

Title	浸潤性膀胱癌に対する経尿道的腫瘍切除術後の根治的放射線治療成績に影響を及ぼす因子の検討
Author(s)	阿部, 達之; 兼平, 千裕
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(11), p. 516-520
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17129
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

浸潤性膀胱癌に対する経尿道的腫瘍切除術後の 根治的放射線治療成績に影響を及ぼす因子の検討

阿部 達之 兼平 千裕

東京慈恵会医科大学放射線医学講座

Factors Influencing Treatment Results of Definitive Radiotherapy following Transurethral Surgery for Muscle-invasive Bladder Cancer

Tatsuyuki Abe and Chihiro Kanehira

【Purpose】To determine the prognostic factors influencing the outcome of bladder cancer patients treated with definitive radiotherapy following transurethral tumor resection (TURBT).

【Materials and Methods】From March 1977 through August 1991, 83 patients with muscle-invasive bladder cancer were treated with TURBT (as thoroughly as possible) and definitive radiotherapy (median total dose: 64 Gy, median fractional dose: 2 Gy). Cystectomy was performed when possible for the residual or recurrent invasive cancer following radiotherapy. The median follow-up period was 76 months.

【Results】The overall survival (OS) and bladder-preserving survival (BPS) rates at 5 years were 38% and 28%, respectively. Univariate analysis indicated that depth of invasion (T2 vs. T3), tumor diameter (< 3 cm vs. \geq 3 cm), and visible (R1) or not visible (R0) residual tumor after TURBT influenced both OS and BPS. In multivariate analysis, absence of visible residual tumor after TURBT was the only significant prognostic factor related to OS ($p < 0.001$) and BPS ($p = 0.002$). Five-year OS and BPS were 54% and 43% in T2-3R0 and 14% and 7% in T2-3R1, respectively.

【Conclusions】Absence of visible residual tumor after TURBT was significantly associated with better overall survival and bladder-preserving survival for muscle-invasive bladder cancer patients treated with definitive radiotherapy following TURBT.

Research Code No.: 607.6

Key words: Muscle-invasive bladder cancer, Bladder preservation, Radiotherapy

Received Jan. 16, 1999; revision accepted June 3, 1999

Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine

はじめに

1994年に開催された第4回国際膀胱癌コンセンサス会議で、「膀胱温存療法の主目的はあくまで患者の生存であって膀胱温存そのものは二義的な目的である」ことが確認された¹⁾。手術可能症例に対する膀胱温存療法は、その治療成績が膀胱全摘術と同等でなければ正当化されないという戒めである。従来の放射線治療単独療法ではT2-3の局所制御率が35~45%、5年生存率が23~40%と力不足は明らかで、また手術成績自体も術後遠隔転移率が高く、5年生存率が50~60%と決して満足すべきものではなかった²⁻⁷⁾。

最近では、浸潤性膀胱癌に対して膀胱温存を念頭においたchemoradiationが試みられている。欧米ではシスプラチンを含めた多剤併用全身化学療法と放射線治療の同時併用が一般的であるが⁸⁾⁻¹⁶⁾、本邦では動注療法と放射線治療の併用が盛んである¹⁷⁾。これらの施設の現在までの治療成績をみると、膀胱温存の適応を「40Gy程度での再評価で腫瘍が完全消失し、生検・尿細胞診が陰性の症例」に限定すれば、膀胱全摘術に匹敵する成績が得られるようである。今後、より長期の治療成績をみて、この適応の妥当性を検討する必要があるが、これらの施設が一致して強調する点は「膀胱温存療法を成功させる最も重要な鍵は、適応症例の選択」である。

本稿では自験例をもとに、浸潤性膀胱癌に対する経尿道的腫瘍切除術(以下、TURBT)後の根治的放射線治療成績に影響を及ぼす因子を同定し、今後の膀胱温存療法について考察した。

対象および方法

1. 対象

1977年3月から1991年8月までの14年間に、東京慈恵会医科大学附属病院においてTURBTと根治的放射線治療を施行した浸潤性膀胱癌新鮮例83例を対象とした。全例移行上皮癌であった。患者構成をTable 1に示す。男性72例、女性11例で、年齢は38歳から91歳で中央値69歳であった。臨床病期分類はInternational Union Against Cancer (UICC 1987)のTNM分類¹⁸⁾に従った。T2:44例、T3:35例、T4:4例であった。組織学的異型度はgrade 2:16例(19.3%)、grade 3:67例(80.7%)であった。腫瘍の形態は乳頭状42例(50.6

Table 1 Patient characteristics

Number of patients		83
Age	Median	69
	Range	38-91
Sex	Male	72
	Female	11
Histology	Transitional cell carcinoma	83
Stage	T2	44
	T3	35
	T4	4
Grade	2	16
	3	67
Size	< 3 cm	47
	≥ 3 cm	36
R status after TURBT	R0	51
	R1	32
Morphology	Papillary	42
	Non-papillary	40
	Unknown	1

R0: No visible residual tumor R1: Visible residual tumor

%), 非乳頭状40例(48.2%), 不明1例であった。腫瘍径は3cm未満47例(56.6%), 3cm以上36例(43.4%)であった。なお多発性病変の場合は最大径の病変を採用した。TURBTにより膀胱鏡的に隆起腫瘍病変すべてを切除し得たものをR0, それ以外をR1とした。R0: 51例(61.4%), R1: 32例(38.6%)であった。深達度別のR0の比率はT2で37/44(84.1%), T3で14/35(40.0%)であった。腫瘍径別のR0の比率は3cm未満で41/47(87.2%), 3cm以上で10/36(27.8%)であった。

2. 治療方法と統計手法

全例にまずTURBTを施行し臨床病期の決定と同時に可能な限り腫瘍を減量した(以下, aggressive TURBT)。TURBT

による粘膜反応が消退する2~3週間後より放射線治療(4MVあるいは10MV X線)を開始した。初めに全骨盤照射とし、上縁はL5下縁、下縁は閉鎖孔下縁を原則としたが腫瘍の進展範囲によってはより下方へ広げた。前後対向2門で1回線量1.8~2.0Gyとし、40~45Gy/4~5週照射後、照射野を全膀胱に絞り4門あるいは360度回転照射で20~25Gy/2~2.5週を追加した。照射野を縮小する際には50%ヨード造影剤40mlと空気10ccで膀胱造影を施行した。照射直前に排尿させ膀胱を虚脱させた。放射線治療終了1~3カ月後に膀胱鏡で効果判定を行った。放射線治療直後に腫瘍が完全消失していない場合でもさらに数カ月経過観察を行い、腫瘍残存が明らかであれば救済手術を考慮した。腫瘍が完全消失した場合は、その後3~6カ月間隔で膀胱鏡を施行した。経過観察中に浸潤性病変を認めた場合には膀胱全摘術を、表在性病変を認めた場合にはTURBT, 膀胱内化学療法もしくはそれらの併用を行った。

全生存率, 膀胱温存生存率は放射線治療開始日を起点としてKaplan-Meier法で算出し、生存率の比較はLogrank検定を用いた。追跡不能3例と死因が特定できなかった5例は最終観察日で原病死とした。膀胱温存生存率は膀胱機能が喪失した時点(萎縮膀胱および膀胱全摘術や尿管皮膚瘻等の尿路変更術が施行された場合)においても死亡として算出した生存率である。予後因子の多変量解析は、Coxの比例ハザードモデルを用いた。検討した因子は、深達度(T2 vs. T3), R因子(R0 vs. R1), 年齢(70歳未満 vs. 70歳以上), 腫瘍径(3cm未満 vs. 3cm以上), 腫瘍形態(乳頭状 vs. 非乳頭状)および組織学的異型度(grade 2 vs. grade 3)の6項目とした。追跡不能3例を除いた経過観察期間は最短33カ月, 最長205カ月で中央値は76カ月であった。最終経過観察日は1994年5月1日とした。

結 果

1. 全生存率

全例の5年, 10年生存率はそれぞれ37.6%, 27.1%であった。深達度別の5年生存率はT2, T3それぞれ51.2%, 25.1%で、T4は17カ月以内に全例死亡した(Fig. 1)。R因子別の5年生存率は、R0で54.1%, R1で12.5%であった(Fig. 2)。深達度とR因子を組み合わせた5年生存率は、T2R0: T2R1, T3R0: T3R1それぞれで56.3%: 28.6%, 49%: 9.5%, T2-3R0: T2-3R1では54.1%: 14.3%であった(Table 2A)。腫瘍径別の5年生存率は3cm未満で47.5%, 3cm以上で25.0%であった(Fig. 3)。全生存時間を目的変数とした単変量解析では、R因子, 腫瘍径, 深達度が有意な因子で、T2-3症例79例に限定した多変量解析では、R因子のみが有意な因子であった(Table 3)。年齢は有意な傾向がみられた($p = 0.06$)。

2. 膀胱温存生存率

全例の5年, 10年膀胱温存生存率はそれぞれ28.3%, 17.7%であった。深達度別の5

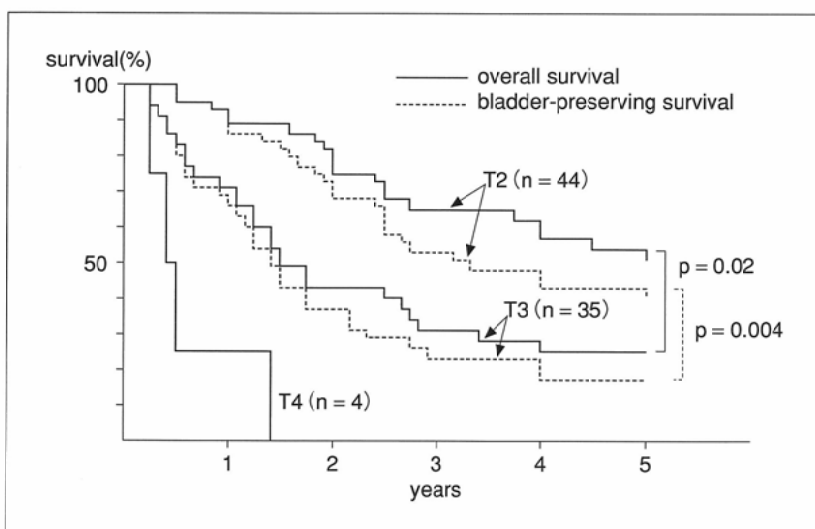


Fig. 1 Overall and bladder-preserving survival rates by depth of invasion.

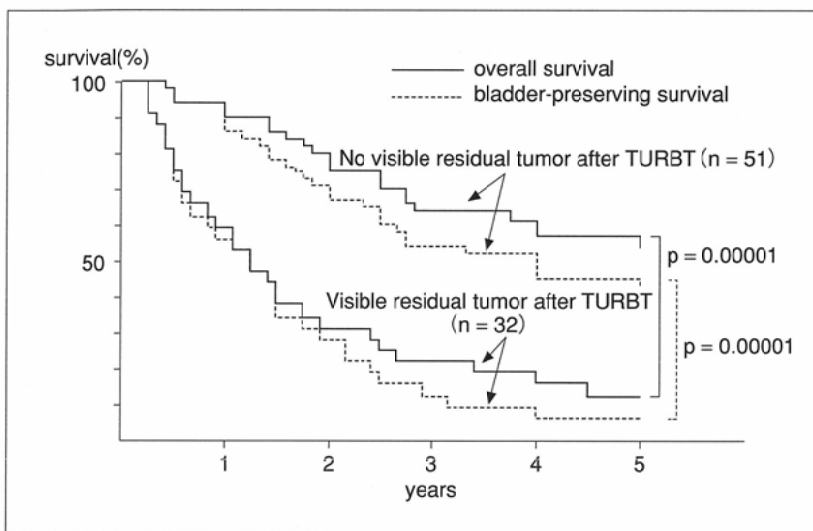


Fig. 2 Overall and bladder-preserving survival rates by visible or no visible residual tumor after TURBT.

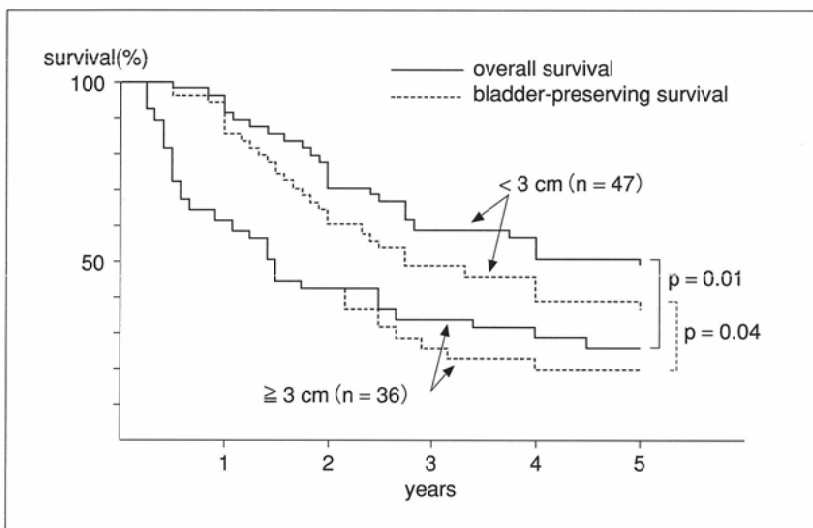


Fig. 3 Overall and bladder-preserving survival rates by tumor diameter.

年膀胱温生存率はT2, T3それぞれで39.9%, 17.1%であった(Fig. 1). R0, R1の5年膀胱温生存率はそれぞれ42.6%, 6.2%で有意にR0が良好であった(Fig. 2). 深達度とR因子を組み合わせた5年膀胱温生存率はTable 2Bの通りであった. T2R0, T3R0の5年膀胱温生存率はそれぞれ48.4%, 28.6%でT2R0の方が良好であったが, 統計学的有意差は認めなかった($p = 0.36$). 腫瘍径別の5年膀胱温生存率は3cm未満で35.1%, 3cm以上で19.4%であった(Fig. 3). 膀胱温生存時間を目的変数とした単変量解析ではR因子, 深達度, 腫瘍径が有意な因子で, 多変量解析ではR因子のみが有意な因子であった(Table 4).

3. 残存腫瘍および局所再発に対する救済治療

放射線治療後19例に残存腫瘍を認め, 部分切除術, TURBTをそれぞれ1例に施行した. 残り17例は全身状態不良・手術拒否のため対症的治療に終わった. 膀胱部分切除術を施行した1例は3カ月後に癌死, TURBTを施行した1例は30カ月後に腹膜転移により死亡した. 腫瘍が完全消失した64例のうち局所を最後まで観察し得た症例は49例であった. 49例中19例(38.8%)に再発を認めており, 10例に膀

胱全摘術, 7例にTURBTが施行された. 残り2例は全身状態不良・高齢のため対症的治療に終わった. 膀胱全摘術後の5年生存率は66.7%, TURBT後の5年生存率は57.1%であった. 49例のR因子別の内訳はR0: 39例, R1: 10例であった. R0 39例では局所再発は12例(30.8%)に認められ, 膀胱全摘術が5例に, TURBTが6例に施行され, 残り1例は尿管皮膚瘻に終わった. 12例の救済治療施行後の5年生存率は75.0%であった. R1 10例では局所再発は7例(7/10, 70.0%)に認められ, 膀胱全摘術が5例に, TURBTが1例に施行され, 残り1例は対症的治療に終わった. 7例の救済治療施行後の5年生存率は33.3%であった.

4. 遠隔転移

20例(24.1%)に遠隔転移を認めた. うち8例は局所再発を伴っていた. 部位は骨が最も多く14例で, 他は肝臓4例, 肺4例, 腹膜4例, 脳2例, 皮膚2例, リンパ節4例であった. 深達度別ではT2が11例, T3が8例, T4が1例であった. 異型度別では大部分がgrade 3で17例, grade 2が3例であった.

5. 有害事象

急性有害事象は頻尿, 下痢, 排尿痛などの膀胱腸管症状が主体であった. 症状は軽微なものが多く, 数日以上の治療中断が必要であった症例は5例のみであった.

晩期有害事象としては, 放射線治療終了後6カ月以上経過観察ができた80例のうち4例に萎縮膀胱を認め2例に膀胱全摘術, 2例に尿管皮膚瘻造設術を施行した. また, 2例に出血性直腸炎を認め, うち1例に人工肛門を造設した. 出血性膀胱炎は再発病変による出血と区別が困難であるため, 最終膀胱鏡観察日まで再発を認めなかった42例(原因不明・他病死12例を含む)に限ってみると, 7例に出血性膀胱炎を認め, うち1例に膀胱粘膜のホルマリン固定と同時に尿管皮膚瘻造設術を施行した.

考 察

aggressive TURBT後に根治的放射線治療を施行した浸潤性膀胱癌83例の治療成績をもとに, この膀胱温療法の治療成績に影響を及ぼす因子を解析した.

Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析においては, 全生存率ならびに膀胱温生存率に影響を及ぼす因子は肉眼的残存腫瘍の有無であった. この因子に関しては, 1985年にShipleyら¹⁾がその重要性を指摘し, その後Pollackら⁶⁾, Sauerら¹⁶⁾が多変量解析からその重要性を強調している. 腫瘍の容積を十分に減量できれば, 同時に放射線抵抗性低酸素細胞の再酸素化も期待でき, 局所制御率の向上につながると推測できる. 5年生存率, 5年膀胱温生存率はT2-3R1

Table 2 Overall and bladder-preserving survival rates by a combination of depth of invasion and visible or no visible residual tumor after TURBT

	R0	R1		R0	R1
(A) T2	56.3%	28.6%	NS	48.4%	0%
T3	49.0%	9.5%			
T2-3	54.1%	14.3%		42.6%	7.1%

$p = 0.0005$ (A), $p = 0.000002$ (A), $p = 0.01$ (B), $p = 0.04$ (B), $p = 0.000002$ (B)

NS: not significant

Table 3 Results of univariate and multivariate analyses of factors influencing overall survival

Covariate	Univariate		Multivariate		
	p-value	p-value	Hazard ratio	95% confidence interval	
				Lower limit	Upper limit
Stage	0.02	0.14	1.54	0.86	2.73
R status	0.00 ^{#1}	0.00 ^{#2}	3.59	1.68	7.70
Age	0.16	0.06	1.80	0.98	3.27
Size	0.01	0.85	1.07	0.51	2.24
Morphology	0.24	0.47	0.80	0.44	1.45
Grade	0.53	0.77	0.90	0.44	1.83

#1: 0.00001, #2: 0.001

Table 4 Results of univariate and multivariate analyses of factors influencing bladder-preserving survival

Covariate	Univariate		Multivariate		
	p-value	p-value	Hazard ratio	95% confidence interval	
				Lower limit	Upper limit
Stage	0.00 ^{#1}	0.10	1.60	0.92	2.80
R status	0.00 ^{#2}	0.00 ^{#3}	3.30	1.57	6.94
Age	0.55	0.34	1.31	0.75	2.27
Size	0.04	0.60	0.83	0.41	1.67
Morphology	0.07	0.86	1.05	0.60	1.83
Grade	0.78	0.90	0.96	0.50	1.86

#1: 0.004, #2: 0.00001, #3: 0.002

では14.3%, 7.1%であったのに対し, T2-3R0では54.1%, 42.6%であった. 筋層への深達度も当然, 生存率に影響するはずであり^{3),6),8),19),20)}, 単変量解析では全生存率, 膀胱温存生存率の両者において有意な因子であったが, 多変量解析では有意とならなかった. 腫瘍径も同様に単変量解析では有意に, 多変量解析では有意ではなかった. 深達度の浅いあるいは小さい病変は肉眼的残存が少なく, 深いあるいは大きい病変は肉眼的残存が多いという両者の相関関係(R0の比率はT2で84.1%, T3で48.6%, また, 腫瘍径 3cm未満で87.2%, 3cm以上で27.8%)により, 多変量解析では最も影響力の強い“肉眼的残存腫瘍の有無”が代表の因子として選択されたと考えられる. すなわち, “肉眼的残存腫瘍の有無”は深達度と腫瘍径の両者を含めて決定される因子といえよう.

年齢, 腫瘍形態, 異型度は単変量, 多変量解析ともに, 全生存率, 膀胱温存生存率に有意に影響を及ぼさなかったが, 年齢は全生存率にのみ影響を及ぼす傾向がみられた. 他の背景因子の影響を除外すれば, 70歳以上の高齢者がそれ以下の症例に比べて, 生存時間が短いことは当然かもし

れない.

最近の浸潤性膀胱癌に対するchemoradiationでは40Gy程度での再評価で腫瘍が完全消失し, 生検・尿細胞診が陰性の症例(病理学的complete response, 以下病理学的CR)に限定して膀胱温存療法を行い, T2-T4に対し5年生存率で50%強, 5年膀胱温存生存率で40%強を得ている^{7),11),15),16)}. 今後, これらの膀胱温存の適応でも局所再発を来した症例を分析し, 危険因子を同定する必要がある. その際には深達度, 腫瘍径などの治療前の因子とともにTURBTにより腫瘍をどの程度完全に切除し得たかも検討すべきである. すなわち病理学的にも切除し得たかどうか, 肉眼的には切除し得たかどうか, 肉眼的にも腫瘍が残存したかを判定し, それぞれの症例がどの程度照射後の再評価で病理学的CRが得られたか, さらに温存後に再発したかを検討することは今後の温存療法の適応をさらに妥当なものにできると考えられる. また, 最近の画像診断の進歩はめざましく, 特にmagnetic resonance imaging (MRI)は筋層自体を明瞭に描出することが可能であり深達度の正診率が高いと報告されている²¹⁾. 深達度の正診率が向上することで温存療法の適応

がより明瞭化するであろう。

過去に報告されている根治的放射線治療では当施設の症例と同様に、「根治的放射線治療を行い、再発・残存が明らかになった時点で手術する」方針であったため、40Gy程度での病理学的検索も含めた再評価はなされていない。一方、最近報告されているchemoradiationは膀胱温存の適応を上述のごとく厳密にしているために、その優れた温存成績が化学療法の併用そのもののためか、膀胱温存の適応にあるのかは断定できない。今後の膀胱温存療法はchemoradiationが主流になることに異論はないが、化学療法の副作用は決して小さいとはいえず、レジメンによっては10~38%の症例で治療が未完遂に終わったと報告されている^{15),17)}。膀胱癌症例は高齢者が中心であり腎機能を含め耐容性が低いため、全例が化学療法のよい候補とはならない。一方、TURBTと根治的放射線治療は侵襲が少なく、高齢者にも安全に施行できる。化学療法を併用せずに放射線治療単独で治療する症例は今後、高齢者、合併症を有する高リスク例が主たるものになるであろうが、たとえ全例に根治照射を施行するにしても、途中病理学的検索を含めた放射線治療効果の再評価が今後の膀胱温存療法適応の明瞭化のために

も重要である。

結 語

浸潤性膀胱癌83例の治療経験をもとに、TURBT後の根治的放射線治療成績に影響を及ぼす因子を同定し、今後の膀胱温存療法について考察した。全生存ならびに膀胱温存生存時間に影響を及ぼす因子は単変量解析ではTURBT後の肉眼的残存腫瘍の有無、深達度、ならびに腫瘍径であったが、Cox回帰分析ではTURBT後の肉眼的残存腫瘍の有無であった。5年生存率、5年膀胱温存生存率はT2-3R1では14.3%、7.1%であったのに対し、T2-3R0では54.1%、42.6%であった。年齢、腫瘍形態、異型度は単変量、多変量解析ともに、全生存率、膀胱温存生存率に影響を及ぼさなかったが、年齢は全生存率にのみ影響を及ぼす傾向がみられた。

浸潤性膀胱癌の放射線治療成績はTURBTにより膀胱鏡的に隆起腫瘍病変をすべて切除し得たか否かに大きく影響され、切除し得た症例の治療成績は最近報告されているchemoradiationによる膀胱温存成績に近いものであった。

文 献

- 1) Koiso K, Shipley WU, Keuppen S, et al: The status of bladder preserving therapeutic strategies in the management of patients with muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol* 2: 49-57, 1995
- 2) Quilty PM, Kerr GR, Duncan W: Prognostic indices for bladder cancer: Analysis of patients with transitional cell carcinoma of the bladder primarily treated by radical megavoltage x-ray therapy. *Radiother Oncol* 7: 311-321, 1986
- 3) Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Thomas GM, et al: Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: Failure analysis. *J Urol* 142: 1448-1454, 1989
- 4) Raghaven D, Shipley WU, Garnick MB, et al: Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 322: 1129-1138, 1990
- 5) Mamegham H, Fisher R, Mamegham J, et al: Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 247-254, 1995
- 6) Pollack A, Zagars GK, Swanson DA: Muscle-invasive bladder cancer treated with external radiotherapy: Prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 267-277, 1994
- 7) Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al: Invasive bladder cancer: Treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 937-943, 1997
- 8) Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM: Can chemoradiotherapy plus transurethral tumor resection make cystectomy unnecessary for invasive bladder cancer? *Oncology* 4: 25-39, 1990
- 9) Chauvet B, Brewer Y, Felix-Faure C, et al: Combined radiation therapy and cisplatin for locally advanced carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 72: 2213-2218, 1993
- 10) 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
- 11) Dunst J, Sauer R, Schrott KM, et al: Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 261-266, 1994
- 12) Abratt RP, Pontin AR, Barnes RD: Neo-adjuvant chemotherapy and radical irradiation for locally advanced bladder cancer: A phase 2 study. *Eur J Surg Oncol* 20: 576-579, 1994
- 13) Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, et al: Alternating chemoradiotherapy in bladder cancer: A conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 173-178, 1995
- 14) Given RW, Parsons JT, McCarley D, et al: Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: A five-year follow-up. *Urology* 46: 499-505, 1995
- 15) Tester W, Caplan R, Heaney J, et al: Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of radiation therapy oncology group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 126: 119-126, 1996
- 16) Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, et al: Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 121-127, 1998
- 17) 宮永直人, 赤座英之: 局所浸潤癌における膀胱温存をめざした集学的治療. *癌の臨床* 42: 1309-1314, 1996
- 18) UICC: TNM classification of malignant tumors (4th, fully revised edition). 1987, Springer-Verlag, Berlin
- 19) Shipley WU, Rose MA, Perrone TL, et al: Full-dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: Clinical and histological factors prognostic of improved survival. *J Urol* 134: 679-683, 1985
- 20) Quilty PM, Duncan W: Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: Analysis of survival and control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 853-860, 1986
- 21) Kim B, Semelka RC, Ascher SM, et al: Bladder tumor staging: Comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 193: 239-245, 1994