

進行性腎癌に対するスニチニブの治療成績 — 初期40例の検討

升永綾子, 伊藤敬一, 新地祐介, 川口 真, 田崎新資, 黒田健司, 佐藤全伯,
朝隈純一, 堀口明男, 浅野友彦

防医大誌 (2018) 43 (3) : 128 - 136

要旨 : 防衛医科大学校病院で進行性腎細胞癌に対しスニチニブが投与された40例 (転移性39例, 非転移性T4症例1例) の治療成績について検討した。腎細胞癌の組織型は淡明細胞型36例, 乳頭状 (type 2) 2例, 組織型不明2例であった。Memorial Sloan Kettering Cancer Center リスク分類は, favorable risk 11例, intermediate risk 19例, poor risk 9例, 不明1例であった。最大治療効果は部分寛解8例, 不変17例, 進行9例 (評価不能6例) で, 評価可能症例のclinical benefitは73.5%であった。無増悪生存期間の中央値は10.8ヶ月, 全生存期間の中央値は34.1ヶ月であった。8例において24ヶ月以上の長期投与が可能であった。また30%の症例が有害事象のためにスニチニブが中止された。肉腫様分化を伴う腫瘍, performance status低下例, poor risk症例, CRP 上昇を認めた症例は有意に無増悪生存期間が短かった。スニチニブは淡明細胞型腎細胞癌で, リスク分類がfavorable riskおよびintermediate risk症例では有用な治療法と考えられた。有害事象の管理がスニチニブの投与期間を長くするために重要と考えられた。

索引用語 : 進行性腎細胞癌 / スニチニブ / 無増悪期間 / 全生存期間 / 有害事象

Abbreviations

CRP: C-reactive protein (C反応性蛋白)
 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status
 MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
 NCCN: National Comprehensive Cancer Network
 NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
 ORR: overall response rate (全奏効率)
 OS: overall survival (全生存期間)
 PD: progressive disease (進行)
 PFS: progression-free survival (無増悪生存期間)
 PR: partial response (部分寛解)
 PS: performance status
 RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
 SD: stable disease (不変)

緒 言

転移を伴う腎細胞癌は抗がん剤治療が奏功せず, 治療が難しい疾患とされてきた。1990年代からインターフェロンやインターロイキン2などのサイトカイン治療が広く行われてきたが, 奏効率はわずか10~20%であった^{1, 2)}。その後, 腎細胞癌の細胞内シグナルの解明が進むとともに血管新生の亢進が腎細胞癌の増殖に重要であることが明らかとなり³⁾, 転移性腎癌に対してVEGFシグナルの抑制を中心とした血管新生阻害を目的とする分子標的治療薬が広く使用されるようになった。これまでに経験することが少なかった様々な有害事象が起こりうるが, 臨床経験の蓄積とともに有害事象のマネージメントに関する様々な工夫もなされ^{4, 5)}, サイトカイン治療の時代と比較して, 分子標的薬の導入により転移性腎癌患者の予後は確実に改善されてきた⁶⁾。本邦では2008年にソラフェニブが保険

適応となり、続いてスニチニブが保険収載された。現在、本邦で6種類の分子標的薬が使用できるが、有害事象をマネジメントしながらこの6種類の分子標的薬を逐次的に使いこなすことが腎細胞癌患者の予後を改善するために重要である。これらの分子標的薬の中で、特に腫瘍の増殖、生存、転移ならびに血管新生に関与する特定の受容体チロシンキナーゼのシグナル伝達経路を標的として遮断するマルチターゲット型受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (multiple-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor) であるスニチニブ (商品名、スーテント[®]) は、NCCN ガイドライン (Version 2. 2017) でも1次治療として推奨されている。分子標的薬による腫瘍縮小率が転移性腎癌患者の予後に強く相関するとされ^{7, 8)}、腫瘍縮小効果が期待できる薬剤が一次治療の薬剤として選択される傾向にある。スニチニブは分子標的薬の中で腫瘍縮小効果が高い薬剤の一つとされており⁹⁾、このような意味においても一次治療にスニチニブを投与することには意味があると考えられる。

今回我々は、2009年5月から2015年8月までに防衛医科大学校病院において進行性腎癌に対してスニチニブが投与された初期40症例の治療成績について検討した。

対象と方法

2009年5月から2015年8月まで防衛医科大学校病院で進行性腎癌に対しスニチニブが投与された40例を対象とした。投用量として、スニチニブは1回50 mg、1日1回で投与を基準とした。投与方法としては、4週間投与し、その後2週間休薬するスケジュール (4投/2休) を基準とした。有害事象のためスニチニブを休薬した場合、投与を再開する場合は減量して投与を再開した。スニチニブの投与中止は、患者の死亡もしくは、病巣の進行 (PD)、投与継続が困難な有害事象の出現、患者の希望とした。PDとなった症例においても、病勢の進行が緩やかな場合は、主治医の判断でスニチニブを継続する場合もあった。スニチニブの投与開始後は少なくとも4週間に一度の採血、2~3ヶ月ごとの胸腹骨盤部CT検査を行い、治療効果の判定と有害事象の確認を行った。疼痛、神経症

状の出現など、症状の変化により骨シンチグラフィ、頭部CT検査、MRI検査を適宜追加した。

この40例に関し、臨床病理学的因子、投与方法、奏効率、生存期間、有害事象などについて後方視的に調査した。治療効果についてはRECIST version 1.1.を用いて評価した。また有害事象はNCI-CTCAE version 4.0.を用いて評価した。観察期間内に認められたGrade 2以上の有害事象を集計し、個々の有害事象については、観察期間内に認められた最も程度の高いGradeとした。Progression-free survival (PFS) に関連する可能性のある因子についてKaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成し、PFSとの関連性について検討した。

統計学的解析

PFSおよびoverall survival (OS) はKaplan-Meier法を用いて算出した。統計学的有意差の検定に関して $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

40例の年齢は44-88歳 (中央値65)、男性34例、女性6例であった (表1)。淡明細胞型腎細胞癌が36例であり、うち4例に肉腫様分化 (sarcomatoid differentiation) を伴っていた。2例がtype 2 乳頭状腎細胞癌であり、残りの2例が全身状態不良につき原発巣切除や生検が行われず、組織型の確定がなされなかった。腎癌初発時には16例に転移を認めていた。腎摘除は31例に行われた。スニチニブの投与は初発時に転移を有していた症例16例および腎摘除後経過観察中に再発を認めた23例 (計39例) と、1例の局所進行性症例 (T4症例、転移なし) に行われた。スニチニブ開始時の転移部位は肺27例、骨14例、肝5例、脳2例、リンパ節13例、その他9例であった。MSKCCリスク分類は、favorable risk 11例、intermediate risk 19例、poor risk 9例、判定不能1例であった。スニチニブはサイトカイン治療を含む薬物療法の1次、2次、3次、4次治療として、それぞれ24、12、3、1例で投与されていた。分子標的薬としての1次、2次、3次治療として、それぞれ32、7、1例で投与され、1次治療として開始された症例が多かった。前治療の分子標的薬はソラフェニブ

表1. 患者背景

年齢 (years)	65 (44 – 88)
性別 (男 / 女)	34 / 6
組織型	
Clear cell only	32
Clear cell + sarcomatoid differentiation	4
Papillary (type 2)	2
Unknown (生検未施行例)	2
初発時T分類 (1a/ 1b/ 2a/ 2b/ 3a/ 3b/ 3c/ 4/ UN)	4/ 10/ 4/ 1/ 11/ 3/ 1/ 4/ 2
初発時転移あり (yes / no)	16 / 24
腎摘除あり (yes / no)	31 / 9
転移部位 (スニチニブ開始時)	
肺	27
骨	14
肝	5
脳	2
リンパ節	13
その他	9
ECOG PS (0/ 1/ 2/ 3)	18/ 11/ 5/ 6
MSKCC リスク分類 (Favorable/ intermediate/ poor/ UN)	11/ 19/ 9/ 1
治療開始のタイミング (1次/ 2次/ 3次/ 4次)	24/ 12/ 3/ 1

TNM分類については腎癌初発時のものである。
 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status
 MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, UN: unknown

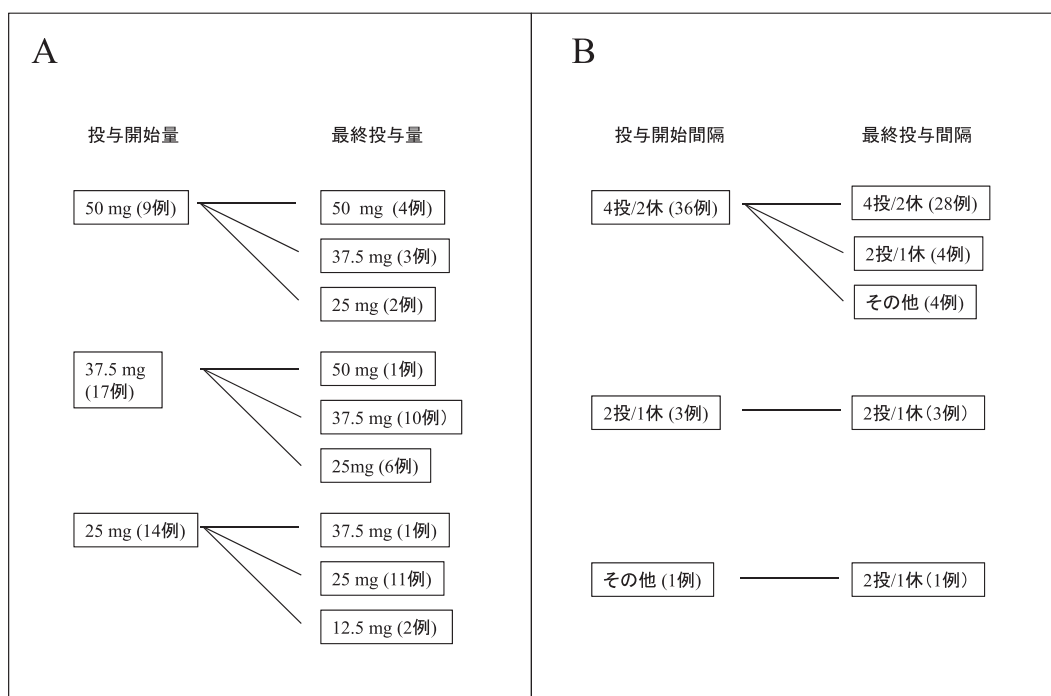


図1. スニチニブの投与量および投与スケジュール. A: 投与量. 77.5%の症例がスニチニブを減量して開始していた. B: 投与スケジュール. 90%の症例が4投/2休のスケジュールで開始していた. 一部の症例で2投/1休のスケジュールに途中で変更されていた. 4投/2休:4週投与/2週休薬, 2投/1休:2週投与/1週休薬.

が7例と多かった。

投与量と投与方法を図1に示した。高齢の患者、performance status (PS) が低下した患者など、有害事象が懸念される場合は、主治医の判断で1回用量が減量された。また、2週間投与し、その後1週間休薬するスケジュール(2投/1休)が有害事象を軽減するという報告もあり^{4, 5)}、2投/1休で投与を開始した症例もあった。また4投/2休で開始した患者も有害事象を軽減する目的で、途中から投与方法を2投/1休に変更した症例もあった。投与開始量は、9例が推奨用量の50 mg/日、17例が37.5 mg/日、14例が25 mg/日であり、40例中31例(77.5%)の症例で投与開始時から減量して投与されていた。また推奨用量の50 mg/日で開始した9例中5例が減量を行っていた。投与方法は、40例中36例が4投/2休で投与を開始しており、その36例中28例が4投/2休で継続、8例が2投/1休などの他のスケジュールに変更した。2投/1休で開始した3症例は投与スケジュールの変更はなかった。

図2にPFSおよびOSを示した。PFSの中央値は10.8ヶ月、OSの中央値は34.1ヶ月であった。治療効果に関しては、best responseで評価した場合、PRが8例(23.5%)、SDが17例(50.0%)、PDが9例(26.5%)、評価不能が6例であった。評価不能であった6例は、4名が全身状態悪化のために数日間しか投与できず、1名は有害事

象のため10日間しか投与できなかった。1名は投与中に自己判断で通院を中断し、評価できなかった。したがって奏功性に関してはoverall response rate (ORR) が23.5%、clinical benefit rate (PR+SD) が73.5%であった。

PFSに関連する可能性のある因子について検討した代表的な因子を図3に示した。病理組織型の解析では、淡明細胞型の腎細胞癌症例において、淡明細胞型のみ症例と肉腫様分化を伴った症例の2群間にPFSの統計学的有意差を認めた($p < 0.0001$)。またECOG PSにおいて、PS 0とPS 1以上の群間で統計学的有意差を認めた($p = 0.0002$)。MSKCCリスク分類は有意差を認めなかった。その他、図表には示していないが、診断からスニチニブ投与までの期間は有意差を認めた(12ヶ月以下 vs. 12ヶ月<, $p = 0.0004$)。また、スニチニブ開始時の肝転移の有無($p = 0.2551$)、骨転移の有無($p = 0.2106$)、リンパ節病変の有無($p = 0.8425$)は有意差を認めなかった。スニチニブ投与前血液データに関しては、CRP値が、 >0.3 mg/dL と 0.3 mg/dL以下の群間において統計学的有意差を認めた($p = 0.0261$)。一方、貧血の有無($p = 0.2105$)や補正カルシウム値(10 mg/dL< vs. 10 mg/dL以上, $p = 0.156$)においては有意差を認めなかった。

有害事象について表2で示した。Grade 2までの有害事象が多く、Grade 3以上の有害事象が出現することは稀であった。主な有害事象と

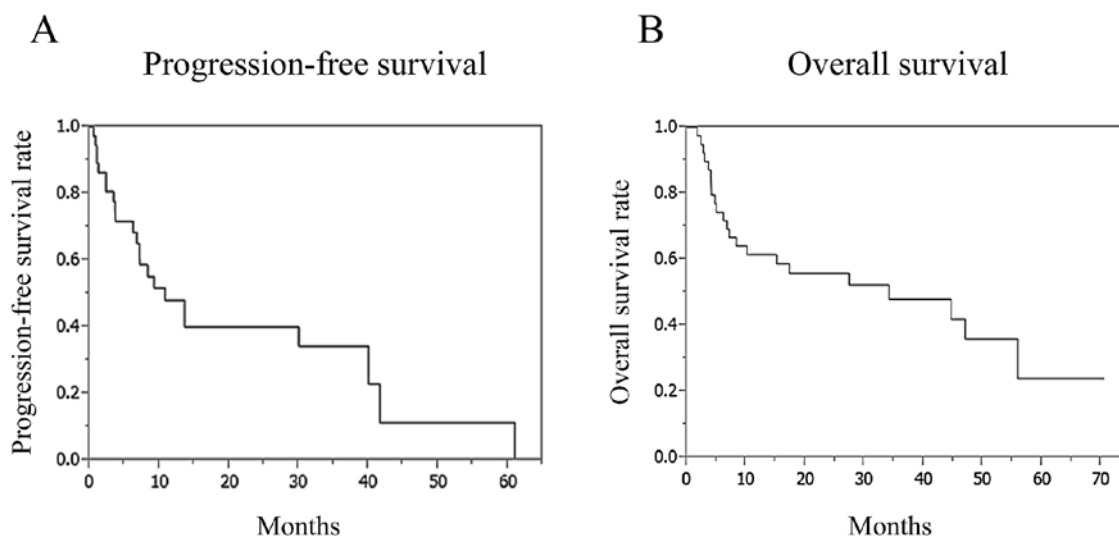


図2. スニチニブ投与症例の無増悪生存率および全生存率. 無増悪生存期間(A)の中央値は10.8ヶ月であった。全生存期間(B)の中央値は34.1ヶ月であった。

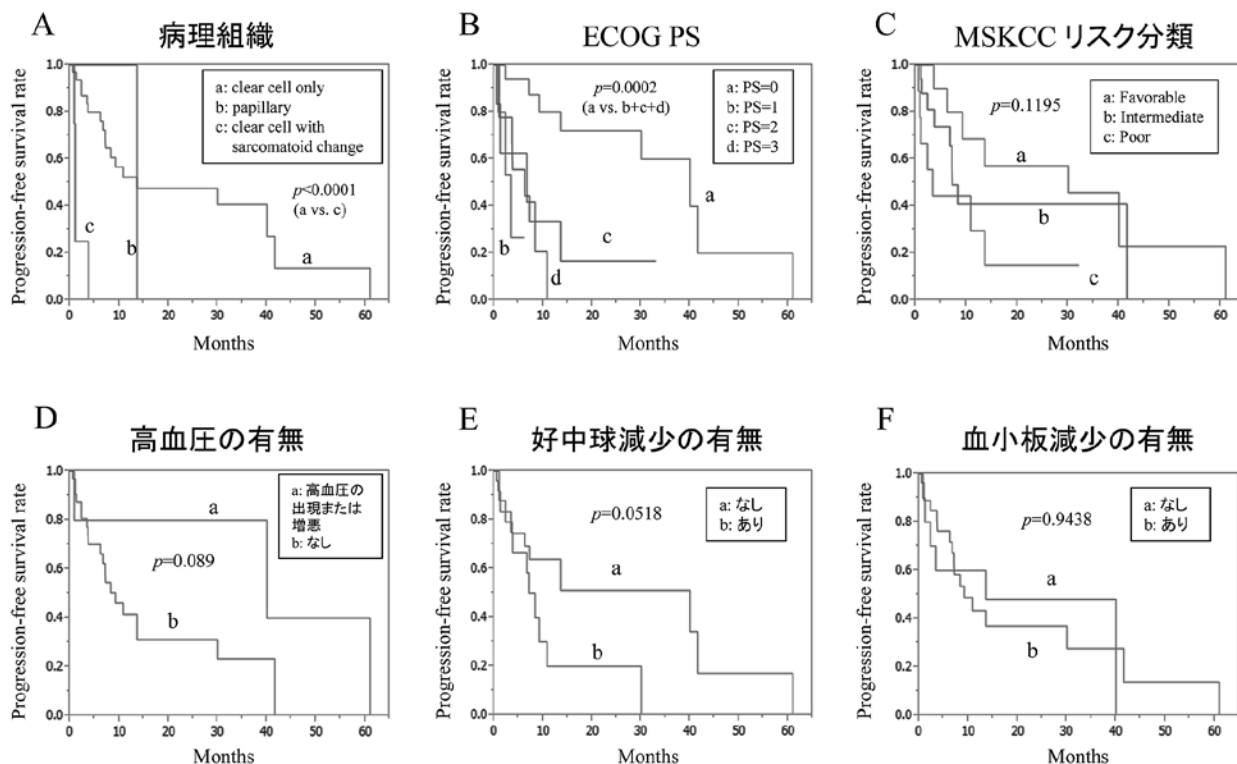


図3. 臨床病理学的因子と無増悪生存率との関連性. 有害事象についてはGrade 2以上を集計した。A: 淡明細胞型腎細胞癌において肉腫様分化を随伴する腫瘍は有意にPFSが短かった。B: PS 1以上はPS 0と比較して有意にPFSが短かった。C: MSKCC リスク分類は有意差を認めなかった。D: 高血圧の出現または増悪する症例は統計学的有意差は認められないもののPFSが長くなる傾向にあった。E: 好中球減少をきたした症例は統計学的有意差は認められないもののPFSが短くなる傾向を認めた。F: 血小板減少の有無に関しては2群間で有意差はなかった。

表2. スニチニブを投与した症例の有害事象

有害事象*	Grade 2 患者数(%)	Grade 3 or 4 患者数 (%)	Grade 2-4 患者数 (%)
高血圧	5 (12.5)	0 (0)	5 (12.5)
好中球減少	11 (27.5)	1 (2.5)	12 (30.0)
血小板減少	10 (25)	1 (2.5)	11 (27.5)
甲状腺機能低下	7 (17.5)	1 (2.5)	8 (20.0)
AST値上昇	1 (2.5)	0 (0)	1 (2.5)
クレアチニン値上昇	3 (7.5)	0 (0)	3 (7.5)
口腔粘膜炎	1 (2.5)	0 (0)	1 (2.5)
手足症候群	1 (2.5)	0 (0)	1 (2.5)
悪心	5 (12.5)	2 (5.0)	7 (17.5)
倦怠感	6 (15.0%)	0 (0)	6 (15.0)

*有害事象は観察期間中の最も高いGradeを集計した。

して、好中球減少(30%)、血小板減少(27.5%)などの血液毒性、甲状腺機能低下(20%)、悪心(17.5%)、倦怠感(15%)、高血圧の出現または増悪(12.5%)などが主なものであった。有害事象とPFSとの関連について検討したところ、高血圧の出現ないし増悪($p=0.089$)、好中球減少の発現($p=0.0518$)、血小板減少の発現($p=0.9438$)、甲状腺機能低下の発現($p=0.2608$)において統計学的有意差はなかった。

スニチニブ投与が有効であった症例の特徴を明らかにするためにスニチニブが2年以上投与できた8症例の詳細を表3に記載した。この8症例は全て淡明細胞型で肉腫様分化を伴う症例はなかった。PSは1例を除いてそれ以外はすべてPS 0であった。MSKCC分類ではpoor risk症例はなかった。スニチニブの投与開始量は推奨用量の50 mgが投与されたのは2例のみであり、減量して開始された症例が多かった。最終投与量は8例中6例(75%)が25 mgであり、最終投与量が37.5 mg以上の症例は2例のみであった。8例は全て4投/2休で開始された

表3. スニチニブを2年以上投与できた8症例

Case	MSKCC リスク	PS	病理組織	転移部位	投与時期 タイミング	開始投与量/ 最終投与量 (mg)	開始時 投与間隔	最終 投与間隔	PFS
1	Intermediate	0	Clear cell	肺, リンパ節	2次	50 / 25	4投/2休	2投/1休	25.0 M (SD継続中)
2	Favorable	1	Clear cell	脳, 肺, リンパ節	1次	37.5 / 25	4投/2休	2投/1休	33.2 M (SD継続中)
3	Favorable	0	Clear cell	肝	1次	25 / 25	4投/2休	4投/2休	35.6 M (SD継続中)
4	Favorable	0	Clear cell	肺, 骨	1次	50 / 25	4投/2休	4投/2休	39.8 M (PD)
5	Favorable	0	Clear cell	肺, 膵臓, 対側腎	1次	25 / 25	4投/2休	4投/2休	29.9 M (PD)
6	Intermediate	0	Clear cell	肺	1次	37.5 / 25	4投/2休	4投/2休	25.3 M (SD継続中)
7	Favorable	0	Clear cell	肝	1次	25 / 25	4投/2休	2投/1休	61.0 M (PD)
8	Intermediate	0	Clear cell	頭蓋底, 肝	3次	37.5 / 50	4投/2休	4投/2休	41.6 M (PD)

MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PFS, progression-free survival; PS, performance status; SD, stable disease

4投/2休: 4週投与/2週休薬, 2投/1休: 2週投与/1週休薬

表4. スニチニブを2年以上投与できた8症例とそれ以外の32症例の比較

	2年以上 (n = 8)	2年未満 (n = 32)	<i>p</i>
MSKCCリスク (favorable/ intermediate/ poor)	5/ 3/ 0	7/ 15/ 9	0.0556
MSKCCリスク (poor vs. others)	0/ 8	9/ 22	0.0823
PS (0 vs. 1以上)	7/ 1	11/ 21	0.0069
組織型 (clear cell vs. others)	8/ 0	24/ 6	0.1681
転移数 (1以下 vs. 2以上)	3/ 5	15/ 17	0.6336
減量の有無 (yes vs. no)	4/ 4	10/ 21	0.351

が、3例においては有害事象を軽減するために2投/1休に変更されていた。スニチニブを長期間投与できた症例の特徴を明らかにするために、スニチニブを2年以上投与できた症例と2年未満の投与であった症例の2群間で比較した(表4)。MSKCCに関してはpoor risk症例が2年以上投与群で少ない傾向を認めたが有意差はなかった。PSに関しては、2年以上投与できた症例群において有意にPS 0の症例が多かった。組織型、転移数、減量の有無に関しては2

群間に有意差を認めなかった。

考 察

防衛医科大学校病院における進行性腎癌に対するスニチニブの治療成績について検討した。PFSの中央値は10.8ヶ月、OSの中央値は34.1ヶ月であった。治療効果に関しては、評価可能症例中でORRが23.5%、clinical benefit rateが73.5%であった。Goreらの進行性腎癌に対すスニチニブの治療成績は、PFS中央値 10.6ヶ月、OS

中央値 18.4ヶ月と報告している¹⁰⁾。Tomitaらは本邦における進行性腎癌に対するスニチニブの治療成績を報告し、1次療法としてのPFS中央値は12.2ヶ月、OS中央値は33.1ヶ月、前治療がある場合はPFS中央値 10.6ヶ月、OS中央値 32.5ヶ月と報告しており⁹⁾、我々の治療成績と類似した成績であった。またMiyakeらは110例の転移性腎癌症例に一次治療としてスニチニブを投与し、PFS 7.8ヶ月、OS 33.2ヶ月、ORR 27%、clinical benefit rate 86%と報告している¹¹⁾。一方、MotzerらはPFS中央値 9.7ヶ月、OS中央値 23.4ヶ月としており、欧米のデータではOSは本邦の成績と比較すると短い傾向にあった¹²⁾。また当施設の初期成績ではGrade 3以上の有害事象を起こした症例は12.5%であったが、投与中止の理由の30%が有害事象によるものであった。

進行性腎細胞癌に対して様々な分子標的薬が使用できる時代となり、様々な分子標的薬をタイミングよく逐次的に使用することが重要となってきた。1つ1つの薬剤のPFSを長くできれば患者の予後は理論的に延長するはずである。本研究のKaplan-Meier法による検討では、組織中に肉腫様分化を認める症例や、ECOG PSが悪化した症例、CRPの上昇を認める症例はPFSが極めて短かった。NCCNのガイドライン (Version 2. 2017) においても肉腫様分化を認める腎細胞癌に対しては、他の腎細胞癌と区別され、例外的にゲムシタビンとドキシソルビシンなどによる化学療法の選択肢が示されている。肉腫様分化を伴う腎癌の予後は分子標的薬の時代においてもいまだ不良であり、今後の重要な課題と考える。分子標的薬のPFSの予測因子としてCRPの有用性が報告されている¹³⁻¹⁶⁾。分子標的薬投与前のCRP値は分子標的薬治療におけるPFSの重要な予測因子とされており¹³⁻¹⁵⁾、さらに分子標的薬投与後のCRP値の低下もPFSやOSの有意な予測因子であるとする報告がある¹⁶⁾。CRPは簡便に測定できる分子標的薬の効果を予測する重要な因子と考えられる。

分子標的薬の投与による有害事象が少なければ薬剤の投与継続は当然しやすいが、有害事象の出現がPFSの延長を予測する因子となることも報告されており¹⁷⁻¹⁹⁾、ある程度の有害事象の出現は分子標的薬の効果をj得るためにはやむを

得ないという考え方もある。例えば高血圧の出現はスニチニブ投与症例においてPFSの延長と強く関連するとされている¹⁷⁾。つまりスニチニブの効果を期待するためには血中濃度が有効血中濃度まで上昇する必要があり、高血圧が出現ないし増悪する状況はスニチニブの濃度が有効血中濃度まで上昇している間接的指標となるものと推察されている。またスニチニブやソラフェニブを使用した症例において、甲状腺機能低下が出現する患者ではPFSが長いことが報告されている¹⁹⁾。本研究のsubgroup解析においては、高血圧を認める症例は有意差はないもののPFSが長い傾向にあり、PFS延長の予測因子となる可能性があると思われた (図3D)。

前述のように分子標的薬を長く使用するためには、有害事象のマネジメントが重要である。スニチニブは疲労感などの症状が比較的強く出現する薬剤であり、有害事象を軽減する工夫が報告されている。代表的な方法として投与サイクルの変更がある。本来は4週投与2週休薬 (4投/2休) を繰り返していく薬剤であるが、2週投与1週休薬 (2投/1休) の投与サイクルとすることによりrelative dose intensityを保ちながら、有害事象を軽減できることが報告されている^{4, 5)}。Kondoらは、スニチニブの2投/1休の投与スケジュールが4投/2休スケジュールと比較し、oncological outcomeを同等に保ちながら有害事象を軽減できることを報告した⁴⁾。本研究においては、4投/2休で開始している症例が多かったが、症例によっては2投/1休にスケジュールを変更し投与が継続できている症例が存在した。今後、2投/1休スケジュールを積極的に導入することにより、有害事象による早期中止症例を減らすことができる可能性がある。このように投与方法を工夫することにより薬剤の投与を継続できれば、次の薬物療法に移行するまでの期間を長くすることができ、最終的な生存期間を延長する可能性がある。

スニチニブが効果的であった症例を明らかにするために、スニチニブの投与により2年以上病勢をコントロールできた8症例について検討した。スニチニブで2年以上の長期間病勢をコントロールできた症例は、MSKCCリスク分類

でfavorable riskないしintermediate risk症例でありpoor risk症例はスニチニブによるコントロールが難しいことが確認された。また、PSに関しては、MSKCCリスク分類を一部反映しているものと思われるが、87.5%の症例がPS 0でありPSが良好な症例が多かった。組織型は8例すべて淡明細胞型腎細胞癌であり、肉腫様分化を伴ったものはなく、非淡明型腎細胞癌の症例もなかった。逆に40例中に4例は肉腫様分化を伴っており、これら4例の全例がスニチニブ投与後6ヶ月以内に死亡していた。また40例中2例に非淡明細胞癌の症例があったが、1例のPFSは13.6ヶ月であり、もう1例は有害事象のため早期にスニチニブが中止された症例であった。非淡明細胞癌に対するスニチニブの効果は淡明細胞癌に対する効果に比べると劣るとされているが¹⁰⁾、本研究においては判定できなかった。サイトカイン療法が進行性腎癌治療の主流であった時代には腎癌肝転移は予後不良因子とされてきたが、本研究においては肝転移症例でも長く病勢コントロールできている症例が存在した。投与量に関しては、長期投与できた症例のほとんどが途中で25 mg/dayに減量されており、邦人においては50 mg/dayでは有害事象が強く出現する症例が多いことを示唆しているのかもしれない。

結 語

当院における進行性腎癌40例に対するスニチニブの初期の治療成績について報告した。73.5%の症例にSD以上のclinical benefitが得られ、さらに長期投与症例も存在していた。一方、有害事象で投与中止となった症例も多く、有害事象の管理がスニチニブの投与期間を延長するために重要と考えられた。有害事象を軽減する工夫などにより投与期間を延長できる可能性があると考えられた。

利益相反 (COI) : 本研究に関連する利益相反なし

文 献

1) Mancuso, A. and Sternberg, C.N.: New treatments for metastatic kidney cancer. *Can. J. Urol.* 12 (Suppl 1):66-70, 2005.

- 2) Campbell, S.C., Flanigan, R.C. and Clark, J.I.: Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 4: 363-372, 2003.
- 3) Oya, M.: Renal cell carcinoma: biological features and rationale for molecular-targeted therapy. *Keio. J. Med.* 58: 1-11, 2009.
- 4) Kondo, T., Takagi, T., Kobayashi, H., Iizuka, J., Nozaki, T., Hashimoto, Y., Ikezawa, E., Yoshida, K., Omae, K. and Tanabe, K.: Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma--comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 44: 270-277, 2014.
- 5) Ezz El Din, M.: Sunitinib 4/2 Versus 2/1 Schedule for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Tertiary Care Hospital Experience. *Clin. Genitourin. Cancer.* 15: e455-e462, 2017.
- 6) Wahlgren, T., Harmenberg, U., Sandstrom, P., Lundstam, S., Kowalski, J., Jakobsson, M., Sandin, R. and Ljungberg, B.: Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br. J. Cancer.* 108: 1541-1549, 2013.
- 7) Grunwald, V., McKay, R.R., Krajewski, K.M., Kalanovic, D., Lin, X., Perkins, J.J., Simantov, R. and Choueiri, T.K.: Depth of remission is a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 67: 952-958, 2015.
- 8) Miyake, H., Miyazaki, A., Imai, S., Harada, K. and Fujisawa, M.: Early Tumor Shrinkage Under Treatment with First-line Tyrosine Kinase Inhibitors as a Predictor of Overall Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: a Retrospective Multi-Institutional Study in Japan. *Target. Oncol.* 11: 175-182, 2016.
- 9) Tomita, Y., Shinohara, N., Yuasa, T., Fujimoto, H., Niwakawa, M., Mugiya, S., Miki, T., Uemura, H., Nonomura, N., Takahashi, M., Hasegawa, Y., Agata, N., Houk, B., Naito, S. and Akaza, H.: Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 40: 1166-1172, 2010.
- 10) Gore, M.E., Szczylik, C., Porta, C., Bracarda, S., Bjarnason, G.A., Oudard, S., Hariharan, S., Lee, S.H., Haanen, J., Castellano, D., Vrdoljak, E., Schoffski, P., Mainwaring, P., Nieto, A., Yuan, J. and Bukowski, R.: Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet. Oncol.* 10: 757-763, 2009.
- 11) Miyake, H., Miyazaki, A., Harada, K. and Fujisawa, M.: Assessment of efficacy, safety and quality of life of 110 patients treated with sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: experience in real-world clinical practice in Japan. *Med. Oncol.* 31: 978, 2014.
- 12) Motzer, R.J., Escudier, B., Bukowski, R., Rini, B.I., Hutson, T.E., Barrios, C.H., Lin, X., Fly, K., Matczak, E. and Gore, M.E.: Prognostic factors for survival in 1059 patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer.* 108: 2470-2477,

- 2013.
- 13) Fujita, T., Iwamura, M., Ishii, D., Tabata, K., Matsumoto, K., Yoshida, K. and Baba, S.: C-reactive protein as a prognostic marker for advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Int. J. Urol.* 19: 908-913, 2012.
 - 14) Beuselink, B., Vano, Y.A., Oudard, S., Wolter, P., De Smet, R., Depoorter, L., Teghom, C., Karadimou, A., Zucman-Rossi, J., Debruyne, P.R., Van Poppel, H., Joniau, S., Lerut, E., Strijbos, M., Dumez, H., Paridaens, R., Van Calster, B. and Schoffski, P.: Prognostic impact of baseline serum C-reactive protein in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with sunitinib. *B.J.U. Int.* 114: 81-89, 2014.
 - 15) Teishima, J., Kobatake, K., Hayashi, T., Seno, Y., Ikeda, K., Nagamatsu, H., Hieda, K., Shoji, K., Miyamoto, K., Inoue, S., Kobayashi, K., Ohara, S., Kajiwara, M. and Matsubara, A.: Prognostic significance of C-reactive protein in patients with intermediate-risk metastatic renal cell carcinoma treated with molecular targeted therapy. *Oncol. Lett.* 8: 881-885, 2014.
 - 16) Teishima, J., Kobatake, K., Kitano, H., Nagamatsu, H., Sadahide, K., Hieda, K., Shinmei, S., Shoji, K., Inoue, S., Hayashi, T., Inoue, Y., Ohara, S., Mita, K. and Matsubara, A.: The impact of change in serum C-reactive protein level on the prediction of effects of molecular targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *B.J.U. Int.* 117: E67-74, 2016.
 - 17) Kucharz, J., Dumnicka, P., Kuzniewski, M., Kusnierz-Cabala, B., Herman, R.M. and Krzemieniecki, K.: Co-occurring adverse events enable early prediction of progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib: a hypothesis-generating study. *Tumori.* 101: 555-559, 2015.
 - 18) Fujita, T., Wakatabe, Y., Matsumoto, K., Tabata, K., Yoshida, K., and Iwamura, M.: Leukopenia as a biomarker of sunitinib outcome in advanced renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 34: 3781-3787, 2014.
 - 19) Riesenbeck, L.M., Bierer, S., Hoffmeister, I., Kopke, T., Papavassilis, P., Hertle, L., Thielen, B. and Herrmann E.: Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J. Urol.* 29: 807-813, 2011.

Sunitinib treatment for patients with advanced renal cell carcinoma – experience of initial 40 cases

Ayako MASUNAGA, Keiichi ITO, Masayuki SHINCHI, Makoto KAWAGUCHI,
Shinsuke TASAKI, Kenji KURODA, Akinori SATO, Junichi ASAKUMA,
Akio Horiguchi and Tomohiko ASANO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2018) 43 (3) : 128 – 136

Abstract: We evaluated 40 initial patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who were treated with sunitinib at the National Defense Medical College Hospital. Thirty-six tumors were clear cell RCC, and two were type-2 papillary RCC (unknown, 2 tumors). Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) risk criteria were favorable in 11 patients, intermediate in 19, poor in 9, and unknown in 1. The response rates were as follows; partial response in 8 patients, stable disease in 17, progressive disease in 9, and not determined in 6. Therefore, clinical benefit was achieved in 25 patients (73.5%). Median progression-free survival (PFS) was 10.8 months, and median overall survival was 34.1 months. Sunitinib could be continued for more than 24 months in 8 patients (20%). Sunitinib was hindered by adverse events (AEs) in 12 patients (30%). Patients whose tumors had sarcomatoid differentiation, patients with decreased performance status, MSKCC poor-risk patients, and patients with elevated C-reactive protein levels had significantly shorter PFS than their respective counterparts. In conclusion, sunitinib appeared to be an effective agent in patients whose tumors were clear cell type and who were categorized as MSKSS favorable- or intermediate-risk. AE managements appeared to be quite important in achieving a long treatment duration with sunitinib.

Key words: advanced renal cell carcinoma / sunitinib / progression-free survival / overall survival / adverse event