

膵頭十二指腸浸潤による難治性消化管出血を伴う 転移性腎細胞癌に対して全身治療後に 原発巣摘除を行い完全寛解が得られた1例

萩本 裕樹¹, 山崎 俊成¹, 嘉島 相輝¹, 吉野 喬之¹
後藤 崇之¹, 佐野 剛視¹, 澤田 篤郎¹, 赤松 秀輔¹
小林 恭¹, 仲野 健三², 八木真太郎², 松岡 由³
藤本 正数³, 北村 貴明⁴, 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肝胆膵・移植外科

³京都大学医学部附属病院病理診断科, ⁴京都大学医学部附属病院放射線科

COMPLETE REMISSION OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH INVASION OF THE DUODENUM AND PANCREAS AFTER TREATMENT WITH NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB FOLLOWED BY AXITINIB AND SURGERY: A CASE REPORT

Hiroki HAGIMOTO¹, Toshinari YAMASAKI¹, Soki KASHIMA¹, Takayuki YOSHINO¹,
Takayuki GOTO¹, Takeshi SANO¹, Atsuro SAWADA¹, Shusuke AKAMATSU¹,
Takashi KOBAYASHI¹, Kenzo NAKANO², Shintaro YAGI², Yui MATSUOKA³,
Masakazu FUJIMOTO³, Takaaki KITAMURA⁴ and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto University Hospital

²The Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Transplantation Department,
Kyoto University Hospital

³The Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University Hospital

⁴The Department of Clinical Radiology Service, Kyoto University Hospital

A man in his 60s was diagnosed with clear cell carcinoma of the right kidney with multiple lung metastases, tumor thrombus of the inferior vena cava (IVC), and invasion of the duodenum and pancreas. Ipilimumab plus nivolumab was administered as first-line therapy. After 3 treatment courses, computed tomography (CT) demonstrated a slight decrease in the size of the primary tumor and lung metastases. However, the patient became hemodynamically unstable due to persistent duodenal bleeding during treatment despite frequent blood transfusions. Axitinib was then initiated as second-line therapy. The duodenal bleeding ceased 10 days after starting axitinib and his anemia remitted. Subsequent CT showed further decrease in the size of the primary tumor and lung metastases. The patient underwent right nephrectomy after improvement of nutrition. IVC thrombectomy, and pancreaticoduodenectomy. The lung metastases disappeared on postoperative imaging and no additional treatment was provided. Twelve months after surgery, he was in good health and showed no signs of recurrence.

(Hinyokika Kyo 67 : 197-203, 2021 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_67_5_197)

Key words : Renal cell carcinoma, Duodenal bleeding, Immune checkpoint inhibitor, Anti-angiogenic therapy

緒 言

遠隔転移や他臓器浸潤を伴う進行性腎細胞癌の予後は不良である¹⁾。今回われわれは、連日の輸血を要する十二指腸浸潤部からの出血を伴う転移性右腎細胞癌に対し、イピリムマブ・ニボルマブの併用療法とアキシチニブによる全身逐次療法を先行させることで、止血および全身状態の改善を得た後に腎摘除術・膵頭十二指腸合併切除を施行し、寛解に至った1例を経験し

たため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 60歳台, 男性
主 訴 : 黒色便, ふらつき
既往歴 : 心筋梗塞, 高血圧症, 虫垂炎
内服歴 : アスピリン, アトルバスタチンカルシウム水和物, エソメプラゾールマグネシウム水和物
現病歴 : 黒色便とふらつきを自覚したため, 前医を

受診した。血液検査で Hb 5.3 g/dl と貧血を認めた。CT で十二指腸と膵臓への浸潤を伴う右腎腫瘍を指摘され、前医で赤血球濃厚液を10単位輸血後に精査加療目的に当科へ紹介された。

現 症：身長 159 cm, 体重 75 kg, ECOG Performance Status 1, 体温 36.3°C, 脈拍63/分, 血圧 109/79 mmHg

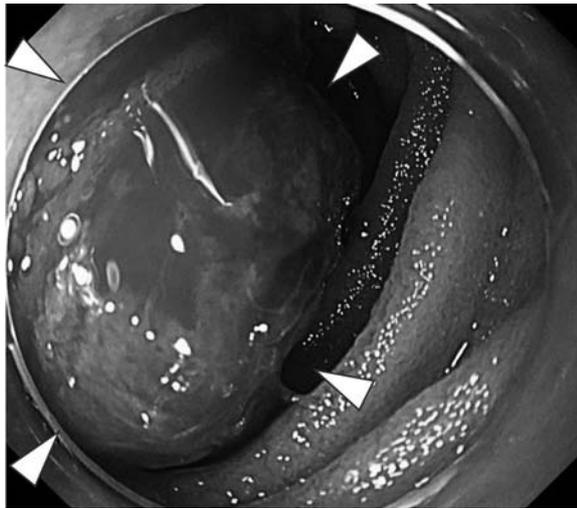


Fig. 1. Upper gastrointestinal endoscopy showed bleeding from the invasive tumor in the duodenal lumen (arrowhead).

血液生化学検査：WBC 3,990/ μ l, 好中球数 2,059/ μ l, Hb 9.7 g/dl, Plt 19.7×10^4 / μ l, BUN 11 mg/dl, Cr 0.79 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Ca 8.5 mEq/l, AST 19 U/l, ALT 18 U/l, AMY 59 U/l, LDH 210 U/l, Alb 3.2 g/dl, CRP 3.8 mg/dl

画像所見：上部消化管内視鏡検査で十二指腸下行脚に乳頭部を中心に出血を伴う腫瘍性病変を認めた (Fig. 1)。胸腹部造影 CT 検査で、右腎に膵臓・十二指腸への圧排・浸潤を伴う最大径 13 cm の腫瘍性病変を認めた。腫瘍内部は早期相で濃染され、後期相で正常腎実質よりも低吸収であった。また、肝静脈以下の下大静脈腫瘍塞栓、最大径 13 mm の10個以上の多発肺転移を認めた。頭部 MRI 検査で脳転移を認めず、骨シンチグラフィ検査で骨転移を認めなかった。腹部 MRI 検査では下大静脈腫瘍塞栓の先端は肝静脈流入部から 7 cm 尾側にあり、Mayo 分類で level II であった (Fig. 2)。

臨床経過：第1病日に超音波ガイド下経皮的腫瘍生検を施行した。病理組織学的診断は淡明型腎細胞癌、WHO/ISUP 分類で grade 2 であった。画像所見と合わせて、右腎細胞癌 cT4N0M1 (下大静脈腫瘍塞栓、十二指腸・膵臓浸潤、両側多発肺転移)、International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) 分類で intermediate risk と診断した。消化管

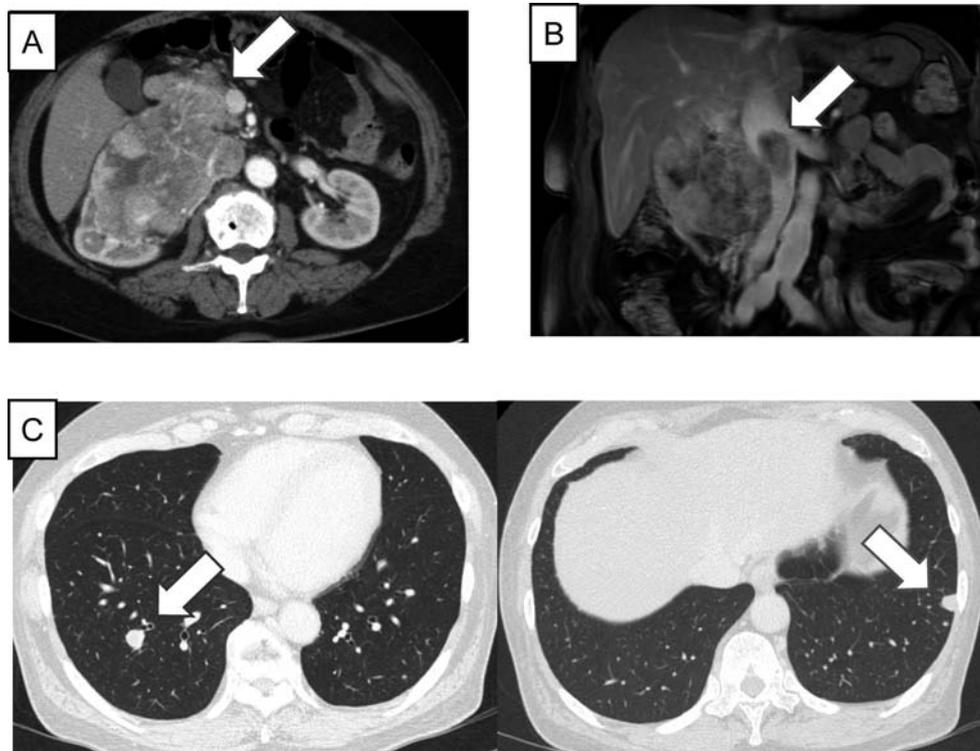


Fig. 2. A) Abdominal contrast-enhanced computed tomography showed a right renal tumor invading the duodenum and the head of the pancreas (arrow). B) Abdominal magnetic resonance imaging showed a tumor thrombus expanding into the inferior vena cava (arrow). C) Chest computed tomography showed multiple lung metastases (arrow).

出血および原発巣の制御には臍頭十二指腸切除を伴う原発巣摘除が必要と考えられた。本症例では全身治療を優先し、原発巣の縮小と全身状態の改善、および転移巣への効果を期待してイピリムマブとニボルマブの併用療法を開始し、腫瘍縮小および出血改善が得られれば原発巣を摘除する方針とした。第8病日から全身治療としてイピリムマブ 1 mg/kg とニボルマブ 240 mg/body の併用療法を開始した。全身治療開始後も十二指腸浸潤による出血が持続し、それに伴う貧血と血圧低下を認め、頻回の輸血を要した。上部消化管内視鏡的止血術や経動脈的カテーテル塞栓術による止血を検討したが、腫瘍からの慢性出血であるため出血点が明らかでないことや、腫瘍血管塞栓術によって十二指腸壊死を来す可能性があることから困難であるとされた。全身治療の効果を期待してイピリムマブとニボルマブの投与を続けたが、最終的に3コース目までに合計58単位の赤血球輸血を要した。3コース目投与後のCTで原発巣は4%、肺転移巣は12%の縮小を認めた。治療効果は Response evaluation criteria in solid tumors guideline version 1.1 (RECIST v1.1) で

stable disease であり、十二指腸および臍臓への浸潤の程度は不変であった。免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) を継続することによる早期の腫瘍縮小および出血制御は困難であると判断し、第52病日からアキシチニブ 10 mg/日に変更した。十二指腸の通過障害により経口摂取が困難となり、血清アルブミン 1.9 g/dl と低値となったため、肝胆膵・移植外科と協議の上で術後合併症リスクの低減目的に、経管栄養と中心静脈栄養の併用を開始した。第62病日以降からは輸血をほとんど要しなくなった。第95病日の造影CT検査では、原発巣は12%、多発肺転移巣は4%とさらに縮小を認め、肺転移巣は左下葉の最大径 7 mm のものを含む3カ所以外は消失した。同日に撮像した腹部単純MRI検査では level I まで下大静脈腫瘍塞栓の縮小を認めた。血清アルブミン 2.9 g/dl まで回復し、栄養状態は改善した。しかし、第103病日の腹部超音波検査では臍頭部に腫瘍の浸潤の残存が疑われたため、右腎摘除に加えて臍頭十二指腸切除も必要と考えられた。第107病日にアキシチニブを休業し、第109病日に右腎摘除、下大静脈腫瘍栓

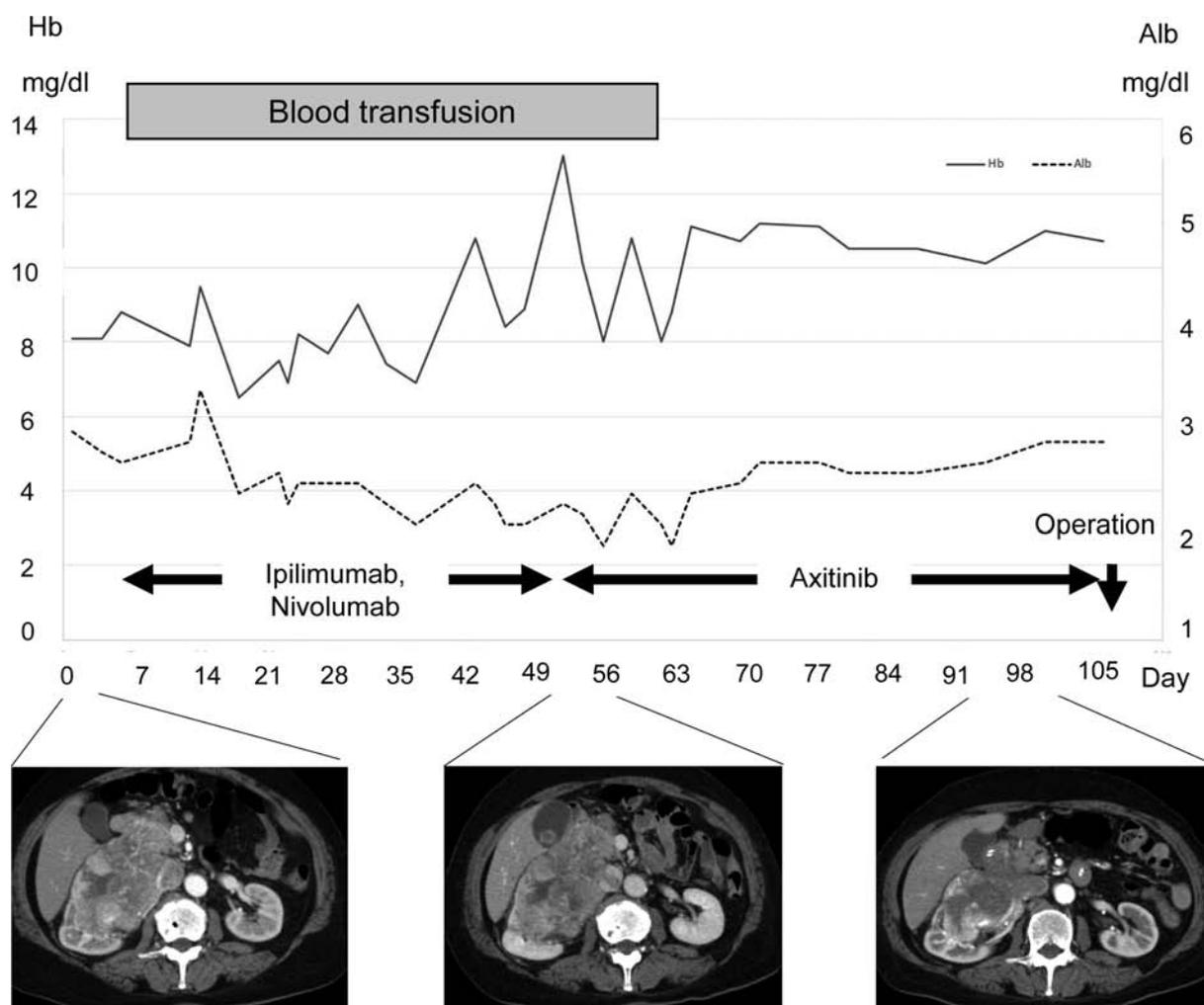


Fig. 3. Clinical course of serum hemoglobin (Hb) and albumin (Alb) levels, and the sequential images of the primary tumor from presentation to time of surgery.

摘除, および膵頭十二指腸切除術を行った (Fig. 3).

手術所見: 肝胆膵・移植外科と合同で手術を行った。全身麻酔下に仰臥位とした。Chevron 切開で腹腔内に到達し, 横行結腸と右腎腫瘍との癒着を剥離した。Treitz 靱帯から大動脈前面を同定した上で頭尾側に剥離し, 右腎動脈を起始部で同定し結紮した。右腎周囲を剥離し, 腎背面から再度腎茎に到達し, 右腎動脈を再び結紮した上で切離し, 右腎静脈以外の右腎はほぼ遊離された状態となった。術前検査では膵臓浸潤が疑われていたが, 術中所見では右腎腫瘍は膵頭部に直接浸潤しておらず, 軽度癒着しているのみである可能性が考えられた。そこでいったん, 膵頭部は温存し十二指腸の腫瘍浸潤部のみを部分切除する方針として同部を切離した。十二指腸壁の切離断端を管腔内から観察すると, 十二指腸乳頭との距離が 5 mm 程度と近接しており, 残存十二指腸をそのまま吻合・閉鎖することは困難であると判断した。また, 膵頭部の腫瘍剥離面に腫瘍の残存が疑われたため, 膵頭部も切除する方針に変更した。この時点で合併切除された十二指腸壁を含む原発巣は十二指腸および膵頭部から離断されていたため, 静脈腫瘍栓を含む原発巣切除を先行させ, その後に膵頭十二指腸切除術を行うこととした。下大静脈を静脈腫瘍栓の頭尾側で遮断した後に右腎静脈を下大静脈流入部で切開し, さらに切開を頭側方の

下大静脈壁へと延長して静脈腫瘍栓を下大静脈内から引き出し, 右腎および静脈腫瘍栓を一塊として摘除した。下大静脈の欠損部は 6-0 プロリンを用いて縫合修復した。次いで肝胆膵・移植外科が膵頭十二指腸切除術, Child 変法再建を行った。手術時間は13時間38分, 出血量 2,100 ml, 輸血量は濃厚赤血球 5 単位と新鮮凍結血漿 3 単位だった。

摘出標本の肉眼的所見: 腎周囲脂肪織および腎門部脂肪織への腫瘍浸潤を認め, 右腎静脈から下大静脈内腔に腫瘍塞栓が露出していた。十二指腸壁への腫瘍浸潤を認め, 膵頭部背側に $2.5 \times 2.5 \times 1.0$ cm の内部に出血を伴う黄色結節を認めた (Fig. 4A, B)。

病理組織所見: 淡明型腎細胞癌, ypT4, pN0, WHO/ISUP G3>G2>G4, INFb, v1, Fuhrman grade 4

淡明な細胞質を持った高円柱状の細胞が胞巣状に増殖しており, 淡明細胞型腎細胞癌の像であった。右腎静脈および下大静脈への浸潤を認め, 一部にラブドイド変化を認めた。泡沫細胞浸潤や壊死がみられ, 治療効果を示す所見を認めた。膵臓・十二指腸標本では癌の viable cell は認めなかったが, 肉眼的所見で浸潤が疑われた部分に一致して, 繊維化, リンパ球・組織球浸潤, 出血壊死を認め, 同部位への腫瘍浸潤と治療後の変化が示唆された。切除断端はすべて陰性だった

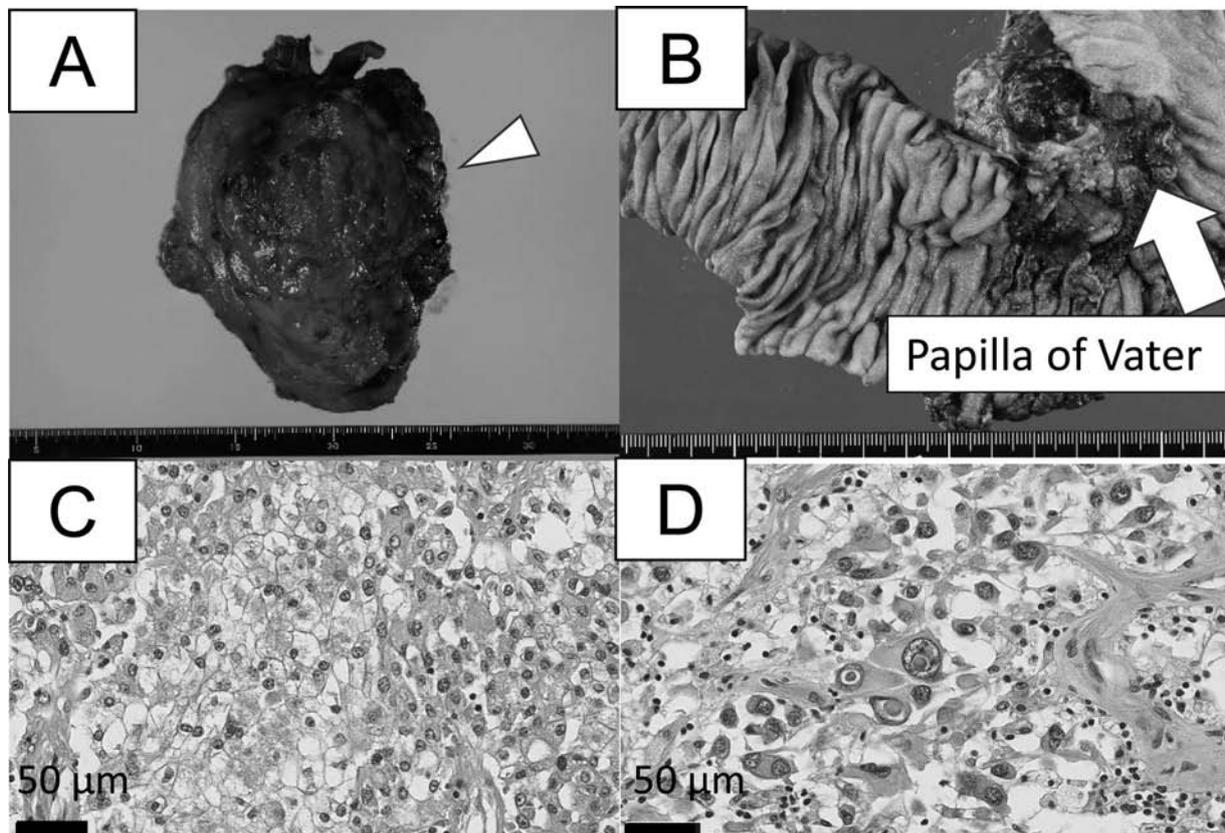


Fig. 4. Gross pathology of (A) right renal tumor and inferior vena cava (arrowhead) and (B) duodenum and pancreas. Histological examination showed (C) clear cell carcinoma (D) with rhabdoid features.

(Fig. 4C, D).

術後経過: 術後5日目に創部感染による発熱を認め、一部開放創とした上で抗菌薬治療を開始した。ドレーン排液培養、創部スワブ培養ともに *Pseudomonas aeruginosa* が陽性となり、また術後14日目のCTで腎摘部に被包化された液体貯留を認めた。腹腔内膿瘍および創部感染症として創部の切開排膿と抗菌薬治療を行い、合計5週間の治療を要した。術後55日目に独歩退院・日常生活への復帰が可能となった。術後14日目の胸腹部単純CT検査で肺転移巣はすべて消失しており (Fig. 5), 追加治療は行わずに外来で経過観察中である。術後12カ月現在、再発なく画像上寛解を維持している。

考 察

診断時から十二指腸浸潤を伴う原発巣を外科的に切

除した報告例 (会議録含む) を集計した²⁻⁵⁾ (Table 1)。自験例は5例目である。また、全症例でCN (cytoreductive nephrectomy) が行われている。

CNはインターフェロン α での免疫療法と併用することで転移性腎細胞癌の予後の改善が示された⁶⁾。一方チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) との併用については、後ろ向き試験において有用性が報告されているが⁷⁻⁹⁾、前向き試験で Memorial Sloan Kettering Cancer Center prognostic model で intermediate または poor risk の症例において、スニチニブ単独群と比較してCN後スニチニブ治療群の有意性が示されなかった¹⁰⁾。以上より、TKI時代のCNについては個々の症例に応じた判断が必要であるとされている¹¹⁾。ICI時代におけるCNの役割については結論が出ていないが、Nirmishらは転移性淡明型腎細胞癌に対してICI併用下にCNを行うことで予後

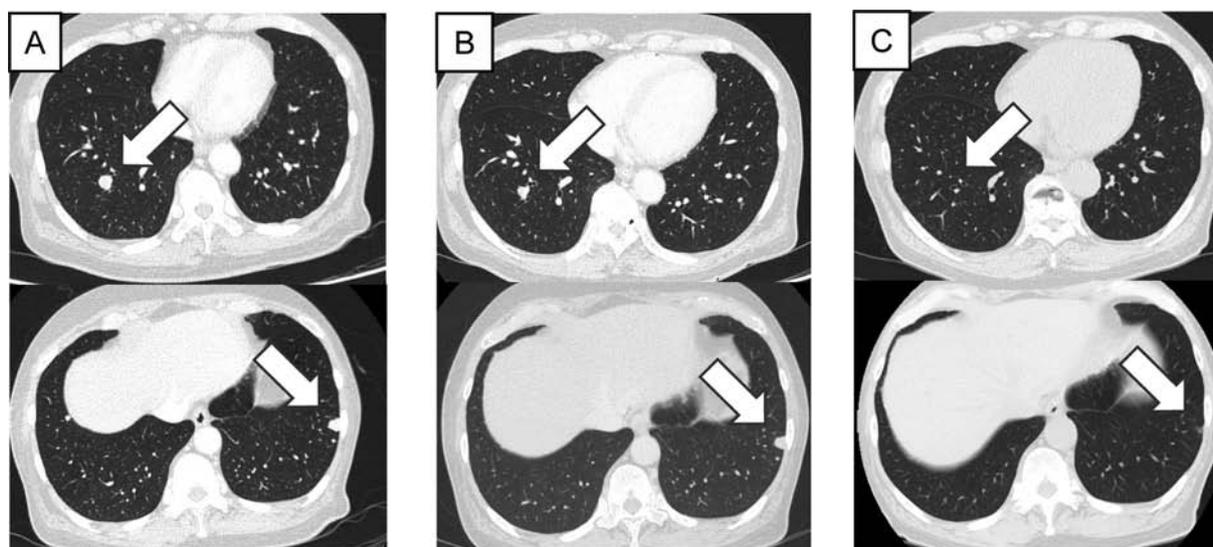


Fig. 5. Computed tomography showed decreasing size of multiple lung metastases diminished (arrow) during treatment. Imaging (A) after 3 courses of ipilimumab plus nivolumab, (B) before surgery, and (C) 14 days after surgery are shown.

Table 1. Summary of reported cases: surgical resection of a primary tumor with duodenal invasion

Author (year)	Age	Sex	Stage	Invasion	Metastasis	Side	Treatment before radical NTx	Operation	Treatment after radical NTx	RFS
内田ら 2003 ²⁾	66	F	T4N1M1	Duodenum, IVC	Lung	R	None	NTx, Partial duodenal resection, thrombectomy	Interferon	Unknown
北園ら 2012 ³⁾	53	M	T4N0M1	Duodenum, IVC	Liver	R	Temsirolimus	NTx, Partial duodenal resection, thrombectomy	Sunitinib	Unknown
Schlussel, et al. 2013 ⁴⁾	53	M	T4N0M1	Duodenum, IVC	Lung	R	None	NTx, PD, thrombectomy	Interleukin-2	Unknown
Street, et al. 2013 ⁵⁾	58	F	T4N0M1	Duodenum, IVC	Liver	R	None	NTx, PD, thrombectomy	Unknown	Unknown
Present case	69	M	T4N0M1	Duodenum, IVC	Lung	R	Ipilimumab, Nivolumab → Axitinib	NTx, PD, thrombectomy	None	12 months

IVC: Inferior Vena Cava, PD: Pancreatoduodenectomy, RFS: Recurrence-free survival, R: right, NTx: Nephrectomy.

が改善すると報告しており¹²⁾、どのような症例に対して CN すべきであるかについて今後も検討が必要である。本症例では出血をコントロールするには隣頭十二指腸合併切除を含めた CN が有用と考えられたが、IMDC intermediate risk であり CN の予後改善効果が明らかではないこと、手術侵襲度が高く CN の先行により全身治療の開始が遅れる可能性を考慮し、ICI による全身治療を先行した。

切除不能な進行性腎細胞癌に対する一次治療については、イピリムマブとニボルマブの ICI 併用療法の有効性が示されている¹³⁾。また、近年ではアベルマブとアキシチニブや、ペンブロリズマブとアキシチニブによる ICI と TKI の併用療法による有効性も示されている^{14,15)}。これまでに術前薬物療法としての ICI についてまとまった報告はないが、術前に ICI を用いることで down-staging が得られ、手術侵襲を軽減できたとする報告が散見される^{16,17)}。本症例においては、一次治療としてイピリムマブとニボルマブの ICI 併用療法を選択したが、腫瘍出血のコントロールに難渋したため、腫瘍血管の消退効果を期待してアキシチニブに変更した。アキシチニブによる術前治療については多くのエビデンスがあり、血管新生阻害による腫瘍縮小¹⁸⁾の他に、手術時間の短縮や出血量の低下¹⁹⁾、血小板への作用による止血効果²⁰⁾など、様々な機序による有効性が示唆されている。術前治療における TKI の選択としては、アキシチニブがスニチニブやソラフェニブの比較において、投与12週の時点でアキシチニブがスニチニブ・ソラフェニブと比較して腫瘍縮小効果が大きく、重篤な副作用が少なかったと報告されている²¹⁾。本症例では、ICI 3 コース終了時点で早期の腫瘍縮小および十二指腸出血制御は困難であると判断し、腫瘍縮小効果と安全性を考慮して、二次治療としてアキシチニブを選択した。結果として、アキシチニブ開始後に良好な腫瘍縮小が得られるとともに、輸血頻度の減少および栄養状態の改善を認め、原発巣の完全切除を得る事ができた。

術前全身薬物療法によって多発肺転移の寛解が得られたため、術後の全身療法は行わず、現在まで再発を認めていない。ICI 治療では一部の症例で長期腫瘍制御が得られることが知られており²²⁾、本症例においても、術前 ICI-TKI 逐次療法によって完全寛解が得られた可能性が考えられた。

結 語

消化管出血を伴う転移性・局所進行性腎細胞癌に対してニボルマブとイピリムマブの併用療法およびアキシチニブ治療後に原発巣摘除術を行った1例を経験した。術前補助療法および集学的術前管理により、重篤な合併症なく原発巣摘除を行うことができ、日常生活

への復帰が可能となった。

文 献

- Jonasch E, Gao J, Rathmell WK, et al.: Renal cell carcinoma. *BMJ* **349**: g4797, 2014
- 内田大樹, 松沼 寛, 加藤真史, ほか: 十二指腸浸潤を来たした進行性腎細胞癌の1例. *日本泌尿器科学会東海地方会* **49**: 61, 2003
- 北菌 巖, 菰方輝夫, 島元裕一, ほか: 下大静脈腫瘍栓および十二指腸浸潤を伴う進行性右腎細胞癌に対し mTOR 阻害剤が著効した1切除例. *日臨外会誌* **73**: 905, 2012
- Schluskel AT, Fowler AB, Chinn HK, et al.: Management of locally advanced renal cell carcinoma with invasion of the duodenum. *Case Rep Surg* **2013**: 596362, 2013
- Street R, Brady J, Slobodav G, et al.: Renal cell carcinoma presenting with melena from direct invasion into the duodenum: a case report and a review of literature. *J Okla State Med Assoc* **106**: 477-479, 2013
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al.: Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* **171**: 1071-1076, 2004
- Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al.: Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Eur Urol* **66**: 704-710, 2014
- Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al.: The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* **185**: 60-66, 2011
- Bamias A, Tzannis K, Papatsoris A, et al.: Prognostic significance of cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: an European multi institutional study. *Clin Genitourin Cancer* **12**: 373-383, 2014
- Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, et al.: Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **379**: 417-427, 2018
- Graham J, Bhindi B, Heng D, et al.: The evolving role of cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* **29**: 507-512, 2019
- Singla N, Hutchinson RC, Ghandour RA, et al.: Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: An analysis of the national cancer database. *Urol Oncol* **38**: 604e9-604e17, 2020
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **378**:

- 1277–1290, 2018
- 14) Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al.: Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **380**: 1103–1115, 2019
 - 15) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **380**: 1116–1127, 2019
 - 16) Ikarashi D, Kato Y, Katagiri H, et al.: Case of complete response to neoadjuvant therapy using nivolumab in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* **25**: 630–632, 2018
 - 17) Labbate C, Hatogai K, Wertz R, et al.: Complete response of renal cell carcinoma vena cava tumor thrombus to neoadjuvant immunotherapy. *J Immunother Cancer* **7**: 66, 2019
 - 18) Motzer RJ, Huston TE, Tomczak P, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 115–124, 2007
 - 19) Tanaka Y, Hatakeyama S, Hosogoe S, et al.: Presurgical axitinib therapy increases fibrotic reactions within tumor thrombus in renal cell carcinoma with thrombus extending to the inferior vena cava. *Int J Clin Oncol* **23**: 134–141, 2018
 - 20) Sonpavde G, Bellmunt J, Schutz F, et al.: The double edged sword of bleeding and clotting from FEGF inhibition in renal cancer patients. *Curr Oncol Rep* **14**: 295–306, 2012
 - 21) Cai W, Cai B, Zhou J, et al.: Comparison of efficacy and safety among axitinib, sunitinib, and sorafenib as neoadjuvant therapy for renal cell carcinoma: a retrospective study. *Cancer Commun* **39**: 56, 2019
 - 22) Wade L and Hilman S: One dose of immunotherapy leading to an exceptional and durable response in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Oxf Med Case Reports* **12**: 516–518, 2019
- (Received on October 19, 2020)
(Accepted on December 26, 2020)