

膀胱原発小細胞癌の1例

長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科

山田翔大*・松尾朋博・前川暢秀・土山彩華・中村裕一郎
中西裕美・安田拓司・光成健輔・大庭康司郎・望月保志
今村亮一

(受付日: 2023年8月27日, 受理日: 2024年2月26日)

抄録:

62歳, 男性。腰背部痛と左前腕のしびれを自覚し, 近医受診。頸部から骨盤部の単純CT検査で第7頸椎の骨破壊, 肺・リンパ節への多発転移が疑われた。また, 膀胱内に腫瘍性病変を認め, 同部位が原発巣と考えられた。そこでその後の精査加療目的に当科紹介となった。膀胱鏡検査で右側壁および後壁に広基性非乳頭状腫瘍を認め, 経尿道的膀胱腫瘍切除術と右腎瘻造設術を施行した。転移性膀胱癌 (cT3bN2M1) との診断に至り, カルボプラチン+ゲムシタビンによる化学療法を開始した。1コース目施行中, 最終的な病理診断結果を膀胱小細胞癌と診断を得たため, カルボプラチン+エトポシドによる化学療法を8コース施行した。経過中, 精囊および前立腺への浸潤, その他転移巣の増大を認めたため, ペムブロリズマブを開始した。また, 多発脳転移, 内耳道転移を併発したため, 全脳照射も施行した。ペムブロリズマブを2コース終了後, 治療継続困難と判断し, 支持療法の方針となった。

今回我々が経験した膀胱小細胞癌の1例, およびこれまでの本邦における膀胱小細胞癌の文献報告を集計し報告する。

(西日泌尿. 86: 250-254, 2024)

キーワード: ペムブロリズマブ, 膀胱小細胞癌

緒言

膀胱小細胞癌は膀胱腫瘍の0.35～0.70%と非常に稀で予後不良な疾患である。未だ確立された標準治療はなく, 遠隔転移のある場合, 肺小細胞癌の治療レジメンに準じて治療を行うことが多い¹⁾。今回我々は, 転移性膀胱小細胞癌の症例に対してカルボプラチン (CBDCA) +ゲムシタビン (GEM) 併用療法, CBDCA +エトポシド (VP-16) 併用療法の後に, 3次治療としてペムブロリズマブを投与した1例を経験したので, 本邦における膀胱原発の小細胞癌の文献報告も含め報告する。

症例

患者 62歳, 男性

主訴 腰背部痛, 左前腕から末梢のしびれ

既往歴 うつ病, 慢性閉塞性肺疾患

喫煙歴 30本/日×42年

現病歴 202X年Y月, 腰背部痛と左前腕から手にかけてのしびれを自覚し, 近医受診。巧緻運動障害を認め, 頸部X線検査で第7頸椎 (C7) の透亮像と骨破壊, 椎弓根陰影の消失, 単純CT検査で膀胱内の腫瘍影 (Fig. 1-A) とC7椎体の著明な骨破壊, 多発肺転移 (Fig. 1-B), リンパ節転移, 後腹膜播種, 右尿管閉塞に伴う右水腎症の指摘あり, 膀胱癌多発転移疑いで当科紹介となった。膀胱鏡検査を施行し, 右側壁から後壁にかけて広基性非乳頭状型腫瘍を認め, さらに腎機能障害も有していたため, 同年Y+1月に経尿道的膀胱腫瘍切除術と右腎瘻造設術を施行した。腫瘍サイズが大きく, 根治切除は困難で, 切除は可及的範囲に留めた。急激な症状の進行を認めていたため, 早急な対応が必要と考えられた。そこで, 本人および家族に十分なインフォームドコンセントを行い, 膀胱癌 (臨床病期 cT3bN2M1) の診断のもと, 最終的な病理結果の確定に先行し, 転移性尿路上皮がんに準じて全身化学療法を開始する方針となった。腎瘻造設後も腎機能障害の改善に乏しく, 治療内容とし

* 〒852-8501 長崎県長崎市坂本1丁目7番1号
TEL 095-819-7200, FAX 095-819-7215

ては CBDCA + GEM 併用療法を選択した。

入院時血液検査 WBC $9.1 \times 10^3/\mu\text{l}$, RBC $4.06 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb $11.8 \times 10^6/\mu\text{l}$, Plt $459 \times 10^4/\mu\text{l}$, BUN 29 mg/dl, Cre 1.68 mg/dl, eGFR 33.84 ml/

min/1.73 m^2 , CRP 1.47 mg/dl, Na 139 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 106 mmol/L, ProGRP 123 pg/ml (基準値 < 81 pg/ml)

病理組織学的所見 広範な壊死を伴い (Fig. 2-A), N/C 比の高い核クロマチンの濃染を示す異形細胞が充実性胞巣を形成して増殖していた (Fig. 2-B)。腫瘍細胞の核異型と核分化像が目立ち、同部位の免疫染色で Synaptophysin 陽性を示しており、小細胞癌を支持する所見であった (Fig. 2-C)。また一部に乳頭状増殖を認め、尿路上皮癌の存在も見られ、腺上皮への分化も認められた (Fig. 2-D)。

臨床経過 CBDCA (5 AUC, day1) + GEM (1000 mg/m^2 , day1, 8) 併用療法の1コース目の途中で小細胞癌の病理診断となったため、方針を変更し、肺小細胞癌のレジメンに準じて、CBDCA (5 AUC, day1) + VP-16 (100 mg/m^2 , day1 ~ 3) 併用療法を開始した。2コース終了時点での単純CT検査で骨転移、肺転移、リンパ節、後腹膜播種のすべてで縮小を認め、Partial response と判断した。しかし8コース終了時点で腰痛と複視が出現し、造影MRI検査を施行したところ多発脳転移、内耳道内転移が出現し、単純CT検査でも病勢の進行が見られた。Progressive disease との判断に至り、3次治療としてペムプロリズマブ (200 mg/body , day1) 投与の方針となった。また脳転移に対しては全脳照射 (30 Gy/10 Fr.) を施行した。2コース終了時点で明らかな有害事象はみられなかったが、栄養不良等の全身状態悪化のため、治療継続が困難な状況となり、支持療法の方針となった。初診から12カ月後までの生存

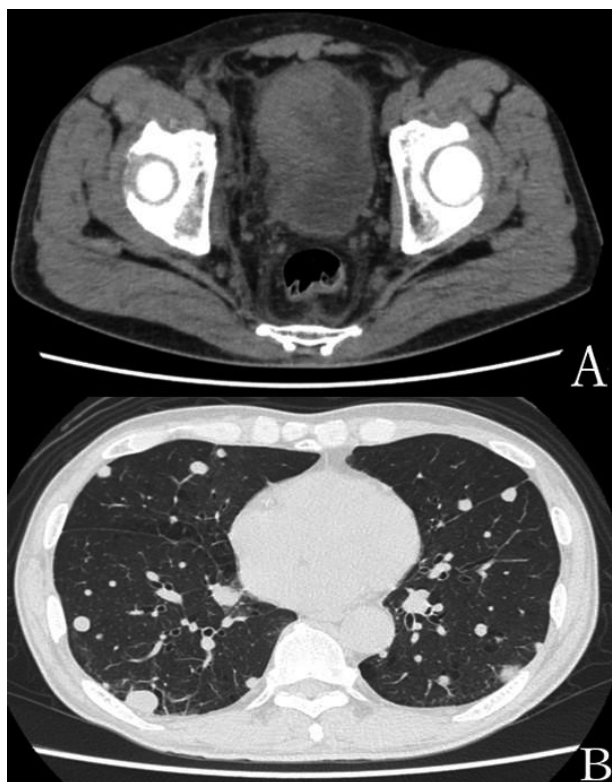


Fig.1 CT shows a bladder tumor extending from the right wall to the anterior wall of the bladder (A) and multiple metastases in both lungs (B).

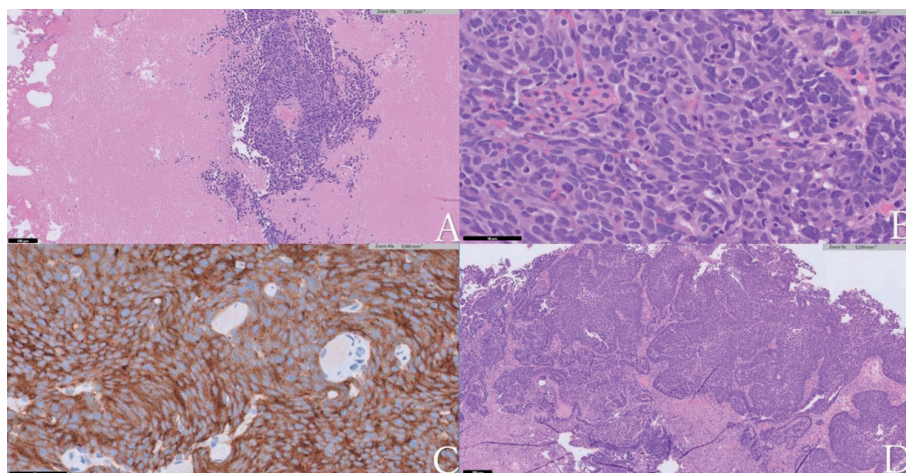


Fig. 2 Atypical cells with extensive necrosis (A) and dark staining of nuclear chromatin with a high N/C ratio formed solid alveolus and proliferated (B). Tumor cells show conspicuous nuclear atypia and nuclear differentiation, and are positive for synaptophysin by immunostaining (C). Papillary proliferation can be observed (D).

は確認している。

考 察

膀胱小細胞癌は、1981年にCramerが初めて報告しており²⁾、膀胱腫瘍のうち0.35～0.70%と非常に稀な疾患である¹⁾。Abbasら³⁾によると、2年生存率19.8%、3年生存率13.5%、5年生存率8.1%と、予後は非常に不良と報告されている。今回、我々は医中誌Webを用いて、「膀胱小細胞癌」をキーワードとして検索し得た原著論文69件を対象に本邦における膀胱小細胞癌89症例の集計と検討を行った。

その初期症状は肉眼的血尿が多く⁴⁾、未治療の膀胱癌全体の約70%は腫瘍深達度がT1以下とされる一方で⁵⁾、膀胱小細胞癌は、すでに診断時にはそのほとんどがT2以上に及んでいる³⁾。本邦の報告例においても同様に、初期症状として76.4%で肉眼的血尿を認め、さらに88.8%の症例で診断時の深達度はT2以上であり、膀胱小細胞癌はすでに進行した状態で発見される可能性が高いことが示された。その他の初期症状としては、膀胱刺激症状、尿閉、転移に伴う症状であった（Table 1）。

膀胱小細胞癌の標準治療は確立されていないが、限局性膀胱小細胞癌においてChengら⁶⁾は膀胱全摘施行症例群と非施行症例群を比較し、疾患特異的生存率に有意差を認めなかったことから、局所治療単独では治療効果が不十分であることを報告している。またStiefker-Radtkeら⁷⁾およびLynchら⁸⁾は膀胱全摘に際しての術前化学療法の有効性を報告している。また本邦やNational Comprehensive Cancer Networkのガイドライン

でも、限局例においては術前化学療法後の膀胱全摘もしくは放射線療法を推奨している⁵⁾⁹⁾。しかし、本邦の報告では膀胱全摘を施行した50例のうち術前化学療法が施行された症例は16例（32.0%）程度にとどまっており、予後は平均26.9カ月であった。一方で術後化学療法の実施は、本邦の報告のうち16例（32.0%）で確認でき、予後は平均17.9カ月であり、うち3例（6.0%）は術前および術後化学療法をともに施行していた。術後化学療法の効果に関してKaushikら¹⁰⁾は5年全生存期間が有意に改善しているが、現段階で強固なエビデンスは得られていない。この点においては、今後さらなる症例の蓄積と検討が必要である。なお本邦では手術単独の症例は、21例（42.0%）であり、予後は平均15.7カ月であった（Table 2）。

化学療法の薬剤選択に関してはシスプラチン（CDDP）の使用のみが生存予後を規定する因子であると報告されており¹¹⁾、肺小細胞癌のレジメンに準じて、化学療法が施行されている。しかし腎機能低下症例においてはCDDPの代替薬としてCBDACが使用されることが多いが、肺小細胞癌での報告ではCDDPベース群とCBDACベース群で有効性は同等であるとの報告がある¹²⁾。本邦の報告では58例で化学療法を施行しているが、白金製剤（CDDP、CBDAC）の併用薬剤としてVP-16が46.6%、イリノテカン（CPT-11）が29.3%で選択されている。尿路上皮癌成分が見られた症例では、CDDP + GEM併用療法やMVAC療法が選択された症例もみられた。また、肺小細胞癌に適用のあるアムルビシンを選択された症例も少数ながらみられた（Table 3）。本症例では小細胞癌の診断となった後、CBDCA + VP-16併用療法を選択し、8コースの期間で効果が見られた。

近年では免疫チェックポイント阻害薬や抗体薬物複合体の登場により、進行性および転移性膀胱癌で大きな治療変革がなされている。2021年に化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対してエンホルツマブ・ベドチンが、2022年に筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患

Table 1 Patient characteristics in 89 cases of bladder small cell carcinoma reported in Japan

Characteristics	No. of patients	%
Symptoms		
Gross hematuria	68	76.4
Microscopic hematuria	9	10.1
Others	12	13.5
cT classification		
Ta-1	10	11.2
T2	42	47.2
T3	32	36.0
T4	5	5.6
cN classification		
N0	79	88.8
N1	3	3.4
N2	4	4.5
N3	3	3.4
cM classification		
M0	82	92.1
M1	7	7.9

Table 2 Breakdown of pre- and post-operative chemotherapy and its average prognosis in 50 cases of total cystectomy for bladder small cell carcinoma reported in Japan

Outcome	No. of patients	%	Months
Neoadjuvant	16	32.0	26.9 (5-102)
Adjuvant	16	32.0	17.9 (3-60)
Only surgery	21	42.0	15.7 (2-96)

Table 3 Drug selection in 58 cases of chemotherapy for bladder small cell carcinoma

Chemotherapy		No. of patients	%
VP-16	CDDP/CBDCA	16/11 (27)	27.6/19.0 (46.6)
CPT-11	CDDP/CBDCA	13/4 (17)	22.4/6.9 (29.3)
VP-16 + CPT-11	CDDP/CBDCA	3/0 (3)	5.1/0 (5.1)
GEM	CDDP/CBDCA	3/1 (4)	5.1/1.7 (6.8)
MVAC		6	10.3
Amrubicin		5	8.6
Others		11	19.0

VP-16: Etoposide, MVAC: Methotrexate+Vinblastine+Doxorubicin+Cisplatin, CPT-11: Irinotecan, CDDP: Cisplatin, CBDCA: Carboplatin

者に対して、ニボルマブによる術後補助療法がそれぞれ保険適応となっている。しかし、いずれも膀胱小細胞癌に対する有効性は明らかでない現状がある。Hatayamaら¹³⁾は、尿路上皮癌成分を含む進行性膀胱小細胞癌の症例に対して、術前化学療法としてCDDP + CPT-11併用療法を3コース施行後に膀胱全摘術を施行し、その術後再発に対してペムブロリズマブが著効したと報告しており、膀胱小細胞癌においても免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示唆された。肺小細胞癌に関しては、CDDP+VP-16併用療法にアテゾリズマブやデュルバルマブを併用するレジメンが適応となっている。

以上から、限局例においては、白金製剤をベースとした術前化学療法の後に膀胱全摘術を施行し、術後補助療法を行うことが望ましいと考える。基本的に白金製剤をベースとした化学療法を選択することになるが、尿路上皮癌成分が含まれる場合は、ニボルマブによる補助療法も選択肢の一つとして挙げられる。一方、進行例および転移例においては、純粋な小細胞癌の場合は、小細胞肺癌に準じて治療を行い、尿路上皮癌成分を伴う場合は、純粋な尿路上皮癌に従って治療を行う。白金製剤との併用薬剤の選択については、病理学的観点からVP-16もしくはCPT-11を選択することが望ましいと考える。

本症例では尿路上皮癌成分を含む転移性膀胱小細胞癌であり、白金製剤をベースとした併用療法がPDとなったため、次治療としてペムブロリズマブを投与したが、その後、病勢の急激な進行を認め、明らかな効果はなかった。

結 語

今回我々は尿路上皮癌成分を含む膀胱小細胞癌に対して、CBDCA + GEM併用療法、CBDCA + VP-16併用療法の後に、3次治療としてペムブロリズマブを投与した1例を経験した。免疫チェックポイント阻害薬の有効性については、さらなる症例の蓄積と検討が必要である。

文 献

- 1) Choong, N. W. et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer*. **103**: 1172-1178, 2005.
- 2) Cramer, S. F. et al.: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder, *Cancer*. **47**: 724-730, 1981.
- 3) Abbas, F. et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology*. **46**: 617-630, 1995.
- 4) 逢坂公人・野口純男: 膀胱小細胞癌. 西日泌, **73**: 594-600, 2011.
- 5) 日本泌尿器科学会編: 膀胱癌診療ガイドライン, 2019年版, 医学図書出版, 東京, 2019.
- 6) Cheng, L. et al.: Small cell carcinoma of urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*. **101**: 957-962, 2004.
- 7) Siefker-Radtke, A. O. et al.: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M.D. Anderson cancer experience. *J. Urol*. **172**: 481-484, 2004.
- 8) Lynch, S. P. et al.: Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol*. **64** (2): 307-313, 2013.
- 9) National Comprehensive Cancer NetWork: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer v4, 2019.
- 10) Kaushik, D. et al.: Long-term results of radical cystectomy and role of adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder. *Int. J. Urol*. **22**: 549-554, 2015.

- 11) Mackey J. R. et al.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J. Urol.* **159**: 1624–1629, 1998.
- 12) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer v2, 2018.
- 13) Hatayama, T. et al.: Successful treatment of recurrent small cell carcinoma of urinary bladder with pembrolizumab. *IJU Case Rep.* **3**: 252–256, 2020.

BLADDER SMALL CELL CARCINOMA : A CASE REPORT

SHOTA YAMADA, TOMOHIRO MATSUO, NOBUHIDE MAEKAWA,
 AYAKA TSUCHIYAMA, YUICHIRO NAKAMURA, HIROMI NAKANISHI,
 TAKUJI YASUDA, KENSUKE MITSUNARI, KOJIRO OHBA,
 YASUSHI MOCHIZUKI AND RYOICHI IMAMURA

Department of Urology and Renal transplantation,
 Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

Abstract

A 62-year-old man was aware of lumbar back pain and numbness in the left forearm, and consulted his local doctor. A simple CT scan of the cervical to pelvic region revealed bony destruction of the seventh cervical vertebra and lung and lymph node metastasis. In addition, a mass lesion was found in the bladder, which was considered to be the primary lesion. He was referred to our department for further examination and treatment. Cystoscopy revealed a broad nonpapillary tumor on the right side and posterior wall, and transurethral resection of the bladder tumor and right nephrostomy were performed. Although the pathological diagnosis had not been confirmed, the patient's disease progressed seriously (cT3bN2M1). With his consent, we started chemotherapy with carboplatin and gemcitabine, which is the standard treatment for metastatic urothelial carcinoma. During the first course, a pathological diagnosis of small cell carcinoma of the bladder was made, and eight courses of chemotherapy with carboplatin and etoposide were administered. During the course of chemotherapy, invasion of the seminal vesicles and prostate, and other metastases were observed, and pembrolizumab was started. At the same time, multiple brain metastases and metastases in the internal auditory canal were observed, so whole brain irradiation was also performed. After two courses of pembrolizumab, the patient's general condition was poor, and the patient decided to receive supportive care.

We herein report a case of small cell carcinoma of the urinary bladder, and present a compilation of reports from the literature on small cell carcinoma of the urinary bladder in Japan.

(Nishinohon J. Urol. **86**: 250–254, 2024)

key words : pembrolizumab, bladder small cell carcinoma
