

## 前立腺癌の EOD (Extent of disease) を含めた 臨床病期と予後に関する検討

神奈川県立がんセンター泌尿器科 (部長 : 三浦 猛)

藤浪 潔, 近藤猪一郎, 三浦 猛

神奈川県立がんセンター臨床研究所病理 (部長 : 原田昌興)

原 田 昌 興

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 穂坂正彦教授)

上村 博司, 穂坂 正彦

横浜市民病院泌尿器科 (部長 : 森山正敏)

川 崎 千 尋

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL STAGE INCLUDING EXTENT OF DISEASE (EOD) IN PROSTATE CANCER

Kiyoshi FUJINAMI, Ichiro KONDO and Takeshi MIURA

*From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center*

Masaoki HARADA

*From the Laboratory of Pathology, Kanagawa Cancer Center*

Hiroji UEMURA and Masahiko HOSAKA

*From the Department of Urology, Yokohama City University, School of Medicine*

Chihiro KAWASAKI

*From the Department of Urology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital*

We analyzed the prognostic significance of clinical stage using extent of disease (EOD) grading system in 288 patients with prostate cancer between 1970 and 1994. The cause-specific survival rate for EOD4 was significantly lower ( $p < 0.01$ ) than that for the other EOD categories. On the other hand, the cause-specific survival rate for EOD1 was significantly higher ( $p < 0.01$ ) than that of the other EOD categories, and moreover, it was similar to the cause-specific survival rates for stage C and D1.

The cause-specific survival rate of EOD1 and poorly differentiated cases was higher than that of EOD2 or 3 and well or moderately differentiated cases until 2 years after treatment, but after 3 years, the cause-specific survival rate for EOD1 and poorly differentiated cases was lower than that for EOD2 or 3 and well or moderately differentiated cases.

These findings suggest that the volume of cancer is associated with the prognosis of prostate cancer that failed in radical treatment and that in stage D2, histological grade is more closely associated with the prognosis after treatment for 3 years.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 259-263, 1998)

**Key words:** Prostate cancer, Stage, Extent of disease (EOD)

### 緒 言

前立腺癌における予後規定因子の1つとして stage が挙げられる。1988年 Soloway ら<sup>2)</sup>が stage D2 に対して EOD (extent of disease) score を提唱して、予後が異なることを報告して以後、stage D2 における EOD の重要性を示唆する報告が多数見受けられる<sup>3-8)</sup>。そこで今回病期 D2 において EOD score を使用して細分類した各臨床病期における非癌死亡率 (前

立腺癌死以外の死因を打ち切りとする cause-specific survival rate) を他の予後因子と考えられる組織型により層別化して検討した。

### 対象と方法

対象は1970年から1994年までに神奈川県立がんセンターならびに横浜市立大学医学部附属病院において組織学的に前立腺癌と確認された、病期 A1 を除く288例とした。臨床病期は前立腺癌取扱い規約<sup>1)</sup>による臨

Table 1. Initial treatment in 288 prostate cancer cases

初期治療法	症例数
1: 手術療法	
前立腺全摘術	7例
骨盤リンパ節郭清術	20例
2: 放射線療法 (前立腺床)	
術中照射	12例
体外照射	18例
(根治的照射)	3例
3: 内分泌療法	
除精術	66例
LH-RH agonist	26例
ステロイド性抗アンドロゲン剤	123例
非ステロイド性抗アンドロゲン剤	1例
エストロゲン製剤	144例
4: 化学療法	
FU 製剤	50例
エストラサイト	1例
その他	20例

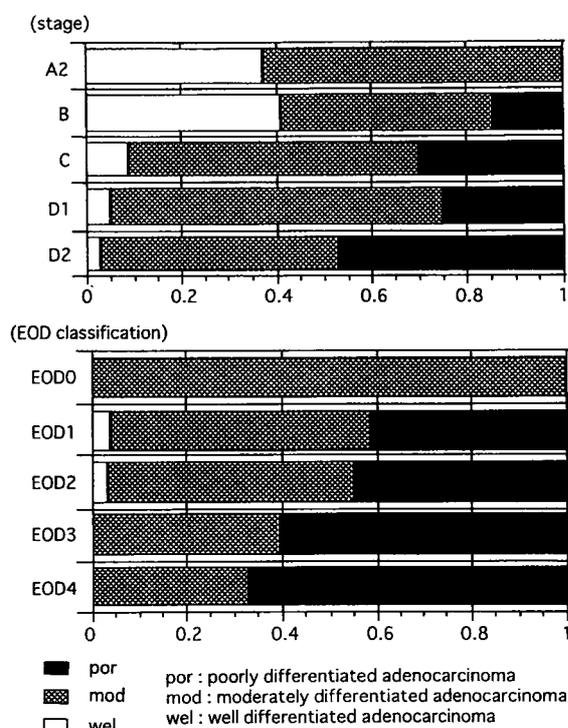


Fig. 1. Proportions of differentiations in each stage and EOD classification wel; well differentiated mod; moderately differentiated por; poorly differentiated.

床病期分類を使用した。病期 D2 はさらに Soloway により提唱された EOD 分類<sup>2)</sup>を使用した。EOD 分類は骨シンチグラフィーにおいて 1 椎体を 2 と計算し、EOD1 は 5 以下、EOD2 は 6 から 20、EOD3 は 20 以上で EOD4 以下。EOD4 は全骨が hot となる super scan または肋骨、椎骨、骨盤骨の 75% 以上と

分類される。最終確認日を 1997 年 4 月 1 日とし、これらの症例において非癌死率を Kaplan-Meier 法で求め、Logrank 法で検定した。また、各病期別、EOD 別の低分化腺癌症例の比較にはカイ 2 乗検定を、病期 C, D1 と EOD1, EOD1 と EOD2, 3 の平均年齢の比較は Mann-Whitney の U 検定を使用した。

## 結 果

前立腺癌 288 例の初診時年齢は 46 歳から 91 歳 (平均 72 歳) であった。初期治療法は Table 1 に示す通りであった。病期 A2, B において根治的治療として、前立腺癌全摘術を施行したのは 7 例、放射線療法 (外部照射) を施行した症例は 3 例であった。臨床病期別症例数は病期 A2; 8 例, 病期 B; 49 例, 病期 C; 67 例, 病期 D1; 20 例, 病期 D2; 144 例であった。病期 D2 の内訳は EOD0; 2 例, EOD1; 49 例, EOD2; 54 例, EOD3; 33 例, EOD4; 6 例であった。

前立腺癌取扱い規約<sup>1)</sup>による組織学的分化度分類では、高分化腺癌 34 例, 中分化腺癌 154 例, 低分化腺癌 100 例であった。臨床病期と組織学的分化度、年齢との関係を Fig. 1 に示す。病期 D2 では病期 A2, B, C に比べ有意に低分化腺癌の症例が多く認められた ( $p < 0.01$ )。また、病期 D2 においても EOD が進むにつれて、低分化腺癌の症例数の比率が多くなっていったが、有意差は認められなかった。

次に、各病期別の非癌死率を Fig. 2 に示す。病期 A2 は症例数も少なく、観察期間も 10 年以下の症例のみであったため、10 年生存率は 0% となった。病期 B の非癌死率は病期 C, D1, D2 に比べ有意に良好であった ( $p < 0.01$ )。また、病期 D2 の非癌死率は病期 B, C, D1 に比べ有意に不良であった ( $p < 0.05$ )。次に、病期 D2 の中で EOD 別の非癌死率を Fig. 3 に示す。EOD0 は症例数が 2 例と少ないため、非癌死率の検討には加えなかった。EOD1 の非癌死率は EOD2, 3, 4 と比較して有意に良好であった ( $p < 0.01$ )。EOD2 と 3 の予後にはほとんど相違を認めなかった。EOD4 は EOD1, 2, 3 と比較して有意に予後不良であった ( $p < 0.01$ )。

また、EOD1 の非癌死率を病期 C, D1 と比較してみると両群間に有意差は認められなかった (Fig. 4)。病期 C, D1 と EOD1 の平均年齢は 73.8 歳と、71.9 歳で有意差は認められなかった。また、両者の非癌死率を高・中分化腺癌と低分化腺癌の 2 群に層別化して検討しても有意差は認められなかった。また、71 歳以上、70 歳以下で層別化しても同様に有意差は認められなかった。

病期 D2 において予後の相違が認められた EOD1 と EOD2, 3 についても検討を行った。まず、両群の平均年齢は 71.9 歳と 69.9 歳で有意差は認められな

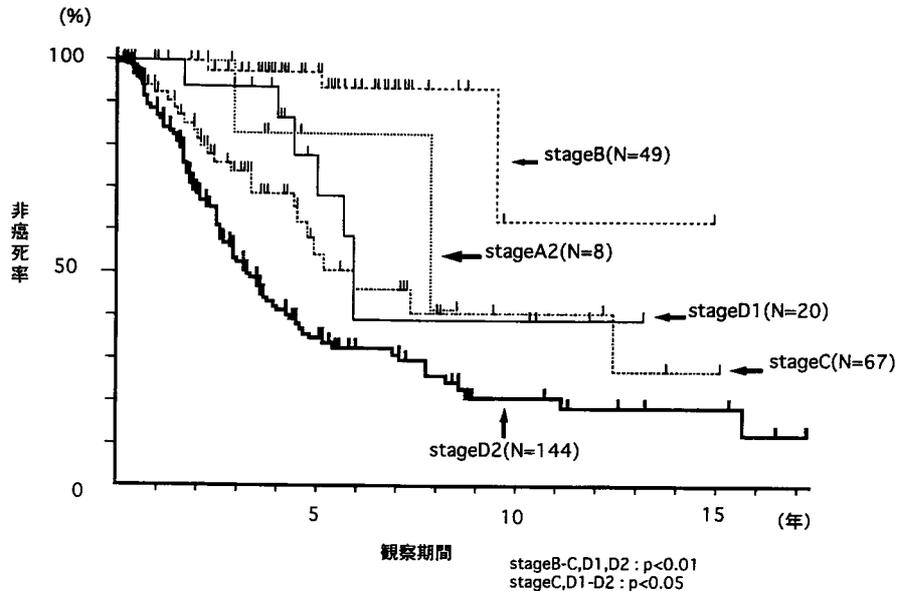


Fig. 2. Cause-specific survival rate according to stage.

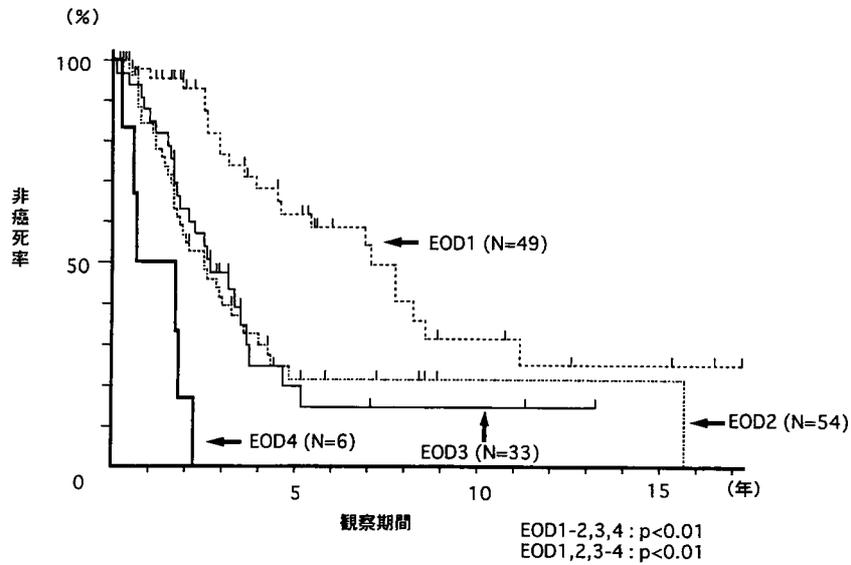


Fig. 3. Cause-specific survival rate according to EOD classification in stage D2.

かった。71歳以上, 70歳以下に層別化しても EOD1 の非癌死亡率は EOD2, 3 に比べて有意に良好であった (71歳以上;  $p < 0.05$ , 70歳以下;  $p < 0.01$ )。次に高・中分化腺癌と低分化腺癌に層別化して非癌死亡率を検討した。高・中分化腺癌症例, 低分化腺癌症例どちらにおいても EOD1 の非癌死亡率は EOD2, 3 に比べて良好であった (高・中分化腺癌;  $p < 0.01$ , 低分化腺癌;  $p < 0.05$ )。また, EOD1 と EOD2, 3 両者とも高・中分化腺癌症例の非癌死亡率が低分化腺癌症例に比較して有意に良好であった ( $p < 0.01$ )。生存曲線を見ると, 治療開始2年後までは EOD1 の高・中分化腺癌と低分化腺癌の非癌死亡率は90%以上と良好であるのに対して, 3年目以降は EOD1 低分化腺癌の非癌死亡率は急激に低下し, EOD2, 3 高・中分化腺癌以下となった (Fig. 5)。

### 考 察

stage は前立腺癌の重要な予後規定因子であるが, 現在の前立腺癌取り扱い規約<sup>1)</sup>の臨床病期分類では約半数を占める<sup>9)</sup>病期 D2 はひとまとめとなっている。1988年 Soloway ら<sup>2)</sup>は骨シンチグラフィにより, 骨転移の半定量を行い EOD という概念を提示し, stage D2 を4つに分類した。その結果, EOD1 と4には予後に有意差を認めるが, EOD2 と3には有意差が認められなかったと報告している。本邦の症例でも田中ら<sup>6)</sup>が同様の結果であったことを報告している。その後も転移性前立腺癌の多変量解析などの手法を用いた検討において EOD が予後因子であるとの報告が認められる<sup>3-8)</sup> 今回の検討でも, 同様の結果が得られたが, それに加えて, 骨転移を生じていても

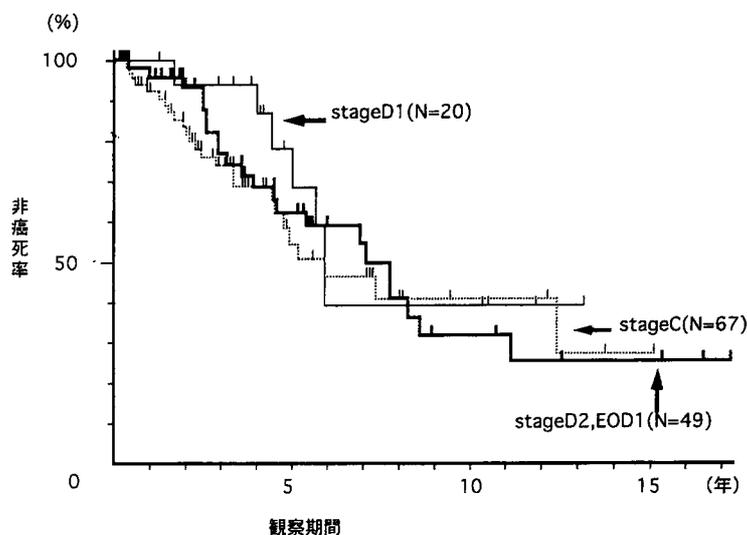


Fig. 4. Cause-specific survival rate for stage C, D1 and EOD1.

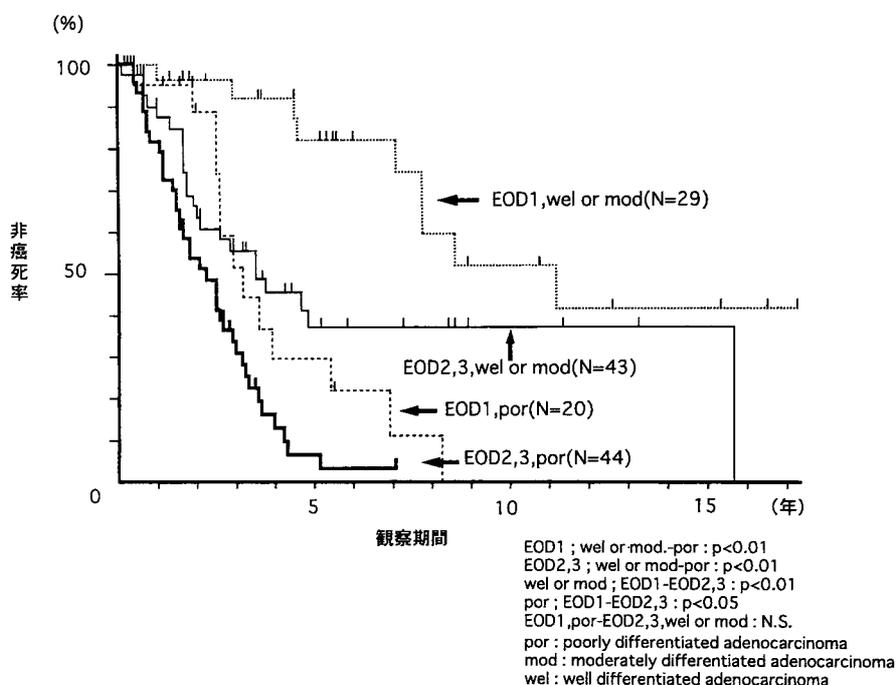


Fig. 5. Cause-specific survival rate according to differentiation (well/moderately differentiated and poorly differentiated) in EOD1 and EOD2 or 3.

EOD1 の予後は stage C, D1 の予後とほぼ同等であった。このことより、根治的治療が可能でなくなった病期においては、腫瘍全体の負荷量も予後因子となり、EOD1 程度の骨転移量ならば、限局性進行癌や骨盤リンパ節転移を認める症例の予後とあまり相違を認めないことが示唆された。

病期 D2 前立腺癌の予後因子として原発巣の組織学的分化度も重要であると報告されている<sup>8,10-12)</sup> われわれの検討でも、EOD1 と EOD2, 3 において高・中分化腺癌と低分化腺癌症例の非癌死亡率に有意差が認められた。それに加えて、EOD1, 低分化腺癌の非癌

死亡率が約3年目を境に EOD2, 高・中分化腺癌の非癌死亡率を下回ることが判った。このことより、病期 D2 では治療開始後2～3年間は腫瘍全体の負荷量が予後因子として重要なものに対して、3年目以降は組織学的分化度の予後因子としての重要性が増加してくるのではないかと推測された。

以上より、病期 D2 の EOD による細分類はその予後を推測する上にも非常に重要であることが分かった。今回の症例は内分泌療法だけではなく、初期治療として内服 FU 製剤、エストラサイトを含まず化学療法を66例に併用している。その上で、予後の不良な

EOD1, 低分化腺癌や EOD2, 3, 4 の症例には新しい治療法がない現時点では内分泌療法と併用して従来とは異なるレジメンの化学療法などの治療法を検討しても良いのではないかと考えられた。

### 結 語

前立腺癌288例において臨床病期分類, EOD 分類と予後について検討した。

1) 病期 D2 において EOD1 は EOD2, 3, 4 に比べ有意に予後良好であり, EOD4 は EOD1, 2, 3 に比べ有意に予後不良であった。

2) 病期 D2, EOD1 の予後は stage C, D1 の予後とほぼ同等であった。

3) 病期 D2 症例の治療開始3年後よりの予後には組織学的分化度の重要性が増すことが推測された。

### 文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌取り扱い規約. 第2版, 金原出版, 1992
- 2) 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
- 3) 田中方士, 秋元 普, 正井基之, ほか: 前立腺癌における骨転移進展度と内分泌療法の効果. *日泌尿会誌* **83**: 1036-1042, 1992
- 4) Ishikawa S, Soloway MS, van der Zwaag R, et al.: Prognostic factors in survival free of progression

after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *J Urol* **141**: 1139-1142, 1989

- 5) Ernst DS, Hanson J, Venner PM, et al.: Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* **146**: 372-376, 1991
- 6) Matzkin H, Soloway MS, Shellhammer PF, et al.: Prognostic factors in stage D2 prostate cancer treated with a pure nonsteroidal antiandrogen. *Cancer* **72**: 1286-1290, 1993
- 7) Imai K, Tomaru Y, Ohnuki T, et al.: Significance of a new stratification of alkaline phosphatase and extent of disease in patients with prostate carcinoma with bone metastasis. *Cancer* **69**: 2983-2989, 1992
- 8) 梶鏡年清, 秋元 普, 赤倉功一郎, ほか: 病期 D2 前立腺癌の予後因子: 単変量および多変量解析による検討. *泌尿紀要* **42**: 269-274, 1996
- 9) 島崎 淳: 前立腺癌. *日泌尿会誌* **80**: 1407-1416, 1989
- 10) 原田昌興, 根本良介, 内田克紀, ほか: 前立腺癌の組織異型度と予後. *Karkinos* **5**: 657-665, 1992
- 11) 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3報) 病理組織学的所見による内分泌療法施行例の予後. *泌尿紀要* **36**: 295-305, 1990
- 12) 田丁貴俊, 井川幹夫, 松原昭郎, ほか: 前立腺癌の内分泌療法および放射線療法における予後因子の解析. *日泌尿会誌* **84**: 1975-1979, 1993

(Received on November 6, 1997)  
(Accepted on February 24, 1998)