

上部尿路上皮癌患者に対する腎尿管全摘除術前後における 慢性腎臓病重症度分類に基づいた腎機能推移の検討

広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学

桐島 史明*・小羽田悠貴・林 哲太郎・福島 貴郁・武本健士郎
馬場崎隆志・宮本 俊輔・小畠 浩平・北野 弘之・池田健一郎
後藤 景介・稗田圭介・日向 信之

(受付日：2023 年 9 月 4 日，受理日：2024 年 5 月 30 日)

抄録：

【目的】上部尿路上皮癌（upper urinary tract urothelial cancer：UTUC）患者に対する腎尿管全摘除術（radical nephroureterectomy：RNU）前後での慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）重症度分類に基づいた腎機能推移を比較検討した。

【対象と方法】対象は2009年から2022年に当院でRNUを施行されたUTUC症例192例のうち，術前CKD重症度分類がGrade 1/2/3a/3bの157例。術前CKD重症度分類に基づいてGrade 1/2群，3a群，3b群の3群毎に術前後のCKD重症度分類の推移を算出し，これら3群について，術後CKD重症度分類の悪化を認めなかった症例と悪化した症例の比較検討を行った。

【結果】術前CKD重症度分類はGrade 1/2群が68例，3a群が54例，3b群が35例であり，術前後でCKD重症度分類が同じであった症例はGrade 1/2群4例(5.9%)，3a群19例(35.2%)，3b群21例(60.0%)であった。術後CKD重症度分類の増悪を認めなかった症例は増悪した症例に比べ，Grade 3a群では水腎症の頻度が高かったが，Grade 1/2，3b群では差のある因子は認めなかった。

【結語】UTUC患者に対するRNU前後でCKD重症度分類が同じである症例はGrade 1/2群では少なく，Grade 3b群で多い傾向を認めた。Grade 3a群でのみ水腎症を有する症例で術後CKD重症度分類が術前と同じである傾向を認めた。

(西日泌尿. 86 : 296-304, 2024)

キーワード：上部尿路上皮癌，腎尿管全摘除術，慢性腎臓病，水腎症，周術期化学療法

緒 言

UTUCは全尿路上皮癌の5%を占めており，初診時に約70%が浸潤癌であると言われている。発生率は70-90歳にピークがあり，CKDの有病率が高い高齢者に多い¹⁾²⁾。遠隔転移のない局所UTUCの標準治療はRNUであるが，術後は単腎となるため腎機能の低下が問題となる。そのため，UTUC患者に対するRNU前後の腎機能の推移を推算糸球体濾過量（estimated Glomerular Filtration Rate：eGFR）で評価した報告が

なされている^{3)~7)}。

UTUCのpathological T (pT) 3以上，clinical T (cT) 3以上，リンパ節転移陽性，脈管浸潤（lymphovascular invasion：LVI）などのハイリスク症例ではシスプラチンやカルボプラチンといった白金製剤を使用する，術前化学療法（Neo-Adjuvant Chemotherapy：NAC）や術後化学療法（Adjuvant Chemotherapy：AC）といった周術期化学療法が有用である^{8)~15)}。一方でRNU後は腎機能低下により術前に使用できたレジメンが使用できない，もしくは同レジメンでも減量投与が必要となり，化学療法の強度が落ちる可能性がある。そのため，術前後の腎機能の推移を評価することは周術期化学療法で用いるレジメンの選択および投与量を決定するうえで重要である³⁾⁴⁾。eGFRの数値に基づいた分類であるCKD

* 〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3
TEL 082-257-5242, FAX 082-257-5244
E-mail urology@hiroshima-u.ac.jp

重症度分類は様々な疾患の治療方針を決定する際に腎機能の指標として幅広く用いられている。化学療法においては、CKD 重症度分類の grade 毎に推奨レジメンがガイドラインにて示されている¹⁶⁾。このことから、RNU 前後の腎機能の推移を eGFR の低下幅や低下率よりも、CKD 重症度分類で評価することで、実臨床に即した腎機能推移の評価が可能になると考えた。

今回我々は RNU を施行した UTUC 患者を CKD 重症度分類に基づいて群分けし、術前後における腎機能の推移および悪化に関連する因子について検討した。

対象と方法

本研究は、広島大学の倫理委員会によって承認された(承認番号：E2016-0589)。2009 年 1 月から 2022 年 3 月までに広島大学病院で RNU を施行した患者 192 例を対象とした。Cre/eGFR が術前に測定されていない症例、NAC を行った 22 症例、術前において CKD 重症度分類 G4/5 (eGFR < 30) の 13 例は除外し、本研究の対象患者は 157 例となった。医療記録を参照し術前後の eGFR の推移を後ろ向きに検討した。術前 eGFR は手術日より 1 カ月以内、術後 eGFR は手術日から 1 カ月後に測定した値とした。

腎機能は CKD 重症度分類に基づいて G1/2 群 (eGFR ≥ 60)、G3a 群 (eGFR < 60 かつ ≥ 45)、G3b 群 (eGFR < 45 かつ ≥ 30) の 3 群に分類した。それぞれの群の術前後での CKD 重症度分類の推移を評価し比較検討した。術前 G1/2 群は術後 G3a 以上となった症例と術後 G3b 以下となった症例を、術前 G3a 群/G3b 群は術後に CKD 重症度分類の悪化が無かった症例と悪化した症例を比較検討した。術前因子として年齢、術前 eGFR、水

腎症の有無、腫瘍部位 (腎盂癌もしくは尿管癌)、術後因子として病理学的病期、LVI の有無、断端 (resection margin : RM) 陽性の有無を用いた。水腎症については the Society for Fetal Urology の水腎症分類を用い、エコーもしくは CT (Computed Tomography) にて評価を行い、Grade 2 以上を有意な水腎症とした。病期については 2002 American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) TNM classification を用い、pT2 以上の病期と pT1 以下の病期にて比較を行った。

全ての連続変数は中央値と範囲によって表記した。2 値のカテゴリ変数については Pearson の χ^2 検定を使用し症例数の少ない変数については Fisher の正確検定を行った。連続変数については Wilcoxon の順位和検定を使用した。術後の腎機能を予測する因子についてはロジスティック回帰による単変量解析、多変量解析を行った。ロジスティック回帰の際に、連続変数である年齢、eGFR は各群の中央値とした。多変量解析の際の説明変数は逐次増減変数法を用いて選択し、優位水準は $p < 0.05$ とした。すべての統計解析は JMP Pro 16.0.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用いて行い、 $p < 0.05$ の値を比較検討にて統計的に有意であるとみなした。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。G1/2 群、G3a 群、G3b 群それぞれの群を比較した。G3a 群は G1/2 群に比べ水腎症の頻度と pT2 以上の病期の割合が高かった。G3b 群は G1/2 群に比べ水腎症の頻度、pT2 以上の病期の割合、RM 陽性の割合が高かった。G3b 群は G3a 群に比べ水腎症の頻度が高かった。また、水腎症 Grade4 の割

Table 1 Baseline characteristics in all patients and different severity groups.

Variables	All cases n = 157	60≤ pre-eGFR (G1/2) n = 68	45≤ pre-eGFR <60 (G3a) n = 54	30≤ pre-eGFR <45 (G3b) n = 35	G1/2 vs. G3a p-value	G1/2 vs. G3b p-value	G3a vs. G3b p-value
Age : median (range)	71 (43-92)	70 (43-88)	71 (55-92)	73 (55-92)	0.319	0.374	0.643
Pre-eGFR : median (range)	57 (30-99)	70 (60-99)	51 (45-59)	39 (30-44)	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Hydronephrosis: n (%)	66 (42.0)	16 (23.5)	24 (44.4)	26 (74.3)	0.015*	<0.001*	0.005*
Grade 2/3	46 (29.3)	14 (20.6)	14 (25.9)	18 (51.4)			
Grade 4	20 (12.7)	2 (2.9)	10 (18.5)	8 (22.9)			
Ureteral cancer: n (%)	92 (59.0)	36 (52.9)	32 (59.3)	24 (68.6)	0.485	0.124	0.372
pT ≥2: n (%)	75 (47.8)	24 (35.3)	30 (55.6)	21 (60.0)	0.025*	0.017*	0.679
LVI positive: n (%)	34 (21.7)	11 (16.2)	12 (22.2)	11 (31.4)	0.398	0.079	0.335
RM positive: n (%)	8 (5.1)	1 (1.5)	3 (5.6)	4 (11.4)	0.321	0.044*	0.427

Pre-eGFR: preoperative estimated Glomerular Filtration Rate, pT: pathological T, LVI: lymphovascular invasion, RM: resection margin; * $p < 0.05$.

合は G1/2 群が 2 例 (2.9%), G3a 群が 10 例 (18.5%), G3b 群が 8 例 (22.9%) であり, CKD 重症度分類が重症化するほど, Grade4 の水腎症を有する割合が高かった。

対象患者の術前後の eGFR の推移を Fig. 1 に示す。術前の CKD 重症度分類は G1/2 が 68 例 (43.3%), G3a が 54 例 (34.4%), G3b が 35 例 (22.3%) であり, 術前 eGFR の中央値は 57(30-99)ml/分/1.73m²であった。術後の CKD 重症度分類は G1/2 が 7 例 (4.5%), G3a が 39 例 (24.8%), G3b が 85 例 (54.1%), G4/5 が 26 例 (16.6%) であり, 術後 eGFR の中央値は 39(9-60) ml/分/1.73m²であった。

術前の CKD 重症度分類ごとに術後の CKD 重症度分類を評価したところ, 術前 G1/2 群で術後も G1/2 群であった症例は 4 例 (5.9%) のみであり, 術後 G3a 群を

含めても 25 例 (39.1%) であった (Fig. 2)。術前 G3a 群であった症例で術後も G3a 以上であった症例は 19 例 (35.2%) であり, 術後 G3a 以上であった症例の割合は術前 G1/2 群と同等であった。術前 G3b 群では術後も G3b 以上であった症例は 21 例 (60.0%) であり, 半数以上で CKD 重症度分類の悪化を認めなかった。

術前 G1/2 群において, 術後 G3a 以上であった症例と, G3b 以下であった症例の比較検討を行った (Table 2)。G3a 以上であった症例は G3b 以下であった症例と比較して, 有意に術前 eGFR が高値であった ($p = 0.001$)。術後 G3a 以上であった症例の予測因子を検討するために単変量・多変量解析を行ったところ, 術前 eGFR が中央値以上 (≥ 70 ml/分/1.73m²) であることが独立した予測因子となった (odds ratio (OR): 5.80, 95%

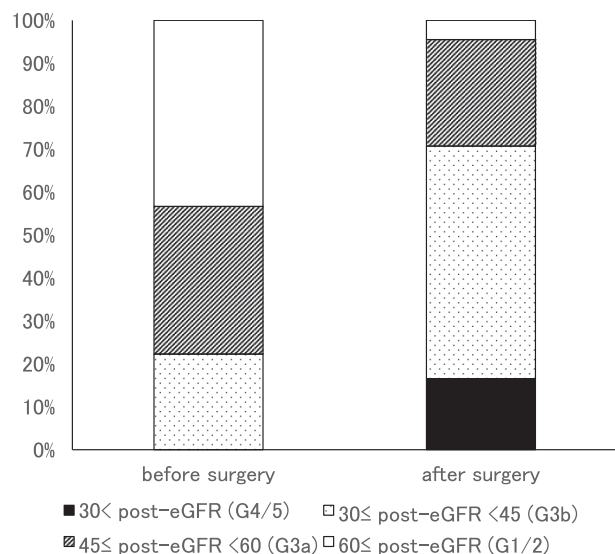


Fig. 1 Comparison of the percentage of CKD grade between before and after surgery.

CKD: Chronic Kidney Disease, post-eGFR: postoperative estimated Glomerular Filtration Rate

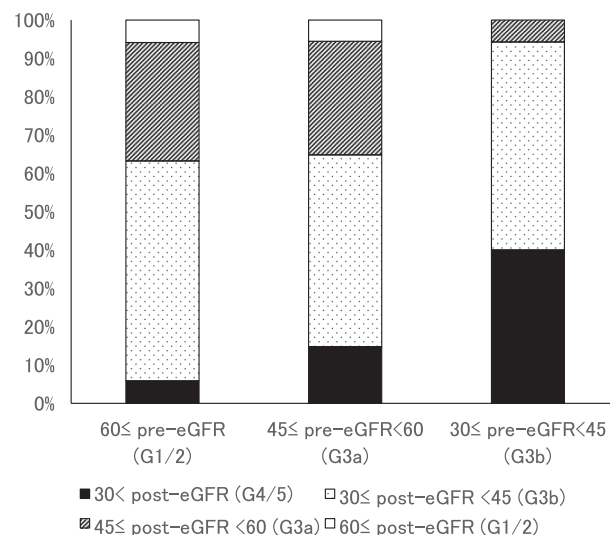


Fig. 2 The percentage of postoperative CKD grade in each preoperative CKD grade groups.

pre-eGFR: preoperative estimated Glomerular Filtration Rate

Table 2 Patient characteristics according to post-eGFR ≥ 45 group and post-eGFR < 45 group in preoperative G1/2 group.

Variables	post-eGFR ≥ 45 n = 25	post-eGFR < 45 n = 43	p-value
Age: median (range)	68 (52-87)	73 (43-88)	0.201
Pre-eGFR: median (range)	79 (61-99)	67 (60-92)	0.001*
Hydronephrosis: n (%)	8 (32.0)	8 (18.6)	0.215
Ureteral cancer: n (%)	12 (48.0)	24 (55.8)	0.534
pT ≥ 2 : n (%)	10 (40.0)	14 (32.6)	0.537
LVI positive: n (%)	5 (20.0)	6 (14.0)	0.518
RM positive: n (%)	0 (0.0)	1 (2.3)	1

post-eGFR: postoperative estimated Glomerular Filtration Rate

confidence interval (CI):1.81-18.57, $p=0.003$) (Table 3)。続いて、術前 G3a 群において術後 G3a 以上であった症例と、G3b 以下であった症例の比較検討を行った (Table 4)。G3a 以上であった症例は G3b 以下であった症例と比較して、有意に水腎症の頻度が高かった ($p = 0.003$)。術後 G3a 以上であった症例の予測因子を検討するために単変量・多変量解析を行ったところ、水腎症が独立した予測因子となった (OR:6.96, 95% CI:1.85-26.19, $p = 0.004$) (Table 5)。最後に、術前 G3b 群において術後 G3b 以上であった症例と、G4/5 以下であった症例の比較検討を行った (Table 6)。2 群間で有意差を認めず、術後 G3b 以上であった症例の予測因子を検討するために単変量・多変量解析を行ったが、有意となる予測因子を認めなかった (Table 7)。

考 察

本検討では UTUC 患者における RNU 前後での CKD 重症度分類推移の比較検討を行った。RNU 前後の腎機能推移に関しては、術前後の eGFR の比較した報告がなされている^{3)~7)}。一方、本検討では術前の CKD 重症度分類に基づいて患者群を分けて検討した。UTUC 患者は高い高齢者の比率や水腎症など CKD のリスク因子を持つことが多く、すべての症例で術前の腎機能が良好なわけではない。術前の CKD 重症度分類に基づいて群分けして評価することは、各群に対して RNU が与える影響を把握することを可能とする。さらに、UTUC の周術期化学療法に用いられるレジメンは一般的には CKD 重症度分類に基づいて選択される¹⁶⁾。このように、CKD 重症度分類が UTUC 患者の治療方針を決定する際

Table 3 Association of preoperative variables in the preoperative G1/2 group who were able to maintain G3a postoperatively.

Clinicopathological factors	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age ($\geq$ median vs. <median)		
OR (95%CI)	0.80 (0.30-2.15)	
p-value	0.663	
Pre-eGFR ($\geq$ median vs. <median)		
HR (95%CI)	4.40 (1.53-12.64)	5.80 (1.81-18.57)
p-value	0.006*	0.003*
Hydronephrosis		
HR (95%CI)	2.06 (0.66-6.43)	3.41 (0.91-12.73)
p-value	0.214	0.068
Ureteral cancer		
HR (95%CI)	0.73 (0.27-1.96)	
p-value	0.534	
pT ≥ 2		
HR (95%CI)	1.38 (0.50-3.84)	
p-value	0.536	
LVI positive		
HR (95%CI)	1.54 (0.42-5.69)	
p-value	0.516	

OR: odds ratio, CI: confidence interval, HR: hazard ratio

Table 4 Patient characteristics according to post-eGFR ≥ 45 group and post-eGFR < 45 group in preoperative G3a group.

Variables	post-eGFR ≥ 45 n = 19	post-eGFR < 45 n = 35	p-value
Age: median (range)	72 (60-87)	70 (55-92)	0.898
Pre-eGFR: median (range)	51 (45-59)	51 (45-59)	1
Hydronephrosis: n (%)	13 (72.2)	11 (30.6)	0.003*
Ureteral cancer: n (%)	13 (72.2)	19 (52.8)	0.165
pT ≥ 2 : n (%)	13 (72.2)	17 (47.2)	0.077
LVI positive: n (%)	6 (33.3)	6 (16.7)	0.173
RM positive: n (%)	2 (11.1)	1 (2.8)	0.255

に重要であることから、eGFRではなくCKD重症度分類の推移を比較することで得られた知見が周術期および術後のUTUC患者の治療方針決定の一助になると考えた。

RNU前後のCKD重症度分類の推移は術前のCKD重症度分類毎で異なっていた。術前G1/2群の場合は、術後G1/2を維持できた症例は6%であり、術後G3a以上であった症例も39%と少数であった。単変量・多変量解析では術後G3a以上を予測する因子は術前eGFR $\geq$ 70のみであり、過去の報告で術前後の腎機能の推移に関与すると報告されていた年齢や水腎症は予測因子とならなかった^{5)~7)}。この理由としては、術前G1/2群ではGrade 4の水腎症の割合が低く、患側腎の腎機能が残存している症例の割合が高かったことが考えられる。術前G3a群の場合は、術後G3a以上であった症例は35%

であった。さらに、単変量・多変量解析では水腎症を認めることが術後G3a以上を予測する独立した因子となった。この理由としては、術前G3a群ではGrade 4の水腎症を有する症例が多く、患側腎の腎機能が低下しており、機能的には単腎に近い状態であったからだと考えられる。水腎症は術後の腎機能維持の予測因子として報告されているが⁷⁾、我々の検討からはすべての症例が対象になるわけではなく、術前G3a群という一部の症例で有用となることが示唆された。術前G3b群の場合は、術後G3b以上であった症例は60%であり、多くの症例でCKD重症度分類が術前後で同じであった。しかしながら、単変量・多変量解析では術後G3b以上を予測する因子は認められず、予測することは困難であることがわかった。

本検討で得られた結果は、UTUC患者に対してRNU

Table 5 Association of preoperative variables in the preoperative G3a group who were able to maintain G3a postoperatively.

Clinicopathological factors	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age ($\geq$ median vs. <median)		
OR (95%CI)	1.40 (0.45-4.35)	
p-value	0.663	
Pre-eGFR ($\geq$ median vs. <median)		
HR (95%CI)	1.25 (0.40-3.89)	1.95 (0.53-7.23)
p-value	0.7	0.315
Hydronephrosis		
HR (95%CI)	5.91 (1.69-20.66)	6.96 (1.85-26.19)
p-value	0.005*	0.004*
Ureteral cancer		
HR (95%CI)	2.33 (0.69-7.89)	
p-value	0.176	
pT $\geq$ 2		
HR (95%CI)	2.91 (0.86-9.86)	
p-value	0.087	
LVI positive		
HR (95%CI)	2.50 (0.67-9.31)	
p-value	0.172	

Table 6 Patient characteristics according to post-eGFR $\geq$ 30 group and post-eGFR < 30 group in preoperative G3b group.

Variables	post-eGFR $\geq$ 30 n = 21	post-eGFR <30 n = 14	p-value
Age: median (range)	70 (55-81)	76 (56-92)	0.056
Pre-eGFR: median (range)	39 (30-44)	38 (31-44)	0.427
Hydronephrosis: n (%)	18 (85.7)	8 (57.1)	0.059
Ureteral cancer: n (%)	16 (76.2)	8 (57.1)	0.237
pT $\geq$ 2: n (%)	15 (71.4)	6 (42.9)	0.091
LVI positive: n (%)	7 (33.3)	4 (28.6)	0.766
RM positive: n (%)	3 (14.3)	1 (7.1)	0.635

を行う際の周術期化学療法のレジメン決定にも有用である。筋層浸潤性膀胱癌では NAC が長期予後を改善するというエビデンスが示されており^{17)~19)}, UTUC でも NAC の有効性が報告されつつある²⁰⁾²¹⁾。しかしながら, 適切な症例選択を含む NAC の適応については未だ議論の余地がある。筋層浸潤性膀胱癌は NAC に先行して経尿道的膀胱腫瘍切除術による病理診断が可能である。一方で UTUC は術前の正確な深達度診断が困難であることから, NAC を必要としない臨床病期が低い患者への過剰治療の危険がある。AC は病理診断に基づいた選択ができる点がメリットであり, UTUC に対するエビデンスも示されている²²⁾。UTUC に対する AC のデメリットとしては, 術前と比較して増悪した腎機能に基づいたレジメン選択を迫られる点である。UTUC に対する NAC/AC には膀胱癌と同じ尿路上皮癌であることを理論的根拠として, 現状では白金製剤を使用することが一般的であり, 有効性の観点からはシスプラチンベースの化学療法が最も推奨され, シスプラチン unfit 患者にはカルボプラチンベースの化学療法が適応となる²³⁾。レジメン選択の基準として CKD 重症度分類が用いられ, CKD 重症度分類 G1/2 ではシスプラチンの全量投与推奨, G3a ではシスプラチンの減量投与またはカルボプラチンへの変更推奨, G3b ではカルボプラチンの投与推奨, G4/5 ではシスプラチン / カルボプラチンともに非推奨とされている¹⁶⁾。CKD 重症度分類 G1/2 に対してはシスプラチンの全量投与が推奨されるが, 過去の文献では

RNU 前後で eGFR が低下し, シスプラチンを含むレジメンの適応可能症例が RNU 前後で 49 % から 17 % まで低下したとの報告されている⁷⁾。一方で, NAC 施行の有無で術後の腎機能に差がなかったとも報告されており²⁴⁾, RNU 後の症例においてシスプラチンを含む白金製剤による NAC の腎機能への影響は軽度であることが示唆される。以上より, シスプラチンの全量投与可能な術前 G1/2 群に対しては積極的な NAC の適応が推奨される。術前 G3a 群については水腎症を有する場合, 術前後の腎機能の変化が小さいことが予測される。水腎症が無く, 臨床病期が進行した症例では NAC を, 水腎症が無く過剰治療になる可能性がある臨床病期が低い症例によっては病理結果を確認したうえで AC を選択することが可能である。水腎症を有し, 臨床病期が進行した症例に関しては, 機能的単腎にて術後の腎機能低下の割合が低いと判断される症例以外では NAC の選択が好ましいと考える。術前 G3b 群については, 術後の CKD 重症度分類 G4/5 ではカルボプラチンを含むレジメンの有効性と安全性が示されていないことと, 術後に G4/5 となることの予測が困難であることから, 臨床病期が進行した症例では NAC の選択が好ましいと考える²⁵⁾。

近年, 周術期化学療法に加え, 周術期免疫療法の有用性も報告されている。ヒト PD-1 モノクローナル抗体であるニボルマブは UTUC を含む根治切除術後の再発リスクが高い筋層浸潤性尿路上皮癌患者の術後補助療法として本邦でも承認された。ニボルマブ単剤投与は根治切

Table 7 Association of preoperative variables in the preoperative G3b group who were able to maintain G3b postoperatively.

Clinicopathological factors	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age (≥ median vs. <median)		
OR (95%CI)	0.51 (0.13-2.03)	0.37 (0.08-1.76)
p-value	0.335	0.214
Pre-eGFR (≥ median vs. <median)		
HR (95%CI)	2.17 (0.55-8.59)	
p-value	0.271	
Hydronephrosis		
HR (95%CI)	4.50 (0.69-22.67)	5.60 (0.99-31.56)
p-value	0.068	0.051
Ureteral cancer		
HR (95%CI)	2.40 (0.56-10.32)	
p-value	0.24	
pT ≥2		
HR (95%CI)	3.33 (0.81-13.79)	
p-value	0.097	
LVI positive		
HR (95%CI)	1.25 (0.29-5.45)	
p-value	0.765	

除術後の再発リスクが高い筋層浸潤性尿路上皮癌患者の無病生存期間を延長したことから²⁶⁾、今後臨床の現場でも広く使用されていくことが予測される。現状、術前免疫療法については本邦では承認されていないため、実臨床において白金製剤を含むNACを行い、効果不十分だった症例に対して術後免疫療法が選択されることが予測される。

当研究の制限事項として単施設後方的研究であることが挙げられる。また、CKD重症度分類の各群の症例数が少ないため、十分な説明変数を用いたロジスティック回帰による多変量解析を行うことができなかった。今後、前向きな研究や多施設研究を含んだ検討の蓄積により、RNU前後の腎機能推移についてのさらなる検証が求められる。

結 語

UTUCに対してRNUを施行した症例についてCKD重症度分類の推移を比較検討した。それぞれのグループでCKD重症度分類の推移が異なることを示した。本検討結果はUTUC患者におけるRNU後のCKD重症度分類の予測から周術期化学療法を考慮する際の一助となる。

文 献

- 1) Margulis, V. et al.: Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. **115**: 1224-1233, 2009.
- 2) Zhang, Q. L. and Rothenbacher, D.: Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. **8**: 117, 2008.
- 3) Kaag, M. G. et al.: Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur. Urol*. **58**: 581-587, 2010.
- 4) Xylinas, E. et al.: Impact of renal function on eligibility for chemotherapy and survival in patients who have undergone radical nephroureterectomy. *BJU Int*. **112**: 453-461, 2013.
- 5) Tafuri, A. et al.: Changes in renal function after nephroureterectomy for upper urinary tract carcinoma: analysis of a large multicenter cohort (Radical Nephroureterectomy Outcomes (RaNeO) Research Consortium). *World J. Urol*. **40**: 2771-2779, 2022.
- 6) Kaag, M. et al.: Preoperative predictors of renal function decline after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. **114** (5): 674-679, 2014.
- 7) Hashimoto, T. et al.: Prediction of renal function after nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol*. **45**: 1064-1068, 2015.
- 8) Kohada, Y. et al.: The efficacy of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin chemotherapy for cT-3N0M0 upper tract urothelial carcinoma: The impact of tumor location. *J. Urol*. 2023. Epub ahead of print. PMID: 37634073.
- 9) Shigeta, K. et al.: Does neoadjuvant chemotherapy have therapeutic benefit for node-positive upper tract urothelial carcinoma? results of a multi-center cohort study. *Urol Oncol*. **40**: 105.e19-105.e26, 2022.
- 10) Rouprêt, M. et al.: European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update. *Eur. Urol*. **79**: 62-79, 2021.
- 11) Porten, S. et al.: Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer*. **120**: 1794-1799, 2014.
- 12) Adibi, M. et al.: Five and ten-year outcomes of neoadjuvant chemotherapy and surgery for high-risk upper tract urothelial carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer*. **20**: 176-182, 2022.
- 13) Meng, X. et al.: High response rates to neoadjuvant chemotherapy in high-grade upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. **129**: 146-152, 2019.
- 14) Hosogoe, S. et al.: Platinum-based neoadjuvant chemotherapy improves oncological outcomes in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *Eur. Urol. Focus*. **4**: 946-953, 2018.
- 15) Kubota, Y. et al.: Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. *Oncotarget*. **8**: 101500-101508, 2017.
- 16) The Japanese society of nephrology and pharmacotherapy.: Dosage recommendations for drugs that require the most attention in renal impairment, 36th edition. 2023. https://www.jsnp.org/docs/dosage_recommendations_36.pdf.

- 17) Grossman, H. B. et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**: 859-866, 2003.
- 18) Griffiths, G. et al.: International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J. Clin. Oncol.* **29**: 2171-2177, 2011.
- 19) Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur. Urol.* **48**: 202-205, 2005.
- 20) Margulis, V. et al.: Phase II trial of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by extirpative surgery in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *J. Urol.* **203**: 690-698, 2020.
- 21) Coleman, J. A. et al.: LBA-17 multicenter prospective phase II clinical trial of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for patients with high-grade upper tract urothelial carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **41**: 1618-1625, 2023.
- 22) Birtle, A. et al.: Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* **395**: 1268-1277, 2020.
- 23) Galsky, M. D. et al.: Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann. Oncol.* **23**: 406-410, 2012.
- 24) Labbate, C. V. et al.: Longitudinal GFR trends after neoadjuvant chemotherapy prior to nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urol. Oncol.* **40**: 454.e17-454.e23, 2022.
- 25) Santis, D. M. et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J. Clin. Oncol.* **30** (2): 191-199, 2012.
- 26) Bajorin, D. F. et al.: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384**: 2102-2114, 2021.

CHANGES IN RENAL FUNCTION BASED ON CHRONIC KIDNEY DISEASE SEVERITY CLASSIFICATION BEFORE AND AFTER RADICAL NEPHROURETERECTOMY FOR PATIENTS WITH UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CANCER

FUMIAKI KIRISHIMA, YUKI KOHADA, TETSUTARO HAYASHI, TAKAFUMI FUKUSHIMA, KENSHIRO TAKEMOTO, TAKASHI BABASAKI, SYUNSUKE MIYAMOTO, KOHEI KOBATAKE, HIROYUKI KITANO, KENICHIRO IKEDA, KEISUKE GOTO, KEISUKE HIEDA AND NOBUYUKI HINATA

Department of Urology, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Abstract :

【Purpose】 We examined renal function changes based on chronic kidney disease (CKD) severity classification before and after radical nephroureterectomy (RNU) for patients with upper urinary tract urothelial cancer (UTUC).

【Patients and Methods】 We selected 157 of 197 UTUC patients who had undergone RNU at our hospital between 2009 and 2022 with preoperative CKD severity classification of Grade 1/2/3a/3b. We evaluated the pre- and postoperative CKD severity classification changes for each of the three groups, grade 1/2, 3a, and 3b, based on the preoperative CKD severity classification. In these three groups, we compared patients with postoperative worsening of CKD severity classification with patients without worsening.

【Results】 Preoperative CKD severity classification was 68, 54, and 35 patients for the Grade 1/2, 3a, and 3b groups, respectively and patients with the same CKD severity classification before and after surgery were 4 patients (5.9%) in Grade 1/2, 19 patients (35.2%) in Group 3a, and 21 patients (60.0%) in Group 3b. Patients with worsening postoperative CKD severity classification had a higher rate of hydronephrosis in the Grade 3a group than in those with no change. At the same time, no differential factors were found in the Grade 1/2 and 3b groups.

【Conclusion】 The number of UTUC patients with the same CKD severity classification before and after RNU tended to be fewer in the Grade 1/2 group and more in the Grade 3b group. Only in the Grade 3a group, patients with hydronephrosis tended to show no change in CKD severity classification before and after surgery. (Nishinohon J. Urol. **86**: 296-304, 2024)

key words : upper tract urothelial carcinoma, radical nephroureterectomy, chronic kidney disease, hydronephrosis, perioperative chemotherapy
