

## 膀胱尿路上皮癌 Micropapillary variant の 1 例

松村 英理<sup>1</sup>, 芦刈明日香<sup>1</sup>, 田崎 新資<sup>1</sup>加藤 誠也<sup>2</sup>, 安次嶺 聡<sup>1</sup>, 町田 典子<sup>1</sup>當山 裕一<sup>3</sup>, 大城 吉則<sup>1</sup>, 斎藤 誠一<sup>1</sup><sup>1</sup>琉球大学大学院医学研究科泌尿器科学講座<sup>2</sup>琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座, <sup>3</sup>沖縄赤十字病院泌尿器科

## A CASE OF MICROPAPILLARY BLADDER CARCINOMA

Eiri MATSUMURA<sup>1</sup>, Asuka ASHIKARI<sup>1</sup>, Shinsuke TASAKI<sup>1</sup>,Seiya KATO<sup>2</sup>, Satoshi ASHIMINE<sup>1</sup>, Noriko MACHIDA<sup>1</sup>,Hirokazu TOYAMA<sup>3</sup>, Yoshinori OSHIRO<sup>1</sup> and Seiichi SAITO<sup>1</sup><sup>1</sup>The Department of Urology, Graduate School and Faculty of Medicine, University of the Ryukyus<sup>2</sup>The Department of Pathology and Cell Biology,

Graduate School and Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

<sup>3</sup>The Department of Urology, Okinawa Red Cross Hospital

A case of urothelial carcinoma containing micropapillary variant in the urinary bladder is reported. The micropapillary bladder carcinoma is a rare variant of urothelial carcinoma and has an aggressive clinical course. A 45-year-old man complained of hematuria in October, 2009. He visited a hospital and was diagnosed with a bladder tumor. Transurethral resection of the bladder tumor was performed at the hospital. The transurethral resection demonstrated poorly differentiated adenocarcinoma invading the bladder muscle layer. Then he consulted our hospital. Our pathologist diagnosed the case as micropapillary variant of urothelial carcinoma in the urinary bladder. Accordingly, radical cystectomy and pelvic lymph nodes dissection were performed. After the operation, he received three courses of gemcitabine and cisplatin as adjuvant chemotherapy. The patient remains free of tumor recurrence and metastasis for 28 months after the cystectomy.

(Hinyokika Kiyo 58 : 279-282, 2012)

**Key words :** Urothelial carcinoma, Micropapillary variant

## 緒 言

膀胱尿路上皮癌 micropapillary variant (MPV) は、1994 年 Amin ら<sup>1)</sup>により初めて報告された稀な膀胱尿路上皮癌の亜型で、通常の尿路上皮癌より進展が早く、高率に転移を来し予後不良と報告されている<sup>1-4)</sup>。しかし近年、stage I 期症例においては BCG 膀胱内注入療法などで膀胱を温存するより、早期に膀胱全摘出術を施行すると、これまでより予後の改善が期待できるという報告がなされた<sup>5)</sup>。今回われわれは、膀胱尿路上皮癌 MPV を 1 例経験したので、文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者 : 45歳, 男性

主訴 : 肉眼的血尿

既往歴・合併症 : 特記事項なし

喫煙歴 : 20本/日×20年

現病歴 : 2009年10月より肉眼的血尿を認め、同年11

月前医を受診した。膀胱腫瘍と診断され経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-BT) を施行し、筋層浸潤を伴う低分化型腺癌と診断された。同年12月治療目的で当科紹介受診となった。

受診時現症 : 身長 165 cm, 体重 70 kg, 血圧 128/76 mmHg, 脈拍 72 bpm, 体温 36.4℃。表在リンパ節は触知せず。

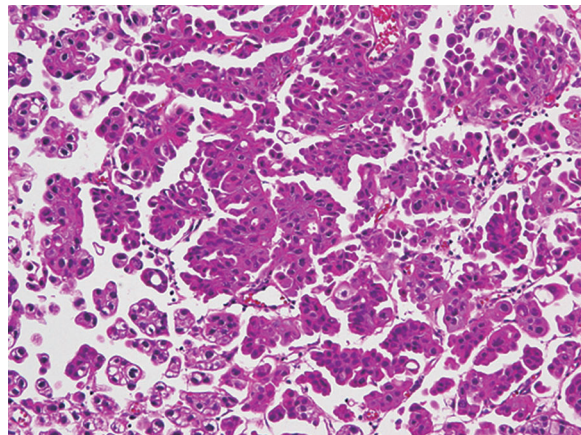
検査所見 : 血算・血液生化学検査では明らかな異常所見を認めず。尿沈渣は赤血球 40~49 /hpf, 白血球 40~49 /hpf, 尿細胞診は class III であった。

膀胱鏡所見 : 膀胱後壁と左側壁から頂部にかけて手術痕と周辺の粘膜不整を認めたが、明らかな隆起性病変は認めなかった。

画像所見 : 胸腹部 CT では膀胱後壁から頂部までの壁肥厚を認めたが、リンパ節転移や他臓器転移は認めず、骨シンチで異常集積を認めなかった。以上から臨床病期は T2N0M0 と診断した。

病理組織所見 : 前医での病理組織標本を当院病理部で再検査し、病変部の粘膜表面から筋層にかけて広範

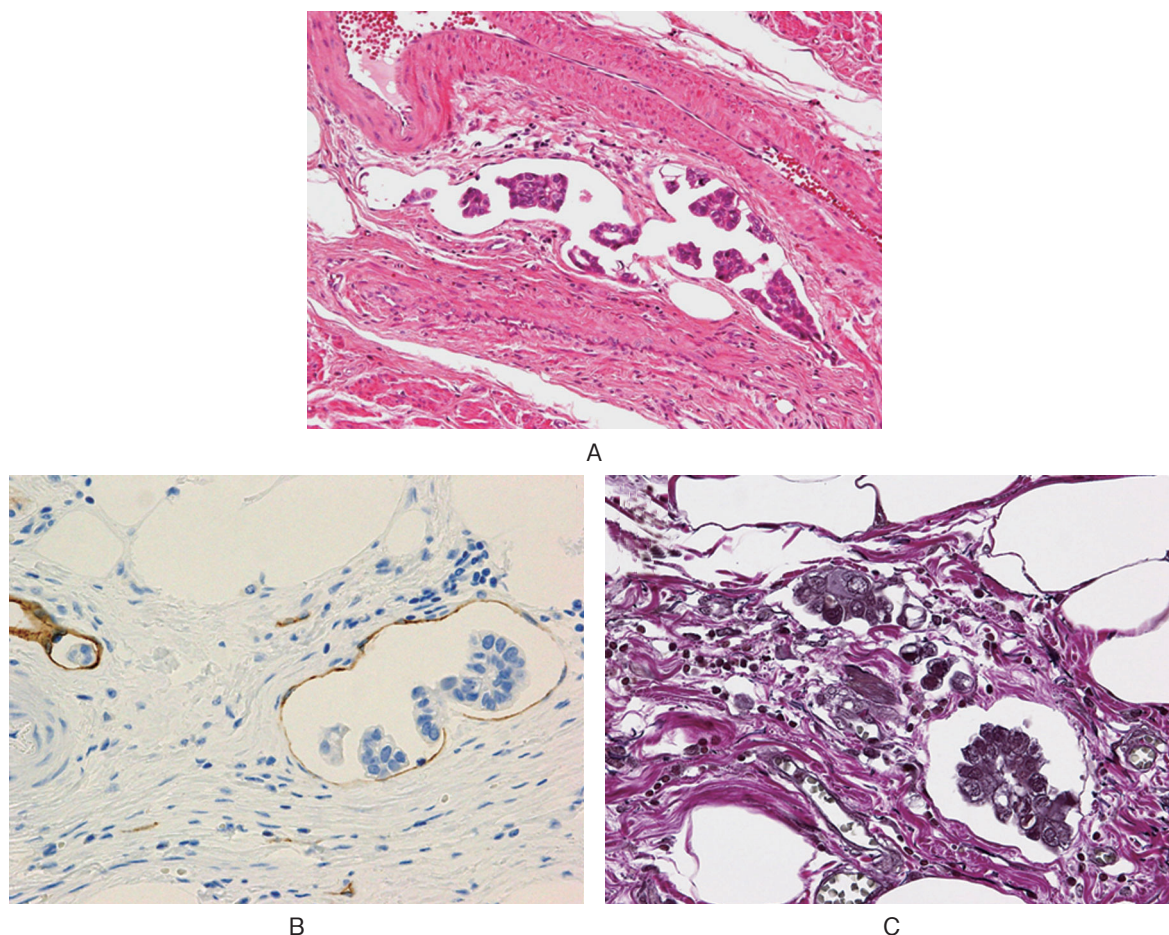
囲に異型の強い腫瘍細胞の浸潤性増殖像を認めた。乳頭状構造をとる urothelial carcinoma (UC) のほかに、腫瘍細胞の20%に微小な細胞が巣状に並んだ構造を裂隙内に認め、UC の micropapillary variant (MPV) (Fig. 1) と診断された。ごく一部の腫瘍細胞が腺管に類似



**Fig. 1.** Microscopic findings in the transurethral resected bladder tumor specimen (HE stain  $\times 200$ ). Small papillary clusters of tumor cells occupy clear spaces in stroma.

した形態を示したが、明らかな腺管構造とは異なり腺癌は否定された。腫瘍細胞のリンパ管浸潤を認めたが、脈管浸潤は認めなかった。

受診後経過：2010年2月膀胱全摘出術、回腸導管造設術、標準骨盤内リンパ節郭清術を施行した。摘出標本では粘膜上皮に広く carcinoma in situ (CIS) を認めた。筋層内と筋層～膀胱漿膜の間に高度な線維性脂肪組織変化を認めた。MPV のリンパ管浸潤が疑われたため (Fig. 2A), 免疫組織化学染色としてリンパ管を証明する D2-40 染色と脈管を証明する Elastica van Gieson (EVG) 染色を行った。D2-40 染色陽性 (Fig. 2B) かつ EVG 染色陰性 (Fig. 2C) であったことから、MPV のリンパ管浸潤が証明された。膀胱漿膜外の膀胱周囲脂肪組織への腫瘍細胞浸潤は認めなかった。摘出膀胱組織の腫瘍内 MPV 占拠率は1%未満であった。左閉鎖リンパ節転移を認め、lymph node density は4.8%、転移リンパ節の腫瘍内 MPV 占拠率は7%であった。以上から最終病理診断は UC, MPV, grade3, pT2a, pN1, INF- $\beta$ , ly1, v0, ew0 となった。術後 gemcitabine-cisplatin (GC) 療法を3コース施行し、術後28カ月経過した現在まで再発および転移を認



**Fig. 2.** Microscopic findings in the lymph vessels. Micropapillary carcinoma cells are lying in lymph vessels (H & E stain (A)). Lymph vessels are positive on D2-40 stain (B), but negative on EVG stain (C).

めていない。

## 考 察

膀胱尿路上皮癌 MPV は全 UC の0.7~2.2%に認め男女比は5:1と報告されている<sup>1-2)</sup>。リンパ管や脈管浸潤, 筋層浸潤を早期に來たしやすく<sup>1-5)</sup>診断時や膀胱全摘出術時にはすでに病期進行やリンパ節転移を認めることが多いとされている<sup>5,6)</sup>。その組織像は卵巣漿液性腫瘍に類似し, 微細な糸状または小乳頭状腫瘍細胞が間質に浸潤し, リンパ管腔に似た裂隙形成が細胞胞巣周囲に認められるのが特徴とされている<sup>1-5,7)</sup>。また UC や squamous cell carcinoma, CIS などと混在し, 腫瘍組織内における MPV 占拠率は10%未満からほぼ100%と幅広く報告されている<sup>4,5,8-12)</sup>。

膀胱尿路上皮癌 MPV についてのこれまでの文献は, われわれが調べた範囲では単一施設での後向き研究や症例報告のみである。Kamat ら<sup>5)</sup>は, これまでの報告では最多の症例数となる100例を集計・解析し, 5年全生存率54%, 10年全生存率27%と報告している。その報告では非筋層浸潤群 (Ta, T1, CIS) のうち, BCG 膀胱内注入療法を施行した症例の67%が筋層以上へ進展し, うち22%に転移性病変を認め, 進展期間の中央値は8カ月と非常に短期間であった。また非筋層浸潤群のうち, 筋層へ進展してから膀胱全摘した群の5年癌特異生存率は60%であったのに対し, TUR-BT による病理診断後すぐに膀胱全摘出術を施行した群は72%と, 速やかに膀胱全摘出術を施行した群がやや予後がよい傾向を認めた。さらに局所進行群 (T2, T3, T4a) の平均生存期間が67.9カ月にに対し, 筋層へ進展してから膀胱全摘した非筋層浸潤群の生存期間中央値は61.7カ月であった。以上から彼らは, 膀

胱尿路上皮癌 MPV の非筋層浸潤群に対する治療方針としては, BCG 膀胱内注入療法などによる膀胱温存より, 早期の膀胱全摘出術を推奨するとしている。次に彼らの局所進行症例では, 膀胱全摘出術後の病理診断で術前診断より病期が進展していた症例を53%, 術前画像診断では認めていなかったリンパ節転移を27%に認めており, 本邦の報告例でも8例中2例 (松本ら<sup>13)</sup>と自験例) に術後病理診断で病期の進展を認めたことから, MPV の進行が早いことが伺える。局所進行症例の治療方針として, 術前化学療法を施行するべきか, 即時に膀胱全摘出術および術後化学療法を行うべきか, 有効な化学療法のレジメンは何かなどについては, 症例数が少ないため, これまでに十分な検討をされた報告はない。本症例では MPV 成分が比較的少なく, UC, CIS の混在を認めたことから, 術後化学療法として GC 療法を選択した。術後リンパ節転移陽性と診断された症例であったが, 術後28カ月間再発・転移を來たしていないことから, 術後 GC 療法が有効であった可能性が推測される。切除不能例に対する放射線治療や化学療法などの集学的治療の効果について, 一定の見解はまだない。局所浸潤以上の MPV 進行症例への治療方針については今後の検討課題である。

膀胱尿路上皮癌 MPV の本邦報告例は自験例を含め8例あり (Table 1), 平均年齢は69.3歳だった。症例1, 3のように病理診断後1年以内に死亡という早い経過をたどる症例がある一方, 骨盤内リンパ節転移症例に対し集学的治療を行い術後30カ月の生存が得られている症例4や<sup>13)</sup>, TUR-BT 後42カ月目に骨盤内リンパ節転移を診断され, 集学的治療によって病変が消失した症例6<sup>14)</sup>, 膀胱全摘出術後1カ月目の局所

**Table 1.** Summary of previously reported cases of micropapillary bladder carcinoma in Japan

| No | 報告年  | 報告者         | 年齢 | 性 | Stage       | 治療                                         | 再発・転移時期             | 転帰                                |
|----|------|-------------|----|---|-------------|--------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 1  | 2004 | Sugino ら    | 77 | M | T1N2M1      | 術前化学療法2コース, 膀胱全摘出術                         | 術後3カ月目, 局所再発        | 術前化療から7カ月後死亡 (剖検: 腹膜・肺転移あり)       |
| 2  | 2005 | Nishizawa ら | 80 | F | T3bN0M0     | 化学療法 MVAC 1コース, 放射線治療 40 Gy, BCG 膀胱内注入     | 治療後14カ月目, 局所再発      | 20カ月後死亡                           |
| 3  | 2006 | Kuroda ら    | 66 | M | T2≤N (+) M0 | 膀胱全摘出術のみ                                   | 不明                  | 術後8カ月後死亡                          |
| 4  | 2007 | 松本ら         | 61 | M | pT2pN2M0    | 術前動注化学療法 (CDDP + ADM), 放射線治療 28 Gy, 膀胱全摘出術 | なし                  | 術後30カ月目生存                         |
| 5  | 2008 | Ohtsuki     | 83 | M | T4NxMx      | TURBT 後は記載なし                               | 記載なし                | 記載なし                              |
| 6  | 2008 | 小泉ら         | 67 | F | T1N0M0      | TURBT のみ                                   | 術後42カ月後, 両側骨盤リンパ節転移 | MVAC 1コース + 放射線治療 60 Gy 後, 6カ月目生存 |
| 7  | 2011 | 鈴木ら         | 75 | M | pT3bN0M0    | 膀胱全摘出術                                     | 術後1カ月目, 局所再発        | 放射線治療 60 Gy 後, 18カ月生存             |
| 8  | 2012 | 自験例         | 45 | M | pT2pN1M0    | 膀胱全摘出術 術後化学療法 (GEM + CDDP) 4コース            | なし                  | 術後24カ月目生存中                        |

CDDP: cisplatin, ADM: adriamycin, GEM: gemcitabine.

再発に対し放射線治療を施行し18カ月間再発・転移を認めていない症例<sup>7,15)</sup>など、比較的良好な経過の報告も認められた。これまでに予後規定因子として、腫瘍内 MPV 占拠率が考えられている<sup>3,4)</sup>。本症例の腫瘍内 MPV 占拠率は TUR-BT 標本で20%、膀胱全摘出術標本で1%未満であり術後28カ月目まで再発・転移を認めていないが、本邦の報告例をみると、症例1が約50%、症例3が80%の腫瘍内 MPV 占拠率を認め、術後1年以内に死亡している。一方症例7は、腫瘍内 MPV 占拠率が90%を占めていたが、前述のように良好に経過している。症例5は10%未満であったが予後は記載がなく、その他の症例は記載がなかった。海外の報告では腫瘍内 MPV 占拠率が50%以上を占めると死亡リスクが2.4倍に上昇するという報告<sup>4)</sup>がある。MPV の膀胱内占拠部位と予後についての報告はない。腫瘍内 MPV 占拠率と予後の関連については、今後も注目すべき検討課題である。

## 結 語

膀胱尿路上皮癌 MPV は稀であるため、その治療方針や予後因子など、まだ不明かつ不確かな要素が多いが、海外からは stage I 期の治療方針について予後の改善が期待される1つの指針が報告されてきており、本邦でも継続的な症例の蓄積と検討を行う努力が必要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, et al.: Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* **18**: 1224-1232, 1994
- 2) Johansson SL, Borghede G and Holmang S: Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol* **161**: 1798-1802, 1999
- 3) Samarutunga H and Khoo K: Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* **45**: 55-64, 2004
- 4) Alvarado-Cabrero I, Sierra-Santesteban FI, Mantilla-Morales A, et al.: Micropapillary carcinoma of the urothelial tract: a clinicopathologic study of 38 cases. *Ann Diagn Pathol* **9**: 1-5, 2005
- 5) Kamat AM, Dinney CPN, Gee JR, et al.: Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* **110**: 62-67, 2007
- 6) Nicolas MM, Jagirdar JS, Arisco AM, et al.: Micropapillary carcinoma of the urinary bladder: report of a case and review of its cytologic features. *Diagn Cytopathol* **39**: 784-787, 2011
- 7) John NE: Micropapillary variant. In: Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs; World Health Organization Classification of Tumours. Edited by John NE, Guidi S, Jonathan IE, et al. 2nd ed, pp 100, IARC Press, Lyon, 2004
- 8) Kim MJ, Hong SM, Jang SJ, et al.: Invasive colorectal micropapillary carcinoma: an aggressive variant of adenocarcinoma. *Hum Pathol* **37**: 809-815, 2006
- 9) Kuroda N, Tamura M, Ohara M, et al.: Invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical study of neoplastic and stromal cells. *Int J Urol* **13**: 1015-1018, 2006
- 10) Lopez-Beltran A, Montironi R, Blanca A, et al.: Invasive micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol* **41**: 1159-1164, 2010
- 11) Sugino Y, Neguro H, Iwamura H, et al.: Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol* **11**: 792-794, 2004
- 12) Trabelsi A, Stita W, Soumaya R, et al.: Micropapillary carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *Can Urol Assoc J* **2**: 540-542, 2008
- 13) 松本真由子, 田路澄代, 森實修一, ほか: Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the bladder の1例. *泌尿器外科* **20**: 821-824, 2007
- 14) 小泉孔二, 入江恭子, 横山 仁, ほか: 放射線治療が著効した micropapillary tumor を含む pT1 膀胱癌リンパ節転移の1例. *日泌尿会誌* **99**: 652-655, 2008
- 15) 鈴木賢次郎, 島田哲也, 海老根 崇, ほか: 膀胱癌 Micropapillary variant に対する膀胱全摘後の局所再発に対して、放射線治療が奏功した1例. *泌尿紀要* **57**: 577-579, 2011

(Received on December 13, 2010)

(Accepted on November 18, 2011)