

進行性肉腫様腎癌に対し術後二次治療で ニボルマブが有効であった 1 例

早川 将平¹, 中神 宏章¹, 中村 渉¹, 藤澤 友美¹

笠原 正男², 佐々木ひと美³, 白木 良一³

¹静岡赤十字病院泌尿器科, ²静岡赤十字病院病理科, ³藤田医科大学腎泌尿器外科

A CASE OF PROGRESSIVE SARCOMATOID RENAL CELL CARCINOMA TREATED WITH SECOND-LINE NIVOLUMAB AFTER SURGERY

Shohei HAYAKAWA¹, Hiroaki NAKAGAMI¹, Wataru NAKAMURA¹, Tomomi FUJISAWA¹,
Masao KASAHARA², Hitomi SASAKI³ and Ryoichi SHIROKI³

¹The Department of Urology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

²The Department of Pathology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

³The Department of Urology, Fujita Medical University School of Medicine

A 69-year-old man visited a local doctor for fever, pain in the left abdomen, and macroscopic hematuria. Computed tomography (CT) revealed hydronephrosis of the left kidney, and he was referred to our hospital. Detailed examinations suggested left-side pyonephrosis due to urothelial cancer, and left-side total nephroureterectomy was performed. Pathological diagnosis was sarcomatoid renal cell carcinoma. Sunitinib administration was started postoperatively for para-aortic lymph node metastasis, which disappeared. However, metastasis to the common iliac lymph node and liver appeared newly 11 months later. Nivolumab was started in combination with radiation therapy for the lymph node metastases. The patient remains in a stable disease state as of 21 months after nivolumab administration.

(Hinyokika Kyo 66: 265-268, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_8_265)

Key words: Sarcomatoid renal cell carcinoma, Nivolumab

緒 言

肉腫様腎癌は全腎癌の中で最も異型度が高く予後不良な組織型とされ、転移を有する進行例ではきわめて予後不良とされている¹⁻³⁾。今回われわれは、進行性肉腫様腎癌に対し術後二次治療でニボルマブが有効であった 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：69歳，男性

主 訴：発熱，左側腹部痛，肉眼的血尿

既往歴：高血圧，腸捻転（生後 6 カ月時手術）

家族歴：特記事項なし

現病歴：1 カ月前から 37°C 台の発熱と左側腹部痛が持続し，1 週間前から肉眼的血尿を認めた。近医で CT を施行し左水腎症を指摘され，精査加療目的に当科に紹介受診となった。

初診時現症：身長 162 cm，体重 68 kg，BMI 25.9。体温 38.0°C，血圧 118/70 mmHg，脈拍 70 回/分，呼吸数 16 回/分。腹部は平坦，軟，圧痛なし。左側に肋骨脊柱角の叩打痛を認めた。

入院時検査所見：

血液生化学：WBC 11,400/ μ l，RBC 387×10^4 / μ l，Hb 12.9 g/dl，Plt 38.6×10^4 / μ l，TP 6.9 g/dl，Alb 3.0 g/dl，AST 34 U/l，ALT 21 U/l，LDH 276 U/l，BUN 18.6 mg/dl，Cr 1.61 mg/dl，Na 136 mEq/l，K 4.5 mEq/l，Cl 105 mEq/l，Ca 11.2 mg/dl，CRP 9.13 mg/dl

尿一般：PH 5.5，蛋白－，糖－，潜血 1＋

尿沈渣：RBC 10～19/hpf，WBC 10～19/hpf

尿培養：陰性

尿細胞診：陽性（尿路上皮癌の疑い）

胸腹部造影 CT：左腎実質の菲薄化と水腎症および左上部尿管に閉塞性病変を認め，また傍大動脈リンパ節の多発腫大を認めた。明らかな臓器転移は認めなかった（Fig. 1）。

臨床経過：左膿腎症の診断にて入院とし，抗菌剤治療を開始した。同日，逆行性腎盂尿管造影（RP）を施行し，左上部尿管に約 5 cm の閉塞性病変を認めた（Fig. 2）。尿管カテーテル留置によるドレナージを試みたがガイドワイヤーが通過せず断念した。翌日，腎瘻造設を行い 10 Fr 腎瘻カテーテルを留置した。腎盂尿は泥状の血性で，培養は陰性，細胞診は陽性（尿路



Fig. 1 Enhanced CT showed parenchymal thinning of the left kidney and swelling of the para-aortic lymph nodes.



Fig. 2 Retrograde pyelography showed obstructing lesion involving a 5 cm long segment in the upper ureter.

上皮癌の疑い)であった。その後も 38°C 台の発熱が持続したため、尿管悪性腫瘍に伴う膿腎症を疑い左腎尿管全摘除・膀胱部分切除術を施行した。

手術所見：手術時間；6 時間 7 分，出血量；1,165 ml. 左腎は小児頭大に腫大し周囲組織とも強固に癒着していた。また傍大動脈リンパ節は多発腫大しており可及的範囲内で郭清も行った。

摘出標本所見：摘出重量：820 g. 摘出腎は腫瘍塊と壊死組織で充満し原型が崩れた状態でわずかな腎皮質が確認されるが腎盂は原型が不明であった。尿管には 5 cm に渡り内腔に隆起する腫瘍性病変を認めた (Fig. 3).

病理組織診断：腎の大部分は壊死組織に置換されており，その中に多核巨細胞と奇怪な核を有する大型細胞に増生する紡錘型細胞の札状の走行が認められた (Fig. 4). 尿路上皮癌の成分は認められず，病態の広

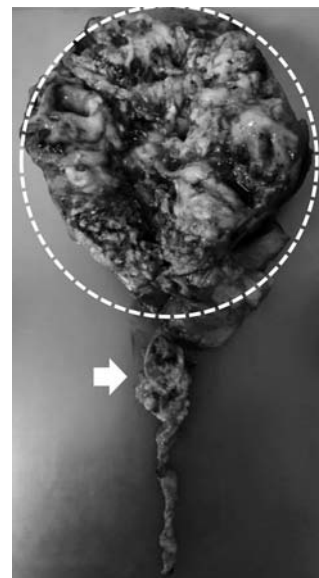


Fig. 3 Macroscopic view of the specimen showed a large necrotic lesion in the left kidney and the tumor in the ureter.

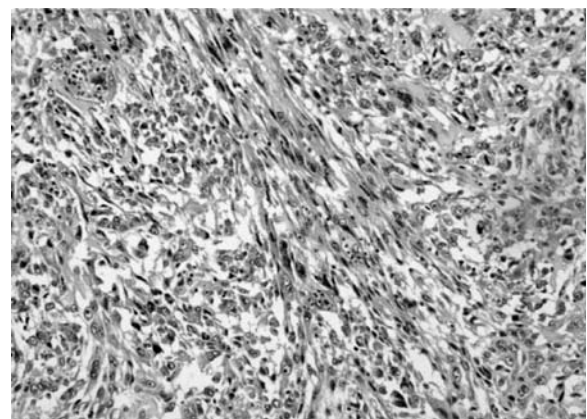


Fig. 4 A microscopic image showed spindle-shaped cells.

がりから原発は腎皮質と考えられた。炎症細胞浸潤や粘液産生所見、管状構造は認めず、免疫染色では vimentin 陽性、AE1/AE3 陽性であり、腎癌取り扱い規約第4版³⁾の付記に記載されている肉腫様癌 (sarcomatoid carcinoma) に相当した。腫瘍部分における肉腫様成分は40%程度で、検索範囲内ではもとの組織型は確認できず不明であり分類不能型とされた。腫瘍は Gerota 筋膜を超える浸潤があり、傍大動脈リンパ節に転移も認められた。尿管の閉塞性病変は壊死組織が目立ち一部に腎と同様の異型性に富む紡錘型細胞が認められ尿管への転移と考えられた。以上の所見より sarcomatoid renal cell carcinoma, G3, pT4N1M1 と診断された。

術後経過: 術前にみられた症状は軽快し術後経過は良好であった。術後造影 CT で約 2 cm の傍大動脈リンパ節転移の残存を認め、IMDC リスク分類では intermediate risk (Hb 値と全身治療開始までの期間の2項目が該当) の腎癌として術後19日目よりスニチニブ 50 mg/日を開始した (2週投与1週休薬)。血小板減少 (grade 3)、甲状腺機能低下症 (grade 3) の有害事象のため2コース目から 37.5 mg/日、6コース目から 25 mg/日に減量した。投与9カ月目に傍大動脈リンパ節転移は消失したが、11カ月目に新たに腸腰筋浸潤を伴う左総腸骨リンパ節転移と肝転移が出現した。そのためスニチニブは中止してニボルマブ 200 mg (2週ごと投与) を開始した。ニボルマブ投与前の Karnofsky の一般全身状態スコアは100%、Hb 14.0 g/dl, Plt $22.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, 補正 Ca 9.2 mg/dl, 好中球数 $2,040/\mu\text{l}$ でいずれも正常範囲内であった。

同時期に左腰痛の出現を認め、ニボルマブ投与開始2カ月目から左総腸骨リンパ節転移巣に対し外照射 (2 Gy $\times$ 25回/50 Gy) を行った。転移巣の明らかな縮小はみられなかったが左腰痛は消失し全身状態は良好で副作用の出現なく投与を継続した。その後、肝病変は緩徐に増大を認めるも経皮的腎瘻造設部を含め新規

病変は認めず腫瘍制御を維持している (Fig. 5)。ニボルマブ投与開始から21カ月 (計42回投与)、術後31カ月経過した現在も通院加療継続中である。

考 察

肉腫様腎癌は全腎細胞癌の1.0~6.5%とされ^{1,2)}、紡錘細胞の密な肉腫様増殖からなる腎細胞癌で、腎細胞癌の組織亜型にさらに遺伝子異常が加わり、さらなる悪性化の結果生じる腫瘍と定義されている。肉腫様変化は腎細胞癌のいずれの組織型からも発生する可能性があり、もとの組織型が明らかな場合は当該組織型に分類され、その付記事項として扱われが、もとの組織型が不明の場合には分類不能型とされる³⁾。肉腫様腎癌は全体として発育・進展が早く診断時にすでに転移を有する症例が多いため、早期診断・根治切除された症例以外はきわめて予後不良とされている^{2,4)}。Mian らは初診時に88.9%が腫瘍随伴症状を有し、76.9%に転移を認め、全体の平均生存期間は9カ月と報告している⁵⁾。

転移を有する肉腫様腎癌の治療として、現状ではエビデンスのある治療法は確立されていない。化学療法では MAID 療法 (メスナ、ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン)⁶⁾、GA 療法 (ゲムシタビン、ドキソルビシン)⁷⁾ などの報告が散見されるが、本邦での治療効果のエビデンスとしては乏しい状況にある。分子標的治療薬での報告では、高田ら⁸⁾は多発肺転移症例に対しソラフェニブを使用し腫瘍の縮小と35カ月の生存を維持中と報告し、また土山ら⁹⁾はN1症例に対しスニチニブを投与し7カ月間PRを維持中の症例を報告している。Golshayan ら¹⁰⁾は進行性肉腫様腎癌において淡明細胞癌由来で肉腫様成分の割合が少ない場合には分子標的治療薬の効果が期待できると述べている。本症例ではリンパ節転移に対しスニチニブを投与し一時的に有効性を認めたが、11カ月目に新規病変の出現を認め長期的には十分な効果とは言えな

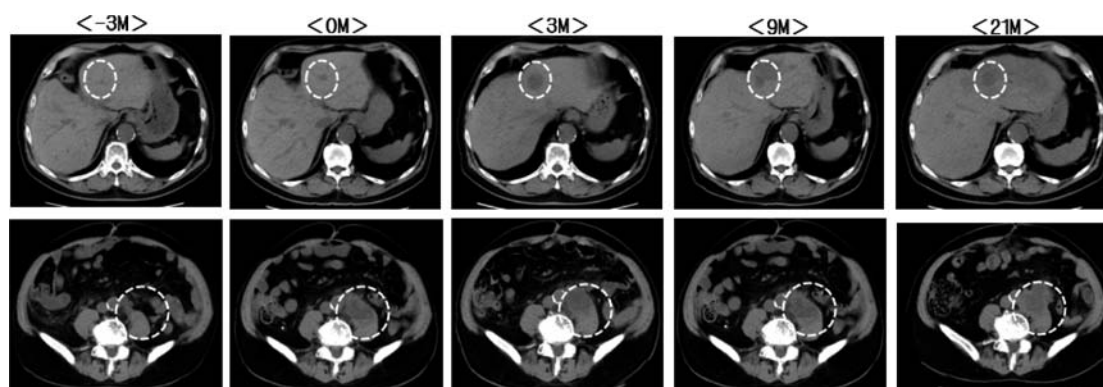


Fig. 5 Plain CT showed liver metastasis and left common iliac lymph node metastasis invading the left iliopsoas muscle. The liver metastasis gradually enlarged, whereas the lymph node metastasis remained stable for 21 months after nivolumab administration (Liver metastasis: 10 mm $\rightarrow$ 20 mm, Lymph node metastasis: 43 mm $\rightarrow$ 50 mm).

い結果であった。

免疫チェックポイント阻害剤を使用した症例報告はまだ少数であり、Nabil ら¹¹⁾はスニチニブが無効の肉腫様腎癌のリンパ節・肺転移に対しニボルマブを投与し報告の時点で10カ月間 PR を維持した症例を報告している。肉腫様腎癌では淡明細胞型腎癌に比べ PD-1/PD-L1 の発現レベルが高いことが示されており免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待されている¹²⁾。CheckMate214 試験の事後解析から進行性肉腫様腎癌に対する一次治療としてニボルマブ+イピリムマブ併用療法はスニチニブと比較して PFS および OS の延長が示されており¹³⁾、進行性肉腫様腎癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の有用性が示唆されている。本症例でも肝転移、リンパ節転移に対しニボルマブを投与し、明らかな副作用の出現なく投与開始から21カ月腫瘍制御を維持している。進行が早く予後不良とされる進行性肉腫様腎癌に対してニボルマブは長期的な病勢維持が期待できる可能性が示唆され今後のさらなる臨床活用が必要であると考えられた。

結 語

進行性肉腫様腎癌に対し術後二次治療でニボルマブが有効であった1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Tomera KM, Farrow GM and Liber MM: Sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* **130**: 657-659, 1983
- 2) 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研究. *泌尿紀要* **49**: 131-133, 2003
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会: 腎癌取り扱い規約 (第4版). 金原出

版: 69-70, 2011

- 4) 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
- 5) Mian BM, Bhadkamcar N, Slaton JW, et al.: Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* **167**: 65-70, 2002
- 6) Bangalore N, Bhargava P, Hawkins MJ, et al.: Sustained response of sarcomatoid renal-cell carcinoma to MAID chemotherapy: case report and review of the literature. *Ann Oncol* **12**: 271-274, 2001
- 7) Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al.: Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* **101**: 1545-1551, 2004
- 8) 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
- 9) 土山克樹, 伊藤秀明, 石田泰一, ほか: スニチニブが奏効した進行性 Sarcomatoid renal cell carcinoma の1例. *泌尿紀要* **57**: 615-618, 2011
- 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) Adra N, Cheng L, Pili R, et al.: Unclassified renal cell carcinoma with significant response to nivolumab. *Clin Genitourin Cancer* **15**: 517-519, 2016
- 12) Joseph RW, Millis SZ, Carballido EM, et al.: PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. *Cancer Immunol Res* **3**: 1303-1307, 2015
- 13) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* **378**: 1277-1290, 2018

(Received on August 28, 2019)

(Accepted on May 7, 2020)