

腎臓がんの診断と治療



広島市民病院 泌尿器科
別宮謙介

2018.11.15 医療者がん研修会

本日の議題

- 診断
- 治療① 手術
- 治療② 薬物療法

腎がんの疫学

＜腎がん発症のリスクファクター＞

1. 日常の生活習慣

著しい肥満（危険度が4倍ほど上昇）

喫煙、高血圧

2. 職業

カドミウムなどの重金属, トリクロロエチレンなどの有機溶媒

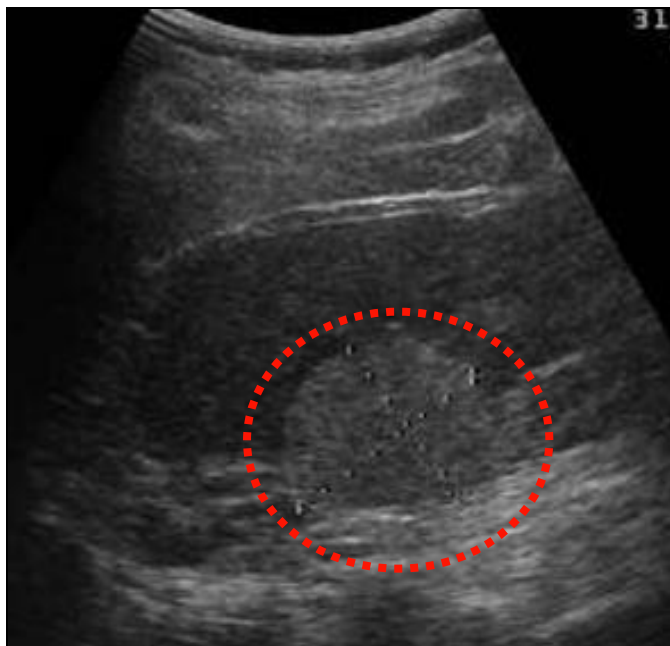
3. 長期透析

4. 遺伝因子（VHL病, BHD症候群）

診断法

- 腎癌に特異的な血液腫瘍マーカーはない
- 検診や人間ドック等での画像検査が重要

腹部エコー

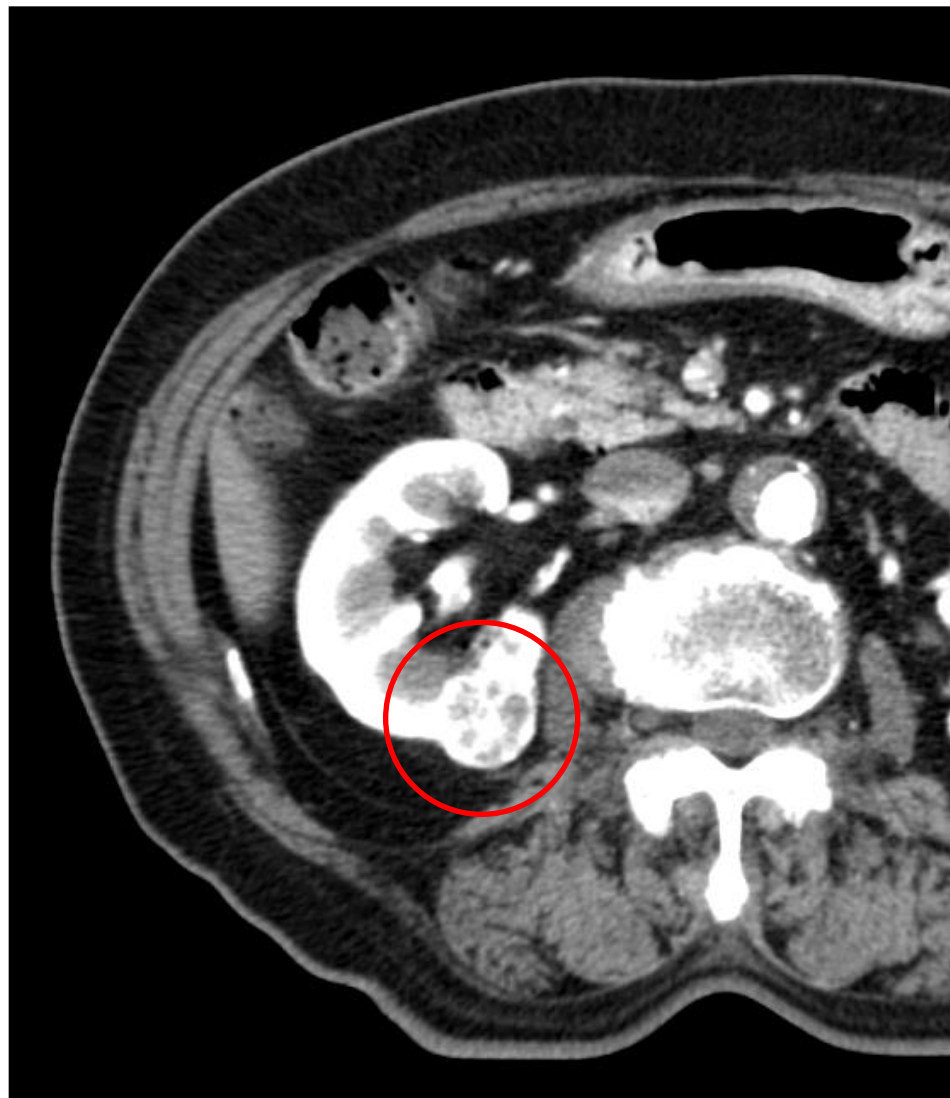


C T

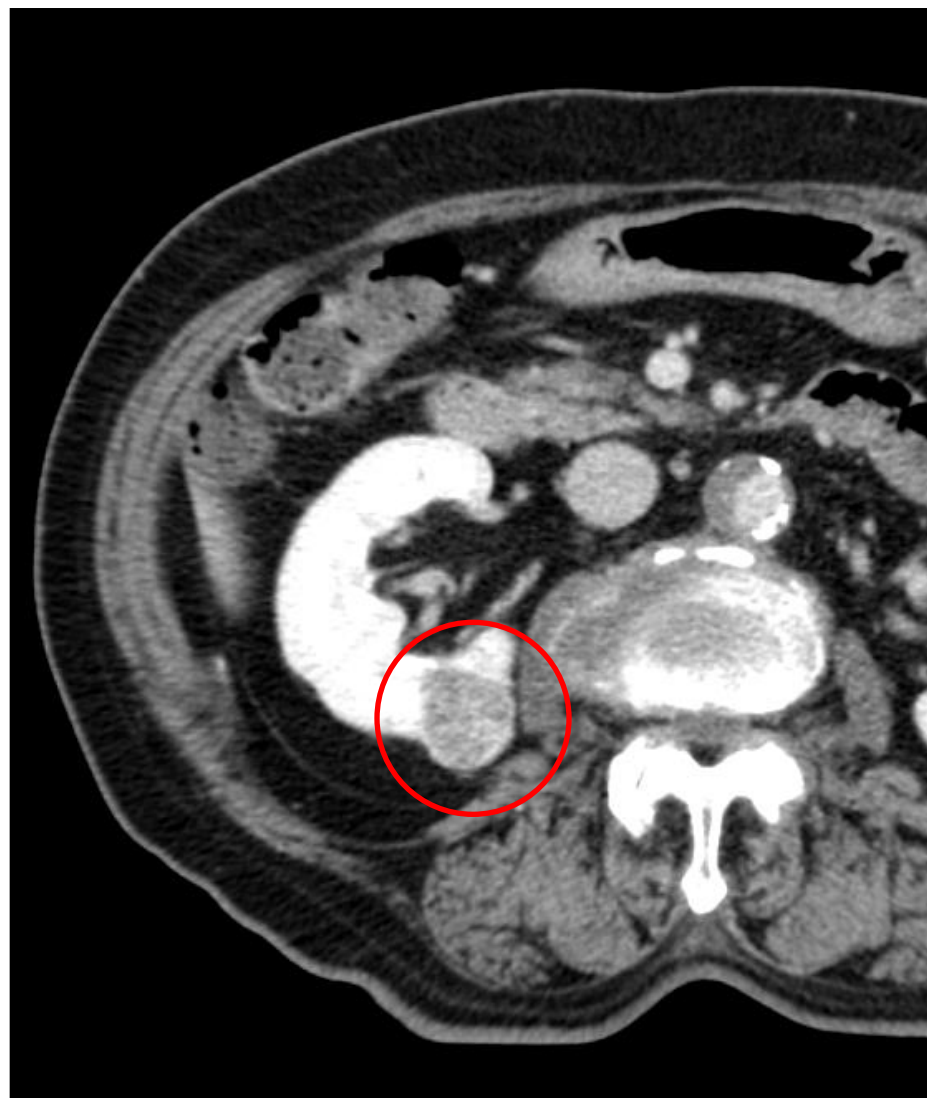


造影CT

早期相



後期相



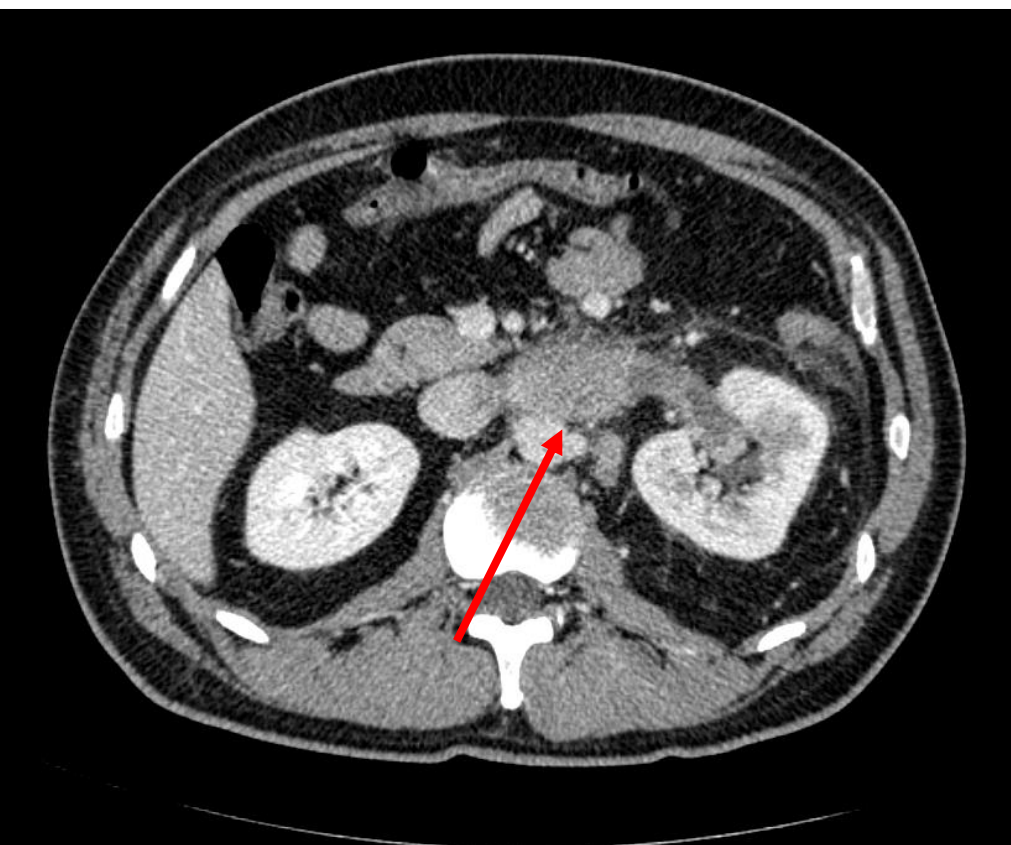
腎がんの特徴

- 増殖・進行スピードは比較的ゆっくりしている
- 転移しやすい臓器は肺・リンパ節・骨
- 転移巣もゆっくりと大きくなる
- 原発巣術後，長期経過してから転移を生じる症例もある

腎がんのステージ

Tx-0	原発巣を認めないまたは不明	
T1		
T1a	径4cm以下で腎に限局	
T1b	径4-7cmで腎に限局	
T2		
T2a	径7-10cmで腎に限局	
T2b	径10cm以上で腎に限局	
T3		
T3a	肉眼的に腎静脈、腎周囲または腎洞脂肪組織に浸潤	
T3b	肉眼的に横隔膜以下の下大静脈に進展	
T3c	肉眼的に横隔膜以上の下大静脈に進展、または静脈壁に浸潤	
T4	Gerota筋膜を超えて浸潤	
N0	リンパ節転移なし	
N1	1個の所属リンパ節転移	I 期 T1N0M0
N2	2個以上の所属リンパ節転移	II 期 T2N0M0
M0	遠隔転移なし	III 期 T1-2N1M0、T3N0-1M0
M1	遠隔転移あり	IV 期 T4NxM0、TxN2M0、TxNxM1

静脉内肿瘤血栓



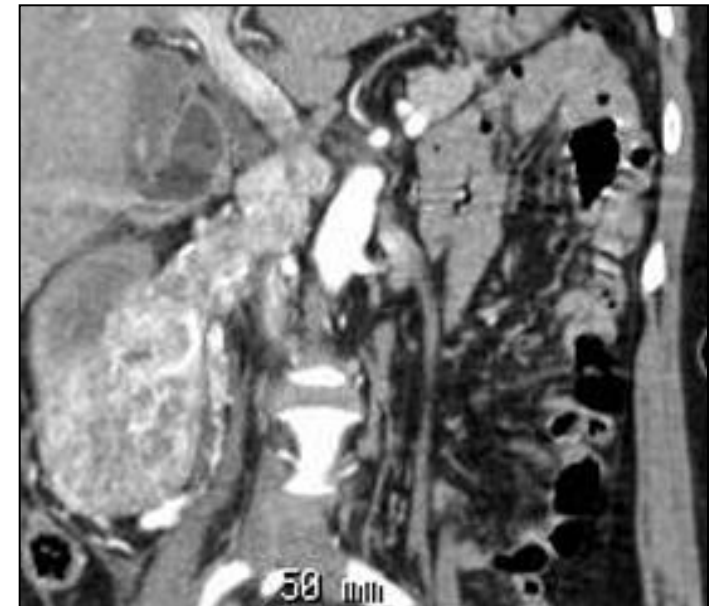
腎がんの症状

腎癌の古典的 3 主徴

- 血尿
- 腰背部痛
- 腹部腫瘍触知



- 周囲組織への浸潤
- 遠隔転移による症状



悪性度を示す検査所見、症状

- 赤血球沈降速度（赤沈）
- C R P
- $\alpha 2$ -グロブリン

＜炎症反応の上昇＞

- 予後が悪い
- 再発の可能性が高い
- 免疫療法が効きにくい

• H g b



炎症反応による貧血

• カルシウム値



腫瘍によるPTHの産生

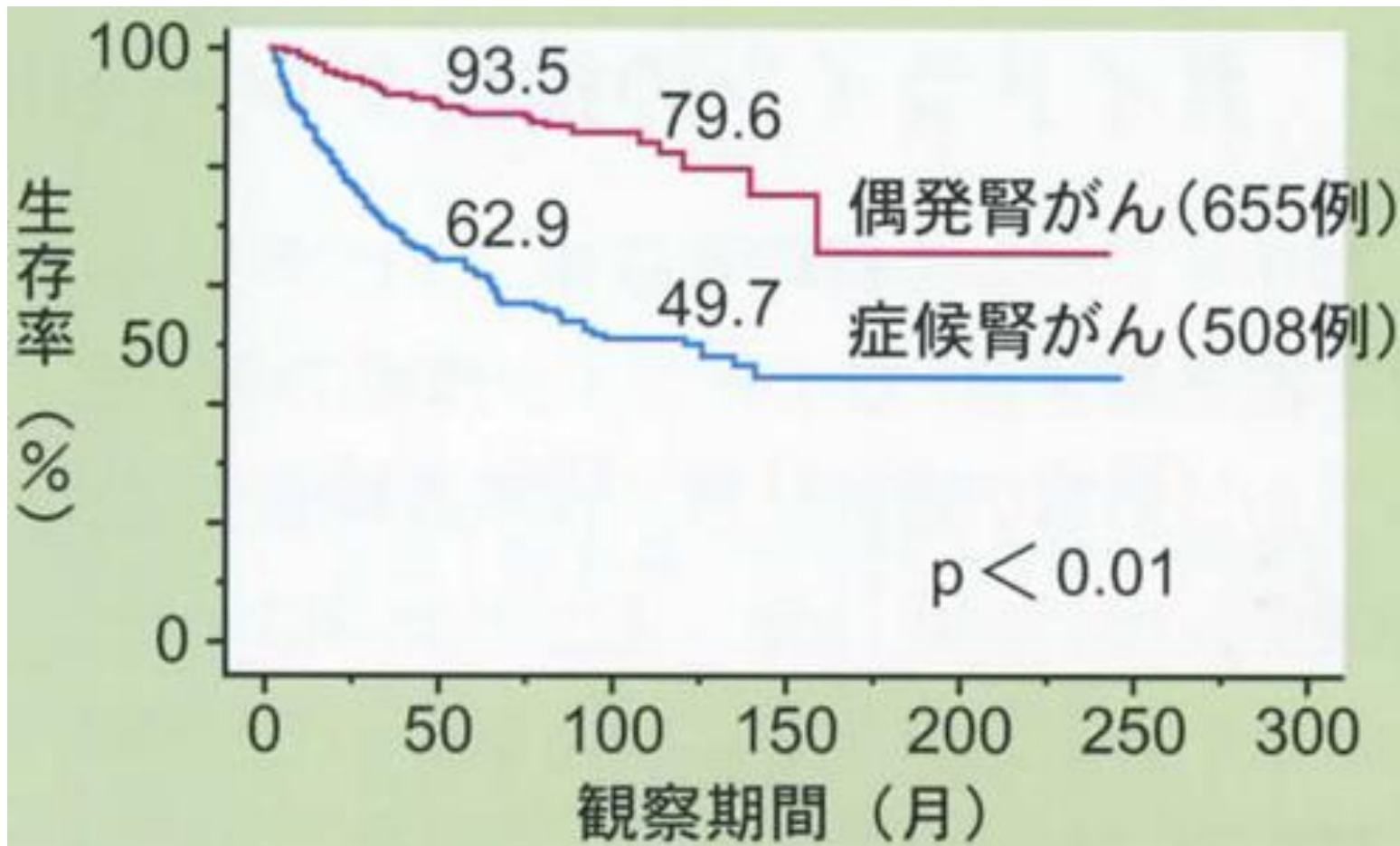
悪性度を示す検査所見、症状

＜腫瘍随伴症状＞

- 赤血球数低下
 - CRP上昇
 - $\alpha 2$ -MG上昇
 - 発熱、体重減少
 - 全身倦怠感（貧血）
 - 口渇、意識障害（高Ca血症）
- これらを認める場合、悪性度が高い
- Hg値低下 → 貧血
 - カルシウム値低下 → 腫瘍によるPTHの産生

早期発見と治療

＜偶発腎がんの予後は良好＞



腎がんの組織型

大部分が腎細胞癌

- 淡明細胞癌
- 嫌色素性腎細胞癌
- 乳頭状腎細胞癌
- 多房嚢胞性腎細胞癌
- Xp転座型腎細胞がん
- ...

非淡明細胞癌

診断 まとめ

1. 特異的な血液マーカーはない
2. 画像検査が有用
3. 無症状で発見される場合が多い
4. 症状がある場合、進行例または悪性度の高い腫瘍である可能性がある

- 診断
- 治療① 手術
- 治療② 薬物療法

局所治療

- 手術
- 凍結療法
 - ・・・小径腎癌に対する治療（IVR）
- 放射線治療
 - ・・・転移巣に対する緩和的治療
 - * 腎癌の放射線感受性は乏しい

治療のアルゴリズム

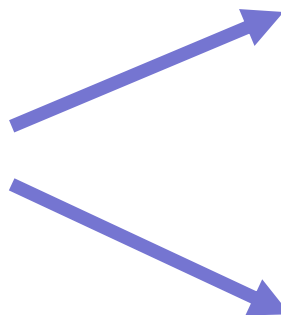
腎がんの標準治療は手術である！

転移のない症例



手術

転移のある症例



悪性度を示す所見が乏しい

- 原発巣を手術
- 術後薬物療法

悪性度が高く、切除不能

- 薬物療法

術式の選択

- 全摘か部分切除か
- 腹腔鏡か開腹か

全摘か部分切除か

1. 病巣を根治切除
2. 腎機能温存が可能か？

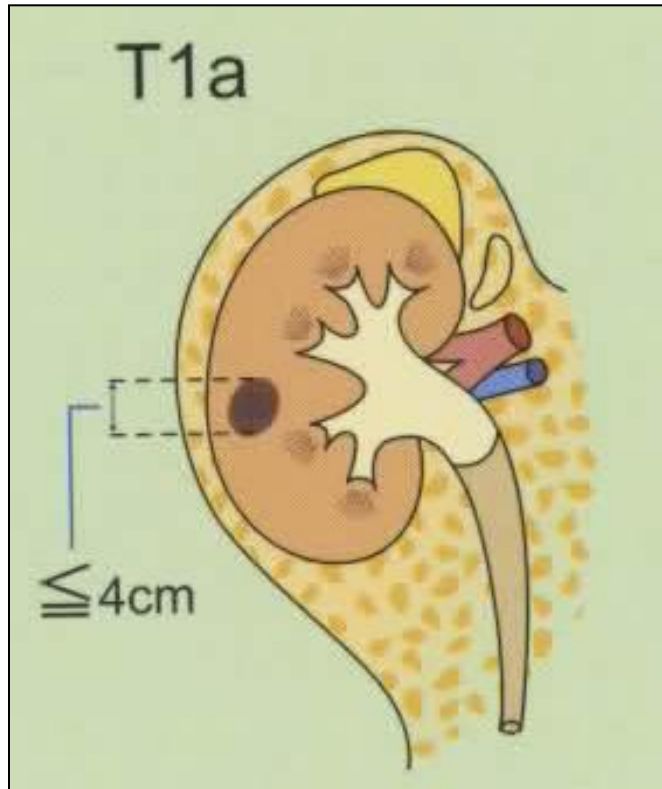


腫瘍の大きさ・部位
合併症・年齢etc

腎部分切除術

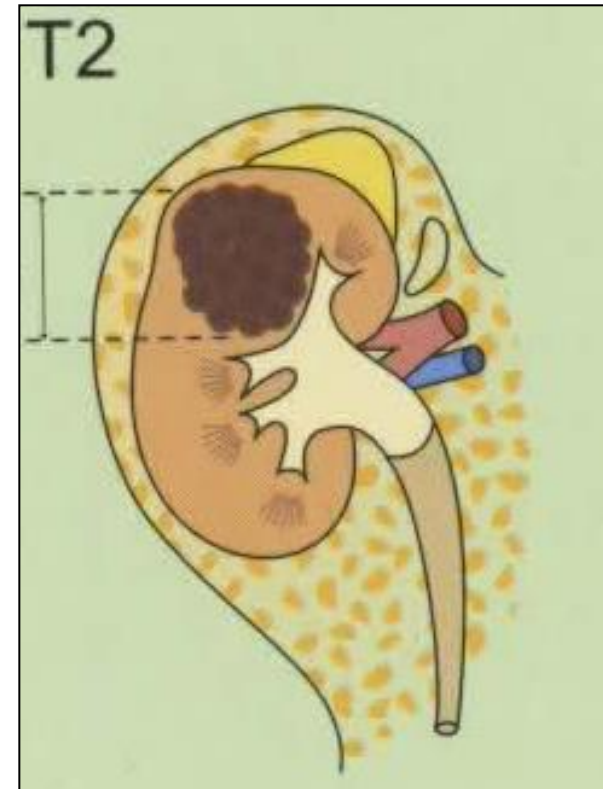
根治的腎摘除術

腫瘍の最大径4cm以下



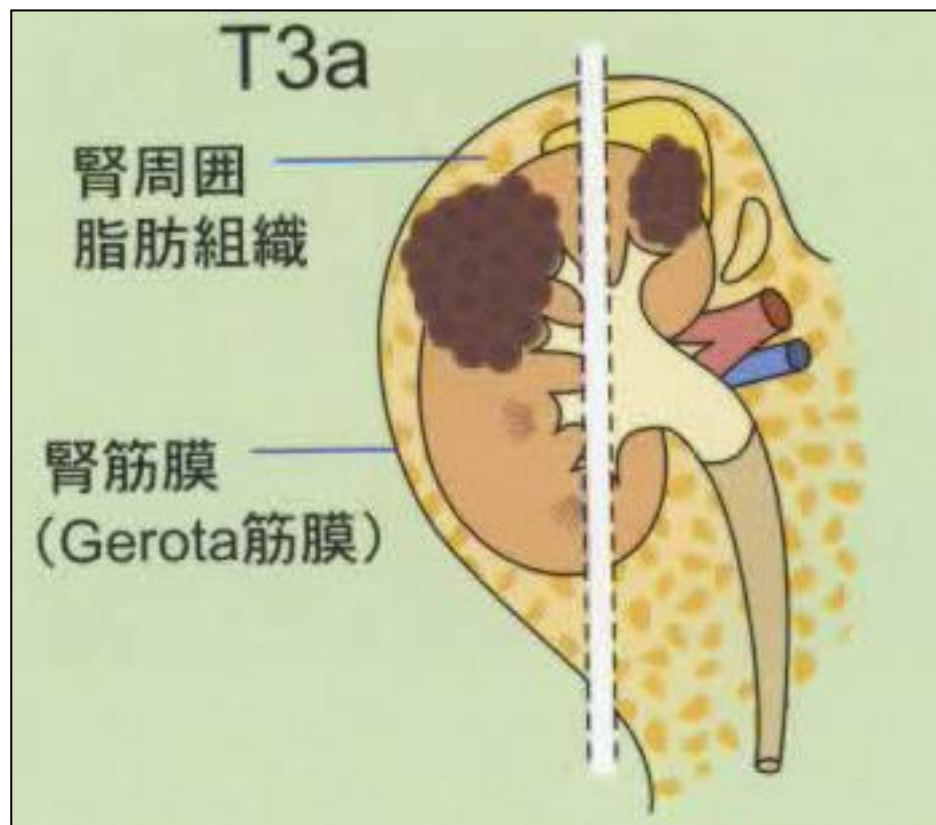
腎部分切除術

腫瘍が腎内に限局



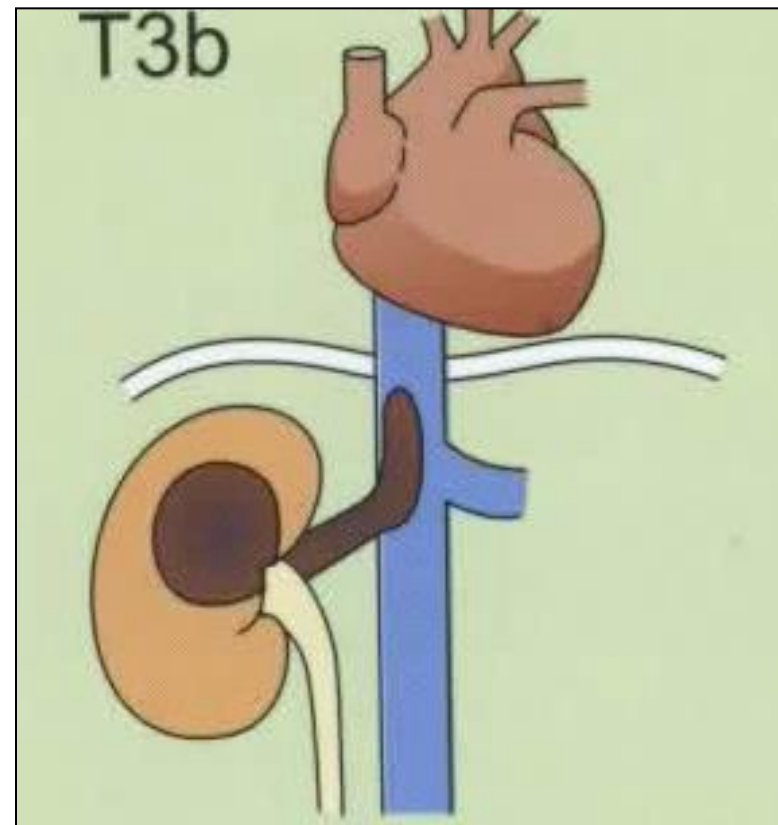
可能なら腎部分切除術
困難なら根治的腎摘除術

腫瘍が腎周囲脂肪組織に浸潤



根治的腎摘除術（腹腔鏡手術）

腫瘍が静脈内に進展



根治的腎摘除術（開腹手術）

腎部分切除術の適応について

Q：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：腎部分切除術は根治的腎摘除術と同等の制癌性であり、腎機能温存観点から有用であり、推奨される。

(2011年度版は推奨グレードB)

当院での術式の変遷



開腹か腹腔鏡か

Q : Stage I, IIの腎癌に対する腎摘除術において腹腔鏡手術は推奨されるか？

推奨グレードB : Stage I($\leq 7\text{cm}$)の腎癌に対する腹腔鏡下根治的腎摘除術は標準術式として推奨される。

推奨グレードC1 : 腫瘍径の大きな腫瘍では腹腔鏡手術による合併症の頻度が高くなるとの報告もあり、stage II($> 7\text{cm}$)の腎癌に対する腹腔鏡手術には手術手技と適切な症例選択が必要がある。

腹腔鏡下手術の特徴

1. 創が小さい、痛みが少ない

→早期の回復，社会復帰

2. 出血が少ない

→内視鏡での拡大視野，気腹圧による止血効果

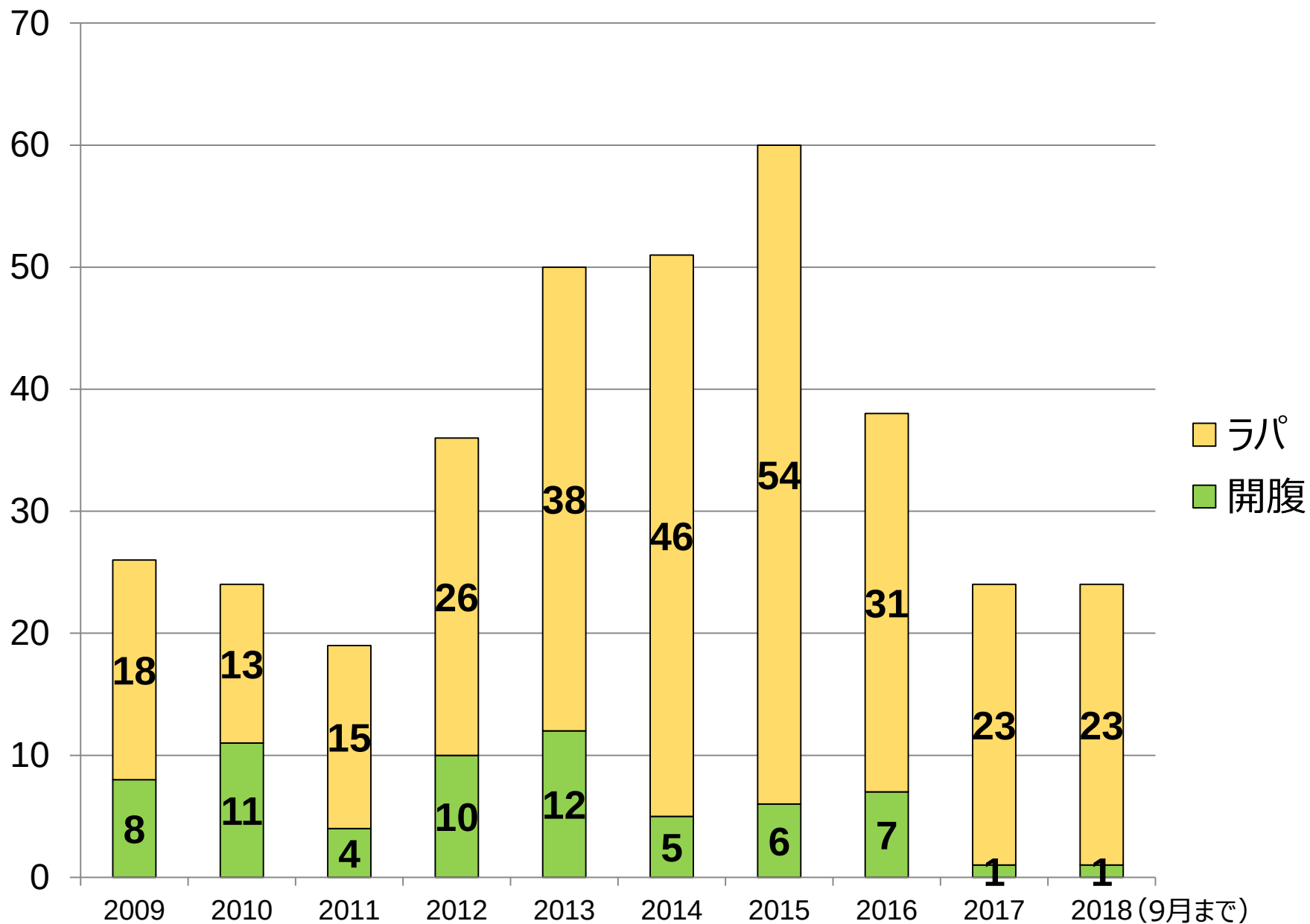
3. 開腹しないことで，腸管が外気に曝されない

→術後腸管の動きに影響が少ない（早期に水分・食事可能）

4. 映像の共有による教育的効果

5. 鉗子の動きや内視鏡の視野に制限あり

当科における腎摘除術術式の推移



腹腔鏡下腎部分切除術

Q：腎癌に対する腎部分切除術において腹腔鏡手術は推奨されるか

推奨グレードC1：腫瘍の大きさ、位置、突出の有無などにより難易度は大きく異なり、さらに術者の経験にも左右されるため、注意深く適応が決められるべきである

da Vinci Surgical System

- 高性能 3 次元画像
- 人間の手を凌駕する関節を有する鉗子
- 手の震えを吸収する機能
- 術者とアームの動きの比率を調整する機能



da Vinci Surgical System

- 高性能 3 次元画像



RAPN（ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術）

Robot-assisted laparoscopic Partial Nephrectomy

- 手の震えを吸収する機能



- 術者とアームの動きの比率を調整する機能



da Vinci Surgical System



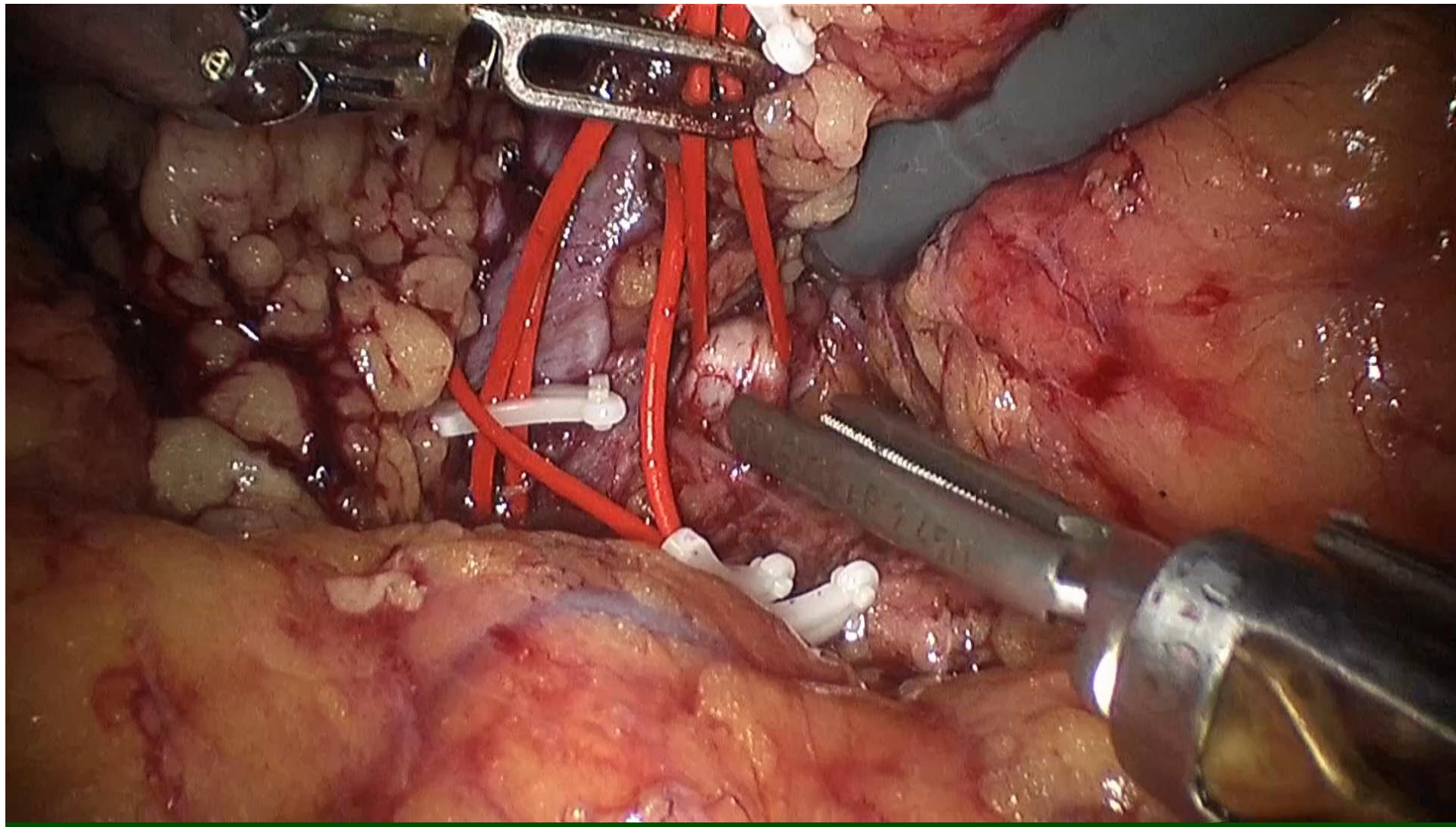
da Vinci S (初代)
2012.4-2018.10



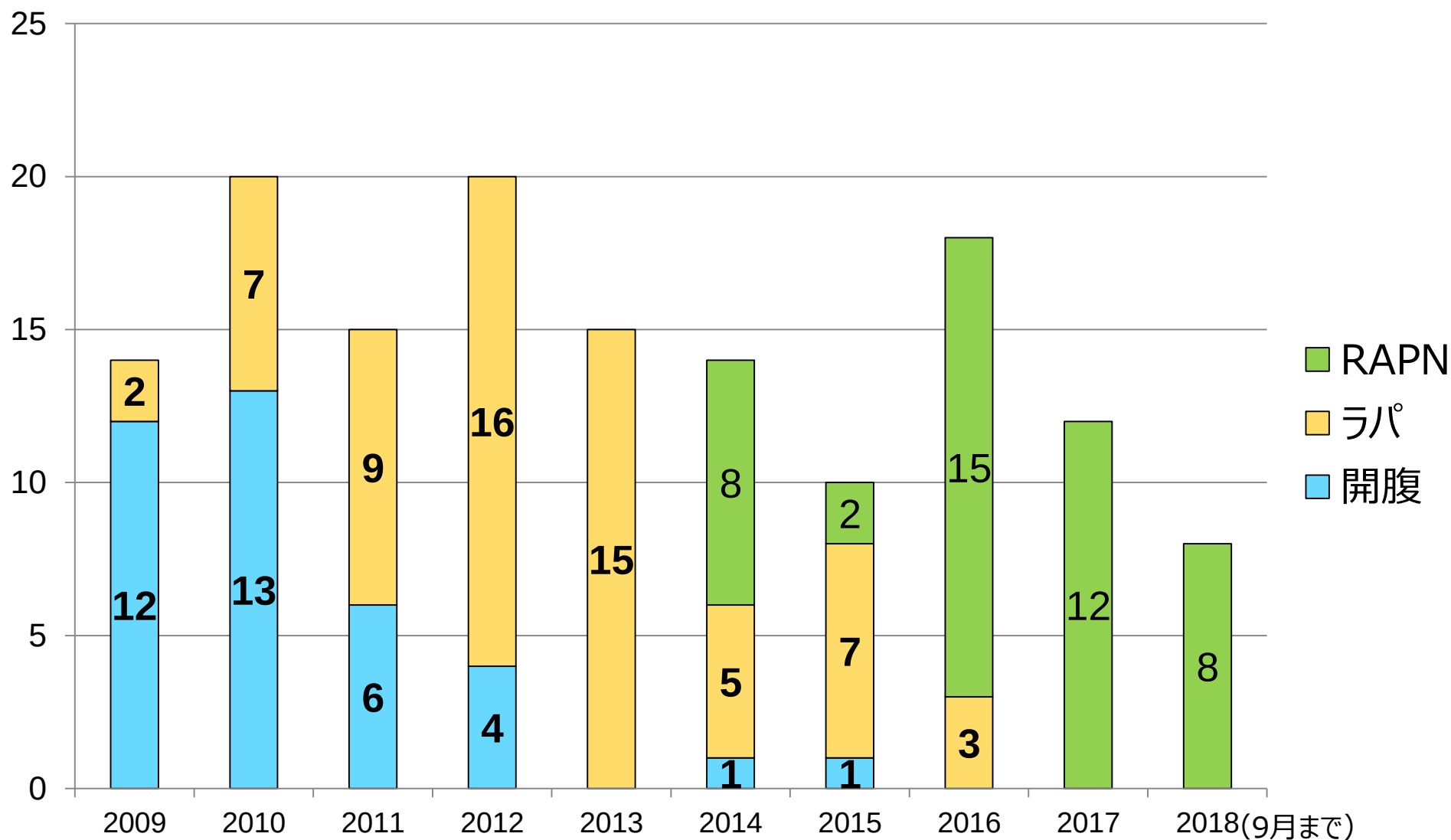
da Vinci Xi
2018.10.22
debut!



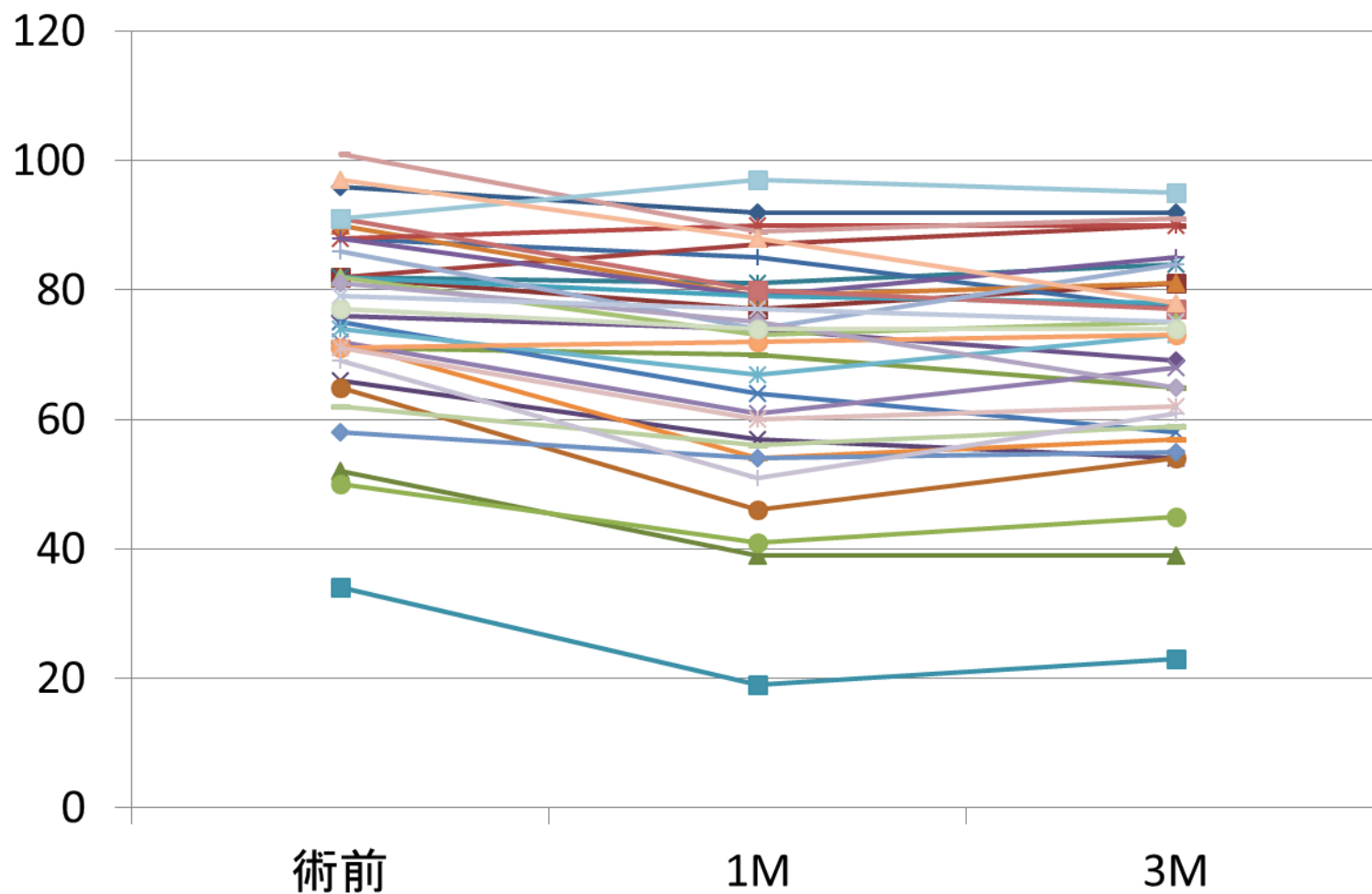
ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術



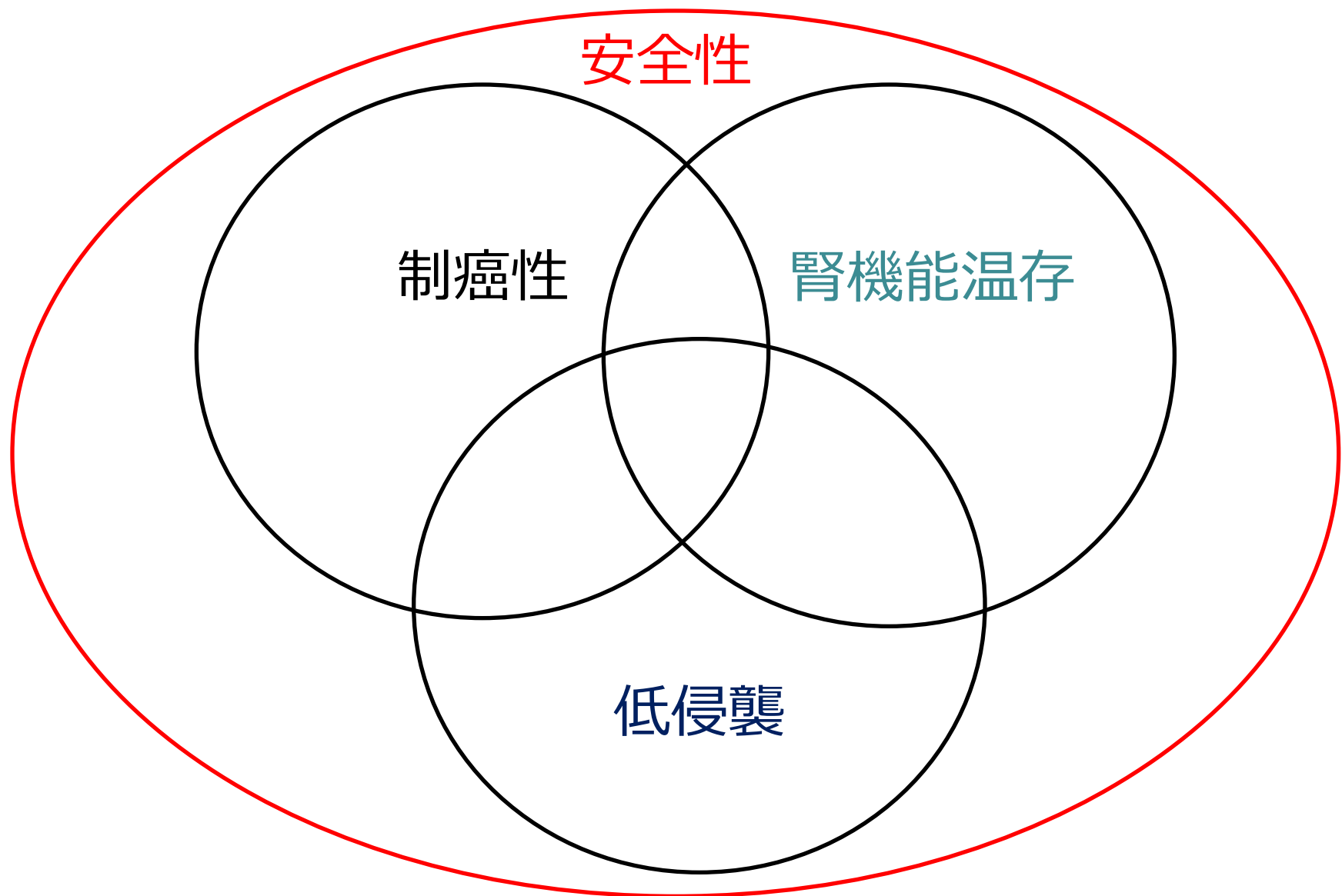
当科における腎部分切除術術式の推移



RAPN 術後腎機能(eGFR)の変化



腎がんにおける根治手術の治療戦略

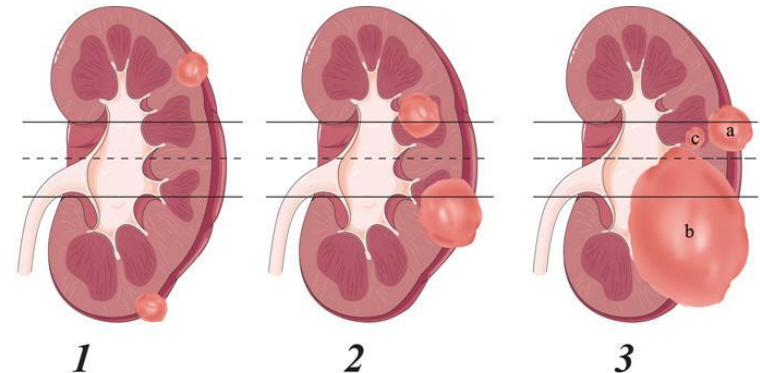


R.E.N.A.L score

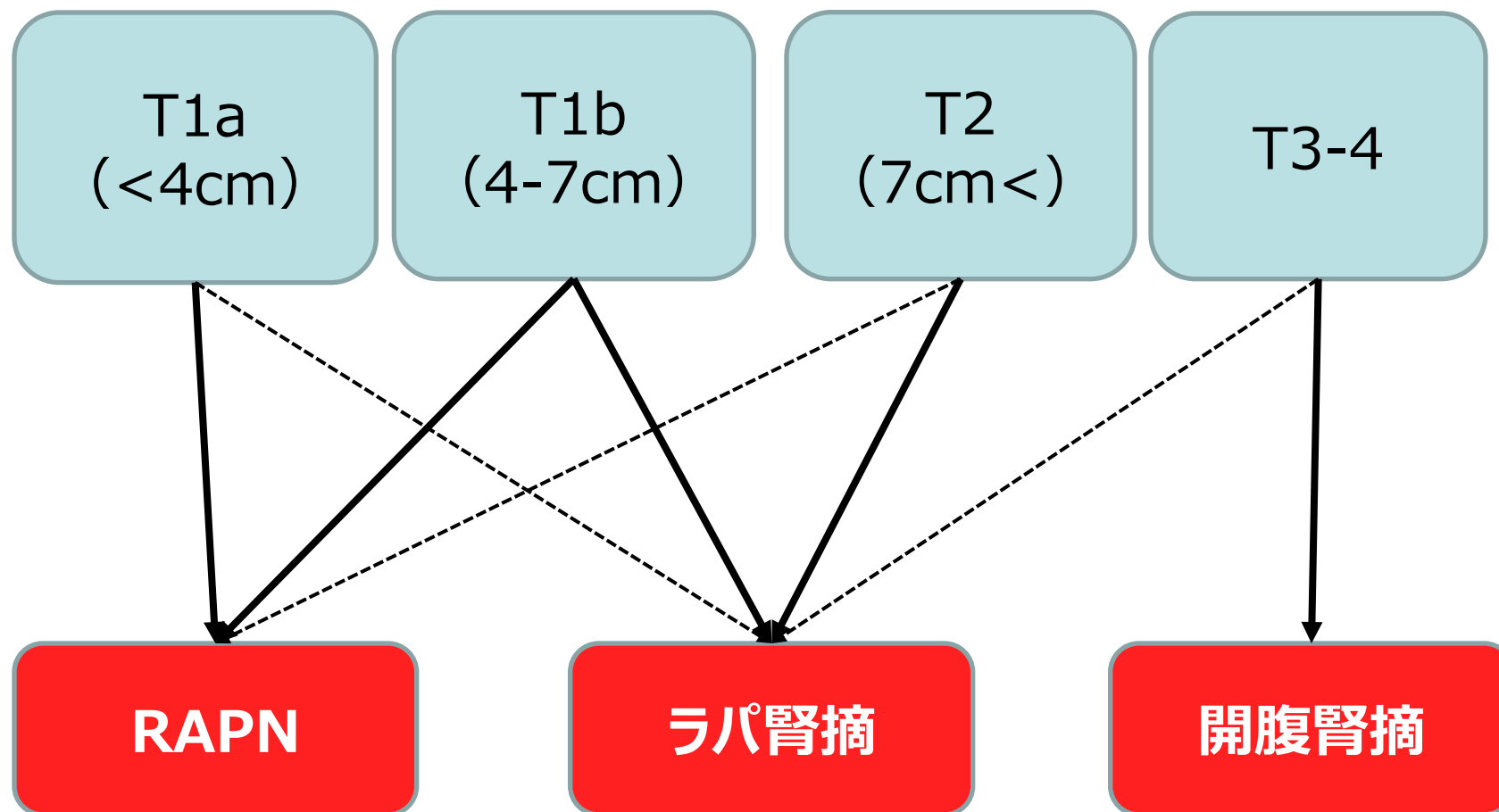
	1pt	2pts	3 pts
(R)adius (maximal diameter in cm)	≤ 4	>4 but < 7	≥ 7
(E)xophytic/endophytic properties	$\geq 50\%$	$<50\%$	Entirely endophytic
(N)earness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)	≥ 7	>4 but <7	≤ 4
(A)nterior/Posterior	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x		
(L)ocation relative to the polar lines*	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	$>50\%$ of mass is across polar line (a) <u>or</u> mass crosses the axial renal midline (b) <u>or</u> mass is entirely between the polar lines (c)

* suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein

腫瘍の大きさ、部位、突出の程度で
手術の難易度を点数化



術式の選択



転移症例の外科的治療

はじめてから転移のある症例



悪性度を示す所見が乏しい

- 原発巣を摘除
- 術後薬物療法

腎摘出後
(部分切除後)



転移を発症



転移部・個数にて判断

- 転移巣摘除
- 薬物療法

Q：有転移腎癌患者において腎摘出術は推奨されるか

推奨グレードB：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、分子標的治療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。

(2011年度版は推奨グレードA)

Q：転移巣に対する外科的治療は推奨されるか？

推奨グレードB：転移巣を有する腎癌患者のうち、performance status (PS) が良好で、無病期間が長く、完全切除が可能な場合等、注意深く選択された患者において転移巣切除は生存率の向上が期待される。

(2011年度版は推奨グレードB)

転移症例における手術の適応

- 薬物療法で腫瘍縮小が認められ、根治が期待できる
- 転移巣切除により、根治が期待できる

（例：単発の肺転移）

- 症状緩和、疼痛コントロール

（例：骨転移・脊椎圧迫症状）

手術 まとめ

1. もっとも有効な治療法
2. ロボット手術含めた腹腔鏡手術が主流
3. 転移を有する進行例や転移巣にも手術をすることがある

- 診断
- 治療① 手術
- 治療② 薬物療法

現在投与可能な薬剤

分子標的薬

- ソラフェニブ
- スニチニブ
- アキシチニブ
- パゾパニブ
- エベロリムス
- テムシロリムス

サイトカイン療法

- インターフェロン α
- インターロイキン2

免疫チェックポイント阻害剤

- ニボルマブ
- イピリムマブ

現在投与可能な薬剤

分子標的薬

- ソラフェニブ
- スニチニブ
- アキシチニブ
- パゾパニブ
- エベロリムス
- テムシロリムス

サイトカイン療法

- インターフェロン α

一般的な抗がん剤の
効果は乏しい

ト阻害剤

腎がんの薬物療法の役割

Q：腎癌に対する術前薬物療法は推奨されるか？

推奨グレードC1

Q：腎癌に対する根治的腎摘除術後の再発予防のために補助薬物療法は推奨されるか？

推奨グレードC2

腎がんの薬物療法の役割

Q：腎癌に対する術前薬物療法は推奨されるか？

推奨グレードC1

Q：腎癌に
ために補助薬物

根治切除不能または
転移性腎癌の治療

防のため

推奨グレードC2

転移性腎癌のリスク分類

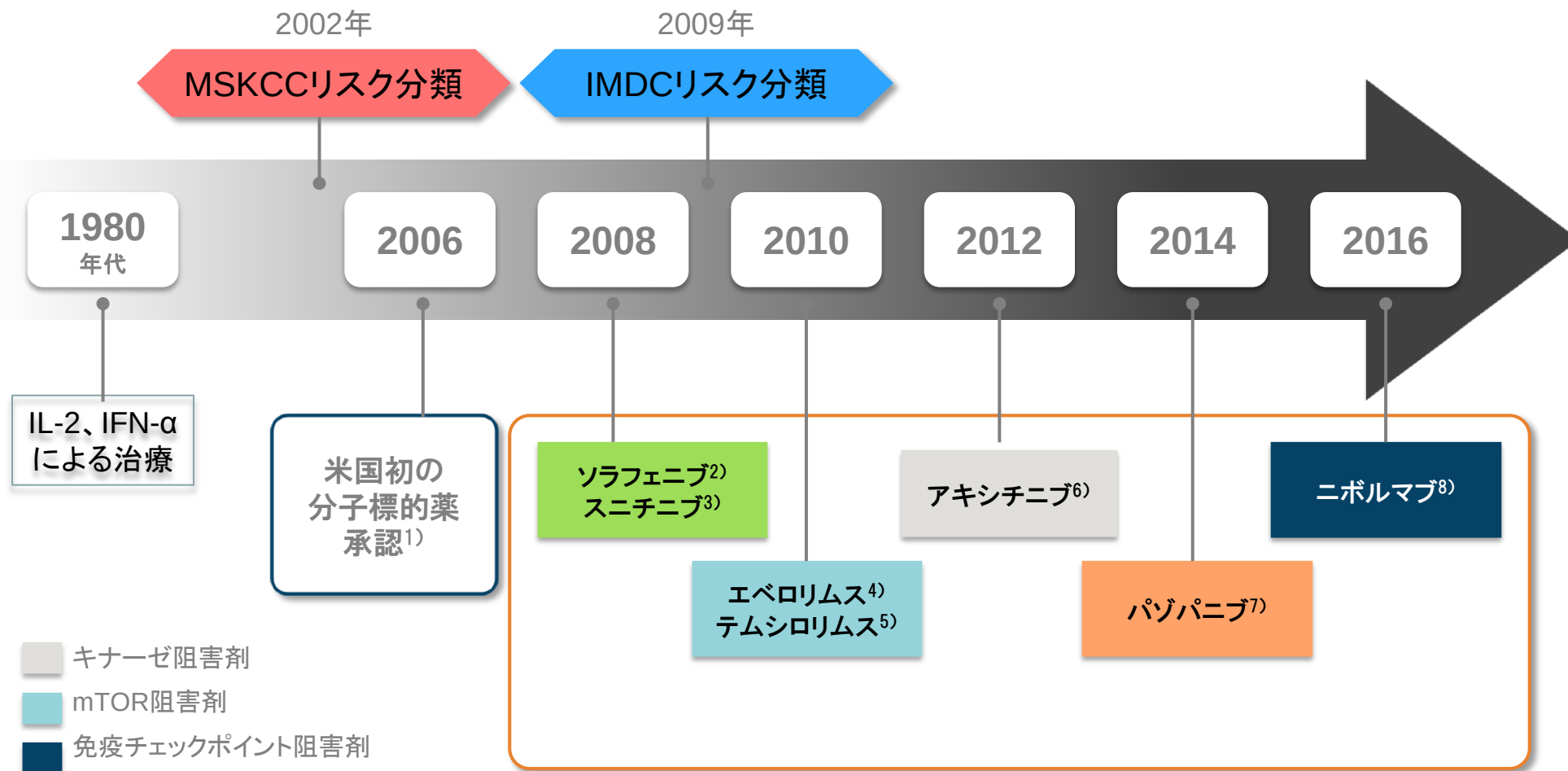
	MSKCC分類 ¹⁾	IMDC分類 ²⁾
初診時から治療開始まで1年未満	○	○
KPS<80%	○	○
ヘモグロビン低下	○	○
補正Ca値上昇	○	○
LDH正常×1.5超	○	
血小板上昇		○
好中球増加		○

分子標的薬
登場前

分子標的薬
登場後

- ◆ いずれも該当しない場合 : favorable(低リスク)
- ◆ 1～2因子に該当する場合 : intermediate (中間リスク)
- ◆ 3因子以上に該当する場合 : poor (高リスク)

転移性腎癌に対する薬物治療



1) B. Escudier et al. Ann Oncol. 21(S7): vii59-vii62.2010、2) ネクサバール®錠200mg添付文書2016年2月改訂(第16版)
3) スーテント®カプセル12.5mg添付文書2018年3月改訂(第12版)、4) アフィニール®錠2.5mg・5mg添付文書2018年2月改訂(第12版)
5) トーリスル®点滴静注液25mg添付文書2017年5月改訂(第5版)、6) インライタ®錠1mg・5mg添付文書2013年10月改訂(第2版)
7) ヴォトリエント®錠200mg添付文書2018年5月改訂(第7版)、8) オブジーボ®点滴静注20mg・100mg添付文書2018年4月改訂(第17版)

現在投与可能な薬剤

分子標的薬

- ソラフェニブ
- スニチニブ
- アキシチニブ
- パゾパニブ
- エベロリムス
- テムシロリムス

サイトカイン療法

- インターフェロン α
- インターロイキン2

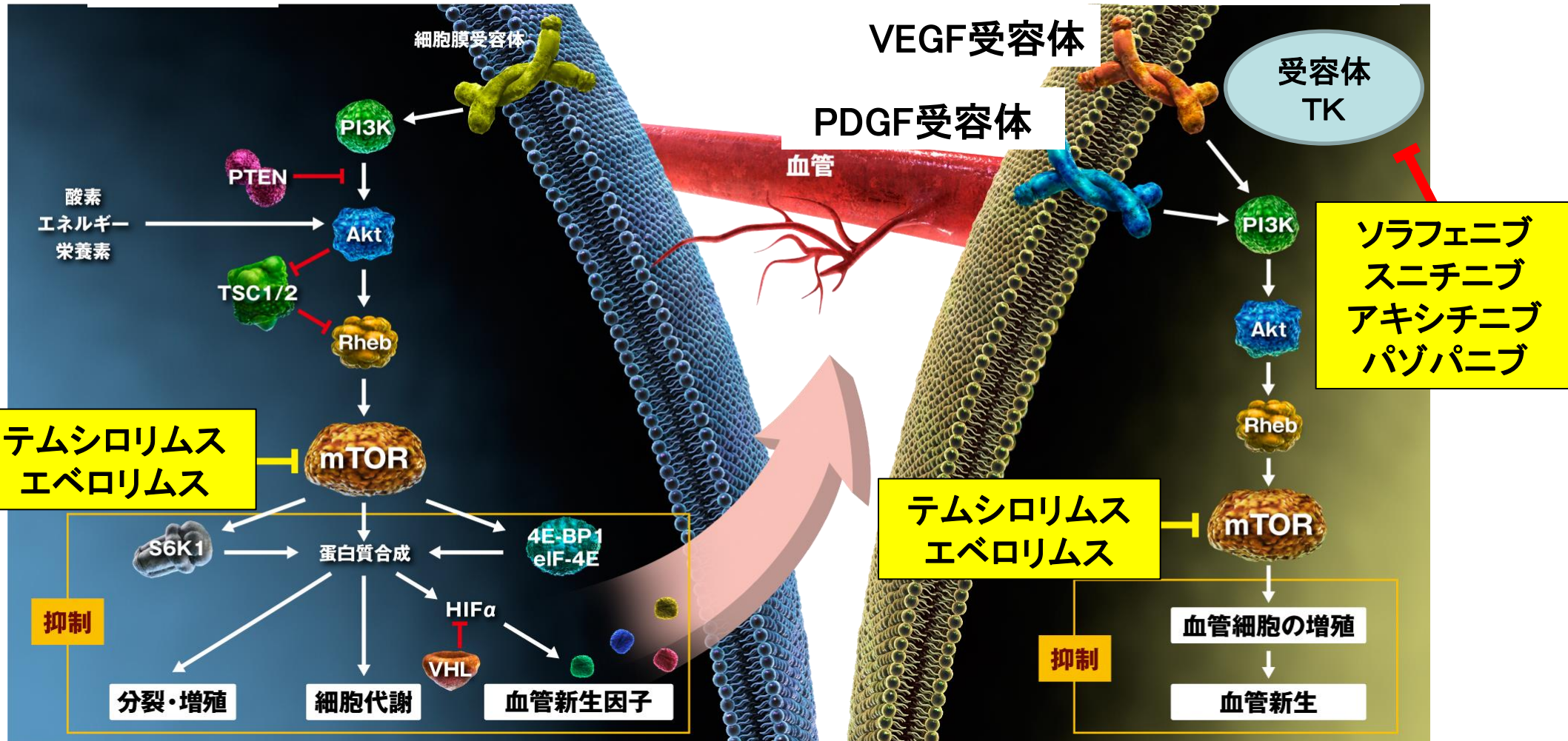
免疫チェックポイント阻害剤

- ニボルマブ
- イピリムマブ

分子標的薬の作用機序

腫瘍細胞

血管内皮細胞



分子標的薬の効果

臨床試験	薬剤	無増悪生存期間
COMPARZ試験 ¹⁾ (ファーストライン)	スニチニブ パゾパニブ	9.5か月 8.4か月
AXIS試験 ²⁾ (セカンドライン)	アキシチニブ ソラフェニブ	12.1か月 4.9か月
RECORD-1試験 ³⁾ (セカンドライン)	エベロリムス (vs プラセボ)	4.9か月

1) Motzer RJ., et al.: N Engl J Med 369, 722–731 (2013)

2) Rini BI., et al.: Lancet. 378, 1931-1939 (2011)

3) Calvo et al.: Eur J Cancer 48, 333-339 (2012)

分子標的薬の主な副作用

- スニチニブ・・・骨髄抑制、疲労倦怠感、手足症候群

甲状腺機能低下

- パゾパニブ・・・肝機能障害、骨髄抑制

- アキシチニブ・・・高血圧、下痢、蛋白尿

- エベロリムス・・・口内炎、間質性肺炎 など

手足症候群、皮膚症状

手足症候群



腎細胞癌－最新の治療と安全性－：
[新薬と臨床, 平成20年11月発行]より抜粋



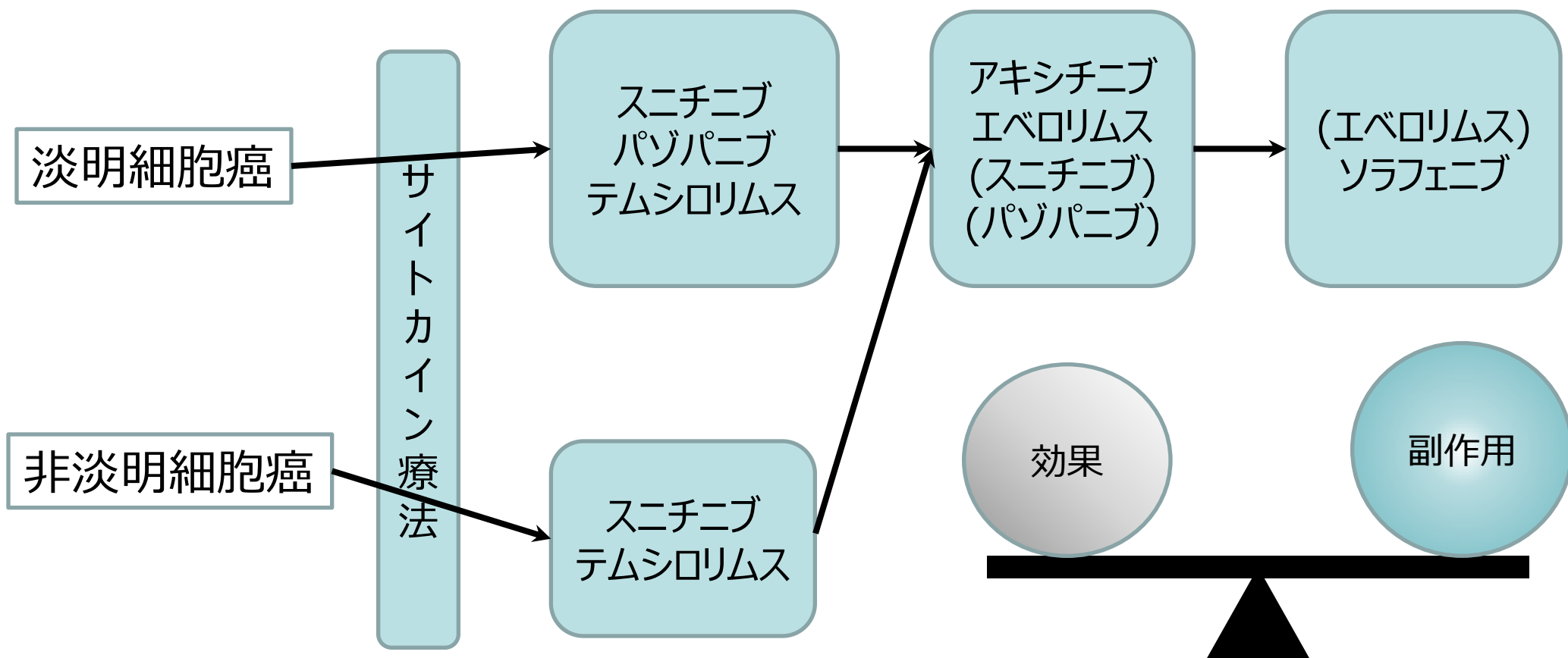
スーテント適正使用ガイド, 第2版より抜粋

多形紅斑



広島市民病院で経験した症例

分子標的薬 逐次療法



現在投与可能な薬剤

分子標的薬

- ソラフェニブ
- スニチニブ
- アキシチニブ
- パゾパニブ
- エベロリムス
- テムシロリムス

サイトカイン療法

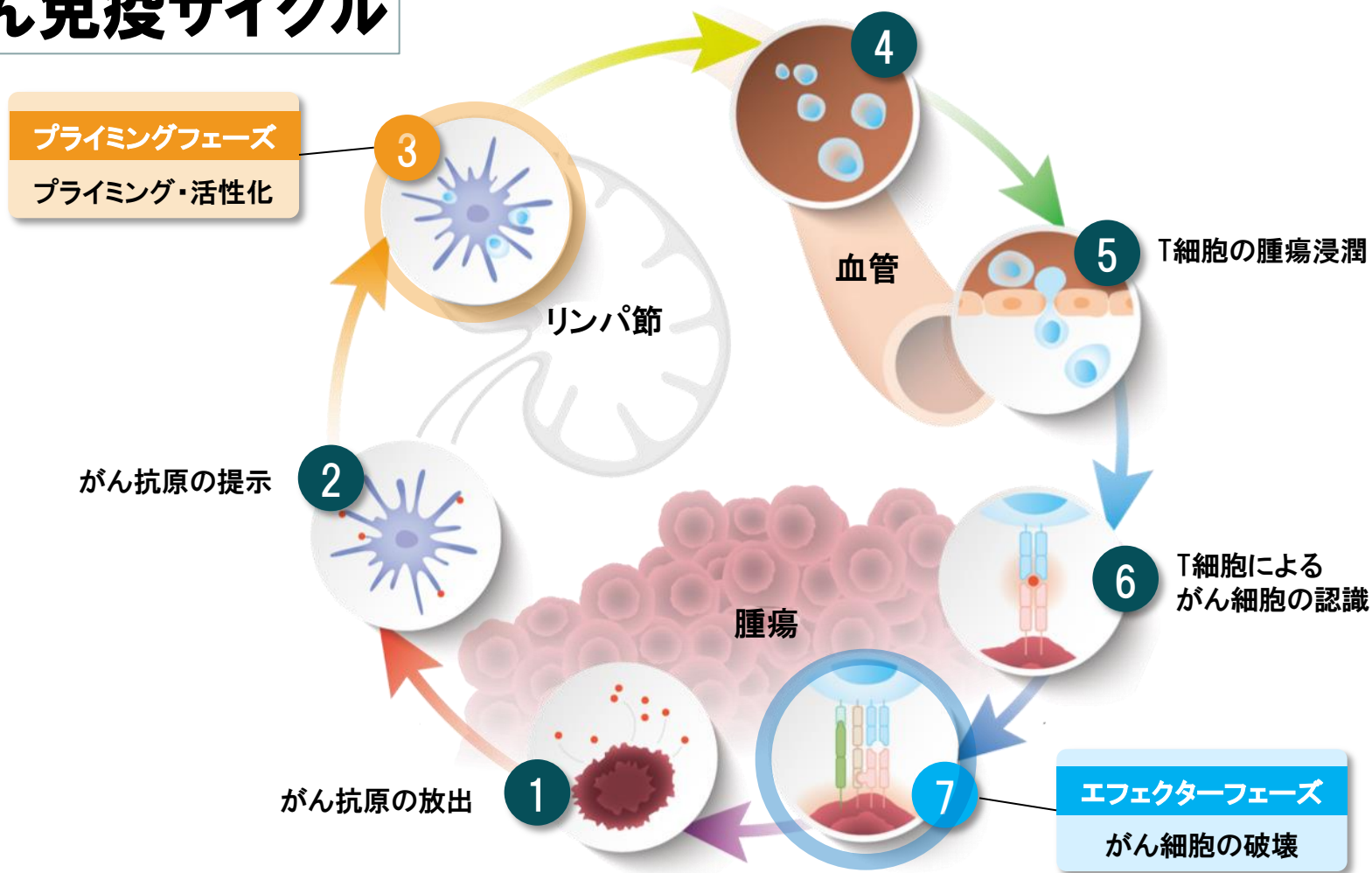
- インターフェロン α
- インターロイキン2

免疫チェックポイント阻害剤

- ニボルマブ
- イピリムマブ

免疫チェックポイント阻害剤の作用機序

がん免疫サイクル



免疫逃避：発がん・進行と免疫システム



排除相

がん免疫監視機構

- 効果的な抗原プロセッシングと抗原提示
- エフェクター細胞の効果的な活性化・作用

平衡相

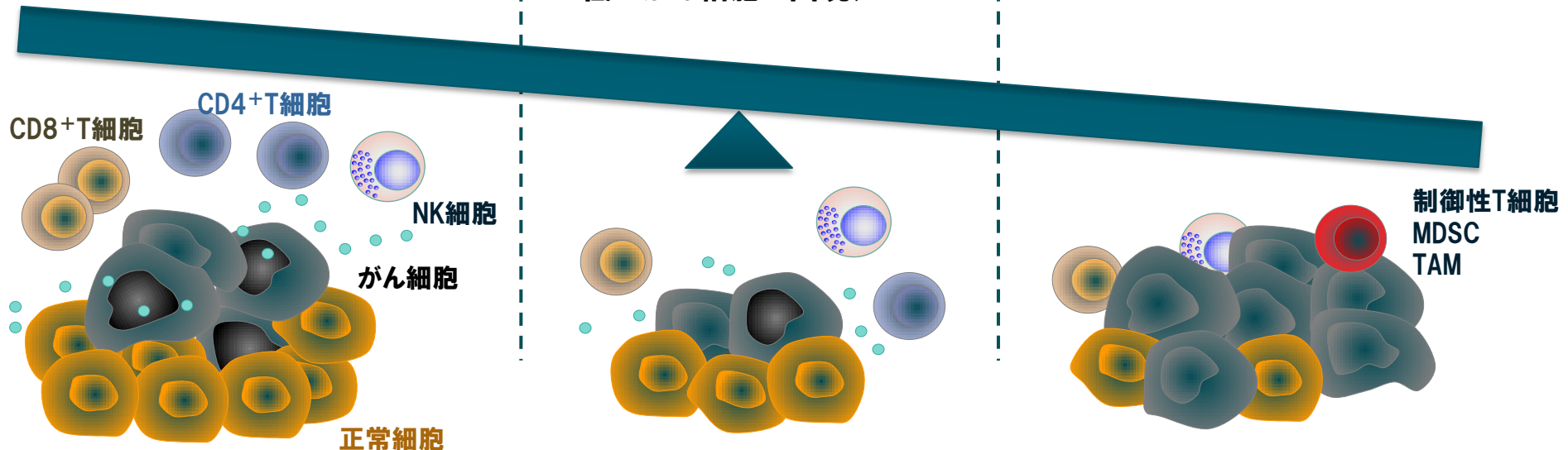
がん休眠

- 遺伝子の不安定性
- 腫瘍の不均一性
- 免疫選択
(Immunoselection: 抗原性の低いがん細胞の出現)

逃避相

がんの進行

- がん細胞は免疫系を抑制し、逃避できるようになり、腫瘍は排除から逃れる
- 免疫原性の低下
(免疫反応の低下)



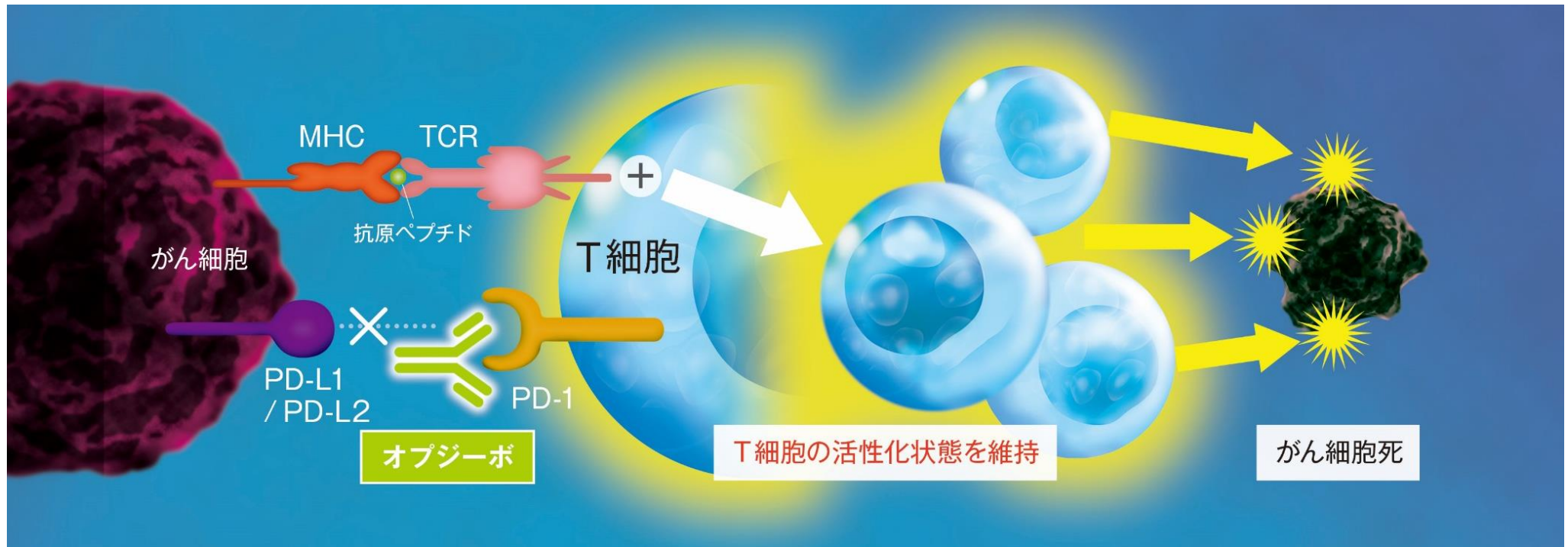
NK: natural killer

MDSC: myeloid-derived suppressor cell

TAM: tumor-associated macrophage

Adapted from Vesely M and Schreiber R. Ann N Y Acad Sci. 2013; 1284: 1-5.
Lindau D, et al. Immunology. 2013; 138: 105-15.

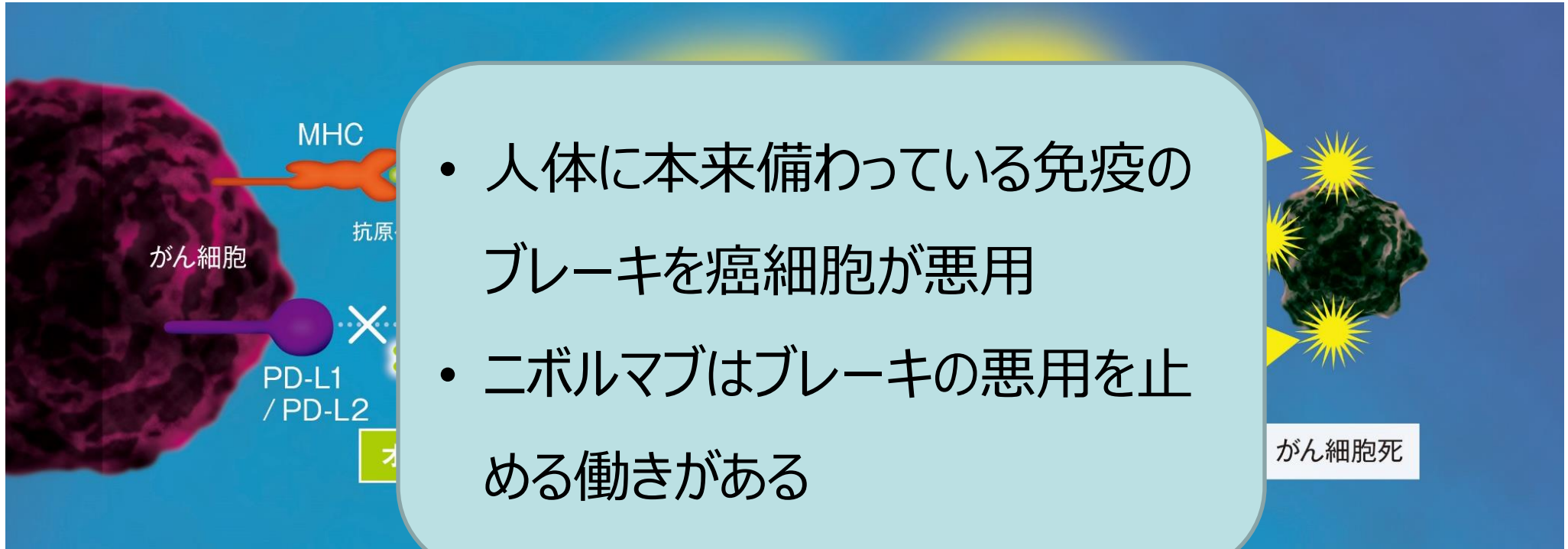
ニボルマブの作用機序



- ニボルマブはT細胞上のPD-1受容体と結合して、PD-L1/PD-L2による抑制性シグナルを阻害することで、T細胞の抗腫瘍効果を維持する¹⁻³
- ニボルマブはIgG4抗体であり、ADCCやCDC活性を持たないので、T細胞を破壊しない

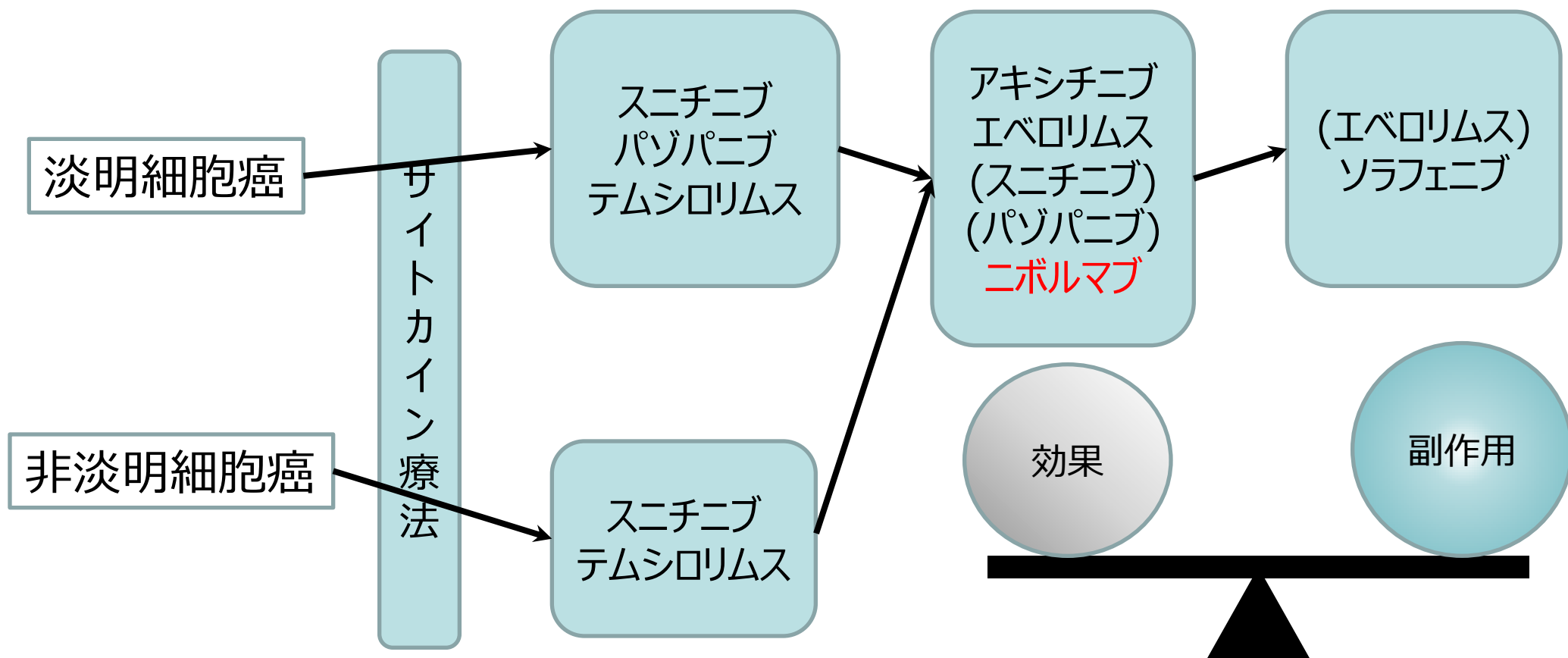
1. Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 3167-3175.
2. Wang C, et al. Cancer Immunol Res. 2014; 2 :846-856.
3. Topalian SL, et al. N Engl J Med. 2012; 366: 2443-2454.

ニボルマブの作用機序



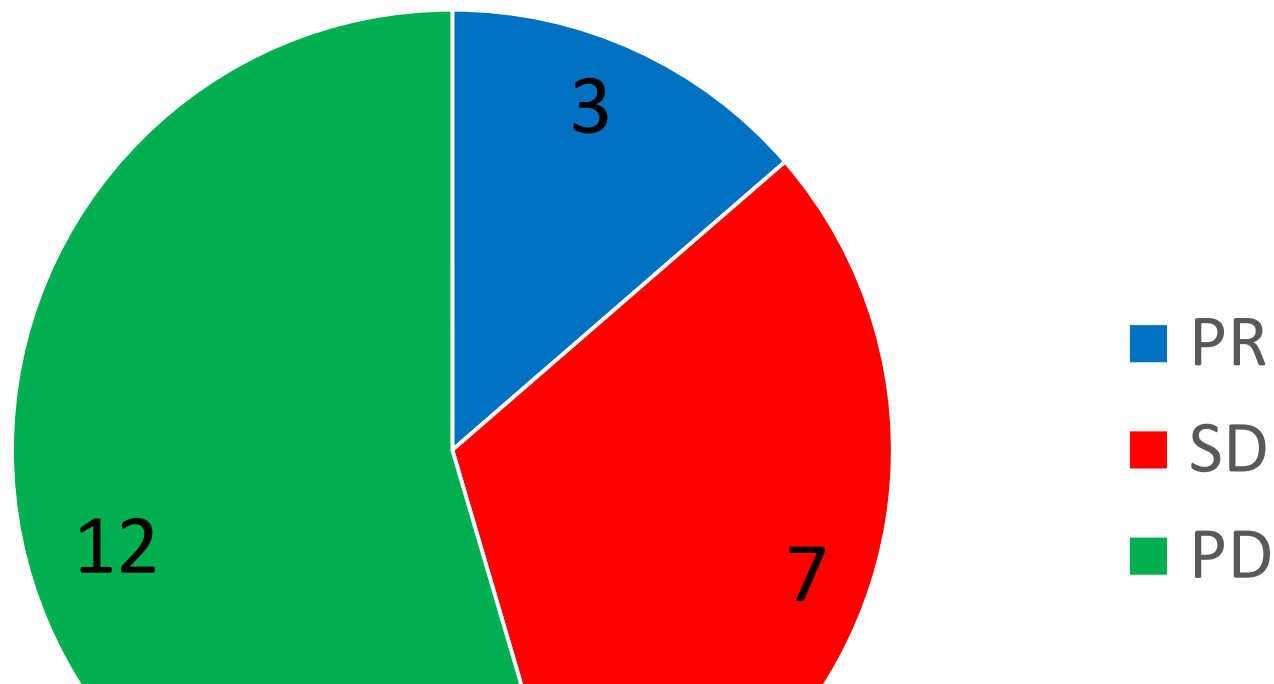
- ニボルマブはT細胞上のPD-1受容体と結合して、PD-L1/PD-L2による抑制性シグナルを阻害することで、T細胞の抗腫瘍効果を維持する¹⁻³
- ニボルマブはIgG4抗体であり、ADCCやCDC活性を持たないので、T細胞を破壊しない

分子標的薬 逐次療法



ニボルマブの治療成績

(最大治療効果 当院 + 岡山大学病院)

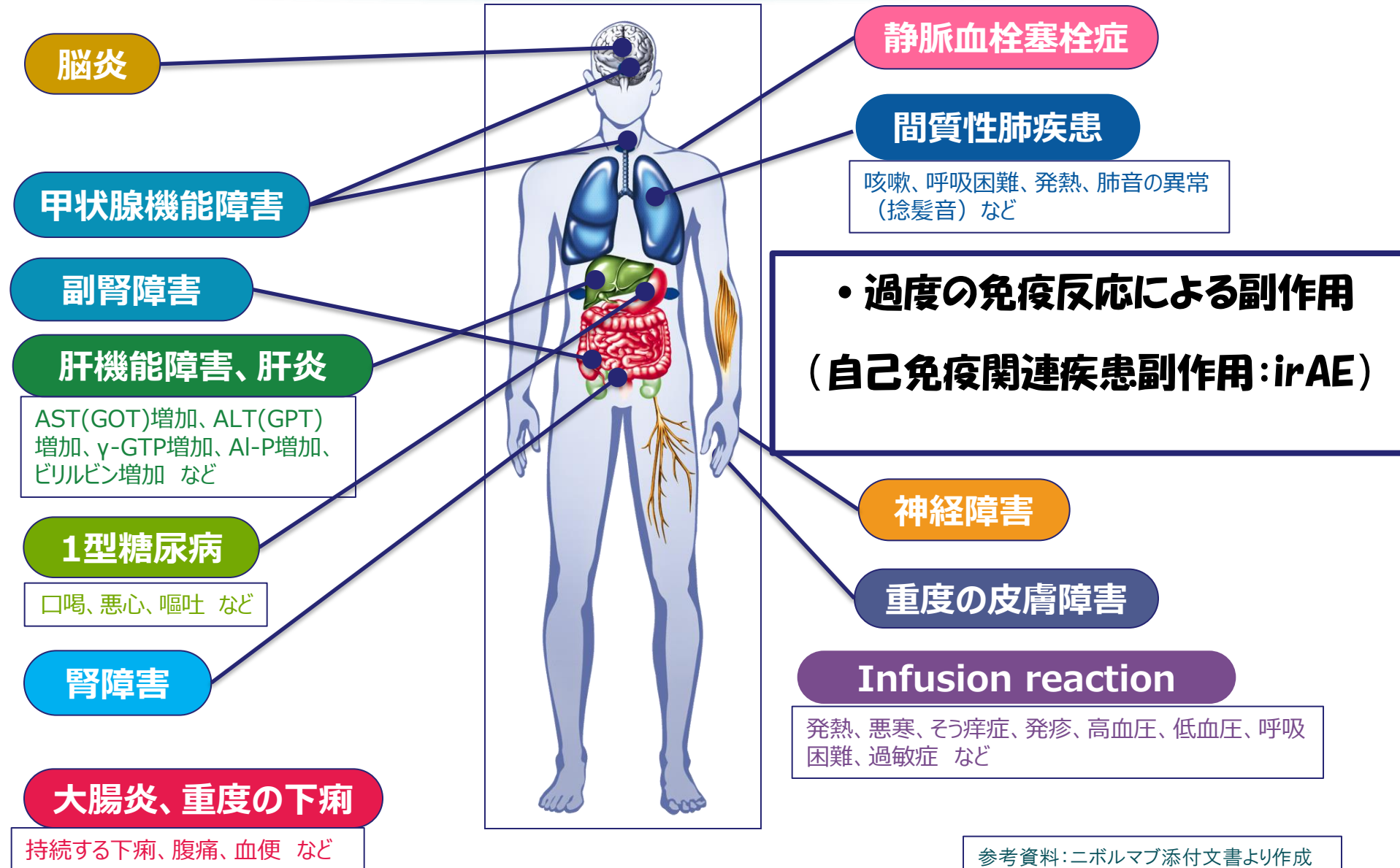


vs エベロリムス

奏効率 25% vs 5% ($p < 0.001$)

**Motzer RJ et.al. N Engl J Med 2015;373:1803-13*

免疫チェックポイント阻害剤の副作用



我々が経験した副作用

grade3

腎機能障害 *

1

grade2

唾液腺炎 *

1

皮疹 **

1

grade1

倦怠感 *

1

重症筋無力症

1

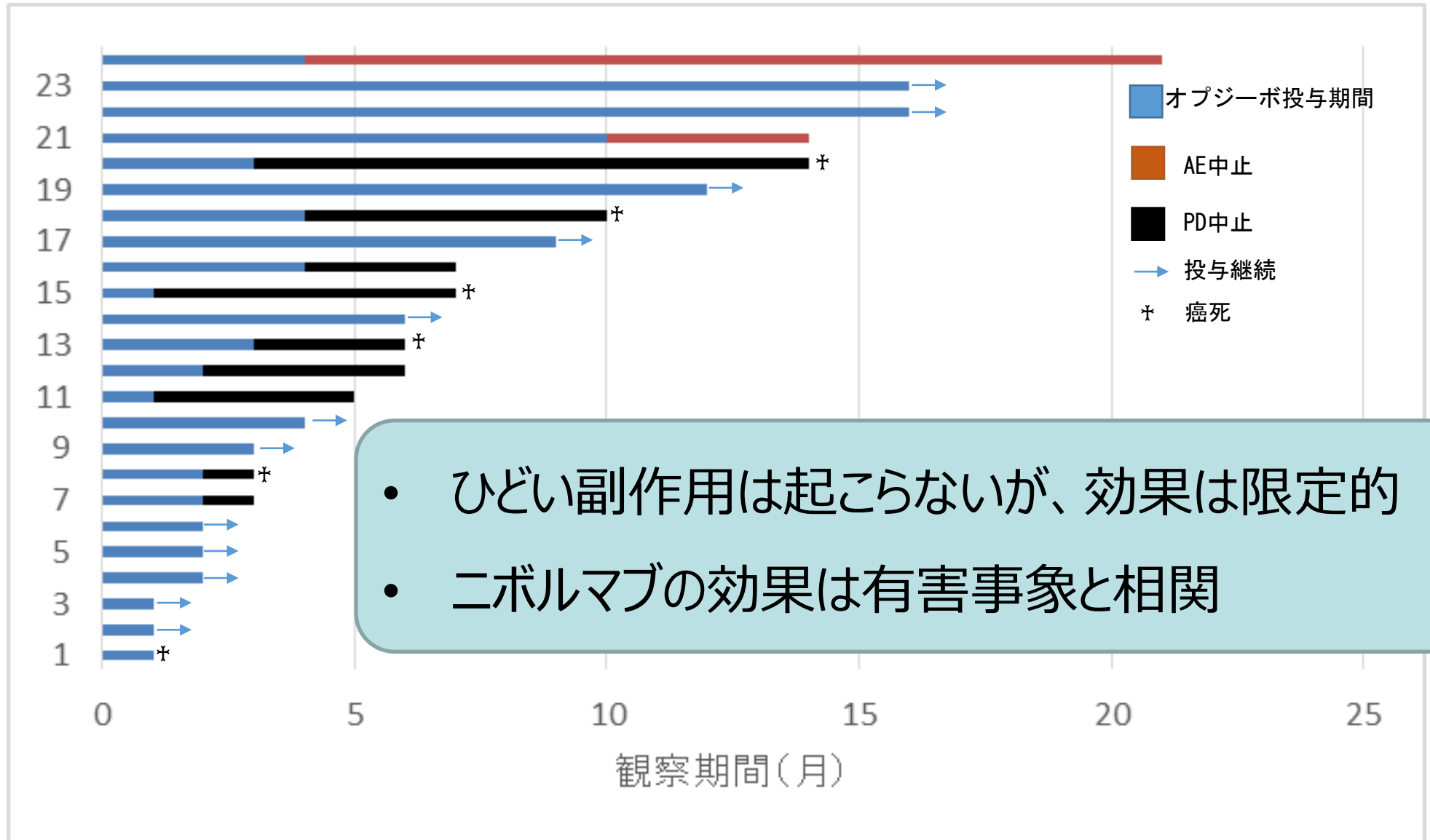
下痢

1

高血圧

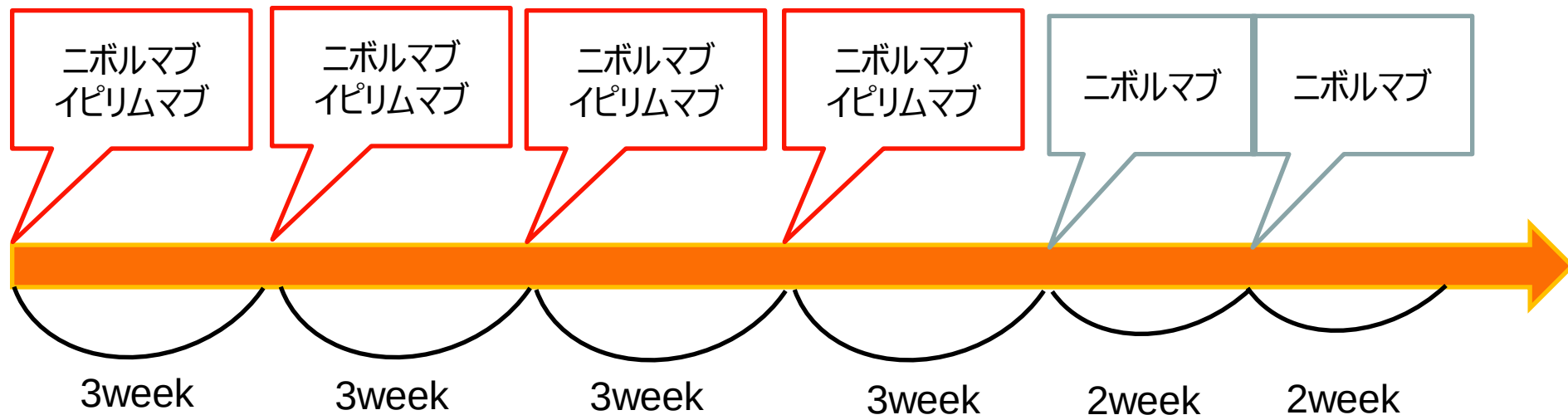
1

ニボルマブ投与症例



免疫チェックポイント阻害剤の 新しい治療法

- ニボルマブ、イピリムマブ併用療法
- 根治切除不能または転移性腎癌の第一選択
- IMDC分類intermediate, high risk



vs スニチニブ

奏効率 42% vs 27% ($p < 0.001$)

*Motzer RJ et.al. N Engl J Med 2018;378:1277-90

薬物療法の現在

第一選択	スニチニブ パゾパニブ テムシロリムス ニボルマブ＋イピリムマブ
第二選択以降	アキシチニブ エベロリムス ニボルマブ

薬物治療 まとめ

1. 一般的な抗がん剤の感受性は乏しい
2. 分子標的薬に加え、免疫チェックポイント阻害剤の適応認可により、治療がより複雑化

本日のまとめ

- 早期発見、治療が重要
- 手術に勝る治療はない
- 術式は癌制御のみならず侵襲性、機能温存も考慮し決定
- 薬物治療では多くの薬剤が適応承認を受けている



Thank you for your attention.

