

II-15 分担研究報告書

研究分担者 栃木 達夫

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

研究要旨

早期前立腺癌に対する各種根治療法の成績に関する臨床的および病理組織学的検討を行った。

研究分担者氏名： 栃木 達夫
所属機関名、職名：宮城県立がんセンター
医療部長

A. 研究目的

前立腺癌における前立腺全摘術と stage C 前立腺癌に対する内分泌・放射線併用療法の治療成績を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

対象は'97年2月から'09年3月の間に術前療法なしに全摘術(RRP+lymph adenectomy)を施行した前立腺癌 292 例と内分泌・放射線併用療法をした cT3N0M0 前立腺癌 138 例。全摘術の年齢は 45.5 歳～77.3 歳（平均 67.3 歳）、診断時 PSA 値は 0.5～44.5 ng/ml（中央値 7.2）、臨床病期は T1N0M0：33 例、T2N0M0：214 例、T3N0M0：44 例、T4N0M0：1 例。術後経過観察期間の中央値 4 年。一方、内分泌・放射線併用療法の年齢は 55 歳～85 歳（平均 71.7 歳）、診断時 PSA 値は 2.1～710 ng/ml（中央値 25.5）、生検 Gleason score（生検 GS）は 6 以下：30 例、7：48 例、8 以上：60 例。経過観察期間の中央値 4.6 年。

C. 研究結果

全摘術の摘出標本病理所見は、pT0N0：2 例、pT2N0：223 例、pT2N1：1 例、pT3aN0：29 例、pT3aN1：3 例、pT3bN0：17 例、pT3bN1：4 例、pT4N0：11 例、pT4N1：2 例。臨床病期との不一致率は 28.4% であった。292 例の 5 年 PSA 非再発率は 86.5% で、pN1>精嚢浸潤>pT3a>pT2 の順に不良であった。pT2～pT3a における PSA 再発に関する多変量解析では Gleason score 8 以上と ew(+)が PSA 再発と有意に関連していた。

内分泌・放射線併用療法をした cT3N0M0 前立腺癌 138 例の 5, 10 年全生存率は 81.8%, 64.9%、5, 10 年癌特異生存率は 97.5%, 90.4% であった。単変量解析では生検 GS6 以下と 8 以上の間に有意差を認めた (<0.05)。診断時 PSA 値、生検 GS と全生存率との間の多変量解析では生検 GS 8 以上のみが有意に全生存率と関連していた (<0.05)。晩期有害

事象で多いのは、頻尿 (8.7%)、放射線直腸炎 (4.3%)、尿道狭窄 (3.6%)、放射線膀胱炎 (2.9%)、尿失禁 (2.2%) 等であった。

D. 考察

臨床病期診断と病理学的病期の不一致率が約 30% であり、さらにより正確な臨床病期診断技術の開発が必要である。

cT3N0M0 前立腺癌に対する内分泌・放射線併用療法の成績は良好と思われるが、生検 GS 8 以上では有意に全生存率が不良であることから、生検 GS 8 以上では内分泌併用の IMRT を目指すべきと思われる。また、晩期有害事象の軽減のためにも IMRT が望ましいと思われる。生検 GS 8 以上のみが有意に全生存率不良である。

E. 結論

- 1) 前立腺癌全摘術後の PSA 非再発率の改善には、術前の正確な staging と切除断端の陰性化が重要。
- 2) cT3N0M0 前立腺癌に対する内分泌・放射線併用療法は有用と思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 川村貞文、青木大志、栃木達夫他. 名取市前立腺がん検診における至適検診間隔についての検討. 泌尿器外科 22：979-81, 2009.

1. 学会発表

1. 川村貞文、和田正、栃木達夫他. 前立腺がんの悪性化におけるシアリダーゼ NEU3 の異常亢進とその治療への応用. 第 68 回日本癌会総会
2. 栃木達夫、青木大志、川村貞文他. 前立腺癌全摘例における PSA 再発の検討. 第 47 回日本癌治療学会総会.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-16 分担研究報告書

研究分担者 野口 正典

転移性前立腺癌に対する新規治療法の開発に関する研究

研究要旨

転移性前立腺癌におけるテラーメイド型癌ペプチドワクチン療法の基礎ならびに臨床研究

研究分担者氏名： 野口 正典
所属機関名、職名：久留米大学先端癌治療研究センター 教授

A. 研究目的

HLA-A3 スーパータイプに拘束される特異免疫反応の分子基盤を解明し、さらに再燃前立腺癌に対する汎 HLA 対応型テラーメイドペプチドワクチン療法を開発する。

B. 研究方法

1) HLA-A 分子は HLA-A3、-A11、-A31、-A33 を用いる。遺伝子導入の RMA-S 細胞にパルスし、その HLA 発現の安定性を FACS で解析し（FACS は現有）、各ペプチドの HLA-A 分子との結合性を検討する。その解析より、HLA-A3、-A11、-A31、-A33 分子全てに共通して結合能を有するペプチドを選択する。また、CIR 細胞や癌細胞に対する CTL 活性を、各種 HLA スーパータイプ発現癌細胞株を標的として ⁵¹Cr release 法にて検討する。また、ペプチド特異性については抑制試験にて、HLA-A 特異性については、抗体による抑制試験の実験系にて確認する。2) これまでに同定したペプチドを用いて、再燃前立腺癌患者に対するテラーメイドペプチドワクチン（汎 HLA 対応型テラーメイドペプチドワクチン）を実施して、その安全性、有用性を検討する第 1 相臨床試験を行う。

C. 研究結果

HLA-A3、-A11、-A31、-A33 分子全てに共通して結合能を有するペプチドとして SART3-109 を選択した。さらに SART3-109 の免疫原性を、ペプチド特異的で HLA 拘束性 の CTL 誘導能測定により解析し、HLA-A3 スーパータイプに結合能があることを確認した。これまでに同定した HLA-A3 スーパータイプペプチド 5 種類と、現在臨床試験にて使用中の HLA-A2 拘束性ペプチド 12 種類、及び HLA-A24 拘束性ペプチド 14 種類を用いて、再燃前立腺癌患者に対するテラーメイドペプチドワクチン（汎 HLA 対応型テラーメイドペプチドワクチン）を実施し、その安全性、有用性を検討する第 1 相臨床試験を行い、安全性ならびに免疫応答を認め、PSA 低下症例も認めた。

D. 考察

本研究成果により、従来からの HLA-A2 と -A24 陽性患者へのペプチドワクチン研究と相互補完的に作動して、HLA 型が異なる場合においても、ペプチドワクチンが投与可能となり、世界での大多数の患者に対応できる真のペプチドワクチン開発への科学的根拠となる。

E. 結論

HLA-A3、-A11、-A31、-A33 分子全てに共通して結合能を有するペプチドとして SART3-109 を選択した。さらに SART3-109 の免疫原性を、ペプチド特異的で HLA 拘束性 の CTL 誘導能測定により解析し、HLA-A3 スーパータイプに結合能があることを確認した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mohamed ER, Naito M, Terasaki Y, et al. Capability of SART3109-118 peptide to induce cytotoxic T-lymphocytes from prostate cancer patients with HLA class I -A11, -A31, and -A33 alleles. *Int J Oncol* 34: 529-536, 2009.
2. Terasaki Y, Shichijo S, Niu Y, et al. An HLA-A3-binding prostate acid phosphatase-derived peptide can induce CTLs restricted to HLA-A2 and -A24 alleles. *Cancer Immunol Immunother* 58: 1877-85, 2009
3. Niu Y, Terasaki Y, Komatsu N, et al. Identification of peptides applicable as vaccines for HLA-A26-positive cancer patients. *Cancer Sci* 100: 2167-74, 2009.

2. 学会発表

1. Noguchi M et al. A randomized trial of personalized peptide vaccine (PPV) plus low-dose estramustine (EMP) versus full dose EMP in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC). *ASCO* 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-17 分担研究報告書

研究分担者 井川 幹夫

転移性前立腺癌に対する新規治療法の開発に関する研究

研究要旨

転移性前立腺癌に対してサリドマイドを用いた新規併用化学療法を行い検討した。

研究分担者氏名： 井川 幹夫
所属機関名、職名：島根大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

我々はこれまでに再燃前立腺癌(HRPC)に対するドセタキセル(D)、エストラムスチン(E)およびカルボプラチン(C)併用化学療法(DEC療法)の有効性と安全性について報告してきた。そして現在我々はDEC療法抵抗性となった症例に対して、ドセタキセル(D)およびサリドマイド(T)併用化学療法(DT療法)を行っており、その有効性、有害事象等について検討を加えた。

B. 研究方法

DT療法は2006年3月より開始し、これまでに12例に対して施行した。治療開始時年齢は55-82歳(中央値72歳)で、12例すべてに前治療としてDEC療法が施行されていた。標準投与方法は1サイクルを4週とし、ドセタキセル30 mg/m²をday1, 8, 15に経静脈投与、サリドマイド100-800 mgを連日経口投与とし、重篤な有害事象出現時あるいは癌が進行するまで継続した。

C. 研究結果

投与サイクル数は1-12サイクル(中央値3サイクル)、治療開始時の血清PSAは123.68-14226.1(中央値603)、治療開始後12例中11例でPSAは低下し、うち低下率90%以上が1例(8.3%)、75%以上が2例(16.7%)、50%以上が4例(33.3%)であった。12例中9例が癌死、1例はPSA増悪にて中止、残り2例については治療継続中で、DT療法開始後の観察期間は1.8-30.2か月(中央値6.5か月)、PSA増

悪による治療中止までの期間の中央値が2.7か月であった。サリドマイドに関連する有害事象として眠気、せん妄、倦怠感、消化器症状等を認めたものの、いずれも重篤なものではなく、治療関連死もなかった。また1例において間質性肺炎を認め、呼吸器内科での加療を要したが、サリドマイドとの関連性については不明であった。

D. 考察

DT療法はDEC療法抵抗性となった症例においても、4例(33.3%)で50%以上のPSA低下率を示す治療成績を有しており、かつ安全に施行可能であった。

E. 結論

DEC抵抗性前立腺癌に対するDT療法は、有害事象が比較的 low、Third-Line以降の治療選択肢の1つと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N et al. Bcl2 -938C/A polymorphism carries increased risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. J Urol 181: 1907-1912, 2009.

2. 学会発表

1. 本田 聡他、再燃前立腺癌に対するドセタキセル・サリドマイド併用化学療法(DT療法)の試み. 第14回中国四国泌尿器科悪性腫瘍研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-18 分担研究報告書

研究分担者 寛 善行

早期前立腺癌に対する根治術後のQOLの解析と新たなbiomarkerの開発に関する研究

研究要旨

早期前立腺癌に対する外科療法、放射線療法、PSA 監視療法（無治療経過観察）などの患者 QOL に及ぼす影響を解析した。前立腺がんの悪性進展に関与する新規分子マーカーの検討を行った。

研究分担者氏名： 寛 善行

所属機関名、職名：香川大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

- 1) PSA テストの普及で早期前立腺癌が急増しているが、患者の精神的・身体的健康観（QOL）に及ぼす影響に関しては不明な点が多く、QOL に関する客観的情報を蓄積することを目的とした。
- 2) 早期前立腺癌の適切な治療選択のためには、PSA をしのぐ新規分子マーカーの開発が急務である。

B. 研究方法

- 1) 陰茎海綿体神経温存前立腺全摘除は、癌の局在によっては神経温存が根治性を図ることは難しい。我々はこのような症例に対して 2001 年より腓腹神経を利用した自家神経移植術を施行してきた。本研究では 88 例の前立腺全摘除術患者（うち 24 例が神経移植）に対して、疾患特異的 QOL 調査表である EPIC と健康関連 QOL 調査表である EF-8 を用いて、横断的に QOL を解析した。
- 2) 生理活性脂質である LPA (Lysophosphatidic acid) は前立腺癌において癌細胞の増殖促進など様々な機能を示す。本研究では LPA 産生酵素である autotaxin(ATX)と acylglycerol kinase (AGK)の前立腺癌における発現を mRNA レベルおよび蛋白レベルで解析した。

C. 研究結果

- 1) 神経移植を施行した患者群では非移植・非温存群より EPIC による sexual function スコアが有意に高かったが、sexual bother スコアは逆に移植群で深刻であった。
- 2) 両酵素ともに正常腺管細胞では発現を認めなかったが、high grade PIN では弱いながらも発現を認め、さらに癌細胞では発現増強する症例を認めた。癌における発現レベルは primary foci における Gleason grade や被膜外浸潤と相関していた。ATX はさらに術後の PSA 再発と発

現強度の間に相関を認めた。

D. 考察

限局性前立腺癌に対する治療に伴う患者 QOL への影響は、治療法により障害プロフィールや経時的変化のパターンが異なることが示された。生理活性脂質 LPA は前立腺癌の発生および悪性進展の両者に関連することが示唆された。特に LPA 合成酵素である ATX は予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

E. 結論

前立腺癌患者における各種治療法のアウトカム評価において、QOL 評価は重要な評価項目である。LPA 合成酵素の一つである ATX は限局性前立腺癌の根治治療後の予後予測因子になる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugimoto M, Tsunemori H, Kakehi Y. Health-related quality of life evaluation in patients undergoing cavernous nerve reconstruction during radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 39: 671-676, 2009.
2. Nouh MA, Wu XX, Okazoe H et al. Expression of autotaxin and acylglycerol kinase in prostate cancer: association with cancer development and progression. *Cancer Sci* 100:1631-8, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-19 分担研究報告書

研究分担者 荒井 陽一

早期前立腺癌に対する根治術後のQOLの解析と新たなbiomarkerの開発に関する研究

研究要旨

70歳以上の高齢者における限局性前立腺癌治療後のQOLを調査した

研究分担者氏名： 荒井 陽一
所属機関名、職名：東北大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

限局性前立腺癌患者の治療選択においては年齢が大きな因子となる。特に70歳以上の高齢者では根治療法後の適応決定が難しく、QOLデータなどの情報支援が不可欠である。そこで70歳以上の高齢者を対象に手術療法と放射線療法のQOLに与える影響について縦断的調査をおこなった。

B. 研究方法

2002年から2005年までに前立腺全摘術（RP）または放射線療法（EBRT）をおこなった70歳以上の前立腺癌患者319名を対象にした。SF-36とUCLA PCIにて治療前および治療後3、6、12、18、24ヶ月でアンケート調査をおこなった。

C. 研究結果

RP群ではEBRT群に比して有意に年齢が若く、治療前SF-36スコアと性機能スコアが高い値であった。EBRT群の一般健康関連QOLはいずれのドメインも、治療前と治療後で有意な変化は見られなかった。RP群の術後の排尿機能と排尿負担感は、どの時点においてもEBRT群よりも不良であった。いずれの群も治療後に性機能の低下が見られたが、その傾向はRPで顕著であった。

D. 考察

EBRTとRPでは治療後のQOL変化に特徴があるが、一般健康関連QOLでは大きな悪化は見られていない。

E. 結論

RPまたはEBRTの適切な症例選択により、高齢者においても良好なQOLアウトカムが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Namiki S, Ishidoya S, Kawamura S et al. Quality of life among elderly men treated for prostate cancer with either radical prostatectomy or external beam radiation therapy. J Cancer Res Clin Oncol. 136:379-86, 2010.

2. Namiki S, Ishidoya S, Tochigi T, Ito A, Arai Y. Quality of life after radical prostatectomy in elderly men. Int J Urol. 16:813-9, 2009.

3. Namiki S, Arai Y. Health-related quality of life in men with localized prostate cancer. Int J Urol. 2009, in press.

4. Namiki S, Ishidoya S, Ito A et al. Five-year follow-up of health-related quality of life after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. Jpn J Clin Oncol 39:732-8. 2009

2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録

II-20 分担研究報告書

研究分担者 中川 昌之

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

研究要旨
早期前立腺癌に対する根治術後のQOLの解析と新たなbiomarkerの開発に関する研究

研究分担者氏名： 中川 昌之
所属機関名、職名：鹿児島大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

我々はこれまでの研究で前立腺癌でメチル化の頻度が高い複数の遺伝子のプロモーター領域のメチル化を測定し前立腺癌の診断・病理予測マーカーとして有効な遺伝子の探索を行ってきた。前年度までの研究で前立腺癌におけるRASSF1AやGSTP1遺伝子のメチル化検出が新規バイオマーカーになりうるかを検討し報告した。エピジェネティックな遺伝子の制御という観点から今回はマイクロRNAに注目して研究を行ってきた。マイクロRNAはnon-coding RNAとされてきた22塩基対ほどの小さな核酸で、他の機能的遺伝子のcoding region もしくは3'末側非翻訳領域をブロックして蛋白合成を妨げる働きをする。最近では、癌の領域では癌抑制遺伝子の転写や発現におけるmicroRNAの役割が非常に大きく、癌の発生や進展に深く関わっていることが報告されつつある。すでに我々は膀胱癌においてマイクロRNAの発現プロファイルを作成して実験を進めてきたが、このノウハウを応用して前立腺癌におけるマイクロRNAの発現プロファイルを作成し、癌化における役割を検討した。

B. 研究方法

前立腺針生検により得られた臨床前立腺癌5検体と正常前立腺5検体からTotal RNAを抽出してTaqMan Human Low Density MicroRNA Arrayを用いて758種類のマイクロRNAの網羅的発現解析を行った。前立腺癌で発現が有意に低下している複数のマイクロRNAを前立腺癌細胞株（LNCaP, PC3, DU145）にトランスフェクションして細胞の増殖能の変化をXTT (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide) アッセイにて評価した。

C. 研究結果

Low Density MicroRNA Arrayにより得られたデータを複数の標準化法を用いて前立腺癌におけるマイクロRNAの発現プロファイルを構築した。この中でmiR-A, B, C, D, E, Fの6つは正常前立腺組織と比べて前立腺癌で発現が5倍以上高かった。これらのマイクロRNAをから前立腺癌細胞株（LNCaP, PC3, DU145）にトランスフェクションして細胞の増殖能の変化をXTTアッセイにて評価したところ、miR-A, B, C, E, FのLNCaPトランスフェクタントでは細胞増殖能が有意に低下した。またmiR-A, D, E, FのPC3トランスフェクタントでは細胞増殖能が有意に低下したが、DU145トランスフェクタントでは有意差は認められなかった。

D. 考察

これらのマイクロRNAは前立腺癌において腫瘍増殖抑制的に働く可能性が示唆された。今後、前立腺癌で発現が上昇しているマイクロRNAの尿中・血中での検出を行うことにより、バイオマーカーとしての有用性を検討したい。

E. 結論

前立腺癌におけるマイクロRNAの発現プロファイルに基づく研究は新たなバイオマーカーの発見や癌のバイオロジーに寄与する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ichimi T, Enokida H, Okuno Y et al.
Identification of novel microRNA targets based on microRNA signatures in bladder cancer. Int J Cancer 125:345-52, 2009.

2. 学会発表

「進行性前立腺癌におけるmicroRNAの発現解析」第68回日本癌学会学術総会

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-21 分担研究報告書

研究分担者 塚本 泰司

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

研究要旨

再燃前立腺癌における血清テストステロン（T）の臨床経過への影響を検討した。去勢単独後再燃時の血清 T は PSA 倍加時間とともに臨床計を予測する因子であった。

研究分担者氏名： 塚本 泰司
所属機関名、職名：札幌医科大学泌尿器科 教授

去勢単独療法後の再燃には副腎性アンドロゲンが影響する能性があった。再燃時の血清T、PSA-DTは臨床経過を予測する因子と考えられた。

A. 研究目的

去勢単独後の再燃に関しては、非ステロイド性抗アンドロゲン薬による副腎性アンドロゲンの抑制が行われるが、全例で奏効するわけではない。再燃後の血清テストステロン（T）との関係も推測されている。そこで、去勢単独療法中の再燃前立腺癌における再燃時血清 T の臨床経過に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

去勢単独後に PSA 再燃をきたし二次ホルモン療法として非ステロイド性抗アンドロゲン薬を使用した 25 例を対象とした。

C. 研究結果

二次ホルモン療法の効果を PSA50%以上の低下と定義すると、ビカルタミド、フルタミドの効果はそれぞれ 69%、67%であった。奏効期間は 11 か月であった。二次ホルモン療法 3 か月後の血清 T はフルタミド投与症例で有意に低下していた。二次ホルモン療法の効果を PSA 非再燃率で見ると多変量解析では Gleason score、他いホルモン奏効期間、二次ホルモン療法前 PSA 倍加時間（PSA-DT）二次ホルモン療法前血清 T などが有意な因子であった。一方、癌特異生存率で見ると PSA-DT と二次ホルモン療法前血清 T が有意な因子であった。

D. 考察

これまでの検討でも示唆されていたが、今回の検討でも去勢化ではフルタミドが副腎性アンドロゲンを抑制する可能性が示された。また、二次ホルモン治療前の血清 T はその後の臨床経過を予測する因子になると思われ、血清 T が低値であることは副腎性アンドロゲンに非依存である可能性を推測させた。

E. 結論

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Honma I, Torigoe T, Hirohashi Y et al. Aberrant expression and potency as a cancer immunotherapy target of alpha-methylacyl-coenzyme A rasemase in prostate cancer. J Transl Med. 7:103, 2009.

2. Hashimoto K, Hisasue S, Masumori N, et al. Clinical safety and feasibility of anew developed. Simple algorism for decision-making on neurovascular bundle preservation in radical prostatectomy. Jpn J Clin Oncol, 2009, in press.

2. 学会発表

1. 橋本浩平他. 去勢単独療法中の再燃前立腺癌における血清テストステロン値の予後経及ぼす影響. 第47回日本癌治療学会、横浜、2009年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-22 分担研究報告書

研究分担者 宮永 直人 / 宮崎 淳

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

研究要旨

前立腺癌内分泌療法に伴う骨量減少の予防に向けたリスク評価を行った

研究分担者氏名： 宮永 直人 / 宮崎 淳
所属機関名、職名：筑波大学泌尿器科 講師

A. 研究目的

前立腺癌患者への内分泌療法により骨量が低下することが知られており、近年この治療の際には骨量減少の予防が注目されている。今回我々は予防に向けたリスク評価を行ったので報告する。

B. 研究方法

当科で2007年2月から2009年7月までに骨量測定を行った前立腺癌138例を対象とした。骨量の指標としてはアロカ社製超音波骨評価装置（アロカ AOS-100NW）を用いて踵骨で測定した音響的骨評価値を用い、若年成人との比（%YAM）を集計した。%YAM 値 80%未満を低骨量と判定した。骨量と年齢、診断時 PSA 値、臨床病期、Gleason score、内分泌療法施行期間との関連について統計学的に検討した。

C. 研究結果

骨密度測定時の年齢中央値は 73 歳、診断時 PSA 値は 13.1 ng/ml、臨床病期は B: 77 例、C: 39 例、D: 22 例、内分泌療法を施行された症例の施行期間は中央値 2.2 年であった。内分泌療法未施行例（未施行群）は 31 例、施行中の症例（継続群）は 88 例、内分泌療法中止例（中止群）は 19 例であった。%YAM 値の平均は、未施行群で 96%、継続群で 86%、中止群で 90%であり、継続群では未施行群よりも有意に低値であった。継続群のうち 30 例（34%）は低骨量と判定された。多変量解析では、高齢（75 歳以上のオッズ比：3.8）、転移病期（病期 D のオッズ比：6.0）、長期内分泌療法施行例（2 年以上のオッズ比：3.5）が有意に低骨量と関連していた。高齢かつ長期内分泌療法施行例のうち 59%が低骨量と判定されたが、非高齢かつ短期間の内分泌療法施行例のうち低骨量と判定された症例は 16%のみであった。継続群のうち

28 例は期間内に骨量を 2 回測定された。2 回目の測定は初回から中央値 1.0 年後に行われた。%YAM 値の平均は 1 回目が 83.6%、2 回目が 82.8%で有意差を認めず、初回測定で %YAM 値が 80%以上であった症例のうち 93%は 2 回目の測定でも 80%以上を維持していた。

D. 考察

高齢及び長期間の内分泌療法は骨量低下の危険因子であり、内分泌療法の継続により骨量は緩やかに低下することが示唆された。

E. 結論

前立腺癌は高齢者に多い疾患であり、特に高齢の症例においては内分泌療法が選択されることが多い。このため、すでに骨量が低下している症例においては予防を考慮すべきと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Fujimoto K, Tanaka M, Hirao Y, et al. Age-stratified serum levels of isoflavones and proportion of equol producers in Japanese and Korean healthy men. Prostate Cancer Prostatic Dis 11:252-257, 2008.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-23 分担研究報告書

研究分担者 市川 智彦

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子蛋白解析研究

研究要旨

前立腺癌のホルモン療法抵抗性獲得に関連する血中マーカーについて、患者の血液サンプルを用いて解析し、候補蛋白として Apolipoprotein C-1 を同定した。

研究分担者氏名： 市川 智彦
所属機関名、職名：千葉大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

転移を有する進行性前立腺癌ではアンドロゲン除去療法を中心としたホルモン療法が行われる。この治療はほとんどの症例で有効であり PSA は低下するが、悪性度の高いものでは徐々にホルモン療法抵抗性となり、疾患特異的 5 年生存率は 50% 程度である。PSA をモニターすることにより、患者の病状を知ることは可能であるが、早期に予後不良群を推定するためには、新規の腫瘍マーカーが必要である。このような新規血中バイオマーカーを同定する目的で本研究を行った。

B. 研究方法

初回治療としてホルモン療法を施行し、その後ホルモン療法抵抗性となった転移を有する前立腺癌患者を対象とした。この患者のなかで、①治療前、②PSA が nadir 値、③PSA 再発時、④再発後 PSA 上昇期、⑤再発後 PSA 上昇晩期、の 5 つの時期で血清を凍結保存できた 16 例について解析した。それぞれの血清について surface enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) を用いて経過 (①→⑤) とともに発現強度が上昇する質量のピークを検索した。ついで、FPLC・HPLC で目的の質量の蛋白を血清より単離・精製し、N 末端アミノ酸配列解析を行った。このアミノ酸配列と同一の蛋白をデータベース検索し同定した。さらに、ヒト前立腺癌細胞株や臨床検体などを用いて目的蛋白の検証を行った。

C. 研究結果

SELDI-TOF MS 解析によって、①→⑤の経過に伴って上昇する 6640Da の単一 peak を検出した。N 末端アミノ酸配列解析により、この peak を呈する蛋白が Apolipoprotein C-1 (Apo C-1) であることを明らかにした。また、血清中の Apo C-1 蛋白

は病勢の進行に伴って上昇していた。ヒト前立腺癌細胞株である、LNCaP、PC-3、DU145 において mRNA レベルでの発現を解析したところ、いずれの細胞株も Apo C-1 mRNA の発現が亢進していた。臨床検体の免疫組織学的解析により、ホルモン療法抵抗性前立腺癌の細胞質に Apo C-1 蛋白が存在することを明らかにした。

D. 考察

Apo C-1 は主に肝で合成され、一部は小腸においても合成される lipoprotein の代謝産物である。Apo C-1 の前立腺癌における役割については過去に報告が無く、現時点ではその意義は不明である。他の癌においては、高リスク乳癌の転移を予測する可能性、結腸・直腸癌や胃癌では正常組織と比較して Apo C-1 の発現が亢進している、浸潤性の膵癌において Apo C-1 が高発現している、などの報告がある。今後は Apo C-1 に対するモノクローナル抗体を作成し、より多数の患者血清を解析することによりその意義を明らかにすることが必要である。

E. 結論

ホルモン療法抵抗性患者の血清を SELDI-TOF MS システムを用いて解析し、病状の進行とともに変化する蛋白として Apolipoprotein C-I を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto-Ishikawa K, Suzuki H, Nezu M, et al. The isolation and identification of apolipoprotein C-I in hormone-refractory prostate cancer using surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. Asian J Androl 299-307, 2009.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-24分担研究報告書

研究分担者 杉村 芳樹

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子・蛋白解析研究

研究要旨

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究分担者氏名： 杉村 芳樹
所属機関名、職名：三重大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

早期前立腺癌に対する標準的な前立腺全摘除（conventional-RRP）による臨床的効果を集計すると共に、PSA biochemical failure に対する予後予測因子を検討する。

また、無治療の局所前立腺癌に対する、腹腔鏡下小切開根治的前立腺全摘除術(MIES-RRP)の臨床効果ならびに、病理学的評価を行う。

B. 研究方法

conventional-RRP の対象は cT1-cT3b の 278 例、MIES-RRP の対象は、cT1-cT2 の 42 例とした。conventional-RRP に関しては、病理学的評価、手術後の PSA biochemical failure の評価、それに伴う risk 評価を行った。

また、MIES-RRP に関しては、病理学的評価、ならびに手術後の PSA biochemical failure の評価を行った。

C. 研究結果

conventional-RRP の対象症例は、neo-adjuvant ホルモン治療を行った症例が多く含まれており、neo-adjuvant ホルモン治療の有無に分け検討を行った。neo-adjuvant ホルモン治療の有無により、病理学的結果、ew(+)の率などに差は存在しなかった。PSA biochemical failure に関しても、neo-adjuvant ホルモン治療の有無により差は存在しなかった。多変量解析において、PSA biochemical failure に対する risk factor は、PSA>20, Gleason score \geq 7 が有意な予後予測因子であり、neo-adjuvant ホルモン治療に関しての有意差は存在しなかった。

MIES-RRP に関しては、42 例中 pT2 が 33 例 (78.5%), pT3a 9 (21.4%) の結果であった。ew(+) の率は、pT2 で 2 例 (6.6%)、pT3 で 7 例 (77.7%) であった。ew(+)であった 9 例において陽性部位を検討したところ、apex が 5 例 (55.6%), posterior 3 例 (33.33%), lateral 1 例

(11.1%)の結果であった。

手術後 5 年後の Non-PSA biochemical failure に関しては、pT2 で 96.97%, pT3 で 40% の結果であった。

D. 考察

neo-adjuvant ホルモン治療の有益性は以前より評価がされているが、今回の結果においても、PSA biochemical failure に関与しない結果であった。

また、MIES-RRP に関しては、apex, posterior の部位が ew(+)に率が高く、腹腔鏡下手術と同様であり、切除 margin の決定を拡大視野で慎重に行うべきである事が示唆された。

E. 結論

conventional-RRPにおいては、neo-adjuvant ホルモン治療が、PSA biochemical failureに関与しない結果であった。

MIES-RRPにおいては、ew(+)率を低下させる為に、切除marginの決定に拡大視野の利用を含めた工夫が必要である事が考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 西川 晃平、曾我 倫久人、長谷川 嘉弘他 根治的前立腺全摘 278 症例の臨床的検討、泌尿器科紀要 55 巻, 531-537, 2009.

2. 学会発表

1. 舩井 覚他、当院における腹腔鏡下小切開根治的前立腺全摘除術 (MIES-RRP) の治療成績. 日本泌尿器科学会中部総会、2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-25 分担研究報告書

研究分担者 堀江 重郎

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子、蛋白解析研究

研究要旨

前立腺癌の発生・進展・治療における DNA damage signaling pathway の関与について基礎的検討を行った。

研究分担者氏名： 堀江 重郎
所属機関名、職名：帝京大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

前立腺癌を含む各種癌において DNA damage response の発癌、進展あるいは治療における関与が明らかにされてきている。一方、酸化ストレスはミトコンドリアやDNAを障害し様々な疾患を引き起こすが、抗酸化物質の摂取によりこれら疾患を予防できる可能性が示唆されている。今回、我々は前立腺癌細胞を用いて、酸化ストレスによる DNA damage response の活性化と、テストステロンの関与について検討した。

B. 研究方法

前立腺癌細胞株（LNCaP、PC3）を用いて、H₂O₂を培地に添加し、酸化ストレスによる DNA-damage response 伝達系（ATM:ataxia-telangiectasia-mutated kinase, H2AX:histone H2AX variant, Chk2:checkpoint kinase2）の活性化について検討した。アポトーシスは flow cytometry、PARP cleavage および DNA laddering にて評価した。

C. 研究結果

LNCaP 細胞では H₂O₂により、DNA damage response を介したアポトーシスが誘導されていた。しかし、ATM の発現のない PC3 細胞では、DNA damage response の活性化がみられず、ATM kinase inhibitor によりアポトーシスの抑制はみられなかった。アンドロゲン依存性前立腺癌細胞株である LNCaP 細胞において、酸化ストレス下にテストステロンはアポトーシスを誘導し、抗アンドロゲン剤の添加により抑制された。

D. 考察

DNA damage response は発癌に対する防御機構と

考えられている。テストステロンは酸化ストレス下で、DNA damage response を介して、アポトーシスを誘導し、増殖抑制的に作用する可能性が示唆された。

E. 結論

酸化ストレス下でテストステロンは正常前立腺細胞の恒常性の維持に関与している可能性が示唆される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. H. Ide, K. Hatake, Y. Terado, H et al. Serum level of macrophage colony-stimulating factor is increased in prostate cancer patients with bone metastasis. Human cell 21:1-6, 2008.

2. Ide H, Nakagawa T, Terado Y, et al. DNA Damage Response in Prostate Cancer Cells after High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Treatment. Anticancer Res. 28:639-43, 2008.

3. Ide H, Nakagawa T, Terado Y et al. Tyk2 expression and its signaling enhances the invasiveness of prostate cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 369:292-6, 2008.

2. 学会発表

1. 井手久満、磯谷周治、上山 裕、武藤智、堀江重郎：前立腺癌における酸化ストレスと DNA damage response の関与。第97回日本泌尿器科学会総会 2009年

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-26 分担研究報告書

研究分担者 西沢 理

早期前立腺癌に対する根治術後の排尿・性機能に関する研究

研究要旨

前立腺癌根治術後の排尿・性機能の研究の一端として夜間頻尿に重点を置き、アンケート調査を行った。下部尿路症状、睡眠の質、日中の眠気について過活動膀胱症状質問表、ピッツバーグ睡眠質問表、エップワース睡眠尺度による検討を行った。夜間頻尿が52.4%、過活動膀胱が28.3%で認められた。睡眠の質は31.6%で低下し、日中の眠気は22%に認められた。

研究分担者氏名： 西沢 理
所属機関名、職名：信州大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

前立腺癌根治術後の排尿・性機能はこれまで尿失禁やEDに着目され、種々の検討が行われてきた。下部尿路症状の中で、もっとも頻度が高く、日常生活に影響を与える症状である夜間頻尿については検討が十分になされているとは言えない。今回、前立腺癌根治術後患者の夜間頻尿と夜間頻尿と関連の高いとされる睡眠障害について検討を行った。

B. 研究方法

2006年1月から2008年8月に前立腺全摘術を行った47名の患者を対象として、夜間頻尿に重点を置いて郵送法によるアンケート調査を行った。下部尿路症状について過活動膀胱症状質問表(OABSS)を、睡眠の質についてピッツバーグ睡眠質問表(PSQI)を、日中の眠気についてエップワース睡眠尺度(ESS)を用いて評価した。PSQI総合得点とESSはそれぞれ障害とされるカットオフ値を5.5点、11点とした。

C. 研究結果

アンケート調査の回答は42名から得ることができた。夜間排尿回数は0, 1, 2, 3回がそれぞれ5, 15, 14, 8名であり、平均回数は1.6回であった。夜間頻尿(夜間排尿回数2回以上)は42名中22名(52.4%)に認められた。OABSSから過活動膀胱と判定されたのは42名中10名(28.3%)であった。PSQI総合得点を算出できたのは38名であった。平均総合得点は4.3点であり、カットオフ値である5.5点以上は12名(31.6%)であった。カットオフ値以上の12名の夜間排尿回数は1.4回、カットオフ値以下の26名の夜間排尿回数は1.8回であった。ESSは41名で回答が得られた。平均点

数は6.8点であり、カットオフ値である11点以上は9名(22%)であった。カットオフ値以上の9名の夜間排尿回数は1.6回、カットオフ値以下の32名の夜間排尿回数は1.6回であった。

D. 考察

夜間頻尿が52.4%、過活動膀胱が28.3%で認められており、前立腺全摘術後の下部尿路機能について十分な配慮が必要であると思われた。睡眠障害の指標は睡眠ポリグラフと入眠潜時反復測定法、アンケート形式による主観的評価法であるPSQIやESSなどがある。PSQIは睡眠の質を評価する指標であり、不眠症、抑うつ、不安障害などの不眠に対して高い信頼性・妥当性が示されている。ESSは日常生活における活動の中で経験する眠気を評価する指標として広く活用されている。今回は簡便で回答者が答えやすいPSQIやESSを用いて検討を行った。PSQI, ESSのいずれにおいてもカットオフ値以上、以下で夜間排尿回数に差がなく、夜間頻尿と睡眠障害との関連は不明であった。

E. 結論

前立腺癌根治術後には一定の割合で過活動膀胱、夜間頻尿、睡眠障害を有する患者が存在する。経過観察に際して患者のQOLを高めるために夜間頻尿や睡眠障害の有無に留意すべきことが示唆された。

G. 研究発表

1. 学会発表

横山 仁, 西沢 理, 小口智彦, 塚田 学, 鈴木尚徳, 田中深雪:前立腺全摘術後患者の夜間頻尿と睡眠障害の検討. 第167回信州地方会 発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

III 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akaza H, Hinotsu S, Usami ,M et al.	Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer.	Cancer	115	3437-45	2009
Shiota M, Yokomizo A, Tada Y, et al.	Castration resistance of prostate cancer cells caused by castration-induced oxidative stress through Twist1 and androgen receptor overexpression.	Oncogene	29	237-50	2010
Shiota M, Yokomizo A, Tada Y, et al.	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha interacts with the androgen receptor (AR) and promotes prostate cancer cell growth by activating the AR.	Mol Endocrinol	24	114-27	2010
Wang W, Yuasa T, Tsuchiya N, et al.	The novel tumor-suppressor Mel-18 in prostate cancer: its functional polymorphism, expression and clinical significance.	Int J Cancer	125	2836-43	2009
Kumazawa T, Tsuchiya N, Saito M, et al.	Cystoprostatectomy as a treatment of prostate cancer involving the bladder neck.	Urol Int	83	141-5	2009
Mizuno R, Nakashima J, Mukai M, et al.	Tumour length of the largest focus predicts prostate-specific antigen-based recurrence after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer.	BJU Int	104	1215-8	2009
Matsumura Y, Shimada K, Tanaka N, et al.	Phosphorylation status of fas-associated death domain-containing protein regulates telomerase activity and strongly correlates with prostate cancer outcomes.	Pathobiology	76	293-302	2009
Satoh T, Kimura M, Matsumoto K, et al.	Single infusion of zoledronic acid to prevent androgen- deprivation therapy-induced bone loss in men with hormone-naïve prostate carcinoma.	Cancer	115	3468-74	2009

Sazawa A, Shinohara N, Harabayashi T, et al.	Alternative approach in the treatment of adrenal metastasis with a real-time tracking radiotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer.	Int J Urol	16	410-2	2009
Hashine K, Kusuhara Y, Miura N, et al.	Health-related quality of life using SF-8 and EPIC questionnaires after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy.	Jpn J Clin Oncol	39	502-8	2009
Kumano M, Miyake H, Muramaki M, et al.	Adverse prognostic impact of capsular incision at radical prostatectomy for Japanese men with clinically localized prostate cancer.	Int Urol Nephrol	41	581-586	2009
Kuruma H, Kamata Y, Takahashi H, et al.	Staphylococcal Nuclease Domain-Containing Protein 1 as a Potential Tissue Marker for Prostate Cancer.	Am J Pathol	174	2044-50	2009
Niu Y, Terasaki Y, Komatsu N, et al.	Identification of peptides applicable as vaccines for HLA-A26-positive cancer patients.	Cancer Sci	100	2167-74	2009
Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N et al.	Bcl2 -938C/A polymorphism carries increased risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy.	J Urol	181	1907-12	2009
Nouh MA, Wu XX, Okazoe H, et al.	Expression of autotaxin and acylglycerol kinase in prostate cancer: association with cancer development and progression.	Cancer Sci	100	1631-8	2009
Namiki S, Ishidoya S, Tochigi T,	Quality of life after radical prostatectomy in elderly men.	Int J Urol	16	813-9	2009
Ichimi T, Enokida H, Okuno Y, et al.	Identification of novel microRNA targets based on microRNA signatures in bladder cancer.	Int J Cancer	125	345-52	2009
Hashimoto K, Hisasue S, Masumori N, et al.	Clinical safety and feasibility of a new developed. Simple algorithm for decision-making on neurovascular bundle preservation in radical prostatectomy.	Jpn J Clin Oncol		In press	2009

Tanaka M, Fujimoto K, Chihara Y, et al.	Isoflavone supplements stimulated the production of serum equol and decreased the serum dihydrotestosterone levels in healthy male volunteers.	Prostate Cancer Prostatic Dis	12	247-52	2009
Imamoto T, Suzuki H, Utsumi T, et al.	External Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Prostate Cancer Gleason Sum Upgrading Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology Among Japanese Patients.	Urology		In press	2009
Ide H, Nakagawa T, Terado Y, et al.	Tyk2 expression and its signaling enhances the invasiveness of prostate cancer cells.	Biochem Biophys Res Commun	369	292-6	2008

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Combined Androgen Blockade With Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer

Long-Term Follow-Up of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study for Survival

Hideyuki Akaza, MD¹; Shiro Hinotsu, MD²; Michiyuki Usami, MD³; Yoichi Arai, MD⁴; Hiroshi Kanetake, MD⁵; Seiji Naito, MD⁶; Yoshihiko Hirao, MD⁷, and Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer

BACKGROUND: A previously reported, double-blind, randomized, multicenter phase 3 trial in 205 patients with stage C/D prostate cancer compared combined androgen blockade (CAB) with luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) plus bicalutamide 80 mg versus LHRH-A plus bicalutamide-matching placebo (LHRH-A monotherapy). The analysis at a median follow-up of 2.4 years indicated that CAB significantly ($P < .001$) prolonged the time to progression and the time to treatment failure. In the current report, survival data from a long-term follow-up (median, 5.2 years) were analyzed. **METHODS:** All deaths irrespective of cause and all prostate cancer-specific deaths were recorded. The data were analyzed using Cox regression analysis and the log-rank test. **RESULTS:** At a median follow-up of 5.2 years, a significant overall survival advantage was observed in favor of CAB over LHRH-A monotherapy (Cox regression analysis: hazard ratio, 0.78; 95% confidence interval, 0.60-0.99; $P = .0498$; log-rank test: $P = .0425$). The difference in cause-specific survival between the 2 groups was not significant. The achievement of a prostate-specific antigen (PSA) nadir concentration ≤ 1 ng/mL was a prognostic factor for improved survival. More patients attained

Corresponding author: Hideyuki Akaza, MD, Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken, 305-8577, Japan; Fax: (011) 81-29-853-3169; akazah@md.tsukuba.ac.jp

¹Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan; ²Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, Kyoto, Japan; ³Department of Urology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan; ⁴Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Miyagi, Japan; ⁵Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan; ⁶Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ⁷Department of Urology, Nara Medical University, Nara, Japan

We thank the patients and their families for their participation in this study. We also thank the physicians and support staff in each institute and Dr. Sharon Gladwin from Complete Medical Communications, who provided medical writing support.

Institutions participating in the study: Hokkaido University Hospital, Sapporo Medical University Hospital, Hirosaki University School of Medicine and Hospital, Tohoku University Hospital, Yamagata University Hospital, Tsukuba University Hospital, Teikyo University Chiba Medical Center, Asahi Hospital, Nihon University Itabashi Hospital, Toranomon Hospital, Keio University Hospital, Showa University Hospital, the University of Tokyo Hospital, the Jikei University School of Medicine, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo Women's Medical University Hospital, Yokohama City University Hospital, Kitasato University Hospital, Fujieda Municipal General Hospital, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata Cancer Center Hospital, Kanazawa University Hospital, Nagoya Daini Red Cross Hospital, Nagoya City University Hospital, Gifu University Hospital, University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto University Hospital, Nara Medical University Hospital, Osaka University Hospital, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka City University Hospital, Kansai Medical University Takii Hospital, Kobe University Hospital, Nishi-Kobe Medical Center, Okayama University Hospital, Kawasaki Medical School Hospital, Kurashiki Central Hospital, Hiroshima University Hospital, Shimane University Hospital, Tokushima University Hospital, Shikoku Cancer Center, Kochi Medical School Hospital, Kyushu University Hospital, Harasanshin Hospital, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry, Sasebo General Hospital, and Nagasaki Medical Center.

See also on pages 3376-8.

Received: September 8, 2008; **Revised:** November 14, 2008; **Accepted:** November 19, 2008

Published online: June 17, 2009 © 2009 American Cancer Society

DOI: 10.1002/cncr.24395, www.interscience.wiley.com

PSA nadir concentrations ≤ 1 ng/mL with CAB compared with patients who received LHRH-A monotherapy (81.4% vs 33.7%; $P < .001$). **CONCLUSIONS:** CAB with bicalutamide 80 mg offered a significant overall survival benefit compared with LHRH-A monotherapy without reducing tolerability in patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3437-45. © 2009 American Cancer Society.

KEY WORDS: prostate cancer, survival, combined androgen blockade, bicalutamide, luteinizing hormone-releasing hormone agonist, clinical trial, immediate combined androgen blockade, deferred combined androgen blockade.

Combined androgen blockade (CAB), consisting of a nonsteroidal antiandrogen plus either a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) or bilateral orchiectomy, is a standard treatment for advanced prostate cancer. Furthermore, early initiation of CAB is a potential option for patients who are at high risk of prostate cancer-specific death after failing radical treatment for clinically localized disease.^{1,2}

The use of CAB therapy over castration alone has been widely debated because of conflicting efficacy data from individual clinical trials as well as tolerability and cost issues. In 2000, the Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG) published a large meta-analysis of all randomized trials initiated before 1991 that compared CAB with castration alone in patients with advanced prostate cancer (27 studies; $n = 8275$).³ The results demonstrated that CAB with a nonsteroidal antiandrogen (flutamide or nilutamide) reduced the risk of death by 8% compared with castration alone ($P = .005$). However, the survival benefit was so small that CAB could not be widely recommended in clinical practice.

Bicalutamide (Casodex; Astra-Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Del), a nonsteroidal antiandrogen with a better tolerability profile than flutamide and nilutamide,^{4,5} was not included in the PCTCG meta-analysis, because no randomized trial data for CAB with bicalutamide versus castration alone were available at the time. However, Klotz and colleagues⁶ estimated the efficacy of CAB with bicalutamide 50 mg using validated statistical methodology⁷ to combine PCTCG meta-analysis data with data from a phase 3 trial of 2 CAB regimens (LHRH-A plus bicalutamide 50 mg vs LHRH-A plus flutamide). That analysis suggested that CAB with bicalutamide 50 mg could reduce the risk of death by 20% compared with castration alone (hazard ratio [HR] 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.66-0.98).

A multicenter, double-blind, controlled trial has compared CAB directly with bicalutamide 80 mg (the 80

mg dose is licensed for CAB and monotherapy in Japan) versus castration alone.^{8,9} In that phase 3 trial, 205 Japanese patients with stage C/D prostate cancer were randomized to receive either CAB with an LHRH-A plus bicalutamide 80 mg ($n = 102$) or LHRH-A monotherapy (LHRH-A plus bicalutamide-matching placebo; $n = 103$). The proportion of patients who achieved a prostate-specific antigen (PSA) level ≤ 4 ng/mL at 12 weeks was significantly greater for CAB compared with LHRH-A monotherapy (79.4% vs 38.6%, respectively; $P < .001$).⁸ CAB also improved the 12-week overall tumor response rate versus LHRH-A monotherapy (77.5% vs 65.3%, respectively; $P = .063$).⁸ At a median follow-up of 2.4 years, CAB significantly prolonged the median time to treatment failure (117.7 weeks vs 60.3 weeks; $P < .001$) and time to progression (not reached vs 96.9 weeks; $P < .001$), compared with LHRH-A monotherapy.⁹ It is noteworthy that the incidence of adverse events and withdrawals was similar between the 2 treatment groups.^{8,9}

Results from that trial, along with those from the analysis by Klotz and colleagues,⁶ are cited in guidelines published by the American Society of Clinical Oncology to support their recommendation that CAB with bicalutamide should be considered for patients with advanced prostate cancer.¹⁰ A subsequent exploratory analysis of the phase 3 study revealed that, in terms of the median time to progression, the benefit of CAB versus LHRH-A monotherapy was greater in patients with stage C disease (median not reached vs 134.1 weeks; $P < .001$)⁹ than in patients with stage D disease (98.4 weeks vs 64.1 weeks; $P = .024$) at diagnosis.¹¹ Furthermore, in patients with stage C disease, CAB significantly prolonged the median time to progression compared with LHRH-A monotherapy, irrespective of histologic grade, patient age, or PSA level at diagnosis.¹¹ Those data support the use of CAB with bicalutamide in patients with locally advanced, metastasis-free prostate cancer.

When the phase 3 study was completed at a median follow-up of 2.4 years, survival data were immature and, consequently, no significant differences were observed between the 2 treatment groups in terms of overall or cause-specific survival.⁹ We instigated the Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer, comprised of the investigators who had participated in the original study, to conduct a long-term follow-up of patients who were enrolled in the original study and remained alive after the trial was completed. The current article presents the results of the survival analysis from the long-term follow-up study.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

Detailed methods for the original phase 3 study were published previously^{8,9} and are briefly summarized here. Patients with histologically confirmed, previously untreated, advanced (stage C/D¹²) prostate cancer were recruited at 49 centers in Japan between February 2000 and December 2001. All patients received an LHRH-A according to the investigator's choice, either goserelin acetate (Zoladex; Astra-Zeneca Pharmaceuticals) 3.6 mg or leuporelin acetate (Leuprin; Takeda Chemical Industries, Osaka, Japan) 3.75 mg, given as a subcutaneous injection every 4 weeks. In addition, patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either oral bicalutamide 80 mg or matching placebo once daily. Randomized treatment was given in a double-blind manner until September 2002, when the code was broken for ethical reasons. Subsequently, patients in the LHRH-A monotherapy group discontinued placebo, and patients in the CAB group continued their treatment in an open-label manner. Patients continued to receive randomized treatment until the end of November 2003 or until there was evidence of disease progression or any other event leading to withdrawal. Patients who had disease progression during LHRH-A monotherapy were treated at the investigator's discretion, with the option of adding bicalutamide 80 mg (deferred CAB). For patients who experienced disease progression in the CAB group, bicalutamide was discontinued, and the patient was monitored for antiandrogen withdrawal syndrome at the investigator's discretion. The primary endpoints were PSA normalization rate and overall tumor response at 12 weeks and the percentage of withdrawals

because of adverse drug reactions. Secondary endpoints included time to treatment failure, time to progression, survival, quality of life (QoL), time to PSA normalization, and the incidence of adverse events and adverse drug reactions.

After the original phase 3 study, the Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer conducted a follow-up study of patients who were enrolled in the original study and were still alive when the original study was completed (from December 2003). The institutional review board at each medical center approved the follow-up study, and all patients provided written informed consent.

Assessments and Statistical Analyses

All deaths, irrespective of cause, and all prostate cancer-specific deaths were recorded for 3 years from the completion of the original study (the follow-up period ended in March 2007). Confirmed deaths from the original study plus deaths that were recorded during the follow-up period were analyzed at the University of Tsukuba. Overall survival and cause-specific survival were assessed using a Cox proportional hazards regression model with covariates for randomized treatment, clinical stage, age, performance status, PSA level at diagnosis, histologic grade, and the type of LHRH-A received. An additional Cox regression analysis of overall survival was performed with covariates for the PSA nadir level achieved during the original study irrespective of whether randomized treatment had been discontinued (≤ 1 ng/mL or > 1 ng/mL), randomized treatment, clinical stage, age, performance status, histologic grade, and the type of LHRH-A received. Results from the Cox regression analyses were confirmed using the log-rank test.

For patients who achieved a PSA nadir of ≤ 1 ng/mL during the original study, the time taken to reach the nadir level was assessed. The number of patients achieving PSA nadir levels > 4 ng/mL, from ≤ 4 to > 1 ng/mL, from ≤ 1 to > 0.2 ng/mL, and ≤ 0.2 ng/mL during the administration of randomized treatment only also was investigated.

RESULTS

Patients

Of 205 patients who entered the original study, 203 patients (CAB, $n = 102$; LHRH-A monotherapy, $n =$

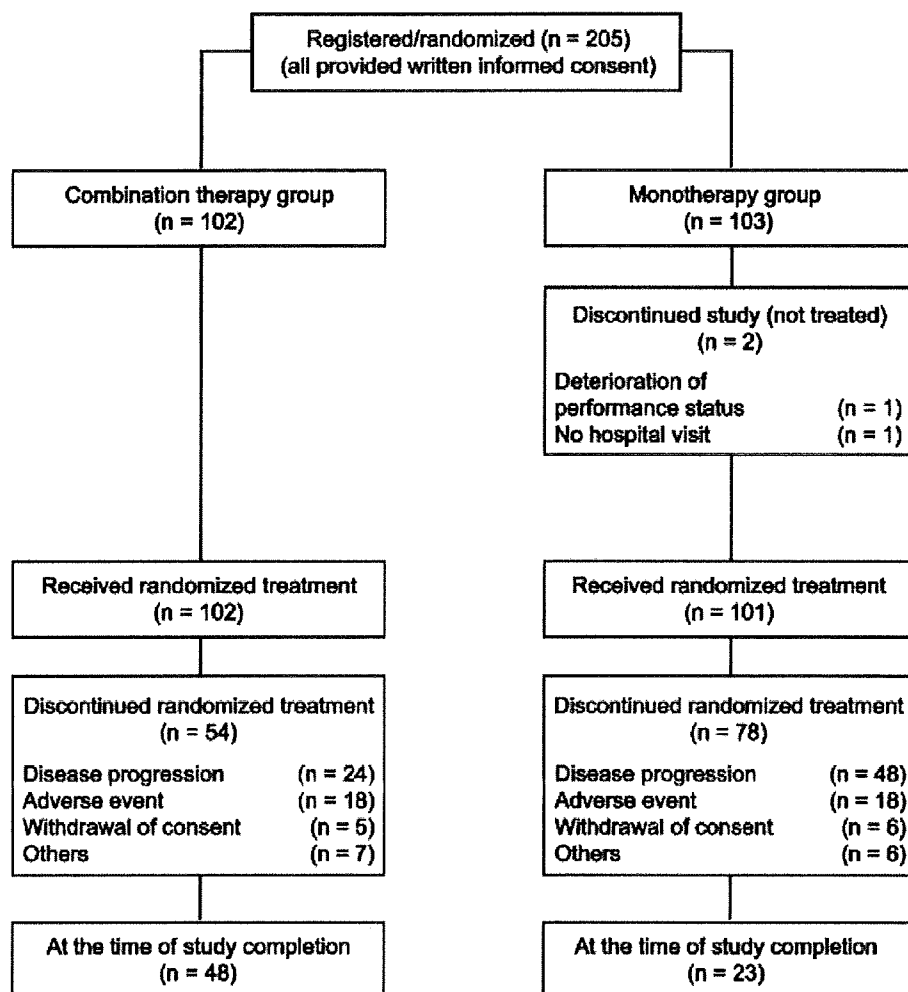


FIGURE 1. Outline of original phase 3 study. Reprinted with permission from Usami M, Akaza H, Arai Y, et al. Bicalutamide 80 mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10:194-201.

101) received randomized treatment (Fig. 1).⁹ Two patients in the LHRH-A monotherapy group withdrew from the study before commencing treatment (because of deterioration of performance status and failure to attend a hospital visit, respectively). The demographics and baseline characteristics of the patients who received randomized treatment were similar between the 2 treatment arms and are summarized in Table 1.⁹ For the majority of men in both treatment arms, the choice of LHRH-A was goserelin acetate (75.5% and 78.2% for the CAB and LHRH-A arms, respectively).

In total, 172 patients (CAB, n = 89; LHRH-A monotherapy; n = 83) remained alive in December 2003

after the original study had completed. At the end of March 2007, in total, 139 patients (CAB, n = 76; LHRH-A monotherapy, n = 63) remained alive.

Overall Survival

At a median follow-up of 5.2 years, there were fewer overall deaths with CAB than with LHRH-A monotherapy (26 deaths vs 38 deaths, respectively). A significant overall survival advantage was observed in favor of CAB over LHRH-A monotherapy (Cox regression analysis: HR, 0.78; 95% CI, 0.60-0.99; $P = .0498$; log-rank test: $P = .0425$) (Fig. 2). The 5-year overall survival rate estimated by the Kaplan-Meier method was 75.3% for CAB versus