

Grade 3 Ta-1 表在性膀胱癌に対する膀胱温存治療

藤本 清秀, 千原 良友, 近藤 秀明, 平尾 佳彦
奈良県立医科大学泌尿器科学教室

INITIAL CONSERVATIVE TREATMENT FOR GRADE 3 Ta-1
SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Kiyohide FUJIMOTO, Yoshitomo CHIHARA, Hideaki KONDO and Yoshihiko HIRAO
The Department of Urology, Nara Medical University

We retrospectively investigated the therapeutic outcomes of our series of 7 Ta and 62 T1 bladder cancers with grade 3 (G3) malignancy in 61 men and 8 women having a mean age of 66.2 years. Following transurethral resection of bladder tumor (TURBT), 35 and 6 patients received intravesical instillations of bacillus Calmette-Guérin (BCG) and anthracycline-derivants, respectively, whereas 15 received no adjuvant therapy. Five and 2 patients received systemic and local chemotherapy with irradiation, respectively, and six underwent radical cystectomy for invasive potential. The 5-year non-recurrence, progression-free, and overall (cancer-specific) survival rates were 66, 82%, and 76 (88) %, respectively, after a median follow-up of 52 months. The 5-year non-recurrence rates were 24% in non-adjuvant, 85% in BCG, 0% in anthracycline-derivants, 65% in systemic and local chemoradiation therapy, and 68% in cystectomy. The 5-year progression-free and overall (cancer-specific) survival rates of the patients treated with BCG instillation were 91% and 94(100)%. There were no significant differences in the 5-year non-recurrence and progression-free rates between 12 patients with carcinoma in situ (CIS) and 23 patients without CIS. Complete TUR of all visible tumors and a reliable histopathological diagnosis of appropriate specimens bearing the muscle layer are mandatory for assessment of recurrence. G3 Ta-1 bladder cancers and CIS showed a high risk of recurrence, and required aggressive treatment. Since BCG therapy following TURBT significantly reduced the risk of recurrence and progression, adjuvant BCG therapy is considered to be the most promising initial conservative treatment for G3 Ta-1 bladder cancers.

(Hinyokika Kiyō 52 : 433-438, 2006)

Key words : Grade 3 Ta-1, Superficial bladder cancer, BCG, Conservative treatment

緒 言

表在性 (Ta-1) 膀胱癌の中でも, grade 3 (G3) 腫瘍はその自然史からみて grade 1~2 (G1-2) 腫瘍とは明らかに生物学的悪性度が異なり, 再発や浸潤性膀胱癌への進展あるいは生命予後に影響するハイリスクな腫瘍が多く含まれており, 単に表在性か, 浸潤性かという分類では律することができない集団である。したがって, 初期治療として TURBT (transurethral resection of bladder tumor) だけでは十分な治療とはいえず, これらの G3 表在性膀胱癌が有するリスクに対しては術後補助療法によって対応する必要がある¹⁻⁵⁾

奈良泌尿器腫瘍研究グループが行った G1-2 Ta-1 腫瘍に対する TURBT 術後補助療法の臨床研究において, 術後膀胱内注入を施行しなかった対照群を解析した結果, 5年非再発率は61%で, 初発時の「多発性」のみが術後再発予測因子として有意であった⁶⁾。しかし, G3 Ta-1 腫瘍に関しては, 表在性膀胱癌としての再発は勿論のこと, 浸潤癌への進展や上皮内癌

(CIS) の合併などの点で G1-2 Ta-1 腫瘍とは明らかに悪性度が異なり, “表在性膀胱癌はいつまでも表在性膀胱癌である” という前提は危険であると認識されてきた。このため, 今回われわれが集計した症例においても術後補助療法を行っていない症例は少なく, 文献的にも G3 Ta-1 腫瘍の untreated natural history を多数例で解析した報告は少ない^{1,2)}

本稿では, われわれが経験した初発 G3 Ta-1 膀胱癌の治療成績を retrospective に解析し, 本疾患の診断治療における問題点と膀胱温存の立場からの治療指針について考察した。

対象と方法

1995年から2003年の間に当科において経験し, TURBT による切除標本で G3 Ta-1 と病理組織学的に診断された膀胱移行上皮癌初発症例69例を対象に, TURBT 後の術後治療内容および予後を retrospective に調査し, 非再発率, 非進展率, 生存率などの治療成績を解析した。TURBT の病理組織診断で, 一部にて

も G3 element を認めた症例はすべて G3 腫瘍とし、上皮内癌を随伴する症例も対象とした。一方、TURBT 時すでにリンパ節や他臓器転移を認めた症例、上部尿路癌の既往あるいは合併例、CIS 単独症例は解析対象から除外した。また、G1-2 Ta-1 膀胱移行上皮癌初発症例で TURBT の術後に補助療法を行わなかった144例の治療成績⁶⁾も用いた。

TURBT では、すべての可視病変を腫瘍周囲粘膜も含めて正常筋線維が見えるまで完全に切除し、同時に多箇所生検を施行した。病理組織診断で不完全切除を疑う場合や臨床所見と病理組織診断が一致せず staging が不確実な場合は、second (restaging) TURBT を追加した。術後検査は、切除部の残存腫瘍確認のため1～2週間後に、それ以降は3カ月ごとに、膀胱鏡および尿細胞診検査を施行し、少なくとも年1回は尿路造影などで上部尿路の検索を施行した。また、CIS 随伴例については、投与終了後に効果判定のための生検を施行した。

今回は前向き試験ではないため、G3 Ta-1 膀胱癌に対する明確な治療指針は設定されていないが、TURBT の術後補助療法としては BCG (bacillus Calmette-Guérin) を中心とした膀胱内注入療法が基本であり、大径腫瘍、広範囲なCIS随伴や浸潤癌への進展が強く示唆される症例に対しては、放射線併用動注療法や全身化学療法、あるいは膀胱全摘術が選択されていた。

結 果

該当症例は69例 (Table 1) で、男性61例、女性8例、平均年齢が66.2±9.5 (46～85) 歳で、病理組織診断で Ta が7例と T1 が62例、CIS 随伴15例 (Ta : 3例, T1 : 12例) と CIS 非随伴54例であった。TURBT 術後の初期治療として、無補助療法が16例 (Ta : 3例, T1 : 13例)、補助療法としての BCG 注入療法が35例 (Ta : 2例, T1 : 33例)、抗癌剤注入療法が6例 (Ta : 2例, T1 : 4例) であった。また、病理

Table 1. Grade 3 Ta-1 初発膀胱移行上皮癌69症例

男性/女性	61例/8例
平均年齢	66.2±9.5歳
Ta/T1	7例/62例
上皮内癌随伴/非随伴	15例/54例
TURBT 後の保存的治療	
術後補助療法なし	16例
BCG 膀胱内注入療法	35例
抗癌剤膀胱内注入療法	6例
全身化学療法	5例
放射線併用動注化学療法	2例
膀胱全摘術	5例

(奈良県立医科大学 : 1995～2003年)

組織診断は G3 T1 であったが、大径腫瘍や微小浸潤 (粘膜固有層浸潤かつ INF γ) など悪性進展が疑われた症例に対しては、補助療法としての全身化学療法が5例と放射線併用動注化学療法が2例に施行され、広範囲の CIS 随伴や微小浸潤症例に対しては膀胱全摘術も5例で選択されていた。BCG 注入療法は、80 mg × 8回か 40 mg × 12回を原則とし、注入回数によるプロトコル注入完遂率は92%であった。ATC 抗癌剤注入療法では、epirubicin (総量 300～600 mg/1～2年間) と pirarubicin (総量 360～600 mg/1～2年間) が使用されていた。全身化学療法は MVAC か MEC あるいは CAP+放射線 (14～20 Gy) を1～2コース施行、放射線併用動注化学療法は C+E+放射線 (30～45 Gy) であった (M : methotrexate ; V : vincristine ; A : doxorubicin ; C : cisplatin ; E : epirubicin ; P : cyclophosphamide)。

G3 Ta-1 膀胱癌69例全例の観察期間中央値52カ月の成績は、膀胱内再発17例、進展9例 (T進展 : 2例, N進展 : 4例, M進展 : 3例) で、そのうち8例が癌死、他因死は7例で、5年非再発率、5年非進展率および5年全生存率 (癌特異的生存率) は、おのおの 66, 82, 76% (88%) であった (Fig. 1)。また、Ta (n=7) と T1 (n=62) の5年非再発率は38%と71%で、Ta が有意に低かった (p<0.002, Fig. 2) が、5年非進展率は Ta 100%, T1 80%, 癌特異的生存率は Ta 100%, T1 85%で、双方とも両群間に有意な差は認めなかった。また、G3 Ta-1 の術後無補助療法群 (n=16) の5年非再発率は24%で、G1-2 Ta-1 の無補助療法群 (n=144) の61%に比べて有意に低かった (p<0.002, Fig. 3)。

G3 Ta-1 の TURBT 術後の各治療群別5年非再発率は、BCG 注入療法群85%、抗癌剤注入療法群0%、全身化学療法および放射線併用動注化学療法群65%、膀胱全摘群 (術後転移再発) 68%で、再発に関しては BCG 注入療法群がもっとも良好であった (Fig. 4, BCG 注入療法群 vs 無補助療法群 ; p<0.004)。各治療群の進展例は、無補助療法、BCG 注入療法、化学療法、そして膀胱全摘術が各2例ずつと抗癌剤注入療法群が1例であった。また、BCG 注入療法群 (n=35) に関しては、膀胱内再発4例、進展2例、癌死1例で、5年非進展率、5年全生存率および癌特異的生存率はそれぞれ91, 94%および100%であった (Fig. 5)。BCG 注入療法群の CIS 随伴 (n=12) と非随伴 (n=23) の比較では、5年非再発率がともに83%で、5年非進展率も89%と91%で、CIS 随伴、非随伴での差はなかった。全身化学療法群5例のうち、second TURBT で残存腫瘍を認めた3例に進展はなく、second TURBT を施行しなかった2例は転移のため癌死した。また、膀胱全摘除群5例のうち、全摘標本

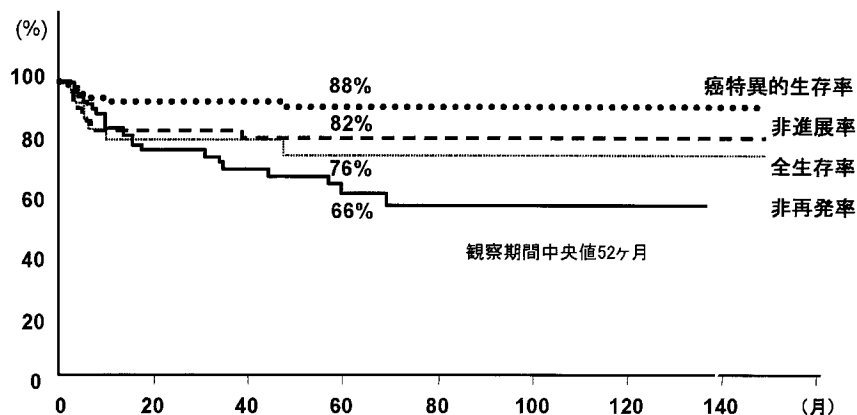


Fig. 1. G3 Ta-1 膀胱癌69例の非再発率, 非進展率および生存率

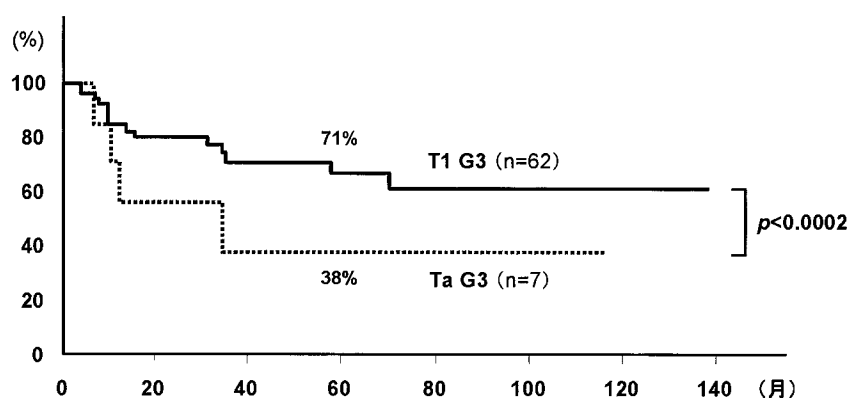


Fig. 2. G3 Ta および G3 T1 膀胱癌の非再発率

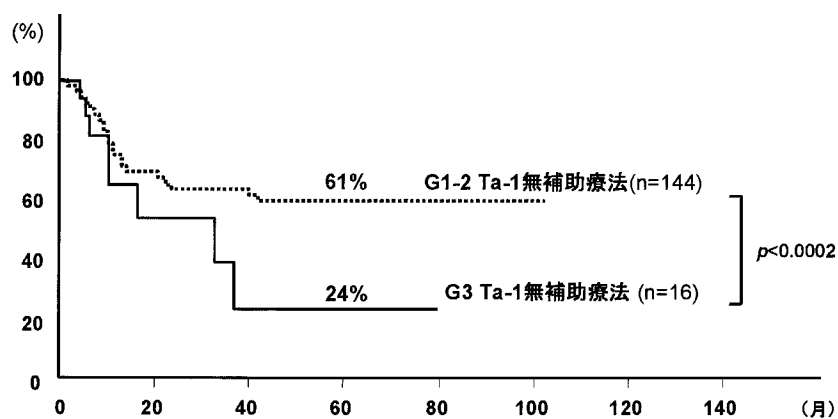


Fig. 3. G1-2 Ta-1 および G3 Ta-1 膀胱癌の無補助療法群の非再発率

で G3 Ta および G3 T1 腫瘍の残存を認めた 2 例と残存腫瘍なしの 1 例には進展がなかったが、診断時の腫瘍径が 5 cm 以上で微小浸潤の疑いがあった 2 例は、全摘標本で T3 浸潤癌の残存を認め術後転移により癌死した。放射線併用動注療法群の 1 例は、second TURBT での T3 腫瘍残存と術後転移により癌死した。

考 察

G3 Ta-1 膀胱癌の臨床病理像を評価するうえでの注意点は、その腫瘍が本当に G3 Ta-1 腫瘍であるかと

いうことである。内視鏡的に浸潤癌が疑われる場合は、術前診断に CT や MRI を行う必要があり、CT では olive oil 注入による前処置や MRI では Gd-DTPA による造影を行い、適度な膀胱充満状態で腫瘍基部が接線方向になる体位を取り、同部を明瞭に描出する。次に、TURBT に際しては、すべての可視病変(腫瘍)を腫瘍周囲の正常粘膜を含めて広く切除する。膀胱癌の診断には正確な病理診断による staging が必須で、切除標本に筋層が含まれていないと正確な staging ができないため、腫瘍基部は正常筋線維が見えるまで切除し、腫瘍組織だけを小さな切片で切除す

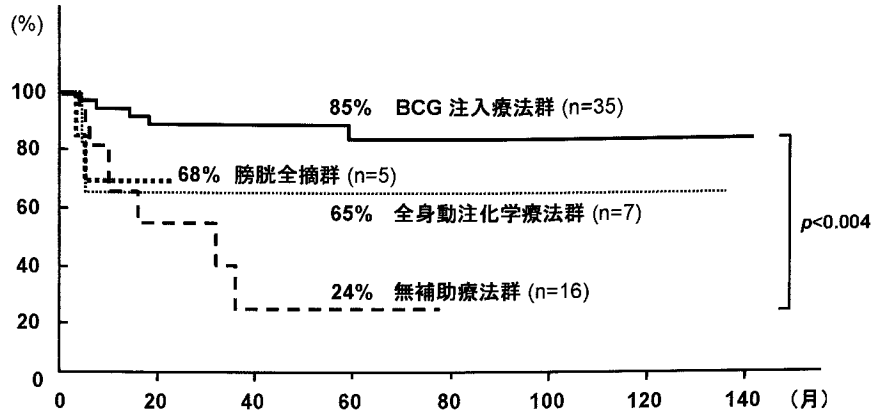


Fig. 4. G3 Ta-1 膀胱癌の術後補助療法別の非再発率

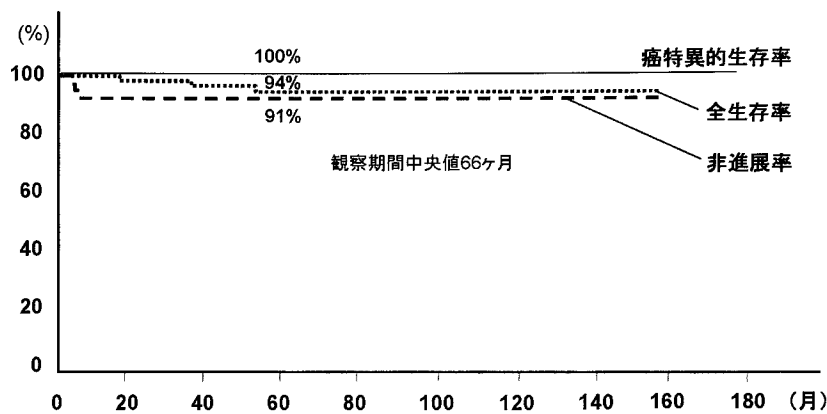


Fig. 5. BCG 注入療法群35例の非進展率と癌特異的および全生存率

ることや過度な凝固は慎むべきである。また、腫瘍基底面など関心領域は、包埋時に切除面の上下左右が病理医にもわかるように、待ち針などで切除片にマーキングを加え、前立腺部尿道を含めたランダム多箇所生検も必ず行う。TURBT は1人でも行える手技ではあるが、腫瘍の見落としや不完全切除をできるだけ避け、検体処理を円滑に行うためにも、術者以外の医師(看護師)の介助が必要である。TURBT の術後1~2週目で膀胱鏡と細胞診を行い、残存腫瘍の有無を確認するが、疑わしい場合は躊躇せずに second (restaging) TURBT を行う必要がある。

一方、施設病理 (local pathology) とエキスパート中央病理 (central review pathology) の診断には格差のあることも文献的にも報告されているが^{7,8)}、奈良泌尿器腫瘍研究グループが行った G1-2 Ta-1 膀胱癌の組織診断においても、施設病理の診断は overstage かつ overgrade になる傾向がみられ、臨床研究のデータ解析では、検者間の診断格差を埋めるために泌尿器癌専門病理医による診断の一元化が望ましい⁹⁾ また、second (restaging) TURBT を行った症例の約30%で、T2 を T1 と診断する understaging があつたと報告され¹⁰⁾、clinical T1 腫瘍に対して膀胱全摘術を行った症例の30~40%において、全摘標本での筋層浸

潤を認めたとの報告もある^{11,12)} 膀胱癌の診断治療においては、underdiagnosis は undertreatment に繋がることから予後に影響し、overdiagnosis は overtreatment になり QOL に影響するため、精度の高い画像診断と確実な TURBT 標本による正確な病理組織診断が要求され、臨床経過の多様性を充分考慮し、適切な治療を選択する必要がある。

次に、G3 Ta-1 膀胱癌には、治療法選択の際に問題となる生物学的悪性度の多様性がある。G3 T1 膀胱癌に限ってみると、Shahin ら¹³⁾ は、BCG 注入療法を施行した G3 T1 膀胱癌の予後について、1) 30%は再発しないが、2) 30%は最終治療として膀胱全摘が必要となり、3) 30%は10年程度で癌死すると、表在性膀胱癌としては臨床経過が不均一な集団であることを「Rule of 30」という表現で総括し、他の文献においても G3 T1 膀胱癌の進展率は約50%^{14,15)}と報告され、予後良好なものから不良なものまで、この集団のもつ生物学的悪性度は多様である¹³⁻¹⁸⁾ 今回の検討では、G3 Ta と G3 T1 膀胱癌の非進展率や生存率には差がなかったものの、非再発率については Ta が T1 より低かった。その理由として、Ta では CIS を随伴した症例が少なかったこと、BCG 注入療法を選択しなかった症例の割合が高かったことが影響したと考えら

れた。したがって、今回の結果からは、進展リスクが低いと考えられる G3 Ta であっても、BCG 注入療法を施行しないと再発リスクが高くなることが示唆されたが、G3 Ta 膀胱癌は症例数が少なく今後の多数例での検討が必要である。G3 Ta-1 膀胱癌の治療法選択においては、underestimation から poor prognosis を招いたり、overestimation から overtreatment になることを回避するために、多様性に関連するリスク因子を十分に評価しておく必要がある。

術後補助療法を行わなかった G3 Ta-1 膀胱癌の再発率は、G1-2 Ta-1 膀胱癌に比べて明らかに高く、諸家の報告でも、G3 T1 膀胱癌における TURBT 単独治療後の 5 年再発率は 50~70%、5 年進展率が 35~50% と報告されており^{1~4)}、何らかの TURBT 術後補助療法が必要であることに議論の余地はない。そして、今回の結果では、CIS を随伴するハイリスク症例に対しても、G3 Ta-1 膀胱癌の最も有望な初期治療は TURBT とその術後補助療法としての BCG 注入療法であった。そして、BCG 導入療法は再発のリスクを減少させ、維持療法は進展のリスクを減少させると文献的にも報告されているが^{19,20)}、これらの報告における対象には Ta や G1-2 膀胱癌も含まれており、G3 Ta-1 腫瘍だけを対象とした結果に比べて良好な成績になっている点には注意が必要である。また、CIS を随伴する G3 Ta-1 腫瘍では、BCG 注入療法の前に restaging TURBT を行うことで、再発と進展のリスクを下げるができるとの報告もあり²¹⁾、ハイリスク症例では確実な TURBT と BCG 注入療法が膀胱温存に最も相応しい初期治療といえる。

一方、メタアナリシスや長期経過観察の結果、G3 T1 膀胱癌に対する BCG 注入療法は、進展率や生存率の改善に寄与しないという報告もあり^{13,21,22)}、second BCG や BCG 維持療法は、本来膀胱全摘術が選択されるべき症例において、膀胱全摘までの期間をいたずらに延長するだけで、腫瘍に悪性進展する機会を与えてしまうなどの問題点も指摘されている^{23,24)}。BCG 注入療法と早期膀胱全摘術の比較や、早期膀胱全摘術と BCG など保存的治療抵抗例に対する遅延膀胱全摘術の比較については議論の残るところであるが^{25~28)}、進展リスクが高い症例や BCG 抵抗性症例は、期を失わずに膀胱全摘術あるいは化学放射線療法など浸潤癌に準じた治療に移行することが大切である。

最後に、G3 Ta-1 膀胱癌に対する温存治療の適応について文献的考察をまとめると、生物学的悪性度を裏付ける尿中マーカーや検査がない臨床の現状では、以下のような臨床病理学所見により個々の症例において適切に判断するしかない。すなわち、1) 単発で、腫瘍径 (≤1.5 cm) が小さい腫瘍、2) 粘膜固有層への

浸潤がない、3) 前立腺部尿道や上部尿路に癌がない、4) 随伴 CIS がない、5) second TURBT で残存腫瘍や浸潤癌への進展要因を認めない、6) BCG 注入療法が完遂できた症例、7) BCG 注入療法後の生検が陰性の症例、8) 初期治療後 1 年以内に膀胱鏡や細胞診検査で再発を認めない、などである。

結 語

奈良県立医科大学における G3 Ta-1 膀胱癌 69 例の治療成績を retrospective に検討した。本疾患の診療においては、確実な腫瘍の切除と正確な病理組織診断が重要で、膀胱温存の立場からは、BCG 注入療法が初期治療として妥当であるが、BCG 治療への抵抗や早期再発など悪性進展のリスクの高い症例に対しては、浸潤性膀胱癌に準じて膀胱全摘術も視野に入れた治療を検討すべきである。

参 考 文 献

- 1) Jakse G, Loidl W, Seeber G, et al.: Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? *J Urol* **137**: 39-43, 1987
- 2) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083-1086, 1983
- 3) Pauwels RP, Schapers RF, Smeets AW, et al.: Grading in superficial bladder cancer. (1). Morphological criteria. *Br J Urol* **61**: 129-134, 1988
- 4) Abel PD, Hall RR and Williams G: Should pT1 transitional cell cancers of the bladder still be classified as superficial? *Br J Urol* **62**: 235-239, 1988
- 5) Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett AT, et al.: Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and T1S). The American Urological Association. *J Urol* **162**: 1697-1701, 1999
- 6) Ozono S, Hinotsu S, Tabata S, et al.: Treated natural history of bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* **31**: 536-540, 2001
- 7) Witjes JA, Kiemeny LA, Schaafsma HE, et al.: The incidence of review pathology on study outcome of a randomized multicentre superficial bladder cancer trial. Members of the Dutch South East Cooperative Urological Group. *Br J Urol* **73**: 172-176, 1994
- 8) Richards B, Parmar MK, Anderson CK, et al.: Interpretation of biopsies of "normal" urothelium in patients with superficial bladder cancer. MRC bladder cancer sub group. *Br J Urol* **67**: 369-375, 1991
- 9) Hirao Y, Ozono S, Momose H, et al.: Prospective randomized study of prophylaxis of superficial bladder cancer with epirubicin: the role of a central

- pathology laboratory. *Cancer Chemother Pharmacol* **35**: 36-40, 1994
- 10) Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* **162**: 74-76, 1999
 - 11) Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al.: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* **145**: 45-50, 1991
 - 12) Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al.: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **151**: 31-36, 1994
 - 13) Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, et al.: A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence. *J Urol* **169**: 96-100, 2003
 - 14) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083-1086, 1983
 - 15) Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, et al.: Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* **167**: 2408-2412, 2002
 - 16) Gattengo B: T1G3 bladder tumours: conservative management or cystectomy. *Eur Urol* **45**: 399-400, 2004
 - 17) Turner W: T1G3 bladder tumours: the case for conservative treatment. *Eur Urol* **45**: 401-405, 2004
 - 18) Malavaud B: T1G3 bladder tumours: the case for radical cystectomy. *Eur Urol* **45**: 406-410, 2004
 - 19) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al.: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* **163**: 1124-1129, 2000
 - 20) Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al.: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* **325**: 1205-1209, 1992
 - 21) Herr HW: Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* **174**: 2134-2137, 2005
 - 22) Sylvester RJ, van der Meijden A and Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* **168**: 1964-1970, 2002
 - 23) Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, et al.: Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology* **59**: 227-231, 2002
 - 24) Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, et al.: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer. *J Urol* **158**: 62-67, 1997
 - 25) Bracken RB, McDonald MW and Johnson DE: Cystectomy for superficial bladder cancer. *Urology* **18**: 459-463, 1981
 - 26) Stockle M, Alken P, Engelmann U, et al.: Radical cystectomy: often too late? *Eur Urol* **13**: 361-367, 1987
 - 27) Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, et al.: The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (Pa, P1, P1S and P2). *J Urol* **144**: 641-645, 1990
 - 28) Bianco FJ Jr, Justa D, Grignon DJ, et al.: Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol* **22**: 290-294, 2004

(Received on March 15, 2006)
(Accepted on March 20, 2006)