

ホルモン療法の位置付け

江原 英俊, 仲野 正博, 出口 隆
岐阜大学大学院医学系研究科泌尿器病態学

WHAT IS THE BEST STRATEGY OF HORMONAL THERAPY IN
THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER ?

Hidetoshi EHARA, Masahiro NAKANO and Takashi DEGUCHI
The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Gifu University

We retrospectively studied patients with clinical stage C-D1 prostate cancer in Gifu University and affiliated hospitals. The overall survival rate of patients treated with hormonal therapy after radical prostatectomy was superior to that of patients treated with hormonal therapy alone. This result was remarkable in the patients under 76 years old with clinical stage C. A PubMed search of the literature on various randomized controlled trials revealed that the overall survival rate of patients treated with hormonal therapy alone was inferior to that treated with adjuvant hormonal therapy. We recommend prospective evaluation of combined therapy including prostatectomy, radiotherapy and hormonal therapy for the patient with a risk factor such as high Gleason score.

(Hinyokika Kyo 52 : 473-477, 2006)

Key words : Prostate neoplasm, Hormonal therapy, Overall survival, Adjuvant therapy, Neoadjuvant therapy

緒 言

前立腺癌の治療においては、その臨床病期と共に患者の期待予命を考慮する必要がある。80歳以上の高齢者の局所浸潤癌においては、日本ではホルモン療法または無治療経過観察を第一選択とする泌尿器科医は多いと考えるが、70歳未満では意見が分かれる。特に重度の合併症がなくPSが良い症例では、手術療法や放射線療法の単独または併用が考慮される。

局所浸潤前立腺癌でのホルモン療法の位置付けを考える場合、ホルモン療法を単独で使用するか、他の治療法（手術または放射線療法）との併用か、併用する場合はネオアジュバント療法またはアジュバント療法か、これらのことを検討する必要がある。また局所浸潤前立腺癌を広く解釈すると、局所限局前立腺癌が手術または放射線治療後に再発した場合の治療としてのホルモン療法も検討する必要がある。さらに、ホルモン療法の実施方法（去勢単独、抗アンドロゲン剤単独、両者の併用）や実施時期と期間も検討する必要がある。

欧米では以上の項目に対する科学的根拠 evidence を得るために、無作為化比較試験 randomized controlled trial (RCT) が実施されている。残念ながら本邦では retrospective study が多く¹⁾、局所浸潤前立腺癌を対象とし全生存率を指標としたホルモン療法に関する RCT の成績はほとんど公表されていない²⁾

今回われわれは、最初に岐阜大学と関連病院での局所浸潤前立腺癌に関する retrospective study を報告する。続いて海外で発表された RCT の成績を踏まえて、局所浸潤前立腺癌に対するホルモン療法の位置付けについて私見を述べる。なお、再発例 再燃例でのホルモン療法の意義、局所浸潤癌でのホルモン療法の実施方法などについての検討は報告が限られており、今回は検討から割愛した。

岐阜大学および関連病院での成績

1990年から2000年までに岐阜大学と関連病院で臨床病期 C と診断された291例と臨床病期 D1 と診断された82例を対象とした。臨床病期診断は直腸診と画像検査に基づいて各施設の主治医によって判定された。所属リンパ節転移の有無が画像検査上確認できない例が考えられるので、今回の検討では C と D1 の両臨床病期を対象とした (Table 1)。C の291例の診断時年齢は55~93歳 (中央値75歳)、D1 の82例は52~86歳 (中央値70歳) で、統計学的には C が有意に高齢であった (t 検定, $p < 0.0001$)。観察期間は C が3.8~154カ月 (中央値46カ月)、D1 が3.6~147カ月 (中央値42カ月) であった。今回の検討では、各病院により PSA 測定キットが異なっていたので、検討項目から除外した。

T 因子は C の291例では、T2 以下、T3a, T3b, T4, Tx が0, 127, 113, 45, 6例で、D1 の82例で

Table 1. Patients' characteristics

	C	D1
症例数	291	82
年齢 (歳)	55-93	52-86
観察期間 (月)	3.8-154	3.6-147
分化度		
高分化型	45	4
中分化型	152	43
低分化型	83	34
不明	11	1
治療法		
ホルモン療法単独	248	48
前立腺全摘術	37	34
(+ホルモン療法)	32	29
外照射療法	6	0
全死亡数	86	31
癌関連死数	44	20

は同じく12, 19, 28, 23, 0例であった。病理学的分化度はCでは、高分化型腺癌, 中分化型腺癌, 低分化型腺癌, 不明が45, 152, 83, 11例で, D1では同じく4, 43, 34, 1例であった。T因子および分化度に関して両群間には分布に偏りがあった (Mann-Whitney のU検定, $p < 0.0001$ および $p = 0.013$)。

治療法はホルモン療法単独, 前立腺全摘除術, 放射線外照射療法が, Cが248例 (85.2%), 37例 (12.7%), 6例 (2.1%), D1が48例 (58.5%), 34例 (41.5%), 0例 (0%) であった。手術療法では術後にホルモン療法を追加された例が, CとD1で各32例と29例であった。放射線外照射療法の6例はホルモン療法が追加されていた。

治療成績はPSA再燃またはPSA再発を来したのが, Cの130例 (44.6%), D1の44例 (53.8%) であった。全死亡はCが86例 (29.6%), D1が31例

(37.8%), 癌関連死がCで44例 (15.1%), D1で20例 (24.4%) であった。CとD1を併せて組織分化度, 治療法別で検討した。全死亡は高分化型49例中12例 (24.5%), 中分化型195例中50例 (25.6%), 低分化型117例中50例 (42.7%) であった。ホルモン療法単独296例中94例 (31.8%), 手術療法71例中23例 (32.4%) が死亡したが, 放射線療法の6例は観察期間中の死亡は認めなかった。

生存率をKaplan-Meier法で計算し, 2群間の差はlog rank検定を用いて検討した。CとD1では統計学的に有意差を認めなかった ($p = 0.085$) が, Cがやや良い傾向にあった。分化度別では低分化型が最も悪く, 残り2群との間に有意差があった ($p = 0.004$)。治療法別 (Fig. 1) では統計学的には有意差はなかったが, 手術症例はホルモン療法単独例よりも良い傾向にあった ($p = 0.0633$)。Cに限定すると (Fig. 2a), 手術症例はホルモン療法単独例よりも有意に良かった ($p = 0.0010$)。さらに75歳以下のC (手術29例, ホルモン療法単独114例) に限定しても (Fig. 2b) 同様であった ($p = 0.0003$)。一方, 低分化型腺癌では治療法により差は認めなかったが ($p = 0.2015$)。高・中分化型腺癌252例では, 手術例41例の方が, ホルモン療法単独例211例よりも有意に良い傾向にあった ($p = 0.0596$)。なお, 手術症例でホルモン療法を術後に追加する事 (追加あり61例, なし10例) で改善はなかった ($p = 0.8471$)。

生存期間に影響する因子をCoxの比例ハザードモデルを用いて解析した。単変量解析では年齢 (ハザード比1.03) と低分化型腺癌 (ハザード比1.86) が有意な予後規定因子であった。多変量解析では低分化型腺癌 (ハザード比1.86, $p = 0.0012$) のみが独立した予後規定因子であった。CとD1を合わせた場合, 治療法は生存期間に関与していなかったが, Cに限定した

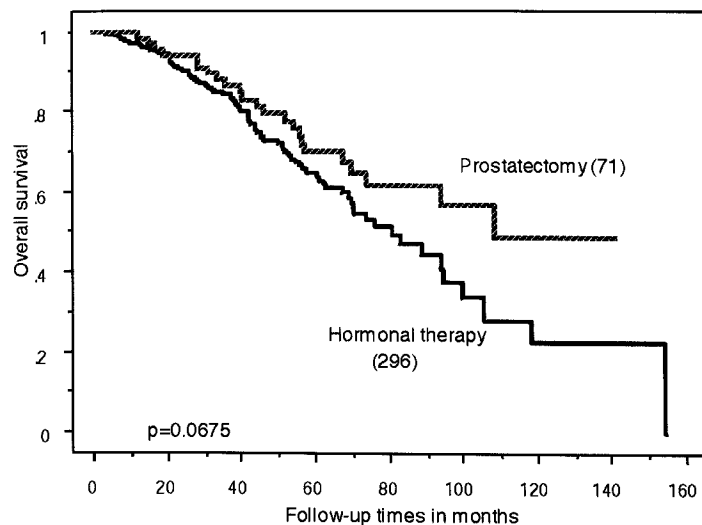


Fig. 1. Survival curve of patients with treated different therapy.

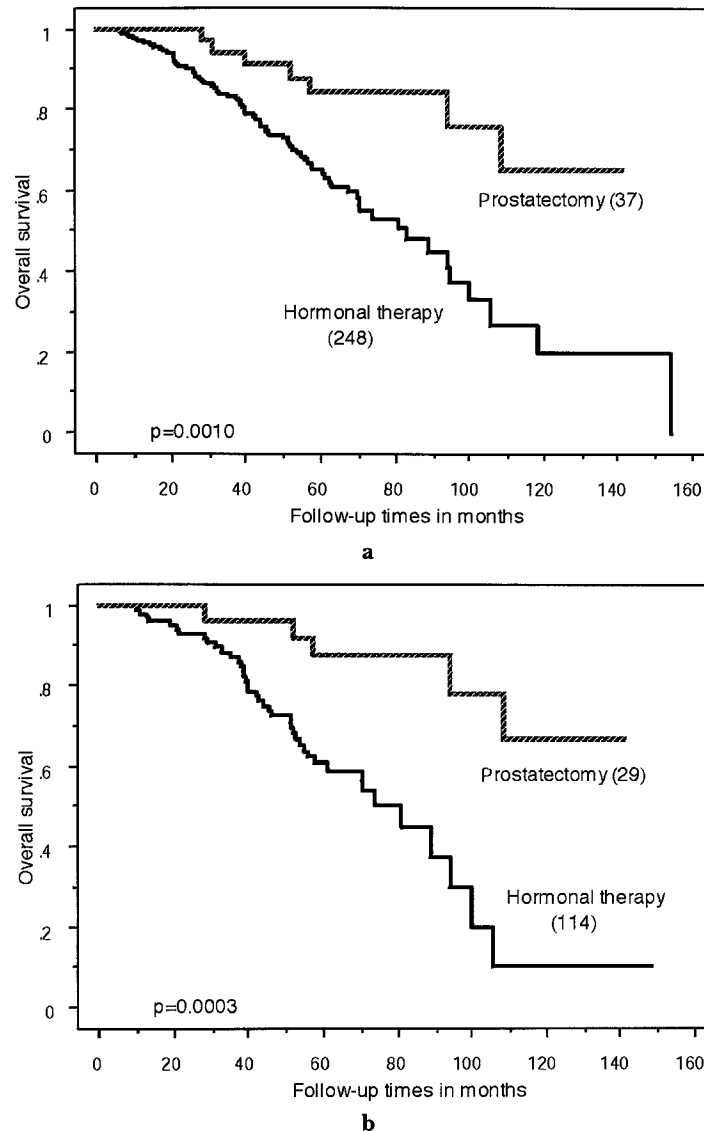


Fig. 2. a: Survival curve of patients in clinical stage C. b: Survival curve patients less than 76 years old in clinical stage C.

場合, 多変量解析で手術療法はホルモン療法単独よりも生存期間の延長を認めた (ハザード比0.27, $p=0.0012$). Cの75歳以下では, さらに延長した (ハザード比0.18, $p=0.0007$).

以上から, 岐阜大学および関連病院での局所浸潤前立腺癌のretrospectiveな検討では, 臨床病期C, 特に75歳以下ではホルモン療法単独では不十分な可能性があった. しかしながら, 低分化型腺癌ではホルモン療法をアジュバント療法として使用しても生存期間の延長は期待できなかった.

局所浸潤前立腺癌を対象とした 無作為化比較試験

局所浸潤前立腺癌にホルモン療法単独での予後に対する効果を検討したRCTは2つ報告されている. 1つは精巣摘除術またはLH-RHアナログを診断時から

開始した群と症状出現時から開始した群の合計500例を比較している³⁾ 対象の74%が死亡した時点で, 全生存率は41%対30%であった ($p=0.02$). もう1つはビカルタミドを偽薬と比較したものである⁴⁾ 症例数は657例で, 中央値5.4年の観察で全生存率は66%対59%であった ($p=0.097$). 以上から, 無治療よりもホルモン療法単独は生存率の改善が期待できる.

一方, 前立腺全摘除術とホルモン療法の併用に関するRCTもなされている. ネオアジュバント療法としてホルモン療法を加えることを検討したKlotzらは, 治療開始時のPSAが20 ng/mlを超えた例でのみ術後の非再発生存率が改善した ($p=0.015$) と報告した⁵⁾ しかしながら, 全生存率, 癌特異的生存率の改善を認めたRCTはなかった.

前立腺全摘除術にアジュバント療法としてホルモン療法の効果を検討したRCTは2つ報告されている.

1つは組織学的に所属リンパ節陽性の47例に術後去勢し、51例にPSA failure後にホルモン療法を追加した。中央値7.1年の観察で前者は有意に生存率がよく(85.1%対64.7%, $p=0.02$), 非再発生存率もよかった($p<0.001$)⁶⁾ もう1つは、局所浸潤癌505例をピカルタミド群と偽薬群に分けて中央値5.3年観察し、全生存率では前者はハザード比0.68 (95%CI 0.50~0.92), 非再発生存率ではハザード比0.40 (95%CI 0.31~0.52)であった⁷⁾ 以上から、前立腺全摘除術にホルモン療法の追加は生存率の改善が期待できる。

放射線療法とホルモン療法の併用を検討したRCTでは、ホルモン療法をネオアジュバント療法として生存率を検討したRCTは1つであった。対象がT2~4, any N, 臨床上転移のない456例で、ホルモン療法(ゴセレリンとフルタミド)は放射線治療の2カ月前から開始し外照射終了まで続けた。癌特異的生存率は放射線療法単独と比較して、77%対69%であった($p=0.05$)。Gleason score 2~6に限定すると生存率が70%対52%とさらに良くなった($p=0.015$)⁸⁾ LaverdiereらはT2~3の161例を対象に、外照射単独群、ホルモン療法を照射前に3カ月の群、さらに照射後にもホルモン療法を計10カ月実施の3群で検討した。7年での非PSA再発率を検討し、それぞれ42, 66, 69%であった。ネオアジュバント療法のみ群とアジュバント療法を加えた群との間には統計学的に有意さはなかった($p=0.6$)が、外照射単独群との間には有意差があった($p=0.009$ と $p=0.003$)⁹⁾ 全生存率の改善を認めたRCTはなかった。

放射線療法にホルモン療法をアジュバント療法としたRCTでは全生存率の有意な改善が報告されている。BollaらはWHO grade 3のT1~2腫瘍またはT3~4 N0-1で遠隔転移なしの415例を外照射後にゴセレリンを3年投与する群と非投与群に分けて検討し、中央値66カ月の観察で5年全生存率が投与群78%, 非投与群62%であった($p<0.0001$)¹⁰⁾ Granforsらは手術的に骨盤リンパ節生検を実施したT1~4, pN0-3, 転移なしの91例を対象とした。外照射単独と精巣摘除術の併用を比較し、単独群は臨床的に癌の進行が確認された場合ホルモン療法が追加された。中央値9.3年の観察で全生存率は併用群62%に対し単独群は39%で($p=0.02$)、とくにリンパ節転移陽性例でその差は大きかったと報告している¹¹⁾ さらにPilepichらはT3またはリンパ節陽性の977例を対象とした同様のRCTでゴセレリン投与群が中央値7.6年の観察で有意な全生存率の改善を報告している(49%対39%, $p=0.002$)。Gleason scoreが大きいほどこの差は顕著になった¹²⁾

放射線療法にホルモン療法をneoアジュバント療法およびアジュバント療法として併用することで全生

存率の改善を検討したRCTは1つある。対象はT2~4で診断時PSAが150 ng/ml未満の1,554例で、ホルモン療法を前立腺と骨盤リンパ節への照射2カ月前から開始し、照射後2年ホルモン療法を継続する群と照射後は経過観察のみの群を比較した。全体では、全生存率の改善は認めなかったが(5年で80.0%対78.5%, $p=0.73$)、対象をGleason score 8~10に限定すると有意に改善した(81.0%対70.7%, $p=0.044$)¹³⁾ 以上の報告から、局所浸潤前立腺癌では放射線療法単独よりもホルモン療法を加える方が予後の改善が期待できる。

以上のRCTをまとめると、無治療よりはホルモン療法は単独でも全生存率の改善が期待できるが、手術療法や放射線療法のアジュバント療法としての使用がさらに効果的かと考えられる。しかしながら、ホルモン療法を基本に手術療法または放射線療法の効果を検討したRCTは報告されていないので、ホルモン療法単独よりも併用療法の方が全生存率が改善するかどうかは現時点では不明である。また、ホルモン療法の実施方法、至適治療時期および治療期間についても不明である。一方、ネオアジュバント療法としてのホルモン療法の効果は不十分かと考える。

ま と め

局所浸潤前立腺癌におけるホルモン療法の位置付けを検討したが、本邦では全生存率を評価目標としたRCTはほとんどない。欧米の報告では、無治療よりもホルモン療法は全生存率を改善する可能性を示しているが、限界があるのも事実である。今までのRCTやわれわれの検討からも特に低分化型腺癌などの予後不良な症例では、集学的治療の一環としてホルモン療法を検討すべきであろう。さらなるRCTが必要である。

文 献

- 1) Hachiya T, Akakura K, Saito S, et al.: A retrospective study of the treatment of locally advanced prostate cancer by six institutions in eastern and north-eastern Japan. *BJU Int* **95**: 534-540, 2005
- 2) Homma Y, Akaza H, Okada K, et al.: Radical prostatectomy and adjuvant endocrine therapy for prostate cancer with or without preoperative androgen deprivation: five-year results. *Int J Urol* **11**: 295-303, 2004
- 3) The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* **79**: 235-246, 1997
- 4) Wirth MP, See WA, McLeod DG, et al.: Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in

- patients with localized or locally advanced prostate cancer : results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* **172** : 1865-1870, 2004
- 5) Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. : Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* **170** : 791-794, 2003
- 6) Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. : Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *N Engl J Med* **341** : 1781-1788, 1999
- 7) Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. : Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer : 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* **172** : 1871-1876, 2004
- 8) Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. : Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **50** : 1243-1252, 2001
- 9) Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. : The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* **171** : 1137-1140, 2004
- 10) Bolla M, Collette L, Blank L, et al. : Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study) : a phase III randomised trial. *Lancet* **360** : 103-106, 2002
- 11) Granfors T, Modig H, Damber JE, et al. : Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement : a prospective randomized study. *J Urol* **159** : 2030-2034, 1998
- 12) Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. : Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **61** : 1285-1290, 2005
- 13) Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. : Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression : Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* **21** : 1904-1911, 2003

(Received on March 13, 2006)
(Accepted on March 20, 2006)