

補 足

『腎癌診療ガイドライン 2017 年版』について、下記内容で小改訂を行いましたので、お知らせいたします。

2019 年 5 月

株式会社メディカルレビュー社

記

●p. 6 表 進行腎癌に対する薬物療法の選択基準

旧

	分類	推奨治療薬*
一次治療	<u>淡明細胞型腎細胞癌（低／中リスク）</u>	<u>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）</u>
	淡明細胞型腎細胞癌（高リスク）	<u>スニチニブ, テムシロリムス</u>
	非淡明細胞型腎細胞癌	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	アキシチニブ, ニボルマブ（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（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

*：（ ）内の薬剤は、標準的推奨薬の投与が適さない場合の代替治療薬

新

	分類	推奨治療薬*
一次治療	淡明細胞型腎細胞癌（低リスク）	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，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（スニチニブ，テムシロリムス）
	非淡明細胞型腎細胞癌	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	アキシチニブ，ニボルマブ（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（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

*：（ ）内の薬剤は，標準的推奨薬の投与が適さない場合の代替治療薬

リスク分類は IMDC 分類による

●p. 51 CA

旧	現時点では、サイトカイン療法時代に証明された転移性腎癌に対する腎摘除術の有用性を否定するレベルの高いエビデンスは存在しない。また、分子標的薬を用いた前向き試験の結果はいまだ出ていない。後ろ向き解析の結果からは、poor risk 患者や performance status 不良患者等、予後不良と考えられる患者に対する腎摘除術の施行は慎重に検討されるべきである。【推奨グレード B】
新	<p>Poor risk 患者や performance status 不良患者等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】</p> <p>全身状態良好で転移巣の腫瘍量が少ない等の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切除について、患者毎に考慮されるべきである。【推奨グレード C1】</p>

●p. 51～53 解説

全文を下記に変更

	<p>転移性淡明細胞型腎細胞癌に対する腎摘除術に関連して、2つの RCT (CARMENA 試験¹⁾ および SURTIME 試験²⁾) の結果が報告された。</p> <p>CARMENA 試験¹⁾は即時腎摘除術の有用性について、腎摘除術後にスニチニブを投与する群(標準治療群)に対し、腎摘除術を施行せずスニチニブ単独治療を行う群(試験治療群)の非劣性を検証する RCT である¹⁾。この試験は、主治医が腎摘除術可能と判断した転移性淡明細胞型腎細胞癌 576 例を対象とし、地域、Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 予後スコアを層別因子として 1 : 1 に無作為割り付けし、全生存期間を主要エンドポイントとして計画された。患者集積の困難さもあり、2 回目の中間解析結果 (450 例) をもって試験終了となったが、全生存期間の中央値 (ITT 解析) は試験治療群 (224 例) で 18.4 カ月、標準治療群 (226 例) で 13.9 カ月であり、試験治療群の非劣性 (ハザード比 : 0.89, 95%CI : 0.71~1.10, 非劣性の 95%CI 上限 ≤ 1.20) が示された。</p> <p>SURTIME 試験²⁾は待機的腎摘除術の有用性について、腎摘除術後にスニチニブを投与 (即時腎摘除) する群に対し、スニチニブ投与後に腎摘除術を施行 (待機的腎摘除) する群の優越性を検証する RCT である。この試験は、Culp らの報告した 7 つの予後不良因子³⁾ (LDH 基準値上限の 1.5 倍以上、アルブミンが CTCAE の Grade 2 以上、腫瘍随伴症状、肝転移、後腹膜リンパ節転移、横隔膜上リンパ節転移、T3 以上) のうち 3 つ以下を満たす転移性淡明細胞型腎細胞癌 458 例を対象とし、無増悪生存期間を主要エンドポイントとして計画された。患者集積の困難さから目標登録数が 98 例に、主要エンドポイントが 28 週目の無増悪生存率に変更された。総登録 99 例での ITT 解析で 28 週目の無増悪生存率は即時腎摘除群 (50 例) で 42%、待機的腎摘除群 (49 例) で 43%であり、統計的な有意差は認めなかった (p=0.61)。副次的エンドポイントである全生存期間中央値では待機的腎摘除群が 32.4 カ月と即時腎摘除群の 15.0 カ月よりも長い結果であった (ハザード比 : 0.57, 95%CI : 0.34~0.95, p=0.03)。周術期合併症の頻度は 2 群間に差がなかった (即時腎摘除群 : 52.2%、待機的腎摘除群 : 52.9%)。</p> <p>CARMENA 試験は対象として 40%以上の患者が MSKCC 分類 poor risk 群に属しており、転移巣の腫瘍量が多い比較的予後不良の患者群を対象としていることもあり、必ずしも腎摘除術の恩恵を期待できる患者群を対象とした試験ではない。SURTIME 試験は不十分な患者数での探索的な試験結果であり、これらの報告の解釈には注意が必要である。</p> <p>転移性淡明細胞型腎細胞癌の即時腎摘除術に関して、即時腎摘除術に対してスニチニブ投薬を優先する治療の非劣性が CARMENA 試験にて示され、待機的腎摘除術の安全性が SURTIME 試験にて確認されたことから、予後因子 (全身状態、腫瘍随伴症状、栄養状態、貧血、血清 Ca、血</p>
--	---

清 LDH, 好中球数, 血小板数, 転移部位および転移腫瘍量, 原発巣の進展度等) を踏まえ, poor risk 患者 (IMDC/MSKCC/JMRC 分類) や予後不良と考えられる患者に対して, 即時腎摘除術は慎重に判断されるべきである。一方で, 症状や血液検査異常がなく全身状態良好で, 転移腫瘍量や数も少ない等, 予後良好と考えられる患者には, そのリスク・ベネフィットについて医療者と患者が十分に相談したうえで原発巣切除について考慮すべきである。どのような患者が真に腎摘除術の恩恵を受けるかは今後の検討課題であり, 予後良好と考えられる患者を対象とした TARIBO 試験⁴⁾ が現在進行中である。近年, 転移性腎癌の治療に immuno-oncology (I-O) 治療が導入され標準薬物療法が変化していることもあり⁵⁾, 待機的な腎摘除術も含めた原発巣切除については, 患者毎に検討されるべきである。

【参考文献】

- 1) Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379: 417-27. (II)
- 2) Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 13. [Epub ahead of print] (II)
- 3) Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer.* 2010; 116: 3378-88. (IVb)
- 4) Verzoni E, Ratta R, Grassi P, et al. TARIBO trial: targeted therapy with or without nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma: liquid biopsy for biomarkers discovery. *Tumori.* 2018; 104: 401-5. (VI)
- 5) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1277-90. (II)

●p. 83 上から8～10行目

旧	現在進行中のRCTはSORCE試験（ソラフェニブ vs プラセボ）、PROTECT試験（パゾパニブ vs プラセボ）、EVEREST試験（エベロリムス vs プラセボ）、ATLAS試験（アキシチニブ vs プラセボ）の4つであるが、まだ結論は得られていない ^{3, 6, 9)} 。
新	根治的腎摘除術後の再発予防のための補助薬物療法に関して、ATLAS試験 ⁹⁾ （アキシチニブ vs プラセボ）、PROTECT試験 ¹⁰⁾ （パゾパニブ vs プラセボ）の結果が報告された。主要エンドポイントである無病生存期間に関して、ATLAS試験（ハザード比：0.87, 95%CI：0.66～1.15, p=0.32）、PROTECT試験（ハザード比：0.86, 95%CI：0.70～1.06, p=0.16）で延長効果を認めなかった。術後再発予防としての分子標的薬の補助薬物療法は、予後延長効果が検証されず、一定の有害事象もあるため推奨されない。その他のRCTとしては、SORCE試験（ソラフェニブ vs プラセボ）、EVEREST試験（エベロリムス vs プラセボ）の2つが現在進行中である ¹¹⁾ 。

※文献9, 10)の挿入に伴い、以降の文献番号を2つ繰り下げ。

●p. 83

下記文献を追加

9) Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. <i>Ann Oncol.</i> 2018; 29: 2371-8. (II)
10) Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al; PROTECT investigators. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2017; 35: 3916-23. (II)

※以降の文献番号を2つ繰り下げ。

●p. 85 CA

旧	MSKCC 分類 favorable risk, intermediate 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 A】
	MSKCC 分類 poor risk の淡明細胞型腎細胞癌については、テムシロリムスとスニチニブが推奨される。【推奨グレード B】
新	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 A】
	IMDC 分類 intermediate risk の淡明細胞型腎細胞癌に対して、イピリムマブとニボルマブの併用療法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 B】
	IMDC 分類 poor risk の淡明細胞型腎細胞癌に対して、イピリムマブとニボルマブの併用療法が使用しにくい状況ではテムシロリムスとスニチニブが推奨される。【推奨グレード C1】

●p. 85 下から 8 行目

「……二次治療 32.5 カ月であった³⁾。」の後

下記を追加

未治療の進行または転移性腎癌（淡明細胞型腎細胞癌を含む組織型）において、イピリムマブとニボルマブの併用療法（イピリムマブ 1 mg/kg およびニボルマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で計 4 回投与後、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔投与）とスニチニブ単独療法（50mg/日 4 週投与 2 週休薬）を比較する第Ⅲ相試験（CheckMate 214）が行われた⁵⁾。全体では 547 例がイピリムマブとニボルマブの併用療法、535 例がスニチニブ単独療法を受けた。そのうち International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) 分類 favorable risk 群に属する 249 例の解析（探索的エンドポイント）では、125 例がイピリムマブとニボルマブの併用療法、124 例がスニチニブ単独療法を受けた。18 カ月全生存率はイピリムマブ＋ニボルマブ併用群で 88%，スニチニブ単独群で 93%であり、有意差は認められなかった（ハザード比：1.45, 99.8%CI：0.51～4.12, p=0.27）。しかし、奏効率はイピリムマブ＋ニボルマブ併用群の 29%に対しスニチニブ単独群で 52%と有意に高く（p<0.001）、無増悪生存期間中央値もイピリムマブ＋ニボルマブ併用群の 15.3 カ月に対し、スニチニブ単独群では 25.1 カ月と有意に延長していた（ハザード比：2.18, 99.1%CI：1.29～3.68, p<0.001）。完全奏効率についてはイピリムマブ＋ニボルマブ併用群で 11%，スニチニブ単独群で 6%であった。

※文献 5) の挿入に伴い、以降の文献番号を 1 つ繰り下げ。

●p. 87

下記文献を追加

5) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 378: 1277-90. (II)

※以降の文献番号を 1 つ繰り下げ。

●p. 96 CA

旧	進行腎癌に対する ニボルマブ（免疫チェックポイント阻害薬） 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 サイトカイン療法 は、 一次治療 として推奨される。【推奨グレード C1】
新	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 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】

●p. 97 上から 7 行目

下記を追加

一次治療において、未治療の淡明細胞型腎細胞癌のコンポーネントを含む進行腎癌に対し、イピリムマブとニボルマブの併用療法とスニチニブを比較する国際第Ⅲ相試験（CheckMate 214）が行われた¹⁴⁾。本試験ではすべての IMDC 分類の患者が登録されたが、主要エンドポイントは IMDC 分類 intermediate/poor risk 群における奏効率、無増悪生存期間、全生存期間であった。奏効率はイピリムマブ＋ニボルマブ併用群 42%、スニチニブ群 27%で、有意にイピリムマブ＋ニボルマブ併用群で高く（ $p < 0.001$ ）、さらに完全奏効率はスニチニブ群 1%に対してイピリムマブ＋ニボルマブ併用群で 9%であったことが特記すべきことである。また無増悪生存期間中央値は、イピリムマブ＋ニボルマブ併用群 11.6 カ月、スニチニブ群 8.4 カ月（ $p = 0.03$ ）で、有意水準を 0.009 と設定していたために統計学的に有意差は認められなかった。全生存期間中央値は、イピリムマブ＋ニボルマブ併用群が未達、スニチニブ群 26.0 カ月で有意にイピリムマブ＋ニボルマブ併用群で全生存期間が延長された（ $p < 0.001$ ）ことから、European Association of Urology (EAU) ガイドライン、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインではすでに IMDC 分類 intermediate/poor risk 群に対してイピリムマブとニボルマブの併用療法が推奨されている。有害事象に関しては、イピリムマブ＋ニボルマブ併用群で Grade 3/4 が 45.7%の患者に起こっており、これは CheckMate 025 試験¹³⁾のニボルマブ単独療法での Grade 3/4 有害事象発生率 19%に比べて高く、35%の患者でプレドニゾン 40mg/日以上の高用量のステロイド治療が必要であったことから、イピリムマブとニボルマブの併用療法を行う場合には有害事象の発現に関してこれまで以上の注意深い経過観察と対応が必要である。

●p. 97 上から 19 行目～最終行

旧	<p>I-0 drug については、上記がニボルマブの有用性を示した唯一の RCT ではあるが、二次以降の治療として無増悪生存期間に差がないにもかかわらず全生存期間が延長している点が特筆される。また、現在一次治療として I-0 drug (併用療法を含む) を用いたいくつかの RCT が進行しており、今後一次治療として I-0 drug が推奨される可能性もある。ただし、前出のニボルマブとエベロリムスの RCT では二次治療として最も汎用されているアキシチニブとの比較ができておらず、他の分子標的薬も含めて優劣は判断できない。また、有害事象はその発生頻度こそ少ないものの特徴的な自己免疫疾患様の有害事象 (irAE) を引き起こし、時に重大な問題となるため、これまでの薬剤とはそのマネジメントも異なることを留意する必要がある。さらに、現時点で分子標的薬も高価であるが、2016 年現在ニボルマブの保険点数は際立って高く、適正な使用法については課題があるのは事実である。効果が予測できるバイオマーカーの開発が望まれており、PD-L1 の発現の程度が効果の予測因子になることが期待されていたが、腎癌においてその有用性は示されていない。</p>
新	<p>I-0 drug については、淡明細胞型腎細胞癌のコンポーネントを含む進行腎癌に対する RCT で、血管新生阻害薬後の二次以降の治療としてニボルマブの有用性が示された後、一次治療においてイピリムマブとニボルマブの併用療法の有用性が示された。一次治療においてイピリムマブとニボルマブの併用療法は IMDC 分類 intermediate/poor risk 群に有効性が示されたが、intermediate risk 群の患者は CheckMate 214 試験¹⁴⁾ においても約 60% を占め、幅広い患者が含まれるため、免疫関連有害事象 (irAE) の頻度が高いことも考慮すると、すべての intermediate risk 群の患者にイピリムマブとニボルマブの併用療法が適応になるかは、今後実臨床で検討していく必要があると考えられる。また、一次治療として I-0 drug と血管新生阻害薬の併用療法の 2 つの RCT において有効性と安全性が示され^{15, 16)}、今後イピリムマブとニボルマブの併用療法とともに一次治療の選択肢となることが予想される。二次治療に関しては、CheckMate 025 試験¹³⁾ では、ニボルマブはエベロリムスと比較されているが、二次治療として最も汎用されているアキシチニブとの比較ができておらず、他の分子標的薬も含めて優劣は判断できない。現在、効果が予測できるバイオマーカーの開発が望まれている。CheckMate 214 試験¹⁴⁾ では、PD-L1 が高発現している患者ではイピリムマブ+ニボルマブ併用群の方がスニチニブ群よりも顕著に全生存期間が延長したが、PD-L1 の発現に関わらずイピリムマブとニボルマブの併用療法は効果を認めており、PD-L1 の発現が明らかな治療効果予測因子とはいえないのが現状である。</p>

●p. 98

下記文献を追加

<p>14) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 378: 1277-90. (II)</p> <p>15) Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380: 1103-15. (II)</p> <p>16) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380: 1116-27. (II)</p>
--