

局所浸潤膀胱癌に対する MEC 療法 (Methotrexate, Epirubicin, Cisplatin) による Neoadjuvant 療法の検討

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 穂坂正彦教授)
大内 秀紀, 野口 純男, 高瀬 和紀, 河上 哲
池田伊知郎, 斉藤 和男, 矢尾 正祐, 増田 光伸
窪田 吉信, 穂坂 正彦

STUDY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR INVASIVE BLADDER CANCER WITH MEC (METHOTREXATE, EPIRUBICIN, CISPLATIN) THERAPY

Hideki OHUCHI, Sumio NOGUCHI, Kazunori TAKASE, Satoshi KAWAKAMI,
Ichiro IKEDA, Kazuo SAITO, Masahiro YAO, Mitsunobu MASUDA,
Yoshinobu KUBOTA and Masahiko HOSAKA

From the Department of Urology, Yokohama City University

Eighteen patients with locally invasive bladder cancer were treated with 1 or 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy consisting of methotrexate, epirubicin and cisplatin (MEC). All patients underwent radical cystectomy and pelvic lymph node dissection. Down-staging was observed in twelve (complete pathological response in 3 and partial pathological response in 9) patients (response rate were 67%). Four of the 18 patients died of disease and all of them had not achieved down-staging. Multivariate analysis revealed nodal status to be the only independent predictor.

With regard to side effects, gastrointestinal symptoms and myelo-suppression were observed in almost all patients. Thrombocytopenia was observed in 13 patients (72%) including 7 patients who showed symptoms over grade 3. Gastro-intestinal symptoms and leukocytopenia disappeared with granisetron and granulocyte colony stimulating factor. There were no treatment-related deaths in this study. These results indicate that MEC therapy was safely performed and showed a high response rate in patients with locally invasive bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 241-246, 2001)

Key words : Invasive bladder cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Methotrexate, Epirubicin, Cisplatin

緒 言

進行性尿路上皮癌に対して, CISCA¹⁾, M-VAC²⁾ など, これまで様々な多剤併用化学療法が施行されてきており, 70%¹⁾ から 71%²⁾ 程度の奏効率が報告されている。しかし, 著効が得られる症例は少なく, 長期予後を改善しないなどの欠点もあり, 新しい化学療法の出現が待たれている。厚生省研究班の多剤併用化学療法である MEC (methotrexate, epirubicin, cisplatin) 療法はこれまでに Kuroda ら³⁾ が報告したように進行性尿路上皮癌に対する有効性が確認されており, 今後の新しい多剤併用化学療法の 1 つになりうると思われる。今回われわれは, この MEC 療法を局所浸潤膀胱癌に対する neoadjuvant 療法として 18 例に使用したので治療成績および副作用について報告

する。

対 象 と 方 法

1) 対 象

対象は, 1992 年 4 月より 1997 年 10 月までに当施設にて膀胱全摘術および骨盤内リンパ節郭清術が施行された局所浸潤膀胱癌で, 下記の条件を満たした症例である。

- (1) 組織診により尿路上皮癌と診断された症例。
- (2) 重篤な合併症を有さない症例。
- (3) 術前臨床病期 (TUR-BT 所見, CT または MRI, 胸部 X-p などにより決定) が T2N0M0 または T3N0M0 の症例。
- (4) 他の活動性の悪性腫瘍を同時に有さない症例。
- (5) Performance status (PS) が 0 ~ 3 の症例。

Table 1. Patient characteristics and response to MEC therapy

	年齢	術前療法	MEC 施行前	T-stage	Grade	p-stage	Down-T	p-response	c-response	pN	転帰
1	70	MEC×2		2	3	pTa	+	PR	評価不能	0	生存 (癌なし)
2	60	I-MEC×2		3	3	pT3b	—	IR	評価不能	0	生存 (癌なし)
3	75	MEC×2		3	3	pT3b	—	IR	評価不能	1	癌死
4	53	MEC×2		2	3	pT1b	+	PR	PR	0	生存 (癌なし)
5	53	MEC×1		2	3	pT3a	—	IR	評価不能	0	癌死
6	75	MEC×1		2	3	pTa	+	PR	評価不能	0	生存 (癌なし)
7	69	MEC×2		3	3	pT3b	—	IR	PR	1	癌死
8	79	MEC×2		2	3	pTa	+	PR	PR	0	生存 (癌なし)
9	53	I-MEC×2		2	3	pT2	—	IR	評価不能	0	生存 (癌なし)
10	70	I-MEC×2		3	3	pT3a	—	IR	PR	2	癌死
11	68	MEC×2		2	2	pT1a	+	PR	評価不能	0	生存 (癌なし)
12	64	MEC×2		2	2	pT0	+	CR	評価不能	0	生存 (癌なし)
13	74	MEC×2		3	3	pT1b	+	PR	PR	0	生存 (癌なし)
14	67	MEC×1		2	3	pT1b	+	PR	評価不能	0	生存 (癌なし)
15	69	MEC×2		2	2	pT0	+	CR	評価不能	0	生存 (癌なし)
16	73	MEC×2		2	3	pT0	+	CR	評価不能	0	生存 (癌なし)
17	48	MEC×2		3	3	pT1b	+	PR	PR	0	生存 (癌なし)
18	70	MEC×2		2	3	pTa	+	PR	評価不能	0	生存 (癌なし)

Down-t: down-staging. p-response: pathological response. c-response: clinical response. CR: complete remission. PR: partial remission. IR: incomplete remission.

登録されたのは計18症例で、全例男性であり、年齢は44～79歳、平均66歳であった。患者背景を Table 1 に示す。

2) 方法

MEC 療法 (standard MEC 以下 S-MEC) の投与プロトコルを Table 2 に示す。Day 1 に methotrexate 30 mg/m², epirubicin 50 mg/m² を静注し、3 時間後より、6 時間毎に 4 回 calcium folinate を 15 mg 筋注した。Day 2 に cisplatin 100 mg/m² を静脈内投与した。Day 15 に methotrexate と calcium folinate を Day 1 と同様に投与し 1 コースとした。経過中に、好中球の 1,000/mm³ 以下への減少がみられ感染のおそれがあると判断されたときには、G-CSF を 2 μg/kg 皮下注し、白血球が基準値に戻るまで続けた。さらに、S-MEC 療法の抗腫瘍効果の増大を目的とした intensified MEC 療法 (以下 I-MEC) の投与プロトコルを Table 3 に示す。このプロトコルは methotrexate, epirubicin, cisplatin をそれぞれ増量している。2 コース投与する時には、前コースの骨髄抑

Table 2. MEC therapy (standard)

Day 1, 15	Methotrexate	30 mg/m ²
Day 1	Epirubicin	50 mg/m ²
Day 2	Cisplatin	50 mg/m ²
Day 3	Cisplatin	50 mg/m ²

Day 1 に calcium folinate 60 mg 使用。Day 2, 3 は 4,000 ml の補液, Lasix 40 mg 使用。Methylprednisolone 125 mg, metoclopramide 40 mg, granisetron 3 mg 使用。G-CSF は好中球が 1,000/mm³ 以下で適宜使用。

Table 3. MEC therapy (intensified)

Day 1, 15	Methotrexate	36 mg/m ²
Day 1	Epirubicin	60 mg/m ²
Day 2	Cisplatin	60 mg/m ²
Day 3	Cisplatin	60 mg/m ²
Day 4～12	G-CSF	2 μg/kg

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). Day 1 に calcium folinate 60 mg 使用。Day 2, 3 は 4,000 ml の補液, Lasix 40 mg 使用。Methylprednisolone 125 mg, metoclopramide 40 mg, granisetron 3 mg 使用。

制から十分回復してから投与することとした。この S-MEC または I-MEC を 1～2 コース neoadjuvant 療法として投与し、その抗腫瘍効果、生存率、副作用などについて検討した。

S-MEC と I-MEC の選択については治療開始が 1995 年 11 月 8 日までの症例は多施設共同研究の症例であり、中央登録にて S-MEC, I-MEC, M-VAC の 3 arm から無作為に選択された。それ以降の症例は主治医の判断で S-MEC または I-MEC を選択した。

臨床的抗腫瘍効果の判定方法としては、化学療法施行前、施行後で CT などの画像上で 2 方向測定し、膀胱癌取り扱い規約にしたがい、その縮小率から抗腫瘍効果判定とした。病理学的効果判定は the criteria of the First International Consensus Development Conference on Bladder Cancer⁴⁾ を用いた。

副作用の評価は、2 コース施行症例では各項目で副作用の強く現れたコースを用い、日本癌治療学会薬物有害反応判定基準 1997 にしたがって記載した。

統計は生存率とその有意差検定は Kaplan-M

法, Log-rank test を用い, 予後因子の検定では Cox の比例ハザードモデルにおけるステップワイズ法を用いた。

結 果

18症例中3症例(6コース)で I-MEC が施行され, 15症例(27コース)で S-MEC が施行された。化学療法開始から膀胱全摘までの期間は35日から92日で平均61日であった。

化学療法施行前後で画像上評価可能病変があり clinical response の評価が可能であったのは18例中6例であり, その全例で cPR が得られ, 奏効率100%であった。摘出膀胱の pT 分類では pT0 が3例, pTa が4例, pT1 が5例, pT2 が1例, pT3a が2例, pT3b が3例であり, 術前の臨床病期と比べ pathological に down-staging が得られたのは, pCR 3例, pPR 9例の計12例であり, 奏効率67%であった (Table 1)。

膀胱全摘後の観察期間は10~77カ月(平均29カ月)で18症例中4例が癌死しており, 他の14例は全例癌なし生存であった。癌死した症例は全例, Tカテゴリー

の down-staging が得られず化学療法の奏効がみられなかった症例であった。また4例中3例は pN+ であり, pN+ 症例, 化学療法の非奏功例で予後が悪い傾向を認めた。化学療法後の T カテゴリーの down-staging の有無, pN+ の有無による生存率を Kaplan-Meier 法にて算定し, Log-rank test で検討した (Fig. 1, 2)。図に示す通り, pN+ 症例, 非奏功例で有意に予後不良であった ($p < 0.01$)。

また, 予後因子として, 年齢, 腫瘍数, 腫瘍径, 腫瘍型, 異型度, pT, pL, pV, pN, INF, adjuvant 療法の有無, down-staging の有無の各因子を Cox の比例ハザードモデルにおけるステップワイズ法を用い, 検討したところ, pN のみが独立した予後因子として規定された。

MEC 療法施行中の全経過における, 副作用の grade を Table 4 に示す。骨髄抑制, 悪心, 嘔吐, 脱毛がかなりの頻度で見られたが, 適宜 G-CSF や granisetron を使用することにより全例予定通りコースを終了することが可能であった。また, 腎機能, 肝機能の一過性の軽度上昇をみた症例を数例認めたが, 全例特に処置をすることもなく前値への回復がみられ

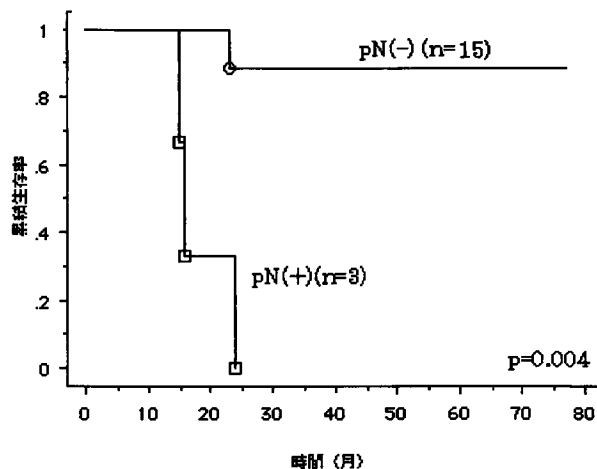


Fig. 1. Cause-specific survival according to Down-T (stage).

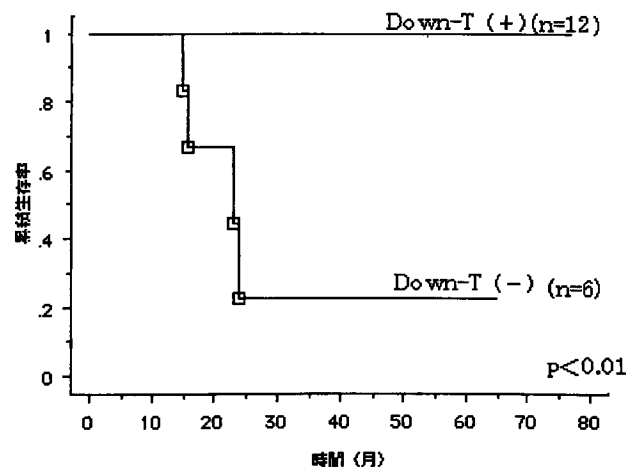


Fig. 2. Cause specific survival according to pN (nodal status).

Table 4. Side effect of MEC therapy (1)

副作用	Grade					Grade 2 以上の頻度	
	0	1	2	3	4	I-MEC	s-MEC
貧血	6	5	7	0	—	2/3 (66%)	5/15 (33%)
白血球減少	0	6	5	7	0	2/3 (66%)	10/15 (66%)
好中球減少	0	3	5	6	4	3/3 (100%)	12/15 (80%)
血小板減少	5	2	4	6	1	3/3 (100%)	8/15 (53%)
腎機能障害	14	4	0	0	0	0%	0%
肝機能障害	15	1	2	0	0	0%	2/15 (13%)
悪心, 嘔吐	1	5	10	2	—	2/3 (67%)	10/15 (66%)
下痢	10	6	2	0	0	0%	2/15 (13%)
便秘	10	6	1	1	0	0%	2/15 (13%)
脱毛	0	10	8	—	—	2/3 (66%)	6/15 (60%)
電解質異常	14	4	0	0	0	0%	0%
知覚異常	16	1	1	0	—	0%	1/15 (7%)
聴力障害	15	0	2	1	0	1/3 (33%)	2/15 (13%)
口内炎	15	3	0	0	0	0%	0%

Table 5. Side effect of MEC therapy (2)

	I-MEC (mean)		s-MEC (mean)	
白血球 2,000/mm ³ 以下の日数 (day)	0~	4 (1.7)	0~	2 (0.6)
好中球 1,000/mm ³ 以下の日数 (day)	0~	5 (2.7)	0~	3 (1.3)
Nadir に達する日数 (day)	8~	14 (11)	12~	21 (16)
白血球の Nadir 値 (/mm ³)	1,100~3,200 (2,067)		1,100~3,800 (2,520)	
好中球の Nadir 値 (/mm ³)	110~1,184 (495)		230~2,128 (890)	

た。

白血球, 好中球は S-MEC, I-MEC とともに 2/3 以上の症例で grade 2 以上の減少を認め骨髄抑制がやや強い傾向であった。白血球減少の nadir は S-MEC 症例で, 平均 2,520/mm³ で nadir までの期間の平均は 16 日であった。2,000/mm³ 以下に白血球数の低下がみられても G-CSF 投与などにより速やかに回復し, 2,000/mm³ 以下が 3 日以上続くことはなく, 2,000/mm³ 以下の日数の平均は 0.6 日であった。I-MEC 症例では nadir は平均 2,067/mm³ で nadir までの期間の平均は 11 日であった。また白血球数 2,000/mm³ 以下の日数の平均は 1.7 日であり, 1 症例で 2,000/mm³ 以下の日が 4 日続いた他はすべて 2 日以下であり, S-MEC, I-MEC とともに 1 例も熱発を認めなかった (Table 5)。

血小板減少はかなり強く現われ, grade 2 以上の減少を S-MEC で 15 症例中 8 症例 (53%), I-MEC で 3 症例すべて (100%) で認めた。また, grade 3 以上の減少を計 7 症例 (S-MEC 4 症例, I-MEC 3 症例) に認め, 3 症例で血小板輸血を施行した。

考 察

進行性尿路上皮癌は, 治療法が進歩した現在でも予後は不良であるとされており, これまでに多くの多剤併用化学療法が試みられている。これまでの報告

では Logethetis らによる CISCA 療法で 70%¹⁾, Sternberg らによる M-VAC 療法で 71%²⁾ 程度の奏効率が報告されている。その中でも M-VAC 療法は, 尿路上皮癌に対して幅広く使用され, 有効であるとの報告が多い⁵⁻¹⁰⁾。しかし, M-VAC 療法でも CR が得られる率は 34~50%^{2,7)} と満足できる成績ではなく, 骨髄抑制や消化器症状などの副作用が比較的強いなどの問題点もある。

M-VAC のこれらの問題点を改良する目的で考えられたのが MEC 療法である¹¹⁾。このレジメンは, 抗腫瘍効果が adriamycin と同様に副作用が軽減されている¹²⁾ epirubicin を adriamycin のかわりに用い, binblastine を省略することにより M-VAC の副作用の軽減を図っている。さらに, cisplatin を 100 mg/m² に増量し抗腫瘍効果を増強しようとしている。この MEC 療法は以前に筆者らが報告しているように膀胱癌の肺転移巣が 2 コースで完全消失がみられるなど尿路上皮癌に対して有効性が期待される化学療法である¹³⁾。また Kuroda らは厚生省の班研究による prospective randomized trial の結果, 尿路上皮癌に対する MEC 療法の有用性を報告している³⁾。

今回われわれはこの MEC 療法を膀胱癌に対する neoadjuvant 療法として使用しその効果を検討した。臨床的效果判定が可能であったのは 6 症例であったがこれらは TUR で組織診が確定した後も CT で

向の腫瘍経測定, ならびに縮小率の計算が可能であった症例である。その6症例すべてで縮小率50%以上のPR(有効率100%)が得られ臨床的效果判定でMEC療法は有効とされた。また, その6症例中5症例で病理学的検索でdown-stagingが認められた。病理学的な効果判定では18例中3例のCRを含む12例でdown-stagingが認められ, 奏功率66%であり他の化学療法を用いたneoadjuvant療法での報告の38~71%^{5,9)}と比べても遜色ない効果が得られた。一方, 画像上明らかな腫瘤を形成していなくても腫瘍が残存していた症例もあり注意を要すると思われた。

長期予後の検討では18例中4例が癌死しており, その4例すべてがdown-stagingが見られず, MEC療法の非奏功例であった。また逆にMEC療法の奏功例では全例が癌なし生存しており, Kadena⁹⁾, Splinter¹⁴⁾らの報告と同様, 非奏功例で予後が悪い傾向を認めた(Fig. 1)。また癌死した4例中3例がpN+症例であり, pN+症例で予後が悪い傾向を認めた(Fig. 2)。奏功例で非奏功例に比べ予後が良い傾向を認めたことより非奏功例では再発の有無を厳重に観察していく必要性があると思われた。またCoxの比例ハザードモデルにおけるステップワイズ法ではpNのみが独立した予後因子となり, 今回の検討ではBassiら¹⁵⁾が述べているpTは独立した予後因子とはならず, 今後症例数を増やし更なる検討が必要と思われた。

MEC療法の副作用で最も問題となるのは骨髄抑制であり, 白血球がS-MEC, I-MECともに2/3以上の症例でgrade 2以上の減少を認めるなど副作用が強く出現する傾向を認めた。しかし, 一時的に白血球の減少を認めてもG-CSF投与により速やかに白血球数の回復を認め, 白血球のnadirはS-MEC, I-MECともにM-VACの2,600~3,200/mm³^{7,10)}に比べて同程度であった。そのため, 白血球減少はMEC療法施行にあたりほとんど支障にはならないと思われた。しかし, 血小板に関しては, grade 3以上の減少を全18症例中計7症例において認めるなど強く出現する傾向を認めたためMEC療法施行にあたっては, 血小板輸血など十分な用意が必要と思われた。

骨髄抑制以外での副作用では悪心, 嘔吐が多少問題となった他は, 特に問題となるほどの重篤な副作用は認めず, granisetron投与により悪心, 嘔吐もある程度コントロール可能であり, 全例最後まで予定通りのコースを終了することが可能であった。

今回の検討よりMEC療法は, neoadjuvant療法として, 血小板減少がやや強い問題点は残るが, 比較的安全に投与することが可能であると思われた。またMEC療法は, 60~70%程度の奏功率を期待でき, 奏功例では予後が良好な傾向を認めるなど, neoad-

juvant療法として有用な化学療法であると思われ, 今後さらに症例を増やして検討する必要があると思われた。

結 語

- 1) 局所浸潤膀胱癌患者18人に対してMEC療法をneoadjuvant療法として施行した。
- 2) 術前の臨床病期と比べpathological stageがdownしていた症例は計12例であり奏功率67%であった。奏功例は非奏功例と比較して有意に予後良好であった。
- 3) 副作用は血小板減少がやや強い傾向を認めたが比較的安全に投与可能であった。
- 4) MEC療法はneoadjuvant療法として有用であると思われ, 今後症例数を増やして検討する必要があると思われた。

文 献

- 1) Logothetis CJ, Dexeus FH, Chong C, et al.: Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the MD Anderson Experience. *J Urol* **141**: 33-37, 1989
- 2) Sternberg CN, Yagota A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin, and cisplatin) for transitional cell carcinoma of urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 3) Kuroda M, Kotake T, Akaza H, et al.: Efficacy of dose intensified MEC (methotrexate, epirubicin and cisplatin) chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: a prospective randomized trial comparing MEC and M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin). Japanese Urothelial Cancer Research Group. *Jpn J Clin Oncol* **28**: 497-501, 1998
- 4) Oosterom ATV, Akaza H, Yagota A, et al.: Response criteria phase 2/phase 3 invasive bladder cancer, p 301-310, In: L. Denis T, Nijima G, Proutand FH Schroeder (eds), *Developments in bladder cancer*. Alan R Liss, inc, 1986
- 5) 賀本敏行, 川喜田睦司, 岡部達士朗: 局所浸潤性膀胱癌における術前化学療法(M-VAC). *泌尿紀要* **38**: 405-411, 1992
- 6) Sher HI, Yagoda A, Herr HW, et al.: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* **139**: 470-474, 1988
- 7) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 8) Schultz PK, Herr HW, Zhang ZF, et al.:

- 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
- 9) Kadena H, Igawa M, Shigeta M, et al.: Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Hiroshima J Med Sci* **44**: 129-132, 1995
- 10) Scher H, Herr H, Yagoda A, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. experience with the M-VAC regimen. *Br J Urol* **64**: 250-256, 1989
- 11) 垣添忠生: 難治がんの総合的な対策に関する研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告集 (平成3年度). 国立がんセンター運営企画編, 509-516, 国立がんセンター. 東京, 1991
- 12) Bonfante V, Villani F and Bonadonna G: Toxic and therapeutic activity of 4'-epidoxorubicin. *Tumori* **68**: 105-111, 1982
- 13) 大内秀紀, 野口純男, 増田光伸, ほか: 膀胱癌肺転移巣に対して Methotrexate, Epirubicin, Cisplatin の多剤併用化学療法が著効を示した1例. *泌尿紀要* **41**: 227-230, 1995
- 14) Splinter TAW, Scher HI, Denis L, et al.: The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. *J Urol* **147**: 606-608, 1992
- 15) Pierfrancesco B, Gianluca DF, Nicola P, et al.: Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patients cohort. *J Urol* **161**: 1494-1497, 1999

(Received on May 31, 2000)
(Accepted on October 5, 2000)