

三次治療の Gemcitabine・Paclitaxel 療法が 著効した進行性膀胱癌の 1 例

鈴木 良輔, 公平 直樹, 清塚憲太郎
沼津市立病院泌尿器科

A CASE OF ADVANCED BLADDER CARCINOMA TREATED BY THIRD-LINE GEMCITABINE AND PACLITAXEL CHEMOTHERAPY

Ryosuke SUZUKI, Naoki KOHEI and Kentaro KIYOZUKA
The Department of Urology, Numazu City Hospital

A 77-year-old man underwent robot-assisted laparoscopic radical cystectomy with pelvic lymph node dissection and ileal conduit for bladder carcinoma. Six months postoperatively, multiple lung metastases and a sacral bone metastasis were detected on computed tomography (CT). The patient then received gemcitabine-carboplatin (G-CBDCA) because he had renal dysfunction, which is a contraindication for cisplatin. After two courses of G-CBDCA, pembrolizumab was started because the lung metastases showed progression. The patient then underwent gemcitabine-paclitaxel (GP) chemotherapy (G: 1,000 mg/m² on days 1, 8, and 15; P: 180 mg/m² on day 1; every 4 weeks) as third-line treatment because of further progression after two courses of pembrolizumab. The lung metastases showed an almost complete response after two courses of GP. Additionally, after two courses, the lung metastases showed a complete response, and no abnormal fluorodeoxyglucose uptake in the sacral bone metastasis was seen on positron emission tomography-CT. The patient suffered neutropenia and anemia as adverse effects; however, these disappeared after discontinuing gemcitabine. Chemotherapy was discontinued after the four courses in accordance with the patient's wishes, and he has remained free from recurrence for 2 months after discontinuing therapy.

(Hinyokika Kyo 67 : 533-537, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_12_533)

Key words : Bladder carcinoma, Chemotherapy

緒 言

進行性膀胱癌に対する抗癌剤療法は、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の出現によって予後の改善が得られるようになり、プラチナ製剤を中心とした一次治療、pembrolizumab による二次治療が標準治療となっている。しかし、期待する効果が認められない症例も数多く、それらの症例の多くは BSC (best supportive care) に移行している。今回、われわれは一次、二次治療の効果を認めず、三次治療として導入した gemcitabine・paclitaxel (GP) 療法が奏効した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は77歳の男性で、主訴は腹部膨満であった。67歳時に他院にて筋層非浸潤性膀胱癌に対して経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を受けたが術後1年で受診を自己中止していた。

2019年12月に腹部膨満を訴えて近医泌尿器科を受診した。腹部超音波検査にて膀胱内に充満する腫瘍と両側水腎症を認めたため当院を紹介受診した。

身体所見上、下腹部膨満、下腿浮腫を認めた。血液検査では Hb 7.3 g/dl, Cr 4.2 mg/dl, Na 136 mmol/l, K 5.2 mmol/l, CRP 7.43 mg/dl と貧血、腎機能障害を認めたが、その他異常は認めなかった。胸腹部単純 CT 検査では膀胱内に充満する腫瘍と両側水腎症を認めたが他に特記すべき異常を認めなかった。

貧血に対し濃厚赤血球4単位輸血を行い、両側腎瘻造設術を施行した。腎瘻造設後には Cr 1.5 mg/dl まで改善した。胸腹部造影 CT 検査を施行し、明らかなリンパ節・遠隔転移は認めなかった。膀胱鏡検査で膀胱内に充満する乳頭型腫瘍を認めた。両側腎瘻から採取した尿細胞診は陰性であった。臨床診断として膀胱癌 cT2N0M0 と診断した。膀胱内を占拠するほど腫瘍体積が大きく、TURBT では完全切除困難、切除後排尿機能の高度低下が予測され、腎瘻造設後も eGFR35 と腎機能低下を認めており、十分な治療域を保った術前、膀胱温存を目的とした化学療法は困難と判断し即時膀胱全摘の方針とした。一時退院とし、約3週間後にロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術、拡大骨盤内リンパ節郭清、体腔内回腸導管造設術を施行した。手術時間487分、出血量 350 ml であった。術後1週間目に

腎瘻より腎盂造影検査を行い回腸導管尿管吻合部の狭窄がないことを確認して左右の腎瘻を抜去した。

摘出標本では膀胱のほぼ全周性に乳頭型広基性腫瘍が存在したが、明らかな筋層浸潤の所見は認めなかった。また左右の閉鎖・内腸骨・外腸骨・総腸骨、仙骨前面リンパ節郭清の採取検体からは悪性所見は認めず、膀胱尿路上皮癌 pT1N0 と診断した。切除断端は陰性であった。

術後1, 3カ月目に施行した CT 検査では明らかな再発所見は認めなかった。しかし、術後6カ月目の CT 検査で多発肺転移、仙骨転移を認め、膀胱癌の肺転移、仙骨転移と判断した。この時点でも CRE 1.46 mg/dl, eGFR 37 であり、cisplatin (CDDP) Unfit 症例であったため gemcitabine・carboplatin (G-CBDCA) 療法 (G : 1,000 mg/m² day 1, 8, 15. CBDCA : AUC5 day 2. 4 週ごと) を開始した。2 コース施行後の CT 検査では肺転移巣は増大、仙骨病変は変化を認めず PD と判断した。次に pembrolizumab (200 mg, 3 間ごと) を開始し、仙骨病変に対して放射線照射 (30 Gy, 10 分割) を行った。2 コース施行後の CT 検査でも肺転移巣は増大していたため PD と判断した。一次、二次治療でも期待した

治療効果は得られなかったため次治療について BSC の選択を含め患者と面談を行ったところ次の抗癌剤治療を希望されたため GP 療法 (G : 1,000 mg/m² day 1, 8, 15. P : 180 mg/m² day 1. 4 週ごと) を開始した。2 コース施行後の CT 検査で肺転移巣はほぼ消失しスリガラス影のみとなった。さらに2 コース施行後の PET-CT 検査ではさらに不明瞭となり (Fig. 1), 仙骨病変を含め FDG の病的集積を認めなかった。副作用としては Grade 3 の好中球減少と貧血, Grade 2 の体幹部皮疹を認めたが1 コース目 day 8, 2 コース目 day 15, 3 コース目 day 8 の gemcitabine スキップと G-CSF 投与, ジフェンヒドรามミン外用で対応可能であった。GP 療法4 コース施行後 CR と判断し、維持療法も提案したが患者の希望により経過観察の方針となった。最終投与から2 カ月が経過したが現在のところ再発所見は認めていない。

考 察

本邦の膀胱癌診療ガイドラインでは転移を有する膀胱癌に対する一次治療として有害事象の割合が methotrexate・vinblastine・doxorubicin・cisplatin (MVAC) 療法よりも gemcitabine・cisplatin (GC) 療

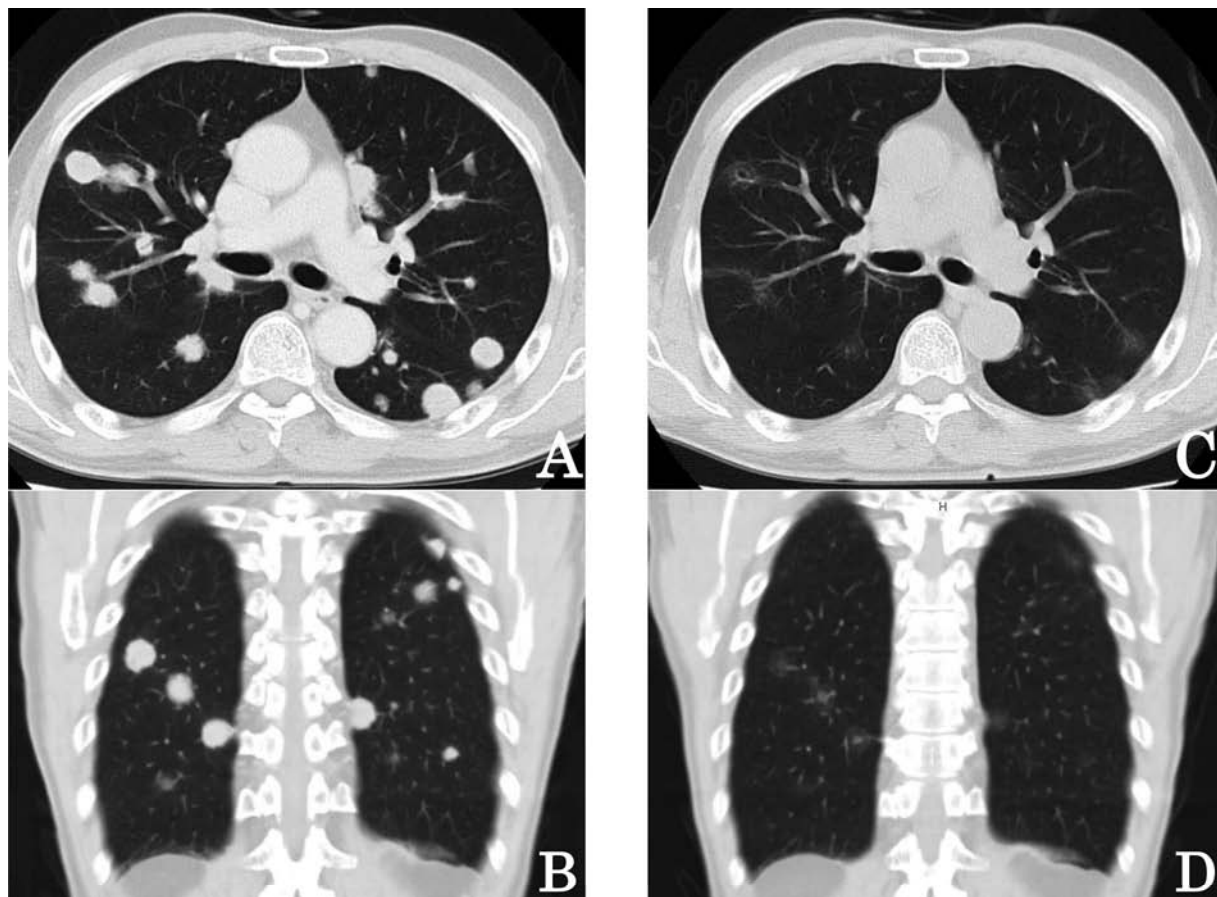


Fig. The transverse plane (A) and the coronal plane (B) of the chest CT images showed growing multiple lung metastatic lesions after two courses of pembrolizumab. Lung metastatic lesions almost vanished after two courses of gemcitabine and paclitaxel administration (C, D).

法のほうが低いことから GC 療法が標準治療とされ、腎機能障害以外の予後不良因子がない症例に対しては G-CBDCA 療法が推奨されている。一次治療のプラチナ製剤併用化学療法後再発もしくは進行症例には二次療法として pembrolizumab を使用することが推奨されているが三次療法以降に関しては定まったものはない^{1,2)}。

Paclitaxel は gemcitabine の活性代謝物の蓄積を増加させることが報告されており、これらの薬剤の組み合わせが有効であるとの報告はあるが³⁾、GP 療法と MVAC 療法を比較した phase II 研究では GP 療法の優越性は見られず、腎機能障害のある症例や CDDP を使用したレジメンに効果が得られなかった症例に対して有効と報告されている⁴⁾。本邦では腎機能障害がある場合や二次化学療法以降の場合に限り paclitaxel および docetaxel の使用が保険審査上認められている¹⁾。今回の症例では、腎機能を考慮して一次療法で CBDCA を選択したのに対して三次療法では十分な治療域の paclitaxel を投与できたことが奏効した要因の 1 つとして考えられる。

プラチナ製剤併用化学療法後の二次治療としての GP 療法の治療成績の報告を Table 1 に示す。少数での報告が多いが奏効率が 33~70% と高い効果を示した報告もある。Matsumoto⁶⁾ らは、一次療法で MVAC 療法を行い、2 次療法として GP 療法を施行した 10 症例について検討している。CR 2 例、PR 5 例と比較的高い奏効率を示しているが解析時点では 6 名が癌死しており、すべての症例で進行が見られ効果は一時的であったと報告している。さらに効果が見られなかった残りの PD 3 例は、一次療法の MVAC 療法においてもまったく効果を見られなかった症例だったと報告している。同様に Ikeda⁸⁾ ら、Albers⁹⁾ らも一次治療のプラチナ製剤併用化学療法の治療効果が乏しい、奏効期間が短い症例では GP 療法の効果が低かったと報告し、その他治療効果不良の因子としてリンパ節転移以外の転移を有する場合や PS 不良などを挙げている。これらの報告によると今回の症例では、PS は 1 と良好ではあったものの、一次化学療法が無効、内臓

転移、骨転移を有していることから治療効果不良が予測される状態であったと考えられる。

本例で GP 療法が奏効したもう 1 つの可能性として二次治療に使用した pembrolizumab の影響が考えられた。Pembrolizumab を投与した時点では効果を見られなかったが、その後の GP 療法の効果が発揮しやすい環境に変化させた可能性がある。

Parikh¹⁰⁾ らはプラチナ製剤に対して抵抗性となった進行性膀胱癌に対して pembrolizumab と gemcitabine (1,000 mg/m²) もしくは docetaxel (75 mg/m²) を 3 週間ごとに投与する各群 6 例ずつ、計 12 例についての Phase 1 研究を報告している。投与サイクルは gemcitabine 群で中央値 3 回 (2~9 回)、docetaxel 群で中央値 5 回 (2~14 回) であり、gemcitabine 群では 2 例の PR (33%) と docetaxel 群では 1 例の CR (16.5%) と 2 例の PR (33%) が得られ重大な副作用なく施行できたと報告している。プラチナ製剤抵抗性の膀胱癌に対する化学療法単剤または pembrolizumab 単剤の奏効率がそれぞれおよそ 10%^{11,12)}、21%²⁾ と報告されており、それらと比較して高い奏効率を示している。興味深いのは gemcitabine 群の PR 1 例以外で CR・PR が見られた症例の合計 4 例において 6~15 カ月以上の効果が持続しており、ICI で特徴的に認められる durable response を同様に認めていた。Pembrolizumab を投与することで腫瘍微小環境が変化した可能性があること、durable response という持続性について言及しているが、転移部位生検で採取した組織の PD-L1 の発現と奏効率については相関をみとめず症例数が少ないため不明な点が多く今後の大規模な研究が必要と述べている。

Heinhuis¹³⁾ らは固形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬と抗癌剤の併用効果に関する Review を報告している。Gemcitabine は骨髄由来抑制性細胞や制御性 T 細胞を減少させ、腫瘍抗原の発現を高めることや腫瘍細胞に浸潤する CD8 陽性 T 細胞を増加させると述べている。またタキサン系抗がん剤については、白血球減少作用があるがリンパ球よりも好中球をより多く減少させ、好中球—リンパ球比 (NLR) が変化

Table. Summary of gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced previously treated urothelial carcinoma

Study	Years	n	ORR (%)	CR (%)	PR (%)	Course	PFS (Month)	OS (Month)
Fecher ⁵⁾	2006	14	50	50	0	4	11	13
Matsumoto ⁶⁾	2007	10	70	20	50	3	4.1	10.3
Suyama ⁷⁾	2009	33	33	3	30	5	5.5	11.3
Ikeda ⁸⁾	2011	24	42	8	34	4	6.1	12.4
Albers ⁹⁾	2011	41	41	14	27	4	3.1	8.0

ORR: objective response rate, CR: complete response, PR: partial response, PFS: progression-free survival, OS: overall survival.

して腫瘍周囲環境を変化させる可能性があるとして述べている。抗癌剤とNLRの関係では、筋層浸潤膀胱癌に対し術前GC療法を施行しその後の膀胱全摘で病理学的に抗癌剤の効果を評価したところ、有効症例では抗癌剤治療前後で持続的にNLRが有意に低値であったとの報告がある¹⁴⁾。今回の症例においては術後転移再発症例に対する治療であり患者状態が異なるが、本例の抗癌剤治療開始前のNLRは3.1~5.8、抗癌剤治療中のDay 8やDay 15ではNLRは1.1~1.8とGCarbo療法とGP療法で同様な推移を示しており、pembrolizumab投与中ではNLRの大きな変化は認めなかった。最近では末梢血リンパ球数が進行性尿路上皮癌に対する抗癌剤治療前の予後予測因子になりえるとの報告も見られる¹⁵⁾。今後は免疫チェックポイント阻害薬の投与前後での好中球・リンパ球などの絶対数・比率などの変化が、予測因子となりえるのかについての研究も必要と思われる。

一方で、本症例の腫瘍縮小に関して骨転移病変への放射線治療の影響があった可能性も考えられる。放射線照射野外の腫瘍に対しても抗腫瘍効果が得られる現象をアブスコパル効果と呼び1953年にMoleが初めて報告している¹⁶⁾。放射線単独治療でのアブスコパル効果を得ることは稀とされていたが近年、免疫チェックポイント阻害薬との併用により放射線単独治療と比較して高率に認められることが各がん腫で報告されている¹⁷⁾。尿路上皮癌におけるアブスコパル効果についてのまとまった報告はないがIshiyama¹⁸⁾らが腎盂癌のリンパ節転移再発症例においてpembrolizumab投与後の緩和的放射線治療によって照射野外の転移病変の縮小が得られたことからアブスコパル効果の可能性について報告しており、転移性膀胱癌を対象とした臨床試験は現在進行中である¹⁹⁾。アブスコパル効果が期待できる症例や至適総線量、線量分割、免疫チェックポイント阻害薬の併用タイミングなど未解明な部分が多く今後の報告が待たれる。

また、今回の症例における経過についての問題点として効果判定が挙げられる。Pembrolizumab投与2コース後の初回画像効果判定でPDと判断したが、免疫チェックポイント阻害薬使用下では化学療法とは異なる反応を示すことがあり、適切な副作用の対応とともに、適切な効果判定を行うことが課題とされている。他癌腫と比較して頻度は少ないとされているが膀胱癌においても非典型的な反応として免疫チェックポイント阻害薬投与中にpseudoprogression (PP) や hyperprogression (HP) を示すことがある²⁰⁾。特にPPの場合、効果判定を誤る可能性があるため、特に臨床試験での評価としてこれらを加味した画像効果判定として、2017年にRECISTを修飾したiRECISTが報告されている²¹⁾。それによるとPDの効果判定には初回

増悪時点をunconfirmed PDとし、その時点から少なくとも4~8週後の評価で増悪の場合にconfirmed PDと定義されている。本例では一次化学療法中の腫瘍増大速度と比較してpembrolizumab治療後の増大速度が急速であり、HPと類似した状態と判断したためpembrolizumab投与後初回画像評価でPDと判断したが経過上はPPであった可能性も残される。PPの場合、増悪に比して症状進行が乏しいこと、腫瘍マーカーの増悪が乏しいなどが報告されているが確実なPPと真のPDの判定は困難である。判定には生検が有効とされる²⁰⁾が全例への施行は侵襲も伴い困難なことも多く、判定のためのバイオマーカーの開発も待たれる。

膀胱癌診療ガイドラインに沿って抗癌剤治療を進めた場合、免疫チェックポイント阻害薬を使用したあとでは、すでに多数回の抗癌剤治療が施行されていることになり三次治療に移行するのは難しい場合が多いと思われるが、患者の全身状態が良ければGP療法は選択肢として検討してよいと思われる。

今回の症例では三次治療として2コースのGP療法を行い、ほぼCRが得られた。さらに追加で2コースを施行したのちに患者の希望により追加治療や維持療法は施行せずに経過観察となった。休薬後2カ月が経過して再発を認めていない。今後再発して来た場合に、再度GP療法を選択するのか、一度pembrolizumabを投与してからGP療法を再投与するのかなど、慎重な判断が必要になるとと思われる。

結 語

三次治療のゲムシタビン・パクリタキセル療法が著効した膀胱癌の1例を経験した。患者の状態が許せば免疫チェックポイント阻害薬治療後の3次治療を積極的に検討する余地があると考えられた。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン2019年版。医学図書出版、2019
- 2) Nishiyama H, Yamamoto Y, Sassa N, et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy in recurrent, advanced urothelial cancer in Japanese patients: a subgroup analysis of the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *Int J Clin Oncol* **25**: 165-174, 2020
- 3) Shord SS, Faucette SR, Gillenwater HH, et al.: Gemcitabine pharmacokinetics and interaction with paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **51**: 328-336, 2003
- 4) Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM, et al.: A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* **22**: 393-

- 397, 2004
- 5) Fechner G, Siener R, Reimann M, et al. : Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* **60** : 27-31, 2006
 - 6) Matsumoto K, Irie A, Satoh T, et al. : Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy as a second-line treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Int J Urol* **14** : 1000-1004, 2007
 - 7) Suyama T, Ueda T, Fukasawa S, et al. : Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **39** : 244-250, 2009
 - 8) Ikeda M, Matsumoto K, Tabata K, et al. : Combination of gemcitabine and paclitaxel is a favorable option for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* **41** : 1214-1220, 2011
 - 9) Albers P, Park SI, Niegisch G, et al. : Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer : short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol* **22** : 288-294, 2011
 - 10) Parikh M, Pan CX, Beckett LA, et al. : Pembrolizumab combined with either docetaxel or gemcitabine in patients with advanced or metastatic platinum-refractory urothelial cancer : results from a phase I study. *Clin Genitourin Cancer* **16** : 421-428, 2018
 - 11) Albers P, Siener R, Hartlein M, et al. : Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma-prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* **25** : 47-52, 2002
 - 12) McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. : Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* **15** : 1853-1857, 1997
 - 13) Heinhuis KM, Ros W, Kok M, et al. : Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol* **30** : 219-235, 2019
 - 14) Seah JA, Leibowitz-Amit R, Atenafu EG, et al. : Neutrophil-lymphocyte ratio and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* **13** : 229-233, 2015
 - 15) 梅本 晋, 野口 剛, 堤 壮吾, ほか : 末梢血リンパ球数は尿路上皮癌化学療法における効果および予後予測因子である. *日泌尿会誌* **110** : 160-167, 2019
 - 16) Mole RH : Whole body irradiation ; radiobiology or medicine ? *Br J Radiol* **26** : 234-241, 1953
 - 17) Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, et al. : Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer* **18** : 313-322, 2018
 - 18) Ishiyama Y, Takagi T, Yoshida K, et al. : Possible abscopal effect in urothelial carcinoma of the upper urinary tract after treatment with immune checkpoint inhibitors. *IJU Case Reports* **3** : 25-27, 2020
 - 19) Daro-Faye M, Kassouf W, Souhami L, et al. : Combined radiotherapy and immunotherapy in urothelial bladder cancer : harnessing the full potential of the anti-tumor immune response. *World J Urol* **11** : 1-13, 2020
 - 20) Soria F, Beleni AI, D' Andrea D, et al. : Pseudo-progression and hyperprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for urothelial and kidney cancer. *World J Urol* **36** : 1703-1709, 2018
 - 21) Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. : iRECIST : guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* **18** : e143-e152, 2017

(Received on June 8, 2021)
(Accepted on August 2, 2021)