

特集・がん再発治療の現況 (2)

膀胱全摘後の膀胱癌再発に対する治療の現況

Current Therapy for Recurrent Bladder Cancer Following Radical Cystectomy

原 昇 斉 藤 俊 弘 北 村 康 男 小松原 秀 一

Noboru HARA, Yasuo KITAMURA, Toshihiro SAITO and Shuichi KOMATSUBARA

要 旨

筋層浸潤を伴う非転移膀胱癌の標準治療は膀胱全摘である。その5年生存率は約50%と不良であるにも関わらず、再発後の臨床経過に関する検討は皆無である。当科における全摘後再発膀胱癌患者の治療と経過を検討した。非転移浸潤性膀胱癌に対し膀胱全摘除術が施行され治癒切除と診断されたが、局所再発または遠隔転移にて再発を認めた70症例（男性56例、女性14症例）を対象とした。主な再発部位は骨盤内局所再発24例、骨18例、遠位リンパ節11例であった。術後再発までの期間は2-26ヶ月（平均8ヶ月）であった。再発後、15症例に治癒的化学療法が行われ、短期成績では完全寛解（CR）を2例に、部分寛解（PR）を6例に認めた。13症例に補助照射が行われ、9症例（69%）でPRを得た。術後5年生存率は10.0%、10年生存率は2.8%であった。再発から死亡までの期間は、術後1年以内の再発で、平均7ヶ月、1年より後の再発で、平均12ヶ月であった。術前後補助療法が行われなかった31症例に限ると、再発後、何らかの治療が行われた群の年齢（66.6±6.2歳）は行われなかった群の年齢（73.4±6.6歳）より低い傾向があった。過去の検討でも、我々の経験でも膀胱癌全摘後再発の予後・治療成績は不良である。当科においても、他科の協力を得ながら、様々な再発後治療に取り組んでおり、効果及び副作用の評価中である。

はじめに

尿路上皮癌は尿路全体にわたって多発する傾向がある（空間的多発性）。また、それらは時間的に多発することも周知である¹⁾。尿路上皮癌の再発を議論する際、これら尿路再発とそれ以外の局所再発及び遠隔転移再発を別個に検討する必要がある。以下、我々は膀胱全摘後、局所再発または遠隔転移が出現した症例につき話を進める。

本邦における筋層浸潤を伴う非転移膀胱癌の標準治療は膀胱全摘である。膀胱全摘を受けるに至った患者の予後は病期に依存する。一般的に、その5年生存率は筋層にとどまるpT2では70%を超えるものの、pT3では52%、隣接臓器に浸潤するpT4では36%である^{1,2)}。当科に於いても5年生存率はpT2で71%、pT3で46%、pT4で33%、全体で約50%と同等である（図1）。

膀胱全摘後の再発は局所より遠隔転移が多く、救済療法は進行膀胱癌に対し頻用されるMVAC(methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatinum)療法などの多剤化学療法が中心となる³⁾。しかしながら、その対策は再発予防に重点を置かれているのが現状であり、再発後の経過・救済に関する介入はこれまではほぼ皆無と言ってよい。欧米の主要なガイドラインの書き出しは須く、「一般的にその予後は不良である。」で始まり、結論がないまま数行でパラグラフは終わる^{4,5)}。再発に対し、先述のMVAC療法に対する反応は比較的良好とされるが、その奏功率は39%にとどまり、予後の改善に関しては疑問視する声が多い^{6,7)}。引き続き、新規抗癌剤を用いた幾つかのTrialがあるが、奏功率は20-27%程度である^{8,9)}。この現状をふまえて、当科における再発膀胱癌患者の現状を検討してみる。

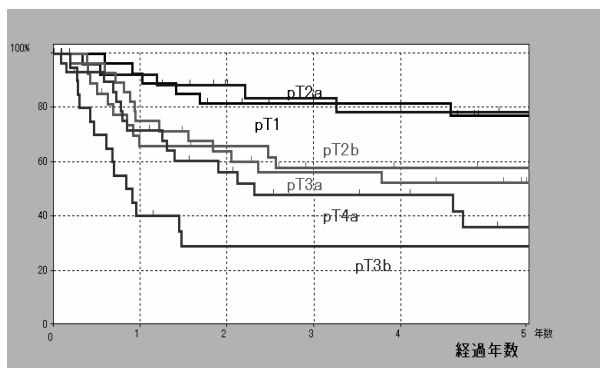


図 1 T stage 別膀胱全摘後の非再発率。pT1：上皮結合組織，pT2a：浅部筋層，pT2b：深部筋層，pT3a：顕微鏡的周囲脂肪組織，pT3b：肉眼的壁外腫瘍，pT4a：骨盤壁・腹壁を除く隣接臓器までの浸潤。pT2a vs 2b： $p < 0.05$ ，pT2a,b vs 3b： $p < 0.01$ ，pT4a vs 3b： $p < 0.05$ 。

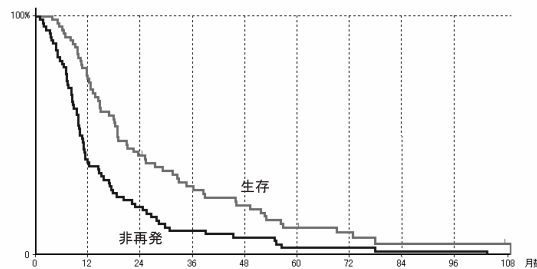


図 2 膀胱全摘後再発を認めた非転移浸潤性膀胱患者における非再発及び生存曲線。

膀胱全摘除術後の再発症例：背景

対象は1980年6月から2003年6月までに非転移浸潤性膀胱癌に対し膀胱全摘除術が施行され治癒切除と診断されたものの、局所再発または遠隔転移にて再発を認めた70症例（男性56例、女性14症例）とした。膀胱全摘時の平均年齢は64.9歳(40-82歳)であった。根治的外科療法に加え、7例でcisplatinを中心とした術前治癒的化学療法と術後低用量化学療法が行われていた。10例でcisplatinを中心とした術前治癒的化学療法が併用されていた。20例でcisplatinを中心とした術後低用量化学療法が、2例でその他の術後低用量化学療法が行われていた。2例で術後骨盤内補助的照射が併用されていた。これら患者群における再発後の治療、予後を検討した。統計量の差の評価にはWelsh-corrected T test及び χ^2 -testを用いた。生存曲線はKaplan-Meier法にて作成し、Logrank法にて検定を行った。

再発後治療：短期及び長期成績

再発の部位が複数箇所及びぶ症例を、半数近くの32症例に認めた。主な再発部位は骨盤内局所再発24例、骨18例、遠位リンパ節11例であった。

術後再発までの期間は2-26ヶ月(平均8ヶ月)であった(図2)。前述の補助療法ごとに、再発後に試みられた治療とその短期成績を表1に示す。再発後、15症例に治癒的化学療法が行われ、短期成績は完全寛解(CR)2例、部分寛解(PR)6例を含む53%の奏功率であった(表2)。13症例に補助的放射線療法が行われ、9症例(69%)でPRを得た。術後5年生存率は10.0%、10年生存率は2.8%であった(図2)。術前後補助療法及び再発後治療が予後に与える影響は認めなかった。再発から死亡までの期間は、術後1年以内の再発で、平均7ヶ月、1年以内の再

発で平均12ヶ月であった。

術前後何らかの補助療法が行われていた39症例の年齢(61.5±8.6歳)は補助療法がなかった31症例の年齢(69.3±8.3歳)より低かった($p=0.003$)。再発後、何らかの治療が行われた群と行われなかった群の背景因子に差はなかった。また、補助療法により、再発後の治療方法に差は認めなかった。しかしながら、術前後補助療法が行われなかった31症例に限ると、再発後、何らかの治療が行われた群の年齢(66.6±6.2歳)は行われなかった群の年齢(73.4±6.6歳)より低い傾向があった(有意差なし)。

表 1 術前後補助療法，再発後治療及び短期成績

術前後補助療法(患者数)	再発後治療(患者数)	治療成績(患者数)
術前治癒的+術後低用量化学療法(7)	治癒的化学療法(1)	PR (1)
	補助的照射(2)	PR (1)
	姑息的照射(2)	
術前治癒的化学療法(10)	治癒的化学療法(2)	PR (1)
	補助的照射(2)	PR (2)
	低用量化学療法(1)	
術後低用量化学療法(2)	姑息的照射(2)	
	治癒的化学療法(6)	CR (1), PR (3)
	補助的照射(3)	PR (2)
無し(31)	姑息的照射(1)	
	治癒的化学療法(6)	CR (1), PR (3)
	補助的照射(6)	PR (4)
	低用量化学療法(2)	
	姑息的照射(4)	

治療成績は治療対象にした再発部位において治療効果を認めたもの。補助的照射は低用量化学療法を併用した症例を含む。治癒的化学療法は2コース以上の標準的多剤または単剤を用いた症例とし、それ以外の化学療法(姑息的治療を含む)を低用量化学療法とした。CR：完全寛解，PR：部分寛解

治療の現状と今後

何れの癌種にも当てはまることではあるが、膀胱癌と一括りにされる疾患スペクトラムは生物学的にも臨床的にも実に広く、そのFateは悲喜こもごもである。よって、ドグマに沿った膀胱癌という現象の記述は、当然ながら、多岐亡羊に渡る。逆に全摘後再発という範疇を対象とした検討は、文字通り悪性腫瘍としての膀胱癌を純粋に見つめ直す又とない機会となろう。しかしながら、過去の検討でも、我々の経験でも、全摘後再発膀胱癌の生存・長期治療成績は極めて不良である。膀胱全摘はコントロール困難な症状による耐え難い苦痛から患者を解放する手段でもあるが、患者にとってその再発は、尚、その意味するところを変えるものではない。よって、今回の検討でも見られるように、全摘後再発を回避すべく様々な術前・術後補助療法が試みられてきている。が、今日まで、統計的に有意とされる療法は散見されるものの、標準治療と呼ぶにはほど遠い。それでも、⁶⁷Gaを組み合わせた多剤療法が67%の奏効率を得たという報告や、Paclitaxelが有望であると話題もある^{10,11})。また、今回の検討では再発後の補助療法に放射線療法が用いられた症例が少なくなかった。これに関しても統一した見解・指針はなく、検討は別の機会に譲りたい。

癌の再発は、僅かな腫瘍細胞の残存あるいは微少転移から起こる。微少転移の術前診断が可能となれば、手術適応や術前化学療法などの治療法の選択を更に的確に行える可能性がある。現在、治療だけでなく、診断の面からも泌尿器腫瘍の再発をテーマにした研究を行っている。^{12,13,14})

今回の検討では、再発後の治療の適応は患者のPerformance Statusに依存することが示唆されるが、それ以外の根拠には乏しいと考えられた。今回のテーマは、何を信じる？何故信じる？といった臨床医の葛藤そのものともとれる。我々もPaclitaxelによる救済維持療法や、治療放射線科の協力の下、肝転移に対する動注療法などを試みており、それらの有用性を評価中である。今後のこの領域に於ける新しい知見と更なる進展に期待したい。

文 献

- 1) Montie JE. Follow-up after cystectomy for carcinoma of the bladder. *Urol Clin North Am* 21 ; 639-643, 1994.
- 2) Flemming ID, Cooper JS, Henson DE., editors. *Urinary bladder. AJCC Cancer Staging Manual, 5th ed.* Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 241-243, 1997.
- 3) Skinner DG, Lieskovsky G. Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. *J Urol* 131 ; 1069-1072, 1984.
- 4) National Cancer Institute. *Bladder Cancer: Treatment Health Professional Version*
- 5) National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2006. Bladder Cancer Version 1*
- 6) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer* 64 ; 2448-2458, 1989.
- 7) Loehrer PJSr, Einhorn LH, Elson PJ, et al: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992 Jul ; 10(7) : 1066-73. Erratum in: *J Clin Oncol* 11 ; 384, 1993.
- 8) Hussain SA, James ND: The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol* 4 ; 489-497, 2003.
- 9) Bamias A, Tiliakos I, Karali MD, et al: Systemic chemotherapy in inoperable or metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 22 ; 223-229, 2005.
- 10) Einhorn LH, Roth BJ, Ansari R, et al: Phase II trial of vinblastine, ifosfamide, and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 12 ; 2271-2276, 1994.
- 11) Bajorin DF. Paclitaxel in the treatment of advanced urothelial cancer. *Oncology (Williston Park)* 14 ; 43-52, 2000.
- 12) Hara N, Kasahara T, Kawasaki T, et al: Reverse transcription-polymerase chain reaction detection of prostate-specific antigen, prostate-specific membrane antigen, and prostate stem cell antigen in one milliliter of peripheral blood: value for the staging of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 8 ; 1794-9, 2002.
- 13) Hara N, Kasahara T, Kawasaki T, et al: Frequency of PSA-mRNA-bearing cells in the peripheral blood of patients after prostate biopsy. *Br J Cancer* 85 ; 557-62, 2001.
- 14) Yamana K, Bilim V, Hara N, et al: Prognostic impact of FAS/CD95/APO-1 in urothelial cancers: decreased expression of Fas is associated with disease progression. *Br J Cancer* 93 ; 544-51, 2005.