

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

久保田聖史¹, 山崎 俊成¹, 寺本 祐記², 伊藤 克弘¹
高田 秀明¹, 曲淵 敏博¹, 澤田 篤郎¹, 赤松 秀輔¹
根来 宏光¹, 齋藤 亮一¹, 小林 恭¹, 寺田 直樹¹
井上 貴博¹, 神波 大己^{1*}, 小川 修¹

¹京都大学医学部附属病院泌尿器科, ²京都大学医学部附属病院病理診断科

TWO CASES OF METASTATIC AND RECURRENT NON-CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA RE-DIAGNOSED AS RENAL MUCINOUS TUBULAR AND SPINDLE CELL CARCINOMA DURING LONG-TERM FOLLOW-UP

Masashi KUBOTA¹, Toshinari YAMASAKI¹, Yuki TERAMOTO², Katsuhiro ITO¹,
Hideaki TAKADA¹, Toshihiro MAGARIBUCHI¹, Atsuro SAWADA¹, Shusuke AKAMATSU¹,
Hiromitsu NEGORO¹, Ryoichi SAITO¹, Takashi KOBAYASHI¹, Naoki TERADA¹,
Takahiro INOUE¹, Tomomi KAMBA¹ and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto University Hospital

²The Department of Pathology, Kyoto University Hospital

Renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) is a rare, low-grade renal epithelial neoplasm. MTSCC has a lower malignant potential and shows relatively good prognosis, but can be difficult to distinguish from other renal cell carcinoma (RCC) subtypes. Here, we report two cases of metastatic and recurrent renal MTSCC diagnosed after long-term follow-up. Case 1 was a 79-year-old man with a history of macroscopic hematuria in whom a right kidney mass was detected and diagnosed as RCC (cT3bN0M0). After a radical nephrectomy, microscopic findings showed that the tumor consisted of spindle cells arranged in tubular patterns embedded in sarcomatoid tissues; we diagnosed it as unclassified RCC with sarcomatoid differentiations (pT3aN0M0). Thereafter, metastases were twice detected and resected completely. The patient had no evidence of disease at his most recent follow-up, 10 years 1 month after the initial surgery. Case 2 was in a 72-year-old man in whom a right kidney mass, swollen lymph nodes, and a lung node were incidentally detected. This tumor was diagnosed as RCC (cT4N2M1), and radical nephrectomy and lymph node dissections were carried out. From the microscopic findings, we diagnosed papillary RCC type-2 (pT3aN2M1). After the surgery, pleural and bone metastases was detected. Despite sequential treatments with IFN- α and sunitinib, the patient suffered indolent-growing metastases and died at 5 years 6 months after operation. As these patients had relatively good prognoses despite assumed aggressive RCC subtypes, we reviewed their pathological findings. In both cases, tumor samples showed tubules lined by short cuboidal cells that were set within myxoid stromata and spindle cells; we finally diagnosed these cases as renal MTSCC.

(Hinyokika Kiyo 64 : 111-115, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_3_111)

Key words : Renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma, Renal cell carcinoma

緒 言

腎 mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) は2004年に WHO 分類の改訂の際, 新たに加えられた腎細胞癌の稀な組織型である¹⁾. 再発や転移を伴う症例は稀であり, 多くは予後良好であると報告されているが, その組織所見は他の腎細胞癌の組

織型と鑑別が難しい場合があり²⁾, 確定診断方法に乏しいのが現状である.

今回, われわれは転移再発を伴う乳頭状腎細胞癌, 肉腫様腎細胞癌と診断し, 診断当初は予後不良と予測したものの, 比較的良好な長期経過を辿ったことから, 腎 MTSCC が鑑別診断に挙がり, 最終的に診断するに至った2症例を経験したため報告する.

* 現 : 熊本大学医学部泌尿器科

症 例

患者 1 : 64歳, 男性

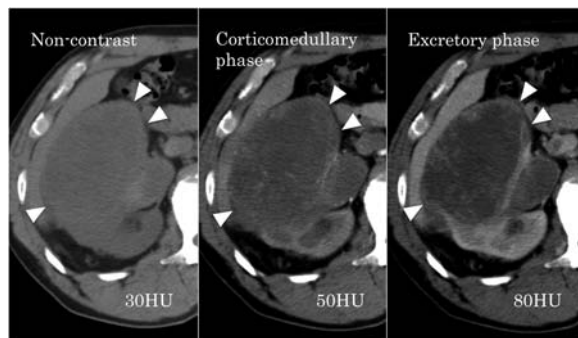
主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 23歳時, 虫垂炎で手術歴あり.

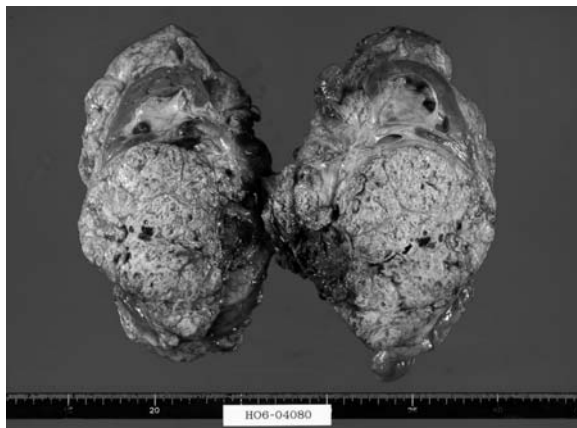
現病歴 : 2006年 4 月に主訴症状にて受診. 画像検査にて下大静脈腫瘍塞栓を伴う右腎腫瘍を指摘された. 右腎癌 (cT3bN0M0) と診断し, 手術加療目的に入院となった.

画像所見 : 造影 CT 検査にて右腎に 11 cm 大の分葉状腫瘍性病変を認め, 下大静脈腫瘍塞栓の指摘あり. 腫瘍部は単純 CT では腎実質と等吸収であった. 腫瘍内腔は造影されなかったが, 辺縁部では早期相で弱い造影効果を認めた. その他, リンパ節, 遠隔臓器に転移を認めなかった (Fig. 1a).

術中所見 : 2006年 5 月に開放右腎摘除術, 下大静脈塞栓摘出術を施行した. 腫瘍は周囲と強固に癒着しており, 肝臓 S6 区域の一部と右副腎を合併切除した. また, 下大静脈内腫瘍は静脈壁と癒着が強く, 人工血管置換を要した.



a



b

Fig. 1. (a) Abdominal computed tomography findings in case 1. These images were taken by non-contrast (left) and contrast enhanced CT in corticomedullary phase (middle) and excretory phase (right). (b) Macroscopic findings in case 1. Inside of the resected mass was inhomogeneously solid with necrotic tissues and microbleeding.

肉眼所見 : 11×11×10 cm 大の境界明瞭な腫瘍であり, 内部は白色で脆く, 点状出血, 壊死を認めた (Fig. 1b).

組織所見 : 核異型の強い紡錘形細胞が充実性に浸潤性増殖しており, 腫瘍全体に壊死, 肉腫様変化を伴った. 腎周囲脂肪に腫瘍細胞浸潤を認めたが, 下大静脈壁, 肝臓, 副腎への直接的な腫瘍浸潤を認めなかった. この時点で病理学的に適合する組織型が存在せず, 肉腫様変化を伴う分類不能の腎細胞癌 (pT3bN0M0), grade 4, INF-γ と診断した.

術後経過 : 2008年に CT で右傍結腸溝に 3 cm 大の結節影を認めたため, 再発を疑い, 腫瘍および上行結腸を合併切除した. 腫瘍は右腎腫瘍と同様の組織所見であり, 右腎癌の局所再発と診断した. また, 2011年に CT で右腸骨稜近傍に腫瘍形成を認め, 腫瘍摘出ならびに腸骨合併切除術を施行した. 組織所見は右腎腫瘍, 再発腫瘍と同様であり, 腎細胞癌の再発と診断した. この間, 2008年より IFN-α による免疫療法施行したが, 肝機能障害が出現したため2012年に中止した. 2017年 3 月現在, 初回手術より10年10カ月を経過するが, 画像検査では再発, 転移を認めていない. 再発を伴う肉腫様腎癌としては稀有な長期経過であると考え, 腎 MTSCC を疑い, 原発巣の病理所見を再検討した.

組織再検 : Alucian Blue 染色陽性の粘液腫様間質を伴い錯綜状に増殖する紡錘形細胞腫瘍で, 一部に管状構造も認めた. 免疫組織染色では, 上皮性マーカーである AE1/AE3, CAM5.2 や vimentin, AMACR が陽性であった. CK19, CD10 も局所的に発現を認めたが, CK7, CK20, EMA, E-cadherin, CK34 β E12 は陰性であった (Fig. 2). 以上から, 腎 MTSCC に合致する組織像と診断した.

患者 2 : 72歳, 男性

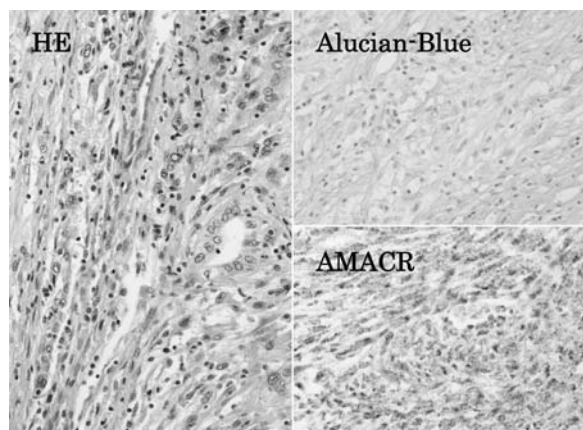


Fig. 2. Microscopic findings in case 1. Tumor tissues have tubules lined by short cuboidal cells that are set within myxoid stromata and spindle cell and sarcomatoid differentiation.

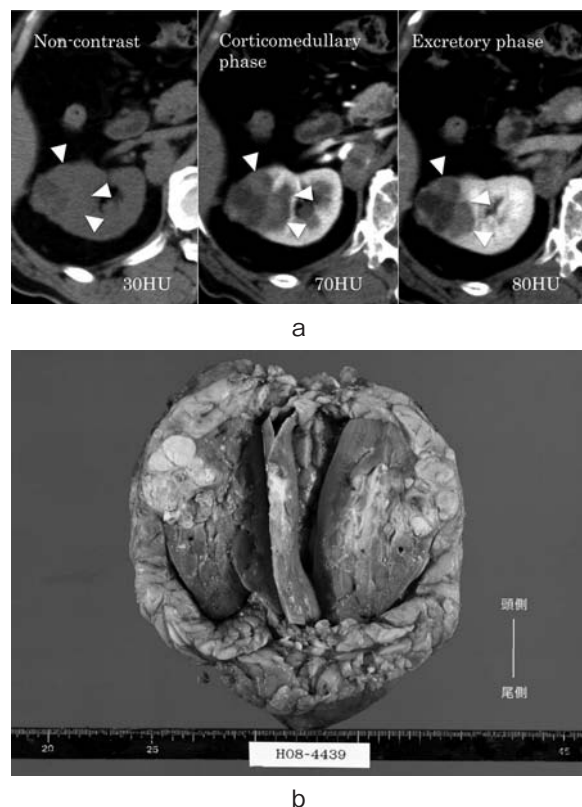


Fig. 3. (a) Abdominal computed tomography findings of case 2. These images were taken by non-contrast (left) and contrast enhanced CT in corticomedullary phase (middle) and excretory phase (right). (b) Macroscopic findings in case 2. The resected mass was inhomogeneously lobulated solid in white.

主 訴: 右腎腫瘍精査

既往歴: 右第4指皮膚扁平上皮癌, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症

現病歴: 2008年4月に皮膚癌の転移精査目的で撮影したCT検査にて右腎腫瘍, 肺結節影を指摘され, 精査目的に紹介受診. 右腎癌 (cT4N2M1) と診断し, 手術加療目的入院となった.

画像所見: 造影CT検査にて早期相で辺縁に弱い造影効果をもつ4.6cm大の腫瘍を認めた (Fig. 3a). 右腎門部に2.5cm大のリンパ節腫大, 右肺門部に1cm大の結節影を認めた.

術中所見: 2008年5月に開放右腎摘除術, 後腹膜リンパ節郭清術を施行した. 右副腎との癒着が強く, 合併切除した.

肉眼所見: 4.6×3.5×3cm大の境界明瞭な腫瘍であり, 内部は白色充実性の分葉状腫瘍で, 一部に出血, 壊死を認めた (Fig. 3b).

組織所見: 核異型の強い腫瘍細胞が乳頭状増殖し, 一部線維形成性の間質変化を伴い浸潤していた. 腎周囲脂肪に腫瘍細胞浸潤を認めたが, Gerota 筋膜を超えた浸潤は存在せず, 切除断端は陰性であった. 副腎

への腫瘍細胞浸潤は認めなかった. 乳頭状腎細胞癌 type 2 (pT3aN2M1), grade 3, INF- γ と診断した.

術後経過: 術後より肺転移巣に対し IFN- α による免疫療法を開始した. 2009年に FDG PET/CT で腰椎転移が指摘され, 2011年には肺転移巣と骨転移巣の増大を認めたため, スニチニブ治療を開始した. 2012年11月のCT検査で胸膜播種病変の指摘があり, 全身治療をアキシチニブに変更した. 2013年10月に胸部XPにて肺転移巣の増大を認め, PD と判断し, 緩和療法に移行した. 原疾患の増悪に伴い, 術後5年6カ月で死亡した. 初診時遠隔転移を伴う乳頭状腎細胞癌 type 2 としては比較的緩徐な進行であったことから, 原発巣の病理所見を再検討した.

組織再検: 乳頭状構造と共に, 管状あるいは索状に増殖する異型細胞を含む腫瘍であり, Alcian Blue 染色陽性の粘液腫様間質を伴う紡錘形の細胞も混在していた. 免疫組織染色では AMACR, CK7, CD15 が陽性であった (Fig. 4). 組織構築ならびに免疫組織染色結果を総合的に判断し, 腎 MTSCC の可能性が高いと診断した.

考 察

腎 MTSCC は2004年より WHO 分類に記載された腎細胞癌の稀な組織型である¹⁾. 幅広い年齢層で発症するが, 比較的50~60歳代の中老年に多い. 女性に多く, その男女比は1:3.75と言われている. 発見時は多くが無症候性で, 他の腎癌と同様に超音波検査やCTなどの画像検査で偶発的に発見される²⁾. 造影CTでは腎実質相で弱く造影される辺縁整の球形, 卵形の充実性腫瘍として描出され, 内部は均一, または, 不均一に造影される³⁾. 画像所見上の特徴から乳頭状腎細胞癌や, 嫌色素性腎癌などが鑑別に挙げられ, 多くの症例では限局性病変として根治切除術を施

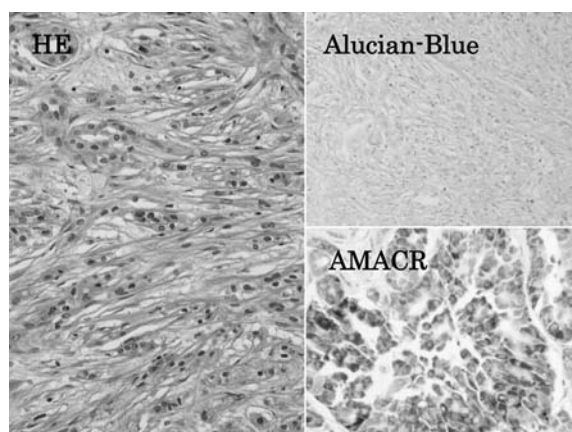


Fig. 4. Microscopic findings in case 2. Tumor tissues have papillary atypical cells and tubules lined by short cuboidal cells that are set within myxoid stromata and spindle cell.

行した後に組織学的に診断される。

組織は豊富な粘液性間質を背景に、核異型度の低い立方形または紡錘形の腫瘍細胞が管状束状配列を成すことが特徴であり、この組織構造が確定診断に必要な所見であると考えられている²⁾。しかし、乳頭状構築を多く含む場合があり、その場合には乳頭状腎細胞癌との鑑別が困難と言われている。また、肉腫様癌や集合管癌と診断される場合も存在する。このように腎MTSCCは多様な組織構築を示すため、組織構築のみで確定診断することは困難な場合がある^{2,4)}。

したがって、確定診断の一助に免疫組織化学検査が用いられている。腎MTSCCではcytokeratinやvimentin, EMAなど遠位尿細管マーカーは陽性で、CD10やvillinなど近位尿細管マーカーは陰性となる傾向がある。Sophieら⁵⁾によるとsovimentin (55%)・EMA (81%)・AE1/AE3 (83%)・CK7 (91%)・CK19 (78%)・CD10 (9%)・CD15 (16%)・Tamm-Horsfall (0%)・Ulex (16%)・E-cadherin (93%)・AMACR (100%)の陽性率を持つと報告されている。自験例の2例ともAMACR陽性であり、自験例1ではこれに加えて上皮系マーカーの陽性が診断の一助となった。自験例2では免疫組織染色検査を用いても乳頭状腎癌との鑑別が困難であったが、このような場合には組織構築など他の所見と合わせて総合的に判断されているのが現状である。

一般的に低異型度な腫瘍細胞であり、非常に良好な予後を辿ることも特徴である。本邦では、症例報告として論文化されている症例に限ると、われわれの調べた限り12例が存在し、自験例が13、14例目となる。全症例の患者背景、病期、転帰についてまとめたものをTable 1に示す。大多数の症例で診断時の転移病変や術後再発を認めていない。Kenneyら³⁾は単一施設に

おける腎MTSCC計19症例について検討しており、

1例のみが転移を有する症例であったが、全身治療を行うことで診断から64.7カ月の期間生存したと報告している。また、他の18例は限局性病変であり、15例は再発転移がなく、2例は病変が存在するものの生存(1例は無治療観察中)、1例は他因死したと報告している。腎MTSCCの再発転移症例、死亡例の割合はTable 1に示した本邦の報告と比較してもおおむね同様であり、全体の10%程度と推定される。また、いずれの死亡症例でも治療を継続することで長期の生存期間を得ていた。

しかしながら、腎MTSCC症例の一部では肉腫様成分や高度異型細胞を含み予後不良であることが指摘されている。Simonら⁶⁾は高異型核を持つ肉腫様変性を伴う腎MTSCCの症例を初めて報告した。診断時に脊椎多発転移を有しており、放射線治療、腫瘍塞栓術に加え腎摘除術を施行したが、急速に多臓器に転移し術後わずか3週間で死亡したと報告している。また、Dhillonら⁷⁾の症例は、肉腫様変性と高異型の紡錘細胞を伴い、術後9カ月で肺、リンパ節、骨に多発転移が出現して死亡したと報告されている。先述のKenneyら³⁾の報告の唯一の死亡例にも肉腫様変性を伴っており、本邦では加茂らの報告で同様に肉腫様成分を伴い術後再発を来している。このように、腎MTSCCに特徴的ではない肉腫様変性や高度異型細胞の組織所見を含む場合が少数存在し、本来良好である予後に影響を及ぼしている可能性がある。

自験例1は、下大静脈腫瘍塞栓を伴うpT3b症例で分類不能な組織型の肉腫様変性を含む症例であった。Zhangら⁸⁾によると、転移を有さないgrade 4腎癌症例の術後10年の癌特異生存率は27%であるが、肉腫様変性を伴う症例は20%未満と予後不良である。また、

Table 1. Reported cases of renal MTSCC patients in Japan

報告者	報告年	年齢	性別	進展度 (TMN)	肉腫様成分	初期治療	再発	救済治療	転帰 (術後観察期間)
佐藤, 黒田	2007	73	女	cT2N0M0	なし	腎摘除	なし	—	NED (1年9カ月)
山田	2008	65	女	cT1aN0M0	なし	腎摘除	なし	—	NED (6カ月)
Kato	2009	33	男	cT1aN0M0	なし	腎摘除	なし	—	NED (7カ月)
Yasufuku	2009	71	女	pT1bN0M0	なし	腎摘除	なし	—	NED (7カ月)
大地	2009	36	女	pT1bN0M0	なし	腎摘除	なし	—	NED (1年1カ月)
米増	2010	70歳代	男	pT1bN0M0	なし	腎摘除	不明	—	不明
高木	2010	68	女	cT1bN0M0	なし	腎摘除	なし	—	NED (1年10カ月)
加茂	2013	71	男	cT1aN0M0	あり	腎摘除	あり	分子標的薬	AWD (1年0カ月)
坪山	2013	60歳代	女	不明	なし	腎摘除	不明	—	不明
齋藤	2013	48歳	男	pT1bN0M0	なし	腎摘除	なし	—	NED (2年0カ月)
松田	2015	60歳代	女	cT1aN0M0	なし	腎摘除	なし	—	NED (2年0カ月)
近沢	2015	57	男	cT1aN0M0	なし	腎部分切除	なし	—	NED (1年0カ月)
自験例 1	—	64	男	pT3bN0M0	あり	腎摘除	あり	転移巣切除	NED (10年10カ月)
自験例 2	—	72	男	pT3aN2M1 (肺)	なし	腎摘除	あり	分子標的薬	DOD (5年6カ月)

NED ; 癌なし生存, AWD ; 癌あり生存, DOD ; 癌死.

Molina ら⁹⁾の報告では転移を有する肉腫様腎細胞癌症例は全生存期間の中央値が10カ月であり, 肉腫様変性を伴う腎細胞癌はきわめて予後不良な集団である. 自験例では腎 MTSCC では稀である再発を認め, この肉腫様変性の所見が関連している可能性が考えられる. しかし, 2回の再発巣摘出術を施行した後には再発を認めず, 長期の非再発期間が得られた. 自験例2においても診断当初は予後不良であることが想定されていた. Pignot ら¹⁰⁾は, 乳頭状腎細胞癌 type 2 は type 1 と比較して有意に予後不良なサブタイプであることを報告している. また, Klatte ら¹¹⁾の報告した乳頭状腎癌の腎摘除後の疾患特異生存率を予測するノモグラムを自験例に当てはめると, 5年疾患特異生存率は10%未満と推定され, 純粋な乳頭状腎細胞癌2型であれば予後不良であった症例と考えられる. 先述の通り, 腎 MTSCC と乳頭状腎細胞癌2型は組織所見が酷似していることがあり, 明確な鑑別基準は現在も確立されていない. 自験例では長期の臨床経過が一助となり, 腎 MTSCC の可能性について検討することができた. また, 高度異型細胞を組織に含むことから, 腎 MTSCC の中では予後不良な症例に当てはまると考えられた.

このように, 腎 MTSCC の病理組織像は乳頭状腎細胞癌 type 2 や肉腫様変性を伴う腎細胞癌と鑑別が困難である場合がある. しかし, 腎 MTSCC では転移や再発を伴っていても良好な長期経過を辿ることが多く, 診断後の治療経過中も鑑別疾患として考慮しておくことが重要である.

結 語

再発や転移を伴う非淡明型腎細胞癌であったが, 比較的長期間にわたり良好な経過を辿ったことから組織再評価の上, 腎 MTSCC と診断した2症例を報告した.

組織所見での確定診断が困難な症例もあるが, 予想される臨床経過が異なる可能性もあることから, 当組織型も鑑別に挙げ検討することは重要と考えられる.

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) Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al.: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* **37**: 1469-1489, 2013
- 3) Kenney 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
- 4) 齋藤 克, 島田 誠, 井上 克, ほか: 腎 Mucinous tubular and spindle cell carcinoma の1例. *泌尿紀要* **59**: 107-111, 2013
- 5) Ferlicot S, Allory Y, Comperat E, et al.: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma: a report of 15 cases and a review of the literature. *Virchows Arch* **447**: 978-983, 2005
- 6) Simon RA, di Sant'agnese 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
- 7) 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
- 8) Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, et al.: A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int* **115**: 405-411, 2015
- 9) Molina AM, Tickoo SK, Ishill N, et al.: Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease. *Am J Clin Oncol* **34**: 454-459, 2011
- 10) Pignot G, Elie C, Conquy S, et al.: Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* **69**: 230-235, 2007
- 11) Klatte T, Remzi M, Zigeuner RE, et al.: Development and external validation of a nomogram predicting disease specific survival after nephrectomy for papillary renal cell carcinoma. *J Urol* **184**: 53-58, 2010

(Received on March 28, 2017)
(Accepted on November 13, 2017)