

T1 high grade の膀胱癌に対する 2nd TUR-Bt の臨床成績および予後の検討

加藤 大貴, 川瀬 真, 石田 貴史
加藤 成一, 宇野 雅博, 藤本 佳則
大垣市民病院泌尿器科

INVESTIGATION OF CLINICAL OUTCOME AND PROGNOSIS OF 2nd TUR-Bt FOR T1 HIGH GRADE BLADDER CANCER

Daiki KATO, Makoto KAWASE, Takashi ISHIDA,
Seiichi KATO, Masahiro UNO and Yoshinori FUJIMOTO
The Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital

Second transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) is a standard treatment for high grade T1 initial, non-muscle invasive bladder cancer. In our hospital from October 2008 to April 2017, 2nd TUR-Bt was performed in 51 cases of initial T1 bladder cancer. The risk factors of residual tumors on 2nd TUR-Bt and the clinical outcome were examined retrospectively. Twenty two of the 51 cases (43.1%) had residual tumors on 2nd TUR-Bt, and upstaging was not admitted. To determine the risk factor for residual tumors in 2nd TUR-Bt, we examined gender, tumor morphology (papillary/non-papillary, pedunculated/non-pedunculated), number of tumors (single/frequent), and tumor size (≥ 20 mm/ < 20 mm), but none of these were significant risk factors for tumor residue. The recurrence free survival (RFS) of the 51 cases was 86.0% after 1 year, and 77.0% after 3 years. There tended to be a higher RFS in the pedunculated tumor group, pT0 group on 2nd TUR-Bt, intravesical BCG therapy group, but no statistically significant difference was observed. The progression free survival (PFS) was 90.6% after 3 years, and 87.3% after 5 years. These values were similar to those reported previously.

(Hinyokika Kiyo 65 : 105-109, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_4_105)

Key words : Bladder cancer, T1 high grade, 2nd TUR

緒 言

膀胱がん診療ガイドラインによると、初回の TUR-Bt (経尿道的膀胱腫瘍切除術) を施行した筋層非浸潤性膀胱癌のうち、T1 症例に対し 2nd TUR-Bt を施行すると、20~78% に残存腫瘍を認める。また、初回の病理結果の 2~28% で T2 への upstaging が認められることも報告されており、TUR-Bt での病理組織所見が T1 high grade 症例、あるいは切除切片に筋層成分が含まれていない場合、2nd TUR-Bt (re TUR-Bt) が推奨されている。今回、当院で 2nd TUR-Bt を施行した症例の特徴、残存腫瘍の割合、その後の治療、予後について検討した。

対 象 と 方 法

2008年10月から2017年4月までに当院で TUR-Bt を施行した初発の膀胱癌症例のうち、pT1 の症例に対し 2nd TUR-Bt を施行した51例について後ろ向きに検討した。

調査項目は年齢、性別、腫瘍の形態 (有茎性/非有茎性、乳頭型/非乳頭型)・多発性 (単発/多発)、主

病変の腫瘍径、主病変周囲の CIS (carcinoma in situ) 合併の有無、主病変の腫瘍径、尿細胞診、2nd TUR-Bt までの期間とし、2nd TUR-Bt における残存腫瘍のリスク因子として検討した。2nd TUR-Bt 後の追加治療およびその後の膀胱内再発の有無を残存腫瘍の有無別に比較した。予後は無再発生存率 (RFS) および無増悪生存率 (PFS) を評価し、再発リスク因子として腫瘍の形態・多発性、CIS 合併の有無、2nd TUR-Bt での残存腫瘍の有無、BCG 膀胱内注入療法の施行有無を検討した。

TUR-Bt の方法は、生理食塩水の膀胱還流下に、白色光下の膀胱鏡で肉眼的腫瘍を切除後に、筋層および腫瘍周囲が十分にサンプリングされるように切除した。手術終了時に塩酸ピラルビシン 30 mg を膀胱内に注入し、30分後に尿道カテーテルを開放した。

2nd TUR-Bt に際しては、肉眼的腫瘍を認める場合にはその腫瘍を切除後に、2nd TUR-Bt として初回 TUR-Bt 瘢痕の底部および周囲を、筋層を十分に含むよう切除した。その際、CIS を疑う粘膜異常部は適宜 cold biopsy または TUR biopsy を行った。初回 TUR-Bt と同様に、手術終了時に塩酸ピラルビシン 30 mg

を膀胱内注入した。

統計学的分析は、独立した2群間のカテゴリー変数の比較に関してはFisherの正確検定を、連続変数の比較にはt検定を行い、2群間の生存曲線の比較にはKaplan-Meier曲線を作成し、logrank検定を用いて比較した。

結 果

患者背景を示す (Table 1)。年齢は中央値70歳、男女比は44:7、初回TUR-Btから2nd TUR-Btまでの間隔は中央値44日、2nd TUR-Bt後の観察期間中央値は54カ月であった。

51例中、22例 (43.1%) に2nd TUR-Btで残存腫瘍

Table 1. Patient characteristics

年齢 (歳)	中央値70 (38-89)
性別	男/女 44/7
腫瘍形態	有茎性/非有茎性 21/30 乳頭型/非乳頭型 31/20
腫瘍の多発性	単発/多発 18/33
CISの合併の有無	有/無 7/44
主病変の腫瘍径 (mm)	15 (3-45)
尿細胞診 (Class)	II/III/IV, V 10/14/27
2nd TURまでの期間 (日)	中央値44 (13-89)
2nd TUR以降の観察期間 (月)	中央値54 (3-104)

Table 2. Comparison of clinical features between residual tumor group and pT0 group on 2nd TUR-Bt

残存腫瘍	残存腫瘍あり (22例)	残存腫瘍なし (29例)	P値
男/女	21/1	23/6	0.124
有茎性/非有茎性	10/12	11/18	0.774
乳頭型/非乳頭型	14/8	17/12	0.778
単発/多発	5/17	13/16	0.142
CISの合併有/無	5/17	2/27	0.216
腫瘍径中央値 (mm)	14	15	0.752

Table 3. Pathological features on 2nd TUR-Bt and treatment after 2nd TUR-Bt

	残存腫瘍あり (22例)	残存腫瘍なし (29例)
深達度		
Tis	6	T0 29
Ta	4	
T1/T1 + is	9	
不明	3	
2nd TUR後の治療		
BCG膀胱内注入	14	11
THP*膀胱内注入	5	2
なし	3	16

* 塩酸ピラルビシン。

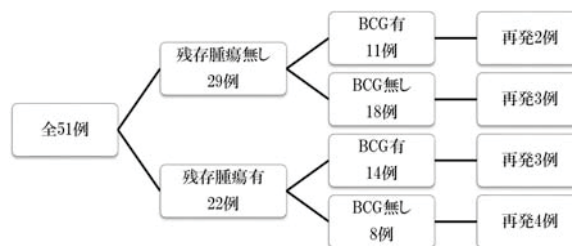
を認めた (Table 2)。2nd TUR-Btにおける残存腫瘍のリスク因子として前述の項目を検討したが、いずれも腫瘍残存の有意なリスク因子と成りえなかった。

2nd TUR-Btの病理学的深達度およびその後の治療を示す (Table 3)。pT0 29例、pTis 6例、pTa 4例、pT1/1 + is 9例、深達度評価不能が3例であった。腫瘍の存在部位は19例が初回TURと同じ部位 (切除縁・切除底の追加部位) であった。追加治療として、残存腫瘍を認めなかった29例では、BCG膀胱内注入療法 (コンノート株 81 mg または日本株 80 mg を週1回、4~8週)、塩酸ピラルビシン (THP) 膀胱内注入療法 (30 mg を週1回、6~8週)、追加治療なし、の順に11、2、16例であり、残存腫瘍を認めた22例では、それぞれ14、5、3例であった。残存腫瘍の病理所見がCIS、pT1の症例では全例にBCGあるいはTHP膀胱内注入療法が施行された。2nd TUR-Bt後、即時膀胱全摘を施行した症例はなかった。

観察期間中、12例に再発 (進展を含む) を認めた (Table 4)。その内、膀胱内再発は11例、外腸骨リンパ節転移が1例であった。再発までの観察期間中央値は9カ月 (3~39カ月) であり、12例中11例で14カ月以内の再発であった。膀胱内再発11例の内、10例に初回再発治療としてTUR-Btが施行され、1例は年齢や

Table 4. Characteristics of 12 patients with 1st intravesical recurrence or metastasis after 2nd TUR-Bt

年齢 (歳)	中央値73 (49-89)
性別	男/女 10/2
2nd TURでの腫瘍の残存	有/無 7/5
再発までの期間 (月)	中央値9 (3-39)
2nd TURの深達度	
T0/Tis/Ta/T1	5/3/1/3
2nd TUR後の治療	
BCG膀胱注/THP膀胱注/無	5/3/4
再発様式/初回治療	
膀胱内再発/TUR-Bt	11/10 ————— Tis 2
外腸骨リンパ節転移/抗癌化学療法	1/1 ————— Ta 5
	T1 2
	T2 1



Outcome of intravesical recurrence in all patients

Fig. 1. Outcome of intravesical recurrence in all patients.

全身状態を考慮し, 経過観察となった. 初回再発時 TUR-Bt の病理学的深達度は pTis 2 例, pTa 5 例, pT1 が 2 例, pT2 が 1 例であった. CIS を除く全 8 例が $\geq$ G2 ないし high grade であった. 2nd TUR-Bt で残存腫瘍を認めた症例で BCG 膀胱内注入療法を施行されなかった 8 例中 4 例に再発を認めた (Fig. 1).

全 51 例の無再発生存率 (RFS) は, 1 年で 86.0%, 3 年で 77.0% であった. 有茎性腫瘍群 ($p=0.248$), 2nd TUR-Bt で残存腫瘍を認めなかった群 ($p=0.181$), 2nd TUR-Bt 後の BCG 膀胱内注入療法施行群 ($p=0.388$) で RFS が高い傾向があったが, 統計

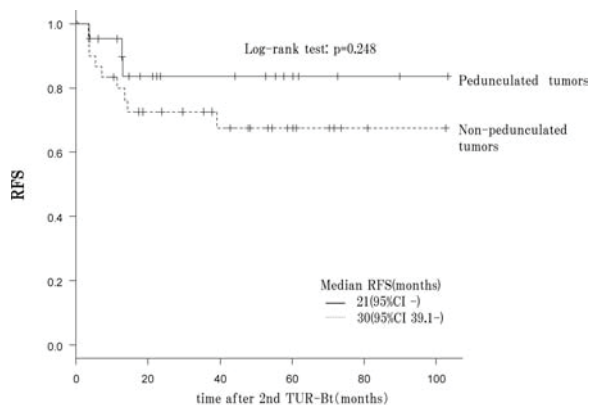


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves for difference in RFS between pedunculated and non-pedunculated tumors.

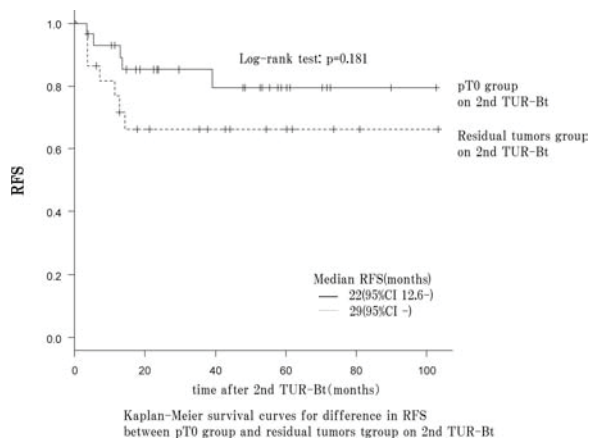


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves for difference in RFS between pT0 group and residual tumors group on 2nd TUR-Bt.

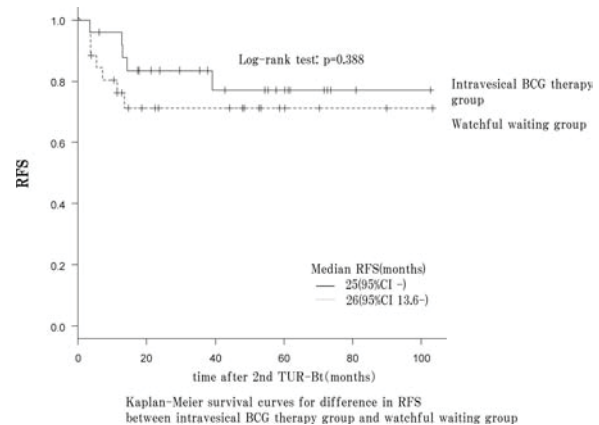


Fig. 4. Kaplan-Meier survival curves for difference in RFS between intravesical BCG therapy group and watchful waiting group after 2nd TUR-Bt.

学的有意差は認めなかった (Fig. 2~4).

観察期間中, 進行は 5 例であった. 初回再発時に pT2 の症例, 多発の pT1 再発症例, BCG failure の 3 症例に膀胱全摘を, 再々発時に pT2 の 1 症例に膀胱部分切除を施行し, いずれも無病生存である. 2nd TUR-Bt から 5 カ月で外腸骨リンパ節転移を認めた症例は抗癌化学療法を施行したが, 7 カ月で癌死した.

全 51 例の無増悪生存率 (PFS) は 3 年で 90.6%, 5 年で 87.3% であった (Table 5).

考 察

筋層非浸潤性膀胱癌の pT1 症例における 2nd TUR-Bt は, 現在, 膀胱がん診療ガイドラインで推奨グレード A であり, 標準的な治療である. Takaoka らの報告では, 2nd TUR-Bt での残存腫瘍および pT2 以上への upstaging はそれぞれ 33~78%, 2~30% であり^{1,3,7)}, 膀胱がん診療ガイドライン, 当院の結果も同等であった. 2nd TUR-Bt での残存腫瘍のリスクとして, 初回 TUR の術者, 腫瘍サイズ, CIS 併存の有無が報告されている¹⁾が, 本研究では残存腫瘍の有意なリスク因子は指摘しえなかった. 2nd TUR-Bt において, 腫瘍の存在部位として 44~86% が同部位, 14~56% が別部位といわれ, 単一術者による 2nd TUR-Bt では 17% 近くが同部位からの T1 腫瘍である²⁾. 当院においても, 残存腫瘍を認めた 22 例中の 19 例 (86.3%) が初回 TUR 部と同様の場所 (切除縁・切

Table 5. Oncological outcome of 2nd TUR-Bt

著者	報告年	症例数	2nd TUR-Bt の病理結果 (腫瘍の残存率)	RFS (%) (年)	PFS (%) (年)
Braues ら	2001	22	T0, is, a (63.6)	59 (5)	95 (5)
Herr ら	2007	260	T0, is, a (57.6)	42 (5)	81 (5)
Divrik ら	2010	105	T0, is, a, 1, 2 (33.3)	65 (3)	93 (3)
Takaoka ら	2012	57	T0, is, a (36.8)	81 (3)	96 (3)
当院	2018	51	T0, is, a, 1 (43.1)	77 (3)	91 (3)

除底の追加部位)であり、そのうち9例(17.6%)がpT1であった。このことは、初回TUR-Btの手技も再考すべき結果であるが、切除縁・切除底の追加切除を含む2nd TUR-Btは基本的に施行すべきであることを支持する結果であった。本研究ではupstagingを1例も認めなかったが、2nd TUR-Bt後の初回フォローでpT2の膀胱内再発を認めた1症例は、2nd TUR-BtでpT1であったことを考慮すると、2nd TUR-Btの時点で不十分な切除、staging errorが存在した可能性がある。

2nd TUR-Btは、膀胱温存の有無という点において、その後の治療方針の決定においても初回TUR-Bt単独治療と比して有用である。T2以上へのupstagingは勿論、T1腫瘍が広範に残存する場合や病変が多発する場合も速やかに膀胱全摘を考慮すべきであり、一方で、残存腫瘍を認めない場合や、残存腫瘍が非浸潤癌の場合では、膀胱を温存しつつ、BCG膀胱内注入療法などの追加治療を施行することで、QOLを維持しつつその後のアウトカムを改善しえる^{3,6)}。長期の前向き研究において、BCG膀胱内注入療法はびまん性のCIS病変、微小残存腫瘍に対する治療効果が示されている^{3,6)}。残存腫瘍の有無に関わらず、BCG膀胱内注入療法によりその後の膀胱内再発のリスクが減ることが報告されている⁸⁾が、当院では残存腫瘍を認めた22症例において、BCG膀胱内注入療法を施行した14例中3例、未施行の8例中4例に再発を認め、未施行群で再発率が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった($p=0.10$)。症例数が少数のため、有意差は認めなかったと考える。また、当院では、膀胱癌診療ガイドラインにおける高リスク群の膀胱癌に対してはBCG膀胱内注入療法を基本的適応とし、一部の中リスク群(多発腫瘍)にも施行しているが、維持療法の有無も含め、主治医の判断に委ねられている。したがって、高リスク群であっても塩酸ピラルビシンに変更される症例や、補助療法を行っていない症例もあり、選択バイアスが存在する。残存腫瘍を認めながらBCG膀胱内注入療法を施行しない場合、膀胱内再発のリスクが高い傾向にあることが再認識され、これらの結果を周知した上で患者に説明する必要があると考えられた。

観察期間中、12例に再発(進展を含む)を認め、11例が膀胱内再発であった。初回TUR-BTでpT1の膀胱癌の膀胱内再発のリスク因子として、2nd TUR-Btを施行した症例では、BCG膀胱内注入療法の未施行、2nd TUR-Btでの残存腫瘍が報告されている^{1,4,8)}。BCG膀胱内注入療法を施行した筋層非浸潤性膀胱癌における膀胱内再発のリスク因子としては性別、年齢、腫瘍の異型度があり、これらにCIS併存の有無の項目を加え、スコア化して層別化して予測する報告

もある¹⁰⁾。本研究では、非有茎性腫瘍、2nd TUR-Btで残存腫瘍あり、2nd TUR-Bt後のBCG膀胱内注入療法未施行群で膀胱内再発率が高い傾向があったが、有意差は認めなかった。

本研究でのRFSは諸家の報告に比して同等あるいは良好であり、PFSも同等であった。

2nd TUR-BtでpT1の残存腫瘍を認める症例や、pT1の再発を繰り返す症例、BCG膀胱内注入療法施行後にも再発する症例などは、しばしば膀胱全摘のタイミングの決断に難渋する。Dalbagniらは、2nd TUR-BtでpT1の残存腫瘍を認める症例は高率に進行し、2年間で進行により28%に膀胱全摘を施行したと報告しており、これらの症例では筋層浸潤を認めていなくとも膀胱全摘を考慮すべきであるとしているが、後に筋層浸潤の時点で膀胱全摘を施行しても予後に差はなかったと報告している⁹⁾。Alkhateebらは、BCG膀胱内注入療法施行後に再発するpT1の膀胱癌は、初回TURでpT1の膀胱癌よりも筋層浸潤するリスクが高く、筋層非浸潤癌でも早期の膀胱全摘を推奨している⁶⁾。当院では、2nd TUR-Bt後は即時膀胱全摘を施行した症例はなく、その後、進行した5例中3例に膀胱全摘、1例に膀胱部分切除を施行した。膀胱全摘は3例とも術前抗癌化学療法施行後に行われ、膀胱全摘の病理学的深達度は2例がpT0であり、1例がCISのみであった。高齢であることから膀胱部分切除を施行した症例はpT3bであったが、膀胱全摘の3症例も含め術後5年以上無再発である。2nd TUR-BtでpT1の残存腫瘍を認める症例は9例あったが、その中で膀胱全摘をした症例は初回再発時のTUR-BtでpT2であった1症例だけであり、残る8例は観察期間中には進行を認めていない。多発していない場合はpT1の残存腫瘍を認める症例でも可能な限り膀胱温存を目指して治療されていたが、結果として、膀胱全摘のタイミングとして手遅れであった症例は現時点ではなかったと考える。症例数が少なく、後ろ向きの検討のため比較は困難であるが、前述の報告と解離があり、本研究の結果を考慮すると2nd TUR-Btの時点でpT1の残存腫瘍を認めるのみで即時膀胱全摘を決断することは困難な印象であった。膀胱全摘は侵襲度・QOLへの影響が大きい術式であるため、膀胱温存と制癌性のバランスのとれた適切な適応を示す前向きな研究に期待したい。

進行した残る1例は2nd TUR-Bt後164日で外腸骨リンパ節の腫大にて再発・進行を確認したが、初回の病理学的所見や腫瘍の各パラメータ、画像所見からは、その様な結果に至った原因が指摘できなかった。2nd TUR-BtではpT0であり、リンパ節転移を認めるまでの期間が短期であることから、2nd TUR-Btの施行以前に画像的に指摘しえない微小転移が成立してい

た可能性がある。

結 語

当院における 2nd TUR-Bt を施行した51例について、後ろ向きに検討した。2nd TUR-Bt の結果は諸家の報告と同等であった。2nd TUR-Bt 直後に膀胱全摘を施行した症例はなかったが、全51例の RFS は3年で77.0%, PFS は3年で90.6%と諸家の報告と同等であった。

文 献

- 1) Takaoka E, Matsui Y, Inoue T, et al.: Risk factors for intravesical recurrence in patients with high-grade T1 bladder cancer in the second TUR era. *Jpn J Clin Oncol* **43**: 404-409, 2013
- 2) Dalbagni G, Herr HW and Reuter VE: Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. *Urology* **60**: 822-824, 2002
- 3) Herr HW and Donat SM: Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* **102**: 1242-1246, 2008
- 4) Miyake M, Gotoh D, Shimada K, et al.: Exploration of risk factors predicting outcomes for primary T1 high-grade bladder cancer and validation of the Spanish Urological Club for Oncological Treatment scoring model: long-term follow-up experience at a single institute. *Int J Urol* **22**: 541-547, 2015
- 5) Kamat AM: Is repeat transurethral resection needed for minimally invasive T1 urothelial cancer? *J Urol* **186**: 788-789, 2011
- 6) Alkhateeb SS, Van Rhijn BW, Finelli A, et al.: Nonprimary pT1 nonmuscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin is associated with higher risk of progression compared to primary T1 tumors. *J Urol* **184**: 81-86, 2010
- 7) Guevara A, Salomon L, Allory Y, et al.: The role of tumor-free status in repeat resection before intravesical bacillus Calmette-Guerin for high grade Ta, T1 and CIS bladder cancer. *J Urol* **183**: 2161-2164, 2010
- 8) 飯田啓太郎, 内木 拓, 恵谷俊紀, ほか: 2nd TUR 後における BCG 膀胱内注入療法の再発予防効果の検討. *泌尿器外科* **28**: 340-342, 2015
- 9) Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al.: Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* **56**: 903-910, 2009
- 10) Gomez JF, Madero R and Solsona E: Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* **182**: 2195-2203, 2009
- 11) 膀胱癌診療ガイドライン2015年版
(Received on September 10, 2018)
(Accepted on December 20, 2018)