

## 浸潤性膀胱癌に対する補助化学療法の現況

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡島英五郎教授)

大園誠一郎, 佐々木憲二, 渡辺 秀次

丸山 良夫, 小原 壮一, 馬場谷勝廣

山田 薫, 平尾 佳彦, 岡島英五郎

CURRENT STATUS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY  
FOR INVASIVE BLADDER CANCERSeiichiro Ozono, Kenji Sasaki, Shuji Watanabe,  
Yoshio Maruyama, Soichi Ohara, Katsuhiko Babaya,  
Kaoru Yamada, Yoshihiko Hirao and Eigoro Okajima*From the Department of Urology, Nara Medical University*

The current status of adjuvant chemotherapy for clinically localized but invasive transitional cell carcinoma of the bladder is reported. Since 1986, a prospective randomized study has been conducted to examine the effects of neoadjuvant cyclophosphamide+doxorubicin+cisplatin (CAP) and radiation therapy for T2-3N0-3M0. A total of 47 patients were entered. However, 4 patients were excluded from the study. All eligible patients were randomized into two groups: neoadjuvant CAP plus radiation and control group. In the neoadjuvant treated-group, a 55% complete response plus partial response rate and a 88% downstaging were noted. Both the 12-and 36-month disease-free survival rates of neoadjuvant treated-group were 94.7%, and were higher than those of the control group ( $p<0.1$ ). As for T4N0-3M0 cases, a total of 6 patients were treated with neoadjuvant methotrexate+vinblastin+doxorubicin+cisplatin (M-VAC) therapy. Favorable results were not obtained in this study at this point, because full dose M-VAC and planned recycling were not performed sufficiently. These findings suggests that neoadjuvant CAP plus radiation therapy would be useful for T2-3 invasive cancer of the bladder. Methods to administer full dose M-VAC; such as developments of new chemotherapeutic agents and of new anti-toxic agents, should be developed. In addition, a more successful regimen than M-VAC should be considered for T4 localized invasive bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1589-1595, 1991)

**Key words:** Adjuvant chemotherapy, Invasive bladder cancer, CAP, M-VAC

## 緒 言

浸潤性膀胱癌に対して手術療法のみで治療した成績では、その予後はきわめて悪いのが諸家の一致した意見であり、したがって、手術療法に加えて化学療法をはじめとする種々の補助療法を行う集学的治療が試みられるようになり、その治療成績が検討されている<sup>1,2)</sup>。

現在、奈良医大泌尿器科においては、局所浸潤性膀胱癌の T2-3N0-3M0 症例に対して、CAP (CPM+DXR+CDDP) 療法と放射線療法を併用した neoadjuvant chemoradiotherapy の prospective

randomized study にて、その近接効果と長期予後に対する効果について検討し報告してきた<sup>3,4)</sup>。さらに、T4N0-3M0 症例に対して、M-VAC (MTX+VCR+DXR+CDDP) 療法による neoadjuvant 療法を行い、その治療成績を検討している。本稿では、これらの局所浸潤性膀胱癌に対する補助化学療法について述べるとともに、何故われわれが現在の治療方針に至ったかの経緯について、教室の過去の臨床成績や実験結果を歴史的にふり返って概括したい。

## 対象および方法

## I. T2-3N0-3M0 症例 (neoadjuvant CAP+

radiation の prospective randomized study)

1986年1月より1990年9月までに、奈良医大ならびに関連施設において、この prospective randomized study に登録された膀胱移行上皮癌47例のうち、重複癌症例3例と neoadjuvant 療法開始前に他因死した1例の計4例を除外した43例を対象とした (Table 1). 入院時の clinical stage は、膀胱癌取り扱い規約<sup>5)</sup>による T2 (8例) および T3 症例 (24例) を原則としたが、study 開始初期の段階で登録された Tis 症例 (5例)、Grade 3 の多発性腫瘍を呈した T1 症例 (4例) および前立腺部尿道粘膜の生検にて腫瘍細胞がみられた T4 症例 (2例) が含まれている。

Study の protocol は Fig. 1 に示すごとくで、randomization にて neoadjuvant 療法施行群と非

Table 1. Patient characteristics

|                | Number of patients  |              |
|----------------|---------------------|--------------|
|                | Neoadjuvant CAP+RXT | Control      |
| Total no. pts. | 23                  | 24           |
| Withdrawn pts. | 2                   | 2            |
| Evaluable pts. | 21                  | 22           |
| Sex (M/F)      | 20/1                | 21/1         |
| Age (mean)     | 46~77 (63.2)        | 45~76 (58.9) |
| Stage Tis      | 3                   | 2            |
| T1 (G3)        | 1                   | 3            |
| T2             | 5                   | 3            |
| T3             | 11                  | 13           |
| T4             | 1                   | 1            |
| Grade 2        | 7                   | 5            |
| 3              | 14                  | 17           |

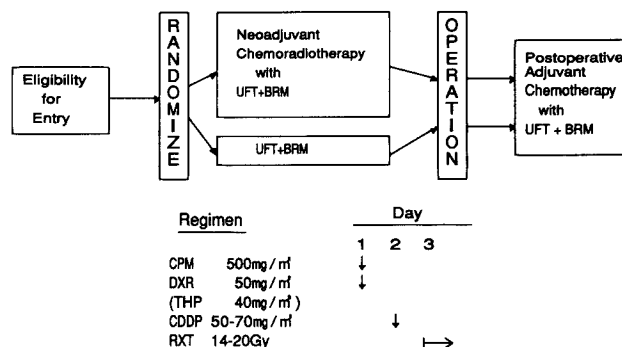


Fig. 1. Protocol of management for localized invasive (T2~3 N0-3M0) bladder cancer (TCC)

施行群の2群に分けたが、治療に際して患者および家族の承諾をえたものを対象とした。Neoadjuvant 療法施行群は CAP 療法1コースおよび radiation を施行し、さらに UFT と Biological Response Modifire (BRM) を併用した。CAP 療法は、day 1 に CPM 500 mg/m<sup>2</sup>, DXR 50 mg/m<sup>2</sup> (または THP 40 mg/m<sup>2</sup>), day 2 に CDDP 50~70 mg/m<sup>2</sup> を投与し、radiation は小骨盤腔に 14~20 Gy を7~10日間照射した。一方、非施行群は UFT と BRM のみを投与した。その後、両群ともに根治的手術を施行し、術後は CAP 療法の3コース施行を原則とした。

## II. T4N0-3M0 症例 (neoadjuvant chemotherapy (M-VAC))

対象は、1989年1月より1990年9月までに、奈良医大ならびに関連施設において、術前に M-VAC 療法を施行することについて患者および家族の承諾のえられた膀胱移行上皮癌6例である。年齢は、46~69歳

(平均59.8歳)、性別は男5例、女1例、stage は全例 T4 であるが、うち1例は治療前の CT 検査にて総腸骨動脈分岐部の直上のリンパ節に転移のみられた N4 症例が含まれている。M-VAC 療法は、day 1 に MTX 30 mg/m<sup>2</sup>, day 2 に VCR 0.3 mg/m<sup>2</sup>, DXR 30 mg/m<sup>2</sup> (または THP 40 mg/m<sup>2</sup>), CDDP 50 mg/m<sup>2</sup> を投与し、さらに day 15, 22 に MTX および VCR を追加する原法とほぼ同様の regimen で、術前に1~3コースを行い、可能なかぎり全摘除術を行った後さらに術後補助療法として1~3コースを施行した。

## 結 果

### I. T2-3N0-3M0 症例

Neoadjuvant 療法施行群の近接効果についてみると、評価可能であった20例中、CR 2例を含め11例 (55.0%) に PR 以上の効果がえられた。また、治療中の clinical stage と手術標本の pathological

Table 2. Effects of neoadjuvant CAP+RXT therapy

| No. pts | Clinical response |    |    |    |               | Downstaging |     |               |
|---------|-------------------|----|----|----|---------------|-------------|-----|---------------|
|         | CR                | PR | NC | PD | not evaluated | (+)         | (-) | not evaluated |
| 21      | 2                 | 9  | 9  | 0  | 1             | 15          | 2   | 4             |

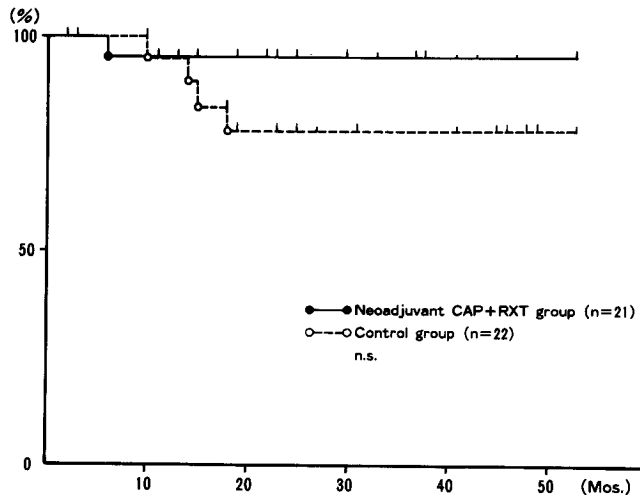


Fig. 2. Comparison of survival rates in the randomized study of neoadjuvant therapy for localized invasive (T2~3) bladder cancer

stage を比較して評価可能であった 17 例中, 15 例 (88.2%) に downstaging がみられた (Table 2).

施行した手術方法は, 全例 43 例中根治的膀胱全摘除術が 36 例, 膀胱部分切除術が 4 例および TUR-BT が 3 例で, 膀胱の保存手術が可能であった 7 例中, 部分切除術の 1 例を除く 6 例は neoadjuvant 療法施行群であった.

長期予後については, 術後の平均観察期間 25.5 カ月 (2~53 カ月) で neoadjuvant 療法施行群の生存率は 12 カ月, 95.0%, 36 カ月 95.0% で, 非施行群は各々 95.0%, 77.2% であったが, 両群間に有意差はみられなかった (Fig. 2). しかし, 癌なし生存率について検討したところ, neoadjuvant 療法施行群では術後 12 カ月および 36 カ月ともに 95.0% で, 一方非施行群では 12 カ月が 77.2%, 36 カ月が 71.1% と, 前者が後者に比して高い傾向を示した ( $p < 0.1$ ) (Fig. 3).

副作用は, 吐気, 嘔吐が 17 例 (81.0%), 白血球減少が 17 例 (81.0%), ついで血小板減少が 11 例 (52.4%) にみられた.

## II. T4N0-3M0 症例

M-VAC による neoadjuvant 療法の近接効果は, 6 例中 4 例 (66.7%) に外科的切除で CRs がみられ,

1 例 (16.7%) に切除標本より pCR が確認され, 残る 1 例 (16.7%) は PD であった. 予後は, CRs の 2 例が 10 カ月および 18 カ月後に癌死し, 他の 2 例は 2 カ月および 20 カ月で NED であったが, pCR の 1 例は 7 カ月後に転移を生じ, 少数例ではあるが満足すべき結果はえられていない (Table 3).

副作用は, 骨髓機能抑制による白血球減少が全例に, また血小板減少が 5 例 (83.3%) にみられ, これらの副作用のために全例とも full dose による治療は施行しえなかった.

## 考 察

浸潤性膀胱癌の治療は, 根治的膀胱全摘除術が主体をなしているが, 手術療法のみで治療した予後は不良で, 手術療法に化学療法, 放射線療法, BRM などを併用する集学的治療が行われている<sup>1,2)</sup>.

今回, 教室および関連施設で局所浸潤性膀胱癌に対して現在実施中の補助化学療法の現況について検討した. そこで, なぜわれわれが T2-3N0-3M0 に対しては CAP+radiation の randomized study を行い, T4N0-3M0 に対しては M-VAC 療法を行う治療方針に至ったかについて, 教室の浸潤性膀胱癌に対す

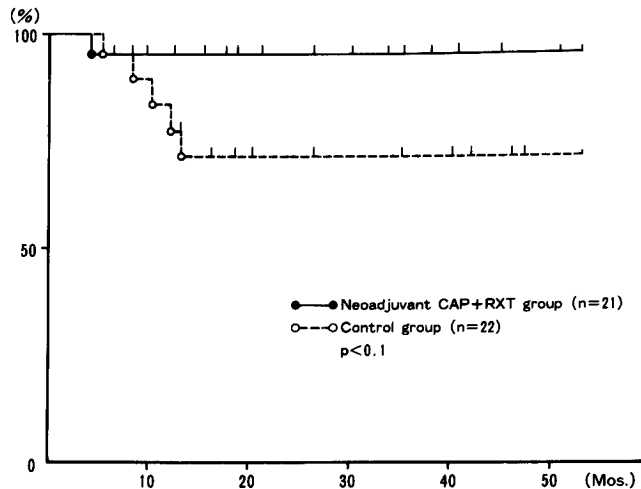


Fig. 3. Comparison of disease-free survival rates in the randomized study of neoadjuvant therapy for localized invasive (T2~3) bladder cancer

Table 3. Clinical results of neoadjuvant M-VAC therapy for localized invasive (T4) bladder cancer (TCC)

| No. | Age | Sex | cTNM   | Grade | Response | Downstaging | Prognosis*               |
|-----|-----|-----|--------|-------|----------|-------------|--------------------------|
| 1   | 58  | M   | T4N0M0 | G2    | PR→CRs   | Yes         | 10 mos. CD               |
| 2   | 62  | F   | T4N0M0 | G3    | MR→CRs   | Yes         | 18 mos. CD               |
| 3   | 64  | M   | T4N0M0 | G3    | NC→CRs   | Yes         | 20 mos. NED              |
| 4   | 60  | M   | T4N3M0 | G3    | PD       | No          | 4 mos. CD                |
| 5   | 46  | M   | T4N1M0 | G3    | PR→pCR   | Yes         | 7 mos. alive with cancer |
| 6   | 69  | M   | T4N4M0 | G3    | PR→CRs   | No          | 2 mos. NED               |

CD : cancer death, NED : no evidence of disease

る治療の変遷とその治療成績について述べたい。

当初は膀胱全摘除術のみ施行するか、あるいは術前補助療法として術前検査で施行する骨盤動脈造影時にMMCの動脈注入をone shotで行い、また術後補助療法もごく一部の症例に対してradiationを行ったり、FT-207の維持療法を行うに過ぎなかった<sup>6)</sup>。その後、CDDPが登場し、さらに集学的治療の概念が導入され始めた1980年頃より、術前後にcytotoxicな化学療法を積極的にとり入れ、またradiationも同時に行うようになり、従来では手術不能で対症療法しか望めなかったような症例のなかに、手術治療を施行しうような症例がみられるようになった。しかし集学的治療の導入期においては、とくにrandomized studyは行わず、また多剤併用化学療法のregimenもCDDPが移行上皮癌にも有効なことから精巣腫瘍において用いていたPVB療法<sup>7)</sup>をおもに使用していたが、1985年頃には集学的治療もかなり定着し、われわれもregimenの選択やrandomized study

の必要性などを痛感するようになった。

そこで、1962年9月より1985年7月の間に治療した浸潤性膀胱癌101例をretrospectiveに解析し、教室における新しいprotocolの作成の基礎資料とした<sup>8)</sup>。まず、全症例のなかから、何らかの化学療法を施行した症例についてradiation併用群と非併用群に分けて検討すると、長期予後では2群間に差がみられなかったものの、近接効果において前者が有意に高い奏効率を示した。また、化学療法とradiationの併用療法を行い、さらに根治的手術が可能であった症例を対象に、radiationの照射時期について術前照射群と術後照射群の2群で長期予後を見ると、前者が有意に高い生存率を示す結果がえられた。そこで、浸潤性膀胱癌の治療方針は術前に化学療法とradiationを併用する、いわゆるneoadjuvant chemoradiotherapyへ矛先が向けられていった。ここで、CDDPをベースにした化学療法とradiationの併用療法に関しては、実験的にCDDPとradiationの併用での相乗

効果<sup>9)</sup>が報告されていることと、また Herr<sup>10)</sup> の CDDP と radiation の併用療法の臨床報告からも十分その効果が期待されうると考えた。

しかし、当時われわれの化学療法の regimen は依然として PVB 療法を主体としていたため、浸潤性膀胱癌に用いるべき regimen についても再考の必要性があった。そこで、ラットに N-butyl-N-(4-hydroxy-butyl) nitrosamine (BBN) を投与する膀胱癌モデルを用いて、以下の実験を行った。すなわち、F344 雄ラットに 0.05% BBN を 12 週間投与した後、腹腔内注射にて PVB および CAP 療法を行い、これらの化学療法の腫瘍発育におよぼす影響について検討した。これは、Sternberg ら<sup>11)</sup>によって CAP 療法が発表されて以来、1980 年代前半に CAP の有効性についての報告<sup>12,13)</sup>が相ついでみられたため、PVB の比較として CAP の regimen を用いた。実験は、各 regimen とともに 2 コースずつ施行して 20 週で屠殺する予備実験であった。20 週時の膀胱腫瘍の発生頻度は、PVB, CAP 両群ともに BBN 単独投与の対照群と比較して差はみられなかった。しかし、ラット 1 匹あたりの平均腫瘍個数を比較すると、PVB 群と BBN 単独投与群の間には差がみられなかったのに対し、CAP 群の平均腫瘍個数は BBN 単独投与群のそれに比して有意に少ない結果がえられた。

以上の臨床成績と実験結果を踏まえ、われわれは T2-3 の局所浸潤性膀胱癌に対し、CAP 療法と radiation を併用した neoadjuvant chemoradiotherapy を検討することにした。実施するにあたっては、当時広く推奨され始めた randomized trial にて対照群との 2 群間での比較試験とした。なお、両群とも UFT および OK432 や bestatin<sup>14)</sup>などの BRM は投与可とした。

1986 年 1 月以降、この neoadjuvant chemoradiotherapy の近接効果および長期予後に対する効果について検討中であるが、1990 年 8 月現在、47 例の登録で平均 followup 期間が 25.5 カ月と、未だ症例数、観察期間ともに不足は否めない。また、study 開始初期には Tis 症例や多発性で Grade 3 の T1 症例も登録されているが、当時はこれらの症例のなかで、不幸な転帰をとった症例<sup>15)</sup>も経験していることから浸潤癌に準じた治療を行った。最近では、これらの症例を対象に BCG 療法を行っており<sup>16)</sup>、最終的な検討では T2-3 症例にがざる必要がある。しかし、現時点で neoadjuvant 療法施行群の近接効果において PR 以上が 55.0% にみられ、また癌なし生存率において neoadjuvant 療法施行群が非施行群に比して高い傾

向 ( $p < 0.1$ ) がみられることより、今後の多数症例による長期観察の結果が期待される。さらに、neoadjuvant 療法施行群において部分切除術や TUR のいわゆる膀胱保存手術が可能であった症例が、非施行群より多くみられ、quality of life の面からも neoadjuvant 療法の有用性が期待されるところである。

術後の補助化学療法は、両群とも CAP 療法を 3 コース施行することを原則としている。いずれ現行の study にて neoadjuvant 療法についての結論が出た時点で、さらに術後補助化学療法に関しても検討を行う必要があると考えている。ただ、われわれが以前に PVB 療法を行っていた頃の症例を、術前 PVB→術後 PVB, 術前 PVB→術後非投与, 術前非投与→術後 PVB, 術前後ともに非投与の 4 群に分けて長期予後を検討したところ、4 群間にまったく差はみられなかったものの、術前・後ともに PVB 療法を施行した群の予後がもっとも悪い成績であった<sup>3)</sup>。しかし、この結果は、randomization された治療群の比較ではなく、各群の背景因子に差があったことから、やはり術後補助化学療法の検討においても randomized study にて実施する必要がある。

T4N0-3M0 症例については、進行膀胱癌に対する化学療法として現在世界的にもっとも注目されている M-VAC 療法<sup>17)</sup>の regimen を用いて neoadjuvant 療法を行って検討中であるが、T4 の性格を考え合わせると、人道的な立場よりみて randomized trial は不可能であろう。現在 6 例と少数例の検討ではあるが、満足すべき成績がえられていないのが現状である。その理由として、毒性のために full dose による治療ができず、regimen どおりの 4 週単位の recycling ならびに予定コース数の実施がきわめて困難なことが挙げられる。

化学療法の問題点としてはまず、CAP や M-VAC をいかに full dose で、regimen どおりに recycling させ、かつ予定したコースを行うかが挙げられる。

この解決にあたっては、①各薬剤の dose limiting factor の解決、②支持療法の工夫、③ toxicity を予知する marker の検討などが必要である。①については、目下多くの新しい誘導体の開発に力が注がれており、今後大いに期待されるところである。たとえば、われわれも、DXR と DXR の新しい誘導体である THP について基礎的かつ臨床的に比較検討を加えたが、THP が DXR と同等あるいはそれ以上の効果を示した。②については、好中球減少に対する G-CSF<sup>18)</sup>、血小板減少に対する IL-3, GM-CSF などが、欧米をはじめ日本においても臨床試験が行われてい

る<sup>19)</sup>。また、これらの骨髓機能抑制に対しても骨髓移植<sup>19)</sup>も今後期待されるところである。③については、何らかの指標によって化学療法の毒性や化学療法に対する個々の患者の予備能を予測することが可能となれば、化学療法によって治療が可能な症例に対する大きな福音となると考える。われわれも、化学療法後の骨髓機能低下による白血球減少に関して化学療法前後の骨髓検査所見と末梢血所見の変動を検討したが、化学療法施行前の骨髓検査所見は、骨髓抑制の回復度と相関を示した。有効な化学療法の regimen を可能な限り recycling させることが、予後決定因子の1つであると報告されていることから<sup>17)</sup>、骨髓検査の有用性が示唆されたと考えられる結果であった。

第2の問題点として、M-VAC を凌駕する regimen の開発の必要性が挙げられる。このためには、種々の抗癌剤感受性試験の成績に基づいた regimen の試案と、その試行にあたっての well-controlled randomized study の、いわゆる基礎と臨床の両面からの追究が必要となろう。

## 結 語

奈良医大泌尿器科および関連施設における浸潤性膀胱癌に対する補助化学療法の変遷と現況について述べた。

1. T2~3 の局所浸潤癌に対しては、prospective randomized study において CAP 療法と radiation による neoadjuvant 療法群が近接効果および長期予後に対する効果ともに良い結果がえられた。

2. 術後の補助化学療法については、新たな randomized study による検討が必要であると考えられた。

3. T4 の局所浸潤癌に対しては、M-VAC を用いて neoadjuvant 療法にて検討しているが、症例数も少なく未だ満足できる成績はえられていない。

4. 補助化学療法における問題点として、いかに full dose による治療を行うかの努力と M-VAC を凌駕する regimen の開発の必要性が挙げられる。

## 文 献

- 1) Soloway MS: Selecting initial therapy for bladder cancer. *Cancer* 60: 502-513, 1987
- 2) Yagoda A: Chemotherapy of urothelial tract tumors. *Cancer* 60: 574-585, 1987
- 3) 大園誠一郎, 岩井哲郎, 中辻史好, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する Neoadjuvant 療法としての PVB, CAP 療法の比較検討. *泌尿外* 1: 1149-1153, 1988
- 4) Okajima E, Ozono S, Hirao Y, et al: Neoadjuvant therapy for locally invasive bladder cancer. *Urol Int* 44: 332-337, 1989
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理膀胱癌取扱い規約. 第1版, 金原出版, 東京, 1980
- 6) 平松 侃, 伊集院真澄, 平尾佳彦, ほか: 膀胱癌に関する実験の並びに臨床的研究. *泌尿紀要* 28: 1553-1569, 1982
- 7) Einhorn LH and Donohue J: Cis-Diaminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293-298, 1977
- 8) 大園誠一郎: 膀胱癌に対する集学的療法. 泌尿器がん化学療法の進歩と問題点. 吉田 修, 阿曾佳郎, 友吉唯夫, 岡島英五郎, 小幡浩司, 片山 喬, 岡田謙一郎, 古武敏彦編 pp 131-142, 蟹書房, 東京, 1987
- 9) Soloway MS, Morris CR and Sudderth B: Radiation therapy and cis-diammine-dichloroplatinum (II) in transplantable and primary murine bladder cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 5: 1355-1360, 1979
- 10) Herr HW: Preoperative irradiation with and without chemotherapy as adjunct to radical cystectomy. *Urology* 25: 127-134, 1985
- 11) Sternberg JJ, Bracken RB, Handel PB, et al.: Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma. A preliminary report. *JAMA* 238: 2282-2287, 1977
- 12) Kedia KR, Gibbons C and Persky L: The management of advanced bladder carcinoma. *J Urol* 125: 655-658, 1981
- 13) Logothetis CJ, Samuels ML, Ogden S, et al.: Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for patients with locally advanced urothelial tumors with or without nodal metastases. *J Urol* 134: 460-464, 1985
- 14) Ozono S, Iwai A, Babaya K, et al.: Effects of bestatin on the host immunity in patients treated for urogenital cancer. *Acta Oncologica* 29: 813-816, 1990
- 15) 高橋省二, 大園誠一郎, 趙 順規, ほか: TUR 後尿道および陰茎に転移した表在性膀胱癌の1例. *泌尿紀要* 35: 1055-1059, 1989
- 16) 馬場谷勝廣, 大園誠一郎, 三馬省二, ほか: 表在性膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法の検討, *奈医誌* 41: 638-643, 1990
- 17) 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

- 18) 小川一誠:  $\gamma$  hG-CSF の Phase I, II Study.  
癌と化学療法 **16**: 3537-3542, 1989
- 19) Brandt SJ, Peters WP, Atwater SK, et al.:  
Effect of recombinant human granulocyte-  
macrophage colony-stimulating factor on  
hematopoietic reconstitution after high-dose  
chemotherapy and autologous bone marrow  
transplantation. N Engl J Med **318**:869-876,  
1988

(Received on April 30, 1991)  
(Accepted on May 21, 1991)