

## 腎癌骨転移症例に対する集学的治療の検討

向井尚一郎<sup>1</sup>, 月野 浩昌<sup>1</sup>, 後藤 崇之<sup>2</sup>, 杉江 悟<sup>1</sup>  
下村 貴宏<sup>1</sup>, 上村 敏雄<sup>1</sup>, 賀本 敏行<sup>1</sup><sup>1</sup>宮崎大学医学部泌尿器科, <sup>2</sup>京都大学医学部泌尿器科

## ANALYSIS OF MULTIMODAL TREATMENT OUTCOME IN RENAL CELL CARCINOMA PATIENTS WITH BONE METASTASIS

Shoichiro MUKAI<sup>1</sup>, Hiromasa TSUKINO<sup>1</sup>, Takayuki GOTO<sup>2</sup>, Satoru SUGIE<sup>1</sup>,  
Takahiro SHITAMURA<sup>1</sup>, Toshio KAMIMURA<sup>1</sup> and Toshiyuki KAMOTO<sup>1</sup><sup>1</sup>The Department of Urology, University of Miyazaki<sup>2</sup>The Department of Urology, University of Kyoto

We retrospectively reviewed the treatment outcome of 12 renal cell carcinoma (RCC) patients with bone metastasis who had undergone targeted therapy along with a regimen of multimodal treatment. We performed metastatectomy following nephrectomy on patients with resectable foci. Patients with unresectable bone metastasis underwent radiation therapy. With the exception of two patients, zoledronic acid was also administered. As a result, the overall survival rates of 83.3% at 1 year and 72.9% at 2 years in our study compared favorably with reported cases. Patients with complete resection of solitary bone metastasis with or without extrabone lesions had favorable outcomes. As differences in the response of the targeted therapy can be observed between bone and extrabone metastases, control of bone metastasis may be a key factor for the prognosis of metastatic RCC patients.

(Hinyokika Kiyo 59 : 207-212, 2013)

**Key words :** RCC, Bone metastasis

## 緒

## 言

## 対 象 と 方 法

進行性腎癌の予後を規定する因子として臨床的, 病理学的, 分子生物学的, また解剖学的パラメーターがいくつか報告されているが, 進行性腎癌に関しては, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 分類に代表されるように, 複数の選択された予後因子に基づくリスク分類を参考に治療が計画されることが一般的となりつつある<sup>1,2)</sup>.

予後に関連すると考えられている腫瘍側因子としては, 原発巣のサイズ, 下大静脈内進展など局所の状態を示すパラメーターの他に, 転移巣についても検討されており, その転移臓器の中で, 特に脳, 肝そして骨への転移は予後不良であると報告されている<sup>3-5)</sup>. 骨転移に関する報告の多くは, 分子標的治療薬前のサイトカイン療法時代のものであるが, 分子標的治療薬投与下においても同様の結果が報告され<sup>6,7)</sup>, なお現在においても骨転移は予後に強く関与する因子であると考えられる. また, 骨転移は患者の QOL に対しても大きな影響を与えることから, 骨転移に対する適切な治療が求められる. 今回われわれは, 当院で骨転移を有する進行性腎細胞癌患者に対し, 分子標的治療薬を主体に集学的治療を行った12症例について検討した.

2008年4月から2012年2月までに, 当院にて分子標的治療薬: sorafenib, sunitinib, everolimus, temsirolimus のいずれかを使用して治療を開始した進行性腎癌患者28例のうち, 骨転移を有する12例を対象として後ろ向きに検討した. 臨床病期分類, 病理組織学的事項は第4版腎癌取り扱い規約(2011年)を用いて解析した.

骨転移の有無は骨シンチグラフィーにCTあるいはMRIの所見を併用し, 放射線画像診断専門医が診断した. 検討項目として, 年齢, 性別, Karnofsky performance status (KPS), 骨外転移の有無とその部位, 原発巣摘除, 転移巣への治療(手術, 放射線療法), ゼレドロン酸の併用, skeletal related events (SRE), MSKCC リスク分類(2002年)そして前述の分子標的治療薬の内容についての検討, また, 分子標的治療開始時のHb(正常値: 男性13~17 g/dl, 女性11~15 g/dl), LDH(正常値: 119~229 IU/l), ALP(正常値: 115~359 IU/l), Ca (Orrell の式で補正), CRPについて評価した. 評価可能病変は2~3カ月ごとの画像検査を用いた.

分子標的治療薬の内容については, 全症例が統一されたプロトコルで治療されている訳ではないが, 使

用薬剤と投与期間を評価した。骨転移巣以外への治療効果の評価には RECIST v1.1 を使用した。画像による正確な評価が困難であることから、骨転移の治療効果については、complete response (CR), stable disease (SD), progressive disease (PD) に分類し、partial response (PR) は除外した。

観察期間は、分子標的治療薬を開始した日を起算日、2012年2月20日を最終観察日とした。生命予後への影響を検討するため、主要評価項目は overall survival (OS) とし、最終確認を行った2012年2月20日の時点での評価を転帰として解析した。全生存率は

Kaplan-Meier 法で算出し、2群間の有意差検定には log-rank 検定を用いて判定した。統計解析は SPSS Statics 17.0 を用いて行った。

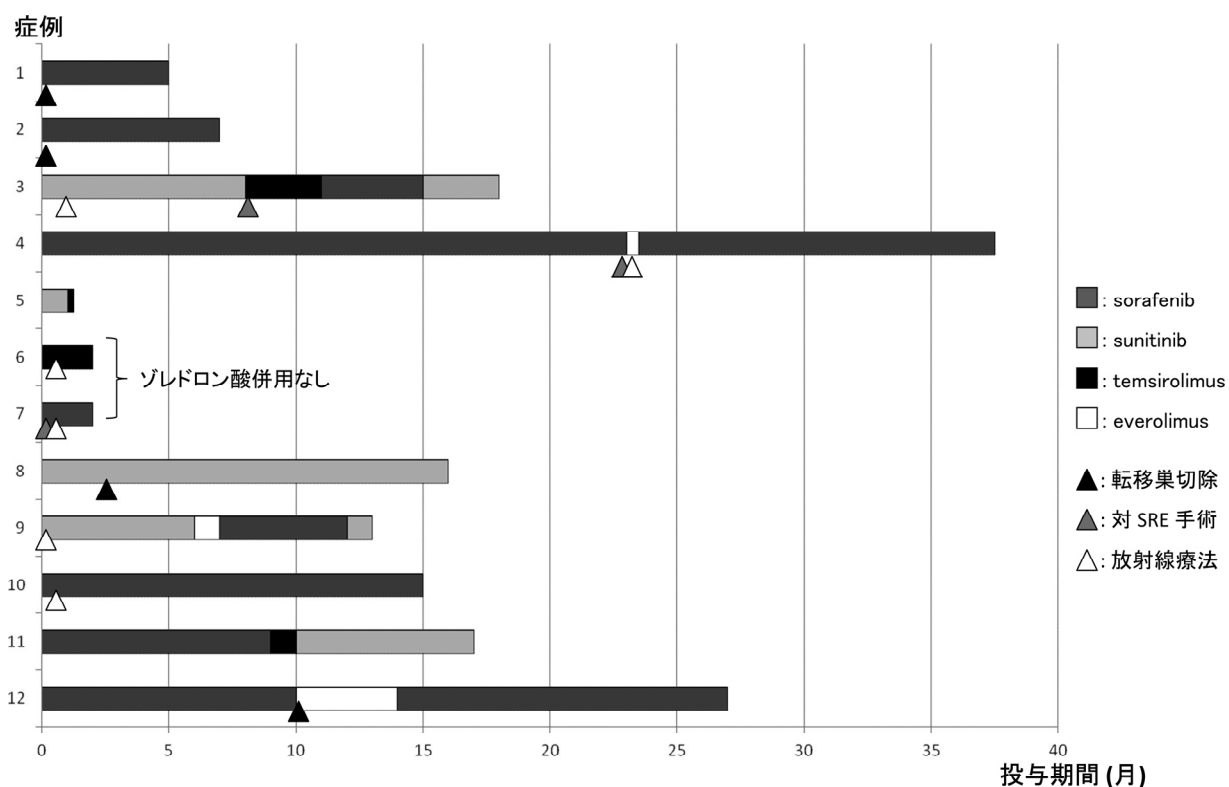
## 結 果

2008年4月から2012年2月までに、当院にて分子標的治療薬を用いて治療した骨転移を有する12例の進行腎癌症例を Table 1 に示す。男性10例、女性2例で、年齢の中央値は65歳であった。9例に腎摘除術を施行したが、腎摘時にすでに転移を来していたのは5例で、4例（症例1～4）は術後の再発であった。その

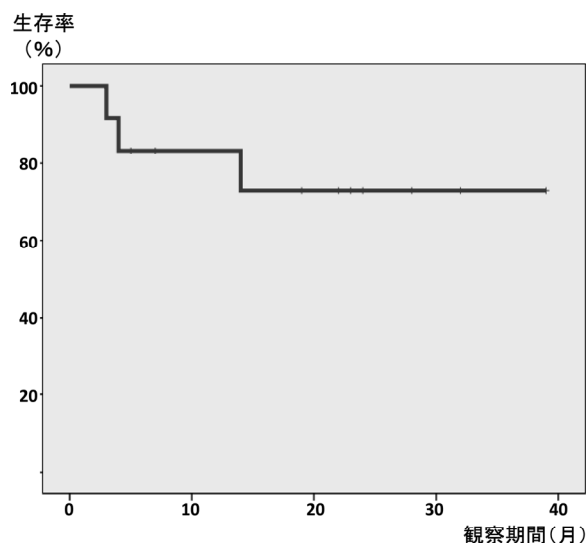
**Table 1.** Patient characteristics

| 症例 | 性別 | 年齢 (Y) | 腎摘除 | 組織型 | Fuhrman grade | T stage | 骨外転移 | 骨転移<br>単・多発 | 観察期間<br>(M) | 転帰<br>(全病巣評価) | 骨転移出現<br>時期 (M) |
|----|----|--------|-----|-----|---------------|---------|------|-------------|-------------|---------------|-----------------|
| 1  | M  | 62     | +   | C   | G3            | 1b      | +    | 単発          | 5           | SD            | 67              |
| 2  | M  | 70     | +   | C   | G2            | 1b      | +    | 単発          | 7           | SD            | 60              |
| 3  | M  | 43     | +   | NC  | G3            | 1b      | +    | 多発          | 22          | PD            | 24              |
| 4  | F  | 65     | +   | C   | G1            | 2a      | -    | 単発          | 39          | SD            | 168             |
| 5  | M  | 62     | -   | C   | G4            | 3a      | +    | 多発          | 3           | DOD           | 0               |
| 6  | F  | 59     | -   | NC  | G3            | 3a      | +    | 多発          | 4           | DOD           | 0               |
| 7  | M  | 50     | +   | C   | G2            | 3a      | -    | 多発          | 14          | DOD           | 0               |
| 8  | M  | 66     | +   | C   | G2            | 3a      | +    | 単発          | 19          | PD            | 0               |
| 9  | M  | 57     | +   | C   | G2            | 2b      | +    | 単発          | 23          | PD            | 0               |
| 10 | M  | 79     | +   | NC  | G2            | 3a      | -    | 多発          | 24          | PD            | 0               |
| 11 | M  | 71     | -   | C   | G2            | 3a      | +    | 単発          | 28          | SD            | 0               |
| 12 | M  | 72     | +   | C   | G2            | 3a      | +    | 単発          | 32          | SD            | 0               |

M, male; F, female; C, clear cell; NC, non-clear cell; SD, stable disease; PD, progressive disease; DOD, died of disease.



**Fig. 1.** Overall survival rate for RCC cases with bone metastasis in this study.



**Fig. 2.** Contents of targeted therapy and details of bone metastasis.

4例の骨転移発現までの期間は、24～168カ月であった。また、腎摘除を行わなかった3例は原発巣の生検で病理組織診断を行っている (Table 1)。病理組織診断は、淡明細胞癌が9例、乳頭状腎癌 (type 2) が2例、嫌色素性腎癌1例であった。Fahrman nuclear grade はそれぞれ、G1: 1例、G2: 7例、G3: 3例、G4: 1例であり、T stage 分類 (臨床病期) は、T1: 3例、T2: 2例、T3: 7例であった。骨以外の遠隔臓器への転移の内訳は、肺: 7例、肝: 3例で、評価可能なリンパ節転移を6例に認めた。全12例への分子標的治療薬の投与内容は Fig. 1 に示した。

全骨転移症例の2年生存率は72.9%であり、生存期間の中央値は20.5カ月 (3～39カ月) であった (Fig. 2)。予後に影響を与える因子について単変量解析を行ったところ、腎摘除術なし、ゾレドロン酸併用なし、多発骨転移、ALP 高値が有意な予後不良因子であった (Table 2)。

骨転移巣に対する具体的な治療内容・経過について Fig. 1 に示す。ゾレドロン酸の投与に関しては、患者の承諾が得られない場合を除き、全例にクレアチニンクリアランスに準じた適正投与量を原則として4週ごとに投与した。ゾレドロン酸投与に伴う有害事象は認めなかった。単発の骨転移例には積極的に骨転移巣切除を行い、4例中3例はその後他の骨への再発なく経過している。骨転移切除例の3例は長管骨であったが、胸骨全体に転移巣を形成した1例 (症例8) については、cytoreductive nephrectomy を先行し、sunitinib を開始により骨病巣の縮小が認められたため、胸骨転移の完全摘除を行うことができ、結果的に、転移巣に対する pre-surgical therapy を行った形となった。胸骨摘除前の休薬中に肺転移巣の悪化がみられたが、術後の再開でコントロール可能であった。体幹骨、特に脊椎

**Table 2.** Univariate analysis for survival in the patients evaluated

| 因子                  | 患者数 | Median survival (M) | P 値   |
|---------------------|-----|---------------------|-------|
| T stage             |     |                     |       |
| T1, T2              | 5   | 22                  | 0.143 |
| T3                  | 7   | 19                  |       |
| Fahrman grade       |     |                     |       |
| G1, G2              | 8   | 23.5                | 0.081 |
| G3, G4              | 4   | 4.5                 |       |
| 組織型                 |     |                     |       |
| Clear cell type     | 9   | 19                  | 0.764 |
| Non-clear cell type | 3   | 22                  |       |
| 骨外転移                |     |                     |       |
| あり                  | 10  | 20.5                | 0.56  |
| なし                  | 2   | 19                  |       |
| 転移臓器数               |     |                     |       |
| 1-2 臓器              | 4   | 16.5                | 0.931 |
| 3 臓器                | 8   | 22.5                |       |
| 骨転移                 |     |                     |       |
| 単発                  | 7   | 23                  | 0.028 |
| 多発                  | 5   | 14                  |       |
| 骨転移出現時期             |     |                     |       |
| 診断時                 | 8   | 21                  | 0.237 |
| 2年以上経過              | 4   | 14.5                |       |
| MSKCC リスク分類         |     |                     |       |
| Intermediate        | 10  | 20.5                | 0.283 |
| Poor                | 2   | 13.5                |       |
| KPS                 |     |                     |       |
| 80%以上               | 9   | 22                  | 0.105 |
| 80%未満               | 3   | 14                  |       |
| ALP                 |     |                     |       |
| >正常上限               | 3   | 4                   | 0.031 |
| 正常範囲                | 9   | 22                  |       |
| CRP                 |     |                     |       |
| >1.0                | 3   | 13                  | 0.142 |
| 0-1.0               | 9   | 21                  |       |
| 腎摘除                 |     |                     |       |
| あり                  | 9   | 22                  | 0.031 |
| なし                  | 3   | 4                   |       |
| ゾレドロン酸併用            |     |                     |       |
| あり                  | 10  | 22.5                | 0.015 |
| なし                  | 2   | 9                   |       |
| 放射線併用               |     |                     |       |
| あり                  | 6   | 22.5                | 0.7   |
| なし                  | 6   | 13                  |       |
| 骨転移切除               |     |                     |       |
| あり                  | 4   | 13                  | 0.237 |
| なし                  | 8   | 22.5                |       |

転移に対しては速やかに放射線療法を施行した。

重篤な SRE として脊椎転移に起因する麻痺症状を3例に認めた。1例 (症例4) は sorafenib 投与中に肋骨転移部からの脊椎浸潤により両下肢不全麻痺を来した症例で、肋骨転移部への放射線照射を施行して

いなかった。症例3は脊椎への放射線療法後、sunitinibにて加療中に両下肢不全麻痺を来した。この2例はいずれもゾレドロン酸を投与していたなかでの進行であった。両症例とも速やかに脊髄除圧術と脊椎の固定術を当院整形外科に依頼し、その後歩行可能となった。術後1年以上経過した現在も歩行機能を維持できており、脊椎転移による脊髄損傷例のADLの改善に手術療法が非常に有効であったケースといえる。しかしながら、症例7は腎癌診断時にすでに高度な麻痺を来しており、直ちに外科的治療を行い放射線療法も追加したが改善しえず、不可逆的な麻痺であったと考えられる。症例9は、腎摘直後に第5腰椎転移に対して行った放射線療法と骨セメント術が奏功し、肺とリンパ節転移に対しsunitinibを主体とした治療を行っているが、初期治療から24カ月を経過した現在も骨転移に関してはSDを維持している。

また、症例11の下顎骨転移については、頻回の出血と摂食障害が問題となった。Sunitinibに変更後SD状態を保っていたが、食欲低下と開口障害による摂食困難のため、最終的に胃瘻を造設した。さらにその後、腫瘍の壊死部から皮膚へ瘻孔を形成し、出血制御も困難となりつつある。現在最も治療に難渋している骨転移症例である。病的骨折を来した症例は認めなかった。

分子標的薬剤別に骨病変への効果が比較可能であった10例(11パターン)については、sorafenib 6例、temsirolimus 1例の全例が骨転移に関しては画像検査上の治療効果を確認することができないままに進行した。しかし、症例4では脾転移、症例12では肝転移に対して著効、症例1は骨転移切除後再発の多発骨転移例だが、sorafenibにより肝転移は縮小しており、転移部位による治療効果の違いを認めた。Sunitinibを投与した4例も結果的には1例(前述の症例9)を除き全例PDとなったが、症例3は一時的に、骨シンチ上の明らかな縮小を、前述の症例8はCT上胸骨転移の縮小効果を確認できた。このように今回のわれわれの検討では、骨転移巣への一過性の縮小効果はsunitinib投与例のみに認められた。この縮小効果を利用して骨転移巣の根治切除を比較的容易にできる可能性も示唆された。

## 考 察

腎癌の骨転移は転移例の25～50%と肺に次ぐ頻度で認められるとされる<sup>6,9,16)</sup>。骨転移巣は一般に治療抵抗性であることが多く、制御が難しいために、骨転移診断後の期待余命は予後不良とされ12～24カ月と報告されている<sup>6,8,9)</sup>。生存率に関しては、Maldazysらが1年生存率：48%、5年生存率：9%、Thompsonらは1年生存率：21.5%、2年生存率：9%、5年生

率：0%、Jungらは1年生存率：53%、5年生存率：13%、Toyodaraらが2年生存率：37%と不良な報告が多い<sup>9-12)</sup>。また、近年の分子標的治療例を含む報告では、Beuselinckらが1年生存率64%、2年生存率39%、3年生存率：21%、Kumeらは1年生存率50%、5年生存率10%、Yuasaらは1年生存率64%、2年生存率52.2%、5年生存率19.3%と若干の改善を認めているが、良好とは言えない<sup>6,7,13)</sup>。一方で、サイトカイン療法時代の報告であるにもかかわらず、Tobisuら(1年生存率：77%、5年生存率：45%)やAltausenら(1年生存率：84%、5年生存率：55%)のように比較的良好な結果の報告も少数ながらある<sup>8,14)</sup>。この中で、Altausenらは、他の報告に比べ生存率が良好であった理由の1つとして、整形外科医による積極的な骨転移巣切除が奏功したことを挙げている<sup>8)</sup>。今回のわれわれの検討における腎癌骨転移症例の全生存率は1年生存率：83.3%、2年生存率：72.9%と比較的良好な成績であり、特に単発の骨転移で切除しえた症例の経過は良好であった。しかしながら切除不可能であった症例では、分子標的治療薬にゾレドロン酸や放射線療法を併用しても骨転移巣の長期間の制御は難しく、観察期間中骨転移巣のSDを維持できた症例はわずか1例(症例9)であった。今回の検討において、全生存率が比較的良好であった要因を明確に断定することは困難であるが、その一つとして原発巣摘除に加え、単発の骨転移に対して転移巣摘除を遂行できた症例の影響が考えられた。また、切除不可能な症例に対しては、原発巣の組織型を考慮した分子標的治療薬を投与しつつ、ゾレドロン酸投与や放射線療法を積極的に併用することで予後の改善を試みた。ゾレドロン酸使用によるSRE予防効果はすでに実証されているが、体内での直接的な抗腫瘍効果は明らかではないものの、腎癌の進行や全生存率の改善に寄与するとの報告もあり<sup>17)</sup>、SRE予防以外の効果にも期待したい。

骨転移巣に対し分子標的治療薬が効果があるかどうかのエビデンスは少ないが、単独での骨転移巣の長期間の制御の報告はない。今回の検討においても、分子標的薬単独で長期のSDを維持することは困難であった。また、骨転移巣と骨外転移巣での分子標的薬の治療効果に差がみられる症例があり、転移巣による癌細胞の性質の違いが疑われた。実際に、vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2)の発現が原発巣と骨転移巣で異なる(35%対10%と骨転移巣で発現が低下している)ことや<sup>5)</sup>、骨転移巣におけるtransforming growth factor- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1), epidermal growth factor receptor (EGFR), METなどその他の増殖因子とその受容体の発現が、VEGFRを標的としたtyrosine kinase inhibitor (TKI)抵抗性の要因として報

告されている<sup>15)</sup>。

一方で、腎癌骨転移症例の予後因子に関しても多くの報告がある。Althausen らは、腎摘から骨転移出現までの期間が2年以上、単発骨転移、体幹骨より四肢骨の転移であること、Toyoda らは腎癌診断から骨転移出現までの期間が2年以上、骨外転移がないこと、Szendroi らは低異型度癌、単発骨転移、4年以上の晩期再発、病巣の完全切除を予後良好因子として報告している<sup>7,9,16)</sup>。さらに、Yuasa らはMSKCC 分類の不良リスク、ECOGPS 不良、腎摘除なしを、またKume らは肉腫様変化、椎骨転移、骨外転移、ALP の正常値の1.5倍以上の上昇、CRP 高値を予後不良因子として挙げている<sup>6,13)</sup>。Keizman らはビスホスホネート製剤の使用、sunitinib 投与による高血圧の発症、治療前 ALP 値を全生存率に与える予後因子として挙げ、sunitinib とビスホスホネート製剤の併用が無増悪生存期間、全生存期間の延長に寄与したと報告している<sup>17)</sup>。今回の解析では、腎摘除術なし、ゾレドロン酸併用なし、多発骨転移、alkaline phosphatase (ALP) 高値が予後不良因子の候補として挙げられたが、後ろ向きの検討であるためにその背景因子にいくつかの問題がある。すなわち腎摘除に関しては、腎摘除群には術後の晩期再発例である4例が、また非腎摘除群には全身状態が悪化していたために手術を行えなかった症例が2例含まれている。さらに、ゾレドロン酸非投与例はいずれも患者の同意が得られなかったことが理由であったが、すでに全身状態が非常に悪化していた症例を1例含んでいる。今回の予後因子に関する検討結果は、諸家の報告に矛盾しない印象ではあるが、症例数も少ない上に、前述のようなバイアスの影響も大きく、統計学的に予後因子を同定するに至らなかった。これまでの骨転移症例における予後因子は、「原発巣腎摘除から骨転移出現まで一定の期間を要しているか」「単発転移か」などが一定の傾向や共通点が見られるものの、確立された予後因子があるとは言えず、今後の解析が待たれる。

## 結 語

以上、当院における骨転移を有する進行性腎癌に対する集学的治療の結果を報告した。原発巣および転移巣の積極的な切除に加え、ゾレドロン酸や放射線療法を併用することで、可能な限りSREを予防し全生存率の延長を試みた。その結果、症例数が少なく観察期間も短い、全生存率に関してはこれまでの報告に比べ良好な結果であった。

また、骨転移巣と骨外転移巣では分子標的薬の治療効果に差を認めることがあり、長期のコントロールが難しい骨転移巣の十分な制御が治療全体の鍵を握る可能性が示唆された。今後もさらに症例を積み重ねて検

討する予定である。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al.: Campbell-Walsh Urology 10th ed. Section 13, Chapter 49, malignant renal tumors. pp 1443-1449, Saunders, Philadelphia, 2011
- 3) Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, et al.: Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE941. *J Urol* **178**: 1901-1905, 2007
- 4) Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al.: Validation and extension of the Memorial Sloan Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **23**: 832-841, 2005
- 5) Sahi C, Knox JJ, Clemons M, et al.: Renal cell carcinoma bone metastasis: clinical advances. *Ther Adv Med Oncol* **2**: 75-83, 2010
- 6) Yuasa T, Urakami T, Yamamoto S, et al.: Treatment outcome and prognostic factors in renal cell cancer patients with bone metastasis. *Clin Exp Metastasis* **28**: 405-411, 2011
- 7) Beuselinck B, Oudard S, Rixe O, et al.: Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* **22**: 794-800, 2011
- 8) Althausen P, Althausen A, Jennings LC, et al.: Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastasis secondary to renal cell carcinoma. *Cancer* **80**: 1103-1109, 1997
- 9) Toyoda Y, Shinohara N, Harabayashi T, et al.: Survival and prognostic classification of patients with metastatic renal cell carcinoma of bone. *Eur Urol* **52**: 163-169, 2007
- 10) Thompson IM, Shannon H, Ross J, et al.: An analysis of factors affecting survival in 150 patients with renal cell carcinoma. *J Urol* **114**: 694-696, 1975
- 11) Maldazys JD and deKernion JB: Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* **136**: 376-379, 1986
- 12) Jung ST, Ghert MA, Harrelson JM, et al.: Treatment of osseous metastasis in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* **409**: 223-231, 2003
- 13) Kume H, Kakutani S, Yamada Y, et al.: Prognostic factors for renal cell carcinoma with bone metastasis: who are the long-term survivors? *J Urol* **185**: 1611-1614, 2011
- 14) Tobisu K, Kakizoe T, Takai K, et al.: Prognosis in renal cell carcinoma: analysis of clinical course fol-

- lowing nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* **19** : 142-148, 1989
- 15) Weber K, Doucet M and Kominsky S : Renal cell carcinoma bone metastasis-elucidating the molecular targets. *Cancer Metastasis Rev* **26** : 691-704, 2007
- 16) Szendrői A, Dinya E, Kardos M, et al. : Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases. *Pathol Oncol Res* **16** : 29-38, 2010
- 17) Keizman D, Ish-Shalom M, Pili R, et al. : Bisphosphonates combined with sunitinib may improve the response rate, progression free survival and overall survival of patients with bone metastases from renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* **48** : 1031-1037, 2012
- (Received on May 25, 2012)  
(Accepted on October 22, 2012)