

サルベージ化学療法として gemcitabine, etoposide, cisplatin の3者併用化学療法が奏効した 転移性尿管癌の1例

癌研究会附属病院泌尿器科 (部長: 福井 巖)
塚本 哲郎, 米瀬 淳二, 石井 信行
前澤 卓也, 福井 巖

SUCCESSFUL SALVAGE CHEMOTHERAPY WITH GEMCITABINE, ETOPOSIDE AND CISPLATIN FOR METASTATIC URETERAL CANCER: A CASE REPORT

Tetsuro TSUKAMOTO, Junji YONESE, Nobuyuki ISHII,
Takuya MAEZAWA and Iwao FUKUI
From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital

A 35-year-old man who had undergone nephroureterectomy and a single cycle of adjuvant MVAC chemotherapy for the left ureteral cancer was referred our clinic for the treatment of paraaortic lymph node metastases. Following histologic confirmation of transitional cell carcinoma by computed tomography (CT) guided biopsy, we treated him with combination chemotherapy consisting of ifosfamide, 5-fluorouracil, etoposide and cisplatin. After 5 cycles of chemotherapy complete remission was obtained. Six months later, however, metastases recurred in the left supraclavicular and paraaortic lymph nodes. Thus, we treated him with a new combination chemotherapy comprising gemcitabine, etoposide and cisplatin which was approved as a phase I study by the institutional review board. Although he was the first patient enrolled in the study and received the minimum dose of gemcitabine (level 1), complete remission was again achieved. Adjuvant radiotherapy of 40 Gy was given to the metastatic sites. He has been well without evidence of disease for 12 months.

(Acta Urol. Jpn. 48: 427-430, 2002)

Key words: Metastatic ureteral cancer, Salvage chemotherapy, Gemcitabine

緒 言

転移性尿路移行上皮癌は治療に難渋する疾患である。標準的な治療として, methotrexate (MTX), vinblastin (VLB), doxorubicin (ADM), cisplatin (CDDP) による多剤併用化学療法 (MVAC) があり, 近接効果では60~70%の奏効率を上げているが, これにても長期生存が得られる患者は5%未満であり¹⁾, 満足できるものではない。また当科では1994年より ifosfamide (IFM), 5-FU, etoposide (ETP), CDDP を用いた併用化学療法 (IFEP) を行っているが, 奏効率約60%, 生存期間中央値14カ月であり²⁾, MVAC 療法を有意に上回る治療効果を得るには至っていない。

そこで, われわれは, 新規抗癌剤のうち単独または CDDP と併用で移行上皮癌に対する治療効果が確認され副作用も比較的少ないとされている gemcitabine (GEM) を CDDP と ETP との併用で用いる新しい化学療法の第1相臨床試験を計画し, その併用療法に

おける GEM の最大耐用量の決定および併用療法の安全性を検討することとした。2000年6月から2001年11月までの間に登録された11例をもって第1相臨床試験を完了しているが, その第1例目として登録された尿管癌患者 (手術後, 全身化学療法後) において良好な治療効果を得ることができたのでここに症例報告する。

症 例

症例は35歳, 男性, 会社事務員。1日20本, 15年間の喫煙歴あり。1998年8月, 他院で左尿管癌に対し腎尿管全摘除術を受け, 病理診断は, TCC, G3, pT1, pR0, pL0, pV0, pN0 (0/15) であった。術後補助化学療法として MVAC 療法を受けたが肝機能障害のため1コースのみで終了となった。1999年11月のCTで傍大動脈リンパ節転移を発見され, 当科を初診し, 入院となった。入院時身体所見では, 表在リンパ節を触知せず, 胸腹部に異常を認めなかった。検査所見でも血算, 血液生化学, 検尿, 尿細胞診などいずれ

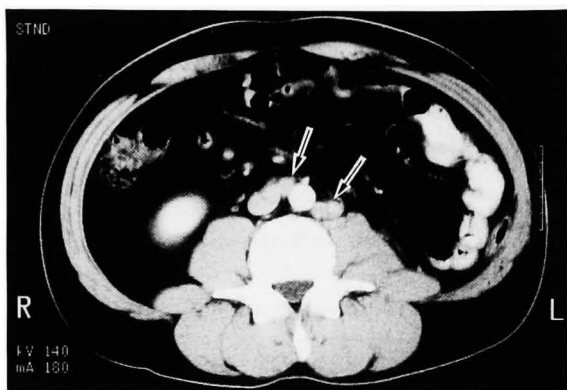


Fig. 1. The abdominal CT-scan showing para-aortic and interaortocaval lymph node swelling.

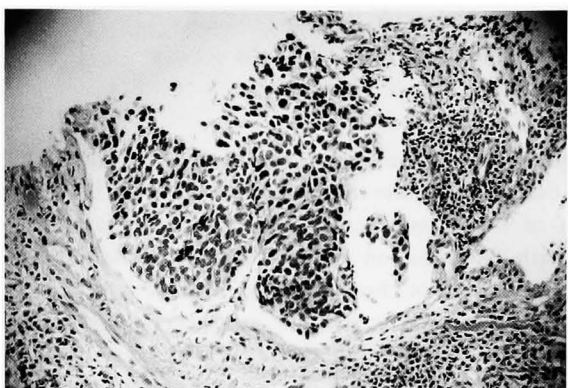


Fig. 2. CT-guided biopsy of the para-aortic lymph node revealed transitional cell carcinoma, grade 2, compatible to the metastasis of the ureteral cancer.

Table 1. IFEP regimen

IFM	2,000 mg/m ² : days 1~3
5-FU	750 mg/m ² : days 1~3
ETP	100 mg/m ² : days 1~3
CDDP	20 mg/m ² : days 1~3

も異常を認めなかったが、腹部 CT (Fig. 1) では、傍大動脈および大動静脈間にリンパ節腫大を認めた。CT ガイド下生検 (Fig. 2) にて移行上皮癌を確認したため、尿管癌術後リンパ節再発と診断し、1999年12月より IFM, 5-FU, ETP, CDDP による併用化学療法 (IFEP) を開始した (Table 1)。2000年3月まで、計5コース行い、完全寛解が得られた。以後経過観察中であったが、同9月に左鎖骨上リンパ節転移 (Fig. 3, left) を認めた。また、腹部 CT では後腹膜リンパ節転移の再燃も認めた。そこで、当院の治験審査委員会 (institutional review board: IRB) に申請し承認された、自主研究「進行尿路上皮癌に対する GEM, ETP, CDDP 併用化学療法 (GEP) の第1相臨床試験」への参加を求め、承諾を得た。用量設定を Table 2 に示す。なお、副作用評価は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-

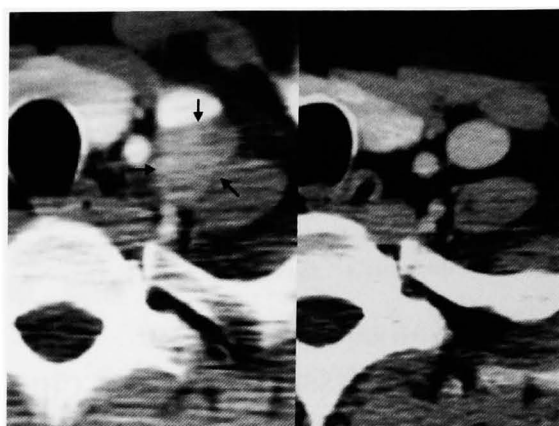


Fig. 3. The neck CT-scan. Left; the left supraclavicular lymph node swelling (arrow) before the GEP therapy. Right; complete disappearance of the mass after three cycles of GEP.

Table 2. Dose-escalation scheme of GEP therapy

Level	GEM (mg/m ² : days 1, 8, 15)	ETP (mg/m ² : days 1~3)	CDDP (mg/m ² : days 1~3)
1	600	75	25
2	800	75	25
3	1,000	75	25
4	1,200	75	25
5	1,400	75	25

CTC) によって行った³⁾。本症例は、第1例目であったことより、GEM 600 mg/m² を days 1, 8, 15 に、ETP 75 mg/m² と CDDP 25 mg/m² を days 1~3 に投与するスケジュールで開始した。副作用としては、3日間続く G4 の好中球減少 (Dose limiting toxicity: DLT) と G3 の血小板減少がみられ、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) および濃厚血小板輸血をそれぞれ用いた。なお、day 15 の GEM の投与はこれら造血器障害のため試験実施計画書に基づき中止した。その他、G1~2 の悪心・嘔吐、G2 の皮膚障害 (紅斑)、G1 の GOT/GPT 上昇がみられた。1コース後の治療効果判定で転移リンパ節の縮小を認めたため、4週毎に第2、第3コースを施行した。但し、1コース目で DLT が認められたため、2コース目以降の薬剤投与量は3剤とも1コース目の80% (GEM 480 mg/m²: days 1, 8, 15, ETP 60 mg/m²: days 1~3, CDDP 20 mg/m²: days 1~3) とした。第2および第3コースでは G-CSF を使用したものの血小板輸血は不要であった。Days 8, 15 の GEM も投与可能であった。しかし、3コース終了後は白血球減少が遷延し、day 46 になってようやく白血球数が 3,000/mm³ を超えた。なお、3コース後の CT で、転移リンパ節はほぼ消失していることが確認された (Fig. 3, right)。当初はさらに GEP 療法を追加することを考

えていたが、造血器障害が遷延したので、左鎖骨上および後腹膜リンパ節に局限して放射線外照射 (40 Gy/20 fr/4 wks) を行った。治療終了後から現在まで12カ月経過しているが、再発や後遺症なく元気に社会復帰している。

考 察

GEM は、デオキシシチジンの糖鎖の 2' 位の水素をフッ素に置換したヌクレオチド誘導体で、DNA ポリメラーゼ阻害により DNA の合成を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。副作用は、比較的軽度で、脱毛や口内炎などは起こしにくく、比較的穏やかな骨髄抑制が dose-limiting toxicity となる。尿路上皮癌では1994年以降、その有用性が研究されている。まず、転移性膀胱癌に対する GEM 単独での治療成績としては、未治療例でも CDDP を含む化学療法の治療歴を持つものでも大差なく24~28%の奏効率が報告されている^{4,6)} これらに基づき単独で最も有効であるとされてきた CDDP との併用が試されるようになった。Kaufman ら⁷⁾は、転移性膀胱癌39例 (2例のみ前化学療法施行例) に対し、GEM 1,000 mg/m²: days 1, 8, 15 + CDDP 75~100 mg/m²: day 1 (4週毎) で治療を行い、奏効率59% (CR 11, PR 12) を上げ、副作用も CDDP 75 mg/m² であれば軽度であったとしている。Moore ら⁸⁾も、転移性膀胱癌31例 (前化学療法施行4例) に GEM 1,000 mg/m²: days 1, 8, 15 + CDDP 70 mg/m²: day 1 (4週毎) で治療を行い、効果判定可能17症例中 CR 4例, PR 8例 (奏効率71%) であったと報告している。Von der Masse ら⁹⁾は、GEM と CDDP の併用療法と MVAC 療法を比較した randomized study を行い、有意差はないものの前者では致命的な副作用が少なく、しかも後者と同等の奏効率および生存率を示したと報告している。

今までの GEM と CDDP の2剤併用化学療法では明らかな生存率の改善まではみられていないため、われわれは、CDDP との併用で相乗効果の期待できる薬剤を加えることによって許容できる副作用の範囲でさらに治療効果を上げることを目的として、GEM と CDDP に ETP を加えた GEP 療法の第1相臨床試験を計画した。本症例は、その第1例目として登録した症例であり、MVAC 1コースと IFEP 5コースというかなり濃厚な治療歴があり難治性であることが想定されたが、GEP 療法を3コース施行したところで完全寛解となった。副作用は、G4 の好中球減少と G3 の血小板減少を認め、造血器障害は比較的高度であるが、重傷感染症の合併などはなく、前化学療法が濃厚に行われていることを考慮すれば、容認できる範囲と考えられた。なお、前回 IFEP 療法による完全

寛解後に再燃をきたしたことより、今回は放射線外照射 (40 Gy) を追加し、その後12カ月経過した現在再発なく生存している。GEM と放射線治療との同時併用は禁忌とされているが、GEP 療法後の放射線治療では特に副作用はみられなかった。

今回、われわれは、この症例を第1相臨床試験施行中の1例として経験したのであるが、尿路上皮癌の治療における GEP 療法の可能性を示した貴重な1例と考え、症例報告した。なお、現在、GEP 療法の第1相臨床試験は11例で終了しており、その詳細については今後報告する予定である。

結 語

GEM, ETP, CDDP 併用化学療法にて完全寛解を得た前化学療法抵抗性転移性尿管癌の1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Sexman 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, vinblastin, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* **15**: 2564-2569, 1997
- 2) Fukui I, Yonese J, Tsukamoto T, et al.: Combination chemotherapy with ifosfamide, 5-fluorouracil, etoposide and cisplatin for metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **48**: 88-93, 2001
- 3) Japan Clinical Oncology Group: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria. ~日本語訳 JCOG 版一第2版~, 2001
- 4) Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al.: Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from phase I study. *Ann Oncol* **5**: 182-184, 1994
- 5) Stadler WM, Kuzel TM, Roth B, et al.: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* **15**: 3394-3398, 1997
- 6) Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al.: Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* **15**: 3441-3445, 1997
- 7) Kaufman D, Stadler W, Carducci M, et al.: Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CDDP) in metastatic transitional cell carcinoma (TCC): final results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* **17**: 320a, 1998
- 8) Moore MJ, Tannock IF, Winkvist E, et al.: Gemcitabine (G) + cisplatin (C): an active regimen in advanced transitional cell carcinoma (TCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* **17**: 320a, 1998

- 9) Von der Masse H, Hansen SW, Roberts JT, et al. : Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastin, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **17**: 3068-3077, 2000
(Received on January 22, 2002)
(Accepted on March 18, 2002)