

## 膀胱全摘後の上部尿路再発の臨床的検討

杉 素彦<sup>1</sup>, 福井 勝也<sup>2</sup>, 吉田 健志<sup>2</sup>, 乾 秀和<sup>1</sup>  
川喜多繁誠<sup>1</sup>, 室田 卓之<sup>1</sup>, 木下 秀文<sup>2</sup>, 松田 公志<sup>2</sup>

<sup>1</sup>関西医科大学滝井病院, <sup>2</sup>関西医科大学枚方病院

### AN ANALYSIS OF UPPER URINARY TRACT RECURRENCE FOLLOWING RADICAL CYSTECTOMY FOR BLADDER CANCER

Motohiko SUGI<sup>1</sup>, Katsuya FUKUI<sup>2</sup>, Kenji YOSHIDA<sup>2</sup>, Hidekazu INUI<sup>1</sup>,  
Shigenari KAWAKITA<sup>1</sup>, Takashi MUROTA<sup>1</sup>, Hidehumi KINOSHITA<sup>2</sup> and Tadashi MATSUDA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Kansai Medical University Takii Hospital

<sup>2</sup>The Department of Urology, Kansai Medical University Hirakata Hospital

Transitional cell carcinoma of the urothelium is often multifocal, and subsequent tumors may occur anywhere in the urinary tract after treating the initial carcinoma. The risk of an upper urinary tract recurrence following a radical cystectomy has been reported to be approximately 2 to 8%, but there are few reports with regard to the pattern and predictive factors of upper tract recurrence. We report here the incidence and pattern of upper tract recurrence following a radical cystectomy. Of the 166 patients 5 (3%) had upper tract recurrence. The prognosis of upper urinary tract recurrence is significantly better than other site of recurrence.

(Hinyokika Kyo 56 : 87-90, 2010)

**Key words** : Cystectomy, Upper urinary tract recurrence

#### 緒 言

尿路上皮癌は尿路全域に同時性あるいは異時性に、また多中心性に発生することが知られている。上部尿路腫瘍術後の膀胱内再発は13~47%であるが<sup>1)</sup>、膀胱全摘後の上部尿路再発は2~7%と報告されている<sup>2)</sup>。今回われわれは過去18年間に関西医大で施行した膀胱全摘166例のうち、上部尿路再発を来たした症例について臨床的検討を行った。

#### 対象と方法

1990年1月から2008年5月までに関西医大滝井病院、関西医大枚方病院で施行した膀胱全摘166例を対象とした。膀胱全摘後の経過観察は尿細胞診、IVP、CTを3~6カ月おきに施行し再発、転移の有無を確認した。観察期間は手術日を起算日とし、上部尿路に再発した5例について臨床的検討を行った。有意差検定には Mann-Whitney の U 検定、生存率の比較は Kaplan-Meier 法で算出し、有意差検定には log-rank test を用いた。

#### 結 果

1990年1月から2008年5月までに計176例の膀胱全摘を施行し、評価可能な166例を対象とした。患者背景を Table 1 に示す。年齢の中央値は68歳 (43~91

**Table 1.** Patient demographics at cystectomy

Median age at surgery (range)	68 (43-91)
Median mos to urinary upper tract recurrence (range)	44 (11-76)
Pathological stage (%)	
pT0	4 (2)
pTa	5 (3)
pT1	33 (19.9)
pT2	47 (28.3)
pT3	53 (31.9)
pT4	20 (12)
pTis	4 (2)
Any bladder CIS	10 (6)
Nodal status (%)	
pN0	136 (82)
pN+	30 (18)
Prostatic involvement +	13 (8)
Urethral involvement +	3 (2)
Ureteral involvement +	3 (2)

歳)で、観察期間の中央値は39カ月 (3~299カ月)であった。術前化学療法を施行したのは22例 (13.3%)で、術後補助化学療法を施行したのは43例 (25.9%)であった。上部尿路に再発した症例は5例 (3%)で、再発までの期間は中央値44カ月 (11~76カ月)であった。再発症例の尿路変向は回腸導管4例、回腸新膀胱1例で、再発部位は左腎盂2例、左尿管1例、右

**Table 2.** Characteristics of 5 patients with upper urinary tract recurrence

No	Age	Follow up months	Cx p stage-grade	CIS at Cx	Margin			Post Cx cytology	Time to progression (months)	Site of recurrence	Treatment	NxUx p stage	Outcome
					u	pr	ur						
1	60	45	pT1N0-G2	—	—	—	—	Suspect	44	rt ureter	—	—	DoD
2	86	22	pT1N0-G3	+	—	—	—	Negative	11	lt pelvis	NxUx	pT3NX	NED
3	74	78	pT0+PC-G2	+	+	—	—	Positive	68	lt ureter	NxUx	pTisNX	NED
4	57	125	pT1N0-G3	—	—	—	—	Unknown	76	rt ureter	NxUx	pT1N0	NED
5	70	54	pT4N0-G3	+	—	—	—	Positive	20	lt pelvis	NxUx	pT3NX	NED

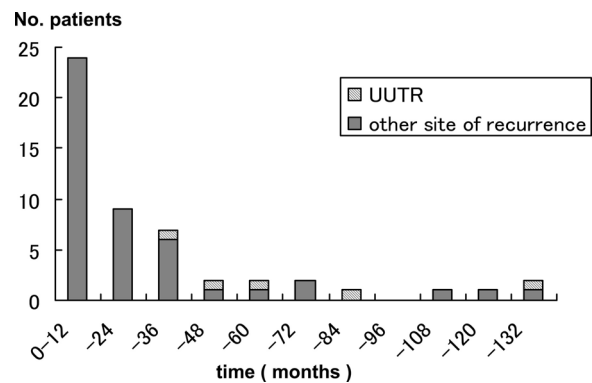
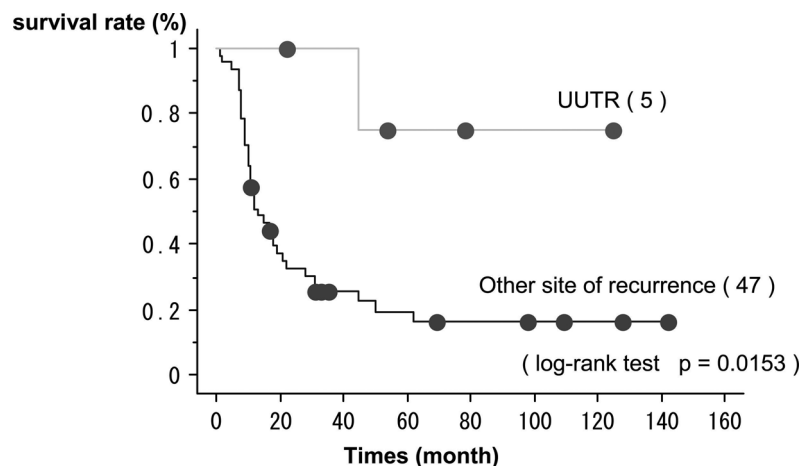
Cx: cystectomy, NxUx: nephroureterectomy, u: ureter, pr: prostate, ur: urethra, DoD: dead of disease, NED: no evidence of disease.

**Table 3.** Localization and characteristics of recurrences

	Localization		p value
	UUTR	Other site of recurrence	
No patients	5	47, pelvis 4, lymph nodes 13, lung 12, liver 9, bone 6, urethra 2, penis 1, skin 2, unknown 2	
Time to progression median (range) months	44 (11-76)	8 (1-129)	0.0048
<3 years/3 years < (early)/late	3/5	45/2	
Alive (survival %)	4 (80)	10 (20.4)	0.0153

尿管 2 例であった。5 例中 4 例は尿細胞診、CT 検査で確定診断をえたが、うち 1 例は尿細胞診のみ陽性で画像上再発を同定できなかったため、内視鏡検査で腫瘍の再発を同定した。膀胱全摘時の病理標本で、5 例中 3 例に CIS の混在を認め、1 例は尿管断端陽性であった。手術症例は 4 例で、腎尿管全摘 2 例、腎尿管回腸導管部分切除 1 例、腎尿管回腸導管全摘 1 例であった。1 例は機能的単腎で、治療の介入前に腎不全が急速に進行し死亡した。1 例のみ腎尿管全摘後に化学療法を施行した。4 例については観察期間の中央値 54 カ月 (22~125) で全例癌なし生存している (Table 2)。

膀胱全摘後の再発は 166 例中 52 例 (31.3%) に認め、再発部位を上部尿路とその他の部位で比較したところ

**Fig. 1.** Relapse time of UUTR and other site of recurrence.**Fig. 2.** Cause-specific survival curve according to location of recurrences.

(Table 3), 非再発期間は, その他の部位では3年以下(中央値8カ月:1~129)が多く(Fig. 1), 上部尿路再発の方が有意に遅く, 予後は良好であった(Fig. 2).

## 考 察

膀胱全摘後の上部尿路再発は2~7%と報告されている<sup>2)</sup>. Solosona らは<sup>3)</sup>, 膀胱全摘後の再発, 転移に関して経時的に評価し, 3年を境界として早期, 後期再発とに群分けし, 早期の再発部位として頻度の高いのは, 骨盤内, 他臓器, リンパ節で, 後期の再発になると上部尿路への頻度が高くなり, その他の部位の頻度が低くなると報告している.

上部尿路再発の診断率は症状では5.5%, IVP では18.8%とされ<sup>4)</sup>, 尿細胞診, CT 検査などを併用し精度を上げる必要がある. われわれの症例では, 細胞診は5例中2例が陽性で, 1例は疑陽性であった. 5例中4例はCTで診断可能であったが, 1例は尿細胞診のみ陽性で, 画像検査では再発を同定できず, 尿管鏡検査が必要であった.

治療法については上部尿路腫瘍の治療に準じ, EAU のガイドライン<sup>5)</sup>では腎尿管全摘により予後の改善が望めるとしている. さらに Sanderson らは<sup>6)</sup>再発に対する腎尿管全摘時のリンパ節陽性率は32~83%で, リンパ節郭清による予後の改善が期待できると報告している. また腎不全や機能的単腎, 手術困難な症例では内視鏡手術など腎温存手術の適応となる<sup>7)</sup>.

上部尿路再発の危険因子として, 上皮内癌の混在, 尿管浸潤, 前立腺浸潤, 尿道浸潤, 表在性膀胱癌の有

無, 腫瘍形態などの報告がある<sup>2,9-11,14,17)</sup>. また有意な危険因子はなかったとする報告もある<sup>4,12,13,15)</sup>. 膀胱全摘時の病理病期について Sanderson らは<sup>2)</sup>, 82%が限局癌からの再発であり, 全摘時の病理病期は危険因子ではなく, 全摘後の経過年数をリスクとし, また Meissner らは<sup>8)</sup>限局癌そのものが再発のリスクであると報告している. Balaji らは<sup>4)</sup> BCG や thiotepa, mitomycin を組み合わせた膀胱内注入療法の有無について検討したが, 有意な因子ではなかったとしている. また術前後の化学療法および放射線治療の有無について Solosona らは<sup>3)</sup>, 3年目以降の再発については有意な因子でないとしており, 上部尿路再発についても同様である可能性が示唆された. 自験例では5例中3例は上皮内癌の混在があり, 1例は尿管断端陽性であった. また5例中4例は全摘時の病期はpT2以下で, 諸家の報告のように限局癌の比率が高かった. 膀胱内注入療法については5例中3例に施行している. 化学療法については全例施行していないが, 限局癌からの再発の比率が比較的高いことを考慮すると, 化学療法は必然的に施行していない症例が多いと推測される. 今回われわれの検討では5例と症例数は少ないが, 多変量解析を施行したところ, 有意な再発規定因子は認められなかった.

予後については様々な報告があり, 上部尿路再発の病理病期を予後因子とする報告や<sup>2)</sup>, Yossepowitch らは<sup>16)</sup>尿管回腸吻合部の再発は腎盂, 尿管の再発に比べ, 早期に遠隔転移を来し予後が悪く, 再発部位も危険因子となる可能性を示唆している.

上部尿路再発は, 局所再発, 遠隔転移, リンパ節転

**Table 4.** A review of recent publications on upper urinary tract recurrence following a radical cystectomy

Ref	UUTR/ total (%)	Follow up months	Cx p stage <pT2/ pT3<	Time to progression median (range) months	Risk factor associated with UUTR	NxUx p stage <pT2/ pT3<	Outcome ALIVE/DEAD	Survival (%)
2	27/1,069 (2.5)	41 (17-106)	23/4	40 (5-112)	Urethral involvement	13/12	9/18 DOD	33.3
4	16/529 (3)	49.2 (4.4-87.7)	7/9	37.2 (4-77.4)	Not specified	4/ 5	4 (3AWD)/11 DOD, 1 DOAD	25
9	26/568 (4.6)	18 (3-103)	25/9	69	Superficial TCC		10 (2 AWD)/14 DOD	38.5
10	15/225 (6.7)		8/7	18.3 (6-37)/ 28.3 (8-54)	CIS			
11	11/430 (2.6)	12 (1-85)	8/3	40 (9-56)	Ureteral involvement	4/ 4	6 (2 AWD)/5 DOD	54.5
12	5/61 (8.2)		4/1	68 (34-118)	Not specified			
13	2/85 (2.4)	42 (5-149)	2/0	76/48	Not specified	1/ 1	1/1 DOAD	50
14	5/235 (2.1)	57 (36-72)	5/0	36 (16-60)	Urethral involvement	2/ 1	1/4 DOD	20
15	9/382 (2.4)		4/5	25 (5-111)	Not specified			
16	10/483 (2.1)				Ureteral involvement		4/6 DOD	40
17	12/583 (2.1)	41.5 (7-77)	9/3	29.5 (5-71)	Multiplicity	6/ 1	4 (2AWD)/8 DOD	33.3
18	80/1,329 (6)	38 (17-70)		25.2 (1-107)	Ureteral involvement		80/0	100
19	6/188 (3)		5/1	27.3		5/ 1	3/2 DOD, 1 DOAD	50
20	14/425 (3.3)	75 (60-105)	12/2	42 (8-100)		5/ 5	3/11 DOD	21.4
21	5/210 (2.4)		4/1			3/ 2	0/5	0

UUTR: upper urinary tract recurrence, AWD: alive with disease, DOD: dead of disease, DOAD: dead of another disease.

移と比較し、有意に予後は良いとされ<sup>3)</sup>、自験例では166例中52例(31.3%)に術後再発を認め、再発部位を上部尿路とその他の部位で比較したところ、非再発期間は、その他の部位では3年以下が多く、上部尿路再発の方は3年以上が多く、予後は良好であった。

最近の上部尿路再発の報告について検討を行ったところ、膀胱全摘時の病期は、161例中116例(72%)が限局癌で、再発時期は3年以上が多く、再発頻度は2.1~8.2%で、生存率については0~100%で一定の見解がえられていない(Table 4)。予後については基本的に膀胱癌に規定されるはずであるが、症例の多くは限局癌からの再発が多く、上部尿路再発の病期、全摘後の経過年数が危険因子となる可能性が高いため、厳重な経過観察および早期発見、根治治療が重要と考えられた。今後も症例を重ねさらなる検討が必要と思われる。

## 結 語

今回われわれは膀胱全摘後の上部尿路再発について臨床的検討を行った。166例のうち5例(3%)に上部尿路再発を認めた。上部尿路再発の症例は他の部位の転移症例と比較して予後は有意に良好であった。

本論文の要旨の一部は、第97回泌尿器科学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, et al.: The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* **98**: 1620-1626, 2003
- 2) Sanderson KM, Gustavo JC, Skinner DG, et al.: Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* **177**: 2088-2094, 2007
- 3) Solosona E, Iborra I, Rubio J, et al.: Late oncological occurrences following radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Eur Urol* **43**: 489-494, 2003
- 4) Balaji KC, McGire M, Grotas J, et al.: Upper tract recurrences following radical cystectomy: an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *J Urol* **162**: 1603-1606, 1999
- 5) Stenzl A, Cowan NC, Santis MD, et al.: The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* **55**: 815-825, 2009
- 6) Sanderson KM and Roupert M: Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *Br J Urol Int* **100**: 11-16, 2007
- 7) Tomaszewski JJ, Smaldone MC and Ost MC: Endourologic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma following cystectomy and urinary diversion. *Adv Urol* 976401. Epub, 2009
- 8) Meissner C, Giannarini G, Schumacher MC, et al.: The efficacy of excretory urography to detect upper urinary tract tumors after cystectomy for urothelial cancer. *J Urol* **178**: 2287-2290, 2007
- 9) Perez JH, Palou J, Rodriguez FM, et al.: Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* **40**: 318-323, 2001
- 10) Solosona E, Iborra I, Ricos JV, et al.: upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (tis): its impact on management. *Urology* **49**: 347-352, 1997
- 11) Kenworthy P, Tanguay S and Dinny Colin PN: The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the dista ureter. *J Urol* **155**: 501-503, 1996
- 12) Tsuji Y, Nakamura H and Ariyoshi A: Upper urinary tract involvement after cystectomy and ileal conduit diversion for primary bladder carcinoma. *Eur Urol* **29**: 216-220, 1996
- 13) Akkad T, Gozzi C, Deibl M, et al.: Tumor recurrence in the remnant urothelium of females undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results from a single center. *J Urol* **175**: 1268-1271, 2006
- 14) Sved PD, Gomez P, Nieder AM, et al.: Upper tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: incidence and risk factors. *Br J Urol Int* **94**: 785-789, 2004
- 15) Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, et al.: A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **162**: 710-714, 1999
- 16) Yossepowitch O, Dalbagni D, Golijanin D, et al.: Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* **169**: 177-181, 2003
- 17) Furukawa J, Miyake H, Hara I, et al.: Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer. *Int J Urol* **14**: 496-499, 2007
- 18) Tran W, Serio AM, Raj GV, et al.: Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol* **179**: 96-100, 2008
- 19) Mufti GR, Gove JRW and Riddle PR: Nephroureterectomy after radical cystectomy. *J Urol* **139**: 588-589, 1988
- 20) Zincke H, Garbeff PJ and Beahrs JR: Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* **131**: 50-53, 1984
- 21) Malkowicz SB and Skinner DG: Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder carcinoma. *Urology* **36**: 20-22, 1990

(Received on July 6, 2009)  
(Accepted on September 13, 2009)