

浸潤性膀胱癌に対する白金製剤を用いた化学放射線併用療法

国立病院四国がんセンター泌尿器科 (医長 : 住吉義光)

中達 弘能, 山下与企彦, 橋根 勝義, 住吉 義光

CONCURRENT PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BLADDER CANCER

Hiroyoshi NAKATSUJI, Yokihiko YAMASHITA, Katsuyoshi HASHINE and Yoshiteru SUMIYOSHI

From the Department of Urology, National Shikoku Cancer Center Hospital

Eight patients with locally advanced bladder cancer who were not candidates for radical cystectomy or concurrent intra-arterial chemotherapy and radiotherapy were treated with combined platinum-based chemotherapy and radiation therapy. Six of the eight patients (75%) achieved a clinical complete response (CR). The effect of therapy in four patients whose histopathological responses were evaluated was effect grade 3. One of the eight patients died of treatment-related myelosuppression. The other two patients died of intercurrent disease, while the remaining five patients are alive with preservation of a functional bladder. The 2-year overall survival rate was 87.5%. Adverse events due to chemotherapy were mainly bone marrow suppression. Those caused by radiation therapy were rectal irritability. We considered concurrent platinum-based chemotherapy and radiotherapy useful for the treatment of locally advanced bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 745-748, 1999)

Key words: Bladder cancer, Chemotherapy, Radiotherapy

緒 言

浸潤性膀胱癌の治療法として、根治的膀胱全摘除術が標準的な治療法である。一方膀胱温存を目的に化学療法や放射線療法が行われ、その治療成績も報告されている¹⁻⁵⁾。当科では浸潤性膀胱癌に対して膀胱温存を目的とし動注化学放射線療法を行い、良好な結果を得ている^{6,7)}。今回、根治的膀胱全摘除術や動注化学放射線療法が施行できないと判断した浸潤性膀胱癌に対して、白金製剤を用いた化学放射線併用療法を行い、その有用性を検討した。

対 象 と 方 法

対象は1994年7月から1998年7月までにTUR-Btが施行され、筋層浸潤が確認された症例のうち、膀胱全摘除術や動注化学放射線療法が施行できないと判断された8例である。年齢中央値81.5歳 (範囲40~88歳)、男性6例、女性2例であった。組織型と組織学的異型度は全例移行上皮癌 grade 3 であった。双手診、膀胱鏡、computed tomography (CT)、magnetic resonance imaging (MRI)、骨シンチにより診断した臨床病期は、T2N0M0 : 4例、T3N0M0 : 1例、T4N0M0 : 3例であった。膀胱全摘除術や動注化学放射線療法が施行できないと判断した理由は、perfor-

mance status (PS) の悪い症例が5例 (PS2 : 4例、PS3 : 1例)、高齢 (80歳以上) が4例、腎機能不良症例が3例、活動性重複癌症例が3例 (前立腺癌2例、肺癌1例)、腎盂尿管癌からの再発症例が1例であった (重複あり)。

放射線療法は、マイクロトロン 10 MV にて前後対向2門で小骨盤腔に1回線量 2.0 Gray (Gy) で合計 60 Gy を外照射した。化学療法は、放射線療法期間中に、原則として照射直後に投与した。使用薬剤は腎機能良好症例では cisplatin (CDDP) を使い、15 mg/m² で5日間連続投与を第1週と第4週に施行した。腎機能不良症例では carboplatin (CBDCA) 65 mg/m² を1週間毎に照射終了まで投与するか、または nedaplatin (JAN) 80 mg/m² を照射後第1日と第21日に投与した。臨床的効果判定は CT スキャン、膀胱鏡検査にて行い、腫瘍を認めず尿細胞診陰性を complete response (CR) とし、それ以外を incomplete response (IR) とした。経過観察方法は3カ月毎の膀胱鏡検査、尿細胞診検査、6~12カ月毎の CT スキャンで行った。経過観察期間は3~52カ月、中央値13カ月であった。有害事象の grading は日本癌治療学会薬物有害反応判定基準により決定した。

累積生存率、累積非再発率に関しては TUR-Bt を施行した日を起点とし、1998年10月31日を終点として

Kaplan-Meier 法により算出した。

結 果

放射線総照射量は8例中7例は 60 Gy であった。1 例は以前に腎盂尿管癌の腎尿管全摘時に術中照射を行っており、50 Gy で終了した。

化学療法での使用薬剤は CDDP が5例、CBDCA が2例、JAN が1例であった。総投与量は CDDP が 90~600 mg (中央値 190 mg), CBDCA が 600 mg, JAN が 360 mg であった。

臨床的治療効果判定で CR は8例中6例 (75%) に認められ、CR 持続期間中央値は10.5カ月 (範囲 3+~34+カ月) であった。TUR により病理組織学的効果が評価できた4例では全例 viable tumor cell は認めなかった (Table 1)。

予後に関しては治療死が1例、他因死が2例 (肺癌死1例、心筋梗塞死1例)、生存が5例であった。生

存の5例中4例が CR 後再発を認めず、1 例は IR 症例で尿細胞診のみ陽性が続いている。これら5例は全例膀胱が温存され、良好な自然排尿が可能である。

Kaplan-Meier 法による2年生存率は87.5%であった (Fig. 1)。

化学療法によると思われる有害事象は骨髄抑制が主で、grade 3 以上の白血球減少を5例に、血色素低下を2例に、血小板減少を2例に認めた (Table 2)。このうち grade 4 の血小板減少をきたした症例は血小板減少による脳出血のため死亡した。放射線療法では直腸刺激症状が8例中7例に認められた。しかしながら、放射線療法を中止もしくは延期した症例はなく、放射線療法の終了後は軽快した。また萎縮膀胱、膀胱出血、直腸出血などの晩期合併症は認めていない。

考 察

移行上皮癌に対する CDDP 単独療法による CR 率は 5~14%¹⁻³⁾ であり、放射線療法単独療法による CR 率は 40~42%^{4,5)} と報告されている。一方、CDDP と放射線療法の併用療法の有効性が基礎的、臨床的に検討された。

基礎実験により、CDDP は放射線療法に低感受性である hypoxic cell に対して酸素化を促進する radiosensitizer 作用を有することが証明されている^{8,9)}。また、Kyriazis ら¹⁰⁾ は放射線照射直後に CDDP を投与すれば抗腫瘍効果が最大であると報告している。

臨床的に Soloway ら¹¹⁾ は局所再発症例を含む浸潤性膀胱癌8例に対してこの併用療法を行い、67.5%に CR を得、Shipley ら¹²⁾ は T2~T4 の17例で76%に CR を得たと報告している。本邦においても松島ら¹³⁾ が切除不能癌に対して、この併用療法を行い、67%に CR を得、その CR 持続期間中央値は24カ月 (範囲 1~60カ月) と報告している。われわれの症例においても75%の CR が得られ、CR 持続期間中央値は10.5カ月 (範囲 3+~34+カ月) とほぼ同等の臨床成績であった。

白金製剤を用いる化学療法の使用薬剤や、投与方法にはさまざまな見解がある。放射線照射開始前日や当日に1回大量投与方法^{12,14,15)} や、放射線照射後早期に投与方法^{10,16)} がある。また、本邦において吉岡ら¹⁷⁾ や森ら¹⁸⁾ は5日間連続分割投与を行い、CDDP 投与中に放射線照射が行われるようにしていた。今回、われわれは腎機能正常症例での CDDP の投与方法は5日間連続の分割投与を放射線照射直後に行った。CDDP 投与量は 90~600 mg (中央値 190 mg) であった。CDDP を 600 mg 使用した症例は活動性重複癌 (肺癌) のため膀胱癌の治療後、引き続き化学療法を施行したためであった。腎機能不良症例には腎毒性が少ないとされる CBDCA あるいは JAN

Table 1. Efficacy and outcome

患者 No.	臨床的効果判定	病理組織学的効果判定	再発 (m)	予後
1	CR	G3	+ (31)	心筋梗塞死
2	CR	—	—	生存
3	IR	—	—	生存
4	CR	—	—	生存
5	CR	G3	—	生存
6	—	—	—	治療死
7	CR	G3	—	肺癌死
8	CR	G3	—	生存

CR; CT にて tumor 認めず、尿細胞診陰性、IR; 左記以外。

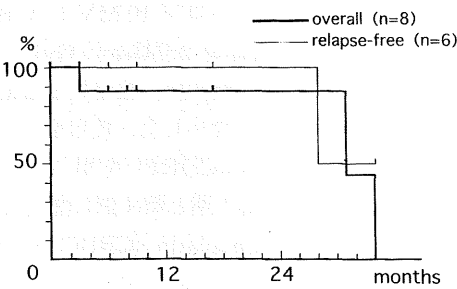


Fig. 1. Overall and relapse-free survival curves.

Table 2. Toxicity

	Grade				
	0	1	2	3	4
血色素減少	3	0	3	2	
白血球減少	0	2	1	5	0
血小板減少	2	4	0	1	1
消化器症状	5	2	1	0	
腎機能異常	7	1	0	0	0
肝機能異常	6	2	0	0	0

を用いた。しかしながら CDDP と同等の治療効果を得るためには投与量が多くなり、骨髄抑制が強くなった。JAN 使用症例は骨髄抑制に留意をしたにもかかわらず、重篤な血小板減少により治療死した。CBDCA 使用症例の臨床的治療効果は2例とも CR が得られ、うち1例は31カ月目に表在性再発を認めた。

浸潤性膀胱癌に対する化学放射線療法での使用薬剤に関し Sauer ら¹⁹⁾は、CDDP 25 mg/m² 投与群と CBDCA 65 mg/m² 投与群とを比較検討している。CR 率は CDDP 群85%, CBDCA 群75%で、10年 cause specific survival rate は各群48%, 27%であり、CDDP 群の方が良好で有意差を認めたと報告している。一方、Rodosevic ら²⁰⁾は浸潤性膀胱癌53例に対する本併用療法において、放射線総照射量 65 Gy, CBDCA 総投与量 900 mg で施行した。結果は CR 率が88.7%, 2年 disease free survival rate が84%であり、有害事象も寛容であったと良好な結果を報告している。CBDCA 使用でも CDDP と同等の効果が期待でき、かつ有害事象を寛容に保てる投与量を検討できれば、高齢の膀胱癌患者では強制利尿の必要もなく、治療法の1つとして考慮できると思われ、今後検討予定である。

最後に、膀胱全摘除術の適応がないと考えられる浸潤性膀胱癌に対しては無治療で経過観察するか、化学療法あるいは放射線療法が単独もしくは併用で行われる。Saver ら²¹⁾や Prout ら²²⁾は浸潤性膀胱癌を無治療で経過観察した場合ほとんどが1年以内に死亡したと報告している。化学療法は一般に M-VAC 療法が施行されるが、有効率は比較的有効なものの、有効症例での持続期間は短い^{23,24)}。また、有害事象が骨髄抑制をおもに、高率に出現し、今回のような対象症例では困難な治療法と思われる。化学放射線併用療法は有効率で放射線単独療法よりも優り、有害事象も比較的軽度である²⁵⁾。今回このような症例に対して血尿や排尿困難などの症状をとるために、また治療効果の改善を目的に化学放射線療法を行った。結果的には、機能的膀胱が温存でき、良好な自然排尿が可能となり、QOL は改善した。治療効果も比較的良好であり、経過観察期間中央値が13カ月ではあるが、少なくとも無治療よりは明らかに予後良好と思われる。膀胱全摘除術の適応のないと考えられる浸潤性膀胱癌に対し、白金製剤を用いた化学放射線併用療法は、QOL および治療効果の向上を目的に試みてもよい治療法の1つと思われた。

結 語

今回根治的膀胱全摘除術や動注化学放射線療法が施行できないと判断した浸潤性膀胱癌に対して、白金製

剤を用いた全身化学放射線併用療法を行い、8例中6例(75%)の CR が得られ、有害事象に関しても寛容であった。

本文の要旨は第60回日本泌尿器科学会西日本総会において発表した。

文 献

- 1) Merrin C: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (11NSC-119875): a pilot study. *J Urol* **119**: 493-495, 1978
- 2) Soloway MS: Cis-diamminedichloride-platinum 11 in advanced urothelial cancer. *J Urol* **120**: 716-719, 1978
- 3) Herr HW: Cis-diamminedichloride platinum 11 in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urol* **123**: 853-855, 1980
- 4) Blandy JP, Englando HR, Evans SJKW, et al.: T3bladder cancer—the case for salvage cystectomy. *Br J Urol* **52**: 506-510, 1980
- 5) Bloon HJG, Hendry WF, Wallance DM, et al.: Treatment of T3bladder cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* **54**: 136-151, 1982
- 6) Sumiyoshi Y, Hashine K, Karashima T, et al.: Preliminary results of bladder preservation by concurrent intraarterial chemotherapy and radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol* **5**: 225-229, 1998
- 7) Sumiyoshi Y, Yokota K, Akiyama M, et al.: Neoadjuvant intra-arterial doxorubicin chemotherapy in combination with low dose radiotherapy for the treatment of locally advanced transitional cell carcinoma of bladder. *J Urol* **152**: 362-366, 1994
- 8) Alvarez KR, Cobreros G, Heras A, et al.: Studies on cis-dichlorodiammineplatinum (II) as a radiosensitizer. *Br J Cancer* **37**: 68-72, 1978
- 9) Carde P and Laval F: Effect of cis-diamminedichloroplatinum (II) and X ray on mammalian cell survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **7**: 929-933, 1981
- 10) Kyriazis AP, Yagoda A and Kereiakes JG: Experimental studies on the irradiation-modifying effect of cis-diamminedichloroplatinum II (CDDP) in human bladder transitional cell carcinoma grown in nude mice. *Cancer* **52**: 542-557, 1983
- 11) Soloway MS, Ikard M, Scheiberg M, et al.: Concurrent radiation and cisplatin in the treatment of advanced bladder cancer: a preliminary report. *J Urol* **128**: 1031-1033, 1982
- 12) Shipley WV, Coombs LJ, Einstein AB Jr, et al.: Cisplatin and full dose irradiation for patient with invasive bladder carcinoma: a preliminary report of tolerance and local response. *J Urol* **132**: 899-903, 1984
- 13) 松島正浩, 澤村良勝, 田島政晴, ほか: 膀胱癌—

- 浸潤性膀胱癌に対する cisplatin (CDDP) 併用による放射線療法. *Karkinos* **4**: 73-81, 1991
- 14) Herr HW, Yagoda A, Batota M, et al.: Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. *Cancer* **52**: 2205-2208, 1983
- 15) Jakse G, Frommhold N and Marberger N: 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) Weldon TE, Kursh E, Novak LJ, et al.: Combination radiotherapy and chemotherapy in murine bladder cancer. *Urology* **19**: 47-52, 1979
- 17) 吉岡俊昭, 宇都宮正登, 伊藤 博, ほか: 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
- 18) 森 義則, 有馬正明, 島田憲次, ほか: 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
- 19) Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, et al.: Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **40**: 121-127, 1998
- 20) Rodosevic JL, Pekmezovic T, Borkovacki R, et al.: Radiotherapy plus fifth day carboplatin in locally advanced bladder cancer. *Neoplasma* **42**: 203-206, 1995
- 21) Saver HR, Brick MS and Meehan DJ: A study of untreated bladder cancer. *J Urol* **63**: 124-127, 1950
- 22) Prout GR Jr and Marshall VF: The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer* **9**: 551-555, 1956
- 23) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urotherium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* **64**: 2448-2458, 1989
- 24) Igawa M, Urakami S, Shina H, et al.: Long-term results with M-VAC for advanced urothelial cancer: high relapse rate and low survival in patients with a complete response. *Br J Urol* **76**: 321-324, 1995
- 25) Coppin C, Gospodarowicz M, Dixon P, et al.: Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and radiotherapy or radical radiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* **11**: 198-203, 1992

(Received on March 19, 1999)
(Accepted on September 13, 1999)