

骨転移を伴った前立腺癌における Alkaline phosphatase flare 現象の検討

徳島大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 香川 征教授)

田上 隆一, 金山 博臣, 香川 征

TEKK 共同研究グループ

SERUM ALKALINE PHOSPHATASE FLARE IN PROSTATE CANCER ACCOMPANIED BY BONE METASTASES AND TREATED WITH HORMONAL THERAPY

Ryuichi TAUE, Hiro-omi KANAYAMA, Susumu KAGAWA
and TEKK Study Group

From the Department of Urology, School of Medicine, the University of Tokushima

To clarify the roles of alkaline phosphatase (ALP) flare in prostate cancer accompanied by bone metastases and treated with hormonal therapy, we evaluated the clinicopathological character, treatment efficacy and outcome for patients with and without ALP flare.

We evaluated 60 patients with newly diagnosed prostate cancer accompanied by bone metastases and treated with hormonal therapy, whose response in terms of serum prostate specific antigen (PSA) levels showed a partial response (PR) or better response. The patients were classified into two groups, an ALP flare group (13 cases) and a non-ALP flare group (47 cases). The former showed serum ALP elevation of more than double, and the latter less than double that of pretreatment levels following hormonal therapy. Patient characteristics, PSA response and outcome were compared between the two groups.

Extent of disease (EOD) as grade of bone metastasis was significantly higher in the ALP flare group than in the non-flare group ($p=0.0352$). Pre-treatment serum PSA levels were also significantly higher in the ALP flare group ($p=0.0010$). However, there were no significant differences in pretreatment serum ALP levels. Serum PSA levels were normalized in 37 of the 47 patients (78.7%) in the non-ALP flare group compared with 6 of the 13 (46.2%) in the ALP flare group ($p=0.0211$). Moreover, the period until biochemical failure was significantly shorter for the ALP flare than the non-flare group ($p=0.0027$).

These results suggest that prostate cancer patients with bone metastases in whom ALP flare is observed in response to hormonal therapy tend to have more extensive bone metastases, high pre-treatment PSA levels, to be resistant to PSA normalization and more likely to experience biochemical failure.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 681-685, 1999)

Key words : Prostate cancer, Bone metastases, ALP flare, Hormonal therapy

緒 言

骨転移を伴う前立腺癌において、内分泌療法の開始初期に PSA の低下は良好なものの、血清 alkaline phosphatase (ALP) の上昇 (flare 現象) が見られることがある。この ALP flare 現象を認めた症例は予後不良であるとの報告があるものの¹⁾、長期的な予後については未だ不明である。前立腺癌と同様、造骨性の骨転移像を示す乳癌においても ALP の flare 現象を示す症例が認められており、その場合予後が良いとの報告がある²⁻⁵⁾

今回われわれは ALP の flare 現象を認めた前立腺癌骨転移症例の臨床的特徴を明らかにするために、ALP flare 現象の有無と臨床病理組織像、治療効果および予後との比較検討を行った。

対 象 と 方 法

1) 症 例

1992年3月より徳島大学医学部附属病院泌尿器科および関連施設 (Table 1) において診断治療された未治療前立腺癌症例のうち次の条件を満たす症例を対象とし retrospective に検討を行った。(1) 骨シンチグ

Table 1. Patients' registered hospitals

大川総合病院泌尿器科	中村市民病院泌尿器科
屋島総合病院泌尿器科	小松島赤十字病院泌尿器科
高松市民病院泌尿器科	県立三好病院泌尿器科
国立善通寺病院泌尿器科	麻植協同病院泌尿器科
愛媛県立中央病院泌尿器科	徳島大学医学部付属病院泌尿器科
高知赤十字病院泌尿器科	徳島県立中央病院泌尿器科
高知高須病院泌尿器科	健康保険鳴門病院泌尿器科

ラム (^{99m}Tc -HDMP) にて骨転移を認める症例, (2) 初回治療として内分泌療法を中心に施行された症例, (3) 肝性 ALP の変動を除外するため治療前後に肝機能障害を認めなかった症例, (4) 治療後 PSA 値が CR もしくは PR となった症例.

2) 方法

登録された症例は60例あり, 治療開始後 PSA nadir までに ALP 値が治療前値の2倍以上上昇した場合を flare 現象と定義し, flare 現象を示した症例を flare 群, 示さなかった症例を non-flare 群とした. PSA 測定キットは Tandem-R を35例, Tosoh を17例で使用した. ALP 測定値については各施設の正常

範囲がほぼ等しいためそのまま検討に使用した.

各群における診断時の年齢, 全身状態の程度 (performance status: PS), 骨転移巣の拡がり (extent of disease: EOD), 生検組織における分化度, TN 分類, PSA 値, ALP 値の比較検討を行った. また, 各群における内分泌療法後の PSA 最低値 (PSA nadir), PSA nadir までの期間, PSA 正常化の有無について比較した.

非再燃率 (relapse-free survival) については, ALP flare の有無, 治療前 ALP 値との比較を行い, さらには flare 後の ALP 値正常化の有無との比較についても検討を行った. なお, 再燃は, 明らかな病勢の進行を認めた場合, あるいは PSA が正常化した症例では2回続けて異常高値を示した場合, PSA が正常化しなかった症例では nadir より25%以上の上昇を示した場合を再燃とした. Antiandrogen withdrawal 症候群症例は除外した.

統計学的検討は, 2群間の比較には Mann-Whitney's U test, Fisher's exact probability test を用い, 非再燃率の検討には Kaplan-Meier 法および Logrank test を用いた.

Table 2. Patients' characteristics (1)

ALP flare 群		ALP non-flare 群	全症例	
年齢 (歳)		59-82 (70.2 $\pm$ 7.3)	63-90 (74.3 $\pm$ 6.8)	59-90 (73.4 $\pm$ 7.0)
分化度	wel.	0	4	4
	mod.	10	24	34
	por.	3	17	20
	unclassified	0	2	2
T分類	T1	0	1	1
	T2	5	7	12
	T3	7	25	32
	T4	1	8	9
	TX	0	6	6
N分類	N0	11	30	41
	N1	0	3	3
	N2	2	4	6
	N3	0	3	3
	NX	0	7	7
EOD	1	1	20	21
	2	6	17	23
	3	5	4	9
	4	1	4	5
治療内容	CAB	11	27	38
	CAB+Cx	0	4	4
	LH-RHa	0	6	6
	LH-RHa+Cx	2	8	10
	Antiandrogen	0	2	2
経過観察期間 (月)		8.8-58.2 (23.8 $\pm$ 13.6)	5.5-71.2 (24.4 $\pm$ 15.1)	5.5-71.2 (24.3 $\pm$ 14.7)

EOD: extent of disease, CAB: combined androgen blockade, Cx: anticancer drug, LH-RH a: LH-RH agonist.

Table 3. Patients' characteristics (2)

	ALP flare 群	ALP non-flare 群	p value
平均年齢 (歳)	70.2±7.3	74.3±6.8	0.0670
PS≥1 の比率 (%)	84.6	65.1	0.1803
EOD≥3 の比率 (%)	46.2	17.8	0.0352
por. の比率 (%)	23.1	36.2	0.5450
T≥3 の比率 (%)	61.5	70.2	0.1638
N≥1 の比率 (%)	15.4	21.3	0.2520
PSA (ng/ml)	2,318.6±3,008.7	580.8±932.0	0.0010
ALP (U/L)	645.6±516.9	528.1±937.3	0.6818

PS: performance status, EOD: extent of disease, por.: poorly differentiated adenocarcinoma.

結 果

1) 患者背景

登録された60例のうち flare 群が13例 (21.7%), non-flare 群が47例 (78.3%) であった (Table 2). 各因子についての比較では, 骨転移巣の拡がり (EOD3 以上の比率) では, non-flare 群に比し flare 群が有意に EOD の grade が高かった ($p=0.0352$). さらに, 治療開始時の PSA 値は flare 群が有意に高値を示した ($p=0.0010$). しかし, 年齢, 全身状態の程度 (PS1 以上の比率), 生検病理組織像 (poorly differentiated adenocarcinoma の比率), 原発巣 (T3 以上の比率), リンパ節転移の有無 (N1 以上の比率), 治療開始時血清 ALP 値については, 2 群間に有意な差を認めなかった (Table 3).

2) 治療効果との比較

治療開始時から PSA nadir までの期間については両群に有意差を認めず, また PSA nadir 値についても有意差を認めなかった. 治療後の PSA 正常化については, flare 群では13例中6例 (46.2%), non-flare 群では47例中37例 (78.7%) において PSA が正常化し, ALP flare 群で有意に正常化例が少なかった ($p=0.0211$) (Table 4).

3) 再燃との比較

ALP flare の有無による再燃の比較では, flare 群は non-flare 群に比べて再燃までの期間が有意に短かった ($p=0.0027$) (Fig. 1). また, flare 現象の有無および治療前 ALP 値 (正常値または高値) により症例を 4 群に分けた場合, 4 群間の再発率にも有意差を認めた ($p=0.0010$). 治療前 ALP 値正常/non-

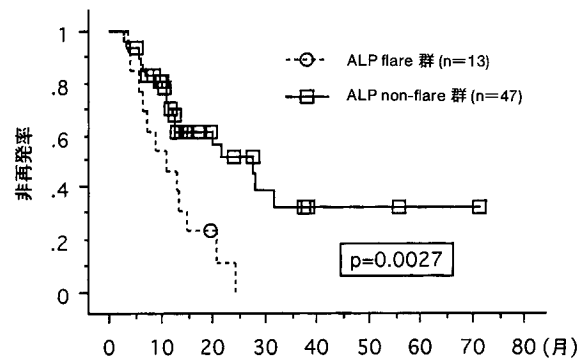


Fig. 1. Relapse-free survival rate in patients with or without ALP flare.

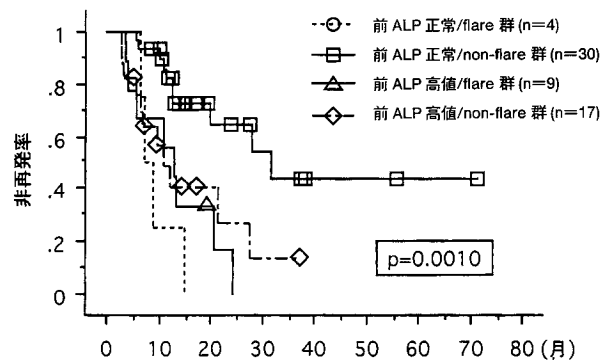


Fig. 2. Relapse-free survival rate according to pre-treatment ALP levels in patients with or without ALP flare.

flare 群が最も再燃までの期間が長かった (Fig. 2).

その他, flare 群13例のうち flare 現象後に ALP の正常化した症例が4例, 正常化しなかった症例が9例あったが, 再燃までの期間に有意差は認められなかった ($p=0.3085$).

考 察

骨転移を有する前立腺癌の骨シンチグラムにおいて, 内分泌療法開始1~3カ月後に PSA の低下は良好なものの転移巣の増加 増大など病勢の進行が疑われる所見を認めることがある. このような現象は flare response あるいは flare phenomenon として, 病勢の反映ではなく治療過程における一過性の異常集

Table 4. Post-treatment PSA levels

	ALP flare 群	ALP non-flare 群	p value
PSA nadir (ng/ml)	12.4±15.1	30.2±90.4	0.5127
PSA nadir までの期間 (月)	5.15±2.54	6.48±5.04	0.3647
PSA 正常化例	6/13 (46.2%)	37/47 (78.7%)	0.0211

積と考えられている⁶⁻⁸⁾ 同様の現象は造骨性の骨マーカーである ALP にも認められており、前立腺癌骨転移症例の22~87%に認められるとの報告もある⁹⁾ ALP flare 現象は、LH-RH agonist 投与後に認められることのある flare-up 現象と名称が類似しているため混同されやすいが、臨床症状の増悪を認めない点、PSA の上昇を認めない点、テストステロン値の上昇を認めない点、発現時期などにより明らかに異なっている。

ALP flare 現象は、前立腺癌と同様の造骨性骨転移像を示す乳癌骨転移症例に対する内分泌療法の際にも認められることがある。乳癌の場合は ALP flare 現象を認めた症例は認めなかった症例に比べて有意に予後が良いとの報告がある²⁻⁵⁾ 一方、前立腺癌においては ALP flare 現象を認めた症例の方が予後が悪いとの報告がある一方¹⁾、治療開始初期には ALP flare 現象を認めた症例の方が治療効果が良好との報告もあり¹⁰⁾、必ずしも一定の見解は得られていない。

今回のわれわれの検討では、ALP flare 群は治療前に骨転移の EOD grade が高く、PSA が高値の症例が多かった。さらに、flare 群は non-flare 群に比べて内分泌療法施行後に PSA が正常化しにくく、再燃率が有意に高かったことから、ALP flare を示す症例は進行例で、ホルモン抵抗性のクローンが多くを占め予後の悪い群ではないかと推測した。しかし症例数が少なく、同じ背景因子での比較ができていないため、flare 現象は腫瘍容量が多かったことの反映である可能性も否定できない。さらに、治療前 ALP 値を加えた4群で比較したところ、治療前 ALP 値正常例で ALP flare を認めた症例が最も再燃率が高く、治療前 ALP 値正常例で ALP flare を認めなかった症例が最も再燃までの期間が長かった。治療前 ALP 値および ALP flare の有無とホルモン抵抗性との関係が示唆された。すなわち、治療前 ALP 値が正常で flare を示さない症例はホルモン感受性症例といえるかもしれない。

他方、一般的に PSA 正常化例は再燃率が低いとされており本研究でも PSA の正常化を認めた症例は有意に再燃までの期間が長かったが ($p=0.0112$)、flare 症例におけるその後の ALP の正常化と再燃の有無には関連を認めなかった。すなわち、治療前の血清 ALP 値と ALP flare の有無が再燃予測に有用であることが示唆されたが、flare 後の ALP 正常化との関連は認められなかった。以上のことから、骨転移を有する前立腺癌症例に対して内分泌療法を施行する際、ALP flare 現象を認めた場合は ALP 正常化の有無にかかわらず、prospective に治療法の追加 変更を考慮する必要があることが示唆される。

造骨と破骨を繰り返す骨代謝において、ALP は造

骨性の骨マーカーに分類される。Flare 現象の原因については治療効果による正常骨組織への修復の増加や骨循環系の改善などが考えられているが依然不明である¹¹⁾ また、放射線療法の開始時や食道癌、肺癌においても flare 現象の報告がある¹¹⁾ 近年、骨転移に対する造骨性マーカーとして PICP や破骨性マーカーとして ICTP や尿中ピリミジン、デオキシピリミジンなどが用いられており、骨転移の有無において有意に差があるとの報告は多い¹²⁾ しかし骨転移症例の治療開始後におけるそれらの骨マーカーの変化の推移についてはわれわれの調べたかぎりではまだはっきりとした見解はなく、それらマーカーにおける flare 現象の報告もない。前立腺癌内分泌療法開始後に、これらのマーカーの測定を行うことにより、ALP flare 現象時における骨代謝過程との関連性を明らかにできるかもしれない。

結 語

骨転移を有する前立腺癌において、内分泌療法により PSA 値が PR 以上の効果を示した症例における ALP flare 現象について検討を行い以下の結果を得た。

- 1) 対象症例60例中 flare 群が13例 (21.7%)、non-flare 群が47例 (78.3%) であった。
- 2) ALP flare 群は有意に EOD grade が高く ($p=0.0352$)、PSA が高値であり ($p=0.0010$)、ALP flare 現象はより進行した症例に認められた。
- 3) ALP flare 群は内分泌療法により PSA が正常化しにくく ($p=0.0211$)、再燃までの期間が短かった ($p=0.0027$)。

以上より、骨転移を有し内分泌療法により PSA 値に PR 以上の効果が認められた前立腺癌症例において、ALP の flare 現象を認めた場合は何らかの追加治療を prospective に考慮する必要があることが示唆された。

本論文の要旨は第86回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 相澤 卓, 栃本真人, 伊藤貴章, ほか: 骨シンチグラム上 flare response を呈した前立腺癌の1例. 日泌尿会誌 **85**: 815-818, 1994
- 2) Sundkvist GMG, Ahlgren L, Lilja B, et al.: Dynamic quantitative bone scintigraphy in patients with prostatic carcinoma treated by orchiectomy. Eur J Nucl Med **16**: 671-676, 1990
- 3) Pollen JJ, Witztum KF and Ashburn WL: The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. Am J Roentgenol **142**: 773-776, 1984

- 4) Berruti A, Cerutti S, Fasolis G, et al. : Osteoblastic flare assessed by serum alkaline phosphatase activity is an index of short duration of response in prostate cancer patients with bone metastases submitted to systemic therapy. *Anticancer Res* **17** : 4697-4702, 1997
- 5) Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al. : Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. *J Nucl Med* **29** : 1354-1359, 1988
- 6) Coleman RE, Whitaker KB, Moss DW, et al. : Biochemical prediction of response of bone metastases to treatment. *Br J Cancer* **58** : 205-210, 1988
- 7) Berruti A, Osella G, Raucci CA, et al. : Transient increase in total serum alkaline phosphatase predicts radiological response to systemic therapy in breast cancer patients with osteolytic and mixed bone metastases. *Oncology* **50** : 218-221, 1993
- 8) Vogel CL, Schoenfelder J, Schemano I, et al. : Worsening bone scan in the evaluation of antitumor response during hormonal therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* **13** : 1123-1128, 1995
- 9) Pelger RM, Lycklama A, Nijeholt GAB, et al. : The flare in serum alkaline phosphatase activity after orchiectomy : a valuable negative prognostic index for progression-free survival in prostatic carcinoma. *J Urol* **156** : 122-126, 1996
- 10) Mackintosh J, Simes J, Raghavan D, et al. : Prostate cancer with bone metastases : serum alkaline phosphatase (SAP) as a predictor of response and the significance of the SAP "Flare" *Br J Urol* **66** : 88-93, 1990
- 11) 井上優介, 大嶽 達, 小山和行, ほか : 放射線治療前に骨シンチグラム上正常集積を示した骨転移巣に生じた "flare" *核医* **28** : 1091-1098, 1991
- 12) Takeuchi S and Saito H : Bone-turnover metabolites as clinical markers of bone metastasis in patients with prostatic carcinoma. *Int J Urol* **4** : 368-373, 1997

(Received on January 20, 1999)

(Accepted on August 9, 1999)