

進行性膀胱癌の多発肺転移に対しパクリタキセル/ イホスファミド/ネダプラチン療法が有効であった2例

細見 俊秀^{1,2}, 柴崎 昇^{1,3}, 大塚 光^{1,4}

請田 翔子^{1,5}, 牧野 雄樹^{1,6}, 七里 泰正^{1,7}

¹市立大津市民病院泌尿器科, ²京都大学医学部附属病院泌尿器科

³神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科, ⁴北野病院泌尿器科

⁵公立豊岡病院泌尿器科, ⁶康生会武田病院泌尿器科, ⁷大津赤十字病院泌尿器科

ADVANCED BLADDER CANCER WITH MULTIPLE PULMONARY METASTASES TREATED WITH PACLITAXEL/IFOSFAMIDE/ NEDAPLATIN THERAPY: TWO CASE REPORTS

Toshihide HOSOMI^{1,2}, Noboru SHIBASAKI^{1,3}, Hikari OTSUKA^{1,4},
Shoko UKETA^{1,5}, Yuki MAKINO^{1,6} and Yasumasa SHICHIRI^{1,7}

¹*The Department of Urology, Otsu City Hospital*

²*The Department of Urology, Kyoto University Hospital*

³*The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital*

⁴*The Department of Urology, Kitano Hospital*

⁵*The Department of Urology, Toyooka Hospital*

⁶*The Department of Urology, Koseikai Takeda Hospital*

⁷*The Department of Urology, Japanese Red Cross Otsu Hospital*

The standard treatment for advanced urothelial carcinoma includes platinum-based chemotherapy and programmed cell death protein 1 or programmed death ligand 1 inhibitors. However, urothelial carcinomas are often associated with both intrinsic and acquired resistance to these treatments. Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin (TIN) chemotherapy has been proven to be effective as the second- or third-line treatment for platinum-resistant advanced urothelial cancer. Herein, we report two cases of patients with advanced bladder cancer resistant to platinum-based chemotherapy or pembrolizumab, who were treated with TIN chemotherapy. The first case was in a 66-year-old woman treated with gemcitabine and cisplatin (GC) chemotherapy followed by gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy for multiple pulmonary metastases after radical cystectomy. Following reduction in pulmonary metastases after six courses of TIN treatment, metastasectomy and two courses of adjuvant TIN treatment were administered, with no recurrence for eight years. The other case was in a 70-year-old man treated with GC chemotherapy and pembrolizumab for invasive bladder cancer and multiple pulmonary metastases. We treated this patient with salvage pelvic exenteration. Pulmonary metastases significantly decreased after six courses of TIN chemotherapy. After a partial response for seven months; the patient died due to a novel cerebellar metastasis after six courses of TIN chemotherapy. Thus, we conclude that TIN chemotherapy can be considered as a third line treatment for advanced urothelial cancer resistant to platinum-based chemotherapy and pembrolizumab.

(Hinyokika Kiyo 69 : 183-188, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_7_183)

Key words : Advanced bladder cancer, TIN chemotherapy, Multiple pulmonary metastases

緒 言

進行性膀胱癌に対しては、従来、プラチナ製剤ベースの一次治療、ペムプロリズマブ (PEM) などの免疫チェックポイント阻害薬による二次治療が用いられている。しかし、再発あるいは転移性進行性尿路上皮癌は依然として予後不良な症例が多い。

今回われわれは、多発肺転移を伴う筋層浸潤性膀胱

癌症例において、シスプラチンをベースとした化学療法もしくは PEM 療法が無効となった2症例において、TIN 療法で多発肺転移の縮小が得られたので、文献的考察を加えて報告する。

TIN 療法は保険適応外である。本症例では、院内の倫理委員会に問い合わせ、承認を得た上で、患者にも十分なインフォームドコンセントを実施し、施行した (市立大津市民病院医療倫理委員会 236番)。

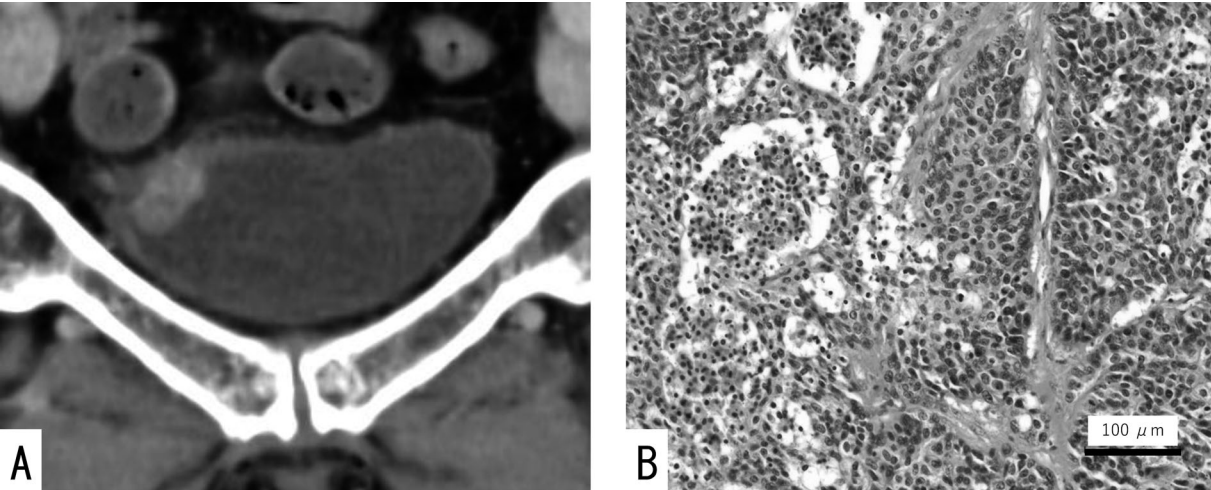


Fig. 1. A) CT shows clinical T3b bladder cancer in case 1. B) Pathological findings of radical cystectomy reveal some viable urothelial cancer cells and other degenerated cells with central necrosis in case 1.

症 例

患者 1 : 66歳, 女性
主 訴 : 肉眼的血尿
既往歴 : 子宮筋腫 (1996年手術)
内服薬 : なし
現病歴 : 2009年 9 月, 肉眼的血尿を自覚し, 当科を

Table. TIN chemotherapy regimen every 4 weeks

	Dose	Day 1	Day 2	Day 3
Paclitaxel	175 mg/m ²	○		
Ifosfamide	1,500 mg/m ²	○	○	○
Nedaplatin	70 mg/m ²	○		

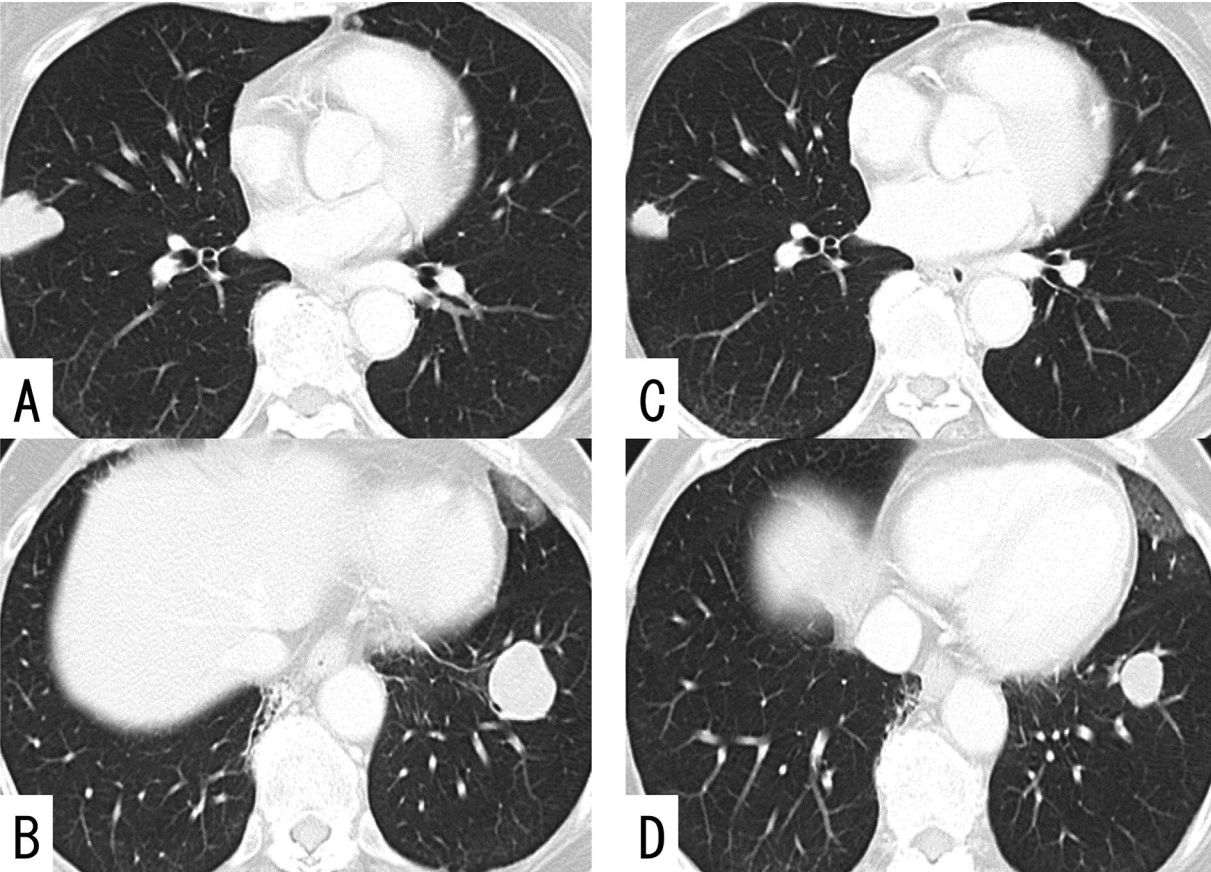


Fig. 2. (A) and (B) show multiple pulmonary metastases of case 1 before TIN chemotherapy. (C) and (D) show multiple pulmonary metastases of case 1 after six courses of TIN chemotherapy.

受診した。

血液検査所見: WBC 6,600 μ l (3,300~8,600 μ l), Hb 10.6 g/dl (13.5~17.3 g/dl), Plt 10.2 万 / μ l (15.8~34.8 万 / μ l), CK 438 U/l (59~248 U/l), AST 32 U/l (13~30 U/l), ALT 29 U/l (10~42 U/l), LDH 263 U/l (124~222 U/l), T-Bil 0.7 mg/dl (0.4~1.5 mg/dl), TP 7.3 g/dl (6.6~8.1 g/dl), Alb 4.0 g/dl (4.1~5.1 g/dl), BUN 25 mg/dl (8~20 mg/dl), Cre 0.9 mg/dl (0.65~1.07 mg/dl), Na 142 mmol/l (138~145 mmol/l), K 3.2 mmol/l (3.6~4.8 mmol/l), Cl 105 mmol/l (101~108 mmol/l), CRP 0.1 mg/dl (0~0.14 mg/dl)

治療経過: 膀胱鏡で右側壁に 2 cm の結節型腫瘍を認め、CT で筋層を越えて浸潤する所見を認めたが、骨盤内を含めたリンパ節や肺・肝などの他臓器への転移は認めなかった (Fig. 1A)。同月に施行した経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-BT) の病理結果は、Invasive Urothelial Carcinoma (UC), G3 で、筋層への浸潤を伴っていたため、画像所見と合わせて、膀胱癌 cT3bN0M0 と診断した。ゲムシタビン/シスプラチン (GC) 療法を 3 コース行った後、2010 年 1 月に根治的膀胱全摘除術、回腸新膀胱造設術を施行した。摘出標本の病理結果は、UC, G3, ypT2b, ly1, v0, n0 で、一部に残存腫瘍を認めたものの、変性や壊死を多く伴っていた (Fig. 1B)。GC 療法が奏効したと判断し、術後に GC 療法を 2 コース追加したが、同年 7 月の CT で 4 カ所の肺転移を認めた。二次治療としてゲムシタビン/パクリタキセル/シスプラチン (GPC) 療法を開始し、8 コース目までは肺転移の縮小を認めたが、以後増大と新規の肺転移が出現したため、進行 (Progressive Disease: PD) と判断した。このため、三次治療として、TIN 療法 (Table) を開始した。6

コース目に CTC-AE G4 の好中球減少および血小板減少の副作用を認めたものの、化学療法は継続可能であった。肺転移は著明に縮小し、左 S3, S5, S8 および右 S4 に腫瘍の残存を認めるのみであった (Fig. 2A~D)。これらの残存腫瘍に対し左、右の順に胸腔鏡下肺部分切除術を施行し、病理結果では、大部分に変性や壊死を認めたが、一部に残存腫瘍を認めた (Fig. 3)。術後のアジュバント療法として、TIN 療法を 2 コース追加施行し、以後、現在まで 8 年間再発なく経過している。

治療効果判定の基準には、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1 を用いた¹⁾。

患者 2: 70 歳, 男性

既往歴: C 型肝炎

内服薬: なし

現病歴: 前医にて筋層浸潤性膀胱癌・多発肺転移に対し、GC 療法を 4 コース、ペムプロリズマブ (PEM) を 7 コース施行後に PD となり、Best Supportive Care (BSC) の方針を提示されたものの、ECOG Performance Status は 0 で、治療継続を希望され、当科を受診した。

血液検査所見: WBC 5,100 μ l (3,300~8,600 μ l), Hb 11.2 g/dl (13.5~17.3 g/dl), Plt 19.1 万 / μ l (15.8~34.8 万 / μ l), CK 141 U/l (59~248 U/l), AST 21 U/l (13~30 U/l), ALT 11 U/l (10~42 U/l), LDH 227 U/l (124~222 U/l), T-Bil 0.6 mg/dl (0.4~1.5 mg/dl), TP 6.6 g/dl (6.6~8.1 g/dl), Alb 3.8 g/dl (4.1~5.1 g/dl), BUN 16 mg/dl (8~20 mg/dl), Cre 1.12 mg/dl (0.65~1.07 mg/dl), Na 143 mmol/l (138~145 mmol/l), K 4.3 mmol/l (3.6~4.8 mmol/l), Cl 108 mmol/l (101~108 mmol/l), CRP

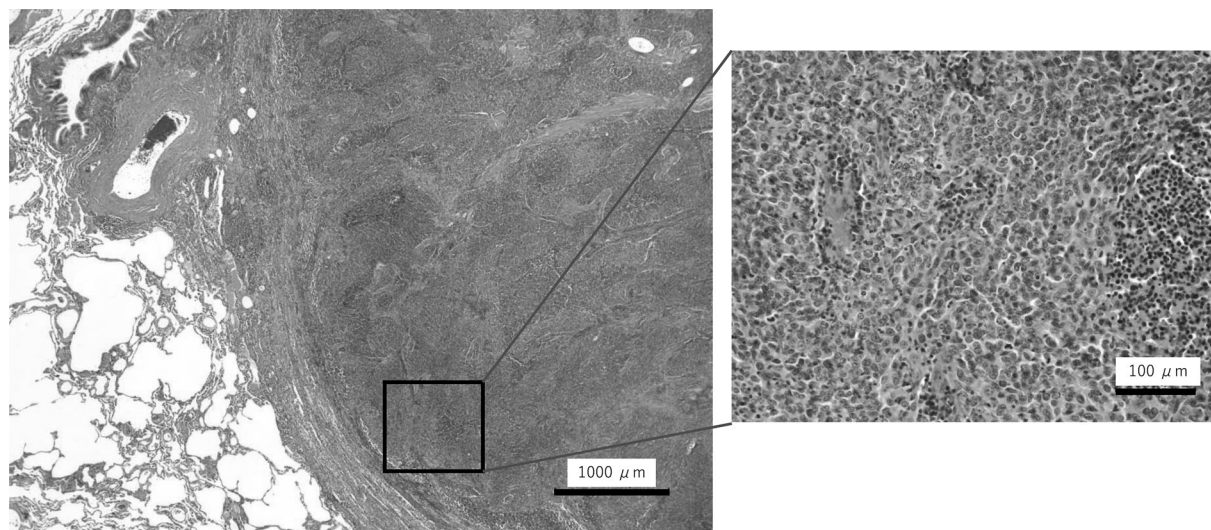


Fig. 3. Pathological findings of resected pulmonary metastases in case 1 after six courses of TIN treatment reveal some viable urothelial cancer cells and other degenerated cells with central necrosis.

0.44 mg/dl (0~0.14 mg/dl)

治療経過：当科受診時の CT および MRI で直腸浸潤を伴う浸潤性膀胱癌の所見 (Fig. 4A) と多発肺転移を認めた。血尿、膀胱痛などの局所症状も強く、骨盤内臓全摘術を先行した。病理結果は腺上皮への分化を伴う尿路上皮癌, G2>G3, ypT4N2, ly1, v1 (Fig.

4B), 左閉鎖リンパ節および左内腸骨リンパ節に転移を認め、前立腺と直腸に広く浸潤していた。術後1カ月で嘔吐症状とふらつきが出現し、頭部 CT で左小脳転移が認められたため、35 Gy の全脳照射を施行し、小脳転移は著明に縮小した。その後、肺転移に対し GC 療法を3コース、PEM を2コース施行したが、

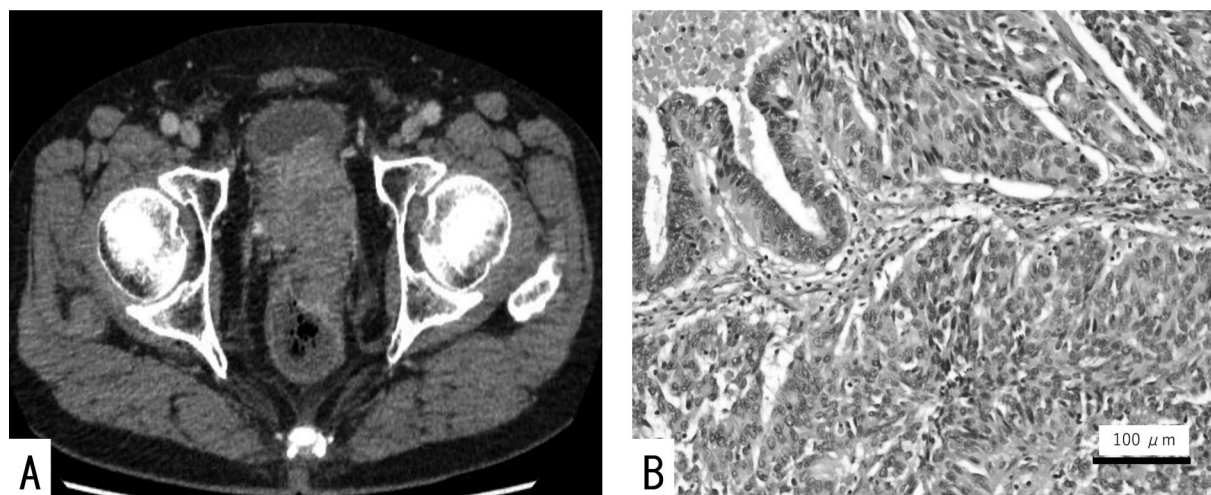


Fig. 4. (A) CT and MRI findings show clinical T4 bladder cancer in case 2 with rectal and prostatic invasion. (B) Pathological findings of the specimen of salvage pelvic exenteration reveal invasion of urothelial cancer cells with differentiation into glandular epitheliums invading the rectum and the prostate.

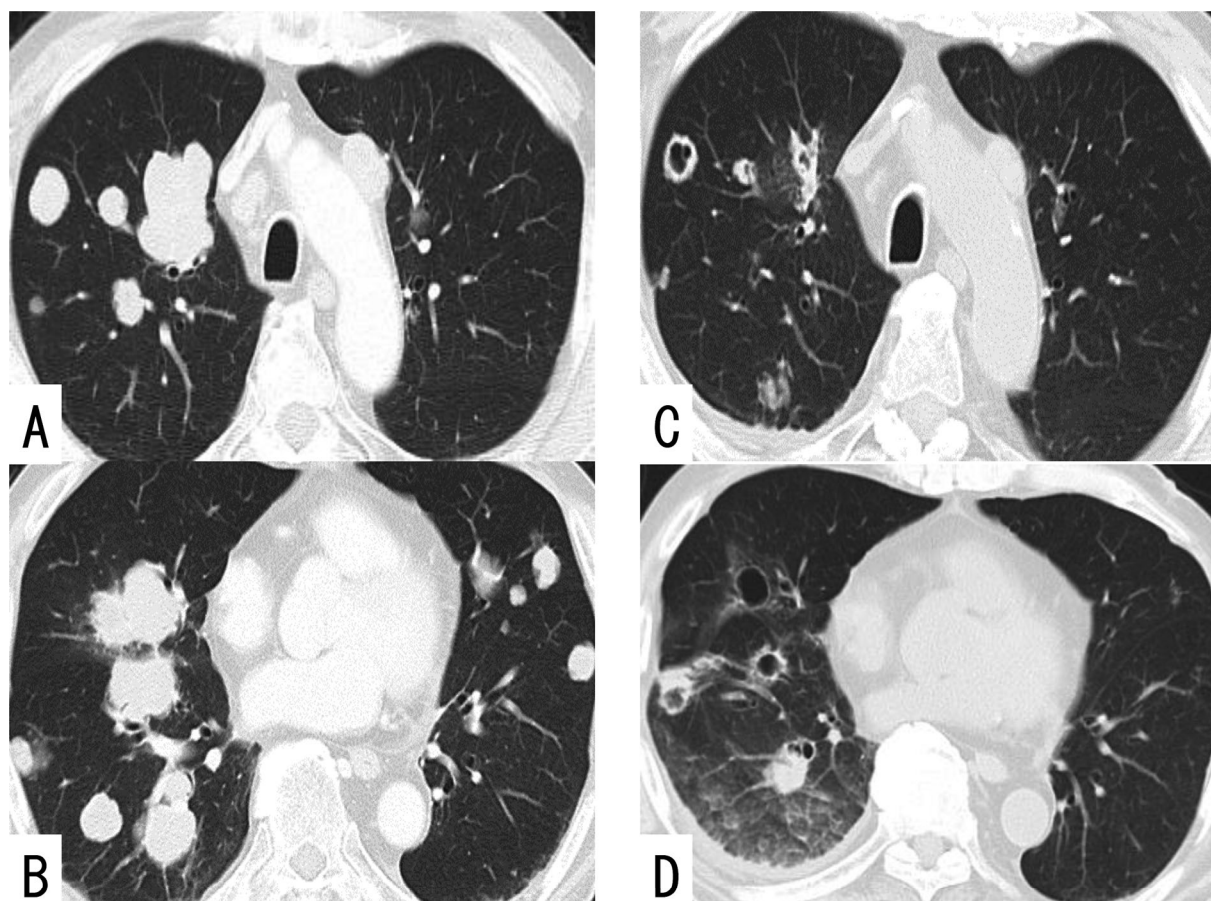


Fig. 5. (A) and (B) show multiple pulmonary metastases in case 2 before TIN chemotherapy. (C) and (D) show multiple pulmonary metastases in case 2 after six courses of TIN chemotherapy.

効果を認めなかった。小脳転移治療後の全身状態もよく、治療継続の希望もあったので、TIN 療法を 6 コース行った。低リスクの発熱性好中球減少症および CTC-AE G4 の血小板減少の副作用を認めたが、肺転移の著明な縮小を認め (Fig. 5A~D)、部分奏効 (Partial Response: PR) が得られた。TIN 療法施行中、7 カ月間にわたり全身状態は安定し、職場復帰も可能であったが、7 コース目投与前に新規に小脳転移が出現し、同部位からの出血を認め、TIN 療法は継続できず、BSCに移行し、翌月に死亡した。

考 察

進行性膀胱癌に対しては、メソトレキセート/ビンブラチン/アドリアマイシン/シスプラチン (MVAC) 療法が長く標準治療とされてきたが、2000 年に von der Maase H らにより、同等の効果で、毒性の少ない GC 療法が報告された²⁾。2017 年には Bellmunt らにより、免疫チェックポイント阻害薬である PEM の有効性が示され³⁾、また、本邦の膀胱癌診療ガイドライン2019年度版においても、進行性膀胱癌の二次治療の 1 つとして PEM が推奨されている⁴⁾。

Bellmunt らは、GC 療法にパクリタキセルを加えた GPC 療法を報告、進行性尿路上皮癌58例において、完全奏効 (Complete Response: CR) 16例 (27.6%)、PR 29例 (50%)、全奏効率77.6%の良好な成績であった⁵⁾。この報告をもとに、症例 1 は、GC 療法後の二次治療として GPC 療法を施行、当初は奏効したものの最終的には病勢の進行を認めた。

一方、鈴木らはシスプラチン併用多剤化学療法が無効となった進行性尿路上皮癌に対してパクリタキセル、イホスファミド、ネダプラチンの 3 剤を併用した TIN 療法について報告した⁶⁾。12例に施行し、CR 3 例、PR 8 例で、奏効率は91.6%、奏効した11例の全奏効期間は 3~20カ月 (中央値 9 カ月) の結果であった。また、Kitamura らは2011年にシスプラチンベースの化学療法が無効となった進行性尿路上皮癌45例に対する TIN 療法について報告し、CR 2 例 (4%)、PR 16 例 (36%)、安定 (Stable Disease: SD) 15 例 (33%) で、全奏効率40%と比較的良好な成績を示した⁷⁾。同報告では、肺転移症例 4 例中 3 例が PR であった。さらに、2016年には、Kobayashi らが進行性尿路上皮癌33例に対して TIN 療法を施行し、CR 3 例 (9%)、PR 7 例 (21%)、SD 11 例 (33%)、PD 12 例 (36%) で、肺転移症例では 5 例中 1 例が PR であったと報告した⁸⁾。

症例 1 は、PEM が臨床導入される前であり、GC 療法と GPC 療法の後に PD となり、TIN 療法で、著明な転移巣の縮小が得られ、残存腫瘍の摘出により surgical CR が得られたと考えられる。また、本症例

では、ゲムシタビン、パクリタキセル、シスプラチン使用後に TIN 療法が奏効したが、ネダプラチンは、シスプラチンに耐性を持つ症例の28%に感受性を有すること、シスプラチンより腎毒性や消化器毒性の少ない第 2 世代プラチナ製剤であるネダプラチンを用いることでより高い相対用量強度で施行できたためと考えられる^{7,9)}。

プラチナ製剤ベースの化学療法と PEM 後の三次治療として、2018年の Szabados らの報告では、GC 療法、ゲムシタビン/カルボプラチン療法、カルボプラチン/パクリタキセル療法、ドセタキセル療法などが施行されたが、奏効率は約21%程度であり芳しいものではなかった¹⁰⁾。

症例 2 においては、GC 療法、PEM 無効後に TIN 療法を試みたところ、肺転移が著明に縮小し、延命効果と QOL の改善が得られたと考えている。これまで PEM 後に TIN 療法が奏効した報告はなく、今回のわれわれの経験は、三次治療としての TIN 療法の可能性を示したものと思われる。

TIN 療法の主な副作用は、骨髄抑制であり、これまでの報告では、CTC-AE G3 以上の好中球減少が全例に認められ、22.2~36%において発熱性好中球減少症を認めている。さらに、CTC-AE G3 以上の貧血および血小板減少がそれぞれ15.6~33、18.2~33.3%に認めている。この他、食欲不振、疲労、肝機能障害を認めている。治療関連死はなく、また、化学療法の中止に至ることはなく継続投与が可能であったと報告されている⁶⁻⁹⁾。症例 1 において、CTC-AE G4 の好中球減少および血小板減少を、症例 2 においては、低リスクの発熱性好中球減少症および血小板減少を認め、G-CSF 製剤の投与や血小板輸血を行ったが、いずれの症例も化学療法は継続可能であった。

近年、新たな三次治療としてエンホルツマブ ベドチン (EV) 療法の有効性が示され、2021年11月に本邦にも導入され、EV-301 試験の結果から、GC 療法、PEM 後の三次治療として現在では EV 療法が中心となっている¹¹⁾。しかし、EV 療法は重篤な皮膚障害などの有害事象が生じて治療継続困難となることがあり、再発あるいは転移性の進行性尿路上皮癌は依然として予後不良であることも多い。骨髄抑制による CTC-AE G4 の好中球減少などの副作用に注意する必要があるものの、今後も TIN 療法が三次治療以降の選択肢として一考の価値があると考えられる。

結 語

進行性膀胱癌の多発肺転移 2 症例において、プラチナベースの化学療法やペムプロリズマブが無効となった後のパクリタキセル/イホスファミド/ネダプラチン療法が奏効し、1 例で残存腫瘍切除により長期

間のCRを、もう1例で一定期間のPRを経験したので文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第109回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* **92**: 205–216, 2000
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 日本泌尿器科学会 編集: 膀胱癌診療ガイドライン 2019年度版
- 5) Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, et al.: A phase I–II study of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* **18**: 3247–3255, 2000
- 6) 鈴木 信, 篠原信雄, 原林 透, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する TIN (paclitaxel, ifosfamide, nedaplatin) 療法. *Jpn J Cancer Chemotherapy* **31**: 561–565, 2004
- 7) Kitamura H, Taguchi K, Kunishima Y, et al.: Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin as second-line treatment for patients with metastatic urothelial carcinoma: a phase II study of the SUOC group. *Cancer Sci* **102**: 1171–1175, 2011
- 8) Kobayashi K, Matsuyama H, Shimizu K, et al.: Clinical significance of a second-line chemotherapy regimen with paclitaxel, ifosfamide and nedaplatin for metastatic urothelial carcinoma after failure of cisplatin-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* **46**: 775–780, 2016
- 9) Shinohara N, Harabayashi T, Suzuki S, et al.: Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin in patients with urothelial cancer who had received prior cisplatin-based therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* **58**: 402–407, 2006
- 10) Szabados B, van Dijk N, Tang YZ, et al.: Response rate to chemotherapy after immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial cancer. *Eur Urol* **73**: 149–152, 2018
- 11) Thomas P and Rosenberg JE, et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **384**: 1125–1135, 2021

(Received on August 29, 2022)

(Accepted on March 1, 2023)