

転移性尿路上皮癌の一次化学療法における ゲムシタビン + カルボプラチン療法の有効性

産業医科大学医学部泌尿器科学講座

東島克佳*・湊 晶規・杉田佳弘・水嶋 唯・渡邊舟貴
城嶋和真・木室里依子・永田祐二郎・富崎 一向・柏木英志

(受付日: 2025 年 5 月 24 日, 受理日: 2025 年 10 月 23 日)

抄録:

(目的) 転移性尿路上皮癌に対するゲムシタビン + カルボプラチン (GCarbo) 療法による一次化学療法の効果を後方視的に検討した。

(対象と方法) 2008 年 11 月から 2023 年 4 月の期間, 私たちの施設において, 転移性尿路上皮癌患者に対して一次化学療法として, GCarbo 療法とゲムシタビン + シスプラチン (GC) 療法を行った 139 例を対象とした。そのうち, 奏効率 (objective response rate : ORR, disease control rate : DCR) と無増悪生存 (progression-free survival : PFS), 全生存 (overall survival : OS) をそれぞれ比較した。

(結果) 全症例のうち, GCarbo 療法を 31 例 (22.3%) に, GC 療法を 108 例 (77.7%) に施行していた。患者背景は, 年齢の中央値が GCarbo 療法群で 77 歳, GC 療法群で 71 歳と有意差を認めた ($P = 0.004$)。治療効果に関しては, GCarbo 療法群は GC 療法群に比べて ORR (35.5% vs. 39.8%, $P = 0.835$), DCR (71% vs. 70.4%, $P > 0.99$) と同等であった。予後に関しては, PFS (中央値 5.3 カ月 vs. 5.5 カ月, $P = 0.226$), OS (中央値 14.2 カ月 vs. 12.6 カ月, $P = 0.545$) と, 有意差を認めなかった。

(結論) GCarbo 療法は GC 療法と比較し遜色ない治療成績を示していた。

(西日泌尿. 88 : 80-85, 2025)

キーワード: 転移性尿路上皮癌, 一次化学療法, ゲムシタビン, カルボプラチン

緒 言

転移性尿路上皮癌に対する一次化学療法としては, シスプラチンベースの化学療法が本邦のガイドラインで第一選択として長年推奨されてきた¹⁾。以前は Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) 療法が汎用されていたが, MVAC 療法とのランダム化第Ⅲ相試験において, 同等の効果を示し, 有害事象が軽度であったことから, 現在では GC 療法が標準治療となっている²⁾。また, MVAC 療法を改変し, シスプラチンの治療強度を高めたレジメンである dose-dense MVAC 療法も³⁾, 近年本邦で普及しつつある。しかし dose-dense MVAC 療法は GC 療法と比較

し, 貧血や嘔気, 倦怠感などの有害事象が多く, 化学療法の完遂率も低いと報告されている⁴⁾。実際の臨床現場では高齢者が多く, 腎機能障害を有していることも多い。シスプラチンは腎機能障害を有している場合は投与困難であり, このような症例には腎機能障害の少ない GCarbo 療法が用いられている。

GCarbo 療法は GC 療法と比較すると効果が劣るとされているが⁵⁾, GCarbo 療法によって高い治療効果を得られた症例を経験することもまれではない。

本邦において, GCarbo 療法と GC 療法を比較した報告は極めて少なく, GCarbo 療法の有用性に関するエビデンスは確立していない。そこで今回, 転移性尿路上皮癌に対する一次化学療法として, 当施設における GCarbo 療法の治療成績を検討した。

対 象 と 方 法

本研究は産業医科大学医学部泌尿器科学講座における

* 〒 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1 番 1 号
TEL 093-691-7446, FAX 093-603-8724
E-mail uro_khigashi@med.uoeh-u.ac.jp

単一施設の後方視的な検討である。2008 年 11 月から 2023 年 4 月までの期間に、当施設で転移性尿路上皮癌患者に対して一次化学療法として GCarbo 療法と GC 療法を行った 139 例を評価した。一次化学療法のレジメンは、原則として腎機能（estimated glomerular filtration rate : eGFR）が 50 ml/min/1.73 m² 未満の症例に GCarbo 療法を選択し、用量は Area Under the plasma Concentration-time Curve（AUC）を 5 とした。その他選択基準として年齢、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）も考慮し GCarbo 療法または GC 療法を選択した。

画像評価は原則 3 カ月ごとの CT 検査とし、症状出現時には適宜必要な検査を追加とした。治療効果については ORR, DCR, 予後については PFS と OS の検討を行った。治療効果判定には、New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1⁶⁾ を用いた。PFS は一次化学療法開始日から progressive disease までの期間または原因を問わない死亡までの期間とし、OS は一次化学療法開始日から原因を問わない死亡までの期間または最

終受診日とした。

統計解析は、統計ソフト EZR ver1.40（自治医科大学附属さいたま医療センター）を用い⁷⁾、P<0.05 を統計学的有意差ありと判断した。名義変数は Fisher の正確検定を用い、連続変数は Mann-Whitney U 検定を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、群間比較は log-rank 検定を用いて行った。

本研究は、産業医科大学臨床研究審査委員会の承認を受けている（承認番号 UOEHCRCB21-048）。

結 果

プラチナベース一次化学療法を行った 139 症例中、GCarbo 療法は 31 例 (22.3%), GC 療法は 108 例 (77.7%) であった。患者背景を Table 1 に示す。GCarbo 療法群は GC 療法群に比べて、年齢の中央値が有意に高かった。性別、ECOG PS, 原発部位、貧血の有無に有意差は認めなかった。腎機能については、eGFR の中央値で、GCarbo 療法群 40.7 (Interquartile range [IQR] : 33.8 - 48.8), GC 療法群 53.6 (IQR : 42.7 - 63.5) だった。

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	GCarbo n=31	GC n=108	P value
Age, median (IQR), years	77 (72-81)	71 (65-77)	0.004
Sex, n (%)			0.822
male	22 (71)	79 (73.1)	
female	9 (29)	29 (26.9)	
ECOG PS, n (%)			0.923
0	18 (58.1)	58 (53.1)	
1	11 (35.5)	36 (33.3)	
2	2 (6.5)	12 (11.1)	
3	0 (0)	2 (1.9)	
Primary site, n (%)			>0.99
Bladder	17 (54.8)	59 (54.6)	
Renal pelvis or ureter	13 (41.9)	46 (42.6)	
Both	1 (3.2)	3 (2.8)	
Radical surgery, n (%)	17 (54.8)	73 (67.6)	0.206
Anemia (Hb<10g/dl), n (%)	7 (22.6)	22 (20.4)	0.804
eGFR, median (IQR), ml/min/1.73m ²	40.7 (33.8-48.8)	53.6 (42.7-63.5)	0.001
Chemotherapy cycles, n (%)			>0.99
≤3	17 (54.8)	60 (55.6)	
≥4	14 (45.2)	48 (44.4)	
Metastatic site, n (%)			
Lymph node	25 (80.6)	73 (67.6)	0.186
Lung	6 (19.4)	32 (29.6)	0.361
Bone	2 (6.5)	20 (18.5)	0.161
Liver	0 (0)	13 (12)	0.072
Subsequent therapy, n (%)			0.218
Pharmacotherapy	21 (67.7)	58 (53.7)	
BSC	10 (32.3)	50 (46.3)	

Abbreviations: IQR, interquartile range; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Hb, hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BSC, best supportive care; GCarbo, gemcitabine+carboplatin; GC, gemcitabine+cisplatin

また、GCarbo 療法群はリンパ節転移が 25 例 (80.6%) と多く、肝転移を認めなかった。一次化学療法後に二次薬物療法を行ったのは、GCarbo 療法群 21 例 (67.7%), GC 療法群 58 例 (53.7%) であった。そのうち、免疫チェックポイント阻害薬を使用したのは、GCarbo 療法群 20 例 (ペムブロリズマブ 15 例, アベルマブ 5 例), GC 療法群 32 例 (ペムブロリズマブ 22 例, アベルマブ 10 例) だった。エンホルツマブ・ベドチン (EV) を使用したのは、GCarbo 療法群 10 例, GC 療法群 10 例だった。フォローアップ期間の中央値は 14.1 カ月 (IQR: 8.3 - 25.4) であった。治療効果を **Table 2** に示す。GCarbo 療法群は Complete response (CR) が 6.5%, Partial response (PR) が 29% だった。GCarbo 療法群は GC 療法群と比較し、ORR と DCR が同等だった。予後について、生存曲線を **Fig. 1** に示す。PFS の中央値は、GCarbo 療法群が 5.3 カ月 (95% confidence interval [CI] 2.5 - 7.4), GC 療法群が 5.5 カ月 (95% CI 4.6 - 7.1) と有意差を認めなかった ($P = 0.226$)。OS の中央値も、GCarbo 療法群が 12.6 カ月 (95% CI 10.2 - 26.1),

GC 療法群が 12.6 カ月 (95% CI 10.2 - 18.2) と有意差を認めなかった ($P = 0.545$)。両群で二次治療を行わなかった症例に限定した場合 (Best supportive care), OS は両群間に有意差を認めなかった ($P = 0.415$) (**Fig. 2**)。原発巣を上部尿路癌に限定した場合、GCarbo 療法群は GC 療法群と比較し、奏効率は ORR (30.8% vs. 45.7%, $P = 0.526$), DCR (61.5% vs. 67.4%, $P = 0.746$) と同程度であり、OS は中央値で 11.4 カ月 (95% CI 推定不能) vs 14.6 カ月 (95% CI 9.6-20.7) と有意差を認めなかった ($P = 0.554$) (**Fig. 3**)。内臓転移を有する症例に限定した場合には、GCarbo 療法群は GC 療法群と比較し、奏効率は ORR (50% vs. 33.3%, $P = 0.65$), DCR (100% vs. 56.4%, $P = 0.069$) といずれも有意差を認めなかった。予後に関しても、OS は中央値で 17.6 カ月 (95% CI 推定不能) vs. 11.1 カ月 (95% CI 4.7-13.5) と有意差を認めなかった ($P = 0.285$) (**Fig. 4**)。有害事象によって中止となった症例は、GCarbo 療法で 3 例 (9.7%), GC 療法で 15 例 (13.9%) であり、GC 療法で重篤な有害事象が多い傾向にあった (**Table 3**)。また

Table 2 Radiographic tumor response

	GCarbo n=31	GC n=108	P value
Best response, n (%)			0.97
CR	2 (6.5)	9 (8.3)	
PR	9 (29.0)	34 (31.5)	
SD	11 (35.5)	33 (30.6)	
PD	9 (29.0)	32 (29.6)	
ORR	11 (35.5)	43 (39.8)	0.835
DCR	22 (71)	76 (70.4)	>0.99

Abbreviations: CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease, ORR; objective response rate, DCR; disease control rate

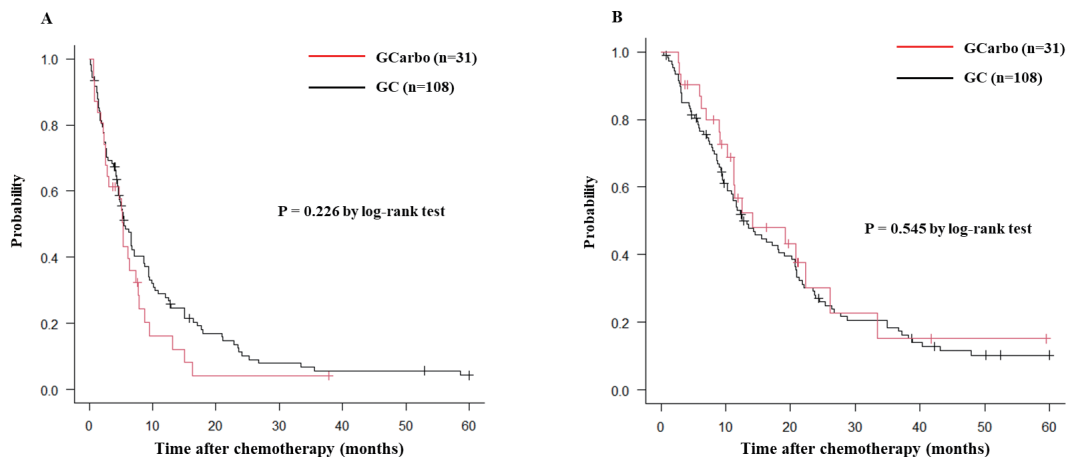


Fig. 1 Kaplan-Meier curves of progression-free survival (A) and overall survival (B) in patients treated with GCarbo and GC.

いずれの治療でも有害事象による死亡は認められなかった。

考 察

今回、転移性尿路上皮癌に対する一次治療としての GCarbo 療法の治療効果に関する評価を行った。GC 療法群と比較して GCarbo 療法群は、ORR, DCR, PFS, OS の全てにおいて遜色ない治療成績を認めた。

転移性尿路上皮癌に対するカルボプラチンベースの化

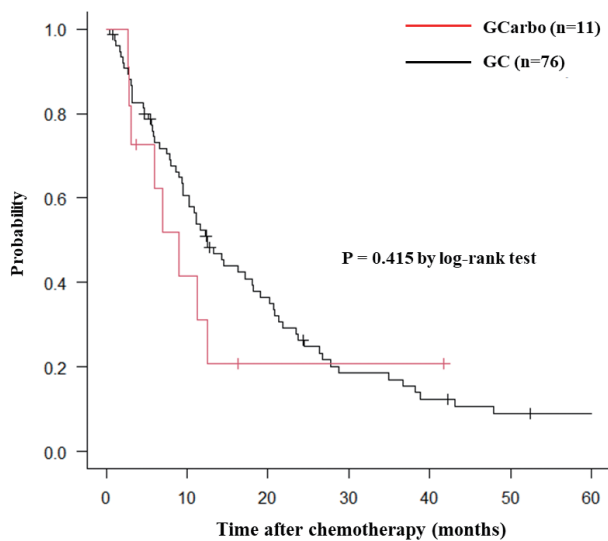


Fig. 2 Kaplan-Meier curve of overall survival in patients treated with GCarbo and GC without subsequent therapy.

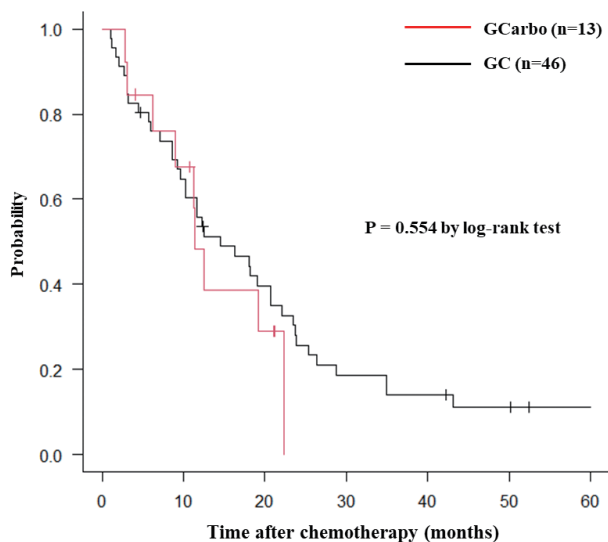


Fig. 3 Kaplan-Meier curve of overall survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with GCarbo and GC.

学療法に関して、これまで明確な有用性が示されていないのが現状である。Dreicer ら⁸⁾ は、MVAC 療法とカルボプラチン+パクリタキセル (CP) 療法を比較した第Ⅲ相試験において、OS の中央値が MVAC 療法で 15.4 カ月、CP 療法で 13.8 カ月と有意差を示さなかったことを報告している。一方で、Dogliotti ら⁵⁾ は、GC 療法と GCarbo 療法を比較した第Ⅱ相試験において、GC 療法で ORR 65.9%, CR rate 19.5%, GCarbo 療法で ORR 56.4%, CR rate 2.6%, OS の中央値が GC 療法で 12.8 カ月、GCarbo 療法で 9.8 カ月と報告している。ただし、統計学的な有意差の検定は行われていなかった。Galsky ら⁹⁾ は、シスプラチンベースの化学療法とカルボプラチンベースの化学療法を比較した 4 試験のメタアナリシスにおいて、CR rate (リスク比 3.54, 95% CI 1.48-8.49, $p = 0.005$), ORR (リスク比 1.34, 95% CI 1.04-1.71, $p = 0.02$) とシスプラチンベースの化学

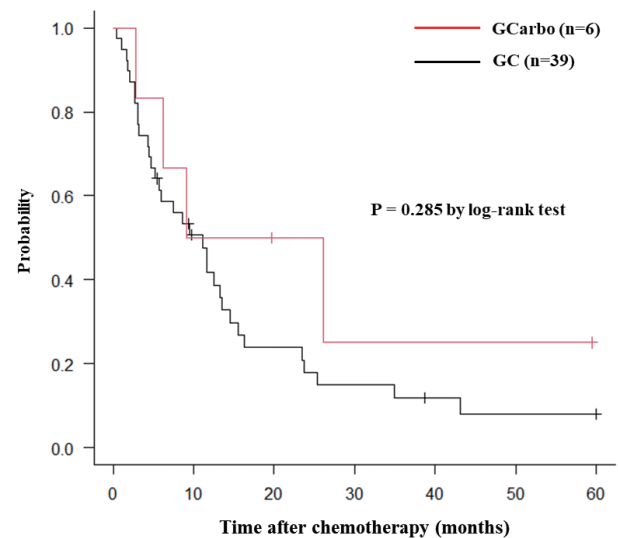


Fig. 4 Kaplan-Meier curve of overall survival in patients with visceral metastasis treated with GCarbo and GC.

Table 3 Adverse events leading to treatment discontinuation

	GCarbo	GC
Malaise	1	4
Cognitive disturbance	0	1
Acute kidney injury	0	2
AST, ALT increased	0	1
Neutrophil count decreased	1	0
Febrile neutropenia	0	1
Anemia	0	1
Platelet count decreased	1	5

Abbreviations: AST; Aspartate transaminase, ALT; Alanine aminotransferase

療法で優れていたと報告している。Response の検討はなされているが、Survival に関して詳細な検討が行われていなかった。以上の結果から、本邦における膀胱癌診療ガイドラインではシスプラチン eligible の転移性尿路上皮癌において、シスプラチンベースの化学療法を一次治療として推奨している¹⁾。ただし、臨床試験はすべて 2000 年代に行われたものである。

本邦におけるリアルワールドデータでは、Okita ら¹⁰⁾ はシスプラチンベースの化学療法とカルボプラチンベースの化学療法において、ORR 50%と 44%、OS の中央値 20 カ月と 18 カ月で、有意差を認めなかったと報告している。Yamamoto ら¹¹⁾ も GC 療法と GCarbo 療法において OS は同等であったと報告している。本来、GCarbo 療法を選択する症例は、高齢、PS 不良、腎機能低下などの予後不良なリスク因子を有する症例に使用されている。そのことを考慮すると、GCarbo 療法は十分な生存成績を示していると考えられる。

今回の検討においても、GCarbo 療法は GC 療法と比較し遜色ない治療成績を認め、奏効率や OS もこれまでの報告と同程度であった。しかし、次治療の薬物療法実施率が 67.7%と、GC 療法群の 53.7%と比べて GCarbo 療法群で多い傾向であった。免疫チェックポイント阻害薬を使用している症例が GCarbo 療法群で多いことは、OS に影響を与えた可能性がある。そのため、後治療の免疫チェックポイント阻害薬を使用した症例を除いて追加解析を行ったが、GCarbo 療法群と GC 療法群の OS に有意差はなく、GCarbo 療法の治療効果は期待できると考えられた。ただし本研究は retrospective な研究であり、傾向スコアマッチングを行っておらず、一般的に予後不良因子とされる肝転移の症例が GCarbo 療法群に含まれていないなど、患者背景が揃っていないことは大きな limitation と考えられる。

今後転移性尿路上皮癌に対する一次化学療法は、KEYNOTE-A39 試験 /EV-302 試験の結果から¹²⁾、EV+ペムブロリズマブ (PEM) 併用療法が第一選択になると考えられる。ただし、活動性の自己免疫疾患やコントロール不良の糖尿病、末梢神経障害、アトピー性皮膚炎などを有している場合は、EV+PEM 併用療法を選択できない場合もある。このような場合には GCarbo 療法は今後も治療選択肢になり得ると考えられる。また、全例が EV+PEM 併用療法を施行するとは限らない。Minato ら¹³⁾ は、プラチナベース一次化学療法、アベルマブ維持療法、EV 療法の従来の逐次治療で、OS の中央値 40.3 カ月という良好な成績を報告している。EV+PEM 併用療法の OS の中央値は 31.5 カ月であり、

次治療のエビデンスは定まっていない。そのため、今後実臨床において、比較検討の余地がある。

結 語

転移性尿路上皮癌に対する GCarbo 療法は、GC 療法と比較し遜色ない治療効果を認めた。

文 献

- 1) 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版
- 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): 3068-3077, 2000.
- 3) Sternberg, C. N. et al.: Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur. J. Cancer.* **42** (1): 50-54, 2006.
- 4) Pfister, C. et al.: Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as peri-operative 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.* **79** (2): 214-221, 2021.
- 5) Dogliotti, L. et al.: Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur. Urol.* **52** (1): 134-141, 2007.
- 6) Eisenhauer, E. A. et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version_1.1). *Eur. J. Cancer.* **45** (2): 228-247, 2009.
- 7) Kanda, Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* **48** (3): 452-458, 2013.
- 8) Dreicer, R. et al.: Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer.* **100** (8): 1639-1645, 2004.

- 9) Galsky, M. D. et al.: Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann. Oncol.* **23** (2): 406–410, 2012.
- 10) Okita, K. et al.: The effect of number of treatment cycles of platinum-based first-line chemotherapy on maximum radiological response in patients with advanced urothelial carcinoma. *Urol. Oncol.* **39** (12): 832.e17832.e23, 2021.
- 11) Yamamoto, S. et al.: A retrospective study on optimal number of cycles of the first-line platinum-based chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma. *Urol. Oncol.* **40** (5): 194.e7–194.e14, 2022.
- 12) Powles, T. et al.: Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N. Engl. J. Med.* **390** (10): 875–888, 2024.
- 13) Minato, A. et al.: Clinical outcomes of enfortumab vedotin in advanced urothelial carcinoma with prior avelumab Versus pembrolizumab therapy. *Anticancer Res.* **44** (8): 3419–3426, 2024.

EFFICACY OF PRIMARY CHEMOTHERAPY (GEMCITABINE PLUS CARBOPLATIN) FOR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

KATSUYOSHI HIGASHIJIMA, AKINORI MINATO, YOSHIHIRO SUGITA,
YUI MIZUSHIMA, SHUKI WATANABE, KAZUMASA JOJIMA, RIEKO KIMURO,
YUJIRO NAGATA, IKKO TOMISAKI AND EIJI KASHIWAGI

Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and
Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Abstract :

Purpose : We retrospectively evaluated the effect of first-line chemotherapy with gemcitabine plus carboplatin (GCarbo) for metastatic urothelial carcinoma.

(Subjects and Methods) The subject sample included 139 patients who received GCarbo (GCarbo group) or gemcitabine plus cisplatin (GC) (GC group) as first-line chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma between November 2008 and April 2023 at our institution. The response rate (objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR)) progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) were compared between the two groups.

Results : Among the patients overall, 31 patients (22.3%) were treated with GCarbo and 108 patients (77.7%) with GC. In the patient background, a significant difference was observed regarding the median age of the patients at 77 years in the GCarbo group and 71 years in the GC group ($P = 0.004$). With regard to treatment response in the GCarbo group compared to the GC group, comparable results were obtained for ORR (35.5% vs. 39.8%, $P = 0.835$) and DCR (71% vs. 70.4%, $P > 0.99$). With regard to prognosis, there was no significant difference found in PFS (median, 5.3 months vs. 5.5 months, $P = 0.226$) and OS (median, 14.2 months vs. 12.6 months, $P = 0.545$).

Conclusion : Comparable treatment outcomes were found between GCarbo therapy and GC therapy.

(Nishinohon J. Urol. **88**: 80–85, 2025)

key words : metastatic urothelial carcinoma, first-line chemotherapy, gemcitabine, carboplatin