

膀胱温存治療が可能であった pT1 plasmacytoid variant 膀胱癌の1例

木村 博子, 植村 祐一, 恵 謙, 福澤 重樹
市立島田市民病院泌尿器科

A CASE OF PT1 PLASMACYTOID VARIANT BLADDER CANCER TREATED BY BLADDER CONSERVING THERAPY

Hiroko KIMURA, Yuichi UEMURA, Yuzuru MEGUMI and Shigeki FUKUZAWA

The Department of Urology, Shimada Municipal Hospital

Plasmacytoid variant bladder cancer is a highly malignant subtype associated with a high propensity for invasion, metastasis and poor prognosis. Among approximately 100 reported cases, most were diagnosed at an advanced stage and only 10 were diagnosed at a non-muscle-invasive stage. Due to the limited data on clinical features of non-muscle-invasive plasmacytoid variant bladder cancer, its treatment has not been established. We report a long-surviving patient with pT1 plasmacytoid variant bladder cancer in whom the bladder was conserved after detailed pathological examinations of the transurethral resection (TUR) specimen and intensive follow-up. A 65-year-old man presented with macroscopic hematuria. Cystoscopy revealed a nodular tumor 11 millimeters in diameter and no metastasis was observed on computed tomography. The histopathological diagnosis of the TUR specimen was pT1 plasmacytoid variant urothelial carcinoma of the bladder. Microvascular invasion was not found by immunohistochemical staining and histopathological examination of the specimen from the second TUR indicated no residual cancer. The patient strongly desired bladder conservation and additionally underwent intravesical instillation therapy with 40 mg of mitomycin C weekly for 6 consecutive weeks. Follow-up cystoscopy demonstrated 3 small papillary tumors 12 months after intravesical instillation therapy, but histopathologically, the recurrent tumors were pTa with pTis urothelial carcinomas without plasmacytoid components. To treat pTis disease, he subsequently underwent intravesical BCG instillation therapy. The plasmacytoid variant bladder cancer has not recurred for 26 months since the initial diagnosis. Non-muscle-invasive and localized plasmacytoid variant bladder cancer may be treated with bladder conserving therapy.

(Hinyokika Kyo 64 : 369-372, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_9_369)

Key words : pT1 bladder cancer, Plasmacytoid variant, Bladder conservation

緒 言

Plasmacytoid variant は1991年に初めて報告された膀胱癌の亜型である¹⁾。2006および2008年の時点では、浸潤性膀胱癌の約2%にみられると報告されている^{2,3)}。これまでに約100例報告されているがその多くが進行癌であり、浸潤や転移のハイリスク成分とされている²⁻⁵⁾。Nigwekar らは、経過観察期間の中央値5.5カ月で16例中11例が癌死、癌なし生存症例なしと報告している⁴⁾。

Plasmacytoid variant において、非浸潤癌の報告はこれまで10例程度と少なく、その病態や臨床経過は不明な点が多い。今回われわれは pT1 plasmacytoid variant 膀胱癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて症例報告する。

症 例

症例は65歳、男性。持続する肉眼的血尿を主訴にか

かりつけ医を受診、尿細胞診 class III にて当科を紹介受診した。膀胱鏡検査で膀胱頂部に、単発の結節型病変(長径11 mm)を認め、CISを疑う病変は認めなかった(Fig. 1)。TURBTを行う方針とした。その組織標本の病理診断は urothelial carcinoma, plasmacytoid variant, high grade, pT1 で、HE染色で通常の尿路上

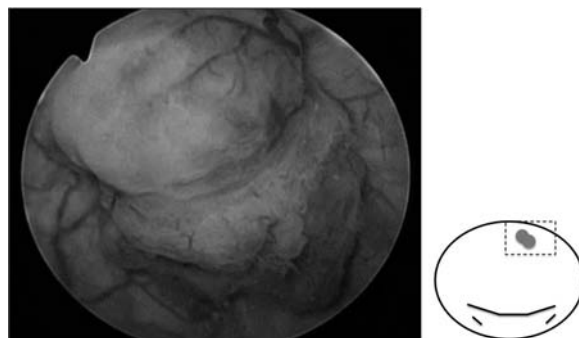


Fig. 1. Cystoscopy revealed an isolated nodular tumor 11 millimeters in diameter.

皮膚成分と好酸性の細胞質，偏在した小型円形核および核周囲明庭を有する形質細胞に類似した細胞成分が

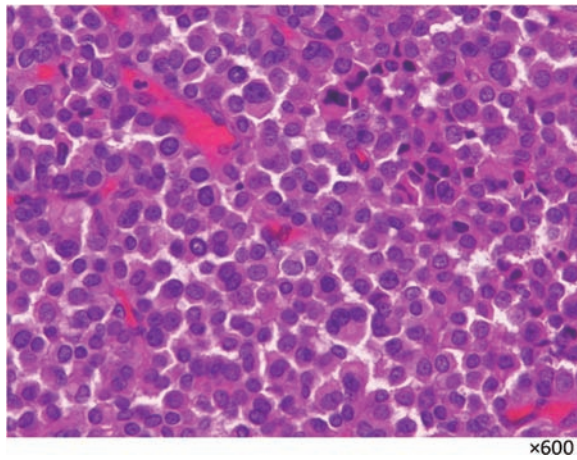
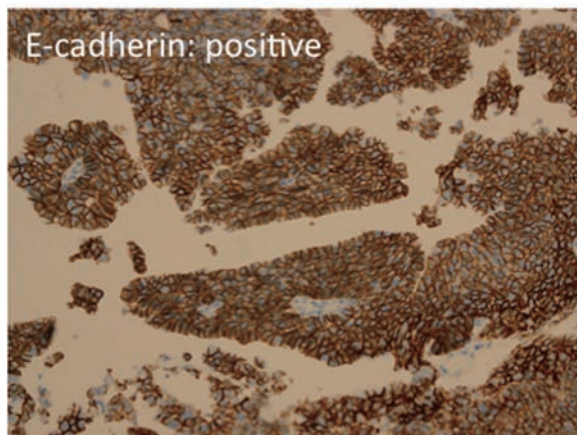


Fig. 2. HE staining ($\times 600$). The plasmacytoid variant cells had strongly eosinophilic cytoplasm and small off-center nuclei resembling plasma cells.

A: urothelial carcinoma



B: plasmacytoid variant

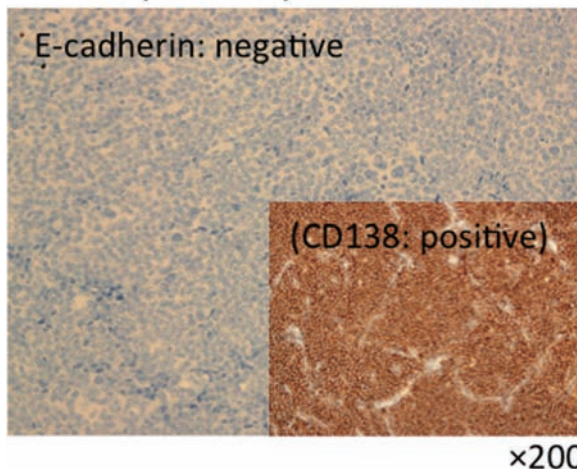


Fig. 3. Immunohistochemical studies of E-cadherin and CD138 ($\times 200$). A: Urothelial carcinoma cells were positive for E-cadherin. B: Plasmacytoid variant cells were negative for E-cadherin but positive for CD138.

併存していた (Fig. 2). 形質細胞類似成分は，上皮系マーカーである CK7 が陽性で鑑別疾患候補のリンパ腫，悪性骨髄腫は否定的であった．尿路上皮癌成分は細胞接着因子 E-cadherin の消失を認めなかったのに対し，形質細胞類似成分は E-cadherin が消失しており，形質細胞マーカー CD138 が陽性であった (Fig. 3). CIS の随伴は認めなかった．Plasmacytoid variant の高悪性度を考慮し，腫瘍深部の微小脈管浸潤の有無について D2-40 および CD34 による免疫組織化学染色で追加検索した．脈管浸潤は陰性との結果であったが，TURBT の治療効果確認のため second TURBT を行った．その病理診断にて癌細胞の残存を認めなかった．

これまでの報告例から，plasmacytoid variant は急速に再発，転移する可能性もあることから，bacillus Calmette-Guérin (以下 BCG) 膀胱内注入療法後嚴重な経過観察もしくは根治的膀胱全摘術といった追加治療法を提示したが，患者は膀胱温存と BCG の副作用回避を強く希望したため，マイトマイシン C 40 mg 膀胱内注入療法 (週 1 回，6 週間) 後，嚴重な経過観察とした．

経過観察 12 カ月目に行った膀胱鏡検査にて 3 カ所に小径乳頭型腫瘍の再発を認め，画像所見から cTa と考えられた．CT 検査でも腫瘍の浸潤性や転移性病変は認めなかった．膀胱癌再発に対し TURBT を行い，その標本の組織診断結果は plasmacytoid variant の成分は認めず，通常の尿路上皮癌 pTa および pTis であった．Plasmacytoid variant を含まない通常の膀胱上皮内癌治療として BCG 40 mg 膀胱内注入療法 (週 1 回，6 週間) を患者同意の下に行った．現在までさらなる再発はなく，plasmacytoid variant 成分の膀胱癌は診断から 26 カ月間再発なしと考えられる．

考 察

Plasmacytoid variant は報告の少ない膀胱癌の亜型で，非浸潤癌の報告はきわめて稀である．病態や臨床経過については浸潤癌の報告例にとどまっている．病理組織学的特徴は，HE 染色で形質細胞に類似した好酸性の細胞質，偏在した小型円形核および核周囲明庭を有することである．免疫組織化学的染色で上皮系マーカー CK7 や CK20 が陽性であることで，リンパ腫や悪性骨髄腫と鑑別できる．細胞接着因子 E-cadherin が 87% の症例で消失，形質細胞のマーカー CD138 が 78% で陽性との報告もあり確定診断に有用と考えられる^{4,6-8)}．本症例においても plasmacytoid variant 成分のみ E-cadherin の消失を認めた．病理学的にはこの E-cadherin の消失が plasmacytoid variant の高い浸潤性や転移性の原因の 1 つと考えられており^{3,6)}，膀胱全摘術を施行した症例の報告によると，

Table 1. Characteristics of non-muscle-invasive plasmacytoid variant bladder cancer in the literature

Author, year	Age (year-old)	Sex	Clinical stage (organ)	Treatment	Follow-up (months)	Status
1 Coyne JD ⁹⁾ , 2006	74	M	T1NxMx	NA	NA	Alive with disease
2 Coyne JD, 2006	74	F	T1NxMx	NA	NA	Alive with disease
3 Shimada ¹⁰⁾ , 2006	46	M	T1N0M1 (bone)	Chemotherapy, radiotherapy	8	Died of disease
4 Fritsche ³⁾ , 2008	79	M	≤ T1NxMx (E-cadherin negative)	BCG, repeat resection of the tumor base	18	Alive without disease
5 Ro ¹¹⁾ , 2008*	79	M	T1 (multiple) N0Mx	BCG	47	Alive with disease
6 Nigwer ⁴⁾ , 2009	65	M	T1N1M0	Cystectomy	43	Died of disease
7 Nigwer, 2009	79	M	T1NxM1 (NA)	Biopsy	4	Alive with disease
8 Nigwer, 2009	64	M	T1NxMx	TURBT	8	Alive with disease
9 Hayashi ¹²⁾ , 2011	76	M	T1 (solid, diameter 2.5 cm) N0M1 (brain)	TURBT, metastasectomy, adjuvant MVAC (3 cycles)	96	Alive without disease
10 Present case	65	M	T1N0M0	TURBT, MMC, BCG	24	Alive without disease

NA: not available.

摘出標本の病理診断では pT1 以下 0%, pT2 17%, pT3 72%, pT4 11% と高い浸潤性が示唆される。全摘症例の生存期間も通常の膀胱癌より短く (27.4 vs 62.6カ月, $p=0.013$) 有意に予後不良であった⁵⁾。

自験例のような非浸潤性の plasmacytoid variant 膀胱癌の報告はこれまでに10例程度で^{3,4,9-12)}, 詳細な臨床経過の記載がある4例のうち3例にリンパ節もしくは脳転移を含めた他臓器転移を認め、2例が癌死していた^{3,4,10,12)} (Table 1)。自験例においては, plasmacytoid variant 膀胱癌の高悪性度を考慮し, 膀胱全摘術も治療の選択肢として提示したが患者の膀胱温存希望が強く, second TURBT で癌細胞の残存がないことを確認後, 膀胱温存の方針とした。1年後に膀胱内再発を認めたが, 病理学的に plasmacytoid variant 成分はなく通常の膀胱癌の非浸潤性再発のみと判断した。

自験例は初発時, 病理学的に CIS を伴わない 11 mm 径の単発腫瘍であり EORTC 分類の再発および進行リスクはともに中間リスクに該当した¹³⁾。原発巣の診断時には D2-40 および CD34 による免疫組織化学染色を追加し, 脈管浸潤なしと診断した。さらに second TURBT で癌細胞の残存を認めず, 画像検査で転移を認めなかったため, N0 かつ M0 の膀胱限局性癌と診断した。患者希望も考えた上で膀胱温存の方針とした。結果として, 26カ月の生存が得られた。Plasmacytoid variant 膀胱癌でも pT1N0M0 以下かつ, 免疫組織化学的染色も含めた厳密な原発巣診断にて腫瘍が限局していると診断した症例の中には, 膀胱温存治療も選択肢になる場合があると考えられた。しかしながら, T1 以下の症例であっても, 多くは転移ありと診断されており, E-cadherin の消失との関連が示唆されるような脳転移や骨転移を伴う報告が存在する。腫瘍径が小さく単発の限局癌と判断していた場合にも予期せぬ進行をする可能性は否定できないため, 膀胱

温存の症例では尿細胞診や膀胱鏡に加えて数カ月ごとの MRI や CT などの画像診断を併用した慎重な経過観察は必須であると考えた。

結 語

Plasmacytoid variant は悪性度の高い膀胱癌の亜型であるが, N0M0 の非浸潤性膀胱癌の中には膀胱温存が可能である症例が存在すると思われた。

文 献

- 1) Sahin AA, Myhre M, Ro JY, et al.: Plasmacytoid transitional cell carcinoma: report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. *Acta Cytol* **35**: 277-280, 1991
- 2) Mai KT, Park PC, Yazdi HM, et al.: Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder report of seven new cases. *Eur Urol* **50**: 1111-1114, 2006
- 3) Fritsche HM, Burger M, Denzinger S, et al.: Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder: histological and clinical features of 5 cases. *J Urol* **180**: 1923-1927, 2008
- 4) Nigwekar P, Tamboli P, Amin MB, et al.: Plasmacytoid urothelial carcinoma: detailed analysis of morphology with clinicopathologic correlation in 17 cases. *Am J Surg Pathol* **33**: 417-424, 2009
- 5) Keck B, Wach S, Stoeckl R, et al.: Plasmacytoid variant of bladder cancer defines patients with poor prognosis if treated with cystectomy and adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *BMC Cancer* **13**: 71, 2013 (Published online 2013 Feb 8. doi: 10.1186/1471-2407-13-71)
- 6) Patriarca C, Di Pasquale M, Giunta P, et al.: CD138-positive plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Int J Surg Pathol* **16**: 215-217, 2008
- 7) Sato K, Ueda Y, Kawamura K, et al.: Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case

- report and immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* **205**: 189-194, 2009
- 8) Keck B, Stoehr R, Wach S, et al.: The plasmacytoid carcinoma of the bladder- rare variant of aggressive urothelial carcinoma. *Int J Cancer* **129**: 346-354, 2010
- 9) Coyne JD and Sim E: Urothelial neoplasia with plasmacytoid morphology. *Histopathology* **48**: 200-201, 2006
- 10) Shimada K, Nakamura M, Ishida E, et al.: Urothelial carcinoma with plasmacytoid variants producing both human chorionic gonadotropin and carbohydrate antigen 19-9. *Urology* **68**: 891.e7-10, 2006
- 11) Ro JY, Shen SS, Lee HI, et al.: Plasmacytoid transitional cell carcinoma of urinary bladder: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol* **32**: 752-757, 2008
- 12) Hayashi T, Tanigawa G, Fujita K, et al.: Two cases of plasmacytoid variant of urothelial carcinoma of urinary bladder: systemic chemotherapy might be of benefit. *Int J Clin Oncol* **16**: 759-762, 2011
- 13) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al.: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* **59**: 997-1008, 2011

(Received on February 28, 2018)
(Accepted on May 8, 2018)