

尿路扁平上皮癌に対するゲムシタビン/ ネダプラチン療法の有効性：4 例の経験

藪崎 亮, 深澤美智子, 村岡 桂
福島 美香, 熊谷 昌俊, 上田 政克
白石 裕介, 今村 正明, 吉村 耕治
静岡県立総合病院

EFFICACY OF COMBINATION CHEMOTHERAPY OF GEMCITABINE AND NEDAPLATIN FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT: EXPERIENCE OF FOUR CASES

Ryo YABUSAKI, Michiko FUKASAWA, Kei MURAOKA,
Mika FUKUSHIMA, Masatoshi KUMAGAI, Masakatsu UEDA,
Yusuke SHIRAISHI, Masaaki IMAMURA and Koji YOSHIMURA
The Department of Urology, Shizuoka General Hospital

We report the use of combination chemotherapy of gemcitabine (800 mg/m² on day1 and 8) and nedaplatin (60 mg/m² on day 1), including neoadjuvant therapy in four cases of squamous cell carcinoma of the urinary tract. In each case, the dose was reduced after assessing the performance status and renal function of the patient. Among the four cases, the best overall outcome was complete response in one case, partial response in two cases, and stable disease in one case. The main adverse event observed was thrombocytopenia; however, no serious adverse events were observed, and this regimen was safely administered. Therefore, we believe that this regimen could be an effective treatment option for progressive squamous cell carcinoma originating from the urinary tract.

(Hinyokika Kyo 68 : 191-196, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_6_191)

Key words: Squamous cell carcinoma, Chemotherapy, Gemcitabine, Nedaplatin

緒 言

尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, 以下 UC) には様々な亜型が存在し, その中で尿路扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma, 以下 SCC), 扁平上皮への分化を伴った尿路上皮癌 (UC with squamous cell differentiation) は比較的稀な疾患で, 尿路 SCC に関しては膀胱癌では 2 ~ 5 %, 腎盂・尿管癌では 10 % 以下と言われている¹⁾. またこれらは診断時に進行していることが多いが²⁾, 全身療法としての標準治療は確立されていない. 尿路以外の臓器から発生する扁平上皮癌に対してはシスプラチンよりネダプラチンが高い奏効率を示すと報告されており³⁾, 進行性尿路 SCC

に対するゲムシタビンとネダプラチンを組み合わせた化学療法 (以下 GN 療法) の有効例が本邦から報告されている⁴⁾. 今回, われわれは尿路 SCC, もしくは UC with squamous cell differentiation に対して術前補助療法を含め GN 療法を施行したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

当院で 2018 年 2 月から 2019 年 11 月までに SCC, UC with squamous cell differentiation に対して化学療法として GN (ゲムシタビン 800 mg/m² day 1, day 8, ネダプラチン 60 mg/m² day 1) 療法を 4 症例施行した. 治療効果判定に関しては RECIST guidelines (version

Table 1. Patients' background

Case	Age	Sex	Original lesion	TNM	Pathology	Purpose
1	82	Male	Ureter	T3N2M0	UC with squamous differentiation	PE, 2nd line
2	83	Male	Ureter	T2N0M0	SCC	PE, 1st line
3	71	Male	Bladder	T3aN0M0	SCC	NAC
4	79	Male	Renal pelvis	T3N2M1	SCC	Systemic, 1st line

PE; postoperative recurrence. NAC; neoadjuvant chemotherapy.

1.1)⁵⁾, また副作用については CTCAE Version 4.0⁶⁾ に準じて評価を行った。

4 症例の内訳を Table 1 に示す。平均年齢は78.8歳 (71~83) で、性別は全例男性であった。原発巣は膀胱癌 1 例 (症例 3), 腎盂尿管癌 3 例 (症例 1, 2, 4) であった。画像所見を Fig. 1~4 に示し、それぞれの概要を下記に示す。

(症例 1)

現病歴：当院にて右尿管癌の診断で右腎尿管全摘除術を施行し、またその後浸潤性膀胱癌を発症し膀胱全摘術+左尿管皮膚瘻造設術を施行した後、左尿管癌再発を認め精査の方針となった。その際の画像所見を Fig. 1A に示す。

血液検査：腎機能障害 (Cre 1.68 mg/dl, eGFR 31/分/1.73 m²) を認めた。SCC 抗原が 13.8 ng/ml (≤ 2.0 ng/ml) と上昇を認めた。

病理組織診断：左尿管ストマの肥厚部を生検し UC with squamous cell differentiation の診断であった。

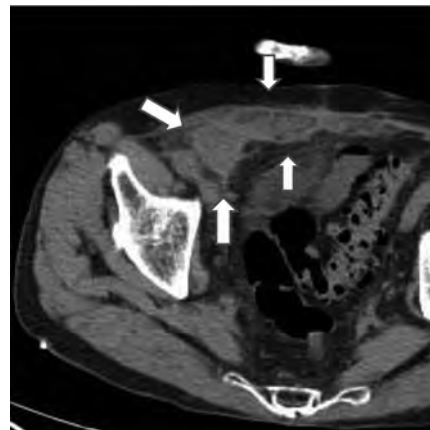


A

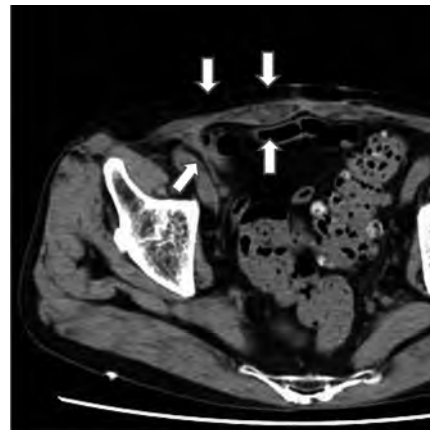


B

Fig. 1. A: Computed tomography (CT) of the pelvis shows an increase in the size of tumors surrounding the ureter (during ureteral stenting) at the iliac crest level (55 × 35 mm in diameter) before chemotherapy. B: After two courses of chemotherapy, the size of the tumors decreased (BOR; SD).



A



B

Fig. 2. A: CT of the pelvis shows a tumor with infiltration from the bladder wall to the rectus abdominis muscle in the lower right abdomen (diameter: 35 × 30 mm) before chemotherapy. B: After two courses of chemotherapy, the tumor disappeared (BOR; CR).

治療内容：根治的手術では透析導入が避けられないため化学療法を選択することとし、GN 療法を導入とした。ゲムシタピンを80%, ネダプラチンを50%で開始し、合計で GN 療法を 6 コース施行した。

治療経過：2 コース終了時に SD (Fig. 1B), 6 コース終了時 PD であった。SCC 抗原は 3 コース終了時に 7.5 ng/ml まで低下したが 4 コース終了時には 9.1 ng/ml と上昇を認めた。PD 判定の後、姑息的な放射線治療、免疫療法 (ペンプロリズマブ, 6 コース) を経て死亡した。副作用は好中球減少と血小板減少が Grade 3 であった。

(症例 2)

現病歴：左尿管癌の診断で左腎尿管全摘除術を施行後、右尿管癌の診断で右遠位尿管膀胱部分切除術、尿管膀胱新吻合術を施行した後、膀胱内再発を認め、経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。UC with focal SCC, pTa, G2 の診断で術後膀胱内注入療法として BCG 治療 5 コース施行後、新たに膀胱鏡で再発所見



Fig. 3. A: CT of the pelvis shows thickening of the bladder wall from the apex to the posterior part of the bladder (diameter: 70×22 mm) and infiltration into the pelvic wall and rectum before chemotherapy. B: After two courses of chemotherapy, the thickened bladder wall became thinner (BOR; PR).

が得られ、精査の方針となった。その際の画像所見を Fig. 2A に示す。

血液検査：貧血 (Hb 11.9 g/dl) と腎機能障害 (Cre 2.14 mg/dl, eGFR 24/分/1.73 m²) を認めた。腫瘍マーカーは SCC 抗原が 2.7 ng/ml (≦2.3 ng/ml), CYFRA が 4.2 ng/ml (≦3.5 ng/ml) とそれぞれ上昇を認めた。

病理組織診断：経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行し、筋層浸潤を伴う Invasive SCC の診断であった。

治療内容：ゲムシタビンを80%, ネダプラチンを50%で GN 療法を開始し、合計5コース施行した。

治療経過：3コース目で grade 3 の好中球減少と血小板減少を認め、4コース目はゲムシタビンを70%に減量するも grade 3 の血小板減少を認めた。5コース目も同doseで grade 4 の血小板減少を認めた。治療効果判定では1コース終了時に PR, その後2コース終了時の評価で消失し CR で (Fig. 2B), SCC 抗原も 1.9 ng/ml と低下を認めた。その後 CR 維持したため

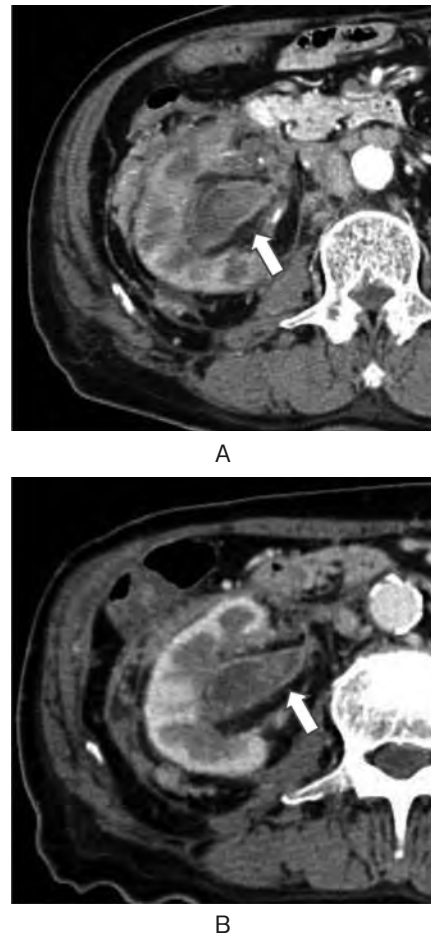


Fig. 4. A: CT of the abdomen shows right hydronephrosis, contrast-enhanced irregular images spreading from around the right kidney to the ureter, and a lesion in the ureter. In addition, lymphadenopathy around the abdominal aorta and diffuse imaging effect in the liver are observed. B: After three courses of chemotherapy, the size of the lesion in the ureter decreased (BOR; PR).

5コースをもって GN 療法を終了とした。

本症例は外来にて経過観察中であるが、2年4カ月経過した時点で CT 上再発所見はなく、腫瘍マーカーの上昇も認めていない。

(症例3)

現病歴：超音波検査にて両側水腎症と膀胱壁の肥厚、一部隆起性病変を認め、当科紹介受診し、精査の方針となった。その際の画像所見を Fig. 3A に示す。

血液検査：貧血 (Hb 11.3 g/dl) と高度腎機能障害 (Cre 5.16 mg/dl, eGFR 9/分/1.73 m²) を認めた。腫瘍マーカーは CA19-9 が 135 U/ml (≦37 U/ml), SCC 抗原が 2.9 ng/ml (≦2.3 ng/ml), CYFRA が 10.1 ng/ml (≦3.5 ng/ml) とそれぞれ上昇を認めた。

病理組織診断：経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行し、Invasive SCC の診断であった。

治療内容：両側腎瘻造設し、腎機能が改善後 (Cre

1.09 mg/dl, eGFR 52/分/1.73 m²) にゲムシタビンを100%, ネダプラチンを75%で GN 療法を術前補助療法として開始し, 合計3コース施行した.

治療経過: 治療効果判定では2コース終了時に PR, 3コース終了時の評価でも PR 維持の判定であった (Fig. 3B). 腫瘍マーカーは CA19-9 が 38 U/ml, SCC 抗原が 1.8 ng/ml, CYFRA が 2.3 ng/ml とすべて低下を認めた. 根治切除可能と判断し, 3コース終了後骨盤内臓器全摘除術を施行した. 病理結果は SCC, pT3a, pRM0, pN0, stage III の診断であった.

本症例は外来にて経過観察中であるが1年8カ月経過した時点で CT 上再発所見はなく, 腫瘍マーカーの上昇も認めていない.

(症例4)

現病歴: 食思不振で近医を受診し, 腹部単純 CT にて右水腎症と右腎腫瘍, 膨大動脈リンパ節腫大を認め, 当科紹介受診し精査の方針となった. その際の画像所見を Fig. 4A に示す.

血液検査: 腎機能障害 (Cre 1.43 mg/dl) と肝機能障害 (AST 68 U/l, ALT 80 U/l, γ -GTP 214 U/l) を認め, その他 LDH 336 U/l, ALP 940 U/l とそれぞれ高値であった. 腫瘍マーカーは SIL-2R が 1,212.4 U/ml (≤ 474.5 U/ml), SCC 抗原が 82.0 ng/ml (≤ 2.3 ng/ml), CYFRA が 132.0 ng/ml (≤ 3.5 ng/ml) とそれぞれ上昇を認めた.

病理組織診断: 当院耳鼻科より頸部リンパ節の超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) を施行. SCC の診断であった.

診断と治療内容: 画像と病理結果, 腫瘍マーカーの結果より臨床的に尿路 SCC と診断し治療を行った. ゲムシタビンを100%, ネダプラチンを75%で GN 療法を開始し, 合計3コース施行した.

治療経過: 1, 2コース目で grade 4 の血小板減少を認め, 3コース目はゲムシタビンを75%, ネダプラチンを50%に減量を行ったが再度 grade 4 の血小板減少を認めた. 治療効果判定では3コース終了時 PR となった (Fig. 4B). 腫瘍マーカーは2コース終了時点で SCC 抗原が 10.6 ng/ml, CYFRA が 34.3 ng/ml と低下するも, 3コース終了時点で SCC 抗原が 21.5 ng/ml, CYFRA が 37.2 ng/ml と上昇した. 画像的な

改善は認められていたが, 腫瘍マーカーの上昇を理由にレジメン変更を行った. 次期治療として免疫療法 (ペンブロリズマブ, 2コース) を経て死亡した.

結 果

4症例の結果を Table 2 に示す. 施行回数は平均 4.3 (3~6) 回であった. 文献4を元に算出した RDI (Relative Dose Intensity) は, ゲムシタビンは平均 69.6% (39.1~100), ネダプラチンは平均で 50% (30.9~75) であった. 最良治療効果 (BOR) は完全奏功 (CR) 1例, 部分奏功 (PR) 2例, 維持 (SD) 1例であり, 奏効率は75%であった. 全生存率中央値は20.4カ月であった. Grade 3 以上の有害事象は好中球減少が3例 (75%), 血小板減少が3例 (75%) であり, 症例2, 4で Grade 4 の血小板減少が認められた.

考 察

尿路 SCC は比較的稀な疾患で, 膀胱癌では2~5%, 腎盂・尿管癌では10%以下と言われている¹⁾. 尿路 SCC に対して, UC に対する標準的な化学療法レジメンでは応答性が低い化学療法耐性疾患と考えられており, 従来の化学療法の使用について検討した報告はあるが, その有用性を支持する報告は少ない. 唯一前向き試験として, SCC を含む non-UC 症例に対する ITP 併用療法 (パクリタキセル, イホスファミド, シスプラチン) の報告はあるが, Galsky らは尿路 SCC 患者8人に対する ITP の奏効率は25%と報告している⁷⁾. 浸潤性膀胱 SCC に対しての GC 療法による術前補助療法についての使用検討報告はあるが, 根治的膀胱全摘除術単独との比較検討では, 術前補助 GC 療法による生存率の改善は見られないとしている^{8,9)}.

昨今では全身療法として免疫療法の台頭が著しく, 尿路悪性腫瘍に対してもその例外ではない. 免疫チェックポイント阻害剤の研究では, 進行性 UC に対してそれらが活性を示すことは実証されている^{10,11)}. KEYNOTE-045 試験により進行性 UC に対するペンブロリズマブによる2次治療の有効性が示され, その中で層別化解析では亜型を有する症例は UC

Table 2. Outcomes of GN therapy

Case	No of courses	RDI (Gemcitabine, Nedaplatin) (%)	BOR	OS (month)	Adverse event
1	6	70.6, 44.1	SD	15.9 dead	Neutropenia (G3), Thrombocytopenia (G3)
2	5	39.1, 30.9	CR	32.7	Neutropenia, (G3) Thrombocytopenia (G4)
3	3	100, 75	PR	24.9	—
4	3	68.8, 50	PR	4.1 dead	Neutropenia (G3), Thrombocytopenia (G4)

RDI; relative dose intensity. BOR; best overall response. OS; overall survival. RDIs were calculated based on the dose reported in the article, ref 4.

症例よりペンブロリズマブの有効性がある可能性を示唆している¹²⁾。しかし、進行性尿路 SCC のみに焦点を当てた議論はなされておらず、免疫療法の有効性が期待されるものの現状化学療法として確立されたレジメンはない。

ネダプラチンは本邦で開発された第二世代白金製剤であり、シスプラチンの持つ腎毒性、消化器症状を抑え、かつ抗腫瘍効果を同等に得られることを目的として開発された¹³⁾。尿路以外の臓器から発生する扁平上皮癌に対してはシスプラチンよりネダプラチンが高い奏効率を示す報告がある³⁾。山田らは尿路 SCC に対するネダプラチンの有効性について言及しており⁴⁾、その他にも尿路 SCC に対してネダプラチンが著効したという報告が複数散見される¹⁴⁻¹⁶⁾。これらを踏まえ、尿路 SCC に対してネダプラチンがシスプラチンと比較してより高い抗腫瘍効果を示す可能性があり、これらを検討するため当院では進行性尿路 SCC に対して GN 療法を選択した。症例 1 は病理組織型が UC with squamous cell differentiation であったが、本来であれば pure UC に準じた治療が選択される。今症例では MEC 療法を先行して使用しており、シスプラチン抵抗性を生じている可能性が考えられたため GN 療法を選択した。UC with squamous cell differentiation に対して GN 療法が有効であるかについては別で検討する必要がある。

ネダプラチンの副作用について、Akaza らの報告による第二相試験では腎障害、肝障害の発生率は低く、消化器症状は主に嘔気や嘔吐が70%、うち Grade 3 の嘔気を15%で認められたが制御可能であったと報告している¹³⁾。自験例 4 例についても投与による腎機能、肝機能の悪化はなかった。また消化器症状についても症例 4 では原病による消化器症状があったため評価困難であったが、残る 3 例で Grade 1 であった。しかし、骨髄抑制に対しては用量制限の必要があると報告されているため¹³⁾、腎機能に応じた減量は必要となる。GN 療法における投与薬剤の明確な減量規準はないが、各症例で、小細胞肺癌、食道癌などの腎機能に応じた減量報告例を参考にゲムシタビン、ネダプラチンの投与量を決定した^{17,18)}。自験例 4 例のうち Grade 3 以上の好中球減少が 3 例 (75%) あり、症例 1, 2, 4 で G-CSF 製剤を使用した。また血小板減少は 3 例 (75%) であり、症例 4 に対しては血小板輸血を行った。総合的には重篤な副作用なく、患者に応じた減量を行い安全に施行できたと言える。

今回症例 2 と 3 においては GN 療法の著効により新病変の出現なく経過中である。奏効率は75%と山田らの報告⁴⁾の通り高い結果を得ることができた。尿路 SCC に対する標準治療が確立されていない中で、GN 療法はより有用な化学療法として治療オプションの 1

つとなる可能性があることが示唆された。

結 語

尿路 SCC 4 例に対して GN 療法の使用経験を報告した。副作用は管理可能であり、かつ抗腫瘍効果が期待できるため、進行性尿路 SCC に対する有効な治療オプションの 1 つとなりえることが示唆された。

文 献

- 1) Jeremy WM, Estrella MC, Ahmed A, et al.: Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol* **14**: 183-191, 2016
- 2) Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al.: The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* **70**: 106-119, 2016
- 3) Ota K: Nedaplatin. *Jpn J Cancer Chemother* **23**: 379-387, 1996
- 4) 山田康隆, 河野 充, 南村和宏, ほか: Gemcitabine, nedaplatin 併用化学療法が有用であった浸潤性尿管扁平上皮癌の 1 例. *日泌尿会誌* **105**: 134-138, 2014
- 5) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **45**: 228-247, 2009
- 6) Alice PC, Ann S, Milan J, et al.: Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol* **67**: 1025-1039, 2012
- 7) Matthew DG, Alexia I, Svetlana M, et al.: Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology* **69**: 255-259, 2007
- 8) Hussein MK, Hanan ES, Zabhloul MS, et al.: Gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for invasive transitional and squamous cell carcinoma of the bladder: effect on survival and bladder preservation. *Clinical Genitourinary Cancer* **12**: 233-240, 2014
- 9) David AS, Arthur L, Gunar KZ, et al.: Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **143**: 37-40, 1990
- 10) Thomas P, Joseph PE, Gregg DF, et al.: MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* **515**: 558-562, 2014
- 11) Ronja M, Michael R, Angela M, et al.: Therapeutic implications of PD-L1 expression in bladder cancer with squamous differentiation. *BMC Cancer* **20**: 230, 2020
- 12) Bellmunt J, Wit R, Vaughn DJ, et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carci-

- noma. *N Engl J Med* **376**: 1015-1026, 2017
- 13) Akaza H, Togashi M, Nishio Y, et al.: Phase II study of cis-diammine (glycolato) platinum, 254-S, in patients with advanced germ-cell testicular cancer, prostatic cancer, and transitional-cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer Chemother Pharmacol* **31**: 187-192, 1992
- 14) 福原秀雄, 田村賢司, 山崎一郎, ほか: G-CSF 産生腎盂扁平上皮癌の 1 例. *泌尿紀要* **56**: 505-508, 2010
- 15) 梅本 晋, 三好康秀, 中井川 昇, ほか: 泌尿器癌に対する gemcitabine, nedaplatin 併用療法 (GN 療法). *臨泌* **61**: 903-908, 2007
- 16) 梅本 晋, 三好康秀, 遠藤宏樹, ほか: MP4-5 Gemcitabine, Nedaplatin (GN) 療法が効果を示した尿管扁平上皮癌の 1 例. *泌尿器外科* **18**: 531, 2005
- 17) Shirai T, Hirose T, Noda M, et al.: Phase II study of the combination of gemcitabine and nedaplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **52**: 181-187, 2006
- 18) 石橋 悟, 標葉隆三郎, 宮崎秀吉, ほか: 高度進行・再発食道癌に対する Nedaplatin/5-FU 併用療法の効果—Cisplatin/5-FU 併用療法と比較して—. *日消外会誌* **34**: 1269-1276, 2001

(Received on October 22, 2021)
(Accepted on February 24, 2022)