

Gemcitabine・Docetaxel 併用療法にて 長期生存が得られた腎平滑筋肉腫の1例

南雲 義之¹, 木村 友和¹, 市岡 大士¹, 内田 将央¹
及川 剛宏¹, 末富 崇弘¹, 宮崎 淳¹, 河合 弘二¹
永田 千草², 西山 博之¹

¹筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学

²筑波大学大学院人間総合科学研究科分子情報・生体統御医学専攻 (診断病理学)

LONG-TERM SURVIVAL WITH GEMCITABINE AND DOCETAXEL FOR RENAL LEIOMYOSARCOMA: A CASE REPORT

Yoshiyuki NAGUMO¹, Tomokazu KIMURA¹, Daishi ICHIOKA¹, Masahiro UCHIDA¹,
Takehiro OIKAWA¹, Takahiro SUETOMI¹, Jun MIYAZAKI¹, Koji KAWAI¹,
Chigusa NAGATA² and Hiroyuki NISHIYAMA¹

¹The Department of Urology, Doctoral Program in Clinical Sciences,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

²The Department of Pathology, Doctoral Program in Clinical Sciences,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

A 64-year-old woman who complained of abdominal pain underwent right radical nephrectomy under the clinical diagnosis of renal cell carcinoma in January, 2006. The pathological diagnosis was leiomyosarcoma originating from the kidney. Follow-up computed tomography revealed 2 small nodules in the left lung 15 months after nephrectomy. A lung nodule resected with video-assisted thoracic surgery (VATS) was identified as metastatic leiomyosarcoma. Since the pulmonary metastases progressed after VATS, systemic chemotherapy with gemcitabine and docetaxel (GD therapy) was started. The lung metastases responded well, and a durable partial response was achieved for 29 months. Subsequently, the patient developed new pulmonary metastases and pancreatic metastasis. Despite this disease progression, we elected to continue GD therapy, since the patient's performance status and quality of life were favorable during the treatment. So far, the GD therapy has been continued for another 23 months, for a total of 41 treatment cycles, with few adverse events. Although multiple metastases have slowly progressed, the patient has maintained good performance status in the outpatient clinic. In the present case, GD therapy seems to have been beneficial for survival, as metastatic renal leiomyosarcoma is considered to have an extremely poor prognosis.

(Hinyokika Kiyo 59 : 497-501, 2013)

Key words : Leiomyosarcoma, Pulmonary metastasis, Chemotherapy

緒 言

腎平滑筋肉腫は比較的稀な疾患であり、転移症例の予後はきわめて不良である。今回、外科的切除後に多発肺転移を来した症例に gemcitabine および docetaxel 併用療法 (GD 療法) を行い、長期生存が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 64歳, 女性

主 訴 : 肺転移増大の精査目的

既往歴 : 子宮頸部円錐切除術 (45歳)

現病歴 : 2005年頃より右下腹部痛を契機に右腎腫瘍

を指摘され、当院に紹介受診となった。造影 CT (Fig. 1A) および超音波検査により右腎細胞癌 (臨床病期 T2N0M0) と診断し2006年1月に根治的右腎摘除術を施行した。病理組織学的所見から Fig. 1B, C, D に示すように腎被膜から発生した平滑筋肉腫と診断した。術後1年3カ月目に左 S3b および左 S10b をはじめとした両側の多発肺結節が出現したため、組織診断目的に胸腔鏡補助下左肺部分切除術を施行した。病理組織学的所見では、既往の平滑筋肉腫と細胞・組織形態および免疫染色態度が非常に類似しており、平滑筋肉腫の肺転移と診断した (Fig. 1E)。その後も残存肺転移が増大傾向を示したため、治療目的に入院となった。

入院時身体所見 : 身長 154.3 cm, 体重 53.4 kg. 上

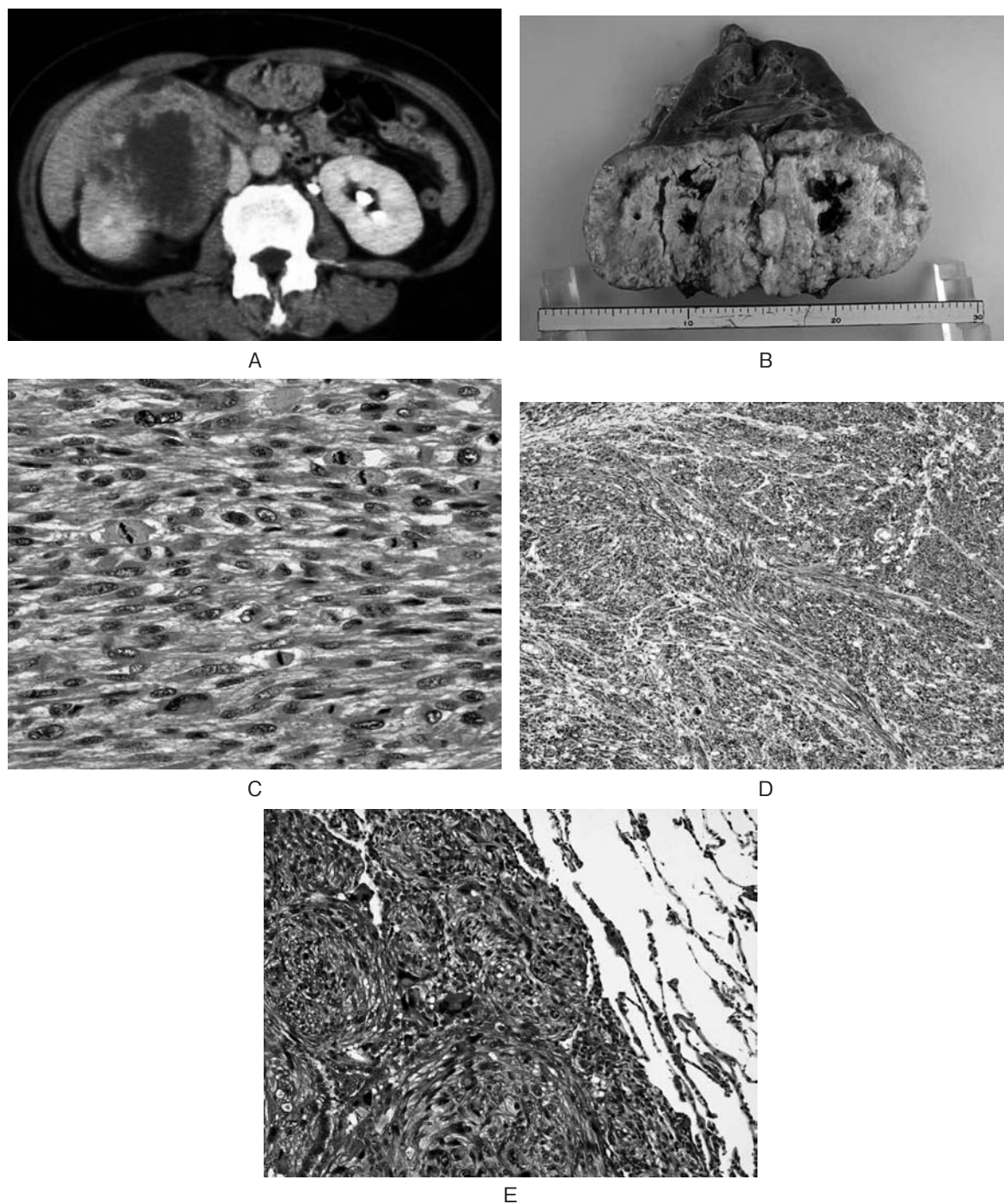


Fig. 1. A: CT scan showed a 120 mm well-enhanced and circumscribed mass with necrosis in the lower pole of the right kidney. B: Macroscopic findings of right renal tumor. C: Microscopic findings of right renal tumor stained with Hematoxylin-Eosin ($\times 400$). D: Immunostaining findings for α -SMA, right renal tumor ($\times 400$). E: Microscopic findings of left lung nodule stained with Hematoxylin-Eosin ($\times 400$).

腹部正中に手術痕を認めた。

入院時検査所見：血算では Hb 11.7 g/dl と軽度の貧血を認めた。生化学では血清クレアチニン値 0.82 mg/dl (基準値：0.4~1.1) と腎機能は基準範囲内であった。その他異常所見は認めなかった。

入院時画像検査：2008年4月のCTでは、2007年10月に比し、右肺尖部、右肺中葉、左肺尖部を始めとした多発肺転移は、いずれも増大傾向を認めた。結果と

して肺転移の長径和は 11 mm から 18 mm に増大していた (Fig. 2)。

治療経過：2008年3月より全身化学療法として GD 療法を開始した。GD 療法は 800 mg/m² の gemcitabine を第1および8日、60 mg/m² の docetaxel を第8日に投与し、3週サイクルを開始した。また、各コースにおいて第10~12日に G-CSF 製剤を予防的に投与した。6コース施行後の効果判定では肺転移巣は

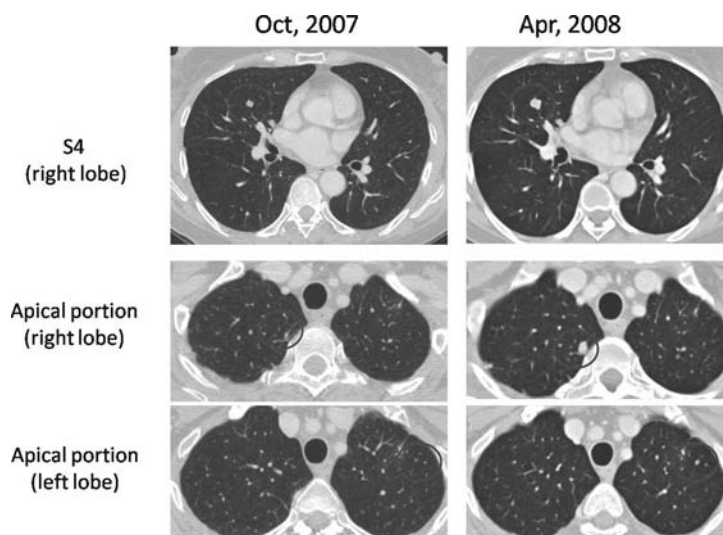


Fig. 2. Progression of pulmonary metastasis before and shortly after chemotherapy. * Sum of longest diameter of 3 lesions changed from 11 mm to 18 mm.

長径和で 22 mm から 14 mm へと縮小し, RECIST 上 partial response (PR) と判定された。有害事象は軽度の骨髄抑制 [白血球減少 (grade 1)] と末梢神経障害 (grade 2) のみであり, 継続して治療を行うことが可能と判断した。治療間隔については, 副作用の観点からは 3 週サイクルの継続は可能と判断されたが, 2 ~ 3 コースごとの CT 評価で stable disease を維持していたため 12 コースからは 6 週サイクル, 18 コースからは

8 週サイクルとした。その後 GD 療法を Fig. 3 に示す経過で計 25 コース施行した。その後 2010 年には肺転移の増大および脾転移の新出を認めたため, この時点で progressive disease (PD) と判定した。治療間隔を 6 週へ調整し継続投与したところ, Fig. 4 に示すように病勢の進行が再度, 抑制される傾向が認められた。全体的には初期の病変増大に比べ病勢の進行が緩徐であること, 他に有効な全身治療法がないこと, 積極的な治

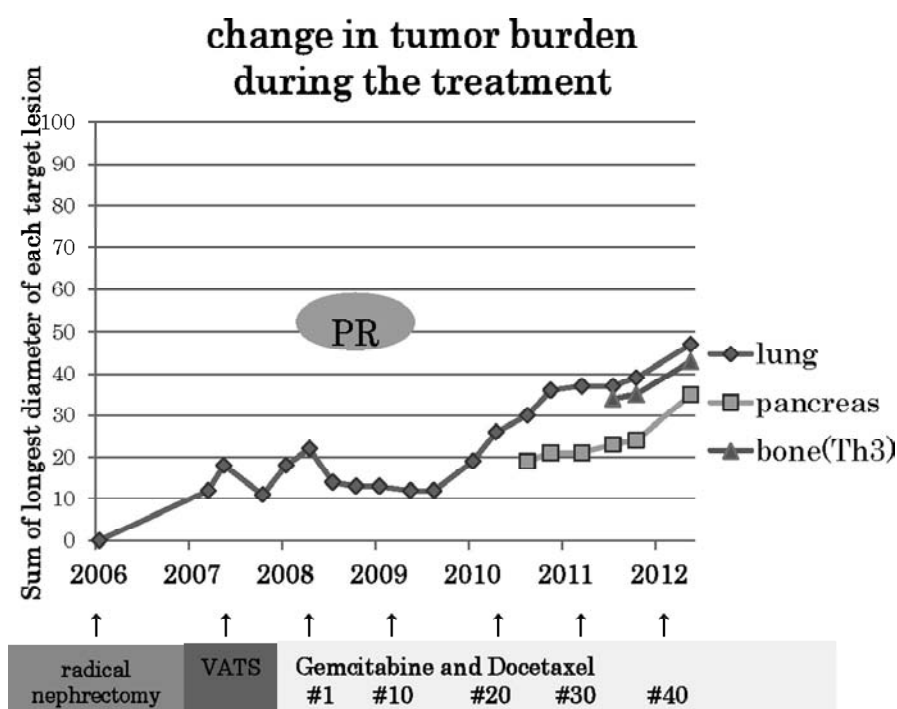


Fig. 3. Change in tumor burden during the treatment. *1 Pulmonary metastasis (sum of longest diameter of 3 main lesions). *2 The common adverse events were grade 1 myelosuppression (G-CSF was given for 3 days) and grade 2 peripheral neuropathy. *3 PR; partial response.

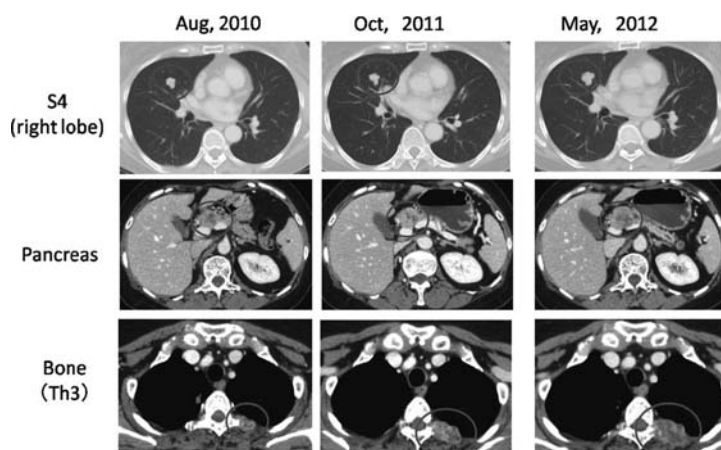


Fig. 4. Progression of metastasis after progressive disease (PD).
* The progression of each metastatic lesion was slow even after PD in gemcitabine and docetaxel treatment.

療に対する患者およびご家族の希望が強いこと、さらには有害事象が軽微であることを総合的に判断し GD 療法を継続して行うこととした。その後2011年7月に Th3 の胸椎骨転移が出現したため、放射線照射 (37.5 Gy/15 Fr) を行った。基本的に患者は外来通院で良好な performance status (PS) が保たれている。2012年11月現在まで計41コース、約4年4カ月の間 GD 療法を継続することが可能であった。

考 察

腎原発の肉腫は腎悪性腫瘍の1～2%と稀な疾患であり、好発年齢は50歳代とされている¹⁾。組織型は平滑筋肉腫が最多で40～60%を占め、脂肪肉腫がこれに続く^{2,3)}。一般的に腎平滑筋肉腫の細胞起源は腎被膜または周囲脂肪組織に存在する平滑筋細胞であると推測されている³⁾。画像上は大きな腫瘤を形成することが多く肉腫様腎癌などの鑑別は困難である。腎平滑筋肉腫に比較的多くみられる所見として、腫瘍の大きさに比してリンパ節腫脹を伴わない点や、腎被膜付近からの発生が疑われる点などが挙げられ¹⁾、これらの点は自験例の所見と合致する。そして腎平滑筋肉腫は進行が早く、転移を来たしやすいため予後不良であるとされている^{1,3)}。Wang らは外科的切除が可能であった31例の腎肉腫 (うち平滑筋肉腫が約40%) について検討し、74%の症例が経過中に (中央値27カ月) 転移を来たしたとしている²⁾。また、転移出現後の生存期間の中央値は8カ月ときわめて不良であり、最長生存期間は22カ月であった。

一般的に軟部組織由来の肉腫の抗がん剤に対する感受性は不良であり、消化管間質腫瘍など一部を除いては標準治療がない。1970年代以降、doxorubicin, ifosfamide あるいは dacarbazine などの薬剤を中心に検討されてきたが、近年では平滑筋肉腫を中心に GD 療法の有用性が認められつつある^{4,5)}。GD 療法の平

滑筋肉腫に対する有効性は2002年に Hensley らによって始めて報告された⁶⁾。これは34例の軟部組織平滑筋肉腫を対象とした前向き試験で、原発巣の内訳は子宮が大部分で85%を占めた。プロトコールは第1, 8日に gemcitabine 900 mg/m², 第8日に docetaxel 100 mg/m² を点滴静注し、21日サイクルで行うというもので、第9～15日に G-CSF 製剤を予防的に使用していた。この前向き試験では対象の約半数が doxorubicin 併用療法の治療歴があるにも関わらず、53%と高い奏功率を示した。そのため、同レジメンを用いて子宮平滑筋肉腫に対する2次化学療法としての有用性を検討する第2相臨床試験が行われ、42例中15例 (36%) が PR 以上 (うち complete response 3例) と判定された⁷⁾。また、133例 (うち平滑筋肉腫が76例) の転移性軟部組織肉腫を対象に GD 療法を施行した後ろ向き試験⁸⁾では奏功率が18.4%に留まり、全生存期間中央値12.1カ月であった。しかしながら、平滑筋肉腫に限ると奏功率は24.2%、2年全生存率は21%と他の組織型に比べて、有意差は認めないものの良好な結果であった。なかでも PS が良好な症例では治療成績が良好であり、stable disease の症例でも1年全生存率は73%と、奏功例の1年全生存率75%と同様の予後が期待できることが示唆された。

腎平滑筋肉腫の転移症例は予後不良であり、緩和目的の化学療法を基本とすべきとする意見もある⁹⁾。しかし、われわれは子宮平滑筋肉腫での成績を基に、腎平滑筋肉腫に対し GD 療法を施行し、現在まで計41コースの継続が可能であり、約4年4カ月の長期生存を維持している。25コース施行した時点で RECIST 上 PD であったが、本人の PS が良好であったこと、副作用が軽微であったこと、また他に有効な治療がなく本人の治療継続の希望が強かったため GD 療法を継続した。第1, 8日の投与は入院で行い、G-CSF 製剤の投与および採血を含めて大部分は外来中心で治

療を行っている。有害事象は軽微であり、患者の QOL を損ねることなく、長期間安全に GD 療法の継続が可能であった。治療方法の柔軟な検討が、患者の QOL および予後改善につながると考えられた。

軟部組織由来の肉腫に対する治療としては、最近分子標的薬も注目を集めている。この点に関して2012年にチロシンキナーゼインヒビターである pazopanib の第3相試験の結果が公表された¹⁰⁾。この臨床試験ではすでに化学療法に対して PD となった転移性軟部組織肉腫の患者369人を pazopanib 群 (246人)、プラセボ群 (123人) に分けて解析した結果、平均無再発生存率はおおの4.6, 1.6カ月と pazopanib 群で有意 ($p<0.0001$) に改善を認めた。一方、全生存率はそれぞれ12.5, 10.7カ月で有意差はなかった。pazopanib 投与前の化学療法のレジメンは大部分が anthracycline で、gemcitabine, docetaxel がこれに続いた。組織型は adipocytic sarcoma などを除く平滑筋肉腫、滑膜肉腫など多種に及んでいるが、その内訳の詳細は明らかではない。pazopanib については化学療法との位置づけ、あるいは化学療法との併用など今後さらに検討が進められると考えられる。また pazopanib が使用可能な現在においては、PD となった後も GD 療法を継続し続けることは今後検討が必要であると考ええる。自験例についても今後 pazopanib の導入を検討中であり、今回報告した GD 療法の有効性も合わせて有効な全身治療のなかった腎平滑筋肉腫の治療成績がさらに向上することが期待される。

結 語

腎平滑筋肉腫の転移症例に対し、GD 療法の継続で約4年4カ月間の長期生存を得ている症例を経験した。GD 療法は、予後不良な本疾患の転移増大を緩徐に抑え、かつ長期間安全に治療を継続できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Campbell SC, Novick AC and Bukowski RM: Renal tumors, Campbell-Walsh Urology, Edited by Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, et al. 9th Edition, pp 1632-1634, Saunders/Elsevier, Philadelphia, 2007
- 2) Wang X, Xu R, Yan L, et al.: Adult renal sarcoma: clinical features and survival in a series of patients treated at a high-volume institution. *Urology* **77**: 836-841, 2011
- 3) Deyrup AT, Montgomery E and Fisher C: Leiomyosarcoma of the kidney: a clinicopathologic study. *Am J SurgPathol* **28**: 178-182, 2004
- 4) Maki RG: Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present, and future. *Oncologist* **12**: 999-1006, 2007
- 5) Movva S and Verschraegen C: Systemic management strategies for metastatic soft tissue sarcoma. *Drugs* **71**: 2115-2129, 2011
- 6) Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al.: Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* **20**: 2824-2831, 2002
- 7) Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, et al.: Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group phase II study. *Gynecol Oncol* **109**: 323-328, 2008
- 8) Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al.: Groupe Sarcome Français: docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer* **119**: 706-711, 2006
- 9) Penel N, Van Glabbeke M, Marreaud S, et al.: Testing new regimens in patients with advanced soft tissue sarcoma: analysis of publications from the last 10 years. *Ann Oncol* **22**: 1266-1272, 2011
- 10) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al.: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **379**: 1879-1886, 2012

(Received on January 25, 2013)

(Accepted on March 28, 2013)