

M-VAC 療法後の尿路上皮癌に対するセカンドラインとしての Gemcitabine-Cisplatin 療法の経験

本多 正人, 波多野浩士, 佐藤 元孝, 辻本 裕一
高田 剛, 松宮 清美, 藤岡 秀樹
大阪警察病院泌尿器科

SECOND-LINE CHEMOTHERAPY WITH GEMCITABINE AND CISPLATIN FOR UROTHELIAL CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH OR RESISTANT TO M-VAC THERAPY

Masahito HONDA, Koji HATANO, Mototaka SATOH, Yuichi TSUJIMOTO,
Tsuyoshi TAKADA, Kiyomi MATSUMIYA and Hideki FUJIOKA
The Department of Urology, Osaka Police Hospital

We evaluated the efficacy of gemcitabine-cisplatin (GC) therapy as a second line chemotherapy for recurrent urothelial cancer previously treated with or resistant to methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC) therapy. Four patients who had recurrent cancer after adjuvant M-VAC therapy and five patients with resistant lesions to M-VAC were treated by GC. Of the nine patients, three completely responded to GC and three obtained partial response. These complete responders were cancer-free for 34, 32 and 24 months. In one partial responder, the metastatic masses have been decreasing in size for 12 months after completion of GC therapy. Our findings suggested that GC would be useful as a second line chemotherapy for urothelial cancer previously treated with M-VAC.

(Hinyokika Kiyo 52 : 693-698, 2006)

Key words : Urothelial cancer, Second-line chemotherapy, Gemcitabine and cisplatin

緒 言

転移性あるいは手術不能な尿路上皮癌に対する化学療法として現在 M-VAC 療法が標準的治療とされているが、その奏効率 (PR+CR) が約60%程度であること¹⁾、奏功期間が短いことなどの問題点がある。近年尿路上皮癌のセカンドライン化学療法として、タキサン系抗癌剤や gemcitabine (GEM) などによる治療成績が良好とされつつあるが、さらなるエビデンスの積み重ねが必要とされている²⁾。今回尿路上皮癌の M-VAC 療法後の再発および効果不良症例に対して GEM と Cisplatin (CDDP) による化学療法 (以下 GC 療法と略す) を施行したので、その結果について報告する。

対 象 と 方 法

尿路上皮癌で、術後の補助的 M-VAC 療法施行後に再発をきたした4例および M-VAC 療法で効果不良と判断された5例の計9例を対象とした。治療施行前に、GC 療法は欧米では初回化学療法として M-VAC 療法と同等の評価が報告されているものの本邦ではいまだ承認されていないこと、2次化学療法とし

ての効果はいまだ確立されていないことなどを十分説明し、informed consent を得た。症例の内訳はリンパ節転移症例が5例、肺転移症例2例、局所再発1例、多発転移を伴う手術不能例が1例である (Table 1)。症例1～4が術後の補助的 M-VAC 療法施行後に再発をきたした症例で、原疾患はいずれも膀胱癌、再発部位は3例がリンパ節転移のみ、1例が骨盤腔内の局所再発であった。症例5～9は M-VAC 療法を施行したものの治療抵抗性と判断された症例で、いずれも原発巣は腎盂癌である。症例5は肺転移巣に対して M-VAC 療法を4コース施行したものの NC で、18ヵ月後に肺転移巣の増大ならびに腰椎転移が出現し GC 療法を開始した。腰椎転移に対しては姑息的放射線療法を施行したため、今回の評価対象病変は肺転移巣のみとした。症例6, 7は術後の残存リンパ節転移に対して M-VAC 療法を行い NC および PD、症例8は術後の残存肺転移に対して同じく M-VAC 療法を行ったものの PD であった。症例9は尿細胞診の所見および画像検査によりリンパ節、肺、骨、肝、副腎転移を伴う手術不能進行腎盂癌と診断し、M-VAC 療法を施行したものの肺転移巣のみが PR となった以外、他の病変はいずれも PD であったため GC 療法を開始し

Table 1. Patient characteristics

No.	Age	Sex	Primary lesion	Histology	Grade	Infiltration type	Objective lesion	Situation	Effect of M-VAC [course]
1	61	M	Bladder	UC	G3	γ	LN	1	[2]
2	64	F	Bladder	UC	G3	γ	LN	1	[2]
3	61	M	Bladder	UC	G3	γ	LN	1	[2]
4	56	M	Bladder	UC	G3	γ	Local recurrence	1	[2]
5	68	M	Renal pelvis	UC	G2	β	lung	2	NC [4]
6	63	F	Renal pelvis	UC	G3	γ	LN	2	NC [3]
7	76	M	Renal pelvis	UC	G2	β	LN	3	PD [2]
8	64	F	Renal pelvis	UC	G3	γ	lung	3	PD [2]
9	61	M	Renal pelvis	UC	G3	Unknown	Primary・multiple meta*	3	PD [2]

1: Recurrence after adjuvant M-VAC, 2: Poor response to M-VAC, 3: No response to M-VAC, * LN, lung, liver, bone, adrenal gland.

た。病変部位をまとめると、リンパ節が6病変と最も多く、以下肺が3病変、原発巣、局所再発、骨、肝および副腎が各1病変ずつとなった。上記の9症例、14病変（骨転移巣以外いずれも最大長径10mm以上）を評価対象病変とし、GC療法終了直後の近接効果およびその後の経過について検討した。近接効果は膀胱癌取り扱い規約第3版³⁾に基づき、GC療法単独で治療されたすべての病変に対して治療終了後1～3週間後にCTと骨シンチで判定された。GC療法有効症例では、近接効果判定後から対象病変の増大もしくは新病変の出現を認めるまでの期間を奏効期間とした。

GC療法はMasseら⁴⁾の投与法一部改変して施行した。いずれの症例においても既施行の化学療法や年齢、PSなどから骨髄機能の低下が危惧されたためGEMの初回投与量を1g/bodyとしてday1, 8, 15に、CDDPの初回投与量を70mg/bodyとしてday2に点滴静注し、骨髄抑制に問題がなければMasseら⁴⁾に準じてGEMを1g/m²に、CDDPを70mg/m²に増量することとした。施行回数は原則として6コースとした。投与量の変更、休薬などは骨髄抑制などの副作用に応じて主治医の判断で行うこととした。

結 果

1. GC療法の実践および副作用

GC療法は3～6コース、全体で46コース（平均5.1コース）施行され、6コース完遂例は9例中6例であった。非完遂例の内訳は、症例6がCRを得たものの患者の希望から3コースで終了、症例8が3コース終了時点でPDであり無効と判断され中止、症例4がGC療法3コース終了時点でNCであったものの4コース終了時点で局所再発巣の顕著な増大および新たな肺転移巣の出現が認められ、治療無効と判断し他剤による化学療法に変更された。

GEMの1回投与量は後述する骨髄抑制のため全例で初回投与量（1g/body）が継続された。CDDPの1

回投与量も症例9のみが100mg/bodyで投与されたが、他の8例は70mg/bodyの投与が継続された。

National Cancer Instituteによるcommon terminology criteria for adverse events (CTCAE v3.0)に基づいた有害事象の出現頻度は、白血球減少がgrade23例、grade36例で、G-CSFの投与が施行されたものの重篤な感染症の合併は認められなかった。血小板減少はgrade12例、grade25例、grade31例、grade41例となり、grade4の1例（症例9）で血小板輸血が施行された。骨髄抑制（白血球2,500/mm³以下もしくは血小板50,000/mm³以下）のためday8のGEM投与が全46コース中27コースで休薬されたが、投与量の減量も行われなかった。その他grade2の肝機能障害が1例に認められたが自然軽快し、他の特記すべき有害事象は認められなかった。

2. 近接効果

症例別の総合近接評価はCR3例、PR3例、NC1例、PD2例となった（Table2）。GC療法開始時の状況別では、補助的M-VAC療法後の再発例では4例中CR2例、PR1例、PD1例となり、M-VAC抵抗例では5例中CR1例、PR2例、NC1例、PD1例であった。複数の病変を有する症例9の総合近接効果については、原発巣およびリンパ節・骨・副腎転移巣がPR、肺転移巣がCR、肝転移巣はNCであったため総合近接効果PRと判定した。

病変別の近接効果は14病変中CRが4病変、PRが6病変、NCが2病変、PDが2病変であった。病変部位別にまとめると、リンパ節が6病変中CR3例、PR2例、NC1例、肺は3病変中CR、PR、PDが各1例ずつ、その他各1例ずつではあるが原発巣、骨、副腎病変はPR、肝転移巣はNC、局所再発はPDであった。

3. 奏効期間・予後・効果出現時期

GC療法後の経過観察期間は全体で3～34カ月、平均生存期間15.2カ月（3～34カ月、中央値12.0カ月）

Table 2. Results of GC therapy

No.	Lesion	Number of GC	Result	Follow up (month)	Duration of GC effect (month)	Prognosis
1	LN	6	CR	33	32	Cancer death
2	LN	6	CR	34	34	NED
3	LN	6	PR	12	4	Cancer death
4	Local	4	PD	4		Alive with cancer*
5	Lung	6	PR	4	3	Alive with cancer**
6	LN	3	CR	24	24	NED
7	LN	6	NC	5	4	Cancer death
8	Lung	3	PD	3		Cancer death
9	Primary・multiple meta***	6	PR	18	12	Alive with cancer**

* Another chemotherapy was started, ** GC was re-started, *** LN, lung, liver, bone, adrenal gland.

となった。GC療法でresponseを得た6例（CR 3例，PR 3例）中治療終了後1年以上経過観察ができた症例は5例（CR 3例，PR 2例）で，それらの奏効期間は4～34カ月となった。CR症例3例の予後は症例2と6ではそれぞれ34，24カ月後の現在再発の兆候を認めていない。症例1は32カ月間CRが持続した後，肝転移の出現と急速な進行により癌死した。これらのCR症例におけるGC療法の効果出現時期は，症例1，2では3コース終了時点でそれぞれCRを得，さらに3コースが追加施行された。症例6も3コース終了時点でCRとなったが，患者の希望から残り3コースの追加を施行せず経過観察となった。

一方PR症例3例の予後は，症例3が3コース終了

時点でPRとなったもののその後3コースの追加施行による病変の縮小はなく，GC終了後4カ月でPDに転じ12カ月後に癌死，症例5が4カ月後に再度肺転移巣の増大傾向が出現したため現在GC療法7コース目を施行中である。多発転移を伴う手術不能例でPRと判定した症例9では，GC療法終了後も病変の縮小傾向が持続し，部位別効果判定でPRであった原発巣，リンパ節，副腎およびNCであった肝の転移巣は6カ月後さらに縮小し（Fig. 1, 2），同じくCRの肺（Fig. 3）およびPRの骨転移巣（左仙腸関節，右第8肋骨，腰椎）も増悪は認めなかった。12カ月後肝転移巣のみ増大傾向が出現，GC療法の再開により肝転移巣は再び縮小傾向を示し，他病変の増悪は認めてお

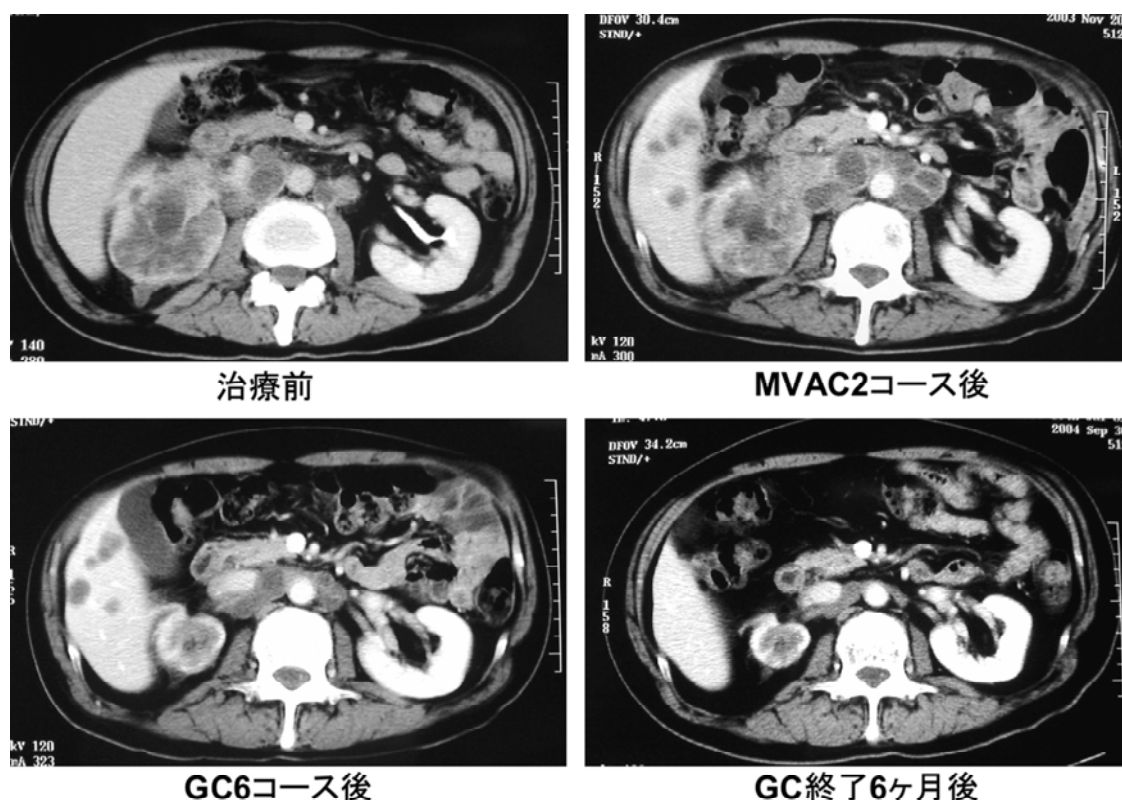


Fig. 1. CT of primary lesion and paraaortic lymph node metastases in patient #9.

らず、現在 GC 療法10コース目を施行中である。近接効果 NC と判定した症例7は4カ月後にリンパ節

転移の増大、肝・骨転移が急速に出現、進行し癌死した。

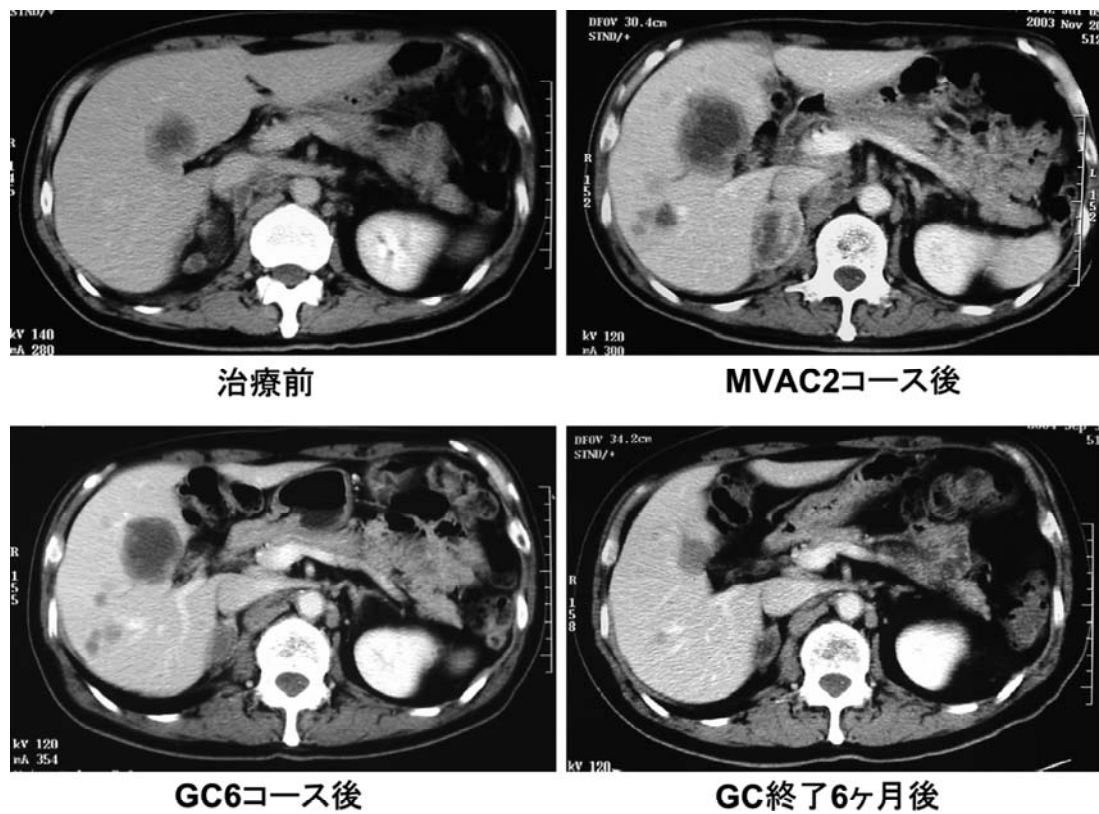


Fig. 2. CT of liver and adrenal gland metastases in patient #9.

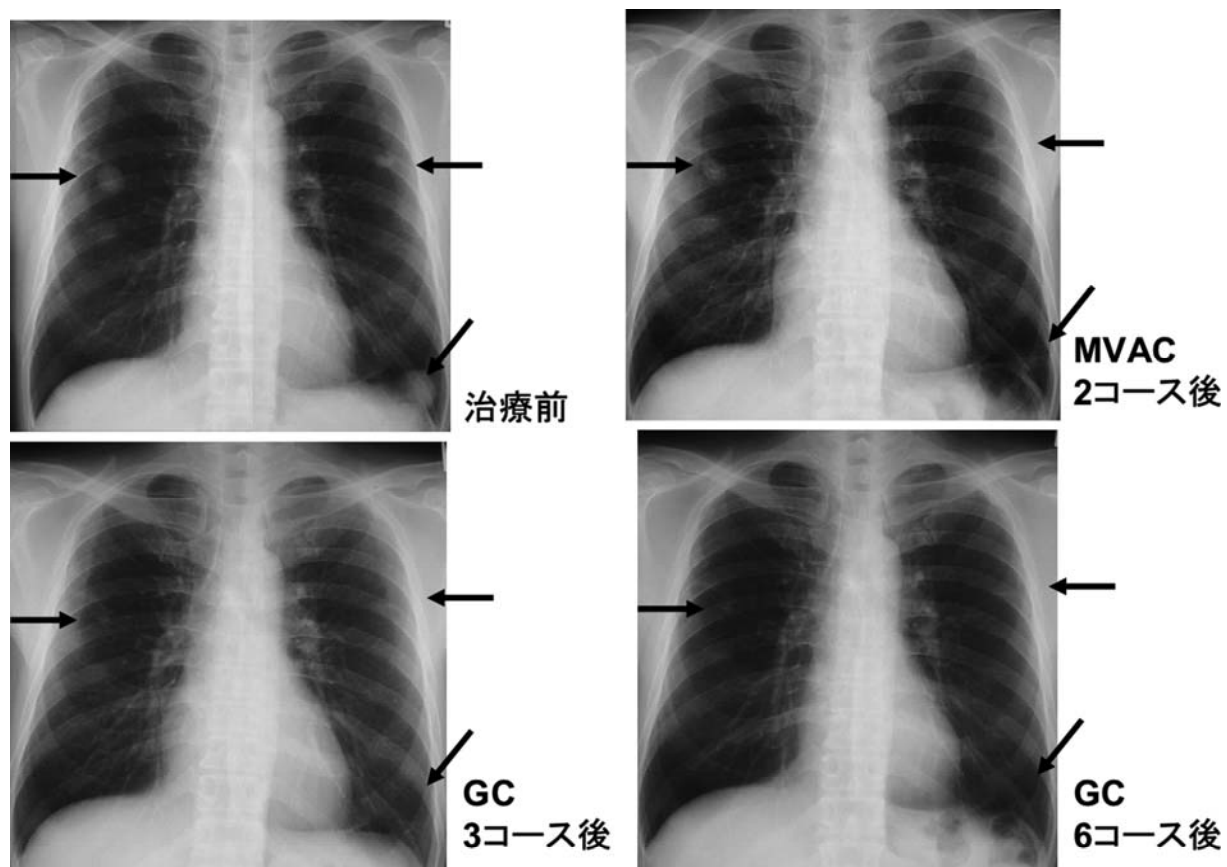


Fig. 3. Chest X-ray of lung metastatic lesions in patient #9.

考 察

尿路上皮癌に対する M-VAC 療法後のセカンドライン化学療法についてはいまだ確立されたものはないが, 近年 GEM やタキサン系抗癌剤, ifosfamide (IFM) などの薬剤を用いた治療が試みられている. タキサン系抗癌剤では paclitaxel (TXL) と IFM 併用で15%⁵⁾, docetaxel と IFM で25%⁶⁾, GEM を用いた治療では GEM と IFM で18%⁷⁾, GEM と IFM, CDDP 併用で41%⁸⁾, GEM とカルボプラチン併用で36%⁹⁾などの近接効果が報告されている. 当科でも GEM 単剤による CDDP 抵抗性尿路上皮癌への治療効果が TXL と異なり前治療の有無にかかわらず22.5%と比較的安定していること¹⁰⁾, GC 療法が膀胱癌の初回化学療法として, M-VAC 療法と同等の治療効果と少ない有害事象であったという Masse ら⁴⁾の報告などをもとに, 2002年から M-VAC 療法後のセカンドライン化学療法としての GC 療法を開始し, 今回 retrospective に検討した.

自験例での GC 療法の症例別近接効果での有効例は9例中6例 (CR 3例, PR 3例) 66.7%, M-VAC 抵抗性症例5例に限っても有効例は3例 (CR 1例, PR 2例) 60%であった. 近接効果としての有効率は比較的良好と考えられるが, 症例数が9例と少ないこと, 4例が補助的 M-VAC 療法後の症例であること, さらに Masse らの原法と比較して GEM および CDDP の投与量が少ないことなどセカンドラインとしての GC 療法の有効性について言及するにはいまだ検討すべき問題も多い. ただし CR を得た3例 (補助療法後の再発2例, M-VAC 抵抗例1例) の奏功期間は34, 32, 24カ月と比較的長期であり, かつ2例は現在も再発なく経過している. また症例9のように M-VAC 抵抗性多発転移を伴う進行腎盂癌に対して GC 療法が著効した症例も経験した. 以上からセカンドラインとしての GC 療法が有用である症例が存在すると考えられる.

M-VAC 療法は, リンパ節の治療効果が高く, 肝転移, 骨転移に対する効果は低いとされている¹¹⁾. 今回の検討でも, セカンドラインとしての GC 療法によるリンパ節病変の近接効果有効率は6病変中5病変 (83.3%) と良好で, 比較的長期間 CR が得られた3例もすべてリンパ節転移のみの症例であった. 一方 M-VAC 療法の効果が低いとされる肝転移, 骨転移に関しても, 症例9のように GC 療法が有効であった症例も存在した. また症例9では奏効期間が12カ月持続しその間病変の縮小が継続したものの, 再度肝転移巣のみが増大, GC 療法の再開により病変は再度縮小傾向に転じた. GC 療法は M-VAC と比べ, 副作用が比較的少ないため, 症例によっては維持的投与が施行

できる可能性もあり今後の検討が必要と思われる.

最近 GC 療法のほかにも, TXL と carboplatin による化学療法 M-VAC と同等の有用性も報告されている¹²⁾. またセカンドラインとしての GC 療法で効果不良であった症例に docetaxel を追加することでさらに有効率が増加したとする報告や⁹⁾, CDDP 投与後のセカンドライン化学療法として GEM と TXL の併用が有効であったとする報告もある¹³⁾. 今後尿路上皮癌に対する化学療法について, 標準治療のみならずセカンド・サードラインも含めた化学療法の体系化に関する検討が必要である.

結 語

M-VAC 療法施行後のセカンドライン化学療法として, GC 療法の有効性が示唆され, 今後さらに症例を増やして検討する価値があると考えられた.

本論文の要旨は第56回日本泌尿器科学会西日本総会にて発表した.

文 献

- 1) Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al.: A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* **8**: 1050-1055, 1990
- 2) 三木恒治, 三神一哉, 水谷陽一: 泌尿器科癌に対するセカンドライン化学療法の選択と意義. *癌と化療* **32**: 33-38, 2005
- 3) 膀胱癌取り扱い規約第3版. 日本泌尿器科学会病理学会編. 金原出版, 東京, 2001
- 4) Von der Masse 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
- 5) Sweeney CJ, Williams SD, Finch DE, et al.: A phase II study of paclitaxel and ifosfamide for patients with advanced refractory carcinoma of the urothelium. *Cancer* **86**: 514-518, 1999
- 6) Krege S, Remblink V, Borgermann C, et al.: Docetaxel and ifosfamide as second line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase 2 study. *J Urol* **165**: 67-71, 2001
- 7) Pectasides D, Aravantinos G, Kalofonos H, et al.: Combination chemotherapy with gemcitabine and ifosfamide as second-line treatment in metastatic urothelial cancer. a phase II trial conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* **12**: 1417-1422, 2001
- 8) Pagaliaro LC, Millikan RE, Tu SM, et al.: Cisplatin, gemcitabine and ifosfamide as weekly therapy: a

- feasibility and phase II study of salvage treatment for advanced transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* **20**: 2965-2970, 2002
- 9) 井上高光, 大山 力, 堀川洋平, ほか: MVAC 療法抵抗性肝転移に対して Gemcitabine, Carboplatin, Docetaxel の3者併用療法が奏効した尿路移行上皮癌の3例. *泌尿紀要* **50**: 273-277, 2004
- 10) Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al.: A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *Eur J Cancer* **34**: 1208-1212, 1998
- 11) 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
- 12) Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al.: Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* **100**: 1639-1645, 2004
- 13) Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, et al.: Chemotherapy with every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* **92**: 2993-2998, 2001
- (Received on November 16, 2005)
(Accepted on April 18, 2006)

Editorial Comment

本論文は、過去に M-VAC 化学療法の既往がある転移性尿路上皮癌に対して gemcitabine と cisplatin を投与した9例の近接効果と有害事象を報告したものである。Cisplatin と gemcitabine の併用療法は、欧米では標準治療として認識されているにもかかわらず、本邦ではまだ普及前の段階にある。少数例ではあるが、本治療法の経験を報告する論文としての意義は認められる。

しかし、本邦において、泌尿器科領域における薬物療法の報告については、まだ多くの問題点があると思われる。元来、疾患の罹患率自体が低いと、集計された症例数が少ないことは致し方ないとしても、研究的治療としてのデザインが不明確であったり、計画通りの治療と評価が厳密に行われているか疑問な時もある。

通常、薬物療法の成績を報告するときには、次のような点について、直接あるいは文献を引用しながら間接的に記載する必要がある。

- 1) Eligibility criteria
 - 2) 説明と同意書の取得方法
 - 3) 治療の詳細。つまり、投与量、投与計画、投与を中止あるいは再開するときの基準薬剤投与量の変更基準など
 - 4) 評価のエンドポイントとその意義
 - 5) 治療効果、有害事象を評価する基準などである。
- 通常、薬物療法の評価においては、近接効果よりは全生存期間と有害事象の profile が重要である。また、生存期間中の QOL が、その次の重要課題である。その評価結果により、新しい治療が次の標準的治療として生き残るかどうか決定される。繰り返しになるが、新しい薬物療法に関する報告は、たとえ少数例であっても、きちんとした研究計画書が作成され、それに準拠した治療が遂行された時にのみ有益なものとなる。さもなくば倫理的にも、科学的にも許容されない時代である。

静岡県立静岡がんセンター
泌尿器科 鷹 巢 賢 一