

局所浸潤膀胱癌に対する経尿道的切除, 全身化学療法, 放射線療法による集学的膀胱温存療法

本多 正人, 佐藤 元孝, 辻本 裕一
高田 剛, 松宮 清美, 藤岡 秀樹
大阪警察病院泌尿器科

BLADDER PRESERVATION FOR LOCALLY ADVANCED BLADDER CANCER BY TRANSURETHRAL RESECTION, SYSTEMIC CHEMOTHERAPY AND RADIATION

Masahito HONDA, Mototaka SATOH, Yuichi TUJIMOTO,
Tuyoshi TAKADA, Kiyomi MATSUMIYA and Hideki FUJIOKA
The Department of Urology, Osaka Police Hospital

Twenty-three out of 31 patients with clinical T2-4a N0 M0 bladder cancer and given a trial of trimodality therapy including transurethral resection (TUR), systemic chemotherapy and radiation between 1991 and 2002 completed this therapy. The other 8 dropped out because of insufficient clinical effect. Local bladder recurrence was seen in 3 patients and the bladder preservation rate was 64.5%. Nineteen of the 23 patients showed a complete histological response on a subsequent TUR specimen, the other 4 were not examined for histological response. Thirteen of the 19 patients showed a complete histological response after maximal TUR and systemic chemotherapy, while 6 did after TUR, chemotherapy and radiotherapy. Bladder cancer was T2 in 15, T3 in 1, and T4a in 3 patients. The CR rate for T2 cancer was significantly higher than that for T3-4a cancer. The 5-year disease-specific survival of the 23 patients treated with preservation therapy was 67.1%. Some of the patients with locally advanced bladder cancer may benefit from this preservation therapy.

(Hinyokika Kyo 52 : 331-335, 2006)

Key words : Bladder cancer, Preservation, Multimodality therapy

緒 言

筋層以上に浸潤した局所浸潤膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であるが, 手術単独による五年生存率はT2で約60~70%, T3~4では約20~30%とされ, 特にpT3b以上の予後は悪く, その原因は微小転移巣の存在によるとされている¹⁾. また一方では局所浸潤膀胱癌に対する集学的治療による膀胱温存の試みも近年施行されつつある. 当科でも maximal TUR, 全身化学療法, 放射線療法の3者による膀胱温存に取り組んできたので今回検討したい.

対 象 と 方 法

対象: 1991年5月から2002年12月の間に膀胱温存を試みた局所浸潤膀胱癌31例を対象とした.

当科での治療プロトコル: まず腫瘍の最大限の切除をめざす maximal TUR を行い, 同時に random biopsy および TUR 境界と底部の biopsy も施行する. それによって得られた病理検査所見ならびに MRI もしくはオリーブ油注入 CT, 胸部X線検査, 骨シンチ

などで総合的に局所浸潤膀胱癌と診断されれば, 標準治療は膀胱全摘であること, 膀胱温存療法の評価はいまだ明らかでないことを充分説明, 同意を得た後に, M-VAC を中心とした全身化学療法を原則2コース施行する. 次に second TUR を施行し, 病理検査上 CR ならば1回照射ごとシスプラチン 5 mg 点滴静注を併用した放射線療法 (50.4 Gy) を施行し経過観察にはいる. CR が得られなかった症例では, 温存療法継続かあるいは膀胱全摘を希望するかの意思確認を再度行い, 温存療法継続希望であれば同様の放射線療法を追加施行し, その後患部の third TUR を行い病理検査上 CR であれば経過観察, CR が得られなければ原則的に膀胱全摘を施行するというプロトコルである (Fig. 1).

病期診断: 各症例の最終的な病期診断は, 膀胱全摘および部分切除術施行例ではその切除標本の, それ以外の症例では TUR による切除標本での病理的病期診断に加えて, 術前の造影 MRI あるいはオリーブ油注入 CT, 胸部X線検査, 骨シンチで総合的に判定した.

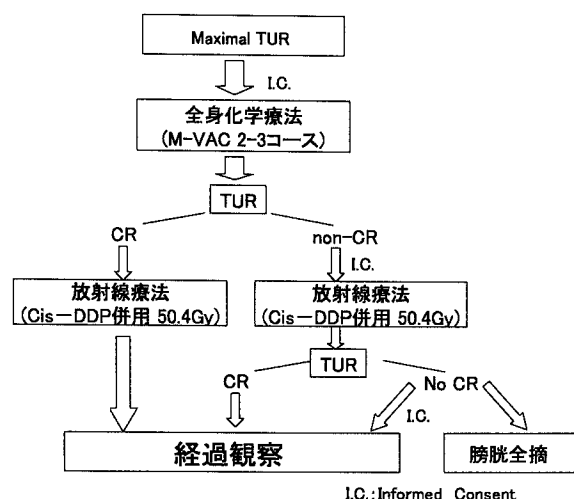


Fig. 1. Preservation protocol.

膀胱機能についての評価：自覚症状ならびに尿流量測定検査，超音波検査やX線検査などによる膀胱容量の測定などにより総合的に判定した。

統計手法：統計学的検討は主として Kaplan Meier 法ならびにカイ 2 乗検定で行った。

結 果

症例の概要：性別は男性23例，女性8例。年齢は49～85歳（平均69.0歳）。治療前の physical status は ASA 分類での PS. 1 が8例，PS. 2 が17例，PS. 3 が6例であった。腫瘍個数は単発13例，多発18例，深達度はT2 20例，T3 6例，T4a 5例（いずれも前立腺浸潤で ductal invasion 4例，stromal invasion 1例），組織型は典型的の尿路上皮癌が29例，尿路上皮癌混在で扁平上皮癌優位例が1例，同じく腺癌優位例が1例であった。異型度はG2 4例，G3 27例で，29例で病理所見上リンパ管もしくは静脈への脈管侵襲を伴っていた。

観察期間：予後評価最終日を2004年12月31日とし，観察期間は10.2～149.7カ月（中央値47.2カ月）である。

治療経過と症例数の推移：対象症例31例中1例は maximal TUR 後の病理検査所見から腫瘍の切除が不十分と考えられたため，本人の希望から膀胱部分切除術が追加され，その後全身化学療法，放射線療法を行い経過観察となった。残る30例に全身化学療法が施行された。そのうち随伴 CIS を伴った3例で BCG の膀胱内注入療法が併用された。化学療法後30例中27例に second TUR が施行された。TUR が施行できなかった3例中1例は脳出血で他因死し，2例は温存療法継続の強い希望があり second TUR の同意が得られなかった。この2例はその後放射線療法が施行された後も，third TUR の同意が得られずそのまま経過観察となった。化学療法後の second TUR 施行例27例中13例

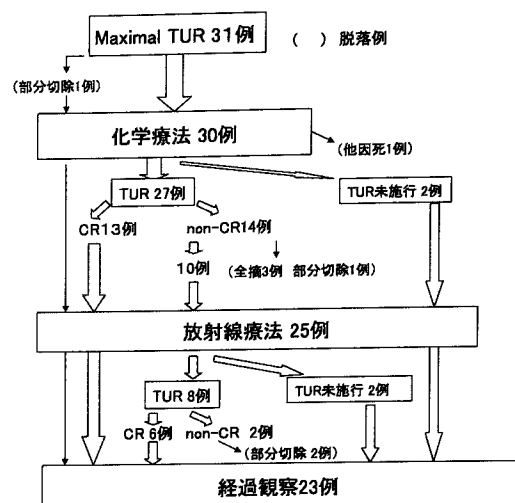


Fig. 2. Treatment course and the number of patients.

で病理学的 CR が得られ，これらの症例は引き続き放射線療法を施行後に経過観察となった。CR を得られなかった14例中4例が他治療（膀胱全摘3例，部分切除術1例）を選択した。残りの10例は温存療法継続を強く希望されたため放射線療法が施行された。放射線療法終了後の third TUR は10例中同意が得られた8例に施行され，あらたに6例で病理学的 CR が得られた。CR を得られなかった2例には，本人の強い希望により，膀胱全摘にかわり部分切除術が施行された。まとめると化学療法後に病理学的 CR を得た13例，放射線療法後に病理学的 CR を得た6例，および TUR による病理学的効果判定が施行できなかった4例の計23例が，maximal TUR 全身化学療法 放射線療法による集学的膀胱温存治療施行症例として経過観察となった（Fig. 2）。この23例のうち，治療経過中一貫して膀胱全摘術を拒否あるいは治療開始時点から poor performance status で全摘術施行が困難と考えられた症例（imperative case）は9例であった。そのうち4例は second あるいは third TUR 施行の同意が得られず，最終的な病理学的 CR の有無は不明のまま経過観察となったが，残りの5例はいずれも病理学的 CR が得られた。

化学療法：施行された化学療法の内容は M-VAC 28例（2コース23例，3コース5例），CISCA 1例（2コース），carboplatin 単独1例，病理検査で腺癌優位であった1例では EAP（etoposide・adriamycin・cisplatin 3コース）が施行された。M-VAC 施行例28例中24例が full dose で治療されたが，そのうち11例で骨髄抑制のため day 15 あるいは day 22 の投与が中止された。その他日本癌治療学会副作用分類での grade 3 症例が2例出現したが，特に重篤な副作用症例は出現しなかった。

放射線療法：26例中24例に 50.4 Gy の体外照射を

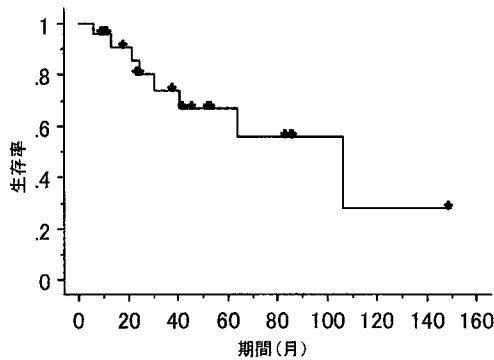


Fig. 3. Disease-specific survival.

施行した。残りの2例中1例は RTOG の副作用分類の grade 3 の有害事象出現のため 48.6 Gy で終了, 他の1例は 50.4 Gy 照射後の TUR で CR と判定されたものの, 一部に異型細胞の存在が疑われたため 10 Gy が追加照射された。Cisplatin 5 mg/回の点滴静注併用は17例で完遂, 6例は食思不振や全身倦怠感により cisplatin の併用を中止, 3例が UFT-ETM 内服に変更され照射を継続された。

疾患特異的生存率: Kaplan Meier 法による疾患特異的生存率は全症例で5および10年生存率がそれぞれ 70.2, 29.3%, maximal TUR 全身化学療法 放射線療法による集学的膀胱温存治療施行症例23例ではそれぞれ67.1, 28.0%となった (Fig. 3)。この23例中, 病理学的 CR を確認後に経過観察とした19例の疾患特異的5年生存率が71.3%であったのに対し, 病理学的 CR の獲得が不明のまま経過観察にはいった4例では3例が6.0, 26.2, 104.3カ月後に癌死し, 5年生存率は37.5%と低下したが, 有意差は認められなかった ($p=0.18$)。また脱落例8例のうち治療途中で他因死した1例を除いた7例の疾患特異的5年生存率は83.3%であったが, 集学的膀胱温存治療施行群と比較して有意差は認められなかった ($p=0.63$)。

再発例の概要: 集学的膀胱温存症例23例中9例に再発を認めた。再発例の初回再発様式は上部尿路 CIS が1例, 膀胱内局所再発が3例, リンパ節あるいは遠隔転移として再発した症例が5例となった。膀胱内局所再発例に対する膀胱全摘術は poor performance status あるいは本人の同意が得られなかったため施行されなかった。再発例の初回治療時の状況であるが, 局所再発3例のうち T4a が2例, T2 が1例で, 病理学的 CR 獲得不明例が2例含まれていた。リンパ節あるいは遠隔転移として再発した5例は T2 が3例, T4a が2例で, いずれも病理学的に CR が得られた症例であった。脱落例8例では2例に再発を認め, その初回再発部は膀胱内 CIS が1例, 遠隔転移1例であった。

集学的治療による CR 症例の概要: 今回の集学的膀

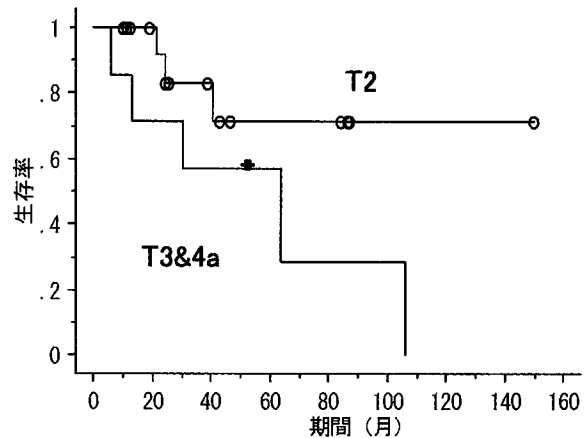


Fig. 4. T stage disease-specific survival.

胱温存治療により CR が得られた症例の深達度, 異型度および単発多発例別の検討では T2 症例では19例中15例 (78.9%) に, G3 症例で25例中16例 (64.0%) に, 多発腫瘍例では17例中12例 (70.6%) に CR が得られた。一方 G2 症例の CR 率は4例中3例 (75.0%), 単発腫瘍例で12例中7例 (58.3%) であり異型度および腫瘍の単多発に関する CR 獲得率に有意差は認められなかったが, 深達度別では T3~4a 全体の CR 率は10例中4例 (40.0%) となり, T2 症例の CR 率は T3~4a 症例と比較して良好であった ($P<0.05$)。さらに膀胱温存例での T2 症例と T3~4a 症例の生存率について検討すると, T2 症例の5年, 10年疾患特異的生存率はともに71.4%となり, T3~4a 症例での5年生存率57.1%と比較して, 有意差は認められなかったものの ($p=0.10$) やや良好と考えられた (Fig. 4)。

残存膀胱機能の評価: 残存膀胱容量 200 ml 以上で特に頻尿の自覚もない症例が12例, 頻尿の自覚はないものの膀胱容量 100~200 ml が2例となった。頻尿を自覚している症例は9例で, 5例は膀胱容量が 100~200 ml であったが4例は 100 ml 以下の萎縮膀胱であった (Table 1)。

考 察

局所浸潤膀胱癌では腫瘍の局所的コントロールとして膀胱全摘術が現在の標準的治療法であることはいう

Table 1. Clinical symptom and preserved bladder capacity

	膀胱容量			計
	100 ml 以下	100-200 ml	200 ml 以上	
頻尿の自覚有り	4	5	0	9
頻尿の自覚無し	0	2	12	14
計	4	7	12	23

までもない。ただし近年複数の治療法を組み合わせた集学的治療による膀胱温存の試みも行われ、M-VACを中心とした全身化学療法や放射線治療が比較的有効であることがその根拠であるが、いまだ検討すべき課題も多い²⁾。一般に T2~4N0M0 症例に対する膀胱全摘術単独の5年生存率は T2 で約60~70%, T3~4 では20~30%とされている¹⁾。一方局所浸潤癌に対する、TUR と全身化学療法および放射線療法を併用した膀胱温存療法の成績に関しては、maximal TUR, MCV, 放射線療法併用で無再発実測生存率53% (観察期間中央値23カ月)³⁾、29例の局所浸潤膀胱癌に対して、conventional TUR, M-VAC 療法を施行後、CR を得た9例 (31%) に放射線療法を追加し膀胱温存とした症例では観察期間中央値57カ月で全例生存⁴⁾、maximal TUR, M-VAC, 放射線療法併用で5年生存率58%⁵⁾などの報告があり、これらの治療による well responder の長期予後成績ならびに膀胱機能も良好とする報告がある^{6,7)}。各種温存療法による5年生存率は一般に48~63%とされているが⁸⁾、当科における maximal TUR 全身化学療法・放射線療法の3者併用温存療法施行例23例の5年疾患特異的生存率は67.1%, 10年疾患特異的生存率は28.0%であり、少数例ではあるが、諸家の集学的温存療法の治療成績とはほぼ同様の治療成績であると考えられた。膀胱温存率に関しては、今回31例中23例で膀胱温存のまま経過観察にはいり、その後3例に膀胱内局所再発を認めた。これら3例に対する膀胱全摘術は施行できなかったが、膀胱温存可能症例は31例中20例 (64.5%) となった。一般に諸家の最終的膀胱温存率は34~45%とする報告があるが⁸⁾、対象症例の違いもあり比較は困難である。

局所浸潤癌の予後因子として最も重要なものは深達度で、ついで微小転移も含めたりんパ節転移とされている⁹⁾。今回の検討では集学的温存療法による T2 症例の局所的 CR 獲得率は、T3~4a 症例と比較して良好であった。この理由として T2 症例では T3~4a 症例よりも maximal TUR による腫瘍切除率が高くなることも考えられるが、放射線療法ならびに化学療法も含めた総合的効果の可能性もあると思われる。生存率に関しては T2 症例での5年疾患特異的生存率は71.4%, T3~4 症例で57.1%となり、T2 症例の方が予後はやや良好と考えられたが有意差は認められなかった。

リンパ節転移に関しては、今回のプロトコルでは全身化学療法で対処している。全摘後の補助的化学療法の有効性について pN1 症例では有意に生存率が延長し、pN0 症例では有意な延長は認められない¹⁰⁾という報告もあるように、化学療法の適応決定には微小転移も含めた正確な N 因子の診断が必要である。ただ

今回の温存療法のプロトコルでは所属リンパ節転移の有無が画像診断のみで行われていることから N0 と断定することは困難であり微小転移の存在も想定し、かつ局所的な効果も期待して全身化学療法を施行した。

Maximal TUR・全身化学療法・放射線療法の集学的治療で CR を得られず、本来膀胱全摘術を施行予定であったものの患者の希望から膀胱部分切除術を行った2例の予後は1例 (T2 症例) は術後47.1カ月再発なく経過したが1例 (T3 症例) は15.8カ月後に癌死した。随伴 CIS とリンパ節転移のない症例で、完全な切除が可能な腫瘍病変部位であれば膀胱部分切除術のみでも比較的良好な予後が得られたという報告もある¹¹⁾が、膀胱部分切除術の選択が妥当であったかどうかは今回の検討では言及は困難である。

膀胱温存は排尿に関する QOL が維持されることも重要である。今回の検討では23例中9例が頻尿を自覚し、そのうち4例に容量 100 ml 以下の萎縮膀胱が出現した。これら4例の治療状況は、化学療法後も癌細胞が残存し放射線療法後に CR を得た症例が2例、second, third TUR とともに施行できず経過観察となった症例が2例であった。萎縮膀胱の原因のひとつに放射線療法が考えられる。今回のプロトコルでは、前述した放射線療法を組み込んだプロトコルを参考にしたことおよび癌細胞の残存の可能性が完全に否定できないことから、化学療法で CR が得られた症例にも放射線療法を追加した。ただしこれらの症例に対する放射線療法は不必要であった可能性も否定できず、萎縮膀胱の出現を予防する観点からも化学療法で CR を得た症例への放射線療法追加の必要性については今後検討すべきであろう。

局所浸潤癌の治療の骨子は局所の癌の完全なコントロールおよび微小転移の有無の確実な診断と有効な化学療法の選択にある。局所の癌の完全なコントロールに対しては膀胱全摘術が最良の方法であるが、T2 症例の一部などには膀胱温存療法で対応可能な症例も存在すると思われる。また合併症などから全摘困難なため温存療法を施行する場合も考えられる。このように温存療法は局所浸潤膀胱癌治療の選択肢のひとつになり得る可能性がある。近年タキサン系抗癌剤や gemcitabine などの新規抗癌剤を用いた M-VAC 以外の化学療法^{12,13)}や、cDNA マイクロアレイを用いた各種癌化学療法の感受性関連遺伝子群を同定することにより有効な化学療法を選択する試みなどが報告されている¹⁴⁾。化学療法の成績が向上すれば膀胱温存療法の成績の改善につながる可能性もあり今後の検討が必要である。

結 語

局所浸潤膀胱癌31例に対して maximal TUR・化学療法 放射線療法の3者による集学的膀胱温存療法を施行した。T2 症例の CR 率は T3, 4 症例と比較して有意に高く, 予後も比較的良好である可能性が示唆された。集学的膀胱温存療法は症例によっては局所浸潤膀胱癌の治療の選択肢のひとつになり得ると考えられた。

本論文の要旨は第92回日本泌尿器科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Pagano F, Bassi P, Galletti TP, et al.: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* **145**: 45-50, 1991
- 2) 藤岡秀樹: 局所浸潤性膀胱癌に対する集学的膀胱温存療法の現状と未来. 大阪警察病医誌 **19**: 11-21, 1995
- 3) Cervek J, Cufer T, Kragerj B, et al.: Sequential transurethral surgery, multiple drug chemotherapy and radiation therapy for invasive bladder carcinoma; initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **25**: 777-782, 1993
- 4) Vogelzang NJ, Moormeier JA, Awan AM, et al.: Methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin followed by radiotherapy or surgery for muscle invasive bladder cancer; The University of Chicago experience. *J Urol* **149**: 753-757, 1993
- 5) Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, et al.: Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med* **329**: 1377-1382, 1993
- 6) Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al.: Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long term outcome of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* **60**: 62-66, 2002
- 7) Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al.: Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long time survivors. *J Urol* **170**: 1772-1776, 2003
- 8) Kim HL and Steinberg GD: The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer. *J Urol* **164**: 627-632, 2000
- 9) 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
- 10) Stockle M, Wellek S, Meyenburg W, et al.: Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymphnode involvement. *Urology* **48**: 868-875, 1996
- 11) Holzbeierlein JM, Lopez Corona E, Bochner BH, et al.: Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol* **172**: 878-881, 2004
- 12) Kuczyk MA, Zimmermann R, Merseburger A, et al.: Chemotherapy in locally advanced and metastatic bladder cancer. *Eur Urol Supplements*(3): 79-88, 2004
- 13) Von der Masse H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **17**, 3068-3077, 2000
- 14) Okada K, Katagiri T, Tunoda T, et al.: Analysis of gene-expression profiles in testicular seminomas using a genomewide cDNA microarray. *Int J Oncol* **23**: 1615-1635, 2003

(Received on May 24, 2005)
(Accepted on December 21, 2005)