

補足

『膀胱癌診療ガイドライン[2019年版]』について、下記内容で追加および修正を行いましたのでお知らせいたします。

2021年9月

膀胱癌診療ガイドライン作成委員会

記

1. 「VI. Stage IV 膀胱癌の治療」の項へCQの追加

CQ

根治切除不能または転移を有する症例における一次抗腫瘍化学療法後の維持療法としてアベルマブ使用は推奨されるか?

Answer

一次抗腫瘍化学療法後の病勢進行を認めない根治切除不能または転移を有する症例に対して、アベルマブ維持療法を行うことが推奨される(推奨の強さ 1, エビデンスの確実性 A)。

解説

根治切除不能または転移を有する尿路上皮癌に対しては、プラチナ製剤を中心とした多剤併用抗腫瘍化学療法が一次治療として用いられている。その奏効率は高いものの長期成績は満足できるものではない。シスプラチン fit 患者を対象に行われた GC 療法と MVAC 療法の前向きランダム化比較試験の報告によると、GC 療法、MVAC 療法の全奏効率はそれぞれ 49.4%、45.7%で、病勢コントロール率 (CR + PR + SD の割合) はそれぞれ 82.9%、78.2%であった¹⁾。しかしながら全生存期間の中央値はそれぞれ 14.0 カ月、15.2 カ月であり、良好な長期成績とは言い難い²⁾。シスプラチン unfit 患者を対象に行われた GCarbo 療法と M-CAVI 療法 (メトトレキサート + カルボプラチン + ビンブラスチン) の前向きランダム化比較試験の結果では、GCarbo 療法の奏効率は 41.2%、病勢コントロール率は 74.0%であったが、全生存期間の中央値は 9.3 カ月と短かった³⁾。長期成績の向上を目指して、一次抗腫瘍化学療法で効果を認めた症例に対して、間欠的に抗腫瘍剤を投与する維持療法が試みられてきたが、高い有効性を示す抗腫瘍剤維持療法の確立には至っていない。

2021年2月に根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法として、ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体であるアベルマブの使用が本邦で承認された。アベルマブが使用されるエビデンスとなった JAVELIN Bladder 100 試験は、一次抗腫瘍化学療法として GC 療法あるいは GCarbo 療法を4から6サイクル施行後に病勢進行を認めない根治切除不能または転移を有する尿路上皮癌患者 700 例を対象とし、アベルマブ維持治療 (10mg/kg, 2 週間毎投与) に best supportive care (BSC) を併用する群 (アベルマブ+BSC 群) と BSC 単独群に、1:1 で無作為化割り付けして行われた⁴⁾。全患者集団において、アベルマブ+BSC 群の全生存期間の中央値は 21.4 カ月で、BSC 単独群の 14.3 カ月と比較して有意に延長していた。また、無増悪生存期間の中央値はアベルマブ+BSC 群で 3.7 カ月であり、BSC 単独群の 2.0 カ月と比較して延長が確認された。有害事象の発現率は、アベルマブ+BSC 群で 98.0%、BSC 単独群で 77.7%であった。グレード 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 47.4%及び 25.2%であった。なおアベルマブの注意すべき有害事象として infusion reaction が

挙げられるが、その発現頻度は全グレードで 21.5%、グレード 3 以上で 0.9%であった。Infusion reaction を軽減させるためにはアベルマブ投与前に抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の使用を考慮することが望まれる。

2021 年版 EAU ガイドラインでは、一次抗癌化学療法で SD 以上の有効性を認めた転移性膀胱癌に対して、アベルマブ維持療法を strong として推奨している⁵⁾。同様に 2021 年版 version 4 の NCCN ガイドラインでは、category 1 として推奨している⁶⁾。

以上より、一次抗癌化学療法後に病勢進行を認めない転移性膀胱癌に対して、アベルマブ維持療法は生命予後の延長が期待できるため推奨される。今後、アベルマブ維持療法後に病勢進行を認める症例に対する逐次治療の確立、アベルマブの投与継続期間の最適化の検証が望まれる。

参考文献

- 1) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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**: 3068-3077, 2000
- 2) von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol **23**: 4602-4608, 2005
- 3) De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol **30**: 191-199, 2012
- 4) Powles T, Park SH, Voog E, et al: Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med **383**: 1218-1230, 2020
- 5) European Association of Urology: Guideline on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2021V2.pdf>
- 6) Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al: Bladder Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2021 Version 4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

2. 「Ⅲ. 筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) の治療」表 3 に関する修正

	修正前	修正後
p.32 表 3 内	③ Variant-histology または LVI	③ <u>Variant-histology</u> または LVI

3. CQ7 に関する修正

	修正前	修正後
p.47	<p>解説（19行目から）</p> <p>一方、CUETO98013 試験¹⁰では高リスク NMIBC を6回のBCG 導入療法後に定期的に3週間ごとに1回のBCG 注入を3年間行うBCG 維持療法群（BCG 注入、計18回投与）とBCG 導入療法単独群にランダム化割り付けされ、CUETO レジメンではすべての有効性アウトカムで有意な改善が確認されなかった。</p>	<p>解説（19行目から）</p> <p>一方、CUETO98013 試験¹⁰では高リスク NMIBC を6回のBCG 導入療法後に定期的に3ヵ月ごとに1回のBCG 注入を3年間行うBCG 維持療法群（BCG 注入、計18回投与）とBCG 導入療法単独群にランダム化割り付けされ、CUETO レジメンではすべての有効性アウトカムで有意な改善が確認されなかった。</p>

4. CQ23 に関する修正

	修正前	修正後
p.106	<p>CQ23</p> <p>一次抗腫化学療法後に再発または進行した局所進行性または転移性膀胱癌に対する免疫チェックポイント阻害薬使用は推奨されるか？</p>	<p>CQ23</p> <p>一次抗腫化学療法後に再発または進行した局所進行性または転移性膀胱癌に対する <u>ペムプロリズマブ</u> 使用は推奨されるか？</p>