

腎癌脳転移に対する局所療法の有効性に関する検討

山崎 泰佑, 木村 高弘, 栢野想太郎, 倉内 崇至
 伊藤 景紀, 安江 圭史, 大沼 源, 柳澤 孝文
 村上 雅哉, 山田 裕紀, 颯川 晋
 東京慈恵会医科大学泌尿器科

THE EFFECT OF LOCAL THERAPY ON BRAIN
METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA

Taisuke YAMAZAKI, Takahiro KIMURA, Sotarou KAYANO, Takashi KURAUCHI,
 Kagenori ITO, Keiji YASUE, Hajime ONUMA, Takafumi YANAGISAWA,
 Masaya MURAKAMI, Hiroki YAMADA and Shin EGAWA
The Jikei University School of Medicine

We compared brain metastasis of renal cell carcinoma (RCC) in patients who received tyrosine kinase inhibitors (TKIs); 17 received local therapy, while 16 did not. The median survival rate was 19 months in the local therapy group and 11 months in the tyrosine kinase inhibitor alone group, showing no significant difference ($p = 0.52$). Symptoms such as paralysis, headache, and dysarthria occurred due to brain metastasis. These symptoms improved in 8 out of 10 patients in the local therapy group. There were no cases of grade 3 or higher complications due to local therapy. Although local therapy did not prolong the overall survival, an improvement in symptoms was observed, suggesting that it is acceptable as palliative treatment.

(Hinyokika Kyo 67 : 521-524, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_12_521)

Key words : Renal cell carcinoma, Brain metastasis, Local therapy

緒 言

腎癌の脳転移は全腎癌患者の4~17%に認められるが、症状を認めてから発見されることが多い¹⁾。脳転移により様々な症状が出現し、未治療の場合予後は12カ月未満と報告されている²⁾。一方で脳転移に対する放射線療法後の予後の中央値は13.5カ月とされている³⁾。脳転移に対する局所療法として手術やγナイフなどが行われるが、治療が行える施設は限られている。本邦で1993~1999年までに腎癌脳転移に対しγナイフを行った42例の後ろ向き研究では80%の患者で症状の改善を認めている⁴⁾。しかし tyrosine kinase inhibitor (TKI) 時代の脳転移の治療成績はまだ十分報告されていない。今回 TKI 治療歴を有する脳転移を持つ腎癌患者に対し、脳転移への局所治療の有効性と安全性を明らかにすることを目的として、後ろ向きに検討を行った。

対象と方法

2008年4月から2019年10月までに東京慈恵会医科大学と関連病院において、TKI 使用歴のある転移性腎癌384例のうち脳転移を伴う33例(8.5%)を対象とした。そのうちの4例が脳腫瘍切除術、13例がγナイフを施行し(局所療法群)、16例がTKI 単独であった

(TKI 単独群)。生存期間、無増悪生存期間は脳転移診断時からとした。治療導入後は3カ月ごとまたは症状増悪時にCTを行った。本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を受け行われた。

有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5 (CTCAE version 5) にて評価した。統計学的解析は Graph Pad Prism 5.01 を用いて行った。2群間の比較は t 検定およびカイ二乗検定を用いた。生存期間と無増悪生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、Log-rank 検定で比較した。p<0.05 を統計学的有意差ありとした。

結 果

局所療法群(n=17)とTKI 単独群(n=16)の患者背景を Table 1 に示す。年齢の中央値は66歳で、男性が88%を占めていた。91%が原発巣切除を行っており、96%が淡明細胞型であった。脳転移診断時の他転移部位では肺転移が79%と最も多く認められた。MSKCC 分類では低リスクが21%、中間リスクが48%、高リスクが24%であった。IMDC 分類では低リスクが21%、中間リスクが45%、高リスクが27%であった。TKI 治療中に脳転移が出現したのは21例、脳転移診断後にTKIを開始したのは12例であった。両群間の患者背景においては有意差を認めなかった。

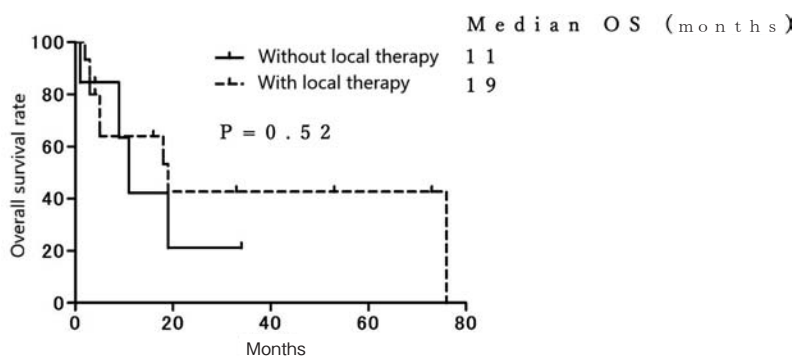
Table 1. Patient characteristics at presentation with brain metastasis

Characteristics	Only TKI (n = 16)	Local Therapy (n = 17)	P
Median age at the time of brain metastases (range)	70 (46-81)	61 (48-76)	0.37
Sex (%)			
Male	14 (88)	15 (88)	0.95
Female	2 (12)	2 (12)	
Primary tumor RESECTION (%)			
Yes	15 (94)	15 (88)	0.96
No	1 (6)	2 (12)	
Histological subtype			
Clear-cell carcinoma	14 (100)	13 (93)	0.3
Other subtypes	0	1 (7)	
Extracranial disease (%)			
Adrenal gland	1 (6)	3 (18)	
Bone	5 (31)	3 (18)	
Liver	1 (6)	0	
Lung	12 (75)	14 (82)	
Lymph node	6 (38)	5 (29)	
MSKCC risk category (%)			
Low	1 (6)	6 (35)	0.17
Intermediate	9 (56)	7 (41)	
High	5 (31)	4 (24)	
Unknown	1 (6)	0	
IMDC risk category (%)			
Low	1 (6)	6 (35)	0.14
Intermediate	8 (50)	7 (41)	
High	6 (38)	4 (24)	
Unknown	1 (6)	0	
Treatment for brain metastases			
Surgical resection	0	4 (24)	
Gamma Knife	0	13 (76)	
TKI status			
Before brain metastases	11 (69)	10 (59)	0.55
After brain metastases	5 (31)	7 (41)	
Median number of total brain metastases per patient (range)	1 (1-7)	1 (1-4)	
Median size of brain metastases (range), mm	16 (4.9-21)	19 (8-52)	
Brain metastasis site (%)			
Frontal lobe	6 (38)	7 (41)	
Parietal lobe	5 (31)	6 (35)	
Temporal lobe	7 (44)	2 (12)	
Occipital lobe	2 (13)	2 (12)	
Cerebellum	0	2 (12)	
Number of patients with symptoms (%)	11 (69)	10 (59)	

脳転移に対して局所療法を施行した群と TKI 投与単独群では生存期間に差を認めなかった ($p=0.52$) (Fig. 1). 局所療法を施行した群の生存期間の中央値は19カ月, TKI 単独群は11カ月であった. 無増悪生存期間においても差は認めなかった ($p=0.13$) (Fig. 2). 局所療法を施行した群の無増悪生存期間の中央値は11カ月, TKI 単独群は9カ月であった.

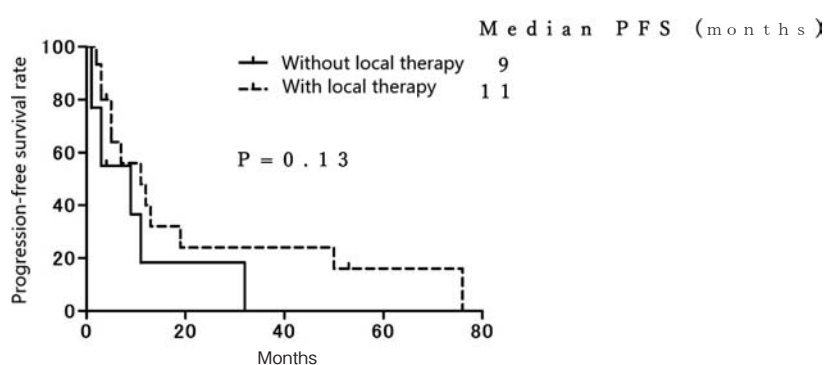
脳転移に対する局所療法では RECIST 分類に則り CR は4例, PR は4例, SD は3例, PD は2例, そ

のほかは詳細不明であった. 脳転移に対する局所療法後に最初に認めた再発臓器は脳が最も多く, 局所療法群と TKI 単独群で転移部位に差は認めなかった (Table 2). 局所療法施行群では10例に脳転移による麻痺, 頭痛, 構音障害などの症状が生じていたが, 8例で症状の改善を認めた (Table 3). TKI 単独群では11例で症状を認めていたが, 症状の改善は認めなかった. 局所療法による合併症は認めなかった.



OS: overall survival

Fig. 1. Overall survival among patients with RCC brain metastasis treated with or without local therapy.



PFS: progression-free survival

Fig. 2. Progression-free survival among patients with RCC brain metastasis treated with or without local therapy.

Table 2. First site of recurrence after local therapy

	Only TKI (n=16)	Local Therapy (n=17)	P
Brain	4 (25)	5 (29)	0.53
Lung	1 (6)	3 (18)	
None	11 (69)	9 (53)	

Table 3. Number of patients with symptoms due to brain metastasis

	Only TKI	Local therapy	
		Before therapy	After therapy
Paralysis	1	8	1
Headache	3	3	0
Dysarthria	0	2	0
Visual field defect	1	1	1
Nausea	2	1	0
Dizziness	0	1	0
Convulsion	1	0	0
Loss of appetite	1	0	0

考 察

Ippen らが報告した66例の後ろ向き研究の結果では、腎癌脳転移に対して放射線療法を施行した場合の

生存期間の中央値は17.5カ月と報告されている⁵⁾。Stenman らが報告した43例の後ろ向き研究の結果でも、腎癌脳転移に対して γ -ナイフを施行した場合の γ -ナイフ初回照射時からの生存期間の中央値は15.7カ月と報告されている⁶⁾。また、Verma らは腎癌脳転移に対して局所療法を施行した50例の生存期間は全身治療のみの33例より有意に優れていると報告している⁷⁾。しかし、当施設の生存期間の中央値は19カ月と報告とほぼ同じであったが、TKI 単独群との有意差は認めなかった。無増悪生存期間においても有意差は認めなかった。他論文と比べ新たに使用可能な薬剤が増えていることや本研究の症例数が少ないがために有意差が出なかった可能性があり、症例数を増やして今後も検討していく必要がある。局所療法を行った群も含む脳転移の患者に対してTKIを投与した場合、生存期間はTKIを投与しなかった場合と比べ有意に延長するとの報告がある(16.8 vs 7.3カ月, $p < 0.001$)⁸⁾。本研究ではすべての患者にTKIを投与しているため、生存期間に差を認めなかった可能性が示唆される。

森らは腎癌脳転移を有した26人に対して放射線療法を施行した結果、3人(12%)のみに局所再発を認め死因の大半は脳以外の遠隔転移によるものであったと

報告している⁹⁾。また、Adityaらは脳転移に対する放射線療法後の局所再発率は14.9%と報告しており、TKIを併用したとしても12カ月目の局所再発率はTKIを投与しなかった場合と比べ有意に低下しない(11.4 vs 14.5%, $p=0.11$)とも報告している⁸⁾。

本研究では局所療法後に最初に認めた新規病変は脳が最も多く、TKI単独群と差を認めなかった。局所療法後の局所再発率は29.4%、12カ月目の局所再発率は11.7%であり、12カ月目の局所再発率が他論文とほとんど差を認めなかった。

神経学的所見を有する40人に対して γ -ナイフを施行した報告では32人(80%)に症状の改善を認めた⁴⁾。当施設でも局所療法を行うことにより80%の症例で症状の改善を認めた。

脳転移に対しての放射線療法後の放射線性脳壊死は7~8%の確率で起きるといわれている^{8,10)}。Stenmanらは43例に対して γ -ナイフを施行したところ、7名に合併症を認め3例で治療を要したと報告している⁶⁾。当施設では放射線性脳壊死は起きておらず、他の合併症も起こらなかった。

本研究の結果ではTKI治療中に脳転移を診断された腎癌症例に対する局所療法は生存期間と無増悪生存期間を延長する傾向がみられたが、症例数が少ないためか有意差を認めるには至らなかった。しかし80%の症例で症状の改善もしくは一部改善していることから、脳転移による症状のある患者に関しては、quality of life (QOL)の改善目的に局所療法を施行することは検討すべきと考えられた。

本研究は少数例であるため、生存期間と無増悪生存期間に統計学的有意差を認めなかった可能性がある。また、脳転移に対する局所治療の有無に関する選択バイアスが結果に影響を与えた可能性がある。後ろ向き試験のため症状などの抽出には限界があり、両群間の患者背景に差がある可能性もある。

結 語

脳転移に対する局所療法は生存期間と無増悪生存期間は延長する傾向がみられたが、有意差を認めるには至らなかった。しかし、症状の改善を認めることからQOLの改善には効果があるため、症状を認める患者に対しては、意義がある治療と考えられた。

文 献

- 1) Sheehan JP, Sun M-H, Kondziolka D, et al.: Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg* **98**: 342-349, 2003
- 2) Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, et al.: Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* **113**: 1641-1648, 2008
- 3) Klausner G, Troussier I, Biau J, et al.: Stereotactic radiation therapy for renal cell carcinoma brain metastases in the tyrosine kinase inhibitors era: outcomes of 120 patients. *Clin Genitourin Cancer* **17**: 191-200, 2019
- 4) Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, et al.: Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *Int J Urol* **9**: 618-625, 2002
- 5) Ippen FM, Mahadevan A, Wong ET, et al.: Stereotactic radiosurgery for renal cancer brain metastasis: prognostic factors and the role of whole-brain radiation and surgical resection. *J Oncol* **19**: 1-13, 2015
- 6) Stenman M, Benmakhlouf H, Wersall P, et al.: Metastatic renal cell carcinoma to the brain: optimizing patient selection for gamma knife radiosurgery. *Acta Neurochir* **163**: 333-342, 2021
- 7) Verma J, Jonasch E, Allen PK, et al.: The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* **36**: 620-624, 2013
- 8) Juloori A, Miller JA, Parsai S, et al.: Overall survival and response to radiation and targeted therapies among patients with renal cell carcinoma brain metastases. *J Neurosurg* **132**: 188-196, 2020
- 9) Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al.: Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* **83**: 344-353, 1998
- 10) Dorre M, Martin S, Delpon G, et al.: Stereotactic radiotherapy following surgery for brain metastasis: predictive factors for local control and radionecrosis. *Cancer Radiother* **21**: 4-9, 2016

(Received on May 24, 2021)
(Accepted on August 25, 2021)