浸潤性膀胱癌に対する動注化学・放射線併用療法

—予後に関与する因子の検討—

国立病院四国がんセンター泌尿器科 (医長: 住吉義光)

住吉 義光 横田 欣也 秋山 昌範 橋根 勝義

愛媛県立中央病院泌尿器科 (医長: 中島幹夫)

辻村 玄弘 米田 文男 中島 幹夫

徳島市民病院泌尿器科 (医長: 前林浩次)

横 関 秀 明 前 林 浩 次

PROGNOSTIC FACTORS FOR MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER TREATED WITH A COMBINATION OF INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY AND LOW-DOSE RADIOTHERAPY

Yoshiteru Sumiyoshi, Kinya Yokota, Masanori Akiyama and Katsuyoshi Hashine

Department of Urology, Shikoku Cancer Center

Haruhiro Tsuzimura, Fumio Yoneda and Mikio Nakazima

Department of Urology, Ehime Prefectural Hospital

Hideaki Yokozeki and Kozi Maebayashi

Department of Urology, Tokushima Municipal Hospital

Clinical and pathological factors that affect short-term responses and long-term prognosis of muscle-invasive bladder cancer were studied in 73 patients who underwent a combination of intra-arterial chemotherapy and low-dose radiotherapy.

Complete Response (CR) was observed in 41 (56%) of the 73 patients. The frequency of CR was significantly different according to the sex (males 64%, females 29%; $p=0.0239$), clinical stage (T2 74%, T3 64%, T4 20%; $p=0.0005$), tumor size (<3 cm 81%, ≥ 3 cm 31%; $p<0.0001$), and tumor grade (G3 72%, G2 41%, $p=0.0127$). By multivariate analysis, a significant difference was observed only in the tumor grade.

The 5-year survival rate after bladder-preserving operations (median duration of follow-up 69 months) was significantly different according to the sex (males 75.2%, females 57.1%; $p=0.0427$), clinical stage (T2 86.3%, T3 82.3%, T4 33.8%; T2 vs T4, $p=0.0005$; T3 vs T4, $p=0.0107$), tumor size (<3 cm 89.6%, ≥ 3 cm 47.2%; $p=0.0012$), and tumor response (CR 95.0%, non-CR 38.6%; $p<0.0001$). By multivariate analysis, a significant difference was observed only in the tumor response.

The combination therapy of intra-arterial infusion and irradiation produced excellent short-term effects and prolonged the survival of the patients. Preservation of the bladder is considered to be possible in patients who obtained CR.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, intra-arterial chemotherapy plus radiotherapy, prognostic factors

要旨: 動注化学・放射線併用療法を施行した浸潤性膀胱癌73例について, CR および予後に関与する臨床病理組織学的因子につき検討した。

73例中41例(56%)にCRが得られた。CR率に関する因子は, 性(男性64%, 女性29% ($p=0.0239$)), 臨床病期(T2 74%, T3 64%, T4 20% ($p=0.0005$)), 腫瘍サイズ(3cm未満81%, 3cm以上31% ($p<0.0001$)), 異型度(G3 72%, G2 41% ($p=0.0127$)))であった。多変量解析では, 腫瘍の異型度のみに

有意差が認められた。

膀胱温存例での5年生存率（経過観察期間中央値69ヵ月）は、性・臨床病期・腫瘍サイズ・治療効果に有意差が認められた。つまり、男性75.2%、女性57.1%（ $p=0.0427$ ）、T2 86.3%、T3 82.3%、T4 33.8%（T2 vs T4： $p=0.0005$ 、T3 vs T4： $p=0.0107$ ）、3cm未満89.6%、3cm以上47.2%（ $p=0.0012$ ）、CR 95.0%、non-CR 38.6%（ $p<0.0001$ ）であった。多変量解析では、治療効果のみに有意差が認められた。

これらのことより、動注化学・放射線併用療法は、良好な近接治療効果および生存が得られた。CRが得られた症例では、膀胱温存が可能と思われる。

キーワード：浸潤性膀胱癌、動注化学放射線療法、予後規定因子

結 言

浸潤性膀胱癌に対する基本的治療方針は根治的膀胱全摘除術であるが、手術療法単独ではその予後は不良である。しかしながら、手術療法に放射線療法あるいは化学療法などを併用しても予後の著しい改善は得られていない。特に neoadjuvant chemotherapy の有用性については一定の結論がでておらず、現在多くの臨床研究が行われている。一方、最近では浸潤性膀胱癌に対し、膀胱温存および予後の改善を目的としたさまざまな治療法が報告されている^{1)~3)}。われわれは neoadjuvant therapy として動注化学・放射線併用療法を施行し、その有用性についてはすでに報告している⁴⁾⁵⁾。

今回は、同様な治療法を行っている三施設での治療成績を集積し、1. Complete Response (CR) に関与する因子、2. 予後に関与する因子、の二点に関し検討を行ったので報告する。またこれらの結果よりどのような症例がこの膀胱温存療法により治療が可能であるかを考察する。

対象および方法

1979年6月より1990年12月までに、国立病院四国がんセンター、愛媛県立中央病院、徳島市民病院において加療された浸潤性膀胱癌73例を対象とした（Table 1）。治療前の対象症例の評価方法は、膀胱鏡、CT scan 双手診、尿細胞診、TUR 生検および経尿道的超音波により行った。TUR 生検は腫瘍すべてを切除するのではなく、筋層浸潤が判定できる程度とした。また random biopsy は行っていない。

治療方法はすでに報告しているので簡単に記述する⁴⁾⁵⁾。カテーテル先端を総腸骨動脈分岐部直上におき、注入中は両側大腿動脈を用手的に圧迫阻血する。レジメンは1日に放射線2Gy照射後、doxorubicin (ADM) もしくは pirarubicin (THP) を20~30mg/body 動注し、これを連続三日間行い1コースとした。

Table 1 Patients' Characteristics

Characteristics	No. of Patients
Age, Years	
Median	70.0
Range	45-86
Sex	
Male	56
Female	17
Clinical Stage	
T2	31
T3	22
T4	20
Histological Diagnosis	
TCC	68
AC	4
SCC	1
Grade	
G2	37
G3	36

TCC : transitional cell carcinoma

AC : adenocarcinoma

SCC : squamous cell carcinoma

この治療法を3~4週毎に行った。治療回数は3回から6回（中央値4回）であり、治療効果判定は治療終了後1ヵ月後に行った。判定基準は、腫瘍の存在部位もしくは存在していた部位のTUR標本において、viable tumor cell が認められない場合をCRとし、それ以外をnon-CRとした。

群間比較には、chi-squar 検定を用いた。多変量解析は、CRに関する因子の検討では多重ロジスチックモデルを、予後に関与する因子の検討ではCoxの比例ハザードモデルを用いた。生存率は治療開始日を起算日とし、1992年12月31日を終算日とし、Kaplan-Meier法で算出し、有意差検定にはgeneralized Wilcoxon testで行った。

結 果

1. CR に関する因子の検討

73例全例が治療効果判定可能であり、73例中41例(56%)にCRが得られた。Table 2に臨床病理組織学的所見と治療効果判定との関連を示した。性差では、男性は56例中36例(64%)にCRが得られたのに反し、女性では17例中5例(29%)であり、男性が女性よりもCRが得られやすかった($p=0.0239$)。臨床病期別では、T2が31例中23例(74%)に、T3が22例中14例(64%)に、T4が20例中4例(20%)にCRが得られ、病期が早期であるほどCRが得られやすかった($p=0.0005$)。腫瘍の大きさでの検討は、3cm未満は37例中30例(81%)にCRが得られたのに反し、3cm以上では36例中11例(31%)であり、腫瘍の小さいほどCRが得られやすかった($p<0.0001$)。腫瘍の異型度別では、G2が37例中15例(41%)にCRが得られ、G3では36例

中26例(72%)であった。G2よりもG3の方がCRが得られやすかった($p=0.0127$)。他の臨床病理学的因子である年齢(70歳未満と70歳以上)、腫瘍形態(乳頭状と非乳頭状)、組織型(移行上皮癌と扁平上皮癌・腺癌)、脈管侵襲(あるとなし)での検討では、統計学的有意差は認められなかった。

多重ロジスティックモデルを用いた多変量解析では、腫瘍の異型度のみ有意差が認められ、相対危険度は4.80(95%信頼区間1.255~18.51)であった($p=0.0261$)(Table 3)。

2. 生存率に関する因子の検討

治療後73例中66例において膀胱温存手術が行われていた。治療効果別では、CRは41例中40例に、non-CRは32例中26例に膀胱温存手術が行われていた。経過観察期間は24ヵ月~163ヵ月(中央値69ヵ月)であった。膀胱温存66例のうち再発のため4例に膀胱全摘除術が施行され、結局73例中62例(85%)が膀胱温存で経過観察されていた。73例全例での5、10年 cause-specific survival rateは72.7、68.4%であった。膀胱温存62例

Table 2 Correlation of Clinical and Pathological Features with Tumor Response after Intra-arterial Chemotherapy plus Radiotherapy

Feature	No.	Tumor Response		Chi-square test
		CR	non-CR	
Age				
<70	31	19	12	$p=0.6033$
≥70	42	22	20	
Sex				
Male	56	36	20	$p=0.0239$
Female	17	5	12	
Clinical Stage				
T2	31	23	8	$p=0.0005$
T3	22	14	8	
T4	20	4	16	
Tumor Shape				
Papillary	27	13	14	$p=0.4161$
non-Papillarye	46	28	18	
Tumor Size				
<3 cm	37	30	7	$p<0.0001$
≥3 cm	36	11	25	
Histological Diagnosis				
TCC	68	38	30	$p=0.8579$
Others	5	3	2	
Tumor Grade				
G2	37	15	22	$p=0.0127$
G3	36	26	10	
Vascular Invasion				
Present	40	24	16	$p=0.6240$
Absent	33	17	16	

Table 3 Multiple Logistic Model of Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer: Relative Risk and 95% Confidence Intervals

Feature	R.R.	95% C.I.	P-value
Age			
<70	1	0.34~1.82	N.S.
≥70	0.79		
Sex			
Male	1	0.06~1.27	N.S.
Female	0.27		
Clinical Stage			
T2	1	0.13~1.47	N.S.
T3	0.43		
T4	0.19		
Tumor Shape			
Papillary	1	0.34~6.56	N.S.
non-Papillarye	1.49		
Tumor Size			
<3 cm	1	0.03~1.07	N.S.
≥3 cm	0.17		
Tumor Grade			
G2	1	1.25~18.51	$p=0.0261$
G3	4.80		
Vascular Invasion			
Absent	1	0.32~6.20	N.S.
Present	1.41		

R.R.: relative risk
C.I.: confidence interval

Table 4 Correlation of Clinical and Pathological Features with Survival of Bladder Preservation Patients after Intra-arterial Chemotherapy plus Radiotherapy

Feature	5-year survival rate($\pm$ SE)	generalized Wilcoxon test
Age		
<70	76.9(9.18)	$p=0.6562$
≥ 70	66.5(9.09)	
Sex		
Male	75.2(7.44)	$p=0.0427$
Female	57.1(13.66)	
Clinical Stage		
T2	86.3(7.47)	T2 vs T3 $p=0.7246$
T3	82.3(9.39)	T2 vs T4 $p=0.0005$
T4	33.8(13.89)	T3 vs T4 $p=0.0107$
Tumor Shape		
Papillary	62.0(13.20)	$p=0.8762$
non-Papillary	74.0(7.57)	
Tumor Size		
< 3 cm	89.6(5.71)	$p=0.0012$
≥ 3 cm	47.2(11.08)	
Tumor Grade		
G2	63.6(9.88)	$p=0.8312$
G3	80.5(7.17)	
Vascular Invasion		
Absent	78.4(8.59)	$p=0.8049$
Present	67.7(8.60)	
Tumor Response		
CR	95.0(4.87)	$p<0.0001$
non-CR	38.6(10.50)	

は71.5, 71.5%, 全摘11例は83.3, 62.5%であり, この両群間において統計学的有意差は認められなかった. 今後の生存率に与える因子の検討では, 膀胱温存62例での解析とした.

Table 4に臨床病理学的所見と5年 cause specific survival rateとの関係を示した. 性差では, 男性の5年生存率は75.2%, 女性は57.1%であり統計学的有意差が認められた($p=0.0427$) (Fig. 1). 臨床病期別の生存率では, T2 86.3%, T3 82.3%, T4 33.8%であり, T2とT4に($p=0.0005$), T3とT4に($p=0.0107$)有意差が認められた (Fig. 2). 腫瘍の大きさ別では, 3cm未満の生存率は89.6%, 3cm以上は47.2%であり有意差が認められた($p=0.0012$) (Fig. 3). また, 効果判定による検討では, CRの生存率は95.0%, non-CRは38.6%であり, 有意差が認められた($p<0.0001$) (Fig. 4). 他の因子, すなわち年齢, 腫瘍形態, 腫瘍の異型度, 脈管侵襲では, 統計学的有意差は認められな

Fig. 1 Survival Curves According to Sex

Fig. 2 Survival Curves According to Clinical Stage

Fig. 3 Survival Curves According to Tumor Size

Fig. 4 Survival Curves According to Tumor Response

Table 5 Cox Multivariate Analysis of Bladder Preservation Patients : Relative Hazards and 95% Confidence Intervals

Feature	R.H.	95% C.I.	P-value
Age			
<70	1		
≥70	1.12	0.36~3.49	N.S.
Sex			
Male	1		
Female	1.23	0.31~4.82	N.S.
Clinical Stage			
T2	1		N.S.
T3	1.20	0.21~7.01	N.S.
T4	1.45	0.25~88.43	N.S.
Tumor Shape			
Papillary	1		
non-Papillary	2.07	0.21~20.19	N.S.
Tumor Size			
< 3 cm	1		
≥ 3 cm	1.43	0.14~15.05	N.S.
Tumor Grade			
G2	1		
G3	3.58	0.72~17.94	N.S.
Vascular Invasion			
Absent	1		
Present	6.25	0.61~63.90	N.S.
Tumor Response			
CR	1		
non-CR	104.50	6.81~1604.01	p=0.0016

R.H. : relative hazard
C.I. : confidence interval

かった。

膀胱温存例における予後に関する因子をCoxの比例ハザードモデルにより多変量解析した (Table 5)。治療効果判定にのみ統計学的有意差が認められ、non-CRのCRに対するハザード比は104.50 (95%信頼区間, 6.81~1,604.01) であった (p=0.0016)。

考 察

浸潤性膀胱癌に対し、neoadjuvant therapyとして動注化学・放射線併用療法を施行してきた。この治療法により有効であった症例は縮小手術により膀胱機能が温存され、また長期の生存が可能であった⁴⁾⁵⁾。この論文では、同様なレジメンで治療を行っている三施設でのより多数例を集積し、(1) Complete Response (CR)に関する因子、(2) 膀胱温存例での生存率に関する因子、の検討を行った。すなわち、この治療法における予後規定因子を決定することにより、膀胱温存可能症例の選択について考察した。

性差による検討では、男性が女性より有意にCRが得られやすく、また生存率も有意に高かった。理由として、統計学的に有意差は認められないものの男性よりも女性に high stage、腫瘍サイズの大きな症例が多い傾向にあったためと考えられる。しかしながら、文献的には性差により治療効果に有意差が認められたという報告はなく、また生存率も男性が女性よりも高いとの報告もなく、今後も検討していかなければならない課題と思われる。

臨床病期別による検討では、low stageほどCRになる率が高かった。T2では31例中23例 (74%) にCRが得られたのに反し、T4は20例中4例 (20%) にしかCRが得られなかった。文献的に、Wajzman ら⁶⁾は、51例の浸潤性膀胱癌に対しTURと化学療法 (M-VACあるいはMCV)を施行し、T2では64%、T3は38%、T4は36%にCRが得られたと報告している。Chechile ら⁷⁾は、CDDP 動注による M-VAC 療法でのCR率はT2で75%、T3は64%、T4は40%であったと述べている。これらのCR率をわれわれの成績と比較検討すると、T4でわれわれのCR率がやや低いもののほぼ同様な結果であった。

臨床病期と膀胱温存例での予後との関係では、CR率の高かったT2、T3がT4と比較して統計学的に有意に予後良好であった。T3の予後をT2と比較すると、CR率ではT2が高かったものの予後はほぼ同等であった。この理由として、T3ではCRが得られないもののdown stageや腫瘍の著明な縮小によりTURでもcurativeな手術が可能であったためと考える。文献的に膀胱温存例のみでの生存率の検討はなく、治療前stageと膀胱全摘を含む治療後の生存率との報告のみである。Shipley ら⁸⁾はCDDPと放射線との併用療法を行い、T2の4年生存率が64%、T3~4は24%と有意差が認められたと報告している。Splinter ら⁹⁾は浸潤性膀胱癌147例に対しneoadjuvant chemotherapyと膀胱全摘を行い、治療後のstageと予後について検討した。彼らは、全摘標本でpT2未満すなわち腫瘍がないか表在性膀胱癌にdown stageした場合の5年生存率が75%であったのに対し、pT2以上すなわち浸潤性膀胱癌が残存していた場合は20%であったと報告している。今回の検討でも、non-CR例で治療後表在性膀胱癌へdown stageをきたした症例の5年生存率が68%であるのに反し、治療が無効であった症例は9%であった。以上のように、治療前の臨床病期の進んでいるほど、また治療後down stageとならなかった症例

は予後不良であった。

腫瘍の大きさと CR 率との関係では、3cm 未満は 81%であったのに反し、3cm 以上では 31%であった ($p < 0.0001$)。Fung ら¹⁰⁾は、33例の浸潤性膀胱癌に対し TUR、化学 (MCV 療法) 放射線併用療法を行い、5cm 未満の腫瘍では 63%に CR が得られ、5cm 以上では 41%であり、腫瘍サイズと CR 率には有意な関連性は認められなかったと報告している。しかしながら、Gospodarowicz ら¹¹⁾は放射線単独療法を行い、2cm 未満では 74.4%、2cm 以上は 39.1%であり、有意差が認められたと報告し、われわれと同様な結果であった。Fung ら¹⁰⁾の結果は腫瘍を可能なかぎり TUR し、つまり十分に tumor reduction を行い、その後化学放射線併用療法を施行し効果判定をしたためと思われる。

腫瘍の大きさと生存率の関係は、腫瘍が 3cm 未満の 5 年生存率が 89.6%と高かったのに反し、3cm 以上では 47.2%と有意に低かった。これは、小さい腫瘍が CR が得られやすく、CR が得られれば非常に予後良好であったためと思われる。前述の Fung ら¹⁰⁾は腫瘍の大きさと CR 率との関連はなかったが、遠隔転移に関する多変量解析で腫瘍の大きさに有意差が認められ、5cm 以上では 5cm 未満と比較し約 10 倍転移をきたしやすかったと報告している。このように腫瘍の大きさは重要な予後規定因子であると考ええる。

腫瘍の異型度と効果との関係では、grade 3の方が grade 2よりも CR が得られやすかった。一般に high grade 腫瘍ほど細胞増殖は旺盛であり、DNA 合成を行っている細胞は多く、DNA 合成阻害剤によく反応する。恐らくこのような理由で、grade 3が有意差をもって良好な近接効果が得られたと思われる。しかしながら、生存率では grade 3と grade 2に有意差は認められなかった。これは、grade 3が経過中再発、転移を来しやすく予後が不良になったと考えられる。

治療効果と生存率との関係では、CR の 5 年生存率は 95.0%であるのに反し、non-CR は 38.6%と有意差が認められた ($p < 0.0001$)。治療効果判定が CR で膀胱温存にて経過観察された 38例のうち、癌死は後腹膜リンパ節転移により腎不全をきたし死亡した 1例のみであった。文献的に Fung ら¹⁰⁾は、CR 26例中 21例が生存中であり、non-CR は 14例中 6例しか生存しておらず両群間に統計学的有意差が認められたと報告している ($p = 0.015$)。また CR が得られた例では膀胱温存にて高い救命率が得られる可能性があり、今後この点に関し randomized trial の必要性を考察している。同様

に Shipley ら⁸⁾も 4 年生存率の検討ではあるが、CR と non-CR では有意に CR が予後良好であったと報告している ($p = 0.005$)。今回の結果を Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析で検討すると、効果判定にのみ有意差が認められ、non-CR の CR に対するハザード比は 104.7であった ($p = 0.0016$)。

他の因子である年齢、腫瘍形態、脈管侵襲に関しては今回の検討では有意差は認められなかった。Fung ら¹⁰⁾、田中ら¹²⁾は、予後に関する因子として carcinoma in situ (CIS) の存在の重要性を報告している。今回の対象症例は、治療前後に random biopsy は行っておらず、CIS と tumor response や予後との関係は不明で今後の検討課題と思われる。

今回の検討でわれわれが行った効果判定方法、すなわち臨床的および組織学的の両者を加味した方法において CR と判定された症例は膀胱温存で治癒可能と考える。この点に関し、常に問題となるのは治療後の臨床的および組織学的 stage の不一致である。臨床的に CR と診断され膀胱全摘術が行われた症例での検討で、Scher ら¹³⁾は 30%以上に組織学的残存腫瘍が観察されたと報告し、Malfezzini ら¹⁴⁾も 50%にみられたと報告している。われわれの効果判定では残存腫瘍の有無に関しては予後で判断するしかないと考える。中央値 69カ月の経過観察で、CR と効果判定された 41例中 1例は治療後に膀胱全摘術が行われ (組織学的に腫瘍細胞の存在なし)、2例が膀胱尿道の CIS と浸潤性膀胱癌の再発のため全摘が行われた。すなわち 38例が膀胱温存にて経過観察され、癌死例はそのうち 1例のみであった。仮に 41例全例に膀胱全摘を行ったならば多くの症例で over treatment となった可能性が高く、quality of life に関しても問題が残ると考える。以上より、CR が得られた症例に関しては膀胱温存で経過観察してもよいと考えるが、厳重な follow up が必要なことはいままでもなく、また再発時全摘の適応と考えられる症例では躊躇してはならないと考える。

結 語

浸潤性膀胱癌 73例に対し、動注化学・放射線併用療法を施行し、CR および予後に関する因子の検討を行った。

(1) CR は 41例 (56%) に得られ、女性よりも男性に、臨床病期の低いほど、腫瘍サイズの小さいほど、また異型度が G3の場合に CR の得られる率が有意に高かった。

(2) 中央値 69カ月で、膀胱温存にて経過観察されて

いるのは62例であった。

(3) 膀胱温存例の5年生存率は、性(男:75.2%, 女:57.1%), 臨床病期(T2:86.3%, T3:82.3%, T4:33.8%), 腫瘍サイズ(3cm未満:89.6%, 3cm以上:47.2%), 効果判定(CR:95.0%, non-CR:38.6%)に有意差が観察された。

(4) 浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存を目的としたこの治療により、CRが得られた症例では膀胱温存で治癒可能と思われた。

本論文の要旨は第81回日本泌尿器科学会総会(京都)において発表した。

文 献

- 1) G.R. Jr., Shipley, W.U., Kaufman, D.S., Heney, N.M., Griffin, P.P., Althausen, A.F., Bassil, B., Nocks, B.N., Parkhurst, E.C. and Young, H.H. II: Preliminary results in invasive bladder cancer with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy and combined pelvic irradiation plus cisplatin chemotherapy. *J. Urol.*, 144, 1128—1136, 1990.
- 2) Simon, W.U. and Srougi, M.: Neoadjuvant M-VAC chemotherapy and partial cystectomy for treatment of locally invasive transitional cell carcinoma of the bladder. In: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. T.A. W. Splinter and H.I. Scher (eds.). Wiley-Liss, New York: p. 169—174, 1990.
- 3) Shipley, W.U., Prout, G.R. Jr. and Kaufman, D. S.: Bladder cancer: Advances in laboratory innovations and clinical management, with emphasis on innovations allowing bladder-sparing approaches for patients with invasive tumors. *Cancer*, 65, 675—683, 1990.
- 4) Sumiyoshi, Y., Uyama, T. and Kagawa, S.: Intra-arterial adriamycin chemotherapy in combination with radiotherapy for advanced bladder cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 30(Suppl.), S5-S9, 1992.
- 5) 住吉義光, 宇山 健: 浸潤性膀胱癌に対する術前動注化学・放射線併用療法. *西日泌尿*, 54, 430—434, 1992.
- 6) Wajsman, Z., Marino, R., Parsons, J., Oblon, D. and McCarley, D.: Bladder-sparing approach in the treatment of invasive bladder cancer. *Semin. Urology*, 8, 210—215, 1990.

- 7) Chechil, G., Montie, J., Pontes, J.E. and Bukowski, R.M.: Neo-adjuvant intraarterial chemotherapy in locally advanced bladder cancer. in: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. T.A.W. Splinter and H.I. Scher (eds.). Wiley-Liss, New York, p. 153—161, 1990.
- 8) Shipley, W.U., Prout, G.R. Jr., Einstein, A.B., Coombs, L.J., Wajsman, Z., Soloway, M.S., Englander, L., Barton, B.A. and Hafermann, M. D.: Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *J.A.M.A.*, 258, 931—935, 1987.
- 9) Splinter, T.A.W., Scher, H.I., Denis, L., Bukowski, R., Simon, S., Klimberg, I. and the EORTC-GU Group: The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer who underwent cystectomy. *J. Urol.*, 147: 606—608, 1992.
- 10) Fung, C.Y., Shipley, W.U., Young, R.H., Griffin, P.P., Convey, K.M., Kaufman, D.S., Althausen, A.F., Henney, N.W. and Prout, G.R. Jr.: Prognostic factors in invasive bladder carcinoma in a prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 9, 1533—1542, 1991.
- 11) Gospodarowicz, N.K., Hawkins, N.V., Rawlings, G.A. Connolly, J.G., Jewett, M.A.S., Thoas, G.M., Herman, J.G., Garrett, P.G., Chua, T., Duncan, W., Buckspan, M., Sugar, L. and Rider, W.D.: Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: Failure analysis. *J. Urol.*, 142, 1448—1454, 1989.
- 12) 田中啓幹, 古川洋三: 浸潤性膀胱癌と動注化学療法. *臨泌*, 47, 101—108, 1993.
- 13) Scher, H.I.: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J. Urol.*, 139, 470—474, 1988.
- 14) Maffezzini, M., Torelli, T., Villa, E., Corrada, P., Bolognesi, A., Leidi, G.L., Rogatti, P. and Compo, B.: Systemic preoperative chemotherapy with cisplatin, methotrexate and vinblastin for locally advanced bladder cancer: Local tumor response and early follow up results. *J. Urol.*, 145, 741—743, 1991.

(1993年9月1日受付, 1994年3月28日受理)