

当院における転移性腎細胞癌に対するアキシチニブの治療成績

日下部直久, 大澤 崇宏, 宮田 遥, 菊地 央
松本 隆児, 丸山 覚, 安部 崇重, 篠原 信雄
北海道大学大学院医学研究院腎泌尿器外科

TREATMENT OUTCOME OF AXITINIB FOR METASTATIC
RENAL-CELL CARCINOMA PATIENTS

Naohisa KUSAKABE, Takahiro OSAWA, Haruka MIYATA, Hiroshi KIKUCHI,
Ryuji MATSUMOTO, Satoru MARUYAMA, Takashige ABE and Nobuo SHINOHARA
*The Department of Renal and Genitourinary Surgery,
Hokkaido University Graduate School of Medicine*

Axitinib was approved for use in Japan as a salvage therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) in 2012. We retrospectively evaluated the cases of 32 RCC patients that were treated with Axitinib as a 2nd- or further-line therapy between November 2012 and March 2017. Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and adverse events were assessed. The median OS and PFS from the initiation of Axitinib were 29 and 11 months, respectively. Nineteen patients received Axitinib as a 2nd-line treatment, in whom the median OS and median PFS were 22 and 10 months, respectively, while the median OS and PFS were 29 and 15.5 months, respectively, among the 13 patients who received Axitinib as a 3rd- or further-line treatment, which suggested that Axitinib is effective in the 3rd-line and further-line settings. A Cox multivariate model revealed that bone metastasis was a significant adverse factor for OS. Common grade 3 or higher adverse events included hypertension (28%), diarrhea (7%), and proteinuria (7%). Although the present study demonstrated the efficacy and safety of salvage Axitinib treatment in patients who had recurrent disease after the initial systemic therapy, further large-scale studies should be warranted to make clear its clinical effectiveness in these patients.

(Hinyokika Kyo 64 : 353-358, 2018 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_64_9_353)

Key words : Renal-cell carcinoma, Axitinib, Metastasis, Targeted therapy

緒 言

転移性腎細胞癌に対する治療は、近年多くの分子標的薬の開発によりサイトカイン療法時代と比べて予後が改善している^{1,2)}。さらに2016年には免疫チェックポイント阻害薬 (Nivolumab) が本邦でも使用可能となり、治療薬の選択肢がさらに広がった。

Axitinib は、国際第Ⅲ相無作為化比較試験 (AXIS trial)³⁾ で Sorafenib と比較して無増悪生存期間を有意に延長したことから有効性が認められ、本邦のガイドライン⁴⁾ ではサイトカイン療法あるいは分子標的治療に抵抗性となった進行腎細胞癌患者に対する使用が推奨されている。実臨床における有効性、有害事象に関するデータは、本邦では三宅ら⁵⁾ のまとめがある。

Axitinib を 2nd-line で投与された転移性腎癌患者124例についてまとめられており、全生存期間の中央値は27カ月、無増悪生存期間の中央値は9カ月で、グレード3以上の主な有害事象は高血圧 (33.1%)、蛋白尿 (11.3%)、手足症候群 (11.3%) だった。Nivolumab が二次治療以降で新たに保険適用となった現在、これ

までの実臨床での Axitinib の治療成績の集積は、進行腎細胞癌患者の治療選択を行う上で必要なデータと思われる。今回、当施設での Axitinib の治療成績を後ろ向きに検討した。

対 象 ・ 方 法

2012年12月～2017年3月の間に、北海道大学病院で術後再発または切除不能な腎癌に対して Axitinib が投与された症例を対象とした。総症例数39例のうち欠損値を有する3例、neoadjuvant 治療として Axitinib を投与された2例、前治療薬で Nivolumab を投与された1例、Axitinib 投与期間が1カ月未満だった1例を除く32例を対象とし、Axitinib の治療効果、Axitinib 開始時点を起点とした全生存率 (OS) と無増悪生存率 (PFS)、投与中の有害事象を評価した。解析に加えた項目は性別、Axitinib 開始時の年齢、リスク分類、転移臓器、前治療歴を使用した。本検討では前治療歴のある症例のみを対象としているため、リスク分類として Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 2004⁶⁾ を使用した。Performance Status

(PS) については、MSKCC2004 に含まれているため解析には加えなかった。治療効果判定は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) ガイドライン version 1.1, 有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 に基づいて評価した。

OS と PFS は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、有意差検定は log-rank 検定を使用した。また有意な予後因子については Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。統計学的検定は $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

Table 1. Patient Background Factors (N=32)

Age, median (range)	61	(35-81)
Gender, n (%)		
Male	24	75%
Female	8	25%
ECOG-PS, n (%)		
0	20	63%
≥ 1	12	37%
Site of metastasis, n (%)		
Lung	27	84%
Lymph node	18	56%
Bone	10	31%
Liver	8	25%
Brain	7	22%
MSKCC2004, n (%)		
Favorable	5	16%
Intermediate	16	50%
Poor	11	34%
Nephrectomy or partial, n (%)		
Yes	31	97%
Histology, n (%)		
Clear cell	24	75%
Papillary	2	6%
Chromophobe	1	3%
Unclassified	2	6%
Unknown	3	9%
Treatment before Axitinib, n (%)		
Sunitinib	19	59%
Cytokines	17	53%
Sorafenib	11	34%
Everolimus	5	16%
Temsirrolimus	2	6%
Number of treatment before Axitinib, n (%)		
1 line	19	59%
2 lines	6	19%
≥ 3 lines	7	22%

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance status, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, partial: partial nephrectomy.

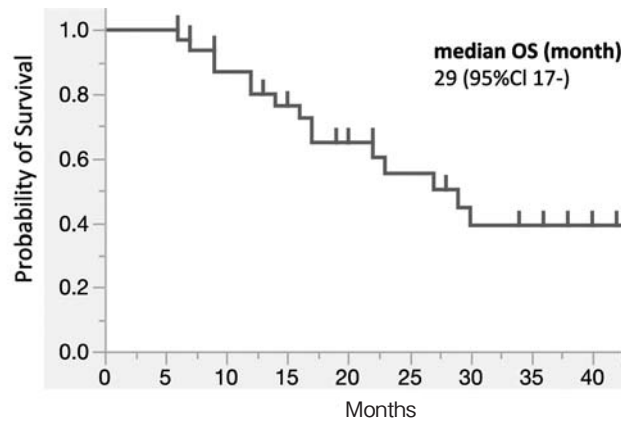
結 果

Axitinib 開始時の患者背景を Table 1 に示した。年齢の中央値は61歳で、男性が75%を占めていた。転移部は肺が最も多く27例 (84%) に認め、次いでリンパ節18例 (56%)、骨10例 (31%)、肝8例 (25%)、脳7例 (22%) に認めた。Axitinib 投与前の使用薬剤は Sunitinib 19例 (59%)、Cytokines 17例 (53%)、Sorafenib 11例 (34%)、Everolimus 5例 (16%)、Temsirrolimus 2例 (6%) で、31例 (97%) が腎摘除または部分切除を施行されていた。組織学的分類は Clear cell type が24例 (75%) と最も多かった。Axitinib 導入のタイミングは 2nd-line での使用が19例 (59%)、3rd line での使用が6例 (19%)、4th line 以降での使用が7例 (22%) だった。Axitinib 導入時のリスク分類 (MSKCC2004) は、Favorable リスク5例 (16%)、Intermediate リスク16例 (50%)、Poor リスク11例 (34%) だった。経過観察期間の中央値は19カ月 (範囲6~44カ月)、Axitinib 内服期間の中央値は11カ月 (範囲1~44カ月) だった。24例 (75%) が 10 mg/日、5例 (16%) が 6 mg/日、1例 (3%) が 5 mg/日、2例 (6%) が 4 mg/日で内服を開始し、7例 (22%) で増量することができた。

Axitinib に対する Best response は完全奏功1例 (3%)、部分奏功6例 (19%)、安定19例 (59%) にみられたが、6例 (19%) には効果を認めなかった。Axitinib 導入後の OS と PFS を Fig. 1 と Fig. 2 に示した。median OS は29カ月、median PFS は11カ月だった。2017年3月の時点で内服を継続していたのは6例 (19%) で、その他の症例では21例 (66%) が病勢進行により、5例 (15%) が有害事象により内服を中止した。Axitinib 投与後に薬物治療を行えたのは17例 (53%) で、その内訳は Nivolumab 5例、VEGFR-TKI 11例、mTOR 阻害薬6例だった (重複あり)。

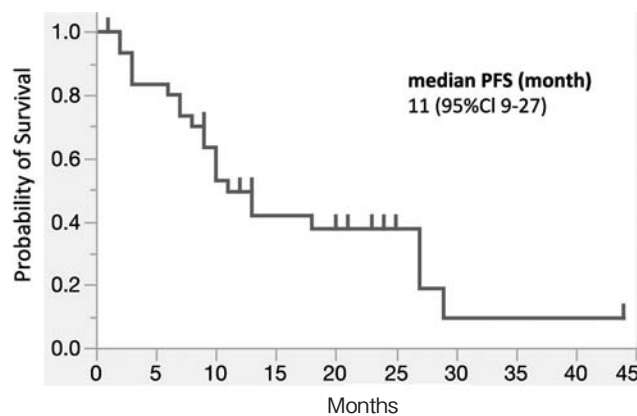
単変量解析と多変量解析の結果を Table 2 と Table 3 に示す。単変量解析では骨転移有 ($p = 0.02$)、脳転移有 ($p = 0.03$) の症例で有意に OS が短く、女性 ($p = 0.03$)、肝転移有 ($p = 0.02$) の症例で PFS が有意に短かった。単変量解析で有意差を認めた項目について多変量解析を行うと、骨転移有 (HR 3.36, $p = 0.04$) の症例で OS が有意に短く、PFS に有意差を認める項目はなかった。

Axitinib を 2nd-line で使用した症例と 3rd-line 以降で使用した症例の OS と PFS の比較を行った。2nd-line で Axitinib を使用した症例は19例、3rd-line 以降で使用した症例は13例あり、OS (2nd-line 群の median OS 22カ月 vs 3rd-line 以降群の median OS 29カ月, HR 0.931, $p = 0.888$) と PFS (2nd-line 群の median PFS 10カ月 vs 3rd-line 以降群の median PFS



Number at risk 32 28 15 8 4

Fig. 1. Kaplan-Meier curve of overall-survival after Axitinib in whole patients.



Number at risk 32 18 9 2 2

Fig. 2. Kaplan-Meier curve of progression-free-survival after Axitinib in whole patients.

Table 2. Univariate and Multivariate Analyses of Associations Between Various Parameters with Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) in 32 Patients

Variable	OS	PFS
	p value	
Age (years) ($62 >$ vs $62 \leq$)	0.55	0.77
Gender (F vs M)	0.51	0.03
MSKCC2004 (poor vs others)	0.07	0.77
Lung metastasis (yes vs no)	0.36	0.17
Lymph node metastasis (yes vs no)	0.052	0.19
Liver metastasis (yes vs no)	0.39	0.02
Bone metastasis (yes vs no)	0.02	0.42
Brain metastasis (yes vs no)	0.03	0.75
Treatment before Axitinib (≥ 2 lines vs 1 line)	0.89	0.99

Table 3. Multivariate Analyses of Associations Between Various Parameters with Overall Survival (OS) and Progression-Free Survivals (PFS) in 32 Patients

Variable	OS	
	HR (95%CI)	p value
Bone metastasis (yes vs no)	3.36 (1.07–9.92)	0.04
Brain metastasis (yes vs no)	3.09 (0.92–9.28)	0.07
Variable	PFS	
	HR (95%CI)	p value
Gender (F vs M)	2.31 (0.88–5.80)	0.09
Liver metastasis (yes vs no)	2.57 (0.97–6.63)	0.06

15.5カ月, HR 1.005, $p = 0.991$) に有意差は認めなかった (Fig. 3, 4).

Axitinib 内服中に認めた有害事象について Table 4 に示した. 高血圧が最も多く18例 (56%) に認め、続

いて下痢14例 (44%), 蛋白尿13例 (41%), 甲状腺機能低下12例 (38%), 手足症候群11例 (34%) に認めた. G3 以上の有害事象は高血圧 9 例 (28%), 下痢 7 例 (22%), 蛋白尿 7 例 (22%) に認めた. 尚, 有

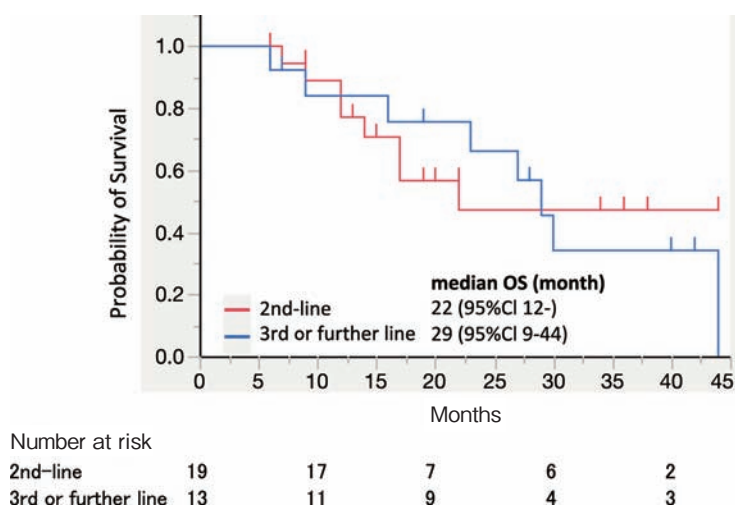


Fig. 3. Kaplan-Meier curves of overall-survival after Axitinib according to line of Axitinib.

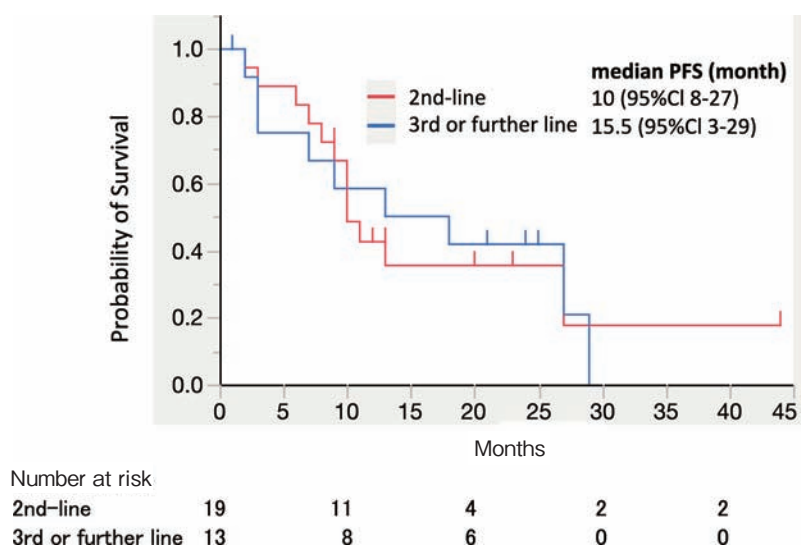


Fig. 4. Kaplan-Meier curves of progression-free-survival after Axitinib according to line of Axitinib.

Table 4. Major Adverse Events Related to Axitinib (N = 32)

	All Grades, n (%)	Grade 3 or higher, n (%)
Hypertension	18 (56%)	9 (28%)
Diarrhea	14 (44%)	7 (22%)
Proteinuria	13 (41%)	7 (22%)
Hypothyroidism	12 (38%)	1 (3%)
Hand-foot syndrome	11 (34%)	2 (6%)
Dysphonia	8 (25%)	0 (0%)
Stomatitis	4 (13%)	2 (6%)
Anorexia	4 (13%)	3 (9%)

害事象による死亡症例はなかった。

考 察

Axitinib は一次治療に抵抗性を示した転移性腎細胞

癌患者を対象とする AXIS trial³⁾ で、Sorafenib と比較して主要評価項目である PFS を有意に延長 (Axitinib 群 6.7 カ月 vs Sorafenib 群 4.7 カ月, HR 0.665, $p < 0.001$) したことからその有効性が認められ、海外⁷⁾ および本邦のガイドライン⁴⁾ においても推奨されている。日本人のサブグループ解析でも、Axitinib は Sorafenib と比較して PFS を有意に延長 (Axitinib 群 12.1 カ月 vs Sorafenib 群 4.9 カ月, HR 0.390, $p = 0.04$) し、日本人においても有効性が認められた⁸⁾。

三宅ら⁴⁾ の転移性腎細胞癌の日本人患者 124 人に対して Axitinib を 2nd-line で使用したデータのまとめでは、median OS は 27.0 カ月、median PFS は 9.3 カ月で、AXIS trial と比べて OS と PFS いずれも長かったと報告されている。また本研究での Axitinib が 2nd-line で使用された患者群 19 例の検討では、median OS が 22 カ月、median PFS が 10 カ月と三宅らの報告とほ

と同等であり、いずれも AXIS trial の結果と比べて OS, PFS とともに長かった。当施設の症例は AXIS trial の症例と比較すると、転移臓器の割合や 1st-line の治療でインターフェロンを使用された症例の割合に大きな差はなく、MSKCC2004 リスク分類では当施設の方が AXIS trial と比べて Favorable リスクの症例が少なかった。日本人と欧米人では分子標的薬に対する反応が異なるとの報告⁹⁾がありその影響の可能性が考えられた。

今回の検討では Axitinib を 2nd-line で使用した症例は 59%, 3rd-line 以降で使用した症例は 41% であり、両群の OS と PFS に有意差は認めなかった。MacLean ら¹⁰⁾は米国の 22 の specialty pharmacy のデータを元に、腎癌患者に対して Axitinib を 2nd-line 以降で投与された患者 1,175 例を後方視的に解析した。そのまとめでは 2nd-line で投与された割合は 56%, 3rd line 以降で投与された割合は 44% と報告されており、実臨床では 3rd-line 以降で Axitinib が投与される症例も少なくない。Matias ら¹¹⁾が行った転移性腎細胞癌に対して Axitinib を 2nd-line 以降に使用した 106 人を対象とした前向き研究によると、2nd-line で使用した群と 3rd-line 以降で使用した群の OS の中央値は共に 16.4 カ月であった。一方で Canipari ら¹²⁾が行った 52 人を対象とした同様の後ろ向き研究では、2nd-line で使用した群の median OS は 12.1 カ月に比べて、3rd-line 以降で使用した群の median OS は 20.2 カ月と長い結果であった。この結果の解釈に関しては、患者の全身状態が不良であれば 2nd-line 後に、palliation therapy が選択されるであろうことから、3rd-line 以降で Axitinib が投与可能であったこと自体が、患者選択バイアスの影響を強く受けることが予想される。ただし投与可能な患者群においては、Axitinib を 3rd-line 以降で使用しても 2nd-line で使用した場合と比べて必ずしも治療成績が劣らないことが示唆された。本研究では 3rd-line 以降群で骨転移を有する症例が 3 / 13 例 (23%) いるのに対し、2nd-line 群では 7 / 19 例 (36%) と予後不良症例が多かったために 2nd-line 群の治療成績が悪くなった可能性はあるが、他施設のデータと同様に Axitinib が 3rd-line 以降で使用しても有効であることが期待される。

今回の検討では骨転移のある症例の OS が有意に短く、その対応が重要と考えられた。Yue Jun ら¹³⁾がまとめた骨転移のある腎細胞癌患者 114 人の検討によると、分子標的薬を投与された患者が投与されていない患者と比べて OS が有意に延長され、さらにその中でも骨転移巣の切除を受けると OS がさらに延長していた。しかし、分子標的薬にビスホスホネート製剤投与や放射線照射を加えても OS に有意差はみられなかった。患者選択のバイアスを考慮すべきではあるが、手

術可能な症例に対しては骨転移巣の切除が予後の改善に有効である可能性がある。

三宅ら⁵⁾のまとめでは、全グレードの主な有害事象では高血圧 58.9%, 発声障害 54.8%, 蛋白尿 54.0%, 下痢 52.4%, 手足症候群 50.0% に認めており、G3 以上の有害事象で最も多かったのは高血圧 33.1% で、それに続いて蛋白尿と手足症候群がそれぞれ 11.3% に認めた。当施設の症例は三宅らの報告と比べて手足症候群が少なかった。

本研究では有害事象による死亡症例はなく、内服中止症例は 15% でほとんどの有害事象は減量や一時休薬コントロールでき、Axitinib は比較的安全に投与できた。後ろ向きの検討であり選択のバイアスはあるが、3rd-line 以降の投与でも有効性があることが示唆された。

結 語

当施設における Axitinib の治療成績と合併症について報告した。今後はさらに症例数と観察期間を延ばして、有効性の再検証が必要と考えられた。

文 献

- 1) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **27**: 3584-3590, 2009
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 腎癌診療ガイドライン. メディカルレビュー社. 2017
- 5) Miyake H, Harada K, Ozono S, et al.: Assessment of efficacy, safety, and quality of life of 124 patients treated with axitinib as second-line therapy for metastatic renal-cell carcinoma: experience in real-world clinical practice in Japan. *Clin Genitourin Cancer* **15**: 122-128, 2017
- 6) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al.: Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **22**: 454-463, 2004
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2. 2017
- 8) Ueda T, Uemura H, Tomita Y, et al.: Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol* **43**: 616-628, 2013
- 9) Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al.: A phase II

- study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* **40**: 194-202, 2010
- 10) MacLean E, Cisar L, Mehle K, et al.: Real-World Axitinib Use in the United States: a retrospective study using linked datasets. *J Manag Care Spec Pharm* **22**: 723-732u, 2016
- 11) Matias M, Le Teuff G, Albiges L, et al.: Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre. *Eur J Cancer* **79**: 185-192, 2017
- 12) Canipari C, Haque F, Jain A, et al.: Axitinib in second and further line for metastatic renal cell carcinoma (RCC): real world data from 2 teaching hospitals in Birmingham, UK. *Eur J Cancer* **51**: S511, 2015
- 13) Du Y, Pahernik S, Hadaschik B, et al.: Survival and prognostic factors of patients with renal cell cancer with bone metastasis in the era of targeted therapy: a single-institution analysis. *Urol Oncol* **34**: 433 e1-8, 2016

(Received on March 19, 2018)

(Accepted on May 25, 2018)