

Sunitinib による治療が有効であった 腎細胞癌術後下大静脈内再発の 1 例

古目谷 暢¹, 松本 達也¹, 藤浪 潔¹
仙賀 裕¹, 朝倉 智行², 五島 明彦³

¹茅ヶ崎市立病院泌尿器科, ²朝倉医院, ³五島クリニック

A CASE OF RECURRENT INTRACAVAL RENAL CELL CARCINOMA EFFECTIVELY TREATED WITH SUNITINIB

Mitsuru KOMEYA¹, Tatsuya MATSUMOTO¹, Kiyoshi FUJINAMI¹,
Yutaka SENG¹, Tomoyuki ASAKURA² and Akihiko GOTO³

¹The Department of Urology, Chigasaki City Hospital

²The Asakura Hospital, ³The Goto Clinic

A 67-year-old man received left radical nephrectomy for left renal cell carcinoma (RCC) (clear cell carcinoma, G2, pT3bN0M0). After 9 months, he presented with an acute onset of left extremity edema. A computed tomographic (CT) scan and magnetic resonance imaging reveal recurrent renal cell carcinoma in the inferior vena cava (IVC) and the left renal fossa, thrombus in the left external vein and acute pulmonary embolism. We performed treatment with sunitinib for 5 months after anticoagulant therapy for 3 weeks. A new CT scan showed disappearance of RCC in the IVC and reduction in the size of RCC in the renal fossa. Only 11 cases are reported as recurrent RCC in the IVC. We report the first case of recurrent intracaval RCC in which sunitinib treatment was effective.

(Hinyokika Kyo 56 : 499-503, 2010)

Key words : Recurrent intracaval renal cell carcinoma, Sunitinib

緒 言

転移性腎細胞癌の治療として免疫療法が存在するのみであったが、分子標的薬が登場し大きな位置を占めるようになって来ている。今回われわれは、腎細胞癌術後再発としては珍しい下大静脈 (IVC) 内再発の 1 例を経験し、sunitinib による治療が有効であったため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 67歳, 男性

主訴 : 左下肢浮腫

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

常備薬 : なし

薬物アレルギー : サルファ剤

現病歴 : 検診の胸部単純レントゲン検査で肺門部の異常陰影が疑われ、精査のために CT 検査を施行したところ、肺野に異常所見を認めなかったが、左腎腫瘍を指摘され当院を紹介受診した。精査の結果、左腎細胞癌 (cT3bN0M0) と診断した (Fig. 1a)。2008年 8 月に経腹式根治的腎摘除術を施行した。明らかな腎門部リンパ節腫大はなく、大動脈交叉部より遠位の左腎静

脈内にのみ腫瘍塞栓を認めた。リンパ節郭清は施行しなかった。摘出検体の肉眼的所見では、左腎に境界明瞭で被膜を伴う径 9 cm 大の淡黄色腫瘍を認め、左腎静脈内腫瘍塞栓は断端から離れていた。病理組織学的所見は左腎細胞癌 (clear cell carcinoma, G2, INFβ, pT3bN0M0) であった。一部の腎周囲静脈内に腫瘍細胞が存在し、間質への浸潤を認めた。術後補助療法は行わず外来での経過観察となった。画像上明らかな再発はなく経過していたが、術後 9 カ月目に急激な左下肢の浮腫と熱感を認めたため当科を受診した。MRI 検査で、塞栓が造影剤による増強効果を認め、腰静脈から IVC へ腫瘍が浸潤する所見を認めたため、腎細胞癌術後再発による下大静脈・左総腸骨静脈・左腎静脈腫瘍塞栓および左腎門部リンパ節転移と診断した (Fig. 2)。腹部造影 CT 検査で同様の所見を認め (Fig. 1b)、その他に左外腸骨静脈血栓、微小肺血栓症を認めたため、抗凝固療法目的で緊急入院した。

入院時身体所見 : 血圧 126/93 mmHg, 脈拍 75/分, 体温 36.3°C, 酸素飽和度 97%。左下肢に熱感を伴う浮腫を認めたが、明らかな感染兆候はなく、足背動脈は触知した。

入院時検査所見 : 末梢血, 血液生化学検査で Cr 1.27 mg/dl, CRP 2.30 mg/dl, D dimer 3.5 μg/dl と上

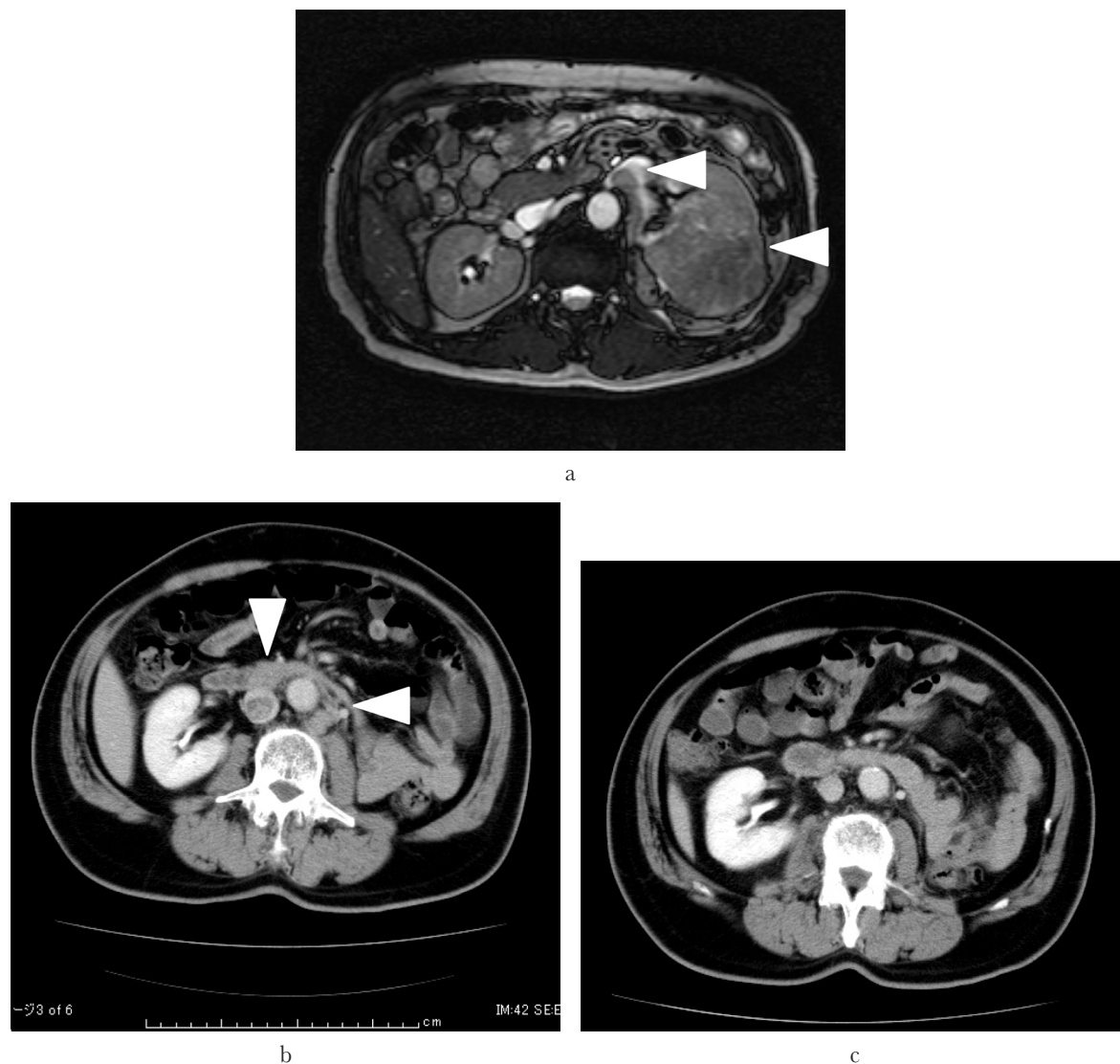


Fig. 1. a) MRI shows a 9 cm left renal tumor which extended into the left renal vein. b) CT scan shows recurrent renal cell carcinoma in the IVC and the left renal fossa. c) CT scan shows disappearance of RCC in the IVC and reduction in the size of RCC in the renal fossa after 5 courses of sunitinib treatment.

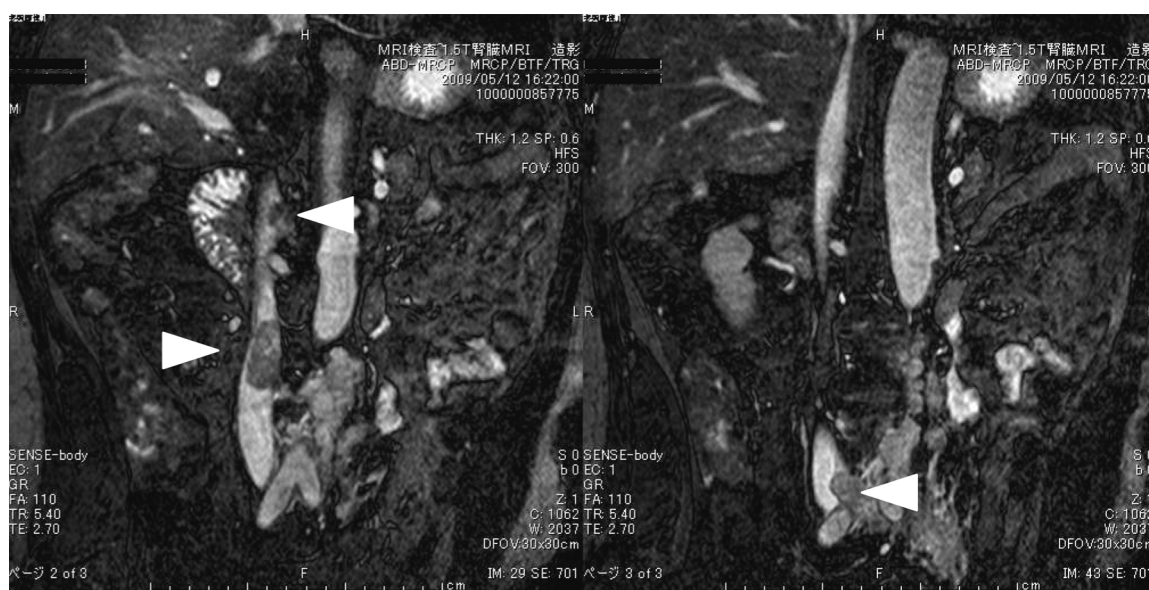


Fig. 2. MRI shows recurrent renal cell carcinoma in the IVC, the left common iliac vein and the left renal vein.

昇を認めた。心電図検査や心臓超音波検査では異常所見を認めなかった。

入院後経過：抗凝固療法により左外腸骨静脈血栓と肺塞栓症が軽快し、ヘパリンナトリウムの持続静注からワルファリンカリウム内服への変更が終了したため2週間後に退院した。腎細胞癌の再発に対する治療として手術が困難であるため、sunitinib 50 mg/day による分子標的療法を開始した。約5カ月間、計5コース治療を継続した後のCT検査で、リンパ節腫大は残存しているが縮小し、すべての静脈内腫瘍塞栓は消失した (Fig. 1c)。National Cancer Institute Common Toxicity Criteria に基づく治療中の有害事象として grade 1 の鼻出血, grade 2 の白血球減少・血小板減少, grade 2 の口内炎, grade 2 の発疹を認めたが、減量や延期が必要になることはなかった。現在6コース目を施行中である。

考 察

これまで進行性あるいは転移性腎細胞癌の治療はインターフェロン- α 、インターロイキン-2 などによる免疫療法しか存在せず、奏効率、非進行生存率、全生存率などで若干の改善を認めたが満足のものではなかった。このような状況で分子標的療法が出現し、免疫療法との比較試験が行われその有用性が認識された¹⁾。そして現在本邦でも分子標的療法が施行され始めている。

今回われわれは腎細胞癌術後に IVC 内再発を来た

した症例を経験した。Pub Med²⁾ で検索した限り自験例を含めて11例認めるのみであった (Table 1)³⁻⁹⁾。IVC 内再発の機序は不明であるが、初回手術時に断端陰性であっても微小な腎静脈内浸潤や播種を認めている可能性が指摘されている⁸⁾。本症例では術後に残存していた腫瘍細胞が腎周囲の静脈や間質からリンパ節転移を来とし、最終的に腰静脈を介して IVC 内再発を来たしたと思われる。再発年齢は中央値57歳、男女比は1.75:1であった。再発時の主訴は下腿浮腫が4例、画像検査での発見が3例、息切れが2例、高血圧・腎機能障害が1例、易疲労感が1例であった。再発までの期間は中央値36カ月、平均値37カ月であった。原発巣は右が8例、左が3例であり下大静脈までの距離が短い右に多い傾向があった。術後経過観察の画像検査で診断された3症例の腫瘍塞栓は IVC に限局していたが、腫瘍塞栓による多彩な症状を呈した8症例ではそのうち3例で心房や心室に塞栓が達していた。腫瘍塞栓が進行すると腫瘍血栓摘除術は大きな侵襲を伴う手術となるため、定期的な画像検査による経過観察を行い早期発見することが重要と思われる。治療は2006年までの全報告で手術を施行していたが、今回われわれは IVC 内腫瘍塞栓にリンパ節転移を合併していたため手術療法単独による根治は難しいと考え分子標的療法を施行した。

分子標的療法は新しい治療法であり IVC などの転移巣への有効性は十分には検討されていないが、Pub Med²⁾ で調べた限り IVC 浸潤を伴う腎細胞癌に対す

Table 1. Review of previous reports of post-operative recurrent RCC in the IVC

No	報告者	報告年	年齢	性別	主訴	初回手術時臨床病期	病理組織	左右	再発までの経過時間 (months)	再発部位	治療
1	Smith	1981	53	Female	高血圧、腎機能障害	Stage II	Unknown	右	10	IVC (level I)	IVC thrombectomy
2	Barone	1991	57	Male	易疲労感	Unknown	Unknown	左	120	IVC-RA (level IV), renal fossa	IVC thrombectomy and resection of tumor in the renal fossa
3	Uygur	2001	54	Male	なし	T1bN0M0	Clear, mod	右	48	IVC (level III)	IVC thrombectomy
4	Finkelstein	2002	70	Male	息切れ	Stage I or II	Clear	左	36	IVC-RV (level IV)	Caval resection and graft replacement
5	Ioannis	2003	53	Female	息切れ	Unknown	Unknown	右	60	IVC-RA (level IV)	IVC thrombectomy
6	Minervini	2004	65	Male	なし	T3bN0M0	Clear, G2	右	20	IVC (level II)	IVC thrombectomy
7	Horger	2004	55	Female	なし	T3bN0M0	Clear, G3	右	42	IVC (level III)	Caval resection
8	Smaldone	2006	58	Female	下腿浮腫	T1N0M0	Clear	右	12	IVC (level III)	IVC thrombectomy
9			77	Male	下腿浮腫	T3bN0M0	Clear	右	48	IVC (level III)	Caval resection
10			51	Male	下腿浮腫	T3cN0M0	Clear	右	6	IVC (level III)	Caval resection and graft replacement
11	自験例	2009	67	Male	左下肢浮腫	T3bN0M0	Clear, G2	左	9	IVC (level II), LN	Sunitinib

IVC: inferior vena cava, LN: lymph node. Classification by tumor thrombus level, level 0: thrombus limited to the renal vein, level I: thrombus extending into IVC, <2 cm above the renal vein, level II: thrombus extending >2 cm above the renal vein but below the hepatic veins, level III: thrombus at the level of or above the hepatic veins, but below the diaphragm.

Table 2. Review of previous reports of antiangiogenic therapy in patients with IVC invading RCC

No	報告者	報告年	年齢	性別	病期	病理組織	左右	分子標的療法	投与期間 (months)	効果 (RECIST)
1	Shuch	2008	59	Male	T3bN0M1	Clear + sarcomatoid, G4	右	Neoadjuvant sunitinib	6	Primary・IVC : SD, Lung: CR, Mediastinum : PR
2			53	Male	T3bN2M0	Clear, G4	左	Adjuvant sunitinib	7.5	LN: PR
3	Di silverio	2008	71	Male	T3bN1M0	Clear, G2	左	Neoadjuvant sorafenib	5	Primary・LN: SD, IVC: CR
4	自験例	2009	67	Male	Recurrent RCC	Clear, G2	左	Sunitinib for recurrent RCC	5	IVC: CR, LN: PR

Primary: primary lesion, IVC: inferior vena cava, LN: lymph node.

る手術療法に分子標的療法を併用した報告を3例検索することができた (Table 2)^{10,11)}. 2例が neoadjuvant therapy で使用しており、内訳は sunitinib 1例, sorafenib 1例であった. 1例が adjuvant therapy で sunitinib を使用していた. わずか3例ではあるが、原発巣が「固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST)」の評価で安定 (stable disease; SD) であっても、IVC を含む転移巣では部分奏効 (partial response; PR) や完全奏効 (complete response; CR) となっている. 詳細を見ていくと neoadjuvant therapy を施行した No 1 では原発巣が若干縮小し手術が施行しやすくなり、No 3 では術中に癒着ではなく、摘出した腎腫瘍の大半が壊死組織に置き換わり、リンパ節にも腫瘍細胞を認めなかった. Neoadjuvant therapy の利点として、Downstaging が挙げられる. 片腎患者などで部分切除が可能となれば腎機能を温存でき、リンパ節転移患者ではリンパ節転移巣を縮小させ、リンパ節郭清の治療効果を高められる可能性がある. IVC 浸潤例では腫瘍塞栓を縮小させ体外循環を使用しない低侵襲な術式となり、手術時間が短縮でき、出血量、周術期死亡率や合併症が低下する可能性がある. ただし、Neoadjuvant therapy による治療が無効で腫瘍が増大したり、有害事象が増加したりする可能性があり、その継続期間や手術までの休薬期間に関しても統一した見解がなく、今後の課題と思われる. また分子標的療法により腫瘍細胞が壊死し効果を発揮するのであれば、報告されている2例では塞栓症を発症していないが、IVC 内腫瘍塞栓などが付着部から塊のまま剥がれ致命的な肺塞栓症を起こす可能性は否定しきれない. 本症例ではその可能性を考え IVC フィルター留置の上での分子標的療法を検討したが、塞栓がフィルター挿入困難な部位に存在したため断念した. 抗凝固療法を併用していたためなのか幸い塞栓症は発症しなかったが、塞栓症のリスクも検討が必要と思われる. 一方、No 2 は sunitinib 5 コース施行後に second look surgery を施行している. 再手術のため癒着が強くリンパ節を完全に摘出することは出来ず、摘出検体で腫瘍細胞の残存を認めたが、RECIST では PR であった.

本症例も再手術となるため癒着が強く困難な手術となる可能性があるが、IVC 腫瘍塞栓が CR、リンパ節転移が PR であるため、今後手術による根治療法を検討する余地があると思われる.

結 語

Sunitinib による治療が有効であった腎細胞癌術後下大静脈内再発の1例を経験した. 腎細胞癌術後下大静脈内再発の際、症例によっては有効な治療となりうると考えられた.

文 献

- 1) Hutson TE: Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev Anti-cancer Ther **8**: 1723-1731, 2008
- 2) URL (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- 3) Smith RB: Long-term survival of a vena caval recurrence of renal cell carcinoma. J Urol **125**: 575-578, 1981
- 4) Barone GW, Kahn MB, Cook JM, et al.: Recurrent intracaval renal cell carcinoma: the role of intravascular ultrasonography. J Vasc Surg **13**: 506-509, 1991
- 5) Uygur MC, Ozen H and Sozen S: Late recurrence of renal cell carcinoma as a solitary thrombus in the inferior vena cava. BJU Int **87**: 126, 2001
- 6) Finkelstein MP, Drinis S, Tortorella DG, et al.: Recurrence of renal cell carcinoma with extensive vena cava thrombus three years after radical nephrectomy. Urol Int **68**: 199-201, 2002
- 7) Ioannis V, Panagiotis S, Anastasios A, et al.: Tumor extending through inferior vena cava into the right atrium: a late recurrence of renal cell carcinoma. Int J Cardiovasc Imaging **19**: 179-182, 2003
- 8) Minervini A, Salinitri G, Lera J, et al.: Solitary floating vena cava thrombus as a late recurrence of renal cell carcinoma. Int J Urol **11**: 239-242, 2004
- 9) Horger DC, Bissada NK, Curry NS, et al.: Isolated late recurrence of renal cell carcinoma in the inferior vena cava. Can J Urol **11**: 2467-2469, 2004
- 10) Smaldone MC, Cannon GM Jr and Hrebinko RL: Resection of recurrent inferior vena cava tumor after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol

- ogy **67** : 1084.e5-7, 2006
- 11) Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al. : Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer : observations and implications for a new treatment paradigm. BJU Int **102** : 692-696, 2008
 - 12) Di Silverio F, Sciarra A, Parente U, et al. : Neoadjuvant therapy with sorafenib in advanced renal cell carcinoma with vena cava extension submitted to radical nephrectomy. Urol Int **80** : 451-453, 2008
 (Received on February 1, 2010)
 (Accepted on April 26, 2010)