

腎原発 Ewing 肉腫に対して集学的治療を行った 1 例

今井 一登¹, 山崎 俊成², 坂元 宏匡¹, 中村 清直³
溝脇 尚志³, 小川 修², 青山 輝義¹

¹関西電力病院泌尿器科, ²京都大学医学部附属病院泌尿器科

³京都大学医学部附属病院放射線治療科

A CASE OF PRIMARY EWING SARCOMA OF THE KIDNEY
TREATED WITH MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Kazuto IMAI¹, Toshinari YAMASAKI², Hiromasa SAKAMOTO¹, Kiyonao NAKAMURA³,
Takashi MIZOWAKI³, Osamu OGAWA² and Teruyoshi AOYAMA¹

¹The Department of Urology, Kansai Electric Power Hospital

²The Department of Urology, Kyoto University Hospital

³The Department of Radiation Oncology and Image-Applied Therapy, Kyoto University Hospital

A woman in her 40s visited our hospital for further examination and treatment of a left renal tumor. Imaging studies showed that the patient had a large left renal tumor, 10.5 cm in diameter, which contained foci of necrosis. Open left radical nephrectomy was performed. In pathological examination, hematoxylin-eosin staining showed uniform small round cells with alveolar growth. Immunohistochemistry findings showed that CD99 and NKX2.2 were positive, and synaptophysin was focally positive. Fluorescence in situ hybridization confirmed (11; 22) (q24; q12) chromosomal translocation which led to diagnosis of primary Ewing sarcoma of the kidney. Two months after the surgery, new tumors were found inside and outside of the left psoas muscles and in the left paracolic gutter. Six courses of chemotherapy were administered with VDC (vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide) and IE (ifosfamide/etoposide). After completing the combined chemotherapy, the recurrent tumors disappeared completely on imaging. To prevent further recurrence, external radiation was administered to the left retroperitoneal region. About 16 months after the surgery, numerous new tumors appeared in the left retroperitoneal, left pleura, and erector spinae muscles. Chemotherapy was resumed following radiotherapy, and then trabectedin was administered. However, she eventually died of progressive disease at 26 months after the surgery.

(Hinyokika Kyo 66: 297-302, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_9_297)

Key words: Ewing sarcoma, Kidney, Soft part tumor, Multidisciplinary treatment

緒 言

腎原発 Ewing 肉腫は腎原発腫瘍の内の 1 % 以下と比較的稀な腫瘍である¹⁾。治療方針は骨 Ewing 肉腫に基づいて行われることが多いが、全生存期間中央値は腎限局症例で26カ月、転移症例で5.6カ月と予後不良であるため²⁾、広範切除を基本とした手術に、化学療法や放射線治療を適時組み合わせしていく必要がある。

今回われわれは腎原発 Ewing 肉腫に対して集学的治療を行った 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：40歳台、女性
主 訴：左腰背部痛
既往歴：特記事項なし
家族歴：特記事項なし
現病歴：左腰背部痛を主訴に近医を受診した。胸腹

部造影 CT 検査および腹部造影 MRI 検査にて長径 10.5 cm の左腎腫瘍を指摘され、精査加療目的に当科へ紹介された。

身体所見：Karnofsky Performance Status は 90 であった。明らかな腫大したリンパ節は触知しなかった。

検査所見：

血液生化学：WBC 5,180/ μ l, Hb 12.7 g/dl, Plt 38.1万/ μ l, AST 20 U/l, ALT 8 U/l, LDH 528 IU/l, Cre 1.01 mg/dl, eGFR 48, CRP <0.1 mg/dl

腫瘍マーカー：CEA 1.0 ng/ml, CA125 10.2 U/ml, SCC 0.7 ng/ml

画像所見：

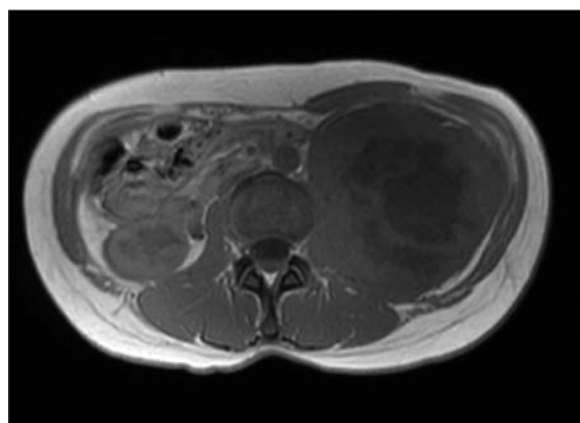
胸腹部造影 CT：左腎下極に長径 10.5 cm の腫瘍を認めた。腫瘍は造影効果を伴い、辺縁平滑で多房性であった。充実性成分が主体であったが、内部に低吸収域を含んでいた (Fig. 1A, B)。腫瘍は左腸腰筋膜に広く接し、浸潤が示唆された。



(A)



(B)



(C)

Fig. 1. (A) (B) Contrast enhanced chest-abdominal CT showed a 10.5 cm tumor at the lower pole of the left kidney. The mass showed contrast effect in early phase. (A) Axial, (B) Sagittal section. (C) Gadolinium-enhanced abdominal MRI showed a solid and multi-lobular tumor which had a signal similar to that of muscle and contained foci of necrosis (T1-weighted imaging).

腹部造影 MRI：腫瘍の充実性成分は筋肉と同程度の信号を有し、内部には壊死が示唆された (Fig. 1C)。

臨床経過：以上より左腎癌 cT4N0M0 と診断し、手術を施行した。

手術所見：開腹根治的左腎摘除術，傍大動脈リンパ節，大動静脈間リンパ節郭清術を施行した。腫瘍は左腸腰筋膜に癒着を認め，筋膜を広範に合併切除した。手術時間は5時間36分，出血量は570 mlであった。

病理組織学的所見：腫瘍は $12.2 \times 8.5 \times 5.9$ cm 大で白色調であった。肉眼的に腎門部の脂肪組織浸潤を認めたが，リンパ節転移は認めなかった。HE 染色では均一な小円形細胞の胞巣状の増殖を認めた (Fig. 2A)。免疫組織化学染色では CD99 および NKX2.2 陽性 (Fig. 2B, C)，synaptophysin が局所で陽性であった。Fluorescence in situ hybridization (以下 FISH) 法を追加し，t (11 ; 22) (q24 ; q12) の染色体転座を認め (Fig. 2D)，腎原発 Ewing 肉腫 pT3a, pN0, INFa, ly0, v1 と診断した。

術後経過：術後2カ月の ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (以下 ^{18}F -FDG PET) にて左腸腰筋内外側，左傍結腸溝に集積を認め，再発と判断した (Fig. 3A)。VDC 療法 (ビンクリスチン 1.2 mg/m^2 (day 1)，ドキソルビシン 30 mg/m^2 (day 1, 2)，シクロフォスファミド 960 mg/m^2 (day 1)) と IE 療法 (イホスファミド 1.44 g/m^2 (day 1~5)，エトポシド 60 mg/m^2 (day 1~5)) の3週間サイクル交互投与を開始した。6コース施行後の ^{18}F -FDG PET では集積はすべて消失し，完全奏効 (以下 CR) と判定した (Fig. 3B)。さらなる再発予防目的に左後腹膜腔に 54 Gy/30 Fr の放射線外照射を追加した (Fig. 4)。

診断より16カ月後の ^{18}F -FDG PET にて左第12肋骨周囲に長径 3 cm の腫瘍と脾臓尾側に小結節が出現し，再発と判断した (Fig. 5A)。広範切除は困難と判断し，再発病巣に限局して 35 Gy/5 Fr の放射線外照射を行った後，ドキソルビシンをアクチノマイシン D に変更した VDC 療法 (アクチノマイシン D 30 mg/m^2 (day 1, 2)) と IE 療法を再開した。3コース施行後の胸腹部造影 CT で各腫瘍は残存し，左胸膜転移が新規に出現した (Fig. 5B)。化学療法をさらに3コースを追加したが，左優位に脊柱起立筋内にも多数転移が出現した (Fig. 5C)。

がんクリニカルシーケンス検査では，対応する薬剤がある臨床的に意味のある変異 (actionable 変異) は指摘されなかった。t (11 ; 22) (q24 ; q12) の染色体転座を有していたため，トラベクテジン (1.2 mg/m^2 (day 1)) に変更した。トラベクテジンを1コース施行し，脊柱起立筋内転移に対して 30 Gy/10 Fr の放射線外照射を行ったが，左胸水貯留および右癌性胸膜炎を発症し，診断より26カ月で死亡した (Fig. 5D)。

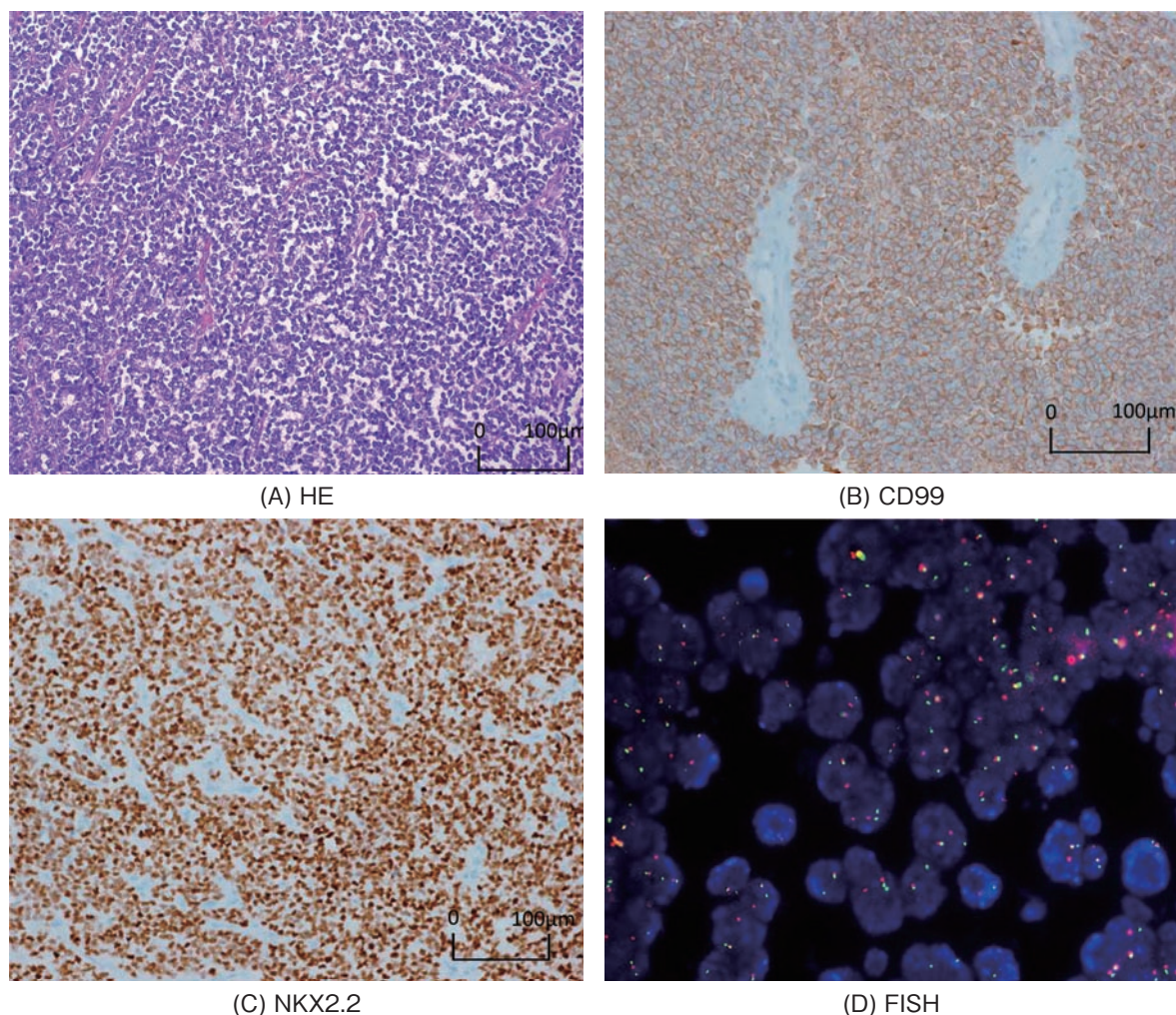


Fig. 2. Histopathological findings (A) Hematoxylin-eosin staining showed uniform small round cells with alveolar growth. Immunohistochemical findings (B) CD99 and (C) NKX2.2 were positive. Cytogenetic findings (D) Fluorescence in situ hybridization showed (11; 22) (q24; q12) chromosomal translocation.

考 察

腎原発 Ewing 肉腫は腎原発腫瘍の内の 1 % 以下と比較的稀な腫瘍である。診断時のサイズは長径 5.5~30 cm 程度とされ、治療方針は骨 Ewing 肉腫に準じて治療が行われる¹⁾。

腎原発 Ewing 肉腫に特徴的な画像所見はないが、出血や壊死を伴い、充実性成分や嚢胞成分を有する不均一な腫瘍では腎細胞癌、悪性リンパ腫、Wilms 腫瘍、神経芽腫などと共に鑑別疾患に挙がる³⁾。術前化学療法も選択肢となりうるため、穿刺吸引細胞診や腎生検が治療計画を立てる上で有用とする報告もある一方⁴⁾、腎限局の場合には早急に手術を行い、再発時に化学療法を追加することを推奨する報告もある²⁾。

腎原発 Ewing 肉腫は初診時に約 25~50% の症例で転移病変を有し、肺、肝臓、リンパ節、骨が好発部位とされる⁵⁾。また腎限局症例においても局所治療のみでは約 80~90% が再発するとされ⁴⁾、症状のない亜臨床的な病変の検出が必要である。したがって術前に胸

腹部 CT や骨シンチグラフィに加え、¹⁸F-FDG PET の撮影が推奨される⁶⁾。¹⁸F-FDG PET は化学療法の治療効果判定にも有用とされる⁷⁾。また腎原発 Ewing 肉腫では約 85~90% で t (11; 22) (q24; q12) の染色体転座を認めるため、FISH 法が確定診断に用いられる⁸⁾。

Ewing 肉腫は小円形細胞肉腫に分類され、Homer-Wright 型ロゼットや神経節細胞への分化、神経内分泌顆粒を示す未分化神経外胚葉腫瘍 (primitive neuroectodermal tumor: PNET) と区別されるが、共通の染色体異常を有しており、Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing sarcoma family tumor: ESFT) と総称される。ESFT は化学療法、放射線治療のいずれにも反応性が高いとされるが、腎原発 Ewing 肉腫は診断時のサイズが比較的大きいことが多く、全生存期間中央値は腎限局症例で 26 カ月、転移症例で 5.6 カ月と予後不良であり²⁾、手術を軸とした集学的治療が重要となる。

Ewing 肉腫に対する手術では、腫瘍反応層より 2~3 cm 外側に切除線を設定した広範切除が推奨され⁶⁾、

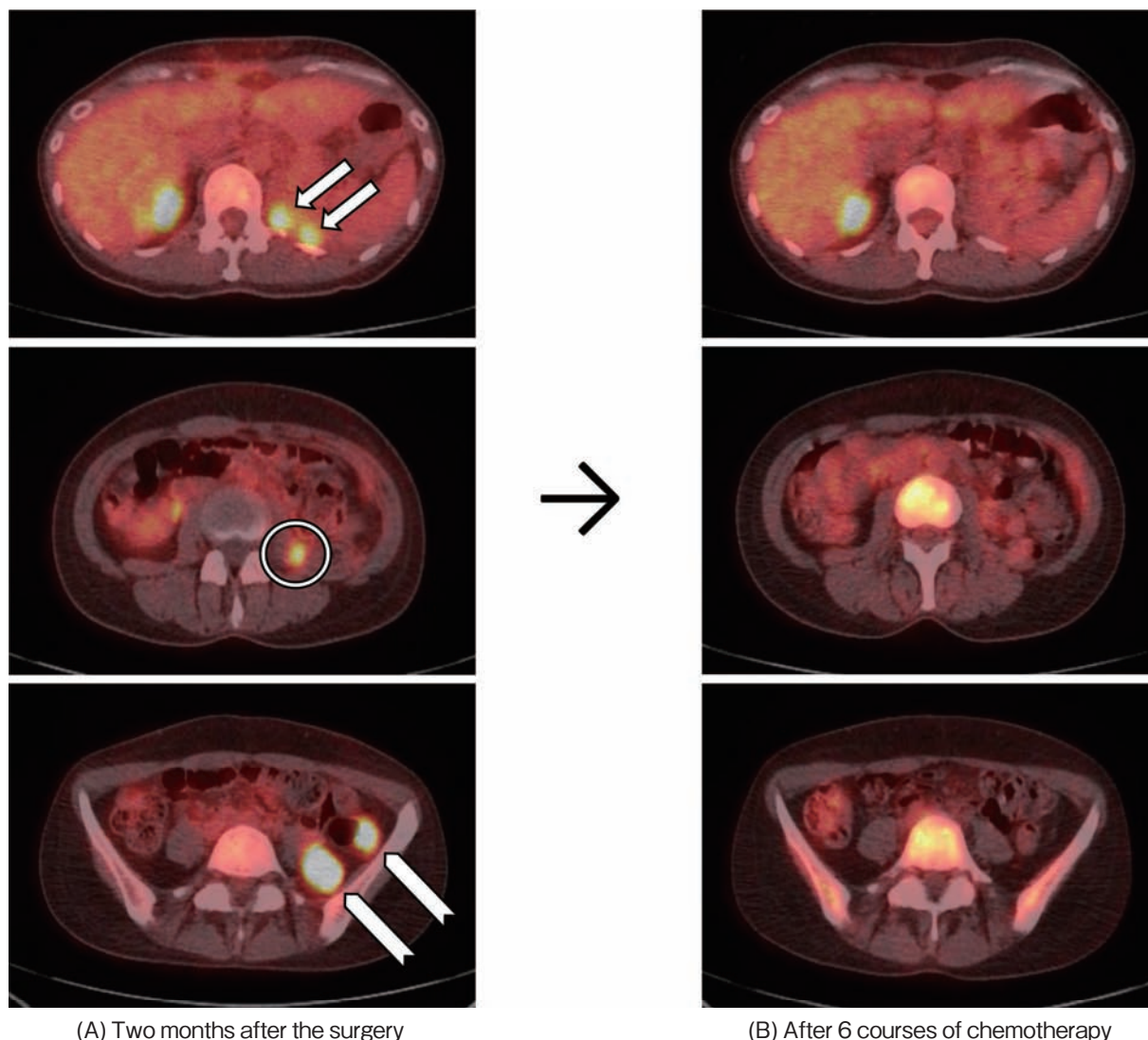


Fig. 3. (A) ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) image after the surgery showed increased FDG uptake inside the left psoas muscle (white arrows), outside the left psoas muscle (white circle) and in the left paracolic gutter (white arrow heads). (B) ^{18}F -FDG PET after 6 courses of VDC and IE chemotherapy showed the disappearance of FDG uptake in each lesion.

腎原発 Ewing 肉腫では根治的腎摘除術が選択されることが多い。腎部分切除のみで再発なく経過した報告もあるが²⁾、辺縁切除や腫瘍内切除といった不十分な切除症例では術後に放射線照射を追加しても局所再発率が広範切除単独よりも有意に高いとされる⁹⁾。したがって必要に応じて術前化学療法を施行し、広範切除を目指すことが肝要である。

化学療法はビンクリスチン (VCR)、ドキソルビシン (DXR)、シクロフォスファミド (CPA)、アクチノマイシン (ACD)、イホスファミド (IFM)、エトポシド (ETP) のうち 4～6 剤を組み合わせた多剤併用化学療法が推奨される⁶⁾。以前は VCR、DXR、CPA、ACD を組み合わせた VACD 療法と IE 療法 (IFM + ETP) の交替療法が行われていたが、VDC 療法 (VCR + DXR + CPA) と IE 療法の交替療法でも 5 年無増悪生存率は有意に改善するとされており⁹⁾、本症

例でも選択した。近年 VDC 療法と IE 療法の交代療法については、成人症例でも小児症例と同じレジメンでの遂行が可能であるとの報告がある¹⁰⁾。本症例は 40 歳台と成人例としても比較的高齢で、腎機能低下もあったことを考慮し、腫瘍内科医と相談の上で VCR、DXR、CPA、IFM、ACD を 80% dose、ETP を 60% dose として減量投与したが、初回再発時には良好な治療効果が得られた。また 6 コース終了時点で DXR の累積投与上限量に達したため、以降はアクチノマイシン D に変更し、副作用の増悪なく継続加療可能であった。

放射線治療は、根治治療としては放射線単独および化学療法併用いずれも治療成績が手術に匹敵せず、第一選択にはならない^{2,6)}。しかし手術後の腫瘍床や局所リンパ節転移部位に対する追加照射 (50～60 Gy) は腫瘍の残存を減少させるとされ、不十分な切除症例

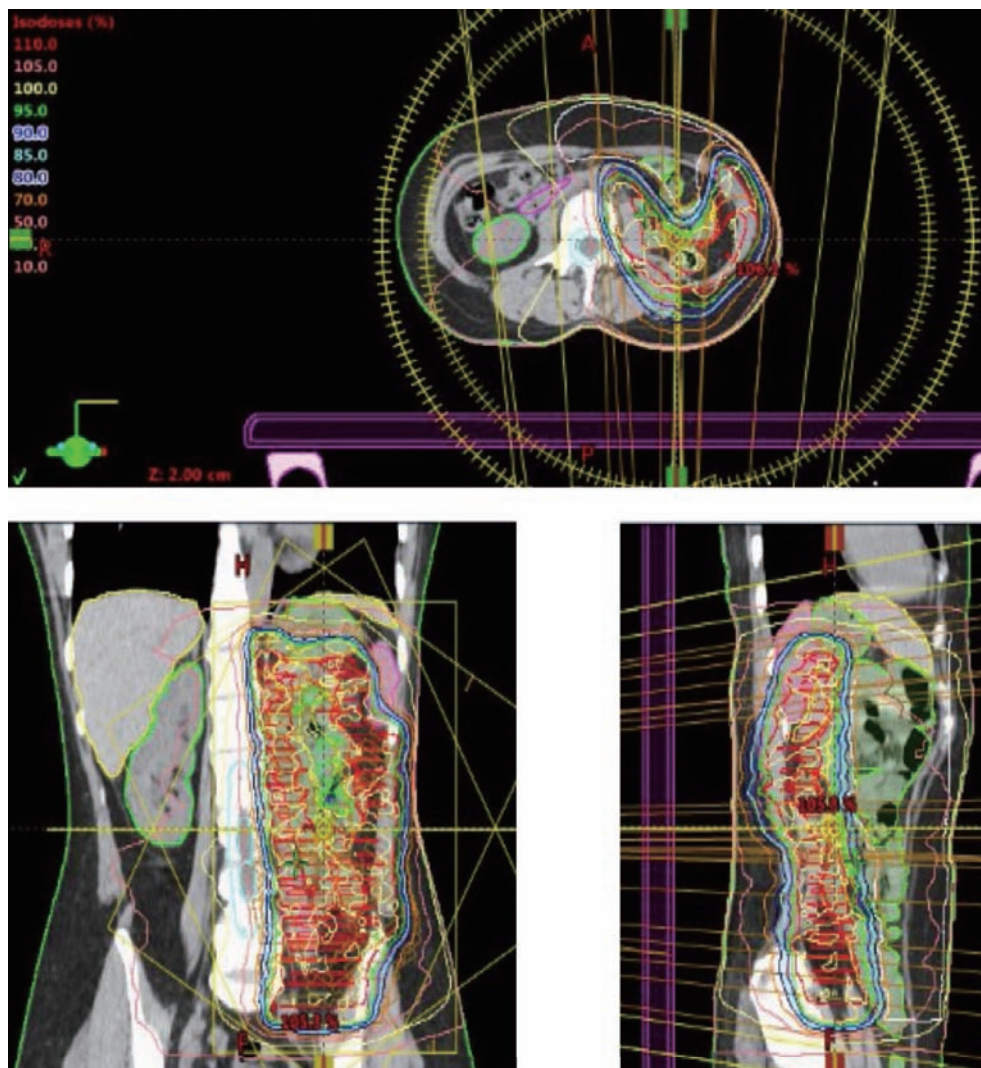


Fig. 4. Radiation treatment planning. We offered external beam radiation therapy dose of 54 Gy in 30 fractions at the left retroperitoneal region.

や化学療法に対する組織学的奏効度が不良な症例に対しても、追加照射は局所再発率を下げるため、救済療法として有用である¹¹⁾。

本邦では切除不能、再発、転移性軟部肉腫に対する2次治療としてパゾパニブ、トラベクテジン、エリブリンなどが使用される。トラベクテジンはDNA副溝部分に結合し、ヌクレオチド除去修復機構を阻害することなどにより細胞死および細胞周期停止を誘導し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。特にEwing肉腫においては染色体転座によって発現するEWS-FLI1タンパクの転写因子としての機能を阻害し、がん関連遺伝子の発現を制御することが報告されており^{12,13)}、無増悪生存期間を有意に延長させ、奏効率は8.1%とされる¹⁴⁾。

本症例は手術直後から複数の転移が出現したが、上記集学的治療によって一旦寛解し、局所進行性の早期再発症例ながら診断より26カ月生存された。

結 語

腎原発Ewing肉腫に対して集学的治療を行った1例を経験した。

この論文の要旨は第243回日本泌尿器科学会関西地方会で報告した。

文 献

- 1) Risi E, Iacovelli R, Altavilla A, et al.: Clinical and pathological features of primary neuroectodermal tumor/Ewing sarcoma of the kidney. *Urology* **82**: 382-386, 2013
- 2) Hakky TS, Gonzalvo AA, Lockhart JL, et al.: Primary Ewing sarcoma of the kidney: a symptomatic presentation and review of the literature. *Ther Adv Urol* **5**: 153-159, 2013
- 3) Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, et al.: Pediatric and adult primary sarcomas of the kidney: a cross-sectional imaging review. *Acta Radiol* **52**: 448-457,

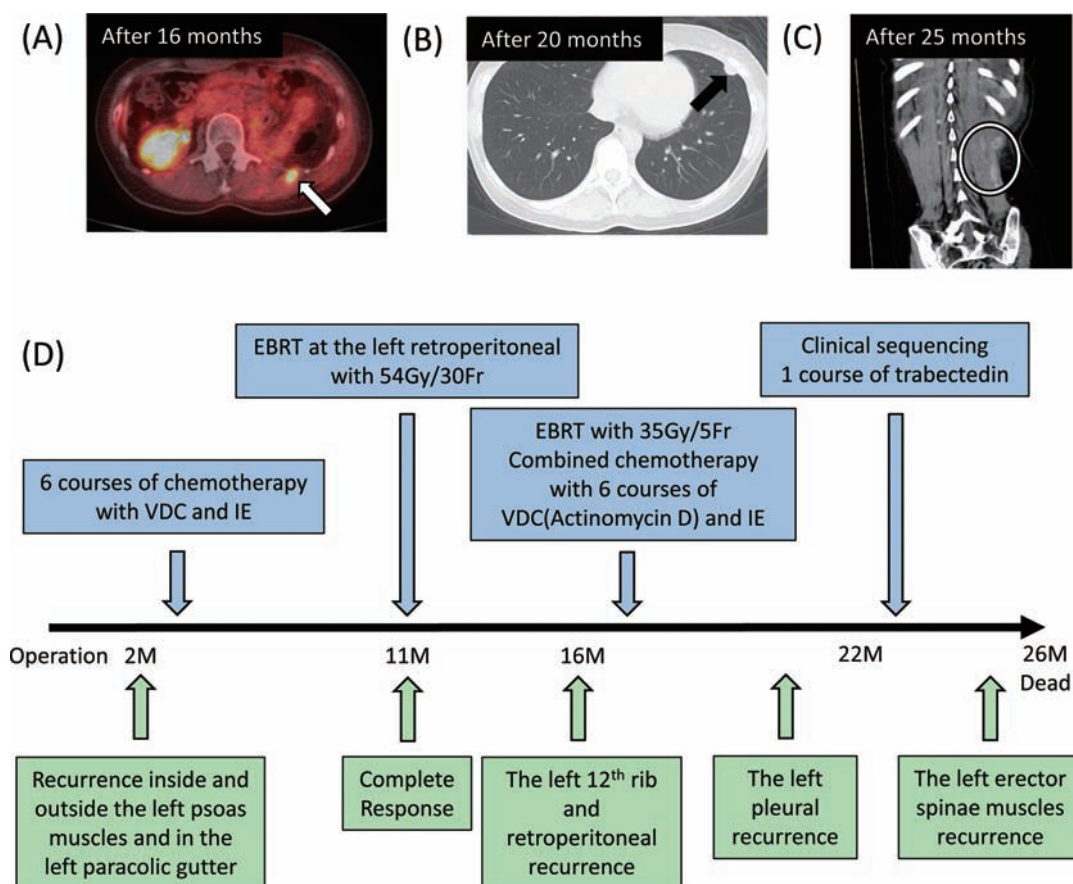


Fig. 5. Imaging studies during follow-up (A) ^{18}F -FDG PET showed a new tumor below the right 12th costal bone at 16 months after the surgery (white arrow). (B) Plain chest CT revealed a left pleural metastasis at 20 months after the surgery (black arrow). (C) Contrast enhanced abdominal CT showed new lesions in the left erector spinae muscles at 25 months after the surgery (white circle). (D) Clinical course of postoperative period. VDC: Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, IE: Ifosfamide/Etoposide, EBRT: External beam radiation therapy.

- 2011
- 4) Ekram T, Elsayes KM, Cohan RH, et al.: Computed tomography and magnetic resonance features of renal Ewing sarcoma. *Acta Radiol* **49**: 1085-1090, 2008
- 5) Rodriguez-Galindo C, Marina NM, Fletcher BD, et al.: Is primitive neuroectodermal tumor of the kidney a distinct entity? *Cancer* **79**: 2243-2250, 1997
- 6) 日本小児血液・がん学会: 小児がん診療ガイドライン2016年版: 303-312, 321-327
- 7) 川上泰広, 村松慶一, 吉田紘二, ほか: FDG-PET/CT を用いた骨肉腫, Ewing 肉腫の化学療法治療効果判定. *整外と災外* **60**: 258-262, 2011
- 8) Ohgaki K, Horiushi K, Mizutani S, et al.: Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney that responded to low-dose chemotherapy with ifosfamide, etoposide, and doxorubicin. *Int J Clin Oncol* **15**: 210-214, 2010
- 9) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al.: Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1,058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55**: 168-177, 2003
- 10) Jennifer LP, Constance MB, Suzanne G, et al.: Localized adult Ewing sarcoma: favorable outcome with alternating vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, and ifosfamide, etoposide (VDC/IE)-based multimodality therapy. *Oncologist* **22**: 1265-1270, 2017
- 11) Sadiq M, Ahmad I, Shuja J, et al.: Primary Ewing sarcoma of the kidney: a case report and treatment review. *CEN Case Rep* **6**: 132-135, 2017
- 12) Tavecchio M, Simone M, Erba E, et al.: Role of homologous recombination in trabectedin-induced DNA damage. *Eur J Cancer* **44**: 609-618, 2008
- 13) Grohar PJ, Griffin LB, Yeung C, et al.: Ecteinascidin 743 interferes with the activity of EWS-FLI1 in Ewing sarcoma cells. *Neoplasia* **13**: 145-153, 2011
- 14) Kawai A, Araki N, Ueda T, et al.: Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus vest supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomized open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* **16**: 406-416, 2015

(Received on April 27, 2020)
(Accepted on June 2, 2020)