

筋層非浸潤性膀胱癌の進展に関する臨床検討

鈴木康太郎¹, 納田 英幸¹, 船橋 亮¹, 千葉喜美男¹
品川 俊人², 水野 伸彦³, 藤川 直也³, 村上 貴之³
池田伊知郎³, 河野 尚美⁴

¹川崎市立井田病院泌尿器科, ²川崎市立井田病院病理部

³横浜南共済病院泌尿器科, ⁴横浜南共済病院病理診断科

ASSESSMENTS OF PROGRESSION IN NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Kotaro SUZUKI¹, Hideyuki NOHDA¹, Makoto FUNAHASHI¹, Kimio CHIBA¹,
Toshihito SHINAGAWA², Nobuhiko MIZUNO³, Naoya FUJIKAWA³, Takayuki MURAKAMI³,
Ichiro IKEDA³ and Naomi KONO⁴

¹The Department of Urology, Kawasaki Municipal Ida Hospital

²The Department of Pathology, Kawasaki Municipal Ida Hospital

³The Department of Urology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

⁴The Department of Pathology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

We retrospectively studied 463 patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer diagnosed between 1999 and 2008 at two facilities (Kawasaki Municipal Ida Hospital and Yokohama Minami Kyosai Hospital). In this study, disease progression was defined as invasion to the muscle or further (upstage) and presence of metastasis (metastasis). We detected progression in 22 cases, including 18 upstages and 4 metastasis. Univariate analysis showed that factors associated with progression were T category (pT1 $p < 0.0001$), grade (high grade $p < 0.0001$, G3 $p < 0.0001$) and number of tumors (multiple $p = 0.0213$). Multivariate analysis showed that the only equivocal factor associated with progression was T category (T1). Use of a second transurethral resection for high-grade pT1 cases was unrelated to progression. Among the patients with progression, many had a more advanced T category at the time of radical treatment, and the results of treatment were poor. The factors associated with progression of bladder cancer should be investigated in more detail, so that early radical treatment can be initiated in eligible patients.

(Hinyokika Kiyo 58 : 1-5, 2012)

Key words : Bladder cancer, Progression

緒 言

筋層非浸潤性膀胱腫瘍の治療においては、進展の予防、進展のハイリスク群の早期抽出、そして進展が生じた場合の早期診断・治療が非常に重要な問題となる。

リスク因子に関しては EORTC のリスクテーブル^{1,2)}などにより、より簡便に評価が行われるようになり、治療においても 2nd TUR³⁾ や BCG 膀胱内注入維持療法⁴⁾の導入などが積極的に行われるようになり、今後の進展症例の発生低下が期待されている。

また、病理学的異型度分類に関しても 2004 年に ISUP/WHO 分類が発表され、1973 年の WHO 分類との併記が本邦でも推奨されるなど、多くの変革が見られている。

今回、当院を含めた 2 施設における筋層非浸潤性膀胱癌の進展の発生状況を調査し、進展に関与する因

子、治療とその予後についての検討を行った。また、病理学的異型度分類についても若干の検討を行った。

対 象 と 方 法

1999 年 1 月～2008 年 12 月までの 10 年間に横浜南共済病院と川崎市立井田病院の 2 施設にて TUR-Bt を施行した初発筋層非浸潤性膀胱癌 463 症例を対象とし retrospective に検討を加えた。病理学的異型度分類は、各施設 1 人の病理医が過去の病理標本の再検討を行い、1973 年 WHO 分類と 2004 年 ISUP/WHO 分類の両者を用いて評価を行った。異型度の異なる組織が混在する場合は高い異型度を選択して評価を行った。

進展 (progression) に関しては、本検討では筋層浸潤 (upstage) と転移の出現 (metastasis) を対象として検討を行った。転移に関しては、診断時の膀胱鏡・CT/MRI などの画像診断にて膀胱内再発が見られなかった症例とし、筋層浸潤と並存している場合は筋層浸潤

として分類を行った。

また、ISUP/WHO 分類での papillary urothelial neo-

Table 1. Details of all patients and progression cases

	All cases (n = 463)	Progression cases (n = 22)	%
T category			
pTa	318	5	1.57
pT1	116	15	12.93
Primary CIS	29	2	6.90
Grade			
G1	118	1	0.85
G2	224	6	2.67
G3	121	15	12.40
ISUP/WHO classification			
Low grade	264	3	1.14
High grade	199	19	9.55
Size*			
< 3 cm	373	19	5.09
≥ 3 cm	61	1	1.64
Number*			
Single	205	5	2.44
Multiple	229	15	6.55
Concomitant* CIS			
+	26	2	7.69
-	408	18	4.41
EORTC* progression risk (score)			
Low (0)	131	0	0.00
Intermediate (2-6)	160	5	3.13
High (7-13)	126	13	10.32
High (14-23)	17	2	11.76
Adjuvant therapy			
2nd TUR	43	7	16.28
BCG	92	8	8.70
Intravesical chemotherapy	197	7	3.55

* Cases of primary CIS were excluded.

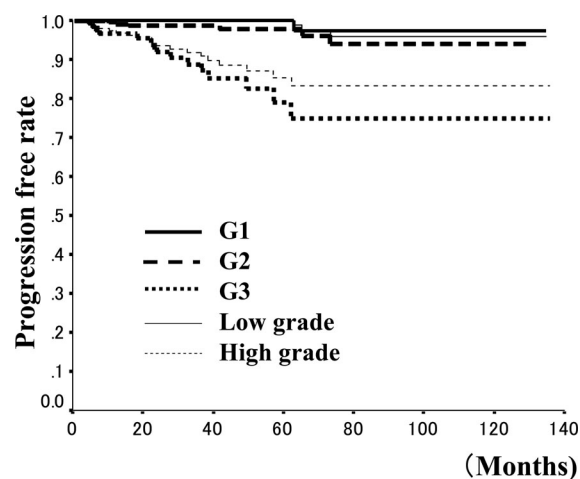


Fig. 1. Time to progression by G1/2/3 · Low/high grade.

plasm with low malignancy potential (PUNLMP) については、本検討では low grade の悪性腫瘍に含めて検討を行った。

2nd TUR の適応は、もともとは筋層が十分に切除できていない pT1 症例を対象に施行していたが、近年は基本的に pT1 全症例を対象として施行している。TUR は腫瘍より 1 ループ程度周囲から、かつ十分に筋層を含めた切除を行い、2nd TUR では前回切除縁よりさらに外側から筋層を必ず含めて切除を行った。

統計学的処理は、単変量解析には Kaplan-Meier 法を、多変量解析には Cox 回帰分析を用いた。有意差の検定には Log-rank 検定、Mann-Whitney 検定を用いた。統計ソフトは SPSS を使用した。

結 果

全症例の背景と進展症例の集計結果を Table 1 に示す。全症例の観察期間の中央値は 37.3 カ月であった (0.5~135.9 カ月)。1973 年 WHO 分類では G1, G2, G3 が各 118, 224, 121 症例であったが、2004 年の

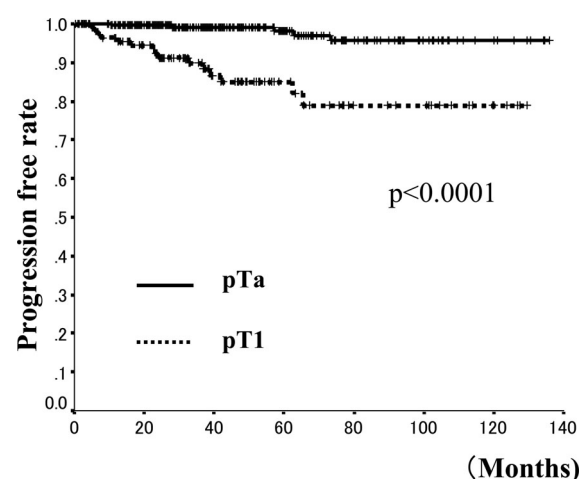


Fig. 2. Time to progression by pTa/pT1 UC.

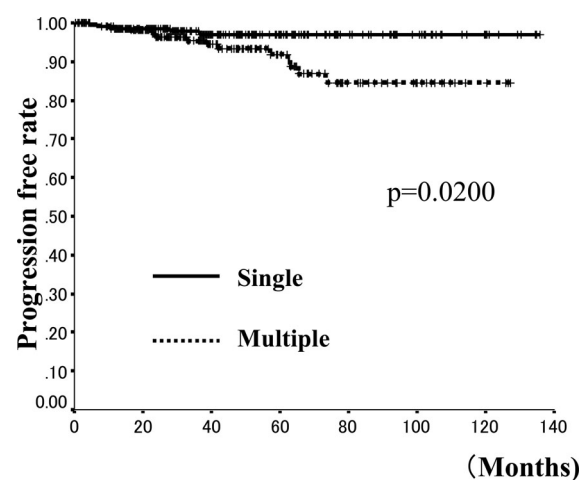


Fig. 3. Time to progression by single/multiple UC.

Table 2. Analysis of the progression factors

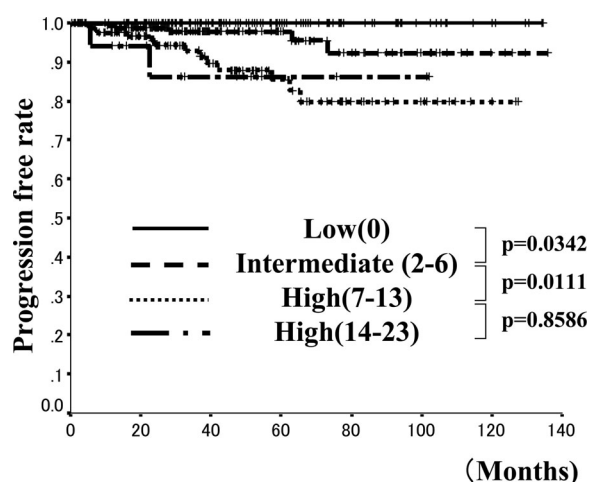
Variable	Category		Univariate analysis (Log-rank Test)	Cox's hazard model	
	Favorable	Unfavorable		Hazard ratio	P-value
pT	pTa	pT1	<0.0001	4.659	0.004
Grade	G1, 2	G3	<0.0001	2.298	0.152
ISUP/WHO	Low grade	High grade	<0.0001	2.849	0.183
Size	<3 cm	≥3 cm	0.2533	NE	
Number	Single	Multiple	0.0200	1.734	0.299
Concomitant CIS	Negative	Positive	0.3793	NE	

NE: Not Evaluated.

ISUP/WHO 分類に再分類をすると, G2 の224例は low grade 146例 (65.2%), high grade 78例 (34.8%) に分類され, 合計で low grade 264例 (57.0%), high grade 199例 (43.0%) となった.

観察期間内に22症例の進展を確認した. 進展に関与する因子として1973年 WHO 分類・2004年 ISUP/WHO 分類, 深達度, 腫瘍径, 腫瘍数, 随伴性 CIS の有無を対象に単変量解析を行った. G3, high grade, pT1, 多発性腫瘍に有意差を認めた (Fig. 1~3). 異型度分類別非進展曲線では high grade と G3 では low grade, G1/2 に比して有意に進展が見られた ($p<0.001$). High grade と G3 を比較すると, 有意差はないものの G3 での進展率が高い傾向が見られた. 有意であった因子に対して多変量解析を追加したところ, pT1 のみが有意な因子であった (Table 2).

進展症例の発生頻度を2004年 ISUP/WHO 分類・深達度別, EORTC Risk Table における進展スコア別で比較した (Table 3a, b). Low grade pTa の群では進展症例の発生率は0.88%であったが, high grade pT1 のカテゴリーでは16.67%もの進展を認めた. EORTC

**Fig. 4.** Time to progression by each risk category with EORTC Risk Table (progression score).

のリスクスコア別では, スコアの上昇に伴い進展率も上昇した. Low risk では進展は見られず, high risk (score = 14~23) では11.76%で進展が見られた. EORTC の進展リスク別の非進展曲線 (Fig. 4) では high (7~13) リスク群と high (14~23) リスク群の間でのみ有意差を認めなかったものの, 他の群間では有意差が認められた.

治療に関して, high grade pT1 症例 (計82例) に対する 2nd TUR の有無での比較を行った. 進展リスクスコアでは, 施行群で平均11.1点, 非施行群で平均9.9点と若干の差を認めた. 非進展率の比較では両者において有意差は見られなかった.

進展症例22例の詳細は筋層浸潤が18例 (3.89%), 転移が4例 (0.86%) であった. 転移は全例 high grade pT1 症例であった. 転移症例での転移部位は4例中3例が骨盤内リンパ節であり, その他の部位としては肺転移1例, 心膜転移1例 (重複あり) であった. リンパ節転移のうちの2例と, 心膜転移の1例では病理学的検索にて膀胱癌の転移と確定したが, 肺転移の1例に関しては多発性肺腫瘍であることと他臓器での悪性腫瘍を認めなかったため, 膀胱癌肺転移の診断となった.

Table 3. Incidence of progression in each category

a

	Low grade	High grade	Total
pTa	2/226 (0.88%)	3/92 (3.26%)	5/318 (1.57%)
pT1	1/32 (3.13%)	14/84 (16.67%)	15/116 (12.93%)
pTis	0/6 (0.00%)	2/23 (8.70%)	2/29 (6.90%)
Total	3/264 (1.14%)	19/199 (9.55%)	22/463

b

EORTC Risk Table (progression)	Score	n	Progression	%
Low risk	0	131	0	0.00
Intermediate risk	2-6	160	5	3.13
High risk	7-13	126	13	10.32
	14-23	17	2	11.76
Total*		434	20	4.61

* Cases of primary CIS were excluded.

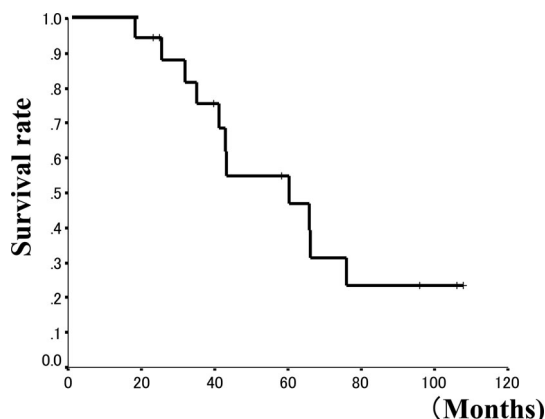


Fig. 5. Overall survival rate of cases with muscle invasion.

筋層浸潤症例では、その後18例中10例に対して膀胱全摘術が施行されている。しかし、全摘病理標本では、pT2, pT3, pT4 がおのおの2, 7, 1例と膀胱筋層外浸潤を示すものが多く、筋層浸潤症例の全生存率は不良であった (Fig. 5)。

考 察

従来より報告⁵⁾されてきた再発・進展に関するリスク因子は多々あるが、近年ではEAUのガイドラインに基づくEORTC Risk Tableによるリスク分類やNCCN・AUA⁶⁾などの腫瘍のカテゴリー化と治療選択肢に関するガイドラインが発表され、より詳細なリスク因子の検討とそれに対応した治療の標準化が進んできている。治療内容に関しても抗癌剤の術後即時膀胱内注入療法・BCG膀胱内注入維持療法などの膀胱内注入療法の工夫や、2nd TUR・Repeat TURによる手術面での工夫などにより、今後の再発・進展率の低下が期待されるところである。

今回われわれは2施設における初発筋層非浸潤性膀胱癌の症例を抽出し、進展（筋層浸潤・転移の発生）症例についての検討を行った。

EORTC Risk Tableでは進展のリスク因子としてはリスクの高い順に、随伴性CIS>G3>pT1>多発性=腫瘍サイズ(≥3cm)>1年以内の再発、をあげている。本検討は初発時の腫瘍性状からの予後因子の検討であるため、再発までの期間に関する検討は行っており、また病理学的異型度分類として2004年ISUP/WHO分類と1973年WHO分類を併せて使用した。進展に関して、単変量解析ではG3/G1-2, high/low grade, pT1/a, 多発/単発にて有意差を認めた。多変量解析ではpT1/aのみで有意差が確認された。随伴性CISに有意差が見られなかった原因としては、本検討が初発腫瘍限定であるため、再発性・難治性のCISではない症例が多いことが考えられた。

異型度分類に関しては、AUAでは2004年ISUP/

WHO分類を使用し、EAUではEORTC Risk Tableも含めて1973年WHO分類を使用、本邦では両分類の併用が推奨されており、まだ移行期の状態である。本検討では進展に関しては、G3はhigh gradeよりも進展率が高い傾向が見られたものの、有意差は見られなかった。G2は全症例の約半数を占めるが、進展に関してはG1と大差がなく、有意差も見られなかった。2004年ISUP/WHO分類では、low gradeの進展率はG1とG2の間に位置し、high gradeはG3には劣るもののlow gradeとの間では有意差が見られた。Low gradeは進展確率の非常に低い腫瘍、high gradeは進展することが多々ある腫瘍という区別が2004年ISUP/WHO分類ではより明確になっていると思われる。

EORTC Risk Tableによるリスク別での進展率を検討した結果では、high risk (14~23点)での進展率が従来の報告¹⁾よりも低い結果であった。症例数が少ないことと、初発の段階での評価であるためhigh risk (14~23点)のなかでも14~18点(平均16.2点)と比較的点数が低い症例が多かったことが主な原因と考えられた。その他のカテゴリーでの進展率は従来の報告¹⁾と同程度であった。

治療に関してはhigh grade pT1症例(計82例)に対する2nd TURの進展への影響を検討した。本検討では2nd TUR病理での筋層浸潤例はなく、また2nd TURの有無での非進展率にも有意差は見られず、従来の報告³⁾と異なる結果であった。治療成績には初回TURの質が重要との報告⁷⁾もあり、初回TUR-Btの質に問題がない場合は2nd TURの進展に関する影響は低減する可能性が考えられた。

治療成績では、筋層浸潤や転移を生じた症例では予後が不良であった。適宜CTやMRIを施行していたにもかかわらず筋層浸潤が確認された時点での深達度がT3以上であった症例も多く、不良な成績の一因と考えられた。どのような症例にどの段階で根治的治療を導入することが良いのかということが今後の検討課題と考えられた。また、high grade pT1症例に関しては病理学的な因子(micropapillary variant^{8,9)}、静脈浸潤、リンパ管浸潤、など)が重要であるとの報告もみられ、異型度分類やT分類以外の因子を治療方針の決定の参考にしてゆくことも今後の成績の向上には必要であると考えられた。

結 語

2施設における筋層非浸潤性膀胱癌の臨床経過を検討し、進展の因子・治療成績を検討した。進展後の予後は不良であり、早期の根治的治療を薦めるべき因子をより詳細に検討してゆく必要があると考えられた。

文 献

- 1) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. : Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables : a combined analysis of 2,596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* **49** : 466-477, 2006
- 2) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. : EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* **54** : 303-314, 2008
- 3) Herr HW : The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* **162** : 74-76, 1999
- 4) Han RF and Pan JG : Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer ? a meta-analysis of randomized trials. *Urology* **67** : 1216-1223, 2006
- 5) Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. : Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* **164** : 680-684, 2000
- 6) Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. : Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis) : 2007 update. *J Urol* **178** : 2314-2330, 2007
- 7) Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. : Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder : a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* **41** : 523-531, 2002
- 8) Samaratunga H and Khoo K : Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder ; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* **45** : 55-64, 2004
- 9) Competat E, Roupret M, Samaratunga H, et al. : Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder : a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology* **42** : 650-654, 2010

(Received on March 4, 2011)
(Accepted on September 20, 2011)