

MVAC 療法後の転移性尿路上皮癌に対する Gemcitabine, Docetaxel, Carboplatin 併用化学療法 of 検討

井上 高光, 小原 崇, 齋藤 満, 熊澤 光明
成田伸太郎, 堀川 洋平, 湯浅 健, 土谷 順彦
佐藤 滋, 羽瀧 友則

秋田大学医学部生殖発達医学講座泌尿器科学分野

COMBINATION THERAPY CONSISTING OF GEMCITABINE, DOCETAXEL AND CARBOPLATIN AS A SECOND-LINE CHEMOTHERAPY FOR THE PATIENTS WITH MVAC-TREATED METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

Takamitsu INOUE, Takashi OBARA, Mitsuru SAITO, Teruaki KUMAZAWA, Shintaro NARITA, Yohei HORIKAWA, Takeshi YUASA, Norihiko TSUCHIYA, Shigeru SATOH and Tomonori HABUCHI

The Department of Urology, Akita University School of Medicine

From 2001 to 2006, 11 patients with MVAC-treated metastatic urothelial carcinoma received as a second-line therapy GDC therapy consisting of gemcitabine (1,000 mg/m²) on day 1 and 8, docetaxel (80 mg/m²) on day 1 and carboplatin (AUC 5) on day 1 in each 21-day cycle. The 11 patients received a total of 42 cycles. The median progression-free survival and the median overall survival were 3 months (range 0-51) and 10 months (range 2-51), respectively. The median overall survival from diagnosis of the metastasis was 13.0 months (range 7-55). Complete response and partial response rates were 1/11 (9%) and 5/11 (45%), respectively. One- and two-year survival rates were 36 and 9%, respectively. Grade 3 or 4 hematologic toxicity included neutropenia (69.0%), thrombocytopenia (47.6%) and anemia (45.2%). Non-hematologic toxicity of grade 3 or 4 consisted mainly of diarrhea (23.8%) and anorexia (21.4%). GDC regimen as a second-line chemotherapy was effective in 54% of patients with MVAC-treated metastatic urothelial carcinoma, although the high incidence of hematologic toxicities and short period of progression-free survival remain to be major problems.

(Hinyokika Kiyō 54 : 581-585, 2008)

Key words : Metastatic urothelial carcinoma, Chemotherapy, MVAC-resistant

緒 言

転移性尿路上皮癌患者に対する first-line 化学療法として、現在の gold standard である MVAC 療法を施行した場合の予後は、諸家の報告によると median survival が約12~14カ月、6年生存率が3.7%と、満足できる成績とは言えない¹⁾。有害事象も grade 3 以上の白血球減少の発生率が72~82%と高く、高齢者や腎機能障害を有する症例には施行不能である²⁾。また、MVAC 療法は容易に治療抵抗性となるため、MVAC 療法後に転移巣が出現したり、病巣の増大を認めた症例に対する 2 次化学療法は重要な課題である。

最近では MVAC 療法に替わる、より有害事象が少なく効果が高い first-line あるいは救済化学療法が考案され、taxan 系薬剤や gemcitabine といった新規化学

療法剤と白金製剤との併用療法が注目されてきたが、まだ一定の評価を得るに至っていない³⁾。われわれは MVAC 療法後の転移性尿路上皮癌に対し、2 次化学療法として gemcitabine + docetaxel + carboplatin の 3 剤を併用した GDC 療法を行い、効果と有害事象を検討したので報告する。

対象と方法

2001~2006年に当科で治療を受けた転移性尿路上皮癌患者は23例であった。転移診断時に、高齢、腎機能低下、PS 低下、neoadjuvant, adjuvant MVAC 療法後の転移であった15例は、MVAC 療法抵抗性になっている可能性が高いと判断し、転移巣に対する first-line 療法として GDC 療法を行った。他の 8 例は high dose MVAC 療法 (HDMVAC) を行った⁴⁾。GDC 療法を行った15例のうち、高齢、腎機能低下、perfor-

Table 1. Patients characteristics

| Case No | Performance status | Cancer origin site | Operation | Pathology | Grade | TNM | Neoadjuvant therapies/courses | Adjuvant therapies/courses | Therapies before GDC/courses | Target lesion |
|---------|--------------------|----------------------|--|------------|-------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------|
| 1 | 0 | Left ureter | Nephrectomy | TCC | 3 | pT4pN0 | — | HDMVAC/3 | HDMVAC/2 | Lung |
| 2 | 0 | Bladder | Total cystectomy | TCC>AC | 3 | pT2bpN0 | HDMVAC/2 | — | — | Lung |
| 3 | 0 | Left pelvis/bladder | Total cystectomy+nephroureterectomy | TCC | 3 | pT1pN0 | — | HDMVAC/3 | — | Liver |
| 4 | 0 | Bladder | — | TCC | 3 | — | — | — | HDMVAC/11 | LN |
| 5 | 1 | Right pelvis/bladder | Total cystectomy+nephroureterectomy | TCC | 3 | pT3bpN1 (ly1, v1) | — | HDMVAC/2 | RTx. 50 Gy | LN |
| 6 | 0 | Bladder | Total cystectomy | TCC>AC | 3 | pT2bpN1 (ly1, v1) | — | HDMVAC/3 | — | LN |
| 7 | 0 | Left pelvis | Nephroureterectomy | TCC | 3 | pT3pN0 (ly1, v1) | — | HDMVAC/6 | — | Lung |
| 8 | 0 | Left pelvis | Nephroureterectomy | TCC | 3 | pT2pN1 | MVAC/1 | — | RTx. 40 Gy, GC/2 | LN |
| 9 | 0 | Bladder | Total cystectomy | TCC>AC>SCC | 3 | pT3pN0 (ly0, v1) | — | HDMVAC/3 | GC/2 | Liver |
| 10 | 0 | Bladder | Resection of the abdominal wall metastasis | TCC | 2 | pT1a (TUR-BT) | — | HDMVAC/3 | RTx. 60 Gy, GC/3 | Abdominal wall |
| 11 | 0 | Left ureter | Nephroureterectomy | TCC | 3 | pT3pN1 (ly1, v1) | — | HDMVAC/3 | GC/3 | Liver |

TCC: transitional cell carcinoma, AC: adenocarcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, RTx: radiotherapy, LN: lymph node, HDMVAC: high-dose MVAC, GC: gemcitabine+carboplatin.

mance status 低下例は6例, HDMVAC 施行後の転移は9例であった. HDMVAC 療法を行った8例のうち, 4例で有害事象の増強や HDMVAC 効果減弱などの理由で GDC 療法を行った. 今回の検討では, MVAC 療法後の症例に対し GDC 療法を行った合計13例中, 放射線同時併用例2例を除外した11例を後ろ向きに検討した. 患者背景は, Table 1 に示す (Table 1).

GDC 療法の投与方法は, gemcitabine 1,000 mg/m², day 1, 8, docetaxel 70 mg², day 1, carboplatin AUC5, day 1, 21-day-cycle とした (Table 2). 有害事象で施行困難例は次コースより Table 2 のように dose reduction して施行した. コース施行中, 2,000/ μ l 以下の白血球減少あるいは 1,000/ μ l 以下の好中球減少を観察した場合は 100 μ U の顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の皮下注射を, 前記基準を上回るまで行った. またヘモグロビン濃度が 8 g/dl 以下となる場合には, 濃厚赤血球の輸血を行った. さらに血小板

濃度が 30,000/ μ l 以下となる場合には, 濃厚血小板の輸血を行った.

1~2 コースごとに効果判定のための CT を撮影し, 最低4週間腫瘍増大がない場合に効果判定を行うこととした. 効果判定基準は, 膀胱癌取り扱い規約に則った⁵⁾. すなわち, 2回の CT で対象病変が完全に消失したことを確認した場合を complete response (CR), 腫瘍直径の2方向測定で50%以上あるいは1方向測定で30%以上の腫瘍の縮小を認めた場合を partial response (PR), 少なくとも1個の病変の直径が25%以上増大した場合あるいは新たな病変が出現した場合を progressive disease (PD) とし, それ以外を no change (NC) とした.

治療の効果が認められなくなる場合や, 有害事象が忍容できなくなった場合は, 治療を終了とした. 有害事象の評価には, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 2.0を用いた⁶⁾. 生存期間を転移が診断された時点からと, 本療法の初回コース

Table 2. Regimen of GDC combination therapy

| Anticancer agents | Full dose | Dose reduction 1 | Dose reduction 2 | Administration day |
|----------------------------------|-----------|------------------|------------------|--------------------|
| Gemcitabine (mg/m ²) | 1,000 | 800 | 600 | Day 1, 8 |
| Docetaxel (mg/m ²) | 70 | 60 | 50 | Day 1 |
| Carboplatin (AUC [§]) | 5 | 4 | 3 | Day 1 |

§ Dose=AUC×[(140-age)×BW (kg)/(72×SCr)]+25] (×0.85 for female).

Table 3. Results of 11 patients

| Case No | Target lesion | Courses of GDC | Evaluation of effect | Reduction ratio (%) | Progression free survival (mon.) | Overall survival (mon.) | Survival after the diagnosis of metastasis (mon.) | WHO toxicity grade (highest)/supportive care | | | Present status |
|---------|----------------|----------------|----------------------|---------------------|----------------------------------|-------------------------|---|--|--------------------------------------|--|----------------|
| | | | | | | | | Neutropenia/G-CSF (units) | Anemia/red cell concentrates (units) | Thrombocytopenia/platelet concentrates (units) | |
| 1 | Lung | 2 | NC | — | 0 | 2 | 12 | 3/1,900 | 2/0 | 2/0 | Dead |
| 2 | Lung | 3 | NC | — | 0 | 20 | 21 | 4/2,700 | 2/0 | 3/0 | Dead |
| 3 | Liver | 5 | PR | 79 | 5 | 6 | 7 | 3/1,500 | 3/0 | 3/0 | Dead |
| 4 | LN | 8 | PR | 85 | 4 | 11 | 34 | 4/4,700 | 3/6 | 2/0 | Dead |
| 5 | LN | 1 | NC | — | 0 | 7 | 12 | 4/2,200 | 2/0 | 3/15 | Dead |
| 6 | LN | 3 | PR | 89 | 3 | 10 | 10 | 4/3,800 | 1/0 | 3/20 | Dead |
| 7 | Lung | 4 | NC | Evisceration | 0 | 13 | 31 | 4/5,800 | 2/0 | 4/70 | Dead |
| 8 | LN | 2 | CR | 98 | 51 | 51 | 55 | 4/3,900 | 4/4 | 4/170 | Alive |
| 9 | Liver | 5 | PR | 95 | 6 | 6 | 7 | 4/4,600 | 4/28 | 4/410 | Dead |
| 10 | Abdominal wall | 2 | NC | — | 0 | 7 | 13 | 4/1,000 | 4/4 | 2/0 | Dead |
| 11 | Liver | 7 | CR | 85 | 10 | 14 | 15 | 4/4,850 | 3/8 | 4/110 | Dead |

LN: lymph node.

day 1 からとの両方について死亡まで検討した。また奏効期間を本療法の初回コース day 1 から病変増大が確認されるまであるいは死亡まで検討した。

結 果

対象患者11例の治療成績を Table 3 に示す (Table 3). 患者あたり平均3.8コース (1~8) 施行できた。1コースあたり平均25.2日間 (21~32) を要した。Gemcitabine の day 8 投与中止例は42コース中10コースであり、2コース目投与量減量例は5例、1コース

目のみで終了した例は1例、3コース目以降投与量減量例は2例であった。

Progression free survival は中央値3カ月 (0~51) であり、GDC 療法を開始してからの overall survival は中央値10カ月 (2~51)、転移が発見されてからの overall survival は中央値13カ月 (7~55) であった (Fig. 1). 奏効率は54% (6/11) であり、完全寛解率は9% (1/11)、部分寛解率は45% (5/11) であった。1, 2年生存率は36, 9%であった (Table 3). 評価可能病変の部位別奏効率は、リンパ節 3/4 (75%),

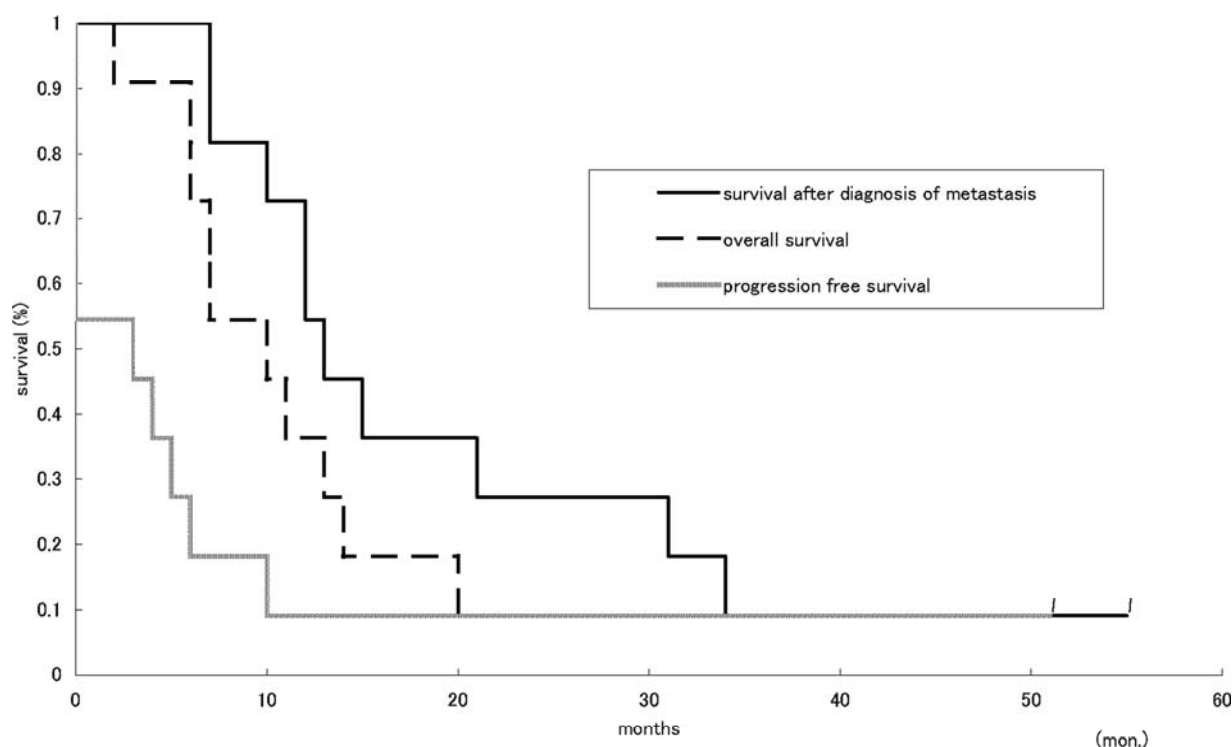


Fig. 1. Overall survival, progression free survival and survival after the diagnosis of metastases.

Table 4. Grade 3 or 4 toxicity

| Toxicity | WHO Toxicity grade (% of courses) | |
|------------------|-----------------------------------|------|
| | 3 | 4 |
| Neutropenia | 33.3 | 38.0 |
| Thrombocytopenia | 16.6 | 30.9 |
| Anemia | 33.3 | 11.9 |
| Diarrhea | 19.0 | 4.7 |
| Nausea/vomiting | 21.4 | 0.0 |
| Mucositis | 4.7 | 0.0 |
| Neurotoxicity | 2.3 | 0.0 |

肝 3/3 (100%), 肺 0/3 (0%) であった。

Grade 3 あるいは 4 の有害事象は Table 4 に示す (Table 4)。骨髄抑制は、白血球減少が 29/42 (69.0%), 血小板減少が 20/42 (47.6%), 貧血が 19/42 (45.2%) に出現した。消化器症状は、下痢が 10/42 (23.8%), 嘔気嘔吐は 9/42 (21.4%) に出現した。

骨髄抑制に対する対症療法として、濃厚赤血球輸血を 11/42 コース (26.2%), 6/11 例 (54.5%) で必要とし、1 コースあたり平均 1.2 単位 (0~8) 必要であった。濃厚血小板輸血は 15/42 コース (35.7%), 6/11 例 (54.5%) で必要とし、1 コースあたり平均 18.9 単位 (0~170) 必要とした。G-CSF 投与は全例、全コースで施行し、1 コースあたり平均 879 μg (0~3,000) 必要とした。

以下に長期生存を得た 2 例を提示する。症例 4 は、膀胱癌が初診時に傍大動脈、縦隔、鼠径リンパ節に転移していたが、リンパ節生検で TCC の転移を確認し、HDMVAC 療法を 11 コース施行後、GDC 療法を 8 コース施行し、初診時より計 34 カ月の長期生存を得た。症例 8 は、左腎盂尿管癌 L2 骨転移、傍大動脈、左鎖骨上リンパ節転移で MVAC 1 コースによる neoadjuvant therapy 後、左腎尿管全摘術を施行した。術後 L2 骨転移の疼痛軽減のため 40 Gy の照射後、GDC 療法を 2 コース行い完全寛解を得て、51 カ月癌なし生存し現在も長期寛解を得ている (Table 1, 3)。なお、L2 骨転移は GDC 療法の評価病変からは除外した。

考 察

本研究における GDC 療法の regimen は、MVAC 療法抵抗性例に対する gemcitabine + タキサン系 + 白金系薬剤の 3 剤併用療法を実現するためにわれわれが考案した。組み合わせは Hoshi らの報告⁷⁾を参考に、タキサン系には pacritaxel よりも神経障害やアレルギー反応が少ないとされる docetaxel を使用し、白金系には MVAC で使用される cisplatin を避け、腎障害例にも使いやすい carboplatin を採用した。減量方法は、Hussain らの報告³⁾を参考にした。

本研究では、GDC 療法は MVAC 療法後の転移性尿路上皮癌症例の 54% で腫瘍縮小効果があったが、奏効期間は中央値 3 カ月と短く、MVAC 療法後の症例に GDC 療法を行う治療方針での median survival は 13 カ月であり、MVAC 療法単独の成績に比べ著明な予後の改善は得られなかった¹⁾。しかし症例中には、MVAC 療法のみでは長期生存は望めないと予想されたが、GDC 療法の追加により明らかに予後が改善したと考えられた 2 例を経験した。いずれの症例も GDC 療法の意義は充分にあったと考えられる。

評価可能病変の部位別奏効率は、肝、リンパ節が 100, 75% と高く、肺の奏効率は 0% と非常に低い結果となった。肝転移に対する奏効率の高さはわれわれが以前に 3 例を報告しているが⁸⁾、症例 11 の CR を得た肝転移では、肝動脈留置ポートよりの肝動注 GDC 療法を行っており、全身化学療法に比べ効果が上がった可能性がある。

有害事象は grade 3 以上の白血球減少が 69.0%, 血小板減少が 47.6% と骨髄抑制がやや強く、生活の質を低下させる身体的な有害事象も、下痢が 23.8%, 嘔気嘔吐が 21.4% と比較的多く出現した。MVAC 療法の有害事象は、GC 療法と比較した無作為試験では、貧血 17.6%, 血小板減少 20.6%, 白血球減少 82.3%, 下痢 8.3%, 嘔気嘔吐 20.8% と報告されている²⁾。本研究は MVAC 療法後の患者に対する GDC 療法の検討であるため、単純な比較は出来ないが、特に carboplatin によると考えられる血小板減少が強く出現し、濃厚血小板輸血を全コースの 35.7%, 全例の 54.5% で必要としたことは特筆される。

Chemotherapy naïve な転移性尿路上皮癌に対して、gemcitabine やタキサン系といった新規抗癌剤と白金系の抗癌剤を使用した 3 剤併用療法の成績は多数報告され、CR 率 12~32%, 奏効率 43~68%, median survival 11.0~14.7 カ月とされている。しかしやはりわれわれの成績と同様に、有害事象が好中球減少 71~75.0%, 血小板減少 2.0~43.7% と多いが、生存期間を MVAC 療法に比べて著明に延長させるには至っていない³⁾。

わが国では保険診療上の制限から、first line としての gemcitabine やタキサン系薬剤は使用しにくい。MVAC 療法後の 2 次化学療法として一部の施設でのみ、保険適応外で使用しているのが現状である。本邦からの報告として、cisplatin を中心とする雑多な化学療法を施行後の転移性尿路上皮癌に対して、Hoshi らは gemcitabine 750 mg/m^2 : days 1, 8, carboplatin 200 mg/m^2 : day 1, docetaxel 50 mg/m^2 : day 1 の 3 剤併用療法を 21-day cycle で行い、CR 率 20%, 奏効率 47% を報告している。有害事象はわれわれと同様に高率で発生し、同様の奏効率を示した⁷⁾。

有害事象の多さは治療の継続を阻害し, 患者の予後を延長出来ない大きな要因である. 特に MVAC 療法後の症例における白金製剤の使用は, その効果の減弱が予想される上に, 骨髄抑制を増加させる大きな要因と考えられる. われわれの検討でも 2 コース目の投与量を減量せざるを得なかった症例は 45.6% にも上った.

白金製剤を使用しない, gemcitabine とタキサン系薬のみによる併用化学療法は, chemotherapy naïve 症例で median survival が 14.4~15.8 カ月^{9,10)}, MVAC 療法抵抗例に行った検討でも MVAC 療法開始から 19.1 カ月であり¹¹⁾, 奏効率も 33~70% であった. Grade 3 以上の好中球減少は 36~66%, 嘔気嘔吐は 7~11% と報告されている. これらの成績は白金製剤追加時と明らかな差を認めない様であるが, いずれも小規模の検討であり, 今後の大規模な比較検討が望まれる.

結 論

GDC 療法は MVAC 療法後の転移性尿路上皮癌症例の 54% で有効であったが, 有害事象が強く, 奏効期間は短かった. しかし症例によっては MVAC 療法後であっても, 著明な生存期間改善例や完全寛解に至った例があることは特筆される.

文 献

- 1) Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al.: Long-term follow up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* **15**: 2564-2569, 1997
- 2) 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, multicentre, phase III study. *J Clin Oncol* **17**: 3068-3077, 2000
- 3) Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al.: Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* **19**: 2527-2533, 2001
- 4) Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al.: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no 30924. *J Clin Oncol* **19**: 2638-2646, 2001
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編, 膀胱癌取り扱い規約第 3 版, 金原出版, 東京, 2001
- 6) National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, Version 2.0 (NCI-CTC V2.0) available from <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> [accessed 2004] URL: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> [accessed 2004]
- 7) Hoshi S, Ohyama C, Ono K, et al.: Gemcitabine plus carboplatin, and gemcitabine, docetaxel and carboplatin combined chemotherapy regimens in patients with metastatic urothelial carcinoma previously treated with a platinum-based regimen. *Int J Clin Oncol* **9**: 125-129, 2004
- 8) 井上高光, 大山 力, 堀川洋平, ほか: MVAC 療法抵抗性肝転移に対して Gemcitabine, Carboplatin, Docetaxel の 3 剤併用療法が奏効した尿路上皮癌の 3 例. *泌尿紀要* **50**: 273-277, 2004
- 9) Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al.: Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* **19**: 3018-3024, 2001
- 10) Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, et al.: Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* **23**:1185-1191, 2005
- 11) 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

(Received on January 17, 2008)

(Accepted on April 14, 2008)