

膀胱癌に対する根治的膀胱摘除後の 局所再発症例の予後

福多 史昌, 本間 一也, 武藤 雅俊
舩森 直哉, 塚本 泰司
札幌医科大学泌尿器科教室

PROGNOSIS OF LOCAL RECURRENCE AFTER RADICAL CYSTECTOMY FOR BLADDER CANCER

Fumimasa FUKUTA, Ichiya HONMA, Masatoshi MUTO,
Naoya MASUMORI and Taiji TSUKAMOTO
The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

The clinical outcome is poor for patients who have local recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. We investigated clinical outcomes of patients with isolated local recurrence and with both local recurrence and distant metastasis. From 1990 to 2006, 299 patients who had bladder cancer without distant metastasis underwent radical cystectomy in our hospital. We included 200 patients who had a negative surgical margin at radical cystectomy and urothelial carcinoma, and who had not had upper urinary tract cancer or other active cancer. Fifteen (7.5%) had isolated local recurrence (isolated group) and 18 (9.0%) had local recurrence and distant metastasis simultaneously (simultaneous group). The median overall survival time and that for survival after recurrence were 24 and 13 months, respectively, in the isolated group, and 18 and 5 months, respectively, in the simultaneous group. Although we did not find a significant difference in overall survival ($p=0.314$), there was one for survival after recurrence ($p=0.001$) between the two groups. In the isolated group, 13 died of cancer, 1 of another cause and 1 was alive without cancer. All patients in the simultaneous group died of cancer. Three patients in the isolated group underwent surgery for residual tumors after systemic chemotherapy, and 2 of the 3 survived for more than 2 years after recurrence. Some patients with isolated local recurrence benefited from multimodal therapies. In these patients, surgery for the residual tumor after systemic chemotherapy was likely to be effective if a negative margin was achieved in surgical specimens.

(Hinyokika Kyo 55 : 469-473, 2009)

Key words : Bladder cancer, Local recurrence, Surgical margin, Multimodal therapy

緒 言

根治的膀胱摘除（以下、全摘）後の局所再発に関するリスク要因についてはこれまでも報告がある。われわれも、摘出標本における squamous differentiation の有無がその要因の1つであることを報告してきた¹⁾。一般に、膀胱癌に対し行った全摘後の局所再発は予後不良であり、局所再発症例における全摘後の生存期間の中央値は17~18カ月^{2,3)}とされている。局所再発が認められた場合の5年生存率は9%であり、認められなかった場合の60%に比べ有意に低いことが報告されている⁴⁾。局所再発症例の多くが、その後転移を来し癌死することから、その予後は同時に存在する遠隔転移に左右される⁵⁾。その一方で、遠隔転移を合併しない局所再発症例では長期生存も認められる。これまで、Pisters ら⁶⁾および Schuster ら⁷⁾が全摘後の局所再発に対する治療について述べているが、標準化された

治療法はない。

今回われわれは、膀胱の尿路上皮癌に対し行った全摘後の局所再発症例における予後について検討し、再発後の治療の意義について考察を行った。

対 象 と 方 法

1990年から2006年までに札幌医科大学泌尿器科では、遠隔転移を有さない(cT1-4N0-2M0 : 1997年改訂第5版 TNM 分類⁸⁾)膀胱癌症例299例に対し全摘を実施した。このうち以下に属する症例を除いた200例を検討対象とした ; 上部尿路の尿路上皮癌の既往または合併のある症例36例、不完全切除29例、経尿道的膀胱腫瘍切除術時の切除標本または全摘時の全摘標本の病理組織分類で尿路上皮癌が主組織型ではない、あるいは未分化癌、小細胞癌、神経内分泌癌および肉腫様変化の組織成分を有する32例、予後に影響を及ぼす可能性のある悪性疾患を合併する2例。

2003年7月以前の全摘時の骨盤リンパ節郭清は、陰部大腿神経を外側縁、腸骨回旋静脈を遠位端、内腸骨動静脈を内側縁、内外腸骨静脈の分岐部を近位端として郭清範囲を設定し実施した。それ以降は、近位端の郭清範囲を大動脈分岐部までに拡大し郭清を行った。原則的に全摘後の定期検査は、pT2pN0以下の症例では6～12カ月ごとに、pT3以上またはpN+の場合は3～6カ月ごとにCT、血算、血液生化学検査を実施した。再発、転移の認められた場合は骨シンチグラフィを含めた全身転移検索を実施した。再発が所属リンパ節または骨盤内の軟部組織のみに認められた場合を「局所単独再発（以下、単独再発）」と定義した。局所再発と同時に遠隔転移が認められた場合、または、局所再発が認められたのち3カ月以内に遠隔転移が確認された場合を「局所・遠隔転移同時再発（以下、同時再発）」と定義した。

再発後の治療効果判定法は、膀胱癌取扱い規約〔第3版〕⁹⁾に準じ2方向で再発腫瘍のサイズ測定を行い評価した。2007年に再発が認められた1例のみ、RECIST評価法¹⁰⁾を用いた。

生存率はKaplan-Meier法にて算出し、Log-rank test

を用い検定した。群間比較はMann-Whitney U-testおよび χ^2 検定を用い検討した。 p 値が0.05未満の場合、統計学的に有意差ありとした。

結 果

対象200例の臨床病期、病理病期および病理組織分類を表に示した（Table 1, 2）。再発は84例（42.0%）に認められ、33例（15.5%）に局所再発が認められた。33例中、15例（7.5%）が単独再発、18例（9.0%）が同時再発であった。単独再発群の全摘時の年齢の中央値は68.0歳であったのに対し、同時再発群は56.5歳であり、有意差が認められた（ $p<0.05$ ）。それ以外の臨床像には差がなかった。

両群とも再発後11例ずつに治癒を目的とした治療が行われた（Table 3）。再発後に用いた化学療法のレジメンは、MVAC療法（M: methotrexate, V: vinblastine, A: doxorubicin, C: cisplatin）16例、GC療法（G: gemcitabine, C: cisplatin）1例、TIN療法（T: paclitaxel, I: ifosfamide, N: nedaplatin）2例であった。また、MVAC療法が無効であった1例にGC療法を、GC療法が無効であった1例にMVAC療法を行った。

Table 1. Patients characteristics ($n=200$)

	全体 ($n=200$)	局所再発 (%) ($n=33$)
臨床病期分類*1		
≤T1	14	1 (7)
T2	72	11 (15)
T3	55	10 (18)
T4	46	10 (22)
N+	13	1 (8)
病理病期分類*1		
T0	27	1 (4)
Tis/a/1	38	4 (11)
T2	36	8 (22)
T3	35	5 (14)
T4	23	3 (13)
N+	41	12 (29)
病理組織分類		
TURBT 切除標本		
UC	175	26 (15)
UC>SCC	16	6 (38)
UC>AC	9	1 (11)
全摘標本		
UC	149	24 (16)
UC>SCC	20	7 (35)
UC>AC	3	0 (0)
UC>SCC>AC	1	1 (100)
No malignancy	27	1 (4)

*1 TNM classification 5th edition (1997). UC: urothelial carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, AC: adenocarcinoma.

Table 2. Characteristics and outcomes of patients with local recurrence ($n=33$)

		局所再発 単独群	局所遠隔 転移同時 再発群	P 値
n		15	18	
年 齢	中央値 (範囲)	68 (49-78)	56.5 (48-74)	<0.05
性 別	男	9	15	NS
	女	6	3	
病理組織分類	UC	10	14	NS
	UC+SCC	3	4	
	UC+SCC+AC	1	0	
	No malignancy	1	0	
臨床病期分類	≤cT2	6	6	NS
	≥cT3	9	12	
病理病期分類	≤pT2	7	6	NS
	≥pT3	8	12	
所属リンパ節 転移	pN-	11	10	NS
	pN+	4	8	
再発後の治療	治療的	11	11	NS
	姑息的	2	5	
	無治療	2	2	
観察期間 (月)	中央値 (範囲)	24 (5-148)	18 (5-78)	NS
転 帰	生 存	1	0	NS
	癌 死	13	18	
	他因死	1	0	

UC: urothelial carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, AC: adenocarcinoma, NS: No significance.

Table 3. Treatments and outcomes of 22 patients after local recurrence

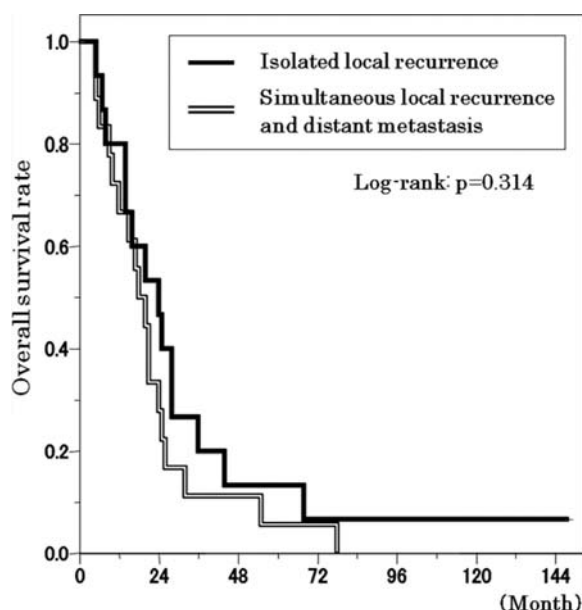
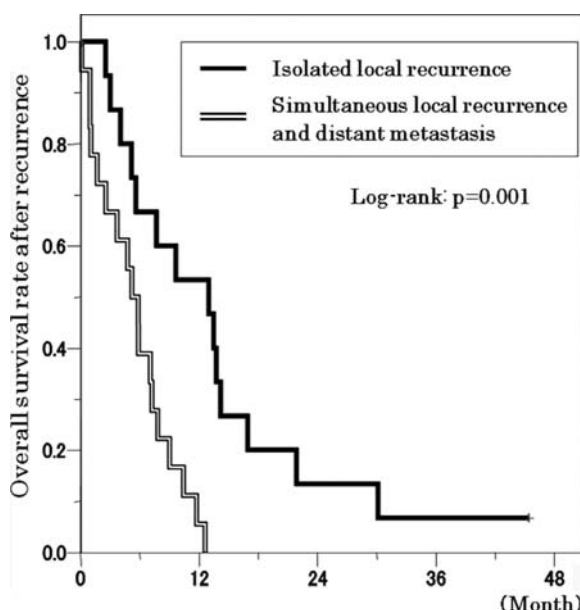
症例 No.	全摘時 年齢	再発 様式	臨床病期 分類	術前 化学療法	病理病期 分類	術後 化学療法	非再発生存 期間 (月)	再発後生存 期間 (月)	再発後治療	治療効果	転帰
1	55	同時	cT2N0	MVAC	pT2N0	無	22	4	MVAC	PD	癌死
2	55	同時	cT3N0	無	pT1N0	無	16	5	MVAC	PD	癌死
3	51	同時	cT2N0	無	pT2N1	無	6	5	MVAC/XRT	PD	癌死
4	48	同時	cT2N0	MVAC	pT2N0	無	18	6	MVAC/XRT	PD	癌死
5	72	同時	cT2N0	無	pT1N0	無	13	7	MVAC	PD	癌死
6	59	同時	cT4N0	MVAC	pT4N2	MVAC	71	7	MVAC	NC	癌死
7	57	同時	cT2N0	無	pT3N2	無	17	8	MVAC	PD	癌死
8	58	同時	cT4N0	無	pT4N2	MVAC	12	9	TIN	PR	癌死
9	56	同時	cT4N0	無	pT3N0	無	5	10	MVAC/XRT	PD	癌死
10	52	同時	cT4N0	無	pT3N2	MVAC	6	12	TIN	PD	癌死
11	49	同時	cT3N0	MVAC	pT2N0	無	20	13	MVAC/XRT	PD	癌死
12	77	単独	cT3N0	無	pT2N0	無	11	5	XRT	NC	癌死
13	65	単独	cT2N0	無	pT3N0	無	8	6	MVAC	NC	癌死
14	53	単独	cT4N0	無	pT3N0	MVAC	18	10	XRT	NC	癌死
15	65	単独	cT4N1	無	pT4N1	MVAC	7	13	XRT	PD	癌死
16	75	単独	cT2N0	MVAC	pT0N0	無	11	14	MVAC/XRT	PD	癌死
17	49	単独	cT2N0	MVAC	pT2N0	無	31	14	MVAC	PD	癌死
18	62	単独	cT2N0	無	pT2N0	無	54	14	MVAC/Op	NC→PR	癌死
19	74	単独	cT3N0	無	pT3N2	無	8	17	MVAC	PD	癌死
20	78	単独	cT4N0	無	pT4N0	無	6	22	GC/MVAC	NC	癌死
21	68	単独	cT2N0	無	pT2N0	無	6	30	MVAC/GC/Op	NC→CR	癌死
22	56	単独	cT1N0	無	pTisN0	無	102	45	MVAC/Op	NC→CR	生存

同時: 局所遠隔転移同時再発, 単独: 局所単独再発, MVAC: MVAC 療法, GC: GC 療法, TIN: TIN 療法, XRT: 放射線療法, Op: 手術, CR: 完全奏効, PR: 部分奏効, NC: 変化なし, PD: 増悪.

初回治療の化学療法または放射線治療による奏効例は症例 8 (同時再発群) の 1 例のみであった. 奏効した 1 例の再発部位は所属リンパ節と後腹膜リンパ節であり, 最大縮小率は RECIST 評価法にて 35% であった. 単独再発群の 3 例に対し, 化学療法後に残存腫瘍切除を行ったところ, 2 例で CR (完全奏効=切除断端陰

性), 1 例で PR (部分奏効=切除断端陽性) が得られた. 手術は 2 例 (CR 例の 1 例, PR 例の 1 例) で骨盤内臓器摘除術が, 1 例で残存腫瘍切除術が施行された.

転帰は単独再発群の 13 例が癌死, 1 例が他因死, 1 例が生存 (癌なし) であったのに対し, 同時再発群は

**Fig. 1.** Overall survival after radical cystectomy.**Fig. 2.** Overall survival after recurrence.

全例が癌死であった。

単独再発群と同時再発群の50%全生存期間 (Fig. 1) は24および18カ月であり、両群間に有意差を認めなかった。しかし、再発後の50%生存期間 (Fig. 2) は、単独再発群13カ月であるのに対し、同時再発群では5カ月であり、単独再発群において再発後の生存期間が有意に長い結果であった ($p=0.001$)。治癒を目的とした治療を行った22例と比較した場合でも、全生存期間に有意差は認められなかったが、単独再発群において再発後の生存期間が長い結果であった ($p=0.001$)。

化学療法後に残存腫瘍切除を行った3例 (症例18, 21, 22) の全摘時の病理組織学的深達度は、いずれもpT2以下の限局癌であった。症例21では骨盤内臓器摘除にてCRが得られたが、その9カ月後に再再発 (肺転移、肝転移、局所再発) を来した。救済化学療法としてTIN療法を3コース行ったが、全摘後30カ月で癌死した。症例22では、残存腫瘍切除によりCRが得られたが、その8カ月後に再度局所に単独再発が認められた。そこで、GC療法を4コース、TIN療法を4コース施行したが、奏効は得られなかった。しかしその後、強度変調放射線治療 (70 Gy) と Cs-137 を用いた腔組織内照射 (65 Gy) を行ったところ再度CRが得られ、全摘後45カ月経過後も癌なし生存している。一方、症例18では、残存腫瘍に対し骨盤内臓器摘除を施行したが、切除断端が陽性であり、その6カ月後に再度局所単独再発が認められた。腎機能障害があるため、十分な化学療法が行えず、paclitaxel および gemcitabine を用いた化学療法を2コース行った。しかし、肝転移が出現し全摘後14カ月で癌死となった。

考 察

全摘後の局所再発は、局所単独の場合が10%程度、局所と遠隔転移の同時再発が10%程度と報告されており^{1,5-7,11)}、本検討結果でもそれが再確認できた。

再発後の生存期間は同時再発群に比し、単独再発群において有意に長く、同時に存在する遠隔転移の有無が予後を左右するという報告に矛盾しない結果であった⁵⁾。しかし、全摘後の全生存期間では有意差が認められないことから、単に同時再発群における再発確認までの期間が長かった可能性もある。

症例別にみると、単独再発群において再発後2年以上の生存期間が得られた症例を2例認めた。いずれも、化学療法後に残存腫瘍に対し外科切除を試みた症例である。全体では外科切除を試みた症例が3例いるが、残存腫瘍の切除断端が陽性であった症例における生存期間が最も短かった。Pisters ら⁶⁾は局所再発に対する治療法として、化学療法後の残存腫瘍が骨盤内に限局する場合、外科切除を考慮し、切除断端陰性を得

ることが重要であるとしている。本検討において、再発後長期生存の得られた2症例の残存腫瘍切除断端は陰性であったが、結果的にはいずれも再再発を来している。症例22では、腫瘍切除を行い切除断端陰性であったが再再発を来した (ただし、本症例においては、再再発病変に対して行った放射線治療が奏効し再度CRが得られている)。そこで、残存腫瘍に対する外科切除として、腫瘍切除だけでは不十分であった可能性を考え、症例21ではより広範囲の切除を目的に骨盤内臓器摘除術を施行したが、結局、再再発は免れなかった。しかし、切除断端陰性である2症例は、切除断端陽性であった症例よりも再発後の生存期間が長くなった。統計学的な解析は困難であるが、切除断端の所見がその後の予後に影響する可能性が考えられた。

少数例の検討ではあるが、本検討結果より、局所再発単独症例の場合、積極的な治療により生存期間の延長が得られる可能性があると考えられた。その一方で、局所コントロールの困難さも明らかとなった。

現時点で考える局所単独再発症例に対する治療方針は、化学療法後の残存腫瘍切除であるが、外科切除として骨盤内臓器摘除以上の切除範囲を得ることは不可能である。単独再発群では8例に化学療法を行っており、用いた化学療法レジメンはMVAC療法と、GC療法であったが、奏効例は1例もおらず、これらの化学療法レジメンでは限界と考えられた。一方、同時再発群には1例の奏効例を認めた。用いた化学療法レジメンはTIN療法である。TIN療法2コースによりPRが得られたが、その後、鬱のため化学療法の継続が困難となった。したがって、治療を続けた場合、どの程度効果が維持できたのかは不明である。また、この症例のみ治療効果判定にRECIST評価法を用いているため、このことが効果判定に影響した可能性がある。

骨髄抑制などの副作用のため、化学療法の使用には限界がある。すべての症例に適応があるわけではないが、症例22のような局所単独での再発を繰り返す場合には、放射線治療も選択肢の1つとなりうると考えられた。

これまで述べたように、局所単独再発症例については予後改善の余地があると考えられるが、現在の治療方針のままでは限界と考えられる。今後、尿路上皮癌に対する、より効果的な薬剤および投与方法の開発が局所単独再発症例の予後改善には必須であり、新しい治療法の鍵を握っていると考えられる。

結 語

膀胱癌に対する全摘後の局所再発の予後は不良である。しかし、局所再発時に再発腫瘍を局所でコント

ロールできた場合, 予後の延長が得られる症例も存在する。したがって, 局所再発単独の再発様式の場合, 積極的な集学的治療を考慮する必要がある。

文 献

- 1) Honma I, Masumori N, Sato E, et al.: Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer: an analysis of predictive factors. *Urology* **64**: 744-748, 2004
- 2) Westney OL, Pisters LL, Pettaway CA, et al.: Presentation, methods of diagnosis and therapy for pelvic recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **159**: 792-795, 1998
- 3) Hautmann RE and Simon J: Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. *J Urol* **162**: 1963-1966, 1999
- 4) Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al.: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* **22**: 2781-2789, 2004
- 5) Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, et al.: Urinary diversion-related outcome in patients with pelvic recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology* **53**: 999-1004, 1999
- 6) Pisters LL and Westney L: The management of locally recurrent invasive bladder cancer following radical cystectomy. *Semin Urol Oncol* **14**: 112-119, 1996
- 7) Schuster TG, Smith DC, Montie JE, et al.: Pelvic recurrences post cystectomy: current treatment strategies. *Semin Urol Oncol* **19**: 45-50, 2001
- 8) Sobin LH and Wittekind Ch: TNM classification of malignant tumors (5th edition), Willey-Liss Inc, New York, 1997
- 9) 膀胱癌取扱い規約 (第3版). 日本泌尿器科学会, 日本病理学会/編, 金原出版, 東京, 2001
- 10) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* **92**: 205-216, 2000
- 11) Yossepowitch O, Dalbagni G, 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

(Received on February 3, 2009)
(Accepted on March 20, 2009)