

## 集学的治療により長期寛解を得た左鎖骨上窩リンパ節転移を伴う進行性右腎盂癌の1例

今井 一登, 井上 貴博, 齊藤 亮一, 後藤 崇之  
 澤田 篤郎, 赤松 秀輔, 根来 宏光, 小林 恭  
 寺田 直樹, 山崎 俊成, 大久保和俊, 吉村 耕治  
 兼松 明弘, 小川 修  
 京都大学医学部附属病院泌尿器科

### A CASE OF ADVANCED RIGHT RENAL PELVIC CANCER WITH LEFT SUPRACLAVICULAR LYMPH NODE METASTASIS THAT ATTAINED LONG-TERM SURVIVAL BY MULTIDISCIPLINARY TREATMENTS

Kazuto IMAI, Takahiro INOUE, Ryoichi SAITO, Takayuki GOTO,  
 Atsuro SAWADA, Shusuke AKAMATSU, Hiromitsu NEGORO, Takashi KOBAYASHI,  
 Naoki TERADA, Toshinari YAMASAKI, Kazutoshi OKUBO, Koji YOSHIMURA,  
 Akihiro KANEMATSU and Osamu OGAWA

*The Department of Urology, Kyoto University Hospital*

A man in his 70s was referred to our hospital for further examination of a positive occult blood finding. Imaging studies showed that the patient had right renal pelvic cancer with interaortocaval, multiple paracaval and left supraclavicular lymph node metastases (cT3N2M1). Induction chemotherapy was performed with 5 cycles of MEC (methotrexate/epirubicin/cisplatin) followed by 2 cycles of GT (gemcitabine/paclitaxel). After the combined chemotherapies, the residual lesions were the primary tumor in the right renal pelvis and the left supraclavicular lymph node. Right total nephroureterectomy combined with lymph node dissection of paraaortic, paracaval, and interaortocaval area and left cervical area were performed. Histopathologically the postoperative T stage of the primary tumor was determined as ypT3. As for the lymph nodes dissected, an interaortocaval lymph node alone, but not the other nodes, contained viable cancer cells. Adjuvant chemotherapy was performed with 7 courses of GT therapy. The patient had intravesical recurrence once and received transurethral resection of bladder tumor followed by intravesical instillations of Bacillus Calmette-Guerin (BCG). Finally, the patient has been free from recurrence for 10 years after the final treatment.

(Hinyokika Kyo 65 : 13-17, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_65\_1\_13)

**Key words :** Renal pelvic cancer, Supraclavicular lymph node metastasis, Metastasectomy

#### 緒 言

転移性尿路上皮癌に対する標準的一次治療はシスプラチンを含む全身化学療法であり、50%程度の奏効率が得られるものの、生存期間中央値は1~2年程度にすぎない<sup>1,2)</sup>。これまで化学療法後の残存病巣に対する外科的完全切除により長期生存が得られた症例は報告されているが<sup>3)</sup>、どのような症例が転移巣切除の適応となるのかは定まっていない。今回われわれは全身化学療法と残存病変切除により長期寛解を得た左鎖骨上窩リンパ節転移を伴う進行性右腎盂癌の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患 者 : 70歳代, 男性

主 訴 : 尿潜血陽性

既往歴 : 2型糖尿病 (50歳代から), 胆石 (52歳時に手術), 右白内障

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2型糖尿病で当院糖尿病・内分泌・栄養内科に定期通院中に尿潜血陽性を指摘され、精査加療目的に当科へ紹介された。

初診時所見 : 左鎖骨上窩深部に可動性を伴う硬結を触知した。Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOGPS) は0であった。

検査所見 :

血液生化学 : WBC 7,800/ $\mu$ l, RBC 508万/ $\mu$ l, Hb 15.0 g/dl, Plt 22万/ $\mu$ l, BUN 19 mg/dl, Cre 1.1 mg/dl, CRP 0.3 mg/dl

腫瘍マーカー : CEA 4.5 ng/ml, CA19-9 1.0>IU/

ml, CYFRA 10.4 ng/ml

尿沈渣：RBC 50~99/HPF, WBC 20~29/HPF, 細菌-

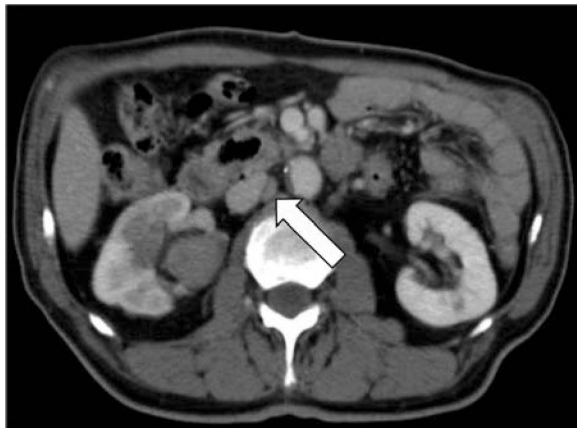
尿細胞診：Class V (悪性細胞あり)

画像所見：

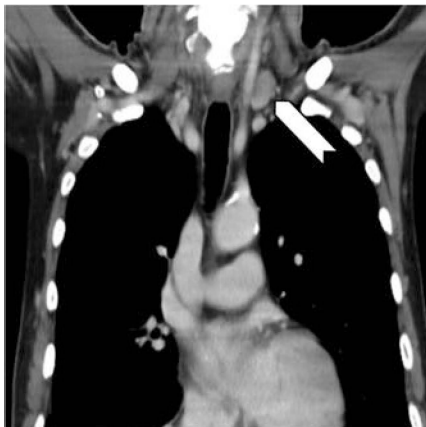
頸胸腹部造影 CT：右腎実質浸潤を伴う右腎盂腫瘍



(A)



(B)



(C)

**Fig. 1.** An enhanced cervical-chest-abdominal CT showed (A) a mass in the right renal pelvis which infiltrated the renal parenchyma, (B) a slightly swelling interaortocaval lymph node (12×8 mm, white arrow) (C) and a left supraclavicular enlarged lymph node (23×14 mm, white arrow head).

を認めた。大動静脈間リンパ節は 12×8 mm 程度に軽度腫大し、左鎖骨上窩リンパ節は 23×14 mm 程度と明らかな腫大を認めた (Fig. 1)。傍大静脈領域には短径 10 mm 未満のリンパ節が散在していた。

FDG-PET：大動静脈間リンパ節 1カ所、傍大静脈リンパ節 2カ所、左鎖骨上窩リンパ節 1カ所に集積の亢進を認めた (Fig. 2A)。

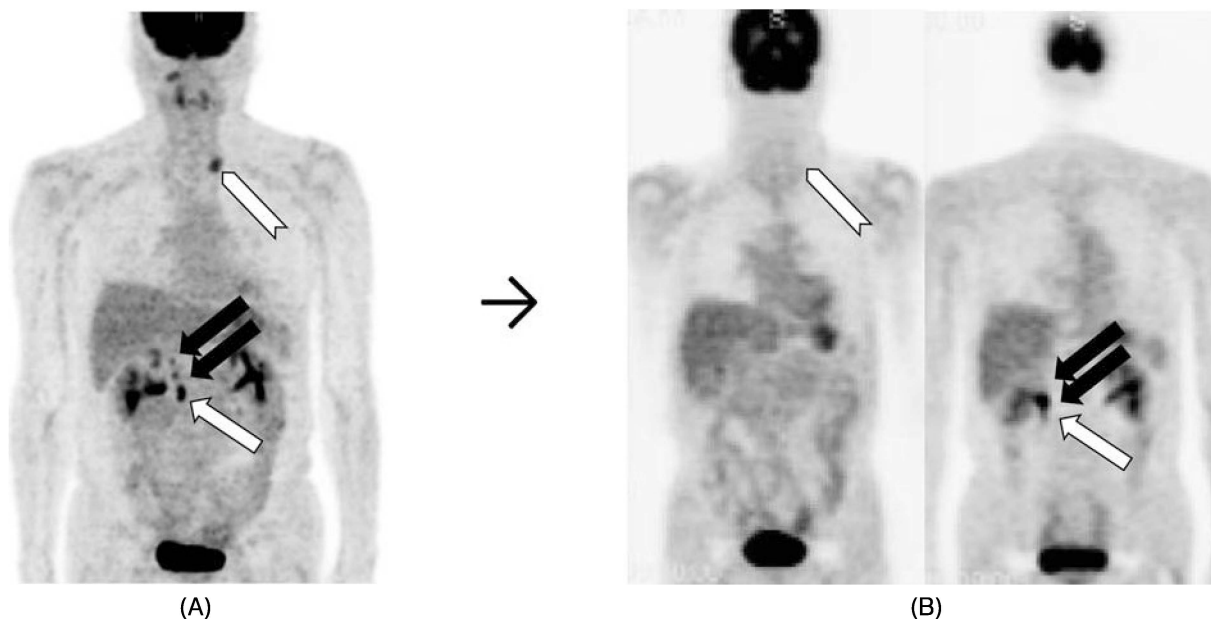
左鎖骨上窩リンパ節穿刺吸引細胞診：転移性癌ではあるが、分化度が低く尿路上皮癌と腺癌の鑑別は困難であった。

上部/下部消化管内視鏡：明らかな悪性腫瘍は認めなかった。

臨床経過：以上より左鎖骨上窩リンパ節腫大は右腎盂癌の転移と考え、右腎盂癌 cT3N2M1 (LYM) と診断した。まず転移性尿路上皮癌の標準治療として全身化学療法を開始した。MEC 療法 (メトトレキサート 30 mg/m<sup>2</sup> (day 1, 15), エトポシド 50 mg/m<sup>2</sup> (day 1), シスプラチン 50 mg/m<sup>2</sup> (day 2, 3)) を 4 コース施行した時点で、頸胸腹部造影 CT にて原発巣は約 40% の縮小を認め、部分奏効 (以下 PR) と判定した。大動静脈間リンパ節は完全奏効 (以下 CR), 左鎖骨上窩リンパ節は PR と判定した (Fig. 3)。また FDG-PET では MEC 療法施行前に集積を認めたすべてのリンパ節で集積は消失していた (Fig. 2B)。しかし MEC 療法 5 コース終了時点の胸腹部単純 CT にてわずかながら原発巣の増大傾向が疑われたため、シスプラチン抵抗性と判断し化学療法レジメンを GT 療法 (ゲムシタビン 1,000 mg/m<sup>2</sup> (day 1, 8), パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> (day 1)) に変更し、2 コース施行した。GT 療法 2 コース終了時の頸胸腹部造影 CT では原発巣を含めて明らかな増大傾向は認めなかった。残存病変は原発巣と左鎖骨上窩リンパ節のみであり、外科的完全切除を目指し、手術を行った。

手術所見：開腹右腎尿管全摘除術、腹部大血管周囲リンパ節郭清、左頸部リンパ節郭清を施行した。手術時間は 7 時間 35 分、出血量は 1,290 ml であった。大動静脈間リンパ節および傍下大静脈リンパ節は右腎静脈から下腸間膜動脈起始部 2 横指尾側の範囲で郭清した。頭側では傍下大静脈リンパ節は最尾側短肝静脈から右腎動脈の範囲で郭清した。左頸部リンパ節郭清は当院耳鼻咽喉科医師が施行し、内頸静脈外側および頸横動脈近傍のリンパ節を郭清した。

病理組織学的所見：原発巣は 5.0×3.5×2.5 cm 大で肉眼的に出血・壊死・線維化を伴っていた。顕微鏡所見では腎実質への浸潤を伴う乳頭組織構築を呈した尿路上皮癌を認め、病理組織診断は urothelial carcinoma, high grade (G2 > G3), ypT3, ly0, v0, RM0 であった。左鎖骨上窩リンパ節を含む左頸部リンパ節 (0/10) ならびに傍大静脈リンパ節 (0/2) で化学療



**Fig. 2.** (A) An FDG-PET image showed increased FDG uptake in an interaortocaval lymph node (white arrows), paracaval lymph nodes (black arrows) and a left supraclavicular lymph node (white arrow head). (B) An FDG-PET after 4 courses of MEC therapy showed the disappearance of FDG uptake in each lymph node.

法による線維化を認め、大動静脈間リンパ節 (1/1) には尿路上皮癌組織の残存を認めた (Fig. 4)。

術後経過: 術後7日目に肺動脈血栓症を発症したほかは順調に経過し、術後20日目に退院された。術後2カ月目より補助化学療法としてGT療法を再開し、術後2年を目安に7コース施行した。また術後6カ月時点で膀胱内再発を認めたため、TUR-BTを行った。病理組織診断はpTaおよびpTisであったためBCG膀胱内注入療法を80mgの用量で週1回、計6回施行した。その後10年間尿路再発、局所再発や新規遠隔転移の出現なく経過している。

## 考 察

左鎖骨上窩リンパ節転移を伴う進行性右腎盂癌(cT3N2M1)に対し、MEC療法による全身化学療法と転移巣を含めた外科的完全切除により10年以上長期寛解が得られた1例を報告した。

鎖骨上窩リンパ節転移の組織型は転移性腺癌の割合が30~40%程度と多く、その原発臓器は肺、消化管、乳腺などが代表的である<sup>4)</sup>。鎖骨上リンパ節転移の組織型が尿路上皮癌である頻度は0.5~1.3%程度と稀であり<sup>5,6)</sup>、その大半は膀胱癌が原発とされる。腎盂癌、尿管癌、尿路上皮癌、頸部リンパ節、鎖骨上リンパ節をキーワードにPUBMEDおよび医学中央雑誌(会議録除く)で検索したところ、本邦で腎盂・尿管癌で特に鎖骨上リンパ節転移を来した症例は尿管癌と腎盂扁平上皮癌で1例ずつ認めたものの<sup>7,8)</sup>、腎盂尿路上皮癌での論文報告は確認できなかった。

泌尿器科・病理・放射線科腎盂・尿管・膀胱癌取り

扱規約(2011年版)によると、腎盂癌における左鎖骨上窩リンパ節転移は遠隔転移として扱われ、転移性尿路上皮癌に対する標準的一次治療はシスプラチンを含む全身化学療法である<sup>9)</sup>。進行性腎盂・尿管癌に対するMVAC療法(メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン)の全奏効率(PR+CR)は50%程度とされ、特に原発巣・リンパ節・肺に対する奏効率はおよそ62.5・54.5・66.7%と比較的良好な成績を示すとされているが<sup>1)</sup>、長期生存する症例は稀である。また転移性尿路上皮癌において化学療法後の転移巣に腫瘍が残存する確率は7割程度あるとされ<sup>10)</sup>、化学療法に一次的な治療反応性を認めても、多くの症例で化学療法単独では治癒までは望めない。

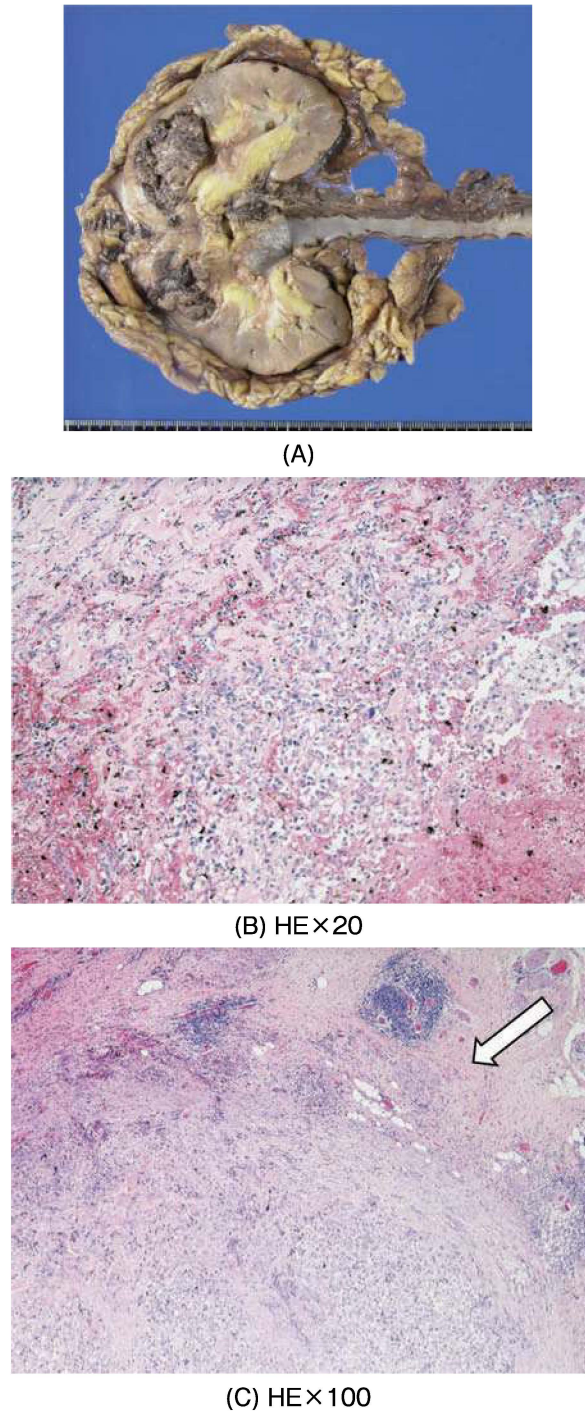
Abeらの後ろ向き研究<sup>3)</sup>によれば転移性尿路上皮癌に対する化学療法を含めた標準治療による生存期間中央値は17カ月であったのに対し、標準治療に加えて外科的完全切除を行った症例での生存期間中央値は53カ月であった。多変量解析でも外科的完全切除は長期生存と有意に関連していた。既報の論文から化学療法に引き続く外科的完全切除の適応となる患者条件をまとめると、化学療法による治療反応性が良好であること、遠隔転移巣が単発で特に肺転移またはリンパ節転移のみであること、すべての病巣が切除断端陰性で切除可能であること、化学療法中に各病巣で急速な増大を認めないこと、PSが良好であり治療意欲が高いことなどが挙げられる<sup>10-12)</sup>。本症例では所属リンパ節転移を複数認めたが遠隔転移巣は左鎖骨上リンパ節のみであり、また化学療法においてもレジメンを適宜変



**Fig. 3.** An enhanced cervical-chest-abdominal CT after 4 courses of MEC therapy. (A) The mass diminished about 40% in size (PR). (B) The interaortocaval lymph node reduced in size markedly (CR, white arrow). (C) The left supraclavicular lymph node diminished in more than half of the original size (PR, white arrow head).

更することで病勢のコントロールを得られたため、上記条件をすべて満たし、外科的完全切除を達成することができると考えた。

加えて転移性尿路上皮癌における長期生存に関連する因子として外科的完全切除のほかにも女性、初診時



**Fig. 4.** (A) Macroscopic findings of the resected specimen showed the renal pelvic mass, which was about 5 cm in diameter. It was partially replaced with hemorrhage, necrotic tissue and fibrous tissue. (B) Microscopic findings of the primary tumor showed invasive urothelial carcinoma, G2 > G3, ypT3, ly0, v0, RM0. (C) Histopathological findings of the left supraclavicular lymph node showed pathological complete response and fibrosis (white arrow). Hematoxylin-eosin staining (B)  $\times 20$ , (C)  $\times 100$ .

ECOG PS 良好, Hb 10 g/dl 以上, 単発臓器転移などが多変量解析の結果から報告されている<sup>3)</sup>。これら因

子に関しても本症例は性別以外をすべて満たしており, 長期生存する可能性が示唆されていた。

当院では pT3 の腎盂尿管癌に対して術後補助化学療法を 3 コース行うことを標準としているが, 本症例は術前に遠隔転移を有していたことから再発のリスクが高いと判断した。Azémar らの報告<sup>13)</sup>では尿管全摘除術後から再発までの期間は約 2 年以内が好発とされており, それを踏まえ本症例では術後 2 年を目安に補助化学療法を 7 コース追加した。

転移巣に対する治療として放射線照射を外科的切除に代用するという選択肢は挙げられる。耳鼻咽喉科領域の頭頸部癌では化学療法に併用した放射線照射は根治治療として確立しているが<sup>14)</sup>, 尿路上皮癌とりわけ腎盂・尿管癌においては根治的放射線照射, 術後照射ともに十分な有効性は示されていない<sup>9)</sup>。転移巣の病理学的診断や化学療法の治療効果判定などの点からも, 可能な症例では外科的切除を選択する方が有意義であると考えられる。

本症例は膀胱内再発こそ認めたものの術後 10 年が経過しており, 完全寛解を得られたものと考えられる。近年, 転移性尿路上皮癌に対しては抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬が使用可能となり選択肢が増える反面, 治療は複雑化していく可能性がある。しかし本症例のように長期生存を見込める因子を十分に有し, さらに化学療法に引き続く外科的完全切除の適応を満たす場合には, その機を逸さず外科的介入を行うことで根治の可能性もあることを念頭におき治療にあたるべきであると考えられた。

## 結 語

集学的治療により長期寛解を得た左鎖骨上窩リンパ節転移を伴う進行性右腎盂癌の 1 例を経験した。転移性尿路上皮癌において, 一定の条件下では化学療法後病巣を含めた残存病変完全切除により長期寛解を見込める可能性がある。

この論文の要旨は第 238 回日本泌尿器科学会関西地方会で報告した。

## 文 献

- 1) 井川幹夫, 植木哲裕, 上田光孝, ほか: 進行性腎盂・尿管癌に対する Methotrexate・Vinblastine・

Adriamycin・Cisplatin (M-VAC) 併用療法の成績. 癌と化療 **16**: 2577-2582, 1989

- 2) Lerner SE, Blute ML, Richardson RL, et al.: Platinum-based chemotherapy for advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Mayo Clin Proc* **71**: 945-950, 1996
- 3) Abe T, Ishizaki J, Kikuchi H, 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, 2017
- 4) 竹田千里, 小野 勇, 海老原 敏, ほか: 頸部リンパ節転移の検討. 癌の臨 **18**: 185-190, 1972
- 5) Cervin JR, Silverman JF, Loggie BW, et al.: Virchow's node revisited: analysis with clinicopathologic correlation of 152 fine needle aspiration biopsies of supraclavicular lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* **119**: 727-730, 1995
- 6) Ellison E, LaPuerta P, Martin SE, et al.: Supraclavicular masses: results of a series of 309 cases biopsied by fine needle aspiration. *Head Neck* **21**: 239-246, 1999
- 7) 大枝忠史, 野崎邦浩, 甲斐誠二, ほか: 鎖骨上リンパ節転移を契機に発見され, 集学的治療により長期生存を得ている尿管癌の 1 例. 西日泌尿 **72**: 329-334, 2010
- 8) Nakadai J, Ide H, Ito Y, et al.: Isolated cervical lymph node metastasis of renal pelvic squamous cell carcinoma: a case report. *Can Urol Assoc J* **7**: E344-346, 2013
- 9) 日本泌尿器科学会編: 腎盂・尿管癌ガイドライン 2014年版
- 10) Herr HW: Is metastasectomy for urothelial carcinoma worth while? *Eur Urol* **55**: 1300-1301, 2009
- 11) Siefker R, Walsh GL, Pister LL, 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
- 12) Abe T, Matsumoto R and Shinohara N: Role of surgical consolidation in metastatic urothelial carcinoma. *Curr Opin Urol* **25**: 573-580, 2016
- 13) Azémar MD, Comperat E, Richard F, et al.: Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* **29**: 130-136, 2011
- 14) 日本頭頸部学会編: 頭頸部診療ガイドライン 2013 年版

(Received on August 21, 2018)

(Accepted on September 19, 2018)