

シンポジウム 5 : 腎癌 ; Next 10 Years

進行性腎癌に対する今後の周術期治療戦略

長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科

大庭康司郎*・中西裕美・中村裕一郎・光成健輔・松尾朋博

今村亮一

(受付日: 2023 年 1 月 4 日)

抄録:

癌免疫療法時代に入り、腎癌治療成績の向上に伴い進行性腎癌に対する手術以外の周術期治療の選択肢が増えてきている。具体的には、術前薬物療法と術後補助療法である。

転移性腎癌 (mRCC) においては多くの後ろ向き試験において原発巣摘除 (cytoreductive nephrectomy: CN) を先行することによる overall survival (OS) の延長効果が報告されてきたが、CN による OS 延長が困難な症例も存在する。また、巨大な腫瘍や下大静脈腫瘍塞栓 (IVCTT) を伴う場合など手術に難渋する症例もある。このような症例に対し、複合免疫療法による術前治療は有効かもしれない。

根治切除を行った腎癌症例において、再発リスクは癌のステージや病理学的指標により評価される。特に pT stage が高い症例、リンパ節や遠隔転移があった症例は再発リスクが高い。そのような症例に対し、再発予防を目的とした術後補助療法が可能になった。無作為化二重盲検第Ⅲ相試験において、pembrolizumab の術後再発予防効果が示されたことにより、再発リスクが高い患者に対する同薬剤の術後補助療法としての使用が保険収載された。

本稿では、進行性腎癌における術前の薬物療法の意義および術後再発予防について、自験例および文献的考察を交えて解説する。

(西日泌尿. 85 : 153-156, 2023)

キーワード: 腫瘍縮小, 腫瘍塞栓, 再発リスク, pembrolizumab

緒 言

多くの悪性腫瘍において、癌治療として手術を行う前や、術後の再発予防として、薬物治療を行う場合がある。しかし腎癌においては、現在のように全身治療が発展する前は、転移の有無にかかわらず、CN 以外に有効な治療がなかった。また進行癌に対する全身治療としてのサイトカイン療法は治療効果が不十分であった。ところが、この数年間で多くの薬物療法が登場したことにより、進行性腎癌に対する手術以外の周術期治療戦略が変遷している。周術期の治療としては、①術前薬物療法、②術後補助療法、について検討する必要がある。

①術前薬物療法

現在、多くの複合癌免疫治療レジメンが登場しており、手術前に全身治療を行うことによる治療成績の向上が期待できるのか、検証する必要がある。術前に化学療法を行うケースとしては、1. mRCC, 2. 手術困難症例, 3. 末期腎不全を避けるために腎摘除術ではなく腎部分切除術を可能にしたい症例が挙げられる。

1. mRCC

多くの後ろ向き試験において CN を先行することによる OS の延長効果が報告されてきたが、全身治療薬としてチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) を用いた無作為化前向き試験 (CARMENA 試験) においては CN を先行することによる OS 延長効果が肯定されなかった¹⁾。この試験では患者背景やプロトコルに疑義はあるものの、CN の意義について検討の余地がある。我々の施設において、mRCC に対し分子標的治療を行った 95 症例の解

* 〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号
TEL 095-819-7340, FAX 095-819-7343
E-mail ohba-k@nagasaki-u.ac.jp

析を行ったところ、75 例に CN を施行され、PS 不良を含む IMDC リスク 4 因子以上があり、肺外転移があり、CRP 高値の症例は最終的に CN 不適症例だと推測される結果であった。また、CN を施行せず複合免疫療法を先行した 32 症例においては IMDC リスク因子を多く有する症例が多かったものの、PFS 中央値は 208 日、OS 中央値は 1044 日であった。Next 10 Year における新たな治療レジメンの登場に期待したい。

2. 手術困難症例

手術が困難な症例として、巨大な腫瘍や IVCTT を伴う症例が挙げられる。また、状況次第では末期腎不全を避けるために腎摘除術ではなく腎部分切除術を可能にしたい症例もあるだろう。そこで、術前使用による原発巣の縮小効果や IVCTT の退縮効果について考察してみる。まず、腫瘍縮小効果については TKI 時代いくつかの報告が見られるが、いずれも 20-30 % の縮小にとどまっていた^{2)~5)}。その後、複合免疫療法による原発巣縮小効果に関する報告も行われ、30 % 以上の腫瘍縮小が見られた症例が約 50-70 % で、レジメンによっては約 21 % の症例で半分以下への縮小がみられたとのことから⁶⁾⁷⁾、巨大な腫瘍や部分切除を目指す症例に対する術前薬物療法としての複合免疫療法は有効かもしれない。Next 10 Year では、ロボット支援下手術の適応拡大と術前薬物療法の進歩により、これまで手術困難とされてきた症例に対しベネフィットが得られるような集学的治療の進歩が期待される。一方で IVCTT の退縮についての報告は TKI によるものが中心で^{8)~10)}、概ね 1.2-2 cm の退縮にとどまり、かえって増悪するケースもあるようで、今後の複合免疫療法による IVCTT 退縮に関する報告を待ちたい。最終的には、包括的な neo-adjuvant setting による集学的治療の予後改善効果を評価するための RCT が必要であろう。

②術後補助療法

本年より、腎癌術後再発のリスクが高い症例に対する、術後補助療法が可能となった。使用可能な薬剤は pembrolizumab である。適切な術後補助療法を実施するためには、再発リスク評価に関して検証した上で、術後補助療法の効果を認識する必要がある。

1. 再発リスク評価

根治切除を行った腎癌症例において、再発をきたすのは、画像で検出困難な微小転移や循環血液中の腫瘍細胞の存在が関与すると考えられる。しかし、日常診療においてはこれらを検出する手段がないのが現状である。一般的には、癌の進行や悪性度に比例して、微小転移や血

中腫瘍細胞が存在する可能性が高くなるとされる。そのため、再発リスクの評価には、癌の stage や病理学的悪性度を用いることが多い。これまで報告された術後再発リスク評価法はいくつもあるが、最もよく用いられるものとして Leibovich 分類が挙げられる¹¹⁾。これは、pT stage, pN, 腫瘍サイズ、病理学的核異型度、腫瘍壊死について点数化し、症例の再発リスクを層別化したもので、低リスク群：0-2, 中リスク群：3-5, 高リスク群：6 以上の 3 つのグループに分類されている。当時のステージ分類や病理評価法は現在とは異なる点で注意が必要であるが、ステージや病理学的評価が重要であることには違いないと思われる。なお、我々の施設においては、pT3aN0M0 であった 61 症例のうち 18 例 (29.5 %) に再発を認めていた。また、pN1 症例の報告では、2 年以内の再発率が 41-68 % で、多変量解析においてもリンパ節転移が独立した再発因子であった¹²⁾。

さらに、M1NED (CN から 1 年以内に遠隔転移巣を切除し CR となった症例) であった 10 症例のうち 8 例 (80.0 %) に再発を認めている。報告によれば、M1NED 症例の 5 年間無再発生存率が約 7 % であることから、再発リスクは極めて高い¹³⁾。

2. 術後補助療法

前述のような再発リスクが高い症例に対する術後補助療法の目的は、再発させないことと、再発したとしても治療により OS が延長すること、だと考えられる。昨今、癌免疫療法時代になり再発予防を目的とした臨床試験が行われてきた。その中で、pembrolizumab による術後補助療法の有効性が、無作為化二重盲検第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-564 試験) にて確認された¹⁴⁾。対象は淡明細胞型腎癌に対し根治手術を行った症例で、1) pT2N0M0 で grade 4 または肉腫様変化を伴う、あるいは pT3N0M0 (中～高リスク)、2) pT4N0M0, あるいは pTxN1M0 (高リスク)、3) M1NED の 3 グループの患者に層別化され、プラセボとの比較を行った。主要評価項目が無病生存期間 (DFS) で、治療群の有意な DFS 延長効果を認めた (HR 0.63, 95 % CI:0.50-0.80)。しかしながら、全ての該当症例に対し術後補助療法を行うのか、まだ議論の余地があり、リスク・コストとベネフィットのバランスをとる必要があると思われる。

Next 10 Year では、術後再発リスクが高い患者を適切に選択するためのツールや、現在進行中の試験結果や新たなレジメンの検討など、まだ課題は多いものの、術後補助療法により mRCC となるまでの期間を延長できたことが示されており、術後補助療法の意義は大きくなるものと思われる。

結 語

進行性腎癌に対する術前および術後の薬物治療について述べてきた。それぞれ今後10年で、新たな治療選択や戦略が登場する可能性もあり、さらなる腎癌治療成績の向上に期待したい。

文 献

- 1) Méjean, A. et al.: Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **379**: 417-427, 2018.
- 2) Zhang, Y. et al.: Sorafenib neoadjuvant therapy in the treatment of high risk renal cell carcinoma. *PLoS. One.* **10**: e0115896, 2015.
- 3) Rini, B. I. et al.: The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. *J. Urol.* **187**: 1548-1554, 2012.
- 4) Karam, J. A. et al.: Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* **66**: 874-880, 2014.
- 5) Rini, B. I. et al.: A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J. Urol.* **194**: 297-303, 2012.
- 6) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **23**: 888-898, 2022.
- 7) Grünwald, V. et al.: Analysis of the CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: depth of response and efficacy for selected subgroups in the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib treatment arms. *ASCO. Abstract No. 4560*, 2021.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Field, C. A. et al.: Neoadjuvant sunitinib decreases inferior vena caval thrombus size and is associated with improved oncologic outcomes: a multicenter comparative analysis. *Clin. Genitourin. Cancer.* **17**: e505-e512, 2019.
- 11) Leibovich, B. C. et al.: Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* **97**: 1663-1671, 2003.
- 12) Capogrosso, P. et al.: The critical role of lymph node dissection in selecting high-risk nonmetastatic renal cancer candidates for adjuvant therapy after nephrectomy. *Urol. Oncol.* **37**: 293. e25-293. e30, 2019.
- 13) Ljungberg, B.: The role of metastasectomy in renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Curr. Urol. Rep.* **14**: 19-25, 2013.
- 14) Powles, T. et al.: Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **23**: 1133-1144, 2022.

FUTURE PERIOPERATIVE TREATMENT STRATEGY FOR
ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

KOJIRO OHBA, HIROMI, NAKANISHI, YUICHIRO NAKAMURA,
KENSUKE MITSUNARI, TOMOHIRO MATSUO AND RYOICHI IMAMURA

Department of Urology and Renal Transplantation, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

Abstract :

In the immune-oncology era, options for perioperative treatment other than surgery for cases of advanced renal cell carcinoma (RCC) are increasing, along with an improvement in the outcomes of immune-oncological treatment. Examples of this are pre-surgical pharmacotherapy and postoperative adjuvant therapy.

Many retrospective studies have reported an improvement in overall survival (OS) when treatment is preceded by cytoreductive nephrectomy (CN). However, there are cases where the OS was not improved, despite CN being carried out. In addition, resection is difficult in some cases, such as those with a huge tumor or inferior vena cava tumor thrombus (IVCTT). For such cases, pre-surgical treatment with combined immunotherapy may be effective.

In patients with RCC who underwent radical resection, the risk of recurrence is evaluated based on tumor stage and pathological features. In particular, patients with a high pT stage and those with lymph node or distant metastases have a high risk of recurrence. Adjuvant therapy has been approved for patients with such a high risk of recurrence, because a randomized, double-blind, phase 3 trial demonstrated the efficacy of pembrolizumab in preventing the recurrence of RCC.

I herein review the significance of pre-surgical pharmacotherapy and postoperative adjuvant therapy for the prevention of recurrence in RCC, with reference to my own experience and the pertinent literature.

(Nishinoh J. Urol. **85**: 153-156, 2023)

key words : shrinkage, tumor thrombus, risk of recurrence, pembrolizumab
