

スニチニブが奏効した進行性 Sarcomatoid renal cell carcinoma の 1 例

土山 克樹¹, 伊藤 秀明¹, 石田 泰一¹
伊藤 浩史², 横山 修¹

¹福井大学医学部泌尿器科学講座, ²福井大学医学部腫瘍病理学講座

ADVANCED SARCOMATOID RENAL CELL CARCINOMA EFFECTIVELY TREATED WITH SUNITINIB: REPORT OF A CASE

Katsuki TSUCHIYAMA¹, Hideaki ITO¹, Hirokazu ISHIDA¹,
Hiroshi ITOH² and Osamu YOKOYAMA¹

¹The Department of Urology, University of Fukui Faculty of Medical Science

²The Division of Tumor Pathology, Department of Pathological Sciences,
University of Fukui Faculty of Medical Science

We report a case of advanced sarcomatoid renal cell carcinoma (RCC) effectively treated with sunitinib. A 77-year-old female who had gross hematuria and left lower abdominal pain was found to have a left renal tumor by computed tomography (CT) and was referred to our hospital. CT revealed a poorly enhanced mass in the left kidney and an enlarged paraaortic lymph node. The patient underwent laparoscopic left nephrectomy, and the tumor was histologically diagnosed as a sarcomatoid RCC. Sunitinib was administered to treat lymph node metastasis, postoperatively, and a partial response was observed after 4 courses. Sunitinib administration has been continued without tumor re-growth.

(Hinyokika Kiyo 57 : 615-618, 2011)

Key words : Sarcomatoid renal cell carcinoma, Sunitinib

緒 言

Sarcomatoid renal cell carcinoma (RCC) はしばしば報告例が散見され、一般的にその予後は不良である¹⁻⁴⁾。今回われわれはリンパ節転移を有する進行性 sarcomatoid RCC に対してスニチニブの投与が奏効した 1 例を経験したので文献的な考察も加えて報告する。

症 例

患者 : 77歳, 女性

主訴 : 肉眼的血尿, 左下腹部痛

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2009年10月に左下腹部痛を伴う肉眼的血尿を初めて認めた。同年12月に再び肉眼的血尿を認めたため近医を受診した。膀胱鏡検査では腫瘍を認めず、尿細胞診も class II であったが、CT 検査で左腎上極に腫瘍性病変、傍大動脈にリンパ節腫大を認め、左腎腫瘍の診断にて当科に紹介受診となった。

現症 : 身長 148 cm, 体重 50 kg. 腹部は平坦, 軟で圧痛なく, 腫瘍も触知しなかった。Karnofsky performance status は100であった。

検査所見 : 血液生化学検査では Hb 11.4 g/dl, LDH

162 IU/l, Ca 8.7 mg/dl でいずれも正常範囲であったが、CRP 7.84 mg/dl, soluble IL-2 receptor 908 U/ml (基準値 : 122~496 U/ml) と上昇していた。検尿, 尿沈渣では血尿や膿尿は認めなかった。

画像検査所見 : CT 検査では左腎上極に 75×55×55 mm の腫瘍性病変と傍大動脈領域に長径 12 mm のリンパ節腫大と思われる病変を 1 個認めた (Fig. 1)。腎



Fig. 1. Computed tomography of a poorly enhanced mass of the left kidney (arrow heads) and para-aortic lymph node swelling (arrow).

癌が疑われたが、早期相での造影効果に乏しく悪性リンパ腫も鑑別に挙がった。MRI 検査では左腎上極に腫瘤を形成しない境界不明瞭な造影不良域を認め、FDG-PET 上も同部位に集積を認めた。以上の画像所見や soluble IL-2 receptor が高値であることから悪性リンパ腫が最も疑われた。

経過：当初、診断のために腎生検を考慮した。しかし、たびたび肉眼的血尿を来し、画像上も腫瘍が左腎の多くを占めていたこと、さらにより確実に病理診断を行うために、腎を温存せず摘除することとなった。左腎悪性リンパ腫の術前診断のもと、組織検査を兼ね2010年2月に腹腔鏡下左腎摘除術を施行した。手術時間は4時間35分、出血は少量であった。鏡視下に左副腎への浸潤は認めず、副腎は温存した。悪性リンパ腫の術前診断であったため、リンパ節郭清は施行しなかった。摘出標本では左腎上極に正常腎実質を置換するように発育した黄白色調の充実性腫瘍を認めた。腫瘍は最大径が78mmで肉眼的には腎に限局し、腎周囲脂肪組織や腎盂への浸潤は認めなかった (Fig.

2a)。

病理組織検査では、腫瘍は紡錘型細胞の充実性増殖と異型の強い上皮様細胞が混在し、著明な炎症細胞浸潤を伴っていた (Fig. 2b)。免疫組織化学的には紡錘形細胞は間葉系マーカーである vimentin が陽性であり、上皮様細胞は上皮系マーカーである AE1/AE3 と RCC に比較的特異的な CD10 が陽性であった。以上から sarcomatoid renal cell carcinoma, G3, pT2 と診断された。Sarcomatoid 成分は95%以上であった。また、腎周囲組織への腫瘍の浸潤は認めなかった。以上の所見から摘除しなかったリンパ節は sarcomatoid renal cell carcinoma の転移と考えられた。

術後2カ月目のCT検査で傍大動脈リンパ節転移は複数に増加し、長径和は54mmと増悪していたため、進行性腎細胞癌の治療としてスニチニブ50mg/日の投与を開始した。発熱 (grade 1)、血小板減少 (grade 3) などの有害事象のため一時的に休薬したものの、37.5mg/日に減量して再開し、1コース目は67/112錠 (60%) が服用できた。2コース目以降は37.5

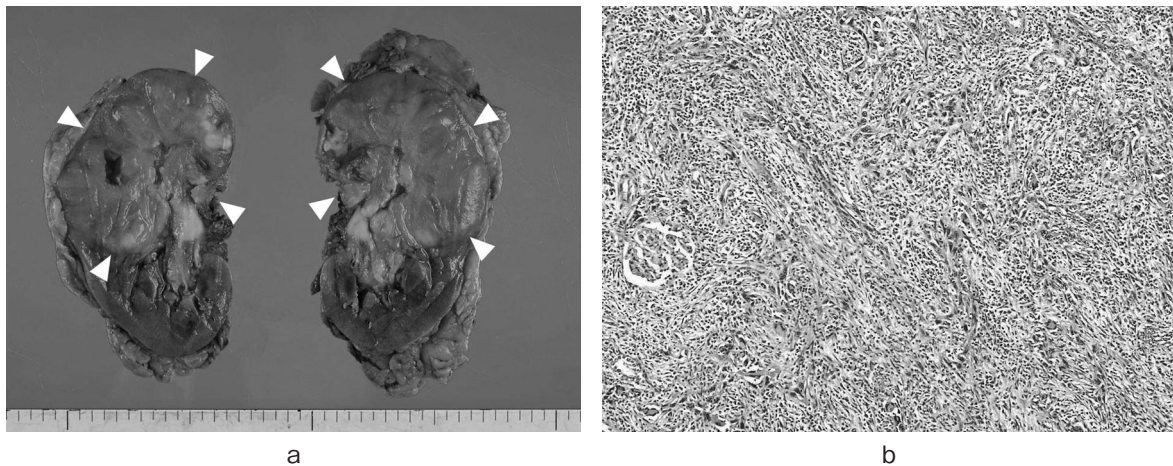


Fig. 2. Pathological features of the renal tumor. (a) Macroscopic findings. Arrow heads indicate the tumor. (b) Microscopic findings (H-E stain, $\times 100$).

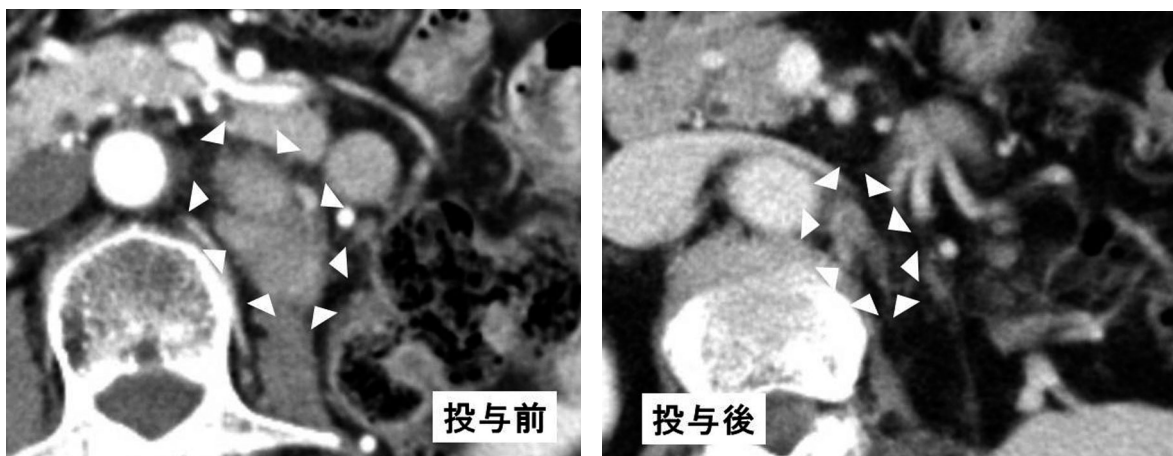


Fig. 3. Comparison of para-aortic lymph node swelling (arrow heads). (Left) Before sunitinib administration. (Right) After 4 courses of sunitinib administration.

mg/日投与を継続し、有害事象に応じて休薬期間を変更した。4コース終了後のCT検査では傍大動脈リンパ節は長径和が34mmまで縮小し、部分奏効が認められた (Fig. 3)。5コース終了の現在もリンパ節転移の増大や新たな転移巣の出現はなく、外来通院にて治療を継続している。

考 察

従来、進行性腎細胞癌の全身治療としては、インターフェロン α (IFN- α) やインターロイキン-2 (IL-2) によるサイトカイン療法が施行されてきたが、近年細胞内シグナル伝達に関わる特定の分子を標的とした分子標的治療が施行されるようになり、その有効性が多数報告されている。本邦においては腎細胞癌に対する分子標的治療薬として、おもにvascular endothelial growth factor (VEGF) 受容体を介したシグナル伝達を阻害する sunitinib と sorafenib が2008年より販売されており、2010年にはmammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬である everolimus と temsirolimus が順次使用可能となっている。

Sarcomatoid RCC は病理組織学的には紡錘型細胞の密な充実性増殖を示す腎細胞癌である。しばしば典型的な淡明細胞癌や顆粒細胞癌などと混在し、免疫組織化学的には間葉系マーカー、上皮系マーカーのいずれも陽性を示す⁵⁾。Sarcomatoid RCC 自体は独立した診断名ではなく、すべての腎細胞癌から発生しえる病態である。その発生率は全腎癌の1~6%程度⁴⁾で、肉腫様成分を含まない RCC に比べて予後は非常に不良である¹⁻⁴⁾。転移を有する sarcomatoid RCC に対する治療としては、IFN- α や IL-2 によるサイトカイン療法に加え、high dose IL-2 療法⁶⁾、軟部肉腫の抗癌化学療法に準じた CYVADIC (cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, actinomycin D 併用) 療法⁷⁾、GD (gemcitabine, doxorubicin 併用) 療法⁸⁾などが施行され、少数ながらその有効性が報告されている。しかし、症例報告や後ろ向き研究による報告が多く、前向き研究による報告においても症例数が少ないために、治療効果のエビデンスが乏しい状況である。そのため、自験例では抗癌化学療法は行わず、分子標的治療薬を使用した。

分子標的治療薬の発売以降、sarcomatoid RCC での分子標的治療の成績に関しても報告が散見されている。高田らは4例の sarcomatoid RCC を検討し、そのうち sorafenib を使用した1例で腫瘍の縮小と35カ月間の担瘤生存を維持していると報告している²⁾。Stahler らは GD 療法が無効であった9例の sarcomatoid RCC 症例に対して sorafenib を使用し、5例で部分奏効と安定を認め、無増悪期間の中央値は10.9カ月であったと報告するとともに、化学療法無効例にお

ける分子標的治療の有効性を述べている⁹⁾。また、Golshayan らは進行性 sarcomatoid RCC における VEGF 受容体経路を標的とした分子標的治療薬 (sunitinib, sorafenib, bevacizumab) の効果を検討し、部分奏効を認めた症例は全例淡明細胞癌に由来する癌で、癌組織全体に占める肉腫様成分の割合が20%未満であったと報告するとともに、淡明細胞癌由来であることと肉腫様成分の割合が少ない場合に治療効果が期待できると述べている¹⁰⁾。一方で、mTOR 阻害薬である temsirolimus は、その第Ⅲ相試験の結果から MSKCC リスク分類の intermediate と poor リスク患者での有効性が示されている¹¹⁾ものの、sarcomatoid RCC における効果については調べえる限り報告されていない。自験例の場合、sarcomatoid RCC の予後不良性から、temsirolimus の適応も考えられたが、治療開始の時点で mTOR 阻害薬が未発売であり、分子標的治療薬として sunitinib を使用することとした。自験例は肉腫様成分が大部分を占める sarcomatoid RCC であり、Golshayan らの報告に従えば sunitinib の治療効果が乏しい群に入るが、7カ月間に渡って部分奏効を保っており比較的稀な例と考えられる。その有効性の機序を検討するために VEGF 受容体サブタイプ 1~3 の免疫組織化学染色を施行したが、いずれも腫瘍細胞には発現を認めず、自験例における sunitinib の有効性の機序を推察することはできなかった。自験例は現在のところ部分奏効を保っているが、今後も厳重な経過観察が必要であり、治療効果が乏しい場合には temsirolimus など他剤への変更も考慮する必要がある。

結 語

Sunitinib による分子標的治療が有効であった進行性 sarcomatoid RCC の1例を報告した。Sarcomatoid RCC はサイトカイン療法の治療効果に乏しく予後不良な疾患であるが、分子標的治療が奏功する場合があります。その有効性について今後の詳細な検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 大庭康司郎, 古賀成彦, 錦戸雅春, ほか: 肉腫様腎細胞癌の臨床的検討. 泌尿紀要 **49**: 131-133, 2003
- 2) 高田 剛, 木内利郎, 木下竜弥, ほか: 肉腫様腎細胞癌 Sarcomatoid renal cell carcinoma の4例. 泌尿紀要 **55**: 93-97, 2009
- 3) 三輪聡太郎, 福島正人, 山本秀和, ほか: 肉腫様腎癌の3例. 泌尿器外科 **23**: 729-732, 2010
- 4) Bertoni F, Ferri C, Benati A, et al.: Sarcomatoid renal cell carcinoma of the kidney. J Urol **137**: 25-28, 1987

- 5) Murphy WM, Grignon DJ and Perlman EJ: Renal cell carcinoma, sarcomatoid type. In: AFIP Atlas of tumor pathology series 4. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures, pp 145-149, American registry of pathology, Washington, DC, 2004
- 6) Cangiano T, Liao J, Naitoh J, et al.: Sarcomatoid renal cell carcinoma: Biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol* **17**: 523-528, 1999
- 7) Sella A, Logothetis CJ, Ro JY, et al.: Sarcomatoid renal cell carcinoma: a treatable entity. *Cancer* **60**: 1313-1318, 1987
- 8) Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al.: Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* **101**: 1545-1551, 2004
- 9) Staehler M, Haseke N, Roosen A, et al.: Sorafenib after combination therapy with gemcitabine plus doxorubicine in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma: a prospective evaluation. *Eur J Med Res* **15**: 287-291, 2010
- 10) Golshayan AR, George S, Heng DY, et al.: Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* **27**: 235-241, 2009
- 11) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 2271-2281, 2007

(Received on April 15, 2011)
(Accepted on July 16, 2011)