

スニチニブ再投与が奏功した転移性腎細胞癌の1例

吉永 敦史, 鎌田 成芳
草加市立病院泌尿器科

EFFICACY OF SUNITINIB RECHALLENGE IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

Atsushi YOSHINAGA and Shigeyoshi KAMATA
The Department of Urology, Souka Municipal Hospital

A 67-year-old woman underwent radical nephrectomy (clear cell carcinoma, G2>3, pT2b) for left renal cancer with pulmonary metastasis. After interferon- α treatment for 7 months, right iliac bone metastasis occurred. Pulmonary and right iliac bone metastases became larger after 4 months of first sunitinib administration. Replacement by everolimus treatment was not effective. After 6 months of sunitinib rechallenge therapy, pulmonary metastasis disappeared and right iliac bone metastasis became smaller. However, 1 month later, right costal and left femoral metastases occurred. She was kept on sunitinib treatment, and there were no changes in these metastases for 1 year. However, it was difficult to continue sunitinib treatment because of side effects, resulting in growth of metastases. Costal and femoral metastases showed a partial response to axitinib treatment given thereafter. Tyrosine kinase inhibitor rechallenge therapy had potential benefits and was tolerated in selected metastatic renal cell carcinoma patients.

(Hinyokika Kyo 61 : 201-205, 2015)

Key word : Metastatic renal cell carcinoma, Sunitinib rechallenge, Axitinib

緒 言

分子標的薬剤により転移性腎細胞癌 (mRCC) の予後も改善されてきている。一方でその投与手順についても様々であることや副作用のために継続できないなどの問題点がある。今回われわれは mRCC に対してスニチニブの再投与およびアキシチニブが奏功した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 67歳, 女性
既往歴 : 糖尿病, 高血圧
現病歴 : 腎機能障害の精査にて左腎腫瘍を指摘され

当科受診し, 左腎癌 cT2bN0M1 (PUL) の診断で左腎摘除術を施行した (clear cell carcinoma, G2>3, pT2b)。なおMemorial Sloan-Kettering Cancer Center によるリスク分類は intermediate であった。術後14日で天然型インターフェロン α 300万単位週2回投与を行った。術後8カ月で肺転移は9×6 mm と変化は見られなかったが, 大きさ19×15 mm の右腸骨転移が出現した。ソラフェニブ 800 mg/日投与を開始したが, 1カ月で薬疹が出現。休薬後ソラフェニブ 400 mg/日で再開したが薬疹のため継続できず, 術後1年でスニチニブ投与開始となった。

画像所見 : CT 検査において, 右肺に大きさ11×7 mm の転移巣が出現し, 術前より存在した左肺転移巣

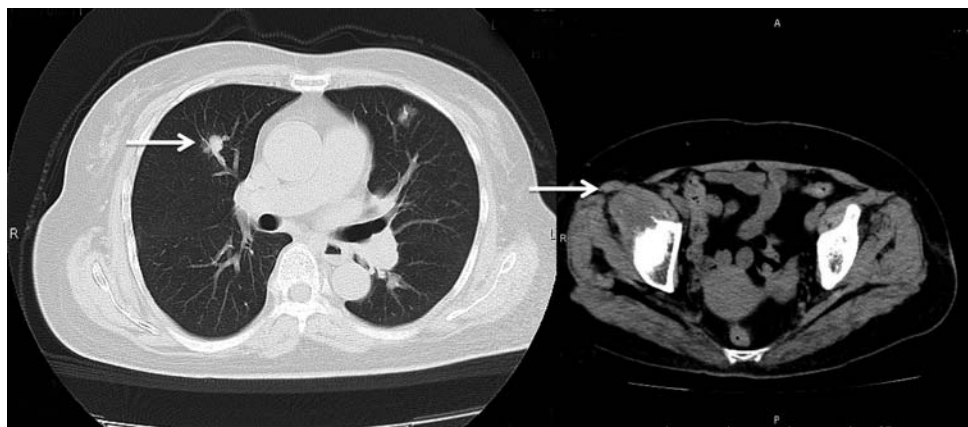


Fig. 1. CT showed pulmonary (A) and right iliac metastasis (B) before first sunitinib therapy.

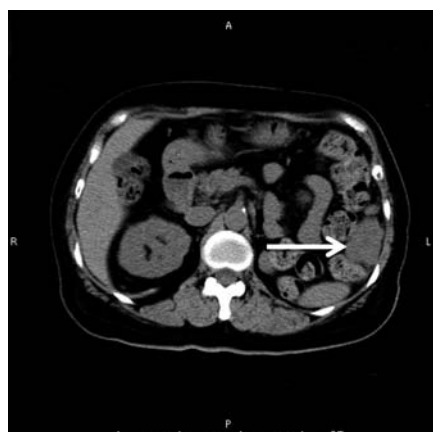
は 11×8 mm へ、また右腸骨転移巣も 54×44 mm へ増大した (Fig. 1).

臨床経過: スニチニブ 25 mg/日の投与を開始した。投与開始 2 カ月後では増大傾向はみられなかったが、4 カ月後右肺転移巣は 17×14 mm へ、右腸骨転移巣は 59×47 mm へ増大した。食思不振および血小板低下のため、スニチニブ投与は 4 投 3 休、4 投 6 休、2 投 3 休と不規則となった。術後 1 年 5 カ月でエベロリムス 10 mg/日に変更するも、その 1 カ月後胸部 CT

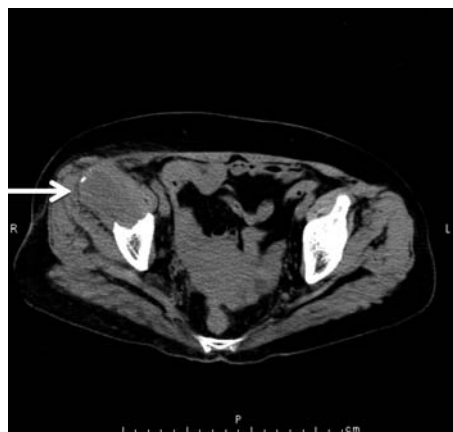
にて間質性陰影が出現したため休薬。所見改善後エベロリムス 5 mg/日で再開したが、右肺転移巣 (23×17 および 20×12 mm) および右腸骨転移巣 (60×50 mm) はともに増大し、新たに 43×27 mm の腹腔内転移が出現した (Fig. 2)。右臀部痛も出現したため疼痛コントロール目的で右腸骨転移巣へ放射線外照射 30 Gy を施行した。術後 1 年 8 カ月で疼痛緩和に伴い PS が改善したところでスニチニブ 25 mg/日再投与を開始 (3 投 3 休、3 投 6 休、3 投 5 休) し、6 カ月で



A



B



C

Fig. 2. CT showed pulmonary (A), intraperitoneal (B) and right iliac metastasis (C) after everolimus therapy.



A



B



C

Fig. 3. CT showed pulmonary (A), intraperitoneal (B) and right iliac metastasis (C) after 6 months of sunitinib rechallenging therapy.

肺転移巣はほぼ消失し、腹腔内転移は 17×11 mm, 右腸骨転移巣は 44×24 mm へと縮小した (Fig. 3). しかしながら再投与4コース目, 1週間内服したところで食思不振強く, スニチニブの継続ができなくなり, 1カ月後に左大腿骨 (29×11 mm) および右肋骨転移 (23×11 mm) が出現したため, 術後2年3カ月目両部位に放射線外照射 30 Gy を施行した. スニチニブ 25 mg/日の投与継続は困難と判断し薬剤の変更も考慮したが, 患者希望もありスニチニブ 12.5 mg/日へ減量することで投与継続可能となった. 8カ月間投与 (2投4休, 4投5休, 4投4休, 4投6休, 2投3休, 3投3休, 4投4休, 2投3休) し, 右腸骨転移はほぼ寛解状態となり, 右肋骨および左大腿骨転移も増大傾向なく経過した. 術後3年4カ月目になり, 食思不振が再度強くスニチニブ継続困難となり (1投3休, 1投5休), 左大腿骨転移の増大に伴い病的骨折が生じ, 右肋骨転移も 58×25 mm へと増大した (Fig. 4). 当院整形外科にて髄内釘手術施行し, 術後3年6カ月左大腿骨転移の増大のためアキシチニブ 4 mg/日投与を開始となった. 術後4年2カ月の現在, アキシチニブの継続投与を行い, 左大腿骨転移は髄内釘のため評価できないが, 右肋骨転移は 33×13



Fig. 4. CT showed costal metastasis before axitinib.

mm へ, 腹腔内転移は 5×4 mm へと縮小し, 肺転移は再燃なく, 右腸骨転移もほぼ消失している (Fig. 5, 6).

考 察

近年, 分子標的薬剤の登場により腎細胞癌の治療は大きく変貌してきており, チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) は従来の免疫療法に比べ, その効果は改善さ

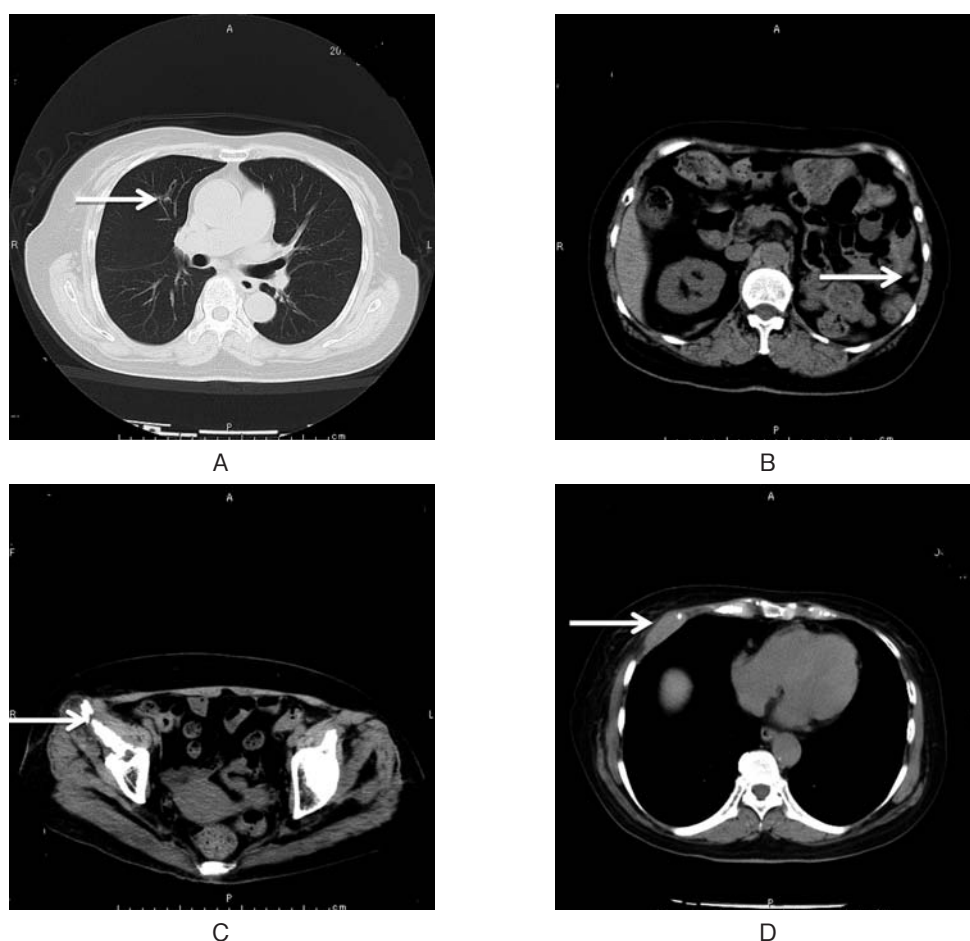


Fig. 5. CT showed pulmonary (A), intraperitoneal (B), right iliac (C) and costal metastasis (D) after 6 months of axitinib therapy.

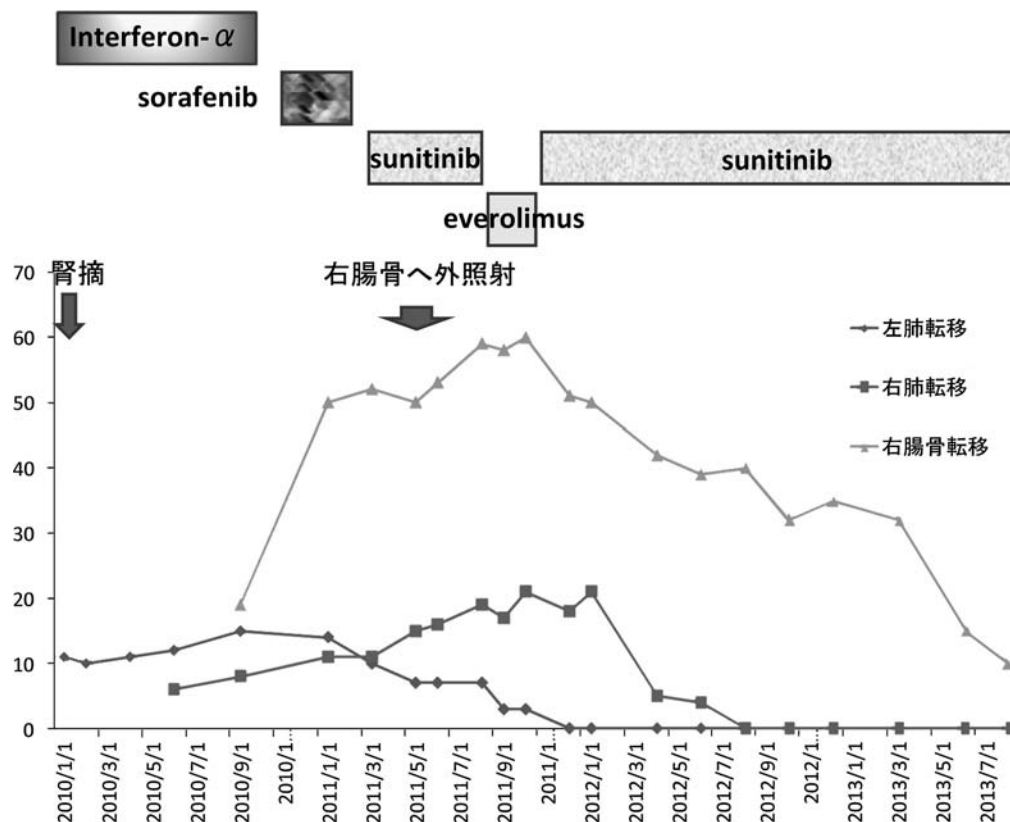


Fig. 6. Process of tumor size in sunitinib rechallenge therapy.

れてきている。

腎細胞癌の薬物療法について2011年の腎癌診療ガイドラインで分子標的治療は推奨されているが、複数の薬剤の投与順序については触れていない¹⁾。EAU ガイドラインでは第1選択薬としてスニチニブやベバシズマブなどを、第2選択薬としてソラフェニブやエベロリムスを推奨しているが²⁾、いまだ複数の分子標的薬の選択順序や併用法については不明の点が多い。

また TKI 再投与に関しては、初回投与の効果が不十分となっても再度 SD 以上の効果が得られるという報告がある。Nozawa らはソラフェニブの再投与を行った12例について検討しており、初回ソラフェニブ投与における best response は、PR 2 例、SD 8 例、PD 1 例、評価不能 1 例であり、intervening treatment ではスニチニブ 6 例、エベロリムス 3 例、その他 3 例が行われ、再投与後の best response は SD 8 例、PD 3 例、評価不能 1 例であった³⁾。また Zama らはスニチニブの再投与を行った23例について検討しており、初回のスニチニブ投与における best response は、PR 15 例、SD 7 例、PD 1 例であり、intervening treatment では TKI 6 例、mTOR 阻害剤 (mTORi) 3 例、TKI+mTORi 6 例、その他12例が行われ、再投与の best response は PR 5 例、SD 16 例、PD 2 例であった⁴⁾。TKI 再投与が奏功する機序については、腫瘍細胞の TKI 抵抗性が一時的なものであり、時間が経過

することで治療への感受性が回復することや、作用機序の異なる薬剤に暴露されることで治療への感受性が再度もたらされることなどが考えられている⁵⁾。自験例もスニチニブの再投与を行うことで肺、腹腔内、右腸骨転移は CR~PR が得られたが、スニチニブ再投与を行うにあたって、右腸骨に放射線照射を行うことで、疼痛が緩和され、PS が改善し、スニチニブの再投与およびその継続が可能となったと思われる。

一方でスニチニブの投与方法について、原法では 50 mg/日の 4 投 2 休となっているが、実際副作用の観点から継続することは困難ことが多い。それらの問題点を解決すべく、副作用を少なく、より長期間継続させるための様々な方法がとられている。Kondo⁶⁾ らおよび Najjar ら⁷⁾ は 2 投 1 休を従来の 4 投 2 休と比較し副作用を抑え、より長く投与することができ、治療効果も遜色ない結果が得られたと報告している。自験例は血小板低下や食欲低下などの副作用のため非常に不規則な投与しかできなかった。再投与後 PR~CR が得られたが、その後休薬期間が長くなり、新たな転移が出現した。2 投 1 休などの方法で投与継続ができていれば病的骨折を回避できたかもしれない。

TKI の出現により mRCC の予後は改善されている一方で副作用も強く、いかに継続していくか、どのタイミングで薬剤を変更するか今後の知見の集積が望まれる。

結 語

スニチニブ再投与が奏功した転移性腎細胞癌の1例について報告した。TKIの出現により転移性腎細胞癌の予後は改善されている。一方で副作用も強く、薬剤の選択や投与法を工夫して、いかに継続していくかが重要なポイントであると思われた。

本論文の要旨は第77回日本泌尿器科学会東部総会にて発表した。

文 献

- 1) 腎癌診療ガイドライン 2011年 日本泌尿器科学会編 : 66-75, 2011
- 2) Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, et al. : Guidelines on renal cell carcinoma. EAU ガイドライン : 38, 2010
- 3) Nozawa M, Yamamoto Y, Minmi T, et al. : Sorafenib rechallenge in patients with metastatic renal cell carcinoma.

BJU Int **110** : 228-234, 2012

- 4) Zama IN, Hutson TE, Elson P, et al. : Sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma. Cancer **116** : 5400-5406, 2010
- 5) Grunwald V, Weikert S, Seidel C, et al. : Efficacy of sunitinib re-exposure after failure of an mTORi inhibitor in patients with metastatic RCC. Onkologie **34** : 310-314, 2011
- 6) Kondo T, Takagi T, Kobayashi H, et al. : Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma-comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off. Jpn J Clin Oncol **44** : 270-277, 2013
- 7) Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al. : A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer **50** : 1084-1089, 2014

(Received on June 23, 2014)

(Accepted on January 23, 2015/