

2018年9月度キャンサーボード特別講演・教育講演トピックス

特別講演 泌尿器科学 中島信幸先生

腎細胞癌概論

①腎癌の基本的知識

腎癌の患者数は男性：8.2/10万人 女性：3.6/10万人（2002年）と言われており、男女比 2：1と男性に多い。症状は古典的3徴は1. 血尿, 2. 腹部腫瘍, 3. 疼痛と言われているが、この3徴が揃うことは稀である。随伴症状には発熱、体重減少、貧血、高Ca血症、CRP高値などがある。健診エコーによる早期発見が増えている。転移好発部位は肺、肝、骨、脳、副腎、腎、脾臓、皮膚などで、危険因子は喫煙・肥満・高血圧(Na摂取)・遺伝因子(von Hippel-Lindau (VHL) 腫瘍抑制遺伝子)、Birt-Hogg-Dube (BHD) 腫瘍抑制遺伝子の胚細胞変異・有機溶媒、カドミウム、アスベスト・長期間の血液透析などである。

病理組織学的には透明細胞癌が90%以上を占めている。

腎癌の診断は造影CTで行われ、Early stain Early wash outが特徴である。

腎癌のstagingおよび治療方針は以下の通りである。

病期	T 原発腫瘍	N 所属リンパ節	M 遠隔転移
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T1～T2	外科的治療	
	T3a～3c	N0～1	M0
IV期	T4	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N2	M0
T N1- 間接なく			M1
分子標的療法を含む集学的治療			

②T1a腎癌をめぐる話題（部分切除か、全摘か？）

「部分切除でも、全摘でも再発率は変わらない」（部分切除のほうが難易度が高い・腫瘍に切り込んでしまう可能性）というdataと、「腎機能の温存・心血管リスクの減少・非癌関連死亡率の有意な低下を考慮し、部分切除の方が良い」という、相対する2つの考え方がある。

それに対し、日本泌尿器科学会がん登録二次解析でpT1a腎癌における術後再発危険因子の検討が行われた。一次治療として外科的治療が行われ、pT1aの腎癌と診断された症例1418例が対象となった。

5年再発率は4.2%であった。再発リスク因子の検討では、単変量解析では、年齢60歳以上、男性、腫瘍径3cm以上、PS1以上、低Hb、異常Cr、異常CRP値が有意な再発リスク因子となった。多変量解析では、このうち男性、腫瘍径3cm以上、異常CRPが有意な因子となった。さらに同様の検討を多変量解析でリスク因子となった性別(男性)、腫瘍径3cm以上、異常CRPの3因子で検討を行うと、5年再発率はリスク因子0個：1.0% 1個：2.8% 2個：6.9% 3個：19.3%となった。

③転移性腎細胞癌の治療

2017年腎癌診療ガイドラインでは以下のように示されている。

分類	推奨治療薬*
一次治療	透明細胞型腎細胞癌(低／中リスク) 透明細胞型腎細胞癌(高リスク) 非透明細胞型腎細胞癌
	スニチニブ、パゾバニブ(ソラフェニブ、インターフェロン- α 、低用量インターロイキン-2)
	スニチニブ、テムシロリムス
二次治療	チロシンキナーゼ阻害薬後 サイトカイン療法後 mTOR阻害薬後
	アキシチニブ、ニボルマブ(エペロリムス、ソラフェニブ)
	アキシチニブ、ソラフェニブ(スニチニブ、パゾバニブ)
三次治療	臨床試験等
	チロシンキナーゼ阻害薬2剤後 チロシンキナーゼ阻害薬／mTOR阻害薬後
	ニボルマブ(エペロリムス)
	ソラフェニブ、アキシチニブ(スニチニブ、パゾバニブ)
その他	
臨床試験等	

2018年9月度キャンサーボード特別講演・教育講演トピックス

最新の各種ガイドラインや当院での使用状況を考慮し、当院では基本的に

1次治療はほとんどの症例でスニチニブを使用し、2次治療はアキシチニブあるいはニボルマブを使用している（この2剤の使いわけについては現在定めていない）。

転移性腎細胞癌治療は、分子標的薬から免疫チェックポイント阻害剤へ移行しており、転移性腎細胞癌治療においては、リスク分類（IMDC, MSKCC）が治療法決定と予後の推定のために重要とされている。

④当院での試み

被曝のない DWIBS 法による転移性腎癌の経過観察や、ミトコンドリア ND1 遺伝子変異と腎細胞がん術後再発との相関についての translational research などの医師主導型の臨床試験を積極的に行なっている。

教育講演 泌尿器科学 金 伯士先生

分子標的薬時代の転移性腎細胞癌に対する腎摘除術の意義

Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma

N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):417-427

背景

腫瘍減量腎摘除術は、無作為化試験と大規模な後ろ向き研究によって支持され、20年にわたり転移性腎細胞癌の標準治療となっている。しかし、Sunitinib 等の分子標的療法の有効性が示されたことで、その価値は標的療法の登場により再検討を必要としている。この研究では、転移を有する淡明細胞型腎細胞癌患者を、腎摘除後の Sunitinib 療法または Sunitinib 療法単独に割り付ける第 III 相ランダム化試験 CARMENA を実施した。

方法

第 3 相試験において、受診時に転移性淡明細胞型腎細胞癌が確定し腎摘除術の適応となった患者を、腎摘除後に Sunitinib 投与を行う（標準治療）群と、Sunitinib 投与のみを行う群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化は、MSKCC の予後モデルで分類した予後リスク（中リスクまたは高リスク）で層別化された。患者は、スニチニブ 50 mg/日の 28 日間の投与と 14 日間の休薬から成る 6 週サイクルの治療を受けた。主要評価項目は全生存期間とした。

結果

2009 年 9 月から 2017 年 9 月に 450 例が登録された。計画されていた中間解析の時点で、追跡期間中央値は 50.9 カ月であり、死亡数は 326 例であった。全生存期間について、Sunitinib 単独群の結果は、腎摘除術 + Sunitinib 群の結果に対して非劣性を示した（死亡の層別化ハザード比 0.89, 95%信頼区間 0.71~1.10, 非劣性の 95%信頼区間上限 ≤ 1.20）。全生存期間中央値は Sunitinib 単独群 18.4 カ月、腎摘除術 + Sunitinib 群 13.9 カ月であった。奏効率・無増悪生存期間に有意差は認められなかった。各群とも有害事象は予想された通りであった。

結論

中リスクまたは高リスクに分類された転移性腎細胞癌患者では、Sunitinib 投与単独は腎摘除後の Sunitinib 投与に対して非劣性を示した。症例によっては Sunitinib 単独投与の有効性が得られる可能性が示唆された。