

## 進行前立腺癌 (D<sub>2</sub>) 例の治療前予後因子の検討

埼玉医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡田耕市教授)

加藤 幹雄, 岡田 耕市

埼玉医科大学第一病理学教室 (主任: 片山 勲教授)

山 科 元 章

公立昭和病院泌尿器科 (部長: 石渡大介)

当真 嗣裕, 石渡 大介

大宮赤十字病院泌尿器科 (部長: 大和田文雄)

東 四雄, 大和田文雄

### CLINICAL ASSESSMENTS ON PRE-TREATMENT PROGNOSTIC FACTORS IN 138 PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATIC CARCINOMA (STAGE D<sub>2</sub>)

Mikio Kato and Koichi Okada

*From the Department of Urology, Saitama Medical School*

Motoaki Yamashina

*From the First Department of Pathology, Saitama Medical School*

Tsuguhiro Tohma and Daisuke Ishiwata

*From the Department of Urology, Showa General Hospital*

Yotsuo Higashi and Fumio Ohwada

*From the Department of Urology, Ohmiya Red Cross Hospital*

We investigated the prognostic factors in 138 patients with stage D<sub>2</sub> prostatic cancer by univariate and multivariate analyses. Analysis was restricted to 8 pre-treatment parameters, that is, age, general condition (PS), pain, number of metastases on bone scan, acid phosphatase value, Gleason's primary pattern, secondary pattern, and nucleoli grading. In addition, 4 therapeutic modalities except routine endocrine therapy, that is, castration, oral administration of estramustine phosphate, of 5-fluorouracil (5-FU) or its analogue, and combination chemotherapy, during the whole treatment period were included in the analysis.

Univariate analysis (Kaplan-Meier method) showed only PS to be a significant prognostic factor. Multivariate analysis (Cox's proportional hazard model) revealed that PS, Gleason's primary pattern, oral administration of 5-FU or its analogue and combination chemotherapy were significant prognostic factors. However, patients treated by combination chemotherapy had poorer prognosis and  $\chi^2$  values of combination chemotherapy was the highest among the four parameters cited above. These results suggested that the 8 pre-treatment parameters examined in this study were not sufficient for predicting the prognosis of each patient.

(Acta Urol. Jpn' 39: 131-134, 1993)

**Key words:** Advanced prostatic carcinoma, Prognostic factors

### 緒 言

進行前立腺癌に対する内分泌化学療法を正しく位置づけるには、各症例の risk factor を考慮していくこ

とが重要であり、多変量解析を含めた各種の検討が行われている。また細胞核 DNA 量解析<sup>1)</sup>や, monoclonal antibody を用いた androgen receptor 検索<sup>2)</sup>などの新しい予後因子の確立も図られてきている

Table 1. Prognostic and therapeutic factors studied in this series and patients proportion in categories

Factor	Categories		
	Category 0	Category 1	
1. Age (y)		71.8±8.6 <sup>a</sup>	
2. Performance Status	PS0, 1	(59) <sup>b</sup>	PS 2, 3, 4 (41)
3. Pain	No	(53)	Yes (47)
4. No. of Hot Spots in Bone Scan	5↓	(42)	6↑ (58)
5. Acid phosphatase	<10×n.v. <sup>c</sup>	(62)	≥10×n.v. (38)
6. Gleason's Primary Pattern	1, 2, 3	(70)	4, 5 (30)
7. Gleason's Secondary	1, 2, 3	(64)	4, 5 (36)
8. Nucleolar Grade	Gr I (29)	Gr II (56)	Gr III (15)
9. Castration	No	(49)	Yes (51)
10. Estracyt <sup>®</sup>	No	(76)	Yes <sup>d</sup> (24)
11. 5-FU (p.o.)	No	(52)	Yes <sup>d</sup> (48)
12. Combination Chemotherapy	No	(72)	Yes (28)

a : Mean ±SD

c : normal value

b : Patient proportion (%)

d : administered more than 6 months

が、現段階では通常の臨床的検索となるに至っていない。本報告では進行前立腺癌例の予後因子を検討するに際し、症例をステージ D<sub>2</sub> 例に限定し、治療前の、通常の臨床的・病理学的検索で判定しうる項目に絞って単変量ならびに多変量の解析を加え、一般臨床面での予後推定の可能性を検討した。また、全経過中に行われた各種療法は予後因子解析上の目的変数である生存期間に影響をおよぼす可能性が考えられるので、広義の予後因子として取り扱った。

### 対象ならびに方法

対象は1978年4月より、1990年3月までの13年間に三施設で確定診断をえて内分泌療法が行われた D<sub>2</sub> 症例であり、核小体の状態を含めた病理学的な検索が可能な生検組織所見を有し、治療前の骨シンチ検索がなされている138例とした。生存期間の検討には1991年4月時点の生存の有無を用いた。

検討項目は治療前の予後因子8項目ならびに治療開始後最終転帰までに行われたおもな治療因子4項目とした (Table 1)。解析の便宜のために各因子は二分または三分のカテゴリー分けを行った。治療開始時年齢は多変量解析には実数を用い、単変量解析には70歳以上と69歳以下の二群わけしたものを用いた。治療開始時全身状態は日本癌治療学会による5段階の評価法を用い、PS0, 1を第1群、PS2以上を第2群とした。疼痛の有無は、経過より悪性疼痛と考えられたものを疼痛あり・第2群とした。骨シンチ上の骨転移巣数は Soloway らの基準<sup>3)</sup>に準じ、かつ2グループに分

けることを意図し、転移巣数5個以下を第1群、6個以上を第2群とした。血清前立腺性酸フォスファターゼ値は、正常値上限の10倍未満のものを第1群、10倍以上のものを第2群とした。病理学的検索は針生検材料により行ったが、共著者の病理医が臨床データ未知の状態に統一して判定した。組織学的異型度は Gleason 分類を用いたが、primary pattern, secondary pattern おのおのを独立した因子として用い、各パターンとも、3以下を第1群、4以上を第2群とした。核異型については、Meyers らの報告した3段階の核小体 grading<sup>4)</sup>を用いたが、それぞれのグレードを各群とした。

治療因子は、全例に行われた内服剤による女性ホルモン投与とは別に、精巣摘除術の有無、Estracyt<sup>®</sup> (estramustine phosphate) 投与の有無、5-fluorouracil (5FU) 系経口剤投与の有無、多剤併用制癌療法の有無の4項目を用いた。Estracyt<sup>®</sup>ならびに5FU系薬剤については6カ月以上投薬しえたものを治療群・第2群とした。多剤併用療法の場合は2コース以上施行したものを治療群・第2群とした。

統計学的検計は単変量解析としては Kaplan-Meier 法ならびに一般化 Wilcoxon 検定を用い、多変量解析として Cox の比例ハザード法を用いた。なお Cox の比例ハザード法にはメダカルリサーチセンター製解析ソフトを用いた。

### 結 果

138例全例の各解析因子のカテゴリー別頻度を

Table 1 に示した。治療開始時平均年齢は71.8歳であり, 70歳以上が62%, 69歳以下が38%であった。PS2以上の全身状態低下例が41%に認められた。骨シンチ上の骨転移巣数6個以上の多発群が58%であった。Gleason 分類では, primary ならびに secondary pattern とともに4以上のものが三分の一程度に認められた。治療因子では約半数に精巣摘除術が施行され, 同じく約半数に5FU系内服剤の投与が行われた。多剤併用療法施行例は28%, 39例に行われたが, シスプラチンを中心としたものが16例, メソトレキセート, アドリアマイシンを主としたものが11例, その他が12例であった。

Table 2. Multivariate analyses of survival time in all cases

Factor	Regression Parameter	$\chi^2$	( $\chi^2$ ) P
1. Age	-0.028	1.742	0.187
2. P.S.*	-1.828	18.102	<0.001
3. Pain	0.772	2.760	0.097
4. No. of Hot Spots	0.085	0.051	0.821
5. Acid P.	0.322	0.999	0.318
6. Gleason's* Primary	-0.748	5.382	0.020
7. Gleason's Secondary	0.259	0.823	0.364
8. Nucleolar Grade	0.043	0.048	0.827
9. Castration	0.441	2.518	0.113
10. Estracyt®	-0.046	0.027	0.869
11. 5-FU (p.o.)*	1.097	13.040	<0.001
12. Combination* Chemotherapy	-1.101	11.356	<0.001

\*: P<0.05

観察終了時点での転帰は, 癌死例44例, 他因死例21例, 不明打ち切り例12例, 生存例61例であった。

138例全例のCox比例ハザード法による解析結果では (Table 2), 治療開始後の予後因子として, PSスコア, Gleasonのprimary patternの二因子が有意な $\chi^2$ 値を示した。両因子とも回帰係数は負の値を取り, PS0, 1群がPS2以上の群に比し, またGleason pattern 3以下の群が4以上の群に比して予後良好であることを推定させる結果であった。治療因子では5FU系経口剤の投与ならびに多剤併用療法の有無が有意な因子として認められたが, 5FU系薬剤の場合は回帰係数は正の値で, 投与群の予後が良好と推定されたものの, 多剤併用療法の場合は同値は負の値で, 多剤併用療法非施行群が予後良好と推定された。

つぎに他因子例21例を除去した117例でCoxの比例ハザード法による解析を行ったが (Table 3), 結果は全例の場合とまったく同様で先の4因子が有意な因

Table 3. Multivariate analyses of survival time in patients without other causal death (n=117)

Factor	Regression Parameter	$\chi^2$	( $\chi^2$ ) P
1. Age	-0.034	1.689	0.194
2. P.S.*	-1.834	8.374	0.004
3. Pain	0.394	0.392	0.531
4. No. of Hot Spots	-0.077	0.023	0.879
5. Acid P.	0.185	0.233	0.629
6. Gleason's* Primary	-1.025	6.859	0.009
7. Gleason's Secondary	-0.128	0.138	0.710
8. Nucleolar Grade	-0.064	0.069	0.793
9. Castration	0.205	0.357	0.550
10. Estracyt®	-0.099	0.089	0.765
11. 5-FU (p.o.)*	0.987	7.023	0.008
12. Combination* Chemotherapy	-1.366	12.245	<0.001

\*: P<0.05

Table 4. Summary of multivariate and univariate analyses of survival time in patients without other causal death

Factor	Cox's Method	Kaplan-Meier
1. Age	No	No
2. P.S.	Yes	Yes
3. Pain	No	No
4. No. of Hot Spots	No	No
5. Acid P.	No	No
6. Gleason's Primary	Yes	No
7. Gleason's Secondary	No	No
8. Nucleolar Grade	No	No
9. Castration	No	No
10. Estracyt®	No	No
11. 5-FU (p.o.)	Yes	No
12. Combination Chemotherapy	Yes	No

Yes: P<0.05

No: n.s.

子として認められ, 回帰係数の正負も同様であった。

他因死例を除去した117例の12解析因子について, Cox比例ハザード法と, Kaplan-Meier法による比較を行った (Table 4)。多変量解析では先の4因子が有意であったが, 単変量解析ではPSスコアのみが有意な予後因子として認められ, PS良好群が予後良好な結果となった。

## 考 察

比較的早期にホルモン抵抗性となる症例に対し, 治療開始時より内分泌化学療法を強力に施行すること

で、進行前立腺癌の治療成績を向上させようとする考えならびに期待は広く存在する<sup>9)</sup>。しかしながら化学療法の効果十全でない現状では、予後不良例を分別していくことが求められており、この目的に沿って、臨床的な各種予後因子の検討が報告されている。なかでも米国の Emrich ら<sup>6)</sup>の報告ならびに本邦の熊本ら<sup>7)</sup>の報告は多数例で検討されかつ多変量解析も加味した優れた報告と考えられるが、いずれも初期ホルモン治療に対する反応がもっとも重要な予後因子となることが示されている。

本解析ではホルモン療法に対する反応が未知の状態、通常の臨床的検討項目が予後を十分に推定しうるか否かを検討したが、これらいわゆる予後因子とは別に、臨床例においては通常最終転帰までの間に各種の治療法が試みられ、いずれも生存期間への影響を無視しえないため、比較的一般的に行われる4種の治療因子を、広義の予後因子として、合わせて検討した。治療前の予後因子としては、全身状態と組織学的異型度 (Gleason's primary pattern) が有意な因子として認められた。全身状態については Emrich ら<sup>6)</sup>の報告でも生存期間との関係が指摘されているが、検討対象の三分の一程度にのみ新鮮例が存在するだけでわれわれの検討対象とは質的にやや異なっている。また熊本ら<sup>7)</sup>の報告では全身状態の項目は含まれていない。診断時点での全身状態が、ある程度生存期間との関連を有することが示唆された点は留意すべきものと思われるが、一方高齢者が多数をしめ、骨転移に伴う神経症状やその他の合併症による全身的な影響が存在する場合が少なくないことは、全身状態を予後因子とするうえでの問題点と考えられる。

組織学的異型度については先の二報告と同様の結果であったが、本検討では相当に低分化な状態と考えられる Gleason score 4 以上と、それ以下との分別によるもので、多数例である中分化型の予後推定には他の側面からの検討が必要になる。その有力なもの一つと考えられる核異型を、本解析では、判定が比較的容易であることを選択理由として、核小体の明瞭度で検討したが有意なものとは認められなかった。この点は Mostofi ら<sup>8)</sup>の報告と同一であり、判定の困難性が存在するとしても、核異型の総合的な検討が求められるものと考えられた。

広義の予後因子として治療因子では、多剤併用療法施行例が予後不良であると推定され、予後に対する寄与度を示唆する  $\chi^2$  値がもっとも高値であった。本解析対象とはほぼ同一例のホルモン抵抗性群のみの検討<sup>9)</sup>では、多剤併用群の生存期間は非施行例に比し長期で

あったことを考慮すると、本検討の先の結果は化学療法の副作用等では説明できない。むしろホルモン抵抗性を予測させうる予後因子が8因子のみでは不十分であったと考えれば、先の結果を理解することは容易と思われた。

以上の結果は、D<sub>2</sub> 例の予後を診断時点で推定する場合、全身状態、組織学的異型度が部分的には参考になりうるものの十全ではなく、さらに核異型の判定や、治療後一定期間の十分な観察を加味して予後推定を行っていくことが必要であることを示唆した。

## 文 献

- 1) Song JS, Cheng WS, Cupps RE, et al.: Nuclear deoxyribonucleic acid content measured by static cytometry: Important prognostic association for patients with clinically localized prostate carcinoma treated by external beam radiotherapy. *J Urol* 147: 794-797, 1992
- 2) Chodak GW, Kranc DM, Puy LA, et al.: Nuclear localization of androgen receptor in heterogeneous samples of normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *J Urol* 147: 798-803, 1992
- 3) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 61: 195-202, 1988
- 4) Myers RP, Neves RJ, Farrow GM, et al.: Nucleolar grading of prostatic adenocarcinoma; Light microscopic correlation with disease progression. *Prostate* 3: 423-432, 1982
- 5) Isaacs J: The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate* 5: 1-17, 1984
- 6) Emrich LJ, Priore RL, Murphy GP, et al.: Prognostic factors in patients with advanced stage prostatic cancer. *Cancer Res* 45: 5173-5179, 1985
- 7) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討 (第1報) — 前立腺癌内分泌療法における予後因子の多変量解析による検討. *泌尿紀要* 36: 275-284, 1990
- 8) Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ, et al.: Grading of prostatic cancer (I): An analysis of the prognostic significance of single characteristics. *Prostate* 6: 81-100, 1985
- 9) 加藤幹雄, 永島弘登志, 渡辺 徹, ほか: 定量的 QOL 評価法を加味した進行前立腺癌化学療法例の検討. 第80回日本泌尿器科学会総会予稿集, 304, 1992

(Received on August 20, 1992)  
(Accepted on October 29, 1992)

(迅速掲載)