

集学的治療を行った扁平上皮への分化を伴う

膀胱尿路上皮癌

産業医科大学泌尿器科¹⁾ 中津市民病院泌尿器科²⁾ 新行橋病院泌尿器科³⁾湊 晶規^{*1)}・藤本直浩¹⁾・岩渕直人²⁾・原田修治³⁾

(受付日:2020年5月9日, 受理日:2020年6月19日)

抄録:

症例は、59歳の男性。頻尿および肉眼的血尿を主訴に来院した。CTにて右膀胱側壁に造影効果を伴う45 mm大の腫瘍を認めた。リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった。経尿道的膀胱腫瘍切除術を行い、病理組織学的診断は、筋層浸潤を認める扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌だった。GC療法(gemcitabine, cisplatin)2コース後、左鎖骨下リンパ節転移が出現した。PG療法(paclitaxel, gemcitabine)2コースとリンパ節への放射線外照射療法(40.0 Gy)を施行した。それぞれ治療効果を認め、特にリンパ節は、FDG-PET/CTにて集積がほぼ消失した。続いて膀胱局所への動注化学療法、PF療法(cisplatin, 5-FU)5コースと放射線外照射療法(60.0 Gy)を施行した。膀胱病変は経尿道的生検にて悪性所見なく完全奏効に至り、以後維持した。リンパ節への治療終了から5か月後、病変の増大を認めた。膀胱と同様に動注化学療法(3コース)を施行したが、治療効果は認めなかった。その後、病勢が著しく進行し、初診時から14か月後に癌死した。扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌の化学療法や放射線療法の効果に関する報告は少なく、若干の文献的考察を加えて報告する。

(西日泌尿. 82:397-403, 2020)

キーワード: 扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌, 膀胱癌, 化学療法, 放射線治療

緒 言

膀胱尿路上皮癌は、一部に組織異型を有する特殊型の存在が知られている¹⁾。そのうち、扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌(urothelial carcinoma with squamous differentiation: UCSD)は最も発生頻度が高い。決して稀ではないものの、その化学療法や放射線療法の治療成績の報告は少ない。今回我々はUCSDに対して、化学療法や放射線療法を組み合わせる集学的治療を行った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 59歳、男性**主訴** 頻尿、肉眼的血尿**既往歴** 完全房室ブロックにてペースメーカー留置中、アルコール性肝障害**家族歴** 特記事項なし**現病歴** 頻尿および肉眼的血尿を自覚し、2016年11

月当科初診となった。膀胱鏡にて右側壁に結節型広基性腫瘍を認めた。CTにて同部位に造影効果のある45 mm大の腫瘍を認めた。明らかなリンパ節腫大や遠隔臓器転移はなかった。経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-BT)を行い、病理組織学的診断は筋層浸潤を認める扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌であった。膀胱全摘除術を勧めたが、患者の意思が定まるのに時間を要したため、待機的に12月よりGC療法(gemcitabine, cisplatin)を2コース施行した。その治療中に左肩の疼痛が出現。画像上、左鎖骨下リンパ節腫大が出現し、生検および加療目的に、2017年1月入院となった。

入院時現症 身長149.6 cm, 体重56.2 kg, 血圧117/74 mmHg, 脈拍91/分・整, 体温36.1℃。左鎖骨部に有痛性の腫瘤を触知した。**血液学的検査所見** Cre 0.71 mg/dl, GFR 86 ml/分/1.73m², その他一般検血, 生化学および凝固検査では異常値を認めなかった。**尿検査所見** 尿沈渣にて赤血球20~29個/hpf, 白血球10~19個/hpfを認めた。細菌培養は陰性。尿細胞診はclass Vであった。

* 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
TEL 093-691-7446, FAX 093-603-8724

画像検査所見 造影CTで、膀胱右側壁に25 mm大 (TUR-BT 後) の造影効果のある腫瘍を認め、GC 療法前後で大きさは不変であった (Fig. 1A)。また、左鎖骨下に内部不均一な造影効果を伴う 50 mm 大のリンパ節腫大を認め、第1肋骨と腕神経叢への浸潤が疑われた (Fig. 2A, 2B)。FDG-PET/CT では、同部位に著明な集積を認めた (Fig. 3A)。

病理組織学的所見 GC 療法前の TUR-BT 標本を Fig. 4A に示す。異型細胞がシート状に配列して不規則な胞巣を形成して増殖し、角化を伴い扁平上皮への分化を示す浸潤性尿路上皮癌の像を呈しており、扁平上皮の組織異型の割合が8割を占めていた。Fig. 4B に左鎖骨下リンパ節に対するエコーガイド下針生検の標本を示す。膀胱と同様の異型細胞の増殖、個細胞角化も伴い、転移と診断した。

治療経過 リンパ節生検の結果より、GC 療法後の孤立性転移性膀胱癌の診断となった。2017年2月よりPG療法 (paclitaxel: 200 mg/m² (Day 1), gemcitabine: 1,000 mg/m² (Day 1, 8, 15)) を2コース、左鎖骨下リンパ節

転移に対して放射線外照射療法 (40.0 Gy) を併用した。治療後左肩の疼痛は消失した。2017年4月の画像評価にて、RECIST version 1.1 に準じた効果判定は、膀胱局所 (縮小率 34%) およびリンパ節 (縮小率 40%) とともに部分奏効 (PR) であり (Fig. 1B, 2C), FDG-PET/CT ではリンパ節の集積がほぼ消失した (Fig. 3B)。PG療法の有害事象として汎血球減少 (CTCAE v4.0 にて、Grade 2 の好中球減少, Grade 2 の貧血, Grade 4 の血小板減少) を認めた。特に血小板減少が遷延して輸血が頻回であったこと、転移病変の放射線感受性が良好であったことより、全身療法を休止し、膀胱局所への放射線併用動注化学療法を行うこととした。2017年5月より、膀胱局所に対して2週間ごとの動注 PF 療法 (cisplatin: 10 mg/body (Day 1), 5-FU: 500 mg/body (Day 1)) を5コース施行し、放射線外照射療法 (60.0 Gy) を併用した。骨髄抑制を含む重篤な有害事象を認めることなく治療を完遂した。2017年7月の画像評価にて膀胱の腫瘍病変は平坦化し (縮小率 100%) (Fig. 1C), さらに病変部の経尿道的切除を行ったが、viable cell は認めず

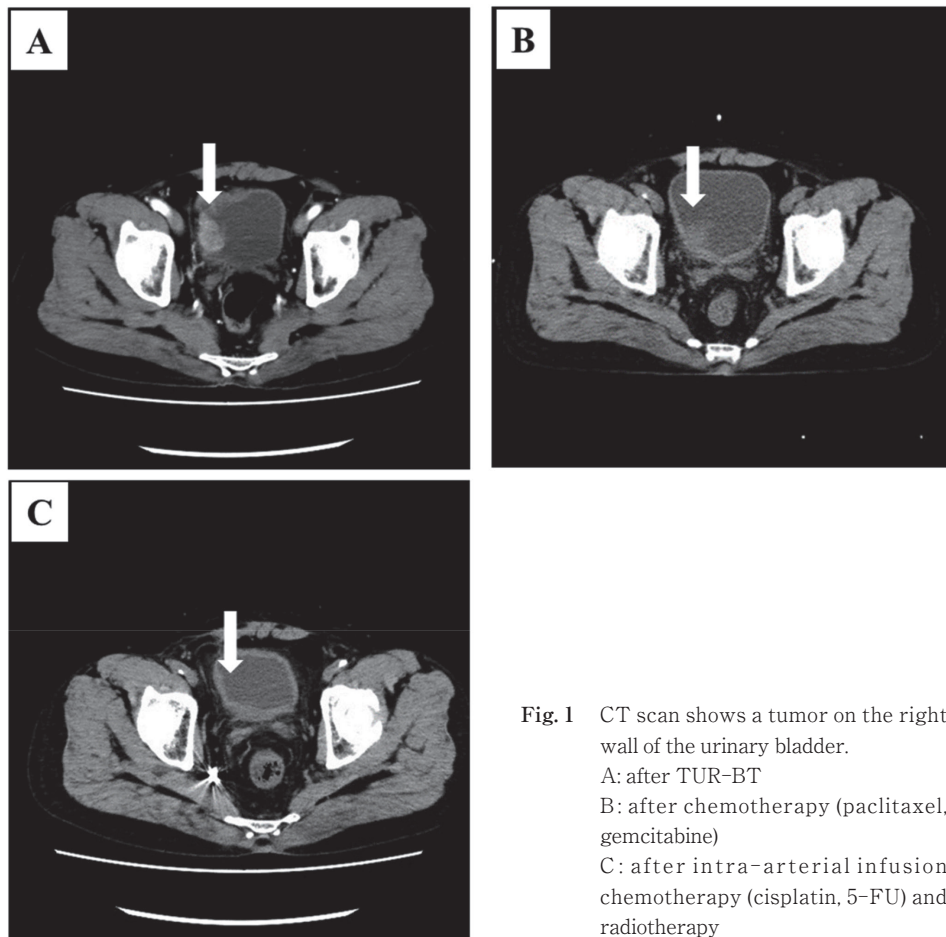


Fig. 1 CT scan shows a tumor on the right wall of the urinary bladder.
A: after TUR-BT
B: after chemotherapy (paclitaxel, gemcitabine)
C: after intra-arterial infusion chemotherapy (cisplatin, 5-FU) and radiotherapy

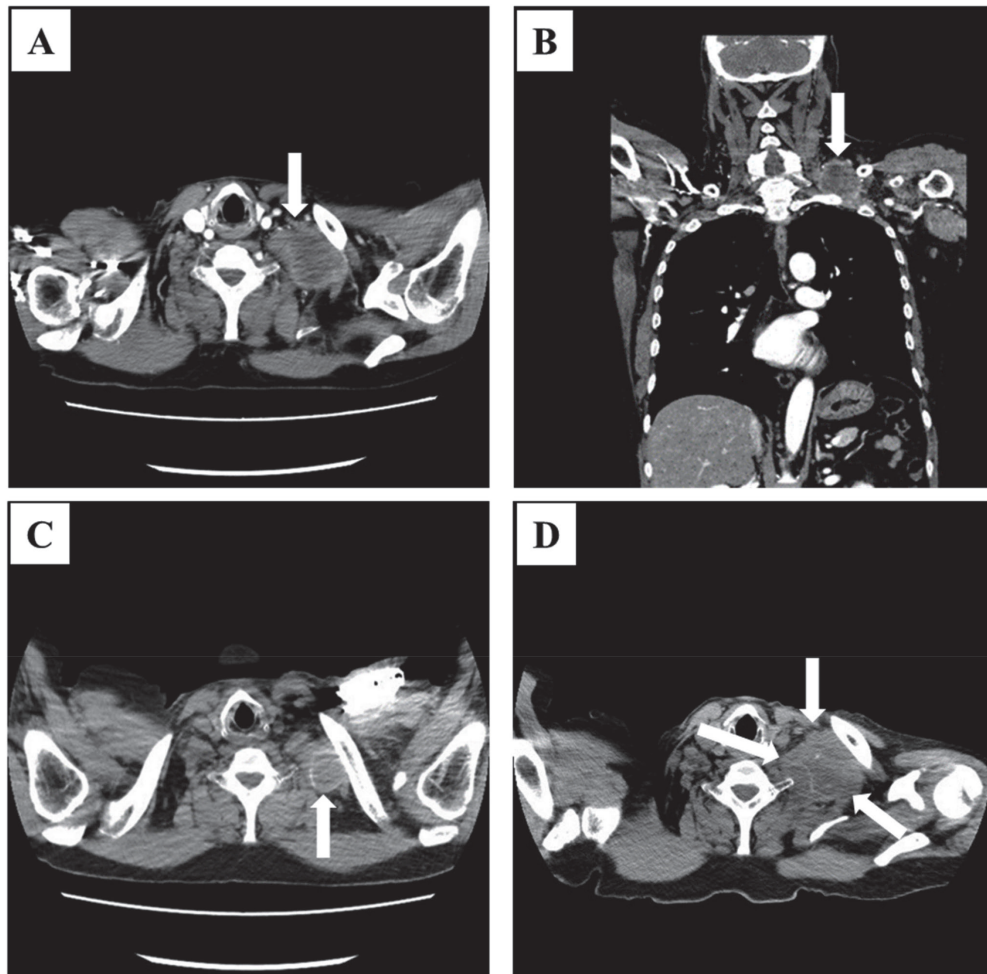


Fig. 2 CT scan shows a swelling of the subclavicular lymph node.
 A and B: before treatment
 C: after chemotherapy (paclitaxel, gemcitabine) and radiotherapy
 D: after intra-arterial infusion chemotherapy (cisplatin, 5-FU)

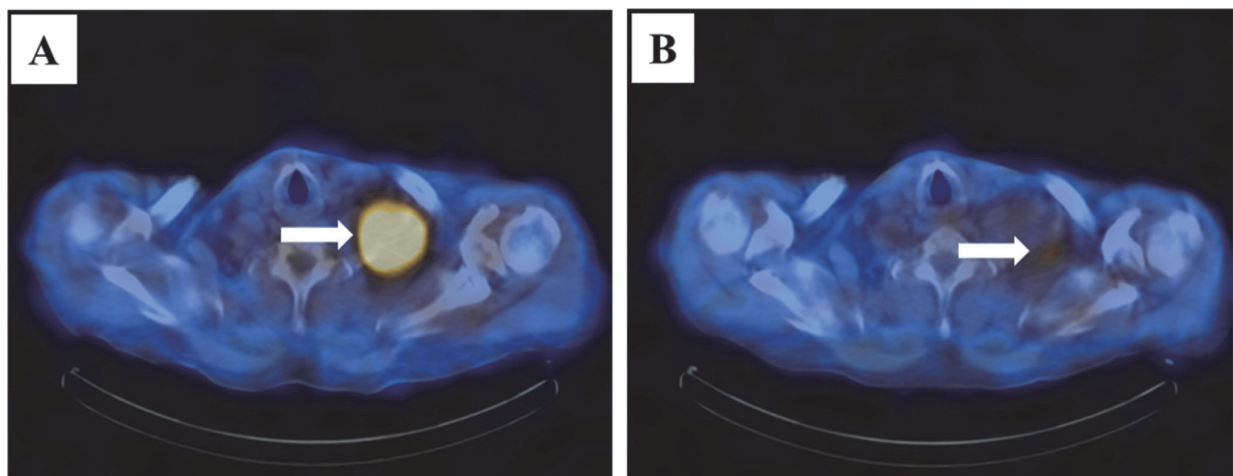


Fig. 3 FDG-PET/CT shows FDG uptake in the left subclavicular lymph node.
 A: before treatment
 B: after chemotherapy (paclitaxel, gemcitabine) and radiotherapy

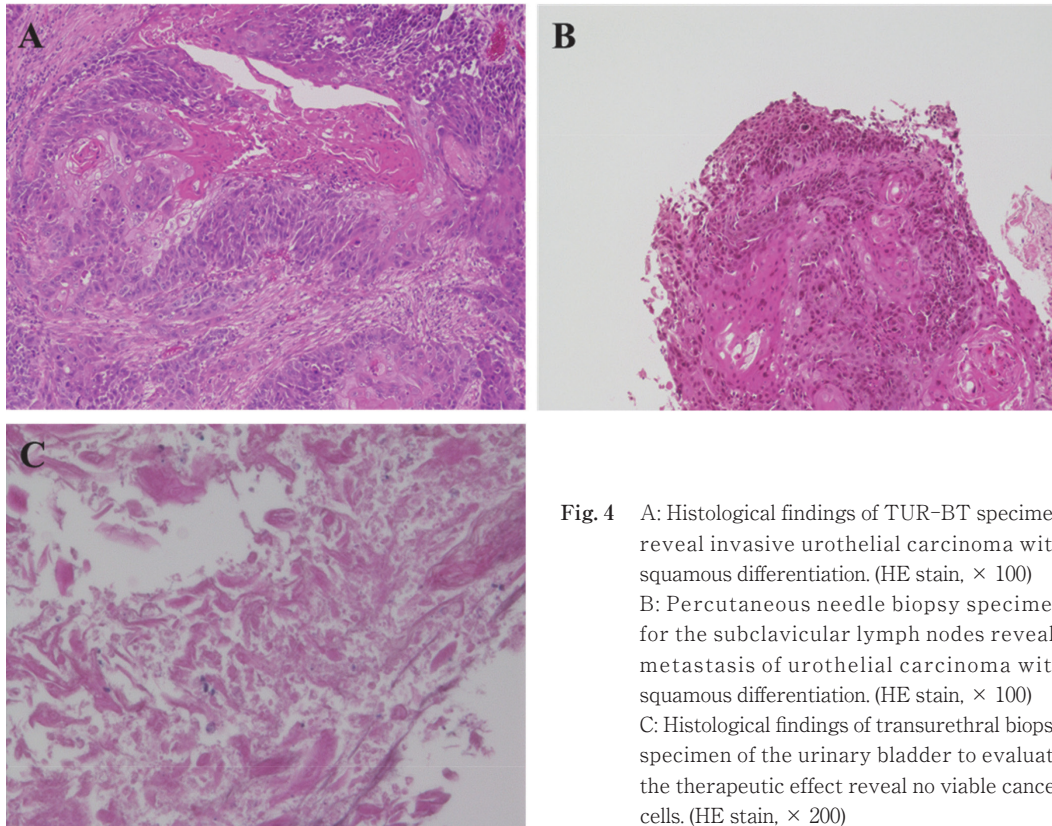


Fig. 4 A: Histological findings of TUR-BT specimen reveal invasive urothelial carcinoma with squamous differentiation. (HE stain, $\times 100$)
 B: Percutaneous needle biopsy specimen for the subclavicular lymph nodes reveals metastasis of urothelial carcinoma with squamous differentiation. (HE stain, $\times 100$)
 C: Histological findings of transurethral biopsy specimen of the urinary bladder to evaluate the therapeutic effect reveal no viable cancer cells. (HE stain, $\times 200$)

病理学的完全奏効 (pCR) と判断した。

左鎖骨下リンパ節は増大なく 5 か月間縮小を維持していたが、2017 年 10 月左肩の疼痛が再燃した。画像上、左鎖骨下リンパ節病変のみ増大を認めた (増大率 20%)。左鎖骨下動脈から血管造影を行い、リンパ節の栄養動脈は甲狀頸動脈の分岐であることを確認し、膀胱同様のレジメンで動注 PF 療法を 3 コース施行した。しかし、12 月の画像評価でリンパ節は著明に増大し (増大率 64%) (Fig. 2D)、治療効果を認めなかった (PD)。同月適応が承認されたペムブロリズマブの導入を検討していたが、全身状態が急速に悪化し、2018 年 1 月に癌死した。なお、経過中膀胱原発巣は完全奏効 (CR) を維持し、左鎖骨下リンパ節以外の転移巣は認めなかった。

考 察

組織異型を有する尿路上皮癌特殊型は、2004 年の WHO 分類に基づき、本邦の膀胱癌取り扱い規約では 12 種類が定義されている²⁾。そのうち、UCSD は最も発生頻度が高く、10 ~ 20% に認められると報告されている³⁾。本症例は、扁平上皮への分化の割合が多く進行性で、一次治療の GC 療法施行中に急速に転移を生じたが、

二次治療以降、PG 療法、動注化学療法や放射線療法を sequential に組み合わせることで、一定の治療効果を得ることができた (Table 1)。

池田ら⁴⁾ はシスプラチン抵抗性の転移性尿路上皮癌に対して PG 療法を行い、奏効率 42% と良好な治療成績を報告している。我々の施設においても、以前より進行性尿路上皮癌に対して PG 療法を積極的に行ってきた⁵⁾。また、扁平上皮癌に感受性の高いパクリタキセルを用いて治療効果を認めた UCSD の症例報告があり⁶⁾、今回は二次化学療法として PG 療法を選択した。なお、PG 療法は高用量のレジメンにて一次化学療法の第 II 相試験が行われ、69% の高い奏効率を示したが、毒性が強く第 III 相試験は実施されなかった⁷⁾。本症例においても、骨髄抑制が治療継続を妨げる有害事象であり、注意を要する点である。

UCSD は通常の UC に比べて化学療法や放射線療法に低感受性と考えられてきた⁸⁾。我々は膀胱全摘除術の術前化学療法の治療成績を検討し、UCSD が通常の UC に比較して化学療法の効果が乏しいことを過去に報告している⁹⁾。その一方、網羅的遺伝子研究において、UCSD が属する basal squamous subtype の化学療法に対する

Table 1 Clinical course and therapeutic effect

治療開始日	2016/12/05	2017/02/21	2017/05/17	2017/10/05
治療方法	GC 療法 2 コース	PG 療法 2 コース + リンパ節放射線 40.0 Gy	膀胱動注 PF 療法 5 コース + 膀胱放射線 60.0 Gy	リンパ節動注 PF 療法 3 コース
効果判定 (RECIST)				
膀胱	SD	PR	CR	CR を維持
鎖骨下リンパ節	新規出現 (PD)	PR	PR を維持	PD

GC = gemcitabine, cisplatin; PG = paclitaxel, gemcitabine; PF = cisplatin, 5-FU

SD = stable disease, PR = partial response, CR = complete response, PD = progressive disease

感受性も示されている¹⁰⁾。また、扁平上皮化生を認める細胞の遺伝子変異が、肺や頭頸部の扁平上皮癌と類似し、同様の腫瘍増殖経路が示唆されている¹¹⁾。そこで今回三次治療として、頭頸部領域の標準治療である PF 療法¹²⁾ のレジメンを用いて、膀胱局所の治療効果を高めるために、放射線併用動注化学療法を施行した。浸潤性膀胱癌に対する放射線併用動注化学療法は、Eapen ら¹³⁾ によって 1989 年に初めて報告され、以降本邦から良好な成績を示す報告が多い。比較的小さい単発性腫瘍で、cT2-3N0 症例が良い適応となり、膀胱温存による無増悪生存期間は中央値 3～4 年、完全寛解率は約 80% という結果が示されている^{14) 15)}。

また、今回のような低用量の抗癌剤投与においても効果が確認されている¹⁶⁾。2017 年に Krasnow ら¹⁷⁾ は、UCSD 50 例を含む組織異型を有する尿路上皮癌に対する TUR-BT+ 化学放射線療法による、いわゆる trimodality therapy の治療成績を報告している。完全寛解率、癌特異的生存率、救済膀胱全摘除術の割合のいずれにおいても通常型の UC と同等の結果であった。本邦からは 2020 年に南雲ら¹⁸⁾ が、11 例の組織異型を有する尿路上皮癌に対する放射線併用動注化学療法の治療成績を報告している。扁平上皮または腺上皮への分化 (glandular differentiation) を伴う尿路上皮癌 7 例のうち、1 例に完全寛解、2 例に再発を認める結果だった。

また、UCSD に対する放射線療法に対する報告は古いコホートしかなく、いずれも 20% 余りの奏効率であった⁸⁾。放射線療法は、今回原発巣および転移巣いずれの病変も化学療法と同時併用することで、相乗作用や増感作用といった上乗せ効果¹⁹⁾ が認められた可能性がある。

本症例はリンパ節単発の oligometastasis であったため、転移巣摘除も治療選択肢として考慮された。尿路上皮癌において、病巣が単発で完全切除が達成できれば、3 割程度の 5 年無増悪生存が期待できると報告されている²⁰⁾。特に肺転移やリンパ節転移は、長期予後が得られる因子であることが本邦の多施設研究で報告されている²¹⁾。本症例の鎖骨下リンパ節転移は、画像上第 1 肋

骨や腕神経叢への浸潤が疑われていたため、手術を行った場合、胸郭変形だけではなく左上肢の運動障害や感覚障害が必発であると予想された。複数診療科にて慎重に討議を重ねた結果、手術侵襲が大きく、転移巣切除は困難であると判断した。

積極的に放射線併用化学療法を sequential に行う今回の治療戦略は、十分とは言えないものの、UCSD に対するこれらの治療効果を知る上で貴重な症例であったと思われる。

結 語

集学的治療を行った扁平上皮への分化を伴う膀胱尿路上皮癌の 1 例を、文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Amin, M. B.: Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod. Pathol.* **22**: 96-118, 2009.
- 2) 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・膀胱癌取り扱い規約。第 1 版。金原出版、東京、2011.
- 3) Gellert, L. L. et al.: Urothelial carcinoma with squamous differentiation — the pathologists' perspective. *Urol. Oncol.* **33**: 437-443, 2015.
- 4) Ikeda, M. et al.: Combination of gemcitabine and paclitaxel is a favorable option for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **41**: 1214-1220, 2011.
- 5) 松本博臣・他：MVAC 療法後の進行性尿路上皮癌に対する Paclitaxel+Gemcitabine 併用療法の検討。西日泌尿。 **71**: 192-195, 2009.
- 6) 坂野恵理・他：パクリタキセル・カルボプラチンによる術前補助化学療法が奏効した扁平上皮への分化を伴う膀胱尿路上皮癌の一例。日泌会誌。

- 106: 206–210, 2015.
- 7) Li, J. et al.: Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: A phase II Hoosier Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* **23**: 1185–1191, 2005.
 - 8) Clark, P. E.: Urothelial carcinoma with squamous differentiation: response to chemotherapy and radiation. *Urol. Oncol.* **33**: 434–436, 2015.
 - 9) Minato, A. et al.: Squamous differentiation predicts poor response to cisplatin-based chemotherapy and unfavorable prognosis in urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin. Genitourin. Cancer.* **15**: e1063–1067, 2017.
 - 10) Choi, W. et al.: Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat. Rev. Urol.* **11**: 400–410, 2014.
 - 11) The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* **507**: 315–322, 2014.
 - 12) 山崎知子：再発・遠隔転移頭頸部がんにおける薬物療法の現状と今後の展望. *耳鼻臨床.* **111**: 577–582, 2018.
 - 13) Eapen, L. et al.: Intraarterial cisplatin and concurrent radiation for locally advanced bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* **7**: 230–235, 1989.
 - 14) 宮崎 淳：筋層浸潤性膀胱癌に対する動注化学療法併用膀胱温存療法. *泌外.* **29**: 667–670, 2016.
 - 15) 古賀文隆：筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法. *臨泌.* **72**: 548–552, 2018.
 - 16) Koga, F. et al.: Low-dose chemoradiotherapy followed by partial or radical cystectomy against muscle-invasive bladder cancer: an intent-to-treat survival analysis. *Urology.* **72**: 384–388, 2008.
 - 17) Krasnow, R. E. et al.: Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *Eur. Urol.* **72**: 54–60, 2017.
 - 18) Nagumo, Y. et al.: A single-institute experience of trimodal bladder-preserving therapy for histologic variants of urothelial carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* **25**: 354–361, 2020.
 - 19) 全田貞幹：抗がん剤併用放射線治療——現在の標準治療について——. *癌と化療.* **45**: 412–415, 2018.
 - 20) Siefker-Radtke, A. O. et al.: Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J. Urol.* **171**: 145–148, 2004.
 - 21) Abe, T. et al.: Outcome of metastatic urothelial carcinoma treated by systemic chemotherapy: Prognostic factors based on real-world clinical practice in Japan. *Urol. Oncol.* **35**: 38.e1–38.e8, 2017.

MULTIDISCIPLINARY TREATMENT FOR UROTHELIAL CARCINOMA WITH SQUAMOUS DIFFERENTIATION OF THE URINARY BLADDER : A CASE REPORT

AKINORI MINATO AND NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health,
Kitakyushu, Japan

NAOTO IWABUCHI

Department of Urology, Nakatsu Municipal Hospital, Nakatsu, Japan

SHUJI HARADA

Department of Urology, Shinyukhashi Hospital, Yukukhashi, Japan

Abstract:

A 59-year-old man presented with the chief complaint of macroscopic hematuria with urinary frequency. CT scan showed a 45 mm enhanced tumor on the right wall of the urinary bladder; no metastases were observed. Histopathological examination of the transurethral resection revealed a urothelial carcinoma with squamous differentiation and with muscle invasion. Although the patient received two courses of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin, left subclavicular lymph node metastasis developed. Two courses of systemic chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine were administered with concomitant 40.0 Gy of external irradiation to the lymph node metastasis. The bladder tumor and lymph node metastasis significantly decreased in size after the treatments. FDG-PET/CT showed little FDG uptake in the subclavicular lymph node. In addition, against the bladder tumor, he received 5 courses of intra-arterial infusion chemotherapy with cisplatin and 5-FU with concomitant 60.0 Gy of external irradiation. The bladder tumor achieved complete response; no viable cancer cells were observed pathologically in the specimens obtained by transurethral biopsy. Although the lymph node metastasis was stable in size for five months, it regrew thereafter. The lymph nodes did not respond to three courses of intra-arterial infusion chemotherapy with cisplatin and 5-FU and the patient died of cancer at 14 months after the first visit.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 397-403, 2020)

key words : urothelial carcinoma with squamous differentiation, bladder cancer, chemotherapy, radiotherapy
