

前立腺全摘除術前の膀胱鏡検査で偶然発見された膀胱癌の検討

大城 碩輝, 清水 洋祐, 中保 良太
山口 立樹, 宇都宮紀明, 金丸 聰淳
神戸市立西神戸医療センター泌尿器科

BLADDER CANCER DETECTED INCIDENTALLY BY
CYSTOSCOPY BEFORE RADICAL PROSTATECTOMY

Hiroki OSHIRO, Yousuke SHIMIZU, Ryota NAKAYASU,
Ritsuki YAMAGUCHI, Noriaki UTSUNOMIYA and Sojun KANAMARU
The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

Radical prostatectomy is the treatment of choice for localized prostate cancer. In our institution, preoperative cystoscopy is performed routinely to clarify the prostate anatomy, including the median lobe and position of ureteral orifices. We conducted a retrospective analysis of 721 patients, from January 2008 to December 2022, our aim being to assess the clinical course of bladder cancer discovered incidentally through cystoscopy prior to radical prostatectomy. We found that bladder cancer was detected in eight of these patients (1.1%), seven of whom had low-grade, non-invasive, papillary urothelial carcinomas; the remaining patient had a high-grade lesion. Notably, the pathological stage was Ta in all cases. The median duration of follow-up of patients with bladder cancer was initially set at 21 months (12-24 months). During the follow-up period, bladder cancer recurrence was identified in three patients. Patients who remained recurrence-free beyond the follow-up period underwent radical therapy. Importantly, no evidence of prostate cancer progression was detected throughout the follow-up period. Thus, incidental bladder cancer detected prior to radical prostatectomy is predominantly non-invasive, ensuring safe treatment of both the bladder and prostate cancers. Our findings suggest that cystoscopy could be omitted.

(Hinyokika Kiyō 70 : 39-43, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_2_39)

Key words : Bladder cancer, Radical prostatectomy, Cystoscopy

緒 言

前立腺全摘除術は限局性前立腺癌に対する標準的治療の選択肢の一つである。前立腺癌の病期診断や、術前評価を目的として、血清 PSA 値の測定を含む血液検査、尿検査、MRI 検査、CT 検査、骨シンチグラフィ検査が有用とされている¹⁾。また、前立腺全摘除術は膀胱と前立腺の切離、前立腺と尿道の切離や膀胱と尿道の吻合など、尿路に関わる操作を必要とするため、膀胱内病変の有無、尿管口の位置、前立腺の膀胱内への突出の形状などの把握が重要である。それらを把握するため、術前の膀胱鏡検査が施行されてきた²⁾。膀胱鏡検査の所見において、膀胱癌の合併は前立腺癌の治療方針に大きく関与しうる事項であり、2つの癌に対する治療方針に関する検討はいくつか報告されているがその詳細なコンセンサスは得られていない¹⁻⁵⁾。今回われわれは前立腺全摘除術前に膀胱鏡検査を受けた症例を集計し、その中で膀胱癌を指摘された症例について、前立腺癌と膀胱癌の両者に対する治療内容を後方視的に検討した。

対象と方法

2008年1月～2022年12月の間に当院で限局性前立腺癌と診断し、開腹前立腺全摘除術、腹腔鏡下前立腺全摘除術 (laparoscopic radical prostatectomy; LRP)、ロボット支援前立腺全摘除術 (robot-assisted radical prostatectomy; RARP) を予定した患者に対して術前に膀胱鏡検査を施行した721例の患者の診療録を後方視的に調査した。膀胱鏡検査は手術予定日の1～2カ月前に実施した。膀胱腫瘍が指摘された症例に対しては、前立腺全摘除術の予定を延期し、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of bladder tumor; TURBT) を施行した。病理組織学的に尿路上皮癌と診断された症例については主治医の判断またはカンファレンスで検討のうえ、前立腺癌に対して監視療法またはアンドロゲン遮断療法 (androgen deprivation therapy; ADT) を開始し、3カ月ごとの膀胱鏡検査で1～2年間、膀胱癌の無再発を確認できた症例において根治治療を施行した。膀胱癌の再発を認めた症例については再度 TURBT を施行し、尿路上皮癌の有無を確認した。またそれぞれの症例における前立腺癌と

Table 1. Characteristics of cystoscopic findings before radical prostatectomy

| | |
|-------------------------------------------|------------|
| Normal, n (%) | 709 (98.3) |
| Bladder cancer | |
| Urothelial carcinoma, n (%) | 8 (1.1) |
| Bladder tumor | |
| Urothelial papilloma, n (%) | 2 (0.2) |
| Tumor like lesions | |
| Submucosal glandular metaplasia, n (%) | 1 (0.1) |
| Chronic cystitis with Brunns' nest, n (%) | 1 (0.1) |

膀胱癌の臨床転帰について2023年1月まで情報を収集した。

本研究は神戸市立西神戸医療センターの倫理委員会の承認 (No 2021-46) を得て行った。

結 果

Table 1 に前立腺全摘除術前の膀胱鏡所見の詳細を示す。721 例中 709 例 (98%) で所見なし, 12 例 (1.6%) で膀胱内所見あり, うち 8 例 (1.1%) で尿路上皮癌, 2 例 (0.2%) で膀胱上皮乳頭腫, 2 例 (0.2%) で腫瘍様病変を認めた。

Table 2 に膀胱癌が指摘された 8 例の詳細を示す。年齢の中央値は 69 歳 (60~75), 喫煙歴は 4 例, 尿潜血は 1 例で陽性であった。尿細胞診は 1 例で Class IV であり, その他は Class II であった。前立腺生検前に施行した MRI 検査で膀胱内に異常所見は確認されなかった。膀胱腫瘍数の中央値は 1 個 (1~2), 腫瘍位置は側壁が最多であり, 腫瘍形状は 6 例が有茎性乳頭型, 2 例が広基性乳頭型であった。腫瘍径の中央値は 5 mm (2~10) であった。8 例中 7 例が低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌, 1 例が高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌であった。病理組織学的 T 分類はすべて Ta であった。術後エピルピシン膀胱内注入療法は TURBT 術者の判断で選択され, 4 例で施行された。膀胱癌の無再発を確認する期間の中央値は 21 カ月 (12~24) であった。3 例で膀胱癌の再発が確認された。Table 3 に各症例における前立腺癌の詳細を示す。初診時 PSA の中央値は 8.658 ng/ml (6.031~10.84) であった。膀胱癌術後の経過観察中に 6 例 (No 1, 2, 3, 4, 6, 8) で ADT が行われた。あらかじめ設定された無再発期間を経過した 1 例 (No 1) に対して RARP, 3 例 (No 2, 3, 4) に対して LRP が施行された。患者希望により, RARP 予定であった 2 例のうち 1 例は監視療法が継続され (No 5), ほか 1 例は強度変調放射線治療に変更された (No 6)。2 例 (No 7, 8) は執筆現在も経過観察中であり今後 RARP が予定されている。3 例 (No 2, 6, 7) に膀胱癌の再発が確認され, 再度の TURBT, BCG 膀胱内注入療法の追加が施行された (Fig.)。RARP 予定の 2 例を除

Table 2. Clinical characteristics of bladder cancer detected by cystoscopy before radical prostatectomy

| Patient No | Age, years | Smoking history | Microscopic hematuria | Class of urine cytology | MRI findings | Tumor number, n | Tumor site | Tumor shape | Tumor size, mm | Histologic grade | pT stage | Post treatment | Recurrence | Follow up, month |
|------------|------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|--------------|-----------------|---------------|------------------------|----------------|------------------|----------|----------------|------------|------------------|
| 1 | 71 | never | — | II | — | 1 | Left wall | Papillary pedunculated | 10 | Low grade | Ta | — | — | 24 |
| 2 | 67 | former | — | II | — | 1 | Anterior wall | Papillary sessile | 2 | Low grade | Ta | Epirubicin | + | 24 |
| 3 | 67 | current | N/A | II | N/A | 1 | Left wall | Papillary pedunculated | 5 | Low grade | Ta | Epirubicin | — | 12 |
| 4 | 60 | never | N/A | II | N/A | 1 | Right wall | Papillary pedunculated | 4 | Low grade | Ta | — | — | 12 |
| 5 | 65 | never | — | II | — | 1 | Right wall | Papillary pedunculated | 7 | Low grade | Ta | Epirubicin | — | 12 |
| 6 | 75 | former | ± | IV | — | 1 | Right wall | Papillary sessile | 5 | High grade | Ta | — | + | 18 |
| 7 | 71 | never | — | II | — | 1 | Left wall | Papillary pedunculated | 8 | Low grade | Ta | — | + | 24 |
| 8 | 73 | former | 2+ | II | — | 1 | Right wall | Papillary pedunculated | 2 | Low grade | Ta | Epirubicin | — | 24 |
| Median | 69 | | | II | | 1 | | | 5 | | | | | 21 |

MRI : Magnetic resonance imaging, N/A : Not available.

Table 3. Clinical characteristics of prostate cancer

| Patient No | iPSA, ng/ml | Biopsy GS | cT stage | Preoperative ADT | Radical therapy | RP GS | pT stage | Recurrence |
|------------|-------------|-----------|----------|------------------|------------------|-------|----------|------------|
| 1 | 6.856 | 3+3 | T2a | + | RARP | 4+5 | T2a | — |
| 2 | 10.835 | 5+3 | T2b | + | LRP | 4+5 | T2a | — |
| 3 | 7.6 | 3+5 | T2a | + | LRP | — | T0 | — |
| 4 | 9.1 | 4+4 | T1c | + | LRP | 3+3 | T2a | — |
| 5 | 9.6 | 3+3 | T1c | — | AS* | N/A | N/A | — |
| 6 | 10.737 | 4+4 | T2a | + | IMRT* | N/A | N/A | — |
| 7 | 8.216 | 3+3 | T2a | — | scheduled RARP** | N/A | N/A | N/A |
| 8 | 6.031 | 4+3 | T2a | + | scheduled RARP** | N/A | N/A | N/A |
| Median | 8.658 | | | | | | | |

iPSA: initial prostate specific antigen, GS: Gleason score, ADT: Androgen deprivation therapy, RP: Radical prostatectomy, RARP: Robot-assisted radical prostatectomy, LRP: Laparoscopic radical prostatectomy, AS: Active surveillance, IMRT: Intensity modulated radiation therapy, N/A: Not available.

* They were scheduled for RARP but another therapy was selected.

** Follow-up continues to this day.

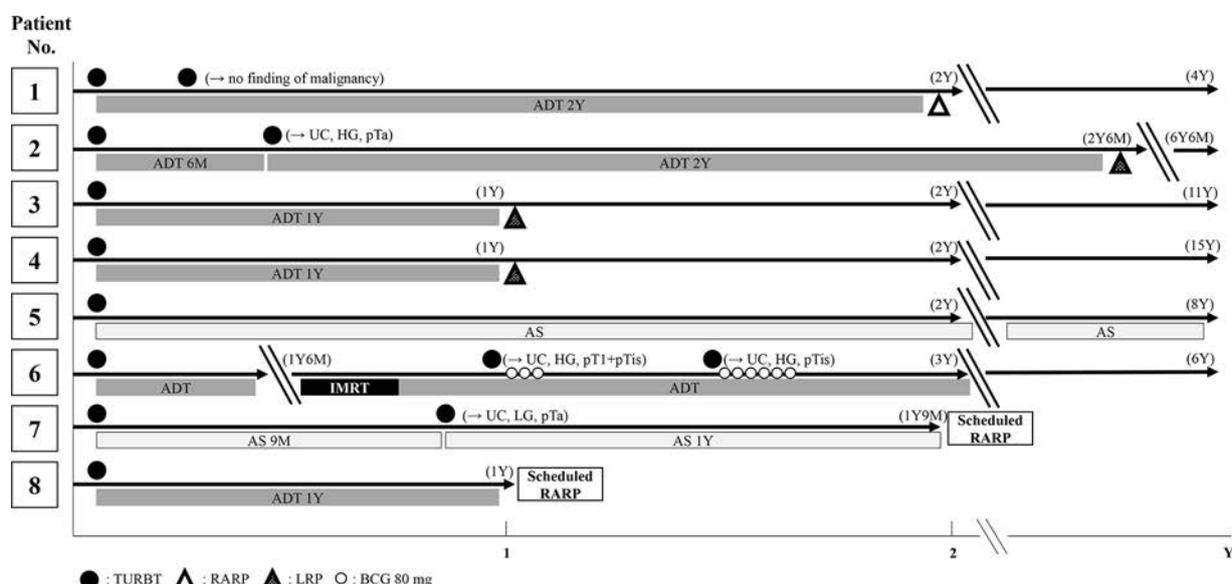


Fig. Clinical course of bladder cancer detected incidentally by cystoscopy before radical prostatectomy and prostate cancer.

く6例において前立腺癌の再発は確認されなかった。

考 察

今回われわれは、前立腺全摘除術前に膀胱鏡検査を施行した721例を集計し、その中で膀胱癌が指摘された8例について、その臨床経過と治療内容を検討した。膀胱癌はいずれも非浸潤性であり、術前膀胱鏡検査によって浸潤性膀胱癌が見つかる可能性は低いと考えられた。前立腺癌に関しては、執筆現在も経過観察中の2例を除いた6例においてPSA再発は確認されず、偶発的な膀胱癌の発見に伴う治療方針の変更による病勢進行のリスクは低いと考えられた。

前立腺癌と膀胱癌の合併については複数の報告が存在する。膀胱癌を有する患者の前立腺癌発症率、前立腺癌を有する患者の膀胱癌発症率は全体集団と比較し

て有意に高く⁶⁾、その比率はそれぞれ18および19倍に及ぶとされており⁷⁾、また後者においては放射線治療の有無に関わらず発症率が上昇することも報告されている⁶⁾。ほか筋層浸潤性膀胱癌における膀胱前立腺全摘標本では24~51%に前立腺癌が発生すると報告されている⁸⁾。両者の合併に関しては、腫瘍抑制遺伝子のp53やRB1の変異⁹⁾、線維芽細胞増殖因子受容体3(FGFR3)の変異が共通していることが知られているほか¹⁰⁾、最近では尿路上皮癌の大部分で前立腺幹細胞抗原が過剰発現していることが判明しており¹¹⁾、共通の発癌経路を持つ可能性が示唆されつつある。

前立腺全摘除術前の膀胱鏡検査で偶発的に発見された膀胱癌に関する検討に関しては、本邦、海外含めて複数の報告が存在する^{1~5)}。本検討を含めてTable 4で比較した。膀胱鏡検査で膀胱癌が指摘される割合は

Table 4. Review of previous research of bladder cancer detected by cystoscopy before radical prostatectomy

| Study | Year | Patients | Trigger for CS | BCa, n (%) | Impact on RP |
|-------------------------------|------|----------|----------------|------------|------------------------------------------------------------|
| Kim et al. ²⁾ | 1994 | 324 | Routine | 4 (1.2) | None |
| Ranparia et al. ¹⁾ | 1996 | 91 | Hematuria | 6 (6.6) | Unknown |
| Schwartz et al. ³⁾ | 1996 | 100 | Hematuria | 2 (2.0) | Postponed for 2 years |
| Mor et al. ⁴⁾ | 2001 | 225 | Routine | 1 (0.4) | None |
| Soga et al. ⁵⁾ | 2018 | 430 | Routine | 9 (2.1) | Postponed for 1-2 years or changed to IMRT |
| Present study | 2023 | 721 | Routine | 8 (1.1) | Postponed for 1-2 years or changed to IMRT or surveillance |

CS: Cystoscopy, BCa: Bladder carcinoma, RP: Radical prostatectomy, IMRT: Intensity modulated radiation therapy.

0.4~6.6%であり、Chun らの報告における前立腺癌を有する患者の膀胱癌発症率3.8%と同等であった⁷⁾。また肉眼的血尿または顕微鏡的血尿を呈する患者に対してのみ膀胱鏡検査を施行した報告においては膀胱癌発症率が2.0%と6.6%と高い傾向にあった^{2,4)}。いずれの報告も非浸潤性膀胱癌のみが前立腺全摘除術前に発見されており、浸潤性膀胱癌は発見されなかった。前立腺癌と膀胱癌の治療方針については定まった見解はなく、前立腺全摘術を遅滞なく施行している報告^{2,4)}のほか、1~2年間膀胱鏡検査による無再発を確認してから前立腺全摘除術を施行している報告があった^{3,5)}。その理由として、前立腺全摘除術にともなう尿路の開放による尿路上皮癌の播種の可能性が挙げられていた。膀胱癌術後の経過観察中はADTの追加がなされていた^{3,5)}。自験例においてはADTの追加については一定ではなかったが、あらかじめ1~2年間の観察期間を設定したところ、症例No2,7で膀胱癌の経過観察中の再発を認め再度のTURBTを必要としたが、前立腺癌、膀胱癌ともに病勢進行を呈さずに管理することが可能であった。Tohiら¹²⁾は前立腺生検と同時に施行された膀胱鏡検査で偶発的に発見された膀胱癌に関して検討している。膀胱鏡検査で偶発的に発見された膀胱癌は、低悪性度であることが大半であり、病勢進行の可能性は低いため3カ月間の無再発が確認できれば前立腺全摘除術が可能であると報告しており、膀胱癌無再発の確認期間は自験例よりもさらに短縮できる可能性がある。ADTの追加について、今回の検討でその有益性の評価は困難であったが、上述のように膀胱癌無再発の確認期間を短縮することができれば省略することも可能と思われた。

前立腺全摘除術前の膀胱鏡検査は、尿管口の位置、前立腺の膀胱内への突出の形状を確認することのほか、膀胱内病変の有無を確認することが可能であり、膀胱癌の治療をはやめることができる点で評価されている^{2,3,5)}。しかし、別の報告においては、膀胱癌の発見率は低いうえ、また発見されたとしても前立腺癌の治療方針に影響をおよぼさない場合が多く、費用対効果が低いため膀胱鏡検査を行うことは推奨されていない^{1,4)} (Table 4)。同様にTohiら¹²⁾は膀胱鏡検査で

偶発的に発見される膀胱癌の大半はlow gradeであり生命予後に寄与しない可能性が高く、過剰診断につながるかと述べている。またRaynら¹³⁾は前立腺MRIを施行した3,147例のうち13例(0.4%)で膀胱癌が指摘され、いずれも非浸潤性乳頭型膀胱癌であったと報告している。この結果より、前立腺MRIは膀胱鏡検査より感度は低いものの、膀胱癌の早期発見に関してはある一定の役割をはたしていると思われた。本検討では膀胱癌が指摘された全症例に前立腺MRIが施行されていた。前立腺MRIでは膀胱の異常所見は指摘されなかったが、撮影条件の不足などが膀胱癌の検出率不足に繋がった可能性があると考えられた。膀胱鏡検査の侵襲性や、指摘されうる膀胱癌は低悪性度のものが多数であることを考慮すると、感度は低下するものの、前立腺MRIで膀胱の異常所見がない症例においては、膀胱鏡検査を省略することが可能と思われた。

本研究にはいくつかの限界が存在する。まずは、本研究は単施設の後ろ向き研究であり症例数も限られている。また前立腺全摘前のADT追加の有無、膀胱癌の無再発観察期間についても一定の基準がないまま決定されていた。また膀胱癌についても多発例は含まれず、再発の可能性が高い症例の検討は不十分である。しかし既存の報告の中では最多の症例数を検討しており、またその症例の経過を集計することにより、前立腺全摘除術前に偶然膀胱癌が指摘された症例に対する治療方針について一定の見解を提示できたものと考えられる。今後さらなる症例を蓄積し、より詳細な分析を行うことで、今回の研究結果をより確固たるものにする必要があると考えられた。

結 語

今回われわれは前立腺全摘術前に施行した膀胱鏡検査で偶然発見された膀胱癌に関して後方視的に検討した。膀胱癌はいずれも非浸潤性であり、治療方針の変更による前立腺癌の病勢増悪は認めず、安全に両者の治療が可能であった。膀胱鏡検査で発見される膀胱癌の頻度は低く、いずれも非浸潤性であった。前立腺MRIで膀胱内所見が指摘されていない場合には、その侵襲性も考慮して膀胱鏡検査の省略が望ましいと考

えられた。

文 献

- 1) Ranparia DJ, Hart L and Assimos DG : Utility of chest radiography and cystoscopy in the evaluation of patients with localized prostate cancer. *Urology* **48** : 72-74, 1996
- 2) Kim ED and Ignatoff JM : Unsuspected bladder carcinoma in patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol* **152** : 397-400, 1994
- 3) Schwartz BF, Norbeck JC, Hansberry KL, et al. : The role of cystoscopy before radical prostatectomy. *Br J Urol* **77** : 93-95, 1996
- 4) Mor Y, Leibovitch I, Golomb J, et al. : Routine cystoscopy before radical prostatectomy : is it justified ? *Urology* **57** : 946-948, 2001.
- 5) Soga N, Furusawa J and Ogura Y : Long-Term management of incidental bladder cancer detected in patients undergoing prostatectomy for prostate cancer. *Curr Urol Rep* **13** : 145-149, 2019
- 6) Singh A, Kinoshita Y, Rovito PM Jr, et al. : Higher than expected association of clinical prostate and bladder cancers. *J Urol* **179** : S2-5, 2008
- 7) Chun TY : Coincidence of bladder and prostate cancer. *J Urol* **157** : 65-67, 1997
- 8) Lopez-Beltran A, Cheng L, Montorsi F, et al. : Concomitant bladder cancer and prostate cancer : challenges and controversies. *Nat Rev Urol* **14** : 620-629, 2017
- 9) Singh A, Jones RF, Friedman H, et al. : Expression of p53 and pRb in bladder and prostate cancers of patients having both cancers. *Anticancer Res* **19** : 5415-5417, 1999
- 10) Qarro A, Ammani A, Bazine K, et al. : Synchronous primary malignancies of the male urogenital tract. *Can Urol Assoc J* **8** : E353-E355, 2014
- 11) Santinelli A, Mazzucchelli R, Barbisan F, et al. : alpha-Methylacyl coenzyme A racemase, Ki-67, and topoisomerase IIalpha in cystoprostatectomies with incidental prostate cancer. *Am J Clin Pathol* **128** : 657-666, 2007
- 12) Tohi Y, Miyauchi Y, Yamasaki M, et al. : Incidental bladder cancer found on cystoscopy during prostate biopsy : prevalence, pathological findings, and oncological outcome. *Urol Int* **106** : 791-797, 2022
- 13) Rayn KN, Hale GR, Bloom JB, et al. : Incidental bladder cancers found on multiparametric MRI of the prostate gland : a single center experience. *Diagn Interv Radiol* **24** : 316-320, 2018

(Received on June 12, 2023)
(Accepted on October 10, 2023)