

局所進行性前立腺癌における根治的放射線外照射治療後の再発に対する救済ホルモン治療の臨床的検討

加藤 敬司¹, 井上 貴博¹, 溝脇 尚志², 賀本 敏行³
 神波 大己¹, 清水 洋祐¹, 則久 佳毅², 山田 知美⁴
 平岡 真寛², 吉村 耕治¹, 小川 修¹

¹京都大学大学院医学研究科泌尿器科学, ²京都大学医学部附属病院放射線治療科

³宮崎大学医学部泌尿器科教室

⁴三重大学大学院医学系研究科トランスレーショナル医科学

SALVAGE HORMONAL THERAPY AGAINST RECURRENCE AFTER CURATIVE EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER AT KYOTO UNIVERSITY HOSPITAL

Keiji KATO¹, Takahiro INOUE¹, Takashi MIZOWAKI², Toshiyuki KAMOTO³,
 Tomomi KAMBA¹, Yosuke SHIMIZU¹, Yoshiki NORIHISA¹, Tomomi YAMADA⁴,
 Masahiro HIRAOKA², Koji YOSHIMURA¹ and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

²The Department of Radiation Oncology and Image-Applied Therapy,
 Kyoto University Graduate School of Medicine

³The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

⁴The Department of Translational Medical Science,
 Mie University Graduate School of Medicine

Fifty-three patients with biochemical relapse (BCR) after receiving external beam radiotherapy (EBRT) against locally advanced prostate cancer (stage III : International Union Against Cancer [UICC] 6th edition) between September 1997 and January 2006 at our institution, who were treated with salvage hormonal therapy (HTx), were followed for a mean period of 75.5 months. There was progression to castration-resistant prostate cancer (CRPC) during the follow-up period in 17 patients (32.0%). The median time to CRPC after initial HTx was 17 months. Univariate analysis revealed that time to BCR after EBRT was significantly associated with progression to CRPC ($p = 0.022$), while PSA-doubling time just before salvage HTx was marginally associated with irradiation dose ($p = 0.088$, $p = 0.128$ respectively). Multivariate analysis showed that time to BCR after EBRT was the only significant predictor of progression to CRPC ($p = 0.035$, Hazard ratio ; 0.252, 95% confidence interval ; 0.070-0.905) conclusion, time to BCR after EBRT might be a good predictor for the efficiency of salvage HTx after EBRT against locally advanced prostate cancer.

(Hinyokika Kiyo 58 : 599-603, 2012)

Key words : External beam radiotherapy, Salvage hormonal therapy, Time to biochemical relapse

緒 言

局所進行性前立腺癌 (stage III) に対する根治的放射線外照射治療は, 近年ホルモン治療を併用するなどの工夫により, その制癌率は向上しているが, いまだに生化学的 (biochemical relapse : BCR) ・臨床的再発を来す症例も散見される¹⁾. 根治的放射線外照射治療後の BCR を来した症例の中には, 局所再発のみでその後の救済前立腺全摘除術や小線源療法などの局所療法により制御可能な場合もあるが, ホルモン治療は再

発時に年齢の高い症例などでは合理的な治療戦略と考えられる. ホルモン治療は根治的な治療法ではないが, 前立腺癌の進行を抑制する作用があり, 生命予後の限られた症例ではよい適応になりうる. しかしながら, ホルモン治療を施した症例を長期経過観察するとしばしば去勢療法抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer ; CRPC) へと進展する症例を経験する.

京大病院では局所進行性前立腺癌 (stage III) に対しては, ネオアジュバントホルモン療法と根治的放射線外照射治療を併用して治療しており, 原則として放射

線外照射治療後のアジュバントホルモン療法は施行していない。われわれは近年、局所進行性前立腺癌に対する根治的放射線外照射治療 (external-beam radiotherapy: EBRT) の成績に関して報告しているが²⁾、今回、stage III の前立腺癌への根治的放射線外照射治療後の BCR に対する救済ホルモン治療の奏功期間 (CRPC に進展するまでの期間) と、その効果に影響を与える因子について、後ろ向きに検討を行ったので報告する。

対象と方法

1997年9月から2006年1月までに京大病院で局所進行性前立腺癌 (stage III) に対し、根治的放射線外照射治療を行った症例を後ろ向きに解析した。京大病院では原則として前立腺癌に対する根治的放射線外照射治療は ECOG の performance status (PS) が2以下の症例に本治療を施行しており、この根治的放射線外照射治療を行った症例のうち、①組織学的に腺癌の診断がついていること、②臨床病期が stage III (UICC 第6版) であること、③追跡調査の出来ていることを必要条件とし、すべてを満たす169例を抽出した。169例全例で放射線外照射治療前に、LHRH 単独または LHRH 療法と抗アンドロゲン剤を併用した combined androgen blockade (CAB) を施行しており、照射開始後ホルモン治療は中断した。放射線外照射治療後のフォローアップは3~6カ月ごとに、身体診察、直腸診、血清 PSA の測定を行った。根治的放射線外照射治療後の BCR の診断は Phoenix の定義に基づき、PSA nadir から 2 ng/ml の上昇を BCR と定義した³⁾。BCR を来たした症例は PSA 値が 4 ng/ml を超えた段階で、救済ホルモン治療を導入している。これらの治療を導入する前に原則として直腸診、CT、骨シンチで局所所見および転移の有無を再評価した。根治的放射線外照射治療を行った169例中観察期間内に BCR を来たした症例は61例であった。根治的放射線外照射治療後 BCR を来たした症例のうち、救済ホルモン治療を施行した53例を本研究対象とした。残りの8名は、BCR を来たしたものの観察期間内に PSA 値が 4 ng/ml を越えていないため、救済ホルモン療法を開始していない。救済ホルモン治療の効果に関わる可能性のある以下の因子を比較検討した。すなわち①根治的放射線外照射治療時の年齢、②臨床的 T 病期 (cT3b またはそれ以外)、③前立腺生検の Gleason score (7 以上または未満)、④初診時の PSA 値 (40 ng/ml 以上または未満)、⑤救済ホルモン治療導入時の PSA 値 (6 ng/ml 以上または未満)、⑥根治的放射線外照射治療前のホルモン治療の施行期間 (5 カ月超または以下)、⑦根治的放射線外照射治療後から BCR までの期間 (24カ月超または以下)、⑧救済ホルモン治療前

の PSA doubling time (PSADT) (4 カ月以上または未満)、⑨放射線外照射方法 (3 次元原体照射 three dimensional-conformal radiotherapy; 3D-CRT または強度変調放射線治療 intensity modulated radiotherapy; IMRT)、⑩放射線外照射線量^{2,4,5)}について検討した。今回の検討では、救済ホルモン治療開始前に効果を予測することが可能かどうかにつき主眼を置いたため、治療開始後の因子 (救済ホルモン治療後 PSA nadir 値など) は検討項目に入れなかった。また本研究の症例では、ネオアジュバントホルモン療法の期間や治療方法にばらつきがあり、かつ多くの症例で照射後のテストステロン値を測定していない。したがって、照射後の PSA nadir 値の意義の解釈が難しいと判断し、それを解析項目にはいれなかった。

PSADT の算出は Arlen らの報告に従った⁶⁾。

Table 1. Patient characteristics of 53 patients with biochemical relapse after external-beam radiotherapy who were treated with salvage hormonal therapy for at least 18 months

Patient characteristics	All (n = 53)
Followup period (m)	75.5 (83.7, 39-148)*
Age at EBRT	72 (71.3, 58-83)*
Clinical T stage	
T3a	29
T3b	20
T3x	4
Gleason score	
≤6	3
7	25
8	11
9	13
10	1
Pre-Treatment PSA (ng/ml)	38.4 (60.6, 4.9-430)*
Duration of neoadjuvant hormonal therapy (m)	5 (5.67, 3-18)*
Modality of radiation therapy	
3D-CRT	24
IMRT	29
Irradiation dose	72 (73.4, 60-78)*
Time to BCR (m)	26 (29.9, 1-99)*
PSADT before salvage HTx (m)	4.32 (5.58, 1.87-16.9)*
CRPC	17 (17/53 = 32.0%)
Time to CRPC (m)	17 (29.1, 2-100)*
Clinical recurrence in patients with CRPC	12 (12/17 = 70.5%)
Time to clinical recurrence (m)	26.5 (41.6, 15-121)*
Cancer death during followup period	3 (3/53 = 5.7%)

* median (mean, range). BCR: biochemical relapse, PSADT: prostate-specific antigen doubling time, PSAV: prostate-specific antigen velocity, CRPC: castration-resistant prostate cancer, 3D-CRT: three-dimensional-conformal radiotherapy, IMRT: intensity-modulated radiotherapy, HTx: Hormonal therapy, EBRT: External beam radiation therapy.

PSADT の算出に用いた PSA 値は, 救済ホルモン治療施行前の12カ月以内の値でかつ根治的放射線外照射治療最終日から6カ月以降の最初に PSA 上昇を認めた値とその後のすべての値を用いた。その際, 炎症などによる明らかな外れ値は除外した。本算出には Kakehi らの用いた software を使用した⁷⁾。救済ホルモン治療開始後, CRPC に進展するまでの期間の算定は Kaplan-Meier 法を用いた。また各因子と救済ホルモン治療開始後 CRPC に進展するまでの期間との関連性を log-rank test にて解析した後, $p < 0.25$ の因子を抽出し, Cox 比例ハザードモデルを用い多変量解析を行った。なお, $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。CRPC と判定した日は, 外科的ないし内科的去勢療法中に増悪を認めた時点とした。すなわち, 画像所見の悪化を認めた日または LHRH アナログないし外科的去勢に加え, 抗アンドロゲン剤 (エストロゲン製剤やステロイドは除く) を施行しても PSA が3点連続上昇した最初の PSA 測定日とした⁸⁾。

結 果

救済ホルモン治療を施行した53例の臨床・病理学的因子を Table 1 に示す。53例中17例 (32.0%) が観察期間内に CRPC へと進展した。救済ホルモン治療開始から CRPC までの期間の中央値は17カ月であった。CRPC へと進展した17例で, 経過中, 画像上臨床再発を認めたのは12例 (70.5%) で, このうち3例が癌死した。救済ホルモン治療の奏功期間を予測する因子として, 単変量解析の結果, 根治的放射線外照射治療後から BCR までの期間のみが統計学的に CRPC に進

展するまでの期間に有意な相関を認めた ($p = 0.022$) (Fig. 1)。また, 統計学的に有意ではないものの, 救済ホルモン治療開始前の PSADT において4カ月未満かそれ以上かで差を認め ($p = 0.088$), 根治的放射線治療の照射線量において 72 Gy 超か否かで差を認める傾向にあった ($p = 0.128$)。

また, これらの3因子を使用して多変量解析を行った結果, 根治的放射線外照射治療後から BCR までの期間のみが統計学的に CRPC に進展するまでの期間に有意に相関していた ($p = 0.035$, HR: 0.252, 95% CI; 0.070-0.905) (Table 2)。

考 察

今回の検討は根治的放射線外照射治療後 BCR を来した症例の中で, 救済ホルモン治療を施行した53例の局所進行性前立腺癌 (stage III) 患者の救済ホルモン治療の奏功期間に関する後ろ向き研究である。本来であれば疾患特異的生存率を救済ホルモン治療の奏功期間の判断基準とすべきだが, 前立腺癌の癌死が3例のみであったため, 癌特異的生存率を検討する代わりに救済ホルモン治療の奏功期間は救済ホルモン治療開始後 CRPC に進展するまでの期間で代用し, CRPC に進展するまでの期間に関わる臨床病理学的因子について検討を行った。

局所進行性前立腺癌に対する根治的放射線外照射治療後, BCR を来したからといって, 全例で遠隔転移を認め, 癌死の経過をたどるわけではない¹⁾。ただし BCR 時には多くの症例が高齢であり, 現実的には BCR 時に救済ホルモン治療を施行することが一般的

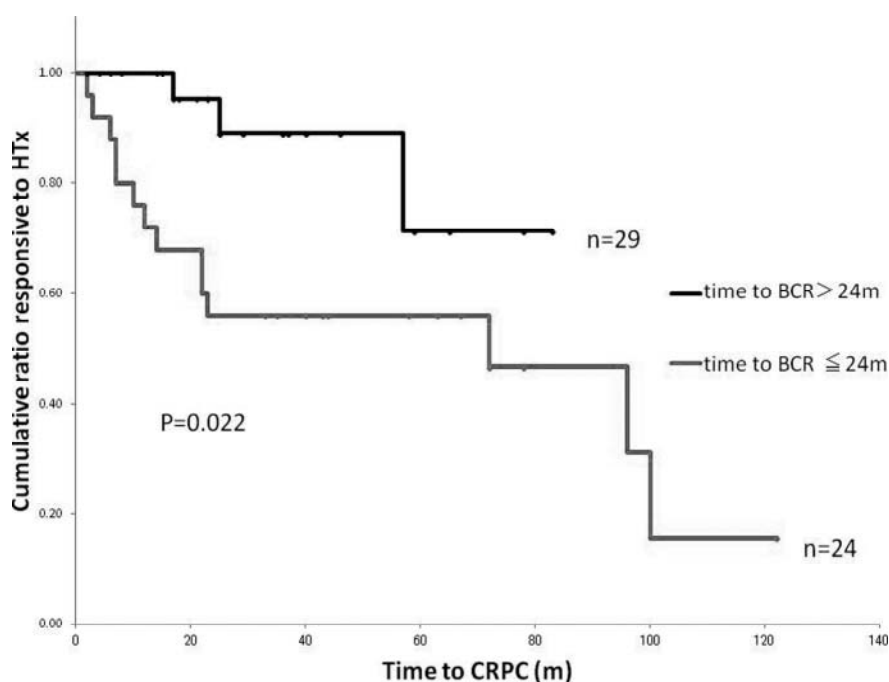


Fig. 1. Time to CRPC stratified by time to biochemical relapse after curative external-beam radiotherapy.

Table 2. Univariate and multivariate analysis of significant predictors of responsiveness against salvage hormonal therapy after curative radiation therapy for locally advanced prostate cancer

Covariate	Univariate analysis P value	Multivariate analysis		
		Hazard ratio	95% CI	P value
Age				
≤70				
>70	0.68			
cT stage				
T3a or T3x				
T3b	0.75			
GS				
≤7				
>7	0.86			
Pre-treatment PSA				
<40				
≥40	0.50			
PSA at the time of salvage HTx				
<6				
≥6	0.38			
Duration of neoadjuvant HTx (m)				
≤5				
>5	0.62			
Time to BCR (m)				
>24				
≤24	0.022	0.25	0.070–0.905	0.035
PSADT (m)				
≥4				
<4	0.09	0.44	0.154–1.306	0.14
Therapeutic approach				
3D-CRT				
IMRT	0.71			
Irradiation dose (Gy)				
>72				
≤72	0.12	0.96	0.344–2.721	0.95

PSA: prostate-specific antigen, GS: Gleason score, CI: confidence interval, HTx: hormonal therapy, PSADT: prostate-specific antigen doubling time, PSAV: prostate-specific antigen velocity, BCR: biochemical relapse, 3D-CRT: three-dimensional-conformal radiotherapy, IMRT: intensity-modulated radiotherapy.

である。BCR を来たした症例において救済ホルモン治療を開始する適切な対象や時期には明確なエビデンスが存在しないため、主治医の意向により様々な PSA 値で救済ホルモン治療が開始されているのが現状である。一方、救済ホルモン治療を施行しても急速にその効果がなくなる予後不良な症例は、救済ホルモン治療に化学療法を早期に併用しないといけないと思われ、救済ホルモン治療の効果を推測することは臨床

上重要である。Rodrigues らは前立腺癌根治療法後の BCR に対して救済ホルモン治療を施行した場合、その救済ホルモン治療後の PSA nadir が 0.2 ng/ml 未満であれば有意に癌特異的生存率が延長すると報告している⁹⁾。一方、Morote らは局所進行性ないし遠隔転移を有する進行性前立腺癌患者で、救済ホルモン治療導入後の PSA nadir が 0.2 ng/ml 未満であれば、CRPC へ進展するまでの期間が有意に長いと報告している¹⁰⁾。

われわれの分析では、根治的放射線外照射治療後の BCR までの期間が短い症例は救済ホルモン治療導入後早期に CRPC へ進展するリスクが高かった。Denham らは根治療法を施行した前立腺癌患者において、BCR までの期間は、癌死の代替となる良いサロゲートマーカーであると報告している¹¹⁾。また最近では Choueiri らが根治的前立腺全摘除後の BCR の発生は、死亡リスクの増加につながり、さらに BCR までの期間が短ければ短いほど死亡リスクは増大すると報告しており¹²⁾、これらは本研究結果と適合する。

今回、BCR 後に救済ホルモン治療を施行した53例の検討では、救済ホルモン治療導入後 CRPC へ進展するまでの期間は、根治的放射線外照射治療後から BCR までの期間が24カ月超の群と24カ月以下の群の間で有意差を認めた。このことは、癌死した3例の BCR までの期間がそれぞれ2, 12, 21カ月であったという事実と矛盾しない。しかしながら、症例数が少ないため、局所進行性前立腺癌 (stage III) に対する根治的放射線外照射治療後の BCR までの期間が癌特異的生存率に与える影響を検討するにはさらなるデータの蓄積と分析が必要である。

本研究の問題点として、①根治的放射線外照射治療法が全例同一でないこと (3D-CRT ; 24例, IMRT ; 30例)、②保険収載の問題上、治療経過中テストステロン値を多くの症例で測定していないこと (CRPC へ進展した17例中テストステロン値の測定を行ったのは11例で、50 ng/dl 未満を去勢レベルと定義した場合、この基準を満たす症例は10例であった)、③救済ホルモン治療の方法が主治医により様々であること、④症例が少ないことが挙げられる。①に関してはこれまで当院で stage III 症例に施行した根治的放射線外照射治療 (3D-CRT と IMRT) では近接的には BCR 率に統計学的差を認めていないが (未発表)、長期に経過観察を施行すると差が出る可能性もあり、今後の検討課題である。また②に関しては、内科的な去勢などを施行しても、数%は去勢レベルにテストステロン値が下がらない症例があると言われており¹³⁾、本研究においても少なくとも1例は CRPC になっていない可能性がある。しかし、多くの症例で抗アンドロゲン剤交替療法の効果がなくなった時点 CRPC としている

ので, 本研究の CRPC の定義では少なくとも現行でのホルモン療法は無効になっていると考えられる. さらに③に関しては, 根治的な治療後の救済ホルモン治療において, いかなるホルモン療法が最も有効かはまだ未確定であり, 導入時のホルモン治療の種類によってはその後のホルモン治療の有効期間に影響があるかもしれないが, これらは今後の研究課題と考える.

結 語

局所進行性前立腺癌に対する根治的放射線外照射治療後の BCR までの期間は, 救済ホルモン治療の奏功期間を予測する有効な手段と考えられた. 今後はその妥当性の検討を, 症例数を増やして施行する予定である.

文 献

- 1) Roberts WB and Han M: Clinical significance and treatment of biochemical recurrence after definitive therapy for localized prostate cancer. *Surg Oncol* **18**: 268-274, 2009
- 2) Sakamoto M, Mizowaki T, Mitsumori M, et al.: Long-term outcomes of three-dimensional conformal radiation therapy combined with neoadjuvant hormonal therapy in Japanese patients with locally advanced prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **15**: 571-577, 2010
- 3) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al.: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **65**: 965-974, 2006
- 4) Mitsumori M, Sasaki Y, Mizowaki T, et al.: Results of radiation therapy combined with neoadjuvant hormonal therapy for stage III prostate cancer: comparison of two different definitions of PSA failure. *Int J Clin Oncol* **11**: 396-402, 2006
- 5) Zhu S, Mizowaki T, Nagata Y, et al.: Comparison of three radiotherapy treatment planning protocols of definitive external-beam radiation for localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **10**: 398-404, 2005
- 6) Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al.: Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* **179**: 2181-2185, 2008
- 7) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al.: Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **38**: 122-128, 2008
- 8) Prostate cancer guideline 2007. European Association of Urology
- 9) Rodrigues NA, Chen MH, Catalona WJ, et al.: Predictors of mortality after androgen-deprivation therapy in patients with rapidly rising prostate-specific antigen levels after local therapy for prostate cancer. *Cancer* **107**: 515-520, 2006
- 10) Morote J, Trilla E, Esquena S, et al.: Nadir prostate-specific antigen best predicts the progression to androgen-independent prostate cancer. *Int J Cancer* **108**: 877-881, 2004
- 11) Denham JW, Steigler A, Wilcox C, et al.: Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer-specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **9**: 1058-1068, 2008
- 12) Choueiri TK, Chen MH, D'Amico AV, et al.: Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. *Cancer* **116**: 1887-1892, 2010
- 13) Morote J, Orsola A, Planas J, et al.: Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* **178**: 1290-1295, 2007

(Received on February 7, 2012)

(Accepted on June 28, 2012)