



腎癌診療ガイドライン

2017年版

ISBN978-4-7792-1864-4
C3047 ¥3500E



9784779218644

定価 本体3,500円(税別)



1923047035004

腎癌診療ガイドライン

2017年版

日本泌尿器科学会 編

2017年版 日本泌尿器科学会 編

メディカルレビュー社

Clinical Practice Guideline for
Renal Cancer

腎癌

診療ガイドライン

日本泌尿器科学会 編

メディカルレビュー社

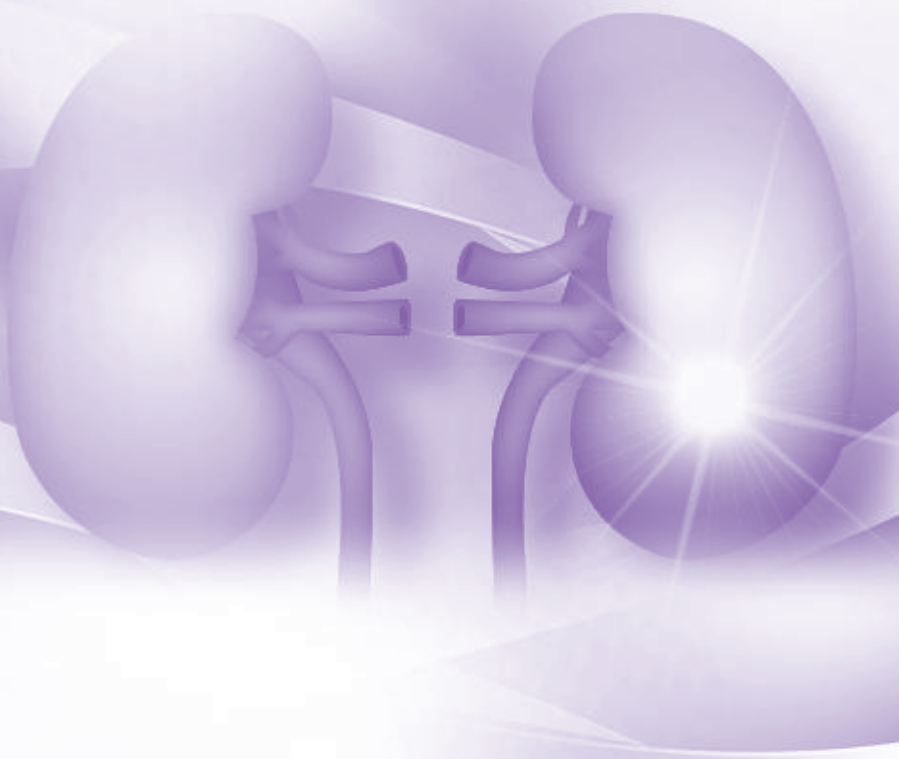
腎癌

診療ガイドライン

2017年
版

日本泌尿器科学会 編

Clinical Practice Guideline for
Renal Cancer



2017年版 序

この度、6年振りに『腎癌診療ガイドライン』が改訂される運びとなりました。2007年に初版が、2011年に改訂版が発刊されておりますが、この間本ガイドラインは、その学術的かつ実践的内容から、腎癌の日常診療における必携の書として幅広い層に活用され、高く評価されてきたものと確信いたしております。

しかし、この6年間で腎癌診療は顕著な発展を遂げ、大きく様変わりして参りました。外科治療の領域におきましては、ロボット支援腎部分切除術が保険収載され、小径腎腫瘍の治療は劇的な変化を遂げつつあります。また、2008年に本邦でも使用可能となった分子標的薬は、前回の本ガイドライン改訂後も新たに2剤が加わり、現在計6剤が進行腎癌の治療に用いられています。さらに2016年には免疫チェックポイント阻害薬という新たなカテゴリーの薬剤が導入されるに至り、腎癌の薬物療法は一層多様化してきております。

このような腎癌診療のいわば激動期に、『腎癌診療ガイドライン』が再度改訂されることは、真に時宜を得たものであると言えます。今回の改訂版におきましては、以前より好評を博しておりますクリニカルクエスションに加え、各分野毎に総論を提示する形式を採用しております。また、新たに「病理」および「フォローアップ」を独立した分野として取り上げる等、その内容は大幅に改訂、加筆され充実したものとなっております。したがって、本ガイドラインは、新たな診断、治療の導入で複雑化する腎癌診療において、適切な診療提供の指針を与える手引書たり得るものと大いに期待されるところです。今後、本ガイドラインが泌尿器科医のみならず腎癌診療に携わる多くの医療職の方々のお役に立つとともに、腎癌診療の発展に貢献できることを大いに祈念いたしております。

最後になりますが、大園誠一郎名誉教授をはじめとする本ガイドラインの改訂作業にご尽力いただいた多数の先生方に心から感謝申し上げるとともに、そのご努力に対し敬意を表する次第であります。

平成29年7月

一般社団法人日本泌尿器科学会

理事長 **藤澤 正人**

2017年版 発刊によせて

この度刊行されたこの『腎癌診療ガイドライン2017年版』は、2011年版から6年ぶりの改訂版となりましたが、この6年の間に腎癌に対する診断・治療は分子生物学的研究の進歩に伴って大きく変化しました。腎癌の組織型には遺伝子異常によって定義される組織型が導入されるようになり、転移性腎癌に対する薬物療法では新たな分子標的薬が使用可能となり、従来のサイトカイン療法から分子標的治療への大きなパラダイムシフトが生じました。2016年には免疫チェックポイント阻害薬による新たな免疫療法も登場し、更に大きなパラダイムシフトが今また起こりつつあります。一方、外科療法においては2011年に局所療法としての凍結療法、2016年にはロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が保険適用となり、監視療法や従来の腹腔鏡下腎部分切除術も含めて小径腎腫瘍に対する低侵襲治療が広く普及してきました。

しかし、腎癌の診療に従事する泌尿器科医がこれらの新たな診断・治療法を適切に駆使して、わが国における腎癌の治療成績の向上に繋げていくには、これらの進歩に則したガイドラインの整備が必要でした。今回のガイドラインは旧版のクリニカルクエスションの改訂に加えて、新たに病理やこれらの新規治療の実状に則したクリニカルクエスションを設けて解説していただきました。分子標的薬の開発がひと段落し、新たな免疫療法と外科療法の登場に時を合わせた非常にタイムリーな刊行になったものと思います。

本ガイドラインの作成に携わっていただきました大園誠一郎名誉教授をはじめとする作成委員会の皆様のご努力に敬意と感謝の意を表しますとともに、腎癌の診療に従事される皆様には本書を大いに活用して、患者さんに最適な医療を提供していただきますことを期待しています。

平成29年7月

一般社団法人日本泌尿器科学会
前理事長 **内藤 誠二**

2017年版 改訂にあたって

本邦における『腎癌診療ガイドライン2007年版』（初版）は、平成17～18年度厚生労働科学研究費補助金による日本癌治療学会の7癌種の診療ガイドライン作成の一環、ならびに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、藤岡知昭先生（岩手医科大学教授：当時）が作成委員長を務められ、日本泌尿器科学会 編として2007年10月に発刊されました。次いで、同ガイドライン2011年版（第2版）も藤岡知昭先生を作成委員長に、初版の改訂版として日本泌尿器科学会より2011年11月に刊行されました。

そして、今回の第3版も前2版同様、日本泌尿器科学会腫瘍領域部会からガイドライン委員会へ改訂の必要性が具申され、理事会での最終承認をいただきました。そこで直ちに改訂作業を開始すべきでしたが、あえて遅らせた経緯があります。急げば2016年版も可能であったかもしれませんが、2016年には腎癌領域で大きな動きが2つありました。1つは外科療法におけるロボット支援腎部分切除術の保険収載、もう1つは分子標的薬中心の薬物療法において新たな免疫チェックポイント阻害薬の腎癌への適応拡大の承認であり、これらがまさに目前に迫っていました。つまり、2016年版で発刊した場合、第2版以降に承認されたアキシチニブとパゾパニブの分子標的薬2剤のみが新たな治療として記載されることになり、発刊とほぼ同時に前述の2件の承認が話題になる中、本邦の腎癌の日常臨床は数年間ガイドラインへの記載がないままに進めなければならないという事情が存在した訳です。本来、診療ガイドラインは、海外ではほぼ毎年のように更新されたり、新たな治療薬（法）が承認されると即座に更新されたり、その更新は各領域の治療薬剤・機器の動向を非常に敏感に捉えて実行される傾向にあります。翻って、国内の診療ガイドラインは決してそうではなく、事実、『腎癌診療ガイドライン』も第2版が4年目、そして今回は6年目の改訂となります。

以上の背景を踏まえ、作成の基本的方法は前2版を踏襲し、一般泌尿器科医を主たる対象に、これまでの「危険因子・予防」「診断」「外科療法・局所療法」「全身治療」に「病理」「フォローアップ」の新たな分野を加えた広い範囲から腎癌の日常診療における疑問を網羅的にクリニカルクエスション（CQ）として抽出しました。さて、前回の改訂から6年が経過しましたが、前述のロボット支援腎部分切除術、新たな分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬等に加え、監視療法、それに絡む腎腫瘍の生検等は、多くの臨床医が興味のある内容と考えます。これらを反映して、分野数は第2版の4から6へと増加し、CQ数も24から29になりました。

最後に、本ガイドラインの改訂作業にご協力いただきましたすべての先生方に感謝申し上げますとともに、貴重なパブリックコメントをお寄せいただいた多くの先生方にも御礼申し上げます。本ガイドラインが本邦の腎癌診療において、患者と医療者の意志決定に寄与することを祈念いたします。

平成29年7月

腎癌診療ガイドライン2017年版・作成委員長
浜松医科大学名誉教授

大園 誠一郎

腎癌

診療ガイドライン

2017^年版

目次

CONTENTS

1 腎癌診療ガイドライン改訂の手順

1 危険因子・予防 推奨グレード

8 総論

10 **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？ C1, B

13 **CQ2** 腎癌の早期発見にどのような検査が推奨されるか？ B, C2

2 診断 推奨グレード

18 総論

20 **CQ1** 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？ C1

23 **CQ2** 腎腫瘍の生検はどのような場合に推奨されるか？ C1

27 **CQ3** 腎癌の病期診断に胸部CTや骨シンチグラフィー、PETは推奨されるか？ A, C1, C2, C1

30 **CQ4** 腎癌の予後予測因子としてCRPは推奨されるか？ C1

33 **CQ5** 転移進行腎癌の予後予測因子による治療法選択は推奨されるか？ C1

3 外科療法・局所療法 推奨グレード

38 総論

43 **CQ1** 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？ B, C1

45 **CQ2** 腫瘍径4cm以下(T1a)の腎癌患者において腎部分切除術は推奨されるか？ A

48 **CQ3** 腹腔鏡手術で腎部分切除困難な腫瘍に対するロボット支援腎部分切除術は推奨されるか？ C1

51 **CQ4** 転移性腎癌症例において腎摘除術は推奨されるか？ C2, C1

53 **CQ5** 根治的腎摘除術においてリンパ節郭清は推奨されるか？ C2, B

55 **CQ6** 腎癌に対する腎摘除術において患側の副腎温存は推奨されるか？ C1

58 **CQ7** 下大静脈腫瘍塞栓を有する腎癌患者に対する腫瘍塞栓摘除術は推奨されるか？ C1

60 **CQ8** 転移巣に対する外科療法は推奨されるか？ B

64 **CQ9** 小径腎腫瘍に対する経皮的局所療法は推奨されるか？ C1

68 **CQ10** 腎癌転移巣に対する放射線療法は推奨されるか？ B, B

4 全身治療		推奨グレード
72	総論	
75	CQ1 腎癌に対する術前補助薬物療法は推奨されるか？	C1
80	CQ2 腎癌に対する根治的腎摘除術後の再発予防のために補助薬物療法は推奨されるか？	C2
83	CQ3 進行腎癌に対する一次分子標的治療は何が推奨されるか？	A, B, C1
87	CQ4 二次薬物療法としての分子標的治療は何が推奨されるか？	A, C1, B, B
91	CQ5 進行腎癌に対する三次治療以降の分子標的治療は何が推奨されるか？	B, C1
94	CQ6 進行腎癌に対する免疫療法は推奨されるか？	A, A, C1
98	CQ7 非淡明細胞型腎細胞癌に対する薬物療法は何が推奨されるか？	C1, C1
5 病理		
104	総論	
107	CQ1 病理組織学的な予後因子としてどのようなものが推奨されるか？	
110	CQ2 転座型腎細胞癌の診断にはどのような検査法が推奨されるか？	
113	CQ3 透析腎癌を特徴づける病理学的因子としてどのようなものが推奨されるか？	
6 フォローアップ		推奨グレード
118	総論	
120	CQ1 早期の腎癌患者に対して監視療法は推奨されるか？	C1
123	CQ2 根治的腎摘除術後のフォローアップの際にどのようなプロトコールが推奨されるか？	C1

腎癌診療ガイドライン2017年版 作成委員

研究調整・総括

大園 誠一郎 (浜松医科大学名誉教授)

危険因子・予防

原 勲 (和歌山県立医科大学医学部泌尿器科教授)

診断

篠原 信雄 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学教授)

外科療法・局所療法

金山 博臣 (徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学教授)

全身治療

富田 善彦 (新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学教授)

病理

長嶋 洋治 (東京女子医科大学医学部病理診断科教授)

フォローアップ

江藤 正俊 (九州大学大学院医学研究院泌尿器科学教授)

文献検索

樋之津 史郎 (岡山大学病院新医療研究開発センター教授)

事務局

三宅 秀明 (浜松医科大学医学部泌尿器科学教授)

杉山 貴之 (浜松医科大学医学部泌尿器科学助教)

腎癌診療ガイドライン改訂の手順

1 対象と目的

本ガイドラインは、「腎癌の診療に携わる医療者」を対象とし、①腎癌の治療法についての適正な適応を示すこと、②腎癌の治療の成績と安全性の向上を図ること、③治療における施設間差を少なくすること、④無駄な治療を廃して、人的・経済的負担を軽減すること、⑤医療者と患者の相互理解に役立てること、等を目的とする。なお、本ガイドラインは記載した内容と異なる診療行為を制限するものではない。

2 作成の基本方針

本ガイドラインは検診を受ける成人、あるいは腎癌患者に対する本邦における「腎癌診療ガイドライン」作成を目標にして、文献検索範囲を医学中央雑誌まで広げた。しかしながら、エビデンスの観点から引用の主体は海外の文献にならざるを得ず、本ガイドラインは必ずしも本邦の実状を反映していない可能性があることに配慮する必要がある。特に、海外ですでにエビデンスが認められているが、本邦で保険収載されていないものや未承認のものについて、本ガイドラインが重要と判断されるものを「本邦未承認」と明記し取り上げていることに留意をいただきたい。

3 作成の手順

本ガイドラインは『Minds診療ガイドライン作成の手引き2007』¹⁾に従って作成された。まず、作成委員によって①危険因子・予防、②診断、③外科療法・局所療法、④全身治療、⑤病理、⑥フォローアップ、の計6分野と全体で29のクリニカルクエスション(CQ)が設定された。続いて、日本医学図書館協会の協力のもと、すべてのCQに対してPubMedと医学中央雑誌を対象に、2011年1月～2015年9月の文献がCQ毎に設定したキーワードを基に作成した検索式によって抽出された(表1)。なお、2011年版と同じCQでは2011年1月以前の文献の抽出作業は、本ガイドラインの2007年版²⁾、および2011年版³⁾で完了しており、今回の検索作業から省かれた。本ガイドラインで新しく設定されたCQに対しては2006年1月～2015年9月の文献を検索対象にした。また、一部のCQに対してはCochrane Libraryでの検索も行い、PubMedでの検索結果との重複を削除して文献リストを作成した。抽出された文献は各委員によって取捨選択され、抽出作業後に公表された重要と考えられる文献も加えられ、最終的に委員会による討議によって引用する文献が決定された。

引用文献の「エビデンスレベル」の評価は、原則として研究デザインによる科学的妥当性を根拠とした(表2)。文献の結果をまとめたCQ毎のクリニカルアンサー(CA)には「推奨グレード」を記載した(表3)。「推奨グレード」は、臨床研究ならびに疫学的研究等の文献から得られた情報を根拠とするもので、まず①エビデンスレベル、②同じ結論に至るエビデンスの多さ、ばらつきの少なさでエビデンス総体の強さを評価し、さらに③臨床的有効性の大きさ、④臨床上の適用性の広さ、⑤合併症の少なさ、⑥医療コストの多寡の順で検

表1 CQ数と検索文献数

2011年版

	CQ数	文献数	
		PubMed	医学中央雑誌
危険因子・予防	2	334	185
診断	5	693	478
外科療法・局所療法	9	2,102	1,726
全身治療	8	1,655	1,535
合計	24	4,784	3,924

2017年版

	CQ数	文献数		
		PubMed	医学中央雑誌	Cochrane Library
危険因子・予防	2	1,066	190	
診断	5	1,382	832	
外科療法・局所療法	10	2,896	1,662	173
全身治療	7	1,875	1,132	386
病理	3	1,026	308	
フォローアップ	2	455	248	
合計	29	8,700	4,372	559

表2 エビデンスのレベル分類（質の高いもの順）

I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）
IVb	分析疫学的研究（症例対照研究，横断研究）
V	記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
VI	患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

(Minds診療ガイドライン選定部会（監）. Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 東京：医学書院：2007. p.15.表4より転載)

表3 推奨グレード

A	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり，行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが，行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく，行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる。

(Minds診療ガイドライン選定部会（監）. Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 東京：医学書院：2007. p.16より転載)

討し，委員会による討議に続く挙手多数をもって決定された。なお，推奨グレードAの根拠となるエビデンス総体の強さは，少なくともエビデンスレベルIの研究があること，推奨グレードBは少なくとも2つ以上のエビデンスレベルIIまたはIIIの研究があることを条件とした。

作成された初校は，「外部評価」として日本癌治療学会ならびに日本泌尿器科学会ガイドライン委員会の委員のもとで査読されるとともに，日本泌尿器科学会ホームページを通じて患者・市民からの意見公募が行われた。これら「外部評価」によって寄せられた意見を基

に最終校は作成され、日本泌尿器科学会の承認を経て発刊に至った。

4 責任

本ガイドラインの記述の内容に対する責任は日本泌尿器科学会が負う。しかし、個々の診断・治療において本ガイドラインを用いる最終判断はその利用者が行うべきものである。すなわち、治療結果に対する責任は直接の治療担当者に帰属すべきものであり、学会が責任を負うものではない。また、本ガイドラインは保険医療の審査基準や医療紛争・医療訴訟の資料として用いることを目的としたものではない。

5 作成資金

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたもので、その作成に要した資金は日本泌尿器科学会より賄われている。

6 利益相反

本ガイドラインの作成に関わる各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの内容は科学的根拠に基づくものであり、特定の営利・非営利団体や医薬品、医療用製品等との利害関係により影響を受けたものではない。

7 改訂

本ガイドラインの内容は、今後公表される臨床研究の成果、診療状況の進歩・変化を勘案し、必要に応じて改訂される。

参考文献

- 1) Minds診療ガイドライン選定部会(監)、Minds診療ガイドライン作成の手引き2007。東京：医学書院：2007。
- 2) 日本泌尿器科学会(編)、腎癌診療ガイドライン2007年版。東京：金原出版：2007。
- 3) 日本泌尿器科学会(編)、腎癌診療ガイドライン2011年版。東京：金原出版：2011。

腎癌診療ガイドライン 2017年版作成班 班員一覧

	氏名	所属
●研究調整・総括	大園 誠一郎	浜松医科大学名誉教授
●事務局	三宅 秀明	浜松医科大学医学部泌尿器科学教授
	杉山 貴之	浜松医科大学医学部泌尿器科学助教
●文献検索	樋之津 史郎	岡山大学病院新医療研究開発センター教授

担当分野	氏名	所属
1. 危険因子・予防	班長	原 勲 和歌山県立医科大学医学部泌尿器科教授
	研究協力者	執印 太郎 高知大学理事
		矢尾 正祐 横浜市立大学医学部泌尿器科学教授
		藤本 清秀 奈良県立医科大学泌尿器科学教授
2. 診断	班長	篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学教授
	研究協力者	近藤 恒徳 東京女子医科大学医学部泌尿器科学准教授
		釜井 隆男 獨協医科大学泌尿器科学教授
		陣崎 雅弘 慶應義塾大学医学部放射線科学教室放射線診断科教授
		齋藤 一隆 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学准教授
		野々村 祝夫 大阪大学大学院医学系研究科泌尿器科教授
		内藤 整 山形大学医学部腎泌尿器外科学助教
3. 外科療法・局所療法	班長	金山 博臣 徳島大学大学院医歯薬学研究所泌尿器科学教授
	研究協力者	亭島 淳 広島大学大学院医歯薬保健学研究院腎泌尿器科学准教授
		立神 勝則 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学講師
		武中 篤 鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学教授
		古川 順也 神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学講師
		高橋 正幸 徳島大学大学院医歯薬学研究所泌尿器科学准教授
		野澤 昌弘 近畿大学医学部泌尿器科学准教授
		小原 航 岩手医科大学泌尿器科学教授
		水野 隆一 慶應義塾大学医学部泌尿器科学講師
		中村 和正 浜松医科大学医学部放射線腫瘍学教授
		有馬 公伸 三重大学大学院医学系研究科腎泌尿器外科准教授
本郷 文弥 京都府立医科大学泌尿器科学講師		
4. 全身治療	班長	富田 善彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学教授
	研究協力者	神波 大己 熊本大学大学院生命科学研究所泌尿器科学教授
		大庭 康司郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学講師
		加藤 智幸 山形大学医学部腎泌尿器外科学講師
		高橋 俊二 公益財団法人がん研究会有明病院総合腫瘍科部長／化学療法部長
		藤井 靖久 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学教授
		山名 一寿 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学助教
		木村 剛 日本医科大学泌尿器科学准教授
5. 病理	班長	長嶋 洋治 東京女子医科大学医学部病理診断科教授
	研究協力者	菅原 江美子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科診断病理学助教
		三上 修治 慶應義塾大学病院病理診断部専任講師
		稲村 健太郎 公益財団法人がん研究会有明病院病理部研究員(病理専門医)
		黒田 直人 高知赤十字病院病理診断科部長
		小島 史好 和歌山県立医科大学医学部人体病理学講師
6. フォロースアップ	班長	江藤 正俊 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学教授
	研究協力者	前田 佳子 昭和大学医学部泌尿器科学講師
		武内 在雄 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学助教

※日本泌尿器科学会利益相反委員会において、作成班員全員に重大な支障となる利益相反問題はないと判断された。

腎癌診療アルゴリズム

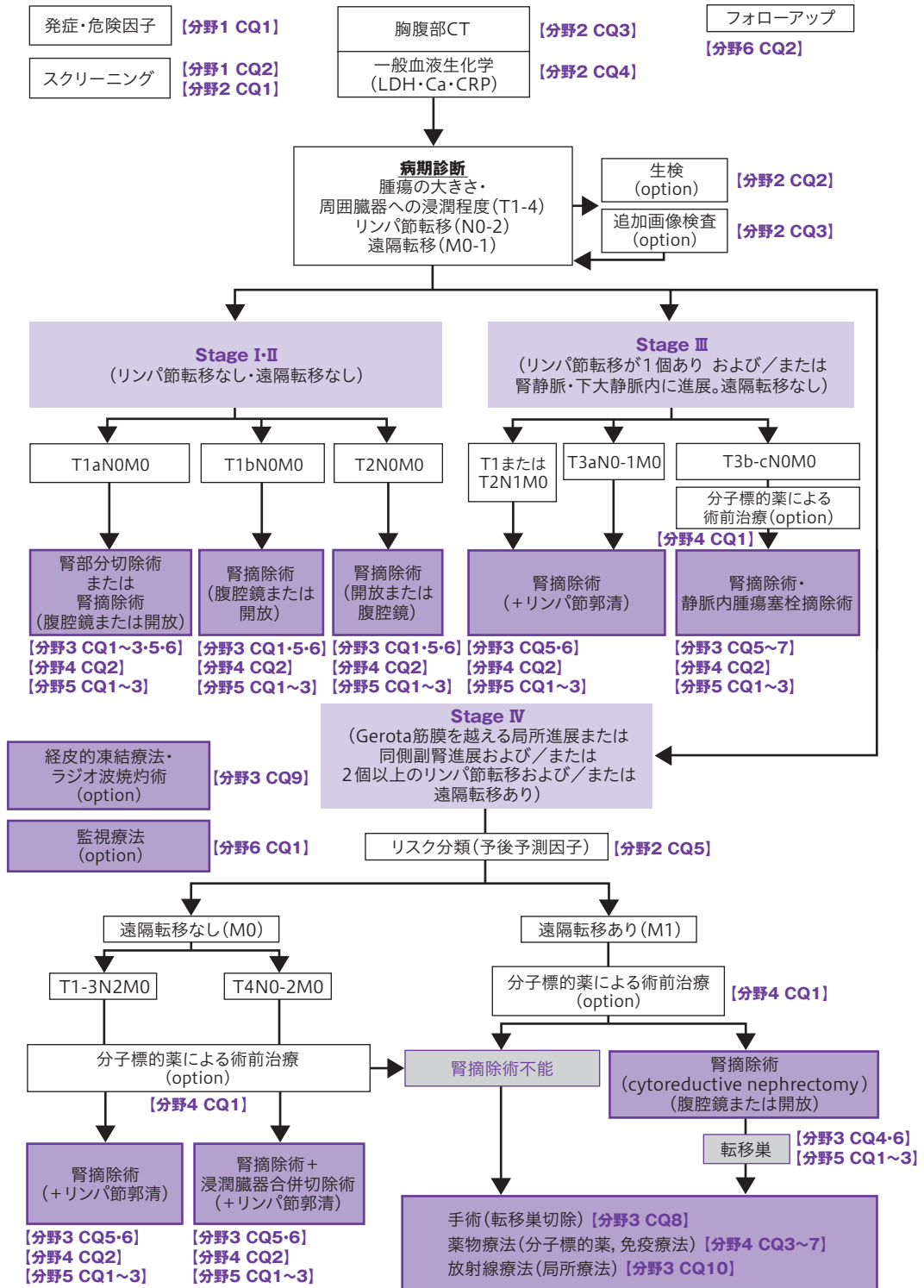


表 進行腎癌に対する薬物療法の選択基準

	分類	推奨治療*
一次治療	淡明細胞型腎細胞癌 (低リスク)	スニチニブ, パゾパニブ (ソラフェニブ, インターフェロン- α , 低用量インターロイキン-2)
	淡明細胞型腎細胞癌 (中リスク)	イピリムマブ+ニボルマブ併用, スニチニブ, パゾパニブ (ソラフェニブ, インターフェロン- α , 低用量インターロイキン-2)
	淡明細胞型腎細胞癌 (高リスク)	イピリムマブ+ニボルマブ併用 (スニチニブ, テムシロリムス)
	非淡明細胞型腎細胞癌	スニチニブ, テムシロリムス
二次治療	チロシンキナーゼ阻害薬後	アキシチニブ, ニボルマブ (エベロリムス, ソラフェニブ)
	サイトカイン療法後	アキシチニブ, ソラフェニブ (スニチニブ, パゾパニブ)
	mTOR阻害薬後	臨床試験等
三次治療	チロシンキナーゼ阻害薬2剤後	ニボルマブ (エベロリムス)
	チロシンキナーゼ阻害薬/mTOR阻害薬後	ソラフェニブ, アキシチニブ (スニチニブ, パゾパニブ)
	その他	臨床試験等

*: () 内の薬剤は、標準的推奨薬の投与が適さない場合の代替治療薬
リスク分類はIMDC分類による

1

危険因子・予防

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C1, B

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, C2

腎癌の発症には特定の環境因子や遺伝因子が関与していることが報告されているが、ほとんどは後ろ向き研究に基づくものであるためエビデンスレベルは高くない。

1 生活習慣・環境因子

食生活に関するものとしては赤身肉の摂取量が多いほど腎癌を発症しやすいとされているが、この傾向は女性に限定されるとの報告もある^{1,2)}。肥満や高血圧といった生活習慣病の多くが悪性腫瘍のリスクとなることが知られているが、腎癌に関しても同様の傾向が認められる。肥満に関しては若年者の発癌リスクが上昇する³⁾。また、ナトリウム摂取の過多は高血圧の発症を介して発癌リスクを上昇させると推測されている⁴⁾。飲酒に関しては、非飲酒群と比較して飲酒群でリスクが低下していたことが報告されている⁵⁾。職業上の危険因子としては、大規模な症例対照研究が米国において行われ、有機溶媒を用いる従事者の腎癌発症率が高かったことが報告されている⁶⁾。

2 遺伝因子

von Hippel-Lindau (*VHL*) 遺伝子の胚細胞変異が有名である。本邦の疫学調査研究では、*VHL*病患者409例中206例(50.3%)に腎癌が発症し、診断時の年齢の中央値は35歳であった⁷⁾。そのため遺伝子カウンセリングを含め15歳からの画像スクリーニングが推奨されている⁸⁾。*FLCN*遺伝子の変異が原因とされるBirt-Hogg-Dube (*BHD*) 症候群の2016年の本邦例の集計では、312例中60例(19.2%)に腎腫瘍性病変が認められた⁹⁾。

他の遺伝子変異としては*MET*, fumarate hydratase (*FH*), phosphatase and tensin homologue (*PTEN*), BRCA1 associated protein-1 (*BAP1*), succinate dehydrogenase (*SDHA* / *SDHB* / *SDHC* / *SDHD*), polybromol (*PBRM1*), cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (*CDKN2B*) 等が報告されているが、いずれも例数が少なく詳細は不明である。

一塩基多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP) による体質要因の解析結果が多数報告されているが、いまだ確定した結論は得られていない。

腎癌の早期発見には、腹部超音波検査が推奨される。Miharaらの報告では、健康診断で腹部超音波検査を受けた219,640例のうち723例(0.33%)に悪性腫瘍が発見され、192例(0.09%)が腎癌であった¹⁰⁾。一般に健康診断における腎癌の発見率は0.04~0.1%であり、他の悪性腫瘍に比して高い¹¹⁾。

ただし、確定診断にはCT検査が優れている。腎血管筋脂肪腫と腎癌の鑑別には腹部超音波検査だけでは不十分であり、スクリーニングとして腹部超音波検査を行い、腎癌が疑われた場合にCT検査を施行することが推奨されている¹²⁾。ただし、血流の指標を併せもつ超音波検査(パワードップラーやカラードップラー)では腎癌に対する診断精度が向上する¹³⁾。特に腫瘍塞栓の頭側端の診断や血流評価に関しては、CT検査よりも有用であるとの報告もみられる^{14,15)}。

一方、検尿や静脈性尿路造影検査については腎癌の早期発見における有用性の報告は認められず、実臨床でも腎癌のスクリーニング検査としては実施されていない。FDG-PET検査についても、FDGが主に腎から排泄されることや低異型度癌では低集積となることから、腎癌の早期発見におけるFDG-PET/CTの果たす役割は限定的である。

近年では血液や尿のサンプルから各種バイオマーカーを用いた腎癌の診断が試みられているが、大規模な一般集団を対象としたエビデンスレベルの高い報告はいまだ存在しない。

参考文献

- 1) Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 155-62. **(Ⅳa)**
- 2) Rohrmann S, Linseisen J, Overvad K, et al. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2015; 136: E423-31. **(Ⅳa)**
- 3) Leiba A, Kark JD, Afek A, et al. Adolescent obesity and paternal country of origin predict renal cell carcinoma: a cohort study of 1.1 million 16 to 19-year-old males. *J Urol.* 2013; 189: 25-9. **(Ⅳa)**
- 4) Deckers IA, van den Brandt PA, van Engeland M, et al. Long-term dietary sodium, potassium and fluid intake; exploring potential novel risk factors for renal cell cancer in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Br J Cancer.* 2014; 110: 797-801. **(Ⅳa)**
- 5) Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, et al. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Intern J Cancer.* 2015; 137: 1953-66. **(Ⅳa)**
- 6) Karami S, Colt JS, Schwartz K, et al. A case-control study of occupation/industry and renal cell carcinoma risk. *BMC Cancer.* 2012; 12: 344. **(Ⅳb)**
- 7) 執印太郎, 篠原信雄, 矢尾正祐, 他. von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析. *日泌会誌.* 2012; 103: 552-6. **(Ⅴ)**
- 8) 執印太郎 (編). *フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン.* 東京: 中外医学社; 2011.
- 9) Furuya M, Yao M, Tanaka R, et al. Genetic, epidemiologic and clinicopathologic studies of Japanese Asian patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Genet.* 2016; 90: 403-12. **(Ⅴ)**
- 10) 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: 1033-9. **(Ⅳb)**
- 11) Kawada S, Yonemitsu K, Morimoto S, et al. Current state and effectiveness of abdominal ultrasonography in complete medical screening. *J Med Ultrason (2001).* 2005; 32: 173-9. **(Ⅳb)**
- 12) 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: 371-5. **(Ⅳb)**
- 13) 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: 457-61. **(Ⅳb)**
- 14) Bos SD, Mensink HJ. Can duplex Doppler ultrasound replace computerized tomography in staging patients with renal cell carcinoma? *Scand J Urol Nephrol.* 1998; 32: 87-91. **(Ⅳb)**
- 15) 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: 337-42. **(Ⅳb)**

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？

生活習慣・環境因子…喫煙や肥満により腎癌の発症リスクが上昇する。

推奨グレード **C1**

遺伝因子…von Hippel-Lindau (VHL) 腫瘍抑制遺伝子やBirt-Hogg-Dube (BHD) 腫瘍抑制遺伝子の胚細胞変異により腎癌の発癌リスクが上昇する。

推奨グレード **B**

背景・目的

喫煙を代表とする生活習慣や肥満等の生活習慣病は、多くの悪性腫瘍でリスクとなることが知られている。しかし、長期間にわたって影響を与える生活習慣について割り付けを行って比較するという研究は実行困難であるため、エビデンスレベルの高い報告はない。

また、VHL病やBHD症候群等の遺伝性腫瘍症候群家系では若年から高頻度に腎癌を発症することが知られている。2011年版の『腎癌診療ガイドライン』でも、これらの因子を後ろ向きに大規模調査した結果が報告されている。これらの遺伝子の胚細胞変異による影響については、長期観察による発癌リスクの測定が行われている。しかし比較試験を行うことは不可能であるため、エビデンスレベルには限界がある。

解説

1 生活習慣・環境因子

数多くの大規模な前向きコホート研究が報告されているが、2011年版の『腎癌診療ガイドライン』作成時から新たな危険因子は提唱されていない。

食生活では、1,000kcalあたりの赤身肉摂取量が中央値62.7gの群では摂取量が中央値9.8gの群と比較して発癌リスクがハザード比：1.19(95%CI：1.01～1.40)と上昇していた¹⁾。別の前向き試験では、この相関は女性に限定的であり、1日の赤身肉摂取量が80gを超える群では10g未満の群と比較して発癌リスクがオッズ比：2.03(95%CI：1.14～3.63)とされていた²⁾。

その他の体質要因も含めた総合的な米国のVITamin And Lifestyle (VITAL) 研究では、肥満・喫煙・高血圧・腎疾患・ウイルス性肝炎が腎癌の発症リスクを上げていた³⁾。また、欧州の報告でも男性における高度肥満(BMI \geq 30kg/m²)・高血圧・高血糖および女性のBMI高値は腎癌のリスクを上げるとされている⁴⁾。

さらに、高齢者のみならず若年者でもBMIが27.5kg/m²を超える群は22.5kg/m²未満の群

と比較して発癌リスクがハザード比：2.43 (95% CI：1.54～3.83) と上昇していた⁵⁾。

本邦のデータでも、BMIが23～24.9kg/m²の群と比較して27kg/m²以上の群では発癌リスクがハザード比：1.99 (95% CI：1.04～3.81) となっていたが、21kg/m²未満というやせ形の男性にもハザード比：1.86 (95% CI：1.01～3.45) と発癌リスクの上昇がみられており、他国にはないU字形の関連がみられている⁶⁾。

1日のナトリウム摂取量が中央値3.4g(男性)・2.8g(女性)の群では1.9g(男性)・1.5g(女性)の群と比較すると発癌リスクがハザード比：1.40 (95% CI：0.99～1.97) であったが、このリスクは高血圧の発症を介していると推測されている⁷⁾。

職業上のリスクとしては、これまで有機溶媒・カドミウム・アスベストを使用する環境での労働が腎癌の危険因子とされていた。この延長上ともいえる大規模な症例対照研究が米国において行われ、具体的な職業毎のオッズ比が報告されている⁸⁾。

一方で、1日にアルコールを12～24g摂取している群では、非飲酒群と比較して発癌リスクがオッズ比：0.72 (95% CI：0.54～0.96)、24～60g摂取している群ではオッズ比：0.67 (95% CI：0.50～0.89) と低下すると報告されており⁹⁾、アルコール摂取は腎癌の発症に対して予防的な効果をもつ可能性が示唆されている。

2 遺伝因子

遺伝性腎癌に関しては、VHL病(原因遺伝子：*VHL*)、BHD症候群(原因遺伝子：*FLCN*)¹⁰⁾や*MET*、*FH*遺伝子の胚細胞変異家系に加え、散発性腎癌に対する大規模な全ゲノム解析の結果、新たに腎癌の発癌に関与していると考えられる遺伝子として*PTEN*、*BAP1*¹¹⁾、*SDHA*/*SDHB*/*SDHC*/*SDHD*、*PBRM1*、*CDKN2B*が最近報告されている¹²⁾。

VHL 遺伝子の胚細胞変異によって発症するVHL病に関する本邦の疫学調査研究では、全患者409例中206例(50.3%)に腎癌が発症し、診断時の年齢の中央値は35歳であった¹³⁾。BHD症候群についても2016年の本邦例の集計で312例中60例(19.2%)に腎腫瘍性病変がみられ、さらに41歳以上の群では34.8%と高率になることが報告されている¹⁰⁾。*PTEN*の遺伝子変異保有者については、欧米例の観察研究により生涯における腎癌の発症リスクが年齢調整罹患率：30.6 (95% CI：17.8～49.4) と上昇しているという報告がなされた¹⁴⁾。その他の遺伝子によって発症する遺伝性腎癌については、有病率が低いためか世界的にも症例報告のみで多数例を対象とした報告がなされておらず、腎癌の発症頻度等の実態はいまだ不明である。

遺伝性腎癌家系では若年から腎癌が発症するため、VHL病では遺伝子カウンセリングを含めた15歳からの画像スクリーニングが推奨されている¹⁵⁾。

SNPによる体質要因の解析結果が多数報告されている。しかし、測定しているSNPの数や遺伝子上の分布がそれぞれの報告で異なっていることから、どの遺伝子座にあるSNPの変化が腎癌の発癌に決定的であるのかという点に関して一致した結果は得られていない。

参考文献

- 1) Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 155-62. (Ⅳa)
- 2) Rohrmann S, Linseisen J, Overvad K, et al. Meat and fish consumption and the risk of renal

-
- cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. 2015; 136: E423-31. **(IVa)**
- 3) Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. 2013; 190: 1657-61. **(IVa)**
 - 4) Häggström C, Rapp K, Stocks T, et al. Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2013; 8: e57475. **(IVa)**
 - 5) Leiba A, Kark JD, Afek A, et al. Adolescent obesity and paternal country of origin predict renal cell carcinoma: a cohort study of 1.1 million 16 to 19-year-old males. *J Urol*. 2013; 189: 25-9. **(IVa)**
 - 6) Sawada N, Inoue M, Sasazuki S, et al; JPHC Study Group. Body mass index and subsequent risk of kidney cancer: a prospective cohort study in Japan. *Ann Epidemiol*. 2010; 20:466-72. **(IVa)**
 - 7) Deckers IA, van den Brandt PA, van Engeland M, et al. Long-term dietary sodium, potassium and fluid intake; exploring potential novel risk factors for renal cell cancer in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Br J Cancer*. 2014; 110: 797-801. **(IVa)**
 - 8) Karami S, Colt JS, Schwartz K, et al. A case-control study of occupation/industry and renal cell carcinoma risk. *BMC Cancer*. 2012; 12: 344. **(IVb)**
 - 9) Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, et al. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2015; 137: 1953-66. **(IVa)**
 - 10) Furuya M, Yao M, Tanaka R, et al. Genetic, epidemiologic and clinicopathologic studies of Japanese Asian patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Genet*. 2016; 90: 403-12. **(V)**
 - 11) Popova T, Hebert L, Jacquemin V, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet*. 2013; 92: 974-80. **(V)**
 - 12) Williamson SR, Eble JN, Amin MB, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2015; 28: 80-94. **(V)**
 - 13) 執印太郎, 篠原信雄, 矢尾正祐, 他. von Hippel-Lindau病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析. *日泌会誌*. 2012; 103: 552-6. **(V)**
 - 14) Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012; 18: 400-7. **(IVa)**
 - 15) 執印太郎(編). *フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病診療ガイドライン*. 東京: 中外医学社; 2011.

CQ

2

腎癌の早期発見に どのような検査が推奨されるか？

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。

推奨グレード **B**

腎癌スクリーニングにおいてFDG-PET/CTの使用は限定的であり、顕微鏡的血尿の有無や静脈性尿路造影検査も有用でない。

推奨グレード **C2**

背景・目的

健康診断や他疾患の検査において、腹部超音波検査やCT検査により偶然に発見される腎癌の頻度は高い。これら偶発腎癌の多くは早期癌であり、根治的治療による長期生存が期待できる。一方、腎癌のスクリーニング検査として効率的で、早期発見を可能とする腫瘍マーカーはない。ここでは、腎癌の早期発見のために推奨される検査について述べる。

解説

腎癌は他の癌種と比較して腹部超音波検査で発見される頻度が高く、スクリーニング法として腹部超音波検査が汎用されている。Miharaらの報告では、健康診断で腹部超音波検査を受けた219,640例のうち723例(0.33%)に悪性腫瘍が発見され、192例(0.09%)が腎癌であった¹⁾。一般に健康診断における腎癌の発見率は0.04~0.1%であり、他の悪性腫瘍と比較して健康診断で発見される頻度は高い²⁾。偶発腎癌における限局性腎癌の割合は74.6%で、症候性腎癌における35.8%に比べて有意に高い³⁾。一方、腹部超音波検査で腎腫瘍性病変が疑われた場合、確定診断にはCT検査が有用である。特に3 cm以下の小径腎腫瘍の描出に関しては、腹部超音波検査よりもCT検査が優れている^{4,5)}。腎血管筋脂肪腫と腎癌の鑑別には腹部超音波検査だけでは不十分であり⁶⁾、スクリーニングとしては検出率と費用対効果の観点から腹部超音波検査を先に行い、確定診断としてはCT検査が推奨される⁷⁾。しかし腹部超音波検査では、臓器血流を描出するパワードップラーや血流の方向性を表示できるカラードップラーを用いると、腎実質の血流変化を検出することで診断精度が向上する。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%の患者においてBモード超音波検査では得られなかった情報が得られる⁸⁾。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評価に関してはCT検査よりも有用とする報告もある^{9,10)}。さらに、超音波検査用の経静脈性造影剤の使用により、造影CT検査よりも腫瘍血流の描出が良好であるとも報告されている¹¹⁾。

一方、腎癌の早期発見における検尿や静脈性尿路造影検査の有用性を示した報告はみられず、実臨床でも腎癌のスクリーニング検査としては実施されていない。FDG-PET検査についても、FDGが主に腎から排泄されることや低異型度癌では低集積となることから、腎癌スクリーニングにおけるFDG-PET/CTの果たす役割は限定的である。ただし、¹²⁴I-girentuximab PET/CTを用いたオープンラベル多施設共同研究の結果では、淡明細胞型腎細胞癌を正確に検出できたとの報告がある¹²⁾。

最近、腎癌のバイオマーカーとして血清マイクロRNA^{13,14)}や尿中タンパク¹⁵⁾の探索あるいはメタボロミクス^{16,17)}、プロテオミクス¹⁸⁾、アミノ酸プロファイル解析¹⁹⁾による血中・尿中の候補分子が報告されているが、大規模な一般集団を対象にしたスクリーニングの成績や十分な評価はなく、実用段階には至っていない。

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: 1033-9. **(IVb)**
- 2) Kawada S, Yonemitsu K, Morimoto S, et al. Current state and effectiveness of abdominal ultrasonography in complete medical screening. *J Med Ultrason* (2001) . 2005; 32: 173-9. **(IVb)**
- 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: 521-7. **(IVb)**
- 4) Curry NS. Imaging the small solid renal mass. *Abdom Imaging*. 2002; 27: 629-36. **(IVb)**
- 5) Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, et al. Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology*. 1996; 198: 785-8. **(IVb)**
- 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: 44-7. **(I)**
- 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: 371-5. **(IVb)**
- 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: 457-61. **(IVb)**
- 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: 87-91. **(IVb)**
- 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: 337-42. **(IVb)**
- 11) Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med*. 2005; 24: 1635-40. **(IVb)**
- 12) Divgi CR, Uzzo RG, Gatsonis C, et al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: results from the REDECT trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 187-94. **(IVa)**
- 13) Wang C, Hu J, Lu M, et al. A panel of five serum miRNAs as a potential diagnostic tool for early-stage renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2015; 5: 7610. **(IVb)**
- 14) Gao Y, Zhao H, Lu Y, et al. MicroRNAs as potential diagnostic biomarkers in renal cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2014; 35: 11041-50. **(I)**
- 15) Morrissey JJ, Mellnick VM, Luo J, et al. Evaluation of Urine Aquaporin-1 and Perilipin-2 Concentrations as Biomarkers to Screen for Renal Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2015; 1: 204-12. **(IVa)**
- 16) Kim K, Aronov P, Zakharkin SO, et al. Urine metabolomics analysis for kidney cancer detection and biomarker discovery. *Mol Cell Proteomics*. 2009; 8: 558-70. **(IVb)**

- 17) Ganti S, Weiss RH. Urine metabolomics for kidney cancer detection and biomarker discovery. *Urol Oncol.* 2011; 29: 551-7. **(IVb)**
- 18) Yokomizo A, Takakura M, Kanai Y, et al. Use of quantitative shotgun proteomics to identify fibronectin 1 as a potential plasma biomarker for clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Biomark.* 2011-2012; 10: 175-83. **(IVb)**
- 19) Mustafa A, Gupta S, Hudes GR, et al. Serum amino acid levels as a biomarker for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2011; 186: 1206-12. **(IVb)**

2

診断

CQ1

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C1

CQ2

腎腫瘍の生検はどのような場合に推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ3

腎癌の病期診断に胸部CTや骨シンチグラフィ、PETは推奨されるか？

推奨グレードA, C1, C2, C1

CQ4

腎癌の予後予測因子としてCRPは推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ5

転移進行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C1

総論

近年、画像診断技術の進歩や人間ドック等スクリーニングの機会の増加とともに腎腫瘍の発見頻度が増加している。これらの患者に対してどのような検査を行って腎癌の診断をすべきかという点は、前回までの『腎癌診療ガイドライン』（2007年版，2011年版）では独立したクリニカルクエスションとされていた。しかし，多くの臨床の場において腎機能が正常である限り造影CTが最も精度が高いことは明白であること，また腎機能障害や造影剤過敏症のため造影CTが撮像できないときはMRIを用いて診断することは広く周知されている¹⁾。その一方で，これらの検査でも確定診断に至らないような小径腎腫瘍（本邦においては女性に好発する腎血管筋脂肪腫等）に対しては，積極的に腫瘍生検を行う試みが広まってきている^{2,3)}。この点は，小径腎腫瘍に対する監視療法の適応を拡大しつつある欧米の流れにも沿うものともいえる。また，進行性・転移性癌であっても，治療法選択に病理組織型が反映されることもあり，腫瘍生検が行われる機会が増加している⁴⁾。そのため，今回の『腎癌診療ガイドライン』の改訂にあたっては，腫瘍生検を行うべき患者に焦点を当てて**CQ2**を設定した。

一方，腎癌診断後に病期診断のためにどのように検査を進めるかという点ははまだ議論の多い点である。もちろん肺転移，縦隔リンパ節転移，肝転移，脾転移等に対するCT検査の有用性は論をまたないが，骨転移に対する検査として骨シンチグラフィーが本当に実施されるべきなのか⁵⁾，全身検索に有用とされる新規画像診断である positron emission tomography (PET) /CTを病期診断に用いることが有用なのか⁶⁾という点も考慮される必要があり，**CQ3**として明記した。

診断の一環として，これら患者における予後予測因子を明確にすることは限局性腎癌のみならず遠隔転移を有するような進行腎癌の治療戦略を立てるうえでも重要である（**CQ4**）。古くから本邦では里見らの先駆的業績に基づき，炎症反応を伴う腎癌はrapid growing typeのものが多く予後不良であることが知られていた⁷⁾。一方，欧米ではこれらの点はあまり注目されていなかった。近年多くの臨床経験が積み重ねられ，腎癌診断時のみならず転移診断時，さらに各種全身治療（サイトカイン療法，分子標的治療等）施行時の予後予測因子について明らかになってきた。その中で注目されたものが赤沈，C反応性タンパク（C-reactive protein；CRP）といった炎症反応であるが^{8,9)}，本邦では赤沈の測定がほとんど実施されず，CRPを予後予測因子として頻用している。また，分子標的薬時代の現在においてもCRPの重要性には変わりなく，治療前の予後予測因子のみならず治療後の効果を予測する因子にもなりうると報告されている^{10,11)}。

CQ5では，生命予後予測分類（リスク分類）の臨床的有用性について検討した。これまで分子標的薬の使用にあたってMemorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) のリスク分類¹²⁾が広く用いられてきたが，近年欧米では新たな予後予測分類であるInternational Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) 分類が導入され，予後予測に活用されつつある¹³⁾。本邦においても多施設共同研究の結果からJapanese Metastatic Renal Cancer (JMRC) 分類が報告されている¹⁴⁾。ただし大きな問題点は，いずれの予後予測分類においても予後予測因子として重要とされるCRPが予後不良因子として組み込まれて

いない点である。その原因として、血清CRP検査の標準化がなされておらず、適切なカットオフ値が設定されていないことが挙げられる。今後、キット間の差の有無等を含め、さらなる検討を加えることでCRPを組み込んだ新たな予後予測分類が作成される可能性がある。現時点ではMSKCC分類が治療法選択の中心とされているものの、今後はIMDC分類、JMRC分類のみならず新たなリスク分類が実臨床において治療法選択に活用されていくものと予測される。

参考文献

- 1) Hilton S. Imaging of renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000; 27: 150-9. (VI)
- 2) Volpe A, Finelli A, Gill IS, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol.* 2012; 62: 491-504. (III)
- 3) Osawa T, Hafez KS, Miller DC, et al. Comparison of Percutaneous Renal Mass Biopsy and R.E.N.A.L. Nephrometry Score Nomograms for Determining Benign vs Malignant Disease and Low-risk vs High-risk Renal Tumors. *Urology.* 2016; 96: 87-92. (IVb)
- 4) Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2014; 66: 874-80. (V)
- 5) Seaman E, Goluboff ET, Ross S, et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology.* 1996; 48: 692-5. (IVb)
- 6) Wang HY, Ding HJ, Chen JH, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging.* 2012; 12: 464-74. (I)
- 7) 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—. *日泌会誌.* 1973; 64: 195-216. (IVb)
- 8) Sengupta S, Lohse CM, Chevillat JC, et al. The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Cancer.* 2006; 106: 304-12. (IVb)
- 9) Imura 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: 1004-12. (IVa)
- 10) Yasuda Y, Saito K, Yuasa T, et al. Prognostic impact of pretreatment C-reactive protein for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18: 884-9. (IVa)
- 11) Teishima J, Kobatake K, Kitano H, et al. The impact of change in serum C-reactive protein level on the prediction of effects of molecular targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2016; 117: E67-74. (IVa)
- 12) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 289-96. (IVb)
- 13) Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 141-8. (IVb)
- 14) Shinohara N, Obara W, Tatsugami K, et al. Prognosis of Japanese patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma in the era of molecular-targeted therapy. *Cancer Sci.* 2015; 106: 618-26. (IVb)

CQ

1

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？

透析患者においては通常よりも腎癌発生率が高いことから、スクリーニングによる早期発見、治療により予後の改善が期待できる可能性が高い。若年者、長期透析患者においては腹部超音波検査、CT検査による定期的なスクリーニングが有用と思われるが、現状では高いエビデンスは存在しない。

推奨グレード **C1**

背景・目的

通常の腎癌では、スクリーニングによる早期発見が手術後の予後改善につながる事が指摘されている。ここでは、同様のことが透析患者に発生する腎癌についても当てはまるか否かを検討する。

解説

透析患者では健常人に比べて悪性腫瘍の発生率が高いといわれており、欧米からの報告ではその頻度は約1.4倍^{1,2)}とされている。その中でも腎癌の発生頻度は他の癌種に比べて高く、Stewartらはオセアニアの23,764例の透析患者を検討し、健常人との標準化発生比(standardized incidence ratio; SIR)は5.4(95%CI: 4.3~6.7)と報告している¹⁾。米国の482,510例の透析患者の検討では腎/腎盂癌のSIRを4.03(95%CI: 3.88~4.19)と報告している²⁾。

本邦では、Ishikawaらが透析患者3,155例において腎癌のSIRを検討し、男性で9.7(95%CI: 8.3~11.2)、女性で11.0(95%CI: 8.2~14.4)と報告している³⁾。また透析期間と腎癌の発症率には正の相関関係があり、透析期間5年以内では10万例あたり年間88例であるのに対して、透析期間25年以上では10万例あたり年間625例に達することも報告されている³⁾。欧米に比較して本邦において腎癌の割合が高い理由としては、透析期間が長いこと、腎移植が少ないことが可能性として挙げられている⁴⁾。

透析腎癌の予後については、通常の腎癌と比べてlow stage, low gradeで予後が良好であることが報告されている⁵⁾。しかし、このフランスの報告では透析腎癌患者の平均透析期間は65カ月である。本邦からの報告では、透析腎癌手術患者の平均術前透析期間は120カ月と欧米よりも長い⁶⁾。また、stage毎の予後では透析腎癌と通常の腎癌では差がなく、透析腎癌は決して予後良好とはいえないことも報告されている⁶⁾。またSassaらは、透析期間が10~20年、20年超と長くなるにしたがってhigh stage患者が増え、病理学的にも肉腫様成分、脈管侵襲陽性の患者が増加することも報告している⁷⁾。このように、長期透析患者が多い本邦では欧米よりも悪性度の高い進行腎癌が増えている可能性がある。

しかし、透析患者に対するスクリーニングの有効性を示す無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) はいまだない。Ishikawaらは、本邦の多施設のアンケート調査により663例の偶発癌と62例の症候性癌を比較し、全生存率、癌特異的生存率ともに偶発癌が良好であったことを報告している⁸⁾。Ikezawaらも単施設の偶発癌277例と症候性癌124例を検討し、症候の有無が全生存、癌特異的生存における独立した予後因子であることを報告している⁹⁾。Sarasinらは、超音波検査、CT検査ともに癌死のリスクを半減できる可能性があるが、若年者に限定されると報告している¹⁰⁾。このように、スクリーニングにより偶発癌として発見することが予後を延長させる可能性がある。

ただし、検査方法、頻度についても適正な方法はいまだ確立されていない。Takebayashiらは23例の手術患者において術前に施行したヘリカルCTの検出能を検討した。感度は早期相が遅延相よりも優れていることを報告している(96% vs 83%)¹¹⁾。また、腎移植後の自己腎に対する1年毎の超音波検査あるいはCT検査が腎癌の早期発見に有用であったことも報告されている¹²⁾。今後、前向き試験によって透析患者に対するスクリーニングの意義が検討されることが望まれる。

以上、透析患者に発生する腎癌の頻度は健常人と比べて高く、検診による早期発見が予後の改善につながる可能性がある。特に長期透析患者が多い本邦ではその有用性は高い可能性がある。しかしながら、すべて後ろ向き研究の結果であり、高いエビデンスで証明されているものではない。また検査法、頻度について、よりエビデンスレベルの高い所見を導く研究の実施が望まれる。

参考文献

- 1) Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 3225-31. **(IVa)**
- 2) Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65: 763-72. **(IVa)**
- 3) Ishikawa I. Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan: questionnaire study in 2002. *Nephron Clin Pract*. 2004; 97: c11-6. **(IVb)**
- 4) 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: 1749-53. **(IVb)**
- 5) Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, et al; Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol*. 2011; 60: 366-73. **(IVb)**
- 6) Hashimoto Y, Takagi T, Kondo T, et al. Comparison of prognosis between patients with renal cell carcinoma on hemodialysis and those with renal cell carcinoma in the general population. *Int J Clin Oncol*. 2015; 20: 1035-41. **(IVb)**
- 7) Sassa N, Hattori R, Tsuzuki T, et al. Renal cell carcinomas in haemodialysis patients: does haemodialysis duration influence pathological cell types and prognosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1677-82. **(IVb)**
- 8) 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: 468-73. **(IVb)**
- 9) Ikezawa E, Kondo T, Hashimoto Y, et al. Clinical symptoms predict poor overall survival in

-
- chronic-dialysis patients with renal cell carcinoma associated with end-stage renal disease. *Jpn J Clin Oncol.* 2014; 44: 1096-100. **(IVb)**
- 10) Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, et al. Screening for acquired cystic kidney disease: a decision analytic perspective. *Kidney Int.* 1995; 48: 207-19. **(IVa)**
 - 11) Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, et al. Renal cell carcinoma in acquired cystic kidney disease: volume growth rate determined by helical computed tomography. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 759-66. **(V)**
 - 12) Kato T, Kakuta Y, Abe T, et al. The benefits of cancer screening in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Cancer Med.* 2016; 5: 153-8. **(IVb)**

腎腫瘍の生検はどのような場合に推奨されるか？

画像所見を基にして、①監視療法の候補患者、②アブレーション治療の候補患者、③良性腫瘍を疑う患者（CTにて高濃度で均一に造影される腫瘍）、④悪性リンパ腫・膿瘍・転移性腫瘍を疑う患者、⑤術前補助療法の対象者や腎摘除術の非対象者で、組織型の確定診断が必要な患者に対して推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

多くの固形癌に対しての生検は治療方針の決定におけるファーストステップの1つであるが、腎腫瘍は画像所見を中心に手術の適応を判断することが多い数少ない固形癌である。腎腫瘍に対する生検は偽陰性、出血等の合併症、播種等への懸念から、歴史的に日常診療に組み込まれてこなかったが、最近では安全性と正診率の向上から急速に普及してきている。この背景となっている最も大きな要因は、腹部精査および検診時の超音波検査、CT検査等で偶発的に発見される小径腎腫瘍の増加であると考えられている。

解説

1 手技・安全性・正診率に関して

術前に針吸引またはコア生検を施行した腎腫瘍351例の検討では、両方の生検方法を施行した290例における正診率の高さで、コア生検が推奨されると報告している¹⁾。13年間にわたる単一施設における529例での検討では85%の患者で有害事象がみられたが、そのほとんどはGrade 1の腎周囲血腫であり²⁾、28カ月の観察期間中央値において腫瘍播種は1例も認めなかったと報告されている³⁾。小径腎腫瘍(< 4 cm)に対するメタアナリシスでは、腎生検は安全性が高い診断ツールであると結論付けられている⁴⁾。現時点での推奨は次の3項目である。①18G以上の針を用いた超音波またはCTガイド下での生検、②断片化のない連続性を保った10mm以上の長さのある組織を少なくとも2本以上採取、③中心部壊死組織を避けるための末梢域での採取⁵⁻⁸⁾。

最近の報告では偽陰性率は1%まで低下しており、悪性と良性の鑑別の正診率は94%、感度は83~92%、特異度は83~100%である^{4, 9-12)}。小径腎腫瘍に対する経皮腎生検における分析疫学的研究/後ろ向き研究では、診断確定患者278例(80.6%)、診断不能患者67例(19.4%)、診断確定患者のうち221例(79.4%)が悪性で、そのうち94.1%が腎癌であった。組織型や組織学的異型度(核異型度)が診断できたのは、それぞれ88%、63.5%であった⁵⁾。

57論文5,228例を対象とした小径腎腫瘍(< 4 cm)に対するメタアナリシスでは、腎生検

の正診率は92%、コア生検の感度は99.1%、特異度は99.7%、針吸引の感度は93.2%、特異度は89.8%であり、多変量解析では腫瘍径が大きい腫瘍(1 cm刻みでの解析)と外方突出型腫瘍で正診率が高いと報告されている⁴⁾。生検検体と手術検体における一致度でみると、組織型分類では0.68と高いのに対して核異型度では0.34と低い⁴⁾。核異型度に関しては、low gradeでは>90%の一致率だがhigh gradeでは57%と低下しており³⁾、その背景として腎腫瘍における核異型度や遺伝子発現の不均一性等の関与が想定されている¹³⁾。

2 適応について

腎生検の適応として、American Urological Association (AUA)のガイドラインではリンパ腫、膿瘍、転移を疑った場合が挙げられている¹⁴⁾。European Association of Urology (EAU)のガイドラインでは、①画像で良悪性の判定が困難な腫瘍に対しての不要な手術を避ける、②監視療法の対象となるような小径腎腫瘍の選択、③アブレーション治療前の組織診断、④転移性腎癌に対しての治療方針の立案、の4項目が推奨されている^{12,15)}。

生検の適応になる良悪性の判定が困難な腫瘍の具体像について、American College of Radiology (ACR)のガイドラインに、CTにより高濃度で均一に造影される腫瘍が挙げられている¹⁶⁾。この場合、MRIのT2強調像で低信号であれば特に良性の可能性が高くなる。CTで高濃度(>45HU)かつMRIのT2強調像で低信号という所見は筋成分に相当しており、脂肪に乏しく筋成分豊富な血管筋脂肪腫(fat-poor AML)を示唆する^{17,18)}。しかも、均一に造影されるのであればほとんどが筋成分で占められることを意味しており、このような所見を呈する腎癌は非常に頻度が低いことより、生検を行う意義が高くなる¹⁷⁾。

オンコサイトーマを疑った場合には嫌色素性腎細胞癌との鑑別が必要であり、生検でオンコサイトーマと診断されても慎重なフォローアップが必要になる^{19,20)}。

嚢胞性腎腫瘍では、嚢胞液内に上皮細胞が含まれていない可能性が高く²¹⁾、Bosniak 4 cystのような固形状の腫瘍の場合は生検を考慮することもありえると考えられるが、基本的には嚢胞性腎腫瘍に対しての生検は推奨されるべきではない^{5,10)}。

初回生検の結果、監視療法を選択した小径腎腫瘍患者に対して再度の生検が考慮される場合として、腫瘍径が予想以上の速さで増大する患者や監視療法に不安を訴える患者が対象となる。

術前分子標的薬の投与前の組織診断としての報告があるが²²⁾、これは腎癌の組織診断を得る必要性からの生検であり、治療方針の変更には影響を与えておらず、臨床の現場でどのように利用するかは、今後ゲノム的なアプローチを含めた検索が課題となると考えられている^{13,23)}。

以上、腎腫瘍に対する生検は、「高い安全性」と「悪性診断と組織分類の良好な成績」を認める一方、「核異型度分類(特にhigh grade)の低信頼性」「内包型腫瘍での低正診率」と「腫瘍径が小さくなるにつれての低正診率」を加味すべきである。現時点では、画像所見を基にした生検対象の候補者としては、上述の4項目が挙げられる。これらの患者に対して、例えば抗凝固薬や抗血栓薬を内服している患者では、これらの薬剤を中止することの副作用や腎周

囲血腫、部位別の低正診率等を加味したうえで生検の適応を決定すべきである。しかし、生検で腎細胞癌の病理診断が得られたとしても治療戦略に違いが生じないような患者（例えば高齢者で手術療法や薬物療法を希望しない患者、画像上小径で典型的な腎血管筋脂肪腫の患者、全身状態が極めて不良で期待できる予後も非常に短い患者等）では、生検をする必要は必ずしもないと考えられる。また、採取する側の技術的な熟練度に加えて画像所見に基づく生検部位の決定や組織診断には放射線科医や病理診断医の協力が不可欠であり、チームとして経験を積みながら生検の適応を決めていくべきである。

参考文献

- 1) Parks GE, Perkins LA, Zagoria RJ, et al. Benefits of a combined approach to sampling of renal neoplasms as demonstrated in a series of 351 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 827-35. (IVb)
- 2) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240: 205-13. (IVb)
- 3) Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol.* 2015; 68: 1007-13. (III)
- 4) Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016; 69: 660-73. (I)
- 5) Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol.* 2011; 60: 578-84. (III)
- 6) Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol.* 2007; 178: 379-86. (IVb)
- 7) Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol.* 2004; 171: 1802-5. (IVb)
- 8) Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol.* 2005; 174: 44-6. (IVb)
- 9) Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, et al. Renal mass biopsy—a renaissance? *J Urol.* 2008; 179: 20-7. (IVb)
- 10) Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol.* 2008; 180: 2333-7. (III)
- 11) Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol.* 2008; 180: 1257-61. (V)
- 12) Volpe A, Finelli A, Gill IS, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol.* 2012; 62: 491-504. (III)
- 13) Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012; 366: 883-92. (IVb)
- 14) Campbell SC, Novick AC, Belldegrum A, et al; Practice Guidelines Committee of the American Urological Association. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009; 182: 1271-9.
- 15) Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015; 67: 913-24.
- 16) Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol.* 2010; 7: 754-73. (IVb)
- 17) Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y, et al. Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat. *Radiology.* 1997; 205: 497-502. (IVb)

-
- 18) Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, et al. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging*. 2014; 39: 588-604. **(IVb)**
 - 19) Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. 2014.
 - 20) Ginzburg S, Uzzo R, Al-Saleem T, et al. Coexisting hybrid malignancy in a solitary sporadic solid benign renal mass: implications for treating patients following renal biopsy. *J Urol*. 2014; 191: 296-300. **(IVb)**
 - 21) Li G, Forest F, Feng G, et al. Fine needle aspiration biopsy of complex renal cystic tumors in the era of modern imaging modalities: where shall we go? *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2014; 36: 231-4. **(IVb)**
 - 22) Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2014; 66: 874-80. **(V)**
 - 23) Sankin A, Hakimi AA, Mikkilineni N, et al. The impact of genetic heterogeneity on biomarker development in kidney cancer assessed by multiregional sampling. *Cancer Med*. 2014; 3: 1485-92. **(V)**

CQ
3

腎癌の病期診断に胸部CTや骨シンチグラフィ、PETは推奨されるか？

腎癌の病期診断に胸部CTは必要である。

推奨グレード **A**

骨転移を疑う所見がある場合は、骨シンチグラフィを施行することを考慮してもよい。

推奨グレード **C1**

骨転移を疑う所見がない場合は、骨シンチグラフィを施行することは推奨されない。

推奨グレード **C2**

PETは、遠隔転移の検索、さらにフォローアップにおける再発の診断にその有用性が報告されている。しかしルーチン検査としての意義についてはいまだ明らかではない。

推奨グレード **C1**

背景・目的

腎癌の病期診断において腹部CTは必須と考えられるが、ここでは転移巣検査のための胸部CT、骨シンチグラフィ、PETの意義についてエビデンスに基づいて検証する。

解説

1 胸部CT

腎癌の遠隔転移臓器としては、肺が最も高頻度であることが知られている。肺転移の診断において、CTは単純写真に比較して診断感度が優れており、腎癌の術前病期診断における肺転移の評価は胸部CTにより行われるべきである¹⁾。しかし、120例の腎癌患者を対象とした後ろ向き研究では、T1の腫瘍に関しては胸部X線で十分であり、胸部CTの適応は胸部X線で単発腫瘍が発見された場合、呼吸器症状がある場合、進行癌の場合等が挙げられている²⁾。4 cm以下のT1a症例では4~7cmのT1b症例と比べ予後がかなり良好であることも知られており³⁾、T1a症例では胸部X線のみでも許容されると考えてもよい。

2 骨シンチグラフィ

StaudenherzらはCT、MRI、臨床症状等により骨転移が疑われる腎癌患者36例の検討で、骨シンチグラフィは閾値の設定により感度が大きくばらつき、典型的パターンは見出せない

かったと報告している⁴⁾。Seamanらは、骨転移を有する患者では骨痛あるいはALP上昇を認めることがほとんどであることから、ALP正常で骨痛のない患者では骨シンチグラフィーは省略可能であるとしている⁵⁾。その後、Kogaらは骨シンチグラフィーでの腎癌骨転移の診断能は、感度94%(32/34例)、特異度86%(147/171例)で、骨転移のスクリーニング検査としては有用であるが特異度が低いことを報告した⁶⁾。しかし、Uchidaらは腎癌21例を含む227例の骨転移患者でFDG PETと骨シンチグラフィーを比較し、骨シンチグラフィーでは溶骨性転移における病変検出数(19病変)がFDG PET(41病変)よりも有意に低かったと報告している⁷⁾。腎癌の骨転移のほとんどが溶骨性転移であることを鑑みると、骨シンチグラフィーの感度も高いとはいえないと考えられる。

したがって、骨シンチグラフィーは腎癌の病期診断のルーチン検査として施行することは推奨されず、原発巣の進展度が高く転移の可能性が高い患者あるいは骨痛や血液学的異常を伴う等、骨転移を強く疑う患者に施行するのが妥当である⁸⁻¹⁰⁾。

3 PET

近年、PETの普及に伴いその有用性に関する報告も多数認められる¹¹⁾。Safaeiらは手術で腎癌と確定診断された患者を対象に術後にFDG PETを用いてre-stagingを試み、その有用性を検討している¹²⁾。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84%と高い正診率であったと報告している。Wangらはメタアナリシスを行い、FDG PET単独の転移巣の診断能は感度79%、特異度90%であったのに対してCTと組み合わせてFDG PET/CTとすることで感度91%、特異度88%と感度が上昇するが、有意な上昇ではないとしている¹³⁾。またParkらは、FDG PET/CTの転移巣検出能について感度89.5%、特異度83.3%、正診率85.7%であり、従来の検査法と比べてほぼ同等で優越性はなかったとしている¹⁴⁾。しかし、一度の検査で全身検索ができること、造影剤による腎機能障害、アレルギーの問題が回避できるメリットはあるとされている¹⁵⁾。

このように、FDG PETはCTと組み合わせても当初期待されたほどの正診率の改善がないことから、従来の検査によって診断が困難な場合に行うことが推奨されている。今後FDGに替わる他のトレーサーにより正診率が上昇することが期待される。

以上、腎癌の術前病期診断においては、他臓器転移の検索が重要である。胸部については正診率の高さから胸部CTを行うことが推奨されるが、低リスクの患者については胸部X線を推奨する意見もある。骨転移については症状がない状態でのスクリーニングは陰性となる可能性が高く、推奨されない。PET/CTについても従来の検査法と比べて正診率が上昇するとの報告は少なく、現時点では期待されたほどの効果は報告されておらず、従来の画像検査を行っても転移か否か不明瞭な場合に、補助的な検査として施行するのが好ましいと考えられる。

- 1) Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004; 22: 307-15. (VI)
- 2) Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 1993; 150: 1112-4. (IVb)
- 3) Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E, et al. Preoperative prognostic nomogram (probability table) for renal cell carcinoma based on TNM classification. *J Urol.* 2009; 181: 480-5. (IVb)
- 4) 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: 153-5. (IVb)
- 5) Seaman E, Goluboff ET, Ross S, et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology.* 1996; 48: 692-5. (IVb)
- 6) Koga S, Tsuda S, Nishikido M, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166: 2126-8. (IVb)
- 7) Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, et al. (18)F-FDG PET/CT for Diagnosis of Osteosclerotic and Osteolytic Vertebral Metastatic Lesions: Comparison with Bone Scintigraphy. *Asian spine J.* 2013; 7: 96-103. (IVb)
- 8) Rosen PR, Murphy KG. Bone scintigraphy in the initial staging of patients with renal-cell carcinoma: concise communication. *J Nucl Med.* 1984; 25: 289-91. (IVb)
- 9) Campbell RJ, Broaddus SB, Leadbetter GW Jr. Staging of renal cell carcinoma: cost-effectiveness of routine preoperative bone scans. *Urology.* 1985; 25: 326-9. (IVb)
- 10) Levine E. Renal cell carcinoma: clinical aspects, imaging diagnosis, and staging. *Semin Roentgenol.* 1995; 30: 128-48. (IVb)
- 11) Powles T, Murray I, Brock C, et al. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol.* 2007; 51: 1511-20. (IVb)
- 12) 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: 56-62. (IVb)
- 13) Wang HY, Ding HJ, Chen JH, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging.* 2012; 12: 464-74. (I)
- 14) Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009; 103: 615-9. (IVb)
- 15) Sacco E, Pinto F, Totaro A, et al. Imaging of renal cell carcinoma: state of the art and recent advances. *Urol Int.* 2011; 86: 125-39. (IVb)

CQ

4

腎癌の予後予測因子として CRPは推奨されるか？

腎癌の予後および病勢を評価する因子としてC反応性タンパク (CRP) は重要であり、腎癌の治療においてCRPの測定が推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

本邦においては、全身性の炎症反応マーカーである赤沈、CRP等が腎癌の重要な予後予測因子となることが以前より指摘されていた¹⁾。前向き研究や均質なRCTはほとんど行われていないが、本邦および欧米からの多数の研究によりこれら炎症反応マーカーの予後予測因子としての有用性が示されている。しかし、赤沈については近年本邦の多くの施設で測定される機会が減少しており、その実臨床での有用性は低くなっている。

解説

代表的な炎症反応マーカーであるCRPが腎癌の重要な予後予測因子となることが多数報告されている。腎摘除術後の予後予測因子として術前CRPが有用であり、高値例の予後が有意に不良であることが示されている²⁻⁶⁾。中でもKarakiewiczら⁵⁾とIimuraら⁶⁾は、術後の癌特異的生存に対する予後予測能を向上させるという点からCRPの予後予測因子としての重要性を示している。また、Iimuraら⁶⁾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とTNM分類を組み合わせると癌特異的生存に関する予後予測モデルを作成している。一方、転移を有する腎癌においてもCRPが重要な予後予測因子であることが、サイトカイン療法時代の1,463例の有転移例を対象としたNaitoらの報告等から明らかとなっている⁷⁾。分子標的治療でもCRPが重要な予後予測因子となることが報告されている^{8,9)}。さらに、Naitoらの556例の転移巣切除術施行例での検討から、CRPは転移巣切除後の予後予測因子となることも示されている¹⁰⁾。進行腎癌例においても、CRPを組み込んだ予後予測モデルが提示されている¹¹⁾。

さらに、CRPは治療介入前の予後予測因子となるのみならず、治療介入後の値の推移がその後の生存と関連し、病勢を反映するマーカーとなることが明らかとなっている。Tatokoroらは、40例の転移性腎癌患者の腎摘除術前後のCRP値の変化を検討した結果、術後にCRP値が正常化しなかった患者の予後は有意に不良であったと報告している¹²⁾。また、Itoら¹³⁾は根治的腎摘除術を施行された263例の限局性腎癌で、術後のCRP値の0.3mg/dL未満への低下の有無が予後予測因子となることを報告し、術後のCRP値低下の重要性を示している。Saitoら¹⁴⁾は、進行腎癌患者で集学的治療中のCRP値の推移が全生存に対する予後

予測因子となり、治療によるCRP値の低下を認めた方が低下を認めない場合と比較してより長期の生存と関連することを報告している。Teishimaらは、190例の分子標的治療施行例で同様の結果を示し、分子標的治療施行例においてもCRP値の推移の重要性を報告している¹⁵⁾。

様々な癌種において、全身性の炎症反応所見を示す例の予後が不良であることが報告されている。腎癌においても同様であるが、特に本邦においては1970年代から炎症反応マーカーの予後評価における重要性が指摘されていた。中でも、代表的な炎症反応マーカーであり汎用性が高いCRPにおいては、多数例での検討で手術や全身薬物療法等の各治療セッティングにおいて有用な予後予測因子となることが示されている。一方、特に欧米において、炎症反応因子として血中の好中球/リンパ球比が腎癌の予後予測因子となることが報告されている¹⁶⁾。これは欧米では癌の日常診療においてCRPが測定されていないためであると思われる。CRPとの対比も今後の検討課題と思われる。

CRPは、腎癌において治療開始時の予後予測因子となるのみならず治療によるCRP値の推移が生存と関連し、治療の評価にも有用なマーカーとなることが示唆されており、その有用性が高いと考えられる。

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—. 日泌会誌. 1973; 64: 195-216. (Ⅳb)
- 2) Lamb GW, McMillan DC, Ramsey S, et al. The relationship between the preoperative systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal clear cell cancer. *Br J Cancer*. 2006; 94: 781-4. (Ⅳa)
- 3) 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: 418-22. (Ⅳb)
- 4) 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: 1365-70. (Ⅳa)
- 5) Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer*. 2007; 110: 1241-7. (Ⅳa)
- 6) 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: 1004-12. (Ⅳa)
- 7) 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: 317-25. (Ⅳa)
- 8) Yasuda Y, Saito K, Yuasa T, et al. Prognostic impact of pretreatment C-reactive protein for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Clin Oncol*. 2013; 18: 884-9. (Ⅳa)
- 9) Fujita T, Iwamura M, Ishii D, et al. C-reactive protein as a prognostic marker for advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Int J Urol*. 2012; 19: 908-13. (Ⅳa)
- 10) Naito S, Kinoshita H, Kondo T, et al. Prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma with removed metastases: a multicenter study of 556 patients. *Urology*. 2013; 82: 846-51. (Ⅳa)
- 11) Atzpodien J, Royston P, Wandert T, et al; DGCIN—German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer*. 2003; 88: 348-53. (Ⅳa)

-
- 12) 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: 515-9. **(IVa)**
 - 13) Ito K, Yoshii H, Sato A, et al. Impact of postoperative C-reactive protein level on recurrence and prognosis in patients with N0M0 clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2011; 186: 430-5. **(IVa)**
 - 14) Saito K, Tatokoro M, Fujii Y, et al. Impact of C-reactive protein kinetics on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009; 55: 1145-53. **(IVa)**
 - 15) Teishima J, Kobatake K, Kitano H, et al. The impact of change in serum C-reactive protein level on the prediction of effects of molecular targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2016; 117: E67-74. **(IVa)**
 - 16) Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2012; 48: 202-8. **(IVa)**

CQ 5

転移進行腎癌の 予後予測因子による 治療法選択は推奨されるか？

MSKCC分類等の生命予後予測分類は、治療法選択の際の指標の1つとして推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

分子標的薬が普及する以前，Motzerらは転移性腎癌の治療成績を後ろ向きに解析して統計学的に独立して生命予後と関連する因子を同定し，それらの因子の組み合わせによる生命予後予測分類を提唱した（MSKCC分類）¹⁾。MSKCC分類は分子標的薬時代においても生命予後と関連していることが多数例での検証で示されている²⁾。また，Hengらは同様の手法を用いてvascular endothelial growth factor (VEGF) 標的治療薬による治療を施行した転移性腎癌患者の成績を解析して生命予後と関連する因子を同定し，IMDC分類を提唱した。IMDC分類も分子標的薬時代の予後予測分類として広く使用されている^{2, 3)}。日本人を対象にして開発された分類としては，Shinoharaらが作成したJMRC分類がある^{4, 5)}。これらの予後予測分類を表1に示す。

解説

1 生命予後予測分類と治療法選択

転移性腎癌に対する予後予測分類は分子標的薬開発時に臨床試験の患者適格基準に利用され，ソラフェニブの第Ⅲ相臨床試験ではfavorable risk, intermediate risk患者のみが，テムシロリムスの第Ⅲ相臨床試験ではpoor riskに準ずる患者のみが適格患者とされた^{6, 7)}。ま

表1 転移性腎癌の予後予測分類

	予後予測分類	初診時から 治療開始まで 1年未満	Karnofsky performance status < 80%	貧血	補正 カルシウム値 上昇	LDH 正常上限 1.5倍超	好中球数 増加	血小板数 増加	肝，骨， もしくは 多発転移
MSKCC 分類	0項目：favorable risk 1, 2項目：intermediate risk 3項目以上：poor risk	○	○	○	○	○			
IMDC 分類	0項目：favorable risk 1, 2項目：intermediate risk 3項目以上：poor risk	○	○	○	○		○	○	
JMRC 分類	0, 1項目：favorable risk 2項目：intermediate risk 3項目以上：poor risk	○		○		○			○

た、スニチニブの第Ⅲ相臨床試験も大部分はfavorable risk, intermediate risk患者であったため⁸⁾, 2013年までのEAUガイドラインではソラフェニブ, スニチニブ, パゾパニブがfavorable risk, intermediate risk患者への, テムシロリムスがpoor risk患者への一次治療薬として推奨されていた⁹⁾。ただし, 一次治療においては分子標的薬同士で比較したRCTで生存期間延長を示したものはなく, 分子標的薬の選択に生命予後予測分類を使用する根拠は薄い。RCTの少数サブグループ解析や後ろ向き調査ではpoor risk患者に対しての一次治療としてスニチニブやパゾパニブの有効性を示す報告もあり^{8,10,11)}, 2015年のEAUガイドラインではpoor risk患者に対してもスニチニブ, パゾパニブは推奨されている(表2)¹²⁾。一方, 二次治療以降についてはニボルマブとエベロリムスの比較第Ⅲ相臨床試験のサブグループ解析で, poor risk患者においてニボルマブの生命予後がエベロリムスよりも延長していたことが示されているが¹³⁾, 今後大規模なRCTでの検証が望まれる。

2 薬物療法の効果予測因子

後ろ向き調査において, VEGF 標的治療薬の無増悪生存期間短縮と関連があった因子は, 生命予後予測分類不良^{3,14,15)}, Fuhrman grade 3/4¹⁴⁾, サイトカイン前治療¹⁴⁾, 転移巣が横隔膜以下に存在¹⁵⁾, 総腫瘍径>13cm¹⁵⁾, 低ナトリウム血症¹⁶⁾, programmed death ligand 1 (PD-L1) 高発現¹⁷⁾, VEGF receptor 2 (VEGFR2) 高発現¹⁸⁾, 血清 VEGFR 高値と血清 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) 高値の組み合わせ¹⁹⁾, VEGF の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP)²⁰⁾, 血清 CRP 高値^{16,21)}, 投与後の高血圧とアンジオテンシン系降圧薬の使用²²⁾, 早期腫瘍評価での10%以上の縮小なし²³⁾, 静脈血栓²³⁾, 多発骨転移²³⁾, LDH 上昇²³⁾, 症状あり²³⁾, 複数転移²³⁾, インターロイキン-6高値²⁴⁾, CST6 プロモーター領域の高メチル化²⁵⁾, LAD1 プロモーター領域の高メチル化²⁵⁾, 投与後の手足症候群²⁶⁾, 投与後の甲状腺機能低下症²⁷⁾等が報告されている。

Mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬は, *MTOR*, *TSC1*, *TSC2* のいずれかに遺伝子変異²⁸⁾, Fuhrman grade 1/2²⁹⁾, LDH 上昇²⁹⁾, *PIK3CA* 遺伝子変異²⁹⁾を有する患者で効果が高いことが後ろ向き調査にて報告されている。

表2 予後予測分類による転移性腎癌に対する治療法選択 (2015年EAUガイドライン)

種類	MSKCC 分類	一次治療	レベル	二次治療	レベル	三次治療	レベル	以降	レベル
淡明細胞癌	favorable, intermediate and poor	スニチニブ パゾパニブ	1b	全生存を基準		VEGF 治療後		分子標的薬全般	4
			1b	ニボルマブ 無増悪生存を基準	2a	ニボルマブ エベロリムス	2a 2a		
淡明細胞癌	poor	テムシロリムス	1b	分子標的薬全般	4	VEGF 治療および mTOR 治療後	1b		
						ソラフェニブ エベロリムス	4 4		
淡明細胞癌	すべて	スニチニブ	2a	分子標的薬全般	4				
非淡明細胞癌	すべて	エベロリムス	2b						
		テムシロリムス	2b						

(EAU guidelines on renal cell carcinoma.)

ニボルマブとエベロリムスの二次治療以降を対象とした比較第Ⅲ相臨床試験のサブグループ解析では、poor risk患者や男性でニボルマブの生命予後がエベロリムスよりも延長していた一方、75歳以上ではニボルマブとエベロリムスで統計学的な生命予後の差を認めなかった¹³⁾。

以上、分子標的薬間の薬剤選択のためのバイオマーカーについては多くの報告があるものの、エビデンスレベルが高い研究はない。ニボルマブは、その薬理機序からPD-L1発現がバイオマーカーとなることが期待されたが、第Ⅲ相臨床試験時に同時に行われた解析でバイオマーカーとなる可能性が低いことが示された¹³⁾。最近の臨床試験はバイオマーカーの探索も同時に行われている場合が多く、臨床応用可能なバイオマーカーの開発が期待される。

参考文献

- 1) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 289-96. **(Ⅳb)**
- 2) Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 141-8. **(Ⅳb)**
- 3) Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5794-9. **(Ⅳb)**
- 4) Shinohara N, Nonomura K, Abe T, et al. A new prognostic classification for overall survival in Asian patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2012; 103: 1695-700. **(Ⅳb)**
- 5) Shinohara N, Obara W, Tatsugami K, et al. Prognosis of Japanese patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma in the era of molecular-targeted therapy. *Cancer Sci.* 2015; 106: 618-26. **(Ⅳb)**
- 6) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3312-8. **(Ⅱ)**
- 7) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2271-81. **(Ⅱ)**
- 8) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 115-24. **(Ⅱ)**
- 9) Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 722-31. **(Ⅱ)**
- 10) Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2015; 113: 12-9. **(Ⅳb)**
- 11) Kim JH, Park I, Lee JL. Pazopanib versus sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; 78: 325-32. **(Ⅳb)**
- 12) Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>: accessed on December 19, 2016
- 13) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1803-13. **(Ⅱ)**
- 14) Procopio G, Verzoni E, Iacovelli R, et al. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *Br J Cancer.* 2012; 107: 1227-32. **(Ⅳb)**
- 15) Basappa NS, Elson P, Golshayan AR, et al. The impact of tumor burden characteristics in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer.* 2011; 117: 1183-9. **(Ⅳb)**
- 16) Kawashima A, Tsujimura A, Takayama H, et al; Osaka Renal Cell Carcinoma Clinical Study

-
- Collaboration. Impact of hyponatremia on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with molecular targeted therapy. *Int J Urol.* 2012; 19: 1050-7. **(IVb)**
- 17) Choueiri TK, Figueroa DJ, Fay AP, et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 1071-7. **(IVb)**
 - 18) You D, Song SH, Cho YM, et al. Predictive role of tissue-based molecular markers in patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2015; 33: 111-8. **(IVb)**
 - 19) Porta C, Paglino C, De Amici M, et al. Predictive value of baseline serum vascular endothelial growth factor and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in advanced kidney cancer patients receiving sunitinib. *Kidney Int.* 2010; 77: 809-15. **(IVb)**
 - 20) Kim JJ, Vaziri SA, Rini BI, et al. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphisms with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Cancer.* 2012; 118: 1946-54. **(IVb)**
 - 21) Beuselink B, Vano YA, Oudard S, et al. Prognostic impact of baseline serum C-reactive protein in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with sunitinib. *BJU Int.* 2014; 114: 81-9. **(IVb)**
 - 22) Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, et al. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1128-33. **(IVb)**
 - 23) Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Eur Urol.* 2011; 60: 1273-9. **(IVb)**
 - 24) Tran HT, Liu Y, Zurita AJ, et al. Prognostic or predictive plasma cytokines and angiogenic factors for patients treated with pazopanib for metastatic renal-cell cancer: a retrospective analysis of phase 2 and phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 827-37. **(IVb)**
 - 25) Peters I, Dubrowskaja N, Abbas M, et al. DNA methylation biomarkers predict progression-free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with antiangiogenic therapies. *PLoS One.* 2014; 9: e91440. **(IVb)**
 - 26) Nakano K, Komatsu K, Kubo T, et al. Hand-foot skin reaction is associated with the clinical outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43: 1023-9. **(IVb)**
 - 27) Bozkurt O, Karaca H, Hacibekiroglu I, et al. Is sunitinib-induced hypothyroidism a predictive clinical marker for better response in metastatic renal cell carcinoma patients? *J Chemother.* 2016; 28: 230-4. **(IVb)**
 - 28) Kwiatkowski DJ, Choueiri TK, Fay AP, et al. Mutations in TSC1, TSC2, and MTOR Are Associated with Response to Rapalogs in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016; 22: 2445-52. **(IVb)**
 - 29) Bodnar L, Stec R, Cierniak S, et al. Clinical usefulness of PI3K/Akt/mTOR genotyping in companion with other clinical variables in metastatic renal cell carcinoma patients treated with everolimus in the second and subsequent lines. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1385-9. **(IVb)**

外科療法・局所療法

CQ1

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, C1

CQ2

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A

CQ3

腹腔鏡手術で腎部分切除困難な腫瘍に対するロボット支援
腎部分切除術は推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ4

転移性腎癌症例において腎摘除術は推奨されるか？

推奨グレードC2, C1

CQ5

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, B

CQ6

腎癌に対する腎摘除術において患側の副腎温存は推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ7

下大静脈腫瘍塞栓を有する腎癌患者に対する
腫瘍塞栓摘除術は推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ8

転移巣に対する外科療法は推奨されるか？

推奨グレードB

CQ9

小径腎腫瘍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

CQ10

腎癌転移巣に対する放射線療法は推奨されるか？

推奨グレードB, B

腎癌の外科療法・局所療法としては、原発巣に対する治療、転移巣に対する治療がある。原発巣に対する治療としては、腎摘除術と腎機能温存手術（腎部分切除術）があり、低侵襲治療として経皮的凍結療法（cryoablation）やラジオ波焼灼術（radiofrequency ablation：RFA）がある。一方、転移巣に対する局所療法としては手術療法、放射線療法等がある。

1 原発巣に対する外科療法・局所療法

腎癌に対しては根治的腎摘除術が標準術式として位置付けられてきたが、近年画像診断技術の向上等により小径腎腫瘍が多く発見されるようになり、腎部分切除術が施行されることが多くなってきた。腎部分切除術は開放手術あるいは腹腔鏡手術で行われてきたが、最近ではロボット支援腎部分切除術も施行されるようになり、2016年4月に保険収載された。一方、腎摘除術も多くの患者に腹腔鏡手術が選択されているが、腫瘍径が大きい場合、静脈内腫瘍進展例、リンパ節転移例等では開放手術が選択される。また、小径腎腫瘍に対して低侵襲治療としてRFAや凍結療法が施行されてきたが、2011年に凍結療法が保険収載された。合併症を有する場合やvon Hippel-Lindau (VHL) 病等の遺伝性疾患における多発性・再発性腎癌等に実施されている。

1. 腎部分切除術 (CQ2, 3)

小径腎腫瘍に対する腎摘除術と腎部分切除術後の治療成績を比較すると、制癌性は両術式とも同等であるが^{1, 2)}、腎摘除術を施行した場合、腎機能障害による合併症等により腎部分切除術に比し全生存率が低下することが明らかになってきた^{3, 4)}。European Association of Urology (EAU), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 等のガイドラインでは、4 cm以下のT1a腫瘍にはできる限り腎部分切除術を選択し、4～7cmのT1b腫瘍に対しても可能であれば腎部分切除術を実施するよう推奨している。

腎部分切除の術式としては、開放手術、腹腔鏡手術、ロボット支援手術が選択できる。腎部分切除術の術式選択には、難易度を表すR.E.N.A.L. Nephrometry Score⁵⁾やPADUA classification⁶⁾を参考にすることができる。難易度の高い場合は開放手術、難易度の低い場合は腹腔鏡手術が選択できるが、腎機能は温阻血時間によって左右されるため、温阻血時間はできるだけ短くする必要がある。難易度が高く温阻血時間が長くなることが予想される場合は、腎冷却により腎機能障害を軽減することができる。その場合は開放手術が選択されることが多い。腹腔鏡手術は難易度の高い手術であり手術手技の習得が必要であるため、習熟度によって適応は変わる。一方、ロボット支援手術は通常腹腔鏡手術に比して温阻血時間を短縮できるため^{7, 8)}、保険収載によって今後ますます普及することが予想される。腹腔鏡手術の適応となる患者だけでなく開放手術が必要とされる患者にもロボット支援手術が選択可能となりえるが、手術手技の習得が必須である。なお、腹腔鏡手術、ロボット支援手術のアプローチとしては経腹膜到達法、後腹膜到達法があり、腫瘍の位置や腹部手術の既往等に基づいて選択する。開放手術では通常後腹膜到達法が選択される。

2. 根治的腎摘除術 (CQ1, 4, 5, 6, 7)

T1a/T1b症例でも、腎部分切除術が困難な場合には腎摘除術の適応となる。このような患者では多くの場合腹腔鏡手術が選択され、現在では標準術式となっている。開放手術に比べて制癌性は同等で、低侵襲で術後の回復が早いとされている^{1,9)}。到達法としては後腹膜到達法、経腹膜到達法があるが、腫瘍の部位、大きさ、腹部手術の既往等に基づいて選択する。腫瘍が大きい場合は後腹膜到達法では部位によって腫瘍を圧迫する可能性があり、経腹膜到達法を選択することが多い。一方、経腹膜到達法では腹腔内臓器損傷の危険性を考慮する必要がある。

腫瘍の大きさが7 cmを超えるT2腫瘍に対しても腹腔鏡手術が選択可能であるが、腫瘍が大きい場合は術野の広い経腹膜到達法が適切である。腫瘍が大きくなるほど難易度が高くなるため、10cmを超えるような腫瘍の場合腹腔鏡手術の習熟が不十分であれば開放手術を選択する方が好ましい¹⁰⁾。

腎静脈～下大静脈に腫瘍塞栓を認める場合は、通常開放手術の適応となる。腎静脈腫瘍塞栓の進展度によっては経腹膜到達法による腹腔鏡手術も可能であるが、一般的ではない。一方、下大静脈まで腫瘍塞栓が進展している場合、転移を認めなければ腎摘除術が推奨されるが、腫瘍塞栓の程度、全身状態、合併症の有無等によりその適応を慎重に判断するべきである^{11,12)}。

画像上リンパ節転移が疑われる場合は、予後の改善を期待してリンパ節郭清を施行する¹³⁾。開放手術、腹腔鏡手術のいずれも選択できるが、腹腔鏡手術の習熟が不十分な場合は開放手術を選択する。画像上リンパ節転移を認めない場合は、一般的にリンパ節郭清は行われ¹⁴⁾。

腫瘍と同側の副腎への転移・浸潤が疑われる場合は副腎も同時に摘除するが、術式は開放手術、腹腔鏡手術ともに選択可能である。一方、副腎への転移・浸潤が疑われない場合、予後の改善が期待できず副腎機能が低下する可能性も考慮し、最近では副腎を温存する傾向にある^{15,16)}。

有転移例における腎摘除術については、サイトカイン療法時代には、予後の改善が期待できるため全身状態が良好な場合は全身薬物療法を施行する前に腎摘除術が施行されてきた。分子標的薬時代においても腎摘除術により予後の改善が期待できるとされているが^{17,18)}、全身状態不良例やpoor risk患者、多臓器に大きな転移を有する症例等においては予後の改善が期待できず治療開始が遅れるため、分子標的治療が先行されることがある。転移巣が単発で切除可能な場合は、原発巣と転移巣を同時に切除する場合もある。

3. 経皮的凍結療法・RFA (CQ9)

癌に対する低侵襲治療として経皮的凍結療法やRFA等の有用性が指摘され¹⁹⁾、小径腎腫瘍に対しても施行されてきた。小径腎腫瘍の標準治療は腎機能温存手術であるが、高齢者や重篤な合併症により全身麻酔下の手術が困難な患者、手術を希望しない患者、家族性・多発性腎癌患者等では、低侵襲な経皮的凍結療法や経皮的RFAが選択されてきた。以前は経皮的RFAが多く行われていたが²⁰⁾、2011年7月に凍結療法が保険収載となってからは凍結療法が施行される割合が高くなっている。組織診断や治療効果の評価等、問題点もあるが、低侵襲で繰り返し実施できるため再発を繰り返す家族性腎癌には適した治療である。

2 転移巣に対する外科療法・局所療法

転移性腎癌の治療は薬物療法が中心となるが、切除可能な転移巣に対する手術療法、骨転移、脳転移等に対する定位放射線療法により、予後、QOLの改善が期待できる。

1. 転移巣切除術 (CQ8)

診断時に転移を認める場合あるいは腎摘除術後に転移が出現した場合、転移巣の完全切除が可能であれば予後の改善・根治が期待でき、外科的切除の選択が考慮される^{21,22)}。薬物療法では完全治癒は困難であるが、手術の場合は根治が得られる可能性がある。肺転移では、複数であっても少数で完全切除が可能な場合は手術を選択することがある²³⁾。リンパ節転移、膝転移、副腎転移も切除可能であれば手術により根治や長期無再発が期待できる。下肢や上肢の骨転移の場合も予後やQOLの改善が期待できる。肝転移、脳転移、脊椎骨転移等も、他臓器に転移がない場合には外科的切除を検討する価値はあるが、完全切除が困難な場合が多い。一方、全身状態不良、多臓器転移、完全切除が不可能な場合等は、外科療法の適応はない。

2. 定位放射線療法 (CQ10)

転移巣に対する定位放射線療法は、予後、QOLの改善が期待できる。骨転移による疼痛を認める場合、放射線療法により病勢や疼痛のコントロールが期待できる^{24,25)}。脳転移では転移数が少ない場合や病巣が小さい場合はガンマナイフ等の定位放射線療法により病勢および症状のコントロールが期待できる^{26,27)}。分子標的薬との併用により効果の増強が期待できるとの報告もある²⁸⁾。

3. その他

外科療法、放射線療法以外に、転移巣に対してRFAや凍結療法により治療を行った報告もあるが、明確なエビデンスはない。

参考文献

- 1) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012; 61: 972-93. (I)
- 2) Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011; 59: 543-52. (II)
- 3) Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer.* 2009; 115: 1465-71. (IVb)
- 4) Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol.* 2008; 179: 468-71. (IVb)
- 5) Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009; 182: 844-53. (IVb)
- 6) Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009; 56: 786-93. (IVb)
- 7) Wu Z, Li M, Liu B, et al. Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e94878. (I)
- 8) Choi JE, You JH, Kim DK, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and

- laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 67: 891-901. (I)
- 9) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012; 62: 1097-117. (I)
- 10) Luciani LG, Porpiglia F, Cai T, et al. Operative safety and oncologic outcome of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma >7 cm: a multicenter study of 222 patients. *Urology.* 2013; 81: 1239-44. (IVb)
- 11) Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol.* 2016; 70: 265-80. (I)
- 12) Abel EJ, Thompson RH, Margulis V, et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol.* 2014; 66: 584-92. (V)
- 13) Whitson JM, Harris CR, Reese AC, et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol.* 2011; 185: 1615-20. (III)
- 14) Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. 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: 28-34. (II)
- 15) Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol.* 2011; 60: 458-64. (IVb)
- 16) Bazzi WM, Sjoberg DD, Feuerstein MA, et al. Long-term survival rates after resection for locally advanced kidney cancer: Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1989 to 2012 experience. *J Urol.* 2015; 193: 1911-6. (IVb)
- 17) Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2014; 66: 704-10. (IVa)
- 18) Bamias A, Tzannis K, Papatsoris A, et al. Prognostic significance of cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a European multiinstitutional study. *Clin Genitourin Cancer.* 2014; 12: 373-83. (IVa)
- 19) Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14: 199-208. (VI)
- 20) Arima K, Yamakado K, Kinbara H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage I renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up. *Int J Urol.* 2007; 14: 585-90. (IVb)
- 21) Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e549-61. (I)
- 22) Naito S, Kinoshita H, Kondo T, et al. Prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma with removed metastases: a multicenter study of 556 patients. *Urology.* 2013; 82: 846-51. (IVa)
- 23) Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39: 167-72. (IVa)
- 24) Lutz S, Berk L, Chang E, et al; American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79: 965-76.
- 25) Lee J, Hodgson D, Chow E, et al. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal

-
- cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 104: 1894-900. **(III)**
- 26) Wowra B, Siebels M, Muacevic A, et al. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg*. 2002; 97: 785-93. **(IVb)**
- 27) Shuto T, Inomori S, Fujino H, et al. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *J Neurosurg*. 2006; 105: 555-60. **(IVb)**
- 28) Staehler M, Haseke N, Nuhn P, et al. Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2011; 108: 673-8. **(V)**

CQ

1

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？

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 **B**

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には熟練した手術手技と適切な患者選択が必要である。

推奨グレード **C1**

背景・目的

現在、腎癌に対する腎摘除術においては腹腔鏡手術が広く行われるようになってきている。ここでは、そのStage毎のアウトカム、安全性について検証する。

解説

MacLennanらは、外科療法を施行されたStage I, IIの腎癌におけるメタアナリシスにおいて、腹腔鏡手術と開放手術を施行された患者を比較し、非再発率、癌特異的生存率、全生存率に差がないことから、両者に同等の制癌効果が期待できるとしている¹⁾。さらに、腹腔鏡手術では開放手術に比較して手術時間が長いものの、出血量、鎮痛薬使用量、入院期間、術後回復において開放手術よりも優れていることを報告している²⁾。また、Bergerらは腹腔鏡下根治的腎摘除術を施行され、10年以上経過観察しえた73例について、10年、12年の癌特異的生存率をそれぞれ92%、78%と報告し、腹腔鏡手術では開放手術に匹敵する良好な制癌効果が長期的に得られると述べている³⁾。

腫瘍径が比較的大きな腎癌に対する腹腔鏡手術の有用性について、Dillenburgらは7 cmを超える腫瘍(T2またはT3a)を有する患者48例に対する開放手術(25例)と後腹膜腔鏡下手術(23例)の非無作為化前向き研究において、後腹膜腔鏡下手術の方が出血量、入院期間、術後鎮痛薬の使用が有意に少なく、術後回復(QOL)も良好であったと報告している⁴⁾。HemalらはStage I, IIの腎癌132例に対する腹腔鏡手術の非無作為化前向き研究において、Stage II患者ではStage I患者に比較して手術時間の延長、出血量の増加、鎮痛薬使用の増加がみられるものの、安全に腹腔鏡手術を施行可能であったとしている⁵⁾。一方、GongらによるT1/T2腎癌141例に対する腹腔鏡手術の後ろ向きコホート研究では、T2の方が開放手術への移行、術中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⁶⁾。Hattoriらは、7 cmを超える腎癌131例の開放手術(79例)と腹腔鏡手術(52例)を後

ろ向きに比較し、腹腔鏡手術の方が術中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、癌特異的生存率は同等と報告している⁷⁾。Lairdらは、腹腔鏡下根治的腎摘除術を施行された腎癌397例(T1 206例, T2 71例, T3 118例, T4 2例)の成績を解析している。その結果、T1, T2症例については手技的にも制癌効果のうえでも安全に施行されている一方、T3症例については有意な出血量の増加がみられており、安全な手術を行うためにはより高度な手技への習熟と患者選択が必要であるとしている⁸⁾。Lucianiらは、7 cmを超える腎癌222例に対する腹腔鏡下根治的腎摘除術のアウトカムを解析し、pT3症例では開放手術への移行が多く、癌特異的生存率が不良であると報告している。また、手術は安全に施行可能であるとしつつも、10cmを超える大きい腫瘍に対しては開放手術への移行率が高くなる旨を説明すべきとしている⁹⁾。

以上のように、Stage I, IIの腎癌に対する腹腔鏡手術は開放手術と比較して全生存率、癌特異的生存率、非再発率に差はなく、同等の制癌効果が得られる。また、腹腔鏡手術では鎮痛薬使用の減少、入院期間の短縮、早期の術後回復が期待できる。ただし、Stage IIに対する腹腔鏡手術ではStage Iと比較して出血量が増大し開放手術への移行率が高く、合併症等について患者や家族への十分な説明を行う必要があり、より熟練した手術手技と適切な患者選択が必要である。

参考文献

- 1) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012; 61: 972-93. (I)
- 2) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012; 62: 1097-117. (I)
- 3) Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol.* 2009; 182:2172-6. (IVa)
- 4) Dillenburger 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: 314-22. (III)
- 5) 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: 619-26. (III)
- 6) Gong EM, Lyon MB, Orvieto MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy : comparison of clinical Stage T1 and T2 renal tumors. *Urology.* 2006; 68: 1183-7. (IVa)
- 7) Hattori R, Osamu K, Yoshino Y, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large renal-cell carcinomas. *J Endourol.* 2009; 23: 1523-6. (IVb)
- 8) Laird A, Stewart GD, Zhong J, et al. A generation of laparoscopic nephrectomy: stage-specific surgical and oncologic outcomes for laparoscopic nephrectomy in a single center. *J Endourol.* 2013; 27:1008-14. (IVb)
- 9) Luciani LG, Porpiglia F, Cai T, et al. Operative safety and oncologic outcome of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma >7 cm: a multicenter study of 222 patients. *Urology.* 2013; 81: 1239-44. (IVb)

CQ 2

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？

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

推奨グレード **A**

背景・目的

従来、小径腎腫瘍の治療法としては根治的腎摘除術が施行されてきたが、近年、制癌のみならず慢性腎臓病の予防の観点からも腎機能温存が重要視され、腎部分切除術による腎機能温存手術の適応が拡大している。ここでは、現時点における T1a 腎癌に対する腎部分切除術のエビデンスからその有用性を検証する。

解説

唯一の無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) である EORTC 30904 において、5 cm 以下の腎腫瘍患者に対する腎部分切除術と根治的腎摘除術では全生存率に有意差を認めなかった¹⁾。また、MacLennan らはシステマティックレビューにより腫瘍径 4 cm 以下の T1a 症例に対する腎部分切除術の制癌成績が術式を問わず根治的腎摘除術と比較し同等であることを示し²⁾、また Crépel らは大規模コホート研究においても腎部分切除術と根治的腎摘除術を比較し癌特異的生存率は同等であったとしている³⁾。

一方、Zini らは T1a 腎癌においては腎部分切除術は根治的腎摘除術に比べ全死亡率および非癌関連死亡率を有意に低下させるとしている⁴⁾。同様に Thompson らは、65 歳未満の pT1a 腎癌において根治的腎摘除術は腎部分切除術に比べ全生存率を低下させるとし⁵⁾、Huang らは根治的腎摘除術は腎部分切除術に比べ全生存率を低下させ、心血管イベントの発生を有意に上昇させるとしている⁶⁾。

腎部分切除術の合併症に関しては、出血量、輸血等の周術期合併症の頻度および入院期間は根治的腎摘除術と同等であると報告されている⁷⁻⁹⁾。

また、McKiernan らは腎部分切除術と根治的腎摘除術を施行した患者に対して 10 年間の腎機能を前向きに比較し、根治的腎摘除術で有意に腎機能障害を引き起こす危険が高く、腎部分切除術は長期腎機能温存に有用であったとしている¹⁰⁾。さらに、唯一の RCT である EORTC 30904 においても 6.7 年の観察期間において腎部分切除術が推算糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate ; eGFR) < 60 mL/分/1.73m² となるリスクを低下させるとしている¹⁾。

さらに QOL に関しては、Poulakis らは腎部分切除術および根治的腎摘除術後の SF-36 およ

びEORTC QLQ-C30を比較し、腎部分切除術は包括的および疾患特異的QOLともに優れていたとしている¹¹⁾。MacLennanらのシステマティックレビューによっても、術式を問わず腎部分切除術の術後QOLの優位性が示されている¹²⁾。

開放腎部分切除術と腹腔鏡下腎部分切除術の比較では、Gillら¹³⁾やGongら¹⁴⁾はT1a症例に対する腹腔鏡下腎部分切除術は開放腎部分切除術と比較して術中出血量が少なく、入院期間が短く低侵襲な点で優れているが、手術時間および温阻血時間を延長し、術後腎機能および癌制御には差がないとしている。

ロボット支援腎部分切除術と腹腔鏡下腎部分切除術または開放腎部分切除術の3者を比較したRCTはこれまで存在しないが、ロボット支援腎部分切除術と腹腔鏡下腎部分切除術を比較したシステマティックレビューおよびメタアナリシスを行ったChoiら¹⁵⁾は、ロボット支援腎部分切除術は開放腎部分切除術および根治的腎摘除術への移行率が低く、温阻血時間が短く、術後eGFRの低下が少なく、また入院期間が短いとしている。同様に、ロボット支援腎部分切除術と開放腎部分切除術を比較したシステマティックレビューおよびメタアナリシスを行ったWuらの報告では¹⁶⁾、ロボット支援腎部分切除術が開放腎部分切除術と比較して周術期合併症、術中出血量、入院期間の点で優れていたとしている。

以上より、腎門部腫瘍等の部分切除術では難易度の高い患者においては腎摘除術も考慮されるべきではあるが、腫瘍径4 cm以下の腎癌患者に対する腎部分切除術は、根治的腎摘除術と比較して同等の制癌性を有するのみならず、腎機能温存や術後QOLの優位性、非癌関連死亡率の低下および全生存期間の延長が示されており、現状では標準術式として推奨される。部分切除の術式の選択に関しては、現時点でT1a症例に対する明確な術式選択基準は存在せず、施設や術者毎に施行可能な術式を選択することが推奨される。

参考文献

- 1) Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011; 59: 543-52. (II)
- 2) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012; 61: 972-93. (I)
- 3) Crépel M, Jeldres C, Sun M, et al. A population-based comparison of cancer-control rates between radical and partial nephrectomy for T1A renal cell carcinoma. *Urology.* 2010; 76: 883-8. (IVa)
- 4) Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer.* 2009; 115: 1465-71. (IVb)
- 5) Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol.* 2008; 179: 468-71. (IVb)
- 6) Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol.* 2009; 181: 55-61. (IVa)
- 7) Shekarriz B, Upadhyay J, Shekarriz H, et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology.* 2002; 59: 211-5. (V)
- 8) Hollingsworth JM, Miller DC, Dunn RL, et al. Surgical management of low-stage renal cell

- carcinoma: Technology does not supersede biology. *Urology*. 2006; 67: 1175-80. (V)
- 9) Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009; 104: 470-5. (V)
 - 10) McKiernan J, Simmons R, Katz J, et al. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*. 2002; 59: 816-20. (III)
 - 11) Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology*. 2003; 62: 814-20. (V)
 - 12) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012; 62: 1097-117. (I)
 - 13) Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007; 178: 41-6. (IVb)
 - 14) Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*. 2008; 22: 953-7. (V)
 - 15) Choi JE, You JH, Kim DK, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015; 67: 891-901. (I)
 - 16) Wu Z, Li M, Liu B, et al. Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e94878. (I)

CQ 3

腹腔鏡手術で 腎部分切除困難な腫瘍に対する ロボット支援腎部分切除術は 推奨されるか？

腹腔鏡手術で腎部分切除困難患者に対してロボット支援腎部分切除術は試みてもよいが、本邦において本技術はいまだ発展途上であり、困難患者に対する手術適応は術者の経験に応じて決定されるべきである。

推奨グレード **C1**

背景・目的

本邦において2016年度より小径腎腫瘍に対してロボット支援腎部分切除術が保険収載され、今後適応患者の拡大が予想される。ここでは、これまで腹腔鏡手術による部分切除が容易でなかった患者に対するロボット支援腎部分切除術の手術成績をレビューし、その有用性を検証する。

解説

小径腎腫瘍に対する腎部分切除術の困難さの指標には、腫瘍径のみならず腫瘍の解剖学的な位置を考慮したR.E.N.A.L. Nephrometry Score¹⁾あるいはPADUA classification²⁾を用いた評価が用いられる。さらに、完全埋没腫瘍あるいは腎門部腫瘍に対する腎部分切除術も高難度の手技と考えられている。

Pattonらはロボット支援、腹腔鏡下、および開放腎部分切除術を施行した3群のR.E.N.A.L. Nephrometry Scoreを比較し、ロボット支援腎部分切除術は腹腔鏡手術よりも高スコア、開放手術と同等のスコアを有する腎腫瘍に対して施行されたにもかかわらず、出血量、術後合併症および入院期間で有意に優れていたと報告している³⁾。

これまで、小径腎腫瘍患者に対するロボット支援腎部分切除術と腹腔鏡下腎部分切除術を比較したRCTの報告はないが、両術式を比較したシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは⁴⁾、ロボット支援腎部分切除術は開放手術および根治的腎摘除術への移行率が低く、温阻血時間が短く、術後eGFRの低下が少なく、また入院期間が短いとしている。しかし、腹腔鏡手術で腎部分切除困難患者に対する解析はなされていない。

完全埋没腫瘍に対するロボット支援腎部分切除術の成績では、Autorinoらは完全埋没腫瘍と部分埋没腫瘍および外方突出腫瘍に対するロボット支援腎部分切除術の治療成績を比較し、完全埋没腫瘍では温阻血時間は有意に長かったが、出血量、切除断端陽性率、周術期合併症、術後腎機能および入院期間に差は認めなかったと報告した⁵⁾。また、Komninosらも同様の成績を示し、周術期手術因子、術後腎機能の変化に差を認めなかったが、埋没の程度

が大きくなると切除断端陽性率が高くなる傾向にあったと報告している⁶⁾。Karaらは完全埋没腫瘍に対して施行されたロボット支援腎部分切除術と開放腎部分切除術を比較検討し、手術時間、温阻血時間、周術期合併症および術後腎機能に有意差を認めなかったが、術中出血量および入院期間の点でロボット支援腎部分切除術が優れており、熟達した術者が施行すれば腹腔鏡手術では困難である完全埋没腫瘍に対しても開放手術と同等の成績を示すことができる可能性を示した⁷⁾。

一方、これまで腎門部腫瘍に対するロボット支援腎部分切除術と腹腔鏡下腎部分切除術の手術成績を比較した報告はないが、Eyraudらはロボット支援腎部分切除術を施行した腎門部腫瘍と非腎門部腫瘍を比較し、腎門部腫瘍では温阻血時間が長く術中出血量が多かったが、切除断端陽性率、周術期合併症および術後腎機能に差を認めなかったとし⁸⁾、同様にDulabonらは腎門部腫瘍では温阻血時間が長かったが、その他の周術期成績に差を認めなかったと報告している⁹⁾。

さらに、R.E.N.A.L. Nephrometry Score ≥ 7 の困難患者に対するロボット支援腎部分切除術と腹腔鏡下腎部分切除術の比較では、Longらは根治的腎摘除術への移行率およびeGFRの低下率ではロボット支援腎部分切除術が有意に優れていたが、温阻血時間、出血量、輸血率および術後合併症には差を認めなかった¹⁰⁾。Wangらは腹腔鏡下腎部分切除術では有意に手術時間が長く出血量が多かったが、温阻血時間、輸血率、根治的腎摘除術への移行率、入院期間および術後腎機能に差は認めず、3年無再発生存率も同等であったと報告した¹¹⁾。

以上より、腹腔鏡下アプローチでは腎部分切除が困難な患者でも、ロボット支援手術の導入により部分切除がより容易になる可能性がある。上記の成績は限られたhigh-volume centerからの報告であることを考慮してもある程度満足できる短期成績であり、開放手術と同等の手術適応を有し、かつ腹腔鏡手術の低侵襲性を兼ね備えた手術法として普及することが予想される。しかし、本邦において本技術はいまだ発展途上であり、困難患者に対する手術適応は術者の経験に応じて決定されるべきである。また、これまでの報告はいずれも少数例の後ろ向き研究であり、現時点では癌制御や周術期成績等を含め、困難患者に対するロボット支援腎部分切除術の他の術式に対する優位性を示す十分なエビデンスはないと考えられる。

参考文献

- 1) Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009; 182: 844-53. (IVb)
- 2) Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009; 56: 786-93. (IVb)
- 3) Patton MW, Salevitz DA, Tyson MD 2nd, et al. Robot-assisted partial nephrectomy for complex renal masses. *J Robot Surg.* 2016; 10: 27-31. (V)
- 4) Choi JE, You JH, Kim DK, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 67: 891-901. (I)
- 5) Autorino R, Khalifeh A, Laydner H, et al. Robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) for completely endophytic renal masses: a single institution experience. *BJU Int.* 2014; 113: 762-8. (V)

-
- 6) Komninos C, Shin TY, Tulião P, et al. Robotic partial nephrectomy for completely endophytic renal tumors: complications and functional and oncologic outcomes during a 4-year median period of follow-up. *Urology*. 2014; 84: 1367-73. (V)
 - 7) Kara O, Maurice MJ, Malkoc E, et al. Comparison of robot-assisted and open partial nephrectomy for completely endophytic renal tumours: a single centre experience. *BJU Int*. 2016; 118: 946-51. (V)
 - 8) Eyraud R, Long JA, Snow-Lisy D, et al. Robot-assisted partial nephrectomy for hilar tumors: perioperative outcomes. *Urology*. 2013; 81: 1246-51. (V)
 - 9) Dulabon LM, Kaouk JH, Haber GP, et al. Multi-institutional analysis of robotic partial nephrectomy for hilar versus nonhilar lesions in 446 consecutive cases. *Eur Urol*. 2011; 59: 325-30. (V)
 - 10) Long JA, Yakoubi R, Lee B, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for complex tumors: comparison of perioperative outcomes. *Eur Urol*. 2012; 61: 1257-62. (V)
 - 11) Wang Y, Ma X, Huang Q, et al. Comparison of robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy for complex renal tumours with a RENAL nephrometry score ≥ 7 : peri-operative and oncological outcomes. *BJU Int*. 2016; 117: 126-30. (V)

転移性腎癌症例において 腎摘除術は推奨されるか？

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

推奨グレード **C2**

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

推奨グレード **C1**

背景・目的

転移巣を有する腎癌患者に対する腎摘除術は、サイトカイン療法時代から広く行われてきた。現時点におけるエビデンスを整理し、腎摘除術の有用性について考察する。

解説

転移性淡明細胞型腎細胞癌に対する腎摘除術に関連して、2つのRCT (CARMENA 試験¹⁾ およびSURTIME 試験²⁾)の結果が報告された。

CARMENA 試験¹⁾は即時腎摘除術の有用性について、腎摘除術後にスニチニブを投与する群(標準治療群)に対し、腎摘除術を施行せずスニチニブ単独治療を行う群(試験治療群)の非劣性を検証するRCTである¹⁾。この試験は、主治医が腎摘除術可能と判断した転移性淡明細胞型腎細胞癌576例を対象とし、地域、Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 予後スコアを層別因子として1:1に無作為割り付けし、全生存期間を主要エンドポイントとして計画された。患者集積の困難さもあり、2回目の中間解析結果(450例)をもって試験終了となったが、全生存期間の中央値(ITT解析)は試験治療群(224例)で18.4カ月、標準治療群(226例)で13.9カ月であり、試験治療群の非劣性(ハザード比:0.89, 95%CI:0.71~1.10, 非劣性の95%CI上限 \leq 1.20)が示された。

SURTIME 試験²⁾は待機的な腎摘除術の有用性について、腎摘除術後にスニチニブを投与(即時腎摘除)する群に対し、スニチニブ投与後に腎摘除術を施行(待機的な腎摘除)する群の優越性を検証するRCTである。この試験は、Culpらの報告した7つの予後不良因子³⁾(LDH基準値上限の1.5倍以上、アルブミンがCTCAEのGrade 2以上、腫瘍随伴症状、肝転移、後腹膜リンパ節転移、横隔膜上リンパ節転移、T3以上)のうち3つ以下を満たす転移性淡明細胞型腎細胞癌458例を対象とし、無増悪生存期間を主要エンドポイントとして計画された。

患者集積の困難さから目標登録数が98例に、主要エンドポイントが28週目の無増悪生存率に変更された。総登録99例でのITT解析で28週目の無増悪生存率は即時腎摘除群(50例)で42%、待機的腎摘除群(49例)で43%であり、統計的な有意差は認めなかった($p = 0.61$)。副次的エンドポイントである全生存期間中央値では待機的腎摘除群が32.4カ月と即時腎摘除群の15.0カ月よりも長い結果であった(ハザード比: 0.57, 95%CI: 0.34~0.95, $p = 0.03$)。周術期合併症の頻度は2群間に差がなかった(即時腎摘除群: 52.2%, 待機的腎摘除群: 52.9%)。

CARMENA試験は対象として40%以上の患者がMSKCC分類 poor risk群に属しており、転移巣の腫瘍量が多い比較的予後不良の患者群を対象としていることもあり、必ずしも腎摘除術の恩恵を期待できる患者群を対象とした試験ではない。SURTIME試験は不十分な患者数での探索的な試験結果であり、これらの報告の解釈には注意が必要である。

転移性淡明細胞型腎細胞癌の即時腎摘除術に関して、即時腎摘除術に対してスニチニブ投薬を優先する治療の非劣性がCARMENA試験にて示され、待機的腎摘除術の安全性がSURTIME試験にて確認されたことから、予後因子(全身状態、腫瘍随伴症状、栄養状態、貧血、血清Ca、血清LDH、好中球数、血小板数、転移部位および転移腫瘍量、原発巣の進展度等)を踏まえ、poor risk患者(IMDC/MSKCC/JMRC分類)や予後不良と考えられる患者に対して、即時腎摘除術は慎重に判断されるべきである。一方で、症状や血液検査異常がなく全身状態良好で、転移腫瘍量や数も少ない等、予後良好と考えられる患者には、そのリスク・ベネフィットについて医療者と患者が十分に相談したうえで原発巣切除について考慮すべきである。どのような患者が真に腎摘除術の恩恵を受けるかは今後の検討課題であり、予後良好と考えられる患者を対象としたTARIBO試験⁴⁾が現在進行中である。近年、転移性腎癌の治療にimmuno-oncology (I-O) 治療が導入され標準薬物療法が変化していることもあり⁵⁾、待機的な腎摘除術も含めた原発巣切除については、患者毎に検討されるべきである。

参考文献

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

CQ

5

根治的腎摘除術において リンパ節郭清は推奨されるか？

リンパ節腫大が認められない場合はリンパ節転移の可能性は非常に低く、リンパ節郭清は再発予防や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 **C2**

リンパ節腫大を認め転移が疑われる場合は、リンパ節郭清により正確な病期診断および生存率の向上が期待されるため推奨される。

推奨グレード **B**

背景・目的

腎癌に対するリンパ節郭清は病期診断として十分な役割を有するが、生命予後に影響を与えるか否かは議論の分かれる点である。ここでは、リンパ節郭清の意義について検索し、リンパ節郭清が推奨されるか否かを明らかにする。

解説

腎癌全体のリンパ節転移の頻度は13～21%とされ、限局性腎癌においては2～9%と稀であるが、進行腎癌は62～66%と上昇する¹⁾。遠隔転移のない腎癌3,507例に対して腎摘除術を施行した検討では165例(4.7%)にリンパ節転移を認め、pT1, pT2, pT3でそれぞれ1.1%, 4.5%, 12.3%にリンパ節転移を認めた²⁾。リンパ節転移の疑いのない患者における検討で、根治的腎摘除術のみを施行した患者とリンパ節郭清を併用した患者の5年生存率は79%および78%と差を認めなかった³⁾。また、転移を有さない腎癌(T1-3N0M0)に対するリンパ節郭清の有用性を検討した唯一のRCT(EORTC 30881)において、リンパ節郭清が行われた患者の4%のみにリンパ節転移を認めた。しかし、リンパ節郭清の有無により全生存期間、疾患進行までの期間、無増悪生存期間に有意差を認めず、リンパ節郭清の有用性は確認できなかった⁴⁾。特にT1/T2腫瘍でリンパ節腫大を認めない場合、リンパ節郭清の役割は病期診断に限られる。なお、EAUガイドラインではリンパ節腫大を認めない限局性腎癌に対するリンパ節郭清は推奨されていない⁵⁾。

一方、high risk腎癌患者(T3-4, 高Fuhrman grade, 10cm以上の腫瘍サイズ, 肉腫様成分または凝固壊死の存在等)に対するリンパ節郭清は生存率の向上に寄与するとの報告も散見される⁶⁻⁸⁾。前述のEORTC 30881のサブ解析では、T3症例のうちリンパ節郭清を施行された患者は施行されなかった患者に比較して5年で15%の生存利益を認めている¹⁾。遠隔転移がなくリンパ節転移のある40例の検討では、リンパ節郭清による癌特異的生存期間の中央値は20.3カ月で30%は再発しておらず、リンパ節郭清と補助療法を選択するべきである

としているが⁹⁾、RCTのない現状では強く推奨することはできないとの主張もある¹⁰⁾。現状では、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^{11,12)}。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¹³⁾。遠隔転移を有する患者を対象に、腎摘除術およびリンパ節郭清を施行した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とされるが^{14,15)}、分子標的薬導入後の報告はまだない。

参考文献

- 1) Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013; 64: 799-810. (I)
- 2) Capitanio U, Jeldres C, Patard JJ, et al. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009; 103: 33-7. (IVa)
- 3) 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: 169-72. (IVb)
- 4) Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. 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: 28-34. (II)
- 5) Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7>; accessed on December 20, 2016.
- 6) 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: 465-9. (V)
- 7) Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011; 60: 1212-20. (I)
- 8) Whitson JM, Harris CR, Reese AC, et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol*. 2011; 185: 1615-20. (III)
- 9) Canfield SE, Kamat AM, Sánchez-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: 864-9. (IVb)
- 10) Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2004; 45: 692-705. (IVa)
- 11) Kim HL, Lam JS, Beldegrun AS. The role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2004; 5: 25-9. (IVa)
- 12) Leibovich BC, Blute ML. Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2008; 35: 673-8. (IVa)
- 13) 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: 364-8. (V)
- 14) Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol*. 2003; 169: 2076-83. (V)
- 15) 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: 2995-3002. (V)

腎癌に対する腎摘除術において患側の副腎温存は推奨されるか？

画像上副腎転移や副腎への直接浸潤が疑われない場合には、副腎温存が推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

従来、根治的腎摘除術では同時に副腎摘除が行われていたが、小径腎腫瘍や腎下極の腎癌等で副腎に明らかな病変がない場合の副腎摘除の必要性について議論されてきた。近年、画像診断技術の進歩によって診断率も向上しており、副腎病変が認められない患者での転移のリスクや摘除の意義について再検証する必要がある。これまで根治的腎摘除術における同時副腎摘除の意義に関する均質なRCTはないため、ここではアウトカム研究やシステマティックレビューによりその意義を検証する。

解説

腎癌の患側副腎摘除と患者予後について、von Knoblochらの調査では副腎摘除を行った腎癌患者617例のうち副腎転移が認められたのは23例(3.7%)で、ルーチンの副腎摘除を行っても患者予後には影響を及ぼしていない¹⁾。Weightらは4,018例の腎摘除術または部分切除術を行った患者で、副腎摘除を行った1,541例と行っていない2,477例を比較し、副腎転移があった患者は88例(2.2%)であり、患側同時副腎摘除を行っても癌特異的生存率は改善しないことを報告している²⁾。一方で、Kuczykらは、転移を有さない患者375例と副腎のみに転移を有し副腎摘除を行った患者13例の長期予後に有意な差はなく、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している³⁾。

Itoらによる同側副腎転移を有する30例と同側副腎転移を認めない926例についての解析では、腫瘍径(5.5cm超)、T3以上、リンパ節転移、副腎以外の遠隔転移の存在が副腎転移の危険因子であり、術前のCTによって83.3%(20/24例)の患者で同側副腎転移が診断可能であった⁴⁾。Yapらによる根治的腎摘除術を行った5,135例の解析では、40.1%の患者で副腎摘除が行われ、1.4%に副腎浸潤が認められている。その頻度は7 cmを超える腫瘍では3.2%、4~7 cmでは0.89%、4 cm未満では0.63%であり、副腎浸潤の危険因子は7 cmを超える腫瘍、脂肪織浸潤であった⁵⁾。Kutikovらは7 cm以上の腫瘍に対して根治的腎摘除術を行った179例を解析し、同時に副腎摘除を施行した91例のうち4例(4.4%)に副腎浸潤が認められたが、上極の腫瘍に転移・浸潤が多いわけではなく、上極の大きな腫瘍であっても画像上副腎への転移や浸潤がなければ同時副腎摘除の必要はないとしている⁶⁾。Suらの患側同時副腎摘除を

行った腎摘除術患者のシステマティックレビューでは、11,736例のうち同側副腎転移があった患者は4.5%であった。副腎摘除が予後に寄与せず、上極の腫瘍であっても同側副腎転移の頻度に差を認めなかった。CTまたはMRIによる術前画像診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ92%、95%、71.6%、98.5%であり、術前画像診断で副腎転移が疑われる患者のみ副腎摘除を行うべきとしている⁷⁾。

Yapらは、正常な副腎を摘除することによる患者予後への影響について報告している。1,651例の腎摘除術を行った患者のうち30%が副腎摘除を行っており、10年死亡率は副腎摘除群で26%、副腎温存群で20%であった。同側副腎摘除による生存率の低下の可能性があり、副腎摘除が癌特異的生存の改善には寄与しないことから、副腎温存の重要性を示唆している⁸⁾。また、Nasonらによる同時副腎摘除を行った199例と副腎を温存した380例を比較した報告では、副腎温存を行った患者の方が全生存率、癌特異的生存率ともに良好であった⁹⁾。Yokoyamaらは、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等による副腎転移の評価が重要であると報告している¹⁰⁾。

腎摘除術時の患側同時副腎摘除について、1995～2004年にカナダ オンタリオ州で治療を受けた5,135例の解析ではその頻度は減少傾向にあり(1995年40.6%、2004年34.8%)⁵⁾、MSKCCにおいて1989～2012年の腎摘除術または部分切除術を施行した802例の解析でも、同時副腎摘除は年々減少傾向にある¹¹⁾。

腫瘍径が副腎転移の危険因子である可能性はあるものの、腎摘除術に伴う患側同時副腎摘除は癌特異的生存率を改善せず、副腎機能低下および生存率を低下させる可能性があることも示唆されており、画像診断で副腎転移・浸潤が疑われない限り副腎を温存すべきである。

参考文献

- 1) 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: 333-6. **(IVb)**
- 2) Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol*. 2011; 60: 458-64. **(IVb)**
- 3) 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: 252-7. **(IVb)**
- 4) Ito K, Nakazawa H, Marumo K, et al; Japanese Society of Renal Cancer. Risk factors for ipsilateral adrenal involvement in renal cell carcinoma. *Urology*. 2008; 72: 354-8. **(IVb)**
- 5) Yap SA, Alibhai SM, Abouassaly R, et al. Do we continue to unnecessarily perform ipsilateral adrenalectomy at the time of radical nephrectomy? A population based study. *J Urol*. 2012; 187: 398-404. **(IVb)**
- 6) Kutikov A, Piotrowski ZJ, Canter DJ, et al. Routine adrenalectomy is unnecessary during surgery for large and/or upper pole renal tumors when the adrenal gland is radiographically normal. *J Urol*. 2011; 185: 1198-203. **(IVb)**
- 7) Su JR, Zhu DJ, Liang W, et al. Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125: 3885-90. **(I)**
- 8) Yap SA, Alibhai SM, Abouassaly R, et al. Ipsilateral adrenalectomy at the time of radical nephrectomy impacts overall survival. *BJU Int*. 2013; 111: E54-8. **(IVb)**
- 9) Nason GJ, Walsh LG, Redmond CE, et al. Comparative effectiveness of adrenal sparing radical nephrectomy and non-adrenal sparing radical nephrectomy in clear cell renal cell carcinoma:

- Observational study of survival outcomes. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9: E583-8. **(IVb)**
- 10) 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: 526-9. **(IVb)**
 - 11) Bazzi WM, Sjoberg DD, Feuerstein MA, et al. Long-term survival rates after resection for locally advanced kidney cancer: Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1989 to 2012 experience. *J Urol.* 2015; 193: 1911-6. **(IVb)**

CQ 7

下大静脈腫瘍塞栓を有する腎癌患者に対する腫瘍塞栓摘除術は推奨されるか？

下大静脈腫瘍塞栓を有する腎癌患者のうち、転移のない局所性腎癌患者において腫瘍塞栓摘除術は推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

腎癌は静脈系に進展しやすいという特性を有しており、腎静脈から下大静脈内、時に右房内まで連続した腫瘍塞栓を形成する。臨床の現場では、このような患者に対して伝統的に腎摘除術および腫瘍塞栓摘除術が行われてきた^{1,2)}。ここでは、腎摘除術ならびに腫瘍塞栓摘除術によって生存率が有意に改善されるか否かについて文献的に明らかにすることを目的とした。

解説

下大静脈腫瘍塞栓を有する腎癌患者に対する腎摘除術および腫瘍塞栓摘除術の有用性を検討したRCTの報告はほとんどない。そのため、主にケースシリーズを参考とする。

腫瘍塞栓摘除術の術式は、腫瘍塞栓のレベルと下大静脈閉塞の度合によって決定される³⁾。腫瘍塞栓レベルにより周術期合併症が増加するとされる⁴⁾。レベルⅢ（肝静脈上～横隔膜下）～Ⅳ（横隔膜上）の腫瘍塞栓摘除術には一定の周術期死亡例が存在すると報告されており⁵⁾、その適応については注意を要する。腫瘍塞栓摘除術前に予防的に施行される腎動脈塞栓術や下大静脈フィルター留置の有用性を示した明確なエビデンスはない^{6,7)}。

欧州13施設における静脈内腫瘍塞栓を有する腎癌患者1,192例に対する腎摘除術および腫瘍塞栓摘除術の成績と予後因子の解析結果が報告されている⁸⁾。術後生存期間の中央値は腎静脈内腫瘍塞栓群で52.0カ月、横隔膜下腫瘍塞栓群で25.8カ月、横隔膜上腫瘍塞栓群で18.0カ月であった。腫瘍塞栓が腎静脈内に止まっている群と下大静脈内に進展している群との間で、全生存期間に有意差を認めている。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 ($p < 0.001$)、下大静脈内進展 ($p = 0.008$) が同定された。

HaddadらはレベルⅢ～Ⅳの下大静脈腫瘍塞栓を有する腎癌患者166例の腫瘍塞栓摘除術後の独立した予後予測因子として、リンパ節転移(ハザード比: 3.94, $p < 0.0001$)、遠隔転移(ハザード比: 2.39, $p = 0.01$)、high grade(ハザード比: 2.25, $p = 0.02$)、腫瘍壊死(ハザード比: 3.11, $p = 0.004$)、ALP高値(ハザード比: 2.30, $p = 0.006$)を挙げているが⁹⁾、腫瘍塞栓レベルⅢ群とレベルⅣ群の生存期間に有意差を認めていない。

遠隔転移のある場合に、腎摘除術および腫瘍塞栓摘除術が予後を改善するか否かについて、明確なエビデンスは存在しない。転移を有する腎癌に対する薬物療法の中心は分子標的薬に移行しており、遠隔転移を有する患者に対する cytoreductive nephrectomy と分子標的治療の有用性を検討する RCT が現在行われている。それらの RCT では下大静脈腫瘍塞栓を有する患者も含まれており、分子標的治療単独群と腎摘除術および腫瘍塞栓摘除術に分子標的治療を組み合わせた群の予後を比較検討している。

現状では、腫瘍塞栓が腎静脈内に止まっている腎癌患者において腎摘除術および腫瘍塞栓摘除術は生存率の延長が期待される。下大静脈腫瘍塞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患者では腫瘍塞栓摘除術が生存率の向上に寄与すると考えられる。腫瘍塞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毎に慎重に決定することが重要である。

参考文献

- 1) Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol.* 2007; 52: 658-62. (V)
- 2) Kaplan S, Ekici S, Doğan R, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Am J Surg.* 2002; 183: 292-9. (V)
- 3) Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol.* 2016; 70: 265-80. (I)
- 4) Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol.* 2007; 178: 1189-95. (V)
- 5) Abel EJ, Thompson RH, Margulis V, et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol.* 2014; 66: 584-92. (V)
- 6) Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology.* 2009; 74: 154-9. (V)
- 7) Woodruff DY, Van Veldhuizen P, Muehlebach G, et al. The perioperative management of an inferior vena caval tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2013; 31: 517-21. (V)
- 8) Wagner B, Patard JJ, Méjean A, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009; 55: 452-9. (V)
- 9) Haddad AQ, Wood CG, Abel EJ, et al. Oncologic outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter cohort. *J Urol.* 2014; 192: 1050-6. (V)

転移巣に対する外科療法は推奨されるか？

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

推奨グレード **B**

背景・目的

転移を有する腎癌に対して分子標的薬が導入され、サイトカイン療法時代に比較して予後の改善が得られている。しかし、薬物療法単独でcomplete response (CR) が得られることは稀であり、選択された患者において転移巣切除術や放射線療法等の局所療法を組み合わせることで疼痛を含めた病状がコントロールされ、長期生存が得られている。ここでは、これまでの報告から、転移巣切除術が実際に予後改善につながっているか、その予後因子は何かについて明らかにすることを目的とする。

解説

転移を有する腎癌患者に対する転移巣の外科療法の有用性を検討した均質なRCTの報告はない。

2014年に報告されたシステマティックレビューにおいて、転移巣の完全切除術は一貫して全生存や癌特異的生存における有益性が示されている。転移巣切除術は、脳および骨転移を除いたほとんどの臓器に対して最も適切な局所療法である。しかしレビューされた研究の質は低く、報告されている生存の有益性は転移巣切除術によるものか、転移巣切除術を可能とする腫瘍の生物学的特性による選択バイアスか、あるいは両者の影響かは明らかにされていないため、その解釈には注意が必要である¹⁾。

転移巣切除術の予後不良因子として、T3以上、Fuhrman grade 3以上、肺外転移、無病期間12カ月以下、多臓器転移を挙げている報告がある²⁾。

本邦においては、転移巣切除術が施行された556例の成績が後ろ向きに検討され、全生存期間の中央値は80.1カ月と長く、転移巣切除術の意義が示唆されている。予後不良因子として不完全切除術、脳転移、CRP高値、high gradeが挙げられている³⁾。

複数の転移を認める場合においても完全切除が重要な因子で、Mayo Clinicからの報告では転移巣の完全切除術が施行された患者の癌特異的生存期間の中央値が4.8年、5年癌特異的生存率が49.4%に対し、不完全切除群ではそれぞれ1.3年、19%であった⁴⁾。

転移臓器別にみると、肺転移では最近の報告において完全切除患者における5年全生存率

が45～61.5%に対して不完全切除患者では0～20%である⁵⁻⁸⁾。予後因子として完全切除、転移巣の大きさや個数、無病期間、リンパ節転移が報告されている。Meimarakisらは、これらの因子を用いた予後リスク分類(Munich score)により予後が層別化されることを報告している⁷⁾。肺転移切除術の術後死亡率は0～2.1%で、安全に施行可能である。

骨転移は、単発の場合、骨転移切除術後の5年全生存率は35～44%であるが⁹⁻¹¹⁾、多発骨転移の場合の5年全生存率は10～11%、他臓器に転移がある場合の5年全生存率は6～8%と不良である¹⁰⁾。予後因子として単発、骨転移単独、異時発生、腎摘除術の既往、病的骨折がないこと、切除断端陰性、手術既往、放射線療法の既往^{12,13)}等が報告されている。骨転移の中で、脊椎転移に関して267例の多数例を後ろ向きに調査した報告があり、5年全生存率7.8%、全生存期間中央値11.3カ月で、Fuhrman grade 4、術前神経学的異常、脊椎外転移を認める場合には予後が不良であった¹⁴⁾。

肝転移切除術後の5年生存率は38～62%と報告されているが¹⁵⁻¹⁷⁾、肝転移は腎癌の予後不良因子と考えられており、実際に手術適応になる患者は1%以下であったという報告がある¹⁶⁾。Stahlerらは肝転移切除術を施行した群と拒否した群を比較し、手術群の5年全生存率は62.2%、全生存期間中央値142カ月に対し、非手術群ではそれぞれ29.3%、27カ月であった¹⁸⁾。Hatzarasらは43例に肝転移切除術を施行し、3年全生存率は62.1%、術後合併症は23.3%、死亡率は2.3%で、以前よりも肝転移切除術の安全性は高くなっている¹⁹⁾。予後因子として、無病期間、肝外転移を認めないこと、切除断端陰性が報告されている^{17,19)}。

膀胱転移切除術の治療成績をシステマティックレビューした報告では、5年全生存率は切除例で72.6%、非切除例では14%であった²⁰⁾。最近の報告においても、膀胱転移切除例の5年生存率は52～88%である²¹⁻²⁶⁾。合併症の発生率は5～48%で、膀胱瘻、創部感染、肺合併症等が起こりうるが、最近では手術に関連した合併症や死亡のリスクは低下している。予後因子として、膀胱転移巣のサイズが2.5cm以上、複数転移が報告されている²⁷⁾。

脳転移については、単発で表在性の脳転移に対して転移巣切除術が施行され、転移巣切除術が施行された場合の生存期間の中央値が25.3カ月で、非手術例の8.6カ月よりも延長していたことが報告されている²⁸⁾。

参考文献

- 1) Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e549-61. (I)
- 2) Tosco L, Van Poppel H, Freja B, et al. Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013; 63: 646-52. (IVa)
- 3) Naito S, Kinoshita H, Kondo T, et al. Prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma with removed metastases: a multicenter study of 556 patients. *Urology.* 2013; 82: 846-51. (IVa)
- 4) Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011; 117: 2873-82. (IVa)
- 5) Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39: 167-72. (IVa)
- 6) Kudelin N, Bölükbas S, Eberlein M, et al. Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience. *Ann Thorac*

-
- Surg. 2013; 96: 265-71. **(Ia)**
- 7) Meimarakis G, Angele M, Staehler M, et al. Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. *Am J Surg.* 2011; 202: 158-67. **(Ia)**
 - 8) Winter H, Meimarakis G, Angele MK, et al. Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010; 184: 1888-94. **(Ia)**
 - 9) Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L, et al. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010; 11: 145. **(Ia)**
 - 10) 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: 1794-801. **(Ia)**
 - 11) Szendroi A, Dinya E, Kardos M, et al. Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases. *Pathol Oncol Res.* 2010; 16: 29-38. **(Ia)**
 - 12) Hwang N, Nandra R, Grimer RJ, et al. Massive endoprosthesis replacement for bone metastases resulting from renal cell carcinoma: factors influencing patient survival. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40: 429-34. **(Ia)**
 - 13) Laitinen M, Parry M, Ratasvuori M, et al. Survival and complications of skeletal reconstructions after surgical treatment of bony metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41: 886-92. **(Ia)**
 - 14) Tatsui CE, Suki D, Rao G, et al. Factors affecting survival in 267 consecutive patients undergoing surgery for spinal metastasis from renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine.* 2014; 20: 108-16. **(Ia)**
 - 15) Adam R, Chiche L, Aloia T, et al; Association Française de Chirurgie. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg.* 2006; 244: 524-35. **(Ia)**
 - 16) Ruys AT, Tanis PJ, Nagtegaal ID, et al. Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 1932-8. **(Ia)**
 - 17) Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg.* 2007; 31: 802-7. **(Ia)**
 - 18) Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol.* 2010; 28: 543-7. **(Ia)**
 - 19) Hatzaras I, Gleisner AL, Pulitano C, et al. A multi-institution analysis of outcomes of liver-directed surgery for metastatic renal cell cancer. *HPB (Oxford).* 2012; 14: 532-8. **(Ia)**
 - 20) 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: 579-92. **(Ia)**
 - 21) Hung JH, Wang SE, Shyr YM, et al. Resection for secondary malignancy of the pancreas. *Pancreas.* 2012; 41: 121-9. **(Ia)**
 - 22) Niess H, Conrad C, Kleespies A, et al. Surgery for metastasis to the pancreas: is it safe and effective? *J Surg Oncol.* 2013; 107: 859-64. **(Ia)**
 - 23) Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 287-93. **(Ia)**
 - 24) Sweeney AD, Fisher WE, Wu MF, et al. Value of pancreatic resection for cancer metastatic to the pancreas. *J Surg Res.* 2010; 160: 268-76. **(Ia)**
 - 25) 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: 1161-8. **(Ia)**
 - 26) Tosoian JJ, Cameron JL, Allaf ME, et al. Resection of isolated renal cell carcinoma metastases of the pancreas: outcomes from the Johns Hopkins Hospital. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18: 542-8. **(Ia)**
 - 27) Volk A, Kersting S, Konopke R, et al. Surgical therapy of intrapancreatic metastasis from renal

- cell carcinoma. *Pancreatology*. 2009; 9: 392-7. (IVa)
- 28) Bennani O, Derrey S, Langlois O, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Neurochirurgie*. 2014; 60: 12-6. (IVa)

CQ

9

小径腎腫瘍に対する 経皮的局所療法は推奨されるか？

小径腎腫瘍に対する経皮的凍結療法 (cryoablation) およびラジオ波焼灼術 (RFA) 等の局所療法は、高齢者、重篤な合併症を有する high risk 患者、手術療法を希望しない患者等に対しては推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

近年、悪性腫瘍に対してアブレーションによる局所療法 (focal therapy) の有用性が注目されている¹⁾。小径腎腫瘍の標準治療は腎機能温存を目的とした腎部分切除術が第一選択とされているが、高齢者、重篤な合併症をもつ high risk 患者、手術療法を希望しない患者では、局所麻酔で施行でき腎機能の温存が可能な CT あるいは MRI ガイド下の経皮的凍結療法 (cryoablation) または経皮的 RFA が低侵襲治療として選択できる。

ここでは、これらの治療法の特徴および問題点を示し、腎部分切除術と比較した中・長期成績、合併症について検証する。

解説

腎癌アブレーション治療を考慮しえる対象患者は、2016年版NCCNガイドライン²⁾では高齢あるいは健康リスクがあり手術困難な T1a 症例、2015年版EAUガイドライン³⁾でも同様な余命の短い患者、2014年版European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン⁴⁾ではさらに単腎あるいは腎機能低下患者、遺伝性、多発両側性腎癌も加えた 3 cm 以下の腫瘍とされている。本邦でも 2002 年から手術適応がない小径腎腫瘍に対する代替治療として経皮的 RFA が行われてきたが⁵⁾、2016 年 9 月時点ではいまだ保険収載に至っていない。一方、凍結療法が 2011 年 7 月に小径腎腫瘍に保険収載され、また RFA と比較して治療範囲の視認が良好で疼痛が少ないこともあり、現在は凍結療法の方がより高頻度に施行されるようになってきている。

凍結療法は腫瘍に凍結針を刺入し、 -40°C 以下に急速冷凍すると細胞内液の凍結に伴い細胞内小器官や細胞膜が障害されて細胞死が起き、さらに -20°C 以下に比較的緩徐に冷却すると細胞浮腫や炎症、微小血管塞栓による虚血で腫瘍の細胞死を誘導する治療法である¹⁾。

RFA は、腫瘍内に電極を穿刺し電磁波を発生させて 60°C 以上に熱し、腫瘍組織を熱凝固させる治療法である。治療効果に影響を与える因子として腫瘍径および腫瘍局在が重要で、Gervais ら⁶⁾は 3 cm 以下の腫瘍であれば 100% の完全壊死が認められたのに対し、3 ~ 5 cm では 92%、5 cm 以上では 25% にのみ完全壊死を認めたと報告している。最近では multiple-

electrode switching systemを用いることにより2本ないし3本のRFA電極を同時に接続することが可能となり、これを用いれば腫瘍径が3 cmを超えるcentral typeの腎癌であっても一度のRFAのみで82%の患者で完全壊死が得られたとの報告がある⁷⁾。

両治療法とも効果判定は造影CTまたは造影MRIで行い、腫瘍内に造影効果を認めれば腫瘍残存と判定し再度治療を施行する。局所に再発が疑われた場合に繰り返し治療できるのが利点であり、腎癌が多発、再発するVHL病等、遺伝性腎癌の患者での有用性が報告されている⁵⁾。局所再発率は経皮的RFAで2.5～6.5%^{8, 9)}に対して経皮的凍結療法では6～13%¹⁰⁻¹²⁾とやや高い傾向にあるが、両治療法とも再度施行することによりほとんどの患者で局所制御がなされている。

経皮的凍結療法の予後に関して、Georgiadesら¹³⁾は134例にCTガイド下凍結療法を行い、5年無病生存率は97%、5年癌特異的生存率は100%であったと報告している。RFAの予後に関して、最近Maら¹⁴⁾は健常人のT1a症例52例の検討で、5年および10年の無再発生存率はともに94.2%であり、5年および10年の全生存率は95.7%、91.1%であったと報告している。腎部分切除術との比較では、経皮的RFA、経皮的凍結療法ともに癌特異的生存率、無病生存率についてはほぼ同等とする報告が多い¹⁵⁻¹⁸⁾。しかし、腎部分切除術との大規模な比較試験はなく、現在のところ小径腎腫瘍の第一選択は腎部分切除術とされている。

重篤な合併症の発生率は、経皮的凍結療法は0～7.5%^{13, 19, 20)}、経皮的RFAは0～6%^{6, 9, 19, 21)}で、腎部分切除術の4～30%²²⁾と比較して低いものの、腎洞近傍のcentral typeや腎下極の尿管に近接した腫瘍のRFAでは熱損傷による尿路狭窄・閉塞に注意が必要である²³⁾。施行後の腎機能に関しては、凍結療法では施行前と変わらないとの報告²⁴⁾や他のアブレーション治療や腎部分切除術と同等であるとの報告²⁰⁾があり、経皮的RFAでは腎部分切除術よりも低下が軽度であるとされている^{17, 21, 25)}。

その他のアブレーション治療による局所療法としてマイクロ波凝固療法(MCT)、high-intensity focused ultrasound (HIFU)、不可逆的電気穿孔術(irreversible electroporation: IRE)等があるが、いずれもエビデンスは十分に確立されていない²⁶⁻²⁹⁾。

参考文献

- 1) Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14: 199-208. (VI)
- 2) Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer version 2.5-9. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf accessed on December 20, 2016.
- 3) Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology*. 22-23. <http://www.europeanurology.com/eau-guidelines>: accessed on December 20, 2016.
- 4) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 (Suppl. 3): iii49-56.
- 5) Arima K, Yamakado K, Kinbara H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage 1 renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up. *Int J Urol*. 2007; 14: 585-90. (IVb)
- 6) Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, et al. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma:

- part I, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *Am J Roentgenol.* 2005; 185: 64-71. **(IVb)**
- 7) Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, et al. Renal cell carcinoma: radiofrequency ablation with a multiple-electrode switching system—a phase II clinical study. *Radiology.* 2013; 267: 285-92. **(IVa)**
 - 8) Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, et al. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013; 63: 486-92. **(IVb)**
 - 9) Wah TM, Irving HC, Gregory W, et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int.* 2014; 113: 416-28. **(IVa)**
 - 10) Yamanaka T, Yamakado K, Yamada T, et al. CT-Guided Percutaneous Cryoablation in Renal Cell Carcinoma: Factors Affecting Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol.* 2015; 26: 1147-53. **(IVb)**
 - 11) Kim EH, Tanagho YS, Bhayani SB, et al. Percutaneous cryoablation of renal masses: Washington University experience of treating 129 tumours. *BJU Int.* 2013; 111: 872-9. **(IVb)**
 - 12) Buy X, Lang H, Garnon J, et al. Percutaneous renal cryoablation: prospective experience treating 120 consecutive tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201: 1353-61. **(IVb)**
 - 13) Georgiades CS, Rodriguez R. Efficacy and safety of percutaneous cryoablation for stage 1A/B renal cell carcinoma: results of a prospective, single-arm, 5-year study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014; 37: 1494-9. **(IVa)**
 - 14) Ma Y, Bedir S, Cadeddu JA, et al. Long-term outcomes in healthy adults after radiofrequency ablation of T1a renal tumours. *BJU Int.* 2014; 113: 51-5. **(IVb)**
 - 15) Olweny EO, Park SK, Tan YK, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur Urol.* 2012; 61: 1156-61. **(IVa)**
 - 16) Stern JM, Svatek R, Park S, et al. Intermediate comparison of partial nephrectomy and radiofrequency ablation for clinical T1a renal tumours. *BJU Int.* 2007; 100: 287-90. **(IVb)**
 - 17) Takaki H, Yamakado K, Soga N, et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol.* 2010; 28: 460-8. **(IVb)**
 - 18) Thompson RH, Atwell T, Schmit G, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol.* 2015; 67: 252-9. **(III)**
 - 19) Aron M, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours. Part II: probe ablative therapy. *Eur Urol.* 2007; 51: 348-57. **(V)**
 - 20) Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA, et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *Eur Urol.* 2016; 69: 116-28. **(V)**
 - 21) Sung HH, Park BK, Kim CK, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and open partial nephrectomy for the treatment of size- and location-matched renal masses. *Int J Hyperthermia.* 2012; 28: 227-34. **(IVb)**
 - 22) Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001; 166: 6-18. **(V)**
 - 23) Chen SH, Mouraviev V, Raj GV, et al. Ureteropelvic junction obliteration resulting in nephrectomy after radiofrequency ablation of small renal cell carcinoma. *Urology.* 2007; 69: 982.e3-5. **(V)**
 - 24) Mues AC, Landman J. Results of kidney tumor cryoablation: renal function preservation and oncologic efficacy. *World J Urol.* 2010; 28: 565-70. **(V)**
 - 25) Katsanos K, Mailli L, Krokidis M, et al. Systematic review and meta-analysis of thermal ablation versus surgical nephrectomy for small renal tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014; 37: 427-37. **(V)**
 - 26) Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics.* 2005; 25 (Suppl. 1): S69-83. **(V)**
 - 27) Castle SM, Salas N, Leveillee RJ. Initial experience using microwave ablation therapy for renal tumor treatment: 18-month follow-up. *Urology.* 2011; 77: 792-7. **(IVa)**

- 28) Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, et al. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol.* 2014; 32: 597-605. (V)
- 29) Trimmer CK, Khosla A, Morgan M, et al. Minimally Invasive Percutaneous Treatment of Small Renal Tumors with Irreversible Electroporation: A Single-Center Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2015; 26: 1465-71. (IVb)

CQ

10

腎癌転移巣に対する 放射線療法は推奨されるか？

腎癌の脳転移に対して、ガンマナイフ、定位放射線療法は有効である。

推奨グレード **B**

腎癌の骨転移に対する放射線療法により、疼痛とQOLの改善を認める。

推奨グレード **B**

背景・目的

悪性腫瘍の脳転移、骨転移等の転移巣に対する放射線療法は、緩和医療の一環としてしばしば実施される。腎癌は放射線抵抗性とされているが、緩和目的としては通常分割法でも十分に効果があり、実地臨床でもしばしば施行される。一方、定位放射線療法は脳転移だけでなく近年は骨転移に対しても用いられはじめている。

ここでは、腎癌の転移巣に対する放射線療法に関して解説する。

解説

WowraらやShutoらは、腎癌の脳転移に対するガンマナイフの有用性を報告している^{1,2)}。Wowraらは、75例の腎癌脳転移患者を対象に合計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%の患者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%と良好であったと報告している。また、Shutoらは69例の腎癌脳転移患者を対象に合計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82.6%と良好であったとしている。このことから、ガンマナイフは腎癌の脳転移に対する治療戦略の1つと考えられる。また、Yamamotoらは腎癌脳転移の36例を含む1,194例の脳転移患者に対してガンマナイフ単独治療を施行し、5～10個の脳転移患者に対する治療効果を2～4個の脳転移患者と比較し、全生存率に差を認めていない³⁾。

腎癌の脳転移に対するX線による定位放射線療法の有用性も報告されている^{4,5)}。患者数は少ないものの、Haraらは18例の腎癌脳転移患者に対して、Samlowskiらは32例の腎癌脳転移患者71病変に対して定位放射線療法を施行し、局所制御は良好であったと報告している。一方、腎癌脳転移に対する全脳照射に関して、Wrónskiらは119例に対して、Cannadyらは46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としている^{6,7)}。これらのことから、全脳照射と比較してガンマナイフ単独治療や定位放射線療法は低侵襲性であり有害事象の頻度も低いいため、転移巣の数が10個以内の脳転移患者に対しては治療選

択肢となる可能性が高いと考えられる。

一方、分子標的治療との併用については106例の脳脊髄転移患者(脳転移51例、脊髄転移55例)に対するガンマナイフおよびチロシンキナーゼ阻害薬(ソラフェニブあるいはスニチニブ)の併用療法の成績を検討し、15カ月後の局所制御率は98%と良好であったとしている⁸⁾。ほかにも脳転移に対する分子標的治療と放射線療法の併用については有効であったとの報告が散見されるが、エビデンスレベルは不十分であり今後の研究が待たれる。

骨転移に対する外照射では、一般的に8 Gy/1分割、20Gy/5分割、24Gy/6分割、30Gy/10分割等が用いられる。50～80%に鎮痛が認められ、3分の1程度で完全除痛が得られる。8 Gy/1分割は再照射率が高いものの、いずれの分割法でも初期効果としての鎮痛効果は変わらないとされている⁹⁾。腎癌についてもほぼ同様であり、Leeらは腎癌骨転移31例に30Gy/10分割の放射線療法を実施し、83%で除痛が認められ、33%でQOLが改善したと報告している¹⁰⁾。またRadesらは、87例の腎癌骨転移による脊椎圧迫患者の放射線療法について多施設間の後ろ向き調査を行い、8 Gy/1分割、20Gy/5分割の短期照射法と30Gy/10分割以上の長期照射法で効果に差を認めなかったとしている¹¹⁾。

しかし、腎癌の生物学的特性から1回線量を増加させれば効果が上がると考えられており、近年の高精度照射技術の発展に伴い海外では腎癌骨転移に対して定位放射線療法も行われるようになってきている。Taunkらのレビューによれば、15～24Gy/1分割、24～30Gy/2～3分割等の大線量が用いられ、高い局所制御率が報告されている¹²⁾。しかし、単施設内での報告が多く、エビデンスとしての確立が待たれる。

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: 785-93. (IVb)
- 2) Shuto T, Inomori S, Fujino H, et al. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *J Neurosurg.* 2006; 105: 555-60. (IVb)
- 3) Yamamoto R, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 387-95. (II)
- 4) Hara W, Tran P, Li G, et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery.* 2009; 64 (Suppl.): A26-32. (IVb)
- 5) Samlowski WE, Majer M, Boucher KM, et al. Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from clear cell renal cancer incorporating stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2008; 113:2539-48. (IVb)
- 6) Wróński M, Maor MH, Davis BJ, et al. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M.D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37: 753-9. (IVb)
- 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: 253-8. (IVb)
- 8) Staehler M, Haseke N, Nuhn P, et al. Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011; 108: 673-8. (V)
- 9) Lutz S, Berk L, Chang E, et al; American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol*

-
- Phys. 2011; 79: 965-76.
- 10) Lee J, Hodgson D, Chow E, et al. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 104: 1894-900. (III)
 - 11) Rades D, Walz J, Stalpers LJ, et al. Short-course radiotherapy (RT) for metastatic spinal cord compression (MSCC) due to renal cell carcinoma: results of a retrospective multi-center study. *Eur Urol*. 2006; 49: 846-52. (V)
 - 12) Taunk NK, Spratt DE, Bilsky M, et al. Spine Radiosurgery in the Management of Renal Cell Carcinoma Metastases. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015; 13: 801-9. (VI)

4

全身治療

CQ1

腎癌に対する術前補助薬物療法は推奨されるか？

推奨グレード C1

CQ2

腎癌に対する根治的腎摘除術後の再発予防のために補助薬物療法は推奨されるか？

推奨グレード C2

CQ3

進行腎癌に対する一次分子標的治療は何が推奨されるか？

推奨グレード A, B, C1

CQ4

二次薬物療法としての分子標的治療は何が推奨されるか？

推奨グレード A, C1, B, B

CQ5

進行腎癌に対する三次治療以降の分子標的治療は何が推奨されるか？

推奨グレード B, C1

CQ6

進行腎癌に対する免疫療法は推奨されるか？

推奨グレード A, A, C1

CQ7

非淡明細胞型腎細胞癌に対する薬物療法は何が推奨されるか？

推奨グレード C1, C1

1 腎癌の薬物療法

腎癌の薬物療法は、1980年代から開始されたサイトカイン療法が長らく一般的であったが、当初その根拠となるエビデンスはレベルの低いものであった。インターフェロン (IFN)- α に関しては2つの無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) により、女性ホルモン療法あるいはビンブラスチンと比較して全生存期間の延長効果が認められたこともあり^{1,2)}、改めて標準治療とみなされたが、その奏効率は15%前後であった。本邦における転移性腎癌患者の全生存期間の中央値は18カ月程度と報告されており³⁾、欧米の結果と比較すると良好であったが、IFN- α やインターロイキン (IL)-2による治療に進行する患者に対してはほかに有効な治療法は存在せず、その予後は極めて不良であった。

本邦で2008年に使用可能となった血管新生阻害薬ソラフェニブ⁴⁾は、当初サイトカイン無効例に対して使用され、臨床的有用性が示された。しかし、一次治療としての有用性はIFN- α との比較で明らかでなかった⁵⁾。一方、一次治療でスニチニブはIFN- α とのRCTにより無増悪生存期間の延長が認められ⁶⁾、新しい標準治療薬として認められた。また、ソラフェニブ、スニチニブおよびその両剤での治療後の患者に対してプラセボを対照としたRCTが行われ、エベロリムスが血管新生阻害薬治療後の標準治療となった⁷⁾。欧米で施行されたMemorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 分類の poor risk 群に準ずる患者を対象に施行されたRCTにおいてテムシロリムス単独療法がIFN- α 、およびテムシロリムス+IFN- α の群と比較して全生存期間の延長を認め⁸⁾、日本を含む東アジアの第II相臨床試験の結果も根拠に承認された。以上の薬剤に加えて、二次治療以降としてアキシチニブが⁹⁾、一次治療としてパゾパニブが承認され¹⁰⁾、現在では分子標的薬6剤が本邦で使用可能となっている。また、これらの薬剤の本邦での有用性に関しては、日本独自または東アジアの第II相臨床試験あるいは国際試験として施行された第III相RCTに参加することにより示されている。

このように、分子標的薬が一次治療の標準治療となっているが、患者選択を行うとIL-2の単独療法あるいはIFN- α との併用療法でも比較的良好な結果が報告されている^{11,12)}。また、抗腫瘍免疫反応を促進または抑制する免疫チェックポイントが存在することが明らかになり、その構成分子に対する抗体薬が開発され、その有用性が検討された。血管新生阻害による治療後の患者に対して抗PD-1抗体であるニボルマブとエベロリムスの比較試験が行われ、腎癌に対してもニボルマブが有意な腫瘍の縮小および全生存期間の延長効果を有することが明らかとなり、本邦でも治療薬として承認された¹³⁾。これら開発中も含めた新規の免疫療法薬にはチェックポイント分子を抑制するのみでなく促進するものもあり、総じて immunoncology (I-O) drug と呼ばれる。際立った特徴として、一度効果が発現すると長期間持続する durable response が得られる可能性が高いことが挙げられる。また、時に投与中止後も効果が継続する患者も存在する。これらのことはIL-2療法でも経験されていたことであるし、免疫療法は患者の免疫システムが腫瘍を標的とする免疫反応を惹起し効果を発現することを考えれば驚くべきことではない。また、時に治療開始後に一時的に病勢の進行がみられてもその後効果が発現する、いわゆる pseudo-progression を認めることや、初期効果と全生存が

必ずしも parallel ではない等、治療開始後も有用性の判定が既存の悪性腫瘍治療薬と共通しえないという問題点もある¹⁴⁾。さらに、抗腫瘍免疫反応の増強は一方で自己免疫反応を引き起こし、immune-related AE (irAE) と呼ばれる一連の自己免疫疾患様有害事象を引き起こす。頻度は低いものの重篤化することもあり、常に留意すべきであると考えられる^{15,16)}。全身治療の治療薬として、分子標的薬やI-O drugに分類されないものにテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1) がある。本邦で開発され胃癌等に対する治療薬として承認されているが、腎癌にも有効性が示されており¹⁷⁾、審査情報提供検討委員会において検討が行われ、2016年4月より原則としてサイトカイン療法および分子標的治療が困難な場合に限り保険審査上その使用が認められることになった。

以上の薬剤は、臨床研究の結果治療薬として承認されたわけであるが、いずれの臨床研究においても問題点は存在する。まず、テムシロリムスとニボルマブの結果を除くと、いずれのRCTの結果も無増悪生存期間の延長は認めるものの全生存期間には差がないことが挙げられる。この点に関しては様々な理由が考えられるが、分子標的薬が全生存期間の延長に寄与しているのか否かという基本的な疑問が提示されることになった。分子標的薬導入以前と以後の生存の検討では、導入後に全生存期間が延長しており¹⁸⁾、結果としては予後は改善したといえる。ただし、それぞれの薬剤をいかに使い分けるかに関しては明らかでない点が多い。その最大の理由は、それぞれの薬剤で効果予測因子、バイオマーカーが同定されていないことである。さらに、術前および術後補助薬物療法が有用なのか否か、非淡明細胞型腎細胞癌の標準治療は何なのか等、解決されていない点も少なくない。現在も種々の研究が行われており、その成果の発表が待たれる。

研究のデザイン自体は質の高いRCTが行われたとしても、対照薬の設定の妥当性に問題が存在することがある。研究開始当初は適切な設定であっても新規に有用な治療法の登場で、結果が明らかになった際には評価に問題がある場合もある。また、臨床研究間の生存期間の単純な比較は意味をなさず、複数の薬剤の有用性の相対的な比較は容易ではない。また、同一の薬剤でも逐次療法のどのセッティングで用いられるかにより当然結果は異なってくる。承認後、投与法の工夫によってより高い効果が得られることもある¹⁹⁾ので、対照薬の投与方法も正確な有用性の比較には大切な点である。このように、薬物療法についての本ガイドラインはあくまで“ガイドライン”であり、実診療での個々の患者に対する最適な薬剤や投与方法の選択は、腫瘍の進展度や併存症等の患者背景や腫瘍の性状等に基づいて慎重かつ詳細に検討し、決定する必要があることはいうまでもない。

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: 14-7. (II)
- 2) Pyrhönen 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: 2859-67. (II)
- 3) 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: 317-25. (IVa)

- 4) Naito S, Tsukamoto T, Murai M, et al. Overall survival and good tolerability of long-term use of sorafenib after cytokine treatment: final results of a phase II trial of sorafenib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011; 108: 1813-9. **(III)**
- 5) Escudier B, Szczyluk 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: 1280-9. **(II)**
- 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: 3584-90. **(II)**
- 7) 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: 449-56. **(II)**
- 8) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2271-81. **(II)**
- 9) Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378: 1931-9. **(II)**
- 10) Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 722-31. **(II)**
- 11) McDermott DF, Cheng SC, Signoretti S, et al. The high-dose aldesleukin "select" trial: a trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 561-8. **(IVa)**
- 12) 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: 684-9. **(IVa)**
- 13) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1803-13. **(II)**
- 14) McDermott DF, Motzer RJ, Atkins MB, et al. Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (Suppl.): abstr 4507. **(III)**
- 15) Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1974-82. **(IVb)**
- 16) Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2691-7. **(IVb)**
- 17) 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: 5022-9. **(III)**
- 18) Wahlgren T, Harmenberg U, Sandström P, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer.* 2013; 108: 1541-9. **(IVa)**
- 19) Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2014; 50: 1084-9. **(IVa)**

腎癌に対する術前補助薬物療法は推奨されるか？

腎癌の原発巣，転移巣に対する外科療法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はある。

推奨グレード **C1**

背景・目的

腎癌の外科療法を前提とした術前補助薬物療法について議論する場合，①使用薬剤（免疫療法薬，分子標的薬），②適応（局所限局性・局所進行，転移性），③エンドポイント（腫瘍長径縮小率，切除性の向上，無増悪生存，癌特異的生存，全生存，安全性）等，様々な論点が存在する。術前補助薬物療法の有無あるいは使用する薬剤に関するRCTはなく，論点を均質化した高いレベルのエビデンスは存在しない。また，論点が多様であるため複数の前向き，後ろ向き研究のシステマティックレビューも難しい。したがって，高い推奨グレードを担保するようなエビデンスの構築は現時点では不可能であるが，ここではできる限り上記の論点について整理しながら，現在の全身治療の主役である分子標的薬を中心に術前補助薬物療法の有用性，安全性について検証する。

解説

1 原発巣の腫瘍長径縮小率

原発巣の腫瘍長径縮小率（以下，縮小率）については，使用薬剤，適応を問わず多くの研究で報告されている¹⁻¹²⁾。使用薬剤により，また同一薬剤であっても報告により幅があるものの，原発巣の縮小率，縮小の絶対値の中央値（あるいは平均値），原発巣におけるResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)による奏効率（以下，奏効率）は，それぞれ9.6～28.3%，0.8～3.1cm，0～45.8%である¹⁻¹²⁾。縮小率の大きな報告例を以下に挙げる。

Zhangらによると，ソラフェニブを平均96日投与後に原発巣切除を施行した18例（淡明細胞型腎細胞癌15例）において平均縮小率は20.5%，奏効率は22.2%であったが，progressive disease (PD)も1例に認めている¹⁰⁾。Riniらは，スニチニブを中央値3サイクル投与した28例35腫瘍（淡明細胞型腎細胞癌22例27腫瘍）において縮小率中央値は22%（淡明細胞型腎細胞癌では28%）であり，奏効率は37%（淡明細胞型腎細胞癌では48%）と報告している⁷⁾。Karamらは，アキシチニブを最長12週間投与したT3a淡明細胞型腎細胞癌24例における縮小率中央値は28.3%，奏効率は45.8%で，PDは認めなかったと報告している⁸⁾。Riniらによると，パゾパニブを中央値8週間投与した25例（淡明細胞型腎細胞癌24例）における縮小率

中央値は26%、奏効率は36%で、PDは認めなかった¹¹⁾。

2 局所限局性・局所進行患者に対する術前補助薬物療法

局所限局性・局所進行患者に対する術前補助薬物療法は、原発巣の縮小や下大静脈腫瘍塞栓のレベルダウンによる切除性の向上をエンドポイントとした報告が多い。また、転移・再発患者に対する術前補助薬物療法は、腫瘍量減量腎摘除術 (cytoreductive nephrectomy ; CRN) の適応の判断や転移・再発巣の完全切除を目的としたものとなっている^{7, 11, 13-18)}。

1. 腎摘除術あるいは腎部分切除術の可否

原発巣に対する手術が不可と判断される理由は報告により様々であるが、画一的な客観的基準は示されておらず、術前補助薬物療法なしでも手術可能であったかどうかは不明瞭であることに留意する必要がある。

Thomasらは、腎摘除術不可と判断された19例にスニチニブを中央値2サイクル投与した結果、4例(21%)で腎摘除術が可能になったと報告している。3例は原発巣の縮小により腫瘍切除が容易になったM0症例、1例は転移巣の縮小によりCRNの適応と判断されたM1症例であった¹³⁾。Bexらは、CRNが不可あるいは不相当と判断されたM1症例10例に対してスニチニブを投与した結果、原発巣と転移巣の縮小によって3例(30%)でCRNを施行できたと報告している¹⁴⁾。Riniらは、原発巣切除不可と判断された28例中13例において中央値4サイクルのスニチニブ投与後に根治的腎摘除術(4例)あるいは腎部分切除術(9例)を遂行できたとしている。そのうち10例がM0症例であった⁷⁾。Riniらは、腎部分切除術が不可と判断された13例において、8~16週間のパゾパニブ投与後に6例(46%)で腎部分切除術が施行可能になったとしている¹¹⁾。

2. 下大静脈腫瘍塞栓のレベルダウン

下大静脈腫瘍塞栓を有する腎癌への術前補助薬物療法の有用性を示唆する症例報告は散見されるが、10例以上をまとめた研究の結果から判断すると、下大静脈腫瘍塞栓に対する術前補助薬物療法の有用性は限定的である。

Costらは、25例(淡明細胞型腎細胞癌19例、M1症例22例)に対する薬物療法(中央値2サイクル、使用薬剤：スニチニブ12例、ベバシズマブ9例、テムシロリムス3例、ソラフェニブ1例)を施行し、9例に腎摘除術および腫瘍塞栓摘除術を行っている。腫瘍塞栓のレベルダウンを認めたのはスニチニブの3例(12%)で、そのうち術式変更可能と考えられたのはレベルⅣからⅢとなった1例(4%)のみであった。また、1例(4%)でレベルⅡからⅢへの上昇を認めている¹⁵⁾。Bigotらは、14例の淡明細胞型腎細胞癌(M1症例5例)に対する術前補助薬物療法(中央値2サイクル、使用薬剤：スニチニブ11例、ソラフェニブ3例)の結果について報告している。腫瘍塞栓のレベルダウンを認めたのはレベルⅡからⅠになった1例(7%)のみで、1例(7%)でレベルⅢからⅣへの上昇を認めている¹⁶⁾。

3. 転移・再発巣の完全切除

転移・再発巣の完全切除により進行腎癌の予後が改善する可能性があるため、転移・再発巣に対しても外科療法を想定した薬物療法を行った研究が存在する。

Karamらは、転移・再発例22例(淡明細胞型腎細胞癌15例)に対して分子標的治療後に転

移巣切除術を行った。転移巣切除前の評価では、partial response (PR) 4例、stable disease (SD) 11例、PD 4例であった。術後中央値42週で11例に再発を認め、術後中央値2年で21例が生存していた。9例で術後補助薬物療法も併用されている¹⁷⁾。Brehmerらは、局所療法だけでは制御不能と判断された転移・再発例34例(淡明細胞型腎細胞癌32例)に対して薬物療法(スニチニブ30例)を行った。29例(85.3%)で何らかの局所療法が施行され、無病生存期間、全生存期間の中央値が12カ月、67カ月であった。25例(73.5%)で転移・再発巣完全切除が施行され、平均35.6カ月の薬物療法中止期間を得たと報告している¹⁸⁾。

3 分子標的薬による術前補助療法

分子標的薬を用いた術前補助薬物療法を行った場合、腫瘍縮小に伴う線維化による癒着および出血量の増加、血管新生阻害による創治癒遅延が懸念されているため、薬剤の半減期を考慮した術前の休薬期間に留意する必要がある。

Jonaschらによると、ベパシズマブによる術前補助療法では20.9%に創哆開あるいは創治癒遅延を認め、ヒストリカル対照群の2%よりも高率だった¹⁾。Coweyらによると、ソラフェニブによる術前補助療法後の手術成績はヒストリカル対照群と変わらず、創哆開、創治癒遅延、出血過多は認めなかった²⁾。Powlesらは、スニチニブによる術前補助療法後、創治癒遅延を13%に認めた。線維化は3サイクル後の腎摘除術施行時には顕著であったと報告している¹⁹⁾。Karamらは、アキシチニブによる術前補助療法においては術中合併症や異常出血は認めず、術後創表層哆開を4.2%に認めたと報告している⁸⁾。Riniらは、パゾパニブによる術前補助療法後の手術が施行された25例において創感染を8%に認めたものの、筋膜哆開はなかったとしている。また、腎部分切除患者20例では5例に尿漏が生じたが、ステント留置が必要となったのは1例のみであった¹¹⁾。

4 免疫療法薬による術前補助療法

免疫療法薬による術前補助療法については、研究自体が少ない。

Bexらは、転移性腎癌に対してIFN- α により転移巣がPRまたはSDと評価された場合にCRNを施行した後の成績を報告している。8週間の治療により、転移巣は16例中3例でPR、5例でSDであったためCRNが施行された。術後IFN- α による維持療法により2例がcomplete response (CR)となっている²⁰⁾。Shinoharaらは、31例の転移性腎癌に対してIFN- α 単独あるいは併用療法を先行したところ、11例(35%)がPRと判定されたと報告している。原発巣の平均縮小率は18.2%で、原発巣と転移巣の縮小率は有意に相関していた。転移巣の進行を認めなかった17例に腎摘除術が施行され、生存期間中央値は42カ月であった。これは転移巣の進行した14例の7カ月と比べ有意に良好であった²¹⁾。Klatteらは、Stage I~IVの腎癌116例を無作為化せず術前にIL-2を投与するか否かの2群に振り分けたところ、術前投与群は非投与群と比較して癌特異的生存、無増悪生存とも有意に良好であったと報告している²²⁾。

以上、適切な適応による患者選択を前提とすれば、分子標的薬による術前補助療法の腫瘍

縮小効果や切除性の向上は十分に期待できるものの、無増悪生存、癌特異的生存、全生存等、予後改善につながるかどうかのエビデンスが確立されておらず、現在行われているRCTの結果が待たれる。また、切除性の向上についての画一的な判断基準および標準的な治療プロトコルが存在しないこと、確実に効果を保証する薬剤が存在しないこと、薬剤の効果を予測する信頼性の高いマーカーが欠如していること等、課題も多い。したがって、術前補助薬物療法を行うにあたっては、そのリスクとベネフィットについて医療者と患者が十分に理解したうえで行う必要があり、分子標的薬の適応が根治的切除不能または転移性の腎癌に限られていることにも留意が必要である。

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: 4076-81. **(IVa)**
- 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: 1502-7. **(IVa)**
- 3) Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int.* 2010; 106: 1270-6. **(IVb)**
- 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: 859-64. **(IVa)**
- 5) Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Presurgical targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma: clinical results and histopathological therapeutic effects. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40: 1173-9. **(V)**
- 6) Powles T, Blank C, Chowdhury S, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol.* 2011; 60: 448-54. **(IVa)**
- 7) Rini BI, Garcia J, Elson P, et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. *J Urol.* 2012; 187: 1548-54. **(IVa)**
- 8) Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2014; 66: 874-80. **(IVa)**
- 9) Lane BR, Derweesh IH, Kim HL, et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2015; 33: 112. e 15-21. **(IVb)**
- 10) Zhang Y, Li Y, Deng J, et al. Sorafenib neoadjuvant therapy in the treatment of high risk renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2015; 10: e0115896. **(V)**
- 11) Rini BI, Plimack ER, Takagi T, et al. A Phase II Study of Pazopanib in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma to Optimize Preservation of Renal Parenchyma. *J Urol.* 2015; 194: 297-303. **(IVa)**
- 12) Powles T, Sarwar N, Stockdale A, et al. Safety and Efficacy of Pazopanib Therapy Prior to Planned Nephrectomy in Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1303-9. **(IVa)**
- 13) 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: 518-23. **(V)**
- 14) Bex A, van der Veldt AA, Blank C, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol.* 2009; 27: 533-9. **(V)**
- 15) Cost NG, Delacroix SE Jr, Sleeper JP, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol.* 2011; 59: 912-8. **(V)**
- 16) Bigot P, Fardoun T, Bernhard JC, et al. Neoadjuvant targeted molecular therapies in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: is it useful? *World J Urol.* 2014; 32: 109-14. **(V)**
- 17) Karam JA, Rini BI, Varella L, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with

- advanced renal cell carcinoma. *J Urol*. 2011; 185: 439-44. **(V)**
- 18) Brehmer B, Kauffmann C, Blank C, et al. Resection of metastasis and local recurrences of renal cell carcinoma after presurgical targeted therapy: probability of complete local control and outcome. *World J Urol*. 2016; 34: 1061-6. **(V)**
 - 19) Powles T, Kayani I, Blank C, et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol*. 2011; 22: 1041-7. **(IVa)**
 - 20) Bex A, Kerst M, Mallo H, et al. Interferon alpha 2b as medical selection for nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma: a consecutive study. *Eur Urol*. 2006; 49: 76-81. **(IVa)**
 - 21) Shinohara N, Abe T, Sazawa A, et al. Interferon- α -based immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma patients with the primary tumor in situ. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42: 113-9. **(IVb)**
 - 22) Klatte T, Ittenson A, Röhl FW, et al. Perioperative immunomodulation with interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma: results of a controlled phase II trial. *Br J Cancer*. 2006; 95: 1167-73. **(III)**

CQ 2

腎癌に対する根治的腎摘除術後の再発予防のために補助薬物療法は推奨されるか？

術後再発予防のための補助薬物療法は現時点では保険適用外であり、無再発生存期間および全生存期間の延長効果に一定の見解はなく、重篤な有害事象の報告もあるため、推奨されない。

推奨グレード **C2**

背景・目的

腎癌に対して根治的腎摘除術を施行した後、一定の割合で再発を認めるが、腎癌における再発リスクの評価は十分には確立されておらず、再発リスクの高い患者群が必ずしも明確ではない。また転移性腎癌に対する薬物療法の有効性に関しては多くのエビデンスが示されているが、根治的腎摘除術の術後補助薬物療法としての有効性は明らかではない。ここでは、腎癌に対する根治的腎摘除術後の再発予防における補助薬物療法の有用性について検証する。

解説

術後補助薬物療法におけるIFN- α の有用性を検討したRCTでは生存率の改善を認めず、一方ではインフルエンザ症状や肝機能障害等の重篤な有害事象がみられたと報告されている¹⁾。また、IL-2を使用した研究(単独またはIFN- α 併用)でも予後の改善は認めなかった。これらサイトカイン療法に関するシステマティックレビューによれば、治療薬群はプラセボ群との比較で無再発生存期間(ハザード比:1.18, $p=0.23$)、全生存期間(ハザード比:1.13, $p=0.48$)ともに有意差を認めず、重篤な有害事象も報告されていることから、術後補助薬物療法としてのサイトカイン療法は推奨されない²⁾。また、IFN- α およびIL-2にフルオロウラシル(5-FU)を併用した研究においても、予後の改善は認められていない^{3,4)}。

自家腫瘍ワクチンによる術後補助療法では、有意に5年無増悪生存率の改善がみられた報告があるが(77.4% vs 67.8%, $p=0.0204$)⁵⁾、無作為化後の脱落例が多く適応基準を満たしていない患者やプロトコル違反により除外された患者が多かったため、適正な解釈が困難である⁶⁾。

分子標的薬による術後補助療法に関しては、2つのRCTの結果が報告されている。ASSURE試験は、1,943例のpT1b・Fuhrman grade 3~4, pT2以上あるいはpN+の患者をスニチニブ、ソラフェニブ、プラセボに無作為に割り付けたものである。この研究では、治療薬群はプラセボ群と比較し無再発生存期間(スニチニブ群…ハザード比:1.02, $p=0.8038$; ソラフェニブ群…ハザード比:0.97, $p=0.7184$)、全生存期間(スニチニブ群…ハザード比:1.17, $p=0.1762$; ソラフェニブ群…ハザード比:0.98, $p=0.8577$)ともに有意差を認

めず、さらにはGrade 3以上の有害事象がスニチニブ群の63%、ソラフェニブ群の71%にみられた⁷⁾。また、S-TRAC試験は615例のhigh risk淡明細胞型腎細胞癌患者をスニチニブ、プラセボに無作為に割り付けし、1年間投与したものである。この研究ではスニチニブ群はプラセボ群と比較して無再発生存期間の延長を認めたものの(6.8年 vs 5.6年, ハザード比: 0.76, $p = 0.03$), 患者背景がhigh risk患者であり、スニチニブによるGrade 3以上の有害事象が有意に多く認められ、全生存期間においては2群間に有意差を認めなかった(ハザード比: 1.01, $p = 0.94$)⁸⁾。

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

他の分子標的薬については、炭酸脱水素酵素(CA) IXに対するキメラ型抗体であるgirentuximab (WX-G250)を使用したARISER試験が行われている。淡明細胞型腎細胞癌において、von Hippel-Lindau (VHL) 遺伝子変異によるCA IXの発現亢進は予後と関連しており、CA IXは腫瘍特異的抗原と考えられている^{6,12)}。この研究では無再発生存期間に有意差はみられなかったが(ハザード比: 0.97, $p = 0.74$)^{3,12)}、サブグループ解析においてCA IXの高発現患者で無再発生存期間の有意な延長が報告されている。

ホルモン療法(プロゲステロン製剤), 化学療法(テガフル・ウラシル), サリドマイドによる術後補助療法は、予後改善を認めなかった⁷⁾。

参考文献

- 1) Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 425-31. (II)
- 2) Scherr AJ, Lima JP, Sasse EC, et al. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011; 11: 115. (I)
- 3) Pal SK, Haas NB. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: past, present, and future. *Oncologist*. 2014; 19: 851-9. (I)
- 4) Aitchison M, Bray CA, Van Poppel H, et al. Adjuvant 5-fluorouracil, alpha-interferon and interleukin-2 versus observation in patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a phase III randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Genito-Urinary Cancers Group)/National Cancer Research Institute trial. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 70-7. (II)
- 5) Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 594-9. (II)
- 6) Thillai K, Allan S, Powles T, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; 12: 765-76. (I)
- 7) Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic

-
- renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387: 2008-16. (II)
- 8) Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al; S-TRAC Investigators. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2246-54. (II)
 - 9) Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol*. 2018; 29: 2371-8. (II)
 - 10) Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al; PROTECT investigators. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 3916-23. (II)
 - 11) Kim SP, Crispen PL, Thompson RH, et al. Assessment of the pathologic inclusion criteria from contemporary adjuvant clinical trials for predicting disease progression after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2012; 118: 4412-20. (I)
 - 12) Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 27. [Epub ahead of print] (II)

CQ 3

進行腎癌に対する 一次分子標的治療は 何が推奨されるか？

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

推奨グレード **A**

IMDC分類 intermediate riskの淡明細胞型腎細胞癌に対して、イピリムマブとニボルマブの併用療法が使用しにくい状況ではスニチニブ、パゾパニブが推奨される。

推奨グレード **B**

IMDC分類 poor riskの淡明細胞型腎細胞癌に対して、イピリムマブとニボルマブの併用療法が使用しにくい状況ではテムシロリムスとスニチニブが推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

2016年9月の時点で本邦において腎癌に対して保険承認されている分子標的薬は、ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、エベロリムス、テムシロリムスの合計6剤である。ここでは、このうち一次治療として推奨される薬剤について検証する。

解説

根治的腎摘除術後、未治療の転移性腎癌患者においてスニチニブ50mg/日 4週投与と2週休薬とIFN- α （皮下注900万単位 週3回）を比較する無作為化盲目的第Ⅲ相試験が行われた。750例の淡明細胞型腎細胞癌で、大部分がfavorable～intermediate riskであった。無増悪生存期間の中央値は11カ月 vs 5カ月（ハザード比：0.42, $p < 0.001$ ）とスニチニブ群で優れていた。PR以上の治療効果もスニチニブ群が47%、IFN- α 群は12%で、QOLに関してもスニチニブ群が有意に良好であった（いずれも $p < 0.001$ ）。全生存期間中央値は中間解析ではスニチニブ群が有意に延長していたが、最終解析ではスニチニブ群が26.4カ月、IFN- α 群は21.8カ月で有意差はなく（ $p = 0.051$ ）、クロスオーバーの患者を除いた場合はスニチニブ群が26.4カ月、IFN- α 群は20.0カ月とスニチニブ群で有意に良好であった（ $p = 0.036$ ）^{1,2)}。本邦でも腎癌患者に対するスニチニブの成績が報告されており^{3,4)}、第Ⅱ相試験においては奏効率が47%、全生存期間は一次治療33.1カ月、二次治療32.5カ月であった³⁾。未治療の進行または転移性腎癌（淡明細胞型腎細胞癌を含む組織型）において、イピリムマブとニボルマブ

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

パゾパニブは、転移性淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした前向き無作為化第Ⅲ相試験のサブグループ解析で、未治療患者においてはパゾパニブ群はプラセボ群と比較して有意な無増悪生存期間の延長を認めた（11.1 カ月 vs 2.8 カ月、ハザード比：0.40, $p < 0.0001$ ）⁶⁾が、全生存期間の有意な延長は認められなかった⁷⁾。さらに、未治療の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした前向き無作為化第Ⅲ相試験（VEG108844）および第Ⅱ相試験（VEG113078）を統合し、1,110 例を解析したスニチニブに対する非劣性試験において、無増悪生存期間中央値はスニチニブ群 9.5 カ月、パゾパニブ群 8.4 カ月、全生存期間中央値はスニチニブ群 29.1 カ月、パゾパニブ群 28.3 カ月で、パゾパニブのスニチニブに対する非劣性が証明された（ハザード比：1.047）⁸⁾。また、パゾパニブとスニチニブに対する患者の嗜好を比較した第Ⅲ相試験では、QOL および疲労感の点からパゾパニブの方がスニチニブよりも忍容性が高く、患者嗜好が高いことが示された⁹⁾。

ソラフェニブは、サイトカイン療法抵抗性腎癌患者 903 例における第Ⅲ相試験（TARGET）が行われ、ソラフェニブ（400mg 1 日 2 回）がプラセボに比較して有意に無増悪生存期間を延長させた¹⁰⁾。未治療患者での成績は、無作為化第Ⅱ相試験において IFN- α （900 万単位 週 3 回）に比較して無増悪生存期間が 5.7 カ月 vs 5.6 カ月と差がなかったが、QOL は良好であった¹¹⁾。本邦においては、市販後全例調査でソラフェニブの有効性および安全性は示されているが^{12,13)}、一次治療としてはスニチニブやパゾパニブが使用困難な患者に対して主に使用されている。また、未治療の転移性腎癌患者 365 例をソラフェニブ→スニチニブ群とスニチニブ→ソラフェニブ群の逐次療法のいずれかに割り付ける無作為化第Ⅲ相試験（SWITCH）の結果、ソラフェニブ→スニチニブ群の総無増悪生存期間（無作為化から二次治療中の進行あるいは死亡が確認されるまでの期間）における優越性は示されず、全生存期間および一次治療の無増悪生存期間とも両群間に有意差を認めなかった¹⁴⁾。

アキシチニブの効果が高血圧の認められた患者において良好であるという報告があることから、未治療の転移性腎癌患者 213 例にアキシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与後、150/90mmHg 以上の血圧上昇のない患者に 7 mg→10mg 1 日 2 回に増量する群と増量しない群に割り付

ける無作為化第Ⅱ相試験が行われた¹⁵⁾。112例が無作為化され、奏効率は全体で48%、無作為化患者では54% vs 34% ($p = 0.019$)と有意差が認められた。無増悪生存期間は全体で14.6カ月、無作為化患者では14.5カ月 vs 15.7カ月 ($p = 0.24$)であった。さらに未治療の転移性淡明細胞型腎細胞癌患者288例をアキシチニブ5 mg 1日2回とソラフェニブ400mg 1日2回に2 : 1に割り付ける無作為化第Ⅲ相試験が行われた¹⁶⁾。主要エンドポイントは無増悪生存期間で、アキシチニブ群10.1カ月 vs ソラフェニブ群6.5カ月 (ハザード比 : 0.77, 95% CI : 0.56~1.05)であったが、有意差は認められなかった。Performance status (PS) 0または腎摘除術後の患者では有意にアキシチニブ群の方が延長していた (ハザード比 : 0.64, 0.67)。奏効率は32% vs 15%でアキシチニブ群の無増悪生存期間の方が良好であった。

テムシロリムスは、626例のMSKCC分類のpoor riskに準ずる未治療腎癌患者に対して、テムシロリムス群 (25mg/日 週1回)、IFN- α 群 (最大1,800万単位 週3回) および併用群 (テムシロリムス15mg/日 週1回、IFN- α 600万単位 週3回) の3群に無作為に割り付け、比較検討が行われた¹⁷⁾。全生存期間中央値はテムシロリムス群が10.9カ月、IFN- α 群が7.3カ月で、テムシロリムス群が良好であった ($p = 0.0069$)。しかし、IFN- α とテムシロリムスの併用による優位性は認められなかった。日本人20例を含むアジア人82例における国際共同第Ⅱ相試験では、clinical benefit (CR + PR + SD \geq 24週) 47.6%、奏効率11%、腫瘍増殖停止期間7.3カ月と報告された¹⁸⁾。スニチニブの第Ⅲ相試験では48例のpoor risk患者が含まれており、テムシロリムスと同様の無増悪生存期間 (4カ月) が報告されている¹⁾。

未治療の転移性腎癌患者471例をエベロリムス→スニチニブとスニチニブ→エベロリムスの逐次療法のいずれかに割り付ける無作為化第Ⅱ相試験 (RECORD-3) の結果が報告された。一次治療無増悪生存期間は、エベロリムス群7.9カ月 vs スニチニブ群10.7カ月 (ハザード比 : 1.4, 95% CI : 1.2~1.8) でエベロリムスの非劣性は証明されなかった。それぞれ45%、43%が二次治療に入り、合わせた無増悪生存期間はエベロリムス→スニチニブ群21.1カ月 vs スニチニブ→エベロリムス群25.8カ月であったが、有意差は認めなかった (ハザード比 : 1.3, 95% CI : 0.9~1.7)。全生存期間についても、22.4カ月 vs 32.0カ月であり有意差を認めなかった (ハザード比 : 1.2, 95% CI : 0.9~1.6)¹⁹⁾。

参考文献

- 1) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 115-24. (Ⅱ)
- 2) 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: 3584-90. (Ⅱ)
- 3) 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: 1166-72. (Ⅲ)
- 4) Akaza H, Naito S, Ueno N, et al. Real-world use of sunitinib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma: efficacy, safety and biomarker analyses in 1689 consecutive patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2015; 45: 576-83. (Ⅴ)
- 5) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1277-90. (Ⅱ)

-
- 6) 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: 1061-8. **(II)**
 - 7) Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1287-96. **(II)**
 - 8) Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 722-31. **(II)**
 - 9) Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1412-8. **(II)**
 - 10) 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: 125-34. **(II)**
 - 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: 1280-9. **(II)**
 - 12) Akaza H, Oya M, Iijima M, et al. A large-scale prospective registration study of the safety and efficacy of sorafenib tosylate in unresectable or metastatic renal cell carcinoma in Japan: results of over 3200 consecutive cases in post-marketing all-patient surveillance. *Jpn J Clin Oncol.* 2015; 45: 953-62. **(V)**
 - 13) Oya M, Tatsugami K, Kabu K, et al. Little Impact on Renal Function in Advanced Renal Cell Carcinoma Patients Treated with Sorafenib—Analyses of Postmarketing Surveillance in Japan in over 3,200 Consecutive Cases. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2016; 43: 559-69. **(V)**
 - 14) Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol.* 2015; 68: 837-47. **(II)**
 - 15) Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1233-42. **(II)**
 - 16) Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1287-94. **(II)**
 - 17) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2271-81. **(II)**
 - 18) Sun Y, Rha S, Lee SH, et al. Phase II study of the safety and efficacy of temsirolimus in East Asian patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42: 836-44. **(III)**
 - 19) Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 2765-72. **(II)**

二次薬物療法としての 分子標的治療は何が推奨されるか？

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

推奨グレード **A**

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

推奨グレード **C1**

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

推奨グレード **B**

チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性となった進行腎癌に対するエベロリムスを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。

推奨グレード **B**

背景・目的

ここでは、サイトカインや分子標的薬による一次治療に抵抗性となった進行腎癌に対する二次治療において、推奨される分子標的薬について検証する。

解説

チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) あるいはサイトカインを用いた一次治療に対して抵抗性となった転移性腎癌患者 723 例を対象に、二次治療としてアキシチニブとソラフェニブを比較した前向き無作為化第Ⅲ相試験 (AXIS 試験) において、無増悪生存期間はアキシチニブ群 6.7 カ月であり、ソラフェニブ群の 4.7 カ月に比較して有意な延長が認められた。前治療がサイトカインである群における無増悪生存期間はアキシチニブ群 12.1 カ月、ソラフェニブ群 6.5 カ月、前治療がスニチニブである群における無増悪生存期間はアキシチニブ群 4.8 カ月、ソラフェニブ群 3.4 カ月で、いずれも有意な延長を示した¹⁾。しかし、本試験における全生存期間はアキシチニブ群 20.1 カ月、ソラフェニブ群 19.2 カ月で、有意差は認められなかった²⁾。また、この試験ではアキシチニブ群 25 例、ソラフェニブ群 29 例の日本人が含まれており、サブグループ解析を行った結果、日本人におけるアキシチ

ニブ群の無増悪生存期間は12.1カ月でソラフェニブ群の4.9カ月と比べて有意に延長しており、奏効率もそれぞれ52.0%および3.4%でアキシチニブ群の方が有意に良好であった³⁾。さらに、アキシチニブの有害事象のうち日本人において高頻度に認められたものは高血圧、発声障害、手足症候群、甲状腺機能低下症、口内炎等で、これらは対症療法やアキシチニブの減量・休薬により管理可能であり、忍容性は良好であった⁴⁾。ただし、本邦における二次治療以降の第Ⅱ相臨床試験では、アキシチニブの治療前にタンパク尿が存在する患者ではネフローゼ症候群を呈する可能性が高くなり、投与中止の原因となる場合があることが明らかにされている⁵⁾。

903例を対象にプラセボを対照とした前向きRCT (TARGET試験)におけるサイトカイン療法歴ありの患者群の無増悪生存期間は、ソラフェニブ群5.5カ月vsプラセボ群2.7カ月(ハザード比:0.54)で、ソラフェニブ群で有意に延長していた⁶⁾。また、スニチニブに抵抗性となった患者に対する二次治療として、テムシロリムスを対照とした前向きRCT (INTORSECT試験)で、ソラフェニブ群の無増悪生存期間はテムシロリムス群との差を認めなかった(3.9カ月vs4.3カ月)が、全生存期間は有意な延長を示した(16.6カ月vs12.3カ月)⁷⁾。腎摘除術後で1レジメン以上のサイトカイン療法に抵抗性となった129例の日本人患者を対象としたソラフェニブの第Ⅱ相試験において、RECISTによる腫瘍評価でPR14.7%、SD72.1%、無増悪生存期間の中央値224日、全生存期間の中央値288日で、忍容性も良好であった⁸⁾。

IFN- α やIL-2等のサイトカイン療法に抵抗性となった転移性腎癌患者に対する二次治療としてのスニチニブの有効性、安全性について検討した海外第Ⅱ相試験の結果、スニチニブの有効性が証明された^{9,10)}。本邦における第Ⅱ相試験では二次治療としてスニチニブを投与された患者26例の奏効率は53.8%、無増悪生存期間10.6カ月、全生存期間32.5カ月と、欧米よりも良好な成績であった¹¹⁾。

プラセボ対照のパゾパニブの局所進行または転移性腎癌患者に対する第Ⅲ相試験のサブグループ解析では、202例のサイトカイン既治療腎癌患者における無増悪生存期間はパゾパニブ群で7.4カ月とプラセボ群の4.2カ月に比して有意に延長していた¹²⁾。また、スニチニブ、ベバシズマブを用いた一次治療に抵抗性となった転移性腎癌患者55例を対象とした前向き第Ⅱ相試験において、パゾパニブ投与開始8週後の奏効率は27%、SDは49%、無増悪生存期間中央値は7.5カ月、24カ月全生存率は43%であった¹³⁾。

ソラフェニブまたはスニチニブまたはその両方に抵抗性となった患者に対する二次治療以降の治療として、410例をエベロリムス群とプラセボ群に2:1に分けた前向きRCT (RECORD-1試験)において、エベロリムス群の無増悪生存期間は4.0カ月でプラセボ群の1.9カ月と比較して有意に延長していた(ハザード比:0.3, $p < 0.0001$)¹⁴⁾。

cabozantinibはRET, MET, およびvascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)2等の阻害薬であり、本邦未承認であるがTKIによる一次治療に抵抗性となった658例を対象とした第Ⅲ相試験 (METEOR試験)において無増悪生存期間はcabozantinib群7.4カ月、エベロリムス群3.8カ月とcabozantinib群で有意に延長していた¹⁵⁾。また、奏効率もcabozantinib群21%、エベロリムス群5%とcabozantinib群で有意に良好であった。この試

験の最終解析における cabozantinib 群の全生存期間は、エベロリムス群に比べて有意に延長していた¹⁶⁾。

lenvatinib (E7080) は、VEGFR, fibroblast growth factor receptor (FGFR), RET, c-KIT, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) β 等を阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。VEGF 標的治療後に進行した淡明細胞型腎細胞癌に対してエベロリムス 10mg/日, lenvatinib 24mg/日, lenvatinib + エベロリムス併用 (18mg/日 / 5 mg/日) を比較する 153 例の無作為化第 II 相試験が行われた。無増悪生存期間は、5.5 カ月 vs 7.4 カ月 vs 14.6 カ月 (ハザード比 : 0.61, 0.40) とエベロリムス単独療法に対して有意に lenvatinib 単独療法, 併用療法で延長した。さらに、全生存期間も併用療法はエベロリムス単独療法に比較して 15.4 カ月 vs 25.5 カ月と有意に延長した (ハザード比 : 0.51)¹⁷⁾。本邦でも腎癌における lenvatinib + エベロリムス併用の第 I 相試験が行われている。

参考文献

- 1) Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378: 1931-9. (II)
- 2) Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 552-62. (II)
- 3) Ueda T, Uemura H, Tomita Y, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43: 616-28. (II)
- 4) Eto M, Uemura H, Tomita Y, et al; Japan Axitinib Phase II Study Group. Overall survival and final efficacy and safety results from a Japanese phase II study of axitinib in cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2014; 105: 1576-83. (III)
- 5) Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, et al; Japan Axitinib Phase II Study Group. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell Carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 2592-602. (III)
- 6) 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: 125-34. (II)
- 7) Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 760-7. (II)
- 8) 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: 755-62. (III)
- 9) 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: 16-24. (III)
- 10) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006; 295: 2516-24. (III)
- 11) 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: 1166-72. (III)
- 12) 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: 1061-8. (II)

-
- 13) Hainsworth JD, Rubin MS, Arrowsmith ER, et al. Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: a Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2013; 11: 270-5. (III)
 - 14) 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: 449-56. (II)
 - 15) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1814-23. (II)
 - 16) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 917-27. (II)
 - 17) Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 1473-82. (II)

進行腎癌に対する三次治療以降の分子標的治療は何が推奨されるか？

進行淡明細胞型腎細胞癌の三次治療として、前治療が2種類のVEGFR-TKIであればエベロリムスが推奨される。

推奨グレード **B**

進行淡明細胞型腎細胞癌の三次治療として、前治療が1種類のVEGFR-TKIと1種類のmTOR阻害薬であればソラフェニブ等のVEGFR-TKIが推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

ここでは、進行腎癌に対する三次治療以降において推奨される分子標的薬について検証する。

解説

現在までに施行された進行腎癌に対する三次治療としての分子標的薬の前向き臨床試験は数少なく、RECORD-1試験^{1,2)}およびGOLD試験³⁾に限られる。

RECORD-1第Ⅲ相臨床試験は、VEGFR-TKI治療後に進行した腎癌を対象とし、経口 mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬であるエベロリムスの有用性を検討したものである。スニチニブ、ソラフェニブまたは両者の治療後に進行した進行腎癌患者416例を、エベロリムス群277例、プラセボ群139例に2:1に割り当てた結果、無増悪生存期間(中央値、以下同様)がプラセボ群1.9カ月に対してエベロリムス群4.9カ月と有意な延長を認めた(ハザード比:0.33, $p < 0.001$)¹⁾。予定されていたサブグループ解析²⁾で、前治療として2種類のVEGFR-TKI治療を受けていた108例においても、無増悪生存期間がプラセボ群1.8カ月に対してエベロリムス群4.0カ月と有意な延長が認められ(ハザード比:0.32, $p < 0.001$)、三次治療としてのエベロリムスの有用性が示された。この結果、European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン⁴⁾では2種類のVEGFR-TKI治療後の淡明細胞型腎細胞癌に対する三次治療としてエベロリムスは推奨されている。

また欧米、オーストラリア、日本、韓国等の25施設で、三次治療として分子標的治療を施行した1,012例を国際的に集計した後ろ向き解析⁵⁾ではエベロリムスが三次治療として最も多く使用されており(27.5%)、エベロリムスの無増悪生存期間は3.7カ月と報告されている。

dovitinibは、VEGFRおよびFGFRの両者を阻害する経口のTKIである。GOLD第Ⅲ相臨床試験³⁾は、前治療として1種類のVEGFを標的とした薬剤(VEGFR-TKIまたはベバシズマブ)と1種類のmTOR阻害薬を投与された淡明細胞型腎細胞癌患者に対する三次治療とし

ての dovitinib の有用性をソラフェニブを対照として検討したものである。284 例が dovitinib 群、286 例がソラフェニブ群に割り付けられた結果、無増悪生存期間が dovitinib 群で 3.7 カ月、ソラフェニブ群で 3.6 カ月となり（ハザード比：0.86, $p = 0.063$ ）、いずれも三次治療として比較的長い無増悪生存期間が得られたが、dovitinib の優位性は示されなかった。この結果から三次治療としてのソラフェニブの有用性が評価されることになり、ESMO ガイドライン⁴⁾では各 1 種類の VEGFR-TKI および mTOR 阻害薬治療後の淡明細胞型腎細胞癌に対する三次治療としてソラフェニブが推奨されている。

三次治療として、ソラフェニブ以外の他の VEGFR-TKI の有効性も報告されている⁵⁻⁷⁾。例えば、前述の国際的な大規模な集計では、三次治療全体として 61.1% の患者で SD 以上の有効性が認められ、無増悪生存期間は 3.9 カ月、全生存期間は 12.4 カ月と、三次治療としての分子標的薬の有効性を報告している⁵⁾。後ろ向き解析で背景因子に差があるものの、各薬剤間にも有効性に差が認められず、無増悪生存期間はソラフェニブで 3.5 カ月、スニチニブで 4.9 カ月、アキシチニブで 5.9 カ月、パゾパニブで 4.6 カ月と報告されている。

なお、これらの結果は主に淡明細胞型腎細胞癌に関するものであり、現時点で非淡明細胞型腎細胞癌においても三次治療としての分子標的薬が推奨されるかは明らかになっていない⁴⁾。

以上、進行淡明細胞型腎細胞癌の三次治療として分子標的薬は有効であり、患者の全身状態等を考慮したうえで試みる価値があると考えられる。薬剤としては、前治療が 2 種類の VEGFR-TKI であればエベロリムスが、各 1 種類の VEGFR-TKI と mTOR 阻害薬であれば他の VEGFR-TKI が推奨される。

しかしながら、この推奨は近い将来大きく変更される可能性がある。最近の VEGFR-TKI 治療後の二次治療としてエベロリムスを対照とした 2 つの前向き臨床試験 (CheckMate 025 試験⁸⁾ および METEOR 試験⁹⁾) では、ともに試験薬剤であるニボルマブおよび cabozantinib のエベロリムスに対する優位性が示されている。2016 年 8 月、ニボルマブは本邦でも腎癌に対して保険適用が承認され、今後三次治療としての分子標的薬の選択、役割は変わっていくものと予想される。

参考文献

- 1) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010; 116: 4256-65. (II)
- 2) Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 333-9. (II)
- 3) Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 286-96. (II)
- 4) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 (Suppl. 3): iii49-56.
- 5) Wells JC, Stukalin I, Norton C, et al. Third-line Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database

- Consortium. *Eur Urol.* 2017; 71: 204-9. **(IVb)**
- 6) Miyake H, Kusuda Y, Harada K, et al. Third-line sunitinib following sequential use of cytokine therapy and sorafenib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18: 81-6. **(IVb)**
 - 7) Pal SK, Hossain DM, Zhang Q, et al. Pazopanib as third line therapy for metastatic renal cell carcinoma: clinical efficacy and temporal analysis of cytokine profile. *J Urol.* 2015; 193: 1114-21. **(IVb)**
 - 8) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1803-13. **(II)**
 - 9) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 917-27. **(II)**

CQ

6

進行腎癌に対する免疫療法は推奨されるか？

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

推奨グレード **A**

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

推奨グレード **A**

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

推奨グレード **C1**

背景・目的

ここでは、進行腎癌に対する推奨される免疫療法について検証する。

解説

進行腎癌に対するサイトカイン単独療法はIFN- α 、IL-2を用いて一般的に行われてきており、分子標的薬の出現以前には進行腎癌治療の中心を担っていた。2つのRCTでIFN- α 単独療法の有用性と安全性が示されている^{1,2)}。欧米でのIFN- α 、IL-2の併用療法とそれぞれの単独療法との比較試験では異なる結果を示しており、併用の優位性は示されていないが^{3,4)}、いずれもサイトカイン療法としてまとめると奏効率は5～27%であった。本邦からは多施設共同の後ろ向き試験ではあるが、IFN- α を中心としたサイトカイン療法が予後改善につながっており、特に肺転移患者に対してはIFN- α およびIL-2併用療法を含むサイトカイン療法の成績が良好であると報告されている⁵⁻⁷⁾。また、選択された患者ではIL-2単独療法の有用性が示されているが⁸⁾、海外のIL-2療法は高用量であり日本での用量に比して10倍以上である⁹⁾。

サイトカインと分子標的薬の併用療法に関しては、2つのRCTでIFN- α とベバシズマブの併用療法でIFN- α 単独療法に比して奏効率と無増悪生存の改善が認められており、全生存は改善傾向がみられたものの有意差は得られていない^{10,11)}。ほかには本邦から一次治療における第Ⅱ相試験で有効性を示す報告¹²⁾はあるが、現状では一定の見解は得られていない。

新たな免疫療法として、免疫チェックポイント阻害薬がメラノーマや非小細胞肺癌では腎癌に先んじて保険適用となり、他の癌種でも現在開発が進んでいる。また、免疫チェックポ

イントには免疫反応を促進する分子が存在し、その分子に対する agonistic antibody も開発が進んでいることから、現在ではこれら新規免疫療法薬は総称して I-O drug と称されることが一般的になっている。腎癌に対する初の I-O drug として、ニボルマブが 2016 年 8 月に本邦でも保険適用となった。その基になったのが、CheckMate 025 試験である¹³⁾。血管新生阻害薬による治療を受けた進行腎癌の二次治療として、ニボルマブとエベロリムスの比較第Ⅲ相試験が行われた。無増悪生存期間の中央値はニボルマブ群 4.6 カ月 vs エベロリムス群 4.4 カ月 (ハザード比: 0.88, $p = 0.11$) と差がなかったものの、全生存期間の中央値はニボルマブ群 25.0 カ月 vs エベロリムス群 19.6 カ月 (ハザード比: 0.73, $p = 0.002$) とニボルマブ群で有意に延長していた。また、Grade 3 以上の有害事象についてもニボルマブ群 19% vs エベロリムス群 37% とニボルマブ群で少なかった。

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

進行腎癌治療におけるサイトカイン単独療法は、肺転移のみの患者等、患者を選んで施行することが推奨されるが、分子標的薬の有効性は CQ3 にて示されているとおりであり、患者の状態に応じて選択すべきである。前回の『腎癌診療ガイドライン 2011 年版』以降に新たなサイトカイン単独療法の RCT は施行されていないが、一次治療において複数の分子標的薬は IFN- α 単独療法に対して奏効率と無増悪生存期間において優位性が示されているため、推奨グレードは引き下げた。海外のガイドラインと比較すると、NCCN ガイドラインでは淡明細胞型腎細胞癌に対する高用量の IL-2 療法が一次治療として推奨されているが、本邦で保険適用されているのは低用量のみであり、いずれの治療法もエビデンスレベルは低い。サイトカインと分子標的薬、抗癌剤の併用療法は、エビデンスレベルが高いものは IFN- α とベ

バシズマブの併用のみであり、ESMOやNCCNのガイドラインでは淡明細胞型腎細胞癌の一次治療として推奨されている。ただし、ペバシズマブは本邦では腎癌に保険適用されていない。

I-O drugについては、淡明細胞型腎細胞癌のコンポーネントを含む進行腎癌に対するRCTで、血管新生阻害薬後の二次以降の治療としてニボルマブの有用性が示された後、一次治療においてイピリムマブとニボルマブの併用療法の有用性が示された。一次治療においてイピリムマブとニボルマブの併用療法はIMDC分類intermediate/poor risk群に有効性が示されたが、intermediate risk群の患者はCheckMate 214試験¹⁴⁾においても約60%を占め、幅広い患者が含まれるため、免疫関連有害事象(irAE)の頻度が高いことも考慮すると、すべてのintermediate risk群の患者にイピリムマブとニボルマブの併用療法が適応になるかは、今後実臨床で検討していく必要があると考えられる。また、一次治療としてI-O drugと血管新生阻害薬の併用療法の2つのRCTにおいて有効性と安全性が示され^{15,16)}、今後イピリムマブとニボルマブの併用療法とともに一次治療の選択肢となることが予想される。二次治療に関しては、CheckMate 025試験¹³⁾ではニボルマブはエベロリムスと比較されているが、二次治療として最も汎用されているアキシチニブとの比較ができておらず、他の分子標的薬も含めて優劣は判断できない。現在、効果が予測できるバイオマーカーの開発が望まれている。CheckMate 214試験¹⁴⁾では、PD-L1が高発現している患者ではイピリムマブ+ニボルマブ併用群の方がスニチニブ群よりも顕著に全生存期間が延長したが、PD-L1の発現に関わらずイピリムマブとニボルマブの併用療法は効果を認めており、PD-L1の発現が明らかな治療効果予測因子とはいえないのが現状である。

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: 14-7. (II)
- 2) Pyrhönen 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: 2859-67. (II)
- 3) 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 Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1272-8. (II)
- 4) Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al; French Immunotherapy Intergroup. 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: 2468-77. (II)
- 5) 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: 317-25. (IVa)
- 6) 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: 434-40. (IVa)
- 7) 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: 684-9. (IVa)

- 8) McDermott DF, Cheng SC, Signoretti S, et al. The high-dose aldesleukin "select" trial: a trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 561-8. (IVa)
- 9) 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: 133-41. (II)
- 10) Escudier B, Bellmunt J, Négrier 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: 2144-50. (II)
- 11) 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: 5422-8. (II)
- 12) Eto M, Kawano Y, Hirao Y, et al; Japan RCC Trialist Collaborative Group (JRTCG) investigators. Phase II clinical trial of sorafenib plus interferon-alpha treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma in Japan. *BMC Cancer.* 2015; 15: 667. (III)
- 13) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1803-13. (II)
- 14) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1277-90. (II)
- 15) Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1103-15. (II)
- 16) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1116-27. (II)

CQ

7

非淡明細胞型腎細胞癌に対する薬物療法は何が推奨されるか？

スニチニブを中心とした血管新生阻害薬が推奨される。

推奨グレード **C1**

テムシロリムスは血管新生阻害薬が使用しにくい状況では推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

2004年のWHO分類¹⁾によると、腎実質上皮性腫瘍には、淡明細胞型腎細胞癌、乳頭状腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、集合管癌、Xp11転座型腎細胞癌等、異なった12の組織型があり、さらに2013年のInternational Society of Urological Pathology (ISUP)分類²⁾では新たに5つの組織型が追加された。淡明細胞型腎細胞癌の占める割合は80～85%と圧倒的に多く、転移性腎癌に対する薬物療法の第Ⅲ相試験は淡明細胞型腎細胞癌を中心に行われ、ほとんどの試験で非淡明細胞型腎細胞癌は除外されている。非淡明細胞型腎細胞癌のみの第Ⅲ相試験は、その希少性から一定期間内での患者集積は困難である。また、非淡明細胞型腎細胞癌発生の責任遺伝子は各組織型で異なっているため、有効な薬剤が組織型毎に異なる可能性が高い。ここでは、非淡明細胞型腎細胞癌に対して推奨される薬物療法について検証する。

解説

1 淡明細胞型腎細胞癌と非淡明細胞型腎細胞癌に対する分子標的薬の有効性の比較

淡明細胞型腎細胞癌と非淡明細胞型腎細胞癌に対する薬物療法における有効性を比較したシステマティックレビューおよびメタアナリシス³⁾によると、分子標的薬の非淡明細胞型腎細胞癌に対する奏効率、無増悪生存期間、全生存期間はともに淡明細胞型腎細胞癌に対して有意に不良である。また、メタ回帰分析では乳頭状腎細胞癌患者の割合と分子標的薬の奏効率は負の相関を示した。すなわち、現状の分子標的薬の有効性は淡明細胞型腎細胞癌と比較すると非淡明細胞型腎細胞癌で低く、特に乳頭状腎細胞癌でその傾向が強い。

2 治療薬別にみた淡明細胞型腎細胞癌と非淡明細胞型腎細胞癌に対する有効性の比較

テムシロリムス、IFN- α 、その両者を比較した第Ⅲ相試験 (ARCC)⁴⁾の後ろ向きサブグループ解析において組織型別に全生存期間が比較され⁵⁾、非淡明細胞型腎細胞癌におけるテムシロリムス群の全生存期間はIFN- α 群に比して良好であった。この結果がmTOR阻害薬であるテムシロリムスの非淡明細胞型腎細胞癌に対する有用性の根拠となったが、対照が

IFN- α である点に注意が必要である。

その後、非淡明細胞型腎細胞癌に対する有用性の比較が分子標的薬間でなされてきた。スニチニブ不応後の二次治療において、テムシロリムスとソラフェニブを比較した第Ⅲ相試験 (INTORSECT)⁶⁾における探索的サブグループ解析では、非淡明細胞型腎細胞癌の全生存期間はソラフェニブ群で良好であった。未治療転移性腎癌において、エベロリムス→スニチニブ群とスニチニブ→エベロリムス群を比較する逐次療法の第Ⅱ相試験 (RECORD-3)⁷⁾では、事後解析の結果、一次治療のエベロリムス vs スニチニブにおける非淡明細胞型腎細胞癌の無増悪生存期間はスニチニブ群で良好であった。また、未治療転移性非淡明細胞型腎細胞癌に対するスニチニブとエベロリムスの有効性を比較した2つの無作為化第Ⅱ相比較試験が施行された。ASPEN試験⁸⁾では無増悪生存期間は有意にスニチニブ群で良好であった。探索的サブグループ解析において、乳頭状腎細胞癌、分類不能癌でスニチニブ群が、嫌色素性腎細胞癌でエベロリムス群が良好な傾向を示した。ESPN試験では⁹⁾、無増悪生存期間、全生存期間ともにスニチニブ群で良好な傾向を認めたが有意差を認めなかった。

以上、非淡明細胞型腎細胞癌に対する薬物療法において、mTOR阻害薬はIFN- α よりも良好な結果を残したが、スニチニブを中心とする血管新生阻害薬はそのmTOR阻害薬よりも良好な結果を残している。

3 非淡明細胞型腎細胞癌の組織型別の成績

組織型別に薬物療法の成績を検討した報告はあるものの、患者数は十分ではない。乳頭状腎細胞癌に対する第Ⅱ相試験が最も多く、Xp11転座型腎細胞癌、集合管癌に対する成績も報告されている。

乳頭状腎細胞癌に対する第Ⅱ相試験において、epidermal growth factor receptor (EGFR)-TKIのerlotinibが一定の効果を認めている¹⁰⁾。スニチニブには非淡明細胞型腎細胞癌に対する抗腫瘍活性は認めるものの、その効果は淡明細胞型腎細胞癌に対する場合と比較すると不良である¹¹⁻¹³⁾。エベロリムスの成績も不良である¹⁴⁾。MET/VEGFR2阻害薬であるforetinibは、他の薬剤と比較すると成績は良好であった。METの生殖細胞変異は奏効率に対する効果予測因子であったが、その他のMET経路の活性化とは相関がなかった¹⁵⁾。Xp11転座型腎細胞癌に対する薬物療法の後ろ向き解析では、スニチニブの成績は比較的良好であったが^{16,17)}、サイトカインの成績は不良であった¹⁶⁾。集合管癌に対しては、ゲムシタビン+シスプラチン (GC療法)¹⁸⁾やGC療法にベバシズマブを加えたレジメンの有効性が報告されている¹⁹⁾。ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス等の分子標的薬も、患者によっては効果が期待できる可能性がある²⁰⁾。

以上、非淡明細胞型腎細胞癌という範疇には上記のごとく異なった多数の組織型が含まれる。そのうち多くを占めるのは乳頭状腎細胞癌であるが、それでもその頻度は少なく、エビデンスレベルの高い報告はない。特に本邦の非淡明細胞型腎細胞癌に対する薬物療法に関するエビデンスは極端に少ない。前述のとおり、mTOR阻害薬よりもスニチニブを中心とした血管新生阻害薬の成績の方が良好な傾向を示しているため、実臨床の場においても淡明細

胞型腎細胞癌に準じた治療を行っているのが現状である。しかし、多様性に富んだ非淡明細胞型腎細胞癌においては、各組織型に特異的な治療法のエビデンスの集積や新たな治療法の開発が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2004. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>; accessed on January 10, 2017.
- 2) Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al; ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 1469-89. (I)
- 3) Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 67: 740-9. (I)
- 4) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2271-81. (II)
- 5) Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol.* 2009; 26: 202-9. (III)
- 6) Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 760-7. (II)
- 7) Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 2765-72. (II)
- 8) Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 378-88. (II)
- 9) Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol.* 2016; 69: 866-74. (II)
- 10) Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5788-93. (III)
- 11) Tannir NM, Plimack E, Ng C, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2012; 62: 1013-9. (III)
- 12) Molina AM, Feldman DR, Ginsberg MS, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2012; 30: 335-40. (III)
- 13) Ravaud A, Oudard S, De Fromont M, et al. First-line treatment with sunitinib for type 1 and type 2 locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG). *Ann Oncol.* 2015; 26: 1123-8. (III)
- 14) Koh Y, Lim HY, Ahn JH, et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1026-31. (III)
- 15) Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 181-6. (III)
- 16) Malouf GG, Camparo P, Oudard S, et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Ann Oncol.* 2010; 21: 1834-8. (IVa)
- 17) Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy

- for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010; 116: 5219-25. **(IVa)**
- 18) Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al; GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales). Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol*. 2007; 177: 1698-702. **(III)**
- 19) Pécuchet N, Bigot F, Gachet J, et al. Triple combination of bevacizumab, gemcitabine and platinum salt in metastatic collecting duct carcinoma. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2963-7. **(IVa)**
- 20) Procopio G, Verzoni E, Iacovelli R, et al. Is there a role for targeted therapies in the collecting ducts of Bellini carcinoma? Efficacy data from a retrospective analysis of 7 cases. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 16: 464-7. **(IVa)**

5

病 理

CQ1 病理組織学的な予後因子としてどのようなものが推奨されるか？

CQ2 転座型腎細胞癌の診断にはどのような検査法が推奨されるか？

CQ3 透析腎癌を特徴づける病理学的因子として
どのようなものが推奨されるか？

総論

腎癌の病理診断は主に外科的に切除された検体を対象とするが、最近では針生検検体も増加している。針生検は、①小径腎腫瘍の監視療法の可否、②切除不能腫瘍の補助療法のレジメン選択を目的として組織型の決定のために行われる¹⁻⁵⁾。

1993年に淡明細胞型腎細胞癌の癌抑制遺伝子である von Hippel-Lindau (VHL) 遺伝子が単離されて以来、腎癌の分子生物学的研究は進歩し、組織型も細分化された。2016年のWHO分類 (WHO 2016年分類)⁶⁾では主に形態学的特徴によって命名された淡明細胞型、乳頭状、嫌色素性、後天性嚢胞腎随伴、淡明細胞乳頭状腎細胞癌、粘液管状紡錘細胞癌、集合管癌の各組織型のほか、MiTファミリー転座型、遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群 (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma; HLRCC) 随伴、コハク酸脱水素酵素 (succinate dehydrogenase; SDH) 遺伝子欠損性腎細胞癌といった遺伝子異常によって定義される組織型が導入された⁶⁾。本邦で使用されている分類はWHO 2004年分類⁷⁾に準拠した『腎癌取扱い規約 (第4版)』⁸⁾で、WHO 2016年分類⁶⁾とはかい離があるため、研究成果や診療成績を国際的に発信する際には注意が求められる。

今回のWHO分類の改訂では、WHO 2004年分類での多房嚢胞性腎細胞癌は予後が極めて良好で、“neoplasm”という表記に変更され、“multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant potential”となった。長期透析を受けた腎に発生する組織型として、後天性嚢胞腎随伴腎細胞癌と淡明細胞乳頭状腎細胞癌が加わった。透析腎には淡明細胞型腎細胞癌や乳頭状腎細胞癌等、非透析腎にみられる組織型に加えてこうした特殊な組織型がみられることが明記された。Xp11転座型腎細胞癌はWHO 2004年分類、『腎癌取扱い規約』改訂時に分類に加えられているが、WHO 2016年分類ではt(6;11)転座型腎細胞癌とあわせてMiTファミリー転座型腎細胞癌という分類項目になった。転座の証明が確定診断には必須であり、そのうえで多数例を収集しての臨床病理学的検討が今後の課題である。しかし、染色体転座の遺伝学的検索は保険収載されておらず、転座関連遺伝子産物であるTFE3、TFEBタンパクに対する免疫組織化学染色 (以下、免疫染色) が診断に用いられている。粘液管状紡錘細胞癌はWHO 2004年分類の説明では低悪性腫瘍とされていたが、予後不良患者の報告があり低悪性であるとの記載は除かれた。この他、SDH遺伝子欠損性腎細胞癌、HLRCC随伴腎細胞癌が加えられた。両者は明らかな遺伝子異常を基盤とした組織型であるが、遺伝子検査は保険収載されていない。当面は免疫染色で患者を収集し、インフォームドコンセントを得たうえで可能な施設で遺伝子解析を行うことになると思われる。

病理組織学的な予後因子としては組織型、組織学的異型度 (以下、核異型度)、壊死、肉腫様変化、静脈侵襲の有無等が挙げられる^{9,10)}。腎癌は組織型によって大きく予後が異なる。集合管癌¹¹⁾、HLRCC随伴腎細胞癌¹²⁾は予後不良であり、淡明細胞乳頭状腎細胞癌は予後良好である¹³⁾。粘液管状紡錘細胞癌は当初は予後良好とされていたが予後不良例の報告が続き、前述のように組織型の記載から“low grade”の語句が除かれた¹⁴⁾。核異型度は重要な予後因子であるが、異なる組織型に対して横断的に用いて予後を比較するのは困難である。汎用されている核異型度分類は本邦の『腎癌取扱い規約』の3段階分類⁵⁾およびFuhrman gradeの

4段階分類¹⁵⁾である。腫瘍細胞核の大小を、前者では正常尿細管核、後者では10, 15, 20 μm を基準としている。前者では構成成分の多寡に基づき不等号表記、後者では最も高い領域の核異型度を記載する。WHO 2016年分類では、新たに核小体の大きさを指標とした核異型度分類(WHO/International Society of Urological Pathology (ISUP)分類)が加えられた^{16,17)}。核小体が倍率400倍で不明瞭；400倍では観察されるが100倍では観察されない；100倍で好酸性明瞭な核小体が観察される；大型で奇怪な核を有する、類肉腫変化やラブドイド成分を伴う、との基準に従ってGrade 1~4に分類され、最高Gradeのものを記載する。この新しい核異型度分類は淡明細胞型および乳頭状腎細胞癌に限定して用いられ、他の組織型には適用しないこととされている。このほか、乳頭状腎細胞癌は組織学的特徴により1型、2型に分類されている¹⁸⁾。前者は単層、小型、低異型度の腫瘍細胞からなり、後者は偽重層、大型、高異型度の腫瘍細胞からなるものである。嫌色素性腎細胞癌は一般に核は大型、不整形で、Fuhrman gradeでは3/4に相当する患者が多く¹⁹⁾、他の組織型で用いられている核異型度分類は適用できない。そのため、嫌色素性腎細胞癌独自の核異型度分類が提唱されている²⁰⁾。予後予測への有用性は今後検証が求められる。紡錘細胞やラブドイド細胞への変化を含む肉腫様変化は予後不良因子として確立されているが、肉腫様変化の比率と予後との関連は十分に検証されていない。

参考文献

- 1) Maurice MJ, Zhu H, Kiechle JE, et al. Increasing Biopsy Utilization for Renal Cell Carcinoma Is Closely Associated With Treatment. *Urology*. 2015; 86: 906-13. (IVa)
- 2) Hu R, Montemayor-Garcia C, Das K. Role of percutaneous needle core biopsy in diagnosis and clinical management of renal masses. *Hum Pathol*. 2015; 46: 570-6. (IVa)
- 3) Bernhard JC, Bigot P, Pignot G, et al; NEPHRON Study Group. The accuracy of renal tumor biopsy: analysis from a national prospective study. *World J Urol*. 2015; 33: 1205-11. (IVa)
- 4) Jewett MA, Finelli A. Kidney cancer: Routine small renal mass needle biopsy should be adopted. *Nat Rev Urol*. 2014; 11: 548-9. (IVa)
- 5) Delahunt B, Samarasinghe H, Martignoni G, et al. Percutaneous renal tumour biopsy. *Histopathology*. 2014; 65: 295-308. (IVa)
- 6) Moch H, Amin MB, Argani P, et al. Renal cell tumours. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2016. p.14-7.
- 7) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
- 8) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会(編). 腎癌取扱い規約(第4版). 東京: 金原出版; 2011.
- 9) Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010; 28: 319-27. (IVa)
- 10) Parker WP, Cheville JC, Frank I, et al. Application of the Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Contemporary Patients. *Eur Urol*. 2017; 71: 665-73. (IVa)
- 11) Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al; Japanese Society of Renal Cancer. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol*. 2006; 176: 40-3. (IVa)
- 12) Merino MJ, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2016.

-
- p.25-6.
- 13) Srigley JR, Cheng L, Grignon DJ, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2016. p.40-1.
 - 14) Kuroda N, Paner G, Srigley JR. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2016. p.37.
 - 15) Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6: 655-63. **(IVa)**
 - 16) Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 1490-504. **(I)**
 - 17) Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 1134-9. **(IVa)**
 - 18) Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997; 10: 537-44. **(IVa)**
 - 19) Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 957-60. **(IVa)**
 - 20) Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 1233-40. **(IVa)**

病理組織学的な予後因子として どのようなものが 推奨されるか？

組織型，組織学的異型度（核異型度），肉腫様変化（紡錘細胞，ラブドイド細胞），壊死，
尿管侵襲の有無が主要な病理組織学的予後因子である。

背景・目的

腎癌は組織型により悪性度が異なるため，正確な組織型診断が重要である。また，淡明細胞型腎細胞癌および乳頭状腎細胞癌では核異型度が重要な予後因子である。さらに，いずれの組織型においても紡錘細胞およびラブドイド細胞を特徴とする肉腫様変化の有無は予後不良因子である。なお，淡明細胞型腎細胞癌では壊死の有無も予後と関連するので，病理診断報告書に記載すべき項目である。

解説

腎癌の主な組織型である淡明細胞型腎細胞癌，乳頭状腎細胞癌，嫌色素性腎細胞癌におけるそれぞれの予後を比較した検討では，淡明細胞型腎細胞癌は乳頭状腎細胞癌や嫌色素性腎細胞癌に比べて有意に予後不良であるという結果が示されている¹⁻⁴⁾。また，乳頭状腎細胞癌は組織形態の違いにより1型と2型に分類されており，1型は2型に比べ予後良好とされている^{5,6)}。Xp11転座型腎細胞癌は当初予後良好な組織型と考えられていたが，現在は乳頭状腎細胞癌と比べ予後不良であると考えられている⁷⁾。

腎癌の核異型度分類は従来の『腎癌取扱い規約』で使用されてきた3段階分類とFuhrman gradeの4段階分類が現在併用されているが，国際的なデータ比較の際にはFuhrman gradeが一般的に用いられてきた⁸⁾。Fuhrman gradeと予後は相関を示し，核異型度が増しgradeが高くなるにつれて有意に予後は不良になるとされている⁹⁻¹¹⁾。近年，Fuhrman gradeは診断医により意見が分かれることがあるため，WHO 2016年分類ではWHO/ISUP grading systemによる核異型度分類が推奨されている。WHO/ISUP grading systemは淡明細胞型腎細胞癌および乳頭状腎細胞癌において適用することになっている¹²⁾。一方，嫌色素性腎細胞癌は本来核異型を伴う腎癌であり，核異型度と予後の関連は確立されていない¹³⁻¹⁶⁾。

淡明細胞型腎細胞癌では腫瘍内の壊死の程度が予後に関与すると考えられ，多くの報告がなされており，腫瘍内の壊死の有無や割合を病理組織学的に評価することが推奨される^{17,18)}。広範な壊死がある場合は有意に予後不良であるという報告がある^{19,20)}。

肉腫様変化はすべての組織型の腎癌から発生する低分化な癌成分と考えられており，予後不良因子の1つである^{21,22)}。肉腫様変化をきたした成分は薬物療法に対する反応が不良であ

るという報告もあり²³⁾，病理組織学的にその有無を評価することが推奨される。

核異型や壊死のほか、Union for International Cancer Control (UICC) / TNM分類や腫瘍の大きさを加味して評価を行うSSIGN (stage, size, grade, necrosis) scoreによる予後予測も提唱されている^{24, 25)}。また、腫瘍内のラブドイド変化²⁶⁾や顕微鏡的静脈侵襲²⁷⁾の有無についても予後との相関が報告されている。

参考文献

- 1) Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, et al. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol.* 2005; 48: 593-600. (IVa)
- 2) Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010; 183: 1309-15. (IVa)
- 3) Ficarra V, Martignoni G, Galfano A, et al. Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. *Eur Urol.* 2006; 50: 786-94. (IVa)
- 4) Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int.* 2009; 103: 1496-500. (IVa)
- 5) Pignot G, Elie C, Conquy S, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology.* 2007; 69: 230-5. (IVa)
- 6) Allory Y, Ouazana D, Boucher E, et al. Papillary renal cell carcinoma. Prognostic value of morphological subtypes in a clinicopathologic study of 43 cases. *Virchows Arch.* 2003; 442: 336-42. (IVa)
- 7) Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, et al. TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 663-70. (IVa)
- 8) Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6: 655-63. (IVa)
- 9) Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005; 103: 68-75. (IVa)
- 10) Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2009; 22 (Suppl. 2): S24-36. (IVa)
- 11) Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2763-71. (IVa)
- 12) Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 1490-504. (I)
- 13) Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 957-60. (IVa)
- 14) Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 1233-40. (IVa)
- 15) Cheville JC, Lohse CM, Sukov WR, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 851-6. (IVa)
- 16) Finley DS, Shuch B, Said JW, et al. The chromophobe tumor grading system is the preferred grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma. *J Urol.* 2011; 186: 2168-74. (IVa)
- 17) Isbarn H, Patard JJ, Lughezzani G, et al. Limited prognostic value of tumor necrosis in patients with renal cell carcinoma. *Urology.* 2010; 75: 1378-84. (IVa)

- 18) Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2012; 137: 283-9. **(IVa)**
- 19) Katz MD, Serrano MF, Grubb RL 3rd, et al. Percent microscopic tumor necrosis and survival after curative surgery for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010; 183: 909-14. **(IVa)**
- 20) Minervini A, Di Cristofano C, Gacci M, et al. Prognostic role of histological necrosis for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma: correlation with pathological features and molecular markers. *J Urol.* 2008; 180: 1284-9. **(IVa)**
- 21) Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *Oncologist.* 2012; 17: 46-54. **(IVa)**
- 22) Shuch B, Bratslavsky G, Shih J, et al. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2012; 109: 1600-6. **(IVa)**
- 23) Molina AM, Tickoo SK, Ishill N, et al. Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease. *Am J Clin Oncol.* 2011; 34: 454-9. **(IVa)**
- 24) Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002; 168: 2395-400. **(IVa)**
- 25) Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006; 175: 1235-9. **(IVa)**
- 26) Przybycin CG, McKenney JK, Reynolds JP, et al. Rhabdoid differentiation is associated with aggressive behavior in renal cell carcinoma. A clinicopathologic analysis of 76 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 1260-5. **(IVa)**
- 27) Kroeger N, Rampersaud EN, Patard JJ, et al. Prognostic value of microvascular invasion in predicting the cancer specific survival and risk of metastatic disease in renal cell carcinoma: a multicenter investigation. *J Urol.* 2012; 187: 418-23. **(IVa)**

CQ 2

転座型腎細胞癌の診断には どのような検査法が 推奨されるか？

転座型腎細胞癌が疑われる患者では、パラフィン包埋組織切片を用いた免疫組織化学染色がスクリーニングに役立つ。

転座型腎細胞癌が疑われる患者では、パラフィン包埋組織切片を用いたbreak-apart FISHにより転座の有無が判定できる。

新鮮凍結標本が保管されている転座型腎細胞癌が疑われる患者では、RT-PCRや染色体分析を用いた融合遺伝子の特定が確定診断につながる。

背景・目的

小児や若年者に好発する腎癌として、MiTファミリー転座型腎細胞癌が知られてきた。MiTファミリーはmicrophthalmia transcription factor (MiTF), TFE3, TFEB, TFECからなる転写因子群である。MiTファミリー転座型腎細胞癌はXp11転座型とt(6;11)転座型を含む。診断には細胞遺伝学的解析を要するが、転座に関わるタンパク質TFE3, TFEBの免疫染色がスクリーニングに有用である。

解説

WHO 2004年分類 (WHO分類第3版) で、Xp11に存在する転写因子*TFE3*の転座によるXp11転座型腎細胞癌が導入された。WHO 2016年分類 (WHO分類第4版) では、Xp11転座型腎細胞癌に*TFE3*と同じMiTファミリー遺伝子である*TFEB*の転座によるt(6;11)転座型腎細胞癌を加えてMiTファミリー転座型腎細胞癌と分類された。

Xp11転座型腎細胞癌は小児の腎癌の約40%, 成人の腎癌の約15~45%を占めるが、t(6;11)転座型腎細胞癌は非常に稀であり、現在報告例は約50例程度、平均発症年齢は約30歳である¹⁾。*TFE3*の転座パートナーとしては*ASPSCR1*, *PRCC*, *SFPQ*, *CLTC*, *NONO*が知られており、*TFEB*の転座パートナーは*MALATI (Alpha)*である。小児のMiTファミリー転座型腎細胞癌は化学療法の既往が危険因子であることが知られている²⁾。臨床的にはXp11転座型腎細胞癌はリンパ節転移の頻度が高いことが特徴である。当初、予後良好とされていたが、成人例および再発例は予後不良との報告がある。t(6;11)転座型腎細胞癌は報告患者数が少ないものの、一般に予後良好である。

病理組織学的にXp11転座型腎細胞癌は淡明～好酸性の細胞質を有する大型の腫瘍細胞が乳頭状～胞巣状配列を呈して増殖し、リンパ節転移や微小石灰化を伴うことが多い。t(6;11)転座型腎細胞癌は、充実性に配列する大型腫瘍細胞と細胞外基質を取り囲む好酸性細胞質を有する小型腫瘍細胞から構成されることが特徴的である。臨床的あるいは病理学的にMiTファミリー転座型腎細胞癌が疑われる患者では、免疫染色、break-apart FISH、RT-PCR、染色体分析等の細胞遺伝学的検索が推奨される。

①免疫染色：Xp11転座型腎細胞癌ではTFE3、t(6;11)転座型腎細胞癌ではTFEBが癌細胞の核に過剰発現するため、抗TFE3抗体、抗TFEB抗体を用いて免疫組織学的に検出できる²⁻⁴⁾。しかし、TFE3、TFEBとも非腫瘍組織でも少ないながら発現しており、偽陽性を示すことがある。また腫瘍組織も固定や染色の条件等により偽陽性や偽陰性となる場合がある。また、MiTファミリー分子はメラノサイトや破骨細胞等への分化に関与する転写因子であり、メラノサイトに特徴的なHMB45抗体で認識されるメラノゾーム関連抗原やMelan A、破骨細胞でみられるcathepsin Kの発現を誘導する。そのためMiTファミリー転座型腎細胞癌はメラノゾーム関連抗原(クローンHMB45)、Melan A、cathepsin Kが免疫染色で陽性となることが多く、診断に役立つ^{1, 5, 6)}。

②Break-apart FISH：新鮮凍結標本が保管されていない患者でも、パラフィン包埋組織切片を用いてTFE3/TFEBのbreak-apart FISHを施行することによりMiTファミリー遺伝子の転座の有無を判定することができる^{5, 7)}。

③新鮮凍結標本が保管されている患者では、RT-PCRや染色体分析により融合遺伝子の特定が確定診断につながる^{3, 8)}。

近年、MiTファミリー転座型腎細胞癌以外にanaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子を巻き込んだ融合遺伝子を有するALK転座型腎細胞癌が同定された⁹⁾。

参考文献

- 1) Smith NE, Illei PB, Allaf M, et al. t(6;11) renal cell carcinoma (RCC): expanded immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers and report of 10 new genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 604-14. (IVa)
- 2) Argani P, Laé M, Ballard ET, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1529-34. (IVa)
- 3) Inamura K, Fujiwara M, Togashi Y, et al. Diverse fusion patterns and heterogeneous clinicopathologic features of renal cell carcinoma with t(6;11) translocation. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 35-42. (IVa)
- 4) Argani P, Lal P, Hutchinson B, et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 750-61. (IVa)
- 5) Rao Q, Williamson SR, Zhang S, et al. TFE3 break-apart FISH has a higher sensitivity for Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 804-15. (IVa)
- 6) Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, et al. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32: 656-70. (IVa)

-
- 7) Argani P, Yonescu R, Morsberger L, et al. Molecular confirmation of t (6;11) (p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 1516-26. **(Va)**
 - 8) Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 1170-6. **(Va)**
 - 9) Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer.* 2012; 118: 4427-36. **(Va)**

CQ 3

透析腎癌を特徴づける 病理学的因子として どのようなものが推奨されるか？

透析に関連した腎癌には後天性嚢胞腎随伴腎細胞癌の頻度が高く、強い好酸性の細胞質を有する腫瘍細胞の篩状あるいは微小嚢胞状構築、シュウ酸カルシウム結晶の沈着を特徴とする。

背景・目的

透析腎には乳頭状腎細胞癌の頻度が高いといわれていたが¹⁾、透析腎に特有な組織型が確立され、WHO 2016年分類に加えられた。すなわち、後天性嚢胞腎にのみ発生する後天性嚢胞腎随伴腎細胞癌および淡明細胞乳頭状腎細胞癌で、透析腎に発生する腎癌にはこれらの頻度が高いことが報告されてきた²⁾。

解説

透析状態の腎臓の背景には、嚢胞を形成しない終末腎と多発性の嚢胞を形成する後天性嚢胞腎の2つのパターンがみられる。終末腎に発生する腎腫瘍には、孤立性にみられる通常の腎癌が発生する場合と、透析腎に特徴的な像を呈する腎腫瘍が発生する場合が知られている²⁾。腎腫瘍は一般的に多発性に発生することが多い。

以前の研究では透析腎には乳頭状腎細胞癌の頻度が、孤立性に発生するものよりもかなり高い(48%)とされていたが¹⁾、最近の研究では後天性嚢胞腎随伴腎細胞癌として知られる腎癌が36%と最も頻度が高い²⁾。肉眼的には嚢胞壁から発生しているようにみえるものが多いが、嚢胞とは関係なく発生するものもある。組織学的には強い好酸性を示す細胞質を有する腫瘍細胞が管状、乳頭状、管状嚢胞状、充実性に増殖するが、篩状あるいは微小嚢胞状構築が特徴的とされる^{2,3)}。電子顕微鏡で観察すると、細胞質内には豊富なミトコンドリアが観察される。細胞境界は不明瞭なことが多い³⁾。核は腫大し、核小体も明瞭でFuhrman grade 3相当であることが多い^{2,3)}。間質にはシュウ酸カルシウムの沈着がみられる。シュウ酸カルシウム結晶は通常のヘマトキシリン・エオジン染色では抜けてみえるが、偏光顕微鏡観察をすると多彩な色調の偏光がみられ、診断に有用である^{2,3)}。免疫染色ではAMACR陽性、cytokeratin 7陰性のことが多い。透析に伴って定期的にフォローアップされる場合が多いので早期に発見されることが多く予後良好であるが、肉腫様変化^{2,4,5)}や横紋筋肉腫様変化⁵⁾したものでは転移をきたすことがある。これに対して、孤立性に生じる一般的な組織型のものよりも予後が不良との報告もある²⁾。後天性嚢胞腎随伴腎細胞癌は後天性嚢胞腎を有する患者にしか生じない²⁾。また、本腫瘍は10年以上の透析歴を有する患者に多い⁶⁾。WHO

2016年分類⁷⁾にも新たな組織型として加えられたが、乳頭状腎細胞癌を随伴する患者もあり染色体異常パターンも類似しているため、両者の違いを今後さらに明らかにしていく必要がある^{8,9)}。異型を呈する嚢胞が本腫瘍の前駆病変である可能性がある¹⁰⁾。

次に多いのが淡明細胞乳頭状腎細胞癌と呼ばれる組織型であり、透析関連腎癌の23%を占める²⁾。肉眼的に境界明瞭な病変を形成し、しばしば嚢胞を形成する。組織学的には淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が主として乳頭状に増殖し、管状、腺房状、充実性に増殖することもある。核異型は乏しく、しばしば核が基底膜側から離れて位置し、横並びに配列する傾向もみられる²⁾。小型であることが多く、stageも低いことが多い。免疫染色では腫瘍細胞はcytokeratin 7陽性、CD10、AMACR陰性である。特徴的なのは炭酸脱水素酵素IXが基底外側面にカップ型陽性像を示すことである。予後は良好であり、再発・転移の報告はない。淡明細胞乳頭状腎細胞癌は嚢胞を形成しない終末腎や後天性嚢胞腎にみられるが、透析歴のない健常腎でも発症するとの報告がある^{2,11)}。本組織型もWHO 2016年分類⁷⁾に新たに加えられた。

一般的な組織像を呈する組織型には淡明細胞型腎細胞癌(18%)、乳頭状腎細胞癌(15%)、嫌色素性腎細胞癌(8%)等がある²⁾。粘液管状紡錘細胞癌やXp11転座型腎細胞癌が発生したという報告もある⁶⁾。

しかし、本邦からは欧米とは異なる透析腎癌の実態も報告されており^{6,12,13)}、今後の検証が待たれるところである。

参考文献

- 1) Hughson MD, Schmidt L, Zbar B, et al. Renal cell carcinoma of end-stage renal disease: a histopathologic and molecular genetic study. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 2461-8. **(IVb)**
- 2) Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 141-53. **(IVb)**
- 3) Sule N, Yakupoglu U, Shen SS, et al. Calcium oxalate deposition in renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney disease: a comprehensive study. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 443-51. **(IVb)**
- 4) Kuroda N, Tamura M, Taguchi T, et al. Sarcomatoid acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma. *Histol Histopathol.* 2008; 23: 1327-31. **(V)**
- 5) Kuroda N, Tamura M, Hamaguchi N, et al. Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma with sarcomatoid change and rhabdoid features. *Ann Diagn Pathol.* 2011; 15: 462-6. **(V)**
- 6) 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: 620-7. **(IVb)**
- 7) Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2016.
- 8) Pan CC, Chen YJ, Chang LC, et al. Immunohistochemical and molecular genetic profiling of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2009; 55: 145-53. **(IVb)**
- 9) Kuntz E, Yusenko MV, Nagy A, et al. Oligoarray comparative genomic hybridization of renal cell tumors that developed in patients with acquired cystic renal disease. *Hum Pathol.* 2010; 41: 1345-9. **(IVb)**
- 10) Hosseini M, Antic T, Paner GP, et al. Pathologic spectrum of cysts in end-stage kidneys:

- possible precursors to renal neoplasia. *Hum Pathol.* 2014; 45: 1406-13. **(IVb)**
- 11) Aron M, Chang E, Herrera L, et al. Clear cell-papillary renal cell carcinoma of the kidney not associated with end-stage renal disease: clinicopathologic correlation with expanded immunophenotypic and molecular characterization of a large cohort with emphasis on relationship with renal angiomyoadenomatous tumor. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39: 873-88. **(IVb)**
 - 12) Enoki Y, Katoh G, Okabe H, et al. Clinicopathological features and CD57 expression in renal cell carcinoma in acquired cystic disease of the kidneys: with special emphasis on a relation to the duration of haemodialysis, the degree of calcium oxalate deposition, histological type, and possible tumorigenesis. *Histopathology.* 2010; 56: 384-94. **(IVb)**
 - 13) Sassa N, Hattori R, Tsuzuki T, et al. Renal cell carcinomas in haemodialysis patients: does haemodialysis duration influence pathological cell types and prognosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1677-82. **(IVb)**

6

フォローアップ

CQ1

早期の腎癌患者に対して監視療法は推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ2

根治的腎摘除術後のフォローアップの際にどのような
プロトコルが推奨されるか？

推奨グレードC1

本分野では腎癌患者のフォローアップについて扱うが、無症状で偶然発見される小径腎腫瘍 (small renal mass ; SRM) が増加している現状¹⁾, SRMの自然史の観察結果の集積によって, SRMに対する治療選択肢として監視療法が成立することが明らかになってきたこと^{2,3)}等を鑑みて, 監視療法についてもフォローアップの一項目として扱うこととなった。SRMとは腎臓に発生した最大径4 cm以下の造影される腫瘍と定義されるが²⁾, 一般に約20%は腎血管筋脂肪腫やオンコサイトーマ等の良性腫瘍が含まれる⁴⁾。そのうえ, SRMの場合, 悪性であったとしても進行が緩徐な腫瘍が多いので, 監視療法という選択肢が出現してきたと思われる³⁾。しかし, SRMには被膜外浸潤を有したり high gradeの癌細胞を有したりするものも含まれており⁵⁾, 腎癌患者に対する監視療法の適応を困難にしているところでもある。American Urological Association (AUA) ガイドラインでは, SRMに対する監視療法の適応について合併症を有し手術リスクの高いT1a症例に対しては推奨 (recommendation), 健康なT1a症例に対しては選択肢 (option) としている⁴⁾。一方 European Association of Urology (EAU) のガイドラインでは, 高齢で合併症を有するSRMで期待余命が短い場合に監視療法や局所療法が推奨されている⁶⁾。

一方, 腎癌に対する治療を行った後のフォローアップは, 術後の合併症の同定, 腎機能の推移, 局所療法後の再発, 対側腎への再発, 転移巣の出現等, 様々な観点で行われるが, 本分野では主にoncologicalな観点からのフォローアップについて言及する。また, **CQ2**は「根治的腎摘除術後のフォローアップの際にどのようなプロトコルが推奨されるか?」となっているが, 腎癌のサイズや部位によっては腎機能温存手術やアブレーションも行われるので, 本分野では根治的腎摘除術以外の術式も含めたフォローアップについて言及している。また, 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存在しないので, 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無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) の報告はない。以下に, 比較的推奨されるべき術後のフォローアッププロトコルとしてAUAとEAUのガイドラインを取り上げ, それぞれの特徴について言及する^{6,7)}。

両者を比較すると, AUAガイドラインの方がフォローアップの間隔について術後stage別により細かく分けられている⁷⁾。また, コストを考慮してと類推されるが, 胸部画像と腹部画像を分ける等, 胸部X線検査の活用も推奨している⁷⁾。一方, EAUガイドラインのフォローアッププロトコルはthe University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS) のリスク分類⁸⁾を用いて低 (low), 中 (intermediate), 高 (high) の3つのリスクに分けて, フォローアップの間隔についてはAUAに比べて比較的大雑把な分け方である⁶⁾。検査法については, low risk, intermediate risk群でフォローアップ時期によるCT/MRIと超音波の使い分けはあるものの, CTの普及と検査時間の短縮を反映してか, 胸腹部CTをまとめて行い, 胸部X線検査については特に言及していない⁶⁾。また, low risk群については5年以降は終診としている点も興味深い⁶⁾。

前述したように、いずれのフォローアッププロトコルも高いレベルのエビデンスに基づいて作成されたわけではないので、各プロトコルを参考にしながら本邦での現況にあわせてフォローアップを行っていくことが重要である。

参考文献

- 1) Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol.* 2006; 176: 2397-400. **(IVb)**
- 2) Gill IS, Aron M, Gervais DA, et al. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med.* 2010; 362: 624-34. **(IVa)**
- 3) Kim SP, Thompson RH. Approach to the small renal mass: to treat or not to treat. *Urol Clin North Am.* 2012; 39: 171-9. **(IVb)**
- 4) Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al; Practice Guidelines Committee of the American Urological Association. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009; 182: 1271-9.
- 5) Klatte T, Patard JJ, de Martino M, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol.* 2008; 179: 1719-26. **(IVb)**
- 6) Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015; 67: 913-24.
- 7) Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *J Urol.* 2013; 190: 407-16.
- 8) Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3316-22. **(IVb)**

CQ

1

早期の腎癌患者に対して 監視療法は推奨されるか？

腎癌患者に対する監視療法は、限局性で腫瘍径の小さな、いわゆる早期の腎癌患者には考慮してもよい。特に高齢者または合併症の多い患者では選択肢の1つである。

推奨グレード **C1**

背景・目的

検診、人間ドック、他疾患の検査目的等で行われた画像診断によって無症状で偶然発見されるSRMが増加している¹⁾。SRMとは、腎臓に発生した最大径4 cm以下の造影される腫瘍と定義される²⁾。SRMのほとんどは腎癌であるが、一部にはオンコサイトーマや腎血管筋脂肪腫等の良性腫瘍が混在している。画像診断や経時的な腫瘍増大速度のみから良性・悪性の鑑別を正確に行うことは困難である^{3,4)}。腫瘍生検の有用性が報告されているが、多発性腫瘍等では生検部位が必ずしも腫瘍全体の組織型を反映しない等の問題点もある⁵⁾。SRMの自然史の観察結果の集積によって、SRMに対する治療選択肢として監視療法が成立することが明らかになってきた^{2,6)}。しかし、T1aの腎癌の中にも病理組織学的には被膜外浸潤や異型度が高い腫瘍が少なからず含まれており、稀にフォローアップ中に転移をきたすことがある⁷⁾。したがって、現時点では監視療法の適応は高齢者、合併症により手術リスクの高い患者、十分なインフォームドコンセントが行われた患者に限るべきとの意見がある^{8,9)}。

ここでは、以上の背景を踏まえて腎癌患者に対する監視療法の適応や方針について解説する。

解説

無症状で画像診断により偶然発見される腎腫瘍の約20%が良性腫瘍と報告されている⁸⁾。一般に腫瘍径が小さいほど良性腫瘍の割合が増加するが、腫瘍径が小さいからといって悪性腫瘍を否定することは困難である。画像診断だけでは良性・悪性の鑑別が困難な場合には、治療方針の決定のために腫瘍生検が考慮される^{10,11)}。

SRMに対しては腎部分切除術が標準治療であるが、一部の患者に対するフォローアップの報告がなされている。Chawlaらは限局性で造影効果のある腎腫瘍に対する監視療法について報告している。234例の286腎腫瘍に対して平均34カ月フォローアップを行い、診断時の平均腫瘍径は2.6cm(範囲:1.73~4.08)で、腫瘍径の増大速度は1年あたり平均0.28cm(範囲:0.09~0.86)であった。このうち病理診断で腎細胞癌と診断された120例では、腫瘍径の増大速度は1年あたり平均0.4cmであった。フォローアップ中に転移を認めた患者は3例(1%)であった。約30%の患者で腫瘍径がほとんど増大せず、遠隔転移を認めなかった¹²⁾。

Crispenらは82例の患者における87のSRMに対して何らかの理由で監視療法を選択し、平均21カ月後に遅延手術療法を行った成績を報告している。平均腫瘍径2.1cmで、監視療法を選択した理由は患者希望55%、単腎または腎機能低下21%、手術不可能24%であった。遅延手術療法を行った理由は、腫瘍増大38%、全身状態改善9%、医師の判断41%、患者の希望11%であった。73例(84%)が病理組織学的に腎細胞癌と診断され、66例(76%)が腎機能温存手術を受けていた。一部は病理組織学的にhigh risk患者であったが、術後1年および3年の無再発生存率はそれぞれ100%および99%であり、SRMに対しては遅延手術療法が選択肢となる可能性が示唆された¹³⁾。本邦においては、Ozonoらが病理組織学的に腎細胞癌と診断され何らかの理由で監視療法を選択した56例の自然史について報告している。腫瘍径の増大速度は1年あたり0.96cmであり、診断時の腫瘍径が4cm以上の場合には増大速度と有意な相関を認めた。腫瘍倍加時間は603日で、診断時の腫瘍体積との有意な相関は認めなかった¹⁴⁾。Laneらは75歳以上で診断された腫瘍径7cm以下(T1)の537例の腎腫瘍に対して、手術療法が監視療法と比べて予後を改善するか否かを検討している。20%が監視療法、53%が腎部分切除術、27%が腎摘除術を受けた。フォローアップ期間の中央値は3.9年で、148例(28%)が死亡し、最も多かった死因は心血管障害(29%)で癌の増悪による死亡は4%であった。全生存期間に影響を与える因子は年齢と合併症で、治療法は有意な因子ではなかった¹⁵⁾。

SRMに対する監視療法に関するデータは、ほとんどが後ろ向き観察の集積であるが、Pierorazioらは即時治療に対する監視療法の有用性を前向き臨床研究として報告している。497例のSRM患者がDelayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses(DISSRM)に登録され、274例(55%)に即時手術療法(PI)、223例(45%)に監視療法が選択された。PI群および監視療法群における全生存率はそれぞれ2年で98%、96%、5年で92%、75%($p = 0.06$)、5年癌特異的生存率は99%、100%($p = 0.3$)であった。監視療法群で高齢者、合併症が多く、腫瘍径が小さかったが、短期～中期の腫瘍制御においてはPI群と有意差を認めなかった⁹⁾。

AUAガイドラインにおける監視療法の位置付けは、すべての限局性腎腫瘍において合理的な選択肢となりうる、特に期待余命が短い、または合併症を有し治療によるリスクの高い患者においてはまず検討すべきであるとされている。アルゴリズムにおいては、合併症を有し手術リスクの高いT1a症例に対しては推奨(recommendation)、健康なT1a症例に対しては選択肢(option)となっている⁸⁾。EAUガイドラインにおいては、高齢で合併症を有するSRMで期待余命が短い場合に監視療法や局所療法が推奨されており、監視療法を行う場合には開始前に腫瘍生検が推奨されている¹⁶⁾。

監視療法における画像検査の間隔に関しては、AUAガイドラインでは診断後6カ月でCTまたはMRI検査を行い、腫瘍増大様式を確認したうえで、その後は超音波、CTまたはMRIによる画像検査を年1回行うことを推奨している¹⁷⁾。EAUガイドラインでは診断後3、6カ月にCT、MRIまたは超音波による画像検査を行い、その後3年までは6カ月毎、以降は年1回の画像検査の継続を推奨している¹⁶⁾。

- 1) Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol*. 2006; 176: 2397-400. **(IVb)**
- 2) Gill IS, Aron M, Gervais DA, et al. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med*. 2010; 362: 624-34. **(IVa)**
- 3) Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*. 2004; 100: 738-45. **(IVb)**
- 4) Abou Youssif T, Kassouf W, Steinberg J, et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer*. 2007; 110: 1010-4. **(IVb)**
- 5) Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol*. 2008; 53: 1003-11. **(IVb)**
- 6) Kim SP, Thompson RH. Approach to the small renal mass: to treat or not to treat. *Urol Clin North Am*. 2012; 39: 171-9. **(IVb)**
- 7) Klatte T, Patard JJ, de Martino M, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol*. 2008; 179: 1719-26. **(IVb)**
- 8) Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al; Practice Guidelines Committee of the American Urological Association. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009; 182: 1271-9.
- 9) Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol*. 2015; 68: 408-15. **(III)**
- 10) Kutikov A, Smaldone MC, Uzzo RG, et al. Renal Mass Biopsy: Always, Sometimes, or Never? *Eur Urol*. 2016; 70: 403-6. **(IVb)**
- 11) Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol*. 2009; 55: 359-67. **(IVb)**
- 12) Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol*. 2006; 175: 425-31. **(IVb)**
- 13) Crispen PL, Viterbo R, Fox EB, et al. Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance. *Cancer*. 2008; 112: 1051-7. **(IVa)**
- 14) Ozono S, Miyao N, Igarashi T, et al; Japanese Society of Renal Cancer. Tumor doubling time of renal cell carcinoma measured by CT: collaboration of Japanese Society of Renal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34: 82-5. **(IVb)**
- 15) Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*. 2010; 116: 3119-26. **(IVb)**
- 16) Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015; 67: 913-24.
- 17) Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *J Urol*. 2013; 190: 407-16.

CQ 2

根治的腎摘除術後の フォローアップの際に どのようなプロトコルが 推奨されるか？

現時点でエビデンスのある推奨プロトコルは存在しない。根治的腎摘除術後の再発リスクに応じて、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。

推奨グレード **C1**

背景・目的

限局性腎癌に関しては、根治的腎摘除術が行われた場合は20～30%の患者で再発を経験する。転移部位としては肺が最も多く、50～60%にみられる¹⁾。フォローアップを行う主な目的は、早期に再発、転移を発見することにある。早期に再発、転移を発見することで再発巣や転移巣に対する切除術が可能となり、また切除術が困難な場合でも様々な治療(免疫療法、分子標的治療)の効果を上げる可能性がある²⁾。

腎癌に特異的な腫瘍マーカーは現時点では同定されていないため、フォローアップの中心は画像検査ということになる。しかし、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関する検討を行ったRCTは存在しないため、フォローアップの方法や頻度の生存率への影響に関する報告やエビデンスレベルの高い根治的腎摘除術後のフォローアッププロトコルに関する報告は認められない。フォローアップにおいては、純粹に医学的見地からみた再発、転移のリスクに応じ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等にも注意を払う必要がある^{3,4)}。

ここでは、比較的推奨される根治的腎摘除術後のフォローアッププロトコルについて解説したい。

解説

AUAガイドラインが2013年に、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン、EAUガイドラインが2014年に改訂され、推奨するフォローアッププロトコルが変更された。

2013年AUAガイドライン、2014年NCCNガイドラインによるフォローアッププロトコルは類似しており、TN stageに応じてリスクを分類し、その分類毎に検査項目、検査時期が異なる(表1, 2)^{4,5)}。一方、EAUガイドラインではUISSリスク分類に沿った定期フォローアップが推奨されており、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(表3, 4)^{2,6)}。以下に、AUAとEAUのガイドラインについて概説する。

1 AUAガイドライン(表2)⁴⁾

1. pT1Nx-0症例

術後3～12カ月以内にベースラインとなる腹部画像検査(CT, MRI, 超音波)を施行することが推奨される。以降の画像検査については血行性転移, リンパ節転移が稀であるため医師の判断に委ねられ, 必要に応じて検査を行うことが推奨されている。胸部画像検査については, 胸部X線検査が胸部CTよりも好ましいとされる。

2. pT2-4Nx-0 or pTanyN1症例

30～70%の患者に局所再発, 遠隔転移の可能性があることより, 術後3～6カ月以内にベースラインとなる腹部画像検査(CT, MRI)を行い, 術後3年までは6カ月毎, 4, 5年目は1年毎の定期検査(CT, MRI, 超音波), 5年以降のフォローアップについては晚期再発の報告もあり, 画像検査を継続することが推奨される。

2 EAUガイドライン(表4)²⁾

1. UISSリスク分類(表3) low risk群

術後5年間はフォローアップを行う。胸腹部CT/MRI(cross-sectional imaging: CSI)を頻回に施行する必要はないとされ, フォローアップの検査内容としては術後6カ月で超音波, 術後1年目からCSIと超音波を1年毎に交互に施行することが推奨される。

2. UISSリスク分類(表3) intermediate risk群

術後3年目のみ超音波施行で可だが, 基本的なフォローアップはCSIを術後5年目まで毎年行うことが推奨される。Low risk群に比してより密なCSIによるフォローアップが必要とされる。

3. UISSリスク分類(表3) high risk群

術後2, 3年目まではintermediate risk群に比してより密なCSIによる定期的なフォローアップが推奨される(なお, intermediate risk群, high risk群に関しては, 術後5年以降に2年に1度のCSIを施行することが推奨される)。

腎癌に関しては, 晚期再発の患者も多数報告されている⁷⁾。4 cm以下のSRMを例にとっても, 晚期再発の報告が散見されるためフォローアップは生涯行われることが望ましいとの考えもある⁸⁾。将来的にはTN stageに加えて腫瘍因子, 宿主側因子, 遺伝子発現, また費用対効果等の経済的因子を含めた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の出現が望まれる⁹⁾。

現状ではTN stageが根治的腎摘除術後の最良の予後予測因子の1つであり, 臨床病期を中心とした再発, 転移のリスクにあわせた適切なフォローアッププロトコルを選択することが推奨される。

表1 NCCNガイドライン

分類, 検査項目	フォローアップ期間(術後, カ月)							
	6	12	18	24	30	36	48	60
pT1Nx-0								
一般検査	○	○		○	○	○	○	○
腹部画像検査	△							
胸部画像検査		○		○		△		
pT2Nx-0 or pT1-2N1								
一般検査	○	○	○	○	○	○	○	△
腹部画像検査	○	○	○	○	○	○	○	△
胸部画像検査	○	○	○	○	○	○	○	△
pT4Nx-1								
一般検査	病態, 病状に応じて適宜判断							
腹部画像検査								
胸部画像検査								

(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer 2.)

表2 AUAガイドライン

分類, 検査項目	フォローアップ期間(術後, カ月)								
	3	6	12	18	24	30	36	48	60
pT1Nx-0									
一般検査		○			○		△		
腹部画像検査		△							
胸部画像検査		○			○		△		
pT2-4Nx-0 or pTanyN1									
一般検査	○	○	○	○	○	○	○	○	△
腹部画像検査	○	○	○	○	○	○	○	○	△
胸部画像検査	○	○	○	○	○	○	○	○	△

△: 以降の検査についての必要性は医師の判断に委ねられる。

一般検査: 問診, 診察, 血液検査等が含まれる。

腹部画像検査: CT, MRI, 超音波

(Donat SM, et al. J Urol. 2013; 190: 407-16.)

表3 UISSリスク分類

low risk 群	pT1, G1-2, PS (ECOG) = 0
intermediate risk 群	pT1, G1-2, PS (ECOG) > 0 or pT1, G3-4, PS (ECOG) = 0
	pT2, any G, any PS (ECOG)
high risk 群	pT3, G1, PS (ECOG) > 0 or pT3, G > 1, PS (ECOG) = 0
	pT3, G > 1, PS (ECOG) > 0
	pT4, any G, any PS (ECOG)

(Patard JJ, et al. J Clin Oncol. 2004; 22: 3316-22.)

表4 EAUガイドライン

UISS リスク分類	フォローアップ期間(術後)						
	6カ月	1年	2年	3年	4年	5年	5年以降
low risk 群	超音波	CT	超音波	CT	超音波	CT	終診
intermediate risk 群	CT	CT	CT	超音波	CT	CT	CT/ 2年
high risk 群	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT/ 2年

(Ljungberg B, et al. Eur Urol. 2015; 67: 913-24.)

- 1) Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3101-6. **(IVb)**
- 2) Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015; 67: 913-24.
- 3) Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association renal cell carcinoma surveillance guidelines. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 4059-65.
- 4) Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *J Urol.* 2013; 190: 407-16.
- 5) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer 2. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf accessed on December 21, 2016
- 6) Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3316-22. **(IVb)**
- 7) Stewart-Merrill SB, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Oncologic Surveillance After Surgical Resection for Renal Cell Carcinoma: A Novel Risk-Based Approach. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 4151-7. **(IVb)**
- 8) Shindo T, Masumori N, Kobayashi K, et al. Long-term outcome of small, organ-confined renal cell carcinoma (RCC) is not always favourable. *BJU Int.* 2013; 111: 941-5. **(IVb)**
- 9) Zargar-Shoshtari K, Kim T, Simon R, et al. Surveillance Following Nephron-Sparing Surgery: An Assessment of Recurrence Patterns and Surveillance Costs. *Urology.* 2015; 86: 321-6. **(IVb)**

じんがんしんりょう
腎癌診療ガイドライン 2017年版 ねんぼん

定価 本体3,500円(税別)

2017年7月8日 第1版第1刷発行©
2019年4月5日 第1版第3刷発行

編集 日本泌尿器科学会
発行者 松岡光明
発行所 株式会社 メディカルレビュー社

〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋MIビル
電話/06-6223-1468(代) 振替 大阪6-307302
編集部 電話/06-6223-1667 FAX/06-6223-1338
✉takayama@m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル
電話/03-3835-3041(代)
販売部 電話/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075
✉sale@m-review.co.jp

URL <http://www.m-review.co.jp>

©日本泌尿器科学会, 2017

- **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。

印刷・製本／大阪書籍印刷株式会社
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-1864-4 C3047