

新鮮ステージ D2 前立腺癌に対する化学内分泌療法

斎藤 俊弘, 北村 康男, 小松原秀一

新潟県立がんセンター新潟病院泌尿器科

CHEMO-ENDOCRINE THERAPY FOR NEWLY DIAGNOSED
STAGE D2 PROSTATE CANCER

Toshihiro SAITO, Yasuo KITAMURA and Shuichi KOMATSUBARA

The Department of Urology, Niigata Cancer Center Hospital

We evaluated 175 patients with newly diagnosed stage D2 prostate cancer who had been treated in our hospital between 1992 and 2003 to compare chemo-endocrine therapy with endocrine therapy alone. One hundred and thirty seven patients were treated with endocrine therapy alone. The other 38 patients received chemo-endocrine therapy, which included medical or surgical castration with/without antiandrogen plus VIP (Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin) regimen or other cytotoxic agents.

The patients treated with chemo-endocrine therapy had a significantly better prognosis than the patients treated with endocrine therapy alone ($p < 0.05$), although treatment was not randomized. The cause-specific survival rates at 5 years for the chemo-endocrine therapy group and the endocrine therapy group were 61.6% and 34.8%, respectively. These data suggest that chemo-endocrine therapy is a potentially effective treatment for newly diagnosed stage D2 prostate cancer.

(Hinyokika Kiyo 51 : 789-792, 2005)

Key words : Prostate Cancer, Chemo-endocrine therapy

緒 言

PSA の導入により前立腺癌の患者の多くが比較的早期に発見されるようになってきており、集団検診の普及¹⁾に伴ってさらにその傾向は強まっているものの、初診時にすでに転移を有する症例も少なからず見られる。ステージ D2 前立腺癌に対しては内分泌療法を行うのが一般的で、短期的には奏功する症例が多い。しかし早期に再燃を来すことが多く、その後の治療は様々な試みがなされてはいるものの満足できる成績には至っていない^{2,3)}。これらをふまえ当科では新鮮ステージ D2 前立腺癌に対して症例を選んでおもにいわゆる VIP (Vincristine Ifosfamide, Peplomycin) レジメンを用いた化学内分泌療法を試みてきたのでその成績について報告する。

対 象 と 方 法

1992年~2003年に当科で治療したステージ D2 前立腺癌新鮮例175例を対象とし、1) 化学療法あり群 (n=38), 2) 化学療法なし群 (n=137) に分けて retrospective に検討した。治療法は患者さんと主治医とのインフォームド コンセントのもとに選択された。化学療法はいずれも内分泌療法との併用のもとに行ったが、レジメンは VIP が34例、CDDP+IFM が2例、CBDCA+VP16 が1例、CDDP+MTX が1

例であった。VIP レジメンは Vincristine 1 mg/body (day 1, 2), Ifosfamide 2 g/body (day 2~4), Peplomycin 5 mg/body (day 1~6 適宜減量) とし、5 コースを目標に行った。化学療法なし群に対しては全例内分泌療法がなされていた。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて計算し、統計学的検討は log-rank 法を用いた。さらに、予後を規定しようと考えられる様々な因子について Cox の比例ハザードモデルを用いた解析を加えた。なお、ステージ D2 の定義は前立腺癌取り扱い規約第3版によった。

結 果

1. 患者背景因子：両群の患者背景因子を Table 1 に示した。

2. 近接効果：データ不足で評価不能であった9例を除いた166例で PSA を指標とした治療効果を検討した。化療なし群 (n=128) では CR 97例 (77.0%), PR 27例 (21.4%), NC 2例 (1.6%) であったのに対し、化療あり群 (n=38) では CR 31例 (81.6%), PR 7例 (18.4%) とやや CR 率が高かった。治療6ヵ月後に PSA が測定限界以下になった頻度は化療なし群26.9%に対し化療あり群は50.0%と有意に高かった ($p < 0.01$)。

3 生存率：全症例の5年生存率は34.8%、疾患特異的5年生存率は41.7%であった。うち化療なし群の

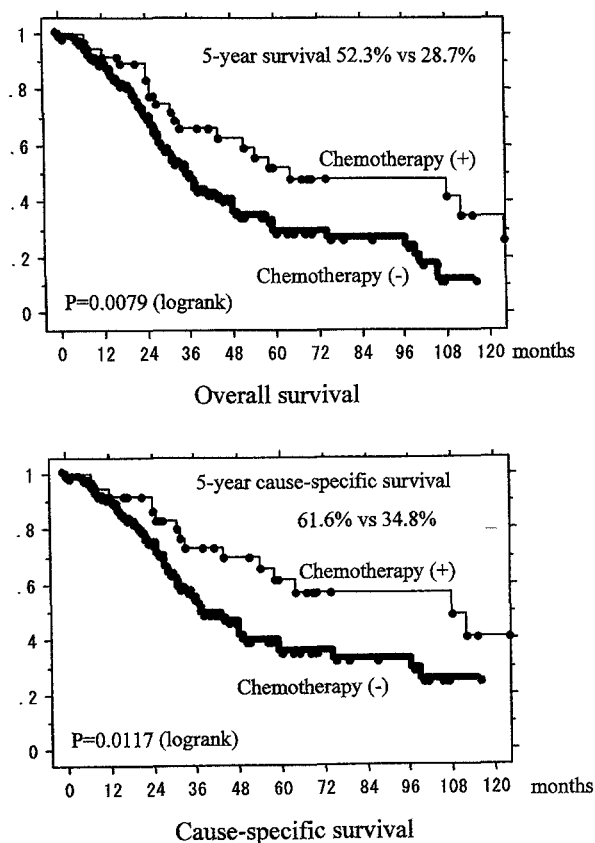


Fig. 1. Overall and cause-specific survival curves according to treatment in 175 patients.

疾患特異的 5 年生存率は 34.8% であったのに対し化療あり群は 61.6% と有意に良好であった (Fig. 1) ($p < 0.05$).

4. Cox の比例ハザードモデルを用いた検討: 欠測のある 1 例を除いた 174 例で予後に関連すると考えられる諸因子について Cox の比例ハザードモデルを使用して多変量解析を行った. 最も強い相関が見られたのは全生存においては治療開始年代であったが, 化学療法の有無がそれに次ぐものであった. 疾患特異的生存においては化学療法の有無が最も強く相関していた (Table 2).

考 察

ステージ D2 前立腺癌に対しては一般的に内分泌療法が行われるが, MAB 療法の登場などの minor change はあるとはいえ 1940 年代に Huggins & Hodges が去勢ならびに女性ホルモン剤による治療の有効性を報告してから今日までこの治療は基本的にほとんど変わっていない^{4,5)} 再燃後の治療成績が不良であるため 5 年生存率が 30% 前後と決して満足すべき治療成績とは言えない現状である^{3,6,7)}

前立腺癌は heterogeneous な疾患で, アンドロゲン依存性細胞と非依存性細胞からなるとされ, 抗男性ホルモン療法によりアンドロゲン依存性細胞は死滅するが少量の男性ホルモン非依存性細胞が選択的に生き残るため再燃を来すものと考えられている⁸⁾. このことから初回治療として化学療法を内分泌療法に併用して行うことでアンドロゲン非依存性細胞をも制御することで治療成績の向上を図ることは合理的な考えである.

このような観点から従来より化学内分泌療法はいろいろなレジメンのもとに行われてきている. 1980 年代に National Prostatic Cancer Project (NPCP) による 3 つの randomized trial の報告があり⁹⁻¹¹⁾, 去勢または diethylstilbestrol (DES) におもに cyclophosphamide を中心とした化学療法を加えることの意義を検討したもののだが, 生存率では化学内分泌療法の優位性を証明できなかった. 1990 年に報告された Southwest Oncology Group (SWOG) の study では cyclophosphamide と adriamycin を用いて初期化学内分泌療法群と再燃時に化学療法を加える群の比較がなされたが両群間に予後の差はみられなかった¹²⁾ 1990 年代後半には Vandenbroucke ら, Pummer ら, de Reijke らによる randomized study の報告があるが, いずれも化学内分泌療法の明らかな優位性を示せないでいる¹³⁻¹⁵⁾ de Reijke らの MMC を用いた化学内分泌療法の報告では化学療法併用群のほうが生存率が低く QOL 面でも劣っているという結果であり, 化学内分

Table 1. Characteristics of 175 Stage D2 prostate cancer patients

	Chemotherapy (+) (n=38)	Chemotherapy (-) (n=137)	
Age (mean $\pm$ SD)	67.6 $\pm$ 8.1 yo	74.3 $\pm$ 7.9 yo	$p < 0.001$
PS (mean $\pm$ SD)	0.68 $\pm$ 0.70	0.72 $\pm$ 0.89	(NS)
PSA (mean $\pm$ SD)	1838.3 $\pm$ 4611.4 ng/ml	976.2 $\pm$ 2024.0 ng/ml	(NS)
Tumor histology well	1	7	
mod	20	69	
poor	17	59	(NS)
EOD (mean $\pm$ SD)	2.02 $\pm$ 1.17	1.76 $\pm$ 1.09	(NS)
MAB (+)	34	115	
(-)	4	20	(NS)

EOD; extent of disease.

Table 2. Multivariate analysis of factors associated with survival in 174 patients

Factors	Variables	Overall survival		Disease-specific survival	
		P-value	Risk ratio (95% CI)	P-value	Risk ratio (95% CI)
Age (yo)	≥75/<75	0.665	0.896 (0.544-1.475)	0.184	0.679 (0.384-1.202)
PS	0.1.2/3.4	0.209	1.797 (0.721-4.480)	0.313	1.677 (0.614-4.580)
Hb (g/dl)	≥12/<12	0.439	0.806 (0.466-1.393)	0.147	0.637 (0.347-1.171)
Plt (×10 ⁴ /μl)	≥15/<15	0.127	0.649 (0.373-1.130)	0.139	0.638 (0.352-1.157)
ALP (IU/L)	≥500/<500	0.046	1.744 (1.011-3.008)	0.034	1.906 (1.052-3.454)
LDH (IU/L)	≥400/<400	0.067	1.787 (0.960-3.329)	0.236	1.522 (0.760-3.045)
PSA (ng/ml)	≥100/<100	0.019	0.523 (0.304-0.900)	0.016	0.478 (0.261-0.873)
T-stage	<T3a/≥T3b	0.283	0.762 (0.464-1.251)	0.023	0.536 (0.313-0.918)
N-stage	N0/N1	0.133	0.663 (0.388-1.133)	0.295	0.724 (0.396-1.324)
M-stage	M1a/M1b.c	0.340	1.549 (0.631-3.805)	0.288	1.719 (0.633-4.668)
EOD	0.1/2.3.4	0.252	0.701 (0.382-1.286)	0.120	0.580 (0.292-1.152)
Tumor histology	well/mod, poor	0.055	2.954 (0.979-8.917)	0.140	2.359 (0.754-7.380)
Era	-1998/1999-	0.009	1.905 (1.178-3.080)	0.011	1.990 (1.168-3.389)
CAB	Yes/No	0.152	0.648 (0.358-1.174)	0.038	0.497 (0.257-0.962)
Chemotherapy	Yes/No	0.013	0.455 (0.244-0.850)	0.010	0.400 (0.198-0.806)

EOD; extent of disease.

泌療法の評価には QOL 面の検討も重要であると強調されていた¹⁶⁾

本邦では Sakai らや Kubota らが retrospective study ではあるが初期化学内分泌療法で良好な成績を報告している^{17,18)} しかしその後報告された本邦での randomized study の結果は様々であり¹⁹⁻²¹⁾, 2004年発行の日本癌治療学会による「抗がん剤適正使用のガイドライン」では前立腺癌の化学療法について「(化学療法が) 内分泌療法にまさる有効性を示すエビデンスはない. 化学内分泌療法が stage IV に対して内分泌単独療法より有効かどうかの検討がなされているところである。」とのみ記載されている²²⁾ このように化学内分泌療法の有用性についてのコンセンサスは得られていない.

今回のわれわれの成績は, 内分泌療法群において5年生存率28.7%と近年における内分泌療法の成績⁷⁾と比べて遜色のないものと考えるが, 化学内分泌療法群の5年生存率は52.3%とそれに比べて良好であり, 多変量解析の結果でも化学療法を加えた患者群の予後が良好であった.

Retrospective study ではあるがこの結果は化学内分泌療法の有用性を示唆するものと考える. 前述の過去から行われてきたトライアルの結果から考えれば化学内分泌療法の有用性は marginal なものと言わざるを得ないものと考えるが, ステージ D2 前立腺癌に対して内分泌療法の有用性と限界がほぼ明らかとなっている現在において, 他に確立された治療がない以上, 化学内分泌療法は試みる価値は充分残されていると言えよう. われわれが比較的良好な結果を得ている理由は non-randomized study であることに由来する via

であるのか使用したレジメンに関連するのかはまったく不明といわざるを得ないが, 今後もステージ D2 前立腺癌に対する化学内分泌療法の検討が継続されることを期待したい. また, 最近ではホルモン抵抗性の前立腺癌に対して Docetaxel などの新規抗癌剤を用いた化学内分泌療法のトライアルが散見される²³⁾ が, 新鮮ステージ D2 に対しても新規抗癌剤の効果の検討が行われることも期待したい.

結 語

当科におけるステージD2前立腺癌に対する化学内分泌療法の成績を示した. 無作為試験ではないが, 内分泌療法単独より生存率良好で, この治療の有用性が示唆された.

文 献

- 1) 小松原秀一, 富田善彦, 西山 勉, ほか: 新潟県における前立腺がん検診の現況—平成16年度からの全県実施にむけて—. 新潟医師会報 **649**: 5-10, 2004
- 2) 木村元彦, 笹川 亨, 富田善彦, ほか: 再燃前立腺癌に対する Estramustine, Etoposide 併用間歇経口内分泌化学療法. 泌尿紀要 **49**: 709-714, 2003
- 3) 島崎 淳, 秋元 晋, 正井基之: 従来の内分泌療法. 泌尿器外科 **5**: 1203-1210, 1992
- 4) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostate cancer: effect of castration, estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res **1**: 293-297, 1941
- 5) 西山 勉, 高橋公太: 前立腺癌に対するアンドロ

- ゲン抑制療法に伴う生体の変化. 臨泌 **57**: 465-470, 2003
- 6) 金武 洋: 内分泌療法の進歩と成績. 癌と化療 **23**: 413-417, 1996
- 7) Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al.: Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* **95**: 361-376, 2002
- 8) Isaacs JT: The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate* **5**: 1-17, 1984
- 9) Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al.: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* **51**: 1264-1272, 1983
- 10) Murphy GP, Huben RP and Priore R: Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Urology* **28**: 36-40, 1986
- 11) Huben RP and Murphy GP: A comparison of diethylstilbestrol or orchiectomy with buserelin and with methotrexate plus diethylstilbestrol or orchiectomy in newly diagnosed patients with clinical stage D2 cancer of the prostate. *Cancer* **62**: 1881-1887, 1988
- 12) Osborne CK, Blumenstein B, Crawford ED, et al.: Combined versus sequential chemo-endocrine therapy in advanced prostate cancer: final results of a randomized Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* **8**: 1675-1682, 1990
- 13) Vandenbroucke F, Van Poppel H, Derluyn J, et al.: Interim results on a randomized trial of mitomycin C in combination with orchidectomy for newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* **18**: 263-266, 1995
- 14) Pummer K, Lehnert M, Stettner H, et al.: Randomized comparison of total androgen blockade alone versus combined with weekly epirubicin in advanced prostate cancer. *Eur Urol* **32**: 81-85, 1997
- 15) de Reijke TM, Keuppens FI, Whelan P, et al.: Orchiectomy and orchiectomy plus mitomycin C for metastatic prostate cancer in patients with poor prognosis: the final results of a European Organization for Research in Cancer Therapy Genitourinary Group Trial. *J Urol* **162**: 1658-1664, 1999
- 16) Fossa SD, Curran D, Aaronson NK, et al.: Quality of life of patients with newly diagnosed poor prognosis M1 prostate cancer undergoing orchiectomy without or with mitomycin C: results from the EORTC Phase-III trial 30893. *Eur Urol* **37**: 541-551, 2000
- 17) Sakai H, Minami Y, Kanetake H, et al.: Chemo-endocrine therapy for prostate cancer with bone metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* **35**: 23-26, 1994
- 18) Kubota Y, Nakada T, Imai K, et al.: Chemo-endocrine therapy in patients with stage D2 prostate cancer. *Prostate* **26**: 50-54, 1995
- 19) 小松秀樹, 前沢浩明, 田辺信明, ほか: Stage D2 前立腺癌新鮮例における内分泌療法と化学療法 (Cisplatin, Methotrexate) 併用の効果. 日泌尿会誌 **87**: 789-796, 1996
- 20) 酒井英樹, 正野武文, 南 祐三, ほか: 進行前立腺癌に対する初期化学内分泌療法の無作為比較臨床試験. 西日泌尿 **61**: 401-404, 1999
- 21) 住吉義光, 橋根勝義, 桑原守正, ほか: Stage D2 前立腺癌に対する初回治療—内分泌療法と内分泌化学療法の無作為比較試験—. 癌と化療 **26**: 1153-1158, 1999
- 22) 日本癌治療学会がん治療ガイドライン委員会: 抗がん剤適正使用のガイドライン 泌尿器がん. *Int J Clin Oncol* **9**: 21-33, 2004
- 23) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1513-1520, 2004

(Received on March 24, 2005)

(Accepted on June 10, 2005)