

stage 別に示す。

1) stage IA (T1N0)の治療

内視鏡的粘膜切除(endoscopic mucosal resection : EMR)と縮小手術(A, B)が選択される。EMRは深達度は粘膜, 組織型は分化型, 大きさは2 cm 以下で適応となる。これ以外では縮小手術が行われる。オプションとして迷走神経温存手術, 幽門保存手術, 腹腔鏡的切除が行われる。

EMR : 適応の原則—リンパ節転移の可能性がほとんどなく, 腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあること。

具体的条件 : 2 cm 以下の肉眼的粘膜癌(cM)と

診断される病変で, 組織型が分化型(pap, tub1, tub2)。肉眼型は問わないが, 陥凹型ではUL (-)に限る。

縮小手術 : 定型的胃切除(2/3以上の切除範囲とD2郭清)に対比して, 切除範囲の縮小, あるいは網嚢切除の省略, 大網温存などのオプションを含む手術をいう。縮小手術にD1+ α のリンパ節郭清を行った場合は縮小手術A, D1+ β の郭清を行った場合を縮小手術Bとする。

2) stage IB (T1N1, T2N0)の治療

T, Nおよび癌の大きさによって縮小手術か定型切除が適応となる。T1, N1でも大きさが

表2 stage 分類別の治療法の適応(臨床研究)

	N0	N1	N2	N3
T1 (M) > 2.0 cm	IA EMR (分割切除) EMR (切開剥離法) EMR (不完全例に対するレーザー治療など)	IB 腹腔鏡補助下切除	II	IV 拡大手術 (合切・郭清) 減量手術 化学療法 (全身・局所) 温熱化学療法
T1 (SM)	IA 局所・分節切除 腹腔鏡下局所切除 腹腔鏡補助下切除			
T2	IB 腹腔鏡補助下切除	II 術後補助化学療法	III A 術後補助化学療法	
T3	II 術後補助化学療法 術前化学療法	III A 拡大手術(郭清) ¹⁾ 術後補助化学療法 術前化学療法	III B 拡大手術(郭清) ¹⁾ 術後補助化学療法 術前化学療法	
T4	III A 化学療法 術前化学療法 術後補助化学療法 放射線療法	III B 拡大手術(合切・郭清) ²⁾ 化学療法 術前化学療法 術後補助化学療法		
H1, P1* CY1, M1, 再発				

1) 拡大手術(郭清) : 拡大リンパ節郭清を意図した拡大手術。2) 拡大手術(合切・郭清) : 他臓器合併切除と拡大郭清を行う拡大手術。

2.0 cm 以下であれば縮小手術 B であるが、大きさが 2.1 cm 以上か、T2 であれば定型手術となる。定型手術：従来、標準的に施行されてきた胃切除法で、胃の 2/3 以上切除と D2 リンパ節郭清を施行する術式である。

適応の原則：他臓器浸潤がなく (T3 以下)、D2 郭清で根治度 A, B が期待できる症例。

具体的条件：縮小手術の適応にならない sSM 癌、あるいは sT2 ないし sT3 癌で sN0 ~ N2, 術前、術中の検索で P0, H0 とと思われる症例。

3) stage II (T1N2, T2N1, T3N0) の治療

stage II の治療はすべて定型手術の適応となる。

定型手術は 2/3 以上の胃切除と D2 郭清を行う。

補助化学療法は臨床試験として行う。

4) stage IIIA (T2N2, T3N1, T4N0) の治療

stage IIIA の治療は深達度、リンパ節転移の状況により、定型または拡大手術が選択される。T2N2, T3N1 は定型手術、T4N0 は拡大手術 (他臓器合併切除または D3 リンパ節郭清) を行う。オプションとして術後補助化学療法、術前化学療法を臨床試験として行う。

5) stage IIIB (T3N2, T4N1) の治療

stage IIIB の治療は定型手術、あるいは拡大手術が適応となる。

T3N2 は定型手術、T4N1 は拡大手術が選択される。N2 の場合に根治性を求めて D3 郭清がよく行われるが、延命には確証がなく、臨床試験として行う。オプションとして術後補助化学療法、術前化学療法を臨床試験として行う。

拡大手術：他臓器合併切除あるいは D2+ α または D3 のリンパ節郭清など、定型手術を越える胃切除術式である。内容を表記する必要がある場合は (合切), (郭清) を付記する。

適応の原則：原発巣あるいは転移巣が胃の周辺臓器に直接浸潤し、合併切除をしないと治癒が望め

ない症例、あるいは N2 (+) 以上のリンパ節転移があり、根治度 B 手術を指向して D2+ α または D3 のリンパ節郭清を必要とする症例。

6) stage IV (N3, H1, P1, CY1, M1) の治療

多くの場合根治的治療は不可能であるが、N3 が唯一の stage IV の規定因子である場合には D3 郭清によって根治を目指すことがある。

非治癒手術 (減量手術, 姑息手術)：根治手術が望めない晚期症例における腫瘍負荷の軽減を目的とした減量手術、あるいは切迫した症状 (出血, 狭窄, 低栄養など) の改善を目的とした姑息手術 (切除, Bypass 手術, 栄養瘻造設など) が含まれる。減量手術は臨床試験として施行する。

T1 ~ 3N3, T4N2 でほかの非治癒要因がない場合、拡大手術 (合併切除, D3 など)。

M1 の場合、化学療法, 放射線療法, 緩和療法を行う。

7) 化学療法について

標準化学療法作成における文献整理：癌化学療法の効果を報告したデータの評価は Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) の基準に従った。この方法で文献を整理することにより標準治療へ向けての根拠とした。おおよその目安は、レベル 1：第 III 相試験の成績があり、同じ傾向がみられる、レベル 2：複数の第 II 相試験があり、同じ傾向がみられる、レベル 3：十分な臨床試験がない、レベル 4：臨床経験、専門家の意見などとした。

胃癌化学療法が有効であるか否かはこの評価基準により明確に示すことができた。つまり、手術不能進行胃癌において、化学療法群と化学療法を行わない (best supportive care) 群との無作為比較試験の報告は 3 つあり、いずれも化学療法群において有意に生存期間が長かった。これはエビデンスレベル 1 と評価され、ガイドラインの本文には、「手術不能胃癌で PS0 ~ 2 の症例では化

学療法により生存期間の延長が得られるというエビデンスがある」とした。また、このようなエビデンスは免疫療法、そのほかの代替療法、民間療法においては認められていない。したがって、手術不能あるいは再発癌に対して化学療法は第一に考慮されるべき治療であるとした。

次に、標準治療のレジメンを示すことができればよいわけだが、第Ⅲ相試験から有意に生存期間の長いレジメンを見出せなかった。そこで30%以上の奏効率の主なレジメンを示したが、このなかでは、CDDP/5-FU併用、あるいはこれにさらに他剤を加えたレジメンが多くみられたことを明記し³⁾、プラチナ系薬剤とフッ化ピリミジンとの併用が標準化学療法の候補の1つと考えられた。

改訂版ではガイドライン発行後にS-1, taxanなどを含む臨床試験が多数報告されており、現在行われている第Ⅲ相試験などについても記載することとした。

8) 術後補助化学療法

適応の原則：肉眼的には治癒手術であるが、遺残腫瘍の存在が想定される場合。

具体的な適応条件：早期癌，sT2/N0症例は除く、治癒手術後の症例。現時点で特定のレジメンを推奨することはできなかった。

2001年、Macdonaldら⁴⁾はSouthwest Oncology Group (SWOG)の臨床試験として、術後補助放射線化学療法群は手術単独群よりも有意に生存期間が良好である結果を示した。この試験の内容をみると、もとなる手術におけるリンパ節郭清はD0が54%、D1が36%で、D2は10%に過ぎなかった。欧米において危険といわれているD2郭清は、日本では安全で、ほとんど標準治療として確立している手術手技であることから、日本でこのSWOGの試験を追試することはほとんど困難であり、また、その必要もないと思われる。すなわち、この文献をそのままエビデ

ンスとして日本のガイドラインに利用することはできないことが判明した。

9) 緩和ケア

主に終末期の患者あるいはその家族に対して積極的に行われる全人的ケアである。痛み、感染、低栄養そのほかの身体的諸症状、精神的、社会的な諸問題の解決を目標とするケアである。

胃癌治療ガイドラインの解説 (一般用)の作成

胃癌治療について、医師用のガイドラインを患者も理解することは、医師と患者が共通の認識において話し合うことができ、より相互理解が可能となる。つまりインフォームド・コンセントにおいて、患者が医師用のガイドラインを理解するための一般用ガイドラインを示されることは有益であると考えられた。一般用ガイドラインは委員会のなかで全員の賛成で作成されることとなった。生存率、生存期間の中央値などについてもQ&A方式でよりわかりやすく示すこととした⁵⁾。

おわりに

2001年11月に福井次矢らは「診療ガイドラインの作成の手順 ver.4.3」を示している。このなかで作成の基本原則として、「evidence-based medicineの手順に則って作成する。つまり、根拠を明示しないでコンセンサスに基づく方法は出来る限り採用しない」とある。日本における胃癌治療に関する論文のほとんどは比較試験ではなく、エビデンスレベルが低いものである。しかし、日本の胃癌治療は世界をリードするものでもある。

診療ガイドラインの大部分はコンセンサスが中心であるが、今後、コンセンサスを加えた評価基準などを考慮しなければならない。改訂では化学療法の部分のみをAHCPRの基準に従った。

ガイドラインで大切なことは、定期的に改訂し

ていくことである。福井らは「すくなくとも3年以内に改訂」と述べている。ガイドラインを色々な面から検証し、新しい文献を取り入れ、改訂していくことはガイドラインの命でもある。

References

- 1) 日本胃癌学会(編)：胃癌治療ガイドライン 医師用 2001年3月版。金原出版，東京，2001
- 2) 日本胃癌学会(編)：胃癌治療ガイドラインの解説 一般用 2001年12月版。金原出版，東京，2001
- 3) 佐々木常雄，前田義治，栗原 稔，他：胃癌の標準化学療法。消化器外科 24：1629-1636，2001
- 4) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al：Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 345：725-730，2001
- 5) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al：Newguidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 92：205-216，2000

Medical Practice

2004 vol. 21 no. 1 別冊

胃癌へのアプローチ

その2

胃癌治療ガイドライン

その有用性と問題点・最新の治療法をめざして

佐々木常雄・小林健彦・佐々木栄作

東京 文光堂 本郷

胃癌へのアプローチ

その2

胃癌治療ガイドライン

その有用性と問題点・最新の治療法をめざして

佐々木常雄・小林健彦・佐々木栄作

東京都立駒込病院化学療法科/ささき・つねお こばやし・たけひこ ささき・えいさく

はじめに

2001年3月、日本胃癌学会において「胃癌治療ガイドライン(医師用)」を公表した。本ガイドラインにおいての主たる目的は胃癌の治療において現時点での適正な治療法を示すことと、施設間差を少なくすることであった。

また、「医師用」¹⁾だけではなく医師用を解説した「一般用(患者用)」²⁾を作成し、医師と患者が共通認識の下にインフォームドコンセントが行われることにも重点が置かれた。ガイドラインが示された後に大切なことは、公表されたものに対する検証と定期的な改訂にあると思われる。

多くの情報が氾濫している今日、疾患のどの情報が重要であるか、最新情報を整理し、適正な治療法を示し、そしてこれを公表することは癌の専門学会に課せられた大切な仕事となった。

本稿では医師用ガイドラインの要旨を示し、改訂へ向けての有用性と問題点について論じたい。

ガイドライン医師用の要旨

2001年に出版された胃癌治療ガイドライン医師用の要旨は日本胃癌学会のホームページにも公表されているが、ここではその要点を示す。

ガイドラインは「はじめに」と「目次」のあとに「ガイドライン総論」、「ガイドライン各論」、「資料編」からなっている。

1. 総論

総論ではガイドラインの目的と対象、学会の責任、作成の基本方針と構成、作成と改訂手順、公開と利用の仕方について示されている。

特に日常診療として有用な治療法の適応を示すことを原則としたが、一部の施設において研究的に行われている有望な治療法についても必要に応じて列挙した。このため、胃癌のstage別の治療法の適応を日常診療と臨床研究に分けて記述した。そして作成にあたっては、胃癌治療ガイドライン検討委員会の作成委員会において次の4項目が確認された。

① 適正な治療方法を示すのが目的であり、治療の技術的側面には立ち入らない。

② evidence-based medicine に準拠するが、従来の治療成績や理論的な根拠に基づいての記述もある。

③ 評価は延命効果で判断するが、症状の軽快、腫瘍の縮小、QOLの改善なども評価の対象とした。

④ 評価が定まっていない、あるいは普及していないが有望な治療については臨床研究として示す。

2. ガイドライン各論

進行度別にみた治療法の選択として表にstage分類別の治療法の適応を日常診療におけるもの(表1)と臨床研究としてのもの(表2)とに分けて示してある。さらに各治療法について説明と適応

- 胃癌治療ガイドラインは医師用と一般用(患者用)を作成した。
- 病気の進行度別にみた治療方法の適応を
日常診療と臨床研究に分けて表として示した。

表 1 stage 分類別の治療法の適応(日常診療)

	N0	N1	N2	N3
T1(M)	IA EMR(一括切除) (分化型, 2.0cm 以下, 陥凹型では UL(-)) 縮小手術 A ¹⁾ (上記以外)	IB 縮小手術 B ¹⁾ (2.0cm 以下) 定型手術 (2.0cm 以上)	II 定型手術	IV 拡大手術 姑息手術 化学療法 放射線療法 緩和医療
T1(SM)	IA 縮小手術 A (分化型, 1.5cm 以下) 縮小手術 B (上記以外)			
T2	IB 定型手術 ²⁾	II 定型手術	IIIA 定型手術	
T3	II 定型手術	IIIA 定型手術	IIIB 定型手術 拡大手術(郭清) ⁴⁾	
T4	IIIA 拡大手術(合切) ³⁾	IIIB 拡大手術(合切)		
H1, P1 CY1, M1, 再発				

- ¹⁾ 縮小手術 A, B: 定型切除を胃の 2/3 以上切除とすると, それ未満の切除を縮小切除とする. option として大網温存, 網膜切除の省略, 幽門保存胃切除(PPG), 迷走神経温存術などを併施する. またリンパ節郭清の程度により縮小手術 A (D1+ α)と縮小手術 B (D1+ β)に分けた.
 α の郭清部位: 部位にかかわらず No.7, また病変が下部にある場合はさらに No.8a を追加する.
 β の郭清部位: No.7, 8a, 9 を郭清する.
- ²⁾ 定型手術: 胃の 2/3 以上切除と D2 郭清.
- ³⁾ 拡大手術(合切): 定型手術+他臓器合併切除.
- ⁴⁾ 拡大手術(郭清): 定型手術+D3. 一部の施設では日常臨床として行っている.

- stage 分類別の治療方法は T1~T4, H1, P1, CY1, M1 を縦に, N0~N3 を横に並べ, これにあわせて治療方法を示した。

表 2 stage 分類別の治療法の適応(臨床研究)

	N0	N1	N2	N3
T1(M) >2.0cm	IA EMR(分割切除) EMR →局所・分節切除 ¹⁾ EMR 不完全例に対するレーザー治療	IB 腹腔鏡補助下切除	II	IV 拡大手術(合切・郭清) 減量手術 化学療法(全身・局所) 温熱化学療法
T1(SM)	IA 局所・分節切除 腹腔鏡下局所切除 腹腔鏡補助下切除			
T2	IB 腹腔鏡補助下切除	II 術後補助化学療法	IIIA 術後補助化学療法	
T3	II 術後補助化学療法 術前化学療法	IIIA 拡大手術(郭清) ²⁾ 術後補助化学療法 術前化学療法	IIIB 拡大手術(郭清) 術後補助化学療法 術前化学療法	
T4	IIIA 化学療法 術前化学療法 術後補助化学療法 放射線療法	IIIB 拡大手術(合切・郭清) ²⁾ 化学療法 術前化学療法 術後補助化学療法		
H1, P1 CY1, M1				

¹⁾ 大きさにこだわらずに EMR を行い, 切除標本の病理学的検索により, EMR にとどめるか, 手術を施行するかを決定する立場の研究者もある。

²⁾ 拡大手術(郭清): 拡大リンパ節郭清を意図した拡大手術。拡大手術(合切・郭清): 他臓器合併切除と拡大郭清を行う拡大手術。

の原則, 具体的な適応条件, コメントがそれぞれに示してある。ガイドラインの要約として以下に stage 別に示す。

a. stage IA (T1N0) の治療

内視鏡的粘膜切除 (EMR) と縮小手術 (A, B) が選択される。EMR は深達度は粘膜, v 組織型は

- 主な治療方法の解説はEMR, 縮小手術, 定型手術, 拡大手術, 非治癒手術, などである。
- EMRの具体的な適応条件は2 cm以下の肉眼的粘膜癌, 組織型は分化型, UL(-)である。
- 定型手術は2/3以上の胃切除とD2郭清である。

分化型, 大きさは2 cm以下で適応となる。これ以外では縮小手術が行われる。オプションとして迷走神経温存手術, 幽門保存手術, 腹腔鏡的切除が行われる。

補助化学療法の必要はない。

(1) EMR

適応の原則: リンパ節転移の可能性がほとんどなく, 腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあること。

具体的な適応条件: 2 cm以下の肉眼的粘膜癌(cM)と診断される病変で, 組織型が分化型(pap, tub 1, tub 2)。肉眼型は問わないが, 陥凹型ではUL(-)に限る。

(2) 縮小手術

定型的胃切除(2/3以上の切除範囲とD2郭清)に対比して, 切除範囲の縮小, あるいは網嚢切除の省略, 大網温存などのオプションを含む手術をいう。縮小手術にD1+ α のリンパ節郭清を行った場合は縮小手術A, D1+ β の郭清を行った場合を縮小手術Bとする。

b. stage IB(T1N1, T2N0)の治療

T, Nおよび癌の大きさによって縮小手術か定型切除が適応となる。T1, N1でも大きさが2.0 cm以下であれば縮小手術Bであるが, 大きさが2.1 cm以上か, T2であれば定型手術となる。

(1) 定型手術

従来, 標準的に施行されてきた胃切除法で, 胃

の2/3以上切除とD2リンパ節郭清を施行する術式である。

適応の原則: 他臓器浸潤がなく(T3以下), D2郭清で根治度A, Bが期待できる症例。

具体的な適応条件: 縮小手術の適応にならないsSM癌, あるいはsT2ないしsT3癌でsN0-N2, 術前, 術中の検索でP0, H0と思われる症例。

c. stage II(T1N2, T2N1, T3N0)の治療

stage IIの治療はすべて定型手術の適応となる。

定型手術は2/3以上の胃切除とD2郭清を行う。

補助化学療法は臨床試験として行う。

d. stage IIIA(T2N2, T3N1, T4N0)の治療

stage IIIAの治療は深達度, リンパ節転移の状況により, 定型または拡大手術が選択される。T2N2, T3N1は定型手術, T4N0は拡大手術(他臓器合併切除またはD3リンパ節郭清)を行う。オプションとして術後補助化学療法, 術前化学療法を臨床試験として行う。

e. stage IIIB(T3N2, T4N1)の治療

stage IIIBの治療は定型手術, あるいは拡大手術が適応となる。

T3N2は定型手術, T4N1は拡大手術が選択される。N2の場合に根治性を求めてD3郭清がよく行われるが, 延命には確証なく, 臨床試験として行う。オプションとして術後補助化学療法

- 化学療法は手術不能の場合、術後補助化学療法などについて解説した。
- PS 0~2 の症例では化学療法により、生存期間の延長が得られるというエビデンスがある。
- プラチナ系薬剤とフッ化ピリミジンとの併用が標準化学療法の候補の一つと考えられる。

法、術前化学療法を臨床試験として行う。

(1) 拡大手術

他臓器合併切除あるいはD2+ α またはD3のリンパ節郭清など、定型手術を超える胃切除術式である。内容を表記する必要がある場合は(合切)、(郭清)を付記する。

適応の原則：原発巣あるいは転移巣が胃の周辺臓器に直接浸潤し、合併切除をしないと治癒が望めない症例、あるいはN2(+)以上のリンパ節転移があり、根治度B手術を指向してD2+ α またはD3のリンパ節郭清を必要とする症例。

f. stage IV(N3, H1, P1, CY1, M1)の治療

多くの場合、根治的治療は不可能であるが、N3が唯一のstage IVの規定因子である場合にはD3郭清によって根治を目指すことがある。

(1) 非治癒手術(減量手術, 姑息手術)

根治手術が望めない晩期症例における腫瘍負荷の軽減を目的とした減量手術、あるいは切迫した症状(出血, 狭窄, 低栄養など)の改善を目的とした姑息手術(切除, Bypass手術, 栄養瘻造設など)が含まれる。減量手術は臨床試験として施行する。

T1~3N3, T4N2で他の非治癒要因がない場合、拡大手術(合併切除, D3など)。

M1の場合、化学療法, 放射線療法, 緩和療法を行う。

(2) 化学療法について

高度の他臓器浸潤のために切除不能の場合や肝転移, 腹膜播種のある場合は根治性が期待できない。化学療法が第一に考慮すべき治療であるが, 肝, 腎機能を含めて一般状態が比較的良好(PS 0~2)で, 化学療法に耐えうる場合が適応となる。「手術不能進行胃癌でPS 0~2の症例では化学療法により生存期間の延長が得られるというエビデンスがある」とし, このようなエビデンスは免疫療法, その他の代替療法, 民間療法においては認められていない。したがって, 手術不能あるいは再発癌に対して化学療法は第一に考慮されるべき治療であるとした。

標準治療のレジメンを示すことができればよいわけであるが, 第III相試験から有意に生存期間の長いレジメンを見出せなかった。そこで30%以上の奏効率の主なレジメンを表として示したが, この中ではCDDP/5-FU併用, あるいはこれにさらに他剤を加えたレジメンが多くみられたことを明記し, プラチナ系薬剤とフッ化ピリミジンとの併用が標準化学療法の候補の一つと考えられた³⁾。

(3) 術後補助化学療法

適応の原則：肉眼的には治癒手術であるが, 遺残腫瘍の存在が想定される場合。

具体的な適応条件：早期癌, sT2/N0症例は除く。現時点で特定のレジメンを推奨することはできなかった。

- 化学療法においてはエビデンスレベルによる分類を基として作成にあたった。
- 医師用ガイドラインを患者も理解することはインフォームドコンセントの上で有益である。

わが国においてエビデンスとなるべき臨床試験は乏しく、手術単独をコントロールとする臨床試験を施行すべきである。

(4) 緩和ケア

主に終末期の患者あるいはその家族に対して積極的に行われる全人的ケアである。痛み、感染、低栄養その他の身体的諸症状、精神的、社会的な諸問題の解決を目標とするケアである。

胃癌治療ガイドラインの解説(一般用)の作成

胃癌治療について、医師用のガイドラインを患者も理解することは、医師と患者が共通の認識において話し合うことができ、より相互理解が可能となる。つまりインフォームドコンセントにおいて、患者が医師用のガイドラインを理解するための一般用ガイドラインを示されることは有益であると考えられた。一般用ガイドラインは委員会の中で全員の賛成で作成されることとなった。生存率、生存期間の中央値などについても Q&A 方式でよりわかりやすく示すこととした²⁾。

有用性と問題点

1. ガイドラインにおけるエビデンスレベル

ガイドラインが誰にも納得されるものであるために、その根拠となる文献を整理する基準が示されている。癌化学療法の効果を報告したデータの評価は Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) の基準に従った。この方法

で文献を整理することにより標準治療へ向けての根拠とした。この方法は数多くの文献においてどれがエビデンスとして質の高いものであるかを分類するものであり、無作為比較試験を集めたメタアナリシスによるものを Ia, 少なくとも一つの無作為比較試験によるものを Ib, 少なくとも一つの良くデザインされた非無作為比較試験によるものを IIa, 症例報告などは III, 専門家の意見などは IV と分類された。これから recommendation の強さとして A~D まで分類した (A: 強く支持する根拠がある, D: 全くまたはほとんど根拠がない)。

胃癌化学療法が有効であるか否かはこの評価基準により明確に示すことができた。

つまり、ガイドラインの本文には、「PS 0~2 の症例で、抗癌剤を用いない維持療法 (best supportive care) と化学療法との比較試験により、化学療法は生存期間の延長が得られるというエビデンスがある」とした。

手術不能進行胃癌において、化学療法群と化学療法を行わない (best supportive care) 群との無作為比較試験の報告は 3 つあり、いずれも化学療法群において有意に生存期間が長かった (実際は 4 つの報告があり 4 つ目も同じ結果であったが、発表内容に疑問点があり 3 つを採用した)。これはエビデンスの質 Ib, 勧告の強さ A と評価されたが、ガイドラインの本文にはこれらのエビデンスレベルを示さなかった。今後、このような評価

- 一般診療においてコンセンサスの得られているものはそれなりのエビデンスとして評価すべきである。
- Macdonaldらの報告が示す術後化学放射線療法は日本では適用困難である。
- 欧米では胃原発巣に対する化学療法の効果は判定されていない。

は示していくべきであろう。

化学療法以外では比較試験が少なく、この評価法でエビデンスレベルを示すことはむずかしいが、一般診療としてコンセンサスの得られているものは、それなりのエビデンスとして評価すべきであり、すべて比較試験などのみが高い評価を得ることではないと考える。

人間を相手の臨床試験成績であり、その成績がコンセンサスの得られたものであれば、比較試験がないからといって、今さら比較試験を行うことは、人道的にも問題となる場合があると思われる。

2. 欧米と日本における手術技術の違い

欧米と日本の手術技法の違いは補助化学療法でも示された。2001年、Macdonaldら⁴⁾はSWOGの臨床試験として、術後補助化学放射線療法群は手術単独群よりも有意に生存期間が良好である結果を示した。この試験の内容をみると、もともとなる手術におけるリンパ節郭清はD0が54%、D1が36%で、D2は10%にすぎなかった。欧米において危険といわれているD2郭清は、日本では安全で、ほとんど標準治療として確立している手術手技であることから、日本でこのSWOGの試験を追試することはほとんど困難であり、また、その必要もないと思われる。すなわち、この文献をそのままエビデンスとして日本のガイドラインに利用できないことが判明した。

3. 欧米との診断技術の違い

日本における胃癌の診断技術は欧米とは大きく異なっている。日本ではX線診断、内視鏡診断では微細な病変まで診断できる技術を、胃原発巣に対する化学療法の効果判定に用いてきたが、欧米ではこの判定ができず、原発巣に対する効果は判定されない状況にある。新しい世界の抗癌剤効果判定基準RECIST(response evaluation criteria in solid tumors)⁵⁾においても同様であり、欧米の論文をそのまま日本の論文と同様に考えるわけにはいかないところがあることを知っておく必要がある。

4. ガイドラインの利用と有用性について

2002年末から行われた会員を対象としたアンケート調査では、回答者を100%とすると98%がガイドラインを持っており、95%が常にあるいはときどき参照しているという結果であった。その有用である理由は77%が「統一した治療の適応が示された」であった。この点ではガイドラインの目的はある程度達成されているものと思われる。

米国では診療ガイドラインは保険診療に直結しているため、診療医は当然これに気を遣う必要がある。日本では日本胃癌学会が治療ガイドラインを示したからといって、特に拘束を受けているわけでもない。まして、毎日胃癌患者の診療を行っていても、この学会に入会していない、そしてガイドラインを知らない医師は沢山いると思われる。

- すでに標準治療が無効となった患者に対する心のケアを含めた社会的支援体制が必要である。

る。ガイドラインをさらに普及させる必要があると思われる。

また、今後一般用の有用性について検証していく必要がある。

おわりに

本ガイドラインを示すにあたって、全体を日常診療と臨床試験に分けて整理したことは、使いやすさ、患者への説明など多くの点で成功していると思われる。このスタイルに基づいたうえで、新しいエビデンスや文献、検証の結果を踏まえて改訂版の作成作業は進んでいる。

ガイドラインにとって定期的に改訂されることは最も大切なことでもある。

癌の治療ガイドラインを示したその後の問題は、ガイドラインの普及により、すでに標準的治療が無効となったことを知る患者が増えることである。

「貴方にはもう標準的治療法がなくなり、臨床試験も終了しました。うちの病院ではこれ以上は治療しません。どうぞホスピスへ」といわれて、まだ元気な患者がこれまで治療を受けていた病院

から追い出され、相談にくるのが目につくようになった。これまでのように予後を曖昧にしておくことは必ずしもよいことではないが、このようにいわゆる「癌難民」が増えることが危惧される。むずかしいことではあるが、癌における診療では非常に大切な問題である。患者にとって次はどうすればよいか、国は「心のケアを含めた社会的支援体制」をどうするかを早急に考えておく必要がある。

文 献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン 医師用，2001年3月版，金原出版，東京，2001
- 2) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドラインの解説 一般用，2001年12月版，金原出版，東京，2001
- 3) 佐々木常雄，前田義治，栗原 稔ほか：胃癌の標準化学療法。消化器外科 24：1629-1636，2001
- 4) Macdonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345：725-730，2001
- 5) Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A. et al. : Newguidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92：205-216，2000

Radical Cystectomy for Invasive Bladder Cancer: Results of Multi-institutional Pooled Analysis

Atsushi Takahashi¹, Taiji Tsukamoto¹, Ken-ichi Tobisu², Nobuo Shinohara³, Kazunari Sato⁴, Yoshihiko Tomita^{5,*}, Shu-ichi Komatsubara⁶, Osamu Nishizawa⁷, Tatsuo Igarashi⁸, Hiroyuki Fujimoto⁹, Hayakazu Nakazawa¹⁰, Hideki Komatsu¹¹, Yoshiki Sugimura¹², Yoshinari Ono¹³, Masao Kuroda¹⁴, Osamu Ogawa¹⁵, Yoshihiko Hirao¹⁶, Tadashi Hayashi¹⁷, Tomoyasu Tsushima¹⁸, Yoshiyuki Kakehi¹⁹, Yoichi Arai²⁰, Sho-ichi Ueda²¹ and Masayuki Nakagawa²²

Departments of Urology, ¹Sapporo Medical University School of Medicine, ²Shizuoka Cancer Center Hospital, ³Hokkaido University Graduate School of Medicine, ⁴Akita University School of Medicine, ⁵Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Sciences, ⁶Niigata Cancer Center Hospital, ⁷Shinshu University School of Medicine, ⁸Chiba University Graduate School of Medicine, ⁹National Cancer Center Hospital, ¹⁰Tokyo Women's Medical University School of Medicine, ¹¹Toranomon Hospital, ¹²Mie University Faculty of Medicine, ¹³Nagoya University Graduate School of Medicine, ¹⁴Nissei Hospital, ¹⁵Kyoto University Graduate School of Medicine, ¹⁶Nara Medical University, ¹⁷Japan Red Cross Wakayama Medical Center, ¹⁸Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, ¹⁹Kagawa University Faculty of Medicine, ²⁰Tohoku University Graduate School of Medicine, ²¹Kumamoto University School of Medicine and ²²Kagoshima University School of Medicine, Japan

Received October 28, 2003; accepted December 7, 2003

Background: We report the outcome of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer, who did not have regional lymph node or distant metastases, at 21 hospitals.

Methods: Retrospective, non-randomized, multi-institutional pooled data were analyzed to evaluate outcomes of patients who received radical cystectomy. Between 1991 and 1995, 518 patients with invasive bladder cancer were treated with radical cystectomy at 21 hospitals. Of these, 250 patients (48.3%) received some type of neoadjuvant and/or adjuvant therapy depending on the treatment policy of each hospital.

Results: The median follow-up period was 4.4 years, ranging from 0.1 to 11.4 years. The 5-year overall survival rate was 58% for all 518 patients. The 5-year overall survival rates for patients with clinical T2N0M0, T3N0M0 and T4N0M0 were 67%, 52% and 38%, respectively. The patients with pT1 or lower stage, pT2, pT3 and pT4 disease without lymph node metastasis had 5-year overall survivals of 81%, 74%, 47% and 38%, respectively. The patients who were node positive had the worst prognosis, with a 30% overall survival rate at 5 years. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy did not provide a significant survival advantage, although adjuvant chemotherapy improved the 5-year overall survival in patients with pathologically proven lymph node metastasis.

Conclusions: The current retrospective study showed that radical cystectomy provided an overall survival equivalent to studies reported previously, but surgery alone had no more potential to prolong survival of patients with invasive cancer. Therefore, a large-scale randomized study on adjuvant treatment as well as development of new strategies will be needed to improve the outcome for patients with invasive bladder cancer.

Key words: multi-institutional pooled analysis – radical cystectomy – invasive bladder cancer

INTRODUCTION

Radical cystectomy has been considered the standard curative treatment for invasive bladder cancer all over the world (1,2). Recent improved surgical techniques in addition to development of perioperative care and anesthesia have reduced morbidity and mortality. Furthermore, advances in orthotopic urinary tract reconstruction have improved the quality of life of

*Present address: Yamagata University School of Medicine

For reprints and all correspondence: Taiji Tsukamoto, Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine, S-1, W-16, Chuo-Ku, Sapporo 060-8543, Japan. E-mail: taijit@sapmed.ac.jp

patients undergoing radical cystectomy. However, while about half of patients are cured, the remainder still suffer from local recurrence and distant metastasis within 2–3 years. Thus, in an attempt to improve treatment outcome, many investigators have tried combinations of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy with surgery (3–5). Unfortunately, the impact of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy on survival remains controversial. Recently, the South Western Oncology Group (SWOG) showed an improvement in overall survival with three cycles of neoadjuvant chemotherapy consisting of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) (6). Furthermore, more recent meta-analysis demonstrated that neoadjuvant chemotherapy provided a significant survival advantage in patients with invasive bladder cancer (7).

In this study, we evaluate outcomes of patients with invasive bladder cancer who underwent radical cystectomy with/without pelvic lymph node dissection in 21 hospitals.

PATIENTS AND METHODS

This study included 518 patients with clinically invasive bladder cancer without regional lymph node or distant metastases (T2–4N0M0). All were treated with radical cystectomy with/without pelvic lymph node dissection at 21 hospitals between 1991 and 1995. Using these data, non-randomized, multi-institutional pooled data were analyzed to evaluate the treatment results of radical cystectomy. Tumors were staged according to the criteria of the 3rd edition of General Rules for Clinical and Pathological Studies on Bladder Cancer of the Japanese Urological Association and Japanese Society of Pathology (8). Urothelial carcinoma was the predominant histological type in all patients. Patients with pure squamous cell carcinoma and adenocarcinoma were excluded from this study. Because the pathology of surgical specimens was not reviewed by central pathologist(s), tumor grade was not included in this analysis.

Almost half of the patients received some type of neoadjuvant and/or adjuvant therapy. The type and dose of the additional therapy depended on each institution's preference.

The overall survival was calculated from the date of operation to death from any cause. The overall survival rate was calculated by the Kaplan–Meier method. The statistical significance of differences was determined by the log-rank test. Spearman's rank correlation test was used to analyze correlations between two factors. A *P*-value of <0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using StatView 5.0 for Macintosh (SAS Institute, NC, USA).

RESULTS

PATIENT CHARACTERISTICS

Patient characteristics are shown in Table 1. More than two-thirds of the patients were male. The mean age at operation was 65.4 years (range, 33–87 years). Half of the patients had a clinical stage of T2N0M0. Pathological examination revealed that patients with pT2 and pT3 accounted for almost 60% of the

Table 1. Patient characteristics

Characteristics		No. of patients (%)
Gender	Male	400 (77.2)
	Female	118 (22.8)
Age (years)	33–87 (mean: 65.4)	
Clinical T classification	T2	271 (52.3)
	T3	178 (34.4)
	T4	69 (13.3)
Pathological T classification	≤pT1	119 (23.0)
	pT2	156 (30.2)
	pT3	152 (29.4)
	pT4	90 (17.4)
Lymph node metastasis	pNx	53 (10.2)
	pN0	379 (73.2)
	≥pN1	86 (16.6)
Additional therapy	No	268 (51.7)
	Yes	250 (48.3)
Type of additional therapy	Neoadjuvant	118 (47.2)
	Adjuvant	85 (34.0)
	Neoadjuvant and adjuvant	47 (18.8)

total, followed by those with pT1 and lower stages and those with pT4. Nearly 90% of patients received lymph node dissection. Lymph node metastasis was histopathologically proven in 86 patients (16.6%), who accounted for 18.4% of those who received node dissection (Table 2). Its incidence was significantly linked with clinical stage (*P* < 0.01 by Spearman's rank correlation test). The incidence clearly increased with progression of the pathological stage from 5.9% in patients with superficial cancer to 32.5% of those with pT4 (*P* < 0.01 by Spearman's rank correlation test).

Neoadjuvant and/or adjuvant therapies were performed for 48.3% of 518 patients together with radical cystectomy (Table 3). Of these, 118 patients (47.2%) received some type of therapy in the neoadjuvant setting. These included systemic chemotherapy for 80 patients, intraarterial chemotherapy for 32, radiation for one and combined systemic chemotherapy and local radiation for five. Among the systemic chemotherapies, MVAC, the most popular regimen for urothelial cancer (9), was frequently used. In the adjuvant setting, systemic chemotherapy was administered most frequently. More than half of the patients received MVAC chemotherapy.

OUTCOME

The follow-up period ranged from 0.1 to 11.4 years with a median of 4.4 years. The 5-year overall survival rate was 58% for all 518 patients (Fig. 1), 67% for patients with clinical T2N0M0, 52% for those with T3N0M0 and 38% for those with T4N0M0 (Fig. 2). According to pathological stage, the 5-year

Table 2. Relationships among clinical stage, pathological stage and lymph node metastasis

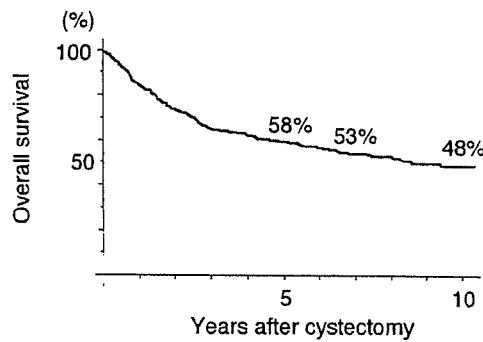
Clinical stage	Pathological stage	No. of patients with radical cystectomy	No. of pathologically node positive patients/no. of patients with node dissection (%)
T2	pT0	26	1/24 (4.1)
	≤pT1	54	4/48 (8.3)
	pT2	110	8/101 (7.9)
	pT3	57	20/53 (37.7)
	pT4	23	6/19 (31.5)
	All	270	39/245 (15.9)
T3	pT0	7	0/4 (0)
	≤pT1	23	2/18 (11.1)
	pT2	41	2/36 (5.5)
	pT3	78	15/71 (21.1)
	pT4	29	9/28 (32.1)
	All	178	28/157 (17.8)
T4	pT0	5	0/5 (0)
	≤pT1	4	0/3 (0)
	pT2	5	2/5 (40.0)
	pT3	17	5/16 (31.2)
	pT4	38	12/36 (33.3)
	All	69	19/65 (29.2)
T2-4	≤pT1	119	7/119 (5.9)
	pT2	156	12/142 (8.4)
	pT3	152	40/140 (28.5)
	pT4	90	27/83 (32.5)

$P < 0.01$ (Spearman's rank correlation test).

Table 3. Type of additional therapy

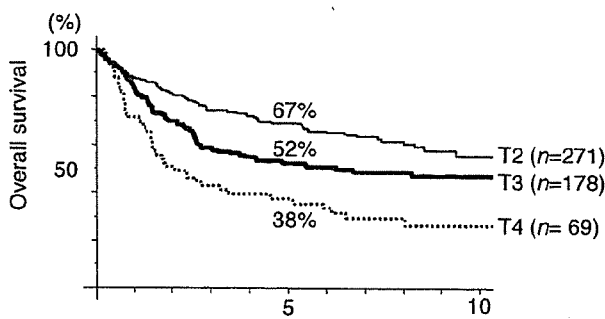
Type		No. of courses (median)	No. of patients
Neoadjuvant			118
Systemic chemotherapy	MVAC*	1-4 (2)	49
	MEC*	1-4 (2)	13
	CDDP-based chemotherapy	1-2 (2)	18
Local therapy	Intraarterial chemotherapy (CDDP-based)	1-2 (1)	32
	Radiation only		1
Systemic and local therapy	Chemotherapy and radiation		5
Adjuvant			85
Systemic chemotherapy	MVAC	1-4 (2)	48
	CISCA*	1-3 (2)	5
	MEC	1-2 (2)	4
	CDDP-based chemotherapy	1-6 (2)	24
	Others		4
Neoadjuvant and adjuvant			47
Intraarterial→systemic			13
Systemic and radiation→systemic			4
Systemic→systemic			30

*MVAC, methotrexate, vincristine, doxorubicin and cisplatin, (21); MEC, methotrexate, epirubicin and cisplatin, (22); CISCA, cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin.



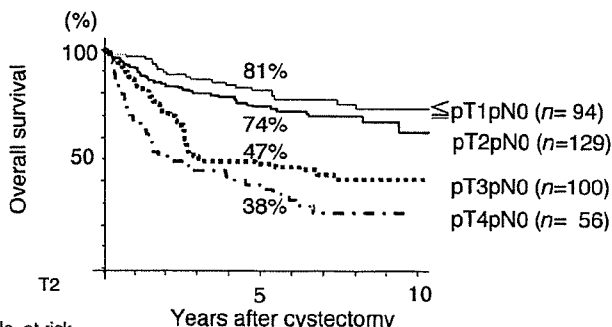
No. at risk 518 411 348 295 272 242 207 148 99 54 29

Figure 1. Overall survival rate in all 518 patients.



No. at risk	T2	T3	T4
	271	178	69
	229	137	45
	207	109	32
	184	85	26
	172	78	22
	153	70	19
	132	59	16
	94	41	12
	60	30	9
	32	16	5
	20	7	2

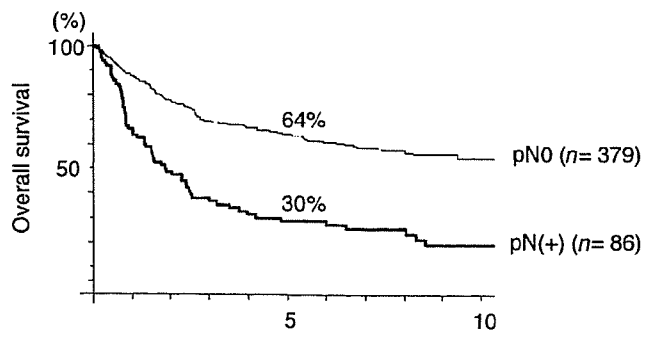
Figure 2. Overall survival rate according to clinical stage. T2 versus T3, $P < 0.01$; T2 versus T4, $P < 0.001$; T3 versus T3, $P < 0.01$ (log-rank test).



No. at risk	≤pT1pN0	pT2pN0	pT3pN0	pT4pN0
	94	129	100	56
	88	116	82	33
	79	105	67	25
	71	100	47	21
	69	93	43	19
	65	80	39	17
	56	72	35	12
	45	48	22	6
	30	29	12	5
	15	16	6	3
	9	9	4	0

Figure 3. Overall survival rate according to pathological stage. $\leq pT1pN0$ versus $pT3pN0$, $pT4pN0$, $P < 0.001$; $pT2pN0$ versus $pT3pN0$, $pT4pN0$, $P < 0.001$; $pT3pN0$ versus $pT4pN0$, $P = 0.02$ (log-rank test).

overall survival rate was significantly higher for patients with pT1 or a lower stage, or pT2 than for those with pT3 or pT4 disease, when those who were pathologically node negative were considered (Fig. 3). Patients who were pathologically proven to be node positive clearly had a lower 5-year overall



No. at risk	pN0	pN(+)
	379	86
	319	53
	276	37
	239	29
	224	23
	201	20
	175	18
	122	14
	76	13
	40	8
	22	3

Figure 4. Overall survival rate according to lymph node metastasis. pN0 versus pN(+), $P < 0.001$ (log-rank test).

survival rate (30%) than those who were node negative (Fig. 4, $P < 0.001$ by log-rank test).

IMPACT OF ADDITIONAL THERAPY

When we evaluated whether neoadjuvant chemotherapy could improve survival, there was no significant difference with regard to the 5-year overall survival between patients with and without the therapy (65% versus 56%, $P = 0.13$ by log-rank test) (Fig. 5). Furthermore, neoadjuvant chemotherapy did not influence the overall survival among all clinical stages. Similarly, adjuvant chemotherapy did not improve the prognosis because the 5-year overall survival rates for all patients with and without this therapy were 57% and 56%, respectively. When we investigated the influence of adjuvant chemotherapy on the 5-year overall survival in patients with pT2 or a lower stage without lymph node metastasis, there was no significant difference between patients with and without the therapy. No survival benefit was found for the therapy in patients with pT3 or pT4 without pathologically proven lymph node metastasis. However, the therapy improved the 5-year overall survival in patients with lymph node metastasis, with a significant difference between those with and without it ($P < 0.001$, by log-rank test) (Fig. 6).

DISCUSSION

In this study we evaluated the treatment outcomes of patients with invasive bladder cancer who underwent radical cystectomy with/without pelvic lymph node dissection in 21 hospitals from 1991 to 1995. The study enabled us to analyze the 5-year survival rates of a large volume of patients. The analysis showed that the 5-year overall survival rate for patients with T2N0M0, T3N0M0 and T4N0M0 tumors were 67%, 52% and 38%, respectively. These results are similar to/better than a previous report that the 5-year survival rates were 49% (95% CI: 39–59%) for patients with T2, 25% (95% CI: 10–50%) for those with T3 and 17% (95% CI: 5–45%) for those with T4,

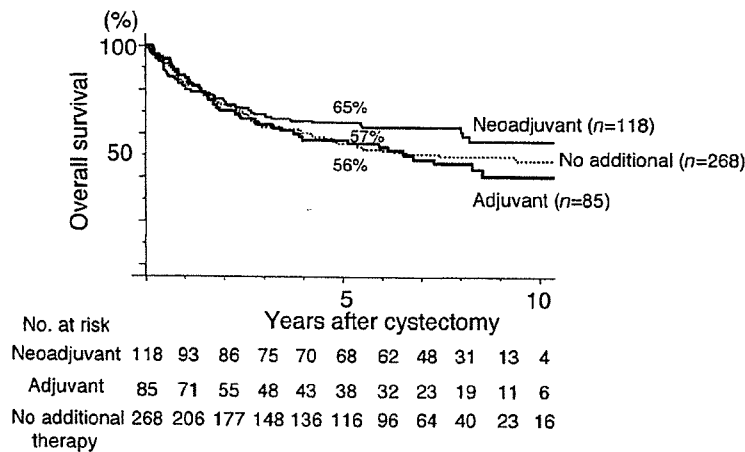


Figure 5. Overall survival rate according to additional therapy. Neoadjuvant versus no additional therapy, $P = 0.13$ (log-rank test); adjuvant versus no additional therapy, $P = 0.72$ (log-rank test).

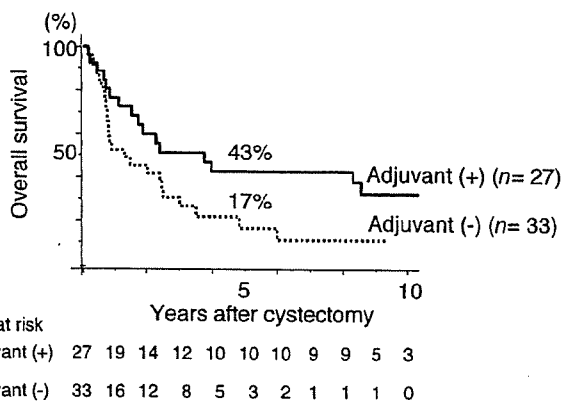


Figure 6. Overall survival rate according to adjuvant therapy in patients with lymph node metastasis. Adjuvant (+) versus adjuvant (-), $P = 0.03$ (log-rank test).

though this report was published 10 years ago (10). Similarly, the analysis according to pathological stage revealed results consistent with those in previous studies showing that the 5-year survival was 76–85% for pT1 or lower stage, 64–84% for pT2pN0, 25–56% for pT3pN0 and 19–44% for pT4pN0 (1,11,12). In Japan, the analysis of 351 patients who underwent radical cystectomy at a single institute showed a similar result (13).

In the present study pathologically proven lymph node metastasis was seen in 18% of patients with lymph node dissection. Some reports indicated that lymph node metastasis was present in 15–34% of patients who underwent radical cystectomy (10,14–16). The variation in the incidence of positive nodes may stem from the heterogeneous profiles of patients, extent of lymph dissection, and the number of lymph nodes removed. Indeed, Leissner et al. (14) reported a correlation between the number of lymph nodes removed (≥ 16 lymph nodes) and the percentage of patients with positive nodes, especially in locally advanced bladder cancer. Lymph node metastasis is reported to be an independent poor prognostic

factor (14–16). Our study supported previous results since the present study also showed that patients with positive nodes had a worse prognosis. Recently, the number of positive lymph nodes, rather than the size, was reported to be associated with death from bladder cancer (15,16). Unfortunately we did not assess the number of lymph nodes in this study. Further study will be necessary to confirm these results. At present it remains controversial whether lymph node dissection has a therapeutic effect or is merely a staging tool. Some investigators advocate extensive bilateral lymphadenectomy as a potentially curative procedure (14,16).

Since the 5-year survival rate with radical cystectomy alone seems to reach a plateau, especially in patients with locally advanced bladder cancer, various trials of additional treatments before and/or after surgery have been carried out (3–5). Unfortunately, it remains undefined whether neoadjuvant or adjuvant chemotherapy with surgery improves the survival (17). However, in the SWOG study, patients with three cycles of neoadjuvant MVAC achieved survival benefit with the median survival of 77 months, as compared with 46 months among patients with surgery alone, although the difference was not significant when it was analyzed by a two-sided stratified log-rank test (6). Furthermore, more recent meta-analysis demonstrated that neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy provided a survival advantage over a definitive local therapy (7). Our group started a prospective phase III study evaluating the survival benefit of two cycles of MVAC followed by surgery over surgery alone in patients with T2–4N0M0 bladder cancer with the support of the Japanese Clinical Oncology Group.

On the other hand, our retrospective study showed that patients with lymph node metastasis had a survival benefit from adjuvant chemotherapy, although only a small number of patients were included. Some investigators also reported the impact of adjuvant chemotherapy on survival of these patients in retrospective studies (15,16). Furthermore, prospective studies demonstrated a significant survival benefit (18–20). However, these studies were criticized due to their small

numbers of patients, early termination of trials and confusing methodology for analysis. Therefore, the role of adjuvant chemotherapy remains a matter of debate. To evaluate the impact of immediate adjuvant chemotherapy after cystectomy, the European Organization for Research and Treatment of Cancer has launched a large randomized trial that plans to enroll 1344 patients. In the near future its results will tell us whether immediate adjuvant chemotherapy is necessary in high-risk patients.

In summary, our retrospective, multi-institutional analysis showed that radical cystectomy provided an overall survival for patients with clinically invasive bladder cancer similar to that of previous reports. Thus, it is clear that surgery alone will not provide better survival than we have now. Therefore, additional therapy is mandatory to improve the treatment outcome. Further large-scale randomized studies will be needed to clarify the timing and type of additional therapy.

Acknowledgments

The urologists listed below significantly contributed to data collection of this study. Shin Suzuki (Hokkaido University Graduate School of Medicine), Norihiko Tsuchiya (Akita University School of Medicine), Kazutoshi Yamana (Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Sciences), Yasuo Kitamura (Niigata Cancer Center Hospital), Shinya Kobayashi (Shinshu University School of Medicine), Toyofusa Tobe (Chiba University Graduate School of Medicine), Yasunobu Hashimoto (Tokyo Women's Medical University School of Medicine), Shigeru Watanabe (Toranomon Hospital), Kiminobu Arima (Mie University Faculty of Medicine), Osamu Kamihira (Nagoya University Graduate School of Medicine), Yutaka Ono (Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases), Hiroyuki Nishiyama (Kyoto University Graduate School of Medicine), Kiyohide Fujimoto (Nara Medical University), Tadashi Hayashi (Japan Red Cross Wakayama Medical Center), Kyohei Kurose (Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry), Masashi Inui (Kagawa University Faculty of Medicine), Makoto Satoh (Tohoku University Graduate School of Medicine), Yoshihiro Wada (Kumamoto University School of Medicine), Yoshiharu Imazono (Kagoshima University School of Medicine). This work was supported in part by a Health and Labor Sciences Research Grant (Clinical Research for Evidenced Based Medicine) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

References

- Schoenberg M. Management of invasive and metastatic bladder cancer. In Walsh PC, et al., editors. *Campbell's Urology*, 8th edition. Philadelphia: Saunders, 2002;2803-17.
- Carrion R, Seigne J. Surgical management of bladder carcinoma. *Cancer Control* 2002;9:284-92.
- Dreicer R. Neoadjuvant chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 2001;19:180-85.
- Lehmann J, Retz M, Stockle M. The role of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *World J Urol* 2001;19:133-40.
- Sternberg CN. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of bladder cancer: Is there a role? *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 4):273-9.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927.
- Japanese Urological Association, Japanese Society of Pathology. *General Rules for Clinical and Pathological Studies on Bladder Cancer*, 3rd edition. Tokyo: Kanehara 2001 (in Japanese).
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448-58.
- Paulson DF. Critical review of radical cystectomy and indicators of prognosis. *Semin Urol* 1993;11:205-13.
- Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165:1111-6.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
- Kuroda M, Meguro N, Maeda O, Saiki S, Kinouchi T, Usami M, Kotake T. Stage specific follow-up strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder. *Int J Urol* 2002;9:129-33.
- Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85:817-23.
- Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170:35-41.
- Frank I, Chevillat JC, Blute ML, Lohse CM, Nehra A, Weaver AL, et al. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: clinicopathologic features associated with outcome. *Cancer* 2003;97:2425-31.
- Juffs HG, Moore MJ, Tannock IF. The role of systemic chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:738-47.
- Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145:459-64.
- Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52.
- Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155:495-9.
- Kuroda M, Kotake T, Akaza H, Hinotsu S, Kakizoe T. Efficacy of dose-intensified MEC (Methotrexate, Epirubicin, Cisplatin) chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: a prospective randomized trial comparing MEC and M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin). *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:497-501.
- Lynch DF Jr. Preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy using CISCA (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in the treatment of invasive transitional-cell carcinoma of the bladder. *Urol Clin North Am* 1991;18:543-6.

科学的 QOL 解析遂行にあたっての問題点：前立腺癌患者について

香川大学医学部泌尿器科学教室（主任 笥 善行教授）

桑田善弘・島田 治・佃 文夫

乾 政志・武田繁雄・笥 善行

PITFALLS IN THE SCIENTIFIC ASSESSMENT OF
QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

YOSHIHIRO KUWATA, OSAMU SHIMADA, FUMIO TSUKUDA,
MASASHI INUI, SHIGEO TAKETA AND YOSHIYUKI KAKEHI

Department of Urology (Director : Prof. Y. Kakehi),
Faculty of Medicine, University of Kagawa, Kagawa, Japan

西 日 本 泌 尿 器 科 別 冊

2004年4月発行

（第66巻第4号）