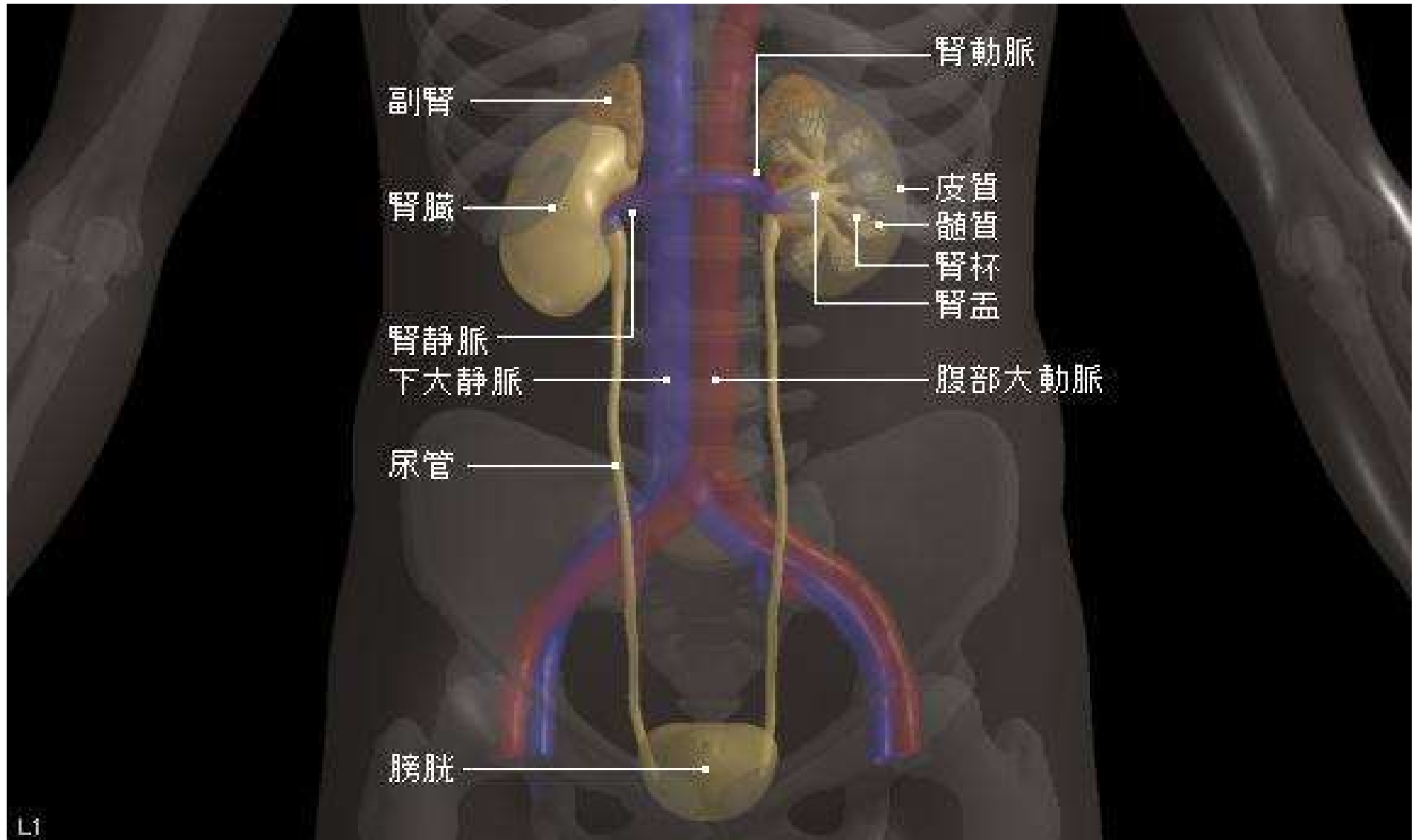


腎細胞癌 *Renal cell carcinoma* & ウイلمス腫瘍 *Wilms' tumor*



腎臓癌になられた芸能人



阿久 悠(作詞家)



はんにゃ 川島章良



小橋健太(プロレスラー)

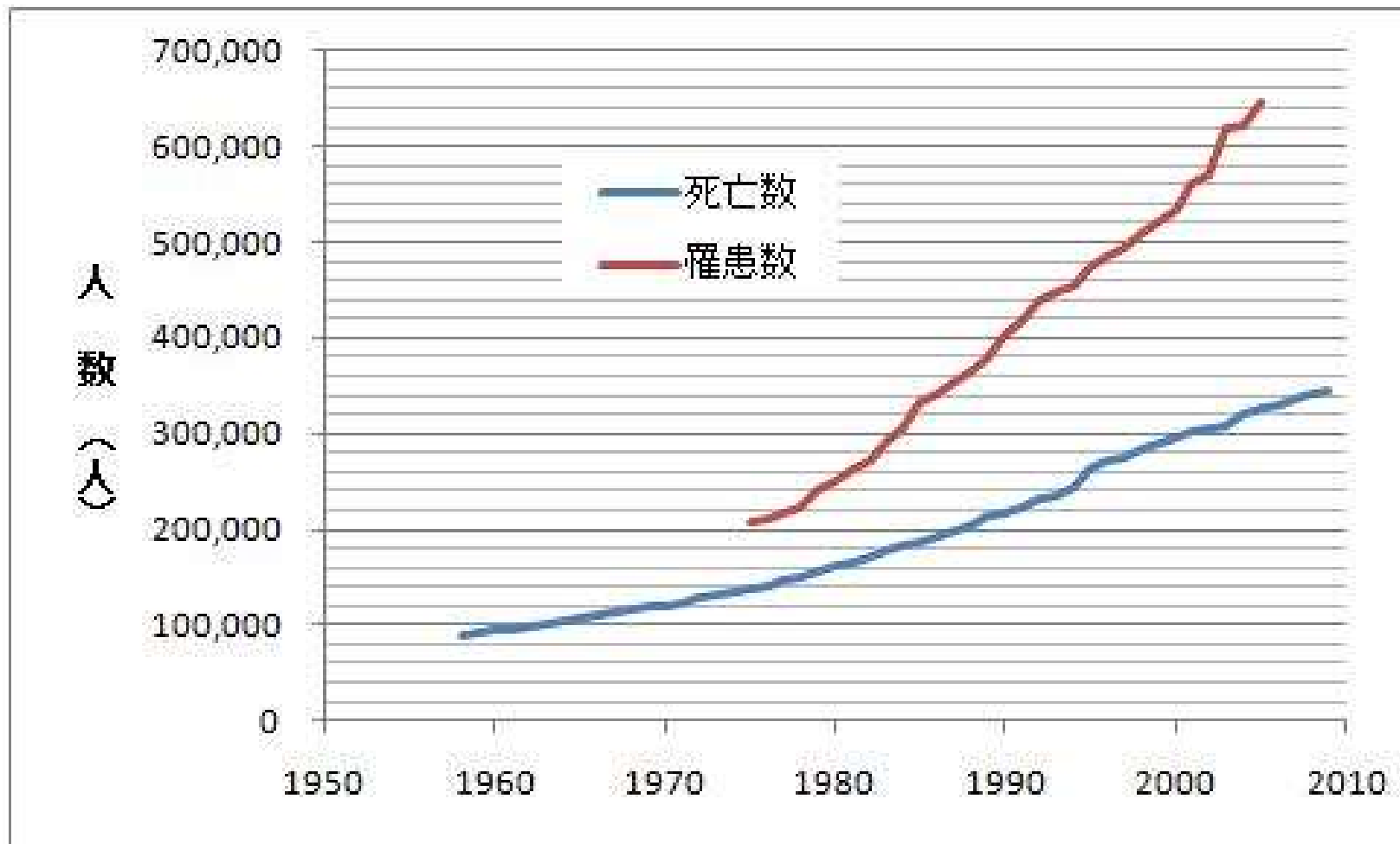
小西博之(俳優)



腎細胞癌の特徴

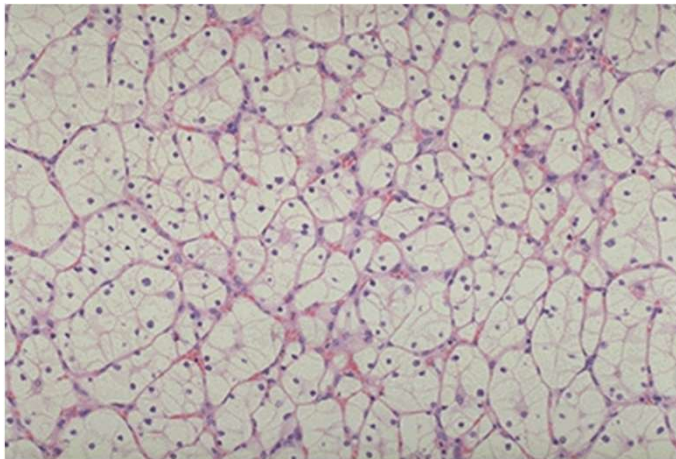
- 腎癌は増加している
 - 男性: 7.1/10万人、女性: 3.1/10万人(1997)
 - 男性: 8.2/10万人、女性: 3.6/10万人(2002)
- 偶然発見される(偶発癌)腎癌が増加している
 - 最近では、約70%以上が偶発癌
- 治療法(特に転移に対する)のパラダイムシフトが起きている
 - 分子標的薬の登場(2008年～)
 - 免疫療法の復活(2016年～)

腎細胞癌の罹患数/死亡数の年次推移



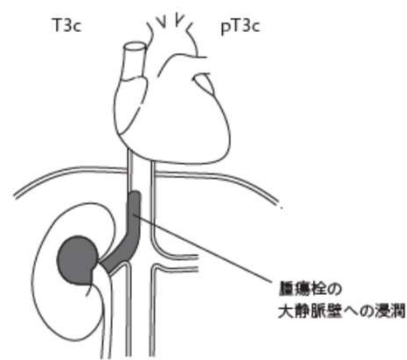
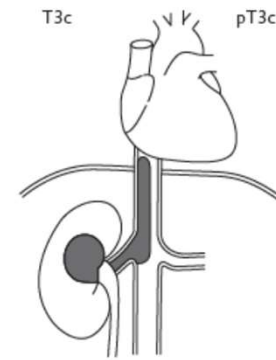
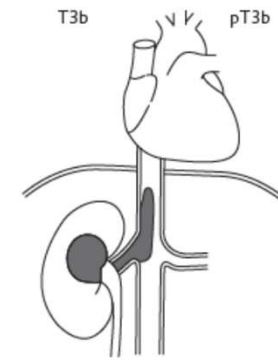
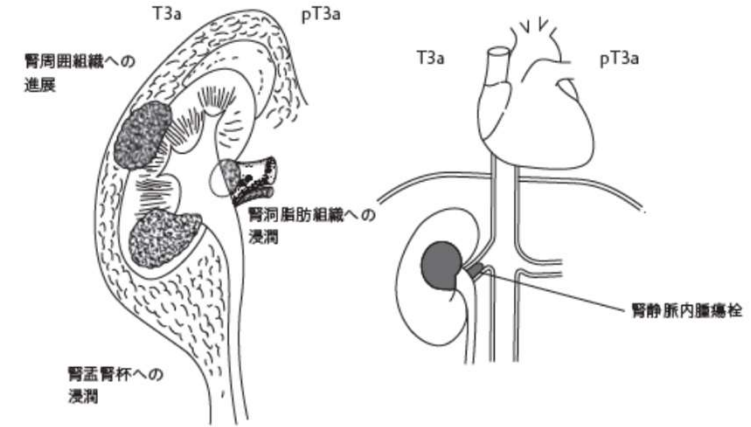
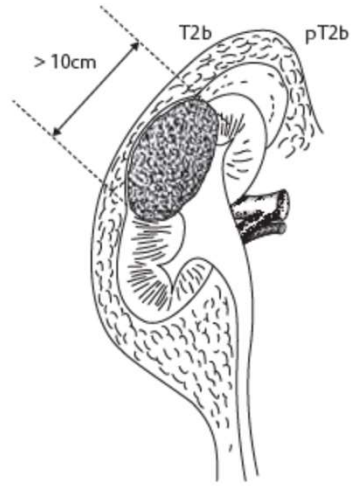
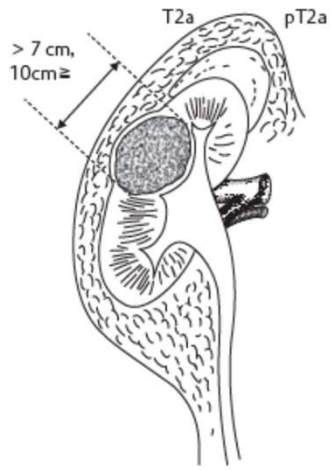
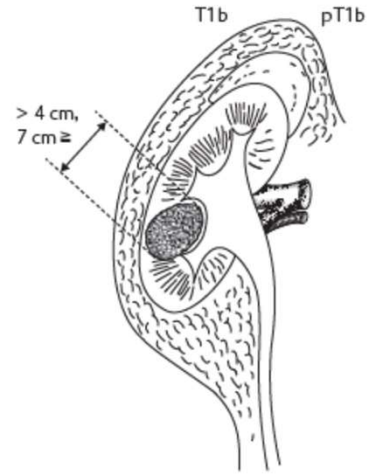
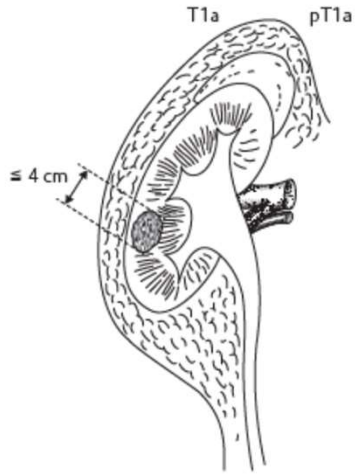
腎細胞癌の病理組織

<組織学的分類> (腎癌取り扱い規約第5版2020)



- | | |
|--------------------------------|--|
| 1.1 淡明細胞型腎細胞癌 | Clear cell renal cell carcinoma |
| 1.2 乳頭状腎細胞癌 | Papillary renal cell carcinoma |
| 1.3 嫌色素性腎細胞癌 | Chromophobe renal cell carcinoma |
| 1.4 淡明細胞乳頭状腎細胞癌 ^{注)} | Clear cell papillary renal cell carcinoma |
| 1.5 MiT ファミリー転座型腎細胞癌 | MiT family translocation renal cell carcinoma |
| 1.6 後天性嚢胞腎症随伴性腎細胞癌 | Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma |
| 1.7 集合管癌 | Collecting duct carcinoma |
| 1.8 粘液管状紡錘細胞癌 | Mucinous tubular and spindle cell carcinoma |
| 1.9 低悪性度多房嚢胞性腎腫瘍 ^{注)} | Multilocular cystic renal neoplasm with low malignant potential |
| 1.10 管状嚢胞状腎細胞癌 | Tubulocystic renal cell carcinoma |
| 1.11 遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群随伴性腎細胞癌* | Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma |
| (フマル酸ヒドラターゼ欠損性腎細胞癌) | (Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma) |
| 1.12 コハク酸脱水素酵素欠損性腎細胞癌 | Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma |
| 1.13 腎髄質癌 | Renal medullary carcinoma |
| 1.14 腎細胞癌, 分類不能型 | Renal cell carcinoma, unclassified |

T分類-原発腫瘍-



腎細胞癌の発生

- 腎細胞癌の多く (淡明細胞癌) は腎皮質の近位尿細管細胞から発生
- 嫌色素細胞癌, オンコサイトーマ (良性): 遠位尿細管
- Bellini管癌: 集合管

遺伝子異常

- 近位尿細管から発生する淡明細胞癌では、3番染色体短腕の異常 (欠失) が90%の頻度で出現
 - VHL (von Hippel-Lindau) (3p26-p25) の異常が原因 (点突然変異、メチル化)
- 乳頭状癌: Metの異常 (HGF (肝細胞増殖因子) の受容体)

腎細胞癌の危険因子

確実

- 喫煙
- 肥満
- 高血圧
- 家族性腎癌（von Hippel-Lindau病など）

強く疑われる

- 糖尿病
- 出産回数
- 活動性
- アルコール摂取
- 遺伝による家族内発生例
- 長期間透析の患者
- Trichloroethylene暴露

腎細胞癌の症状

■古典的三症状

- 血尿
- 側腹部痛
- 腹部腫瘍の触知

■自然破裂、左精索静脈瘤

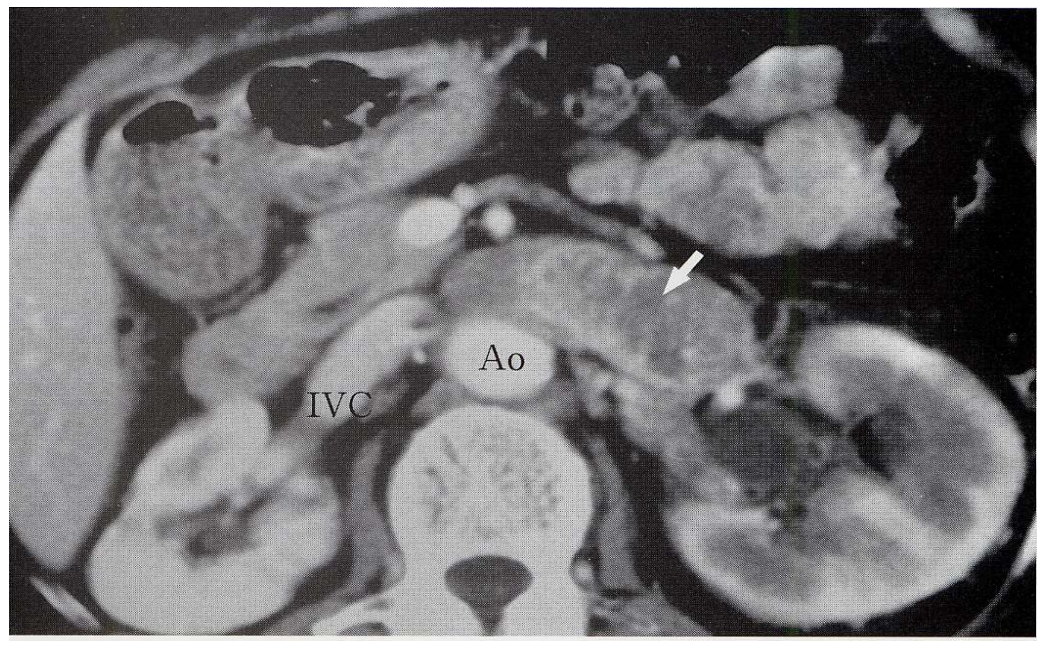
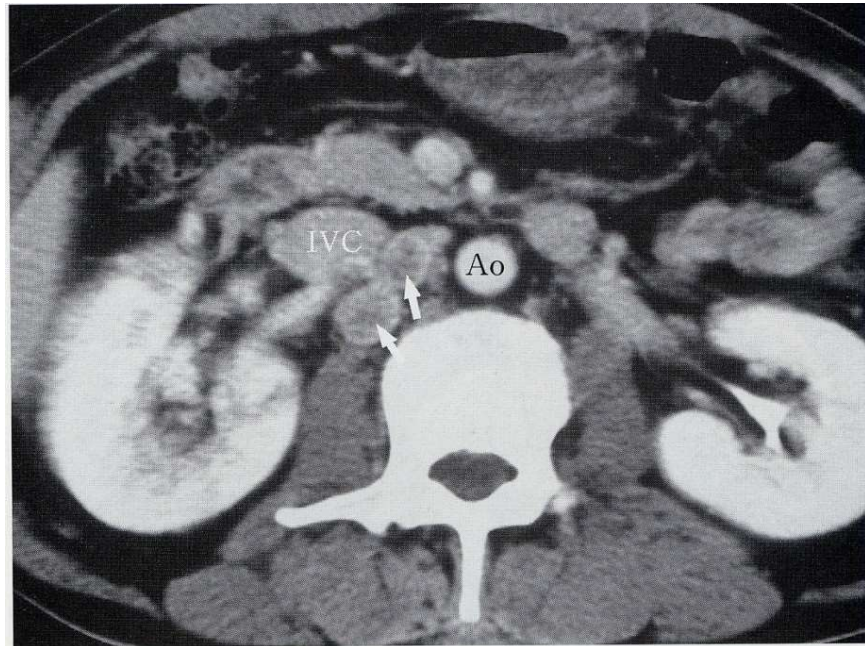
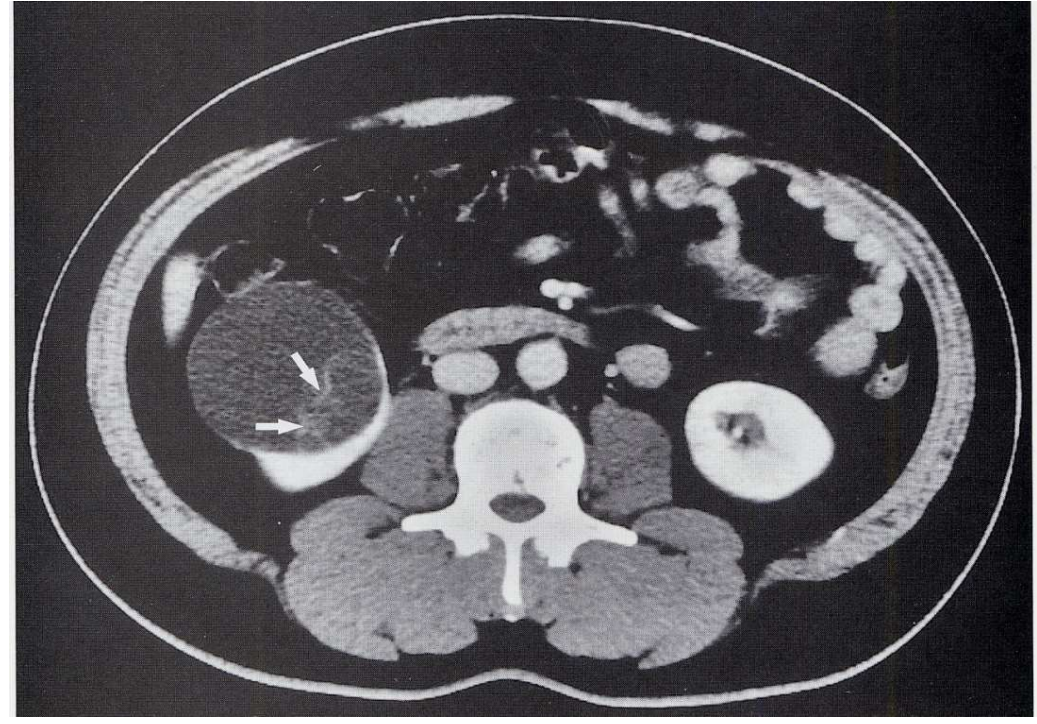
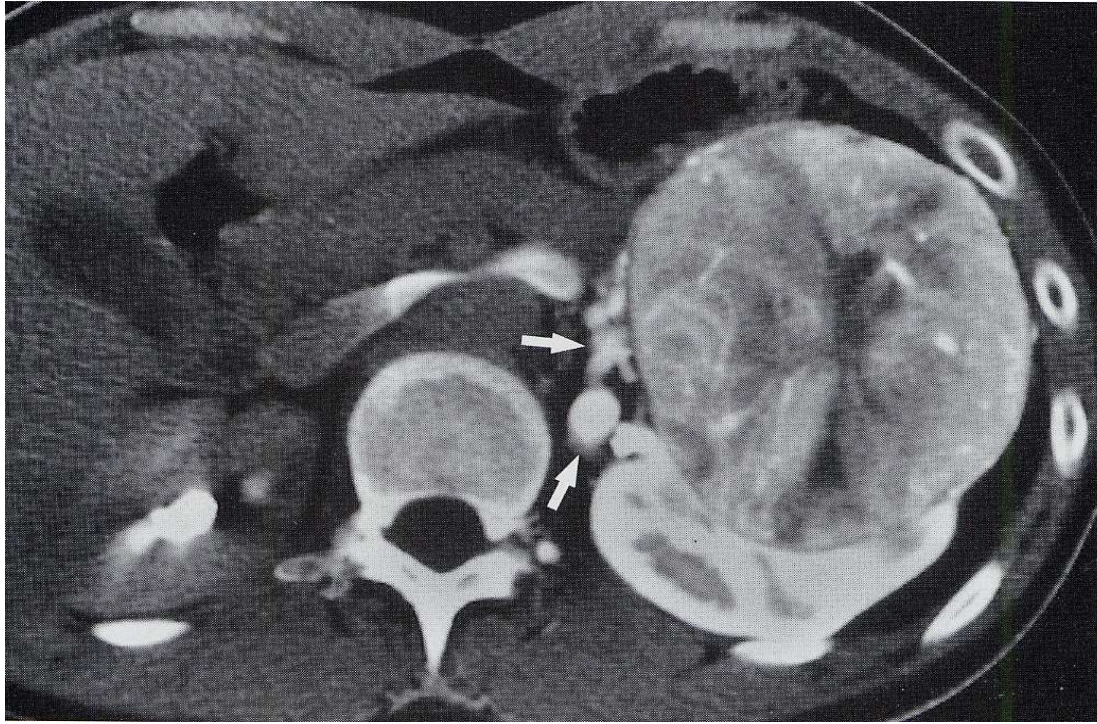
■腫瘍随伴症状（肝機能障害、多血症、高Ca血症） 発熱（IL-6が主に関与）、貧血、その他

■転移症状（リンパ節腫脹、骨痛など）

検査

- 画像検査（US, CT, MRI, IVP, 血管造影, RI）
 - MDCT (Multi-detector CT) (ダイナミック)
最も診断感度が高い
腹腔鏡下手術の際の腎血管系描出
 - MRI（施行が限定）
造影剤アレルギー症例
嚢胞性腫瘍（嚢胞性癌か出血を伴う腎嚢胞）の鑑別 など
 - 血管造影、IVP：現在はほとんど施行せず。
 - 骨シンチ、PET：症例に応じて行う。

CT検査



治療法

➤ 原発巣

● 外科的摘除

■ 根治的腎摘除術 Radical nephrectomy

-開腹（経胸腹的 / 経腹的 / 経腰的（腹膜外）

-体腔鏡（経腹膜的/経後腹膜的）：かなり主流

-ロボット：2022年4月から保険適応

■ 腎部分切除術 Partial nephrectomy

適応：絶対的/相対的/選択的（4cm以下）

➤ 転移巣

● 免疫療法（後述）

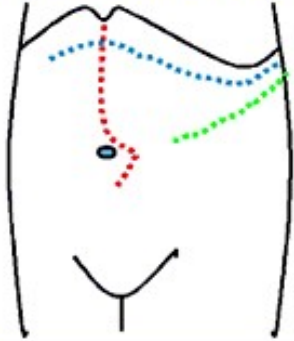
● 分子標的薬（後述）

● 転移巣切除（適応症例に対して）

腹腔鏡下手術

図1： 開放手術と腹腔鏡手術の傷の違い

従来の開放腎摘出手術の傷

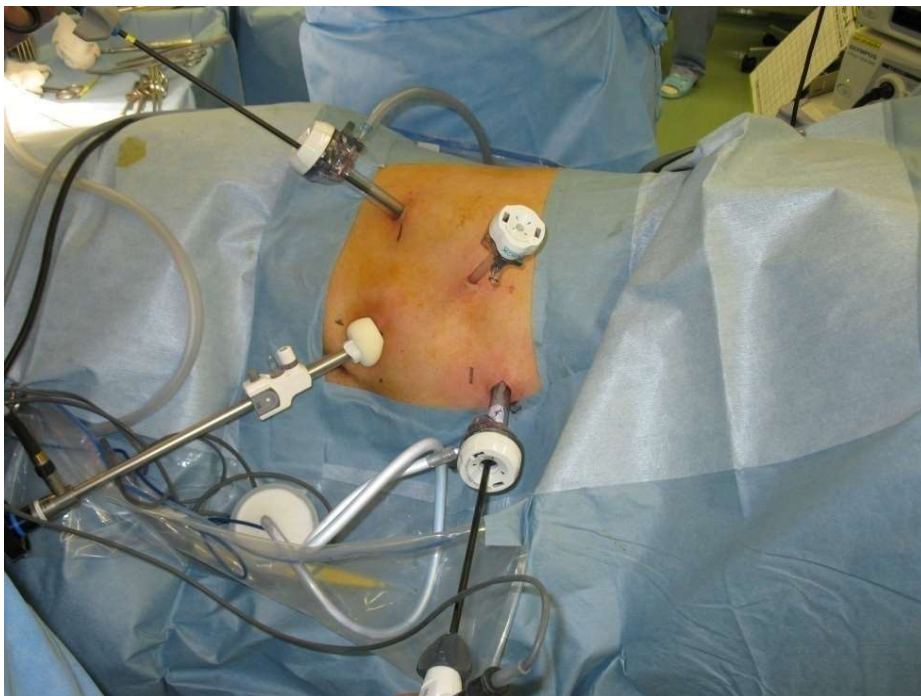
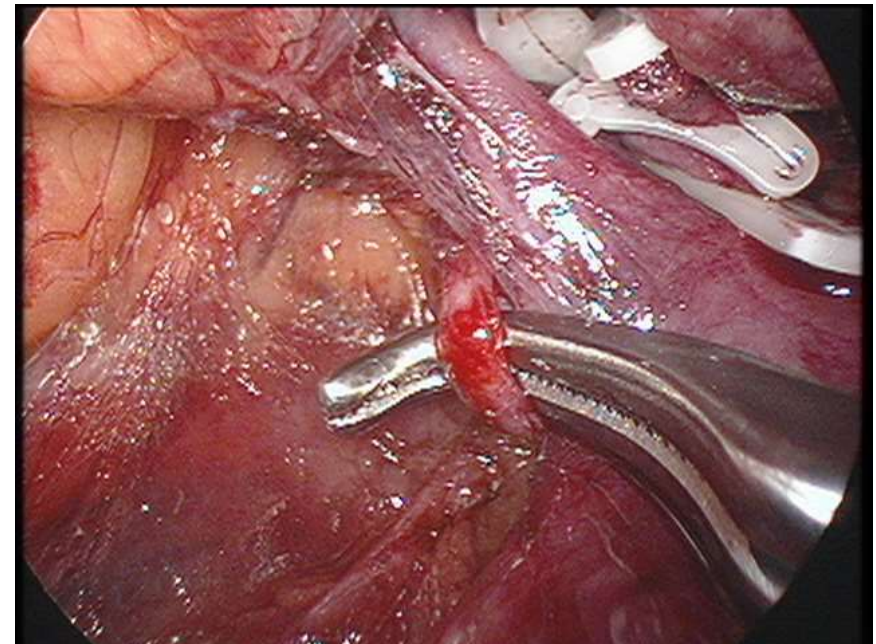
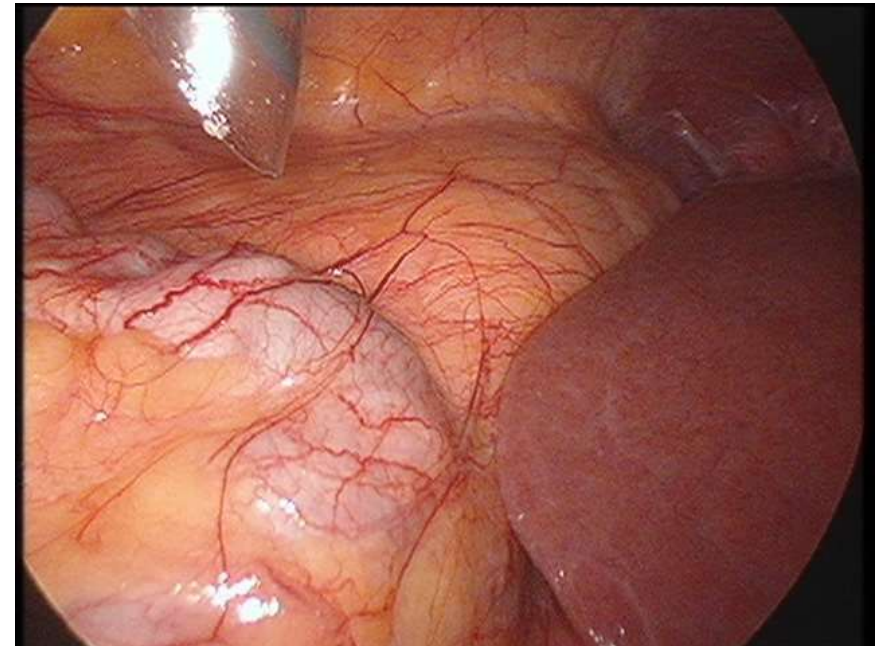


赤、青、緑で示した様な大きな傷から腎臓を摘出します。

腹腔鏡下の腎摘出手術の傷



ピンクで示した部分に穴を開け、緑で示した小さな傷(4cm)から腎を取り出します。穴の数は場合により変わります。



手術法(根治的腎摘除)

- アプローチ 経胸腹的 / 経腹的 / 経腰的(腹膜外)
- 腎茎部の血管処理 腎動脈～腎静脈の順に結紮
- Gerota筋膜と共に腎周囲脂肪組織と同側副腎(原則として)を一塊に摘除
ただし、症例によっては必ずしも副腎摘除を施行しない
- リンパ節郭清
最近の報告では治療的意義に関しては否定的

2017年版



腎癌

診療ガイドライン

日本泌尿器科学会 編

Clinical Practice Guideline for
Renal Cancer

メディカルレビュー社

腎癌診療ガイドライン第3版
が平成29年7月18日に刊行
(第2版は平成23年)

2019年5月アップデート

2020年6月アップデート

2022年4月アップデート

推奨度

- A: 実施するように強く推奨する
- B: 実施するように推奨する
- C1: 日常診療で行ってもよい
- C2: 日常診療の実施を推奨しない
- D: 日常診療で実施しないように推奨する

腫瘍径4cm以下(T1a)の腎癌患者において腎部分切除術は推奨されるか？



- 推奨グレードA(2011年版ではB)
腎部分切除術は根治的腎摘除術と同等の制癌性であり、腎機能温存の観点からも有用であり、推奨される。

腎部分切除術

■ アプローチ

✓ 開腹

✓ 腹腔鏡下

✓ ロボット支援: 2016年4月～保険適応

転移巣にする治療

- 化学療法、放射線療法: 奏功率は数%
 - 免疫療法が主流であった
- 免疫原性の高い腫瘍
1. 原発巣摘除後に転移が自然退縮することがある
免疫応答の誘導、増強を反映(?)
 2. 癌組織内にT細胞、B細胞、マクロファージ、
NK細胞、特に細胞障害性T細胞(CTL)が認められる
- 分子標的薬が主流(2008年以降)
 - 免疫療法の復活

IFN (Interferon)- α

- ウイルスにより刺激された白血球から産生されるサイトカイン
- 抗腫瘍効果: 未だ不明な点ある
 - ウイルスの増殖抑制作用
 - 癌細胞の増殖抑制作用
 - 各種免疫担当細胞群の活性亢進
 - 細胞表面のClass I MHC蛋白質の発現増強
 - 血管新生阻害作用
- 奏功率: 10-15%
- 効果発現までの期間: 3-4ヶ月
- 持続期間: 6-10ヶ月と短い

IFN- α は生存期間を延長させる (無作為化比較試験)

報告者	治療法	奏効率	生存期間 (ヶ月)	有意差
Pyrhonenら (JCO, 1999)	IFN- α + VBL ^a	16%	17	あり (p=.0049)
	VBL	2%	10	
Ritchieら (Lancet, 1999)	IFN- α ^b	16%	8.5	あり (p=.011)
	MPA	2%	6	

^a 18 MU X3/week, every 3 weeks

^b 10 MU X3/week, 12weeks

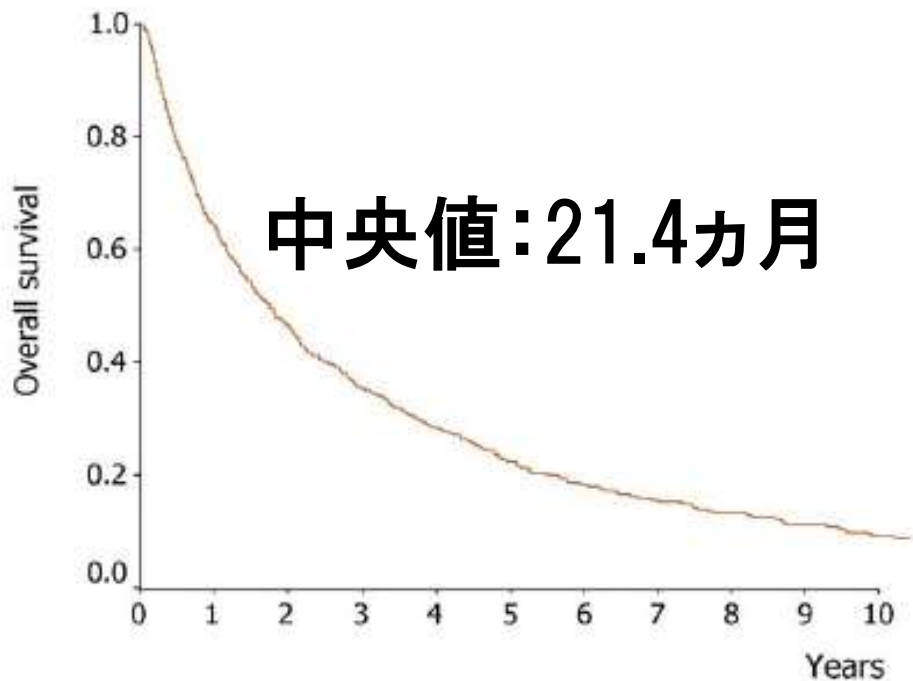
転移巣があっても根治的腎摘除術を 施行した方が良い（無作為化比較試験）

報告者	治療法(症例数)	生存期間 (ヶ月)	有意差
Flaniganら (NEJM,2001)	手術 + INF- α -2b (120)	11.1	あり (p=.05)
	INF- α -2b (121)	8.1	
Mickischら (Lancet,2001)	手術 + INF- α -2b (34)	17	あり (p=.03)
	INF- α -2b (40)	7	

^a 5 MU X3/week

^b 5 MU X3/week

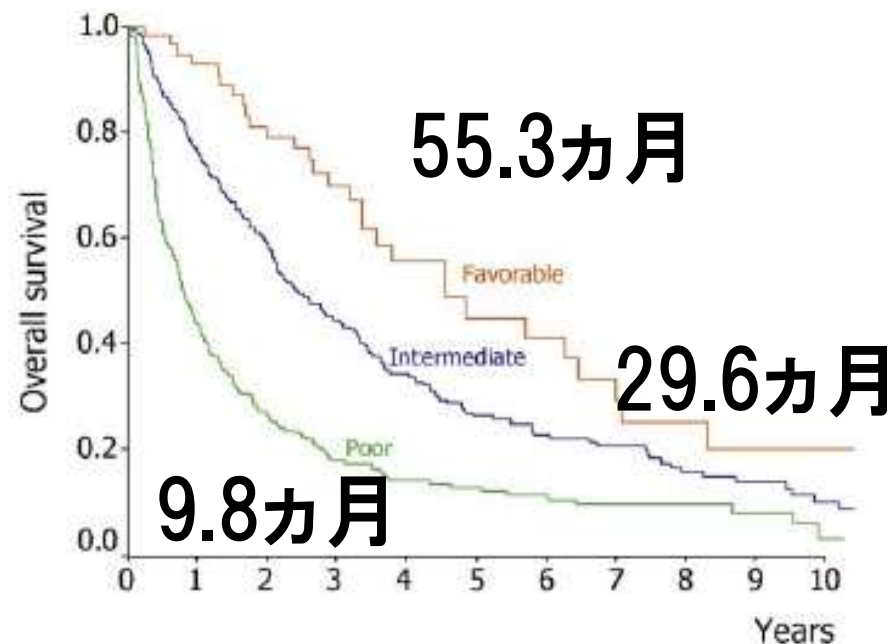
本邦における転移性RCCの予後 (INF- α を中心としたサイトカイン時代)



Events	Number of patients at risk
1029	1463 840 543 362 244 165 108 81 59 41 24

Fig. 1 - Overall survival of 1463 patients with metastatic renal cell carcinoma.

全症例の予後



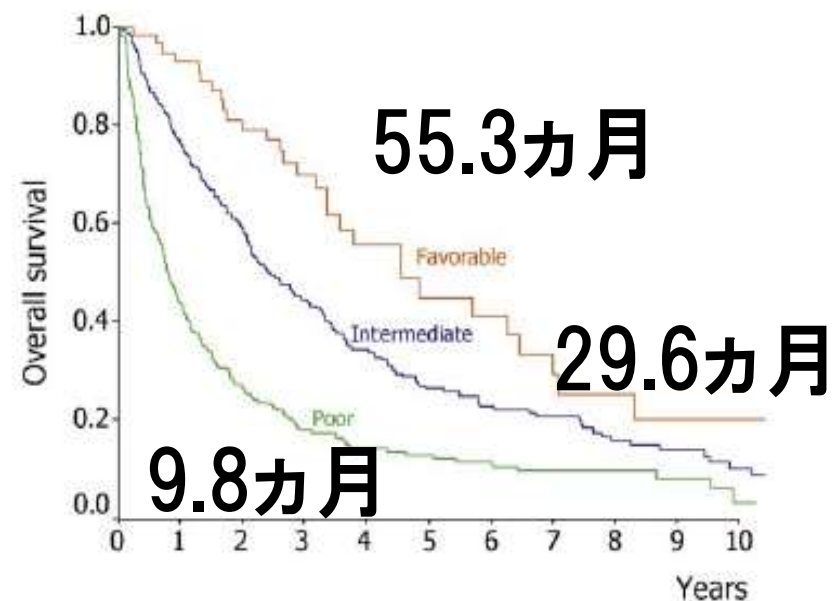
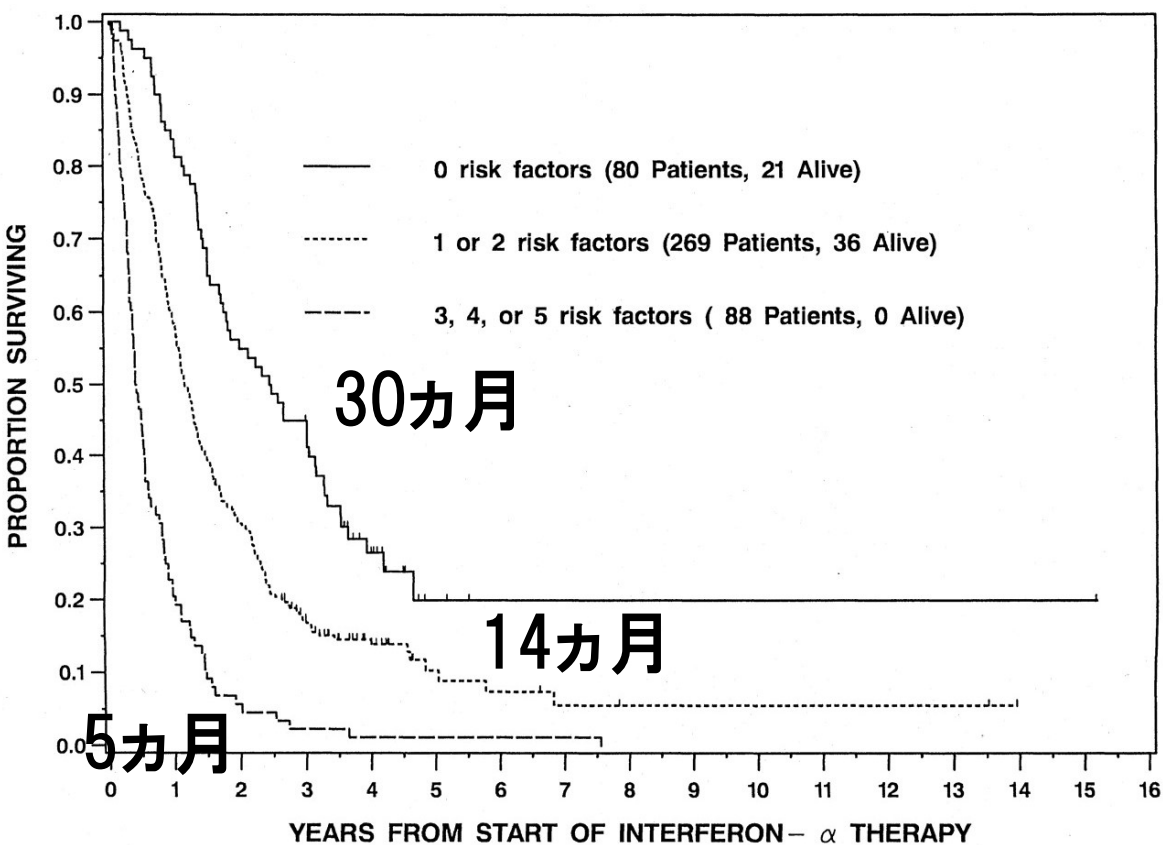
Group	Events	Number of patients at risk
Fav.	31	59 49 39 28 18 13 11 8 6 4 3
Int.	230	329 231 168 115 75 52 34 28 19 12 8
Poor.	236	236 95 55 33 23 19 13 8 7 5 1

Motzerリスク分類の予後

Naito S et al, Eur Urol,57,317,2010

転移性腎癌の予後分類 (Motzer分類)

- Karnofsky Performance status < 80
- LDH正常値の1.5倍以上
- 補正カルシウム > 10mg/dL
- Hb < 正常下限値
- 腎癌診断から治療開始まで1年未満



Group	Events	Number of patients at risk										
Fav.	31	59	49	39	28	18	13	11	8	6	4	3
Int.	230	329	231	168	115	75	52	34	28	19	12	8
Poor.	236	236	95	55	33	23	19	13	8	7	5	1

リスク分類

MSKCC基準 (2002年)

- KPS(Karnofsky PS) <80%
- 診断から治療までの期間 <1年
- ヘモグロビン 低値
- 補正血清Ca 高値
- LDH >1.5倍

Heng基準 (IMDC) (2009年)

- KPS(Karnofsky PS) <80%
- 診断から治療までの期間 <1年
- ヘモグロビン 低値
- 補正血清Ca 高値
- 好中球数 高値
- 血小板数 高値

Favorable risk: 0個
Intermediate : 1-2個
Poor : 3個以上

低値 : <施設下限基準値
高値 : >施設上限基準値

進行腎癌に対するIFN、IL-2などのサイトカイン単独療法は推奨されるか？



- 推奨グレードB

IFN- α 単独療法は推奨される

- 推奨グレードB

IL-2単独療法は推奨される

- 推奨グレードB

日本での低用量IL-2とIFN- α の併用により原発巣摘除術後の肺転移に対しては高い奏効率が認められ、この範囲においては推奨するに値する

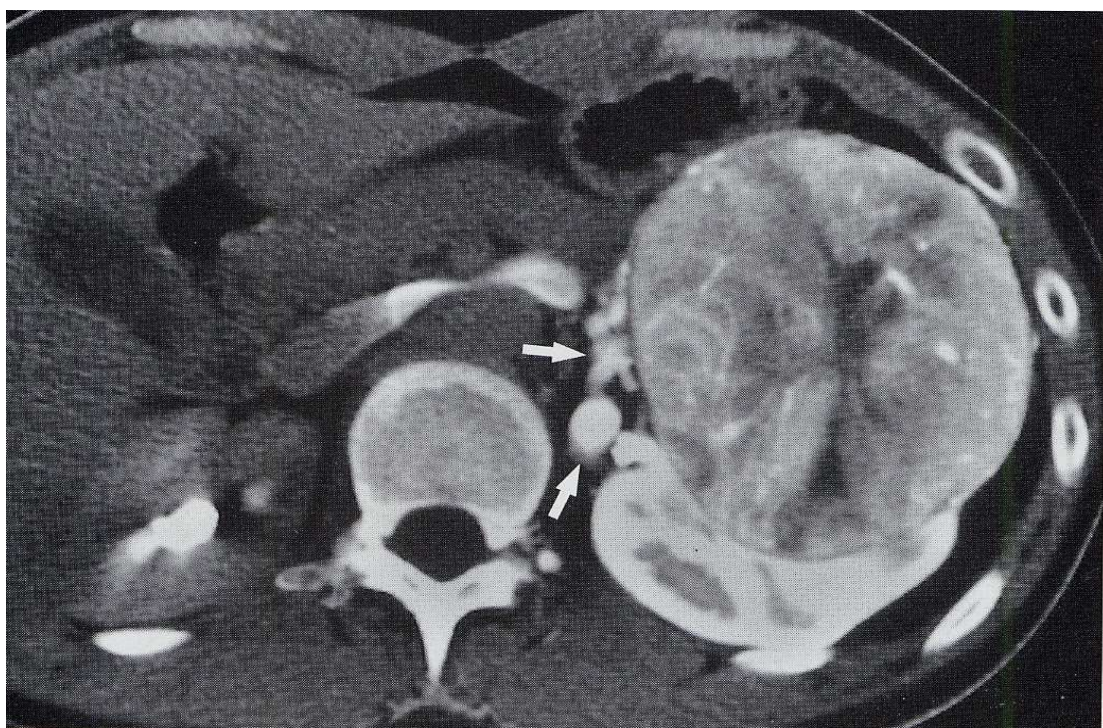
(腎癌診療ガイドライン2011年版)

進行腎癌に対するサイトカインを用いた
一次療法は、患者を選択して施行する
ことが推奨される



■ 推奨グレードC1

腎細胞癌は腫瘍血管が豊富



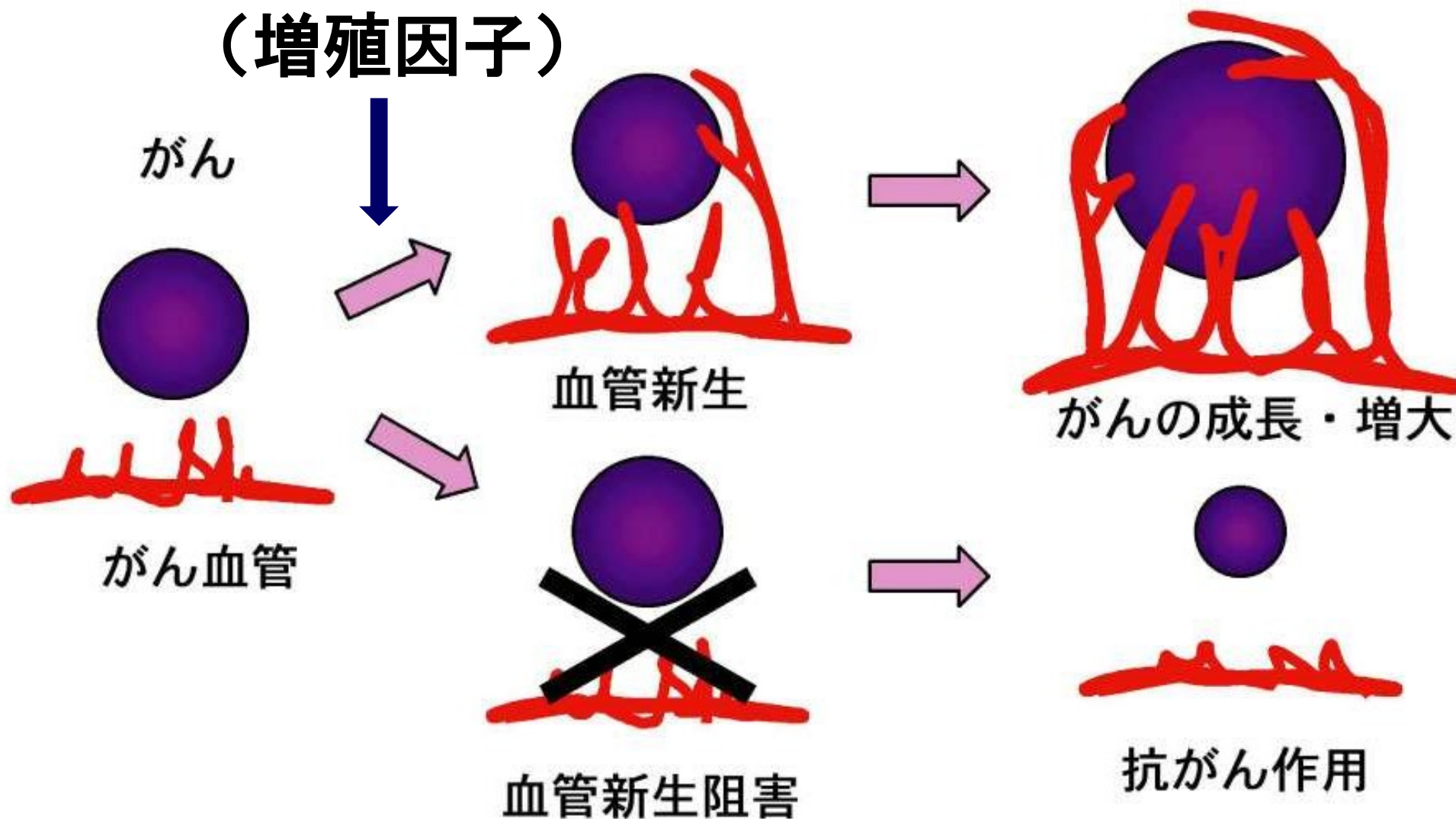
造影CT



血管造影

がんと血管新生との関係

血管新生因子
(増殖因子)



VEGF (血管内皮増殖因子)

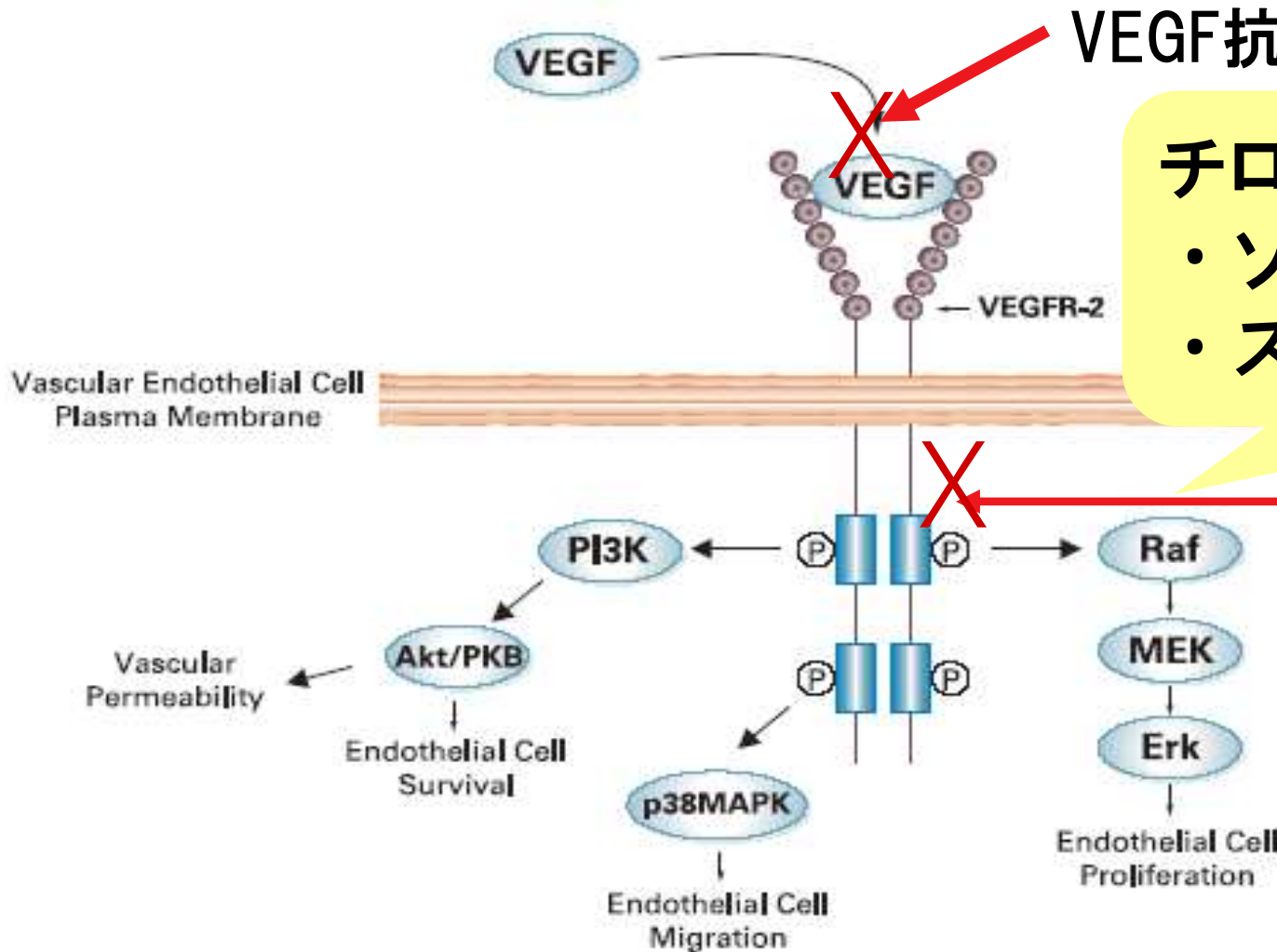
- 1989年にクローニング(Ferrara N, Connolly DT)
- VEGF-A, B, C, D, E,
- VEGFファミリー: Placenta growth factor
- 血管内皮細胞増殖作用
- 血管透過性亢進作用
- 浸潤促進: MMP, uPA, tPAなどの亢進
- 内皮細胞の遊走
- 管腔形成の促進
- 内皮細胞生存: PI3/Akt, Bcl2, survivin, caspase抑制
- 細胞接着分子の発現亢進(integrinなど)

VEGF (血管内皮増殖因子)は腎癌の血管新生に重要である

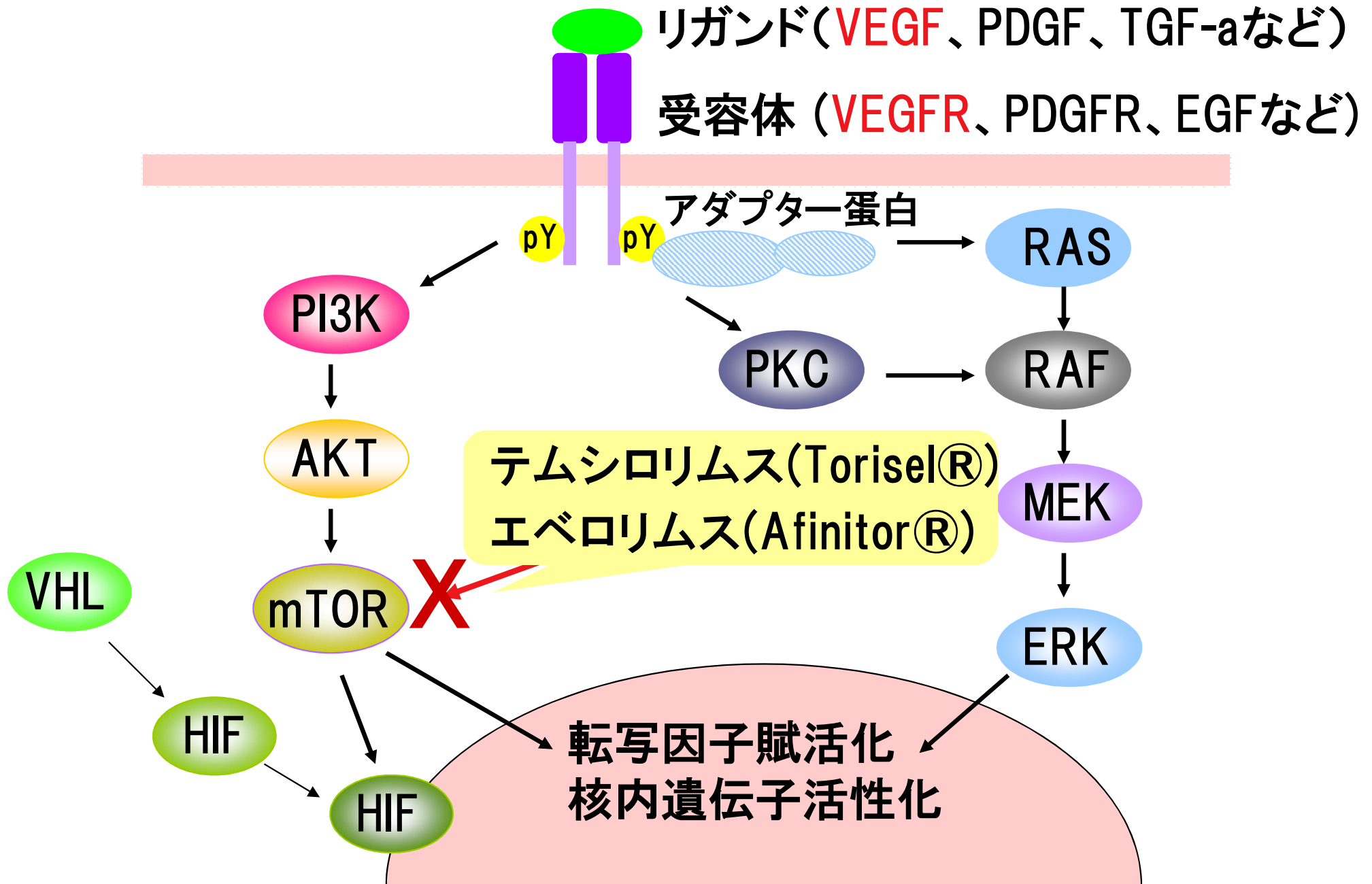
ベバシズマブ
(bevacizumab)(Avastin®)

VEGF抗体

チロシンキナーゼ阻害薬
・ ソラフェニブ(Sorafenib)
・ スニチニブ(Sunitinib)



腎細胞癌における細胞内シグナル伝達系



現在使用できる分子標的薬

(2022年8月時点)

- 血管新生阻害剤(チロシンキナーゼ阻害薬)
 - ソラフェニブ(ネクサバル[®])(2008年4月発売)
 - スニチニブ(スーテント[®])(2008年6月発売)
 - アキシチニブ(インライタ[®])(2012年9月発売)
 - パゾパニブ(ヴォトリエント[®])(2014年3月適応追加)
 - カボザンチニブ(カボメティクス[®])(2020年5月発売)
- mTOR阻害薬
 - テムシロリムス(トーリセル[®])(2010年9月発売)
 - エベロリムス(アフィニトール[®])(2010年1月発売)

これまでの分子標的薬の 第Ⅲ相試験の結果

1次療法

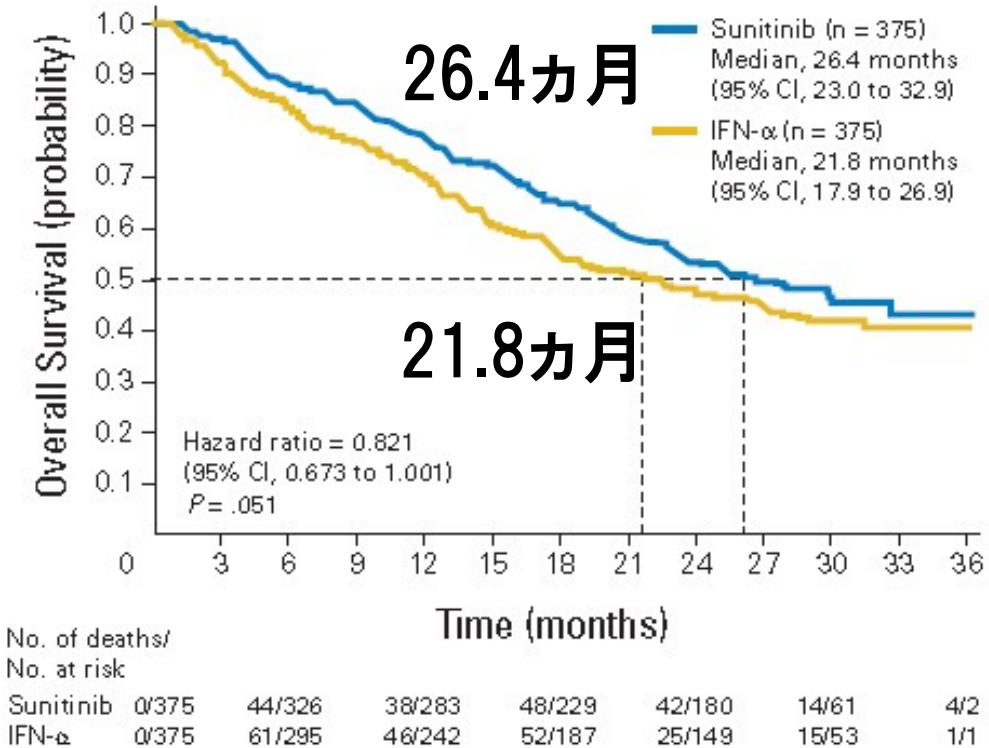
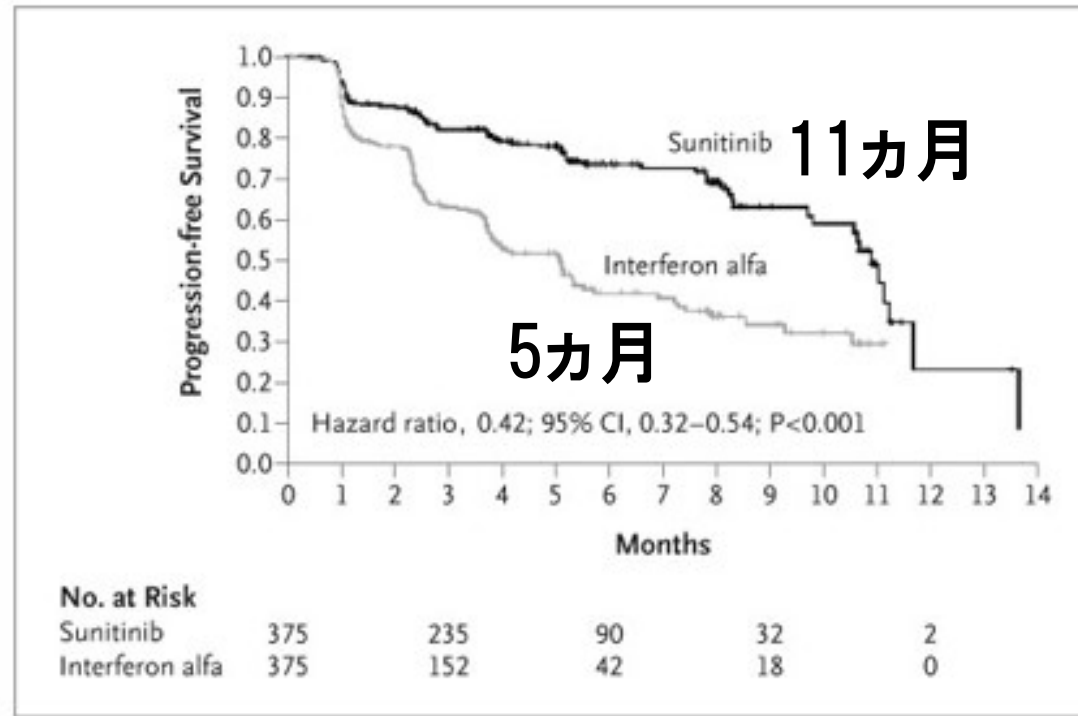
スニチニブ vs IFN- α : First-line(未治療例)

スニチニブ: 50mg/日 4週2休
IFN- α :900万単位 x3/週

PFS:無増悪生存期間
OS:全生存期間

PFS

OS



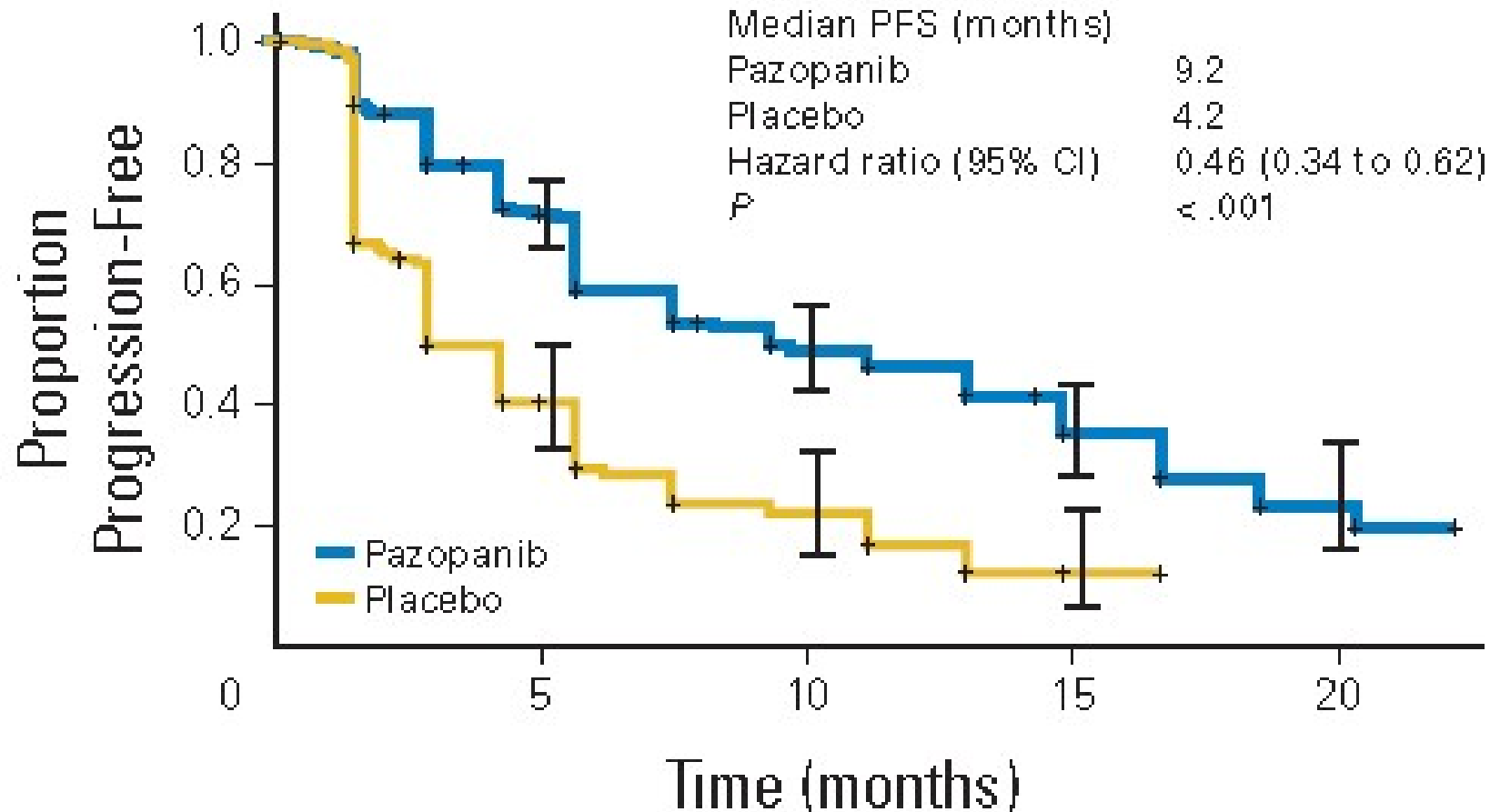
NEJM 356:115,2007

JCO 27:3584,2009

パゾパニブ vs プラセボ (サイトカイン抵抗症例)

全症例(1st & 2nd)

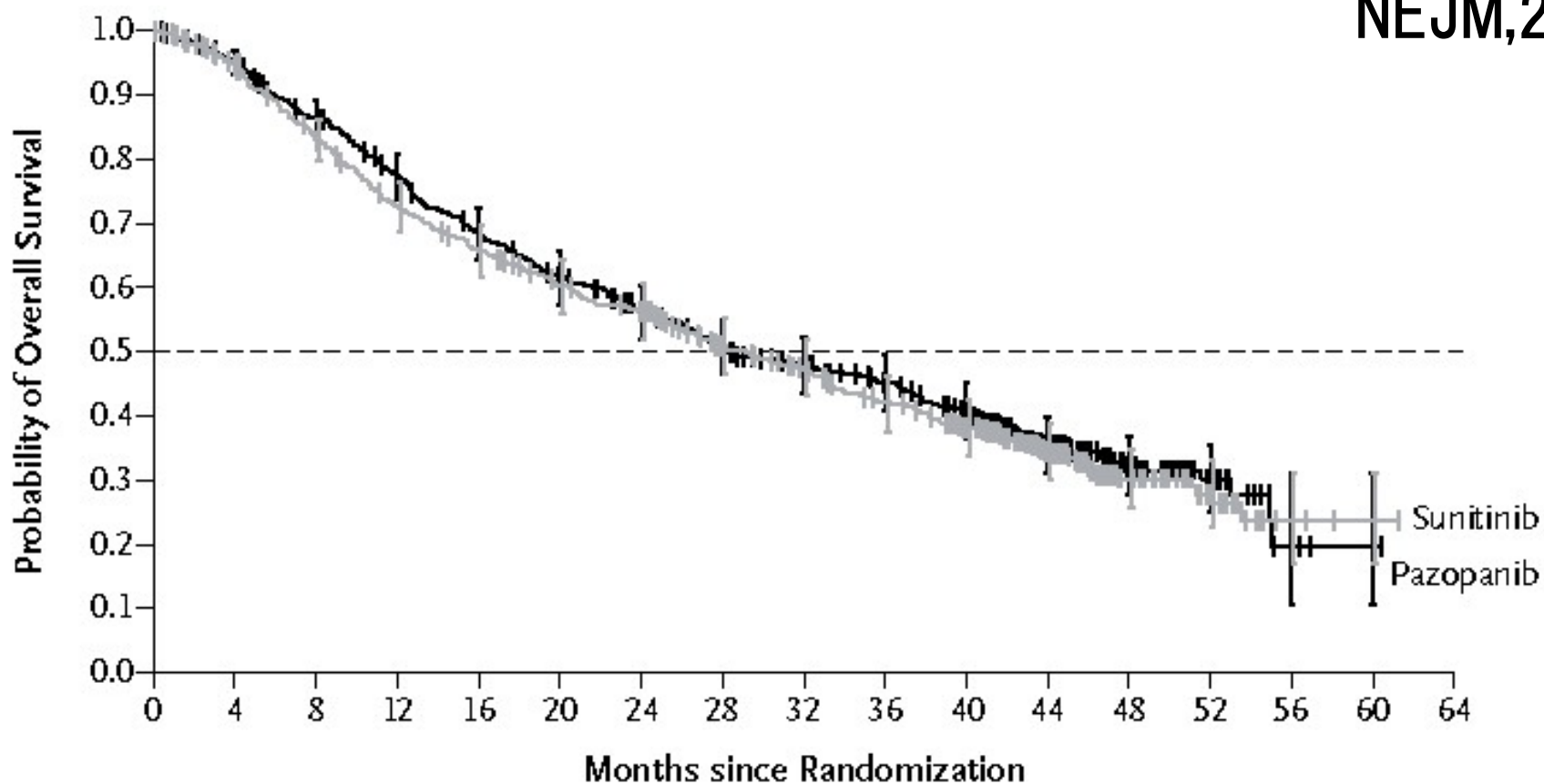
A



1st line(低・中リスク)ではスニチニブ vs パゾパニブどっちが良いのか？

全生存期間

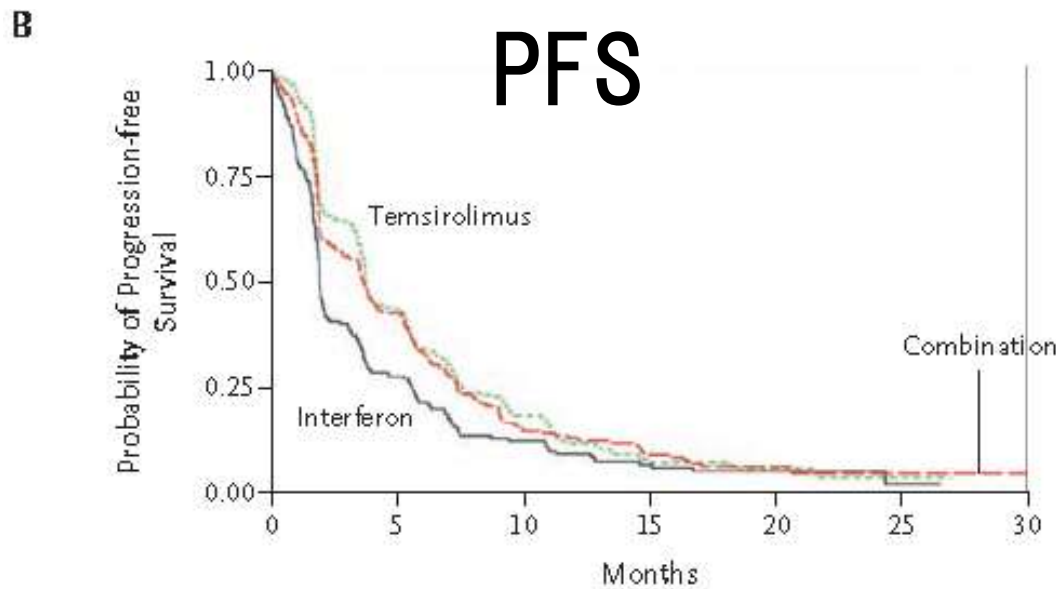
Motzer RJ,
NEJM,2014



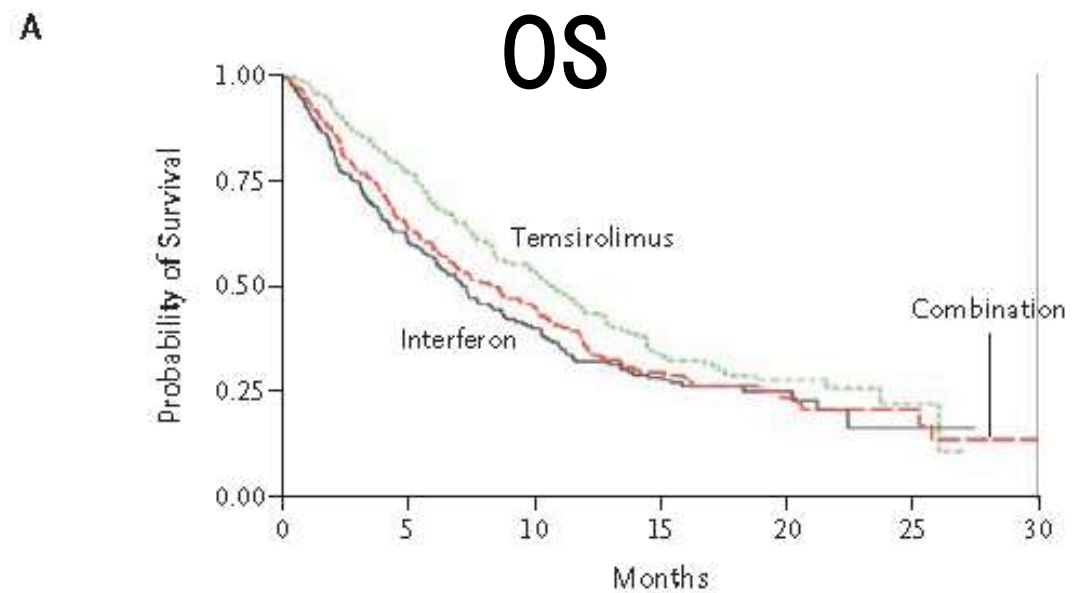
No. at Risk

Pazopanib	557	521	462	409	360	320	284	243	221	197	169	99	51	21	4	1	0
Sunitinib	553	501	435	377	339	304	281	237	211	180	153	100	45	20	4	1	0

テムシロリムス vs IFN- α vs 併用 (poor-risk未治療症例)



No. at Risk							
Interferon	207	55	24	10	5	1	0
Temsirolimus	209	91	38	14	7	1	0
Combination	210	89	32	16	4	1	1



No. at Risk							
Interferon	207	126	80	42	15	3	0
Temsirolimus	209	159	110	56	19	3	0
Combination	210	135	93	50	17	7	2

IFN- α 300万-1800万単位 x3/週

Temsirolimus 25mg 週1回

Combination 15mg 週1回

600万単位 x3/週

IFN 7.3ヵ月

Temsirolimus 10.9ヵ月

Combination 8.4ヵ月

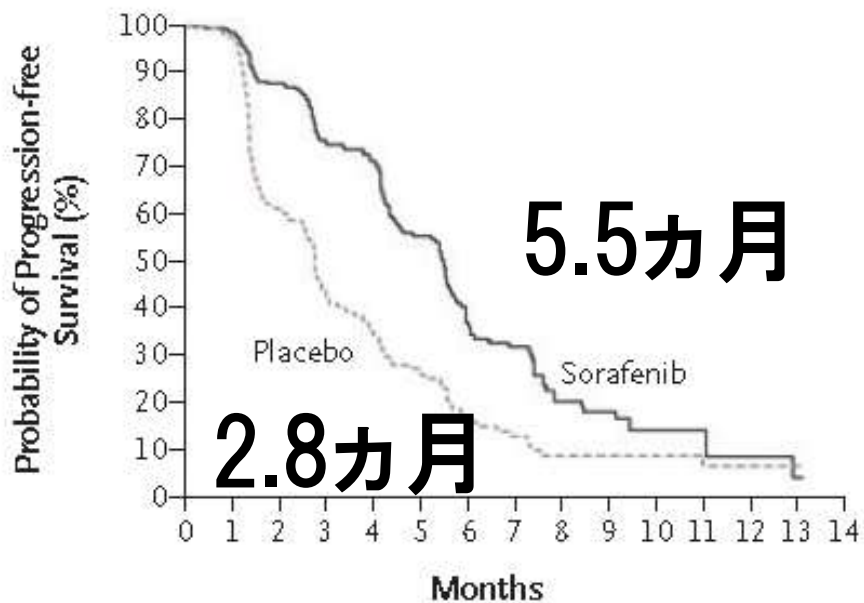
NEJM 356:2271,2007

} p=0.008

2次療法

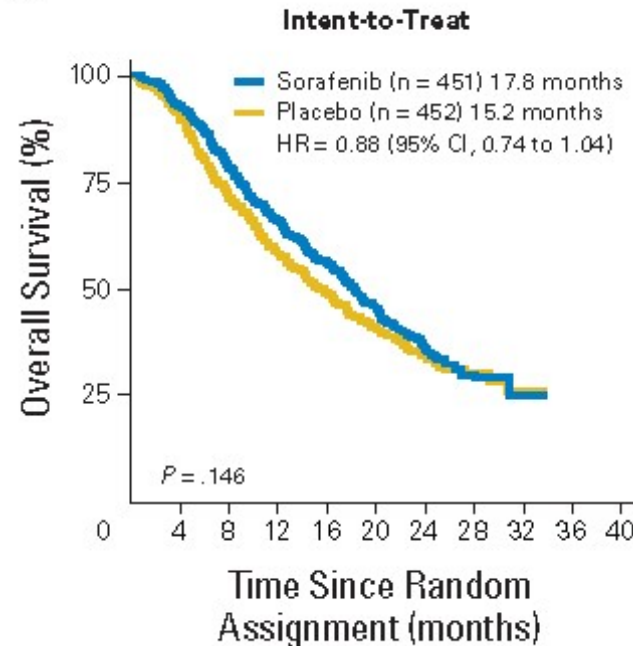
ソラフェニブ vs プラセボ (TARGET study) (サイトカイン抵抗症例)

PFS

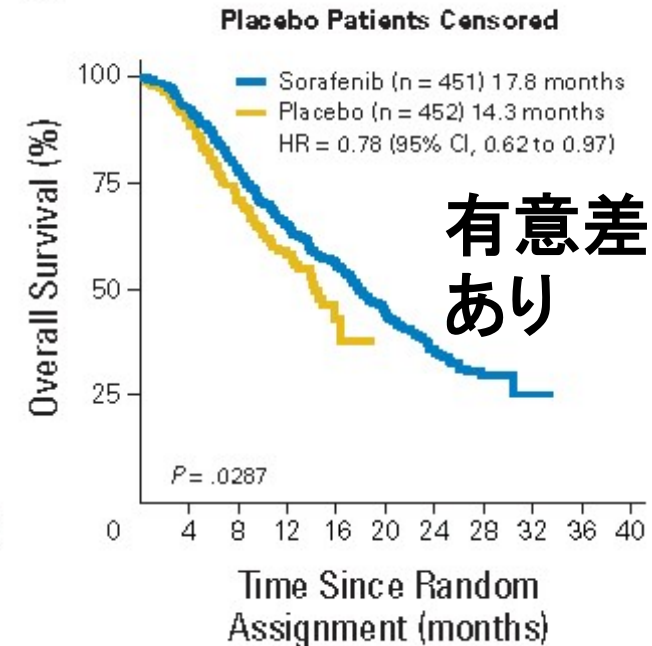


OS

A



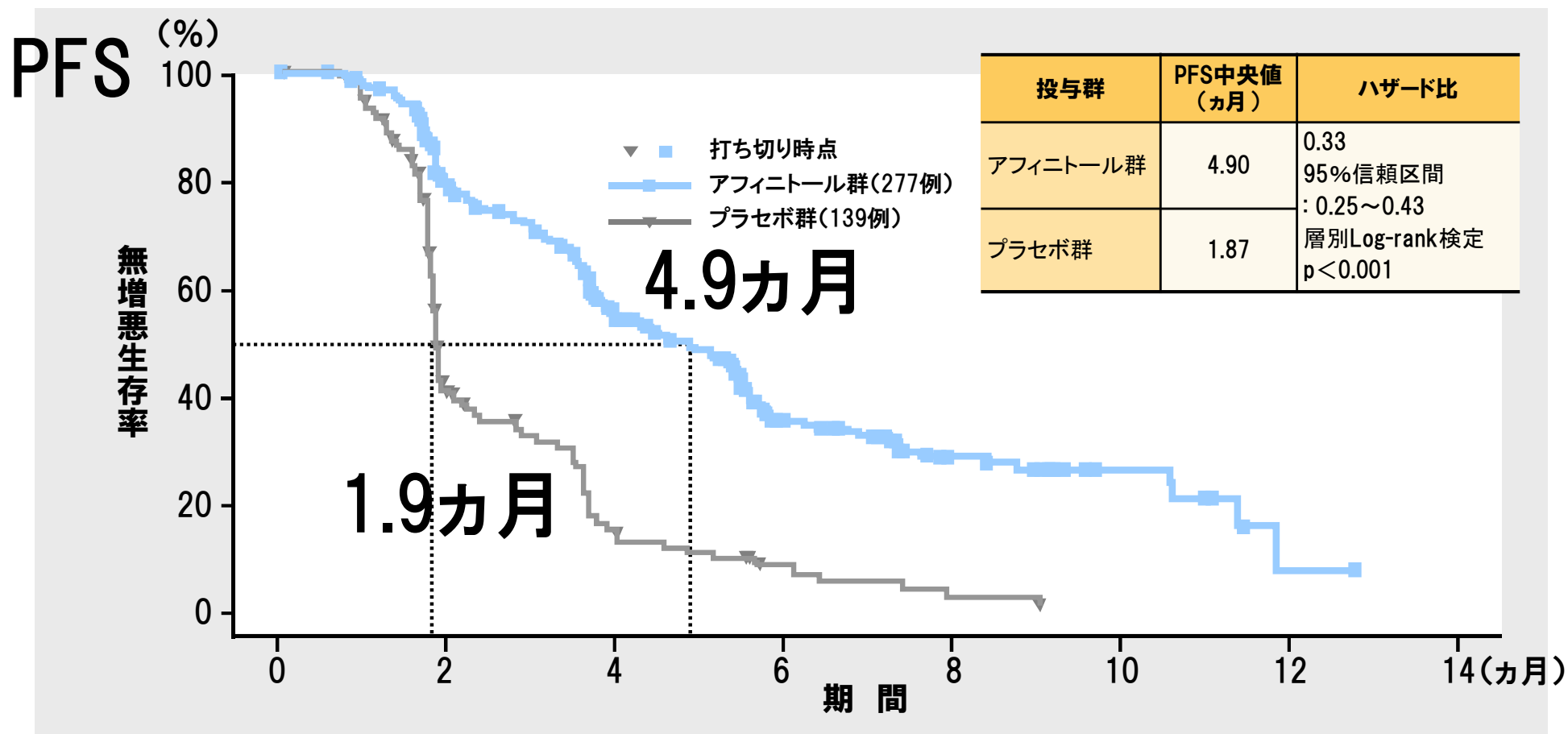
B



NEJM 356:125,2007

JCO 27:3312,2009

エベロリムス vs プラセボ(RECORD-1) (TKI(分子標的薬)抵抗症例)



症例数

アフィニートル群	277	192	115	51	26	10	1	0
プラセボ群	139	47	15	6	2	0	0	0

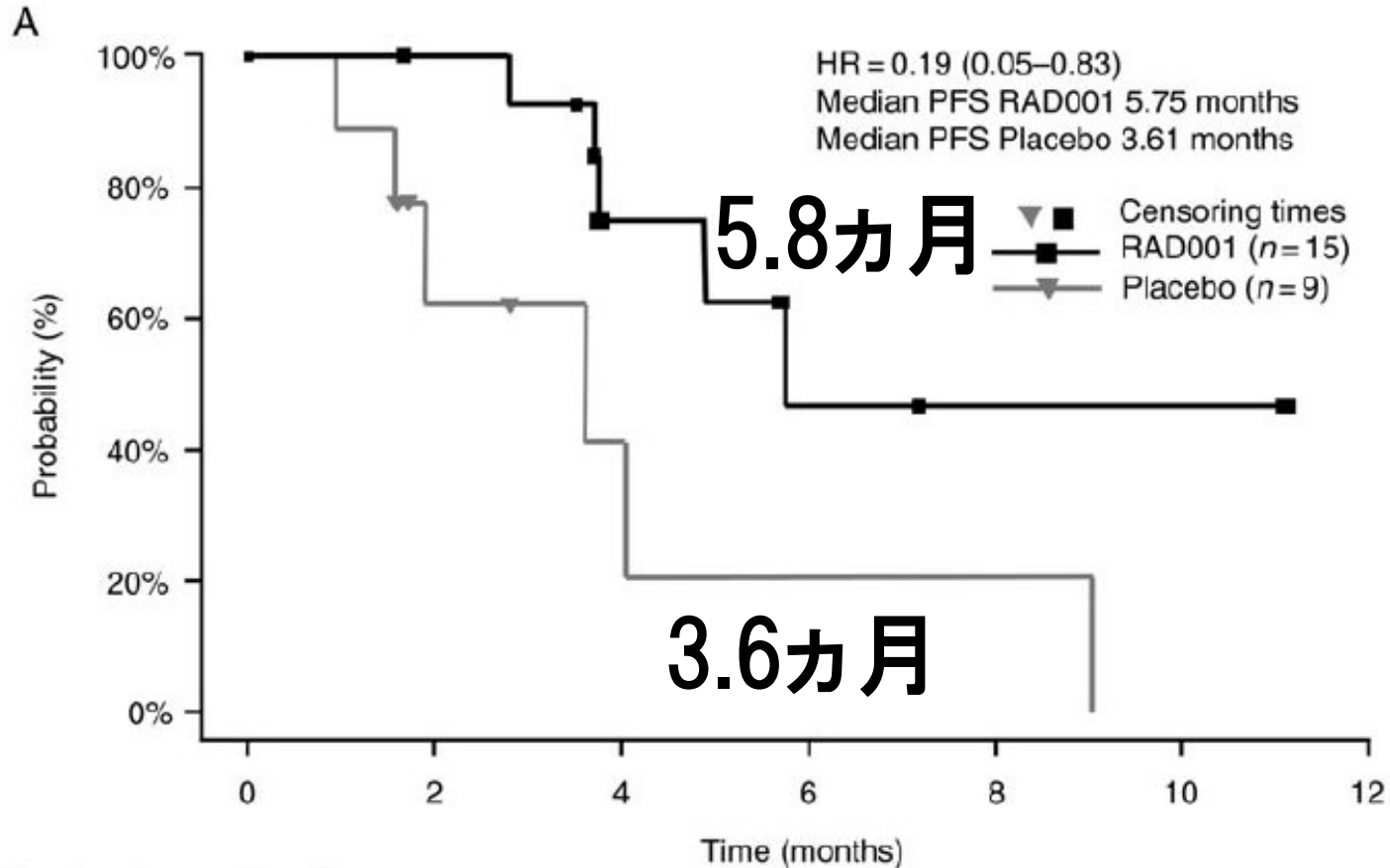
(試験中止時解析のデータ: 2008年2月カットオフ、最大の解析対象集団)

社内資料: 国際共同臨床試験の結果(2240試験)[CERU00028]

Korhonen, P. et al: European Journal of Cancer Suppl. 7(2), 440, 2009 abstract No.7155[CERF00025]

エベロリムス vs プラセボ(RECORD-1) (TKI抵抗症例)(日本人症例)

PFS



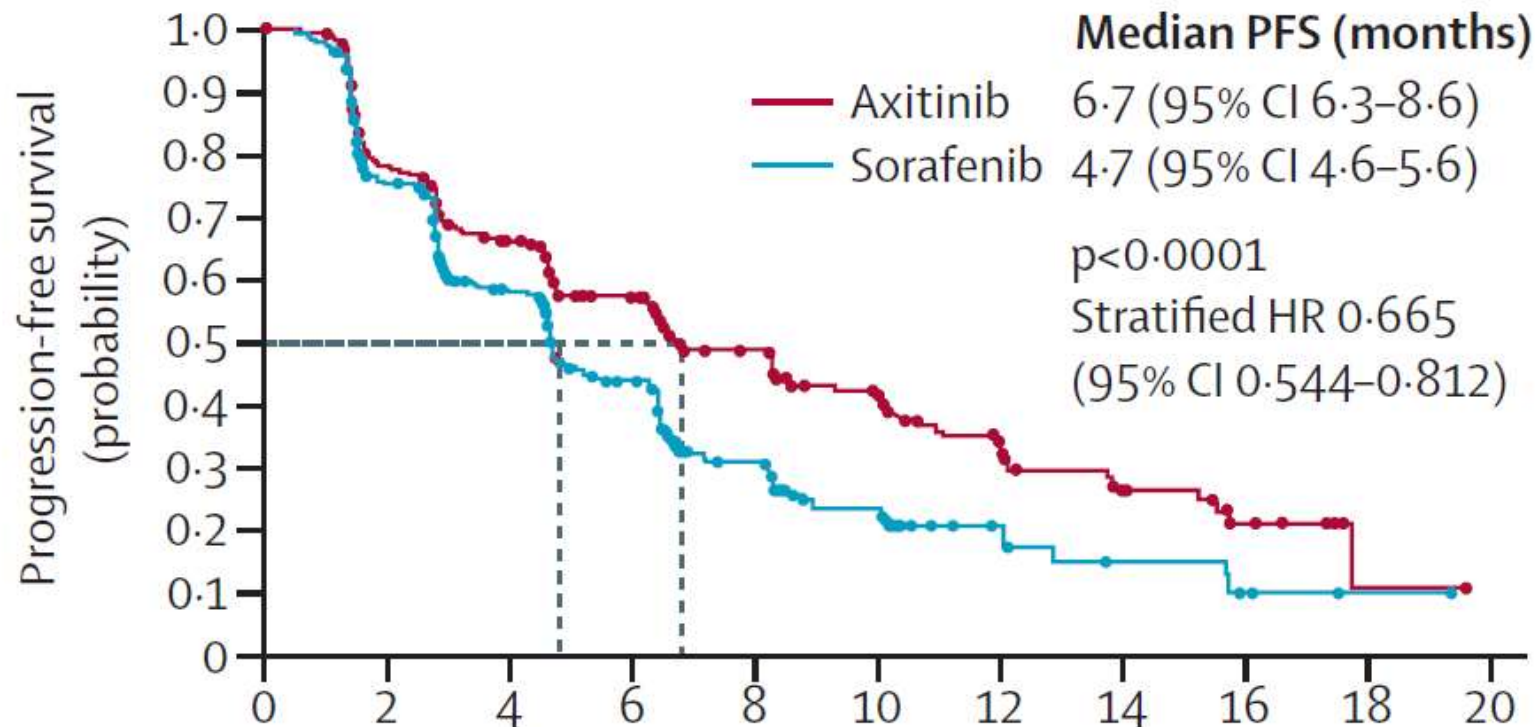
No. of patients still at risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12
RAD001	15	14	6	3	2	2	0
Placebo	9	4	2	1	1	0	0

Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial

アキシチニブ vs ソラフェニブ

Brian I Rini, Bernard Escudier, Piotr Tomczak, Andrey Kaprin, Cezary Szczylik, Thomas E Hutson, M Dror Michaelson, Vera A Gorbunova, Martin E Gore, Igor G Rusakov, Sylvie Negrier, Yen-Chuan Ou, Daniel Castellano, Ho Yeong Lim, Hirotugu Uemura, Jamal Tarazi, David Cella, Connie Chen, Brad Rosbrook, Sinil Kim, Robert J Motzer



Number at risk

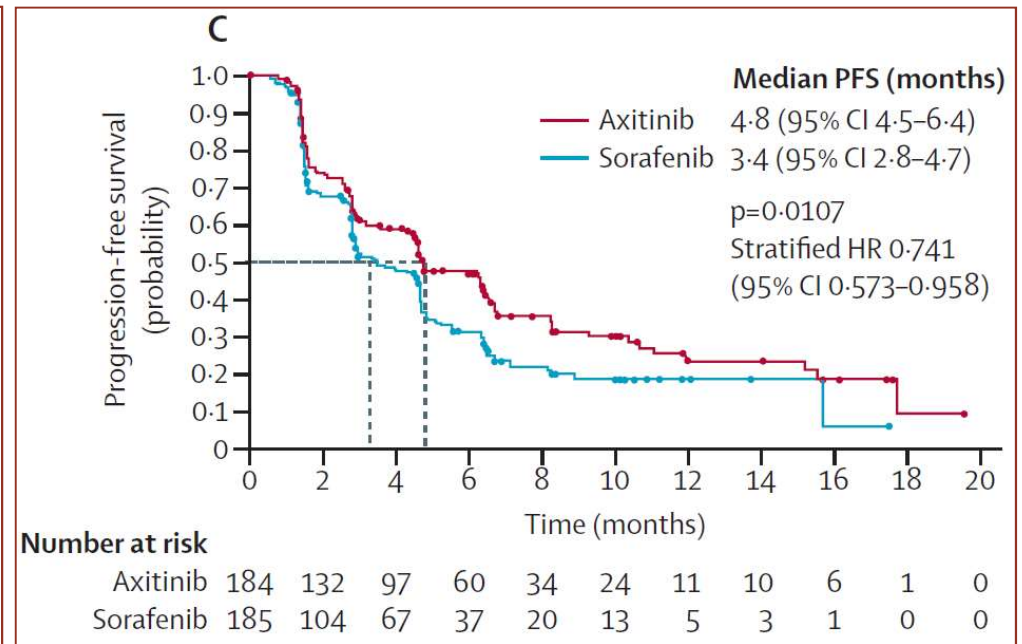
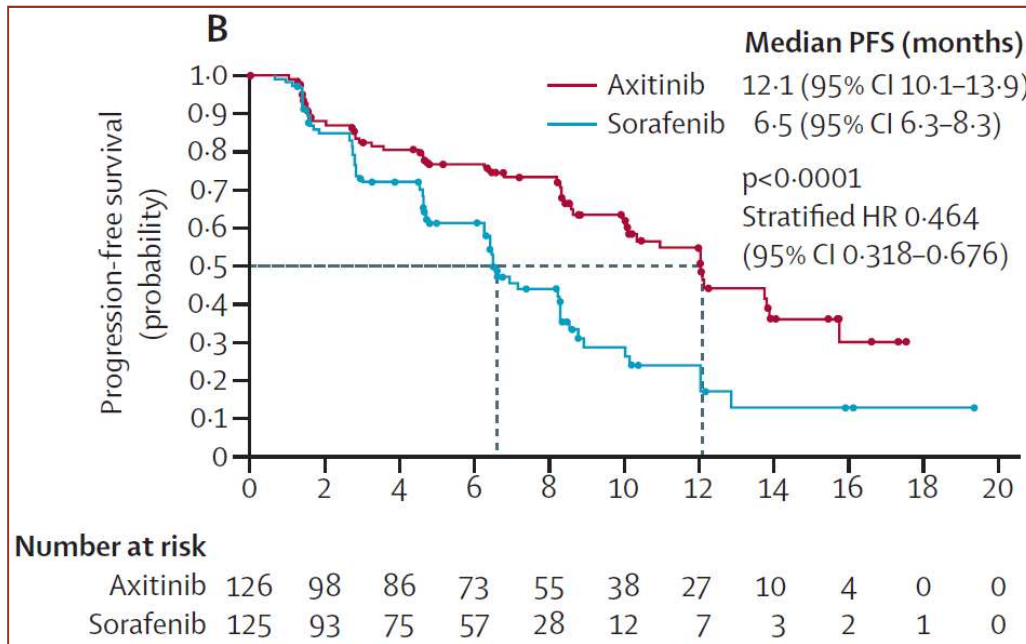
Axitinib	361	256	202	145	96	64	38	20	10	1	0
Sorafenib	362	224	157	100	51	28	12	6	3	1	0

Progression - free Survival (無増悪生存期間)

前治療:Sunitinib=54%, Cytokine=35%

前治療がサイトカインの場合

前治療がスニチニブの場合



PFS=

Axitinib:12.1 mo

Sorafenib:6.5 mo

PFS=

Axitinib:4.8 mo

Sorafenib:3.4 mo

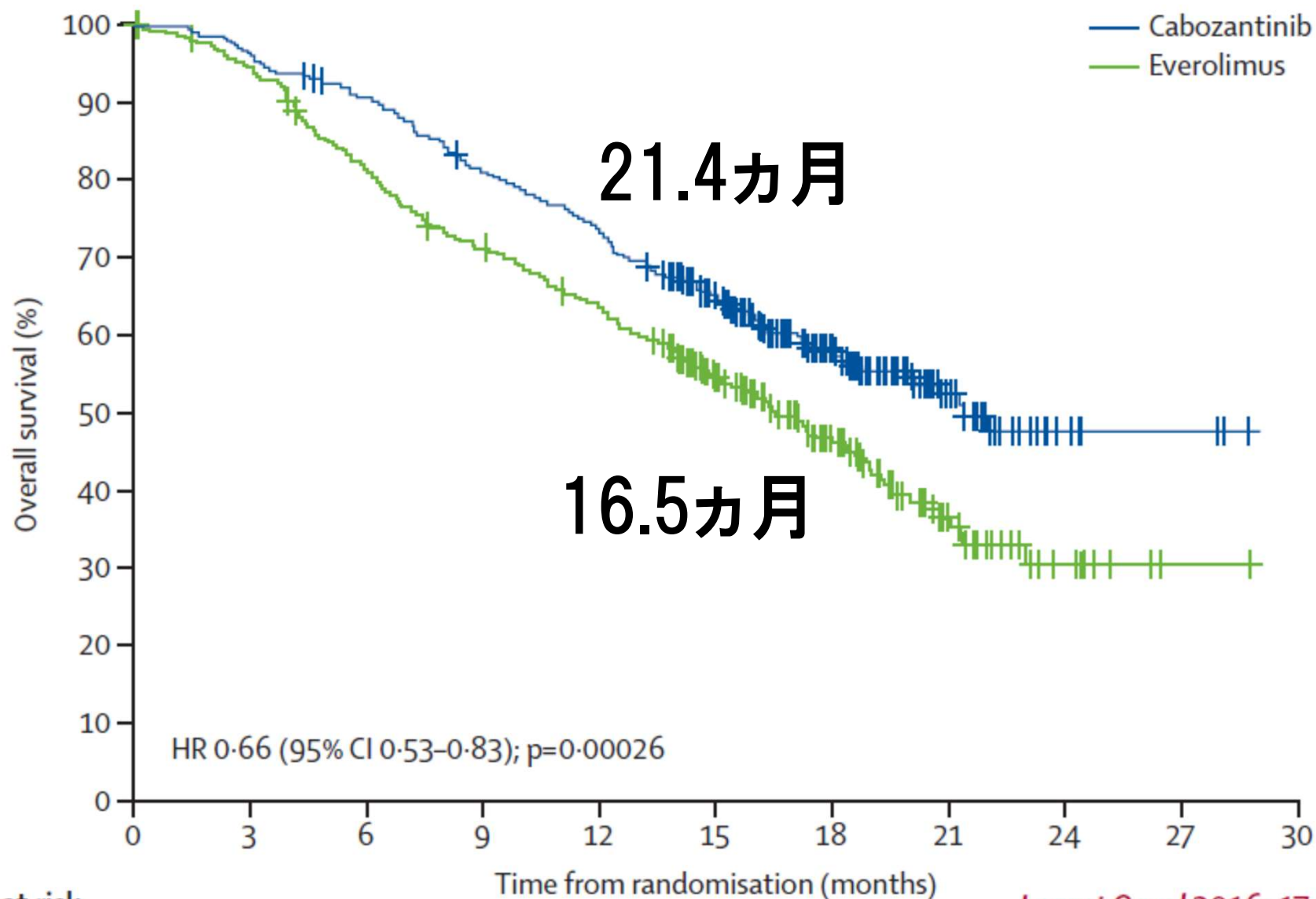
カボザンチニブの作用機序

- ✓ VEGF受容体
- ✓ 肝細胞増殖因子受容体(MET)
- ✓ Growth arrest-specific 6 (GAS6)
受容体 など

受容体型チロシンキナーゼに対する
阻害作用を有する

カボザンチニブ vs エベロリムス (TKI再発症例)

全生存期間



分子標的薬の問題点

- Cytostatic drug(細胞静止薬)であり、完治は困難
 - Cytotoxic(細胞毒性)でないので、完全奏効は少ない
 - 単独治療では治療は完遂しないので、分子標的薬の組み合わせが必要
- 有害事象のプロファイルが従来の抗癌剤と異なる
 - 有害事象対策が重要である
- 単独療法の使用が減少してきている。

分子標的薬の組み合わせ



Combined therapy
(併用療法)



Sequential therapy
(切り替え療法)

分子標的薬の有害事象は多彩

- 疲労、食欲不振
- 皮膚障害
 - 手足症候群
 - 皮膚変色(特にスニチニブ)
- 胃腸障害: 下痢、口内炎、味覚障害
- 高血圧
- 心不全
- 甲状腺機能低下症
- 骨髄抑制: 血小板減少症、貧血、白血球減少症
- 感染症
- 間質性肺炎
- 高脂血症
- 高血糖

手足症候群(Hand Foot Syndrome)

手掌、手指、足底の
限局的な著明な角化、
疼痛が特徴

CTCAE グレード			
グレード	グレード1 (軽度)	グレード2 (中等度)	グレード3 (高度)
手足の 皮膚反応	疼痛を伴わない軽微な皮膚 の変化または皮膚炎	機能障害のない皮膚の変化	潰瘍性皮膚炎または疼痛に よる機能障害を伴う皮膚の 変化
当院の 症例			
症状	初期：痛み、違和感 疼痛を伴うか、もしくは最 小限の皮膚変化または皮膚 の炎症（紅斑など）	日常生活が制限される皮膚 変化（角化、水疱、浮腫、 出血など） または疼痛が出現	日常生活が制限される疼痛 and/or 潰瘍性皮膚炎、もし くは皮膚変化

インターフェロン時代には転移巣があっても腎摘除術(Cytoreductive)を施行した方が良いというエビデンスあり

分子標的時代でもやはりCytoreductive腎摘除術を施行した方が良いのか？

ORIGINAL ARTICLE

Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma

A. Méjean, A. Ravaud, S. Thezenas, S. Colas, J.-B. Beauval, K. Bensalah, L. Geoffrois, A. Thiery-Vuillemin, L. Cormier, H. Lang, L. Guy, G. Gravis, F. Rolland, C. Linassier, E. Lechevallier, C. Beisland, M. Aitchison, S. Oudard, J.-J. Patard, C. Theodore, C. Chevreau, B. Laguerre, J. Hubert, M. Gross-Goupil, J.-C. Bernhard, L. Albiges, M.-O. Timsit, T. Lebret, and B. Escudier

This article was published on June 3, 2018,
at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

CARMENA試験

(腎摘除→スニチニブ vs スニチニブ)

CARMENA: Prospective, multicenter, open-label, randomized, phase 3 non-inferiority study

- Confirmed metastatic clear cell RCC / Biopsy
- ECOG-PS 0-1
- Amenable to nephrectomy
- Eligible for sunitinib
- Brain metastases absent/controlled by treatment
- No prior systemic therapy for RCC



Primary endpoint:
Overall survival

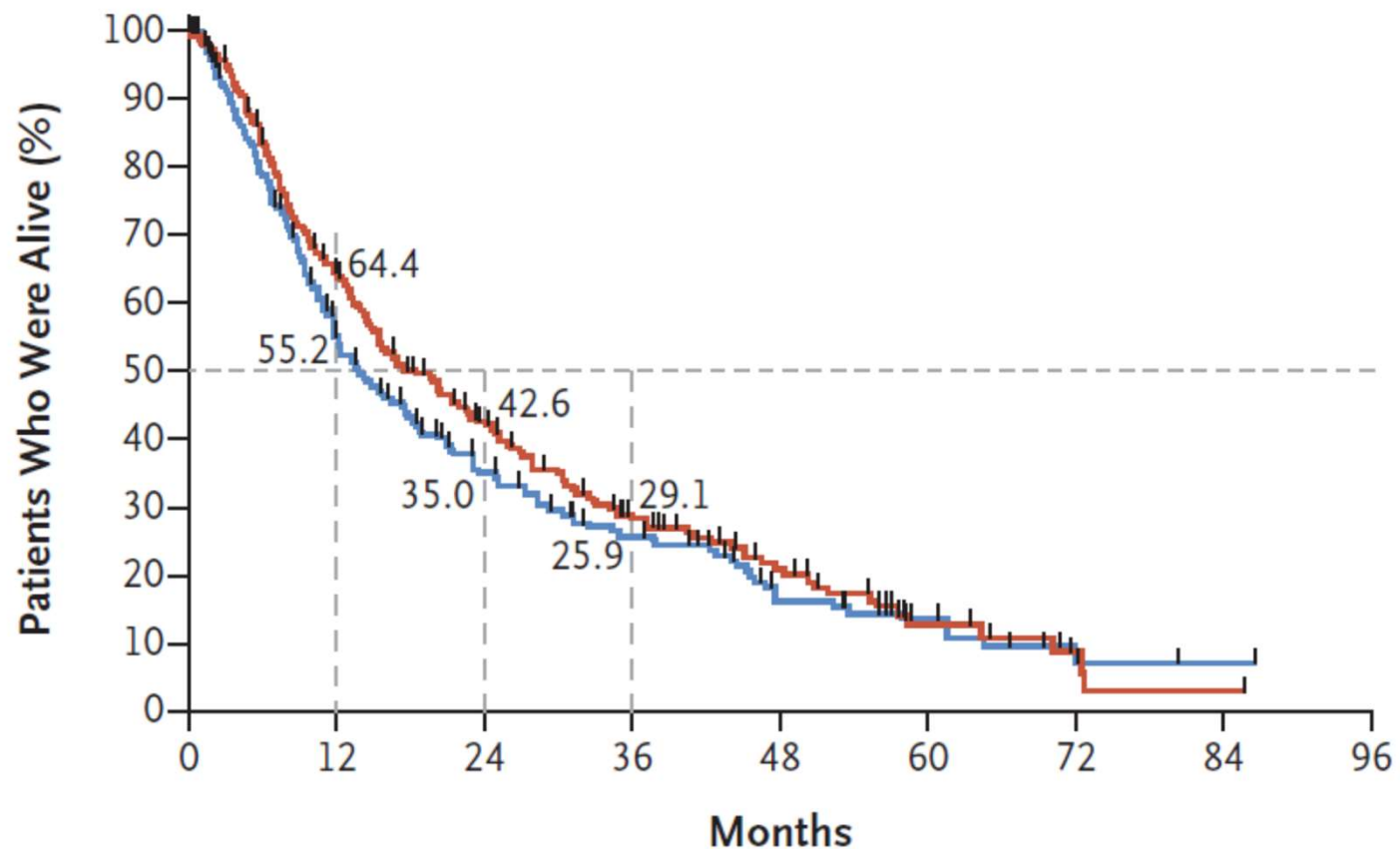
Secondary endpoints:
Progression-free survival, objective response rate, clinical benefit, safety

LPI, last patient included; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; QD, once daily; R, randomization; RCC, renal cell carcinoma

生存期間に差を認めなかった

— Nephrectomy–sunitinib — Sunitinib alone

A Overall Survival



No. at Risk

Nephrectomy–sunitinib	226	110	61	40	19	11	4	1	0
Sunitinib alone	224	128	76	44	26	8	3	1	0

Poor risk患者やperformance status
不良患者などの予後不良と考えられる
転移性腎癌に対する即時腎摘除術は
慎重に判断されるべきである



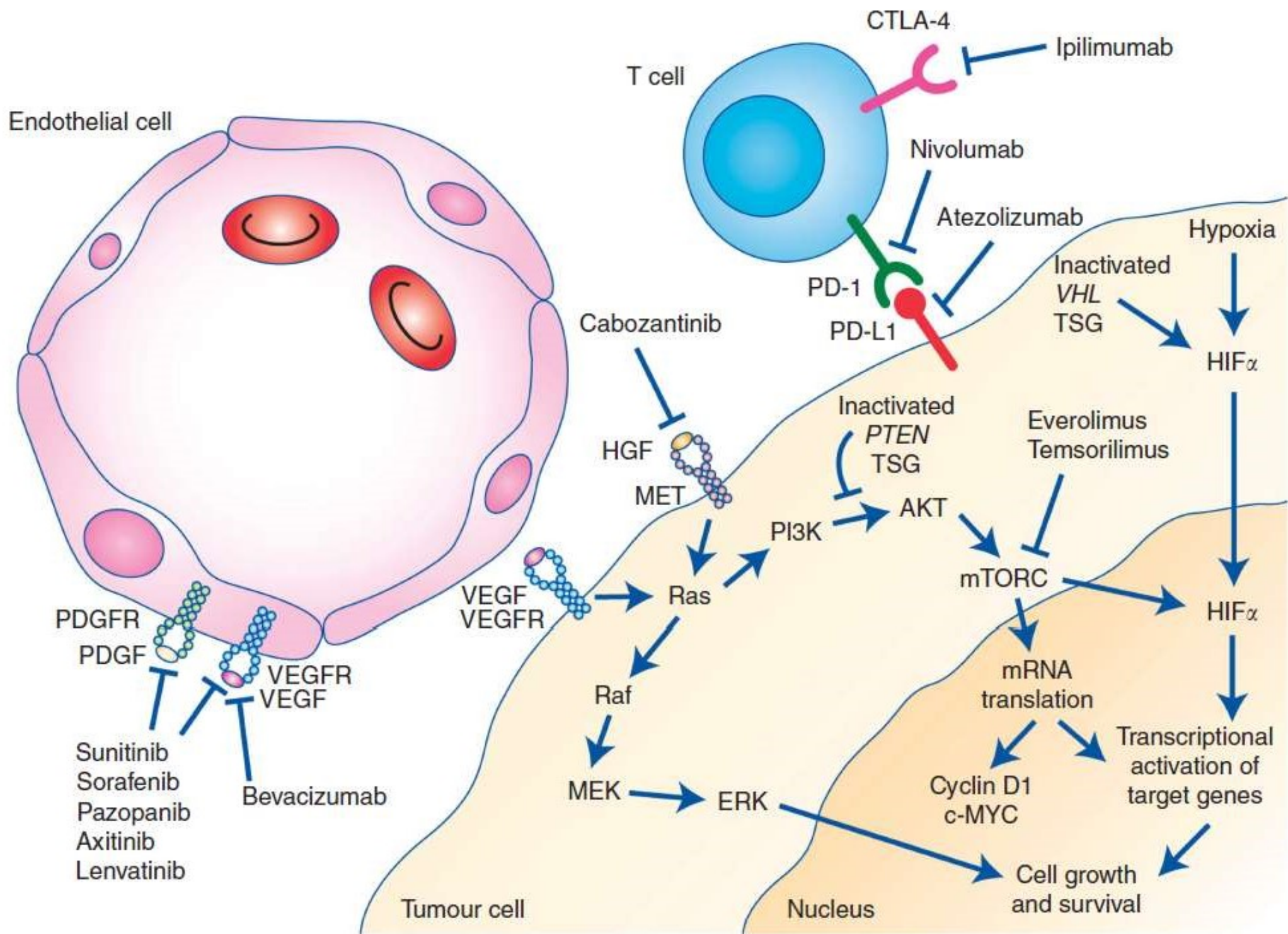
■推奨グレードC2

全身状態良好で転移巣の腫瘍量が少ない等で予後良好と考えられる腎癌に対しては、待機的な腎摘除術も含めた原発巣摘除について、患者毎に考慮すべきである

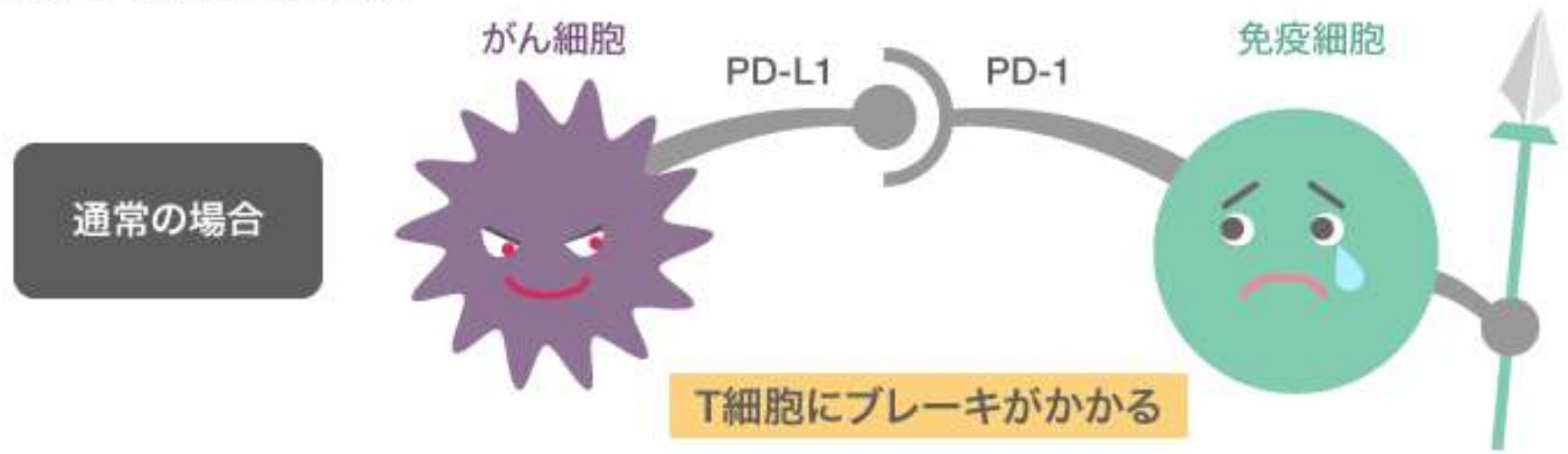


■推奨グレードC1

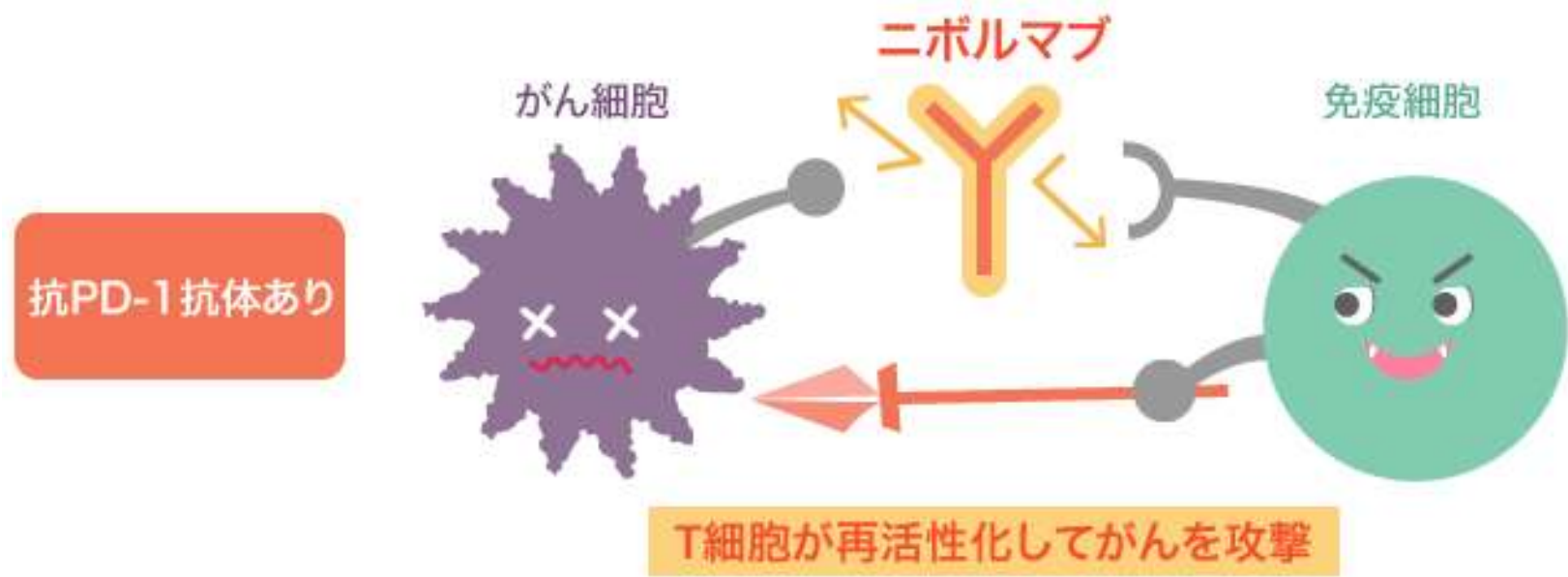
免疫療法の復活



抗PD-1抗体の仕組み



PD-L1とPD-1との結合により、がんが、免疫細胞（T細胞）に対してブレーキをかけて、がん細胞への攻撃が阻止される。



ニボルマブは、PD-L1とPD-1の結合を阻害することで、免疫細胞にかかったブレーキが解除され、T細胞が再び活性化してがん細胞を攻撃する。

ニボルマブ vs エベロリムス(2次治療)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 5, 2015

VOL. 373 NO. 19

Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

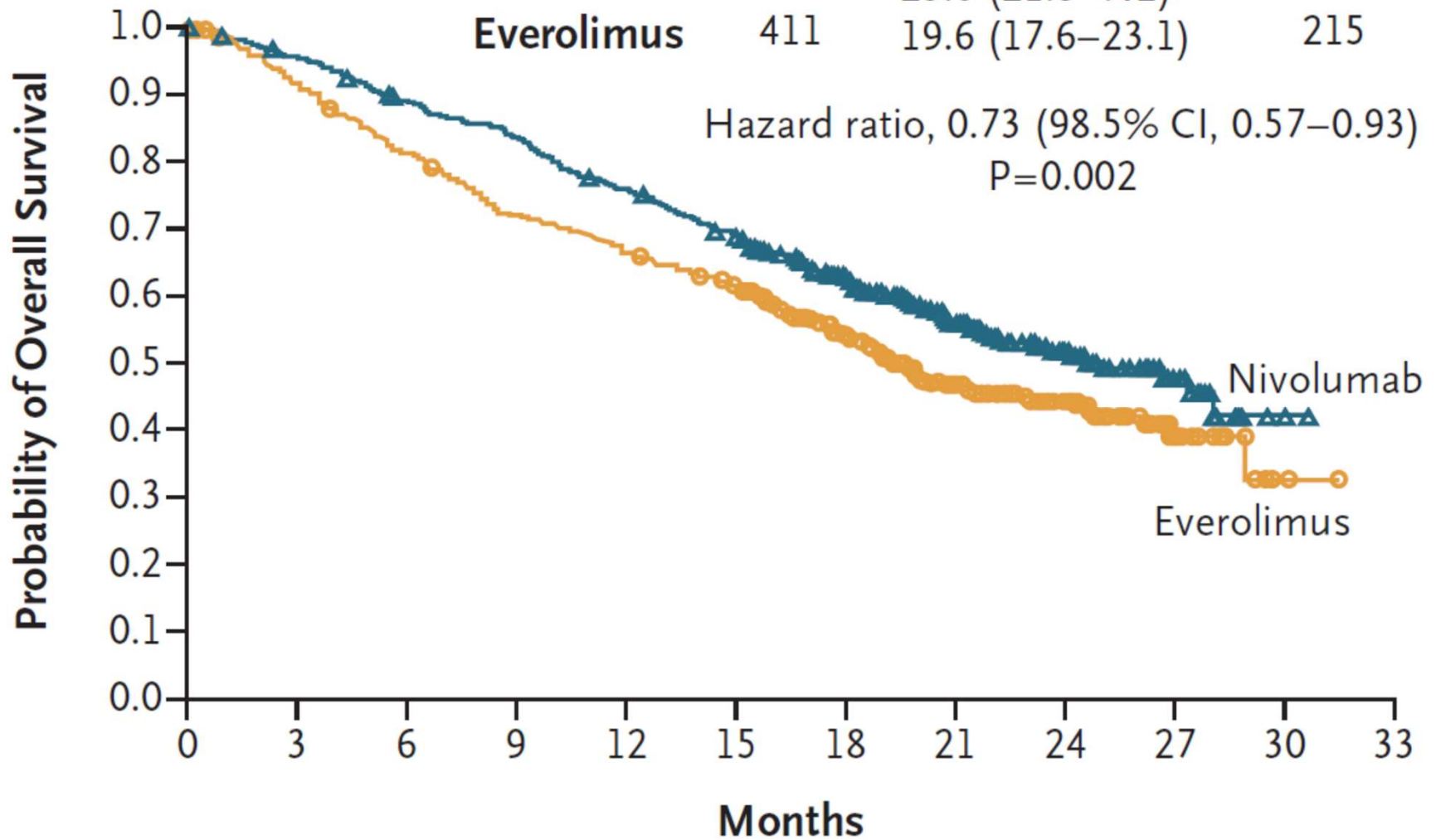
R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas, S.S. Tykodi, J.A. Sosman, G. Procopio, E.R. Plimack, D. Castellano, T.K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T.C. Gauler, T. Ueda, Y. Tomita, F.A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J.S. Simon, L.-A. Xu, I.M. Waxman, and P. Sharma, for the CheckMate 025 Investigators*

**転移性腎細胞がんに対してニボルマブが
有効であることを示した初めての報告**

生存期間

No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>	No. of Deaths
-----------------	---	---------------

Nivolumab	410	25.0 (21.8–NE)	183
Everolimus	411	19.6 (17.6–23.1)	215



No. at Risk

Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

1次治療

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 5, 2018

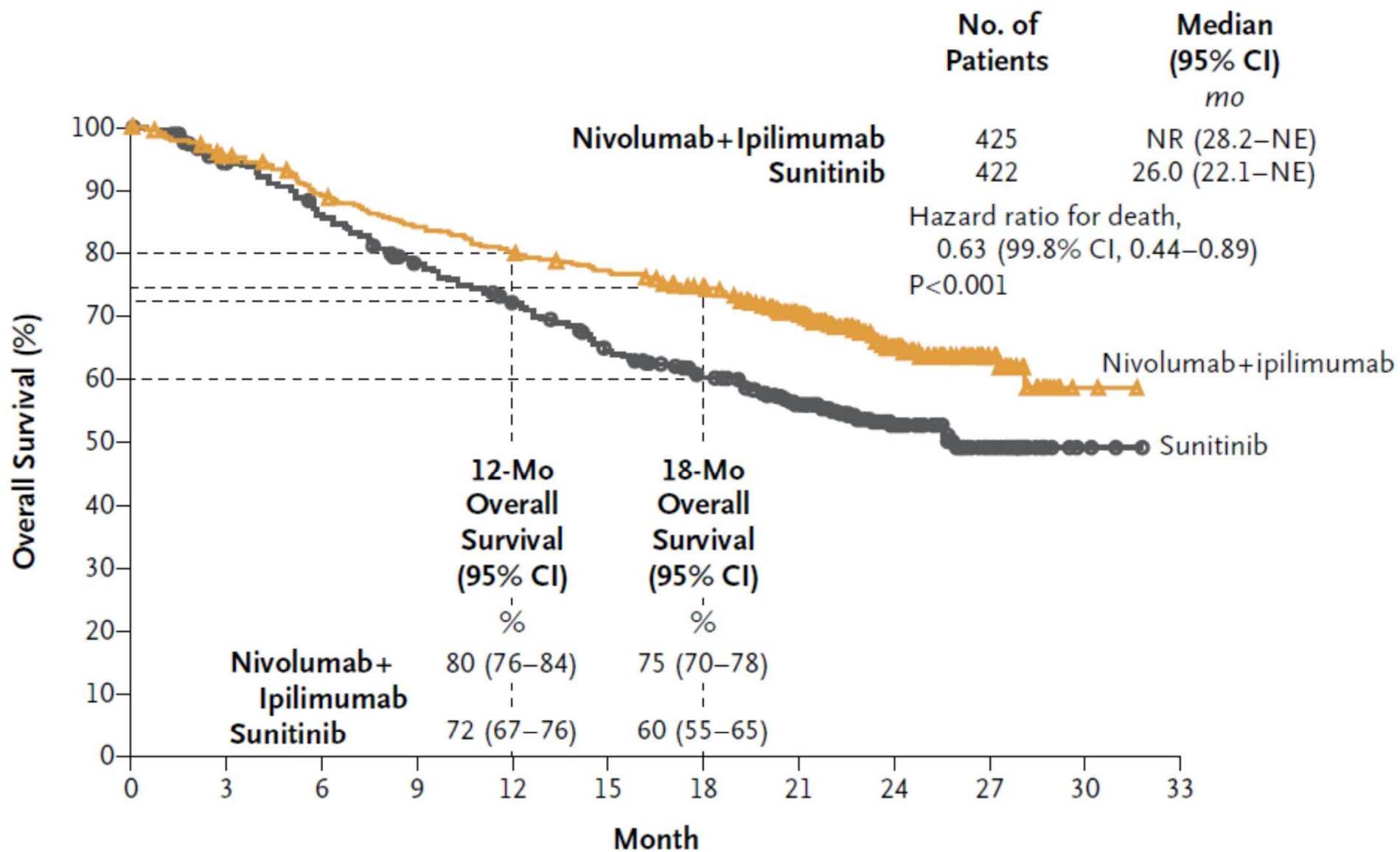
VOL. 378 NO. 14

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced
Renal-Cell Carcinoma

転移性腎細胞がん(未治療)に対して
ニボルマブ(PD-1抗体)+イピリムマブ(CTLA-4
抗体)がスニチニブより有効であることを示した

生存期間

A Overall Survival

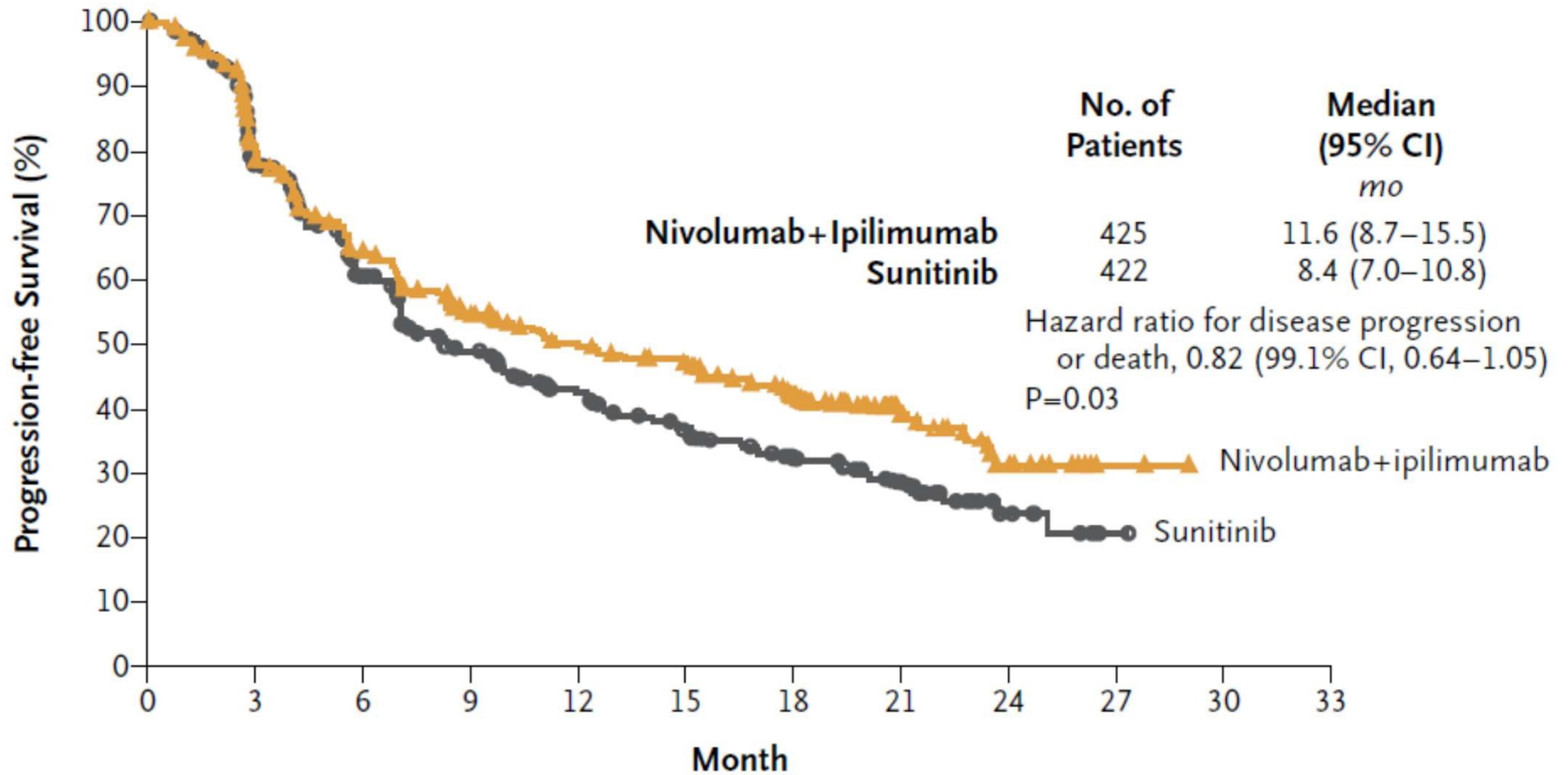


No. at Risk

Nivolumab+ipilimumab	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
Sunitinib	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

無増悪生存期間

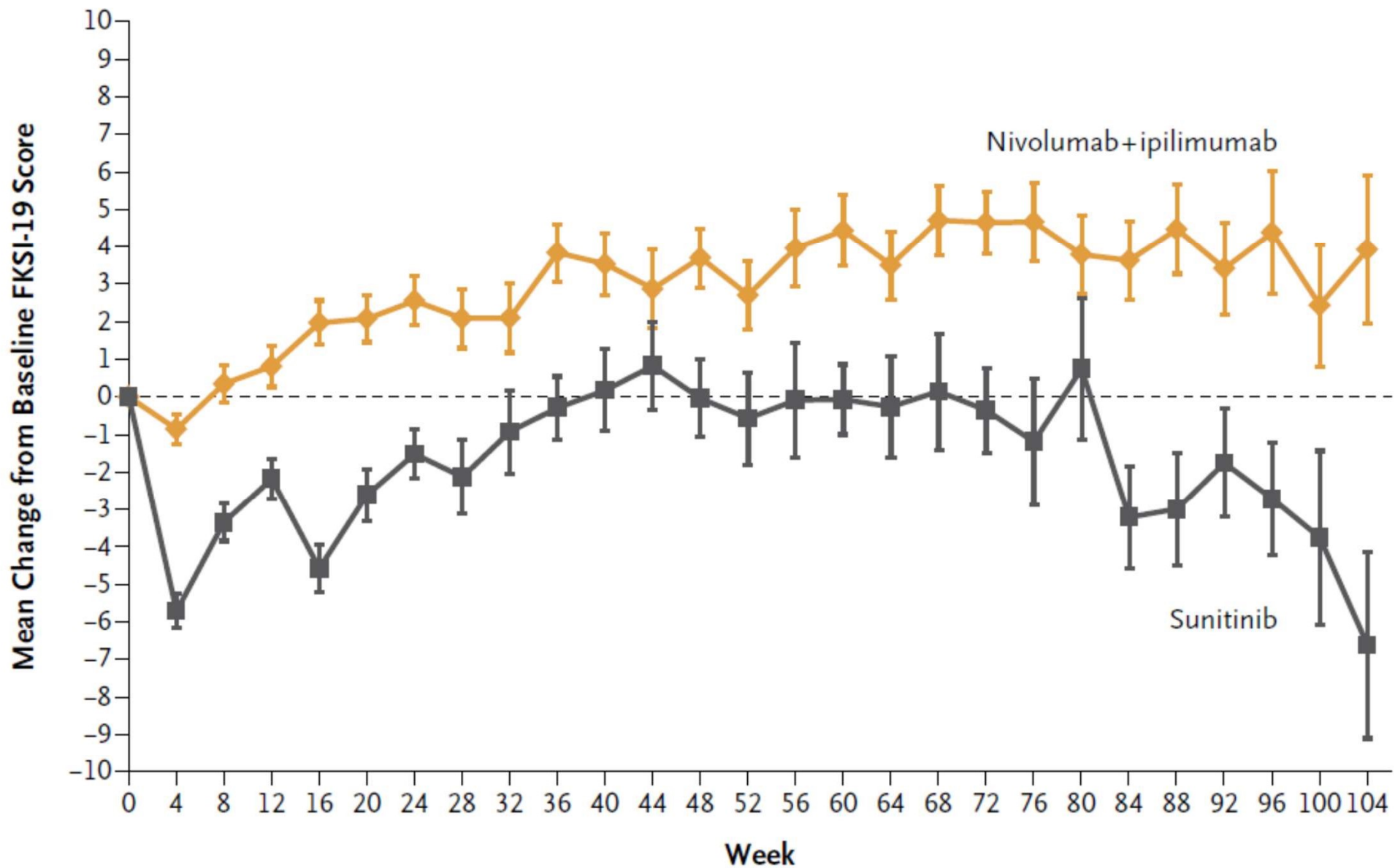
B Progression-free Survival



No. at Risk

Nivolumab+ipilimumab	425	304	233	187	163	149	118	46	17	3	0
Sunitinib	422	282	191	139	107	86	57	33	11	1	0

ニボルマブ+イピリムマブの方がQOLが良い



No. at Risk

Nivolumab+ipilimumab	425	347	281	239	212	180	166	152	143	139	125	108	76	44
Sunitinib	422	371	284	221	184	147	127	113	104	93	80	64	43	26

1次療法(10-TKIの登場)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

キートールダ®

Pembrolizumab plus Axitinib versus
Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 21, 2019

VOL. 380 NO. 12

バベンチオ®

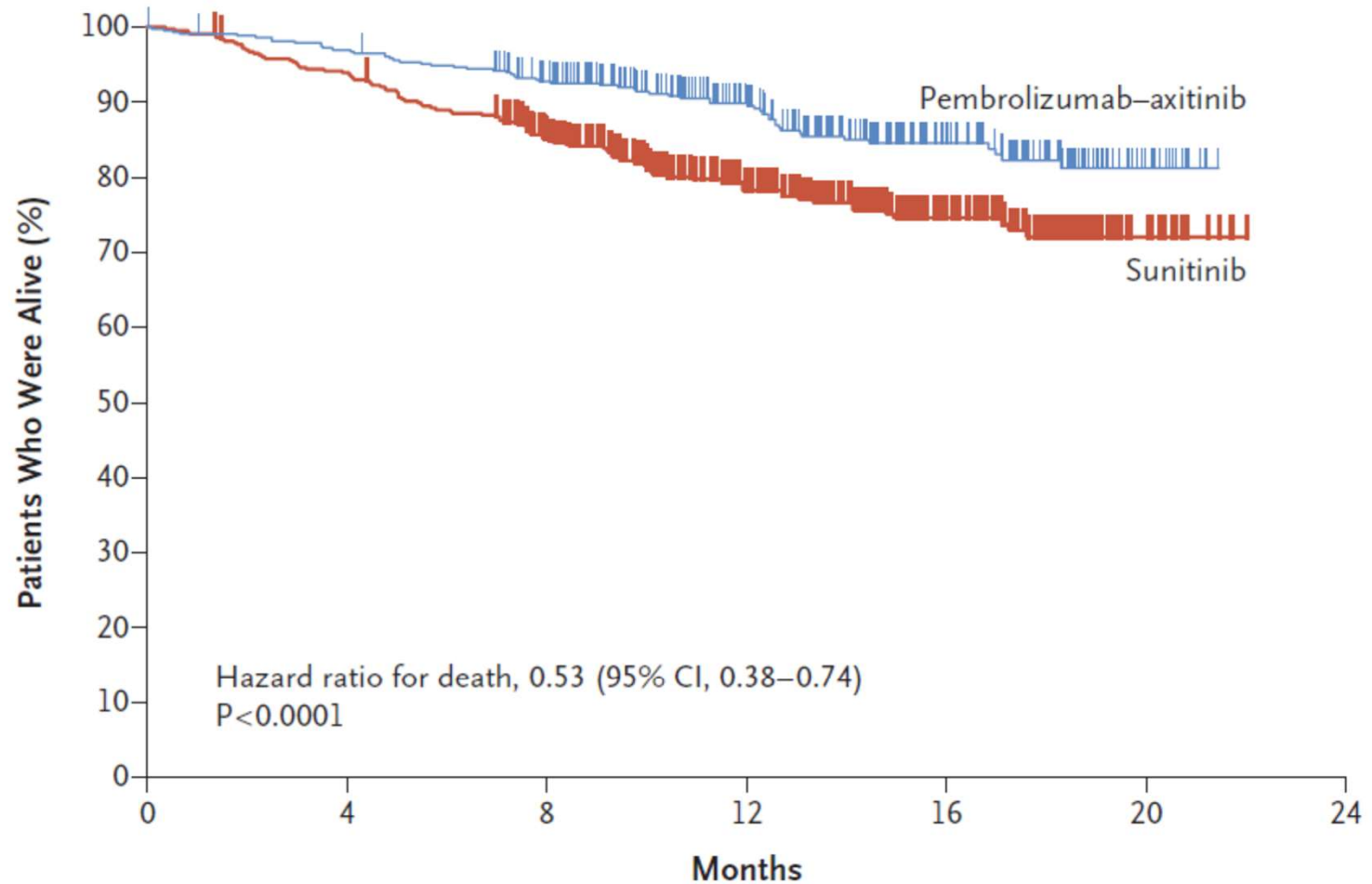
Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced
Renal-Cell Carcinoma

PD-1抗体

PD-L1抗体

全生存期間 (Pembrolizumab+Axitinib vs Sunitinib)

A Overall Survival



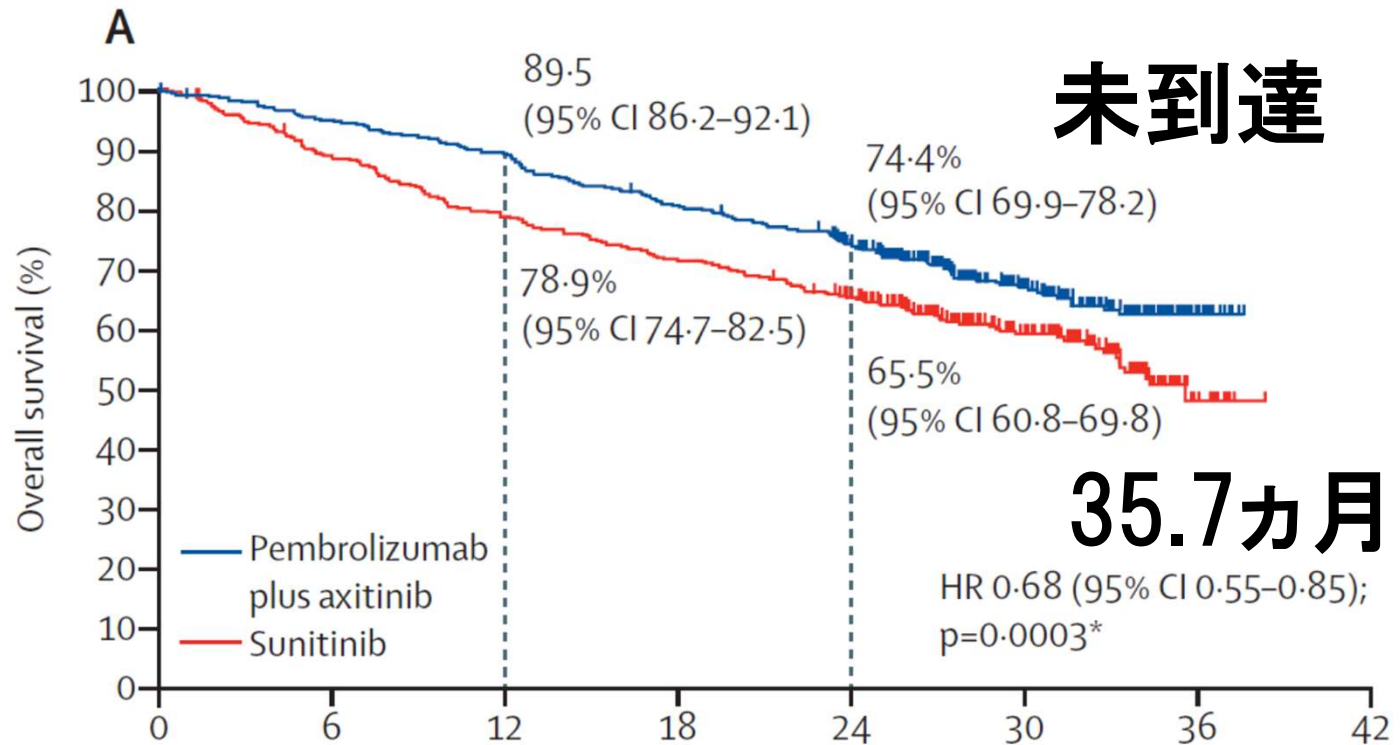
No. at Risk

Pembrolizumab-axitinib	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib	429	401	341	211	110	20	0

全生存期間

(Pembrolizumab+Axitinib vs Sunitinib)

經過觀察期間30.6ヵ月



	Number at risk (number censored)							
Pembrolizumab plus axitinib	432 (0)	408 (2)	385 (2)	346 (3)	305 (17)	163 (135)	23 (267)	0 (290)
Sunitinib	429 (0)	379 (3)	336 (3)	306 (3)	268 (14)	134 (129)	16 (235)	0 (251)

CRは9%、約60%に奏功(PR以上)

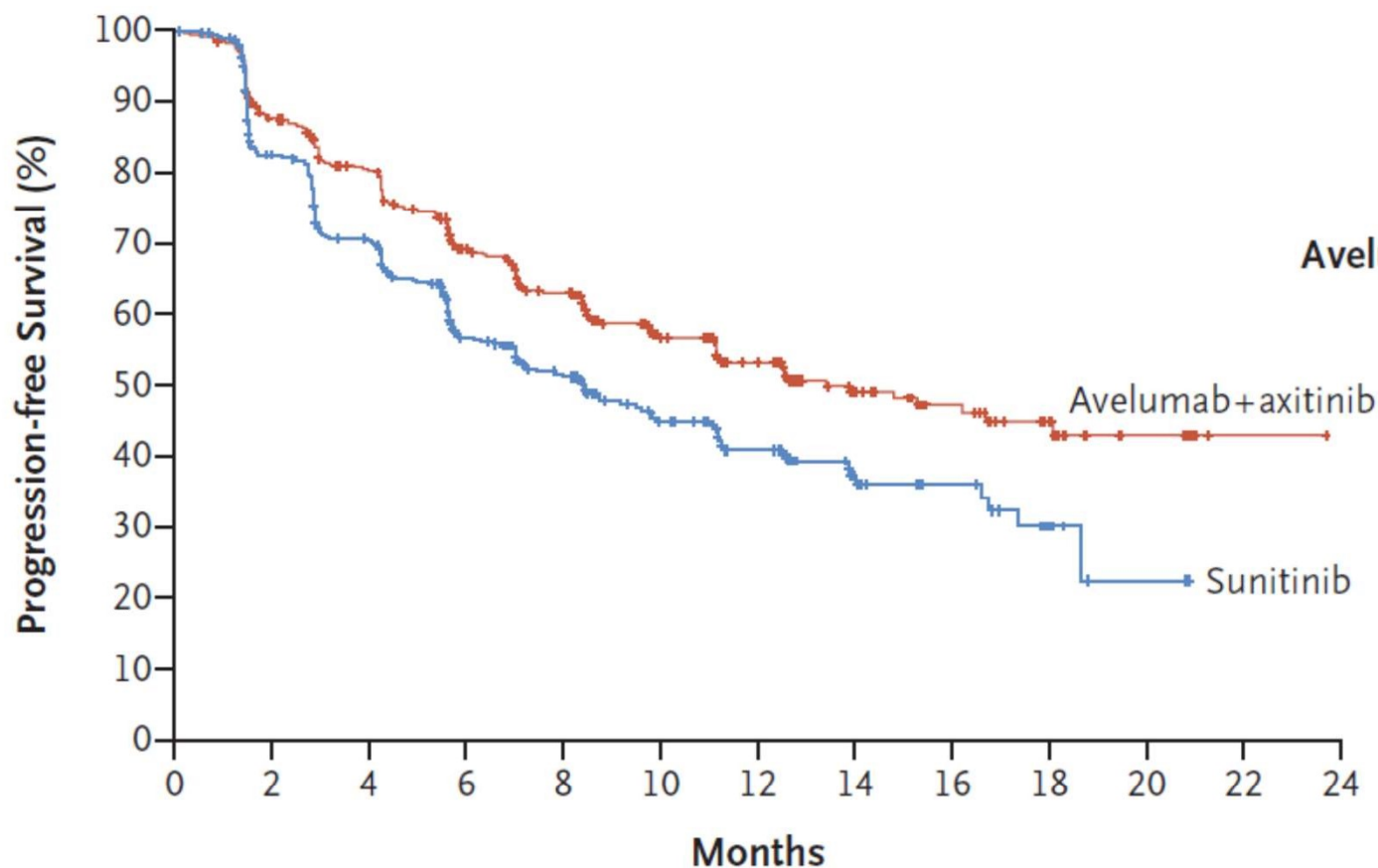
	Pembrolizumab plus axitinib group (n=432)	Sunitinib group (n=429)
Proportion of patients with confirmed objective response*	260 (60%, 55.4-64.8)	171 (40%, 35.2-44.7)
Best overall response		
Complete response	38 (9%)	13 (3%)
Partial response	222 (51%)	158 (37%)
Stable disease	100 (23%)	150 (35%)
Progressive disease	49 (11%)	74 (17%)
Not assessed†	16 (4%)	28 (7%)
Could not be evaluated‡	7 (2%)	6 (1%)

Data are n (% , 95% CI) or n (%). IMDC=International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. *CIs based on binomial exact method for binomial data. †No post-baseline assessment available for response evaluation. ‡Post-baseline assessments available; however, not evaluable (ie, all post-baseline assessments with insufficient data for assessment of response per RECIST version 1.1, or complete response, partial response, or stable disease less than 6 weeks from randomisation).

Nivo+Ipi: CR9%、41%に奏功(PR以上)

無増悪生存期間 (Avelumab+Axitinib vs Sunitinib)

B Overall Population



Median
Progression-free
Survival (95% CI)

mo

Avelumab+Axitinib 13.8 (11.1–NE)

Sunitinib 8.4 (6.9–11.1)

Stratified hazard ratio for
disease progression
or death, 0.69
(95% CI, 0.56–0.84)

P<0.001

No. at Risk

Avelumab+axitinib	442	364	321	250	193	127	94	57	42	24	8	1	0
Sunitinib	444	329	271	192	144	90	64	29	20	8	2	0	

*OSに関しては、まだ優越性が証明されていない

1次療法

ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med 2021;384:829-41.

DOI: 10.1056/NEJMoa2026982

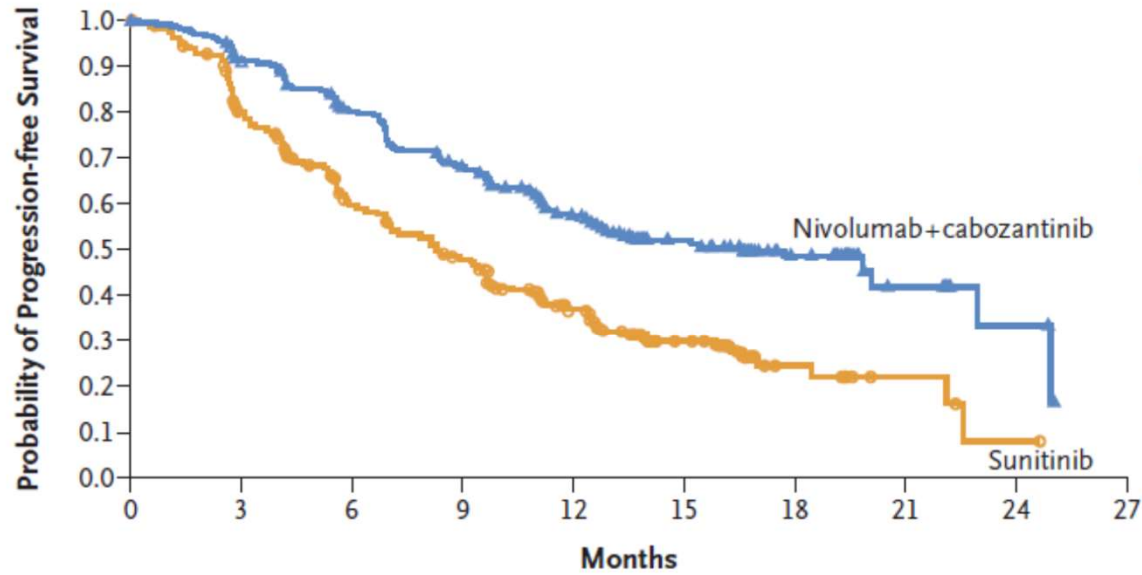
Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

**転移性腎細胞がん(未治療)に対して
ニボルマブ(PD-1抗体)＋カボザンチニブが
スニチニブより有効であることを示した**

本邦では2021年8月25日に承認

無増悪生存期間

A Progression-free Survival



	No. of Patients	Median (95% CI) mo
Nivolumab+ Cabozantinib	323	16.6 (12.5–24.9)
Sunitinib	328	8.3 (7.0–9.7)

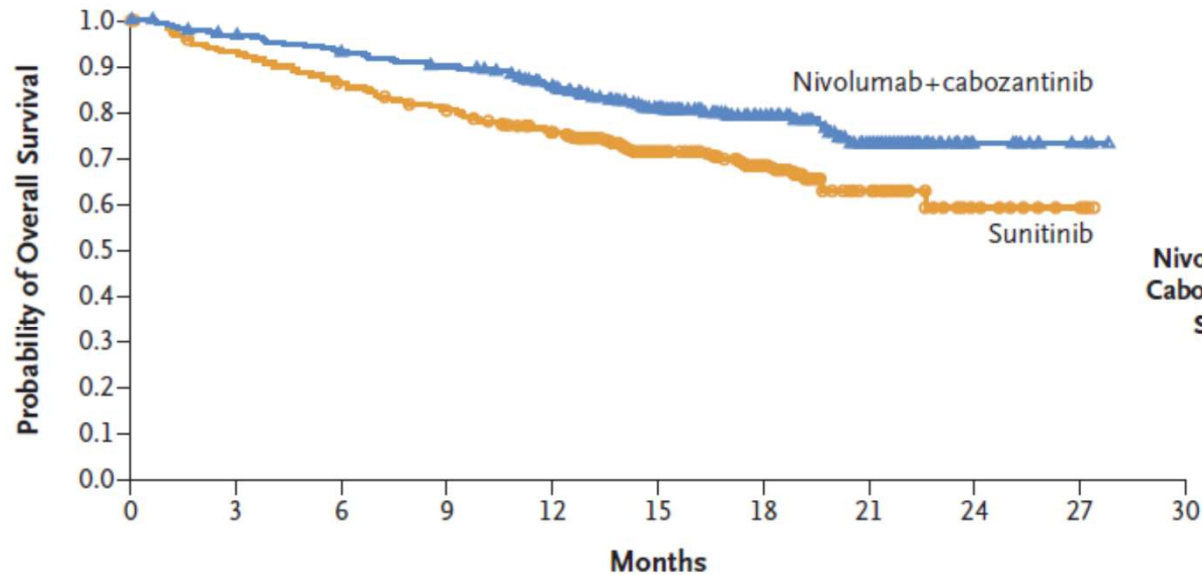
Hazard ratio for disease progression or death, 0.51 (95% CI, 0.41–0.64)
P<0.001

No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab+cabozantinib	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
Sunitinib	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

全生存期間

B Overall Survival



	No. of Patients	Median (95% CI) mo
Nivolumab+ Cabozantinib	323	NR (NE)
Sunitinib	328	NR (22.6–NE)

Hazard ratio for death, 0.60 (98.89% CI, 0.40–0.89)
P=0.001

No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab+cabozantinib	323	308	295	283	259	184	106	55	11	3	0
Sunitinib	328	296	273	253	223	154	83	36	10	3	0

CRは8%、55%に奏功(PR以上)

Table 2. Objective Response (Intention-to-Treat Population).*

Variable	Nivolumab plus Cabozantinib (N=323)	Sunitinib (N=328)
Confirmed objective response — % (95% CI)†	55.7 (50.1–61.2)	27.1 (22.4–32.3)
Confirmed best overall response — no. (%)		
Complete response	26 (8.0)	15 (4.6)
Partial response	154 (47.7)	74 (22.6)
Stable disease	104 (32.2)	138 (42.1)
Progressive disease	18 (5.6)	45 (13.7)
Unable to determine or not reported	21 (6.5)	56 (17.1)
Median time to response (interquartile range) — mo‡§	2.8 (2.8–4.2)	4.2 (2.8–6.9)
Median duration of response (95% CI) — mo‡¶	20.2 (17.3–NE)	11.5 (8.3–18.4)

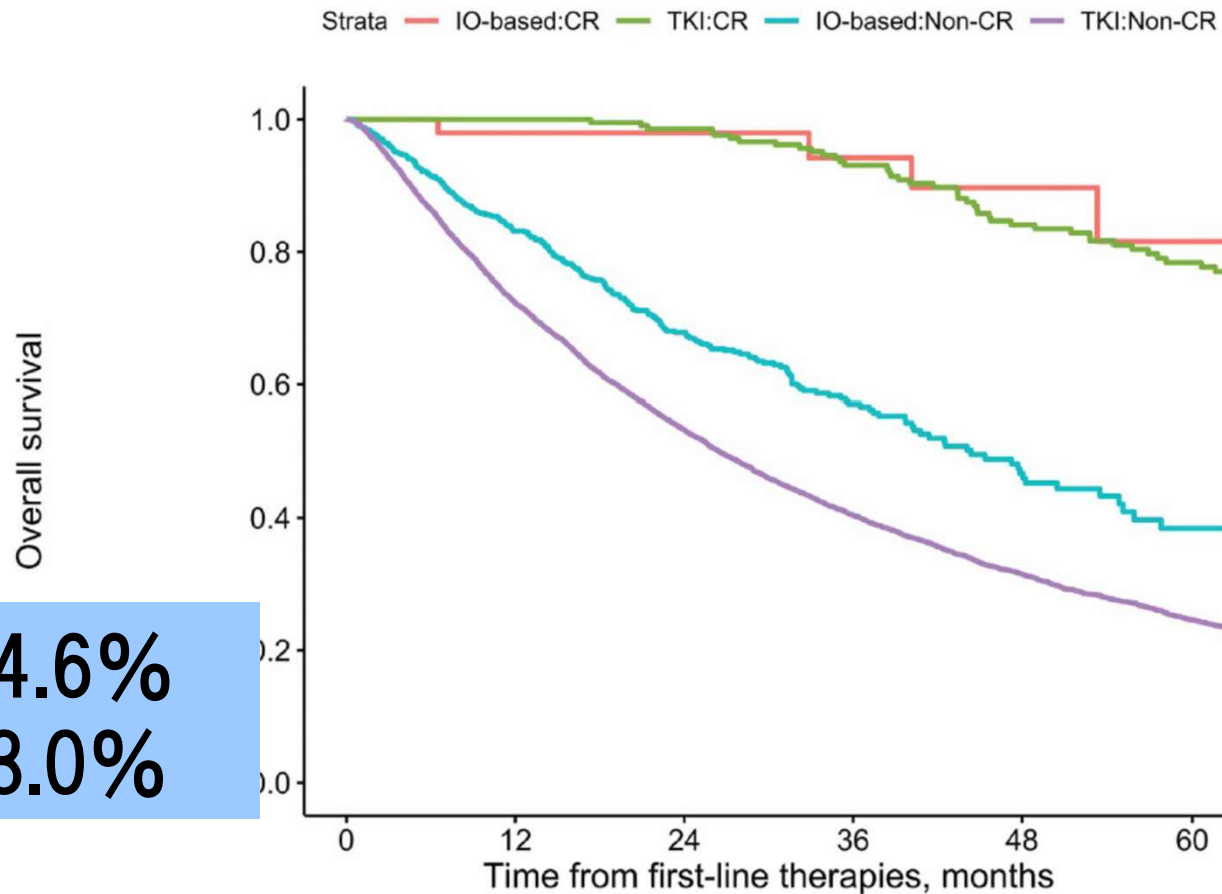
Nivo+Ipi: CR9%、41%に奏功(PR以上)

Pem+Avi: CR5.8%、59%に奏功(PR以上)

1次療法 (IO-IO、IO-TKI) のまとめ

試験	CheckMate214	Keynote426	Javelin101	CheckMate 9ER	CLEAR
薬剤	Ipi+Nivo Sunitinib	Pem+Axi Sunitinib	Ave+Axi Sunitinib	Nivo+Cabo Sunitinib	Pem+Lenv avelolimus
OS(月)	未到達 38.4	45.7 40.1	未到達 37.8	未到達 29.5	未到達 未到達
PFS (月)	12.2 12.3	15.7 11.1	13.9 8.5	17.0 8.3	23.9 9.2
奏功率 (%)	39 32	60 40	59 32	55 28	71 36
CR(%)	10.7 2.6	10 3	3.8 2.0	12 5	16.1 4.2

実臨床では臨床試験ほどCRは多くない



IO製剤:CR 4.6%
TKI :CR 3.0%

Number at risk

Strata	0	12	24	36	48	60
IO-based:CR	52	43	38	24	15	8
TKI:CR	223	219	206	175	143	117
IO-based:Non-CR	1067	632	318	139	65	26
TKI:Non-CR	7309	5011	3400	2231	1468	940

Time from first-line therapies, months

現在使用できる治療薬①(2022/8)

■免疫療法

- IFN- α 、IL-2

- ニボルバブ(オプジーボ[®])(2016年8月適応追加)

- イピリムマブ(ヤーボイ[®])(2018年8月適応追加)

- ペムプロリズマブ(キイトルーダ[®])(2019年2月)

- アベルマブ(ベバンチオ[®])(2019年12月)

■血管新生阻害剤(チロシンキナーゼ阻害薬)

- ソラフェニブ(ネクサバル[®])(2008年4月発売)

- スニチニブ(スーテント[®])(2008年6月発売)

- アキシチニブ(インライタ[®])(2012年9月発売)

- パゾパニブ(ヴォトリエント[®])(2014年3月適応追加)

現在使用できる治療薬②(2022/8)

■mTOR阻害薬

- テムシロリムス(トーリセル[®])(2010年9月発売)
- エベロリムス(アフィニトール[®])(2010年1月発売)

CQ 3

進行腎癌に対する 一次分子標的治療は 何が推奨されるか？

IMDC分類favorable riskの淡明細胞型腎細胞癌については、スニチニブ、パゾパニブが推奨される。

推奨グレード **B**

IMDC分類intermediate risk, poor riskの淡明細胞型腎細胞癌については、カボザンチニブが推奨される。

推奨グレード **B**

IMDC分類intermediate riskの淡明細胞型腎細胞癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬やカボザンチニブが使用しにくい状況ではスニチニブ、パゾパニブが推奨される。

推奨グレード **C1**

IMDC分類poor riskの淡明細胞型腎細胞癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬やカボザンチニブが使用しにくい状況ではスニチニブ、テムシロリムスが推奨される。

推奨グレード **C1**

CQ**4**

二次薬物療法としての 分子標的治療は何が推奨されるか？

サイトカイン療法あるいは分子標的治療に抵抗性となった進行腎癌に対するアキシチニブを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。

推奨グレード **A**

サイトカイン療法あるいは分子標的治療に抵抗性となった進行腎癌に対して、アキシチニブが使用しにくい状況ではソラフェニブも推奨される。

推奨グレード **C1**

サイトカイン療法に抵抗性となった進行腎癌に対するスニチニブあるいはパゾパニブを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。

推奨グレード **B**

チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性となった進行腎癌に対して、カボザンチニブが使用しにくい状況では、エベロリムスを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。

推奨グレード **C1**

チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性となった進行腎癌に対するカボザンチニブを用いた分子標的治療は無増悪生存期間および全生存期間の延長が期待でき、推奨される。

推奨グレード **A**

CQ

6

進行腎癌に対する免疫療法は
推奨されるか？

IMDC分類intermediate risk, poor riskの淡明細胞型腎細胞癌に対するイピリムマブとニボルマブの併用療法は、一次治療として推奨される。

推奨グレード **A**

進行腎癌に対するペムブロリズマブとアキシチニブの併用療法は、一次治療として推奨される。

推奨グレード **A**

進行腎癌に対するアベルマブとアキシチニブの併用療法は、一次治療として推奨される。

推奨グレード **B**

進行腎癌に対するニボルマブとカボザンチニブの併用療法は、一次治療として推奨される。

推奨グレード **A**

進行腎癌に対するペムブロリズマブとレンバチニブの併用療法は、一次治療として推奨される。

推奨グレード **A**

進行腎癌に対するニボルマブは、血管新生阻害薬による治療後の二次治療（以降）として推奨される。

推奨グレード **A**

進行腎癌に対するサイトカインを用いた一次治療は、患者を選択して施行することが推奨される。

推奨グレード **C1**

2022年追加

2022年追加

進行腎癌に対する薬物療法の選択基準 (腎癌診療ガイドライン2017年版)

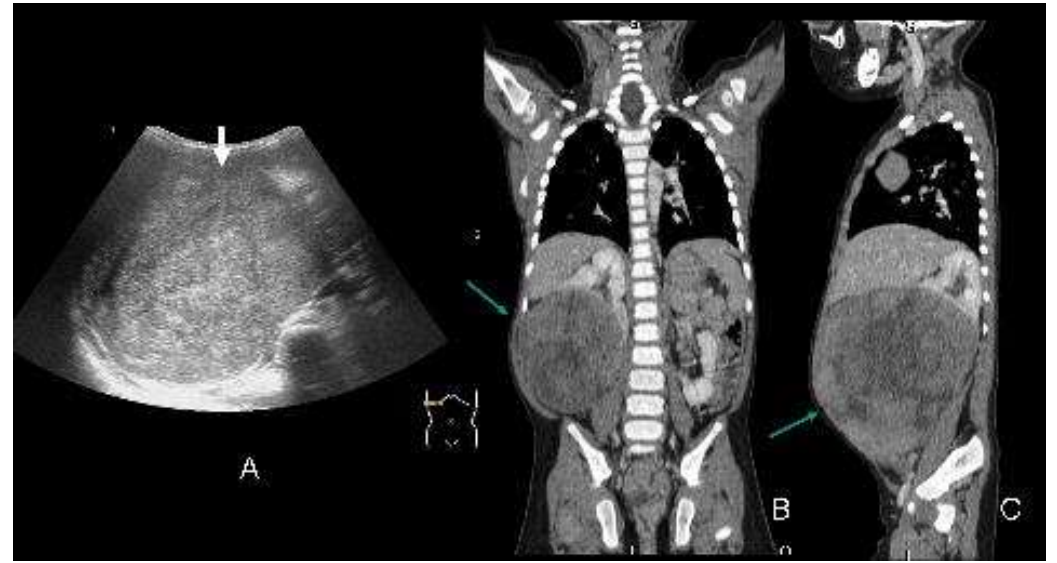
	分類	推奨治療薬*
一次療法	淡明細胞型腎細胞癌(低/中リスク)	SUN、PAZ(SOR、IFN- α 、低用量IL-2)
	淡明細胞型腎細胞癌(高リスク)	SUN、TEM
	非淡明細胞型腎細胞癌	SUN、TEM
二次療法	チロシンキナーゼ阻害薬後	AXI、NIV(EVE、SOR)
	サイトカイン療法後	AXI、SOR(SUN、PAZ)
	mTOR阻害薬後	臨床試験等
三次療法	チロシンキナーゼ阻害薬2剤後	NIV(EVE)
	チロシンキナーゼ阻害薬/mTOR阻害薬後	SOR,AXI(SUN、PAZ)
	その他	臨床試験等

SUN:スニチニブ、PAZ:パゾパニブ、SOR:ソラフェニブ、TEM:テムシロリムス
EVE:エベロリムス、NIV:ニボルバブ

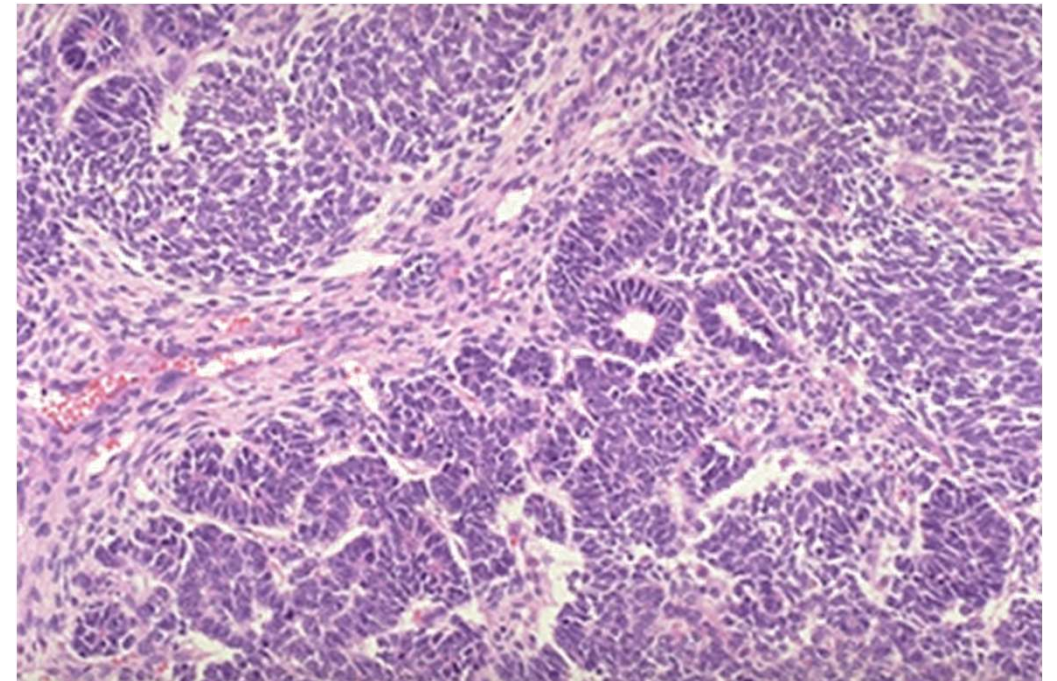
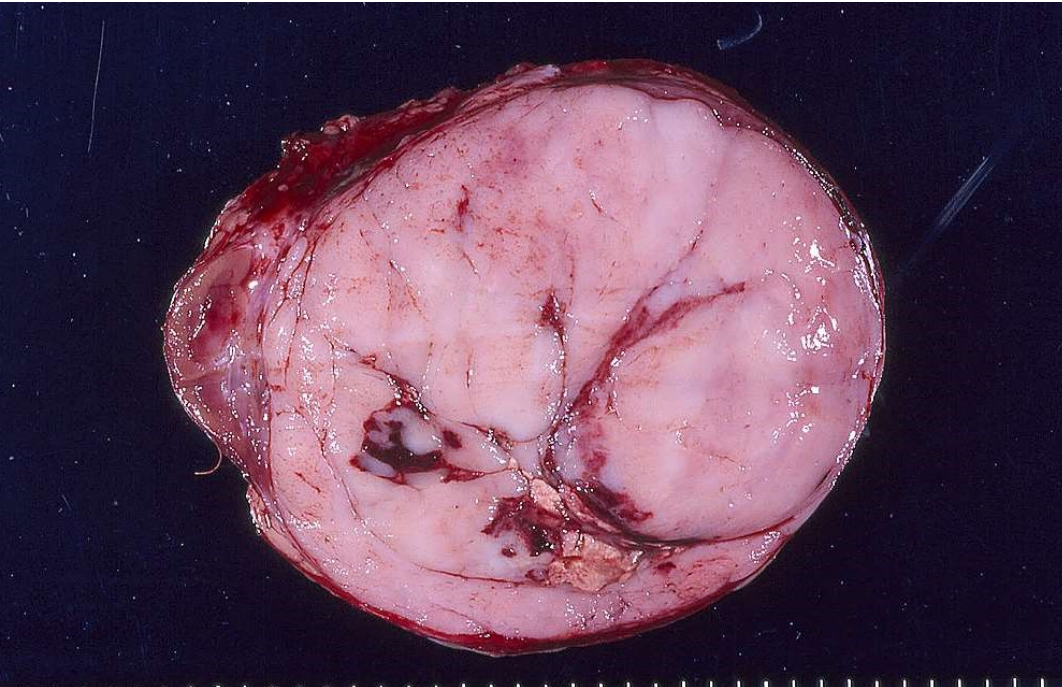
表 進行腎癌に対する薬物療法の選択基準

分子標的薬単独が影を潜め、免疫チェックポイント阻害剤-分子標的薬併用が主流になっている

	分類	推奨治療薬
一次治療	淡明細胞型腎細胞癌 (低リスク)	ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用, ニボルマブ+カボザンチニブ併用, ペムブロリズマブ+レンパチニブ併用 アベルマブ+アキシチニブ併用, スニチニブ, パゾパニブ (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)
	淡明細胞型腎細胞癌 (中リスク)	イピリムマブ+ニボルマブ併用, ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用, ニボルマブ+カボザンチニブ併用, ペムブロリズマブ+レンパチニブ併用 アベルマブ+アキシチニブ併用, カボザンチニブ スニチニブ, パゾパニブ (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)
	淡明細胞型腎細胞癌 (高リスク)	イピリムマブ+ニボルマブ併用, ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用, ニボルマブ+カボザンチニブ併用, ペムブロリズマブ+レンパチニブ併用 アベルマブ+アキシチニブ併用, カボザンチニブ (スニチニブ, テムシロリムス)
	非淡明細胞癌	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	ニボルマブ, カボザンチニブ, アキシチニブ (エベロリムス, ソラフェニブ)
	サイトカイン療法後	アキシチニブ, ソラフェニブ (スニチニブ, パゾパニブ)
	mTOR 阻害薬後	臨床試験等
三次治療	チロシンキナーゼ阻害薬 2 剤後	ニボルマブ, カボザンチニブ (エベロリムス)
	チロシンキナーゼ阻害薬 / mTOR 阻害薬後	ソラフェニブ, アキシチニブ (スニチニブ, パゾパニブ)
	その他	臨床試験等



Wilms 腫瘍



Wilms 腫瘍

- Wilms腫瘍は小児悪性腫瘍の約5%を占め神経芽細胞腫につぐ
- 好発年齢: 2歳までに半数、5歳までに90%が診断される
 - ・ 成人例もまれに報告されている。
 - ・ 男女に発生頻度の差はほとんどない。
 - ・ 両側例は5%前後に認められる。

小児癌 疾患別登録(1969-1984)

急性リンパ性白血病	26.6%
急性骨髄性白血病	11.7%
神経芽細胞腫	9.4%
網膜芽細胞腫	7.5%
Wilms腫瘍	4.3%
肝芽腫	2.2%

発生病理

- 糸球体, 尿細管は中胚葉由来の後腎胚種質 (metanephric blastema)から形成される
- Wilms腫瘍はこの分化段階の種々の細胞から発生
- その結果, 後腎胚種質に類似した組織, 上皮様細胞
および間葉系細胞が混在することが多い
- Wilms腫瘍ではnephrogenic restとよばれる異常遺残腎芽細胞の巣状結節の一部が, 前駆病変ではないかと推測されている

腎芽腫(Wilms腫瘍)の組織分類

1. 腎芽型(小巢亜型, 大巢亜型, 複合亜型)
 2. 上皮型
 3. 間葉型
 4. その他(不全亜型)
 - a. 腎明細胞肉腫
 - b. 腎横紋筋肉腫様腫瘍
 - c. その他(中胚葉性腎腫など)
- (日本病理学会小児腫瘍委員会, 1989).

臨床的には核の退形成(異型)を基にした favorable histology(FH)グループと unfavorable histology(UH)グループに分類される

■ Unfavorable histology(UH)

A. anaplasia (退形成):

1. 3倍以上の大きさの核
2. クロマチン量が多い
3. 異常な核分裂像

B. 腎明細胞肉腫 Clear cell sarcoma of the kidney

C. 腎横紋筋肉腫様腫瘍 Malignant rhabdoid Tumor of the kidney

■ Favorable histology(FH)

A. anaplasia (退形成)を有しない

B. 先天性間葉芽腎腫 Congenital mesoblastic nephroma (CMN)

危険因子および成因

- Wilms腫瘍の一部では第11染色体短腕に位置するWT1遺伝子(11p13)あるいはWT2遺伝子(11p15.3)の異常が指摘されている
- Denys-Drash症候群(DDS): 仮性半陰陽 (male pseudohermaphroditism), renal mesangial sclerosis, Wilms腫瘍(WT1遺伝子の異常)
- WAGR症候群(Wilms腫瘍、無虹彩症: aniridia, 尿路性器奇形: genito-urinary malformation, 精神遅滞: mental retardation)
- Beckwith-Wiedemann症候群 (BWS)
(巨大児、巨舌、臍異常を三大症状とする)

臨床症状と所見

- 腹部腫瘍が受珍の契機となることが多い
(3/4以上の症例)
 - 触診上、表面平滑・硬い腫瘍(90%以上)
 - 通常、腫瘍は正中を越えない
- 腹痛(全体の25%)
- 非特異的な消化器症状
- 高血圧(レニン活性上昇), 肉限的血尿, 発熱など
(20-25%の症例)
- 腎静脈あるいは下大静脈に腫瘍血栓が存在する
- ときに精索静脈瘤を認めることがある

合併奇形

- Wilms腫瘍は種々の奇形を合併
- 無虹彩症: 小児の1%
- 片側肥大: 3%
- Beckwith Wiedemann症候群: Wilms腫瘍の1%
内臓肥大(副腎, 腎, 肝, 脾など), 半身肥大,
臍帯ヘルニア, 巨舌症など
- 尿路性器の異常(尿道下裂, 停留精巣, 腎低形成、嚢胞性疾患など): Wilms腫瘍の4%

**無虹彩症、片側肥大およびBWSの子供に対しては、
3-4ヶ月毎の腎エコーが推奨されている**

進展経路

- 初診時転移: 10%程度
- 臨床的な転移部位: 肺, 肝が多い.
- 腎静脈あるいは下大静脈に腫瘍血栓
- 所属リンパ節転移は重要な予後因子
-全体の20%

診断 (1)

画像診断法

腹部超音波断層法, CT, MRIが画像診断法の中心

A. 腹部超音波断層法

- 小児腹部腫瘍の鑑別診断に用いる第一選択
- 壊死, 嚢胞, 嚢胞内出血により
不均一な内部エコー
- 腎静脈・下大静脈腫瘍血栓の有無
- 対側腎の状態も検索

診断 (2)

B. CT: 内部が不均一な腫瘍

造影剤による増強効果ある腫瘍壁が認められる

C. MRI: 種々の信号強度域が混在した像

D. その他の画像診断

1) 排泄性尿路造影: 腎盂、腎杯の変形、拡大
エコーの普及によりその臨床的価値は低下

2) 血管造影: 侵襲性の問題あり

適応: 両側腫瘍で腎部分切除術など限られた症例

3) 肺X-P, CT: 肺転移の頻度が高いことから肺の転移巣
検索が必須

病期分類

(日本小児外科悪性腫瘍委員会)

Stage I	腎に限局
Stage II	腎周囲に限局
Stage III	腹腔内の隣接臓器に限局
Stage IV	遠隔転移
Stage V	両側性Wilms腫瘍

National Wilms Tumor Study (NWT5-5)

Stage I 腎に限局

Stage II 腎外(腎被膜外、腎外血管、腫瘍血栓)へ浸潤していたが完全に摘出、または生検の既往、あるいは腹部に限局した腫瘍の散布、摘除組織断端に残存腫瘍なし

Stage III 腹部に限局した残存腫瘍がある

- 1) 腎茎部、傍大動脈あるいはそれより近位のリンパ節転移を生検で確認
- 2) 腫瘍の広範囲な腹腔内散布、腹腔内への浸潤
- 3) 腹膜への散布
- 4) 摘除組織断端を超えた浸潤
- 5) 周囲臓器への浸潤のため完全摘除不能

Stage IV 肺、肝、骨、脳への血行性転移

Stage V 両側性腫瘍

治療方針の決定

- 病期
 - 病理組織診断
- 確定が重要
- favorable histology (FH)
 - unfavorable histology (UH)
- ◆ 治療: 原則として腎摘除術
- 以下の症例に対しては術前化学療法が推奨
- 両側腫瘍
 - 摘出不能 (at surgical exploration)
 - 肝静脈を超える下大静脈腫瘍塞栓

治療プロトコール (NWTS-5)

病期/組織	放射線療法	化学療法
Stage I, II FH	なし	EE-4A: AMD, VCR (18 wk)
Stage I, anaplasia		(dactinomycin) (vincristine)
Stage III, IV, FH	10.8 Gy	DD-4A: AMD, VCR, DOX
Stage II-IV, Focal anaplasia		(24wk) (Doxorubicin)
Stage II-IV, Diffuse anaplasia	あり	Regimen I: AMD, VCR, DOX , CPM, etoposide
Stage I-VI, CCSK		(Cyclophosphamide)
Stage I-VI, RTK	あり	Regimen RTK: carboplatin, CPM, etoposide

治療成績 (NWTS III)

Stage	組織	4年生存率 (%)
I	Favorable	97
II	Favorable	92
III	Favorable	84
IV	Favorable	83
I-III	Unfavorable	68
IV	Unfavorable	55
Clear cell sarcoma		75
Rhabdoid sarcoma		26

鑑別診断

■ 腹部腫瘍: 水腎症、嚢胞性疾患

特に神経芽細胞種が重要

- ✓ 神経芽細胞種は原則的には腎外から発生
画像診断が有用（稀に腎内発生もあり）

◆ 神経芽細胞種の特徴（Wilms腫瘍と比較して）

- A. 年齢が低い
- B. 腫瘍が腹部正中を越える
- C. 転移を起こしやすい
- D. 画像上: 石灰化が多い
- E. 尿中VMA（バニルルマンデル酸）,HVA,カテコールアミンを産生