

有転移腎癌患者における転移巣切除術の意義

宮田 遥¹, 篠原 信雄¹, 村橋 範浩¹, 土屋 邦彦¹
 宮島 直人¹, 丸山 覚¹, 安部 崇重¹, 加賀基知²
 平野 聡³, 野々村克也¹

¹北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科, ²北海道大学病院呼吸器外科

³北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野 II

THE SIGNIFICANCE OF METASTASECTOMY IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Haruka MIYATA¹, Nobuo SHINOHARA¹, Norihiro MURAHASHI¹, Kunihiko TSUCHIYA¹,
 Naoto MIYAJIMA¹, Satoru MARUYAMA¹, Takashige ABE¹, Kichizo KAGA²,
 Satoshi HIRANO³ and Katsuya NONOMURA¹

¹The Department of Renal and Genitourinary Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²The Department of Thoracic Surgery, Hokkaido University Hospital

³The Department of Gastrointestinal Surgery II, Hokkaido University Graduate School of Medicine

We conducted a retrospective study to clarify the clinical significance of metastasectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Of 83 mRCC patients who were treated at our hospital between 2005 and 2010, 19 patients who underwent metastasectomy during the treatment course were the subjects of the present study. By the purpose and timing of metastasectomy, we classified the 19 patients into three groups: (1) patients who immediately underwent metastasectomy at diagnosis of metastasis (primary group), (2) patients who underwent resection of clinically problematic metastatic lesions for the relief of their symptoms (palliative group), and (3) patients who underwent complete resection of all metastatic lesions after sufficient systemic therapies (consolidation group). In the primary group (n = 5), four patients had lung metastasis and one had metastases to limbs and the adrenal gland. Overall survival at 3 years was 100%. In the palliative group (n = 4), 3 patients underwent resection of brain metastasis and one underwent resection of skin metastasis. The symptoms associated with metastasis clearly improved. In the consolidation group (n = 10), the metastasized organ was the lung in 5 patients, pancreas in 4, and liver in one. Preoperative systemic therapy included sunitinib or sorafenib in 5 patients, interferon- α in 4, and S-1 in one. After metastasectomy, systemic therapies were discontinued in 9 patients, 4 of whom did not experience RCC recurrence, with a median follow-up of 35 months. Overall survival at 3 years was 60%. Metastasectomy would be a good treatment option in patients with mRCC.

(Hinyokika Kyo 61 : 49-54, 2015)

Key words : Metastatic RCC, Metastasectomy, Palliative, Consolidation

結 言

一般に転移を有する腎癌の予後は不良とされてきたが、分子標的薬の登場とともに予後は改善してきている^{1,2)}。しかし、その効果は限定的で、薬物治療のみで完全奏功 (complete response; CR) が得られることはほとんどなく、いまだに予後不良である³⁾。今後転移を有する腎癌の予後改善のためには、新たな治療薬の開発に加え、転移巣切除術の実施など集学的治療の実施が必要であるとされる。実際、サイトカイン療法時代の国内のデータが解析され、全身治療に加え転移巣切除術を実施することが、生存期間の延長に大きく寄与することが報告されている^{3,4)}。2011年に発表された腎癌診療ガイドラインにおいても、転移巣を有す

る腎癌患者のうち、PS が良好で転移巣が切除可能な場合は、転移巣に対する外科的治療が推奨されると述べられている⁵⁾。しかし、実臨床において、どのような症例を転移巣切除術の適応とするか、どのようなタイミングで実施するのがよいか、さらに分子標的療法時代においても転移巣切除術が有用なのか、などの点は明らかになっていない。今回われわれは当科で治療した有転移腎癌例のうち転移巣切除術が施行された症例を用い、その治療的意義について後方視的に検討した。

対 象 と 方 法

対象は2005年1月～2010年12月に当科で治療した有転移腎癌83例中、転移巣切除術が実施された21例のうち転移巣切除術施行時、臨床的に明らかな他臓器癌を

有した1例と手術前後の臨床データが不十分と考えられた1例を除外した19例とした。

転移巣切除術は様々な理由で実施されるものであるため、われわれはこれを手術目的別に primary 群, palliative 群, consolidation 群の3群に分類した。すなわち、初回転移診断時に全病変を切除したものを primary 群、全転移巣切除は不可能であるが、転移に伴う症状をとり QOL の改善を目的に実施したものを palliative 群、そして全身治療後全残存病変を切除し治療を目指す目的で実施されたものを consolidation 群と定義した。

対象症例の臨床所見、検査所見、画像診断、臨床診断、治療方法、病理学的事項および治療経過については、腎癌取扱い規約 第4版⁶⁾に準拠して記載した。腫瘍の進展度については Union for International Cancer Control (UICC) による TNM 悪性腫瘍の分類改訂第7版(2009年)⁷⁾に基づき記載した。一般全身状態(PS)の評価については Eastern Clinical Oncology Group (ECOG)-PS を用い評価した。全身治療の治療効果は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST version 1.1)⁸⁾を用いて評価した。生存期間については、転移巣切除術施行日を起算日とし全生存期間、無再発生存期間を算出し、2群間の比較は log-rank test を用い評価した。

本研究については、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認のもとに実施した。

結 果

対象とした19例の性別は男性16例、女性3例で、転移巣切除術施行時の年齢は36~76歳(中央値 65歳)であった。切除臓器は、肺9例、膵臓4例、脳3例、肝臓1例、皮膚1例、副腎+肋骨1例であった。19例中、5例は初回転移診断とともに全身治療なく転移巣切除術を施行、残り14例は初回転移診断時点で切除は不可能と考え全身治療(初回治療; サイトカイン療法8例、分子標的療法6例)を先行し、その経過中に転移巣切除が実施された。転移巣切除術直前の治療薬は、インターフェロン(IFN)- α 5例、sunitinib 3例、sorafenib 3例、axitinib 2例、S-1 1例であった。転移巣切除術後の経過観察期間は2~100カ月(中央値38カ月)であった。これら19例の全生存率は1年で89%(95%信頼区間74~100%)、3年で74%(95%信頼区間52~96%)、5年で59%(95%信頼区間34~85%)であった。

これら19例は手術目的別に primary 群5例、palliative 群4例、consolidation 群10例に分類された。Primary 群5例中4例は肺転移に、また1例は副腎転移とともに肋骨転移を対象に転移巣切除術が行われた(Table 1)。肺転移の4例は術後全身治療を行わず経

Table 1. Patient characteristics of the primary metastasectomy group

Case	Sex	Age	Primary tumor	Duration from RCC diagnosis to MTx (months)	Metastasized organ	Postope Tx	Duration from MTx to 1st rec (months)	1st rec organ	Tx after 1st rec	Duration from MTx to last F/U (months)	Outcome
1	M	36	ccRCC G2	20	Adrenal, Bone	IFN	39	Lung	Sunitinib	100	Alive
2	F	62	ccRCC G2	26	Lung	No	60	Liver	Axitinib	85	Alive
3	M	61	ccRCC G2	26	Lung	No				54	Alive
4	M	66	ccRCC G1	208	Lung	No	16	Pancreas	Sunitinib	42	Alive
5	M	74	ccRCC G2	42	Lung	No				26	Alive

MTx: metastasectomy, Tx: treatment, rec: recurrence, F/U: Follow up, ccRCC: clear cell renal cell carcinoma, IFN: Interferon- α .

Table 2. Patient characteristics of the palliative metastasectomy group

Case	Sex	Age	Initial metastatic organ	MSKCC classification	First line therapy	Duration from diagnosis to MTx (months)	Tx just before Mtx	PS at MTx	Metastasized organ	Postope Tx	Duration from MTx to last F/U (months)	Outcome
1	M	51	Lung	Intermediate	IFN	15	IFN	1	Brain	S1/Sorafenib	39	DOC
2	M	67	Lung, Bone, Skin	Poor	IFN	36	Sorafenib	2	Skin	Sorafenib	38	DOC
3	M	66	Lung, Pancreas	Favorable	Sorafenib	44	Sorafenib	1	Brain	Axitinib	15	Alive
4	M	67	Lung, Abdominal wall	Poor	Axitinib	10	Axitinib	2	Brain	Axitinib	5	DOC

Tx : treatment, MTx : metastasectomy, PS : performance status, F/U : Follow up, IFN : Interferon- α , DOC : Died of cancer.

Table 3. Patient characteristics of consolidation metastasectomy group

Case	Sex	Age	Initial metastatic organ	MSKCC classification	1st line Tx	Duration from diagnosis to MTx (months)	Tx just before Mtx	Response	PS at MTx	Metastasized organ	Postope Tx	Rec organ	Tx after 1st rec	Duration from 1st MTx to last F/U (months)	Outcome
1	M	54	Lung	Intermediate	IFN	38	S1	PD	0	Lung	No	No	No	53	Alive
2	M	56	Lung, Adrenal	Unknown	IFN	12	IFN	SD	0	Lung	No	Lung	MTx	82	Alive
3	F	65	Lung, Bone	Poor	IFN	21	Axitinib	PD	0	Lung	No	No	No	43	Alive
4	M	62	Liver, Bone	Intermediate	IFN	14	IFN	PD	1	Liver	No	Ipsilateral kidney	No	35	DOC
5	F	68	Pancreas	Favorable	Sunitinib	27	Sunitinib	PR	0	Pancreas	No	No	No	56	Alive
6	M	68	Abdominal wall	Poor	IFN	23	IFN	PR	0	Lung	No	Lung	MTx	35	DOO
7	M	76	Lung	Intermediate	IFN	26	IFN	PR	0	Lung	IFN	No	No	33	Alive
8	M	71	Pancreas	Intermediate	Sorafenib	6	Sorafenib	PD	2	Pancreas	No	Salivary gland	MTx	20	Alive
9	M	72	Pancreas	Intermediate	Sorafenib	10	Sorafenib	SD	1	Pancreas	No	No	No	17	Alive
10	M	73	Pancreas	Intermediate	Sunitinib	11	Axitinib	PD	1	Pancreas	No	Liver	Temsirolimus	9	DOC

Tx : treatment, MTx : metastasectomy, PS : performance status, F/U : Follow up, IFN : Interferon- α , DOC : Died of cancer, DOO : Died of other cause.

過観察となったが、2例で再発（50%無再発生存期間60カ月）を認めた。再発部位は肝臓1例、膵臓1例であった。これら5例の3年全生存率100%であった。尚、今回の検討では腎摘除術施行と同時に、または腎摘除術後短期間で転移巣切除術が行われた例はいなかった。

Palliative 群 4例中、3例は脳転移、また1例は皮下腫瘤を対象に手術が行われた (Table 2)。転移巣切除術施行までの期間は中央値 22カ月（7～44カ月）で、全例術後も分子標的療法が継続された。転移巣切除術により全例転移に伴う症状の改善が得られた。

Consolidation 群10例中、5例は肺転移、4例は膵臓転移、1例は肝臓転移であった (Table 3)。転移巣切除術直前の治療薬は、インターフェロン (IFN)- α 4例、sunitinib 2例、sorafenib 2例、axitinib 1例、S-1 1例であった。術直前の治療効果判定は PR 3例、SD 2例、PD 5例であった。PD の5例は全例測定可能病変の増大によるもので、新規病変を有したものはなかった。手術直前の ECOG-PS は、PS0 が6例、PS1 が3例、PS2 が1例であった。全例消化器外科、呼吸器外科の診断にて根治的切除が可能と判断された。全身治療開始から転移巣切除術までの期間の中央値は15カ月（6～54カ月）であった。切除組織の病理学的検討では、全例腎癌の残存を認めた。10例中9例（肺転移4例、膵転移4例、肝転移1例）で転移巣切除後全身治療を中止したが、5例で再発を認めた。肺転移例では2例が肺再発、膵転移例では1例が肝、1例が耳下腺、肝転移例では対側腎であった。再発後治療は転移巣切除3例、temsirolimus 投与1例、経過観察1例であった。転移巣切除術後の3年全生存率は60%（95%CI 24～96%）であった (Fig. 1)。術前治療効果判定別の検討で3年全生存率は PR + SD 群で67%（95%CI 13～100%）、PD 群で53%（95%CI

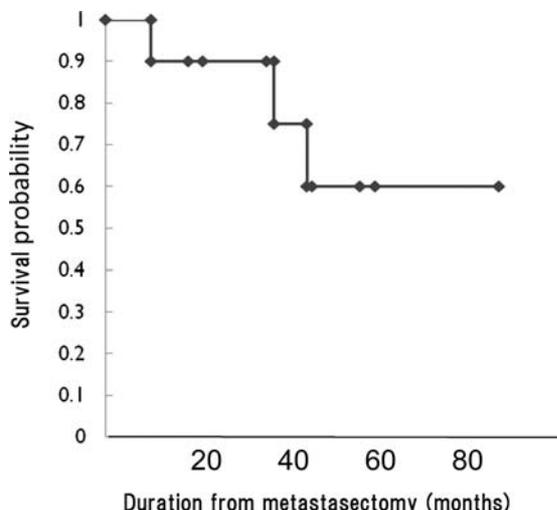


Fig. 1. Overall survival in the consolidation group (n = 10).

5～100%）であり、両群間で全生存率に有意差を認めなかった ($p=0.535$)。また転移臓器別検討でも肺転移巣切除例と膵転移巣切除術の間で有意差を認めなかった。

考 察

分子標的療法時代を迎え、有転移腎癌の予後は改善したとされる。しかし残念ながら、本療法のみで治癒に至る例はほとんどなく、経過中に抵抗性となり最終的には死に至ることが多い。その点で予後改善のために、転移巣切除術に大きな注目が集まっている。

有転移腎癌に対する転移巣切除術の有用性に対しては、いくつかの過去の研究から明らかにされている。Alt らは Mayo Clinic において転移巣切除術が施行された887例の検討から、完全な切除が可能であれば多発転移例であっても長期の生存期間が期待できると報告している⁹⁾。特に肺転移例ではその効果が大きいとしている。Naito らは、転移巣切除が行われた日本人腎癌559例の治療成績をまとめ、これらの症例での転移巣切除後の生存期間が約8年と報告している¹⁰⁾。一方われわれも過去の研究からサイトカイン療法時代のものであるが、有転移腎癌において治療経過中において転移巣切除術施行された症例は非施行例にくらべ有意に生存期間が長いことを確認している¹¹⁾。

このような点で転移巣切除術が予後改善に寄与すると思われるが、問題の第一は転移巣切除術がどのようなタイミングでどのような適応に基づき実施されたか明確になっていないことである。Kavalius らは、有転移腎癌例に対する転移巣切除術の成績をまとめ、初発転移巣で単一病変である場合転移巣切除術の最も良い適応であり、これらの例は全身治療の前に転移巣切除術を考慮すべきとしている¹²⁾。実際今回の検討での primary 群がこれに相当するが、彼らと同様に3年全生存率100%と良好であった。しかも、4例の肺転移例に対しては全身治療の追加が行われなかったが、2例は長期間にわたって再発を認めていない。

一方、脳転移や骨転移に対し、根治性ではなく症状改善を目的に、タイミングを問わず転移巣切除術が実施されることがある。ただこれらの症例は生存期間の延長を目的にされたものでないため、論文としてまとめられることは少ない。今回の研究での palliative 群がこれに相当するものである。結果的に全例全身治療後実施され、4例中3例が脳転移巣に対する転移巣切除術であった。一般に脳転移については多くの場合、単一病変であることは少なく手術適応となりにくい。そのため、多くの症例に放射線治療が施行されている。Shirato らは脳転移巣に対する定位放射線治療の良好な治療成績を報告している¹³⁾。しかし、今回の検討では、転移巣切除術は単に症状の改善のみでな

く, 全身治療の効果も加味され約3年にわたる生存期間が得られており, 病変が限局しているなら脳転移であって転移巣切除術を考えるべきであると思われる。

問題は, 初回転移診断時に外科的切除ができず全身治療が施行された結果, 病変がコントロールされている場合である。このような場合, 全身治療が有効と判断し多くの例で治療が継続される。しかし, 分子標的薬, 特にその中で最も有効とされる sunitinib ですら, 実際に病変が CR になるものは数%に過ぎず, 無進展生存期間も 8~11カ月と十分でない^{2,14)}。そのため, 予後改善のためには病変がコントロールされている段階で全身治療の継続以外の治療選択を考慮する必要がある。近年 Kalam らは分子標的療法後転移巣切除術が行われた22例の治療成績をまとめ, 報告している¹⁵⁾。22例中12例は後腹膜病変, 6例は肺転移, 2例は副腎, そして2例は腸管転移であった。切除病変の病理学的所見では22例中20例で腎癌の残存が確認された。転移巣切除術後観察期間が中央値2年の段階で21例生存しており, 非常に良好な治療成績であった。われわれのシリーズでも転移巣切除術後3年の生存率が60%であり, この結果は Karam らの結果に一致するものであった。どのような症例が適応となるかという点も検討したが, 転移臓器別や治療法別の解析でも差は見られなかった。一方, 治療効果が PD であっても, 病変の増大のみで新病変を認めなかった場合は転移巣切除術の適応となり得た。10例中9例で術後全身治療を中止し, 4例は観察期間中央値48カ月(17~56カ月)で再発を認めなかった。この点は医療経済上も, 本人の QOL の上でも consolidation アプローチの有利な点と考えられた。

今回の研究では対象症例数は少なく, 後方視的解析であったことが大きな問題点である。今後多数例を用いた前方視的検討が必要である。また, consolidation 群の場合, 本当に経過観察のみでよいのか, 分子標的療法を用いたアジュバント治療が必要かという点も明らかにすべきである。ただ, これまではっきり定義づけられてこなかった転移巣切除術の適応別区分を明らかにできた点は, 今回の研究の重要な意義ではないかと考えている。

結 語

有転移腎癌に対し, 過去の報告と同様 primary 群, palliative 群では転移巣切除術は有用であった。一方 consolidation 群においても, その施行により約半数の症例が治療薬の投与なく長期間の生存が期待できることが示された。このような点から全身治療が行われている例でも, 病変が限局し残存病変の完全切除が可能な場合は転移巣切除術の実施を検討すべきであると考えられた。

本論文の要旨は, 第102回日本泌尿器科学会総会にて発表された。

文 献

- 1) Naito S, Tsukamoto T, Murai M, et al.: Overall survival and good tolerability of long-term use of sorafenib after cytokine treatment: final results of a phase II trial of sorafenib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* **108**: 1813-1819, 2011
- 2) Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al.: Phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* **40**: 194-202, 2010
- 3) Shinohara N, Nonomura K, Abe T, et al.: A new prognostic classification for overall survival in Asian patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci* **103**: 1695-1700, 2012
- 4) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al.: Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1,463 patients. *Eur Urol* **57**: 317-325, 2010
- 5) 日本泌尿器科学会編: 腎癌診療ガイドライン2011年版, 金原出版株式会社, 東京, 2011
- 6) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編: 泌尿器科・病理・放射線科 腎癌取り扱い規約 第4版, 金原出版株式会社, 東京, 2011
- 7) Sobin LH, Gospodarowicz MK and Wittekind Ch: TNM classification of malignant tumours 7th edition. Wiley-Blackwell, 2009
- 8) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **45**: 228-247, 2009
- 9) Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al.: Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* **117**: 2873-2882, 2011
- 10) Naito S, Kinoshita H, Kondo T, et al.: Prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma with removed metastases: a multicenter study of 556 patients. *Urology* **82**: 846-851, 2013
- 11) Shinohara N, Abe T, Mochizuki T, et al.: Is Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk classification appropriate for Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma in the cytokine era? *Urol Oncol* **31**: 1276-1282, 2013
- 12) Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al.: Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **16**: 2261-2266, 1998
- 13) Shirato H, Takamura A, Tomita M, et al.: Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **37**: 385-391, 1997
- 14) Motzer RJ, Escudier B, Bukowski R, et al.: Prognostic factors for survival in 1,059 patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* **108**: 2470-2477, 2013

- 15) Karam JA, Rini BI, Varella L, et al. : Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* **185** : 439-444, 2011

(Received on July 28, 2014)
(Accepted on October 17, 2014)