シンポジウム 8：転移性腎癌の治療

転移性腎細胞癌における転移巣切除術の適応とタイミング

広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学

亭島　淳*・井上省吾・林　哲太郎・稗田圭介・宮本俊輔

福岡憲一郎・関野陽平・北野弘之・後藤景介・池田健一郎

（受付日：2021 年 3 月 27 日）

抄録：

転移性腎細胞癌（metastatic renal cell carcinoma，mRCC）における転移巣切除術は，performance status が良好で無病期間が長く，完全切除が可能な，十分に選択された症例に対しては生存率の向上に貢献しうるとされてきた。しかしその有用性についてはランダム化比較試験に基づいて示されたエビデンスが存在せず，システマティックレビューも後ろ向き研究の集積である。そのため，転移巣切除術のメリットを示した報告でも，転移巣切除術を施行することによって予後が改善した症例と，予後が良好な症例に転移巣切除術を施行した症例，およびそれらの中間的な症例が混在していると考えられ，最適な症例とそのタイミングを見極めることが重要である。転移巣切除術の予後因子についての報告は，全身治療が現在ほど有効ではなかったサイトカイン時代の成績を多く含んでいる。これに対し，現在は複数の分子標的薬，免疫チェックポイント阻害薬およびこれらを組み合わせたレジメンなどの導入による mRCC に対する治療戦略およびその予後が大きく変化しており，転移巣切除術の適応についても慎重な議論を要すると思われる。薬物療法が奏効する症例を経験することが増えている一方で，薬物療法のみで完全奏効が得られる症例は限られている。mRCC に対する有効な集学的治療を可能とするためには，合併症なく安全に切除可能かどうかを考慮しつつ，転移巣切除術という選択肢を常に念頭に置いておく必要がある。　（西日泌尿．84：16-21,2021）

キーワード：転移性腎細胞癌，転移巣切除術，分子標的薬，免疫チェックポイント阻害薬

緒　　言

我が国における mRCC に対する治療戦略は，多数の分子標的薬が導入されたのに続き，免疫チェックポイント阻害剤（immune checkpoint inhibitor，ICI）およびこれを含むレジメンが次々と登場した結果大きく変化し，高い治療効果が期待されるようになった[1)〜4)]。しかしその一方で，免疫関連有害事象の適切な管理体制の構築や，治療効果の予測，治療レジメンの選択基準の確立など，多くの課題が新たに生じているのが現状である。また，mRCC に対しては以前から原発巣および転移巣に対する外科的治療が広く行われてきたが，これまでにない強力な全身治療のレジメンが登場してきたことで外科的治療介入の位置づけが大きく変化する必要があると考えられる。本稿では，mRCC に対する転移巣切除術についてこれまでの知見を概説し，新たな治療レジメンの導入によるその位置づけの変化について考察する。

mRCC に対する転移巣切除術のこれまでの位置づけ

mRCC に対して転移巣切除術が検討される理由にはいくつかのパターンがある。1 つは，サイトカイン療法が mRCC に対する標準治療であった時代の多くの症例がそうであったように，全身治療の効果が不良であると予想される転移巣を可能な限り切除して癌組織を減らしたい場合である。次に，全身治療に一定の効果がみられているが，一部の無効もしくは効果不十分な残存病変を切除し外科的完全寛解を目指す場合である。分子標的薬や ICI の登場によって，サイトカイン療法に比較して幅広い症例に対して高い治療効果がみられるようになった一方で，同一症例でも転移巣によって効果が異なるため

* 〒 734-8553　広島市南区霞一丁目 2 番 3 号
TEL　082-257-5242，FAX　082-257-5244
E-mail：teishima@hiroshima-u.ac.jp

に外科的治療が検討されることがある。これらとは別に，例えば骨転移による脊髄圧迫を生じた際に行われる除圧手術のように強い症状の原因を取り除きたい症例にも転移巣切除術は選択されうる。こういった場合は転移巣の完全切除にこだわることなく緩和的効果を目的として行われており，制癌効果を期待して行われる場合とはコンセプトが異なる。

mRCC に対する転移巣切除術が予後の改善に寄与しうるかについては多くの報告がなされている。カナダにおける mRCC 症例 1471 例の real-world data の解析では，250 例が転移巣の完全切除を施行されており，そのうち 229 例を転移巣切除術の非施行例 803 例と比較した propensity-matched analysis では，転移巣の完全切除群における 1 年および 5 年全生存率（OS）がそれぞれ 89.8%，51.4%であり，転移巣切除術が非施行の群に比較して有意に良好であった[5)]。また，米国では National Cancer Database（NCD）を用いて 6894 例の mRCC を検証した報告がある。この研究では，分子標的薬投与の有無にかかわらず転移巣切除術を施行された群が未施行の群に比較して OS が良好であり，propensity-matched cohort での解析でもやはり転移巣切除群で有意に良好な OS が示された[6)]。

mRCC に対する転移巣切除術に関するシステマティックレビューによると，転移巣切除術が OS や癌特異的生存の改善に関連していることが示されている[7)]。しかし，このレビューは後ろ向き研究の集積であるため，これらから導かれる結果には選択バイアスが多く含まれていることは避けられない。良好な予後が得られた症例についても，転移巣切除術によって予後が改善した症例と，転移巣切除術が施行可能な，もともと予後が良好な症例とが混在していることを認識して慎重な解釈をする必要がある。日本泌尿器科学会の腎癌診療ガイドライン[8)]では，「転移巣に対する外科療法は推奨されるか」という問いに対して，「転移を有する腎癌のうち，performance status が良好で，無病期間が長く，完全切除が可能な場合など，注意深く選択された患者において転移巣切除術は生存率の向上が期待される」として，グレード B で推奨されている。基本的には転移巣切除術に対しポジティブな記載となっているが，ランダム化比較試験などエビデンスの高い研究に基づいた推奨とは異なることを念頭に置いた，注意深い患者選択が重要であるとされている。

mRCC に対する転移巣切除術の予後因子

転移巣切除術については，予後不良因子の報告がいくつかなされている。Tosco ら[9)]は，T3 以上，Fuhrmann grade 3 以上，肺外転移，無病期間 12 カ月以下，多臓器転移，を予後不良因子として報告している。本邦では内藤ら[10)]が転移巣切除術を施行された mRCC 症例 556 例を集計・解析し，OS 中央値 80.1 カ月と転移巣切除術によって良好な予後を期待しうることを報告している。この解析の中で，不完全切除，脳転移，CRP 高値，組織学的 high grade を予後不良因子として挙げている。転移巣切除術の予後不良因子についての報告を，転移臓器別に **Table 1**[11)～21)24)～26)]にまとめた。いずれの臓器においても，多発転移，完全切除不可能であることや，切除断端陽性であることが予後不良と関与していることが報告されている。言い換えれば，外科的介入によって腫瘍組織が残存しない状態にすることが予後改善を可能にしていると考えられる。

肺転移は切除操作が比較的安定して安全に施行しうることが多く，複数転移であっても完全切除が可能な場合には切除が検討される。完全切除が可能な症例では 5 年生存率 45～61.5%と報告されているが[12)～15)]，これらの報告の後に新規薬剤，レジメンが数多く導入されて mRCC の予後自体が改善しているため，現在ではさらに良好な予後が期待できるものと思われる。

肝転移を有する mRCC 症例は予後不良とされている[16)]。そのうち肝転移巣を切除可能な症例はわずかであり，1%以下との報告もある[17)]。つまり肝転移巣の切除が施行された症例は mRCC 症例の中でも特に選択された症例であるといえるが，その術後 5 年生存率は

Table 1 Poor prognostic factors of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma

転移臓器	予後不良因子
肺	不完全切除，大きい転移巣，多発転移，短い無病期間，リンパ節転移
骨	多発転移，骨以外の転移，同時発生，腎摘除術の既往なし，病的骨折あり，切除断端陽性 （脊椎転移の場合：Fuhrman grade 4，術前神経学的異常，脊椎外転移）
肝	短い無病期間，肝外転移，切除断端陽性
膵	膵転移巣のサイズが 2.5 cm 以上，複数転移

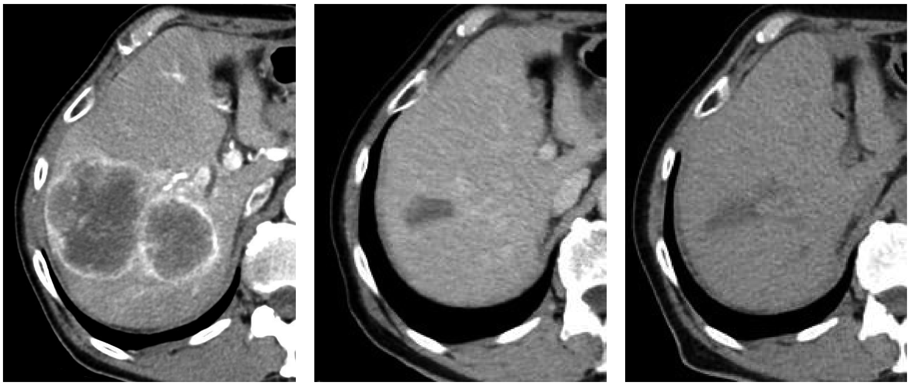
38～62％と報告されている[17)～19)]。また，手術施行例と非施行例を比較しそれぞれの５年生存率が 62.2%，29.3％と，肝転移を有する症例でも切除が可能であった場合には切除不能な症例に比較して予後が良好であることを示唆する報告がなされている[20)]。手術の合併症発生率が減少し安全性が向上していることから[21)]，肝転移に対しても積極的な取り組みが可能となりつつある。ただし，症例自体が予後不良である可能性を考慮しつつベネフィットが得られる症例を選択することが必要であることはこれまで同様と考えられる。

骨転移は肝転移と同様に mRCC における予後不良因子として報告されることがある[16)]。骨転移巣に対しては緩和的に放射線療法が行われることが多く，QOL の改善において有用性が示されている[22)23)]。一方で，骨転移巣に対する転移巣切除術についての報告では，単発の場合その５年生存率は 35～44％とされている[24)～26)]。

膵転移に対する切除術については，システマティックレビューによると５年全生存率が切除例で 72.6％，非切除例で 14％と報告されている[27)]。これも他の転移巣における報告同様，全身治療の進歩によってさらに高い成績が期待され，また，周術期の合併症も減少傾向である。ただ，サイズの大きい転移や複数の転移を有する場合は予後不良とされており[28)]，また切除範囲が広がることによって高度の侵襲を伴う手術となるため，その適応については症例ごとに専門科との十分な協議が必要と考えられる。

mRCC に対する全身治療の変遷と転移巣切除術の意義

進行性悪性腫瘍に対する外科的治療は，その悪性腫瘍に対する全身治療の有効性によって意義が異なると考えられる。mRCC に対する cytoreductive nephrectomy（CN）は，mRCC の標準治療がサイトカイン療法であった時代には２つの RCT によって CN による OS の延長を認め，その意義が示された[29)30)]。これに対し，分子標的薬が標準治療となった後に行われた CARMENA 試験では，スニチニブ単独治療群が CN の後にスニチニブを投与された群に対し OS の比較で非劣性が示された[31)]。その一方で，スニチニブ単独治療群の中でも後に腎摘除術を施行された症例で予後が良好であったことも示されている。こういった結果は，全身治療の有効性が期待できる場合，外科的治療介入の最適なタイミングが変化しうることを示唆している。ICI が mRCC 治療の主軸をなし，全身治療によって良好な治療効果が期待できる時代となった。**Fig. 1a** は，RCC 術後経過の観察中に多発肝転移を認めた 76 歳，男性の腹部 CT 所見である。右根治的腎摘除術を施行し，淡明細胞型腎細胞癌 pT3b と診断，10 年以上を経たのちに膵転移が出現し膵頭十二指腸切除術を施行するも多発肝転移が出現した。International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）分類では，performance status が良好で，血液検査所見に異常を認めず，favorable risk と診断された。分子標的薬の投与を開始するも，病勢進行のためにソラフェニブが３カ月，スニチニブが６カ月，アキシチニブが３カ月でそれぞれ投与を終了した。ニボルマブの投与を開始し



a　b　c

Fig. 1　A 76-year-old male patient with mRCC：CT scan imaging shows multiple liver metastases, **a)** before commencing nivolumab therapy, **b)** at 9 months after commencing nivolumab therapy, and **c)** at 36months after ending nivolumab therapy.

たところ，肝転移巣は著明に縮小し（**Fig. 1b**），PET-CT にても治療前にみられていた肝転移巣の異常集積は同定困難となったが（**Fig. 2**），10 カ月目に重篤な口腔粘膜炎を発症し投与中止となった。口腔粘膜炎はニボルマブ投与中止および口腔ケアなどの保存的加療のみで改善した。しかしニボルマブについては，中止後も腫瘍サイズの増大がみられず，ご本人のご希望もあり，投与を再開せず経過観察中である。ニボルマブ投与中止後も 36 カ月間，転移巣のサイズ再増大や個数の増加を認めていない（**Fig. 1c**）。この症例では，投薬を再開せず無治療で長期間再燃を示唆する所見を全く認めていないため，効果の持続を期待し経過観察のみとしている。しかし一方で，残存する病変を切除することで完全奏効を達成しうる症例であり，また，現在の効果が無治療のまま持続しうるかどうかは不詳であるため，画像検査を十分に行いつつ，外科的治療介入の可能性を排除しないことが必要であると考えている。複数の ICI を含むレジメンによって mRCC の治療成績が改善したため，あえて外科的治療を行わなくても治療効果が期待できる状況が増えていると考えられるが，完全寛解を得られない多くの症例では，全身治療のみでコントロール不良な転移巣に対しては，転移巣切除術を検討しうる。かつて我々は，サイトカイン療法が標準治療であった時代に多発肝転移および肺転移を有する mRCC に対し，CN とともに多発肝転移を切除してサイトカイン療法を開始した症例を経験し報告した[32]。この症例ではサイトカイン療法 16 カ月目に肺転移の再増大，肝転移の再発を認めたが，ちょうどその頃に我が国で使用可能となった分子標的薬を投与開始，以後再発に対して分子標的薬の逐次投与と局所療法を反復することで，術後 9 年を超える生存が可能であった。この症例では全身治療に十分な効果が期待しがたいと考えられた。患者の全身状態は良好であり，かなり高度の侵襲を伴う手術にも耐えうると判断し，特に難治性と思われる肝転移巣に対して外科的切除を敢行したことが結果的に有効な集学的治療に結び付いたと考えられる。今後次々と導入される，ICI を中心とした強力な治療レジメンでは，分子標的薬よりもさらに高い治療効果が期待される。つまり，必ずしも転移巣切除術を施行しなくても従来に比較して良好な予後が得られる症例が増える可能性がある。その一方で，TKI 無効例に ICI を投与し，縮小した病巣を切除して外科的な完全奏効を得られたとの報告もみられるようになっている[33]。mRCC に対する転移巣切除術に関するこれまでの知見は，全身治療の効果が現在ほど期待できなかった時代の症例の解析結果に基づいたものであり，全身治療の変化に伴い，その予後や適応，タイミングについても再検証する必要がある。

結　　語

mRCC に対する転移巣切除術について，これまでの報告と今後の展望を中心に概説した。全身治療の進歩によって mRCC の治療成績はさらに改善することが期待され，外科的治療介入の意義も変化すると考えられる。新たなレジメンの有効性を最大限に発揮するためには，

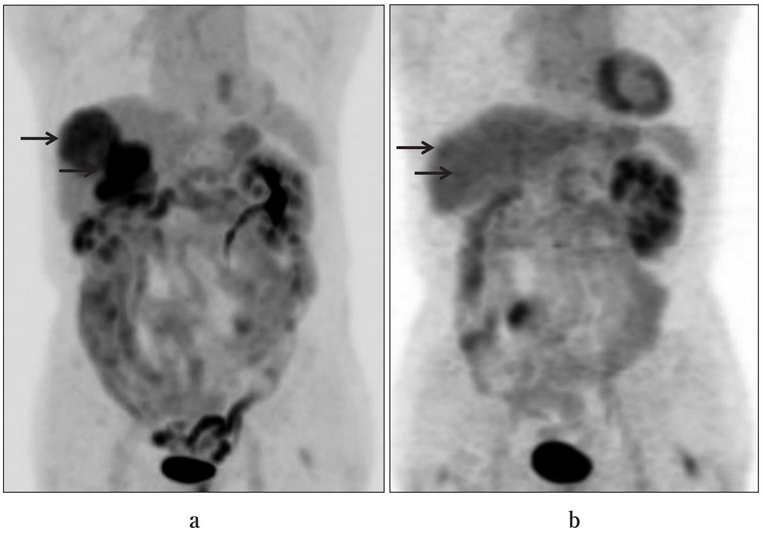


Fig. 2 A 76-year-old male patient with mRCC: PET-CT findings **a)** before commencing nivolumab therapy, and **b)** at 9 months after commencing nivolumab therapy.

各症例に応じて転移巣切除術を含む局所療法を適切に用いた集学的治療を確立することが必要である。

文　　献

1） Motzer, R. J. et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. **373**: 1803-1813, 2015.
2） Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. N. Engl. J. Med. **378**: 1277-1290, 2018.
3） Motzer, R. J. et al.: Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. **380**: 1103-1115, 2019.
4） Rini, B. I. et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. **380**: 1116-1127, 2019.
5） Dragomir, A. et al.: Outcomes of complete metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma patients: The Canadian Kidney Cancer Information System experience. Urol. Oncol. **38**: 799.e1-799.e10, 2020.
6） Sun, M. et al.: Predictors, utilization patterns, and overall survival of patients undergoing metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. Eur. J. Surg. Oncol. **44**: 1439-1445, 2018.
7） Dabestani, S. et al.: Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol. **15**: e549-561, 2014.
8） 日本泌尿器科学会編．腎癌診療ガイドライン2017年版．メディカルビュー社．大阪，pp61-64.
9） Tosco, L. et al.: Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma. Eur. Urol. **63**: 646-652, 2013.
10） Naito, S. et al.: Prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma with removed metastases: a multicenter study of 556 patients. Urology. **82**: 846-851, 2013.
11） Omid, S. et al.: Metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: when and how? Curr. Opin. Urol. **30**: 602-609, 2020.
12） Meimarakis, G. et al.: Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. Am. J. Surg. **202**: 158-167, 2011.
13） Kanzaki, R. et al.: Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. Eur. J. Cardiothorac. Surg. **39**: 167-172, 2011.
14） Kudelin, N. et al.: Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience. Ann. Thorac. Surg. **96**: 265-271, 2013.
15） Winter, H. et al.: Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma. J. Urol. **184**: 1888-1894, 2010.
16） Shinohara, N. et al.: A new prognostic classification for overall survival in Asian patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. Cancer Sci. **103**: 1695-1700, 2012.
17） Ruys, A. T. et al.: Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study. Ann. Surg. Oncol. **18**: 1932-1938, 2011.
18） Adam, R. et al.: Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. Ann. Surg. **244**: 524-535, 2006.
19） Thelen, A. et al.: Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. World J. Surg. **31**: 802-827, 2007.
20） Staehler, M. D. et al.: Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. World J. Urol. **28**: 543-547, 2010.
21） Hatzaras, I. et al.: A multi-institution analysis of outcomes of liver-directed surgery for metastatic renal cell cancer. HPB (Oxford). **14**: 532-538, 2012.
22） Lee, J. et al.: A phase Ⅱ trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Cancer. **104**: 1894-1900, 2005.
23） Rades, D. et al.: Short-course radiotherapy (RT) for metastatic spinal cord compression (MSCC) due to renal cell carcinoma: results of a retrospective multi-center study. Eur. Urol. **49**: 846-852, 2006.
24） Fottner, A. et al.: Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. BMC Musculoskelet. Disord. **11**: 145,

2011.
25) Lin, P. P. et al.: Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. J. Bone Joint Surg. Am. **89**: 1794-1801, 2007.
26) Szendroi, A. et al.: Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases. Pathol. Oncol. Res. **16**: 29-38, 2010.
27) Tanis, P.J. et al.: Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. Br. J. Surg. **96**: 579-592, 2009.
28) Volk, A. et al.: Surgical therapy of intrapancreatic metastasis from renal cell carcinoma. Pancreatology. **9**: 392-397, 2009.
29) Franigan, R. 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.
30) 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.
31) Mejean, A. et al.: Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. **379**: 417-427, 2018.
32) 亭島　淳・他：分子標的薬によって予後延長効果を認めた多発転移を伴う進行性腎癌症例．西日本泌尿器科．**82**: 202-208, 2020.
33) Shiraishi, Y. et al.: Total necrosis after sequential treatment with pazopanib followed by nivolumab in a patient with renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Int J Urol. **26**: 313-314, 2019.

INDICATION AND TIMING OF METASTASECTOMY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

JUN TEISHIMA, SHOGO INOUE, TETSUTARO HAYASHI, KEISUKE HIEDA, SHUNSUKE MIYAMOTO, KENICHIRO FUKUOKA, YOHEI SEKINO, HIROYUKI KITANO, KEISUKE GOTO AND KENICHIRO IKEDA

Department of Urology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Abstract:

Previous studies have reported that metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) can provide an improvement in the prognosis of carefully selected patients. All such reports describing metastasectomy for mRCC presented low-level evidence including systematic review which consisted of data derived from retrospective studies. There are several prognostic factors after metastasectomy for mRCC such as T3 stage or higher, Fuhrman grade 3 or higher, extrapulmonary metastasis, disease-free survival of 12 months or longer, multi-organ metastasis, brain metastasis and higher CRP. However, these reports emerged during the era of cytokine therapy. Recently, although progress in systematic therapy such as targeted agents, immune checkpoint inhibitor and combination regimens including these drugs, is expected to improve the prognosis of patients with mRCC, complete response has been seen in only a limited number of cases. Therefore, metastasectomy is still required for some cases even during this era of new options, and its impact and indication need to be fully discussed. (Nishinihon J. Urol. **84**: 16-21, 2021)

key words: metastatic renal cell carcinoma, metastasectomy, targeted agent, immune checkpoint inhibitor