

アベルマブ-アキシチニブ併用療法が奏効し 原発巣切除が可能となった多臓器転移を有する 右腎癌下大静脈腫瘍閉塞の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

長谷川 央*・西川 涼馬・岩本 秀人・森 實修一・引田 克弥
本田 正史・武中 篤

(受付日: 2023年3月7日, 受理日: 2023年8月9日)

抄録:

症例は72歳, 男性。20XX年11月に咳嗽で近医を受診したところ, CTで12 cm大の右腎癌および下大静脈腫瘍塞栓, 多発肺転移, 右副腎転移を指摘され, 当科紹介となった。下大静脈腫瘍塞栓はLevel 2であったが右肝静脈合流部の直下に達しており, 多発肺転移を有していたことから, 薬物療法を先行する方針とした。転移がある腎細胞癌の予後予測分類(IMDC分類)はIntermediate riskであった。同年12月よりアベルマブ-アキシチニブ併用療法を開始したところ, 5カ月後には原発巣は6 cm大に縮小し, 右副腎転移および肺転移は微小病変のみとなった。その後も縮小が継続したが, 12カ月後にはプラトーとなったため, 14カ月後に原発巣および右副腎の合併切除を施行した。右肝静脈以下での下大静脈遮断が可能であった。術後1年の評価では, 局所再発および肺微小病変の増大は認めていない。

癌免疫療法薬(IO薬)や分子標的薬の併用療法が登場して以来, 進行性腎癌の予後は著しく改善した。なかでも, IO薬とチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)併用療法の縮小効果は強力であり, 今後は本症例のように先行薬物療法が奏効し, 待機的腎臓摘除を行える症例が増加すると予想され, 新たなエビデンスの構築が期待される。

(西日泌尿. 86: 23-27, 2023)

キーワード: 淡明細胞腎癌, 待機的腎臓摘除, アベルマブ-アキシチニブ併用療法

緒 言

腎癌に対するIO薬とTKI併用療法の縮小効果は強力であり, 先行薬物療法後に待機的腎臓摘除を行う症例が増えてきている¹⁾。今回, 右腎癌および下大静脈腫瘍塞栓, 多発肺転移, 右副腎転移に対し, 術前アベルマブ-アキシチニブ併用療法が奏効し, 待機的腎臓摘除が可能となった症例を経験したので報告する。

症 例**患者** 72歳, 男性**主訴** 咳嗽**既往歴** 高脂血症, 高血圧**家族歴** 特記すべき事項なし

現病歴 20XX年11月25日に咳嗽を主訴に前医を受診しCTで偶発的に12×10 cm大の右腎癌と多発肺転移を指摘され, 同年11月27日に集学的治療目的に当科に紹介受診となった。

初診時現症 身長 175 cm, 体重 61 kg, BMI 19.9, 体温 36.3℃, 血圧 107/70 mmHg, 脈拍 74 回/分, Karnofsky Performance Status 100%

血液検査所見 血液検査: WBC $7.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, RBC $4.61 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hb 14.5 g/dL, Plt $136 \times 10^3/\mu\text{L}$, 好中球数 $5.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, リンパ球数 $1.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, TP 7.8 g/dL, Alb 4.5 g/dL, T-Bil 0.7 mg/dL, AST 15 U/L, ALT 13 U/L, LDH 156 U/L, ALP 66 U/L, Na 138 mmol/L, K 3.8 mmol/L, Cl 100 mmol/L, Ca 9.6 mg/dL, BUN 23.5 mg/dL, Cre 0.94 mg/dL, eGFR 60.83 ml/分/1.73 m², CRP

* 〒683-8504 鳥取県米子市西町 86
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609
E-mail aykuri1525@tottori-u.ac.jp

0.5 mg/dL, PT-INR 1.21, APTT 40.5 秒, D-DIMER <0.5 μ g/mL

尿検査 比重 1.1019, 蛋白定性 -, 糖定性 -, RBC 5-9/HPF, WBC 1/2-5/HPF

尿細胞診: 悪性所見なし

画像検査所見 腎ダイナミック造影CTで右腎に12×10 cm 大の不整な分葉状腫瘍を認め、動脈相では強い造影効果を示し、平衡相ではwashoutされた (Fig. 1)。腫瘍は境界不明瞭、辺縁不整で、下大静脈腫瘍塞栓はNovick 分類¹⁾ Level 2であったが右肝静脈合流部の直下に達していた (Fig. 2)。腫瘍はGerota 筋膜、肝S6後縁とも広く接しており、浸潤の可能性があり、右副腎転移あるいは腎門部リンパ節転移の疑いを指摘されていた。また、肺転移を疑う肺野の結節影が多数認められた。

経過 診断は右腎癌、ステージングはcT4N0M1であった。そのため、化学療法を先行し病変の縮小が見られれば手術を検討する方針とした。転移がある腎細胞癌のIMDC分類はIntermediate riskであった。化学療法は、手術の可能性を考慮し比較的immune-related Adverse Events (irAE) の頻度が少ないアベルマブ-アキシチニブ併用療法を選択した。画像的に明らかな淡明細胞型腎細胞癌であり、可能な限り全身治療を早期に開始したほうが良いと判断したため生検は行わなかった。アベルマブは10 mg/kgを2週間毎、アキシチニブは5 mg/回を1日2回で投与を行った。途中肝機能障害 (CTCAE ver5.0 分類²⁾ grade 3), 下痢 (CTCAE ver5.0 分類 grade 2) の副作用を認めたためアベルマブは3回の休薬、アキシチニブは6 mg/日まで減量、2回の休薬を要している。5カ月後には化学療法により腫瘍径は6.0×5.5 cm まで縮小し、下大静脈腫瘍塞栓の上

端は肝静脈合流部より尾側まで縮小、肝浸潤所見も改善、右副腎転移・肺転移も縮小した (Fig. 3)。治療開始から12カ月後に腫瘍径の変動がプラトーになったため手術の方針とし、14カ月後に開放根治的右腎摘除術、副腎合併切除、下大静脈腫瘍塞栓摘除術を施行した。

手術所見 仰臥位で施行。剣状突起から恥骨上縁まで正中切開した。腎周囲は癒着していたが剥離は可能で、腎静脈以外は遊離した状態とした。腫瘍の肝への浸潤は認めなかった。エコーで下大静脈内の腫瘍を確認、肝静



Fig. 2 Inferior vena cava tumor embolus has reached just below the confluence of the right hepatic vein.



Fig. 1 Dynamic contrast-enhanced CT of the kidney shows a 12×10 cm large irregular lobulated mass in the right kidney.



Fig. 3 Chemotherapy reduced the tumor diameter to 6.0×5.5 cm, and tumor embolization of the inferior vena cava, liver invasion, right adrenal metastasis, and lung metastasis were all reduced.

脈下でのクランプが可能ほど腫瘍は縮小していた。下大静脈に3 cm 程度の縦切開を加え、血管内腫瘍をスプーンで遊離し摘出したが、腫瘍の下大静脈壁への浸潤が高度な部分があり、腫瘍の一部は残存する形となった。化学療法によりリンパ節転移が縮小していたこと、手術が長時間になることによる侵襲を考慮した上でリンパ節郭清は行わない方針とした。右腎腫瘍、右副腎、下大静脈内腫瘍塞栓を一塊にして摘出した。手術時間は7時間43分、出血量は1,325 mlであった。

病理所見 腎内～腎外脂肪織に広範な硝子化した瘢痕が見られ、高度のリンパ球浸潤を伴っていた。下大静脈内腫瘍、腎静脈内の腫瘍は硝子化した瘢痕組織のみを認めた。腫瘍被膜は不明瞭で、浸潤性増殖を呈しており静脈侵襲を中等度認めた。腎内の切片の一部と腎外の脂肪織に腫瘍の残存を認めたため診断はypT3aであった (Fig. 4)。組織型はClear cell renal cell carcinomaでWHO ISUP Grade 3, INFc, V1, Ly0, ig, fc0, im0, rc-inf0, rp-inf0, s-inf0, ypNX, nephrectomy (Fig. 5)。剥離断端は陰性であった。

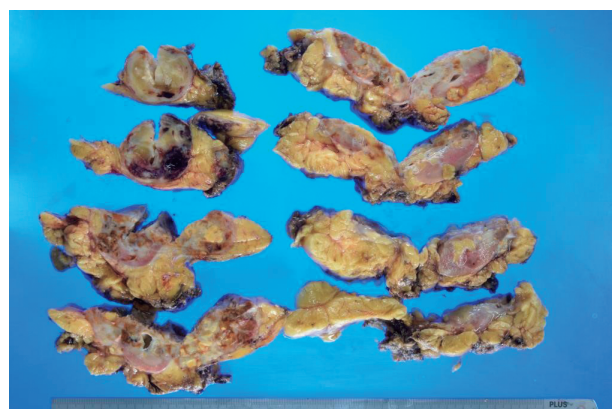


Fig. 4 The tumor remains in a portion of the intrarenal section and in the extrarenal fatty tissue.

術後経過 術後経過は良好であったため、14日目にアキシチニブ6 mgを再開し、術後19日目に退院とした。術後1カ月後のCTでは下大静脈内の塞栓は不明瞭化していた。術後1年の評価では、局所再発および肺微小病変の増大は認めていない。

考 察

腎癌に対するIO薬とTKI併用療法の縮小効果は強力であり、今回の症例のように先行薬物療法後に待機的腎臓摘除を行う症例が増えてきている¹⁾。先行薬物療法の有用性を検討した試験では、スニチニブ単独治療群は即時腎摘群と比較して全生存期間 (overall survival: OS) に差がないことが示された¹⁾。また、この試験のサブ解析でスニチニブ単独治療群の中の40例では待機的腎臓摘除が行われており、症例数は少ないが腫瘍縮小後に腎摘を行った症例は腎摘を行わなかった群と比較して有意にOSが良好であった³⁾。このことから、待機的腎臓摘除後に転移巣が残ることで全身治療が必要だとしても、待機的腎臓摘除を行わないより予後が改善する可能性が示唆された。また、切除可能な淡明細胞性腎細胞癌を有し、スニチニブによる治療を必要とする患者を対象とした即時腎摘と待機的腎臓摘除を比較した試験では、症例数は少ないといった問題点があり、主要評価項目である無増悪生存率においては有意差を認めなかったが、副次的評価項目であるOSは待機的腎臓摘除による延長効果が示唆された⁴⁾。これらから薬物療法で縮小効果が得られ待機的腎臓摘除が可能となった症例は、比較的良好なことが推察される。

現在腎癌に対する化学療法の選択肢は多岐に渡ってお

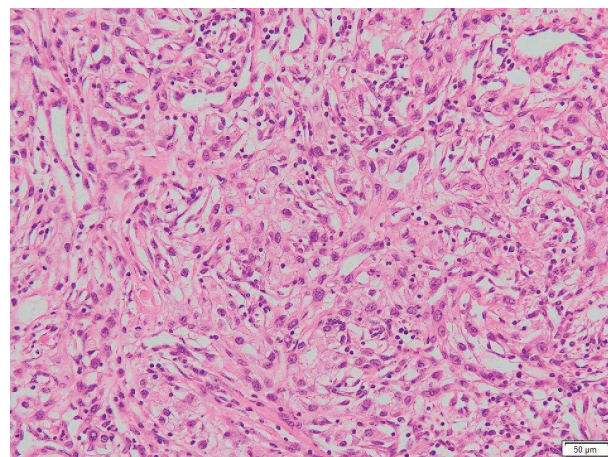


Fig. 5 Histological examination reveals clear cell carcinoma of renal origin.

り、それぞれの化学療法の直接的な比較はされていないが、レジメン選択で考慮される因子としてはIO薬に対する禁忌の有無、IMDC分類、PS (Performance Status)、PD-L1 status、急速な縮小が望まれる状態の有無、併存症、年齢などが挙げられる。

進行性腎癌に対するアベルマブ-アキシチニブ併用療法とスニチニブ単剤療法の比較では併用療法の全奏効率 (overall response rate: ORR) は52.5%であり、そのうちCR (complete response) は3.8%、PR (partial response) は48.6%、PD (progressive disease) は12.4%であった。irAEで投与中止に至った症例は7.6%。ステロイド投与に至った症例は11%であった⁵⁾。比較的副作用が少ないため、IO薬の適応があり高齢、フレイルが問題となる症例に使用が検討される。今回の症例で上記薬剤の使用を選択した理由も、当時の薬剤の中では比較的副作用の割合が少なかったため、待機的腎臓摘除を行える可能性が高くなると判断したためである。しかし今症例では投与中止に至らないまでも肝機能障害と下痢の副作用を認め、減薬・休薬を要した。アキシチニブ単剤での肝機能障害の頻度はAST上昇 (6.7%)、ALT上昇 (8.1%) で下痢の頻度は50%とされている。一方でアベルマブの肝機能障害の頻度はAST上昇 (2.1%)、ALT上昇 (1.9%) で下痢の頻度は6.9%である。併用療法時の肝機能障害の頻度はAST上昇 (15.2%)、ALT上昇 (12.1%)、下痢の頻度は54%であり、どちらが副作用の原因であるかは明確にすることは困難であり、副作用の可能性の高いアキシチニブから休薬し、肝機能が改善すれば減量して再開、改善が無ければアベルマブも休薬するといった方法で行った。Grade 2の下痢が出現した際には両薬剤を休薬し、下痢改善後に単剤ずつ再開した。

他には本症例と同様に下大静脈腫瘍塞栓を伴う淡明細胞型腎癌に対し、術前ペムブロリズマブ-アキシチニブ併用療法が奏効したという症例報告もある⁶⁾。ペムブロリズマブ-アキシチニブ併用療法とスニチニブ単剤療法との比較試験では、ORRは60%とされておりいずれのIO薬とTKI併用療法も高いORRを示していることがわかる⁷⁾。

現在IO薬とTKI併用療法ではいずれのレジメンにおいても50%以上のORRという強力な腫瘍縮小効果が示されており、待機的腎臓摘除後でpathological CRが得られた症例もあり、今後待機的腎臓摘除が可能となる症例が増加することが予想される⁸⁾。

待機的腎臓摘除のメリットとしては、速やかに全身治療を開始できる、腫瘍が縮小することで随伴症状が取れ

全身状態も改善する、また本症例のようにレベル2以上の下大静脈腫瘍塞栓症例などでは即時腎摘と比較して縮小手術が可能になるなどが挙げられる。しかしデメリットとして、本症例のように待機的腎臓摘除を行う症例は転移や浸潤によって手術の難易度が高いことが予想されるという点が挙げられる。またPDやirAEによって腎臓に到達できない可能性があることや、どのレジメンが至適であるという明確な基準がないこと、さらに待機的腎臓摘除後の長期フォローのデータがないことなどの問題も残されている。

結 語

右腎癌および下大静脈腫瘍塞栓、多発肺転移、右副腎転移に対し、術前アベルマブ-アキシチニブ併用療法が奏効し右腎摘出術、下大静脈腫瘍塞栓摘除術を行った1例を経験した。IO薬とTKI併用療法の発展によりさらなる待機的腎臓摘除の増加が見込まれるため、エビデンスの蓄積が必要である。

文 献

- 1) Novick, A. C. and Montie, J. E.: Surgery for renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Stewart's operative urology. 1: 104-114, 1989.
- 2) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版
- 3) Méjean, A. et al.: Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. **379**: 417-427, 2018.
- 4) 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.
- 5) Choueiri, T. K. et al.: Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. N. Engl. J. Med. **31**: 1030-1039, 2020.
- 6) Inaba, S. et al.: Presurgical treatment with axitinib and pembrolizumab reduced operation risk by downsizing the vena cava tumor thrombus in clear cell renal cell carcinoma: A case report. 泌尿器科紀要. **67**: 443-447, 2021.
- 7) Rini, B. I. et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. **380**: 1116-1127, 2019.

- 8) Sato, H. et al.: A case of metastatic renal cell carcinoma successfully treated with deferred cytoreductive nephrectomy following lenvatinib plus

pembrolizumab combination therapy. IJU case reports. Med. doi: 10.1002/iju5.12584, 2023.

RENAL CANCER WITH MULTIPLE ORGAN METASTASES AND INFERIOR VENA CAVA TUMOR OCCLUSION THAT WAS SUCCESSFULLY TREATED WITH AVELUMAB-AXITINIB COMBINATION THERAPY: A CASE REPORT

AKIRA HASEGAWA, RYOMA NISHIKAWA, HIDETO IWAMOTO, SHUICHI MORIZANE, KATSUYA HIKITA, MASASHI HONDA AND ATSUSHI TAKENAKA

Department of Urology, Tottori University, Faculty of medicine, Yonago, Tottori, Japan

Abstract :

A 72-year-old man was referred to our hospital in November 20XX because of a 12 cm-sized right renal cancer, tumor embolization of the inferior vena cava, multiple pulmonary metastases, and right adrenal metastasis on CT scan. Although the tumor embolization of the inferior vena cava was at Level 2, it was located just below the confluence of the right hepatic vein, and the patient had multiple lung metastases. The prognostic classification of renal cell carcinoma with metastasis (IMDC classification) was Intermediate risk (2/6 items). In December of the same year, avelumab-axitinib combination therapy was commenced. Five months later, the primary tumor had shrunk to 6 cm in size, and the right adrenal and lung metastases had become just microscopic lesions. The primary tumor continued to shrink, but reached a plateau at 12 months, and a combined resection of the primary tumor and right adrenal gland was performed at 14 months. Intraoperative liver decompensation was required, but it was possible to block the inferior vena cava below the right hepatic vein. Postoperative evaluation at 1 year showed no local recurrence or increase in pulmonary microscopic lesions.

Since the advent of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and molecular targeted drugs, the prognosis of advanced renal cancer has markedly improved. Combination therapy comprising immunotherapy (IO) plus tyrosine kinase inhibitor (TKI) is particularly effective in reducing the size of a lesion, and it is expected that the number of cases in which prior drug therapy is effective and deferred cytoreductive nephrectomy can be performed will increase, as in this case. This may lead to the establishment of new evidence-based treatments. (Nishinoh J. Urol. **86**: 23-27, 2023)

key words: Clear cell renal carcinoma, Deferred cytoreductive nephrectomy, Avelumab-axitinib combination
