

進行尿路上皮癌に対する一次化学療法の 施行サイクル数に関する検討

高木 公暁, 川瀬 紘太, 蓑島 謙一
山羽 正義, 堀江 正宣
大雄会第一病院泌尿器科

A STUDY ON THE NUMBER OF CYCLES OF FIRST-LINE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA

Kimiaki TAKAGI, Kota KAWASE, Kenichi MINOSHIMA,
Masayoshi YAMAHA and Masanobu HORIE
The Department of Urology, Daiyukai Daiichi Hospital

The first line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma is combination chemotherapy based on platinum. The optimal number of cycles for first line chemotherapy has not been defined yet. While cumulative toxicity of cisplatin can be a problem, the approval of pembrolizumab has changed the aspect of secondary treatment. We investigated 39 patients who were diagnosed with advanced urothelial carcinoma and treated with platinum-based chemotherapy between August 2009 and October 2018 in our hospital. We evaluated the correlation between number of cycles of first line chemotherapy and the survival rate of patients with advanced urothelial carcinoma. The primary tumor site was found in the bladder in 22 patients and in the upper urinary tract in 17 patients. Thirty one patients received cisplatin and 8 received carboplatin. Twelve patients received 2 or less cycles, 16 received 3 to 5 cycles and 11 received 6 or more cycles. The median overall survival in those populations was 5 months, 18 months, and 20 months, respectively. Patients who received 2 or less cycles showed significantly lower response rates to chemotherapy and the overall survival worsened. There was no significant difference in overall survival between patients who received 3 to 5 cycles and those who received more than 6 cycles. These results suggested that it may be excessive to continue the first line chemotherapy for more than 6 cycles.

(Hinyokika Kiyo 66 : 217-220, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_7_217)

Key words : Urothelial carcinoma, Chemotherapy

緒 言

進行尿路上皮癌に対しての標準的治療はプラチナベースの併用化学療法であるがその施行サイクル数に定まったものはない。主に用いられるシスプラチンには腎機能障害や神経障害など蓄積毒性がみられ、時にその合併症は不可逆的である¹⁾。漫然と治療を継続しサイクル数を重ねることで患者のQOL (quality of life) 低下を招く可能性がある。化学療法の至適サイクル数は治療をいつまで継続するのか、病状が安定していても治療を継続するべきのかなど治療計画を検討する上で重要な課題である。昨今進行尿路上皮癌に対して免疫チェックポイント阻害剤の使用が承認され二次治療の様相が変化してきている²⁾。一次化学療法の至適サイクル数や二次治療への移行のタイミングなどを検討する上で、プラチナベースの一次化学療法の施行サイクル数に関して予後との関連性から検討を行った。

対 象 と 方 法

当院で2009年8月から2018年10月までに進行尿路上皮癌と診断され、一次治療としてプラチナベースの化学療法が施行された39例の患者を対象とした。

一次化学療法の施行サイクル数が2サイクル以下の症例は急速な病状の悪化や、副作用、患者の意志などにより適切な治療が行えなかった症例が多く、3サイクル以上施行した症例において中央値で2群に分けて、2サイクル以下、3～5サイクル、6サイクル以上にグループ分類した。周術期化学療法は根治を目的とした原発巣摘除術の術前後に施行された。再発、根治切除不能癌と診断し施行された一次化学療法とは区別し、周術期化学療法は一次化学療法のサイクル数には含めなかった。また、周術期化学療法を行った症例における再発時の一次化学療法に関して、再発時期と治療内容についても検討を行った。それぞれのグループの全生存率は進行尿路上皮癌と診断された日から起算し、Kaplan-Meier法にて算出した。先述の理由で

Table 1. Characteristics of patients with advanced urothelial carcinoma who were treated with platinum-based chemotherapy

	Overall	≤2 cycles	3-5 cycles	6≤ cycles	p value (3-5 VS 6≤ cycles)
Number of patients	39	12	16	11	
Median follow-up month (range)	10 (1-119)	5 (1-15)	11.5 (5-119)	17 (9-43)	0.26
Median age (range)	69 (48-82)	71.5 (49-82)	68.5 (48-79)	66 (51-80)	0.74
Gender (%)					0.37
Male	31 (79.5)	9 (75)	14 (87.5)	8 (72.7)	
Female	8 (20.5)	3 (25)	2 (12.5)	3 (27.3)	
ECOG-PS (%)					NA
0-1	37 (94.9)	11 (91.7)	15 (93.8)	11 (100)	
2	2 (5.1)	1 (8.3)	1 (6.2)	0	
Primary tumor site (%)					0.70
Bladder	22 (56.4)	6 (50)	9 (56.2)	7 (63.6)	
Upper urinary tract	17 (43.6)	6 (50)	7 (43.8)	4 (36.4)	
Metastasis (%)					
Lymph node	22 (56.4)	7 (58.3)	10 (62.5)	5 (45.5)	0.31
Bone	6 (15.4)	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (27.3)	0.92
Lung	11 (28.2)	4 (33.3)	4 (25)	3 (27.3)	0.72
Viscera	7 (17.9)	3 (25)	2 (12.5)	2 (18.2)	0.83
Others	10 (25.6)	3 (25)	4 (25)	3 (27.3)	0.72
Platinum type (%)					0.97
Cisplatin	29 (74.4)	9 (75)	13 (81.3)	7 (63.6)	
Carboplatin	8 (20.5)	2 (16.7)	2 (12.5)	4 (36.4)	
Cisplatin→Carboplatin	2 (5.1)	1 (8.3)	1 (6.2)	0	
Removal of primary site (%)	28 (71.8)	7 (58.3)	12 (75)	9 (81.8)	0.81
Perioperative chemotherapy (%)	14 (35.9)	5 (12.8)	6 (37.5)	3 (27.3)	0.32
Best response (%)					NA
CR	3 (7.7)	0	3 (18.8)	0	
PR	11 (28.2)	1 (8.3)	5 (31.2)	5 (45.5)	
SD	16 (41)	4 (33.3)	7 (43.8)	5 (45.5)	
PD	9 (23.1)	7 (58.3)	1 (6.2)	1 (9)	

2 サイクル以下の症例は除外した上で 3 ～ 5 サイクルおよび 6 サイクル以上の 2 群間を log rank test にて比較検討し、さらに全生存率の危険因子について Cox 比例ハザード法を用いて検討した。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。男性31例、女性 8 例、年齢中央値69歳。腫瘍原発部位は、膀胱22例および上部尿路17例であった。シスプラチン投与症例が29例、カルボプラチン投与症例が 8 例、シスプラチン投与後にカルボプラチンへ変更した症例が 2 例であった。一次化学療法の施行サイクル数は 2 サイクル以下が12例、3 ～ 5 サイクル（中央値 4 サイクル）が16例、そして 6 サイクル以上（6 ～ 17, 中央値 8 サイクル）が11例であった。転移部位に関しては表に示す通りで、リンパ節転移を有する症例が最も多く、肺転移がそれに次いだ。28例の症例で原発巣摘除術が行われ、その内15例で周術期化学療法が行われた。周術期化学療法を行った症例に限って予後をみると、術後 6 カ月以内

に再発した症例はそれ以外の症例と比較して有意に予後不良であった ($p=0.039$)。2 サイクル以下の症例における治療奏効率は8.3%と低く、また全生存期間中央値は 5 カ月であった。3 ～ 5 サイクルの症例グループと 6 サイクル以上の症例グループを比較したところ治療奏効率はそれぞれ50, 45.5%であり ($p=0.816$)、治療奏功症例における best response が得られるまでのサイクル数は 1 ～ 4 サイクル（中央値 2 サイクル）であった。全生存期間中央値はそれぞれ18, 20 カ月と有意差を認めなかった ($p=0.876$) (Fig. 1)。Cox 比例ハザード法による全生存率の危険因子の検討では周術期化学療法の有無、原発巣摘除の有無、プラチナ製剤の種類、内臓転移の有無、サイクル数（3 ～ 5 サイクルか 6 サイクル以上）はそれぞれ有意な危険因子とはならなかった (Table 2)。プラチナ製剤の投与に伴う蓄積毒性に関してはいずれの症例にも目立ったものは認めなかった。

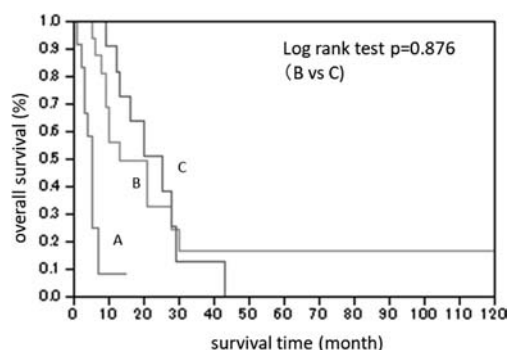


Fig. 1. Kaplan-Meier overall survival curves based on group of number of cycles. A: 2 or less cycles, B: 3 to 5 cycles. C: 6 or more cycles.

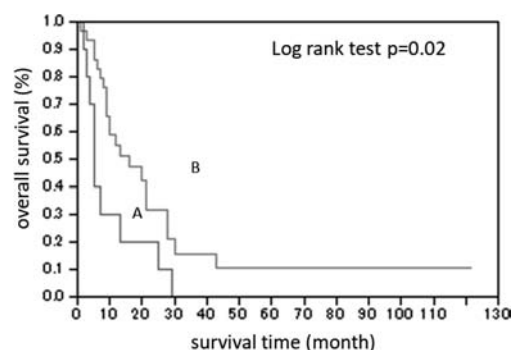


Fig. 2. Kaplan-Meier overall survival curves based on group of treatment response. A: PD, B: SD, PR and CR.

Table 2. Cox univariable regression analyses of overall survival

Covariates	HR (95% CI)	p value
Number of cycles (3-5 vs 6≤)	1.06 (-0.400-0.485)	0.87
Perioperative chemotherapy	1.54 (-0.693-0.269)	0.37
Removal of primary site	0.68 (-0.447-0.703)	0.52
Platinum type (cisplatin vs carboplatin)	0.94 (-0.539-0.598)	0.91
Gender (male vs female)	0.82 (-0.534-0.599)	0.74
Treatment response (CR + PR vs SD + PD)	0.72 (-0.635-0.301)	0.48
Visceral metastasis	1.07 (-0.548-0.596)	0.89

考 察

進行尿路上皮癌に対してはGC療法 (gemcitabine, cisplatin) やMVAC療法 (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) などのプラチナベースの化学療法が広く行われている。しかし、その施行サイクル数に定まったものはなく、また pembrolizumab の有効性が示されるまでは一次治療に次ぐ有効性の示された二次、三次化学療法のレジメンがなかったことから一次治療に依存せざるを得ない状況であった。本検討においても39例中22例 (56.4%) が二次療法へ進まず best supportive care となっていた。観察期間中に二次治療へ進んだ症例は11例 (28.2%) であり、その治療内容は MVAC 2 例, GEM + PTX (gemcitabine, paclitaxel) 7 例, pembrolizumab 2 例であった。その他の6例は一次化学療法を中断して経過観察中である。二次治療の有無は予後因子とはならなかったが ($p=0.273$)、今後は pembrolizumab 投与症例の増加が見込まれその治療効果に期待したい。

一次化学療法の治療奏効率は、3サイクル以上行った症例は48.1%と過去の報告³⁾とほぼ同等の成績であったが、2サイクル以下の症例では8.3%と有意に低かった ($p=0.005$)。2サイクル以下の症例の多くが化学療法開始後早期に病勢の悪化、進行により化学

療法の継続が困難となっていた。最大治療効果の別でも PD (progressive disease) の症例は SD (stable disease), CR (complete response), PR (partial response) の症例と比較して有意に予後不良であった ($p=0.02$) (Fig. 2)。このような化学療法抵抗性症例を見極め、治療方針を検討することが重要である。化学療法抵抗性に関してみると、一部の遺伝子発現が関連することが報告されている。Givuchian らは CAD/POLD2 遺伝子の発現が膀胱尿路上皮癌のシスプラチンベース全身化学療法への抵抗性および不良な予後と関連していることを報告している⁴⁾。また、LICAM 遺伝子の変異が尿路上皮癌の化学療法抵抗性に重要な役割を果たしているとする報告もみられる⁵⁾。これらの遺伝子解析が化学療法抵抗性を予測するバイオマーカーとなりうるが現在のところ実臨床においてすべての症例に遺伝子解析を行うことは困難である。現実的には化学療法開始後の早い段階で治療効果を評価していく必要がある。卵巣癌においては前回化学療法後6カ月未満の再発症例ではプラチナ製剤抵抗性と判断される^{6,7)}が、尿路上皮癌においては明確なエビデンスは示されていない。今後、尿路上皮癌に対する周術期化学療法後早期の再発症例は、化学療法抵抗性症例として免疫療法を行うなどその治療方針を検討する必要がある。

Sonpavde らは、転移性尿路上皮癌の患者に対するプラチナベース一次化学療法の予後に関する検討で、3～5サイクルの患者群と6～9サイクルの患者群間には、全生存率に有意差は認めなかったと報告している⁸⁾。結論として、プラチナベースの一次化学療法は4サイクルで十分であり、過剰な治療サイクルを重ねないことで不必要な蓄積毒性を避けて二次治療へ向かえるとしている。本検討においても、3～5サイクル施行したグループと6サイクル以上施行したグループ間には、特に全生存率に有意差は認めなかった。プラチナ製剤による蓄積毒性も確認されず、6サイクル以上行うことによる不利益性も特に示されなかった。し

かし末梢神経障害に関しては、シスプラチンの累積投与量が500~600 mg/m²でほぼ全例に出現するとの報告があり⁹⁾、また聴覚障害に関してはシスプラチンの累積投与量中央値400 mg/m²で認められるようになるとの報告もある¹⁰⁾。本検討では化学療法に伴う副作用に関して前向きな調査は行っておらず、実際には症状が出現していた症例がより多くあった可能性はある。

これらを踏まえて、当院ではまず一次化学療法を4~5サイクル施行し、病状が安定していれば化学療法を中断し経過観察とする。その後進行が確認されれば二次治療としてpembrolizumabの投与を検討する方針としていく予定である。

結 語

進行尿路上皮癌に対するプラチナベース一次化学療法において、3~5サイクル施行した症例群と6サイクル以上施行した症例群間で、予後に差を認めなかった。二次治療として免疫療法の有効性が示されており、一次治療の継続期間、二次治療の開始時期を検討するにあたり影響を与える結果であった。

文 献

- 1) Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N, et al.: Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivor. *Ann Oncol* **28**: 2670-2679, 2017
- 2) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **376**: 1015-1026, 2017
- 3) 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, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **17**: 3068-3077, 2000
- 4) Givechian KB, Garner C, Garban H, et al.: CAD/POLD2 gene expression is associated with poor overall survival and chemoresistance in bladder urothelial carcinoma. *Oncotarget* **9**: 29743-29752, 2018
- 5) Faltas BM, Prandi D, Tagawa ST, et al.: Clonal evolution of chemotherapy-resistant urothelial carcinoma. *Nat Genet* **48**: 1490-1499, 2016
- 6) Markman M, Rothman R, Hakedd T, et al.: Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* **9**: 389-393, 1991
- 7) Harries M and Gore M: Part II chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* **3**: 537-545, 2002
- 8) Sonpavde GP, Mariani L, Lo Vullo S, et al.: Impact of the number of cycles of platinum based first line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *J Urol* **200**: 1207-1214, 2018
- 9) Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, et al.: Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* **82**: 51-77, 2012
- 10) Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, et al.: Comprehensive audiometric analysis of hearing impairment and tinnitus after cisplatin-based chemotherapy in survivors of adult-onset cancer. *J Clin Oncol* **34**: 2712-2720, 2016

(Received on September 5, 2019)
(Accepted on March 23, 2020)