

術前化学療法および根治的膀胱全摘除術から 4年間無再発の膀胱 cT3bN2M0 Pleomorphic giant cell carcinoma の1例

木村 博子^{1*}, 植村 祐一¹, 恵 謙^{1**}
橘 充弘², 福澤 重樹¹

¹市立島田市民病院泌尿器科, ²市立島田市民病院病理診断科

A CASE OF cT3bN2M0 PLEOMORPHIC GIANT CELL CARCINOMA OF THE BLADDER WITHOUT RECURRENCE AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND RADICAL CYSTECTOMY FOR 4 YEARS

Hiroko KIMURA¹, Yuichi UEMURA¹, Yuzuru MEGUMI¹,
Mitsuhiro TACHIBANA² and Shigeki FUKUZAWA¹

¹The Department of Urology, Shimada Municipal Hospital

²The Department of Diagnostic Pathology, Shimada Municipal Hospital

Pleomorphic giant cell carcinoma of the bladder is a highly malignant subtype and its prognosis is very poor. Among 22 previously reported cases, 14 cases were diagnosed as muscle-invasive tumors and the 10 patients died within 1.5 years after the initial diagnosis. We herein report a long-surviving patient with cT3bN2M0 pleomorphic giant cell carcinoma of the bladder without recurrence. A 73-year-old man presented with macroscopic hematuria and cystoscopy revealed a papillary nodular tumor 45 millimeters in diameter at the right bladder wall. Bilateral external iliac lymph node metastases were found on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). The histopathological diagnosis of the transurethral resection specimen was pleomorphic giant cell urothelial carcinoma, high-grade, G3, pT2 or higher. The pleomorphic giant cells were composed of large epithelioid cells with single or multiple bizarre nuclei. The patient underwent 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy using gemcitabine and cisplatin. Follow-up CT and MRI revealed disappearance of iliac lymph node metastases. Laparoscopic radical cystectomy and lymphadenectomy were performed. The histopathological diagnosis was pleomorphic giant cell urothelial carcinoma, ypT3aN0M0, RM0. Giant cells were found in 70% of the tumor. No recurrence has been found for 4 years after surgery. If neoadjuvant chemotherapy is effective, long-term survival without recurrence may be possible after radical cystectomy even in cases of muscle-invasive or N2 pleomorphic giant cell carcinoma of the bladder.

(Hinyokika Kijo 65 : 377-380, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_9_377)

Key words : Pleomorphic giant cell carcinoma, Bladder cancer

緒 言

膀胱の pleomorphic giant cell carcinoma (多形性巨細胞癌) は2004 年刊行 World Health Organization 分類において urothelial carcinoma with giant cells として記載された尿路上皮癌の1 亜型で¹⁾, これまで22例ときわめて稀で, 高悪性度かつ予後不良な亜型と報告されている²⁻⁴⁾.

今回われわれは膀胱原発 cT3bN2M0 pleomorphic giant cell carcinoma の1 例を経験した. 現在まで診断

から51カ月, 術前化学療法および根治的膀胱全摘除術後48カ月再発転移なく生存中である. リンパ節転移を伴った症例で治療後長期間予後良好である初めての報告であると考えられるので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例は73歳男性. 肉眼的血尿を主訴にかかりつけ医を受診, 腹部超音波検査にて膀胱内腫瘍を認め当科紹介受診となった. 膀胱鏡検査で膀胱右壁に径 45 mm の乳頭型広基性腫瘍を認めた. ほか, 左壁にも1カ所乳頭型小腫瘍を認めたが, CIS を疑わせる所見は認めなかった. 尿細胞診の結果は class V と陽性であった.

* 現: 京都大学泌尿器科

** 現: 浜松労災病院泌尿器科

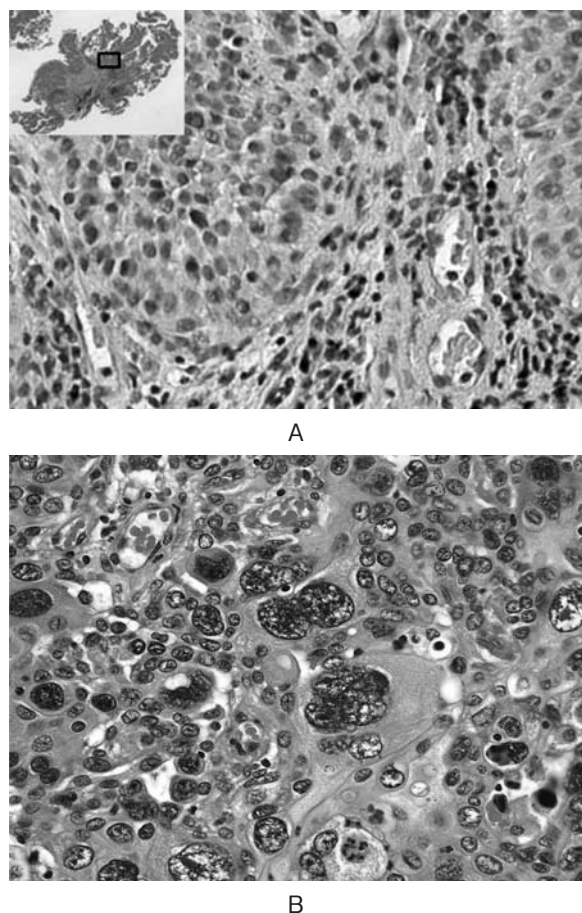


Fig. 1. HE staining ($\times 400$). A: The papillary urothelial carcinoma cells had high-grade nuclei. B: The pleomorphic giant cells were composed of large-sized epithelioid cells with single or multiple bizarre nuclei.

腫瘍マーカー CEA, CA19-9, SCC はいずれも正常値であった。

経尿道的切除標本の病理診断は pleomorphic giant cell urothelial carcinoma, high grade, G3, pT2 以上であった。また、左壁の乳頭型腫瘍は urothelial carcinoma, high grade, pTa であった (Fig. 1A)。右壁の主腫瘍では、筋層浸潤部において好酸性の細胞質を有し多形性に富む巨大な腫瘍細胞を多く認めた (Fig. 1B)。免疫組織化学染色を行った結果は AE1/AE3 (+), CK7 (+), CK20 (+ / -), EMA (+), p63 (-), vimentin (-), β hCG (-), AFP (-) であり、pleomorphic giant urothelial cell carcinoma についての報告と同様の染色結果であった。一方、 β hCG および AFP はいずれも陰性であること、CK7 および EMA が陽性であることから、合胞性栄養膜巨細胞 (syncytiotrophoblastic giant cells) および破骨細胞様巨細胞 (osteoclast-like giant cells) の存在は否定的であった。Ki-67 標識率は70%と非常に高値であった。また、CIS の随伴は認めなかった。骨盤部 MRI および胸腹部 CT 検査にて両側の外腸骨リンパ節転移を認

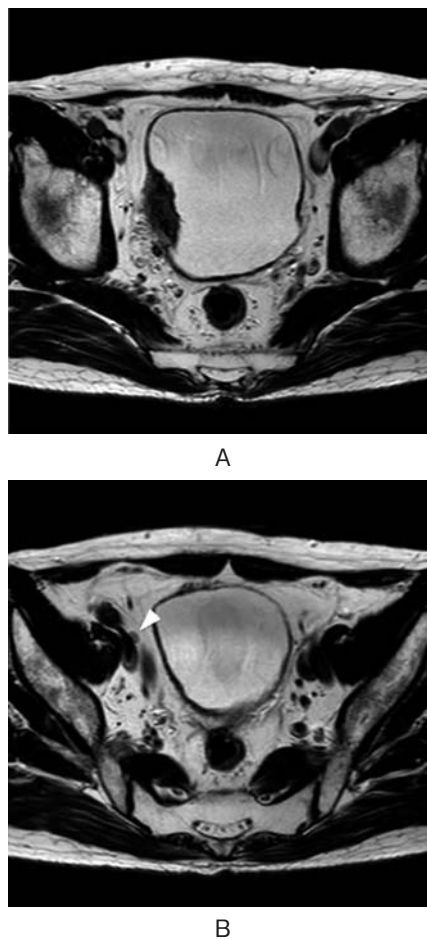


Fig. 2. MRI images at the initial diagnosis. A: An isolated nodular bladder tumor 45 millimeters in diameter at the right bladder wall. B: A white arrow head indicates one of the external iliac lymph node metastases.

め、膀胱右壁の病変は筋層外浸潤が疑われたことから cT3bN2M0 と診断した (Fig. 2)。

これまでの報告で長期生存している症例はリンパ節

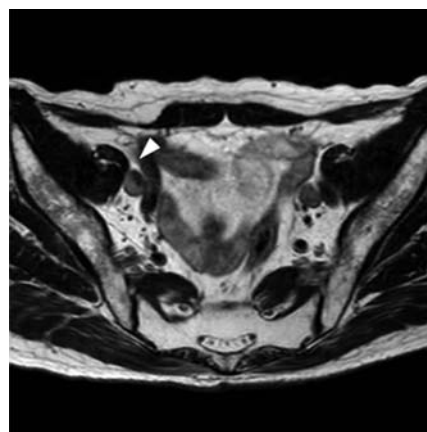


Fig. 3. An MRI image after neoadjuvant chemotherapy. The external iliac lymph node metastases disappeared after neoadjuvant chemotherapy.

転移を認めないか cT2 以下の症例であり, 本症例のようにリンパ節転移を伴っている cT3 以上の筋層浸潤癌の場合には集学的治療を要すると判断した. GC (ゲムシタビンおよびシスプラチン) 療法による術前化学療法 2 コース後の画像評価で, 原発腫瘍はほぼ変化なくリンパ節転移は消失したため (Fig. 3), 診断から 3 カ月後に腹腔鏡下根治的膀胱全摘除術, 骨盤リンパ節郭清術 (左右の総腸骨, 内腸骨, 外腸骨, 閉鎖リンパ節) および回腸導管造設術を行った.

全摘標本の病理診断は pleomorphic giant cell urothelial carcinoma (pleomorphic giant cell carcinoma component は 70%), ypT3aN0M0, ly1, v1, RM0 で郭清したリンパ節 28 個中に転移は認めなかった. そのため, 術後は経過観察の方針とし, 2~3 カ月ごとの尿細胞診検査および, 胸腹部 CT 検査を術後早期 2 年間は 3~4 カ月ごと, その後は 4~6 カ月ごとに行っている. 現在まで診断から 51 カ月, 根治的膀胱全摘除術後 48 カ月が経過したが無再発転移生存である.

考 察

膀胱原発 pleomorphic giant cell carcinoma は多形性に富んだ腫瘍細胞からなり, 肺原発 giant cell carcinoma と類似した形態を呈する¹⁻⁵⁾. 鑑別を要する他の重型

として osteoclast-like giant cell carcinoma および syncytiotrophoblastic giant cell carcinoma があり, その診断には免疫組織化学染色が有用である. Osteoclast-like giant cells はマクロファージ系の間葉マーカーが陽性となり, syncytiotrophoblastic giant cells は β hCG などが陽性となる⁵⁻⁹⁾. 自験例の免疫組織化学染色の結果は上皮性のマーカーが陽性であり, β hCG 陰性, vimentin 陰性であったことから pleomorphic giant cell carcinoma と診断した. 尿路原発 pleomorphic giant cell carcinoma の場合, やはり予後不良な前立腺原発腫瘍の可能性もあるが¹⁰⁾, 本腫瘍は前立腺と離れた膀胱右壁に存在しており, 画像検査の結果にて他の臓器に腫瘍はなく膀胱原発病変と診断した.

膀胱原発 pleomorphic giant cell carcinoma の報告例のまとめを Table 1 に示す²⁻⁴⁾. 22 例中 14 例が診断時に筋層浸潤癌であることや, 転帰が明らかな 18 例中 10 例が診断時から 1.5 年以内に癌死していることから²⁻⁴⁾, 高悪性度で予後不良な重型である. 化学療法についての記載があった報告例はなく, 再発なしで経過したものは 2 例と少なく, cT1 もしくは cT3a だが N0 の症例であった.

自験例は筋層浸潤癌かつ画像検査にてリンパ節転移が疑われたことから集学的治療を要すると考えた. 術

Table 1. Characteristics of previously reported cases of pleomorphic giant cell urothelial carcinoma of the bladder

Case	Author	Year	Age	Sex	TMN clinical stage	Cystectomy	Outcome	Observation period (mo)
1	Lopez	2009	61	M	T4N1Mx	—	DOD	6
2			62	M	T3bN1Mx	—	DOD	10
3			62	M	T3bN1Mx	+	DOD	9
4			75	F	T3bNxMx	+	DOD	14
5			75	F	T4aN1Mx	+	DOD	17
6			55	M	T3bN0Mx	+	NED	74
7			59	M	T3aN1Mx	+	AWD	19
8			88	M	T3bN1Mx	—	AWD	11
9	Alexiev	2013	65	M	T3bNxM1	+	NA	NA
10	Samaratunga	2016	63	M	T3bN1Mx	+	DOD	10
11			87	F	T2NxMx	+	DOD	3
12			73	F	T1NxMx	—	NA	NA
13			69	M	T1NxMx	+	AWD	17
14			60	F	T2NxMx	— radiation	AWD	28
15			53	M	T1NxMx	+	NED	46
16			79	M	T1NxMx	—	DOD	7
17			60	M	T2NxMx	—	NA	NA
18			60	M	T3bNxMx	+	DOD	12
19			75	M	T1NxMx	—	AWD	15
20			93	F	T1NxMx	—	DOD	2
21			92	M	T1NxMx	—	AWD	34
22			74	M	T1NxMx	—	NA	NA
23	Present case	2019	73	M	T3bN2M0	+	NED	51

NED: no evidence of disease, AWD: alive with disease, DOD: died of the disease, NA: not available.

前化学療法のレジメンについては膀胱癌に準じて GC 療法としたが、効果不良であった場合には肺原発 giant cell carcinoma に準じた治療が選択肢となることを想定して治療を開始した。自験例では術前の GC 療法は有効であったが、Vetterlein らは variant を呈する膀胱癌で術前化学療法が有効であったのは神経内分泌腫瘍のみであったと報告している¹¹⁾。他の報告も含めて pleomorphic giant cell carcinoma に対する有効な術前化学療法のレジメンについてはまだ定まっていない^{2-4, 11)}。2017年 Roland らは、分子遺伝学的な解析手法により basal type の膀胱癌における白金製剤を用いた術前化学療法の有効性と効果予測可能性を報告した¹²⁾。将来的には亜型を含めた膀胱癌の治療選択においても、分子遺伝学的な解析手法により術前化学療法の効果予測が可能になると考えられ、今後の知見が待たれる。

結 語

膀胱原発 pleomorphic giant cell carcinoma は予後不良の重型と考えられるが、骨盤リンパ節転移を伴う筋層浸潤癌であっても術前化学療法が有効であった症例では、根治的膀胱全摘除術後、長期間無再発で生存する可能性があると考えられた。

文 献

- 1) Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al.: Infiltrating urothelial carcinoma. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. 3rd ed. pp 93-109, IARC Press, Lyon, 2004
- 2) Lopez-Beltran A, Blanca A, Montironi R, et al.: Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol **40**: 1461-1466, 2009
- 3) Alexiev BA, Papadimitriou JC, Chai TC, et al.: Polyomavirus (BK)-associated pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. Pathol Res Pract **209**: 255-259, 2013
- 4) Samaratunga H, Delahunt B, Egevad L, et al.: Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder: an extreme form of tumour de-differentiation. Histopathology **68**: 533-540, 2016
- 5) Samaratunga H and Delahunt B: Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Pathology **44**: 407-418, 2012
- 6) Baydar D, Amin MB and Epstein JI: Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. Mod Pathol **192**: 161-171, 2006
- 7) Priore SF, Schwartz LE and Epstein JI: An expanded immunohistochemical profile of osteoclast-rich undifferentiated carcinoma of the urinary tract. Mod Pathol **31**: 984-988, 2018
- 8) Dirnhofer S, Koessler P, Ensinger C, et al.: Production of trophoblastic hormones by transitional cell carcinoma of the bladder: association to tumor stage and grade. Hum Pathol **29**: 377-382, 1998
- 9) Campo E, Algaba F, Palacin A, et al.: Placental proteins in high-grade urothelial neoplasms: an immunohistochemical study of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, and pregnancy-specific beta-1-glycoprotein. Cancer **63**: 2497-2504, 1989
- 10) Parwani AV, Herawi M and Epstein JI: Pleomorphic giant cell adenocarcinoma of the prostate: report of 6 cases. Am J Surg Pathol **30**: 1254-1259, 2006
- 11) Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al.: Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer **123**: 4346-4355, 2017
- 12) Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al.: Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. Eur Urol **72**: 544-554, 2017

(Received on January 23, 2019)

(Accepted on May 17, 2019)