

Modified M-VAC 療法後に残存腫瘍切除を施行した 進行尿路上皮癌患者の治療成績

成田伸太郎*, 仲野 正博, 松寄 理登
渡辺 淳一, 森川 弘史, 小松 秀樹

虎の門病院泌尿器科

OUTCOME OF TREATMENT WITH SURGICAL RESECTION OF THE REMAINING TUMOR AFTER MODIFIED M-VAC TREATMENT FOR ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA

Shintaro NARITA, Masahiro NAKANO, Masato MATSUZAKI, Jyunichi WATANABE,
Hiroshi MORIKAWA, Hirokatsu MURATA, Hiroyuki ODA and Hideki KOMATSU

The Department of Urology, Toranomon Hospital

We retrospectively evaluated the effect of the surgical resection of the remaining tumor after modified M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) (m-M-VAC) treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. In m-M-VAC therapy, methotrexate and vinblastine on 15 and 22 days were omitted from the classical M-VAC to avoid the discontinuation and the dose reduction, and duration of 1 course was shortened to 21 days from 28 days of the classical M-VAC. Seven patients with locally invasive or metastatic carcinoma of the renal pelvis, ureter, and bladder, 6 males and 1 female, with a median age 64.1 years, ranging from 49 to 77 years received m-M-VAC chemotherapy without severe side effects. In all patients, the residual viable carcinoma was completely resected and they achieved complete remission. The median survival time was 20 months (range, 7 to 61). Five of these 7 patients were still alive. Two patients had no recurrence and achieved long-term survival (survival duration; 61 and 39 months).

Although further studies and long-term follow up are required, these results suggest that patients who present with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma may benefit from surgical resection after m-M-VAC.

(Hinyokika Kyo 51: 155-158, 2005)

Key words: Urothelial carcinoma, M-VAC, Surgery

緒

言

対象と方法

局所浸潤を有する進行尿路上皮癌に対する根治手術の治療成績はいまだ十分ではない^{1,2)} また、切除不能な局所浸潤癌、あるいは転移を有する尿路上皮癌に対し M-VAC 療法が高い奏効率を示しているものの、その長期予後や副作用に問題を残している³⁾

虎の門病院泌尿器科では進行尿路上皮癌に対し化学療法の期間短縮と、途中中止や減量症例を回避する目的で M-VAC 療法変法である modified M-VAC 療法 (以下 m-M-VAC と略す) を施行している。m-M-VAC 療法の治療効果があり、残存腫瘍切除可能と判断した症例に対しては、手術療法を施行している。

今回われわれは m-M-VAC 療法後に、手術を施行した進行尿路上皮癌症例の治療成績を報告する。

対 象

虎の門病院泌尿器科において1999年1月から2004年3月までに局所浸潤のため外科的切除不能と判断した症例、あるいは2方向測定可能な転移病巣を有する進行尿路上皮癌患者22例に m-M-VAC 療法を施行した。そのうち、m-M-VAC 療法後、残存腫瘍が切除可能と判断し、手術を施行した7例を対象とした。

対象とした7例は m-M-VAC 療法後、①局所への効果を認めた症例、②遠隔転移巣が CR となった症例、③リンパ節転移巣が PR 以上の効果を認めた症例のうち、残存腫瘍が手術により摘除できると判断された症例である。年齢は49~77歳 (中央値: 64.1歳)、性別は男性6例、女性1例であり、performance status は全例で grade 0 であった。原発巣は腎盂1例、尿管1例、膀胱5例。転移巣は所属リンパ節3例、非

* 現: 秋田大学医学部生殖発達医学講座泌尿器科学教室

所属リンパ節1例、肺2例であった。観察期間は7～61カ月であった。

方 法

m-M-VAC 療法は第1日目に methotrexate (30 mg/m²), 第2日目に vinblastine (3 mg/m²), doxorubicin (30 mg/m²), cisplatin (70 mg/m²) を投与し, M-VAC 療法原法にある第15, 22日目の薬剤投与を省略した。また, 1コースを原法の28日から21日に短縮した。2コース終了時に効果判定を行い, 効果が認められた症例 (CR もしくは PR) に対し, 原則として2コース追加した。病期評価, 治療効果判定は原発巣で computed tomography (CT) 検査, magnetic resonance imaging (MRI) 検査, 経尿道的膀胱腫瘍切除術で行い, 転移巣の評価は胸部断層撮影を含むX線検査, 超音波断層検査, CT, MRI, 骨シンチグラフィで行った。化学療法の治療効果判定は第3版膀胱癌取り扱い規約⁴⁾, 第2版腎盂尿管癌取り扱い規約⁵⁾に従った。術後の評価については病理組織診で癌病巣をまったく認めない場合を pCR, 病理組織診で癌病巣の残存を認めるが手術により病巣が完全に摘除されたと判断される場合を CRs とした。手術治療は腎盂尿管癌では腎尿管全摘除術および膀胱カフ切除術を施行し, 傍大動脈から総腸骨動静脈周囲の所属リンパ節郭清を施行した。膀胱癌では男性は膀胱前立腺全摘除術を施行し, 女性は膀胱子宮全摘除術を施行した。リンパ節郭清は内外腸骨動脈分岐から外腸骨静脈内側, 骨盤壁, 閉鎖リンパ節までの範囲を行った。

無再発期間は, 化学療法開始日より起算し, 再発が認められるまでとした。生存期間は化学療法開始日より起算し, 生存月数を記録した。副作用は JCOG 抗癌剤副作用基準を用いて記録した⁶⁾

結 果

1) 化学療法の治療効果

6例に対し, m-M-VAC 療法を4コース施行した。

肺転移を有する症例 (case 3) のみ, 4コース終了後, 原発巣, 肺ともに PR であったため, さらに2コース追加した (Table 1)。化学療法期間は中央値84日間 (84～126日) であった。

治療効果は所属リンパ節転移を有する4例 (case 2, 4, 6, 7) は, CR 1例, PR 3例であり, 非所属リンパ節転移例 (case 7) は CR であった。また肺転移を有する2例 (case 2, 3) は共に CR であり, 局所浸潤のみを有する2例 (case 1, 5) は PR であった。

2) 手術治療と病理組織 (Table 1)

Case 1 は下行結腸間膜に硬い癒痕組織があり, 腫瘍の浸潤も否定できず下行結腸と下行結腸間膜を合併切除した。Case 5 は CIS を合併していたため, 尿道摘除術も施行した。Case 4 は下部尿管, 右尿管口が MRI 上腫瘍に巻き込まれ, 高度の水腎症を認めたため右腎尿管全摘除術を同時に行い, 転移リンパ節に強く癒着していた右外腸骨静脈壁の一部を合併切除した。化学療法開始から手術施行日までの期間は99～206日 (中央値: 132日) であり, 摘出標本の病理組織では pCR 症例はなかった。

3) 合併症および副作用

白血球減少は grade 3 が4例, grade 4 が1例であった。血小板減少は grade 3 が2例であった。貧血は grade 3 が3例, grade 4 が1例であった。Grade 3, 4 の貧血をきたした症例には濃厚赤血球製剤の輸血をおこなった。G-CSF 製剤を1コース平均3.6回 (範囲: 0～8回, 中央値: 3.5回) 使用した。悪心, 食思不振は全例に認めたが grade 1 であった。脱毛も全例に認めたが grade 1 であった。化学療法の副作用によって m-M-VAC 療法を中止, 延期, 省略した症例はなく, 化学療法関連死もなかった。

4) 転 帰

7例中5例で現在も生存している。無再発期間は7～61カ月 (中央値11カ月), 生存期間は7～61カ月

Table 1. Patient characteristics and outcome in patients who underwent surgery after m-MVAC therapy

Case No.	Age	Sex	Primary site	Clinical stage	Course	Effect	Surgery	Pathological stage	Outcome	Relapse-free time (month)	Survival (month)
1	49	M	Ureter	T4N0M0	4	PR	NURx, LND, descending colon resection	pT3pN1	Alive	61	61
2	70	M	Bladder	T3bN2M1	4	PR	CTx, IC, LND	pT3bpN2	Dead	15	29
3	65	M	Bladder	T3bN0M1	6	PR	CTx, IC, LND	pT3bpN2	Dead	11	13
4	47	F	Bladder	T3bN2M0	4	PR	CTx, NURx, NB, LND	pTapN2	Alive	39	39
5	65	M	Bladder	T4bN0M0	4	PR	CTx, IC, LND	pT3bpNo	Alive	10	20
6	77	M	Renal pelvis	T3N1M0	4	PR	NURx, LND	pT3pN1	Alive	7	11
7	55	M	Bladder	T3bN2M1	4	CR	CTx, IC, LND	pT3bpN2	Alive	7	7

CTx: cystectomy, NURx: nephroureterectomy, IC: ileal conduit, LND: lymphnode dissection, NB: ileal neo bladder.

(中央値20カ月)であった。腎盂尿管癌 T4 症例 (case 1), 膀胱癌 T3bN2 症例 (case 4), 膀胱癌 T3bN1M1 症例 (case 7) はそれぞれ61, 39, 7カ月癌なし生存中である。肺転移巣が化学療法で CR となった後に手術を施行した2例 (case 2, 3) は11, 15カ月で共に肝臓, 肺に再発を認め, 13, 29カ月で癌死した。また腎盂癌の1例 (case 6) が7カ月で左鎖骨下リンパ節に再発し, 膀胱癌 T4b 症例 (case 5) が10カ月目で傍大動脈リンパ節に再発しているが, それぞれ11, 20カ月癌あり生存中である。

考 察

進行尿路上皮癌症例に対し, m-M-VAC 療法を施行した後, 残存腫瘍の切除が可能と判断した7例に対して外科的に切除した。7例中5例で現在も生存中であり, そのうち尿管癌 T4N0M0 症例 (case 1) は化学療法後61カ月, T3bN2 の膀胱癌症例 (case 4) は39カ月癌なし生存中であり, 長期生存が可能であった。

進行尿路上皮癌に対する標準的治療は化学療法であるが, 文献的には M-VAC 療法で CR がえられた症例でも効果持続期間は中央値で11.9カ月であり PR 症例では中央値で7.3カ月と予後不良である⁷⁾ 浸潤性腎盂尿管癌に対し M-VAC 単独療法では, 長期生存率は改善しないとの報告がある⁸⁾ 局所浸潤性膀胱癌に対しては膀胱全摘除術が広く施行されているが, リンパ節転移を有する膀胱癌に対する膀胱全摘除術後の無再発生存期間の中央値は N1 で 8.6カ月, N2 で 7.9カ月, N3 で 2.5カ月と短い⁹⁾

化学療法後に手術療法を行い, CRs がえられた症例を対象とした他施設と当施設の治療成績を Table 2 に示す Dodd は30例中9例が5年以上の生存が可能であり, 生存期間中央値は37.5カ月と報告している¹⁰⁾ Sternberg らは13例の生存期間の中央値は24.7カ月であったと報告し, pT3 以上や, pN+ 症例でも52~69カ月の長期生存が可能であったと報告している³⁾ しかし, これらの報告では術前化学療法が統一

されていないか, 放射線療法の併用, 術後化学療法の追加例が含まれる。井川は局所浸潤および転移を有する尿管癌症例, また Donat は局所浸潤を有する膀胱癌症例の長期成績を報告しているが, その生存期間の中央値はそれぞれ, 15.5, 16カ月であった。術前化学療法を m-M-VAC に統一し, 他の追加療法や併用療法を施行しなかった自験例は生存期間の中央値は20カ月であった (Table 2)。

尿路上皮癌に対する化学療法として, M-VAC 療法は標準的治療となっている³⁾ しかし, その副作用は高度であり, 途中中止や延期を余儀なくされる症例が少なくない。井川らは M-VAC 療法の薬物投与がスケジュール通りに行われた症例は34~41%と報告している¹¹⁾ また M-VAC では化学療法関連死が3~4%に認められる^{3, 12)} 当科では M-VAC 療法の副作用による途中中止, 延期の原因が15日目, 22日目の methotrexate と vinblastine の投与に起因するところが大きいと考え, 15, 22日目の投薬を省略し, 21日周期とする m-M-VAC 療法を考案した。現在までに22例の進行尿路上皮癌患者に m-M-VAC 治療を行い, CR 2例 (12%), PR 10例 (59%), 奏功率71%と M-VAC 療法原法に劣らない奏功率をえている¹³⁾

Sam らは筋層浸潤を有する膀胱癌患者において, TUR-Bt 施行日から膀胱全摘除術までの期間が摘除組織の深達度に影響すると報告している¹⁴⁾ m-M-VAC 療法は1コース21日間で, 中止, 延期の必要がないのに比べ, M-VAC 療法原法では1コース施行するのに中央値35~37日間かかる¹⁵⁾ このことから, 化学療法開始時から手術治療施行時までの期間を短縮できるという点でも m-M-VAC 療法は術前化学療法として利点があると考えられる。

われわれの検討における摘除標本の病理組織学的診断では腎盂癌, 尿管癌は共に pT3pN1, 膀胱癌では pT3bpN2 が2例, pT3bpN0 が2例, pTapN2 が1例といずれも pT 分類が高いか, リンパ節転移を有

Table 2. Summary of CR patients after postchemotherapy surgery for advanced urothelial carcinoma

Author	Sternberg	Igawa	Donat	Dodd	Current case
Year	1989	1995	1996	1999	2004
Primary site	bladder 12, renal pelvis 1	ureter 6	bladder 16	bladder 21, ureter 3, metastasis 6	bladder 5, renal pelvis 1, ureter 1
Number of patients	13	6	16	30	7
Number of cycles	4 (1-6)	2.1 (1-3)	4 (2-6)	4 (1-12)	4 (4-6)
Chemotherapy	MVAC	MVAC, MEC, MVEC	MVAC	MVAC, HDMVAC, MVAC with GCSF, Dose intense MVAC	Modified MVAC
Median survival (mo.)	24.7 (12-69<)	15.5	16	37.5 (18-73)	20 (7-61<)

MVAC: methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin, MEC: methotrexate, etoposide, cisplatin, MVEC: methotrexate, vinblastine, epirubicin, cisplatin, HDMVAC: High dose intensity MVAC, GCSF: granulocyte colony stimulating factor.

していた (Table 1). それにもかかわらず, 7例中5例で生存し, 2例は癌なしで長期生存している. m-M-VAC と残存腫瘍に対して手術を併用した治療は進行尿路上皮癌の長期予後を改善させる可能性があると考ええる. しかし, 肺転移を有する症例では早期に再発し, 生存期間も短かったことから, 適応症例は注意深く検討する必要がある. また, 本検討は症例数も少なく, retrospective study であることから, 今後, 症例を重ねた更なる検討が必要であると考ええる.

結 語

進行尿路上皮癌に対する m-M-VAC 療法と手術療法を併用した治療の有効性について検討した. 適応症例の慎重な選択と更なる症例を重ねての検討が必要であるが, 長期生存可能症例もあり, 治療選択肢のひとつに成りえると考ええる.

文 献

- 1) Pagano F, Bassi P, Galletti TP, et al.: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinico-pathological study with an emphasis of the inadequacy of the tumor, nodes, and metastasis classification. *J Urol* **145**: 45-50, 1991
- 2) 宮川 康, 岡 聖次, 世古宗仁, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討. *日泌尿会誌* **89**: 766-773, 1998
- 3) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer* **64**: 2448-2458, 1989
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 腎盂尿管癌取扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 2002
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 膀胱癌取扱い規約, 第3版, 金原出版, 東京, 2001
- 6) Japan clinical oncology group: National cancer institute-common toxicity criteria, 第2版, 1999
- 7) Igawa M, Urakami S, Shiina H, et al.: Long term result with MVAC for advanced urethelial cancer: high relapse rate and low survival in patients with a complete response. *Br J Urol* **76**: 321-324, 1995
- 8) 宮川 康, 岡 聖次, 世古宗仁, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討. *日泌尿会誌* **89**: 766-773, 1998
- 9) Vieweg J, Whitmore WF, Herr HW, et al.: The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. *Cancer* **73**: 3020-3028, 1994
- 10) Dodd PM, Mccaffrey JA, Herr H, et al.: Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* **17**: 2546-2552, 1999
- 11) 井川幹夫, 嘉手納一志, 大口泰助, ほか: 進行尿路上皮癌に対する MVAC 療法. *日泌尿会誌* **82**: 1627-1636, 1991
- 12) Sternberg CN, Mulder PH, Schoonagel JH, et al.: 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
- 13) 中西真一, 松寄理登, 森川弘史, ほか: 進行尿路上皮癌に対する modified M-VAC 療法の治療成績. *泌尿紀要* **50**: 667-671, 2004
- 14) Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al.: Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* **170**: 1085-1087, 2003
- 15) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988

(Received on June 17, 2004)
(Accepted on September 30, 2004)