

膀胱癌に対する Cis DDP と放射線照射の併用療法

東邦大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 白井将文教授)

加瀬 隆久, 桑原 孝, 黒田加奈美

高波真佐治, 柳下 次雄, 澤村 良勝

田島 政晴, 松島 正浩, 白井 将文

東邦大学医学部附属大森病院放射線科学教室 (主任: 木暮 喬教授)

金子 稜 威 雄

東邦大学医学部附属大橋病院放射線科学教室 (主任: 平松慶博教授)

桑 島 章

TREATMENT USING CDDP AND RADIATION THERAPY IN TREATING BLADDER TUMOR

Takahisa Kase, Takashi Kuwabara, Kanami Kuroda,
Masaji Takanami, Tsuguo Yagishita, Yoshikatsu Sawamura,
Masaharu Tajima, Masahiro Matsushima and Masafumi Shirai

From the Department of Urology, Toho University School of Medicine

Itsuo Kaneko

From the Department of Radiology, Toho University School of Medicine, Omori Hospital

Akira Kuwashima

From the Department of Radiology, Toho University School of Medicine, Ohashi Hospital

Combination therapy consisting of cis-diamine-dichloroplatinum (CDDP) and radiotherapy was used to treat bladder cancer. The subjects were 20 patients with bladder cancer we experienced since September, 1986. They were between 33 and 83 years old and consisted of 13 males and 7 females.

Among the histotypes and grades, there were 3 cases of G2, 7 of G2 ~ G3 and 10 of G3 metastatic epithelial carcinoma. The classification of primary tumors was T2 in six cases, T3a in 12 cases and T4 in two cases.

In 12 cases where the bladder was preserved, this therapy was performed after TUR biopsy or TUR, and the effects were evaluated after observation periods of 5~17 months.

Side effects caused by CDDP were anorexia in 15 cases, nausea and vomiting in 10 cases, leukopenia in 10 cases and thrombocytopenia in four cases. Those caused by the radiotherapy were diarrhea in seven cases and skin disorders in six cases. All of these side effects were mild and the patients recovered spontaneously.

(Acta Urol. Jpn. 36: 765-770, 1989)

Key words: Bladder tumor, Cis-diaminedichloroplatinum, Radiation therapy

緒 言

限局性浸潤性膀胱癌や膀胱全摘除術後の再発に対する治療は、泌尿器科医にとり常に頭を悩ます問題である。特に尿路移行上皮癌に対する化学療法による complete response (CR) は 30%程度で、これは尿

路移行上皮癌にかなり有効とされる cis-diaminedichloroplatinum (CDDP) を使用しての成績である。これに対し放射線療法は 40%程度の CR を示すが決して満足すべき成績ではない。今回われわれは 1986年9月以降, high grade, high stage あるいは根治手術後の局所再発をみた 20 症例に対して

CDDP と放射線照射の併用療法を行い満足すべき治療成績を得たので報告する。

対象および方法

1986年9月以降経験した浸潤性膀胱癌20症例に対して CDDP と放射線照射の併用療法を行った。年齢は33歳から83歳、男女別では男13例、女7例であった。組織型と組織学的異型度は移行上皮癌 G2 3例、G2-3:7例と G3 10例で、T分類では T2:6例、T3a:12例と T4 2例であった。前治療として経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) を施行した症例は10例で、膀胱部分切除術を施行した症例は2例で、膀胱全摘除術を施行した症例は2例で、前治療を行わなかった症例は6例であった。

方法は放射線照射の線源に cobalt 60 を使用し1日 2 Gy、週5日の分割照射を行い照射総線量は 44 Gy から 65 Gy であった。治療のプロトコルを Table 1 に示すが、CDDP の投与は1日 20 mg の

Table 1. CDDP-radiation treatment schedule

Week 1	CDDP 20 mg i.v. and Radiation 2 Gy, Day 1 - 5.
Week 2	Radiation 2 Gy, Day 1 - 5.
Week 3	Radiation 2 Gy, Day 1 - 5.
Week 4	CDDP 20 mg i.v. and Radiation 2 Gy, Day 1 - 5.
Week 5	Radiation 2 Gy, Day 1 - 5.
Week 6	Radiation 2 Gy, Day 1 - 5.

5日間連続投与を第1週と第4週で2クール行った。CDDP の投与中に cobalt 60 照射を行うようにした。病巣の評価は、内視鏡検査、膀胱造影、排泄性腎盂造影 (IVP)、超音波断層検査、コンピュータ断層撮影 (CT スキャン)、経尿道的膀胱腫瘍生検 (TUR-biopsy)、cold cup biopsy により行い臨床効果の判定方法は、小山斉藤班のがん化学療法の臨床効果判定基準¹⁾に従った。

結 果

1) 再発症例における治療効果 (Table 2)

再発症例は4例であり全例 G3 以上で、効果判定可能な3例はすべて CR であった。この内症例1は両側大腿骨頭に転移があり同部に対してもこの併用療法を試みたが無効で8カ月後肺転移で死亡した。

症例2は初回膀胱部分切除術 (1982年2月) 時の組織所見は移行上皮癌であったが、今回膀胱頸部に再発し TUR を行った時の組織所見は横紋筋肉腫であった。

症例3は初回 TUR+レーザー治療後再発したため膀胱全摘除術と CDDP+放射線照射を施行した。

症例4は来院時すでに両側肺転移が認められたため、膀胱全摘除術兼尿管皮膚瘻術後、CDDP+adriamycin+cyclophosphamide の多剤併用療法を行っていたが尾底骨から仙骨部の骨転移に起因する疼痛が強度のため再入院し CDDP と放射線併用療法を試みたが無効で2カ月後癌性悪液質で死亡した。

2) 初発症例における治療効果 (Table 3)

種々の理由で膀胱全摘除術の施行できなかった症例

Table 2. Response of recurrent tumor

Case	Age	Sex	Prior therapy	Cisplatin dose (mg/body)	Radiation dose (Gy)	Response	Prognosis	Karnofsky score
1	61	M	TUR partial cystectomy	200	60	CR	8M dead*	60-30%
2	74	M	Partial cystectomy	200	60	CR	8M dead**	90-30%
3	68	M	Total cystectomy with Cutaneous Ureterostomy	200	60	CR	12M alive	80%
4	33	M	Total cystectomy with Cutaneous Ureterostomy CPM + ADM + CDDP	200	60	NS	2M dead***	50%

* Femo-pelvic bone metastasis + lung metastasis

** Liver metastasis

*** Pelvic bone metastasis + lung metastasis

Table 3. Response of bladder tumor to primary therapy

Case	Age	Sex	Prior therapy	Cisplatin dose (mg/body)	Radiation dose (Gy)	Post therapy	Karnofsky score
1	73	F	TUR	200	60	none	18M 90%
2	78	F	none	200	60+5	TUR	15M "
3	67	M	none	200	60	TUR	15M "
4	66	M	none	200	60	TUR	15M "
5	66	M	TUR	200	60	none	13M (dead)
6	72	M	TUR	200	60	none	13M 90%
7	58	F	none	200	60	none	12M "
8	75	M	TUR	200	60	none	11M "
9	70	M	TUR	200	60	none	10M "
10	58	M	TUR	200	60	none	10M "
11	33	M	TUR	200	60	none	8M "
12	79	F	TUR	150	52	none	6M (dead)
13	55	F	TUR	200	60	none	4M "
14	62	F	TUR	200	60	none	4M "
15	73	M	none	200	60	none	3M "
16	83	F	none	150	44	none	1M "

16例のうち効果判定可能例は14例でそのうち10例は6カ月を経過して全例ともに再発を認めずに社会復帰している。併用療法後に TUR を施行した症例は3例だがいずれも15カ月経過後も再発は認めない。

著効を示した症例を供覧する。

症例1は、73歳女性で血尿を主訴に来院した。膀胱鏡検査にて右尿管口直上に母指頭大の腫瘍を認めたためTURを施行した。病理組織検査は移行上皮癌G3であった。その後CDDPと放射線併用療法を施行し、2年6カ月経過後も特に再発を認めずに外来通院している (Fig. 1)

症例2は、78歳女性で血尿と頻尿を主訴に来院した。巨大膀胱癌でCTでは70×60×50mmの浸潤癌で、IVPでは右無機能腎と左水腎尿管像を呈し膀胱生検で移行上皮癌G2～3であった。CDDP 200mg, 放射線総量 60Gyの併用療法を行った結果巨大腫瘍はCT上完全に消退し、IVPでは本治療後水腎尿管は改善され膀胱も造影されるようになった (Fig. 2, 3)。膀胱鏡検査にて三角部に小指頭大の黄色石灰化した小腫瘍を認めたため膀胱生検を行った。病理組織検査にて大部分はxantogranulomatous cystitisで、一部に微小残存腫瘍を認めたので放射線照射を5回追加し15カ月経過したが再発を認めず、Karnofsky performance status 90%で週1回OK432皮下注射のため通院している。

症例3は、67歳の男性で血尿と頻尿を訴えて来院した。多発性の浸潤癌でIVPでは右無機能腎と左水腎



Fig. 1. CT scan of case 1: The upper panel shows an infiltrative bladder tumor before treatment, and the lower panel shows that it disappeared after treatment.

症を示しており、膀胱生検の結果は移行上皮癌G3で筋層内浸潤を認めた。Fig 4は本療法直前と終了直後のCT像で腫瘍の著しい縮小を認めた。膀胱生検では、慢性炎症像を呈し (Fig 5)、15カ月後の現在再発

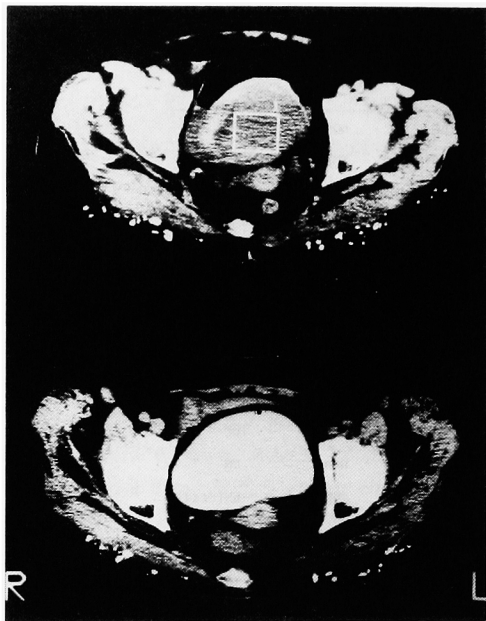


Fig. 2. CT scan of case 2: The upper panel shows a gigantic bladder tumor before treatment, and the lower panel shows that it disappeared after treatment.

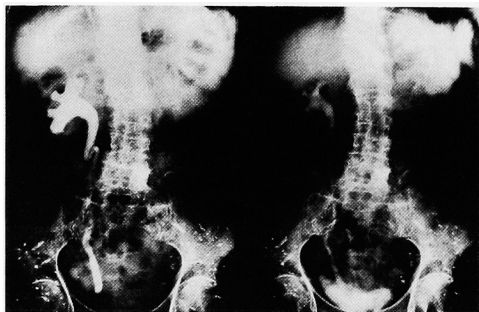


Fig. 3. IVP of case 2: The left panel shows hydronephrosis and hydroureter on the right side before treatment and the right panel shows an improvement of hydronephrosis and hydroureter after treatment.

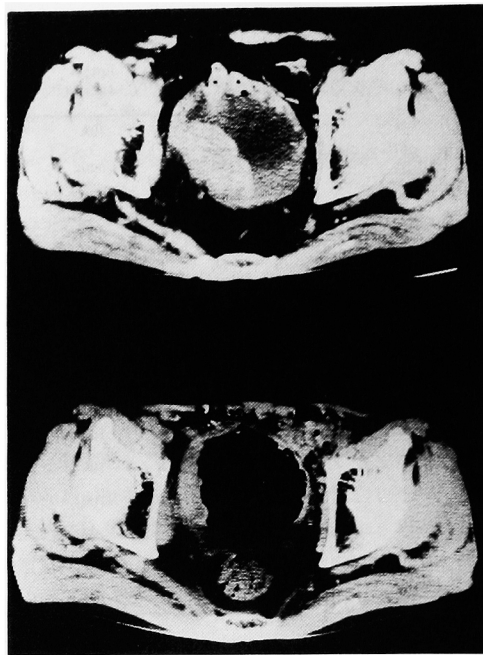


Fig. 4. CT scan of case 3: The upper panel shows an invasive bladder tumor before treatment and the lower panel shows that it disappeared after treatment.

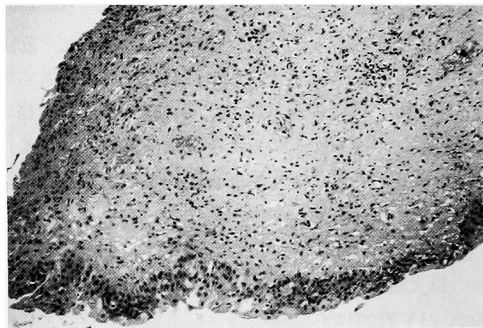


Fig. 5. Histopathological picture of case 3 (H.E. staining, $\times 200$) The histopathological picture based on bladder biopsy after treatment shows only chronic inflammation.

も認めず Karnofsky performance status 90%で外来通院している。

3) 副作用

自験例における副作用は、CDDP に起因するものは食欲不振15例、悪心嘔吐10例、白血球減少10例、血小板減少4例であった。一方、放射線照射に起因すると思われるものは、下痢7例、皮膚障害6例であったがいずれも軽度で自然に回復した。

考 察

CDDP は、移行上皮癌に対する化学療法剤の中では最も有効性が高いといわれているがその単剤での治療成績は30%程度の有効率で、寛解期間も短く永続的腫瘍消失をみることもほとんどない²⁻⁷⁾。一方、CDDP、放射線併用療法はそれぞれ単独の場合より有意に良好な効果が認められ^{8,9)}、1982年以降浸潤性膀胱癌に対するCDDPと放射線照射の併用療法の

有効性に関する論文が多数報告され、動物実験でも両者の併用の有効性は裏づけられている。

動物実験では Wodinsky ら¹⁰⁾が併用療法の有効性を P 338 白血病に対して報告し、Morris ら¹¹⁾も L 1210 白血病に対して報告した。Soloway ら¹²⁾は FANFT 誘発マウス膀胱癌に対して併用療法の有効性を報告した。

臨床的には Soloway ら¹³⁾は 5 例の再発腫瘍と 3 例の進行性膀胱癌に対して本療法を施行し、計 8 例中 5 例の CR (67.5%) を得ている。その後も Herr ら¹⁴⁾、Jakse ら^{15,16)}、Shipley ら¹⁷⁾による報告でも 75% 以上の CR を認めている。本邦では吉岡ら¹⁸⁾や森ら¹⁹⁾が本療法を施行しかなり高い有効性を認めている。

さて CDDP の投与方法と放射線照射のタイミングであるが Herr ら、Jakse ら、Shipley らのごとく放射線照射開始前日や当日に 1 回大量投与方法、Kyriazis ら²⁰⁾や Weldon ら²¹⁾のごとく放射線照射後早期に CDDP を投与方法などがあるがわれわれは吉岡ら森らと同様 5 日間連続の分割投与方法を行い、CDDP 投与中に放射線照射が行われるようにした。CDDP と放射線照射の協同作用の機構については放射線照射による DNA 損傷の修復機構を CDDP が阻害しているという説²²⁾や CDDP の platinum 自体が放射線感受性を増強させるという説²³⁾がある。また hypoxic cell の酸素化を促進させる意味で、CDDP により放射線の効果が増強されるという説²⁴⁾などがなお不明の点があるが多くの推論の域を脱していないのが現状である。

結 語

High grade, high stage あるいは根治手術後の膀胱癌 20 例に対し CDDP と放射線照射の併用療法を施行した。この内再発例は 4 例で効果判定可能な 3 例はすべて CR であった。初発例は 16 例で効果判定可能な 14 例中 10 例は 6 カ月を経過して全例、再発を認めず社会復帰している。副作用はいずれも許容範囲内の程度のものであった。

本論文の要旨は第 76 回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 小山善之, 斎藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準, 厚生省がん研究助成金による研究班報告, 1977-1979
- 2) Merriau C: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (ILNSC 119875): a pilot study J Urol **119**: 493-495, 1978
- 3) Soloway. MS: Cis-diamminedichloroplatinum (II) in advanced urothelial cancer. J Urol **120**: 716-719, 1978
- 4) Yagoda A, Watson RC, Kemeny IV, Barzell WE, Grabstald H and Whitmore WF Jr: Diamminedichloride platinum II and cyclophosphamide in treatment of advanced urothelial cancer. Cancer **41**: 2121-2130, 1978
- 5) Herr HW: Cis-diamminedichloride platinum II: in the treatment of advanced bladder cancer. J Urol **123**: 853-855, 1980
- 6) Raghavan D, Pearson B, Coorey G, Woods W, Arnold D, Smith J, Donovan J and Langdon P: Intravenous cis-platinum for invasive bladder cancer. Med J Australia March **3**: 276-278, 1984
- 7) Pearson BS and Raghavan D: First-line intravenous cisplatin for deeply invasive bladder cancer: update on 70 cases. Br J Urol **57**: 690-693, 1985
- 8) Blandy JP, England HR, Evans SJW, Hcpe-stome HF, Mair GMM, Mantell BS, Oliver RTD, Paris AMI and Risdon RA: T3 bladder cancer-the case for salvage cystectomy. Br J Urol **52**: 506-510, 1980
- 9) Bloem HJG, Hendry WF, Wallace DM and Skeet RG: Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. Br J Urol **54**: 136-151, 1982
- 10) Wodinski I, Swiniarski J, Kensler CJ and Venditti JM: Combination radiotherapy and chemotherapy for p388 lymphocytic leukemia in vivo. Cancer Chemother Rep **4**: 73-80, 1974
- 11) Morris CR, Blackwell LH and Loveless VS: Antileukemic properties of combinations of radiation and malonato (1, 2-diaminocyclohexane) platinum (II) (NSC-224964). J Med **8**: 254-259, 1977
- 12) Soloway MS, Morris CR and Sudderth B: Radiation therapy and cis-diamminedichloroplatinum (II) in transplantable and primary murine bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys **5**: 1355-1360, 1979
- 13) Soloway MS, Ikard M, Scheimberg M and Evans J: Concurrent radiation and cisplatin in the treatment of advanced bladder cancer: a preliminary report. J Urol **128**: 1031-1033, 1982
- 14) Herr HW, Yagoda A, Batata M, Sogani PC and Whitmore WF Jr: Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. Cancer **52**: 2205-2208, 1983

- 15) Jakse G, Frommhold H and Marberger H: Combined cis-platinum and radiation therapy in patients with stage pT3 and pT4 bladder cancer: a pilot study. *J Urol* **129**: 502-509, 1983
- 16) Jakse G, Frommhold H and ZurNedden D: Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **55**: 1659-1664, 1985
- 17) Shipley WU, Coombs LJ, Einstein AB Jr, Soloway MS, Wajsman Z, Prout GR Jr and National Bladder Cancer Collaborative Group A: Cisplatin and full dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: a preliminary report of tolerance and local response. *J Urol* **132**: 899-903, 1984
- 18) 吉岡俊昭, 宇都宮正登, 伊藤 博, 板谷潤宏, 並木幸夫: 進行尿路移行上皮癌に対する cisplatin, 放射線併用療法の経験, 日泌尿会誌 **78**: 518-524, 1987
- 19) 森 義則, 有馬正明, 島田憲次, 島 博基, 寺川知良, 藪元透典, 辻本幸夫, 細川尚三, 荻野敏弘, 藤末 洋, 生駒文彦: 浸潤性膀胱癌に対するシスプラチンと放射線照射の併用療法. 日泌尿会誌 **78**: 1345-1353, 1987
- 20) Kyriazis AP, Yagoda A, Kereiakes JG, Kyriazis AA and Whitmore WF Jr: Experimental studies on the eradication modifying effect of cis-diamminedichloroplatinum II (CDDP) in human bladder transitional cell carcinoma grown in nude mice. *Cancer* **52**: 452-457, 1983
- 21) Weldon TE, Kursh E, Novak LJ and Persky L: Combination radiotherapy and chemotherapy in murine bladder cancer. *Urology* **14**: 47-52, 1979
- 22) Muggia FM and Glatstein E: Summary of investigations on platinum compounds and radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **5**: 1407-1409, 1979
- 23) Prestayko AW, Crooke ST and Caster SK: Cisplatin, current status and new developments. pp. 138-144, Academic press, New York, 1980
- 24) Rosenberg B: Fundamental studies with cisplatin. *Cancer* **55**: 2303-2316, 1985

(Received on September 6, 1989)
(Accepted on March 30, 1990)