

腎癌副腎転移に対して術前スニチニブ投与が奏功した 1 例

井上 貴昭, 室田 卓之, 増田 朋子, 西田 晃久

川喜多繁誠, 木下 秀文, 松田 公志

関西医科大学泌尿器外科

PRE- SURGICAL THERAPY WITH SUNITINIB FOR ADRENAL METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA : A CASE REPORT

Takaaki INOUE, Takashi MUROTA, Tomoko MASUDA, Teruhisa NISHIDA,

Shigenari KAWAKITA, Hidefumi KINOSHITA and Tadashi MATSUDA

The Department of Urology and Andrology, Kansai Medical University

A 60-year-old woman received a right radical nephrectomy for a right renal cell carcinoma (8.5×5.4 cm), cT2N0M0, in August 2000. The histopathological findings revealed a clear cell carcinoma, pT2, grade 1, INFα, v (-). She was started on interferon α (sumiferon : 300 IU) because of an adrenal metastasis from the renal cell carcinoma in August 2008. However, the tumor gradually enlarged and there was a potential to infiltrate the pancreatic body-tail. Therefore, we began the administration of sunitinib for pre-surgical therapy in June 2010, because she had a good performance status, no metastasis to other organs except for the left adrenal gland, and the passage of eight years from the time of resection of the primary origin tumor. She had a good response to therapy, which shrank the tumor by 40% (partial response). Therefore we performed a left adrenalectomy in June 2011. The histopathological findings revealed a metastatic renal cell carcinoma. We stopped the administration of after the operation sunitinib after the operation. She has since preserved her quality of life without any recurrence for 19 months.

(Hinyokika Kiyo 59 : 573-577, 2013)

Key words : Pre-surgical therapy, Metastatic renal cell carcinoma

緒 言

近年、転移性または局所進行性腎癌に対する治療法は分子標的薬の導入により大きく変化してきている。これら分子標的薬は強い抗腫瘍効果をもつため、サイトカイン療法が主体であった時代と比べ術前治療 (pre-surgical therapy) としての効果も期待される¹⁾。今回、われわれは腎癌術後に膀胱尾部への直接浸潤を疑う転移性副腎腫瘍を認めた患者に術前スニチニブ療法が奏功し切除可能となった症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 60歳, 女性

既往歴 : 高血圧, 胆石

家族歴 : 特記すべきことなし

生活歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2000年 8 月, 50歳の時に 8.5×5.4 cm の右腎腫瘍 (cT2N0M0) に対して根治的腎摘除, 同側副腎摘除を施行した。病理結果は RCC, clear cell carcinoma, pT2, grade 1, INFα, v (-) であった。その後, 2008年 5 月, 58歳の時に子宮・左卵巣に腫瘍を認め婦人科にて子宮摘除, 左卵巣摘除を施行した。病理

結果は metastatic-RCC (mRCC) であった。同年 8 月の CT で左副腎腫瘍を指摘されるも徐々に増大傾向を認め、画像所見から転移性副腎腫瘍と診断しインターフェロン α (スミフェロン : 300万単位×3回/週) を 2008年 9 月から開始し 2010年 5 月まで継続するも、左副腎腫瘍はさらに増大を認めたため 2010年 6 月にスニチニブ導入のため入院となった。

入院時現症 : 体温 36.6°C, 血圧 140/73 mmHg, 脈拍 78回, ECOG Performance Status (PS) : 0, その他大きな異常なし。

入院時血液生化学所見 : RBC 382×10⁴/μl, Hb 11.5 g/dl, PLT 17.5×10⁴/μl, Cre 0.59 mg/dl, eGFR 79 ml/min, 補正 Ca 9.2 mg/dl, Alb 3.5 g/dl, LDH 167 U/l, CRP 0.025 mg/dl。

入院時画像所見 : 造影 CT 上, 左副腎に内部壊死状で辺縁造影効果を示す 8.1 cm×4.5 cm の腫瘍を認めた。腫瘍は腎茎部に近接し膀胱尾部に直接浸潤を疑う所見を認めた。また左副腎以外の他臓器への遠隔転移は認めなかった (Fig. 1)。

入院後臨床経過 : 画像所見から転移性左副腎腫瘍 (MSKCC-risk 分類 : favorable) と診断した。われわれは患者の年齢が比較的若く, PS が良好であること, 他臓器への転移を認めないこと, そして原発巣摘除か



Fig. 1. The arrow show the metastatic left adrenal tumor from the RCC before the administration of sunitinib.

ら転移巣出現までに8年間経過していることより転移巣切除の方針とした。しかし画像上、腫瘍の腓体尾部への直接浸潤を疑う所見を認めたため、場合によっては腓体尾部の合併切除の可能性もあり、患者にインフォームド Consent の上、手術療法を考慮した術前治療 (pre-surgical therapy) として2010年6月からスニチニブ 50 mg/day (4投2休) を開始した。投与13日目 (day 13) に 38.5°C の発熱を認め、day 15 には T-Bil 6.4 mg/dl, GOT 248 U/l, GPT 213 U/l と grade 3 の肝機能障害, WBC 1,800/ μ l と grade 3 の白血球減少, PLT 2.9×10^4 / μ l と grade 3 の血小板減少を認めたためスニチニブの投与を中止した。投与中止により徐々に副作用は改善したため (中止期間: 10日), 2010年7月からスニチニブ 25 mg/day (2投1休) で投与を再開するも大きな副作用を認めないため一旦退院し外来にて加療継続とした。

退院後臨床経過: 2010年8月の CT で左副腎腫瘍は投与前に比べ20%の縮小を認めたため、スニチニブ 25 mg/day を継続した。しかし、11月の CT では縮小を認めなかったため、スニチニブ 37.5 mg/day (2投1休) へ増量し投与を継続した (Fig. 2)。増量の影響



Fig. 2. The arrow show the metastatic left adrenal tumor from the RCC after 2 months of sunitinib therapy.

により血圧の上昇を認めたが Ca 阻害薬であるニフェジピン (アダラート CR: 20 mg) の追加にてコントロール可能であり、それ以外の副作用は認めなかった。2011年1月の CT で腫瘍は30%の縮小を認め、3月の CT ではさらに縮小し、腫瘍サイズは投与前に比べ40% (PR: partial response) 縮小した (Fig. 3)。それにより腫瘍と腓体尾部との境界が明瞭化したため手術可能と判断した。われわれはスニチニブによる腫瘍縮小効果をさらに期待し2カ月間の投与を継続したが、それ以上の腫瘍の縮小は得られなかったため、2011年6月に左転移性副腎腫瘍に対して開放左副腎摘除を施行した。またスニチニブは手術7日前から中止した (Fig. 4 推移と副作用)。

手術所見: 腹部正中切開にて開腹し、下行結腸を Told 白線から脱転, Gerota 筋膜につつまれた左腎, 副腎腫瘍を確認した。剥離の際、小さな血管もこまめに凝固することを心がけ手術を施行した。特に癒着が強く、出血しやすいという印象はなかった。腎茎部を確認し Gerota 筋膜を開放, 腎静脈・副腎静脈を剥離, 展開し副腎静脈を切離した。次に腓尾部と腫瘍の間をていねいに剥離し、さらに腫瘍背側の腸腰筋を確認し、腫瘍周囲の組織を凝固切離し腫瘍を摘除した。術



Fig. 3. The arrows show the metastatic left adrenal tumor from the RCC after 9 months of sunitinib therapy.



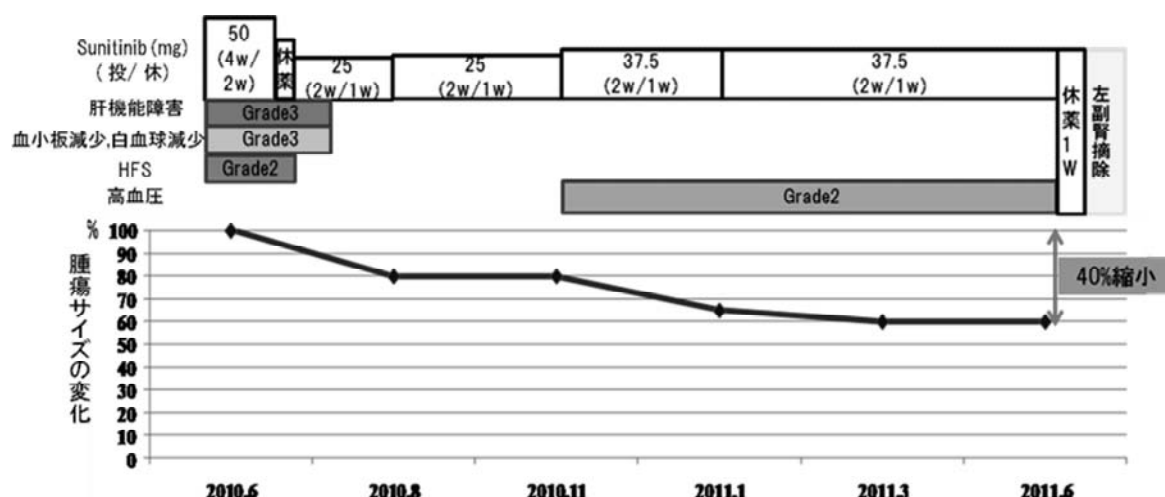


Fig. 4. The table summarizes the patients' clinical course in terms of tumor size, adverse effects and dosage of sunitinib.

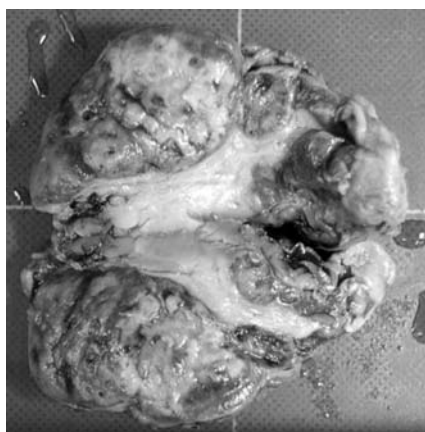


Fig. 5. Macroscopic findings of the tumor. The tumor included diffuse solid tubercles.

中正常副腎は確認できなかった。手術時間は3時間25分、出血量は160 mlであり術中の合併症は特に認めなかった。また術中にステロイド補充を行った。

摘出標本：組織の断面は黄色調で部分的に壊死を伴い、いくつかの充実性結節が散在していた (Fig. 5)。

病理学的診断：腫瘍細胞は淡明な多稜形の原形質を有している。核は細胞の中心に位置し、核は類円形で小型であり、腎明細胞癌の組織形態を呈している。また腫瘍細胞が脱落し、成熟した線維細胞に置換されている部分が散見される (Fig. 6)。

術後経過：術後経過は良好であり特に合併症は認めず術後12日目に退院となった。退院後、スニチニブの投与は行わず、現在経口でハイドロコルチゾン（コートリル）10 mg を朝に2 T、夕に0.5 Tの補充を継続している。術後19カ月経過するも再発は認めていない。

考 察

腎癌と診断された患者のおよそ30~40%は同時また

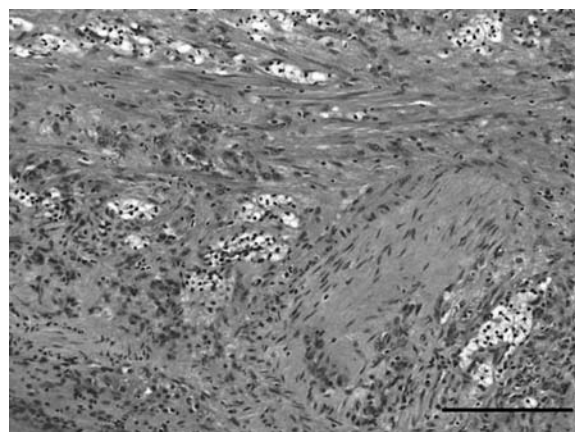


Fig. 6. Histopathological findings at the center of the tumor revealed that it consisted of some clear cells and many mature fibroblasts with collagen fibers.

は異時性に転移性病変を生じるとされる。転移巣を有する腎癌患者に対するインターフェロン α やインターロイキンIIなどのサイトカイン療法は稀に complete remission (CR) となる症例があるものの、一般的に response rate は10~15%と低く効果的ではない。そのため転移巣を有する腎癌患者の予後は10~12カ月と予後不良である²⁾。しかし、中には転移巣を外科的に切除することで長期生存が得られる患者も存在することが知られている。1939年に Barney らが最初に腎癌の転移性肺腫瘍を切除したことを報告して以来60年以上の間、転移巣切除は限られた患者に施行されてきた³⁾。転移巣切除の適応に関しては、①患者の performance status が良いこと、②転移巣の完全切除が可能であること、③原発巣摘除から転移巣の出現までの期間が2年以上など、特に転移巣が肺、副腎の場合が最も適した手術適応であるとされている⁴⁾。Pogrebniak らは腎癌の肺転移を認める患者23症例のうち、切除が

可能であった場合の平均生存期間は49カ月、切除ができなかった場合の平均生存期間は16カ月と切除が可能であった方が長期生存を得ることができることを報告した⁵⁾。同様に Murthy らは肺切除を施行した92例の完全切除例 (63例) と不完全切除例の5年生存率はそれぞれ45, 8%であったと報告しており、転移巣を完全に切除することが重要な予後因子となる⁶⁾。さらに Kavolius らは転移巣切除を行った278人の予後因子について検討しており5年生存率は転移巣が孤立性の方が多発性であった場合よりも良好であり (54% vs 29%), 患者年齢が60歳以内のほうが良好であったと報告している (49% vs 35%)⁷⁾。本症例においては、患者は60歳と比較的若く、PS も良好、原発巣摘除から転移巣の出現まで8年経過をしていること、そして左副腎以外への転移性病変を認めないことより転移巣切除の適応があると判断した。しかし画像上、腫瘍は睪体尾部に直接浸潤している可能性があり、完全切除のためには睪体尾部の合併切除が必要となることも考えられた。そのため、われわれはできる限り臓器合併切除を避けるために、分子標的薬 (sunitinib) による腫瘍縮小効果を期待し術前治療を行った。

近年、転移性または局所進行性腎癌に対する治療法は分子標的薬の導入により大きく変化してきている。これら分子標的薬はサイトカイン療法に比べ、強い抗腫瘍効果をもつため切除不能な局所進行性腎癌、下大静脈腫瘍塞栓をもつ腎癌患者の down-staging, 単腎患者や両側性の腎癌の場合に腎温存を目的とした術前治療としての効果も期待される^{1,8)}。Hellenthal らは20例の局所または転移性淡明細胞癌と診断された患者に対して、腎摘除施行前に sunitinib 37.5 mg を3カ月間投与したところ、20例中17例 (85%) で腫瘍径が縮小し (中央値-27.9%), そのうち cT1b となった8例の患者に対して腹腔鏡下腎部分切除を施行し、その手術に関連した合併症はなかったと報告している。Karakiewicz らは心房内に達する腫瘍塞栓の症例に対して術前に sunitinib を投与し down-stage することで安全に切除が可能であったと報告しており、分子標的薬の術前投与は効果的で、かつ安全であるとしている^{9,10)}。また Powles らは転移性淡明細胞腎癌患者に対し、腎摘除施行前に sunitinib 50 mg を2コース (19例)、3コース (33例) 投与する第Ⅱ相試験を行い、38例 (78%) の患者に clinical benefit を認め、腫瘍縮小中央値は12%で、37例 (70%) の患者で腎摘除を施行したが、22%の患者は PD となり、死亡1例を含めて手術関連合併症を10例 (27%) に認めたと報告し、Thomas らは原発巣切除不能腎癌患者あるいは腎部分切除が不可能な両側腎癌患者19例に対し、sunitinib 50 mg の術前投与を行い partial response (PR) 2例 (11%), stable disease (SD) 7例 (37%), PD10例

(53%) であったと報告している^{11,12)}。このように分子標的薬の術前投与で恩恵を受ける症例が存在するのは確かであるが、周術期の合併症が重篤化する症例や投与中に PD となる症例もあるため慎重な患者選択が必要である。現段階において術前投与するおのこの薬剤がどのような症例に対して有用なのか明確ではなく、さらに術前投与する薬剤の投与量や、その投与期間、そして術前休薬期間など今後の検討が必要とされる。

本症例は、術前に sunitinib を約12カ月投与することにより PR となり他臓器の損傷なく腫瘍を完全に切除し CR をえることができた。しかし、一旦 CR となった患者において治療を継続するべきなのかどうかは明確ではない。Albiges らは分子標的薬のみを投与し CR となった36症例と分子標的薬+局所治療を施行し CR となった28症例を retrospective に検討している。分子標的薬のみで CR となった36症例のうち投薬を中止したのは28症例、そのうち17症例 (61%) は CR のままであった (平均観察期間255日)。また分子標的薬+局所治療で CR となった28症例のうち投薬を中止したのは25症例、そのうち12症例 (48%) は CR のままであった (平均観察期間322日) と報告している¹³⁾。このように CR となった症例において投薬を中止することで副作用などの心配がなくなり QOL が改善できること、コストが軽減できるなどの良い面がある一方で、癌細胞の再増殖、新病変の出現、リバウンド現象による病勢の悪化など投薬を中止することで不利益を受ける可能性もある。本症例においては術後 sunitinib の投与を中止し、現在までに19カ月間再発は認めておらず患者の QOL を維持することができており、CR 後に投薬を中止することが有益な症例であったと考えている。今後、一旦 CR となった患者においてどのような症例で再発の危険性が少なく投薬中止が可能であるのかなどを検討する必要がある。

結 語

腎癌術後に睪体尾部への直接浸潤を疑う転移性副腎腫瘍を認めた患者に術前スニチニブ療法が奏功し切除可能となった症例を経験した。術後より分子標的薬は中止し、現在19カ月経過するも再発は認めず患者の QOL を改善することができた。

なお本論文の要旨は第221回日本泌尿器科関西地方会において発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会：腎癌診療ガイドライン，第2版，金原出版，東京，2011
- 2) Russo P: Multi-modal treatment for metastatic renal

- cancer : the role of surgery. *World J Urol* **28** : 295-301, 2010
- 3) Barney JD : Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung : cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol* **42** : 269-276, 1939
 - 4) Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, et al. : Metastasectomy in renal cell carcinoma : a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* **35** : 197-203, 1999
 - 5) Pogrebniak HW, Haas G, Linehan WM, et al. : Renal cell carcinoma ; resection of solitary and multiple metastases. *Ann Thorac Surg* **54** : 33-38, 1992
 - 6) Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. : Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma ? *Ann Thorac Surg* **79** : 996-1003, 2005
 - 7) Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. : Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **16** : 2261-2266, 1998
 - 8) Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. : Presurgical targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma : clinical results and histopathological therapeutic effects. *Jpn J Clin Oncol* **40** : 1173-1179, 2010
 - 9) Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, et al. : Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* **184** : 859-864, 2010
 - 10) Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. : Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* **53** : 845-848, 2008
 - 11) Powles T, Kayani I, Blank C, et al. : The safety and efficacy of sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol* **22** : 1041-1047, 2011
 - 12) Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. : Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* **181** : 518-523, 2009
 - 13) Albiges L, Oudard S, Negrier S, et al. : Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **30** : 482-487, 2012
- (Received on February 21, 2013)
(Accepted on May 10, 2013)