

膀胱温存中遠隔転移が出現した T1 high-grade 膀胱癌の 3 例

金 哲將, 井手 晴菜, 中村 真俊, 花田 英紀
公立甲賀病院泌尿器科

OCCURRENCE OF DISTANT METASTASIS DURING
BLADDER PRESEVATION IN T1 HIGH-GRADE
BLADDER CANCER : REPORT OF THREE CASES

Chul Jang KIM, Haruna IDE, Masatoshi NAKAMURA and Eiki HANADA
The Department of Urology, Kohka Public Hospital

We report three patients with T1 high-grade (HG) bladder cancer who suffered from distant metastasis during bladder preservation. The patients were a 48-year-old female (Case 1), a 75-year-old female (Case 2) and an 82-year-old male (Case 3) with the chief complaint of asymptomatic gross hematuria. The histopathological diagnoses of the initial transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) and second TURBT were urothelial carcinoma, pT1, HG and no malignancy in all three patients. Bladder tumors of all patients revealed sessile growth pattern and no presence of carcinoma in situ. Case 2 and 3 did not receive BCG vesical instillation after the second TURBT. Lymph node metastases appeared in Case 1 and Case 2 and lung metastasis appeared in Case 3. Tumor budding (TB) was positive in Case 1 and Case 2. Variant histology (VH) of nested morphology was detected in Case 1 and VH of inverted morphology in Case 2 and Case 3. Twenty-four months after the initial TURBT, Case 1 died due to cancer progression after cisplatin-based chemotherapy and pembrolizumab therapy. Thirty-three and 11 months after the initial TURBT, Case 2 and Case 3 were alive without cancer progression after cisplatin-based chemotherapy and/or pembrolizumab therapy, respectively. The two patients with T1 HG bladder cancer with TB had lymphatic metastasis and the patient without TB had hematogenous metastasis. Nested morphology is reportedly categorized as high-risk disease and inverted morphology as low-risk disease. TB might be correlated with lymphatic metastasis in T1 HG bladder cancer, and TB should be considered in the management of T1 HG bladder cancer. In the case of VH, the guidelines should be followed during the treatment decision of T1 HG bladder cancer.

(Hinyokika Kyo 69 : 249-254, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_9_249)

Key words : Bladder cancer, Metastasis, Tumor budding, Variant histology

緒 言

T1 high-grade (HG) 膀胱癌の取り扱いについては、膀胱温存治療中の癌の進行のリスクと根治治療である膀胱全摘除術 (Radical cystectomy, RC) の侵襲性から、一定の方向性は確立していない。T1 HG 膀胱癌の治療選択で重要なのは、T1 HG 膀胱癌の進行・死亡に至る high-risk 因子を明らかにすることである。最近 T1 HG 膀胱癌の取り扱いについて、悪性度や浸潤性に関係する Tumor budding (TB)¹⁾ や Variant histology (VH)²⁾ との関連について検討が加えられている。

今回 T1 HG 膀胱癌に対して膀胱温存中に遠隔転移を生じた 3 例を経験したので、TB, VHに着目し検討を加えた。

症 例

患者 1 : 48歳, 女性

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 特記事項なし。喫煙歴は、8 本/日、25 年間

現病歴 : 2019 年 6 月に無症候性肉眼的血尿が出現し、2 日後当科初診となった。

検査所見 : 尿細胞診 class IV。CT 検査上膀胱頸部を中心に広基性腫瘍が多発し、左壁に 26 mm の腫瘍を認めた (Fig. 1A)。明らかな壁外浸潤や転移を認めなかった。膀胱鏡検査では、膀胱頸部に広範囲に乳頭型・広基性腫瘍が確認できた。左壁に約 30 mm の非乳頭型・広基性腫瘍が存在した。術前臨床病期は、T1N0M0, stage I と診断した。

治療経過 : 2019 年 7 月に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of the bladder tumor, TURBT) を施行した。筋層内に癌細胞は認めず病理組織学的所見は尿路上皮癌 (Urothelial carcinoma, UC), HG, pT1 であった。8 月に second TURBT 施行した。膀胱内に残存腫瘍を認めず、初回 TURBT 部と周囲浮

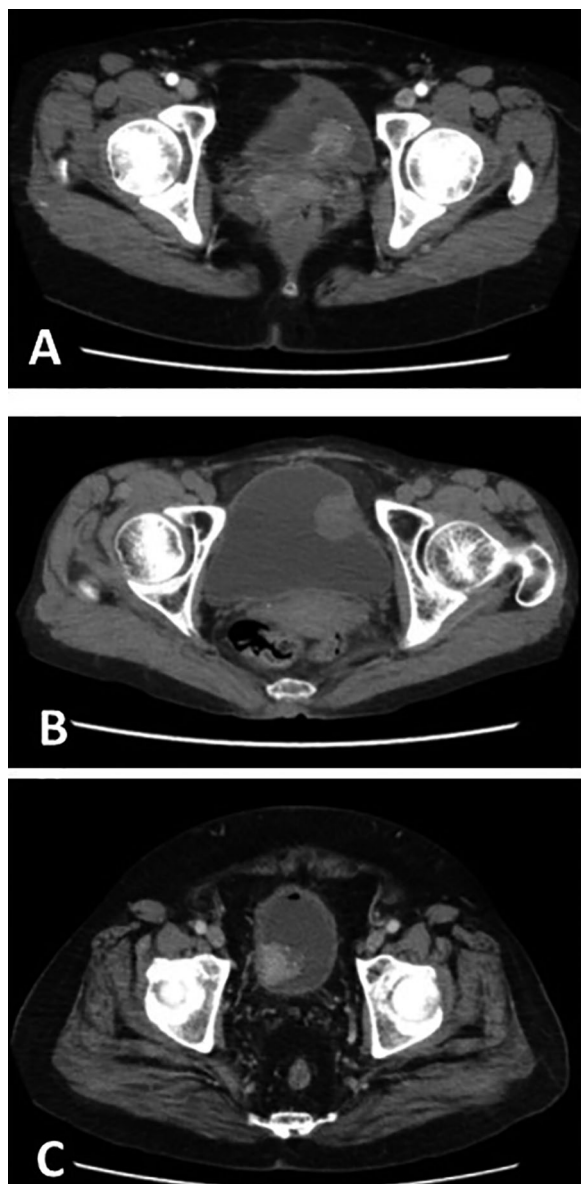


Fig. 1. CT scan shows the bladder tumor before the initial transurethral resection of bladder tumor in Case 1 (A), Case 2 (B) and Case 3 (C).

腫瘍部を切除したのち、切除部の生検を行った。切除および生検組織に病理組織学検査上悪性所見を認めなかった。その後 BCG 膀胱内注入療法を 8 サイクル施行した。経過観察への移行と再発リスクを説明したさい、患者自身から再度の TURBT による膀胱評価の希望があった。2019 年 11 月確認のため TURBT を施行し、残存腫瘍を認めなかった。2020 年 4 月に CT 検査で後腹膜リンパ節、縦隔リンパ節、頸部リンパ節の転移が出現した (Fig. 2A)。膀胱癌のリンパ節転移と診断し、ゲムシタビン/シスプラチン (Gemcitabine/Cisplatin, GC) 化学療法を 4 サイクル施行した。2 サイクル施行後に、リンパ節転移は消失し Complete Response (CR) と判定した (Fig. 2B)。今回の報告では、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

(RECIST ガイドライン—改訂版 version 1.1—) に準拠した³⁾。2020 年 8 月に左頸部・左鎖鎖リンパ節転移の増悪を認めたため、ペンブロリズマブ療法を導入した。4 サイクル施行するも Progressive Disease (PD) となった。2020 年 12 月からゲムシタビン/パクリタキセル化学療法を導入し 4 サイクル施行したが PD であった。その後 Best supportive care となり 2021 年 7 月に死亡した。

患者 2 : 75 歳, 女性

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 骨粗鬆症, 喫煙歴なし

現病歴 : 2020 年 3 月に無症候性肉眼的血尿が出現し, 3 日後当科初診となった。

検査所見 : 尿細胞診 class IIIb. CT 検査上左壁に約 30 mm の広基性腫瘍があり, 壁外浸潤や転移所見は認めなかった (Fig. 1B)。MRI 検査では, 左壁に約 30 mm の広基性腫瘍があり, 筋層浸潤の所見は認めなかった。膀胱鏡検査では, 約 30 mm の非乳頭型・広基性腫瘍を左壁に確認した。術前臨床病期は, T1N0M0, stage I と診断した。

治療経過 : 2020 年 4 月に TURBT を施行した。筋層内に癌細胞は認めず, 病理組織学的診断は, UC, HG, pT1 であった。2020 年 5 月に second TURBT を施行した。膀胱内に残存腫瘍を認めず, 初回 TURBT 部と周囲浮腫状部を切除したのち, 切除部の生検を行った。切除および生検組織に病理組織学検査上悪性所見を認めなかった。術後膀胱内注入療法を提示したが, 希望されなかった。2021 年 12 月 CT 検査で左頸部・左鎖鎖上窩リンパ節, 傍大動脈リンパ節の腫大を確認した (Fig. 2C)。頸部リンパ節生検で UC の転移と診断した。2022 年 1 月より GC 療法を 2 サイクル施行した。リンパ節は縮小し CR と判定し (残存リンパ節は 10 mm 未満)³⁾, 新規病変は確認できなかった (Fig. 2D)。患者より, 治療継続を希望しないとの意思表示があり経過観察となった。2022 年 12 月の時点で, 腫瘍の進展は確認されていない。

患者 3 : 82 歳, 男性

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 高血圧, 高脂血症, 虫垂炎手術, 喫煙歴はなし

現病歴 : 2021 年 12 月に無症候性肉眼的血尿が出現した。2022 年 2 月に近医を受診し, CT 検査で膀胱腫瘍を指摘され, 当科紹介となった。

検査所見 : 尿細胞診 class II. MRI 検査で膀胱右壁に 30 mm 広基性腫瘍あり。筋層浸潤は認めなかった。CT 検査では, 膀胱左壁に 30 mm の広基性腫瘍を認め, 転移所見は確認できなかった (Fig. 1C)。膀胱鏡検査では, 右壁に約 30 mm の乳頭型・広基性腫瘍が確認できた。術前臨床病期は, T1N0M0, stage I と診

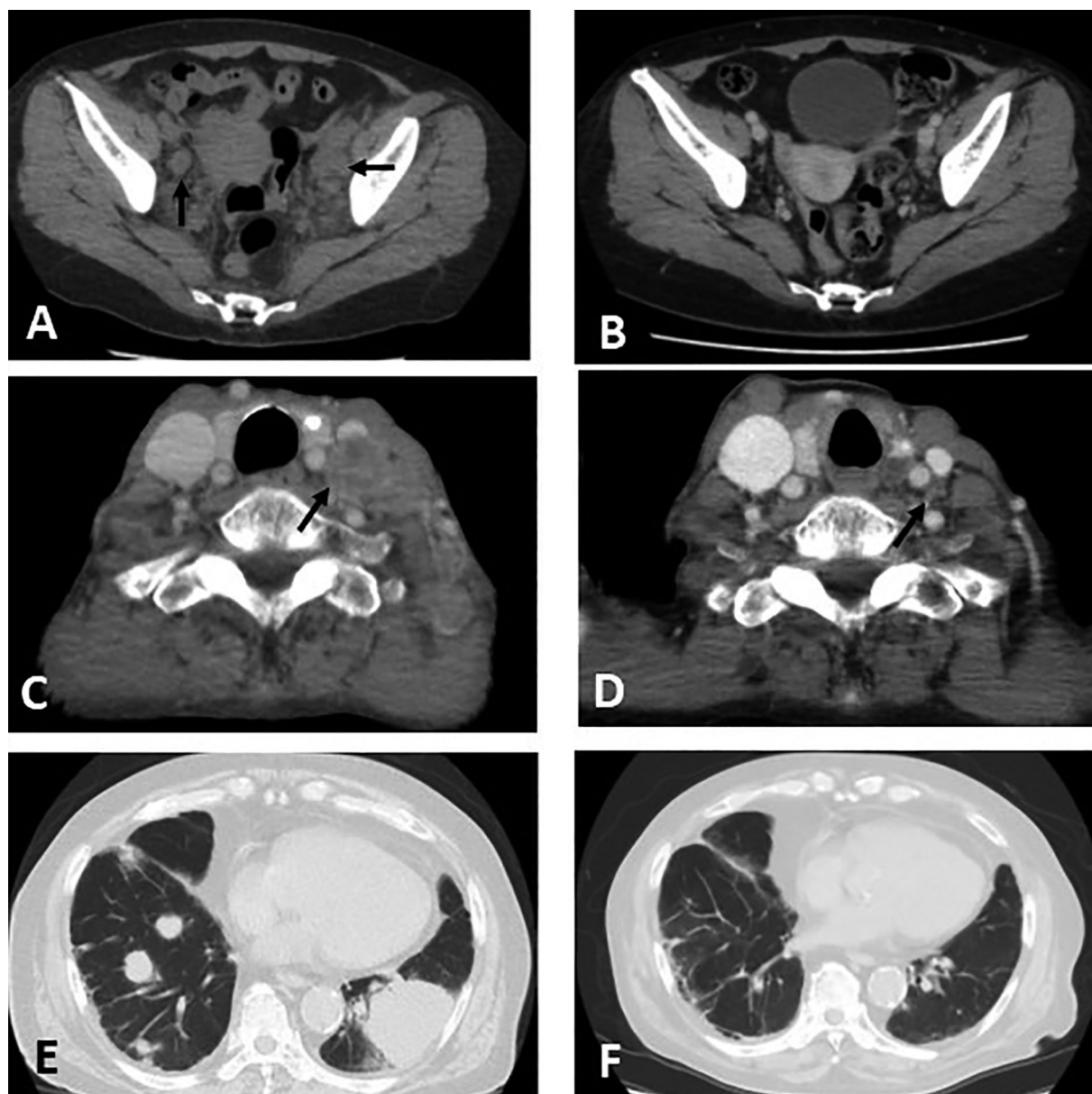


Fig. 2. CT scan images are compared before and after the anti-cancer treatment. (A) CT scan shows the pelvic lymph node metastasis (arrow) in Case 1. (B) CT scan shows the complete response (CR) of the pelvic lymph node metastasis after 2 cycles of gemcitabine/cisplatin chemotherapy in Case 1. (C) CT scan shows the left cervical lymph node metastasis (arrow) in Case 2. (D) The size of the cervical lymph node (arrow) is markedly reduced after 2 cycles of gemcitabine/cisplatin chemotherapy in Case 2. (E) CT scan shows the lung metastasis in Case 3. (F) CT scan shows the CR of the lung metastasis after 4 cycles of pembrolizumab therapy in Case 3.

断した。

治療経過：2022年2月にTURBTを施行した。筋層内に癌細胞は認めず、病理組織学的診断は、UC、HG、pT1であった。3月にsecond TURBTを施行した、膀胱内に残存腫瘍を認めず、初回TURBT部と周囲浮腫状部を切除したのち、切除部の生検を行った。切除および生検組織に病理組織学検査上悪性所見を認めなかった。術後ピノルビン膀胱内注入療法を導入したが、3サイクル施行後、6月に咳の精査で施行したCT検査で多発肺腫瘍確認した (Fig. 2E)。エコーガイド下肺生検で、UC、HGと診断した。2022年6月からGC療法を導入したが、発熱と腋窩リン

パ節の腫大も出現したため、2022年7月からペンプロリズマブ療法を導入した。4サイクル施行後、2022年10月呼吸苦を訴え、CTで間質性肺炎と診断した。ステロイドパルス療法を施行し、間質性肺炎は軽快し、CT検査上肺転移病変は消失しCRと診断した (Fig. 2F)³⁾。2022年12月の時点で、腫瘍の進展は確認できない。

Tumor budding (TB) と Variant histology (VH) の検索

今回の3症例は、TURBT標本でUC、HG、pT1と診断し、膀胱温存中早期に遠隔転移を来した。そのため、再度初期の標本をVHとTBの観点から検討

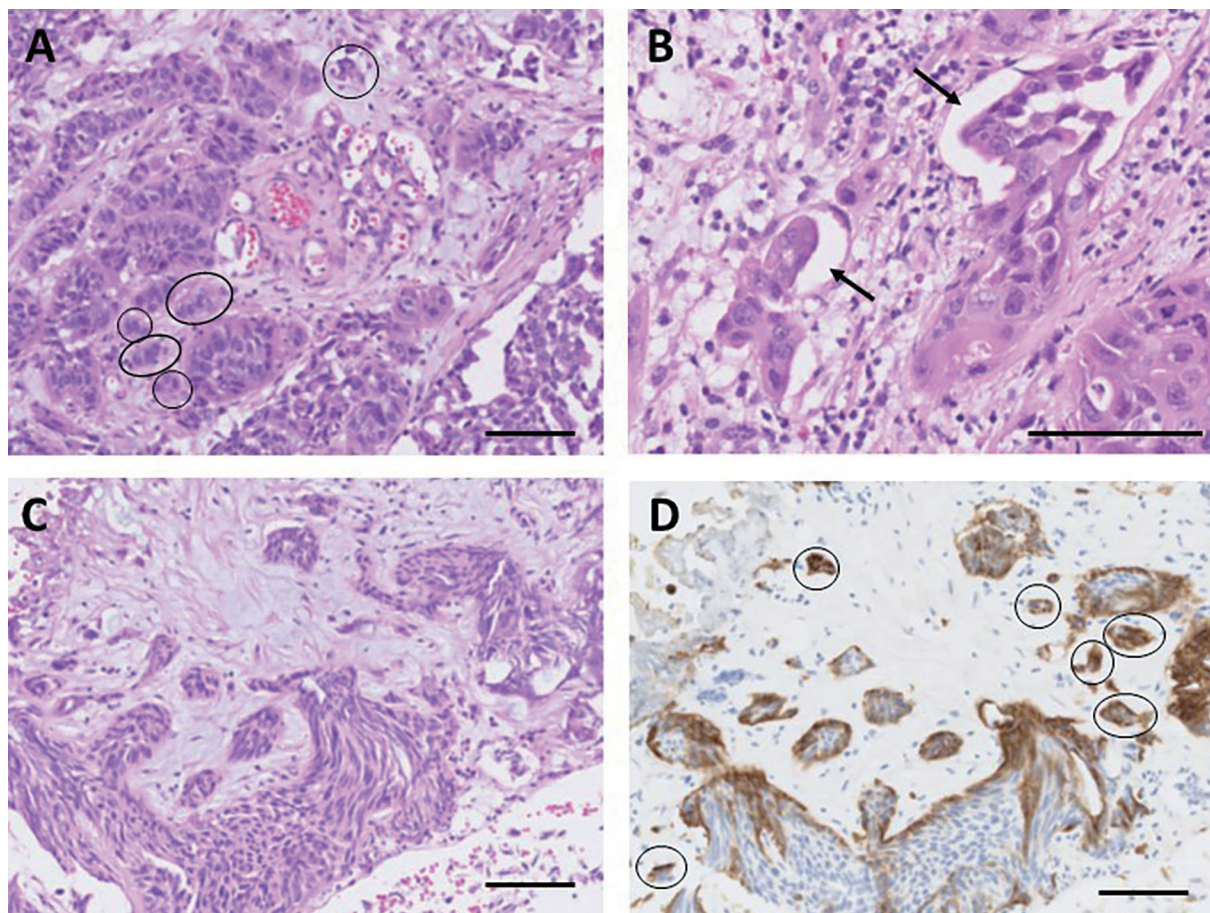


Fig. 3. Histopathological examinations of bladder tumor specimen resected by transurethral procedure (Scale bar : 100 μ m). (A) Pathological image shows tumor cells arranged in small and confluent nests in Case 1. Tumor budding is detected in the lamina propria (black circle). (B) Lymphatic invasion is positive in Case 1. (C, D) Tumor budding (black circle) is detected by the immunohistochemical examination of CK5/6 in tumor specimens with crush injury by transurethral procedure in Case 2.

した。まず3症例いずれにも上皮内癌 (Carcinoma in situ, CIS) の随伴は認めなかった。患者1では、nested patternを示し、TBも確認することができた (Fig. 3A)。リンパ管浸潤も陽性であった (Fig. 3B)。患者2では、腫瘍に inverted growthを示す部位が確認でき、浸潤部のTURによる挫滅部分には、CK5/6による免疫組織学的検討で、TBを確認することができた (Fig. 3C, D)。脈管浸潤は確認できなかった。患者3では、腫瘍に inverted growthを示す部位が確認できたが、TBや脈管浸潤は確認できなかった。

考 察

T1 HG 膀胱癌で膀胱温療法中に、TBが確認された2症例ではリンパ行性転移、確認できなかった1症例では血行性転移が生じた。TBは、浸潤性腫瘍の間質部先端部に孤立性の癌細胞または5個未満の癌細胞の集団が散在する状態である¹⁾。結腸・直腸癌 (Colorectal cancer, CRC) では、癌細胞の浸潤性、特に上皮間葉転換 (Epithelial to mesenchymal transition, EMT) と関連すると考えられる TBに着目し、病理

組織学的な検討で TBが独立した予後不良因子であり、特に T1 CRC では、リンパ節転移と強く関連することが示されている⁴⁾。T1 膀胱癌でも検討が加えられ、TBが独立した病期進行の規定因子であることが明らかにされた¹⁾。また、胃癌における転移は、一般的に高分化型は血行性転移、低分化型はリンパ行性転移とされている⁵⁾。血行性転移には間質、血管の侵襲性ととともに癌細胞の結合性が関与する可能性が示されている⁶⁾。これら消化器癌の知見は、今回検討した T1 HG 膀胱癌の TB 存在の有無と転移様式との関連に合致していると考えられる。TBの評価は、通常の病理組織学的検査で行えることが利点である。しかし、TURBTにより得られた標本組織は、熱変性や挫滅の影響を受ける可能性がある。今回の検討では、basal phenotypeのマーカーである CK5/6の免疫組織学的検討で⁷⁾、TBの存在を確認することができた症例を経験した。

TURBT施行した膀胱癌の約20%にVHを確認することができると報告されている⁸⁾。AUAのガイドラインでは、いかなるVHを含むNMIBC (筋層非浸潤

膀胱癌)も high-risk のカテゴリーに分類している⁹⁾。また、NCCN ガイドラインでは micropapillary, plasmacytoid, sarcomatoid variant は筋層浸潤の危険性が高いために、即時 RC (immediate RC, iRC) を推奨している¹⁰⁾。最近、VH を含まない膀胱癌と種々の VH からなる膀胱癌とを、無病生存率と癌特異的生存率をエンドポイントとして総合的に比較しリスク分類が行われた¹¹⁾。結果として、micropapillary, nested, basaloid morphology, glandular divergent differentiation 亜型を示す膀胱癌は high-risk に、divergent squamous differentiation, inverted growth, microcytic, villous-like, LELC (lymphoepithelioma-like) morphology 亜型を示す膀胱癌は low-risk に分類された。自験例で high-risk の VH が確認できたのは、nested pattern の患者 1 だけであった。患者 2, 3 では inverted growth を示す部位が確認できたが、low-risk のカテゴリーに分類されるものであった。患者 2 では、TB の存在が確認されており、TB がリンパ節転移に関与した可能性は示唆される。患者 3 での初回 TURBT から 4 カ月後の多発肺転移については、VH が low-risk のカテゴリーであり、TB も確認できていないことより、今回の検討では関与した因子については不明である。

EAU ガイドラインでは、T1 HG 膀胱癌のうち CIS を伴うもの、腫瘍サイズが 3 cm 以上、多発性、脈管浸潤 (Lymphovascular invasion, LVI) 陽性、VH のいくつかのサブタイプ (micropapillary, plasmacytoid, nested, sarcomatoid, microcystic, squamous, and adeno variants of UC) が確認された場合、RC を推奨している¹²⁾。膀胱温存した自験例でも、患者 1 では腫瘍サイズ、多発性、LVI 陽性、nested variant の因子が、患者 2 と 3 では、腫瘍サイズがこれらの項目に該当し、RC の適応になりえる症例であった。実臨床では、T1 HG 膀胱癌で、iRC を受けているのは 10% 以下と報告されている^{13,14)}。これに加え、患者自身が RC を受けることを躊躇することもあり、膀胱温存治療が選択されることが多い傾向にある¹⁵⁾。

T1 HG 膀胱癌を TURBT 施行後膀胱温存する場合、second TURBT による病理組織検査の再度の確認と術後の BCG 膀胱内注入療法の施行が推奨されている¹⁶⁾。また、BCG 膀胱内注入療法が一般化した後も、T1 HG 膀胱癌の約 75% が 2 年以内に膀胱内再発を生じ、その内の 25% 以上が筋層浸潤癌に進行する^{17,18)}。自験例では、患者 2, 3 でこれらの治療ステップが完遂できておらず、治療結果に影響を与えた可能性は否定できない。また、患者 1 では、初回 TURBT 前に MRI が施行されておらず、膀胱癌の術前診断の正確性に影響があった可能性は考えられる。

当科では、2018 年 4 月から 2022 年 3 月までに、初回 TURBT で 20 例の T1 HG 膀胱癌を経験した。T1 HG

膀胱癌症例には second TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法による経過観察を基本としているが、EAU ガイドラインに記載されているリスク因子¹²⁾がある場合には、RC が推奨されていることを説明し、患者自身に治療法を選択していただいている。20 例のうち、iRC が選択されたのは 2 例だけであった。経過観察期間が短く、他因子で死亡した症例が 2 例、経過観察不能例が 4 例存在するが、この間遠隔転移を認めたのは今回の 3 例だけであった。

結 語

T1 HG 膀胱癌に対し膀胱温存療法中遠隔転移を認めた 3 例を報告した。T1 HG 膀胱癌の取り扱いについては、一定の方向性は確立していないが、TB や VH の評価も参考に膀胱温存または RC について、症例ごとに十分に検討、選択することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Fukumoto K, Kikuchi E, Mikami S, et al.: Tumor budding, a novel prognostic indicator for predicting stage progression in T1 bladder cancers. *Cancer Sci* **107**: 1338-1344, 2016
- 2) Meeks JJ, Al-Ahmadie H, Faltas BM, et al.: Genomic heterogeneity in bladder cancer: challenges and possible solutions to improve outcomes. *Nat Rev Urol* **17**: 259-270, 2020
- 3) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **45**: 228-247, 2009
- 4) Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, et al.: Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* **23**: 1-34, 2018
- 5) 中村恭一: 早期胃癌, 胃癌の発生母地病変および胃癌組織発生研究の歴史的考察. 胃癌の構造. 第 2 版. pp 7-30, 医学書院. 東京, 1987
- 6) 北岡久三, 末舛恵一, 広田映五: 細胞間結合様式と転移. 癌の臨 **18**: 534-537, 1972
- 7) Dadhania V, Zhang M, Zhang L, et al.: Meta-analysis of the luminal and basal subtypes of bladder cancer and the identification of signature immunohistochemical markers for clinical use. *EBioMedicine* **12**: 105-117, 2016
- 8) Lopez-Beltran A, Henriques V, Montironi R, et al.: Variants and new entities of bladder cancer. *Histopathology* **74**: 77-96, 2019
- 9) Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al.: Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* **196**: 1021-1029, 2016
- 10) Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al.: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Bladder

- cancer, version 3. 2020. J Natl Compr Canc Netw **18**: 329–354, 2020
- 11) Lopez-Beltran A, Blanca A, Cimadamore A, et al.: T1 bladder carcinoma with variant histology: pathological features and clinical significance. Virchows Arch **480**: 989–998, 2022
 - 12) Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al.: EAU guidelines on non-muscle-invasion urothelial carcinoma of the bladder cancer: Update 2016. Eur Urol **71**: 447–461, 2017
 - 13) Canter D, Eggleston B, Wong YN, et al.: Use of radical cystectomy as initial therapy for the treatment of high-grade T1 urothelial carcinoma of the bladder: a SEER database analysis. Urol Oncol **31**: 866–870, 2013
 - 14) Matulewicz RS, Frailey BT, Oberlin DT, et al.: High-risk of adverse pathologic features in patients with clinical T1 high-grade bladder cancer undergoing radical cystectomy. J Natl Compr Canc Netw **14**: 1403–1411, 2016
 - 15) Koch GE, Luckenbaugh AN and Chang SS: High-risk non-muscle invasive bladder cancer: selecting the appropriate patient for timely cystectomy. Urology **147**: 7–13, 2021
 - 16) Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al.: European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and carcinoma in situ) -2019 update. Eur Urol **76**: 639–657, 2019
 - 17) Jordan B and Meeks JJ: T1 bladder cancer: current considerations for diagnosis and management. Nat Rev Urol **16**: 23–34, 2019
 - 18) Magers MJ, Lopes-Beltran A, Montironi R, et al.: Staging of bladder cancer. Histopathology **74**: 112–134, 2019

(Received on February 14, 2023)
(Accepted on May 17, 2023)