

Zoledronic acid enhances the effect of radiotherapy for bone metastases from renal cell carcinomas: more than a 24-month median follow-up

Naoki Takeda · Kazuo Isu · Hiroaki Hiraga · Nobuo Shinohara · Akio Minami · Hajime Kamata

J Orthop Sci (2012) 17:770–774

Introduction

腎細胞癌の骨転移マネジメントは様々な要因で難しい。

—単独の放射線治療（以下、RTx）は症状緩和的な役割を果たすが客観的な反応に乏しい。

—nailing の様な保存的手術は長期生存の腎細胞癌患者において、腫瘍の局所浸潤による二次的な障害を受けやすい。

—特に脊椎における転移巣切除後再建手術は、より侵襲的で手技的なダメージをきたしやすい。

—骨転移を有する腎細胞癌患者の予後予測研究は少なく、また、いくつかの結果については、いまだ物議を醸している。

腎細胞癌は、臨床経験から RTx の反応が乏しいと考えられているが、緩和的な RTx の後方視的研究結果では、短期的な腫瘍縮小や症状緩和が得られるとの報告があり、DiBiase は 107 名の患者(83%に骨転移あり)のうち、87%に緩和的な効果があったと報告している。しかし、効果を認めた期間の中央値は 6 ヶ月(1–150 ヶ月)と長期的な効果には乏しかった。放射線量の中央値は 40Gy (8-64Gy)。

ゾメタは、乳癌や多発性骨髄腫、前立腺癌、肺癌の骨合併症予防の標準的治療である。ゾメタは無作為化二重盲検試験の結果、腎細胞癌の骨合併症を著しく減少させることが明らかとなっている。しかし、骨転移巣の進展を予防するか否かははっきりしていない。

本研究は、後方視的研究で、腎細胞癌患者において RTx 単独とゾメタ併用 RTx での骨関連事象発症率を比較検討する。

対象と方法

1999 年～2009 年において、北海道大学病院もしくは北海道がんセンターにて RTx 単独もしくはゾメタ併用 RTx を実施された腎細胞癌患者 27 名

—RTx 単独群：12 名（5 名は北海道大学病院・7 名は北海道がんセンター）

—ゾメタ併用 RTx 群：15 名（全例北海道大学病院）

選択基準

1)ゾメタ 4mg/回を 2 回以上投与された患者

2)フォローアップ期間が 3 ヶ月以上で、化学療法(分子標的治療含む)を受けていない患者。

上記治療が開始された時点でフォローアップ終了。IFN- α や免疫療法は可。

放射線量の中央値：北海道大学病院 25Gy (25-40Gy)、北海道がんセンター 44Gy (35-51Gy)

SREs は、病理学的な骨折や脊髄もしくは馬尾の圧排を認めた場合、骨への RTx、外科的治療、骨痛に対する治療の変更を要した場合、高 Ca 血症をきたした場合とした。

* 予防的な外科手術は、Mirels score が 9 点以上の場合に考慮された。

Primary endpoint : 照射部位に骨関連事象 (以下、SRE) が初めて生じるまでの期間

Second endpoint : 照射部位に疼痛が再燃するまでの期間と生存率

解析:

対象群の比較 : student' s t test、chi-square test

SRE free time、疼痛再燃までの期間と生存期間 : カプランマイヤー法と log-rank 検定

結果

フォローアップ期間の中央値 : ゾメタ併用 RTx 群 24 ヶ月 (3-55 ヶ月)

RTx 単独群 26 ヶ月 (3-75 ヶ月)

ゾメタ投与期間の中央値 : 18.5 ヶ月 (3-46 ヶ月)

SREs 発症 :

—ゾメタ併用 RTx 群 3 名

2 名は、最初の治療の 3 ヶ月後に大腿骨頸部骨折をきたし手術施行。

1 名は、最初の治療後 14 ヶ月後に第 3 椎体の疼痛が増強。

—RTx 群は 6 名 (8 病変)

3 病変は病理学的な骨折のため固定術

3 病変は切迫骨折のため追加手術

1 病変は RTx を再施行

1 病変は脊髄の圧排

—SREs free time : 2 群間においてに有意差あり

疼痛 :

—RTx 後照射部位の疼痛 : 26 名中 25 名は軽減

—フォローアップ中の疼痛再燃率 : ゾメタ併用 RTx 群 20%、RTx 単独群 56%

—症状緩和期間の中央値 : ゾメタ併用 RTx 群 25 ヶ月、RTx 単独群 8.7 ヶ月
(いずれも有意差あり)

生存率 :

—12 ヶ月の Overall survival rates : ゾメタ併用 RTx 群 86%、RTx 単独群 91%

—24 ヶ月の Overall survival rates : ゾメタ併用 RTx 群 71%、RTx 単独群 76%

(2 群間に有意差はなく、ゾメタは生存率と明らかな関連なし)

ゾメタ併用 RTx 群の有害事象 :

ゾメタ投与 17 ヶ月後に骨壊死を認め壊死骨搔爬術 1 名、有害事象 grade1 の発熱 1 名

考察

本研究の結果、ゾメタ併用 RTx は、RTx 単独と比較し SREs free time と局所の症状緩和期間の有意な延長を認めたが、この結果は先行研究結果と一致していた。溶骨マウスモデルでの研究でも、RTx 単独では骨密度や微細構造の明らかな改善は認めないが、ゾメタ併用 RTx では骨質や強度の改善を認めたとの報告がある (Arrington ら)。

ゾメタ併用 RTx 群で 2 名が大腿骨頸部骨折をきたしたが、これらは転倒にて受傷している。ゾメタ併用であっても、急速な骨硬化は難しく、骨病変への負荷量制限や転倒予防に留意する必要がある。

骨転移マネジメントとして、生存期間の予後予測は重要である。しかし、これまでの研究では、リスクファクターとして、単発の骨転移、骨転移のみ、組織学的分類などが挙げられたが正確な予後予測は困難であった。Tobisuらの報告では、出現後6か月以内に増大や増加を認めない1-5箇所肺転移もしくは単発の骨転移症例は、それらが明らかな増大・増加を認める症例よりも生存期間が長いと報告している。よって、腎細胞癌の骨転移症例に対するゾメタ併用RTxは、治療方法選択に6か月以上の猶予期間をもたらすことができるかもしれない。また、腎細胞癌の骨転移症例に対する外科的治療のストラテジーを変える可能性がある。

Mirelsによる長管骨転移の病的骨折のリスク

点数	1	2	3
場所	上肢	下肢	転子部
疼痛	軽度	中等度	重度
タイプ	造骨性	混合性	溶骨性
大きさ	<1/3	1/3~2/3	>2/3

8点以上で骨折リスク高い

Mirels (Mirels H: Clin Orthop Relat Res 249:256-264, 1989)