転移性淡明腎細胞癌に対する分子標的薬の効果と予後因子の検討

井上　隆太[1]，北村　　寛[1]，進藤　哲哉[1]，柳瀬　雅裕[2]
高橋　　敦[2]，宮尾　則臣[2]，伊藤　直樹[2]，堀田　　裕[2]
広瀬　崇興[2]，田口　圭介[2]，松川　雅則[2]，上原　央久[2]
国島　康晴[2]，堀田　浩貴[2]，舛森　直哉[1]
[1]札幌医科大学医学部泌尿器科，[2]札幌医科大学泌尿器癌コンソーシアム

PROGNOSTIC FACTORS AND EFFICACY OF MOLECULAR TARGETED THERAPY FOR METASTATIC CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

Ryuta Inoue[1], Hiroshi Kitamura[1], Tetsuya Shindo[1], Masahiro Yanase[2], Atsushi Takahashi[2], Noriomi Miyao[2], Naoki Ito[2], Hiroshi Hotta[2], Takaoki Hirose[2], Keisuke Taguchi[2], Masanori Matsukawa[2], Teruhisa Uehara[2], Yasuharu Kunishima[2], Hiroki Hotta[2] and Naoya Masumori[1]
[1]*The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine*
[2]*Sapporo Medical University Urologic Oncology Consortium*

We retrospectively reviewed the medical records of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma who received molecular targeted therapy between 2005 and 2011. Cancer-specific survival was analyzed using the Kaplan-Meier method. Predictors of cancer-specific survival were analyzed using the Cox regression hazards model. A total of 89 patients, consisting of 50 first line patients and 39 patients receiving prior cytokine were included in the analysis. The two-year cancer-specific survival rate of the first-line group was 60.2% and that of the prior cytokine therapy group was 62.1%. In univariate analysis, Karnofsky performance status (KPS) ＜80%, time from diagnosis to treatment less than one year, bone metastasis and C-reactive protein (CRP) ＞1.3 mg/dl in were statistically significant prognostic factors ($p<0.05$). In multivariate analysis, time from diagnosis to treatment less than one year (HR 2.46, 95%CI 1.11-5.82, $p=0.025$) and CRP (HR 4.92, 95%CI 2.23-11.3, $p<0.001$) were independent prognostic factors. Time from diagnosis to treatment less than one year and CRP were independent prognostic factors in patients who received molecular targeted therapy.

(Hinyokika Kiyo **61**：135-139, 2015)

Key words：Renal cell carcinoma, Molecular targeted therapy

緒　　言

近年腎細胞癌に対する分子標的薬の開発は目覚ましいものがある．本邦では sorafenib（So），sunitinib（Su），axitinib（Ax），everolimus（Ev），temsirolimus（Te）および pazopanib が保険収載され，多岐にわたる治療が可能となり，それぞれの臨床試験では，無増悪生存期間の延長[1~6]が示されている．

本邦での腎癌有転移症例に対する治療の特徴として，インターフェロン α の長期使用症例や転移巣切除症例が多く，海外と比較し生命予後が長い傾向がある[7]．

分子標的薬開始初期にはインターフェロン α を長期間使用した後に分子標的薬が開始された症例や初期治療として分子標的薬を使用した症例が混在している．新規治療薬を導入するに当たり，分子標的薬導入早期における実臨床での治療成績を生存期間に影響を与える因子について検討した．

また，2010年にわれわれは，サイトカイン時代における予後因子として，初診時有転移症例，Eastern Cooperative Oncology Group Performance status（ECOG PS）2以上，腎摘出なし，肝転移，LDH 正常上限の1.5倍以上，CRP＞0.3 mg/dl を用いて予後分類（SMU リスク分類）を報告した[8]が，本分類が分子標的薬時代においても有効であるか検討を行った．

対 象 と 方 法

2005～2011年の間に札幌医科大学泌尿器癌コンソーシアム参加施設で分子標的薬による治療を開始した転移性腎淡明細細胞癌89症例を対象とし，後ろ向きに検討した．全例，手術または生検で病理組織学的に淡明細胞癌であることを確認した．

転移・再発出現時点で分子標的薬を開始した症例を1次治療群とし，分子標的薬開始前にインターフェロン-α などの免疫治療を施行している症例を2次治療群とした．

生存率は Kaplan-Meier 法で算出し，有意差検定は log-rank 検定で行った．また，予後因子は，Cox 比例ハザードモデルでハザード比（HR：hazard radio）を算出した．統計学的検定は，$p<0.05$ を有意差ありと判定した．C-reactive protein（CRP）の cut-off 値は，1年以内の癌死を陽性として receiver operating characteristic curve（ROC 曲線）を作成し，感度と特異度を算出し決定した．

この臨床研究は，札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を受けて施行した（2011年5月12日承認23-1）．

Table 1.　Characteristics of patients

	N (%)
Number of patients	89
Median age in years (range)	(42-88)
Median follow-up time	
Targeted therapy (range) months	15.0 (1.5-82.5)
Sex	
Male	69 (78)
Female	20 (22)
Clinical T stage	
T1	17 (19)
T2	23 (26)
T3	44 (50)
T4	3 (3)
Tx	2 (2)
Side	
Right	31 (35)
Left	57 (64)
Bilateral	1 (1)
Prior nephrectomy	82 (92)
Sarcomatoid histology	11 (12)
Grade 1 : 2 : 3 : unknown	9 (10) : 40 (45) : 39 (44) : 1 (1)
Metastasis at first visit	39 (44)
Prior cytokine therapy	39 (44)
	IFNα : 25, IFNα + TS1 : 1
	IFNα and IL2 : 11, IL2 : 2
Targeted therapy (Su : So : Ax : Ev : Tm)	
First line	37 (42) : 43 (48) : 3 (3) : 1 (1) : 5 (6)
Second line	17 (35) : 4 (9) : 0 : 27 (56) : 0
Third line	5 (24) : 4 (19) : 0 : 7 (33) : 5 (24)

Values are N (%) except where mentioned otherwise.　First line therapy : first line therapy group, Prior therapy : prior cytokine therapy group, Targeted therapy : time after targeted therapy, initial therapy : time after initial therapy, IFNα : interferon alpha, IL2 : interleukin 2, Su : sunitinib, So : sorafenib, Ax : axitinib, Ev : everolimus, Tm : temsirolimus, First line : first line molecular targeted therapy, Second line : second line molecular targeted therapy, Third : third line molecular targeted therapy.

Table 2.　Risk factors and metastatic sites

	N (%)
Number of patients	89
MSKCC risk	
Favorable risk	20 (22)
Intermediate risk	55 (62)
Poor risk	14 (16)
Risk factor	
Karnofsky performance status<80%	10 (11)
Hb<lower limit of normal	47 (53)
Ca≥10.0 mg/dl	22 (25)
LDH≥1.5 times upper limit of normal	3 (3)
Treatment<1 year	46 (52)
Metastatic site, targeted	
Lung	65 (73)
Lung without other metastatic sites	29 (33)
Bone	19 (21)
Liver	8 (9)
Brain	9 (10)
Others	50 (56)
CRP>1.3 mg/dl	29 (33)

Values are N (%) except where mentioned otherwise. Targeted : at the point of starting targeted therapy, Initial : at the point of starting initial therapy, Hb : hemoglobin Ca : corrected calcium, LDH : lactate dehydrogenase, Treatment <1 year : time from diagnosis to treatment less than 1 year, CRP>1.3 : C-reactive protein greater than 1.3.

結　　果

患者背景を Table 1 と Table 2 に示した．サイトカイン療法を受けたのちに分子標的薬が導入された，2次治療群は39症例であった．2次治療群では，1次治療として全例免疫療法が施行され，病勢の進行に伴

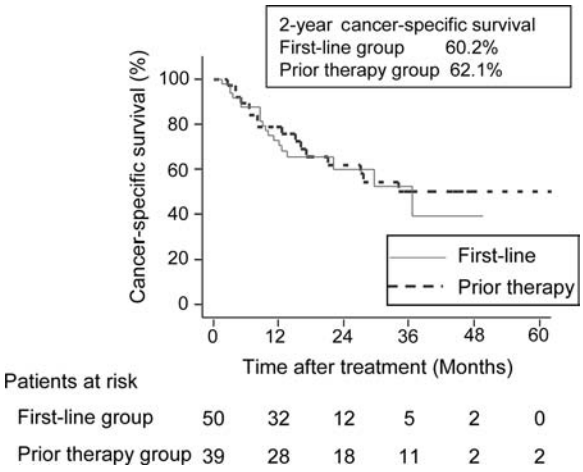

Fig. 1.　Cancer-specific survival rate CSS after molecular targeted therapy.　Kaplan-Meier curves for cancer-specific survival rates according to time after molecular targeted therapy.

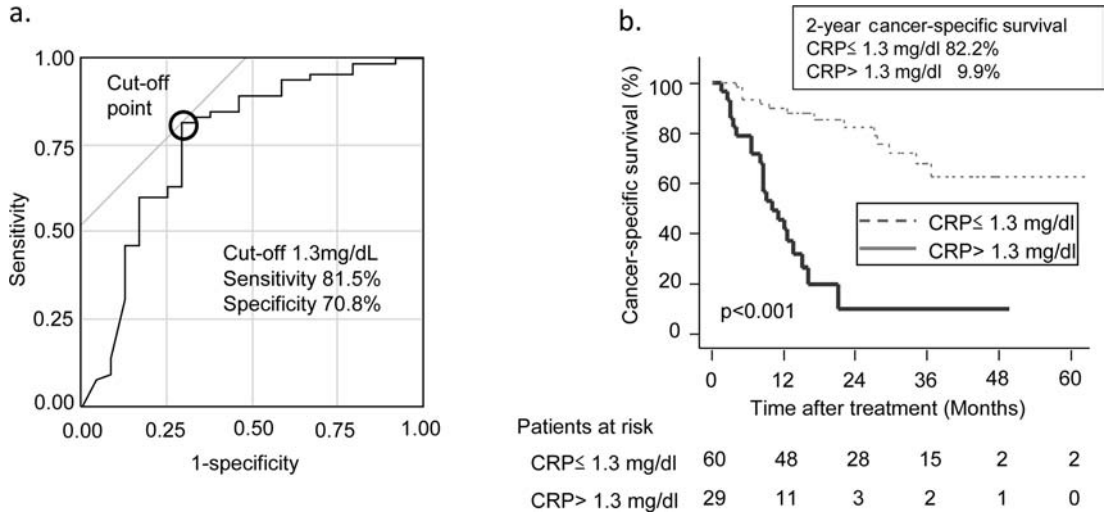

Fig. 2. ROC plot for cut-off point of CRP and cancer-specific survival according to CRP level. (a) Receiver operating characteristic plot for cut-off point of CRP to predict poor prognosis. (b) Kaplan-Meier curves for cancer-specific survival rates stratified by serum CRP level.

い，分子標的薬が導入されていた．分子標的薬治療開始後の群別の癌特異的生存率を示す（Fig. 1）．1，2次治療群の2年癌特異生存率はそれぞれ，60.2，62.1%であった．

CRP値は，分子標的薬開始時に測定した数値を用いcut-off値は，ROC曲線より以下1.3 mg/dlとした（Fig. 2a 感度：81.5%，特異度：70.8%）．CRP＞1.3 mg/dlは29例（32.6%）に認めた．

単変量解析，多変量解析の結果をTable 3に示す．サイトカイン治療歴はリスク因子として検討を行った．単変量解析では，サイトカイン治療歴は有意差を認めなかった（HR 0.88，95%CI 0.44～1.73，p＝0.710）．単変量解析で有意差を認めた因子は，Karnofsky performance status（KPS）＜80%（HR 4.21，95%CI 1.69～9.17，p＝0.004），診断から治療開始まで1年以内（HR 2.03，95% CI 1.01～4.32，p＝0.046），CRP＞1.3 mg/dl（HR 7.41，95%CI 3.62～15.7，p＜0.001）であった．単変量解析で有意差を認めた項目について，多変量解析を施行したところ，診断から治療開始まで1年以内（HR 2.46，95%CI 1.11～5.82，p＝0.025），CRP＞1.3 mg/dl（HR 4.92，95%CI 2.23～11.3，p＜0.001）で有意差を認

Table 3. Univariate and multivariate analyses

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
MSKCC Risk				
KPS＜80%	4.21 (1.69-9.17)	0.004	2.58 (0.88-6.85)	0.081
Hb＜LLN	1.24 (0.61-2.42)	0.524		
Ca≧10 mg/dl	2.06 (0.99-4.09)	0.053		
LDH≧1.5 ULN IU/l	0.75 (0.04-3.50)	0.769		
Treatment＜1 year	2.03 (1.01-4.32)	0.046	2.46 (1.11-5.82)	0.025
Metastatic site				
Lung	0.51 (0.22-1.05)	0.068		
Bone	2.55 (1.19-5.16)	0.018	1.97 (0.89-4.13)	0.092
Liver	2.10 (0.62-5.32)	0.206		
Brain	2.51 (0.94-5.67)	0.065		
Cytokine therapy	0.88 (0.44-1.73)	0.710		
CRP＞1.3 mg/dl	7.41 (3.62-15.7)	＜0.001	4.92 (2.23-11.3)	＜0.001

CI: confidence interval, KPS＜80%: Karnofsky performance status less than 80%, Hb＜LLN: hemoglobin less than lower limit of normal, Ca: corrected calcium, LDH＞1.5 ULN IU/l: lactate dehydrogenase greater than 1.5 times upper limit of normal, Treatment＜1 year: time from diagnosis to treatment less than 1 year, Metastatic site: metastatic site at the point of starting targeted therapy, Lung: Lung metastasis without other metastatic sites, Cytokine therapy: Prior cytokine therapy, CRP＞1.3: C-reactive protein greater than 1.3.

めた．

次に CRP 値で層別化した，各群の癌特異的生存率を示す（Fig. 2b）．2年癌特異的生存率は，CRP≦1.3 mg/dl 群では，82.2%，CRP＞1.3 mg/dl 群では，9.9%であった（p＜0.001）．

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク[9]と2010年にわれわれが報告したリスク因子について検討を行った．このリスク分類の主たる相違点は，MSKCC リスク因子にカルシウム値が含まれていることと，SMU リスク因子に腎摘出と CRP 値が含まれていることである．それぞれの症例数を Table 4 に示す．MSKCC リスク分類では，favorable risk 20例（22%），intermediate risk 55例（62%），poor risk 14例（16%）であった．また，SMU リスク分類における CRP のカットオフ値を今回の検討で用いた 1.3 mg/dl とし，favorable risk 0 個，intermediate risk 1 個，poor risk 2 個以上に分類（modified SMU リスク分類）すると，favorable risk 29例（33%），intermediate risk 42例（47%），poor risk 18例（20%）であった．それぞれの生存率を Fig. 3a，b に示す．MSKCC リスク分類での 2 年癌特異的生存率は，favorable risk 88.8%，intermediate risk 53.0%，poor risk 52.9%（p＝0.0519）で，modified SMU リスク分類では92.2，60.3，11.1%（p＜0.001）であった．

Table 4.　MSKCC risk and modified classification

	Number of patients (%)
MSKCC risk	
Favorable	20 (22)
Intermediate	55 (62)
Poor	14 (16)
Modified SMU risk	
Favorable	29 (33)
Intermediate	42 (47)
Poor	18 (20)
CRP	
CRP＞1.3 mg/dl	29 (33)
CRP≦1.3 mg/dl	60 (67)

考　　察

今回の検討では，サイトカインによる前治療の有無は単変量解析では，有意差を認めなかった．2次治療群では，導入前に長期間の免疫療法による前治療を行った症例を含んでいる．一方で，サイトカインによる治療後に 2 次治療に進めなかった症例は含まれていない．2次治療群には選択バイアスが存在していると考えられるが，いずれにせよ，免疫療法不応後でも，分子標的療法により一定の効果が得られることが示された．

多変量解析の結果では，診断から治療開始までの期間が 1 年以内および CRP が独立した予後予測因子であった．CRP に関しては，免疫療法時代より予後因子として知られ[7,8]，分子標的療法を行った症例に関しても，予後因子とする報告[10]がある．CRP は IL-6 などのサイトカインの上昇により増加していると考えられ[11]，IL-6 などのサイトカイン上昇もまた腎癌の予後因子とされている[12]．CRP の cut-off 値については，報告[13]によって様々である．IL-6 に対する CRP の反応性は個人差が大きいため[11]，今回の検討では ROC 曲線より 1.3 mg/dl を cut-off 値として検討を行った．以前の報告よりも cut-off 値がやや高いが，

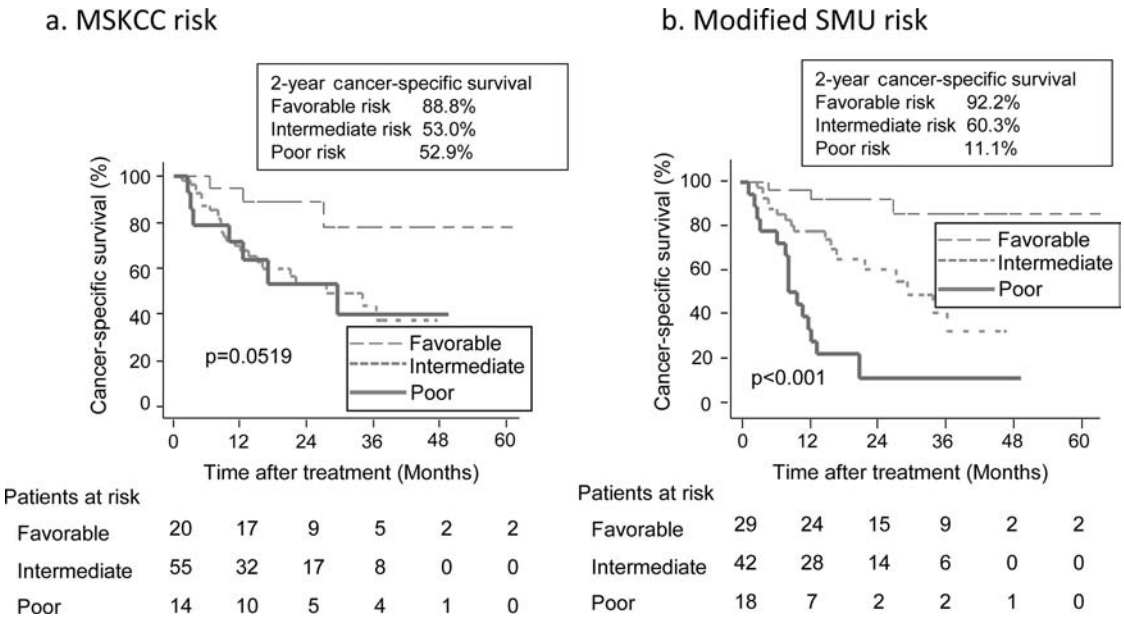

Fig. 3.　Cancer-specific survival according to risk group.　Kaplan-Meier curves for cancer-specific survival rates according to (a) MSKCC risk classification and (b) modified SMU classification.

予後不良群を明瞭に層別化できており（Fig. 2b），妥当と考えられた．

診断後治療開始までの期間が1年以内は，MSKCCリスク分類[9]や本邦からの報告[7]にもリスク因子として含まれており，転移出現までの期間が病勢の進行の早さを示唆していると考えられる．

リスク分類別の予後に関しては，MSKCCリスク分類ではintermediate risk群とpoor risk群で2年生存率に差を認めなかった．他の報告と比較し，poor risk群の予後が非常に良い結果であった．多施設共同研究のため，poor risk症例の分子標的薬導入の基準が一定していないため，poor risk症例の中でも比較的状態が良い症例が選択されている可能性は否定できない．そのため，分子標的薬導入初期では，進行の早い症例は，主治医の選択により治療対象から除外されていた可能性がある．いずれにせよ，MSKCC分類ではintermediate riskとpoor riskを明確に層別化することができなかった．一方，SMUリスク分類を用いると，favorable，intermediateおよびpoor riskに層別化することが可能であった．

ただしサイトカイン時代の対象と異なり，リスク因子数がfavorable risk群0～1個，intermediate risk群2個，poor risk群3個以上であったものを，favorable risk群0個，intermediate risk群1個，poor risk群 2個以上とする修正が必要であった．このmodified SMUリスク分類は，分子標的療法を受ける日本人患者のリスク評価に有用であることが示唆された．

本研究のlimitationとしては，分子標的薬を使い慣れていない時代の検討であり，分子標的薬治療のガイドラインもなく，それぞれの施設での投与基準が定まっていない状況であったことが挙げられる．また，後ろ向き試験であり，先述の通り選択バイアスが結果に影響している可能性がある．今後，使用経験が蓄積された時点での多数例の検討を行い，今回示された知見を再検証する必要があると考えられた．

結　　語

分子標的薬導入初期の検討を行った．診断から治療開始まで1年以内とCRPが独立した予後因子であった．また，CRPを用いた予後予測は有効である可能性が示唆された．

札幌医科大学泌尿器癌コンソーシアム参加施設
砂川市立病院
函館五稜郭病院
市立室蘭病院
NTT東日本札幌病院
旭川赤十字病院
JCHO北海道病院
王子総合病院
滝川市立病院
製鉄記念病院
帯広協会病院
済生会小樽病院

文　　献

1）Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med **356**: 125–134, 2007
2）Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al.: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med **369**: 722–731, 2013
3）Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med **356**: 2271–2281, 2007
4）Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet **378**: 1931–1939, 2011
5）Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet **372**: 449–456, 2008
6）Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med **356**: 115–124, 2007
7）Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al.: Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1,463 patients. Eur Urol **57**: 317–325, 2010
8）井上隆太，高橋　敦，高杉尚吾，ほか：転移性腎癌症例の予後因子の検討．泌尿紀要 **56**：75–79, 2010
9）Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol **20**: 289–296, 2002
10）Kamba T, Yamasaki T, Teramukai S, et al.: Improvement of prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center intermediate risk features by modern strategy including molecular-targeted therapy in clinical practice. Int J Clin Oncol **19**: 505–515, 2014
11）Okada Y, Takahashi A, Ohmiya H, et al.: Genome-wide association study for C-reactive protein levels identified pleiotropic associations in the IL6 locus. Hum Mol Genet **20**: 1224–1231, 2011
12）Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, et al.: Interleukin-6 in renal cell carcinoma. J Urol **148**: 1778–1782, 1992
13）Hu Q, Gou Y, Sun C, et al.: The prognostic value of C-reactive protein in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol **32**: 50 e51–58, 2014

(Received on August 19, 2014
Accepted on December 9, 2014)