

ロボット支援下腎部分切除術を施行し断端陽性となった

fumarate hydratase 欠損腎細胞癌の1例

—— 病理学的断端陽性となった場合のマネジメント ——

鳥取県立中央病院泌尿器科¹⁾ 鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器科学分野²⁾山元 惇史^{*1)}・西川 涼馬²⁾・寺岡 祥吾²⁾・木村 有佑²⁾・岩本 秀人²⁾森 實修一²⁾・引田 克弥²⁾・本田 正史²⁾・武中 篤²⁾

(受付日:2020年7月9日, 受理日:2020年9月24日)

抄録:

症例は71歳, 男性。前医にて右複雑性腎嚢胞に対して経過観察されていた。右腎嚢胞は継時的に30 mm 大まで増大傾向を認め, 嚢胞性腎癌が強く疑われたため, ロボット支援下腎部分切除術(RAPN: Robot-assisted partial nephrectomy) 目的に当院紹介となった。2019年2月に右嚢胞性腎癌(cT1aN0M0) に対してRAPNを施行した。摘出標本の病理組織学的検査では, 腫瘍細胞は篩状構造を示し上皮の丈は様々で, 細胞質は好酸性, 大型核を有し, FH (Fumarate hydratase) 免疫染色陰性でFH欠損腎細胞癌と診断した。腫瘍周囲断端には約1 cm にわたるびまん性浸潤が認められ, 切除断端陽性の結果であったため, 後日, 右腎摘除術を施行する方針とした。2019年5月に腹腔鏡下右腎摘除術を試みたが, 腹腔内の癒着が強く開腹手術への移行を余儀なくされた。

FH欠損腎細胞癌は, 非常に稀で急速に進行することが知られている常染色体優性の遺伝性疾患である。今回我々は, RAPN後に追加治療として後日腎摘除術を行ったFH欠損腎細胞癌の1例を経験したので, 腎部分切除後の対応に関して報告する。

(西日泌尿. 82:453-457, 2020)

キーワード: RAPN, 切除断端陽性, FH欠損腎細胞癌

緒 言

腎部分切除術は, 根治的腎摘除術と比較して術後腎機能の温存が期待できることが報告されている¹⁾。さらに, ロボット支援下腎部分切除術(RAPN: Robot-assisted partial nephrectomy) は, 腹腔鏡下腎部分切除術(LPN: Laparoscopic partial nephrectomy) と比較して, 温阻血時間の短縮による術後腎機能の維持や合併症の軽減において優れていると報告されている^{2) 3)}。以上の背景から, 近年ロボット支援下手術の普及に伴い, RAPNが多く施設で積極的に実施されるようになってきた。しかしながら, 切除断端陽性症例に対する標準的なマネジメントが作成されていないのが現状である。

FH (Fumarate hydratase) 欠損腎細胞癌は, FH 遺伝子の変異により起こる常染色体優性遺伝疾患で, 患者は

比較的若年で発見される。発見されたときには進行した状態で, 非常に予後が悪いと報告されている。治療は腎摘除術などの外科的切除が推奨されている。

今回我々は, RAPNを施行したが, 病理組織結果にて切除断端陽性であったFH欠損腎細胞癌症例を経験した。この症例からRAPNにおける切除断端陽性症例に対するマネジメントの1例を提案する。

症 例

患者 71歳, 男性**主訴** なし**既往歴** 腸管膜腫瘍, 虫垂炎, 逆流性食道炎

現病歴 2014年7月, 健診で右腎腫瘍を指摘され前医を受診し, 造影CT検査で腎嚢胞と診断され経過観察の方針となった。経時的に右腎腫瘍は増大傾向を認め, 2018年11月嚢胞性腎癌の疑いで当科紹介となった。造影CT検査ではBosniak分類カテゴリーⅢ相当の30×21 mm 大の嚢胞性腎癌と診断され, 前医での検査所見

* 〒680-0901 鳥取市江津 730

TEL 0857-26-2271, FAX 0857-29-3227

よりも増大が認められた (Fig. 1)。右腎癌 cT1aN0M0 に対して、2019 年 2 月に RAPN を経腹膜アプローチで実施した。病理結果は、FH 欠損腎細胞癌で切除断端陽性であった。FH 欠損腎細胞癌は悪性度が高い疾患であり、切除断端が陽性であることから、追加での右腎摘除術が必要であると判断し、同年 5 月に入院となった。



Fig. 1 Dynamic CT shows right cystic kidney cancer.

検査所見 血液検査では、Ca 9.6 mg/dL, BUN 17.4 mg/dL, Cre 0.72 mg/dL, LD 179 U/L, Hg 15.5 g/dL と明らかな異常値は認めなかった。尿検査所見に特記事項はなく、尿細胞診は陰性であった。

造影 CT 検査では、右腎部分切除部の腎実質に一部造影不良域を認めたが、術後変化が疑われ、明らかな残存病変を疑うような所見は認めなかった (Fig. 2)。MRI 検査でも同様に右腎に残存病変を疑う所見は認めなかった。

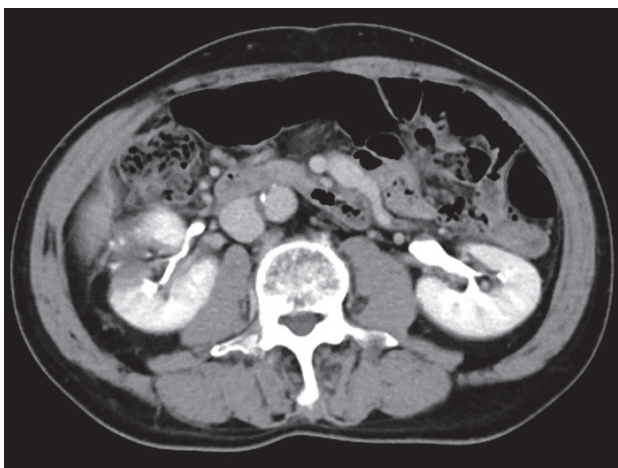


Fig. 2 Dynamic CT shows no residual tumor. The contrast of the surgical margin is unclear.

手術所見 2019 年 2 月、右腎癌 cT1aN0M0 に対して RAPN 経腹膜アプローチを実施した。腫瘍周囲に 5 mm 程度のマージンを付けて腫瘍を切除し、手術を終了した。術中、肉眼的に腫瘍の露出はなかった。手術時間は 3 時間 51 分、阻血時間 23 分 50 秒、出血量は 50 ml であった。病理結果は、Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma (FH 欠損腎細胞癌), Furman grade G3, INfb, v1, ly1, ig, fc0, im0, rc-inf0, rp-inf0, s-inf0 であった。腫瘍細胞は篩状構造を示し上皮の丈は様々で、大型核を有する細胞もあり、細胞質は好酸性であった (Fig. 3)。また、FH 免疫染色陰性であった (Fig. 4)。腫瘍切除断端は約 1 cm にわたりびまん性浸潤を呈し、切除断端陽性の結果であった。

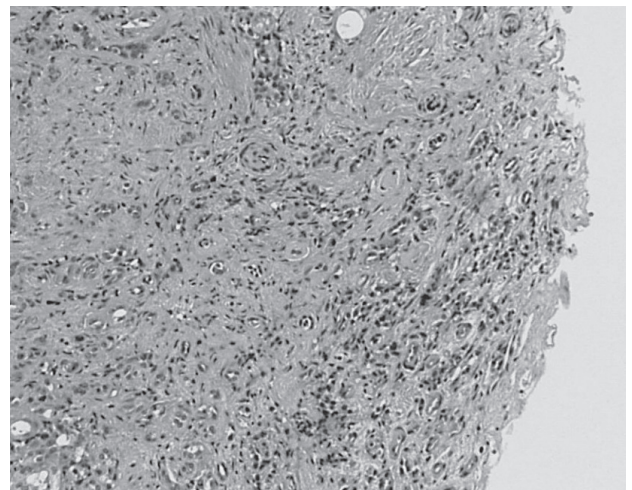


Fig. 3 Histological findings of the right kidney show tumor cells with a cribriform pattern, varied epithelial height, eosinophilic cytoplasm, and large nuclei.

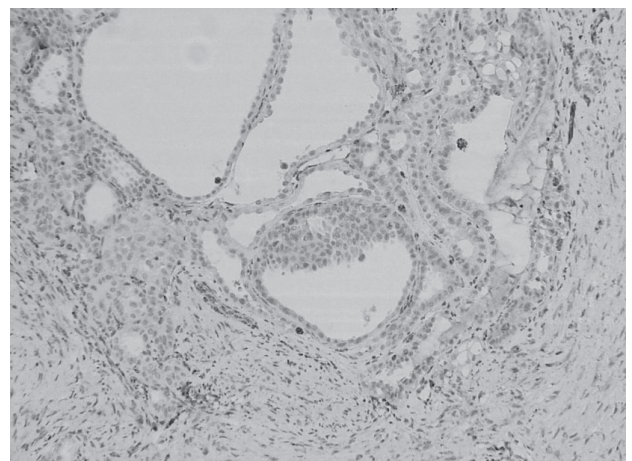


Fig. 4 Histological findings of the right kidney show negative results on fumarate hydratase (FH) immunostaining.

2019 年 5 月、腹腔鏡下右腎摘除術（経腹膜アプローチ）を実施した。術中所見では、RAPN の術後変化によると考えられる腹腔内の癒着が非常に強く、腹腔鏡での手術続行は困難と判断し、開腹での右腎摘除術へ術式変更する結果となった。手術時間は 5 時間 15 分、出血量は 945 ml であった。肉眼的には腎に明らかな腫瘍の残存は認められなかった。

病理所見 摘出した腎に腫瘍の残存は認められなかった。また、前回の RAPN における切除部位の周囲の 1 ～ 2 cm にわたり梗塞巣が広がっていた。

術後経過 術後経過は良好で、手術から 10 日目に退院となった。術後 1 年の時点で、明らかな再発や転移なく経過している。

考 察

長きにわたり、発癌の根本的な原因は遺伝子変異で、あくまでも代謝産物はその結果であると考えられていた。しかしながら、近年生体内における代謝産物が、発癌に深く関与していることが明らかになってきた⁴⁾。中でも、クエン酸回路のフマル酸ヒドラターゼやコハク酸脱水素酵素の変異によって、多彩な癌が発症することが知られている^{4) 5)}。FH 欠損腎細胞癌は、クエン酸回路を構成するフマル酸ヒドラターゼの活性低下が原因で発症すると考えられている^{6) ~ 8)}。

FH 欠損腎細胞癌は FH 遺伝子の変異により起こる常染色体優性遺伝疾患である^{9) 10)}。FH 欠損腎細胞癌はびまん性の浸潤様式を呈するために腫瘍被膜を形成することは少なく、これまで Unclassified high grade, Papillary type 2 として診断されてきた腎細胞癌の一部であった可能性があり、術前の診断は困難である⁶⁾。また、非常に悪性度が高いことが知られており、その特徴は Trpkov ら⁶⁾の報告にまとめられている。それによると、FH 欠損腎細胞癌の患者の年齢の中央値は 44 歳と比較的若年で、平均腫瘍径は 8.2 cm と報告されている。限局性の核小体を持ち、複数の発育パターンを持つという特徴がある。発育パターンは、乳頭状タイプが最も一般的であるが、その他にも充実型や管状嚢胞型、篩状型、嚢胞型などが確認されている。患者の 57% が pT3 以上の進行した状態で発見され、発見時には 52% にリンパ節転移、19% に遠隔転移を認める。また、原疾患により 39% が死亡し、局所再発や遠隔転移が 26% で認められるなど、非常に予後が悪いと報告されている⁶⁾。このように、予後不良で急速に進行する性質を持つことから、治療は腎摘除術などの外科的切除が推奨されている¹¹⁾。また、著者らが医学中央雑誌で検索する限り、本疾患の

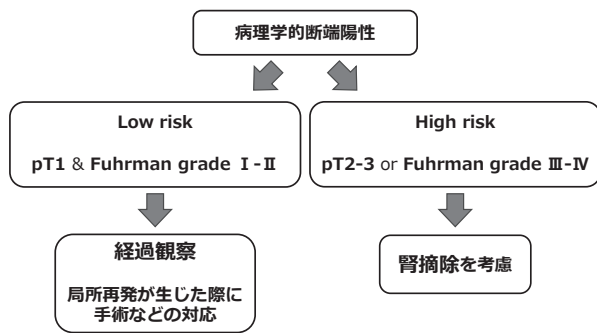
本邦での症例報告はなかった。今回の症例では、腎摘除術施行時病理結果では癌の残存は認められなかった。ソフト凝固などの熱デバイスによる焼灼や、縫合による癌細胞を含めた縫合部での虚血などが癌の残存が認められなかった一因として推測された。しかし、上記のような性質を持つ FH 欠損腎細胞癌であったため、本症例では腎摘除術の追加は妥当であったと思われる。

腎部分切除術は、根治的腎摘除術と比較して術後腎機能の温存が期待できるため、昨今ではより低侵襲であるロボット手術の普及もあり RAPN が積極的に行われている^{1) 12)}。しかしながら、腎部分切除術を行った症例における切除断端陽性時の対応に関しては、まとまったエビデンスが存在しないのが現状である。Bensalah ら¹³⁾は、腎部分切除術を行った症例で、切除断端陽性と切除断端陰性症例の間における無増悪生存期間、癌特異的生存率、全生存率には有意差がないと報告している。2010 年前後には、全生存率において切除断端陽性と切除断端陰性の間に有意差がないとの報告が多いが、近年は切除断端陽性では、生存率が有意に低いとの報告が散見されており、一定のコンセンサスは得られておらず、今後もさらなる検討が必要と考えられている^{14) 15)}。今回の症例を踏まえて、RAPN を含めた腎部分切除術時の腫瘍への切込みに対する我々の対応策について考察した。

RAPN 術後に切除断端陽性が判明した場合における早期の腎摘除に関するエビデンスは、現時点では存在しない¹⁵⁾。しかしながら、腎部分切除後の切除断端陽性患者を Low risk (pT1, Fuhrman grade I - II) と High risk (pT2-3, Fuhrman grade III - IV) に分けて検討した報告では、High risk 群で無増悪生存期間は有意に低いとされており、High risk の症例においては局所再発を抑える意味でも腎摘除は有用な選択肢となると考えられている^{15) 16)}。一方で Low risk の症例では、切除断端陽性と予後の関連性が低いことから積極的な治療介入が必要かどうかは、さらなる調査結果が待たれるところである。術前に腫瘍の悪性度に関して鑑別することに限界がある現状では、術中に積極的な切除マージンを確保することが賢明であることには間違いはない¹⁵⁾。

以上のことから、我々は現状での断端陽性症例の術後対応に関しては、Fig. 5 に示すような方法を提案する。Low risk の症例では経過観察し、経過観察の過程で局所再発が生じた際には、追加での腎摘除術や再発病変が小径であれば腎部分切除術を考慮する。一方で病理学的に High risk の症例では、早期の腎摘除術を行うことが重要である。腎部分切除術の術中・術後に切除断端陽性が判明した場合における当科の対応を提示した。切除断

切除断端陽性時の治療方針(術後)



(Paras H. S et al: J Urol 2016 改変)

Fig. 5 Treatment approach for positive surgical margin after operation

端陽性とならないような手術が理想的であり、手術に対する準備を怠らないことは言うまでもない。本症例のように、腫瘍被膜がはっきりとしない症例では、意図せず腫瘍に切り込んでしまう可能性もあることから、様々な切除断端陽性時のマネジメントを想定しておくことが大切であると考ええる。

結 語

腎部分切除術において切除断端陽性症例の生存率は、腫瘍の病理学的リスクによって変わるが、切除断端陽性症例における術中・術後の対応に関しては一定のコンセンサスは得られていない。切除断端陽性時のマネジメントについて、今後さらなるエビデンスの蓄積に期待したい。

文 献

- 1) Takagi, T. et al.: Postoperative renal function after partial nephrectomy for renal cell carcinoma in patients with pre-existing chronic kidney disease: a comparison with radical nephrectomy. *Int. J. Urol.* **18**: 472-476, 2011.
- 2) Shiroki, R. et al.: Robot-assisted partial nephrectomy: Superiority over laparoscopic partial nephrectomy. *Int. J. Urol.* **23**: 122-131, 2016.
- 3) Kim, J. H. et al.: Perioperative and long-term renal functional outcomes of robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a multicenter matched-pair comparison. *World J. Urol.* **33**: 1579-1584, 2015.
- 4) King, A. et al.: Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene*. **25**: 4675-4682, 2006.
- 5) Alam, N. A. et al.: Fumarate hydratase mutations and predisposition to cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and renal cancer. *Br. J. Dermatol.* **153**: 11-17, 2005.
- 6) Trpkov, K. et al.: Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma is strongly correlated with fumarate hydratase mutation and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.* **40**: 865-875, 2016.
- 7) Niemann, S. and Muller, U.: Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat. Genet.* **26**: 268-270, 2000.
- 8) Hao, H. X. et al.: SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*. **325**: 1139-1142, 2009.
- 9) Kiuru, M. et al.: Few FH mutations in sporadic counterparts of tumor types observed in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer families. *Cancer Res.* **62**: 4554-4557, 2002.
- 10) Toro, J. R. et al.: Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am. J. Hum. Genet.* **73**: 95-106, 2003.
- 11) Menko, F. H. et al.: Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam. Cancer*. **13**: 637-644, 2014.
- 12) Guillotreau, J. et al.: Robotic partial nephrectomy for small renal masses in patients with pre-existing chronic kidney disease. *Urology*. **80**: 845-851, 2012.
- 13) Bensalah, K. et al.: Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur. Urol.* **57**: 466-471, 2010.
- 14) Shum, C. F. et al.: Impact of positive surgical margins on overall survival after partial nephrectomy- A matched comparison based on the National Cancer Database. *Urol. Oncol.* **36**: 90.e15-90.e21, 2018.
- 15) Shah, P. H. et al.: Positive surgical margins increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high risk renal tumors. *J. Urol.*

- 196: 327–334, 2016.
- 16) Kryvenko, O. N.: Comment on: Positive surgical margins increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high risk renal tumors, by Shah, P. H. et al. in J. Urol. Aug; **196**: 327–334, 2016. Urol. Oncol. **35**: 449–450, 2017.

POSITIVE SURGICAL MARGIN OF FUMARATE HYDRATASE-DEFICIENT RENAL CELL CARCINOMA FOLLOWING ROBOT-ASSISTED PARTIAL NEPHRECTOMY— MANAGEMENT OF POSITIVE SURGICAL MARGINS : A CASE REPORT

ATSUSHI YAMAMOTO

Department of Urology, Tottori Prefectural Hospital, Tottori, Japan

RYOMA NISHIKAWA, SHOGO TERAOKA, YUSUKE KIMURA, HIDETO IWAMOTO,
SHUICHI MORIZANE, KATSUYA HIKITA, MASASHI HONDA AND ATSUSHI TAKENAKA

Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tottori University, Tottori, Japan

Abstract:

A 71-year-old man had been kept under observation by a physician for a right complex renal cyst. The right renal cyst enlarged to 30 mm over the observation period, raising strong suspicions of cystic renal cell carcinoma. The patient was referred to our hospital for robot-assisted partial nephrectomy (RAPN), as indicated for right cystic renal cell carcinoma (cT1aN0M0), in February 2019. Histopathological examination of the resected specimen showed tumor cells with a cribriform pattern, varied epithelial height, eosinophilic cytoplasm, and large nuclei. The specimen was negative on fumarate hydratase (FH) immunostaining, which led to the diagnosis of FH-deficient renal cell carcinoma. Diffuse infiltrations extending for approximately one cm were observed at the surgical margin around the tumor. Since the resected stump was positive, the patient was scheduled for a right nephrectomy at a later date. Right laparoscopic nephrectomy was attempted in May 2019, however, the presence of severe intra-abdominal adhesions required conversion to open surgery.

FH-deficient renal cell carcinoma is an extremely rare autosomal-dominant hereditary disease known for rapid progression. We experienced a case of FH-deficient renal cell carcinoma treated by nephrectomy as additive therapy following RAPN, and we herein report the response after partial nephrectomy.

(Nishinohon J. Urol. **82** : 453–457, 2020)

key words : RAPN, positive surgical margin, FH-deficient renal cell carcinoma
