

## Differential Risk of Castration Resistance After Initial Radical Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer

尾畑, 紘史

<https://hdl.handle.net/2324/2534522>

---

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 論文博士  
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名 : 尾畑 紘史

論 文 名 : Differential Risk of Castration Resistance After Initial  
Radical Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer

(前立腺癌に対する前立腺全摘もしくは放射線治療が去勢抵抗性へ与える影響についての検討)

区 分: 乙

論 文 内 容 の 要 旨

緒言

前立腺癌の初回根治法として主に前立腺全摘、放射線治療の二つが選択されることが多い。どちらも 20-30%に再発を来し、再発後の治療として救済内分泌治療が行われる。救済内分泌治療において初回根治治療法の違いが予後へ与える影響は現在のところ不明であり、今回根治治療方法を含めた臨床病理学的因子と救済内分泌治療の予後との関係について検討した。

対象と方法

2000 年から 2013 年の間に根治治療をうけ、その後再発を来し救済内分泌治療を受けた 149 名を対象とした。うちわけは前立腺全摘 95 名、放射線治療 54 名であった。手術を受けた 95 名のうち、41 例で救済放射線治療が施行された。根治治療方法を含めた臨床病理学的因子と救済内分泌治療の予後の関係について後ろ向きに検討を行った。手術を受けた患者再発の定義としては、前立腺全摘で血清 PSA 値  $>0.2\text{ng/ml}$ 、放射線治療で nadir+ $2.0\text{ng/ml}$  という基準を用いた。増悪の定義としては内分泌治療中の進展の定義として①PSA 値が nadir から  $2.0\text{ng/ml}$  以上かつ 25%以上の上昇②新規病変の出現③既病変の増大(RECIST による評価)のうち一つ以上を満たすものとした。救済内分泌治療の方法としては、68 例に去勢治療(外科的去勢、GnRH アナログ製剤、GnRH アンタゴニスト製剤)、31 例に抗アンドロゲン薬(ビカルタミド、フルタミド)、50 例に去勢治療と抗アンドロゲン剤の併用療法が行われた。カテゴリーデータはピアソンのカイ 2 乗検定、連続データはウィルコクソンの順位和検定、生存期間についてはカプランマイヤー法で生存曲線を作成し、群間の比較には log-rank 検定をおこなった。リスクの推定には Cox ハザード回帰モデルを用いた

結果

まず前立腺全摘群と放射線治療群の患者背景について比較を行った。診断時の PSA 値( $p=0.067$ )、Gleason Score( $p=0.58$ )には有意差を認めなかった。診断時の cT3/4 の進行癌は放射線治療群に有意に多かった( $p<0.0001$ )。再発時の年齢は前立腺全摘(中央値 70 歳、IQR 63-74)の方が放射線治療(中央値 74 歳、IQR 68-79)よりも若い結果であった。前立腺全摘群では放射線治療群に比べ、再発までの期間が有意に短く( $P<0.00001$ )、内分泌治療開始時の PSA 値が有意に低く( $P<0.00001$ )、内分泌治療開始時の PSA 増加速度が有意に遅い( $P<0.00001$ )結果であった。内分泌治療開始時の転移の有無については両群間に差は認めなかった。観察期間の中央値は 4.7 年で、去勢抵抗性への進展は 21 名(14.1%)に認められた。5 年非進展生存率は 86.3%であった。内分泌治療開始時に 19 例に転移を認めていて、5 年無転移率は 81.4%であった。疾患特異死亡は 10 名(6.7%)に認め、5 年疾患特異生存率は 95.7%であった。全死亡は 12 名(8.1%)に認められ、5 年全生存率は 94.5%であった。

根治治療のモダリティー毎に去勢抵抗性への進展に関連する因子について単変量解析を行った。前立腺全摘では、生検時の Gleason Score  $>7$  が進行への有意なリスクであるという結果が得られた。対して放射線では生検の Gleason Score との有意な関連は認めず、内分泌治療開始時の PSA、PSA 増加

速度が予後因子として同定された。次に、救済内分泌治療の予後因子を明らかにするため、診断時の因子(PSA 値、生検の Gleason Score、臨床学的 T ステージ)、内分泌治療開始時の因子(年齢、再発までの期間、PSA 値、PSA 増加速度、転移の有無)、根治治療のモダリティについて単・多変量解析を行った。単変量解析で、生検の Gleason Score(HR2.53、95%CI 1.04-6.28  $p=0.0040$ )、および放射線治療(HR2.55 95%CI1.02-6.17  $p=0.045$ )は非進展生存に対する有意な予後因子であった。一方、診断時の PSA 値、内分泌治療開始時の転移の有無は関連する傾向はみられたが、統計学的な有意差は認めなかった。多変量解析では、生検の Gleason Score(HR2.66 95%CI 1.10-6.62  $P=0.031$ )および、根治治療としての放射線治療(HR2.71 95%CI 1.06-6.88  $P=0.038$ )が救済内分泌治療中の増悪に対する独立した予後因子として同定された。しかし、根治治療としての前立腺全摘と放射線治療とで無転移生存(HR1.66 95%CI=0.75-3.52  $P=0.20$ )、疾患得意生存(HR2.62、95%CI=0.49-12.65  $P=0.24$ )、全生存(HR1.83 95%CI 0.37-7.23  $P=0.42$ )に差は認めなかった。生検時の Gleason Score>7 は疾患得意生存 (HR6.77 95%CI=1.63-45.52  $P=0.0075$ )、全生存 (HR1.65 95%CI=1.01-12.78  $P=0.049$ )との関連は認めたが、無転移生存(HR1.65 95%CI=0.78-3.43  $P=0.19$ )との相関は認めなかった。

### 考察

今回、前立腺全摘群で、生検での Gleason Score が去勢抵抗性に対する予後因子として同定された。この発見は、放射線治療前の Gleason Score や前立腺全摘の Gleason Score が再発に対する予後因子であるという過去の報告と一致する。さらに、内分泌治療開始時の PSA 値や PSA 増加速度が放射線治療群の予後因子として同定された。さらに、内分泌治療開始時の PSA 値、PSA 増加速度が放射線治療群の予後因子として同定された。過去に前立腺全摘、放射線治療後とも、再発時の PSA の急上昇は予後不良因子として報告されている。また、放射線治療後の再発で、内分泌治療開始時の PSA 値が低いほど予後がよいという結果であったことから、早期の治療介入が予後を改善させる可能性があると考えられた。これらに加え、治療モダリティが予後因子であることを同定した。救済内分泌治療が放射線治療より前立腺全摘で有効であることの正確な理由は不明である。前立腺全摘では、アンドロゲン合成に関与する前立腺の除去が有益である可能性や、放射線治療と内分泌治療との間に交叉耐性が生じ、去勢抵抗性に関与している可能性などが考えられた。しかし、再発までの期間の差などの患者背景の違いが影響している可能性も考えられた。

今回の研究にはいくつかの限界がある。後ろ向きの観察研究であり、サンプルが比較的小さい。また、手術や放射線照射の方法が年によって異なること、内分泌治療の方法も症例間で異なることなどがあげられる。それでも、単一施設の日本人で前立腺全摘と放射線治療との予後の差を示した。



