

引用箇所: CQ14 経皮的局所療法

ID KN03317

引用箇所: CQ14 経皮的局所療法

ID KN03945

論文タイトル	Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup
PubMed ID	16006864
医中誌ID	
雑誌名	J Urol
巻	174
号	2
ページ	456-60; discussion 60
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	2005
著者	Varkarakis IH, Allaf ME, Inagaki T, Bhayani SB, Chan DY, Su LM, Jarrett TW, Kavoussi LR, Solomon SB
著者所属	The James Buchanan Brady Urological Institute, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland 21287, USA.
目的	4cm以下の腎細胞癌に対するRFAの治療成績を調べる
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	John Hopkins Medical School
研究期間	Sep. 2000-Sep 2003
対象患者	全身状態のよくない49人、60腫瘍の内、解凍対象は46人、56腫瘍、平均観察期間27.5ヶ月
介入	CTガイド下RFAを4cm以下の腎細胞癌に施行
主要評価項目	RFA治療後のCT, MRIによる再発とsurvival
結果	3cm以上で中央にある腎細胞癌は再発しやすい。
結論	6腫瘍は初回治療不成功で2回目で治療奏功。中央にある3cm以上の腫瘍3例で24, 25, 31ヶ月後に初回治療成功後再発した。53例、94.6%で局所コントロール可能であった。中央にない腫瘍の治療成功率は100%、中央は82%。合併症としては術後3日目に誤嚥性肺炎で死亡、14例に軽度の腎外血腫
作成者	伊藤哲之
コメント	観察期間が短いので予後は参考にならない。合併症は少ないようだ。

論文タイトル	Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience
PubMed ID	15333798
医中誌ID	
雑誌名	Radiology
巻	232
号	3
ページ	835-45
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article
原本言語	eng
発行年	2004
著者	Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick MI, Haaga JR
著者所属	Dept of Radiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA. jlewin2@jhmi.edu
目的	MRIガイド下での腎腫瘍に対するRF波治療の効果と安全性につきphase II研究として評価する。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	Case Western Universityの放射線科、腫瘍科、泌尿器科、生物医学工学
研究期間	1999年8月から2001年6月
対象患者	手術不適応の男性腎腫瘍患者10名。内7名は生検にて組織学的に悪性であることが確認されている。
介入	0.25°Cアーム画像システムによるMRI像を作成、ガドペンテート酸による造影を併用。鎮静と局所麻酔下に施行され、1回12から15分の凝固を施行。各セッションごとにT2, STIR, 造影ありなしのT1画像で評価し、最終的に腫瘍全体とその一部周囲正常組織が凝固されていることを確認して終了。
主要評価項目	同手技の安全性と中期の臨床的効果
結果	初期的なデータではあるが、MRIガイドによるRF波凝固術は原発腎腫瘍に対して安全かつ有効な治療であると考えられる。
結論	1) 腫瘍径は1.0から3.6cm。10名の21箇所につき30セッションの凝固を施行。施術時間は平均3時間27分。 2) 施術中、施術後を併せて特に大きな合併症はなく、施術当日夕方に鎮痛薬を投与したのは4名だけであった。2名では術直後に若干の腎周囲血腫を認めたが自然軽快した。 3) 1名は施術後1.6ヶ月目に施術と無関係の肝不全にて死亡した。残り9名の平均観察期間は25ヶ月で最長42ヶ月であるが、この間画像上の再発は認められなかった。
作成者	吉村耕治
コメント	評定による腎腫瘍凝固術は比較的侵襲度の低い治療として注目を浴びているが、これまでに使用される画像手段としてはCTが超音波が一時的であり、それらの使用ではそれぞれの腫瘍の位置と大きさに対して術者の経験から凝固位置を決定せざるを得ず、そのために経過観察での画像検査で残存腫瘍が認められることもしばしばあった。今回の研究ではMRIを使用することで、そういった問題に対する解決が得られる可能性が示唆されている。

引用箇所: CQ14 経皮的局所療法

ID KN03947

論文タイトル	MR imaging follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: findings in 18 patients during first 6 months
PubMed ID	15914485
医中誌ID	
雑誌名	Radiology
巻	235
号	3
ページ	1065-71
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	2005
著者	Merkle EM, Nour SG, Lewin JS
著者所属	Department of Radiology, Duke University Medical Center, Duke North-Room 1417, Erwin Rd, Durham, NC 27710, USA. elmar.merkle@duke.edu
目的	腎細胞癌に対するRF波治療後、6ヶ月以内に見られるMRI所見を前向きに検討する。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	Duke University Medical Center, Cleveland/Case Western Reserve University, Johns Hopkins Universityの放射線科
研究期間	1999年8月から2003年9月
対象患者	手術不適症と考えられる4cm以下の腎腫瘍
介入	0.27のMRI画像を使用したRF波治療
主要評価項目	術直後、2週間後、3ヵ月後、6ヵ月後に1.5T MRIにより画像的経過を観察。T2と造影あり・なしのT1強調画像を使用。熱凝固部分、正常腎皮質、周囲脂肪織のシグナル強度を背景ノイズの標準偏差で除することで Contrast-to-noise ratios (CNRs) を算出。
結果	凝固壊死部分は術後2週間目までは一時的に増大するが、その後縮小していく。画像的な特徴については結果の欄参照。
結論	1) 熱凝固部位の大きさ (面積) は術直後、2週間後、3ヵ月後、6ヵ月後でそれぞれ平均6.8, 7.0, 6.1, 4.7 cm <sup>2</sup> と変化した。 2) 熱凝固部位はT2強調画像では、均一な低信号領域として見え、術直後にはT1強調画像で周囲に造影される辺縁領域を認めるが、時間とともにその領域は消失する。 3) 造影T1強調画像とT2強調画像は造影しないT1強調画像よりも有意にCNRs値が高値である。 4) 2例に残存腫瘍を認めたが、造影T1強調画像とT2強調画像にてよく確認できる。
作成者	吉村耕治
コメント	腎腫瘍に対するRF波治療後のMRIによる経時的変化を主に記述的に研究した論文。

引用箇所: CQ14 経皮的局所療法

ID KN03166

論文タイトル	Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone
PubMed ID	12441926
医中誌ID	
雑誌名	J Urol
巻	168
号	3
ページ	2401-5
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article
原本言語	eng
発行年	2002
著者	Matlaga BR, Zagoria RJ, Woodruff RD, Torti FM, Hall MC
著者所属	Department of Urology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, USA.
目的	外科的腎摘除術前に術中ラジオ波焼灼術を施行し、その腎臓組織の病理学的評価を行う。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	The Department of Urology, Radiology and Pathology, and the Comprehensive Cancer Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina
研究期間	2000年7月-2001年10月
対象患者	画像上腎実質癌が存在し、根治的腎摘除術あるいは腎部分切除術に耐えうる能力があり、余命が12ヶ月以上であると期待される。Eastern Cooperative Oncology Group performance status が0, 1, 2のいずれかである患者10名。平均年齢59.4歳 (43-76)、右腎7、左腎3、平均腫瘍径3.2 (1.4-8.0)
介入	腎摘除術直前の術中に、腎腫瘍に対し生食冷却下のプローブを使用し12分間のラジオ波焼灼術を施行。
主要評価項目	腎摘除術までの腫瘍の大きさ、肉眼的、顕微鏡的壊死範囲の割合、壊死組織以外の腫瘍の顕微鏡的変化、壊死組織の大きさ、腫瘍周囲の顕微鏡的変化
結果	術中、焼灼前の生検ですべての腫瘍がRCCであることが確定。9例はclear cell carcinoma, 1例はpapillary renal cell carcinoma. 焼灼部では代謝活性を示すNADH染色陰性。正常組織と焼灼組織との境界はHEで明らかであり、NADH染色の結果とも相関。HEで正常組織の破壊も認められる。8腫瘍は完全に壊死。8例では焼灼領域は腫瘍から2-13mmはなれた領域まで達していた。残り2腫瘍では不完全壊死。2症例のうち1例では1.4cmであったため、単一電極を使用。焼灼直後の最高温度は41℃であった。残りの1例では8cmであったため、集団電極を使用。焼灼直後の最高温度は73℃であった。いずれにおいても、同心性に連続的に組織破壊を認めた。
結論	完全に焼灼することを目的とするならば反復して施行することが可能。腫瘍周囲組織に対する影響を最小限に抑え、腎癌を完全に破壊する可能性を不確定。今後、長期的な調査が必要。
作成者	山本宗恵, 木下秀文
コメント	反復可能だと述べているが、反復するか否か、すなわち完全に焼灼できているのか否かの判断をどこでするのか。画像上、腫瘍の残存を判断するのは困難であると思われる。また、反復した場合、正常組織への影響も大きくなると考えられるが、その場合の正常組織への影響が評価されていない。再発などの予後に言及されていない。

引用箇所: CQ14 経皮的局所療法

ID KN04545

引用箇所: CQ14 経皮的局所療法

ID KN03351

論文タイトル	Acute histologic effects of temperature-based radiofrequency ablation on renal tumor pathologic interpretation
PubMed ID	15491694
医中誌ID	
雑誌名	Urology
巻	64
号	4
ページ	660-3
文献タイプ	Evaluation Studies; Journal Article; Review
原本言語	eng
発行年	2004
著者	Margulis V, Matsumoto ED, Lindberg G, Tunc L, Taylor G, Sagalowsky AI, Cadeddu JA
著者所属	Clinical Center for Minimally Invasive Urologic Cancer Treatment, Department of Urology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75390-9110, USA.
目的	4cm以下の腎腫瘍に対するRFA時の経膈生検の検討
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 3a
研究組織・施設	University of Texas Southwestern Medical Center
研究期間	2001-2003
対象患者	CTあるいはMRIにて腎に限局した4cm以下の腎腫瘍
介入	
主要評価項目	RFA時に行われたニードルバイオプシー（経皮的RFA）、組織生検（ラパロ、開腹手術）の検体
結果	RFA後における腎腫瘍の組織学的変化は腫瘍組織の構造が充分保たれており通常の生検組織と同様に評価が可能である。しかしながら組織の採取量により診断できないこともあり経皮の場合は2-3本のニードルバイオプシー検体、ラパロあるいは開腹の場合は径5mm程度の組織片2-3検体が必要である。
結論	組織学的に診断できなかったのはRFA直前、RFA直後の生検組織のそれぞれ2.6%、5.7%であった。また3.3%でRCCとオンコサイトーマの鑑別が困難であった。
作成者	木山 賢
コメント	RFAでは術出標本が基本的には得られないため確定診断を行うにはRFA施行時の標本採取が必要になる。腫瘍が悪性の場合RFA施行直前の生検とはいえ腫瘍病種を懸念することもあるかと思われるがRFA施行直後の組織でも充分診断可能ということとはEBMとしては取り入れるべきであると思われる。

論文タイトル	Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient under conscious sedation: initial clinical experience
PubMed ID	16406968
医中誌ID	
雑誌名	J Urol
巻	175
号	2
ページ	447-52; discussion 52-3
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	2006
著者	S Gupta A, Allaf ME, Kavoussi LR, Jarrett TW, Chan DY, Su LM, Solomon SB
著者所属	Russell H. Morgan Department of Radiology, Division of Cardiovascular and Interventional Radiology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland 21287, USA.
目的	腎臓腫瘍に対するCTガイド下の凍結療法の有用性の検討をおこなう。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	Johns Hopkins University, Baltimore, USA
研究期間	2003-2004
対象患者	うつ血性心不全やCOPDなど合併症のために根治的な手術が困難である患者。遺伝性疾患のため多発している症例を含むが、腫瘍の平均径が5 cmを超える症例は除外されている。
介入	腎臓腫瘍に対するCTガイド下の凍結療法の有効性
主要評価項目	CTにより、治療後の腫瘍の造影効果の変化を評価する。腫瘍の大きさ（3 cm以上か3 cm未満）、腫瘍の位置（中心部か辺縁）が上記に与える影響も同時に評価する。
結果	腎臓腫瘍に対するCTガイド下の凍結療法は径が小さく、辺縁に位置する腫瘍に対して有用な治療法である。
結論	凍結療法で1ヶ月以上のフォローを受けた患者で16腫瘍の内、15腫瘍で腫瘍の造影効果の消失を認めた。径が5 cmで腫瘍が中心部に位置する1症例において、入院の上、2単位の輸血を必要とする腎臓腫瘍出血を来した。従って、腫瘍径が大きく、中心位置する症例においては注意が必要である。
作成者	中村英二郎
コメント	16腫瘍と症例数が少ない。画像診断のフォロー期間が平均で5.9ヶ月と短期間であり、長期のフォローが必要であろう。

引用箇所: CQ14 経皮的局所療法

ID KN03106

論文タイトル	Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance
PubMed ID	11176465
医中誌ID	
雑誌名	J Urol
巻	165
号	3
ページ	773-6
文献タイプ	Clinical Trial: Journal Article
原本言語	eng
発行年	2001
著者	Shingleton WB, Sewell PE, Jr.
著者所属	Division of Urology and Department of Radiology, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, USA.
目的	MRIガイド下で経皮的に小さな腎腫瘍に対し冷凍手術を施行することの安全性の検討
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	University of Mississippi Medical Center
研究期間	記載なし
対象患者	男性10人、女性10人平均年齢58歳。画像上4cm以下の腎腫瘍患者を対象とした。(2人4cm以上の患者を含む)
介入	全身麻酔下、もしくは鎮静剤を静脈内投与にてMRIガイド下に経皮的にプローブを挿入し冷凍手術を施行。
主要評価項目	冷凍手術における低侵襲性、安全性。
結果	男性10人、女性10人平均年齢58歳(49-76歳)を対象として22個の腫瘍に対し施行した。1例は向側腫瘍、2例は単腎であった。腫瘍径の平均は3cm(1.8-7.0cm)、2例が対象基準を外れた5cm、7cmであった。平均施行時間は97分(56-172分)1例が創部の腫瘍を術後の合併症としてきた。平均の術後経過観察期間は9.1ヶ月(3-14ヶ月)であるが全症例とも画像評価で再発、進展は認めない。
結論	小さい腎腫瘍に対する冷凍手術は低侵襲であり限られた期間内での評価であるが画像上は腫瘍の進展は認めない。経皮的冷凍手術は小腎腫瘍の治療手段の1つの選択肢になると考えられる。
作成者	今村哲也
コメント	短期間での評価であり、長期間での評価がない。症例数が少ない。適応基準を設定しておきながらその基準から除外される患者を2例含んでいることをどう評価するのか。

引用箇所: CQ15 転移巣の放射線治療

ID KN02810

論文タイトル	Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control
PubMed ID	12593621
医中誌ID	
雑誌名	J Neurosurg
巻	98
号	2
ページ	342-9
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	2003
著者	Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD
著者所属	Department of Neurological Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Presbyterian Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. jps2@virginia.edu
目的	腎細胞癌脳転移に対するガンマナイフの有効性と長期生存に影響する要因について評価した。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 3b
研究組織・施設	University of Pittsburgh Medical Center, Presbyterian Hospital, University of Virginia, Health Science Center
研究期間	1987年から2001年までの15年間
対象患者	146の腎細胞癌の転移病変に対して定量的ラジオサージェリーを受けた69名の患者に対してのレトロスペクティブなreviewを行った。
介入	腎細胞癌脳転移に対するガンマナイフによる治療
主要評価項目	脳転移と診断されてからの全体の生存期間 ラジオサージェリー後の生存期間 多変量解析において生存期間に有意に影響している因子 1) 年齢 2) 術前のKarnofsky Performance Scale score 3) 初回の癌診断から脳転移と診断されるまでの期間 4) 腫瘍に対する治療数 5) 最大治療数 6) 治療同一線量 事前の腫瘍摘除、化学療法、免疫療法あるいは全脳照射療法の有無と生存期間との関連ラジオサージェリー後の脳画像検査で脳転移病変の縮小率
結果	腎細胞癌の脳転移に対する定量的ラジオサージェリーによる治療は患者のおよそ96%で有効な局所コントロールと中央値15か月の生存期間をもたらした。脳転移の早期発見と全身疾患に対する積極的治療とラジオサージェリーを含む治療戦略は患者に対して生存期間の延長を提示することを可能にした。
結論	脳転移と診断されてからの全体の生存期間の中央値は15か月(rangeは1から66か月)であった。ラジオサージェリー後の生存期間は活動性の頭蓋外疾患がない患者では13か月であり、活動性の頭蓋外疾患がある患者では5か月であった。多変量解析において生存期間に有意に影響している因子は次のようなものであった。1) 若年患者(p=0.00769) 2) 術前のKarnofsky Performance Scale score(p=0.012) 3) 初回の癌診断から脳転移と診断されるまでの期間(p=0.0017) 4) 腫瘍に対する治療数(p=0.0252) 5) 最大治療数(p=0.0127) 6) 治療同一線量(p=0.0354) 事前の腫瘍摘除、化学療法、免疫療法あるいは全脳照射療法は生存期間の延長に関連していなかった。ラジオサージェリー後の脳画像検査では脳転移の63%が縮小、33%が不変、4%でサイズが最終的に増大した。2名の患者(2.9%)では後にラジオサージェリーに抵抗性の腫瘍もしくは新しい症候性の転移病変に対して開頭術と腫瘍摘除を受けていた。頭蓋外疾患がある患者の83%が死亡した。
作成者	萩野恵三
コメント	脳転移病変の数についての検討が欠落している。

引用箇所: CQ15 転移巣の放射線治療

ID KN00923

論文タイトル	Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma
PubMed ID	9669818
医中誌ID	
雑誌名	Cancer
巻	83
号	2
ページ	344-53
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	1998
著者	Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Logan T, Lunsford LD
著者所属	Department of Neurosurgery, the Center for Image-Guided Neurosurgery, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA.
目的	腎細胞癌脳転移症例に対する定位的放射線治療の有効性と予後因子を検討
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2c
研究組織・施設	University of Pittsburgh Cancer Institute, USA
研究期間	1988年-1996年
対象患者	定位的放射線治療を行った脳転移を有する腎細胞癌患者35例。平均年齢59.4歳（42-76歳）。男性24例（69%）、女性11例（31%）。
介入	腎細胞癌脳転移に対する定位的放射線治療
主要評価項目	2-year overall survival、画像診断上の効果
結果	定位的放射線治療は、大多数の脳転移をコントロールでき、合併症も少なかった。脳転移の早期発見と定位的放射線治療は質の高い生存に寄与する。
結論	転移数：単発：25例（71%）、2個：6例、3個：2例、4個：1例、5個：1例。overall survivalの中央値：11ヶ月。1年生存率43%、2年生存率22%。3例のみが遠隔転移の増悪により死亡。8腫瘍（21%）で腫瘍の消失・17腫瘍（44%）で腫瘍の縮小を認めた。単発転移では、55歳未満・腫瘍体積（<4ml）・good KPS（90）・腎臓の既往が予後良好な因子であった。多発転移では、年齢（55歳未満）・進行性の全身疾患がない・ガンマナイフ後の化学療法または免疫療法が独立した予後予測因子であった。腫瘍周辺の浮腫や神経症状の改善を認めた（50%、25%）。全脳照射の併用の有無で検討した結果、新病変の出現抑制効果は同等であった。
作成者	中村晃和
コメント	ガンマナイフやサイバーナイフとの比較が必要。

引用箇所: CQ15 転移巣の放射線治療

ID KN02263

論文タイトル	The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma
PubMed ID	10863072
医中誌ID	
雑誌名	Int J Radiat Oncol Biol Phys
巻	47
号	4
ページ	1007-112
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	2000
著者	Goyal LK, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH
著者所属	Departments of Radiation Oncology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH 44195, USA.
目的	腎細胞癌脳転移に対する定位的放射線治療の生存率、局所コントロール、新たな脳内転移について retrospective に検討する。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2c
研究組織・施設	The Cleveland Clinic Foundation
研究期間	1991年-1998年
対象患者	29例
介入	腎細胞癌脳転移に対するstereotactic radiosurgery療法。
主要評価項目	生存率、局所コントロール、distant brain failure (DBF)、年齢、全脳照射、脳転移腫瘍効果、脳転移腫瘍体積、脳転移腫瘍径、随伴全身病変
結果	腎細胞癌脳転移に対する定位的放射線治療(SRS)単独療法による局所コントロールは良好であった。定位的放射線治療(SRS)に次ぐ全脳照射の追加はdistant brain failure (DBF)の如何に関わっており、我々の検討では多発性脳転移のdistant brain failure (DBF)は単発性脳転移の2倍以上という結果から、多発性脳転移への定位的放射線治療(SRS)後の全脳照射追加は有用であろうと言える。
結論	腎細胞癌で脳転移を有する29例66脳転移巣に対し、定位的放射線治療(SRS)を行った。生存率の中央値は脳転移診断後10ヶ月で、全生存率は年齢、全脳照射の追加、脳転移腫瘍効果、脳転移腫瘍体積、随伴全身病変との関係は認めなかった。画像経過観察できた23例47転移巣のうち転移巣(9)に再発を認めた。全脳照射の追加により、局所コントロール効果は改善されなかった。単発性脳転移13症例のうち3例(23%)にdistant brain failure (DBF)が出現したのに対し、多発性脳転移では10例中6例(60%)であった。
作成者	田中基幹
コメント	多発性脳転移11例と症例数が少なく、全脳照射追加による効果のevidence levelは弱い。多発性脳転移症例での全脳照射追加の有無による評価が必要か。

引用箇所: CQ15 転移巣の放射線治療

ID KN02257

論文タイトル	External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M. D. Anderson Cancer Center
PubMed ID	9128947
医中誌ID	
雑誌名	Int J Radiat Oncol Biol Phys
巻	37
号	4
ページ	753-9
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	1997
著者	Wronski M, Maor MH, Davis BJ, Sawaya R, Levin VA
著者所属	Department of Neuro-Oncology Research, Staten Island University Hospital, NY, USA.
目的	転移性RCCの患者の約10%は脳転移を有する。これらの患者の大多数は緩和的放射線治療を受け、進行性脳転移病変で死亡する。この後ろ向きスタディでは、MD Anderson Cancer Centerでの全脳照射のみを受けたこれらの患者に関する結果を調査する。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2b
研究組織・施設	Department of Radiotherapy, M.D. Anderson Cancer Center
研究期間	1976-1993
対象患者	M.D. Anderson Cancer Centerにおいて、上記期間中に腎癌からの脳転移に対して、全脳照射のみを受けた119人。
介入	全脳照射
主要評価項目	全生存期間 死亡原因 生存率 予後規定因子多変量解析
結果	全脳照射を受けた不満足なこれらの結果から、可能な限り外科的手術や放射線手術のような積極的治療方針がとられるべきである。
結論	脳転移の診断からの全生存期間は中央値4.4ヶ月であった。多発脳転移を有した70例の生存期間は3.0か月であったのに対し、単一脳転移の患者では4.4ヶ月であった (p=0.043)。死因については117例中、90例 (76%) が神経学的、19例 (16%) が全身性の癌、9例 (8%) が不明であった。生存率は、それぞれ6ヶ月が33.6%、1年が16.8%、2年が5.9%であった。原発巣と同時に脳転移を診断された24例の生存期間は中央値3.4ヶ月であり、異時性に診断された95例での3.2ヶ月と有意差がなかった。13の予後規定因子のCox多変量解析では、脳転移巣が単一であること (p=0.0329)、診断時に遠隔転移がないこと (p=0.0056)、および腫瘍径2cm以下であること (p<0.0016) が統計学的に有意であった。
作成者	野村昌弘
コメント	後ろ向き研究であり、この結果から上記結論を導くのは困難と考える。

引用箇所: CQ15 転移巣の放射線治療

ID KN02267

論文タイトル	Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study
PubMed ID	14697446
医中誌ID	
雑誌名	Int J Radiat Oncol Biol Phys
巻	58
号	1
ページ	253-8
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	2004
著者	Camady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GH, Barnett GH, Suh JH
著者所属	Department of Otolaryngology, Brain Tumor Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH 44195, USA.
目的	腎細胞癌脳転移症例における全脳照射 (WBRT) の効果をRadiation Therapy Oncology Group (RTOG) の recursive partitioning analysis (RPA) とともにretrospectivelyに検討した。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2c
研究組織・施設	Cleveland Clinic Foundation
研究期間	1983年-2000年
対象患者	99例
介入	腎細胞癌脳転移症例における全脳照射 (WBRT) 療法。
主要評価項目	生存率、性別、年齢、KPS、原発巣のコントロール、全身副作用、RPA分類、同時脳転移、脳転移数、脳転移サイズ、脳転移部位、定位放射線治療 (SRS) 追加、全脳照射 (WBRT) 量
結果	腎細胞癌脳転移に対する全脳照射 (WBRT) 単独治療の予後は不良であるが、姑息的な効果はあるようである。RTOGのRPA分類はこのような脳転移を有する症例の予後予測に有用であるかもしれない。
結論	腎細胞癌脳転移に対し、全脳照射 (WBRT) を受けた46症例について検討した。46例 (男31例女15例) の経過観察期間および生存率の3ヶ月 (中央値) であった。全脳照射 (WBRT) 量は3000cGy/10 fr (中央値) であった。3000cGy以上の全脳照射 (WBRT) 量を受けた症例の生存率 (中央値) は8.5ヶ月で、3000cGyでは2.7ヶ月、3000cGy未満では0.4ヶ月と有意に (p=0.0289) 延長していた。しかし、KPSでは生存率 (中央値) に有意な差は認めなかったが、RTOGのRPA分類ではClass I (n=2) の8.5ヶ月に比し、Class II (n=37) で3ヶ月、Class III (n=7) で0.6ヶ月と有意に (p=0.0834) 良好であった。
作成者	田中基幹
コメント	全脳照射 (WBRT) の副作用の記載が全くない。これで、効果があると言えるのか。RPA分類のClass Iが2例と少なく、evidenceある評価と言えるのか。

引用箇所: CQ15 転移巣の放射線治療

ID KN02811

引用箇所: CQ16 サイトカイン単独療法

ID KN00983

論文タイトル	Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma
PubMed ID	16266070
医中誌ID	
雑誌名	J Neurosurg Spine
巻	3
号	4
ページ	288-95
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article
原本言語	eng
発行年	2005
著者	Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, Friedland DM
著者所属	Department of Neurological Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. gersztenpc@upmc.edu
目的	腎細胞癌の脊椎転移に対して単一のラジオサージェリーを受けた患者の臨床成績について評価すること。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 3b
研究組織・施設	University of Pittsburgh Medical Center
研究期間	不明
対象患者	50か所の腎細胞癌脊椎転移(頷椎6、胸椎26、腰椎18、仙骨10)をもつ48名の患者
介入	腎細胞癌の脊椎転移に対する単一のラジオサージェリーの効果判定
主要評価項目	腫瘍容積の変化(治療前後)、腫瘍に対する最大線量80y以上の被曝を受けた脊椎の容積、80y以上の被曝を受けた腰椎/尾尾レベルでの脊柱管の容積の変化、放射線照射関連の有害事象
結果	従来の外照射ではしばしばコントロール不良だった腎細胞癌の脊椎転移に対して、単一分画で大容量のラジオサージェリーを行うことは有効な治療手段となる可能性があることが示された。
結論	50か所の腎細胞癌脊椎転移(頷椎6、胸椎26、腰椎18、仙骨10)をもつ48名の患者が単一分画のラジオサージェリーによって治療を受け、14から48か月経過観察を受けた(中央値は37か月)。全ての患者が外来患者として治療が可能だった。腫瘍容積は5.5から203cm <sup>3</sup> (平均61.9cm <sup>3</sup> )だった。全体で60例のうち42例は以前に外照射(EBRT)で治療されていた。腫瘍に対する最大線量は17.5から250y(平均200y)に維持されていた。80y以上の被曝を受けた脊椎の容積は0.01から3cm <sup>3</sup> (平均0.64cm <sup>3</sup> )であった。また80y以上の被曝を受けた腰椎レベルでの脊柱管の容積は0.01から2.2cm <sup>3</sup> (平均0.65cm <sup>3</sup> )だった。経過観察期間中に放射線照射関連の有害事象は認められなかった。当初疼痛に対して治療を受けた38名の患者中34名(89%)で腫瘍の疼痛と根性疼痛の改善が認められた。当初放射線治療を受けた8名中7名で腫瘍のコントロールが得られたが、最終的には腫瘍の進行をみた。ラジオサージェリー後に神経学的機能不全の原因となる腫瘍の進行に対して6名の患者で開放手術による外科的治療介入を必要とした。
作成者	横野恵三
コメント	どのような症例で開放手術による外科的介入が必要になるかという記載が欠落している。

論文タイトル	Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy
PubMed ID	12784334
医中誌ID	
雑誌名	Cancer
巻	97
号	12
ページ	2995-3002
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	2003
著者	Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz B, Belldegrun AS, Figlin RA
著者所属	Department of Urology, University of California School of Medicine, Los Angeles, California 90095-1738, USA.
目的	遠隔転移を有する腎癌症例において、後腹膜リンパ節転移の有無が予後、免疫療法の反応性に影響しているかの検討
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2b
研究組織・施設	Department of Urology, University of California School of Medicine, Los Angeles, California.
研究期間	1989-2000
対象患者	診断時遠隔転移を認め、腎摘除術を施行した腎細胞癌患者
介入	腎摘除術を施行していない症例、家族副腎癌シンドローム(VHL等)、リンパ節転移の有無がはっきりしない症例は除外
主要評価項目	best response, 生存期間、疾患特異性生存期間
結果	median survivalはN0M症例236人で20.4ヶ月とN+M症例86人10.5ヶ月と比べ有意に(p=0.002)長かった。N0M症例では術後の免疫療法投与群(85例)が投与しない群(151例)と比べmedian survivalが2.8ヶ月と1.2ヶ月と有意に長かった(p=0.0008)。N+M症例では術後の免疫療法の有無で生存期間に有意差は認めなかった。N1M0、N2M0間でも生存期間に有意差は認めなかった。
結論	後腹膜リンパ節転移の有無は遠隔転移を有する腎癌症例の生存期間に影響し、術後の免疫療法の反応性にも関与する因子である。ただし多変量解析を行った場合、hazard ratioは1.2、p=0.21と他の因子のPS、Grade、T classificationと比べると生存期間に与える影響は少ない。
作成者	貝鍋天輔
コメント	患者背景としてN+症例はhigh grade症例が有意に多く多変量解析を行った場合は生存期間への影響は少ない。手術時のリンパ節郭清が系統的に行われていない。

引用箇所: CQ16 サイトカイン単独療法

ID KN02453

論文タイトル	Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy
PubMed ID	7884429
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	13
号	3
ページ	888-96
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article; Multicenter Study
原本言語	eng
発行年	1995
著者	Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC
著者所属	Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2916.
目的	転移性腎細胞癌に対する高用量のIL-2投与の有効性と毒性を検討する。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	Chiron Corp, Emeryville, USA Loyola University Medical Center, Chicago, USA National Cancer Institute, Bethesda, USA Pro-Neuron, Rockville, USA
研究期間	7つの高用量IL-2投与の第II相試験からの集積で、研究期間は記載なく不明
対象患者	病理学的に証明された転移を有する腎細胞癌患者255名。PSが0又は1 246名 (96%)。十分な臓器機能を有する症例。年齢中央値52 (18-71歳)。男性178名 (70%)。腎摘 除症例218名 (85%)。
介入	最大600,000 (Strials)または720,000IU/kg(2trials)のIL-2を8時間毎に5日間の計14回、15分間かけて 静脈投与する。5-9日間の休養の後、再度5日間の計14回投与を行い、それを1コースとし、6-12週毎 に治療効果を認めるかぎり繰り返す。IL-2の1回投与量は副作用が軽度で継続できるまで減量可能。
主要評価項目	有効性: 2方向測定可能病変の縮小率。有効例 (CR+PR)のresponse duration。毒性: NCIのcommon toxicity criteriaによる。
結果	投与量: 1コース最大28回投与された実際の投与回数の中央値は720,000IU/kg群で15回、600,000IU/kg群 で20回と少なく、1コースの総投与量も中央値で720,000IU/kg群で目標投与量の53%、600,000IU/kg群で 9%と少なかった。 有効性: 奏効率 (CR+PR)は14%(95%CI:10-19%)でCR12例(4%)、PR24例(9%)。奏効例36例の奏効期間の 中央値は20.3ヶ月であった。奏効例の転移の部位は肺のみではなく、骨、軟部組織などの部でもみ られ、bulkyな病巣にも奏効例が認められた。奏効に寄与する因子は多変量解析でECCOG PS(p=0.03)のみで あった。全255例の生存期間の中央値は16.3ヶ月であった。また奏効例36例中死亡したのは3例のみ。生 存に寄与する因子は多変量解析でPS(p<0.01)、腎摘除術の既往(p<0.01)、診断から本治療までの期間 (1年以内)(p=0.01)であった。 副作用: 11名(4%)が副作用関連死。主な副作用は悪寒・発熱(97%)、血圧低下(96%)、嘔気・嘔吐 (89%)、下痢(81%)、呼吸困難(57%)、精神状態の変動(52%)、ビリルビン上昇(85%)、乏尿・無尿(81%)、 血小板減少(83%)、貧血(99%)等があった。重篤なものは血圧低下、無尿、精神症状等であったが、投与 の減量・中止で回復するものが多かった。
結論	転移性腎癌に対して高用量のIL-2投与は14%(95%CI:10-19%)の奏効率を認めた。奏効例は肺転移のみで はなくあらゆる転移巣に対して効果を認め、またbulkyな病巣にも有効であった。さらに奏効した症例 は持続性の効果を認める傾向にあり、奏効した36例中死亡例は3例のみであった。しかし、副作用につ いては、治療関連死が11例(4%)で、Grade3,4の副作用も多く、regimenに従って治療できた症例はほと んどなかった。
作成者	當地領事
コメント	奏効例のみの記述がほとんどで、全体の評価も生存期間の中央値は16.3ヶ月という記述のみでほとんど 述べられていない。 7つの第II相試験の集計であり、投与量、投与間隔にかなりばらつきがある。実際の投与量についても 副作用が強くなり減量せざるを得ないなかったということで、高用量IL-2の至適投与の検討が必要。 至適投与量を設定した大規模RCTが必要。

引用箇所: CQ16 サイトカイン単独療法

ID KN02453

論文タイトル	Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy
PubMed ID	7884429
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	13
号	3
ページ	888-96
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article; Multicenter Study
原本言語	eng
発行年	1995
著者	Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC
著者所属	Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2916.
目的	転移性腎細胞癌に対するhigh doseインターロイキン2投与の有用性と副作用の検討。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2b
研究組織・施設	Loyola University Medical Center.
研究期間	7つの高用量IL-2投与の第II相試験からの集積で、研究期間は記載なく不明
対象患者	転移性腎細胞癌患者255人。年齢中央値52歳 (range 18-71) 男性178人、女性77人。
介入	IL-2 600,000 もしくは720,000IU/kgを8時間毎に静注を5日間投与。この投与を6-12ヵ月毎に続ける。
主要評価項目	Response rate, toxicity
結果	88人は720,000IU/kgのIL-2を8hr毎に投与され、187人は600,000IU/kgを8hrごとに投与された。 Response rateは14% (5%CR, 9%PR)であった。Responseがあった患者のMedian duration of responseは20.3ヶ月であった。 4%の患者がこのトリアール中に治療関連によると思われることが原因で死亡した。
結論	High doseインターロイキン2は一部の転移を有する腎細胞癌患者には有効性を示した。何人かは治療 に伴う副作用が生じたが、適切に選ばれた患者であれば転移を有する腎細胞癌に対する有用な治療と思 われる。
作成者	小林 泰之
コメント	どのような患者が、この治療に有効な症例なのか、また、どのような患者が治療関連死になっている か、もう少し記載がほしい。 4%の治療関連死は多いと思う。



引用箇所: CQ16 サトカイ単独療法

ID KN00912

引用箇所: CQ16 サトカイ単独療法

ID KN02519

論文タイトル	Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2
PubMed ID	9317170
医中誌ID	
雑誌名	Cancer
巻	80
号	7
ページ	1198-220
文献タイプ	Journal Article; Review
原本言語	eng
発行年	1997
著者	Bukowski RM
著者所属	Experimental Therapeutics Program, Cleveland Clinic Cancer Center, Ohio 44198, USA.
目的	転移性腎細胞癌に対し、recombinant IL-2(以下rIL-2)単独および他剤併用療法を行った研究報告を批判的に考察し、rIL-2の位置付けを明らかにする。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2a
研究組織・施設	Experimental Therapeutics Program, Cleveland Clinic Cancer Center
研究期間	レビュー
対象患者	転移性腎癌患者
介入	
主要評価項目	rIL-2投与方法、CRおよびPR症例数、overall response rate、median response duration、median survival
結果	Overall response rateは諸報告で似通っており、rIL-2単独、IFN $\alpha$ およびIL-2併用に関わらず15-20%であった。rIL-2単独療法はIFN $\alpha$ 単独療法と比較してresponse rateに差はないものの、CR症例数やresponse durationにおいては勝っていた。rIL-2の投与方法として、皮下投与は静脈内投与に比べ、副作用が少なかった。化学療法(主に5-FU)および受動免疫療法の、rIL-2やIFN- $\alpha$ との併用効果に関しては、未だ不明である。また、rIL-2療法への反応予測因子として、患者のperformance statusが重要であることがわかった。
結論	転移性腎癌の患者で、performance statusの良い症例に対しては、rIL-2単独もしくはrIL-2とIFN- $\alpha$ の併用投与は目下最も有用な治療法といえる。しかし、response rateは高いとは言えず、多くの症例は治療困難である。したがって患者のPSが良好であればrIL-2などの研究的治療も積極的に考慮されてよい一方で、PSに関わらず緩和治療や無治療経過観察も重要な選択肢であろう。
作成者	小林知子
コメント	レビューなので、各々の研究デザインが均質ではないという限界はあるものの、症例数は非常に多く、結論も納得できるものと考える。

論文タイトル	Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer
PubMed ID	12915604
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	21
号	16
ページ	3127-32
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article; Randomized Controlled Trial
原本言語	eng
発行年	2003
著者	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
著者所属	Surgery Branch, Biostatistics and Data Management Section, Department of Pathology, National Cancer Institute/NIH, Room 2B-37, Building 10, 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892, USA. james_yang@nih.gov
目的	転移を有する腎細胞癌患者に対する高用量インターロイキン2 (IL-2)あるいは低用量IL-2 (2種類)の効果を評価
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 1b
研究組織・施設	the Surgery Branch, Biostatistics and Data Management Section, Department of Pathology, National Cancer Institute, Bethesda, MD.
研究期間	1991年から2001年
対象患者	組織学的に腎癌(clear cell)と確認され評価可能な病変を有する患者400例。IL-2の投与を受けた既往なく、1ヵ月以内の治療なし。
介入	1) HD IV: IL-2 720,000 U/kgを8時間毎に静脈投与、耐えられる回数 2) LD IV: IL-2 72,000 U/kgを8時間毎に静脈投与、耐えられる回数 3) subcutaneous: IL-2を1週目に250,000 U/kg/dose、2週目以降は125,000 U/kg/dose 5週間、週5日 皮下注
主要評価項目	副作用、Response rate、Survival rate
結果	副作用はLD IVで少なかった。 HD IVがLD IVより良好なresponse rate (21% vs 13%)を示したが、overall survivalに差はなかった。 SubcutaneousはLD IVと同程度のresponse rateであった。 CR患者のResponse durabilityとsurvivalはHD IVがLD IVに比べて優れていた。
結論	CRは全てのレジメでみられた。 IL-2は最大量の投与でより反応が良いが、overall survivalには貢献しない。
作成者	沼野和志
コメント	RCTで結果の信頼性は高い。IL-2は投与量を増加するとresponse rateは良くなるが、副作用の頻度も上昇し、overall survivalには貢献しない。臨床効果と副作用の両側面からインターロイキン2の有用性は検討されるべきであろう。

引用箇所: CQ16 サイトイン単独療法

ID KN02519

論文タイトル	Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer
PubMed ID	12915604
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	21
号	16
ページ	3127-32
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article; Randomized Controlled Trial
原本言語	eng
発行年	2003
著者	Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hau P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liawhr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA
著者所属	Surgery Branch, Biostatistics and Data Management Section, Department of Pathology, National Cancer Institute/NIH, Room 2B-37, Building 10, 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892, USA. james_yang@nih.gov
目的	転移性腎臓癌に対するhigh-dose IL-2療法、low-dose IL-2療法、low-dose IL-2皮下投与療法の治療効果をretrospectiveに比較検討する。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 3a
研究組織・施設	National Cancer Institute, USA
研究期間	1991年から2001年
対象患者	組織学的に証明された腎臓転移症例(398例)Ewing's sarcoma(1例)、lymphoma(1例)、(high-dose)156例、low-dose)150例、low-dose皮下投与)94例。皮下投与群は1993年以降より開始) IL-2治療のあるもの、1ヶ月以内の治療歴があるもの、脳転移を有するもの、clear cellの成分を含まないもの、自己免疫疾患を有するもの、ステロイド服用中のものを除外した。Ewing's sarcoma(1例)、lymphoma(1例)の2例は予後の検討からは除外したが、副作用の検討では採用した。
介入	72万単位/kgを8時間毎に静脈内投与、最大連続で15日 (high-dose群)、7万2千単位/kgを8時間毎に静脈内投与、最大連続で15日 (low-dose群)を1サイクルとし、7から10日間の休薬期間において2サイクル施行する。皮下投与群は25万単位/kgを週5日連日投与し2日休薬、その後12万5千単位/kgを同様に5週投与した後、2週休薬期間をおく。病勢がstableもしくはregressionしている場合次のサイクルを施行せず。治療を終了とした。
主要評価項目	治療効果、効果持続期間、生存率、副作用、治療前後の治療反応予測因子。
結果	奏効率は2群間の比較ではhigh-dose群21%、low-dose群13%( $P=0.048$ , カイ2乗検定、 $P=0.067$ , Fisher's exact test)、3群間の比較ではhigh-dose群21%、low-dose群11%、皮下投与群10%、high-dose群と皮下投与群の2群間で有意差を認めた( $P=0.033$ , カイ2乗検定、 $P=0.043$ , Fisher's exact test)。効果持続期間はCR例でhigh-dose群(中央値9.3年)、low-dose群(中央値10.1年)。生存率は2群間、3群間で有意差無し。CR例のみで比較するとhigh-dose群とlow-dose群で有意差あり( $P=0.04$ )。副作用はhigh-dose群と比べてlow-dose群では少ない傾向有(検定はなし)。1例のみで不可逆性のneuropathy(grade 2)を認めた。治療関連死はなかった。治療効果予測因子は治療前ではhigh-dose群で局所再発がないこと( $P=0.017$ )、体重が重いこと( $P=0.024$ )が有意であった。low-dose群、皮下投与群ではいずれの因子も有意差無し。治療後の因子としてはhigh-dose群、low-dose群の各群内での総投与量で有意差があった(high-dose群, $P=0.035$ , low-dose群, $P=0.022$ )。
結論	high-dose群では治療効果に優れている傾向があるものの、low-dose群と比べて生存率に差がなく、low-dose群は治療オプションの一つとして有効であると考えられる。
作成者	長谷川泰久
コメント	本邦での投与量との違いが大きすぎる。

引用箇所: CQ16 サイトイン単独療法

ID KN02542

論文タイトル	Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma
PubMed ID	15625368
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	23
号	1
ページ	133-41
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Randomized Controlled Trial
原本言語	eng
発行年	2005
著者	McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollub JA, Dutcher JP, Atkins MB
著者所属	Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Brookline Ave, E/KS-153, Boston, MA 02215, USA. dmcdermo@bidmc.harvard.edu
目的	転移を有する腎臓における高用量のIL-2と、皮下投与IL-2およびインターフェロン併用の有用性の比較(phase III)
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 1b
研究組織・施設	Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA.
研究期間	1997年4月から2000年7月
対象患者	組織学的に確認され測定可能な病変を有する腎臓癌患者
介入	(A) IL-2 (5 MIU/m <sup>2</sup> ) subcutaneously every 8 hours for three doses on day 1, then daily 5 days/wk for 4 weeks and IFN (5 MIU/m <sup>2</sup> ) subcutaneously three times per week for 4 weeks) every 6 weeks (B) HD IL-2 (600,000 U/kg/dose intravenously every 8 hours on days 1 through 5 and 15 to 19 [maximum 28 doses]) every 12 weeks
主要評価項目	副作用、Response rate
結果	Response rateは(B) : (A) = 23.2% (22/96) : 9.9% (9/91) ( $P=0.018$ )、骨転移、肝転移、原発巣、survivalについて(B)が優れていた
結論	高用量のIL-2が転移を有する一部の腎臓癌患者に有用である。
作成者	笹野和志
コメント	CRであり、結果の信頼性も高い。高用量のIL-2が有用なのは転移を有する腎臓癌患者の一部であり、このような症例をいかにして特定するか? 一版臨床への還元性が低い。

引用箇所：CQ16 サイトキシン単独療法

ID KN00900

引用箇所：CQ16 サイトキシン単独療法

ID KN00999

論文タイトル	Phase II trial of subcutaneously administered granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with metastatic renal cell carcinoma
PubMed ID	8635137
医中誌ID	
雑誌名	Cancer
巻	77
号	6
ページ	1149-53
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article
原本言語	eng
発行年	1996
著者	Fos E, Olencki T, Tuason L, Budd GT, Peereboom D, Sandstrom R, McLain D, Finke J, Bukowski RM
著者所属	Department of Hematology and Medical Oncology, The Cleveland Clinic Foundation, Ohio 44195, USA.
目的	進行性腎細胞癌におけるGM-CSFの効果と副作用の検討
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2b
研究組織・施設	Cleveland clinic Foundation
研究期間	1991年2月から1994年6月
対象患者	手術で切除不能または転移を有する腎細胞癌患者26例
介入	GM-CSF 3 μg/kg/dayを1-14日目までを、4週おきに実施
主要評価項目	治療効果 治療コンプライアンス 副作用
結果	GM-CSF治療中、26例中2例にPRを認めた。いずれの患者も前治療の既往があった。患者あたり平均3サイクルの治療が実施可能であった。副作用は軽度であった。
結論	GM-CSFは転移性腎細胞癌に対し種別縮小効果があるかもしれないが、このスタディでは明らかではあるが、短期間の抗腫瘍効果を幾人かに認めるのみであった。
作成者	谷本竜太
コメント	腎癌患者におけるPhase II studyが行われておらず、至適投与量の検討が不十分と思われる。PRが26例中2例のみであり、更にその2例では前治療としてIFN α やIL-2の投与が行われており、本当にGM-CSF単独の効果であるか？

論文タイトル	Interferon-alpha-2a with or without 13-cis retinoic acid in patients with progressive, measurable metastatic renal cell carcinoma
PubMed ID	15274066
医中誌ID	
雑誌名	Cancer
巻	101
号	3
ページ	533-40
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article; Randomized Controlled Trial
原本言語	eng
発行年	2004
著者	Fossa SD, Mickisch GH, De Mulder PH, Horenblas S, van Oosterom AF, van Poppel H, Fey H, Croles JJ, de Prijck L, Van Glabbeke M
著者所属	Department of Oncology, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway. s.d.fossa@klinmed.uio.no
目的	転移性腎癌患者に対するインターフェロン療法において、レチノイン酸の投与がインターフェロン療法の有効性に与えるかを調査した(Phase II study)。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2b
研究組織・施設	European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 30951
研究期間	1996年3月から1997年7月までの間のエントリー
対象患者	転移性腎細胞癌
介入	
主要評価項目	症例数、画像による縮小評価、副作用
結果	インターフェロン単独療法群50症例中、3例(6%)にPR以上の縮小効果を確認した。インターフェロン+レチノイン酸併用法群53症例中、10症例(19%)にPR以上の縮小効果を確認した。風邪様症状、皮膚・粘膜の乾燥などの副作用がレチノイン酸併用法群により多く認められた。
結論	インターフェロン+レチノイン酸併用法においてより高い縮小効果を確認した。この結果より、腎癌出所後併用法における生存期間に影響を与えるか、Phase III studyが予定されている。
作成者	江原 伸
コメント	画像による縮小効果評価が中央化されていない問題点があり、筆者等もこの点について改善すべき点であると述べている。

引用箇所: CQ16 サイトカイン単独療法

ID KN02494

論文タイトル	Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma
PubMed ID	10944130
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	18
号	16
ページ	2972-80
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Multicenter Study; Randomized
原本言語	eng
発行年	2000
著者	Lotzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, Loehrer P, Wilding G, Fairclough DL, Cella D, Mazumdar M
著者所属	Genitourinary Oncology Service, Division of Solid Tumor Oncology, and the Departments of Medical Imaging and Biostatistics and Epidemiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA.
目的	進行性腎細胞癌においてIFN $\alpha$ -2a単独療法とIFN $\alpha$ -2a + 13-cis-retinoic acid(13-CRA)併用療法の治療効果および治療中のQOLについての比較検討
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Eastern Cooperative Oncology Group
研究期間	1994.4-1996.7
対象患者	期待寿命3ヶ月以上の進行性腎細胞癌患者284名(IFN $\alpha$ -2a単独療法145例、IFN $\alpha$ -2a + 13-cis-retinoic acid(13-CRA)併用療法139例)、化学療法、免疫療法の既往があるもの、4ヶ月以内の放射線療法および転移を有するものは除外している。年齢60歳(中央値)、男女比2対1。
介入	IFN $\alpha$ -2a300万単位/日から開始し最大900万単位/日まで7日毎に300万単位ずつ増量し連日皮下投与する。grade2以上の非血液毒性もしくはgrade3以上の血液毒性を認めた場合は増量を中止する。13-CRA併用の場合は1mg/kg/dayを2回に分けて経口投与する。4週毎に効果判定を行い、最大治療効果が得られた後は2ヶ月毎の効果判定を行う。
主要評価項目	治療効果、効果持続期間、progression free survival、生存期間、副作用、治療のcompliance、治療前後のQOL評価(FACT-BRM, TQI)
結果	治療効果、progression free survival、生存期間に2群間で有意差無し。奏効例での効果持続期間は22ヶ月(IFN $\alpha$ -2a単独療法群)、33ヶ月(13-CRA併用群)で有意差有り(P=0.03)。副作用は2群間で有意差無し。治療のcompliance(drop out rate)は2群とも似た傾向で経時的に減少傾向であった。TQI scoreでは13-CRA併用群でIFN $\alpha$ -2a単独療法に比して8週、17週、34週の時点で有意に低値であった(P=0.02, P<0.001, P=0.01)。
結論	奏効率、生存期間に有意差を認めなかったが、奏効例での効果持続期間の延長を13-CRA併用群に認めた。in vitroでの研究が示唆するのと同じようにIFN $\alpha$ -2a感受性腎細胞癌に対して13-CRAは効果持続期間を延長させる可能性が示唆された。レチノイン酸サイトカイン併用療法についての評価は他にphase III studyが2つ行われており結果が待たれる。TQI scoreにおいて13-CRA併用群が有意に低値であった理由としてはレチノイン酸による副作用が原因と推測する。
作成者	長谷川泰久
コメント	本邦でのIFN $\alpha$ 投与量と大きく異なる点気になる。レチノイン酸併用の意義については著者も述べているようにsmall populationであり、他のphase III studyの結果を待ちたい。

引用箇所: CQ16 サイトカイン単独療法

ID KN02548

論文タイトル	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)
PubMed ID	15961764
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	23
号	18
ページ	4172-8
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Journal Article;
原本言語	eng
発行年	2005
著者	Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AF, van Poppel H, Fossa SD, de Prijck L, Sylvester RJ
著者所属	Department of Clinical Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, 0310 Oslo, Norway. ninaaass@radium.uio.no
目的	転移を有する腎細胞癌へのinterferon alfa-2a単独(IFN-alpha-2a alone)とレチノイン酸(13-CRA)併用の比較 (phase II/III)
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 1b
研究組織・施設	Department of Clinical Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway Center, Boston, USA.
研究期間	1996年3月から2001年1月
対象患者	計測可能な転移病変を有する病理学的に確認された腎細胞癌患者
介入	(A) IFN-alpha-2a + 13-CRA (B) IFN-alpha-2a alone IFNは皮下投与、300万単位より開始。投与量は7日毎に900万単位まで300万単位ずつ増量。13-CRAは経口投与で1 mg/kg/dより開始し、10mg近くまで増量する。
主要評価項目	副作用 Time to progression Progression free survival rate*
結果	Time to progressionは(A)5.1ヶ月(B)3.4ヶ月 (p=0.008) Progression free survival rateは36ヶ月(A)43%(B)30%、12ヶ月で(A)27%(B)17%、Overall survivalは(A)17.3ヶ月(B)13.2ヶ月(p=0.048) 副作用による治療中止は (A)22% (B)16%
結論	Progression freeおよびOverall survivalにおいて、わずかな差であるが統計学的有意差をもって、併用群が良好であった。副作用はsurvivalの延長に応じて増加したが、重篤ではなかった。
作成者	坂野和志
コメント	RCTであり、結果の信頼性も高い。Progression freeの有意性は認められるが、overall survivalの併用療法群での有意差は低く、より長期間のfollow upするとその差は減少する可能性はないだろうか?

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN00912

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN02224

論文タイトル	Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2
PubMed ID	9317170
医中誌ID	
雑誌名	Cancer
巻	80
号	7
ページ	1198-220
文献タイプ	Journal Article; Review
原本言語	eng
発行年	1997
著者	Bukowski 剛
著者所属	Experimental Therapeutics Program, Cleveland Clinic Cancer Center, Ohio 44195, USA.
目的	転移性腎細胞癌の自然史に関する検討とrecombinant human interleukin-2 (rIL-2)単独もしくは他の薬剤との併用療法の治療効果の評価
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 3a
研究組織・施設	Cleveland Clinic Cancer Center, USA
研究期間	レビュー
対象患者	なし
介入	転移性腎細胞癌の自然史に関する検討とrIL-2単独療法もしくは他の薬剤との併用療法の治療効果評価に関して文献的reviewを行った 主要評価項目: 治療法、治療奏効率、治療奏効期間、副作用、治療効果予測因子
主要評価項目	治療法、治療奏効率、治療奏効期間、副作用、治療効果予測因子
結果	転移性腎細胞癌に対するrIL-2の治療奏効率は単独療法もしくはIFN-αとの併用療法のいずれの場合も同等で15-20%であった。rIL-2とIFN-αそれぞれの単独療法における治療奏効率は同等であったが、rIL-2単独療法において、CR率が高く、治療奏効期間の延長が認められた。皮下投与は静脈内投与と比較して、副作用が一般的に軽微であった。抗がん化学療法もしくは養子免疫療法の、rIL-2もしくはIFN-αとの併用療法の治療効果に関しては、更なる検討が必要であると考えられた。患者のPerformance Status (PS) が、rIL-2療法の治療効果の予測因子として重要であった。
結論	PS 0-1を有する転移性腎細胞癌患者に対して、rIL-2もしくはIFN-αを用いた単独療法もしくは併用療法は、もっとも有効な治療法であった。PS 2の症例や重篤な合併症を有する症例に対する治療選択には、患者側因子の検討と戸治療効果予測が重要であると考えられた。しかしながら、転移性腎細胞癌の治療は困難であり、PSの状態に関わらず、緩和ケアと経過観察も重要な選択肢であると考えられた。
作成者	長尾一公,内藤克博
コメント	なし

論文タイトル	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
PubMed ID	16247661
医中誌ID	
雑誌名	Int J Clin Oncol
巻	10
号	5
ページ	338-41
文献タイプ	Journal Article
原本言語	eng
発行年	2005
著者	Miyake H, Hara I, Sakai I, Harada K, Inoue TA, Eto H, Takechi Y, Fujisawa H
著者所属	Department of Urology, Hyogo Medical Center for Adults, 13-70 Kitaohji-cho, Akashi 673-8558, Japan. hideakiniyake@hotmail.com
目的	日本人において腎臓癌転移巣に対するinterferon (IFN) とinterleukin-2 (IL-2)の併用療法の効果とprospectiveに評価する。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	Department of Urology, Hyogo Medical Center for Adults
研究期間	記載無し
対象患者	対象患者 根治的腎摘除術後に出現した転移巣を有する13症例。このうち2例は副腎転移、または骨転移巣の切除を腎摘出時に同時に行われている。
介入	IFN とIL-2の併用療法を外来で施行 IFN (スミフェロン600万単位)皮下注 週3回 (day 1, 3, 5)。 IL-2 (イムネース 140万単位) 静注 週2回 (day 2, 4)。 客観的効果が認められるかstable diseaseの場合50週間行った。 50週終了時、または治療中のPD症例は他の治療に移行。
主要評価項目	16週毎のCT (頭部、胸部、腹部)、骨シンチ
結果	多数例での検討が必要であるが、日本人において腎摘除術後の転移巣に対するIFN とIL-2の併用療法は施行してもよい治療法と思われる。
結論	12例に16週以上投与され、follow-up期間の中央値は18か月で全例生存中。 CR, PR, SD, PDがそれぞれ1, 5, 4, 2例 (CR+PR 50%)。奏効期間の中央値13.5か月。 副作用はgrade 2以下であった。
作成者	藤本直浩
コメント	症例数が少なく、経過観察期間も短い。 ほとんどが免疫療法に反応しやすいfavorableと思われる症例である (clear cell 11/12例、grade 1-2が11/12例、PS 1が10/12例、肺のみの転移が7/12例)。IFN またはIL-2単独療法に比べ両者を併用する意義が明確でない。

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN02524

論文タイトル	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
PubMed ID	14581421
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	21
号	21
ページ	3987-94
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article; Multicenter Study
原本言語	eng
発行年	2003
著者	Tourani JM, Pfister C, Tubiana N, Ouldjaci 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
著者所属	Service d'Oncologie Medicale and Unite de Biostatistique, Federation de Cancerologie et d'Hematologie, Hopital J Bernard, Poitiers, France. jm.tourani@chu-poitiers.fr
目的	RCCの患者に対して、トレンスを向上させる目的でIL-2とIFNを皮下で投与し、より高い有効な治療結果(奏効症例20%を超える)を得ること。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2c
研究組織・施設	フランスの62病院
研究期間	1997年7月-2000年8月
対象患者	組織学的に確定され、転移のあるRCCで、臨床的にもしくは画像診断で確認されている症例。除外例として、65歳を超えている、血清が正常Crの1.25倍を超える、脳転移、腫瘍の既往、FSが1を超える、IL-2もしくはIFNαの治療歴がある、3つの予後悪化因子(原病変の診断と転移の診断が12ヶ月より短い、転移部位が2箇所以上、FS1以上)の症例
介入	IL-2とIFNαを皮下で12週間導入療法として投与する。奏効(response)もしくは不変(stable)症例は、無作為に維持療法と短期強化療法に振り分ける。
主要評価項目	臨床的な効果と毒性は、World Health Organization (WHO) 基準によって評価された。
結果	奏効(objective responses)症例は122例中26例(21%)で、6例の完全奏効(complete response)を含んでいる。33例(27%)は治療法の変更を要する強い副作用が生じた。1年2年4年生存率は各々63%, 38%, 17%であった。3年生存率は2つの予後不良因子を持つ症例が20%、1つもしくは予後不良因子を持たない症例は37%であった。3年生存率は血沈(ESR)が35mm以下の症例(43%)が35mm以上の症例(19%)より顕著に良好であった。
結論	このIL-2/IFN皮下投与は、IL-2単独皮下投与と比較して有効率と生存期間において改善は示さなかった。ただ無作為比較試験を行っていないのでこの結果が結論ではない。
作成者	中村信之
コメント	

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN00459

論文タイトル	Subcutaneous administration of interferon alpha and gamma in patients with metastatic renal cell carcinoma
PubMed ID	10697614
医中誌ID	
雑誌名	Anticancer Res
巻	19
号	8C
ページ	5547-50
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article
原本言語	eng
発行年	1999
著者	Koga S, Nishikido M, Matsuya F, Kanetake H, Saito Y
著者所属	Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Japan.
目的	転移性腎細胞癌患者に対するインターフェロンα皮下注射とインターフェロンγ持続皮下注射併用療法の治療効果について評価する
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 3b
研究組織・施設	Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Japan
研究期間	1989年4月-1997年3月
対象患者	転移性腎細胞癌患者31例(男性28例、女性3例)。15例はIFNα+γ併用療法、16例はIFNα単独投与した。
介入	併用群ではIFNα 300万単位皮下注射、IFNγ 300万単位を12時間かけて持続皮下注射を各々週3回施行。単独群ではIFNα 300万単位を週3回以上行う。可能なら少なくとも8週間継続する。
主要評価項目	奏効率、奏効期間、生存期間 有害事象
結果	IFNα+IFNγ併用療法は、12ヶ月以上の治療効果の維持 (CR, PR, SD)が単独療法とくらべて期待ができる。
結論	奏効率はIFNα+γ併用療法群では20.0%であったのに対して、IFNα単独群では12.5%であった。SDは併用群で66.7%、単独群では37.5%であった。CR, PR, SDが12ヶ月以上続いた割合は、併用療法例では12例(92.3%)、単独療法では5例(71.4%)であった。両群での生存率には有意差をみとめた(p<0.05)。有害事象については両群とも軽度であった。発熱と全身倦怠感、併用群ではそれぞれ73.3%、66.7%であったのに対して、単独群では43.8%、37.5%であった。好中球減少はそれぞれ73.3%、37.5%にみられた。
作成者	福原喜春
コメント	IFNα+IFNγ併用療法が効果があると判断するには、無作為化試験と症例数の蓄積が必要である。

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KNO0568

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KNO2496

論文タイトル	Preliminary results of the alternating administration of natural interferon-alpha and recombinant interferon-gamma for metastatic renal cell carcinoma
PubMed ID	10468752
医中誌ID	
雑誌名	BJU Int
巻	34
号	4
ページ	399-404
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article
原本言語	eng
発行年	1999
著者	Hujii A, Yui-En K, Ono Y, Yamamoto H, Gohji K, Takenaka A
著者所属	Department of Urology, Hyogo Medical Center for Adults, Akashi, Japan.
目的	転移性腎細胞癌患者に対するインターフェロンαとインターフェロンγ併用療法の治療効果と有害事象について評価する。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	Department of Urology, Hyogo Medical Center for Adults, Akashi, Osaka Medical College, Takatuki, and Kobe-Seiko Hospital, Kobe, Japan.
研究期間	1991年3月-1998年10月
対象患者	転移性腎細胞癌を有する24例で、年齢の中央値は60歳 (42-77歳)
介入	最初の1-2週間はnIFN-α300万単位の皮下注射を第1,3日目、γIFN-γ300万単位の皮下注射を第2日目に行う。有害事象がWHO分類でGrade0もしくは1であったなら、同量のIFN-αは第1,3,5日目、IFNγは第2,4日目に投与する。
主要評価項目	有害事象 (WHO分類) 奏効率 奏功期間
結果	nIFN-αとγIFN-γ併用療法は転移性腎細胞癌に対して効果をみとめる。特に、腎臓移行性肺転移を有する症例に適している。
結論	3例にCR、2例にPRが得られ奏効率は25%であった。奏効が得られたものは、いずれも腎臓移行性肺転移を伴った症例であった。4例で多発肺転移が消失した。平均、最大奏功期間はそれぞれ2ヶ月、7ヶ月であった。生存期間は、治療奏効群は非奏効群と比べて有意に延長していた (p=0.0202)。有害事象は、大部分はGrade1もしくは2であったが、Grade3の白血球減少、Grade4の肝機能異常が各々1例にみられた。これらの有害事象は十分に耐えられるもので、治療関連死はみられなかった。
作成者	福原喜春
コメント	IFNα+IFNγ併用療法が効果があると判断するには、無作為化試験と症例数の蓄積が必要である。また、他の治療法との比較が必要である。

論文タイトル	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
PubMed ID	11118461
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	18
号	24
ページ	4009-15
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial
原本言語	eng
発行年	2000
著者	Negrier S, Caty A, Lesimple T, Douillard JY, Escudier B, Rossi JF, Viens P, Gomez F
著者所属	Centre L. Berard, Lyon, France. negrier@lyon.inclcc.fr
目的	皮下投与のrecombinant interleukin-2 (rIL-2)とrecombinant interferon alfa-2a (rIFNα-2a)の併用療法は転移性腎細胞癌に広く用いられているが、その報告の多くはPhase IIIでの検討で奏効率も一律ではない。本研究ではfluorouracil (FU)を加えた治療効果につき検討した。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2b
研究組織・施設	Eastern Cooperative Oncology Group (24施設)
研究期間	1995-1996
対象患者	転移性腎細胞癌患者で20-80歳、ECOGスコア1以下で採血上異常所見なく心臓にも以上ない症例、ステロイド投与が必要な症例、未治療または進行性の脳転移症例、感染症を併発している症例、H1V患者、B型肝炎症例、移植症例、サイトカイン療法を受けたことのある症例、他の悪性腫瘍疾患の既往がある症例は除外した。
介入	全症例でrIL-2は9×10 <sup>6</sup> IU/dayを週6日皮下投与で第1, 3, 5, 7週に施行、rIFNα-2aは6×10 <sup>6</sup> IU/dayを週3日皮下投与で1, 3, 5, 7週に施行、FU投与群は600mg/m <sup>2</sup> /dayを週5日持続静脈内投与で第1, 5週に施行した。第2, 4, 6, 8週は休業期間とし8週間を1コースとした。
主要評価項目	Primary end points: Progression free survival, Response rate, Toxicity Secondary end point: Overall survival
結果	131名の登録 (rIL-2+rIFNα-2a投与群=Arm A:70例、rIL-2+rIFNα-2a+FU投与群=Arm B:61例)。腎臓移行性肺転移を施行されたのは55例 (77%)と53例 (87%)、肺転移のみの症例は6例 (8%)と11例 (18%)。他、年齢、性別、PS、初発転移出現までの期間など両群に差はなし。多くの症例は計画の80%の投与が施行可能であり、両群間に差はなかった。副作用の種類、出現数に差はなくそれぞれの群で6人が副作用のため、治療中止となった。治療効果は1コース目でA群、B群ともCRはなし。PRは1例と5例、NCが23と24例で奏効率は1.4%と8.2%という結果であった。両群間に統計学的有意差は無かった。経過観察期間の中央値は23ヶ月で1年時のProgression free survivalはA群12%、B群15%であった。Overall survivalは1年時でA群53%、B群52%であった。それぞれ統計学的有意差は無かった。
結論	rIL-2+rIFNα-2a皮下投与にFU投与を追加しても転移性腎細胞癌に対する治療効果を上げることはできなかった。また今回の投与スケジュールによるサイトカインの皮下投与の効果は低かった。奏効率が低く登録を途中で中止することになった今回の研究において、効果が低かった原因は投与量、投与スケジュール、患者選択にあると考える。多くの報告は連日投与だが我々の投与法は1週間ずつの休業期間があった。また投与量に関しては既出の報告よりやや少ない設定となっていたことが、今回の低い奏効率につながったと考える。さらに患者選択において今回の検討では、腎臓移行性肺転移を伴った症例が少なく、3カ所以上の転移巣を持ち、腎臓診断後1年以内に転移を認めた症例が多かったことも治療成績が衰より低かった原因と考える。
作成者	入江慎一郎
コメント	今回の結果を投与スケジュール、投与量、患者特性に原因を言及している本論文ではFU製剤の相乗効果は評価できないと考える。よってより効果のあるサイトカインの投与スケジュール、投与量に条件を合わせた上で、再度5-FU製剤の効果のみを試みる必要があるのではないかと？

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN01358

論文タイトル	Phase II trial of interleukin 2, interferon alpha, and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study
PubMed ID	10999727
医中誌ID	
雑誌名	Clin Cancer Res
巻	9
号	9
ページ	3442-50
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article; Multicenter Study
原本言語	eng
発行年	2000
著者	Dutcher JP, Logan T, Gordon M, Sosman J, Weiss G, Margolin K, Plasse T, Mier J, Lotze M, Clark J, Atkins M
著者所属	Albert Einstein Cancer Center, Bronx, New York, USA.
目的	外来患者を対象とした、転移性腎癌に対するIL-2, IFN $\alpha$ , 5-FU併用療法alternating regimenの治癒効果の検討
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 3b
研究組織・施設	Cytokine Working Group, USA
研究期間	不明
対象患者	転移を有する腎癌患者, 平均年齢54歳(31-77歳), 男性41例(75.9%)
介入	8週を1courseとし, week1と4のday3-5にrecombinant IL-2(rIL-2)を1000万IU/?を2回/day皮下投与し, day1にIFN $\alpha$ 2Bを600万IU/?を皮下投与した。またweek2と3のday1, 3, 5にrIL-2を500万IU/?と皮下投与し, IFN $\alpha$ 2Bを600万IU/?を皮下投与した。week5-8の間は5-FUを750mg/?、週1回静脈内投与し, IFN $\alpha$ 2Bを900万IU/?を週3回皮下投与した。治療計画の変更は副作用がgrade2/3となるように施行した。
主要評価項目	治療効果率, 奏効期間, 生存期間, 副作用, QOL
結果	治療効果率は118例(CR2例, PR7例)で, 奏効期間は平均8ヵ月(3-51ヵ月)であった。治療を最低1course施行可能であった症例では, 8例(PR3例, minor response 1例, stable disease 4例)がその後の残存転移切除術の施行によりCRとなった。この内6例が術後43-53ヵ月を経過して生存しており, 5例は非再発である。最長観察期間が63ヵ月に対して, 生存期間の中央値は17.5ヵ月(1-53ヵ月)であった。IL-2/IFN療法副作用の主なもの、倦怠感、悪心嘔吐、食欲不振、皮膚反応、下痢、発熱、肝酵素上昇であった。1/3の症例において中枢神経毒性(頭痛、抑うつ、不眠)を認めた。5-FU/IFN療法の副作用としては, 1course施行中50例中19例にgrade2/3の骨髄抑制を認め, grade4の副作用を8例に認めた。
結論	著者らが施行したalternating regimenの有効性は, IL-2/IFN単独regimenと同等であった。5-FU/IFN regimenの追加による有効性は認められず, 新たに骨髄抑制の副作用を認めた。本検討では, 従来報告されているIL-2/IFN/5-FUのalternating regimenや同時投与の有効性を確認することはできなかった。5-FUを加えることによる, IL-2をベースとした腎癌に対する抗腫瘍効果の増強は認められず, 今後の第3相ランダム化試験は高容量IL-2静脈内投与とIL-2/IFN皮下投与群で施行することになるであろう。
作成者	長尾 一公, 内藤克輔
コメント	IL-2投与量が日本における腎癌に対する保険適用量よりも倍増が多い。

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN01853

論文タイトル	Interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: the all Ireland experience
PubMed ID	15082204
医中誌ID	
雑誌名	Eur Urol
巻	45
号	5
ページ	613-8; discussion 9
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article
原本言語	eng
発行年	2004
著者	O'Brien MF, Rea D, Rogers E, Bredin H, Butler M, Grainger R, Mc Dermott TE, Mullins G, O'Brien A, Twomey A, Thornhill J
著者所属	The Adelaide and Meath Hospitals, incorporating the National Children's Hospital, Tallaght, Dublin 24, Ireland. fobrien@rcsi.ie
目的	転移性腎細胞癌に対するIFN- $\alpha$ , IL-2, 5-FU (iv)投与の長期治療成績を検討すること
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 3b
研究組織・施設	The Adelaide and Meath Hospital and 6 collaborating hospitals
研究期間	1994.11- 2001.11
対象患者	転移性腎細胞癌患者60例(男46, 女14)、うち31例が来院時すでに遠隔転移あり、免疫療法開始時患者年齢中央値: 58歳(44-79), Median Karnofsky PS score: 90(70-100)
介入	8週を1クールとするIFN- $\alpha$ : 5x10 <sup>6</sup> IU/m <sup>2</sup> (3/w, week5-8, s.c.) IL-2: 18x10 <sup>6</sup> IU/m <sup>2</sup> (5/w, week1-4, s.c.), 5-FU (750 mg/ m <sup>2</sup> /w, week5-8, iv)の3剤併用治療。
主要評価項目	生存期間, 奏効率
結果	9例が1クール終了前に癌死, 6例(10%)が平均観察期間51ヶ月でstable disease, 現時点で生存者は11例(19%)で平均観察期間(治療開始-現在までの生存期間)が45ヶ月、死亡者は48例(81%)で平均観察期間(治療開始-死亡までの生存期間)が10ヶ月だった。1年、2年、3年、5年生存率はそれぞれ53, 21, 16, 5%だった。
結論	5-FUの追加投与は生存期間延長に寄与しなかった。この研究の対象症例構成は他の研究と大きく異なっている(来院時転移症例が多い)が、実際の一般的な転移性腎細胞癌の治療対象症例を反映している。免疫治療に反応する患者群の選別のためのリスク分類が重要である。
作成者	松山宗泰, 内藤克輔
コメント	editorからも指摘されているようにhistorical control (過去の著者らの治療結果 (IFN- $\alpha$ + IL-2) )との比較により5-FU追加投与が生存期間延長に寄与しないとする結論の導き方は科学的でない。また1クール終了前に9例(15%)が癌死したこと、来院時転移症例31例中腎癌を施行しえたのはわずか4例だったというのは対象症例の選択基準 (Performans statusなど)に問題があると思われる。



引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN04417

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN02531

論文タイトル	Interferon-alpha and 5-fluorouracil therapy in patients with metastatic renal cell cancer: an open multicenter trial. The Japanese Study Group Against Renal Cancer
PubMed ID	9886588
医中誌ID	
雑誌名	Urology
巻	53
号	1
ページ	53-9
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article; Multicenter Study
原本言語	eng
発行年	1999
著者	Igarashi T, Marumo K, Onishi T, Kobayashi M, Aiba K, Tsushima T, Ozono S, Tomita Y, Terachi T, Satomi Y, Kawamura J
著者所属	Department of Urology, Chiba University, Chiba City, Japan.
目的	以前の臨床研究において、転移を有する腎細胞癌患者に対して、5-FUとINF $\alpha$ の併用療法の有効性が示唆されている。それゆえ今回、多施設において、これらの併用療法の有効性を検討した。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 1b
研究組織・施設	JAPAN STUDY GROUP AGAINST RENAL CANCER
研究期間	1994.4月から 1996.3月
対象患者	すでに原発治療の摘除が行われている腎細胞癌患者であり、測定可能な転移を有する者。PSは3以下であり、脳転移や他の癌を有する者、5-FUやINF $\alpha$ にアレルギーのある患者は除外した。
介入	第1週目は5FUは600mg/m <sup>2</sup> を週5日、持続静脈内注入。INF $\alpha$ は3MIU/bodyを週3日皮下注射。第2週は1FN $\alpha$ を3MIU/bodyを週3日皮下注射。第3から12週は5FUは600mg/m <sup>2</sup> を週1日、持続静脈内注入。INF $\alpha$ は3MIU/bodyを週3日皮下注射。
主要評価項目	PSと治療効果の差 responder. SD, PD における無増悪生存期間、全生存期間の違い PS 0と1-2における無増悪生存期間、全生存期間の違い 有害事象について
結果	CRは3例、PRは7例に認め、有効率は20%であったが、PSの違いによる治療効果には差はなかった。
結論	INF $\alpha$ と併用の併用療法は、INF $\alpha$ 単独療法の効果を大きく超えるものではなかった。しかし副作用の面ではグレード4の症例は認めなかった。
作成者	宮島次郎
コメント	

論文タイトル	Interleukin-2 and interferon alfa-2a-based immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoinmunotherapy Group (GCIN)
PubMed ID	14981107
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	22
号	7
ページ	1188-94
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial
原本言語	eng
発行年	2004
著者	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 H, Wandert T, Puchberger T, Reitz M
著者所属	Medizinische Hochschule Hannover, Germany. Sekrprofatzpodien@yahoo.de
目的	進行性転移性腎癌患者341例を対象として、3種類の外来化学療法の効果無作為前向き試験で比較する。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 1b
研究組織・施設	ドイツの33施設、Medizinische Hochschule Hannover治療審査委員会の承認
研究期間	1995年1月-1998年10月
対象患者	既知の臨床的予因子モデルに基づき予後が不良な高リスク群を除外した全身体状態「良好」もしくは「ほぼ良好」な患者
介入	治療群A: INF- $\alpha$ -2a皮下注、IL-2皮下注、フルオロウラシル静注 治療群B: 治療群Aの治療、13-シス-レチノ酸経口 治療群C: INF- $\alpha$ -2a皮下注、ビンブラスチン静注
主要評価項目	治療反応性（完全奏効、部分奏効、不変、進行） 無増悪生存期間 全生存期間 治療毒性
結果	全体奏効率20%、不変34%、進行46%であった。3治療群の奏効率に有意な差は見られなかった。無増悪生存期間は治療群Bが治療群Cと比較して優位に延長したが、治療群Aは優位な延長はなかった。全生存期間は、治療群A（中央値25ヶ月）と治療群B（中央値27ヶ月）は治療群C（中央値16ヶ月）と比較して有意に延長。治療毒性は治療3群とも中等度または良好な耐性を示し、外来診療が可能であった。
結論	INF- $\alpha$ -2a皮下注+ビンブラスチン静注と比較してINF- $\alpha$ -2a皮下注+IL-2皮下注を基本とした外来免疫化学療法は、治療効果が高いが、13-シス-レチノ酸経口を追加しても利点はなかった。
作成者	甲村信之
コメント	治療反応性は集中的なレビューが行われておらず、その評価に関してはかなりの変動が生じた可能性があるとコメントが考察にあり。

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN00782

論文タイトル	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
PubMed ID	14676797
医中誌ID	
雑誌名	Br J Cancer
巻	89
号	12
ページ	2213-8
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article
原本言語	eng
発行年	2003
著者	Ravaud A, Truffandier N, Ferriere JM, Debled M, Palussiere J, Cany L, Gaston R, Mathoulin-Pelissier S, Bui BN
著者所属	Department of Medicine, Institut Bergonie, Bordeaux, France. alain.ravaud@chu-bordeaux.fr
目的	免疫療法後のIL-2、INF-αおよび5FUのsecond-lineとしての治療効果を評価すること。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 4
研究組織・施設	Department of Medicine, Institut Bergonieなど
研究期間	1994年9月～2000年4月
対象患者	組織学的に腎細胞癌が証明され、以前にINF-αおよび/またはIL-2の投与を受けていた進行性転移性腎癌患者35名。
介入	IL-2 90万単位/m <sup>2</sup> をday1-2は1日2回、day3-5は1日1回皮下注射。これを隔週投与で8週間継続。INF-αは600万単位を週3回、IL-2と同じ週に投与。5FUは4週ごと(IL-2とINFの開始週)に750mg/m <sup>2</sup> /dayを5日間持続注入。
主要評価項目	CT、脊リンデにおける腫瘍縮小効果(WHOの基準による)、生存期間、progression-free survival、有害事象(WHO grading systemによる)
結果	転移を有する腎癌に対する免疫療法の効果がなかった症例において、IL-2、INF α、5FUの併用では著明な縮小効果はなかったが、PSがよい症例、はじめの免疫療法に対する効果がみられている症例、転移出現までの時間が長い症例では腫瘍の進行を止める効果がみられた。
結論	S退後の評価では、2例(5.7%、95%CI:0.07-19.1%)に6か月間と56+か月間の効果を認めた。14例(40%、95%CI:23.8-57.9%)は中央値4か月(2-16か月)SDであり、うち4例(11.4%)は8か月以上SDであった。19例はPDであった。全症例の生存期間の中央値は14か月であった(95%CI:10.4-17.7)。効果を認めた症例の生存期間の中央値は22か月であり、PDの症例の生存期間の中央値は9か月であった。17例にgrade3の有害事象を認めた。second-line免疫療法の進行予測因子は、first-lineの治療結果、PS、転移出現までの期間であり、生存期間は化学免疫療法の効果に関連していた。
作成者	川添 夏衣
コメント	症例数が35例と少ない。コントロールがなく、5FUも併用する意義が、IL-2、INF αの併用に比べて意義があるのかの評価ができていない。症例を集めた無作為試験が必要である。

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN00999

論文タイトル	interferon-alpha-2a with or without 13-cis retinoic acid in patients with progressive, measurable metastatic renal cell carcinoma
PubMed ID	15274066
医中誌ID	
雑誌名	Cancer
巻	101
号	3
ページ	533-40
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Journal Article; Randomized Controlled Trial
原本言語	eng
発行年	2004
著者	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
著者所属	Department of Oncology, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway. s.d.fossa@klinmed.uio.no
目的	計測可能な転移を有する腎細胞癌患者に対するinterferon-α-2aと13-cis retinoic acidの併用の効果を検討する
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 1b
研究組織・施設	European organization for research and treatment cancer study 30951 Department of Oncology, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway その他9施設
研究期間	1996年3月から1997年7月までの間のエントリー
対象患者	計測可能な転移を有する腎細胞癌患者: 113例
介入	計測可能な転移を有する腎細胞癌患者に対しA群ではinterferon-α-2a (9MUを連日皮下注)のみB群ではinterferon-α-2a (9MUを連日皮下注)に加え13-cis retinoic acid (1mg/kg) の経口投与を追加した。
主要評価項目	response rate toxicity
結果	全体のresponseは103例中4例にCR、9例にPRを認めた。A群においては評価可能であった50例中、2例にCR、1例にPRを認めresponse rateは6%であった。一方B群においては評価可能であった53例中、2例にCR、8例にPRを認めresponse rateは19%であった。安全性に関しては111例で評価を行い皮膚病、粘膜障害は有意にB群において高頻度に認められたが、その他の項目では有意差を認めなかった。もっとも高頻度に認められた有害事象は発熱、筋肉痛、傾眠傾向であった。
結論	今回のphase III studyで得られた結果はINFと13-cis retinoic acidの併用療法生存率に対する有用性を検討するphase II studyを施行することをサポートするものである。
作成者	大見千英高,内藤克輝
コメント	本研究はrandomized phase III studyで結果に対する信頼性は高いものと考えられる。今回の検討では転移の計測が可能という条件があり転移を有する患者が含まれておらず転移を含んだ場合の有効性は未知である。

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN02494

引用箇所: CQ17 抗癌剤との併用療法

ID KN02548

論文タイトル	Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma
PubMed ID	10944130
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	18
号	16
ページ	2972-80
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Multicenter Study; Randomized
原本言語	eng
発行年	2000
著者	Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, Loehrer P, Wilding G, Fairclough DL, Cella D, Mazumdar M
著者所属	Genitourinary Oncology Service, Division of Solid Tumor Oncology, and the Departments of Medical Imaging and Biostatistics and Epidemiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA.
目的	進行腎癌に対するインターフェロンα2a (IFNα2a) とレチノイン酸 (13-cis-retinoic acid:13-CRA) 併用療法がIFNα2a単独療法より優れているかどうかをrandomized phaseⅢトライアルとして検討した。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 1b
研究組織・施設	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center & Eastern Cooperative Oncology Group登録の施設。
研究期間	1994.4-1996.7
対象患者	病理学的に腎細胞癌と確認されていて評価可能病変を有し、Karnofsky performance statusが70%以上、推定余命が3ヶ月以上の患者。
介入	インターフェロンα2aは週1回皮下投与で3-million unit(MU)より開始。7日ごとに副作用の有無を確認しながら3MUごと)MUまで増量された。13-CRAは1日1mg/kgを2回に分けて連日内服する。
主要評価項目	治療効果、progression free survival、生存期間、副作用、QOL(Trial Outcome Index: TOI)
結果	患者背景：全登録者数は284例。IFNα2a単独投与群145例、IFNα2aと13-CRA併用群は139例。年齢中央値は60歳、61%の症例はKPS90%。178例は2か所以上の転移巣があり144例は腎摘除術を施行されていた。腎摘除術をうけ肺転移巣のみであった症例はIFNα2a単独投与群で29例、IFNα2aと13-CRA併用群は33例。 治療効果：284例中25例(9%)でCRまたはPRであった。IFNα2a単独投与群では6%、IFNα2aと13-CRA併用群は12%でCRまたはPRであった。IFNα2a単独投与群では1例であったCRはIFNα2aと13-CRA併用群で5例CRを認めた。治療効果継続期間はIFNα2a単独投与群では22ヶ月(5-38ヶ月)、IFNα2aと13-CRA併用群は33ヶ月(9-50ヶ月)であった(p=0.03)。 Progression free survival：IFNα2a単独投与群では16例、IFNα2aと13-CRA併用群は21例が中央値5ヶ月の期間、進行なしに経過観察可能であった(2群間に差はなし)。Progression free survival curveは1年後より差を認めIFNα2a単独投与群では10%、IFNα2aと13-CRA併用群は19%がProgression freeであった(p=0.05)。 生存期間：284例中56例が生存中で生存期間の中央値は15ヶ月(95%CI:12-17ヶ月)。生存者の観察期間中央値は38ヶ月(1-62ヶ月)であった。両群間の生存期間に差はなかった(p=0.26)。 副作用：両群間でグレード2, 3, 4の発生率に差はなかった。 QOL：213例で返答あり。TOIは8週目で2群間に差を認め併用群の方が有意に低かった(p=0.02)。その後も差は続き17週、34週でも有意差を認めた(p<0.001とp=0.01)。スコアは元の基準に戻ることはなかった。TOIスコアをリスクグループ別にみると、全リスクグループで2-8週にかけて低下するがpoor-risk群は17週目まで低下しそれが続くが、Low-riskとIntermediate-risk群は17週目に回復しその後軽度低下するという結果であった。Intermediate群とpoor-risk群との17週と34週におけるTOIスコアには有意差を認めた(p=0.01とp=0.03)。
結論	進行腎細胞癌患者に対する13-CRA併用のIFNα2a療法はCRまたはPR症例ではIFNα2a単独療法より奏功期間を延ばす。また2年目におけるProgression free survival rateが優れていた。IFNα2aに反応する少ない割合の症例においては13-CRA投与が奏功期間を延ばす可能性がある。しかし併用療法のQOLは下がる。
作成者	入江慎一郎
コメント	IFNα療法に反応を示す症例に限って言えば、レチノイン酸の併用は意味があるかもしれない。しかしともともと反応を示す症例が少ないため、投与前の判別が可能となれば併用の意味があるかもしれない。しかしQOLを明らかに下げるといふ事実は問題である。

論文タイトル	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)
PubMed ID	15961764
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	23
号	18
ページ	4172-8
文献タイプ	Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Journal Article;
原本言語	eng
発行年	2005
著者	Ass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, Fossa SD, de Prijck L, Sylvester RJ
著者所属	Department of Clinical Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, 0310 Oslo, Norway. ninaaass@radium.uio.no
目的	進行転移性腎癌に対するインターフェロンα-2a単独療法とインターフェロンα2aと13-cis-Retinoic acidの併用療法の比較検討。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 1b
研究組織・施設	EORTC GU Group
研究期間	1996年3月から2001年1月
対象患者	320例の根治的腎摘除術後の再発転移症例。
介入	
主要評価項目	1. Time to progression 2. Progression free survival 3. Overall survival
結果	1. Time to progression (中央値) IFN-alfa-2a単独 3.4ヶ月 13CRA併用 5.1ヶ月 (p=0.08で有意差あり) 2. Progression free survival (中央値) IFN-alfa-2a単独 3.2ヶ月 13CRA併用 5.1ヶ月 (p=0.07で有意差あり) 3. Overall survival (中央値) IFN-alfa-2a単独 13.2ヶ月 13CRA併用 17.3ヶ月 (p=0.48で有意差あり)
結論	転移性腎癌に対して、IFN-alfa-2a単独と13CRA併用での治療を比較検討した。明らかに併用療法の方が治療成績 (Progression free survival, Overall survival) がよかった。重篤な合併症はなかった。
作成者	富安 克郎
コメント	

引用箇所: CQ18 補助サイトカイン療法

ID KN02497

論文タイトル	Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study
PubMed ID	11208835
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	19
号	2
ページ	425-31
文献タイプ	Clinical Trial; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial
原本言語	eng
発行年	2001
著者	Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, Parmiani G, Marubini E
著者所属	Division of Urology, Department of Surgery, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy. pizzocaro@istitutotumori.mi.it
目的	腎癌Robson stageII, IIIの腎癌患者の腎摘後のアシュバント療法としてrIFN $\alpha$ 2b療法の効果を多施設RCTにて確認すること。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2b
研究組織・施設	Division of Urology, Department of Surgery, Division of Medical Statistics and Biometry, and Division of Human Tumors Immunotherapy, Department of Experimental Oncology, Institute of Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori; and Institute of Medical Statistics and Biometry, University of Milan, Milan, Italy
研究期間	1990年2月-1998年5月
対象患者	腎癌Robson stageII, IIIで腎摘出後の患者264名の内ランダム化して評価可能となった247例
介入	adjuvant群は術後1ヶ月以内にIFN600万単位を週3回隔往を開始。6ヶ月間隔行、WBC3,000, PLT<100,000, AST,ALTが正常より50%以上上昇した時、インフルエンザ様症状がひどい時は1ヶ月間50%減量し、改善したら元の量に戻した。減量後も症状の改善がない時は1ヶ月間休薬、症状の改善を見て再開。コントロール群は治療なしで半年おきに診察、胸部レントゲン、腹部エコーを5年間つづけた。再発が明らかになればIFN1,000万単位週3回あるいは可能な限りの治療を施行した。
主要評価項目	5yr overall and event free survival 治療と予後因子を組み合わせたCox multiple regression models
結果	adjuvant群123例の内88例が予定通り治療を完了した。68例(56.3%)に副作用が出現し、35例(28%)が減量あるいは一時中止された。 5yr overall survival, event free survivalはcontrol群でそれぞれ66.5%,67.1%でAdjuvant群ではそれぞれ66.0%,56.7%で、2群間には有意差はなかった。予後因子に関してはgrade, pT-stage, pN-stageが有意な因子であった。IFN治療に関してpTとpNを組み合わせると、97例のIFN治療を受けたpN0の患者には有害な効果が、13例のIFN治療を受けたpN2-3の患者には進展予防効果が有意差をもって現われた。
結論	腎癌患者において腎摘出後Adjuvant療法としてのrIFN $\alpha$ 2bは有効性はなかった。少数例であるがpN2/3症例について進展予防効果については更なる精査が必要である。
作成者	堀戸雅春
コメント	IFNの投与期間が6ヶ月と短く、また予定通り治療ができたのが約71%と少ないことが結果に影響を与えている可能性もある。 pN0の症例がIFN治療によって有意な効果があり、pN1には殆ど関係なくpN2/3には逆にIFNが進展予防効果があるとの結果にはまだ不明のところが、多施設での症例であり、リンパ節摘のやり方に違いがあった可能性もある。 更に手術自体もきちんと規定してRCTを行う必要がある。

引用箇所: CQ19 分子標的治療

ID KN02551

論文タイトル	Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib
PubMed ID	16204015
医中誌ID	
雑誌名	J Clin Oncol
巻	23
号	31
ページ	7889-96
文献タイプ	Clinical Trial, Phase II; Journal Article; Multicenter Study
原本言語	eng
発行年	2005
著者	Jhainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, Edwards DL, Baughman C, Greco A
著者所属	Sarah Cannon Research Institute, Nashville, TN 37203, USA. jhainsworth@tnonc.com
目的	転移性腎細胞癌に対する2種類の分子標的薬 (BevacizumabとErlotinib) の併用での安全性、有効性を評価すること。
研究デザイン	
エビデンスレベル	level 2c
研究組織・施設	Sarah Cannon Research Institute, Vanderbilt-Ingram Cancer center, Minnie Pearl Cancer Research Network sites Nashville, TN
研究期間	2003年1月-2004年1月 (患者登録期間)
対象患者	生検で確認された、転移性または、局所再発切除不能明細胞癌患者。腎摘出を施行例は、施行後30日以上経過していること。出血性疾患の、腎臓病、肺病、血圧異常の既往症が無いこと。最大1回までの前治療 (全身治療・免疫療法/化学療法) を転移治療として実施例。但し、EGFR阻害剤または血管新生阻害治療 (サリドマイド含む) は受けていない症例。ECOG PS: 1以下、評価可能病変あり、臓器機能が保たれている18歳以上の症例 年齢中央値は61歳 (42-79)
介入	Bevacizumab 10mg/kg i.v. day1 and day15, q2w Erlotinib 150mg qd
主要評価項目	奏効率 (RECIST: response evaluation criteria in solid tumors)
結果	有効性については63例が治療され、59例の患者で抗腫瘍効果が判定された。奏効率は25% (CR 1例、PR14例)。SDは61% (36例)。PDは14% (8例)。フォローアップ期間中央値15ヶ月時点における、無増悪生存期間中央値は11ヶ月。 安全性については治療を受けた63例のうち、1例にグレード4の消化管出血が認められた。35例 (56%) にグレード3の副作用が認められ、主なもの皮膚疹 (8例、13%)、下痢 (8例、13%)、悪心・嘔吐 (6例、10%)、高血圧 (6例、8%)であった。
結論	進行腎細胞癌患者において、bevacizumabとerlotinibの併用治療は有効性・忍容性共高い成績が得られた。本試験の結果から、複数の腫瘍の増殖、進展に必須のシグナル系の遮断する治療は、単剤の治療効果を上回る可能性があることが示された。
作成者	和田孝浩
コメント	腎細胞癌に対する既報の治療成績 (奏効率) は10%程度であり、bevacizumabとerlotinibの治療は、これらを上回る治療成績を示すことが期待される。今後は、本併用治療と既存の治療薬 (IL-2, インターフェロンを含む) との比較試験で本治療の有用性を検証する必要がある