覚的に理解できること, ③ロボット鉗子が従来の腹腔鏡手術鉗子と比較して wrist の可動域が制限されず精密緻密な手技を行うことができること, などが挙げられる<sup>2)</sup>。更に, ERAS プロトコールによる術後早期離床, 早期の経口摂取再開などを行うことで入院期間の短縮や腸管蠕動運動の早期回復, 重篤な周術期合併症の低下が報告されている (図 2)<sup>3)</sup>。周術期の癌制御成績に関しては, primary endpoint として摘出リンパ節数と断端陽性率が評価されるが, 本邦の多施設での RARC のデータとして平均リンパ節摘出数は 18.9 個, 断端陽性率 4.7% であったと報告され<sup>4)</sup>, ORC と RARC の比較でもリンパ節摘出数と断端陽性率は同等との報告が多い<sup>5)6)</sup>。一方で, 長期的な oncological outcome に関しては未だ結論が出ていないが欧米では既に RARC は ORC と

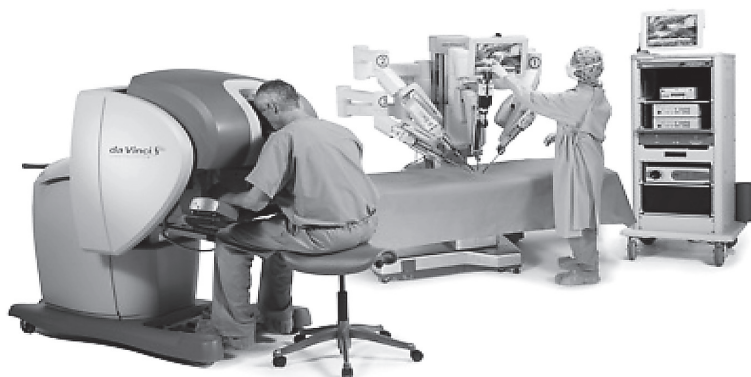


図 1 ロボット支援下手術のイメージ。術者はコンソール内で手術用鉗子の操作を遠隔操作で行う。より安全で精度の高い手術が可能となり, 患者の身体的負担も少なくなる。当科では, 2020 年 4 月よりダヴィンチ X と Xi の 2 機に機械を更新し 2 台並列で稼働させている。©2021 Intuitive Surgical, Inc. 転載許可済み

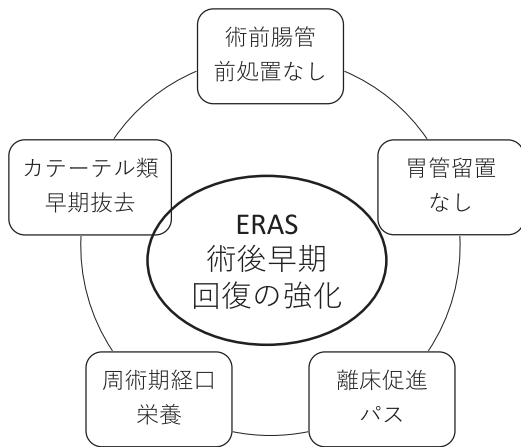


図2 ERAS (Enhanced recovery after surgery) プロトコル。安全性向上, 術後合併症低下, 回復力の強化, 入院期間の短縮を目的にした腸管手術術後早期回復を旨として作られた周術期管理プロトコルである。

同等の長期的制癌成績も報告されており<sup>7)</sup>, 本邦での RARC の長期成績は今後の発表が待たれる。

### 骨盤内リンパ節郭清 (PLND)

MIBC の患者の約 25% は画像上, 有意な指摘がなくても, 顕微鏡的なリンパ節転移を有すると報告され, PLND により局所の制癌効果に寄与するのみならず正確な病理診断が提供されるため, 現在では膀胱全摘術時の PLND は必須になりつつある。しかし, リンパ節郭清の郭清範囲に関しては, 拡大郭清をすることにより oncological outcome を改善しうるかについてはいまだに結論は出ていない。2019 年 EAU(欧州泌尿器科学会) による郭清テンプレートが提唱された<sup>8)</sup> (図3)。Lv:0: Limited Lv:1: standard Lv:2: Extended Lv:3: Super Extended の 4 段階

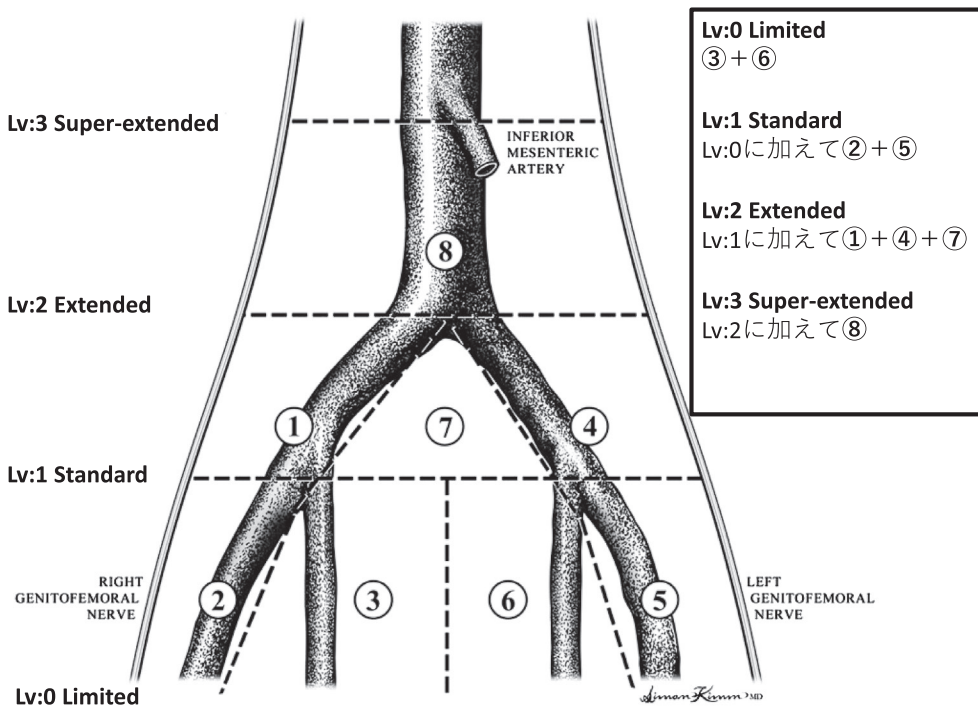


図3 根治的膀胱全摘術時のリンパ節郭清範囲のテンプレート。EAU が提唱した郭清範囲は Lv: 0 から Lv: 4 まで 4 段階に分類される。①右総腸骨②右外腸骨③右内腸骨+閉鎖④左総腸骨⑤左外腸骨⑥左内腸骨+閉鎖⑦仙骨全面⑧傍大動脈 当科では現在, Lv: 1 standard の範囲に加えて仙骨前面リンパ節郭清を行っている。文献 8 の図を改変。

にわけられ、Super-extended 郭清群で Standard 郭清群に対しての5年無病生存率が良好であったという報告がある<sup>9)</sup>。一方で、Super-extended 郭清群と Extended 郭清群を比較した後ろ向き検討では、5年生存率および5年無病生存率に両群で差がなかったという報告もある<sup>10)</sup>。2019年に Extended vs Limited の膀胱全摘術のリンパ節郭清範囲を比較したランダム化比較試験の結果が報告されたが、大方の予想に反して全生存率、無再発生存率ともに両群に統計学的な有意差がつかなかったことが報告された<sup>11)</sup>。つまり膀胱全摘術における至適なリンパ節郭清範囲は未だに定まっておらず、現在海外にて行われているランダム化、第二相臨床試験 (SWOG S1011) 試験の結果などが注目される。

当科では標準的な PLND として両側の外腸骨領域リンパ節、閉鎖神経領域リンパ節、内腸骨領域リンパ節、および仙骨正中領域リンパ節を、総腸骨動脈尿管交差部まで、尿管を目印に行っている (Standard と Extended の中間)。更に高位の総腸骨領域リンパ節や傍大動脈領域リンパ節を郭清することが制癌効果に寄与するかは、新たな臨床試験の結果が待たれる。

## 術前化学療法

### (Neoadjuvant chemotherapy: NAC)

NAC の有用性は様々な臨床試験により以前から示されており、RARC の普及に伴いその重要性が再認識されている。その主たる目的として①MIBC 診断時に存在する微小転移巣を殺細胞効果のある抗癌剤で治療を行い制圧することがあり、その根拠として診断から2年間以内に約半数が遠隔転移を起こすことが挙げられる。②MIBC の downstaging をもたらし根治切除が可能となりうること、③通常は術後化学療法よりも患者の忍容性があること、等である。1965年に Rosenberg がシスプラチンを初めて尿路上皮癌に使用したことに始まり<sup>12)</sup>、1970年代後半にいくつかの臨床試験が導入された。メトトレキサート、ビンブラスチン、アドリアマイシン、シスプラチンの4剤を使用した MVAC 療法が1985年に報告された後、1990年代以

降に RC に NAC を併用することの有用性が次々と報告された<sup>13-19)</sup> (表1)。Nordic trial I, および II では NAC に伴う副作用の忍容性および NAC 後の膀胱全摘術の実現可能性を示したが一方でこれらの臨床試験では OS の改善への寄与は示されなかった<sup>13)14)</sup>。最大規模の NAC の有用性を検討した前向き臨床試験が BA06 30894 試験であり、本臨床試験では 976 人の患者を NAC あり、なし群に分けて膀胱全摘術後の経過を追跡し、追跡中央値 8 年間フォローアップで 10 年 OS を NAC が 30% から 36% に改善したことを報告した<sup>15)</sup>。2003 年に NOM0 の患者 317 名を対象に MVAC3 コース後に RC、もしくは直ちに RC を施行するランダム化試験 (SWOG8710) が行われ、NAC 併用群では即時 RC 群と比較して完全切除率 (38% vs 15%,  $P < 0.001$ )、OS 中央値 (77 カ月 vs 46 カ月) と NAC の優位性が報告<sup>19)</sup>、さらに 2005 年には 11 のランダム化試験のメタ解析の結果、シスプラチンベースの NAC が 5 年 OS で 5% の生存延長効果があると結論づけた。このことから欧米のガイドライン並びに本邦のガイドラインでは T2-T4N0M0 の MIBC に対して NAC を施行後に RC を行うことを推奨している。ただし MVAC 療法には消化器症状や骨髄抑制の副作用のリスクが高いことが懸念されていたが、2000 年以降では MVAC 療法と制癌効果が同等で副作用がより少ない GC 療法の有用性が転移性尿路上皮癌で示されたことにより<sup>20)</sup>、前向きな両者の比較検討はないものの NAC の場面でも GC 療法が定着した。更に MVAC 療法の副作用軽減のために dose-dense MVAC 療法が導入されこの方法を NAC に使用した Choueiri や Plimack らの報告では  $< pT2$  達成率、pCR 達成率とも既存の MVAC 療法に劣らないこと、また手術までの期間を短縮できたことを報告した<sup>17)18)</sup>。当科では、NAC に忍容性がある患者には原則全症例に NAC を 2~3 コース施行して膀胱全摘術に臨んでおり、GC 療法を標準にしているが、症例により (特に cN+) 症例には積極的に ddMVAC 療法を選択している。

表1 膀胱全摘術の術前化学療法有効性に関する主要な臨床試験

試験名	年	対象	Phase	(n=)	介入治療	pCR率	OS
Nordic trial I	1996	cT2-4aNx	Ⅲ	325	CA+RT+RC vs RT+RC	記載なし	5-year OS:59%vs 51% (P=0.1)
Nordic Trial II	2002	cT2-4aNx	Ⅲ	317	CM+RC vs RC	26.4% vs 11.5% (P=0.001)	5-year OS:53%vs 46% (P=0.24)
BA06 30894 trial	2011	cT2-4aN0	Ⅲ	976	CMV+RC vs RC	32% vs 12%	10-year OS:36% vs 30% (P=0.037)
SWOG-8710	2003	cT2-4aN0	Ⅲ	317	MVAC+RC vs RC	38% vs 15% (P<0.001)	5-year OS: 57% vs 43% (P=0.06)
Choueiri	2014	cT2-4aN0-N1	Ⅱ	39	ddMVAC+RC	26%	2-year OS:79%
Plimack	2014	cT2-4aN0-N1	Ⅱ	40	ddMVAC+RC	38%	2-year OS:83%

CA: シスプラチン、ドキソルビシン療法 RT: 放射線治療 RC: 膀胱全摘術

CMV: シスプラチン、メトトレキサート、ビンブラスチン療法

ddMVAC: dose-dense メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン療法

## MIBC の膀胱温存療法

膀胱全摘術の代替治療法として、患者が膀胱全摘術を希望しない、もしくは耐術能に問題がある患者において行われる。膀胱癌は元々高齢の患者が多く、内科的合併症を有していることもあり、かつ膀胱全摘術は侵襲的で周術期合併症の多い手術であり、実に約半数の MIBC の患者が根治的手術を受けていないとの報告もある<sup>21)</sup>。TURBT、放射線治療、膀胱部分切除術などがあるがいずれも各治療単独では RC と同等の oncological outcome は示されていないため現在のコンセンサスとしては RC が unfit な患者のみに考慮するように本邦のガイドラインでは示されている。現在最も支持されている膀胱

全摘術の代替療法としては可及的にできる限り経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を行い、抗癌剤同時併用放射線治療を行う Trimodality 治療が膀胱温存療法として確立している。膀胱温存療法の報告の中で最大のものは Rodel らが報告した 415 名の膀胱温存療法 (126 名が放射線治療単独, 289 名が化学放射線治療) を観察期間 18 年以上追跡したもので CR 率が 72% で 10 年無病生存率が 42%, 生存率 80% 以上と報告した<sup>22)</sup>。ただし、膀胱温存療法を施行する際には患者の選択が非常に重要であるとしている。理想的な膀胱温存療法候補患者としては①単発病変で cT2N0M0, ②TURBT で完全な腫瘍切除ができて、③水腎症の合併がない, ④ CIS の合併がないなどとしている。これらの基準に

照らし合わせると MIBC のわずか 6~19% 程度しか膀胱温存療法の適応にはならないため、膀胱温存療法後の経過観察はより厳重に行う必要がある。

### 今後の方向性

他の癌種と同様に、免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint inhibitor: ICI) の登場が MIBC の治療管理においてパラダイムシフトをもたらしている。KEYNOTE-45 試験の結果を受けて、既存の抗癌剤治療使用後に病勢増悪を起こした転移性尿路上皮癌患者の 2nd line としてペンブロリズマブ (商品名: キートルーダ) が 2017 年 12 月に本邦でも保険収載された。同試験では既存の化学療法で抵抗性になった進行性尿路上皮癌に対しての 2nd line 以後の治療として、主治医選択の抗癌剤治療に対して OS 中央値 (10.3 カ月 vs 7.4 カ月)、奏効率 (21.1% vs 11.4%) とペンブロリズマブの優位性が示された<sup>23)</sup>。

現在、ペンブロリズマブおよび他の抗 PD1、および抗 PDL1 抗体を使用した転移性尿路上皮癌に対しての 1st line 使用での治験が續々と進行している、そして ICI を用いた癌免疫治療はまもなく転移性尿路上皮癌に 1st line での標準治療になることが予想される。同様に、NAC および術後化学療法としての ICI の使用を行う臨床試験も既に進行中である。現時点のペンブロリズマブの適応は転移性尿路上皮癌 stage IV に限られているが、今後は膀胱全摘術の周術期の投与に対する適応拡大も予想される。

参考までに、膀胱全摘術の術前化学療法としてペンブロリズマブ 200mg/3W サイクルで 3 コース投与後に膀胱全摘術を行った第二相臨床試験では pT0 の達成率 42% と非常に高い完全奏効率が報告された<sup>24)</sup>。これは、術前化学療法として施行した ddMVAC 療法後の膀胱全摘

術での pT0 達成率が約 30% であった報告<sup>25)</sup> と比較しても驚異的な数字である。

また、2021 年 2 月にアベルマブ (商品名: バベンチオ) 維持療法が JAVELIN Bladder 100 試験の結果を受けて本邦で保険収載された。同試験では転移性尿路上皮癌の一次化学療法後の維持療法としての位置付けで BSC 群と比較してアベルマブ群では生存期間が有意に改善した (全患者の OS 中央値 14.3 ヶ月 vs 21.4 ヶ月) さらに腫瘍組織の PDL1 陽性検体患者では OS 中央値は更に良好であった。(17.1 カ月 vs 未到達)<sup>26)</sup>。尿路上皮癌治療における初の国内承認された抗 PDL1 抗体治療であり、かつプラチナ系製剤使用後の一次化学療法後の腫瘍の縮小効果を維持するための維持療法として初めて承認された薬剤となる。ペンブロリズマブと同じく現時点での適応は、切除不能転移性尿路上皮癌に限定されてはいるが、今後は膀胱全摘術の術前化学療法としての使用への適応拡大についても期待が高まる。

### おわりに

膀胱全摘術、骨盤リンパ節郭清術が筋層浸潤性膀胱癌の標準治療となり約 130 年が経過した。ロボット手術による低侵襲化が進み、ERAS プロトコールにより周術期の合併症および致死率を大きく改善させた。一方で膀胱全摘術を希望されない患者には代替療法として膀胱温存療法も確立した治療となっており、1980 年代にはプラチナ系抗癌剤の出現により全生存率が 5% 改善したと報告されている。この後 30 年近く新規治療薬が登場してこなかった MIBC の領域であったが、ICI の登場により MIBC の治療は現在、正にパラダイムシフトを迎えている。今後の動向が注目される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

### 文 献

1) Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* (London, England), 374: 239-249,

2009.

2) Sandberg JM, Hemal AK. Robot-assisted laparo-

- scopic radical cystectomy with complete intracorporeal urinary diversion. *Asian journal of urology*, 3: 156-166, 2016.
- 3) Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* (London, England), 362: 1921-1928, 2003.
  - 4) Iwamoto H, Morizane S, Koie T, Shiroki R, Kawakita M, Gondo T, Matsumoto K, Habuchi T, Sunada H, Endo Y, Noma H, Takenaka A, Kanayama H. Peri-operative efficacy and long-term survival benefit of robotic-assisted radical cystectomy in septuagenarian patients compared with younger patients: a nationwide multi-institutional study in Japan. *Int J Clin Oncol*, 24: 1588-1595, 2019.
  - 5) Yuh B, Wilson T, Bochner B, Chan K, Palou J, Stenzl A, Stenzl A, Montorsi F, Thalmann G, Guru K, Catto JW, Wiklund PN, Novara, G. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*, 67: 402-422, 2015.
  - 6) Faraj KS, Abdul-Muhsin HM, Rose KM, Navaratnam AK, Patton MW, Eversman S, Singh R, Eversman WG, Cheney SM, Tyson MD, Castle EP. Robot Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Over 10 years of the Mayo Clinic Experience. *Urol Oncol*, 37: 862-869, 2019.
  - 7) Bochner BH, Dalbagni G, Marzouk KH, Sjoberg DD, Lee J, Donat SM, Coleman JA, Vickers A, Herr HW, Laudone VP. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. *Eur Urol*, 74: 465-471, 2018.
  - 8) Tarin TV, Power NE, Ehdaie B, Sfakianos JP, Silberstein JL, Savage CJ, Sjoberg D, Dalbagni G, Bochner BH. Lymph node-positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. *Eur Urol*, 61: 1025-1030, 2012.
  - 9) Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol*, 179: 873-878; discussion 8, 2008.
  - 10) Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, Miranda G, Birkhäuser F, Stein J, Burkhard FC, Daneshmand S, Thalmann GN, Gill IS, Skinner DG. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol*, 186: 1261-1268, 2011.
  - 11) Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübber H, Albers P, Wolff JM, Frohneberg D, de Geeter P, Heidenreich A, Kälble T, Stöckle M, Schnöller T, Stenzl A, Müller M, Truss M, Roth S, Liehr UB, Leißner J, Bregenzer T, Retz M. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol*, 75: 604-611, 2019.
  - 12) Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia Coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature*, 205: 698-699, 1965.
  - 13) Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol*, 155: 1903-1906, 1996.
  - 14) Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, Malmström PU. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer-Nordic cystectomy trial 2. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 36: 419-425, 2002.
  - 15) Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*, 29: 2171-2177, 2011.
  - 16) Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *International collaboration of trialists. Lancet* (London, England), 354: 533-540, 1999.
  - 17) Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, Bublely GJ, Stack EC, Signoretti S, Walsh M, Steele G, Hirsch M, Sweeney CJ, Taplin ME, Kibel AS, Krajewski KM, Kantoff PW, Ross RW, Rosenberg JE. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*, 32: 1889-1894, 2014.
  - 18) Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, Chen DY,

- Lallas CD, Wong YN, Lin J, Kutikov A, Dotan E, Brennan TA, Palma N, Dulaimi E, Mehrazin R, Boorjian SA, Kelly WK, Uzzo RG, Hudes GR. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*, 32: 1895-1901, 2014.
- 19) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr., Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 349: 859-866, 2003.
- 20) Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. 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: 3068-3077, 2000.
- 21) Gore JL, Litwin MS, Lai J, Yano EM, Madison R, Setodji C, Adams JL, Saigal CS. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102: 802-811, 2010.
- 22) Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*, 20: 3061-3071, 2002.
- 23) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 376: 1015-1026, 2017.
- 24) Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Luciano R, Colecchia M, Giannatempo P, Mortarini R, Bianchi M, Farè E, Monopoli F, Colombo R, Gallina A, Salonia A, Messina A, Ali SM, Madison R, Ross JS, Chung JH. 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*, 36: 3353-3360, 2018.
- 25) Zargar H, Shah JB, van de Putte EEF, Potvin KR, Zargar-Shoshtari K, Van Rhijn BW, Daneshmand S, Holzbeierlein JM, Spiess PE, Winquist E, Horenblas S, Dinney C, Black PC, Kassouf W. Dose dense MVAC prior to radical cystectomy: a real-world experience. *World J Urol*, 35: 1729-1736, 2017.
- 26) Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Loriot Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang JI. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 383: 1218-1230, 2020.



## 著者プロフィール



## 清水 輝記 Teruki Shimizu

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・助教

略 歴：2004年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2006年4月 京都府立医科大学泌尿器科入局

2014年4月～2018年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学博士課程（2014年7月～2018年3月 京都薬科大学大学院薬学研究科 病態生理学分野特別研究学生）

2017年9月～2020年3月 松下記念病院 泌尿器科 医長

2019年7月 京都府立医科大学泌尿器科客員講師

2020年4月～現職

専門分野：泌尿器科悪性腫瘍（特に尿路上皮腫瘍）

- 主な業績：1. Shimizu T, Ukimura O. "Editorial Comment to Significance of the timing of ureteral ligation on prognosis during radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial cancer." *Int J Urol*, **28**: 215, 2021.
2. Miyashita M, Tomogane M, Nakamura Y, Shimizu T, Fujihara A, Ukimura O, Ashihara E. "Sphere-derived Prostate Cancer Stem Cells Are Resistant to  $\gamma\delta$  T Cell Cytotoxicity." *Anticancer Res*, **40**: 5481-5487, 2020.
3. Shimizu T, Harada Y, Sawada D, Ushijima Y, Nomoto T, Ochiai A. "Stable long-term use of cabazitaxel in combination with multimodality therapy for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: A case report" *J Kyoto Pref Univ Med*, **129**: 479-485, 2020.
4. Shimizu T, Takigami N, Harada Y, Kawabata K, Ochiai A. "Small renal cell carcinoma presenting with huge sacral metastasis: A case report" *Japanese Journal of Urology*, **111**: 48-52, 2020.
5. Shimizu T. "Editorial Comment to Effectiveness of the combination of vascular targeted photodynamic therapy and anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 in a preclinical mouse model of urothelial carcinoma." *Int J Urol*, **26**: 422-423, 2019.
6. Shimizu T, Murashita J, Kawabata K, Ochiai A. "A case of intestinal-type cystitis glandularis at our hospital" *Matsushita MJ*, **58**: 26-32, 2019.
7. Shimizu T, Miyashita M, Fujihara A, Hongo F, Ukimura O, Ashihara E. "Preclinical orthotopic xenograft model of renal pelvis cancer in which cancer growth could be traced by an In vivo Imaging System." *Int J Urol*, **26**: 138-139, 2019.
8. Shimizu T, Tomogane M, Miyashita M, Ukimura O, Ashihara E. "Low dose gemcitabine increases the cytotoxicity of human  $V\gamma 9V\delta 2$ T cells in bladder cancer cells in vitro and in an orthotopic xenograft model." *Oncology*, **7**: e1424671, 2018.
9. Shimizu T, Naitoh Y, Soh J, Kawauchi A, Miki T. "Laparoscopic orchidopexy for bilateral non-palpable testes" *Japanese Journal of Pediatric urology*, **18**: 72-74, 2009.