

8 次治療としてスニチニブが奏効している転移性腎癌の 1 例

山崎 真実, 酒井 浩介, 清塚憲太郎
中村 千晶, 熊谷 昌俊, 上田 政克
白石 裕介, 今村 正明, 吉村 耕治
静岡県立総合病院泌尿器科

A CASE OF METASTATIC RENAL CANCER RESPONDING
TO SUNITINIB AS THE EIGHTH LINE THERAPY

Mami YAMAZAKI, Kosuke SAKAI, Kentaro KIYOZUKA,
Chiaki NAKAMURA, Masatoshi KUMAGAI, Masakatsu UEDA,
Yusuke SHIRAISHI, Masaaki IMAMURA and Koji YOSHIMURA
The Department of Urology, Shizuoka General Hospital

A 62-year-old male presenting with gross hematuria and right renal mass was referred to our Urology Department. Computed tomography revealed a right renal mass, with multiple pulmonary lesions. He underwent right nephrectomy for highly suspected renal cell carcinoma with pulmonary metastases (cT3aN0M1). The pathological diagnosis was clear cell renal cell carcinoma, pT1b. Following surgery, he was treated with multiple regimens of chemotherapy, ranging from interferon alpha, multiple tyrosine kinase inhibitors such as sorafenib, axitinib, pazopanib and cabozantinib, everolimus, and nivolumab, all of which were discontinued after its induction, either due to adverse events or progressive disease. He was finally administered Sunitinib as the 8th line “last-ditch” treatment, which resulted in significant tumor shrinkage. No disease progression has been observed 25 months after initiating sunitinib administration.

(Hinyokika Kiyo 70 : 117-122, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_5_117)

Key words : Renal cancer, Sunitinib

緒 言

近年、チロシンキナーゼ阻害剤（以降 TKI）や免疫チェックポイント阻害剤などの分子標的薬の出現により転移性腎癌の治療は大きく変化してきている。治療薬の選択は IMDC 分類に基づいて選択されるが 3 次療法以降のアルゴリズムは確立されておらず、本邦のガイドラインにおいても薬剤選択、順序について明確な規定はされていない。われわれは転移性腎癌に対し 8 次治療としてスニチニブが奏効している症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 : 62 歳, 男性
主 訴 : 肉眼的血尿
既往歴 : 特記事項なし

現病歴 : 20XX 年 4 月に肉眼的血尿を主訴に近医を受診。超音波検査で右腎下極に径 6 cm の腫瘍を認め、同年 5 月に精査加療目的に当科受診となった。

検査所見 :

血液生化学検査 : WBC 4,600/ μ l, RBC 498 $\times 10^4$ / μ l, Hb 15.1 g/dl, Plt 20.7 $\times 10^4$ / μ l, Neut 2,351, TP 7.6 g/dl, Alb 4.6 g/dl, AST 11 U/l, ALT 19 U/l, LD

153 U/l, Cre 0.59 mg/dl, UN 13 mg/dl, 補正 Ca 9.5 mg/dl, CRP 0.65 mg/dl

尿所見 : pH 5.5, 蛋白 (±), 潜血 (2+), 沈渣 (赤血球 10~19 個/HPF, 白血球 1 個/HPF)

胸腹部単純 CT 検査 : 右腎下極に早期濃染され wash out される腫瘍を認めた (Fig. 1A)。また、両側多発肺転移も認めた (Fig. 1B)。

経 過 : CT 検査から診断は腎癌多発肺転移 cT3aN0M1 となり、MSKCC リスク分類¹⁾では診断から治療まで 1 年未満の項目があてはまり intermediate risk であった。IMDC 分類でも同様に intermediate risk であった。原発巣に対して同年 6 月に腹腔鏡下右腎摘出術を施行し、病理結果は Clear cell renal cell carcinoma, G2, pT1b であった。薬物治療の経過を Fig. 2 に示す。術後 1 カ月後から転移巣に対して (Fig. 3A), まずインターフェロン α を 16 カ月施行したが肺転移増大を認め PD と判定し中止となった (Fig. 3B)。次にソラフェニブを 6 カ月投与したが肺転移増大を認め PD と判定し中止となった (Fig. 3C)。そしてアキシチニブを 9 カ月投与したが肺転移増大を認め PD と判定し中止となった (Fig. 3D)。さらにエベロリムスを 3 カ月投与したが肺臓炎を発症し中止となった (Fig. 3E)。再びアキシチニブを投与したところ肺転移の縮

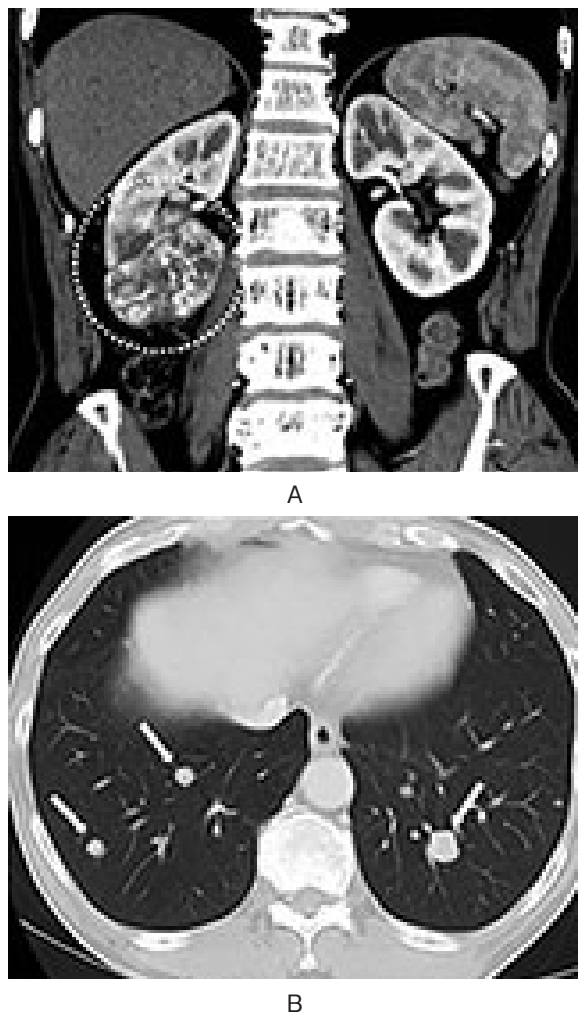


Fig. 1. Abdominal and chest computed tomography at the initial examination: (A) A tumor at the lower pole of the right kidney showed early enhancement (dotted circle). (B) There were multiple pulmonary metastases (arrows).

小を認めたが (Fig. 3F), 投与から42カ月で肺臓炎を発症し有害事象で中止となった. 次にパゾパニブを2カ月投与したが肝障害 G3 を発症し中止となった (Fig. 3G). そこでニボルマブを投与し肺転移縮小を認めたが (Fig. 3H), 8 回投与後に肺臓炎を発症し中止となった. 休薬前には, 両肺に多数の肺転移があり, 最大で 23 mm の大きさの転移巣が認められた. 休薬後, 薬剤肺炎によるすりガラス影や索状影が散在していたが, 転移巣は徐々に縮小し, パゾパニブを開始する前には 5 mm まで縮小した. 肺臓炎に対してステロイド治療を行い, 14カ月休薬し肺転移は縮小を維持していたが縦隔リンパ節増大を認めたため, パゾパニブを 200 mg/日で再開した (Fig. 4A). しかし, 投与から3カ月で縦隔リンパ節増大を認め PD と判定し中止となった (Fig. 4B). 次にカボザンチニブを10カ月投与したが縦隔リンパ節増大を認め PD と判定し中止となった (Fig. 4C).

この時点での IMDC リスク分類²⁾は診断から治療まで1年未満の項目のみがあたりは *intermediate risk* であった. スニチニブ 37.5 mg を2週投与1週休薬 (以下, 2投1休) で開始した. 投与から6カ月経過した時点で腫瘍短径が 29.7 mm から 18.4 mm に縮小した. 投与から7カ月の時点で尿蛋白 G3 を発症し, スニチニブ 37.5 mg から 25 mg を2投1休に減量した. その後スニチニブ投与開始から25カ月経過した現在でも縦隔リンパ節転移は 10.6 mm まで縮小し PR を維持している (Fig. 4D). また, 両肺野に数 mm 大の微小結節が散在しているが, いずれも CR を維持している.

考 察

転移を有する腎癌の治療は一般的に長期にわたり複

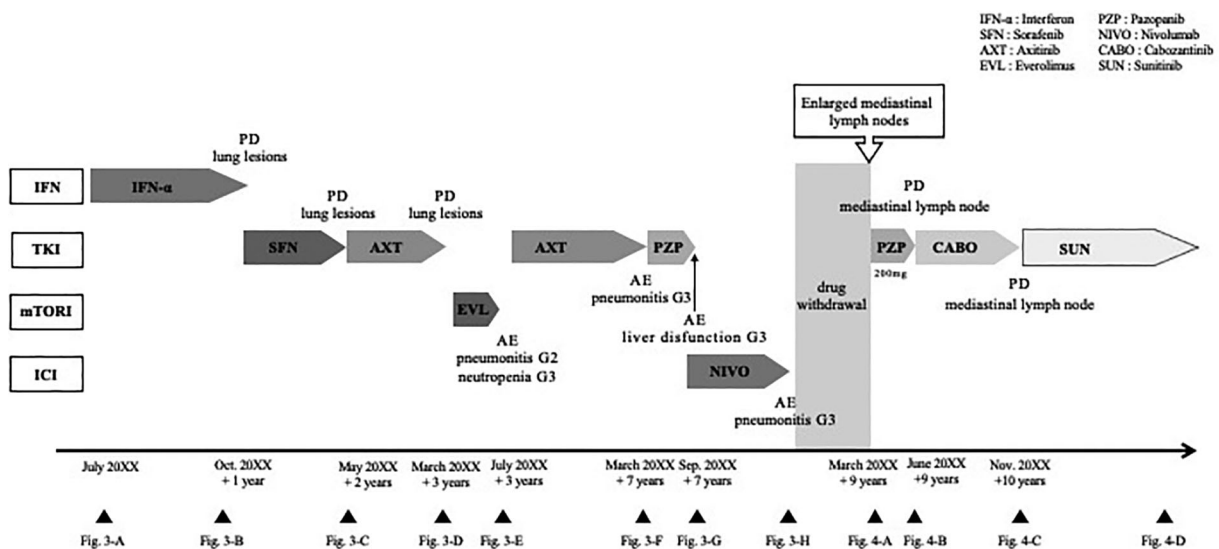


Fig. 2. The clinical course.

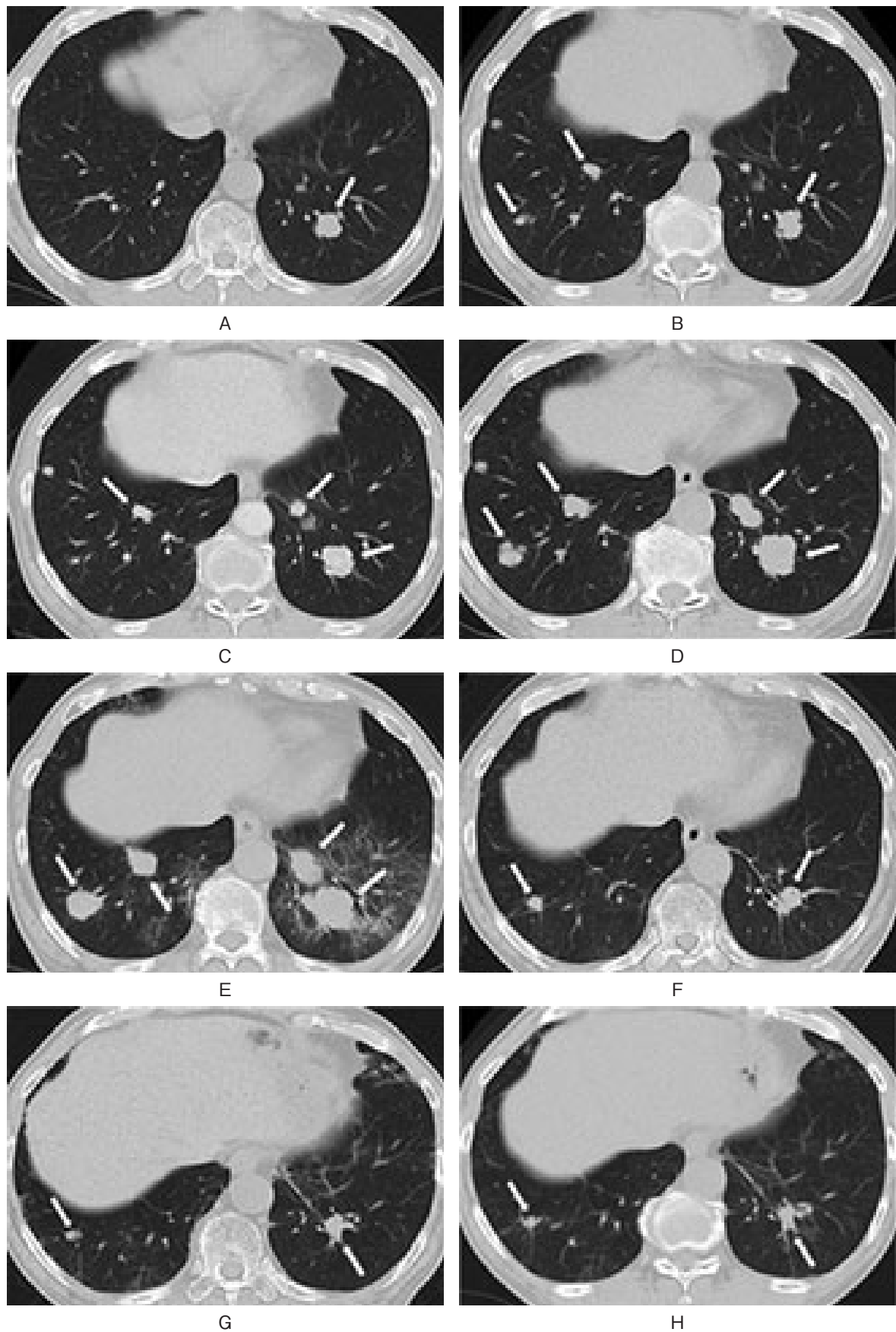


Fig. 3. Metastatic pulmonary lesions : (A) before initiation of interferon (IFN)-alpha, and after administration of (B) INF-alpha, (C) sorafenib, (D) axitinib, (E) everolimus, (F) axitinib (second time), (G) pazopanib and (H) nivolumab (arrows).



Fig. 4. CT images show the size of mediastinal lymph node metastasis, (A) before administration of pazopanib, after administration of (B) pazopanib, (C) cabozantinib, and (D) sunitinib (arrows).

数の薬剤を使用することが多い。ガイドラインではリスク分類にわけて薬剤の選択をしていく³⁾。ただし、どのリスクにおいても3次治療までしかガイドラインには記載がなく、4次治療以降は症例ごとの検討となりエビデンスレベルの高いものは存在しないため、実臨床では症例ごとに治療法を選択していく場合は多いと考えられる。本症例では診断時、肺転移のみであり、サイトカイン療法による完全奏効を期待しINF- α を選択した。2次治療薬として、INF- α による糖尿病を発症したため、mTOR阻害剤ではなくTKIが選択された。当時保険適応のあったTKIはスニチニブとソラフェニブであったが、骨髄抑制や倦怠感がより少なく患者のQOLを重視しソラフェニブが選択された。

その後、保険適応のある新たな治療薬が逐次試された。

8次治療でスニチニブが奏効したわけであるが、スニチニブによる治療効果について、TannirらはPFSが18カ月以上である患者を長期レスポンド（LTR）と定義し、その因子として、PSが良好、貧血がない、補正Ca値が正常、LDH値が正常、好中球数が正常、血小板数が正常、肝臓転移がない、骨転移がないことなどの項目を挙げている⁴⁾。本症例ではこれらすべての因子を満たしており、長期奏効に寄与しているものと考えられる。

転移性腎細胞癌（mRCC）の治療では、完治することは稀であり、IL-2や分子標的薬を使用した治療でも完全な奏効は約5%程度である。そのため、ほとん

Table. Pharmacodynamic properties of VEGFR-TKIs

Drug name	Selectivity	Generation	Potency (IC ₅₀ , nM)						Other targets
			VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3	PDGFR-β	c-Kit	FGFR-1	
Axitinib	Yes	III	0.1-0.2	0.2-0.3	0.1-0.3	1.6-1.7	1.6-1.7	231	PDGFRα
Pazopanib	Yes	II	7-15	8-30	2-47	14-215	2.4-74	14-80	PDGFRα
Cabozantinib	No	II	12.2	0.04-14.0	6	575	4.6-752	NA	c-MET, RET, AXL, FLT3, TRKB, TIE-2
Sunitinib	No	I	2-21	10-38	3-30	8-75	1-40	437-880	PDGFRα, RET, FLT3, CSF-1R
Sorafenib	No	I	9	28-90	7-20	68	68-1,862	64-580	RET, FLT3, RAF

IC₅₀: concentration required for 50% inhibition. Variations in the pharmacological potencies among VEGFR-TKIs may be due to the use of different assays and conditions (eg, inhibition of recombinant receptor tyrosine kinase activity in cell-free kinase assays or VEGF-induced phosphorylation of intracellular VEGFR in cell-based assays) (adapted from Fogli S et al. 2020).

どの治療は長期間の生存と QOL の維持を目指すものであり、無増悪期間 (PFS) が臨床試験のエンドポイントとされている⁵⁾。治療開始時の IMDC リスクの良好さや腎摘出術の実施などは PFS の長さに関連しており、肝臓転移がある場合は PFS が短くなることが報告されている⁴⁾。逐次治療が奏効する理由は不明で、最も効果的な標的薬の順序も確立されたものではなく、今後バイオマーカーの開発や個別化された治療の最適化のためにさらなる研究が必要である。

また、各 TKI にはそれぞれの特徴があることにも留意する必要がある。TKI は VEGFR-1, 2 および 3, 血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)-α および -β, c-RET, マクロファージコロニー刺激などのさまざまな受容体のシグナル伝達を阻害する多標的キナーゼ阻害剤であり、各薬剤の in vitro でのキナーゼ特異性は Table に示す通りだと報告されている⁶⁾。

例えば、VEGFR の阻害性に着目すると、これらは選択的阻害剤と非選択的阻害剤に分類され、in vitro での効力に基づいて世代ごとにグループ分けされる。VEGFR の非選択的阻害剤には、VEGFR に対する in vitro での効力が比較的低いソラフェニブ、中程度のスニチニブ、高いカボザンチニブがある。カボザンチニブは VEGFR に加えて、MET, AXL, RET, KTI および FLT3 など mRCC に関与する複数のチロシンキナーゼを標的とするため、他の VEGF-TKI とは異なる治療効果を示すと考えられる。また選択的阻害剤は、VEGFR に対する選択性を高めた薬剤で、VEGFR に対する in vitro での阻害剤活性が中程度のパゾパニブと高いアキシチニブがある。アキシチニブはスニチニブやパゾパニブと比較して、ターゲットスペクトルがより限定されており、VEGFR-1, -2, および -3 に対する親和性が高いと報告されている⁷⁾。

一方他の TKI とは異なり、スニチニブには ATP 結合部位以外に何らかの特異的な作用部位があり、他の TKI にはない強力な抗腫瘍効果を引き起こすことが報告されている⁸⁾。本症例のように他剤で効果が見ら

れない場合でも効果を示す可能性が示唆される。

mRCC 患者は中央値で 6~12 カ月以内にさまざまな TKI に対する耐性を獲得し⁹⁾、治療薬の変更を余儀なくされる。分子標的薬の治療抵抗性の機序については、血管阻害薬であれば、新生のシグナルを別の受容体を介したカスケードから受けるようになることが明らかになっており、このことはある薬剤に抵抗性になった後に異なる機序の薬剤を使用する根拠にもなっている¹⁰⁾。また、Rini らは、順次標的治療をおこなったレトロスペクティブ研究の臨床データから、腫瘍が利用可能な TKI に対して必ずしも交差耐性を獲得するとは限らないと報告している¹¹⁾。実際に Vallet らの腎癌治療を受けた患者のレトロスペクティブな研究では、4 次療法を受けた患者の 16%、5 次療法を受けた患者の 13% が部分寛解を経験し、これらは以前の治療に対する反応と無関係であったと報告している¹¹⁾。また、TKI の再投与に関する研究もいくつか報告されている。例えば、mRCC におけるスニチニブの再投与についての研究¹²⁾では、初回の治療で病状が進行していても、不可逆的な耐性と関連していないことが示唆された。また、他の標的薬治療の効果がなかった患者において、スニチニブの再投与は初回治療で効果があった患者にとって合理的であると述べている。ただし、初回治療と再投与の PFS には差があり、初回治療群には非常に良好な予後を有する患者が含まれていた可能性が考えられた。その他、アキシチニブ再投与に関する研究¹³⁾では、前述のスニチニブ再投与と同等の有効性が示されており、アキシチニブが再投与に適している可能性が示唆された。再投与の PFS の長期的な報告はないが、本症例では患者の PS が良好で、副作用も少なかったため、再投与が長期的な PFS につながったと考えられる。

これまでのところ、どの逐次療法が優れているのか示す質の高いエビデンスは存在せず、後ろ向き研究ではバイアスが多すぎて合理的な結論は得られない⁹⁾。本症例のように治療抵抗性の mRCC に対して

多種類の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の療法を受けた患者に対してそれまで試みられていない薬剤が奏効することがあり、選択肢として考慮すべきであると考ええる。

結 語

腎癌多発肺転移において8次治療としてスニチニブを投与し奏効した1例を経験した。薬物治療難治例でも治療が奏効することがあり逐次治療の継続が重要であると考ええる。

謝 辞

本論文作成にあたり貴重な文献をご提供いただいた熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学講座神波大己教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **20**: 289-296, 2002
- 2) Heng DY, Xie W, Regan MM, et al.: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* **27**: 5794-5799, 2009
- 3) Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al.: European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol* **82**: 399-410, 2022
- 4) Tannir NM, Figlin RA, Gore ME, et al.: Long-Term response to sunitinib treatment in metastatic renal cell carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Clin Genitourin Cancer* **20**:S1558-7673(17)30171-4, 2017
- 5) 富田善彦: 進行性腎細胞癌に対する分子標的薬の併用および逐次投与について. *臨泌* **66**: 33-40, 2012
- 6) Fogli S, Porta C, Del Re M, et al.: Optimizing treatment of renal cell carcinoma with VEGFR-TKIs: a comparison of clinical pharmacology and drug-drug interactions of anti-angiogenic drugs. *Cancer Treat Rev* **84**: 101966, 2020
- 7) Bukowski RM: Third generation tyrosine kinase inhibitors and their development in advanced renal cell carcinoma. *Front Oncol* **2**: 13, 2012
- 8) McTigue M, Murray BW, Chen JH, et al.: Molecular conformations, interactions, and properties associated with drug efficiency and clinical performance among VEGFR TK inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**: 18281-18289, 2012
- 9) Khattak M and Larkin J: Sequential therapy with targeted agents in metastatic renal cell carcinoma: beyond second-line and overcoming drug resistance. *World J Urol* **32**: 19-29, 2014
- 10) Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al.: Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **27**: 4462-4468, 2009
- 11) Vallet S, Pahernik S, Höfner T, et al.: Renal cancer center at the national center for tumor diseases (NCT) Heidelberg, Germany. efficacy of targeted treatment beyond third-line therapy in metastatic kidney cancer: retrospective analysis from a large-volume cancer center. *Clin Genitourin Cancer* **13**: e145-152, 2015
- 12) Oudard S, Geoffrois L, Guillot A, et al.: Clinical activity of sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma-results of the rechallenge with sunitinib in metastatic RCC (RESUME) study. *Eur J Cancer* **62**: 28-35, 2016
- 13) Suzuki K, Hara T, Terakawa T, et al.: Efficacy of axitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* **28**: 702-703, 2021

(Received on September 6, 2023)

(Accepted on January 15, 2024)