

シンポジウム 4: 周術期治療の坂と雲～尿路上皮癌・腎癌～

高リスク腎細胞癌に対する術後補助療法

徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野

高橋正幸*・古川順也

抄録:

腎細胞癌の術後再発は、T 分類、核異型度、sarcomatoid/rhabdoid 成分や壊死の有無に大きく影響される。これまで術後補助療法として、サイトカイン療法は効果が認められず、分子標的薬では、S-TRAC 試験のスニチニブのみ無再発生存率の改善が見られ、すべての分子標的薬で全生存率の改善は見られなかった。免疫チェックポイント阻害剤では、ペムブロリズマブのみ無再発生存率の改善が示され、術後補助療法として唯一承認されている。ペムブロリズマブの最適な投与対象、補助療法後の再発に対する治療選択肢については、今後の重要な検討課題である。

(西日泌尿. 86: 176-177, 2024)

キーワード: 腎細胞癌, 高リスク, 術後補助療法, 分子標的薬, 免疫チェックポイント阻害剤

1) 高リスク腎細胞癌

根治的腎摘除術あるいは腎部分切除術後の再発の可能性を予測するうえで、TNM 分類、核異型度は最も重要な因子である。T 分類別の無遠隔転移生存率について、オーストリアからの報告では、5 年で T2a, T2b は約 25%, T3a は 40% 弱, T3b, T3c, T4 は約 80% に遠隔転移が出現することが示されている¹⁾。核異型度については、Mayo Clinic Nephrectomy Registry を用いた WHO/ISUP Grade 別の癌特異的生存期間 (Cancer-specific survival) は、grade 1 と grade 2 の予後は同様に良好であるのに対し、grade 3, grade 4 になるにつれ、予後は非常に悪くなることが報告されている²⁾。

これらの TNM 分類や核異型度に他の因子を加えることで、さらに再発率の層別化が可能になることが報告されている。特に T3a は 3 つの異なる病態、1) 腎静脈やその区域静脈に進展、2) 腎盂腎杯システムに浸潤、3) 腎周囲および/または腎洞脂肪組織に浸潤するが Gerota 筋膜を越えない腫瘍を含み、また再発率が 5 年で 40% 弱のため、どのような腫瘍がより再発しやすいかが重要である。T3a 腎癌では、大きい腫瘍サイズ、腎静脈本幹への進展、腎静脈進展 + 脂肪浸潤、腎周囲および腎洞脂肪浸潤、sarcomatoid/rhabdoid 成分、壊死が含まれていた場合には、再発率は有意に上昇することが報告されている。

さらに、複数因子を用いたスコア評価による癌特異的

生存率や無増悪生存率を検討した報告も散見される。UISS 分類は、TNM 分類、核異型度に performance status (PS) を加えて、SSIGN スコアは TNM 分類、核異型度に腫瘍サイズ、腫瘍壊死を加えて、癌特異的生存率を評価している。Leibovich らは 2003 年に TNM 分類、核異型度に腫瘍サイズ、壊死を加えて無遠隔転移生存率が層別化されることを報告している。さらに Leibovich らは 2018 年に症状、sarcomatoid 成分、脂肪浸潤、静脈内進展、腎周囲への進展、リンパ節転移の因子も加えて、詳細な無増悪生存率のデータを示している³⁾。

リンパ節転移については、遠隔転移と同様に癌特異的生存率が低いことや 1 年以内に半数以上が再発するという報告があり⁴⁾、予後が悪いことについて十分な認識が必要と考えられる。また遠隔転移巣切除術後については、完全切除術が行われていても中央値として 2 年弱で再発する報告があり、遠隔転移巣切除術は集学的治療の中で、重要な役割を果たしているが、術後の再発について十分な注意を払うべきである。

その他には、術前の CRP 値が高い場合、特に術後に CRP が低下しない場合、また骨髓由来炎症性サイトカイン (IL1 β , CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, and IL6) の遺伝子発現が高い場合、再発率が高い報告があり、TNM 分類、核異型度、壊死などとともに、重要な因子の可能性がある。

2) 高リスク腎細胞癌に対する術後補助療法の歴史

これまで高リスク腎細胞癌に対し、術後補助療法としてサイトカイン療法や分子標的薬を用いた臨床試験が行われてきた。インタフェロンによる術後補助療法は、海

* 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15 徳島大学医歯薬学研究部泌尿器科
TEL 088-633-7159, FAX 088-633-7160
E-mail: takahashi.masayuki@tokushima-u.ac.jp

外および本邦からの報告において、無再発生存率および全生存率において改善を認めなかった。分子標的薬においては、VEGFR-TKIのスニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、mTOR 阻害薬のエベロリムスを用いた術後補助療法の臨床試験が行われ、pT3, pT4, pN+ の高リスク腎細胞癌を対象としたスニチニブ (S-TRAC 試験) のみが有意に再発率を低下させたが、すべての分子標的薬において全生存率の改善は認めなかった。また S-TRAC 試験のスニチニブは NCI-CTC grade 3 の有害事象が 48.4%, grade 4 の有害事象が 12.1% と多く、本邦のガイドラインでも分子標的薬を術後補助療法として使用することは推奨されていない。

3) 免疫チェックポイント阻害剤による術後補助療法

近年、高リスク腎細胞癌に対し、いくつかの免疫チェックポイント阻害剤を使用した術後補助療法の臨床試験が行われた。高リスク腎細胞癌の定義は、それぞれの臨床試験で若干異なっているが、ニボルマブ、ニボルマブ+イピリムマブ、アテゾリズマブ、ペムブロリズマブが投与され、ペムブロリズマブのみ無再発生存率の有意な改善が見られた (KEYNOTE-564 試験)⁵⁾。また 2023 年 11 月の時点で、ペムブロリズマブ投与群において全生存率の有意な改善があったことがプレスリリースされている。

4) ペムブロリズマブによる術後補助療法の実際

2023 年に行われた Canadian Kidney Cancer Forum

で、consensus statement が発表されている。そこでは、(1) 再発リスクの高い患者に対し、術後補助療法の潜在的な役割について術前より説明 (2) 術後 6～12 週あけて画像診断をしてから術後補助療法を開始 (3) 術後 12～16 週以内に術後補助療法を開始 (4) 補助療法中は 3～6 カ月毎に画像評価 (5) 術後補助療法後の再発に対する治療は、再発時期によって通常の一次治療を行うか、一次治療の免疫チェックポイント阻害剤で進行した場合と同様の二次治療を用いるかを判断することなどが記載されている。一方で、EAU ガイドラインでは、ペムブロリズマブの術後補助療法は、最終の OS の結果が出るまでは、弱い推奨としている。さらに grade 3～5 の有害事象が 14.7% に見られ、約 18% の患者が早期に治療中止になっていることも考慮し、他の免疫チェックポイント阻害剤での臨床試験の結果も患者と相談の上、ペムブロリズマブの投与を決定することなどが記載されている。

文 献

- 1) Pichler M, et al.: BJU Int **111**: E191-195, 2013.
- 2) Delahunt B, et al.: Am J Surg Pathol **37**: 311-322, 2013.
- 3) Leibovich BC, et al.: Eur Urol **73**: 772-780, 2018.
- 4) Yu KJ, et al.: Cancer **124**: 4023-4031, 2018.
- 5) Choueiri TK, et al.: N Engl J Med **385**: 683-694, 2021.

ADJUVANT THERAPY FOR HIGH-RISK RENAL CELL CARCINOMA

MASAYUKI TAKAHASHI AND JUNYA FURUKAWA

Department of Urology, Tokushima University Graduate
School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

Abstract

Postoperative recurrence in RCC is affected by several factors including T category, tumor grade, and existence of sarcomatoid component or necrosis. Thus far, cytokine therapy has not been effective and only sunitinib in the S-TRAC trial among molecular targeted agents improved disease-free survival (DFS) without an overall survival signal. Only pembrolizumab among immune-checkpoint inhibitors improved DFS and has been approved. We need to clarify optimal patient selection and treatment options for recurrence after adjuvant therapy.
(Nishinohon J. Urol. **86**: 176-177, 2024)

key words: renal cell carcinoma, high-risk, adjuvant therapy, molecular targeted agent, immune-checkpoint inhibitor