

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 塚本 泰司

平成15(2003)年3月

研究報告書目次

目次

I. 総括研究報告書

- 浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究 ————— 1
塚本 泰司

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 6

III. 研究成果の刊行物・別刷

- 1) Nomura T, Nakagawa M, et al.: Clinical significance of thymidine phosphorylase synthetase expression in bladder cancer. Int. J. Urol., 2002; 9: 368-376. ————— 7
- 2) Wang L, Habuchi T, Takahashi T, Mitsumori K, Kamoto T, Kakehi Y, Kakinunma H, Sasto K, Nakamura A, Ogawa L and Kato T: Cyclin D1 gene polymorphism is associated with an increased risk of urinary bladder cancer. Carcinogenesis, 2002; 23: 257-264. ————— 16
- 3) Kuroda M, Meguro N, Maeda O, et al.: Stage specific follow-up strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder. Int. J. Urol., 2002; 9: 129-133. ————— 24

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
総括研究報告書

浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究

主任研究者名 塚本 泰司 札幌医科大学医学部教授

研究要旨

浸潤性膀胱癌の予後改善のための最適な治療法の確立および同時に浸潤性膀胱癌の予後規定因子を特定するために潤性膀胱癌に対する術前 MVAC 療法の臨床的有用性と標準治療である根治的膀胱摘除単独療法とをランダム化比較試験を計画した。さらに、浸潤性膀胱癌の予後に関連する種々の因子を検討し、その臨床的有用性の検討を行った。臨床試験では、根治的膀胱摘除前の術前 2 コースの MVAC 療法が根治的膀胱摘除単独より浸潤性膀胱癌の生存率を向上させるか、を検討することを基準とするプロトコールを完成した。この臨床研究の基礎資料として、班員 3 研究施設で根治的膀胱摘除を行った 825 例の臨床経過の分析では、術前化学療法が臨床病期によっては予後改善に有効である可能性が示唆された。根治的膀胱摘除症例と膀胱温存症例における QOL の比較では、膀胱を温存したことが QOL に影響する傾向を認めた。浸潤性膀胱癌の予後因子の検討では、癌の浸潤様式は化学療法の反応性とは関係しなかった。しかし、thymidine phosphorylase の発現が浸潤癌で亢進しており予後因子としての可能性があると思われた。また、cyclin D1 遺伝子多型も癌の進展と相関する傾向が判明した。

分担研究者

高橋 敦(札幌医科大学 講師)、篠原信雄(北海道大学 講師)、佐藤一成(秋田大学 助教授)、富田善彦(山形大学 教授)、小松原秀一(新潟県立がんセンター新潟病院 臨床部長)、赤座英之(筑波大学 教授)、西澤 理(信州大学 教授)、五十嵐辰男(千葉大学 助教授)、藤元博行(国立がんセンター中央病院 医長)、中澤速和(東京女子医大 助教授)、杉村芳樹(三重大学 教授)、小野佳成(名古屋大学 助教授)、黒田昌男(日生病院 部長)、小川 修(京都大学 教授)、平尾佳彦(奈良医科大学 教授)、林 正(日赤和歌山医療センター 部長)、津島知靖(岡山大学 助教授)、笈善行(香川医大 教授)、荒井陽一(東北大学 教授)、上田昭一(熊本大学 教授)、中川昌之(鹿児島大学 教授)

A. 研究目的

本研究では、浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱摘除における適切な補助治療の確立を主目的としている。

- 1) 標準的治療である根治的膀胱摘除の補助療法としての治療法を確立するために、浸潤性膀胱癌に対する術前 MVAC 療法の臨床的有用性と標準治療である根治的膀胱摘除単独療法とをランダム化比較試験により評価する。この目的のために最適なプロトコールの作成を行う。
- 2) 浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱摘除を中心とした現時点での治療成績を明らかにする。
- 3) 浸潤性膀胱癌の予後に関連する種々の因子を検討し、その臨床的有用性を確立する。以上の検討から、浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱摘除+補助化学療

法の標準治療としてのエビデンスを確立する。

B. 研究方法

- 1) 浸潤性膀胱癌に対する術前 MVA 療法の臨床的有用性と標準治療である根治的膀胱摘除単独療法とを承認されたランダム化比較試験のプロトコールコンセプトに基づき最終的なプロトコールを作成する。
- 2) 研究参加施設で根治的膀胱摘除を行った浸潤膀胱がんの治療成績と問題点を明らかにする。
- 3) 浸潤性膀胱がんの予後推定因子を特定するために、臨床病理学的因子、分子生物学的因子の特定とこれらの因子が浸潤性膀胱がんの予後に与える影響を検討する。

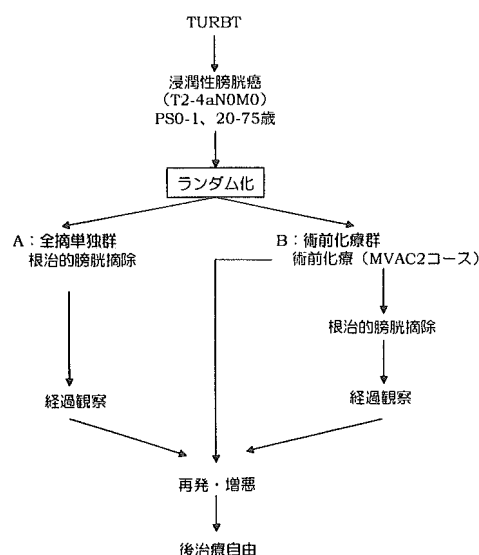
本年度の研究では、計画している臨床研究の実施およびその結果を含まず、また、基礎研究もこれでの各施設で保存していた検体を使用していること、個人が特定される情報は全く使用されていないこと、などから倫理的問題となる可能性はなかった。

C. 研究結果

1) プロトコール

臨床試験のプロトコールを最終的に確立したが、その概要は以下の通りである。

【臨床試験のシェーマ】



【目的】

浸潤性膀胱癌に対する術前 MVAC 療法の臨床的有用性を、標準治療である根治的膀胱摘除(全摘)単独療法とのランダム化比較試験により評価する。Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoint は無増悪生存期間、手術合併症発生割合、術前化学療法の有害事象発生割合、病理学的腫瘍非残存割合、QOL である。

【対象】

- a) 下記の条件すべてを満たす T2-4aNOM0 の症例(ただし経尿道的腫瘍切除で癌が完全に切除されたと考えられる症例、あるいは前立腺間質への浸潤が疑われる症例は除く)
 - ① 画像診断で膀胱筋層以上への浸潤疑われた症例
 - ② 経尿道的腫瘍切除標本の病理組織学検査で、膀胱筋層以上への浸潤が明確に確認された尿路上皮癌(pT2 以上)の症例
 - ③ 画像診断(腹部骨盤 CT または MRI、胸部 CT、骨シンチ)で、リンパ節転移、遠隔転移が認められない(NOM0)症例
- b) 浸潤性膀胱癌診断時に、同時性の膀胱以外の尿路上皮に発生した癌(表在性、浸潤性を問わない)と診断、または疑いは除く
- c) 浸潤性膀胱癌に対して未治療例
- d) 表在性膀胱癌に対し、TURBT 以外の手術(膀胱部分切除など)、抗がん剤の全身投与(経口投与も含む)あるいは動脈内投与、放射線治療のいずれの治療歴もない(抗がん剤膀胱内注入療法、BCG 膀胱内注入療法の治療歴は問わない)
- e) 他のがん種・疾患に対して、化学療法、放射線治療いずれの治療歴もない
- f) 表在性膀胱癌以外の尿路上皮に発生する癌の既往がない
- g) 経尿道的腫瘍切除後 8 週以内の症例
- h) 年齢 20 歳以上 75 歳以下

- i) PS 0-1
- j) 臓器機能が保たれている
- k) 文書により本人から同意が得られている

【治療】

- A 群(全摘単独群):根治的膀胱摘除
登録後 4 週以内に根治的膀胱摘除(全摘)を施行する。
- B 群(術前化療群):術前化学療法(MVAC)
+根治的膀胱摘除

登録後 4 週以内に、術前化学療法(MVAC 療法)を 4 週 1 コースとして、計 2 コース行う。その後、化学療法終了後 4 週以内(2 コース目の Day22 から数えて 4 週間以内)に根治的膀胱摘除術を施行する。用いる抗癌剤と投与時期は以下の通りである。

Day 1: methotrexate 30mg/m² IV
 Day 2: vinblastine 3mg/m² IV
 doxorubicin 30mg/m² IV
 cisplatin 70mg/m² DIV
 Day 15: methotrexate 30mg/m² IV
 vinblastine 3mg/m² IV
 Day 22: methotrexate 30mg/m² IV
 vinblastine 3mg/m² IV

いずれの群でも尿路変向・再建術として、尿管皮膚瘻術、回腸(結腸)導管造設術、代用膀胱形成術(自己導尿型あるいは自排尿型)のいずれかを実施する。

プロトコル治療中、および再発・転移が確認されるまでは、プロトコル規定外の化学療法・放射線療法・手術療法は行わない。再発後の後治療は問わない。

いずれの群でも QOL に関する調査を行う。

【予定登録数と研究期間】

予定登録症例:360 例。登録期間 3 年、追跡期間 5 年、計 8 年間。

このプロトコルは JCOG の臨床試験審査委員会で承認され、現在参加 37 施設の倫理委員会で検討されている。

2) 研究参加施設における浸潤性膀胱癌の治療成績の検討

参加施設のうち 3 施設が合同で 825 例の根治的膀胱摘除を行った浸潤性膀胱癌症例の臨床経過を検討した。その結果、対象全例を解析すると、術前化学療法群、術後化学療法群、化学療法未施行群で生存率に有意差を認めなかった。しかし術前病期 T3N0 に限定した場合、5 年生存率はそれぞれ、術前化学療法群(n=74)が 74%、非施行群(n=96)が 62%であった(p=0.084)。また病理学的病期 pT3aN0 例の 5 年生存率は、術後化学療法施行群(n=23)が 91%、非施行群(n=44)が 62%(p=0.037)であり、pT3bN0 例の 5 年生存率は、術後化学療法施行群(n=22)が 75%、非施行群(n=43)が 53%(p=0.024)であった。以上の結果は、症例を限定することにより、術前または術後化学療法は膀胱全摘除術の成績向上に意義が有ることを示唆するものであった。

また、1 施設での検討ではあるが、pT3 症例においてリンパ節郭清の有無、n(0 v. s. 1-3)、ly、v でその予後に有意差を認めた。化学療法に関しても 5 年生存率は施行群 57%、非施行群 31%(p=0.015)と有意に化学療法施行群の予後が良好であった。術前化学療法と術後化学療法との比較では有意差は見られなかった。また n0 かつ v0 かつ ly0 症例は 13 例あり、その 5 年生存率 85%と良好であった。またこのうち 9 例が術前化学療法施行例であった。

一方、根治的膀胱摘除症例と膀胱温存症例との QOL の比較では、前者に QOL の低下が予測されたが、今回の検討ではむしろ膀胱温存症例における身体症状が不安を招きやすい傾向が示された。

3) 浸潤性膀胱癌の予後推定因子の検討 昨年までの班研究における基礎的ある

いは臨床病理学的検討では、膀胱癌細胞の筋層浸潤様式、すなわち筋層間進展型が、筋層内進展型あるいは筋層圧排進展型より予後不良であることが判明したが、本年度の研究ではこのタイプ別の分類と術前化学療法の効果とを検討したが、両者は相関せず、化学療法の効果を予測する上ではさらに検討が必要と思われた。一方、thymidine phosphorylase は浸潤性膀胱癌組織での発現が亢進しており、その程度は多変量解析でも相関することが明らかとなった。また、cyclin D 1 遺伝子多型の検討では、A-allele は、G-allele と比較して膀胱癌の発症・進展のマーカーとなるのみならず、A-allele のホモの症例では膀胱全摘後の臨床経過が不良であり、予後予測因子としての可能性が示唆された。

D. 考案

- 1) 浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱摘除を含めた集学的治療は確立された報告がなく、それぞれの施設で独自の工夫がなされているのが現状である。一方、浸潤性膀胱癌に対する化学療法も世界的にみて標準的な方法は確立されていない(Lancet Oncol, 2002; 3:738)。また、浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱摘除の補助療法としての化学療法も術前投与と術後投与との優劣も確立されていない。本試験では、これまでの報告を分析し術前投与の群を設定したが、その理由の1つは術前投与のほうが抗癌剤の決められた投与回数を遂行しやすいという報告があるからである(J Clin Oncol, 2001; 19:4005)。いずれにしても、本試験の結果が判明すれば、補助療法に関するエビデンスも明らかになると思われる。
- 2) 浸潤性膀胱癌の臨床検討では、本年度は3施設の825例の症例および1施設での症例の分析を行った。その結果、いず

れの施設での検討でも、特定の病期では化学療法による補助治療が生存率向上に寄与する結果が得られた。これらの結果は、浸潤性膀胱癌に対する補助治療としての化学療法の役割に一定の効果を示すもので、本研究のプロトコルの妥当性を支持する証拠の1つとも考えられる。しかし、いずれの検討も、後ろ向き研究の結果であることから、前向き研究である本臨床試験の結果が待ち望まれる。

本年度の臨床研究では、根治的膀胱摘除症例と膀胱温存症例におけるQOLの比較に関する結果が報告された。この後ろ向き研究では、むしろ膀胱温存群での身体症状とそれにとまなうQOLの低下が判明したが、これまでの報告でも、術後のある1時期におけるQOLの調査では尿路変向の術式のQOLに与える影響を正確には評価できないのではないかとということが推測されている(Int J Urol, 19におけるQOLの前向き調査の結果に興味を持たれる。

- 3) 浸潤性膀胱がんの予後推定因子を特定する検討を昨年度に引き続きおこなった。昨年度の検討で、癌細胞の浸潤様式が予後と相関することが判明したため、M-VAC療法の反応性とこのタイプ分類とはまた異なった振る舞いを示すのか、更に数を集めて検討する必要があると考えられた。さらに術前TURによりこの様なタイプ分類が可能かどうかを検討するため、浸潤性膀胱癌が強く疑われる症例に対して腫瘍の半分のみを診断目的のため筋層深くまで切除し、その後全摘標本において残存した腫瘍との間で進展タイプの判定が可能かどうかの検討を行っている。

Thymidine phosphorylase は浸潤性膀胱癌の予後因子になる可能性が示唆されたが、さらに、他の血管新生因子との関連も検討する必要がある。

化学療法の感受性は宿主側の要因も関与するが、浸潤性膀胱癌では A-allele のホモの症例では根治的膀胱摘除後の臨床経過が不良であったことから、この多型の予後因子としての役割が注目される。実際、この方面からのアプローチは最適な治療の個別化を考える上で避けて通れない点であり、今後の研究の進展が望まれる分野である。

E. 結論

- 1) 臨床試験では、根治的膀胱摘除前の術前 2 コースの MVAC 療法が根治的膀胱摘除単独より浸潤性膀胱癌の生存率を向上させるか、を検討することを基準とするプロトコルを完成した。
- 2) 班員 3 研究施設で根治的膀胱摘除を行った 825 例の臨床経過の分析では、術前化学療法が臨床病期によっては予後改善に有効である可能性が示唆された。
- 3) 根治的膀胱摘除症例と膀胱温存症例における QOL の比較では、膀胱を温存したことが QOL に影響する傾向を認めた。浸潤性膀胱癌の予後因子の検討では、癌の浸潤様式は化学療法の反応性とは関係しなかった。しかし、thymidine phosphorylase の発現が浸潤癌で亢進しており予後因子としての可能性があると思われた。また、cyclin D1 遺伝子多型も癌の進展と相関する傾向が判明した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura T, Nakagawa M, et al. Clinical

significance of thymidine phosphorylase synthetase expression in bladder cancer. Int J Urol, 2002;9:368-376.

- 2) Wang L, Habuchi T, Takahashi T, Miitsumori K, Kamoto T, Kakehi Y, Kakinuma H, Sato K, Nakamura A, Ogawa O, et al. Cyclin D1 gene polymorphism is associated with an increased risk of urinary bladder. Carcinogenesis, 2002;23:257-264.
- 3) Kuroda M, et al. Stage specific follow-up strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder. Int J Urol, 2002;9:129-133.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		な			し		

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Nomura T	Clinical significance of thymidine phosphorylase synthetase expression in bladder cancer.	International Journal of Urology	9	368-376	2002
Wang L	Cyclin D1 gene polymorphism is associated with an increased risk of urinary bladder.	Carcinogenesis	23	257-264	2002
Kuroda M	Stage specific follow-up strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder.	International Journal of Urology	9	129-133	2002

20020500

以降 P7-P28は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P6「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください