

イフ、定位放射線療法など有効な場合があると考えられる。また、腎癌の骨転移に対する外照射放射線療法は QOL の改善に有用性である。

【検索方法】

(RADIOTHERAPY!/DE + S1(L)RT + RADIATION? + RADIOTHERAP? + RADIOSURG? + RADIO(1W)(THERAP? + SURGR?) + GAMMA()(KNIFE + KNIVES) + LINEAR()ACCELERATOR? + LINAC) * (METASTA? + NEOPLASM METASTASIS/DE)

【参考文献】

1 KN02807 (エビデンスレベル 3b)

Wowra B, Siebels M, Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Hofstetter A. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg.* 2002 Oct ; 97 (4) : 785-93.

2 KN02810 (3b)

Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford D. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain : long term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg.* 2003 Feb ; 98 (2) : 342 – 9.

3 KN00923 (3b)

Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Logan T, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer.* 1998 Jul ; 83 (2) : 344 – 53.

4 KN02263 (3b)

Goyal LK, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul ; 47 (4) : 1007 - 12.

5 KN02264 (2b)

Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, Tanaka M, Oyama H, Shibui S, Nomura K. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastasis from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Dec ; 48 (5) : 1389 - 93.

6 KN02257 (3b)

Wronski M, Maor MH, Davis BJ, Sawaya R, Levin VA. External radiation of brain metastases from renal carcinoma : a retrospective study of 119 patients from M. D. Anderson Cancer center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar ; 37 (4) : 753 - 9.

7 KN02267 (3b)

Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GHJ, Barnett GH, Suh JH. 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 Jan ; 58 (1) : 253 - 8.

8 KN02811 (3b)

Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, Frienland DM. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. J Neurosurg Spine. 2005 Oct ; 3 (4) : 288 – 95.

9 KN01020 (3b)

Lee J, Hodgson D, Chow E, Bezjak A, Catton P, Tsuji D, O'Brien M, Danjoux C, Hayter C, Warde P, Gospodarowicz MK. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2005 Nov ; 104 (9) : 1894 - 900.

【CQ 16】

進行腎癌に対するインターフェロン α、インターロイキン 2 などのサイトカイン単独療法は推奨されるか？

【推奨】

進行腎癌に対するインターフェロン α 単独療法(グレード A)、インターロイキン 2 単独療法(グレード B)は推奨される。

【根拠】

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

腎癌の転移巣に対するインターフェロン α 単独療法に関する均質な RCT の報告が2つある^{1, 2)}。ひとつは Medical Research Council Renal Cancer Collaborators の報告で、350 症例を対象にインターフェロン α 投与群とメドロキシプロゲステロン投与群の 2 群に分けている。近接効果、非進行生存率、全生存率のすべてに関してインターフェロン α 投与群が有効であった¹⁾(エビデンスレベル 1b)。もうひとつは Pyrhonen S らの報告で、160 症例を対象にインターフェロン α、ビンブラスチン併用投与群とビンブラスチン単独投与群の 2 群に分けている。近接効果、非進行生存率、全生存率のすべてに関してインターフェロン α、ビンブラスチン併用投与群が有効であった²⁾(1b)。以上のことから、進行腎癌に対するインターフェロン α 単独療法は有効であることが証明された。

腎癌の転移巣に対するインターフェロン γ 単独療法に関する均質な RCT を Gleave ME らが報告している³⁾(1b)。197 症例を対象にインターフェロン γ 投与群とプラセボ投与群の 2 群にランダム化している。しかし、インターフェロン γ は、近接効果、非進行生存率、全生存率のすべてに関して無効であった。

インターロイキン 2 に関しては均質な RCT が行われていないが、第 II 相試験での奏効率は 14% であったが 5% の CR があり、CR に入った患者および治療後の tumor resection によって CR に入った患者は長期生存が得られ治癒の可能性が示唆された。⁴⁾(3b)。このデータにより FDA はインターロイキン 2 を承認した。また、Bukowski RM らは、腎癌の転移巣に対するインターロイキン 2 単独療法に関する多くの論文をレビューし、その奏効率は約 15% であることを示している⁵⁾(2a)。さらに、インターロイキン 2 の用量に関する均質な RCT が行われ、近接効果は高用量のインターロイキン 2 が有用であるが、非進行生存率、全生存率に関しては同等であるとしている^{6, 7)}(1b)。ただ、これらの臨床研究に用いられているインターロイキン 2 の用量は日本の保険適応の用量よりかなり高用量で、低用量でも日本の保険適応の用量と比較すると 2-3 倍、高用量では 20-30 倍である。

他に腎癌の転移巣に対するサイトカイン単独療法として granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 単独療法の第 II 相試験の報告もあるが、その奏効率は 8% と低いものであった⁸⁾(3b)。また、上記薬剤の中で FDA が承認しているのはインターロイキン 2 のみである (<http://www.fda.gov/cder/orange/default.htm>)。

【解説】

現在日本においては腎癌の転移巣に対してインターフェロンα、インターロイキン2を中心としたサイトカイン療法が一般に行われている。これらのサイトカイン療法が実際に進行腎癌に対して生存率を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。

腎癌の転移巣に対するインターフェロンαは、近接効果、非進行生存率、全生存率すべてに関して有効である。しかし、インターフェロンγは、近接効果、非進行生存率、全生存率すべてに関して無効である。インターロイキン2に関しては均質なRCTが行われていないが、第II相試験での奏効率は14%であった。ただ、インターロイキン2の用量に関する均質なRCTは行われており、近接効果は高用量のインターロイキン2が有用であるが、生存率に関しては同等である。

インターフェロンα ~~サイトカイン~~療法は一部の分子標的薬剤との比較であるが、CQ19で記載されているように1st line therapyにおいて奏効率や非進行生存率で劣るというデータも出てきている。従って、~~おり~~インターフェロンαや高用量インターロイキン2の現在の位置づけは今後分子標的薬剤が実地臨床に入ってきたら再検討が ~~の必要であるがある~~。

【検索方法】

(PROGNO? + PROGNOSIS! + SURVIVAL()RATE? ? + (TUMOUR + TUMOR + DISEASE)()FREE()SURVIVAL + FOLLOW()UP + S1(L)MO) * (INTERFERON? + INTERFERONS!/DE + INTERLEUKIN? + INTERLEUKINS!/DE + IMMUNOTHERAPY!/DE + IMMUNOTHERAP? + IMMUNO()THERAP? + CYTOKINES!(L)(AD + SU

【参考文献】

1 KN03428 (エビデンスレベル 1b)

Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma : early results of a randomized controlled trial. Lancet. 1999 Jan ; 353 (9146) : 14-7.

2 KN02482 (1b)

Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. J Clin Oncol. 1999 Sep ; 17 (9) : 2859-67.

3 KN03569 (1b)

Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, Klotz LH, Moore MJ, Paton V, Bajamonde A. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 1996 Apr ; 338 (18) : 1265- 71.

4 KN02453 (3b)

Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of

255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995 Mar ; 13 (3) : 688 – 96.

5 KN00912 (2a)

Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma : the role of interleukin-2. *Cancer.* 1997 Oct ; 80 (7) : 1198 – 220.

6 KN02519 (1b)

Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Aug ; 21 (16) : 3127 – 32.

7 KN02542 (1b)

McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaferty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CPG, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollab JA, Dutcher JP, Atkins MB. 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 Jan ; 23 (1) : 133 – 41.

8 KN00900 (3b)

Wos E, Olencki T, Tuason L, Budd GT, Pereboom D, Sandstorm K, McLain D, Finke J, Bukowski RM. Phase II trial of subcutaneously administered granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 1996 Mar ; 77 (6) : 1149 – 53.

【CQ17】

進行腎癌患者に対するインターフェロン α とインターロイキン2などの併用療法あるいは抗癌剤との併用療法は推奨されるか？

【推奨】

進行腎癌患者に対するインターフェロン α とインターロイキン2の併用療法は奏効率の向上が期待でき推奨される(グレードC1)。一方、抗癌剤との併用療法は5FUについては有効である可能性があるが、ビンブラスチンには併用の意義は認められず、推奨されない。(5FU併用:グレードC1、ビンブラスチン併用:グレードC2)

【根拠】

進行腎細胞癌患者に対してインターフェロン(IFN) α 、インターロイキン2(IL-2)を中心としたサイトカイン併用療法の有用性を検討した均質なRCT(Randomized Controlled Trial)による結論は得られていない。

しかし、単独療法に比較してIFN α とIL-2併用療法では奏効率の向上が期待される報告¹⁾(エビデンスレベル1b)、²⁾(2b)、³⁾(4)がある。一方で有効率、生存期間に寄与しないという報告⁴⁾(2c)、⁵⁾(2a)、²⁾(2b)もあり、生存率への有効性の意義のエビデンスは得られていない。ただこれらの報告のIL-2投与量は、本邦のいわゆる低用量ではない点は注意を要する。低用量IL-2併用療法としては、肺転移に対して有効性を認めた本邦の試験が報告されている⁶⁾(4)。サイトカイン療法の有効性にはPerformance Statusが良いこと、腎摘除後であること、転移出現までの期間が長いこと、転移巣の数が少ないこと、転移部位が肺であることなどが挙げられるが⁶⁾(4)、⁷⁾(2c)、⁸⁾(2b)、試験ごとに症例構成に注意すべきであり、結論にはRCTが必要と考えられる。またサイトカイン併用としてIFN α とIFN γ の併用が本邦で報告⁹⁾(3b)、¹⁰⁾(4)されており、有効かつ生存期間の延長が期待されるが、症例数が少なく根拠としての意義はやや低い。なお有害事象は許容範囲内であった。

サイトカインとその他の薬剤の併用療法としては、フトラフル(5FU)、ビンブラスチン(VBL)、13-シスレチノイン酸(CRA)などが使用されている。5FUの併用については併用の意義が低いとする報告¹¹⁾(2b)、¹²⁾(3b)、¹³⁾(3b)、¹⁴⁾(2b)が多いが、大規模試験はNegrierら¹¹⁾(2b)の報告のみである。Atzpodienら¹⁵⁾(2b)は341例のRCTでIL2、IFN、5FUの併用がIFN、VBLの併用より生存期間を改善させると報告しており、また、Ravaud¹⁶⁾(4)らはサイトカイン無効例に対してIL-2、IFN α と5FUの併用が進行を抑える効果があったと報告しているが、これは症例数が35例と少なかった。一方、CRAとの併用については大規模の臨床試験があり、IFN α とCRAの併用ではFossaら¹⁷⁾(2b)、Motzerら¹⁸⁾(1b)、Aassら¹⁹⁾(1b)が併用群で奏効率、PFSあるいは全生存期間に改善を認めたと報告しているが、同時に患者のQOLの低下が指摘されている¹⁸⁾(1b)。一方で前述のAtzpodienらの341例¹⁵⁾(2b)あるいは443例²⁾(2b)の試験ではIL-2、IFN α 、5FU併用療法へのさらなるCRA追加の意義は低いとされ、以上よりCRA併用の意義は結論に至っていない。なおVBLをサイトカインに併用する意義に関するエビデンスは認められない¹⁵⁾(2b)。

【解説】

進行腎癌に対するIFN α 、IL-2を用いたサイトカイン療法の有効性は15%程度であるが、この2剤あるいは他のサイトカインとの併用療法が試みられている。ここではサイトカインの併用療法がその有効率を上げるのか、あるいは転移巣により効果に差があるのか、さらに生存率に寄与する効果が得られるのかを文献的に解説する。

現状では、進行腎癌の治療としてIFN α とIL-2をベースとした併用療法は有効性の改善が期待できるが、無進行生存期間、全生存期間への意義のエビデンスはない。これらは予後の危険因子が関与しているとされ、腎摘除後でPerformance Statusが良く、転移部位が肺で数が少なく、かつ転移出現までの期間が長い患者などのサイトカイン療法が効果を示しやすい症例群を選択していくことが必要である。欧米の報告はIL-2の用量が異なる点でそのまま日本のエビデンスにはなりにくいという問題があり注意を要する。本邦のIL-2併用療法の臨床試験では低用量IL-2の併用で腎摘除後の患者の肺転移に対する高い奏功率が報告されている。他のサイトカイン併用としてIFN α とIFN γ の併用は小規模試験のみでエビデンスとしては乏しい。抗癌剤の併用について5FU、VBLの併用の結果が報告されており5FUの併用は有効性をあげる可能性があるが、これらは保険適応外の薬剤である。その他の薬剤としてCRAの併用試験が多く行われているが、IFN α への併用の意義を認めるもののQOL低下が指摘されている。以上よりこれらの併用療法は奏功率向上の可能性はあるが、有害事象の増加の危険もあり患者、家族と十分相談の上実施することが必要である。

【検索方法】

(COMBINATION? + COMBINE? + DRUG THERAPY, COMBINATION!/DE) * (INTERFERON? + INTERFERONS!/DE + INTERLEUKIN? + INTERLEUKINS!/DE + IMMUNOTHERAPY!/DE + IMMUNOTHERAP? + IMMUNO()THERAP? + CYTOKINES!(L)(AD + SU)) * (CHEMOTHERAP? + S1(L)DT + ANTINEOPLASTIC AGENTS!

【参考文献】

1 KN03570 (エビデンスレベル 1b)

Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie N Engl J Med 338 (18): 1272-8, 1998.

2 KN00971 (2b)

Atzpodien J, Hoffmann R, Franzke M, Stief C, Wandert T, Reitz M. Thirteen-year, long-term efficacy of interferon 2alpha and interleukin 2-based home therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 95 (5): 1045-50, 2002

3 KN02224 (4)

Miyake H, Hara I, Sakai I, Harada K, Inoue TA, Eto H, Takechi Y, Fujisawa M. Clinical outcome of combined immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon-alpha for Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma who had undergone radical

nephrectomy: a preliminary report. *Int J Clin Oncol* 10 (5): 338-41, 2005.

4 KN02524 (2c)

Tourani JM, Pfister C, Tubiana N, Ouldkaci M, Prevot G, Lucas V, Oudard S, Malet M, Cottu P, Ferrero JM, Mayeur D, Rixe O, Sun XS, Bernard O, Andre T, Tournigand C, Muracciole X, Guilhot J. Subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of SCAPP III, a large, multicenter, phase II, nonrandomized study with sequential analysis design--the Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group. *J Clin Oncol* 21 (21):3987-94, 2993.

5 KN00912 (2a)

Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 80 (7): 1198-220, 1997.

6 KN04662 (4)

Hideyuki Akaza, Taiji Tsukamoto, Tetsuro Ohnishi, Tsuneharu Miki, Toshiaki Kinouchi, Seiji Naito. A low-dose combination therapy of interleukin-2 and interferon- α is effective to lung metastases of renal cell carcinoma: a multicenter open study. *Int J Clin Oncol* 11 (6):434-440, 2006.

7 KN00365 (2c)

Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, Buclon M, Perol D, Lasset C. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol* 13 (9):1460-8, 2002.

8 KN00773 (2c)

Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 88 (3):348-53, 2003.

9 KN00459 (3b)

Koga S, Nishikido M, Matsuya F, Kanetake H, Saito Y. Subcutaneous administration of interferon alpha and gamma in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 19 (6C): 5547-50, 1999.

10 KN00568 (4)

Fujii A, Yui-En K, Ono Y, Yamamoto H, Gohji K, Takenaka A. Preliminary results of the alternating administration of natural interferon-alpha and recombinant interferon-gamma for metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 84 (4): 399-404, 1999.

11 KN02496 (2b)

Negrier S, Caty A, Lesimple T, Douillard JY, Escudier B, Rossi JF, Viens P, Gomez F. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil. Groupe Francais d'Immunotherapie, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol*

- 18 (24): 4009-15, 2000.
- 12 KN01358 (3b)
Dutcher JP, Logan T, Gordon M, Sosman J, Weiss G, Margolin K, Plasse T, Mier J, Lotze M, Clark J, Atkins M. Phase II trial of interleukin 2, interferon alpha, and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study. *Clin Cancer Res* 6 (9): 3442-50, 2000.
- 13 KN01853 (3b)
O'Brien MF, Rea D, Rogers E, Bredin H, Butler M, Grainger R, McDermott TE, Mullins G, O'Brien A, Twomey A, Thornhill J. Interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: the all Ireland experience. *Eur Urol* 45 (5): 613-8, 2004.
- 14 KN04417 (2b)
Igarashi T, Marumo K, Onishi T, Kobayashi M, Aiba K, Tsushima T, Ozono S, Tomita Y, Terachi T, Satomi Y, Kawamura J. Interferon-alpha and 5-fluorouracil therapy in patients with metastatic renal cell cancer: an open multicenter trial. *The Japanese Study Group Against Renal Cancer. Urology* 53 (1): 53-9, 1999.
- 15 KN02531 (2b)
Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, Fornara P, Loening SA, Roigas J, Muller SC, Bodenstein H, Pomer S, Metzner B, Rebmann U, Oberneder R, Siebels M, Wandert T, Puchberger T, Reitz M. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 22 (7): 1188-94, 2004.
- 16 KN00782 (4)
Ravaud A, Trufflandier N, Ferriere JM, Debled M, Palussiere J, Cany L, Gaston R, Mathoulin-Pelissier S, Bui BN. Subcutaneous interleukin-2, interferon alpha-2b and 5-fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma as second-line treatment after failure of previous immunotherapy: a phase II trial. *Br J Cancer* 89 (12): 2213-8, 2003.
- 17 KN00999 (2b)
Fossa SD, Mickisch GH, De Mulder PH, Horenblas S, van Oosterom AT, van Poppel H, Fey M, Croles JJ, de Prijck L, Van Glabbeke M. Interferon-alpha-2a with or without 13-cis retinoic acid in patients with progressive, measurable metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 101 (3): 533-40, 2004.
- 18 KN02494 (1b)
Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, Loehrer P, Wilding G, Fairclough DL, Cella D, Mazumdar M. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 18 (16):

2972-80, 2000.

19 KN02548 (1b)

Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, Fossa SD, de Prijck L, Sylvester RJ. Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951). J Clin Oncol 23 (18): 4172-8, 2005.

【CQ 18】

stage I、II の腎癌に対する根治的腎摘除術後の再発予防のために補助サイトカイン療法は推奨されるか？

【推奨】

Stage I、II の腎癌に対する腎摘除術後の再発予防のための補助療法として、サイトカイン療法は推奨されない。なぜなら、interferon- α (IFN- α)、IL-2 またはその併用療法、さらに IFN- α +IL-2+5-FU の3剤併用療法による腎摘除術後の再発予防効果については randomized controlled trial (RCT) で証明されていないからである¹⁾⁻³⁾(推奨グレード C2)。

【根拠】

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

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

Atzpodien らは術後補助療法として、IFN α 、IL-2、5-FU の3剤併用療法を行った場合の有効性について RCT による検討を203例に対して行っているが、その有用性は認められなかった。すなわち彼らは、pT3b-4N0、pN+、再発巣あるいは転移巣の完全摘除例のいずれかに属する203例を対象に腎摘除術後の IFN α 、IL-2、5-FU の3剤併用療法の有効性について RCT を施行し、2年、5年、8年生存率および非再発生存率を検討した。治療群の2年、5年、8年生存率はそれぞれ 81%、58%、58%であったのに対して、非治療群におけるそれは 91%、42%、39%であり有意差を認めなかった。また2年、5年、8年の非再発生存率についても治療群で 54%、42%、39%であったのに対して、非治療群では 62%、49%、49%で有意差を認めなかったとしている³⁾(1b)。これに対して stage I、II の腎癌に対する術後補助療法としてこれら3剤の併用療法が有効か否かを検討した RCT は無い。

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

【解説】

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

【検索方法】

(ADJUVANT? + IMMUNOTHERAPY!/DE + IMMUNOTHERAP? + IMMUNO () THERAP? + CYTOKINES!(L)(AD + SU) + PROPHYLAC? + IMMUNOTHERAPY!/DE + IMMUNOTHERAP? + IMMUNO()THERAP?) * (S1(L)SU + NEPHRECTOM?)

【参考文献】

- 1 KN02516 (エビデンスレベル 1b)
Messing EM, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup Trial. J Clin Oncol 21 : 1214-1222, 2003.
- 2 KN02520 (2b)
Clark JI, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol 21 : 3133-3140, 2003.
- 3 KN00791 (1b)
Atzpodien J, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 92 : 843-846, 2005.
- 4 KN02497 (1b)
Pizzocaro G, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stage II and III renal cell carcinoma : A multicentric randomized study. J Clin Oncol 19: 425-431, 2001.

【CQ19】

進行腎癌患者に対する分子標的治療は推奨されるか？

【推奨】

腎細胞癌進行患者に対して分子標的薬(sorafenib, sunitinib, temsirolimus, bevacizumab)による治療は腫瘍縮小効果、生存期間の延長が期待され、治療法として推奨される(グレード B)。

【根拠】

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

抗 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 抗体である bevacizumab を用いた IL-2 投与後に進行した症例を対象とした前向き無作為化試験(高用量, 低用量, placebo の 3 群間比較)が行われた。治療開始後 4 ヶ月の非進行率は、それぞれ、64%, 39%, 20%であり、高用量群で placebo に比較して有意差が認められ病勢の進行を抑制することが示された¹⁾(エビデンスレベル 1b)。bevacizumab と上皮成長因子 epidermal growth factor (EGF)に対する分子標的薬である erlotinib の併用療法は 59 例中 CR1 例 PR14 例 SD36 例 PD8 例で奏効率 25%を示した²⁾(4)。VEGF receptor (VEGFR)および Platelet derived growth factor receptor (PDGFR)に対する阻害薬 sunitinib はサイトカイン療法後に進行した 63 例中 PR を 25 例に認め、平均非増悪期間は 8.7 ヶ月であった³⁾(4)。sunitinib の無治療進行腎癌患者に対する IFN-α との前向き無作為化試験では(各群 375 例)PR 以上の効果が IFN-α 群 6%に比し、sunitinib 群は 31%と有意に高かった。また、非進行生存期間は IFN-α 群 5 ヶ月に対し、sunitinib は 11 ヶ月と優位な延長を認めた⁴⁾(1b)。raf-1 および VEGFR に対する阻害薬である sorafenib は、予後良好一中間群において 2nd line systemic therapy として第 2 相 placebo-controlled randomized discontinuation trial(無作為化プラセボ非継続試験)で、非進行生存期間が placebo 6 週間に比較し、sorafenib 24 週間と進行抑制効果が認められた⁵⁾(1b)。mammalian target of rapamycin (mTOR)阻害薬の temsirolimus は Motzer の risk factor を 3 つ以上有するいわゆる予後不良症例で IFN-α や IFN-α と temsirolimus 併用群と前向き無作為試験が行われた IFN-α 単独群 149 例、temsirolimus 群 141 例、IFN-α、temsirolimus 併用群 152 例の平均生存期間はそれぞれ 7.3 ヶ月、10.9 ヶ月 8.4 ヶ月で temsirolimus 単独群で有意に長い生存期間を示した⁶⁾(1b)。

血管新生阻害薬としての thalidomide は限られた症例で腫瘍縮小効果や長期の非進行期間が報告されているが、無効との報告もあり一定の見解は得られていない^{7,8)}(4)。また、Bevacizumab 単独と thalidomide の併用は進行を示すまでの期間で有意な差を認めなかった⁹⁾(4)。

【解説】

腎細胞癌の発癌、進展に重要な役割を果たす分子を標的に、いわゆる分子標的薬が開発され、臨床でその効果が確認されつつある。上述の薬剤のみならず、現段階で開発途中のものも多数あり、今後、さらに多くの分子標的薬が腎細胞癌治療に用いられることになると考えられる。ただし、これらの薬

剤は現在(2006年12月)日本で開発治験が進行中か、まだ行われていない状況で、日本では認可されていない。さらに、分子標的薬の効果や有害事象は日本で確認されたわけではないので、今後、本邦で検証の必要があると思われる。

【検索方法】

MOLECULAR?(1N)TARGET? + (TYROSIN?(2N)KINASE?(2N)INHIBITOR? +
PROTEIN-TYROSINE KINASE!(L)AI) + ASCULAR()ENDOTHELIAL() GROWTH()FACTOR? ? +
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS! + VEGF)

1 KN03574 (エビデンスレベル 1b)

Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349(5) 427-34.

2 KN02551 (4)

Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, Edwards DL, Baughman C, Greco A. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (31) 7889-96.

3 KN02555 (4)

Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. 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. 2006, 24(1), 16-24.

4 KN04663 (1b)

Reddy K, Bukowski RM. Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourinary Cancer*, 2006, 5(1), 23-5.

5 KN04664 (1b)

Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16), 2505-12.

6 KN04665 (1b)

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, O'Toole T, Kong S, Moore L. A phase III randomized 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR+IFN in the treatment of first-line, poor risk

patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) J Clin Oncol, 2006 24, 930s.

7 KN00363 (4)

Escudier B, Lassau N, Couanet D, Angevin E, Mesrati F, Leborgne S, Garofano A, Leboulaire C, Dupouy N, Laplanche A. Phase II trial of thalidomide in renal-cell carcinoma. Ann Oncol, 2002, 13 (7), 1029-35.

8 KN02369 (4)

Minor DR, Monroe D, Damico LA, Meng G, Suryadevara U, Elias L. A phase II study of thalidomide in advanced metastatic renal cell carcinoma. 2002, 20(4), 389-93.

9 KN02715 (4)

Elaraj DM, White DE, Steinberg SM, Haworth L, Rosenberg SA, Yang JC. A pilot study of antiangiogenic therapy with bevacizumab and thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Immunother, 2004, 27(4), 259-264.

【CQ20】

進行腎癌でサイトカイン療法無効例に対し今後期待される治療法はあるのか？

【推奨】

サイトカイン療法無効例に対し、サイトカイン療法が無効の腎細胞癌進行例に対しては分子標的薬【グレード B】や非骨髄破壊性同種造血幹細胞移植【グレード C1】、フツ化ピリミジン系の薬剤の一部が有効である。【グレード C1】

【根拠】

サイトカイン療法無効例に対しては CQ19 に挙げられた分子標的薬 (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) の投与は有効である。それ以外に有効である治療は非骨髄破壊性同種造血幹細胞移植 (Reduced intensity stem cell transplantation/RIST) が挙げられる。サイトカイン療法無効の 19 例に対して RIST を行ったところ CR3 例 PR7 例で奏効率 53%、CR の奏功期間は 27, 25, 16 ヶ月であった¹⁾ (エビデンスレベル 4)。RIST はその後の他施設の報告でも、ほぼ同等の効果を示している (12 例中 4 例 PR²⁾ (4)、7 例中 best response で 4 例 PR, outcome で 2 例 PR³⁾ (4)。この治療法の長期効果についての報告でも、18 例施行したうち 4 例 PR で、これらの症例は治療後 41 ヶ月の時点ですべて生存しており、全体の生存期間の中央値 14 ヶ月に比較して生存期間の延長を認めている⁴⁾ (4)。ただし、これらの治療では治療関連死が比較的多く見られるのも特徴で、19 例中 2 例¹⁾、12 例中 4 例²⁾、7 例中 1 例³⁾ がそれぞれ死亡している。ただし、施行方法によっては治療関連死を回避できる可能性もある (9 例で治療関連死がなく、grade3 以上の有害事象も認めなかった)⁵⁾ (4)。また、血液幹細胞に代えて同種の単核球を放射線照射後移植する治療を 11 例に行ったところ、重度の有害事象なく 3 例に腫瘍の縮小を認めたとの報告があるが、このうち 2 例は未治療例であった⁶⁾ (4)。

新規フツ化ピリミジン系抗がん剤である capecitabine をサイトカイン無効例 25 例に対して投与したところ、Grade3 以上の有害事象は 3 名のみに認め、観察期間の中央値 13 ヶ月で、解析可能症例 23 例中、PR2 例、MR5 例、SD13 例、PD3 例を認めた⁷⁾ (4)。また、13-cis retinoic acid と IFN-α の併用療法を 11 例に行い 2 例の PR を認めたとの報告があるが、効果の持続期間は不明である⁸⁾ (4)。Carbonic anhydrase IX (G250/MN) に対する抗体 WX-250 のサイトカイン無効例 27 例に対する評価では、10 例が投与後 17 週で SD でさらに投与継続し、38 週後に CR が 1 例見られた⁶⁾ (4)。この他、自己または同種の腫瘍細胞をワクチンとして治療に応用する試みも行われているが研究の域を出るものではない⁹⁾¹⁰⁾ (4)。

【解説】

サイトカイン無効例に対しては数々の試みが行われているが、分子標的薬 (sorafenib, sunitinib, bevacizumab) (いずれも本邦未承認) は有効である質の高いエビデンスがある。この他の治療としては RIST が有効であるが、平均観察期間効果発現までに 5 ヶ月以上必要であることや、ドナーが確保しがたいことから適応症例は限られる (保険適応外)。また、高い治療関連死も問題である。Capecitabine は経口薬でもあり、有効性が期待される (保険適応外)。このほかには、同種単球の移

植術, WX-G250, 自己あるいは同種腫瘍細胞と混合培養したリンパ節細胞の移入, IFN- α と 13-cis retinoic acid(保険適応外)が有効である可能性があるが, いずれも, 一つの研究グループからの報告であり, 少数例での検討であったり, 効果が明確でないなど今後検証される必要がある。

【検索方法】

MOLECULAR?()TARGET? + GENE THERAPY/DE + (GENE + GENETIC)() (THERAP? + INTERVEN?) + VACCINES!/DE + (TUMOR + TUMOUR + CANCER + NEOPLASM?)(1N)VACCIN? +TISSUE THERAPY/DE + (CELL + TISSUE)()THERAP? + BIOGENIC()STIMULATOR?

1 KN03571 (エビデンスレベル4)

Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, Read EJ, Tisdale J, Dunbar C, Linehan WM, Young NS, Barrett AJ. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med*, 2000, 343(11), 750-8.

2 KN02508 (4)

Rini BI, Zimmerman T, Stadler WM, Gajewski TF, Vogelzang NJ. Allogeneic stem-cell transplantation of renal cell cancer after nonmyeloablative chemotherapy: feasibility, engraftment, and clinical results. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8), 2017-24.

3 KN00703 (4)

Bregni M, Doderio A, Peccatori J, Pescarollo A, Bernardi M, Sassi I, Voena C, Zaniboni A, Bordignon C, Corradini P. Nonmyeloablative conditioning followed by hematopoietic cell allografting and donor lymphocyte infusions for patients with metastatic renal and breast cancer. *Blood*, 2002, 99(11), 4234-6.

4 KN00723 (4)

Artz AS, Van Besien K, Zimmerman T, Gajewski TF, Rini BI, Hu HS, Stadler WM, Vogelzang NJ. Long-term follow-up of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma: The University of Chicago Experience. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(3), 253-60.

5 KN01874 (4)

Nakagawa T, Kami M, Hori A, Kim SW, Murashige N, Hamaki T, Kishi Y, Fujimoto H, Matsuoka N, Okajima E, Komiyama M, Tobisu K, Wakayama T, Uike N, Tajima K, Makimoto A, Mori S, Tanosaki R, Takaue Y, Kakizoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for treatment of metastatic renal cell carcinoma: single institution experience with a minimum 1-year follow-up. *Exp Hematol*, 2004, 32(7), 599-606.

6 KN00785 (4)

Bleumer I, Knuth A, Oosterwijk E, Hofmann R, Varga Z, Lamers C, Kruit W, Melchior S, Mala C, Ullrich S, De Mulder P, Mulders PF, Beck J. A phase II trial of chimeric monoclonal antibody G250 for advanced renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*, 2004, 90(5), 985-90.

7 KN00241 (4)

Wenzel C, Locker GJ, Schmidinger M, Mader R, Kramer G, Marberger M, Rauchenwald M, Zielinski CC, Steger GG. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(1), 48-54.

8 KN02649 (4)

Casali A, Segal FM, Casali M, Serrone L, Terzoli E, 13-cis retinoic acid and interferon alfa-2a in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 1998, 17(2), 227-9.

9 KN02461 (4)

Chang AE, Aruga A, Cameron MJ, Sondak VK, Normolle DP, Fox BA, Shu S. Adoptive immunotherapy with vaccine-primed lymph node cells secondarily activated with anti-CD3 and interleukin-2. *J Clin Oncol*, 1997, 15(2), 796-807.

10 KN02515 (4)

Chang AE, Li Q, Jiang G, Sayre DM, Braun TM, Redman BG, Phase II trial of autologous tumor vaccination, anti-CD3-activated vaccine-primed lymphocytes, and interleukin-2 in stage IV renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21(5), 884-90.

【CQ 21】

根治的腎摘除術後のフォローアップの際に推奨されるプロトコールはあるのか？

【推奨】

根治的腎摘除術後の再発のリスクに合わせ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(グレード C1)。

【根拠】

根治的腎摘除術後の適切なフォローアップの検査項目、検査時期を検討した均質な RCT (Randomized Controlled Trial)の報告はない。以下に比較的推奨される術後のフォローアップのプロトコールに関して解説する。

根治的腎摘除術後にフォローアップを行う主な目的は早期に再発、転移を発見するためである。早期に再発、転移を発見することにより、例えば、再発、転移巣に対する手術が可能になったり、免疫療法などの全身療法の有効率が上がる可能性がある¹⁾(エビデンスレベル 3a)。しかし、頻回のフォローアップによる術後生存率の改善のエビデンスや、推奨グレードの高い術後のフォローアップのプロトコールの報告はないが、以下に文献を紹介する。

実際の術後のフォローアップに際しては、stage、grade などを加味した再発、転移のリスクに合わせた検査項目、検査時期が必要となる¹⁾(3a)。ヨーロッパ泌尿器科学会のガイドラインによると、再発、転移のリスクが低い症例に対しては、胸部 X 線、超音波検査で十分であり、CT は基本的に必要ではないとしている。再発、転移による症状があると考えられた際には CT にて検査すべきである。また、再発、転移のリスクが中程度、または高い症例に対しては、胸部や腹部の CT が必要である。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインによると、根治的腎摘除術後 4-6ヶ月目に胸部・腹部の CT 検査を行い、その後は適宜施行する (www.nccn.org)。また、診察、血液生化学検査は術後最初の 2 年は 6ヶ月ごと、術後 5 年までは 1 年ごとに施行する。最近の欧米のレビューでは、pT1、pT2 の症例では、血液検査と胸部 X 線を 6-12ヶ月ごとに施行、pT3、pT4 の症例では、血液検査と胸部・腹部の CT を 6ヶ月ごとに施行することを勧めている報告が多い²⁾(3a)。また、晩期再発を考慮して 5 年以上の画像診断によるフォローアップも必要であるとしている。Lam JS らは根治的腎摘除術を施行した限局性腎癌 559 症例を low risk 群 (T1/G1-2/Performance status[PS]:0)、intermediate risk 群 (T1/G1-2/PS:1-3 、 T1/G3/PS:0-3 、 T2/G1-3/PS:0-3 、 T3/G1/PS:0-3 、 T3/G2-3/PS:0)、high risk 群 (T3/G2-3/PS:1-3、T4/G1-3/PS:0-3)に分類し、術後のフォローアップのプロトコールを提唱している³⁾(3b)。術後 5 年間に関して、low risk 群に対しては、血液検査・胸部 CT を 1 年ごと、腹部 CT を 2、4 年目に施行すること、intermediate risk 群に対しては、術後 3 年目までは、血液検査・胸部 CT を 6ヶ月ごと、その後は 1 年ごと、腹部 CT に関しては 1、3、5 年目施行すること、high risk 群に対しては、術後 3 年目までは、血液検査・胸部 CT を 6ヶ月ごと、その後は 1 年ごと、腹部 CT に関しては術後 2 年目までは 6ヶ月ごと、その後は 1 年ごと施行することを推奨している。

以上のように、根治的腎摘除術後の適切なフォローアップの検査項目、検査時期に関しては、それぞれの報告者によって再発、転移のリスク分類も含め、少しずつ異なっている^{2,4)}(3a)。将来的には、

腫瘍、宿主における分子マーカー、遺伝子発現も含め、個別化された術後のフォローアップのプロトコールが必要になると考えられる²⁾。

【解説】

根治的腎摘除術後のフォローアップの検査項目ならびに時期に関して統一されたプロトコールがないのが現状である。根治的腎摘除術後の適切なフォローアップの検査項目、検査時期に関して文献的に明らかにする必要がある。

Stage などの根治的腎摘除術後の再発、転移のリスクに合わせて、適切なフォローアップの検査項目ならびに検査時期を決定すべきである。

【参考文献】

- 1 KN04666 (エビデンスレベル 3a)
Liungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC. Guidelines on renal cell carcinoma. In : European Association of Urology Guidelines 2006 edition. Edited by the EAU Guidelines Office. pp. 23 – 6, Drukkerij Gelderland, the Netherlands, 2006.
- 2 KN04667 (3a)
Rouviere O, Bouvier R, Nebrier S, Badet L, Lyonnet D. Nonmetastatic renal-cell carcinoma : is it really possible to define rational guidelines for post-treatment follow-up ? Nature Clin Practice Oncol. 2006 Apr ; 3 (4) : 200 - 13.
- 3 KN04668 (3b)
Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. J Urol. 2005 Aug ; 174 (2) : 466 - 472.
- 5 KN04669 (3a)
Russo P. Renal cell carcinoma. In : Cancer Treatment Follow-up. Edited by Johnson FE, Virgo KS. pp. 444 - 61, Mosby, USA, 1997.