

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 塚本 泰司

平成 19 (2007) 年 3 月

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	9
III. 研究成果の刊行物・別刷	11

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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 塚本 泰司 札幌医科大学医学部教授

研究要旨

浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法（MVAC療法）の生存率向上への寄与を明らかにする目的で、術前MVAC療法＋根治的膀胱摘除（リンパ節郭清も含む）と根治的膀胱摘除のみの2つの治療群を設定した臨床試験（JCOG 0209）を継続している。この1年間で22例の症例登録が得られ、2007年2月末現在80例の登録症例となっている。これまでのところ、プロトコル治療による重篤な有害事象あるいは未知の有害事象は発生していない。

本年度の付随臨床研究としては、①根治的膀胱摘除後の晩期再発の検討、②根治的膀胱摘除にともなう尿路変向の検討、③臨床病理学的な予後因子の検討を行い、以下の結果を得た。①根治的膀胱摘除後の晩期再発の検討：既往あるいは膀胱摘除標本に上皮内癌のある症例にこのような晩期再発が多かった。上皮内癌の生物学特性の一端が明らかになったと思われた。②根治的膀胱摘除にともなう尿路変向の検討：この尿路再建は良好な長期成績を保証するが、その反面一部の症例では排尿状態が悪化し自己導尿を余儀なくされることがあり、長期の注意深い経過観察が必要であることが判明した。③臨床病理学的な予後因子の検討：腫瘍組織におけるHLA class I抗原の発現、PTEN蛋白発現などが浸潤性膀胱癌の臨床経過と密接に関連することを見出した。さらに、浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法の効果が臨床経過の予測に有用である可能性を示した。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関
における職名

舂森直哉・札幌医科大学医学部助教授、篠原信雄・北海道大学大学院医学研究科助教授、羽瀨友則・秋田大学医学部教授、富田善彦・山形大学医学部教授、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・筑波大学医学部教授、西沢理・信州大学医学部教授、川島清隆・栃木県立がんセンター医長、藤元博行・国立がんセンター中央病院医長、馬場志郎・北里大学医学部教授、武田正之・山梨大学医学

部教授、庭川 要・静岡がんセンター部長、杉村芳樹・三重大学医学部教授、小野佳成・名古屋大学大学院医学研究科助教授、小野 豊・大阪府立成人病センター診療主任、小川 修・京都大学大学院医学研究科教授、平尾佳彦・奈良医科大学教授、公文裕巳・岡山大学大学院医歯学総合研究科教授、笥 善行・香川大学医学部教授、住吉義光・四国がんセンター部長、荒井陽一・東北大学大学院医学系研究科教授、内藤誠二、九州大学大学院医学系研究科教授、上田昭一・熊本大学医学部教授、松岡 啓・

久留米大学医学部教授、中川昌之・鹿児島大学医学部教授、穎川 晋・東京慈恵会医科大学教授、堀江重郎・帝京大学医学部教授、長谷川淑博・九州がんセンター部長、山口秋人・原三信病院副院長

A. 研究目的

浸潤性膀胱癌に対しては、補助化学療法の内容およびその時期（術前あるいは術後に関してもいまだに確立されてはおらず、標準治療の補助療法としての役割も明確になってはいない。膀胱温存が可能な症例も存在すると思われるが、予後に影響せずに温存が可能な症例の特徴は明らかにされていない。

本研究はこのような臨床上重要な疑問点に対する回答を与えることを目的としている。術前 MVAC 療法+根治的膀胱摘除（リンパ節郭清も含む）と根治的膀胱摘除のみの2つの治療群を設定した臨床試験（JCOG 0209）を継続している（図1）。

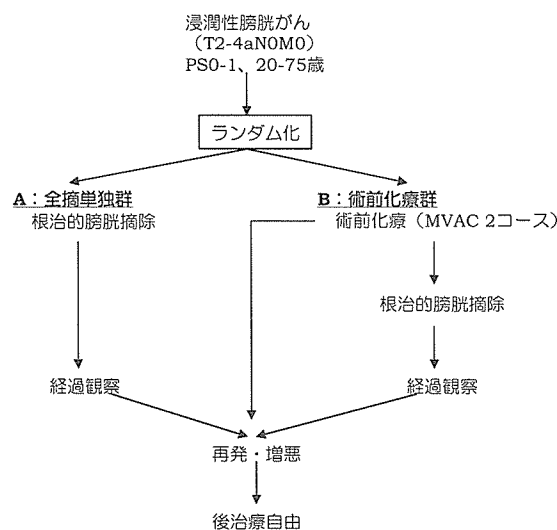


図1 臨床試験の治療プロトコール

また、本臨床研究の付随研究として、これらの治療による臨床経過を予測することが可能な臨床病理学的因子の特定、および、これらの治療にともなう QOL の変化なども検討する。

B. 研究方法

研究① 浸潤性膀胱がんに対する多施設共同無作為化臨床試験

臨床試験のプロトコールは以下の通りである。MVAC 療法は Day 1: MTX 30mg/m²、Day 2: VBL 3mg/m²、ADM 30mg/m²、CDDP: 70mg/m²、Day 15、22: MTX 30mg/m²、VBL 3mg/m² のスケジュールで施行する。

上記の臨床試験の適格条件を満たし、本人の文書による同意が得られた症例を無作為に割り付けた（JCOG データーセンター）。

（倫理面への配慮）

本臨床試験では以下のような倫理面への配慮を行っている。

- 1) 本試験に参加可能な症例の各種条件（年齢、臨床病期、各種臓器機能など）を設定し、臨床試験プロトコールに明示している。
- 2) 本試験はヘルシンキ宣言を遵守し、試験参加の利益、不利益を「説明文書」に記載することで、参加者が容易に理解可能となるようにしている。
- 3) 本試験への参加はあくまでも本人の自由意志であることを明示し、文書で参加の意思を確認するようにしている。
- 4) 本臨床試験での治療費は通常の保険診療で行われることを明示している。
- 5) 本臨床試験に参加する施設での倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会の承認を求めている。
- 6) 既に JCOG 臨床試験員会あるいは各施設の倫理委員会で承認された臨床試験であることを明示している。

研究② 本年度の付随研究

本年度の付随研究として以下の点を検討した。

- 1) 根治的膀胱摘除後の晩期再発
- 2) 根治的膀胱摘除にともなう尿路変向
- 3) 臨床病理学的な予後因子

C. 研究結果

1) 臨床試験

本研究では、適格症例数が必ずしも多くはないという背景を反映して登録症例数の劇的な増加はなかった。しかし、この3年間では年間20-30例の一定の登録があり、平成18年度は2007年2月末で22例の症例登録があり、これまでに80例の登録症例が得られた。臨床研究における症例登録を推進するために、これまで行ってきた①参加施設への働きかけ、②関連学会で本試験の周知、③各施設が所属する地元医師会への臨床試験の意義、目的、適格規準などを明記した印刷物を配布、などの方策などをさらに徹底する、などの改善策は今年度も多くの地域で実行された。なお、これまでのところプロトコル治療による重篤な有害事象あるいは未知の有害事象は発生していない。根治的膀胱摘除術に術前化学療法を追加しても術後に大きな合併症を引き起こすことは現在まで経験していない。

2) 付随研究

A) 臨床的研究

① 根治的膀胱摘除後の晚期再発

根治的膀胱摘除後の再発はほとんどが術後3年に発生するが、それ以降の晚期再発もまれに認められる。晚期再発の治療は困難であることから、この再発に関与する要因を特定できれば治療上有益な情報となる。根治的膀胱摘除症例151例中術後3年以上観察可能であった71例で晚期再発は7例に認められた(表1)。

既往あるいは膀胱摘除標本に上皮内癌のある症例にこのような晚期再発が多かった。上皮内癌の生物学特性の一端が明らかになったと思われる。実際、単変量解析(log-rank test)で再発に関与する因子を検討すると、早期再発には病理学的病期、リンパ節転移が関与したが、晚期再発には上皮内癌の随伴/既往が有意に関与していることが判明した(表2)。

② 根治的膀胱摘除にともなう尿路変向
根治的膀胱摘除後の尿路変向では回腸導管あるいは回腸新膀胱が標準的であるが、後者に関する長期の検討結果がわが

表1 晚期再発例の背景

Histology	stage	診断時期 (1)	再発部位	症状
UC	pT1bN	47	骨	疼痛
UC	pT4aN	49	上部尿路 後腹膜LN 骨盤軟部組織	背部痛 倦怠感
UC>AC	pT2bN	54	骨盤軟部組織	背部痛
UC>SCC	pT4aN	71	上部尿路 骨盤LN、肺	無
UC	pTisN	75	上部尿路、肝	背部痛 倦怠感
UC	pTisN	99	後腹膜LN、肝	背部痛 倦怠感
UC	pTisN	102	骨盤軟部組織	無

(1):術後経過月数

*:組織学的にUCの再発を確認

表2 術後早期、晚期再発に影響する因子

	早期再発 (術後3年 以内) (n=151)	晚期再発 (術後3年 以上) (n=71)
UC成分以外 (無 vs. 有り)	0.3570	0.5774
CISの随伴、既往 (無 vs. 有り)	0.1165	0.0002
腫瘍数 (単発 vs. 多発)	0.2808	0.1971
表在癌の既往 (無 vs. 有り)	0.1334	0.0539
pT (pT0-2 vs. pT3-4)	<0.0001	0.4033
pN (pN0 vs. pN1/2)	0.0004	0.7076

国では少なかった。昨年度は回腸新膀胱の晚期合併症の検討が班員によってなされたが(Tanaka et al. Jpn J Clin Oncol, 2005; 35: 391)、本年度において本研究班員から回腸新膀胱の長期経過観察に関する検討結果が報告された。その結果、昨年度の報告と同様に、この尿路再建は良好な長期成績を

保証するが、その反面一部の症例では排尿状態が悪化し自己導尿を余儀なくされることがあり、長期の注意深い経過観察が必要であることが判明した (Arai et al. Int J Urol, 2006; 13: 703)。

③ 臨床病理学的な予後因子

a) HLA class I 抗原の発現と浸潤性膀胱癌の臨床経過

本研究班員の以前の検討では、表在性膀胱癌で BCG 膀胱内注入治療を受けた患者では、HLA class I 抗原の発現低下と膀胱内再発とに有意な関連があることが示された (Kitamura et al. Clin Cancer Res, 2006; 12: 4641)。そこで、この発現低下と浸潤性膀胱癌の臨床経過との関連を検討した。その結果、浸潤性膀胱癌患者の 34% では HLA class I 抗原の発現が低下しており、このような患者の臨床経過は有意に不良であることが判明した (図 1)。

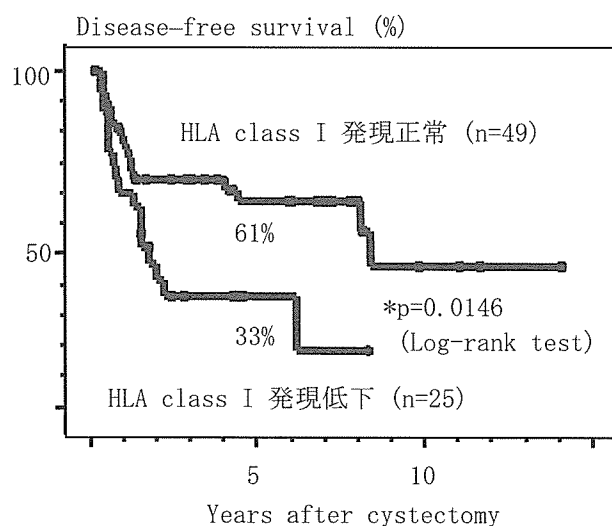


図 1 HLA Class I 発現と臨床経過

多変量解析においても、HLA Class I 抗原の発現は、臨床経過に影響する有意な因子であることが判明した (表 3)。

b) 術前化学療法の臨床経過予測効果の検討

浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法により

down-stage が得られる症例の臨床経過は良好であることが予想されていたが、これが surrogate end point となるかどうかは不明であった。今回の検討では、これが中期の臨床経過を予測する上での surrogate end point となることがわかった。したがって、あらたな術前化学療法の臨床効果のスクリーニングシステムとして利用できる可能性がある (Teramuaki et al. Clin Cancer Res, 2006; 12: 139)。

表 3 Disease-free survival に影響する因子

paramete	多変量 解析	Hazard ratio	95% CI
UC*成分以外 [無 vs. 有]	0.952	0.97	0.455 -2.097
Grade3成分 [無 vs. 有り]	0.572	1.321	0.502 -3.474
pT [≤pT2 vs. pT3≤]	0.006	2.883	1.346 -6.175
Nodal status [N(-) vs. N(+)]	0.235	1.696	0.709 -4.057
HLA class I 発現低下 [無 vs. 有り]	0.005	2.71	1.337 -5.509

c) PTEN 蛋白発現と膀胱癌の進展

PTEN は各種の癌で癌抑制遺伝子として作用することが報告されているが、膀胱癌での PTEN 蛋白発現を検討した。表在性膀胱癌における発現抑制は 42%に、上皮内癌では 8%に、浸潤性膀胱癌では 92%に認められた。さらに、発現低下は異型度、進展度と密接に関連した (Tsuruta, et al. Cancer Res, 2006; 66: 8389)。

D. 考案

1) 臨床試験

2006年2月現在、本臨床試験における登録症例数は80例になっている。登録症例数の増加に向けた新たな取り組みを行ってきており、これが次第に定着してきていると思われる。過去3年間では年間20例以上の登録症例があった。

なお、これまで行ってきた①参加施設へ

の働きかけ、②関連学会で本試験の周知、③各施設が所属する地元医師会への臨床試験の意義、目的、適格規準などを明記した印刷物を配布、などの方策をさらに徹底する、という改善策は今後継続する。

2) 付随研究

① 根治的膀胱摘除後の晩期再発

浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱摘除後の再発の多くは術後3年以内のいわゆる早期再発である。しかし、術後3年以上経過した後の晩期再発も少なからず認められる。しかし、再発症例の特徴、再発時期などに関する情報は少なかった。今回の検討では術後3年以上経過観察が可能であった症例の10%に晩期再発が認められた。Solsonaら (Eur Urol, 2003; 43:489) の検討では、根治的膀胱摘除症例の4.7%に晩期再発が認められたとされている。今回の検討でも、根治的膀胱摘除を行った151例では6.6%の頻度となり、ほぼ同様の結果と思われた。

一般に晩期再発では上部尿路における再発が約半数を占めるとされているが、今回も同様の結果といえる。しかし、残りの半数では局所再発、遠隔転移としての再発であり、治療法の選択が難しい面もある。今回の検討では、晩期再発の危険因子として上皮内癌の既往、随伴が見いだされた。したがって、このような症例では長期経過の後にも上部尿路以外の再発にも注意する必要がある。

② 根治的膀胱摘除にともなう尿路変向

本年度は、同一症例において術後約20か月経過した時点と、67か月経過した時点とでの回腸新膀胱 (Hautmann法) の機能を比較した。長期的にみても回腸新膀胱の機能は維持されるが、症例によっては自己導尿を余儀なくされる場合が漸増する傾向があり、長期経過では注意すべき点と思われる。昨年度の班員の研究において、根治的膀胱摘除後の尿路再建方法の1つである回腸新膀胱 (Studer法) の機能的長期経過が報告された。その結果、5年以上の長

期経過においても、回腸新膀胱の機能は比較的良好に保持されることが示されている。しかし、腹圧排尿に伴う鼠径ヘルニアの頻度の上昇傾向が報告されていた。いずれも報告も、回腸新膀胱の長期的機能の保持が示されたと同時に、経過にともなう新たな排尿状態の変化が出現する可能性も示唆している。さらに長期にわたる観察が必要な所以である。

③ 臨床病理学的な予後因子

a) HLA class I 抗原の発現と浸潤性膀胱癌の臨床経過

ほとんどすべての臨床検体はホルマリン固定で保存されているが、変性HLA class I 抗原と反応する抗体は極めて限られており、十分に検討されてはいなかった。班員の施設ではホルマリン固定標本の免疫染色に適した抗HLA class I単クローン抗体を樹立し、これがHLA-A、B、Cのすべてのアリルを認識する抗体であることも明らかにした。この抗体による免疫染色の検討では、表在性膀胱癌でBCG膀胱内注入治療を受けた患者におけるHLA class I 抗原の発現低下と膀胱内再発との間に有意な正の相関があることがわかった

(Kitamura et al. Clin Cancer Res, 2006; 12: 4641)。

今回は、抗HLA class I単クローン抗体を用いた免疫組織学的検討を、浸潤性膀胱癌に応用したものである。その結果、新しい抗体を用いた検討では、HLA Class I 抗原の発現程度が明らかに浸潤性膀胱癌の臨床経過に影響することが判明した。この結果は、これらの免疫組織の所見が予後因子となるばかりではなく、癌ペプチド療法における適切な症例選択などにも応用できるものであると考えられた。

b) 術前化学療法の臨床経過予測効果の検討

従来から、浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法の効果と臨床経過が関連することが知られていたが、今回の結果はそれを裏付けるものであった。この結果からさらに研究が進展すれば、膀胱温存可能な症例は

特定できる可能性がある。現在班研究として行っているこの JCOG 0209 臨床試験の結果が膀胱温存可能な症例の特徴を見出すと期待される。

c) PTEN 蛋白発現と膀胱癌の進展

今回の検討では PTEN 蛋白発現抑制が膀胱癌の進展と関連する結果であった。浸潤癌との関係では上皮内癌から浸潤癌への進展に関与している可能性がある (図 2)。

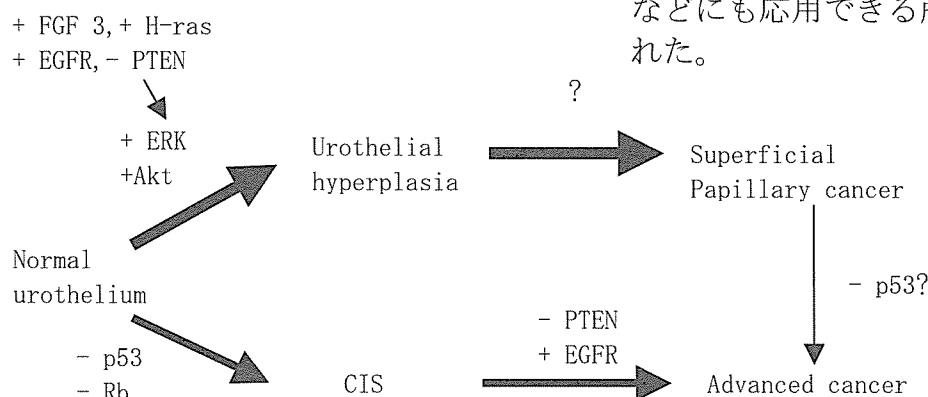


図 2 膀胱癌進展のモデル

E. 結論

1) 臨床研究

本研究では、この 3 年間では年間 20-30 例の一定の登録があり、平成 18 年度は 2007 年 2 月末で 22 例の症例登録があり、これまでに 80 例の登録症例が得られた。これまで行ってきた症例登録を推進する方策を継続して実施した。たなお、これまでのところプロトコール治療による重篤な有害事象あるいは未知の有害事象は発生していない。

2) 根治的膀胱摘除後の晩期再発

浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱摘除後の晩期再発のリスク因子を見出した。上皮内癌の既往あるいは随伴は晩期再発のリスク要因である。

3) 根治的膀胱摘除にともなう尿路変向

回腸新膀胱の長期経過観察の検討では、長期にわたる機能の保持が示されたと同時に、経過にともなう新たな排尿状態の変

化が出現する可能性も示唆された。さらに長期にわたる観察が必要な所以である。

4) 臨床病理学的な予後因子

a) HLA class I 抗原の発現と浸潤性膀胱癌の臨床経過：新しい抗体を用いた検討から、HLA Class I 抗原の発現程度が明らかに浸潤性膀胱癌の臨床経過に影響することが判明した。この結果は、これらの免疫組織所見が予後因子となるばかりではなく、癌ペプチド療法における適切な症例選択などにも応用できる所見であると考えられた。

b) 術前化学療法 of 臨床経過予測効果の検討：浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法の効果が中期の臨床経過を予測する上での surrogate end point となることがわかった。

c) PTEN 蛋白発現と膀胱癌の進展：PTEN 蛋白の発現低下が膀胱癌の進展と関連していることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Honnma I, Masumori N, Sato E, Maeda T, Hirobe M, Kitamura H, Takahashi A, Itoh N, Tamakawa M, Tsukamoto T. Removal of lymph nodes may provide better outcome, as well as more accurate pathologic findings, in patients with bladder cancer-analysis of role of pelvic lymph node dissection. Urology, 2006; 68: 543-548.
- Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M. Evaluation for surrogacy of end points by using data

- from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. Clin Cancer Res, 2006; 12: 139-143.
3. Arai Y, Takeda A, Takai Y, Okada Y, Ogawa O, Tohoku-Kyoto Urinary Reconstruction Study Group. 5-year interval change in voiding function of orthotopic ileal neobladder. Int J Urol, 2006; 13: 703-706.
 4. Nakanishi S, Nishiyama H, Ito M, Yoshimura K, Kamoto T, Ogawa O. Management of concomitant ureteral carcinoma in situ at radical cystectomy. Int J Urol, 2006; 13: 524-528.
 5. Tsuruta H, Kishimoto H, Sakai T, Horie Y, Matsui M, Shibata Y, Hamada K, Yajima N, Kawahara K, Sasaki M, Tsuchiya N, Enomoto K, Mak TW Nakano T, Habuchi T, Suzuki A. Hyperplasia and carcinomas in Pten deficient mice and reduced PTEN protein in human bladder cancer patients. Cancer Res, 2006; 66: 8389-8396.
 6. Yoshida K, Nishiyama H, Kinoshita H, Matsuda T, Ogawa O. Surgical treatment for urethral recurrence after ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer. BJU Int, 2006; 98: 1008-1011.
 7. Ito M, Nishiyama H, Watanabe J, Kawanishi H, Takahashi T, Kamoto T, Habuchi T, Ogawa O. Association of the PIG3 promoter polymorphism with invasive bladder cancer in a Japanese population. Jpn J Clin Oncol, 2006; 36: 116-120.
 8. 原野正彦、江藤正俊、甲斐信幸、内藤誠二、中村元信、長谷川淑博、山口秋人、加野資典. 回腸利用代用膀胱造設術の日常生活QOL・術後合併症・oncological outcome・腎機能推移について—cutaneous diversion症例との比較検討. 西日泌尿、2006; 68: 459-465.
 9. 大西毅尚、金原弘幸、有馬公伸、杉村芳樹. 尿路変向術—手術成功への秘訣—回腸導管. 泌尿紀要、2006; 52: 421-425.
 10. 住吉義光. 浸潤性膀胱癌に対する complete TURBT. 臨床泌尿器科、2006; 60:285-291.
 11. Egawa S, Kuruma H. Search for biomarkers of aggressiveness in bladder cancer. Eur Urol, 2006; 50: 20-22.
 12. Gotanda T, Haraguchi M, Tachiwada T, Shinkura R, Koriyama C, Akiba S, Kawahara M, Nishiyama K, Sumizawa T, Furukawa T, Mimata H, Nomura Y, Akiyama S, Nakagawa M. Molecular basis for the involvement of thymidine phosphorylase in cancer invasion. Int J Mol Med, 2006; 17: 1085-1091.
 13. 原 昇、北村康男、齊藤俊弘、小松原秀一. 膀胱全摘後の膀胱癌再発に対する治療の現況. 県立がんセンター新潟病院医誌、2006; 45: 26-28.
 14. 小野 豊、黒田昌男. 骨盤内転移症例の膀胱全摘術. 臨床泌尿器科、2006; 60: 535-539.
 15. Hata M, Miyanaga N, Tokuyue K, Saida Y, Ohara K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Hattori K, Shimazui T, Akaza H, Akine Y. Proton beam therapy for invasive bladder cancer: A prospective study of bladder-preserving therapy with combined radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 64: 1371-1379.
 16. Shinohara N, Harabayashi T, Suzuki S, Nagao K, Seki H, Murakumo M, Mitsunashi K, Demura T, Nagamori S, Matsuyama H, Naito K, Nonomura K: Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin in patients with urothelial cancer who had received prior cisplatin-based therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2006, 58: 402-407.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Kawamoto K, Enokida H, Nakagawa M, et al.	p16 (INK4a) and p14 (ARF) methylation as a potential biomarker for human bladder cancer	Biochem Biophys Res Commun	339	790-796	2006
Kitamura H, Tsukamoto T	Early bladder cancer: concept, diagnosis, and management	Int J Clin Oncol	11	28-37	2006
舩森直哉、市原浩司、広部恵、高橋敦、塚本泰司	高齢者の浸潤性膀胱癌の治療:根治性とQOLのバランスをどうとるか	Urology View	4	36-42	2006
Honma I, Masumori N, Sato E, Maeda T, Hirobe M, et al.	Removal of lymph nodes may provide better outcome, as well as more accurate pathologic findings, in patients with bladder cancer-analysis of role of pelvic lymph node dissection	Urology	68	543-548	2006
Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, et al.	Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer	Clin Cancer Res	12	139-143	2006
Arai Y, Takeda A, Takai Y, Okada Y, Ogawa O	5-year interval change in voiding function of orthotopic ileal neobladder	Int J Urol	13	703-706	2006
Nakanishi S, Nishiyama H, Ito M, Yoshimura K, Kamoto T, Ogawa O	Management of concomitant ureteral carcinoma in situ at radical cystectomy	Int J Urol	13	524-528	2006
Tsuruta H, Kishimoto H, Sakai T, Horie Y, Matsui M, Shibata Y, Hamada K, Yajima N, Kawahara K, Sasaki M, Habuchi T, et al.	Hyperplasia and carcinomas in Pten deficient mice and reduced PTEN protein in human bladder cancer patients	Cancer Res	66	8389-8396	2006

Yoshida K, Nishiyama H, Kinoshita H, Matsuda T, Ogawa O	Surgical treatment for urethral recurrence after ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer	BJU Int	98	1008-1011	2006
Ito M, Nishiyama H, Watanabe J, et al.	Association of the PIG3 promoter polymorphism with invasive bladder cancer in a Japanese population	Jpn J Clin Oncol	36	116-120	2006
原野正彦、江藤正俊、甲斐信幸、内藤誠二、中村元信、長谷川淑博	回腸利用代用膀胱造設術の日常生活 QOL・術後合併症・oncological outcome・腎機能推移について —cutaneous diversion 症例との比較検討	西日泌尿	68	459-465	2006
大西毅尚、金原弘幸、有馬公伸、杉村芳樹	尿路変向術—手術成功への秘訣—回腸導管	泌尿紀要	52	421-425	2006
住吉義光	浸潤性膀胱癌に対する complete TURBT	臨床泌尿器科	60	285-291	2006
Egawa S, Kuruma H	Search for biomarkers of aggressiveness in bladder cancer	Eur Urol	50	20-22	2006
Gotanda T, Haraguchi M, Tachiwada T, Shinkura R, Koriyama C, Akiba S, Kawahara M, Nishiyama K, Sumizawa T, Furukawa T, Mimata H, Nomura Y, Sakiyama S, Nakagawa M	Molecular basis for the involvement of thymidine phosphorylase in cancer invasion	Int J Mol Med	17	1085-1091	2006
原昇、北村康男、斉藤俊弘、小松原秀二	膀胱全摘後の膀胱癌再発に対する治療の現況	県立がんセンター新潟病院医誌	45	26-28	2006
小野豊、黒田昌男	骨盤内転移症例の膀胱全摘術	臨床泌尿器科	60	535-539	2006
Hata M, Miyanaga N, Tokuyue K, Saida Y, Ohara K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Hattori K, Shimazui T, Akaza H, et al.	Proton beam therapy for invasive bladder cancer: A prospective study of bladder-preserving therapy with combined radiotherapy and intra-arterial chemotherapy	Int J Radiat Oncol Biol Phys	64	1371-1379	2006
Shinohara N, Harabayashi T, Suzukii S, Nagao K	Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin in patients with urothelial cancer who had received prior cisplatin-based therapy	Cancer Chemother Pharmacol	58	402-407	2006

Ⅲ. 研究成果の刊行物別刷

REMOVAL OF MORE LYMPH NODES MAY PROVIDE BETTER OUTCOME, AS WELL AS MORE ACCURATE PATHOLOGIC FINDINGS, IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER—ANALYSIS OF ROLE OF PELVIC LYMPH NODE DISSECTION

ICHIYA HONMA, NAOYA MASUMORI, EIJI SATO, TOSHIHIRO MAEDA, MEGUMI HIROBE, HIROSHI KITAMURA, ATSUSHI TAKAHASHI, NAOKI ITOH, MITSU HARU TAMAKAWA, AND TAIJI TSUKAMOTO

ABSTRACT

Objectives. To examine the role of pelvic lymph node dissection (PLND) in patients who underwent radical cystectomy for bladder cancer. The diagnostic and therapeutic role of PLND is still controversial in bladder cancer. The extent of PLND and the necessary number of lymph nodes to remove have not been defined.

Methods. This retrospective review included 146 patients with refractory superficial and muscle-invasive disease treated with radical cystectomy, regional PLND (internal iliac, external iliac, and obturator nodes) and urinary diversion from January 1990 to December 2002.

Results. Lymph node metastases were detected in 25 patients (17.1%). The average number of nodes removed in the node-positive and node-negative patients was 13.9 and 14.2, respectively. Although no difference was found in disease-specific survival in the node-negative patients when stratified by the number of nodes removed (13 or more versus less than 13), a significant survival advantage was found in the node-positive patients with 13 or more nodes removed versus less than 13 nodes removed. The patients with four or more positive nodes had a worse outcome than those with less than four positive nodes. However, even if the patients had less than four positive nodes, the survival of patients with less than 13 nodes removed was as poor as that of the patients with four or more positive nodes.

Conclusions. In this series, the removal of 13 or more pelvic lymph nodes was essential for more accurate pathologic examination to predict patient outcome and contributed to an increased chance of survival. *UROLOGY* 68: 543–548, 2006. © 2006 Elsevier Inc.

Radical cystectomy with pelvic lymph node dissection (PLND) is a standard surgical procedure for muscle-invasive bladder cancer. It is known that lymph node metastasis in patients with bladder cancer is an unfavorable prognostic factor.^{1–3} Although

it has not been fully documented whether PLND contributes to a favorable outcome, recent studies have indicated that PLND provides a survival advantage for node-positive patients.^{4,5} However, the extent of lymph node dissection and the necessary number of nodes to remove have not been standardized.

We retrospectively reviewed patients who underwent radical cystectomy with PLND for bladder cancer at our institute after 1990 when computed tomography (CT) was routinely used as a part of clinical staging and follow-up. We analyzed the rate of pathologic nodal involvement, survival according to the number of positive nodes and/or removed nodes, and clinicopathologic factors predicting for survival of node-positive patients in this study.

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Clinical Cancer Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

From the Departments of Urology and Radiology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

Reprint requests: Naoya Masumori, M.D., Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine, S-1, W-16, Chuo-Ku, Sapporo 060-8543, Japan. E-mail: masumori@sapmed.ac.jp

Submitted: July 3, 2005, accepted (with revisions): March 23, 2006

MATERIAL AND METHODS

A total of 171 consecutive patients underwent radical cystectomy and regional PLND with or without neoadjuvant chemotherapy for refractory superficial and muscle-invasive bladder cancer from January 1990 to December 2002 at Sapporo Medical University Hospital. The indications for cystectomy were refractory Tis in 3, high-risk Stage T1 grade 3 in 2, and muscle-invasive cancer in 166 patients. Excluded from the study were 14 patients who underwent noncurative surgery, 3 who died of postoperative complications, 2 who had tumors of nonurothelial origin, and 6 whose nodes were evaluated inaccurately. The exclusions left 146 patients who underwent curative cystectomy with PLND and were adequately monitored for the present retrospective review. No patient had a history of pelvic surgery for other malignancies.

The preoperative evaluation included cystoscopy, bimanual examination under anesthesia, excretory urography, abdominal and pelvic CT, and chest x-ray. The patients underwent additional evaluations, including bone scan and chest CT, if clinically indicated. Bladder cancer was histopathologically diagnosed by transurethral resection in all patients before cystectomy. No patients had distant metastasis at the initial diagnosis.

Radical cystectomy and regional PLND were performed using a standard technique.⁶ PLND included the internal iliac, external iliac, and obturator lymph nodes. Each area of nodes was separately removed as a packet and provided for pathologic examination. The boundaries of dissection were the circumflex iliac vein inferiorly, pelvic side wall laterally, bladder wall medially, and iliac bifurcation superiorly. The common iliac lymph nodes were not removed.

The tumor was staged and graded according to the 1999 TNM classification⁷ and the World Health Organization system,⁸ respectively. Several pathologists at our hospital performed the histopathologic evaluations. The total number of lymph nodes removed and bearing metastasis was recorded for each site separately. Each node was sectioned at the maximal diameter for analysis of metastasis.

The survival time was analyzed from the date of surgery. The endpoints of the univariate and multivariate analyses were death from bladder cancer. Survival estimates were constructed using the Kaplan-Meier method. The log-rank test was used to evaluate the significance of differences in the univariate analysis. For multivariate analysis, Cox's proportional hazards model was used.

RESULTS

Of the 146 patients, 119 were men and 27 were women. The mean patient age was 65 years (range 38 to 79). Clinically, 70 patients (47.9%) were diagnosed as having extravesical disease (Stage T3 or worse) before cystectomy (Table I). Preoperative CT demonstrated suspected metastasis on the pelvic lymph nodes in 11 patients. Neoadjuvant chemotherapy was given to 54 patients (37.0%), most of whom had Stage T3 or worse and/or pelvic adenopathy. Pathologically, 90 patients (61.6%) had tumors confined to the bladder (pT2 or less) and 56 (38.4%) had tumors penetrating the bladder wall into the perivesical fat or adjacent structures (pT3 or worse). Histologic features of pure urothelial carcinoma were found in 112 patients (76.7%); other histologic components such as squamous cell carcinoma and adenocarcinoma were found

TABLE I. Clinical and pathologic stages and tumor histologic features

Variable	Patients (n)
Clinical stage	
T1/Tis	5 (3.4)
T2	71 (48.6)
T3	43 (29.5)
T4	27 (18.5)
Pathologic stage	
T0	19 (13.0)
T1/Tis	30 (20.6)
T2	41 (28.1)
T3	37 (25.3)
T4	19 (13.0)
Histologic feature	
Urothelial carcinoma	112 (76.7)
Urothelial carcinoma + other histologic component	28 (19.2)
Other histologic component	6 (4.1)

Data in parentheses are percentages.

in 34 (23.3%). After surgery, 16 patients (11.0%) with Stage pT3 or worse and/or nodal involvement received adjuvant chemotherapy according to the urologists' preference.

Pathologic pelvic lymph node metastasis was found in 25 patients (17.2%). Of the 25 patients, 12 had single nodal involvement (pN1) and 13 had two or more positive nodes (pN2). Metastasis of the obturator node was found in 12 patients, internal iliac node in 12, and external iliac in 8. Of the 11 patients with suspicious pelvic adenopathy on preoperative pelvic CT, 6 had positive nodes but 5 had negative nodes. The number of lymph nodes retrieved by regional PLND ranged from 2 to 42 (mean 14.0). No difference was found in the number of nodes retrieved between the node-positive and node-negative patients (14.2 ± 5.2 versus 13.9 ± 7.1). Neither neoadjuvant chemotherapy (14.1 ± 5.5 with neoadjuvant therapy and 14.0 ± 7.1 without neoadjuvant therapy, $P = 0.671$) nor patient age (15.4 ± 6.1 , 13.2 ± 7.3 , and 13.5 ± 5.6 for those younger than 60, 60 to 69, and 70 years or older, respectively, $P = 0.053$) influenced the number of nodes removed. In addition, no difference in the number of nodes removed was observed among the five staff surgeons (data not shown). The number of lymph nodes removed was up to 17 in 80% of the node-positive patients (Fig. 1).

The median follow-up period of the 146 patients was 35 months (range 3 to 169). The median follow-up of the 91 survivors was 69 months. Distant metastases and/or local recurrence developed in 62 (42.5%) of the 146 patients at a median of 11 months (range 2 to 71) after cystectomy. The disease-specific survival rate of the node-negative patients at 1, 2, and 3 years was 91.4%, 78.3%, and

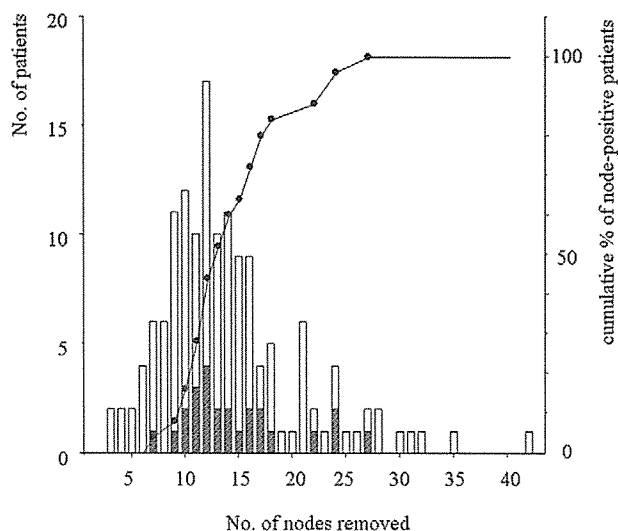


FIGURE 1. Distribution of node-negative and node-positive patients stratified by number of nodes removed and cumulative percentage of node-positive patients according to number of nodes removed. White bars indicate number of node-negative patients; black bars, number of node-positive patients. Plots and line indicate cumulative percentage of node-positive patients according to number of lymph nodes removed.

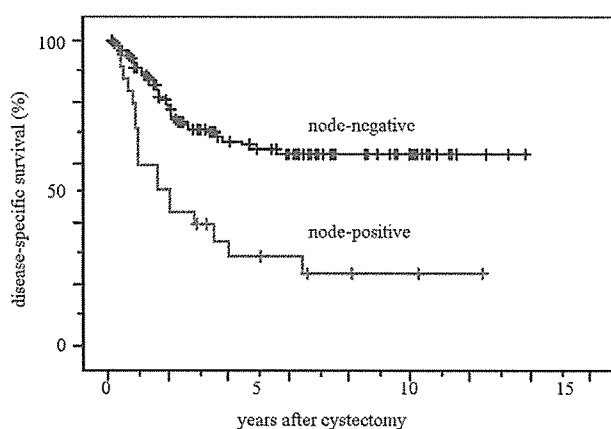
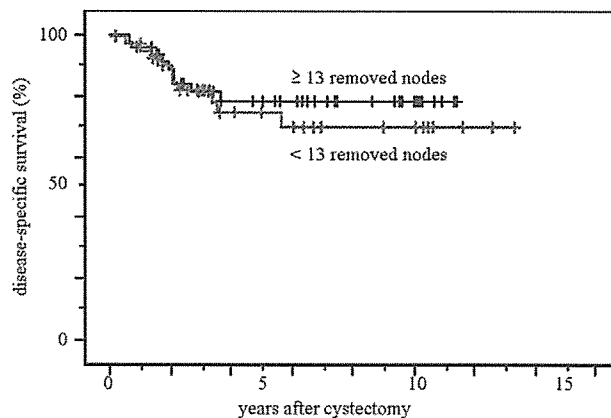


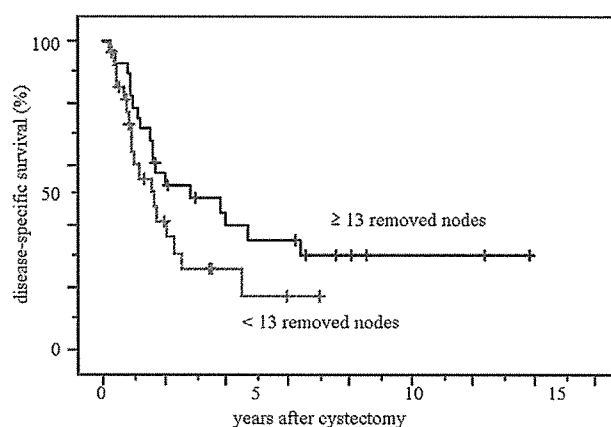
FIGURE 2. Disease-specific survival of 146 patients stratified by nodal status. Node-positive ($n = 25$) versus node-negative ($n = 121$) patients ($P < 0.0001$, log-rank test).

71.0%, respectively. The disease-specific survival rate at 1, 2, and 3 years for the node-positive patients was significantly worse at 60.0%, 44.0%, and 40.0%, respectively (Fig. 2).

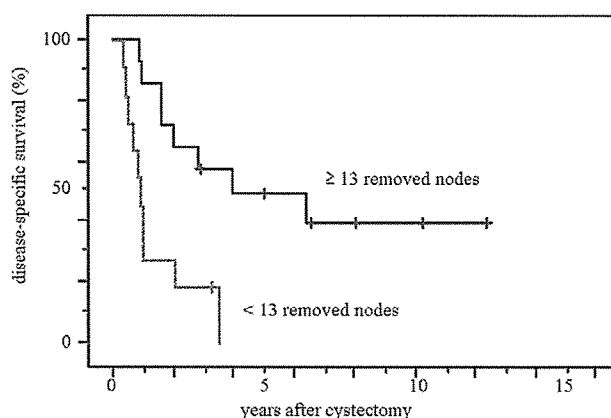
The number of lymph nodes removed did not have a significant impact on the disease-specific survival of patients with primary tumors confined to the bladder (pT0-T2; Fig. 3A) or in patients with extravesical disease (pT3/4; Fig. 3B) if they did not have lymph node metastasis. In contrast, removal of 13 or more nodes resulted in a significant survival advantage for node-positive patients (Fig. 3C). The patients with four or more positive nodes had a poorer outcome than did those with less than



A

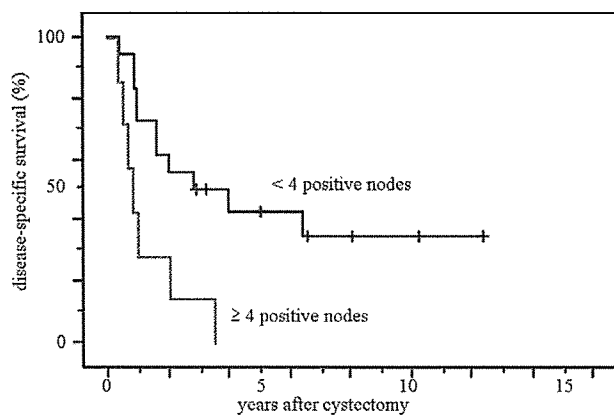


B

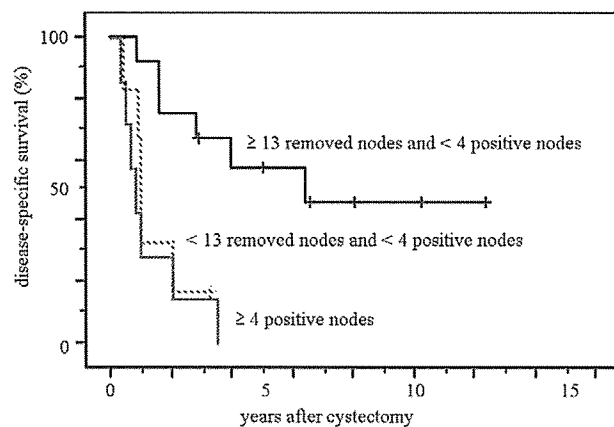


C

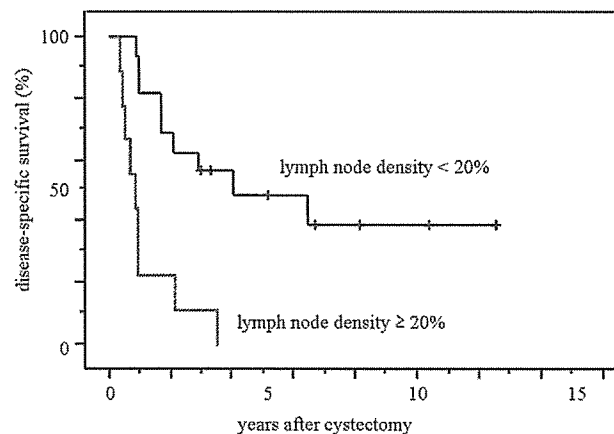
FIGURE 3. Disease-specific survival according to number of nodes removed. (A) Patients with pathologically organ-confined tumor and negative nodes (pT0-T2, pN0); number of nodes removed was 13 or more ($n = 46$) versus less than 13 ($n = 44$; $P = 0.604$). (B) Patients with pathologically extravesical tumor and negative nodes (pT3-T4, pN0); number of nodes removed was 13 or more ($n = 28$) versus less than 13 ($n = 28$; $P = 0.113$). (C) Node-positive patients (pN+) with 13 or more ($n = 14$) versus less than 13 ($n = 11$) nodes removed ($P = 0.002$). All P values determined by log-rank test.



A



B



C

FIGURE 4. Disease-specific survival of node-positive patients. (A) According to number of positive nodes: four or more ($n = 7$) versus less than four ($n = 18$; $P = 0.003$). (B) According to combination of numbers of nodes removed and positive nodes: 13 or more nodes removed and less than 4 positive nodes ($n = 12$) versus less than 13 nodes removed and less than 4 positive nodes ($n = 6$; $P = 0.016$), and less than 13 nodes removed and less than 4 positive nodes ($n = 6$) versus 4 or more positive nodes ($n = 7$; $P = 0.499$). (C) According to lymph node density: 20% or more ($n = 9$) versus less than 20% ($n = 16$; $P = 0.0001$). All P values determined by log-rank test.

four positive nodes (Fig. 4A). However, even if the patients had less than four positive nodes, the survival of those with less than 13 nodes removed was as poor as that of the patients with four or more positive nodes (Fig. 4B). No significant difference in primary stage distribution was observed among these three groups (Fig. 4B). The disease-specific survival of the patients with a lymph node density (number of positive nodes divided by number of nodes removed) greater than 20% was significantly worse than for those with a lymph node density of 20% or less (Fig. 4C).

Multivariate analysis demonstrated that the number of nodes removed, number of positive nodes, and pathologic stage were independent predictors of disease-specific survival (Table II).

COMMENT

The main objective of PLND is to provide accurate staging of bladder cancer. If pelvic nodal involvement is proven, it should be considered a manifestation of a systemic disease.¹⁻³ However, the independent value of PLND for survival in patients with bladder cancer remains controversial, although it has been demonstrated that PLND cures some node-positive patients.^{4,5}

In the present study, patients with less than four positive nodes had a statistically significant survival advantage compared with four or more positive nodes. Similar results were reported by Lerner *et al.*,⁹ whose cutoff was six positive nodes, and Mills *et al.*⁵ and Frank *et al.*,¹⁰ who set the cutoff at five positive nodes. Stein *et al.*¹¹ also reported that patients with less than eight positive nodes had a statistically significant survival advantage compared with those with eight or more positive nodes. Thus, radical surgery with PLND provides benefits for some patients with nodal disease, especially those who have micrometastasis to a few nodes. The poor outcomes of patients with many positive nodes may imply the inherent aggressive biologic nature of the tumor with concomitant systemic spread.

In addition to the number of positive nodes involved, the results of the present study have demonstrated that the number of nodes removed has a significant impact on disease-specific survival in node-positive patients. The removal of 13 or more nodes had a survival benefit even in the node-positive patients. Several recent studies have had similar results.^{4,5} Stein *et al.*¹¹ demonstrated that patients with 15 or more nodes removed had better recurrence-free survival than did those with less than 15 nodes removed. Herr *et al.*¹² reported that excising 11 or more nodes from the obturator, internal and external iliac nodes, and middle common iliac nodes significantly improved survival in

TABLE II. Multivariate analysis of parameters predicting disease-specific survival in node-positive patients

Parameter	Multivariate P Value	Hazard Ratio	95% Confidence Interval
Histologic feature (pure UC vs. other histologic component ± UC)	0.6897	1.279	0.382–4.279
Grade (G1-G2 vs. G3)	0.4450	1.936	0.355–10.550
Pathologic stage (≤T2 vs. ≥T3)	0.0132	8.205	1.553–43.343
Removed nodes (≥13 vs. <13)	0.0008	9.363	2.526–34.704
Positive nodes (<4 vs. ≥4)	0.0115	4.944	1.431–17.085
Adjuvant chemotherapy (with vs. without)	0.6164	1.344	0.423–4.274

KEY: UC = urothelial carcinoma.

node-positive patients. In the present study, even if the patients had less than four positive nodes, the prognosis of the patients with less than 13 nodes removed was as poor as that of the patients with four or more positive nodes. Thus, removal of an adequate number of lymph nodes is more likely to remove positive lymph nodes and yield accurate nodal staging, and limited dissection, including only a few negative lymph nodes, may leave positive lymph nodes behind.

In contrast, the number of lymph nodes removed was not related to improved survival in the node-negative patients, especially those with pathologically organ-confined disease in the present study. The Southwest Oncology Group study 8710 showed that the survival advantage conferred by the removal of 10 or more nodes was found even in node-negative patients.¹³ Herr *et al.*¹² also demonstrated that removal of eight or more nodes resulted in better survival, not only in patients with Stage pT2pN0, but also in those with Stage pT3-pT4pN0. The low probability of occult nodal metastasis in organ-confined disease may make it difficult to elucidate the therapeutic role of PLND in our small study. However, the node-negative patients with extravesical disease tended to have better survival if they had had 13 or more removed nodes than if they had had less than 13 nodes removed. Thus, removal of more pelvic lymph nodes has the potential to contribute to improved survival in both node-negative and node-positive patients.^{14,15}

This study could be criticized because it was retrospective, with a limited number of patients undergoing only endopelvic lymph node dissection. The clinical benefit of a more extended area for nodal dissection advocated by recent studies remains to be determined.^{16,17} Although no agreement has been reached on the boundary of lymph node dissection, previous studies have demonstrated that 10% of single metastases involved the common iliac nodes¹⁷ and nodal metastases in patients with multiple nodal metastases were found in the common iliac and extrapelvic nodes, such as paracaval, aortocaval, and para-aortic nodes.¹⁸ Because preoperative assessment of nodal status is

difficult even using modern imaging modalities, complete lymph node dissection is necessary for accurate nodal staging of bladder cancer. In addition, the most effective therapy for metastatic nodes might be complete surgical dissection. Thus, it is mandatory to remove as many pelvic lymph nodes as possible for accurate staging, prognosis, and radical treatment.

CONCLUSIONS

The results of our study have shown that removal of 13 or more lymph nodes has a significant impact on disease-specific survival in node-positive patients. Adequate PLND provides accurate nodal staging and important pathologic information for prognosis in node-positive patients.

REFERENCES

1. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, *et al*: Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 161: 1494–1497, 1999.
2. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, *et al*: Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 165: 1111–1116, 2001.
3. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, *et al*: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19: 666–675, 2001.
4. Poulsen AL, Horn H, and Steven K: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 160: 2015–2020, 1998.
5. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, *et al*: Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 166: 19–23, 2001.
6. Whitmore WF Jr: Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol* 1: 34–41, 1983.
7. Sobin LH, and Wittekind CH: *TNM Classification of Malignant Tumors*, 5th ed. New York, Wiley-Liss, 1997.
8. Mostofi FK, Davis CJ, and Sesterhenn IA: *Histological Typing of Urinary Bladder Tumours*, 2nd ed. New York, Springer, 1999.
9. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, *et al*: The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastasis: long-term results. *J Urol* 149: 758–765, 1993.
10. Frank I, Chevillat JC, Blute ML, *et al*: Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node

involvement treated by cystectomy. *Cancer* 97: 2425–2431, 2003.

11. Stein JP, Cai J, Groshen S, *et al*: Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J Urol* 170: 35–41, 2003.

12. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, *et al*: Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 167: 1295–1298, 2002.

13. Herr HW, Faulkner JR, Grossman B, *et al*: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 22: 2781–2789, 2004.

14. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, *et al*: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 85: 817–823, 2000.

15. Konety BR, Joslyn SA, and O'Donnell M: Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results program data base. *J Urol* 169: 946–950, 2003.

16. Thalmann GN, Fleischmann A, Mills RD, *et al*: Lymphadenectomy in bladder cancer. *EAU Update Series* 1: 100–107, 2003.

17. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, *et al*: Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 171: 139–144, 2004.

18. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, *et al*: Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study—a single center experience. *J Urol* 172: 1818–1821, 2004.