

## 術前アキシチニブ・ペムブロリズマブ併用療法が有効であった下大静脈腫瘍塞栓を伴う淡明細胞型腎癌の1例

稲葉 草太<sup>1</sup>, 佐々木 豪<sup>1</sup>, 服部 優奈<sup>1</sup>, 寺邊 隆史<sup>1</sup>  
 加藤 桃子<sup>1</sup>, 東 真一郎<sup>1</sup>, 加藤 学<sup>1</sup>, 舛井 覚<sup>1</sup>  
 吉尾 裕子<sup>1</sup>, 西川 晃平<sup>1</sup>, 早崎 碧泉<sup>2</sup>, 山中 隆嗣<sup>3</sup>  
 内田 克典<sup>4</sup>, 井上 貴博<sup>1</sup>

<sup>1</sup>三重大学大学院医学系研究科腎泌尿器外科学, <sup>2</sup>三重大学大学院医学系研究科肝胆膵・移植外科学

<sup>3</sup>三重大学大学院医学系研究科放射線医学教室, <sup>4</sup>三重大学大学院医学研究科腫瘍病理学講座

### PRESURGICAL TREATMENT WITH AXITINIB AND PEMBROLIZUMAB REDUCED OPERATION RISK BY DOWNSIZING THE VENA CAVA TUMOR THROMBUS IN CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

Sota INABA<sup>1</sup>, Takeshi SASAKI<sup>1</sup>, Yuna HATTORI<sup>1</sup>, Takashi TERABE<sup>1</sup>,  
 Momoko KATO<sup>1</sup>, Shinichiro HIGASHI<sup>1</sup>, Manabu KATO<sup>1</sup>, Satoru MASUI<sup>1</sup>,  
 Yuko YOSHIO<sup>1</sup>, Kouhei NISHIKAWA<sup>1</sup>, Aoi HAYASAKI<sup>2</sup>, Takashi YAMANAKA<sup>3</sup>,  
 Katsunori UCHIDA<sup>4</sup> and Takahiro INOUE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Nephro-Urologic Surgery and Andrology,  
 Mie University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>The Department of Hepatobiliary Pancreatic and Transplant Surgery, Mie University Hospital

<sup>3</sup>The Department of Radiology, Mie University Graduate School of Medicine

<sup>4</sup>The Department of Oncologic Pathology and Diagnostic Pathology,  
 Mie University Graduate School of Medicine

A woman in her seventies complained of chest pain during exertion and visited a local hospital. Computed tomographic scan showed right renal cell carcinoma with inferior vena cava (IVC) tumor thrombus extending above the diaphragm, and the patient was referred to our hospital. She was diagnosed with right renal cell carcinoma cT3cN0M0, with level IV IVC thrombus by Mayo classification. Axitinib and pembrolizumab were administered against intractable advanced renal cell carcinoma. The dose of axitinib was reduced due to grade 3 liver dysfunction. Right nephrectomy together with IVC thrombectomy was performed because the primary lesion had shrunk, and the level of IVC thrombus had become level III. The pathological results were clear cell carcinoma, pT3c, G3, Fuhrman grade3, INFA, v1, and ly0. Axitinib and pembrolizumab might be a presurgical option against an intractable renal cell carcinoma with an IVC thrombus.

(Hinyokika Kiyo 67 : 443-447, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_67\_10\_443)

**Key words :** Renal cell carcinoma, Inferior vena cava thrombus, Axitinib, Pembrolizumab

### 緒 言

切除不能進行性腎癌の薬物療法は分子標的薬単独療法, 分子標的薬と PD-1/PD-L1 阻害薬併用療法そして PD-1 阻害薬と CTLA-4 阻害薬併用療法のいずれかが現在の第一選択治療である。局所進行性腎癌に対して術前分子標的薬投与を行うことで, 手術による合併症や侵襲の低減を図ることができたとする報告は散見されるが<sup>1)</sup>, 術前に免疫チェックポイント阻害薬の投与を施行した報告はまだ少ない<sup>2,3)</sup>。

今回われわれは, 術前にアキシチニブ・ペムブロリ

ズマブ併用療法が有効であった下大静脈腫瘍塞栓 (以下 IVC 塞栓) を伴う進行性腎癌の1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患 者 : 70歳 女性

主 訴 : 労作時の胸痛

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 特記事項なし

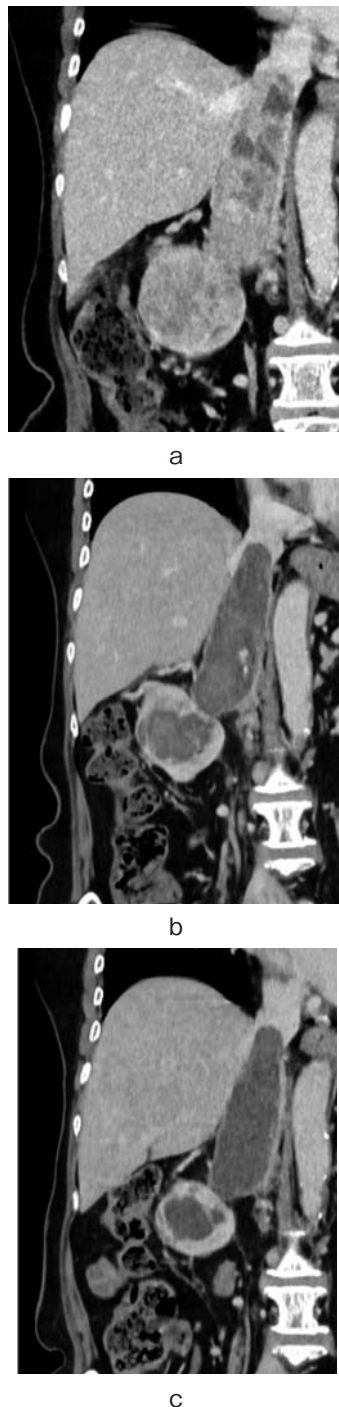
Performance Status : 1

現病歴 : X年4月頃より労作時の胸痛が出現し前医

を受診した。IVC 塞栓を伴う右腎腫瘍を指摘され、当科紹介となった。

検査所見：CRP 0.56 mg/dl, 補正Ca 9.6 mg/dl, LDH 175 IU/l, Cre 0.94  $\mu$ g/dl, WBC 5,680/ $\mu$ l, 好中球58.5% (3,320/ $\mu$ l), リンパ球35.7% (2,030/ $\mu$ l), Hb 12.6 g/dl, Plt 19.5万/ $\mu$ l

画像所見：造影 CT で右腎に最大径約 7 cm 大の早



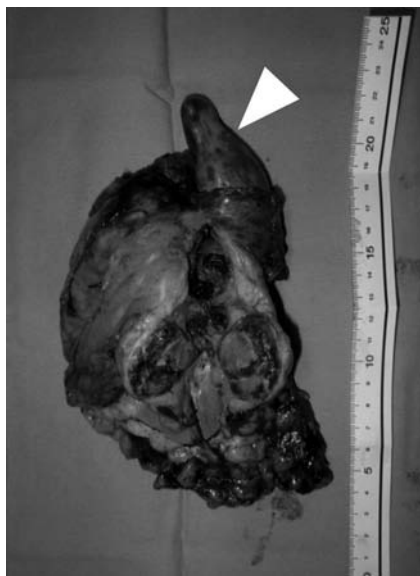
**Fig. 1.** Abdominal enhanced CT scan revealed consecutive changes in the level of IVC thrombus during treatment. (a): before treatment; (b): 32 days after treatment began; (c): 85 days after treatment began.

期濃染を伴う腫瘍を認め、IVC 内に腫瘍塞栓を形成し横隔膜を超えて進展していた (Fig. 1a)。腫瘍塞栓は IVC 内に充満し血管壁への浸潤が疑われた。cT3cN0M0 (初診時より治療開始まで1年未満である以外は IMDC 分類のリスク因子はなし) の右腎細胞癌と診断した。

入院後経過：肝静脈への浸潤も否定できなかったため IVC 塞栓を伴う進行性腎癌に対して、アキシチニブを 10 mg/日、ペムプロリズマブを 200 mg, 3 週間隔で投与を開始した。アキシチニブ投与 2 週目に grade 3 の食思不振を認めたため 6 mg/日に減量し、なおも grade 3 の食思不振が持続するために 4 mg/日へ減量したところ食思不振は改善した。治療開始32日目の画像評価では、IVC 塞栓のレベルが横隔膜上 (レベルIV) から横隔膜下 (レベルIII) へ低下し、腫瘍内部の造影効果の減弱を認め、腫瘍最大径は 5.7 cm まで縮小を認めた (Fig. 1b)。さらに腫瘍の縮小を期待して、薬物療法を継続したが、治療開始50日目に grade 3 の AST, ALT の上昇 (AST 173 IU/l, ALT 226 IU/l) を認めたため、アキシチニブと 3 コース目のペムプロリズマブを休薬した。その後 AST, ALT は改善を認めたため、アキシチニブ 2 mg/日で再開した。しかし、再度 AST, ALT の上昇 (AST 134 IU/l, ALT 190 IU/l) がみられたために、アキシチニブの投与は中止とし、薬物療法開始から103日目 (腫瘍最大径 5.2 cm 85日目 Fig. 1c) に IVC 塞栓摘除術および右腎摘除術は十分可能と判断し、手術を施行した。

手術所見：剣状突起下より臍右側、恥骨上にかけて腹部正中切開した。腎周囲を剥離し、IVC・大動脈間で腎動脈を結紮後、IVC 周囲、左腎静脈周囲を剥離し、それぞれを確保した。肝周囲との癒着は軽度で剥離は容易であった。肝を脱転し右肝静脈と横隔膜直下の IVC を確保した。肝十二指腸間膜に対しプリングル法による肝血流遮断を行い、IVC 下肢側を右腎静脈下から左腎静脈上に斜めにクランプし、横隔膜下 IVC をクランプした。その後 IVC 前面をメスにて切開し、腫瘍塞栓を IVC 壁から剥離し頭側先端を IVC の外へ出したところで横隔膜下 IVC のクランプを肝静脈下クランプへと変更し、プリングル法による肝血流遮断を解除した。肝血流遮断時間は5分であった。続いて IVC を右腎静脈レベルまで切開し腫瘍の摘出を行い (Fig. 2)、IVC クランプを解除した。IVC 遮断時間は39分であった。IVC 腫瘍の血管壁への明らかな浸潤は認めず、開胸や人工血管への置換は回避することができた。手術時間は7時間34分、出血量 4,105 ml であった。

病理結果は、Clear cell renal cell carcinoma, pT3c, G3, Fuhrman grade 3, INFa, Ly0, v1, necrosis (評価不能), sarcomatoid (-) であった。



**Fig. 2.** Macroscopic findings of the right kidney and the thrombus (arrow).

HE 染色では、腫瘍細胞への炎症性細胞の著明な浸潤、腫瘍細胞の壊死を認めた (Fig. 3)。壊死所見に関しては、治療効果によるものか、血流障害による壊死によるものかの判断は困難であった。腎腫瘍と下大静脈腫瘍塞栓での病理所見に大きな差異は認めなかった。

また CD4, CD8, PD-1, PD-L1 免疫染色では、いずれも強陽性を示していた (Fig. 4)。

術後経過：手術当日、後出血のため緊急開腹止血術を行い、肝後面からの出血が原因と診断した。翌日の造影 CT で肝動脈尾状葉枝からの活動性出血の残存を認めたため、経動脈的塞栓術を施行し、止血が得られた。術後22日目に肝下面に出現した膿瘍に対して CT ガイド下ドレナージを施行した。また甲状腺機能低下がみられ、irAE と判断し、甲状腺ホルモンの補充を行った。術後45日目に退院となった。術後5カ月経つ現在まで再発を認めていない。

## 考 察

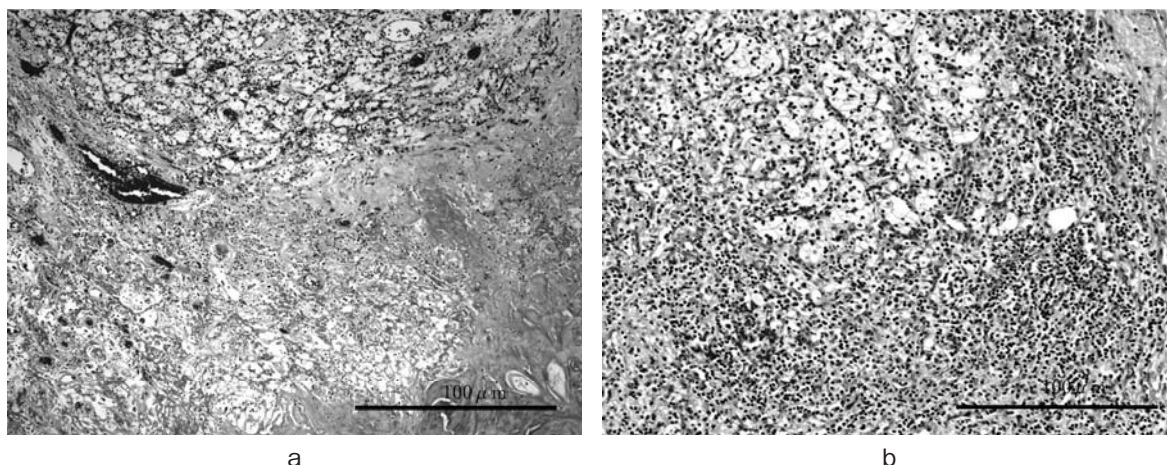
腎癌の IVC 塞栓症例において、腫瘍の完全切除が予後の改善に繋がると報告されている<sup>4)</sup>。腫瘍塞栓の高さにより手術方法・侵襲の程度が異なり、腫瘍塞栓の高さが高くなるほど周術期合併症が増加するという報告では、レベルⅣにて開胸術を要した例の早期合併症は30%、開腹術症例では10.8%であった<sup>5)</sup>。術前化学療法で IVC 腫瘍塞栓を縮小させることができれば、手術侵襲、周術期合併症の軽減に繋がると考えられた。

進行性腎癌に対する分子標的薬による pre-surgical 療法は、本邦でも症例報告が散見される<sup>1,6-10)</sup>。しかし、pre-surgical 療法として免疫チェックポイント阻害薬を用いた報告はまだ少ない<sup>2,3)</sup>。

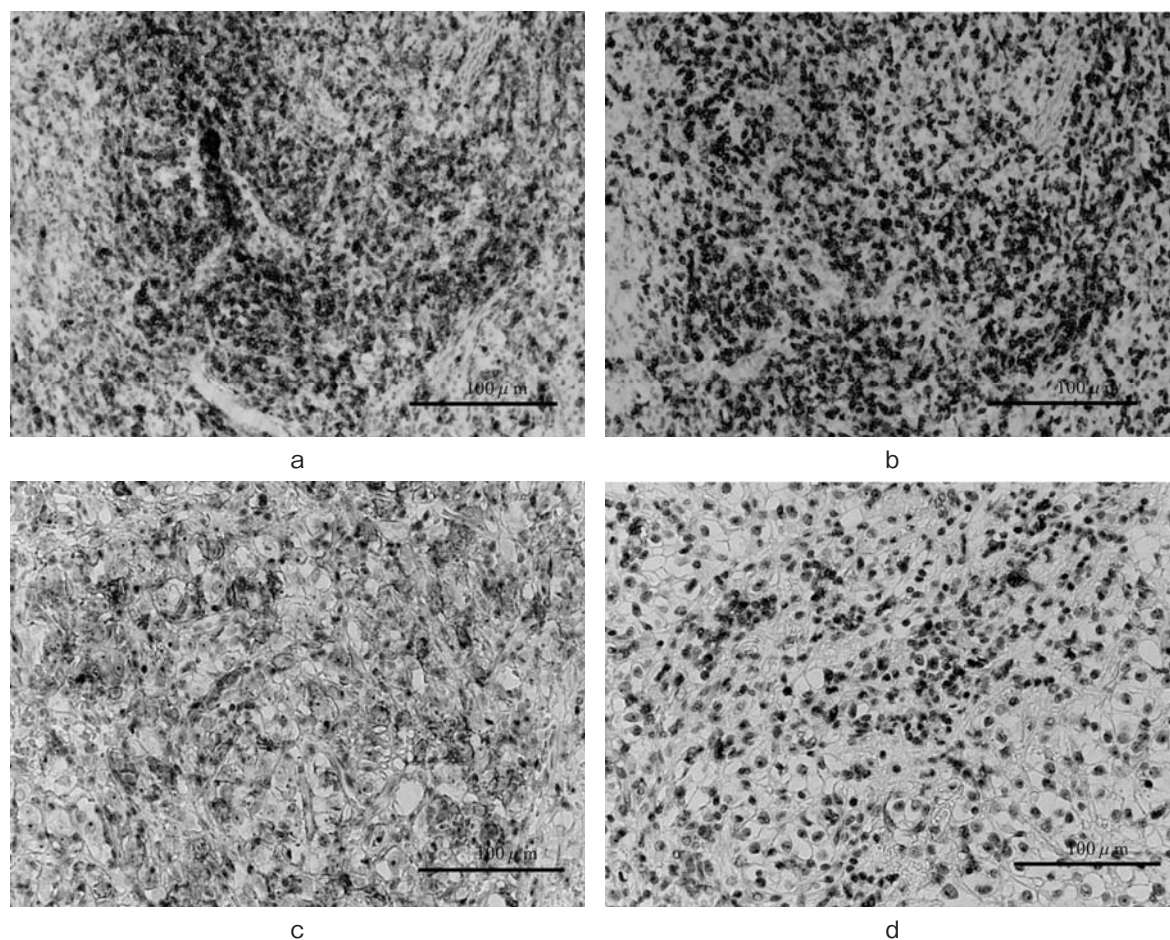
IVC 塞栓を伴う腎癌に対して術前分子標的薬投与による IVC 塞栓のレベル低下に関する研究では、partial response が19~44%、stable disease が28~71%と報告され、一定の割合で治療効果が期待できる<sup>11-13)</sup>。しかし、予後に関しては、スニチニブ、ソラフェニブを術前治療に用いた92例の後ろ向き検討で改善は示されなかった<sup>14)</sup>。

IVC 塞栓を伴う腎細胞癌に対する、免疫チェックポイント阻害薬による pre-surgical 療法について、国内外を含む2例の報告では、いずれも IVC 塞栓および原発巣の縮小が得られ、手術リスクが軽減したと報告されている<sup>2,3)</sup>。

Okada らは、多発肺転移と横隔膜下まで進展する IVC 塞栓を伴う cT3N0M1 の左腎癌に対して、pre-surgical 療法としてイピリムマブ、ニボルマブを併用した症例を報告した<sup>2)</sup>。イピリムマブ、ニボルマブを5サイクル投与したところ、原発巣が縮小し、腫瘍塞栓は消失、肺転移も消失し、手術が施行された。摘出標本の腎病理に残存腫瘍は認めなかったと報告されている。



**Fig. 3.** Microscopic examination revealed clear cell carcinoma (a: bar = 100  $\mu$ m; b: bar = 100  $\mu$ m).



**Fig. 4.** Immunohistochemical staining of the tumors with various immunological markers: (a) CD4 staining, (b) CD8 staining, (c) PD-L1 staining, (d) PD-1 staining (bar = 100  $\mu$ m).

Labbate らは、右房流入部まで浸潤した IVC 塞栓を伴う cT3cN0M0 の左腎癌に対して pre-surgical 療法としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を 4 サイクル、その後ニボルマブ単独療法を 4 サイクル施行したところ、IVC 塞栓は肝静脈下まで縮小し、レベル IV からレベル III への低下が得られたと報告している<sup>3)</sup>。病理結果は、腫瘍内への炎症性細胞の著明な浸潤と腫瘍細胞の壊死、消失を認めている。免疫染色で CD4, CD8 陽性細胞の浸潤を認めており、われわれの症例と同様の所見であった。免疫チェックポイント阻害薬による T 細胞の活性化が影響している可能性が考えられた。

腎腫瘍組織における PD-1, PD-L1 の発現と予後を検討した報告では、腎癌細胞における PD-1, PD-L1 の発現が高いと進行性の特徴を有し、予後が悪いとされる<sup>15)</sup>。また、腎癌細胞の PD-L1 が高発現していると、分子標的薬治療への反応も悪いとされる<sup>16)</sup>。一方で、腎癌細胞の PD-L1 発現で、免疫チェックポイント阻害薬への治療効果を予測することは一定の見解を得ていない<sup>17)</sup>。そのため、治療後の腎癌細胞組織における PD-1, PD-L1 の発現が治療効果、腫瘍縮小を予測しうるかは、今後の症例蓄積が必要であると考

えられた。

本症例は肝静脈浸潤が疑われかつ横隔膜上まで達する IVC 塞栓のため、開胸を伴う高侵襲な手術が予想され、pre-surgical 療法としてアキシチニブ・ペムブロリズマブの併用療法を施行することとした。治療開始時の薬剤は、ORR (Objective response rate) と、治療効果が得られた場合の手術を視野に入れて、免疫関連有害事象 (irAE) が少ない薬剤を選択した。イピリムマブ・ニボルマブ併用療法の ORR は 39%、irAE は 35%<sup>18)</sup>、アキシチニブ・ペムブロリズマブ併用療法の ORR は 59%<sup>19)</sup>、irAE は 10.7%<sup>20)</sup>、アキシチニブ・アベルマブ併用療法の ORR は 51%、irAE は 29.4%<sup>21)</sup>と報告されている。

治療期間中の副作用については、grade 3 の食思不振と grade 3 の AST, ALT の上昇がみられたが、いずれも薬剤の中止によりすみやかに改善しており、irAE ではなく、アキシチニブによる副作用と判断し、ステロイドの投与は必要としなかった。術後の甲状腺機能低下については irAE と判断し、補充療法を行った。アキシチニブ・ペムブロリズマブ併用療法での甲状腺機能異常の発症率は 12.8%であるとの報告がなされている<sup>19)</sup>。

IVC 塞栓は治療開始後32日後にレベルⅣからレベルⅢへの退縮が得られたが, それ以降の著明な縮小は得られず, 治療効果および, 薬剤投与の副作用を総合的に考慮し, レベルⅢの段階(治療開始103日目)で手術の方針となった. 手術施行の時期については定まったものではなく, 腫瘍縮小の効果と副作用, 患者の全身状態などを踏まえて, 判断をする必要があると考えられた.

## 結 語

レベルⅣの IVC 塞栓を伴う腎癌に対し, pre-surgical 療法としてアキシチニブ・ベムプロリズマブ併用療法により, IVC 塞栓の縮小が得られ, 開胸せずに手術を施行した症例を経験した.

## 文 献

- 濱田彬弘, 山崎俊成, 根来宏光, ほか: 術前アキシチニブが有効であった下大静脈腫瘍塞栓を伴う進行性腎癌の2例. 泌尿紀要 **60**: 621-626, 2014
- Okada T, Hamamoto S, Etani T, et al.: Complete response of renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus and lung metastases after treatment with nivolumab plus ipilimumab. *Int Cancer Conf J* **13**: 88-91, 2020
- Labbate C, Hatogai K, Werntz R, et al.: Complete response of renal cell carcinoma vena cava tumor thrombus to neoadjuvant immunotherapy. *J Immunother Cancer* **7**: 66, 2019
- Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, et al.: Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol* **177**: 1703-1708, 2007
- Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, et al.: The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int* **94**: 33-41, 2004
- Okamura Y, Terakawa T, Sakamoto M, et al.: Presurgical pazopanib improves surgical outcomes for renal cell carcinoma with high-level IVC tumor thrombosis. *In Vivo* **33**: 2013-2019, 2019
- Koie T, Ohyama C, Okamoto A, et al.: Presurgical therapy with axitinib for advanced renal cell carcinoma: a case report. *BMC Research Notes* **6**: 484, 2013
- Terakawa T, Hussein AA, Bando Y, et al.: Presurgical pazopanib for renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus: a single-institution study. *Anticancer Drug* **29**: 565-571, 2018
- Ujike T, Uemura M, Kawashima A, et al.: Clinical and histopathological effects of presurgical treatment with sunitinib for renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus at a single institution. *Anticancer Drug* **27**: 1038-1043, 2016
- Sassa N, Kato M, Funahashi Y, et al.: Efficacy of pre-surgical axitinib for shrinkage of inferior vena cava thrombus in a patient with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **44**: 370-373, 2014
- Cost NG, Delacroix Jr SE, Sleeper JP, et al.: The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* **59**: 912-918, 2011
- Fukuda H, Kondo T, Takagi T, et al.: Limited benefit of targeted molecular therapy for inferior vena cava thrombus associated with renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* **22**: 767-773, 2017
- Field CA, Cotta BH, Jimenez J, et al.: Neoadjuvant sunitinib decreases inferior vena caval thrombus size and is associated with improved oncologic outcomes: a multicenter comparative analysis. *Clin Genitourin Cancer* **117**: 505-512, 2019
- Cai W, Huang J, Yuan Y, et al.: Sunitinib or sorafenib as neoadjuvant therapy may not improve the survival outcomes of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Urol Int* **101**: 391-399, 2018
- Ueda K, Suekane S, Kurose H, et al.: Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* **36**: 499e9-499e16, 2018
- Kahlmeyer A, Stöhr CG, Hartmann A, et al.: Expression of PD-1 and CTLA-4 are negative prognostic markers in renal cell carcinoma. *J Clin Med* **8**: 743, 2018
- Raimondi A, Sepe P, Zattarin E, et al.: Predictive biomarkers of response to immunotherapy in metastatic renal cell cancer. *Front Oncol* **10**: 1644, 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
- 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
- Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **21**: 1563-1573, 2020
- 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

(Received on March 16, 2021)

(Accepted on June 11, 2021)