

主論文の要旨

Relationship of Pathologic Factors to Efficacy of Sorafenib Treatment in Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma

転移性淡明腎細胞がんに対する分子標的薬ソラフェニブ治療効果と
病理学的因子の関係

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 泌尿器科学分野

(指導：後藤 百万 教授)

荒木 英盛

【緒言】

分子標的薬ソラフェニブは、VEGF および PDGF レセプターなどを標的にする経口マルチキナーゼ阻害薬である。ソラフェニブにおける無増悪生存率（PFS）は、ソラフェニブ群の方がプラセボ群よりも有意に優れていると報告された。欧米では、様々な治験がその有効性を証明し、進行性腎細胞がんに対して、分子標的薬治療が標準治療となった。一般に進行性腎細胞がんは、根治不能であるが、多様な組織学的因子や生物学的特性のため予後や臨床経過も様々である。これらの因子や特徴が、新しい分子標的治療薬の治療効果との関連性を示すかは不明である。一方、ソラフェニブを投与した進行性腎細胞がんの病理学的予後予測因子についての報告はない。今回、ソラフェニブ投与症例の病理学的因子をレトロスペクティブに解析、評価を行った。

【対象および方法】

2008年5月から2010年01月までに、名古屋大学医学部附属病院およびその関連病院において、ソラフェニブを投与された進行性淡明腎細胞がん患者で、追跡期間および転帰に関するデータが入手可能であった65例を登録した。そのうち、腎摘除によって病理組織学的検討が可能な49例の淡明腎細胞がん患者を後ろ向き研究で解析をおこなった。腎摘検体からのすべての病理スライドを集め、患者の転帰を知らされていない1名の中央泌尿器専門病理医が、すべての検体の再評価をおこなった。

ソラフェニブ投与から死亡または最終追跡時点までの期間で算出した無増悪生存（PFS）、生存（OS）、最大縮小率をRECIST分類にしたがって評価した。2004WHO腎癌分類に基づいて5つの病理学的因子(核異型度、肉腫様変化、発育様式、壊死、脈管浸潤)が予後因子になりうるかを検討した。単変量、多変量Cox比例ハザードモデルを用いて病理学的因子を評価し、PFS・OSとの独立性の関連性を示す因子を明らかにした。

【結果】

ソラフェニブ投与期間の中央値3.3ヶ月（0.5～16.5か月）。経過観察期間の中央値13.3ヶ月（0.6～17.2か月）。16例（33%）に腫瘍の縮小効果を認めた。完全奏功（CR）は1例、部分奏功（PR）は2例で、これら3症例の転移部位は肺転移のみであった。安定（SD）は、19例（40%）、進行（PD）は26例（54%）であった。CR、PR、SDの22症例に肉腫様成分は認めず、そのうち、20症例は拡張型発育様式であった。

発育様式、腫瘍壊死・肉腫様成分・脈管浸潤の存在の各病理因子について腫瘍縮小率では有意差は認めた（図1）。

PFS中央値は5.9ヶ月、OS中央値は、15.7ヶ月であった。5つの病理学的因子のうち肉腫様変化、腫瘍壊死の存在、浸潤型発育様式、高核異型が、低PFS、低OSと関連したに示す(図2A-D)。血管浸潤の有無については、有意差は認めなかった。多変量解析では、発育様式のみが独立したPFSの予後予測因子であった（表1）。OSで

は、独立した予後因子で認められなかった。（表 2）。

【考察】

ソラフェニブは 腎細胞がんの使用に最初に容認された分子標的治療薬である。2005 年アメリカ FDA、2006 年ヨーロッパ MA で承認された、VEGF と PDGF に作用する経口の RAF キナーゼ阻害薬であり、同時に腫瘍細胞増殖や血管新生を標的にしている。TARGET 試験では、進行性腎細胞がん患者に対してソラフェニブ投与によって、PFS の延長や腫瘍縮小効果が示された。日本でも 2008 年に容認、使用可能となった。赤座らは日本での第二相試験において、80.5%の症例に腫瘍縮小をみとめ良好な成績（PFS 中央値：224 日）を報告した。我々の解析は、PFS は 5.9 ヶ月と TARGET 試験とほぼ一致した。

今回の解析では、全例が腎摘除後の転移または再発病巣に対してソラフェニブを投与にした症例を用いている。Lara らは、腫瘍細胞減少を目的とした腎摘除は有用であるが、いったん進行が発現すれば、進行は腎摘除の施行の有無に影響されることはないと報告している。Frank らは、腎摘術後の淡明細胞癌の再発を予測するため、SSIGN Score（病期、大きさ、核異型度、壊死）提唱した。Kattan らは、6つの因子（症状、大きさ、病期、核異型度、腫瘍壊死、脈管浸潤）を用いノモグラムを提示した。しかしながら、これらのノモグラムでは分子標的薬剤による影響は考慮されておらず、ソラフェニブ投与の予後への影響を考慮した病理学的予後因子の解析は有用と考える。

多施設研究から、核異型度が最も劣悪な予後因子として報告されている。この兆候は今回の研究の中でソラフェニブ投与の効果予後因子でも確認できた。さらに図 2 で示すようにグレードが高いほど 効果不良であった。

肉腫様変化のある患者の PFS 中央値も、2.4 ヶ月であり効果不良であった。Golshayan らは肉腫様変化を多く有する患者は、少量の患者より、分子標的薬の効果が乏しいと報告した。また、彼らは、肉腫様成分の含有率を 20%以下と 20%以上の 2 群に分け、分子標的治療（ソラフェニブ、スニチニブ、ベバシズマブ）の効果を比較し、20%以下群が 20%以上群にくらべて PFS, OS が有意に長いことを示している。今回の検討では、その含有量に拘わらず、肉腫様成分の存在がソラフェニブの予後不良因子である可能性が示唆された。

錦見らが腎癌の発育様式を病理学的形態として初めて提唱した。腫瘍内辺縁に正常腎組織が含まれず膨張しながら増殖する形態を拡張型と定義し、一方、放射状に増殖し、腫瘍辺縁に正常腎組織が存在する形態を浸潤型と定義し、拡張型に比して、浸潤型は優位に予後不良であることが示した。今回の研究では、拡張型の PFS 中央値 8.7 か月に比べて浸潤型の PFS 中央値は 1.7 ヶ月であり、浸潤型はソラフェニブの最も強い効果不良因子と示唆された。

Kattan らは、脈管浸潤は非再発予測の不良因子としているが、今回の解析では脈管浸潤は効果予測因子とはならなかった。最近の報告では、血管新生を抑制するソラ

フェニブはネオアジュバント治療としての有効であり、腫瘍血管自体を標的とし塞栓することと考えられている。TKI 治療の登場によって、脈管浸潤は効果予測因子とならない可能性が強くなったと考える。

諸家の報告では、腫瘍壊死の存在はより劣悪な腎癌の指標であるとしている。今回の研究では、壊死のある患者群の PFS 中央値は、4.1 ヶ月で予後不良であるが、腫瘍壊死を予後因子として扱うのは議論の余地があると考ええる。

核異型度、肉腫様変化、発育様式、脈管侵襲、腫瘍壊死等の病理学的因子は、腎摘除が施行された場合には、その後の分子標的治療において最も簡単に入手可能な予後因子になることが考えられる。これらの病理所見は、ソラフェニブ効果の是非を予測するには有用であり、高核異型度や浸潤様式のような劣悪な因子が含まれる症例には他の分子標的薬を初期治療の段階で考慮にいれる必要があると考えられた。

【結論】

転移を有する淡明腎細胞がん患者に対する分子標的薬ソラフェニブ治療効果と病理組織因子の関係を初めて評価した。ソラフェニブ治療に対する腎細胞がんの発育様式が独立した効果予測因子であった。