

シンポジウム 4

周術期治療の坂と雲～尿路上皮癌・腎癌～

座 長 榎 田 英 樹 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍学講座 泌尿器科学分野)

江 藤 正 俊 (九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学分野)

司会のことば

近年、転移性尿路上皮癌や転移性腎癌において免疫チェックポイント阻害薬 (immune-checkpoint inhibitor : ICI) が承認され、予後の改善をもたらしている。従って ICI を周術期治療に用いて手術成績を向上させようとする流れは自然である。

転移性腎癌においては、これまでの先行的腫瘍減量手術 (upfront cytoreductive nephrectomy : CN) から分子標的薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) と ICI のコンビネーション治療後に腫瘍の縮小が得られたら遅延手術 (differed CN) を行う症例が増えたように思われる。また術後再発のリスクが高い症例には術後補助療法としてペンプロリズマブの使用が可能になった。前者はエビデンスに乏しく、後者はどのような患者に真の恩恵があるのか、実臨床におけるデータの蓄積が待たれている。

九州大学の門司恵介先生から differed CN を念頭に置いた薬剤選択についての考察がなされた。進行性腎細胞癌に対する術前補助療法のエビデンスは少なく、現在、いくつかの臨床試験が進行中ではあるが、結果が出るまでにはかなり時間がかかることが示された。Upfront CN についてはサイトカイン療法時代には OS を少し改善させる標準治療であったが、TKI 時代には SURTIME study と CARMENA study の結果から upfront CN より differed CN の有効性を示唆するデータが示されている。また ICI 時代における differed CN の問題点は irAE の出現による治療中断や PD となる可能性があり、また残存腫瘍の有無について CN 以外の有効な確認方法がないこともアンメットニーズである。

徳島大学の高橋正幸先生からは高リスク腎細胞癌に対する術後補助療法のレビューがなされた。腎細胞癌の術後再発は、T 分類、核異型度、sarcomatoid/rhabdoid 成分の有無などによって大きく影響され、複数の再発予

測因子を用いた癌特異的生存率や無増悪生存期間を予測するいくつかのスコアが紹介された。またリンパ節への転移症例や術後に炎症所見が改善しない症例では術後再発が高い報告があることが紹介された。高リスク腎細胞癌に対する術後補助療法の歴史として、サイトカイン療法は無効であり、VEGFR-TKI では pT3, pT4, pN+ を対象としたスニチニブ (S-TRAC 試験) のみが再発率を改善したが全生存率の改善はなく、副作用も多いことから本邦のガイドラインでも推奨されていない。ICI による術後補助療法はいくつかの臨床試験が行われたが、ペンプロリズマブ (KEYNOTE-564 試験) のみが有意に予後を改善した。ペンプロリズマブによる適切な術後補助療法のための指針として Canadian Kidney Cancer Forum での consensus statement や EAU ガイドラインなどが紹介された。

尿路上皮癌の中で筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) においては BCG 注入療法に反応性の乏しい「高リスク群」がフォーカスされている。奈良県立医科大学の三宅牧人先生からは、高リスク NMIBC の治療についてレビューがあった。BCG unresponsive NMIBC に対する標準治療は膀胱全摘除術であるが、QOL を維持するための膀胱温存はアンメットニーズである。これに対して ICI を中心とした様々な臨床試験が進行中である。また BCG 未治療の高リスク NMIBC に対して ICI による初期治療の様々な臨床試験も進行中であることが紹介された。最近では BCG の奏効を予測する molecular subtype の開発も進んでおり、NMIBC についても今後 precision medicine に向けた動きが加速することが示唆された。

また筋層浸潤膀胱癌 (MIBC) や上部尿路上皮癌においては既にシスプラチンをベースとした周術期化学療法が行われており、予後の改善をもたらしてきた。最近では術後再発のリスクが大きい症例に術後補助療法としてニボルマブの使用も可能になった。鹿児島大学の鏑野秀

一先生からは MIBC に対する周術期薬物治療についてのレビューがあった。シスプラチンベースの術前化学療法（NAC）は複数の RCT よりエビデンスが確立しているが、シスプラチン不適応症例に対する NAC や尿路上皮癌以外の組織亜型に対する NAC のエビデンスは十分ではないことが示された。ICI を周術期に用いる流れでは、既に CM-274 試験に基づくニボルマブによる術後補助療法が保険適用となっているが、術前補助療法としては進行中の PURE-01 試験に基づくペンブロリズマブが UC 症例の 39 % に pT0 をもたらし、また尿路上皮癌の亜型に対しても 42 % にダウンスレージングが認められ、予後改善に繋がることが期待されたとした。またエンフォルトマブ ベドチンとペンブロリズマブの併用療法は既に局所進行あるいは転移性尿路上皮癌における臨床試験（EV-302 試験）が先行し、良好な成績が報告されているが、NAC として 2 つの第 3 相臨床試験

[KEYNOTE-B15/EV-304（シスプラチン適応症例）、KEYNOTE-905/EV-303（シスプラチン不適応症例）]が進行中であり、後者で有効性が示されれば、シスプラチン不適応症例にとって福音となる可能性を示唆した。

上述のように本シンポジウムでは 4 人のスペシャリストの先生方に、大変な分野である腎癌・尿路上皮癌における周術期治療の最新の知見をご紹介いただき、これからの周術期治療の目指すべき「坂と雲」について披露して頂いた。今後、腎癌では TKI+ICI の術前補助薬物治療としての役割だけでなく、薬物治療のみで根治するような症例の鑑別が話題になっていくものと思われる。また、尿路上皮癌全体においても生命予後のさらなる改善と臓器温存の可能性を模索しながらの周術期薬物治療の開発が進むと予想される。本シンポジウムでの周術期治療の目指すべき「坂と雲」についての話題が、10 年後にどのような進化を遂げているか楽しみである。