

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域泌尿器腫瘍学教育研究分野 氏名 村澤洋美
(論文題目) The utility of neoadjuvant gemcitabine plus carboplatin followed by immediate radical cystectomy in patients with muscle- invasive bladder cancer who are ineligible for cisplatin- based chemotherapy (シスプラチン不適格筋層浸潤膀胱癌に対するゲムシタビン+カルボプラチンによる術前化学療法の有用性)	
(内容の要旨) <p>筋層浸潤膀胱癌(MIBC)の標準的治療法は根治的膀胱全摘除術(RC)であるが、その 5 年生存率は約 50%程度であり、各種ガイドラインではシスプラチンをベースとした術前化学療法 (NAC) の併用が推奨されている。しかし、シスプラチンをベースとしたレジメンは毒性が強く、実臨床における実施率は約 20%とされている。術前化学療法実施率が低い要因として、パフォーマンスステータスや腎機能、心疾患、難聴、末梢神経障害などの問題によりシスプラチンが投与できないシスプラチン不適格症例の存在がある。このような症例は MIBC の 30~50%を占めるとされており、転移を有するシスプラチン不適格症例に対する治療オプションとして、カルボプラチンを含むレジメンが存在するものの、転移がない MIBC に対する術前化学療法は未だに確立されていない。</p> <p>そこで本研究では、シスプラチン不適格の MIBC 症例に対するゲムシタビン+カルボプラチンによる NAC の有用性に関する検討を行った。</p> <p>1997 年 4 月から 2015 年 10 月まで、弘前大学医学部附属病院および青森県立中央病院にて RC を施行した 513 例中、シスプラチン不適格と判定された 171 例を対象とした。シスプラチン不適格の判定は Galsky らの基準に従った。ゲムシタビン+カルボプラチンによる NAC の後に RC を施行した 98 例(GCarbo 群)と、RC のみを行った 73 例(RC 単独群)の 2 群に分け検討した。GCarbo 群は、GCarbo を 2 コース施行後 1 カ月以内に RC を行った。腫瘍の筋層浸潤の判定は経尿道的切除術によって採取された標本の病理組織学的診断及び MRI で判定した。NAC の効果判定は RECIST1.1 を用いて行った。また、臨床病期は 2002 年版 AJCC ステージングマニュアルを用いて診断した。RC で採取された膀胱およびリンパ節に病理組織学的に癌を認めない場合に pT0 と判定した。術後は 3 カ月毎に超音波検査、検尿・採血を、6 か月毎に CT を施行し経過観察を行った。主要評価項目は overall survival(OS)および disease-free survival(DFS)とし、OS に関してはシスプラチン適格症例とも比較検討を行った。</p> <p>全症例の年齢の中央値は 71 歳、観察期間の中央値は 61 ヶ月であった。性別、臨床病期、リンパ節転移の有無、異型度、腫瘍の大きさに両群間で有意な差を認めなかったが、RC 単独群で年齢が高い傾向にあった。GCarbo 群は全例で計画通りに化学療法を完遂した。グレード 3 以上の好中球減少を 39.8%、血小板減少を 30.6%に認めたが、腎機能障害や嘔気は認めず有害事象による死亡例も認めなかった。病理組織学的検討では、GCarbo 群の 16.3%が pT0 であり、切除断端陽性例は認めなかったのに対し、RC 単独群の pT0 は 2.7%で、切除断端陽性率は 12.3%と GCarbo 群の成績が有意に良好であった。</p> <p>5 年 OS は GCarbo 群 79.5%、RC 単独群 53.8% (P<0.001)、5 年 DFS は GCarbo 群 75.5%、RC 単独群 55.4% (P=0.013) であり、いずれも GCarbo 群が有意に良好であ</p>	

った。また、OS に関してほぼ同時期に治療されたシスプラチン適格症例と GCarbo 群とを比較検討したところ、両群間に有意差を認めなかった。

MIBC に対する術前化学療法に関する臨床研究の多くはシスプラチンベースのレジメンで行われているが、70 歳代の少なくとも 40%が腎機能低下を認めるため、このような症例はシスプラチン不適格症例に該当する。シスプラチン不適格の転移性膀胱癌を対象にしたランダム化比較試験としては、M-CAVI(メソトレキセート、カボプラチン、ビンブラスチン)と GCarbo を比較し、OS は両群間で有意差がなく、GCarbo の毒性が軽微であったとする報告がある。進行性膀胱癌に対する化学療法のレジメンに関しては、カルボプラチンはシスプラチンよりも抗腫瘍効果が劣るとする報告が多いが、シスプラチン不適格 MIBC 症例の NAC という範疇でシスプラチンベースのレジメンとカルボプラチンベースのレジメンとの有効性と安全性を直接比較した大規模ランダム化試験は存在しないため、シスプラチン不適格症例の標準的術前化学療法に関するエビデンスは非常に不足している状態である。

我々は本研究を実施する前に、予備検討としてシスプラチン不適格症例が 44%を占める MIBC コホートにおける NAC の効果を検討したが、OS、DFS が各々 89.37%、86.3%であり、グレード 3 以上の血液毒性も 15%程度と安全に施行可能であった。本検討においても、OS はシスプラチンを使用したシスプラチン適格群とカルボプラチンを使用したシスプラチン不適格群の OS に有意差は認めなかった。

シスプラチンベースのレジメンは毒性が高度なため、シスプラチン不適格症例に対しては、シスプラチンを 2 回に分けて投与を試みた報告がなされている。また、シスプラチンを NAC として使用すると治療効果は高いものの、有害事象による手術遅延が生じる問題も指摘されている。本研究で採用したゲムシタビン+カルボプラチンによる NAC は治療開始から RC までの期間が 63 日であり、GCarbo で治療効果が得られない場合でも遅滞なく RC を施行できるという利点もある。また、RC の施行時期として NAC2 コース終了直後であることが NAC の最大効果発現のタイミングとなっている可能性もある。

本研究は、後方視的臨床研究であり、小規模である点や観察期間が十分に長いとは言えないなどの限界を有する。しかし、本研究は複数の施設において、統一された治療計画の下で厳密に経過観察されたコホートを対象にした良質な臨床研究である。そして、シスプラチン不適格 MIBC において、標準治療とされる RC に対して、GCarbo 療法の有用性を明らかにした最初の臨床研究である。

今後、さらなる臨床的エビデンスの充実を目指して無作為化比較試験の実施が期待される。