

肉腫様腎細胞癌 Sarcomatoid renal cell carcinoma の 4 例

高田 剛, 木内 利郎, 木下 竜弥, 波多野浩士
小林 正雄, 井上 均, 原 恒男, 山口 誓司*
市立池田病院泌尿器科

FOUR CASES OF SARCOMATOID RENAL CELL CARCINOMA

Tsuyoshi TAKADA, Toshiro KINOCHI, Tatsuya KINOSHITA, Koji HATANO,
Masao KOBAYASHI, Hitoshi INOUE, Tsuneo HARA and Seiji YAMAGUCHI
The Department of Urology, Ikeda municipal Hospital

We herein report four cases of sarcomatoid renal cell carcinoma. These cases comprised 4.1% of the 98 patients with renal cell carcinoma treated in our department during the past 13 years. It is confirmed that renal cell carcinoma with a sarcomatoid component often shows local invasion, distant metastasis, rapid growth and poor prognosis. In Mian's series, the percentage of sarcomatoid component ($<25\%$ vs $\geq 25\%$) was associated with decreased survival time, but was independent of stage. The pathological stage was pT3b N0 M0 in case 1, pT1b N0 M1 in case 2, pT3b N0 M1 in case 3 and pT1a N0 M1 in case 4. The pT1 sarcomatoid renal cell carcinoma in case 2 and case 4, who developed poor prognosis, was composed of 60 and 80% sarcomatoid change, respectively. However in case 3 with a pathological stage of pT3, the patient is alive 35 months after resection, because the extent of sarcomatoid component was 25%. The prognosis of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma depends on not only disease stage and tumor grade but also the pathological extent of sarcomatoid component.

(Hinyokika Kiyo 55 : 93-97, 2009)

Key words : Sarcomatoid renal cell carcinoma, Extent of sarcomatoid component, Prognosis

緒 言

腎における肉腫様細胞癌 sarcomatoid carcinoma (紡錘細胞癌 spindle cell carcinoma) は全腎細胞癌の約 1.0~6.5% を占める比較的稀な疾患で、予後不良とされている¹⁻³⁾。当科ではこれまでに他臓器転移を有する肉腫様腎細胞癌を 4 例経験しており、今回その治療経過と予後について若干の考察を加え報告する。

症 例

症例 1

患者 : 65 歳, 男性
主訴 : 右上腹部痛 右腎腫瘍精査加療目的
家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし
現病歴 : 2006 年 10 月右上腹部痛を主訴に近医受診。腹部 US・腹部 CT にて 7 cm 大の右腎腫瘍を指摘。2006 年 10 月 23 日当科紹介。
初診時現症 : 特記すべきことなし
血液検査所見 : WBC 10,380/mm³, CRP 3.3 mg/dl, LDH 337 IU/l に異常値を認めた。
画像検査 : 胸腹部 CT にて右腎下極に腫瘍塞栓を伴

う長径 9 cm の腎腫瘍を認めた (Fig. 1)。

初期治療 : 2006 年 11 月 9 日経腹膜の根治的右腎摘除施行。

病理組織所見 : RCC, spindle cell carcinoma INF γ pT3b. Spindle cell carcinoma 占拠率 98% 以上。

治療経過 : 2006 年 12 月腹部 CT にて多発性肝転移・肺転移・傍下大静脈リンパ節転移を認め、IFN 療法を薦めるも拒否。同時に肺転移による右背部痛が増強し緩和治療に入る。

転帰 : 2007 年 1 月 28 日癌死。生存期間 2 カ月。

症例 2

患者 : 44 歳, 男性
主訴 : 左胸背部痛 第 5, 7 胸椎骨転移原発巣検索目的
家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし
現病歴 : 2005 年 5 月左胸背部痛を主訴に近医整形外科受診。第 5, 7 胸椎に骨転移を認め、原発巣検索目的にて 7 月 21 日当科紹介。
初診時現症 : 特記すべきことなし
血液検査所見 : CRP 0.9 mg/dl, ALP 380 IU/l に軽度高値を認めた。
画像検査 : 胸椎 MRI にて第 5, 7 胸椎に転移性骨腫瘍を認めた。胸腹部 CT にて左腎中部に長径 4.2

* 現 : 大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科



Fig. 1. Abdominal enhanced computed tomography of our four cases. CT showed an irregular enhanced large tumor. Clinical stage was cT3b N0 M0 in case 1, cT1b N0 M1 in case 2, cT3b N0 M1 in case 3 and cT1a N0 M1 in case 4.

cm の腎腫瘍を認めた (Fig. 1). また多発性肺転移を認めた.

初期治療: 骨転移に伴う疼痛が強いため, まず IFN α 300万単位週3回投与と緩和治療を先行して開始. 2005年8月15日用手補助後腹膜鏡下根治的左腎摘除術施行.

病理組織所見: RCC, spindle cell carcinoma G2>G3 INF β pT1b. Spindle cell carcinoma 占拠率60%.

治療経過: 2005年8月23日より骨転移巣に対して放射線外照射 (40 Gy). 2007年1月脳転移が出現し γ ナイフ放射線治療を追加. 4月右第6・7・8肋骨転移, 胸壁皮膚転移が出現.

転帰: 2007年5月11日癌死. 生存期間21カ月.

症例 3

患者: 55歳, 男性

主訴: 右背部叩打痛・肉眼的血尿

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2005年3月より右背部叩打痛・肉眼的血尿を自覚. 2005年7月10日当科紹介.

初診時現症: 特記すべきことなし

血液検査所見: WBC 10,590/mm³, Hb 9.9 g/dl, CRP 9.9 mg/dl, 尿中 RBC>100/hpf, 尿中 WBC 50~99/hpf に異常値を認めた.

画像検査: 胸腹部 CT にて右腎上極に長径 9 cm の腎腫瘍 (Fig. 1) と多発性肺転移を認めた. また骨シンチグラムにて左第7肋骨に骨転移を認めた.

初期治療: 2005年7月21日経腹膜の根治的右腎摘除術施行.

病理組織所見: RCC, spindle cell carcinoma G2>G3 INF β pT3b. Spindle cell carcinoma 占拠率25%.

治療経過: 術後 IFN α 300万単位週3回投与を継続するも2006年6月肺転移増大. IL-2 70万単位週2回投与へ変更. 2007年6月再び肺転移増大. IFN α 300万単位週3回投与に変更するも最大直径 11.5 cm まで増大. 2008年6月より sorafenib tosilate 800 mg/日の投与を開始し現在直径 9.5 cm まで縮小.

転帰: 現在癌あり生存. 生存期間35カ月.

症例 4

患者: 59歳, 男性

主訴: 腎癌肺転移精査加療目的

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2006年4月健診での胸部レントゲンにて異常陰影を指摘. 気管支鏡生検により腎癌肺転移と診断. 5月24日当科紹介.

初診時現症: 特記すべきことなし

血液検査所見: ALT 58 IU/l, ALP 349 IU/l, CRP

0.8 mg/dl 軽度異常値を認めた.

画像検査: 胸腹部 CT で左腎上極内側に長径 2.5 cm の腎腫瘍 (Fig. 1) と単発性肺転移を認めた.

初期治療: 2006年 6 月 6 日後腹膜鏡下根治的左腎摘除術施行.

病理組織所見: RCC, spindle cell carcinoma G3>G2 INFβ pT1a. Spindle cell carcinoma占拠率80%.

治療経過: 術後 IFNα 300万単位週 3 回投与を継続するも2007年 5 月肺転移増大. IL-2 70万単位週 2 回投与へ変更. 2007年 8 月再び肺転移増大. IFNα 300万単位週 3 回投与に変更するも胸水を伴い肺転移さらに増大.

転帰: 2008年 1 月 2 日癌死. 生存期間19カ月.

考 察

肉腫様腎細胞癌は1968年 Farrow ら⁴⁾によって初めて報告されて以来本邦でも散見されているが, 依然として全腎細胞癌の約1.0~6.5%を占める比較的稀な疾患とされる^{1~3)}. 当科においても1995年 5 月から2008年 7 月までに腎細胞癌98例を経験しているが, 肉腫様

腎細胞癌 4 例は全体の4.1%にあたる.

近年, 健診や画像診断の発達により早期発見されることの多くなった通常の腎細胞癌に比べ, 肉腫様腎細胞癌は発育・進展が早い症例が多いことから, 診断時には血沈や CRP などの acute phase reactant が上昇する rapid type の像を呈し, 腫瘍径が大きく, 有転移症例も多く, さらに予後不良とされている⁵⁾. 大庭らの報告では⁶⁾, 肉腫様成分を含まない腎細胞癌の5年生存率が55.9~70.7%であるのに対し, 肉腫様腎細胞癌の癌特異的5年生存率は9.5%に過ぎず, 生存期間の中央値は10.6カ月 (1.9~83.8) であった. 自験例 4 例においても 4 例中 3 例が治療開始後 2, 19, 21カ月に癌死しており, 平均生存期間19.25カ月と予後不良である.

病理組織学的には紡錘型の入り組んだ密な充実性肉腫様増殖を示すとされているが, 時に腎肉腫との鑑別が必要になってくる. その際には免疫組織染色にて上皮性起源であることを証明するか, 分化した他の組織型の混在を見つけることで肉腫様腎細胞癌と診断できる⁷⁾.

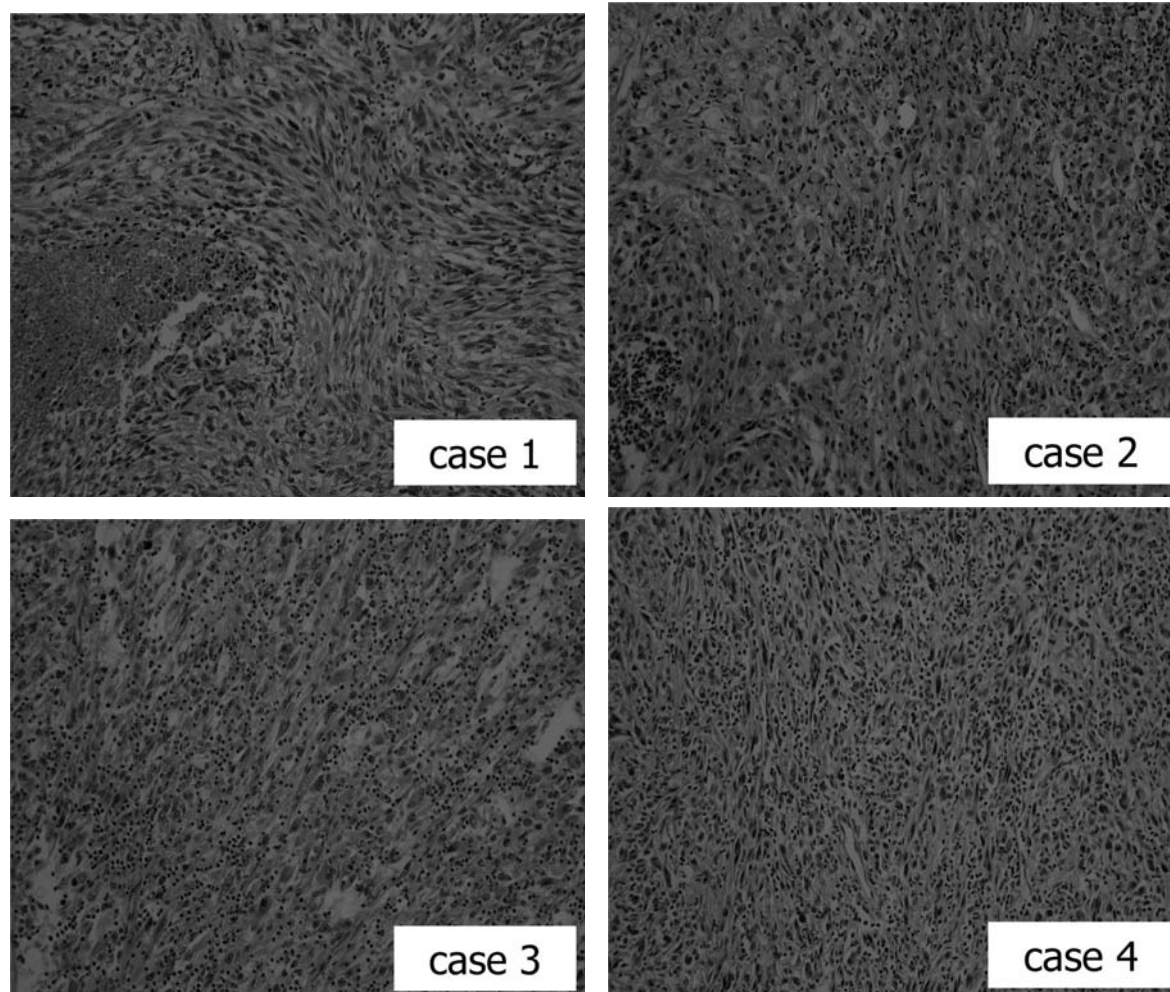


Fig. 2. Pathological findings in four cases of sarcomatoid renal cell carcinoma. Clear cell carcinoma was intermixed or embedded in high-grade sarcoma-like neoplastic field.

Table 1. Correlation among extent of sarcomatoid components, tumor size, pT stage, metastatic status and prognosis in four cases of sarcomatoid renal cell carcinoma

	肉腫様成分 (占拠率)	腫瘍径	pT stage	初診時転移巣	生存期間	予 後
Case 1	98%以上	8.0 cm	pT3b	な し	2 カ月	癌 死
Case 2	60 %	5.0 cm	pT1b	骨転移, 肺転移	21カ月	癌 死
Case 3	25 %	9.0 cm	pT3b	骨転移, 肺転移	35カ月	生 存
Case 4	80 %	2.5 cm	pT1a	肺転移	19カ月	癌 死

また最近では腎細胞癌の肉腫様変化は病理学的な進行の最終段階とされ³⁾, すべての腎細胞癌細胞から脱分化により発生する最も異型度の高い組織型といわれている⁸⁾. 典型的な淡明細胞癌あるいは顆粒細胞癌が混在することが多く, とくに嫌色素細胞癌, 稀に乳頭状腎細胞癌の混在をみる. 事実これらの論旨から UICC と AJCC の後援で開催された腎細胞癌に関する国際コンセンサス会議 (1997)⁹⁾ では, 腎細胞癌を淡明細胞癌, 乳頭状腎細胞癌, 嫌色素細胞癌, 集合管癌および分類不能型腎細胞癌の5種に分類し, 肉腫様癌は固有カテゴリーとはみなされなくなった. その理由は前述のごとく, 肉腫様変化がすべての組織型の腎細胞癌にみられる可能性を有し, 肉腫様癌 (紡錘細胞癌) として de novo で発生する根拠がないことから, 腎細胞癌の異型度の高い表現型として捉えられるようになったためである.

肉腫様成分の割合と予後の関連について Bertoni ら³⁾は肉腫様成分の割合が5%以下では予後は良いと報告しており, また Mian ら¹⁰⁾も肉腫様成分が25%未満では25%以上に比べ予後が良い傾向にあったと報告している. さらに Mariza ら¹¹⁾は肉腫様成分が50%未満の症例では50%以上の症例と比べて, 病期とは独立して予後の延長が期待できる (p -value = 0.30453) と報告している. 自験例4例について考察すると, 腎腫瘍径9.0 cm pT3b であった症例3では肉腫様成分25%と低い占拠率で術後35カ月生存しているのに対し, 肉腫様成分80%と高い占拠率であった症例4では腎腫瘍径2.5 cm pT1a であったにもかかわらず術後16カ月目に癌死している. 転移巣の病勢も影響すると思われるが, 少なくとも肉腫様成分の占拠率が高いほど予後不良である傾向にあると考えられた (Table 1).

肉腫様腎細胞癌の治療については現在種々の報告がなされている. 一般的には腎細胞癌有転移症例に対する cytoreductive radical nephrectomy の意義は広く認められ予後延長にも繋がるとされている¹²⁾が, 2002年 MD Anderson Cancer Center からの Mian らの報告¹⁰⁾では, 肉腫様腎細胞癌 N1 あるいは M1 症例108例の検討により, 50%生存期間は腎摘のみ6カ月, 腎摘+全身薬物治療8.5カ月, 全身薬物治療のみ5.3カ月と cytoreductive radical nephrectomy の予後への有用性は得られず, 進行性肉腫様腎細胞癌の場合, 不必要な外

科的治療は最初から行わないとしている. 逆に全身免疫療法として IFN- α based あるいは IL-2 based therapy を推奨しておりその response rate はそれぞれ32, 33%であった.

一方転移を有する肉腫様腎細胞癌に対する全身化学療法として, 近年 gemcitabine を中心とした多剤併用療法が数多く報告されている. これまで報告された1980年代の CYVADIC (response rate 33.3%)¹³⁾ や1990年代の DOX + ifosfamide + IFN (response rate 16.7%)¹⁴⁾ に比べ, 2004年 Nanus ら¹⁵⁾が報告した gemcitabine + doxorubicine では response rate は50%と良好な結果であったが, 中央値4カ月で再発を来し決して有効とは言えない状況である.

総括して NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM 2007¹⁶⁾では, 分子標的薬剤の sorafenib や sunitinib, さらに是对症療法としての放射線治療を category 2 と推奨せざるを得ない状況で, gemcitabin, capecitabine, floxuridine, 5-FU, doxorubicin などを用いた化学療法は category 3 に過ぎず, cytoreductive radical nephrectomy は列挙すらされていない.

いずれにせよ有効な治療法がないのが現状で, 今後さらなる開発が待たれるところである.

結 語

肉腫様腎細胞癌有転移症例4例の治療方法と予後について検討し若干の考察を加えた. 肉腫様変化の占拠率が予後に相関する傾向にあり, 予後不良な疾患ではあるがその推測に役立つと考えられた.

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会: 腎癌取扱い規約 (第3版). 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会/編. 第3版, 金原出版, 東京, 1999
- 2) Tomera KM, Farrow GM and Lieber MM: Sarcomatoid renal cell carcinoma. J Urol **130**: 657-659, 1983
- 3) Bertoni F, Ferri C, Benati A, et al.: Sarcomatoid renal cell carcinoma of the kidney. J Urol **137**: 25-28, 1987
- 4) Farrow GM, Harrison EG Jr, UTZ DC, et al.: Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant

- tumors of the kidney in adults. *Cancer* **22**: 545-550, 1968
- 5) 里見佳昭: 腎癌の予後に関する臨床的研究—特に生体側の因子を中心に. *日泌尿会誌* **64**: 195-216, 1973
- 6) 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
- 7) Peterson RO: Kidney. In: *urologic pathology* 2nd edition, pp 90-95, JB Lippincott Company, 227, Washington, 1992
- 8) Timothy DJ, John NE, Mingsheng W, et al.: Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell carcinomas with sarcomatoid transformation. *Cancer* **104**: 1195-1203, 2005
- 9) Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al.: Classification of renal cell carcinoma. Workgroup No 1. *Cancer* **80**: 987-989, 1997
- 10) Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, et al.: Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* **167**: 65-70, 2002
- 11) Mariza PV, Moch H, Amin M, et al.: Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma—a study of 101 cases—. *Am J Surg Pathol* **25**: 275-284, 2001
- 12) Steven EC, Ashish MK, Ricard F, et al.: Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol* **175**: 864-869, 2006
- 13) Culine S, Bekradda M, Terrier-Lacombe MJ, et al.: Treatment of sarcomatoid renal-cell carcinoma: is there a role for chemotherapy? *Eur Urol* **27**: 138-141, 1995
- 14) Wood L, Amato R, Daliani D, et al.: Phase 1 study of outpatient interferon A, doxorubicin and ifosfamide for patients with metastatic sarcomatoid carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* **18**: 355a, 1999
- 15) Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al.: Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* **101**: 1545-1551, 2004
- 16) NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM, Kidney Cancer, V. 2. 2007
- (Received on August 13, 2008)
(Accepted on October 14, 2008)