

Presurgical targeted molecular therapy for advanced renal cell carcinoma:
Long-term clinical outcomes in a Japanese population
(転移性/局所進行性腎癌に対する術前分子標的剤使用の長期臨床結果)

大 關 孝 之
泌尿器科学教室

【はじめに】

腎癌は放射線治療や抗癌剤に対する感受性が低く、全身療法としては分子標的療法、近年では免疫チェックポイント阻害剤が導入された。転移性腎癌に対する原発巣除去 (Cytoreductive nephrectomy, 以下CN) の有用性はサイトカイン療法時代に確立されたエビデンスの下に、分子標的療法時代を経て現在もなお積極的に施行されている¹⁻³。しかし、薬剤先行 (PRESURGICAL) か一時治療として原発巣除去を施行すべきか至適加療戦略に関する見解は確立されていない。今回、局所進行性、転移性腎癌に対する薬剤先行療法の有効性、安全性を後ろ向きに検討した。

【対象と方法】

2008年7月～2014年2月までに術前分子標的療法を実施した局所進行性、転移性腎癌患者11名を対象とした。

【結果】

対象症例の年齢の中央値は67歳 (40～77)、男性9名女性2名であった。術前に組織診断された症例は3例で、いずれも淡明細胞癌であった。MSKCCリスクでは INTERMEDIATE 9例、POOR 2例、観察期間の中央値は38ヶ月 (2～102) であった。術前使用された分子標的は Sorafenib 3例、Sunitinib 4例、Axitinib 2例、Temsirolimus 3例、pazopanib 1例で、術前使用期間の中央値は2.4ヶ月 (0.4～9.8) であった。術前評価可能であった9例の原発腫瘍サイズの平均縮小率は14.9% (-47～+18) であった。周術期に重大な合併症は認めなかった。病理所見は全例淡明細胞癌であった。6例が癌死し、原発腫瘍縮小率は癌死症例で平均-3.5%、生存症例で-23.8%と、縮小率の低い症例で癌死している傾向を認めた。転移症例ではリンパ節、副腎転移症例は全例死亡、肺転移症例は4例中2例が癌死し、縮小率は癌死症例で平均-67.3%、生存症例で+2.1%と原発巣同様に縮小率の低い2症例が癌死した。臨床病期別の原発巣縮小率では臨床病期 T1b 症例のうち縮小率-14.5%の最も低い症例のみが癌死した。

【考察】

術前分子標的療法により一定の腫瘍縮小効果が得られている症例が多くを占め、原発巣の腫瘍縮小率は諸家らの報告と同様であった⁴。分子標的剤は血管新生阻害剤が中心で、その創傷遅延効果や血管内皮細胞障害等による手術への影響が危惧されるが、本研究では直接影響は少なかった。原発巣、転移巣ともに腫瘍縮小率の低い症例で癌死している傾向を認め、術前投与によりCNの恩恵を受けられる症例か選別可能となる可能性が示唆された。近年、転移性腎癌に対する Presurgical 療法に関する初めての前向き研究が報告された⁵。CN施行後に Sunitinib を導入する群と Sunitinib 導入後にCNを施行する群との比較試験で後者において全生存率 (OS) の延長を認めた。両群の T3 あるいは T4 症例の背景因子に不均衡があり、この理解には注意が必要であるが、この研究にはさらに両群の16週時点での病勢進行の有無別の OS も検討し、病勢進行のあったものはCNの有無に関わらず OS に有意差を認めなかった。前向き研究でも本研究同様に術前投与によりCNの恩恵を受けられる症例か選別可能な可能性が示された。

現臨床において各々の症例に対するCNの適切なタイミングは未確立であり、免疫チェックポイント阻害剤が本格的に導入されるに至り、転移部位別やPS、その他の因子別のプレサージカルの適応を含めた転移性、局所進行性腎癌の治療ストラテジー確立にむけさらなる症例追加、前向き試験が望まれる。

参考文献

- 1) Choueiri, TK. et al: *J.Urol.* 2011 185: 60-66
- 2) Mathieu, R. et al: *Urol Oncol.* 2015 33: e9-15
- 3) Hanna, N. et al: *J.Clin Urol.* 2016 34: 3267-3275
- 4) Tomas, A. et al: *J.Urol.* 2009 181: 518-523
- 5) Axel, Bex, MD, et al: *JAMA Oncol.* 2019 5(2): 164-170