

## 腎細胞癌有転移症例の治療

新潟大学医学部泌尿器科

富田善彦

Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma

Yoshihiko TOMITA

*Department of Urology,  
Niigata University School of Medicine*

Incidence and mortality rates of renal cell carcinoma (RCC) in Japan are increasing and approximately 3000 person died of RCC. Radical surgical removal of small RCC, frequently denoted as less than 4 cm, leads to favorable prognosis. On the contrary, virtually all patients with metastasis succumb to the disease partly because RCC is refractory to chemotherapy or irradiation. RCC has unique character including rather frequent spontaneous regression cases reported, rather higher response rates to administration of cytokines. These indicate needs for brand new treatment strategy based on the individual properties of each RCC.

Key words: renal cell carcinoma, cytokine, surgery

腎細胞癌, サイトカイン, 手術

### はじめに

近年、腎細胞癌症例数は増加傾向にあるが、その一因として、無症状で腹部超音波検査や CT により発見される、いわゆる偶発癌症例の増加が挙げられる。しかし、その一方で、初診時にすでに転移を有したり、局所で隣接臓器への浸潤がみられるいわゆる進行癌症例の比率も 20-30パーセント程度と依然として高い。

さらに、抗癌剤による化学療法、放射線療法はほとん

ど無効であり、一般にその予後は極めて不良である。しかし、転移を有しながら5年を越えて生存する症例が存在し、少数例ながら後述の免疫療法により長期の完全寛解を得られる場合があるなど、他の癌種にはみられない特異な性質を持つ。これらのことは、症例によって適切な治療法の選択を行う必要があることを示しており、治療の個別化が特に必要であることも示している。

本稿では腎細胞癌有転移症例の現況について述べる。

Reprint requests to: Yoshihiko TOMITA,  
Department of Urology, Niigata University  
School of Medicine, Asahimachi 1,  
Niigata 951-8510, JAPAN.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部泌尿器科 富田善彦

## 1. 手術及び薬物療法

### A. 手術

#### a. 原発巣

腎細胞癌が腎に局限している場合には根治的腎摘除術が予後の改善に寄与することは明らかである。しかし、転移を有する場合には、原発巣は後述のサイトカインによる全身療法に対する反応が悪い<sup>1)</sup>ことから転移を有する症例でも切除の方がよいと考えられていたが、原発巣の手術的摘除の意義は必ずしも明らかでなかった。2000年のアメリカ臨床腫瘍学会で Southwest Oncology Group の Flanigan らは有転移症例での腎摘除術の有無についての前向き無作為化比較試験で、平均生存期間が腎摘+インターフェロン(IFN)群12.4ヶ月、IFN単独群8.0ヶ月と有意に腎摘除群で延長していたことを報告した<sup>2)</sup>。また、2000年アメリカ泌尿器科学会総会でも EORTC から同様の結果が報告された<sup>3)</sup>。従って、基本的には転移巣があっても原発巣の切除は行った方がよいと考えられる。

ただし、原発巣の切除に関しても慎重に考慮すべき症例が存在する。明らかに全身の炎症反応が陽性であったり、腫瘍に sarcomatoid の成分が含まれる場合には、腫瘍がより悪性で急速に進行する性格をもっていることが多く、すでに転移を有する場合には、原発巣の摘除が必ずしも予後の改善には寄与しない。このような症例では原発巣を摘除しても、短期間のうちに脳転移を含む多発性の転移をきたし死亡する症例がほとんどである<sup>4)</sup>。

#### b. 転移巣の切除

腎細胞癌転移巣の手術的摘除は、特に、単発の転移巣の場合には良い適応であるとされ、原発巣も含めて摘除された場合には生存期間が延長されるとされている<sup>5)</sup>。肺以外の臓器でも手術的摘除が予後を改善すると考えられる(中枢神経<sup>6)</sup>、骨<sup>7)</sup>軟部組織<sup>8)9)</sup>)。転移巣の手術後にも症例の約50%は再発する<sup>7)</sup>という結果があるが、この再発の際にも、その転移巣が手術的に再切除し得れば、予後に影響しない<sup>8)9)</sup>との報告があり、基本的には転移巣の外科的摘除は予後を改善すると考えてよい。

手術的摘除の良い適応である単発の転移症例の頻度については、70年代初頭迄の報告では1.6%、3.6%とされ<sup>6)10)</sup>とされていた。しかし、腎摘除術を行った症例の剖検の報告では、転移なし、または単一臓器のみに転移が見られたものはあわせて16.7%であり、80%強の症例には多臓器転移が見られている<sup>11)</sup>。このことは、臨床的に単発転移と考えられても、実際には多発であるこ

とを示唆している。つまり、ある時点で単発の転移が認められた場合には、1. 見かけ上は単発であるが、実際は急速に進行する一時点であり、その後ごく短期間で多発性の転移が出現するもの。2. 真に単発である、または、他に転移があってもそれが臨床的に顕在化するまでには長期間を有するものである。の2つの可能性が考えられる。

初診時に単発の転移を有する場合には上記「1」である可能性がある。また、転移なしの状態でも、根治的腎摘除術を行い、長期間の無病期間を経て単発の転移が出現した場合には「2」の可能性が強いことになり、手術的摘除の良い適応と考えられる。事実、根治的腎摘除後の無病期間が長いほど生存率が良好であることが報告されている<sup>12)</sup>。従って、根治的腎摘除後に出現した単発の転移巣に関しては手術的摘除を行い、初診時に存在する単発の転移巣に関しては、PSが良好であれば、原発巣とともに合併切除を原則とするが、急速進行を予見させる因子が1つでも存在すれば、根治的腎摘除後にまず後述の免疫療法を先行させ、3-6ヶ月の期間をおき、転移巣の増大や新たな転移巣の出現が見られない場合に転移巣の手術的摘除を行うという治療戦略が考えられる。

切除しうる個数や転移部位に関しては明確な evidence は無いが、個々の症例においてその切除がもたらす benefit と morbidity のバランスの問題となるだろう。

### B. 薬物療法

#### a. サイトカイン療法

##### 1. インターフェロン(IFN)

###### i) IFN- $\alpha$

IFN- $\alpha$ の単独療法はこれまでに報告されているようにおおむね15%の奏功率を示している<sup>14)</sup>。IFN- $\alpha$ の投与が患者の予後の改善(生存期間の延長)に寄与するかどうかは最近議論の分かれるところであったが<sup>13)15)</sup>、昨年報告された2つの前向き無作為化試験の結果では IFN- $\alpha$ 投与群で生存期間の延長が報告されている<sup>16)17)</sup>。

###### ii) IFN- $\gamma$

IFN- $\gamma$ 単独療法についての初期の検討では IFN- $\alpha$ の単独療法に比してやや低い奏功率が報告された<sup>18)</sup>。Aulitzky らは IFN- $\gamma$ 低用量療法を行った結果、奏功率30%と報告している<sup>19)</sup>。その後の前向き無作為化試験から同療法は Placebo の有効率よりも低く、その有効性は疑問視されている<sup>20)</sup>。しかし、その報告を詳細に検討すると、両群の生存曲線は18ヶ月を超えた点より乖離が見られ IFN- $\gamma$ 群の方がプラトーになっている。

このことはこの療法の近接効果（＝腫瘍縮小）は認められないが、ある群の患者には生存期間延長に結びつく効果があるとも考えられる。

2. インターロイキン-2 (IL-2)

サイトカイン療法の中で長期にわたる腫瘍縮小効果 (Durable response) は IL-2 を含んだ治療でのみ得られる事が明らかになっており<sup>21)</sup>、20カ月を越えて CR であった症例は癌死が無くなるとされている。PR + surgical resection も同じ<sup>1)</sup>と考えられ、我々も Surgical CR conversion による長期生存例を経験している<sup>22)</sup>。

i) 高用量 bolus 静注

上述の欧米でのデータは、しかし、いずれも高用量の IL-2 の投与で得られた結果であって、1 コースは 1680 万単位/kg の IL-2 が投与されている。これは日本での保険適応の一日限度 210 万単位のおよそ17倍となる。その副作用は極めて高度で、Capillary leak syndrome とよばれる血管の透過性亢進を基本とした低血圧、肺浮腫、体重増加、血管内脱水、クレアチニンの上昇等の症状が出現する。また、IFN と同様、発熱、頭痛、上気道炎症状などいわゆる Flu like symptom が出現する。これら高度の毒性の軽減のために、投与量の減量や投与方法の変更が検討されてきた。

ii) 低容量療法

しかし、単純に IL-2 の投与量を上記高用量療法の約10分の1程度にした場合には、奏効率がやや低くなり (CR + PR = 19% vs. 10%) CR の奏効期間もやや短い傾向がある<sup>23)</sup>。実際、治療の1 サイクル目の IL-2 の総投与量が多いほど高い奏効率が得られるとの結果もあり<sup>1)</sup>単純な総投与量の低下は効果の低下を招く。

iii) 高用量持続静注

投与方法の変更の一つに持続静注がある。高用量持続静注の結果は、ほとんど同じ副作用の発現頻度と程度で、効果も同等か、やや劣るとも考えられる<sup>24)</sup>。

iv) 皮下注療法

もう一つの投与方法は皮下注である。Yang らの前向き無作為化試験では<sup>23)</sup> 3つのアームを設定し [1. 高容量 (72万単位/kg) 2. 低容量 (7.2万単位/kg) 3. 皮下注 (第一週; 25万単位/kg, 第2-6週; 12.5万単位/kg)], 無作為化割付を 164 例に行ったところ、それぞれの奏効率は16, 4, 11%で、皮下注は高容量には及ばないものの低容量よりは高い効果が示された。

他に皮下注は少数例であるが多くの報告がみられ、その投与量は様々であるが、総じて副作用の発現は静注に

比して軽度で、投与量の増加が可能となっているようである。

本邦での IL-2 の保険適用量の一日上限が 210 万単位でしかも静注であり、腎細胞癌については明らかに key drug である IL-2 が投与量、投与方法ともに期待される効果をもっとも薄いポイントにおかれているのは今後解決されるべき問題であろう。また、IL-2 の薬価に関しても、国際間の単純比較はできないものの、アメリカでの価格の7-8倍で極めて高価になっており、これもまた IL-2 による効果的治療を行う上で障害となっていると考えられる。

3. サイトカイン併用療法

主に第2相臨床試験として種々の併用療法が行われているが、この評価の際に注意しなければならないのは、同じ薬剤の組み合わせでもその投与量や投与の sequence によって効果が異なる点である。つまり、ある組み合わせで奏効率が低くても各剤の投与のタイミング、投与量を変えることで効果が現れるかもしれないことになる<sup>25)</sup>。しかし、追試によってもその有効性が確認され、高い奏効率が得られるサイトカイン同士の併用療法は見あたらない。[高用量 IL-2 + IFN- $\alpha$ <sup>26)27)</sup>、低容量 IL-2 皮下注 + IFN- $\alpha$ <sup>28)</sup> 等]

b. 化学療法

化学療法単独ではビンブラスチンが有効であるとの報告があるが、追試での奏効率は概して低く、単剤で明らかに有効であるといえる化学療法剤は無い。ただし病理組織学的に sarcomatoid の成分が含まれる場合は別で、化学療法が奏功する可能性がある<sup>29)</sup>。

c. 免疫化学療法

上記のサイトカイン単独療法、化学療法の奏効率が高いものではなかったために、サイトカインと抗癌剤、特にビンブラスチンやシクロフォファミドとの組み合わせでの検討が数多くなされた。しかしこれらの効果は INF- $\alpha$  単独投与に勝るものではないと考えられる。

サイトカインと抗癌剤を用いたプロトコールのなかで近年最も注目を浴びたものは IL-2 + INF- $\alpha$  + 5FU 併用療法である。Atzpodien らのグループはこの3剤による併用療法を行い、1996年には奏効率39%<sup>30)</sup>、1998年にも33%と報告している<sup>31)</sup>。しかし、他施設からの同様の薬剤を使用した併用療法の結果は奏効率 1.8-38%とかなり幅がある<sup>28) 32) -36)</sup>。これらの治療法は3種類の薬剤の組み合わせは同じであるが、分かりうる範囲内で各プロトコールの相違点を検討してみると IL-2 と他2剤の投与のタイミング、5FU の投与量、

投与方法が異なっている。すなわち IL-2 と他の 2 剤を同時に高用量で使用した場合には奏功率が低いようであり、5FU の投与量は高用量であると高度の副作用が現れるようである。

## 2. 細胞療法

リンパ球を IL-2 存在下で一定期間培養すると抗腫瘍活性を持った効果細胞が得られる。これを LAK 細胞と呼ぶ。この細胞の治療応用は80年代に欧米、本邦において行われた<sup>37)</sup>。90年代に入って、LAK 細胞が IL-2 単独投与に比して相乗効果があるのかどうかを確かめる無作為化前向き研究が行われた。その結果 LAK 細胞の追加投与は IL-2 の単独投与に勝るものではないというものであった<sup>38) 39)</sup>。しかし、この結果の解釈には 2 つの点で注意しなければならない。第 1 に IL-2 の投与量である。前述のように、この比較試験でも日本での保険適応一日使用量 210 万単位の十数倍が投与されている。Weiss らの報告での低容量群でも 10 倍以上である<sup>38)</sup>。日本のように IL-2 を極めて低い投与量でしか投与できない場合に LAK 細胞がどのような効果を示すかは不明である。これまでに行われた IL-2 を投与しないか極めて低容量の投与にとどまる活性化リンパ球を用いた治療では生存期間の明らかな延長を示している<sup>40)</sup> ので、IL-2 の投与量が限定される場合には利用できる治療手段の一つかもしれない。

第 2 には LAK 細胞の体内動態である。経静脈的に投与された LAK 細胞はまず肺にトラップされ引き続いて肝に集積する。このことは、肺転移にはよい治療手段になる可能性を示唆している。実際に、LAK 細胞の経動脈的投与が有効との報告があり<sup>41)</sup>、その効果発現には LAK 細胞の病巣への recruitment が重要であることが解かる。

さらに、進行性腎細胞癌に対する骨髄非壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植はサイトカイン療法が無効の進行症例に対しても 50% 近い奏功率を示しており極めて有望な治療と考えられる<sup>42)</sup>。

## 3. 治療に対する反応を規定する因子と治療法の選択

有転移症例の治療方針の決定にポイントとなる臨床像として、急速進行する腎細胞癌であるのか、つまり化学療法などのサイトカイン投与以外の治療法の適応として考えるべき症例なのか、細胞療法により長期の完全寛解を期待できるのか、の 2 点が考えられる。

表 腎細胞癌有転移症例に対する治療法の選択

- 
1. 肺転移のみ、あるいはほかに単発性の転移があり、手術的に切除され、肺転移のみの症例。
    - A. 肺転移の個数が 10 個以下で、患者の年齢が 65 歳以下。かつ、PS が 0 または 1 の症例…LAK + high dose IL-2 + CPM 療法  
(10 個以下とする理由は PR の場合でも切除により CR conversion となりうる為) (HLA six match の同胞がいれば骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植療法を考慮する)
    - B. 上記以外の症例で PS が 0 または 1 の症例…IL-2 + IFN-alpha + tegafur uracil 療法
  2. 肺外転移および肺転移、または肺外転移を有し、肺外転移が手術的に切除不能の場合。
    - A. PS が 0, 1 または 2 の症例…IL-2 + IFN-alpha + tegafur uracil 療法  
(HLA six match の同胞がいれば骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植療法を考慮する)
    - B. 上記以外の症例…Low dose IFN-gamma \* 療法
  3. 全身の炎症所見を伴う症状 (発熱・CRP 上昇・血沈の亢進・IL-6 高値) を伴う場合。
    - A. PS が 0, 1 または 2 の症例…IFN-alpha の投与を開始する。続いて根治的腎摘除が行いうる場合には腎摘し、CMVIF\*\* 療法を行う。
    - B. PS が 3 または 4 の症例…IFN-alpha (症例により) + tegafur uracil の投与)、または Low dose IFN-gamma 療法。
- \* IFN-gamma 200 万単位を週 1 回皮下注  
\*\* CMVIF; cyclophosphamide, methotorexate, vinblastine, interferon-alpha, 5-fluorouracil 併用療法。
- 

急速進行を予知させる因子としては、a. 発熱、血沈の亢進、CRP 高値など全身の炎症反応を示す場合。b. すでに腫瘍により PS が悪化し、体重減少のみられる場合。c. 病理組織診で G3 and/or sarcomatoid element が存在する場合。

が挙げられ、また免疫療法に高い反応が期待できる患者群には一般的に以下の性質が挙げられている。

- a. PS 良好例<sup>21)26)</sup>
- b. 転移の部位が肺、リンパ節<sup>21)1)</sup>
- c. 原発巣切除から転移出現までの無病期間が 6 ヶ月以上<sup>43)</sup>

このほかに、治療開始後の情報として、d. IL-2 投与



progression なども評価項目として検討してゆく必要があると考えられる。

### 5. おわりに

腎細胞癌は現在、もっとも challenging な腫瘍のひとつであろう。臓器限局の状態で見られ、かつ、小さい腫瘍で手術的に切除し得た場合には、予後はきわめて良好であるが、逆に初診時に既に転移を有している場合で、腫瘍が前述のより悪性の性質をもっている場合にはきわめて予後は不良で、3-6カ月以内に死亡することも少なくない。重要であるのは、この腫瘍の性質に基づいた治療法の決定をすることであり、腫瘍の characterization は今後、分子生物学的知見をもふまえて行わなければならないと考えられる。

### 文 献

- 1) Rosenberg, S.A., Yang, J.C., White, D.E. and Steinberg, S.M.: Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response, *Ann. Surg.*, **228**: 307-19, 1998.
- 2) Flanigan, R.C., Blumenstein, B.A., Salmon, S. and Crawford, E.: Cytoreduction nephrectomy in metastatic renal cancer: The results of southwest Oncology Group trial 8949., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **19**: 2a, 2000.
- 3) Mickisch, G.H., Garin, A., Madej, M., de Prijck, L. and Sylvester, R.: Tumor nephrectomy plus interferon alpha is superior to interferon alpha alone in metastatic renal cell carcinoma., *J. Urol.*, **163**: 176, 2000.
- 4) Culine, S., Bekradda, M., Kramar, A., Rey, A., Escudier, B. and Droz, J.P.: Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma, *Cancer.*, **83**: 2548-53, 1998.
- 5) Couillard, D.R., and deVere White RW.: Surgery of renal cell carcinoma, *Urol. Clin. North Am.*, **20**: 263-75, 1993.
- 6) Middleton, R.G.: Surgery for metastatic renal cell carcinoma, *J. Urol.*, **97**: 973-7, 1967.
- 7) Tolia, B.M. and Whitmore, W.F., Jr.: Solitary metastasis from renal cell carcinoma, *J. of Urol.* **114**: 836-8, 1975.
- 8) Golimbu, M., Al-Askari, S., Tessler, A. and Morales, P.: Aggressive treatment of metastatic renal cancer, *J. Urol.*, **136**: 805-7, 1986.
- 9) Klugo, R.C., Detmers, M., Stiles, R.E., Talley, R.W. and Cerny, J.C.: Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma, *J. Urol.*, **118**: 244-6, 1977.
- 10) Skinner, D.G., Colvin, R.B., Vermillion, C.D., Pfister, R.C. and Leadbetter, W.F.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases, *Cancer.*, **28**: 1165-77, 1971.
- 11) Saitoh, H., Nakayama, M., Nakamura, K. and Satoh, T.: Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases, *J. Urol.*, **127**: 1092-5, 1982.
- 12) Maldazys, J.D., and deKernion, J.B.: Prognostic factors in metastatic renal carcinoma, *Journal. Urol.*, **136**: 376-9, 1986.
- 13) Motzer, R.J., Mazumdar, M., Bacik, J., Russo, P., Berg, W.J. and Metz, E.M.: Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma., *J. Clin. Oncol.*, **18**: 1928-1935, 2000.
- 14) Krown, S.E.: Therapeutic options in renal-cell carcinoma, *Semin. Oncol.*, **12**: 13-7, 1985.
- 15) Kriegmair, M., Oberneder, R. and Hofstetter, A.: Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma, *Urology.*, **45**: 758-62, 1995.
- 16) Anonymous Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators, *Lancet.*, **353**: 14-7, 1999.
- 17) Pyrhonen, S., Salminen, E., Ruutu, M., Lehtonen, T., Nurmi, M., Tammela, T., Juusela, H., Rintale, E., Hietanen, P. and Kellokumpu-Lehtinen, P.L.: Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer, *J. Clin. Oncol.*, **17**: 2859-67, 1999.
- 18) Garnick, M.B., Reich, S.D., Maxwell, B., Coval-

- Goldsmith, S., Richie, J.P. and Rudnick, S.A.: Phase I / II study of recombinant interferon gamma in advanced renal cell carcinoma, *J. Urol.*, **139**: 251~5, 1988.
- 19) Aulitzky, W., Gastl, G., Aulitzky, W.E., Herold, M., Kemmler, J., Mull, B., Frick, J. and Huber, C.: Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a biologically active dose of recombinant interferon-gamma, *J. Clin. Oncol.*, **7**: 1875~84, 1989.
- 20) Gleave, M.E., Elhilali, M., Fradet, Y., Davis, I., Venner, P., Saad, F., Klotz, L.H., Moore, M.J., Paton, V. and Bajamonde, A.: Interferon gamma-1 b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group, *New Eng. J. Med.*, **338**: 1265~71, 1998.
- 21) Fyfe, G., Fisher, R.I., Rosenberg, S.A., Sznol, M., Parkinson, D.R. and Louie, A.C.: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy, *J. Clin. Oncol.*, **13**: 688~96, 1995.
- 22) Tomita, Y., Imai, T., Tanikawa, T., Mizusawa, T., Kanai, T. and Takahashi, K.: Treatment of bilateral renal cell cancer and multiple lung metastasis: nephron-sparing surgery and resection of lung tumors after interleukin-2 therapy, *Eur. Urol.*, **33**: 238~40, 1998.
- 23) Yang, J.C. and Rosenberg, S.A.: An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer, *Cancer J. Sci. Am.*, **3**: S79~84, 1997.
- 24) Negrier, S., Escudier, B., Lasset, C., Douillard, J.Y., Savary, J., Chevreau, C., Ravaud, A., Mercatello, A., Peny, J., Mousseau, M. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2 a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie, *New Eng. J. Med.*, **338**: 1272~8, 1998.
- 25) Ernstoff, M.S., Gooding, W., Nair, S., Bahnson, P.R., Miketic, L.M., Banner, B., Day, R., Whiteside, T., Titus-Ernstoff, L. and Kirkwood, J.M.: Immunological effects of treatment with sequential administration of recombinant interferon gamma and alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma during a phase I trial, *Cancer Res.*, **52**: 851~6, 1992.
- 26) Atkins, M.B., Sparano, J., Fisher, R.I., Weiss, G.R., Margolin, K.A., Fink, K.I., Rubinstein, L., Louie, A., Mier, J.W., Gucalp, R. et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa 2 b in advanced renal cell carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, **11**: 661~70, 1993.
- 27) Negrier, S., Escudier, B., Lasset, C., Douillard, J.Y., Savary, J., Chevreau, C., Ravaud, A., Mercatello, A., Peny, J., Mousseau, M. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2 a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie, *New Eng. J. Med.*, **338**: 1272~8, 1998.
- 28) Dutcher, J.P., Atkins, M., Fisher, R., Weiss, G., Margolin, K., Aronson, F., Sosman, J., Lotze, M., Gordon, M., Logan, T. et al. Interleukin-2-based therapy for metastatic renal cell cancer: the Cytokine Working Group experience, 1989-1997, *Cancer J. Sci. Amn.*, **3**: S73~8, 1997.
- 29) Sella, A., Logothetis, C.J., Ro, J.Y., Swanson, D.A. and Samuels, M.L.: Sarcomatoid renal cell carcinoma. A treatable entity, *Cancer.*, **60**: 1313~8, 1987.
- 30) Lopez Hanninen, E., Kirchner, H. and Atzpodien, J.: Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients, *Journal of Urology.*, **155**: 19~25, 1996.
- 31) Kirchner, H., Buer, J., Probst-Kepper, M., Franzke, A., Hoffmann, R., Wittke, F., Gancer, A. and Atzpodien, J.: Risk and long-term outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving sc interleukin-2, sc interferon-alpha 2 a and iv fluorouracil., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **17**: 310a, 1998.
- 32) Ravaud, A., Audhuy, B., Gomez, F., Escudier, B., Lesimple, T., Chevreau, C., Douillard, J.Y., Caty, A., Geoffrois, L., Ferrero, J.M. et al. Subcutaneous interleukin-2, interferon alfa-2 a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell

- carcinoma: a multicenter phase II trial. Groupe Francais d'Immunotherapie, *J. Clin. Oncol.*, **16**: 2728~32, 1998.
- 33) **Tourani, J.M., Pfister, C., Berdah, J.F., Benhammouda, A., Salze, P., Monnier, A., Paule, B., Guillet, P., Chretien, Y., Brewer, Y. et al.** Out-patient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of a sequential nonrandomized phase II study. Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group, *J. Clin. Oncol.*, **16**: 2505~13, 1998.
- 34) **Ellerhorst, J.A., Sella, A., Amato, R.J., Tu, S.M., Millikan, R.E., Finn, L.D., Banks, M. and Logothetis, C.J.**: Phase II trial of 5-fluorouracil, interferon-alpha and continuous infusion interleukin-2 for patients with metastatic renal cell carcinoma, *Cancer.*, **80**: 2128~32, 1997.
- 35) **Hofmockel, G., Langer, W., Theiss, M., Gruss, A. and Frohmuller, H.G.**: Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil, *J. Urol.*, **156**: 18~21, 1996.
- 36) **Allen, M., Vaughan, S., Johnston, S., Bate, S., Moore, J., Ahern, R. and Gore, M.**: Protracted venous infusion 5-fluorouracil (PVI 5-FU) in combination with subcutaneous interleukin-2 and alpha interferon in patients with metastatic renal cell cancer: a phase II study., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **18**: 331a, 1999.
- 37) **中本貴久, 笠岡良信, 三谷信二, 碓井 亞**: 腎細胞癌に対する LAK 療法. *Surgery Frontier.*, **3**: 85~90, 1996.
- 38) **Weiss, G.R., Margolin, K.A., Aronson, F.R., Sznol, M., Atkins, M.B., Dutcher, J.P., Gaynor, E.R., Boldt, D.H., Doroshow, J.H., Bar, M.H. et al.** A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, **10**: 275~81, 1992.
- 39) **Rosenberg, S.A., Lotze, M.T., Yang, J.C., Topalian, S.L., Chang, A.E., Schwartzentruber, D.J., Aebersold, P., Leitman, S., Linehan, W.M., Seipp, C.A. et al.** Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* **85**: 622~32, 1993.
- 40) **Osband, M.E., Lavin, P.T., Babayan, R.K., Graham, S., Lamm, D.L., Parker, B., Sawczuk, I., Ross, S. and Krane, R.J.**: Effect of autolymphocyte therapy on survival and quality of life in patients with metastatic renal-cell carcinoma, *Lancet.*, **335**: 994~8, 1990.
- 41) **Hayakawa, M., Hatano, T., Ogawa, Y., Gakiya, M., Ogura, H. and Osawa, A.**: Treatment of advanced renal cell carcinoma using regional arterial administration of lymphokine-activated killer cells in combination with low doses of rIL-2, *Urol. Int.* **53**: 117~24, 1994.
- 42) **R, Childs., A, Chernoff., N, Contentin., R, Bahceci., D, Schrupp., S, Leitman., L, J. Read., J, Tisdale., C, Dunbar., W, M. Linehan., N, S. Young. and A, J. Barrett.**: Regression of Metastatic Renal-Cell Carcinoma after Nonmyeloablative Allogeneic Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation *New Eng. J. Med.*, **343**, 750~758, 2000.
- 43) **Figlin, R., Gitlitz, B., Franklin, J., Dorey, F., Moldawer, N., Rausch, J., deKernion, J. and Beldegrun, A.**: Interleukin-2-based immunotherapy for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an analysis of 203 consecutively treated patients, *Cancer J. Sci. Am.*, **3**: S92~7, 1997.
- 44) **Weiji, N.I., Van, der. Harst. D., Brand, A., Kooy, Y., Van, Luxemburg. S., Schroder, J., Lentjes, E., Van, Rood. JJ., Cleton, F.J. and Osanto, S.**: Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment, *J. Clin. Oncol.*, **11**: 1376~83, 1993.
- 45) **Franzke, A., Peest, D., Probst-Kepper, M., Buer, J., Kirchner, G.I., Brabant, G., Kirchner, H., Ganser, A. and Atzpodien, J.**: Autoimmunity resulting from cytokine treatment predicts long-term survival in patients with metastatic renal cell cancer, *J. Clin. Oncol.*, **17**: 529~33, 1999.

- 46) **Lupera, H., Theodore, C., Ghosn, M., Court, B.H., Wibault, P. and Droz, J.P.:** Phase II trial of combination chemotherapy with dacarbazine, cyclophosphamide, cisplatin, doxorubicin, and vindesine (DECAV) in advanced renal cell cancer, *Urology.*, **34**: 281~3, 1989.
- 47) **Culine, S., Bekradda, M., Terrier-Lacombe, M.J. and Droz, J.P.:** Treatment of sarcomatoid renal cell carcinoma: is there a role for chemotherapy? , *Eur. Urol.*, **27**: 138~41, 1995.
- 48) **Cangiano, T., Liao, J., Naitoh, J., Dorey, F., Figlin, R. and Beldegrun, A.:** Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy, *J. Clin. Oncol.*, **17**: 523~8, 1999.
-