

前立腺癌病期Cに対する内分泌, 放射線, 化学療法併用の治療成績

社会保険中央総合病院泌尿器科 (部長: 松本英亜)

岩澤俊久*, 松本英亜

COMBINATION THERAPY WITH HORMONAL, RADIATION AND CHEMOTHERAPY FOR STAGE C PROSTATE CANCER

Toshihisa IWASAWA and Hidetsugu MATSUMOTO

From the Department of Urology, The Social Health Insurance Medical Center

To improve the effectiveness of treatment for patients with stage C prostate cancer, therapy in combination with hormonal, radiation and chemotherapy was given for the initial period, and thereafter, hormonal therapy was continuously administered to 18 patients with chemotherapy and three patients without it. At the Social Health Insurance Medical Center, between May 1988 and August 1991, 21 patients were diagnosed to have stage C histologically confirmed adenocarcinoma of the prostate. The average age of the patients was 69.0 years. The tumor was well, moderate and poorly differentiated in 5, 6 and 10 patients, respectively. As hormonal therapy, orchiectomy was performed on 19 of the 21 patients. Furthermore, 11 patients were administered estramustine phosphate, 9 chlormadinone acetate, and one diethylstilbesterol diphosphate. As radiation therapy, all patients were treated with AP-PA parallel opposing technique to small pelvis with a 12 cm×12 cm treatment field (44-45 Gy) combined with conformation radiotherapy to prostate (20-26 Gy). Chemotherapy was performed using either one or a combination of the following; cis-diamminedichloroplatinum, adriamycin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, methotrexate and etoposide. The observation period was 54.5 months on the average. Recurrence was observed in 3 patients, for all of which the sites were at bone. The 5-year non-recurrence rate was 90.4% by Kaplan-Meier's method. There were 4 deaths, three were due to prostate cancer and one to gastric cancer. The 5-year cumulative survival rate by Kaplan-Meier's method was 90.5%. In conclusion, this treatment was effective for stage C cases of prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 869-874, 1996)

Key words: Prostate cancer, Stage C, Combination therapy

緒言

現在までのところ定まった治療法のない前立腺癌病期Cに対して諸施設でさまざまな治療法がなされている。今回われわれの施設では確定診断後より内分泌療法, 放射線療法, 化学療法の同時期併用を初回治療として行ったうえ, 内分泌療法の継続と化学療法の追加により経過観察を行い, 約7年が経過したのでその成績を報告する。

対象および方法

1988年5月より1991年8月までに社会保険中央総合病院泌尿器科を受診した前立腺癌病期C21例を対象とした (Table 1)。治療開始時の年齢は60~86歳, 平均69.0歳であった。受診理由は排尿困難が18例, 他科受診により前立腺触診に異常を認められたものが3例であった。全例針生検により病理組織学的に腺癌と診

断され, 組織分化度は高分化5例, 中分化6例, 低分化10例であった。進行病期の決定には経腹的超音波断層法, CT, MRI, 尿道膀胱造影, 静脈性腎盂造影, 骨シンチグラフィを用いた。

初回治療は内分泌, 放射線, 化学療法にて行った。内分泌療法は去勢術を19例に施行した。さらにエストロゲンまたは抗アンドロゲンとして estramustine phosphate (EST) 400 mg/day を11例に, chlormadinone acetate (CMA) 100 mg/day を9例に, diethylstilbesterol diphosphate (DESP) 600 mg/day を1例に投与した。

放射線療法は前後対向二門照射で小骨盤腔に対して1日2 Gy, 週5回の割合で44~50 Gy, 平均45.1 Gy照射後, 原体照射にて前立腺部に対して1日2 Gy, 週5回の割合で20~26 Gy, 平均24.9 Gy照射した。前後対向二門照射は12 cm×12 cmの照射野を用いた。原体照射は8 cm×不整形照射野を用い360度回転または部分回転によって行った。

化学療法は放射線療法と同時期に施行した。

* 現: 済生会若草病院泌尿器科

Table 1. Patients characteristics and initial therapy

Pathological differentiation	Pt.	Age	Initial therapy							
			Hormonal therapy (mg/day)	Radiation therapy (Gy)		Chemotherapy (mg)				
						CDDP	ADM	MTX	5FU	CPM
Poorly	1	67	Cast. EST400	W: 44	L: 26	100	40			
	2	64	Cast. EST400	W: 44	L: 26	200	120			
	3	76	Cast. EST400	W: 44	L: 26	100	40			
	4	69	Cast. EST400	W: 44	L: 26	200	40			
	5	71	Cast. EST400	W: 44	L: 26	80	40			
	6	63	Cast. EST400	W: 44	L: 26	200	120			
	7	64	Cast. EST400	W: 46	L: 24			30	1500	1500
	8	61	Cast. EST400	W: 50	L: 20	200				
	9	72	Cast. EST400	W: 44	L: 26	100	40			
	10	72	Cast. EST400	W: 44	L: 26	100	40			
Moderately	11	64	Cast. CMA100	W: 44	L: 26	200				
	12	63	Cast. DESP600	W: 44	L: 26	160	60			
	13	86	Cast. CMA100	W: 44	L: 26			30	1500	1500
	14	86	CMA100	W: 48.6	L: 20			40	2000	2000
	15	76	Cast. CMA100	W: 44	L: 26			40	2000	2000
	16	63	CMA100	W: 44	L: 26			40	2000	2000
Well	17	66	Cast. CMA100	W: 44	L: 26			40	2000	2000
	18	65	Cast. CMA100	W: 50	L: 20			40	2000	2000
	19	60	Cast. CMA100	W: 44	L: 26	200	120			
	20	65	Cast. CMA100	W: 44	L: 26	200	80			
	21	75	Cast. EST400	W: 46	L: 24			40	2000	2000

Cast: castration, W: radiation dose to small whole pelvis, L: radiation dose to prostate by conformation radiotherapy, EST: estramustin phosphate, CMA: chlormadinone acetate, DESP: diethylstilbesterol diphosphate, CDDP: cis-diamminedichloroplatinum, ADM: adriamycin, MTX: methotrexate, 5FU: 5-fluorouracil, CPM: cyclophosphamide

Methotrexate (MTX), 5-fluorouracil (5FU), cyclophosphamide (CPM) の併用投与が8例, cis-diamminedichloroplatinum (CDDP), adriamycin (ADM) の併用投与が11例, CDDP 単独投与を2例に施行した。

初回治療後の経過観察期間には, 追加治療として内分泌療法を継続し, さらに18例には MTX, 5FU, CPM, CDDP, ADM, etoposide (VP-16) の中から併用投与を行ったが, 3例には既往歴などからの主治医の判断により追加の化学療法は施行しなかった (Table 2)。経過観察は約3カ月に1回前立腺触診, 腫瘍マーカー測定を施行し, さらに約6カ月に1回 CT, 骨シンチグラフィを施行した。腫瘍マーカーは前立腺特異抗原 (PSA) を TR-FIA 法 (正常値: 11.7 ng/ml 以下) または EIA 法 (正常値: 3.6 ng/ml 以下) を用いて測定した。

再燃の判断基準は前立腺触診による硬結の出現や大きさの変化, 腫瘍マーカー異常値の2回連続の出現, 骨シンチグラフィ上の異常集積像の出現などとした。

Kaplan-Meier 法による累積非再燃率および累積生存率を算出した。生存率起算日は治療開始日とし, 最終確認日は1995年5月末とした。

結 果

追加治療における内分泌療法の継続状況は, 全経過でエストロゲンまたは抗アンドロゲン投与を続けているものが7例, 中止したものが14例である。継続している7例のうち2例 (症例3, 4) は初回治療より EST を投与している。また, 1例 (症例19) は初回治療より CMA を投与している。しかし3例 (症例6, 7, 8) はそれぞれ5カ月, 22カ月, 23カ月で副作用のために EST より CMA へ変更した。エストロゲンまたは抗アンドロゲン中止の内訳は, 経過良好と判断したものが9例 (症例2, 9, 10, 12, 13, 17, 18, 20, 21), 内分泌療法に対する抵抗性を獲得したと思われる中止したものが2例 (症例5, 11) である。経過良好と判断した症例のうち症例17は治療開始76カ月で骨転移所見が出現し, 81カ月で前立腺癌死した。症例21は再燃は認めなかったが, 治療開始42カ月で胃癌死した。

初回治療後の経過観察期間内に, 追加治療の化学療法は18例に施行した。症例5は治療開始22カ月で腫瘍マーカーの上昇および骨転移所見を認めたため, CDDP, VP-16 の併用投与をしたが28カ月で前立腺

Table 2. Supplemental therapy and results

Pt.	Supplemental therapy						Prognosis	
	Hormonal therapy (mg/day)	Chemotherapy (mg)						
		CDDP	ADM	MTX	5FU	CPM		VP-16
1	14M EST→CMA100						49M NED	
2	19M Quit EST			30	1500	1500	51M NED	
3	EST 400			30	1500	1500	53M NED	
4	EST 400			30	1500	1500	54M NED	
5	24M Quit EST	100					210	28M Dc
6	5M EST→CMA100							47M NED
7	22M EST→CMA100	260	240	60	3000	3000		72M NED
8	23M EST→CMA100	80	80	60	3000	3000		66M NED
9	25M Quit EST		60	30	1500	1500		53M NED
10	24M Quit EST							53M NED
11	27M Quit CMA	170	60	60	3000	3000	600	38M Dc
12	9M Quit DESP		60	30	1500	1500		58M NED
13	35M Quit CMA			20	1000	1000		72M NED
14	33M Quit CMA			30	1500	1500		83M NED
15	16M Quit CMA			30	1500	1500		68M NED
16	38M Quit CMA		40	100	5000	5000		74M NED
17	32M Quit CMA	120	40	30	1500	1500		81M Dc
18	18M CMA→EST400 31M Quit EST	100	140	60	3000	3000		64M NED
19	CMA 100			30	1500	1500		55M NED
20	26M Quit CMA		160	160	8000	8000		60M NED
21	32M Quit EST			40	2000	2000		42M Do

VP-16: etoposide, NED: no evidence of disease, Dc: cancer death, Do: death from other disease

癌死した。症例11は NED の状況下で MTX, 5FU, CPM の併用投与をした。しかし治療開始23カ月で腫瘍マーカーの上昇と骨転移所見が出現したため, ADM, MTX, 5FU, CPM の併用投与, および CDDP, VP-16 の併用投与をしたが38カ月で前立腺癌死した。症例17は NED の状況下で CDDP, ADM の併用投与および MTX, 5FU, CPM の併用投与をしたが, 治療開始76カ月で腫瘍マーカーの上昇

と骨転移所見が出現し, 81カ月で前立腺癌死した。症例2, 3, 4, 13, 14, 15, 19, 21は NED の状況下で MTX, 5FU, CPM の併用投与をした。症例7, 8, 18は NED の状況下で CDDP, ADM の併用投与および MTX, 5FU, CPM の併用投与をした。症例9, 12, 16, 20は NED の状況下で ADM, MTX, 5FU, CPM の併用投与をした。

再燃した3例 (Table 3, 4) はすべて骨転移所見の

Table 3. Characteristics of recurrence cases

Pt.	Age	Pathological differentiation	Hormonal therapy	Duration till recurrence	State of recurrence		
					DRE	Metastasis	T.M.
5	71	Poorly	24M Quit EST	22M	NRC	Bone	Upward
11	64	Moderately	27M Quit CMA	23M	NRC	Bone	Upward
17	66	Well	32M Quit CMA	76M	NRC	Bone	Upward

DRE: digital rectal examination, NRC: no remarkable change, T.M.: tumor marker (PSA)

Table 4. Treatment after recurrence and results

Pt.	Chemotherapy after recurrence (mg)						Prognosis after recurrence
	CDDP	ADM	MTX	5FU	CPM	VP-16	
5	100					210	6M Dc
11	170	60	30	1000	1500	600	15M Dc
17							5M Dc

出現によるもので、マーカーの上昇を伴っていた。組織分化度は低分化、中分化、高分化が1例ずつであった。症例5は治療開始22カ月に再燃を認め、内分泌療法に抵抗性を獲得したものと判断し、24カ月にESTを中止した。その後CDDP、VP-16の併用化学療法を施行したが再燃後6カ月に前立腺癌死した。症例11は治療開始23カ月に再燃を認め27カ月にCMAを中止した。その後ADM、MTX、5FU、CPMの併用およびCDDPとVP-16の併用化学療法を施行したが再燃後15カ月に前立腺癌死した。症例17は経過良好にて32カ月にCMAを中止した。その後76カ月に再燃を認め、再燃後5カ月に前立腺癌死した。他因死は1例(症例21)であり、治療開始32カ月に経過良好にてEST中止したが42カ月に胃癌死した。

初回治療時の放射線療法による副作用は頻尿8例、血尿2例、排尿時痛2例、排便時痛2例、腸炎2例を認めた。しかしいずれも軽度のものであり治療を中断した症例はなかった。

治療開始後のKaplan-Meier法による累積非再燃率曲線をFig. 1に示した。5年非再燃率は90.4%で

あった。累積生存率曲線をFig. 2に示した。5年累積生存率は90.5%であった。現在生存中の17例は47カ月から83カ月の経過観察中であり全例再燃の傾向を認めていない。

考 察

前立腺癌病期Cに対する内分泌療法単独の治療成績は、5年生存率を熊本ら¹⁾は45.9%、大石ら²⁾は46%、小幡ら³⁾は60%と報告している。内分泌療法を併用した経恥骨式前立腺全摘出術を行った千葉ら⁴⁾によれば病期C29例を含むT346例、T49例の5年生存率を62.7%と報告している。また、宇佐美ら⁵⁾は手術前に内分泌療法、化学療法あるいは化学内分泌療法を施行したうえで全摘除術、去勢術、および郭清術を施行した前立腺癌病期Cは10年以上にわたって死亡例がみられないと報告している。

今回のわれわれの併用療法による治療成績は5年非再燃率が90.4%、累積5年生存率が90.5%であり、宇佐美ら⁵⁾の成績にはおよばないものの良好な成績と考えられる。しかも、骨盤内限局性前立腺癌の根治的治

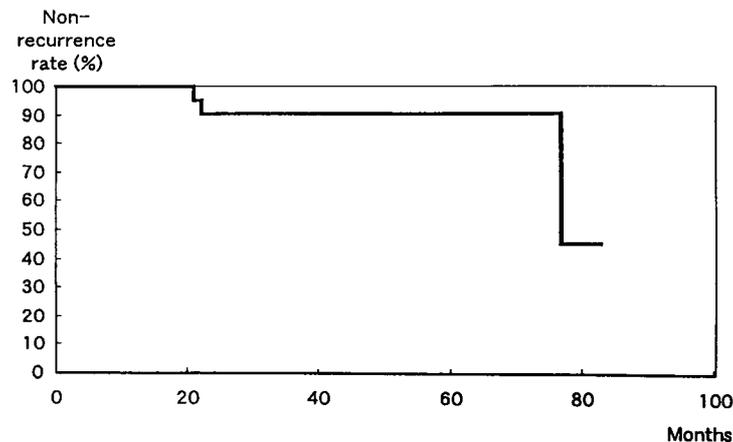


Fig. 1. Recurrence-free rate. Recurrence was defined as abnormality on DRE, elevated tumor markers at least 2 points consentively, or appearance of distant metastasis.

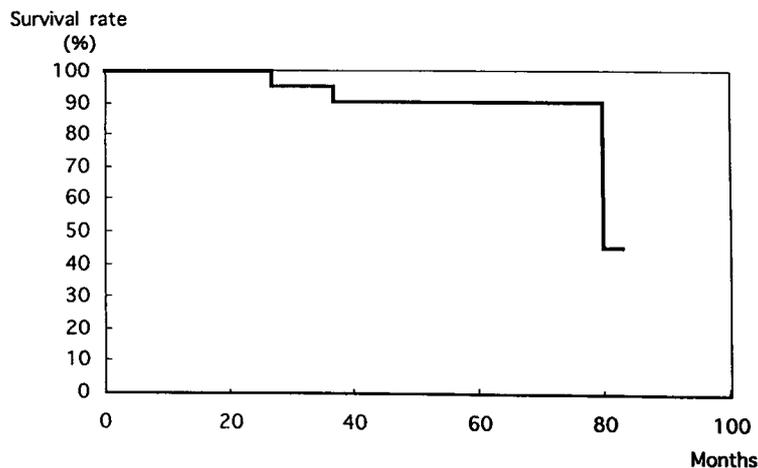


Fig. 2. Cause-specific survival rate.

療法として前立腺全摘除術と放射線療法を比較したとき, 前者は合併症の多い高齢者が占める本疾患に対する治療法としては, リスクが多く, 術後の尿失禁や尿道狭窄などの合併症も問題となってくる⁶⁾が, 後者はこれら合併症も認められない. さらに放射線療法単独による前立腺癌病期Cの治療成績のうち, 布施ら⁷⁾は5年非再発率を47%, Bagshawら⁸⁾は5年生存率を65%, Holzmanら⁹⁾は5年, 10年, 15年再燃率を43±10%, 74±11%, 80±14%と報告していることより, 放射線療法単独では良好な成績はえられないと考えられる. 一方, 相模ら¹⁰⁾は去勢と放射線療法の併用で病期Cの5年生存率を75%, 立花ら¹¹⁾はエストロゲン先行放射線治療で病期Cの5年非再燃率は81%, 5年累積生存率は59%と報告していることより, 放射線療法は内分泌療法を併用することでより良好な成績を示すことを示唆している.

骨盤内リンパ節転移は病期Cでは56~70%に認められるといわれている^{8, 12-16)} 今回われわれの照射範囲はまず領域リンパ節を含む小骨盤腔に対し照射した後, 前立腺部に照射した. 前立腺部だけの照射より全骨盤照射の方が5年生存率が良いという報告¹⁷⁾がある一方, 有意差はなく前立腺部照射のみで良いという報告^{18, 19)}もある. われわれの症例では再燃した3例とも骨転移の出現によるものであり, リンパ節転移の出現は認めなかったものの, 治療当初よりリンパ節転移が存在し, 治療により制御されたのか, 当初よりリンパ節転移はなかったのかは不明であり, 今回の結果より照射範囲の優劣に関しては明確にすることはできなかった.

化学療法併用の役割については, 上門ら²⁰⁾が示したように初回治療時内分泌療法のみでは治療困難な内分泌非感受性細胞を同時に化学療法によって治療することにより, 再燃の防止あるいは再燃までの期間を延長することにあると考えた. 初回治療ではMTX, 5FU, CPMの3剤併用投与を行った8例とCDDPを基礎に単独またはADMの併用投与を行った13例がある. これら2群別の5年非再燃率は前者は100%, 後者は84.6%であった. また5年累積生存率は前者が100%, 後者が84.6%であったことより投与薬剤の種類による差は認めなかった. 今後の観察が必要と考えられるものである. また化学療法薬剤が多岐にわたっているために対象症例数の増えるのを待ち薬剤ごとの差異について検討を加えたい. さらに追加治療としてNEDの状況下で17例に化学療法を施行したが, そのうちの2例が再燃を認めた. また, 追加治療を行っていない4例のうち1例に再燃を認めたことより追加治療の意義については不明であるが, 再燃後に化学療法を施行した2例に関しては, 2例とも前立腺癌死しており, 従来よりいわれている通り再燃すると治療は非

常に困難であることを示す結果となった.

内分泌療法のうちエストロゲンまたは抗アンドロゲンは再燃を認めた時点で抵抗性を獲得したものと判断し中止する場合を除いて, 経過が順調であり果たして中止にして良いものか迷うところである. しかし今回の結果より状況によっては中止することができる症例が存在することを示唆していると思われる.

結 語

社会保険中央総合病院泌尿器科において1988年5月より1991年8月までの期間に前立腺癌病期Cと診断された21例に対して, 初回治療として内分泌療法, 放射線療法, 化学療法の同時期併用を行いさらに内分泌療法の継続と化学療法の補充を行った. その結果, 5年非再燃率は90.4%, 5年累積生存率は90.5%であった. 本治療は, 前立腺癌病期Cに対する有効な方法と考えられた.

稿を終えるにあたり, 御校閲をいただいた白井将文教授に深謝いたします.

本論文の要旨は第33回日本癌治療学会総会にて発表した.

文 献

- 1) 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2報). 前立腺癌治療症例の予後, 特に内分泌療法施行例の予後の検討と死因, 副作用の分析. 泌尿紀要 **36**: 285-293, 1990
- 2) 大石賢二, 荒井陽一, 竹内秀雄, ほか: 前立腺癌に対する女性ホルモン療法の副作用: 京大泌尿器科症例109例の臨床統計的観察. 泌尿紀要 **39**: 23-28, 1993
- 3) 小幡浩司, 小林弘明, 村瀬達郎, ほか: 前立腺癌: 内分泌療法の成績と問題点. 泌尿紀要 **37**: 809-816, 1991
- 4) 千葉隆一, 石井延久, 常盤峻士, ほか: 前立腺癌に対する経恥骨式前立腺全摘出術症例の術後成績とその予後. 日泌尿会誌 **72**: 407-415, 1981
- 5) 宇佐美道之, 前田 修, 細木 茂, ほか: 前立腺全摘除術の治療成績. 泌尿紀要 **37**: 795-800, 1991
- 6) Nichols RT, Barry JM and Hodges CV: The morbidity of radical prostatectomy for multifocal stage I prostatic adenocarcinoma. J Urol **117**: 83-84, 1977
- 7) 布施秀樹, 片山 喬, 秋元 普, ほか: 前立腺癌の放射線療法. 泌尿紀要 **37**: 801-808, 1991
- 8) Bagshaw MA, Cox RS and Ray GR: Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. NCI Monograph **7**: 47-60, 1988
- 9) Holzman M, Carlton E Jr and Scardino PT: The frequency and morbidity of local tumor recurrence after definitive radiotherapy for stage C prostate

- cancer. *J Urol* **146**: 1578-1582, 1991
- 10) 相模浩二, 仁平寛巳: 去勢と放射線療法の併用前立腺癌の基礎と臨床. p.210-211, 財団法人前立腺研究財団編, 金原出版, 1988
 - 11) 立花裕一, 河合恒雄, 小林 剛, ほか: 前立腺癌病期Cにおけるエストロゲン先行放射線療法の成績. *日泌尿会誌* **84**: 463-468, 1993
 - 12) Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, et al.: Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer* **60**: 1489-1499, 1987
 - 13) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 普, ほか: 前立腺癌の staging pelvic lymphadenectomy. *泌尿紀要* **32**: 1465-1470, 1986
 - 14) Pistenma DA, Bagshaw MA and Freiha FS: Extended- field radiation therapy for prostatic adenocarcinoma. Status report of a limited prospective trial. In: cancer of the "Genitourinary Tract" Edited by Johnson DE, Samuels ML, p. 229, Raven Press, New York, 1979
 - 15) Brender CB, Cleeve LK, Anderson EE, et al.: Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate: Risk versus benefit. *J Urol* **124**: 849-850, 1980
 - 16) Catalona WJ and Stein AJ: Staging errors in clinically localized prostatic cancer. *J Urol* **127**: 452-456, 1982
 - 17) Ploysongsang S, Scott RM, Aron BS, et al.: Comparison of whole pelvis versus small field radiation therapy for carcinoma of prostate. *Urology* **27**: 10-16, 1986
 - 18) Sagerman RH, Chun HC, King GA, et al.: External beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Cancer* **63**: 2468-2474, 1989
 - 19) Smith JA Jr, Haynes TH and Middleton RG: Impact of external irradiation on local symptoms and survival free of disease in patients with pelvic lymph node metastasis from adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* **131**: 705-707, 1984
 - 20) 上門康成: 進行前立腺癌に対する内分泌化学療法. *泌尿紀要* **37**: 825-831, 1991

(Received on January 24, 1996)

(Accepted on August 2, 1996)