

膀胱内再発を来した尿管原発小細胞癌の1例

上田 倫央¹, 小林 泰之¹, 新井 浩樹¹
 本多 正人¹, 吉田恭太郎²

¹公立学校共済組合近畿中央病院泌尿器科, ²公立学校共済組合近畿中央病院病理科

INTRAVESICAL RECURRENCE OF SMALL CELL CARCINOMA OF THE URETER: A CASE REPORT

Norichika UEDA¹, Yasuyuki KOBAYASHI¹, Hiroki ARAI¹,
 Masahito HONDA¹ and Kyotaro YOSHIDA²

¹The Department of Urology, Kinki Central Hospital of Mutual Aid Association of Public Teachers

²The Department of Pathology, Kinki Central Hospital of Mutual Aid Association of Public Teachers

A 63-year-old man who presented with asymptomatic gross hematuria was referred to our hospital. Left ureteral tumor (cT3N0M0) was diagnosed and left nephroureterectomy was performed. Pathological examination revealed urothelial carcinoma and small cell carcinoma with local invasion (pT3). The patient was treated with three cycles of adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin. Three months after the chemotherapy, cystoscopy showed an intravesical recurrence of the tumor. Transurethral resection was performed and histopathological examination revealed small cell carcinoma (pT1). We recommended a cystectomy and neoadjuvant chemotherapy with etoposide and carboplatin according to the standard care of small cell carcinoma of bladder. However, the patient refused to undergo cystectomy and desired to preserve his bladder. Therefore, after two cycles of chemotherapy with etoposide and carboplatin, transurethral resection was performed to examine the presence of the residual tumor instead of immediate cystectomy. Because of no residual tumor, another two cycles of chemotherapy were added instead of a cystectomy. There is no evidence of recurrence seven months after the chemotherapy.

(Hinyokika Kiyo 62 : 93-97, 2016)

Key words : Small cell carcinoma, Ureter, Bladder recurrence

緒 言

尿管原発小細胞癌は稀な疾患であり、予後不良とされている。早期に様々な部位に転移を来すが、小細胞癌が膀胱内再発を来した症例はほとんどない。今回われわれは、尿管原発小細胞癌術後に小細胞癌が膀胱内再発を来した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。

症 例

患 者 : 63歳, 男性
 主 訴 : 無症候性肉眼的血尿
 家族歴 : 特記事項なし
 既往歴 : うつ病
 嗜好歴 : 喫煙20本/日, 40年間
 現病歴 : 2013年9月無症候性肉眼的血尿を主訴に近医受診。腹部CTで左尿管腫瘍疑いと診断され、精査加療目的で当科紹介となった。
 初診時現症 : 身長 161 cm, 体重 65 kg
 初診時検査所見 : Cr 1.51 mg/dl, T-Bil 1.3 mg/dl, γGTP 68 U/l, その他はすべて正常範囲内。血濃尿は

認めず、自然尿細胞診は class IV で尿路上皮癌が疑われた。

膀胱鏡検査 : 明らかな異常所見は認めず。

腹部造影 CT : 左下部尿管に造影効果を伴う軟部腫瘍を認め、尿管周囲脂肪織への浸潤を認めた (Fig. 1)。また、左水腎症を認め、腎実質は菲薄化していた。

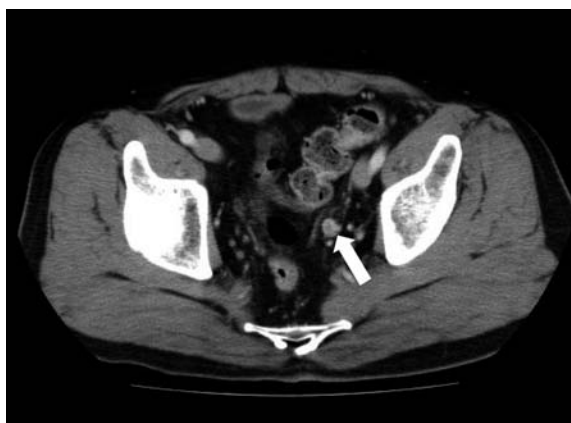


Fig. 1. Enhanced computed tomography showed a left ureteral tumor (arrow).



Fig. 2. Retrograde pyelography of the left ureter showed a filling defect (arrow).

逆行性腎盂造影検査：左尿管口から約 2 cm 頭側に陰影欠損を認めた (Fig. 2). ガイドワイヤー，尿管カテーテルは通過困難であり，同部で洗浄細胞診を採取し，病理細胞診結果は class IV であった．以上より，左尿管癌 cT3N0M0 と診断した．

入院後経過：2013年11月後腹膜鏡補助下左腎尿管全摘除術を施行．右側臥位にて鏡視下で腎動静脈を結紮切断し，腎周囲を剥離し遊離させ，上部尿管を剥離した．体位を仰臥位に変換し，下腹部正中切開にて左後腹膜腔を展開し，中下部尿管の剥離を施行した．尿管下端の操作の際は，膀胱を一部開き，左尿管口を含め一塊に摘除した．尿管腫瘍部は周囲との癒着は認めず，十分に脂肪組織をつけて剥離した．リンパ節郭清は当院の方針で施行しなかった．手術時間は6時間5分，出血量は370 mlであった．肉眼的には腫瘍は下部尿管のみに存在し，白色結節状の腫瘍とその上下に粘膜不整を伴う発赤病変を認めた (Fig. 3a).

病理組織診断：白色結節部には尿路上皮癌，high

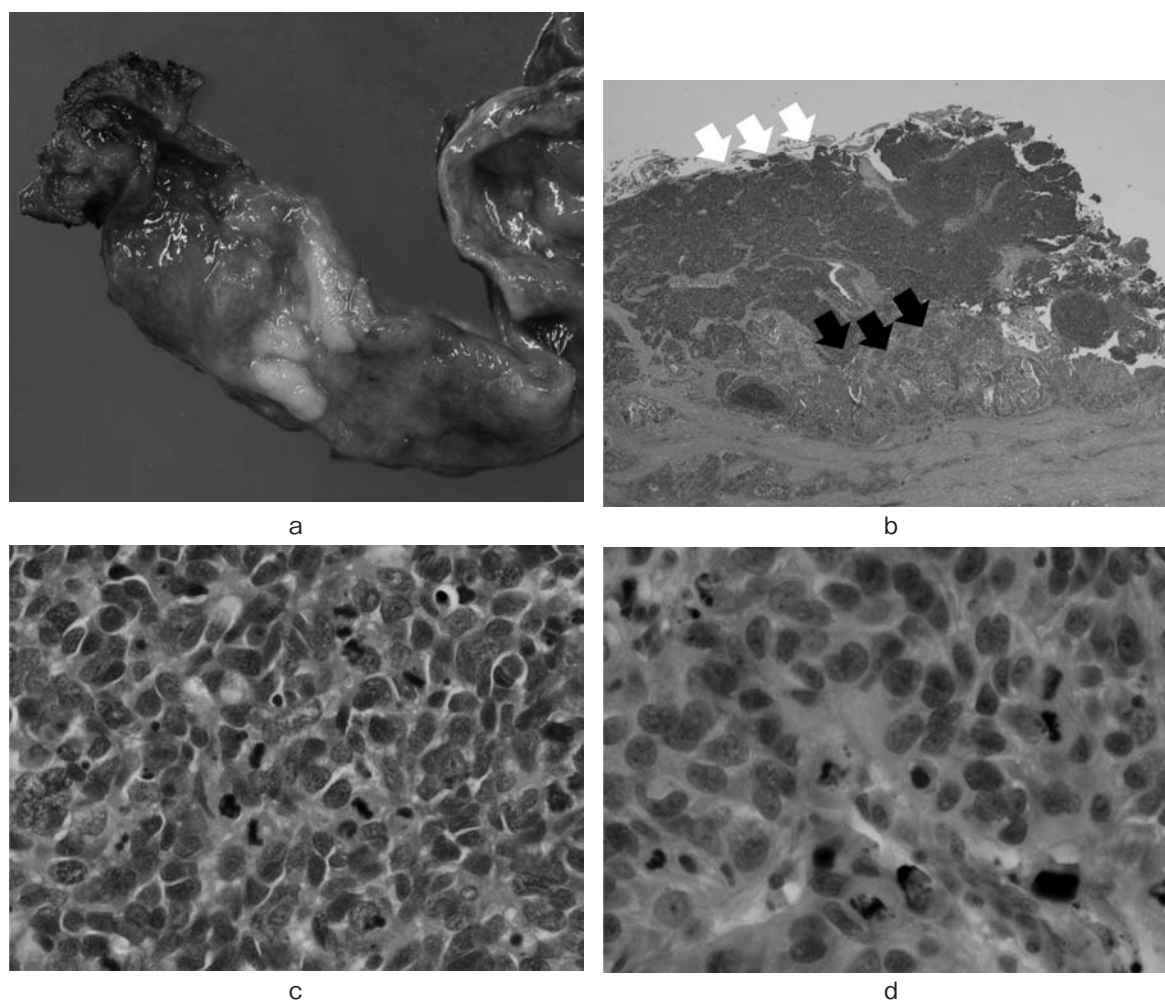


Fig. 3. a : Macroscopic findings of the surgical specimen. A white and nodular tumor could be seen in the ureter. Reddish villous lesion could be seen around the tumor. b : Microscopic appearance of the tumor. Small cell carcinoma (white arrows) and urothelial carcinoma (black arrows) were found (HE stain, $\times 12.5$). c : Microscopic findings showing histology of small cell carcinoma (HE stain, $\times 200$). d : Microscopic findings showing histology of urothelial carcinoma (HE stain, $\times 200$).

grade, G3>G2 を認め, 周囲脂肪組織への浸潤を認めた. また, 同部位にクロマチンが増量した核を有する充実性に増殖した腫瘍細胞を認め, 免疫染色で CD56, NSE が陽性で小細胞癌と診断した (Fig. 3b~d). その周囲の粘膜不整を伴う発赤部には上皮内癌を認めた. 以上より, urothelial carcinoma (55%)>small cell carcinoma (45%), G3>G2, pT3, ly0, v0, u-It1 (UC), RM0 と診断した.

術後経過: 腫瘍は尿路上皮癌の割合が高く, 術後補助化学療法として gemcitabine-cisplatin (GC) 療法を 3 サイクル施行した. GC 療法終了 3 カ月後の膀胱鏡で膀胱頸部 2 時方向に 5 mm 大の非乳頭型広基性腫瘍を単発で認め (Fig. 4), 2014 年 3 月 TURBT を施行. 脂肪組織が露出するまで深く, かつ広範囲に切除した.

病理組織診断: N/C 比が高く, クロマチンの増量した小型の腫瘍細胞の充実性増殖を認め, 小細胞癌 pT1 と診断した. 他の組織成分の混在は認めなかった (Fig. 5).

治療方針: 膀胱小細胞癌に対して, neoadjuvant

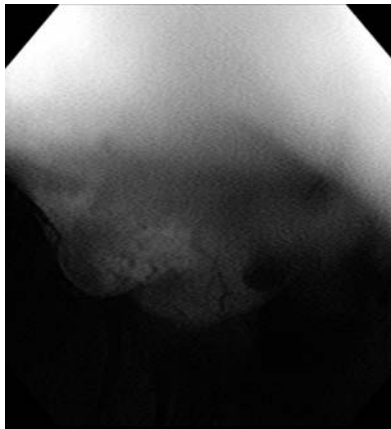


Fig. 4. Cystoscopy showed a broad-based tumor, located on the bladder neck.

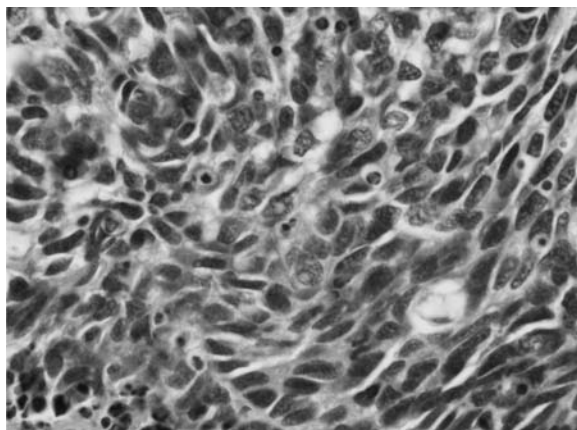


Fig. 5. Microscopic findings showing histology of small cell carcinoma characterized by cells with a high nuclear-to-cytoplasmic ratio (HE stain, ×200).

chemotherapy + 膀胱全摘除術を勧めたが, 患者は膀胱温存を強く希望した. 当科で検討した結果, 病理組織診断で腫瘍の深達度が pT1 であり, 術中所見で完全切除できている印象があることから, まずは抗癌化学療法を施行し, その後残存病変の評価目的で TURBT を施行する方針とした. 残存腫瘍を認めた場合には膀胱全摘除術を施行し, 残存腫瘍を認めなければ膀胱を温存することとした. 放射線治療は患者は希望しなかった.

その後の経過: 膀胱小細胞癌に準じて etoposide + carboplatin による抗癌化学療法を 2 サイクル施行し, 2014 年 12 月 TURBT を施行. 病理組織に悪性所見は認めなかった. そのため, 引き続き同様の抗癌化学療法を 2 サイクル施行した. 抗癌化学療法が終了して 7 カ月経過した現在まで, 再発転移は認めていない.

考 察

尿路系小細胞癌は 0.5~0.7% と稀な疾患である^{1,2)}. 進行が早く予後不良であるが, 疾患の希少性により, 標準治療はいまだに確立していない. その中でも尿管小細胞癌は, 尿路系小細胞癌の中でも 3% であり, きわめて稀な疾患である³⁾.

Ouzzane らは自験例 2 例を含めた計 39 例の上部尿路小細胞癌のシステマティックレビューを報告している⁴⁾. 年齢の中央値は 66.5 歳, 男女比は 2:1 で, 腎盂発生が 11 例, 尿管発生が 24 例, 腎盂 + 尿管発生は 4 例であった. 全例に手術が施行されており, pT3 以上が 72% で, 尿路上皮癌の混在は 62% 認めた. 全生存期間の中央値は 15 カ月で, 1, 2, 3 年生存率はそれぞれ 58.4, 38.1, 23.8% であった. 術後 13 カ月 (中央値) で 53.8% が遠隔転移を認め, 転移部位はリンパ節が 28.5%, 肺が 23%, 肝臓が 20%, 骨が 8.5% であった. 有意な予後規定因子は pathological stage のみであり, 生存期間中央値は pT3-pT4 で 8 カ月, pT1-pT2 で 31 カ月であった ($p=0.01$). Adjuvant chemotherapy 施行群は未施行群と比較し, 統計学的に有意差は認めないものの生存率はよい傾向にあり ($p=0.56$). 治療法としては手術と抗癌化学療法を含めた集学的治療が必要であると述べている.

本症例は腎尿管全摘除後に adjuvant chemotherapy として GC 療法を施行した. 当初は, 診断名は「尿管癌, urothelial carcinoma>small cell carcinoma, G2>G3, pT3」であり, 通常の尿路上皮癌の中に小細胞癌が混在しているものと考えた. しかし, 振り返って病理組織を再度確認してみると, 腫瘍全体の割合は尿路上皮癌が多いものの, 白色結節部である主腫瘍は小細胞癌の割合が高く, 小細胞癌も尿路上皮癌と同様に筋層浸潤を認めていた. 悪性度を考慮すると, adjuvant chemotherapy は小細胞癌に準じた抗癌化学療法の方

Table 1. Reported cases of intravesical recurrence of small cell carcinoma of the ureter

報告者	年齢	性別	主訴	尿管癌の 病理組織	病期診断	術後補助 化学療法	膀胱内再 発の時期	膀胱内再発 の病理組織	膀胱以外 の病変	TUR 後の 追加治療	予後
堤ら ¹⁰⁾ (2007)	64	女	肉眼的 血尿	SCC+ UC	pT2 以上 N0M0	なし	術後 4 カ月	SCC, pT2	リンパ節	CPT-11+ CBDCA 4 サイクル →CR	約12カ月 NED
自験例 (2015)	63	男	肉眼的 血尿	SCC+ UC	pT3N0M0	GC 療法	術後 4 カ月	SCC, pT1	なし	ETP + CBDCA 2 サイクル	22カ月 NED

SCC: small cell carcinoma, UC: urothelial carcinoma, GC: gemcitabine-cisplatin, CPT-11: irinotecan, CBDCA: carboplatin, ETP: etoposide, NED: no evidence of disease.

が適切であったと思われる。なお、腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約によると、「小細胞癌の存在は予後不良因子であることから、小細胞癌の成分の多寡にかかわらず、小細胞癌と診断する」と記載されており⁵⁾、本症例の診断名は「尿管小細胞癌, pT3, 尿路上皮癌を含む」に訂正された。

尿路系小細胞癌は診断時に限局性であっても術後に遠隔転移を来しやすいため、全身播種を念頭に置いた全身化学療法が必要と考えられている¹⁾。膀胱小細胞癌の場合、2004年に Siefker-Radtke らは膀胱全摘除術単独群と術前化学療法併用群を比較し、5年癌特異的生存率は膀胱全摘除単独群で36%、術前化学療法併用群で78%と報告した。また、術前化学療法併用群では57%に down staging を認め、pT2 以下では癌死症例は認めなかった。一方、膀胱全摘除単独群では56%で up staging を認めた⁶⁾。さらに彼らは2009年に計4コースの術前化学療法+膀胱全摘除術を施行し、2年生存率92%、5年生存率80%と良好な治療成績を報告している³⁾。これらの結果により、現在は限局性膀胱小細胞癌の治療は術前抗癌化学療法+膀胱全摘除術が中心となりつつある⁷⁾。尿管小細胞癌では、術前の小細胞癌の確定診断は困難である場合が多く、術前化学療法は期待できない。術後の確定診断後に、早急に膀胱小細胞癌に準じた抗癌化学療法を施行することが重要であると思われる。

また、本症例では小細胞癌の膀胱内再発を認めたが、深達度が pT1 であり TUR で完全切除できている印象があったことから、まず抗癌化学療法を施行し、その後残存病変の評価目的で TURBT を施行した。通常の尿路上皮癌であれば 2nd TUR を施行するが、今回は病理組織が小細胞癌であることから、2nd TUR よりも抗癌化学療法を優先させた。この方針であれば残存病変を認めた場合にも、適切なタイミングで膀胱全摘除術が可能であると考えた。

膀胱小細胞癌は診断時に94%で筋層浸潤を認めるが⁸⁾、本症例では尿管小癌術後の膀胱内再発であり、フォローの膀胱鏡による早期診断が可能であった。先述の Ouzzane らの報告では、尿管小細胞癌24例のうち、膀胱内再発を来した症例はわれわれの調べた

限りで2例(8.3%)認めたが、いずれも膀胱内再発の病理組織は尿路上皮癌であった⁴⁾。これは通常の尿路上皮癌の尿管癌の膀胱内再発率が25~69%であるのと比較してきわめて低い再発率であるが⁹⁾、その原因として、それぞれの case report の観察期間が短いこと、症例数が乏しいこと、尿路上皮癌を含まない pure な小細胞癌が9例(37.5%)含まれること、が原因として考えられる。また、小細胞癌が膀胱内に再発した症例は1例も認めなかった。われわれの調べた限り、尿管小細胞癌術後に、小細胞癌が膀胱内再発した症例は国内外で1例のみであった¹⁰⁾。その症例は、尿管小細胞癌の術後4カ月目に膀胱内再発とリンパ節転移を認め、TURBT の結果は小細胞癌, pT2 であった。術後に irinotecan + carboplatin 療法を4サイクル施行し CR を得て、初回手術時から約12カ月間再発転移を認めていない (Table 1)。

小細胞癌の膀胱内再発は早期に浸潤性に進展することが予想される。本症例では、3カ月ごとに膀胱鏡、尿細胞診、胸腹部 CT に加え、これまで陰性であるが NSE も定期的にフォローしている。少しでも膀胱内再発を疑う所見を認めた場合には、早期に TURBT を施行する方針とし、今後も厳重経過観察を継続する予定である。

結 語

尿管原発小細胞癌が膀胱内再発を来した1例を経験した。

本論文の要旨は第42回阪神泌尿器科医会(2015年2月)において報告した。

文 献

- 1) Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of the 18 cases. *Cancer* **64**: 1347-1357, 1989
- 2) Holmang S, Borghede G and Johansson SL: Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* **153**: 1820-1822, 1995

- 3) 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
- 4) Ouzzane A, Ghoneim TP, Udo K, et al. : Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systemic review of the literature. *Cancer Treat Rev* **37** : 366-372, 2011
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編 : 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約. 第1版. pp 97-98, 金原出版, 東京, 2011
- 6) Siefker-Radtke AO, Dinny 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
- 7) 逢坂公人, 野口純男 : 膀胱小細胞癌. *西日泌尿* **73** : 594-600, 2011
- 8) Paul S, Pablo G, Marugesan M, et al. : Small cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* **94** : 12-17, 2004
- 9) 長島政純, 荒木あずみ, 柳澤昌宏, ほか : 腎盂尿管癌術後, ピラルビシン膀胱注入療法による術後膀胱内再発予防効果の検討. *泌尿紀要* **59** : 213-216, 2013
- 10) 堤 久, 佐々木秀郎, 山川克幸, ほか : 尿管原発小細胞癌の1例. *泌尿器外科* **20** : 1486, 2007

(Received on May 12, 2015)
(Accepted on October 12, 2015)