

分子標的薬治療後の転移巣摘除術により 長期寛解を得た転移性腎癌の1例

池端 良紀, 高橋 聡, 北村 寛
舩森 直哉, 塚本 泰司
札幌医科大学医学部泌尿器科

A CASE OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH NO EVIDENCE OF DISEASE FOR A LONG TERM AFTER A FAVORABLE RESPONSE TO MOLECULAR-TARGETED THERAPY FOLLOWED BY METASTASECTOMY

Yoshinori IKEHATA, Satoshi TAKAHASHI, Hiroshi KITAMURA,
Naoya MASUMORI and Taiji TSUKAMOTO
The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

We report a case of metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with cytoreductive nephrectomy, cytokine therapy, and molecular targeted therapy followed by metastasectomy. A 47-year-old man was diagnosed as having bilateral RCC with metastases to the lung, liver, left adrenal gland, and lymph nodes in the mediastinum. He initially received right radical nephrectomy, left partial nephrectomy, and left adrenalectomy. The pathological diagnosis was clear cell RCC, which was found in all excised specimens. After the initial surgery, cytokine therapy was started but it did not generate a response in the evaluation at 3 months. He then received sorafenib for 2.5 years and the treatment produced a 75% response rate with only one metastasis remaining. The following sequential therapy with everolimus and sunitinib did not reduce the size of the lung metastasis. For a long time, the metastasis was limited only to the lung and its size did not become larger and there were no new lesions in any organs. Then, lung metastasectomy was performed. From the time of surgery in January 2010 until November 2012, he has had no recurrence of the disease. In some selected cases, sequential therapy with targeted agents followed by metastasectomy may result in a favorable clinical outcome for patients with metastatic RCC.

(Hinyokika Kyo 59 : 369-372, 2013)

Key words : Renal cell carcinoma, Molecular target therapy, Metastasectomy

緒 言

多臓器転移を有する腎癌の予後は不良であり、分子標的薬治療によって生存期間の延長は期待できるものの、満足すべき治療効果を与えることは容易ではない。今回、われわれは、分子標的薬治療が奏功し、転移巣摘除術を行うことで長期寛解が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：47歳，男性
主訴：下腹部痛，肉眼的血尿
既往歴：気管支喘息
家族歴：特記すべきことなし
現病歴：2004年10月に前医を受診し，CT，MRIなどの画像検査により下大静脈内までの腫瘍血栓を伴う10 cm大の右腎腫瘍を認めた。また3 cm大の左腎腫瘍，左副腎転移，肺転移，肝転移，腎茎部リンパ節転

移，縦隔リンパ節転移を認め，cT3bN1M1の腎癌と診断され当科受診となった。

身体所見：ECOG performance status (PS) ; 0, Karnofsky PS ; 100.

血液所見：LDH 196 IU/l (基準値 120~220 IU/l), 補正 Ca 9.4 mg/dl, Hb 10.0 g/dl (基準値 13.4~17.6 g/dl), WBC 10,000/ μ l (好中球 7,830/ μ l), PLT 35.1 万/ μ l, CRP 5.43 mg/dl, その他特記すべき異常値なし。

臨床経過：同年11月，根治的右腎摘除術，左腎部分切除術，左副腎摘除術を施行（手術時間；11時間30分，出血量；13,350 ml）した。

病理組織診断では clear cell renal cell carcinoma, G2 > G3, pT3bN0の結果であり，左腎腫瘍と副腎腫瘍も同様の組織型であった。

術後経過：術後の臨床経過の流れを Fig. 1 に示す。MSKCC リスク分類¹⁾では2項目が該当するため intermediate risk の評価であった。初期治療として

【臨床経過】

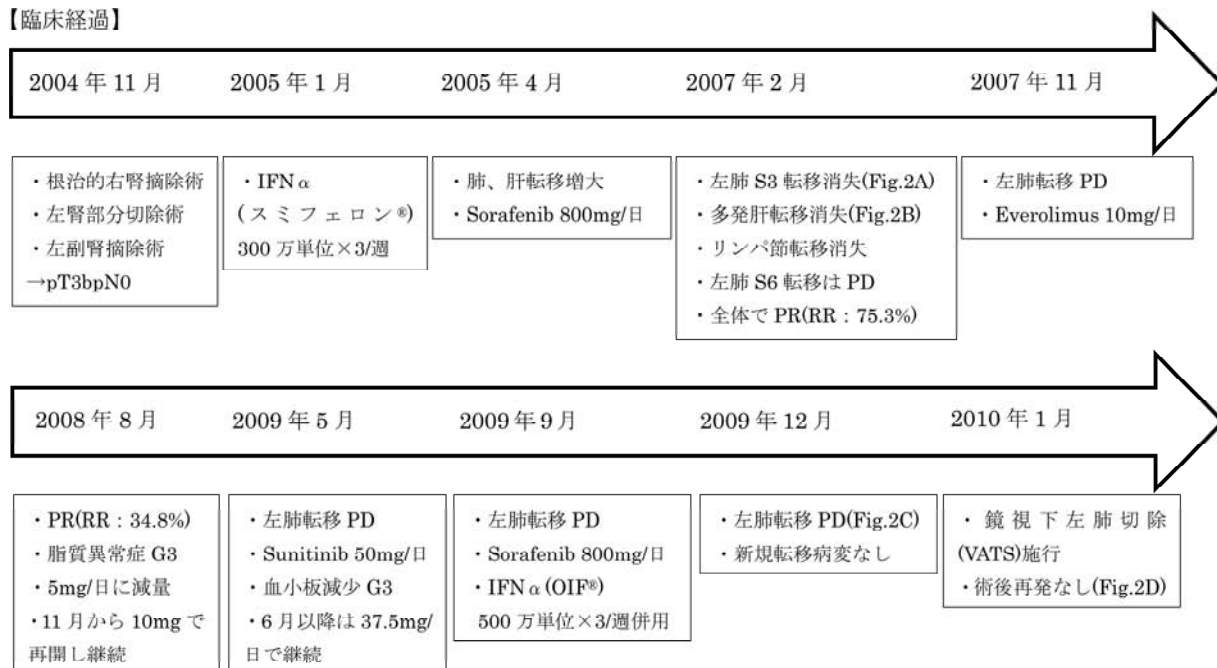


Fig. 1. Clinical course after radical nephrectomy from 2005 to 2010.

2005年1月より interferon alfa (IFN α) (スミフェロン® 300万単位/日、週3回)の投与を開始したが、3カ月後のCTで肺転移、肝転移の増大を認め、4月より臨床治験にて sorafenib 800 mg/日の投与を開始した(治験名 BAY43-9006)。2007年2月のCT、MRIで肺転移(S3)、肝転移、リンパ節転移が消失したが、左肺転移(S6)の病変のみが増大した(Fig. 2A~D)。RECIST (version 1.1)の評価では縮小率75.3% (PR)であり、sorafenib 投与を継続した。Sorafenib 投与による grade 3 以上の有害事象は認めなかった。同年11月の時点で肺病変がPDとなり、臨床治験で everolimus 10 mg/日の投与へ切り替えた(治験名 RAD001)。2008年8月までに縮小率で34.8%の効果を認めるも、grade 3 の高脂血症を認めたため 5 mg/日に減量した。抗コレステロール薬を併用して投与を継続することで基準値内となり、3カ月で 10 mg/日に戻して投与を継続したが、2009年5月のCTで肺病変の増大を認めた。その後 sunitinib 50 mg/日の投与に切り替えた。投与1カ月で grade 3 の血小板減少症を認め、37.5 mg/日に減量して投与を継続したが、同年9月のCTでさらに増大を認めた。Sorafenib 800 mg/日の投与に戻し、IFN α (OIF® 500万単位/日、週3回)を併用したが、同年12月に肺病変の増大を認めた(Fig. 2E)。肺病変以外に新しい転移病巣を認めないこと、長期に渡り病変が単独部位のみに認められていること、の2点を踏まえ、転移巣を切除する方針となった。2010年1月、胸腔鏡下肺転移巣摘除術が施行され、病理組織診断で viable cell を認めた。その後、3カ月に1度のCTによる定期検査を継続している

が、2012年11月までに転移、再発を認めていない(Fig. 2F)。

考 察

転移性腎癌の予後は不良であり、サイトカイン療法時代においては5年生存率が10%以下とされていた²⁾。現在は分子標的薬による転移性腎癌の予後延長のエビデンスが示され³⁻⁷⁾、本邦では2012年10月の時点で5種類の分子標的薬(sorafenib, sunitinib, axitinib, everolimus, temsirolimus)が保険収載され使用可能となっている。

本症例は初診時に多発転移を有していた。しかし、分子標的薬治療が奏効し、転移巣が1カ所のみとなったことから転移巣摘除術が可能となり、結果的に完全寛解を得られたものと考えられる。

転移巣摘除術により良好な成績をえるためには、患者のPSが良好であることや、転移巣の完全摘除が可能であることが必要とされ、本邦の腎癌診療ガイドラインにおいても示されている⁸⁾。肺転移、肝転移、骨転移、脾転移、さらには脳転移や局所再発、多発転移例に関しても慎重に症例を選択することで転移巣摘除により予後延長が期待できるとされている⁹⁻¹¹⁾。

本症例では分子標的薬を3種類使用したが、最大の効果が得られたのは sorafenib であった。しかし、その理由は明らかではない。本症例の経過からは、サイトカイン無効例に対してはこれまで報告されているように sorafenib の効果が示されたと考えられる。しかし、1次治療としてのエビデンスは乏しく、また axitinib や pazopanib など、次世代の分子標的薬の臨床研

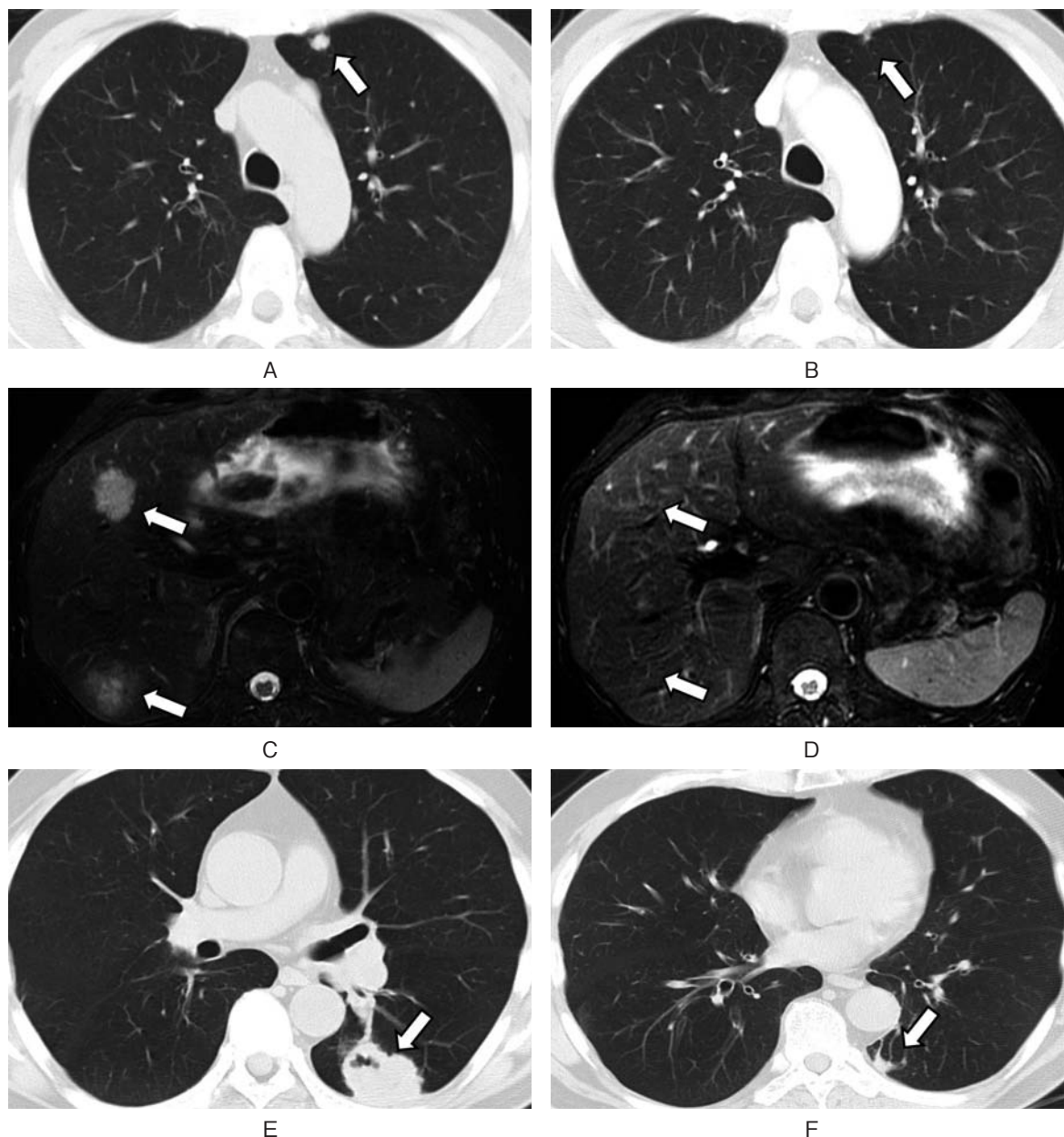


Fig. 2. CT and MRI findings of lung and liver metastases. A: Left lung (S3) metastasis after treatment with interferon alfa (white arrow). B: Left S3 tumor disappeared (white arrow) after treatment with sorafenib. C: Multiple liver metastasis after treatment with interferon alfa (white arrow). D: Multiple liver metastatic tumors disappeared (white arrows) after treatment with sorafenib. E: Left S6 tumor had more progressed after treatment with three targeted agents and interferon α (white arrow). F: There is no evidence of disease after surgery.

究も進んできており、今後どのような症例に sorafenib を使用すべきか、またどのような症例に効果が高いのかに関しては、さらなる研究結果が待たれる所である。

本症例は初診時から、2012年11月現在で約97カ月の生存期間を得られており、また転移巣摘除術後からは約32カ月の無病生存期間が得られている。転移性腎癌症例の予後予測方法として Motzer らの分類が汎用される¹⁾。同分類を適用すると本症例は intermediate risk 群となるが、同報告における生存期間中央値（10カ月）を大きく超える結果が得られている。

また、転移性腎癌の予後に関するわれわれの検討では、肝転移、LDH 正常上限の1.5倍以上の2項目が予後不良因子であった¹²⁾。これらに初診時転移の有無、ECOG PS $\geq$ 2、腎摘除術の有無、CRP 値 >0.3 mg/dl の4項目を加えた6項目による予後予測方法を提案しており、本症例はこの分類では予後不良群となるが、その生存期間中央値（6.7カ月）を大きく超えていた。

一方、転移巣摘除術後の予後予測因子に関しては、Naito らが報告¹³⁾している。同報告では、転移病変の不完全摘除、脳転移あり、CRP >1.0 mg/dl、ECOG PS $\geq$ 1、組織学的異型度 grade 3 の5項目が予後不良

因子として挙げられた。該当項目0～2個を favorable group, 3～5個を poor group とした場合に, 全生存率においてそれぞれ105.6, 24.5カ月であり統計学的有意差を認める結果であった。本症例の CRP 値は初診時の 5.43 mg/dl から, 腎摘除術直後は 0.29 mg/dl まで低下したが, その後は 0.3～2.0 mg/dl 程度で推移しており, 肺転移切除時には 0.37 mg/dl であった。本症例はこの分類では favorable group に該当した。現在の無病生存期間である32カ月よりさらに長期の生存期間を得られる可能性が示唆される。

本症例は上記3種類の分類におけるリスクがそれぞれ intermediate, poor, favorable と異なるが, Naito らの分類は転移巣切除術を行う時点でのものであり, 多臓器転移を有した本症例が初診時から予後良好であると予測することは難しいだろう。分子標的薬が著効し, 肺転移以外の転移病変が CR となったことの意義が本症例においては殊に高いと考えられる。

結 語

初診時に肺, 肝, 副腎, 縦隔リンパ節に転移を有する転移性腎癌症例に対して, 腎摘除術後の分子標的薬治療が奏効し転移巣の完全摘除が可能となり, 長期の完全寛解を得られた症例を経験した。初診時に多発転移を有する症例であっても, 薬物治療が奏効した場合には, 症例を適切に選択した上で転移巣摘除術を行うことで長期予後が得られる可能性がある。

文 献

- 1) 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
- 2) Pantuck AJ, Zisman A and Belldegrun AS: The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* **166**: 1611-1623, 2001
- 3) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 125-134, 2007
- 4) 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
- 5) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* **372**: 449-456, 2008
- 6) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 2271-2281, 2007
- 7) Rini B, Escudier B, Tomczak P, et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* **378**: 1931-1939, 2011
- 8) 日本泌尿器科学会: 腎癌診療ガイドライン. 2011年版, p 44-46, 金原出版, 東京, 2011
- 9) Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, et al.: Brain metastasis from renal cell carcinoma—presentation, recurrence, and survival—. *Cancer* **113**: 1641-1648, 2008
- 10) Margukis V, McDonald M, Tamboli P, et al.: Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* **181**: 2044-2051, 2009
- 11) Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al.: Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* **117**: 2873-2882, 2011
- 12) 井上隆太, 高橋 敦, 高杉尚吾, ほか: 転移性腎癌症例の予後因子の検討. 泌尿紀要 **56**: 75-79, 2010
- 13) Naito S, Kinoshita H, Kondo T, et al.: Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma patients with removed metastases: a multicenter study of 559 patients. AUA annual meeting 2012, abst 1800

(Received on December 7, 2012)

(Accepted on February 19, 2013)