

膀胱原発腺癌 Mucinous subtype の 1 例

木山 祐亮¹, 関井 洋輔¹, 井之口舜亮¹松村 聡一¹, 北風 宏明¹, 本郷 祥子¹奥見 雅由¹, 高田 晋吾¹, 安岡 弘直²¹大阪警察病院泌尿器科, ²大阪警察病院病理診断科A CASE OF PRIMARY ADENOCARCINOMA
MUCINOUS SUBTYPE OF THE BLADDERYusuke KIYAMA¹, Yosuke SEKII¹, Shunsuke INOUCHI¹,
Soichi MATSUMURA¹, Hiroaki KITAKAZE¹, Shoko HONGO¹,
Masayoshi OKUMI¹, Shingo TAKADA¹ and Hironao KITAOKA²¹The Department of Urology, Osaka Police Hospital²The Department of Pathology, Osaka Police Hospital

A 48-year-old man who presented with asymptomatic gross hematuria in July 202X had been followed up without treatment. In January 202X, he was referred to our department due to the exacerbation of his hematuria. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging revealed bladder cancer suggested bilateral seminal vesicle and prostate invasion, and enlarged right internal and external iliac lymph nodes. The pathological diagnosis was mucinous bladder adenocarcinoma. Prostate biopsy results were negative. Upper and lower gastrointestinal examinations were unremarkable. We suspected bladder cancer cT4aN2M0. In March 202X+1, the patient underwent robotic-assisted laparoscopic total bladder resection, pelvic lymph node dissection, and intracorporeal urinary tract modification (ileal conduit creation). The final diagnosis was primary mucinous adenocarcinoma pT4aN2M0 of the bladder. Given the heightened risk of recurrence, the patient was administered a three-month course of oxaliplatin and capecitabine (XELOX) as adjuvant postoperative chemotherapy. The patient remains free of progression at 8 months postoperatively. Adenocarcinoma of the bladder is an exceedingly rare entity, with no established chemotherapeutic protocols. Primary mucinous adenocarcinoma of the bladder is even more exceptional. Presently, only regimens similar to those for colorectal cancer or adenocarcinoma of unknown primary, including 5-fluorouracil, are considered. In our particular case, we elected to pursue XELOX therapy, aligning with the principles governing the management of colorectal cancer.

(Hinyokika Kyo 70 : 89-92, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_4_89)

Key words : Mucinous bladder adenocarcinoma, XELOX therapy

緒 言

今回われわれは膀胱 mucinous adenocarcinoma に対するロボット支援膀胱全摘除術後、補助化学療法として XELOX 療法を行った症例を経験した。本症例について、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 48歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 脳性麻痺 (右半身に軽度麻痺残存), 尿管結石, 過活動膀胱

現病歴 : 頻尿・残尿感に対し近医で加療していた。202X年7月に肉眼的血尿を認めたが、無治療で経過観察していた。

202X+1年1月血尿増悪のため当科紹介受診。

初診時現症 : 血圧 141/70 mHg, 脈拍76/分, 体温 36.7°C, 酸素飽和度98%。身体所見に特記事項なし。

初診時血液生化学検査 : WBC 5,000/ μ l, RBC 4.89×10^6 / μ l, Hb 13.6 g/dl, Plt 3.44×10^5 / μ l, Na 143 mEq/l, K 3.8 mEq/l, BUN 22.0 mg/dl, Cre 0.90 mg/dl, AST 32 U/l, ALT 28 U/l, γ -GTP 14 U/l, ALP 86 U/l, LDH 184 U/l, CK 324 U/l, Alb 4.2 g/dl, CRP 0.11 mg/dl.

(腫瘍マーカー) CEA 9.7 ng/ml (正常値 0~5.0 ng/ml), CA19-9 58.0 U/ml (正常値 0~37 U/ml), PSA 1.05 ng/ml.

尿検査 : 尿蛋白 +/-, 尿鮮血 2+, 亜硝酸塩 -, 白血球反応 -, 赤血球 20~29/HPF, 白血球 <1/HPF, 細菌 (-), 硝子円柱 (-), 尿細管上皮 (-), 尿路上皮 <1/HPF

尿細胞診 : Class III

画像所見：

腹部超音波：膀胱三角部から右側壁にかけて腫瘤を認めた。

膀胱鏡：膀胱頸部に表面に壊死を伴う非乳頭型広基性腫瘍を認めた。

骨盤部造影MRI：膀胱内にT2強調像で低信号を呈する腫瘤性病変を認め、前立腺の右葉底部の移行域・辺縁域、また、両側精嚢への浸潤を認めた (Fig. 1)。右内腸骨・外腸骨リンパ節腫脹を認めた (Fig. 2)。

治療経過：上記画像検査から cT4aN2M0 の膀胱癌の診断で202X + 1年2月にTURBT および前立腺生検を施行した。TURBT の病理組織検査結果では、HE 染色にて粘液貯留と共に、粘液産生を伴う異型細胞が増生する像を認めた。免疫染色では、CK20, CDX-2, SATB2, β -catenin が陽性であり、腸型形質を示す膀胱原発腺癌、大腸癌が鑑別に挙がる像であっ

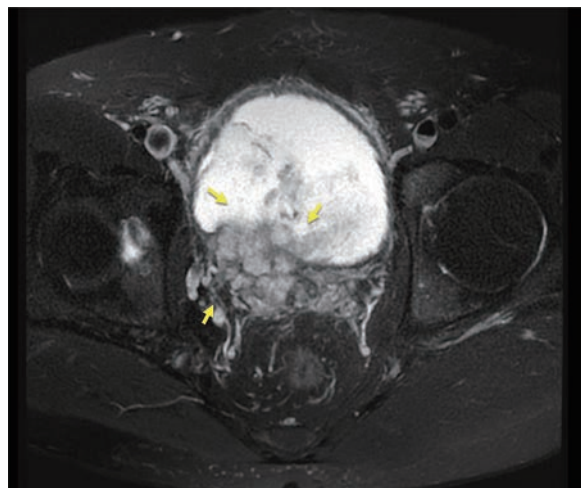


Fig. 1. Contrast-enhanced MRI image showing the enhanced bladder mass infiltrating the prostate (arrows indicate the mass).

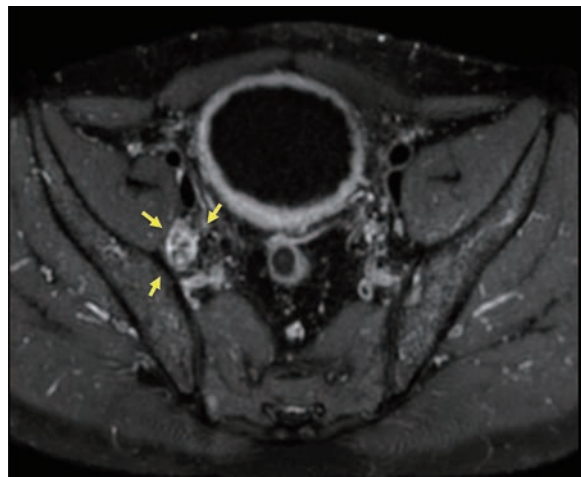


Fig. 2. Contrast-enhanced MRI image showing enlarged right internal iliac lymph nodes (arrows indicate the mass).

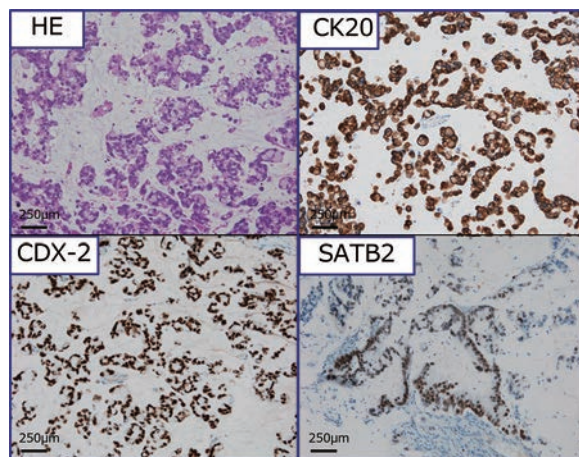


Fig. 3. HE and immunostaining of TUR specimen showing mucinous adenocarcinoma.

た。CK7 や NKX3, 1 は陰性であった (Fig. 3)。前立腺生検結果は陰性であった。上部・下部消化管内視鏡や PET-CT では、消化管原発を疑う所見は認めなかった。

膀胱原発 mucinous adenocarcinoma と確定診断し、202X + 1年3月にロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術、骨盤内リンパ節郭清 (両側閉鎖・内・外・総腸骨リンパ節) および体腔内尿路変向 (回腸導管造設術) を施行した。手術時間は421分、出血は1,410 ml であった。

病理組織学的検査結果では、膀胱に主座を有する病変で、異型腺上皮細胞が粘液貯留巣中に浮遊状に増生する、adenocarcinoma, mucinous subtype の像を認め、両側内腸骨リンパ節、右外腸骨リンパ節転移を認めた。膀胱原発 mucinous adenocarcinoma pT4aN2M0 と診断した。

術後補助化学療法として202X + 1年5月より3コースのXELOX療法 (Oxaliplatin 21日サイクル, Capecitabine 14日間投与) を施行した。術後11カ月現在、再発なく経過中である。

考 察

膀胱腺癌は非常に稀であり、膀胱腺癌は膀胱悪性腫瘍の0.5～2%を占める¹⁾。膀胱腺癌の subtype には、enteric (colonic or intestinal), mucinous, signet ring cell, not otherwise specified, mixed patterns の5つが特定されており²⁾、その内 mucinous subtype は膀胱原発腺癌の約20%を占める^{3,4)}。50歳以上に多く、粘液性上皮腫から粘液性腺腫、粘液性腺癌へと進行する⁵⁾。膀胱尿路上皮の腸管形質転換が発生に関与しているという仮説もあるが、明らかにはなっていない⁵⁾。

尿路上皮癌と比較して、mucinous subtype などの subtype を含んだ膀胱腺癌の病因、臨床経過、治療、予後に関する研究や報告は少ない⁶⁾。そのため、本報

告では主に膀胱腺癌について考察を加える。

危険因子として、尿路結石などの慢性刺激、閉塞、膀胱炎、子宮内膜症、住血吸虫症、膀胱外反症、尿膜管遺残症などが挙げられる^{1,7,8)}。

原発巣として膀胱は稀であることから、診断時には大腸癌や婦人科腫瘍など、他癌種の転移の除外が必要である¹⁾。本症例で施行したように、造影 MRI 検査や上部・下部消化管内視鏡検査、PET-CT 検査による全身検索が推奨される。

臨床症状は、一般的な膀胱腫瘍と同様に、血尿、下腹部痛、排尿障害などが主な症状で、特異的な症状はない⁷⁾。腺癌細胞が深部筋層に浸潤して増殖するため、症状の発現が遅く、診断が遅れて予後が悪くなることがあるとされる⁹⁾。

化学療法や放射線療法には反応性が低く、現状手術が最も効果的な治療選択肢であると考えられている^{1,10)}。病期と悪性度を調整した場合、非転移性筋層浸潤性膀胱腺癌と尿路上皮癌において、手術を受けた患者の癌特異的死亡率には有意差がないことが報告されている¹¹⁾。そのため、早期診断を行い、根治的な治療を提供することが重要である¹¹⁾。

膀胱腺癌の全身化学療法については、症例数が少ないため確立されたレジメンはなく、有効な薬剤として 5-Fluor-Uracil, その他にイホスファミド、パクリタキセル、シスプラチンなどの投与が考慮されている¹²⁾。Hong らは中央値57歳の14人の膀胱腺癌に対し MVAC や EP などを用い、PFS 中央値 8 カ月と報告している¹³⁾。Moon らは中央値58歳の29人（内15人が尿膜管腺癌）に対し FOLFOX や MVAC を用い、PFS 中央値10.6カ月と報告している¹²⁾。これらの報告は、転移を有する膀胱腺癌の予後が非常に悪いものであることを示唆している。

膀胱腺癌は術後も再発、転移のリスクが非常に高いと考えられており、術後補助化学療法が検討される¹⁴⁾。しかしながら、この補助化学療法については、さらに治療についてのエビデンスに乏しい。現在までに数例の症例報告があるのみである。森中らの報告では、膀胱腺癌 pT3aN1M0 に対し、膀胱全摘術後に補助化学療法として GC 療法を 3 コース施行したが、術後 9 カ月で骨盤内播種およびリンパ節転移を認めた¹⁵⁾。

Annemarie らの症例では、膀胱腺癌 pT3aN0M0 に対し、50.4 Gy の分割照射と 5-FU (1,000 mg/m²) による術後補助放射線化学療法を施行し、その後無再発で経過している¹⁴⁾。

症例数も比較的多い大腸腺癌では、術後補助化学療法のレジメンとして、XELOX 療法 (Capecitabine + Oxaliplatin) または FOLFOX 療法 (5-Fluor-Uracil + Oxaliplatin + Leucovorin) の選択が推奨されている¹⁶⁾。

また、大腸癌においては、Performance Status や経口摂取に問題のない自験例のような症例では、CV ポート造設の必要がある FOLFOX 療法よりも XELOX 療法が選択されることが多い¹⁷⁾。両者の生存率に有意な差はないとされており、また、3 カ月または 6 カ月の投与のいずれでも有意差はないとされている¹⁷⁾。膀胱腺癌の症例におけるレジメンの選択についてのエビデンスは乏しいが、膀胱腺癌 mucinous subtype のような、大腸癌に免疫プロファイルが類似している場合に、消化管腺癌と同様のレジメンを選択することについては一考の余地があると考ええる。ただし、治療方針選択については、泌尿器科のみならず、他科とも十分議論の上の選択が望ましい。

本症例では、院内での十分な議論の上、大腸癌に倣ったレジメン選択を行った。CV ポート造設の必要がある FOLFOX 療法ではなく XELOX 療法を選択・施行した。術後11カ月現在無再発で経過している。安全性や有効性の検証にはさらなる長期のフォローアップが必要である。

結 語

膀胱原発腺癌 mucinous subtype に対し、XELOX 療法による術後補助化学療法を行い、無増悪で経過している 1 例を経験した。レジメン選択のエビデンスが乏しい場合、免疫プロファイルが類似している癌種に倣ったレジメン選択も考慮すべきと考えられる。

本症例は第251回日本泌尿器科学会関西地方会（兵庫）で報告した。

文 献

- 1) Sigalas K, Tyrirtzis SI, Trigka E, et al.: A male presenting with a primary mucinous bladder carcinoma: a case report. *Cases J.* 2010;3(2,article 49) doi:10.1186/1757-1626-3-49
- 2) Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al.: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* **67**: 2165-2172, 1991
- 3) Tatli AM, Uysal M, Goksu SS, et al.: Primary mucinous adenocarcinoma of the bladder: complete response with FOLFOX-4 regimen. *Med Oncol* **29**: 1935-1937, 2012
- 4) Tsironis G and Bamias A: Treating bladder adenocarcinoma. *Transl Androl Urol* **7**: 699-701, 2018
- 5) Bruno M, Julia D, Rachel S, et al.: Mucinous bladder adenocarcinoma: case report and literature review. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Urology* **2015**: 783109, 2015
- 6) Pan X, Jin L, He T, et al.: Mucinous adenocarcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol* **5**: 447-448, 2016
- 7) Eble J, Sauter G, Epstein JI, et al.: Pathology and

- Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France : IARC Press, 2004. World Health Organization Classification of Tumours
- 8) Epstein JI, Amin MB, Reuter VE : Glandular Lesions. In : Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, editors. Biopsy Interpretation of the Bladder. 2nd edition. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins ; 180-213, 2010
- 9) Dadhania V, Czerniak B, Guo CC, et al. : Review article adenocarcinoma of the urinary bladder. *Am J Clin Exp Urol* **3** : 51-63, 2015
- 10) Baffigo G, Delicato G, Bianchi D, et al. : Mucinous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Am J Case Rep* **13** : 99-101, 2012
- 11) Lughezzani G, Sun M, Jeldres C, et al. : Adenocarcinoma versus urothelial carcinoma of the urinary bladder: comparison between pathologic stage at radical cystectomy and cancer-specific mortality. *Karakiewicz Urology* **75** : 376-381, 2010
- 12) Moon JK, Young SM, Sung YO, et al. : Retrospective analysis of palliative chemotherapy for the patients with bladder adenocarcinoma : Korean Cancer Study Group Genitourinary and Gynecology Cancer Committee. *Korean J Intern Med* **33** : 383-390, 2018
- 13) Hong JY, Choi MK, Uhm JE, et al. : Palliative chemotherapy for non-transitional cell carcinomas of the urothelial tract. *Med Oncol* **26** : 186-192, 2009
- 14) Annemarie U, Carl LB, Arne S, et al. : Primary bladder adenocarcinoma : case report with long-term follow-up. *Urol Case Rep* **18** : 64-66, 2018
- 15) 森中啓文, 藤井智浩, 常 泰輔, ほか : 原発性膀胱腺癌術後再発に対して Pembrolizumab の投与を含む集学的治療をおこなった 1 例. *西日泌尿* **84** : 308-312, 2022
- 16) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. : Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* **30**, **352** : 2696-2704, 2005
- 17) André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. : Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): Final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* **21** : 1620-1629, 2020

(Received on June 7, 2023)
(Accepted on December 20, 2023)