

シンポジウム 8 : マルチモダリティ治療の坂と雲〜進行前立腺癌・進行腎癌〜

総力戦で制御する
進行腎癌薬物療法の坂の上を越えるためにできること

愛媛大学大学院医学系研究科器官・形態領域泌尿器科学

三浦徳宣*

抄録:

腎癌の薬物療法は、分子標的薬、がん免疫治療 (IO 剤)、そしてそれらの併用治療が次々と使用可能となり、患者の予後は明らかに改善してきている。しかしながら、新規薬剤が数多く出てきた現在でも、腎癌治療のアンメットニーズはまだいくつも存在する。マルチオミクス解析を用いた適切なバイオマーカーによる個別化治療、HIF2 α 阻害剤、IO 剤、ワクチン療法などの新規薬剤による治療成績の向上、そして適切な局所治療を加えた集学的治療により、患者が最も求めている「Cure」という坂の上に近づいていくことが期待される。

(西日泌尿. 86 : 206-207, 2024)

キーワード: 腎癌, がん免疫治療, 分子標的薬, 集学的治療

緒 言

本邦における腎癌治療の歴史を遡ると、2008 年までは、インターフェロン α 、インターロイキン 2 の 2 剤のみであった。その後、分子標的薬、IO 剤、そしてそれらの併用治療が次々と使用可能となり、腎癌患者の予後は明らかに改善している。実臨床でも、広範囲に転移を有する腎癌患者が Complete response となり長期安定している症例を経験している。一方で薬剤の効果が全く得られず、急速に進行し不幸な転機をたどる症例も経験し、新規薬剤が数多く出てきた現在でも、腎癌治療のアンメットニーズが多数存在する。例えば、がん免疫治療の効果予測因子 / 副作用予測因子の欠如、1st ライン治療が無効 / 長期奏功しない症例の存在、集学的治療介入の症例選択などが挙げられる。本稿では、これらのアンメットニーズを乗り越えるための新規バイオマーカーや新規薬剤の開発、集学的治療の役割についてレビューした。

1. 腎癌薬物療法の効果 /
副作用予測バイオマーカー開発の現況

現在、IMDC リスク分類が治療選択や予後予測に使用されている。ただし、IMDC リスク分類は TKI 治療を受けた症例から導かれたものであり、がん免疫治療のバ

イオマーカーの開発が求められている。一般的ながん免疫治療のバイオマーカーとして、PDL1 発現や腫瘍遺伝子変異量 (Tumor mutation burden : TMB)、CD8+T 細胞密度が報告されているが、腎癌では「腫瘍内の CD8+T 細胞密度が高い方が予後不良」¹⁾、「遺伝子変異は挿入、欠失が多く、TMB が低く推定される」など²⁾、他癌種との異質性が指摘されており、バイオマーカーの構築はいまだ達成されていない。現在、進行腎癌症例における、遺伝子変異、臨床リスク因子、病理所見、治療効果などの情報を集約した、マルチオミクス解析により、Angiogenic type と non-angiogenic type など molecular subsets に分類し、個別化治療に応用する研究が行われている³⁾。さらに、病理標本の HE 染色と CD31 染色で、Angiogenic type と non-angiogenic type の分類が可能であったという報告もあり⁴⁾、より簡便なバイオマーカーとして期待されている。免疫関連有害事象 (irAE) の予測バイオマーカーについては現時点ではまだ確立したものはないが、循環血球数と比率、T 細胞の増殖と多様化、サイトカイン、自己抗体と自己抗原、血清とその他の体液タンパク質、ヒト白血球抗原の遺伝子型、遺伝的変異と遺伝子プロファイル、マイクロ RNA、消化管マイクロバイオームなど、いくつかのバイオマーカーが候補として期待されている⁵⁾。

2. 腎癌薬物療法の新規薬剤 / レジメンの開発

2024 年 1 月現在、本邦では 6 種類の TKI、2 種類の mTOR 阻害剤、4 種類の IO 剤が、単剤、あるいは併用

* 〒791-0295 愛媛県東温市志津川
TEL 089-960-5356, FAX 089-960-5358

受付日: 2024 年 1 月 23 日
受理日: 2024 年 2 月 15 日

Table 1 Clinical trials of combination therapy with IO and local treatment

Study	Treatment	Endpoint	Ph	Status	N
+ Surgery					
NORDIC-SUN	NIVO+IPI +CN vs NIVO+IPI	OS	III	recruiting	400
PROBE	ICI(PR or SD)+ CN vs ICI(PR or SD)のみ	OS	III	recruiting	364
+Radiation					
SAMURAI	ICI + SABR 42Gy/3 ICI	PFS	II	recruiting	240
CYTOSHRINK	NIVO+IPI+SABR 30-40Gy/5) vs NIVO+IPI	PFS	II	recruiting	78

で使用可能である。IO 剤の登場は腎細胞癌に対する薬物療法に大きな変化をもたらし、サイトカイン療法時代と比較して生存期間の延長が明らかとなっている。さらなる治療効果の向上を目指し、新規薬剤/レジメンの開発が行われている。新規薬剤としては、新規抗 CTLA4 抗体である MK-1308 (quavonlimab), HIF2 α 阻害剤である MK-6482 (belzutifan) が開発され、Phase II - III の臨床試験が行われている。また、新たなアプローチとして、CAR T cell, 抗体薬物複合体 (ADC), ワクチンなどの開発も進められている。

3. 局所治療介入の意義

腎癌では、転移巣より原発巣において Heterogeneity が高いといわれている。原発巣を切除することで、多様クローンの供給源を断つことができるという考えから、Cytoreductive nephrectomy (CN) を支持する一つの根拠とされている。また、転移巣ごとで異なるクローン

の可能性があり、全身治療後の mixed response に対し、転移巣切除や転移巣放射線治療が有効な可能性を示している。CARMENA 試験の結果から、CN の適応について再考する時代になっているが、本試験はあくまで TKI 治療を受けた患者を対象としており、IO 治療時代での CN の意義についてはまだエビデンスはない。現在臨床試験が進んでおり、これらの結果が待たれる (Table 1)。

結 語

進行腎癌薬物療法は、IO 治療の登場により飛躍的に治療成績が向上しているが、その中で新たにアンメットニーズが生まれている。適切なバイオマーカーの開発による個別化治療、HIF2 α 阻害剤、IO 剤、ワクチン療法などの新規薬剤による治療成績の向上、そして適切な局所治療を加えた集学的治療により、患者さんが最も求めている「Cure」という坂の上に近づいていくことが期待される。

文 献

- 1) Fridman WH, et al.: Nat Rev Clin Oncol **14**: 717-734, 2017.
- 2) Cancer Genome Atlas Research Network: Nature **499**: 43-49, 2013.
- 3) Ohe C, et al.: Mod Pathol. **35**: 708, 2022
- 4) Motzer RJ, et al.: Cancer Cell. **38**: 803-817. e4, 2020.
- 5) Les I, et al.: Cancers (Basel). **15**: 1629, 2023.

FUTURE PROSPECTS FOR mRCC TREATMENT, INCLUDING MULTIDISCIPLINARY THERAPY

NORIYOSHI MIURA

Department of Urology, Ehime University School of Medicine, Ehime, Japan

Abstract

The prognosis of patients with renal cancer has clearly improved with the increasing availability of molecularly targeted drugs, immunotherapy (IO drugs), and their combination therapies. However, despite the availability of many new agents, there are still several unmet needs in renal cancer treatment. Personalized treatment with appropriate biomarkers using multi-omics analysis, improved outcomes with novel agents such as HIF2 α inhibitors, IO agents, and vaccine therapy, and multidisciplinary treatment with appropriate local therapy are expected to bring patients closer to the "Cure" that they are most seeking.

(Nishinohon J. Urol. **86**: 206-207, 2024)

key words: renal cell carcinoma, immune-oncology drug, molecular targeted drugs, multimodal treatment