

多変量解析による腎細胞癌の予後因子の検討

大宮赤十字病院泌尿器科 (部長 : 大和田文雄)

藤井 靖久, 大和田文雄, 東 四雄

奥野 哲男, 野呂 彰

PROGNOSTIC FACTORS OF RENAL CELL CARCINOMA :
A MULTIVARIATE ANALYSIS

Yasuhisa FUJII, Fumio OWADA, Yotsuo HIGASHI,

Tetsuo OKUNO and Akira NORO

From the Department of Urology, Omiya Red Cross Hospital

In a series of 104 patients with renal cell carcinoma, a variety of clinical and histological factors were analyzed to establish their value as prognostic factors. In a univariate analysis (log-rank test), the presence or absence of symptoms, tumor size, pT, N, M, pV categories, TNM stage, Robson stage, nuclear grade and cell type were significantly associated with cause-specific survival, while age, sex and tumor side were not. In a multivariate analysis using Cox's proportional hazard model of 73 informative cases, only N (0 vs. 1-3) and M (0 vs. 1) categories of stage and nuclear grade (1-2 vs. 3) proved to be independent prognostic markers.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 85-89, 1996)

Key words : Renal cell carcinoma, Prognostic factor, Multivariate analysis

緒 言

従来より腎細胞癌の予後を規定する臨床的, 病理学的因子について, 数多く検討されてきたが¹⁻¹⁰⁾, 多変量解析による報告は少数であり^{4, 10)}, 独立した予後因子が何かという点で見解は一致していない. また近年は CT, 超音波, MRI 検査といった画像診断法の進歩により, 無症状で発見される腎細胞癌が増加し, 病期診断も以前より精密になったことから, その臨床像は変化しつつあると考えられる. 当院では1982年初めに CT 検査が導入され, 以後腎細胞癌の診断に使用されている. 今回, 1982年以後に当科で経験した腎細胞癌104症例を対象に, 臨床病理学的因子と予後との関連を多変量解析により検討した.

対 象 と 方 法

1982年4月から1994年5月までに, 大宮赤十字病院泌尿器科で治療された腎細胞癌全104症例, 105腫瘍を対象とした. 手術は, 経腹的根治的腎摘除術が48例 (うち1例は馬蹄腎で峡部離断術を施行), 経腰的根治的腎摘除術が40例, 腫瘍核出術が5例に行われていた. 9例は遠隔転移, 2例は入院中の他因死, 1例は全身状態が不良であったため手術は施行されなかった. 転移を有する症例に対しての手術の有効性は, 予後に関してははっきり認められていないので, 今回は手術非施行例も検討に加えた. またインターフェロン

α , 化学療法等が施行された症例も含まれているが, このような治療が腎細胞癌の予後を変えるという証明はなされていないので, 補助療法の内容については検討しなかった.

臨床的因子として年齢, 性別, 症状, 患側, 病理学的因子として腫瘍径, pT, N, M, pV 分類, stage 分類 (TNM 分類および Robson 分類), 細胞型, grade と予後との関連を検討した. 病理学的因子は腎癌取扱規約¹¹⁾に基づいた. 当科では, 腎細胞癌に対し基本的には系統的リンパ節郭清を施行していないので, pN 分類でなく N 分類を採用したが, N 陽性ものは病理学的に確認 (pN 陽性) されたものである. また手術非施行の症例では, 臨床病期を採用した.

生存率は, cause-specific survival を Kaplan-Meier 法で算出し, log-rank test により比較検定した. 有意と判定された項目については, Cox's proportional hazards model による多変量解析を行い, 独立性を検定した. なお, 起算日は手術日または入院日とし, 最終確認日は1995年5月末日とした. 統計プログラムは, JMP 3.0.2 (SAS Institute Inc.) を使用した.

結 果

全104症例の予後は, 腫瘍なし生存53例 (1例は, 術後5年で肝, 後腹膜リンパ節転移が出現し, 外科的に摘出後2年経過している), 腫瘍あり生存2例, 癌

死35例, 他因死8例, 手術死1例, 追跡不能5例で,
3年生存率は62.7%, 5年および10年生存率は59.0%
であった.

Table 1 に臨床的因子と予後との関係を示した. 不明の項目は, missing data と記載した. 年齢, 性別, 患側については予後との関連はみられなかった. 臨床

Table 1. Cause-specific survival according to clinical factors

Factor	Category	No. of patients	Survival (%)		Log-rank test
			3 year	5 and 10 year	
Age	<60	57	61.9	55.4	p=0.691
	≥60	47	63.1	63.1	
Sex	male	75	63.4	61.0	p=0.443
	female	29	61.5	52.7	
Side	left	49	59.9	56.2	p=0.646
	right	54	64.2	60.2	
	bilateral	1	100.0	100.0	
Symptom	incidental	41	96.7	96.7	p<0.001
	local	39	60.1	52.6*	
	systemic	4	25.0	25.0	
	metastatic	18	7.5	0.0	

Missing data: Symptom: 2. * 10-year survival rate was not calculated

Table 2. Cause-specific survival according to pathological factors

Factor	Category	No. of patients	Survival (%)		Log-rank test
			3 year	5 and 10 year	
Size	<7 cm	47	85.5	85.5	p<0.001
	≥7 cm	55	44.3	37.1	
pT	1	5	100.0	100.0*	p<0.001
	2	53	80.8	77.0	
	3a	23	40.0	40.0	
	3b	20	31.0	20.7*	
	4	1	0.0	0.0	
N	0	88	72.6	70.3	p<0.001
	1, 2, 3	14	8.3	0.0	
M	0	74	87.6	84.9	p<0.001
	1	28	4.4	0.0	
pV	0	28	83.2	83.2	p<0.001
	1a	34	77.5	71.9*	
	1b	13	50.0	33.3*	
	2	8	0.0	0.0	
TNM stage	1	5	100.0	100.0*	p<0.001
	2	44	94.9	90.4	
	3	24	72.4	72.4	
	4	29	4.2	0.0	
Robson stage	1	49	95.4	91.5	p<0.001
	2	14	75.0	75.0	
	3	10	59.3	59.3*	
	4	29	4.2	0.0	
Grade	1	24	85.1	85.1*	p<0.001
	2	46	73.2	62.3	
	3	7	0.0	0.0	
Cell type	clear	69	74.2	71.8	p=0.006
	others	24	60.1	45.0*	

Missing data: Size, pT, N, M, TNM Stage and Robson stage: 2, pV: 21, Grade: 27, Cell type: 11. * 10-year survival rate was not calculated

Table 3. Factors affecting survival analysed with Cox's proportional hazard model

Factor	Categories	No. of patients	Risk ratio	p value
Symptom	Incidental/symptomatic	31/42	0.401	0.055
Size	<7 cm/≥7 cm	37/36	2.074	0.292
Stage	1, 2, 3/4	57/16	4.178	0.023
Cell type	clear cell/others	52/21	0.715	0.198
Grade	1, 2/3	66/7	4.280	0.013

症状は、無症状、血尿などの局所症状、発熱などの全身症状、転移症状の4群に分類して検討したところ、予後に有意差が認められた。

Table 2 に病理学的因子と予後との関係を示した。腫瘍径、pT、N、M、pV 分類、TNM stage、Robson stage、細胞型、grade は、いずれも予後に有意な因子であった。

Log-rank test で有意差の認められた項目がすべて判明しているのは73例であった。この73例で、各項目について再度 log-rank test で予後との関連を調べたところ、今回は示さないが全104症例の場合と同様の結果であり、症例の偏りはないものと考えられた。よって73症例で、臨床症状、腫瘍径、stage、細胞型、grade の5因子で多変量解析を行った (Table 3)。なお各因子は、log-rank test での p 値が最も小さくなるように二分した。この結果、stage (1～3 対 4) と

Table 4. Staging factors affecting survival analysed with Cox's proportional hazard model

Factor	Categories	No. of patients	Risk ratio	p value
pT	1, 2/3, 4	39/34	2.997	0.154
N	0/1, 2, 3	62/11	3.582	0.020
M	0/1	58/15	3.871	0.036
pV	0, 1a/1b, 2	55/18	1.135	0.816
N	0/1, 2, 3	62/11	3.799	0.021
M	0/1	58/15	6.356	0.006

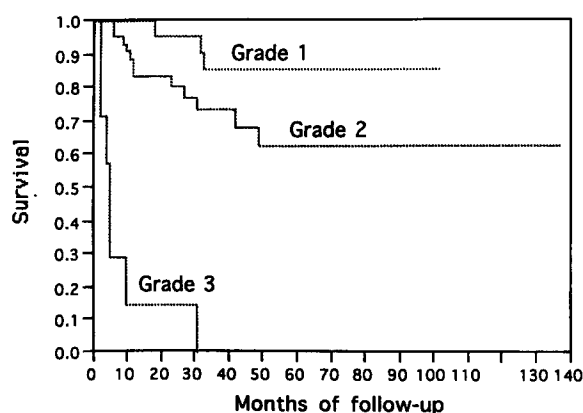


Fig. 1. Survival according to grade.

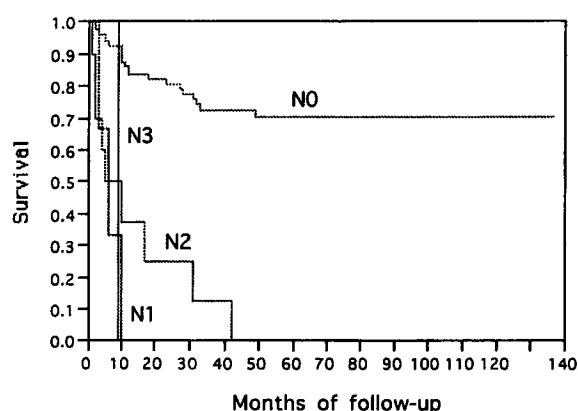


Fig. 2. Survival according to clinical N stage.

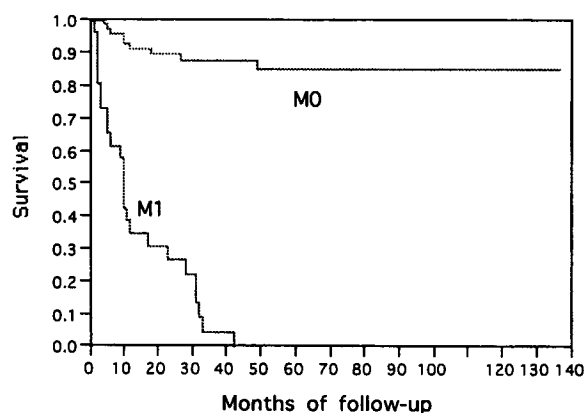


Fig. 3. Survival according to clinical M stage.

grade (1～2 対 3) のみに独立性が示された。stage を構成する pT、N、M、pV 因子についても多変量解析を行った。pV は pT を決定する因子であるため、同時に解析できないので、それぞれを N、M 因子と検討した (Table 4)。N (0 対 1～3) と M (0 対 1) が独立した予後因子であった。独立した予後因子とされた grade および N、M 分類に基づく生存曲線を Fig. 1～3 に示した。

考 察

現在までに、腎細胞癌の予後因子について、stage (Robson および TNM 分類)、腫瘍径、組織構築型、細胞型、grade、症状の有無、赤沈、CRP、 α 2-globulin、LDH 等多くの項目で、多数の検討がなさ

れており, stage が第一の予後規定因子であることでは諸家の報告はほぼ一致している¹⁻¹⁰⁾。しかし, 他の因子については報告によって見解は異なっており, 確立したものはみあたらない。また stage を構成する pT, N (または pN), M, pV のうち, いずれが真の予後因子かという点でも意見は一致していない。特に pV については数多く議論されているが, いまだ決着をみていない^{1-3, 5-10)}。

腎細胞癌の予後因子について結論をみないのは, 各因子が関連している可能性があるためで, それぞれの影響を取り去って, 検討する必要がある。この目的のため多変量解析を行った報告も, 散見されるようになった^{4, 10)}。さまざまな多変量解析が行われているが, 全症例の follow-up data が解析可能であり, risk ratio も判定できることから, われわれの用いた proportional hazards model が最も優れているといわれている。

われわれの結果では, stage の N と M 因子, および grade のみが独立した予後因子であった。Nurmi⁴⁾は, 257例で, proportional hazards model による解析を行い, N, M, grade が順に独立した予後因子であり, pV, pT, 年齢, 性別, 術式に独立性はないと述べている。また腫瘍径, 細胞型も予後因子でないと述べている。この結果は, われわれの結果と同様のものである。stage と grade が非常に大切な予後因子であるという単変量解析による報告は以前より少なからずあり^{1-3, 7, 8)}。われわれ, Nurmi の結果はそれを統計学的に裏付けたものといえる。

一方, Takashi ら¹⁰⁾は, 121例について proportional hazards model による検討を行い, M (1対0), pV (1a~2対0), 治療時期 (1980~1984対1985~1991), pT (3~4対1~2) の4項目が予後因子であり, 年齢, 性別, 罹病期間, 腫瘍径, 構築型, 細胞型, infiltration pattern, grade, N は予後因子でないとしており, われわれの結果とまったく異なっている。これは, 項目の選択, 分類法も関係しているかもしれない。たとえば, Takashi らは grade を1対2~3で, われわれは1~2対3で二分している。われわれも Takashi らと同様に分類すると, grade は予後因子とならなかった。

今回の結果から, 依然として転移を有する例の予後は悲観的であり, さらなる治療の進歩が必要であるといえる。また, grade 3 症例の予後が不良であることも示された。grade については, 里見は4分法で grade 4 の予後はきわめて不良であると述べており¹²⁾, われわれの結果もそれを支持するものである。

一方, 局所因子 (pT, pV, 腫瘍径) は予後因子ではないという結果であった。今回検討した症例で pV 因子をみても, 肉眼的腫瘍血栓を有する pV1b 以上

の21例のうち, 転移を伴っていた13例は, 10例に腎摘除術がなされたが, 術後期間の短い1例を除き12例が死亡されている。しかし転移のない8例は腎摘除術後, 腫瘍なし生存が6例, 不明と癌死が各1例と, 予後良好であった。したがって局所進行例でも, 転移がなくまた grade 3 でなければ, 必ずしも予後は悪くないといえる。局所が進行しても転移をしないということは, 腫瘍の生物学的悪性度の低さを示唆するとも考えられる。最近画像診断の進歩により, 対側副腎, 脾, 胆嚢など従来はまれと考えられていた臓器への転移が術前に発見される症例¹³⁾も増加しており, 治療方針の選択や予後の予測の上からも慎重に病期診断をすべきである。しかし転移が認められなければ, 局所進行例に対しても積極的な手術治療をすべきと考える。

結 語

1. 腎細胞癌104症例で, 臨床的, 病理学的因子について予後との関連を検討した。
2. Log-rank test では, 症状の有無, 腫瘍径, pT, N, M, pV 因子, TNM stage, Robson stage, grade, 細胞型はいずれも疾患特異生存率と有意に関連していた。一方, 年齢, 性別, 患側は関連していなかった。
3. Cox's proportional hazard model による多変量解析を, 73例に行った結果, stage の N 因子 (0対1~3) と M 因子 (0対1), および grade (1~2対3) のみが独立した予後因子であることが示された。

文 献

- 1) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* **28**: 1165-1177, 1971
- 2) McNichols DW, Segura JW and DeWeerd JH: Renal cell carcinoma: Long-term survival and late recurrence. *J Urol* **126**: 17-23, 1981
- 3) Selli C, Hinshaw WM, Woodard BH, et al.: Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* **52**: 899-903, 1983
- 4) Nurmi MJ: Prognostic factors in renal carcinoma. An evaluation of operative findings. *Br J Urol* **56**: 270-275, 1984
- 5) Jonas D, Thoma B, Becker H, et al.: The value of morphological prognostic criteria in the assessment of renal cell carcinoma. *Urol Int* **40**: 148-154, 1985
- 6) Bassil B, Dosoretz DE and Prout GR Jr: Validation of the tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J Urol* **134**: 450-454, 1985

- 7) Medeiros LJ, Gelb AB and Weiss LM: Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* **61**: 1639-1651, 1988
- 8) Storkel S, Thoenes WT, Jacobi GH, et al.: Prognostic parameters in renal cell carcinoma, a new approach. *Eur Urol* **16**: 416-422, 1989
- 9) 寿美周平, 立花裕一, 東 四雄, ほか: 腎細胞癌の静脈内進展. 予後因子としての肉眼的腫瘍血栓. *日泌尿会誌* **82**: 804-809, 1991
- 10) Takashi M, Nakano Y, Sakata T, et al.: Multivariate evaluation of prognostic determinants for renal cell carcinoma. *Urol Int* **50**: 6-12, 1993
- 11) 腎癌取り扱い規約 (第2版): 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編. 金原出版, 東京, 1992
- 12) 里見佳昭: 腎癌の治療の現況と今後の課題. *日泌尿会誌* **81**: 1-13, 1990
- 13) 藤井靖久, 皿田敏明, 石田孝雄, ほか: 胆嚢転移を伴った腎細胞癌. *臨泌* **49**: 405-407, 1995

(Received on May 18, 1995)

(Accepted on November 15, 1995)