

CPT-11 と CDDP による Neo-adjuvant 化学療法を 施行した膀胱原発小細胞癌の 1 例

船橋 亮, 山田 哲夫, 村山 鐵郎
独立行政法人国立病院機構相模原病院泌尿器科

SMALL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER TREATED WITH NEO-ADJUVANT CP CHEMOTHERAPY (CPT-11 AND CDDP): A CASE REPORT

Makoto FUNAHASHI, Tetsuo YAMADA and Tetsuo MURAYAMA

The Department of Urology, National Hospital Organization Sagami-hara National Hospital

We report a cases of primary small cell carcinoma of the urinary bladder. A 68-year-old man was referred to our hospital because of asymptomatic gross hematuria. Cystoscopy showed a solid tumor on the dome of the urinary bladder. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) revealed a mass lesion with extravesical extension, and computed tomography(CT) scan and bone scintigraphy showed no distant metastasis. Transurethral resection of the bladder tumor (TUR-BT) was performed. Histopathological findings of the specimen showed small cell carcinoma ($>pT2$), with transitional cell carcinoma (TCC), grade 2-3. We performed one course of neoadjuvant CP chemotherapy using Irinotecan (CPT-11) and Cisplatin (CDDP), followed by radical cystectomy. Histopathological finding of the specimen showed no evidence of malignancy. We performed one more course of adjuvant CP chemotherapy. He has been free of disease 7 months after operation.

(Hinyokika Kiyo 53 : 129-132, 2007)

Key words : Bladder, Small cell carcinoma

緒 言

膀胱小細胞癌は肺小細胞癌と同様の組織像を示す疾患と定義され比較的稀な疾患であり、予後も不良とされている。今回われわれは膀胱原発小細胞癌に対して肺小細胞癌のプロトコールに準じた化学療法を施行し、良好な治療効果を得たので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 68歳, 男性

主訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 虫垂炎, 脳梗塞, 高血圧, 糖尿病

家族歴 : 特記すべき事項なし

現病歴 : 2005年7月初旬, 無症候性肉眼的血尿出現し近医受診。7月23日当科紹介初診。膀胱鏡で頂部に非乳頭上腫瘍を認めたため, 8月19日精査加療目的に入院となった。

入院時現症 : 身長 158.3 cm, 体重 62.4 kg, 胸腹部理学所見上異常を認めなかった。

入院時検査所見 : TG 273 mg/dl, γ -GTP 257 IU/l, HbA1c 6.7%と軽度高値を認めた以外には異常所見を認めなかった。尿沈渣では RBC 100</HPF, WBC 20~29/HPF, 尿細胞診 class II であった。

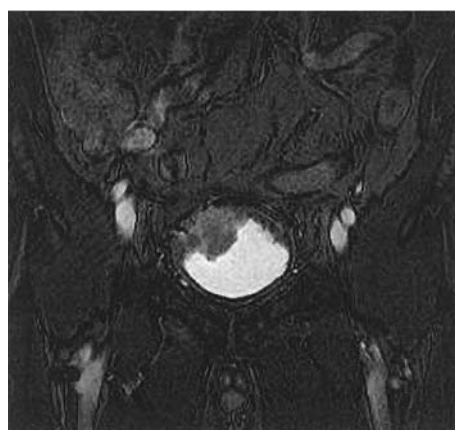


Fig. 1. T2-weighted MRI image shows the tumor in the anterior wall of the urinary bladder. The tumor appears to have invaded beyond the bladder wall.

画像検査所見 : 骨盤 MRI 検査では膀胱頂部に T2 強調画像で低信号を示す腫瘍を認め, 筋層を越える浸潤が疑われ深達度 T3 以上と考えられた (Fig. 1)。CT スキャン, 骨シンチグラフィー上明らかな転移巣を認めず, 術前病期 T3N0M0 と診断した。

入院後経過 : 8月22日, staging TUR-BT 施行。病理学的所見は一部に TCC, grade 2~3 を認めたが, クロマチンに富む類円形, 紡錘形の核を持ち細胞質に乏しい腫瘍細胞が充実性に増殖する像を呈し, シナブ

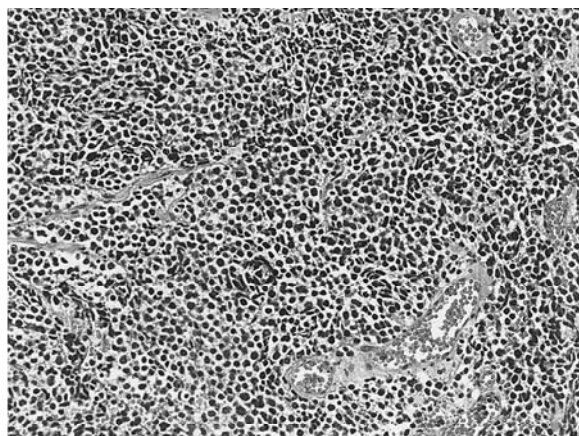


Fig. 2. Histopathological examination of TUR-BT specimen revealed small cell carcinoma which is characterized by cells with a high nuclear-to-cytoplasmic ratio.

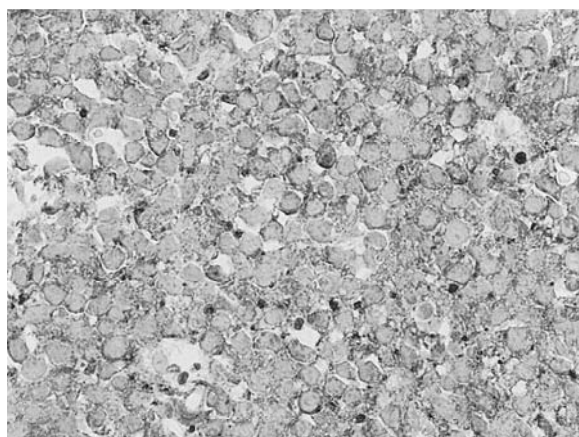


Fig. 3. Immunohistochemical staining. The small cell carcinoma was stained positive for Synaptophysin.

トフィジン抗体染色で褐色に染まる細胞を多数認め、小細胞癌の所見であった (Fig. 2, 3). TCC と小細胞癌の移行部分は明らかでなかったが、TCC は上皮付近に限られており小細胞癌が大部分であった。また、深達度は pT2 以上であった。術後に測定した腫瘍マーカーは NSE 6.8 ng/ml, pro-GRP 20.0 pg/ml といずれも基準値内であった。以上より膀胱全摘術の方針となり、術前に肺小細胞癌のプロトコルに準じて CPT-11, CDDP 併用による CP 療法を 1 コース施行した。1 コース終了後の 10 月 12 日 CT スキャン施行し、転移病変を認めず、膀胱壁肥厚の消失を認めた。10 月 24 日膀胱尿道全摘術、回腸導管造設術を施行した。摘出標本の病理学的所見は、膀胱頂部に約 3.5 × 2.0 cm 大の癒痕を認め、癒痕部に一致して上皮下に異物巨細胞の集簇を伴う線維化を認めるものの腫瘍の遺残は認めず、その他の膀胱内にも腫瘍を認めなかった。術後 adjuvant chemotherapy として、11 月 21 日から CP 療法を 1 コース施行した。12 月 19 日の CT スキャン上明らかな局所再発・転移を認めず、12 月 22 日

軽快退院した。術後 7 カ月経過現在、再発・転移を認めていない。

考 察

小細胞癌は肺に好発することは良く知られているが、肺外小細胞癌の発生部位として、消化器系 36%, 頭部 17%, 泌尿生殖器 15% などが挙げられ、喫煙との因果関係が示唆されている¹⁾。膀胱小細胞癌は 1981 年に Cramer ら²⁾により肺の小細胞癌にきわめて類似した病理学的所見を有する癌として報告され、その発生頻度は全膀胱腫瘍の 1% 以下³⁾とされており稀な疾患である。その予後は報告により多少のばらつきはあるもののきわめて不良であり、Abbas ら⁴⁾によると 2 年生存率 19.8%, 3 年生存率 13.5%, 5 年生存率 8.1% との厳しい報告がなされている。また小細胞癌の腫瘍マーカーとして NSE (neuron-specific enolase), pro-GRP (progastrin-releasing peptide) が陽性を示すことが多く、免疫組織化学染色では神経内分泌細胞のマーカーである NSE, chromogranin A の陽性率はおおの 90, 40.6% と報告されている⁴⁾。

膀胱小細胞癌は局所再発や転移しやすく、また進行癌として発見される症例も多いため現時点で確立された治療方法がないが、手術療法単独などの局所治療のみでは再発例も多く、全身播種を念頭においた全身化学療法による治療が必要と考えられている。肺小細胞癌に対しては臨床的に限局癌でもすでに micrometastasis を有すると考えられており、抗癌剤の感受性が高いこともあり治療の主体は化学療法となっている。膀胱小細胞癌に対しては長期生存例のほとんどが手術療法を受けており、膀胱に限局する場合には手術療法に肯定的な意見が多く根治性を期した膀胱全摘術の他、化学療法、放射線療法を併用した集学的治療も多く施行されている。また、膀胱小細胞癌には他の癌成分が混在することも多く Blomjous ら³⁾は膀胱小細胞癌 18 例中 4 例に移行上皮癌、2 例に腺癌、1 例に未分化癌を混在していたと報告している。本邦でも、膀胱小細胞癌に化学療法、放射線療法を併用したものの死の転帰をたどり、剖検で小細胞癌は消失していたが、高分化の TCC および未分化の sarcoma による多発転移を認めた症例も報告されている⁵⁾。このように他の癌組織の混在は化学療法、放射線療法の感受性を低め、予後不良因子と考える。

Mackey ら⁶⁾は 180 例の尿路生殖器の小細胞癌症例を集計し、原発部位としては膀胱が 106 例と最多であり、前立腺 60 例、腎 8 例、尿管 6 例であり、さらに Cisplatin を用いた化学療法がその予後を有意に改善したと報告している。Siefker-Radtke ら⁷⁾は膀胱小細胞癌には化学療法が奏功するとして上で neoadjuvant therapy 施行群と非施行群を比較し、施行群の T2 T3

例および T3~4a 8 例計21例における 5 年間の疾患特異的生存率が78%と非施行群25例における36%に比較し有意に良好であったと報告している。この際、移行上皮癌に対する従来の Regimen では著効例は少なく、etoposide (VP-16), CDDP 併用によるEP療法あるいは ifosfamide, doxorubicin 併用療法を用いた症例に手術検体での小細胞癌成分の残存が少なく、また非施行群 25 例中 7 例に術後 adjuvant chemotherapy が行われたが、手術療法単独群との間に有意差は見られなかった。Retrospective study ではあるが、このことから肺小細胞癌の Regimen を用いた術前化学療法を膀胱小細胞癌に積極的に応用すべきと考えられる。

本邦において肺小細胞癌に対して CPT-11 と CDDP を用いた CP 療法が EP 療法より有意に奏効率・予後を改善したとする JCOG9511 の phase III trial⁸⁾ (Table 1) の報告がなされている。肺小細胞肺癌に対しては、LD (限局型: limited disease) および ED (進展型: extensive disease) の分類が使用されることが多い。LD は病巣が片側胸郭内に限局し、根治照射が可能と考えられる範囲に腫瘍が限局するもので、両側縦隔リンパ節、同側肺門リンパ節、両側鎖骨上窩リンパ節転移を有する症例を含む。ED は LD の範囲を越えて腫瘍が進展している症例である。ED 肺小細胞癌に対して CP 療法, EP 療法を施行しその成績を比較検討した Randomized study が JCOG9511 で

あるが、奏効率, 1 年生存率, 2 年生存率いずれも CP 療法群が優位に高いとする結果であった。この study の再現性に対しては依然検討が必要であるが、現在肺小細胞癌に対する治療のみならず他部位の小細胞癌に対しても CP 療法の効果が期待されている。実際に胃や咽頭などの小細胞癌に CP 療法を行い、有転移症例でも有効であったとする報告もなされている。膀胱小細胞癌に対する CP 療法は、加藤ら⁹⁾ が T2bN0M0 症例に術後 4 コース施行したと報告しているほか、T3aN2M0 症例の膀胱全摘術後再発に対して 3 コース施行し CR を得た症例などの報告があるが、術前に neoadjuvant therapy として施行した症例はわれわれが検索しえた限りでは本症例が本邦で初めてと思われる。

今回われわれは、当院における肺小細胞癌の Regimen に従い、安全に CP 療法を施行しえた。副作用としては消化器症状のほか grade 3 の白血球減少, grade 2 の血小板減少, grade 1 の赤血球減少を認めた。本症例では neoadjuvant chemotherapy により残存腫瘍が消失しており、Siefker-Radtke らの報告でも T2 以下に down stage した症例の予後は良好であり、長期生存が期待される。1 コース終了後に CT スキャン・MRI などの画像検査, second look TUR を施行し、画像・組織の両面から抗腫瘍効果を検討して効果があればもう 1 コース施行し、効果が乏しいようであれば膀胱全摘術を施行することを考慮したが、患者の希望もあったため 1 コース終了後に手術を施行した。

Adjuvant chemotherapy に関しては、術前の stage が pT2 以上であり、小細胞癌は非常に転移し易いと考えられていることより再発・転移の可能性が高く、また、初期の肺小細胞癌に対しても術後 adjuvant therapy が必要と考えられていることから施行することを勧めた。しかしながら患者の希望もあり 1 コースのみとした。術後12カ月経過し再発は認められていないが、今後厳重な経過観察が必要と考えている。

結 語

膀胱原発小細胞癌に対し CPT-11, CDDP 併用による化学療法を施行し良好な治療効果がえられた症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Galanis E, Frytak S, Lloyd RV, et al.: Extra-pulmonary small cell carcinoma. *Cancer* **79**: 1729-1736, 1997
- 2) Cramer SF, Akikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **69**: 527-536, 1992
- 3) Blomjous CEM, Vos W, Voogt HJD, et al.: Small

Table 1. Protocol and results of the JCOG9511 phase III trial in with the effectiveness of CP therapy and EP therapy for small cell carcinoma of the lung was compared. CP therapy was superior to EP therapy in response rate (complete plus partial response), 1- and 2-year survival rate

Randomized				
EP	VP-16 100 mg/m ² day 1, 2, 3 CDDP 80 mg/m ² day 1	per 3 week 4 course		
CP	CPT-11 60 mg/m ² day 1, 8, 15 CDDP 60 mg/m ² day 1	per 4 week 4 course		
	CP (n=75)		EP (n=77)	
	No.	%	No.	%
Complete Response	2	2.7	7	9.1
Partial Response	62	80.5	45	58.4
No Change	2	2.6	16	20.8
Progressive disease	4	5.2	9	11.7
Not Evaluated	5	6.5	0	0
Total	75	100	77	100
1 yr survival (%)	58.40%		37.70%	
2 yr survival (%)	18.90%		6.50%	
Medium survival time	390 days		287 days	

- cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **64**: 1347-1357, 1995
- 4) Abbas F, Civation F, Soloway MS, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 5) 横山昌平, 葛原宏一, 福原慎一郎, ほか: 膀胱原発小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **51**: 463-465, 2005
- 6) Mackey JR, Au HJ, Venner P, et al.: Genitourinary small cell carcinoma: detection of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* **159**: 1624-1629, 1998
- 7) Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al.: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective view of the MD Anderson cancer experience. *J Urol* **72**: 781-784, 2004
- 8) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al.: Randomized phase III study of Irinotecan (CPT-11) and cisplatin versus etoposide and cisplatin in extensive-disease small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9511). *Proc Am Soc Clin Oncol* **19**: 483, 2000
- 9) 加藤康人, 長谷川嘉弘, 脇田利明, ほか: 若年性浸潤性膀胱小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **51**: 287-289, 2005

(Received on June 2, 2006)
(Accepted on October 31, 2006)