

腎癌多発転移に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法後に 後腹膜鏡下腎摘除術を実施した一例

松江赤十字病院泌尿器副腎外科

山元 惇史*・大野 博文・小海 力

(受付日: 2021 年 9 月 25 日, 受理日: 2021 年 11 月 10 日)

抄録:

症例は 54 歳, 男性。2019 年 9 月, 持続する咳嗽で前医呼吸器内科を受診した。胸腹部単純 CT で両肺の多発結節と左腎腫瘍を認め, 左腎癌多発肺転移を疑われて当科紹介となった。当院で実施した腹部造影 CT では, 左腎に 70 × 56 mm 大の腫瘍性病変と大動脈リンパ節転移を認めた。PET-CT では, 左腎癌多発肺転移, 胸腹部多発リンパ節転移, 右上腕・背部筋の転移を認めた。IMDC リスク分類で poor であることからイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を実施する方針とした。同年 10 月から治療を開始, 特に副作用なく 4 コースを実施し, ニボルマブ単独療法に移行した。2 コース終了時に撮影した胸腹部 CT で左腎腫瘍は 46 × 31 mm に縮小し, 肺転移は消失, リンパ節転移も 30% 程度縮小していた。治療効果は良好で腫瘍量の縮小を目的に, 2020 年 2 月に後腹膜鏡下左腎摘除術を実施した。腎門部周囲リンパ節は癒着化していたが剥離可能で特に合併症なく手術を終了した。術後の病理標本では, 大部分の腫瘍は壊死しており, 残存腫瘍は 25% 程度を占めるのみであった。残存腫瘍組織は Clear-cell renal cell carcinoma を認めるのみであった。その後, ニボルマブを投与継続している。

今回, 我々は腎癌多発転移に対してイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を実施して著効した一例を経験したので報告する。
(西日泌尿. 84 : 275-279, 2022)

キーワード: 腎癌, 多発肺転移, イピリムマブ・ニボルマブ併用療法, 術前免疫療法

緒 言

腎癌のイピリムマブ・ニボルマブ併用療法は, スニチニブと比較して高い奏効率を示しているが, 治療に良好に反応し手術療法まで実施できる症例は限られている¹⁾。

今回, 我々は腎癌多発転移に対してイピリムマブ・ニボルマブ併用療法後に後腹膜鏡下腎摘除術を実施した一例を経験したので報告する。

症 例

症例: 54 歳, 男性

主訴: 咳嗽

既往歴: 特になし

現病歴: 2019 年, 持続する咳嗽を主訴に近医を受診し, 単純 CT で左腎癌・多発肺転移を疑われ当科紹介となっ

た。当科初診時, 呼吸困難感は著明で室内気では SpO₂: 80% 台後半であった。

検査所見: 胸腹部造影 CT 検査で, 左腎上極に 70 × 56 mm の腎癌を疑う腫瘍性病変 (Fig. 1 上段左), 多発する大動脈リンパ節腫大, 両肺に多発する肺転移を認めた (Fig. 1 下段左)。FDG-PET で, 左腎癌, 胸腹部多発リンパ節転移, 多発肺転移, 右上腕の筋転移, 広背筋転移を認めた (Fig. 2 上段左/下段左)。初診時の採血では, Alb 3.2 g/dL, Ca 9.7 mg/dL, LD 155 U/L, Hb 13.8 g/dL, 好中球分画 86.5%, 血小板 240,000/μL, 在宅酸素療法の導入が必要で KPS (Karnofsky Performance Status) 50 であることから, IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) リスク分類は高リスクであった。

治療経過: 臨床所見から腎癌の多発転移と判断し同年 10 月からイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を実施した。イピリムマブ・ニボルマブ併用療法は特に有害事象を認めず, 4 コース実施した。2 コース終了時点での胸腹部 CT で, 左腎癌原発巣は 46 × 31 mm まで縮小し

* 〒690-0886 島根県松江市母衣町 200
TEL 0852-24-2111, FAX 0852-24-2111

PR, 多発肺転移像は消失したために CR と判定した。リンパ節転移は 30% 程度縮小していた (Fig. 1 上段右/下段右)。PET-CT でも右上腕の筋転移・広背筋転移は消失しており CR と判定した。(Fig. 2 上段右/下段右)。

手術所見: イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を 4 コース実施後 12 週後に腫瘍の減量目的に後腹膜鏡下左腎摘

除術を実施した。腎門部周囲リンパ節は癒着化していたが剥離可能で特に合併症なく手術を終了した。手術時間は 3 時間 55 分, 出血量 50 ml, 摘出重量 350 g であった。

病理所見: 肉眼的には摘出腎上極外側に長径 40 mm の壊死性腫瘤様領域が見られた (Fig. 3)。病理学的には, 病変の大部分は壊死や癒着組織で, 25% の領域で淡

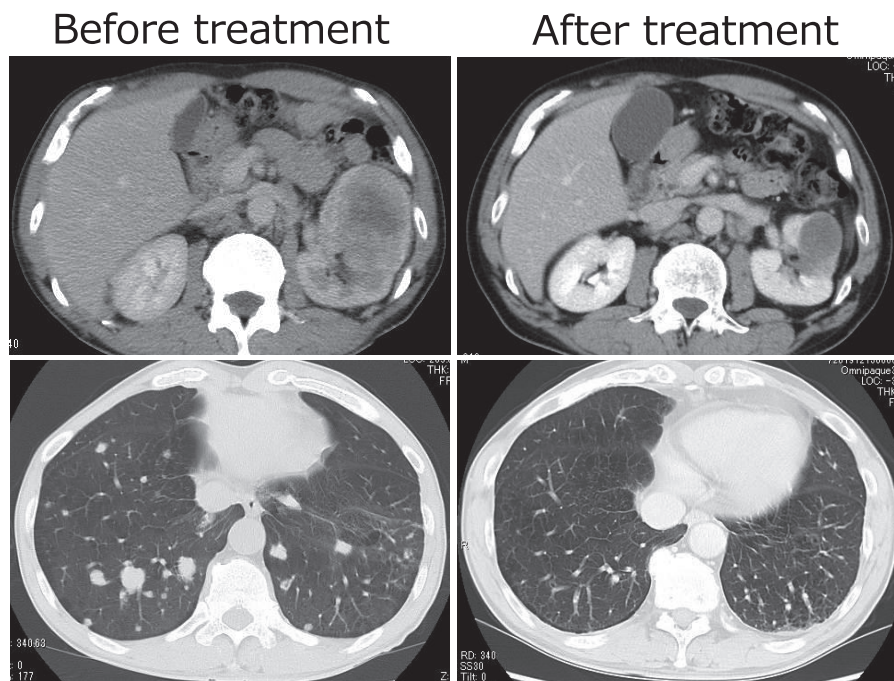


Fig. 1 CT scans show the effects of ipilimumab plus nivolumab combination therapy.

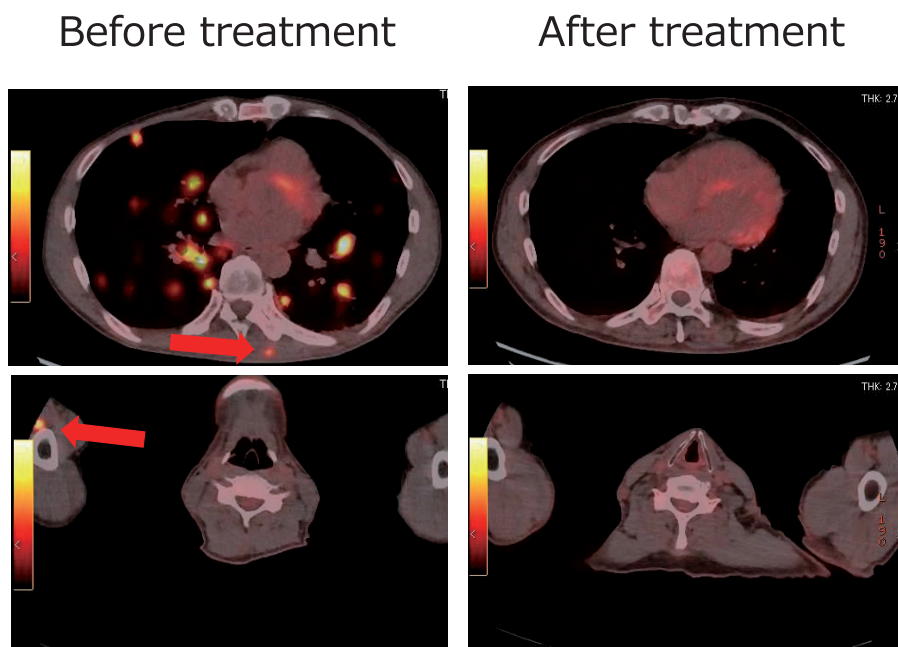


Fig. 2 PET-CT shows the effects of ipilimumab plus nivolumab combination therapy.

明細胞型腎細胞癌の残存を認めた。組織診断は、Clear-cell renal cell carcinoma, G3 > G2, lyx, v1, eg > ig, im0, rc-inf0, rp-inf0であった (Fig. 4)。

術後経過:術後経過は良好で術後11日目に退院となった。退院後は、外来でニボルマブ単独療法を継続した。術後14カ月後に撮影した胸腹部CTで小腸転移を認め、TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor.) の内服を開始する予定である。

考 察

イピリムマブ・ニボルマブ併用療法は、2018年本邦でIMDCリスク分類の中～高リスク群の患者に保険適応となった。これは未治療転移性腎細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相試験 (Checkmate214試験) で、スニチニブ群

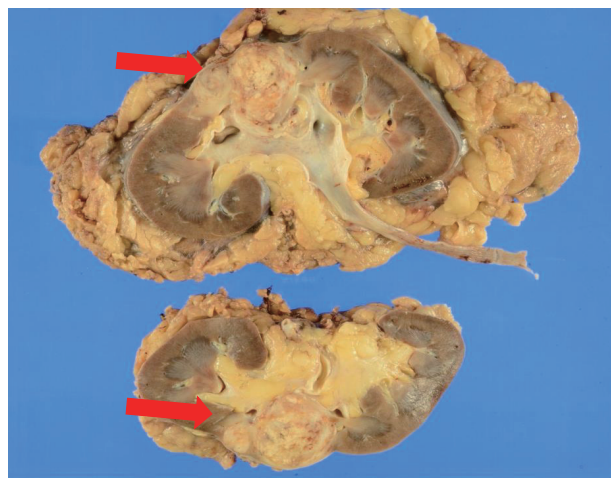


Fig. 3 Grossly, there was a 40 mm necrotic mass-like area on the lateral side of the upper pole of the kidney.

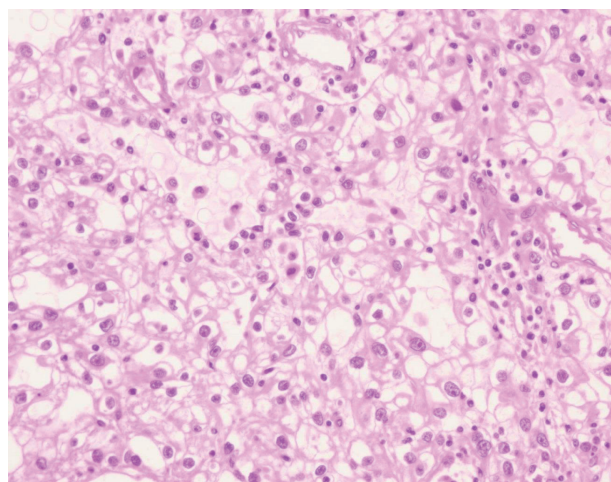


Fig. 4 Histological findings of the residual tumor reveal clear-cell renal cell carcinoma.

と比較して全生存率 (Overall Survival: OS) の延長を認めたからである。18カ月OSはイピリムマブ・ニボルマブ併用療法群で75%, スニチニブ群60%であった。客観的奏効率は42%に対して27%, 完全奏効率は9%に対して1%であった²⁾。

現状、本邦のガイドライン³⁾では2019年の改定において「全身状態良好で転移巣の腫瘍量が少ない等の予後良好と考えられる腎癌に対しては、待機的な腎摘除術も含めた原発巣切除について、患者毎に考慮されるべきである。【推奨グレードC1】」と記載されている。これは、転移性腎細胞癌患者で腎摘除術を実施せずにスニチニブ投与単独を行う群が腎摘除術後にスニチニブ投与を行う群と比較して全生存期間において非劣性であること示したCARMENA試験⁴⁾、スニチニブ投与前に腎摘除術を実施する即時腎摘除群とスニチニブ投与後に腎摘除術を実施する待機的な腎摘除群の無増悪生存期間が15.0カ月、32.4カ月と有意差を認めたが周術期合併症の頻度に差がないことを示したSURTIME試験⁵⁾を根拠としている。しかしながら、ガイドラインでも言及されているが、どのような患者が腎摘除術を実施して恩恵を受けられるかは未だ不明瞭であり今後の検討課題である。また、現在予後良好と考えられる患者を対象とした腎摘除術の検討を行っているTARIBO試験が進行中であり結果の報告が待たれる⁶⁾。

現在まで、転移性腎細胞癌の術前化学療法にはチロシンキナーゼ阻害薬 (Tyrosine Kinase Inhibitor: TKI) が使用されており、その安全性と有効性が報告されている⁵⁾⁷⁾。しかしながら、術前免疫療法に関する研究は限られている。過去の本邦での報告では、左腎癌の肋骨胸椎転移症例に対してイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を4コース実施後、ニボルマブ単独療法を4コース実施して左腎摘除術を行った症例がある¹⁾。この症例では、摘出した腫瘍部分の大部分は壊死組織で10%程度の残存腫瘍しか認めず、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法が奏効していた。術後補助治療は行っておらず、その後観察期間中の再発は認めていない。その他にもイピリムマブ・ニボルマブ併用療法に加えて腎摘除術を実施した下大静脈血栓症を伴った腎癌の症例が散見される。海外でのSinglaら⁸⁾の報告では、免疫チェックポイント阻害療法を実施後に腎摘除術を行っている。転移性腎細胞癌の患者10人中6人にイピリムマブ・ニボルマブ併用療法 (1-4サイクル)、4人にニボルマブ単独療法 (2-12サイクル) を術前に投与して腎摘除術を実施している。1例は完全奏効 (pT0)、転移巣の合併切除を行った4例中の3例の症例では切除した転移巣に悪性腫瘍を認

めなかった。10例で術中の大きな合併症はなく、手術時間・推定出血量・在院日数の中央値はそれぞれ180分・100 mL・4日であった。以上のように症例は限られているが転移性腎細胞癌に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法などの免疫チェックポイント阻害療法を実施後に腎摘除術を実施することは、技術的に可能であり手術成績と病理学的効果は良好である可能性がある。今後、より多くの症例を積み重ねることで適切な術前免疫療法の方法を確立していく必要がある。

結 語

腎癌多発転移に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法が著効し、腹腔鏡下腎摘除術を実施した一例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 奥野佑美子：転移性腎細胞癌に対する Nivolumab/Ipilimumab 併用療法後の腎癌組織の検討。泌尿器科紀要 **66**：13-17, 2020.
- 2) Motzer, R. J.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **74**: 679-680, 2018.
- 3) 日本泌尿器科学会：腎癌診療ガイドライン 2017 年版 2019 年改訂版。腎癌診療ガイドライン 2017

年版 **148**: 2017.

- 4) Méjean, A. et al.: Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **379**: 417-427, 2018.
- 5) Bex, A. et al.: Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* **5**: 164-170, 2019.
- 6) Verzoni, E. et al.: TARIBO trial: targeted therapy with or without nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma: liquid biopsy for biomarkers discovery. *Tumori* **104**: 401-405, 2018.
- 7) Ornstein, M. C. et al.: Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet. Oncol.* **20**: 1386-1394, 2019.
- 8) Singla, N. et al.: Pathologic response and surgical outcomes in patients undergoing nephrectomy following receipt of immune checkpoint inhibitors for renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* **37**: 924-931, 2019.

RETROPERITONEOSCOPIC RADICAL NEPHRECTOMY AFTER IPIILIMUMAB PLUS NIVOLUMAB COMBINATION THERAPY FOR MULTIPLE METASTASES OF RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

ATSUSHI YAMAMOTO, HIROFUMI OHNO AND TSUTOMU KOUMI

Department of Urology and adrenal surgery, Matsue Red Cross Hospital, Shimane, Japan

Abstract:

The patient, a 54-year-old man, presented to the Respiratory Medicine Department of his previous physician in September 2019 with a persistent cough. A simple chest and abdominal CT showed multiple nodules in both lungs and a tumor in the left kidney, and the patient was referred to our department on suspicion of multiple lung metastases from renal cancer. Contrast-enhanced CT scan of the abdomen performed at our hospital showed a 70 × 56 mm tumor-like lesion in the left kidney and aortic lymph node metastasis. PET-CT showed multiple lung metastases from the left kidney, multiple lymph node metastases in the thorax and abdomen, and metastases in the right upper arm and back muscles. The patient was classified as poor by IMDC risk classification. The left renal mass shrank to 47 × 31 mm, and the lung and lymph node metastases also shrank according to the thoracoabdominal CT scan taken at the end of four courses of ipilimumab plus nivolumab combination therapy. The treatment effect was good and retroperitoneoscopic left nephrectomy was performed in February 2020 to reduce the tumor volume. Although the perinephric lymph nodes were scarred, they were detachable and the surgery was completed

without any complications. The postoperative pathological specimen showed that most of the tumor was necrotic, with only a few clear-cell renal carcinomas remaining, and the treatment effect was remarkable. Nivolumab has been administered continuously since then.

In the present study, we report a case of successful treatment of multiple metastases of renal carcinoma with a combination of ipilimumab plus nivolumab. (Nishinohon J. Urol. 84: 275-279, 2022)

key words: Renal cell carcinoma, multiple lung metastases, ipilimumab plus nivolumab combination therapy, preoperative immunotherapy
