

膀胱原発尿路上皮癌による膀胱全摘症例の 予後にかかわる病理学的因子の検討

細見 昌弘, 米田 傑, 真殿 佳吾
谷川 剛, 矢澤 浩治, 山口 誓司
大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF VASCULAR INVASION IN PATIENTS WITH UROTHELIAL CARCINOMA TREATED WITH RADICAL CYSTECTOMY

Masahiro HOSOMI, Suguru YONEDA, Keigo MADONO,
Go TANIGAWA, Koji YAZAWA and Seiji YAMAGUCHI
The Department of Urology, Osaka General Medical Center

A retrospective clinicopathological study of 82 patients with invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy was performed. There were 62 men and 20 women, median age at operation was 68-years-old and the 5-year overall cancer-specific survival rate was 82.5%.

Univariate analyses demonstrated that female patients had poor prognosis, and that lymphovascular invasion was a predictor of recurrence. Multivariate Cox regression analyses including age, grade, and vascular invasion, showed that vascular invasion was an independent predictor of recurrence (HR = 4.46, P = 0.008).

(Hinyokika Kyo 55 : 665-669, 2009)

Key words : Bladder Cancer, Radical Cystectomy, Vascular Invasion, Prognosis

緒 言

膀胱全摘除術症例における各種病理組織学的因子と予後との関係は、これまでも多くの報告があり、注目されてきた検討課題である^{1,2)}。ことに近年、リンパ管・静脈への腫瘍細胞の侵襲や傍神経侵潤が注目されており、これらの因子と予後との関連を調査・検討した報告が目立つ^{3,4)}。

そこで、組織学的異型度・浸潤増殖様式・深達度・膀胱壁内リンパ管侵襲・膀胱壁内静脈侵襲の病理学的因子を予後因子として評価する目的で、当科で施行した膀胱全摘除術症例につき検討を加えた。

対象と方法

1995年から2005年までの間、当科にて膀胱原発癌の治療のため、根治的膀胱全摘術および骨盤リンパ節郭清術を施行した症例は93例。このうち、尿路上皮癌以外の症例などを除いた82例を今回対象とした。年齢・性別・抗癌剤による追加治療の有無・リンパ節郭清によるリンパ節転移の有無と、膀胱癌取り扱い規約第3版⁵⁾の病理組織学的分類に則った因子として、組織学的異型度 (G1, G2, G3)・浸潤増殖様式 (INF α , INF β , INF γ)・深達度 (pTis, pTa, pT1, pT2a, pT2b, pT3, pT4)・膀胱壁内リンパ管 (ly0, ly1, ly2) および静脈侵襲 (v0, v1, v2) を予後に寄与する可能性の

ある因子として取り上げ、それぞれ Kaplan-Meier 法にて生存関数を求め、Log Rank test により解析した。さらにこれらの因子につき Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、独立予後因子を予測した。

患者背景は、男性62例、女性20例で、手術時の年齢は中央値68歳 (43~88歳)、観察期間の中央値は46カ月 (1.4~147カ月) であった (Table 1)。根治的膀胱全摘術施行直前の組織学的異型度・深達度は、G3 Tis 10例 (内7例が BCG 膀胱内注入療法施行後)、G2 Ta 1例、G3 Ta 2例、G2 T1 4例、G3 T1 21例、T2 以上 43例、不明 1例であった。観察期間中に再発を認めた例は再発時期不明の4例を含めて18例、期間終了時まで再発を認めなかった例は58例、再発の有無もしくは再発時期の不明な例が10例あった。原病死は15例に認められた。

手術前後に抗癌剤の追加治療が行われたのは43例。内訳は、cisplatin 単剤の動注療法が5例、M-VAC (methotrexate, vincristin, doxorubicin, cisplatin) による術前化学療法が3例、術後化学療法が35例に行われていた。これらの治療の行われた症例に重複は認められなかった。

予後については、疾患特異生存率は全82症例について解析を行い、無再発生存率に関しては、再発の有無と再発時期の明らかな72例について解析を行った。さ

らに、浸潤性膀胱癌の予後と病理学的各因子との関係を詳しく解析するために、膀胱全摘標本での深達度がT1以上でリンパ節転移がなく、かつ術前化学療法を施行していない47例についても、疾患特異生存率・無再発生存率の解析を行った。

結 果

組織学的因子の分布は、Table 1の通りであった。骨盤リンパ節郭清で転移陽性であった症例は4例にと

Table 1. Patient characteristics

No. of patients (men/women)		82 (62/20)
Median age at operation (year, range)		68 (43-88)
Patients with/without recurrence		14/58
Additional chemotherapy		
CDDP via femoral artery		5
Neo-adjuvant M-VAC		3
Adjuvant M-VAC		35
Grade	1	2
	2	24
	3	55
INF	INF α	23
	INF β	45
	INF γ	9
T stage	pTis	12
	pTa	5
	pT1	16
	pT2a	13
	pT2b	7
	pT3	22
	pT4	6
Lymphatic invasion	ly0	53
	ly1	20
	ly2	6
Blood vessel invasion	v0	55
	v1	23
	v2	1
Lymph node metastasis	Absent	78
	Present	4

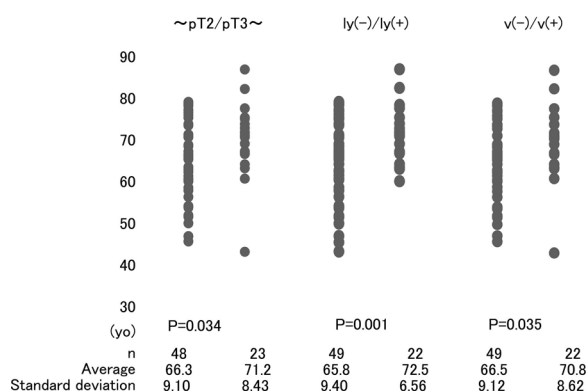


Fig. 1. Patient's age and pathological findings.

Table 2. Five-year total survival rate

		5-y survival rate	Log Rank test
Gender	Male	0.65	P=0.021
	Female	0.87	
Adjuvant chemotherapy	Absent	0.83	P=0.439
	Present	0.82	
Grade	1	1.00	P=0.743
	2	0.84	
	3	0.82	
INF	INF α	0.96	P=0.054
	INF β	0.76	
	INF γ	0.76	
T stage	pTis	0.92	P=0.078
	pTa	1.00	
	pT1	0.73	
	pT2a	1.00	
	pT2b	1.00	
	pT3	0.70	
	pT4	0.67	
Lymphatic invasion	ly-	0.88	P=0.097
	ly+	0.79	
blood vessel invasion	v-	0.83	P=0.774
	v+	0.85	
Lymph node metastasis	Absent	0.83	P=0.503
	Present	1.00	

どまった。これら、すべての組織学的因子は男女間に有意な差は見られなかったが、年齢分布においては、G1 対 G2・G3, INF α 対 INF β , pT2 以下対 pT3 以上, ly- 対 ly+, v- 対 v+ のいずれにおいても後者のほうが有意に高年齢に分布していた (Fig. 1)。また、追加抗癌剤治療の行われた症例は、INF α 対 INF β ・ γ , pT2 以下対 pT3 以上, ly- 対 ly+ において、後者のほうが有意に多かった。

全症例における疾患特異5年生存率は82.5%であり、男性では87%、女性では65%と男女間で有意差を認めた (P=0.021) が、そのほかの因子では有意差を認めなかった (Table 2)。

全症例における無再発5年生存率は78.2%。有意差を認めた因子はly- (85%) 対 ly+ (44%) (P=0.003) とv- (89%) 対 v+ (39%) (P=0.00003) であった (Table 3, Fig. 2~3)。追加抗癌剤治療はly- の症例よりly+ の症例に多く行われていたが、追加治療の有無で分けた非無再発生存曲線は完全に交差していた (P=0.721)。

性別・手術時年齢・補助抗癌剤治療の有無・組織学的異型度・浸潤増殖様式・深達度・膀胱壁内リンパ管侵襲の有無・静脈侵襲の有無・所属リンパ節転移の有無の9因子につき死亡をエンドポイントとした多変量解析を行った結果、リンパ管侵襲のみが独立した予後

Table 3. Five-year recurrence free survival rate

		5-y survival rate	Log Rank test
Gender	Male	0.77	P=0.837
	Female	0.75	
Adjuvant chemotherapy	Absent	0.81	P=0.721
	Present	0.70	
Grade	1	1.00	P=0.710
	2	0.89	
	3	0.74	
INF	INF α	0.95	P=0.209
	INF β	0.67	
	INF γ	0.70	
T stage	pTis	0.92	P=0.215
	pTa	1.00	
	pT1	0.76	
	pT2a	1.00	
	pT2b	1.00	
	pT3	0.73	
Lymphatic invasion	ly-	0.85	P=0.003
	ly+	0.44	
Blood vessel invasion	v-	0.89	P=0.00003
	v+	0.39	
Lymph node metastasis	Absent	0.86	P=0.518
	Present	1.00	

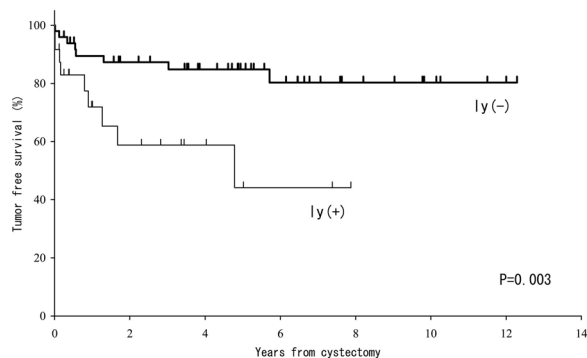


Fig. 2. Tumor-free survival (ly- / +).

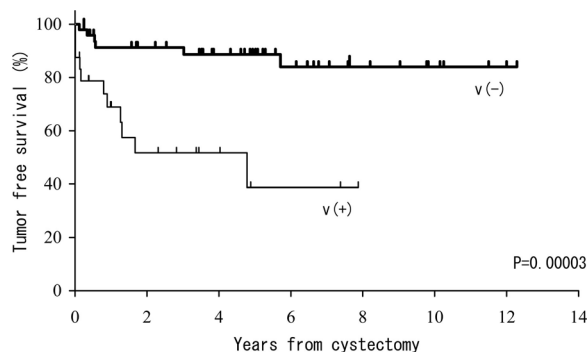


Fig. 3. Tumor-free survival (v- / +).

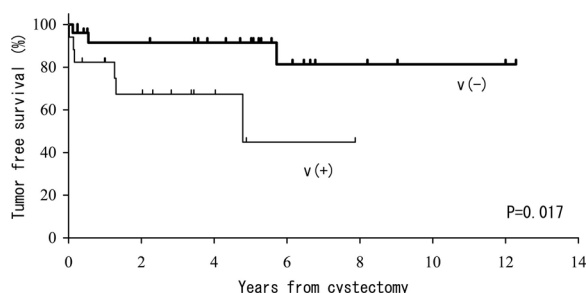
因子となった (P=0.029). また, これら 9 因子を総当り法にて解析し直すと, AIC のもっとも低い組み合わせは, 性別・浸潤増殖様式・膀胱壁内リンパ管侵

Table 4. Multivariate analyses of prognostic factors of invasive bladder tumor

Parameter	Disease specific mortality				Recurrence			
	Hazard ratio	95% CI	P value	AIC	Hazard ratio	95% CI	P value	AIC
Gender	0.42	0.09 to 1.93	0.264		0.63	0.13 to 3.20	0.567	
Age at operation	1.05	0.98 to 1.14	0.205		1.13	1.02 to 1.28	0.018	
Additional chemotherapy	0.57	0.12 to 2.38	0.444		0.44	0.06 to 2.19	0.323	
Grade	2.09	0.51 to 12.49	0.332		4.48	0.66 to 94.89	0.139	
INF	2.70	0.74 to 10.35	0.131		5.05	0.84 to 37.27	0.076	
pT	0.92	0.48 to 1.75	0.787		0.72	0.33 to 1.50	0.375	
ly	8.42	1.24 to 70.21	0.029		11.80	0.32 to 577.35	0.174	
v	0.22	0.02 to 2.11	0.190		0.15	0.00 to 5.74	0.299	
Lymph node metastasis	0.00	7.22	0.378	110.74	0.00	12.67	0.457	108.32
Gender	0.20	0.06 to 0.66	0.009					
INF	2.31	0.91 to 5.64	0.076					
ly	2.73	0.89 to 8.43	0.078	103.67				
Age at operation					1.08	1.00 to 1.18	0.044	
Grade					4.30	1.08 to 29.74	0.037	
v					4.46	1.48 to 14.21	0.008	101.42
Gender	0.25	0.08 to 0.79	0.020	108.35				
INF	2.56	1.17 to 5.75	0.019	108.29				
ly	3.10	1.08 to 8.92	0.036	109.93				
Age at operation					1.07	1.00 to 1.15	0.037	107.24
Grade					2.48	0.78 to 15.04	0.142	109.44
v					4.48	1.50 to 13.20	0.007	104.62

Table 5. Multivariate analyses of prognostic factors of invasive bladder tumor (without neo-adjuvant therapy: pT1-pT4 N0)

Parameter	Disease specific mortality				Recurrence			
	Hazard ratio	95% CI	P value	P (Log Rank)	Hazard ratio	95% CI	P value	P (Log Rank)
Adjuvant chemotherapy	0.13	0.01 to 1.29	0.082	0.549	0.26	0.04 to 1.60	0.147	0.588
Grade	0.20	0.02 to 2.10	0.179	0.390	579,140.03	0.00	0.992	0.506
INF	4.43	1.12 to 17.61	0.034	0.146	2.29	0.53 to 9.92	0.268	0.423
pT	0.35	0.05 to 2.24	0.264	0.288	0.54	0.10 to 2.86	0.470	0.196
ly	41.36	2.06 to 832.53	0.015	0.398	1.29	0.14 to 12.18	0.822	0.311
v	0.07	0.00 to 1.44	0.084	0.467	8.67	0.42 to 179.17	0.162	0.017
Adjuvant chemotherapy					0.23	0.04 to 1.34	0.102	
v					7.04	1.32 to 37.67	0.023	

**Fig. 4.** Tumor-free survival (without neo-adjuvant therapy: pT1-pT4 N0) (v- / +).

襲の有無の組み合わせで、性別のみが独立した予後因子となり ($P=0.009$)、これは前述の単変量解析の結果に一致した (Table 4)。

再発をエンドポイントとした9因子の多変量解析では、手術時年齢が $P=0.018$ と最少となったが、尤度比検定の P 値は 0.058 と高値であった (Table 4)。9因子の総当り法での解析では、AIC のもっとも低い組み合わせは、年齢・組織学的異型度・静脈侵襲の有無の組み合わせで、3因子とも独立した予後因子となった (それぞれ $P=0.044$, 0.037 , 0.008)。ただし、組織学的異型度に関しては、この組み合わせでのハザード比が 4.30 であるのに対し、単因子でのハザード比が 2.48 であり交絡も考えられた。

化学療法・動注化学療法による neo-adjuvant 施行症例やリンパ節転移陽性症例、さらに、pTis・pTa の非浸潤癌を除いた47例について、adjuvant 化学療法施行の有無や各病理組織学的因子の、無再発生存率・疾患特異生存率への関与を検討すると、Log Rank test にて、無再発生存率に対する静脈侵襲の有無のみで有意差を得た ($P=0.017$) (Fig. 4)。多変量解析においては、上記全因子での解析では有意な因子は認められなかったが、adjuvant 化学療法施行の有無と静脈侵襲の有無に因子を限ると、静脈侵襲の有無が独立した予後因子となった ($P=0.023$ ハザード比 1.952) (Table 5)。

考 察

今回の膀胱全摘除術の症例群では、疾患特異死亡をエンドポイントとした解析においては、Kaplan-Meier 法および Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析を総合判断すると、性別のみが予後因子と考えられた。すなわち、女性のほうが予後不良という結果となった。なお、病理組織学的因子の分布は男女に差がなく、疾患特異生存率と病理組織学的因子との間に関係は見いだされなかった。

再発をエンドポイントとした場合、Kaplan-Meier 法において、膀胱壁内リンパ管侵襲および静脈侵襲を認める症例群のほうが予後不良であった。また、多変量解析の結果では、年齢・組織学的異型度・静脈侵襲の有無の3因子が予後因子と考えられたが、組織学的異型度については交絡の可能性が強く、予後因子とするには不適切かと思われた。また、年齢を独立した予後因子と考える場合、高年齢層において、より悪性度の高い、より進行した癌病巣を持つことも考慮しなければならない。さらに壁内静脈侵襲の再発への関与は、対象症例を術前化学療法未施行のリンパ節転移の明らかでない浸潤癌に限定した場合でも認められ、これらを加味すると、膀胱壁内静脈侵襲の有無が無再発生存の独立した予後因子として最も重要と思われた。

近年の同様の研究では、脈管侵襲に注目する報告が多い^{6,7)}。Lotan らは、750例の脈管侵襲評価症例の膀胱全摘除術後の再発・疾患特異死亡を考察し、所属リンパ節転移を認めない症例での脈管侵襲の重要性を示している⁸⁾。また Leissner らは283例の膀胱全摘除術のプレパラートを見直し、単変量としては膀胱壁内リンパ管侵襲・静脈侵襲・神経周囲侵潤を再発の予後因子としているが、多変量解析においてはそのうち静脈侵襲のみを独立した予後因子としている³⁾。わが国においても、加藤らによる96症例の検討での、静脈侵襲が、癌死をエンドポイントとした独立予後因子であるとの報告⁹⁾があるが、一方で、単変量解析では死亡を

エンドポイントとした予後因子であったリンパ管侵襲が, 多変量では独立予後因子とはみなされなかった例もあり¹⁰⁾, 一定の結論を得ていない^{11,12)}. このような研究は, 後ろ向きであるがゆえに症例の分析が困難な点も, その一因と思われる.

われわれの症例に照らし合わせてみると, 所属リンパ節転移の認められた症例が少なく, この点はさらに詳しく調べる必要がある. 偽陰性の症例を含む場合, そのことはリンパ管侵襲の予後因子としての評価に影響すると思われる. また, 術後化学療法の適応が, 尿管侵襲の有無に左右されていたと思われ, リンパ管侵襲の認められた症例では補助化学療法が有意に多く適応されていた. そのためか, 補助療法の有無にかかわらず, 無再発生存曲線はほぼ一致した曲線となった. これらの点を考慮して, リンパ節転移を認めない浸潤癌で, adjuvant 化学療法施行の有無と静脈侵襲の有無を予後因子として解析したところ, 後者が独立した予後因子とみなされたことは, 静脈侵襲の重要性を裏付けているとも考えられる.

まだまだ考察すべき点は多く残されるが, 諸家の報告もあわせて今回の症例をみると, 尿管侵襲の有無は予後に影響する傾向があるといえるであろう. 現在日本泌尿器科学会・がん登録推進委員会で行われている, 2002年新規発生膀胱癌の登録において, ly・vの意義がさらに明確になるとと思われる.

結 語

1995年から2005年までの間に, 大阪府立急性期・総合医療センター(旧大阪府立病院)・泌尿器科において浸潤性膀胱癌の診断で膀胱全摘除術・骨盤リンパ節郭清を施行した82例の臨床統計を特に病理組織学的因子を中心に行った. 単変量・多変量解析を総合して, 無再発生存にかかわる独立した予後因子として膀胱壁内静脈侵襲が考えられた.

文 献

- 1) Gschwend JE, Fair WR and Vieweg J: Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies. *Eur Urol* **38**: 121-130, 2000
- 2) Nishijima H, Habuchi T, Watanabe J, et al.: Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur Urol* **45**: 176-181, 2004
- 3) Leissner J, Koeppen C and Wolf HK: Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* **169**: 955-960, 2003
- 4) Knap MM, Lundbeck F and Overgaard J: Prognostic factors, pattern of recurrence and survival in a Danish bladder cancer cohort treated with radical cystectomy. *Acta Oncol* **42**: 160-168, 2003
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会: 泌尿器科, 病理 膀胱癌取り扱い規約, 第3版, 金原出版, 2001
- 6) Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al.: Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* **161**: 1494-1497, 1999
- 7) Novara G, Ficarra V, Alrabi N, et al.: Prognostic factors in recent series of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Int* **75**: 10-16, 2005
- 8) Lotan Y, Gupta A, Shariat SH, et al.: Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* **23**: 6533-6539, 2005
- 9) 加藤康人, 長谷川嘉弘, 脇田利明, ほか: 膀胱癌全摘除症例の臨床的検討. *泌尿紀要* **51**: 719-725, 2005
- 10) 野口純男, 高瀬和紀, 窪田吉信, ほか: 局所浸潤膀胱癌に対する膀胱全摘除術施行症例の予後規定因子の解析. *日泌尿会誌* **89**: 816-822, 1998
- 11) Hara S, Miyake H, Fujisawa M, et al.: Prognostic variables in patients who have undergone radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Clin Oncol* **31**: 399-402, 2001
- 12) Harada K, Sakai I, Kurahashi T, et al.: Clinicopathological features of recurrence after radical cystectomy for patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol* **38**: 49-55, 2006

(Received on January 19, 2009)
(Accepted on June 9, 2009)