

尿路上皮癌に対する低容量 CDDP 併用 放射線治療の臨床的検討

公立豊岡病院泌尿器科（部長：瀧 洋二）

寒野 徹，柴崎 昇，伊藤 将彰

吉田 浩士，辻 裕，吉村 耕治

河瀬 紀夫，瀧 洋二，竹内 秀雄

CLINICAL STUDY OF CHEMORADIOTHERAPY USING LOW DOSE CISPLATINUM AS X-RAY INTENSIFIER IN PATIENTS WITH UROTHELIAL CARCINOMA

Toru KANNO, Noboru SHIBASAKI, Masaaki ITO,

Hiroshi YOSHIDA, Yutaka TSUJI, Koji YOSHIMURA,

Norio KAWASE, Yoji TAKI and Hideo TAKEUCHI

From the Department of Urology, Toyooka Public Hospital

Chemoradiotherapy using cisplatin (CDDP) as the X-ray intensifier was performed on patients with urothelial carcinoma. Ten lesions in 9 patients, 6 patients with postoperative relapse and 3 who received the therapy as a palliative treatment for progressive carcinoma, were evaluated. Four of the patients with postoperative relapse had undergone adjuvant chemotherapy. On the day of the treatment, the 9 patients were given continuous intravenous infusion of CDDP at the dose level of 5–12 mg/day prior to external irradiation at 50–66 Gy. The response to the therapy was categorized as complete response in 5 patients, partial response in 4, and no change in 1. The response rate was 90%, indicating achievement of a good local control. Pain relief and improvement of hydronephrosis were also observed in patients who underwent the therapy for treatment of progressive carcinoma. All adverse reactions were mild in intensity. These results suggest that the chemoradiotherapy is useful for both patient groups, those who have a postoperative relapse and those who undergo the therapy as a palliative treatment for progressive carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 49: 311–315, 2003)

Key words: Chemoradiotherapy, Urothelial carcinoma, Cisplatin

緒 言

進行性あるいは転移性尿路上皮癌に対し、M-VAC など cisplatin (CDDP) を含んだ化学療法は奏効率が高く、生存期間を延長させるということで広く行われてきた。しかしながら骨髄抑制などの副作用が強く、副作用死も4%と報告されている。また M-VAC などの first line chemotherapy 後の再発転移に対して second line chemotherapy の報告は最近いくつかあるものの有用なものは少ない¹⁾

一方で CDDP を放射線の増感剤として用いる化学療法併用放射線療法は頭頸部癌や非小細胞肺癌で行われており、副作用は軽度で放射線単独より効果があると報告されている²⁻⁴⁾

今回われわれは術後に再発転移をきたした症例に対し、second line の治療として再発転移巣に標的をほぼり CDDP 少量連日投与を放射線に併用した。また進行性の症例には局所の出血予防、疼痛緩和など

Table 1. Patient characteristics

Patient characteristics	
No. of patients	9
Median age (range)	67 (59-77)
Male : female	7 : 2
Performance status	
0	2
1	4
2-	3
Pretreatment	
Radical cystectomy	4
Partial cystectomy	1
Partial ureterectomy	1
Chemotherapy	
Prior M-VAC	1
Prior CISCA	3
Disease site	
Lymph node	7
Lung	1
Bone (evaluable)	2
Primary site	3

Table 2. Clinical findings and outcome in 9 patients treated with chemoradiotherapy

性別	年齢	原発	Stage	最初の治療	PS	再発までの期間	症状	転移部位	放射線 dose	CDDP dose	他剤	効果判定	奏効期間	副作用	転帰	備考
術後再発症例																
1	M	67	膀胱 G3>G2	pT2pN1M0	膀胱全摘, CISCA 2コース	1	16 m		右骨盤リンパ節	2 Gy×30	12 mg×30	D, C	PR	2 m		骨転移, 7 m 癌死
2	M	59	膀胱 G2	pT3apN2M0	膀胱全摘, M-VAC 2コース	0	64 m		左骨盤リンパ節	2 Gy×30	5~10 mg×30 (計 260 mg)	D, C	CR	64 m	白血球減少 G2	64m NED
3	F	61	膀胱 G3	pT3apN1M0	膀胱全摘, CISCA 2コース	0	8 m	左水腎症	傍大動脈リンパ節	2 Gy×30	5~10 mg×22 (計 195 mg)	D, C	CR	10 m	白血球減少 G3	肺リンパ節転移, 22 m 癌死
4	M	74	膀胱 G3	pT2pN0M0	膀胱全摘	1	22 m		傍大動脈リンパ節	1.8 Gy×30	10 mg×26	D	PR	5 m	食欲不振	13 m 癌死
5	M	69	左尿管 G3	pT3bN0M0	尿管部分切除, CISCA 2コース	1	32 m	左水腎症	傍大動脈リンパ節	2 Gy×33	10 mg×33		CR	16 m		
							53 m		肺	2 Gy×32	5~10 mg×31 (計 195 mg)		PR	3 m		9 m 癌あり生存 (リンパ節は CR)
6	M	72	膀胱 G2	pT3bN0M0	膀胱部分切除	4	6 m	右水腎症	膀胱内再発	1.8 Gy×34	10 mg×30		CR	22 m		22 m 他因死
進行症例 (対症療法)																
7	M	66	膀胱 G3=G2	T3N0M0		1			(膀胱のみ)	2 Gy×33 (膀胱), 2 Gy×33 (肺)	10 mg×19		CR	19 m	白血球減少 G3, 血小板減少 G3	19 m 他因死 肺癌にも同時に XRT 施行
8	F	77	膀胱 G3	T3N0M1		2	右水腎症, 腰痛	縦隔リンパ節, 仙骨	2 Gy×30 (膀胱仙骨), 2 Gy×30 (縦隔)	10 mg×21	D	PR	3 m	白血球減少 G3	右大腿骨転移, 6 m 癌死	
9	M	67	右尿管 G3	T3bN3M1		4	右水腎症, 腰痛	傍大動脈リンパ節, 腰椎	2 Gy×25	5 mg×25		NC	3 m		8 m 癌あり生存	疼痛は著明に改善, 水腎症も改善

D: ドキシフルリジン, C: カフェイン, CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, NED: no evidence of disease.

palliative な目的として同治療を行い、いずれも良好な結果をえたのでこれを報告する。

対 象 と 方 法

1) 対 象

1997年1月から2002年6月までの期間で、浸潤性の膀胱腫瘍尿管腫瘍の術後に再発転移をきたした症例または手術適応のない進行性の症例合わせて9症例を対象とした。患者背景を Table 1 に示す。症例は59～77歳、全例移行上皮癌であった。手術は膀胱全摘4例、膀胱部分切除1例、尿管部分切除1例施行されていた。術後化学療法として M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) または CISCA 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin) が4例に施行されていた。また進行性の症例に関しては骨転移による疼痛の緩和や原発巣の出血予防など対症療法の目的で施行した。

2) 治療の方法

外照射は1日 1.8～2 Gy を週5回、計 50～66 Gy 施行した。化学療法剤としては放射線を施行する日に CDDP を1日 5～12 mg 静脈内に12時間程度かけて点滴した。輸液は1日 1 l 程度行い、利尿剤、制吐剤は特に用いなかった。白血球減少などの副作用が出現した場合は CDDP の投与を中止した。症例によってはドキシフルリジン (フルツロン) 200 mg/日やカフェイン 0.3 g/日を放射線や CDDP の増感目的で併用した。

結 果

9症例の概略を Table 2 に示す。症例5では局所再発と肺転移の2回化学療法併用放射線を行っており、9症例10病変を評価対象とした。外照射を施行した部位に関しては CR 5例、PR 4例、NC 1例で奏効率は90%であった。術後の再発転移症例 (症例1～6) に関しては CR 4例、PR 3例と全症例で奏効した。また palliative な目的で施行した3症例 (症例7～9) では CR 1例、PR 1例、NC 1例であったが、症例8、9とも疼痛、水腎症は改善を認めており、対症療法としては効果があったと考えられる。部位別の奏効率をみるとリンパ節と原発巣である膀胱で良好な結果がえられた (Table 3)。

副作用に関しては WHO 副作用判定基準による

Table 3. Response according to disease site

Disease site	CR	PR	NC
Lymph node (n=7)	3	3	1
Lung (n=1)		1	
Bone (evaluable) (n=2)			2
Primary site (n=3)	2	1	

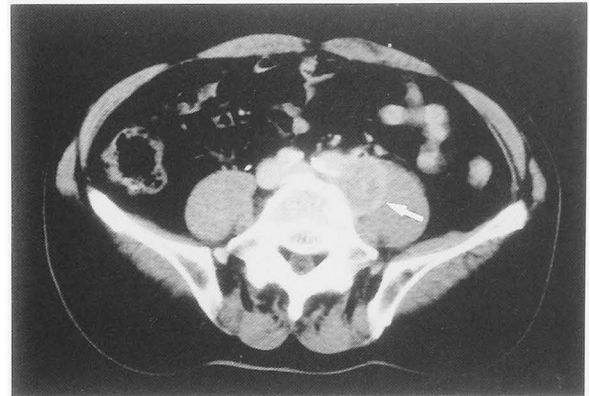


Fig. 1. Computed tomography revealed para-aortic lymph node recurrence.

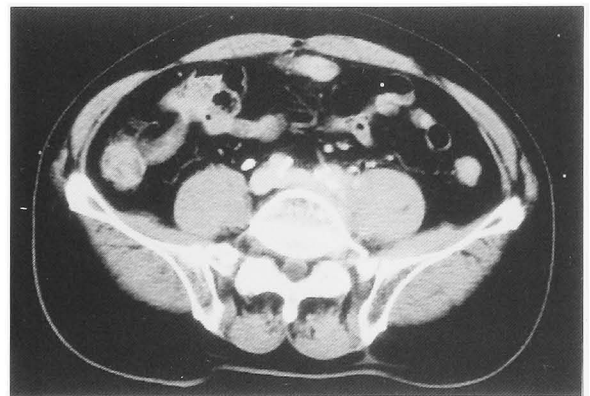


Fig. 2. The mass disappeared after chemoradiotherapy.

G3の白血球減少が3症例でみられたが、いずれも G-CSF 投与で改善している。その他 G3の血小板減少、食欲不振がそれぞれ1例でみられたが、重篤の副作用は1例もみられなかった。

症例5の詳細を示す。1997年10月右下部尿管の腫瘍に対し、右尿管部分切除、膀胱尿管新吻合術を施行した。病理では TCC, G3, pT3bN0M0 であったので、術後追加療法として CISCA 3コース施行した。2000年6月腸腰筋内側の傍大動脈リンパ節に再発を認め、水腎症をきたしていた (Fig. 1)。その部位に対し、CDDP を連日 10 mg/日点滴静注しながら放射線を 2 Gy×33回施行、水腎症は改善し、リンパ節は消失した (Fig. 2)。2001年12月に肺腫瘍が二カ所出現 (Fig. 3)、原発性肺腫瘍の可能性も考えて S3の肺腫瘍に対し、開胸肺生検施行した。病理の結果は移行上皮癌だったので、大動脈近傍の肺腫瘍に対し、再度 CDDP 併用放射線療法を施行した。それにより肺腫瘍は縮小し (Fig. 4)、外来で経過をみていたが、8ヵ月後に肺転移、胸壁転移、癌性リンパ管炎出現し、末期状態となっている。

考 察

化学療法と放射線療法を併用する目的は、①放射線

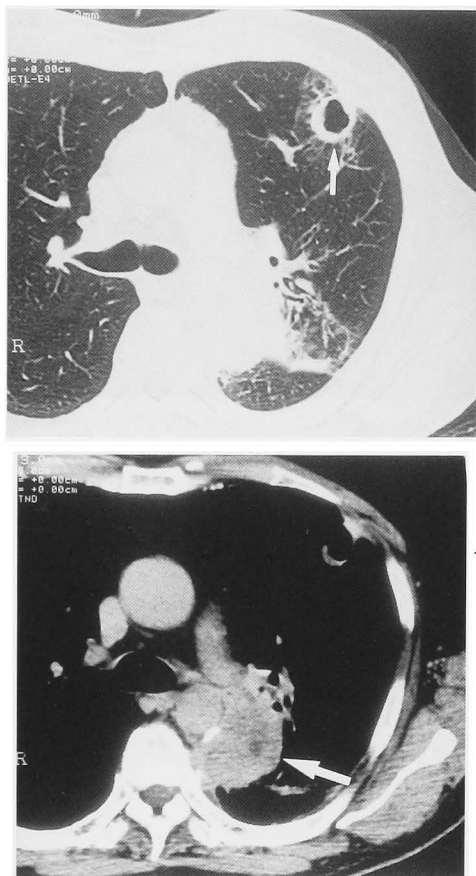


Fig. 3. Chest computed tomography revealed lung metastasis in the ventral segment of upper lobe (S3) and mass adjacent to the aorta.

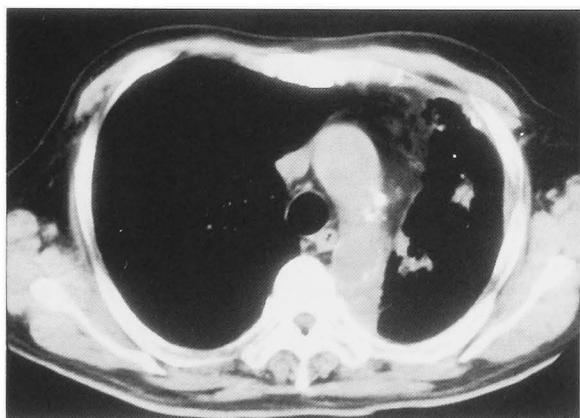


Fig. 4. The mass adjacent to the aorta was decreased in size after chemoradiotherapy.

単独ではコントロールできない放射線治療容積外への浸潤や転移を化学療法で制御する (special cooperation), ②放射線単独では制御できない腫瘍に対し化学療法併用により放射線効果を高める (local cooperation), が考えられる^{2,5)} CDDP の放射線療法に対する増感効果 (sensitizing) は有名であり, CDDP 少量連日投与を放射線に併用するのはおもに②の目的である。この方法は非小細胞肺癌では第Ⅲ相 random-

ized トライアルで有用性が報告されている³⁾。手術不能の非小細胞肺癌331例に対して, 放射線単独群, 毎週一回の CDDP (30 mg/m^2) と放射線同時併用群, 毎日の CDDP (6 mg/m^2) と放射線同時併用群を比較すると, 毎日併用群のみ3年生存率が有意に向上していた。また頭頸部癌でも CDDP 連日少量投与による併用はよく行われている^{2,4)}。

移行上皮癌に関しては, CDDP 連日少量投与ではないが, 膀胱温存を目的とした化学療法を併用した放射線療法が報告されている^{6,7)}。それらの報告では局所の制御率は60~80%で, 放射線単独での局所の制御率30~50%に比べ⁸⁾かなりよいものである。

今回われわれが浸潤性膀胱癌の術後に再発転移をきたした症例に化学療法併用放射線を行った目的は, 転移巣局所の制御によって生存期間の延長すること, 可能なら根治することであった。今回の結果では, 局所に対する奏効率は大変よく, 長期生存の症例や根治と思われる症例もある。特に症例2のように再発までの期間が長く, 再発転移巣が単発である症例では, 転移巣をコントロールできれば長期生存が望める可能性が示唆された。また M-VAC などの治療後の second line chemotherapy にはなかなか有益なものは少なく, そういう意味でも化学療法後の単発の再発転移に対してこの化学療法併用放射線は有用であると考えられた。

一方, palliative な目的でも本治療法を施行したが, 疼痛緩和や水腎症改善, 原発のコントロールによる出血予防として効果があったと考えられた。副作用も重篤なものはなく, 症例8と症例9では performance status の改善を認め, 手術適応のない進行性の症例にも有用であると思われた。

この治療法の問題点としては局所は良好なコントロールをえることができたが, 奏効期間が短く, その後の経過で放射線照射した以外の部位に転移をきたした症例が多かったことである。やはり少量の CDDP の連日投与では画像上現れていない微小転移を制御する効果は期待できないと考えられる。可能であれば本治療法に systemic な化学療法を併用することも検討する必要があると思われ, 今後の課題と考えられる。

結 語

1. 進行性あるいは転移再発性移行上皮癌に対し, 増感剤として CDDP 少量連日投与を併用しながら放射線治療を行った。
2. 奏効率は90%で局所のコントロールは非常に良好であった。
3. 副作用は軽度で QOL を損なわない治療法であると考えられ, 術後に再発転移 (特にリンパ節単発) をきたした症例や palliative な目的で施行した進

行性の症例で本治療法は有用であると考えられた。

文 献

- 1) Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, et al.: Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin based therapy. *Cancer* **92**: 2993-2998, 2001
- 2) 佐々木 仁: 化学療法併用放射線治療の作用機構からみた併用療法. *癌の臨* **39**: 1693-1702, 1993
- 3) Schaake-Koning C, Bogaert WVD, Delesio O, et al.: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **326**: 524-530, 1992
- 4) 真崎規江, 茶谷正史, 又吉嘉伸: 放射線治療における化学療法併用による増感効果の臨床的評価. *癌の臨* **39**: 1703-1709, 1993
- 5) Steel GG and Peckham MJ: Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **5**: 85-89, 1979
- 6) Tester W, Porter A, Asbell S, et al.: Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **25**: 783-790, 1993
- 7) Tester W, Caplan R, Heaney J, et al.: Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: result of radiation therapy oncology group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* **14**: 119-126, 1996
- 8) Mark Schoenberg MD: Management of invasive and metastatic bladder cancer. *Campbell's Urology*, 8th ed, vol 4. WB Sanders, p 2809, 1998

(Received on November 21, 2002)
(Accepted on February 27, 2003)