

内分泌治療が施行された進行前立腺癌の予後因子の検討

下平憲治 中島淳 大堀理
橘政昭

東京医科大学泌尿器科学講座

【要旨】 (目的) 一般に進行前立腺癌において当初内分泌治療は奏功するものの予後は不良である。本研究では内分泌治療が施行された進行前立腺癌の予後ならびに予後因子について検討し、進行前立腺癌の客観的予後規定因子の確立を目指した。

(対象と方法) 初期治療として内分泌治療が施行された stage C 以上の進行前立腺癌症例 110 例を対象とした。予後因子については Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

(結果) 単変量解析において PSA 200 ng/ml より高い症例、ALP 350 U/l 以上の症例、Gleason score 9 以上の症例、骨転移の広がり (EOD) 1 以上の症例、Hb 12 g/dl 未満の症例、臨床病期 D2 症例はそうでない症例に比べて、それぞれ有意に疾患特異的生存率は不良であった。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では Gleason score (ハザード比 [HR]=2.22, $P=0.0323$) と PSA (HR=2.76, $P=0.0084$) が独立した予後因子であった。これら 2 つの予後因子を用いて層別化した 3 群の 1 年、3 年および 5 年の疾患特異的生存率は低リスク群で 87.6%, 61.8% および 42.7%、中リスク群では 85.9%, 57.6% および 35.8%、高リスク群では 78.6%, 39.1% および 20.4% であり 3 群間で生存率に有意な差を認めた。

(結語) 内分泌治療が施行された進行前立腺癌において、治療前の Gleason score と PSA は有意な予後因子であり、それらを用いて予後の層別化が可能であった。今後実臨床において、予後不良の高リスク群などの症例は、予後の改善を目指した docetaxel を中心とした抗癌化学療法や新規治療剤の治療早期からの導入といった新たな治療戦略の臨床試験の対象となりうると考えられる。

はじめに

一般に進行前立腺癌において当初内分泌治療は奏功するものの予後は不良である。最近では内分泌治療に抵抗性を示す去勢抵抗性前立腺癌に対してタキソテールを中心とした抗癌化学療法が臨床応用されるに至っており、内分泌治療に対する予後不良症例では、抗癌化学療法の早期開始などの新たな治療戦略の必要性が指摘されるに至っている。これら内分泌治療に対して予後が良好な症例と不良の症例を層別化し新たな治療戦略を構築することは今後の進行

前立腺癌の実臨床において重要な課題と考えられ、内分泌治療に対する予後因子の確立やその臨床応用が望まれる。本研究では内分泌治療が施行された進行前立腺癌の客観的予後規定因子の同定と、それを利用した risk 分類の確立を目指した。

研究材料および方法

東京医科大学病院において 1999 年から 2009 年までに内分泌治療が施行された進行前立腺癌 110 例を対象とした (Table 1)。観察期間の平均値は 46 ヶ月であり中央値は 39 ヶ月であった。前立腺癌の診断

平成 24 年 12 月 17 日受付、平成 25 年 6 月 13 日受理

キーワード：進行前立腺癌、内分泌治療、予後

(別冊請求先：〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学泌尿器科学講座)

TEL：03-3342-6111 (内線 5739) FAX：03-3344-4813

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	No. of patients (%)
Age	75.0 ± 0.7 (52-94)
EOD	≥1 73 (66.4)
	0 37 (33.6)
ALP	≥350 47 (42.7)
	<350 63 (57.3)
GS	≥9 54 (49.1)
	≤8 56 (50.9)
PSA	>200 42 (38.2)
	≤200 68 (61.8)
Hb	<12 81 (73.6)
	≥12 29 (26.4)
Clinical stage	≤D1 37 (33.6)
	D2 73 (66.4)

EOD: extent of disease on bone scan; GS: Gleason score; PSA: prostate-specific antigen; Hb: hemoglobin

は前立腺針生検によりなされた。前立腺生検の適応は、前立腺特異抗原 (prostate specific antigen; PSA 以下 PSA と略す) の上昇 (>4 ng/ml)、直腸診での硬結の触知や経直腸的超音波検査における低エコー域の存在などである。前立腺針生検は、経直腸的に施行され、基本的には12か所、硬結の触知など必要があれば追加で生検を行った。前立腺癌の臨床病期分類、組織学的分類は前立腺癌取扱い規約¹⁾に則り行った。前立腺癌の腫瘍マーカーである PSA の測定は、エクルーシス試薬 PSA II 前立腺特異抗原キット (ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社 東京都) を用いた。血清中のアルカリフォスファターゼ (ALP 以下 ALP と略す) の測定用キットは L タイプワコー ALP・J (JSCC 標準化対応) (和光純薬工業株式会社 大阪府) を用い、緩衝液として 2-(エチルアミノ) エタノール (EAE) 緩衝液 pH 9.9 塩化マグネシウムを、基質液として 2-(エチルアミノ) エタノール (EAE) 緩衝液 pH 9.9 4-ニトロフェニルリン酸二ナトリウム (4NPP) (和光純薬工業、大阪府) を使用した。血清 PSA や ALP は内分泌治療開始前に測定された。前立腺癌原発巣は触診や MRI、経直腸的超音波検査 (transrectal ultrasonography; TRUS) を用いて評価した。リンパ節転移や多臓器転移の有無は CT あるいは MRI にて評価した。骨転移の広がり (extent of disease on bone scan; EOD 以下 EOD と略す) は前立腺癌取扱い規約¹⁾に従い、正常あるいは良性骨病変による異常を EOD0、骨転移部位が6か所未満を EOD1 (椎

体半分サイズの1単位として算定)、骨転移部位が6~20か所を EOD2、骨転移部位が20か所を越える場合を EOD3、super bone scan あるいはそれに同等の場合 (すなわち、肋骨、椎骨、骨盤骨の75%を越えるもの) を EOD4 とした。疾患特異的生存率を Kaplan-Meier 法により算出し、有意差検定は log-rank 検定で行った。また、これまでの報告に従い²⁾、連続変数 (PSA, ALP, Hb など) は適切なカットオフ値を設定することによりカテゴリー化した。すなわち、可能なカットオフ値の中で、予後が良好症例と不良症例を最も良く識別できるカットオフ値 (log-rank test で最も低い P 値となるカットオフ値) を設定した。予後因子については Cox 比例ハザードモデルを用いて、ステップワイズ法による多変量解析で検討した。これまでの報告と同様に³⁾⁴⁾、有意な予後因子を用いて疾患特異的生存率のハザード比を算出し、予後の層別化を行った。層別化された各群の疾患特異的生存率は Kaplan-Meier 法により算出し、各群間の有意差は log-rank 検定により検定した。P 値が 0.05 未満を有意差ありとした。

結 果

治療前平均血清 PSA 値 (mean ± SE) は 898 ± 249 ng/ml (中央値 107.0 ng/ml) であった。内分泌治療が施行された進行前立腺癌において、PSA が 200 ng/ml を超える症例 ($p=0.0017$) (Fig. 1)、ALP 350 U/l 以上の症例 ($p=0.014$)、Gleason score 9 以上の症例 ($p=0.0082$) (Fig. 2)、EOD 1 以上の症例 ($p=0.026$)、Hb 12 g/dl 未満の症例 ($p=0.013$)、臨床病期 D2 の症例 ($p=0.031$) ではそうでない症例に比べてそれぞれ有意に疾患特異的生存率が低かった。初期治療が去勢単独治療 (外科的去勢あるいは LHRH analogue 単独治療) と去勢に抗アンドロゲン剤を併用する combined androgen blockade (以下 CAB と略す) の2群に分けて解析したところ、両者の間で疾患特異的生存率に有意差は認められなかった ($p=0.63$)。 (Table 2)

Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では Gleason score (ハザード比 [HR]=2.22, 95% 信頼区間 [CI]=1.11-2.42, $P=0.032$) と PSA (HR=2.76, 95% CI= 1.03-2.34, $P=0.0084$) が有意な独立因子であった (Table 2)。これまで報告されている方法に従って³⁾⁴⁾、これら2つの予後因子を用いて疾患特異的生存率のハザード比を以下に示すように計算し

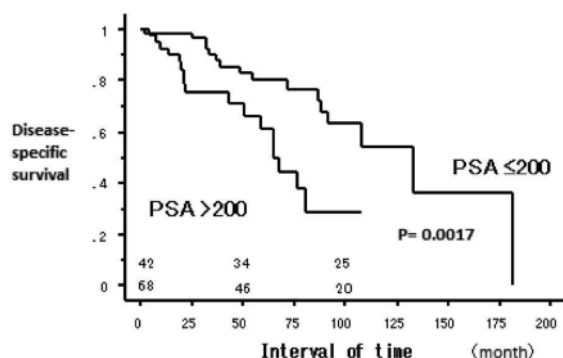


Fig. 1 Prostate-specific antigen and disease-specific survival Patients with prostate-specific antigen (PSA) >200 showed significantly lower survival rate than those with PSA ≤200 ($p=0.0017$).

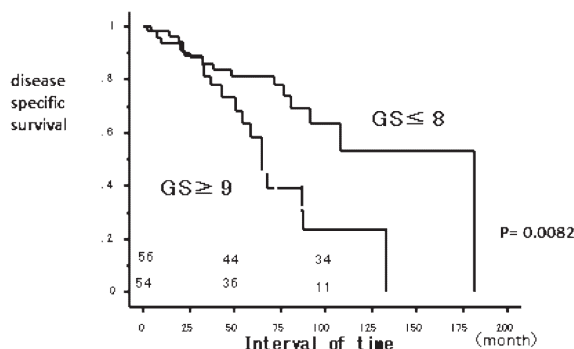


Fig. 2 Gleason score and disease-specific survival Patients with Gleason score ≥9 showed significantly lower survival rate than those with Gleason score ≤8 ($p=0.0082$).

Table 2 Univariate and multivariate analyses

Parameter	Univariate		Multivariate		
	<i>P</i> value	coefficient	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i> value
Hb (<12 vs Hb ≥12)	0.013				
Stage (D2 vs ≤D1)	0.031				
EOD (≥1 vs 0)	0.026				
ALP (≥350 vs <350)	0.014				
GS (≥9 vs ≤8)	0.0082	0.797	2.22	0.413-9.03	0.032
PSA (>200 vs ≤200)	0.0017	1.014	2.76	0.428-9.970	0.0084
Therapy (CAB vs Monotherapy)	0.63				

Hb : hemoglobin ; EOD : extent of disease on bone scan ; ALP : alkaline phosphatase ; GS : Gleason score ; PSA : prostate-specific antigen ; CAB : combined androgen blockade

Table 3 Stratification of disease-specific survival

PSA>200	GS ≥9	N(=110)	Hazard ratio	Classification of risk
-	-	43	1	low
-	+	25	2.22	
+	-	18	2.76	intermediate
+	+	24	6.11	

た。ハザード比の算出に際しては、 $Hazard\ ratio = \exp(0.80 \times \text{Gleason score} + 1.01 \times \text{PSA})$ の計算式で、Gleason score 8 以下の症例は 0 を、Gleason score 9 以上の症例は 1 をそれぞれ代入し、PSA 200 ng/ml 以下の症例は 0 を PSA 200 ng/ml を超える症例は 1 をそれぞれ代入した。算出された疾患特異的生存率のハザード比によりこれらの症例を 3 つのリスク群に分類した (Table 3)。すなわち、低リスク群 (HR=1、 $n=43$)、中リスク群 ($1 < HR < 5$ 、 $n=43$) および高リスク群 ($HR \geq 5$ 、 $n=24$) に層別化した。

1 年、3 年および 5 年の疾患特異的生存率は低リ

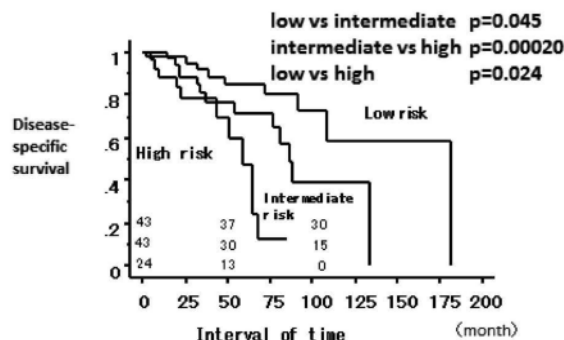


Fig. 3 Disease-specific survival rates according to 3 risk groups. Using two statistically significant prognostic factors (Gleason score and PSA), patients were stratified into 3 risk groups : a low-risk group, consisting of patients with neither of two unfavorable factors ; an intermediate-risk group, consisting of patients with one of two unfavorable factors ; and a high-risk group, consisting of patients with two of two unfavorable factors.

スク群でそれぞれ 87.6%、61.8% および 42.7%、中リスク群ではそれぞれ 85.9%、57.6% および 35.8%、高リスク群ではそれぞれ 78.6%、39.1% および 20.4%

であり (Fig. 3)、各リスク群間で疾患特異的生存率に有意な差が認められた (低リスク群対中リスク群: $P=0.045$ 、中リスク群対高リスク群: $P=0.00020$ 、低リスク群対高リスク群: $P=0.024$)。すなわち、治療前血清 PSA 値と Gleason score により、疾患特異的生存率の層別化が可能であることが示された。

考 察

これまで、進行前立腺癌の予後因子については多くの報告がなされている⁵⁻¹³⁾。前立腺癌に対する内分泌治療の有効性と予後因子の検討については、多変量解析で、臨床病期、Gleason score、前立腺生検の陽性本数の比率が有意に生存率に影響を与える予後因子であることが報告されている⁵⁾。さらには進行前立腺癌において、ALP 値、腫瘍の組織学的悪性度、貧血の程度、骨転移の広がり (EOD) が予後と関連することが報告されている^{6,7)}。また、ホルモン治療が施行された転移を有する前立腺癌を対象とした単変量解析において、低分化腺癌、EOD2 以上、ALP 値が基準値の2倍以上、PSA が 100 ng/ml 以上、hemoglobin 値が 12 g/dl 以下の症例はそうでない症例に比べて有意に予後が不良であることが報告されている⁸⁾。さらには、ALP や血沈 (ESR)、EOD が骨転移を有する前立腺癌患者で生命予後と関連するという報告もなされている⁹⁾。Matzkin らは単変量解析で performance status (PS)、EOD、Hb、ALP、PSA が転移のある前立腺癌患者の予後と有意に関連することを示したが、多変量解析では ALP と Hb だけが独立因子であったとしている¹⁰⁾。また、転移のある前立腺癌患者を対象とした検討では、多変量解析で ALP と PS が独立した予後因子であるとする報告¹¹⁾がある一方で、Hb は多変量解析では有意ではなかったとの報告も認められた¹²⁾。Matthew らは内分泌治療 (去勢術にフルタミドを加えた症例と加えていない症例) が施行された前立腺癌のなかで病状の進行や前立腺癌が原因で死亡した症例について予後因子を検討し層別化を試みている¹³⁾。Matthew らによれば PSA 倍加時間が 12 ヶ月未満、Gleason score > 7、PSA nadir > 0.2 ng/ml、内分泌治療が施行された後の PSA 上昇の群は、そうでない群と比較して有意に予後が不良であることが報告されている¹³⁾。

著者らは、前立腺生検の病理組織学的因子や治療前の臨床所見と予後との関連性を log-rank 検定なら

びに Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析で検討した。単変量解析では、前述したように、PSA が高い症例、ALP が高い症例、Gleason score の高い症例、EOD の高い症例、Hb の低い症例、臨床病期が進んでいる症例は、そうでない症例と比べて有意に予後が不良であった。一方、多変量解析では、Gleason score と PSA が有意な独立した予後因子であることが示された。本研究では単変量解析で PSA、ALP、Gleason score、EOD、Hb、臨床病期が有意に予後と関連したが、Matzkin らも EOD、Hb、ALP、PSA が転移のある前立腺癌患者の予後と有意に関連することを報告しており¹⁰⁾、進行前立腺癌においてはこれらの因子が予後と有意に関連したことは妥当な結果であると考ええる。

一方、初期治療として去勢と抗アンドロゲン剤を併用する CAB が去勢単独治療より予後が必ずしも良いとは限らないとの報告がある。Mario らは、転移のある前立腺癌症例に対し、外科的去勢術にフルタミドを加えた症例と加えていない症例 (placebo) で比較検討したところ、両群の予後に有意差がないことを報告している¹⁴⁾。すなわち、初期治療として去勢に抗アンドロゲン剤の併用が必ずしも有意義なものでないことを示唆していると考えられる。本研究においても、初期治療として CAB が施行された症例と去勢単独治療が施行された症例の比較において、疾患特異的生存率に有意な差が認められず、多変量解析においても初期治療の方法が有意な予後因子とは認められなかった。

これまでの研究で、転移を有する stage D 前立腺癌において、単変量解析にて EOD、CRP、PSA、ALP、hemoglobin、組織学的分化度が予後と有意に関連し、多変量解析では CRP と EOD が有意な予後因子であることが報告され、これら予後因子を用いて層別化モデルが作成されている¹⁵⁾。本研究ではホルモン治療が施行された Stage C 以上の進行前立腺癌において、新たに組み込んだ組織学的構築と浸潤様式を示す Gleason score と PSA が有意な予後因子であった。この多変量解析で独立した予後因子である Gleason score と PSA を組み合わせて、疾患特異的生存率のハザード比を算出し、これらの症例を低リスク群 (HR=1、予後不良因子 0)、中リスク群 (1 < HR < 5、予後不良因子 1 個) および高リスク群 (HR ≥ 5、予後不良因子 2 個) の 3 群に層別化したところ、各群間でそれぞれ疾患特異的生存率に有意な差が認

められた。すなわち、疾患特異的生存率に関して、内分泌治療が施行される進行前立腺癌症例を Gleason score と PSA により層別化できることが示唆された。

最近、去勢抵抗性前立腺癌に対して抗癌化学療法剤である docetaxel が有意な生存期間の延長をもたらすことが報告され、広く臨床応用されるに至っている。さらに内分泌抵抗性前立腺癌に対して新規の内分泌治療剤である abirateron¹⁶⁾ や MDV3100¹⁷⁾、Sipuleucel-T¹⁸⁾ などが今後の新規治療戦略として注目されている。本研究では内分泌治療が施行された進行前立腺癌において、PSA と Gleason score を用いることにより予後良好な症例と不良な症例を層別化できることが示された。今後は、進行前立腺癌において、予後不良の高リスク群などの症例の予後の改善が急務であり、重要な臨床的課題のひとつである。層別化により同定される予後不良の症例群に対しては、予後の改善を目指して docetaxel や前述の新規治療剤の治療早期からの導入など新たな治療戦略の確立が急務であると考えられる。本研究はその意味においても進行前立腺癌に対する内分泌治療の有効性の客観的指標の確立ならびに層別化を可能とするものであり、抗癌化学療法 of 早期適応あるいは新規前立腺癌治療薬の適応決定など臨床試験の対象患者選択に有用な情報を提供するものと考えられる。

結 論

内分泌治療が施行された進行前立腺癌において、治療前の Gleason score と PSA は予後因子であることが示唆され、Gleason score と PSA を組み合わせることにより進行前立腺癌の内分泌治療に対する予後リスクの層別化が可能であることが示され、今後の実臨床への応用が可能であると考えられる。

謝 辞

本研究において東京医科大学泌尿器科諸兄はじめご協力くださった先生方に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 村井 勝、山中英壽：臨床病期分類。前立腺癌取扱い規約第3版 29-30, 金原出版株式会社 2001
- 2) Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M, Group D-GCRCC-IT: Metastatic renal carcinoma com-

prehensive prognostic system. *Br J Cancer*, **88**: 348-353, 2003

- 3) Mizuno R, Nakashima J, Mukai M, Okita H, Kosugi M, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Ohigashi T, Oya M: Tumour length of the largest focus predicts prostate-specific antigen-based recurrence after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer. *BJU* **104**: 1215-1218, 2009
- 4) Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M: Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* **184**: 873-878, 2010
- 5) 首藤直樹、森田 順、永田将一、鈴木康太、森田 槩、深貝隆志、小川良雄、五十嵐敦、石原里裕、檜垣昌夫：前立腺癌に対する内分泌治療の有効性と予後因子に関する検討。泌尿器外科雑誌 **21**: 435, 2008
- 6) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 7) Emrich LJ, Priore RL, Murphy GP, Brady MF: Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. *Cancer Res* **45**: 5173-5179, 1985
- 8) Nakashima J, Ozu C, Nishiyama T, Oya M, Ohigashi T, Asakura H, Tachibana M, Murai M: Prognostic value of alkaline phosphatase flare in patients with metastatic prostate cancer treated with endocrine therapy. *Urology* **56**: 843-847, 2000
- 9) Imai K, Yomaru Y, Ohnuki T, Ohnuki T, Yamanaka H, Sakai H, Kanetake H, Minami Y, Nomata k, Saito Y: Significance of a new stratification of alkaline phosphatase and extent of disease in patients with prostate cancer with bone metastasis. *Cancer (Phila.)* **69**: 2983-2989, 1992
- 10) Matzkin H, Soloway MS, Schellhammer PF, Chodak G, Smith JA, Caplan R, Kennealey GT: Prognostic factors in stage D2 prostate cancer treated with a pure nonsteroidal antiandrogen. *Cancer (Phila.)* **72**: 1286-1290, 1993
- 11) Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, Soloway M, Smith JA: Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. *J Am Med* **265**: 618-621, 1991
- 12) Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergstrom R: Prognostic factors in progression-free survival and corrected survival in patients with advanced prostatic cancer: results from a randomized study comprising 150 patients treated with orchiectomy or estrogens. *J Urol* **146**: 1327-1332, 1991
- 13) Matthew AU, Judd WM, Ping T, Danielle AS: Risk stratification in the hormonal treatment of patients with prostate cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* **1**: 79-94, 2009

- 14) Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, Wilding G, Sears K, Cullin DJ, Thomposn IM Jr, Bueschen AJ, Lowe BA : Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* **339** : 1036-1042, 1998
- 15) Nakashima J, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Murai M : Simple Stratification of Survival Using Bone Scan and Serum C-Reactive Protein in Prostate Cancer Patients with Metastases. *Urologia Internationalis* **268** : 129-133, 2008
- 16) Attard G, Reid AH, A Hern R, Parker C, Oommen NB, Folkerd E, Messiou C, Molife LR, Maier G, Thompson E, Olmos D, Sinha R, Lee G, Dowsett M, Kaye SB, Dearnaley D, Kheoh T, Molina A, de Bono JS : Selective Inhibition of CYP17 With Abiraterone Acetate Is Highly Active in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* **23** : 3742-3748, 2009
- 17) Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, Wongvipat J, Smith-Jones PM, Yoo D, Kwon A, Wasielewska T, Welsbie D, Chen CD, Higano CS, Beer TM, Hung DT, Scher HI, Jung ME, Sawyers CL : Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science (New York)* **324** : 787-790, 2009
- 18) Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, Provost N, Frohlich MW : Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* **115** : 3670-3679, 2009

Prognostic factors in patients with advanced prostate cancer treated with endocrine therapy

Kenji SHIMODAIRA, Jun NAKASHIMA, Makoto OHORI, Masaaki TACHIBANA

Department of Urology, Tokyo Medical University

Abstract

In the present study, we aimed to evaluate the prognosis and prognostic factors in patients with advanced prostate cancer treated with endocrine therapy. This study included 110 patients with stage C or D prostate cancer who were treated with endocrine therapy as the primary therapy. Disease-specific survival (DSS) was evaluated using the Kaplan-Meier method and prognostic factors identified by Cox proportional hazard model analysis. In the univariate analysis, we found that patients with prostate-specific antigen (PSA) levels >200 ng/mL, alkaline phosphatase ≥ 350 U/L, Gleason score ≥ 9 , extent of disease on bone scan ≥ 1 , hemoglobin <12 g/dL or stage D2 disease showed significantly lower DSS rates than their respective counterparts. In the multivariate Cox proportional hazard model analysis, it was noted that Gleason score and PSA were independent prognostic factors. Using these 2 statistically significant factors, patients were stratified into 3 risk groups. The differences in DSS among the 3 groups were significant. These results suggest that Gleason score and PSA are independent prognostic factors and that a combination of these factors can be used to stratify DSS risk in patients with advanced prostate cancer treated with endocrine therapy.

〈Key words〉 advanced prostate cancer, endocrine therapy, prognosis
