

化学療法を施行した転移性尿路上皮癌症例における 予後因子としての末梢血リンパ球数の検討

関田 信之¹, 西川 里佳², 藤村 正亮¹, 竹内 信善¹
萩野 寛子³, 柴田 直樹³, 大村 幸子³, 三上 和男¹

¹千葉県済生会習志野病院泌尿器科, ²千葉大学大学院医学研究院泌尿器科

³千葉県済生会習志野病院薬剤部

CLINICAL IMPACT OF PERIPHERAL LYMPHOCYTE COUNTS FOR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH CHEMOTHERAPY

Nobuyuki SEKITA¹, Rika NISHIKAWA², Masaaki FUJIMURA¹, Nobuyoshi TAKEUCHI¹,
Hiroko OGINO³, Naoki SHIBATA³, Sachiko OMURA³ and Kazuo MIKAMI¹

¹The Department of Urology, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital

²The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Chiba University

³The Division of Pharmacy, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital

Pre-chemotherapeutic factors to assess the prognosis of patients with advanced urothelial carcinoma have not yet been completely established. The immune response of the host to the tumor is lymphocyte-dependent. However, the effect of lymphocytes on chemotherapy prognosis is unknown. In this study, we investigated the correlation between pre-chemotherapeutic lymphocyte counts and the clinical characteristics of urothelial carcinoma and determined the effectiveness of lymphocytes as a prognostic predictor for metastatic urothelial carcinoma treated with chemotherapy. Between April 2003 and March 2011, data from 34 patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma were retrospectively subjected to multivariate regression analysis to determine the patient characteristics with independent prognostic significance for survival. The median patient age was 71; 21 patients were male and 13 female. The number of primary tumors in the pelvis, ureter, and bladder were four, six, and 24, respectively. Seventeen patients underwent prior curative resections, and visceral metastases at chemotherapy were detected in 14 patients. The median lymphocyte count at chemotherapy was 1,292/ml. Cancer-specific survival was significantly lower in patients with lymphocyte counts <1,000/ml than in patients with lymphocyte counts $\geq 1,000/\mu\text{l}$ ($p = 0.001$). During multivariate analysis, visceral metastasis and lymphocyte counts were independent factors for predicting poor prognosis. In addition, lymphocyte counts of <1,000/ml or positive visceral metastases also affected survival. This information may be useful for identifying patients who are likely to benefit from chemotherapy.

(Hinyokika Kiyo 60 : 215-219, 2014)

Key words : Metastatic urothelial carcinoma, Chemotherapy, Lymphocyte

緒 言

根治手術不能または、術後再発を来した尿路上皮癌症例に対する治療としては、多くの場合化学療法が行われる。化学療法による予後の改善は期待できるが、5年生存率は20%以下であり根治まで至る症例は少ない^{1,2)}。化学療法の奏効期間が予後を決定することとなるが、その予後因子としては他臓器転移の有無、Karnofsky performance status (KPS)²⁾、ヘモグロビン値³⁾などが報告されている。化学療法による治療効果は、免疫能をつかさどるリンパ球との関連が予想されるが、リンパ球数を含めた予後因子の検討は報告をみない。今回われわれは、有転移尿路上皮癌症例に対

して、化学療法前末梢血リンパ球数と化学療法後の予後との関連性について検討を行った。

対 象 と 方 法

2003年4月から2011年3月までに、病理組織学的に診断され、当院で化学療法が施行された転移性尿路上皮癌34例を対象とした。術前化学療法・術後補助療法のための症例は含まれていない。根治手術不能症例または術後再発症例で、画像上評価病変を有する症例である。施行した化学療法は2003～2007年ではMVAC (cisplatin, methotrexate, doxorubicin, vinblastine) 療法、2008年以降はGC (gemcitabine, cisplatin) 療法を第一選択とした。プラチナ製剤はシスプラチンを第一

選択としたが、クレアチニークリアランスまたは eGFR 値による腎機能評価により、シスプラチンの減量またはカルボプラチンへ適宜代替とした。

化学療法前因子として臨床背景因子と血液検査項目を2群に分類し、疾患特異的生存率と疾患特異的死亡危険度を検討した。血液検査値は化学療法開始直前の値を使用し、白血球分画は自動血球分析装置（フローサイトメトリー法）を用いて計測した。LDH は正常上限値を、その他の項目は中央値で2群に分類した。疾患特異的生存率は化学療法開始以降の生存期間をもちい、Kaplan-Meier 法で算出し、log-rank test で検定した。生存率に有意差があったリンパ球数に対しては、100個/ μ l ごとにカットオフ値を設定し、Kaplan-Meier 法で算出した疾患特異的生存率を log-rank test で検定し、p 値が最小となる値をカットオフ値として再設定した。疾患特異的死亡危険度は化学療法前因子に対して Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量での解析を行った。単変量解析で $p < 0.2$ となる因子に対して多変量での解析を行った。統計解析には R (Ver 3.0.0) を使用した。

結 果

年齢中央値は71歳、性別は男性21例、女性13例。KPS は全症例が80%以上であった。観察期間は2.7～74.7カ月（中央値11.7カ月）。観察期間内に34例中27

Table 1. Patient characteristics

Number of cases	34
Age, year (range)	71 (51-82)
Gender	
Male	21
Female	13
Primary site of disease (site)	
Non-bladder	10
Pelvis	4
Ureter	6
Bladder	24
Curative resection of primary lesion (resection)	
No	17
Yes	17
Visceral metastasis (met)	
No	20
Yes	14
Lung	7
Bone	6
Liver	2
Others	2
Chemotherapy	
MVAC	9
GC	23
Others	2

Table 2. Pre-chemotherapeutic laboratory data

Laboratory data	Median	Range
LDH (IU/l)	197	131- 425
Albumin (g/dl)	3.6	2.3- 4.4
CRP (mg/dl)	0.8	0.0- 10.6
Hb (g/dl)	12.2	7.3- 14.2
Plt ($\times 10^4$ cells/ μ l)	25.0	15.7- 46.0
WBC (cells/ μ l)	6,400	3,800-10,400
Neutrophil (Neu) (cells/ μ l)	4,172	2,145- 7,613
Lymphocyte (Ly) (cells/ μ l)	1,292	450- 3,105
Neu/Ly (NLR)	3.22	1.33- 9.26

例が癌死し、他因死は1例であった。原疾患発生部位は腎盂4例、尿管6例、膀胱24例で、原病巣の摘除は26例で施行された。根治術施行後の再発症例は17例。化学療法時に実質臓器転移を有していた症例は14例であり、転移部位は肺7例、骨6例、肝臓2例、脳1例、卵巣1例であった。導入時の化学療法はMVAC療法が9例、GC療法が23例、シスプラチン単独が2例であった（Table 1）。化学療法施行サイクル数は1～11回（中央値3回）。末梢血リンパ球数の中央値は1,292個/ μ l であった（Table 2）。

原疾患の発生部位別（Fig. 1A）、根治手術の有無（Fig. 1B）の各群においては生存率に有意差は認めなかったが、実質臓器転移症例は実質臓器転移のない症例より有意に生存率が低かった（ $p = 0.001$ ）（Fig. 1C）。また、化学療法前の末梢血リンパ球数が1,300個/ μ l 未満であった症例の疾患特異的生存率は1,300個/ μ l 以上の症例と比較し有意に低かった（ $p = 0.036$ ）（Fig. 2A）。リンパ球数のカットオフ値の再設定を行ったところ、1000個/ μ l とした場合に p 値が最小となった（ $p = 0.001$ ）（Fig. 2B）。リンパ球数以外の血液検査項目においては、生存率に有意差は認めなかった。

癌特異的死亡危険度に関して単変量解析を行うと、実質臓器転移の有無と末梢血リンパ球数、ヘモグロビン値において $p < 0.2$ となった。その3項目を用いて多変量解析を行ったところ実質臓器転移を有すること（HR: 3.474, 95% CI: 1.41～8.57, p-value: 0.007）、末梢血リンパ球数が1,000個/ μ l 未満であること（HR: 3.291, 95% CI: 1.36～7.99, p-value: 0.008）が独立した危険因子となった（Table 3）。

考 察

尿路上皮に発生する癌の90%は尿路上皮癌であり、そのうち局所浸潤および転移を来す能力を有する高異型度尿路上皮癌は20～30%程度である。診断時に局所進行性であっても根治手術が施行された場合には5年生存率は40～75%程度とされ⁴⁾比較的良好な予後が期待できる。一方、根治手術不能・術後再発症例に対し

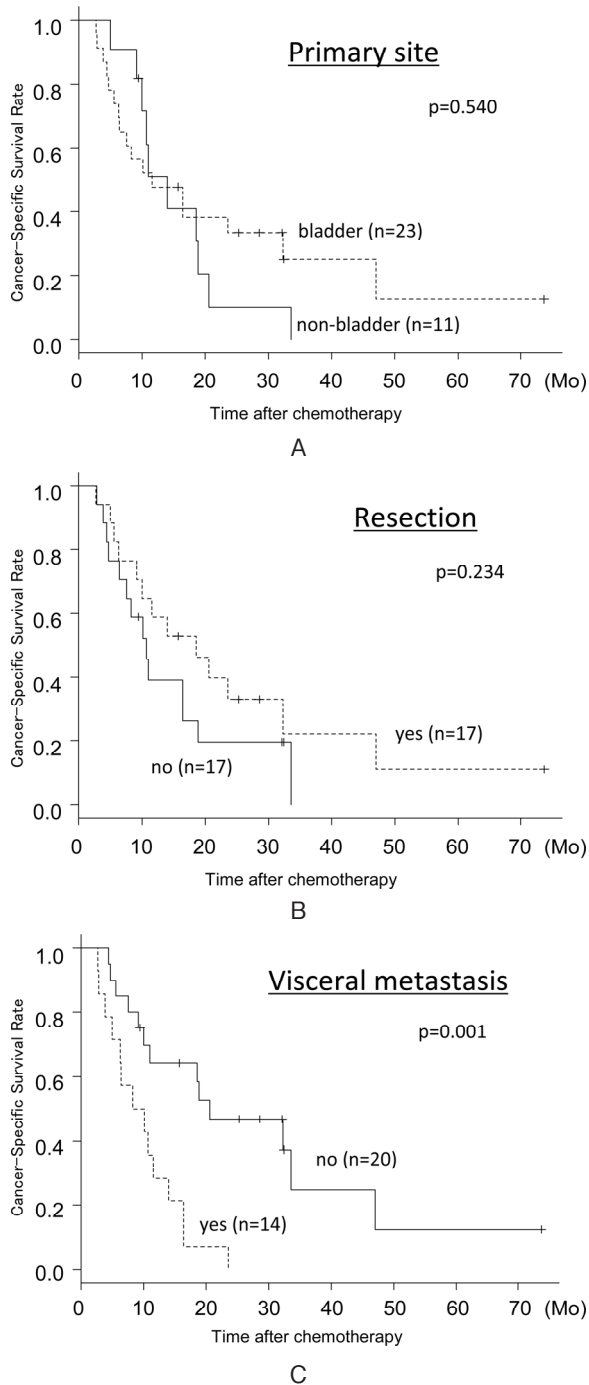


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of cancer-specific survival, (A) primary site of disease, (B) curative resection of primary lesion, (C) visceral metastasis.

での治療は、化学療法が選択されることが多い。しかし、化学療法を行っても50%生存期間は12~24カ月、5年生存率は20%以下とされ²⁾、根治が得られる症例は限られている。本検討症例での化学療法施行後の50%生存期間は11.7カ月であり、過去の報告と同程度であったと考える。化学療法が有効な症例を選別する指標として、Bajorin ら²⁾は実質臓器転移がないことと KPS $\geq 80\%$ であることを報告している。そのほか、ヘモグロビン値³⁾、アルカリフォスファターゼ

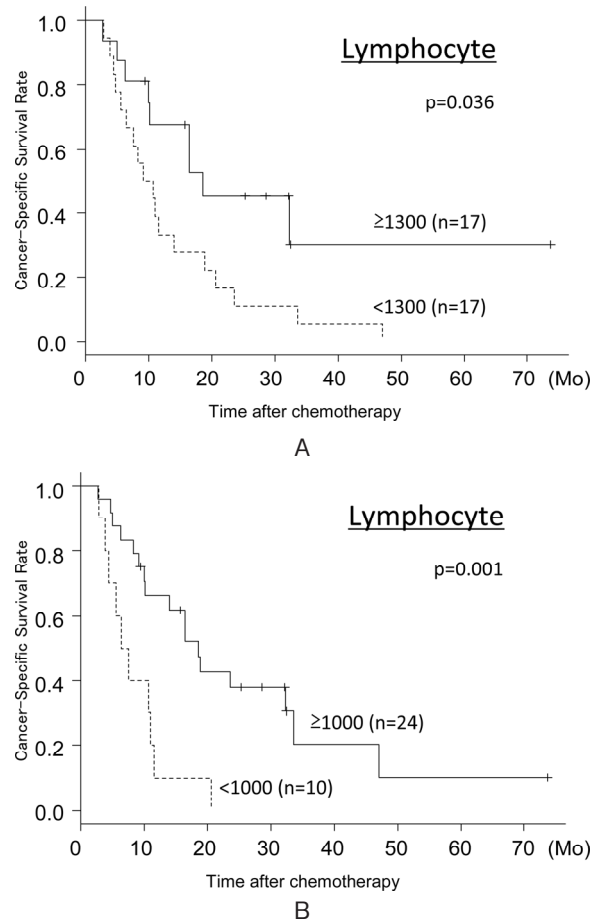


Fig. 2. Kaplan-Meier analysis of cancer specific survival, (A) two categories of lymphocyte counts: $\geq 1,300/\mu\text{l}$ and $< 1,300/\mu\text{l}$, (B) two groups of lymphocyte counts: $\geq 1,000/\mu\text{l}$ and $< 1,000/\mu\text{l}$.

値^{1,5)}、転移数¹⁾などの報告はあるが、白血球分画の1つであるリンパ球数を含めて検討した報告はない。今回の検討で、末梢血リンパ球数が、化学療法を施行した尿路上皮癌に対する効果予測因子となる可能性が示唆された。

癌の発生および進展には、組織内の微小環境での炎症が関与するとされている^{6,7)}。それは、肺癌・乳癌・前立腺癌など、各癌腫において報告されている⁸⁻¹⁰⁾。そのため、末梢血白血球数をはじめ、炎症反応により変化する血液学的指標が、癌の診断と予後因子として提唱され、好中球数、血小板数や血清 CRP 値などが、予後因子として検討されてきた¹¹⁾。その中で、炎症反応の単純な指標として白血球分画の変化も指摘され、癌の進行に伴い増加するとされている好中球と、相対的に低下するリンパ球数との比 (NLR: neutrophil/lymphocyte ratio) が進行癌で増加していると報告されている¹²⁻¹⁴⁾。尿路上皮癌に関しては、膀胱全摘症例¹⁵⁾と上部尿路上皮癌症例¹⁶⁾において、NLR が高い症例の予後が悪いことが報告された。また、化学療法との関連は、大腸がん術後の adjuvant

Table 3. Univariate and multivariate analysis for cancer-specific survival

Variables	Categories	No of patients (events)	Median survival (month)	Univariate			Multivariate		
				HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age	≥70	16 (13)	10.0	1					
	<70	18 (14)	16.7	0.813	0.37-1.77	0.603			
Gender	Male	21 (17)	14.1	1					
	Female	13 (10)	10.0	0.909	0.41-2.00	0.811			
Site	Non-bladder	11 (10)	14.1	1					
	Bladder	23 (17)	11.7	0.779	0.35-1.73	0.541			
Resection	No	17 (14)	10.8	1					
	Yes	17 (13)	18.9	0.627	0.29-1.36	0.238			
Met	No	20 (13)	20.9	1			1		
	Yes	14 (14)	9.3	3.834	1.64-8.98	0.002	3.474	1.41-8.57	0.007
LDH	<250	29 (22)	16.7	1					
	≥250	5 (5)	7.7	1.684	0.61-4.66	0.316			
Albumin	≥3.6	17 (14)	16.7	1					
	<3.6	17 (13)	11.7	1.323	0.74-3.02	0.344			
CRP	<0.8	17 (13)	16.7	1					
	≥0.8	17 (14)	10.3	1.243	0.82-3.77	0.582			
Hb	≥12	18 (12)	18.9	1			1		
	<12	16 (15)	10.5	1.756	0.57-2.70	0.150	1.117	0.49-2.55	0.793
Plt	<25	18 (14)	16.7	1					
	≥25	16 (13)	9.3	1.588	0.74-3.40	0.234			
WBC	<6,400	17 (14)	14.1	1					
	≥6,400	17 (13)	10.8	1.328	0.79-3.75	0.462			
Neu	<4,200	17 (14)	11.7	1					
	≥4,200	17 (13)	14.1	0.856	0.39-1.85	0.687			
Ly	≥1,000	24 (17)	18.9	1			1		
	<1,000	10 (10)	7.0	3.665	1.56-8.62	0.002	3.291	1.36-7.99	0.008
NLR	<3.2	16 (11)	17.7	1					
	≥3.2	18 (16)	11.1	1.349	0.62-2.95	0.452			

HR : Hazard ratio, CI : Confidence intervals, NLR : Neu/Ly.

化学療法が施行された症例において、リンパ球数の減少が顕著な症例の予後が不良であったとされている¹⁷⁾が、尿路上皮癌に対する化学療法と NLR との関連は報告をみない。

今回の検討では NLR は化学療法後の有意な予後規定因子とはならなかったが、化学療法前末梢血リンパ球数は、有意な予後規定因子であった。NLR の高値の症例では、癌細胞の悪性度が高く、進行病期である頻度が高いとされている¹⁴⁾。今回は有転移症例での検討であり、癌の悪性度が高く NLR が高値である症例群での検討となったため、NLR が予後因子とはならなかったものと考えられた。進行癌に限ると、NLR よりもリンパ球数そのものの方が化学療法の効果すなわち予後を反映している可能性が考えられた。

膀胱癌と上部尿路上皮癌では根治手術が異なり、上部尿路腫瘍では、術後片腎となるため、化学療法の際、薬剤選択や投与量に影響を及ぼす。プラチナ製剤の変更や、使用量の低下を余儀なくされる症例もあり、化学療法効果をまとめて評価するには問題がある

かもしれない。しかし、化学療法を施行した本検討症例においては、上部尿路と膀胱の尿路上皮癌との間で、生存率に有意差はなく、尿路上皮癌として同等に扱い検討した。また、2008年にゲムシタビンの尿路上皮癌に対する保険収載がなされ、第一選択となる化学療法の使用薬剤が変更となった。MVAC 療法から GC 療法への移行に伴い、副作用の軽減はみられたが、予後の改善は伴わないとされるが^{1,18)}、今回の検討でも両方で有意な生存率の差を認めなかったため、同等に検討した。さらに、診断時に根治不能癌であった症例と、根治術後再発した症例に関しても、有意な生存率の差を認めなかったことは興味深い知見となった。ただし、実質臓器への転移の有無は生存率に有意な差をみた。今回の検討では、実質臓器転移を有する症例は全例が癌死していたが、局所再発またはリンパ節転移のみの症例では、化学療法による救済または長期予後が得られる可能性があると考えられた。

化学療法以外に治療が残されていない症例に対して積極的に化学療法を勧めるか、緩和医療に徹するか迷

う症例が多いことが実情である。治療効果が乏しく副作用が強く発現し、治療期間中に死亡される症例もあり、化学療法は絶対的に推奨される治療ではない。一方、化学療法を最終治療手段と考え、治療を希望されるご家族が多いのも実際である。今回の検討結果は、化学療法を施行することで、予後が改善する可能性のある症例の選別に有用と考えられた。

文 献

- 1) von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* **23**: 4602-4608, 2005
- 2) Bajorin DF, Mazumbar DM, Fazzari M, et al.: Long-term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* **17**: 3173-3181, 1999
- 3) Vaughn DJ: Moving forward in advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* **25**: 2162-2163, 2007
- 4) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al.: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* **19**: 666-675, 2001
- 5) Geller NL, Sternberg CN, Penenberg D, et al.: Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* **67**: 1525-1531, 1991
- 6) Whiteside TL: The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* **27**: 5904-5912, 2008
- 7) Nozawa H, Chiu C and Hanahan D: Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **103**: 12493-12498, 2006
- 8) Ardies CM: Inflammation as cause for scar cancers of the lung. *Integr Cancer Ther* **2**: 238-246, 2003
- 9) Van der Auwera I, Van Laere SJ, Van den Eynden GG, et al.: Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. *Clin Cancer Res* **10**: 7965-7971, 2004
- 10) Wang W, Bergh A and Damber JE: Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* **61**: 60-72, 2004
- 11) Saito K, Kawakami S, Ohtsuka Y, et al.: The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated surgically. *BJU Int* **100**: 269-273, 2007
- 12) Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al.: Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* **91**: 181-184, 2005
- 13) Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al.: The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* **73**: 215-220, 2007
- 14) Cho HB, Hur HW, Kim SW, et al.: Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* **58**: 15-23, 2009
- 15) Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, et al.: Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology* **79**: 1085-1091, 2012
- 16) Azuma T, Matayoshi Y, Odani K, et al.: Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio as an independent prognostic marker for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Clin Genitourin cancer* **11**: 337-341, 2013
- 17) Chu-Yuan H, Jing P, Yi-Sheng W, et al.: The impact of chemotherapy-associated neutrophil/lymphocyte counts on prognosis of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *BMC Cancer* **13**: 177, 2013
- 18) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **17**: 3068-3077, 2000

(Received on September 30, 2013)

(Accepted on January 24, 2014)