



Prognostic prediction in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib based on expression levels of potential molecular markers in radical...

楠田, 雄司

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2012-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5623

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005623>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Prognostic prediction in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib based on expression levels of potential molecular markers in radical nephrectomy specimens.

バイオマーカーを用いた転移性腎細胞癌に対するソラフェニブの効果予測

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

腎泌尿器科学

(指導教員：藤澤 正人教授)

楠田 雄司

(緒言)

腎細胞癌は転移をきたすことが多く、初診時にすでに 30%の症例で転移を有すると言われている。従来は転移性腎細胞癌に対する治療として、インターフェロン α やインターロイキンIIなどのサイトカイン療法が主に施行されていたが、その奏功率は 15%前後で満足できるものではなかった。しかしその後、癌細胞に対する分子生物学的な研究が飛躍的に進み、数々の分子標的薬が実臨床に導入され、今日の転移性腎細胞癌の治療戦略は劇的に変化することとなった。

本研究で対象としたソラフェニブは、細胞増殖にかかわるシグナル伝達経路である Raf/MEH/ERK 経路を構成する C-Raf 及び B-Raf のセリンスレオニンキナーゼ活性を阻害し、更に血管新生に関わる受容体型チロシンキナーゼ (RTK) である VEGFR 及び PDGFR のチロシンキナーゼ活性を阻害するマルチキナーゼ阻害剤である。第三相臨床試験にて、ソラフェニブ群で無増悪生存期間の有意な延長が報告され、今日ではサイトカイン療法に抵抗性の転移性腎細胞癌に対する治療薬として広く承認されている。

転移性腎細胞癌症例の予後予測因子については、今までにも Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) リスク分類などいくつかの報告はあるものの、これらの大部分はかつてのサイトカイン療法時代の患者背景を基に作成されている。そのため今日の分子標的薬時代においては、これらの data をそのまま実臨床に導入することは徐々に時代に合わなくなりつつある。従って分子標的薬を使用した症例を解析し、新たに転移性腎細胞癌の予後予測因子を探究することが求められている。そこで本研究では、転移性腎細胞癌症例に対して分子標的薬であるソラフェニブを投与した症例の臨床成績を解析し、更に腎摘除術施行時の臨床検体における各種の分子マーカーの発現レベルを免疫組織化学染色の手法を用いて解析し、これらの発現レベルとソラフェニブ投与後の治療成績の相関関係について検討することで、転移性腎癌に対するソラフェニブの効果予測因子について探究した。

(対象と方法)

2008.4月から2009.11月の間に神戸大学病院で腎摘除術を施行し、病理組織学的に淡明腎細胞癌と診断された転移性腎癌症例で、サイトカイン療法に抵抗性となりソラフェニブを導入した45症例を対象とした。全症例の観察期間の中央値は14.2ヶ月であった。尚、全症例において本研究への参加についての文書による説明を行い同意を得ている。

症例登録時に、全症例において頭部、胸部、腹部のCT検査および骨シンチ検査を施行し、ソラフェニブ開始後は8週間毎にCT検査を行い、RESIST (Response Criteria in Solid Tumors) 基準に従って治療効果判定を行った。ソラフェニブは1回400mg、1日2回で投与を開始し、副反応を認めた症例に関しては添付文書で推奨されたプロトコールで減量を行った。

腎摘除術後にホルマリン固定、パラフィン包埋された標本から腫瘍部分を選び、免疫組織化学染色を行った。アポトーシス関連 (Bcl-2、Bcl-XL、Bax、Clusterin)、シグナル伝達系関連 (AKT、phospho-AKT、MAPK、phospho-MAPK、STAT3、phospho-STAT3)、細胞周期関連 (cyclinD1、cyclinD2、cyclinD3、cyclinE) および血管新生関連 (VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- α 、PDGFR- β) の各項目について評価を行った。染色後の判定については、臨床経過を知らされていない独立した観察者 (H.B および T.F) が行った。

臨床病理学的諸因子および前述の19種類の分子マーカーの発現レベルと近接効果との相関を χ^2 乗検定にて解析し、PFS (progression-free survival) との相関をkaplan-Meier 法およびlog-rank 検定にて解析した。またCOX 比例ハザードモデルを用いて PFS と相関する因子について解析し、独立した予後予測因子を探究した。

(結果)

近接効果では全45例中1例がCR (complete response)、7例がPR (partial response) と判定され、overall response rate は17.8%であった。27例はSD (stable disease)、10例はPD (progressive disease) と判定された。臨床病理学的諸因子および前述の19種類の分子マーカーの発現レベルと近接効果との相関について検討したところ、骨転移の有無、MSKCC リスク分類、治療前CRP 値が近接効果との相関関係を認めたが、分子マーカーの発現レベルは全て近接効果と相関関係を認めなかった。

観察期間中26例 (57.8%) に病勢の進行を認めた。PFSの中央値は9.4ヶ月で、1年無増悪生存率は51.1%であった。

PFSの予測因子を探究するためにCOX 比例ハザードモデルを用いて単変量および多変量解析を行った。単変量解析では19種類の分子マーカーのうち、Bcl-XL とPDGFR α の発現レベルがPFS との相関関係を認めたが、他の17因子についてはPFS との相関を認めなかった。またこれらの2つの分子マーカーに加え、臨床病理学的諸因子のうち、骨転移の有無および治療前CRP 値も単変量解析にてPFS との相関関係を認めた。単変量解析で相関関係を示したこれらの4因子について多変量解析を行ったところ、骨転移の有無とPDGFR α の発現レベルの2つが、PFSの独立した予測因子であることが示された。

予後予測をより明確に行うために、前述の独立した予後予測因子である骨転移の有無とPDGFR α の発現レベルの2因子についてスコア化し、スコア別に予後を層別化した。リスク因子が0ヶの7症例中1例 (14.3%)、リスク因子が1ヶの32例中19例 (59.4%)、リスク因子が2ヶの6例中6例 (100%) で病勢の進行を認め、log-rank 検定ではこれら3群間のPFSに有意差を認めた。

(考察)

分子標的薬の臨床導入によって転移性腎細胞癌の治療方針は劇的に変化した。これらの薬剤の中で、ソラフェニブは第三相臨床試験において PFS の有意な延長効果が確認され、広く実臨床に用いられるようになってきている。しかしソラフェニブでは CR を得られる症例が極めて少ない、効果の持続期間が比較的短い、重篤な副反応の発生率が高いなど、いくつかの問題点も指摘されている。従って、治療開始前に前もってソラフェニブの効果を予測し、より適切な症例を選択することが可能になれば非常に有用と思われる。よって本研究では臨床病理学的諸因子および種々の分子マーカーの発現レベルとソラフェニブの治療成績との相関関係を解析し、転移性腎細胞癌におけるソラフェニブの予後予測因子を探究した。

本研究での 45 症例の近接効果では、overall response rate は 17.8% で、奏功期間の中央値は 16.7 ヶ月であった。これらの成績に関しては、これまでの諸家の報告と同等かやや優れた結果であった。本研究では、骨転移の有無、MSKCC リスク分類、治療前 CRP 値が近接効果との相関関係を認めたが、この結果についても過去のいくつかの報告と一致した結果であった。更に我々は、19 種類の分子マーカーの発現レベルと近接効果の相関関係を解析したが、近接効果と相関関係を示す分子マーカーを同定できなかった。本研究でのサンプルサイズが小さいため、免疫組織化学染色における各種バイオマーカーの発現レベルの解析を weak と strong の 2 段階のみにしぼって解析したため、解析結果が極度に単純化されてしまい、いくつかの重要な因子が消失した可能性も否定できない。我々が検索しえた範囲内では、転移性腎細胞癌に対するソラフェニブの近接効果と相関関係がある分子マーカーについての報告は未だ無かった。しかし肺癌の非小細胞癌においては、治療前の CD133 陽性率はソラフェニブ無効群において有意に小さかったと報告されている。

本研究では観察期間中に 57.8% で病勢の進行を認め、PFS の中央値は 9.4 ヶ月であった。単変量解析では Bcl-XL と PDGFR α の発現レベルおよび骨転移の有無

と治療前 CRP 値が PFS との相関関係を認め、多変量解析では骨転移の有無と PDGFR α の発現レベルの 2 つが、PFS と独立した予測因子であることが示された。ソラフェニブは PDGFR β を阻害するとされているが、PDGFR α は阻害しない。従って PDGFR α が強発現した症例はソラフェニブに抵抗性となる可能性が考えられ、本結果は理にかなったものと思われた。今日までにも Bcl-XL や PDGFR α を含め、いくつかの分子マーカーが腎癌の予後予測因子として報告されているが、ソラフェニブを導入した転移性腎細胞癌の予後予測因子としての分子マーカーの報告は本研究が初めての報告である。

ただし本研究にもいくつかの限界はある。本研究は非ランダム化、後ろ向きの研究で、サンプルサイズもあまり大きくは無い。また、分子マーカーの発現レベルについても、実際の評価病変である転移巣から得たものではなく、過去の腎摘除術時の摘出標本から採取しているため、治療時の病勢を直接反映していない可能性もある。肝細胞癌においては、本研究で PFS との相関関係を認めなかった phospho-MAPK の発現レベルがソラフェニブの PFS と相関したとの報告もある。腎癌についても、今後更なる分子マーカー研究が望まれる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2266 号	氏 名	楠田 雄司
論文題目 Title of Dissertation	Prognostic prediction in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib based on expression levels of potential molecular markers in radical nephrectomy specimens バイオマーカーを用いた転移性腎細胞癌に対するソラフェニブの効果予測		
審査委員 Examiner	主 査 环 祥 剛 Chief Examiner 副 査 西 慎 一 Vice-examiner 副 査 丹 生 隼 一 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

腎細胞癌は転移をきたすことが多く、初診時にすでに30%の症例で転移を有すると言われている。従来は転移性腎細胞癌に対する治療として、インターフェロン α やインターロイキンIIなどのサイトカイン療法が主に施行されていたが、その奏功率は15%前後で満足できるものではなかった。しかしその後、癌細胞に対する分子生物学的な研究が飛躍的に進み、数々の分子標的薬が実臨床に導入され、今日の転移性腎細胞癌の治療戦略は劇的に変化することとなった。本研究で対象としたソラフェニブは、細胞増殖にかかわるシグナル伝達経路であるRaf/MEH/ERK経路を構成するC-Raf及びB-Rafのセリンスレオニンキナーゼ活性を阻害し、更に血管新生に関わる受容体型チロシンキナーゼ(RTK)であるVEGFR及びPDGFRのチロシンキナーゼ活性を阻害するマルチキナーゼ阻害剤である。第三相臨床試験にて、ソラフェニブ群で無増悪生存期間の有意な延長が報告され、今日ではサイトカイン療法に抵抗性の転移性腎細胞癌に対する治療薬として広く承認されている。転移性腎細胞癌症例の予後予測因子については、今までもMemorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) リスク分類などいくつかの報告はあるものの、これらの大部分はかつてのサイトカイン療法時代の患者背景を基に作成されている。そのため今日の分子標的薬時代においては、これらのdataをそのまま実臨床に導入することは徐々に時代に合わなくなりつつある。従って分子標的薬を使用した症例を解析し、新たに転移性腎細胞癌の予後予測因子を探究することが求められている。そこで本研究では、転移性腎細胞癌症例に対して分子標的薬であるソラフェニブを投与した症例の臨床成績を解析し、更に腎摘除術施行時の臨床検体における各種の分子マーカーの発現レベルを免疫組織化学染色の手法を用いて解析し、これらの発現レベルとソラフェニブ投与後の治療成績の相関関係について検討することで、転移性腎癌に対するソラフェニブの効果予測因子について探究した。

2008.4月から2009.11月の間に神戸大学病院で腎摘除術を施行し、病理組織学的に淡明腎細胞癌と診断された転移性腎癌症例で、サイトカイン療法に抵抗性となりソラフェニブを導入した45症例を対象とした。全症例の観察期間の中央値は14.2ヶ月であった。全45例中1例がCR(complete response)、7例がPR (partial response) と判定され、overall response rateは17.8%であった。27例はSD (stable disease)、10例はPD (progressive disease) と判定された。

本研究では観察期間中に 57.8%で病勢の進行を認め、PFS の中央値は 9.4 ヶ月であった。単変量解析では Bcl-XL と PDGFR α の発現レベルおよび骨転移の有無と治療前 CRP 値が PFS との相関関係を認め、多変量解析では骨転移の有無と PDGFR α の発現レベルの 2 つが、PFS と独立した予測因子であることが示された。ソラフェニブは PDGFR β を阻害するとされているが、PDGFR α は阻害しない。従って PDGFR α が強発現した症例はソラフェニブに抵抗性となる可能性が考えられ、本結果は理にかなったものと思われた。今日までにも Bcl-XL や PDGFR α を含め、いくつかの分子マーカーが腎癌の予後予測因子として報告されているが、ソラフェニブを導入した転移性腎細胞癌の予後予測因子としての分子マーカーの報告は本研究が始めての報告である。

ただし本研究にもいくつかの限界はある。本研究は非ランダム化、後ろ向きの研究で、サンプルサイズもあまり大きくは無い。また、分子マーカーの発現レベルについても、実際の評価病変である転移巣から得たものではなく、過去の腎摘除術時の摘出標本から採取しているため、治療時の病勢を直接反映していない可能性もある。肝細胞癌においては、本研究で PFS との相関関係を認めなかった phospho-MAPK の発現レベルがソラフェニブの PFS と関連したとの報告もある。腎癌についても、今後更なる分子マーカー研究が望まれる。

本研究は、転移性腎細胞癌について、その予後予測因子を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったソラフェニブを導入した転移性腎細胞癌の予後予測因子について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。