

不完全切除後に右心房内進展を認めた下大静脈腫瘍塞栓を伴う 腎細胞癌に対してニボルマブが有効であった1例

鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野

星野 貴洋*・弓岡 徹也・山口 徳也・川本文 弥・岩本 秀人
森 實修一・引田 克弥・本田 正史・武中 篤

(受付日: 2023 年 1 月 5 日, 受理日: 2023 年 2 月 14 日)

抄録:

症例は73歳, 男性。労作時呼吸困難を契機に肺血栓塞栓症を指摘され, 同時に下大静脈腫瘍塞栓を伴う右腎腫瘍も指摘された。右腎癌(cT3bN0M0)の診断となり, 術前薬物療法としてパゾパニブ, アキシチニブによる分子標的薬治療を行うも, 腫瘍の縮小は得られなかった。右腎癌に対して開腹右腎摘除および腫瘍塞栓摘出術を施行した。しかし, 腫瘍は右腎静脈から下大静脈壁に進展しており, 強固に癒着していた。そのため, 右腎静脈分岐部の下大静脈壁に一部腫瘍が残存した。病理診断はclear cell renal cell carcinomaであった。アキシチニブを再開するも残存腫瘍は増大し, 右心房内まで進展を認めた。開胸心房内腫瘍摘出術を施行したが, 腫瘍は横隔膜以下に4 cmほど残存したため, ニボルマブを導入した。ニボルマブを開始すると, 残存腫瘍は著明に縮小し8コース施行後にはCRとなった。不完全切除後に増大を認めた進行性腎癌に対して, ニボルマブを用いた集学的治療が奏効した症例を経験したため報告する。

(西日泌尿, 85: 222-227, 2023)

キーワード: 腎癌, 下大静脈腫瘍塞栓, ニボルマブ

緒 言

下大静脈塞栓を伴う腎細胞癌において, 無転移例では根治的腎摘出術と腫瘍塞栓摘除術が推奨されるが, 残存病変がある場合は予後不良である。転移性腎細胞癌に対してニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬(ICI)によりCRとなった報告はあるが, 下大静脈腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌の術後残存腫瘍に対してICIによりCRとなった報告はない。

今回, 不完全切除後に右心房内進展を認めた下大静脈腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌に対して, ニボルマブを用いた集学的治療が奏効し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

症例 73歳, 男性

主訴 労作時呼吸困難

既往歴 高血圧症, 前立腺肥大症

内服薬 ナフトピジル, デュタステリド

現病歴 2020年1月に労作時呼吸困難を契機に肺血栓塞栓症, 右腎腫瘍を指摘され, 当科紹介受診となった。CTで右腎に42mm大の動脈相で早期濃染, 実質相でwash outされる腫瘤があり, 右肝静脈を超える下大静脈腫瘍塞栓を認め, 右腎癌(cT3bN0M0)の診断となった。

初診時現症 身長 158.5 cm, 体重 49.9 kg, 血圧 128/80 mmHg, 脈拍 89 回分, 体温 37.1 °C, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale 0。

血液検査所見 WBC 9,200/ μ l (Neut 85 %, Lymph 11 %, Mono 4 %), RBC 415 万/ μ l, Hb 12.3 g/dl, Ht 36.8 %, Plt 23.1 万/ μ l, AST 42 U/l, ALT

* 〒683-8504 鳥取県米子市西町36番地1
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609
E-mail akioo_border_fish@yahoo.co.jp

39 U/l, ALP 279 U/l, Na 137 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 101 mEq/l, BUN 12.0 mg/dl, Cr 0.69 mg/dl, Alb 3.2 g/dl, CRP 1.65 mg/dl

検尿・沈査 WBC 1-4 /HPF, RBC 1-4 /HPF

画像検査所見 造影 CT では右腎に約 42 mm 大の腫瘤があり、早期濃染, wash out を認めた。また腫瘤と連続する下大静脈腫瘍塞栓を認めた (Fig. 1)。造影 MRI では、下大静脈内に最大径約 21 mm で右肝静脈合流部の下方まで進展する腫瘤を認めた (Fig. 2)。

経過 術前薬物療法としてパゾパニブ (ヴォトリエン ト 600 mg) を開始するも 3 カ月で腫瘍の軽度増大を認め、中止となった。アキシチニブ (インライタ 10 mg) に変更するも 1 カ月では腫瘍の縮小は得られなかった (Fig. 3)。チロシンキナーゼ阻害薬の継続による腫瘍縮小は望めず、開腹右腎摘除および腫瘍塞栓摘出術を行った。下大静脈同定後にエコーで腫瘍塞栓の形状を把握し、遊離の可能性は低いと判断し、右腎静脈以外を遊離し下大静脈をクランプした。腫瘍塞栓は右肝静脈内まで進展しており、右腎静脈周囲と右肝静脈合流部では腫瘍塞栓と下大静脈壁は強固に癒着しており、下大静脈壁へ浸潤していた。右肝静脈合流部では腫瘍を完全に切除することができず、腫瘍は残存した。手術時間は 8 時間 41 分、出血量は 690 ml であった。病理診断は clear cell renal cell carcinoma, G3, (Fuhrman grade 3), INFb, v1, ly0, eg, Fc1, im0, rc-inf0, rp-inf1, s-inf0, pT3b であった。アキシチニブを再開するも、4 カ月後には残存腫瘍は急速に増大し右心房内まで進展した (Fig. 4)。

突然死の回避、また ICI 導入による効果に期待し、心臓血管外科にて開胸、人工心肺下で右心房内腫瘍摘出術が行われた。右心房内の腫瘍は可動性があり切除可能であったが、下大静脈内の腫瘍をすべて取り除くことはできず可及的な切除のみとなった。病理診断は clear cell

carcinoma であり、前回の組織像と同様の所見であった。切除した右心房内腫瘍の大部分は壊死しており、腫瘍塊の辺縁部に viable cell が残存していた。可及的切除となった下大静脈内の腫瘍は、面積の半分以上に viable cell を認めた。

手術後の MRI では下大静脈内に最大 40 mm の残存腫瘍を認めた (Fig. 5A)。術後早期よりニボルマブ (オプジーボ 240 mg) を開始し、ニボルマブ 3 コース終了後には残存腫瘍は最大 20 mm と 50 % の縮小が見られた (Fig. 5B)。さらにニボルマブを継続し、8 コース終了後には MRI では索状影のみとなり、CR となった (Fig. 5C)。その後もニボルマブを継続し、15 コース終了時点では、腫瘍の再増大や転移は生じていない (Fig. 5D)。右心房内腫瘍摘出術から 2 年 1 カ月経過しているが、再発、転移は生じていない。

考 察

腎細胞癌の下大静脈腫瘍塞栓は、腎細胞癌患者の 4 ~ 15 % に生じ、予後不良因子である。遠隔転移がない場合は完全切除が可能であれば予後を改善するため、積極的に切除が行われている¹⁻³⁾。また遠隔転移を有する場合でも手術加療によって予後が改善するとの報告もある⁴⁾。しかし腫瘍塞栓の下大静脈進展度に伴い、周術期合併症の発生率は上昇し、致命的となる場合もある。また下大静脈壁に腫瘍塞栓が直接浸潤している場合では、下大静脈合併切除で腫瘍が完全切除できた場合の 5 年生存率は約 60 % と良好であるが、非完全切除であれば 1 年生存率は 0 % と予後不良と報告されている^{5,6)}。

腎細胞癌では下大静脈内への腫瘍の進展が認められても、遠隔転移のない症例であれば、根治療法として根治的腎摘除、下大静脈内腫瘍塞栓摘除が積極的に行われる。有転移症例においては、腎摘除、下大静脈内腫瘍塞栓摘

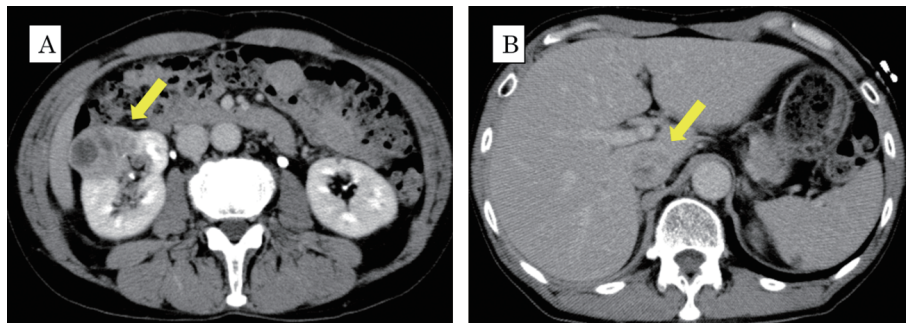


Fig. 1 Contrast-enhanced CT scan shows a large enhanced tumor in the right kidney, indicated by the yellow arrow (A). The tumor also extends into the inferior vena cava, indicated by the yellow arrow (B).

除が予後を改善するとのエビデンスはこれまで報告されていないが、転移癌に対して可能な限り腫瘍を摘除することにより免疫療法の奏効率が高くなることから、手術を行うこともある。また腫瘍塞栓が離断遊離し、肺塞栓などから死に至る可能性もあり、突然死を予防する目的

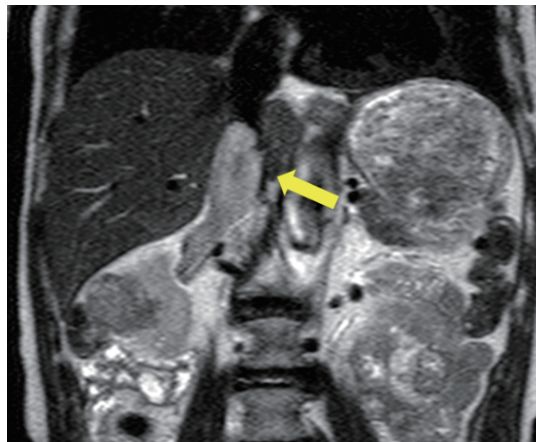


Fig. 2 Contrast-enhanced MRI shows a mass with a maximum diameter of approximately 21 mm in the inferior vena cava, indicated by the yellow arrow.

に手術の適応となる場合もある。腫瘍塞栓の level 分類である Mayo classification では腎静脈内に留まるものを level 0 とし、腎静脈から 2 cm 頭側までを level I、肝静脈流入部までを level II、横隔膜までを level III、横隔膜より頭側を level IV としている。Level により術式が異なり、level I では腎摘除術、level II では下大静脈の遮断、level III では肝血流の遮断、level IV では開胸、場合により開心術、人工心肺が必要となる⁷⁾。腎細胞癌単独の腎摘除術で肺塞栓が生じる可能性は 0.4% 未満とされているが、下大静脈腫瘍塞栓を伴う場合は 5% 前後になるとされている⁸⁾。特に術中に急性肺塞栓症を発症した場合には致命的になることがあるため、本症例でも下大静脈フィルター留置について検討し、右肝静脈合流部の剥離の際に腫瘍が遊離する可能性が考えられた。下大静脈同定後にエコーで腫瘍塞栓の形状を把握し、遊離の可能性が高いか判断することとした。遊離の可能性が高ければ早めに開胸手術へと移行、そうでなければ通常通り右腎静脈以外を遊離し下大静脈をクランプする方針とした。

下大静脈塞栓を伴う腎細胞癌に対する術前分子標的薬の投与についてはいくつかの報告があるが、一定の見解

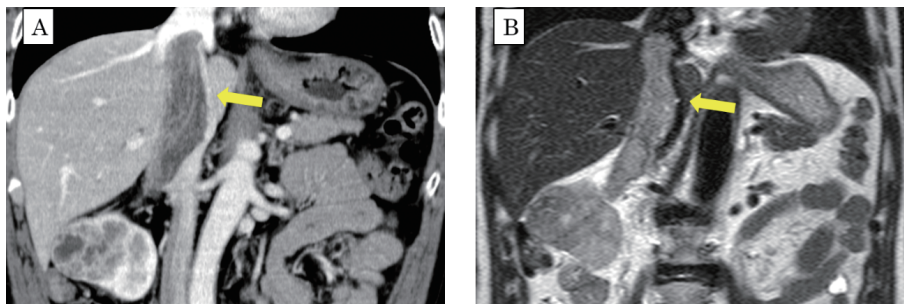


Fig. 3 MRI shows mild enlargement of the inferior vena cava tumor embolus, indicated by the yellow arrow. After treatment with axitinib (A) and pazopanib (B).

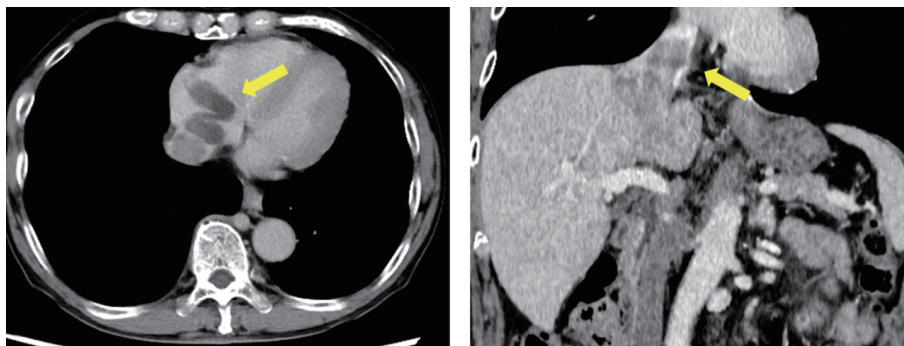


Fig. 4 CT and MRI show a continuous inferior vena cava tumor embolus extending to the right atrium, indicated by the yellow arrow.

は得られていない^{9,10)}。本症例では、無転移例であり手術療法を先行する選択肢もあったが、腫瘍の進行による全身状態の悪化があり、先に薬物療法を行うこととした。また術前薬物療法により腫瘍が縮小し手術侵襲が低減されることも期待した。パゾパニブ投与後も腫瘍は軽度増大し、アキシチニブ投与後も腫瘍の縮小効果はなかったため、手術加療の方針とした。3rd line として他のチロシンキナーゼ阻害薬では効果が乏しいと判断、また 3rd line としてニボルマブも検討したが immune-related Adverse Events の発生リスク、半減期が長いことから、手術加療を行うこととした。術前薬物療法は有効な可能性はあるが、腫瘍の増大、全身状態の悪化を来す可能性がある。しかし、手術の侵襲度が高く合併症の発生リスクが高い場合や、腫瘍の完全切除が難しいと想定される場合は、検討が必要と考えられる。

腎細胞癌の下大静脈腫瘍塞栓の下大静脈壁への浸潤は、腫瘍塞栓のうち 6～8% と報告される¹¹⁾。本症例では下大静脈壁に腫瘍が進展しており、完全切除できなかった。Wang ら¹²⁾ は腎細胞癌の下大静脈腫瘍塞栓を伴っ

た患者 110 例を対象とした後ろ向き研究で、術前の画像所見から下大静脈壁への浸潤が予想可能か検討した。下大静脈内の腫瘍径が 17 mm 以上、下大静脈の完全閉塞の 2 つのうち、いずれも満たさない場合には 5% の症例に下大静脈壁への浸潤があり、2 つとも満たす場合には 66% の症例に浸潤があったと報告している。本症例では下大静脈の完全閉塞は来していなかったが、下大静脈内の腫瘍径は約 21 mm であり、下大静脈への進展の可能性は考えられた。しかし下大静脈造影検査では右腎静脈は腫瘍により閉塞していたが、腫瘍と下大静脈は離れており、完全切除ができると判断し、手術に臨んだ。術前の画像所見から病態を正確に判断することには限界があり、術前の予想よりも進行している可能性も想定して手術の準備を進めることが必要である。

腎細胞癌の下大静脈腫瘍塞栓に開腹腎摘除および腫瘍塞栓摘出術を行うも腫瘍が残存してしまった症例に対して、ICI による治療により CR となった報告はなく、我々の報告が初めてである。しかし、有転移例や全身状態不良な下大静脈腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌に対して、ニボル

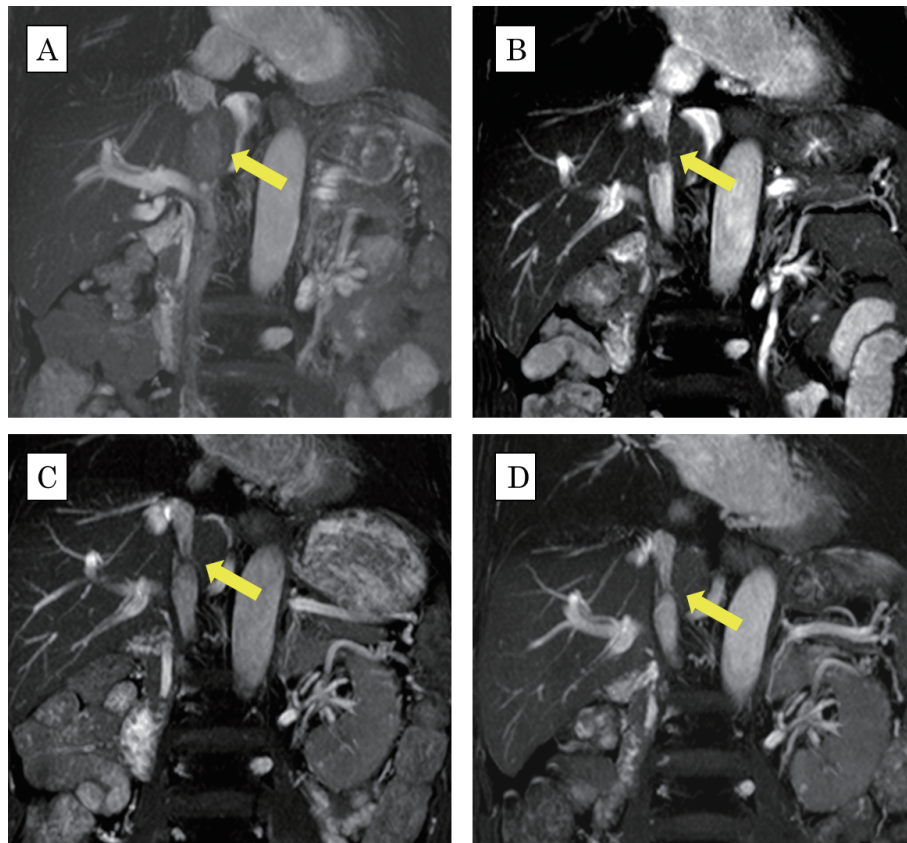


Fig. 5 MRI shows that the inferior vena cava tumor embolus, indicated by yellow arrows, shrank after nivolumab treatment. Before treatment (A), after 3 courses of nivolumab (B), after 8 courses (C), and after 15 courses (D).

マブ・イピリマブ併用療法などのICIを含んだ治療を先行して行い、転移巣の消失や全身状態の改善が見られ、根治的外科的切除が可能になり、手術後はCRとなった報告は散見される¹³⁻¹⁶⁾。現在は転移性腎細胞癌に対するICIの劇的な治療効果の報告も多数見られ、ICIの普及により全体として良好なOSが期待でき、CRとなる症例や長期にわたり治療効果が得られる症例を経験するようになった。本症例ではICI導入前に手術加療を行うも、完全切除はできなかったが、残存腫瘍に対してニボルマブを開始しCRとなった。術後のICIによる治療効果が期待できるのであれば、全身状態から手術が可能と判断された段階で、たとえ完全切除ができなかったとしても手術を先行する意義があったと考えられる。腫瘍塞栓の遊離による突然死を回避するだけでなく、原発巣の摘除によりICIの奏効率が上昇する可能性も期待できる。ICIによる術前薬物療法については一定の見解は得られておらず、手術療法を先行することも症例により効果的である可能性も示唆された。ICIにより腎癌治療は劇的に変化しており、有転移例や切除不能例に対する手術療法や薬物療法についてはさらなる検討が必要と思われる。

結 語

不完全切除後に右心房内進展を認めた下大静脈腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌に対して集学的治療が奏効した1例を経験した。今後は、集学的治療の重要性が高まると考える。

文 献

- 1) Skinner, D. G. et al.: Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann. Surg.* **210**: 387-392, 1989.
- 2) Ciancio, G. et al.: Long-term survival in patients undergoing radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: single-center experience. *Eur. Urol.* **57**: 667-672, 2010.
- 3) Babu, S. C. et al.: Malignant renal tumor with extension to the inferior vena cava. *Am. J. Surg.* **176**: 137-139, 1998.
- 4) Westesson, K. E. et al.: Surgical outcomes after cytoreductive nephrectomy with inferior vena cava thrombectomy. *Urology.* **84**: 1414-1419, 2014.
- 5) Blute, M. L. et al.: The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *Br. J. Urol.* **94**: 33-41, 2004.
- 6) Sosa, R. E. et al.: Renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava: the prognostic significance of the level of vena caval involvement. *J. Urol.* **132**: 1097-1100, 1984.
- 7) Neves, R. J. and Zincke, H.: Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br. J. Urol.* **59**: 390-395, 1987.
- 8) Chen, H. et al.: The role of transesophageal echocardiography in rapid diagnosis and treatment of migratory tumor embolus. *Anesth. Analg.* **99**: 357-359, 2004.
- 9) Peters, I. et al.: Neoadjuvant targeted therapy in a primary metastasized renal cell cancer patient leads to down-staging of inferior vena cava thrombus (IVC) enabling a cardiopulmonary bypass-free tumor nephrectomy: a case report. *World J. Urol.* **32**: 245-248, 2014.
- 10) Cost, N. G. et al.: The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena cava tumor thrombus. *Eur. Urol.* **59**: 912-918, 2011.
- 11) Psutka, S. P. et al.: Clinical and radiographic predictors of the need for inferior vena cava resection during nephrectomy for patients with renal cell carcinoma and caval tumour thrombus. *Br. J. Urol.* **116**: 388-396, 2015.
- 12) Wang, B-S. et al.: Imaging predictors for assessment of inferior vena cava wall invasion in patients with renal cell carcinoma and inferior vena cava tumor thrombus: a retrospective study. *Chin. Med. J.* **133**: 2078-2083, 2020.
- 13) Labbate, C. et al.: Complete response of renal cell carcinoma vena cava tumor thrombus to neoadjuvant immunotherapy. *J. Immunother. Cancer.* **7**: 66, 2019.
- 14) Bhat, A. et al.: Metastatic renal cell carcinoma with level IV thrombus: contemporary management with complete response to neoadjuvant targeted therapy. *Case Rep. Urol.* Article ID 7102504, 2019.
- 15) Okada, T. et al.: Complete response of renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor

- thrombus and lung metastases after treatment with nivolumab plus ipilimumab. *Int. Cancer Conf. J.* **9**: 88-91, 2020.
- 16) Hagimoto, H. et al.: Complete remission of metastatic renal cell carcinoma with invasion of the duodenum and pancreas after treatment with nivolumab plus ipilimumab followed by axitinib and surgery: a case report. *泌 紀*. **67**: 197-203, 2021.

SUCCESSFUL MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF RENAL CELL
CARCINOMA WITH TUMOR EMBOLIZATION OF THE INFERIOR
VENA CAVA WITH INTRA-ATRIAL EXTENSION IN THE RIGHT ATRIUM
AFTER INCOMPLETE RESECTION: A CASE REPORT

TAKAHIRO HOSHINO, TETSUYA YUMIOKA, NORIYA YAMAGUCHI,
BUNYA KAWAMOTO, HIDETO IWAMOTO, SHUICHI MORIZANE,
KATSUYA HIKITA, MASASHI HONDA AND ATSUSHI TAKENAKA

Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tottori University, Tottori, Japan

Abstract :

The patient was a 73-year-old man. He was diagnosed with pulmonary thromboembolism due to dyspnea on exertion, and at the same time, a right renal tumor with tumor embolization of the inferior vena cava was also diagnosed. He was diagnosed with right renal cancer (cT3bN0M0) and was treated with molecular targeted therapy with pazopanib and axitinib as preoperative drug therapy, but the tumor did not shrink. He underwent open right nephrectomy and tumor embolization for right renal cancer. However, the tumor had extended from the right renal vein into the wall of the inferior vena cava and was firmly adherent. Therefore, a portion of the tumor remained in the wall of the inferior vena cava at the right renal vein bifurcation. The pathological diagnosis was clear cell renal cell carcinoma. Treatment with axitinib was resumed, but the residual tumor grew and extended into the right atrium. After open atrial tumor resection, the tumor remained 4 cm below the diaphragm, and nivolumab was introduced. We herein report a case of advanced renal cancer with further growth after incomplete resection that was successfully treated with multimodality therapy using nivolumab.

(*Nishinohon J. Urol.* **85**: 222-227, 2023)

key words : Renal cell carcinoma, inferior vena cava tumor embolization, nivolumab
