

副作用状況に合わせた Sunitinib 投与により Complete Response を得ることができた 腎細胞癌多発肺転移の 1 例

金 伯士¹, 小路 直¹, 臼井 幸男²

長田 恵弘¹, 寺地 敏郎², 内田 豊昭¹

¹東海大学医学部附属八王子病院泌尿器科, ²東海大学医学部外科学系泌尿器科学

A CASE OF COMPLETE RESPONSE OF MULTIPLE LUNG METASTASES OF RENAL CELL CARCINOMA WITH THE FLEXIBLE ADMINISTRATION OF SUNITINIB

Hakushi KIM¹, Sunao SHOJI¹, Yukio USUI²,
Yoshihiro NAGATA¹, Toshiro TERACHI² and Toyoaki UCHIDA¹

¹The Department of Urology, Tokai University Hachioji Hospital

²The Department of Urology, Tokai University School of Medicine

A 72-year-old male underwent laparoscopic radical nephrectomy of left renal cell carcinoma in March 2010. Pathological findings revealed clear cell renal cell carcinoma, G3, pT1b, INFα and v1. At 3 months after operation, computed tomography (CT) showed multiple metastases in bilateral lungs. Sunitinib was administered with a scheduled cycle of drug administration for 4 weeks at a dose of 37.5 mg/day followed by 2 weeks of rest. Administration of sunitinib was interrupted at day 18 due to common terminology criteria for adverse events v 3.0 (CTCAE) grade 2 thrombocytopenia. After 3 weeks, sunitinib was restarted with a scheduled cycle of drug administration for 2 weeks followed by 2 weeks of rest at the same dose. After 6 cycles, CT revealed complete response of lung metastasis and there was no evidence of the disease at 12-month follow-up.

(Hinyokika Kyo 59 : 7-10, 2013)

Key words : Renal cell carcinoma, Sunitinib, Lung metastasis, Complete response

緒 言

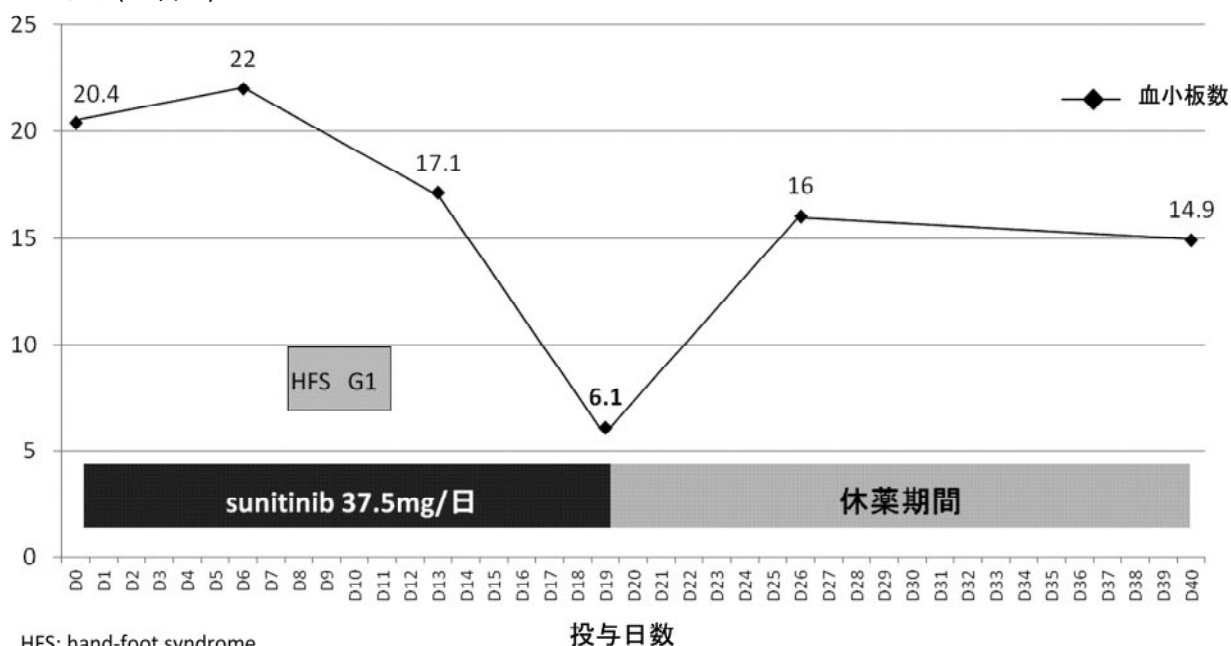
Sunitinib (SUTENT®; Pfizer, New York, NY, USA) は, VEGFR をはじめとして複数の受容体チロシンキナーゼを標的とする受容体型チロシンキナーゼ阻害薬である。欧米では, 転移性腎細胞癌に対するファーストライン治療薬として推奨^{1,2)}されており, 本邦でも, 腎癌診療ガイドライン (2011年度版, 日本泌尿器科学

会編) で推奨グレード B に位置づけられている。しかしながら, 重篤な副作用により, 休薬, 減量, および中止が必要となる場合がある。

今回, われわれは, 左腎細胞癌に対する腹腔鏡下根治的腎摘除術後の多発肺転移に対して, sunitinib を患者の副作用状況に合わせて投与し, complete response (以下, CR) を得ることができた症例を報告する。



Fig. 1. Chest CT revealed multiple lung metastases.

血小板数($10^4/\mu\text{L}$)

HFS: hand-foot syndrome

Fig. 2. Side effects in cycle 1.

症 例

患者：72歳，男性

既往歴：狭心症

家族歴：特記事項なし

現病歴：2010年3月に左腎細胞癌に対して腹腔鏡下根治的腎摘除術を施行。病理組織学的所見は，clear cell renal cell carcinoma, G3, pT1b, INFa, v1であった。2010年6月にCT検査を施行したところ，両側肺野に多発転移（Fig. 1）を認めたため，sunitinib（SUTENT®）を入院の上開始した。

入院時現症：身長 169 cm，体重 68.6 kg，体表面積 1.78 m^2 （Dubois 式），血圧 124/80 mmHg。

ECOG PS：0.

MSKCC リスク分類：Intermediate.

血液検査所見：特記すべき異常所見を認めず。

Sunitinib による治療経過：Sunitinib は，入院にて導入し，37.5 mg/日 で開始した。投与開始8日目に，CTCAE（common terminology criteria for adverse events v 3.0）grade 1 の手足症候群を認めたが，手指保護のみで軽快した。また，投与18日目の血液検査で，grade 2 の血小板減少（ $6.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）を認めたため sunitinib を休薬した。休薬後1週間で，血小板数は $16.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで回復した（Fig. 2）。1サイクル目では，投与18日目に血小板減少を認めたため，2サイクル目は，2週間投与，2週間休薬へと，投与期間を4週間から2週間へと短縮した。用量は 37.5 mg/日 と変更しなかった。以降は，2週投与，2週休薬の投与方法で9サイクル目まで施行したが，血小板減少は grade 1 以下で

推移し，外来で治療を継続することが可能であった。

2 サイクル終了後の CT 検査で，肺転移巣の RECIST guideline v 1.1（new response evaluation criteria in solid tumors）に基づく標的病変の長径が 11.9 mm から 13.5 mm と増大傾向を認めたが，腫瘍中心部の CT 値が平均値 60 Hounsfield units（以下，HU）から 28 HU へと低下していたため腫瘍内部に壊死が生じていると判断し，投与を継続した（Fig. 3）。3サイク

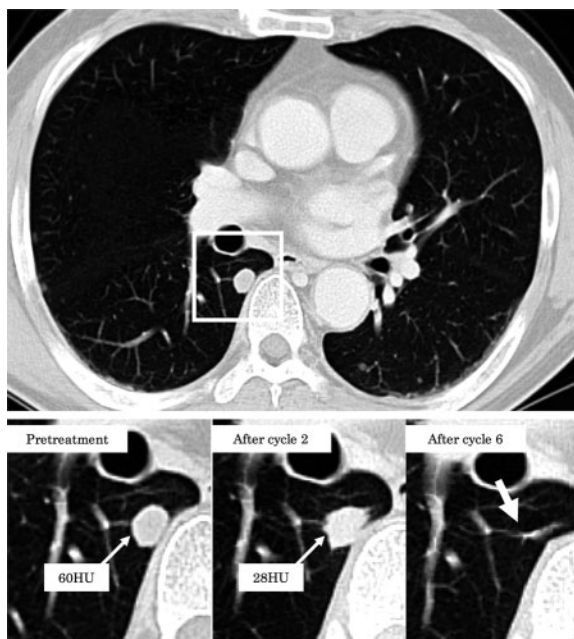


Fig. 3. After cycle 2, tumor size increased, but the ROI of the targeted lesion decreased from 60 HU to 28 HU. Tumors eventually disappeared after cycle 6.

Table 1. The cases of complete response of solitary lung metastasis of renal cell carcinoma with the administration of sunitinib

	年齢	性別	MSKCC リスク分類	投与量	投与間隔	CR までの サイクル数	CTCAE grade 3 以上の有害事象	CR 維持期間
Heng ら ⁹⁾	71	男性	Intermediate	1 サイクル: 50 mg/日, 2 サイクル以降: 37.5 mg/日	4 週投与 2 週休薬	8 サイクル	血小板減少, 甲状腺機 能亢進症による心不全	22カ月
Park ら ¹⁰⁾	54	男性	記載なし	全サイクル: 50 mg/日	4 週投与 2 週休薬	6 サイクル	なし	20カ月
高橋ら ⁶⁾	65	男性	Intermediate	1 サイクル: 50 mg/日, 2 サイクル以降: 37.5 mg/日, 9 サイクル以降: 25 mg/日	4 週投与 2 週休薬	8 サイクル	血小板減少, 手足症候 群	30カ月

CTCAE: common terminology criteria for adverse events.

ル終了後の CT 検査では, 標的病変は癒痕化し, 6 サイクル終了後には, CT 画像上, 転移巣は消失し, CR と評価した. 現在, 12カ月間 CR を維持している.

考 察

Sunitinib (SUTENT[®]) は VEGFR や PDGFR をはじめとする複数の受容体チロシンキナーゼを標的とする受容体型チロシンキナーゼ阻害薬である³⁾. このため, 副作用が問題となることが多く, 国内第Ⅱ相試験⁴⁾では, CTCAE grade 3 以上の有害事象として, 非血液系では, 下痢, 全身倦怠感, 手足症候群, 高血圧, 血液系では白血球 (好中球, リンパ球) 減少, 血小板減少, リパーゼ上昇などが報告されている.

一般的に, sunitinib は, 50 mg/日, 4 週投与, 2 週休薬の投与方法が推奨される. Hutson ら³⁾は, sunitinib とその代謝産物の定常状態での AUC (area under the curve) と部分奏功率, 腫瘍進行までの期間, 全生存率, 腫瘍量の変化が相関すると報告しており, 安易な減量や休薬は控えるべきであるが, 実際には副作用のため, 推奨された用法用量での継続が困難なことが多い. Yoo ら⁵⁾は, 進行腎細胞癌に対して sunitinib が投与された患者の内, 46% (35% : 37.5 mg/日, 11% : 25 mg/日) に 1 日投与量の減量が必要であったと報告している. また, 2 週投与 1 週休薬への投与方法の変更によって投与可能となった症例も報告している. 本邦でも, 投与量の減量や投与期間の工夫により, 有効性を損なわないように長期投与を行った報告を認めている^{6,7)}.

本症例は, 50 mg/日 の投与量では治療継続困難であったとする報告が散見されるため⁵⁻⁷⁾, 副作用の状況から増量することも考慮した上で, 37.5 mg/日投与で開始した. しかし, 投与早期の18日目に grade 2 の血小板減少が認められたため, grade 3 への副作用の進展を予防する目的で, 37.5 mg/日, 2 週投与 2 週休薬を 1 サイクルとする投与方法に変更した. 2 週投与, 2 週休薬に変更後の 2 サイクル目以降は, 血小

板減少は grade 1 以下で推移し, 9 サイクルの投与が可能であった.

Sunitinib は, 国際多施設共同無作為化第Ⅲ相試験⁸⁾において, IFN α と比較して肺単独転移に対しても高い有効性を認め, 近年では, CR の報告が散見される (Table 1)^{6,9,10)}.

また, 本症例では, CT 画像上, 一時的に転移巣の腫瘍径増大が認められた. しかし, 標的病変中心部の CT 値は低下を認め, 治療により壊死が生じ, CT 値が低下したと判断し継続投与を行った. その結果, 6 サイクル終了後に CR を得た. Smith ら¹¹⁾は, 転移性腎細胞癌に対するチロシンキナーゼ阻害薬の反応性を, 造影 CT における腫瘍径と腫瘍の造影効果の変化を用いた評価基準で予測可能であると提唱している. しかし, 中心部に壊死を起こしている病変に関しては, 腫瘍径の減少を認めなくても無増悪生存期間が良好な患者が存在するとしている. 経過観察中の画像診断では, 腫瘍径のみならず, 中心部の壊死の所見や CT 値の低下を評価に加え, 治療継続の可否を注意深く検討する必要がある.

結 語

1. 左腎細胞癌に対する腹腔鏡下根治的腎摘除術後の多発肺転移に対して, sunitinib を患者の副作用状況に合わせて投与し, CR を得ることができた.

2. Sunitinib 治療経過において, 腫瘍内部の壊死が生じ, CT 上, 腫瘍径増大として認められることがあるので, 腫瘍径の他に CT 値を加味した画像診断が必要である.

文 献

- Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, et al. : NCCN clinical practice guideline in oncology : kidney cancer. J Natl Compr Canc Netw **7** : 618-630, 2009
- Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. : Renal cell carcinoma guideline. Eur Urol **51** : 1502-1510, 2007

- 3) Hutson TE: Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anti-cancer Ther* **8**: 1723-1731, 2008
- 4) Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, et al.: Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **40**: 1166-1172, 2010
- 5) Yoo C, Kim JE, Lee JL, et al.: The efficacy and safety of sunitinib in Korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction. *Jpn J Clin Oncol* **40**: 980-985, 2010
- 6) 高橋正幸, 金山博臣: 新規キナーゼ阻害薬「スニチニブ」の長期投与をめざした副作用マネジメントと用量コントロール. *泌尿器外科* **22**: 907-914, 2009
- 7) 野澤昌弘, 植村天受: 進行腎細胞癌患者におけるスニチニブの長期投与方法の検討. *泌尿器外科* **22**: 1135-1140, 2009
- 8) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **27**: 3584-3590, 2009
- 9) Heng DY, Rini BI, Garcia J, et al.: Prolonged complete responses and Near-complete responses to sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* **5**: 446-451, 2007
- 10) Park CY: Successful sunitinib treatment of metastatic renal cell carcinoma in a patient with end stage renal disease on hemodialysis. *Anticancer Drug* **20**: 848-849, 2009
- 11) Smith AD, Lieber ML and Shah SN: Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* **194**: 157-165, 2010

(Received on April 3, 2012)
(Accepted on August 7, 2012)