

膀胱原発小細胞癌の臨床的検討

酒谷 徹*, 清水 洋祐**, 杉野 善雄, 山崎 俊成
 今村 正明***, 松井 喜之, 井上 貴博, 大久保和俊****
 神波 大己, 吉村 耕治, 小川 修
 京都大学大学院医学研究科泌尿器科

SMALL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

Toru SAKATANI, Yosuke SHIMIZU, Yoshio SUGINO, Toshinari YAMASAKI,
 Masaaki IMAMURA, Yoshiyuki MATSUI, Takahiro INOUE, Kazutoshi OKUBO,
 Tomomi KAMBA, Koji YOSHIMURA and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

We retrospectively reviewed the records of 11 patients with small cell carcinoma of the bladder, who were diagnosed at Kyoto University Hospital between June 1995 and November 2010. The median age was 79 years. Two patients had stage I disease, 4 had stage II disease, 2 had stage III disease, and 3 had stage IV disease. All 3 patients with stage IV disease had metastatic disease. They had very poor prognosis with a median survival of only 9.1 months (range 3.2-13.0 months). Of 8 patients without metastatic disease, 3 patients who had been treated with neoadjuvant chemotherapy followed by cystectomy had long-term survival. The median survival of these 3 patients was 85.5 months (range 38.0-102.8 months), and all of them are still alive without cancer. The median survival of the other 5 patients was 12.6 months (range 9.9-33.8 months). There were significant differences in survival between patients with neoadjuvant chemotherapy followed by cystectomy and with other treatments ($p=0.024$). In conclusion, these results suggested that neoadjuvant chemotherapy followed by cystectomy could cure patients with small cell carcinoma of the bladder without metastatic disease.

(Hinyokika Kyo 60 : 221-225, 2014)

Key words : Bladder, Small cell carcinoma

緒 言

膀胱原発小細胞癌は、膀胱腫瘍の0.35~0.7%と発生頻度が低く、稀な疾患である¹⁾。診断時すでに進行癌となっている症例が多く、5年生存率は16%と報告されており、非常に予後不良な疾患である²⁾。発生頻度が少ないため、症例報告や小規模の後ろ向き検討は散見されるが、大規模な無作為比較試験が存在せず、標準的治療法は確立されていない。われわれの調べた限りでは本邦における膀胱原発小細胞癌に関する検討は症例³⁻⁵⁾がほとんどで、まとまった症例数での報告は現在のところ認めていない。今回、われわれは膀胱原発小細胞癌11例について臨床的に検討したので若干の文献的考察を加え報告する。

対象と方法

1995年6月~2010年11月の間に膀胱原発小細胞と診

* 現：倉敷中央病院泌尿器科

** 現：西神戸医療センター泌尿器科

*** 現：大津赤十字病院泌尿器科

**** 現：大阪赤十字病院泌尿器科

断された11例を対象に治療法と病期による予後の違いに関して検討した。全生存率は初診日を起算日としてKaplan-Meier法にしたがって算出した。有意差検定はlog-rank testにて行い、 $p<0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。病理組織学的所見は腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約（第1版，2011年）に従った⁶⁾。

結 果

患者背景をTable 1に示す。性別は男性10例・女性1例であり、年齢の中央値は79歳（58~87歳）と高齢男性に多かった。主訴は肉眼的血尿が8例と最も多かった。組織型は小細胞癌単独例が6例、小細胞癌+尿路上皮癌が3例、小細胞癌+尿路上皮癌+扁平上皮癌が1例、小細胞癌+尿路上皮癌+扁平上皮癌+腺癌が1例と、約半数の5例において混在した組織型を認めた。Stage I (T1N0M0), II (T2N0M0), III (T3N0M0), IV (T4N0M0, TanyN1-3M0, TanyNanyM1) はそれぞれ、2, 4, 2, 3例であった。Stage IVの3例のTNM分類は、それぞれcT3bN2M0, cT4N3M1, cT4aN0M1と、全例に転移を認めた。

11例の治療成績を局所療法別にTable 2に示す。局

Table 1. Characteristics of 11 patients with small cell bladder carcinoma

Factor	No of patients
Gender	
Male	10
Female	1
Age at diagnosis (yrs)	
Median	79
Range	58-87
Symptoms	
Macroscopic hematuria	8
Microscopic hematuria	2
Frequency and pain on urination	1
Histology	
SmCC only	6
SmCC and UC	3
SmCC, UC and SCC	1
SmCC, UC, SCC and AC	1
Clinical stage	
I	2
II	4
III	2
IV	3
cT classification	
T1>	3
T2	3
T3	3
T4	2
cN classification	
N0	9
N+	2
cM classification	
M0	9
M1	2
PCI	
Yes	1
No	10

UC: Urothelial carcinoma, SmCC: Small cell carcinoma, AC: Adenocarcinoma, SCC: Squamous cell carcinoma, PCI: Prophylactic cranial irradiation.

所療法として、膀胱全摘除術が半数以上の6例に施行され、その内4例に術前補助化学療法が施行された。術前補助化学療法における病理学的治療効果に関しては2例がCRを認め、もう1例はT2からT1へ病期低下を認め、残りの1例はT1のまま不変であった。局所療法として膀胱部分切除術が2例に施行され、その内1例は術前放射線治療(40 Gy/20回、全骨盤照射)が施行されたが、病理学的治療効果としては不変であった。本症例の初診時は1995年であり、当時は膀胱癌に対する術前補助化学療法の有効性が証明されていなかったことから、現在の膀胱癌の治療としては一般的ではないが、術前放射線治療を選択したものと考え

られる。局所療法として放射線治療を施行された症例は3例で、放射線治療単独の症例が1例(30 Gy/10回、小骨盤照射)、術前補助化学療法を施行した症例が1例(45 Gy/25回、小骨盤照射)、動注化学療法を併用した症例が1例(50 Gy/25回)であった。なおNo 4の症例において術前化学療法の病理学的治療効果がCRで、全身状態も良好であったことから、肺小細胞癌の治療に準じて膀胱全摘術後に予防的全脳照射を行った(30 Gy/10回)。

転移を認めたstage IVの3例はいずれも癌死しており、生存期間は3.2~13.0カ月ときわめて予後不良であった。その他の転移を認めなかった8例において、術前補助化学療法と膀胱全摘除術を施行した3例のみが、無再発の状態で長期生存(生存期間38.0~102.8カ月)しており、それ以外の治療法を施行された群(生存期間9.9~33.8カ月)に比べ有意に生存期間が長かった($p=0.024$, Fig. 1)。

また初期治療後に転移再発を来した症例に関しては、No 1とNo 11の症例は骨転移に対し緩和的照射を行い、それぞれ再発2カ月、3カ月後に癌死している。No 2はgemcitabine, paclitaxel併用療法を1コース施行するも再発3カ月後に癌死し、No 3はcisplatin, irinotecan, etoposide併用療法を追加し多発脳転移に対し全脳照射(30 Gy/10 Fr)を施行し再発6カ月後に癌死している。また、No 7の症例はmethotrexate, etoposide, cisplatin併用療法を1コース施行するも再発2カ月後に癌死している。転移再発を来した症例は再発後生存期間2.2~6.4カ月ときわめて予後不良であった。

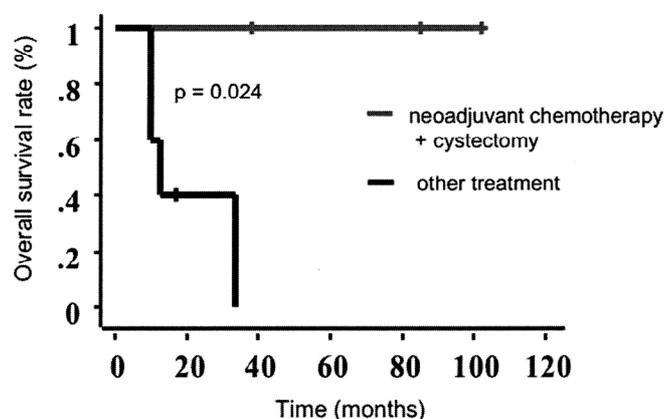
考 察

膀胱原発小細胞癌は、1981年にCramerらによって肺の小細胞癌にきわめて類似した病理学的所見を呈する癌として報告された⁷⁾。初発症状は肉眼的血尿が88%と最も多く、その他は膀胱刺激症状や疼痛を認める場合が多い。神経内分泌腫瘍の性質を持ち、頻度は少ないが低Na血症、低K血症、高Ca血症、クッシング症候群などの腫瘍随伴症候群を認める場合がある⁸⁾。男女比は3.3対1.0と男性に多い。年齢は60歳台が最も多い。65%が喫煙歴を持ち、喫煙との因果関係が示唆されている。発生頻度は、膀胱腫瘍の1%未満と比較的稀な疾患である^{1,9)}。膀胱鏡では小細胞癌と尿路上皮癌の鑑別は困難である。小細胞癌の多くは側壁(54%)に発生し、続いて後壁(20%)、三角壁(10%)、頂部(8%)、前壁(8%)と報告されている⁸⁾。また組織型に関しては、小細胞癌単独は61%で、他の組織型と混在する症例が39%に見られ、尿路上皮癌・腺癌・扁平上皮癌の混在が報告されている¹⁰⁾。自験例においても、小細胞癌単独は11例中6

Table 2. Treatment and outcome of 11 cases with small cell carcinoma of the bladder

No	Age	Gender	Stage	cTNM	Location of metastasis	Histology	Neoadjuvant therapy	Local therapy	Location of recurrence	Outcome (months)
1	87	Male	I	100	—	SmCC and UC	—	TC	Bone	DOD (12.6)
2	77	Male	II	200	—	SmCC, UC and SCC	—	TC	Liver, bone and LN	DOD (10.2)
3	68	Male	IV	3b20	LN	SmCC and UC	CTx (IrEP④)	TC	Brain	DOD (13.0)
4	80	Female	II	100	—	SmCC only	CTx (ECarbo④)	TC	—	NED (38.0)
5	79	Male	II	200	—	SmCC only	IACT (EP①)	TC	—	NED (85.5)
6	73	Male	III	3b00	—	SmCC only	CTx (IrEP③)	TC	—	NED (102.8)
7	58	Male	I	a00	—	SmCC and UC	—	PC	Lung, bladder, bone and LN	DOD (9.9)
8	80	Male	III	3b00	—	SmCC only	RTx	PC	—	DOOD (33.8)
9	84	Male	IV	431	LN, peritoneum and bone	SmCC only	—	RTx (30 Gy)	Data not available	DOD (3.2)
10	84	Male	II	200	—	SmCC, UC, SCC and AC	CTx (EP④)	RTx (45 Gy)	Data not available	AWD (17.0)
11	76	Male	IV	4a01	Lung	SmCC only	—	IACTx (CE①) + RTx (50 Gy)	Bone	DOD (9.1)

UC: Urothelial carcinoma, SmCC: Small cell carcinoma, AC: Adenocarcinoma, SCC: Squamous cell carcinoma, CTx: Chemotherapy, IACTx: Intra-arterial infusion chemotherapy, IrEP: Irinotecan + etoposide + cisplatin, RTx: Radiation therapy, ECarbo: Etoposide + cisplatin, TC: Total cystectomy, PC: Partial cystectomy, CE: Cisplatin + epilubicin, LN: Lymph node, NED: No evidence of disease, AWD: Alive with disease, DOD: Died of disease, DOOD: Died of other disease.

**Fig. 1.** Kaplan-Meier plots of overall survival.

例で、その他の5例は尿路上皮癌・腺癌・扁平上皮癌が混在していた。

転移部位に関してはリンパ節 (28.6%) が最も多く、肝と骨が2番目に多い (23.8%) と報告されている。その後は肺 (9.5%), 脳 (7.9%) と続く¹⁾。診断時の臨床病期は、stage II~IV はそれぞれ、27, 29, 43% と報告されており、初診時にすでに浸潤癌もしくは転移癌となっている場合が多い¹⁰⁾。一般的な尿路上皮癌と異なり、膀胱原発小細胞癌の進行は速く、肺原発小細胞癌同様、予後不良である。1, 3, 5年生存率はそれぞれ、56, 23, 16% と報告されている¹⁰⁾。

膀胱原発小細胞癌は発生頻度が少ないため、症例報

告や小規模の後ろ向きの検討は散見されるが、大規模な無作為比較試験が存在せず、標準的治療法は確立されていない。肺原発小細胞癌は化学療法感受性であることはすでに知られており¹¹⁾、膀胱原発小細胞癌は組織学的に肺原発小細胞癌に類似していることから肺原発小細胞癌の治療に準じた化学療法を用いた集学的治療を施行されることが多いようである。

Mackey らは106例の膀胱原発小細胞癌に対して多変量解析を行ったところ、cisplatin の使用が唯一の独立した予後改善の因子であったと報告した¹⁰⁾。また Bex らは肺原発小細胞癌に準じたレジメンを用いて臨床病期に関わらず、化学療法を行った群は行わなかつ

た群と比較し、生存期間の改善を認めたと報告している¹²⁾。諸家の報告において肺原発小細胞癌と同様、膀胱原発小細胞癌は化学療法感受性である可能性が示唆されている。

膀胱原発小細胞癌において、いずれも小規模な後ろ向き臨床試験ではあるが、術前補助化学療法の重要性を示唆する文献は散見される。Siefker らは、肺原発小細胞癌のプロトコールに準じた EP 療法 (etoposide + cisplatin) などの術前補助化学療法と膀胱全摘除術を併用した21人において疾患特異的5年生存率が78%と良好な成績を認めた。一方、膀胱全摘除術単独および膀胱全摘除術と術後補助化学療法とを併用した25人においては、疾患特異的5年生存率は36%であった。この検討の中で術後の補助化学療法併用群は膀胱全摘除術単独群と比較し予後の改善を認めず、術前の補助化学療法と膀胱全摘除術の有用性を報告している。また pT2N0M0 以下に病期低下したものに関しては癌死を認めなかったと報告しており、術前補助化学療法後の病理学的病期は重要な予後因子となる可能性が示唆された¹³⁾。さらに同著者はその後に行われた前向きの第Ⅱ相臨床試験にて、転移を認めない膀胱原発小細胞癌患者18人において、術前補助化学療法の後に膀胱全摘を施行し、5年全生存率が80%と良好な成績を報告している¹⁴⁾。一方で即時膀胱全摘除術を施行した Quek らは、手術時すでに76%の症例においてリンパ節転移を認め、5年全生存率は10%で、即時膀胱全摘除術は不良な成績であったと報告している¹⁵⁾。術前補助化学療法の有用性を検討するためには大規模な無作為化試験を行う必要があるが、術前補助化学療法と膀胱全摘除術が有用であると考えられた。Grignon らは組織型の違いにより化学療法の感受性が異なる可能性を考慮し、小細胞癌単独の症例に対しては etoposide, cisplatin などの肺原発小細胞癌に準じたレジメンを、他組織の混在した症例には MVAC 療法 (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) を推奨している¹⁶⁾。自験例では無再発の3例はいずれも小細胞癌単独の症例で肺原発小細胞癌に準じたレジメンによる術前補助化学療法と膀胱全摘除術が施行されており、小細胞癌単独症例では肺原発小細胞癌に準じたレジメンによる術前補助化学療法が有用である可能性が示唆された。一方、他組織の混在した症例は生存期間9.9~13.0カ月と、長期生存した症例は認めなかった。

局所療法として放射線治療を施行した報告も散見される。Lohrisch らは10人において化学療法後に放射線治療を施行し、5年全生存率が44%であったと報告している¹⁷⁾。一方 Meijer らは、27人において化学療法後に放射線治療を施行し、5年全生存率が22.2%であり、約30%の患者に局所再発を認めたと報告して

いる¹⁸⁾。局所再発の原因としては、小細胞癌に尿路上皮癌や上皮内癌が混在していることが考えられている^{17,18)}。局所療法に関して膀胱全摘除術と放射線治療を比較した報告はないが、高率に他の組織型と混在することを考えると¹⁰⁾、基本的には膀胱全摘除術を推奨し、放射線治療は耐術能が不十分な症例や膀胱温存を希望した場合の治療のオプションとして考慮すべきであるとの意見もある¹⁴⁾。

転移性膀胱原発小細胞癌に対する化学療法の効果は、肺原発小細胞癌と同様、投与初期の反応はある程度良好であるが、ほとんどの症例で再燃し、長期生存はほとんど認められない。転移性膀胱原発小細胞癌12人に対して化学療法を行ったところ、8例が CR、3例が PR であったが、ほとんどが再燃を認め生存期間中央値は13.3カ月であったと報告している¹⁴⁾。

肺原発小細胞癌において脳転移は非常に重要で、2年で50~60%が脳転移を来たすと言われている。CR となった肺原発小細胞癌において予防的全脳照射は標準的な治療として、癌なし生存率、全生存率共に向上することが知られている¹⁹⁾。膀胱原発小細胞癌の予防的全脳照射について検討した臨床研究はきわめて少なく、有効性は明らかではない。Mukesh らは膀胱原発小細胞癌において脳転移の発生頻度は5%程度と報告しており、肺原発小細胞癌と比較し非常に稀であると報告している⁸⁾。一方、Siefker らは膀胱原発小細胞癌の stage III 以上の症例の50%において脳転移を認めたと報告しており、個々の症例における腫瘍の進行度に合わせて予防的全脳照射を考慮する必要性を示唆している¹⁴⁾。

今回の検討では、転移を認めない膀胱原発小細胞癌において術前補助化学療法と膀胱全摘除術を併用した3例のみが現在まで無再発の状態で長期生存を認めている。転移を認めない膀胱原発小細胞癌において術前補助化学療法と膀胱全摘除術の併用が有効であることの可能性が示唆されたのではないかと考えた。

結 語

当院における膀胱原発小細胞癌11例について臨床的検討を行った。転移を認めない膀胱原発小細胞癌の中には術前補助化学療法と膀胱全摘除術により救命可能な症例が存在する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **103**: 1172-1178, 2005
- 2) Cheng L, Pan CX, Yang XJ, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* **101**: 957-962, 2004

- 3) 平井幸太郎, 佐野 太, 喜多かおる, ほか: 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. 泌尿紀要 **51**: 635-638, 2005
- 4) 奥田康登, 森 康範, 加藤良成, ほか: TUR 後の化学放射線療法が著効した膀胱小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **55**: 267-269, 2009
- 5) 波多野浩士, 川村憲彦, 角田洋一, ほか: 膀胱小細胞癌の3例. 泌尿紀要 **55**: 297-300, 2008
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 2011
- 7) Cramer SF, Akikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **47**: 724-730, 1981
- 8) Mukesh M, Natalie C, Abigail E, et al.: Small cell carcinoma of urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network, *BJU Int* **103**: 747-752, 2008
- 9) Blomjous CEM, Vos W, Voogt HJD, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **64**: 1347-1357, 1995
- 10) 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
- 11) Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al.: Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* **89**: 577-580, 1997
- 12) Bex A, Nieuwenhuizen JA, Kerst M, et al.: Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* **65**: 295-299, 2005
- 13) Siefker-radtko AO, Dinny 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
- 14) Siefker-radtko AO, Kamat AM, Grossman HB, et al.: Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* **27**: 2592-2597, 2009
- 15) Quek ML, Nichols PW, Yamzon J, et al.: Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: The University of Southern California experience. *J Urol* **174**: 93-96, 2005
- 16) Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* **15**: 69: 527-536, 1992
- 17) Lohrisch C, Murray N, Pickles T, et al.: Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* **86**: 2346-2352, 1999
- 18) Meijer RP, Meinhardt W, van der Poel HG, et al.: Local control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol* **20**: 778-784, 2013
- 19) Auperin A, Arrigada R, Pignon JP, et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission: Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* **341**: 476-484, 1999

(Received on October 17, 2013)

(Accepted on January 8, 2014)