

MVAC 療法抵抗性肝転移に対して Gemcitabine, Carboplatin, Docetaxel の 3 剤併用療法が奏効した尿路移行上皮癌の 3 例

秋田大学医学部生殖発達医学講座泌尿器科学分野 (主任 : 羽瀧友則教授)

井上 高光, 大山 力, 堀川 洋平
富樫 寿文, 松浦 忍, 土谷 順彦
佐藤 滋, 佐藤 一成, 羽瀧 友則

東北大学大学院医学系研究科泌尿 生殖器学講座泌尿器科学分野 (主任 : 荒井陽一教授)

齊藤 誠一, 星 宣次, 荒井 陽一

秋田県総合保健センター

加 藤 哲 郎

ACTIVE CHEMOTHERAPY WITH GEMCITABINE, CARBOPLATIN AND DOCETAXEL FOR THREE PATIENTS WITH MVAC-RESISTANT LIVER METASTASIS OF UROTHELIAL CARCINOMA

Takamitsu INOUE, Chikara OHYAMA, Yohei HORIKAWA,
Hisafumi TOGASHI, Shinobu MATSUURA, Norihiko TSUCHIYA,
Shigeru SATOH, Kazunari SATO and Tomonori HABUCHI
From the Department of Urology, Akita University School of Medicine
Seiichi SAITO, Senji HOSHI and Youichi ARAI
From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine
Tetsuro KATO
Akita Prefectural Center of Health Care

We report three cases with methotrexate-vinblastin-adriamycin-cisplatin (MVAC) resistant multiple liver metastases of urothelial carcinoma that responded to combination chemotherapy consisting of gemcitabine plus carboplatin (GC) with additional docetaxel (GCD) as salvage chemotherapy.

Case 1 : A 55-year-old man underwent left nephroureterectomy for ureteral cancer (TCC, G3, pT3pN1M0). Three courses of GC followed by three courses of GCD were given via intra-hepatic arterial infusion for multiple liver metastases, which appeared after adjuvant high-dose MVAC therapy. Complete response was obtained and maintained for 11 months.

Case 2 : A 46-year-old man underwent radical cystectomy for locally advanced bladder cancer (TCC G3+adenocarcinoma. pT3pN0M0). Two courses of GC followed by 2 courses of GCD systemic therapies were performed for multiple liver metastases, which appeared after adjuvant high-dose MVAC therapy. Partial response was obtained and maintained for six months.

Case 3 : A 66-year-old man received three courses of MVAC for multiple metastases of the bladder cancer (TCC, G3, >pT2), which resulted in disease progression. Eight courses of GC followed by six courses of GCD were administered via intra-hepatic arterial infusion. Partial response was obtained and maintained for 12 months.

Although the response duration was still short, GC and GCD may be promising salvage chemotherapeutic regimens for the patients with MVAC-resistant liver metastases of urothelial carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 273-277, 2004)

Key words : Urothelial carcinoma, Chemotherapy

結 言

転移性尿路上皮癌は生存期間の中央値が約1年であり、化学療法に反応するものの完全寛解に至る例は少数であり予後不良である¹⁾ 1985年に Sternberg らによって報告された MVAC 療法は現在のところ標準的な化学療法とされているが、転移症例では奏効率 39~71%, CR 率 9~13%^{2~4)}, 6年生存率は3.7%¹⁾と充分満足できる成果はえられていない。また、リンパ節に比べ肝転移、骨転移に対する効果は低く⁵⁾, MVAC 抵抗性肝転移の治療は非常に困難である。

近年, gemcitabine やタキサン系薬剤などの新規抗癌剤の尿路上皮癌に対する有効性が報告されている^{6~8)} われわれは MVAC 療法抵抗性肝転移を有する尿路上皮癌3例に対し、救済化学療法として gemcitabine+carboplatin (CBDCA) (GC 療法) および docetaxel を加えた GCD 療法を施行し、比較的良好な反応を認めたので報告する。

症 例

症例1: 55歳, 男性。左腎盂尿管移行部の尿管癌の診断で, 2002年6月, 左腎尿管全摘術を施行した (TCC, pT3pN1M0)。high-dose MVAC 療法⁴⁾を3コース施行直後に多発性肝転移出現 (Fig. 1a)。血清 CA19-9 は 610.7 U/ml (基準値 <37 U/ml) と高値であったが、消化器系に異常を認めず、尿管癌肝転移と診断した。Table 1 に示したレジメによる GC 療法を肝動脈留置カテーテルより3コース施行したところ、肝転移巣の縮小率は65.7%であった。CA19-9 の上昇を認めたため、GC 療法に docetaxel を加えた GCD 療法 (Table 1) を肝動注で3コース施行したところ、肝転移巣は縮小率87.5%となった (CA19-9 39.8 U/ml) (Fig. 1b)。開腹下に radio-frequency tumor ablation を行ったが、残存転移巣の生検では壊死組織のみであり pCR をえた。さらに GCD 療法を肝動注で1コース追加して退院となった。退院2カ月後、多発性の骨転移が出現し、現在放射線療法と GCD 療法全身投与を施行中である。全奏効期間は11カ月であった。副作用は grade 1 の脱毛, grade 1~2 の悪心および下痢, grade 3 の白血球減少, 血小板減

少, および貧血を認めた。肝動注に伴う肝機能障害は認めなかった。

症例2: 46歳, 男性。2002年4月, 局所進行性膀胱癌に対し膀胱全摘術を施行した (TCC G3+adenocarcinoma, pT3b pN0M0)。Adjuvant 療法として high-dose MVAC 療法を3コース施行し退院。2003年2月多発肝, 肺転移および骨盤内リンパ節転移が出現した (Fig. 1c)。血清 Carcinoembryonic antigen (CEA) は 423 ng/ml (基準値 <5 ng/ml) と上昇していた。GC 療法 (Table 1) の全身投与2コースで縮小率95%以上をえた。7日間の休薬で、肝転移は急速に増大したため、GCD 療法 (Table 1) を2コース施行したところ、肝転移巣は再び縮小し PR をえた (CEA 16.9 ng/ml) (Fig. 1d)。さらに GCD 療法を継続したが、計5コース目より抵抗性となり、GC 療法開始7カ月後に癌死した。全奏効期間は6カ月であった。副作用は grade 2 の脱毛, grade 3 の悪心および嘔吐, grade 4 の貧血, 白血球減少および血小板減少であった。

症例3: 66歳, 男性。2000年12月浸潤性膀胱癌多発肝転移 (TCC, G3>pT2) に対し MVAC 療法を3コース施行したが PD (血清 CEA 2,600 ng/ml) (Fig. 1e)。肝生検で膀胱癌の転移と診断。肝動脈留置カテーテルから GC 療法 (Table 1) を計8コース施行したところ、無数の肝転移は著明に縮小し PR をえた (CEA 7.7 ng/ml) (Fig. 1f)。一時退院するが CEA の上昇を認め、GCD 療法 (Table 1) 肝動注で6コース施行したところ、肝転移巣は再び縮小率87.5%をえた (CEA 6.7 ng/ml)。肝予備能低下, 骨髓機能低下著しく、治療継続不能となり PR 療法開始15カ月で癌死した。全奏効期間は12カ月であった。副作用は grade 3 の貧血, grade 3 の白血球減少および grade 4 の血小板減少を認めた。全経過中、肝動注に伴う肝機能障害や消化器系の副作用は認めなかった。

考 察

進行性尿路上皮癌に対し gemcitabine やタキサン系などの新規抗癌剤を用いた化学療法が最近多く報告されている。1st-line therapy としての gemcitabine+

Table 1. GC and GCD regimen

Resimen	Dose			
	Gemcitabine	Carboplatin	Docetaxel	Cycle
GC (systemic)	1,000 mg/m ² (days 1, 8, 15)	AUC 5 mg/ml/min (day 2)	—	3 weeks
GC (intra-hepatic arterial infusion)	1,000 mg/body (days 1, 8, 15)	AUC 5 mg/ml/min (day 2)	—	3 weeks
GCD (systemic)	1,000 mg/m ² (days 1, 8)	AUC 5 mg/ml/min (day 1)	80 mg/m ² (day 1)	3 weeks
GCD (intra-hepatic arterial infusion)	1,000 mg/body (days 1, 8)	AUC 5 mg/ml/min (day 1)	80 mg/body (day 1)	3 weeks

cisplatin (CDDP) の併用療法は, MVAC 療法との randomized phase III study で奏効率49% (MVAC 46%), 生存期間の中央値が13.8カ月 (MVAC 14.8

カ月) と遜色なく, 主に骨髄抑制以外の副作用症状が軽微である利点があると報告されている⁹⁾.

CDDP を中心とした化学療法に抵抗性の症例に,

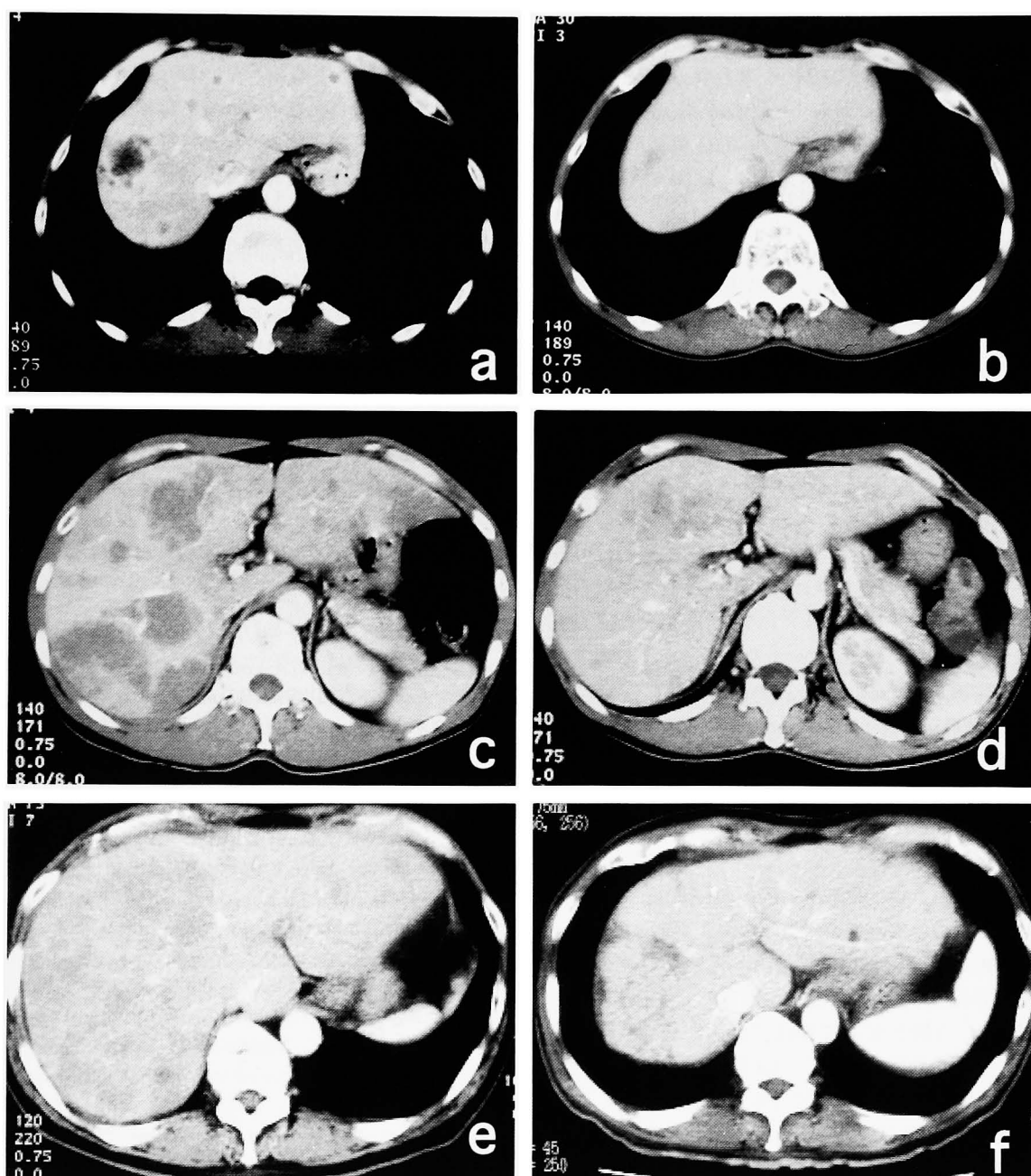


Fig. 1. Abdominal CT of case 1 before (Fig. 1a) and after (Fig. 1b) 3 courses of GC and 3 courses of GCD therapy, case 2 before (Fig. 1c) and after (Fig. 1d) 2 courses of GC and 2 courses of GCD therapy, and case 3 before (Fig. 1e) and after (Fig. 1f) 8 courses of GC therapy.

Table 2. Patient characteristics

Case	Age	Sex	Operation	Pathology	Metastatic site	Cycles	Grade 3-4 toxicity	Re- sponse	Survival (mos)
1	55	M	nephroureterectomy	TCC, G3, pT3pN1M0	liver (multiple)	GC×3, GCD×6	neutropenia, anemia, thrombocytopenia	pCR	12 (alive)
2	46	M	total cystectomy	TCC+adenoca, G3, pT3bpN0M0	liver (multiple), lung, lymphnode	GC×2, GCD×5	neutropenia, anemia, thrombocytopenia, nausea, vomiting	PR	7
3	66	M	TURBT	TCC, G3, >pT2	liver (multiple)	GC×8, GCD×6	neutropenia, anemia, thrombocytopenia	PR	15

新規抗癌剤を用いる救済化学療法としては, docetaxel 単剤では奏効率13%¹⁰⁾, paclitaxel+ifosfamide (IFM) では奏効率15%¹¹⁾, gemcitabine+paclitaxel で奏効率47~60% (CR 率28%) などが報告されている^{12,13)}

われわれは以前, CDDP を含む化学療法抵抗性転移性尿路上皮癌に対し, 2nd-line therapy として gemcitabine+CBDCA 併用療法 (GC 療法) を, 3rd-line therapy として gemcitabine+CBDCA+docetaxel (GCD 療法) の救済化学療法を行い, GC 療法で奏効率36% (CR 率21%), GCD 療法で奏効率63% (CR 率13%) を報告した¹⁴⁾ 副作用を軽減し外来投与を目指す目的で, CDDP に代り CBDCA を, また paclitaxel に代わり溶解液中のアルコール濃度が低く過敏反応も少ない¹⁵⁾ docetaxel を選択し用いた.

Carles ら¹⁶⁾ は転移性尿路上皮癌に対し, first line therapy として gemcitabine (1,000 mg/m²: days 1, 8)+CBDCA (AUC 5 mg/ml/min: day 2) を3週毎に投与し, 62%の奏効率 (CR 率10%) を報告している. MVAC 療法と比較して奏効率, CR 率共に遜色なく, grade 3~4 の好中球減少が25~31%, 血小板減少が10~25%, 貧血が5~15%, grade 3 の悪心嘔吐が6%と, MVAC に比べ毒性が軽微である利点があると結論している. また, Hussain ら¹⁷⁾ は gemcitabine (800 mg/m²: days 1, 8)+CBDCA (AUC 5 mg/ml/min: day 1) に paclitaxel (200 mg/m²: days 1, 8) を追加して3週毎に投与し, 奏効率68% (CR 率32%) と高い奏効率がえられたが, 副作用は比較的軽微であったと報告している.

今回われわれは, MVAC 療法抵抗性の肝転移が出現した3例の治療経過を報告した. まず gemcitabine+CBDCA の2剤併用療法を行い, 病巣の進行を認めた場合には docetaxel を加える方針で救済化学療法を試みた. 3例とも GC 療法で著明な病巣の縮小を認めたが, 奏効期間が短く, GCD 療法に変更したところ1例で pCR を, 2例で PR を達成した. しかしこれも奏効期間が短く, 2例は救済化学療法開始後7~15カ月で癌死した.

3例とも薬剤使用量の増加にしたがい grade 3~4 の貧血, 血小板減少, 白血球減少を認め, それぞれ濃厚赤血球および濃厚血小板の輸血, G-CSF の投与を必要としたが, 異常出血や重症感染症は出現しなかった. 治療の前後で腎機能に変化は認めず, 腎機能低下症例や, 外来での化学療法も比較的容易であると考えられた. また, 今回の3例はいずれも (high-dose) MVAC 療法3コース後に GC, GCD 療法を行ったが, 症例1で計9コース, 症例2で計7コース, 症例3で計14コースと多コース施行可能であった. 悪心嘔吐も先行した MVAC 療法に比して軽微であった.

症例1, 3は評価対象病変が肝転移のみであったため, 高い局所効果をえる目的で, 肝動脈内注入療法とした. gemcitabine は膀胱癌肝転移で¹⁸⁾, docetaxel は乳癌肝転移で¹⁹⁾, 肝動注療法により高い効果を認めた報告がある. また抗癌剤の種類は異なるが, 大腸癌肝転移での肝動注投与と全身投与との randomized study では²⁰⁾, 肝動注の方が肝転移縮小率は高い. しかし肝外での腫瘍進展率や薬剤性肝障害の発生率も肝動注投与の方が高いと報告されている. 症例2では全身投与で肝転移の縮小効果は十分に認められたことから, 肝動注療法後に骨転移が出現した症例1は, 全身投与の適応であったかもしれない. また動注化学療法では全身副作用の軽減も期待されているが, 尿路上皮癌に対する MVAC 療法では, 動注投与と全身投与で全身副作用に差がないとの報告がある²¹⁾ 自験例でも両者で全身副作用の差を認めず, 肝動注に伴う薬剤性肝機能障害も認めなかった. 動注療法の意義については今後の検討を要すると思われる.

結 語

GC および GCD 療法を MVAC 療法抵抗性の肝転移が出現した3例に施行し, 一時的に良好な効果をえた. 奏効期間は6~12カ月と短いものの, 副作用が軽微であり, 救済化学療法の選択肢として考慮されえると考えられた.

文 献

- 1) Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al.: Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* **15**: 2564-2569, 1997
- 2) Sternberg CN, Yagota A, Scher HI, et al.: M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 3) Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al.: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* **10**: 1066-1073, 1992
- 4) Sternberg CN, de Mulder PHM, Schonagel JH, et al.: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European organization for research and treatment of cancer protocol No. 30924. *J Clin Oncol* **19**: 2638-2646, 2001

- 5) Sengerov L, Kamby C, Geertsens P, et al.: Predictive factors of response to cisplatin-based chemotherapy and the relation of response to survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **46**: 357-364, 2000
- 6) Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al.: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* **15**: 3394-3398, 1997
- 7) Moore MJ, Tannock I, Ernst DS, et al.: Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* **12**: 3441-3445, 1997
- 8) de Wit R, Kruit WH, Stoter G, et al.: Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* **78**: 1342-1345, 1998
- 9) 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
- 10) McCaffrey JA, Hilton S, Mazumder M, et al.: Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* **15**: 1853-1857, 1997
- 11) Sweeney CJ, Williams SD, Finch DE, et al.: A phase II study of paclitaxel and ifosmide for patients with advanced refractory carcinoma of the urothelium. *Cancer* **86**: 514-518, 1999
- 12) 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
- 13) Meluch AA, Greco FA, Burris HA III, et al.: Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* **19**: 3018-3024, 2001
- 14) Hoshi S, Oyama C, Ono K, et al.: Gemcitabine plus carboplatin, and gemcitabine, docetaxel and carboplatin combined chemotherapy regimens in patients with metastatic urothelial carcinoma previously treated with a platinum-based regimen. *Int J Clin Oncol*: in printing.
- 15) Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, et al.: Use of docetaxel (Taxotere) in patients with paclitaxel (Taxol) hypersensitivity. *Anticancer Drugs* **11**: 565-568, 2000
- 16) Carles J and Nogue M: Gemcitabine/Carboplatin in advanced urothelial cancer. *Semin Oncol* **28**: 19-24, 2001
- 17) Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al.: Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* **19**: 2527-2533, 2001
- 18) 堀内彦之, 石川博人, 平城 守, ほか: 進行膀胱癌に対する gemcitabine (GEM) 動脈内注入 (動注) 化学療法の検討. *癌と化療* **29**: 2065-2069, 2002
- 19) 前田義隆, 西田峰勝, 高尾貴史, ほか: Docetaxel 肝動注が奏効した乳癌肝転移の1例. *癌と化療* **26**: 1951-1954, 1999
- 20) Cohen AD and Kemeny NE: An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist* **8**: 553-566, 2003
- 21) 内田潤二, 岡田日佳, 大口尚基, ほか: 尿路上皮癌に対する M-VAC 化学療法における全身投与と動注投与の副作用の比較. *泌尿紀要* **43**: 637-640, 1997

(Received on October 20, 2003)
(Accepted on January 12, 2004)