

腎癌 診療ガイドライン

2011年版

日本泌尿器科学会 編

金原出版株式会社

2011年版 序

癌の診断や治療は、今日の泌尿器科診療において資源をもっとも必要とする分野のひとつです。すなわち、疾患が深刻であり、患者の数も多く、また診断や治療が多様であるということです。このような事態に対しては、診療ガイドラインが有効な武器となります。泌尿器科領域で出版されているガイドラインの多くが、癌に関連しているものであることは偶然ではありません。この度、改訂して発刊される『腎癌診療ガイドライン』は、泌尿器科癌の領域でもっとも利用されているもののひとつで、2007年に発刊された初版は約6,000部が販売されました。この度は、この2007年版を改訂した2011年版の発刊の運びとなります。

この僅か4年の間に腎癌の診療は大きく様変わりしました。もっとも大きな変化は分子標的治療薬の登場です。特定の分子に特異的に作用する治療は、これまた特定の分子異常をともなう癌に有効です。腎癌には特定の分子異常が関与していることが古くから知られており、このような作用機序を有する薬剤の格好の適応となるでしょう。一方、その作用の新規性から、多様な新たな副作用も持ち合わせています。これらの危険な要素も含む治療手段を扱うにあたっては、知識と細心さが求められます。勘と経験に拠るのではなく、科学的な手法に基づいて実行され評価された研究成果を踏まえた診療が必要になるでしょう。それがこのガイドラインの目指すところであることは、言うまでもありません。改訂版では、この新規治療について大幅な加筆がなされました。また、それ以外の部分でも多数の改訂がなされ、より今日的な診療の手引書となっています。

藤岡知昭教授を始め、作成に当たられた多数の委員の先生方のご努力に敬意を払うとともに、このガイドラインが泌尿器科医をはじめとする癌診療に携わる多くの医療職の皆様のお役に立つことを期待致します。

平成23年10月

社団法人日本泌尿器科学会

理事長 本間 之夫

2007年版 序

この度、腎癌診療ガイドラインが刊行されることになりました。

検診や他疾患精査中に発見される小腎癌も含め、近年、腎癌は増加を辿っており、勤務医、開業医を含めて泌尿器科診療の一つの課題であります。しかし、本腫瘍の発生因子は単一の危険因子でなく、後天性嚢胞性疾患や von Hippel Lindau (VHL) 病など遺伝性疾患との関連等も注目されています。また赤沈、CRP などは予後に関係する因子とされていますが、有用な腫瘍マーカーは見い出されていません。

治療法に関しても、放射線療法、薬物療法、免疫療法も試用されているものの、その有効性には限界があり、現時点では外科的手術が唯一の根治的方法と理解されています。

本ガイドラインの作成は、厚生労働省科学研究助成金の交付による日本癌治療学会の診療ガイドラインの一環として、日本泌尿器科学会からの支援のもと、藤岡知昭作成委員長を始めとする約 250 名の関係者の努力で完成されたものであり、診療における疑問・クリニカルクエスチョン (CQ) に回答する形式を採用し、診療上重要なデシジョンメイキング (DM) に寄与することを目指しています。

本ガイドラインが皆様の診療にお役立ちできることを期待する次第です。

平成 19 年 9 月

社団法人日本泌尿器科学会

理事長 奥山 明彦

腎癌診療ガイドライン 2007 年版作成委員会

委員長 藤岡知昭

副委員長 三木恒治

委員 赤座英之, 大園誠一郎, 小川芳弘, 寛 善行, 金山博臣,
執印太郎, 篠原信雄, 高橋俊二, 富田善彦, 島居 徹,
内藤誠二, 野々村祝夫, 原 勲, 平尾佳彦,

協力委員 井上啓史, 江藤正俊, 及川剛宏, 加藤智幸, 木内利明,
杉元幹史, 高橋正幸, 近田龍一郎, 中澤速和, 永森 聡,
西谷真明, 麦谷荘一

事務局 小原 航, 水谷陽一

2011年版の作成にあたって

日本泌尿器科学会によりこのたび刊行された『腎癌診療ガイドライン 2011年版』は2007年の初版本に新たな改訂を加えたものです。腎癌診療の進歩は目覚ましいものがあり、わずか4年の間に多くのエビデンスが集積され、今回それに伴って改訂を行いました。

今回新たに改訂を行ったポイントは以下のとおりです。

1. 予後予測因子

MSKCC リスク分類を含めた予後予測因子による治療選択の追加

2. 小径腎癌に対する治療法の選択

経皮的ラジオ波焼灼術や凍結療法を治療選択肢として追加

3. 進行性腎癌に対する薬物治療

本邦で保険適用となった分子標的治療薬に関する情報を追加

本ガイドラインは、あくまでもわが国における現時点での最も標準的と考えられる診療法を示したものであって、強制力を持つものではありません。その使用にあたっては、個々の医療機関の状況、患者の個別性、価値観や希望、社会的背景等を勘案して医師が柔軟に使いこなすべきものと考えます。一方でその効用は、患者に格差のない最良の診療をもたらすとともに、医師に対しても逸脱した診療によるトラブルの回避へと結びつくものです。本ガイドラインが皆様の日常診療に役立つことを期待致します。

今回の改訂版を発刊するにあたり、膨大な量の文献を吟味し、迅速に改訂作業を行っていたいただいた作成委員の先生方に御礼申し上げます。さらに評価委員の先生方に改めて感謝いたします。また、編集でご苦勞をおかけした金原出版編集部の方々に心より感謝申し上げます。

2011年10月

腎癌診療ガイドライン 2011年版・作成委員長
岩手医科大学泌尿器科学教室

藤岡 知昭

腎癌診療ガイドライン 2011 年版作成委員会

- 委員長 藤岡 知昭 (岩手医科大学泌尿器科・教授)
- 副委員長 三木 恒治 (京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・教授)
- 委員 赤座 英之 (東京大学先端科学技術研究センター・特任教授)
江藤 正俊 (熊本大学医学部泌尿器科・教授)
大園誠一郎 (浜松医科大学医学部泌尿器科・教授)
小川 芳弘 (仙台総合放射線クリニック・理事長)
笥 善行 (香川大学医学部泌尿器科・教授)
金山 博臣 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・泌尿器科学分野・教授)
篠原 信雄 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・准教授)
執印 太郎 (高知大学医学部泌尿器科・教授)
高橋 俊二 (公益財団法人がん研究会明病院化学療法科, がん化学療法センター臨床部・部長)
富田 善彦 (山形大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・教授)
内藤 誠二 (九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野・教授, 腎癌研究会会長)
野々村祝夫 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)・教授)
原 勲 (和歌山県立医科大学医学部泌尿器科・教授)
平尾 佳彦 (奈良県立医科大学医学部泌尿器科・教授)
- 協力委員 安部 崇重 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・助教)
加藤 智幸 (山形大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・講師)
立神 勝則 (九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野・診療准教授)
本郷 文弥 (京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・講師)
麦谷 荘一 (浜松医科大学医学部泌尿器科・准教授)
湯浅 健 (公益財団法人がん研究会明病院泌尿器科, 化学療法科・医長)
和田 孝浩 (熊本大学医学部泌尿器科・准教授)
- 内部評価委員 郡 健二郎 (名古屋市立大学医学部泌尿器科・教授)
塚本 泰司 (札幌医科大学医学部泌尿器科・教授)
- 文献検索 樋之津史郎 (京都大学大学院医学研究科薬剤疫学・准教授)
- 事務局 小原 航 (岩手医科大学医学部泌尿器科・講師)
(五十音順)

目次

腎癌診療ガイドライン作成の経緯および手順に関して	1
腎癌診療のアルゴリズム	6

危険因子・予防

CQ 1 : 腎癌の発症について肥満・職業・生活習慣・環境・遺伝因子に 注意を喚起することは推奨されるか？	7
CQ 2 : 腎癌の早期発見にどのような検査が推奨されるか？	10

診断

CQ 3 : 透析患者における腎癌のスクリーニングは推奨されるか？	13
CQ 4 : 検診や人間ドックで腎腫瘍が指摘された場合、次に行う検査は何か？	16
CQ 5 : 腎癌の病期診断に胸部 CT や骨シンチ, PET は推奨されるか？	19
CQ 6 : 腎癌の予後予測因子として, 赤沈, CRP は推奨されるか？	22
CQ 7 : 転移進行性腎癌の予後予測因子による治療法選択は推奨されるか？	25

外科療法・局所療法

CQ 8 : 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？	28
CQ 9 : 腫瘍径 4 cm 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？	30
CQ 10 : 有転移腎癌患者において腎摘除術は推奨されるか？	33
CQ 11 : 根治的腎摘除術においてリンパ節郭清は推奨されるか？	37
CQ 12 : 腎癌に対する腎摘除術において患側の副腎摘除は推奨されるか？	40
CQ 13 : 下大静脈腫瘍栓を有する腎癌患者に対する腫瘍栓摘除術は推奨されるか？	42
CQ 14 : 転移巣に対する外科的治療は推奨されるか？	44
CQ 15 : 小さな腎癌に対する経皮的局所療法は推奨されるか？	47
CQ 16 : 腎癌転移巣に対する放射線治療は推奨されるか？	50

全身治療

CQ 17 : 進行腎癌に対するインターフェロン α , インターロイキン 2 などの サイトカイン単独療法は推奨されるか？	53
CQ 18 : 進行腎癌に対するサイトカインの併用あるいはサイトカインと 分子標的薬との併用は推奨されるか？	56
CQ 19 : 腎癌に対する分子標的薬による術前補助療法は推奨されるか？	60
CQ 20 : Stage I, II の腎癌に対する根治的腎摘除術後の再発予防のために 補助サイトカイン療法は推奨されるか？	63
CQ 21 : 進行腎癌患者に対する分子標的治療は推奨されるか？	66
CQ 22 : 進行腎癌でサイトカイン療法無効例に対し分子標的治療は推奨されるか？	70
CQ 23 : 進行腎癌で分子標的治療無効例に対し期待される治療はあるのか？	73
CQ 24 : 根治的腎摘除術後のフォローアップの際に推奨されるプロトコールはあるのか？	76

腎癌診療ガイドライン作成の 経緯および手順に関して

【腎癌診療の概要】

腎悪性新生物では、腎細胞癌（腎癌）が成人の腎実質に発生する悪性腫瘍の85～90%を占める。したがって、本ガイドラインでは腎癌のみを対象とする

本邦の腎癌罹患数は2002年には7,437人（男性5,084人、女性2,353人）であり、人口10万人あたり男性で8.2人、女性で3.7人である。1997年の腎盂癌を除く腎悪性新生物による死亡数は3,883人（男性2,993人、女性890人）である。

腎癌の発生因子は、単一の危険因子としてではなく喫煙と肥満、高血圧といった因子が複合的に作用して発癌のリスクを高めていると考えられている。また、透析患者に発生する後天性嚢胞性腎疾患（ACDK）や、常染色体優性の遺伝性疾患である von Hippel-Lindau（VHL）病に腎癌が高率に合併することから、スクリーニングが勧められる。

腎癌の症状として、古典的な三徴、肉眼的血尿、腹部腫瘍、腰背部痛が知られているが、最近は無症状で発見される例が70%以上である。腎癌の早期発見には腹部超音波検査が有用で、確定診断としてCT検査を施行する。これまで、赤沈、CRPなどが予後を予測する因子であると報告されているが、腎癌診断に関し有用な腫瘍マーカーはない。また、サイトカイン時代における転移進行性腎癌の予後因子としてはMSKCCリスク分類が活用される機会が多い。

腎癌治療の原則は手術であり、小径腎癌に対しては腎部分切除術が推奨され、状況に応じてラジオ波焼灼術や腎凍結療法を考慮してもよい。腹腔鏡手術の進歩や長期成績に伴い、限局性腎癌に対する腹腔鏡下腎摘除術は標準術式とし、推奨される。また、下大静脈内腫瘍栓を有する症例や肝、腸管などの周囲臓器への浸潤を疑う症例を含めた限局浸潤性腎癌に対しては、腎摘除術あるいは浸潤臓器の合併切除を含めた腎摘除術が標準的な手術療法ではあるが、腫瘍縮小効果を期待した分子標的薬による術前補助療法も考慮される。また、画像上転移が疑われる場合はリンパ節郭清術や副腎摘除術が考慮される。なお、わが国において術後補助療法として有効性が示された治療法はなく、術後は再発リスクに応じたフォローアップが必要である。腎癌転移巣に対しては、performance status（PS）が良好で転移巣が切除可能な場合は、外科的手術が推奨される。また、脳転移や骨転移に対して放射線療法が有効な場合もある。

腎癌は、宿主の免疫応答が腫瘍増殖に大きく影響を及ぼしていると考えられており、従来、インターフェロンやインターロイキン2などのサイトカイン療法が転移進行性腎癌に対する全身療法として位置づけられてきた。近年、分子標的治療薬の開発は目覚ましいものがあり、現時点（2011年10月）でわが国においても、ソラフェニブ、スニチニブ、エベロリムス、テムシロリムスが保険適用となった。いずれの薬剤も腫瘍縮小効果や生存期間の延長が期待されるが、特有な有害事象を認めることから、使用にあたっては十分な注意が必要である。なお、欧米では大規模なRCTの結果をもとにMSKCCリスク分類や病理組織型による薬物治療アルゴリズムが提唱されているが、わが国ではエビデンスがまだ乏しく、各患者の状態を考慮して薬剤を選択する必要がある（表1）。

表 1 進行性腎癌に対する薬物治療の選択基準

	MSKCC リスク分類 または前治療	推奨治療
1 次治療	低 or 中リスク	インターフェロン α (+低用量インターロイキン 2) (肺) インターロイキン 2 スニチニブ ソラフェニブ
	高リスク	テムシロリムス スニチニブ
2 次治療	サイトカイン抵抗性	ソラフェニブ スニチニブ
	チロシンキナーゼ 阻害薬抵抗性	エベロリムス
	mTOR 阻害薬抵抗性	臨床試験など

2011 年 10 月現在 わが国における保険適用承認薬に基づく
腎癌診療ガイドライン 2011 年版作成委員により作成

I ガイドライン作成の目的

腎癌に関して evidence based medicine (EBM) の手法, すなわち「個々の患者の医療判断の決定に, 最新で最善の根拠を良心的かつ明瞭に, 思慮深く利用する手法」に基づいて, 効果的・効率的な診療を体系化することを目的とした。

II 利用の対象者

本ガイドラインは, 一般実地医および一般泌尿器科医ならびに一般市民を対象とする。

III 作成の経緯

日本泌尿器科学会では, 泌尿器がんに対するガイドライン作成および改訂を進めており, その一環として腎癌ガイドライン改訂版に関して, 平成 21 年 7 月に委員の改選および追加を行い, 岩手医科大学泌尿器科・藤岡知昭教授を委員長として, 委員 15 名, 事務局 1 名の構成で「腎癌診療ガイドライン (2011 年版) 作成委員会」を組織した (表 2)。

IV 作成方法

本ガイドラインは「日本癌治療学会・がん診療ガイドライン作成の手引き」に基づいて作成した。はじめに初版のクリニカルクエスチョン (CQ) を見直し, 変更と追加を行った。その結果, 危険因子・予防に関する 2 項目, 診断に関する 5 項目, 外科療法・局所療法に関する 9 項目, 全身治療に関する 7 項目, フォローアップに関する 1 項目の計 24 項目の CQ を設定した。各 CQ に対して,

表2 腎癌診療ガイドライン2011年版作成委員

委員長	藤岡 知昭 (岩手医科大学泌尿器科・教授)
副委員長	三木 恒治 (京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・教授)
委員	赤座 英之 (東京大学先端科学技術研究センター・特任教授) 江藤 正俊 (熊本大学医学部泌尿器科・教授) 大園誠一郎 (浜松医科大学医学部泌尿器科・教授) 小川 芳弘 (仙台総合放射線クリニック・理事長) 笥 善行 (香川大学医学部泌尿器科・教授) 金山 博臣 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・泌尿器科学分野・教授) 篠原 信雄 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・准教授) 執印 太郎 (高知大学医学部泌尿器科・教授) 高橋 俊二 (公益財団法人がん研究会有明病院化学療法科, がん化学療法センター臨床部・部長) 富田 善彦 (山形大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・教授) 内藤 誠二 (九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野・教授, 腎癌研究会会長) 野々村祝夫 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)・教授) 原 勲 (和歌山県立医科大学医学部泌尿器科・教授) 平尾 佳彦 (奈良県立医科大学医学部泌尿器科・教授)
協力委員	安部 崇重 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・助教) 加藤 智幸 (山形大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・講師) 立神 勝則 (九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野・診療准教授) 本郷 文弥 (京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・講師) 麦谷 莊一 (浜松医科大学医学部泌尿器科・准教授) 湯浅 健 (公益財団法人がん研究会有明病院泌尿器科, 化学療法科・医長) 和田 孝浩 (熊本大学医学部泌尿器科・准教授)
内部評価委員	郡 健二郎 (名古屋市立大学医学部泌尿器科・教授) 塚本 泰司 (札幌医科大学医学部泌尿器科・教授)
文献検索	樋之津史郎 (京都大学大学院医学研究科薬剤疫学・准教授)
事務局	小原 航 (岩手医科大学医学部泌尿器科・講師)

文献検索のための key word を設定し, PubMed および医学中央雑誌を用いて検索した。検索にあたっては, 日本図書館協会の協力も得て行った。また, 重要な知見の得られた文献に関しては, 各委員の裁量で適宜追加を行った。

各 CQ に関して必要な文献を抽出したのち, 各 CQ に対する本文作成, すなわち推奨グレード, 根拠, 解説を作成した。各 CQ で新たに引用された文献に対しては, 各委員および協力委員により, 批判的吟味を加えた構造化抄録の作成を行った。

なお, エビデンスレベルおよび推奨グレードは初版と同様に「ガイドライン作成の手引き」に準じて設定したが (表3, 4), エビデンスが少ない, もしくはエビデンスレベルの低い CQ に対する推奨グレードの決定には, 作成委員会の議論およびその合意を反映する (Consensual recommendation) こととした。なお, 本ガイドライン公開にあたっては, 内部委員の評価を受けている (表2)。

V 本ガイドライン使用時の留意点

ガイドラインは, あくまで作成時点で最も標準的と考えられる指針であり, 実際の診療行為を決して規制するものではなく, その使用にあたっては診療環境の状況 (人員, 経験, 設備など) や個々

の患者の個別性を加味して、柔軟に使いこなすべきものである。また、ガイドライン記述の内容に関しては学会が責任を負うが、診療結果に関する責任は直接の診療担当者に帰属すべきもので、学会は責任を負うべきものではなく、保険医療の審査基準、さらに医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、診療ガイドラインの目的から逸脱することは言うまでもない。また、エビデンスの根幹をなす文献検索において、日本人としての特性等を考慮すればわが国からの文献を主体とするべきであるが、わが国で行われた大規模な RCT (Randomized Controlled Trial) は少なく、エビデンスレベルの観点から欧米からの文献が主体となった。したがって、本ガイドラインは必ずしもわが国の実情を反映していないという可能性に配慮する必要がある。

VI 公開

本ガイドラインは広く利用されるために、出版物として公表し、日本泌尿器科学会誌ならびに各種学術出版物にその概要を掲載するとともに、日本癌治療学会、日本泌尿器科学会および Minds のホームページから、医療従事者と一般市民に向けて公開する。また、構造化抄録については日本泌尿器科学会のホームページで公開する。

VII 利益相反

本ガイドラインの作成ならびに評価を担当した委員は、特定の利益団体との関与はなく、委員相互の利害対立もないことが確認されている。作成に要した費用は、日本泌尿器科学会の疾患ガイドライン作成助成金により賄われた。

VIII 今後の予定

公表後、泌尿器科学会を中心に、各関係者から内容・構成ならびに使用上の問題点などの評価を受け、3年後には最新知見を勘案して改訂作業を行う予定である。

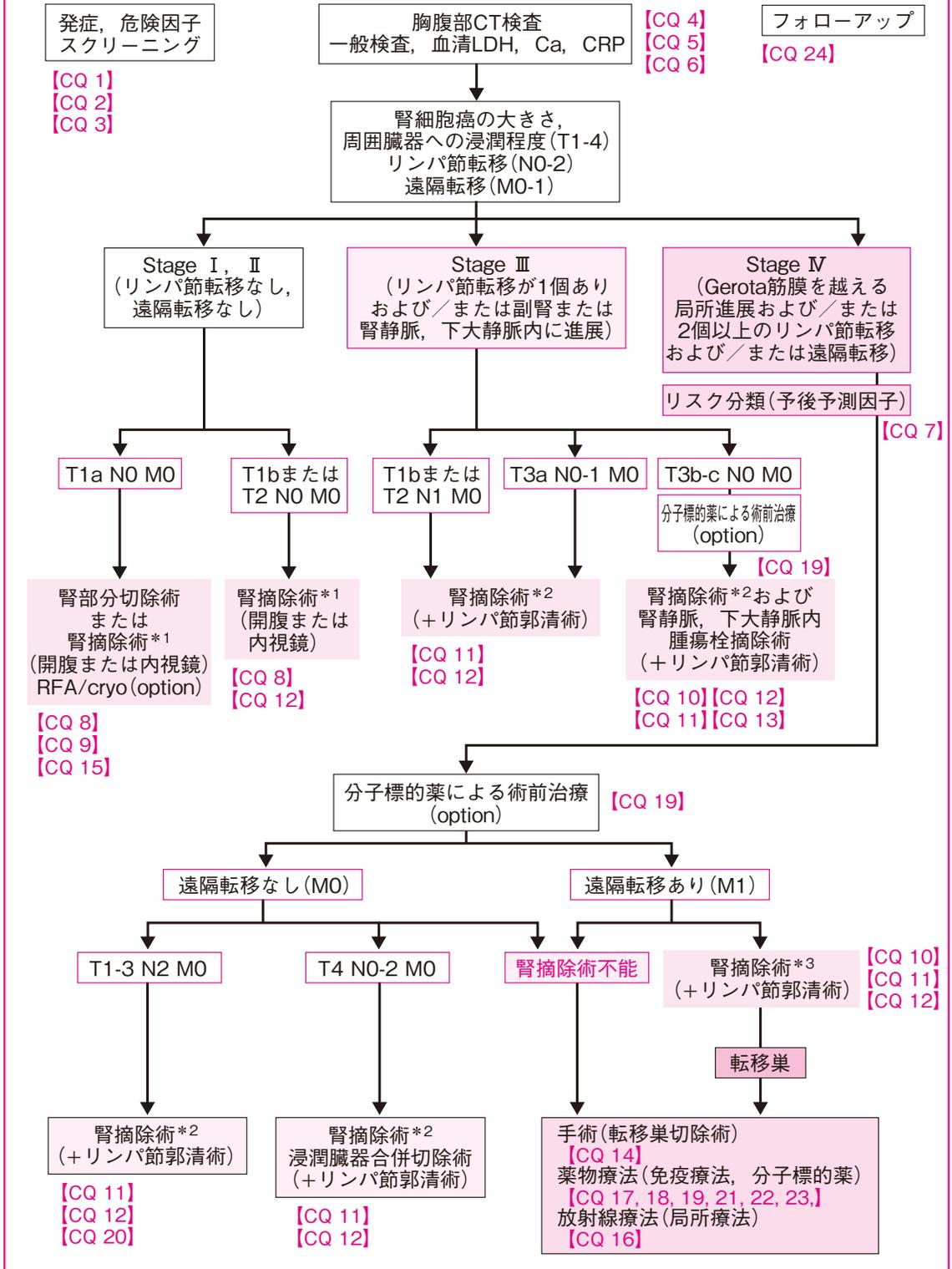
表3 腎癌診療ガイドラインで採用している推奨グレード

	腎癌診療ガイドラインでは作成メンバーの合意に基づき、推奨グレードをA～Dの5段階で設定する。
A	十分なエビデンスがあり、推奨内容を日常診療で実践するように強く推奨する。
B	エビデンスがあり、推奨内容を日常診療で実践するように推奨する。
C1	エビデンスは十分とはいえないが、日常診療で行ってもよい。
C2	エビデンスは十分とはいえないので、日常診療で実践することは推奨しない。
D	患者に害悪が及ぶ可能性があるというエビデンスがあるので、日常診療で実践しないように推奨する。

表4 腎癌診療ガイドラインで採用しているエビデンスレベル

level	治療/予防	診断	予後
1a	均質なRCTの系統的レビュー	レベル1bの診断研究の均質な系統的レビュー、あるいは複数の異なる医療施設で行われたレベル1b研究を基にした臨床決断則	均質なコホート研究の系統的レビュー、あるいは複数の異なる集団で妥当性が検証された臨床決断則
1b	個々のRCT（信頼区間の狭いもの）	適切な参照基準を用いた妥当性確認目的のコホート研究、あるいは1施設で試みられた臨床決断則	追跡率80%以上の個々のコホート研究、もしくは1つの集団で妥当性が検証された臨床決断則
1c	全てか無か（all or none）	SpPin（a high Specificity, a Positive result rules in：診断法の特異度が十分高く検査が陽性の場合に疾患ありと判定できる）、SnNout（a high Sensitivity, a Negative rules out：診断法の感度が十分高く検査が陰性の場合に疾患なしと判定できる）	対象全員が生きているかあるいは全員が死亡しているような症例集積
2a	均質なコホート研究の系統的レビュー	レベル2b以上の均質な診断研究の系統的レビュー	均質な後ろ向きコホート研究かRCTにおける非治療の対照群の系統的レビュー
2b	個々のコホート研究もしくは質の低いRCT	適切な参照基準を用いたコホート研究、あるいは研究結果から導かれたもしくはデータベースのみで妥当性が検証された臨床決断則	後ろ向きコホート研究、あるいはRCTにおける非治療の対照群の追跡研究もしくは研究結果から導かれた臨床決断則
2c	アウトカム研究、エコロジー研究		アウトカム研究
3a	均質なケースコントロール研究の系統的レビュー	均質な3b以上の研究の系統的レビュー	
3b	個々のケースコントロール研究	研究対象となる患者を連続的に組み入れていない研究、または基準診断法が対象者すべてには行われていない研究	
4	ケースシリーズ（および質の低いコホート研究、ケースコントロール研究）	症例対照研究、不適切な参照基準を適用しているもの	症例集積研究と質の低いコホート研究
5	明確な徹底的吟味のない専門家の意見、生物学的研究結果、最初の観察	明白な批判的吟味のない、あるいは生理学や実験室での研究、根本原理に基づく専門家の意見	明白な批判的吟味のない、あるいは生理学や実験室での研究、根本原理に基づく専門家の意見

腎癌診療のアルゴリズム



*1 癌細胞の根治を目的とした腎摘除術：腎動静脈を処理し，腎周囲脂肪組織と一塊に腎を摘除

*2 癌細胞の根治を目的とした腎摘除術（根治的腎摘除術）：腎動静脈を処理し，腎周囲脂肪組織と一塊に腎および副腎を摘除

*3 原発巣を摘除し腫瘍細胞を減少させ，免疫の賦活化を期待する腎摘除術（cytoreductive nephrectomy）

CQ1

腎癌の発症について肥満・職業・生活習慣・環境・遺伝因子に注意を喚起することは推奨されるか？

推奨グレード

B

腎癌患者の肥満、喫煙、高血圧、アルコール摂取などの生活習慣や、患者の職業および環境因子には注意を喚起することが推奨される。これは、肥満が腎癌の発症リスクを最大で4倍上げ、喫煙、高血圧が腎癌の発症リスクを上げるためである。また、適度のアルコール摂取は腎癌発症のリスクを下げる。また、職業や環境では有機溶媒、カドミウム、アスベストを使用する労働環境は腎癌の発症リスクを上げるためである。

推奨グレード

B

VHL病やBHD症候群などの優性遺伝性腫瘍好発疾患は、日本国内に数百人の規模で存在しているため、腎癌発症に特に注意を払い、定期的検査で腫瘍の早期発見を行うことが推奨される。これは、VHL病やBHD症候群などの遺伝性腎癌患者の未発症者で遺伝子異常を持つ人は、腎癌発症のリスクが非常に高いため、早期発見と早期治療が予後を改善できると考えられるためである。

■ 根拠

近年の腎癌の年齢調整罹患率は、2002年の腎癌研究会の調査によると人口10万人に対して男8.2、女3.7である。腎癌発症の大きな危険因子として、肥満、高血圧、喫煙などが挙げられる。肥満はBMI>30 kg/m²ではその危険度は4倍であり、高血圧では2倍とされる¹⁾(3b)²⁾(1a)³⁾(1b)⁴⁾(3a)⁵⁾(2b)。

生活習慣としては喫煙が危険因子であり、喫煙本数は発症のリスクと相関する⁶⁾(2a)⁷⁾(2b)。職業や環境としては石油由来の有機溶媒やカドミウム、アスベストなどへの暴露が発症リスクを上げる⁸⁾(3b)⁹⁾(2b)¹⁰⁾(3b)。ただし、これらの因子を環境や生活習慣から除外することで腎癌の発症を抑えられるという証拠は、まだ得られていない。また、適度のアルコール摂取、野菜・果物の摂取は腎癌発症のリスクを下げるとされる³⁾(1b)。

遺伝因子としては、中枢神経系血管腫を合併するフォン・ヒッペル・リンドウ(von Hippel-Lindau : VHL)病や、自然気胸や顔面皮膚の小腫瘍を伴うバート・ホッグ・デューベ(Birt-Hogg-Dube : BHD)症候群などの常染色体優性遺伝性の腎癌好発疾患患者とその血縁者であることは、腎癌の発症に関して非常に危険率が高く、VHL病では血縁者の40%で腎癌が発症すると考えられる¹¹⁾(1a)^{12,13)}(1b)。

一般的に有機溶媒は腎臓の尿細管への障害作用が強いが、トリクロロエチレンはその発癌性により腎癌発症の原因となると考えられる³⁾(1b)^{14,15)}(2b)。

■ 解説

年間約1万人の発症がある腎癌発症における危険因子は不明であったが、1990年代になり多くのことが明らかになりつつある。アスベストによる中皮腫発

症のような強い発症リスクになる職業や生活習慣、環境因子、遺伝因子を医療関係者、患者に情報提供して早期に注意を喚起することは、発症の予防や検診による癌早期発見から考えると重要なことである。これらにより腎癌発症の危険因子となる職業や生活習慣・環境因子・遺伝因子を文献的に明らかにする必要がある。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND risk factor AND (obesity OR habit OR environment OR genetics) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English [lang] OR Japanese[lang]) NOT (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Case Reports [ptyp])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND ((肥満/TH or 肥満/AL) or (職業/TH or 職業/AL) or (ライフスタイル/TH or 生活習慣/AL) or (環境/TH or 環境/AL) or (“遺伝的素因(疾患)"/TH or 遺伝因子/AL)) AND (LA= 日本語, 英語 and PT= 会議録除く and IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominguez M, et al. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 1998;77 (9):1508-13. (3b)
- 2) Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Jul 22.[Epub ahead of print] (1a)
- 3) Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010;7 (5):245-57. (1b)
- 4) Moyad MA. Obesity, interrelated mechanisms, and exposures and kidney cancer. *Semin Urol Oncol*. 2001;19 (4):270-9. (3a)
- 5) Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343 (18):1305-11. (2b)
- 6) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking : meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005;114 (1):101-8. (2a)
- 7) Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, et al. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer*. 1997;79 (11):2171-7. (2b)
- 8) Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Lond)*. 2002;52 (3):157-64. (3b)
- 9) Pesch B, Haerting J, Ranft U, et al. Occupational risk factors for renal cell carcinoma : agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multi-center urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol*. 2000;29 (6):1014-24. (2b)
- 10) Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*. 1995;61 (5):601-5. (3b)
- 11) Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10 (18 Pt 2):6290S-5S. (1a)
- 12) Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J*

- Hum Genet. 2005;76 (6):1023-33. (1b)
- 13) Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. European BHD Consortium. Birt-Hogg-Dubé syndrome : diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009;10 (12):1199-206. (1b)
 - 14) Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, et al. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91 (10):854-61. (2b)
 - 15) Brüning T, Pesch B, Wiesenhütter B, et al. Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene : results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. *Am J Ind Med.* 2003;43 (3):274-85. (2b)

CQ2

腎癌の早期発見にどのような検査が推奨されるか？

推奨グレード

B

腎癌の早期発見に対し腹部超音波検査が有用で、確定診断としてCT検査を施行する。

推奨グレード

C2

一方、顕微鏡的血尿の有無や静脈性尿路造影は有用でない。

■ 根拠 健康診断にて腹部超音波検査を受けた219,640人中723人(0.33%)で悪性腫瘍が発見され、192例(0.09%)が腎癌であった¹⁾(2b)。ほかにもいくつかの同様の報告があるが、健康診断における腎癌の発見率は約0.04~0.1%であり、他の悪性腫瘍と比較して発見される頻度は高い²⁾(2b)。偶然に発見された腎癌におけるStage I + IIの割合は74.6%と、症状があつて発見された場合の35.8%に比べ有意に高かった³⁾(4)。一方、確定診断にはCTが有用とされており、特にvon Hippel-Lindau病等の小径腎癌の描出に関しては腹部超音波検査よりもCTの方が優れていた^{4,5)}(3b)。さらに、超音波検査だけでは血管筋脂肪腫と腎細胞癌とを効率よく鑑別できないとの報告が認められる⁶⁾(2b)。したがって、スクリーニング検査として腹部超音波検査とCTのどちらを行うかについては、検出率と費用対効果の観点より、腹部超音波検査を先に行い、確定診断としてCTを行うのがよいとされている⁷⁾(2b)。

腹部超音波検査の精度を上げる試みがなされている。パワードップラー、カラードップラー(双方とも血流を描出する方法であるが、パワードップラーは血流の向きが反映されないのに対し、カラードップラーでは血流の向きも描出される)と呼ばれるもので、本法を用いることにより腎実質の血流の変化を検出できる。カラードップラーの腎腫瘍性病変に対する正診率は94.6%、感度は93.5%であり31%の症例において従来のBモード超音波検査では得られなかった情報が得られたと報告されている⁸⁾(3b)。特に腫瘍塞栓を有する腎癌では、塞栓の頭側端の診断や血流の有無に関してはCT検査よりも有用である^{9,10)}(3b)。さらに、経静脈性の造影剤を使用することにより造影CT検査よりも腫瘍血流の描出が良好であったとの報告もある¹¹⁾(3b)。

検尿は腎癌発見の役に立たないとする報告がほとんどである。Emamianらは、尿潜血試験紙によるマスキングを受けた1,775人中、無作為に抽出した686人に対し腹部超音波検査を施行した。尿潜血陽性例は30人(5%)で尿潜血陽性例での腎の形態異常の頻度は10%、一方、尿潜血陰性例での形態異常の頻度は8.4%であり有意差は認められなかった。腎癌は1例で発見されたが尿潜血は陰性であった¹²⁾(2b)。Sugimura

らも泌尿器癌 349 例と無症候性顕微鏡的血尿を有する 823 例を解析した結果、検尿は尿路上皮癌においては有用なスクリーニングであるが、腎癌では有用とは言えないと報告している¹³⁾ (3b)。

静脈性尿路造影も腎癌の発見には有用ではない。Dikranian らは無症候性顕微鏡的血尿を認め、静脈性尿路造影および超音波検査の双方を施行した 247 例を対象に解析した。腎の腫瘍性病変を指摘されたのは静脈性尿路造影で 3 例、超音波検査で 5 例であった。このうち 2 例が腎癌と診断されたが、いずれも超音波検査で異常所見を指摘された症例であった¹⁴⁾ (3b)。

■ 解説 腹部超音波検査や CT の普及により偶然に発見される腎癌の頻度が上昇してきている。これら偶発腎癌は一般的に early stage であり、根治療法を施行することにより長期の生存が期待できる。腎癌は腹部超音波検査で発見される割合が他の癌種と比較して高いため、スクリーニング法として積極的に施行すべきである。確定診断に関しては CT が必要であるが、スクリーニング法としては超音波検査を行い、腫瘍性病変が疑われた症例に関して CT を施行すべきである。超音波検査ではパワードップラーやカラードップラー等の技術や静脈性造影剤が導入されており、こうした方法を用いることにより精度の高い診断が可能である。

一方、古典的なスクリーニング法としての検尿や静脈性尿路造影は、腎癌の診断に役立たないことがいくつかの報告で明らかにされている。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND screening AND (urinalysis OR ultrasonography) AND incident* AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English [lang] OR Japanese [lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (遺伝学的スクリーニング/TH or スクリーニング/AL or 集団検診/TH or “スクリーニング(生化学)"/TH) AND ((検尿/TH or 尿検査/AL) or (超音波診断/TH or 超音波診断/AL)) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く CK= ヒト and IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, et al. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening--based on the results of 13 years screening in Japan. *Ultrasound Med Biol.* 1999;25 (7):1033-9. (2b)
- 2) Kawada S, Yonemitsu K, Morimoto S, et al. Current state and effectiveness of abdominal ultrasonography in complete medical screening. *J Med Ultrasonics.* 2005;32 (4):173-9. (2b)
- 3) Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, et al. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2000;37 (5):521-7. (4)
- 4) Curry NS. Imaging the small solid renal mass. *Abdom Imaging.* 2002;27 (6):629-36. (3b)

- 5) Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, et al. Small (≤ 3 -cm) renal masses : detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology*. 1996;198 (3):785-8. (3b)
- 6) Farrelly C, Delaney H, McDermott R, et al. Do all non-calcified echogenic renal lesions found on ultrasound need further evaluation with CT? *Abdom Imaging*. 2008;33 (1):44-7. (2b)
- 7) Einstein DM, Herts BR, Weaver R, et al. Evaluation of renal masses detected by excretory urography : cost-effectiveness of sonography versus CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164 (2):371-5. (2b)
- 8) Riccabona M, Szolar D, Preidler K, et al. Renal masses--evaluation by amplitude coded colour Doppler sonography and multiphasic contrast-enhanced CT. *Acta Radiol*. 1999;40 (4):457-61. (3b)
- 9) Bos SD, Mensink HJ. Can duplex Doppler ultrasound replace computerized tomography in staging patients with renal cell carcinoma? *Scand J Urol Nephrol*. 1998;32 (2):87-91. (3b)
- 10) Spahn M, Portillo FJ, Michel MS, et al. Color Duplex sonography vs. computed tomography : accuracy in the preoperative evaluation of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2001;40 (3):337-42. (3b)
- 11) Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med*. 2005;24 (12):1635-40. (3b)
- 12) Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF. Can dipstick screening for hematuria identify individuals with structural renal abnormalities? A sonographic evaluation. *Scand J Urol Nephrol*. 1996;30 (1):25-7. (2b)
- 13) Sugimura K, Ikemoto SI, Kawashima H, et al. Microscopic hematuria as a screening marker for urinary tract malignancies. *Int J Urol*. 2001;8 (1):1-5. (3b)
- 14) Dikranian AH, Petitti DB, Shapiro CE, et al. Intravenous urography in evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. *J Endourol*. 2005;19 (5):595-7. (3b)

CQ3

透析患者における腎癌のスクリーニングは推奨されるか？

推奨グレード
B

透析患者における腎癌のスクリーニングは、その発生率の高さから早期発見、治療により予後の改善が期待できるため推奨される。特に若年者、長期透析患者においては腹部超音波検査、CT による定期的スクリーニングが有益である。

根拠 終末期腎疾患患者、透析患者において腎癌は健常人に比較して高率に発生することが知られている。しかし、その正確な発生率およびその予後に関する大規模な報告は多くない。

Denton らは腎移植の際に同時に自己腎摘除を行った 260 例についての検討で、11 例 (4.2%) に腎癌が発見されたと報告している¹⁾ (3b)。また Gulanikar らも、腎移植レシピエント候補で精査中の患者 206 例中、8 例 (3.8%) と高率に腎癌を認めたとしている²⁾ (2b)。透析あるいは腎移植患者 28,855 人を対象とした大規模な住民ベースの調査では、腎癌発生率は健常人と比較して約 5 倍と高率であった³⁾ (3b)。別の報告では、透析患者の腎癌発生率は 3.6 倍であり、しかも若年者あるいは女性に発生率が高かったとしている⁴⁾ (3b)。やはり末期腎不全患者では、以前考えられていた以上に腎癌の有病率が高いようである。

2005 年に Satoh ら⁵⁾は本邦の慢性透析患者における腎癌、尿路上皮癌の頻度および予後調査を報告している。それによると 6,201 人中、38 人の腎癌、16 人の尿路上皮癌患者がみられた。オーストラリア、ニュージーランドのデータと比較し、わが国では腎癌の発生が多いが、それはわが国では腎移植が少なく、透析が長期にわたるためであろうと考察している (3b)。

Ishikawa ら⁶⁾わが国の透析施設に対するアンケート調査で、透析腎癌症例の過半数は透析歴が 10 年以上であったとしている。さらに透析歴が 20 年以上の腎癌症例では 10 年以下の症例に比較して平均年齢が低く、腫瘍サイズが大きく、また転移をきたす確率が高かったと報告している。一般に透析患者の腎癌の予後は良好であるといわれているが、20 年以上の長期患者では 31.3% の患者に診断時に遠隔転移を認めており、予後は必ずしも良好であるともいえないと述べている (4)。Nouh らの報告でも透析歴が 10 年以上のものでは ACDK 関連腎癌の比率が増加しており、その正確な診断には免疫組織学的検索による詳細な分類が必要で、進行・転移に十分な注意を払う必要があると述べている⁷⁾ (4)。

ACDK の診断と治療に関するレビューで、Levine ら⁸⁾は、透析患者の腎癌罹患率は一般人口の 57~134 倍であったと報告している。調査の結果をふまえて、スクリーニングは透析導入の 3 年後から開始し、少なくとも年に 1 回の CT または腹部超音波検査が推

奨され、特に若年者において有益であるとしている。また、腎移植患者に対する年に1回の固有腎のスクリーニングに関してのエビデンスはないが、移植患者の腎癌罹患率は透析患者のそれと変わらないため、施行した方がいいだろうと述べている (2a)。

診断方法に関して、Takebayashiらは腎摘除施行した23例(26腎)についてのCT所見の検討で、透析腎の腎癌検出においてはCTでのearly enhancedが感度、特異度ともにdelayedより優れていたとしている⁹⁾(3b)。定期的な腹部超音波検査や単純CTでスクリーニングを行い、疑わしい症例については造影CTで確認するという方法が一般的であると考えられる。

透析腎癌の予後に関しては、Ishikawaら¹⁰⁾は797例について、無症状でスクリーニングによって発見されたもの(721例)と何らかの症状で発見されたもの(76例)を比較し、スクリーニングで発見された群では、腫瘍が小さく、悪性度も低く、癌死が少なかったとしている。通常の腎癌と同様に透析腎癌においても有症状群では予後不良であり、スクリーニングの有用性を述べている(4)。

Sarasinら¹¹⁾は、CTあるいは腹部超音波検査のスクリーニングを行った場合の生命予後延長への効果を検討している。10,000例を想定したレビュー中で、CTおよび腹部超音波検査とも定期的にスクリーニングを行う場合と臨床症状発現時に検査を行う場合を比較して、若年の透析患者においては癌死を半減することができるとしている(3b)。

以上より、透析患者において、定期的なスクリーニングが必要であることは論を待たないが、適切な方法とインターバルについては残念ながらエビデンスはないようである。

■ 解説 一般に慢性透析患者における腎癌の発生率は、健常人より高率であると言われているが、その予後に関してははっきりしていない。そこで、腎癌の発生率がどれくらいであり、またどのような検査をどのようにして行うことが最も有益であるかについて文献的に検討する必要がある。

以上のことより現在では、透析患者の腹部超音波検査あるいはCTによる腎癌の定期的スクリーニングは、推奨されるとしてよいであろう。特に、長期透析患者や若年者においてその有用性は期待できる。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND screening AND hemodialysis AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Case Reports[ptyp])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (遺伝学的スクリーニング/TH or スクリーニング/AL or 集団検診/TH or "スクリーニング(生化学)"/TH) AND (血液透析/TH or 透析/AL or (@血液透析/TH and @腎不全-慢性/TH) or 透析患者/AL) AND (LA=日本語, 英語 and PT=会議録除く and IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

参考文献

- 1) Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation : a pathologic analysis. *Kidney Int.* 2002;61 (6):2201-9. (3b)
- 2) Gulanikar AC, Daily PP, Kilambi NK, et al. Prospective pretransplant ultrasound screening in 206 patients for acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Transplantation.* 1998;66 (12):1669-72. (2b)
- 3) Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. Webster AC, Chapman JR, McDonald SP, Grulich AE, McCredie MR. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jul 8.[Epub ahead of print] (3b)
- 4) Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, et al. Cancer of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease : analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14 (1):197-207. (3b)
- 5) Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, et al. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. *J Urol.* 2005;174 (5):1749-53. (3b)
- 6) Ishikawa I. Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan : questionnaire study in 2002. *Nephron Clin Pract.* 2004;97 (1):c11-6. (4)
- 7) Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease : relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int.* 2010;105 (5):620-7. Epub 2009 Aug 28. (4)
- 8) Levine E. Acquired cystic kidney disease. *Radiol Clin North Am.* 1996;34 (5):947-64. (2a)
- 9) Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, et al. Using helical CT to evaluate renal cell carcinoma in patients undergoing hemodialysis : value of early enhanced images. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172 (2):429-33. (3b)
- 10) Ishikawa I, Honda R, Yamada Y, et al. Renal cell carcinoma detected by screening shows better patient survival than that detected following symptoms in dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2004;8 (6):468-73. (4)
- 11) Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, et al. Screening for acquired cystic kidney disease : a decision analytic perspective. *Kidney Int.* 1995;48 (1):207-19. (3b)

CQ4

検診や人間ドックで腎腫瘍が指摘された場合、次に行う検査は何か？

推奨グレード

B

腎腫瘍に対する画像診断としては造影 CT が最も精度が高く、造影 CT が推奨される。

■ 根拠 近年、検診や人間ドックの普及とともに偶然発見される腎腫瘍が増加してきている。これら病変に対する画像診断として、CT、MRI などが広く実施されてきているが、造影 CT が最も重要であることは広く知られている。そのため、画像診断に関するこの点に関し、Hilton らは画像診断に関する総説¹⁾において、造影 CT で腎癌の診断がなされた場合は、それ以上の検査は不要であると強調している。ただし、造影剤過敏症や腎機能障害のため、造影剤を使用し得ない場合は、MRI の実施が望ましいとしている (3a)。同様の結果は、Zogoria ら²⁾ (3a)、Curry ら³⁾ (3a)、Rodriguez ら⁴⁾ (3a) の総説においても述べられている。

しかし、小径の腎腫瘍の鑑別診断には苦慮する場合があることも事実である。その中で、腎血管筋脂肪腫、オンコサイトーマ、複雑性腎嚢胞などが代表的なものである。このため、いろいろな試みがなされている。Garant らは、造影 CT を実施した 33 例 (37 病変) につき、皮質実質相、髓質実質相、腎盂造影相における腎腫瘍の濃染の有無を検討し、皮質実質相における濃染の有無は感度、特異度の面で最も高いと報告し、ヘリカル CT をとる場合は皮質実質相を必ず撮影するべきであると報告している⁵⁾ (2b)。この結果は、Zagoria らの総説でも強調されているところである²⁾ (3a)。Song らは、Bosniak 分類 II、III、IV に分類された 104 例の腎嚢胞性病変を multiphase CT により評価し、腎癌と複雑性腎嚢胞が鑑別できるか検討した。その結果、皮質実質相での病変の CT 値 (HU 値) と造影前の同病変の CT 値の差を用いることで、腎癌と嚢胞を鑑別できる可能性を指摘している⁶⁾ (3b)。腎嚢胞との鑑別については、造影超音波検査も有望である。近年、超音波検査装置の進歩に加え、造影剤を用いた検査法が導入され、腎病変の診断精度が向上している。Quaia らは 40 例の腎嚢胞性病変を単純超音波、造影超音波、造影 CT を用いて評価した結果、複雑性腎嚢胞の評価では造影超音波検査が最も優れていたと報告している⁷⁾ (4)。また、Outwater らは Gradient-echoMRI を用い、関心領域における脂質、水分の信号を測定、信号強度の比 (OIR) を測定することで、腎癌診断の精度が向上するか検討した。その結果、典型的な淡明細胞型腎細胞癌では、腫瘍組織内に脂質を含むため、他の腫瘍と比較して OIR の有意な低下を認めたとしている⁸⁾ (4)。一方、Li らは、162 例の症例に対し、術前 CT を用いた画像診断と病理診断を比較し、診断精度に関する検討を行っている。その結果、直径 4 cm 以上の腎腫瘍では 95% 以上が腎癌であったが、4 cm 以下の病変では腎癌の比率が 80% であり、小径腎腫瘍に対する

鑑別診断が困難なことを指摘した⁹⁾(4)。

■ 解説 検診や人間ドックにおける腹部超音波検査の普及，さらに糖尿病や消化器系腫瘍などに対し腹部 CT 検査がとられる機会が増加し，腎臓に腫瘍性病変を指摘される患者が増加してきている。各種画像検査をどのように用いて腎癌の確定診断を得るのか，的確な診断手順につき文献的に明らかにする必要がある。

これまでは，腎癌の確定診断を得るための画像診断としては血管造影が用いられてきたが，画像技術の進歩により高解像度 CT を用い，造影早期における濃染の有無を検出することが最も重要と考えられている。しかし，嫌色素性腎癌などでは早期濃染等を認めず，注意が必要である。MRI については現状において，造影 CT を凌駕するものではないが，小径腫瘍の鑑別，静脈内血栓の診断，さらに造影剤に過敏症を示す症例で適応がある。また造影超音波検査も，嚢胞性病変を中心に今後画像診断の一翼を担う可能性がある。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (diagnostic imaging OR biopsy) AND diagnosis AND (renal lesions OR renal masses) NOT surgery AND 2005/01:2009/09[mhda] AND “humans” [MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT Letter[ptyp]

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (腎腫瘍/AL or 腫瘍/TH or 腫瘍/AL) AND ((画像診断/TH or 画像診断/AL) or 腎生検/AL or (針生検/TH or 針生検/AL)) AND ((集団検診/TH or 検診/AL) or (人間ドック/TH or 人間ドック/AL) or 検査/AL) AND (LA= 日本語, 英語 and PT= 会議録除く and IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Hilton S. Imaging of renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000;27 (2):150-9. (3a)
- 2) Zagoria RJ. Imaging of small renal mass : a medical success story. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175 (4):945-55. (3a)
- 3) Curry NS. Small renal masses (lesions smaller than 3 cm) : imaging evaluation and management. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164 (2):355-62. (3a)
- 4) Rodriguez R, Fishman EK, Marshall FF. Differential diagnosis and evaluation of the incidentally discovered renal mass. *Semin Urol Oncol.* 1995;13 (4):246-53. (3a)
- 5) Garant M, Bonaldi VM, Taourel P, Pinsky MF, Bret PM. Enhancement patterns of renal masses during multiphase helical CT acquisitions. *Abdom Imaging.* 1998;23 (4):431-6. (2b)
- 6) Song C, Min GE, Song K, et al. Differential Diagnosis of Complex Cystic Renal Mass Using Multiphase Computerized Tomography. *J Urol.* 2009;181 (6):2446-50. (3b)
- 7) Quail E, Bertolotto M, Cioffi V, et al. Comparison of Contrast-Enhanced Sonography with Unenhanced Sonography and Contrast-Enhanced CT in the Diagnosis of Malignancy in Complex Cystic Renal Masses. *Am J Roentgenol.* 2008;191 (4):1239-49. (4)

- 8) Outwater EK, Bhatia M, Siegelman ES, et al. Lipid in renal clear cell carcinoma : detection on opposed-phase gradient-echo MR images. *Radiology*. 1997;205 (1):103-7. (4)
- 9) Li G, Cuilleron M, Gentil-Perret A, et al. Characteristics of image-detected solid renal masses : implication for optimal treatment. *Int J Urol*. 2004;11 (2):63-7. (4)

CQ5

腎癌の病期診断に胸部 CT や骨シンチ, PET は推奨されるか？

推奨グレード

A

腎癌の遠隔転移臓器で最も頻度の高い部位は肺であるため、病期診断に胸部 CT は必要である。

推奨グレード

C1

骨シンチについては良性骨病変との鑑別が困難で、その特異度の低さからルーチンの病期診断検査としての有用性は低いものと考えられる。

推奨グレード

B

また、近年 PET 検査が普及してきており、その有用性の詳細については明らかではないが、今後、遠隔転移の検索、さらに経過観察における再発の診断にその有用性が期待できる。

■ 根拠

【胸部 CT】

腎癌は比較的症状が出現しにくいいため、初診時に遠隔転移を有することは少ない。さらに腎癌の遠隔転移臓器としては肺が最も多いことが知られている。CT は単純写真に比較して診断感度が優れているため、病期診断における胸部 CT の有用性については論を待たない¹⁾ (3b)。

【骨シンチ】

腎癌骨転移の診断においては、骨シンチの診断的価値は一般的に低いと言われている。Staudenhertz らは CT, MRI, 臨床症状などより骨転移が疑われる腎癌患者 36 例の検討で、骨シンチは感度のばらつきが大きく、典型的パターンはみいだせなかったと報告している²⁾ (3b)。Koga らも骨シンチで hot spot がみられた 56 例のうち、わずか 32 例にのみ骨転移を認めたとしている。また骨シンチで異常を認めなかった 149 例のうち、2 例が CT で骨転移と診断され、骨シンチは 94% の感度と 86% の特異度を示したと報告している³⁾ (4)。Levine らも総説で、骨シンチについては骨痛のある症例についてのみ行うべきであるとしている⁴⁾ (3a)。

骨シンチは感度は高いが特異度が低いため、腎癌の病期診断のルーチン検査として施行することは勧められない。したがって、原発巣の進展度が高く転移の可能性が高い患者や、骨痛などの症状があり、骨転移を強く疑うような患者にのみに施行されるべきであると考えられる。

【PET】

近年、PET 検査の普及に伴い、その有用性についての報告も多くみられるようになってきた⁵⁾ (3b)。Safaei ら⁶⁾ は手術で腎癌と確定診断された患者について、術後に FDG-

PET を用いて re-staging を試み、その有用性を検討している。20 例、25 カ所の PET で転移が疑われる箇所を生検により組織学的に診断した。その結果、PET による転移巣の診断は 89% という高い正確性であったと報告している (4)。

Aide ら⁷⁾は術前後に FDG-PET を施行してその正診率を検討している。原発巣での診断能は偽陰性率が高く、感度は 47% と低かった。一方、遠隔転移巣の検索においては CT と同等かそれ以上の正診率があったと報告している (4)。Ramdave らも同様に転移巣の評価における FDG-PET の有用性を報告している⁸⁾ (4)。しかし、FDG-PET は 1 cm 以下の転移巣については偽陰性になることが多いため、他の画像診断と組み合わせることで正確な診断を期すべきである⁹⁾ (4)。Kang らも 66 例の腎癌において原発巣および転移巣での FDG-PET と CT の感度、特異度について比較した結果、やはり FDG-PET は CT に比較して感度は低いが、特異度は高いと報告している¹⁰⁾ (2b)。その高い特異度こそ PET の有用性があると考えられる。

近年、FDG 以外の核種を用いた PET の有用性が報告されてきている。Divgi らは 15 例の淡明細胞癌について、iodine-124-labelled antibody chimeric G250 (¹²⁴I-cG250) を用いた PET を術前に施行しその正確性を検討している¹¹⁾ (4)。その結果、原発巣診断での特異度・陽性的中率いずれも 100% であったと報告している。今後、その他の核種についても症例の蓄積が望まれる。

解説 腎癌は比較的原発巣の症状が出現しにくいいため、初診時に遠隔転移を有することは少なくない。さらに腎癌の遠隔転移臓器としては肺が最も多いことが知られている。一方、骨シンチはその特異度の低さからルーチンの病期診断検査としての価値は低いと言われている。

最近では PET も一般的に施行されるようになってきており、それらのモダリティーが病期診断に有用であるかどうか文献的に明らかにする必要がある。

現状では胸部 CT については、その必要性は認められているところであるが、骨シンチについては、その特異度の低さから、何らかの骨関連症状を有する症例や原発巣の進展度の高い症例についてのみ施行するという方針でよいだろう。また、近年普及してきている PET については、現在のところ原発巣の質的診断よりもむしろ遠隔転移の検索、さらに経過観察における再発の診断にその有用性が期待できる。

検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND cancer staging AND (ct OR computer tomography OR computed tomography OR positron emission tomography OR bone scintigraphy) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (腫瘍進行度/TH or 病期/AL) AND ((骨/TH or 骨/AL) and (シンチグラフィー/TH or シンチグラフィー/AL)) or

(胸部 CT/TH or 胸部 CT/AL) or (陽電子放射型斷層攝影/TH or pet/AL)) AND (IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

参考文献

- 1) Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004;22 (5):307-15. (3b)
- 2) Staudenherz A, Steiner B, Puig S, et al. Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal cell carcinoma? *Cancer.* 1999;85 (1):153-5. (3b)
- 3) Koga S, Tsuda S, Nishikido M, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166 (6):2126-8. (4)
- 4) Levine E. Renal cell carcinoma : clinical aspects, imaging diagnosis, and staging *Semin Roentgenol.* 1995;30 (2):128-48. (3a)
- 5) Powles T, Murray I, Brock C, et al. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol.* 2007;51 (6):1511-20 ; discussion 1520-1. Epub 2007 Jan 23. (3b)
- 6) Safaei A, Figlin R, Hoh CK, et al. The usefulness of F-18 deoxyglucose whole-body positron emission tomography (PET) for re-staging of renal cell cancer. *Clin Nephrol.* 2002;57 (1):56-62. (4)
- 7) Aide N, Cappele O, Bottet P, et al. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases : a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30 (9):1236-45. Epub 2003 Jul 4. (4)
- 8) Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166 (3):825-30. (4)
- 9) Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003;21 (21):3995-4000. (4)
- 10) Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, et al. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004;171 (5):1806-9. (2b)
- 11) Divgi CR, Pandit-Taskar N, Jungbluth AA, et al. Preoperative characterisation of clear-cell renal carcinoma using iodine-124-labelled antibody chimeric G250 (¹²⁴I-cG250) and PET in patients with renal masses : a phase I trial. *Lancet Oncol.* 2007;8 (4):304-10. (4)

CQ6

腎癌の予後予測因子として、赤沈、CRP は推奨されるか？

推奨グレード

B

腎癌の予後因子として赤沈や CRP は重要であるが、近年多くの施設で赤沈が測定されなくなってきたり、その点から CRP が治療前検査として推奨される。

■ 根拠 腎癌の予後因子として、赤沈、CRP など炎症反応にかかわる因子が重要であることは、わが国では以前より比較的良好に知られていた¹⁾(4)。予後因子に関する前向き研究や均質な RCT (Randomized Controlled Trial) の報告はほとんど存在しないが、近年欧米でも多数例を用いた後ろ向き研究から明らかにされてきている。

Sengupta らは、Mayo Clinic で治療された腎癌 1,075 例の癌特異生存率を後ろ向きに検討した。赤沈亢進は男性では 1 時間値 22 mm 以上、女性では 27 mm 以上と定義しているが、対象症例群全体では 46.6% で認めた。赤沈を含め、各臨床・病理学的因子を解析した結果、赤沈亢進は単変量解析、多変量解析ともに腎摘除術施行例の有意な予後因子であることが明らかにされた (癌死のリスクは、亢進例で 3.6 倍)²⁾(3a)。Lee らは腎摘除術が施行された 355 例を用いた後ろ向き研究から、転移の有無、Stage、腫瘍径、アルカリフォスファターゼに加え、赤沈が無進展生存率に関し独立の予後因子であると報告している。また、転移を有さない例で、赤沈は癌特異生存率について独立した有意な予後因子であった³⁾(3b)。一方、Ljungberg らも 170 例の手術が施行された腎癌症例で、赤沈を含む 6 種の炎症反応にかかわる因子の予後に対する影響を解析した。その結果 6 種すべての因子が予後に関与していたが、多変量解析の結果、赤沈が異型度、Stage とともに有意な予後因子であったと報告している⁴⁾(3b)。

CRP についても近年広く検討が進められてきている。Lamb らは根治的手術が施行された淡明細胞癌 100 例につき癌特異生存率を検討し、CRP 高値 (10 mg/L 以上) の症例で有意に生存率が低いという結果を報告している。この結果は多変量解析でも確認されている⁵⁾(3b)。術後の予後因子という観点から Matsuda ら⁶⁾(4)、Ito ら⁷⁾(3b)、Karakiewicz ら⁸⁾(3a) も術前の CRP 高値の予後因子としての重要性を指摘している。Imura らは、腎摘除術または腎部分切除術が施行された 249 例の検討から CRP が有意な予後因子であることを明らかにするとともに、これを TNM 分類に加えることで癌特異生存に関する予後予測モデルを作成している⁹⁾(3a)。一方、転移を有する腎癌においても CRP が重要な予後因子の一つであることが明らかになってきている。Naito らは転移を有する 1,463 例の予後を単変量、多変量解析を用い検討した結果、転移診断時点の CRP 値が全生存率に関し有意な予後因子の一つであることを報告している¹⁰⁾(3a)。Tatokoro らは 40 例の有転移腎癌症例の腎摘除術前後の CRP 値の変化を検討した結果、術後 CRP 値が正常化しなかった症例の予後は有意に不良であったとしている¹¹⁾(3b)。一方、

CRP 高値は手術例だけでなく、IFN- α 、IL-2 が投与された腎癌症例の生存率にも関連し、Atzpodien らは独自に作成した予後予測システムにこの因子を加えている¹²⁾ (3b)。

■ 解説 一般に腎癌は無症状であることが多い。しかし、一部の症例で発熱等炎症所見を有する例が存在することが知られ、これらの症例の予後は不良であるとする報告が多い。炎症反応のマーカーとされる赤沈、CRP が腎癌の悪性度の指標として有用か文献的に明らかにする。

わが国においては、以前より発熱等炎症反応を有する腎癌の予後は不良であることが知られていた。しかし、欧米ではこの点はあまり注目されていなかった。近年、Mayo Clinic のグループを中心に多数例を用いた予後解析の検討から赤沈、CRP が腎癌患者の予後に強く影響することが示されてきている。またわが国においても、Naito らの多数例を用いた後ろ向き研究から、CRP が高い例は正常例に比べ有意に生存期間が短いことが明らかにされた。このような点から、炎症反応にかかわる各因子（赤沈やCRP）が重要な予後因子であることが明らかである。しかし、赤沈は近年わが国の多くの施設で測定される機会が減少しており、実臨床の観点に立てば、CRP の測定が強く推奨される。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (blood sedimentation OR c-reactive protein) AND (tumor marker OR prognosis) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND ((赤血球沈降速度/TH or 赤沈/AL) OR ("C-Reactive Protein"/TH or crp/AL)) AND ((腫瘍マーカー/TH or 腫瘍マーカー/AL) OR (予後/TH or 予後/AL)) AND (IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) 里見佳昭. 腎癌の予後に関する臨床的研究—特に生体側の因子を中心に—. 日泌尿会誌. 1973;64 (3):195-216. (4)
- 2) Sengupta S, Lohse CM, Cheville JC, et al. The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Cancer*. 2006;106(2):304-12. (3a)
- 3) Lee SE, Byun SS, Han JH, et al. Prognostic significance of common preoperative laboratory variables in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2006;98 (6):1228-32. Epub 2006 Oct 11. (3b)
- 4) Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995;76 (8):1435-9. (3b)
- 5) Lamb GW, McMillan DC, Ramsey S, et al. The relationship between the preoperative systemic inflammatory response and cause-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal clear cell cancer. *Br J Cancer*. 2006;94 (6):781-4. (3b)
- 6) Masuda H, Kurita Y, Fukuta K, et al. Significant prognostic factors for 5-year survival after curative resection of renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 1998;5 (5):418-22. (4)

- 7) Ito K, Asano T, Yoshii H, et al. Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2006;13 (11):1365-70. (3b)
- 8) Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, et al. C-Reactive Protein Is an Informative Predictor of Renal Cell Carcinoma-Specific Mortality. *Cancer.* 2007;110 (6):1241-7. (3a)
- 9) Iimura Y, Saito K, Fujii Y, et al. Development and External Validation of a New Outcome Prediction Model for Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated With Nephrectomy Based on Preoperative Serum C-Reactive Protein and TNM Classification : The TNM-C Score. *J Urol.* 2009;181 (3):1004-12. (3a)
- 10) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era : a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol.* 2010;57 (2):317-25. (3a)
- 11) Tatokoro M, Saito K, Iimura Y, et al. Prognostic impact of postoperative C-reactive protein level in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy. *J Urol.* 2008;180 (2):515-9. (3b)
- 12) Atzpodien J, Royston P, Wandert T, et al. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer.* 2003;88 (3):348-53. (3b)

CQ7

転移進行性腎癌の予後予測因子による治療法選択は推奨されるか？

推奨グレード

B

転移進行性腎癌の予後予測因子に関する報告は多いが、予測因子ごとの治療法選択について言及した報告は少ない。しかし、サイトカイン時代における腎癌の治療成績の後ろ向き研究から作成されたリスク分類に関する報告から考察すると、予後因子による治療法選択は推奨される。

■ 根拠 Motzer や Naito らは分子標的薬が普及する前のサイトカイン時代における、再発・進行腎癌の治療成績を集計し、後ろ向き研究を行うことによって、その予後因子を探索し、予後因子の組み合わせによるリスク分類を作成している¹⁾⁻³⁾ (4)。病理組織が淡明細胞型で、Motzer らの提唱した Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) のリスク分類 (表1) における favorable risk 症例や、肺のみの転移症例では、サイトカインによる治療効果が期待できる⁴⁾ (4)。逆に、poor risk 症例に対しては、サイトカインによる治療成績は極めて悪く、サイトカインによる治療が推奨されない⁵⁾ (1b)。しかし、favorable または intermediate risk 症例に対するインターフェロン α (IFN- α) とスニチニブによる 1st-line での head-to-head の臨床試験では、IFN よりスニチニブの臨床効果が勝ったために、現在では、これらの症例に対する 1st-line の治療薬としてはスニチニブが推奨されている⁵⁾ (1b)。

一方、第Ⅲ相試験の結果からは、poor risk 症例にはテムシロリムスの有効性がその他の薬剤に比べて期待できる⁶⁾ (1b)。この臨床試験に関する報告では、組織型による有効性の比較がなされているが、それによるとテムシロリムスは淡明細胞型以外の組織型の腎癌に対する効果が高く、poor risk の中でも、特に淡明細胞型以外の腎癌に効果が期待できる⁶⁾ (1b)。また、IFN- α の効果はわが国における SNP 研究の結果、特定の genotype を有する腎癌患者に対して高い有効性が期待できる可能性がある⁷⁾ (4)。インターロイキン 2 の効果に関しては、carbonic anhydrase 9 (CA9) の高発現症例で感受性が高く、効果が期待できる⁸⁾ (4)。

現在、多くの臨床試験や報告に基づいて作成された EAU guidelines に記載されている⁹⁾、1st-line、2nd-line の推奨される治療薬を、実際にわが国で用いることができるものに限って表2に掲載した。多くの予後因子に関する報告にもかかわらず、予後因子別の治療法選択に関する報告はほとんどないのが現状であるが、ここに記載したように予後予測因子による治療法の選択は有用であると考えられる。

予後因子として以下の5項目がある

- ①Karnofsky Performance Status<80%
- ②LDH \geq 正常上限値の1.5倍

- ③補正カルシウム値 ≥ 10 mg/dL
- ④Hb<正常下限値
- ⑤腎癌の診断から治療開始まで1年未満

表 1

	予後因子の数	生存期間の中央値
Favorable risk	0 個	30 カ月
Intermediate risk	1~2 個	14 カ月
Poor risk	3 個以上	5 カ月

表 2

Treatment	Risk or prior treatment	Recommended agents
1st-line therapy	Favorable- or intermediate-risk	Sunitinib
		Cytokine
	Poor-risk	Temsirolimus
2nd-line therapy	Prior cytokine	Sorafenib
	Prior tyrosine kinase inhibitor	Everolimus

文献9)より改変して引用

解説 腎癌の予後因子に関する報告は多く、臨床病理学的探索、網羅的遺伝子検索、SNP研究などさまざまである。これらの検索によって予後因子が探索されているが、その予後因子に従った前向き研究はほとんどなく、質の高い後ろ向き研究や一部の前向き研究の結果から、予後因子別の治療法選択が有用であると予想するに過ぎない。今後、エビデンスレベルの高い前向き研究が行われることによって、どのような腎癌にどの治療法が向いているかということが次第に体系化されていくことが予想される。

検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (risk classification OR risk stratification) AND prognosis AND 1995/01:2009/09[mhda]

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (予後/TH or 予後/AL) AND (リスク/TH or リスク/AL or 危険因子/TH or 危険因子/AL) AND (IDAT=1995/1:2009/9/30)

参考文献

- 1) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17 (8):2530-40. (4)
- 2) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era : a cooperative group report of 1463 patients. Eur

- Urol. 2010;57 (2):317-25. (4)
- 3) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20 (1):289-96. (4)
 - 4) Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 ; (1) : CD001425. (4)
 - 5) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356 (2):115-24. (1b)
 - 6) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356 (22):2271-81. (1b)
 - 7) Ito N, Eto M, Nakamura E, et al. STAT3 polymorphism predicts interferon- α response in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25 (19):2785-91. (4)
 - 8) Bui MH, Seligson D, Han KR, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma : implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res.* 2003;9 (2):802-11. (4)
 - 9) Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma : The 2010 Update. *Eur Urol.* 2010;58:398-406.

CQ8

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の腎癌に対する腹腔鏡手術は症例を選択して行う必要がある。

■ 根拠 臨床病期 T1/T2 の腎癌症例に対する腹腔鏡手術と開腹術の手術成績の比較について、Permpongkosol らによる T1/T2 患者 121 人に対する開腹術 (54 例) と腹腔鏡手術 (67 例) の後ろ向き研究では、術後 5 年、10 年の生存率、癌特異生存率に差は認められなかった¹⁾ (2c)。また、Colombo らによる T1/T2 患者に対する開腹術 (53 例) と腹腔鏡手術 (63 例) の術後 7 年の制癌率と腎機能に関する後ろ向き研究でも、生存率、癌特異生存率、非再発率、腎機能に有意差はなかった²⁾ (2c)。

腎癌に対する腹腔鏡手術における T1 症例と T2 症例の比較について、Hemal らは T1/T2 患者 132 人に対する腹腔鏡手術の非無作為化前向き研究を行い、T2 症例では T1 に比較して手術時間が長く、出血量、鎮痛剤の使用が多いが、安全に腹腔鏡手術を施行できたと報告している³⁾ (2b)。また、Gong らによる T1/T2 腎癌患者 141 人に対する腹腔鏡手術の後ろ向きコホート研究では、T2 のほうが開腹術への移行、合併症の頻度が高いが、術後合併症、入院期間に差は認められていない⁴⁾ (2b)。

腫瘍径の大きな腎癌に対する腹腔鏡手術の有用性について、Hemal らは T2 腎癌 112 症例の腹腔鏡手術 (41 例) と開腹術 (71 例) の非無作為化前向き研究で、手術時間は開腹術のほうが短いものの、出血、鎮痛剤の使用、入院期間、術後回復で腹腔鏡手術が優れており、5 年全生存率、5 年癌特異生存率、5 年非再発率は両術式で差はないことを報告している⁵⁾ (1b)。Hattori らは、7 cm を超える腫瘍を有する 131 症例 (pT2 90 人、pT3a 28 人) の開腹術 (79 人) と腹腔鏡手術 (52 人) の後ろ向き研究を行い、腹腔鏡手術のほうが合併症の頻度は高いものの、術中出血量は少なく、術後 5 年、10 年の非再発率、癌特異生存率に差はないと報告している⁶⁾ (2c)。また、Dillenburg による 7 cm を超える腫瘍 (T2 または T3a) を有する患者 48 人に対する開腹術 (25 人) と、経後腹膜の腹腔鏡手術 (23 人) の非無作為化前向き研究では、経後腹膜の腹腔鏡手術のほうが出血量、入院期間、術後鎮痛剤の使用が有意に少なく、術後回復 (QOL) も良好であった⁷⁾ (2b)。

■ 解説 T1/T2の腎癌に対する腹腔鏡手術は開腹術と比較して、生存率、再発率に差はなく、術後経過（鎮痛剤の使用・入院期間・術後回復）は腹腔鏡手術の方が低侵襲である。しかし、T2症例に対する腹腔鏡手術では、T1症例と比較して出血量や開腹術への移行の頻度が高く、熟練した手技が必要である。腎癌に対する腹腔鏡手術は7 cmを超える腫瘍（T2またはT3a）でも施行可能であるが、合併症などに関して患者や家族への十分な説明を行う必要がある。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND radical nephrectomy AND laparoscopic radical nephrectomy AND 2005/01:2009/09[mhda] AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (腎摘除術/AL or 腎臓摘出術/TH or 腎臓摘出術/AL) AND (腹腔鏡法/TH or 腹腔鏡手術/AL or 腹腔鏡法/AL or 腹腔鏡/TH or 腹腔鏡/AL) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, et al. Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2005;174 (4 Pt 1):1222-5. (2c)
- 2) Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE, et al. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy : oncologic and renal functional outcomes. *Urology.* 2008;71 (6):1149-54. (2c)
- 3) Hemal AK, Kumar A, Gupta NP, et al. Oncologic outcome of 132 cases of laparoscopic radical nephrectomy with intact specimen removal for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2007;25 (6):619-26. (2b)
- 4) Gong EM, Lyon MB, Orvieto MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy : comparison of clinical Stage T1 and T2 renal tumors. *Urology.* 2006;68 (6):1183-7. (2b)
- 5) Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors : a long-term prospective comparison. *J Urol.* 2007;177 (3):862-6. (1b)
- 6) Hattori R, Osamu K, Yoshino Y, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large renal-cell carcinomas. *J Endourol.* 2009;23 (9):1523-6. (2c)
- 7) Dillenburg W, Poulakis V, Skriapas K, et al. Retroperitoneoscopic versus open surgical radical nephrectomy for large renal cell carcinoma in clinical stage cT2 or cT3a : quality of life, pain and reconvalescence. *Eur Urol.* 2006;49 (2):314-22 ; discussion 322-3. (2b)

CQ9

腫瘍径 4 cm 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

B

制癌性は根治的腎摘除術と同等で、腎機能保持の面で有用であり、全死亡率、非癌関連死亡率を低下させる可能性があり、腎部分切除術は推奨される。

■ 根拠 単腎症例、腎機能低下症例、両側腎癌症例に対して腎部分切除術は絶対適応であり、対側腎が正常で特に腫瘍径が 4 cm 以下の場合は選択的適応と考えられているが、近年、4 cm 以下の T1a 腫瘍に対する腎部分切除術の適応は拡大している。Thompson ら¹⁾ (3a) の報告では約 90% の症例で腎部分切除術が施行されており、Hollingsworth ら²⁾ (3b) も T1a 症例のほとんどに腎部分切除術が施行されており、T1b 症例においても腎部分切除術が有意に増加していることを報告している。また、Shuch らは T1 腎細胞癌に対しては開腹腎部分切除術が第一選択であるとしている³⁾ (3b)。

Joniau ら⁴⁾ (2a) や Mitchell ら⁵⁾ (2c) は、腫瘍径 4 cm 以下の腎癌症例に対する腎部分切除術の 5 年癌特異的生存率、再発率は根治的腎摘除術と比較して遜色がないとしている。同様に Girbert ら⁶⁾ (2a) や Novick ら⁷⁾ (3a) の報告でも、4 cm 以下の腎癌症例に対する腎部分切除術と根治的腎摘除術の制癌性に関しては同等であるとしており、Zini ら⁸⁾ (3b) は T1a-b 腎細胞癌においても腎部分切除術と根治的腎摘除術の癌特異的死亡率は同等であるとしている。逆に Zini らの報告では T1a 腎細胞癌において、根治的腎摘除術は腎部分切除術に比べて全死亡率、非癌関連死亡率を有意に上昇させるとしている⁹⁾ (2a)。

腎部分切除術の合併症に関して、Uzzo らは 1,129 例の検討で、尿漏 7.4%，急性尿管壊死・腎機能障害 6.3%，透析 4.9%，感染・膿瘍 3.2%，出血 2.8%，周術期関連死 1.6%，再手術 1.9%，脾損傷 0.6%が生じたと報告している¹⁰⁾ (3a)。また Hollingsworth らは、腎部分切除術において根治的腎摘除術と比較して合併症の頻度は変わらないと報告している²⁾ (3b)。

Mckiernan らは、術前に腎機能障害の危険因子が同様であった患者に対して根治的腎摘除術と腎部分切除術を施行後、10 年間の腎機能を前向きに比較した結果、根治的腎摘除術で有意に腎機能障害（クレアチニン 2.0 mg/dL 以上）を引き起こす危険が高く（ $P = 0.008$ ），腎部分切除術は長期の腎機能保持に有用であったと報告している¹¹⁾ (2c)。また Lucas らは対側腎が正常であっても、片側の 4 cm 以下の腎腫瘍に対する根治的腎摘除術によって有意な腎機能低下が起こり、RFA・腎部分切除術が腎機能温存に有効であることを報告している¹²⁾ (3b)。

腎部分切除後の腫瘍再発に関して、Uzzo らは腎癌 1,180 例において同一腎内に多病巣を有するのは全体の 6.5～28%であり、このうち 4 cm 以下の腎癌症例に限っては約 5%

としている¹⁰⁾ (3a)。腎部分切除術の最適な外科的断端に関して、Liらは4 cm以下の腎癌82例の根治的腎摘除術病理標本の検討の結果、全症例で偽被膜外病変は原発巣から5 mm以内に位置しており、1 cmを外科的断端とすると術後の腎機能に影響を及ぼす可能性を示唆している¹³⁾ (2b)。

Gilbertらも、これまで1 cmの外科的断端が推奨されていたが根拠がなく、断端陰性であれば予後は良好であるとしている⁶⁾ (2a)。

入院費用について、Mckiernanらは4 cm以下の腎癌症例に対する腎部分切除術と根治的腎摘除術を施行した症例の比較で同等であったと報告している¹⁴⁾ (2c)。

開腹腎部分切除術と腹腔鏡下腎部分切除術との比較において、Schiffらは手術時間(平均239分 vs 114分)のみが腹腔鏡下手術で有意な延長を認めたが、出血量、食事開始時期、退院時期に差は認めなかったと報告している¹⁵⁾ (3a)。腫瘍の局在に関しては、特に腹腔鏡下腎部分切除術では、外方突出型や腎洞に浸潤しない型が技術的にも容易で合併症が少ないとされている。また、腹腔鏡下腎部分切除術の長期成績はまだ明らかではない¹⁶⁾ (3a)。

■ 解説 検診の導入に伴い、超音波検査などにより偶然発見される小径腎癌が増加している。以前はこれらの小径腎癌に対しても対側腎機能に問題がなければ開腹による根治的腎摘除術が行われてきた。しかし、近年、低侵襲手術としての腹腔鏡下腎摘除術が普及してきた。これと並行して腎機能の温存を目的とした開腹腎部分切除術も普及し、特に最近、慢性腎臓病 (CKD) の考えが普及したことによって、腎部分切除術の必要性が高まってきた。その結果、腫瘍径4 cm以下の症例に対する腎部分切除術の頻度はかなり高まっており、腫瘍径4 cmを超える症例まで腎部分切除術の適応が広まっていく傾向にある。また、低侵襲性から腹腔鏡下腎部分切除術も徐々に普及してきており、各手術の適応基準を検討する必要がある。

現状では、腫瘍径4 cm以下の腎癌症例に対する腎部分切除術は、根治的腎摘除術と比較して制癌性は同等であり、腎機能保持の面では優れた成績を示し、標準的術式として推奨される。しかし、埋没型腫瘍や腎門部に接する腫瘍などに対する腎部分切除術は高い技術を要し、適応の検討は慎重に行われるべきである。また、腫瘍径4 cm以上の腎癌症例に対する腎温存手術や腹腔鏡下腎部分切除術の制癌性・術後腎機能についての報告はまだ少なく、長期成績も明らかではない。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND T1a AND radical nephrectomy AND partial nephrectomy AND 2005/01:2009/09[mhda] AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (T1a/AL or 小径/AL) AND (腎摘除術/AL or 腎臓摘出術/TH or 腎臓摘出術/AL) AND 腎部分切除/AL AND (LA= 日

本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

参考文献

- 1) Thompson RH, Kaag M, Vickers A, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol*. 2009;181 (3):993-7. (3a)
- 2) Hollingsworth JM, Miller DC, Dunn RL, et al. Surgical management of low-stage renal cell carcinoma : Technology dose not supersede biology. *Urology*. 2006;67 (6):1175-80. (3b)
- 3) Shuch B, Lam JS, Beldegrun AS. Open partial nephrectomy for treatment of renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2006;7 (1):31-8. (3b)
- 4) Joniau S, Vander Eeckt K, Van Poppel H. The indications for partial nephrectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3 (4):198-205. (2a)
- 5) Mitchell RE, Gilbert SM, Murphy AM, et al. Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumors 4 cm or larger. *Urology*. 2006;67 (2):260-4. (2c)
- 6) Gilbert SM, Russo P, Benson MC, et al. The evolving role of partial nephrectomy in the management of renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2003;5 (3):239-44. (2a)
- 7) Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. *Clin Cancer Res*. 2004;10 (18 Pt 2):6322S-7S. (3a)
- 8) Zini L, Patard JJ, Capitanio U, et al. Cancer-specific and non-cancer-related mortality rates in European patients with T1a and T1b renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;103 (7):894-8. (3b)
- 9) Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy : effect on overall and noncancer mortality. *Cancer*. 2009;115 (7):1465-71. (2a)
- 10) Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors : indications, techniques and outcomes. *J Urol*. 2001;166 (1):6-18. (3a)
- 11) McKiernan J, Simmons R, Katz J, et al. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*. 2002;59 (6):816-20. (2c)
- 12) Lucas SM, Stern JM, Adibi M, et al. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. *J Urol*. 2008;179 (1):75-9. (3b)
- 13) Li QL, Guan HW, Zhang QP, et al. Optimal margin in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less. *Eur Urol*. 2003;44 (4):448-51. (2b)
- 14) McKiernan JM, Teschendorf B, Katz J, et al. A comparison of hospital-based charges following partial and radical nephrectomy. *Urol Oncol*. 2002;7 (1):3-6. (2c)
- 15) Schiff JD, Palese M, Vaughan ED Jr, et al. Laparoscopic vs open partial nephrectomy in consecutive patients : the Cornell experience. *BJU Int*. 2005;96 (6):811-4. (3a)
- 16) Weise ES, Winfield HN. Laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2005;19(6):634-42. (3a)

CQ10

有転移腎癌患者において腎摘除術は推奨されるか？

推奨グレード

A

転移巣を有する腎癌患者に対する腎（患側腎）摘除術は、performance status (PS) が良好で、術後インターフェロンによる免疫療法が可能な患者には推奨される。なお、分子標的薬に関しても同様の検討が行われているが、現時点で最終結論は得られていない。

■ 根拠 サイトカイン時代に転移巣を有する腎癌患者に対する腎摘除術の有用性を検討した均質な RCT (Randomized Controlled Trial) は、EORTC ならびに SWOG による大規模な臨床試験として報告されている^{1,2)} (1b)。いずれも、腎摘除術後のインターフェロン α (IFN- α) 投与群と IFN- α の単独投与群を比較検討したものである。Mickisch ら (EORTC 30947) は、背景因子に差のない腎摘除術+IFN- α -2b 投与群 42 例と IFN- α -2b 投与群 42 例の予後を検討し、IFN- α による転移巣の近接効果には差はないものの、平均生存中央値は前者が 17 カ月、後者が 7 カ月で、非進行生存率、全生存率のいずれにおいても前者が後者に比較して有意に延長していることを報告した¹⁾ (1b)。

一方、Flanigan ら (SWOG 8949) も、同様に腎摘除術+IFN- α -2b 投与群 120 例と IFN- α -2b 投与群 121 例の予後を検討し、IFN- α による転移巣の近接効果には差はなかったが、生存中央値が各々 11.1 カ月と 8.1 カ月、1 年生存率が各々 49.7%と 36.8%で、やはり前者が後者に比較して有意に予後良好であると報告した²⁾ (1b)。さらに、Flanigan らはこの EORTC ならびに SWOG の両者の研究をまとめた meta-analysis を行い、performance status (PS)、転移部位、測定可能病変の有無には関係なく、腎摘除術施行群が生存率を改善させ、生存期間の差は 5.8 カ月であると報告した³⁾ (1a)。

上記の 2 つの研究以外にサイトカインを用いた RCT の研究報告はみられないが、無作為化されていない研究をみると、インターロイキン 2 (IL-2) ベースの免疫療法の前に腎摘除術施行群と非施行群を比較して手術施行が生存率改善に寄与したとするもの⁴⁾ (3b)、IFN や IL-2 などのサイトカイン療法をはじめ化学療法、ホルモン療法、放射線療法など種々の治療と手術を組み合わせて検討すると、手術非施行群に比較して施行群が有意に予後延長するとしたもの⁵⁾ (3b) がみられる。また、対照はないが IFN や IL-2 などのサイトカイン療法を術後行うことで生存率が期待できるとした報告もみられる⁶⁻⁹⁾ (4)。対照をやはり設けていないが、PS の悪い患者でも腎摘除術を推奨しているものもみられる¹⁰⁾ (4) 一方で、術後に種々の治療を行っても腎摘除術による生存率は期待できないとする報告¹¹⁾ (4) もみられた。これらの無作為化していない論文と前述の EORTC と SWOG による第 III 相試験も含めたレビューでは、腎摘除術が集学的治療の

一つとして有用な治療としている¹²⁾ (3a)。

次いで、分子標的薬が承認され、当然のことながら、転移巣を有する腎癌患者を対象に腎摘除術後の分子標的薬投与群と分子標的薬の単独投与群を比較検討する同様の均質な RCT が想定される。現時点で、スニチニブを用いた第Ⅲ相試験 (CARMENA 試験) が実施され、全生存率を primary endpoint に検討されているが、まだ最終結論は得られていない¹³⁾。しかし、相次いで新規薬剤として承認された分子標的薬の有効性が示されていることから、本剤を術後に用いることを条件に、サイトカイン同様、腎摘除術の妥当性を強く示唆する論文が多い^{13,14)}。この腎摘除術の位置づけに関する研究に加えて、手術施行時期を検討する研究も行われている。すなわち、転移性腎癌に対してスニチニブを腎摘除術の術前に投与するか、術後に投与するかを検討する EORTC の第Ⅲ相試験が実施されており、本試験の結果が待たれる¹³⁾。術前投与に関する非無作為化の検討もあり、分子標的薬投与後も安全に手術が施行できるとされているが、やはりその有意性を示す結果は得られていない^{15,16)} (4)。

転移のある腎癌に対する腎摘除術の適応を術前因子で検討した研究があり、Miyao らは、acute phase protein、静脈浸潤、転移巣の数を考慮したリスク評価を提唱した¹⁷⁾ (3b)。予後予測因子として、前述の SWOG 8949 試験の 9 年間の長期成績からの検討では、PS、ALP 値、肺転移以外の転移巣の有無などがリスク因子として挙げられている¹⁸⁾ (2b)。そのほかにも PS を重要とする論文¹⁹⁾ (2b) があるが、Leibovich らは、有転移腎癌²⁰⁾ (3b) および淡明細胞型腎細胞癌 (淡明細胞癌) のみに限った腎癌²¹⁾ (3b) の予後予測因子をスコア化したアルゴリズムを提唱している。しかし、その中に術後因子も含まれているため、一部の術前因子が予後予測の参考となるかもしれない。また、有転移腎癌の腎摘除術を淡明細胞癌と非淡明細胞癌で比較した研究があり、前者が有意に予後良好であった²²⁾ (4)。最後に術式に関して、腎摘除術と腎部分切除術を比較した研究があるが、症例を選択することにより、部分切除術の適応があるようである²³⁾ (4)。

■ 解説 転移巣を有する腎癌患者に対して、患側腎を外科的治療することの是非については議論の多いところである。そこで、有転移腎癌患者に対する腎摘除術の適応と予後改善に繋がるか否かについて文献的に明らかにする必要がある。

以上のことより、現在では、腎摘除術が施行できるような PS の良好な場合で、術後に転移巣に対する IFN などによるサイトカイン治療が可能な患者に対しては積極的に腎摘除術が推奨されると思われる。また、術後に分子標的治療が可能な場合も同様に推奨されるであろうが、現在進行中の臨床試験による最終結論が待たれるところである。

しかし、安易に手術を行うことは慎むべきであり、患者の PS や QOL を考慮して、手術適応を慎重に決めなければならない。今後、手術施行による予後予測因子の解明が期待される。

検索方法**【PubMed】**

kidney neoplasms AND (metastasis OR advanced) AND nephrectomy AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Case Reports[ptyp])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (転移性/AL or 進行性/AL) AND (腎摘除術/AL or 腎臓摘出術/TH or 腎臓摘出術/AL) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

参考文献

- 1) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma : a randomised trial. 2001;358 (9286):966-70. (1b)
- 2) Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001;345 (23):1655-9. (1b)
- 3) Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer : a combined analysis. J Urol. 2004;171 (3):1071-6. (1a)
- 4) Belldegrun A, Shvarts O, Figlin RA. Expanding the indications for surgery and adjuvant interleukin-2-based immunotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer J Sci Am. 2000;6 Suppl 1:S88-92. (3b)
- 5) Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. Scand J Urol Nephrol. 2000;34 (4):246-51. (3b)
- 6) Franklin JR, Figlin R, Rauch J, et al. Cytoreductive surgery in the management of metastatic renal cell carcinoma : the UCLA experience. Semin Urol Oncol. 1996;14 (4):230-6. (4)
- 7) Fallick ML, McDermott DF, LaRock D, et al. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 1997;158 (5):1691-5. (4)
- 8) Krishnamurthi V, Novick AC, Bukowski RM. Efficacy of multimodality therapy in advanced renal cell carcinoma. Urology. 1998;51 (6):933-7. (4)
- 9) Tigrani VS, Reese DM, Small EJ, et al. Potential role of nephrectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis. Urology. 2000;55 (1):36-40. (4)
- 10) Mosharafa A, Koch M, Shalhav A, et al. Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma : Indiana University experience. Urology. 2003;62 (4):636-40. (4)
- 11) Bromwich E, Hendry D, Aitchison M. Cytoreductive nephrectomy : is it a realistic option In patients with renal cancer? BJU Int. 2002;89 (6):523-5. (4)
- 12) Wood CG. The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2003;30 (3):581-8. (3a)
- 13) Biswas S, Kelly J, Eisen T. Cytoreductive nephrectomy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma : perspectives in the tyrosine kinase inhibitor era. Oncologist. 2009;14 (1):52-9. Epub 2009 Jan 15.
- 14) Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, et al. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. Int J Urol. 2009;16 (3):227-33. Epub 2009 Feb 4.
- 15) Amin C, Wallen E, Pruthi RS, et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. Urology. 2008;72 (4):864-8. Epub 2008 Aug 5. (4)

- 16) Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma : a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer*. 2009;115 (10 Suppl):2355-60. (4)
- 17) Miyao N, Oda T, Shigyou M, et al. Pre-operatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1997;31 (3):292-6. (3b)
- 18) Lara PN Jr, Tangen CM, Conlon SJ, et al. Predictors of survival of advanced renal cell carcinoma : long-term results from Southwest Oncology Group Trial S8949. *J Urol*. 2009;181 (2):512-6 ; discussion 516-7. Epub 2008 Dec 18. (2b)
- 19) Shuch B, La Rochelle JC, Wu J, et al. Performance status and cytoreductive nephrectomy : redefining management in patients with poor performance. *Cancer*. 2008;113 (6):1324-31. (2b)
- 20) Leibovich BC, Han KR, Bui MH, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma : a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;98 (12):2566-75. (3b)
- 21) Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma : a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol*. 2005;174 (5):1759-63. (3b)
- 22) Kassouf W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with nonclear cell histology. *J Urol*. 2007;178 (5):1896-900. (4)
- 23) Hutterer GC, Patard JJ, Colombel M, et al. Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2007;110 (11):2428-33. (4)

CQ 11

根治的腎摘除術においてリンパ節郭清は推奨されるか？

推奨グレード
C2

遠隔転移がなくリンパ節腫大が認められない場合、リンパ節転移の可能性は非常に低くリンパ節郭清による生存率向上に寄与しないため推奨されない。

推奨グレード
B

遠隔転移がなくリンパ節転移が疑われる場合は、リンパ節郭清により正確な診断および生存率の向上が期待されるため推奨される。遠隔転移がある場合もリンパ節転移巣の摘除と薬物療法により予後改善の可能性はある。

■ 根拠 Blom らは転移のない腎癌患者 (cT1-3N0M0) に対するリンパ節郭清術の有用性を検討した唯一の前向き無作為化試験 (Prospective Randomized Controlled Trial : RCT) の結果を報告した。リンパ節郭清術が完遂された 336 例で、術中に腫大リンパ節を触知した 43 例中 7 例 (16%) にリンパ節転移を認め、腫大リンパ節を触知しない 229 例中 4 例 (1%) にリンパ節転移を認めた。一方、リンパ節郭清術を施行しなかった 346 例中 29 例で触知可能なリンパ節を認め、そのうち 6 例に転移を認めた。術前診断が適切であればリンパ節転移の頻度は非常に低く、リンパ節郭清術の有用性は確認できていない¹⁾ (2b)。最近、この研究の最終報告があり、経過観察期間中央値 12.6 年で、リンパ節郭清は無増悪生存期間・全生存期間の延長に寄与しないと報告している²⁾ (1b)。Pantuck らは腎摘除術を施行した 900 例の検討では、7 cm 未満で臨床的に腎に限局しリンパ節転移が疑われない場合、リンパ節転移を認めたのは 0.5% 未満であるとし³⁾ (3b)、Minervini らはリンパ節転移の疑いのない症例で、根治的腎摘除術のみを施行した 108 例の 5 年生存率が 79%、リンパ節郭清術を施行した 49 例の 5 年生存率が 78% と差を認めなかった⁴⁾ (3b)。さらに、遠隔転移のない腎癌患者 1,035 例の後ろ向き評価では、系統的リンパ節郭清術を施行した症例の生存率が高かったが、年齢補正すると差を認めなかった⁵⁾ (3b)。その他、腫瘍径とリンパ節転移に関連があり、リンパ節郭清術により予後に関する情報は得られるが生存率向上には寄与しないという報告がみられる⁶⁾ (2c)^{7,8)} (3b)。このように、遠隔転移がなくリンパ節転移が疑われない場合はリンパ節転移の可能性は低く、リンパ節郭清術により予後に関する情報は得られるが、生存率向上への寄与は確認されていない⁹⁻¹¹⁾ (3a)。

一方、遠隔転移がなくリンパ節転移が疑われる場合はリンパ節郭清術と術後補助療法により長期生存例があり、予後の改善が期待できるとする報告がある¹²⁾ (3b)^{13,14)} (4)。Canfield らは、遠隔転移がなくリンパ節転移のある 40 例では、リンパ節郭清術により平均生存期間は 20.3 カ月で 30% は再発しておらず、リンパ節転移のある場合はリンパ節郭清術と補助療法を選択するべきであるとしているが¹²⁾、Lam らは RCT のない現状で

は強く推奨することはできないとしている⁹⁾。現状においては、リンパ節腫大を認める場合には正確な診断が可能であり、リンパ節郭清により予後改善が期待できるため推奨されるとの意見が多い⁹⁻¹¹⁾ (3a)。最近、Whitsonらは遠隔転移がなくリンパ節転移がある場合、摘除リンパ節数が多いほど予後改善が期待できるとし、リンパ節転移の可能性が高い場合には所属リンパ節または拡大リンパ節郭清を考慮すべきであると報告している¹⁵⁾ (2b)。なお、腫大したリンパ節で組織学的に転移を認めるのは約30%であり、術中迅速病理により不必要なリンパ節郭清を避けることができるとの報告もある¹⁷⁾ (2b)。

遠隔転移のある場合においても、Pantuckらは根治的腎摘除術とリンパ節郭清術を施行した328例の検討から免疫療法の効果および予後予測に有用であり、予後の改善が期待できるためリンパ節郭清術を推奨している^{3,16)} (3b)。遠隔転移のある場合も、リンパ節転移を認めた場合にはリンパ節郭清を含む cytoreductive surgery により予後改善が期待できる⁹⁻¹¹⁾ (3a)、分子標的薬導入後のエビデンスはまだない。

■ 解説 従来、根治的腎摘除術におけるリンパ節郭清は予後を改善しないとされ、根治的腎摘除術には含まれず、一般的には行われていない場合が多い。またリンパ節の腫大がある場合も、腫大したリンパ節の摘除のみで良いのか郭清すべきかは明確ではない。リンパ節郭清術の意義について文献的に検索し、リンパ節郭清が推奨されるか否か、明らかにする必要がある。

遠隔転移がなく画像上リンパ節腫大が認められない場合 (T1-3N0M0)、リンパ節転移の可能性は非常に低く、リンパ節郭清術による無増悪生存期間・全生存期間の延長は認められず、推奨されない。一方、遠隔転移がなくリンパ節転移が疑われた場合は、リンパ節郭清術により正確な診断および生存率向上が期待される。また、遠隔転移のある場合にも原発巣およびリンパ節転移を完全摘除することにより薬物療法による予後改善の可能性はあるが、分子標的薬導入後のエビデンスはない。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND nephrectomy AND (lymphadenectomy OR lymph node excision) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND “humans”[MeSH Terms] and (English [lang] or Japanese [lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (腎摘除術/AL or 腎臓摘出術/TH or 腎臓摘出術/AL) AND (リンパ節郭清/TH or リンパ節郭清/AL) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection : preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. Eur Urol. 1999;36 (6):570-5. (2b)

- 2) Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009;55 (1):28-34. (1b)
- 3) Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes : role of lymph node dissection. *J Urol.* 2003;169 (6):2076-83. (3b)
- 4) Minervini A, Lilas L, Morelli G, et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma : is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int.* 2001;88 (3):169-72. (3b)
- 5) Schafhauser W, Ebert A, Brod J, et al. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. *Anticancer Res.* 1999;19(2C):1573-8. (3b)
- 6) Joslyn SA, Sirintrapun SJ, Konety BR. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma : retrospective analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology.* 2005;65 (4):675-80. (2c)
- 7) Ward JF, Blute ML, Cheville JC, et al. The influence of pNx/pN0 grouping in a multivariate setting for outcome modeling in patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002;168 (1):56-60. (3b)
- 8) Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004;172 (2):465-9. (3b)
- 9) Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004;45 (6):692-705. (3a)
- 10) Kim HL, Lam JS, Belldegrun AS. The role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep.* 2004;5 (1):25-9. (3a)
- 11) Leibovich BC, Blute ML. Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2008;35 (4):673-8. (3a)
- 12) Canfield SE, Kamat AM, Sanchez-Ortiz RF, et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1-2M0) : the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol.* 2006;175 (3 Pt 1):864-9. (3b)
- 13) Katagiri A, Tomita Y, Takahashi K. Significance of lymphadenectomy in renal cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1998;89 (8):721-5. (4)
- 14) Hashimoto K, Hisasue S, Yanase M, et al. Tumor size and regional lymph node metastasis in patients with M0 renal cell carcinoma : analysis in those having regional lymph node dissection. *Hinyokika Kyo.* 2005;51 (9):621-5. (4)
- 15) Whitson JM, Harris CR, Reese AC, et al. Lymphadenectomy improve survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol.* 2011;185 (5):1615-20. (2b)
- 16) Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer.* 2003;97 (12):2995-3002. (3b)
- 17) Ming X, Ningshu L, Hanzhong L, et al. Value of frozen section analysis of enlarged lymph nodes during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology.* 2009;74 (2):364-8. (2b)

CQ12

腎癌に対する腎摘除術において患側の副腎摘除は推奨されるか？

推奨グレード
C1

画像上、副腎転移や副腎への直接浸潤が疑われる場合には副腎摘除が推奨される。

■ 根拠 Bahrami らによる腎癌患者の副腎病変の調査では、副腎摘除を伴う腎摘除術を行った 550 例のうち 80 例に副腎の腫瘍が存在し、56%が良性腫瘍、43%が腎癌の転移であった¹⁾(3a)。また、Ito らによる同側副腎転移を有する 30 例と同側副腎転移のない 926 例についての解析では、副腎転移のリスクファクターは、腫瘍径 (5.5 cm 以上)、T3 以上、リンパ節転移、副腎以外の遠隔転移の存在であり、術前の CT によって 83.3% (20/24) の症例で同側副腎転移が診断可能であったと報告している²⁾(3a)。

腎癌の副腎転移が予後に影響するかについて、Alamdari らの調査では、腎癌で副腎摘除を伴う腎摘除術を行った 321 例のうち 17 例 (5.3%) に同側の副腎の転移が存在し、副腎転移を有する患者では転移を有さない患者と比較して癌特異生存率が有意に低かった³⁾(2c)。また、Kuczyk らは、副腎のみに転移を有し副腎摘除を行った患者と転移を有さない患者の長期予後はほぼ同じであり、副腎のみに転移を有する患者に対する副腎摘除は有効な治療であると報告している⁴⁾(2c)。しかし、von Knobloch らは、腎癌患者で副腎摘除を伴う腎摘除術を行った 617 例のうち、副腎転移が認められた 23 例 (3.7%) を調査し、副腎摘除を行った患者の全生存期間の中央値は 41.7 カ月、無増悪期間の中央値は 34.2 カ月であり、根治的腎摘除術の際にルーチンで副腎摘除を行っても予後に影響しないため、慣例的な副腎摘除は避けるべきであると結論づけている⁵⁾(2c)。Yokoyama らは、副腎摘除による副腎機能の問題について示唆し、副腎摘除によって副腎機能が低下する可能性があるため、術前の CT などによる副腎転移の評価が重要であると報告している⁶⁾(2b)。

■ 解説 腎癌患者に対する副腎摘除の有用性を検討した均質な RCT の報告はない。腎摘除術に伴う患側副腎摘除については、画像上の副腎病変がある場合や直接浸潤が疑われる場合は予後を改善する可能性があり、腫瘍減量術 (cytoreductive surgery) の観点からも副腎摘除を考慮すべきである。また、副腎転移のリスクファクターに関する報告は症例数が少なく、今後の更なる調査が必要であるが、腫瘍径が 5.5 cm を超える腫瘍や T3 以上の腫瘍では、患側副腎転移のリスクのために副腎摘除を考慮する必要がある。

■ 検索方法**【PubMed】**

kidney neoplasms AND nephrectomy AND adrenalectomy AND 2005/01:2009/09 [mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (腎摘除術/AL or 腎臓摘出術/TH or 腎臓摘出術/AL) AND (副腎摘出術/TH or 副腎摘出/AL or 副腎摘除/AL or 副腎温存/AL) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Bahrami A, Truong LD, Shen SS, et al. Synchronous renal and adrenal masses : an analysis of 80 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13 (1):9-15. (3a)
- 2) Ito K, Nakazawa H, Marumo K, et al. Risk factors for ipsilateral adrenal involvement in renal cell carcinoma. *Urology.* 2008;72 (2):354-8. (3a)
- 3) Alamdari FI, Ljungberg B. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma : a recommendation for adjustment of the TNM staging system. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39 (4):277-82. (2c)
- 4) Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol.* 2005;48 (2):252-7. (2c)
- 5) von Knobloch R, Schrader AJ, Walthers EM, et al. Simultaneous adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma will not cure patients with adrenal metastasis. *Urology.* 2009;73 (2):333-6. (2c)
- 6) Yokoyama H, Tanaka M. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma : is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy? *BJU Int.* 2005;95 (4):526-9. (2b)

CQ13

下大静脈腫瘍栓を有する腎癌患者に対する腫瘍栓摘除術は推奨されるか？

推奨グレード

B

下大静脈腫瘍栓を有する腎癌患者のうち、所属リンパ節転移や遠隔転移を認めない局所腎癌患者において腫瘍栓摘除術は推奨される。

■ 根拠 下大静脈腫瘍栓を有する腎癌患者に対する腫瘍栓摘除術の有用性を検討した均質な RCT (Randomized Controlled Trial) の報告はほとんどない。

ヨーロッパ 13 施設における静脈内腫瘍栓を有する腎癌 1,192 症例に対する手術成績、ならびに予後因子の解析結果が報告¹⁾されている。その結果、腎静脈内腫瘍栓 (Group 1) が 933 人 (78.3%)、横隔膜下腫瘍栓 (Group 2) が 196 人 (16.4%)、横隔膜上腫瘍栓 (Group 3) が 63 人 (5.3%) であった。平均生存期間は Group 1, Group 2, Group 3 でそれぞれ 52 カ月、25.8 カ月、18 カ月である。多変量解析により独立した予後予測因子として腫瘍サイズ ($p=0.013$)、腎周囲脂肪織浸潤 ($p=0.003$)、リンパ節転移 ($p<0.001$)、遠隔転移 ($p<0.001$)、IVC 進展 ($p=0.008$) が同定された (3a)。また、Blute らはリンパ節転移および遠隔転移を認めない群 (332 例) の癌特異的 5 年生存率は 59.1% で、リンパ節転移や遠隔転移を認める群 (171 例) では 5.8~17.2% と明らかに有意差を認めている²⁾ (3b)。さらにリンパ節転移陽性例は陰性例に比べ有意に生存率が低下しているとした報告が多い^{3,4)} (3b)。

腫瘍栓レベル (腎静脈内、横隔膜以上および以下、心房内) が予後に影響を及ぼすか否かについては、腫瘍栓が腎静脈内か下大静脈内かで有意差を認めるとされる報告が多い。前述の報告^{1,2)}では腫瘍栓が腎静脈内か下大静脈内かでのみ生存率に有意差を認めており、下大静脈内から心房内の腫瘍栓レベルでは有意差を認めていない。Kim らによる報告でも、腎静脈内 (5 年生存率; 81.3%) と下大静脈内 (5 年生存率; 52.7%) でのみ有意差を認めている⁵⁾ (4)。一方、腫瘍栓レベルにより周術期の合併症が増加するとされる⁶⁾ (3b)。また、腫瘍栓摘除術には一定の周術期死亡率 (約 2%) が存在するのも事実であり^{7,8)} (4)、特に心房内腫瘍栓例では高いとされるため⁹⁾ (4)、その適応については注意を要する。

■ 解説 腎癌は容易に静脈内に浸潤し、腎静脈を経て下大静脈内に腫瘍栓を形成するという特性を有する。手術適応症例を明確にしたうえ、実際に腎摘除ならびに腫瘍栓摘除により生存率を有意に改善するかどうかについて文献的に明らかにする必要がある。

現状では、腫瘍栓が腎静脈内のみにある腎癌症例において、腫瘍栓摘除術は生存率の延長が期待される。下大静脈腫瘍栓を有する患者においてはリンパ節転移や遠隔転移を

認めない症例が手術適応と判断され、腫瘍栓摘除術により生存率の向上に寄与すると考えられる。しかし、腫瘍栓摘除術には一定の治療関連死が存在するため、手術適応については患者および家族の意向を十分に取り入れることが重要である。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND inferior vena cava AND (tumor thrombus OR tumor thrombectomy OR tumor thrombosis) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (下大静脈/TH or 下大静脈/AL) AND ((血栓症/TH or 血栓/AL) or (流血中腫瘍細胞/TH or 腫瘍血栓/AL) or (血栓摘出術/TH or 血栓摘出/AL or 血栓摘除/AL) or (静脈血栓症/TH or 静脈血栓/AL) or (塞栓摘出術/TH or 塞栓摘出/AL or 塞栓摘除/AL)) AND (LA= 日本語, 英語 and PT= 会議録除く and IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Wagner B, Patard JJ, Mejean A, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009;55 (2):452-9. (3a)
- 2) Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int.* 2004;94 (1):33-41. (3b)
- 3) Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg.* 1997;63 (6):1592-600. (3b)
- 4) Sweeney P, Wood CG, Pisters LL, et al. Surgical management of renal cell carcinoma associated with complex inferior vena caval thrombi. *Urol Oncol.* 2003;21 (5):327-33. (3b)
- 5) Kim HL, Zisman A, Han KR, et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol.* 2004;171 (2 Pt 1):588-91. (4)
- 6) Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol.* 2007;178 (4 Pt 1):1189-95. (3b)
- 7) Glazer AA, Novick AC. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol.* 1996;155 (2):448-50. (4)
- 8) Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J Urol.* 2000;163 (6):1671-5. (4)
- 9) Rannikko A, Sipponen J, Nordling S, et al. Cavoatrial extension of renal cell cancer : results of operative treatment in Helsinki University Hospital between 1990 and 2000. *Scand J Surg.* 2004;93 (3):213-6. (4)

CQ14

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、PS が良好で転移巣が切除可能な場合は、転移巣に対する外科的治療が推奨される。

■ 根拠 転移巣を有する腎癌患者に対する転移巣の外科的治療の有用性を検討した均質な RCT (Randomized Controlled Trial) の報告はない。無作為化されていない研究において、有転移腎癌患者の転移巣に対する外科的治療は、performance status (PS) が良好で、転移巣が肺・副腎などでは生存率の延長が期待されている¹⁾ (3b)。また、原発巣摘除から転移出現までの期間が2年以上の場合は、転移巣切除後の生存率が延長したと報告されている²⁾ (3b)。

主要臓器の転移巣別にみると、Piltz らは、腎癌肺転移 105 例に対する肺切除術の治療成績を後ろ向きに検討した結果、5年、10年生存率は各々 40%、33%で、転移巣の大きさ、転移巣の完全切除および腎摘除術時のリンパ節転移の有無が重要な予後因子であったと報告している³⁾ (4)。Pfannschmidt らは肺切除術を 191 例に施行し、治癒切除例 (149 例) と非治癒切除例の 5 年生存率は各々 41.5%、22.1%で、転移巣が 7 個未満では有意に長期生存が認められたと報告している⁴⁾ (4)。Murthy らも同様に肺切除術を 92 例に施行し、完全切除例 (63 例) と不完全切除例の 5 年生存率は各々 45%、8%で、転移巣の完全切除、転移巣の大きさ、リンパ節転移の個数、術前の 1 秒量 (FEV1.0) を予後因子として報告している⁵⁾ (4)。

Althausen らは腎癌骨転移 38 例に対する骨切除術の治療成績を後ろ向きに検討した結果、5年、10年生存率は各々 55%、39%で、転移出現の時期と転移巣 (部位と個数) が予後因子であったと報告している⁶⁾ (4)。Durr らも骨切除術を 45 例に施行し、5 年生存率は 15%で、同様に骨転移出現までの期間と転移巣の範囲を予後因子として報告している⁷⁾ (4)。Lin らは腎癌骨転移 295 例に対して骨切除術 (117 例) を含む外科的治療を施行し、5 年生存率は 11%で、淡明細胞型腎細胞癌、骨単独転移、孤立性骨転移の生存率が高かったと報告している⁸⁾ (4)。

Stief らは腎癌肝転移 13 例に対して肝切除術を施行した結果、4 例が手術関連死しており、症例の選択を慎重に行うべきであると報告している⁹⁾ (4)。Thelen らは 31 例に肝切除術を施行し、5 年生存率は 38.9%で、1 例が周術期に死亡しており、切除断端陰性が最も重要な予後決定因子であったと報告している¹⁰⁾ (4)。

膾転移は稀であるが、腎癌膾転移に対する膾切除術の治療成績を systematic review した結果、切除例 (321 例) と非切除例 (73 例) の 5 年生存率は各々 72.6%、14%と報告されている¹¹⁾ (3b)。Zerbi らも膾切除例 (23 例) と非切除例 (13 例) の 5 年生存率は

各々 88%, 47% で, MSKCC リスク分類の favorable 群に属する患者が膀胱切除術の候補者であると報告している¹²⁾ (4)。また, Reddy らは, 種々の臓器癌からの孤立性の膀胱転移をきたした症例に対して少なくとも 5 例以上手術している報告から計 243 例を横断的にレビューしているが, 原発巣の最多は腎癌 (62%) であり, 長期成績の明らかな腎癌の報告 7 件の 5 年生存率が 66% で, ほかと比較して最も高かったとしている¹³⁾ (3a)。

Leibovich らは予後因子として, 症状の有無, 転移出現の時期, 転移巣(部位と個数), 腫瘍血栓の進展度, 原発巣の核異型, 腫瘍壊死, 転移巣の完全切除などがあり, スコア化することにより予後予測可能であると報告している¹⁴⁾ (2b)。転移巣が単発で完全切除は良好因子としているが, 肝転移や腎摘除術後 2 年以内の転移出現は不良因子としている¹⁴⁾。

■ 解説 転移巣に対する外科的治療が生存率に寄与するかは議論の多いところである。そこで転移巣に対する外科的治療の手術適応と予後改善につながるか否かについて文献的に明らかにする必要がある。

以上のことより, 現在では PS が良好で転移巣が切除可能な場合で, 転移巣に対する外科的治療は生存率の延長が期待され, 推奨されると思われる。また, 治癒切除可能な肺転移や副腎転移が最も適した手術適応と判断される。しかし, 安易に手術を行うことは慎むべきであり, 患者の PS や QOL を考慮して, 手術適応を慎重に決めなければならない。なお, 現時点において転移巣に対するサイトカインあるいは分子標的治療と外科的治療の組み合わせに関する均質な RCT の報告はない。今後, 薬物治療と手術療法による予後予測因子の解明が期待される。

■ 検索方法

【PubMed】

(kidney neoplasms AND (metastasis OR metastases OR metastasectomy) AND surgery AND secondary AND 2005/01:2009/09[mhda] AND “humans” [MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) NOT (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND 転移巣/AL AND (外科手術/TH or 外科手術/AL or 外科的治療/AL) AND (LA= 日本語, 英語 and PT= 会議録除く and IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Antonelli A, Zani D, Cozzoli A, et al. Surgical treatment of metastases from renal cell carcinoma. Arch Ital Urol Androl. 2005;77 (2):125-8. (3b)
- 2) van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, et al. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. Eur Urol. 1999;35 (3):197-203. (3b)
- 3) Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. Ann Thorac Surg. 2002;73 (4):1082-7. (4)
- 4) Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, et al. Prognostic factors for survival after pulmo-

- nary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002;74 (5):1653-7. (4)
- 5) Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2005;79 (3):996-1003. (4)
 - 6) Althausen P, Althausen A, Jennings LC, et al. Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Cancer.* 1997;80 (6):1103-9. (4)
 - 7) Dürr HR, Maier M, Pfahler M, et al. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 ; (367):283-90. (4)
 - 8) Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89 (8):1794-801. (4)
 - 9) Stief CG, Jähne J, Hagemann JH, et al. Surgery for metachronous solitary liver metastases of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997;158 (2):375-7. (4)
 - 10) Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg.* 2007;31 (4):802-7. (4)
 - 11) Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch OR, et al. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg.* 2009;96 (6):579-92. (3b)
 - 12) Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma : which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(4):1161-8. Epub 2008 Jan 15. (4)
 - 13) Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol.* 2009;10 (3):287-93. (3a)
 - 14) Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma : a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol.* 2005;174 (5):1759-63. (2b)

CQ15

小さな腎癌に対する経皮的局所療法は推奨されるか？

推奨グレード
C1

小さな腎癌に対する経皮的局所療法としてのラジオ波焼灼術（RFA：Radiofrequency ablation）および凍結療法（Cryoablation）は、全身状態や合併症のため根治的な治療が困難な場合に推奨される。

根拠 RFAはエコーガイド下、CTガイド下、MRIガイド下に行われ、治療効果の評価は造影CTやMRIにより行われる。Matsumotoらは60例64腫瘍に対してRFA後の変化を造影CTで評価し、焼灼が完全に行えた腫瘍は造影CTで造影効果が消失するが腫瘍は縮小しないと報告している¹⁾(4)。Gervaisらの報告では85例100腫瘍に対してRFAを施行し、90腫瘍が完全壊死となり、3cm未満の52腫瘍、外方突出型の68腫瘍はすべて壊死となったが、5.5cm以上は全例完全壊死とならず、3cm未満・外方突出型は壊死の予測因子であった²⁾(4)。McDougalらは、合併症がある症例・手術を拒否した症例に対してRFAを施行し、4年以上経過した20腫瘍では5cm未満で突出型の腫瘍に対する経皮的RFAは効果的であり、合併症も特にないと報告している³⁾(4)。Varkarakisらの報告では、4cm以下の全身状態不良な46例56腫瘍に対してRFAを施行し、95%でコントロールでき合併症も少ないが、3cm以上で中心型の腫瘍は再発しやすく技術的にもやや困難とのことであった⁴⁾(4)。Guptaらは、151例163腫瘍に全身麻酔・造影CTガイド下にRFAを行い、高い有効率・有用性を示したが、中心性・内向性では再発率が高いと報告した⁵⁾(3b)。Sternらは63例の健康成人のcT1腫瘍に対して施行し、健康成人にも妥当な治療法と報告している⁶⁾(3b)。なお、治療後の経過観察にはCT・MRIが有用である⁷⁾(4)。

経皮的凍結療法（Cryoablation）もCTガイド下、MRIガイド下に行われる。Guptaらは1カ月以上経過観察できた16腫瘍中15腫瘍で造影が消失したが、5cmの中心部腫瘍で腎周囲出血にて入院・輸血したと報告している⁸⁾(4)。Shingletonらの報告では20例22腫瘍に施行し、1例で術後創部膿瘍を認め、平均観察期間9.1カ月で再発・進展なしだった⁹⁾(4)。Silvermanらは23例26腫瘍に施行し、24腫瘍で治療成功、不成功は最初の2例、合併症は輸血が1例、膿瘍1例、平均観察期間14カ月で再発・進展なしと報告している¹⁰⁾(4)。一方、凍結療法は鏡視下にも行われ、Nisbetらの報告では腹腔鏡下凍結療法22例の検討で、選択基準として70歳以上、多くの合併症あり、腫瘍が3.5cm以下、多発性、充実性腫瘍としたアルゴリズムが有用であり、治療方針決定の手助けとなるとされている¹¹⁾(3b)。また、Bergerらはメタアナリシスの結果、経皮的・鏡視下ともにRFAより治療成績が優れていると報告している¹²⁾(3a)。

最近の報告をまとめると、RFA、凍結療法ともに有用性は確認されつつあるが、腎部

分切除術との前向き比較試験のデータがなく、長期予後、合併症の比較はできない¹³⁾(3a)。なお、RFAは主に経皮的に施行されるが、凍結療法の半数以上が腹腔鏡下で施行されている。

■ 解説 小径腎癌に対する治療が大きく変わりつつある。低侵襲治療として経皮的RFAおよび凍結療法が行われるようになってきた。

近年画像診断の進歩に伴い小さな腎癌の発見が増加し、腎機能温存療法として腎部分切除術が選択されることが多くなってきた。しかし、全身状態が不良な症例や高齢者では、経皮的RFAや経皮的凍結療法など低侵襲治療が選択される症例が増加している。このような小さな腎癌に対する経皮的局所療法が本当に有効であるのかどうか文献的に明らかにする必要がある。

腎癌に対する経皮的局所療法としてのRFAは合併症も少なく、小さな腎癌に対する代替療法となり得る。腫瘍が小さく外方に突出する場合は完全壊死が期待できるが、腫瘍が大きく中心部にある場合は再発の危険性が高い。凍結療法についても同等・やや良好な成績である。全身状態が不良な場合や腎摘除術・腎部分切除術を拒否する場合、経皮的RFAおよび凍結療法は選択可能であるが、長期成績については不明である。

なお、凍結療法は鏡視下でも行われる。現在日本ではRFA、凍結療法ともに保険適用されていない。

■ 検索方法

【PubMed】

(kidney neoplasms AND (Catheter Ablation OR "radio frequency ablation" OR "radio-frequency ablation" OR cryotherapy OR cryosurgery OR cryoablation) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English [lang] OR Japanese [lang])) NOT (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND ((高周波/TH or radiofrequency/AL) and ablation/AL) OR (ラジオ波焼灼術/TH or ラジオ波焼灼術/AL) OR (カテーテル切除術/TH or 高周波アブレーション/AL or カテーテル切除術/AL or カテーテルアブレーション/AL) OR 経皮的局所療法/AL OR (凍結外科/TH or 凍結外科/AL or 寒冷療法/TH or 寒冷療法/AL or cryotherapy/AL or cryosurgery/AL or cryoablation/AL) AND (LA= 日本語, 英語 and PT= 会議録除く and IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Matsumoto ED, Watumull L, Johnson DB, et al. The radiographic evolution of radio frequency ablated renal tumors. J Urol. 2004;172 (1):45-8. (4)
- 2) Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, et al. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma : part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. AJR Am J Roentgenol. 2005;185 (1):64-71. (4)
- 3) McDougal WS, Gervais DA, McGovern FJ, et al. Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. J Urol. 2005;174 (1):61-3. (4)

- 4) Varkarakis IM, Allaf ME, Inagaki T, et al. Percutaneous radio frequency ablation of renal masses : results at a 2-year mean followup. *J Urol.* 2005;174 (2):456-60. (4)
- 5) Gupta A, Raman JD, Leveillee RJ, et al. General anesthesia and contrast-enhanced computed tomography to optimize renal percutaneous radiofrequency ablation : multi-institutional intermediate-term results. *J Endourol.* 2009;23 (7):1099-105. (3b)
- 6) Stern JM, Gupta A, Raman JD, et al. Radiofrequency ablation of small renal cortical tumours in healthy adults : renal function preservation and intermediate oncological outcome. *BJU Int.* 2009;104 (6):786-9. (3b)
- 7) Davenport MS, Caoili EM, Cohan RH, et al. MRI and CT characteristics of successfully ablated renal masses : Imaging surveillance after radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192 (6):1571-8. (4)
- 8) Gupta A, Allaf ME, Kavoussi LR, et al. Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient under conscious sedation : initial clinical experience. *J Urol.* 2006;175 (2):447-52. (4)
- 9) Shingleton WB, Sewell PE Jr. Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance. *J Urol.* 2001;165 (3):773-6. (4)
- 10) Silverman SG, Tuncali K, vanSonnenberg E, et al. Renal tumors : MR imaging-guided percutaneous cryotherapy--initial experience in 23 patients. *Radiology.* 2005;236 (2):716-24. (4)
- 11) Nisbet AA, Rieder JM, Tran VQ, et al. Decision tree for laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic renal cryoablation for small renal masses. *J Endourol.* 2009;23 (3):431-7. (3b)
- 12) Berger A, Kamoi K, Gill IS, et al. Cryoablation for renal tumors : current status. *Curr Opin Urol.* 2009;19 (2):138-42. (3a)
- 13) Kutikov A, Kunkle DA, Uzzo RG. Focal therapy for kidney cancer : a systematic review. *Curr Opin Urol.* 2009;19 (2):148-53. (3a)

CQ16

腎癌転移巣に対する放射線治療は推奨されるか？

推奨グレード

B

腎癌の脳転移に対して、ガンマナイフ、X線による定位放射線治療が有効な場合がある。

推奨グレード

B

腎癌の骨転移に対する外照射放射線治療は、疼痛の改善とQOLの改善が認められる。

■ 根拠

腎癌の転移巣に対する放射線治療の有用性を検討した均質なRCT (Randomized Controlled Trial) の報告はない。以下にそれぞれの腎癌の転移巣に対する放射線治療に関して解説する。

WowraらやShutoらは腎癌の脳転移に対してガンマナイフの有用性を報告している。Wowraらは160症例の腎癌脳転移症例を対象に合計350病変に対してガンマナイフを施行し、外来通院で繰り返し行うことが可能で、72%の症例に神経学的な症状の改善が認められ、腎癌脳転移の局所制御率は95%と良好であったとしている¹⁾(3b)。また、Shutoらは69症例の腎癌脳転移症例を対象に合計314病変に対してガンマナイフを施行し、腎癌脳転移の局所制御率は83%と良好であったとしている²⁾(3b)。このことから腎癌の脳転移に対するガンマナイフは、腎癌の脳転移に対する治療戦略の一つと考えられる。しかし、均質なRCTの報告はなく、生存期間の延長への効果は不明である。

腎癌の脳転移に対するX線による定位放射線治療の有用性も報告されている。Haraら³⁾(3b)は18症例の腎癌脳転移症例に対して、Samlowskiら⁴⁾(3b)は32症例の腎癌脳転移症例71病変に対してX線による定位放射線治療を施行し、局所制御は良好(それぞれ局所制御率85%以上)であったと報告している。しかし、いずれもRCTではなく、エビデンスレベルは高くはない。またTehらは、腎癌脳転移症例に対し、X線による定位放射線治療を施行し、その6カ月後に照射した腫瘍を摘出した病理標本に癌細胞は認められなかったと報告している⁵⁾(4)。これも、症例報告であり、エビデンスレベルは低い。腎癌の脳転移に対する全脳照射に関して、Wronskiら⁶⁾(3b)は119症例に対して、Cannadyら⁷⁾(3b)は46症例に対して施行したが、いずれも明らかな有用性は認められなかった。

LeeらやBrinkmannらは腎癌の骨転移に対する放射線治療(外照射)の症状緩和に関する有用性を報告している。24症例の腎癌骨転移症例を対象に30 Gy/10 frの外照射放射線治療を施行し、83%の症例に部位特異的な疼痛の改善が、33%の症例にQOLの改善が認められた⁸⁾(3b)。Brinkmannらは15症例の腎癌骨転移症例に対し、免疫化学

療法と 45~50 Gy の放射線治療を行い、全例除痛効果が得られたとしている⁹⁾ (3b)。また、Gerszten らは、38 例の腎癌の疼痛性脊椎転移に対し X 線による定位放射線治療を施行し 89% に除痛効果が得られたと報告している¹⁰⁾ (3b)。また、Kijima らは、腎癌骨転移症例にビスホスホネート製剤であるゾレドロンートと放射線治療を併用することで、放射線治療単独群よりも高い有効率が得られたと報告している¹¹⁾ (3b)。

■ 解説 腎癌は通常の放射線治療に対しては感受性が低いとされている。しかし、1 回線量を増加させれば効果は上がり、特に骨転移などの有症状の転移巣に対しては、QOL の改善を主たる目的として放射線治療が選択されることがある。また、脳転移には、ガンマナイフや X 線による定位放射線治療も行われるようになってきた。そこで、腎癌転移巣に対する放射線治療の有効性・安全性や、QOL を改善し得るかどうかについて明らかにする必要がある。

腎癌転移巣に対する放射線治療に関してはエビデンスレベルは低いが、腎癌の脳転移に対するガンマナイフ、X 線による定位放射線治療など有効な場合があると考えられる。また、腎癌の骨転移に対する外照射放射線治療は QOL の改善に有用であり、免疫療法、ビスホスホネート製剤などとの併用でさらなる QOL の改善が期待できるが、有効性、安全性についてエビデンスレベルの高い研究が必要である。近年では体幹部に対する定位放射線治療も行われるようになり、肺転移などにも定位放射線治療を行い有効であったという報告がある。その他の腎癌転移巣に対する放射線治療についても有効であったという報告は散見されるが、エビデンスレベルは低く、今後の研究が待たれる。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (metastasis OR metastases) AND ((gamma knife OR radiosurgery) OR (radiation therapy OR radiotherapy)) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (腫瘍転移/TH or 転移巣/AL or 転移/AL) AND ((放射線療法/TH or 放射線治療/AL or 放射線療法/AL or radiotherapy/AL) OR (放射線外科/TH or 放射線外科/AL or radiosurgery/AL or ガンマナイフ/AL or γ ナイフ/AL or "gamma knife"/AL)) AND (LA= 日本語, 英語 and PT= 会議録除く and IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Wowra B, Siebels M, Muacevic A, et al. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg.* 2002;97 (4):785-93. (3b)
- 2) Shuto T, Inomori S, Fujino H, et al. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *J Neurosurg.* 2006;105 (4):555-60. (3b)
- 3) Hara W, Tran P, Li G, et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery.* 2009;64 (2 Suppl):A26-32. (3b)

- 4) Samlowski WE, Majer M, Boucher KM, et al. Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from clear cell renal cancer incorporating stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2008;113 (9):2539-48. (3b)
- 5) Teh BS, Bloch C, Paulino AC, et al. Pathologic complete response in renal cell carcinoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Clin Genitourin Cancer*. 2007;5 (5):334-7. (4)
- 6) Wronski M, Maor MH, Davis BJ, et al. External radiation of brain metastases from renal cell carcinoma : a retrospective study of 119 patients from M. D. Anderson Cancer center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37 (4):753-9. (3b)
- 7) Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma : a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58 (1):253-8. (3b)
- 8) Lee J, Hodgson D, Chow E, et al. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;104 (9):1894-900. (3b)
- 9) Brinkmann OA, Bruns F, Gosheger G, et al. Treatment of bone metastases and local recurrence from renal cell carcinoma with immunochemotherapy and radiation. *World J Urol*. 2005;23 (3):185-90. (3b)
- 10) Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine*. 2005;3 (4):288-95. (3b)
- 11) Kijima T, Fujii Y, Suyama T, et al. Radiotherapy to bone metastases from renal cell carcinoma with or without zoledronate. *BJU Int*. 2009;103 (5):620-4. (3b)

CQ17

進行腎癌に対するインターフェロン α ，インターロイキン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

進行腎癌に対するインターフェロン α 単独療法は推奨される。

推奨グレード

B

進行腎癌に対するインターロイキン2単独療法は推奨される。

■根拠 腎癌の転移巣に対するインターフェロン α (IFN- α)，インターフェロン γ (IFN- γ)の有用性を検討した均質なRCT (Randomized Controlled Trial)の報告はあるが，インターロイキン2 (IL-2)など他のサイトカイン単独療法に関しては均質なRCTの報告はない。以下にそれぞれのサイトカイン単独療法に関して解説する。

腎癌の転移巣に対するIFN- α 単独療法に関する均質なRCTの報告は2つある^{1,2)}。1つはMedical Research Council Renal Cancer Collaboratorsの報告で，350症例を対象にIFN- α 投与群とメドロキシプロゲステロン投与群の2群に分けている。近接効果，非進行生存率，全生存率のすべてに関してIFN- α 投与群が有効であった¹⁾(1b)。

もう1つはPyrhonenらの報告で，160症例を対象にIFN- α ，ビンブラスチン(VBL)併用投与群とVBL単独投与群の2群に分けている。近接効果，非進行生存率，全生存率のすべてに関してIFN- α ，VBL併用投与群が有効であった²⁾(1b)。以上のことから，進行腎癌に対するIFN- α 単独療法は有効であることが証明された。さらに，これら2つのRCTを含めたレビューによりIFN- α 単独療法の有効性が示されている³⁾(2a)。日本においてはNaitoらが転移性腎癌と診断された1,463例を対象として予後因子の検討を行い，IFN- α やIL-2といった免疫療法が予後改善に寄与していると述べている⁴⁾(2b)。

腎癌の転移巣に対するIFN- γ 単独療法に関する均質なRCTはGleaveらが報告している⁵⁾(1b)。197症例を対象にIFN- γ 投与群とプラセボ投与群の2群に無作為化している。しかし，IFN- γ は，近接効果，非進行生存率，全生存率のすべてに関して無効であった。

IL-2に関しては均質なRCTが行われていないが，第II相試験での奏効率は14%で5%のCRがあり，CRとなった患者および治療後の腫瘍切除によってCRとなった患者は長期生存が得られ，治癒の可能性が示唆された⁶⁾(4)。このデータによりFDAはIL-2を承認した。また，Klapperら⁷⁾(4)は高用量IL-2の奏効率が20%であることを示し，Bukowskiら⁸⁾(2c)は，腎癌の転移巣に対するIL-2単独療法に関する多くの論文

をレビューし、その奏効率は約 15%であることを示している。ただ、これらの臨床研究で用いられている IL-2 の用量に比較し、日本での保険適用は低用量であり、その有用性のエビデンスレベルは低い。一方、IL-2 の用量に関する均質な RCT も行われ、近接効果に関しては高用量の IL-2 が有用であるが、非進行生存率と全生存率に関しては同等であるとしている^{9,10)} (1b)。

ほかに腎癌の転移巣に対するサイトカイン単独療法として granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 単独療法の第 II 相試験の報告もあるが、その奏効率は 8%と低いものであった¹¹⁾ (4)。また、上記薬剤の中で FDA が承認しているのは IL-2 のみである (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>)。

解説 これまで日本においては、腎癌の転移巣に対して IFN- α 、IL-2 を中心としたサイトカイン療法が一般的に行われてきた。これらのサイトカイン療法が実際に進行腎癌に対して生存率を優位に改善するかどうかについて、文献的に明らかにする必要がある。

腎癌の転移巣に対する IFN- α は、近接効果、非進行生存率、全生存率すべてに関して有効である。しかし、IFN- γ は、近接効果、非進行生存率、全生存率すべてに関して無効である。IL-2 に関しては均質な RCT が行われていないが、第 II 相試験での奏効率は 14%であった。しかし、日本で保険適用となっている低用量 IL-2 のエビデンスレベルは低い。

IFN- α 療法は一部の分子標的薬との比較であるが、CQ21 で記載されているように 1st-line therapy において奏効率や非進行生存率で劣るというデータも出てきている。したがって、分子標的治療が広がりつつある現在、IFN- α や IL-2 が奏効する患者背景を明らかにしたうえで、サイトカイン単独療法の今後の位置づけを再検討していく必要がある。

検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (interferon OR interleukin) AND (immunotherapy OR immunotherapy*) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND ((Interferons/TH or インターフェロン/AL) OR (Interleukins/TH or インターロイキン/AL) OR (Cytokines/TH or サイトカイン/AL)) AND (免疫療法/TH or 免疫療法/AL) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

参考文献

- 1) Medical research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma : early results of a randomised controlled trial. Lancet.

- 1999;353 (9146):14-7. (1b)
- 2) Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17 (9):2859-67. (1b)
 - 3) Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;25 (1) : CD001425. (2a)
 - 4) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era : a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol.* 2010;57 (2):317-26. (2b)
 - 5) Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. *N Engl J Med.* 1996;338 (18):1265-71. (1b)
 - 6) Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995;13 (3):688-96. (4)
 - 7) Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer.* 2008;113 (2):293-301. (4)
 - 8) Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma : the role of interleukin-2. *Cancer.* 1997;80 (7):1198-220. (2c)
 - 9) Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21 (16):3127-32. (1b)
 - 10) McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23 (1):133-41. (1b)
 - 11) Wos E, Olencki T, Tuason L, et al. Phase II trial of subcutaneously administered granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 1996;77 (6):1149-53. (4)

CQ18

進行腎癌に対するサイトカインの併用あるいはサイトカインと分子標的薬との併用は推奨されるか？

推奨グレード

B

進行腎癌患者に対するインターフェロン α (IFN- α) とインターロイキン 2 (IL-2) の併用療法は生存期間に差は認められていないが、日本での低用量の 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。

推奨グレード

B

IFN- α と bevacizumab の併用は奏効率の向上、無増悪生存期間の改善が認められ推奨されるが日本では承認されていない。

推奨グレード

C2

サイトカインと他の分子標的薬との併用については確立したエビデンスはなく、推奨されない。

■ 根拠 進行腎癌患者に対してインターフェロン α (IFN- α)、インターロイキン 2 (IL-2) を中心としたサイトカイン併用療法の有用性について、結論は得られていない。オープン第 II 相試験または症例研究において IFN- α + IL-2 併用療法により比較的良好な奏効率あるいは生存率が得られた (奏効率 20%¹⁾ (2b), 2 年生存率 45%, 無増悪生存期間中間値 6 カ月²⁾ (2b), 奏効率 50%³⁾ (2b)) と報告されている。大規模比較試験においては、単独療法に比較して IFN- α と IL-2 併用療法により奏効率の向上 (単独 6.5%, 7.8% vs 併用 18.6%) と 1 年無病生存率の改善 (15%, 12% vs 20%) が認められたが生存期間は改善しなかった⁴⁾ (1b)。一方、同じグループが Intermediate prognosis group に MPA, IL-2, IFN- α , IL-2 + IFN- α を比較した比較試験においては奏効率、生存期間共に有意差は認められなかった⁵⁾ (1b)。また、少数例の RCT (Randomized Controlled Trial) では IL-2 単独の方が併用療法より奏効率が良好だった (23% vs 9%)⁶⁾ (1b)。高用量 IL-2 (60 万単位/kg/8 hrs) と低用量 IL-2 (500 万単位/m²/8 hrs) + IFN- α の比較試験においては高用量 IL-2 単独の奏効率が良好だった (23.2% vs 9.9%)⁷⁾ (1b)。ただし、日本での IL-2 の標準投与量は海外に比べて 10~100 分の 1 と低用量であることに注意が必要である。わが国では低用量 IL-2 (70 万単位) 皮下注と IFN- α 併用療法により奏効率 21.6%, 腎摘除術後の肺転移のみの患者では 38.7% が報告されている⁸⁾ (2b)。この試験結果をもとにわが国にて原発巣摘除後の肺転移巣に限った臨床試験が行われ、同様の高い奏効率が検証された⁹⁾ (2b)。低用量 IL-2 は、日本独自の推奨投与量であるが、その副作用の低さは特記すべきであり、IFN- α との併用でも安全性は確認されている。

Cochrane のメタアナリシスでは IFN- α + IL-2 併用療法による生存の改善は認めら

れていない¹⁰⁾ (1a)。また、2006年のレビュー（日本の試験結果は含まれていない）ではIFN- α 、高用量IL-2、低用量IL-2、IL-2+IFN- α の奏効率中央値は9%、21%、9.5%、9.9%であった¹¹⁾ (1a)。

IFN- α とIFN- γ の併用についてはわが国にて少数例で奏効率20%程度^{12,13)} (2b)が報告されているが、EORTCで行われた102例のRCTにおいてはIFN- α とIFN- γ の併用の方が奏効率4%（IFN- α のみ13%）と低かった¹⁴⁾ (1b)。

主に血管新生を標的とした分子標的薬剤が腎癌の治療に導入され、サイトカインと分子標的薬剤の併用が試みられている。IFN- α 単独とIFN- α +bevacizumab併用について2つのRCTが行われている（AVOREN, CALGB90206）^{15,16)} (1b)。結果は両者同様に奏効率、無増悪生存期間の改善が認められたが、生存期間の改善は認められなかった。一方、IFN- α 単独、テムシロリムス単独、IFN- α +テムシロリムスの3者のRCTにおいては、奏効率、無増悪生存期間はテムシロリムス単独と併用療法は同等であったが、生存期間については併用療法とIFN- α 単独は同等で、テムシロリムス単独の方が優れていた¹⁷⁾ (1b)。IFN- α +ソラフェニブ併用については第Ⅱ相試験にて比較的高い奏効率、無増悪生存期間が報告されているが^{18,19)} (2b)、80例のRCTではソラフェニブ単独と差はなかった²⁰⁾ (1b)。IFN- α +スニチニブ併用については有害事象のため十分な効果が得られていない²¹⁾ (2b)。また、IL-2と分子標的薬の併用については有効な組み合わせは報告されていない。

■ 解説 進行腎癌に対するIFN- α 、IL-2を用いたサイトカイン療法の奏効率は10~15%程度であるが、この2剤あるいは他のサイトカイン・分子標的薬との併用療法が試みられている。ここでは併用療法がその奏効率を上げるのか、さらに生存率に寄与する効果が得られるのかを文献的に解説する。

現状では、進行腎癌の治療としてIFN- α とIL-2をベースとした併用療法は有効性の改善の可能性はあるが、無増悪生存期間、全生存期間への意義のエビデンスはない。その原因として予後因子が関与している可能性があり、腎摘除術後でperformance statusが良く、転移部位が肺で数が少なく、かつ転移出現までの期間が長い患者などのサイトカイン療法が効果を示しやすい症例群を選択していくことが必要かもしれない⁵⁾ (1b)。原発巣摘除術後の肺転移巣に限れば、低用量IL-2とIFN- α の併用効果は存在するといえる^{8,9)} (2b)。また、欧米の報告はIL-2の用量が異なる点でそのまま日本のエビデンスにはなりにくいという問題があり注意を要する。

他のサイトカイン併用のエビデンスは乏しい。分子標的薬とサイトカインの併用で効果が改善することが明らかなのはIFN- α とbevacizumabの併用のみであるが、生存期間の延長は証明されず、またbevacizumab単独との比較はなく、今のところbevacizumabが日本で腎細胞癌に対して承認される見込みはない。なお、抗癌剤の併用については明らかなエビデンスはない。以上よりこれらの併用療法は全体として有効性向上の可能性はあるが、有害事象の増加の危険もあり現状ではクリニカルプラクティスで使用すべきとの根拠はない。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (interferon OR interleukin OR cytokines OR cytokine* OR immunotherapy OR immunotherap*) AND (combination* OR combine* OR combination therapy OR combination drug therapy) AND 2005/01:2009/09 [mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT (Editorial [ptyp] OR Letter[ptyp] OR Case Reports[ptyp])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (併用/AL or 多剤併用療法/TH or 多剤併用療法/AL) AND ((Interferons/TH or インターフェロン/AL) OR (Interleukins/TH or インターロイキン/AL) OR (Cytokines/TH or サイトカイン/AL) OR (免疫療法/TH or 免疫療法/AL)) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Tourani JM, Pfister C, Tubiana N, et al. Subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in patients with metastatic renal cell carcinoma : final results of SCAPP III, a large, multicenter, phase II, nonrandomized study with sequential analysis design--the Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2003;21 (21):3987-94. (2b)
- 2) Atzpodien J, Hoffmann R, Franzke M, et al. Thirteen-year, long-term efficacy of interferon 2alpha and interleukin 2-based home therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 2002;95 (5):1045-50. (2b)
- 3) Miyake H, Hara I, Sakai I, et al. Clinical outcome of combined immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon-alpha for Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma who had undergone radical nephrectomy : a preliminary report. *Int J Clin Oncol.* 2005;10 (5):338-41. (2b)
- 4) Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med.* 1998;338 (18):1272-8. (1b)
- 5) Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis : results of a randomized controlled trial. *Cancer.* 2007;110 (11):2468-77. (1b)
- 6) Boccardo F, Rubagotti A, Canobbio L, et al. Interleukin-2, interferon-alpha and interleukin-2 plus interferon-alpha in renal cell carcinoma. A randomized phase II trial. *Tumori.* 1998;84 (5):534-9. (1b)
- 7) McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23 (1):133-41. (1b)
- 8) Akaza H, Tsukamoto T, Onishi T, et al. A low-dose combination therapy of interleukin-2 and interferon-alpha is effective for lung metastasis of renal cell carcinoma : a multicenter open study. *Int J Clin Oncol.* 2006;11 (6):434-40. (2b)
- 9) Akaza H, Kawai K, Tsukamoto T, et al. Successful outcomes using combination therapy of interleukin-2 and interferon-alpha for renal cell carcinoma patients with lung metastasis. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40 (7):684-9. (2b)
- 10) Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer.

- Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD001425. (1a)
- 11) Halbert RJ, Figlin RA, Atkins MB, et al. Treatment of patients with metastatic renal cell cancer : a RAND Appropriateness Panel. *Cancer*. 2006;107 (10):2375-83. (1a)
 - 12) Koga S, Nishikido M, Matsuya F, et al. Subcutaneous administration of interferon alpha and gamma in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 1999;19 (6C):5547-50. (2b)
 - 13) Fujii A, Yui-En K, Ono Y, et al. Preliminary results of the alternating administration of natural interferon-alpha and recombinant interferon-gamma for metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 1999;84 (4):399-404. (2b)
 - 14) De Mulder PH, Oosterhof G, Bouffieux C, et al. EORTC(30885) randomised phase III study with recombinant interferon alpha and recombinant interferon alpha and gamma in patients with advanced renal cell carcinoma. The EORTC Genitourinary Group. *Br J Cancer*. 1995;71 (2):371-5. (1b)
 - 15) Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN) : final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28 (13):2144-50. (1b)
 - 16) Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma : CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26 (33):5422-8. (1b)
 - 17) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356 (22):2271-81. (1b)
 - 18) Gollob JA, Rathmell WK, Richmond TM, et al. Phase II trial of sorafenib plus interferon alfa-2b as first- or second-line therapy in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25 (22):3288-95. (2b)
 - 19) Ryan CW, Goldman BH, Lara PN Jr, et al. Sorafenib with interferon alfa-2b as first-line treatment of advanced renal carcinoma : a phase II study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007;25 (22):3296-301. (2b)
 - 20) Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma : clinical and biomarker analysis. *Cancer*. 2010;116 (1):57-65. (1b)
 - 21) Motzer RJ, Hudes G, Wilding G, et al. Phase I trial of sunitinib malate plus interferon-alpha for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2009;7 (1):28-33. (2b)

CQ19

腎癌に対する分子標的薬による術前補助療法は推奨されるか？

推奨グレード
C1

腎癌の原発巣に対する外科的治療を想定した分子標的薬による術前補助療法は安全かつ有効である可能性がある。

■ 根拠 腎癌に対する術前補助療法の有効性・安全性について検討した均質な RCT (Randomized Controlled Trial) はない。以下、腎癌に対する術前補助療法に関して解説する。なお、腎細胞癌は遠隔転移があっても原発巣摘除の適応があるため、他癌種の早期癌における根治を目的とした、いわゆる「ネオアジュバント療法」とは異なる場合が多いことに留意する必要がある。

Jonasch らは淡明細胞型腎細胞癌 (淡明細胞癌) と新規に診断され、原発巣が切除可能と判断された転移性腎細胞癌患者 50 例に、bevacizumab と elrotinib (23 例) と bevacizumab 単独 (27 例) を 8 週間投与した。CR+PR は 6 例だが 23 例で原発巣の縮小を認め、PD となった症例や performance status (PS) が低下した症例を除いた 42 例に、腎摘除術を施行した。無増悪生存期間の中央値は 11.0 カ月 (95%CI: 5.6~15.6 カ月) であった。周術期死亡が 2 例あったが分子標的薬との関連は認めず、3 例で創離開を認めたと報告している¹⁾ (4)。

Cowey らは Stage II 以上の患者 30 例 (限局性 17 例, 転移性 13 例) に対しソラフェニブの術前投与を行い、中央値 33 日間 (8~59 日) 投与後、原発巣の縮小 (中央値 9.6%) と放射線学的な腫瘍内造影効果の減弱 (中央値 13%) を認めた。RECIST では、2 人が PR, 26 人が SD で、PD となった患者はいなかった。ソラフェニブの毒性は予想されたものと同様で、全員が腎摘術施行可能であり、ソラフェニブ投与による手術関連合併症は認められなかった²⁾ (4)。

Thomas らは原発巣切除不能腎細胞癌患者あるいは腎部分切除術が不可能な両側腎細胞癌患者 19 例に対し、原発巣に対するスニチニブ 50 mg/日の術前投与の効果と安全性を評価した。CR 症例はなく、原発巣では PR3 例 (16%), SD7 例 (37%), PD9 例 (47%), 全体の奏効率は PR2 例 (11%), SD7 例 (37%), PD10 例 (53%) であった。観察期間中央値 6 カ月 (1~15 カ月) において 4 例 (21%) が腎摘除術を施行され、5 例が疾患の進行のために死亡した。予期せぬ手術の合併症は認めなかった³⁾ (4)。

Hellenthal らは生検により淡明細胞癌と診断された患者 20 例に対し、腎摘除術施行前にスニチニブ 37.5 mg/日を 3 カ月間投与し、20 例中 17 例 (85%) の患者で腫瘍径が縮小し (中央値 -27.9%, -43%~+23%), 15 例で CT 上の腫瘍造影効果が減弱した (HU 変化の中央値 -22%, -74%~+29%)。腫瘍縮小後、cT1b の 8 例の患者に対し腹腔鏡下腎摘除術が施行された。スニチニブに関連していると考えられる手術合併症はなかつ

た。また、出血、輸血率、手術時間、合併症などの手術関連パラメーターは同時期にこの試験に参加せずに手術を施行された患者と同等であったと報告している⁴⁾(2b)。

Powlesらは転移性淡明細胞腎癌患者に対し、腎摘除術前にスニチニブを2コース(19例)、3コース(37例)投与する第Ⅱ相試験を行った。RECISTによる奏効率は5%、腫瘍縮小率中央値は17%(+14~-54%)で、局所進行のために手術不能となった症例はなかったが、20%の症例がPDであった。40例(71%)で腎摘除術が施行され、死亡1例を含めて手術による合併症は8例(20%)に認められた。無増悪生存期間中央値は9カ月(95%CI:5~15カ月)であった⁵⁾(4)。

Margulisらは腎摘除術あるいは後腹膜再発腎細胞癌切除術施行前に分子標的薬治療を施行した患者44例(bevacizumab 17例、ソラフェニブ12例、スニチニブ15例)と、術前治療なしで即時切除を行ったmatched control 58例の安全性につき比較し、術前分子標的薬投与により周術期合併症が増加することはないと報告している⁶⁾(2a)。

Thomasらは19例(局所進行癌8例、局所再発癌6例、転移性癌3例、両側腎細胞癌2例)の患者に対し分子標的薬〔スニチニブ、ソラフェニブ、bevacizumab+インターロイキン-2(IL-2)〕による治療後に腫瘍切除術を施行し、後ろ向きに安全性を評価した。開腹手術18件、腹腔鏡手術3件を施行し、周術期合併症発生率は16%であった。1例で術中出血と肝切除術によるDICをきたした。後腹膜再発癌と結腸を一塊として切除した1例で吻合部からの腸内容漏出と膿瘍を認めた。2例で創部合併症(創部漿液腫、腹壁ヘルニア)を認めたと報告し、腎細胞癌に対する分子標的治療後の腫瘍切除術は、合併症発現率は低いが、重大な合併症が発現する場合もあると述べている⁷⁾(4)。

サイトカイン療法による術前補助療法の有効性についての報告は少数であるが、Bexらは転移性腎細胞癌患者16例に対し8週間インターフェロン α (IFN- α)を投与し、PR3例、SD5例に対して腎摘除術を施行し、術後もIFN- α による維持療法を施行した結果、1年生存率50%、PFSの中央値は6カ月であったと報告している。さらにPRだった3例のうち2例はCRになった⁸⁾(4)。また、Klatteらは術前IL-2投与群および非投与群を比較検討し、癌特異的生存率および無増悪生存率がIL-2投与群で有意に延長していたと報告している⁹⁾(4)。

解説 腎癌に対する分子標的治療は原発薬に対しても腫瘍縮小効果が認められることから、術前補助療法による切除不能例の手術適応拡大や単腎症例などに対する腎温存手術の可能性が期待される。しかし、腎細胞癌患者に対する術前補助療法の有効性に関しての報告は、いずれも検討症例数が少なく、エビデンスレベルは低い。その安全性についても、周術期合併症に関しては分子標的薬による術前補助療法未施行例と比べてほとんど差がないとする報告が多いが、創傷治癒遅延や重篤な合併症を認めたとする報告もあり、一定しない。術前補助療法施行中にPDとなる症例も存在するため、慎重な患者選択が必要である。現段階において、各々の薬剤で、どのような症例で術前補助療法が有用なのか明確でなく、薬剤の投与量や投与期間、術前休薬期間など検討すべき項目は多い。今後、多数症例での前向き無作為化試験が必要であり、わが国での検

証も必要であると考えられる。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (neoadjuvant OR preoperative chemotherapy OR preoperative immunotherapy OR induction chemotherapy OR induction immunotherapy) AND nephrectomy AND 1995/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Case Reports[ptyp])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (ネオアジュバント/AL or ネオアジュバント療法/TH or ネオアジュバント療法/AL or 術前投与/AL or 術前化学療法/AL or 術前免疫療法/AL or 術前免疫化学療法/AL or 術前インターフェロン/AL or 術前インターロイキン/AL or 術前サイトカイン/AL or 術前 IFN/AL or 術前 IL/AL) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1/1:2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Jonasch E, Wood CG, Matin SF, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27 (25):4076-81. Epub 2009 Jul 27. (4)
- 2) Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28 (9):1502-7. Epub 2010 Feb 16. (4)
- 3) Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009;181 (2):518-23 ; discussion 523. Epub 2008 Dec 18. (4)
- 4) Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010;184 (3):859-64. (2b)
- 5) Powls T, Kayani I, Blank CU, et al. The safety and efficacy of sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28 : 15s(suppl : abstr 4603). (4)
- 6) Margulis V, Matin SF, Tannir N, et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol.* 2008 Jul;180 (1):94-8. Epub 2008 May 15. (2a)
- 7) Thomas AA, Rini BI, Stephanson AJ, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol.* 2009;182 (3):881-6. Epub 2009 Jul 17. (4)
- 8) Bex A, Kerst M, Mallo H, et al. Interferon alfa 2b as medical selection for nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma : a consecutive study. *Eur Urol.* 2006;49 (1):76-81. Epub 2005 Nov 2. (4)
- 9) Klatte T, Ittenson A, Rohl FW, et al. Preoperative immunomodulation with interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma : results of a controlled phase II trial. *Br J Cancer.* 2006;95 (9):1167-73. Epub 2006 Oct 10. (4)

CQ20

Stage I, IIの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サイトカイン療法は推奨されるか？

推奨グレード
C2

Stage I, IIの腎癌に対する腎摘除術後の再発予防のための補助療法として、サイトカイン療法は推奨されない。なぜなら、インターフェロン α (IFN- α)、インターロイキン2 (IL-2) またはその併用療法、さらに IFN- α + IL-2 + 5-FU の3剤併用療法による腎摘除術後の再発予防効果については RCT で証明されていないからである¹⁾⁻³⁾。

根拠 Messing らは pT3-4 または N+ の腎癌に対して、根治的腎摘除術後に補助療法としてインターフェロン α (IFN- α) の3週間筋肉注射を12コース(計36週間)間投与した群と投与せずに経過観察した群あわせて283例を Randomized Controlled Trial (RCT) にてその再発予防効果を検討したが、再発までの期間および生存期間に関して両群間に有意差を認めなかった¹⁾ (1b)。また、Pizzocaro らは Stage II, III の腎癌患者に対して術後の補助療法として IFN- α 600万単位を週3回計6カ月間投与した群(123例)と非投与群(124例)の5年全生存率、非再発生存率を RCT にて検討した。その結果、5年生存率、5年非再発生存率は、IFN- α 投与群ではそれぞれ66.0%、56.7%であったのに対して、非投与群ではそれぞれ66.5%、67.1%であり、いずれも有意差を認めなかった。pT 別、pN 別にみると、pT 別の5年全生存率、非再発生存率と IFN- α 投与の有無には相関がなかった。ただし、pN 別における予後をみると、pN2-3 群において投与群が非投与群より予後良好であった²⁾ (1b)。したがって、Stage I, II の腎癌に限っていうと、腎摘除術後の再発予防のための補助療法としての IFN- α 投与については推奨できない。

Stage I, II の腎癌に対して根治的腎摘除術後の再発予防のためのインターロイキン2 (IL-2) 投与の有効性を検討した RCT はない。Clark らは全69例を T3b または N1, T3c-T4 例, N2-3, M1 症例の4群に層別化して、IL-2 投与群と非投与群での5年生存率、5年非再発生存率を検討したが両者間で有意差を認めなかった³⁾ (2b)。ここでは、投与期間がわずか19日で1サイクルのみであったため、有意差を出すには観察期間が短かすぎた可能性がある。

Atzpodien らは術後補助療法として、IFN- α 、IL-2、5-FU の3剤併用療法を行った場合の有効性について RCT による検討を203例に対して行っているが、その有用性は認められなかった。すなわち彼らは、pT3b-4N0、pN+、再発巣あるいは転移巣の完全摘除例のいずれかに属する203例を対象に腎摘除術後の IFN- α 、IL-2、5-FU の3剤併用療法の有効性について RCT を施行し、2年、5年、8年生存率および非再発生存率を検討した。治療群の2年、5年、8年生存率はそれぞれ81%、58%、58%であったのに

対して、非治療群におけるそれは91%、42%、39%であり有意差を認めなかった。また2年、5年、8年の非再発生存率についても治療群で54%、42%、39%であったのに対して、非治療群では62%、49%、49%で有意差を認めなかったとしている⁴⁾(1b)。これに対して、Stage I、IIの腎癌に対する術後補助療法としてこれら3剤の併用療法が有効か否かを検討したRCTはない。

したがって、Stage I、IIの腎癌に対する腎摘除術後の、サイトカイン療法による再発予防目的のための補助療法は推奨できない。

■ 解説 現在、進行腎癌に対しては抗癌剤の投与は無効で、免疫療法が主に行われてきた。その有効率も20%不足と決して高いとはいえないため、術後に再発を予防できれば生命予後の改善に寄与できるのではないかと考えられる。したがって、再発予防のためにこれらの免疫療法が有効か否かを明らかにする必要がある。わが国においては、現在腎癌に対して用いられる免疫療法剤としてはIFNとIL-2があるが、いずれも単独での再発予防効果をRCTによって証明した報告はない。また、これらの薬剤は抗癌剤である5-FUとしばしば併用されるが、これら3剤を併用してのRCTもその有効性を証明することができなかった。したがって、現時点では、限局性腎癌術後の再発予防のためのサイトカイン療法は推奨できない。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND nephrectomy AND (“Chemotherapy, Adjuvant” [Mesh] OR adjuvant therapy OR immunotherapy) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND “humans” [MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Case Reports[ptyp])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (腎臓摘出術/TH or 腎摘除術/AL or 腎摘出術/AL or 腎臓摘出術/AL) AND (アジュバント/AL or アジュバント化学療法/TH or アジュバント化学療法/AL or 免疫アジュバント/TH or 免疫アジュバント/AL or 補助サイトカイン療法/AL or 補助化学療法/AL or 補助免疫療法/AL) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1/1: 2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2003;21 (7):1214-22. (1b)
- 2) Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stage II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. *J Clin Oncol.* 2001;19 (2):425-31. (1b)
- 3) Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003;21 (16):3133-40. Epub 2003 Jun 16. (2b)

- 4) Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy : results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer. 2005;92 (5):843-6. (1b)

CQ21

進行腎癌患者に対する分子標的治療は推奨されるか？

推奨グレード

B

進行腎細胞癌患者に対して分子標的薬による治療は腫瘍縮小効果，生存期間の延長が期待され，治療法として推奨される。

■ 根拠 腎細胞癌進行症例に対しては，これまでインターフェロン α (IFN- α) やインターロイキン-2 (IL-2) を中心としたサイトカイン療法が行われてきたが，腎細胞癌発癌のメカニズムの解明に基づき，多数の分子標的薬が開発され臨床応用されている。ここでは，これら分子標的薬について概説する。

抗 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 抗体である bevacizumab (国内保険適用外) を用いた，IL-2 投与後に進行した症例を対象とした前向き無作為化試験 (高用量，低用量，プラセボの3群間比較) が行われた。治療開始後4カ月の無増悪率は，それぞれ，64%，39%，20%であり，高用量群でプラセボに比較して有意差が認められ病勢の進行を抑制することが示された¹⁾ (1b)。未治療症例に対する bevacizumab と IFN- α の併用療法は，IFN- α 単独療法を比較した2つの前向き無作為化試験では併用療法の無増悪生存期間が，それぞれ10.2カ月 (IFN- α 5.4カ月)²⁾ (1b)，8.5カ月 (IFN- α 5.2カ月)³⁾ (1b) と有意な延長を認めた。

受容体型チロシンキナーゼ阻害薬 (receptor-type tyrosin kinase inhibitor : RTK) であるスニチニブは主に VEGF receptor (VEGFR) や Platelet Derived Growth Factor receptor (PDGFR) を阻害し，血管新生に抑制的に働く。サイトカイン療法後に進行した63例中PRを25例に認め，平均無増悪期間は8.7カ月であった⁴⁾ (2b)。未治療症例に対するスニチニブのIFN- α との前向き無作為化試験では，PR以上の効果がIFN- α 群6%に比し，スニチニブ群は31%と有意に高かった。また，非進行生存期間はスニチニブ11カ月，IFN- α 群5カ月と優位な延長を認めた⁵⁾ (1b)。さらに，全生存期間もスニチニブ26.4カ月，IFN- α 群21.8カ月と有意差はないものの延長していた⁶⁾ (1b)。また，わが国で行われた第II相臨床試験は，サイトカイン治療後，進行症例および未治療例に対して行われ，無増悪生存期間の中央値は未治療群12.2カ月，既治療群10.6カ月，全生存期間の中央値は未治療群33.1カ月，既治療群32.5カ月であった^{7,8)} (2b)。

raf-1 および VEGFR に対する阻害薬であるソラフェニブは，サイトカイン治療後進行症例に対して第II相 placebo-controlled randomized discontinuation trial (無作為化プラセボ非継続試験) の結果，ソラフェニブでの治療開始12週後にSDであった症例をソラフェニブとプラセボにランダム化したところ，24週目の無増悪率が，それぞれ50%と18%とソラフェニブの方が高率であった⁹⁾ (2b)。また，同じくサイトカイン治療後，進行症例に対して，ソラフェニブとプラセボの前向き無作為化試験では無増悪生存期間

が、ソラフェニブとプラセボで、それぞれ 5.5 カ月と 2.8 カ月と、ソラフェニブの方が良好であった¹⁰⁾ (1b)。しかし、未治療群に対する IFN- α との前向き無作為化試験では、無増悪生存期間は、それぞれ、5.7 カ月と 5.6 カ月と有意差を認めなかった¹¹⁾ (2b)。また、わが国で行われた第 II 相臨床試験は、サイトカイン治療後、進行症例に対して行われ、無増悪生存期間の中央値は 7.5 カ月であった¹²⁾ (2b)。

mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬のテムシロリムスについては、Motzer の risk factor 2 つ以上の臓器転移に加えた 6 個の risk factor の内 3 つ以上有する、いわゆる未治療の予後不良症例で IFN- α とテムシロリムスの併用、および、それぞれの単独療法群の前向き無作為化試験が行われた。IFN- α 単独群、テムシロリムス群、IFN- α およびテムシロリムス併用群の平均生存期間はそれぞれ 7.3 カ月、10.9 カ月、8.4 カ月でテムシロリムス単独群で有意に長い生存期間を示した¹³⁾ (1b)。

pazopanib (国内未承認) はスニチニブと同様 RTK 阻害薬であるが、未治療症例およびサイトカイン既治療例に対するプラセボと比較した前向き無作為化試験では、無増悪生存期間が pazopanib とプラセボで、それぞれ 9.2 カ月と 4.2 カ月と延長し、有用性が確認された¹⁴⁾ (1b)。

このほか、第 II 相臨床試験でエベロリムスでは無増悪生存期間が 11 カ月¹⁵⁾ (2b)、axitinib (国内未承認) では PR 以上の効果が 44.2% にみられ、無増悪生存期間が 15.7 カ月¹⁶⁾ (2b)、tivozanib (国内未承認) では PR 以上の効果が 25.4% にみられ、第 II 相試験部分淡明細胞癌で腎摘除術を施行した症例では無増悪生存期間が 14.8 カ月であった¹⁷⁾ (2b)。

■ 解説 腎細胞癌の発癌、進展に重要な役割を果たす分子を標的にした分子標的薬は、無増悪生存期間や全生存期間の延長を認めており、臨床的有用性は明らかである。ただし、これらの臨床試験、特に前向き無作為化試験では、無増悪生存期間で対照薬あるいはプラセボとの有意差を認めるものの、全生存期間では差を認めないとの報告が少なくない。また、その有害事象や有用性に関して人種差の存在も示唆されており、安全性、有用性についてわが国での検証が必要である。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (metastatic OR advanced) AND (molecular target* OR sunitinib OR sorafenib OR temsirolimus OR pazopanib OR bevacizumab) AND 2005/01:2009/09 [mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Case Reports[ptyp])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND ((分子標的治療/TH or 分子標的治療/AL or 分子標的薬/AL) OR (Sunitinib/TH or sunitinib/AL or Sorafenib/TH or sorafenib/AL or Temsirolimus/TH or temsirolimus/AL or Pazopanib/TH or pazopanib/AL or Bevacizumab/TH or bevacizumab/AL)) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録)

除く IDAT=1995/1/1: 2009/9/30)

参考文献

- 1) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349 (5):427-34. (1b)
- 2) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma : a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370 (9605):2103-11. (1b)
- 3) Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma : CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26 (33):5422-8. Epub 2008 Oct 20. (1b)
- 4) Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):16-24. Epub 2005 Dec 5. (2b)
- 5) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356 (2):115-24. (1b)
- 6) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27 (22):3584-90. (1b)
- 7) Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al. A Phase II Study of Sunitinib in Japanese Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma : Insights into the Treatment, Efficacy and Safety. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40 (3):194-202. (2b)
- 8) Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, et al. Overall Survival and Updated Results from a Phase II Study of Sunitinib in Japanese Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40 (12):1166-72. (2b)
- 9) Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24 (16):2505-12. Epub 2006 Apr 24. (2b)
- 10) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356 (2):125-34. (1b)
- 11) Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27 (8):1280-9. (2b)
- 12) Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, et al. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37 (10):755-62. (2b)
- 13) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356 (22):2271-81. (1b)
- 14) Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma : results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28 (6):1061-8. (1b)
- 15) Amato RJ, Jac J, Giessinger S, et al. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer.* 2009;115 (11):2438-46. (2b)
- 16) Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer : a phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8 (11):975-

84. Epub 2007 Oct 23. (2b)
- 17) Bhargava P, Esteves B, Al-Adhami M, et al. Activity of tivozanib (AV-951) in patients with renal cell carcinoma (RCC) : Subgroup analysis from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). J Clin Oncol. 2010;28:15s (suppl : abstr 4599). (2b)

CQ22

進行腎癌でサイトカイン療法無効例に対し分子標的治療は推奨されるか？

推奨グレード

A

サイトカイン療法無効例に対して、分子標的治療により無増悪生存期間の延長が期待でき、分子標的薬の投与が推奨される。

■ 根拠 2010年9月現在、厚生労働省で認可された分子標的薬は、血管新生阻害薬であるソラフェニブ、スニチニブと、mTOR (mammalian Target of Rapamycin) 阻害薬のエベロリムス、テムシロリムスの4剤である。また、第2世代の血管新生阻害薬とされる pazopanib と axitinib が現在、わが国で臨床試験を行っている。

サイトカイン療法不応性腎細胞癌 903 例に対してソラフェニブの第Ⅲ相臨床試験 (TARGET 試験: Treatment Approaches in Renal cancer Global Evaluation Trial) が行われた¹⁾。無増悪生存期間中央値はソラフェニブ群 (400 mg×2回/日: 451 例) が 5.5 カ月、プラセボ群 (452 例) は 2.8 カ月で、ソラフェニブ投与で有意に延長を認めた ($P<0.001$)¹⁾。10%が副作用により中止となり、13%が投与量の減量となったが、治療の忍容性は概ね良好とされた¹⁾ (1b)。わが国で行われた第Ⅱ相臨床試験は、サイトカイン療法不応 129 症例に対して行われ、無増悪生存期間の中央値は 7.5 カ月であったと報告されている²⁾ (2b)。

スニチニブについてはサイトカイン療法不応 106 症例に対して第Ⅱ相臨床試験が行われ、36 例 (34%) に partial response (PR) を認め、無増悪生存期間中央値は 8.3 カ月であったと報告されている³⁾ (2b)。FDA 承認後に行われたスニチニブの拡大試験は 52 カ国、4,564 例に対して行われた⁴⁾ (2b)。2,974 例 (68%) がサイトカイン療法不応であり、321 例 (7%) が脳転移を認め、582 例 (13%) が PS2 以上、588 例 (13%) が非淡明細胞型腎細胞癌、141 例 (32%) が 65 歳以上といった構成であった。結果は全体での無増悪生存期間中央値は 10.9 カ月、全生存期間中央値は 18.4 カ月で、初期治療症例とサイトカイン療法不応例での全生存期間もそれぞれ 18.4 カ月と 18.1 カ月で、ほぼ同等であった⁴⁾ (2b)。スニチニブのわが国で行われた第Ⅱ相臨床試験は、未治療群 25 例、サイトカイン療法既治療群 26 例の計 51 例を対象として行われた⁵⁾。無増悪生存期間の中央値は未治療群 12.2 カ月、既治療群 10.6 カ月、全生存期間の中央値は未治療群 33.1 カ月、既治療群 32.5 カ月であった^{5,6)} (2b)。

他にもエベロリムス⁷⁾ (2b) やテムシロリムス⁸⁾ (2b)、さらに日本で現在臨床試験が進んでいる pazopanib⁹⁾ (1b) や axitinib¹⁰⁾ (2b)¹¹⁾ (1b)、そして欧米では bevacizumab のサイトカイン無効症例に対する臨床試験¹²⁾ (1b) も施行され、良好な治療成績と忍容性が報告されている。欧米における pazopanib の無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験では、サイトカイン治療歴のある進行性腎細胞癌症例 202 例に対して pazopanib はプラセボと

比較して奏効率（CR+PR）が29%vs 3%であり，無増悪生存期間は7.4 カ月 vs 4.2 カ月と有意に延長していた⁹⁾。サイトカイン抵抗性転移性腎細胞癌患者52例を対象としたaxitinibの第Ⅱ相臨床試験では，奏効率（CR+PR）が44.2%と高く，効果持続期間中央値23カ月，無増悪期間中央値15.7カ月，全生存期間中央値29.9カ月と高い有効性を示した¹⁰⁾ (2b)。続いて，サイトカインを含む一次治療抵抗性腎細胞癌患者723例（サイトカイン療法後251例）におけるaxitinibとソラフェニブの第Ⅲ相臨床試験において，axitinibはソラフェニブと比較して無増悪生存期間を6.7カ月 vs 4.7カ月（サイトカイン療法後：12.1カ月 vs 6.5カ月）と有意に延長した¹¹⁾ (1b)。

また化学療法剤の中で経口フッ化ピリミジン剤であるS-1について，わが国でサイトカイン抵抗性あるいは不耐性の転移性腎細胞癌42例における第Ⅱ相臨床試験が行われ，奏効率24.4%，無増悪生存期間9.2カ月という良好な成績が報告されている¹³⁾ (2b)。

■ 解説 いずれの分子標的薬もサイトカイン療法無効例を中心とした対象症例に対する臨床試験から導入され，ある程度の忍容性と一定の無増悪生存期間を示し，次の段階へと進んでおり，サイトカイン療法無効例に対して，治療継続可能な症例には，分子標的薬の導入が推奨される。副作用の忍容性は高く，QOLスコアも上記のすべての薬剤でサイトカイン治療例と比較し，高かったとされたと報告されている。

わが国では2008年から実臨床にこれらの分子標的薬が導入されてきたが，実際には血液毒性，高血圧，甲状腺機能低下症，心不全，手足皮膚反応，間質性肺炎など，副作用や癌の進行に伴う多彩な症状が観察される。このことを常に念頭に置いて患者を観察し，呼吸器科や循環器科，皮膚科など他科との連携や看護師，薬剤師と綿密に連携・相談しながらチーム医療を構築・実践していくことが肝要である。

また，インターフェロン α やインターロイキン2などサイトカイン療法の位置づけや，転移性腎細胞癌症例において，どの症例に，どの薬剤を，どの順番で使用するのがより理想的なのかについてのエビデンスはなく，今後明らかにして行く必要がある。

■ 検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (targeted therapy OR molecular target* OR sunitinib OR sorafenib OR temsirolimus OR pazopanib OR bevacizumab) AND (interferon OR interleukin OR cytokines OR cytokine OR immunotherapy OR immunotherap*) AND (resistance OR resistant OR refractory) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND ((Cytokines/TH or サイトカイン/AL) or (Interferons/TH or インターフェロン/AL) or (Interleukins/TH or インターロイキン/AL) or (免疫療法/TH or 免疫療法/AL) or 免疫化学療法/AL) AND ((分子標的薬/AL or 分子標的治療/TH or 分子標的治療/AL) OR (Sorafenib/TH or sorafenib/AL or Sunitinib/TH or sunitinib/AL or Pazopanib/TH or pazopanib/AL or Temsirolimus/TH or temsirolimus/AL or Bevacizumab/TH or bevacizumab/AL)) AND (LA= 日本

語, 英語 PT= 会議録除く IDAT =1995/1/1:2009/9/30)

参考文献

- 1) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356 (2):125-34. (1b)
- 2) Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, et al. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37 (10):755-62. (2b)
- 3) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006;295 (21):2516-24. (2b)
- 4) Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma : an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009;10 (8):757-63. (2b)
- 5) Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al. A Phase II Study of Sunitinib in Japanese Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma : Insights into the Treatment, Efficacy and Safety. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40 (3):194-202. (2b)
- 6) Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, et al. Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40 (12):1166-72. (2b)
- 7) Amato RJ, Jac J, Giessinger S, et al. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer.* 2009;115 (11):2438-46. (2b)
- 8) Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22 (5):909-18. (2b)
- 9) Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma : results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28 (6):1061-8. (1b)
- 10) Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer : a phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8 (11):975-84. Epub 2007 Oct 23. (2b)
- 11) Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : Results of phase III AXIS trial. *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl;abstr 4503) (1b)
- 12) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349 (5):427-34. (1b)
- 13) Naito S, Eto M, Shinohara N, et al. Multicenter phase II trial of S-1 in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28 (34):5022-9. (2b)

CQ23

進行腎癌で分子標的治療無効例に対し期待される治療はあるのか？

推奨グレード

B

血管新生阻害薬無効例に対して、mTOR 阻害薬による二次治療で無増悪生存期間延長が期待でき、推奨される。

推奨グレード

C1

他の血管新生阻害薬への変更でも奏効がみられ、推奨される。

■ 根拠

分子標的治療無効例に対する治療については、現時点ではエビデンスレベル 1 の報告はエベロリムスの RECORD-1 第Ⅲ相臨床試験のみであり、axitinib の第Ⅱ相臨床試験とスニチニブの小規模な前向き試験、および実臨床からのソラフェニブ/スニチニブの交替療法の後向き試験結果が数件報告されている。

転移性腎細胞癌患者に対する経口 mTOR 阻害薬エベロリムスの第Ⅲ相臨床試験は、スニチニブ、ソラフェニブまたは両者による分子標的治療後に進行した転移性腎細胞癌患者 410 例がエベロリムス群 272 例、プラセボ群 138 例と 2:1 の割合で割り当てられ、また前々治療としておよそ半数の症例でインターフェロン治療の既往があった¹⁾。結果は、無増悪生存期間の中央値がプラセボ群 1.9 カ月に対し、エベロリムス群 4.9 カ月で有意に延長された (odds ratio: 0.30, $P < 0.0001$)。進行確認時には非盲検化し、crossover を認めたため、全生存期間の中央値はエベロリムス投与群で 14.8 カ月、プラセボ群 14.4 カ月で有意差は認めず ($P = 0.162$)、QOL についても試験期間を通じて差はなかった (1b)。なお、本臨床試験において本邦からエベロリムス投与群 15 例、プラセボ群 9 例の計 24 例がエントリーされ、サブ解析の結果、無増悪生存期間の中央値はエベロリムス投与群 5.75 カ月、プラセボ群 3.61 カ月であった²⁾ (2b)。

現在、わが国でも臨床試験が行われている axitinib はソラフェニブ無効転移性腎細胞癌患者 62 例に対して第Ⅱ相臨床試験が行われている。前治療としてソラフェニブが全例投与され、さらに 38 例 (61%) がサイトカイン療法、14 例でスニチニブ投与もされている³⁾。14 例 (23%) に partial response (PR) を認め、無増悪生存期間の中央値は 7.4 カ月、全生存期間の中央値は 13.6 カ月と報告されている (2b)。続いて、スニチニブ・テムシロリムス・bevacizumab を含む一次治療抵抗性腎細胞癌患者 723 例 (スニチニブ後 389 例、テムシロリムス後 24 例、bevacizumab 後 59 例) における axitinib とソラフェニブの第Ⅲ相臨床試験において、axitinib はソラフェニブと比較して無増悪生存期間を 6.7 カ月 vs 4.7 カ月 (スニチニブ後: 4.8 カ月 vs 3.4 カ月) と有意に延長した⁴⁾ (1b)。

スニチニブに関しては bevacizumab 無効、およびソラフェニブ無効例に対する前向

き第Ⅱ相試験の報告がされている。bevacizumab 無効 61 症例でスニチニブの効果は 14 例 (23%) が PR, 非進行生存期間および全生存期間の中央値はそれぞれ, 7.1 カ月と 11.0 カ月であった⁵⁾ (2b)。また, ソラフェニブ治療時の効果は 7 例 (32%) が PR, 15 例 (68%) が SD でその後 PD となった 22 症例に対してスニチニブ投与を行い, 4 例 (18%) の PR を認め, 12 例 (55%) で SD を認めた。無増悪生存期間および全生存期間の中央値はそれぞれ, 5.0 カ月と not reached, 1 年無増悪生存率および全生存率はそれぞれ 31%と 60%と報告されている⁶⁾ (2b)。その他のいくつかの後ろ向き研究のソラフェニブとスニチニブの逐次投与の報告でも, ソラフェニブ後のスニチニブは概ね良好な治療成績のようである⁷⁻⁹⁾ (3b)。

解説 転移性腎細胞癌患者に対する分子標的治療薬は血管新生阻害薬 (multi-kinase inhibitor) と mTOR 阻害薬の 2 つに大きく分けられる。さらに前者も個々の阻害受容体のプロファイルが薬剤により特性が異なっていることから, 1 つの分子標的治療無効例に対し, 次の分子標的治療が期待できることは想像しやすい。この命題に関しては今後も臨床試験として, あるいは実臨床からのさまざまな報告が集積されることが予想される。副作用をマネジメントし, これらの薬剤を用いて QOL を保ち生存期間の延長に寄与できるように, 薬剤の選択, 順序, 変更のタイミングなど, 多くのことを明らかにする必要がある。

検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND (molecular target* OR sunitinib OR sorafenib OR temsirolimus OR pazopanib OR bevacizumab OR targeted therapy OR everolimus OR axitinib) AND (resistance OR resistant OR refractory) AND 1995/01:2010/11[mhda] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND ((分子標的薬/AL or 分子標的治療/TH or 分子標的治療/AL) OR (Sorafenib/TH or sorafenib/AL or Sunitinib/TH or sunitinib/AL or Everolimus/TH or everolimus/AL or Axitinib/TH or axitinib/AL or Pazopanib/TH or pazopanib/AL or Temsirolimus/TH or temsirolimus/AL or Bevacizumab/TH or bevacizumab/AL)) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT =1999/1/1:2009/9/30)

参考文献

- 1) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372 (9637):449-56. (1b)
- 2) Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, et al. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma : subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41 (1):17-24. (2b)
- 3) Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory meta-

- static renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27 (27):4462-8. (2b)
- 4) Rini BI, Escudier, B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : Results of phase III AXIS trial. *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl:abstr 4503) (1b)
 - 5) Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26 (22):3743-8. (2b)
 - 6) Zimmermann K, Schmittel A, Steiner U, et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology.* 2009;76 (5):350-4. (2b)
 - 7) Eichelberg C, Heuer R, Chun FK, et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma : a retrospective outcome analysis. *Eur Urol.* 2008;54 (6):1373-8. (3b)
 - 8) Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009;182 (1):29-34. (3b)
 - 9) Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer.* 2009;115:61-7. (3b)

CQ24

根治的腎摘除術後のフォローアップの際に推奨されるプロトコールはあるのか？

推奨グレード
C1

根治的腎摘除術後の再発リスクに応じた適切なフォローアップの検査項目ならびに時期を決定すべきである。

■ 根拠 腎癌に特異的でフォローアップに有効な腫瘍マーカーは現時点で知られていない。そのため腎癌のフォローアップの中心は画像検査ということになる。さらに、根治的腎摘除術後のフォローアップについての検査項目や検査時期に対する検討を行ったRCT (Randomized Control Trial) の報告はない。以下に比較的推奨されるべき根治的腎摘除術後のフォローアッププロトコールに関して概説する。

根治的腎摘除術後のフォローアップを行う主な目的は早期の再発、転移を検出することにある。早期に再発、転移を発見することで例えば再発巣や転移巣に対する摘出手術が可能になったり、免疫療法などの治療効率が上がる可能性もある¹⁾(3a)。

フォローアップの頻度を上げることによる生存率への影響に関する報告や、推奨グレードの高い根治的腎摘除術後のフォローアッププロトコールに関する報告はない。

実際の根治的腎摘除術後のフォローアップに関しては、純粋に医学的見地からみた再発、転移のリスクに依存した検査が必要になるが、その検査項目や検査時期に関してはそれに要する費用などの患者負担にも影響される¹⁾(3a)²⁾(2b)。

再発、転移のリスクが低い症例に対しては、診察や一般検査で十分でありCTは基本的に必要ではないとする報告やヨーロッパ泌尿器科学会のガイドラインでは胸部X線、超音波検査で十分であり、CTは基本的に必要ではないとしている³⁾(3b)。また、再発、転移のリスクが中程度、または高い症例に対しては、胸部や腹部のCTが必要である。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインによると、根治的腎摘除術後4~6カ月目に胸部・腹部のCT検査を行い、その後は適宜施行する(www.nccn.org)。また、診察、血液生化学検査は術後最初の2年は6カ月ごと、術後5年までは1年ごとに施行する。

最近のレビューでは以下のように報告されている。腎癌手術後の経過観察は術式に関わらず必要であり、またTステージに応じて計画されるべきであるがすべてのステージで、問診、理学所見、血液生化学検査、胸部X線撮影を術後3年間は半年に1度、その後は1年に1度行う必要がある。それに加え、pT3の患者では、術後2~3年は半年に1度、それ以降は2~3年に1度ごとに腹部CTを撮影する必要がある。経過観察は生涯行われるべきであり、このためTステージに加え、予後因子もふまえた経過観察のプロトコールの検討が必要である⁴⁾(3a)。

Antonelliらは以下に示すUISS (the University of California Los Angeles Inte-

grated Staging System) リスク分類にそった定期経過観察が、局所再発および遠隔転移の検出に有用であるとしている⁵⁾(2b)。

Low Risk :	pT1, G1-2, PS (ECOG) =0
Intermediate Risk :	pT1, G1-2, PS (ECOG) >0 or pT1, G3-4, PS (ECOG) =0 pT2, any G, any PS (ECOG) pT3, G1, PS (ECOG) >0 or pT3, G>1, PS (ECOG) =0
High Risk :	pT3, G>1, PS (ECOG) >0 pT4, any G, any PS (ECOG)

UISS リスク分類に応じた術後のフォロー期間を術後0~5年・6~10年・10年以上に分け、以下のようなフォローアッププロトコルを推奨している。

Low Risk 群：術後0~5年は30カ月ごとに胸部X線撮影と1年ごとに腹部超音波検査を行う。術後6~10年は30カ月ごとに胸部X線撮影と腹部超音波検査を行う。術後10年以上は5年ごとに腹部超音波検査を行う。

Intermediate Risk 群：術後0~5年は6カ月ごとに胸腹部CTを行う。術後6~10年は1年ごとに胸部X線撮影と30カ月ごとに腹部超音波検査を行う。術後6~10年は5年ごとに腹部超音波検査を行う。

High Risk 群：術後0~5年は胸腹部評価を6カ月ごとに胸腹部CTを行う。術後6~10年は1年ごとに胸部X線撮影と腹部超音波検査を行う。術後10年以上は5年ごとに腹部超音波検査を行う。

以上のように、根治的腎摘除術後の適切なフォローアッププロトコルの詳細については、それぞれの報告者によって再発、転移のリスク分類も含め、少しずつ異なっている³⁾(3b)⁴⁾(3a)⁵⁾(2b)⁶⁾(3b)⁷⁾(2a)。

将来的には腫瘍因子、宿主側因子、遺伝子発現も含め、個別化された根治的腎摘除術後のフォローアッププロトコルが必要になると考えられる³⁾(3b)⁶⁾(3b)⁷⁾(2a)。

■解説 再発、転移のリスク分類やそれを応用した根治的腎摘除術後のフォローアッププロトコル作成に関する報告も増加しているが、実際にはその検査項目や検査時期に関して統一されたプロトコルはないのが現状である。このことに関しては今後も文献的に明らかにしていく必要がある。

TNM Staging System は現在も最良の予後予測因子であり、臨床病期を中心とした再発、転移のリスクに合わせた適切なフォローアッププロトコルを決定すべきである⁷⁾(2a)。

■検索方法

【PubMed】

kidney neoplasms AND nephrectomy AND (survival rate OR treatment outcome OR recurrence OR metastasis OR postoperative complications) AND (“follow up” OR fol-

low-up OR followup OR following OR Follow-Up Studies) AND (protocol* OR procedure* OR guideline* OR schedule*) AND 2005/01:2009/09[mhda] AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])

【医中誌】

(腎臓腫瘍/TH or 腎臓腫瘍/AL or 腎癌/AL) AND (腎臓摘出術/TH or 腎摘除術/AL or 腎摘出術/AL or 腎臓摘出術/AL) AND (追跡研究/TH or “follow-up studies”/AL or フォローアップ/AL or “follow up”/AL or “follow-up”/AL or 経過観察/AL or 術後管理/TH or 術後管理/AL) AND ((生存率/TH or “survival rate”/AL or 生存率/AL or 治療成績/TH or “treatment outcome”/AL or 治療成績/AL) OR (再発/TH or 再発/AL or 腫瘍再発/TH or 腫瘍再発/AL or 転移/AL or 腫瘍転移/TH or 腫瘍転移/AL) OR (術後合併症/TH or 術後合併症/AL)) AND (LA= 日本語, 英語 PT= 会議録除く IDAT=1995/1/1: 2009/9/30)

■ 参考文献

- 1) Liungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. In : European Association of Urology Guidelines 2006 edition. Edited by the EAU Guidelines Office. Drukkerij Gelderland, the Netherlands. 2006;23-6. (3a)
- 2) Siddiqui SA, Frank I, Cheville JC, et al. Postoperative surveillance for renal cell carcinoma : a multifactorial histological subtype specific protocol. BJU Int. 2009;104 (6):778-85. (2b)
- 3) Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. J Urol. 1997;157 (6):2067-70. (3b)
- 4) Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol. 2007;51 (6):1490-500. (3a)
- 5) Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, et al. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma : definition of a surveillance protocol. BJU Int. 2007;99 (2):296-300. (2b)
- 6) Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, et al. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade : a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. J Urol. 2007;178 (2):425-28. (3b)
- 7) Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2008;35 (4):613-25. (2a)

腎癌診療ガイドライン 2011 年版

定価(本体 2,800 円+税)

2007 年10月10日 第1版 (2007 年版) 発行
2011 年11月1日 第2版 (2011 年版) 第1刷発行
2011 年12月1日 第2刷発行

編集 日本泌尿器科学会

発行者 古谷 純朗

発行所 金原出版株式会社

〒113-8687 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

© 日本泌尿器科学会, 2011

振替口座 00120-4-151494

検印省略

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-43049-4

印刷・製本／三報社印刷㈱

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。