限局性前立腺癌に対する内分泌単独療法の有効性の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40201

泌尿器外科　2004年
17(8), 931～934

4. 限局性前立腺癌に対する内分泌単独療法の有効性の検討

上野　悟*1　江川　雅之*1　北川　育秀*2
溝上　敦*1　越田　潔*3　並木　幹夫*1

＊1 金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科学）　＊2 石川県立中央病院泌尿器科
＊3 国立病院機構金沢医療センター泌尿器科

要旨：内分泌単独療法が行われた臨床病期A～Cの前立腺癌症例について検討した。再燃例と非再燃例の間には初診時PSA値とPSA値が感度以下に到達するまでの期間に有意差を認めた。中から高分化で初診時PSA値が低値、nadir到達期間が短い症例では内分泌療法単独で根治する可能性があると考えられたが、根治性を期待するには長期間の治療継続が必要と考えられた。

key words　前立腺癌，内分泌療法

内分泌療法は進行性前立腺癌の初回治療の主流となっているが，限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法の統計学的有用性を示すデータはこれまでのところ存在しない。このため米国NCI（National Cancer Institute）が出している癌情報データベースであるPDQ（Physician Data Query）でも臨床病期Ⅰ，Ⅱの前立腺癌に対する治療選択肢には全摘術，放射線治療，Watchful waiting（無治療経過観察）が提示され，ホルモン療法の記載はない（**表1**）。

しかし，実際の臨床の場では高齢あるいは他の理由で積極的治療が可能でない限局性前立腺癌患者に対しては内分泌療法が選択されることが少なくなく（**図1**），内分泌単独療法で長期にコントロールできている患者を経験することも多い。

早期前立腺癌患者に対し，前立腺全摘術，放射線治療，あるいはWatchful waitingに加えてビカルタミドを投与した際の効果と忍容性を評価するために北米とヨーロッパで実施されたEPC（Early Prostate cancer）program[1]は中間解析中であり，追跡期間が短く，早期治療開始が生命予後の改善にどの程度有用であるかは明確にされていないが，単独治療あるいはアジュバント療法としてのビカルタミドによる即時療法は再発や進行のリスクを有意に減少させることが示されている（**図2**）。

本邦では赤座ら[2]が限局性または局所進行性前立腺癌患者に対する一次内分泌療法が有用であったことを報告している。

長期追跡期間において早期内分泌療法の有用性が示されれば，限局性あるいは局所進行性前立腺癌における内分泌療法に対する考え方も変わってくるのではないかと思われる。

北陸4大学および関連病院における全摘術ある

Effectiveness of hormone therapy for confined or locally advanced prostate cancer.

Satoru Ueno *1, Masayuki Egawa *1, Yasuhide kitagawa *2, Atushi Mizokami *1, Kiyoshi Koshida*3 and Mikio Namiki *1
Department of integrative Cancer Therapy and Urology Kanazawa University Graduate School of Medical Science *1; Ishikawa Prefectural Central Hospital *2; National Kanazawa Medical Center *3

key words : prostatic cancer, hormone therapy

＊1 金沢市宝町13-1（076-265-2393）〒920-8640

Presented by Medical*Online

表1　限局性前立腺癌の治療選択肢（NCI-PDQ・京都大学小川修教授による翻訳を改変）

臨床病期Ⅰ（T1a, NO, MO, 高分化癌）
- PSAモニターを利用した無治療経過観察
- 前立腺全摘術（特に若年患者）
- 放射線治療（内照射、外照射）

臨床病期Ⅱ（T1a, NO, MO, 中分化、低分化癌 T1b または T1c または T2, NO, MO）
- 前立腺全摘術
- 放射線治療（内照射、外照射）
- PSAモニターを利用した無治療経過観察
- 試験的治療

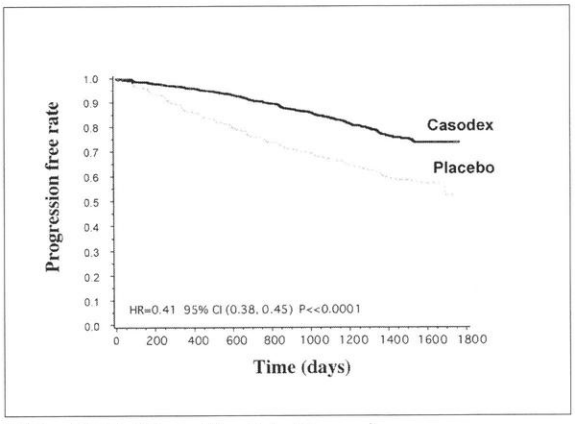


図2　EPC（Early Prostate Cancer）program
限局性または局所進行性前立腺癌に対するビカルタミド150mgによる即時療法は，疾患の進行のリスクを有意に減少させた。
（WA See, et al , J. Urol., 2002より改変）

いはホルモン単独療法を施行した臨床病期Bの患者の生命予後をretrospectiveに比較，検討した研究[3]では両群の患者背景で全摘術群が有利である（全摘術群の方が臨床病期B2や合併症を有する患者が少ない，全摘術群の中に術前あるいは術後ホルモン療法を施行した症例が含まれている）にもかかわらず，両群の10年癌特異生存率には差を認めなかったと報告されている。この解析の中で注目すべき点は全摘術の良い適応とされている70歳未満，performance status 0～1の症例に限定した場合に，両群の10年癌特異生存率に全く差を認めなかったことである（**図3**）。

組織型別に解析すると，低分化癌についてはホルモン単独療法の生命予後が有意に劣り，高分化癌ではホルモン単独療法での前立腺癌死症例はなく，全摘術と同等あるいはそれ以上の効果を示していた（**図4**）。

限局性前立腺癌，特に高分化癌に対しホルモン

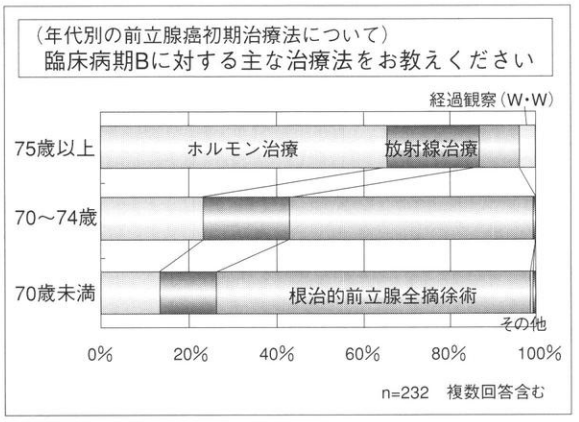


図1　限局性前立腺癌に対する治療選択
（武田薬品テレビ講演会アンケート，2004）

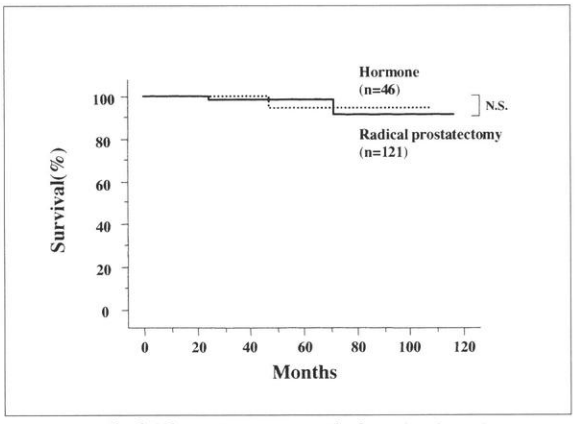


図3　70歳未満，PS0～1の患者におけるホルモン単独療法群と全摘術群の生存率。
70歳未満，performence status 0～1の症例に限定した場合には，両群の10年癌特異生存率に全く差を認めない（Egawa, M., et al. Int J. Urol., 2004より改変）。

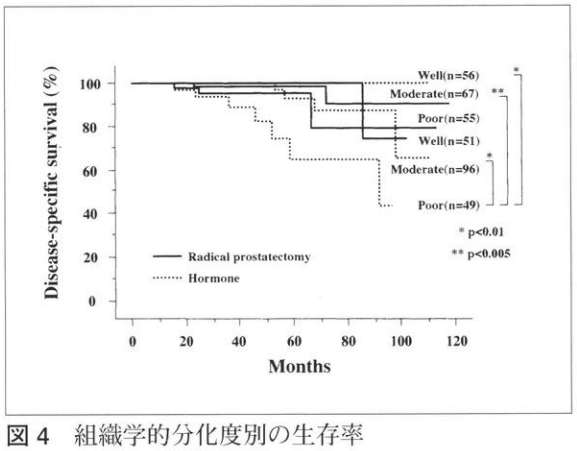


図4　組織学的分化度別の生存率
分化度別での生存率は，ホルモン単独療法を施行した低分化の症例が43.1%と最も低く，ホルモン単独療法の高分化，中分化および全摘術の中分化例との間に有意差を認める。ホルモン単独療法を施行した症例のうち高分化では，前立腺癌死症例は認めない。
（Egawa, M., et al. Int J. Urol., 2004より改変）

Presented by Medical*Online

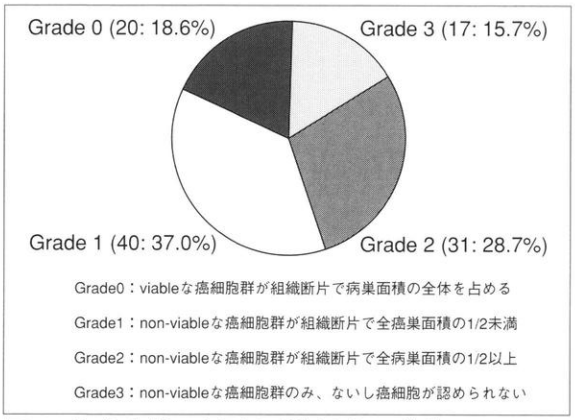


図5 臨床病期C以下と診断され，術前に2～8ヵ月（平均 4.2ヵ月）ホルモン療法を行った症例の病理組織学的治療効果。（組織学的判定基準は前立腺癌取扱い規約,第3版,金原出版,日本泌尿器科学会・日本病理学会編に準ずる）（Kitagawa, Y., et al. Int J Urol., 2003より改変）

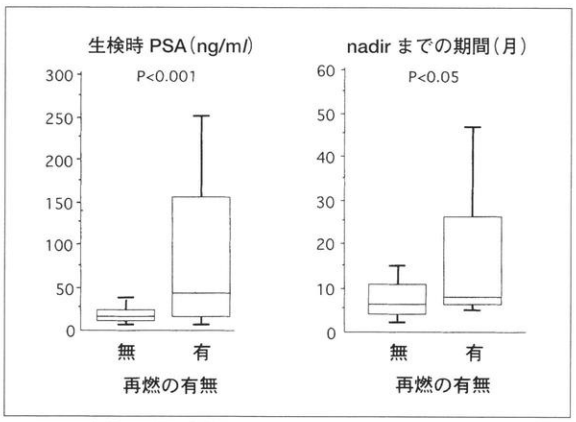


図6 再燃，非再燃例における初診時PSA値およびnadir到達期間の比較

療法が良好な治療効果を示しうる根拠として，ホルモン治療後の組織変化が挙げられる。北川ら[4]は臨床病期C以下と診断され，短期（平均4.2ヵ月）のネオアジュバントホルモン療法を施行した後，前立腺全摘術を施行した108例の組織標本を検討し，ホルモン療法の病理組織学的治療効果はGrade3が15.7％，Grade2が28.7％を占め，両者を合わせると44％が治癒または治癒可能な状態まで改善していたことを報告している（**図5**）。実際これらの症例では約8年の追跡期間中，治療効果Grade3の無病非再発率は100％，Grade2では85％と良好であった。

当院および関連施設において臨床病期BまたはCの前立腺癌と診断され，内分泌単独療法を施行された患者について検討した。少なくとも3年以上の期間，PSA再燃あるいは臨床的に再燃をみとめていない症例を非再燃例とすると，非再燃例

表2 内分泌単独療法施行例の検討

		非再燃例 (25/38例，65.7%)	再燃例 (13/38例，34.3%)
(観察期間36～86ヵ月，平均48.2ヵ月) (36ヵ月以上20例，60ヵ月以上5例)			
臨床病期	B	21例	10例
	C	4例	3例
分化度	well	13例	4例
	mod	7例	6例
	poor	5例	3例
初診時PSA (ng/ml)		16.0 (0.7～90.1)	83.3 (2.0～255.0)
PSAnadir到達期間（月）		8.2 (2～22)	14.8 (4～52)

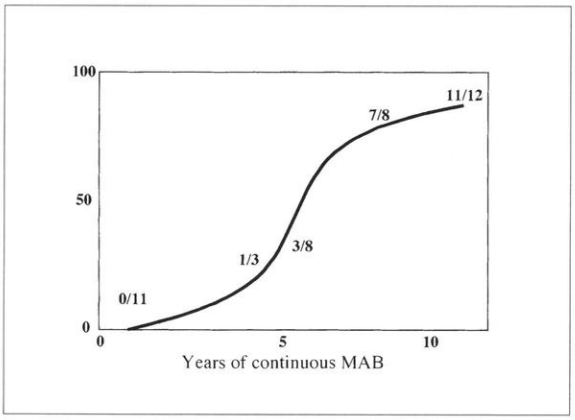


図7 長期ホルモン療法継続後治療を中止し少なくとも5年間PSAが上昇しなかった症例の割合。約8年内分泌治療を継続することで8例中7例（87.5%）にPSA再上昇を認めず，10年以上の継続後に治療を中止すればほぼ全例にPSAの再上昇は認めていない（Labrie, et al. Urology, **60**, 115-9, 2002より改変）。

は組織学的に高分化13例，中分化7例，低分化5例で初診時PSA値の平均は16.0ng/ml，PSAが感度以下に到達するまでの期間は平均8.2ヵ月であった。再燃例においては高分化4例，中分化6例，低分化3例で初診時PSA値の平均は83.3ng/ml，PSAが感度以下に到達するまでの期間は平均14.8ヵ月であった（**表2**）。

組織学的には有意差を認めないものの，高分化では17例中4例（23.5%），中分化では13例中6例（46.1%），低分化では8例中3例（37.5%）に再発を認め，中分化，低分化のものでは内分泌治療単独では根治性が低いことが示唆された。

また，初診時PSA値およびPSAが感度以下に到達するまでの期間には有意な差を認め（**図6**），初診時PSA値，PSAnadir到達期間にある一定の条件を満たし，かつ，高分化の症例では内分泌単独治療で根治性が期待される可能性が高いと考えられた。

Presented by Medical*Online

表3　治療中止例の検討

治療中止例…10例（経過観察中6例，増悪治療再開4例）			
		非増悪例（60.0%）	増悪例（40.0%）
臨床病期	B	5例	3例
	C	1例	1例
分化度	well	4例	0例
	mod	2例	3例
	poor	0例	1例
初診時PSA（ng/ml）		32.2（7.4～90.1）	16.4（5.3～30.1）
PSAnadir到達期間（月）		7.5（3～13）	8.0（3～17）
治療継続期間（月）		41.0（12～65）	16.5（5～30）

Labrieら[5]は限局性あるいは局所進行性前立腺癌症例に対しホルモン単独療法を施行し，アンドロゲン遮断を開始した患者の100％が長期のコントロールが可能であり，その大部分が根治できうること，また8年以上の長期にわたりホルモン療法を行えば，ホルモン療法を中止しても88％の患者に測定感度以下のPSAが維持されることを報告している（**図7**）。

当院および関連施設において内分泌治療開始後PSA値が感度以下となり，主治医方針あるいは患者希望で治療を中止した10例について検討した（**表3**）。治療中止後の増悪の有無で比較すると両群とも初診時PSA値は比較的低値であり，PSA値が感度以下となるまでの期間にも有意差を認めないものの，PSAの再上昇を認め治療を再開した4例は治療継続期間が短かったという特徴があり，Labrieら[5]の提唱するように内分泌単独治療での根治性を期待するには長期間の治療継続が必要と推測された。

これらの結果から判断すると，症例を慎重に選択し，十分な期間治療すれば，限局性前立腺癌に対してホルモン単独療法も根治治療になり得ると考えられる。

文　献

1) Wirth, M., et al.: Immediate therapy in early prostate cancer: results from the bicalutamide ('Casodex') EPC programme. Eur. Urol, Suppl, **1**, 20-5, 2002.
2) Akaza, H., et al.: A prospective and randomized study of primary hormonal therapy for patients with localized or locally advanced prostate cancer unsuitable for radical prostatectomy: results of the 5-year follow-up. BJU Int, **91**, 33-6, 2003.
3) Egawa, M., et al.: Retrospective study on stage B prostate cancer in the Hokuriku District,Japan. Int J. Urol., in press.
4) Kitagawa, Y., et al.: Pathological effects of neoadjuvant hormonal therapy help predict progression of prostate cancer after radical prostatectomy. Int J. Urol., 2003 Jul, **10**(7), 377-82.
5) Labrie, F., et al.: Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? Urology. Jul, **60**(1), 115-9, 2002.

Presented by Medical*Online