

2009年版 TNM 分類による pT3aN0M0 腎細胞癌の再発危険因子の検討

宇都宮紀明, 河野 有香, 松本 敬優, 住吉 崇幸
増田 憲彦, 白石 裕介, 根来 宏光, 常森 寛行
杉野 善雄, 大久保和俊, 岡田 卓也, 清川 岳彦
六車 光英, 川喜田睦司
神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

RISK FACTORS FOR RECURRENCE IN pT3aN0M0 RENAL CELL CARCINOMA ACCORDING TO 2009 TNM CLASSIFICATION

Noriaki UTSUNOMIYA, Yuka KONO, Keiyu MATSUMOTO, Takayuki SUMIYOSHI,
Norihiko MASUDA, Yusuke SHIRAISHI, Hiromitsu NEGORO, Hiroyuki TSUNEMORI,
Yoshio SUGINO, Kazutoshi OKUBO, Takuya OKADA, Takehiko SEGAWA,
Koei MUGURUMA and Mutsushi KAWAKITA

The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

The TNM classification of renal cell carcinoma was updated in 2009. In this new classification system, T3a consists of tumors with renal vein involvement and tumors with fat invasion. To assess risk factors for recurrence, we retrospectively reviewed 89 patients with pT3aN0M0 renal cell carcinoma who underwent radical or partial nephrectomy between 1992 and 2011. Analyzed risk factors for recurrence were age, gender, tumor size, grade, v factor, infiltrative growth (INF), adjuvant interferon, surgical technic (radical or partial), clinical T classification, renal vein thrombus, and pathological fat invasion. The median follow-up was 52.2 months. Five-year recurrence-free survival rate was 69.0%. Within the pT3a subcategory, the five-year recurrence-free survival was 76.7% in patients with fat invasion only, 42.9% in patients with renal vein thrombus only, and 28.6% in patients with the two concomitant features. On univariate analysis, tumor size, grade, INF, clinical T classification, and renal vein thrombus were significantly associated with recurrence. On multivariate analysis, INF ($p = 0.023$, HR 3.927) was an independent risk factor for recurrence. In pT3aN0M0 renal cell carcinoma, INF significantly affects recurrence, and patients with both fat invasion and renal vein thrombus have worst prognosis.

(Hinyokika Kyo 60 : 1-5, 2014)

Key words : RCC, pT3aN0M0, 2009 TNM

緒 言

TNM 分類が改訂され、腎細胞癌においては2002年版で T3b と分類されていた腎静脈進展が2009年版では脂肪組織浸潤と並んで T3a と分類されることになった。また、副腎への浸潤は T4 に分類されることになった。2009年版 TNM分類による pT3a 症例の成績に関する報告は少ない。今回われわれは手術を施行し pT3aN0M0 と診断された症例につき再発危険因子を検討した。

対 象 と 方 法

1992年1月から2011年3月までに腎細胞癌にて当院で手術を行った474症例のうち、2009年版 TNM 分類で pT3aN0M0 とされた89例が対象。再発に関しては危険因子として①年齢、②性別、③腫瘍径、④ grade

(組織学的異型度)、⑤ v factor (静脈浸潤の有無)、⑥ INF (組織学的浸潤増殖様式)、⑦ アジュバント療法の有無、⑧ 部分切除の有無、⑨ clinical T 分類、⑩ 臨床的腎静脈進展の有無、⑪ 病理学的腎静脈進展の有無、⑫ 病理学的脂肪組織浸潤の有無、の12因子で検討した。観察期間は手術日から再発を認めた日あるいは最終診察日とした。非再発生存率を Kaplan-Meier 法にて算出し、log-rank test にて有意差を検定。Cox 比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析を行った。解析ソフトは R version 2.13.0 を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

平均観察期間は52.2カ月、平均年齢は65.1歳、平均腫瘍径は 65.3 mm であった。組織型は淡明細胞癌が83例、乳頭状腎細胞癌および嫌色素細胞癌がそれぞれ

3例であった。アジュバントでインターフェロンを施行した症例が44例、根治術が78例、部分切除が11例、病理学的に腎静脈内進展を認めた症例が17例、病理学的に脂肪組織浸潤を認めた症例が79例であった (Table 1)。

疾患特異的生存率は5, 10年でそれぞれ93.4,

72.3%, 非再発生存率は5, 10年でそれぞれ69.0, 52.8%だった (Fig. 1)。

全474症例中副腎への浸潤で T3a から T4 に分類された症例は認めず、腎静脈進展で T3b~T3a に分類された症例が17例であったため、2002年版 TNM 分類での pT3a 計72例の疾患特異的生存率は5, 10年でそれぞれ95.8, 91.1%, 非再発生存率は5, 10年でそれぞれ76.7, 57.3%だった。

また、初診時転移症例24例を含む pT3a 全113例での疾患特異的生存率は5年で79.1%, 10年で63.2%であった。

非再発生存率を先程の12項目で解析したところ、単変量解析では腫瘍径, grade, INF, clinical T 分類, 臨床的および病理学的腎静脈進展の有無, で有意差を認めた。また、多変量解析では INF で有意差を認めた (Table 2)。INF 別の5年非再発生存率は INF α , INF β でそれぞれ88.7, 51.4% だった ($p < 0.001$, Fig. 2)。

脂肪組織浸潤のある79症例を、腎洞への浸潤のみの群 (21例), 腎周囲脂肪組織浸潤のみの群 (45例), 両者の合併の群 (13例) で細分類したが、非再発生存率に有意差を認めなかった ($p = 0.659$)。

pT3a をさらに脂肪組織浸潤のみの群 (F 群, 72例), 腎静脈進展のみの群 (V 群, 10例), 両者の合併の群 (F + V 群, 7例) で細分類すると、腫瘍径および v factor で患者背景に有意差を認めた (Table 3)。非再発生存率を解析すると F 群, V 群, F + V 群の順で良

Table 1. Clinical and pathological features

Variables	
Patients, no	89
Age, yr $\pm$ SD (range)	65.1 $\pm$ 9.8 (45-87)
Male/Female (%)	59 (66)/30 (34)
Tumor size, mm $\pm$ SD (range)	65.3 $\pm$ 35.5 (14-200)
Histologic type (%)	Clear 83 (93) /Papillary 3 (3) /Chromophobe 3 (3)
Grade 1/2/3/NA (%)	10 (11)/52 (58)/26 (29)/1 (1)
INF α / β / γ /NA (%)	44 (49)/28 (32)/1 (1)/16 (18)
v + / - /NA (%)	48 (54)/29 (33)/12 (13)
Adjuvant IFN + / - (%)	44 (49)/45 (51)
Surgical technic (%)	Radical 78 (88) /Partial 11 (12) /Open 43 (48) /Laparo 46 (52)
cT 1a/1b/2a/2b/3a/4 (%)	19 (21) /32 (36) /10 (11) /1 (1) /25 (28) /2 (2)
Clinically renal vein thrombus + / - (%)	9 (10)/80 (90)
Pathologically renal vein thrombus + / - (%)	17 (19)/72 (81)
Pathologically fat invasion + / - (%)	79 (89)/10 (11)
Median follow-up, month (range)	52.2M (1-152)

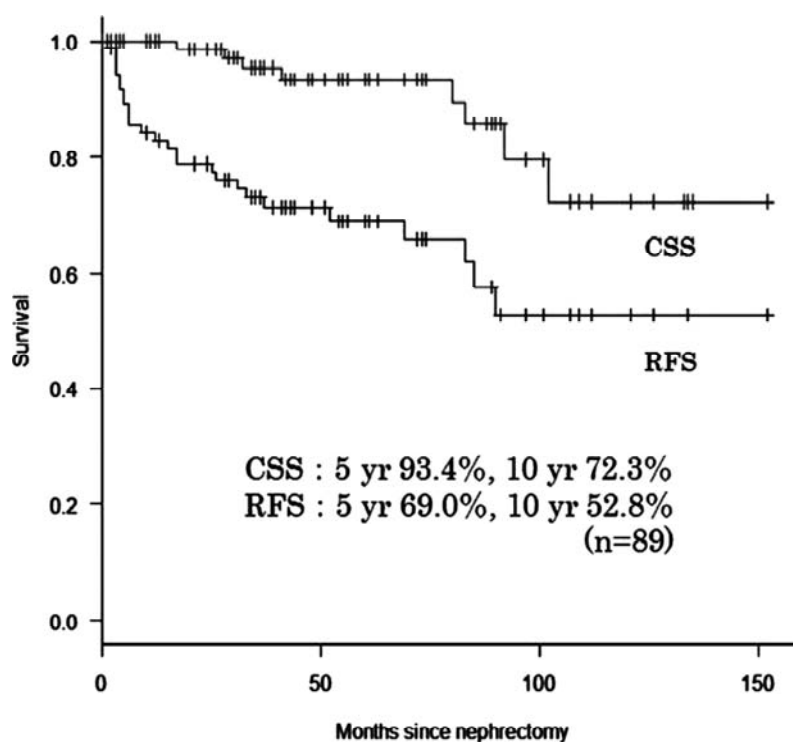
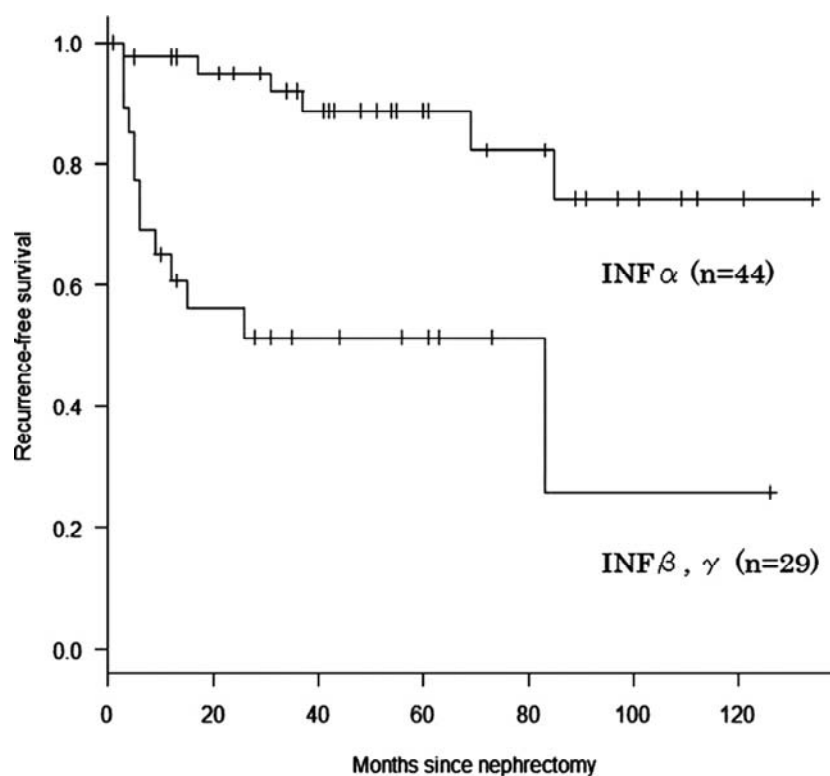


Fig. 1. Cancer-specific survival (CSS) and recurrence-free survival (RFS) probabilities.

Table 2. Univariate and multivariate cox regression analyses of pathological and clinical features of pT3aN0M0 renal cell carcinoma to predict recurrence-free survival (*statistically significant)

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Age	0.998 (0.960-1.038)	0.935	-----	-----
Gender (M/F)	1.603 (0.678-3.794)	0.283	-----	-----
Tumor size	1.011 (1.001-1.022)	0.023*	0.998 (0.980-1.017)	0.844
INF ($\alpha/\beta, \gamma$)	5.836 (2.154-15.81)	<0.001*	3.927 (1.209-12.750)	0.023*
Grade (G1, 2/G3)	2.643 (1.217-5.743)	0.014*	2.500 (0.822-7.604)	0.107
v factor (+/-)	1.406 (0.504-3.919)	0.515	-----	-----
Adjuvant IFN (+/-)	0.517 (0.226-1.183)	0.118	-----	-----
$\leq$ cT1b/ $>$ cT1b	0.239 (0.104-0.549)	<0.001*	0.872 (0.205-3.703)	0.852
Clinically renal vein thrombus (+/-)	4.738 (1.943-11.55)	<0.001*	1.389 (0.132-14.620)	0.785
Pathologically renal vein thrombus (+/-)	2.909 (1.294-6.539)	0.010*	2.368 (0.229-24.530)	0.470
Pathologically fat invasion (+/-)	1.741 (0.600-5.048)	0.308	-----	-----
Surgical technic (radical/partial)	0.654 (0.154-2.77)	0.564	-----	-----

**Fig. 2.** Recurrence-free survival probability within the INF subcategory ($p < 0.001$).

好で、5年非再発生存率はそれぞれ76.7、42.9、28.6%であった ($p = 0.00722$, Fig. 3).

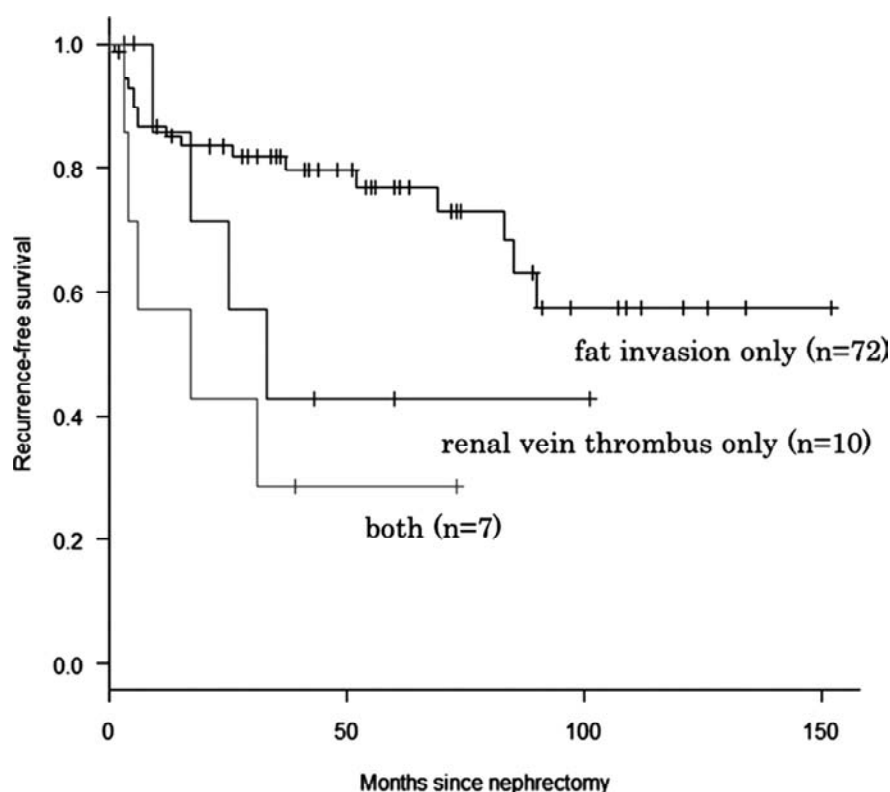
考 察

2009年版 TNM 分類では腎細胞癌 T3 に関しても改訂がなされた。同側副腎への浸潤は脂肪組織浸潤と比較し予後が悪いことより T3a~T4 に分類された。また、腎静脈腫瘍塞栓例は横隔膜下までの下大静脈腫瘍塞栓例と比較し予後が良いことより T3b~T3a に分類されることになった。

2009年版 TNM 分類で検討した報告はまだ少なく、pT3aN0M0 症例を検討した報告はなかった。文献的には転移を含んだ pT3a 全症例での疾患特異的生存率は5年で62.6~64.7%^{1,2)}、10年で36.2%³⁾といった報告がある。当科の pT3a 全症例での成績は5年で79.1%、10年で63.2%であった。諸家の報告では pT3a 症例での転移症例数の記載がなく、当科の成績と比較することはできない。再発危険因子については症状、腫瘍径、grade、壊死、微小血管浸潤などが挙げられている⁴⁻⁸⁾。2009年版 TNM 分類で腎静脈進展

Table 3. Clinical and pathological features in the pT3a subcategory

Variables	Fat invasion only	Renal vein thrombus only	Both	p value
Patients, no	72	10	7	
Age, yr	65.4 ± 10.3 (45-87)	62.8 ± 6.5 (52-69)	65.1 ± 9.5 (58-84)	0.669
Male/Female (%)	49 (68)/23 (32)	5 (50)/5 (50)	5 (71)/2 (29)	0.485
Tumor size, mm	61.2 ± 34.5 (14-200)	73.4 ± 33.5 (34-130)	97.0 ± 34.4 (60-150)	0.010
Grade 1/2/3/NA (%)	10 (14)/42 (58)/20 (28)/0 (0)	0 (0)/7 (70)/2 (20)/1 (10)	0 (0)/3 (43)/4 (57)/0 (0)	0.428
INF $\alpha/\beta/\gamma$ /NA (%)	37 (51)/22 (31)/1 (1)/12 (17)	5 (50)/2 (20)/0 (0)/3 (30)	2 (29)/4 (57)/0 (0)/1 (14)	0.427
v + / - /NA (%)	29 (40)/34 (47)/9 (13)	7 (70)/0 (0)/3 (30)	7 (100)/0 (0)/0 (0)	0.003
Adjuvant IFN + / - (%)	33 (46)/39 (54)	6 (60)/4 (40)	5 (71)/2 (29)	0.320
Median follow-up	46.7 M (1-152)	29.6 M (0-101)	24.7 M (3-73)	0.171

**Fig. 3.** Recurrence-free survival probability within the pT3a subcategory ($p = 0.00722$).

は新たに T3a に分類されることになったが、今回の検討では単変量解析においてのみ再発危険因子として有意差を認めた。多変量解析においては INF で有意差を認めた。

癌腫の病巣辺縁部における浸潤増殖形態は原発巣成立後の発育進展に大きく関与し、転移の発現あるいは予後を左右する因子の 1 つと考えられ、腎癌取扱い規約で INF として規定、分類している。しかし多変量解析において INF と腎細胞癌予後との間に有意な関係を認めたとの報告はなく、病期を限定しない症例において単変量解析で有意差を認めたとの報告を僅かに認めるのみである⁹⁻¹¹⁾。Matsuyama ら⁹⁾は 100 例の検討において 18 の因子で予後を単変量解析し、INF を含む 15 の因子で有意差を認めたが多変量解析では INF

は有意差を認めなかったと報告している。また、井上ら¹¹⁾は 62 例の検討において単変量解析で 16 の因子中 INF を含む 10 の因子で予後規定因子となったが多変量解析では INF は有意差を認めなかったと報告している。

2009 年版 TNM 分類の T3a をさらに細分類し、F 群、V 群、F+V 群で予後を調べると、V 群に比べ F 群あるいは F+V 群で予後が悪いとの報告もある^{2,3,12,13)}。Kim ら³⁾は 10 年疾患特異的生存率が V 群、F 群、F+V 群の順でそれぞれ 50, 34, 28%、Novara ら²⁾は 5 年疾患特異的生存率でそれぞれ 75, 66.9, 32.4% と報告している。この 2 報告は初診時転移のある症例も含んでいる。われわれの検討では初診時転移のない症例で非再発率を検討し、F 群、V 群、

F+V 群の順で有意に悪化した。脂肪組織浸潤と腎静脈進展では異なる転帰をとる可能性があり, pT3a 症例の観察には注意を要する。

結 語

pT3aN0M0 症例につき2009年版 TNM 分類で検討したところ, INF が再発危険因子であった。pT3a をさらに細分類し検討したところ, 脂肪組織浸潤のみ, 腎静脈進展のみ, 両者の合併の順で有意に再発率が高くなった。

文 献

- 1) Lee C, You D, Park J, et al.: Validation of the 2009 TNM Classification for Renal Cell Carcinoma: comparison with the 2002 TNM Classification by Concordance Index. *Korean J Urol* **52**: 524-530, 2011
- 2) Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al.: Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* **58**: 588-595, 2010
- 3) Kim SP, Alt AL, Weight CJ, et al.: Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol* **185**: 2035-2039, 2011
- 4) Cindolo L, de la Taille A, Messina G, et al.: A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* **92**: 901-905, 2003
- 5) Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al.: Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* **97**: 1663-1671, 2003
- 6) Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al.: A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* **166**: 63-67, 2001
- 7) Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al.: A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* **173**: 48-51, 2005
- 8) Yacyioglu O, Roberts WW, Chan T, et al.: Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* **58**: 141-145, 2001
- 9) Matsuyama H, Hirata H, Korenaga Y, et al.: Clinical significance of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* **39**: 30-35, 2005
- 10) 田中啓幹, 古川洋二, 鈴木 学, ほか: 腎細胞癌手術症例と予後. *西日泌尿* **54**: 2061-2071, 1992
- 11) Inoue T, Hashimura T, Iwamura H, et al.: Multivariate analysis of prognostic determinants after surgery for renal cell carcinoma at Himeji National Hospital. *Hinyokika Kyo* **46**: 229-234, 2000
- 12) Bedke J, Buse S, Pritsch M, et al.: Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int* **103**: 1349-1354, 2009
- 13) Bertini R, Roscigno M, Freschi M, et al.: Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol* **181**: 2027-2032, 2009

(Received on March 18, 2013)

(Accepted on September 4, 2013)