

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行った 1 例

川崎医科大学泌尿器科学

森中啓文*・藤井智浩・常 泰輔・覺前 蕉・中塚騰太
高崎宏靖・平田啓太・杉山星哲・清水真次朗・大平 伸
海部三香子・宮地禎幸・永井 敦

(受付日: 2021 年 11 月 11 日, 受理日: 2021 年 12 月 17 日)

抄録:

症例は 56 歳男性, 2017 年 7 月に無症候性肉眼的血尿を自覚し当科を受診。腹部超音波検査, 膀胱鏡検査にて膀胱前壁左側に 3 cm 大の結節型広基性腫瘍を認め, 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行し, 筋層浸潤性膀胱腺癌と診断した。Staging にて cT2N1M0 と診断し, 2017 年 9 月に膀胱全摘除術, 代用膀胱造設術, 骨盤内リンパ節郭清術を施行した。病理結果は adenocarcinoma, pT3apN1M0, Stage IV であった。術後補助化学療法として GC 療法を 3 コース施行し, 経過観察していたが, 2018 年 6 月に骨盤内播種およびリンパ節転移を認めた。2 次治療として FOLFOX 療法を, 3 次治療として FOLFIRI 療法を施行したが PD であった。2019 年 4 月から 4 次治療として Pembrolizumab を 4 コース投与し PR であり, 14 コース継続したが PD となり, 腫瘍の代用膀胱内への浸潤を認めた。2020 年 2 月に代用膀胱摘除術, 回腸導管造設術を施行したが, 代用膀胱内腫瘍基部と骨盤壁との癒着が強く, 完全には摘除できず骨盤壁に腫瘍が残存した。残存病変には放射線治療を施行した。その後, 残存病変の増大は認めず, 傍大動脈リンパ節腫大のみ残存している状態である。放射線治療後も Pembrolizumab の投与を継続しており, 2021 年 10 月現在でも SD を維持できている。

(西日泌尿, 84: 308-312, 2022)

キーワード: 原発性膀胱腺癌, 代用膀胱浸潤, Pembrolizumab, 集学的治療

緒 言

原発性膀胱癌の多くは移行上皮癌であり, 腺癌の頻度は 2% 以下と比較的稀な疾患であるが^{1)~4)}, 移行上皮癌に比べ予後が良くないことが知られている。今回, 我々は原発性膀胱腺癌に対して膀胱全摘除術, 代用膀胱造設術, 骨盤内リンパ節郭清術を施行後に再発転移を認め, Pembrolizumab の投与を含む集学的治療を行った 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 56 歳, 男性
主訴 肉眼的血尿
既往歴 特記事項なし

家族歴 特記事項なし

内服薬 なし

アレルギー歴 Foods (-), Drugs (-)

生活歴 喫煙 20 本/日 × 35 年

現病歴 2017 年 7 月に無症候性肉眼的血尿を自覚し当科を受診した。腹部超音波検査, 膀胱鏡検査にて膀胱左側壁に 3 cm 大の結節型広基性腫瘍を認めた。

入院時現症 身長 168.5 cm, 体重 69.8 kg, BMI 24.5 kg/m², 体温 36.8℃, 血圧 126/70 mmHg, 脈拍 72/min, その他に特記すべき異常を認めず。

血液学的検査所見 WBC 6,860/μL, RBC 442 万/μL, Hb 13.8 g/dL, Ht 41.3%, Plt 20.2 万/μL, Alb 4.3 g/dL, AST 22 U/L, ALT 17 U/L, LDH 183 U/L, BUN 12 mg/dL, Cre 0.65 mg/dL, UA 5.0 mg/dL, CRP 0.08 mg/dL, Na 141 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 105 mEq/L

尿検査所見 尿沈査にて RBC > 100/HPF, WBC

* 〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577
TEL 086-462-1111, FAX 086-463-4747
E-mail: h.morinaka@med.kawasaki-m.ac.jp

5-9/HPF

尿細胞診 classV

画像検査所見 MRI では膀胱前壁左側に 3 cm 大の腫瘍を認め、筋層浸潤が疑われる所見を認めた (Fig. 1)。

臨床経過 全身麻酔下、碎石位にて TURBT を施行した。病理組織学的所見は adenocarcinoma, T2 相当であり、PET/CT で左閉鎖リンパ節転移を疑う所見を認めた。膀胱腺癌, cT2N1M0 と診断し、開腹下膀胱全摘除術、代用膀胱造設術、骨盤内リンパ節郭清術を施行した。病理結果は adenocarcinoma, pT3apN1M0, Stage IV であった。膀胱全摘除術の 1 カ月後から術後補助化学療法として GC 療法を 3 コース施行し、CT では明らかな転移再発の所見なく経過観察していたが、術後 9 カ月目の 2018 年 6 月に骨盤内播種およびリンパ節転移を認めた (Fig. 2A)。

病理組織から低分化腺癌が主であり、大腸癌のレジメンである FOLFOX 療法を選択し治療を開始した。4 コース終了後には再発転移巣は縮小が認められ、合計 10 コースまで施行したが、腫瘍の増大が認められた。その後、FOLFIRI 療法に変更し 4 コース施行したが、増悪を認めた (Fig. 2B)。

2019 年 4 月から Pembrolizumab (200 mg/body) の投与を開始し、4 コース施行後に腫瘍の縮小が認められた (Fig. 2C) ため、14 コース継続したが、肉眼的血尿が出現し、代用膀胱内への浸潤を認めた (Fig. 3A)。

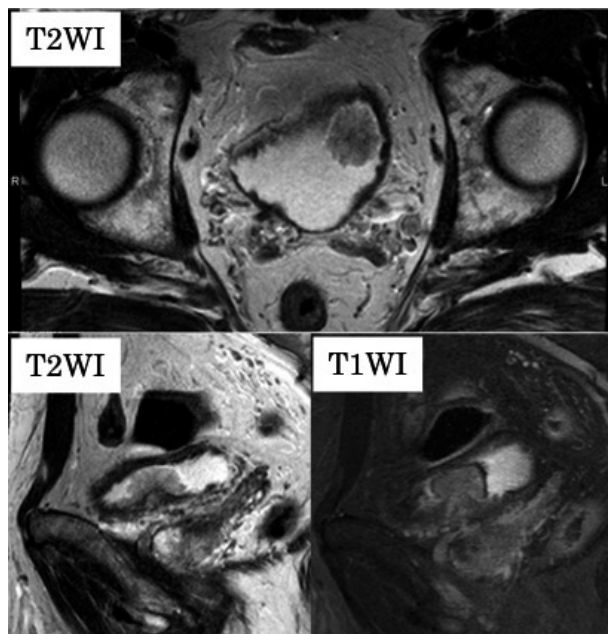


Fig. 1 Magnetic resonance imaging of the urinary bladder shows tumor infiltration of the muscle layer.

2020 年 2 月に代用膀胱摘除術、回腸導管造設術を施行したが、代用膀胱内腫瘍基部と骨盤壁との癒着が強く、完全には摘除できず病変部が残存した。残存病変に対して放射線を 40Gy/20fr で広域に照射した後、照射野を縮小して合計 60Gy/30fr を照射した。周術期と放射線治療中は Pembrolizumab を休薬していた。放射線治療終了 1 カ月後の CT で骨盤壁の残存病変の増大は認めなかったが (Fig. 3B), 傍大動脈リンパ節腫大を認め、腫瘍マーカーも上昇傾向にあったため、Pembrolizumab の投与を再開した。再開後、傍大動脈リンパ節の縮小を認めたが残存している状態である。その後も投与を継続しており、2021 年 10 月現在でも腫瘍の増大は認めておらず、腫瘍マーカー (KL-6, CEA, CA19-9) も低値を維持できている (Fig. 4)。

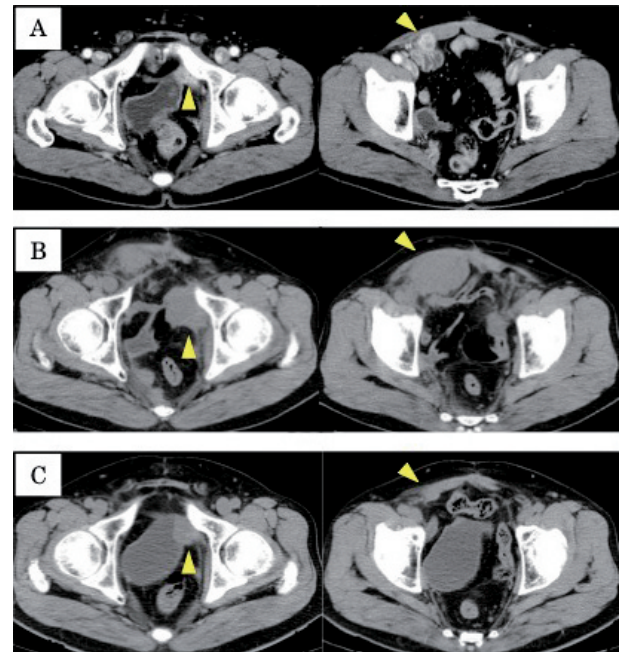


Fig. 2 (A) Contrast computed tomography (CT) shows pelvic dissemination and lymph-node metastasis (arrows). Plain CT shows before (B) and after (C) administration of pembrolizumab.

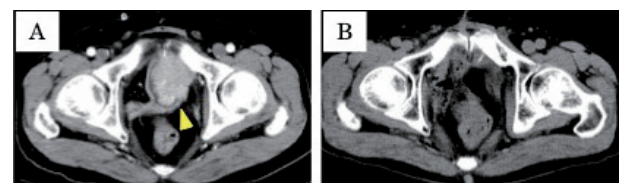


Fig. 3 (A) Contrast computed tomography (CT) shows tumor infiltration of the urinary reservoir (arrow). (B) Plain CT shows tumor infiltration after radiation therapy.

なお、Pembrolizumab の副作用として 2020 年 1 月に 1 型糖尿病を発症したが、インスリン療法にてコントロール良好であった。

病理組織学的所見 TUR 検体と膀胱全摘標本では、Hematoxylin-Eosin 染色にて乳頭管状の腺癌成分、細胞質内に粘液を伴う索状配列などの低分化腺癌成分が混在していた。浸潤は主に低分化腺癌で、その一部に孤立細胞性の印環細胞癌様成分がみられた (Fig. 5)。2020 年の再発巣では、結合性のある癌胞巣はほとんどなく、孤立性の細胞が多くを占めていた。しかし、細胞質に粘液が乏しく印環細胞癌とは断定できなかった (Fig. 6)。

考 察

原発性膀胱癌の多くは移行上皮癌で、腺癌の頻度は約 2.0% 以下と比較的稀な疾患であり^{1)~4)}、原発性膀胱腺癌、尿膜管癌、転移性癌の 3 つに大別される⁵⁾。腺癌の

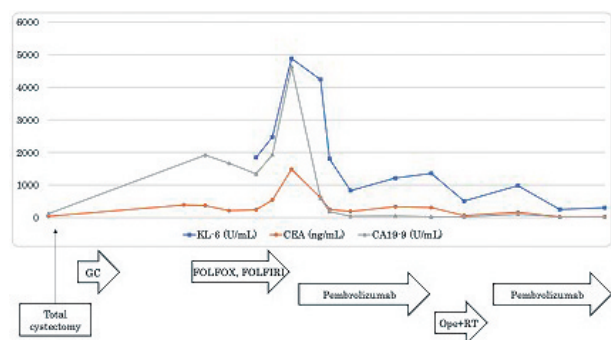


Fig. 4 Clinical course of the treatment and changes of tumor markers (KL-6, CEA, CA19-9).

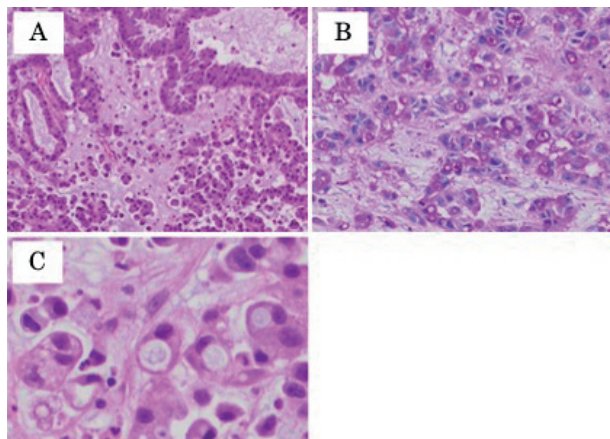


Fig. 5 (A) Hematoxylin-Eosin staining shows a mixture of papillary tubular adenocarcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma. (B) Periodic Acid-Schiff staining shows positive mucus in the cytoplasm. (C) Solitary signet-ring cell carcinoma-like cells are evident.

組織像についての報告の多くが尿膜管由来の腺癌であり、その他の報告は稀である。Wheeler ら⁵⁾の尿膜管癌の診断基準として 1) 腫瘍が膀胱頂部に存在すること、2) 腫瘍周囲に cystitis cystica を認めないこと、3) 腫瘍組織内に筋組織を認めること、4) 尿膜管遺残があること、5) 腫瘍が恥骨上にあることが挙げられているが、自験例では全ての所見を満たさず尿膜管癌は否定的であり、他臓器からの転移も臨床的に否定的であったため原発性膀胱腺癌と診断した。

発生に関しては、尿膜管、腸管、Wolff 管、Muller 管などを由来とした組織奇形によって発生する説と、移行上皮が腺性化生により腺上皮や粘液産生上皮に化生することで発生する説がある⁶⁾。腸管利用膀胱拡大術、回腸導管術、尿管置換術後などの尿路変向に伴い、二次性に膀胱腺癌が発現するという報告もある⁷⁾。これらの発生は、細菌尿による発癌物質である nitrosamine の産生や吻合部の慢性炎症により産生された free radical の影響で、膀胱移行上皮が腺性化生することで腺癌が発生するといわれている⁸⁾。これらの経過としては術後 10 年以上での発癌傾向が特徴とされる。

Grignon ら⁹⁾は原発性膀胱腺癌を組織学的に adenocarcinoma of no specific type, entire type, mucinous type, signet-ring cell type, clear-cell type, mixed type の 6 つの type に分類している。このうち signet-ring cell type は、壁内をびまん性に癌細胞が増殖し粘膜側には内腔へ突出した病変が見られないことが多く、他の type よりも予後が悪いとされている。自験例では TURBT、膀胱全摘標本から印環細胞癌様成分が一部認

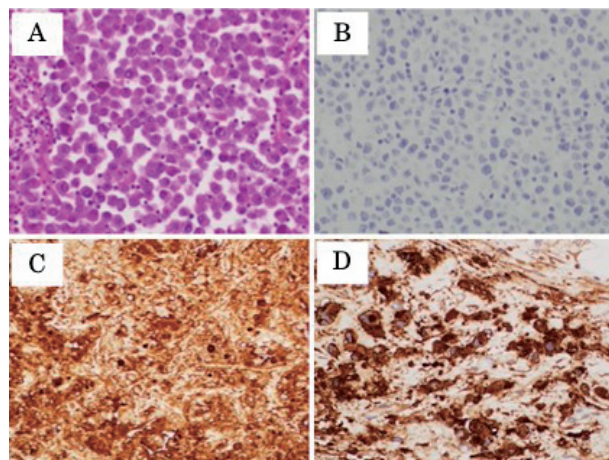


Fig. 6 (A) There are few binding cancer nests, and many solitary cells. Immunostaining shows that the cells are negative for GATA3 (B), but positive for CA19-9 (C) and CEA (D).

められた。しかし、2020 年の代用膀胱浸潤巣では印環細胞癌様成分とは断言できない所見であったため、mixed type と考えられた。

限局性の筋層浸潤膀胱腺癌に対して NCCN のガイドライン¹⁰⁾でも移行上皮癌と同様に根治的膀胱全摘除術および骨盤内リンパ節郭清が推奨されているが、予後に関しては5年生存率が11~61%と移行上皮癌と比較して不良とされている¹¹⁾。そのため、術後化学療法についても検討されており、選択されている化学療法はGC療法やMVAC療法など尿路上皮癌で用いられるレジメン、TS-1や5FUもしくはDocetaxelを用いた胃癌に準じたレジメン、FOLFOXなど大腸癌に準じたレジメンに大別されている¹²⁾¹³⁾。治療効果が良好な症例も散見されるが、一定の見解を示すことは難しく、症例の蓄積が待たれる。

辻本¹⁴⁾は回腸利用膀胱拡大術後に膀胱腺癌を発症した一例に対してPembrolizumabを投与しているが、投与後も腫瘍は増大を認め、効果が得られなかったと報告している。自験例では原発性膀胱腺癌術後の再発に対してPembrolizumabを投与し一定期間の効果が得られた。しかし、その後はPDとなり、手術、放射線治療を行うことで、長期の病勢コントロールが得られており、集学的治療を行うことが重要であると再認識した。

Yamamotoら¹⁵⁾はCEAやCA19-9が膀胱印環細胞癌において上昇すると報告しており、診断腫瘍マーカーだけでなく、病勢を示すモニタリングマーカーとしても有用であるとしている。自験例においてもKL-6、CEA、CA19-9は病状の進行に伴い上昇しており、有用であると考えられるが、特異性が低いことが問題点である。

なお、放射線治療の有害事象は皮膚炎Grade1、腸炎Grade2が認められたが、自然軽快している。原発性膀胱腺癌に対してPembrolizumabを投与した報告は調べ得た限りでは本邦初症例であった。

結 語

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行うことで治療効果が得られている1例を経験した。

文 献

- 1) Dadhania, V. et al.: Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Am. J. Clin. Exp. Urol.* **3**: 51-63,

- 2015.
- 2) Thomas, D. G. et al.: A study of 52 cases of adenocarcinoma of the bladder. *Br. J. Urol.* **43**: 4-15, 1971.
- 3) Jacobo, E. et al.: Primary adenocarcinoma of the bladder: a retrospective study of 20 patients. *J. Urol.* **117**: 54-56, 1977.
- 4) Mostofi, F. K.: Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder. *JAMA.* **206**: 1764-1769, 1968.
- 5) Wheeler, J. D. et al.: Adenocarcinoma involving the urinary bladder. *Cancer.* **7**: 119-135, 1954.
- 6) 岡本司・他: 膀胱腺癌の2例—特に組織発生に関する考察—. *医療.* **34**: 929-932, 1980.
- 7) 大岩祐一郎・他: 回腸利用膀胱拡大術後に発生した回腸膀胱部腺癌の1例. *泌外.* **24**: 365-368, 2011.
- 8) 小林秀一郎・他: 結核性尿管狭窄に対する尿管回腸膀胱吻合術後45年で発生した膀胱腺癌の1例. *泌尿器科紀要.* **54**: 235-238, 2008.
- 9) Grignon, D. J. et al.: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer.* **67**: 2165-2172, 1991.
- 10) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer Guidelines Ver4, 2019.
- 11) Klaile, Y. et al.: Variant histology in bladder cancer: how it should change the management in non-muscle invasive and muscle invasive disease? *Transl. Androl. Urol.* **5**: 692-701, 2016.
- 12) 伊藤明人・他: S状結浸潤を伴う尿膜管癌に対してFOLFOX療法が奏効し完全切除しえた一例. *日泌尿会誌.* **109**: 35-39, 2018.
- 13) 田上恵太・他: Docetaxelが病状進行抑制に奏効した膀胱原発印環細胞癌の1例. *癌と化学療法.* **39**: 1737-1741, 2012.
- 14) 辻本雅史・他: 回腸利用膀胱拡大術後に膀胱腺癌を発症した一例. *北部医療センター誌.* **6**: 51-54, 2020.
- 15) Yamamoto, S. et al.: Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder inducing renal failure. *Int. J. Urol.* **8**: 190-193, 2001.

MULTIDISCIPLINARY THERAPY INCLUDES ADMINISTRATION OF PEMBROLIZUMAB FOR POSTOPERATIVE RECURRENCE OF PRIMARY BLADDER ADENOCARCINOMA : A CASE REPORT

HIROFUMI MORINAKA, TOMOHIRO FUJII, TAISUKE JO, SHO KAKUMAE,
TOTA NAKATSUKA, HIROYASU TAKASAKI, KEITA HIRATA, SEITETSU SUGIYAMA,
SHINJIRO SHIMIZU, SHIN OHIRA, MIKAKO KAIFU, YOSHIYUKI MIYAJI AND ATSUSHI NAGAI

Department of Urology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

Abstract :

The case was a 56-year-old male patient who visited our department with asymptomatic gross hematuria in July 2017. Abdominal ultrasonography and cystoscopy showed a 3 cm nodular sessile tumor in the anterior-left-side wall of the urinary bladder. Transurethral resection of the bladder tumor revealed findings that showed infiltration of the bladder muscle layer. Total cystectomy, and establishment of a urinary reservoir, with pelvic lymphadenectomy were performed under the diagnosis of cT2N1M0 bladder adenocarcinoma in September 2017. The tumor was pathologically determined as Stage IV adenocarcinoma, pT3apN1M0. Three courses of GC therapy as postoperative adjuvant chemotherapy were initiated. However pelvic dissemination and lymph-node metastasis were confirmed in June 2018. The patient was treated with FOLFOX therapy as 2nd line therapy and FOLFIRI therapy as 3rd line therapy, but PD was confirmed. Four courses of administration of Pembrolizumab were started as 4th line therapy in April 2019. PR was confirmed and the therapy was continued for 14 courses. After 14 courses, PD was confirmed with infiltration of the urinary reservoir. In February 2020, we performed resection of the urinary reservoir and ileal conduit diversion, but the tumor could not be removed completely due to increased adhesion between the tumor base in the urinary reservoir and the pelvic wall. Radiation therapy for the residual tumor was administered, and the tumor did not show progression and remained as para-aortic lymphadenopathy. Pembrolizumab was continuously administered after radiation therapy, and SD is still being maintained in October 2021. (Nishinohon J. Urol. 84 : 308-312, 2022)

key words : primary bladder adenocarcinoma, infiltration of the urinary reservoir, Pembrolizumab, multidisciplinary therapy