

ワークショップ1: 症例から学ぶ 治療変遷から読み解く腎癌治療 何を, どこまで, どのように?

当科におけるニボルマブ・イピリムマブ併用療法の経験

大分大学医学部腎泌尿器外科学講座

井上 享*・戸高雅広・高橋 剛
岩崎和範・三木大輔・澁谷忠正
平井健一・安藤忠助・秦 聡孝
三股浩光

抄録:

近年, 進行性腎細胞癌に対して免疫チェックポイント阻害剤が登場し, 本邦においても標準治療となり急速に臨床の場で使用され始めている。その奏効率は従来の分子標的薬に比しても高く, 完全奏効する症例が存在する。しかしながら, 免疫関連有害事象 (irAE) の発症率は高く, 時に重篤化するため, その初期対応は非常に重要である。本稿では, 当科におけるニボルマブ, イピリムマブ併用療法の経験として, 主に下大腫瘍塞栓合併症例について, 文献的考察を交えて報告する。

(西日泌尿. 82:195-201, 2020)

キーワード: ニボルマブ, イピリムマブ, 免疫関連有害事象 (irAE)

緒 言

進行性腎細胞癌に対する薬物治療は, インターフェロンなどの免疫療法の時代を経て, 分子標的薬に加えて, 現在は免疫チェックポイント阻害剤: immuno-oncology (I-O) drug (以下 I-O drug) が急激な勢いで臨床現場に導入され, Nivolumab 単剤あるいは Nivolumab + ipilimumab 併用療法 (Nivolumab+ipilimumab 併用療法: NIVO+IPI 併用療法) が多く使用され始めている。2017 年版腎癌ガイドライン上では, international metastatic RCC database consortium (IMDC) リスク分類で Intermediate, Poor risk group は, NIVO+IPI 併用療法が 1 次治療として推奨されている。I-O drug の導入によって, 全体として良好な Overall Survival (OS) が期待でき, および症例によっては完全奏効を期待でき, 長期にわたる responder が一定の割合で存在する。しかしながら I-O drug では, 免疫の調整が正常に機能せず, 自己免疫疾患や炎症性疾患様の症状, 所見が現れることがある。これらは免疫関連有害事象 (irAE) といわれ, 注意が必要である。当院における進行性腎細胞がん症例に

対する NIVO+IPI 併用療法の治療成績について, 特に NIVO+IPI 併用療法によって下大静脈腫瘍塞栓が縮小した 1 例を報告する。

当科におけるニボルマブ・イピリムマブ併用療法の治療経験

当科では 2018 年 10 月から 2019 年 9 月までの間に NIVO + IPI 併用療法を計 6 例経験した。その内訳を Table 1 に示す。中でも下大腫瘍塞栓の合併を 4 例に認めた。男性 5 例, 女性 1 例, 全例淡明細胞型腎細胞癌 (clear cell renal cell carcinoma: CCRCC) であった。IMDC リスク分類では Intermediate 3 例, Poor 3 例ずつであった。NIVO+IPI 併用 4 コース完遂例は 2 例のみであった。最良総合効果 (Best Overall Response: BOR) は, PR 3 例, SD 2 例, PD 1 例。下垂体機能低下症や皮膚炎など全例に G2 以上の irAE を発症し, そのうち 3 例はステロイドを使用した。下大静脈腫瘍塞栓を認めた 4 例中 Case 3 では Mayo 分類で Level III から II へ, Case 4 では Level I から消失した。一方で, 2 例においては不変であった。この全 6 例のうち下大静脈腫瘍塞栓のレベルが下がり, 体外循環を回避出来た 1 例を報告する。

* 〒 879-5593 由布市挾間町医大ヶ丘 1-1
TEL 097-586-5893, FAX 097-586-5899
E-mail: i-toru@oita-u.ac.jp

Table 1 Patient characteristics

Case	Sex	Age	Histological subtype	T stage	Metastatic sites	IMDC	IMDC group	Combination dose	BOR	irAE	Steroid
1	F	74	CCRCC	3c	Bone	2	Intermediate	4	SD	Hypophysitis G3 Dermatitis G2	+
2	M	59	CCRCC	3b	Liver	3	Poor	1	PD	Myositis G3 Dermatitis G2	+
3	M	64	CCRCC	3b	Lymph nodes	2	Intermediate	1	PR	Interstitial nephritis G3	+
4	M	70	CCRCC	3b	Adrenal, Lung	5	Poor	2	PR	Dermatitis G2	—
5	M	74	CCRCC	1b	Bone	2	Intermediate	4	SD	Dermatitis G2	—
6	M	71	CCRCC	1b	Bone	3	Poor	2	PR	Enteritis G1 Dermatitis G2	—

症 例

患者 64歳，男性

主訴 無症候性肉眼的血尿

既往歴 2型糖尿病

家族歴 特記事項なし

生活歴 喫煙なし，飲酒なし

現病歴 2018年8月に肉眼的血尿が出現し，同年10月他院を受診した。腹部CT検査で右腎腫瘍と下大静脈腫瘍塞栓を指摘され，11月当院を紹介受診した。CT検査では，造影効果を有する右腎腫瘍，下大腫瘍塞栓（先端は肝静脈やや頭側，尾側は右精巣静脈合流付近まで，左腎静脈の下大静脈合流部にも腫瘍による閉塞）の像を認めた。腹部MRI検査では，右腎上極から中部にかけて65×64 mm大の境界不明瞭な腫瘤性病変があり，正常腎実質と比べてT1WI, T2WIともに不均一な低～高信号を呈した。下大腫瘍塞栓の先端は，CT画像同様，肝静脈やや頭側まであり（Fig. 1A）。さらに下大静脈や腹部大動脈周囲にリンパ節腫大が複数あり，cT3bN2M0と診断した。腫瘍塞栓先端は肝静脈よりも頭側であり，Mayo分類ではLevel IIIを呈した。当院心臓血管外科と協議した結果，外科的切除の際は体外循環を要することであった。Level III以上の腫瘍塞栓摘除術は一定の周術期死亡率があること，さらに入院時生化学検査で血清Cr値1.83 mg/dl, eGFR 30.4 ml/min/1.73 m²と慢性腎臓病を認め，その時点で本人が手術加療に難色を示したことより，相対的に手術適応がないと判断し，全身薬物治療を選択した。まずはCTガイド下腎生検を施行した。生検の病理組織検査では，CCRCCが確定した。根

治切除不能腎癌でIMDC Intermediate risk groupにて，NIVO+IPI併用療法の目的で入院とした。

入院時現症 身長160 cm，体重51 kg，BMI: 19.9 kg/m²，KPS 100

検査成績 血液一般 WBC 10,800/μl, Hb 10.9 g/dl, Ht 34.2%, RBC 421×10⁴/mm³, PLT 34.8×10⁴/μl, Neut 77.3%, Lymph 15.9%, Mono 5.0%, Eosino 1.2%

血液生化学 TP 7.73 g/dl, Alb 3.72 g/dl, AST 12.0 IU/l, ALT 11.2 IU/l, ALP 304 IU/l, LDH 202 IU/l, Na 134.5 mEq/l, K 5.26 mEq/l, Cl 99.6 mEq/l, BUN 33.6 mg/dl, Cre 1.83 mg/dl, eGFR 30.4 ml/min/1.73 m², CRP 9.65 g/dl, 補正Ca 9.45 mg/dl, NLR 9.72, IMDC Intermediate risk 2点

尿沈渣 RBC 5-10/HPF, WBC 1-5/HPF

入院後経過 入院後NIVO+IPI併用療法1コース目を開始した。投与10日目にGrade 2の肝酵素上昇あるも自然軽快となり，16日目に突然39度台の発熱があった。血液生化学検査では，WBC 8,320/μl, Neut 83.5%, CRP 9.86 g/dl, 尿沈渣では，RBC 100/HPF, WBC 5～10/HPF。理学所見上左叩打痛があり，腹部CT検査を施行したところ，左腎軽度腫大を認めた（Fig. 2）。検尿所見は乏しかったものの，急性腎盂腎炎として抗生剤点滴加療を開始した。しかしながら，それまでCr 1.6-1.9 mg/dl, eGFR 30 ml/min/1.73 m²前後で経過していた腎機能が，投与17日目Cr 2.05 mg/dl, eGFR 26.8 ml/min/1.73 m²，19日目Cr 2.9 mg/dl, eGFR 15.5 ml/min/1.73 m²と継続的な腎機能障害を認めたため，β2-MG，尿中NAGを測定したところ，β2-MG 13519 μg/ml (<150)，尿中NAG 177 ng/ml (<30)であった。急性腎盂腎炎は否定され，間質性腎炎を疑い，当院腎臓

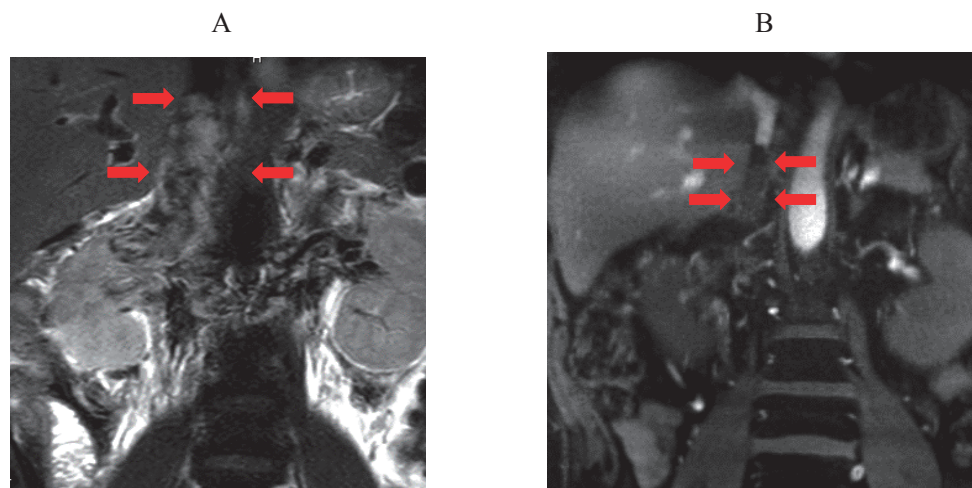


Fig. 1 Coronal MRI images of tumor thrombus pre- A and post- B immunotherapy

内科コンサルトを行った。NIVO+IPI 投与 20 日目、間質性腎炎の臨床診断にてメチルプレドニゾロン 30 mg を開始した。その翌日の Cr 3.71 mg/dl, eGFR 14.0 ml/min/1.73 m² をピークとして腎機能のさらなる悪化は免れたものの、著明な改善には至らなかった。腎臓内科の指示にてステロイドを漸減していき、NIVO+IPI 投与 55 日目にステロイドを中止した。同日の Cr 3.46 mg/dl, eGFR 16.0 ml/min/1.73 m² であった。NIVO+IPI 投与 2 カ月時点の腹部 MRI 検査で、腫瘍塞栓部位は Level III から II ヘレベルダウンし、サイズの縮小を認めた (Fig. 1B)。irAE として Grade 3 腎機能障害を生じたため、I-O drug の継続が困難と判断、さらにこの時点で再度血管外科と合同カンファレンスを行い、体外循環不要と判断された。十分なインフォームドコンセントの結果、患者本人と家族が手術加療を希望され、手術加療実施の方針とした。2019 年 2 月に右腎摘除術、腫瘍塞栓摘除術、下大静脈合併切除、人工血管置換術、腹部リンパ節郭清術を施行した。手術時間 7 時間 14 分、出血 2,350 ml、輸血 MAP 14U, FFP 6U 施行した。

手術所見 開腹し術野の確保後、Kocher の受動あり。右腎周囲剥離、下大静脈を剥離し、下大静脈、大動脈間で右腎動脈を確保した。左腎静脈もテーピング (左腎静脈内も腫瘍塞栓あり) し、右腎動脈結紮を切断した。腫瘍塞栓は肝下縁より頭側まで進展があったため、短肝静脈処理しつつ肝臓を脱転した。腫瘍塞栓の上下でテーピング (頭側は横隔膜下)、肝静脈より末梢でもテーピングをした。肝十二指腸靱帯を確保し、遮断 (pringle maneuver) した後、横隔膜下レベルの下大静脈をターニケットで遮断した。肝静脈合流部やや尾側の下大静脈を横切開し、腫瘍塞栓を引き出すように右腎と一塊にし

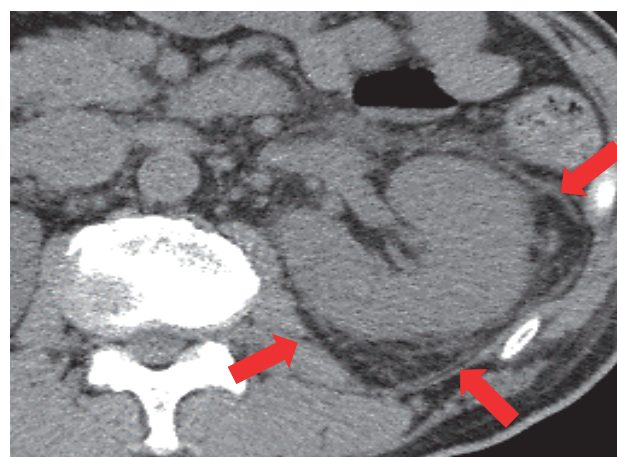


Fig. 2 Abdominal CT shows mild enlargement of the kidney

て摘出した。根治性を高めるため、下大静脈壁も一塊にして摘出した。この際に左腎静脈も腫瘍がない部位で結紮切断処理した。下大静脈欠損に対しては、人工血管に置換し、傍大動脈リンパ節なども摘出して手術終了とした。腎原発巣 (Fig. 3A-a) と下大静脈腫瘍塞栓部 (Fig. 3A-b) の摘出標本を示す。術後 2 日目に ICU を退室後、3 日目に離床となり、食事を開始した。特に有意な合併症なく、術後 10 日目に退院した。

病理組織所見 CCRCC, Fuhrman G4, 55 mm × 45 mm, pT3b v0 pN0 (0/9)、腎原発巣では、凝固壊死している像が約 1/3 ~ 1/4 の範囲に存在するのと同時に、viable な CCRCC の像も半分以上で認めた (Fig. 3B-a)。一方、腫瘍塞栓部では viable な腫瘍細胞が少なく、広範囲壊死、リンパ球浸潤を認めた (Fig. 3B-b)。また、免疫染色として CD8 染色を施行したところ、腎臓原発巣 (Fig. 3C-a) に比べて腫瘍塞栓縮小部で CD8 強陽性で

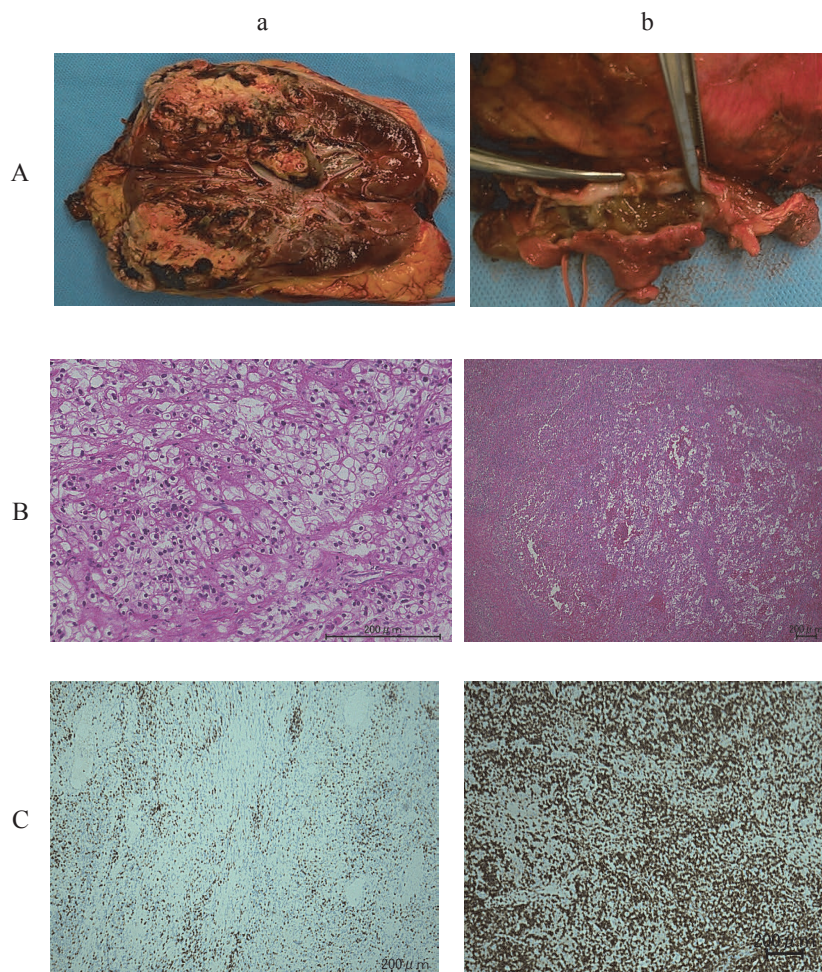


Fig. 3 a. Primary renal lesion
b. Inferior vena cava tumor embolization
A) Macroscopic findings
B) H&E staining
C) CD8 immunostaining.
Scale bars, 200µm

あった (Fig. 3C-b)。そして、摘出腎の非腫瘍部では、通常は見られないような広範囲の間質障害を認めた。尿細管の繊維化、萎縮を伴っており、尿管性間質性腎炎の像を呈した (Fig. 4)。術後3カ月目に胸部CT検査で約8 mm 大の孤発性肺転移が出現した。IPI+NIVO 併用療法の効果は及んでいないと判断し、孤発性で切除可能な部位であったため、外科的切除を当院呼吸器外科に依頼し、胸腔鏡補助下左下葉部分切除術を施行した。病理結果は、CCRCC であり、腎癌肺転移であった。腎機能の推移は、術後1カ月時点での生化学検査で Cre 3.22 mg/dl, eGFR 16.4 ml/min/1.73 m², 術後9カ月時点で Cre 2.57 mg/dl, eGFR 20.8 ml/min/1.73 m² と徐々に改善傾向を認め、ステロイドも投薬していない。また、術後9カ月間薬物療法なしで、現在再発転移なく経過している。厳重に定期フォロー継続中である。

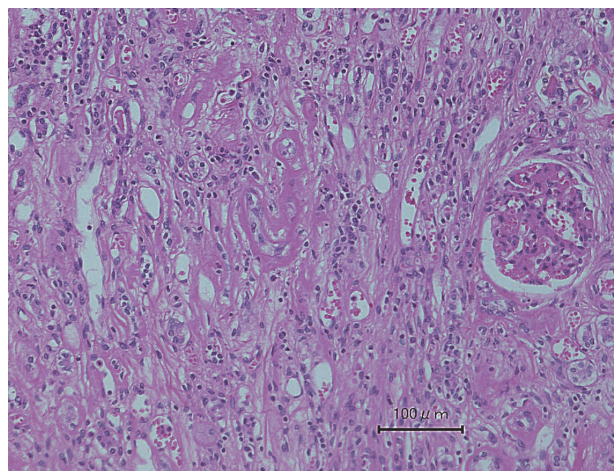


Fig. 4 H&E staining shows tubulointerstitial nephritis
Scale bar, 100µm

考 察

抗PD-1抗体であるNivolumab, 抗CTLA-4抗体であるIpilimumabの日本での製造販売がそれぞれ2014年7月, 2015年7月に, 悪性黒色腫に対して承認され, 腎細胞癌に対しては2016年8月にNivolumabが日本で承認された。CheckMate214試験では, 転移性腎細胞癌のIMDC intermediate または poor リスク群において, Sunitinib 単剤に対するNIVO+IPI併用療法の優越性が実証され¹⁾, 本邦においては2018年8月より投与可能となった。I-O drugは, 従来の殺細胞性抗がん剤や分子標的薬とは異なる作用機序を有する。全体として良好なOSが期待でき, IMDC分類でIntermediate, Poor risk groupにおいてはNIVO+IPI併用療法は一次治療として推奨されている。未治療の進行性腎癌1,096例に対するNIVO+IPI併用療法(550例)の, Sunitinib(546例)を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験が報告されている。IMDC分類Intermediate, Poor risk groupにおいて, Nivolumab(3 mg/kg), Ipilimumab(1 mg/kg)を3週ごと, その後Nivolumab(3 mg/kg)を2週ごとに投与するNIVO+IPI併用療法と, Sunitinib群の奏効率, 生存率(18カ月時点)は, それぞれ42%と27%, 75%と60%となり, NIVO+IPI併用療法が優位に高かった¹⁾。最近, よりフォローアップ期間を延長して効果と安全性の報告がされている²⁾。さらに, NIVO+IPI併用療法30カ月のフォロー期間ではCR 11%, 奏効率(Objective Response Rate: ORR) 42%と報告された。日本人における報告³⁾では, ORRは, IPI + NIVO 39%, Sunitinib 31%とされた。当院での6例の初期経験においては, 最良総合効果(Best Overall Response: BOR)は, PRが半数の3例で得られた。

対して, I-O drugでは, 免疫の調整が正常に機能せず, 自己免疫疾患や炎症性疾患様の症状, 所見が現れることがある。これらは免疫関連有害事象(irAE)といわれる。irAEは, 皮膚, 消化管, 肝臓, 内分泌器, 肺に比較的多く生じるとされるが, 腎臓や神経, 筋肉などにも生じることが報告されている。重症度に応じて主にステロイドによる適切な治療を速やかに開始することで, 多くのirAEをコントロールすることが可能である。しかしながら重症例や死亡例も報告されているため, 注意深いモニタリングと他科との密接な連携が重要である。中でもI-O drugによる腎障害は稀である。本症例においては, 特徴的なirAEとして尿細管性間質性腎炎を発症した。Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab単剤によるirAE全体の頻度は2%前後であり, 中でも腎炎の

頻度は0.2～0.4%(Grade 3～4は0～0.2%)と報告されている⁴⁾。しかしながら, CheckMate 214の本邦報告例³⁾では, 全Gradeの腎障害が2/31(5%)であるものの, Grade 3～4の血清クレアチニン増加は認めなかった。自検例は, Grade 3であり稀なirAEであったといえる。melanomaではNIVO + IPI併用療法では, 腎障害の割合は1～4.5%と頻度は上昇するとも報告され^{4) 5)}, 実臨床では注意を要する。Belliereら⁶⁾によると, 急性腎障害は, 治療開始後4～12週間で発生し, 尿細管間質性腎炎の特徴を有し, かつ全例で休薬とステロイド投薬によって腎機能は改善したと報告されている。急性尿細管間質性腎炎の主な自覚症状は, 発熱, 関節痛, 腰痛, 頭痛, 多尿, 頻尿とされる。エコーやCT画像所見では, 時に両側の腎臓の腫大を認めるとされる。自検例では, 15日目に突然の39度台の高熱, 腰痛を契機に腎機能障害が現れ, 発症時期は報告例よりも早期であった。したがって比較的早期から定期的な腎機能のモニタリングの重要性が示唆される。

腎細胞癌の下大静脈腫瘍塞栓は, その腫瘍塞栓先端の高さによってNevesら⁷⁾が報告したMayo分類を用いることが多い⁸⁾。腫瘍塞栓症例においては, 積極的に外科的切除することで生存率における利点があるが, 重篤な合併症や死亡のリスクがある。腫瘍塞栓症例の5年生存率は, 腎静脈内では70%, IVC内では23%との報告例もある⁸⁾。一般的に, 腫瘍塞栓の進展レベルに応じて外科的切除手術の侵襲度, 難易度は上昇する。Karnesら⁹⁾は, 540例の解析を行い, 術後30日以内の合併症発生率に関してLevel 0; 12.4%, I; 17.8%, II; 20.4%, III; 25.7%, IV; 46.9%であり, 腫瘍塞栓のレベルが高い方が優位に合併症発生率は高かったと報告している。また, 分子標的薬が2008年に登場して以降, 腫瘍塞栓症例に対してpresurgicalに投与されることもあるが, その有用性については限定的であり未だ確立されたものはない。有効であったとの報告としては, Robertら¹⁰⁾は, T3b症例に対してSunitinibによる完全奏効したと1例報告しており, Hornら¹¹⁾は, Sunitinib使用により, 5例中4例に腫瘍サイズの縮小を認め, さらに周術期の合併症も認めなかったと報告している。また, presurgicalにPazopanibを使用することによって腫瘍塞栓レベルが低下したとの報告もある¹²⁾。その一方で, 分子標的薬は腫瘍塞栓に対して全体的にはレベル低下は7～19%程度と, 有効性が芳しくないと報告されている^{13)～15)}。Costら¹⁵⁾は, 種々の分子標的薬を中央値2コース術前に施行した結果, 25例中Sunitinibを使用した3例(12%)のみが塞栓レベルの低下, 1例(4%)のみLevel IV

～Ⅲと外科的アプローチに影響があったと報告している¹⁵⁾。また, Bigot ら¹⁴⁾ は, 術前分子標的薬使用により, 14 例中 1 例 (7%) 腫瘍塞栓レベルの低下を認めたのみであったとしている。

近年 Labbate ら¹⁶⁾ は, I-O drug による著しい治療効果があった興味深い報告をしている。当症例は左腎癌腫瘍塞栓 Level IV 症例であったが, 当初は全身状態不良のため, 外科的切除不能と診断し NIVO+IPI 併用療法を投与した。4 コース施行後, 全身状態が大幅に改善, かつ画像上完全奏効を示し, 根治目的の外科療法が可能となった。手術後は無治療で経過観察されている。本症例においても, 当初は根治切除不能と判断し, I-O drug 投与後に結果的に体外循環手術を回避できたことで, 手術侵襲負担軽減につながったと考えられる。ただし, 当院の経験においても 4 例中 2 例では, 腫瘍塞栓のレベルの低下とはならず, 今後症例の蓄積が必要である。

病理組織学的検査において, 本症例では, 腎原発巣と腫瘍塞栓部での viable cell の局在に差を認めた (mixed response: 部位別反応)。これは, Labbate ら¹⁶⁾ の報告とも類似する結果であった。腎腫瘍局所と, 下大静脈腫瘍塞栓部の viable cell の局在の相違点は, 腫瘍免疫微小環境の Heterogeneity (不均一性) が主な原因と考えられる。腫瘍内アシドーシス, 低酸素症, 異常な血管新生によって引き起こされる間質圧の増加などの腎原発腫瘍内の特徴は, 免疫応答を阻害することが知られている¹⁷⁾。対して, 腫瘍塞栓部は, 原発腫瘍 (腎) と比べて腫瘍微小環境が異なり, 免疫応答が阻害されにくい治療効果を有した可能性がある。また, 本症例は原発巣摘除後わずか 3 カ月で肺に孤発性に転移巣を疑う腫瘍が出現した。NIVO+IPI 併用療法の強力な効腫瘍効果に反応しない癌細胞集団と考え, 外科的切除を施行した。

奏効に至るまでの期間 (time to response: TTR) の中央値は, Sunitinib 4.0 (2.8～5.5) カ月に対して, NIVO+IPI 併用療法は 2.8 (2.7～3.1) カ月であった^{1) 2)}。NIVO+IPI 併用療法は比較的早期 (初回効果判定時期) に奏効している症例が多い。実際本症例においても, 1 コースを施行したのみのタイミングで部分奏効を示した。実際の臨床の場では, 短期間の画像フォローは施行困難のことが多く, I-O drug の効果がどの時点で現れているかの評価は難しいところであるが, 分子標的薬と比較しても遜色ない程度の早期から奏効している可能性はある。一方で, 実際今回の症例では, 即座に手術に踏み切ったが, 4 コース完遂することで画像上完全奏効となった可能性もあり得る。いずれにせよ, I-O drug に関しては今後症例の蓄積と共に, 有効な biomarker の

検索, 発見が重要となる。また, irAE の重篤化を防ぐためには, 他科, 他職種と連携しての適切かつ迅速な対応が非常に重要である。本症例では, 結果的に I-O drug 投与後に腎摘除術を施行することとなったが, 現状では術前補助化学療法としては分子標的薬が標準治療である。しかし, 分子標的薬の術前補助化学療法としての効果は未だ限定的であるとされている。実際, 先述した Labbate ら¹⁶⁾ の報告のように, 今後 I-O drug による劇的な治療効果の報告が蓄積される可能性がある。I-O drug の普及に伴い, 転移性腎癌に対する腎摘除術の意義, タイミングも変化していくかもしれない。

結 語

当院では根治手術不能腎細胞癌 6 例に対し NIVO+IPI 併用療法を施行した。そのうち部分奏効を示した 1 例は下大静脈腫瘍塞栓が縮小し, 体外循環を用いることなく外科的切除が可能であった。また, 同症例は irAE として稀とされる間質性腎炎を生じたが, ステロイド投与および腎摘除術を経て血液透析に至らずに経過した。I-O drug 使用に際しては irAE の発症に留意し, 早期発見, 適切な治療が必要である。

参 考 文 献

- 1) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **378**: 1277-1290, 2018.
- 2) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **20**: 1370-1385, 2019.
- 3) Tomita, Y. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced renal-cell carcinoma: analysis of Japanese patients in CheckMate 214 with extended follow-up. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **50**: 12-19, 2020.
- 4) Brahmer, J. R. et al.: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* **36**: 1714-1768, 2018.
- 5) Murakami, N. et al.: Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin.*

- Kidney J. **9**: 411-417, 2016.
- 6) Belliere, J. et al.: Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br. J. Cancer*. **115**: 1457-1461, 2016.
 - 7) Neves, R. J. and Zincke, H.: Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br. J. Urol*. **59**: 390-395, 1987.
 - 8) Hatakeyama, S. et al.: Prognostic benefit of surgical management in renal cell carcinoma patients with thrombus extending to the renal vein and inferior vena cava: 17-year experience at a single center. *BMC Urol*. **13**: 47, 2013.
 - 9) Karnes, R. J. and Blute, M. L.: Surgery insight: management of renal cell carcinoma with associated inferior vena cava thrombus. *Nat. Clin. Pract. Urol*. **5**: 329-339, 2008.
 - 10) Robert, G. et al.: Case study of the month. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur. Urol*. **55**: 1477-1480, 2009.
 - 11) Horn, T. et al.: Presurgical treatment with sunitinib for renal cell carcinoma with a level III/IV vena cava tumour thrombus. *Anticancer Res*. **32**: 1729-1735, 2012.
 - 12) Okamura, Y. et al.: Presurgical pazopanib improves surgical outcomes for renal cell carcinoma with high-level IVC tumor thrombosis. *In Vivo*. **33**: 2013-2019, 2019.
 - 13) Fukuda, H. et al.: Limited benefit of targeted molecular therapy for inferior vena cava thrombus associated with renal cell carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol*. **22**: 767-773, 2017.
 - 14) Bigot, P. et al.: Neoadjuvant targeted molecular therapies in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: is it useful? *World J. Urol*. **32**: 109-114, 2014.
 - 15) Cost, N. G. et al.: The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur. Urol*. **59**: 912-918, 2011.
 - 16) Labbate, C. et al.: Complete response of renal cell carcinoma vena cava tumor thrombus to neoadjuvant immunotherapy. *J. Immunother. Cancer*. **7**: 66, 2019.
 - 17) Schaaf, M. B. et al.: Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell Death Dis*. **9**: 115, 2018.

EXPERIENCE OF NIVOLUMAB AND IPILIMUMAB COMBINATION THERAPY IN OUR DEPARTMENT

TORU INOUE, MASAHIRO TODAKA, GO TAKAHASHI,
KAZUNORI IWASAKI, DAISUKE MIKI, TADAMASA SHIBUYA,
KENICHI HIRAI, TADASUKE ANDO,
TOSHITAKA SHIN AND HIROMITSU MIMATA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu, Japan

Abstract:

In recent years, immune checkpoint inhibitors have appeared for advanced renal cell carcinoma, and these have become a standard treatment in Japan and are rapidly beginning to be used in a clinical setting. The response rate is higher than that of conventional molecular targeted drugs, and there are reports of complete response in some cases. However, on the other hand, the initial response is very important since the incidence rate of immune-related adverse events (irAE) is high and these are sometimes severe. We herein discuss the experience of nivolumab and ipilimumab combination therapy in our department, mainly with regard to cases of tumor thrombus of the inferior vena cava, and we report our experience with some literature review.

(Nishinohon J. Urol. **82** : 195-201, 2020)

key words : Nivolumab, Ipilimumab, irAE