

膀胱小細胞癌の1例

太田 秀人, 山口 貴大, 鶴田 将史
 湖上 靖史, 曲渕 敏博, 内藤 宏仁
 井口 亮, 柴崎 昇, 寺井 章人

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院泌尿器科

A CASE OF SMALL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

Hideto Ota, Takahiro Yamaguchi, Masafumi Tsuruta,
 Yasushi Fuchigami, Toshihiro Magaribuchi, Hirohito Naito,
 Ryo Iguchi, Noboru Shibasaki and Akito Terai

The Department of Urology, Ohara Health Care Foundation Kurashiki Central Hospital

A 74-year-old man presented with further treatment for muscle invasive small cell carcinoma of the bladder. After three courses of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin + etoposide (EP), total cystectomy was performed. The pathological findings revealed small cell carcinoma of the bladder (ypT2N0M0). Eleven months after the operation, thoracoabdominal computed tomography (CT) showed right pelvic lymph node metastasis. He underwent 9 courses of EP chemotherapy, and everolimus, finally, Amrubicin was administered. Amrubicin might be useful for small cell carcinoma of the bladder.

(Hinyokika Kiyō 66: 313-317, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_9_313)

Key words: Small cell carcinoma of the bladder, Everolimus, Amrubicin

緒 言

膀胱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。標準治療は確立されておらず、遠隔転移を来たした場合、肺小細胞癌の治療レジメンに準じて治療を行うことが多い¹⁾。5年生存率は16%との報告もあり予後不良である²⁾。今回われわれは膀胱小細胞癌の1例を経験した。膀胱小細胞癌の治療について若干の文献的考察も加え報告する。

症 例

患者：74歳，男性

主 訴：膀胱癌の治療目的

既往歴：甲状腺癌，左副腎褐色細胞腫

家族歴：特記事項なし

嗜好歴：たばこ 20本/day×20年間，アルコール 機会飲酒

現病歴：2015年12月前医にて右尿管口外側腫瘍に対し transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) を施行され non-invasive papillary urothelial carcinoma (pTa), high grade with glandular differentiation の診断であった。2016年1月より Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法 (計8回) を施行された。2017年4月右尿管口部に3cm大の広基性非乳頭型腫瘍の再発を認め，同年5月にTURBTを施行された。病理結果にて筋層浸潤を伴う small cell neuroendocrine

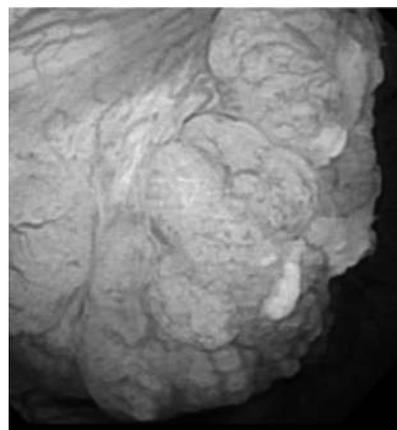


Fig. 1. Cystoscopy showed broad non-papillary bladder tumor.

carcinoma の診断であった。当院での加療を希望され，同月当院当科紹介受診となった。

膀胱鏡：右尿管口近傍に広基性乳頭状腫瘍を認めた (Fig. 1)。

病理組織学的所見：TURBT 時の病理標本において，HE 染色では N/C 比の高い小型の細胞が胞巣を形成しながら浸潤性に増殖し，筋層への浸潤も認められた (Fig. 2①)。免疫染色では synaptophysin 陽性，CD56 陽性であり，神経内分泌腫瘍であることを支持した (Fig. 2②, ③)。

CT：膀胱癌に対して TURBT 後であり，膀胱の病変については評価困難であった。明らかなリンパ節転

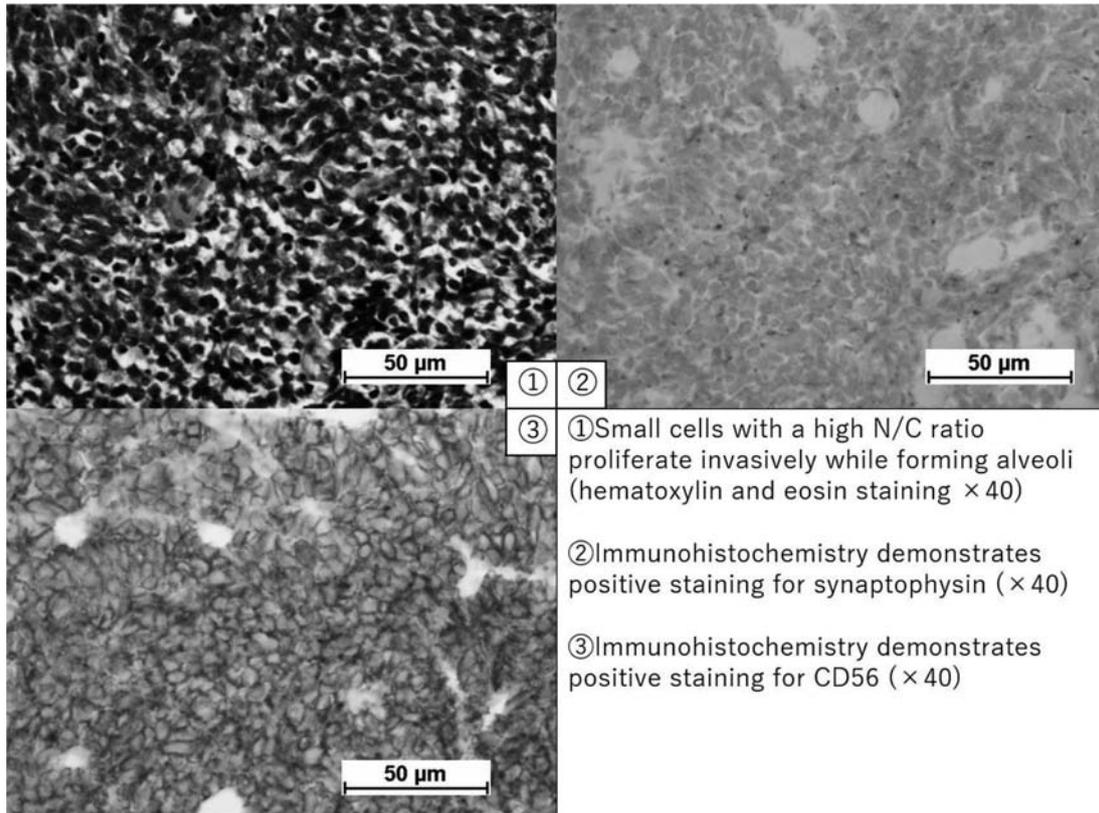


Fig. 2. Histopathological findings of TURBT. ① Invasive proliferation of small cells with a high N/C ratio and the formation of alveoli (hematoxylin and eosin staining $\times 40$). ② Immunohistochemistry demonstrating synaptophysin positivity ($\times 40$). ③ Immunohistochemistry demonstrating CD56 positivity ($\times 40$).

移・遠隔転移を疑う所見を認めなかった。

初診時現症：身長 168.2 cm, 体重 76.0 kg

ECOG performance status : 0

特記すべき異常所見：なし

血液検査所見：WBC 5,700/ μ l, RBC 483万/ μ l, Hb 14.2 g/dl, Plt 23.0万/ μ l, TP 7.0 g/dl, Alb 4.1 g/dl, AST 29 U/l, ALT 30 U/l, LD 208 U/l, Cre 1.02 mg/dl, eGFR 55.4, BUN 18 mg/dl, Na 142 mmol/l, K 4.5 mmol/l, Cl 104 mmol/l, Ca 9.3 mg/dl, CRP 0.04 mg/dl, NSE 15.6 ng/ml (基準値：0.0~16.3), ProGRP 76 pg/ml (基準値：<81)

臨床経過：術前補助化学療法として cisplatin + etoposide (EP 療法) を 3 コース行い 2017 年 8 月, 膀胱全摘 + 回腸導管造設術を施行した。

膀胱全摘標本の病理組織学的所見：筋層内のわずかな部分のみに small cell neuroendocrine carcinoma と思われる顆粒状で N/C 比の高い異型細胞の充実胞巣が残存していたが, 大部分は線維化した瘢痕組織となっており, 術前補助化学療法が奏効していた (Fig. 3)。また摘出標本中には尿路上皮癌の合併は認められなかった。リンパ節転移は認めなかった。以上より ypT2b, INFa, u-rt0, u-lt0, ur0, RM0, ly0, v0, N0 と診断した。

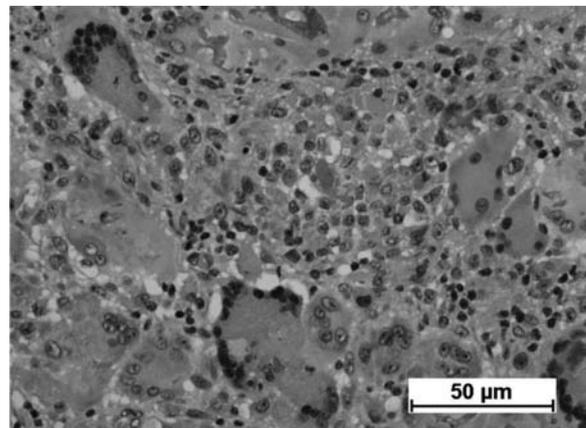


Fig. 3. Histopathological findings of total cystectomy. A solid cell nest with atypical cells and granular nuclei with a high N/C ratio (hematoxylin and eosin staining $\times 40$).

術後経過：2018年7月, 術後11カ月で左腰痛, 食思不振, 腎機能障害を認めた。CT 検査にて右骨盤内に 3 cm 大のリンパ節腫大を認めた。NSE 12.6 ng/ml, Pro GRP 107 pg/ml と ProGRP の上昇を認め, 膀胱小細胞癌の術後再発・リンパ節転移と診断, 2018年7月から再度 EP 療法を行った。EP 療法開始後, いったんは右骨盤内リンパ節転移病変の縮小を認めていた

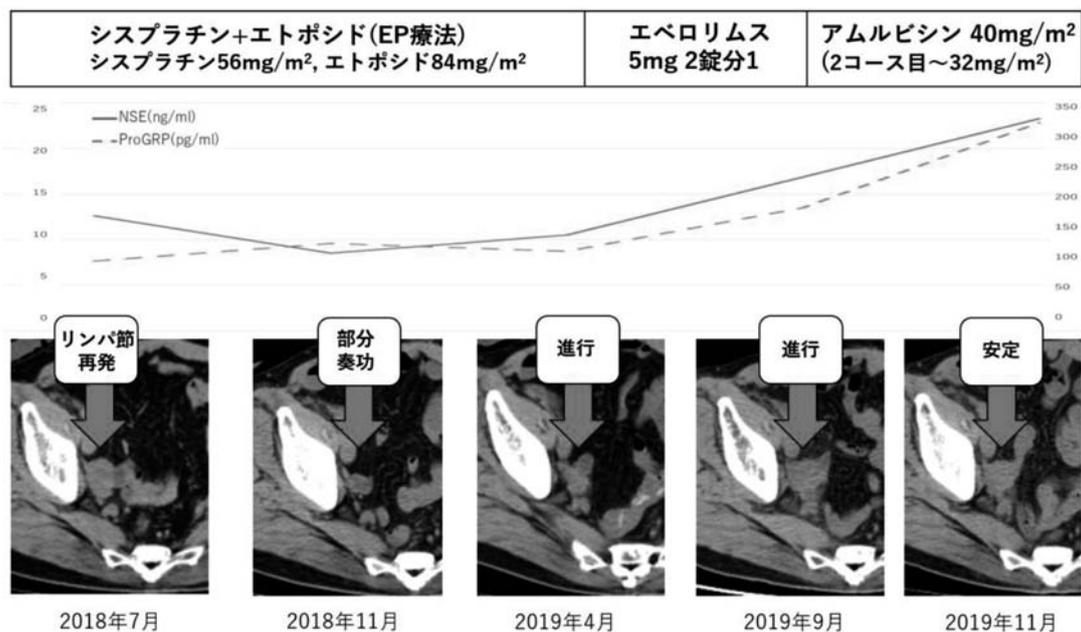


Fig. 4. Progress after recurrence.

が, 2019年3月EP療法を9コース施行した時点のCTで右骨盤内リンパ節転移病変の再増大を認めたためRECIST v1.1基準でprogressive disease (PD)と判断した。リンパ節転移部の増大速度が緩徐であったこと, 神経内分泌腫瘍に対してエベロリムスが有効であるとの報告もある³⁾ことから, 2019年5月よりエベロリムス(5mg 2錠分1)を開始した。Grade 2の口内炎を来たし一時休薬したが, その後は副作用なく同用量で継続投与可能であった。エベロリムス投与開始後4カ月経過した2019年9月, CT検査にて右骨盤内リンパ節転移の再増大およびそれに伴う右尿管狭窄, 右水腎症を認めた。RECIST v1.1にてPDと判断し2019年9月よりアムルピシン(40mg/m²)での治療を開始した。初回アムルピシン投与後に発熱性好中球減少症(FN)を来したため, 2コース目以降はアムルピシンを80%に減量(32mg/m²)し, 有害事象を来たすことなく継続投与できている。右骨盤内リンパ節転移は軽度縮小を認めた。現在まで治療継続中であり, 現在objective responseは得られていないが, 腫瘍制御期間は4カ月である。

考 察

膀胱小細胞癌は, 1981年にCramerらによって初めて報告された⁴⁾。膀胱に発生する神経内分泌腫瘍の多くは小細胞癌であり, 小細胞肺癌と同様の組織像を呈する高悪性度腫瘍である。小細胞癌の約半数で通常の尿路上皮癌を合併もしくはその経過観察中に発生することから発生由来は通常型尿路上皮癌の脱分化と推定されている⁵⁾。診断時には進行癌であることが多く, 同ステージの通常尿路上皮癌と比較するときわめて予

後不良である⁶⁾。全stageの全生存期間の中央値は19.6カ月であり, 5年生存率は8.1%との報告がある⁷⁾。Stage別の5年生存率としてはstage II 63.6%, stage III 15.4%, stage IV 10.5%との報告がある¹⁾。膀胱小細胞癌は膀胱尿路上皮癌の転移様式に従う傾向にある。好発転移部位としては所属外リンパ節(28.6%), 肝臓(23.8%), 骨(23.8%), 肺(9.5%), 脳(7.9%), 皮膚(4.8%), 副腎(1.6%)との報告がある¹⁾。

神経内分泌腫瘍は希少腫瘍であり, 全身の臓器に発生する可能性があり多彩な臨床症状を呈する。神経内分泌腫瘍の好発部位は消化管原発が51%, 肺原発が27%, 膵原発が6%と消化管・肺・膵で全体の84%を占める⁹⁾。また肺における神経内分泌腫瘍の分類はあるが, 膀胱においては神経内分泌腫瘍の明確な分類がないのが現状である。

NET全体の84%を占める消化管・肺・膵においてエベロリムスの有用性が示されたことから, 2016年8月には抗悪性腫瘍薬エベロリムスの適応症が膵神経内分泌腫瘍から神経内分泌腫瘍へと拡大された。これまで膀胱小細胞癌に対してエベロリムスを使用した報告例はなかった。転移性尿路上皮癌に対するエベロリムスの有用性についての第II相試験の報告はあったが, progression free survival (PFS)延長は中央値2.6カ月であった¹⁰⁾。本症例ではエベロリムス投与期間は約4カ月であった。stable disease (SD)で経過しprogressive disease (PD)となった。神経内分泌腫瘍に対するエベロリムスの有効性についてさらなる報告が待たれる。

膀胱小細胞癌の標準治療は確立されておらず, 組織

学的に小細胞肺癌に類似していることから小細胞肺癌の治療レジメンに準じた治療を行うことが多いとされる¹⁾。また Mackey らは膀胱小細胞癌において cisplatin の使用が唯一の生存予後を規定する因子であると報告している⁸⁾。

術前補助化学療法は劇的に死亡率を減らすことが認められており、術前化学療法とその後の膀胱全摘術が推奨される¹¹⁾。本症例でも術前補助化学療法として EP 療法 3 コース施行後に膀胱全摘術を行い、99%の腫瘍縮小効果を認めている。転移を有する病期の治療においては、小細胞癌の化学療法は cisplatin に適格であれば cisplatin + etoposide (EP 療法) が、cisplatin が不適格の場合には carboplatin + etoposide (EC 療法) が推奨される¹²⁾。また小細胞肺癌の治療として EP 療法と cisplatin + irinotecan (IP 療法) を比較した meta-analysis では IP 療法群が有意に overall survival (OS) を延長したことが示された¹³⁾ことから、70歳以下の小細胞肺癌においては EP 療法、IP 療法ともに標準治療として推奨されている¹⁴⁾。

しかしながら、小細胞癌は、化学療法後の再発・再燃も多くみられる。再発小細胞肺癌においては、アムルピシン単剤治療により有意な OS の延長を認めている¹⁵⁾。本邦においても小細胞肺癌の refractory relapse 症例に対するアムルピシン単剤の第Ⅱ相試験が行われ、overall responsive rate (ORR) は32.9%、OS 中央値は8.9カ月との報告がある¹⁶⁾。アムルピシンは topoisomerase II inhibitor の性質をもつアントラサイクリン系の肺癌治療薬であり、再発小細胞肺癌において投与量は 40 mg/m² で3日間連日、21日おきに施行されることが多い。有害事象は grade 3 以上の血液毒性の頻度が高く、好中球減少症 (93.9%)、白血球減少 (85.4%)、貧血 (25.6%)、血小板減少症 (20.7%) で認め、発熱性好中球減少症 (FN) は26.8%で認めたとの報告がある¹⁶⁾。われわれは肺癌診療ガイドラインに則り、3rd line の治療薬としてアムルピシンを選択した。われわれが調べた範囲では、膀胱小細胞癌に対してアムルピシンを投与した報告例は内藤らの1件のみであり、本邦2例目の報告であった¹⁷⁾。

本症例は1コース目のアムルピシン投与後に FN を来したため80%に減量し問題なく治療継続可能であった。またアムルピシン投与後の治療効果判定で SD ではあるが軽度縮小を認めており、膀胱小細胞癌の再発例に対してアムルピシンは有用な薬剤の1つであると思われた。

結 語

膀胱小細胞癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

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) Yao JC, Fazio N, Singh S, et al.: Everolimus for the treatment of advanced, nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* **387**: 968-977, 2016
- 4) Cramer SF, Aikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **47**: 724-730, 1981
- 5) 松山豪泰, 中川昌之, 猪口淳一, ほか: 膀胱癌診療ガイドライン2019年版. pp 132-133, 医学出版社, 2019
- 6) Niu Q, Lu Y, Xu S, et al.: Clinicopathological characteristics and survival outcomes of bladder neuroendocrine carcinomas: a population-based study. *Cancer Manag Res* **10**: 4479-4489, 2018
- 7) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 8) 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
- 9) Yao JC, Hassan M, Phan A, et al.: One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* **26**: 3063-3072, 2008
- 10) Milowsky MI, Iyer G, Regazzi AM, et al.: Phase II study of everolimus in metastatic urothelial cancer. *BJU Int* **112**: 462-470, 2013
- 11) Warrick JI: Clinical significance of histologic variants of bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* **15**: 1268-1274, 2017
- 12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Gguidelines), Bladder Cancer
- 13) Han D, Wang G, Sun L, et al.: Comparison of irinotecan/platinum versus etoposide/platinum chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* **26**: e12723, 2017
- 14) 山本信之, 中山優子, 瀬戸貴司, ほか: 肺癌診療ガイドライン2018年版. 金原出版株式会社
- 15) von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al.: Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **32**: 4012-4019, 2014
- 16) Murakami H, Yamamoto N, Shibata T, et al.: A single-arm confirmatory study of amrubicin therapy in

- patients with refractory small-cell lung cancer: Japan
Clinical Oncology Group Study (JCOG0901). *Lung
Cancer* **84**: 67-72, 2014
- 17) 内藤晶裕, 松本明彦, 小谷桂子, ほか: 膀胱小細

胞癌に対するアムルビシン治療経験例. *Jpn J
Urol* **107**: 34-38, 2016

(Received on February 27, 2020)
(Accepted on May 25, 2020)