

【CQ9】

有転移腎癌患者において腎摘除術は推奨されるか？

【推奨】

転移巣を有する腎癌患者に対する腎（患側腎）摘除術は、PSが良好で、術後インターフェロンによる免疫療法が可能な患者には推奨される（グレード A）。

【根拠】

転移巣を有する腎癌患者に対する腎摘除術の有用性を検討した均質な RCT（Randomized Controlled Trial）は、EORTCならびに SWOG による大規模な臨床試験として報告されている^{1,2)}（エビデンスレベル 1b）。いずれも、腎摘術後のインターフェロン α 投与群とインターフェロン α の単独投与群を比較検討したものである。Mickisch GH ら（EORTC 30947）は、背景因子に差のない腎摘術＋インターフェロン α-2b 投与群 42 例とインターフェロン α-2b 投与群 42 例の予後を検討し、インターフェロン α による転移巣の近接効果には差はないものの、平均生存中央値は前者が 17 カ月、後者が 7 カ月で、非進行生存率、全生存率のいずれにおいても前者が後者に比較して有意に延長していることを報告した¹⁾（1b）。一方、Flanigan RC ら（SWOG 8949）も、同様に腎摘術＋インターフェロン α-2b 投与群 120 例とインターフェロン α-2b 投与群 121 例の予後を検討し、インターフェロン α による転移巣の近接効果には差はなかったが、生存中央値が各々 11.1 カ月と 8.1 カ月、1 年生存率が各々 49.7% と 36.8% で、やはり前者が後者に比較して有意に予後良好であると報告した²⁾（1b）。さらに、Flanigan RC らはこの EORTC ならびに SWOG の両者の研究をまとめた meta-analysis を行い、PS、転移部位、測定可能病変の有無には関係なく生存率を改善させ、生存期間の差は 5.8 カ月であると報告した³⁾（1a）。

上記の 2 つの研究以外に RCT の研究報告はみられないが、ランダム化されていない研究をみると、IL-2 ベースの免疫療法の前に腎摘術施行群と非施行群を比較して手術施行が生存率改善に寄与したとするもの⁴⁾（3b）、インターフェロンや IL-2 などのサイトカイン療法をはじめ化学療法、ホルモン療法、放射線療法など種々の治療と手術を組み合わせると、手術非施行群に比較して施行群が有意に予後延長するとしたもの⁵⁾（3b）がみられる。また、対照はないがインターフェロンや IL-2 などのサイトカイン療法を術後行うことで生存率が期待出来るとした報告もみられる⁶⁻⁹⁾（4）。対照をやはり設けていないが、PS の悪い患者でも腎摘除術を推奨しているものもみられる¹⁰⁾（4）一方で、術後に種々の治療を行っても腎摘除術による生存率は期待出来ないとする報告¹¹⁾（4）もみられた。これらのランダム化していない論文と前述の EORTC と SWOG による第 III 相試験も含めたレビューでは腎摘除術が集学的治療の一つとして有用な治療としている¹²⁾（3a）。

転移のある腎癌に対する腎摘除術の適応を術前因子で検討した研究があり、Miyao ら¹³⁾は、acute phase protein、静脈浸潤、転移巣の数を考慮したリスク評価を提唱した（3b）。Leibovich らは、有転移腎癌¹⁴⁾（3b）および淡明腎細胞癌のみに限った腎癌¹⁵⁾（3b）の予後予測因子をスコア化したアルゴリズムを提唱している。しかし、その中に術後因子も含まれているため、一部の術前因子が予後予測の参考となるかもしれない。

【解説】

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

以上のことより、現在では、腎摘除術が施行できるような全身状態の良好な場合で、術後に転移巣に対するインターフェロンなどによるサイトカイン治療が可能な患者に対しては積極的に腎摘除術が推奨されると思われる。しかし、安易に手術を行うことは慎むべきであり、患者の全身状態やQOLを考慮して、手術適応を慎重に決めなければならない。今後、手術施行による予後予測因子の解明が期待される。

【検索方法】

(METASTA? + NEOPLASM METASTASIS!) * (NEPHRECTOM? + S1(L)SU) * (PROGNO? + PROGNOSIS! + SURVIVAL()RATE? ? + (TUMOUR + TUMOR + DISEASE)()FREE()SURVIVAL + FOLLOW()UP + S1(L)MO)

【参考文献】

- 1 KN03431 (エビデンスレベル 1b)
Mickisch GH, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet*. 358 (9286): 966-70, 2001
- 2 KN03573 (1b)
Flanigan RC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 345(23):1655-9, 2001
- 3 KN01406 (1a)
Flanigan RC, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 171(3):1071-6, 2004.
- 4 KN01186 (3b)
Belldegrun A, et al. Expanding the indications for surgery and adjuvant interleukin-2-based immunotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 6: S88-92, 2000.
- 5 KN04004 (3b)
Ljungberg B, et al. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 34(4):246-51, 2000.
- 6 KN04085 (4)
Franklin JR, et al. Cytoreductive surgery in the management of metastatic renal cell carcinoma: the UCLA experience. *Semin Urol Oncol*. 14(4):230-6, 1996.
- 7 KN03021 (4)

- Fallick ML, et al. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 158(5):1691-5, 1997.
- 8 KN04403 (4)
Krishnamurthi V, et al. Efficacy of multimodality therapy in advanced renal cell carcinoma. *Urology.* 51(6):933-7, 1998.
- 9 KN04432 (4)
Tigrani VS, et al. Potential role of nephrectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis. *Urology.* 55(1):36-40, 2000.
- 10 KN04502 (4)
Mosharafa A, et al. Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: Indiana University experience. *Urology.* 62(4):636-40, 2003.
- 11 KN00601 (4)
Bromwich E, et al. Cytoreductive nephrectomy: is it a realistic option in patients with renal cancer? *BJU Int.* Apr;89(6):523-5, 2002
- 12 KN04264 (3a)
Wood CG. The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 30(3):581-8, 2003.
- 13 KN01791 (3b)
Miyao N, et al. Pre-operatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 31(3):292-6, 1997.
- 14 KN00992 (3b)
Leibovich BC, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 98(12):2566-75, 2003
- 15 KN03340 (3b)
Leibovich BC, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol.* 174(5):1759-63, 2005.

【CQ10】

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】

遠隔転移が無くリンパ節腫大が認められない場合は推奨されない(グレード C2)。リンパ節転移が疑われる場合は推奨される(グレード C1)。遠隔転移が無くリンパ節腫大が認められない場合、リンパ節転移の可能性は非常に低くリンパ節郭清による生存率向上に寄与しない。一方、リンパ節転移が疑われる場合はリンパ節郭清および術後補助療法により生存率の向上が期待される。

【根拠】

Blom らは転移の無い腎癌患者(cT1-3N0M0)に対するリンパ節郭清術の有用性を検討した唯一の前向き無作為試験(Prospective Randomized Controlled Trial:RCT)の結果を報告した。リンパ節郭清術が完遂された336例で、術中に腫大リンパ節を触治した43例中7例(16%)にリンパ節転移を認め、腫大リンパ節を触知しない229例中4例(1%)にリンパ節転移を認めた($p<0.001$)。一方、リンパ節郭清術を施行しなかった346例中29例で触知可能なリンパ節を認め、そのうち6例(20.7%)に転移を認めた。5年生存率は82%であり、術前診断が適切であればリンパ節転移の頻度は非常に低く(3.3%)、リンパ節郭清術の有無による合併症の頻度に差は認めなかったが、有用性は確認できていない¹⁾(エビデンスレベル2b)。Pantuckらは腎摘除術を施行した900例の検討では7cm未満で臨床的に腎に限局しリンパ節転移が疑われない場合リンパ節転移を認めたのは0.5%未満であると²⁾(4)、Minerviniらは、リンパ節転移の疑いのない症例で、根治的腎摘除術のみを施行した108例の5年生存率が79%、根治的腎摘除術とリンパ節郭清術を施行した49例の5年生存率が78%と差を認めず、49例中1例のみで組織学的にリンパ節転移を認めた²⁾(3b)。さらに、Schafhauserの遠隔転移の無い腎癌患者1035例の後ろ向き評価では、系統的リンパ節郭清術を施行した症例の生存率が高かったが年齢補正すると差を認めなかった⁴⁾(4)。その他、腫瘍径やT分類とリンパ節転移に関連があり、リンパ節郭清術により予後に関する情報は得られるが生存率向上には寄与しないという報告がみられる⁵⁾(2C)⁶⁾⁷⁾(3b)。

このように遠隔転移が無くリンパ節転移が疑われない場合はリンパ節転移の可能性は非常に低く、リンパ節郭清術により予後に関する情報は得られるが生存率向上への寄与は確認されていない⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾(3a)。

一方、遠隔転移が無くリンパ節転移が疑われる場合はリンパ節郭清術と術後補助療法により長期生存例があり、予後の改善が期待できるとする報告がある¹¹⁾(3b)¹²⁾¹³⁾(4)。Canfieldらは遠隔転移が無くリンパ節転移のある40例ではリンパ節郭清術により平均生存期間は20.3ヵ月で30%は再発しておらず、pN1はpN2より有意に予後良好であり、リンパ節転移のある場合はリンパ節郭清術と補助療法を選択するべきであるとしているが¹¹⁾、LamらはRCTの無い現状では強く推奨することはできないとしている⁸⁾。

遠隔転移のある場合、Pantuckらは根治的腎摘除術とリンパ節郭清術を施行した328例ではリンパ節転移のない症例では免疫療法の反応が有意に良好であり($p=0.01$)、生存期間も有意に長く

($p=0.002$)、リンパ節郭清術は免疫療法の効果および予後予測に有用であり、摘除による予後の改善が期待できるためリンパ節郭清術を推奨している²⁾¹⁴⁾(3b)。

【解説】

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

遠隔転移が無く画像上リンパ節腫大が認められない場合(T1-3N0M0)、リンパ節転移の可能性は非常に低く、リンパ節郭清術の生存率向上に対する評価は明確にはされておらず推奨されない。腫瘍径が大きい場合やT3の場合には患者とも相談のうえ最終的に決定される。

一方、遠隔転移がなくリンパ節転移が疑われた場合はリンパ節郭清術により正確な診断および生存率向上が期待される。遠隔転移のある場合もリンパ節転移を完全摘除することによりサイトカイン療法の効果増強が期待できるかもしれない。患者に情報を提供した上で決定される。

【検索方法】

(NEPHRECTOM? + S1(L)SU) * (LYMPH NODES!(L)SU + LYMPH NODE EXCISION!/DE + LYMPH()NODE(4N)(DISSECT? + EXCISION? + RESECT?) + LYMPHADENECTOM?)

【参考文献】

1 KN01810 ((エビデンスレベル 2b)

Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schroder FH, de Prijck L. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. Eur Urol. 1999 36 (6): 570-5.

2 KN03197 (3b)

Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz BJ, Figlin RA. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. J Urol. 2003 169 (6): 2076-83.

3 KN00591 (3b)

Minervini A, Lilas L, Morelli G, Traversi C, Battaglia S, Cristofani R, Minervini R. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery?. BJU Int. 2001 88 (3): 169-72.

4 KN00445 (3b)

Schafhauser W, Ebert A, Brod J, Petsch S, Schrott KM. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. Anticancer Res. 1999 19

(2C): 1573-8.

5 KN04561 (2c)

Joslyn SA, Sirintrapun SJ, Konety BR. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: retrospective analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology*. 2005 65 (4): 675-80.

6 KN03149 (3b)

Ward JF, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. The influence of pNx/pN0 grouping in a multivariate setting for outcome modeling in patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2002 168 (1): 56-60.

7 KN03267 (3b)

Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004 172 (2): 465-9.

8 KN01854 (3a)

Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2004 45 (6): 692-705.

9 KN04333 (3a)

Phillips CK, Taneja SS. The role of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2004 22 (3): 214-23.

10 KN01632 (3a)

Kim HL, Lam JS, Belldegrun AS. The role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2004 5 (1): 25-9.

11 KN03358 (3b)

Canfield SE, Kamat AM, Sanchez-Ortiz RF, Detry M, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol*. 2006 175 (3 Pt 1): 864-9.

12 KN03677 (4)

Katagiri A, Tomita Y, Takahashi K. Significance of lymphadenectomy in renal cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1998 89 (8): 721-5.

13 KN02054 (4)

Hashimoto K, Hisasue S, Yanase M, Takahashi A, Hisataki T, Kitamura H, Masumori N, Itoh N, Tsukamoto T. Tumor size and regional lymph node metastasis in patients with M0 renal cell carcinoma: analysis in those having regional lymph node dissection. *Hinyokika Kyo*. 2005 51 (9): 621-5.

14 KN00983 (3b)

Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz B, Belldegrun AS, Figlin RA.

Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer*. 2003 97 (12): 2995-3002.

【CQ11】

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】

腎癌に対する腎摘除術において、最近では術前の画像評価で患側副腎への浸潤、転移の所見がなければ同時の患側副腎摘除はしなくてもよいという傾向にあるが、腫瘍径が大きい腎癌患者における患側副腎温存には注意を要する(グレードC1)。

【根拠】

腎摘除術において副腎摘除の有用性を検討したRCT(Randomized Controlled Trial)の報告はない。

Lamらが以下に述べるいくつかの報告をレビューしている¹⁾(エビデンスレベル2a)。Shalevらのシリーズでは、285名の腎癌患者に副腎を含む腎摘除術を行なったところ、274名の副腎には転移がなく、11名のみに副腎転移が認められた²⁾(4)。また、KletscherらはT1-T3N0M0の腎癌患者128名に対して腎摘除術を行なったところ、4名の副腎転移を認め、またそれら全ての患者は術前の画像評価で副腎転移ありと診断されていた³⁾(4)。また、Paulらは、866名の腎癌患者に患側副腎を含む腎摘除術を行なったところ、27名(3.1%)の患者に副腎転移が認められ、そのうち6名のみが孤立性副腎転移であった⁴⁾(2c)。多変量解析を行なうと、腎癌の腫瘍サイズが8cm以上であること、及び画像による副腎を含めた転移の有無が副腎転移への独立した因子であった⁵⁾(4)。TsuiらのUCLAのデータにおいて、511例の腎摘患者を検討してみると、副腎転移の割合は低く、また最近ではCT等の画像診断のレベルが、術前に副腎転移を見つけるのに十分なレベルにまで上がってきていると述べている⁶⁾(4)。

これらのシリーズを踏まえてLamらは結局、将来の対側副腎への転移の可能性等を考えると、患側副腎の温存は、副腎不全の回避や免疫療法の導入の観点からも推奨されると締めくくっている¹⁾(3a)。また、早期腎細胞癌(T1-2)では副腎転移が起こる可能性は低く^{7),8)}(4)、特に術前CTが陰性の場合、患側副腎摘除は不要であるという報告⁷⁾(4)もある。

その一方で、腎細胞癌の腫瘍径が4cmより大きい症例やpT3以上の臓器非限局癌症例では、患側副腎摘除が推奨されるとするSiemerらの報告がある⁹⁾(2c)。さらに、副腎のみへの浸潤、転移を有する腎癌患者に対して患側副腎摘除を含む腎摘除術を施行した場合の長期予後が、副腎への浸潤、転移なしの限局癌患者に対して同様の手術を施行した場合とほぼ同じという報告もある¹⁰⁾(2c)。また、腎上極の大きな腫瘍は患側副腎摘除をした方が良いといった副腎摘除の有用性を唱える報告もある^{11),12)}(4)。

【解説】

腎癌に対する腎摘除術では、従来副腎も含めた切除が行われてきたが、近年は患側副腎を温存するケースも増えてきている。そのため本当に患側副腎を含めて切除すべきかが議論となることもあり、この点について検証を行なった。

現状では、腎癌に対する腎摘除術において、術前の画像評価で患側副腎への浸潤、転移の所見が

なければ同時の患側副腎摘除は行わない傾向にあるが、腫瘍径が大きい腎癌患者における患側副腎の温存には注意を要する。

【検索方法】

(TOTAL + RADICAL?) * (NEPHRECTOM? + S1(L)SU) * (ADRENALECTOM? + ADRENAL?(2N)(DISSECT? + EXCISION? + RESECT?) + ADRENAL GLANDS!(L)SU)

【参考文献】

- 1 KN01854 (エビデンスレベル 2a)
Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004 45(6): 692-705.
- 2 KN02939 (4)
Shalev M, Cipolla B, Guille F, Staerman F, Lobel B. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol*. 1995 May;153(5):1415-7.
- 3 KN04661 (2b)
Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Blute ML, Zincke H. Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):1844-6.
- 4 KN04448 (2c)
Paul R, Mordhorst J, Leyh H, Hartung R. Incidence and outcome of patients with adrenal metastases of renal cell cancer. *Urology*. 2001 May;57(5):878-82.
- 5 KN03117 (4)
Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):59-62.
- 6 KN03075 (4)
Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):437-41.
- 7 KN04309 (4)
De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R, Cosentino L, De Placido S, D'Armiento M. Adrenalectomy: defining its role in the surgical treatment of renal cell carcinoma. *Urol Int*. 2003;71(4):361-7. Review.
- 8 KN04634 (4)
Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R, Perdona S, Oliva A, D'Armiento M, De Sio M. Adrenal sparing surgery in the treatment of renal cell carcinoma: when is it possible? *World J Urol*. 2003 Aug;21(3):153-8. Epub 2003 Jul 12.

- 9 KN03254 (2c)
Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, Ziegler M, Stockle M. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2155-9; discussion 2159.
- 10 KN01867 (2c)
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 Aug;48(2):252-7. Epub 2005 Apr 21.
- 11 KN01805 (4)
Wunderlich H, Schlichter A, Reichelt O, Zermann DH, Janitzky V, Kosmehl H, Schubert J. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 1999 Apr;35(4):272-6.
- 12 KN04388 (4)
Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology.* 1997 Jan;49(1):28-31.

【CQ12】

下大静脈腫瘍血栓を有する腎癌患者での腫瘍血栓摘除術は推奨されるか？

【推奨】

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

【根拠】

下大静脈腫瘍血栓を有する腎癌患者に対する腫瘍血栓摘除術の有用性を検討した均質な RCT (Randomized Controlled Trial) の報告は少ない。

Blute らは静脈内腫瘍血栓を有する腎癌 503 例に対する手術成績を retrospective に検討した結果、リンパ節転移および遠隔転移を認めない群(332 例)の癌特異的 5 年生存率は 59.1%で、リンパ節転移や遠隔転移を認める群(171 例)では 5.8-17.2%と明らかに有意差を認めている¹⁾(エビデンスレベル 3a)。また Nesbitt ら²⁾や Sweeney ら³⁾の報告で、リンパ節転移陽性例は陰性例に比べ有意に生存率が低下していた(3b)。同様に Kuczyk ら⁴⁾は腫瘍血栓摘除術による予後不良因子としてリンパ節転移(5 生率; 7.8%)や遠隔転移(5 生率; 7.4%)をあげている(2a)。一方遠隔転移の有無は予後に起因しないと報告⁵⁾も散見されるが、検討症例数が少なくエビデンスに乏しい(3b)。

腫瘍血栓レベル(腎静脈内、下大静脈横隔膜以下、横隔膜以上、心房内)が予後に影響を及ぼすか否かについては、血栓が腎静脈内か下大静脈かで有意差を認めるとされる報告が多い。前述した Blute ら¹⁾の報告では腫瘍血栓が腎静脈内か下大静脈内かでのみ生存率に有意差を認めており、下大静脈内～心房内腫瘍血栓レベルでは有意差を認めなかった。Kim ら⁶⁾による報告でも、腎静脈内(5 生率; 81.3%)と IVC 内(5 生率; 52.7%以下)でのみ有意差を認めている(4)。同様の結果を Moinzadeh らも報告している⁷⁾(4)。また Glazer ら⁸⁾は、遠隔転移を有さない右房内腫瘍血栓を呈する腎癌症例において外科的治療により長期生存が得られる(4)と報告している。

他の予後規定因子としては、腎周囲への腫瘍浸潤(perinephric spread)が重要であるとの報告もある^{9, 10)}(3b)。

腫瘍血栓摘除術には一定の周術期死亡(約 2%)が存在するのも事実であり^{8, 11)}(4)、特に心房内腫瘍血栓例では高いとされる¹²⁾(4)。また、転移の有無による周術期死亡率に差は認めないと報告もある¹³⁾(4)。

【解説】

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

現状では、腫瘍血栓が腎静脈内のみにある腎癌症例において腫瘍血栓摘除術は生存率の延長が期待される。下大静脈腫瘍血栓を有する患者においてはリンパ節転移や遠隔転移を認めない症例が手術適応と判断され、腫瘍血栓摘除術により生存率に寄与すると考えられる。腫瘍血栓摘除術には一

定の治療関連死が存在するため、手術適応については患者および家族の意向を十分取り入れることが重要である。

【検索方法】

(INFERIOR()VENA + VENA CAVA, INFERIOR/DE) * (THROMBO() (END ARTERECTOM? + ARTERECTOM?) + ((THROMBUS? + THROMBI? + THROMBOS? + VENOUS THROMBOSIS!) * (DISSECT? + EXCISION? + RESECT? + VENAE CAVAE!(L)SU)) + VENOUS THROMBOSIS!(L)SU)

【参考文献】

- 1 KN00635 (エビデンスレベル 3a)
Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int.* 2004 Jul;94(1):33-41.
- 2 KN00389 (3b)
Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, Walsh GL, Schrupp DS, Swanson DA, Pisters LL, Willis KD, Putnam JB Jr. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jun;63(6):1592-600.
- 3 KN04326 (3b)
Sweeney P, Wood CG, Pisters LL, Slaton JW, Vaporciyan A, Munsell M, Carpenter S, Putnam J, Swisher SG, Walsh G, Swanson D, Dinney CP. Surgical management of renal cell carcinoma associated with complex inferior vena caval thrombi. *Urol Oncol.* 2003 Sep-Oct;21(5):327-33.
- 4 KN04632 (2a)
Kuczyk MA, Munch T, Machtens S, Grunewald V, Jonas U. The impact of extracorporeal circulation on therapy-related mortality and long-term survival of patients with renal cell cancer and intracaval neoplastic extension. *World J Urol.* 2002 Sep;20(4):227-31. Epub 2002 Aug 7.
- 5 KN04393 (3b)
Slaton JW, Balbay MD, Levy DA, Pisters LL, Nesbitt JC, Swanson DA, Dinney CP. Nephrectomy and vena caval thrombectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology.* 1997 Nov;50(5):673-7.
- 6 KN03232 (4)
Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Beldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):588-91.
- 7 KN03233 (4)

- Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):598-601.
- 8 KN02969 (4)
Glazer AA, Novick AC. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol*. 1996 Feb;155(2):448-50.
- 9 KN02908 (3b)
Tongaonkar HB, Dandekar NP, Dalal AV, Kulkarni JN, Kamat MR. Renal cell carcinoma extending to the renal vein and inferior vena cava: results of surgical treatment and prognostic factors. *J Surg Oncol*. 1995 Jun;59(2):94-100.
- 10 KN03775 (3b)
Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, Rubilotta E, Novella G, Malossini G, Mobilio G. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology*. 2001;61(1):10-5.]
- 11 KN03084 (4)
Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1671-5.
- 12 KN03989 (4)
Rannikko A, Sipponen J, Nordling S, Ruutu M. Cavoatrial extension of renal cell cancer: results of operative treatment in Helsinki University Hospital between 1990 and 2000. *Scand J Surg*. 2004;93(3):213-6.
- 13 KN03158 (4)
Zisman A, Pantuck AJ, Chao DH, Wieder JA, Dorey F, Said JW, Kernion JB, Figlin R, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma with tumor thrombus: is cytoreductive nephrectomy for advanced disease associated with an increased complication rate? *J Urol*. 2002 Sep;168(3):962-7.

【CQ13】

転移巣に対する外科的治療は推奨されるか？

【推奨】

転移巣を有する腎癌患者のうち、PS が良好で転移巣が切除可能な場合は、転移巣に対する外科的治療が推奨される(グレード B)。

【根拠】

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

転移臓器別にみると、Piltz らは、腎癌肺転移 105 例に対する肺切除術の治療成績を retrospective に検討した結果、5 年、10 年生存率は各々40%、33%で、転移巣の大きさ、転移巣の完全切除および腎摘除術時のリンパ節転移の有無が最も重要な予後因子であったと報告している³⁾(4)。また、Pfannschmidt らは、肺切除術を 191 例に施行し、治癒切除例(149 例)と非治癒切除例の 5 年生存率は各々41.5%、22.1%で、転移巣が7 個未満では有意に長期生存が認められたと報告している⁴⁾(4)。Murthy らも同様に肺切除術を 92 例に施行し、完全切除例(63 例)と不完全切除例の 5 年生存率は各々45%、8%で、転移巣の完全切除、転移巣の大きさ、リンパ節転移の個数、術前の一秒量 (FEV1.0)を予後因子として報告している⁵⁾(4)。

Althausen らは、腎癌骨転移 38 例に対する骨切除術の治療成績を retrospective に検討した結果、5 年、10 年生存率は各々55%、39%で、転移出現の時期と転移巣(部位と個数)が予後因子であったと報告している⁶⁾(4)。Durr らも骨切除術を 45 例に施行し、5 年生存率は 15%で、同様に骨転移出現までの期間と転移巣の多発性を予後因子として報告している⁷⁾(4)。

Stief らは、腎癌肝転移 13 例に対して肝切除術を施行した結果、4 例が手術関連死しており、症例の選択を慎重に行うべきであると報告している⁸⁾(4) 膵転移は稀であるが、腎癌膵転移に対する膵切除術の治療成績を retrospective に検討した結果、5 年生存率 75%で、限局性であれば手術療法で長期間の生存が可能であると報告されている^{9, 10)}(4)。

Leibovich らは予後因子として、症状の有無、転移出現の時期、転移巣(部位と個数)、腫瘍血栓の進展度、原発巣の核異型、腫瘍壊死、転移巣の完全切除などがあり、スコア化することにより予後予測可能であると報告している¹¹⁾(4)。転移巣が単発で完全切除は良好因子としているが、肝転移や腎摘除術後 2 年以内の転移出現は不良因子としている¹¹⁾。

【解説】

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

以上のことより、現在では、全身状態が良好で転移巣が切除可能な場合で、転移巣に対する外科的治療は生存率の延長が期待され、推奨されると思われる。また、治癒切除可能な肺転移や副腎転移がもっとも適した手術適応と判断される。しかし、安易に手術を行うことは慎むべきであり、患者の全身状態や QOL を考慮して、手術適応を慎重に決めなければならない。今後、手術施行による予後予測因子の解明が期待される。

【検索方法】

(METASTA? + NEOPLASM METASTASIS/DE + ADVANCE?) * (S1(L)SU + DC=E4.) *
(PROGNO? + PROGNOSIS! + SURVIVAL()RATE? ? + (TUMOUR + TUMOR +
DISEASE)()FREE()SURVIVAL + FOLLOW()UP + S1(L)MO)

【参考文献】

- 1 KN00517 (エビデンスレベル 3b)
Antonelli A, et al. Surgical treatment of metastases from renal cell carcinoma. Arch Ital Urol Androl. 77(2):125-8, 2005
- 2 KN01803 (3b)
van der Poel HG, et al. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. Eur Urol. 35(3):197-203, 1999
- 3 KN00391 (4)
Piltz S, et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. Ann Thorac Surg 73(4): 1082-7, 2002
- 4 KN00392 (4)
Pfannschmidt J, et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Ann Thorac Surg 74(5): 1653-7, 2002
- 5 KN00396 (4)
Murthy SC, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? Ann Thorac Surg 79(3): 996-1003, 2005
- 6 KN00911 (4)
Althausen P, et al. Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. Cancer 80(6): 1103-9, 1997
- 7 KN01474 (4)
Durr HR, et al. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. Clin Orthop Relat Res 367: 283-90, 1999
- 8 KN03010 (4)
Stief CG, et al. Surgery for metachronous solitary liver metastases of renal cell carcinoma. J Urol 158(2): 375-7, 1997
- 9 KN02660 (4)

Sohn TA, et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: results of surgical management. *J Gastrointest Surg* 5(4): 346-51, 2001

10 KN00383 (4)

Law CH, et al. Pancreatic resection for metastatic renal cell carcinoma: presentation, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol* 10(8): 926-6, 2003

11 KN03340 (4)

Leibovich BC, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol*. 174(5):1759-63; discussion 63, 2005

【CQ14】

小さな腎癌に対する経皮的局所療法は推奨されるか？

【推奨】

全身状態や合併症により根治的な治療が困難な場合や患者が手術を拒否した場合に推奨される（グレード C1）。小さな腎癌に対する経皮的局所療法としてのラジオ波焼灼術（RFA: Radiofrequency ablation）および凍結療法（Cryoablation）は腎部分切除術との比較検討および長期的評価が十分にされていないが、腫瘍が小さく（3～5cm 以下）外方に突出する場合は腫瘍のコントロールが可能である。

【根拠】

腎癌に対する経皮的局所療法としてはラジオ波焼灼術（RFA: Radiofrequency ablation）および凍結療法（Cryoablation）が行なわれるようになってきた。

RFA ではエコーガイド下¹⁾、CT ガイド下¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、MRI ガイド下⁵⁾⁶⁾に行われ、治療効果の評価は造影 CT²⁾や MRI⁵⁾⁶⁾により行なわれる。Matsumoto らは 60 例 64 腫瘍に対して経皮的 RFA 後の変化を造影 CT で評価し、焼灼が完全に行えた腫瘍は造影 CT で造影効果が消失するが腫瘍は縮小しないと報告した²⁾（エビデンスレベル 4）。Lewin らは MRI によるモニターは RFA 施行中腫瘍を同定できたと報告し⁵⁾（4）、Merkle らは MRI ガイド下 RFA 後の 2 週間後、3 ヶ月後、6 ヶ月後の MRI 像の変化を前向きに検討し、2 週間後までは増大し、その後縮小、2 例に残存腫瘍を認め、造影像にて確認可能と報告した⁶⁾（4）。

Gervais らは 85 例 100 腫瘍に対して経皮的 RFA を施行した。114 セッションを CT ガイド下、12 セッションをエコーガイド下に施行し、85 例中 77 例（91%）、100 腫瘍中 90 腫瘍（90%）が完全壊死となり、1 例を除いて 6 ヶ月以内に完全壊死となった。3cm 未満の 52 腫瘍、exophylic type の 68 腫瘍はすべて壊死となったが、5.5cm 以上は全例完全壊死とならず、3 例に新たな腫瘍、3 例に遠隔転移が認められた。小さい腫瘍（3cm 未満）、外方突出型（exophylic type）は壊死の予測因子であったと報告した¹⁾（4）。

McDougal らは合併症がある症例、手術を拒否した症例に対して RFA を施行し 4 年以上経過した 16 例 20 腫瘍について評価し、5cm 未満で突出型の腫瘍に対する経皮的 RFA は、4 年の時点で外科的切除術に比較しても腫瘍の根治において効果的であり合併症も特に無いと報告した³⁾（4）。

Varkarakis らは 4cm 以下の全身状態不良な 46 例 56 腫瘍に対する経皮的 RFA を施行し、平均観察期間 27.5 ヶ月で 94.6% はコントロールでき、合併症も少ない。3cm 以上で中心型の腫瘍は再発しやすく、技術的にもやや困難と報告⁴⁾（4）。

RFA は反復施行することで完全に腫瘍を破壊することが可能であり⁷⁾（4）、生検により組織の評価も可能であるが⁸⁾（4）、根治的腎摘除術や腎部分切除術との比較は行なわれておらず、長期成績についても十分評価されていないため、全身状態や合併症のため根治的な治療が困難な場合にのみ考慮されるべきである。

一方、Cryoablation では、CT ガイド下⁹⁾、MRI ガイド下¹⁰⁾¹¹⁾に行われ、Gupta らは 20 例に対し CT

ガイド下に施行し、1ヶ月以上経過観察できた16腫瘍中15腫瘍で造影が消失したが、5cmの中心部腫瘍で腎周囲出血にて入院・輸血したと報告⁹⁾(4)。ShingletonらはMRIガイド下、20例22腫瘍に施行し、1例で術後創部膿瘍を認め、平均観察期間9.1ヶ月で再発・進展なしと報告¹⁰⁾(4)。SilvermanらはMRIガイド下、23例26腫瘍に施行し、CTまたはMRIで造影無いものを成功例とすると、26腫瘍中24腫瘍で治療成功、不成功は最初の2例、合併症は輸血が1例、膿瘍1例、平均観察期間14ヶ月で再発・進展なしと報告した¹¹⁾(4)。

Cryoablation においても有用性はあるが、根治的腎摘除術や腎部分切除術との比較は行なわれておらず、長期成績についても十分評価されていないため、全身状態や合併症のため根治的な治療が困難な場合にのみ考慮されるべきである。

【解説】

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

腎癌に対する経皮的局所治療法としてのラジオ波焼灼術(RFA)は、合併症も少なく小さな腎癌に対する代替療法となり得る。腫瘍が小さく外方に突出する場合は完全壊死が期待できるが、腫瘍が大きく中心部にある場合は再発の危険性が高い。凍結療法についても同様の成績である。全身状態や合併症のために根治的な治療が施行困難な場合や患者が根治的治療を拒否する場合、経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)および凍結療法は選択可能であるが、長期成績については不明である。

日本において、RFA は保険適応されておらず高度先進医療としていくつかの施設で施行されているが、一般的には行われていない。一方、凍結療法も保険適応はなく一部の施設で行われていたが、現在は行われていない。このような状況を患者に十分説明した上で治療法が決定されるべきである。

【検索方法】

ABLATION? + CRYOTHERAP? + CRYOSURG? + (CRYO + COLD)(1N)(SURGER? + THERAP?) + HYPOTHERM? + CRYOTHERAPY/DE

【参考文献】

1 KN00168 (4)

Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. AJR Am J Roentgenol. 2005 185 (1): 64-71.

2 KN03261 (4)

Matsumoto ED, Watumull L, Johnson DB, Ogan K, Taylor GD, Josephs S, Cadeddu JA. The radiographic evolution of radio frequency ablated renal tumors. J Urol. 2004 172 (1): 45-8.

3 KN03313 (4)

- McDougal WS, Gervais DA, McGovern FJ, Mueller PR. Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol*. 2005 174 (1): 61-3.
- 4 KN03317 (4)
Varkarakis IM, Allaf ME, Inagaki T, Bhayani SB, Chan DY, Su LM, Jarrett TW, Kavoussi LR, Solomon SB. Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup. *J Urol*. 2005 174 (2): 456-60.
- 5 KN03945 (4)
Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick MI, Haaga JR. Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology*. 2004 232 (3): 835-45.
- 6 KN03947 (4)
Merkle EM, Nour SG, Lewin JS. MR imaging follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: findings in 18 patients during first 6 months. *Radiology*. 2005 235 (3): 1065-71.
- 7 KN03166 (4)
Matlaga BR, Zagoria RJ, Woodruff RD, Torti FM, Hall MC. Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone. *J Urol*. 2002 168 (6): 2401-5.
- 8 KN04545 (4)
Margulis V, Matsumoto ED, Lindberg G, Tunc L, Taylor G, Sagalowsky AI, Cadeddu JA. Acute histologic effects of temperature-based radiofrequency ablation on renal tumor pathologic interpretation. *Urology*. 2004 64 (4): 660-3.
- 9 KN03351 (4)
Gupta A, Allaf ME, Kavoussi LR, Jarrett TW, Chan DY, Su LM, Solomon SB, Russell H. Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient under conscious sedation: initial clinical experience. *J Urol*. 2006 175 (2): 447-52.
- 10 KN03106 (4)
Shingleton WB, Sewell PE, Jr. Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance. *J Urol*. 2001 165 (3): 773-6.
- 11 KN03948 (4)
Silverman SG, Tuncali K, vanSonnenberg E, Morrison PR, Shankar S, Ramaiya N, Richie JP. Renal tumors: MR imaging-guided percutaneous cryotherapy--initial experience in 23 patients. *Radiology*. 2005 236 (2): 716-24.

【CQ 15】

腎癌転移巣に対する放射線治療は推奨されるか？

【推奨】

腎癌の脳転移に対してガンマナイフ、定位放射線療法が有効な場合がある(グレード B)。また、腎癌の骨転移に対する外照射放射線治療は、疼痛の改善と QOL の改善が認められる(グレード B)。

【根拠】

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

Wowra Bらや Sheehan JPらは腎癌の脳転移に対してガンマナイフの有用性を報告している^{1,2)}(エビデンスレベル 3b)。Wowra Bらは 160 症例の腎癌脳転移症例を対象に合計 350 病変に対してガンマナイフを施行し、外来通院で繰り返し行うことが可能で、72%の症例に神経学的な症状の改善が認められ、腎癌脳転移の局所コントロール率は 95%と良好であったとしている。また、Sheehan JPらは 69 症例の腎癌脳転移症例を対象に合計 140 病変に対してガンマナイフを施行し、腎癌脳転移の局所コントロール率は 96%と良好であったとしている。このことから腎癌の脳転移に対するガンマナイフは、腎癌の脳転移をコントロールする際の治療戦略のひとつであると考えられる。しかし、均質な RCT の報告はなく、生存期間の延長への効果は不明である。

腎癌の脳転移に対する定位放射線療法の有用性も報告されている³⁻⁵⁾。Mori Yらは 35 症例の腎癌脳転移症例に対して、Goyal LKらは 29 症例の腎癌脳転移症例に対して定位放射線療法を施行し、腎癌脳転移の局所コントロールは良好で、合併症が少なかった(3b)。しかし、RCT ではなく、エビデンスに乏しい。Ikushima Hらは 29 症例の腎癌脳転移症例に対して定位放射線療法を施行し、従来の放射線療法と比較して定位放射線療法の方が局所コントロールが良好であったと報告している(2b)。しかし、定位放射線療法を施行した症例が 10 例と症例数が少なく、エビデンスに乏しい。また、定位放射線療法は腎癌の脊椎転移に対してもある程度有効である⁶⁾(3b)。

腎癌の脳転移に対する全脳照射に関して、Wronski Mらは 119 症例に対して、Cannady SBらは 46 症例に対して施行したが、いずれも明らかな有用性は認められなかった^{7,8)}(3b)。

Lee Jらは腎癌の骨転移に対する放射線治療(外照射)の症状緩和に関する有用性を報告している⁹⁾(3b)。24 症例の腎癌骨転移症例を対象に 30 Gy/10 fr の外照射放射線療法を施行し、83%の症例に部位特異的な疼痛の改善が、33%の症例に QOL の改善が認められた。

【解説】

腎癌は放射線治療に対して感受性が低いとされている。しかし、特に骨転移などの有症状の転移巣に対しては、QOL の改善を主たる目的として放射線療法が選択されることがある。また、脳転移には、ガンマナイフも行われるようになってきた。そこで、腎癌転移巣に対する放射線治療の有効性・安全性や、QOL を改善しうるかどうかについて明らかにする必要がある。

腎癌転移巣に対する放射線治療に関してはエビデンスに乏しいが、腎癌の脳転移に対するガンマナ