

分子標的薬時代における転移性腎癌の腫瘍縮小率が予後に与える影響

諸岡 大地, 高橋 敦, 栗栖 知世
 岡部 洸, 京田 有樹, 高木 良雄
 函館五稜郭病院泌尿器科

TUMOR SHRINKAGE AS A PROGNOSTIC FACTOR OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA IN THE ERA OF MOLECULAR TARGETED THERAPY

Daichi MOROOKA, Atsushi TAKAHASHI, Tomoyo KURISU,
 Ko OKABE, Yuki KYODA and Yoshio TAKAGI
 Hakodate Goryoukaku Hospital

We evaluated the impact of tumor shrinkage (TS) induced by molecular targeted therapy as the first-line systemic therapy on the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). A total of 67 patients with mRCC who received first-line molecular targeted therapy were included in this study. Sixty patients were evaluable by response evaluation criteria in solid tumors. Patients underwent the first evaluation at 8-12 weeks after the start of the therapy. Twenty patients had TS $\geq 30\%$, 32 from 30% to -20% , and 8 $\leq -20\%$. The median overall survival periods of patients who achieved TS $\geq 30\%$, from 30% to -20% , and $\leq -20\%$ at first evaluation were 41.0, 35.0, and 11.5 months, respectively. Univariate and multivariate analyses showed that TS of $\geq 0\%$, in addition to negative C-reactive protein and the absence of bone metastasis were good predictors of overall survival. The patients who achieved 0% or more at the initial evaluation had longer survival than those who had no tumor reduction (40.0 months vs 12.0 months, $p < 0.001$). These findings suggest that early TS affects overall survival in real practice. We should consider alternative therapies for patients who have not achieved tumor reduction at the initial evaluation. (Hinyokika Kyo 67 : 57-61, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_2_57)

Key words : Renal cell carcinoma, TKI, Tumor shrinkage, Prognosis, First-line systemic therapy

緒 言

転移性腎癌の一次治療として、分子標的薬が広く用いられている。その予後予測因子として IMDC のリスク分類に代表されるように、診断から治療までの期間、血清ヘモグロビン値、血清補正カルシウム値、パフォーマンスステータス、血小板数、好中球数などが挙げられている¹⁾。

最近、全身治療での腫瘍縮小 (tumor shrinkage : TS) が予後予測因子になりえるという報告があるが、腫瘍縮小率 (tumor shrinkage rate : TSR) についての明確なカットオフ値は定まっておらず、報告によって差異を認めている²⁻⁴⁾。また、本邦においての実臨床での報告は少ない³⁻⁵⁾。

今回われわれは、当科で経験した転移性腎癌において分子標的薬の TS が予後に影響しているか検討した。さらに、TSR のカットオフ値に関して解析した。

対 象 と 方 法

2008年1月から2018年5月までに当科で転移性腎癌に対し、1次治療として分子標的薬にて治療を開始したのは76例であった。このうち急速な病勢の進行によ

り初回評価前に亡くなった症例や、有害事象により初回評価前に薬剤変更した9例を除外し、初回評価ができた67例を対象とした。TSR は RECIST1.1 に基づき各腫瘍の最長径とその合計長を計測し、その変化率に基づく最大 TSR を最良総合効果とした。RECIST 1.1 での評価は67例のうち非標的病変のみ有する7例を除外し60例で行った。評価は全例 CT で行った。TSR に応じて、 $\geq 30\%$ 、 $30 \sim -20\%$ 、 $\leq -20\%$ と層別化した。また、初回評価時の TSR も計測した。TSR と全生存期間 (OS) との関係は EZR を用いて統計学的解析を行った。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである⁶⁾。OS は Kaplan-Meier 法で算出し、2群間の有意差の有無を log-rank 法で検討した。予後予測因子については Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。P < 0.05 を統計学的有意差ありと判断した。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。男性が70.1%を占めており、97%が PS1 以下であった。IMDC 分類では intermediate 症例が46例 (68.6%) と多く、poor risk の症例は10例 (14.9%) であった。また、治療開始時

Table 1. Characteristics of the patients (N=67)

Age (year), median, range	67 (19-83)	%
Sex		
Male	47	70.1
Female	20	29.9
Performance status		
0/1	65	97
≥ 2	2	3
IMDC risk		
Favorable	11	16.5
Intermediate	46	68.6
Poor	10	14.9
No of metastatic organs		
Single	26	38.9
Multiple	41	61.1
Site of metastasis		
Lung	48	71.6
Lymph node	19	28.3
Bone	20	29.9
Liver	9	13.4
Brain	2	3.0
Prior nephrectomy		
Yes	53	79.1
No	14	20.9
Treatment		
Sunitinib	34	50.7
Pazopanib	16	23.9
Sorafenib	13	19.4
Temozolimus	4	6.0

すでに原発巣摘除されている症例が53例 (79.1%) であった。初回評価の時期の中央値は10.7週 (2.7~21.8週), 最良総合効果の評価の中央値は11.8週 (2.7~54.1週) であった。

Table 2. Association of tumor shrinkage and overall survival

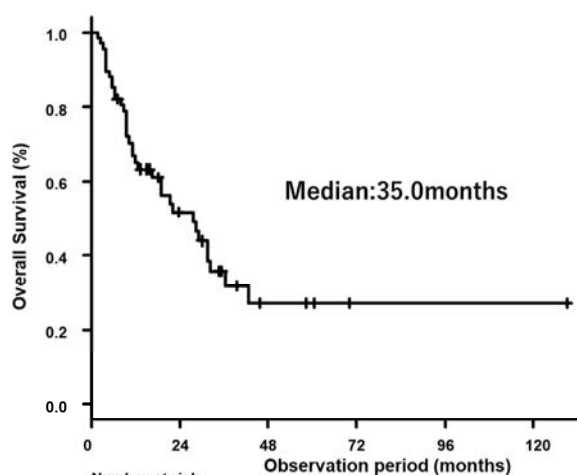
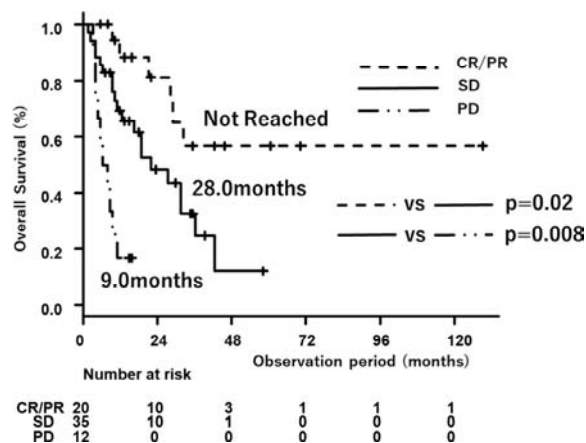
Response	No	Median overall survival (months)	Number of death
CR/PR	20	Not reached	6
SD	35	28.0	20
PD	12	9.0	10
Tumor shrinkage rate (best response)			
$\geq 30\%$	20	Not reached	6
30% to -20%	32	28.0	19
$\leq -20\%$ (including PD)	13	11.5	6
Tumor shrinkage rate (initial response)			
$\geq 30\%$	15	41.0	6
30% to -20%	37	35.0	19
$\leq -20\%$ (including PD)	13	11.5	6

一次治療としては、発売の時期を反映してスニチニブが50.7%と多く、パゾパニブ23.9%、ソラフェニブ19.4%、テムシロリムス6.0%の順であった。

RECIST1.1による最良総合効果をみると、CR/PRは20例 (CR 1例), SDは35例, PDは12例であった (Table 2)。また、RECIST1.1の基準で評価病変が存在するものでTSRを評価すると、 $\geq 30\%$ は20例 (33.3%), 30%~ -20% は32例 (53.3%), $\leq -20\%$ は8例 (13.3%)であった。初回評価のTSR別にみると、 $\geq 30\%$ は15例 (25.0%), 30%~ -20% は37例 (61.6%), $\leq -20\%$ は8例 (13.3%)であった。

初回評価で腫瘍が増大した症例19例のうち、13例はPDとして薬剤変更した。残り6例 (0%~ -20%)は薬剤変更せずに治療継続とし、2回以上の評価を行ったが、その後縮小を認めた症例は1例もなかった。

症例全体でのOSの中央値は35.0カ月 (16.0~

**Fig. 1.** Overall survival of the 67 metastatic renal cell carcinoma patients.**Fig. 2.** Overall survival according to best objective response (CR/PR vs SD: $p = 0.02$, SD vs PD: $p = 0.009$).

41.0), 無増悪生存期間 (PFS) の中央値は7.0カ月 (5.0~9.0) であった (Fig. 1). 最良総合評価による

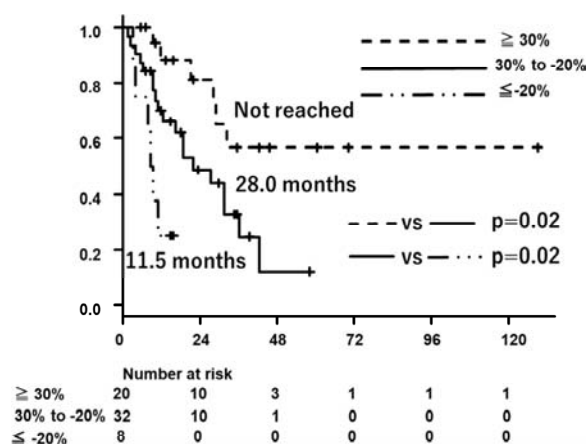


Fig. 3. Overall survival according to best tumor shrinkage ($\geq 30\%$ vs 30% to $< 20\%$: $p = 0.02$, 30% to $< 20\%$ vs $\leq < 20\%$: $p = 0.02$).

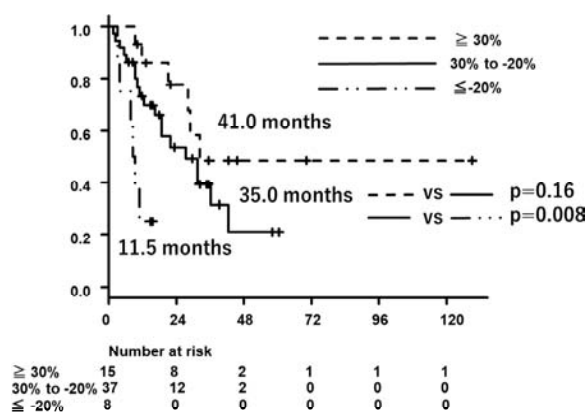


Fig. 4. Overall survival according to tumor shrinkage at initial evaluation.

CR/PR, SD, PD の3群を層別化すると, OSはそれぞれ未到達, 28.0カ月, 9.0カ月であった (Fig. 2) (CR/PR vs SD: $p = 0.02$, SD vs PD: $p = 0.009$).

最大評価時の TSR で $\geq 30\%$, $30\% \sim < 20\%$, $\leq < 20\%$ を層別化すると OS の中央値はそれぞれ未到達, 28.0カ月, 11.5カ月であった (Fig. 3) ($\geq 30\%$ vs $30\% \sim < 20\%$: $p = 0.02$, $30\% \sim < 20\%$ vs $\leq < 20\%$: $p = 0.02$). 一方, 初回評価時の TSR に着目すると, $\geq 30\%$, $30\% \sim < 20\%$, $\leq < 20\%$ の OS 中央値はそれぞれ41.0, 35.0, 11.5カ月であった (Fig. 4) ($\geq 30\%$ vs $30\% \sim < 20\%$: $p = 0.16$, $30\% \sim < 20\%$ vs $\leq < 20\%$: $p = 0.008$). なお, $30\% \sim < 20\%$ 群37例のうち, $30\% \sim < 20\%$ (31例) および $\leq < 20\%$ (6例) の OS は, それぞれ40.0, 16.0カ月であったが, 統計学的な有意差を認めなかった ($p = 0.13$).

腎癌の予後因子について, TSR (初回評価時) のカットオフ値を含めて検討した. カットオフ値を0, 10, 20, 30%と設定して解析した. 単変量解析では, 腎摘除あり, favorable/intermediate risk (IMDC リスク分類), CRP 正常, 骨転移なし, 単発臓器転移, TSR ($\geq 0\%$, $\geq 10\%$, $\geq 20\%$, $\geq 30\%$) が予後良好因子であった (Table 3). 多変量解析では CRP 正常, 骨転移なし, および TSR $\geq 0\%$ が独立した予後因子となった.

症例全体で初回評価時の TSR を $\geq 0\%$, $< 0\%$ で分類すると, OS の中央値はそれぞれ40, 12カ月となった (Fig. 5, $p < 0.001$).

考 察

今回のわれわれの実臨床の検討では, TS が予後を予測する因子となりえることを確認した. さらに, 初

Table 3. Univariate and multivariate analyses for overall survival

Factor	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Prior nephrectomy (yes/no)	2.60 (1.10-5.90)	0.02	1.60 (0.30-7.50)	0.58
IMDC (favorable · intermediate/poor)	3.30 (1.30-8.40)	0.01	1.80 (0.40-8.70)	0.47
CRP (≤ 0.40 mg/dl/ > 0.40 mg/dl)	2.30 (1.10-4.60)	0.02	2.90 (1.20-7.00)	0.01
Liver metastasis (no/yes)	1.70 (0.70-4.00)	0.26		
Bone metastasis (no/yes)	2.00 (1.00-3.90)	0.04	2.90 (1.30-6.20)	0.01
No of metastatic organs (single/multiple)	2.00 (1.00-4.20)	0.05	2.00 (0.20-1.20)	0.12
Treatment (sunitinib/others)	1.20 (0.60-2.30)	0.63		
Tumor shrinkage				
$\geq 0\%$	0.12 (0.08-0.50)	0.001	0.13 (0.10-0.80)	0.02
$\geq 10\%$	0.30 (0.10-0.60)	0.008	—	—
$\geq 20\%$	0.40 (0.20-0.90)	0.03	—	—
$\geq 30\%$	0.30 (0.10-0.90)	0.03	—	—

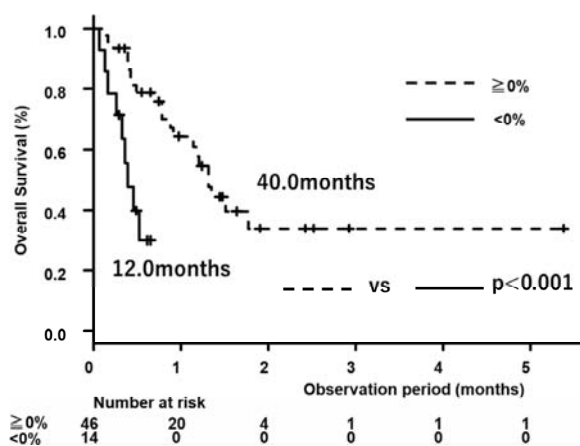


Fig. 5. Overall survival of the patients with tumor shrinkage of $\geq 0\%$ and $< 0\%$ ($p < 0.001$).

回評価時の TSR のカットオフを0%にした場合に有意に OS に差があった。このことから初回評価で腫瘍が増大する場合には、治療の変更を考慮しても良いと考えられた。

近年、TS が予後に影響を与えるとする報告が散見される。問題は、その評価時期と TSR のカットオフ値である。Grunwald らは COMPARZ 試験のコホートを用いて42, 90日後における TSR が10%以上であると予後が良好であることを報告している²⁾。また、Miyake らの報告では12週での評価で0%以上の TSR が得られた場合、予後が良好であったとしている³⁾。Shirotake らの報告では、60日前後の評価で TSR が高ければ高いほど予後が良いが、特に0%以上の縮小が予後と相関しているとしている⁴⁾。過去の報告では8~12週での初回評価の報告が多く、本報告でも8~12週の初回評価で0%以上の TSR をカットオフとすると予後に有意差が得られており、評価時期としては妥当と考えられる。また、カットオフ値として前述したように10%以上の TSR を用いる報告があるが、本報告では多変量解析で独立した予後予測因子とはならず、0%以上をカットオフとした場合独立した予後予測因子となった。

このように早めの初回評価で、その後の予後が予測できることにより、早期の薬剤変更でその患者に効く薬を選択していくことは、使用できる薬剤の多い腎癌で非常に重要であると考えられる。

本検討ではいくつかの limitation がある。まず、後ろ向き研究であること、症例数が少なく観察期間が短いことがあげられる。縮小率の判定は一個人で行われており、複数人による確認がされていない。また、近年では一次治療として、中・高リスクに対してニボルマブ+イピリムマブの有効性が示され、本邦の実臨床でも使用されるようになってきている⁷⁾。さらには、すべてのリスクにおいて、アベルマブ+アキシチニ

ブ⁸⁾、およびベムプロリズマブ+アキシチニブ⁹⁾が認可され、今後使用頻度が高まることが予想される。

しかし、今後しばらくは本邦において分子標的薬は効果と使いやすさから使用される機会はあるものと思われる。そのようなことにより、今回の治療成績は本邦の実臨床において重要な情報を提供できるものと考えられる。

結 語

今回われわれは転移性腎癌の1次治療として分子標的薬を使用した症例に関して、初回評価で0%以上の腫瘍縮小が得られた場合予後が良いということを示した。反対に、初回評価で腫瘍の増大が認められる場合には、治療の変更を考慮しても良いと考えられた。

文 献

- 1) Daniel YCH, Wanling X, Meredith MR, et al.: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* **27**: 5794-5799, 2009
- 2) Grunwald V, Dietrich M, Pond GP, et al.: Early tumor shrinkage is independently associated with improved overall survival among patients with metastatic renal cell carcinoma: a validation study using the COMPARZ cohort. *World J Urol* **36**: 1423-1429, 2018
- 3) Miyake H, Miyazaki A, Imai S, et al.: Early tumor shrinkage under treatment with first-line tyrosine kinase inhibitors as a predictor of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective multi-institutional study in Japan. *Target Oncol* **11**: 175-182, 2016
- 4) Shirotake S, Kondo H, Okabe T, et al.: Early tumor shrinkage as a predictive factor of metastatic renal cell carcinoma in molecular targeted therapy: as single institutional study. *Mol Clin Oncol* **10**: 125-131, 2019
- 5) Ishihara H, Yagisawa T, Kondo T, et al.: Effect of the timing of best tumor shrinkage on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma who received first-line tyrosine kinase inhibitor therapy. *Int J Clin Oncol* **22**: 126-135, 2017
- 6) Kanda Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* **48**: 452-458, 2013
- 7) Robert JM, Nizar MT, David FM, et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **378**: 1277-1290, 2018
- 8) Robert JM, Konstantin P, John H, et al.: Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **380**: 1103-1115, 2019
- 9) Michael BA, Elizabeth RP, Igor P, et al.: Axitinib in

combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer : a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial.

Lancet Oncol **19** : 405-415, 2018

(Received on May 21, 2020)
(Accepted on October 7, 2020)