

総 説

転移性非淡明細胞型腎細胞癌に対する分子標的治療

伊藤敬一

防医大誌 (2020) 44 (3, 4) : 111 - 121

要旨：転移性腎細胞癌に対する治療は組織型の大多数を占める淡明細胞型腎細胞癌に対して主に検討されてきた。一方、非淡明細胞型腎細胞癌 (nccRCC) はその頻度の少なさから、薬物治療の効果に関する検討は十分とは言えない。また多くの臨床試験で多種多様なnccRCCを一括りとして治療成績が検討されているという問題もある。現在用いられている分子標的薬の中でチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の一つであるスニチニブがnccRCC治療において最もエビデンスのある薬剤であり、後方視的研究や臨床試験の結果から腎癌治療のガイドラインにおいて推奨されている。他のTKI (パゾパニブやアキシチニブなど) やmTOR阻害薬も有効な場合があり有力な選択肢である。しかし、nccRCCには様々な腎細胞癌が含まれており、当然ながらそれぞれ異なった遺伝学的背景や分子生物学的特性を有している。このため個々のnccRCCに対して個別に治療法が検討されるのが理想的である。個々のnccRCCに対する治療に関して分かっていたいくつもの知見がある。本邦の多施設共同研究において、乳頭状腎細胞癌には一次だけでなく二次治療においてもTKIを使用すると予後が改善される可能性が示された。嫌色素性腎細胞癌にはmTOR阻害薬とTKIはいずれも有用性を認め第一選択薬となりうる。集合管癌にはプラチナ製剤を含む多剤併用化学療法が現時点では第一選択となる。X11.2転座型腎細胞癌ではTKIの有効性が示唆されている。その他のnccRCCに関してはエビデンスがほとんどなく、今後の検討が待たれる。本総説では、転移性nccRCCに対する分子標的治療の進歩についてサマライズした。

索引用語： 非淡明細胞型腎細胞癌 / 転移性 / 分子標的薬 /
チロシンキナーゼ阻害薬 / mTOR阻害薬

Abbreviations

ccRCC: clear cell renal cell carcinoma (淡明細胞型腎細胞型), CR: complete response (完全奏効), DCR: disease control rate (病勢コントロール率), mPFS: median progression-free survival (無増悪生存率の中央値), mOS: median overall survival (全生存率の中央値), mTOR: mammalian target of rapamycin, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, nccRCC: non-clear cell renal cell carcinoma (非淡明細胞型腎細胞癌), ORR: objective response rate (客観的奏効率), PD: progressive disease (進行), PR: partial response (部分奏効), RCC: renal cell carcinoma (腎細胞癌), SD: stable disease (不変), TKI: tyrosine kinase inhibitor (チロシンキナーゼ阻害薬)

緒 言

1990年代は転移性腎細胞癌の治療はインターフェロンやインターロイキン2などを用いたサイトカイン治療が中心であった。サイトカイン治療の時代には、主要な組織型である淡明細胞型腎細胞癌 (ccRCC) に比較して非淡明型腎細胞癌 (nccRCC) の予後は劣るとされてきた¹⁾。

Motzerらは、転移性nccRCCに対するサイトカイン治療を中心とした全身治療の成績を報告し、全生存率の中央値 (median overall survival: mOS) は9ヶ月と短かった¹⁾。NccRCCの組織型別にみると、乳頭状腎細胞癌 (乳頭状RCC) や集合管癌のmOSは1年未満であったのに対し、嫌色素性腎細胞癌 (嫌色素性RCC) のみ2

年以上という結果であった。その後、分子標的治療の時代となり転移性腎細胞癌の予後は改善されてきた²⁾。しかし転移性腎細胞癌に対する分子標的治療の検討の多くは、ccRCCが大多数を占める集団での検討である。NccRCCにおいても分子標的治療の有用性が報告されるようになってきたが^{3, 4)}、その検討はまだ十分とは言えない。

CcRCCと比較してnccRCCの頻度は低いものの多種多様であり、それぞれの組織型は異なった遺伝学的背景を有している⁵⁾。最近、2016年に腎細胞癌のWHO分類は改訂され、新たな稀少腎癌がその分類に加えられたが⁶⁾、将来的にはさらに細分化が進むものと思われる。また個々のnccRCCは当然それぞれ異なった分子生物学的特性を有しており、理論的には組織型別に適正な薬剤が検討されるべきである。NccRCCの症例を組織型別に集積するのはその稀少性から難しいが、nccRCCの中でも比較的頻度が高いものは多施設共同研究により症例を集積することは可能と考える。そして厳密な組織診断に基づいて個々のnccRCCに対して質の高い検討が進むことが、治療成績の改善につながるものとする。

本総説においては、nccRCCの分子標的治療に関するこれまでの知見について組織型別にサマライズする。

NccRCCの病理学的診断

RCCの大部分はccRCCであり、その発生頻度は65~70%とされる⁶⁾。それ以外のRCCがnccRCCに分類されるが、その中では乳頭状RCC(10~18.5%)、嫌色素性RCC(5~7%)の発生頻度が高い⁶⁾。その他、比較的頻度の高いものとして転座型RCC、集合管癌、粘液管状紡錘細胞癌などがあり、さらに稀少なnccRCCも報告されている⁶⁾。NccRCCの病理学的診断は、いくつかのnccRCCの間で組織像が類似する場合があります。例を挙げると、組織学的に乳頭状構造を有するnccRCCの組織型を確定するのは難しい。乳頭状構造を認めるRCCは乳頭状RCCだけではなく、集合管癌、転座型RCC、粘液管状紡錘細胞癌、分類不能型RCCなどがある。本邦の乳頭状RCCに対する多

施設共同研究では、参加施設で乳頭状RCCと診断され登録された症例の約30%が中央病理診断で他の組織型に分類された⁸⁾。またその報告では登録症例の半数以上がhematoxylin-eosin(HE)染色標本のみでは確定診断に至らず、組織型の確定のために免疫染色の追加が必要であった。この結果から、乳頭状構造をもつという理由で乳頭状RCCと診断されていた症例が過去にはかなりの確率で存在すると推測される。

NccRCCは組織型の決定に免疫染色が必要となる場合が多い。Microphthalmia-associated transcription (MiT) family 転座型RCCの確定診断のためには、TFE3やTFEBと他の遺伝子との融合により発現が上昇する蛋白を検出する免疫染色が最低限必要である。粘液管状紡錘細胞癌の診断には、免疫染色で粘液の存在を証明する必要がある。また分類不能型RCCと診断するためには、多種類の免疫染色を行い既知の組織型に合致しないことを証明する必要がある⁷⁾。そしてnccRCCの組織型を正確に診断するためには、単にHE染色所見だけで判断するのではなく、年齢、性別、臨床経過、手術検体の肉眼所見などを総合して診断を絞り込み、これらの情報で確定診断に至らない場合は適切な免疫染色の追加が必要になる。今後、nccRCCの組織型別の治療法を確立するためには、正確に組織型を決定することが非常に重要である。そして正確な組織診断がなされれば、均一な集団で治療効果を検討することが可能となる。

NccRCCに対する分子標的治療(表1)

過去の多くの報告では様々なnccRCCを一括りにして治療成績が検討されてきた^{3, 4, 9-16)}。転移性腎細胞癌の治療に関して、インターフェロン α とテムシロリムス(mTOR阻害薬)の第III相比較試験³⁾において初めて分子標的薬の優位性が示されたが、この臨床試験のサブグループ解析において、nccRCCに限定しても生存期間はテムシロリムス群で有意に延長していた⁴⁾。この報告の後、多くの分子標的薬が転移性腎細胞癌の治療に使用されるようになったが、チロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor: TKI)の1つであるスニチニブを中心にnccRCCに対する治療効果が検討されてきた¹⁰⁻¹²⁾。Gore

らが報告したnccRCCに対するスニチニブ一次治療の臨床試験 (expanded-access trial) では、客観的奏効率 (ORR) 11%, mPFS 7.8ヶ月でありスニチニブの有効性が示された¹⁰⁾。Leeらは、アジア人においてnccRCCに対するスニチニブの効果を検討し、90%以上にstable disease (SD) 以上の効果を認め、mPFS 6.4ヶ月、mOS 25.6ヶ月と比較的良好な成績を示した¹²⁾。報告は少ないが、TKIの1つであるパゾパニブにもnccRCCに対する2つの報告があり、比較的良好な成績を認めている^{17, 18)}。NccRCCに対するパゾパニブ治療の後方視的研究では、一次治療においてmPFS 8.1ヶ月、mOS 31ヶ月であった¹⁷⁾。また、nccRCCに対するパゾパニブの第II相試験ではmPFSは16.5ヶ月、mOSは未到達であった¹⁸⁾。ParkらはnccRCCに対するアキシチニブの二次治療の成績を検討し、mPFS 7.4ヶ月、mOS 12.1ヶ月であった¹⁹⁾。一方、転移性nccRCCに

対するmTOR阻害薬 (テムシロリムス 59例、エベロリムス 26例) の検討では¹³⁾、mPFS 2.9ヶ月、mOS 8.7ヶ月であった。この報告では、mTOR阻害薬が1年以上効果を認めたのは乳頭状RCC、嫌色素性RCC、分類不能型のわずか数例のみであり、集合管癌や転座型RCCの症例には奏効例がなかったとしている。

スニチニブとエベロリムスのnccRCCに対する効果を比較した重要な無作為比較試験としてESPN試験とASPEN試験がある。ESPN試験においては、スニチニブがエベロリムスに比較してmPFSが長い傾向にあった (6.1および4.1ヶ月、 $p=0.6$)¹⁵⁾。さらにmOSに関してもスニチニブ投与群において長い傾向であった (16.2および14.9ヶ月、 $p=0.18$)。このOSの優位性は、肉腫様変化を伴う症例を除外するとさらに顕著となった (31.6および10.5ヶ月)。ASPEN試験においては、有意差はないもののスニチニブのmPFS

表 1. 転移性非淡明細胞型腎細胞癌に対する分子標的薬を用いた臨床試験 / 後方視的研究

報告者 (years)	試験デザイン	分子標的薬	症例数	PFS中央値 (months)	OS中央値 (months)
Dutcher, et al. (2009) ⁴⁾	Phase 3	テムシロリムス (vs. IFN α)	37	4.0	11.6
Gore ME, et al. (2009) ¹⁰⁾	Retrospective (Expanded -access trial)	スニチニブ (first-line)	588	7.8	13.4
Tannir NM, et al. (2012) ¹¹⁾	Phase 2	スニチニブ	55	2.7	16.8
Lee JL, et al. (2012) ¹²⁾	Phase 2	スニチニブ	31	6.4	25.6
Voss MH, et al. (2014) ¹³⁾	Retrospective	mTOR阻害薬	59 (TEM) 26 (EV)	2.9	8.7
Motzer RJ, et al. (2014) ²⁰⁾	Phase 3 (RECORD-3)	スニチニブ/ エベロリムス	66	7.2 (SU) 5.1 (EV)	NA NA
Tannir NM, et al. (2016) ¹⁵⁾	Phase 2 (ESPN trial)	スニチニブ/ エベロリムス	68	6.1 (SU) 4.1 (EV)	16.2 (SU) 14.9 (EV)
Armstrong AJ, et al. (2016) ¹⁶⁾	Phase 2 (ASPEN trial)	スニチニブ/ エベロリムス	108	8.3 (SU) 5.6 (EV)	31.5 (SU) 13.2 (EV)
Matrana MR, et al. (2017) ¹⁷⁾	Retrospective	パゾパニブ	29	4	13.6
Jung KS et al. (2018) ¹⁸⁾	Phase 2	パゾパニブ	108	16.5	not reached
Park I, et al. (2018) ¹⁹⁾	Phase 2	アキシチニブ (2nd-line)	40	7.4	12.1

IFN α : インターフェロン α , EV: エベロリムス, NA: not available, SU: スニチニブ, TEM: テムシロリムス

はエベロリムスより長い傾向であり (8.3および5.6ヶ月, $p=0.16$), mOSに関しても同様の傾向であった (31.5および13.2ヶ月, $p=0.6$)¹⁶⁾。これら2つの臨床試験の結果を受けて, スニチニブはnccRCCの一次治療として推奨されている。CcRCCにおいては, パゾパニブもスニチニブと並んで一次治療薬として推奨されているが, nccRCCに対するエビデンスは少ない。先に述べたパゾパニブに関する2つの臨床研究^{17, 18)}において比較的良好な結果であったことから, nccRCCの治療薬としても可能性を秘めており, 今後さらに有用性が検討されるべきと考える。またアキシチニブはccRCCの二次治療薬として極めて有用な薬剤であるが, nccRCCに対する報告は前述の一報¹⁹⁾のみで今後のさらなる検討が必要である。

乳頭状腎細胞癌に対する分子標的治療

乳頭状RCCは腎細胞癌全体の中で2番目の発生頻度であり, 全体の10~18.5%に同定される^{6, 21)}。乳頭状RCCは組織学的にtype 1とtype 2に分類される²²⁾。Type 1は一層性の球状から低円柱状の腫瘍細胞より構成され, 細胞質に乏しく核異型も軽度である。一方, type 2は核異型が高度であり, 一層以上の細胞から構成され,

細胞質が好酸性で豊富であるのが特徴である。Type 2の方がtype 1よりも臨床的にアグレッシブな経過をとる腫瘍が多く, 転移症例では予後不良とされている²³⁾。最近の転移性乳頭状RCCに対するスニチニブ一次治療の検討では, mOSはtype 1が17.8ヶ月, type 2で12.4ヶ月であった²⁴⁾ (表2)。また, 転移性乳頭状RCCに対するエベロリムス一次治療を検討したRAPTOR試験では, mPFSはtype 1で7.9ヶ月, type 2で5.1ヶ月であった²⁵⁾。

我々は本邦の多施設共同研究において転移性乳頭状RCCに対するreal worldの薬物治療の成績について報告した⁸⁾ (表2)。この報告では, 分子標的薬を使用していない患者のmOSは6.3ヶ月であったのに対し, 分子標的薬を使用した患者では22.5ヶ月と有意に延長していた。スニチニブが最も使用された分子標的薬であったが, 一次治療および二次治療ともに病勢コントロール率 (disease control rate: DCR)が最も高かった。さらにソラフェニブやアキシチニブで長期間 (15ヶ月以上) 病勢がコントロールされる症例が存在した。また, 一次および二次治療とともにTKIを使用した症例は, 一次ないし二次治療でmTOR阻害薬を使用した症例より有意にmOSが良好という結果であった (31.4およ

表2. 転移性乳頭状腎細胞癌に対する分子標的薬を用いた臨床試験 / 後方視的研究

報告者 (years)	試験デザイン	分子標的薬	症例数	PFS中央値 (months)	OS中央値 (months)
Choueiri TK, et al. (2013) ²⁷⁾	Phase 2	フォレチニブ	67	9.3	NA
Ravaud A, et al. (2015) ²⁴⁾	Phase 2	スニチニブ (first-line)	60	6.6 (type 1) 5.5 (type 2)	17.8 (type 1) 12.4 (type 2)
Escudier B, et al. (2016) ²⁵⁾	Phase 2	エベロリムス	88	7.9* (type 1) 5.1* (type 2) 5.0** (type 1) 4.0** (type 2)	28.0* (type 1) 24.2* (type 2) 17.8** (type 1) 20.5** (type 2)
Choueiri TK, et al. (2017) ²⁸⁾	Phase 2	サボリチニブ	109	6.2 # 1.4 ϕ	NA
Schöffski P, et al. (2017) ²⁹⁾	Phase 2	クリゾチニブ	23	5.8 (全患者) 3.0 (MET-)	30.5 (全患者) 14.5 (MET-)
Ito K, et al. (2018) ⁸⁾	Retrospective (multicenter)	TKI/ mTORi	25	NA	22.5

*Intent-to-treat population, **per protocol population, # MET依存性乳頭状RCC, ϕ MET非依存性乳頭状RCC, MET-: MET変異なし, mTORi: mTOR阻害薬, NA: not available, TKI: チロシンキナーゼ阻害薬

び12.9ヶ月)。このレトロスペクティブな研究は、乳頭状RCCに対する分子標的治療の有効性を示唆しているが、分子標的薬が投与された症例が25例と少なく、さらに大規模な検討が必要である。

さらにMETを標的とした新しい薬物治療の可能性も示唆されている。METの変異はtype 1乳頭状RCCとの関連性が報告されているが、type 2乳頭状RCCにおいてもMETの変化が高頻度に検出されることが報告された²⁶⁾。フォレチニブはMET, VEGF, AXL, TIE-2などを標的としたマルチキナーゼ阻害薬であるが、乳頭状RCCに対するフォレチニブの第II相臨床試験では全体のmPFSは9.3ヶ月であり、MET遺伝子のgermline mutationのある患者は持たない患者に比べて有意に奏効率が高かった(50および9%)²⁷⁾(表2)。特異的MET阻害薬であるサボリチニブは第II相試験において、METシグナルが活性化した乳頭状RCCのmPFSは6.2ヶ月であったのに対し、METシグナル非依存性の乳頭状RCCではわずか1.4ヶ月であった²⁸⁾。クリゾチニブはALK阻害薬であるがMET kinaseにも親和性がある²⁹⁾。Type 1乳頭状RCCに対するクリゾチニブの第II相臨床試験では、

23症例中4例においてMET遺伝子の変異が証明され、この4例では2例でPRを認め、1例でSDであった²⁹⁾。PRの2症例のPFSは21.8及び37.3ヶ月であり長期間病巣がコントロールされた。現在、乳頭状RCCを対象としたスニチニブとMETをターゲットとした薬物(カボザンチニブ, クリゾチニブ, サボリチニブ)の比較試験も行われている(SWOG1500)。

嫌色素性腎細胞癌に対する分子標的治療

嫌色素性RCCは5~7%の頻度で発生するRCCであり⁶⁾、遠位尿細管に由来するとされている³⁰⁾。低悪性度の腫瘍が多く転移することが少ないため、転移症例を集積することは難しく、検討は十分になされていない。NccRCCに対するスニチニブ第II相試験では嫌色素性RCC 5例のmPFSは12.7ヶ月であった¹¹⁾(表3)。IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)のデータベースを用いた検討では、一次治療としてTKIが多くの症例で選択され、嫌色素性RCC (n=37)のmOSは27.1ヶ月であった³¹⁾。Keizmanらが報告したスニチニブの多施設共同研究では、嫌色素性RCC (n=36)のmPFSは10ヶ月、mOSは26ヶ

表3. 転移性嫌色素性腎細胞癌に対する分子標的薬を用いた臨床試験 / 後方視的研究

報告者 (years)	試験デザイン	分子標的薬	症例数	PFS中央値 (months)	OS中央値 (months)
Tannir NM, et al. (2012) ¹¹⁾	Phase II	スニチニブ	5	12.7	NA
Kroeger N, et al. (2013) ³¹⁾	Retrospective*	Anti-VEGF / mTORi	37	NA	27.1
Voss MH, et al. (2014) ¹³⁾	Retrospective, (MSKCC)	mTORi	9	NA	NA
Keizman D, et al. (2016) ³²⁾	Retrospective, multicenter	スニチニブ (first-line)	36	10	26
Tannir NM, et al. (2016) ¹⁵⁾	Phase II (ESPN trial)	スニチニブ/ エベロリムス	12	8.9 (SU) NA (EV)	31.6 (SU) 25.1 (EV)
Armstrong AJ, et al. (2016) ¹⁶⁾	Phase II (ASPEN trial)	スニチニブ/ エベロリムス	10	5.5 (SU) 11.4 (EV)	NA
Colomba E, et al. (2017) ³³⁾	Retrospective*	AA / mTORi	50 (AA) 11 (mTORi)	8.7** (AA) 1.9** (mTORi)	22.9 (AA) 3.2 (mTORi)

* International RCC Database Consortium database, **Time to treatment failure (治療成功期間)

AA: anti-angiogenic drug, EV: エベロリムス, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, mTORi: mTOR阻害薬, NA: not available, SU: スニチニブ

月であった³²⁾。ESPN試験においては、mOSはエベロリムス25.1ヶ月、スニチニブ31.6ヶ月であった¹⁵⁾。一方、ASPEN試験では、嫌色素性RCC症例に限定するとエベロリムスのmPFSは11.4ヶ月、スニチニブでは5.5ヶ月であった¹⁶⁾。最近の転移性嫌色素性RCC症例に対する一次分子標的治療の後方視的検討では、血管新生阻害薬 (TKIを含む) ではtime to treatment failure (TTF) 8.7ヶ月、mOS 22.9ヶ月であったのに対し、mTOR阻害薬ではTTF 1.9ヶ月、mOS 3.2ヶ月と短かった³³⁾。この報告では一見、血管新生阻害薬投与群が予後良好に見えるが、mTOR阻害薬投与群では予後不良群 (poor risk group) の患者が多く含まれているというバイアスが含まれていた。リスク分類別に検討するとTTF、OSともに有意差はなかったとしている。

転移性嫌色素性RCCの治療成績は、サイトカイン時代の報告¹⁾においても同等の成績 (mOS 29ヶ月) を認めており、分子標的時代において予後が改善したとは断定できない。また、分子標的薬の中でTKIとmTOR阻害薬のどちらを第一選択とすべきかという疑問に対しても現時点では結論は出ていない。

集合管癌に対する薬物治療

集合管癌は様々なRCCの中でも高悪性度の腫瘍とされ、RCCの中でわずか1~2%の発生頻度とされている⁶⁾。病理組織所見が尿路上皮癌

に類似しており、進行性尿路上皮癌に対して使用されるプラチナ製剤とゲムシタビンの併用化学療法が欧米のガイドラインにおいても推奨されている。Tokudaらはサイトカイン時代における、本邦の集合管癌症例 (81例) の治療成績について報告した。転移や再発を認めた25例に全身治療を施行したが、明らかな効果が認められたのはゲムシタビンとカルボプラチンを用いた1例のみであった³⁴⁾。転移性集合管癌に対するゲムシタビンとシスプラチン (またはカルボプラチン) の併用化学療法を検討した第II相試験では、mPFS 7.1ヶ月、mOS 10.5ヶ月と一定の有用性が示された³⁵⁾ (表4)。またPécuchetらはゲムシタビンとシスプラチン (またはカルボプラチン) による化学療法を6コース行った後に、維持療法として分子標的薬 (抗VEGF抗体) のベバシズマブを用いる臨床試験の成績について報告した³⁶⁾。5症例のみの報告であったが4例がpartial response (PR) 以上、1例がSDであり、mPFS 15.1ヶ月、mOS 27.8ヶ月という良好な成績であった。

集合管癌に対する分子標的薬の単独治療は症例報告がほとんどで、まだ十分に検討されていない。Procopioらが自施設の転移性腎癌のデータベースから13例の集合管癌を抽出したが、これらの症例のmOSはわずか4ヶ月であった³⁷⁾。このうち5例に分子標的薬が投与され、3例で6ヶ月以上の投与が可能であり、分子標的薬の

表4. 転移性集合管癌および転座型腎細胞癌の全身治療に関する臨床試験 / 後方視的研究

報告者 (years)	集合管癌/ 転座型RCC	試験デザイン	分子標的薬	症例数	PFS中央値 (months)	OS中央値 (months)
Oudard S NM, et al. (2007) ³⁵⁾	集合管癌	Phase 2	プラチナ製剤+GEM	23	7.1	10.5
Pécuchet N, et al. (2013) ³⁶⁾	集合管癌	Phase 2	プラチナ製剤+GEM +ベバシズマブ	5	15.1	27.8
Procopio G, et al. (2014) ³⁷⁾	集合管癌	Retrospective, single center	スニチニブ	5	NA*	NA
Malouf GG, et al. (2010) ³⁹⁾	Xp11.2転座型 RCC	Retrospective, multicenter	TKI/mTORi	21	8.2 (SU) 6.0 (So) NA (mTORi)	27 (全患者)
Choueiri TK, et al. (2010) ⁴⁰⁾	Xp11.2転座型 RCC	Retrospective, multicenter	Anti-VEGF therapy	15	7.1	14.3

* 3例の患者において6ヶ月以上の病勢のコントロールが可能であった。

GEM: ゲムシタビン, NA: not available, mTORi: mTOR阻害薬, TKI: チロシンキナーゼ阻害薬

有用性が示唆された。しかし集合管癌に対する分子標的薬のエビデンスは未だ乏しく、今後のさらなる検討が必要である。

転座型腎細胞癌に対する分子標的治療

転座型腎癌はMiT family転座型RCCが主であり、稀少な転座型RCCとしてALK 転座型RCCが報告されている³⁸⁾。MiT family転座型RCCにはXp11.2転座型RCCと(6;11)転座型RCCが含まれているが、MiT family transcription factorをコードする*TFE3*ないし*TFEB*と他の遺伝子がgene fusionを起していることがその分類の由来である⁶⁾。その中でもXp11.2転座型RCC(*TFE3*と他の遺伝子のfusionが原因)の発生頻度が高く、小児期のRCCの約40%、成人のRCCの1.6~4.0%に発生するとされている⁶⁾。薬物療法の報告はXp11.2転座型RCCに対するもののみである。Xp11.2転座型RCCは若年の女性に発生しやすく、高率にリンパ節転移を来す特徴を有する。転座型RCCに対する薬物治療はエビデンスに乏しく、治療法は確立していない。Juvenile RCC networkによるXp11.2転座型RCC 53例の検討では、スニチニブ一次治療のmPFSは8.2ヶ月であったのに対し、サイトカイン治療ではわずか2ヶ月であった³⁹⁾(表4)。また、二次治療でソラフェニブが投与された症例の87.5%にSDを認め、mPFSは6ヶ月であった。mTOR阻害薬の使用例は少なくmPFSの記載はなかった。また、ChoueiriらはXp11.2転座型RCC(n=15)に対するTKIなどの抗VEGF治療の効果について後方視的に検討したところ、20%にPRを認め、mPFS 7.1ヶ月、mOS 14.3ヶ月であった⁴⁰⁾。2つの報告の結果を総合すると、TKIにより比較的良好な効果が得られていることから、Xp11.2転座型RCCに対する一次治療にはスニチニブを中心としたTKIが現時点で選択すべき薬剤と考えられる。2016年WHO分類⁶⁾では(6;11)転座型RCCもMiT family 転座型RCCの1つとして記載されているが、(6;11)転座型RCCに対する薬物治療の報告は我々の調べた限りではない。また特殊な転座型RCCとしてALK 転座型RCCも報告され³⁸⁾、その分子生物学的な特性から、将来的にはALK阻害薬の効果が期待される。

その他の非淡明細胞型腎細胞癌に対する分子標的治療

粘液管状紡錘細胞癌は2004年のWHO分類で新たに腎細胞癌の組織型として加えられた。病理組織学的には、典型的には核異型度の低い立方形あるいは紡錘形の細胞が豊富な粘液性の間質を背景に管状、束状に配列する組織像が特徴的である⁶⁾。粘液管状紡錘細胞癌ではVSTM2Aの過剰発現があり診断のバイオマーカーとなる可能性が指摘されている⁴¹⁾。粘液管状紡錘細胞癌の病理診断はしばしば困難であり、その一つの理由として乳頭状RCCとの組織学的類似性が挙げられる。粘液管状紡錘細胞癌は過去には低悪性度の腎細胞癌と考えられていたが、一部には転移を来し、急激に進行する悪性度の高い腫瘍が存在することが分かってきた。転移性粘液管状紡錘細胞癌に対する分子標的治療のエビデンスはほとんどない。Kenneyらの報告では19例の粘液管状紡錘細胞癌症例中2例に転移を認めた⁴²⁾。そのうち1例は腎摘除時に肉腫様変化を伴った粘液管状紡錘細胞癌であり、手術から9.5ヶ月後に骨転移を来した。治療の詳細は不明であるが、診断後19ヶ月の時点で生存している。他の1例は診断確定時に転移を伴っていたが、分子標的薬(詳細の記載なし)を含む薬物治療の後に64.7ヶ月で死亡した。その他の転移性粘液管状紡錘細胞癌に関する報告は症例報告にとどまる。粘液管状紡錘細胞癌に関しては、多施設で症例を集積し、厳密な病理診断のもと薬物治療の効果を検証していく必要がある。

現在のWHO分類では、各種RCCの判定基準を満たさない腫瘍はすべて分類不能型RCCに分類される。このため分類不能型RCCは均一ではなく、まだ分類されていない多様なRCCが混在する集団と推察される。スニチニブの分類不能型RCCに対する第II相臨床試験では、ORR 13%、mPFS 3.2ヶ月であった¹¹⁾。アジア人におけるスニチニブの第II相臨床試験では5人の分類不能型RCC症例の全例にSD以上の効果(PR 3例)を認めた¹²⁾。Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerの後方視的検討では、mTOR阻害薬が投与された分類不能型RCC(n=32)において65.6%にSD以上の効果を認めたが、1年以上薬剤が有効であったのは3例のみであっ

た¹³⁾。ASPEN試験では、分類不能型RCC(n=22)のmPFSはスニチニブ投与群(11.5ヶ月)の方がエベロリムス投与群(5.7ヶ月)よりも良好であった¹⁶⁾。分類不能型RCCに対しては、nccRCCに対してガイドラインで推奨されている薬剤(スニチニブなど)を使用するのが現時点では妥当と思われる。

肉腫様変化はすべてのRCCに合併しうる極めて予後不良の変化とされており、肉腫様変化を伴うRCCは、ccRCCに合併した場合でもnccRCCの範疇に入れて検討される場合がある。2019年度版NCCNガイドラインでは化学療法や分子標的治療の可能性について言及されている。腎摘除標本においてccRCCに肉腫様変化を認めた場合、肉腫様変化の占める割合が少ない場合は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬をccRCCの治療指針に従って投与することも選択肢となる⁴³⁾。肉腫様腎細胞癌に対する分子標的治療の報告を以下に示す。肉腫様変化を伴ったRCCに対するVEGFを標的とした分子標的治療に関する後方視的研究では、ORRは19%、mPFSは5.3ヶ月であった⁴⁴⁾。ゲムシタピンとスニチニブの併用療法の治療成績は、ORR 26%、mPFS 5ヶ月、mOS 10ヶ月であった⁴⁵⁾。肉腫様変化を伴った腎細胞癌の予後は現在もなお極めて不良であり、奏効期間も短い。この極めてアグレッシブな腫瘍に対する治療法の確立は喫緊の課題であり、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を含め、今後の治療のブレイクスルーが期待される。

結 語

転移性nccRCCに対する治療は分子標的薬の時代となり改善されてきた。分子生物学的特性の異なる様々なnccRCCが存在するため、免疫染色を適切に行い正確に個々のnccRCCを診断していく必要がある。現時点における治療法として、乳頭状RCCや転座型RCCに対してはスニチニブを中心としたTKIが第一選択と考えるが、集合管癌のように化学療法が推奨されるものもあり、個々のnccRCCに対する特異的治療の確立は必須である。しかし多くのnccRCCは稀少腎癌であり、個々のnccRCCに対する薬物治療のエビデンスは少なく、今後もさらなる検

討が必要である。今回は分子標的治療に焦点をしばって解説したが、今後はニボルマブをはじめとする免疫チェックポイント阻害薬の効果もnccRCCに対して検討されていくものと考えられる。

利益相反

本研究に関連する利益相反なし。

文 献

- 1) Motzer, R.J., Bacik, J., Mariani, T., Russo, P., Mazumdar, M. and Reuter, V.: Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J. Clin. Oncol.* 20: 2376-2381, 2001.
- 2) Wahlgren, T., Harmenberg, U., Sandström, P., Lundstam, S., Kowalski, J., Jakobsson, M., Sandin, R. and Ljungberg, B.: Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br. J. Cancer* 108: 1541-1549, 2013.
- 3) Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., Dutcher, J., Figlin, R., Kapoor, A., Staroslawska, E., Sosman, J., McDermott, D., Bodrogi, I., Kovacevic, Z., Lesovoy, V., Schmidt-Wolf, I.G., Barbarash, O., Gokmen, E., O'Toole, T., Lustgarten, S., Moore, L. and Motzer, R.J.: Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356: 2271-2281, 2007.
- 4) Dutcher, J.P., de Souza, P., McDermott, D., Figlin, R.A., Berkenblit, A., Thiele, A., Krygowski, M., Strahs, A., Feingold, J. and Hudes, G.: Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med. Oncol.* 26: 202-209, 2009.
- 5) Schmidt, L.S. and Linehan, W.M.: Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin. Oncol.* 43: 566-574, 2016.
- 6) Moch, H., Humphrey, P.A., Ulbright, T.M. and Reuter, V.E.: In: WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2016.
- 7) Tan, P.H., Cheng, L., Rioux-Leclercq, N., Merino, M.J., Netto, G., Reuter, V.E., Shen, S.S., Grignon, D.J., Montironi, R., Egevad, L., Srigley, J.R., Delahunt, B. and Moch, H.; ISUP Renal Tumor Panel.: Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am. J. Surg. Pathol.* 37: 1518-1531, 2013.
- 8) Ito, K., Mikami, S., Tatsugami, K., Masumori, N., Shinohara, N., Kondo, T., Nakanishi, S., Nagashima, Y., Eto, M., Kamba, T., Kuroda, N., Tomita, Y., Matsuyama, H., Onishi, T., Tsushima, T., Nakazawa, H., Oya, M., Ozono, S., Naito, S. and Asano T.: Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Papillary Renal-Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Study in Japan. *Clin. Genitourin. Cancer* 16: e1201-1214, 2018.
- 9) Choueiri, T.K., Plantade, A., Elson, P., Negrier, S.,

- Ravaud, A., Oudard, S., Zhou, M., Rini, B.I., Bukowski, R.M. and Escudier, B.: Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **26**: 127-131, 2008.
- 10) Gore, M.E., Szczylik, C., Porta, C., Bracarda, S., Bjarnason, G.A., Oudard, S., Hariharan, S., Lee, S.H., Haanen, J., Castellano, D., Vrdoljak, E., Schöffski, P., Mainwaring, P., Nieto, A., Yuan, J. and Bukowski, R.: Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* **10**: 757-763, 2009.
- 11) Tannir, N.M., Plimack, E., Ng, C., Tamboli, P., Bekele, N.B., Xiao, L., Smith, L., Lim, Z., Pagliaro, L., Araujo, J., Aparicio, A., Matin, S., Wood, C.G., Jonasch, E.: A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* **62**: 1013-1019, 2012.
- 12) Lee, J.L., Ahn, J.H., Lim, H.Y., Park, S.H., Lee, S.H., Kim, T.M., Lee, D.H., Cho, Y.M., Song, C., Hong, J.H., Kim, C.S. and Ahn, H.: Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* **23**: 2108-2114, 2012.
- 13) Voss, M.H., Bastos, D.A., Karlo, C.A., Ajeti, A., Hakimi, A.A., Feldman, D.R., Hsieh, J.J., Molina, A.M., Patil, S., Motzer, R.J.: Treatment outcome with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma with nonclear and sarcomatoid histologies. *Ann. Oncol.* **25**: 663-668, 2014.
- 14) Molina, A.M., Feldman, D.R., Ginsberg, M.S., Kroog, G., Tickoo, S.K., Jia, X., Georges, M., Patil, S., Baum, M.S., Reuter, V.E. and Motzer, R.J.: Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Invest. New Drugs* **2012**; **30**: 335-40.
- 15) Tannir, N.M., Jonasch, E., Albiges, L., Altinmakas, E., Ng, C.S., Matin, S.F., Wang, X., Qiao, W., Dubauskas, Z., Tamboli, P., Rao, P., Sircar, K., Karam, J.A., McDermott, D.F., Wood, C.G. and Choueiri, T.K.: Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur. Urol.* **69**: 866-874, 2016.
- 16) Armstrong, A.J., Halabi, S., Eisen, T., Broderick, S., Stadler, W.M., Jones, R.J., Garcia, J.A., Vaishampayan, U.N., Picus, J., Hawkins, R.E., Hainsworth, J.D., Kollmannsberger, C.K., Logan, T.F., Puzanov, I., Pickering, L.M., Ryan, C.W., Protheroe, A., Lusk, C.M., Oberg, S. and George, D.J.: Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **17**: 378-388, 2016.
- 17) Matrana, M.R., Baiomy, A., Campbell, M., Alamri, S., Shetty, A., Teegavarapu, P., Kalra, S., Xiao, L., Atkinson, B., Corn, P., Jonasch, E., Elsayes, K.M. and Tannir, N.M.: Outcomes of Patients With Metastatic Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Treated With Pazopanib. *Clin. Genitourin. Cancer* **15**: e205-208, 2017.
- 18) Jung, K.S., Lee, S.J., Park, S.H., Lee, J.L., Lee, S.H., Lim, J.Y., Kang, J.H., Lee, S., Rha, S.Y., Lee, K.H., Kim, H.Y. and Lim, H.Y.: Pazopanib for the Treatment of Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase II Study. *Cancer Res. Treat.* **50**: 488-494, 2018.
- 19) Park, I., Lee, S.H. and Lee, J.L.: A Multicenter Phase II Trial of Axitinib in Patients With Recurrent or Metastatic Non-clear-cell Renal Cell Carcinoma Who Had Failed Prior Treatment With Temsirolimus. *Clin. Genitourin. Cancer* **16**: e997-1002, 2018.
- 20) Motzer, R.J., Barrios, C.H., Kim, T.M., Falcon, S., Cosgriff, T., Harker, W.G., Srimuninnimit, V., Pittman, K., Sabbatini, R., Rha, S.Y., Flaig, T.W., Page, R., Bavbek, S., Beck, J.T., Patel, P., Cheung, F.Y., Yadav, S., Schiff, E.M., Wang, X., Niolat, J., Sellami, D., Anak, O. and Knox, J.J.: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **32**: 2765-2772, 2014.
- 21) Amin, M.B., Amin, M.B., Tamboli, P., Javidan, J., Stricker, H., de-Peralta Venturina, M., Deshpande, A. and Menon, M.: Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* **26**: 281-291, 2002.
- 22) Renshaw, A.A., Zhang, H., Corless, C.L., Fletcher, J.A. and Pins, M.R.: Solid variants of papillary (chromophil) renal cell carcinoma: clinicopathologic and genetic features. *Am. J. Surg. Pathol.* **21**: 1203-1209, 1997.
- 23) Mejean, A., Hopirtean, V., Bazin, J.P., Larousserie, F., Benoit, H., Chrétien, Y., Thiounn, N. and Dufour, B.: Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality. *J. Urol.* **170**: 764-767, 2003.
- 24) Ravaud, A., Oudard, S., De Fromont, M., Chevreau, C., Gravis, G., Zanetta, S., Theodore, C., Jimenez, M., Sevin, E., Laguerre, B., Rolland, F., Ouali, M., Culine, S. and Escudier, B.: First-line treatment with sunitinib for type 1 and type 2 locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG)†. *Ann. Oncol.* **26**: 1123-1128, 2015.
- 25) Escudier, B., Molinie, V., Bracarda, S., Maroto, P., Szczylik, C., Nathan, P., Negrier, S., Weiss, C., Porta, C., Grünwald, V. and Albiges, L.: Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur. J. Cancer* **69**: 226-235, 2016.
- 26) Albiges, L., Guegan, J., Le Formal, A., Verkarre, V., Rioux-Leclercq, N., Sibony, M., Bernhard, J.C., Camparo, P., Merabet, Z., Molinie, V., Allory, Y., Orear, C., Couvé, S., Gad, S., Patard, J.J. and Escudier, B.: MET is a potential target across all papillary renal cell carcinomas: result from a large molecular study of pRCC with CGH array and matching gene expression array. *Clin. Cancer Res.*

- 20: 3411-3421, 2014.
- 27) Choueiri, T.K., Vaishampayan, U., Rosenberg, J.E., Logan, T.F., Harzstark, A.L., Bukowski, R.M., Rini, B.I., Srinivas, S., Stein, M.N., Adams, L.M., Ottesen, L.H., Laubscher, K.H., Sherman, L., McDermott, D.F., Haas, N.B., Flaherty, K.T., Ross, R., Eisenberg, P., Meltzer, P.S., Merino, M.J., Bottaro, D.P., Linehan, W.M. and Srinivasan, R.: Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 31: 181-186, 2013.
 - 28) Choueiri, T.K., Plimack, E., Arkenau, H.T., Jonasch, E., Heng, D.Y.C., Powles, T., Frigault, M.M., Clark, E.A., Handzel, A.A., Gardner, H., Morgan, S., Albiges, L. and Pal, S.K.: Biomarker-Based Phase II Trial of Savolitinib in Patients With Advanced Papillary Renal Cell Cancer. *J. Clin. Oncol.* 35: 2993-3001, 2017.
 - 29) Schöffski, P., Wozniak, A., Escudier, B., Rutkowski, P., Anthony, A., Bauer, S., Sufliarsky, J., van Herpen, C., Lindner, L.H., Grünwald, V., Zakotnik, B., Lerut, E., Debiec-Rychter, M., Marréaud, S., Lia, M., Raveloarivahy, T., Collette, S. and Albiges, L.: Crizotinib achieves long-lasting disease control in advanced papillary renal-cell carcinoma type 1 patients with MET mutations or amplification. EORTC 90101 CREATE trial. *Eur. J. Cancer* 87: 147-163, 2017.
 - 30) Prasad, S.R., Narra, V.R., Shah, R., Humphrey, P.A., Jagirdar, J., Catena, J.R., Dalrymple, N.C. and Siegel, C.L.: Segmental disorders of the nephron: histopathological and imaging perspective. *Br. J. Radiol.* 80: 593-602, 2007.
 - 31) Kroeger, N., Xie, W., Lee, J.L., Bjarnason, G.A., Knox, J.J., Mackenzie, M.J., Wood, L., Srinivas, S., Vaishampayan, U.N., Rha, S.Y., Pal, S.K., Yuasa, T., Donskov, F., Agarwal, N., Kollmannsberger, C.K., Tan, M.H., North, S.A., Rini, B.I., Choueiri, T.K. and Heng, D.Y.: Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer* 119: 2999-3006, 2013.
 - 32) Keizman, D., Sarid, D., Lee, J.L., Sella, A., Gottfried, M., Hammers, H., Eisenberger, M.A., Carducci, M.A., Sinibaldi, V., Neiman, V., Rosenbaum, E., Peer, A., Neumann, A., Mermershtain, W., Rouvinov, K., Berger, R. and Yildiz, I.: Outcome of Patients With Metastatic Chromophobe Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. *Oncologist* 21: 1212-1217, 2016.
 - 33) Colomba, E., Le Teuff, G., Eisen, T., Stewart, G.D., Fife, K., Larkin, J., Biondo, A., Pickering, L., Srinivasan, A., Boyle, H., Derosa, L., Sternberg, C.N., Recine, F., Ralph, C., Saldana, C., Barthélémy, P., Bernhard, J.C., Gurney, H., Verhoest, G., Vauleon, E., Bigot, P., Berger, J., Pfister, C., Gravis, G., Rodier, J.M., Culine, S., Caty, A., Rolland, F., Priou, F., Escudier, B. and Albiges, L.: Metastatic chromophobe renal cell carcinoma treated with targeted therapies: A Renal Cross Channel Group study. *Eur. J. Cancer* 80: 55-62, 2017.
 - 34) Tokuda, N., Naito, S., Matsuzaki, O., Nagashima, Y., Ozono, S., Igarashi, Y.; Japanese Society of Renal Cancer.: Collecting Duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J. Urol.* 176: 40-43, 2006.
 - 35) Oudard, S., Banu, E., Vieillefond, A., Fournier, L., Priou, F., Medioni, J., Banu, A., Duclos, B., Rolland, F., Escudier, B., Arakelyan, N., Culine, S.; GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales): Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J. Urol.* 177: 1698-1702, 2007.
 - 36) Pécuchet, N., Bigot, F., Gachet, J., Massard, C., Albiges, L., Teghom, C., Allory, Y., Méjean, A., Escudier, B. and Oudard, S.: Triple combination of bevacizumab, gemcitabine and platinum salt in metastatic collecting duct carcinoma. *Ann. Oncol.* 24: 2963-2967, 2013.
 - 37) Procopio, G., Testa, I., Iacovelli, R., Grassi, P., Verzoni, E., Garanzini, E., Colecchia, M., Torelli, T. and De Braud, F.: Treatment of collecting duct carcinoma: current status and future perspectives. *Anticancer Res.* 34: 1027-1030, 2014.
 - 38) Kuroda, N., Sugawara, E., Kusano, H., Yuba, Y., Yorita, K. and Takeuchi, K.: A review of ALK-rearranged renal cell carcinomas with a focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol. J. Pathol.* 69: 109-113, 2018.
 - 39) Malouf, G.G., Camparo, P., Oudard, S., Schleiermacher, G., Theodore, C., Rustine, A., Dutcher, J., Billemont, B., Rixe, O., Bompas, E., Guillot, A., Boccon-Gibod, L., Couturier, J., Molinié, V. and Escudier, B.: Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Ann. Oncol.* 21: 1834-1838, 2010.
 - 40) Choueiri, T.K., Lim, Z.D., Hirsch, M.S., Tamboli, P., Jonasch, E., McDermott, D.F., Dal Cin, P., Corn, P., Vaishampayan, U., Heng, D.Y. and Tannir, N.M.: Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer* 116: 5219-5225, 2010.
 - 41) Wang, L., Zhang, Y., Chen, Y.B., Skala, S.L., Al-Ahmadie, H.A., Wang, X., Cao, X., Veeneman, B.A., Chen, J., Ciešlik, M., Qiao, Y., Su, F., Vats, P., Siddiqui, J., Xiao, H., Sadimin, E.T., Epstein, J.I., Zhou, M., Sangoi, A.R., Trpkov, K., Osunkoya, A.O., Giannico, G.A., McKenney, J.K., Argani, P., Tickoo, S.K., Reuter, V.E., Chinnaiyan, A.M., Dhanasekaran, S.M. and Mehra, R.: VSTM2A Overexpression Is a Sensitive and Specific Biomarker for Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma (MTSCC) of the Kidney. *Am. J. Surg. Pathol.* 42: 1571-1584, 2018.
 - 42) Kenney, P.A., Vikram, R., Prasad, S.R., Tamboli, P., Matin, S.F., Wood, C.G., Karam, J.A.: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) of the kidney: a detailed study of radiological, pathological and clinical outcomes. *B.J.U. Int.* 116: 85-92, 2015.
 - 43) Beuselinck, B., Lerut, E., Wolter, P., Dumez, H.,

- Berkers, J., Van Poppel, H., Joniau, S., Oyen, R., De Wever, L., Strijbos, M., Paridaens, R. and Schöffski, P.: Sarcomatoid dedifferentiation in metastatic clear cell renal cell carcinoma and outcome on treatment with anti-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis. *Clin. Genitourin. Cancer* 12: e205-214, 2014.
- 44) Golshayan, A.R., George, S., Heng, D.Y., Elson, P., Wood, L.S., Mekhail, T.M., Garcia, J.A., Aydin, H., Zhou, M., Bukowski, R.M. and Rini, B.I.: Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J. Clin. Oncol.* 27: 235-241, 2009.
- 45) Jay, R., McKay, R.R., Werner, L., Atkins, M.B., Van Allen, E.M., Olivier, K.M., Song, J., Signoretti, S., McDermott, D.F. and Choueiri, T.K.: Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 121: 3435-3443, 2015.

Molecular targeted therapy for metastatic non-clear cell renal cell carcinoma

Keiichi ITO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2020) 44 (3, 4) : 111 – 121

Abstract: Many previous studies that investigated treatment outcomes of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) evaluated RCC patients whose tumors were mainly clear cell RCC. The evidence regarding non-clear cell RCC (nccRCC) treatment is still lacking because of the low frequency of metastatic nccRCC. Sunitinib belongs to tyrosine kinase inhibitor (TKI) and is the most examined drug for metastatic nccRCC in retrospective studies and clinical trials. Sunitinib is the preferred first-line drug for nccRCC treatment in major RCC guidelines. Other TKIs including pazopanib and axitinib, and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors including temsirolimus and everolimus may be viable options. However, there are various nccRCCs and each nccRCC has different genetic backgrounds and molecular features. Specific treatment for each nccRCC should be ideally established. There has been some information of systemic therapies for several nccRCCs. From the results of a Japanese multicenter study, TKIs may be better used for metastatic papillary RCC in both first- and second-line settings. Both TKIs and mTOR inhibitors appear to be effective for metastatic chromophobe RCC, and both can be used as the first-line therapy. Platinum-based combination chemotherapies appear to be the first-line therapy for metastatic collecting duct carcinoma. TKIs appear to be effective for X11.2 translocation RCC. Of course, further investigations regarding systemic therapies will be necessary for each nccRCC. In this review recent advances in molecular targeted therapies for metastatic nccRCC were summarized.

Key words: Non-clear cell renal cell carcinoma / metastatic / molecular targeted therapy / tyrosine kinase inhibitor / mTOR inhibitor