局所浸潤膀胱癌に対する neoadjuvant 療法の有用性について

横須賀共済病院泌尿器科

野口 純男 高瀬 和紀 吉田 実
湯村 寧 山下 雄三 大古 美治

横浜市立大学泌尿器科

三好 康秀 中井川 昇 窪田 吉信

EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR THE PATIENTS WITH LOCALLY INVASIVE BLADDER CANCER

Sumio Noguchi¹⁾, Kazunori Takase¹⁾, Minoru Yoshida¹⁾, Yasushi Yumura¹⁾,
Yuzo Yamashita¹⁾, Yoshiharu Oogo¹⁾, Yasuhide Miyoshi²⁾,
Noboru Nakaigawa²⁾ and Yoshinobu Kubota²⁾

¹⁾Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

²⁾Department of Urology, Yokohama City University

(Objective) To know the survival and prognostic factors of the patients who received radical cystectomy with or without neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy.

(Methods) Between 1977 and 2001, 201 patients underwent radical cystectomy at Yokohama City University and Yokosuka Kyosai Hospital whose tumor were clinically diagnosed as locally invasive bladder cancer (T2-4NxM0). Survival rates and 9 prognostic factors (Age, Size, Multiplicity, Type, Grade, p-stage, n, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy) were analysed by Kaplan-Meier methods and Cox-proportional hazard model.

(Results) The independent prognostic factors of these patients were size, multiplicity, type, grade, p-stage, n, neoadjuvant by univariate analysis. Of these 7 factors, n, neoadjuvant, p-stage and size are significant by multivariate analysis. Survival of the patients who received neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy followed cystectomy is better than cystectomy only group by Kaplan-Meier method.

(Conclusions) From these results, neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy play some role for survival of the patients with invasive bladder cancer.

Key words : invasive bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, prognostic factors

要旨: (目的) 浸潤性膀胱癌に対する neoadjuvant 療法の有用性を知る目的で膀胱全摘除術後の生存率と予後因子について比較的多数例において retrospective に検討した。

(対象および方法) 1977 年から 2001 年の期間で横浜市立大学および横須賀共済病院において局所浸潤膀胱癌 (臨床病期 T2~T4NxM0) と診断された症例のうち、根治的膀胱全摘除術が施行された 201 例を対象とした。これらの症例の生存率と予後を規定する 9 因子 (年齢, 腫瘍径, 腫瘍数, 腫瘍形態, Grade, 進達度, リンパ節転移の有無, neoadjuvant 療法の有無および adjuvant 療法の有無) について Kaplan-Meier 法および cox の比例ハザードモデルにより単変量および多変量解析を行った。

(結果) これらの因子のうち独立した予後規定因子は腫瘍径, 腫瘍数, 腫瘍形態, Grade, 進達度, リンパ節転移の有無, neoadjuvant 療法の有無の 7 因子であった。これらの因子のうちリンパ節転移の有無, neoadjuvant 療法の有無, 進達度, 腫瘍径が多変量解析では有意であった。Kaplan-Meier 法では cis-

platin を主体とした術前の化学療法を施行した群が施行しない群と比較して有意に予後良好であった。
(結論) 以上の結果より cisplatin を主体とした術前の化学療法は浸潤性膀胱癌の予後を改善する可能性が示唆された。
キーワード：浸潤性膀胱癌, neoadjuvant 療法, 予後因子

緒 言

局所浸潤性膀胱癌に対する治療として膀胱全摘除術が施行されることが多いが、その成績は決して満足のゆくものではない。この理由として局所浸潤性膀胱癌と臨床診断された時点で既に、所属のリンパ節に微小転移を起こしている症例があることが考えられる。現在までにこの微小転移に対する治療あるいは原発巣の stage down を目的に術前に CDDP を中心とした全身化学療法 (neoadjuvant 療法) が行われることがあるがその有用性については以前より議論のあるところである^{1)~3)}。

今回、局所浸潤膀胱癌に対して膀胱全摘除術が施行された症例について neoadjuvant 療法の有用性に関して比較的多症例において retrospective に検討したので報告する。

対象, 方法

1977 年から 2001 年の 25 年間で横須賀共済病院および横浜市立大学において浸潤性膀胱癌 (T2~4NxM0) の診断で骨盤内リンパ節廓清術および膀胱全摘除術が施行され、3 カ月以上経過観察が可能であった膀胱原発移行上皮癌 201 症例を対象として生存率と予後規定因子について統計的に解析した。同時に腎盂尿管癌が存在した症例や移行上皮癌以外の組織成分のみの症例は除外した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、Logrank 法および Wilcoxon 法にて有意差を検定した。多変量解析は Cox-proportional hazard model を用いて解析を行った。

患者背景を表 1 に示す。男女比は 4.7 : 1 で平均年齢は 65 歳であった。臨床病期は MRI, CT などの画像診断および TURBT による切除標本の病理所見等により、総合的に判断した。また術前に MVAC (MTX, VLB, ADR, CDDP) 療法または MEC (MTX, EPI, CDDP) 療法を neoadjuvant 療法として施行した症例は 66 例であり、またなんらかの術後化学療法が施行されていた症例は 84 例であり、術前術後ともに施行された症例は 44 例であった。また術前の化学療法の内訳を表 2 に示す。また、術前化学療法は 1988 年以降で MVAC 療法が導入されてからの症例で施行された。

放射線療法 + 温熱療法 + MVAC 療法は Linac 照射

表 1 患者背景

男女比：4.7 : 1
年齢：37 ~ 84 (mean 65)
T2/T3/T4：106/76/19
G2/G3：28/173
平均経過観察期間：59.93 月
全体の 5 生率 72%, 10 生率 67%
回腸導管 100 例 (50%)
尿管皮膚瘻 40 例 (20%)
Koch Pouch 24 例 (12%)
Indiana Pouch 23 例 (11%)
Ileal Neobladder 14 例 (7%)

表 2 術前化学療法の内訳

1) 放射線療法 + 温熱療法 + MVAC 療法	16 例
2) MVAC 療法 × 2	19 例
3) MEC (MTX, EPI, CDDP) 療法 × 2	20 例
4) 動注 (EPI + CDDP) + 放射線療法	11 例

40Gy (2Gy × 20 日) と同時に 8MHz の加温装置 (山本ビニター社) による温熱治療を開始 (10 回) さらに 10 ~ 14 日後より MVAC 療法 1 コースをスタートする regimen である⁴⁾。

動注 + 放射線療法は 40mg/body の CDDP と Epirubicin を内腸骨動脈から one shot で注入し、その後 Linac 照射 40Gy (2Gy × 20 日) を施行する方法で行われた。

結 果

全体の生存曲線を図 1 に示したが、5 年生存率が 72%, 10 年生存率が 67% であった。全症例の臨床病期別の生存率を図 2 に示した。5 年生存率では T2 が 88%, T3 が 64%, T4 が 17% であり、それぞれに有意差が存在していた。全症例における臨床病期と組織学的進達度の関係を表 3 に示した。術前療法を施行しているための影響あるいは臨床病期と組織学的な進達度の staging error も考えられるが、臨床病期 T2 の症例の病理学的進達度は pT0, pTa, pT1a あるいは pT1b と stage down 症例が 67% と多かった。臨床病

図1 全体の生存率

図2 臨床病期別生存率

表3 臨床病期と組織学的深達度

Clinical stage	Pathological stage						Total (%)
	pT0	pTis/pTa/pT1a	pT1b	pT2	pT3	pT4	
T2	16	18	37	24	10	1	106 (53%)
T3	4	3	15	7	45	2	76 (38%)
T4	0	0	0	0	3	16	19 (9%)
Total	20	21	52	31	58	19	201

表4 単変量解析と多変量解析結果

	Variables	Categories		Kaplan-Meier's method	Cox's hazard model	
		favorable	unfavorable		Hazard ratio	P-value
1	年齢	< 65	≥ 65	NS	...	0.8079
2	腫瘍の大きさ	< 3cm	≥ 3cm	P < 0.0001	4.696	0.0302
3	腫瘍数	single	multiple	p < 0.05	0.091	0.7624
4	腫瘍型	others	非乳頭広基	P < 0.01	0.895	0.3545
5	Grade	2	3	P < 0.01	2.181	0.1397
6	pT	pT1b 以下	pT2 以上	p < 0.05	6.199	0.0128
7	N	-	+	p < 0.0001	24.628	< 0.0001
8	Neo-adjuvant	done	not done	p < 0.05	5.471	0.0193
9	Adjuvant	done	not done	NS	...	0.0600

期 T3 症例では 38% に stage down が見られた。

これらの症例の予後規定因子と思われる 9 因子を選定し、それぞれに関して favorable な因子と unfavorable な因子にカテゴリー化をして、Kaplan-Meier 法における生存率を算出し、単変量解析を行った。この結果有意差の存在した因子は腫瘍の大きさ、腫瘍数、腫瘍型、組織学的悪性度(Grade)、病理的進達度(pT)、

リンパ節転移の有無、および術前の neoadjuvant 療法の有無の 7 因子であった。術後の adjuvant 療法の有無に関しては有意差は存在しなかった。次に、7 因子に関して多変量解析を行った。その結果リンパ節転移の有無 p<0.0001, hazard ratio=5.051)、術前の neoadjuvant 療法の有無(p<0.0193, hazard ratio=2.421)、pT (p<0.0127, hazard ratio=2.304) の 3 因子が独立した

予後規定因子として有意であり、この順に予後因子としての重みが存在していた（表4）。

図3に術前療法の有無による疾患特異的生存曲線を示す。術前療法群で有意に良好な生存曲線を示した。

術前療法の有無別の背景因子を表5に示したが、年齢においては若年者に多く施行されていた（平均63歳 vs 67歳）。しかし、多変量解析では平均年齢（65歳）以上と以下で分類すると年齢は有意な予後因子ではなかった（表4）。また、術後のadjuvant療法の有無

においては術前のneoadjuvant療法が施行された症例で術後のadjuvant療法も施行される例が有意に多かったが、多変量解析では術後療法は予後を改善する傾向はあるものの（ $p=0.06$ ）有意な独立予後因子ではなかった。

さらに、T2群にはoverstagingが多いと思われるため臨床病期T2群とT3T4群に分けて検討した。それぞれの群において術前化学療法施行群と非施行群にさらに細分類して検討しても生存率に関して統計学的有意差は存在しなかった（T2群Logrank $p=0.0836$, Wilcoxon $p=0.1004$, T3T4群Logrank $p=0.2734$, Wilcoxon $p=0.3989$ ）。

考 察

局所浸潤膀胱癌に対してMVAC療法を代表とした全身化学療法を術前に施行するneoadjuvant療法についてはこれまでに多くの報告がなされている。

SchultzらはMVAC療法を術前施行した111例の局所浸潤膀胱癌症例の予後をretrospectiveに解析して、術前療法によりDown stageした症例の予後は有意に良好であったと報告している⁵⁾。またSplinterらも147例の浸潤性膀胱癌の患者に術前にMVAC療法などCDDPを含む化学療法を3コース施行した後に膀胱全摘除術を施行した症例のうち41.5%はpT0、

表5 患者背景（術前療法の有無別）

		術前療法あり	術前療法なし	s.s
	Number	66	135	
age	(mean)	63 ± 10	67 ± 9	$p < 0.05$
m : f	m	56	107	ns
	f	10	28	
T	2	37	69	ns
	3, 4	29	66	
pT	1b ≤	33	60	ns
	2, 3, 4	33	75	
G	2	11	20	ns
	3	55	115	
腫瘍数	単発	36	68	ns
	多発	30	67	
大きさ	3cm <	35	67	ns
	3cm ≥	31	58	
型	NIT	42	73	ns
	others	24	62	
N	N0	58	105	ns
	N1	8	30	
術後療法	施行	44	41	$p < 0.001$
	施行せず	22	94	

pTis, pTa, pT1の粘膜病変のみと奏効し、これらの症例の5年生存率は75%であったのに対して、奏効しなかった症例の生存率は20%と有意差があったと報告した⁶⁾。

以上のように1998年までは術前化学療法でDown stageした症例の膀胱全摘除術後の予後が良好であるとする報告が多く、多くがretrospective studyであった。無作為比較試験としてはNordicのグループがT3, T4の症例に関しては有意な生存率の改善があったと報告しているにとどまっていた⁷⁾。

1999年にEORTCによる大規模な無作為比較試験の成績が報告された⁸⁾。EORTCの報告では浸潤性膀胱癌に対するneoadjuvant療法は予後を有意には改善しないという否定的なものであった。しかし、この報告には観察期間があまりにも短期間(3年間)であることや膀胱全摘除術と放射線療法を同じ治療法として見なされるという本邦では受け入れがたい問題点があった。その後の欧米における大規模な無作為比較試験やMetaanalysisの結果では逆にneoadjuvant療法の有効性を示唆する報告が多い^{9)~11)}。

今回の検討では、retrospective studyである点やMVAC療法を中心としたCDDPを基本薬剤とした術前、術後の化学療法が主に1988年以後に集中しているという点、あるいは術前療法施行例に術後療法を施行した症例が多く含まれている等問題点はあるものの比較的多症例での多変量解析の結果で局所浸潤膀胱癌における術前のneoadjuvant療法の有用性を支持するものと考えている。

一方、有効性が確認されているとはいえCDDPを中心とした術前のneoadjuvant療法には現在、いくつかの問題点が指摘されている¹²⁾。大きな問題点としては化学療法で効果のない癌を予測することが現段階では不可能であることである。膀胱全摘除術前4~6週間の無駄な化学療法は膀胱全摘除術の時期を遅らせることで浸潤性膀胱癌の術後の生存率を低下させてしまう可能性がある。また、現在使用されているMVAC療法やMEC療法の副作用が比較的強く、一般的に行われる2クルの化学療法後ではやはり、膀胱全摘除術が遅れてしまう可能性がある。浸潤性膀胱癌の臨床診断がついてから3カ月以内に膀胱全摘除術を施行しないと極端に予後が悪くなるという報告もなされており¹³⁾、neoadjuvant療法の大きな欠点と言える。

これらの欠点に対してはMVAC療法、MEC療法の副作用軽減の工夫¹⁴⁾¹⁵⁾やPaclitaxelなどの新規の有効

な抗癌剤の適応¹⁶⁾¹⁷⁾やいわゆるオーダーメイド医療による化学療法の選択などにより将来的に改善されてく
る可能性が高いと思われるが、今後の課題である。

文 献

- 1) Herr HW, Whitmore Jr WF, Morse MJ, Sogani PC, Russo P, Fair WR: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: The evolving role of surgery. *J Urol*, **144**, 1083—1088, 1990.
- 2) Sternberg CN, Arena MG, Carabresi F: Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for infiltrating transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*, **72**, 1975—1982, 1993.
- 3) Raghavan D: Editorial; Perioperative chemotherapy for Invasive bladder cancer—What should we tell our patients. *J. Urol*, **155**, 1246—1247, 1996.
- 4) Noguchi S, Kubota Y, Miura T, Shuin T, Hosaka M: Use of methotrexate, vinblastine, Adriamycin and cisplatin in combination with radiation and hyperthermia as neoadjuvant therapy for bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, **30** (suppl), 63—65, 1992.
- 5) Schultz PK, Herr HW, Zhang ZF, Bajorin DF, Seidman A, Sarkis A, Fair WR, Scherr D, Bosl GJ, Scerif: Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: Prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J. Clin. Oncol.*, **12**, 1394—1401, 1994.
- 6) Splinter TAW, Scher HI, Denis I, Bukowski R, Simon S, Kimberg I, Soloway M, Vogelzang NJ, Tintner HV, Herr H: European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group: The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. *J Urol*, **147**, 606—608, 1992.
- 7) Hellsten S: Nordic prospective trials of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol*, **33**, 35—38, 1998.
- 8) Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine, chemotherapy before cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*, **354**, 533—540, 1999.
- 9) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speight VO, Vogelzang NJ, Trump DL, de Vere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.*, **349**, 859—866, 2003.

- 10) Crawford ED, Wood DP, Petrylak DP, Scott J, Coltman CA Jr, Raghavan D : Southwest Oncology Group. *Cancer*, **97**, 2099—2108, 2003.
- 11) Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer : A systemic review and meta-analysis. *Lancet*, **361**, 1922—1923, 2003.
- 12) 西山博之, 東 新, 羽渕友則, 小川 修 : Neoadjuvant 療法. 浸潤性膀胱癌, 特集 固形癌に対する Neoadjuvant Therapy. 血液. 腫瘍科, **46** (6), 545—550, 2003.
- 13) 羽渕友則, 筧 善行, 寺地敏郎, 小川 修, 吉田修 : 膀胱癌に対する膀胱全摘除術症例における Adjuvant および Neoadjuvant Chemotherapy の意義. 日泌尿会誌, **90**, 809—817, 1999.
- 14) Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith Jr JS : Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder Cancer results in worse pathological stage. *J Urol*, **170**, 1085—1087, 2003.
- 15) Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom, Witjes F, Spina M, van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collete L for the European Organization and treatment of Cancer genitourinary Tract Cancer Cooperative group : 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.
- 16) Burch PA, Richardson RL, Cha SS, Sargent DJ, Pitot HC 4th, Kaur JS, Camoriano JK : Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. *J Urol*, **164**, 1538—1542, 2000.
- 17) Dreicer R, Manola J, Roth BJ, Cohen MB, Hatfield AK, Wilding G : Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium : an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, **18**, 1058—1061, 2000.

(2004 年 7 月 2 日受付, 12 月 9 日受理)