

局所浸潤性膀胱癌に対する動注化学療法

—長期成績の検討を中心に—

国立名古屋病院泌尿器科 (医長: 吉田和彦)

青田 泰博, 吉田 和彦

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY
ADVANCED BLADDER CANCER

Yasuhiro AOTA and Kazuhiko YOSHIDA

From the Department of Urology, Nagoya National Hospital

A total of 83 patients with locally advanced bladder cancer (T1, n=5; T2, n=28; T3a, n=21; T3b, n=21; T4, n=8) were treated with intra-arterial (i.a.) cisplatin and adriamycin (or epirubicin) chemotherapy. In 51 of the 83 cases, we combined this treatment with radiotherapy. The pathological complete response (CR) rate was 68% for all patients, 84% for i.a. chemotherapy combined with radiotherapy and only 41% for i.a. chemotherapy. The 5-year survival rate was 57% for all patients, 71% for i.a. chemotherapy combined with radiotherapy and only 44% for i.a. chemotherapy. The 5-year survival as a function of the clinical stage was 82% for T1+T2, 66% for T3a, 28% for T3b, 25% for T4 (T1+T2 vs. T3b: $p<0.001$, T1+T2 vs. T4: $p<0.0001$, T3a vs. T3b: $p<0.0263$, T3a vs. T4: $p<0.0214$, T3b vs. T4: $p<0.029$). In 46% of all patients, we succeeded in preserving the bladder; especially noteworthy, is that in 65% of the patients undergoing i.a. chemotherapy combined with radiotherapy, we succeeded in preserving the bladder. These results demonstrate that i.a. chemotherapy combined with radiotherapy is a useful method for locally advanced bladder cancer which may make preservation of the bladder function feasible.

(Acta Urol. Jpn. 45: 149-153, 1998)

Key words: Locally advanced bladder cancer, Intra-arterial chemotherapy, Radiotherapy

緒 言

局所浸潤性膀胱癌に対して、膀胱全摘除術は標準的治療法として広く行われており、その5年生存率はおおむね10~50%と報告されている。その治療法は、多くの泌尿器科医らにより改良されてきたが、尿路変向を伴うこれらの処置は今なお多くの患者に苦痛を与えているのが現状である。しかし最近では、化学療法、放射線療法、放射線併用化学療法によって治療された局所浸潤性膀胱癌において、膀胱保存の可能性を示唆する多くの報告がなされている。われわれは局所浸潤性膀胱癌に対して、治療成績を向上させ、また膀胱保存の可能性を追求する目的で、シスプラチン (CDDP) + アドリアシン (ADR) (またはエピルビシン (EPIR)) による動注化学療法を手術前に施行してきた。その後さらなる成績の向上を求めて、1990年6月より放射線併用動注化学療法を進めてきた。以下、局所浸潤性膀胱癌に対する、動注化学療法と放射線併用動注化学療法について、長期成績の検討を中心に報告する。

対 象 と 方 法

局所浸潤性膀胱癌症例に対して、CDDP + ADR

(または EPIR) による動注化学療法を施行した。症例は、1986年10月より1995年4月に当院にて治療され、2年以上経過した83例を対象とした。進捗度は、T1; 5例, T2; 28例, T3a; 21例, T3b; 21例, T4; 8例であった。T1 症例はly (+), またはv (+) である。また1990年6月以降の51例には、放射線療法を併用した (以下、おのおの動注単独群および放注併用群と記載)。患者背景を Table 1 に示す。治療前の検査は、膀胱鏡検査、経尿道的生検、骨盤CT スキャン、尿細胞診により行った。動注療法は、カテーテルをセルジンガー法により大腿動脈より挿入し、原則として対側の内腸骨動脈より上殿動脈を越えたところに先端を位置し、患側または両側より自動注入器を用いて、約1時間かけ投与した。使用薬剤は、CDDP (50~70 mg/m²) と ADR (または EPIR) (20~30 mg/m²) を用いた。放射線療法は、1990年6月以降に治療された51例に対して、動注直後に1回、以後連日にて2 Gy ずつ10回、計20 Gy 照射した。

効果判定は、動注4週後にTUR、無作為生検、全層生検を施行し、日本泌尿器科学会の判定基準に従い組織学的に判定した。生存細胞の認められないG3の効果を得た症例を、組織学的CR (pCR) とした。

Table 1. Patients' characteristics

	Total	I.A. chemotherapy without radiotherapy	I.A. chemotherapy with radiotherapy
Mean age (years)	67.4	67.9	67.0
Sex (male/female)	69/14	27/5	42/9
Histology			
SCC	4 (5%)	1 (3%)	3 (6%)
TCC G1	2 (2%)	0 (0%)	2 (4%)
G2	13 (16%)	8 (25%)	5 (10%)
G3	64 (77%)	23 (72%)	41 (79%)
Stage			
T1	5 (6%)	1 (3%)	4 (9%)
T2	28 (34%)	6 (19%)	22 (43%)
T3a	21 (25%)	12 (38%)	9 (18%)
T3b	21 (25%)	8 (25%)	13 (25%)
T4	8 (10%)	5 (16%)	3 (6%)

pCR が得られた症例は膀胱保存し、pCR が得られなかった症例に対しては原則として膀胱全摘除術を施行した (Fig. 1). 11例については、1コースで pCR を得られず、2コース施行した. 生存率は、Kaplan-Meier 法にて分析し、症例全体、stage 別、組織学的効果別、手術別に Generalized Wilcoxon 検定を用いて、各群間の有意差検定を行った.

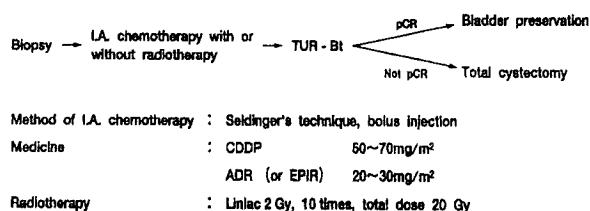


Fig 1. Therapeutic course.

結 果

(1) 動注化学療法後手術

15例 (動注単独群: 13例, 放治併用群: 2例) に膀胱全摘除術, 4例 (動注単独群: 2例, 放治併用群: 2例) に膀胱部分切除術, 61例 (動注単独群: 15例, 放治併用群: 46例) に TUR-Bt が施行された. 3例 (動注単独群: 2例, 放治併用群: 1例) が手術不能であった.

(2) Regional therapy の初期効果

54例 (68%) (動注単独群: 12例 (41%), 放治併用群: 42例 (84%)) に pCR が得られたが, 25例 (32%) (動注単独群: 17例 (59%), 放治併用群: 8例 (16%)) には pCR を得られなかった. 4例が評価不能であった.

(3) 予 後

現在, 83例中38例 (46%) が膀胱保存生存 (動注単独群: 5例 (16%), 放治併用群: 33例 (65%)), 9例 (11%) が膀胱全摘生存 (動注単独群: 6例 (19%), 放治併用群: 3例 (6%)), 31例 (37%) が癌死 (動注単独群: 18例 (56%), 放治併用群: 13例 (25%)), 5例 (6%) が他病死 (動注単独群: 3例 (9%), 放治併用群: 2例 (4%)) である (Table 2).

(4) 生存率

全症例の3年生存率は68% (動注単独群: 53%, 放治併用群: 78%) であった. また5年生存率は57% (動注単独群: 44%, 放治併用群: 71%) であり, Fig. 2, 3 のグラフに示した.

全症例での進達度別5年生存率は, T1+T2; 82%, T3a; 66%, T3b; 28%, T4; 25%であり, T1+T2 と T3b ($p<0.0011$), T1+T2 と T4 ($p<0.0001$), T3a と T3b ($p<0.0263$), T3a と T4 ($p<0.0214$), T3b と T4 ($p<0.029$) の各群間に有意差

Table 2. Results

	Total	I.A. chemotherapy without radiotherapy	I.A. chemotherapy with radiotherapy
Operation			
Total cystectomy	15 (18%)	13 (41%)	2 (4%)
Partial cystectomy	4 (5%)	2 (6%)	2 (4%)
TUR-Bt	61 (73%)	15 (47%)	46 (89%)
Inoperative	3 (4%)	2 (6%)	1 (2%)
Effect			
pCR	54 (68%)	12 (41%)	42 (84%)
Not pCR	25 (32%)	17 (59%)	8 (16%)
Unknown	4	3	1
Prognosis			
Alive with bladder preservation	38 (46%)	5 (16%)	33 (65%)
Alive with total cystectomy	9 (11%)	6 (19%)	3 (6%)
Cancer death	31 (37%)	18 (56%)	13 (25%)
Other cause of death	5 (6%)	3 (9%)	2 (4%)

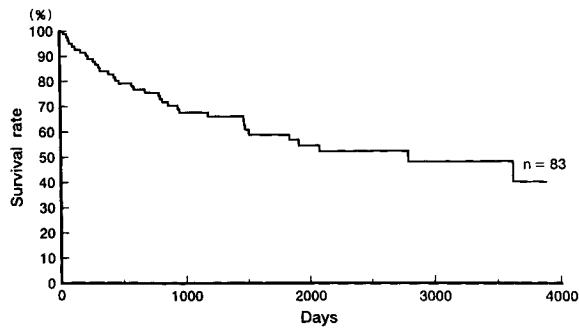


Fig 2. Cumulative survival curves in 83 patients I.A. chemotherapy with or without radiotherapy (Total).

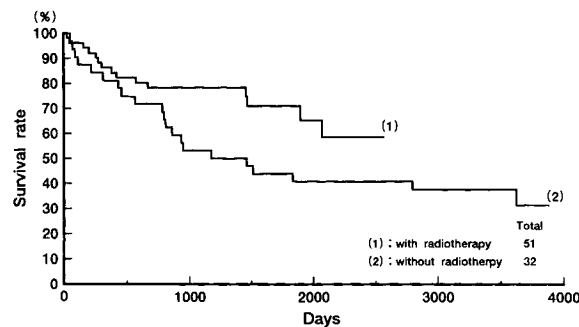


Fig 3. Cumulative survival curves in 83 patients I.A. chemotherapy with or without radiotherapy.

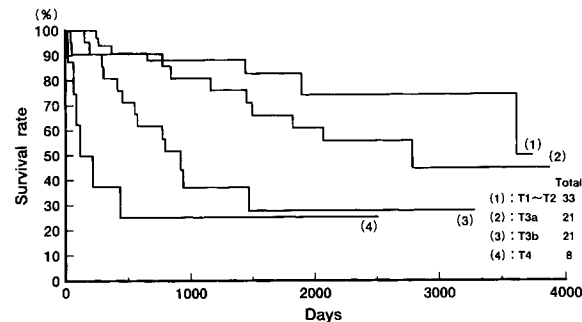


Fig 4. Cumulative survival curves in 83 patients I.A. chemotherapy with or without radiotherapy (Stage).

を認めた (Fig. 4). また動注単独群における進達度別 5 年生存率は, T1+T2; 85%, T3a; 58%, T3b; 13%, T4; 0% であり, T1+T2 と T3b ($p < 0.0035$), T1+T2 と T4 ($p < 0.0026$), T3a と T3b ($p < 0.0378$), T3a と T4 ($p < 0.0074$), T3b と T4 ($p < 0.0054$) の各群間に有意差を認めた. 同様に放治併用群では, T1+T2; 85%, T3a; 76%, T3b; 41%, T4; 50%であったが, 各群間に有意差は認められなかった.

次に全症例中 pCR を得た群の 5 年生存率は 76%, Not pCR 群は 30% で, 両群間に有意差を認めた ($p < 0.0011$) (Fig. 5). また動注単独群で pCR を得た群の 5 年生存率は 75%, Not pCR 群は 24% で, 両群間に有意差を認めた ($p < 0.0202$). 同様に放治併用群で

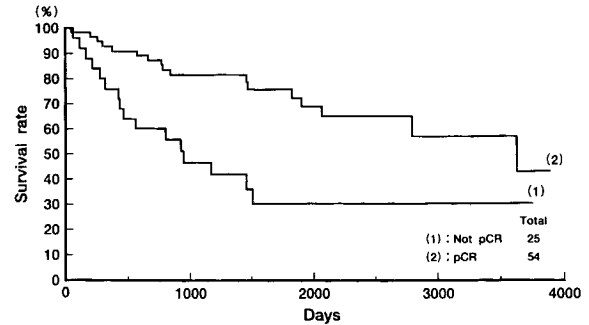


Fig 5. Cumulative survival curves in 79 patients I.A. chemotherapy with or without radiotherapy (Pathological response).

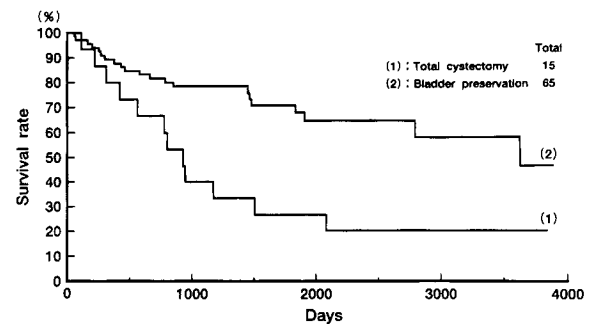


Fig 6. Cumulative survival curves in 80 patients I.A. chemotherapy with or without radiotherapy (Operation).

pCR を得た群の 5 年生存率は 75%, Not pCR 群は 63% であったが, 各群間に有意差は認められなかった.

膀胱保存群の 5 年生存率は 71%, 膀胱全摘群は 27% であり, 両群間に有意差を認めた ($p < 0.0055$) (Fig. 6).

(5) 動注化学療法における副作用

全症例において, 重篤な副作用は見られなかった. 48 例 (58%) に悪心・嘔吐, 11 例 (13%) に腎部痛・脱毛, 5 例 (6%) に下痢, 4 例 (5%) に脚痛, 3 例 (4%) に排尿痛が見られた (Table 3).

考 察

局所浸潤性膀胱癌に対する標準治療は根治的膀胱全摘除術である. T3, T4 症例の根治的膀胱全摘除術単独での 5 年生存率は 50% 以下と報告されており¹⁻⁴⁾, しかもこの手術は尿路変向を伴うため, 患者 QOL を著しく損なっている. 局所浸潤性膀胱癌に対する術前補助化学療法については多数の報告があり, その中には膀胱保存療法の可能性を示唆するものも報告されている. M-VAC 療法⁵⁾や CISCA 療法⁶⁾は進行膀胱癌の治療として一般的に用いられているが, その中で CDDP を動注で用いる方法が報告されている. Logothetis ら⁷⁾は, 26 例の手術不能膀胱癌患者または膀胱癌骨盤内再発患者および 2 例の尿管癌患者に対し

Table 3. Toxicity

	Total	I.A. chemotherapy without radiotherapy	I.A. chemotherapy with radiotherapy
Nausea, vomiting	48 (58%)	25 (78%)	23 (45%)
Hip pain	11 (13%)	3 (9%)	8 (16%)
Alopecia	11 (13%)	5 (16%)	6 (12%)
Diarrhea	5 (6%)	0 (0%)	5 (10%)
Leg pain	4 (5%)	0 (0%)	4 (8%)
Micturitional pain	3 (4%)	0 (0%)	3 (6%)

て、CDDP を動注で投与した CISCA 療法により11例 (39%) の CR を得ている。また、リンパ節転移を伴った18例中5例にも CR を得ており、この療法の有用性について述べている。Chechile ら⁸⁾は、手術不能の T4 膀胱癌患者7例に対して、CDDP を動注で投与した M-VAC 療法を用いて、3例に膀胱全摘が可能となったと報告している。また彼らは同様の治療法によって、局所浸潤性膀胱癌患者26例中6例に膀胱保存が可能であったとも報告している。CDDP または ADR を動注療法に単剤として使用したときの有効率は50~71%であるが、CR 率は14~40%と満足すべき数字ではない⁹⁻¹³⁾ Eapen ら¹⁴⁾は、25例の局所浸潤性膀胱癌患者に対して CDDP (60~120 mg/m²) の動注と 40 Gy の放射線照射を行い、1例の治療関連死があるものの、24例中23例 (96%) に CR を得ており、2年間の実測生存率は90%であると報告している。平塚ら¹⁵⁾は、26例の浸潤性膀胱癌患者に対して、CDDP 単独または ADR 併用で動注し、40 Gy の放射線療法を追加した。その5年生存率は57%、膀胱保存率は42%であったと報告している。Prout ら¹⁶⁾は、浸潤性膀胱癌患者53例に MTX, CDDP, VBL の投与を2コース行い、続いて 40 Gy の放射線療法と CDDP を併用することによって、77%の5年生存率と41%の膀胱保存率を得たと報告している。

現在のところ、動注化学療法と全身化学療法において、どちらが優れているかは明らかではない。今回のわれわれの検討では、5年生存率は57%、膀胱保存率は78%であった。進達度別の5年生存率では、T1+T2; 82%, T3a; 66%, T3b; 28%, T4; 25%であった。ほぼ同時期に同程度の症例数で実施された、名古屋大学での膀胱全摘除術の5年生存率は、pT1; 61%, pT2; 62%, pT3a; 48%, pT3b; 23%, pT4; 22%であった。この成績を単純に比較することは出来ないが、いずれの治療法においても、pT3a 以下の症例ならば50%程度以上の、pT3b 以上の症例では20%程度の5年生存率が見込まれる結果となり、それぞれはほぼ同等の成績であろうと推察することができる。これらの事実から、浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法の可能性が示唆されるとともに、pT3b 以上の症例に対

する今後の治療法のより一層の改善が求められる。今回の検討では、放治併用群が動注単独群より優れていると結論づけることは出来ないが、有効率および生存率の両者ともに放治併用群が良い傾向が見られた。

CDDP を含む金属化合物には、放射線による細胞障害を修飾すると考えられている幾多のメカニズムがある。それらは、1) CDDP により hypoxic cell sensitization が生じる、2) CDDP が放射線照射による sublethal あるいは potentially lethal な障害からの回復を抑制する、3) CDDP による細胞回転への影響や同調化、4) CDDP が内因性 radio-protector と思われる non-protein sulphhydryl group のレベルを減じ、放射性感受性を変化させる、5) toxic ligand が発生する、などである¹⁷⁾ われわれの得た結果は、放射線療法と CDDP または ADR との併用療法の有用性が示唆されている既存の基礎的、臨床的報告と一致している。

通常根治的放射線療法における放射線照射量は 60 Gy であるが、CDDP または ADR に併用される場合は 30~40 Gy の報告が多い。今回の検討では、放射線療法と CDDP および ADR の動注化学療法との併用による相乗効果を期待して、放射線照射量を 20 Gy として実施してきた。その際には、本治療に奏功しなかった場合の膀胱全摘除術および尿路変向術の支障にならないように考慮した。今後は、至適放射線照射量を決定するための無作為試験が望まれる。

局所浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法での大きな問題の1つに、リンパ節転移がある。Winshow ら¹⁸⁾によれば、骨盤内リンパ節転移の14%は、術前診断不能とされている。今回のわれわれの検討では、膀胱温存療法施行術中4例 (8%) に骨盤内リンパ節転移が起こった。この結果は Winshow の報告とほぼ一致し、今後解決しなければならない最大の課題である。今回の検討においては、放射線併用の有無にかかわらず、重篤な副作用は見られなかった。

以上の結果により、CDDP と ADR (または EPIR) の動注化学療法と放射線療法との併用療法は、局所浸潤性膀胱癌に対し有用かつ安全な治療法であり、膀胱機能温存療法の可能性を示唆するものと考えられる。

結 語

1) 局所浸潤性膀胱癌83例に対して, CDDP と ADR (または EPIR) 動注化学療法を施行した. 1990 年6月以降の51例には, 放射線療法を併用した.

2) 全体の組織学的 CR (pCR) は68%であり, 動注単独群で41%, 放治併用群は84%であった.

3) 全症例の5年生存率は57%であり, 動注単独群で44%, 放治併用群は71%であった.

4) 全症例での進達度別5年生存率は, T1+T2; 82%, T3a; 66%, T3b; 28%, T4; 25%であり, T1+T2 と T3b ($p<0.0011$), T1+T2 と T4 ($p<0.0001$), T3a と T3b ($p<0.0263$), T3a と T4 ($p<0.0214$), T3b と T4 ($p<0.029$) の各群間に有意差を認めた.

5) 全体の46%の症例に膀胱保存を成功させることができた. 特に放治併用群においては, 65%の症例に膀胱保存を成功させることができた.

6) 局所浸潤性膀胱癌に対する放射線併用動注化学療法は, 有用かつ安全な治療法であり, 膀胱機能温存療法の可能性を示唆するものと考えられる.

文 献

- 1) Malumstorm P, Rintala E and members of the Nordic Corperative Bladder Cancer Study Group: Five-year follow up of a prospective trial of radical cystectomy and neo-adjuvant chemotherapy. *J Urol* **155**: 1903-1906, 1996
- 2) Mamegham H, Fisher RJ, Watt WH, et al.: The management of invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* **69**: 2771-2778, 1992
- 3) Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al.: Results of contemporay radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastasis classification. *J Urol* **145**: 45-50, 1991
- 4) Skinner DG and Lieskovsky G: Management of invasive and high-grade bladder cancer. In: Skinner DG, Lieskovsky G (eds) *Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp. 295-321, 1988
- 5) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 6) Samuels ML, Moran ME, Johnson DE, et al.: CISCA combination chemotherapy for metastatic carcinoma of the bladder. In: Johnson DE, Samuels ML (eds) *Cancer of the genitourinary tract*. Raven Press, New York, pp. 101-106, 1979
- 7) Logothetis CJ, Samuels ML, Seling DE, et al.: Combined intravenous and intra-arterial cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (CISCA) in the management of select patients with invasive urothelial tumors. *Cancer Treat Rep* **69**: 33-38, 1985
- 8) Chechile G, Montie J, Pontes JE, et al.: Neo-adjuvant intra-arterial chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Prog Clin Biol Res* **353**: 153-161, 1990
- 9) Jacobs SC, Menashe DS, Mewissen MW, et al.: Intra-arterial cisplatin infusion in the management of transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* **64**: 388-391, 1989
- 10) Schulman CC, Wespes E, Delcour C, et al.: Intra-arterial chemotherapy of infiltrative bladder carcinoma. *Eur Urol* **11**: 220-223, 1985
- 11) Stewart DJ, Eapen L, Hirte WE, et al.: Intra-arterial cisplatin for bladder cancer. *J Urol* **138**: 302-305, 1987
- 12) Tsyb AF, Dunchik VN, Karyakin OB, et al.: Intra-arterial chemotherapy for advanced bladder cancer. *Tumori* **74**: 463-469, 1988
- 13) Wallance S, Chuang VP, Samuels ML, et al.: Transcatheter Intra-arterial infusion of chemotherapy in advanced bladder cancer. *Cancer* **49**: 640-645, 1982
- 14) Eapen L, Stewart D, Danjoux C, et al.: Intra-arterial cisplatin and concurrent radiation for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* **7**: 230-235, 1989
- 15) 平塚純一, 古川洋二, 田中啓幹, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する温存療法として, 動注化学・放射線同時併用の治療成績. *J Jpn Soc Cancer Ther* **30**: 1851-1858, 1995
- 16) Prout GR Jr, Shipley WU, Kaufman DS, et al.: A progress report on the results of multimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Semin Urol* **8**: 201-204, 1990
- 17) Soloway MS, Morris CR and Sudderth B: Radiation therapy and cis-diammin-dichloroplatinum (II) in transplantable and primary murine bladder cancer: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **5**: 1355-1360, 1979
- 18) Wishnow KI, Johnson DE, Ro JY, et al.: Incidence extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastasis in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* **137**: 408-409, 1987

(Received on November 24, 1998)

(Accepted on December 14, 1998)