

腎細胞癌心臓転移の1例

地域医療機能推進機構九州病院泌尿器科

池之上 俊*

北九州市立医療センター泌尿器科

大坪 智志・長谷川 周二

抄録:

症例は67歳, 男性。右側腹部痛を契機に右腎腫瘍を指摘された。右腎癌(cT3aN0M1)の診断で経腹的根治的右腎摘除術を施行, 病理診断はclear cell renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiationであった。術後 pazopanib, sunitinib による分子標的薬治療を行うも, 肺転移病変が増大したため, nivolumabを導入した。治療導入評価として心エコー検査を行ったところ, 右心室から右心房にかけて巨大腫瘍を認め, 造影CTでもRCCと同様の造影効果を示したことから腎細胞癌心臓転移と診断した。Nivolumabを4コース施行後のCTでは, 肺転移病変は軽度縮小, 心臓転移病変は不変であった一方で, 脾臓に新規病変が出現した。その後, 別因で頸髄損傷を発症したため治療を中断した。最終投与から3カ月後, 他院加療中に急変し死亡した。Sarcomatoid differentiationを伴う腎細胞癌心臓転移症例に対してnivolumab治療を行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。(西日泌尿. 82: 117-121, 2020)

キーワード: 腎癌, 心臓転移, sarcomatoid differentiation

緒言

腎細胞癌の転移は多臓器に好発することが知られるが, 治療経過中に心臓転移をきたした症例は稀である。今回, 腎摘除術後に心臓転移を認め, nivolumab治療を行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 67歳, 男性

主訴 右側腹部痛

既往歴・併存疾患 糖尿病, 高血圧

現病歴 2016年8月に右側腹部痛を契機に右腎腫瘍を指摘され当院紹介受診となった。CTで右腎に90 mm大の被膜外浸潤を呈するRCCパターンの腫瘍と同側の副腎と肺に多発する転移病変(**Fig. 1**)を認め, 右腎癌cT3aN0M1と診断した。経腹的根治的右腎摘除, 右副腎合併切除術を行った。病理診断はclear cell renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation (over 90%), pT3pN0M1であった。術後1カ月より分子標的

薬治療を開始, 1st lineとしてpazopanib(ヴォトリエント800 mg)を開始するも肝機能障害と高血圧により2カ月で中止となった。2nd lineとしてsunitinib(スーテント37.5 mg)を開始し, 約6カ月間にわたりSDを保ったが, 貧血の進行, 輸血を繰り返すようになったため中止となった。またsunitinib中止後, けいれん発作を契機に後頭葉に脳転移病変も認め, 同部位に対して放射線照射を行った。CTでは既存の肺病変も60 mmまで増大したため, 3rd lineとしてnivolumabを導入の方針とした。

現症 身長157.0 cm, 体重46.7 kg, PS0

検査所見 (nivolumab開始前)

血液検査所見 血算: WBC 15.68 /mm³, RBC 255 × 10⁴ /mm³, Hb 8.0 g/dl, Ht 25.2 %, Plt 21.0 × 10⁴ /mm³。血液生化学: TP 7.0 g/dl, Alb 3.2 g/dl, T-bil 0.9 mg/dl, AST 11 IU/l, ALT 23 IU/l, LDH 384 IU/l, CK 14 IU/l, ALP 405 IU/l, γGTP 163 IU/l, BUN 35.5 mg/dl, Cr 2.33 mg/dl, UA 8.4 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 5.3 mEq/l, Cl 110 mEq/l, Ca 9.0 mg/dl, CRP 10.847 mg/dl, HbA1c 5.4 %, fT4 1.1 ng/dl, TSH 2.15 IU/l。尿検査: WBC<1 /HPF, RBC<1 /HPF。

* 〒806-8501 北九州市八幡西区岸の浦1-8-1
TEL 093-641-5111, FAX 093-642-1868

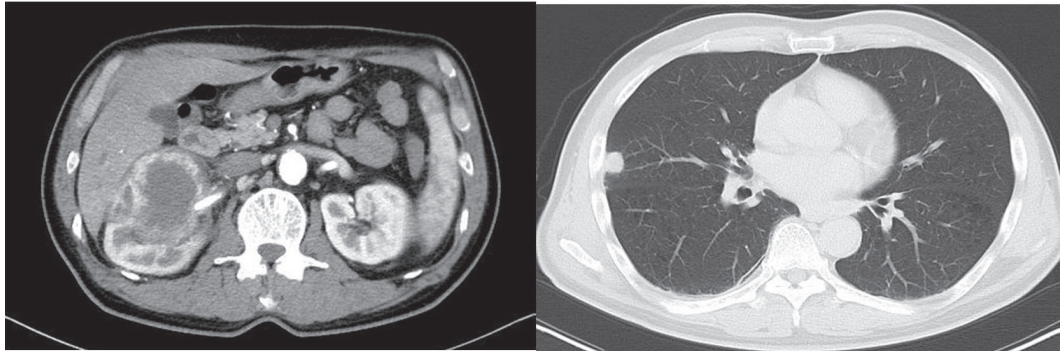


Fig. 1 Computed tomography shows a solid tumor of 90 mm in diameter at the lower right pole, with a nodule of 13 mm in diameter in the right lung.

画像検査所見 CT (**Fig. 2**)：右上葉に最大 64 mm に増大した肺病変を認めた。心エコー (**Fig. 3**)：右心房から右心室にかけて一部可動性を伴う巨大な高エコー腫瘍あり。造影 CT (**Fig. 4**)：右心室から右心房にかけて不均一の造影効果を示す腫瘍あり。

経過 Nivolumab 導入に際して心エコーによる心機

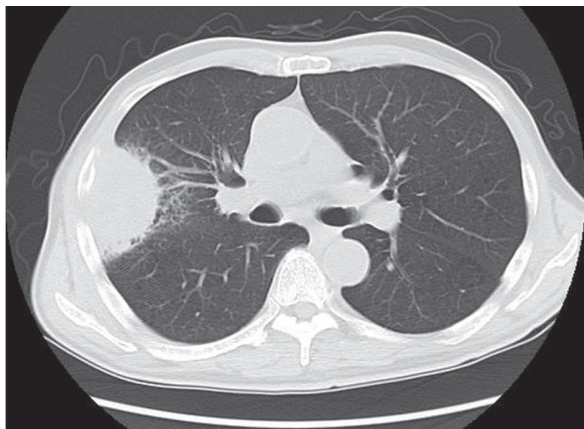


Fig. 2 Computed tomography shows that the lung lesion had increased to 64 mm in diameter in the upper right lobe.

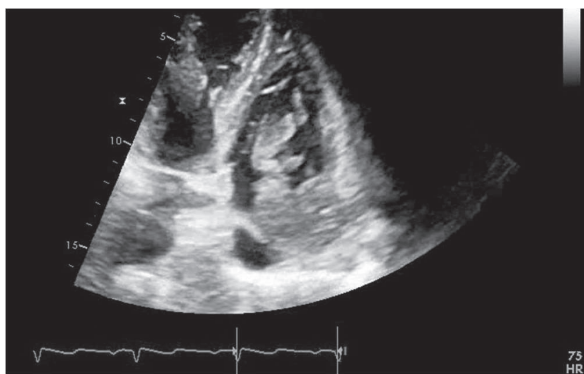


Fig. 3 Echocardiography shows a giant hyperechoic mass with mobility stretching from the right atrium to the right ventricle (before commencing sunitinib therapy this abnormality had not been evident).

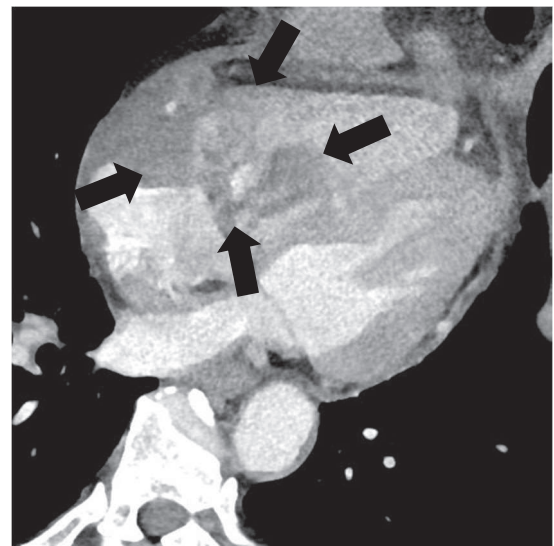


Fig. 4 The giant mass can be seen stretching from the right ventricle to the right atrium. Enhanced computed tomography showed the same contrast effect as renal cell carcinoma (45 × 55 mm).

能評価を行ったところ、右心房から右心室にかけて、一部可動性を伴う巨大な高エコー腫瘍が指摘された。なお、sunitinib 投与時の心エコーでは異常は指摘されていなかった。造影 CT で腫瘍は不均一な造影効果を示し、術前腎細胞癌の造影効果に類似していることから腎細胞癌心臓転移と診断した。Nivolumab 投与を計 4 コース行い、経過中、貧血による赤血球輸血を数回行ったものの、自覚症状の変化や自己免疫疾患様の有害事象はみられなかった。4 コース終了後、心エコーでは投与前後で腫瘍サイズはほぼ不変であった。CT (**Fig. 5**) では最大 64 mm あった肺病変は 54 mm と 10% 程度の縮小がみられた。一方で脾臓に淡い転移を疑う低吸収域の出現があり、mixed response と判定した。その後、nivolumab 投与継続予定であったが、転倒を契機に頸髄損傷をきたし腎

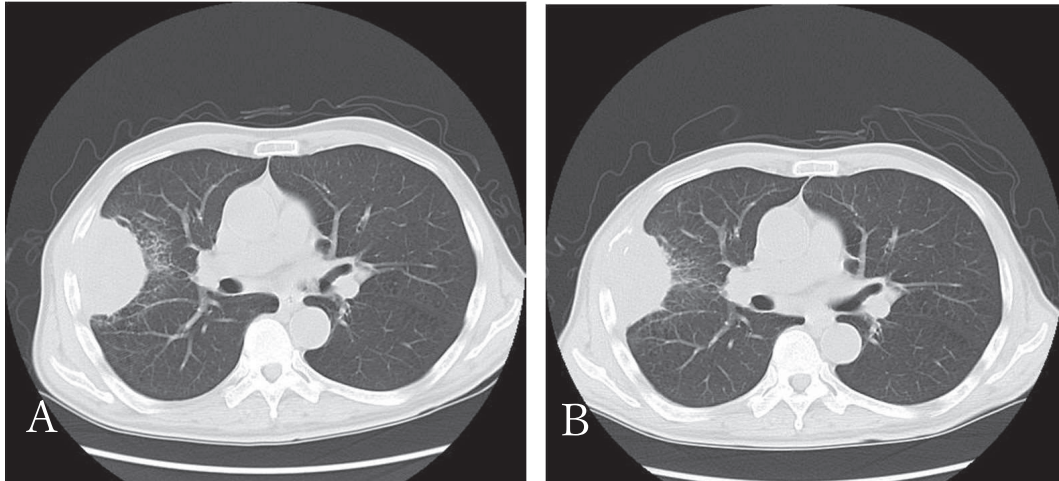


Fig. 5 Computed tomography demonstrates a decrease in the size of lung nodules after four cycles of nivolumab.

A: Before the commencement of nivolumab therapy

B: After four cycles of nivolumab therapy

細胞癌治療中止を余儀なくされた。治療中止3カ月後、他院加療中に急変し死亡した。

考 察

腎細胞癌の心臓転移について、剖検例では腎細胞癌の20%程度に心臓転移が存在するとの報告¹⁾もあるが、治療中に診断がついたものについては、海外含めて50例程度であり報告がない。Viteriら²⁾は、1,765例のmetastatic RCC症例のうちIVC腫瘍塞栓例を除いた心臓転移10例について報告しており、PFSは6.9カ月と予後不良であった。転移病変が単発の場合や流出路狭窄例に手術を行った例もあるが、その予後も不良であった報告がある^{3)~5)}。心臓転移の報告例が少ない理由として、臨床症状が非特異的なことが多く胸部X線や心電図検査など一般的な検査では診断が難しいことが原因とされてきた。報告例の多くも術後5年以上経過したものが多く、分子標的薬また免疫チェックポイント阻害薬の今後の普及、心毒性を有することから導入前評価として心エコー検査が行われる機会が増えることで、今後心臓転移が診断される症例も増えてくるものと考えられる。自験例ではsunitinib投与時での心エコー検査では腫瘍は指摘されておらず、その後1年以内に病変が出現した非常に進行速度が速いものであった。今回、突然死の死因について剖検は行っていないが、心臓転移病変飛散による肺梗塞を考えた。

Nivolumabはプログラム細胞死タンパク質1 (PD-1) ともう1つの分子であるプログラム細胞死タンパク質リガンド1 (PD-L1) との間の相互作用を阻害す

る。CheckMate025試験⁶⁾で、tyrosine kinase inhibitor (TKI) 治療歴のある進行性・転移性clear cell RCC (ccRCC) においてnivolumab群とeverolimus群と比較し、nivolumab群のOS、PFSの有意な延長が示された。PD-L1の発現率とnivolumabによる治療効果の相関性について、悪性黒色腫や肺癌の一部では報告されている。一方、ccRCCでは、OSがPD-L1の発現率1%以上で21.8カ月、発現率1%未満で27.4カ月と、PD-L1の発現率が高いほど、予後が不良という結果となり、相関性は示されなかった⁶⁾。自験例はsarcomatoid differentiationを伴うccRCC例でnivolumab投与により肺病変に対して縮小傾向を得た。Josephら⁷⁾はsarcomatoid differentiationを伴うRCCのPD-L1発現率が89%と非常に高い(ccRCCは23.9%, non-ccRCCは10.9%)ことを報告している。これまでTKI治療抵抗性であったsarcomatoid differentiationを伴うnon-ccRCC症例やPD-L1が高度に発現していたcollecting duct carcinoma症例など、nivolumabが奏効した報告もある^{8)~12)}。PD-L1発現率は抗PD-1/PD-L1治療に寄与する可能性とともに、これまでTKI治療における予後不良因子と考えられてきたsarcomatoid differentiation¹³⁾がnivolumabに対する効果予測因子となりうる可能性について、今後さらなる検討が期待される。

結 語

Sarcomatoid differentiationを伴う腎細胞癌心臓転移症例に対してnivolumab治療を行った1例を経験した。

文 献

- 1) 田畑洋司・他：転移性心臓腫瘍。呼吸と循環。 **31**: 569-573, 1983.
- 2) Viteri, M. M. A. et al.: The clinical presentation, survival outcomes, and management of patients with renal cell carcinoma and cardiac metastasis without inferior vena cava involvement: results from a pooled clinical trial database and systematic review of reported cases. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2018.
- 3) 鈴木 暁・他：下大静脈から連続性進展のない腎細胞癌の転移性右室腫瘍の1例。日心臓血管外会誌。 **34**: 440-444, 2005.
- 4) 唐井浩二・他：右心室に孤立性転移を伴った右腎細胞癌の1例。泌尿紀要。 **47**: 215, 2001.
- 5) 田中健二郎・他：心不全症状を契機に発見された巨大右室腫瘍。 *J. Cardiol*. **35**: 381-383, 2000.
- 6) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med*. **373**: 1803-1813, 2015.
- 7) Joseph, R. W. et al.: PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. *Cancer Immunol. Res*. **3**: 1303-1307, 2015.
- 8) Noguchi, G. et al.: Significant response to nivolumab for metastatic chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation: a case report. *BMC Urol*. **18**: 26, 2018.
- 9) Mizutani, K. et al.: Response to nivolumab in metastatic collecting duct carcinoma expressing PD-L1: A case report. *Mol. Clin. Oncol*. **7**: 988-990, 2017.
- 10) Rouvinov, K. et al.: Rapid response to nivolumab in a patient with sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer*. **15**: 1127-1130, 2017.
- 11) Geynisman, D. M.: Anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) antibody nivolumab leads to a dramatic and rapid response in papillary renal cell carcinoma with sarcomatoid and rhabdoid features. *Eur. Urol*. **68**: 912-914, 2015.
- 12) Adra, N. et al.: Unclassified renal cell carcinoma with significant response to nivolumab. *Clin. Genitourin. Cancer*. **15**: 517-519, 2017.
- 13) Shin, S. J. et al. The association between PD-L1 expression and the clinical outcomes to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Oncologist*. **20**: 1253-1260, 2015.

(2019年9月20日受理)

CARDIAC METASTASIS OF CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA : A CASE REPORT

TAKASHI IKENOUE

Department of Urology, Japan Community Health care Organization Kyusyu Hospital,
Kitakyushu, Japan

SATOSHI OTSUBO AND SHUJI HASEGAWA

Department of Urology, Kitakyushu Municipal Medical Center, Kitakyushu, Japan

Abstract:

A 67-year-old male was referred to our clinic because of right abdominal pain. He was diagnosed with metastatic renal cell carcinoma (cT3aN0M1) and underwent right radical nephrectomy. Pathological diagnosis was clear cell renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. Commencing one month after surgery, targeted chemotherapy comprising sunitinib plus pazopanib was administered for 11

months. Nivolumab was later introduced because a lung metastatic lesion was found to have increased in size. Echocardiography was performed before the start of nivolumab therapy, and a giant mass was observed stretching from the right ventricle to the right atrium. Enhanced computed tomography showed the same contrast effect as renal cell carcinoma and accordingly we diagnosed the mass as cardiac metastasis of renal cancer. After four cycles of nivolumab, the lung metastasis was slightly reduced in size, but the heart metastasis showed no significant change. However, a new lesion had appeared in the spleen. Thereafter, the treatment was interrupted due to cervical spinal cord injury arising from some other cause. Three months after the final chemotherapy administration, the patient suddenly died during other hospital treatment. We herein report on the treatment of nivolumab for renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation, including heart metastasis. (Nishinoh J. Urol. **82** : 117-121, 2020)

key words : renal cell carcinoma, cardiac metastasis, sarcomatoid differentiation
