

骨肉腫成分を含む膀胱肉腫様型尿路上皮癌の1例

田沼光三郎¹, 河合 弘二¹, 土屋 春樹¹, 松本 吉隆¹
 神鳥 周也¹, 小島 崇宏¹, 木村 友和¹, 常樂 晃¹
 宮崎 淳¹, 西山 博之¹, 坂田 晃子²

¹筑波大学医学医療系泌尿器科, ²日立総合病院病理診断科

SARCOMATOID UROTHELIAL CARCINOMA OF THE BLADDER
 INCLUDING AN OSTEOSARCOMA ELEMENT

Kouzaburou TANUMA¹, Koji KAWAI¹, Haruki TSUCHIYA¹, Yoshitaka MATSUMOTO¹,
 Shuya KANDORI¹, Tomokazu KIMURA¹, Takahiro KOJIMA¹, Akira JORAKU¹,
 Jun MIYAZAKI¹, Hiroyuki NISHIYAMA¹ and Akiko SAKATA²

¹The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

²The Department of Pathology, Hitachi General Hospital

A 68-year-old Japanese man was referred to Tsukuba University Hospital for bladder cancer treatment. He had undergone a transurethral resection of a bladder tumor (TURBT) at a local hospital, but the pathological specimen did not contain muscle layer. Abdominal computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging revealed a 3 cm non-papillary bladder tumor with muscle invasion, but there was no apparent calcification. The patient underwent re-TURBT at our hospital for diagnosis and staging. A non-papillary pedunculated tumor was identified in the bladder dome, and it contained a small papillary part. The non-papillary part was stony hard and difficult to cut with electrocautery, whereas the small papillary part was easily cut. Histologically, the non-papillary part was composed of sarcomatous elements including osteosarcoma, chondrosarcoma, and spindle cell sarcoma. The papillary part was composed of high-grade urothelial carcinoma and spindle cell sarcoma. Muscularis propria was not present in the specimen. Since the staging study with CT was negative for metastases, we performed a total cystectomy with an ileal conduit under the clinical diagnosis of muscle-invasive sarcomatoid urothelial carcinoma. The pathological findings were identical to those of the re-TURBT specimens, and our diagnosis was pTxN0 sarcomatoid urothelial carcinoma. The patient received adjuvant chemotherapy with two courses of gemcitabine and cisplatin. There was neither recurrence nor metastases during the 20-month follow-up. Reports of sarcomatoid urothelial carcinoma of the bladder with an osteosarcoma element are rare, and only eight other cases have been reported in the Japanese literature.

(Hinyokika Kiyo 63 : 487-492, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_11_487)

Key words : Bladder tumor, Sarcomatoid variant, Urothelial carcinoma, Osteosarcoma

緒 言 症 例

上皮性の癌腫成分と肉腫成分や肉腫様の間質成分から構成される尿路上皮癌は癌肉腫や肉腫様癌などとして報告されてきたが2004年のWHO分類改訂からは尿路上皮癌の肉腫様型 (sarcomatoid variant) というカテゴリーに統一された。また、2016年のWHO分類からは sarcomatoid urothelial carcinoma という呼称を用いられるようになった。一般にこれらの腫瘍の肉腫成分としては紡錘型細胞肉腫成分、軟骨肉腫成分、横紋筋肉腫成分が多いとされているが骨肉腫成分はきわめて稀である。今回、われわれは骨肉腫成分を伴う膀胱の肉腫様型尿路上皮癌を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

患者 : 68歳, 男性
 主 訴 : 肉眼的血尿
 既往歴 : 2014年頃胃ポリープ切除, ピロリ菌除菌
 生活歴 : 喫煙1日20本/40年間, 飲酒1日1合
 家族歴 : 特記事項なし
 現病歴 : 2014年11月肉眼的血尿を主訴に前医を受診し, エコーで膀胱肉腫を指摘された。約2週後に膀胱頂部の3cm大の単発腫瘍に対して, 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行した。病理結果は筋層を含まない不完全切除であり, 尿路上皮癌 (G2>G3) に骨肉腫様・軟骨肉腫成分が混在していた。精査加療目的で当院紹介となった。

入院時検査所見 : 血液生化学検査, 尿検査では特記

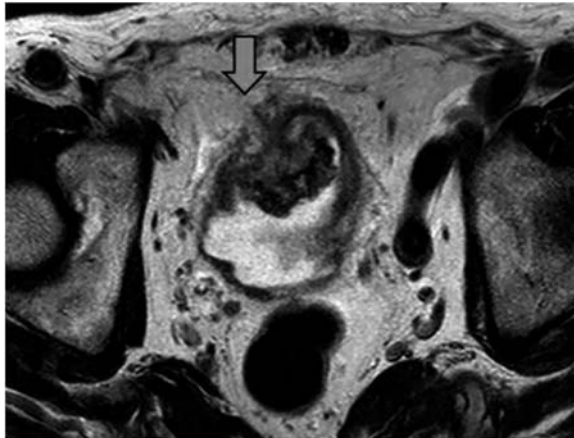


Fig. 1. T2WI of MRI: Arrow indicates invasive bladder tumor.

すべき異常所見なし

入院時画像所見：MRI 画像で膀胱頂部から突出する長径 30 mm 大の非乳頭状腫瘍を認めた。腫瘍はT1 強調画像，T2 強調画像，拡散強調像とともに低信号であった。なおかつ遅延性の増強効果を伴うことから，高度な線維化を伴っていると考えられた。膀胱の固有筋層は腫瘍によって断裂し，周囲脂肪織へ腫瘍の索状突出を認める (Fig. 1) ことから臨床病期は cT3b 相当と考えた。CT では腫瘍内に石灰化を示唆する所見は認めなかった。また，リンパ節腫大・遠隔転移を認めなかった。以上より膀胱癌，臨床病期 cT3bN0M0 相当と考えた。組織学的確定診断および深達度評価を目的として再度 TURBT を施行した。

手術所見：脊髄くも膜下麻酔，碎石位にて手術を施行した。スコープ挿入すると頂部に，腫瘍基部付近に一部乳頭状の部分に伴う，非乳頭状有茎性腫瘍を認めた。腫瘍の切除を試みたが，腫瘍は石様硬でレゼクトスコープのループが通らなかった。ループとスコープ外筒で挟み込むように切除したがすぐにループが折れてしまい，ループ5本を切断したことからそれ以上の切除を断念した。最終的に切除量は腫瘍の20%程度に

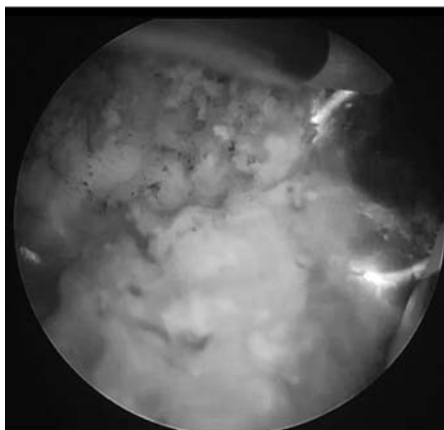


Fig. 2. Stony hard bladder tumor that was unresectable by TURBT.

とどまった。また，腫瘍基部付近の乳頭状部分は柔らかく，切除可能だったため可及的に切除し別検体として提出した。出血量少量，手術時間2時間32分であった。

病理所見：腫瘍基部から採取した検体では異型度 G2~G3 相当の尿路上皮癌を認めた (Fig. 3A)。また，同一標本内では腫瘍が紡錘形の肉腫様分化を来している部分が認められ，互いに移行していた (Fig. 3B)。石様硬部分から採取した検体では，腫瘍細胞周囲に好酸性の類骨成分の産生が認められる部分 (Fig. 3C)，好塩基性の軟骨基質の産生が認められる部分 (Fig. 3D) を認め，これらは紡錘形の肉腫様腫瘍細胞と混在・移行していた (Fig. 3E)。以上より尿路上皮癌が骨肉腫様，類骨肉腫様の分化を来した肉腫様型尿路上皮癌 (sarcomatoid variant of urothelial carcinoma) と診断された。なお筋層は採取できていなかった。

治療経過：画像所見，膀胱鏡所見より臨床的に筋層浸潤癌と診断し2015年2月に膀胱全摘術および回腸導管増設術を施行した。出血量 1,855 ml，手術時間8時間8分であった。膀胱前壁と腹壁・恥骨との癒着が非常に強く，剥離は困難だったためシーリングデバイスとソフト凝固を用いて切除を進めていった。膀胱内腫瘍の茎部にあたる，癒着が最も強固だった部分では剥離時に膀胱壁の穿通が見られた。組織学的には膀胱頂部から前壁にかけて，TURBTで認めたのと同様の，紡錘形細胞肉腫様の分化・移行を伴う尿路上皮癌を認め，一部では軟骨基質の産生がみられた。腫瘍は一部筋層に付着してみえるが，大部分は検体から乖離していたため，深達度評価は困難だった。ただし，穿通した前壁部では腫瘍細胞が認められたため，断端陽性の可能性は高いと考えた。リンパ節郭清 (左右総腸骨，外腸骨，閉鎖リンパ節および仙骨正中リンパ節) を行ったが，組織診上悪性所見を認めなかった。本症例に対しては術後補助化学療法として，ゲムシタピンとシスプラチンの併用による GC 療法2コースを施行し治療を終了した。膀胱全摘後1年8カ月の経過観察で転移，再発を認めていない。

考 察

従来，上皮性の癌腫成分と肉腫成分や肉腫様の間質成分から構成される膀胱腫瘍は癌肉腫や肉腫様癌などとして報告されて来た。

一般的に上皮成分と肉腫成分が明確に分かれて両者に移行像がない場合¹⁾や電顕像や免疫染色で間葉系成分に上皮成分への分化傾向がない場合²⁾に癌肉腫と診断されてきた。一方で，間葉系成分に明らかな上皮成分への分化を認める場合には肉腫様癌とされ，癌肉腫と異なったカテゴリーとされて来た。しかし，両者を明確に区別することが困難な場合があることや，癌肉

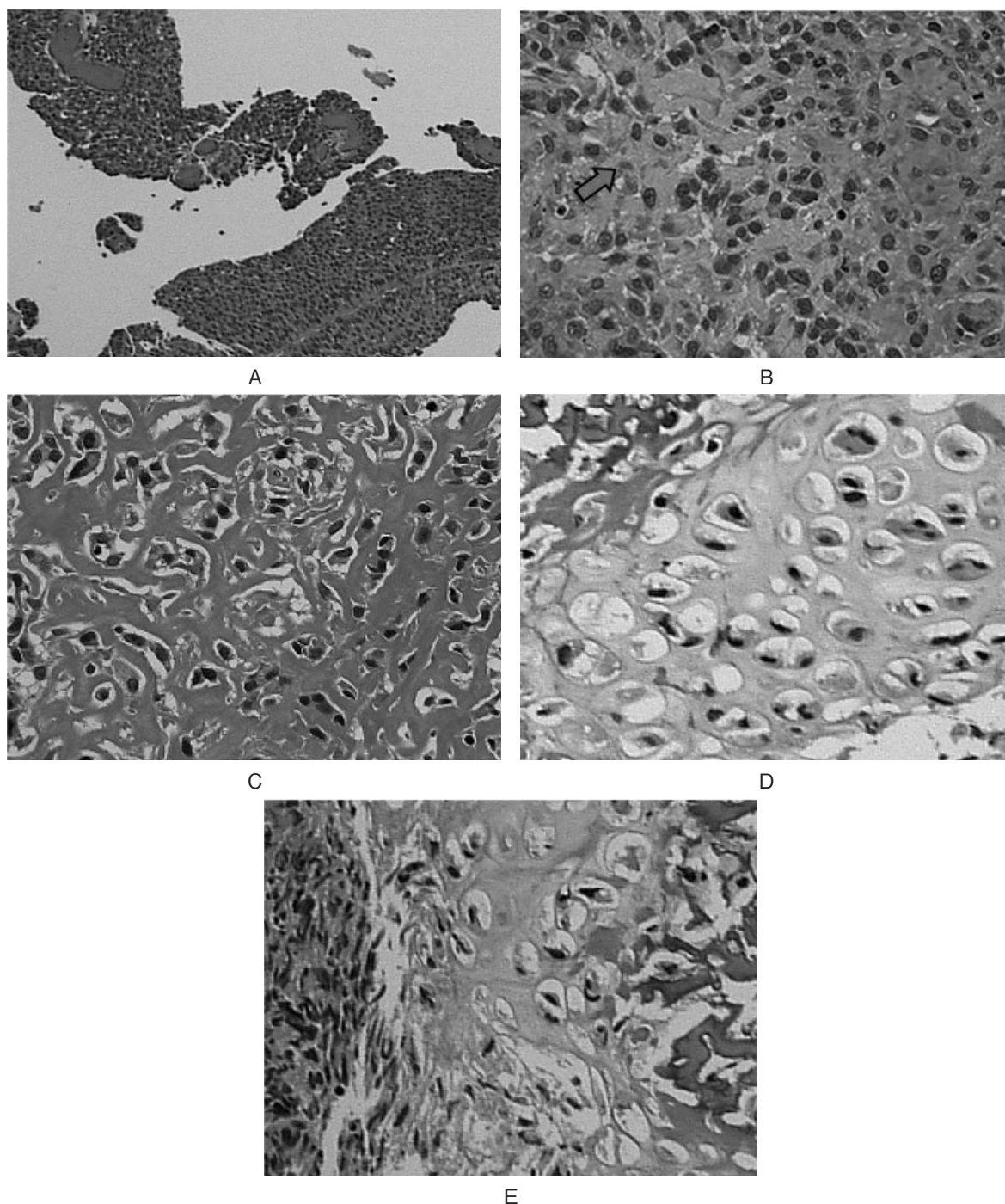


Fig. 3. A: (HE stain, $\times 40$) Urothelial carcinoma, G2-G3. B: (HE stain, $\times 100$) Arrow indicates spindle cell carcinoma differentiated from urothelial carcinoma. C: (HE stain, $\times 100$) Osteosarcoma element. D: (HE stain, $\times 100$) Chondrosarcoma element. E: (HE stain, $\times 100$) Mix of spindle cell carcinoma, osteosarcoma, chondrosarcoma element.

腫と診断された症例でもマイクロサテライトマーカーを用いてヘテロ接合性消失 (LOH) を解析することにより上皮成分と肉腫成分が共通の幹細胞に由来することが示された³⁾ことなどから2004年のWHO分類改訂では尿路上皮癌の肉腫様型 (sarcomatoid variant) というカテゴリーに統一された。腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約⁴⁾でもWHO分類 (2004年版) に準じた取扱いとなっており、自験例もこれにしたがって診断さ

れた。また、WHO分類 (2004年版) にしたがって肉腫様型尿路上皮癌と診断された症例でも上皮成分と肉腫成分が共通のクローンに由来することがLOH解析²⁾やTP53の変異解析⁵⁾でも明らかにされている。

膀胱の肉腫様型尿路上皮癌は稀であり米国の疫学データでは46,515例の膀胱癌中301例 (0.6%) が肉腫様型尿路上皮癌⁶⁾であったとしている。一般的に肉腫様型尿路上皮癌の予後は通常の尿路上皮癌に比べて不

良とされているが、多くが症例報告や少数例の case series であり十分には明らかではない。最も規模の大きい集計データとしては Malla らが比較的症例数の多い case series やがん登録データを基に522例の肉腫様型膀胱癌の臨床像を解析している⁷⁾。それによると60~70歳代に好発し、男性に多いが男女比は1.3~16:1と各報告間で異なる。症状は肉眼的血尿が70~100%と最多で診断時には70%以上が筋層浸潤癌であり、15~40%の症例でリンパ節転移を伴ったとしている。治療としては可能な場合には膀胱全摘を含む集学的治療が行われている。ただ集学的治療の施行頻度については報告間で異なり、術前化学療法と術前放射線療法の施行割合がおおの、7~41および0.5%であった。これに対して術後化学療法および術後放射線療法は7~27、15~33%で施行されていた⁷⁾。このように術前治療より術後補助療法の施行頻度が高い傾向はあるが、これらの補助化学療法または放射線療法が予後の改善に寄与するかについては今のところ明らかではない。長期予後については全症例で見ると5年生存率が21~28%と不良であった。Monn らは膀胱全摘を行った多数例の膀胱癌の予後について解析し、通常の膀胱尿路上皮癌の5年生存率が73%に対して、肉腫様型尿路上皮癌では60%と不良ではあるが、micropapillary variant の40%や plasmacytoid variant の48%に比べると良好な傾向にあったとしている⁸⁾。自験例では組織学的には確定できなかったが膀胱全摘時に穿通した膀胱前壁部に腫瘍細胞を認めため病期は T3b 以上であったと推察された。Monn らの解析でも通常の膀胱尿路上皮癌における pT3、pT4 症例の割合が20および8.2%なのに対して肉腫様癌型膀胱癌ではおのの40および26.7%であり局所進展例が多い傾向であった⁸⁾。しかし、肉腫成分の組織型別の pT 病期に関してはまとまった報告はなかった。一方で、surgical margin 陽性率に関しては micropapillary variant が25%、pasmacytoid variant が40%と高率なのに対して肉腫様癌型膀胱癌では6.7%と通常の膀胱尿路上皮癌の9.7%と比べて特に高い傾向はなかった。

一方で肉腫様型尿路上皮癌の組織型、特に肉腫成分の違いが予後に影響するかについては予後とは関係ないとする報告もあるが、この点についても明確ではない⁹⁾。そこで今回、われわれは2008年に岩本らが集計¹⁰⁾した本邦での膀胱癌肉腫53例にその後の報告例15例^{11~24)}を加えて各組織型の頻度と予後について (Table 1) のようにまとめた。上皮成分では尿路上皮癌単独が最も多く42例に認められ、ついで、尿路上皮癌と扁平上皮癌の混在が4例、尿路上皮癌と腺癌の混在が4例、腺癌単独が3例、扁平上皮癌単独、尿路上皮癌・扁平上皮癌・腺癌の3種混在がそれぞれ2例であった。肉腫成分では単独の組織型では紡錘形細胞肉腫成分が20例と最も多く、以下軟骨肉腫成分が14例、横紋筋肉腫成分が8例、平滑筋肉腫成分が6例と続いた。骨肉腫成分単独は2例ときわめて稀であった。一方で肉腫成分が混在する症例においては、骨肉腫成分を含まない症例は軟骨肉腫成分・横紋筋肉腫成分の混在が2例あるのみに対して、骨肉腫成分を含む組織型は6例 (骨肉腫成分・紡錘形細胞肉腫成分・軟骨肉腫成分の3種混在が3例、骨肉腫成分・紡錘形細胞肉腫成分の混在、骨肉腫成分・軟骨肉腫成分の混在、骨肉腫成分・軟骨肉腫成分・横紋筋肉腫成分の3種混在がそれぞれ1例) と数が多かった。骨肉腫成分を含む症例の予後については、転機の明らかな5例中4例が死亡 (術後4、19、8、13ヵ月) しており、予後不良であった。

自験例では画像上、骨成分を疑うような粗大な石灰化像が明らかではなく TUR の際に腫瘍が TUR で切除できないほどに硬いことが特徴であった。骨肉腫成分を含む症例はきわめて稀なため、その画像所見については明確ではないが自験例のように骨成分を疑うような粗大な石灰化像を伴わないにも関わらず TUR での切除が困難であった症例も報告されている²⁵⁾。自験例では病理検体切り出しにあたって脱灰処理が必要だったため、軽度の石灰化は伴っていたと考えられるが、膠原線維などからなる類骨へのリン酸カルシウムの沈着が軽度であり、画像上は明らかな石灰化が指

Table 1. Outcome of sarcomatoid bladder cancer in Japan classified by sarcoma element

肉腫成分の組織型	症例数	転帰		
		死亡	再発なし	不明
紡錘形細胞肉腫	20 (29%)	7 (他因死1)	9	4
軟骨肉腫	14 (21%)	5	5	4
横紋筋肉腫	8 (12%)	4	4	0
平滑筋肉腫	6 (9%)	4 (術中死1)	1	1 (再発あり1)
骨肉腫および骨肉腫を含む複合型	8 (12%)	4	1	3
骨肉腫を含まない複合型	3 (4%)	2	1	0
不明, その他	9 (13%)	3 (他因死1)	3	3
合計	68	29	24	15

摘できなかったのではないかと推察される。一方で画像上、明らかに石灰化を認める膀胱腫瘍の場合にも必ずしも骨肉腫成分を伴う肉腫様型尿路上皮癌とは言い切れないことにも注意が必要である。稀ではあるが骨外性骨肉腫が膀胱に原発することも知られており、粗大な石灰化像を原発巣および転移巣に認めたとする報告がある^{26,27)}。Siddappa らは2012年の時点で膀胱原発の骨肉腫が35例報告されているとしている²⁷⁾。

最後に自験例ではリンパ節転移はなかったが筋層浸潤および腫瘍残存が疑われたため GC 療法による術後補助化学療法を行った。肉腫様型膀胱癌に有効な化学療法として確立したものはないが、肉腫成分も上皮成分と共通のクローンに由来することから尿路上皮癌に準じた化学療法が選択されているようである。いずれも症例報告であるが GC 療法で長期の完全寛解が得られた転移例²⁸⁾や術前化学療法が有効であった症例²⁹⁾が報告されている。また、カルボプラチンとゲムシタビンをを用いた chemo-radiation により病理学的に完全寛解がえられた症例も報告されている³⁰⁾。自験例では膀胱全摘後1年8カ月の経過観察で転移、再発を認めていないが、今後も厳重な経過観察が必要と考えられる。

結 語

骨肉腫成分を含んだ膀胱肉腫様型尿路上皮癌を経験したので文献的考察を加えて報告した。骨肉腫成分を含んだ膀胱の肉腫様型尿路上皮癌としては本邦で9例目と考えられる。

文 献

- 1) Young RH: Carcinosarcoma of the urinary bladder. *Cancer* **59**: 1333-1339, 1987
- 2) Sung MT, Wang M, MacLennan GT, et al.: Histogenesis of sarcomatoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: evidence for a common clonal origin with divergent differentiation. *J Pathol* **211**: 420-430, 2007
- 3) Halachmi S, DeMarzo AM, Chow NH, et al.: Genetic alterations in urinary bladder carcinosarcoma: evidence of a common clonal origin. *Eur Urol* **37**: 350-357, 2000
- 4) 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編, 第1版. 東京, 金原出版, 2015
- 5) Armstrong AB, Wang M, Eble JN, et al.: TP53 mutational analysis supports monoclonal origin of biphasic sarcomatoid urothelial carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder. *Mod Pathol* **22**: 113-118, 2009
- 6) Wright JL, Black PC, Brown GA, et al.: Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* **178**: 2302-2306, 2007
- 7) Malla M, Wang JF, Trepeta R, et al.: Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. *Clin Genitourin Cancer* **14**: 366-372, 2016
- 8) Monn MF, Kaimakliotis HZ, Pedrosa JA, et al.: Contemporary bladder cancer: variant histology may be a significant driver of disease. *Urol Oncol* **33**: 18.e15-18.e20, 2015
- 9) Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, et al.: Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol* **159**: 1497-1503, 1998
- 10) 岩本陽一, 大西毅尚, 保科 彰, ほか: 膀胱癌肉腫の1例. *泌尿器外科* **21**: 1429-1433, 2008
- 11) 城代貴仁, 柳岡正範, 佐藤 元: 膀胱肉腫様癌の1例. *静岡赤十字病研報* **34**: 24-27, 2014
- 12) 丸田 大, 平島 定, 古川正隆: 膀胱肉腫様癌の1例. *佐世保病紀* **39**: 51-54, 2013
- 13) 森山浩之, 吉野干城, 大原慎也, ほか: 膀胱浸潤性尿路上皮癌・肉腫様型の2例. *広島医* **67**: 521-527, 2014
- 14) 恵谷俊紀, 河合憲康, 橋本良博, ほか: Gemcitabine, Cisplatin 併用化学療法が有効だった肝転移性膀胱肉腫様癌の1例. *泌尿器外科* **25**: 1871-1874, 2012
- 15) 三條博之, 伊藤悠亮, 逢坂公人, ほか: 膀胱に発生した肉腫様癌の1例. *泌尿器外科* **24**: 1831-1833, 2011
- 16) 西川里佳, 藤村正亮, 遠藤勇氣, ほか: 膀胱癌肉腫の1例. *泌尿紀要* **57**: 199-202, 2011
- 17) 服部真也, 諸橋聡子, 佐藤冬樹, ほか: 骨・軟骨形成を伴う膀胱癌肉腫の1例. *病理診断* **28**: 25-29, 2011
- 18) 三井要造, 有地直子, 平岡毅郎, ほか: 急速な増大を示した再発性膀胱肉腫様癌の1例. *西日泌尿* **72**: 704-708, 2010
- 19) 桐谷玲子, 榊知果夫, 西田俊博, ほか: 膀胱癌肉腫の1例. *中国労災病医誌* **17**: 38-40, 2008
- 20) Naiki T, Kawai N, Nagata D, et al.: Carcinosarcoma of the urinary bladder with rapid growth: a case report. *J Rural Med* **4**: 27-31, 2009
- 21) 細川幸成, 桑田真臣, 熊本廣実, ほか: 膀胱肉腫様癌の1例. *泌尿紀要* **54**: 561-563, 2008
- 22) 川村憲彦 (池田市立池田病院泌尿器科), 角田洋一, 福原慎一郎, ほか: 膀胱 Sarcomatoid carcinoma の1例. *泌尿紀要* **53**: 513-516, 2007
- 23) Hoshi S, Sasaki M, Muto A, et al.: Case of carcinosarcoma of urinary bladder obtained a pathologically complete response by neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Urol* **14**: 79-81, 2007
- 24) 安達尚宣, 江里口智大, 嶋田修一, ほか: 膀胱肉腫様癌の1例. *日泌尿会誌* **98**: 576-579, 2007
- 25) Akoluk A, Barazani Y, Slova D, et al.: Carcinosarcoma of the bladder: case report and review of the literature. *Can Urol Assoc J* **5**: E69-E73, 2011
- 26) Kato T, Kubota Y, Saitou M, et al.: Osteosarcoma of the bladder successfully treated with partial cystectomy. *J Urol* **163**: 548-549, 2000

- 27) Siddappa JK, Singla S, Jain A, et al.: A rare case of primary osteosarcoma of urinary bladder. *J Clin Imaging Sci* **2**: 82, 2012
- 28) Froehner M, Gaertner HJ, Manseck A, et al.: Durable complete remission of metastatic sarcomatoid carcinoma of the bladder with cisplatin and gemcitabine in an 80-year-old man. *Urology* **58**: 799, 2001
- 29) Hoshi S, Sasaki M, Muto A, et al.: Case of carcinosarcoma of urinary bladder obtained a pathologically complete response by neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Urol* **14**: 79-81, 2007
- 30) Higa T, Oshiro K, Kinjyo T, et al.: Sarcomatoid carcinoma of the bladder in a child: case report of a successful treatment including gemcitabine and cisplatin. *Urology* **97**: 200-203, 2016

(Received on April 18, 2017)

(Accepted on July 12, 2017)