

## エトポシド, ドキソルビシン, シスプラチン, ミトタン併用療法により寛解が得られている転移性副腎皮質癌の1例

上田 翔太<sup>1</sup>, 中根 慶太<sup>1</sup>, 並木 早苗<sup>1</sup>, 竹内 康通<sup>1</sup>  
 川瀬 真<sup>1</sup>, 竹内 慎一<sup>1</sup>, 川瀬 紘太<sup>1</sup>, 中井 千愛<sup>1</sup>  
 加藤 大貴<sup>1</sup>, 高井 学<sup>1</sup>, 飯沼 光司<sup>1</sup>, 土屋 朋大<sup>1</sup>  
 宮崎 龍彦<sup>2</sup>, 古家 琢也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学大学院医学系研究科生体管理医学講座泌尿器科学分野

<sup>2</sup>岐阜大学医学部附属病院病理部

### A CASE REPORT OF A PATIENT WITH METASTATIC ADRENOCORTICAL CARCINOMA WHO RECEIVED THE COMBINATION ETOPOSIDE, DOXORUBICIN, CISPLATIN, AND MITOTANE THERAPY AND ACHIEVED REMISSION

Shota UEDA<sup>1</sup>, Keita NAKANE<sup>1</sup>, Sanae NAMIKI<sup>1</sup>, Yasumichi TAKEUCHI<sup>1</sup>,  
 Makoto KAWASE<sup>1</sup>, Shinichi TAKEUCHI<sup>1</sup>, Kota KAWASE<sup>1</sup>, Chie NAKAI<sup>1</sup>,  
 Daiki KATO<sup>1</sup>, Manabu TAKAI<sup>1</sup>, Koji IINUMA<sup>1</sup>, Tomohiro TSUCHIYA<sup>1</sup>,  
 Tatsuhiko MIYAZAKI<sup>2</sup> and Takuya KOIE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>The Department of Pathology, Gifu University School of Medicine

A 40-year-old Japanese female was referred to our institution with a high serum lactate dehydrogenase level. Computed tomography (CT) showed a large right adrenal tumor, 14 cm in size without distant metastases. The patient was clinically diagnosed with T2N0M0 adrenocortical carcinoma and underwent right adrenalectomy. The pathological diagnosis was adrenocortical carcinoma with negative surgical margin. The patient was administered mitotane for 2 years as adjuvant therapy. Subsequently, CT revealed asynchronous multiple metastases, including liver, lung, left kidney, and right acetabulum. The patient received 15 courses of EDP (a combination of etoposide, doxorubicin, and cisplatin) plus mitotane therapy, and had stable disease without new lesions.

(Hinyokika Kiyō 68 : 139-143, 2022 DOI : 10.14989/ActaUrolJap\_68\_5\_139)

**Key words :** Adrenal tumor, Adrenocortical carcinoma, Metastasis, EDP, Mitotane

### 緒 言 症 例

副腎皮質癌は100万人あたりに0.5~2.0人程度と希少な悪性腫瘍である<sup>1)</sup>。転移を認めない場合は外科的切除が標準治療として行われているが、全患者の70%は最終的に転移を来し、特に切除不能例では予後不良とされている<sup>2)</sup>。完全切除不能症例や転移を有する症例では、外科的治療に加えて、薬物療法や放射線治療などによる集学的治療が必要となる。薬物療法については、2012年に FIRM-ACT 試験にて有効性が報告された、エトポシド、ドキソルビシン、シスプラチンおよびミトタン併用療法 (EDP-mitotane) が、現在、有転移副腎皮質癌の標準治療となっている<sup>3)</sup>。

今回、転移性副腎皮質癌に対して EDP-mitotane を施行し、長期寛解が得られている1例を経験したので報告する。

患者：40歳，女性。

主 訴：無症状。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：201X年12月，検診でLDH高値を指摘され当院総合内科を受診した。腹部CTで副腎腫瘍が疑われ201X+1年1月に当科紹介受診となった。

血液生化学所見：末梢血検査では，特に異常は認めなかった。血液性化学検査では，LDHの高値を認めた (644 IU/l, 施設基準値：124~222 U/l)。内分泌学的検査では，DHEA-S (573 μg/ml, 施設基準値：23~266 μg/ml) が高値を示した一方，ACTH (2.3 pg/ml, 施設基準値：7.2~63.3 pg/ml) は低値を示した。

画像所見：腹部造影CTにて，径14cmの右副腎



**Fig. 1.** Computed tomography scan imaging showed right adrenal tumor (arrow).

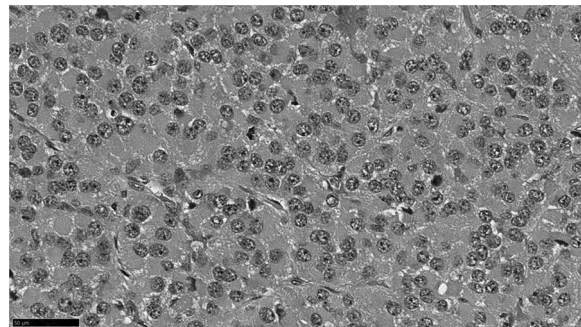
腫瘍を認めた (Fig. 1). 腫瘍は肝および下大静脈を圧排していたが、浸潤を疑わせる所見は認めなかった。また、遠隔転移、リンパ節転移所見は認めなかった。

臨床経過：ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumor) 病期分類<sup>3)</sup>に基づき、T2N0M0の副腎皮質癌と診断し、201X+1年2月、開腹による右副腎摘除術を施行した。

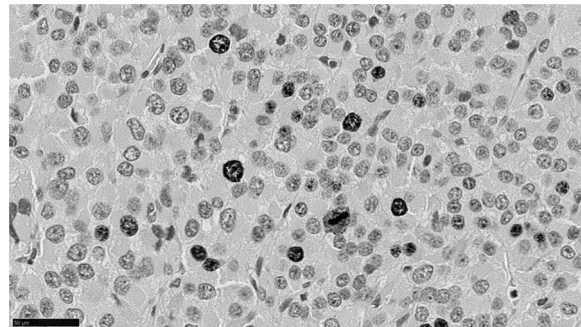
手術所見：剣状突起直下から恥骨結合上縁に至る上下腹部正中切開にて、手術を施行した。腫瘍と腎上極との間に癒着は認めず、腎は温存しえた。腫瘍頭側の展開に難渋したため、臍上レベルで横切開を加え、手術をさらに進めた。腫瘍と肝臓は線維性の癒着を認めたため一部合併切除したが、腎と接する部位に関しては浸潤を疑う所見を認めなかったため腎は温存し、腫瘍周囲は比較的容易に剥離可能であった。手術時間は356分、出血量は2,985 mlであった。術後経過は良好で、周術期合併症は特に認めなかった。術後11日目に退院となり、当院外来にて経過観察することとした。

病理組織学的所見：腫瘍中心に壊死、出血を伴う病変で、好酸性で淡明な胞体と核小体が目立つ大型核を有する腫瘍細胞が充実胞巣状に浸潤増殖していた (Fig. 2A)。Weiss criteria<sup>4)</sup> 9項目中7項目が該当し (核分裂像の亢進、異型核分裂像、好酸性細胞質、びまん性の組織構築、壊死、被膜浸潤、類洞浸潤、静脈浸潤)、Ki-67 index 10%であった (Fig. 2B)。以上より、副腎皮質癌、pT2N0M0と診断した。また切除断端は陰性であり、外科的に完全切除しえたと判断した。

術後経過：術後補助療法としてミトタン1g/日で開始し、3g/日まで増量した。ミトタンの血中濃度を測定し、14.2 μg/mlで目標血中濃度が得られていることを確認した<sup>3)</sup>。途中経過で倦怠感やふらつき、構音障害、言葉が浮かばないなどの失語症状を認めるようになり1.5g/日まで減量し、副作用の再燃に注意しながら3g/日まで再度増量し、2年間で内服を継続した。術後30カ月目に、肝臓転移を認めた (Fig. 3A)。当初



A



B

**Fig. 2.** A. Microscopic finding of the tumor showed adrenocortical carcinoma (hematoxylin and eosin staining magnification; ×400). Bar, 50 μm. B. Immunohistopathological examination of MIB-1 showed positive staining for 10% of all neoplastic cells; ×400. Bar, 50 μm.

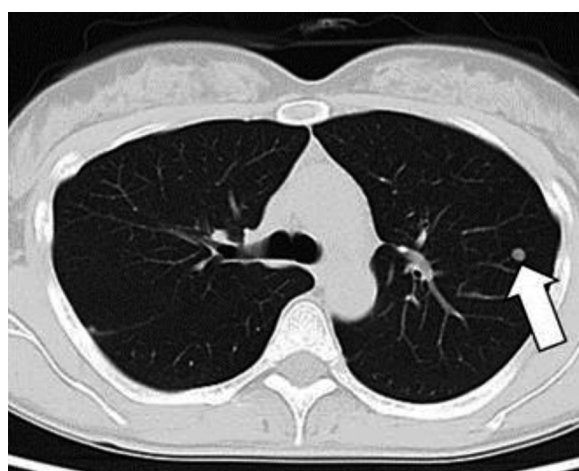
は転移巣の腫瘍径が小さかったため経過観察を行っていたが、徐々に増大してきたため、肝転移診断後4カ月目に経カテーテル的動脈化学塞栓療法を施行した。その5カ月後、胸部CTで左肺に新たな転移を認めた (Fig. 3B)。気管支鏡による生検にて副腎皮質癌の転移の診断を得たため、呼吸器外科にて左肺転移巣切除術が施行された。その2カ月後、腹部骨盤部CTにて肝転移の再発 (Fig. 4A)、左腎転移、右白蓋転移 (Fig. 4B)を認めた。右白蓋転移に対しては根治的放射線療法を施行した後、全身治療としてEDP-mitotane (エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 40 mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン 40 mg/m<sup>2</sup>、ミトタン 1.5 g/日)を開始した。EDP-mitotaneが治療抵抗性となれば、標準的な2次治療が存在しないため、Foundation One® CDxによる遺伝子検査を実施したが、治療に繋がる遺伝子変異は認めなかった。EDP-mitotane療法を11コース施行後 (EDP-mitotane 導入15カ月目)ドキソルビシンが極量に達したため、ドキソルビシンを除外したレジメンで治療を継続、現在計15コース施行したが、新規病変は認めず寛解が得られている。

## 考 察

副腎皮質癌は稀な疾患であり、発症頻度は0.5～2



A

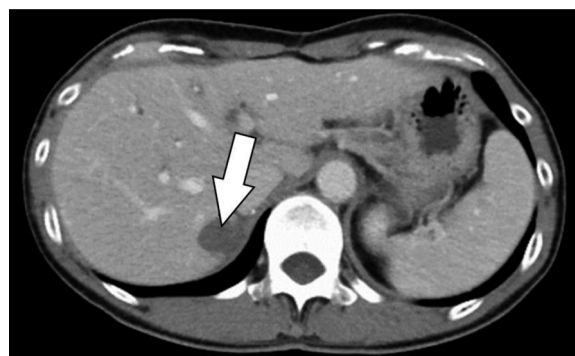


B

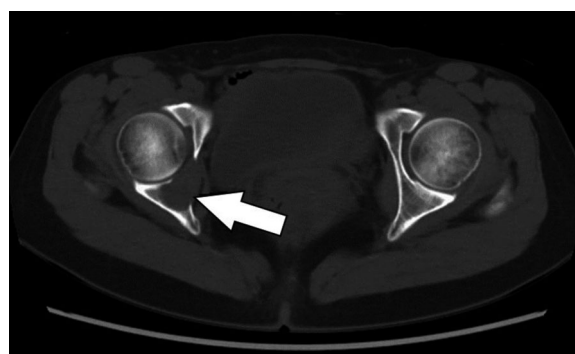
**Fig. 3.** A. Enhanced hepatic magnetic resonance imaging-diffusion weighted image showed a liver metastasis (arrow). B. CT scan imaging showed a lung metastasis (arrow).

人/100万人とされている<sup>1)</sup>。70%の症例で最終的に転移が出現し<sup>2)</sup>、かつ ENSAT 病期別 5 年生存率は、I~IV 期でそれぞれ 82, 58, 55, 18% であり<sup>5)</sup>、悪性度もきわめて高いとされている。

副腎皮質癌の標準治療は、完全切除が見込まれる症例に対しては外科的切除が原則である<sup>3)</sup>。一方、切除断端は重要な予後因子であり、長期生存を達成するためには切除断端陰性をえる必要がある<sup>6)</sup>。周囲臓器への浸潤を認める場合には、その臓器も含めた合併切除が必要なる場合もある<sup>3)</sup>。しかし、たとえ完全切除しえたとしても、その半数は再発・転移のリスクが高いと考えられており、術後補助療法としてのミトタン内服が推奨されている<sup>3)</sup>。術後補助療法に関するメタアナリシスでは、ミトタンによる術後補助療法は再発および死亡リスクを低下させると報告されており<sup>7)</sup>、ENSAT ガイドラインにおいても病期や切除断端陽性の有無および Ki-67 の陽性率に応じた、ミトタンによる術後補助療法推奨されている<sup>3)</sup>。本症例において



A



B

**Fig. 4.** A. CT scan imaging showed a liver metastasis (arrow). B. CT scan imaging showed right acetabulum metastasis (arrow).

は、肝臓の一部を併せて切除することで切除断端陰性が得られたものの、Ki-67 陽性率が高かったことから、再発リスクが高いと判断し、ミトタンの内服加療を行った。

一方、有転移副腎皮質癌に対する全身治療としては、EDP-mitotane が推奨されている<sup>8)</sup>。手術不能副腎皮質癌に対する初期治療として EDP-mitotane とストレプトゾシン、ミトタン併用療法とを比較した FIRM-ACT 試験では、EDP-mitotane 群の奏効率、無増悪生存期間の中央値および全生存期間中央値はそれぞれ 23.2%, 5.0, 14.8 カ月であった<sup>9)</sup>。ストレプトゾシン、ミトタン併用療法群に比し全生存期間において有意差を認めなかったものの、奏効率および無増悪生存期間において有意な改善を認めた<sup>9)</sup>。しかし、FIRM-ACT 試験は診断時に局所進行もしくは遠隔転移を認め根治切除術が施行できない症例が対象となっており、根治療法後の再発症例は含まれていない。佐々木の報告では術後再発に対して EDP-mitotane を投与し、最良効果として PR, SD を認めた<sup>10)</sup>。本症例においても術後再発に対して EDP-mitotane を使用し病状進行なく寛解が得られているが、術後再発に対する EDP-mitotane の大規模な臨床試験は行われておらず、確立した治療方針が示されていないのが現状である。

近年、がんゲノム研究が進み、多くの癌種において

遺伝子変異による診断, 治療法の選択, 予後の推定などが可能になって来ている<sup>11)</sup>. また次世代シーケンサーの登場により, 遺伝子変異を網羅的に解析し, 患者の治療薬や臨床試験に結び付けることを目的とした遺伝子パネル検査が盛んに行われるようになってきた. 副腎皮質癌症例においても, 現在遺伝子研究が盛んに行われている<sup>12-14)</sup>. 副腎皮質癌のほとんどは孤発性であるが, Li-Fraumeni症候群 (*TP53*) や Beckwith-Wiedemann (染色体11p15), *MEN1* 型 (*MEN1*), Lynch 症候群 (*MLH1/MSH2/MSH6/PMS2*), 家族性大腸腺腫症 (*APC*), Carney 複合 (*PRKARIA*) などの遺伝性症候群が副腎皮質癌の発症に関与していることが明らかとなっている<sup>12)</sup>. Li-Fraumeni 症候群においては, 副腎皮質癌を認めた小児例の50~80%で *TP53* の遺伝子変異がみられ<sup>13)</sup>, 成人例においては5.8%の遺伝子変異が存在すると報告されている<sup>14)</sup>.

また, 副腎皮質癌にみられる遺伝子変異も徐々に明らかになってきている<sup>15-18)</sup>. Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナル伝達経路は, 副腎を含む多くの臓器において発生学的に重要であるが,  $\beta$ -カテニンをコードする遺伝子変異は, 副腎皮質癌の約40%に認めると報告されており, その中でも Wnt/ $\beta$ -カテニン関連の腫瘍抑制遺伝子である *ZNRF3* の変異の頻度が最も高く, 21%の症例で認められると報告されている<sup>15)</sup>. Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナルを遮断するとアポトーシスが増加し, 副腎ステロイド産生が損なわれることが示されている<sup>16)</sup>. 現状では Wnt/ $\beta$ -カテニンを直接標的とすることは困難である. 一方細胞周期に関与している *CDK4* 遺伝子のコピー数異常は, 副腎皮質癌の17.9%に認め, *CDK4* を阻害する *CDKN2A* または *CDKN2B* の癌抑制遺伝子欠失は, それぞれ14.3, 10.7%認めたと報告されている<sup>17)</sup>. これらの結果から, 転移性乳癌の治療薬であるバルボシクリブやリボシクリブといった *CDK4/6* 阻害剤が, 副腎皮質癌に対する治療薬として期待されている<sup>17)</sup>.

今回の症例のパネル診断では先に述べた *CDK4*, *CDK6* の変異だけでなく, 他変異の割合が多いと報告がある *ATRX* や *BRCA1/2*, *NFI* も含めて検索されているが遺伝子変異は認めなかった<sup>12)</sup>. またマイクロサテライト不安定性は副腎皮質癌患者の4.3%にみられると報告があるが, 本症例ではマイクロサテライト不安定性はなく, 遺伝子変異量も 1 Muts/Mb と少なかった<sup>12)</sup>. Hadjadj らや Nilubol らによれば, *CDK6* や *CDK1*, *CDK2* を過剰発現している副腎皮質癌患者は, 転移, 再発の発生率が有意に高く, 全生存期間が短いとの報告がある<sup>18,19)</sup>. また副腎皮質癌患者の遺伝子変異量の中央値は 2.7 Muts/Mb で, 2.5%の患者は 20 Muts/Mb 以上認めると, 変異量が多いほど全生存期間の短縮も報告されている<sup>15,20)</sup>. 以上より,

本症例では予後不良となる *CDK* 関連遺伝子に変異を認めなかった点や遺伝子変異量が少なかった点が, EDP-mitotane で経過が良好であるものと相関しているとも考えられた.

現在副腎皮質癌に対する有効な薬物治療は確立されていないが, 海外において, ニボルマブ, イピリムマブ併用療法やペンプロリズマブ, カボザンチニブなどを用いた臨床試験が行われており, その結果が待たれるところである<sup>15)</sup>.

## 結 語

術後再発副腎皮質癌に対して EDP-mitotane を行った1例を経験した.

## 文 献

- 1) Thomas MAK, Rob HAV and Jan MVZ: Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer* **49**: 2579-2586, 2013
- 2) Glenn JA, Else T, Hughes DT, et al.: Longitudinal patterns of recurrence in patients with adrenocortical carcinoma. *Surgery* **165**: 186-195, 2019
- 3) Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al.: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* **179**: 1-46, 2018
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本内分泌学会, 日本内分泌外科学会編: 副腎腫瘍取扱い規約 2015年3月 第3版, 金原出版, 2015
- 5) Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al.: Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM classification. *Cancer* **115**: 243-250, 2009
- 6) Johanssen S, Hahner S, Saeger W, et al.: Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany. *Dtsch Arztebl Int* **107**: 885-889, 2010
- 7) Tang Y, Liu Z, Zou Z, et al.: Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*: 9362108, 2018
- 8) Terzolo M, Daffara F, Ardito A, et al.: Management of adrenal cancer: a 2013 update. *J Endocrinol Invest* **37**: 207-217, 2014
- 9) Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al.: Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Eng J Med* **366**: 2189-2197, 2012
- 10) 佐々木小百合: EDP + mitotane (Etoposide, Doxorubicin and Cisplatin + Mitotane) を施行した切除不能/進行または再発副腎皮質癌 3 例の報告.

- 癌と化療 **45** : 67-70, 2018
- 11) 加藤良平 : 遺伝子変異による甲状腺癌の再分類. 日内分泌・甲状腺外会誌 **37** : 68-77, 2020
  - 12) George A and Naris N : Current Status and Future Target Therapy in Adrenocortical Cancer. *Front Endocrinol* **12** : 613248, 2021
  - 13) Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, et al. : Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* **33** : 602-609, 2015
  - 14) Raymond VM, Else T, Everett JN, et al. : Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* **98** : 119-125, 2013
  - 15) Assie G, Letouze E, Fassnacht M, et al. : Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet* **46** : 607-612, 2014
  - 16) Leal LF, Bueno AC, Gomes DC, et al. : Inhibition of the Tcf/beta-catenin complex increases apoptosis and impairs adrenocortical tumor cell proliferation and adrenal steroidogenesis. *Oncotarget* **6** : 43016-43032, 2015
  - 17) De Martino MC, Ghuzlan AA, Aubert S, et al. : Molecular screening for a personalized treatment approach in advanced adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* **98** : 4080-4088, 2013
  - 18) Hadjadj D, Kim SJ, Denecker T, et al. : A hypothesis-driven approach identifies CDK4 and CDK6 inhibitors as candidate drugs for treatments of adrenocortical carcinomas. *Aging* **9** : 2695-2716, 2017
  - 19) Nilubol N, Boufraqueh M, Zhang L, et al. : Synergistic combination of flavopiridol and carfilzomib targets commonly dysregulated pathways in adrenocortical carcinoma and has biomarkers of response. *Oncotarget* **9** : 33030-33042, 2018
  - 20) Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. : Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* **9** : 34, 2017

(Received on September 8, 2021)

(Accepted on January 6, 2022)