

急速に進行した膀胱小細胞癌に対しメソトレキセート, エトポシド, シスプラチンによる多剤併用療法が 奏功し長期生存が得られた 1 例

軸屋 良介¹, 鷺見 公太², 安井 将人¹, 橋爪 章仁³

蓼沼 知之¹, 水野 伸彦⁴, 村岡研太郎⁵, 梅本 晋¹

河合 正記³, 岸田 健¹

¹神奈川県立がんセンター泌尿器科, ²神奈川県立がんセンター病理診断科

³君津中央病院泌尿器科, ⁴横浜栄共済病院泌尿器科, ⁵国際親善総合病院泌尿器科

A CASE OF LONG SURVIVAL IN AGGRESSIVELY GROWING SMALL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER SUCCESSFULLY TREATED BY COMBINED CHEMOTHERAPY OF METHOTREXATE, ETOPOSIDE AND CISPLATIN

Ryosuke JIKUYA¹, Kouta WASHIMI², Masato YASUI¹, Akihito HASHIZUME³,
Tomoyuki TATENUMA¹, Nobuhiko MIZUNO⁴, Kentaro MURAOKA⁵, Susumu UMEMOTO¹,
Masaki KAWAI³ and Takeshi KISHIDA¹

¹The Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

²The Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center

³The Department of Urology, Kimitsu Chuo Hospital

⁴The Department of Urology, Yokohama Sakae Kyosai Hospital

⁵The Department of Urology, International Goodwill Hospital

A 74-year-old man underwent transurethral resection for a bladder tumor (TURBT). The pathological diagnosis was urothelial carcinoma, grade 3 pT2 at least. He desired preservation of the bladder. Thus, MEC (methotrexate 100-150 mg/body (day 1), etoposide 100 mg/m² (day 2-4), cisplatin 20 mg/m² (day 2-6)) chemotherapy was administered for 2 courses. The next year, he had a relapse in the bladder, and the pathological diagnosis was urothelial carcinoma, grade 2 pTa and pTis. He underwent Calmette-Guerin Bacillus (BCG) immunotherapy for 6 courses that resulted in a complete response without recurrence for 6 years. Six months after the latest examination, he complained of difficulty in voiding. An 8 cm tumor in the bladder and enlargement of obturator lymph node were detected. The pathological diagnosis by TURBT was small cell carcinoma. He rejected cystectomy, so we applied MEC therapy again. After 2 courses of MEC therapy, the bladder tumor and lymphadenopathy markedly shrunk in image and almost disappeared subsequently. The patient refused further therapy, but he had been followed without recurrence for 48 months after the chemotherapy.

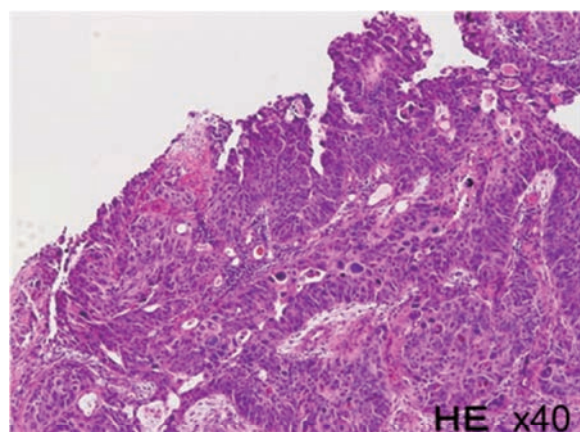
(Hinyokika Kiyo 63 : 245-249, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_6_245)

Key words : Small cell carcinoma of the bladder, MEC therapy

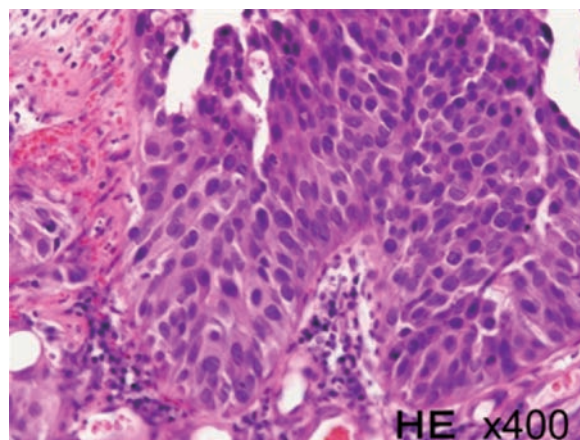
緒 言 症 例

膀胱小細胞癌は全膀胱悪性腫瘍の0.35~0.7%と非常に稀であり¹⁾, 5年生存率16%と予後不良の疾患である²⁾. 治療は肺小細胞癌に準じ手術療法, 化学療法, 放射線療法を含めた集学的治療が行われるが, 膀胱の小細胞癌に特異的な治療は確立していないのが現状である³⁾. 今回われわれは, 膀胱小細胞癌に対し, MEC (methotrexate, etoposide, cisplatin) 療法を施行し, 長期に再発なく生存が得られている症例を経験したので文献的考察を加え報告する.

患 者 : 74歳, 男性
主 訴 : 排尿困難
既往歴 : 高血圧
内 服 : アムロジピン錠 7.5 mg
家族歴 : 特記事項なし
現病歴 : 2006年, 膀胱後壁—右側壁にかけて径 50 mm ほどの腫瘍を 1 カ所認め, 膀胱癌に対し経尿道的膀胱腫瘍切除術 (以下 TURBT) 施行. 肉眼的には根治的に切除された. 病理組織は尿路上皮癌, grade 3,



A



B

Fig. 1. A: The tumor tissue formed a papillary pattern (HE strain $\times 40$). B: Nuclear grade of the cancer cells was high. However the cells had a large cell body and were not like the cancer cells of small cell carcinoma (HE strain $\times 400$).

pT2 $\leq$ であった。病理所見としては、中型から大型の腫瘍細胞が蜂巣状の配列を有し、一部の腫瘍細胞には大型核を有し、多形性を示しており悪性度が高いものであった。しかし後から振り返ってみても N/C 比は small cell carcinoma ほどは高くはなく、この時点で HE 染色から小細胞癌を疑う所見には乏しい印象であり、特殊免疫染色は行われていなかった (Fig. 1)。膀胱温存を強く希望されたので、化学療法として当時当科で膀胱温存療法目的に使用していた MEC 療法 (methotrexate 100~150 mg/body (day 1), etoposide 100 mg/m² (day 2~4), cisplatin 20 mg/m² (day 2~6)) を 2 コース施行した。MEC 療法では、腎機能低下、骨髄抑制を含め CTCAE グレード 3 以上の重篤な副作用は認められなかった⁴⁾。画像診断状残腫瘍なく、再 TUR を希望されなかったため、その後厳重経過観察の方針となった。

2007年、膀胱鏡にて右側壁に微細な乳頭状腫瘍、また後壁、頂部、三角部に粘膜発赤を認めた。膀胱癌再

発に対し再度 TURBT 施行。病理組織は grade 2 pTa および pTis であり、BCG 80 mg 膀胱注入を計 6 回施行した。以後 6 年間再発なく外来経過観察を続けていた。

2013年、頻尿の自覚があり、尿細胞診で class V と陽性であった。半年前に行われた膀胱鏡では異常所見なかったが、今回のエコーで膀胱前壁に腫瘍を認め、膀胱鏡では非乳頭状広基性腫瘍が前壁を中心に存在していた。MRI 施行し膀胱前壁に径 8 cm の腫瘍、右閉鎖リンパ節は 17 mm と腫大を認めた。急速に進行する再発性膀胱癌に対しまず TURBT の方針となった。

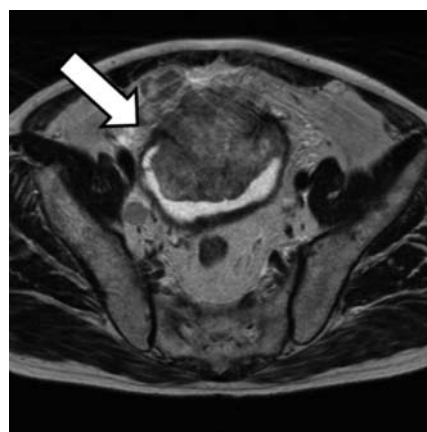
入院時現症：身長 159 cm, 体重 55 kg, BMI 21.9
体温 36.2°C, 血圧 142/76 mmHg, 脈拍 65/min
SpO₂ 97% (room air)

血液検査所見：CRP 1.07 mg/dl と炎症反応軽度上昇あり。

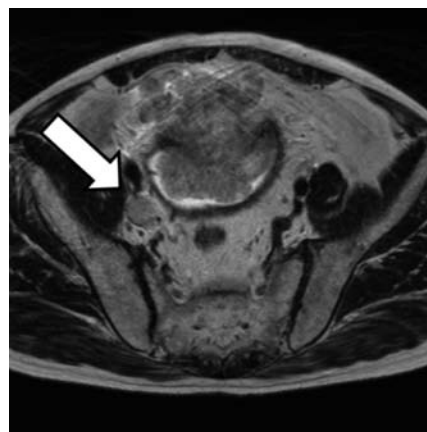
尿検査所見：赤血球 50~99/H, 白血球 ≥ 100 /H と尿潜血、膿尿を認めた。

尿細胞診：Class V. 尿路上皮癌疑いであった。

画像検査所見：骨盤部 MRI で、膀胱前壁に径 8 cm 大の腫瘍、右閉鎖リンパ節は 17 mm と腫大を認めた



A



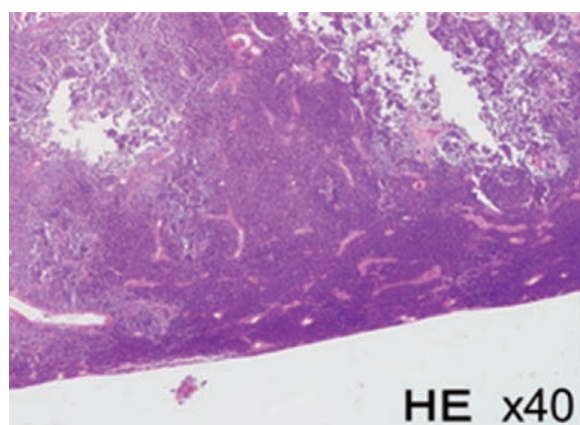
B

Fig. 2. A: A 8 cm tumor at anterior wall of the bladder. B: The right obturator lymph node was enlarged to 17 mm.

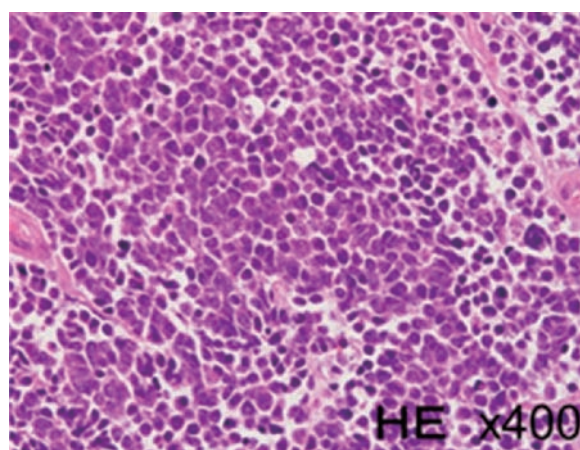
(Fig. 2).

治療経過: 膀胱癌 cT3bN1M0 と診断, まず TURBT を施行, 筋層露出は困難であり可及的切除に留めた.

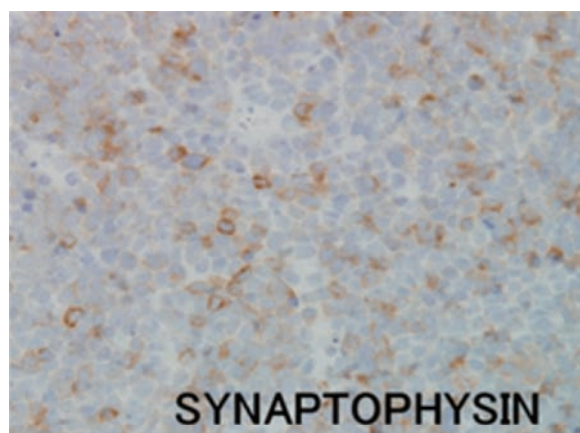
病理結果: 膀胱小細胞癌の診断であった. HE 染色で N/C 比の高い細胞が, 核の相互圧排による柵状配列を形成しつつ増殖していた. 免疫染色では神経内分



A



B



C

Fig. 3. A: Cancer cells multiplied closely and the nuclear-cytoplasmic ratio was high (HE strain $\times 40$). B: Cancer cells with high nuclear grade lined in parallel (HE strain $\times 400$). C: Synaptophysin positive.

泌細胞を示す CD56, synaptophysin が陽性であり, いずれも小細胞癌を示唆する所見であった. 組織学的に明らかな尿路上皮癌の混在は認められなかったが, 一部乳頭状組織を思わせる細胞配列が存在していた (Fig. 3).

その後の経過: 小細胞癌と診断がついた時点より継続的に NSE, PRO-GRP を小細胞癌のマーカーとして測定したがいずれも陰性であり, 本症例については腫瘍マーカーとして有用なものは認められなかった. 追加治療として, 膀胱全摘除術を勧めるも膀胱温存の希望が強かったため, 放射線治療や化学放射線治療も検討したが, 組織型から化学療法への反応性が期待できることから, まずは化学療法単独治療の方針となった.

化学療法として, 肺小細胞癌に有効な etoposide, cisplatin を含み, 初回治療でも有効であった MEC 療法を選択した⁴⁾. Methotrexate 100~150 mg/body (day 1), etoposide 100 mg/m² (day 2~4), cisplatin 20 mg/m² (day 2~6) で 2 コース投与した. この際も前回 MEC 療法施行時と同様, いずれも腎機能低下, 骨髄抑制を含め CTCAE グレード 3 以上の重篤な副作用は認められなかった.

MEC 療法 2 コース終了後に MRI で画像評価した. TURBT 直後の MRI では切除しきれなかった腫瘍が明らかであるが, MEC 施行後は残存腫瘍が著明に縮小し, ほぼ消失していた. また右閉鎖リンパ節もほぼ消失していた (Fig. 4).

著明な効果が得られたが, 2 コースの化学療法で完治とは考えにくく, さらに追加で 1 もしくは 2 コース MEC 療法を施行し, その後再度 TURBT, もしくは膀胱全摘除術を検討していたが, 本人の追加治療への強い拒否があり, 追加治療はせずに厳重経過観察する方針となった.

以後定期的にフォローアップを継続中であるが, MEC 療法施行後 48 カ月の現在, 再発を認めず外来経過観察を継続している.

考 察

膀胱小細胞癌は, 全膀胱悪性腫瘍の 0.35~0.7% とされる稀な疾患で¹⁾, 平均年齢 66 歳, 男女比 3.6:1 と男性に多い点はその他の尿路上皮癌と同様である²⁾.

1, 3, 5 年生存率はそれぞれ 56, 23, 16% と非常に予後不良とされている³⁾. 治療法は肺小細胞癌に準じ, 手術療法, 化学療法, 放射線療法を含めた集学的治療が行われるが, 症例数も少なく膀胱小細胞癌に特化した治療は確立していない³⁾. そのような現状の中で, 膀胱小細胞癌に対する化学療法として Mackey ら⁵⁾は 180 例の尿路生殖系の小細胞癌症例を集積し, cisplatin による化学療法が予後を改善する因子である

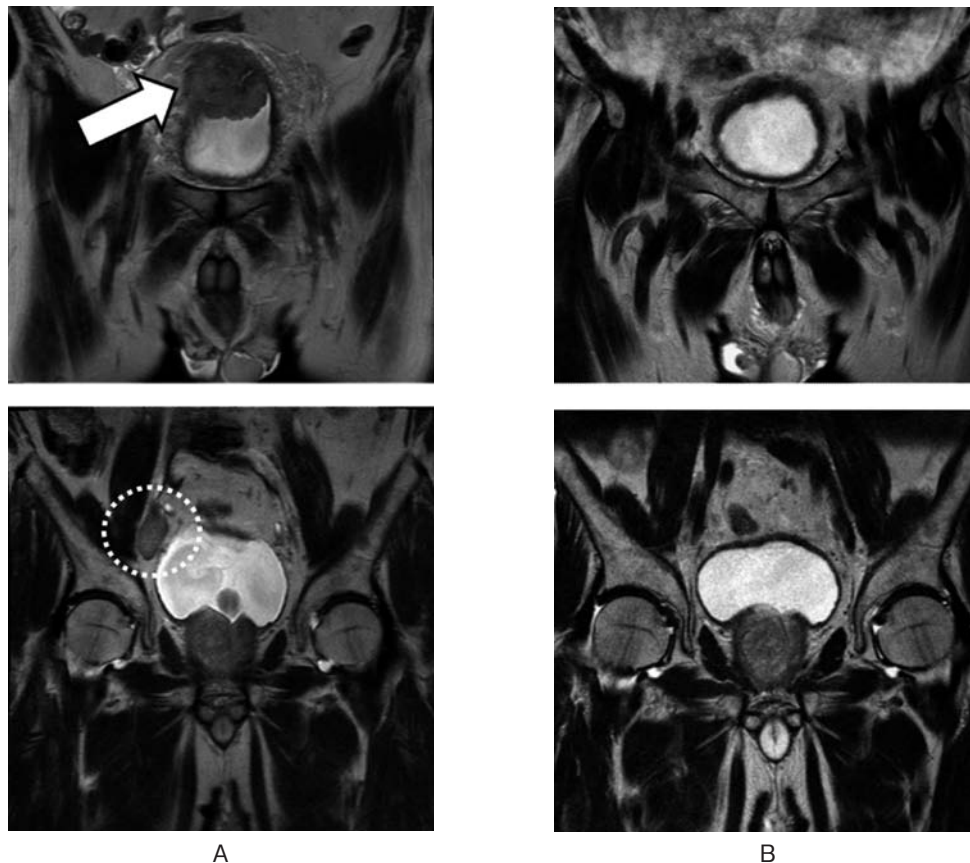


Fig. 4. A: MRI immediately after the TURBT. There was a residual mass of anterior wall (white arrow), and enlargement of obturator lymph node (white ring). B: After 2 courses of MEC therapy. The tumor and the lymph node markedly shrunk.

と報告している。レジメンとして肺小細胞癌に準じて EP (etoposide, cisplatin) 療法, IP (irinotecan, cisplatin) 療法が使用されることが多く^{6,7)}。MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) 療法が奏功したという報告もあるが⁸⁾、Siefker-Radtke らによると MVAC 療法よりも EP 療法の方が有効であったと報告されている⁹⁾。一方、膀胱小細胞癌では組織内に尿路上皮癌や腺癌など他の細胞成分を含む mixed type と含まない pure type とがあり、半数以上の膀胱小細胞癌は mixed type とされている¹⁰⁾。尿路上皮癌と混在する、あるいは尿路上皮癌から発生したと考えられる小細胞癌に対し、GC (gemcitabine, cisplatin) 療法などの尿路上皮癌に奏効する薬物を選択するのか、あるいは EP 療法などの小細胞癌を標的とした治療を行うのか、どちらが有効であるかは明らかになってはいない。

本症例では浸潤性尿路上皮癌の既往を持つ膀胱小細胞癌に対し MEC 療法を施行した。MEC 療法は GC 療法が尿路上皮癌の first line として確立されていなかった2000年代半ばまで、当院において浸潤性膀胱癌に対し膀胱温存を目的とした治療で施行されていたレジメンである。膀胱癌 cT2M0N0 の患者25人に対し TURBT 後に MEC 療法を2～3コース投与し、再

TURBT にて残存癌を認めなかった症例について温存を継続するという方針で、5、10年全生存率は61.7、41.1%、疾患特異生存率は73.9、49.3%と、浸潤性膀胱癌の温存療法における MEC 療法の有用性を報告している。MEC 療法の安全性に関しては、MVAC などの従来の化学療法に比べ特に重篤な副作用はなく、一般的な副作用対策と同様、cisplatin による腎機能障害予防、嘔気対策、骨髄抑制対策などに留意すれば安全に施行しえた⁴⁾。

本症例では初発時の浸潤性膀胱癌に対し患者の強い希望により膀胱温存の方針となり、MEC 療法を施行したところ、1回の表在性再発を除き約7年間無再発であり MEC 療法が奏効したと判断されていた。この初回 TURBT 病理標本を再検査したところ、核異型の強い腫瘍細胞が充実性に増殖し悪性度は高いものの、いずれも乳頭状配列を保っており初発時点で組織学的に小細胞癌を示唆する所見は認められなかった。2013年に再発した際の腫瘍病理は尿路上皮癌の成分を含まない pure type の小細胞癌であり、当初は肺小細胞癌において推奨される EP 療法を追加化学療法として検討した。しかし尿路上皮癌の既往がある点、そして再発時の病理において尿路上皮癌とは言えないが一部乳頭状組織を思わせる細胞配列が存在していた点を

考慮し, 尿路上皮癌への有効性も期待し, 前回の治療で有効であり, 尚且つ小細胞癌に有効な EP を含む MEC 療法を選択した。

初発の時点で pure type の膀胱小細胞癌であれば, NCCN のガイドラインにも推奨されているように肺の小細胞癌の治療を適応すべきであり¹¹⁾, その中で当院では EP 療法を選択している。一方, 初発時に小細胞癌と尿路上皮癌の mixed type であれば, その混在する病理組織の比率や, 病状などを総合的に判断し, EP 療法か MEC 療法のいずれかを選択する方針としている。

尚, 投与量について, 肺小細胞癌治療における EP 療法の推奨レジメン¹¹⁾は MEC 療法と比較し etoposide は同量であるものの, cisplatin については総投与量が EP 療法では 75 mg/m^2 , MEC 療法では 100 mg/m^2 と, MEC 療法の方がより多くなっている。しかし本症例においては, 化学療法施行前の腎機能は血清クレアチニン値 0.66 mg/dl , クレアチニークリアランス 127.6 ml/min と良好であり MEC 療法は 2 コースとも full dose にて施行したが, 血清クレアチニン値は $0.6 \sim 0.8 \text{ mg/dl}$ で推移し, 腎機能低下は認められなかった。その他にも骨髄抑制含め化学療法に伴う CTCAE グレード 3 以上の重篤な副作用は見られなかった。

MEC 療法が本症例のような尿路上皮癌と小細胞癌の両者の関連を疑う症例に有効かどうかは, 1 例のみの経験では何も言えない。しかしながら, 急速に進行しきわめて悪性度が高いと考えられる小細胞癌がわずかに 2 コースで劇的に奏効し, 長期無再発生存を得ている, という結果はその有効性を示唆するものであると考えられる。

一方で転移性膀胱小細胞癌への化学療法は, 肺小細胞癌と同様, 初期治療への反応は良好であるが, ほぼすべての症例で再燃し, 生存期間中央値は 13.3 カ月という報告があり¹²⁾, 本症例についても注意深く経過観察していく必要があると考えられる。

結 語

急速に進行した膀胱小細胞癌に化学療法が奏功した 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

本症例は第90回神奈川県泌尿器科医会において発表した。

文 献

- 1) Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: the Mayo Clinic experience. *Cancer* **103**: 1172-1178, 2005
- 2) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 3) 波多野浩士, 川村憲彦, 角田洋一, ほか: 膀胱小細胞癌の 3 例. 泌尿紀要 **55**: 297-300, 2008
- 4) 平井耕太郎, 太田純一, 三浦 猛, ほか: Methotrexate・Etoposide・CDDP 三剤併用化学療法による膀胱温存療法の治療成績. 泌尿器外科 **21**: 1415-1419, 2008
- 5) Machey JR, Au HJ, Venner P, et al.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* **159**: 1624-1629, 1998
- 6) 平井耕太郎, 佐野 太, 喜多かおる, ほか: Etoposide, carboplatin, 外照射併用療法の奏功した膀胱原発小細胞癌の 1 例. 泌尿紀要 **51**: 635-638, 2005
- 7) 大畠 領, 小野孝司, 佐々木信之, ほか: 化学療法により長期生存が得られている膀胱小細胞癌. 臨泌 **65**: 1035-1038, 2011-2012
- 8) Oesterling JE, Brendler CB, Burgers JK, et al.: Advanced small cell carcinoma of the bladder: successful treatment with combined radical cytoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* **65**: 1928-1936, 1990
- 9) Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al.: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the MD Anderson cancer experience. *J Urol* **172**: 481-484, 2004
- 10) Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* **69**: 527-536, 1992
- 11) NCCN Guidelines Version 2.2014 Small Cell Lung Cancer
- 12) Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, et al.: Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* **27**: 2592-2597, 2009

(Received on December 2, 2016)

(Accepted on February 25, 2017)