

ニボルマブが奏功した転移性 Mucinous tubular and spindle cell carcinoma の1例

高橋 佳子¹, 沼倉 一幸¹, 青山 有¹, 岡田 脩平¹
 齋藤 拓郎¹, 武藤 弓奈¹, 小泉 淳¹, 奈良 健平¹
 千葉 修治¹, 神田 壮平¹, 齋藤 満¹, 成田伸太郎¹
 井上 高光¹, 佐藤 滋², 南條 博³, 羽瀧 友則¹

¹秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座

²秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

³秋田大学医学部附属病院病理部

METASTATIC MUCINOUS TUBULAR AND SPINDLE CELL CARCINOMA TREATED WITH NIVOLUMAB SUCCESSFULLY : A CASE REPORT

Yoshiko TAKAHASHI¹, Kazuyuki NUMAKURA¹, Yu AOYAMA¹, Shuhei OKADA¹,
 Takuro SAITO¹, Yumina MUTO¹, Atsushi KOIZUMI¹, Taketoshi NARA¹,
 Syuji CHIBA¹, Sohei KANDA¹, Mitsuru SAITO¹, Shintaro NARITA¹,
 Takamitsu INOUE¹, Shigeru SATOH², Hiroshi NANJO³ and Tomonori HABUCHI¹

¹The Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine

²The Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital

³The Division of Clinical Pathology, Akita University Hospital

A 68-year-old man was referred to our hospital with a right-sided renal tumor identified by ultrasonography at the time of his medical check-up. Computed tomography revealed a well-circumscribed but distorted mass measuring 64 × 45 × 57 mm in the right kidney with para-aortic lymph node swelling. Laparoscopic right nephrectomy with para-aortic lymphadenectomy was performed. Histopathological diagnosis was mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) (pT3a) without lymph node metastasis (pN0). Postoperatively, metastases were identified in the lungs, and the vertebral and iliac bones. The patient was treated with axitinib. The lung nodule progressed and left sacrum metastases appeared even after treatment with axitinib. Therefore, nivolumab was administered as second-line treatment. The metastases in the lungs, as well as vertebral and iliac bone showed complete response to this therapy. MTSCC of the kidney is a rare low-grade renal cell carcinoma without any established systemic therapy for metastatic or unresectable lesions. We report a case of metastatic MTSCC in a patient who showed a favorable response to nivolumab treatment. This is the first report to describe successful treatment of metastatic MTSCC with anti-programmed cell death 1 antibody.

(Hinyokika Kyo 65 : 363-367, 2019 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_65_9_363)

Key words : Renal cell carcinoma, Mucinous tubular and spindle cell carcinoma, Nivolumab

緒 言 症 例

Mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) は2004年の WHO 分類で新たに加わった腎癌の病理組織の1つで非常に稀な組織型である¹⁾。一般に低異型度で予後は良好とされ、転移例の報告は少ない。ゆえに、転移例への一般的な治療法は確立されておらず、VEGFR 阻害薬や mTOR 阻害薬を使用した報告例が少数あるのみで、これまで免疫チェックポイント阻害薬による治療の報告は1例報告があるが6カ月で不応となっていた²⁾。今回、転移を有する MTSCC にニボルマブが著効した1例を経験したので報告する。

患 者 : 68歳, 男性。
 既往歴 : 糖尿病, 脂質異常症, 前立腺肥大症。
 家族歴 : 特記すべきことなし。
 現病歴 : 人間ドックの超音波断層診断で右腎腫瘍を指摘され, 精査加療目的で当科へ紹介され受診した。
 入院時現症 : 身長 161.0 cm, 体重 50.1 kg, 血圧 136/80 mmHg, 脈拍 89/min, 整。
 入院時検査成績 : WBC 7,100/μg, Neut 81.3%, Lym 13.2%, Eos 1.3%, Baso 0.3%, Mo 3.8%, Hb 12.8 g/dl, Plt 17.3 × 10⁴/μl, AST 24 U/l, ALT 17 U/l

1, γ -GTP 20 U/l, LDH 205 U/l, ALP 267 U/l, BUN 19.8 mg/dl, Cre 0.80 mg/dl, UA 2.3 mg/dl, TP 7.2 g/dl, Alb 4.5 g/dl, Na 139 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Ca 9.2 mEq/l, HbA1c 7.9%, CRP <0.03 mg/dl

画像検査所見：CT 検査で、右腎外側に、一部壊死を伴い、造影早期および後期相で造影効果に差異がなく、境界明瞭だが凹凸のある $64 \times 45 \times 57$ mm 大の腫瘤を認め、腎周囲脂肪組織への浸潤が疑われた。傍大動脈周囲リンパ節が約 7 mm に腫大していたが、遠隔臓器転移はみられなかった (Fig. 1)。

治療経過：右腎癌、臨床病期 T3aN1M0 の診断で、全身麻酔下に腹腔鏡下右腎摘除および傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。手術時間 4 時間 8 分、出血量は少量であった。

摘出標本： $60 \times 58 \times 40$ mm 大のベージュ色の充実性腫瘍。

病理組織学的所見：弱好酸性～弱好塩基性ないし一部淡明な細胞質を有する腫瘍細胞の管状、乳頭状の増殖、腺管構造を認め、紡錘形細胞成分の混在、間質



Fig. 1. Contrast-enhanced CT scan before treatment showed a well-circumscribed but distorted $64 \times 45 \times 57$ mm mass in the right kidney with necrosis. No change of contrast enhancement between early and late phase. (A) early phase (axial), (B) There was a 7 mm para-aortic lymph node swelling.

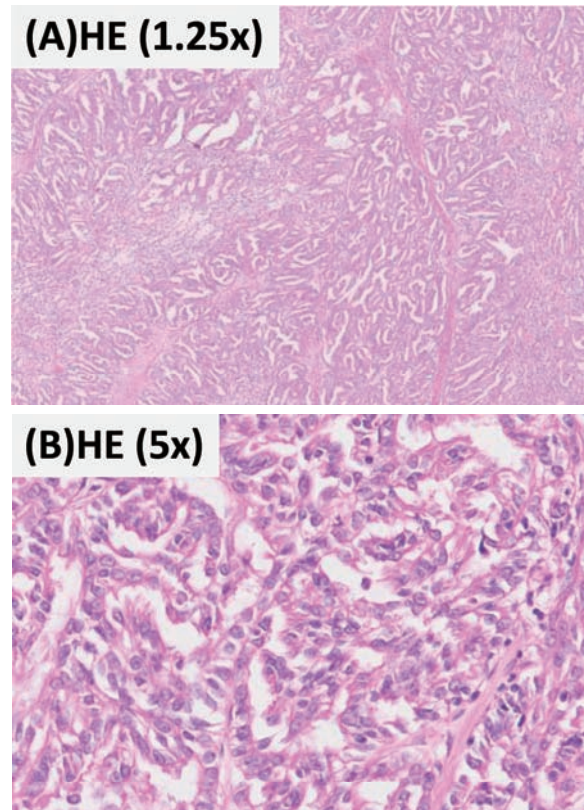


Fig. 2. (A), (B) Tumor cells were in a structured tubular and papillary pattern with a spindle cell component as well as a mucin component in the intercellular substance, identified by hematoxylin-eosin stain. The pathological diagnosis was MTSCC, G2, pT3a, pN0.

へ粘液成分が存在しており、紡錘型腫瘍成分の腎周囲脂肪組織への浸潤がみられ mucinous tubular and spindle cell carcinoma, G2, pT3aN0 と診断した。追加の免疫染色では AMACR 陽性、c-kit 陽性、Synaptophysin 弱陽性、CD56 弱陽性を示し、腫瘍細胞の CK7 陽性、CD10 陽性、Ki-67 は hot-spot で labeling index 5% であり MTSCC に矛盾しない所見であった (Fig. 2)。

術後経過：術後 3 カ月の CT 検査で肺にスリガラス陰影が出現し、原発性肺癌の可能性を含めて経過観察としていたが、徐々に増大傾向であった。術後 7 カ月で、腰痛を主訴に受診した他院の MRI 検査で第二腰椎に骨転移を疑われ、PET-CT 検査を行ったところ第二腰椎、右腸骨に腫瘍性病変を認め、第二腰椎の生検を行った。生検の病理所見では、線維癆痕化を背景に軽度の核クロマチン増殖を示す紡錘形細胞が増殖し、免疫組織染色で CK7 が陽性であり、原発巣の病理所見と一致したことから、MTSCC の骨転移と診断した。この時点で Hb 12.1 mg/dl と正常値下限未満であり、診断から治療開始までの期間が 1 年未満であったことから、IMDC リスク分類は intermediate risk で

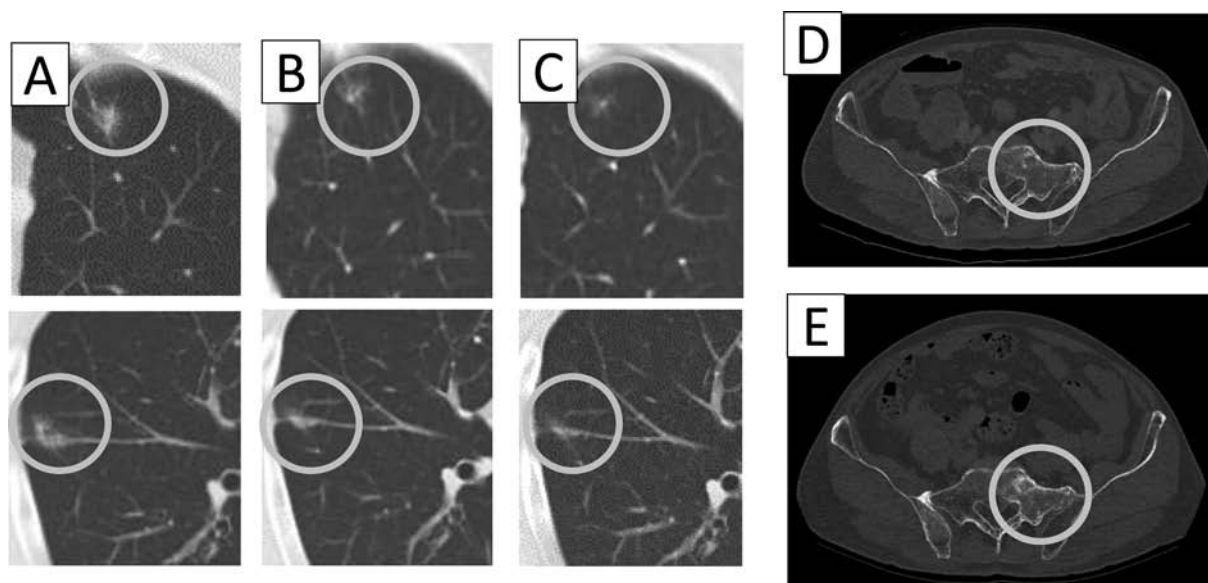


Fig. 3. The chronological change of chest CT scan (A) at 5 months after the initiation of the axitinib treatment, (B) at 4 months after the initiation of nivolumab treatment, and (C) at 8 months after the initiation of nivolumab treatment. The lung metastases were almost completely remissed with no sign of disease progression. The chronological change of pelvic CT scan (D) at 1 month before the initiation of nivolumab treatment, (E) at 3 months after the initiation of nivolumab treatment. The left sacrum metastasis showed a sclerotic change.

あった。アキシチニブを 10 mg/day で開始し、第二腰椎および右腸骨に放射線外照射を行った。CT 検査で肺腫瘍が増大したためアキシチニブを 14 mg/day まで増量したが、肺腫瘍がさらに増大し、左仙骨転移も出現したため、ニボルマブ 160 mg/body を開始した。ニボルマブによる副作用はみられなかった。ニボルマブ開始 4 カ月後の CT 検査で肺腫瘍は著明に縮小し、12 カ月後の CT 検査で、多発肺転移はほぼ消失、骨転移も硬化性変化を示し、病勢の増悪を認めてない (Fig. 3)。

考 察

MTSCC は 2004 年の WHO 分類で新たに加わった腎癌の病理組織の 1 つで腎癌全組織型の 1 % 未満と非常に稀な組織型である¹⁾。発症年齢は 17~82 歳、平均年齢 53 歳と比較的若年者に発症し、男女比は 1 対 4 と女性に多い傾向がある¹⁾。病理組織学上、管腔を形成する上皮性腫瘍細胞と紡錘形細胞からなり、間質には好塩基性粘液を伴う。免疫染色で CK7 陽性、AMACR 陽性を示し CD10 は通常陰性である。一般に低異型度で予後は良好とされ、転移例の報告は少ない。久保田らは MTSCC の本邦報告 14 例をまとめ、予後が明らかな 12 例で癌死は 1 例のみで、その症例も転移の診断から 5 年 6 カ月後に死亡しており、全体として予後良好であったと報告している³⁾。また Kenny からも単一施設での MTSCC の 19 例を報告しているが、癌死したのは 1 例のみであった⁴⁾。一方、Simon らは MTSCC の転移例を初めて報告したが、紡錘形細胞内に高異型度の肉腫様変化をとっており、術後 3 週

間で死亡している⁵⁾。Dhillon からも高異型度の紡錘形細胞および肉腫様変化を含む MTSCC で、術後転移が生じ、9 カ月で死亡したことを報告している⁶⁾。以上のように MTSCC でも高異型度の紡錘形細胞や肉腫様成分を含む例では予後不良の可能性がある。

MTSCC 組織型の転移例への一般的な治療は確立されておらず、これまで、スニチニブ⁷⁻⁹⁾やソラフェニブ^{9,10)}などの VEGFR 阻害薬や、エベロリムス⁹⁾、テムシロリムス¹¹⁾のような mTOR 阻害薬の使用例が報告されているが、生存期間はほとんどが 2 年未満で、効果は限定的である。また、一次治療に不応となった際の二次治療についてはほとんど報告がない。免疫チェックポイント阻害薬の使用は 1 例のみ報告されているが、6 カ月で治療に対して不応となっていた²⁾。一方、本例では二次治療としてニボルマブを導入し 12 カ月で完全奏功に近い効果を示している。以下に、本例でニボルマブが奏功した理由に関して考察する。

抗 PD-1 抗体であるニボルマブは細胞障害性 T 細胞の表面に存在する PD-1 と免疫細胞および癌細胞の表面に発現するリガンドである PD-L1 との結合を抑制することで細胞障害性 T 細胞を活性化させ癌細胞を攻撃させる作用をもつ。転移性淡明細胞型腎癌ではニボルマブの良好な治療効果が報告されているが¹²⁾、非淡明細胞型腎癌での有効性は明らかではない。免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として、① PD-L1 が高発現していること、② 遺伝子変異総量 (mutation burden: MB) が多いこと¹³⁾、③ マイクロサテライトの不安定性 (microsatellite instability: MSI)¹⁴⁾、④ DNA ミスマッチ修復の欠損 (mismatch repair

defect: dMMR)¹⁴⁾, ⑤腫瘍免疫原性が高いこと¹⁵⁾, ⑥ CD8 優位のリンパ球プロファイル (CD4/CD8 比が低い), ⑦末梢血中の好中球/リンパ球比 (neutrophil-lymphocyte ratio: NLR) が低いこと¹⁶⁾, などが報告されている. 本例でも PD-L1 の発現, 末梢血中の CD4/CD8 および NLR に関して解析を行ってみた. アテゾリズマブのコンパニオン診断で用いられる抗 PD-L1 抗体 (SP142)¹⁷⁾ を用いて免疫染色を行ったところ微小変化環境で PD-L1 陽性免疫細胞が占める割合である percentage of PD-L1 positive immune cells in the tumor microenvironment (IC) は 1% (1% 以上は陽性とされる) で, 対象として免疫染色を行った当院のニボルマブ不応例の IC は 0% であり (Fig. 4A), 腫瘍局所で PD-L1 が高発現していた. また, PD1 の免疫染色は浸潤細胞にみられたがニボルマブの効果を示す有意な所見ではなかった (Fig. 4B). 肺癌では CD8 陽性リンパ球が優位な患者でニボルマブが全生存期間 (OS) を延長したとの報告があるが¹⁸⁾, 本例の末梢血 Tリンパ球 CD4/CD8 比は約 0.3 で (Fig. 4C, D), 不応例の 1.0 と比較し CD8 優位であった. また, 肺小細胞癌でニボルマブ投与前の NLR が 5 未満の症例で OS が延長したという報告があるが¹⁶⁾, 本例の転

移出現時の NLR は 3.38 と 5 未満であった. 以上のように, 本例では PD-L1 の高発現, CD4/CD8 比の低値, NLR の低値など, ニボルマブの効果をえられやすい患者だった可能性がある. しかし, PD-L1 の発現, CD4/CD8 比および NLR, 前述した, MB や MSI, dMMR, 腫瘍免疫原性なども治療効果の予測因子としては, 現時点で絶対的なものでなく, 実際の臨床使用できる, 簡便で有用なマーカーの確立が期待される.

結 語

MTSCC の転移例に対してニボルマブが奏功した症例を経験した. MTSCC に対する一般的治療法は確立されていないが, ニボルマブが有効な症例が存在する可能性が示唆された. 今後, さらなる症例の蓄積と治療選択に有用な効果予測因子の確立が期待される.

文 献

- 1) Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al.: 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* **49**: 798-805, 2006
- 2) Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, et al.: Clinical

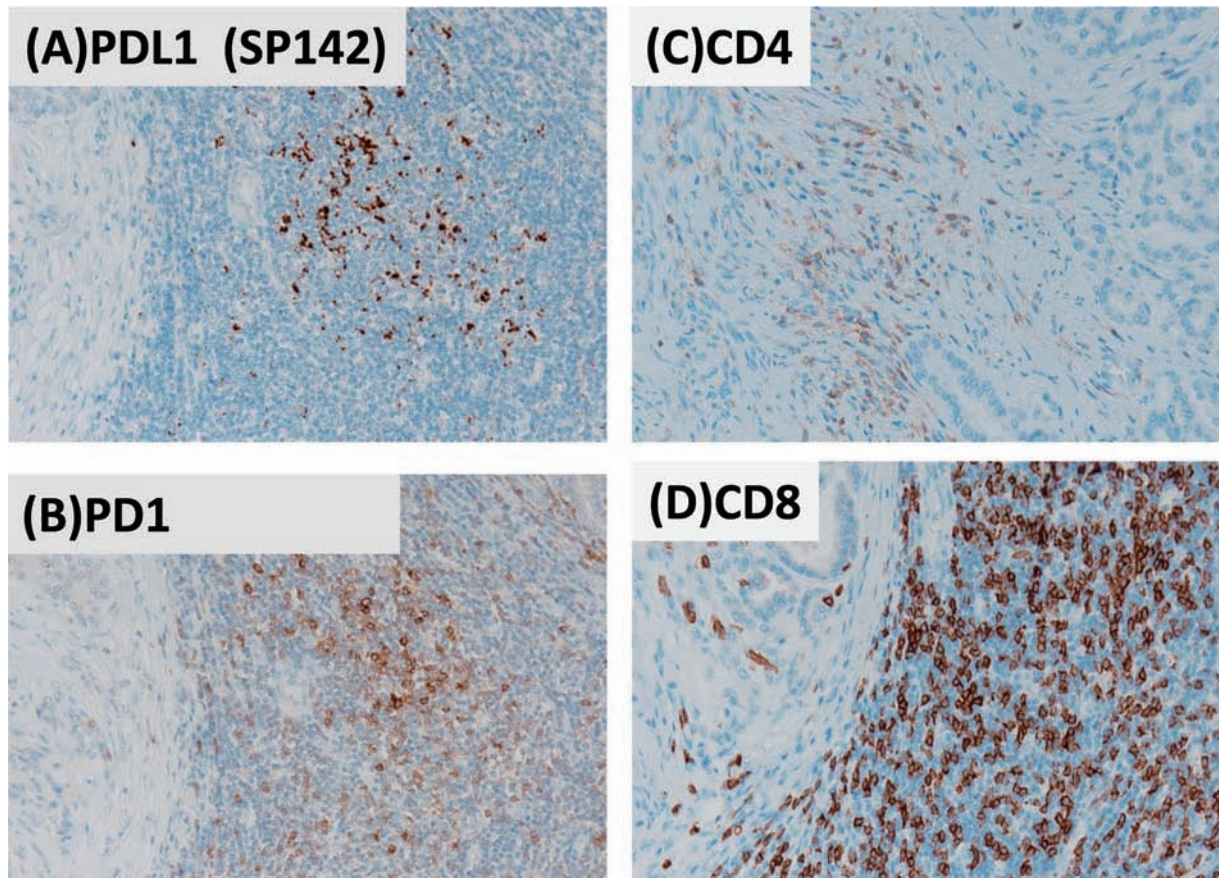


Fig. 4. The results of immunohistochemistry. (A) immuno-staining for PD-L1 (SP142) showed positive immune cells in the tumor microenvironment was 1%, (B) immuno-staining for PD-1 showed positive immune cells, (C), (D) immuno-staining for CD4 and CD8 revealed a CD4/CD8 ratio of almost 0.3.

- activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* **6**: 9, 2018
- 3) 久保田聖史, 山崎俊成, 寺本祐記, ほか : 長期経過観察で診断しえた転移・再発を有する腎 Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma (MTSCC) の 2 例. *泌尿紀要* **64** : 111-115, 2018
 - 4) Kenny PA, Vikram R, Prasad SR, et al. : Mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) of the kidney: a detailed study of radiological, pathological and clinical outcomes. *BJU Int* **116**: 85-92, 2015
 - 5) Simon RA, di Santagnese PA, Palapattu GS, et al. : Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid differentiation. *Int J Clin Exp Pathol* **1**: 180-184, 2008
 - 6) Dhillon J, Amin MB, Selbs E, et al. : Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid change. *Am J Surg Pathol* **33**: 44-49, 2009
 - 7) Larkin J, Fisher R, Pickering L, et al. : Metastatic mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney responding to sunitinib. *J Clin Oncol* **28**: 539-540, 2010
 - 8) 古谷洋介, 羽鳥基明, 松井 博, ほか : 腎 Mucinous tubular and spindle cell carcinoma の 1 例. *日泌尿会誌* **102** : 405, 2011
 - 9) 木下竜弥, 王 総, 山口唯一郎, ほか : 腎 Mucinous tubular and spindle cell carcinoma の 1 例. *泌尿紀要* **59** : 325-329, 2013
 - 10) 石川哲生, 近藤恒徳, 高木敏男, ほか : 多臓器転移を来たした Mucinous tubular and spindle cell carcinoma の 1 例. *日癌治療会誌* **46** : 946, 2011
 - 11) 笠原 亮, 中井川昇, 横溝由美子, ほか : テムシロリムスが奏功した粘液管状紡錘細胞癌の肝転移の 1 例. *日泌尿会誌* **108** : 149-153, 2017
 - 12) Jonasch E: Updates to the management of kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw* **16**: 639-641, 2018
 - 13) Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. : Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* **389**: 67-76, 2017
 - 14) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. : Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* **357**: 409-413, 2017
 - 15) Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, et al. : IFN-gamma-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* **127**: 2930-2940, 2017
 - 16) Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, et al. : Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung cancer* **106**: 1-7, 2017
 - 17) Zhu J, Armstrong AJ, Friedlander TW, et al. : Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma : PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *J Immunother Cancer* **6**: 4, 2018
 - 18) Jerome B, Hanane O, Agnes D, et al. : Impaired tumor-infiltrating T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease impact lung cancer response to PD-1 blockade. *Am J Respir Crit Care Med* **198**: 928-940, 2018

(Received on April 4, 2019)

(Accepted on May 28, 2019)