

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 21 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592393

研究課題名(和文) 蛋白発現解析を含めた日本人筋層非浸潤性膀胱癌予後予測モデルの開発

研究課題名(英文) Risk group stratification to predict prognosis in Japanese patients with urothelial carcinoma

研究代表者

坂野 滋 (SAKANO, Shigeru)

山口大学・医学部・特別医学研究員

研究者番号：60363107

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ERCC1およびXRCC1発現は、集学的治療施行膀胱癌患者における独立した予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

臨床T分類、術前自然尿細胞診および、末梢血白血球数を用いたりスク分類により、術前に化学療法が推奨される上部尿路癌患者を選択できる可能性が示唆された。

日本人上部尿路上皮癌患者において特殊型組織成分の存在は、疾患悪性度の高さに関連すると考えられた。pT3以上の症例において特殊型組織成分は、腎尿管全摘術後に補助療法が推奨される患者選択に有用な因子となり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Combined ERCC1 and XRCC1 expression may serve as an independent prognostic marker for survival in bladder cancer patients receiving combined trimodality therapy. Prospective studies with a larger sample size are required to confirm these results.

Risk group stratification based on preoperative clinical T stage, voided urine cytology, and WBC counts may be useful for selection of UUT-UC patients for neoadjuvant chemotherapy. Prospective studies with larger numbers of patients and a longer follow-up period are needed to confirm our results.

UTUC with variant histology might be a phenotype of high-grade, locally aggressive advanced tumors rather than of systemic disease. Variant histology may be useful for selection of patients with pT3 and more invasive UTUC for adjuvant therapy. Prospective studies in a larger number of patients with a centralized pathological review are needed to confirm our results.

研究分野：泌尿器腫瘍学

キーワード：尿路上皮癌

1. 研究開始当初の背景

筋層非浸潤性膀胱癌は、経尿道的腫瘍切除術(以下 TUR)により治療したのちも、2年間に約 50%の症例で腫瘍再発を、約 10%の症例で腫瘍進展をきたすとされる。筋層非浸潤性膀胱癌の患者は、TUR 後再発有無チェックのため比較的侵襲的な検査である膀胱鏡検査を3ヶ月毎に強いられ、さらに高い確率で再発すれば再度入院してTURを受けなければならない、これによる患者の quality of life (QOL)低下は否めない。

TUR 後の bacille Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法は、筋層非浸潤性膀胱癌に対し再発抑制効果があるとされるが、膀胱刺激症状などの副作用は比較的強く、重篤な BCG 全身感染症の報告も散見されるため、同療法が必要と考えられる患者選択が重要である。

一方、筋層浸潤癌に進展すれば致死の可能性のある疾患となり、膀胱全摘・尿路変更術等の侵襲の大きな処置が必要となる。よって筋層非浸潤性膀胱癌の予後を予測し、TUR 後に患者個々に対し最適な再発・進展予防療法の施行、および follow-up 計画を立てることは非常に意義のあることである。

European Association of Urology (EAU) ガイドラインにおいて (Eur Urol. 2008;54:303-314) これらの予後予測のため、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) スコアリングシステム (Eur Urol. 2006;49:466-477) を用いたリスク分類が提唱されたが、我々の以前の関連研究から、このリスク分類は本邦の膀胱癌症例には適合しにくいことが考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、我々が集積した筋層非浸潤性膀胱癌症例において、臨床・病理学的因子、および蛋白発現解析を基に日本人における筋層非浸潤性膀胱癌の予後を予測するモデルを作成し、さらにこのモデルの検証試験を施行することである。これにより癌患者個人に最適な治療を提供するテーラーメイド医療を実現させることができる可能性があると考えられる。

ERCC1 は cisplatin による DNA 損傷が、また XRCC1、APE1 は放射線による DNA 損傷がそれぞれ修復される際にキーとなるタンパクである。Cisplatin 基礎の抗癌化学放射線療法に TUR を併用した集学的治療施行膀胱癌においては、ERCC1、XRCC1、APE1 発現が同療法の予後予測に有用である可能性が考えられる。

上部尿路上皮癌は根治手術が施行されてもその予後は良好とは言えない。摘出標本の病理組織学的検査に基づき術後、シスプラチンを基礎とした補助化学療法が施行されることがあるが、腎摘除に伴う腎機能低下のため十分量の抗癌剤投与が困難な症例も多い。上部尿路上皮癌において術前の腎機能が良

い状態での十分量の抗癌剤投与は、筋層浸潤性膀胱癌における膀胱全摘術前の化学療法と同様に、予後改善に寄与する可能性が推測される。したがって上部尿路上皮癌の術後予後予測に有用な術前因子を探索・同定し、これを用い術前に化学療法が推奨される症例を選択することは大変意義深いと考えられる。

膀胱尿路上皮癌においては、病理組織学的検討での特殊型組織成分の存在が、より進行した疾患であることや、不良な予後と関連するといういくつかの報告がある。日本人上部尿路上皮癌患者において、特殊型組織成分の存在が疾患悪性度、および腎尿管全摘術後の予後に及ぼす影響について検討し、これにより、術後補助療法が推奨される患者選択をすることができれば大変意義深いと考えられる。

3. 研究の方法

我々がこれまでに集積した日本人筋層非浸潤性膀胱癌症例にて、各種臨床・病理学的因子、および蛋白発現に関して Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて、膀胱腫瘍の再発・進展予測に最も有用ないくつかの臨床・病理学的因子もしくは蛋白を明らかにする。また、それらのスコア値を算出し、個々の患者の腫瘍再発および進展を予測する日本人独自のモデルを作成、個々の患者を再発および進展に関するリスク分類する。さらにこの予測モデルの正確性について検証試験を実施し、臨床応用可能なものとする。

Cisplatin 基礎の抗癌化学放射線療法に TUR を併用した集学的治療施行膀胱癌において、ERCC1、XRCC1、APE1 発現と治療効果・予後との関連について解析し、これら発現が同療法の予後予測に有用か検討する。対象は集学的治療が施行された膀胱尿路上皮癌患者 157 例で、治療前腫瘍組織における ERCC1、XRCC1、APE1 発現を免疫組織化学染色法にて検査する。

遠隔転移のない上部尿路上皮癌に対し腎尿管全摘術が施行された 536 症例を対象とし、癌特異的生存率に影響を及ぼす術前因子について解析、これら因子を用いて術後予後予測のためのリスク分類を施行・検証する。

遠隔転移のない上部尿路上皮癌に対し、術前療法なしに腎尿管全摘術が施行された 502 症例を対象とし、腎尿管全摘標本における特殊型組織成分の存在と、各種臨床・病理組織学的因子、および疾患特異的生存率との関係について解析する。

4. 研究成果

ERCC1 は cisplatin による DNA 損傷が、また XRCC1、APE1 は放射線による DNA 損傷がそれぞれ修復される際にキーとなるタンパクである。Cisplatin 基礎の抗癌化学放射線療法に TUR を併用した集学的治療施行膀胱癌において、ERCC1、XRCC1、APE1 発現と治療効果・

予後との関連について解析し、これら発現が同療法の予後予測に有用か検討した。対象は集学的治療が施行された膀胱尿路上皮癌患者 157 例で、治療前腫瘍組織における ERCC1、XRCC1、APE1 発現を免疫組織化学染色法にて検査した。3 つのタンパク発現と化学放射線療法直接抗癌効果との間に有意な関連は認められなかった。しかし、ERCC1 陽性 (P=0.023)、XRCC1 陽性 (P=0.025) もしくは、両者の少なくとも一方が陽性 (combined analysis; P=0.009) の患者には有意に良好な癌特異的生存率が認められた。多変量解析において、ERCC1 および XRCC1 発現 (combined analysis) には独立して生存率との間に有意な関連が認められた (リスク比 0.64; 95%信頼区間 0.43-0.94; P=0.024)。ERCC1 および XRCC1 発現は、集学的治療施行膀胱癌患者における独立した予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

上部尿路上皮癌の癌特異的生存率に影響を及ぼす術前因子についての単変量解析では、腫瘍部位・数 (術前検査)、術前水腎症有無、臨床 T 分類 (cT2 以下/cT3 以上)、臨床 N 分類、術前自然尿細胞診、術前末梢血ヘモグロビン値・白血球数および C-reactive protein 値において、癌特異的生存率との間に有意な関連が認められた (P<0.05)。これらの因子の多変量解析では、臨床 T 分類、術前自然尿細胞診および白血球数が独立した予後予測因子として認められた。これら 3 因子をリスク因子とし、各症例をリスク因子の合計数で 3 群にリスク分類した (0: 低リスク群; 1: 中リスク群; 2-3: 高リスク群)。これら 3 リスク群間では、癌特異的生存率に有意な差異が認められた (P<0.0047)。臨床 T 分類、術前自然尿細胞診および白血球数を用いたリスク分類により、術前に化学療法が推奨される上部尿路上皮癌患者を選択できる可能性が示唆された。

遠隔転移のない上部尿路上皮癌に対し、術前療法なしに腎尿管全摘術が施行された 502 例中 442 例 (88.0%) は純粋な尿路上皮癌で、60 例 (12.0%) に特殊型組織成分 (扁平上皮分化、腺上皮分化、または多発) の含有が認められた。特殊型組織成分の存在と、組織学的深達度 (pT₃)、組織学的異型度 (G3) および脈管侵襲 (LVI1) との間には有意な相関が認められた (P<0.0001)。全症例の単変量解析では、特殊型組織成分の存在は、腎尿管全摘術後の不良な疾患特異的生存率と有意に関連していたが (P=0.0004)、多変量解析では、この関連は認められなかった。しかしながら、 \geq pT₃ 症例によるサブグループ解析では、特殊型組織成分の存在は独立した予後予測因子として認められた (P=0.0095)。日本人上部尿路上皮癌患者において特殊型組織成分の存在は、疾患悪性度と関連が認められた。 \geq pT₃ 症例において特殊型組織成分の存在は、腎尿管全摘術後に補助療法が推奨される患者選択に有用な因子となり得る可能性が

示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Shigeru Sakano, Hideyasu Matsuyama, Yoriaki Kamiryo, Shigeaki Hayashida, Norio Yamamoto, Yoshitaka Kaneda, Takahito Nasu, Yoshikazu Baba, Tomoyuki Shimabukuro, Akinobu Suga, Mitsutaka Yamamoto, Akihiko Aoki, Kimio Takai, Satoru Yoshihiro, Kazuo Oba, Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma, International Journal of Clinical Oncology, 査読有, Vol. 20, No. 2, 2015, pp. 362-368
DOI: 10.1007/s10147-014-0721-3

Shigeru Sakano, Hideyasu Matsuyama, Yoriaki Kamiryo, Shigeaki Hayashida, Norio Yamamoto, Yoshitaka Kaneda, Takahito Nasu, Osamu Hashimoto, Keiji Joko, Yoshikazu Baba, Tomoyuki Shimabukuro, Akinobu Suga, Mitsutaka Yamamoto, Akihiko Aoki, Kimio Takai, Satoru Yoshihiro, Masafumi Matsumura, Risk group stratification based on preoperative factors to predict survival after nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma, Annals of Surgical Oncology, 査読有, Vol. 20, No. 13, 2013, pp. 4389-4396
DOI: 10.1245/s10434-013-3259-0

Shigeru Sakano, Satoshi Ogawa, Yoshiaki Yamamoto, Jun Nishijima, Yoshihiro Miyachika, Hiroaki Matsumoto, Takahiko Hara, Hideyasu Matsuyama, ERCC1 and XRCC1 expression predicts survival in bladder cancer patients receiving combined trimodality therapy, Molecular and Clinical Oncology, 査読有, Vol. 1, No. 3, 2013, pp. 403-410
DOI: 10.3892/mco.2013.85

〔学会発表〕(計 2 件)

坂野 滋、上領頼啓、林田重昭、山本憲男、金田芳孝、那須誉人、馬場良和、島袋智之、須賀昭信、山本光孝、青木明彦、高井公雄、吉弘 悟、大場一生、松山豪泰
日本人上部尿路上皮癌患者において特殊型組織成分が疾患悪性度および予後に及ぼす影響
第 52 回日本癌治療学会学術集会
2014 年 8 月 28 日~2014 年 8 月 30 日
パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

Shigeru Sakano、 Hideyasu Matsuyama、
Yoriaki Kamiryō、 Shigeaki Hayashida、 Norio
Yamamoto、 Yoshitaka Kaneda、 Takahito Nasu、
Keiji Jōko、 Yoshikazu Baba、 Tomoyuki
Shimabukuro

Risk group stratification based on
preoperative factors to predict survival
after nephroureterectomy in patients with
upper urinary tract urothelial carcinoma
The 33rd Congress of the Société
Internationale d'Urologie (SIU)
2013年9月8日～2013年9月12日
Vancouver (Canada)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂野 滋 (SAKANO, Shigeru)
山口大学・医学部・特別医学研究員
研究者番号：60363107

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし