

尿路上皮癌に対する術前化学療法としての GC 療法の近接効果に関する検討

進藤 哲哉, 北村 寛, 舩森 直哉, 塚本 泰司
札幌医科大学附属病院泌尿器科学講座

THE EFFECT OF PRESURGICAL GEMCITABINE CISPLATIN CHEMOTHERAPY FOR UROTHELIAL CARCINOMA

Tetsuya SHINDO, Hiroshi KITAMURA, Naoya MASUMORI and Taiji TSUKAMOTO
The Department of Urology, Sapporo Medical University

Neoadjuvant methotrexate, vinblastin, adriamycin and cisplatin (MVAC) chemotherapy is now recommended for muscle invasive bladder cancer. On the other hand, gemcitabine and cisplatin (GC) is often substituted for MVAC in patients receiving neoadjuvant chemotherapy followed by radical cystectomy, although it not clear whether GC has a similar benefit in this setting. We assessed 27 patients who received MVAC or GC as presurgical or neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery from 2007 to 2011. We evaluated adverse events of each chemotherapy and also the pathological T stage of the primary site, which was indicated to be a prognostic factor in previous reports. Ten patients received GC therapy and 17 patients MVAC. Every MVAC patient received 2 courses of chemotherapy, and 2-7 courses of GC (median 3 courses). Only one patient receiving MVAC (5.9%) and 2 patients receiving GC (20%), achieved pT0 there being no significant difference between the two groups. Although the decrease in platelets was greater in the patients receiving GC than in those receiving MVAC, blood transfusion was needed only in the MVAC group. No patient had to postpone the surgery due to side effects from chemotherapy. The effects of the GC regimen at the primary site of urothelial cancer seem to be similar to those of the MVAC regimen. (Hinyokika Kyo 58 : 391-394, 2012)

Key words : Urothelial carcinoma, Chemotherapy

緒 言

筋層浸潤性膀胱癌 (T2-4N0M0) に対する術前補助化学療法は生存率の改善に寄与するとされ¹⁾, レジメンとして MVAC 療法 (MTX+VLB+ADM+CDDP) が推奨されている. 一方, 転移性尿路上皮癌に対する治療的レジメンとしては, 副作用が少ないとの観点から GC 療法 (GEM+CDDP) が第一選択として広く普及しているものの²⁾ 術前補助化学療法として MVAC の代替が可能かという点においては検討が限定されている³⁾. 単一施設での術前補助化学療法としての GC 療法の症例数も限られているため, 術前補助化学療法ならびに T2-4N+ (あるいは原発巣摘除が可能な M+ 症例) に対する術前化学療法として施行された GC 療法と, これと同様に施行された MVAC 療法との近接効果および副作用につき比較検討した. このことから, GC 療法の術前補助化学療法としての効果を推測することとした.

対象と方法

2007年1月から2011年4月までに札幌医科大学附属病院にて尿路上皮癌に対して MVAC あるいは GC 療

法施行後に原発巣摘除を施行し, 主たる病理組織が尿路上皮癌であった27症例を対象とした. これらの症例では, 術前補助化学療法後に根治手術を施行した症例と術前化学療法後に外科的治癒切除を施行したものがあつた. 評価項目は原発巣の病理学的病期と各化学療法における副作用を比較検討した.

TNM 分類は第5版 (1997年) に従つた. MVAC, GC 療法はそれぞれ既報の方法に準じた^{2,4)}. 群間比較は Mann-Whitney U-test および Fisher's exact probability test を用い検討した. P 値が0.05未満の場合を統計学的に有意差有りとした. 副作用の評価は有害事象共通用語規準 v 4.0 日本語訳 JCOG 版 (Japanese Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE)) に基づいて行つた.

結 果

年齢, 病期, 性別に両群間に有意差を認めなかつた (Table 1). MVAC 療法は全例2コース施行されており, GC 療法は2~7コース (中央値3コース) であつた. 化学療法別の c T stage は GC 群において T2 : 2例 (20%), T3 : 5例 (50%), T4 : 3例 (30%) であり, MVAC 群では T2 : 5例 (29.4%), T3 : 7

Table 1. Clinical characteristics of 27 patients

| | MVAC (N=17) | GC (N=10) | P value |
|----------------------------|----------------|--------------|---------|
| Age (median) | 35-74 (64) | 32-78 (61.5) | 0.580 |
| Sex | | | |
| Male | 16 (94%) | 8 (80%) | 0.303 |
| Female | 1 (6%) | 2 (20%) | |
| Primary site | | | |
| Bladder | 12 (71%) | 6 (60%) | 0.439 |
| Upper urinary tract | 5 (29%) | 4 (40%) | |
| Stage | | | |
| II | 2 (12%) | 2 (20%) | 0.262 |
| III | 6 (35%) | 5 (50%) | |
| IV | 9 (53%) | 3 (30%) | |
| Course (median) | 2 | 2-7 (3) | 0.009 |
| Bladder cancer | | | |
| cT2-4aN0M0 | 6 | 5 | 0.199 |
| cT2-4aN1-2M0-1 | 6 | 1 | |
| Upper urinary tract cancer | | | |
| cT2-3N0M0 | 1 | 2 | 0.405 |
| cT1-3N1-2M0-1 | 4 | 2 | |

例 (41.2%), T4 : 5 例 (29.4%) であった。術前化学療法の症例における転移部位は所属リンパ節が最も多く、その他、鼠径リンパ節転移を 1 例、肺転移症例も 1 例認め、有転移症例は MVAC 療法で 10 例 (58.8%), GC 群で 3 例 (30%) であった (Table 1)。

原発巣の病理学的評価で pT0 であった症例は MVAC 群では 1 例 (5.9%) のみ、GC 群では 2 例 (20%) であり、いずれも膀胱癌の症例であった。pT0 の割合に両群間に有意差は認めなかった (Table 2)。pT2 未満であった症例は MVAC 群で 2 例 (11.8%), GC 群で 4 例 (40%) であり、両群間に有意差を認めなかった。画像評価が可能であった GC 群の 6 症例はすべて PR であった (Table 3)。

各化学療法における CDDP の dose intensity は GC 療法で 12.7~23.3 mg/m²/week (中央値 20.2), MVAC 療法で 12.1~17.5 mg/m²/week (中央値 17.5)

Table 2. Patients who achieved pathological T0 and less than T2 at primary site (Fisher's exact probability test)

| | Chemotherapy | Bladder cancer | UUT cancer | Total | P value |
|------|--------------|----------------|--------------|-----------------|---------|
| pT0 | MVAC | 8.3% (1/12) | 0% (0/5) | 5.9% (1/17) | 0.303 |
| | GC | 33.3% (2/6) | 0% (0/4) | 20.0% (2/10) | |
| <pT2 | MVAC | 8.3% (1/12) | 20% (1/5) | 11.8% (2/17) | 0.112 |
| | GC | 50% (3/6) | 25% (1/4) | 40% (4/10) | |

UUT: Upper urinary tract.

Table 3. Response rate and RECIST (1.0) evaluation according to chemotherapy

| | CR | PR | SD | PD | CR + PR (%) |
|------|----|----|----|----|-------------|
| MVAC | 1 | 8 | 7 | 1 | 52.9% |
| GC | 0 | 6 | 0 | 0 | 100% |

Table 4. Side effects of chemotherapy (CTCAE 4.0)

| | MVAC | GC | P value |
|-------------------------|------------------|-----------------|---------|
| Anorexia (G2/3) | 52.9% (9/17) | 20.0% (2/10) | 0.10 |
| Leukocytopenia (G3/4) | 35.5% (6/17) | 40.0% (4/10) | 0.563 |
| Neutropenia (G3/4) | 88.2% (15/17) | 100% (10/10) | 0.387 |
| Anemia (G3/4) | 6% (1/17) | 20.0% (2/10) | 0.303 |
| Thrombocytopenia (G3/4) | 0% (0/17) | 30.0% (3/10) | 0.041 |
| Febrile neutropenia | 17.6% (3/17) | 0% (0/10) | 0.232 |

P-value was evaluated by Fisher's exact probability test.

Table 5. Presurgical status and hematological findings

| | MVAC | GC | P value |
|--|-----------------|-----------------|---------|
| Low serum albumin level | 35.2% (6/17) | 10.0% (1/10) | 0.161 |
| Neutropenia | 6% (1/6) | 10.0% (1/10) | 0.613 |
| Leukocytopenia | 23.5% (4/17) | 20.0% (2/10) | 0.613 |
| Thrombocytopenia | 6% (1/17) | 0% | 0.630 |
| Anemia | 41.2% (7/17) | 50.0% (5/10) | 0.481 |
| Presurgical transfusion | 17.6% (3/17) | 0% | 0.232 |
| Preoperative hemodilutional autologous blood transfusion | 25.0% (3/12) | 33.3% (2/6) | 0.561 |

Abnormal findings was defined as more than grade I (CTCAE 4.0).

で GC 療法において良好であった。

化学療法中の副作用に関しては GC 群において血小板減少が MVAC 群よりも多く認められたものの (p=0.041), 化学療法終了後の術前検査では回復していた (Table 4, 5)。統計学的有意差は認められなかったが、発熱性好中球減少症は MVAC 群のみに認められ、消化器症状は MVAC 群に多い結果であった。術前臨床検査値についても有意差は認めないもののアルブミン低値例が MVAC 群で多く、また術前輸血も MVAC 群のみで施行されていた (Table 5)。

考 察

尿路上皮癌に対する化学療法は副作用が少ないとの観点から GC 療法が第一選択として普及している²⁾。一方で術前補助化学療法として高いエビデンスレベル

を持つレジメンは MVAC 療法である¹⁾。しかし、いわゆる術前補助化学療法として施行した場合、MVAC 療法と GC 療法が同等であるかについては議論がある⁵⁾。術前補助化学療法としての GC 療法の症例数は今回の検討では少数例であった。術前化学療法として施行した GC 療法も対象とした。術前補助化学療法後の予後予測因子として病理学的病期が報告されており³⁾、今回の検討においては術前補助化学療法、ならびに術前化学療法後に摘除した原発巣の病理学的病期を用いることにより GC 療法の近接効果を MVAC 療法群と比較検討した。その結果、原発巣における病理学的評価において GC 療法は MVAC 療法に劣らない結果であった。近年、筋層浸潤性膀胱癌22例に対する術前補助化学療法としての GC 療法において、pT0 を半数に認めた⁶⁾と報告され MVAC と遜色ないとされている。われわれの検討では GC 療法群において化学療法施行回数が有意に多く、治療効果への影響を否定できないが、Kaneko ら⁶⁾の報告では MVAC, GC 療法のコース数が同等であっても同等の治療効果を確認している。

化学療法施行中の血小板減少は GC 療法で多く認められたものの術前には改善しており、術前に血小板輸血が必要となった症例はなかった。最近、術前アルブミン値と膀胱全摘症例の周術期死亡の関連性を示唆する報告がある⁷⁾。本検討において GC 療法ではアルブミン低値例が少なかったことや術前輸血を要した症例が MVAC 症例のみであったことを考慮すると、MVAC 群に比較して GC 群においてより安定した全身状態で根治手術あるいは外科的治癒切除を施行しえている可能性があった。ただし、MVAC 療法群においては53%が stage IV であり、臨床検査値が化学療法以外に病期と関連している可能性も否定できず、術前の輸血に関しては後ろ向き研究であるため一定の基準はなく、前向き研究が必要であると考えた。周術期創部感染 (CTCAE ver 4.0 grade 2 以上) は MVAC 群で17例中6例 (35.3%) と高く、GC 群では10例中1例 (10.0%) であり (p=0.099)、GC 群において頻度が低い結果であったが創部感染に関しては他因子の影響が示唆され⁸⁾、低アルブミン血症との関連に関してはさらなる検討が必要であると考えた。

筋層浸潤性膀胱癌に対する術前補助化学療法において pT0 の割合は、GC 療法において36%、MVAC 療法において28%であり同等であったと報告されている³⁾。少数例の検討ではあるが、本検討でも膀胱癌に対する GC 療法により6例中2例 (33%) で pT0 が得られた。しかし上部尿路癌における pT0 はなく、文献的にも14%と膀胱癌に比較して低い傾向がある⁹⁾。膀胱癌においては、経尿道的手術により可及的に腫瘍が切除され、これに術前化学療法の効果が上乘

せされることにより pT0 が得られる。一方で上部尿路癌では経尿道的な腫瘍切除が施行されず、また化学療法に対する感受性も膀胱癌とは異なり不良である可能性が指摘されている¹⁰⁾。今回の検討における上部尿路癌への化学療法は cT3 以上を疑う局所進行癌に対する術前補助化学療法、あるいは縮小により根治手術可能と臨床的に判断されたリンパ節転移症例に対する術前化学療法として施行されている。上部尿路癌に対する術前化学療法の効果を検討した報告はきわめて少なく、今後統一したレジメンによる前向きな検討が必要と考えられた。

結 論

術前補助化学療法あるいは術前化学療法としての GC 療法は原発巣における近接効果において MVAC 療法に劣らず、また安全に施行できると考えられた。

文 献

- 1) Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* **171**: 561-569, 2004
- 2) Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* **23**: 4602-4608, 2005
- 3) Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al.: A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* **113**: 2471-2477, 2008
- 4) Maeda T, Takahashi A, Hirobe M, et al.: Adverse events of MVAC chemotherapy in patients with advanced urothelial cancer of the bladder. *Acta Urol Jpn* **53**: 213-219, 2007
- 5) Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, et al.: Lack of pathologic down staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* **115**: 792-799, 2009
- 6) Kaneko G, Kikuchi E, Matsumoto K, et al.: Neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin for muscle invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* **41**: 908-914, 2011
- 7) Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, et al.: Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* **185**: 90-96, 2011
- 8) Kyoda Y, Takahashi S, Takeyama K, et al.: Decrease in incidence of surgical site infections in contemporary series of patients with radical cystectomy. *J Infect Chemother* **16**: 118-122, 2010
- 9) Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al.: Incidence of down staging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high risk upper tract transi-

- tional cell carcinoma. *Cancer* **116**: 3127-3134, 2010
- 10) Audenet F, Yates DR, Cussenot O, et al.: The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Oncol*

Article in press 2010

(Received on January 18, 2012)
(Accepted on April 20, 2012)