

2 章

小児腎腫瘍

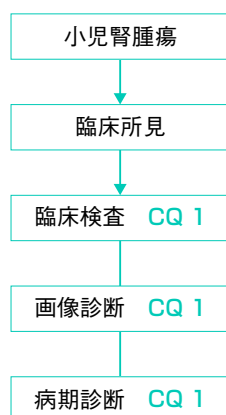
クリニカルクエスション一覧

- ▶ CQ1 小児腎腫瘍の治療方針の決定に必要な分類と検査は
- ▶ CQ2 標準的な外科療法は
- ▶ CQ3 両側性腎芽腫（stage V）に推奨されるマネジメント・外科療法は
- ▶ CQ4 Stage I の予後良好組織型の腎芽腫に推奨される化学療法は
- ▶ CQ5 Stage II の予後良好組織型の腎芽腫に推奨される化学療法は
- ▶ CQ6 Stage III, IV の予後良好組織型の腎芽腫に推奨される化学療法は
- ▶ CQ7 腎明細胞肉腫に推奨される化学療法は
- ▶ CQ8 腎ラプドイド腫瘍に推奨される化学療法は
- ▶ CQ9 腎芽腫症に対する治療方針は
- ▶ CQ10 安全性を考慮した基本的な化学療法の方針は
- ▶ CQ11 標準的放射線治療とは。その適応は
- ▶ CQ12 再発後の治療法は
- ▶ CQ13 晩期合併症にはどのようなものがあるか
- ▶ CQ14 再発に対する追跡はどのように行うか

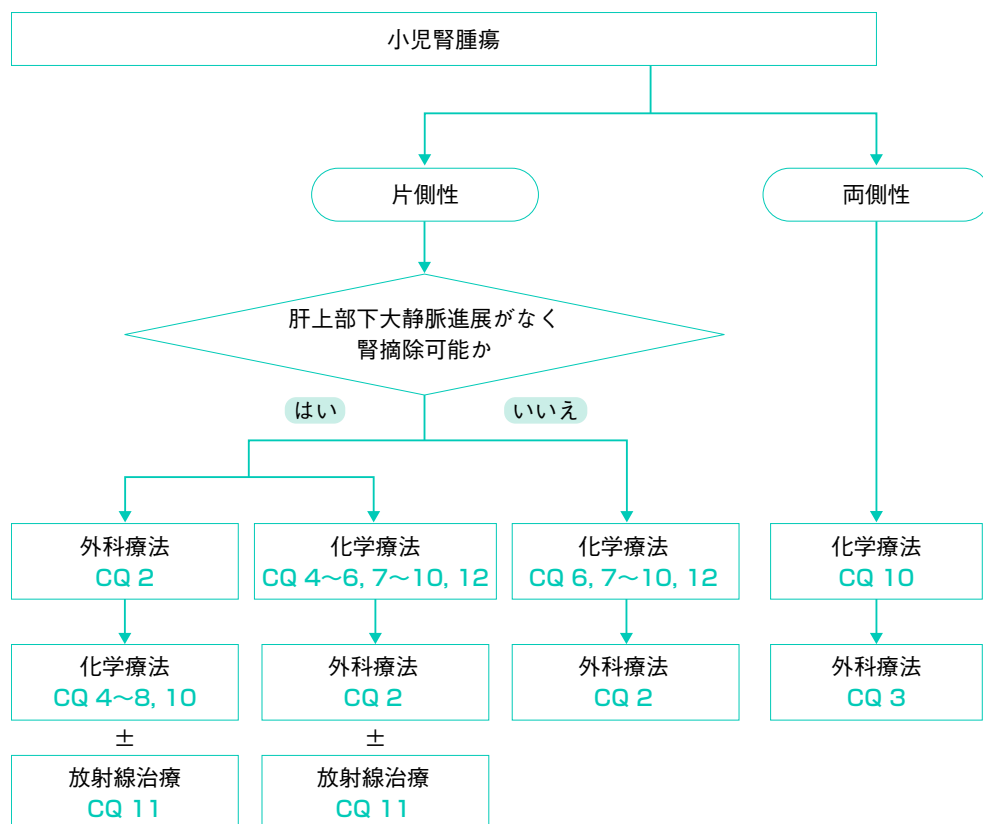
I アルゴリズム

小児腎腫瘍

1—診断



2—治療



CQ は対応するクリニカルクエスションの番号を示す。

II はじめに

小児腎腫瘍のうち、腎芽腫は最も頻度の高い腫瘍である。腎芽腫は米国において小児がんでは4番目に多く、年間に約500例が診断されている。わが国では年間40～60例しか登録例がなく、登録されていない例があるとしても、その発生数には日米で大きな差がある。

多施設共同研究は、米国ウィルムス腫瘍スタディ（NWTS）グループと欧州の国際小児がん学会（SIOP）が代表的である。わが国では、日本ウィルムス腫瘍スタディ（JWiTS）がNWTS治療レジメンをはじめ、わが国の実情にあった研究プロトコルを策定している。いずれのグループにおいても、アクチノマイシン（ACD）、ビンクリスチン（VCR）の2剤あるいはドキソルビシン（DXR）を追加した3剤併用化学療法に加え、病期によって放射線治療を追加するという標準治療を提唱している。

エビデンスを求めると、症例数の多い欧米からの報告が多く、わが国からの報告は少ない。本ガイドラインは、2011年の初版に続き、新たなエビデンスに基づき、小児がんを専ら扱う実地医家のために小児腎腫瘍のうち、腎芽腫、腎明細胞肉腫、腎ラブドイド腫瘍について解説した。

Ⅲ クリニカルクエスチョン

CQ1

小児腎腫瘍の治療方針の決定に必要な分類と検査は

背景

小児腎腫瘍の治療に必要な分類は，病理組織分類と病期分類である。検査法では，画像診断と臨床検査が用いられる。ここではこれらの要点を解説する。

推奨 1

病理組織分類では，米国ウィルムス腫瘍スタディ（NWTS）分類と欧州の国際小児がん学会（SIOP）分類が有用である。予後不良の組織型としてびまん性退形成腎芽腫（diffuse anaplasia in nephroblastoma），腎明細胞肉腫（clear cell sarcoma of the kidney：CCSK），腎ラブドイド腫瘍（rhabdoid tumor of the kidney：RTK）がある。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解説 1

病理組織分類には，米国の NWTS と欧州の SIOP 分類が使用されている。NWTS 分類（表 1）は，化学療法前の病理組織分類である。予後良好組織型と予後不良組織型に分類される。

一方，SIOP 分類（表 2）では術前治療群と術前非治療群に分け病理組織分類行っている¹⁾。SIOP では 3 つの予後グループに分類している。

わが国では，2008 年，日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が，SIOP 分類に準じた新しい分類（表 3）を発表した。それによると，従来の分類は RTK と CCSK は腎芽腫の不全型として分類されていたが，新分類では NWTS や SIOP 分類と同様に腎芽腫には含めないこととした²⁾。

予後良好組織型（favorable histology：FH）は，組織学的に正常の腎になっていく組織によく似た未分化小円形細胞（blastemal cell），間質細胞（stromal cell），上皮様細胞（epithelial cell）の 3 要素から成り，腎の発生の各段階に類似した組織像を呈す²⁾。

退形成（anaplasia）とは，異常な多極性核分裂像（multipolar polyploid mitotic

表 1 NWTS 分類

- | |
|---|
| I. 予後良好群（favorable histology） |
| II. 予後不良群（unfavorable histology） |
| びまん性退形成腎芽腫（diffuse anaplasia in nephroblastoma） |
| 腎明細胞肉腫（clear cell sarcoma of the kidney） |
| 腎ラブドイド腫瘍（rhabdoid tumor of the kidney） |

表2 SIOP 分類 (Revised SIOP Working Classification of Nephroblastoma)

A. For pretreated cases	B. For Primary nephrectomy cases
I. Low risk tumors	I. Low risk tumors
Cystic partially differentiated nephroblastoma	Cystic partially differentiated nephroblastoma
Completely necrotic nephroblastoma	
II. Intermediate risk tumors	II. Intermediate risk tumors
Nephroblastoma — epithelial type	Non-anaplastic nephroblastoma and its variants
Nephroblastoma — stromal type	Nephroblastoma — focal anaplasia
Nephroblastoma — mixed type	
Nephroblastoma — regressive type	III. High risk tumors
Nephroblastoma — focal anaplasia	Nephroblastoma — diffuse anaplasia
III. High risk tumors	
Nephroblastoma — blastemal type	
Nephroblastoma — diffuse anaplasia	

表3 小児腎腫瘍の組織学的分類（日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会）

I. 腎芽腫	II. 後腎由来腫瘍
A) 腎芽腫の組織型	1. 後腎腺腫
1. 混合型	2. 後腎間質腫瘍
2. 上皮型	III. 先天性間葉芽腎腫
3. 間葉型	1. 古典型
4. 後腎芽細胞優位型	2. 富細胞型
B) 腎芽腫特殊型および腎芽腫関連病変	3. 混合型
1. 退形成を伴う腎芽腫	IV. 腎明細胞肉腫
a. 限局型退形成	V. 腎ラプドイド腫瘍
b. びまん型退形成	VI. 腎細胞癌
2. 造腎組織遺残と腎芽腫症	1. 淡明細胞腎細胞癌
a. 辺葉造腎組織遺残	2. 乳頭状腎細胞癌
b. 葉内造腎組織遺残	3. Xp11.2 転座/ <i>TEF3</i> 遺伝子融合に関連した腎細胞癌
3. 嚢胞性部分的分化型腎芽腫および嚢胞性腎腫	4. その他の腎細胞癌
4. 両側性腎芽腫	VII. その他
5. 腎外腎芽腫	1. 血管平滑筋脂肪腫
C) 腎芽腫の病期と予後	2. 滑膜肉腫
D) 形成異常または染色体異常を伴う腎芽腫	3. 乳幼児骨化性腎腫瘍
1. 11p13 領域の異常を伴うもの - <i>WT1</i> 遺伝子を含めて	4. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍
2. 11p15 領域の異常を伴うもの	5. 奇形種
3. 家族性腎芽腫	6. 悪性リンパ腫
	7. その他

figures) を認め、核の最大径が周囲の細胞の3倍以上になる場合をいい、限局型とびまん型に分けられる^{2, 3)}。退形成成分を認める腎芽腫は、後述のCCSKやRTKとともに予後不良組織型 (unfavorable histology: UH) に分類される。

CCSKは、核小体の不明瞭な円形～卵円形の核を有する細胞質の少ない腫瘍細胞で、繊細だがはっきりとした樹枝状に広がる毛細血管の網目による隔壁で腫瘍細胞が無数の

小島に区切られる組織像を呈することが特徴である^{2,4)}。

RTK は、ふくろうの眼 (owl-eye) と形容される巨大な単一の核小体を有する卵円形の核と球状の好酸性細胞質封入体が存在する大型の細胞が特徴的である²⁾。22 番染色体の欠失が高頻度に認められ、22q11.2 に存在する *SMARCB1* (*hSNF5/INI1*) 遺伝子に変異あるいは欠失がみられる。*SMARCB1* 遺伝子の免疫染色 (*INI1/BAF47/SNF5*) が RTK の診断に有用である²⁾。

先天性間葉芽腎腫 (congenital mesoblastic nephroma: CMN) は紡錘形腫瘍細胞が腎実質内に浸潤性に増殖し、糸球体、尿細管などを破壊することなく流線型に存在する classic type, 楕円形核で分裂細胞に富む腫瘍細胞が流線配列を示さずびまん性に存在する cellular type, 両者が不規則に混在する mixed type に分類される。Cellular type の CMN では infantile fibrosarcoma と同様に染色体転座 t(12;15)(p13;q25) により *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が形成される²⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド: PubMed

検索期間: 1975 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 1 日

また, Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]), UpToDate[®] を参考にした。

推奨 2

病期分類は腫瘍の解剖学的進展度を表しており、手術所見と手術術式（腫瘍完全切除か否か）を分類の条件としている 2 つの分類が最も多く使用されている。化学療法前には NWTs 病期分類, 化学療法後には SIOP 病期分類が使用されている。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 1B

解説 2

病期分類は腫瘍の解剖学的進展度に基づいており、遺伝性、病理組織、腫瘍マーカーなどは考慮されていない⁵⁾。病期が上がれば腫瘍はより進展しておりその予後もより不良となる。現在、日本で使用されている分類は、NWTs 病期分類, SIOP 病期分類である。いずれの病期分類も予後と相関しており、適切な治療選択には欠かせないものとなっている⁵⁾。

NWTs 病期分類 (表 4) の特徴は、化学療法前の手術時の肉眼所見および摘出標本の組織学的腫瘍進展度をもとに分類されることである⁶⁾。NWTs を引き継いでいる米国小児がんグループ (COG) では、従来の病期分類を一部改訂している⁵⁾。主な改訂点は、腫瘍の漏れ (spillage) と生検の取り扱いに統一性を持たせたことである。すなわち、NWTs-5 では spillage を側腹部に限局するものであれば、stage II としていたが、spillage はすべて stage III とした。また生検も従来局所的な漏れ (local spillage) であれば stage II としていたが、これも stage III に統一した。

表 4 NWTs 病期分類

stage I	腫瘍は腎に局限しており、完全摘除されている。腎被膜は完全に保たれ、術前もしくは術中の腫瘍破裂はない。腎洞の血管浸潤を認めない。切除断端を越えた残存腫瘍はみられない。
stage II	腫瘍は腎被膜を越えて進展しているが、完全に摘除されている。切除断端を越えた残存腫瘍はみられない。以下のいずれかの場合があてはまる。 1. 腫瘍の局所進展、すなわち腎被膜の最外側表面から腎周囲組織へ進展しているか、明らかな腎洞への腫瘍浸潤がある。 2. 腫瘍が含まれている腎洞の血管または腎外の血管に腫瘍浸潤または腫瘍塞栓がある（腎洞の血管浸潤は、NWTs-4 までは stage I となっていたが、NWTs-5 から stage II に分類されている）。
stage III	腫瘍が腹部の範囲で遺残している。以下の項目が一つ以上あてはまる。 1. 腎門部のリンパ節、大動脈周囲リンパ節またはそれより遠隔のリンパ節に腫瘍がみられる。胸部ならびに腹部外のリンパ節転移が認められる場合には stage IV と分類する。 2. 術前または術中に腫瘍の漏れ（spillage）がある場合や、腫瘍が被膜を破って進展している場合などで、腹腔内に腫瘍汚染が認められる。 3. 腹膜播種がある。 4. 肉眼的あるいは組織学的に腫瘍が切除断端を越えて進展している。 5. 周囲重要臓器への浸潤があり、腫瘍全摘ができない。 6. 腫瘍全切除（腎摘）前に腫瘍生検（針生検、吸引生検も含む）を行った場合。 7. 腫瘍を一塊に切除しなかった（例えば腫瘍とは別に切除した副腎内に腫瘍が発見された場合、下大静脈内腫瘍血栓を腎とは別に摘出した場合など）。 8. 腫瘍が連続性に胸部下大静脈または心腔に進展している場合には、腹部外であるが stage III に分類する。
stage IV	stage III の領域を越えて、肺、肝、骨、脳などへの血行転移を認める。または腹部・骨盤外のリンパ節転移が存在する（副腎内に腫瘍が存在する場合はこれを転移として扱わず、それ以外の因子で病期分類する）。
stage V	初診時に両側腎に腫瘍を認める。 左右それぞれの腫瘍について、上記判定基準に基づいて病期を決定する。

一方、SIOP 分類（表 5）は化学療法後の病期分類であることが、NWTs 分類との基本的な相違である。化学療法後に手術を施行するが、摘出検体の腎洞・腎門部に腫瘍壊死組織や化学療法により変化した脂肪組織がみられても、予後不良因子とはならない、という立場をとっている^{1, 7)}。しかし、切除断端やリンパ節に同様の変化がみられた場合には、腫瘍残存の可能性ありとして、病期を上げること（アップステージ）としている。化学療法により壊死に陥ったリンパ節がみられる場合は、そうでない場合より予後不良の可能性が高いと判断している¹⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 1 日

検索式：

"Wilms tumor" AND "staging system" 50 件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]) を参考にした。

表 5 SIOP 病期分類

stage I	(a) 腫瘍は腎内に限局しているか、腎外の場合でも正常な腎形状を保ち腫瘍周囲は線維性偽被膜に被われている。腎被膜または偽被膜は腫瘍浸潤があっても被膜外には進展しない。手術では腎臓に限局され完全に切除されている。切除断端は腫瘍陰性である。 (b) 腫瘍は腎盤に突出（膨隆 bulging）して、尿管に落ち込む dipping ことがある（しかし壁浸潤はない）。 (c) 腎洞の血管は巻き込まれていない。 (d) 腎内の血管は巻き込まれていることがある。 細径針吸引生検または経皮的針生検（Tru-Cut）による生検をしてもアップステージしない。壊死に陥った腫瘍組織や化学療法による組織変化を腎洞・腎門脂肪組織（または腎周囲組織）に認めてもそれをアップステージの根拠とはしない。
stage II	(a) 腫瘍が腎外に進展しているか、腎被膜（時に線維性偽被膜も）から腎周囲脂肪組織に浸潤している。しかし腫瘍は完全に切除されている。切除断端は腫瘍陰性である。 (b) 腫瘍は腎洞に浸潤しているか、腎実質外の血管、リンパ管に進展がある。しかし腫瘍は完全に切除されている。 (c) 腫瘍は周囲臓器に浸潤しているか、下大静脈に進展している。しかし腫瘍は完全に切除されている。
stage III	(a) 腫瘍が腎外に進展しており完全に切除されていない。肉眼的または顕微鏡的に切除断端腫瘍陽性である。 (b) 腹部のいずれかのリンパ節に転移がある。 (c) 術前または術中に腫瘍破裂を来した。 (d) 腫瘍は腹膜に浸潤している。 (e) 腫瘍の腹膜播種がある。 (f) 腫瘍血栓が、血管や尿管切除断端や組織横断面にみられる。または腫瘍血栓を段階的に摘除した場合。 (g) 術前化学療法前または手術前に腫瘍生検（手術にて楔状生検）をした場合。 壊死に陥った腫瘍組織や化学療法による組織変化をリンパ節または切除断端に認めた場合は stage III とする。
stage IV	肺、肝、骨、脳などに血行性転移がある場合や腹部・骨盤以外にリンパ節転移が認められる場合。
stage V	初診時両側腎腫瘍が認められるもの。左右それぞれの腫瘍について、上記判定基準に基づいて病期を決定する。

推奨 3

画像診断は、外科療法のアプローチや術前化学療法の必要性などの、病理組織診断確定までの診療方針の決定に利用されている。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

推奨 4

一般臨床検査では、特異的な腫瘍マーカーはない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1D

解説 3, 4

2

小児腎腫瘍

小児腎腫瘍では、その他の腹部腫瘍との鑑別には画像検査は有用である。画像診断の第一の目的は腎原発の腫瘍の診断を確定することである。画像診断は、病理組織診断確定までの、外科療法のアプローチや術前化学療法の必要性などの診療方針の決定に利用されている。反対側腎の腫瘍や血管内腫瘍進展、肺転移の有無などの重要な情報が得られる。初診時にはまず腹部超音波検査を施行する。水腎、多発性嚢胞腎などの非腫瘍性腫瘍を除外しておくことも重要であるが、ドプラ超音波検査で腎血管、下大静脈への腫瘍進展の有無を確認することが重要である。腹部造影CTでは、超音波検査で同定できなかった造腎組織遺残 (nephrogenic rests) などの検出に有用とされる。肺転移では転移巣の同定に有用である^{8,9)}。

胸部X線撮影では認められない肺転移巣がCTで認められる場合の全肺照射の役割については明確ではない。しかし、肺転移がみられる腎芽腫では肺転移巣に対する初期化学療法の反応性が予後に影響を与える¹⁰⁾。

一般臨床検査では、特異的な腫瘍マーカーはない。Denys-Drash 症候群では蛋白尿に注意が必要である。RTK または先天性間葉芽腎腫では血清カルシウム高値がみられることがある¹¹⁾。後天的 von Willebrand 病が8%にみられるため、凝固系検査も注意が必要である¹²⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 1 日

検索式：

“Wilms tumor” AND “diagnosis” AND “test” 220 件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]), UpToDate[®] を参考にした。

文献

- 1) Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002 ; 38 : 79-82.
- 2) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編：小児腫瘍組織アトラス第4巻 小児腎腫瘍。金原出版, 2008.
- 3) Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW. Anaplasia in unilateral Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1988 ; 19 : 1199-209.
- 4) Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, et al. Clear cell sarcoma of the kidney : a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 4-18.
- 5) Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005 ; 10 : 815-26.
- 6) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989 ; 64 : 349-60.
- 7) Tournade MF, Com-Nougé C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months : results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 488-500.
- 8) Wilimas JA, Douglass EC, Magill HL, et al. Significance of pulmonary computed tomography at diagnosis in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1144-6.
- 9) Green DM, Fernbach DJ, Norkool P, et al. The treatment of Wilms' tumor patients with pulmonary metastases detected only with computed tomography : a report from the National Wilms'

- Tumor Study. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 1776-81.
- 10) Warmann SW, Furtwängler R, Blumenstock G, et al. Tumor biology influences the prognosis of nephroblastoma patients with primary pulmonary metastases : results from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH. Ann Surg 2011 ; 254 : 155-62.
 - 11) Jayabose S, Iqbal K, Newman L, et al. Hypercalcemia in childhood renal tumors. Cancer 1988 ; 61 : 788-91.
 - 12) Coppes MJ, Zandvoort SW, Sparling CR, et al. Acquired von Willebrand disease in Wilms' tumor patients. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 422-7.

CQ2

標準的な外科療法は

2

背景

外科療法において各々の手術の質的エビデンスを求めることは難しい。しかし小児腫瘍治療専門施設では、外科療法においても最低限の質的保証が求められている。ここでは、小児腎腫瘍の標準的な外科療法について解説する。

推奨

腫瘍を破裂させずに完全に摘出することと、腫瘍の進展度を評価することである。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解説

米国ウィルムス腫瘍スタディ（NWTS）が提唱する要点は以下のとおりである。

1. 対側腎を検索する

術前に両側性病変が示唆される場合には、患側の腎摘を行う前に視診と触診で対側腎を検索する。局所の病期は外科医が手術所見から決定する。腸骨動脈周囲、大動脈周囲、腹腔動脈周囲のリンパ節はルーチンにサンプリングするが、系統的なリンパ節郭清は推奨しない。術中操作に伴う血行性転移を最小限に留めるため、できるだけ原発巣を授動する前に腎動静脈を剥離、結紮するよう努める。

2. 腎静脈・下大静脈腫瘍への腫瘍進展の有無を確認する

術前に超音波検査で腫瘍の血管内進展の有無を確認しておく。腎静脈や下大静脈内に腫瘍を触知した場合、可能であれば静脈を切開して腫瘍を血管内壁から剥離し、腎と一塊にして摘出してから腎静脈を結紮、切離することが望ましい。腫瘍血栓が肝静脈より頭側にまで進展している場合、化学療法を先行させる。

3. 腎芽腫に腎部分切除術をしない

腫瘍に接していない副腎は残して良いが、腎上極から発生した腫瘍の場合には副腎を合併切除する。原則として、腎芽腫に腎部分切除術をしない。

腎部分切除術が例外的に適応となるのは、片腎患者、同時性または異時性両側例、Beckwith-Wiedemann 症候群のように腫瘍が多発する場合である。

4. 生検が行われた場合、腫瘍汚染されたことになる

経皮針生検や開放生検（open biopsy）は推奨されない。術前の経皮針生検や開放生検は、局所 spillage（腫瘍の漏れ）ありと考える。術中、腎摘前に生検を行った場合、

局所 spillage ありと考える。生検が行われた場合、腫瘍が漏れた場合、あるいは腫瘍が破裂した場合、腹膜は腫瘍汚染されたものとする。腹膜の腫瘍細胞による汚染の程度を正しく評価することは正確な病期分類に重要である。“spillage”とは、偶発的か不可避か意図的かを問わず、術中に腫瘍被膜が破れ、腫瘍細胞が被膜外に漏れ出した状況をさす。術中に腹腔内が腫瘍細胞で汚染されたか否か、汚染範囲は局所か広汎かを外科医は記録する。腫瘍が周囲臓器に癒着している場合でも、腫瘍と周囲組織が en bloc に摘出されたなら腫瘍は「漏れた」ことにならない。しかし、別々の検体として摘出した場合や、腫瘍組織に切り込んだ場合には、腫瘍 spillage があったと考える。開腹の際、血性腹水を認める場合、腹水中の腫瘍細胞の有無にかかわらず、広汎な汚染があったものとする。

時に腫瘍後面が破裂することがあるが、出血や血腫形成を認めない場合、穿孔は後腹膜腔に局限されるので、局所汚染と考える。血腫ができると、腫瘍細胞は血液とともに播種されるので、顕微鏡的残存腫瘍ありと見え、stage III と判定する。血腫の上縁、下縁、内側縁、外側縁をクリップでマーキングし、それに基づいて放射線治療の照射範囲を決定する。腫瘍が腎被膜と腹膜を穿破して腹腔に露出している場合、広汎汚染ありと考える。原発巣から離れた部位の腹膜や漿膜表面に腫瘍結節を認める場合、広汎汚染ありと考える。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 1 日

検索式：

“renal tumor” AND “child” AND “surgery” 2,454 件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ®) を参考にした。

文献

- 1) Ehrlich PF, Ritchey ML, Hamilton TE, et al. Quality assessment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study-5. J Pediatr Surg 2005 ; 40 : 208-12.
- 2) Kieran K, Anderson JR, Dome JS, et al. Lymph node involvement in Wilms tumor : results from National Wilms Tumor Studies 4 and 5. J Pediatr Surg 2012 ; 47 : 700-6.
- 3) Gow KW, Barnhart DC, Hamilton TE, et al. Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill : report from the Children's Oncology Group (COG) renal tumors committee. J Pediatr Surg 2013 ; 48 : 34-8.
- 4) McNeil DE, Langer JC, Choyke P, et al. Feasibility of partial nephrectomy for Wilms' tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome who have been screened with abdominal ultrasonography. J Pediatr Surg 2002 ; 37 : 57-60.
- 5) Auber F, Jeanpierre C, Denamur E, et al. Management of Wilms tumors in Drash and Frasier syndromes. Pediatr Blood Cancer 2009 ; 52 : 55-9.
- 6) Zhuge Y, Cheung MC, Yang R, et al. Improved survival with lymph node sampling in Wilms tumor. J Surg Res 2011 ; 167 : e199-203.
- 7) Ritchey ML. Primary nephrectomy for Wilms' tumor : approach of the National Wilms' Tumor Study Group. Urology 1996 ; 47 : 787-91.
- 8) Ritchey ML, Kelalis PP, Breslow N, et al. Surgical complications after nephrectomy for Wilms' tumor. Surg Gynecol Obstet 1992 ; 175 : 507-14.
- 9) Lall A, Pritchard-Jones K, Walker J, et al. Wilms' tumor with intracaval thrombus in the UK Children's Cancer Study Group UKW3 trial. J Pediatr Surg 2006 ; 41 : 382-7.
- 10) Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, et al. Intravascular extension of Wilms tumor. Ann of

Surg 2001 ; 234 : 116-21.

- 11) Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. Ann Surg 1999 ; 229 : 292-7.
- 12) Ora I, van Tinteren H, Bergeron C, et al. Progression of localised Wilms' tumour during preoperative chemotherapy is an independent prognostic factor : a report from the SIOP 93-01 nephroblastoma trial and study. Eur J Cancer 2007 ; 43 : 131-6.

CQ3

両側性腎芽腫（stage V）に推奨されるマネージメント・外科療法は

背景

腎芽腫の約5%は診断時に両側性に病変が認められる stage Vである。米国ウィルムス腫瘍スタディ〔NWTS；現、米國小児がんグループ（COG）〕と国際小児がん学会（SIOP）とでは治療方針が異なるが、集学的治療の導入により、生存率は向上した。しかし、腎温存の観点からはまだ満足ゆく結果は得られておらず、長期的合併症として腎障害の発生が懸念されており、腎実質腎温存を主眼においた手術の実施が必要である。ここでは、両側性腎芽腫の治療及び手術の方針について、文献をもとに検討する。

推奨 1

両側腎芽腫のうち、局所病期がより進行している側に適合した化学療法を施行する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

推奨 2

まず化学療法を施行して腫瘍の縮小を図った後に、腎温存手術（nephron sparing surgery：NSS）（腎部分切除術，楔状切除術など）にてできるだけ正常腎を残して腫瘍を摘出する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

推奨 3

治療開始前に病理組織診断のための両側腫瘍生検を行う十分な根拠がない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

解説

従来 NWTS では、両側腎芽腫の外科療法は腫瘍の大きい方の腎摘出術をまず行っていたが、両側に病変のある患者に腎摘出を行うと後発性の腎不全を併発しやすいことが明らかになっている¹⁾。そこで、両側性腎芽腫例では、腫瘍の根治とともに、可能な限り多くの正常腎組織を温存し、慢性腎不全のリスクを減少する必要がある²⁻⁴⁾。したがって NWTS では後発性の腎不全のリスクをできるだけ小さく抑えるために手術前に化学療法を施行して腫瘍の縮小を図り、可及的に腎容量の温存を図り手術する NSS を施行する治療戦略が推奨された。ヨーロッパを中心とした SIOP でも術前化学療法を施

行し腫瘍の縮小を得てから腫瘍切除を実施するという方針で、できるだけ腎温存に努めるといふ基本方針は同じである。術後化学療法は両側腎腫瘍のより進行した側の局所病期と摘出腫瘍の病理所見により決定される⁵⁾。両側性腎芽腫治療成功の鍵は、手術前にどれだけ有効な化学療法を施行できたかということと、手術で正常腎組織をどれだけ温存できるかにかかっているといってもよい。

現在の米国国立癌研究所 - 公開データベース (NCI PDQ[®]) では NWTS の治療方針に従い治療ガイドラインが作成されている。すなわち最初に両側腫瘍生検とリンパ節サンプリングを実施し、左右の腎芽腫の病期 (局所病期) の決定を行う。その後より進行している側の局所病期に応じた化学療法を 6 週間実施後、画像評価を行い、腫瘍の縮小は認められないが手術により治療切除可能と判断されれば、NSS を施行する。逆に腫瘍がさらに増大している場合は、治療抵抗性の原因を検索するために再度生検を実施し、病理組織診断を確認する^{6,7)}。

しかし、最近の COG 両側性腎芽腫の治療法では、腫瘍生検の必要性に関して変更が試みられている。造腎組織遺残 (nephrogenic rest) と腎芽腫との鑑別では、開腹生検であっても、直径 2 cm 未満の切除組織や針生検の検体では必ずしも診断が確定しない⁸⁾。また退形成型 (anaplasia) では、病変分布が均一ではないため、退形成の病変部をうまく採取できていない可能性があり、したがってこれも確定診断困難ということになる。実際、腎部分切除術後の局所再発では、退形成型組織遺残と考えられる症例もあると報告されている。結局、両側の腫瘍摘出をせずに生検だけで病変を確実に診断できないと結論づけられる。一方、開腹生検にしても針生検にしても、腹部の腫瘍の漏れ (spillage) が生じるという観点からいうと、開腹手術で腫瘍破裂をきたした場合と同等と考えられる。手術時に腫瘍破裂がおこれば stage III として治療されるのに対し、生検の場合には従来 stage II と診断されていたが、両側性腎腫瘍の予後が不良であったのは、生検により病期がアップステージしたのに、病期に対して不十分な治療を施行していたことが一因であると考えられた⁸⁾。以上から、COG では治療前の両側腎腫瘍生検は不要であること、また化学療法の強化が必要であると結論し、両側腎芽腫に対して生検せずにまず 3 剤による化学療法を行い、腫瘍の縮小を図ってからできるだけ腎を温存して腫瘍を摘出するという基本方針で、新しい臨床試験を開始する予定である。

わが国においても、日本ウィルムス腫瘍スタディ (JWiTS) の両側性腎芽腫の予後に関する検討で、10 年以上を経て腎障害が進行する症例があり、残存腎が少ないほど腎障害が起こる可能性が高くなることが判明している⁴⁾。この結果から、わが国でも両側性腎芽腫に対しては、後発性の腎不全のリスクをできるだけ小さく抑えるために可及的に腎容量の温存を図る外科的戦略がとられるべきであるという結論に達し、次期プロトコルでは欧米と同様に、腎機能の温存を主眼に置いた治療が計画されて、新たな臨床試験を開始する予定である。JWiTS の新しいプロトコルでは生検なしでまず 3 剤による化学療法を 6 週間実施することになっている。そこで腫瘍の縮小が得られればさらに 12 週まで化学療法を追加した後に、できるだけ腎実質を温存して NSS を実施し、もし 6 週目に腫瘍の縮小が得られなければ、その時点で腫瘍生検を実施し、病理組織所見

と局所病期に従って化学療法を続行するか、手術を行うかを決定する。さらに術後は、化学療法後の病理組織診断⁹⁾と局所病期に従って、化学療法と必要に応じて放射線治療を追加することを検討している。

化学療法後の腎摘出に関しては、両側の腫瘍を同時に摘出するのか、別々に摘出するのか、また別々に摘出する場合には大きい方と小さい方のどちらから先に摘出するのかが問題となる。小さな腫瘍を核出する場合など、侵襲の少ない場合には同時手術で問題はないと思われるが、腫瘍がある程度大きくて術中腎動静脈の阻血の可能性がある場合、術後に一時的な腎血流の低下により急性の腎障害が発症する可能性がある。もし両側同時に手術し、両側の腎障害をきたすと術後急性腎不全になる危険性があるため、左右別々に手術したほうが安全である。その場合はまず小さい方の腫瘍に対して手術を行い、十分な腎機能を確認した後に大きい方の腫瘍の切除を行うと、より安全に手術が可能と考えられる。

両側腎芽腫に対する腎移植は通常、治療終了後少なくとも1年から2年再発がないことを確信してから施行することが望ましいとされている¹⁰⁾。また、両側腫瘍の約10%を占める退形成型では、さらに積極的な化学療法および放射線治療、セカンドルック手術における積極的外科的アプローチが有用といわれている¹¹⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

“Wilms tumor” AND “chemotherapy, bilateral Wilms tumor”

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®])を参考にした。

文献

- 1) Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, et al. Renal failure in Wilms' tumor patients : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1996 ; 26 : 75-80.
- 2) Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, et al. Extended followup of bilateral Wilms tumor : results of the National Wilms Tumor Study. *J Urol* 1991 ; 146 : 514-8.
- 3) Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, et al. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 4030-2.
- 4) Oue T, Koshinaga T, Okita H, et al. Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 1184-9.
- 5) Ritchey ML, Coopes MJ, Moksness J, et al. The management of synchronous bilateral Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 ; 9 : 1303-15.
- 6) Horwitz JR, Ritchey ML, Moksness J, et al. Renal salvage procedure in patients with synchronous bilateral Wilms' tumors : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 : 1020-5.
- 7) Shamberger RC, Haase GM, Argani P, et al. Bilateral Wilms' tumors with progressive or nonresponsive disease. *J Pediatr Surg* 2006 ; 41 : 652-7.
- 8) Grundy P, Perlman E, Rosen NS, et al. Current issues in Wilms tumor management. *Curr Probl cancer* 2005 ; 29 : 221-60.
- 9) Perlman EJ. Pediatric renal tumors : practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol* 2005 ; 8 : 320-38.
- 10) Kist-van Holthe JE, Ho PL, Stablein D, et al. Outcome of renal transplantation for Wilms' tumor and Denys-Erash syndrome : a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2005 ; 9 : 305-10.

- 11) Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor : results from the fifth National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2354-8.

CQ4

Stage I の予後良好組織型の腎芽腫に推奨される化学療法は

背景

Stage I の予後良好組織型（favorable histology：FH）の腎芽腫では，無再発生存率（RFS）はおおよそ 90% 以上である。外科療法の介入時期の違いにより，化学療法には，術後化学療法と術前化学療法の 2 種類がある。ここでは，推奨すべき化学療法について解説する。

推奨 1

腎摘出術後化学療法レジメンとして，ビンクリスチン（VCR）とアクチノマイシン（ACD）併用による化学療法が有効である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

推奨 2

腎摘出術前化学療法レジメンとしての VCR と ACD 併用による化学療法と，腎摘出術後の化学療法レジメンとしての VCR と ACD の併用による化学療法が有効である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解説

米国ウィルムス腫瘍スタディ（NWTS）では患側腎の全摘出を化学療法に先立つ第一の治療として選択している。NWTS は全てこの原則に従い，患側腎の全摘出後の化学療法について報告している。

NWTS-2¹⁾では，VCR および ACD による併用化学療法を 6 カ月間行う群と 15 カ月間行う群の 2 群に分けてランダム化比較試験を行い，16 年 RFS を 6 カ月間治療群で 98.9%，15 カ月間治療群では 90.5%（ $P=0.02$ ）と報告している²⁾。NWTS-3¹⁾では，VCR と ACD による併用化学療法を 10 週間行う群と 6 カ月間行う群に分けてランダム化比較試験を行い，16 年 RFS は 10 週間群で 88.9%，6 カ月間群で 92.5%（ $P=0.08$ ）と有意差なしと報告している。NWTS-4³⁾では stage I/FH または stage II/FH または stage I で退形成型の群を低リスクグループとし，この群に対し，VCR と ACD の併用による化学療法を 2 群に分けてランダム化比較試験を行った。すなわち，ACD を 5 日間の分割投与群と 1 回で投与する群（パルス群）に分けた。その結果，2 年 RFS は分割投与群で 92.5%，パルス群で 94.9%と報告している。

ところで，NWTS-5 では，生後 24 カ月未満で腫瘍の重量が 550 g 未満であった

stage I/FH の腎芽腫に対し、腎全摘出術のみで化学療法を行わないというパイロット研究を行った。その結果、2年無病生存率（DFS）が86.5%となり、研究中止基準として事前に定めた90%を下回ったため、中間解析の時点でこの研究は中止となった⁴⁾。しかし、5年推定生存率は98%（化学療法 EE4A 99%）で、ほとんどの患者は化学療法で救済できたという⁵⁾。しかし、手術治療のみで化学療法を行わなかった2歳未満で腫瘍重量が550 g 未満の stage I の腎芽腫での再発症例は、分子生物学的検討から *WT1* 変異と 11p15 におけるヘテロ接合性の消失（loss of heterozygosity : LOH）が認められた⁶⁾。2歳未満で550 g 未満の stage I の腎芽腫症例に化学療法を行わなくてもよいかどうかについての結論が出ていない。現在 COG では、stage I/FH を中央病理診断と分子解析（染色体 1p および 16q における LOH）に基づいて層別化し、2歳以上または腫瘍重量 550g 以上の腎芽腫では、VCR と ACD に、アドリマイシン（ADM）を追加した化学療法を検討している。

英国小児がん研究グループ（UKCCSG）の UKW-1⁷⁾ では、stage I/FH の腎芽腫には腎摘出術後に放射線治療は行わず、VCR 単独の化学療法を6カ月間行うという非ランダム化試験を行い、6年生存率を96%と報告し、この群には ACD は不要で VCR 単独で治療可能と結論している。その後 UKW-2 と UKW-3 でも同様に、腎摘出術後に放射線治療を行わず VCR 単独の化学療法を10週間行うという非ランダム化試験を行った。その結果、2歳未満の stage I/FH の腎芽腫では4年無イベント生存率（EFS）は93.2%、2歳以上4歳未満では87.2%であったが、4歳以上では71.3%という有意に低い成績であり、この VCR 単独療法は4歳未満の低年齢患者に限る方がよいと結論している⁸⁾。また、文献報告例を基に状態遷移マルコフモデルを用いた検討においても stage I 腎芽腫の VCR 単独化学療法では生存率98.6%（EE4A では生存率98.8%）と2剤併用化学療法と有意差なしと報告されている⁹⁾。

以上の研究結果より、stage I/FH の腎芽腫に対する患側腎全摘出術後に放射線治療を行わず VCR と ACD 併用による化学療法を行うことが推奨される。

現在、米国国立癌研究所-公開データベース（NCI PDQ[®]）上では、stage I/FH の腎芽腫に対しては、腫瘍摘出術とリンパ節サンプリングを行った後に、放射線治療は行わず、VCR およびパルス ACD による化学療法を18週間行う治療を推奨している。

一方、SIOP では術前化学療法後の SIOP 病期分類を用いて術後化学療法の方針を決めている。SIOP-9 では、術前に4または8週間の ACD+VCR が投与されランダム化比較試験が行われた¹⁰⁾。その結果、4週間と8週間の術前化学療法では、2年 EFS は各々84%、83%、5年 OS は各々92%、87%で、有意差はなかった。

SIOP では、外科療法における腫瘍破綻を回避し、腫瘍容量の減少を図り、ダウンステージへの誘導を目的に、術前化学療法の有用性を検討してきた。その結果、術前化学療法は有用と結論している¹⁰⁾。術前化学療法の期間については SIOP-9 で4週間施行群と8週間施行群とほぼ同等の効果が得られている。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PebMed

検索期間：1975年1月1日～2014年7月31日

検索式：

“Wilms tumor” AND “chemotherapy” 2,631件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]) を参考にした。

文献

- 1) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. Cancer 1989 ; 64 : 349-60.
- 2) Green DM. The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1366-72.
- 3) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 237-45.
- 4) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Treatment with nephrectomy only for small, stage I/ favorable histology Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 3719-24.
- 5) Shamberger RC, Anderson JR, Breslow NE, et al. Long-term outcomes for infants with very low risk Wilms tumor treated with surgery alone in National Wilms Tumor Study-5. Ann of Surg 2010 ; 251 : 555-8.
- 6) Perlman EJ, Grundy PE, Anderson JR, et al. WT1 mutation and 11P15 loss of heterozygosity predict relapse in very low-risk wilms tumors treated with surgery alone : a children's oncology group study. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 698-703.
- 7) Pritchard J, Imeson J, Barnes J, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group first Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 124-33.
- 8) Pritchard-Jones K, Kelsey A, Vujanic G, et al. Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monochemotherapy : a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilm's Tumor Working Group. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3269-75.
- 9) Frazier AL, Shamberger RC, Henderson TO, et al. Decision analysis to compare treatment strategies for Stage I/favorable histology Wilms tumor. Pediatr Blood Cancer 2010 ; 54 : 879-84.
- 10) Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months : results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 488-500.

CQ5

Stage IIの予後良好組織型の腎芽腫に推奨される化学療法は

2

背景

Stage IIの予後良好な腎芽腫（びまん性退形成以外の腎芽腫）の治療については、大規模な多施設共同研究の結果、米国では腎摘出後の化学療法を行う治療方針、欧州を中心とした国際小児がん学会（SIOP）では、術前化学療法の後に腎摘出を行い、術後化学療法を施行する治療方針を推奨している。わが国では米国式の治療方針がとられることが多く、日本ウィルムス腫瘍スタディ（JWiTS）も米国の治療方針に準じた治療プロトコルにて全国で多施設臨床試験を行っている。

推奨 1

腎摘出後化学療法レジメンとしてビンクリスチン（VCR）およびアクチノマイシン（ACD）併用による術後化学療法を施行する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

推奨 2

腎摘出術前に VCR と ACD 併用による化学療法を施行し、腎摘出後に VCR、ACD とドキソルビシン（DXR）の併用による化学療法を施行する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解説

米国ウィルムス腫瘍スタディ（NWTS）による NWTS-1 では stage II-III / 予後良好組織型（favorable histology：FH）の腎芽腫に対し、術後放射線治療に VCR および ACD による併用化学療法を行ったが、2 年無再発生存率（RFS）が 81% と stage I / FH に比べ低い成績しか得られなかった¹⁾。このため、NWTS-2 では stage II-III / FH 症例に対し VCR および ACD による 2 剤併用化学療法を行う群と、これに DXR を加えて 3 剤を併用する群に分けてランダム化比較試験を行ったが、その結果 16 年 RFS は 2 剤併用群で 72.4%，3 剤併用群で 84.6%（ $P=0.05$ ）と有意差を認め、DXR の追加は有効であったと報告している²⁾。しかし 16 年全生存率（OS）は 2 剤併用群で 80.4%，3 剤併用群では 86.7%（ $P=0.58$ ）と有意差はなかった³⁾。NWTS-3 では 2 剤併用群と 3 剤併用群に、さらに腫瘍床への 20 Gy の放射線治療を行う群と行わない群に分けてランダム化比較試験を行った⁴⁾。その結果、stage II / FH の腎芽腫に対しては、2 剤併用化学療法群で放射線治療なしの群とその他の 3 群とで治療成績に有意差がなかった。こ

のため、stage II/FHの腎芽腫に対しては、DXRの追加や放射線治療は不要であると結論された。NWTS-4⁶⁾ではstage II/FHの腎芽腫に対し、VCRとACDの併用による化学療法を2群に分けてランダム化比較試験を行った。すなわち、ACDをNWTS-1～3と同じく5日間に分けて投与する群と、総量として同量のACDを1回で投与する群（パルス療法）に分けた。また治療期間を15カ月の群と6カ月の群に分けてランダム化比較試験を行った。その結果、パルス療法では治療効果は同等で毒性は低く、経済的にも安価であると結論され、また治療期間も6カ月でも15カ月と差がなく、6カ月で十分と結論された。さらに、わが国ではJWiTSが、米国NWTSに準じた治療方針によって全国で多施設共同研究を行い、欧米と遜色ない治療成績が得られた⁵⁾。

以上より、stage II/FHの腎芽腫に対して患側腎を摘出後にVCRとACD併用による化学療法を6カ月行う、という治療法は複数のランダム化比較試験のエビデンスがあるため、推奨度1と考えられる。4年RFSは85%、4年OSは96%である^{6,7)}。

一方SIOP-9では、術前に4または8週間のACD+VCR投与のランダム化試験が行われた⁸⁾。術後の評価で、stage II/FH、あるいは標準的組織型と診断された群には27週間のACD+VCR+DXR〔またはエピルビシン（EPI）〕が投与された。所属リンパ節転移のないN0群では放射線治療は行わず（AVE群）、リンパ節転移のあるN1群には15Gyの腹部放射線治療が行われた。AVE群の2年EFSは84%、OSは88%であり、stage II+N1とstage IIIを合わせたAVERTH群での2年EFSは71%、OSは85%であった。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PebMed

検索期間：1975年1月1日～2014年7月31日

検索式：

“Wilms tumor” AND “chemotherapy” 2,631件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®])を参考にした。

文献

- 1) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor : Results of the national Wilms' tumor study. *Cancer* 1976 ; 38 : 633-46.
- 2) D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor : results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1981 ; 47 : 2302-11.
- 3) Green DM. The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1366-72.
- 4) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989 ; 64 : 349-60.
- 5) Oue T, Fukuzawa M, Okita H, et al. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol : a report from the JWiTS group. *Pediatr Surg Int* 2009 ; 25 : 923-9.
- 6) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 237-45.
- 7) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3744-51.
- 8) Tournade MF, Com-Nougé C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in

unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months : results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 488-500.

CQ6

Stage Ⅲ, Ⅳの予後良好組織型の腎芽腫に推奨される化学療法は

背景

米国ウィルムス腫瘍スタディ (NWTS) stage Ⅲの予後良好組織型 (favorable histology: FH) の腎芽腫では4年無再発生存率 (RFS) 90%, stage Ⅳでは80%と報告されている¹⁾。現時点でどのような治療法が推奨されるのか文献をもとに検討する。

推奨

化学療法剤としてアクチノマイシン (ACD)+ビンクリスチン (VCR)+ドキソルビシン (DXR) の組み合わせと、腹部放射線治療が有効である。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 1C

解説

NWTS stage Ⅲでは、腎摘出後、腹部放射線治療 (10.8 Gy) に、化学療法として ACD+VCR+DXR (24 週間) が有効とされている²⁾。Stage Ⅳでは、腹部放射線治療のほか両側肺野照射 (12 Gy) を追加している。ただし肺野照射は、6 週の化学療法に完全寛解 (CR) が得られなかった症例を適応としている。肺転移巣が手術により完全切除された場合にも第 1 週から肺野照射を行う。肺門部リンパ節または大動脈周囲リンパ節に転移がみられる場合には、局所照射を腹部片側放射線治療に含め行う。両側肺野照射施行の場合には、副作用軽減のため ACD および DXR は 50% 減量としている。また、腹部放射線治療を 20 Gy とした場合では、ACD+VCR のみとした場合でも同様の効果があったとしている。しかし、腹部放射線治療による合併症を軽減するために、照射線量を減らし、かわりに DXR を追加することが有利と考えられている。ただし DXR の副作用として心毒性があり、心不全が起こりうることを銘記しておく必要がある³⁾。NWTS-4 では、pulse-intensive regimen が導入され、何回かに分割されていた抗がん剤の投与を短期間に集中させることにより、副作用の軽減、治療期間の短縮、医療費の節約を実現するとともに、従来の標準治療と同様の成績を実現した¹⁾。stage Ⅲ/FH 2 年無再発生存率 (RFS) は 91.1%, 2 年 OS は 98.2% で、stage Ⅳ/FH では、各々 80.6%, 89.5% であった¹⁾。

一方、国際小児がん学会 (SIOP) では、術前 ACD+VCR の投与が有効と考えられている。しかし、stage Ⅲ、低リスク腫瘍であっても腎摘出後に腹部放射線治療 (15 Gy) と術後化学療法 (ACD+VCR+DXR) を 28 週間必要としている⁴⁾。その成績は、stage Ⅱ+N1, Ⅲが 2 年 RFS は 71%, 5 年 OS は 85% であったとしている。最近の SIOP の報告では、stage Ⅱ-Ⅲの中間リスク群においては DXR を省略しても、それ

までと同等の成績が得られている。Stage IVでは、術前化学療法（ACD+VCR+DXR）を6週間施行する。腎摘出後の遠隔転移巣遺残に対しては可能なかぎり外科的切除を試みる。術前化学療法と外科療法により寛解が得られたならば、局所の病期に応じた術後化学療法が行われる。使用される抗がん剤はACD+VCR+DXRである。術後は合計27週間このレジメンで化学療法を行い、寛解が得られない場合には、イホスファミド（IFM）、カルボプラチン（CBDCA）、エトポシド（ETP）などが使用される。また、肺転移巣が術後9週までに消失しない場合には、肺照射（12 Gy）を追加する。

SIOPでは、外科手術における腫瘍破裂を回避し、腫瘍容量の減少を図り、ダウンステージへの誘導を目的に、術前化学療法の有用性を検討してきた。その結果、術前化学療法は有用と結論している⁴⁾。術前化学療法はSIOP-9では4週間施行群と8週間施行群とほぼ同等の効果が得られている。

一方、NWTsであっても術前化学療法が行われることがある。すなわち腫瘍が肝静脈より上部の下大静脈に進展している場合、または腫瘍が大きいため初回手術の摘出のリスクが高すぎると考えられる場合、生検および術前化学療法を実施している⁵⁾。NWTsでは、手術不能の腫瘍患者には生検後の初期治療として、VCRおよびACD、場合によってはDXRによる化学療法を実施している。この3剤を用いても腫瘍の大きさが縮小しない場合、放射線治療を用いている⁶⁾。一般に、診断後6週以内に腫瘍が十分に退縮したら手術を実施する。Stage IIIの腫瘍に関しては、さらに術後放射線治療を実施する。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PebMed

検索期間：1975年1月1日～2014年7月31日

検索式：

"Wilms tumor" AND "chemotherapy" 2,631件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]) を参考にした。

文献

- 1) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 237-45.
- 2) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. Cancer 1989 ; 64 : 349-60.
- 3) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study group. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1926-34.
- 4) Tournade MF, Com-Nougé C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months : results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 488-500.
- 5) Ritchey ML. The role of preoperative chemotherapy for Wilms' tumor : the NWTSG perspective. National Wilms' Tumor Study Group. Semin Urol Oncol 1999 ; 17 : 21-7.
- 6) Green DM, Breslow NE, Evans I, et al. The effect of chemotherapy dose intensity on the hematological toxicity of the treatment for Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994 ; 16 : 207-12.

CQ7

腎明細胞肉腫に推奨される化学療法は

背景

腎明細胞肉腫（clear cell sarcoma of the kidney：CCSK）では、依然として全生存率（OS）が予後良好組織型（favorable histology：FH）腎芽腫と比較して低い。ここでは、CCSKの化学療法レジメンについて解説する。

推奨

米国ウィルムス腫瘍スタディ（NWTS）stage I-Ⅲでは、腎摘出術後化学療法レジメンとしてビンクリスチン（VCR）+ドキシソルビシン（DXR）+エトポシド（ETP）+シクロホスファミド（CPM）の組み合わせが推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解説

CCSKにおける5年無イベント生存率（EFS）は、米国臨床試験のNWTS-1~3では、stage Iで100%，stage IIで87%，stage IIIで74%，stage IVで36%である^{1,2)}。CCSKの患児のOSは、FH腎芽腫より低い。NWTS-3では、VCR、アクチノマイシン（ACD）と放射線治療の併用にDXRを追加することにより、CCSK患者の無病生存率（DFS）の改善が得られた³⁾。NWTS-4では、VCR、DXRおよびACDにて15カ月間治療した患者の無再発生存率（RFS）が、6カ月間治療した患者よりも改善したことが示された（8年時点で87.5% vs. 60.6%）²⁾。しかしOSでは両者に有意差を認めなかった²⁾。CCSKは腎芽腫と比べ、再発までの期間は長いといわれていたが、NWTS-3では最長4年という報告がある（DXR投与群では、非投与群に比べて再発までの期間が長い傾向があった）³⁾。しかしNWTS-4では再発までの期間は5カ月~3.06年（平均1.4年）と以前に比し短くなった²⁾。NWTS-5では、stage I-ⅣのCCSKには、VCR、DXR、CPM、ETPを併用した化学療法レジメンが施行され、腫瘍床に対して放射線治療が施行された。この治療法を用いると、5年EFSは約89%，OSは約79%であった⁴⁾。Stage Iの5年EFSとOSは100%，stage IIの5年EFSは約87%，OSは約97%，stage IIIの5年EFSは約74%，OSは約87%，stage IVの5年EFSは約35%，OSは45%であった。NWTS-5と同様の治療をわが国で行った日本ウィルムス腫瘍スタディ（JWiTS）によるJWiTS-1では、5年EFSは約72.9%，OSは約74.5%であった⁵⁾。

一方、欧州を中心とした国際小児がん学会（SIOP）の治療研究（SIOP 93-01, SIOP 2001 プロトコール）では、191例のCCSKに対し大部分の症例（189例）で術前化学療法を施行した後に腎摘出術を行い、術後化学療法を施行する方針で治療が行われた。術後の化学療法のレジメンは、stage I、IIはACD、VCR ± DXRの組み合わせで行わ

れたが、stage III以上ではこれにカルボプラチン（CBDCA）、ETP、CPMなどを加えた high risk regimen が用いられた。また、stage III以上の症例では大部分に腹部照射が行われた。その結果、5年EFSは79%、OSは86%であり、NWTsの治療成績とはほぼ同等の結果が得られている⁶⁾。

NWTs-4では再発は86例中23例にみられた。再発部位は肺が最も多く、ついで骨、原発切除後局所となっている²⁾。Stage Iの32例中8例（25%）に再発がみられている（平均観察期間10.3年）。そのうち7例は2年以内に再発がみられたという。NWTs-5では、再発は3年以内が多く、部位としては脳が多かった。一方、欧州のSIOPとイタリア小児血液がん学会（AIEOP）の臨床試験の結果では、237例のCCSKのうち37例（16%）に再発がみられ、再発までの期間の中央値は17カ月、再発部位は遠隔転移での再発が大部分であり、脳（13例）、肺（7例）、骨（5例）の順に多かった⁷⁾。再発例に対しては化学療法、外科療法、大量化学療法などが行われ、59%がsecond CRを達成したが、うち68%が再発し、5年EFSは18%、OSは26%であったと報告されている。

二次がんは、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄単球性白血病がみられている。晩期合併症としては、腎不全、尿管管壊死（3例）、慢性活動性肝炎（門脈線維化）、側弯症、原発性卵巣機能不全がみられた。再発23例中、13例が死亡している。NWTs-3では90例中35例が再発、30例が死亡しており、それに比べ予後は改善している。

NCI PDQ[®]では、腎摘除術に加え、全患者に10.8 Gyを用いる腹部放射線治療と、化学療法レジメンとしてVCR+DXR+ETP+CPMの組み合わせを推奨している⁴⁾。しかしながらstage IVの成績は不良のため、米国小児がんグループ（COG）の最新の治療研究ではCBDCAの併用が検討されている。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975年1月1日～2014年7月31日

検索式：

“clear cell sarcoma” AND “kidney” 449件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment（NCI PDQ[®]）を参考にした。

文献

- 1) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 237-45.
- 2) Seibel NL, Li S, Breslow NE, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome for patients with clear-cell sarcoma of the kidney : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 468-73.
- 3) Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, et al. Clear cell sarcoma of the kidney : a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. Am J Surg Pathol 2000 ; 24 : 4-18.
- 4) Seibel NL, Sun J, Anderson JR et al. Outcome of clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) treated on the National Wilms Tumor Study-5 (NWTs). J Clin Oncol 2006 ; 24 (Suppl 18) : A-9000, 502s.
- 5) Oue T, Fukuzawa M, Okita H, et al. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol : a report from the JWiTS group. Pediatr Surg Int 2009 ; 25 : 923-9.

- 6) Furtwangler R, Gooskens SL, van Tinteren H, et al. Clear cell sarcomas of the kidney registered on International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 and SIOP 2001 protocols : a report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 3497-506.
- 7) Gooskens SL, Furtwangler R, Spreafico F, et al. Treatment and outcome of patients with relapsed clear cell sarcoma of the kidney : a combined SIOP and AIEOP study. *Br J Cancer* 2014 ; 111 : 227-33.

CQ8

腎ラブドイド腫瘍に推奨される化学療法は

2

背景

本腫瘍は小児腎腫瘍の約 2 % を占める比較的まれな予後不良な腫瘍である。腫瘍の起源細胞はいまだ不詳である。現在では腎明細胞肉腫 (clear cell sarcoma of the kidney : CCSK) と同様に腎芽腫とは異なる腎腫瘍とされている。治療成績を文献から検討する。

推奨

推奨すべき有効な化学療法レジメンがない。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2D

解説

腎ラブドイド腫瘍 (rhabdoid tumor of the kidney : RTK) には有効な治療法が確立されていない¹⁾。これまでの米国ウィルムス腫瘍ステディ (NWTS) の成績では、4 年全生存率 (OS) は stage I で 33.3%, stage II で 46.9%, stage III で 21.8%, stage IV で 8.4% である²⁾。

1996 年、欧州の国際小児がん学会 (SIOP) では 22 例の RTK を集積してその結果について報告しているが³⁾、これによると stage I (SIOP 病期分類) が 0 例、stage II が 5 例 (23%), stage III が 10 例 (46%), stage IV が 5 例 (23%) であった。転移病変は 18 例 (82%) にみられた。うち 8 例は初診時に転移陽性、10 例は初診から 2 週間～9 カ月後に出現している。追跡し得た 19 例中、最終的に 2 例 (stage II) のみが生存しており、残りの 17 例 (89.5%) は 2 週間～20 カ月後に死亡している。NWTS-5 では治療成績不良のため、シクロホスファミド (CPM)、エトポシド (ETP) およびカルボプラチン (CBDCA) を併用するラブドイド腫瘍の治療群を閉鎖した。ETP とシスプラチン (CCDP) との併用、ETP とイホスファミド (IFM) との併用、および IFM、CBDCA および ETP の併用 (ICE 化学療法) が用いられている^{4, 5)}。NWTS-1～5 からの 142 症例の検討²⁾によると、診断時の病期と年齢は予後と関連することがわかった。Stage I および stage II 疾患の患者の OS は 42% であり、stage III および stage IV の OS は 16% であった。診断時年齢が 6 カ月未満では 4 年 OS は 9% であったが、2 歳以上では 41% であった。たとえ病期が進行していても 2 歳以上の年長児の方が予後が良いことがわかった。中枢神経系 (central nervous system : CNS) 病変を有した患者は 1 人を除いて全員が死亡した²⁾。以上から、進行した病期と中枢神経系病変の合併が予後不良予測因子になりうると結論している²⁾。

RTK の治療成功例の報告も少しずつみられており、1999 年 Waldron ら⁵⁾ は、stage

IV（肺と腎門部，下大静脈分岐部，大動脈周囲リンパ節転移陽性）の31カ月の男児に腫瘍摘除後に放射線治療とドキソルビシン（DXR）を含めた化学療法を施行して60カ月以上の寛解が得られたと報告している。本症は極めて予後不良であるが，現在のところ化学療法剤としてDXRの有効性が生存例とともに報告されている^{4, 6, 7)}。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. “rhabdoid tumor” AND “kidney” 525件

2. 1 × chemotherapy 133件

また，Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment（NCI PDQ[®]）を参考にした。

文献

- 1) Ahmed HU, Arya M, Levitt G, et al. Part I : Primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. *The Lancet Oncology* 2007 ; 8 : 730-7.
- 2) Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study : age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 7641-5.
- 3) Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, et al. Rhabdoid tumour of the kidney : a clinicopathological study of 22 patients from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma file. *Histopathology* 1996 ; 28 : 333-40.
- 4) Wagner L, Hill DA, Fuller C, et al. Treatment of metastatic rhabdoid tumor of the kidney. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002 ; 24 : 385-8.
- 5) Waldron PE, Rodgers BM, Kelly MD, et al. Successful treatment of a patient with stage IV rhabdoid tumor of the kidney : case report and review. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 ; 21 : 53-7.
- 6) Kato M, Koh K, Oshima K, et al. Long-term survivor of relapsed stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Pediatr Int* 2013 ; 55 : 245-8.
- 7) Furtwängler R, Nourkami-Tutdibi N, Leuschner I, et al. Malignant rhabdoid tumor of the kidney : significantly improved response to pre-operative treatment intensified with doxorubicin. *Cancer Genet* 2014 ; 207 : 434-6.

CQ9

腎芽腫症に対する治療方針は

2

背景

造腎組織遺残（nephrogenic rest：NR）および腎芽腫症（nephroblastomatosis：NBM）は腎組織内に胎児性腎組織（造腎組織）が単発、あるいは巣状に遺残しているものをさし、腎芽腫の前駆病変と考えられている。ここではこれらの治療方針について文献をもとに検討する。

推奨 1

多剤併用化学療法が行われる。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

推奨 2

できるだけ腎機能を損なわないようにして、腎部分切除を施行してもよい。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

解説

NR は正常腎組織内に胎児性腎組織（造腎組織）が巣状に遺残しているものをさす。しばしば多発性（multifocal）、あるいはびまん性（diffuse）に発生し、NBM と呼ばれる。腎芽腫に合併して認められることが多いため、腎芽腫の前駆病変と考えられている。発生部位によって2型に分類され、腎葉の周辺部にみられる辺葉造腎組織遺残（perilobar nephrogenic rest：PLNR）と、腎葉内部にみられる葉内造腎組織遺残（intralobar nephrogenic rest：ILNR）とに分けられる。NR が過形成をきたした hyperplastic NR は治療上腎芽腫との鑑別が重要である。NR は通常は顕微鏡的小病変であるが、時に肉眼でも確認できるような大きな結節を形成する。このように NR が過形成をきたしたものを hyperplastic NR と呼ぶが、この病変は腎芽腫との鑑別が問題となる場合がある。両者の組織所見が類似しているため、特に生検組織では腎芽腫と NR の両者を鑑別することはしばしば困難である¹⁾。

両側性腎芽腫では、とりわけ NR、NBM の合併率が高い。また、腎芽腫を好発する症候群のうち、Beckwith-Wiedemann 症候群、半身肥大では PLNR が多くみられ、Denys-Drash 症候群、WAGR 症候群では ILNR が多くみられる^{2, 3)}、腎芽腫の原因遺伝子が発症に関与していると考えられている。NBM を合併した腎芽腫は、合併しない腎芽腫に比べて再発率が高いと報告されているが、これは残存腎に新たに別の腎芽腫が発症したためと考察されている⁴⁾。

本症は基本的には良性の病変であり、また、将来新たに腎芽腫が発生するリスクが高いため、腎実質の温存を主眼においた治療方針が推奨される。化学療法に感受性が高く、多剤併用化学療法で縮小し、なかには消失するものもあると報告されている^{4,5)}。また、化学療法を施行したほうが、将来的な腎芽腫の発生率が低いという報告がある⁶⁾。さらに化学療法で腫瘍を縮小させることで腫瘍の圧迫による正常腎実質の障害を防ぐ効果も期待されるため、NRが疑われる場合は、まず化学療法にて治療を開始することが望ましい。将来新たに腎芽腫が発症する危険性があるため、まず化学療法による腫瘍の縮小を図り、腫瘍が増大傾向を示さない限り摘除術を控える可及的腎組織保存方針が一般的である。

化学療法のレジメンは、腎芽腫に用いられるものが使用されることが多い。Cozziら⁵⁾は、まずアクチノマイシン（ACD）とビンクリスチン（VCR）の2剤併用化学療法を施行し、増大、あるいは大きさ不変の腫瘍と、内部が不均一となった腫瘍のみを腎温存手術（nephron sparing surgery：NSS）にて摘出する治療方針で良好な結果を得たと報告している。NSSに関しては、腹腔鏡下腎部分切除により腫瘍を完全切除した報告もある⁷⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975年1月1日～2014年7月31日

検索式：

“Wilms tumor” AND “radiotherapy” 1,157件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]) を参考にした。

文献

- 1) Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor : developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet* 1998 ; 79 : 268-73.
- 2) Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1990 ; 10 : 1-36.
- 3) Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor : clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 1993 ; 21 : 158-68.
- 4) Bergeron C, Iliescu C, Thiesse P, et al. Does nephroblastomatosis influence the natural history and relapse rate in Wilms' tumour? A single centre experience over 11 years. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 385-91.
- 5) Cozzi F, Schiavetti A, Cozzi DA, et al. Conservative management of hyperplastic and multicentric nephroblastomatosis. *J Urol* 2004 ; 172 : 1066-9.
- 6) Perlman EJ, Faria P, Soares A, et al. Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis : long-term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 46 : 203-21.
- 7) Rauth TP, Slone J, Crane G, et al. Laparoscopic nephron-sparing resection of synchronous Wilms tumors in a case of hyperplastic perilobar nephroblastomatosis. *J Pediatr Surg* 2011 ; 46 : 983-8.

CQ10

安全性を考慮した基本的な化学療法の方針は

2

背景

米国ウィルムス腫瘍スタディ（NWTS）で多施設共同研究が行われた結果、アクチノマイシン（ACD）、ビンクリスチン（VCR）の2剤あるいはドキソルビシン（DXR）を追加した3剤併用化学療法に加え、病期によって放射線治療を追加するという集学的治療法（NWTS-5 プロトコル）により、著明な生存率の改善がもたらされた。一方、有害な副反応の報告もみられており、いまや有害な副反応をいかに軽減することができかが課題となっている。

ここでは、小児腎腫瘍の化学療法を安全に施行するための方針について述べる。

推奨

乳児では治療の強度を軽減する化学療法が必要である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解説

NWTS では新生児および生後 12 カ月未満の乳児はいずれも化学療法の用量を、1 歳以上の小児用量の 50% に減量する必要があるとしている¹⁾。治療の有効性を維持しながら、投与量減量により 1 歳未満の患児で報告されている毒性を軽減することが目的である²⁾。米国では、NWTS を引き継いで、米國小児がんグループ（COG）の Renal tumor Committee が治療研究を行っているが、現行の higher risk favorable histology Wilms tumors に対する治療プロトコル（AREN0533）でも、レジメン DD-4A を施行する際に、表 1 のように抗がん剤の投与量は 1 歳以下で 50% に減量されていて、最大投与量も設定されている。

腎芽腫の化学療法には、肝毒性作用による肝中心静脈閉塞症が報告されているので肝機能検査を慎重に監視する必要がある^{3, 4)}。放射線増感剤である ACD および DXR は、放射線治療を実施している間は投与してはならない。化学療法を受けた患児では、二次がんの発生リスクが高くなっている。このリスクは、放射線および DXR を含めた治療強度や遺伝的因子にも左右される⁵⁾。DXR では心不全のリスクが高まる。これは DXR の蓄積用量、心臓への放射線治療の有無および性別（女児はリスクが高い）によってリスクの程度が左右される⁶⁾。

したがって化学療法の基本的方針としては、有効性を維持しながらできる限り治療の強度を軽減することが課題となっている。

表 1 抗がん剤の投与量

VCR1	Vincristine	0.025 mg/kg/dose IV × 1 for infants < 1 yr 0.05 mg/kg/dose IV × 1 for children ≥ 1 yr to 2.99 yrs 1.5 mg/m ² /dose IV × 1 for children ≥ 3 yrs (Maximum dose 2 mg)
VCR2	Vincristine	0.034 mg/kg/dose IV × 1 for infants < 1 yr 0.067 mg/kg/dose IV × 1 for children ≥ 1 yr to 2.99 yrs 2 mg/m ² /dose IV × 1 for children ≥ 3 yrs (Maximum dose 2 mg)
DACT1	Dactinomycin	0.023 mg/kg/dose IV × 1 for infants < 1 yr 0.045 mg/kg/dose IV × 1 for children ≥ 1 yr (Maximum dose 2.3 mg)
DXR1	Doxorubicin	1.5 mg/kg/dose IV × 1 for infants < 1 yr 4.5 mg/m ² /dose IV × 1 for children ≥ 1 yr
DXR2	Doxorubicin	1 mg/kg/dose IV × 1 for infants < 1 yr 30 mg/m ² /dose IV × 1 for children ≥ 1 yr

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]) を参考にした。

文献

- 1) Corn BW, Goldwein JW, Evans I, et al. Outcomes in low-risk babies treated with half-dose chemotherapy according to the Third National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 1305-9.
- 2) Morgan E, Baum E, Breslow N, et al. Chemotherapy-related toxicity in infants treated according to the Second National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol 1988 ; 6 : 51-5.
- 3) Green DM, Norkool P, Breslow NE, et al. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and dactinomycin using single-dose or divided-dose schedules : a report from the National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 1525-30.
- 4) Raine J, Bowman A, Wallendszus K, et al. Hepatopathy-thrombocytopenia syndrome--a complication of dactinomycin therapy for Wilms' tumor : a report from the United Kingdom Childrens Cancer Study Group. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 268-73.
- 5) Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 1851-9.
- 6) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilm's tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1926-34.

CQ11

標準的放射線治療とは。その適応は

2

小児
腎腫瘍

背景

放射線治療は腎芽腫に対して有効であり、腎腫瘍摘出後の再発防止目的の腹部放射線治療や、遠隔転移巣のコントロール目的で行われている。しかし、放射線治療による晩期合併症を考慮した場合、その適応や照射線量の設定には慎重にならなければならない。

また、画像診断の進歩や放射線治療の進歩に伴い、その適応や意義も変化してゆく可能性がある。ここでは腎芽腫に対する適切な放射線治療とは何かを検証する。

推奨 1

Stage I と II の予後良好組織型（favorable histology：FH）腎芽腫では術後放射線治療を施行しない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

推奨 2

Stage III/FH 腎芽腫では術後放射線治療を行う。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

推奨 3

CT のみで検出され、胸部 X 線撮影では確認できない肺転移巣への全肺照射の役割については、明確にされていない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

解説

1. 原発巣への術後照射

原発巣への放射線治療は、腫瘍摘出後の照射が原則である。米国ウィルムス腫瘍スタディ（NWTS）では stage I，II は放射線治療の適応外である¹⁻³⁾。Stage II/FH 腎芽腫で、ビンクリスチン（VCR）とアクチノマイシン（ACD）の2剤併用化学療法施行群では術後照射の有無によって生存率に有意差がないという結果が出ている。一方、stage III/FH 腎芽腫では、照射線量 10.8 Gy/6 分割照射に VCR, ACD とドキソルビシン（DXR）の3剤による化学療法を併用した群と、照射線量 10 Gy/10 分割照射に VCR と ACD の2剤による化学療法を併用した群で、同等の治療成績が得られた^{3, 4)}。この結果から、放射線治療による晩期合併症の軽減のため stage III での原発巣への術後照射は

10.8 Gy/6 分割照射が推奨されている。遠隔転移例 (stage IV), 両側性腎芽腫 (stage V) では原発巣の局所 stage III (遠隔転移がないと想定し腹部の所見だけから判定した病期) の場合に同様の術後照射が行われる。

NWTS-2 の結果では、腫瘍の局所再発の原因として、①予後不良組織型 (unfavorable histology : UH) であること、②放射線治療の開始が規定より 10 日以上遅延した場合、③照射野が不適切な場合、が挙げられていた。しかし、放射線治療の開始時期において、その後の検討で UH は、治療開始が 10 日以上遅延しても局所再発は高くないということが報告された⁵⁾。腹部局所再発症例の予後は不良で、NWTS では局所再発をきたした患児の 87% が死亡している⁴⁾。

局所の腫瘍の漏れ (spillage) の取り扱いについては議論がある。NWTS-4 では stage II の局所再発率は全組織型を合わせて 16.5% であったが、これは stage II で術後照射を施行しなかったためと考察されている。NWTS-4 での局所再発症例の 2 年生存率は 43% であった。一方、stage III で化学療法 3 剤 (VCR+ACD+DXR) と術後照射併用後の腫瘍再発率は 7.8% であった⁶⁾。英国小児がん研究グループ (UKCCSG) の UKW2 では、局所の spillage に対して局所照射 (20 Gy) と化学療法 3 剤の併用で良好な局所制御が報告されている⁷⁾。最新の NWTS からの報告では、stage II /FH 腎芽腫では、局所の spillage があっても 2 剤併用化学療法のみで、放射線治療なしでも良好な治療成績が得られたと報告されており⁸⁾、局所の spillage に対する放射線治療に関しては、なしの方向で再考しなければならない可能性がある。

2. 多発性肺転移に対する全肺照射

胸部 X 線撮影で多発性肺転移が認められた場合には、全肺照射 (12 Gy/8 分割) が推奨され、その治療成績は良好である。NWTS-3 と 4 では、肺転移を有する FH 腎芽腫の 4 年無再発生存率 (RFS) は 71.9% (全生存率 78.4%) であった³⁾。UKCCSG でも FH 腎芽腫肺転移例では良好な成績を報告している⁹⁾。国際小児がん学会 (SIOP) では術前化学療法開始後 9 週までに肺転移巣が消失した場合には全肺照射を省略している¹⁰⁾。この治療方針での 4 年無イベント生存率 (EFS) は 83% であった¹⁰⁾。

CT でのみ検出され、胸部 X 線撮影で確認できない肺転移巣への全肺照射の役割については明確にされていない。NWTS-3 と 4 における 4 年 EFS は全肺照射施行群では 89% で、全肺照射非施行群では 80% で両者間に有意差を認めなかった¹¹⁾。NWTS では全肺照射の選択は、最終的には主治医の判断に委ねられている。日本ウィルムス腫瘍スタディ (JWiTS) では、CT でのみ検出され胸部 X 線撮影で確認できない肺転移巣の場合に、全肺照射を推奨していない。Stage IV の症例で全肺照射と腹部照射を同時に行った場合、心肺に対する照射量が多くなり、放射線障害を起こす可能性が高くなる¹²⁾。肺照射と腹部照射を両方行う場合、別々に照射すると両者の照射野の重なる部分の放射線量が多くなるため、連続して行う必要がある。

全肺照射と化学療法による合併症として、放射線肺炎とカリニ肺炎の発症に注意が必要である¹³⁾。放射線治療直後の化学療法は 50% 用量減量が推奨されている。NWTS と

表 1 NWTS と SIOP における治療比較

stage *	NWTS-5		SIOP 93-01		
	化学療法	放射線治療	化学療法		放射線治療
			術前	術後	
I	VA×18 週	—	VA×4 週	VA×4 週	—
II	VA×18 週	—	VA×4 週	VDA×27 週	リンパ節転移 陰性：なし リンパ節転移 陽性：15 Gy
III	VDA×24 週	10.8Gy	VA×4 週	VDA×27 週	15 Gy
IV	VDA×24 週	10.8 Gy 腹部 (局所 stage III の場合) 12 Gy 肺 (肺転移ありの場合)	VDA×6 週	9 週後 CR の場合： VDA×27 週 9 週後 CR でない 場合： ICED×34 週	9 週までに肺転移 消失：なし それ以外：12 Gy

* NWTS 病期分類は化学療法前、SIOP は化学療法後のため、必ずしも同じではない。

V：ビンクリスチン，A：アクチノマイシン，D：ドキソルビシン，I：イホスファミド，C：カルボプラチン，E：エトポシド，CR：完全寛解

SIOP の相違を表 1¹⁴⁾ に示す。

3. 肝転移に対する肝照射

肝転移に対する放射線治療は、外科的切除不能と診断された場合に考慮する。びまん性肝転移に対しては全肝照射が適応となる。肝機能障害は照射範囲と照射線量ならびに化学療法の用量依存性に増悪するので、放射線増感作用を有する化学療法剤との併用に注意することが必要である。肝転移に対する放射線治療の成績は良好である^{15, 16)}。

4. 予後不良組織型 (UH) に対する放射線治療

退形成型腎芽腫の治療成績は不良で、NWTS-5 では stage I の 4 年 EFS は 69.5% であった¹⁷⁾。これは NWTS-4 での成績よりも不良であったため、米国小児がんグループ (COG) では stage I に対しても放射線治療を併用する新しい治療法の臨床試験が進行中である。腎明細胞肉腫 (clear cell sarcoma of the kidney : CCSK) では病期にかかわらず腹部放射線治療を行うことが推奨されてきた。NWTS の結果では stage I の CCSK の治療成績が良好であったため、COG では stage I に対して放射線治療を施行しない新しい治療法の臨床試験が進行中である。腎ラブドイド腫瘍 (rhabdoid tumor of the kidney : RTK) の予後は極めて不良で、全病期において原発巣の放射線治療が適応とされているが、その有用性はまだ明確にされていない。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975年1月1日～2014年7月31日

“Wilms tumor” AND “radiotherapy” 1,157件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ®) を参考にした。

文献

- 1) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor : Results of the national Wilms' tumor study. *Cancer* 1976 ; 38 : 633-46.
- 2) D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor : results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1981 ; 47 : 2302-11.
- 3) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989 ; 64 : 349-60.
- 4) Thomas PR, Tefft M, Compaan PJ, et al. Results of two radiation therapy randomizations in the third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1991 ; 68 : 1703-7.
- 5) Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al : Influence of radiation therapy delay on abdominal tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms' tumor treated on NWTS-3 and NWTS-4 : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 495-9.
- 6) Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey M, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 1999 ; 229 : 292-7.
- 7) Grundy RG, Hutton C, Middleton H, et al. Outcome of patients with stage III or inoperable WT treated on the second United Kingdom WT protocol (UKWT2) ; a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2004 ; 42 : 311-9.
- 8) Green DM, Breslow NE, D'Angio GJ, et al. Outcome of patients with Stage II/favorable histology Wilms tumor with and without local tumor spill : a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 134-9.
- 9) Mitchell C, Jones PM, Kelsey A, et al. The treatment of Wilms' tumour : results of the United Kingdom Children's cancer study group (UKCCSG) second Wilms' tumour study. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 602-8.
- 10) de Kraker J, Lemerle J, Voûte PA, et al. Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis : the significance of primary chemotherapy. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1187-90.
- 11) Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, et al. Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules : a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1999 ; 44 : 579-85.
- 12) Farooqi A, Siddiqi A, Khan MK, et al. Evaluation of radiation dose to cardiac and pulmonary tissue among patients with stage IV Wilms tumor and pulmonary metastases. *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 1394-7.
- 13) Green DM, Finklestein JZ, Tefft ME, et al. Diffuse interstitial pneumonitis after pulmonary irradiation for metastatic Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989 ; 63 : 450-3.
- 14) Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005 ; 10 : 815-26.
- 15) Breslow NE, Churchill G, Nesmith B, et al. Clinicopathologic features and prognosis for Wilms' tumor patients with metastases at diagnosis. *Cancer* 1986 ; 58 : 2501-11.
- 16) Thomas PR, Shochat SJ, Norkool P, et al. Prognostic implications of hepatic adhesion, invasion, and metastases at diagnosis of Wilms' tumor. The National Wilms' Tumor Study Group. *Cancer* 1991 ; 68 : 2486-8.
- 17) Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor : results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2352-8.

CQ12

再発後の治療法は

2

背景

腎芽腫は全生存率（OS）が向上しているにもかかわらず，再発については確立した治療法がない。ここでは現況を文献検索から検討する。

推奨

再発に対する治療法は確立していないが，多剤化学療法が施行される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

解説

予後良好組織型（favorable histology：FH）腎芽腫の約15%，退形成型腎芽腫の約50%が再発する¹⁾。退形成型腎芽腫またはFH腎芽腫で進行した病期症例は，一般に再発しやすく²⁾，男児の予後の方が不良である^{3,4)}。

米国のウィルムス腫瘍スタディ／小児がんグループ（NWTS/COG）では，再発までの期間や再発部位は予後とは相関性が乏しいとしている^{3,4)}。しかし国際小児がん学会（SIOP）では，肺転移再発は，診断から1年以内の方が1年以降の肺転移再発よりも予後不良としている（5年生存率47% vs. 75%）⁵⁾。

NWTS-5ではビンクリスチン（VCR）とアクチノマイシン（ACD）の2剤治療後の再発58例を，再発プロトコールに沿って，可能であれば腫瘍の切除，放射線治療，VCR+ACD+シクロホスファミド（CPM）+エトポシド（ETP）を使用した交替化学療法レジメンで治療した。再発後の4年無イベント生存率（EFS）は71%，全生存率（OS）は82%であった。再発病変が肺のみの症例では，4年EFSは68%，OSは81%であった⁴⁾。

またNWTS-5では3剤（VCR+ACD+DXR）治療後再発60例を再発プロトコールに沿って，CPM+ETPとカルボプラチン（CBDCA）+ETPの交替化学療法と外科療法，放射線治療で治療した。その結果，再発後の4年EFSは42%，OSは48%であった。再発病変が肺のみの症例では，4年EFSは49%，OSは53%であった³⁾。以上から，片側性腎芽腫であれば，術後にVCR+ACD+DXRのレジメンによる化学療法と放射線治療で再発をきたしてもその約半分は再発治療により救済できうることになる。

診断時にstageⅡ-Ⅳ退形成型腎芽腫では，再発すると予後不良である⁶⁾。また，腎摘出術後6カ月以内の再発，あるいは初回3剤療法後の再発は予後不良といわれている⁷⁾。

局所的再発後の2年生存率は43%であるが⁸⁾，予後はこの数年間で改善されている⁷⁾。再発腫瘍はイホスファミド（IFM），ETPおよびCBDCAに感受性があるが，血液毒性の報告もみられる⁹⁾。

高用量の化学療法後に自家造血細胞移植を行う治療が行われている¹⁰⁻¹²⁾。また CCG/POG [現, 米国小児がんグループ (COG)] 間の研究では, CPA+ETP (CE 療法) と CBDCA+ETP (PE 療法) とを交互に併用したのち, 手術を実施する救済的寛解レジメンが用いられた。腫瘍が消失した症例には CE 療法と PE 療法とを交互に 5 回ずつ用いる寛解維持化学療法を割り当て, 残りの患者には外科療法および自家骨髄移植を割り当てた。全患者に局所放射線治療が実施された。全対象患者の 3 年生存率は 52% で, 化学強化療法と自家骨髄移植のサブグループでそれぞれ 64%, 42% であった¹³⁾。

腎明細胞肉腫 (clear cell sarcoma of the kidney : CCSK) の再発治療は初期治療の方法により異なるが, CPA および CBDCA を使用していなかった場合は, 再発治療のレジメンとして検討すべきである。脳転移をともなった再発症例であっても, 外科療法または放射線治療による局所のコントロールとともにレジメンとして ICE 療法 (IFM + CBDCA + ETP) により治療に奏効したとの報告もある¹⁴⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド : PubMed

検索期間 : 1975 年 1 月 1 日 ~ 2014 年 7 月 31 日

検索式 :

“Wilms tumor” AND “recurrent treatment” 169 件

また, Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]), UpToDate[®] を参考にした。

文献

- 1) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3744-51.
- 2) Grundy P, Breslow N, Green DM, et al. Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor : results from the Second and Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 638-47.
- 3) Malogolowkin M, Cotton CA, Green DM, et al. Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50 : 236-41.
- 4) Green DM, Cotton CA, Malogolowkin M, et al. Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine and actinomycin D : a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; 48 : 493-9.
- 5) Warmann SW, Furtwängler R, Blumenstock G, et al. Tumor biology influences the prognosis of nephroblastoma patients with primary pulmonary metastases : results from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH. *Ann Surg* 2011 ; 254 : 155-62.
- 6) Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor : results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2352-8.
- 7) Dome JS, Liu T, Krasin M, et al. Improved survival for patients with recurrent Wilms tumor : the experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002 ; 24 : 192-8.
- 8) Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 1999 ; 229 : 292-7.
- 9) Abu-Ghosh AM, Krailo MD, Goldman SC, et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor : a Children's Cancer Group report. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 460-9.
- 10) Garaventa A, Hartmann O, Bernard JL, et al. Autologous bone marrow transplantation for pediatric Wilms' tumor : the experience of the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *Med Pediatr Oncol* 1994 ; 22 : 11-4.

- 11) Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, et al. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor : a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3295-301.
- 12) Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, et al. Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue : the experience at Children's Memorial Hospital. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2885-90.
- 13) Tannous R, Giller R, Holmes E, et al. Intensive therapy for high risk (HR) relapsed Wilms' tumor (WT) : a CCG-4921/POG-9445 study report. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000 ; 19 : A2315.
- 14) Radulescu VC, Gerrard M, Moertel C, et al. Treatment of recurrent clear cell sarcoma of the kidney with brain metastasis. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50 : 246-9.

CQ13

晩期合併症にはどのようなものがあるか

背景

化学療法と放射線治療は腫瘍患児の生存率向上に寄与する一方、長期経過において様々な有害な続発症をもたらす。こうした有害な続発症は一般に晩期合併症と呼ばれる。晩期合併症としては、臓器機能障害や二次がんが重要である。ここでは晩期合併症について検討する。

推奨

晩期合併症には、腎障害、心血管障害、肝障害、二次がんの発生などが挙げられる。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解説

晩期合併症は基本的には、受けた治療の種類と程度による。集中的な強い化学療法や放射線治療を受ければ晩期合併症の発生も多くなる。これらには、腎障害、心血管障害、肝障害、二次がんの発生などが挙げられる。

1. 腎障害

腎障害については、米国ウィルムス腫瘍スタディ（NWTS）プロトコルで加療された腎芽腫 5,823 例中、55 例に腎不全がみられた¹⁾。そのうち 30 例は両側性腫瘍で、15 例は一側性腫瘍、1 例が孤立腎腫瘍であった。診断から腎不全発症までは平均 21 カ月であった。両側性腫瘍における腎不全発症率は、NWTS-1, 2 で 16.4%，NWTS-3 で 9.9%，NWTS-4 で 3.8% であった。一側性腫瘍における腎不全発症率は低かった。腎不全の原因は、治療抵抗性腫瘍または再発性腫瘍に対する両側腎摘除術が最も多く（24 例）、Drash 症候群（12 例）、対側腎における腫瘍の進展（5 例）、放射線腎炎（6 例）、その他（5 例）であった。一側性腫瘍では腎不全の発生する確率は少なかった¹⁾。

また両側性腫瘍では、NWTS の治療研究において、放射線治療を含め加療された 81 例を対象に長期に腎機能を評価した²⁾。追跡中央値 27 カ月で、28 例は血中尿素窒素および / または血清クレアチニン値上昇を示した。このうち 18 例は中等度の腎不全、10 例は重症腎不全であった。腎不全の原因では、化学療法の種類や程度とともに再発の有無も重要な因子と考えられた。上記のうち 7 例は腫瘍再発による腎機能障害、1 例はゲンタマイシンによる腎機能障害であったという²⁾。両側性腫瘍に対する日本ウィルムス腫瘍スタディ（JWiTS）の検討では、31 例中両側の腎が部分切除にて温存できたのはわずか 36% であり、10 年後には 37% の症例が腎機能異常を示し、21% の症例が透析や腎移植を必要としていた³⁾。

放射線腎症は線量と関係している。両側腎に対して 25 Gy を超える線量は、6 カ月以上経過してから腎不全を引き起こすことがある^{4, 5)}。Denys-Drash 症候群、WAGR 症候群または男性尿生殖器奇形を有する場合には、診断から 20 年時における腎不全発生率は高く、各々 62.4%、38.3%、および 10.9%であった。このような症候群を呈さない片側症例であっても健側腎葉内に造腎組織遺残 (nephrogenic rest: NR) が存在することで、腎不全の累積危険度は 20 年で 3.3%に増加する (NR が存在しない場合には 0.7%)⁶⁾。

2. 心血管障害

心血管障害については、アントラサイクリン〔ドキソルビシン (DXR) など〕の使用によりうっ血性心不全や左心室後負荷増大を引き起こす^{7, 8)}。心血管障害発生リスクは薬剤の蓄積用量と投与量の多寡による。DXR (平均蓄積用量 303 mg/m²) を投与された腎芽腫 97 例中、25%に左心室後負荷の増大が心臓超音波検査で認められている⁶⁾。

3. 肝障害

肝障害については、化学療法剤〔ビンクリスチン (VCR) やアクチノマイシン (ACD)〕と肝に対する放射線治療により発生する。NWTS の報告では、重症肝障害の発生率は ACD 60 μg/kg 投与群では 14.3%、45 μg/kg では 3.7%、15 μg/kg では 2.8%であり、一回投与量の増加とともに重症肝障害の発生率も高い⁹⁾。

4. 二次がん

二次がんの発生については、NWTS では、5,278 例中 43 例に二次がんがみられたという〔人口基礎コホート標準化発生 5.1 例、標準化発生比 (SIR) 8.4〕¹⁰⁾。また、国際小児がん学会 (SIOP) では 1,988 例中 9 例に二次がんがみられた (人口基礎コホート標準化発生 1.3 例、SIR 4.15)¹¹⁾。British Childhood Cancer Survivor Study¹²⁾ では、腎芽腫生存者 1,441 例中 81 例に二次がんがみられた。内訳は固形腫瘍 52 例 (人口基礎コホート標準化発生 6.7 例)、基底細胞癌 26 例、急性骨髄性白血病 3 例であった。二次がん累積発生率は、診断から 15 年時で 1.6%と報告されている¹⁰⁾。また年齢からみた固形腫瘍の累積発生率は、30 歳まで 2.3% (1.4~3.5%)、40 歳まで 6.8% (4.6~9.5%)、50 歳 12.2% (7.3~18.4%) であった¹²⁾。二次がんの発生は経年とともに増加傾向にある^{10, 12)}。DXR 投与と 35 Gy 以上の腹部放射線治療を受けた 234 例中、8 例に二次がんが発生 (人口基礎コホート標準化発生 0.22 例、SIR 36) しており、DXR と腹部放射線治療によりさらに発生率は増加する¹⁰⁾。

5. 放射線障害

放射線治療による晩期合併症としては、放射線治療を受けて 5 年以上を経過した 34 例での検討で¹³⁾、23 例 (68%) に放射線治療に起因すると考えられる障害がみられた。側弯 14 例、筋肉の委縮 4 例、低身長 4 例、後弯 5 例、腸骨の萎縮 3 例が認められた。

また、軽度の腸閉塞が6例、慢性腎障害が1例にみられた。卵巣機能障害は女性13例のうち4例にみられた。放射線肺炎は全肺照射を行った7例中3例にみられ、放射線照射野からの二次がん発生は3例にみられた。

6. 高血圧

腎芽腫で腎摘出を受けた症例では、若年から高血圧を発症しやすいという報告がある¹⁴⁾。片側の腎摘出術を受けた75例の検討では、16例(21.3%)でGFRの低下、5例(6.7%)に高血圧が認められ、うち3例が降圧薬を服用していた。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975年1月1日～2014年7月31日

検索式：

“Wilms tumor” AND “second malignancy” 560件

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]), UpToDate[®]を参考にした。

文献

- 1) Ritchey ML, Green DM, Thomas PR et al. Renal failure in Wilms' tumor patients : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. Med Pediatr Oncol 1996 ; 26 : 75-80.
- 2) Smith GR, Thomas PR, Ritchey M, et al. Long-term renal function in patients with irradiated bilateral Wilms tumor. National Wilms' Tumor Study Group. Am J Clin Oncol 1998 ; 21 : 58-63.
- 3) Oue T, Koshinaga T, Okita H, et al. Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. Pediatr Blood Cancer 2014 ; 61 : 1184-9.
- 4) Irwin C, Fyles A, Wong CS, et al. Late renal function following whole abdominal irradiation. Radiother Oncol 1996 ; 38 : 257-61.
- 5) Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; 31 : 1249-56.
- 6) Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, et al. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. Cancer Res 2000 ; 60 : 4030-2.
- 7) Sorensen K, Levitt G, Sebag-Montefiore D, et al. Cardiac function in Wilms' tumor survivors. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 1546-56.
- 8) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study group. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1926-34.
- 9) Green DM, Norkool P, Breslow NE, et al. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and dactinomycin using single-dose or divided-dose schedules : a report from the National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 1525-30.
- 10) Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 1851-9.
- 11) Carli M, Frascella E, Tournade MF, et al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilms tumour studies and trials 1, 2, 5, and 6. Med Pediatr Oncol 1997 ; 29 : 239-44.
- 12) Taylor AJ, Winter DL, Pritchard-Jones K, et al. Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour--a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. Int J Cancer 2008 ; 122 : 2085-93.
- 13) Sasso G, Greco N, Murino P, et al. Late toxicity in Wilms tumor patients treated with radiotherapy at 15 years of median follow-up. J Pediatr Hematol Oncol 2010 ; 32 : e264-7.
- 14) Finklestein JZ, Norkool P, Green DM, et al : Diastolic hypertension in Wilms' tumor survivors : a late effect of treatment? A report from the National Wilms' Tumor Study Group. Am J Clin Oncol 1993 16 : 201-5.

CQ14

再発に対する追跡はどのように行うか

2

背景

小児腎腫瘍の追跡経過観察も小児腫瘍の専門医が行うことが望ましい。小児腫瘍に対して加療をうけた患者の一般的長期追跡ガイドラインは米国小児がん学会（COG）により策定されているが、ここでは、特に腎芽腫治療後のサーベイランスに関する文献を中心に検討した。

推奨

腎芽腫治療終了後の再発に対する追跡では、（1）腎芽腫症または腎芽腫発生素因のある症候群（WAGR 症候群、Denys-Drash 症候群、Beckwith-Wiedmann 症候群）では、8 歳まで 3～4 カ月ごと、（2）この危険因子がない場合には最初の 2 年間は 3 カ月ごと、以後 2 年間は 6 カ月ごと、の画像診断検査が推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

解説

再発部位で最も多いのは肺であり、CT 検査は胸部単純 X 線撮影に比べ被曝線量は多くなるが早期発見に最も有用である。再発追跡に対する画像検査とその施行頻度については一定のコンセンサスが得られているわけではない。

再発までの危険性が大きい期間を表すコリンズの法則（再発危険期間を初診時年齢＋9 カ月で表す）は腎芽腫にも有効であったとの報告もある¹⁾。しかし腎芽腫の場合には、多発またはびまん性造腎組織遺残（nephrogenic rest：NR）が存在すること〔腎芽腫症（nephroblastomatosis：NBM）〕が腎芽腫の危険因子であることが知られている²⁾。これによると、腎芽腫治療後で腎芽腫症を伴わない（A 群）63 例と腎芽腫症を伴う（B 群）18 例で比較検討している。再発は A 群で 17%，B 群で 50%にみられた。再発までの期間は平均 10 カ月（A 群）と 25 カ月（B 群）であった。腎芽腫発生部位以外の NR の存在は、治療後の再発危険の可能性が大きい。

腎芽腫の doubling time は 11～40 日と考えられているため³⁻⁵⁾、腹部（腎）超音波検査は 3～4 カ月ごとに施行することが望ましい⁶⁾。4～6 カ月以上の間隔では実際その間に腫瘍発生の報告があった³⁾。腎芽腫発生素因のある症候群（WAGR 症候群、Denys-Drash 症候群、Beckwith-Wiedmann 症候群）では、サーベイランスの必要性が強調されている。しかし、サーベイランスの有用性はいまだ明らかとなっておらず、後方視的研究がいくつかあるのみである⁷⁻⁹⁾。この領域ではランダム化比較試験がない。2005 年、英国 Wilms tumour Surveillance Working Group では、5%を超える腎芽腫発生のリスクがある場合に、5 歳（Beckwith-Wiedmann 症候群などは 7 歳）まで 3～4 カ月ごと

の腹部超音波検査サーベイランスを推奨している¹⁰⁾。しかし、エビデンスレベルとともに推奨レベルは低い。

一方、NR や腎芽腫発生素因のある症候群がない場合にも、追跡方法に明らかなエビデンスは今のところないが、腎芽腫治療終了後最初の2年間は3カ月ごと、以後2年間は6カ月ごとの腹部超音波検査が推奨されている。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1975年1月1日～2014年7月31日

- | | |
|----------------------------------|---------|
| 1. “Wilms tumor” AND “relapse” | 997 件 |
| 2. “Wilms tumor” AND “recurrent” | 1,227 件 |
| 3. 1 × surveillance | 253 件 |
| 4. 2 × surveillance | 27 件 |

また、Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (NCI PDQ[®]), UpToDate[®]を参考にした。

文献

- Paulino AC. Collins' law revisited : can we reliably predict the time to recurrence in common pediatric tumors? *Pediatr Hematol Oncol* 2006 ; 23 : 81-6.
- Bergeron C, Iliescu C, Thiesse P, et al. Does nephroblastomatosis influence the natural history and relapse rate in Wilms' tumour? A single centre experience over 11 years. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 385-91.
- Craft AW. Growth rate of Wilms' tumour. *Lancet* 1999 ; 354 : 1127.
- Shackney SE, McCormack GW, Cuchural GJ Jr. Growth rate patterns of solid tumors and their relation to responsiveness to therapy : an analytical review. *Ann Intern Med* 1978 ; 89 : 107-21.
- Zoubek A, Slavic I, Mann G, et al. Natural course of a Wilms' tumour. *Lancet* 1999 ; 354 : 344.
- Tan TY, Amor DJ. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia : a critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *J Paediatr Child Health* 2006 ; 42 : 486-90.
- Craft AW, Parker L, Stiller C, et al. Screening for Wilms' tumour in patients with aniridia, Beckwith syndrome, or hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1995 ; 24 : 231-4.
- Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW, et al. Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1999 ; 32 : 196-200.
- Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor : a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol* 1993 ; 21 : 188-92.
- Scott RH, Walker L, Olsen ØE, et al. Surveillance for Wilms tumour in at-risk children : pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 995-9.