

## 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〜

進行腎癌の根治を目指して  
～ IO 時代における腎摘除術の意義を再考する

大分大学医学部腎泌尿器外科学講座

井上 享\*・秦 聡孝

## 抄録:

サイトカイン療法時代, 分子標的薬 Tyrosine kinase inhibitor (TKI) 時代を経て, IO (Immuno-oncology) drug である免疫チェックポイント阻害薬 Immune checkpoint inhibitor (ICI) の登場によって, 進行腎癌の治療体系, 予後は, 近年急速に変化している。ICI, TKI を中心とした多くの有効な薬物療法が施行可能な現在の状況において, 進行腎癌に対する腎摘除術に関してはその施行タイミングと慎重な適応決定が重要である。一方, ICI 時代の腎摘除術の適応やタイミング, 安全性に関しては, データは未だ少数で, はっきりしていない。腎摘除術の症例選択そのもの, およびどのタイミングで行うか判断に迷うケースが今後増加することが予想される。本シンポジウムでは, 主に IO 時代における腎摘除術の意義に関して概説した。

(西日泌尿, 86: 208-209, 2024)

キーワード: 進行腎癌, Immune checkpoint inhibitor (ICI), IO (Immuno-oncology) drug, 腎摘除術

## IO 時代における腎摘除術の意義・現状

進行腎癌に対する全身療法は, ICI を中心とした薬物療法が主体となっている。薬物療法の選択肢が広がり, その有効性が増すにつれ, 進行腎癌において腎摘除術を行うケースが増えてくると考えられる。ICI 後の腎摘出術の意義, 目的として, ① 薬物により転移巣が制御できた後, 無病生存 No evidence of disease (NED) に持ち込む (原発腫瘍内の耐性クローンを根絶する), ② 腎摘除術によって治療を一時的あるいは永久に中止することによって, 患者を薬剤の毒性から救済し, QOL を改善する, の 2 点が挙げられる。

Singla ら<sup>1)</sup> は, ICI と腎摘除術を施行した 221 人の患者の生存期間が, ICI 単独で治療した 170 人の患者よりも有意に良好であったと報告した。また, Fransen ら<sup>2)</sup> は, 欧州の 4 施設にて ICI 併用療法が施行された 125 例中 23 例 (18%) が腎摘除術を施行されたと報告した。この 23 例中 19 例は転移巣が Complete response (CR) もしくは転移巣が near-CR (80% 以上縮小) となった症例に対して NED を達成するために施行された。また 23 例中 4 例は 原発巣の悪化 (増大 3 例, 症状悪化 1 例) のため腎摘除術が施行された。先行した ICI の投与期間

の中央値は 13.6 カ月であった。本研究では興味深いことに, これまで腎摘除術を推奨されないような Poor risk group でも NED を達成した症例が数例報告されており, 今後の更なる解析が待たれる。

次に, Yip ら<sup>5)</sup> は, 米国 5 施設で IO を含むレジメン後に腎摘除術を施行した 113 例の成績を解析した。レジメン内訳は, IO+IO 85 例 (77%), および IO+TKI 24 例 (22%) であった。この研究では, mRCC 患者を対象に, ICI 療法後の腎摘出術の安全性と治療成績が評価された。2% に術中合併症, 90 日後の全合併症発生率は 24% であり, ICI 療法後の腎摘出術は安全に実施可能であると結論付けられた。この研究では, 3 年の overall survival (OS) と recurrence-free survival (RFS) がそれぞれ 82% と 47% であった。

ICI 後の腎摘出術の安全性に関して, Pignot ら<sup>3)</sup> は, ICI による炎症反応により 82% の症例で CN がより困難になったと報告したが, Shapiro ら<sup>4)</sup> は, 4% に術中合併症, 90 日後の全合併症発生率は 25% で, 高悪性度 (Clavien-Dindo  $\geq$  III) の合併症は 3% であったと報告したように, 一般的には比較的安全であるとする報告が散見される。ただし, Pignot らの報告では ICI 投与が中央値約 10 カ月と長く, ICI の投与期間によって安全性も変化するのではないかと考察されており, 今後の更なる解析が待たれる。また, ICI 後の腎摘出術の pathological CR は, ICI 治療を受けた患者の 5 ~ 13 %

\* 〒 879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地  
TEL 097-586-5893, FAX 097-586-5899

受付日: 2024 年 1 月 25 日  
受理日: 2024 年 2 月 26 日

で観察された<sup>2)4)5)</sup>。pathological CR 症例を術前検出できれば、腎摘除術自体を回避できる可能性があるため、この点も今後の data の蓄積が重要である。

Shapiro ら<sup>4)</sup>は、ICI 療法後に腎摘除術を受けた 4 施設の 75 人の患者のうち、約半数の 36 人 (48%) の患者は追加の薬物療法を必要としなかったと報告した。先述した Fransen ら<sup>2)</sup>は 19 例中 11 例 (58%) で ICI を中止したと報告している。ただし、治療を中止した後の ICI 療法に対する CR がどの程度持続するかは未だ不明である。

IO 時代における腎摘除術の役割と生存成績に対するその効果の真の評価は、NORDIC-SUN, SWOG1931, PROBE など、現在進行中のランダム化試験の結果が待たれる。

遺伝学的にも多種多様な進行を示す進行腎癌に対して、腎摘除術や metasectectomy などの外科的治療および薬物療法を駆使して QOL を担保した根治を目指すことが今後重要となってくるであろう。

## 文 献

- 1) Singla N, et al.: Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell car-

cinoma in the contemporary immunotherapy era: An analysis of the National Cancer Database. *Urol Oncol.* **38** (6): 604, 2020.

- 2) Fransen van de Putte EE, et al.: Indications and Outcomes for Deferred Cytoreductive Nephrectomy Following Immune Checkpoint Inhibitor Combination Therapy: Can Systemic Therapy be Withdrawn in Patients with No Evidence of Disease? *Eur Urol Open Sci.* **55**: 15-22, 2023.
- 3) Pignot G, et al.: Nephrectomy After Complete Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A New Surgical Challenge? *Eur Urol.* **77** (6): 761-763, 2020.
- 4) Shapiro DD, et al.: Cytoreductive Nephrectomy Following Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Is Safe and Facilitates Treatment-free Intervals. *Eur Urol Open Sci.* **50**: 43-46, 2023.
- 5) Yip W, et al.: Perioperative Complications and Oncologic Outcomes of Nephrectomy Following Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Multi-center Collaborative Study. *Eur Urol Oncol.* **6** (6): 604-610, 2023.

## TOWARD THE CURE OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA - RECONSIDERING THE SIGNIFICANCE OF NEPHRECTOMY IN THE ERA OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR

TORU INOUE AND TOSHITAKA SHIN

Department of Urology, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu, Japan

### Abstract

The treatment regimen and prognosis of advanced renal cell carcinoma (RCC) have been changing rapidly in recent years with the advent of immune checkpoint inhibitors (ICIs) after the era of cytokine therapy and targeted therapy such as tyrosine kinase inhibitor (TKI). In the current situation where many effective drug therapies, especially TKIs, are available, it is important to carefully determine the timing and indications for nephrectomy for advanced RCC. On the other hand, data on the indications, timing, and safety of nephrectomy in the ICI era are still few and unclear. The number of cases in which nephrectomy is not appropriate or when to perform nephrectomy is expected to increase in the future. In this symposium, we mainly discussed the evolution of nephrectomy and then outlined the significance of nephrectomy in the era of ICI.

(Nishihon J. Urol. **86**: 208-209, 2024)

key words: advanced renal cell carcinoma, Immune checkpoint inhibitor (ICI), IO (Immuno-oncology) drug, nephrectomy