

## Etoposide, carboplatin, 外照射併用療法の奏功した 膀胱原発小細胞癌の1例

平井耕太郎<sup>1</sup>, 佐野 太<sup>1</sup>, 喜多かおる<sup>1</sup>, 三賢 訓久<sup>1</sup>  
植木貞一郎<sup>1</sup>, 藤川 直也<sup>1</sup>, 北見 一夫<sup>1</sup>, 広川 信<sup>2</sup>

<sup>1</sup>藤沢市民病院泌尿器科, <sup>2</sup>広川腎泌尿器科医院

### SMALL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER: A CASE REPORT

Kotaro HIRAI<sup>1</sup>, Hutoshi SANO<sup>1</sup>, Kaoru KITA<sup>1</sup>, Kunihisa MIKATA<sup>1</sup>,  
Teiichiro UEKI<sup>1</sup>, Naoya FUJIKAWA<sup>1</sup>, Kazuo KITAMI<sup>1</sup> and Shin HIROKAWA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Fujisawa Municipal Hospital

<sup>2</sup>Hirokawa Urology Clinic

A 61-year-old man was referred to our hospital with a complaint of gross hematuria and lower abdominal discomfort. Ultrasonography, magnetic resonance imaging and cystoscopy revealed a nodular invasive tumor in urinary bladder. The histopathological findings of transurethral-biopsy specimen was the small cell carcinoma and transitional cell carcinoma of the bladder infiltrating into smooth muscle layer. Total cystectomy with ileal conduit was performed following 1 course of neoadjuvant chemotherapy (M-VAC). Computed tomography (CT) before adjuvant chemotherapy revealed tiny lung metastasis in left peripheral lung area. As postoperative adjuvant therapy, 4 courses of chemotherapy (etoposide and carboplatin) were performed with 50 Gy of extra beam radiotherapy to the lung metastasis. Follow up CT revealed disappearance of lung metastasis, and the patient has been free from disease for one year after chemotherapy.

(Hinyokika Kyo 51 : 635-638, 2005)

**Key words** : Bladder carcinoma, Small cell carcinoma, Chemotherapy

#### 緒 言

浸潤性膀胱癌に対する化学療法の意義は大きいものの、特殊な組織型に対しての化学療法 regimen はこれまでに確立されていないのが現状である。今回、M-VAC 療法非奏功の膀胱原発小細胞癌にたいし肺小細胞癌に対する regimen を用いて CR を得た症例を経験したため若干の文献的考察を加え報告する。

#### 症 例

患者：61歳，男性

主訴：肉眼的血尿，下腹部不快感

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：高尿酸血症

現病歴：3カ月間にわたり無症候性肉眼的血尿を自覚していたがこれを放置，下腹部不快感出現するに至り近医受診。膀胱鏡検査により浸潤性膀胱腫瘍の診断で当院へ紹介受診となった。入院前の排泄性尿路造影検査で上部尿路に異常なく，造影 CT 検査において明らかな転移所見は認められなかった。MRI 上，膀胱頂部に筋層浸潤を強く疑う広基性腫瘤を認めた (Fig. 1)。

入院時現症：身長 177 cm，体重 81 kg，血圧 160/

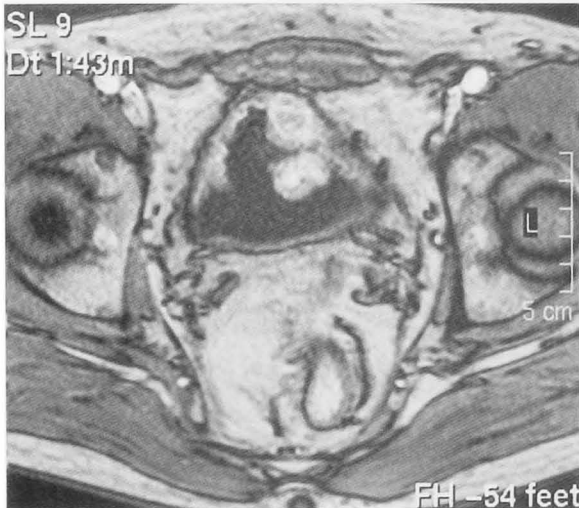
100 mmHg，脈拍72/分整，体温 36.4°C，胸部雑音なし，腹部平坦軟，背部叩打痛なし。

入院時血液検査所見：WBC 6,300/ul，Hb 13.0 g/dl，plt  $22.5 \times 10^4$ ，TP 6.3 g/dl，BUN 20 mg/dl，Cr 1.02 mg/dl，AST 20 IU/l，ALT 25 IU/l，LDH 165 IU/l，ALP 157 IU/l，Na 141 mEq/l，K 4.5 mEq/l，Cl 104 mEq/l，CRP <0.2 mg/dl，Glu 93 mg/dl

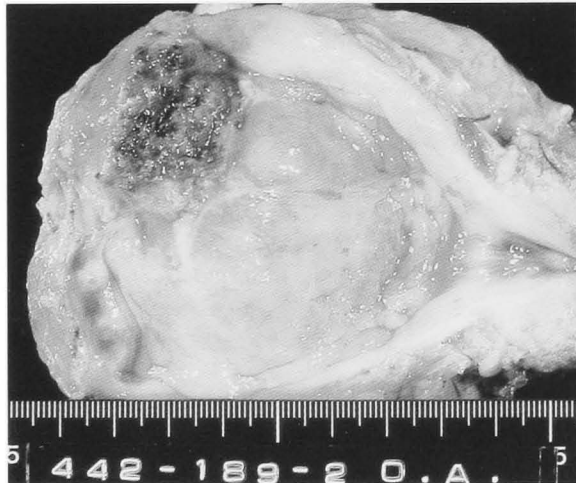
尿沈渣：赤血球 50~100/hpf，白血球 10~19/hpf，尿細胞診検査：class V×2回

入院後経過：入院後，腰椎麻酔下に内視鏡下膀胱生検施行したところ後壁から前壁中心に乳頭状および非乳頭状腫瘍を広範囲に認め内視鏡による根治的治療は困難であると考えられた。病理組織所見は移行上皮癌 >小細胞癌，grade 3>2>1，pT2 以上，さらに腫瘍周囲の粘膜生検により上皮内癌も合併していたことから術前補助療法として M-VAC 療法を1コース (MTX 50 mg，VBL 5 mg，ADR 50 mg，CDDP 130 mg) 終了後，膀胱全摘除術，リンパ節郭清および回腸導管造設術を施行した。入院中のNSEは4.9~7.4 ng/ml (<10)と基準値内を推移した。

術中所見では肉眼的な膀胱外への腫瘍浸潤を認めず，明らかなリンパ節腫脹も認めず，さらに術中の迅速診断で尿管断端に腫瘍細胞を認めなかった。摘出検



**Fig. 1.** MRI revealed large bladder tumor invading muscle layer at dome.

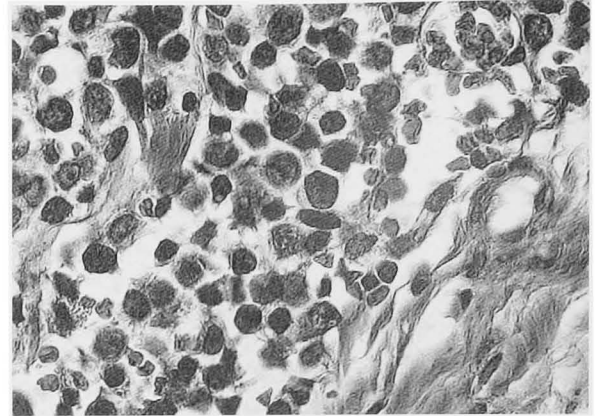


**Fig. 2.** Macroscopic appearance of the urinary bladder with tumor invading muscle layer at dome.

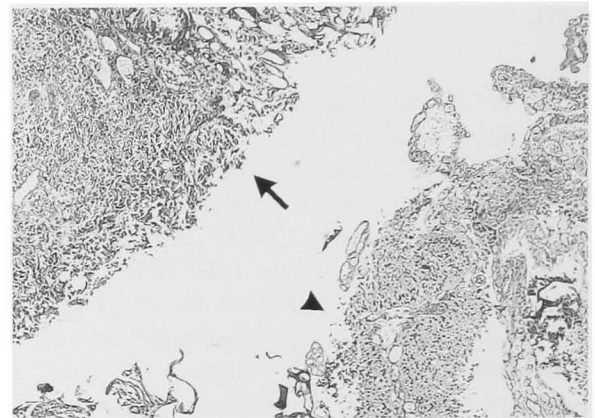
体では TUR による切除後であるが頂部に、筋層浸潤を認める非乳頭状広基性の腫瘍を認めた (Fig. 2)。

病理組織所見：小一中型、円形から類円形、好酸性の胞体を有し、大型の核および明瞭な核小体を認め、いずれも明らかな移行上皮癌成分を認めなかった。組織構築は花冠状およびシート状の増殖であった (Fig. 3)。TUR での組織診断時に免疫組織染色で Chromogranin A および NSE は陽性であり、形態も同様であったことから膀胱小細胞癌と診断された。膀胱周囲脂肪組織への明らかな浸潤を認め、pT3b, pN0, INF- $\beta$  と診断された。

術後経過：術後1カ月目の造影 CT で左肺末梢2箇所に小肺転移巣を疑わせる所見を認め (Fig. 4a)、術前の cisplatin を用いた M-VAC が奏功しなかった点、小細胞癌である点を考慮し肺転移巣への外照射 (50 Gy) に加え、肺小細胞癌に対する標準的な化学療法 regimen である etoposide (180 mg, Day 1~3) +



a



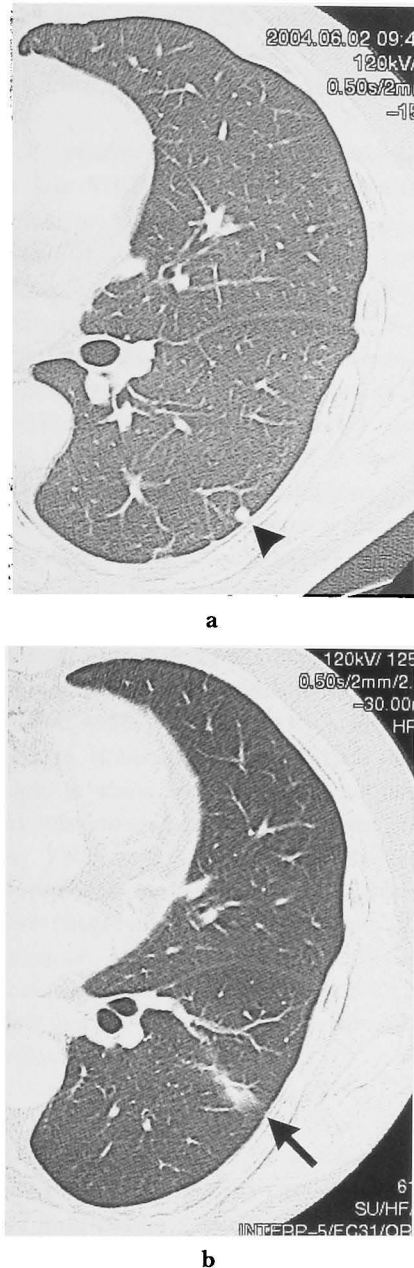
b

**Fig. 3.** Histopathological examination of TUR specimen (3a) revealed small cell carcinoma (arrow) and transitional cell carcinoma (arrow head), and cystectomy specimen (3b) revealed small cell carcinoma infiltrating to muscle layer.

carboplatin (520 mg, Day 1) を開始、1~2コース施行中は入院の上、以後は外来で治療を継続する方針とした。grade III の骨髄抑制の出現を認めたものの、減量により外来治療が継続可能であった。外来治療中 CT 所見上、転移巣は化学療法 NC で経過していたが、4クール終了後 (術後7カ月目) の CT 所見上は放射線療法による肺での癒痕像と考えられる所見は認められたもののその後も増大、再発など認めず CR と判断した (Fig. 4b)。さらなる定期的な追加治療を勧めたが、希望により治療は中断中であり、CT によるフォローアップでは、術後12カ月経過した現在で再発を認めていない。

## 考 察

諸説あるなかで膀胱小細胞癌は移行上皮細胞より形質転換されたと考えられており、形態学および免疫組織学的に診断は確立されているが、臨床的悪性度が高く一般に予後の悪いものとされている。膀胱原発の小細胞癌の発生頻度は報告により全膀胱癌の 0.48~1%<sup>1,2)</sup> とされ稀であるが、Cramer ら<sup>3)</sup> が



**Fig. 4.** Chest CT shows lung metastasis (arrow head) after cystectomy (4a), and follow-up CT shows scar (arrow) without lung metastasis after 4 cycles of intensive chemotherapy (4b).

1981年に初めて報告して以来, 本邦においても報告が重ねられ, 調べた限りにおいて本症例を含めて59例となる. 予後不良とされる原因の1つとして発見時にすでに進行癌で見つかる症例が多いことがあげられるが, 癌遺伝子の遺伝子増幅など分子生物学的な手法でその悪性度に関する検討もされている<sup>4)</sup> また神経内分泌腫瘍の性質を持ち, 高カルシウム血症や副腎皮質ホルモンによる paraneoplastic syndrome が初発症状となる症例も報告されている. 予後に関して報告によりばらつきはあるが, Abbas らの報告<sup>5)</sup>では2年生存率19.6%, 5年生存率8.1%ときわめて厳しいもので

あった. また, 他の尿路腫瘍にも小細胞癌成分を認める症例が報告されているが, やはり予後は悪い

治療に関して Mackey らによる106例の集計では<sup>6)</sup>, cisplatin による化学療法が予後の改善に寄与する因子であるとのべている. また化学療法が著効を示したという症例報告はそれぞれ cisplatin + etoposide の投与を行っており<sup>7-9)</sup>, 肺小細胞癌の regimen に倣っているものがほとんどである. 当症例では放射線治療の因子を考慮しなくてはならないものの carboplatin + etoposide 施行中に新たな転移巣の出現なく, 奏功したものと考えられ治療の継続が望まれた. さらに, 当症例でネオアジュバントの化学療法の時点では同様の regimen が考慮されなかったが, 最初から選択することでさらに少ない cycle 数で経過観察期間に入れた可能性は否定できない. 腎臓原発小細胞癌において同様に intensive chemotherapy により CR を得た報告を認めており他の組織原発にも応用できる可能性がある<sup>10)</sup> Siefker-Radtke らの集計<sup>11)</sup>では, 当疾患はあくまで化学療法が奏功するとした上で, 特に術前化学療法施行群において対象群 (最初に手術を施行したほぼ同様の患者背景を持つ症例) との比較で cT2 13例, cT3~4a 8例の患者背景において5年間の疾患特異的生存率は78%と対象群の36%と比較し有意に良好な成績を報告している. Retrospective study であることを考慮しても, これまでの報告からは手術療法のみによる治療は十分ではなく high stage 症例において化学療法の併用は必須である. 化学療法剤として移行上皮癌に対するオーソドックスな化学療法剤での著効例は少なく, cisplatin と etoposide の2剤併用が多数を占める. Siefker-Radtke ら<sup>11)</sup>の報告の中でも etoposide および cisplatin または ifosfamide および doxorubicin を用いた群において, 手術検体で小細胞癌成分の残存が少なかったということであり, 肺の小細胞癌の化学療法 regimen を積極的に応用するべきである. 今回の症例でも, M-VAC 療法後の膀胱摘出標本中に移行上皮癌成分が認められず小細胞癌成分のみ認めたことは, 前記の知見を支持するものである. また新規抗癌剤による化学治療の報告<sup>12)</sup>もなされており今後 prospective study により, これまで予後は厳しいとされていた膀胱原発小細胞癌に対する治療 regimen の確立を期待したい. また carboplatin の奏功性に関して cisplatin より有意に良いという evidence はないものの, etoposide との併用であれば外来での化学療法が可能であることは患者の QOL の向上をもたらすとも考えられる.

## 結 語

今回, 肺転移を来した膀胱原発小細胞癌の1例を経験した. これまで化学療法の奏成功率は不良とされて

きたが、近年では転移巣に対する化学療法の奏功例の報告も増えてきており、肺小細胞癌に対する regimen を中心に十分なデータの蓄積、検討が望まれる。

### 文 献

- 1) Blomjous CEM, Vos W, Voogt HD, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* **64**: 1347-1357, 1989
- 2) Lopez JI, Angulo JC, Flores N, et al.: Small cell of the urinary bladder: a clinicopathological study of six cases. *Br J Urol* **73**: 43-49, 1994
- 3) Cramer SF, Aikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **47**: 724-730, 1981
- 4) Soriano P, Navarro S, Gil M, et al.: Small-cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of ten cases. *Virchows Arch* **445**: 292-297, 2004
- 5) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 6) Mackey JR, Au HJ, Hugh J, et al.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* **159**: 1624-1629, 1998
- 7) Davis MP, Murthy MS, Simon J, et al.: Successful management of small cell carcinoma of the bladder with cisplatin and etoposide. *J Urol* **142**: 817, 1989
- 8) Yamaguchi S, Ishizu K, Fujikawa K, et al.: Combined treatment with CDDP and radiation effective against neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Hinyokika Kyo* **45**: 489-492, 1999
- 9) Itoh K, Kyakuno M, Sakai H, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a case of remarkable remission with combined chemotherapy. *Hinyokika Kyo* **34**: 1443-1447, 1988
- 10) Takizawa A, Miura T, Kawakami S, et al.: A case of well controlled renal small cell carcinoma with metastasis treated by intensive therapy. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* **95**: 679-683, 2004
- 11) Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al.: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the MD Anderson cancer experience. *J Urol* **172**: 481-484, 2004
- 12) Matsui Y, Fujikawa K, Iwamura H, et al.: Durable control of small cell carcinoma of the urinary bladder by gemcitabine and paclitaxel. *Int J Urol* **9**: 122-124, 2002

(Received on February 7, 2005)  
(Accepted on April 2, 2005)