
総 説

転移性腎癌に対する cytoreductive nephrectomy の意義の変遷

徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科

高 橋 正 幸*・金 山 博 臣

抄録：

転移性腎細胞癌 (metastatic renal cell carcinoma; mRCC) に対し, cytoreductive nephrectomy (CN) は, 治療の中で大きな役割を果たしてきた。サイトカイン療法時代は, randomized controlled trial (RCT) において, インターフェロン単独よりもインターフェロン投与前に CN を施行した方が有意に全生存期間 (overall survival; OS) の延長が示されたことから, CN は標準的治療と考えられるようになった。その後, vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) や mTOR 阻害剤の分子標的薬が導入され, サイトカイン療法よりも高い奏効率と無増悪生存期間の延長が示された。その後も CN は継続して行われ, 幾つかの観察研究では, 分子標的薬時代においても, CN が施行された患者において OS の延長が報告された。一方, サブグループ解析で, 予後リスク因子が多い患者では, CN の意義がないことも示された。その後, 分子標的薬時代における CN の意義を調べるために, 2つの RCT が行われた。CARMENA trial は, 即時 CN+スニチニブ群とスニチニブ単独療法群を比較した試験で, スニチニブ単独療法と比較して, 即時 CN の意義は証明されなかった。しかし, この試験では, poor risk 患者や全腫瘍量の大きい患者が多く含まれていたことが問題点として挙げられている。SURTIME trial は, 即時 CN と待機的 CN を比較した試験で, 分子標的薬治療の効果に応じた待機的 CN を受けた患者の OS が良好で, 待機的 CN の意義が示唆されたが, 登録症例数が少なく解釈には注意が必要である。現在, 免疫チェックポイント阻害剤の併用療法が一次治療として本邦でも承認され, 今後 mRCC に対する CN の意義はさらに変化していくものと予想される。

(西日泌尿. 82: 224-233, 2020)

キーワード：転移性腎癌, 腫瘍縮小腎摘除術, サイトカイン療法, 分子標的治療, 免疫チェックポイント阻害剤

はじめに

転移性腎細胞癌 (metastatic renal cell carcinoma; mRCC) に対する薬物療法は, ここ数十年の間に劇的に変化し, より高い奏効率, より長い生存期間が得られるようになってきている。それに伴い mRCC に対する原発巣摘除術 (cytoreductive nephrectomy; CN) の意義は, 変化してきている。インターフェロンなどのサイトカイン療法が全身療法の中心であった時代は, randomized controlled trial (RCT) の結果から, CN は治療の中で重要な役割を果たしていた。その後 VEGF 阻害剤を中

心とした分子標的薬が導入され, サイトカイン療法と比較して高い腫瘍縮小率と長い無増悪生存期間が得られるようになった。CN は分子標的薬が薬物療法の中心となっても標準治療として実臨床の中で継続されてきた。実際, 幾つかの観察研究の結果では分子標的薬時代における CN の意義が示されたが, 最近 CN に関する 2つの RCT の結果が示され, CN に対する考え方に変化が出てきている。mRCC に対する CN の意義の変遷について概説する。

I. サイトカイン時代の cytoreductive nephrectomy (CN)

インターフェロン (IFN) やインターロイキン-2 (IL-2) が全身療法の中心であった 2000 年初めに, 転

* 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15
TEL 088-633-7159, FAX 088-633-7160
E-mail: takahashi.masayuki@tokushima-u.ac.jp

移行腎細胞癌 (metastatic renal cell carcinoma; mRCC) に対する cytoreductive nephrectomy (CN) の意義が、2つの randomized controlled trial (RCT) で検討された。Flanigan らは、mRCC 患者を CN 後にインターフェロン α -2b (IFN α -2b) 投与群 (n=120) と IFN α -2b 単独投与群 (n=121) に無作為化した。この試験では、CN+IFN α -2b 群の 120 人のうち、17 人はさまざまな理由で CN が施行されていない。また各群 1 人ずつ IFN の投与を拒否している。また、測定可能な転移巣を有する患者の割合は、それぞれ 75.2%, 81.7% で、測定可能でない小さな転移を有する患者も含まれていた。結果は、IFN α -2b に対する奏効率の差はなかった (SWOG criteria: 3.3% vs 3.6%) が、CN+IFN α -2b 群の方が有意に全生存期間 (overall survival; OS) が延長したことが報告された (11 カ月 vs 8.1 カ月, $p=0.05$)¹⁾。この生存期間の差は、performance status (PS), 転移部位、測定可能な転移巣を有するかどうかと関係なく有意であった。PS 別に見た OS は、PS 0 の場合、CN+IFN α -2b 群 17.4 カ月 vs IFN α -2b 単独療法群 11.7 カ月、PS1 の場合、それぞれ 6.9 カ月 vs 4.8 カ月と CN+IFN α -2b 群の方が OS は良好であったが、PS1 の患者においては、OS は約 2 カ月の差しかなく、CN の効果は限定的であった。

同時期に EORTC のグループで、WHO PS 0/1 の mRCC 患者に対し、同様の RCT が施行された。登録症例数は少なく、CN+IFN α -2b 群 (n=42)、IFN α -2b 単独治療群 (n=43) であった。CN+IFN α -2b 群 42 人のうち、4 人は CN が施行されず、8 人は IFN α -2b が投与されていない。一方で、IFN α -2b 単独治療群では、43 人中 2 人は IFN α -2b を投与されていない。原発巣のサイズに関する記載はあるが、全腫瘍量の記載はなく、どの程度の転移を有する患者が登録されたかは不明である。この試験は ITT 解析され、結果は CN+IFN α -2b 群において無増悪期間 (5 カ月 vs 3 カ月, Hazard ratio (HR): 0.60), OS (17 カ月 vs 7 カ月, HR 0.54) とともに良好であった²⁾。CN+IFN α -2b 群の 5 人に、IFN α -2b 単独治療群の 1 人に complete response (CR) が得られている。

上記の 2つの RCT において、mRCC に対しサイトカイン療法単独では十分な抗腫瘍効果がない患者が多く、CN の意義が明らかにされたことから、mRCC の治療において、CN は必要不可欠な標準的治療と考えられるようになった。

II. 分子標的薬時代の CN

1) 観察研究

mRCC に対し、全身療法として vascular endothelial

growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) や mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) の分子標的薬は、幾つかの RCT により、サイトカイン療法よりも、有意に高い奏効率と無増悪生存期間の延長が示された。RCT では、ほとんどの試験でこれらの分子標的薬による OS の延長は示されなかったものの、分子標的薬の逐次療法により、後方視的な観察研究において、サイトカイン療法時代よりも OS の延長が示された。

このように、分子標的薬が全身療法の中心になってからも、サイトカイン療法時代に証明された CN の意義は同様に考えられ、多くの症例で CN は継続して施行されてきたが、分子標的薬の高い有効性から CN の意義の検証が必要と考えられるようになった。

分子標的薬時代の CN の意義を調べるために、幾つかの観察研究の報告がなされている。Heng ら³⁾ は、the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) のデータを用いて、分子標的薬時代の CN の意義を検討している。原発巣の大きさや転移巣を含めた全腫瘍量についての情報は記載されていない。IMDC poor risk の患者の占める割合は、CN 非施行群 54% で、CN 群 28% と比較して明らかに高く、PS の悪い症例を含めたりリスク因子の多い患者では、経験的に CN が回避されていることが示唆される。結果は、CN 群で明らかに OS が延長していた (20.6 カ月 vs 9.5 カ月) が、CN 群と CN 非施行群の間に、IMDC リスク分類を含めた患者背景が異なることが影響しているものと思われる。患者背景の差については、IMDC リスク分類調整後でも、CN により予後が改善したことが示されている (HR 0.60, $p<0.0001$)。しかし、IMDC 予後リスク因子数により CN 群と CN 非施行群の OS が比較されているが、IMDC 予後リスク因子が 4 つ以上ある場合には、OS の差はなく、CN の意義がほとんどないことが示されている。(リスク因子 4 つ: 6.0 カ月 vs 5.4 カ月, リスク因子 5 つ: 2.8 カ月 vs 3.6 カ月) (表 1)。以上から、予後リスク因子が多く、予後が悪いと考えられる患者においては、CN の意義はほとんどなく、分子標的薬の効果も限定的であると考えられる。

Choueiri ら⁴⁾ も、分子標的薬治療を受けた 314 人の患者で CN の意義を検討している。CN 群 (n=201) は、CN 非施行群 (n=113) に比較して、年齢がより若く、PS が良く、補正 Ca 値がより低値であった。この報告でも原発巣の大きさや転移巣を含めた全腫瘍量についての情報は記載されていないが、CN 群の CN 後に VEGF 阻害剤開始されるまでの期間の中央値は 5 カ月 (2 ~ 17 カ月) と長く、転移巣がそれほど大きくない患者が

表1 IMDC リスク因子数別の Overall Survival

IMDCリスク因子数	CN (-)(months)	CN(+)(months)	p値
0	CN(-)の患者数が少なく比較不能		
1	22.5 (n=72)	30.2 (n=178)	0.002
2	10.2 (n=143)	20.2 (n=253)	<0.001
3	10.0 (n=113)	15.9 (n=106)	<0.001
4	5.4 (n=103)	6.0 (n=67)	0.166
5	3.6 (n=36)	2.8 (n=14)	0.504
6	患者数が少なく比較不能		

Heng, D.Y. et al., Eur. Urol. 66(4):704-10, 2014より改変

多く含まれていたのかもしれない。結果は、OS に関して、CN 群 19.8 カ月で、CN 非施行群 9.4 カ月よりも有意に延長していた (HR 0.44, $p<0.01$)。IMDC リスク因子や MSKCC リスク因子の調整後も CN 群の OS が延長していた (HR 0.68, $p=0.04$) が示されているが、Heng ら³⁾ の報告と同様に、poor risk の患者 ($p=0.06$) や Karnofsky PS が 80% 未満の患者 ($p=0.08$) は、CN による OS の有意な延長はなく、かろうじて生存の benefit があったことが示されている。

また、National Cancer Data Base 3 に登録された 15,390 人の多数例 (CN 群: 5,374 人、CN 非施行群: 10,016 人) の検討においても、OS 中央値は、CN 群 17.1 カ月、CN 非施行群 7.7 カ月 ($p<0.001$) と CN 群でより良好な OS が得られている⁵⁾。生存期間にかかわらず、CN による生存の延長があったと報告されているが、24 カ月までの生存期間の患者では、CN 施行により 3.6 カ月の OS の延長があったのに対し、6 カ月までの生存期間の患者では CN 施行により OS はわずか 0.7 カ月の延長しかなく、予後の悪い患者での CN による OS 延長の期間はわずかしかないものと思われる。

本邦でも立神ら⁶⁾ が、多施設共同研究で、サイトカイン療法時代から分子標的薬時代の mRCC 患者に対する CN の意義を検討している。この報告でも原発巣の大きさや転移巣を含めた全腫瘍量についての情報はなく、どの程度の転移巣を有する患者に CN が施行されたか不明である。330 人の患者が調査され、254 人 (77.0%) に CN が施行されている。CN が施行された患者は、他の報告と同様に、より若く、Karnofsky PS が良好で、肺転移のみの割合がより高く、全身治療を受けた割合がより高かった。一方で、LDH 高値、肝転移、多発性転移の割合はより低く、MSKCC リスク因子数はより少なかった。このように、より悪性度の低い患者が CN を受けていたバイアスがあるが、全身治療がサイトカイン療法でも分子標的療法でも、CN 群の方が CN 非施行

群よりも OS が良好であった。特に分子標的療法を受けた患者においては、CN 非施行群の OS が 15.5 カ月に対し、CN 群の OS は 30.9 カ月と延長していた (HR 0.48)。CN 非施行群において、分子標的薬投与患者では、全身療法が無治療であった患者と比べて OS は有意に延長したが、サイトカイン療法を受けた患者では有意な OS 延長効果はなかった。また、OS を予測する因子に関して多変量解析が行われ、CN は OS の予後予測因子の 1 つであることが示されている。しかし多変量解析されているが、この結果の解釈には CN 群と CN 非施行群の間で患者背景の違いが大きいことを考慮すべきである。

最近、分子標的薬時代の CN の意義について systematic review の結果が報告されている⁷⁾。10 の非ランダム化試験^{3)~6) 8)~13)}において、CN により OS の改善があったことが示されている (図 1)。またこの systematic review において、CN 施行により benefit が得られる患者は、ほとんど一貫して良好な PS で、IMDC/MSKCC リスク分類は good あるいは intermediate risk であった。一方 CN を受けた患者の OS の短縮と関連する共通の予後因子として、術前の全身療法中の増悪、CRP 高値、NLR (neutrophil-lymphocyte ratio) 高値、IMDC/MSKCC poor risk, sarcomatoid 成分の存在、PS 不良が挙げられている。

2) RCT

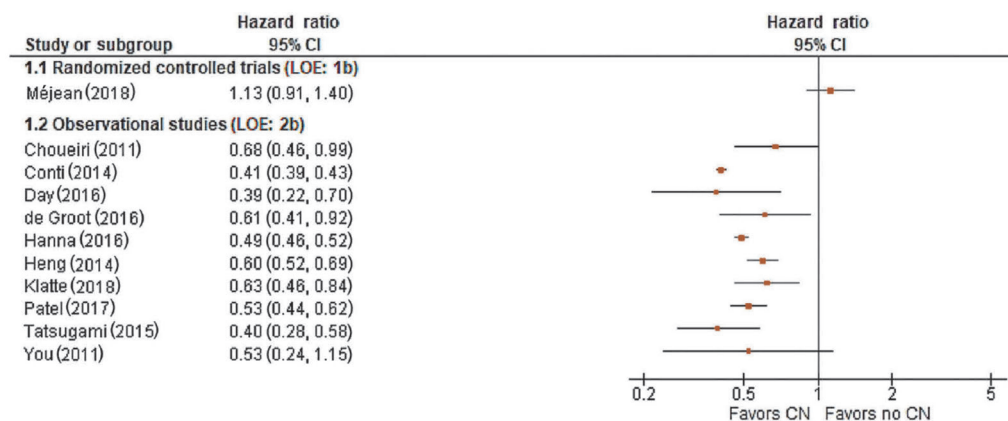
後方視的な観察研究では、分子標的薬時代においても、mRCC 患者における CN の意義が示されたが、実際には、PS が比較的良好で、原発巣の大きさや転移巣を含めた全腫瘍量が比較的小さな患者や肺転移のみの患者などに選択的に CN が施行されていることが多く患者背景に大きな違いがあるため、CN 意義を調べるために、2 つの RCT が行われ、最近その結果が示された。

a) CARMENA trial

CARMENA trial は、CN 後にスニチニブを投与する

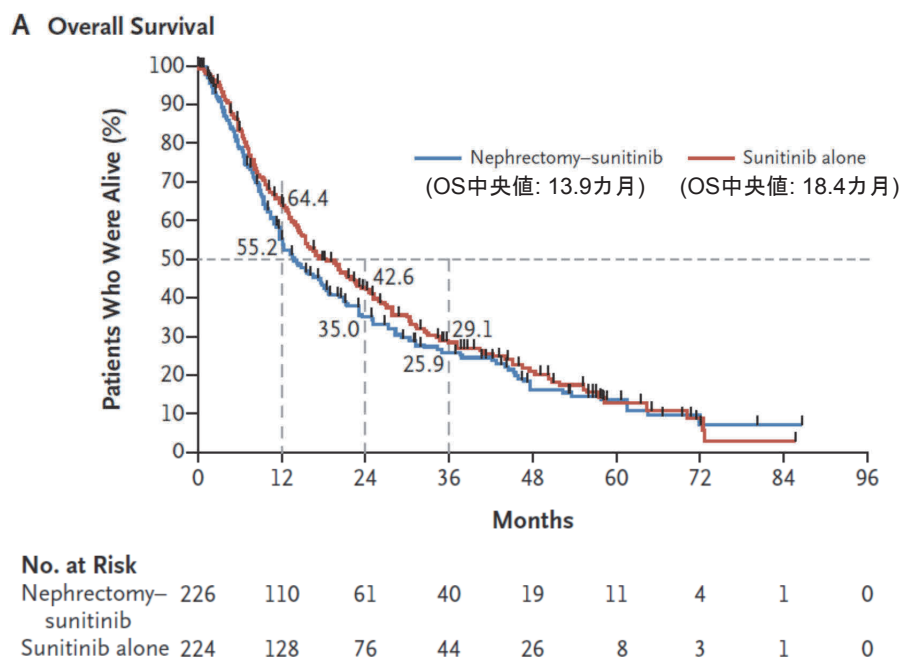
群 (CN+スニチニブ) に対するスニチニブ単独治療群の非劣性を検証するための RCT である¹⁴⁾。患者は腎摘除術の適切な候補で、スニチニブの投与に適格と判断された 450 人が登録され、1:1 に CN+スニチニブ群 (n=226) とスニチニブ単独治療群 (n=224) に無作為に割り付けられた。CN+スニチニブ群 226 人のうち、実際に CN を受けた患者は 205 人で、さらにその後スニチニブ投与を受けた患者数は 176 人であった。一方で、スニチニブ単独治療群 224 人のうち、実際にスニチニブ治療を受けた患者は 206 人で、そのうち 40 人もの患者がその後 CN を受けている。CN を受けた 40 人のうち、7 人 (17.5%)

は、症状出現などの緊急的な理由で CN を受けている。その他の患者は転移巣が CR あるいは CR に近い縮小が得られたなどの非緊急的な理由で CN を受けている。スニチニブ単独治療群において CN は中央値でランダム化から 11.1 カ月で施行されている。結果は、OS に関して、ITT 解析では、CN+スニチニブ群 13.9 カ月、スニチニブ単独治療群 18.4 カ月で、スニチニブ単独治療の非劣性が示された (HR 0.89, 95%CI: 0.71 ~ 1.10) (図 2)。MSKCC リスク分類別の解析では、intermediate risk 患者では、CN+スニチニブ群 19.0 カ月、スニチニブ単独群 23.4 カ月、HR 0.92 (0.6 ~ 1.24), poor risk 患者では、



Bhindi, B. et al., Eur Urol. 75, 111-129, 2019より引用

図 1 転移性腎細胞癌における cytoreductive nephrectomy と全生存率の関連



Méjean, A. et al., N. Engl. J. Med. 379(5):417-427, 2018より引用

図 2 CARMENA Trial における全生存率

CN+スニチニブ群 10.2 カ月, スニチニブ単独群 13.3 カ月, HR 0.86 (0.62 ~ 1.17) と両群間に有意差を認めなかった (表 2)。

しかし, この CARMENA trial にはさまざまな問題点が指摘されている。CN+スニチニブ群の 44.4% の患者が MSKCC 分類 poor risk で, 原発巣の大きさの中央値は 8.8 cm と大きく, 全腫瘍量の中央値も 14.0 cm と転移巣の腫瘍量も大きく, 実臨床では CN を躊躇するような mRCC 患者が多く登録されている (表 3)。また, この trial は登録に時間がかかり, 当初予定していた患者数 576 人に満たず, 登録数が不十分であったが, その背景には, CN+分子標的薬で benefit が得られそうな intermediate risk の患者 (例えば転移巣の腫瘍量が小さな患者) は, 無作為化の必要なこの trial に登録されず, 通常の診療の中で治療された可能性も挙げられている¹⁵⁾。また, 即時 CN 群に登録された患者の 7% は実際

に CN が行われず, スニチニブ単独治療群の 17% は後で CN が行われており, 両群に無視できない crossover があったことも, 結果に影響する問題点として指摘されている。

そのため, ITT 解析に加えて, per protocol 解析も行われた。CN+スニチニブ群で実際に CN を受けた患者 (n=205) とスニチニブ群で実際にスニチニブ投与を受けた患者 (n=206) を比較する per protocol 解析 1 では, OS はそれぞれ 14.5 カ月, 20.5 カ月, HR 0.87 (0.69 ~ 1.1) と差を認めなかった。さらに CN+スニチニブ群で CN が施行され, スニチニブも実際に投与された患者 (n=176) とスニチニブ群でスニチニブ投与を受けた患者 (n=206) の OS を比較した per protocol 解析 2 においても, OS の中央値はそれぞれ 18.3 カ月, 20.5 カ月, HR 0.98 (0.77 ~ 1.25) と両群間に差を認めなかった (表 2)。以上の結果から, 少なくとも全身薬物治療が必要

表 2 Overall Survival in the CARMENA Trial

Original data				Updated data			
	OS* (CN+Sunitinib) (months)	OS* (Sunitinib) (months)	HR (95%CI)		OS* (CN+Sunitinib) (months)	OS* (Sunitinib) (months)	HR (95%CI)
全患者	13.9 n=226	18.4 n=224	0.89 (0.71-1.10)	全患者	15.6 n=226	19.8 n=224	0.97 (0.79-1.19)
MSKCC Intermediate	19.0 n=125	23.4 n=131	0.92 (0.6-1.24)	IMDC Intermediate	19.0 n=127	27.9 n=139	0.94 (0.70-1.24)
MSKCC Poor	10.2 n=100	13.3 n=93	0.86 (0.62-1.17)	IMDC Poor	9.5 n=99	11.8 n=85	1.01 (0.74-1.37)
PP1#	14.5 n=205	20.5 n=206	0.87 (0.69-1.1)	PP1#	17.3 n=203	20.5 n=210	0.99 (0.80-1.24)
PP2&	18.3 n=176	20.5 n=206	0.98 (0.77-1.25)	PP2&	18.3 n=183	20.5 n=210	1.06 (0.85-1.33)

*median OS, #per protocol analysis 1, &per protocol analysis 2

1) Méjean, A. et al, N. Engl. J. Med. 379(5):417-427, 2018より改変

2) Presented by Arnaud Méjean at 2019 ASCO Annual Meeting

表 3 Patient Characteristics in the CARMENA Trial

		CN+Sunitinib n=226	Sunitinib n=224
MSKCC	Intermediate	55.6%	58.5%
	Poor	44.4%	41.5%
IMDC	Intermediate	56.2%	62.1%
	Poor	43.8%	37.9%
原発巣サイズ (mm)	Median (range)	88 (6-200)	86 (12-190)
全腫瘍量 (mm)	Median (range)	140 (23-399)	144(39-313)

1) Méjean, A. et al., N. Engl. J. Med. 379(5):417-427, 2018より改変

2) Presented by Arnaud Méjean at 2019 ASCO Annual Meeting

な場合には、CN はもはや標準治療と考えられるべきではないと結論された。

その後、61.5 カ月の長期の経過観察期間で再解析され、さらにどのような mRCC 患者が CN による benefit があるかを調べるため、幾つかのサブグループ解析が追加された。その結果は、2019 年に開催された ASCO (the American Society of Clinical Oncology) annual meeting で報告された。結果は、ITT 解析による OS において、CN+スニチニブ群 15.6 カ月、スニチニブ単独治療群 19.8 カ月、HR 0.97 (0.79 ~ 1.19) と最初の報告と同様に差を認めなかった。Per protocol 解析 1 では、OS はそれぞれ 17.3 カ月、20.5 カ月、HR 0.99 (0.80 ~ 1.24)、per protocol 解析 2 では、OS はそれぞれ 18.3 カ月、20.5 カ月、HR 1.06 (0.85 ~ 1.33) と両群間に OS の差を認めなかった (表 2)。

また、最初の報告では、MSKCC リスク分類が使用されていたが、分子標的薬時代のリスク分類である IMDC 分類でのサブグループ解析も行われた。Intermediate risk 患者では、CN+スニチニブ群 19.0 カ月、スニチニブ単独治療群 27.9 カ月、HR 0.94 (0.7 ~ 1.24)、poor risk 患者では、CN+スニチニブ群 9.5 カ月、スニチニブ単独治療群 11.8 カ月、HR 1.01 (0.74 ~ 1.37) と MSKCC リスク分類の結果と同様に両群間に OS の差を認めなかった (表 2)。さらに IMDC intermediate risk 患者をリスク因子が 1 つの患者と 2 つの患者に分けて解析されている。IMDC リスク因子 1 つの場合、OS は CN+スニチニブ群 (n=63) 31.4 カ月、スニチニブ単

独群 (n=63) 25.2 カ月、HR 1.29 (0.85-1.98)、 $p=0.232$ で、統計学的には有意差を認めなかったものの、CN+スニチニブ群で比較的良好な OS が得られている。IMDC リスク因子 2 つの場合には、OS は CN+スニチニブ群 (n=64) 17.6 カ月、スニチニブ単独群 (n=76) 31.2 カ月、HR 0.63 (0.44 ~ 0.97)、 $p=0.033$ と OS は逆転し、CN による生存の延長はないように思われる (表 4)。

また、転移臓器数によるサブグループ解析も行われている。転移巣が 1 臓器の場合には、OS は CN+スニチニブ群 (n=75) 23.2 カ月、スニチニブ単独群 (n=68) 22.7 カ月、HR 1.09 (0.75 ~ 1.59)、 $p=0.655$ と差を認めていない。しかし、転移巣が肺転移のみの場合には、OS の中央値は CN+スニチニブ群 (n=29) 44 カ月、スニチニブ単独群 (n=21) 31.5 カ月、HR 1.24 (0.62 ~ 2.47) で、症例数は少ないものの、CN による benefit が示唆されている。転移巣が 2 臓器の場合には、OS は CN+スニチニブ群 (n=148) 14.4 カ月、スニチニブ単独群 (n=155) 16.7 カ月、HR 0.87 (0.70 ~ 1.20)、 $p=0.284$ と両群間に差を認めていない。治療群別に見ると、CN+スニチニブ群では、転移巣が 1 臓器に比べて、2 臓器以上の場合には OS が有意に短くなっており、CN による benefit は低下している。(表 4)。

この CARMENA trial の再解析の結果からも CN を標準治療と考えるべきではないと結論されているが、サブグループ解析の結果から IMDC リスク因子が 1 つで、特に 1 臓器転移の場合には CN の benefit がある可能性も示唆されている。スニチニブ単独治療群におい

表 4 Subgroup analysis of Overall Survival in the CARMENA Trial

	OS* (CN+Sunitinib) (months)	OS* (Sunitinib) (months)	HR (95%CI)	p値
IMDC 1 リスク	31.4 n=63	25.2 n=63	1.29 (0.85-1.98)	0.232
IMDC 2 リスク	17.6 n=64	31.2 n=76	0.63 (0.44-0.97)	0.033
HR (95% CI)	1.68 (1.10-2.57)	0.88 (0.59-1.30)		
p値	0.015	0.515		
1臓器転移	23.2 n=75	22.7 n=68	1.09 (0.75-1.59)	0.655
2臓器以上転移	14.4 n=148	16.7 n=155	0.87 (0.70-1.20)	0.284
HR (95% CI)	1.42 (1.03-1.96)	1.19 (0.86-1.64)		
p値	0.032	0.292		

1) Méjean A. et.al, N Engl J Med. 379(5):417-427, 2018より改変

2) Presented By Arnaud Méjean at 2019 ASCO Annual Meeting

て, delayed CN を受けた患者 40 人のうち, 7 例 (17.5%) は原発巣の局所の症状に対し緊急的に CN が施行されており, 原発巣による症状がある場合は CN を考慮すべきと考えられる。また, スニチニブ単独治療群の中で, これらの delayed CN を受けた患者の OS 中央値は 48.5 カ月で, CN を受けていない患者の OS 中央値 15.7 カ月より長かったことから, 分子標的薬で治療反応性の高い患者に対し, 全身治療後に delayed CN を施行することは良好な治療戦略であると言及されている。

b) SURTIME trial

SURTIME trial は, mRCC 患者において, CN 後にスニチニブを投与する即時 CN に対し, スニチニブを 3 cycle 投与後に CN を施行する待機的 CN の優越性を検証する RCT である¹⁶⁾。この試験は, Culp ら¹⁷⁾が報告した CN により benefit が得られにくいと考えられる 7 つの因子 (LDH 高値, 低アルブミン血症, 腫瘍随伴症状, 肝転移, 後腹膜リンパ節転移, 横隔膜上リンパ節転移, 原発巣 T3 以上) のうち 3 つ以下の因子を有する転移性淡明細胞型腎細胞癌 458 例を対象とし, 無増悪生存期間を主要評価項目として計画された。しかし, 患者登録が進まず, 目標登録数が 98 例に減り, 主要評価項目が 28 週目の無増悪生存率に変更された。最終的に 99 例が登録された。ITT 解析では, 28 週目の無増悪生存率は即時 CN 群 (n=50) で 42%, 待機的 CN 群 (n=49) 43% と待機的 CN による無増悪生存率の改善はなかった (p

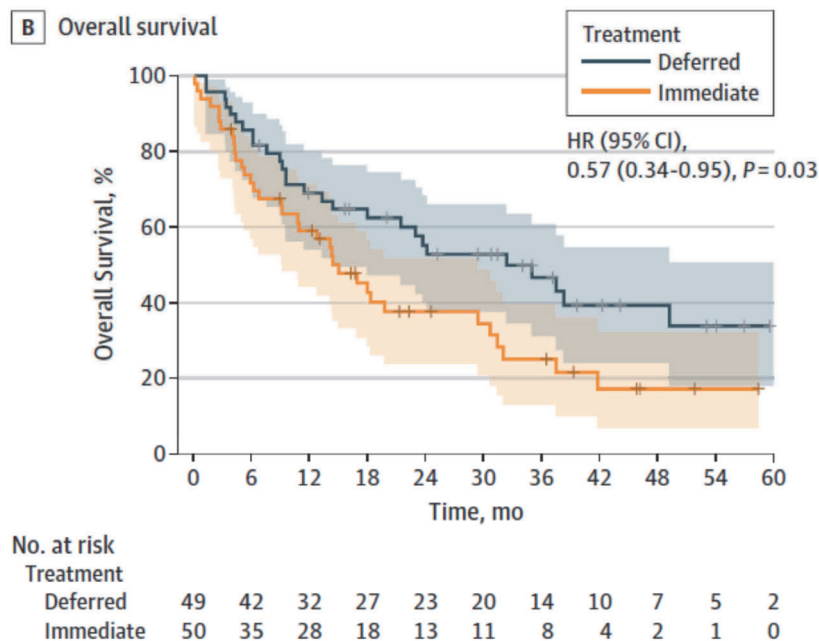
= 0.61)。副次的評価項目である OS 中央値は待機的 CN 群が 32.4 カ月で, 即時 CN 群の 15.0 カ月よりも長かった (ハザード比: 0.57, 95% CI: 0.34 ~ 0.95, p = 0.03) (図 3)。スニチニブは即時 CN 群で 40/50 人 (80%), 待機的 CN 群で 48/49 人 (98%) に投与され, 待機的 CN 群において, より多くの患者にスニチニブが投与された。また, 待機的 CN 群で, 14 人 (29%) は転移巣の増大により, CN が行われなかった。

手術関連有害事象に関しては, 即時 CN 群 52%, 待機的 CN 群 53% と同様であったが, 術中は即時 CN 群でより多かった。また術後の Clavien-Dindo grade 3 以上の有害事象 (即時 CN 群 6.5% vs 待機的 CN 群 2.5%), 術後 30 日以内の再入院率 (13% vs 7.5%), 入院中の死亡率 (4.3% vs 2.5%) も同様で, 手術時間, 出血量, 入院期間の差もなく, スニチニブ投与後の CN において合併症が増加するわけではないと報告されている¹⁸⁾。

SURTIME trial は, 必ずしも即時 CN が必要ではなく, 分子標的薬の効果に応じた待機的 CN が良い治療選択肢である可能性を示唆しているが, 計画時よりも非常に少ない登録症例数での解析のため, この結果の解釈には注意が必要である。

3) 非淡明細胞型腎細胞癌における CN の意義

mRCC に対する CN の意義は, 観察研究も RCT もほとんどが淡明細胞型腎細胞癌 (clear cell RCC; ccRCC)



Bex, A. et al., JAMA Oncol. 5(2):164-170, 2019より引用

図 3 SURTIME Trial における全生存率

の患者を対象にしており、非淡明細胞型腎細胞癌 (non-clear cell RCC; non-ccRCC) 患者に対する CN の意義を検討した報告は少ない。MD Anderson Cancer Center において CN を施行した non-ccRCC 患者 (n=92) と ccRCC 患者 (n=514) が比較されている。患者背景として、non-ccRCC 患者は、ccRCC 患者よりも若く、リンパ節転移や肉腫様成分を含む割合が高かった。癌特異的生存率に関しては、T stage, grade, PS, 年齢、肉腫様成分の因子を調整後も non-ccRCC 患者の予後が ccRCC 患者よりも悪かったことが示されている (non-ccRCC 9.7 カ月 vs ccRCC 20.3 カ月, $p=0.0003$)¹⁹⁾。

しかし、SEER database を用いた転移性 non-ccRCC 患者 851 例の解析では、CN は多変量解析にて癌特異的死亡率を低下させる有意な因子 (癌特異的死亡率 CN 群 52.6% vs 非 CN 群 77.7%, HR 0.38, 0.30 ~ 0.47, $p<0.001$) であった。Non-ccRCC の各組織型における 24 カ月時の癌特異的死亡率は、乳頭状腎細胞癌 (CN 群 52% vs 非 CN 群 74.4%, $p<0.001$)、嫌色素性腎細胞癌 (CN 群 36.8% vs 非 CN 群 82.0%, $p<0.001$)、腎集合管癌 (CN 群 66.8% vs 非 CN 群 89.9%, $p=0.001$) と、どの組織型においても、CN は癌特異的死亡率を低下させる有意な因子であった。24 カ月までの生存が観察された患者において、CN により 3 カ月の生存延長を認めている²⁰⁾。

また、IMDC に登録された転移性乳頭状腎細胞癌患者の解析では、OS は CN 群 (n=109) 16.3 カ月で、非 CN 群 (n=244) の 8.6 カ月よりも長く、IMDC リスク因子を調整後も、CN 施行群の HR 0.62 (0.45-0.85, $p=0.031$) で、CN による生存の benefit が報告されている²¹⁾。

4) EAU ガイドライン

CARMENA trial と SURTIME trial の結果を受けて、EAU ガイドラインでは a) MSKCC poor risk 患者における CN は施行するべきではない (強度評価 strong), b) 無症状の原発巣があり、VEGFR-TKI での全身治療が必要な MSKCC intermediate risk 患者は即時の CN を施行せず、全身治療を開始するべきである (強度評価 weak), c) MSKCC intermediate risk 患者で、VEGFR-TKI により長期の持続した効果があり、残存する転移巣が小さい場合、待機的 CN を考慮する (強度評価 weak), d) 全身療法を必要としない PS の良好な患者には即時 CN を施行する (強度評価 weak), e) 少数転移で、転移の完全な局所療法が可能な場合、即時 CN を施行する (強度評価 weak) と記載されている。

5) 本邦の腎癌診療ガイドライン

本邦においても、CARMENA trial と SURTIME trial の結果を受けて、2017 年に発刊された腎癌診療ガイドラインが 2019 年にアップデートされ、下記のように記載されている。「予後因子 (全身状態、腫瘍随伴症状、栄養状態、貧血、血清 Ca、血清 LDH、好中球数、血小板数、転移部位および転移腫瘍量、原発巣の進展度等) を踏まえ、poor risk 患者 (IMDC / MSKCC / JMRC 分類) や予後不良と考えられる患者に対して、即時腎摘除術は慎重に判断されるべきである。一方で、症状や血液検査異常がなく全身状態良好で、転移腫瘍量や数も少ない等、予後良好と考えられる患者には、そのリスク・ベネフィットについて医療者と患者が十分に相談したうえで原発巣切除について考慮すべきである。」このように、本邦のガイドラインでは、これまでよりも慎重な患者選択を行うように注意喚起した上で、CN の意義を認めた表現になっている。

おわりに

これまで、mRCC 患者に対し、全身状態や原発巣の進展度を考慮した上で、CN はまず行うべき治療であったが、分子標的治療の時代になり、CARMENA trial と SURTIME trial の結果が出たことで、CN の適応に対しより慎重な選択が求められ、全身療法後の待機的 CN も考慮すべき選択肢になってきた。これらの 2 つの RCT は問題点も多く、実際の臨床においては、CN はまだ多くの患者に適応があると考えられるが、薬物療法自体の有効性が高くなっていることから、サイトカイン療法時代と比べて CN の適応は変化し、早期の全身療法の重要性が注目されているのは事実である²²⁾。最近、本邦でも免疫チェックポイント阻害剤を中心とした併用療法が一次治療として承認され、より有効な薬物療法が投与可能になったことで、CN の意義はさらに変化していくことが予想される。

文 献

- 1) Flanigan, R. C. et al.: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* **345**: 1655-1659, 2001.
- 2) Mickisch, G. H. et al.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* **358**: 966-970, 2001.

- 3) Heng, D. Y. et al.: Cyto-reductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. Urol.* **66**: 704–710, 2014.
- 4) Choueiri, T. K. et al.: The impact of cyto-reductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J. Urol.* **185**: 60–66, 2011.
- 5) Hanna, N. et al.: Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cyto-reductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. *J. Clin. Oncol.* **34**: 3267–3275, 2016.
- 6) Tatsugami, K. et al.: Role of cyto-reductive nephrectomy for Japanese patients with primary renal cell carcinoma in the cytokine and targeted therapy era. *Int. J. Urol.* **22**: 736–740, 2015.
- 7) Bhindi, B. et al.: Systematic review of the role of cyto-reductive nephrectomy in the targeted therapy era and beyond: an individualized approach to metastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* **75**: 111–128, 2019.
- 8) You, D. et al.: The value of cyto-reductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *J. Urol.* **185**: 54–59, 2011.
- 9) Conti, S. L. et al.: Utilization of cyto-reductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int. J. Cancer.* **134**: 2245–2252, 2014.
- 10) Day, D. et al.: Benefit from cyto-reductive nephrectomy and the prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Intern. Med. J.* **46**: 1291–1297, 2016.
- 11) de Groot, S. et al.: Survival in patients with primary metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib with or without previous cyto-reductive nephrectomy: results from a population-based registry. *Urology.* **95**: 121–127, 2016.
- 12) Patel, M. I. et al.: Cyto-reductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: inequities in access exist despite improved survival. *Cancer Med.* **6**: 2188–2193, 2017.
- 13) Klatte, T. et al.: Prognostic effect of cyto-reductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma: a comparative study using inverse probability of treatment weighting. *World J. Urol.* **36**: 417–425, 2018.
- 14) Méjean, A. et al.: Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **379**: 417–427, 2018.
- 15) Motzer, R. J. and Russo, P.: Cyto-reductive nephrectomy — patient selection is key. *N. Engl. J. Med.* **379**: 481–482, 2018.
- 16) Bex, A. et al.: Comparison of immediate vs deferred cyto-reductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* **5**: 164–170, 2019.
- 17) Culp, S. H. et al.: Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cyto-reductive nephrectomy? *Cancer.* **116**: 3378–3388, 2010.
- 18) De Bruijn, R. E. et al.: Surgical safety of cyto-reductive nephrectomy following sunitinib: results from the multicentre, randomised controlled trial of immediate versus deferred nephrectomy (SURTIME). *Eur. Urol.* **76**: 437–440, 2019.
- 19) Kassouf, W. et al.: Cyto-reductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with nonclear cell histology. *J. Urol.* **178**: 1896–1900, 2007.
- 20) Marchioni, M. et al.: Survival after cyto-reductive nephrectomy in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma patients: a population-based study. *Eur. Urol. Focus.* **5**: 488–496, 2019.
- 21) Graham, J. et al.: Cyto-reductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. Urol. Oncol.* **2**: 643–648, 2019.
- 22) Psutka, S. P. et al.: Reassessing the role of cyto-reductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in 2019. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* **39**: 276–283, 2019.

CHANGING ROLE OF CYTOREDUCTIVE NEPHRECTOMY FOR
METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

MASAYUKI TAKAHASHI AND HIRO-OMI KANAYAMA

Department of Urology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School,
Tokushima, Japan**Abstract:**

Cytoreductive nephrectomy (CN) has played a significant role in the management of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). In the cytokine era, CN was considered the standard of care because pivotal randomized controlled trials (RCTs) demonstrated that CN followed by interferon resulted in longer survival among patients with mRCC than interferon alone. Then, molecular targeted therapy (MTT) was introduced for mRCC and a higher objective response rate and a longer progression-free survival were achieved. CN was still continued as clinical practice in the MTT era and several retrospective studies revealed that mRCC patients with CN had a better overall survival (OS) than those without CN. On the other hand, it was demonstrated that CN was not associated with prolonged survival in mRCC patients with poor prognostic factors. Thereafter, two RCTs were conducted to examine the role of CN in the MTT era. In the CARMENA trial, patients were randomly assigned to undergo nephrectomy followed by sunitinib or to receive sunitinib alone. The results demonstrated that sunitinib alone was not inferior to nephrectomy followed by sunitinib. However, there was a potential problem with this study in that it included many patients with poor-risk features or a high tumor burden. The SURTIME trial compared immediate CN with deferred CN. This trial demonstrated a better OS in the patients with deferred CN than in those with an immediate CN, indicating the significant role of deferred CN. However, these results need to be interpreted with caution because the registered number was quite small. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors has now been approved and the significant role of CN will no doubt change in the future.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 224-233, 2020)

key words : metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, cytokine therapy, molecular targeted therapy, immune checkpoint inhibitor
