

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462403

研究課題名(和文)筋層非浸潤性膀胱癌の再発および進展を予測する新規モデル：膀胱頸部腫瘍のインパクト

研究課題名(英文) Novel model to predict recurrence and progression in non-muscle invasive bladder cancer: Impact of bladder neck involvement

研究代表者

藤井 靖久 (Fujii, Yasuhisa)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：70282754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、膀胱頸部腫瘍が、新規筋層浸潤膀胱癌(NMIBC)の進展の予測因子であることを、単一施設(東京医科歯科大学)の後ろ向きおよび前向きコホートで報告し、膀胱頸部腫瘍を組み込んだ簡便な進展予測モデル(TMDU model: pT1, Grade 3, 膀胱頸部腫瘍を各1点としてスコア化)の有用性を提唱した(Eur Urol 1998, Urol Oncol 2014)。今回、多施設の後ろ向きコホートで、外部検証を行った。具体的には、東京医科歯科大学を含まない9施設における新規NMIBC 1242例を対象に多変量解析を行い、同様の結果が得られた。膀胱頸部腫瘍が再発の予測因子であることも示した。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that bladder neck involvement (BNI) was an independent risk factor for progression as well as histological Grade 3 and T1 tumors in primary non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) using single-center retrospective and prospective cohorts, and developed a new predictive scoring model for progression incorporating BNI. Here, we externally validated the impact of BNI on progression using a large multicenter cohort of primary NMIBC (N=1242). The predictive ability of our model was similar to those of EORTC and CUETO models. Then, using a single-center cohort, we have shown that current and prior history of bladder neck involvement is a significant risk factor for recurrence in NMIBC patients. We developed another predictive scoring model for recurrence incorporating BNI. The predictive ability of our model were superior to those of EORTC and CUETO models. Our scoring models including BNI are simple and might be a useful tool to predict recurrence and progression.

研究分野：泌尿器科

キーワード：膀胱癌 進展 再発 部位 膀胱頸部

1. 研究開始当初の背景

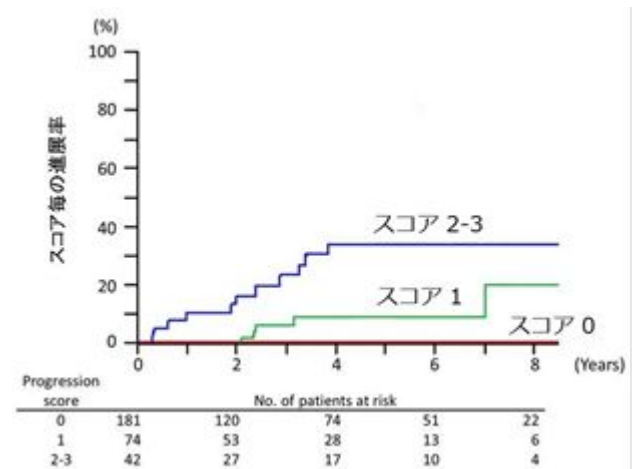
膀胱癌は、本邦の年齢調整罹患率は7-8人/10万人/年と頻度の高い悪性腫瘍で、筋層非浸潤性膀胱癌(pT1以下)と筋層浸潤癌(pT2以上)に大きく分類される。筋層非浸潤性膀胱癌は、一般に生命予後は良好で、通常、経尿道的膀胱腫瘍切除などの膀胱温存治療が行われる。しかし、筋層非浸潤性膀胱癌は、経過中に高い頻度(約50%)で膀胱内に筋層非浸潤性膀胱癌を「再発」し、その多くがその後も再発を繰り返す。繰り返しの検査、入院および手術が必要となり、患者の生活の質(QOL)を低下させる。さらに約15%の症例は、経過中に筋層浸潤癌に「進展」し、その場合膀胱全摘術などの根治手術が必要となるが、予後は良好ではない。また進展時にすでに転移を有し、根治手術の適応にならない患者も少なくない。したがって、筋層非浸潤性膀胱癌では、再発および進展をできる限り正確に予測し、それに応じた治療戦略を立てることが極めて重要となる。現在までに、再発および進展を予測する、いくつかのモデルが提唱されているが、何れも問題が指摘されていた。

例えば、欧州癌研究・治療機構(EORTC)は、過去の臨床試験に登録された筋層非浸潤性膀胱癌の症例を横断的に解析し、6つの臨床病理因子によりスコア化し、再発および進展を予測するモデルを作成した(Sylvester R.J, et al. Eur Urol 2006)。このEORTCモデルは世界で広く認知されているが、問題点として、臨床試験に登録された症例のみで作成されており症例の偏りがあること、因子が6項目と多く全体のスコア化が煩雑で、実際の臨床の現場で使用しにくいことが指摘されていた。

筋層非浸潤性膀胱癌の再発および進展の危険因子として、腫瘍の発生部位については従来ほとんど検討されてこなかった。私たちは、1998年に、筋層非浸潤性膀胱癌の新規症例の後ろ向きコホートをを用いて、膀胱頸部の腫瘍発生は進展の独立した予測因子であることを世界で初めて報告した(Fujii Y, et al. Eur Urol 1998)。2013年、前向きコホートにおいても、膀胱頸部腫瘍が筋層非浸潤性膀胱癌の新規症例における進展の独立した予測因子であることを検証し報告した(Kobayashi S and Fujii Y, et al. Urol Oncol 2013)。後ろ向きおよび前向き研究ともに、膀胱頸部腫瘍は、多変量解析で、従来の確立した進展の予測因子である腫瘍のT病期分類(pT1)と異型度(Grade 3)と共に、進展の予測因子であった。

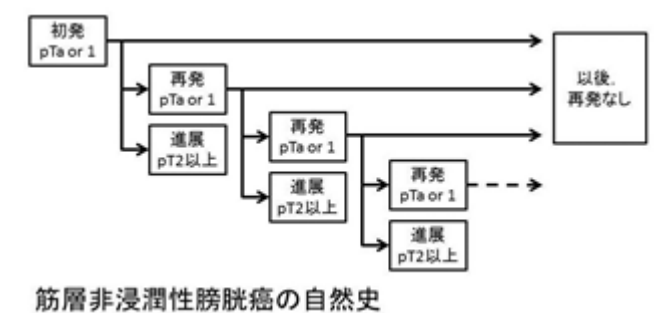
膀胱頸部腫瘍の有無は、泌尿器科医であれば内視鏡により簡便に判定できる。この結果に基づき、進展の予測3因子(pT1, Grade 3, 膀胱頸部腫瘍)を各1点としてスコア化するTMDU modelを提唱した。ここでは前向きコホートでの進展率を示す(次ページ上図)。本モデルは簡便で、かつ初発時の因子のみで、その後の進展を比較的正確に予測しえるも

のである。



しかしながら、これらの結果は単一施設の結果であり、多施設のより大きなコホートをを用いた外部検証が必要であった。また課題として、筋層非浸潤性膀胱癌の新規症例のみを対象としていること、エンドポイントを進展のみとしていることの2点があった。

筋層非浸潤性膀胱癌の自然史を示すが(下図)、初発後、再発なしで経過する例、初回再発後は再発しない例、初回で進展する例、2回目の再発後は再発しない例など、症例によって大きな多様性がある。すなわち、筋層非浸潤性膀胱癌では、新規症例のみならず再発症例を含んだコホートで、エンドポイントを再発および進展とした縦断的な解析が必要となる。しかし、この解析は容易ではなく、現在までに縦断的な解析によって作成されたモデルは報告されていなかった。



筋層非浸潤性膀胱癌の自然史

2. 研究の目的

本研究の目的は、筋層非浸潤性膀胱癌において重大なイベントである再発、進展を、正確に予測できるモデルを構築し、実臨床の場で役立てることである。私たちは、世界で初めて、単一施設の後ろ向きおよび前向きコホートをを用いて、膀胱頸部の腫瘍発生が、筋層非浸潤性膀胱癌の新規症例において進展の独立した予測因子であることを報告した(Fujii Y, et al. Eur Urol 1998, Kobayashi S and Fujii Y, et al. Urol Oncol 2013)。今回の研究では、以下の項目を目的とした。

1. 多施設の後ろ向きコホートをを用いた、膀胱頸部腫瘍が筋層非浸潤性膀胱癌の進展の予測因子であることの外部検証

2. 筋層非浸潤性膀胱癌コホートの縦断的な統計解析により、膀胱頸部の腫瘍発生が再発および進展の予測因子であることを証明
3. 膀胱頸部腫瘍を予測因子に組み込んだ筋層非浸潤性膀胱癌の再発および進展の予測モデルを作成
4. 基礎的研究で、膀胱頸部腫瘍が、なぜ再発、進展しやすいかを明らかにする

3. 研究の方法

(1) 多施設の後向きコホートを用いた、膀胱頸部腫瘍が筋層非浸潤性膀胱癌の進展の予測因子であることの外部検証

東京医科歯科大学を含まない9施設における新規の筋層非浸潤性膀胱癌を対象に多変量解析を行い、東京医科歯科大学の単一施設と同様の結果が得られるかを検証する。すなわち、膀胱頸部腫瘍は、従来の確立した進展の予測因子である腫瘍の T 病期分類(pT1)と異型度(Grade 3)と共に、進展の予測因子であるかを検証する。

(2) 筋層非浸潤性膀胱癌コホートの縦断的な統計解析により、膀胱頸部の腫瘍発生が再発および進展の予測因子であることを証明

上述したように、筋層非浸潤性膀胱癌は、多様な自然史をとるため、私たちは PWP (Prentice, Williams, and Peterson) モデルを用いて縦断的な解析を行い、筋層非浸潤性膀胱癌の再発および進展の予測因子を明らかにする。PWP モデルは多変量解析における比例ハザードモデルのうち、同一患者で複数回イベントが発生する場合に適用できる多重イベントモデルの1つであり、同一患者のフォロー中にイベントが起こるたびに新たな層として階層化し解析を行う手法である。

(3) 膀胱頸部腫瘍を予測因子に組み込んだ筋層非浸潤性膀胱癌の再発および進展の予測モデルを作成

強い予測因子である膀胱頸部腫瘍を組み込んで、初発例のみならず再発例を含む、全ての筋層非浸潤性膀胱癌を対象とした、再発および進展のより正確な予測モデル構築し、その予測能を検証する。

(4) 基礎的研究で、膀胱頸部腫瘍が、なぜ再発、進展しやすいかを明らかにする

癌幹細胞理論などにに基づき、膀胱頸部の腫瘍がなぜ再発、進展しやすいか、そのメカニズムについて基礎的検討を行う。

今回の研究では、膀胱癌の切除標本を CD44, CD44v6, KRT5, OCT-4 (以上、膀胱癌幹細胞の陽性マーカー)、p63 (陰性マーカー) などで免疫染色し、膀胱癌幹細胞の頻度が、腫瘍の発生部位毎に異なっているか、すなわち膀胱頸部腫瘍は他の部位に比べ癌幹細胞の比率が高いか、さらに将来の進展と関連して

いるか、などとの関連をみる。

さらに、手術時に採取した膀胱癌組織より、初代培養を作成し、腫瘍の部位別に、コロニー形成能、増殖時間、膀胱癌幹細胞の比率を検討する。膀胱頸部腫瘍が、膀胱癌幹細胞をより多く含むのであれば、膀胱頸部腫瘍はコロニー形成能が高く、増殖スピードが速いことが想定される。また初代培養細胞についても、上記の膀胱癌幹細胞のマーカーの免疫細胞染色を行い、膀胱癌幹細胞の比率を比較検討する。

4. 研究成果

(1) 多施設の後向きコホートを用いた、膀胱頸部腫瘍が筋層非浸潤性膀胱癌の進展の予測因子であることの外部検証

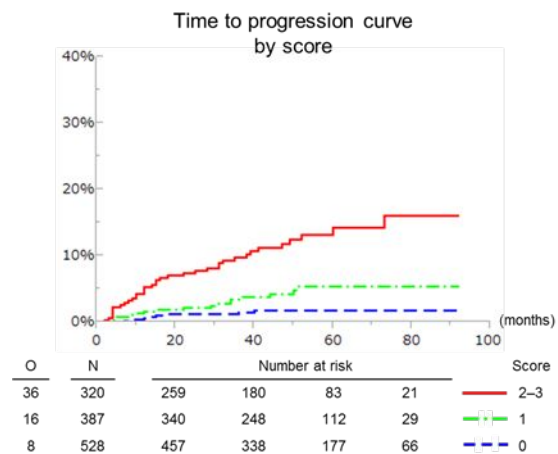
東京医科歯科大学を含まない9施設における新規の筋層非浸潤性膀胱癌 1242 例を対象に、進展をエンドポイントとし多変量解析を行った。中央値 48 カ月の経過観察中、20 例 (8.7%) が進展した。過去の東京医科歯科大学の単一施設と同様に、T 病期分類 (pT1) (Hazard ratio [HR] 2.80, P=0.0007) と異型度 (Grade 3) (HR 2.39, P=0.0017) と共に、膀胱頸部腫瘍 (HR 1.91, P=0.0243) が進展の独立した因子であった。

(2) 筋層非浸潤性膀胱癌コホートの縦断的な統計解析により、膀胱頸部の腫瘍発生が再発および進展の予測因子であることを証明

東京医科歯科大学において、のべ 1007 回 TURBT を施行した筋層非浸潤性膀胱癌 589 例を対象に、再発をエンドポイントに、PWP gap model を用いた多変量解析を行った。中央値 37 カ月の経過観察中、258 例 (44%) が計 475 回の再発を示した。異型度 (Grade 2-3) (HR 1.53, P=0.0020)、腫瘍数 (4 個以上) (HR 1.37, P=0.016)、性別 (男性) (HR 1.30, P=0.043) とともに、膀胱頸部腫瘍 (HR 1.60, P<0.001) が再発の独立した因子であった。

(3) 膀胱頸部腫瘍を予測因子に組み込んだ筋層非浸潤性膀胱癌の再発および進展の予測モデルを作成

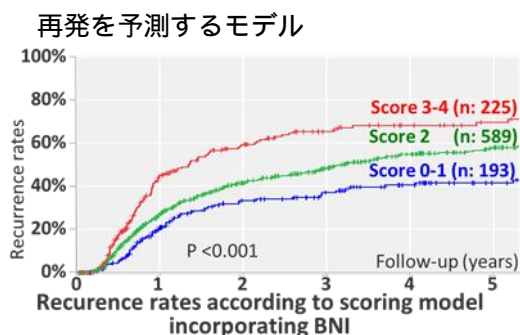
進展を予測するモデル (TMDU model)



多変量解析にて、進展を予測する因子は、過去の東京医科歯科大学の単一施設の結果と同様で、各因子の重みも同様であったため、元々の TMDU model の汎用性が示された。

具体的には、Grade 3, pT1, 膀胱頸部腫瘍の3因子の有無を各1点としてスコア化するもので、前ページ図のようにスコアにより進展率が明確に区別される。

TMDU model の予測能を c-index で見ると、0.70 であり、過去に提唱された EORTC model (c-index 0.71), CUETO model (c-index 0.72) と同様であった。TMDU model はこれらのモデルに比べ、遥かに簡便で使用しやすいものであることから、有用性の高いものと考えられた。



PWP gap model を用いた多変量解析にて、再発を予測する因子は、異型度(Grade 2-3)、腫瘍数(4 個以上)、性別(男性)とともに、膀胱頸部腫瘍の4因子であった。これら4因子の重みは同様であったため、各因子の有無を各1点とするモデルを提唱した。上図のようにスコアにより、再発率が明確に区別される。

本モデルの予測能を c-index で見ると、0.59 であり、過去に提唱された EORTC model (c-index 0.57), CUETO model (c-index 0.50) より優れた結果であった。この結果は外部検証する必要があるが、本モデルはこれらのモデルに比べ、遥かに簡便で使用しやすいものであることから、有用性の高いものと考えられた。

(4) 基礎的研究で、膀胱頸部腫瘍が、なぜ再発、進展しやすいかを明らかにする

これについては、免疫染色および細胞培養とともに技術を確認することができず十分な解析を行えなかった。

[引用文献]

[1] Fujii Y, Fukui I, Kihara K, Tsujii T, Ishizaka K, Kageyama Y, et al. Significance of bladder neck involvement on progression in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1998;33:464-8.

[2] Kobayashi S, Fujii Y, Koga F, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, et al. Impact of bladder neck involvement on progression in patients with primary non-muscle invasive bladder cancer: a prospective validation

study. *Urol Oncol* 2014;32:29-36.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 4 件)

1. Yuma Waseda, Masaharu Inoue, Masaya Ito, Toshiki Kijima, Soichiro Yoshida, Minato Yokoyama, Junichiro Ishioka, Yoh Matsuoka, Kazutaka Saito, Kazunori Kihara, Yasuhisa Fujii. New predictive scoring model for recurrence incorporating bladder neck involvement in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. 112th annual meeting of AUA (AUA 2017) 2017/5/12 The Boston Convention and Exhibition Center, Boston, USA
2. Yasuhisa Fujii, Shingo Moriyama, Minato Yokoyama, Junji Yonese, Akira Noro, Chizuru Arisawa, Shinji Morimoto, Tetsuo Okuno, Satoshi Kitahara, Fumitaka Koga, Yasuyuki Sakai, Masahito Suzuki, Katsushi Nagahama, Toshifumi Izutani, Kazutaka Saito, Kazunori Kihara. Impact of bladder neck involvement on progression in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer: A multicenter validation study. 110th annual meeting of AUA (AUA 2015) 2015/5/16 Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, USA
3. Yasuhisa Fujii, Shingo Moriyama, Minato Yokoyama, Junji Yonese, Akira Noro, Chizuru Arisawa, Shinji Morimoto, Tetsuo Okuno, Satoshi Kitahara, Fumitaka Koga, Yasuyuki Sakai, Masahito Suzuki, Katsushi Nagahama, Toshifumi Izutani, Kazutaka Saito, Kazunori Kihara. Bladder neck involvement predicts progression in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer: A multicenter validation study. 30th Anniversary Congress of EAU (EAU 2015) 2015/3/23 IFEMA - Feria de Madrid, Madrid, Spain Poster Award
4. Yasuhisa Fujii, Shuichiro Kobayashi, Eiichiro Kanda, Minato Yokoyama, Yasukazu Nakanishi, Soichiro Yoshida, Junichiro Ishioka, Yoh Matsuoka, Noboru Numao, Kazutaka Saito, Kazunori Kihara. Bladder neck involvement predicts both recurrence and progression in non-muscle invasive bladder cancer. SIU 34th Congress

2014/10/13 Scottish Exhibition and
Conference Centre, Glasgow, U.K.

〔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：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 靖久 (FUJII, Yasuhisa)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究
科・教授
研究者番号：70282754

(2) 研究分担者

齋藤 一隆 (SAITO, Kazutaka)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究
科・准教授
研究者番号：10422495

木原 和徳 (KIHARA, Kazunori)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究
科・特任教授
研究者番号：40161541

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()