

## 尿道小細胞癌の1例

勝永 泰章<sup>1</sup>, 八田原広大<sup>1</sup>, 西澤 恒二<sup>1</sup>  
山内智香子<sup>2</sup>, 千菊 敦士<sup>3</sup>, 吉田 徹<sup>1</sup><sup>1</sup>滋賀県立総合病院泌尿器科, <sup>2</sup>滋賀県立総合病院放射線治療科, <sup>3</sup>せんぎく腎泌尿器科クリニック

## A CASE OF SMALL CELL CARCINOMA OF THE URETHRA

Yasuaki KATSUNAGA<sup>1</sup>, Kodai HATTAHARA<sup>1</sup>, Koji NISHIZAWA<sup>1</sup>,  
Chikako YAMAUCHI<sup>2</sup>, Atsushi SENGICU<sup>3</sup> and Toru YOSHIDA<sup>1</sup><sup>1</sup>The Department of Urology, Shiga General Hospital<sup>2</sup>The Department of Radiation Oncology, Shiga General Hospital<sup>3</sup>Sengiku Urology Clinic

We report a case of small cell carcinoma of the urethra with inguinal lymph node metastases. A 50-year-old female patient presented with gross hematuria. Cystoscopy and computed tomography (CT) revealed a tumor surrounding the urethra and an inguinal lymphadenopathy. Biopsy of the urethral tumor demonstrated small cell carcinoma. Four courses of chemotherapy with etoposide and cisplatin, followed by 66 Gy of irradiation achieved complete remission. Unfortunately, 14 months later, positroemission-CT scan revealed recurrence of inguinal lymph node metastases. Although seven courses of chemotherapy with nogitecan were carried out, a new metastatic bone tumor developed. Amrubicin was administered as a third-line treatment, but was canceled after one course because of side effects. The patient died at 39 months after diagnosis. Small cell carcinoma of urethra with metastases has extremely poor prognosis, as is demonstrated by this case.

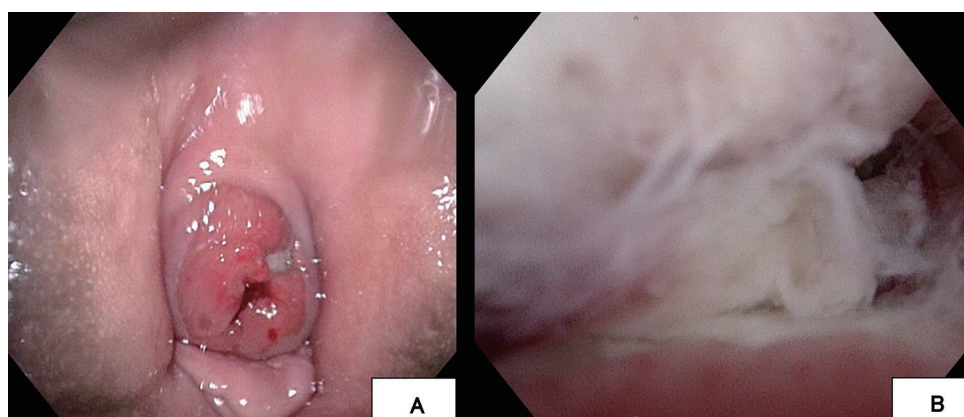
(Hinyokika Kiyo 70 : 71-75, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_70\_3\_71)

**Key words :** Small cell carcinoma, Urethral tumor

## 緒 言 症 例

尿路原発小細胞癌は稀な疾患である。そのうち膀胱原発、前立腺原発は比較的多いが<sup>1)</sup>腎原発、腎盂尿管原発では頻度が低く<sup>2)</sup>、尿道原発では国内外を含めて症例報告が散見されるのみである。標準治療は確立されておらず、肺小細胞癌に準じた化学療法を中心とした集学的治療が行われているが予後不良であることが多い。今回、尿道原発小細胞癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

患 者 : 50歳, 女性  
主 訴 : 肉眼的血尿  
既往歴 : 頸椎ヘルニア, 虫垂炎  
家族歴 : 特記すべきことなし  
嗜好歴 : 喫煙歴なし, 飲酒なし  
現病歴 : 2019年5月, 肉眼的血尿を主訴に前医を受診。外尿道口に硬い腫瘍を認めて当科紹介となった。  
初診時現症 : 身長 157 cm, 体重 82 kg. 外尿道口に



**Fig. 1.** A. Vulva inspection. B. Cystoscopy showing a mass in the urethra.

全周性の腫瘍性病変を認めた (Fig. 1A). 右鼠径部にリンパ節を触知した. 膀胱鏡検査では尿道の右側壁から突出する一部壊死を含む腫瘍性病変を認めた. 膀胱内には異常を認めなかった (Fig. 1B).

画像所見: MRI では T1 強調画像で低信号, 脂肪抑制 T2 強調画像でやや高信号, 拡散強調画像で高信号を示す尿道を取り囲む  $3 \times 2 \times 2$  cm 大の卵円形腫瘍と複数の右鼠径リンパ節腫脹を認めた (Fig. 2). CT では他の部位に異常所見は認めなかった.

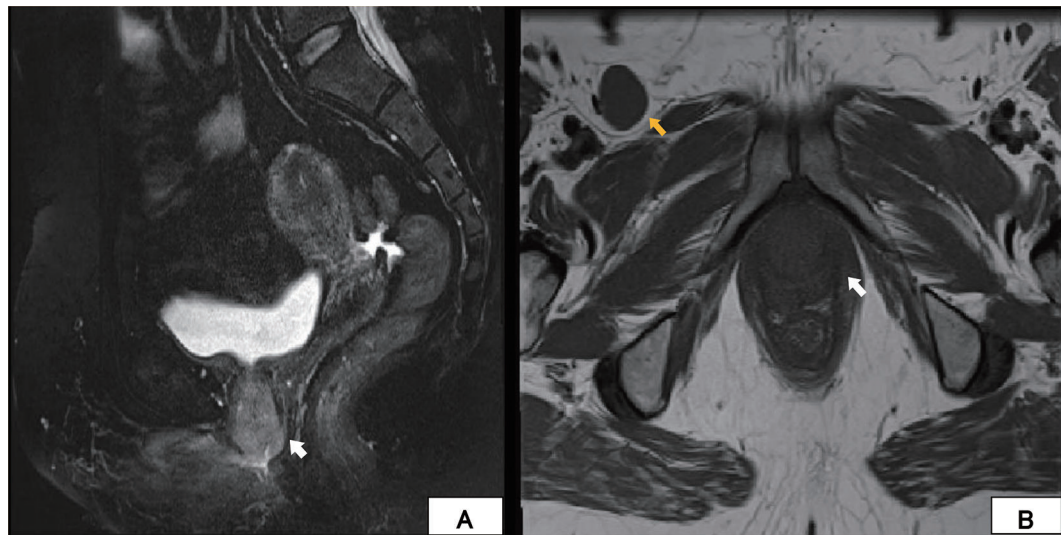
上記検査所見より, 尿道原発腫瘍を考慮して組織学的診断を得るために経膣超音波ガイド下針生検と外尿道口の腫瘍生検を施行した.

病理組織学的所見: HE 染色では類円形で N/C 比が高い細胞が充実性増殖を示し, 固有筋層への浸潤を認めた. 免疫組織染色では CD56, chromogranin,

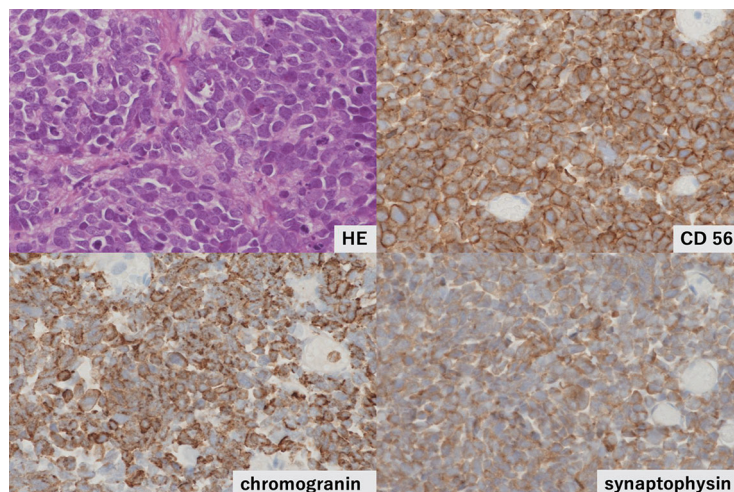
synaptophysin の陽性を認めた (Fig. 3).

以上より尿道原発小細胞癌・右鼠径リンパ節多発転移 (cT3 N2 M0: stage IV) と診断した. 診断直後の腫瘍マーカーは neuron specific enolase (NSE) 19.3 ng/ml (基準値 16.3 以下), pro gastrin releasing peptide (proGRP) 129 pg/ml (基準値 81.0 以下) と異常高値であった.

臨床経過: 2019年7月からエトポシド, シスプラチン療法 (シスプラチン  $80 \text{ mg/m}^2$  day 1, エトポシド  $100 \text{ mg/m}^2$  day 1~3) を4コース施行した. 2コース終了時点で NSE と proGRP は基準値内に低下して, CT で原発巣と右鼠径リンパ節の縮小を認めた. 4コース終了時点の CT では原発巣の治療効果は PR と判定した. その後2019年11月からシスプラチン併用強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation



**Fig. 2.** A. Sagittal fat-suppressed T2-weighted MR image demonstrating a mass in the urethra (white arrow). B. Axial T2-weighted MR image demonstrating a mass in the urethra (white arrow) and an inguinal lymphadenopathy (yellow arrow).



**Fig. 3.** Histopathological findings of biopsy under high-power magnification.

Therapy: IMRT) 66 Gy/33 Fr を, リンパ節領域を含めた骨盤内領域に実施した. シスプラチンは放射線照射期間, 週 1 回 40 mg/m<sup>2</sup> で投与した. シスプラチン併用放射線治療終了直後の CT では原発巣と右鼠径リンパ節転移は消失した.

2021年2月のCTで右鼠径リンパ節腫大を認め, PET-CTでも同部位に異常集積を認めたためリンパ節再発と診断した. 2021年4月から2nd lineの化学療法としてノギテクサン (1.0 mg/m<sup>2</sup> day 1~5) を投与した. グレード4の好中球減少を認め, 2コース目以降はペグフィログラスチムを併用した. またグレード3の貧血もあり, 赤血球輸血を要した. 4コース終了時点のCTで右鼠径リンパ節転移の治療効果はSDと判定したが, 7コース終了時点のCTでは再腫大と第7頸椎, 第4腰椎に骨転移出現を認め, PDとなった. 骨転移に対して, それぞれ放射線照射 30 Gy を施行した.

2021年10月から3rd lineの化学療法としてアムルビシン (45 mg/m<sup>2</sup> day 1~3) の投与を開始したが, グレード4の好中球減少, 血小板減少を認め1コースで投与を終了とし, その後のCTで右鼠径リンパ節転移の治療効果はPDと判定した. 2021年12月, 診断時の生検標本を用いてがん遺伝子パネル検査を施行した. 高頻度マイクロサテライト不安定性は認めず, 遺伝子変異量は多くなかった. また, 治療に結びつくゲノム所見はなく, 二次的所見も認めなかった. よって候補となる治療薬や臨床試験はないと判断された.

その後は出現する全身の骨転移に対して放射線照射 20~30 Gy を施行したが両側多発肺転移, 胸水貯留による呼吸不全のため, 診断から39カ月で死亡した.

## 考 察

尿路に発生する小細胞癌は稀な疾患であり, 小細胞

癌全体のうち肺以外が原発であるのは2~3%である<sup>1)</sup>. 膀胱・前立腺での発生は比較的多く報告されているものの尿道原発はきわめて稀で, われわれが検索しえた限りでは国内外で自験例を含め9例にとどまる (Table)<sup>2-9)</sup>. 年齢は33~89歳 (平均62.7歳), 性別は男性5例, 女性4例であった.

初発症状については排尿障害 (56%), 肉眼的血尿 (44%), 原発巣の触知 (22%) などであった. 頻度が高い膀胱小細胞癌では血尿 (68%), 排尿障害 (2.3%)<sup>10)</sup> であることと比較すると尿道小細胞癌では血尿以外にも排尿障害や, 腫瘤の触知などが診断のきっかけとなることが考えられた.

診断時の画像で尿道を取り囲む腫瘤の所見があり, 他の報告<sup>2,8)</sup>でも同様の所見があった. 尿道小細胞癌の発生起源としては尿路上皮や扁平上皮由来の可能性もあるが, 尿道周囲で増殖していることから尿道周囲腺由来の可能性も考えられる.

診断時に転移がある症例が7例 (78%) を占め, そのすべてで鼠径リンパ節転移を認めた. 遠隔転移を認めた症例は3例 (33%) であった. 膀胱小細胞癌の41%に転移が見られ5年生存率はステージII, III, IVでそれぞれ63.6, 15.4, 10.5%で同ステージの尿路上皮癌と比べると予後不良<sup>10)</sup>であった. 膀胱と比較して進行癌で診断される症例が多い尿道小細胞癌も不良と考えられる.

尿道小細胞癌に対して確立された治療法の報告はない. 尿道に限局した2例を含む5例では尿道切除または陰茎切断が施行されたが, 1例を除いて化学療法が施行されている. 転移例は概ね予後不良であり, 観察期間が短い症例を除き鼠径リンパ節転移のみの症例でも再発なく経過していた報告はなかった. 化学療法はシスプラチン, カルボプラチンなどの白金製剤とビンブラスチン, ドキソルビシン, エトポシドを組合

**Table.** Summary of 9 cases of small cell carcinoma of the urethra

|                      | 年齢 | 性別 | 初発症状                 | 転移巣                 | 治療                                  | 経過                     |
|----------------------|----|----|----------------------|---------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Vadmal ら (1997)      | 57 | M  | 陰茎腫瘍<br>肉眼的血尿        | 鼠径リンパ節              | 陰茎切断術+鼠径リンパ節郭清<br>化学療法              | 5カ月間再発なし               |
| Fukuda ら (1997)      | 82 | F  | 排尿障害                 | なし                  | 尿道切除術                               | 18カ月間再発なし              |
| Parekh ら (2002)      | 63 | M  | 肉眼的血尿                | 鼠径リンパ節              | 尿道切除術<br>化学療法                       | リンパ節転移出現<br>8カ月生存      |
| Rudloff ら (2004)     | 64 | M  | 陰茎腫瘍<br>排尿障害         | 鼠径リンパ節<br>副腎, 脾臓, 腎 | 化学療法                                | 肺, 脳転移出現<br>診断から8カ月で癌死 |
| Kanagarajah ら (2012) | 89 | M  | 排尿障害                 | 遠隔転移                | 化学療法                                | 6カ月生存                  |
| Altintas ら (2007)    | 57 | M  | 左鼠径部腫瘍               | 鼠径リンパ節              | 陰茎切断術+鼠径リンパ節郭清<br>化学療法<br>鼠径部に放射線照射 | 診断から35カ月で癌死            |
| Yoo ら (2009)         | 69 | F  | 膀胱刺激症状<br>排尿障害       | なし                  | 尿道切除術<br>化学療法                       | 記載なし                   |
| Droessler ら (2018)   | 33 | F  | 肉眼的血尿<br>尿道痛<br>排尿障害 | 鼠径リンパ節<br>腸骨        | 化学療法                                | 診断から4カ月で死亡             |
| 自験例                  | 50 | F  | 肉眼的血尿                | 鼠径リンパ節              | 化学療法<br>原発巣+鼠径部に放射線照射               | 診断から27カ月で死亡            |

わせた治療が施行されている。

膀胱小細胞癌においては、肺小細胞癌に対する治療を参考にして白金製剤を中心とした化学療法が有効であるという報告が散見される<sup>10,11)</sup>。NCCN 膀胱癌ガイドライン<sup>12)</sup>で、転移例に対してはエトポシド、シスプラチン (EP 療法) やエトポシド、カルボプラチン (EC 療法) などの化学療法が推奨されている。限局例では、術前化学療法としてEP 療法, EC 療法に加え、局所治療として手術または放射線治療を組み合わせた集学的治療が推奨されている。また、膀胱以外の尿路小細胞癌についても、膀胱小細胞癌と同様の化学療法を中心とした集学的治療が施行された症例が報告されている<sup>13,14)</sup>。

小細胞癌に対する再発治療では肺癌ガイドライン<sup>15)</sup>によると初回化学療法終了後から再発までの期間が長い症例は、再発後の化学療法の奏効率が高いとされる。初回化学療法が奏功し、かつ初回治療終了時から再発までの期間が60~90日以上 (sensitive relapse) と再発まで60日以下 (refractory relapse) と定義されており、sensitive relapse の再発小細胞肺癌に対する化学療法としてアムルピシン単独療法、ノギテカン単独療法、シスプラチン+エトポシド+イリノテカン (PEI) 療法が推奨されており同様に選択されている。

本症例は診断時よりリンパ節転移を認める予後不良な尿道小細胞癌として化学療法を中心とした治療を開始した。過去の報告で原発巣に対して放射線治療を組み合わせた症例はなかった。しかし、肺癌ガイドラインでは放射線感受性の高さから、リンパ節転移を有する小細胞癌の治療は手術でなく、化学放射線療法が第一選択として推奨している。また、転移を有する尿道小細胞癌は再発リスクが高いため、本症例では膀胱全摘の適応は限定的と判断し化学放射線療法を選択した。

EP 療法 4 コース投与後に尿道、鼠径リンパ節転移を含む範囲に化学療法併用の放射線照射を行ない、14 カ月の無再発期間を得たが鼠径リンパ節は再発した。複数のリンパ節転移が急速に再増大したことからリンパ節転移の郭清で制御できないと考えた。また、放射線照射後の創傷治癒遅延による全身治療開始が遅れる懸念もあり、本症例では診断・治療的なリンパ節郭清は行わず、全身治療として化学療法を行った。2nd line 以降の化学療法を施行した症例は自験例のみであった。肺小細胞癌における sensitive relapse としてノギテカンを投与するも治療への反応は乏しく新規骨転移が出現し病勢進行を認めたため、3rd line の化学療法としてアムルピシンを投与した。しかし、骨髄抑制による副作用が強く 1 コースのみで中止となり、がん遺伝子パネル検査を行ったが治療に繋がる遺伝子異常はなく、緩和治療へと移行した。

今回リンパ節転移を有する尿道小細胞癌に対して集学的治療を行い、一定の無再発期間を得ることが出来たが、再発後の化学療法は明確な治療効果を認めなかった。尿道小細胞癌についての報告は少ないため、今後もさらなる知見の集積が望まれる。

## 結 語

尿道原発小細胞癌の 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) Majhail NS, Elson P, Bukowski RM, et al.: Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney: report of two cases and systematic review of the literature. *Cancer* **97**: 1436-1441, 2003
- 2) Rudloff U, Amukele SA, Moldwin R, et al.: Small cell carcinoma arising from the proximal urethra. *Int J Urol* **11**: 674-677, 2004
- 3) Fukuda T, Kamishima T, Saito T, et al.: Small cell carcinoma arising from the outer urethral orifice: a case report examined by histologic, ultrastructural and immunohistochemical methods. *Pathol Int* **47**: 497-501, 1997
- 4) Parekh DJ, Jung C, Roberts R, et al.: Primary neuroendocrine carcinoma of the urethra. *Urology* **60**: 1111, 2002
- 5) Kanagarajah P, Ayyathurai R, Saleem U, et al.: Small cell carcinoma arising from the bulbar urethra. *Urol Int* **88**: 477-479, 2012
- 6) Altintas S, Blockx N, Huizing MT, et al.: Small-cell carcinoma of the penile urethra. *Ann Oncol* **18**: 801-804, 2007
- 7) Vadmal MS, Steckel J, Teichberg S, et al.: Primary neuroendocrine carcinoma of the penile urethra. *J Urol* **157**: 956-957, 1997
- 8) Jonathan D, Thomas W, John H, et al.: A periurethral mass in a female patient with sarcoidosis. *Urology* **114**: 18-20, 2018
- 9) Yoo KH, Kim GY, Kim TG, et al.: Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the female urethra. *Pathol Int* **59**: 601-603, 2009
- 10) Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **103**: 1172-1178, 2005
- 11) Machey 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
- 12) Thomas W, Flaig MD, Philippe E, et al.: NCCN clinical practice guidelines in oncology bladder cancer 2020
- 13) 西山隆一, 金谷 勲, 岡 裕也, ほか: 腎盂原発小細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **57**: 693-696, 2011
- 14) 増井仁彦, 神波大己, 渡部 淳, ほか: 尿管原発小細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **54**: 411-413, 2008

- 15) 滝口裕一, 奥村明之進, 堀田勝幸, ほか：肺癌診療ガイドライン2021年版. 日本泌尿器科学会編, 金原出版株式会社, 東京, 2021

(Received on June 30, 2023)  
(Accepted on October 20, 2023)