

腎細胞癌の副腎転移に対してスニチニブを用いた 術前補助療法が著効した 1 例

濱田 彬弘*, 砂田 拓郎, 加藤 敬司
澤田 篤郎*, 川西 博晃, 奥村 和弘
天理よろづ相談所病院泌尿器科

A CASE OF ADRENAL METASTASECTOMY IN RENAL CELL CARCINOMA AFTER NEOADJUVANT THERAPY WITH SUNITINIB

Akihiro HAMADA, Takuro SUNADA, Keiji KATO,
Atsuro SAWADA, Hiroaki KAWANISHI and Kazuhiro OKUMURA
The Department of Urology, Tenri Hospital

A 58-year-old man had undergone laparoscopic radical nephrectomy for right renal cell carcinoma. The histopathological diagnosis was clear cell carcinoma, grade 2>3, pT1b. Two years and 10 months postoperatively, computed tomography scans demonstrated an enhanced mass on the right adrenal gland. As we could not detect other metastatic lesions, it was diagnosed as solitary adrenal metastasis of renal cell carcinoma. Albeit metastasectomy was planned with curative intent, right hemihepatectomy was also required for surgical removal because the tumor was adherent to the right lobe of the liver broadly and had indistinct margins. So we started neoadjuvant therapy with sunitinib. Eight courses of treatment shrunk the metastatic tumor enough to allow it to be removed completely without partial hepatectomy. Neoadjuvant therapy with the molecular targeted drugs may provide an effective option for metastasectomy in renal cell carcinoma regarding increased curability and decreased the risk of an operation.

(Hinyokika Kiyo 60 : 79-82, 2014)

Key words : Renal cell carcinoma, Metastatic adrenal tumor, Sunitinib, Neoadjuvant therapy

緒 言

従来、転移性腎癌に対しては原発巣切除^{1,2)}あるいは転移巣切除³⁻⁵⁾など外科的治療が予後改善に有効であるとされていた。しかしながら、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た⁶⁾、最近では術前分子標的薬治療と外科的治療を組み合わせた集学的治療が注目を集めている。今回われわれは術前スニチニブ投与が著効した腎癌副腎転移の1症例を経験したので、若干の文献的考察を付け加えて報告する。

症 例

症 例 : 58歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 高血圧, 糖尿病, 高脂血症

現病歴 : 2006年1月, 肉眼的血尿を主訴に前医を受診し右腎腫瘍を指摘され当科紹介受診となった。造影CTで右腎に径6 cm大の早期に造影される腫瘍を認め (Fig. 1), 他に明らかな転移巣を認めなかった。2月, 腹腔鏡下右腎摘除術を施行した。病理では clear



Fig. 1. Enhanced computed tomography shows the right renal tumor.

cell carcinoma, grade 2>3, INFα, v +, ly -, 右腎細胞癌 pT1bN0M0 の診断であった。手術後, 再発のリスクを考え3カ月ごとのCT検査を施行していたが, 2年10カ月でのCT検査で右副腎に径2 cm大の腫瘍を指摘された。

検査所見 : Hb 14.4 g/dl, CRP 0.6 mg/dl, ESR 23 mm/h, LDH 165 IU/l, Ca 10.1 mg/dl.

画像所見 : 造影CTでは早期相で造影効果があり後

* 現 : 京都大学医学部附属病院泌尿器科

期相で wash out される副腎腫瘍を認めた。腫瘍は肝と広範に接し、境界が不明瞭であった (Fig. 2)。

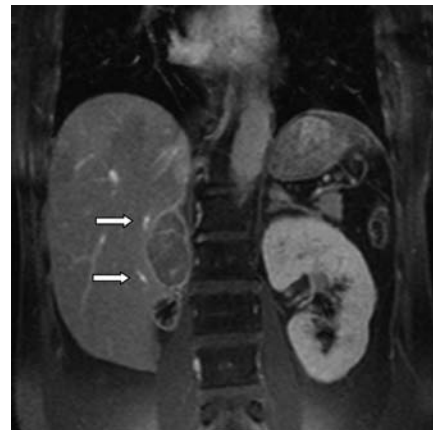
経過：他に転移・再発を疑う所見はなく、腎癌の右副腎への孤立性転移と診断した。腫瘍が肝と境界不明瞭で広範に接しており、門脈・肝動脈の右後区域枝と近接していたことから、外科的切除を行う場合、肝右葉合併切除が必要となり侵襲性の高い手術となることが予想された (Fig. 3)。そこで2008年12月より分子標的薬による neoadjuvant 療法を施行することとし、スニチニブを 37.5 mg/日から開始した。4週投与2週休薬を1コースとして計6コースのスニチニブ治療により腫瘍は縮小 (RECIST 縮小率28%) を認め、手術を検討したが、この段階でも腫瘍と肝血管系との距離が近く肝右葉合併切除となる可能性が高かった。ス



Fig. 2. Computed tomography shows the right adrenal tumor with early enhancement, which is adjacent to the liver.



A



B

Fig. 3. Magnetic resonance imaging shows the adrenal metastasis which has an indistinct interface with the liver before administration of sunitinib (A). Gadolinium-enhanced T1-weighted image shows that the tumor is close to the right branch of the portal vein (B: arrow).

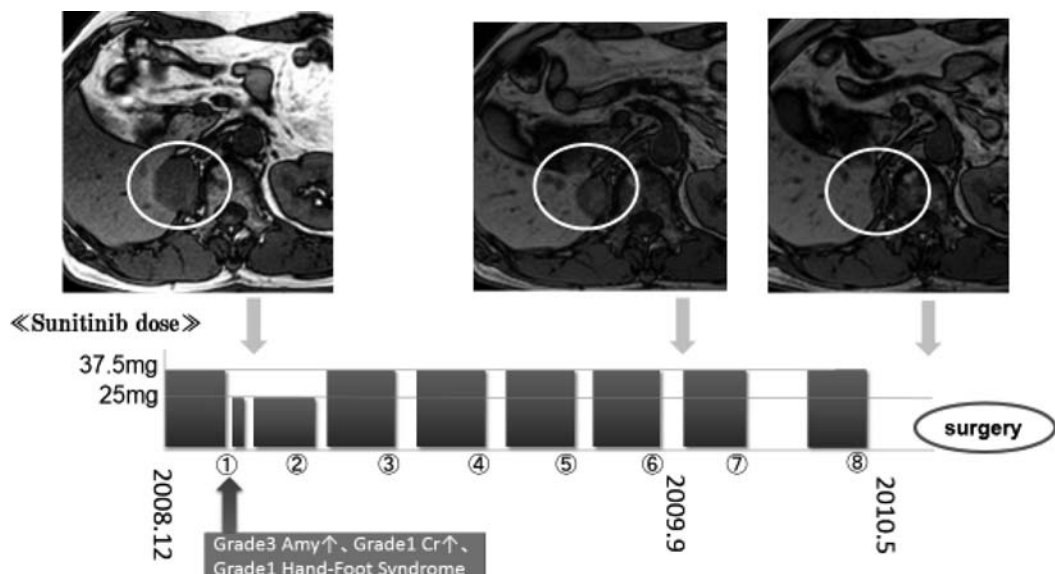


Fig. 4. The clinical response to sunitinib treatment. The size of adrenal metastasis shrunk significantly after 8 courses of sunitinib.

ニチニブのさらなる効果が期待できたことや、有害事象としては grade 3 のアミラーゼ上昇, grade 1 のクレアチニン上昇および手足症候群を認めるのみで特に重篤な副作用の発現がなかったことから、スニチニブ投与を継続した。全身倦怠感の増強があったため、休薬期間を延長し、スニチニブ治療を 2 コース追加し、計 8 コース行ったところ、腫瘍はさらなる縮小 (RECIST 縮小率 40%) を認めた (Fig. 4)。腫瘍のみの摘出が可能と判断し、全身状態の改善のためスニチニブ最終投与から 3 週間の休薬期間の後、2010 年 6 月に右副腎摘除術を施行するに至った。

手術所見: J 字切開にて皮切。上行結腸, 十二指腸が肝下面に癒着していたためそれらを剥離し、肝を大きく脱転し、副腎腫瘍を同定した。肝下面と強固な癒着を認めたが肝表面を一部合併切除するのみで腫瘍を摘出することができた。術中迅速組織診断で腫瘍断端が陰性であることを確認し手術終了とした。手術時間は 4 時間 10 分、出血量は 270 ml であった。

病理学的所見: 大部分を占める壊死組織の中に一部、淡明細胞癌の残存を認めた。切除断端は陰性であった (Fig. 5)。

術後経過: 術後 11 カ月で右後腹膜腔十二指腸背側に再発を認め、スニチニブ 37.5 mg より再開し現在治療継続中である。

考 察

分子標的薬の登場により進行性腎癌の治療戦略が大きく変化した。以前は手術不能の進行性腎癌に対してはインターフェロン α あるいはインターロイキン 2 を使用するサイトカイン療法が施行されていたがその奏効率は低いものであった。近年分子標的薬により奏効率が向上するにつれ、neoadjuvant 療法として分子標的薬を使用する報告が散見される。Thomas らは切除不能な進行性腎細胞癌の患者 19 人に対してスニチニブ

ブを投与したところ、PR が 3 人 (16%), SD が 7 人 (37%), PD が 9 人 (47%) であり、中央値 6 カ月の時点で 4 人 (21%) が腎摘出術施行可能となった⁷⁾、と報告しており neoadjuvant 療法としてのスニチニブの有用性を示している。

また、術前スニチニブ投与により下大静脈内腫瘍血栓が縮小し開胸を回避できたという報告や⁸⁾、両側腎癌に対して部分切除術が可能になり透析を免れたという報告などもあり⁹⁾、スニチニブ術前投与が奏功した場合は手術侵襲を軽減させる可能性があると考えられる。一方でスニチニブを含め TKI は血管新生阻害剤であることから、創傷治癒遅延の可能性^{10,11)}や、内皮細胞障害による出血量増加の可能性¹²⁾が指摘されており、術前投与に伴う合併症の増加が懸念される。Thomas らの報告では 3 人に重大な合併症が出現し、術中大量出血後に DIC、多臓器不全を合併し死亡した 1 例、腸管吻合部の縫合不全から後腹膜腔膿瘍を形成した 1 例、腎部分切除後に急性腎不全を合併した 1 例が報告されている⁷⁾。また、Powles らの報告では術前スニチニブ投与後に腎摘出術を施行した 37 人の内 10 人に合併症が出現し、創部治癒遅延、外科的介入を要する術後出血、透析を必要とする腎不全、ICU 管理を必要とする術後低血圧、術後呼吸不全による死亡例などが出現している¹³⁾。またそれ以外にも、①分子標的薬が奏功せず、腫瘍がさらに増大する・もしくは転移巣が出現する可能性 (外科的治療介入のタイミングを逸する可能性)、②薬剤による有害事象が出現する可能性などが考えられ、薬剤の選択、投与期間、症例の選択、手術までの休薬期間に関しては今後さらなる検討が必要と考えられる。腎癌の単発転移巣に対しては外科的切除が予後延長に有効であると考えられてきた⁴⁻⁶⁾。自験例は単発の転移巣であったものの、再発時には肝右葉合併切除が必要な状態であり侵襲性の高い治療となることから、まずは neoadjuvant 療法を行うこととした。NCCN の腎癌ガイドラインでは再発、stage IV、切除不能淡明細胞癌の first line としてスニチニブが推奨されている¹⁴⁾。また、EAU の腎癌ガイドラインでは転移性腎癌患者の first line あるいは second line としてチロシンキナーゼ阻害剤を考慮すべきであるとし、スニチニブは低リスク群と中間リスク群患者の first line として推奨されている¹⁵⁾。自験例は MSKCC リスク分類¹⁶⁾で中間リスク群に該当し、淡明細胞癌の副腎再発であったため、薬剤としてスニチニブ投与を選択した。結果的にスニチニブが非常に奏功したため縮小手術のみで腫瘍を完全に摘出することが可能となり、肝合併切除が回避でき、手術侵襲を軽減することができた。Powles らは、原発巣と比較し転移巣において術前スニチニブ投与による PR 率が有意に高い (原発巣 6%, 転移巣 27%, $p < 0.05$) と報

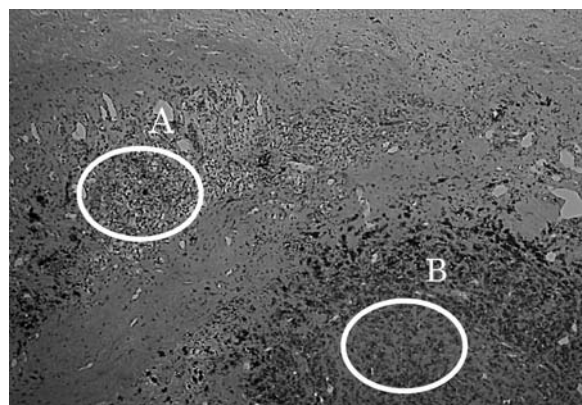


Fig. 5. Histological findings of the right adrenal tumor. Viable clear cell carcinomas are focally identified (A). Necrotizing lesions are also recognized (B).

告しており¹³⁾、また分子標的薬はより小さな腫瘍ほど縮小率が大いという報告¹⁷⁾もある。自験例のように腎癌転移巣で腫瘍自体は比較的小さいものの、腫瘍縮小により侵襲性の軽減が期待できる場合には、分子標的薬による neoadjuvant 療法が良い適応と思われる。ただし、本症例では術前の分子標的薬治療による著明な腫瘍縮小効果が得られたが、一方で術後局所再発を来したという点では切除範囲外に微小な残存腫瘍細胞が存在した可能性は否定できず、neoadjuvant 療法の予後改善効果に関してはさらなる検討が必要である。

結 語

腎癌の単発転移巣に関しては手術療法が第一選択と考えられるが、侵襲が大きくなることが予想される場合には分子標的薬による neoadjuvant 療法を併用することが治療の選択肢の1つと考えられる。しかしながら、分子標的薬による有害事象の発生や、奏功しない可能性もあるため、薬剤の選択、投与量、投与期間に関しては十分に検討する必要がある。

本論文の要旨は第213回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) Flanigan RC and Yonover PM: The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* **19**: 98-102, 2001
- 2) Mickisch GHJ, Garin A, van Poppel H, et al.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* **358**: 966-970, 2001
- 3) Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al.: Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **16**: 2261-2266, 1998
- 4) Rasco DW, Assikis V and Marshall F: Integrating metastasectomy in the management of advanced urological malignancies-where are we in 2005? *J Urol* **176**: 1921-1926, 2006
- 5) Eggener SE, Yossefowitch O, Kundu S, et al.: Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* **180**: 873-878, 2008
- 6) Motzer RJ, Hutson TE, Pharm D, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 115-124, 2007
- 7) 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
- 8) Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al.: Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* **53**: 845-848, 2008
- 9) Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, et al.: Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol* **182**: 881-886, 2009
- 10) Feyerabend S, Schilling D, Wicke C, et al.: Toxic dermatolysis, tissue necrosis and impaired wound healing due to sunitinib treatment leading to forefoot amputation. *Urol Int* **82**: 246-248, 2009
- 11) Kamba T and McDonald DM: Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* **96**: 1788-1795, 2007
- 12) Je Y, Schutz FA and Choueiri TK: Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* **10**: 967-974, 2009
- 13) Powles T, Kayani I, Blank C, et al.: The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol* **22**: 1041-1047, 2011
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Ver 2.2013, pp MS-7, 8
- 15) EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2013, pp 49
- 16) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al.: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **17**: 2530-2540, 1999
- 17) Yuasa T, Urakami S, Yamamoto S, et al.: Tumor size is a potential predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *Urology* **77**: 831-835, 2011

(Received on July 2, 2013)
(Accepted on October 10, 2013)