

分子標的薬の投与中止後も長期完全奏功 (CR) が 得られている転移性腎淡明細胞癌の1例

早田 直生¹, 吉田 徹¹, 羽間 悠祐¹, 砂田 拓郎¹

増田 憲彦¹, 吉川 武志¹, 里上 直衛², 清川 岳彦¹

¹京都市立病院泌尿器科, ²京都市立病院放射線科

A CASE OF METASTATIC CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA SHOWING LONG-TERM COMPLETE RESPONSE AFTER THE DISCONTINUATION OF TYROSINE KINASE INHIBITOR

Naoki HAYATA¹, Toru YOSHIDA¹, Yusuke HAMA¹, Takuro SUNADA¹,
Norihiro MASUDA¹, Takeshi YOSHIKAWA¹, Naoe SATOGAMI² and Takehiko SEGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto City Hospital

²The Department of Radiology, Kyoto City Hospital

Randomized phase III trials demonstrated superiority of targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors over cytokine-based therapy as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. However, the rate of complete response (CR) with targeted therapy is smaller than that with cytokine-based therapy. A 47-year-old man was referred to our hospital with a 12 cm left renal tumor and polycythemia. He was diagnosed with renal cancer, cT3aN0M1, with multiple lung metastases. He underwent cytoreductive nephrectomy, with the histopathological diagnosis of clear cell renal cell carcinoma, Fuhrman nuclear grade 2, INFb, pT2b. Three months postoperatively, spontaneous regression of lung metastases was observed. Seventeen months postoperatively, a 17 × 13 mm retroperitoneal tumor facing the pancreas recurred. CR of the recurrent tumor was achieved by targeted therapy with sunitinib for 12 months. This CR was maintained for 32 months after the discontinuation of targeted therapy with sunitinib.

(Hinyokika Kiyo 64 : 483-487, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_12_483)

Key words : Renal cell carcinoma, Complete response, Tyrosine kinase inhibitor, Sunitinib, Spontaneous regression

緒 言

転移性腎細胞癌に対し分子標的薬は、サイトカイン療法に比較し生命予後を改善することが示唆されている。しかし、分子標的薬で完全奏功する症例報告は非常に少ない。今回われわれはスニチニブの投与により完全奏功が得られた転移性腎細胞癌を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 47歳, 男性

主 訴 : なし

既往歴 : 高血圧症

現病歴 : 2012年9月に検診で指摘された多血症 (Hb : 20.1 g/dl) の精査の際に偶発的に径 12 cm の左腎腫瘍を指摘され、同年10月29日に当科を受診された。

血液検査所見 : WBC 7,100 (/μl), Hb 20.1 (g/dl), PLT 22.7 (10⁴/μl), CRP 1.57 (mg/dl), LDH 224 (mg/dl), 補正Ca 9.3 (mg/dl), TP 7.3 (g/dl),

Alb 4.2 (g/dl)

全身状態 : ECOG

PS : 0

カルノフスキー PS : 90%

画像所見 : 造影 CT では左腎臓に最大径約 12 cm の腫瘍性病変を認め、腫瘍内部は早期相で不均一に濃染され、後期相で正常腎実質よりも低吸収域であった。腫瘍の辺縁は不整であり腎周囲に索状の軟部陰影を認めており、腎被膜外浸潤が示唆された。左腎静脈や下大静脈に腫瘍塞栓は認めなかった。両側肺野に合計10個の多発肺転移を伴い、cT3aN0M1の腎細胞癌と診断した (Fig. 1a, b)。

経 過 : 若年者かつ PS が良好であることから、同年11月に腎摘除術を施行した。手術は開腹手術を選択した。脾湾曲部結腸間膜と左腎臓の癒着を認め一部腸間膜合併切除したが、脾臓・脾臓の可動性は良好であり、術前に危惧された合併切除は必要としなかった。手術時間は6時間14分 推定出血量は1,451 gであった。

病理組織学的には淡明細胞癌, Fuhrman 分類 : G2,

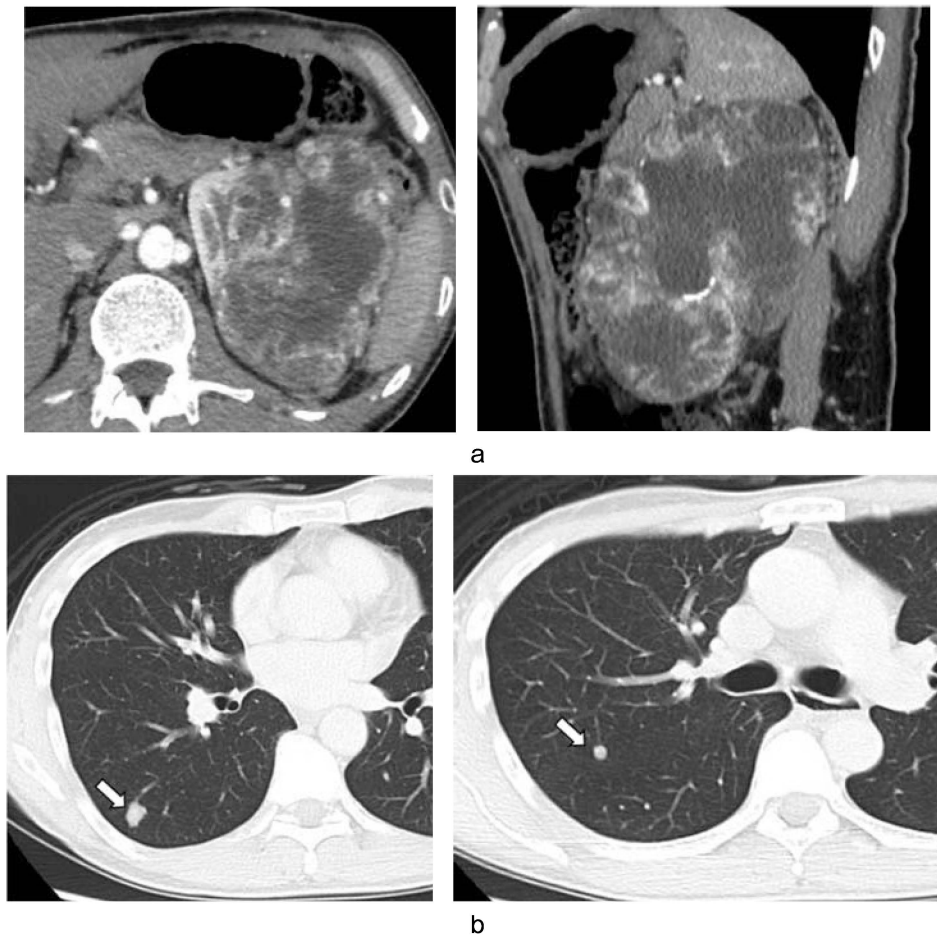


Fig. 1. a: Contrast-enhanced CT scan showed a 12 cm renal tumor in the left kidney (left: axial section, right: sagittal section). b: Representative images of lung metastases (arrow).

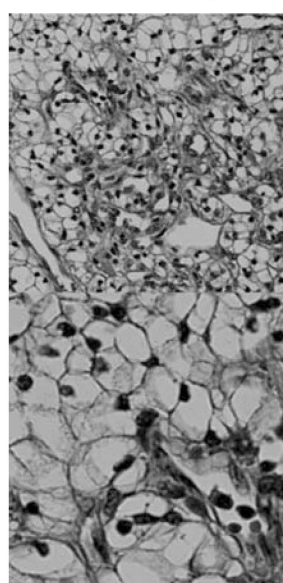
INF β , ly0, v0, eg, fcl, im0, rc-inf1, rp-inf0, s-inf0, pT2b と診断した (Fig. 2a, b). 転移性腎細胞癌の予後に関するリスク分類では Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 分類は初診時から治療開始までの期間のみが該当し intermediate risk であり International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium (IMDC) 分類でも同じく初診時から治療開始までの期間のみが該当し intermediate risk であった. 術後1カ月のCTで肺転移病巣は著明に縮小傾向にあり術後3カ月後のCTで完全に消退したために追加治療は行わず経過観察とした. 術後17カ月のCTで膀胱前面の軟部組織内に 17×13 mm 大の腫瘍性病巣を指摘された (Fig. 3a). 過去の画像と比較すると術後11カ月の時点から同病変は存在しており経時的に増大傾向にあることから腎細胞癌の転移と判断した (Fig. 3b). CTで他に明らかな転移巣は認めず, 切除可能であると判断し転移巣切除術を治療として提示した.

しかし患者が強い不安感から手術を希望されず, 改善の選択肢として提示した分子標的薬治療に同意され, 術後20カ月からスニチニブの投与を開始した. ス

ニチニブの投与は 50 mg を 2 週間投与 2 週間休薬で開始したが, 1 クール終了時点で Common Terminology Criteria for Adverse v 4.0 (CTCAE v 4.0) で倦怠感 (grade 2)・手足症候群 (grade 2)・鼻出血 (grade 1) の有害事象を認めた. また血小板減少も投与前→投与後で 20.6 万/ μ l → 11.3 万/ μ l と低下しており, 2 クール目からは 37.5 mg を 2 週間投与 2 週間休薬に変更した. しかしながら有害事象は改善せず 3 クール目からは 25 mg を 2 週間投与 2 週間休薬とさらに減量し治療を継続した. 減量後一時的に倦怠感は改善傾向にあったが, 投与 6 カ月後から倦怠感が増悪した. さらに腫瘍は縮小し, スニチニブの投与後 12 カ月の時点での CT では 7×4 mm 大であり瘢痕化していると考えられた. この時点で complete response (CR) を獲得したと判断した (Fig. 3c). しかし日常生活に支障を来すほどの倦怠感を認め, 投与後 12 カ月の時点で中止を余儀なくされた. 中止後は 3 カ月に 1 度, CT による画像検査を行っているが術後 64 カ月, スニチニブ投与開始から 44 カ月, 中止から 32 カ月の現在も腫瘍の大きさに変化なく CR を継続している (Fig. 4).



a



(HE × 100)

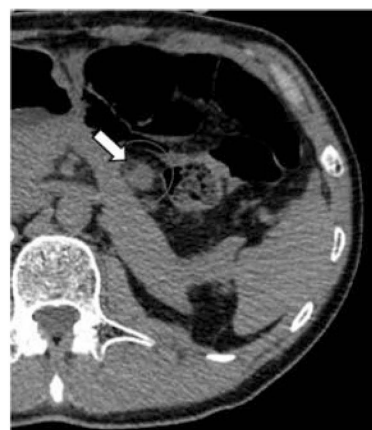
(HE × 400)

b

Fig. 2. a: Macroscopic findings of the surgical specimen; 12 cm yellow tumor with central necrosis. b: Microscopic findings of the surgical specimen; Clear cell renal cell carcinoma (Fuhrman nuclear grade 2, $\text{INF } \beta$, pT2b).

考 察

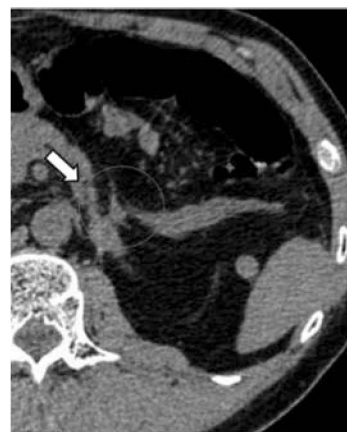
本症例は、原発巣摘除術後に肺転移が自然消退を示した腎淡明細胞癌の膵臓前面の軟部組織再発に対しての分子標的薬治療にてCRが得られた症例である。転移巣の自然消退は腎細胞癌の0.8%¹⁾で報告されており、大半は術前の肺転移巣が腎摘出後に消退した例で認められた²⁾。そのため、分子標的薬治療が主流となった現在も肺転移巣のみの場合は自然消退の可能性を十分に念頭に置く必要がある³⁾。転移巣の自然消退が起こる機序は免疫系の活性化や腫瘍のアポトーシス、血管新生因子の抑制といった腫瘍微小環境の変化があげられる⁴⁾。一度自然消退が認められた後の再発症例に対しては、転移性腎細胞癌の治療として続々と



a



b



c

Fig. 3. a: A 12 × 10 mm retroperitoneal recurrent tumor facing the pancreas (11 months postoperatively). b: A 17 × 13 mm retroperitoneal recurrent tumor facing the pancreas (17 months postoperatively). c: A 7 × 4 mm retroperitoneal fibrosis after 12 months sunitinib treatment (32 months postoperatively).

腫瘍免疫療法が開発されてきている現在において、今後どのような治療が第一選択になるのか興味深い。当症例治療時は免疫チェックポイント阻害剤治療が転移性腎細胞癌に対して承認されておらず、薬物療法としては分子標的薬治療もしくはインターフェロン療法が選

スニチニブ投与量による有害事象と腫瘍サイズの経時変化

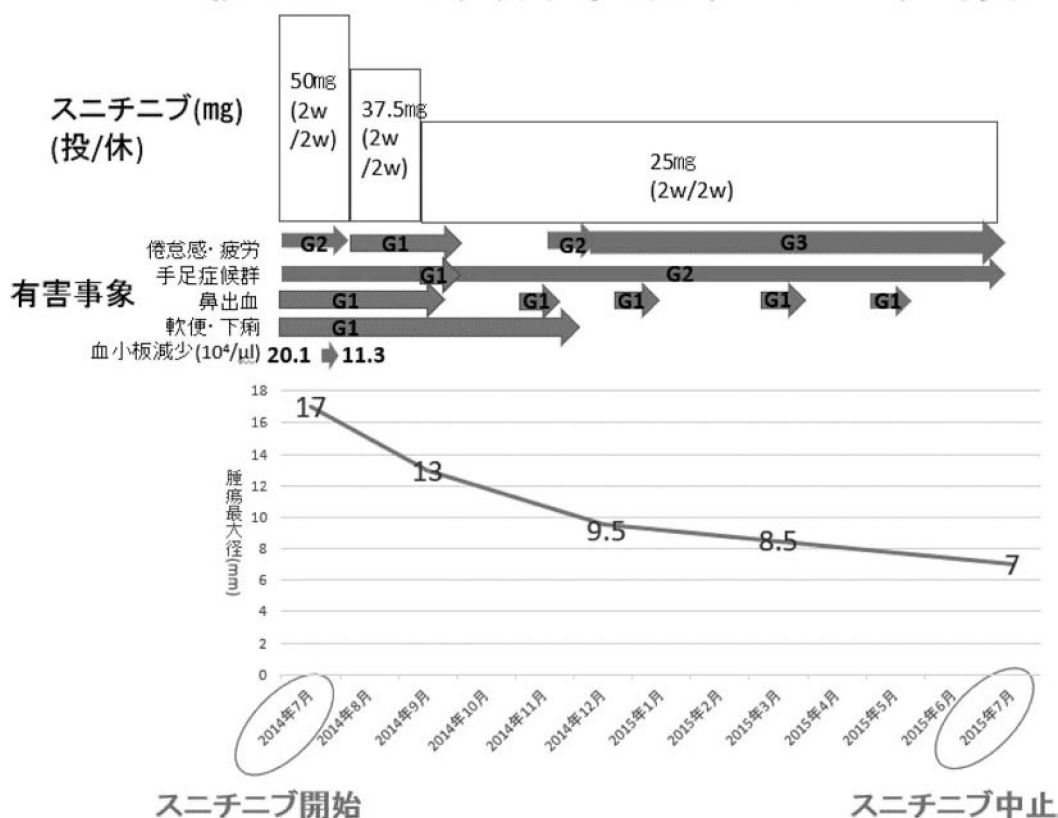


Fig. 4. Schematic representation of clinical courses after sunitinib treatment.

扱肢であった。インターフェロン療法が適した転移巣は肺転移であり、本症例の後腹膜再発に対しては分子標的薬治療が妥当であると考えた⁵⁾。転移性腎細胞癌に対するインターフェロン療法でのCR獲得率は12%であると報告されている⁶⁾。一方で転移性腎細胞癌に対する分子標的薬治療のCR獲得率は第3相臨床試験での結果でスニチニブ約3% (375例中11例)⁷⁾、ソラフェニブ約0.2% (451例中1例)⁸⁾、アキシチニブ0% (192例中CRなし)⁹⁾、パゾパニブ約0.2% (557例中1例)¹⁰⁾と非常に低い結果であった。そのために分子標的薬によりCRを獲得した転移性腎細胞癌に対し分子標的薬を中止するか継続するかに関しては確固たるコンセンサスはない。

2012年にAlbigesらは分子標的薬と局所治療でCRを得た転移性腎細胞癌の64例を後ろ向きに分析し、CRを獲得した後も分子標的薬の投薬期間が長いほど再発率はより低くなる事を示唆した¹¹⁾。また2016年にSantiniらは分子標的薬と局所治療でCRを得た転移性腎細胞癌の63例を後ろ向きに分析し、無病生存率は中止群に比較し継続群の方が長期間に及ぶことを示唆した¹²⁾。一方で2015年にBuchlerらは分子標的薬によりCRを獲得した転移性腎細胞癌の100例を後ろ向きに分析し、CRを獲得した後に1カ月以内に中止した群と分子標的薬を継続した群で比較し、無病生存

率、全生存率に有意差は認めなかったと報告した¹³⁾。

これらの報告は、いずれも後ろ向きの評価であり、統計学的に有意な結果は得られていない。しかしながらCR獲得後も分子標的薬を継続することで、制癌効果がより長期に及ぶことを示唆する報告がある以上、臨床現場では投与継続が選択される事が多いと考える。本症例では有害事象のために中止を余儀なくされ、結果的にはCRが維持されているが、このようなCR獲得後投与中止症例の経過に関する知見の蓄積がQOLや医療経済を念頭に入れたより個別化した治療戦略の一助になると考える。

結 語

転移性腎細胞癌に対しスニチニブを投与し完全奏功を得られ、有害事象による中止後も完全奏功を維持している1例を経験した。

文 献

- 1) Snow RM and Schellhammer PE: Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* **20**: 171-180, 1982
- 2) Fairlamb DJ: Spontaneous regression of metastases of renal cancer. *Cancer* **47**: 2102-2106, 1981
- 3) Janiszewska AD, Poletajew S and Wasiutynski A:

- Spontaneous regression of renal cell carcinoma. *Contemp Onkol* **17**: 123-127 2013
- 4) Lekanidi K, Valchou PA, Morgan B, et al.: Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma: case report. *J Med Case Rep* **1**: 89, 2007
 - 5) Umeda T and Nijjima T: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma: summary of three collaborative trials. *Cancer* **58**: 1231-1235, 1986
 - 6) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al.: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group: radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* **358**: 966-970, 2001
 - 7) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Overall survival and update result for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **27**: 3584-3590, 2009
 - 8) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 125-134, 2007
 - 9) Huston TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al.: Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14**: 1287-1294, 2013
 - 10) Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al.: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **369**: 722-731, 2013
 - 11) Albiger L, Oudard S, Negrier S, et al.: Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **30**: 482-487, 2012
 - 12) Santini D, Santoni M, Conti A J, et al.: Risk of recurrence and conditional survival in complete responders treated with TKIs plus or less locoregional therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Oncotarget* **7**: 33381-33390, 2016
 - 13) Buchler T, Bortlicek Z, Poprach A, et al.: Outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma achieving a complete response on targeted therapy: a registry-based analysis. *Eur Urol* **70**: 469-475, 2016

(Received on June 1, 2018)

(Accepted on August 4, 2018)