

筑波大学

博士（医学）学位論文

前立腺癌に対して初期アンドロゲン除去
療法を行われた症例の大規模データベース
による研究

2015

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

木村友和

目次

1 背景.....	1
1-1 前立腺癌の疫学・診断・治療.....	1
1-1-1 疫学.....	1
1-1-2 診断.....	1
1-1-3 治療.....	3
1-2 前立腺癌に対する ADT.....	4
1-2-1 ADT の歴史.....	4
1-2-2 アンドロゲンシグナルと新規薬剤.....	4
1-3 各病期における ADT 療法の位置づけ.....	5
1-3-1 進行癌における ADT.....	5
1-3-2 限局癌における ADT.....	5
1-4 J-CaP 研究会.....	6
1-5 研究着想の契機.....	8
2 研究 1—TNM 第 7 版 Prognostic Grouping の検討.....	9
2-1 目的.....	9
2-2 対象.....	9
2-3 方法.....	9
2-4 結果.....	10
2-4-1 Stage Grouping ・ Prognostic Grouping.....	10
2-4-2 modified PG(mPG)の有用性.....	11

2-5 考察.....	12
2-5-1 諸言	12
2-5-2 局所治療としての ADT.....	12
2-5-3 進行癌における ADT	13
2-5-4 J-CaP データベースの有用性と限界点	14
3 研究 2—Stage IV 若年性前立腺癌症例における予後解析	16
3-1 目的.....	16
3-2 対象.....	16
3-3 方法.....	17
3-4 結果.....	17
3-5 考察.....	18
3-5-1 諸言	18
3-5-2 転移性若年前立腺癌について.....	18
3-5-3 年齢と予後との関連について.....	19
4 総括.....	21
5 最近の ADT の動向と今後の展望	21
6 謝辞.....	23
7 参考文献.....	24
8 図表.....	37
Table 1 TNM 分類第 7 版 Stage grouping と Prognostic Grouping	37
Table 2 限局性前立腺癌の治療成績報告.....	38

Table 3	全患者背景	39
Table 4	TNM、PSA、Gleason score による 5 年生存率層別解析.....	40
Table 5	層別解析による IIB1,2、IV1,2 群の患者背景.....	41
Table 6	Prognostic Grouping と modified Prognostic Grouping の 対応表.....	42
Table 7	Stage IV 患者の年齢階層別背景因子.....	43
Table 8	Stage IV 予後不良症例(PG IV2) 患者背景.....	44
Table 9	Stage IV(M1 症例)における単変量・多変量解析	45
Figure 1	Gleason Score.....	46
Figure 2	ADT.....	47
Figure 3	Stage Grouping、Prognostic Grouping による生存解析	48
Figure 4	層別解析による Prognostic Grouping 各サブグループ全生存率.....	50
Figure 5	modified Prognostic Grouping による生存解析	51
Figure 6	75 歳未満及び 75 歳以上の患者群の全生存率(PG、mPG).....	52
Figure 7	年齢階層別の生存解析	53
Figure 8	転移の有無による年齢階層別生存解析.....	54

1 背景

1-1 前立腺癌の疫学・診断・治療

1-1-1 疫学

悪性腫瘍は日本人の死因の第1位であり、2012年における罹患数は75万人、死亡数は36万人を超えている。この中で前立腺癌の罹患数は男性の悪性腫瘍の4位で約52000人、癌死数は6位で約11000人となっている。欧米諸国の人口10万対20から30と比較すると1960年の日本人の前立腺癌年齢調整死亡率は人口10万対2とこれまで低いとされてきたが、2000年頃には人口10万対8まで増加し徐々に欧米に近づいてきてきたものの、その後はプラトーとなりつつある^{1,2}。年齢に注目すると、前立腺癌は高齢者になるほど罹患数、死亡数とも増加することが知られている。50歳以下の若年で発症する前立腺癌患者も全体の1~4%ほど存在しているが、近年はそれらを含めた全ての年齢階級で増加傾向を示している³⁻⁵。これらの疫学データからも、前立腺癌が今後ますます注目すべき重要な癌となっていくことが予測される。

1-1-2 診断

前立腺癌は他の癌と比べてかなり進行していても局所症状を来しにくいため、1980年代頃までは骨やリンパ節などへの転移巣によって引き起こされる骨痛やリンパ浮腫などの症状を契機に発見される進行癌症例が多かった。1990年代になってようやく前立腺特異的なマーカーである prostate specific antigen(PSA)が発見された。さらにPSAを用いたスクリーニング検査が開発され、超音波やCT、MRI、PETなどの画像診断による診断精度も向上したことによって、症状発現前の早期前立腺癌も診断できるようになった。しかしながら、検診や診断技術が進歩した現在の日本においても、診断時点で既に転移がある症例が全前立腺癌患者の約25%も占めるとされており^{6,7}、検診受診率や生検を含めた二次検診受診率の更なる向上が求められているといった課題も残っている。

前立腺癌の病期分類は他の悪性腫瘍と同様に、原発巣、リンパ節転移、遠隔転移の3因子を用いたTNM分類が最もよく用いられている。しかし、前立腺癌の予後因子としては、TNM分類のみならずPSAや病理学的悪性度の指標であるGleason score(Fig.1)が重要であることが知られている。Gleason scoreは1966年に提唱された前立腺癌の病理組織学的分類である⁸。この分類では前立腺癌の形態を浸潤様式や構造異型に注目しており、Gleasonパターン1から5の5段階にスコア化し、量的に最も優位なパターンを第一優勢領域、次いで多くみられるパターンを第二優勢領域として、それらの合計をGleason scoreとしている。この分類は2005年のISUP(International Society of Urological Pathology)のコンセンサスメETINGを経て、前立腺癌の再発リスクを評価するうえで世界的に一般化された病理学的分類方法となった⁹。

前立腺癌の治療選択においても病期ならびにリスク分類は重要である。前立腺癌の分類としては、TNM分類に加えて前立腺癌に特徴的なリスク因子であるPSAとGleason scoreを組み入れたものがいくつも提唱されてきた¹⁰⁻¹²。その中で最も広く用いられているものはD'Amico分類である。元来、D'Amico分類は1998年に放射線療法における内分泌療法の併用期間を選択するための分類として提唱されたものであるが、この分類は限局癌をT病期、PSA、Gleason scoreによってlow、intermediate、high riskの3群に分けている。その後、手術においても検証が行われ、予後の層別化が可能であるという報告が多数の研究からなされており¹³⁻¹⁵、現在では限局癌の分類として一般的に用いられるようになった。日本及び欧米のガイドラインにも、TNM分類にPSAとGleason scoreを加えたこの分類方法は限局性前立腺癌に対する治療選択アルゴリズムに取り入れられている。

このような状況からTNM分類を定めているThe American Joint Committee on Cancer(AJCC)、The Union for International Cancer Control(UICC)は2010年の第7版の改定において、従来のTNM病期分類(Stage grouping; SG)に加えてPSA、Gleason scoreが加えられた予後分類(Prognostic Grouping; PG)

を TNM 分類の中に正式に採用した(Table 1a,b)。SG では T2 以下の限局性前立腺癌が Stage I (T1,T2a)、II (T2b,T3)と 2 群に分類されているのに対して、PG では D'Amico 分類方法を踏襲し、T 分類に加えて PSA と Gleason score が予後因子として加えられ、low、intermediate、high risk に対応するように Group I、IIA、IIB の 3 群に細分化された。

1-1-3 治療

前立腺癌の最も大きな特徴の一つはホルモン感受性があることである。そのため、男性ホルモンであるアンドロゲンを抑制する内分泌療法(ADT; androgen deprivation therapy)(Fig.2)は前立腺癌に対して非常に有効な治療法である。限局性前立腺癌に対して ADT は併用療法として前立腺全摘術もしくは放射線治療などの根治治療に加えて行われることがあるが、一般的にリンパ節や遠隔転移を伴う進行期前立腺癌に対しては、まず初めに全身化学療法ではなく ADT が選択される。

ADT は精巣および副腎から産生されるアンドロゲンを抑制して前立腺癌細胞の増殖を抑えるという方法であり、治療初期から大部分の前立腺癌患者に対して一定の効果を示す。しかし、その一部分では治療中に ADT への抵抗性を獲得することがあり、この ADT に抵抗性となった状態の前立腺癌を castration resistant prostate cancer(CRPC)と総称する

CRPC となった場合は、全身化学療法として現在では Docetaxel 治療が行われているが、予後は不良である。最近では新規に開発された LH-RH agonist などの薬剤が臨床でも使用可能となってきたため、CRPC に対していくつかの治療法が提示できるようにはなったが、依然として CRPC は難治性疾患であり前立腺癌による癌死の主な要因である。

1-2 前立腺癌に対する ADT

1-2-1 ADT の歴史

1941年に Huggins や Hodges らによって進行前立腺癌に去勢術やエストロゲンが効果を示すことが報告されたことが発端となり、ADT は前立腺癌に対する一つの治療として確立された¹⁶。その後、1980年代の LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) agonist の開発^{17,18}によって外科的に精巣摘除を行わずに内科的にアンドロゲンを抑えることが可能となり、ADT はそれまでより広く用いられるようになった。また、アンドロゲン受容体(AR)を標的とした抗アンドロゲン薬の Bicalutamide、Flutamide が導入されたことによって、さらに ADT 治療選択肢が増えた。そして、リガンドを抑える去勢と、受容体を抑える抗アンドロゲン薬の2つを併用する combined androgen blockade (CAB) 療法の概念が提唱され、特に日本においては転移進行例を中心に前立腺癌に対する ADT としては単独療法よりは CAB が多く選択されるようになった。

1-2-2 アンドロゲンシグナルと新規薬剤

前立腺癌の生存・増殖にはテストステロン、ジヒドロテストステロンなどからなるアンドロゲンと、その受容体である AR が重要な役割を果たしている。

テストステロンは 95%以上が精巣から分泌されており、視床下部ホルモンの LH-RH、下垂体ホルモンの LH によって制御されている。残りは副腎から分泌されており、コレステロールから 17 α -hydroxylase や 17,20-lyase などの酵素を介して生合成されている。最終的に、テストステロンは 5 α -reductase によって変換された非常に強いアンドロゲン活性を持つジヒドロテストステロンとともに各組織へその効果を示す。

AR は Xq11-12 に局在する AR 遺伝子にコードされる 110kDa の核内受容体タンパク質で前立腺組織に高発現しており、腫瘍の生存や細胞増殖などに関与しているとされる。ADT に対する抵抗性の獲得には AR が深く関与しているこ

とが知られており、CRPCの発症機序として、AR発現の消失、AR自体の splicing variant の異常、非特異性リガンド結合能の獲得、ARの変異、増幅、また癌細胞自体が産生する微少副腎性アンドロゲンによる影響などが明らかにされている¹⁹。

これまでの研究成果を通じて新規薬剤が次々と開発されてきた。テストステロン分泌を抑制する LH-RH antagonist²⁰、微小に残存する副腎性アンドロゲンを標的とした Abiraterone²¹、強力な抗アンドロゲン薬である Enzalutamide²² は、日本においても 2014 年から臨床使用が可能となった。

1-3 各病期における ADT 療法の位置づけ

1-3-1 進行癌における ADT

リンパ節や遠隔転移を伴う転移期前立腺癌に対する標準治療はどの国でも ADT が推奨されている。ADT は治療初期にはほとんどの患者において奏功するが、治療中に CRPC となり最終的に癌死に至ることは少なくない。2000 年代前半のメタアナリシスでは、転移性前立腺癌は ADT を行っても 5 年生存率は 6~42% と予後はあまり良くない^{38,39}。また、2004 年に全身化学療法として初めて生存延長効果が示された Docetaxel が、CRPC に対する新たな治療薬として登場した。しかし、その効果は生存延長期間の中央値で 2.4 か月と⁴⁰、それほど大きな改善を示すことはできておらず、まだ依然として CRPC の予後は不良である。

1-3-2 限局癌における ADT

前立腺内に癌細胞が留まっている状態とされる限局性前立腺癌への治療は、根治性の点からも手術もしくは放射線治療が中心となる。ADT は限局癌に対しても用いられるが、あくまでも治療効果を増強するために根治療法と併用することが多い。手術や放射線治療によって治療された場合の限局癌患者の予後は、5 年癌特異生存率は 95~100% と根治が期待できる (Table 2)。一方、限局癌患者

はADT単独療法でも一般人口の生存期間と同等の長期生存が得られるという報告や^{23,24}、ADT単独療法でも10年癌特異生存率も90%以上あるため手術や放射線治療と同等の成績が得られるという報告もなされている²⁵⁻²⁹。このように、適切な患者群においては、ADT単独も選択肢の一つなり得るとされている。そのため、最初から限局癌に対してもADT単独で治療していく方法である初期アンドロゲン除去療法(PADT; Primary ADT)が行われる。

しかしながら、日本と欧米の間ではその限局癌に対するADTの位置づけは異なっている。日本のガイドラインでは限局癌に対するPADTは推奨グレードBとされているが³⁰、欧米のガイドラインでは高齢者やPerformance Status不良例、手術や放射線療法の拒否や不耐用など、ごく限られた一部の患者にしか推奨されていない³¹⁻³⁴。

実際に、日本では全前立腺癌患者のうち限局癌が4分の3を占めるが、その全前立腺癌患者の約40%もの患者が実際にPADTによる治療を受けているとされ⁶、ある一定数の限局癌患者にPADTが選択されている。また、限局癌にはADTを推奨しないとする欧米であっても、臨床の現場においては、限局性前立腺癌の14.1~49.8%の患者にPADTが用いられているとする疫学データがある³⁵⁻³⁷。ADTは前立腺癌に対する治療選択肢の一つとして確立されており、現実的にはガイドラインと実臨床に多少の解離が認められるものの、限局性前立腺癌においても重要な役割を担っている。

1-4 J-CaP 研究会

前立腺癌へのADTに対する考え方が日本と欧米で異なっている原因の一つとして、人種差が挙げられる。最もよく知られている報告としては、ADTが行われた日系人とアメリカ人の前立腺癌患者の比較検討で、それぞれの5年生存率で約60%、約40%と明らかに予後に差があるというものがある⁴¹。一般的に、アジア系人種ではADTの効果は高く^{42,43}、ADTの副作用による生存率への影響も少ないとされている^{23,24}。これに対し欧米では、ADTによって骨折が23%、

心血管系合併症が 17%と副作用の発症リスクが上昇するという報告⁴⁴があるように、ADTに伴う心血管系有害事象を重視する立場から長期的な使用には慎重であるべきとする論調が多い^{45,46}。これらの背景に加え、保険診療、検診などの医療、経済のシステム、文化的、社会的な違いもあり、前立腺癌の診療は国と地域によって実情が大きく異なっている。

このような状況の中で、日本では J-CaP (Japan study group of Prostate Cancer)研究会が 2001 年 7 月に設立された。J-CaP 研究会は、日本における内分泌療法に関わる治療戦略やエビデンスの確立、さらには海外への情報の発信を目的として主に PADT に関する実態調査を行ってきた。その臨床データは各参加施設によるインターネットでの登録システムを用いて全国規模で収集され、現在においても予後調査を継続している。また J-CaP 研究会は 2009 年には一般市民や患者家族に開かれた組織としての情報公開と国民の知識・認識を高めることに寄与すべく特定非営利活動法人となったが、現在も定期的な報告会を開催して泌尿器科医に情報を提供するだけでなく、社会に対する普及活動も継続して行っている。この J-CaP 研究会のデータベースは国内、国外を問わず前立腺癌の予後調査の中で最も規模の大きいものの一つである。これは 2001 年 1 月から 2003 年 12 月までの間に新規に PADT を開始された前立腺癌患者を対象としたコホート研究であり、参加登録施設は 410 施設、全体で 27235 例が登録されている。治療開始時期が 2001 年から 2003 年である症例は 26272 例あり、初期治療が内分泌療法であったものが 19250 例、そのうち TNM 分類(第 5 版)、診断時の PSA、Gleason score が明らかな症例は 15710 例であった。2012 年 10 月 1 日時点での解析では、全体の Progression-free survival (PFS)の中央値は 4.85 年で、Cause specific survival (CSS)と Overall survival (OS)について中央値は算出できていない。このデータベースを用いた主な研究成果として、PADT のうち約 60%は外科的もしくは内科的去勢と抗アンドロゲン薬での CAB が用いられていることや、PSA や Gleason score の高い群でより CAB が使われていることなど、日本における実地臨床の現状が明らかにされている^{47,48}。また、米

国の前立腺癌データベースである CaPSURE (the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database)との共同研究では、ホルモン治療患者の予後予測ツールとして J-CAPRA スコアを新たに作成された⁴⁹。その後も共同研究を行い日米の ADT の違いについて検討されてきた⁵⁰⁻⁵³。

1-5 研究着想の契機

今回改定された TNM 第 7 版では、TNM 分類に PSA と Gleason score が加えられた PG が新たに提唱された。この PG は限局癌における手術や放射線治療に用いられてきた分類法が踏襲された形となったが、PADT が選択された患者における予後評価としての有効性についてはまだ明確ではなかった。このような背景から、私は約 15000 例の PADT 施行例からなる J-CaP データベースを用いて PG の有効性を検討することを着想し、**研究 1 – TNM 第 7 版 Prognostic Grouping の検討**を遂行した。

また研究 1 を通じ、若年発症の進行前立腺癌患者の臨床像についての新たな疑問が生じた。若年発症の前立腺癌患者は臨床的に非常に稀であり、従来から大規模データによるエビデンスレベルの高い調査研究の必要性が指摘されてきた。その若年性前立腺癌の臨床像を明らかにするため、J-CaP データベースを用いて、**研究 2 – Stage IV 若年性前立腺癌症例の予後解析**を着想し予後解析を行った。

2 研究 1—TNM 第 7 版 Prognostic Grouping の検討

2-1 目的

限局性前立腺癌を中心とした手術や放射線などの治療法別に予後を層別化する分類として、これまでに従来の TNM 分類に加え Gleason score や PSA などの特有の因子を取り入れた種々のリスク分類が提唱されてきた¹⁰⁻¹⁵。2010 年の TNM 第 7 版の改訂に伴い、PSA と Gleason score を含めた予後分類(Prognostic Grouping ; PG) が新たに提唱された⁵⁴⁻⁵⁶。本研究では、J-CaP データベースを用いて TNM 分類第 7 版 PG の有用性を検証するとともに詳細な層別解析を行い、より適切な予後評価法を提案することを目的とした。

2-2 対象

J-CaP 研究会データベースに登録されている全 27235 例のうち、PADT が施行された症例は 19409 例であった。その中で TNM の各項目、治療前 PSA 値及び Gleason score の各項目に外れ値や欠損値がない症例で、かつ 2011 年 12 月 31 日時点での予後解析が可能な 15259 例を研究 1 の対象とした。

2-3 方法

OS を主要評価項目、CSS、PFS を副次的評価項目とし、Kaplan-Meier 法により生存率を推定した。各群の生存曲線は log-rank 法で検定した。OS、CSS のイベントは死亡ないし癌死とし、PFS では PSA の再上昇、臨床的進行、死亡をイベントとした。これらの生存に関わる評価項目を TNM 分類第 7 版 SG 及び PG で検討した。

次に、対象を TNM の各因子、PSA、Gleason score で層別化し、各群における 5 年生存率を算出した。この際、PSA のカットオフ値は下記のように定義した。T1-3N0M0 の限局癌においては NCCN、EAU ならびに国内のガイドラインのリスク分類を踏襲し、10 ng/mL 及び 20 ng/mL に設定して 3 群に分けた。

これに対し T4 もしくは N1、または M1 の進行癌においては、J-CAPRA score⁴⁹ におけるスコアの層別化に用いられていた値である 20、100、500ng/mL のうち 100 ng/mL をカットオフとして 2 群に分けた。また、Gleason score は D'Amico 分類、各ガイドライン、また今回提唱された PG に従って 6 以下、7、8 以上の 3 群に分類して検討した。

最後に、層別解析の結果をもとに修正予後分類(modified Prognostic Grouping ; mPG)を作成した。また、SG、PG、mPG の各評価法におけるモデル適合性については、Concordance-index (C-index)を算出し比較した。

P 値は 0.05 未満を統計学的に有意とし、すべての解析は JMP10(SAS Institute, Inc. Cary, NC)で行った。

2-4 結果

2-4-1 Stage Grouping・Prognostic Grouping

患者背景を Table 3 に示す。年齢の中央値は 75 歳(39-99)であった。PSA の中央値は 24.5 ng/mL(0.01-30789)であり、Gleason score は 6 以下、7、8 以上がほぼ同程度存在していた。

Fig.3 に TNM 分類第 7 版における SG 及び PG の各病期別の生存曲線を示した。5 年生存率は、SG-I で 88.6%、II で 86.3%、III で 80.6%であるのに対して IV では 57.1%と明らかに予後不良であった(Fig 3a,d)。PG では PG-I で 90.1%、IIA で 88.4%、IIB で 85.6%であった。OS ならびに CSS、PFS で、I から III の生存曲線の分離性は不良であった。各病期における予後不良群を同定するため、対象患者を TNM 各因子、PSA、Gleason score で層別化して生存解析を行った。結果を Table 4 に示す。

IIB 全体をみると、5 年生存率が 85.6%であるのに対し、T1-T2b かつ PSA 20ng/mL 以上かつ Gleason score 8 以上の群では 80.3~83.6%、また T2c かつ

Gleason score 8以上の群は75.7~82.8%と不良であり、むしろIII全体の5年生存率80.6%に近似していた。この結果を踏まえて、IIBをIIB1とIIB2の2つの群に分類することとし、IIB2をT1-T2bかつPSA20以上かつGleason score8以上、及びT2cかつGleason score 8以上、IIB1をIIB2以外のIIBと定義した。

またIVについては、M1かつGleason score 8以上、もしくはM1かつPSA 100ng/mL以上で5年生存率は46.9~61.4%と、その他のIVのサブグループの66.3~86.2%と比べ予後不良であった。IIBと同様に、IVにおいてもIV1とIV2の2群に分類することとし、IV2をM1かつPSA 100ng/mL以上もしくはM1かつGleason score 8以上とし、IV1をIV2以外のIVと定義した。

I、IIA、IIB1、IIB2、III、IV1、IV2の各群別に生存解析を行い、その分離性を再評価した。I、IIA、IIB1の予後(Fig 4b)、またIIB2とIIIの間にも予後に有意差は認めなかったが(Fig 4d)、IIB2はIIB1に比べ有意に予後不良(Fig 4c:p<0.0001)、またIV2はIV1に比べ有意に予後不良(Fig 4e:p<0.0001)であった。また、IIB1、IIB2ならびにIV1、IV2の患者背景をTable 5に示す。群分けに用いたGleason Score、PSAならびにM病期以外の因子は明らかな分布の差は認めなかった。

以上の結果より、限局性でも進行癌でもADTに対する反応が良好な群、不良な群の2つに分類可能であったため、新たに限局性前立腺癌をPG-I, IIA, IIB-1のA群、IIB-2, IIIのB群の2群に、進行癌IVをC群(IV1)及びD群(IV2)の2群に分類したmPG(Table 6)を作成した。

2-4-2 modified PG(mPG)の有用性

このmPGの有用性を検討するために生存解析を行った。mPGを用いた場合、5年生存率はAで88.2%、Bで80.3%、Cで72.9%、Dで49.5%であり、PGに

比較して良好な分離性を示していた(Fig.5)。また、CSS、PFS で検討しても同様の結果が得られた(Fig 5b,c)。

年齢の影響ならびに結果の再現性を検討するため、年齢の中央値である 75 歳をカットオフとした 2 群で生存解析を行ったが、両群において同様に mPG の分離性は良好であった(Fig.6)。

モデル適合性については C-index を用いて検討した。OS における C-index は SG で 0.668、PG で 0.670、mPG で 0.685 であった(CSS:SG 0.798、PG 0.801、mPG 0.825、PFS : SG 0.680、PG 0.683、mPG 0.694)。いずれの C-index も mPG で最も高く層別化モデルとしても適合していると考えられた。

2-5 考察

2-5-1 諸言

本研究では PSA、Gleason score が新たに層別化因子として加えられた TNM 第 7 版の PG について J-CaP データベースを用いて検討を行った。PADT が行われた 15000 例超の層別解析によって、同じ PG に分類されたとしても PSA や Gleason score によって不均一な予後を持つ患者集団であることを明らかにした。具体的には、限局癌の IIB であっても局所進行癌の III に近い予後を示す予後不良群と、ADT によく反応する I や IIA と同等である予後良好群が認められた。また病期 IV 症例では 5 年生存率で 50%程度の予後不良群と ADT 反応性が高く 5 年生存率でも約 70%以上が期待できる予後良好群が混在していた。これらを踏まえて作成した mPG は ADT を行われた患者に対してはより適切に予後評価できる分類方法である。

2-5-2 局所治療としての ADT

D'Amico 分類の high risk にあたる IIB の前立腺癌患者はどの治療を行ったとしても I、IIA に比較して予後は不良であるとされてきた。これまで IIB に対す

る治療戦略として、外科的治療では ADT を併用しながらリンパ節廓清の範囲を拡大すること、また放射線治療では IMRT などの新たな照射技術を用いて周辺臓器への影響を減らしながら照射放射線量を増加させることといった工夫がされてきた^{57,58}。現在のところエビデンスとして確立されているのは high risk 患者においては 3 年間の術後補助 ADT が有用であるということだけだが、臨床的に発見できない微小転移がある可能性が高いような high risk 群に関しては ADT の効果は大きいとされている。

本研究では I,IIA,IIB1 群を含む mPG-A では 5 年癌特異生存率は 98.7%であり、PADT は限局癌に対する手術や放射線治療と同等の成績であった。しかしながら、IIB ないし III 期患者の外科的治療や放射線治療での 10 年癌特異生存率は 95%程度、全生存率は 90%程度であり⁵⁹、癌特異生存率はほぼ同等といえるが、全生存は本研究では 5 年全生存率でも IIB 全体では 85%程度、IIB2 では 80%程度という値はやや低い。一般的には限局癌に対しては手術もしくは放射線治療が行われるが、日本では欧米に比べてより PADT が用いられる傾向にあるため、主治医が合併症や PS、その他の何らかの理由で手術や放射線治療ではなく PADT を選択したというバイアスが影響している可能性がある。しかしながら、10000 例以上の限局癌に対する PADT の検討によって導き出された結果からは、限局癌において PADT を選択する際には、IIB2、特に 5 年生存率が 75.3～83.5%程度の Gleason score 8 以上の限局癌に対する治療法選択には注意すべきであることが明らかになった。

2-5-3 進行癌における ADT

TNM 分類では最も進行した Stage IV は細分化されていない。しかし、前立腺癌の場合は ADT に対する反応性が異なっており、しばしば長期生存が可能な症例が存在する。本検討では Stage IV 症例のうち M1 かつ PSA 100ng/mL 以上、もしくは M1 かつ Gleason score 8 以上であった群を IV2 として分類するこ

とが妥当と判断し、mPG で D 群として分類したが、このような症例を適切に評価するために mPG などの分類が必要である。

ADT にはその方法がいくつかあるため、治療効果について言及する際には注意が必要である。今回対象としたデータベースでは過去の報告のとおり、ADT のうち約 70% が去勢と抗アンドロゲン薬の併用である CAB が選択されている⁴⁸。日本で行われた LH-RH agonist と Bicalutamide の併用による CAB 治療群と LH-RH agonist 単独治療群の無作為化比較試験では、CAB は LH-RH agonist 単独治療より優れているとされたこと⁶⁰⁻⁶²、また本データベースを用いた別の検討においても、遠隔転移を有する患者で CAB 群の 5 年生存率が 46.6% と比較し非 CAB 患者群では 36.3% と、CAB 群の方が予後良好であったこと⁶³などの理由があげられるが、現在の日本においては転移例を中心に CAB が用いられる傾向にある。

一方で、海外のメタアナリシスでは CAB は LH-RH agonist 単独に比べて 5 年生存率で 2~3% の生命予後が改善する程度である³⁹とされており、現在の欧米では LH-RH agonist 単独と比べて副作用やコストなどの観点から CAB は LH-RH agonist 単独に勝る治療法とまでは位置づけられていない^{33,34}。したがって、mPG が CAB 以外の去勢単独治療例などのほかの ADT の方法でも適応し得るか、海外の患者群でも同様であるかについては、今後の追加検討が必要である。

2-5-4 J-CaP データベースの有用性と限界点

本研究は臨床データベースを用いた後方視的解析であるために生じるいくつかの限界点がある。一つ目としては、前立腺癌の病理学的悪性度評価システムである Gleason score の評価法が症例の登録された 2003 年より後の 2005 年に若干改定されていることである。また、中央病理診断ではないため各施設の病理診断によるバイアスも考慮する必要がある。そして、生物学的な悪性度を証明する材料について生検検体を用いた Gleason score 以外には情報がないこと、

症状や治療選択の理由、CRPC と判断した基準、治療方法などについては明確にされていないこと、その他にも日本人に限られたデータであることなどが考えられる。しかしながら、本研究は ADT という均一な治療法による 15000 例を超える実地臨床のデータベースから導き出されたアウトカムであり、日常臨床に十分応用可能な知見である。

3 研究 2—Stage IV 若年性前立腺癌症例における予後解析

3-1 目的

進行性前立腺癌における予後因子は、TNM 分類、PSA、Gleason score をはじめとして ADT への反応性や骨転移の状況など様々報告されているが⁶⁴⁻⁶⁶、年齢も一つの重要な予後因子である。若年に対する定義についてコンセンサスはないが、50、55、60 歳がカットオフ値として用いられていることが多い。これまでに、限局癌においては手術例では若年群で Gleason score が高い傾向であったとする報告と、比較的若年でも予後は高齢者と差がないとする報告などがあるが、エビデンスレベルの高い報告がなく未だコンセンサスは得られていない^{3,67,68}。

進行期については、米国の National Cancer Institute が収集している SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) データベースを用いた解析で、病期 IV の患者群において 50 歳以下の患者で明らかに予後不良であったと報告されている⁶⁹。しかしながら、このデータベースにはどのような治療がされたかの情報は登録されていない。またこの報告以外には、年齢の影響について検討した進行期前立腺癌に対する ADT 治療アウトカムの大規模調査はない。

本研究では若年性前立腺癌、その中でも特に進行期である Stage IV に注目し、PADT が行われた前立腺癌患者の大規模データベースによる検討を行い、Stage IV 若年性前立腺癌の臨床像や予後を明らかにすることを目的とした。

3-2 対象

研究 1 で用いた TNM 各因子、PSA、Gleason score に欠損値のない 15259 例のうち Stage IV の症例は 5040 例であった。我が国の 75 歳男性の平均余命は 2012 年で 11.57 年である。研究 2 では年齢に注目し OS を主要評価項目として検討するためカットオフ値を 75 歳とした。最終的に Stage IV の 75 歳以下である 3006 例を解析の対象とした。

3-3 方法

第2章と同様に主要評価項目はOS、副次的評価項目はCSS、PFSとし検討した。50歳以下は24例と解析対象の1%未満であり、今回は比較対象としては不十分と判断したため、55歳以下(若年群)、56歳から65歳(中年群)、66歳から75歳(高齢群)と対象症例の75歳以下を10歳間隔で3群に分割することとした。背景因子については χ^2 二乗検定で検討を行った。年齢により層別化した3群間の検討においてはBonferroni補正を行った。

観察期間の中央値(範囲)は若年群、中年群、高齢群でそれぞれ765(9-3518)、1059(1-3911)、1157(2-3878)日であった。

3-4 結果

全症例における各年齢群間の背景因子について検討した(Table 7)。若年群は高齢群と比較してリンパ節転移、第一もしくは第二優勢領域にGleasonパターン5の成分を有する割合が高く($p=0.007, 0.017$)、またGleason score、J-CAPRA scoreも有意差を認めた。その他の因子には特に有意差は認めなかった。また若年群と中年群の間には、背景因子の割合に有意差は認めなかった。

生存解析をFig.7に示す。Stage IVの5年生存率は、若年群で36.3%(95%信頼区間 25.1-49.3)、中年群では62.1%(57.4-66.6)、高齢群では59.8%(57.1-62.5)であり、55歳以下ではそれ以外の2群に比べ、有意に予後不良であった($p=0.003$)。また、CSS及びPFSでの検討でも同様に若年群の予後が有意に不良であった($p<0.001$ 及び $p=0.002$)。次にStage IVを転移なし群(M0)、転移あり群(M1)に分けて各年齢群の検討を行った。有転移症例では若年群は中年群、高齢群と比較して有意に予後不良であったが(Fig 8b; $p<0.001$)、転移なし群では年齢による3群間で予後に有意差は認めなかった(Fig 8a)。またCSS、PFSともに同様の結果であった(Fig.8 c-f)。

これらの結果を踏まえ、IV期の予後不良患者(PG-IV2)において年齢に関連する予後不良が存在する可能性について検討した(Table 8)。その結果、TNMの各因子、PSAにおいては有意差を認めなかったが、若年群では中年群、高齢群よりも Gleason score 8以上の割合が高かった($p=0.049$ 、 $p=0.017$)。Table 9に単変量解析ならびに多変量解析を示す。単変量解析においては年齢、T、N及びM病期、PSA、Gleason scoreの全てが有意な予後因子であった。多変量解析では、年齢はTNM各因子、及びGleason scoreと同様に独立した予後因子であったが、PSAについては有意差を認めなかった。また、中年群に比較した場合の若年群のハザード比は1.837(95%CI; 1.265-2.598、 $p=0.002$)であった。以上より、若年群ではGleason score 8以上の割合が高いが、年齢自体が独立した予後因子であることが示された。

3-5 考察

3-5-1 諸言

Stage IV前立腺癌患者では、ADTに対する感受性やCRPCとなった後の治療内容を含めた癌特異的な因子と、全身合併症など宿主に関する因子などが予後に影響する¹⁵。本研究では年齢に注目してStage IV症例の予後解析を行い、有転移症例においてはTNM各因子とGleason scoreは予後因子であるものの、55歳以下の若年であること自体が最も有意な予後因子であることを明らかにした。

3-5-2 転移性若年前立腺癌について

Stage IV前立腺癌の予後に関するもっとも大きな研究の一つとしては、米国のpopulation based cancer registry dataであるSEERデータベースを用いた研究がある⁶⁷。この論文は1988年から2003年までのStage IV前立腺癌の診断と治療に関する経時的な推移を解析したものである。その中で、若年者の割合が増えていること、全体的に予後は改善されつつあるものの転移を伴う症例

の予後は明らかな改善傾向はなかったこと、また転移のある StageIV の年齢別 5 年生存率は、50 歳未満で 22%、51-60 歳で 30%、61-70 歳で 35%と若年者でより予後が不良であったことなどが報告されている。本研究における 55 歳以下の群の 5 年生存率は 36.3%と比較的予後良好ではあったものの、若年者でより予後不良であることは SEER の研究結果に一致するものであった。またこの傾向は PFS でも同様であったことから、ADT の最中に PSA の再上昇や臨床的進行をきたすこと、つまり ADT に対する抵抗性を早い段階で獲得することが予後不良の一因となる可能性が考えられた。

有転移症例においては、若年者の予後は中年群ならびに高齢群と比較して有意に不良であったが、遠隔転移のない症例では年齢における予後に差はなかった。遠隔転移のない Stage IV、即ち T4 症例、N1 症例などの局所進行癌については、ADT 併用での拡大手術や放射線治療、さらにそれらの治療前後に化学療法を組み合わせるといった、より積極的な治療が選択される場合もあり⁷⁰⁻⁷²、特に若年者では少しでも治療効果を上げたいと選択する傾向が強いと推察される。今回の検討では PADT を選択した症例のみを対象としたため、局所治療が先行された症例は含まれておらず、また ADT を開始した後に何らかの局所療法が追加された症例がごく少数存在するという点は考慮する必要がある。しかしながら、遠隔転移のある Stage IV では年齢において差が認められたという本研究の結果は臨床的に有意義である。

3-5-3 年齢と予後との関連について

若年者に癌が発症した場合、その癌種の好発年齢の患者の臨床像とは異なる傾向があることが知られている⁷³。大腸癌や乳癌、胃癌などでは、若年発症癌は高齢者の癌に比べて予後不良であるとされている⁷⁴⁻⁷⁶。また腎癌や肺癌では予後不良因子となる特有の遺伝子異常が若年患者により多く認められるという報告もある^{77,78}。特に、乳癌においては、若年発症例は閉経後発症例とは生物学的に異なっており、浸潤傾向が強くリンパ節転移が多い、ホルモン療法に不応

性となりやすいなどの特徴があるとの報告がなされており⁷⁹⁻⁸²、原因としては前立腺癌でもしばしば認められる BRCA 遺伝子が責任遺伝子である可能性が指摘されている^{83,84}。その他に、家族歴をもつ前立腺癌患者は年齢が若く発症する傾向があるとされるが^{85,86}、今回のデータベースでは家族歴を認めた症例は 55 歳以下では 1 人(0.9%)と非常に低く、詳細も確認できなかった。残念ながら本研究では、家族歴に関して信頼に足る検討ができなかった。

本研究においては、各年齢群で Gleason score 8 以上の症例が多く、有意差はないもののリンパ節転移の割合が高かったことを明らかにした。前立腺癌でも若年者に特有のアンドロゲン感受性不良因子がある可能性も示唆されており、本研究の臨床データを裏付けるようなメカニズムの解明が期待される。

4 総括

私は前立腺癌に対して PADT を行った患者についての長期観察データを用いて 2 つの研究を行った。Gleason score、PSA による PG が新たに導入された TNM 第 7 版における有用性の検討では、各群における予後の層別化を行い、限局癌 IIB 期、進行癌 IV 期の両群において予後が 2 つに層別化できることを明らかにした。また IV 期の患者における予後解析で若年が有意な予後因子となることを明らかにした。

5 最近の ADT の動向と今後の展望

前立腺癌の ADT に関する最近の動向として注目すべき事項は、まず LH-RH antagonist の課題であったテストステロンの一過性上昇や不完全抑制が少ない LH-RH agonist が開発されたことが挙げられる。これまでの LH-RH antagonist は、投与初期において LH-RH 受容体に結合することで生じるテストステロンの一過性上昇により前立腺癌の一時的な病勢悪化(Flare up 現象)を引き起こす。LH-RH agonist はその Flare up 現象を回避し、投与早期からテストステロンを急激に減少させることが可能となったが、その一方で投与薬剤の安定性や副反応、コストの面などの新たな問題も生じている。次に、新規薬剤として AR の阻害効果が高い Enzalutamide と、テストステロンの合成に関わる CYP17 の 17 α -hydroxylase と 17,20-lyase を同時に阻害する Abiraterone の 2 つが出現したことである。この 2 剤が CRPC に対して臨床使用できるようになり、CRPC に対する新たな治療法として普及しつつある^{33,34,87,88}。これらの新薬の適応については、まだ日本国内のガイドラインには反映されていないが、2014 年 6 月から Enzalutamide、Abiraterone、タキサン系抗癌剤である Cabazitaxel と順次使用可能となっており、今後の治療戦略は変わっていくことが予想される。

一方で基礎研究の分野では、前立腺癌の癌遺伝子やシグナル伝達の異常に関する知見が集積しつつある⁸⁹⁻⁹²。研究成果の臨床応用が CRPC の治療として現

実味を帯びた薬剤としては、Src 阻害薬の Dasatinib^{93,94}、VEGFR2 と c-Met 阻害薬の Cabozantinib⁹⁵があったが、第 III 相試験では明らかな予後改善効果が示されず、残念ながらその後開発は中止となった。2014 年には CRPC 発症の機序として splicing variant、特に AR variant 7 の発現が予後不良因子として報告され⁹⁶、現在注目されている。AR variant 7 はアンドロゲン応答配列のない AR splicing variant であり、AR variant 7 を発現する CRPC 患者では Abiraterone、Enzalutamide が効果を示さない症例が多かったと報告されている。またその他のグループからは AR の転写活性化領域のある N 末端領域が重要な役割を持っていることが明らかにされた⁹⁷。このように、現在は AR variant 7、N 末端領域など AR の中でも特定部位を標的とした治療へ結びつく研究が進んでいる。基礎の分野でも実臨床でも、前立腺癌に対する薬物治療は大きな変革期を迎えており、前立腺癌に対する ADT のあり方も変わる可能性がある。

J-CaP 研究会はこれまで内分泌療法に焦点を当てた前立腺癌治療の実態調査を行ってきた。これらの研究を通じて ADT が前立腺癌に対して非常に重要な役割を担っていることには変わりないものの、前立腺癌に対する各国、人種、医療、文化など、様々な差異があることを明らかにしてきた。そのため、2000 年代の治療の実際を反映する J-CaP データベースが ADT の実臨床とその結果を示してきたように、次世代の治療戦略に合ったデータベースの再構築が急務である。

本論文の要旨を、研究 1 について The 2nd congress of Asia-Pacific Prostate Society、32nd SIU congress、第 1 回北関東甲信越前立腺癌研究会、第 50 回日本癌治療学会学術集会にて、研究 2 について第 2 回前立腺癌薬物療法研究会、第 101 回日本泌尿器科学会総会、The 3rd congress of Asia-Pacific Prostate Society、101th American Urological Association annual meeting にて発表した。また The 2nd congress of Asia-Pacific Prostate Society では best poster award(2nd prize for clinical research)を受賞した。

6 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究全般を通じご指導いただきました指導教官である筑波大学大学院臨床医学系腎泌尿器外科学教授西山博之先生、東京大学先端科学技術センター教授赤座英之先生、岡山大学新医療研究開発センター教授樋之津史郎先生に深謝いたします。また本臨床研究の遂行に際してご指導いただいた東京北社会保険病院小野澤瑞樹先生、筑波大学臨床医学系腎泌尿器外科学講師河合弘二先生、ならびに統計学的処理につき御指導いただいた五所正彦先生に感謝の意を表します。

最後に、J-CaP 研究会の皆様にも多大なるご協力を頂きましたこと、ここに厚く御礼申し上げます。

7 参考文献

1. 国立がん研究センターがん対策情報センター 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ
<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
2. 国立がん研究センターがん対策情報センター。人口動態統計によるがん死亡データ（1958～2009年）
3. Smith C V, Bauer JJ, Connelly RR, et al. Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research multicenter prostate cancer database. *J Urol.* 2000; 164(6):1964–7.
4. Tarone RE, Chu KC, Brawley OW. Implications of stage-specific survival rates in assessing recent declines in prostate cancer mortality rates. *Epidemiology.* 2000; 11(2):167-70.
5. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology.* 2011; 78(1):110–5.
6. Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: Report from the Cancer Registration Committee of the JUA. *Int J Urol.* 2011; 18(12):876–881.
7. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger M a, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012; 61(1):11–25.
8. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemotherapy (Rep Part)* 1966; 50:125-128.

9. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL ISUP Grading Committee The 2005 ISUP Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29:1228-42, 2005
10. D'Amico a V, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998; 280(11):969–74.
11. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(10):766–71.
12. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005; 173(6):1938–42.
13. Yoshioka Y, Suzuki O, Kobayashi K, et al. External-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Osaka, Japan, 1995-2006: time trends, outcome, and risk stratification. *Strahlenther Onkol*. 2009; 185(7):446–52.
14. Dorin RP, Daneshmand S, Lasso M a, Cai J, Skinner DG, Lieskovsky G. Long-term outcomes of open radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Urology*. 2012; 79(3):626–31.
15. Freedland SJ. Screening, risk assessment, and the approach to therapy in patients with prostate cancer. *Cancer*. 2011; 117(6):1123–35.

16. Huggins, C., Stephens, R. E. & Hodges, C. V. Studies on prostate cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate. *Arch. Surg.* 1941; 43: 209–223.
17. Waxman J, Wass J. Treatment with gonadotropin releasing hormone analogue in advanced prostatic cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 286:1309–1312.
18. Tolis G, Ackman D, Stellos A. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci*.1982; 79:1658–1662.
19. Weckermann D, Harzmann R. Hormone therapy in prostate cancer: LHRH antagonists versus LHRH analogues. *Eur Urol*. 2004; 46(3):279–83; discussion 283–4.
20. Amaral TMS, Macedo D, Fernandes I, Costa L. Castration-resistant prostate cancer: mechanisms, targets, and treatment. *Prostate Cancer*. 2012; 2012: 327253.
21. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10):983–992.
22. Beer T, Armstrong A. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371(5):424–33.
23. Akaza H, Homma Y, Okada K, et al. A prospective and randomized study of primary hormonal therapy for patients with localized or locally advanced prostate cancer unsuitable for radical prostatectomy: results of the 5-year follow-up. *BJU Int*. 2003; 91(1):33-6.

24. Akaza H, Homma Y, Usami M, et al. Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of a 10-year follow-up. *BJU Int.* 2006; 98(3):573-9.
25. Boorjian S a, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol.* 2011; 59(6):893–9.
26. Boorjian S a, Blute ML. Surgical management of high risk prostate cancer: the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol.* 2008; 26(5):530–2.
27. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(11):1066–73.
28. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(15):2497–504.
29. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. 1999; 17(1):168–172.
30. Kamidono S, Ohshima S, Hirao Y, et al. Evidence-based clinical practice Guidelines for Prostate Cancer (Summary - JUA 2006 Edition). *Int J Urol.* 2008; 15(1):1–18.
31. Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP, Latini DM, DuChane J, Carroll PR. Androgen-deprivation therapy as primary treatment for localized

- prostate cancer: data from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE). *Cancer*. 2006; 106(8):1708–14.
32. Graff JN, Mori M, Li H, et al. Predictors of Overall and Cancer-Free Survival of Patients With Localized Prostate Cancer Treated With Primary Androgen Suppression Therapy: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol*. 2007; 177(4):1307–1312.
 33. Mohler J, Bahnson RR, Boston B et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2010; 8:1343–51.
 34. Heidenreich A, Aus G, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol*. 2008; 53:68–80
 35. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(13):981–9.
 36. Abrahamsson P-A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2010; 57(1):49–59.
 37. Matsuda T, Matsuda A. Time Trends in Prostate Cancer Mortality Between 1950 and 2008 in Japan, the USA and Europe Based on the WHO Mortality Database. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(12):1389.
 38. Dalesio O, Tinteren H Van, Clarke M. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Prostate Cancer*. 2000; 355:1491–1498.
 39. 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*. 2002; 95(2):361–76.

40. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(15):1502–12.
41. Fukagai T, Namiki TS, Carlile RG, Yoshida H, Namiki M. Comparison of the clinical outcome after hormonal therapy for prostate cancer between Japanese and Caucasian men. *BJU Int*. 2006; 97(6):1190–3.
42. Baade P, Youlden D, Cramb S. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. *Prostate Int*. 2013; 1(2):47–58.
43. Ueno S, Namiki M, Fukagai T. Efficacy of primary hormonal therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer: a retrospective multicenter study. *Int J Urol*. 2006; 13:1494–1500.
44. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer*. 2009; 1:115(11)
45. Levine G, D’Amico A. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: Endorsed by. *Circulation*. 2010; 121:833–840.
46. Nanda A, Chen M-H, Braccioforte MH, Moran BJ, D’Amico A V. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA*. 2009; 302(8):866–73.

47. Akaza H, Usami M, Hinotsu S, et al. Characteristics of patients with prostate cancer who have initially been treated by hormone therapy in Japan: J-CaP surveillance. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34(6):329–36.
48. Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al. Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP. *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37(10):775–81.
49. Cooperberg MR, Hinotsu S, Namiki M, et al. Risk assessment among prostate cancer patients receiving primary androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27(26):4306–13.
50. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. The case for androgen deprivation as primary therapy for early stage disease: results from J-CaP and CaPSURE. *J Urol*. 2006; 176(6 Pt 2):S47–9.
51. Akaza H. Sixth Joint Meeting of J-CaP and CaPSURE—A Multinational Perspective on Prostate Cancer Management and Patient Outcomes. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43(7):756–66.
52. Akaza H, Carroll P, Cooperberg MR, Hinotsu S. Fifth Joint Meeting of J-CaP and CaPSURE: advancing the global understanding of prostate cancer and its management. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42(3):226–36.
53. Akaza H, Hinotsu S, Usami M. Evaluation of primary androgen deprivation therapy in prostate cancer patients using the J-CAPRA risk score. *Prostate Int*. 2013; 1(2):81–88.
54. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds). *American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th edn*. Springer, New York, 2009.

55. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th edn. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2009.
56. Kamidono S, Ohshima S, Hirao Y et al. Evidence-based clinical practice Guidelines for Prostate Cancer (Summary – JUA 2006 Edition). *Int. J. Urol.* 2008; 15:1–18.
57. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet.* 2009; 373(9660):301–8.
58. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006; 7(6):472–9.
59. Chang AJ, Autio KA, Roach M, Scher HI. High-risk prostate cancer-classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(6):308-23
60. Usami M, Akaza H, Arai Y. Bicalutamide 80 mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10:194–201.
61. Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T. Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2004; 34(1):20–28.
62. Kotake T, Usami M, Akaza H, Koiso K. Goserelin acetate with or without antiandrogen or estrogen in the treatment of patients with

advanced prostate cancer: a multicenter, randomized, controlled trial in. *Jpn J Clin Oncol*. 1999; 29(11):562–570.

63. Matsuoka T, Kawai K, Kimura T, Kojima T, Onozawa M, Miyazaki J, Nishiyama H, Hinotsu S, Akaza H. Long-term outcomes of combined androgen blockade therapy in stage IV prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Apr; 141(4):759-65.
64. Cho D, Di Blasio CJ, Rhee AC, Kattan MW. Prognostic factors for survival in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) after initial androgen deprivation therapy (ADT). *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2003; 21(4):282–291.
65. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, Schreiber WE, Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*. 2012; 110(11 Pt B):E500–7.
66. Hsiao W, Moses K, Goodman M, Jani A. Stage IV prostate cancer: survival differences in clinical T4, nodal and metastatic disease. *J Urol*. 2010; 184(2):512–8.
67. Lin DW, Porter M, Montgomery B. Treatment and survival outcomes in young men diagnosed with prostate cancer: a Population-based Cohort Study. *Cancer*. 2009; 115(13):2863–71.
68. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2):235–41.
69. Cetin K, Beebe-Dimmer J, Fryzek J. Recent Time Trends in the Epidemiology of Stage IV Prostate Cancer in the United States: Analysis of Data From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. *Urology*. 2010; 75(6):1396–1404.

70. Sella A, Zisman A, Kovel S, Yarom N, Leibovici D, Lindner A. Neoadjuvant chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer. *Urology*. 2008; 71(2):323–7.
71. Mellado B, Font a, Alcaraz a, et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009; 101(8):1248–52.
72. Chi KN, Chin JL, Winkquist E, Klotz L, Saad F, Gleave ME. Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer. *J Urol*. 2008; 180(2):565–70; discussion 570.
73. Tricoli J V, Seibel NL, Blair DG, Albritton K, Hayes-Lattin B. Unique characteristics of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia, breast cancer, and colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(8):628–35.
74. Al-Barrak J, Gill S. Presentation and outcomes of patients aged 30 years and younger with colorectal cancer: a 20-year retrospective review. *Med Oncol*. 2011; 28(4):1058–61.
75. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. 2009; 36(3):237–49.
76. Kong X, Wang J-L, Chen H-M, Fang J-Y. Comparison of the clinicopathological characteristics of young and elderly patients with gastric carcinoma: a meta analysis. *J Surg Oncol*. 2012; 106(3):346–52.
77. Malouf GG, Camparo P, Oudard S, et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Ann Oncol*. 2010; 21(9):1834–8.

78. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol.* 2009; 22(4):508–15.
79. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg.* 2000; 190(5):523–9.
80. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer.* 2011; 105 Suppl (S1):S29–37.
81. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer.* 2005; 41(10):1446–52.
82. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 131(3):1061–6.
83. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008; 26(20):3324–30.
84. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer.* 2011; 105(8):1230–4.
85. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol.* 2012; 4:1–11.

86. Sutcliffe S, Pakpahan R, Sokoll LJ, et al. Prostate-specific antigen concentration in young men: new estimates and review of the literature. *BJU Int.* 2012; 110(11):1627-35.
87. Axel Heidenreich, Patrick J. Bastian, Joaquim Bellmunt, Michel Bolla, Steven Joniau, Theodor van der Kwast, Malcolm Mason, Vsevolod Matveev, Thomas Wiegel, Filiberto Zattoni NM. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65:467–479.
88. Agarwal N, Sonpavde G, Sternberg CN. Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2012; 61(5):950–60.
89. Attard G, Richards J, de Bono JS. New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(7):1649–57.
90. Choudhury AD, Eeles R, Freedland SJ, et al. The role of genetic markers in the management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2012; 62(4):577–87.
91. Tomlins S, Rhodes D, Perner S. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005; 310:644–648.
92. Araujo JC, Mathew P, Armstrong AJ, et al. Dasatinib combined with docetaxel for castration-resistant prostate cancer: results from a phase 1-2 study. *Cancer.* 2012; 118(1):63–71.
93. Araujo J, Trudel G, Saad F, Armstrong A. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:1307–16.

94. Smith M, Sweeney C. Cabozantinib in chemotherapy-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a phase II nonrandomized expansion study. *J Clin Oncol*. 2014; 32(30):3391–3400.
95. Garcia J a, Rini BI. Castration-resistant prostate cancer: many treatments, many options, many challenges ahead. *Cancer*. 2012; 118(10):2583–93.
96. Antonarakis E, Lu C, Wang H. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):1028–1038.
97. Myung J, Banuelos C. An androgen receptor N-terminal domain antagonist for treating prostate cancer. *J Clin Invest*. 2013; 123(7):2948–2960.

8 図表

Table 1 TNM 分類第 7 版 Stage grouping と Prognostic Grouping

(a) Stage Grouping				(b) Prognostic Grouping					
								PSA	GS
StageI	T1a-c	N0	M0	GroupI	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0	<10	≤6
StageII	T2b	N0	M0	GroupIIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T2c	N0	M0		T1a-c	N0	M0	10≤,<20	≤6
StageIII	T3	N0	M0		T2a	N0	M0	10≤,<20	≤6
StageIV	T4	N0	M0		T2a	N0	M0	<20	7
	TX	N1	M0		T2b	N0	M0	<20	≤7
	TX	NX	M1	GroupIIB	T2c	N0	M0		
			T1-2		N0	M0	≥20		
			T1-2		N0	M0		≥8	
				GroupIII	T3	N0	M0		
				GroupIV	T4	N0	M0		
			TX		N1	M0			
			TX		NX	M1			

Table 2 限局性前立腺癌の治療成績報告

Author	year	stage	risk classification	n	treatment modalities	prognosis	
						OS (%)	CSS (%)
Stephen et al	2008	cT1-3	low	3283	RP	91 (10-y)	99 (10-y)
			intermediate	2795	RP	84 (10-y)	97 (10-y)
			high	1513	RP	80 (10-y)	95 (10-y)
Tanaka et al	2011	cT1-3	low	122	RP	97 (5-y)	100 (5-y)
			intermediate	131	RP	99 (5-y)	99 (5-y)
			high	215	RP	95 (5-y)	99 (5-y)
Dorin et al	2012	cT1-2	low	1236	RP	91 (10-y)	99 (10-y)
			intermediate	850	RP	83 (10-y)	94 (10-y)
			high	401	RP	74 (10-y)	88 (10-y)
Horwitz et al	2008	cT2c-4 N0		763	EBRT	52 (10-y)	
				758	EBRT	54 (10-y)	
Boorjian et al	2010	cT1-4		1238	RP		92 (10-y)
				344	EBRT		92 (10-y)
				265	EBRT		88 (10-y)
Bolla et al	2010	cT1-2 N0 / cT3-4 N0-1 M0		198	EBRT	40 (10-y)	
				203	EBRT	58 (10-y)	
Manola et al	2012	cT1b-2b		104	3D-CRT	78 (5-y)	
				102	3D-CRT	88 (5-y)	

* RP: radical prostatectomy EBRT: external beam radiation therapy
 3D-CRT: 3-dimensional conformal radiation therapy ADT: androgen deprivation therapy SADT: short term ADT LADT:
 long term ADT

Table 3 **全患者背景**

Age	n	%
≤69	3160	20.7
70≤,≤74	3860	25.3
75≤,≤79	4447	29.1
80≤	3792	24.9
Total	15259	100
Gleason Score	n	%
≤6	5380	35.3
7	4384	28.7
8≤	5495	36
Total	15259	100
PSA	n	%
≤10	3764	24.7
10≤,<20	3038	19.9
20≤,<100	4618	30.3
100≤	3839	25.2
Total	15259	100
T stage(7th)	n	%
T1	3199	21.0
T2b	2505	16.4
T2c	2435	16.0
T3	5583	36.6
T4	1537	10.1
Total	15259	100
N stage	n	%
N0	12865	84.3
N1	2394	15.7
Total	15259	100
M stage	n	%
M0	11150	73.1
M1	4109	26.9
Total	15259	100
ADT	n	%
CAB	10339	67.8
LHRH	2384	15.6
Castration	782	5.1
AA	1128	7.4
others	626	4.1
Total	15259	100

Table 4 TNM、PSA、Gleason score による5年生存率層別解析

	PSA	GS≤6			GS=7			GS≥8		
		n	5年全生存率 (%)	95%信頼区間	n	5年全生存率 (%)	95%信頼区間	n	5年全生存率 (%)	95%信頼区間
T1	≤10	1180	89.5	(87.0-91.6)	347	88.7	(83.3-92.5)	188	87.7	(80.1-92.6)
	10<, ≤20	513	90.3	(86.4-93.1)	193	90.6	(82.7-95.1)	138	86.2	(74.6-92.9)
	20<	213	87.1	(79.9-92.0)	143	84.7	(75.7-90.8)	134	80.3	(69.5-87.9)
T2a,b	≤10	575	90.6	(86.8-93.3)	215	85.4	(78.1-90.6)	137	88.3	(79.9-93.5)
	10<, ≤20	396	88.4	(83.4-92.1)	192	80.9	(72.0-87.4)	137	91.5	(81.2-96.4)
	20<	255	91.9	(86.3-95.3)	185	83.5	(74.5-89.7)	183	83.6	(74.0-90.1)
T2c	≤10	272	91.7	(85.1-95.6)	134	84.6	(75.3-90.8)	86	82.8	(70.6-90.6)
	10<, ≤20	240	88.3	(81.7-92.7)	206	86.2	(78.8-91.4)	117	77.1	(65.3-85.8)
	20<	282	85.8	(79.0-90.6)	345	84.8	(79.1-89.2)	290	75.7	(67.7-82.3)
T3	≤10	120	89.4	(79.5-94.8)	122	80.7	(69.8-88.3)	133	80.5	(71.1-87.4)
	10<, ≤20	168	84.6	(75.2-90.8)	147	87.3	(78.7-92.8)	183	76.0	(67.5-82.9)
	20<	409	82.0	(76.4-86.4)	749	81.9	(78.1-85.2)	888	76.5	(72.6-80.0)
T4N1	≤100	95	86.2	(74.3-93.1)	156	75.8	(65.6-83.7)	290	66.3	(58.6-73.2)
	100<	38	77.2	(47.8-92.6)	120	70.9	(59.5-80.2)	236	75.1	(67.8-81.2)
M1	≤100	334	75.3	(67.9-81.4)	407	69.9	(63.4-75.6)	760	51.1	(46.2-55.9)
	100<	290	61.4	(53.4-68.8)	723	49.1	(44.3-54.0)	1595	46.9	(43.8-50.1)

Group I

Group II A

Group II B

Group III

Group IV

Table 5 層別解析による IIB1,2、IV1,2 群の患者背景

(a) PG IIB						(b) PG IV					
	IIB1		IIB2			IV1		IV2			
Age	n	%	n	%	p	Age	n	%	n	%	p
≤69	394	13.7	100	12.3	n.s.	≤69	441	26.6	1057	31.2	n.s.
70≤, ≤74	716	24.8	186	22.9		70≤, ≤74	412	24.8	825	24.4	
75≤, ≤79	965	33.4	256	31.5		75≤, ≤79	428	25.8	754	22.3	
80≤	810	28.1	271	33.3		80≤	380	22.9	747	22.1	
Total	2885	100	813	100		Total	1661	100	3383	100	
T stage(7th)	n	%	n	%		T stage(7th)	n	%	n	%	
T1	691	24.0	135	16.6	n.s.	T1	100	6.0	50	1.5	n.s.
T2b	715	24.8	185	22.8		T2b	137	8.2	93	2.7	
T2c	1479	51.3	493	60.6		T2c	208	12.5	255	7.5	
						T3	691	41.6	1973	58.3	
						T4	525	31.6	1012	29.9	
Total	2885	100	813	100		Total	1661	100	3383	100	
N stage	n	%	n	%		N stage	n	%	n	%	
						N0	891	53.6	1759	52.0	n.s.
						N1	770	46.4	1624	48.0	
						Total	1661	100	3383	100	
M stage	n	%	n	%		M stage	n	%	n	%	
						M0	935	56.3	0	0.0	< 0.05
						M1	726	43.7	3383	100.0	
						Total	1661	100	3383	100	
Gleason Score	n	%	n	%		Gleason Score	n	%	n	%	
≤6	1271	44.1	0	0.0	<0.05	≤6	463	27.9	294	8.7	< 0.05
7	1017	35.3	0	0.0		7	672	40.5	734	21.7	
8≤	597	20.7	813	100.0		8≤	526	31.7	2355	69.6	
Total	2885	100	813	100		Total	1661	100	3383	100	
Gleason pattern 5	n	%	n	%		Gleason pattern 5	n	%	n	%	
with pattern 5	374	13.0	577	71.0	<0.05	with pattern 5	408	24.6	1759	52.0	< 0.05
without pattern 5	2511	87.0	236	29.0		without pattern 5	1253	75.4	1624	48.0	
Total	2885	100	813	100		Total	1661	100	3383	100	
PSA	n	%	n	%		PSA	n	%	n	%	
≤10	710	24.6	85	10.5	<0.05	≤100	1267	76.3	775	27.3	< 0.05
10≤, ≤20	727	25.2	115	14.1		100≤	394	23.7	2068	72.7	
20≤	1448	50.2	613	75.4							
Total	2885	100	813	100		Total	1661	100	2843	100	
Family history	n	%	n	%		Family history	n	%	n	%	
Yes	48	1.7	8	1.0	n.s.	Yes	25	1.5	50	1.5	n.s.
No	2837	98.3	805	99.0		No	1636	98.5	3333	98.5	
Total	2885	100	813	100		Total	1661	100	3383	100	
Hormone therapy	n	%	n	%		Hormone therapy	n	%	n	%	
CAB	1837	63.7	579	71.2	n.s.	CAB	1211	72.9	2581	76.3	n.s.
LHRH	570	19.8	126	15.5		LHRH	194	11.7	266	7.9	
Castration	146	5.1	31	3.8		Castration	92	5.5	184	5.4	
AA	245	8.5	51	6.3		AA	100	6.0	144	4.3	
others	87	3.0	26	3.2		others	64	3.9	208	6.1	
Total	2885	100	813	100		Total	1661	100	3383	100	

Table 6 Prognostic Grouping と modified Prognostic Grouping の 対応表

		GS ≤ 6	GS=7	GS ≥ 8
	PSA			
T1	≤ 10	A	A	A
	10<, ≤ 20	A	A	A
	20<	A	A	B
T2a,b	≤ 10	A	A	A
	10<, ≤ 20	A	A	A
	20<	A	A	B
T2c	≤ 10	A	A	B
	10<, ≤ 20	A	A	B
	20<	A	A	B
T3	≤ 10	B	B	B
	10<, ≤ 20	B	B	B
	20<	B	B	B
T4N1	≤ 100	C	C	C
	100<	C	C	C
M1	≤ 100	C	C	D
	100<	D	D	D

Table 7 Stage IV 患者の年齢階層別背景因子

	Age Group	Total		≤55 Young		56≤ ≤65 Middle-aged		66≤ ≤75 Elder		Young/ Middle-aged	Young/ Elder
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
T stage	T1-2	474	15.8	15	13.9	102	14.3	357	16.4	1.000	1.000
	T3	1623	54.0	58	53.7	394	55.1	1171	53.6		
	T4	909	30.2	35	32.4	219	30.6	655	30.0		
N stage	N0	1469	48.9	39	36.1	317	44.3	1113	51.0	0.316	0.007*
	N1	1537	51.1	69	63.9	398	55.7	1070	49.0		
M stage	M0	557	18.5	21	19.4	116	16.2	420	19.2	1.000	1.000
	M1	2449	81.5	87	80.6	599	83.8	1763	80.8		
PSA	≤100	2095	69.7	38	35.2	262	36.6	862	39.5	1.000	1.000
	100<, ≤500	933	31.0	34	31.5	228	31.9	671	30.7		
	500<	911	30.3	36	33.3	225	31.5	650	29.8		
Gleason Score	≤7	1268	42.2	33	30.6	294	41.1	941	43.1	0.102	0.026*
	8≤	1738	57.8	75	69.4	421	58.9	1242	56.9		
J-CAPRA score	≤7	1220	40.6	29	26.9	266	37.2	925	42.4	0.063	0.009*
	8,9	902	30.0	45	41.7	207	29.0	650	29.8		
	10≤	884	29.4	34	31.5	242	33.8	608	27.9		
Family history	No	2955	98.3	107	99.1	702	98.2	2146	98.3	1.000	1.000
	Yes	51	1.7	1	0.9	13	1.8	37	1.7		
ADT detail	CAB	2321	77.2	87	80.6	548	76.6	1686	77.2	0.718	0.243
	LHRH	248	8.3	5	4.6	49	6.9	194	8.9		
	Castration	124	4.1	1	0.9	32	4.5	91	4.2		
PG	IV1	957	31.8	30	27.8	207	29.0	720	33.0	0.801	0.245
	IV2	2049	68.2	78	72.2	508	71.0	1463	67.0		
Total	n (%)	3006	100	108	(3.6)	715	(23.8)	2183	(72.6)		* p<0.05

Table 8 Stage IV 予後不良症例(PG IV2) 患者背景

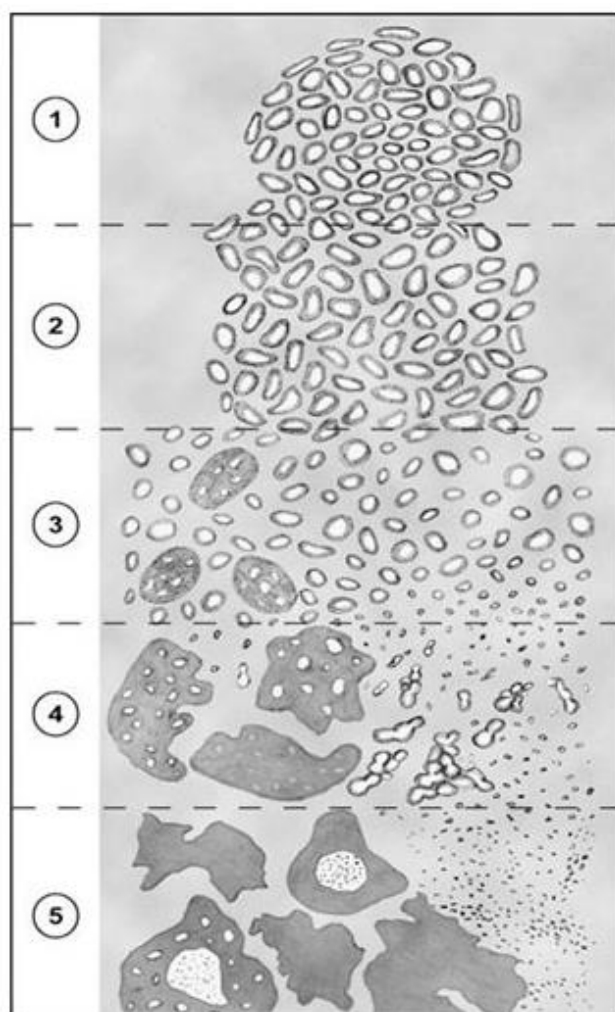
	Age Group	Total	≤55			56≤, ≤65			66≤, ≤75		Young/ Middle-aged	Young/ Elder	p
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)			
T stage	T1-2	222	10.8	8	10.3	42	8.3	172	11.8	1.000	1.000		
	T3	1217	59.4	43	55.1	305	60.0	869	59.4				
	T4	610	29.8	27	34.6	161	31.7	422	28.8				
	N stage	N0	998	48.7	34	43.6	226	44.5	738	50.4	1.000	0.713	
	N1	1051	51.3	44	56.4	282	55.5	725	49.6				
M stage	M1	2049	100.0	78	100.0	508	100.0	1463	100.0				
	<i>M1a</i>	111	5.4	1	1.3	36	7.1	74	5.1	0.119	0.416		
	<i>M1b</i>	1678	81.9	66	84.6	413	81.3	1199	82.0				
	<i>M1c</i>	129	6.3	8	10.3	27	5.3	94	6.4				
PSA	≤100	432	21.1	14	17.9	100	19.7	318	21.7	1.000	1.000		
	100<, ≤500	757	36.9	30	38.5	190	37.4	537	36.7				
	500<	860	42.0	34	43.6	218	42.9	608	41.6				
Gleason Score	≤7	610	29.8	13	16.7	148	29.1	449	30.7	0.049*	0.017*		
	8≤	1439	70.2	65	83.3	360	70.9	1014	69.3				
ADT detail	CAB	420	20.5	12	15.4	91	17.9	317	21.7	0.447	0.607		
	LHRH	60	2.9	1	1.3	9	1.8	50	3.4				
	Castration	21	1.0	0	0.0	5	1.0	16	1.1				
	AA	31	1.5	3	3.8	7	1.4	21	1.4				
	Other	25	1.2	5	6.4	4	0.8	16	1.1				
Total	n (%)	2049 (100)	78 (3.6)	508 (23.8)	1463 (72.6)					* p<0.05			

Table 9 Stage IV(M1 症例)における単変量・多変量解析

		n	Risk ratio	95% CI		p	Risk ratio	95% CI		p
				lower	upper			lower	upper	
Age	Young	78	1.859	1.289	2.611	0.001*	1.870	1.288	2.644	0.001*
	Middle-aged	508	reference			reference				
	Elder	1463	1.162	0.981	1.383	0.082	1.216	1.021	1.456	0.028*
T stage	T1-3	1439	reference			reference				
	T4	610	1.334	1.145	1.550	<0.001*	1.247	1.059	1.466	0.008*
N stage	N0	998	reference			reference				
	N1	1051	1.225	1.061	1.414	0.006*	1.200	1.026	1.405	0.023*
M stage	M1a	111	reference			reference				
	M1b	1678	1.254	0.910	1.786	0.173	1.378	0.994	1.974	0.054
	M1c	129	1.629	1.071	2.507	0.022*	1.731	1.132	2.676	0.011*
PSA	≤100	432	1.254	1.028	1.525	0.026*	1.199	0.970	1.479	0.093
	100<, ≤500	757	reference			reference				
	500<	860	1.220	1.037	1.438	0.017*	1.155	0.975	1.369	0.096
Gleason Score	≤7	610	reference			reference				
	8≤	1439	1.391	1.180	1.648	<0.001*	1.331	1.112	1.599	0.002*
	with pattern 5	1316	reference							
	without pattern 5	1690	1.812	1.593	2.063	<0.001*				

* p<0.05

Figure 1 Gleason Score



①~⑤ : Gleason pattern 1 ~ 5

Figure 2 ADT

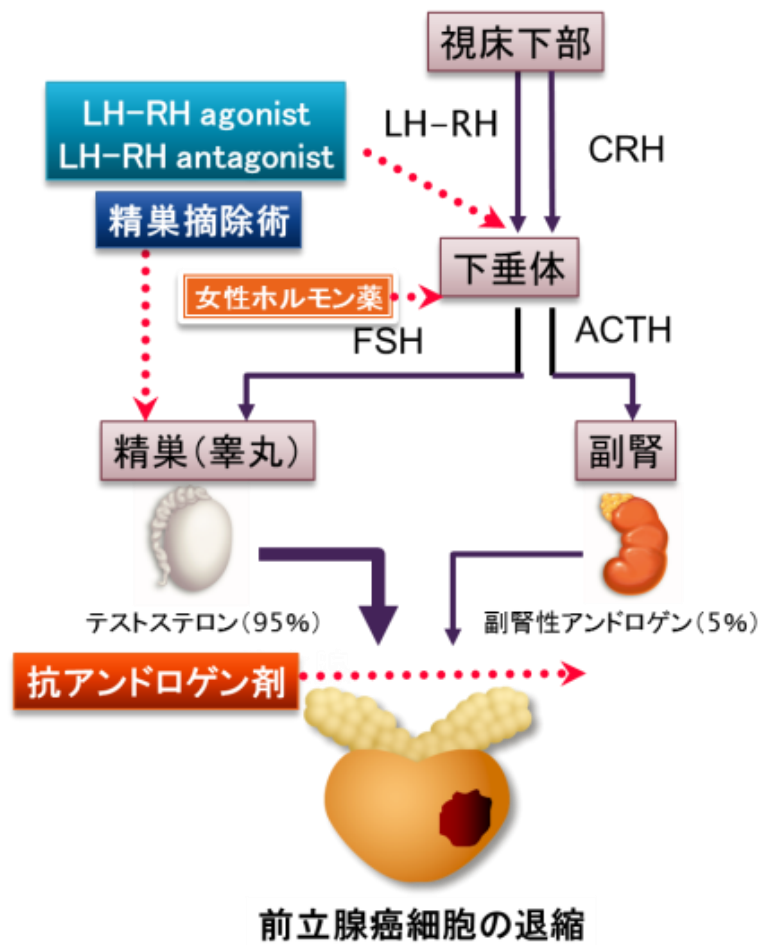
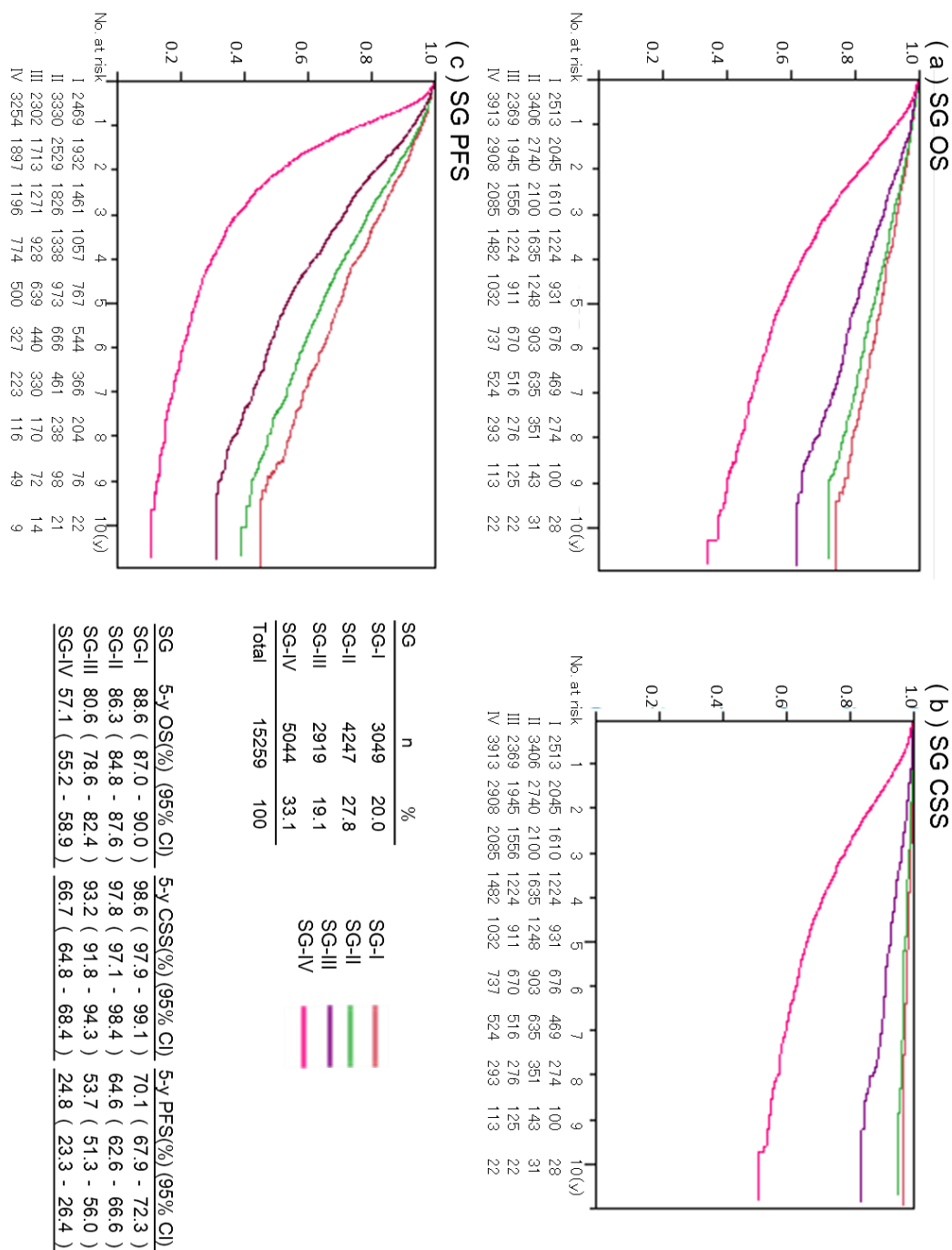
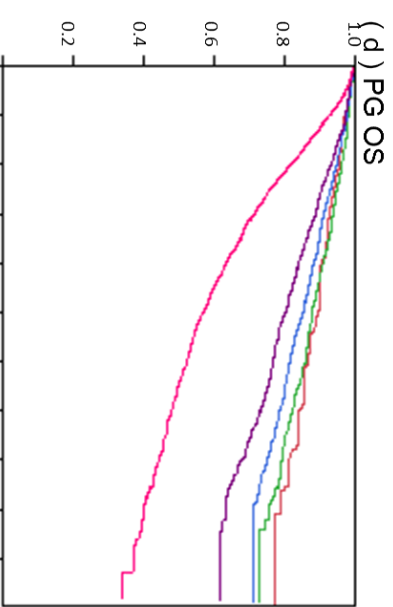


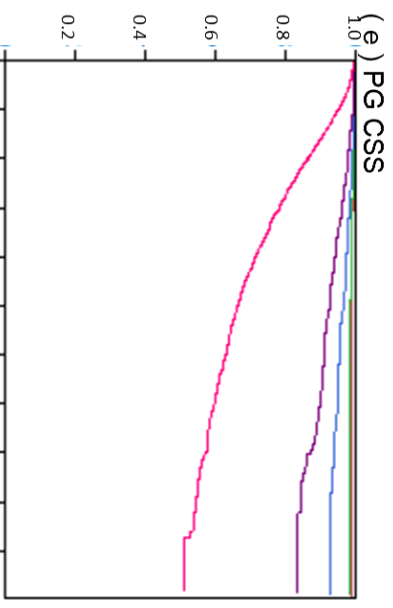
Figure 3 Stage Grouping、Prognostic Grouping による生存解析





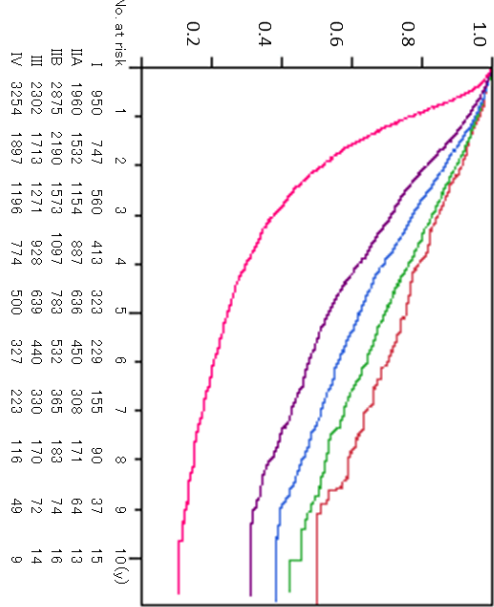
(d) PG OS

No. at risk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10(y)
I	958	778	603	482	370	271	193	116	46	17
IIA	2010	1635	1291	1027	774	568	393	229	88	19
IIB	2951	2377	1816	1372	1036	741	519	281	110	23
III	2389	1945	1556	1224	911	670	516	276	125	22
IV	3913	2908	2085	1482	1032	737	524	293	113	22



(e) PG CSS

No. at risk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10(y)
I	958	778	603	482	370	271	193	116	46	17
IIA	2010	1635	1291	1027	774	568	393	229	88	19
IIB	2951	2377	1816	1372	1036	741	519	281	110	23
III	2389	1945	1556	1224	911	670	516	276	125	22
IV	3913	2908	2085	1482	1032	737	524	293	113	22



(f) PG PFS

No. at risk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10(y)
I	950	747	560	413	323	229	155	90	37	15
IIA	1980	1532	1154	887	636	450	308	171	64	13
IIB	2875	2190	1573	1097	783	532	385	183	74	16
III	2302	1713	1271	928	639	440	330	170	72	14
IV	3254	1897	1196	774	500	327	223	116	49	9

PG	n	%	PG-I	PG-IIA	PG-IIB	PG-III	PG-IV
PG-I	1156	7.6					
PG-IIA	2442	14.7					
PG-IIB	3698	24.2					
PG-III	2919	19.1					
PG-IV	5044	33.1					
Total	15259	100					

PG	5-y OS(%) (95% CI)	5-y CSS(%) (95% CI)	5-y PFS(%) (95% CI)
PG-I	90.1 (87.6 - 92.1)	99.6 (98.6 - 99.9)	75.9 (72.5 - 79.0)
PG-IIA	88.4 (86.6 - 90.0)	99.1 (98.3 - 99.4)	69.5 (67.0 - 71.9)
PG-IIB	85.5 (83.9 - 87.0)	97.1 (96.1 - 97.8)	62.3 (60.1 - 64.4)
PG-III	80.6 (78.6 - 82.4)	93.2 (91.8 - 94.3)	53.7 (51.3 - 56.0)
PG-IV	57.1 (55.2 - 58.9)	66.7 (64.8 - 68.4)	24.8 (23.3 - 26.4)

Figure 4 層別解析による Prognostic Grouping 各サブグループ全生存率

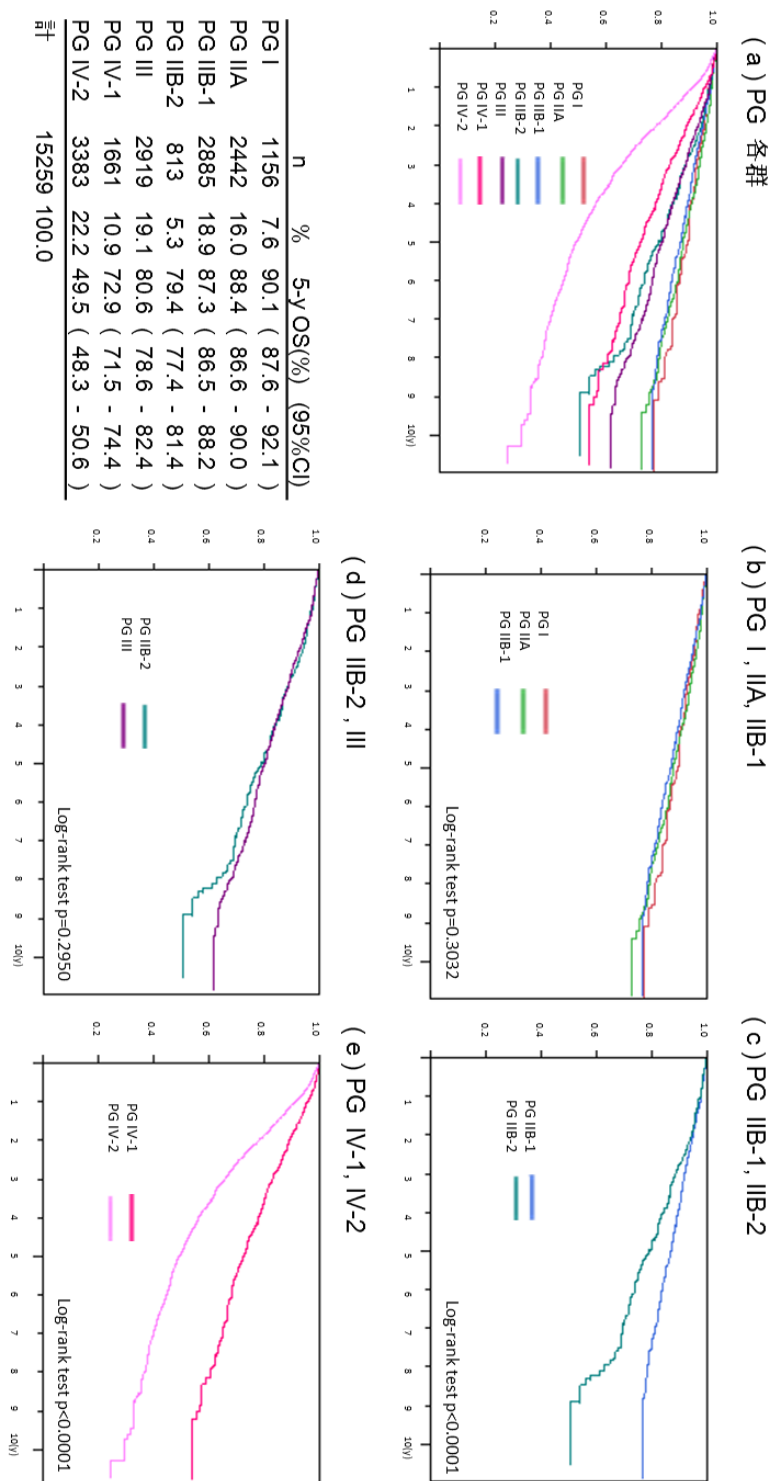


Figure 5 modified Prognostic Groupingによる生存解析

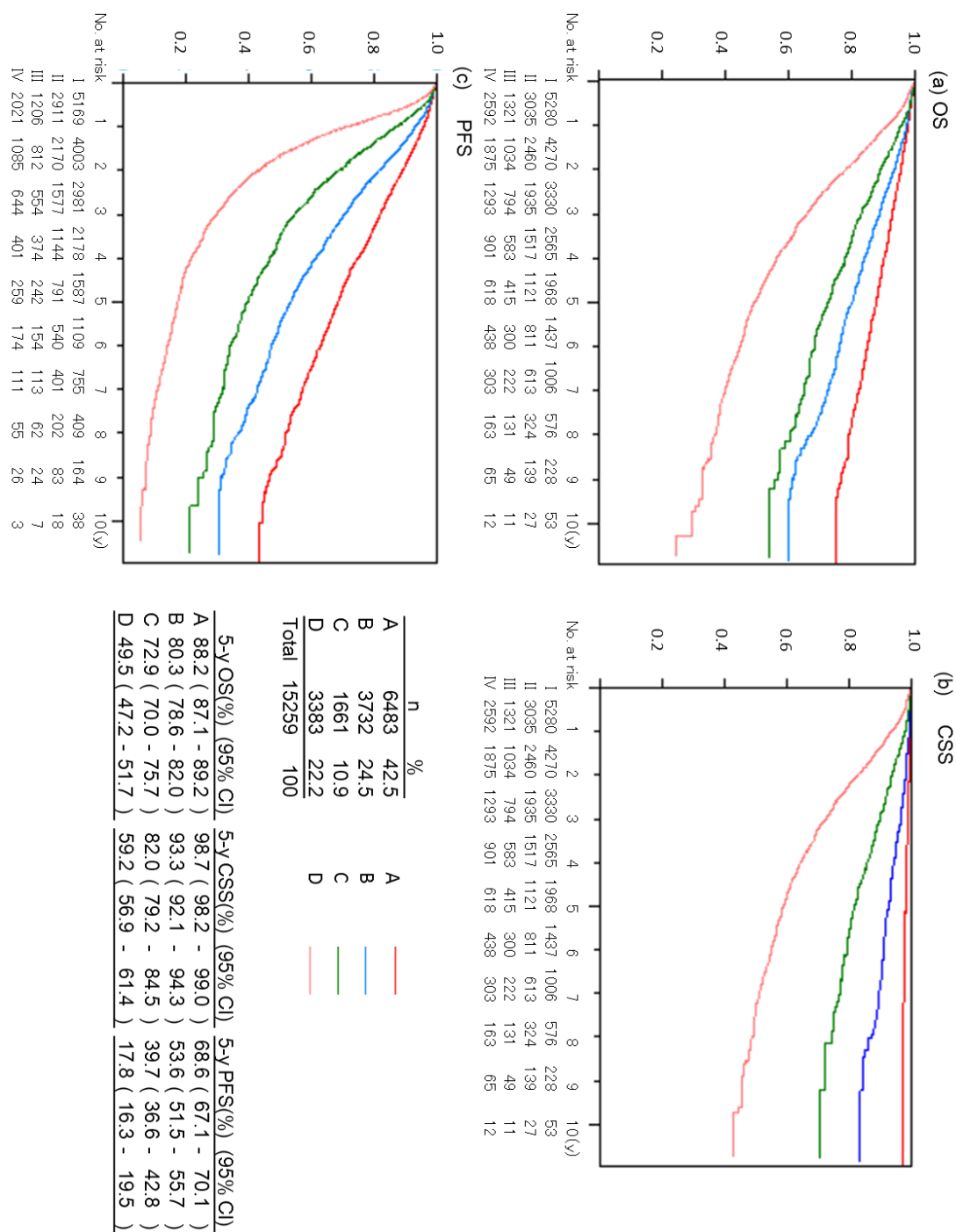
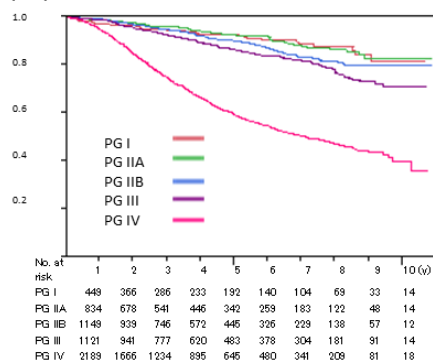


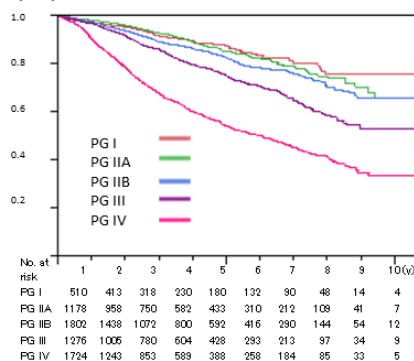
Figure 6 75歳未満及び75歳以上の患者群の全生存率(PG、mPG)

(a) PG 75歳未満



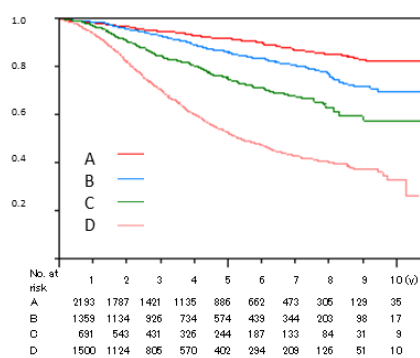
	n	%	5yOS(%) (CI)
PG I	543	3.56	92.6 (89.4 - 94.9)
PG IIA	1010	6.62	92.6 (90.2 - 94.5)
PG IIB	1396	9.15	90.2 (87.9 - 92.1)
PG III	1336	8.76	86.4 (83.9 - 88.6)
PG IV	2735	17.9	59.3 (56.9 - 61.7)
Total	7020	46.0	

(b) PG 75歳以上



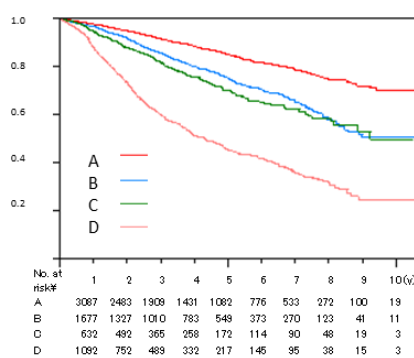
	n	%	5yOS(%) (CI)
PG I	613	4.02	87.7 (83.8 - 90.7)
PG IIA	1432	9.38	85.5 (82.8 - 87.8)
PG IIB	2302	15.1	82.5 (80.2 - 84.6)
PG III	1583	10.4	75.2 (72.2 - 77.9)
PG IV	2309	15.1	54.3 (51.5 - 57.1)
Total	8239	54.0	

(c) mPG 75歳未満



	n	%	5yOS(%) (CI)
A	2663	17.5	92.1 (90.7 - 93.4)
B	1622	10.6	86.3 (84.0 - 88.3)
C	853	5.6	75.2 (71.2 - 78.8)
D	1882	12.3	52.5 (49.5 - 55.4)
Total	7020	46.0	

(d) mPG 75歳以上



	n	%	5yOS(%) (CI)
A	3820	25.0	85.4 (83.7 - 86.8)
B	2110	13.8	75.4 (72.8 - 77.8)
C	808	5.3	70.4 (65.9 - 74.6)
D	1501	9.8	45.6 (42.2 - 49.1)
Total	8239	54.0	

Figure 7 年齢階層別の生存解析

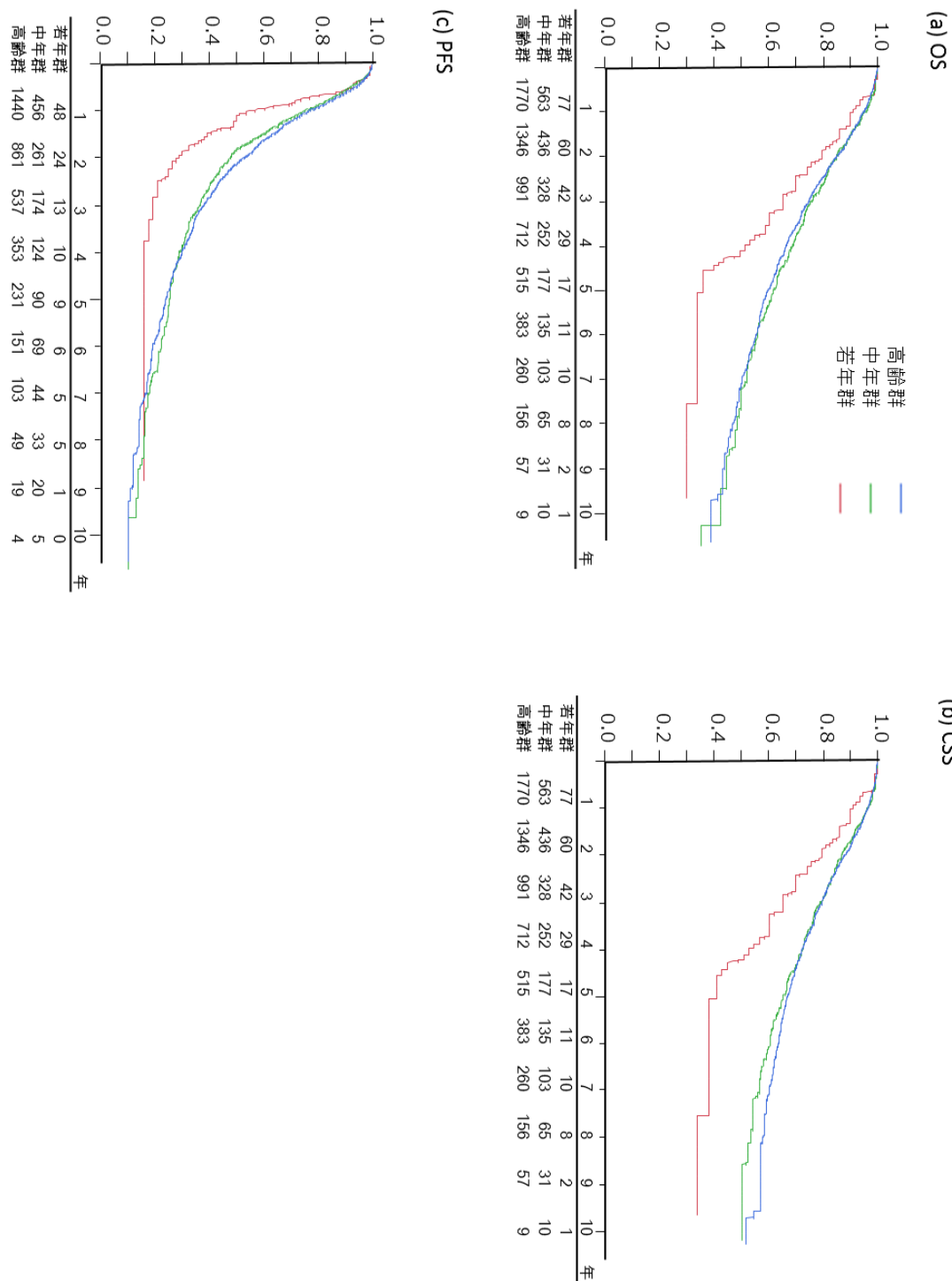


Figure 8 転移の有無による年齢階層別生存解析

