

去勢抵抗性前立腺癌診断時の転移巢の有無が生存予後に与える影響

宇部興産中央病院泌尿器科¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座²⁾

島 袋 智 之^{*1)2)}・大見千英高¹⁾・長 光 涼 子¹⁾・白 石 晃 司²⁾・松 山 豪 泰²⁾

(受付日: 2020 年 11 月 13 日, 受理日: 2021 年 3 月 9 日)

抄録:

【背景】去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) は致死的であり, 特に転移性 (M1) CRPC の予後は不良とされているが, その詳細は不明。【目的】主目的は CRPC 診断時の転移巢の有無が生存に及ぼす影響と予後予測因子を解明すること, 副目的は両 CRPC の臨床特性を検討すること。【対象と結果】男性ホルモン除去療法 273 症例のうち, 68 例が治療期間中に CRPC へ移行し, 非転移性 (M0) は 24 例, M1 は 44 例であった。M0 の 42%, M1 の 66% に癌死例を認めた。M0 および M1 の 50% 生存期間はそれぞれ 125 カ月, 60.5 カ月で, 120 カ月後の生存率は M0 が 55.3%, M1 が 15.4%, また M0 に対する M1 の死のハザード比は 2.670 (95% 信頼区間: 1.258-5.668, $P = 0.0106$) であった。CRPC 移行後から癌死までの期間中央値は M0 が 37.0 カ月, M1 が 34.0 カ月であった。ステップワイズ変数選択法を用いた多変量解析の結果, 有意な予後予測因子は Baseline LDH と Time to CRPC であった。CRPC の好発遠隔転移部位は, 骨, リンパ節, 肺, 肝臓であり, 膀胱, 尿管などへの局所浸潤も認められた。【結論】多変量解析の結果, CRPC 移行時の転移巢の有無は独立した予後予測因子ではなかった。血中 LDH と CRPC 移行までの時間因子が診断時からの生存期間を予測する因子であった。

(西日泌尿. 83: 14-21, 2021)

キーワード: 去勢抵抗性前立腺癌, 転移, 全生存期間, 予後予測因子

緒 言

高齢者が多く, 他癌に比べて比較的進行が遅い前立腺癌では, 早期例に対しても男性ホルモン除去療法 (ADT) などの保存的治療のみで加療することが少なくない。その際当院では, 治療効果の増強を期待して luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) 製剤などによる去勢治療と抗アンドロゲン剤を併用した combined androgen blockade (CAB) 療法を施行している¹⁾²⁾。

山口ウロ・オンコロジーフォーラム (YUOF) の多施設での検討結果では, 局所進行性あるいは転移性前立腺癌に対し ADT 療法開始後中央値 16 カ月で CRPC となる³⁾。同様の現象は, 多くの著者からも報告している^{4)~6)}。この治療抵抗性現象はそう珍しいことではなく, 多くの癌種でも認められている。いわゆる, 進化圧に応じて起る癌細胞の可塑性は, 微小環境の変化に応じて適応するための, 細胞の生き残りをかけた自己改変のひとつと考えられ, 腫瘍のプロGRESSIONや治療抵抗性獲得の

基盤であるという, よく知られた知見のひとつの証左ともいえる。

われわれの 20 年にわたる経験で, 手術症例にて癌死症例を 1 例も認めていないことを考えると, 生命予後に関していえば CRPC の抱える問題が解決すべき緊急の課題である。CRPC は死に至る重篤な病態であり, 生存予後を改善するためには, その発生や進展に関わる遺伝子調節機構やエピジェネティック機構, 代謝調節機構などに関する知識が必要不可欠である⁷⁾⁸⁾。その前段階として, CRPC の臨床特性を解析し理解することは重要なことである。

この観点から, われわれが 20 年にわたって経験した前立腺癌のうち, 加療経過観察中に CRPC へと移行した 68 症例を対象に, M0 と M1 に注目して後方視的に検討し考察を加えたので報告する。

対 象 と 方 法

対象 2000 年 10 月から 2020 年 9 月までの 20 年間に, 宇部興産中央病院泌尿器科を受診し, prostate-specific antigen (PSA) 検査, 直腸診, 超音波検査から前立腺生検の適応と判断され, 病理学的に前立腺癌の診断を

* 〒 755-0151 山口県宇部市西岐波 750
TEL 0836-51-9338, FAX 0836-51-9252
メールアドレス: shimaube@siren.ocn.ne.jp

受けた患者は 350 例である。そのうち、原則 CAB 療法を用いた ADT 療法を行ったのは 273 例で、その治療経過中に CRPC へと進行した 68 例を対象とした。全員日本人で、宇部市とその周辺に在住していた。この研究は、宇部興産中央病院の臨床研究管理委員会の承認を得て行われた（管理番号：70160502）。

目的 主目的は CRPC 診断時の転移巣の有無が生存転帰に与える影響と予後予測因子を解明すること、副目的は両 CRPC の臨床特性を検討することとした。

方法 前立腺癌の治療法選択は、前立腺癌「診療ガイドライン」に則りながらも⁹⁾、最終的には当該患者の病期診断や年齢、Eastern Cooperative Oncology Group-performance status (ECOG-PS)、既往歴、合併症、要望などを参考に本人・家族を含め相談し決定した。前立腺癌の臨床経過は、紙媒体の臨床経過記録（カルテ）と 2016 年 1 月から導入された電子カルテを用いて集積した。Intent-to-treat の方針のもと症例登録・解析を行った。病理学的診断は病理専門医により、前立腺癌取り扱い規約に基づき行われた。また、CRPC の判定も前立腺癌取り扱い規約に基づいて行った¹⁰⁾。すなわち、去勢状態（血清テストステロン < 50 ng/dl）であるにも関わらず、病勢の増悪あるいは PSA が nadir の 50% 以上で 3 回連続上昇し、さらに 2.0 ng/ml を超える上昇を見た場合とした。

フォローアップ 詳細な病歴と、注意深い身体学的評価、血液学的評価、そして治療効果や副反応評価は治療期間中原則 1~3 カ月毎の定期的な外来診察により行われた。画像評価は PSA 上昇、症状出現など、必要と判断された時に随時行った。

生存期間は病理学的診断確定日から死亡日あるいは最終観察日までとした。また、CRPC 移行後死亡までの期間も算定した。

統計処理 StatView を用いた統計解析は、M0 群と M1 群における質的変数の分布の偏りの有無をカイ 2 乗検定で行い、独立した 2 群の差の検定は Mann-Whitney's U test を用いた。また、累積生存率曲線は Kaplan-Meier method を、さらに生存転帰に及ぼす影響は Cox's proportional hazards model を用いて、検討した全ての臨床項目を共変量とし、単変量およびステップワイズ変数選択法（増加法）を用いた多変量解析を行った。 P 値は 0.05 を有意水準とした。

結 果

対象患者 対象とした CRPC 68 症例の診断時臨床特性と初期治療法、併用治療法の内訳を Table 1 に示した。

グリソンスコア、clinical (c) T 分類、cN 分類、そしてフォローアップ期間に M0 と M1 群間に有意性を認めた。加療期間中に M0 3 例が M1 へ移行した。フォローアップ期間中央値は M0 群で 73 カ月、M1 群で 53.5 カ月であり、観察期間中にそれぞれ 10 例、29 例の死亡例を認めた。CRPC 死亡患者は癌関連死（肺炎）の 1 例を除いて全例癌死であった。

初期治療として局所療法を受けた症例はなく、全例ホルモン療法を受けていた。最終観察日あるいは死亡日までに追加された治療法は、22 例で骨修飾薬（BMA）、10 例でタキサン系化学療法薬、1 例で放射線照射と、1 例で治験薬投与であった。

初診時の転移部位は、所属リンパ節以外のリンパ節転移 1 例、骨転移 36 例、臓器転移 6 例であった。CRPC 移行後最終判定日あるいは死亡日までの転移部位は、骨 39 例、肺 9 例、肝臓 6 例、リンパ節 22 例、胸膜 3 例、副腎 1 例、浸潤部位は精囊 4 例、膀胱・尿管 13 例、直腸 1 例であった。

M0 と M1 の臨床特性 Table 2 に M0 と M1 症例の臨床特性を示した。PSA nadir までの期間は両群で差がなかったが、PSA 値が < 0.2 ng/ml に到達しなかった症例が M1 で有意に多かった。M1 の ADT 加療後 CRPC 移行までの期間中央値は 12 カ月で、M0 に比べ有意に短かった。また、CRPC 診断時の PSA-doubling time (PSA-DT) は M0 の中央値 4.3 カ月に対し、M1 は 1.7 カ月と有意に短かった。

診断時血液検査値では PSA 値、alkaline phosphatase (ALP) 値、lactic acid dehydrogenase (LDH) 値いずれも M1 で有意に高値であり、逆に hemoglobin (Hb) 値は M1 で有意に低値であった。初診時の lymphocyte-to-neutrophil ratio (LNR) には両群間で有意差を認めなかったが、M1 で低い傾向にあった。

CRPC 移行後から癌死までの期間 CRPC 移行後から癌死までの期間中央値は M0 で 37.0 カ月（四分位数間範囲：27.8~58.8）であり、M1 で 34.0 カ月（四分位数間範囲：19.5~51.5）であった。

M0 と M1 の累積生存率 Fig. 1 に両群の病理診断確定時からの累積生存率を示した。診断時からの 50% 生存期間（median survival time：MST）は M0 が 125 カ月、M1 が 60.5 カ月であり、有意差を認めた（ $P = 0.0075$, Logrank 検定）。120 カ月後の生存率は M0 が 55.3%、M1 が 15.4% であり、また M0 に対する M1 の死のハザード比は 2.670（95% 信頼区間：1.258~5.668, $P = 0.0106$ ）であった。

CRPC 症例の全生存率に及ぼす因子の検討 全 CRPC

症例の診断時からの累積生存率に及ぼす影響を Cox's proportional hazards model を用いて解析した (Table 3)。単変量解析で有意な予後予測因子は、ECOG-PS, cN 分類, cM 分類, Baseline LDH, Baseline Hb, Time to CRPC, PSA-DT at CRPC, MCRPC であった。ステップワイズ変数選択法 (増加法) を用いた多変量解析の結果, 有意な予後予測因子は Baseline LDH と Time to CRPC であった。

考 察

過去 20 年間に当院で診断・加療した前立腺癌患者 350 例のうち, 初期治療として原則的に CAB 療法を行った ADT 患者は 273 例であった。その中で加療経過中に CRPC に移行した症例は 68 例で, そのうち 39 例が癌死

した。今回この CRPC 症例を後方視的に分析し, 生存転帰に及ぼす独立した予後予測因子の解明を試み, さらに CRPC 症例の臨床特性の検討を加えた。

M1 症例は診断時より中・高グリソンスコア症例の割合が高く, また cN 陽性率も高かった。ADT 加療期間中に診断時 M0 CRPC3 例が M1 CRPC へ移行した。今回対象となった CRPC 患者全例とも, 血中テストステロン値は 0.5 ng/dl 未満の去勢レベルを達成しており, それでも加療中に M1 に移行したことは, 最近の研究結果で報告されている通り, 前立腺癌がジェネティック, そしてエピジェネティック変異の相互関係で進行したことが推察される^{11)~13)}。

両群で PSA nadir に到達する時間に偏りはなかったが, PSA が測定限界未満 (< 0.2 ng/ml) になった割合

Table 1 Baseline characteristics of patients with non-metastatic or metastatic castration-resistant prostate cancer.

	All n = 68	M0 n = 24	M1 n = 44	P value
Age, y				0.3444
Median	74	76	74	
Interquartile range	69.5-78	68.5-79	70-77.5	
ECOG-PS				0.1368
0/1	56	22	34	
≥ 2	12	2	10	
Gleason score				0.0466
≤ 6	5	4	1	
7	11	1	10	
≥ 8	48	18	30	
Unknown	4	1	3	
cT classification				0.0952
T1/2	25	8	17	
≥ T3	41	16	25	
Tx	2	0	2	
cN classification				0.0037
N0	26	16	10	
N1	27	6	21	
Nx	15	2	13	
cM classification				< 0.0001
M0	27	24	3	
M1a	1	0	1	
M1b	36	0	36	
M1c	6	0	6	
Median follow-up (months)	61.5	73	53.5	0.0114
No. of death	39	10	29	0.0534
Combined therapy				
Bone modifying agents	22	1	21	
Chemotherapy	10	2	8	
Radiotherapy	1	1	0	
Others	1	1	0	

Key: ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status

は M1 症例で 23% と低かった。また、Time to CRPC は M1 症例で 12 カ月と有意に短かった。CRPC 移行時の PSA-DT も M1 症例で 1.7 カ月と有意に短く、増殖が盛んな集団であることが推察された。診断時臨床検査値では PSA 値、ALP 値、LDH 値いずれも M1 症例で有意に高値であり、一方 Hb 値は中央値で 1.0g/dl 以上低値であった。細胞性免疫機構に主に関わるのはリンパ球であるとの観点から求めた LNR に有意差は認められなかったが、M1 症例では低値の傾向が認められた。現在まで多くの予後予測マーカーが提案されている。例えば一般全身状態、臨床病期、疼痛程度、転移巣の有無、そして

Hb 値、血清 ALP や LDH 値、さらに全身の炎症状態を推定するための neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)、循環腫瘍細胞や血漿細胞遊離 DNA などである⁶⁾。その他、CRPC においてはアンドロゲン受容体の変異などが報告されているが、未だ研究段階で広く臨床応用されているとは言い難い。その中で、われわれは 2013 年に去勢感受性前立腺癌において Time to CRPC が初期治療開始後の全生存率 (overall survival: OS) を予測する独立した予後予測因子であると報告した³⁾。最近 Miyake らも同様の報告を行っている¹⁴⁾。

観察期間中に M0 症例、M1 症例にてそれぞれ 10 例、

Table 2 Baseline clinical and laboratory characteristics of patients with non-metastatic or metastatic castration-resistant prostate cancer.

	All n = 68	M0 n = 24	M1 n = 44	P value
Time to PSA nadir				0.678
< 6 Mo	22	9	13	
6-12 Mo	18	5	13	
> 12 Mo	27	9	18	
Unknown	1	1	0	
Reach to PSA < 0.2 ng/ml				0.0057
Yes	23	13	10	
No	44	10	34	
Unknown	1	1	0	
Time to CRPC (months)				0.0001
Median	16	32	12	
Interquartile range	10.50-34.50	22.25-43.00	9.00-18.00	
PSA-doubling time				0.0008
Median	2.5	4.3	1.7	
Interquartile range	1.50-4.38	2.20-7.10	1.30-3.08	
Baseline laboratory data				
PSA (ng/ml)				< 0.0001
Median	133.72	29.28	412.39	
Interquartile range	29.08-618.93	16.21-78.45	126.05-1000.05	
Testosterone (ng/ml)				0.4642
Median	4.05	4.2	4.05	
Interquartile range	2.84-4.84	3.46-4.97	2.46-4.68	
ALP (U/L)				< 0.0001
Median	308	233	376.5	
Interquartile range	211.0-529.0	199.0-285.25	284.0-916.5	
LDH (IU/L)				0.0065
Median	202	178	211.5	
Interquartile range	177.5-237.5	156.0-217.25	187.5-274.0	
Hemoglobin (g/dl)				0.0191
Median	13.15	13.8	12.75	
Interquartile range	11.85-14.20	12.65-14.28	11.30-13.95	
Lymphocyte-to-neutrophil ratio				0.0652
Median	0.53	0.588	0.496	
Interquartile range	0.309-0.692	0.500-0.762	0.290-0.641	

Key: CRPC, castration-resistant prostate cancer; PSA, prostate-specific antigen; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactic acid dehydrogenase.

29 例の死亡例を認めた。死亡患者は癌関連死（肺炎）の 1 例を除いて全例癌死であった。骨修飾剤は 3 分の 1 の症例で、またタキサン系薬剤は 15% の症例で使用されていた（Table 1）。CRPC 移行後の併用療法、特にタキサン系薬剤や新規アンドロゲン受容体軸標的薬が利用可能になった後では、予後に影響を及ぼすことが考えられる。したがって当然期間を分けて検討すべきだが、今回

は症例が少なく、今後さらに症例を集積して再検討する予定である。

CRPC 症例の累積生存率に与える影響を、全評価項目を用いて単変量解析を行うと、Table 3 に示す結果となり、多変量解析では Baseline LDH 値および Time to CRPC が独立した有意な予後予測因子であった。ちなみに、LDH は Baseline だけではなく CRPC 移行時の値も

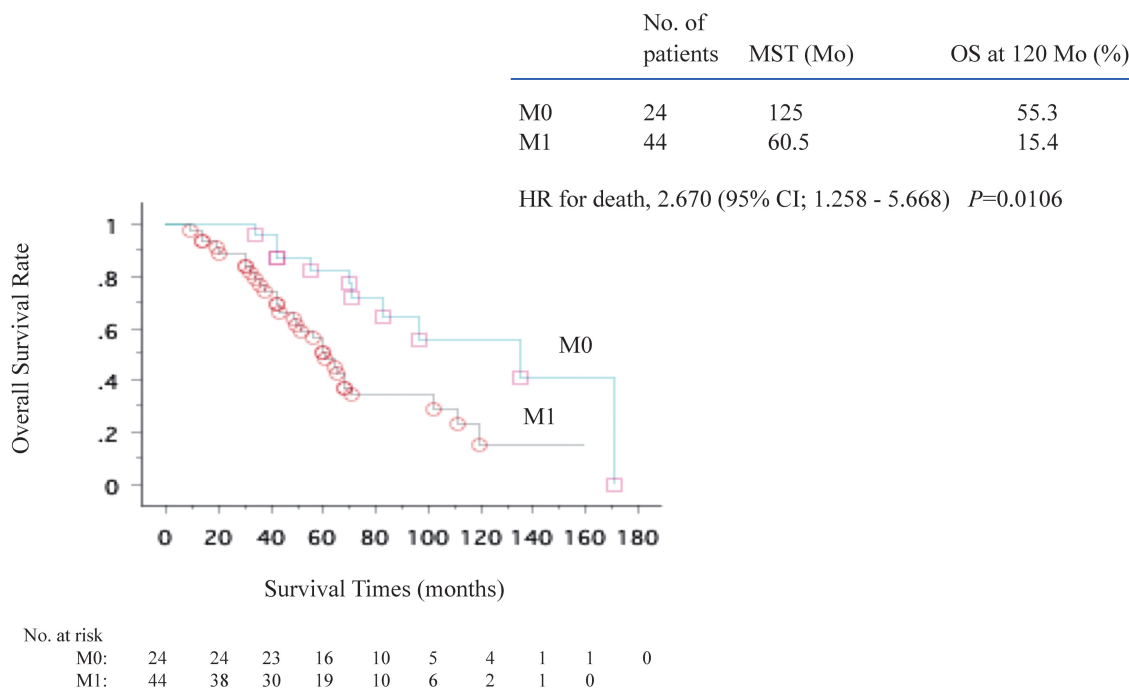


Fig. 1 Overall survival rates of non-metastatic or metastatic castration-resistant prostate cancer cohorts calculated from the date of pathological diagnosis.

Key: MST, median survival time (months); HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; MST, median survival time; OS, overall survival; Mo, months.

Table 3 Results of univariate and multivariate analyses of death predictors of castration-resistant prostate cancer on the basis of overall survival durations.

	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
ECOG-PS	0.319	0.157-0.650	0.0016			
cN classification	2.727	1.229-6.053	0.0136			
cM classification	2.695	1.234-5.887	0.0129			
Baseline LDH	1.006	1.003-1.010	<0.0001	1.009	NE	0.0106
Baseline Hb	0.784	0.654-0.939	0.0082			
Time to CRPC	0.943	0.915-0.973	0.0002	0.928	NE	0.0145
PSA-DT at CRPC	0.801	0.677-0.946	0.0092			
M0/M1 CRPC	2.671	1.258-5.668	0.0106			

Key: HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; CRPC, castration-resistant prostate cancer; LDH, lactic acid dehydrogenase; Hb, hemoglobin; PSA-DT, PSA-doubling time; NE, not estimable.

有意差はないが高値の傾向があった。

この2つの予後予測因子の意味するところは何だろうか。LDH に関しては増殖細胞の代謝を理解する必要がある。増殖細胞は乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、特に LDHA タンパク質を高レベルで発現し、細胞から分泌される乳酸を産生する。乳酸の放出や取り込みはモノカルボン酸輸送体 (monocarboxylate transporters : MCTs) 1 および 4 を介して行われることが知られている。分泌された乳酸は炭素原子を含有する単なる老廃物ではない。乳酸は Cori 回路を通して再利用され、肝臓でグルコースを産生したり、神経細胞などの他の細胞で燃料供給源として利用されたりする。LDH に触媒される反応は可逆反応であり、乳酸はピルビン酸に変換され、ピルビン酸はその後ミトコンドリア内へ輸送され、“エネルギー通貨”である ATP を産生する。興味深いことに、乳酸や付随するアシドーシスは血管新生や細胞移動に影響することが示されているが、その機序は十分には理解されていない。

同じ CRPC でも M1 症例では M0 症例に比べ、すでに癌が進行し転移するための癌局所微小環境や全身の免疫状態、栄養やエネルギー獲得のための代謝環境が整っていることが見て取れる。今回の有意な独立した予後予測因子の1つが Time to CRPC であったことも、これらの推定を支持するものと思われる。原発前立腺癌が娘癌細胞に分裂増殖し、さらに遠隔に転移するためには、これら娘癌細胞を再生産するためのタンパク質や脂質、さらに核酸などの物質を準備しなければならず、また増殖癌である CRPC 細胞の代謝活性を亢進させ維持するために、膨大なエネルギーを ATP として産生する必要がある。

CRPC への進行までの期間が短い癌では、この裏付けがあってはじめて M1 として存在し得るのである。この関連性を Fig. 2 に簡略に示した。いずれにしても CRPC 細胞を含む増殖癌細胞の代謝機構の理解は、この厄介な病態に対する新たな治療戦略を考える際にも極めて重要である^{15)~19)}。

CRPC 発症後から癌死までの期間中央値は M0 症例で 37.0 カ月、M1 症例で 34.0 カ月であった。このことは、一旦 CRPC に移行してしまうと、種々の併用療法を加えても、M0 と M1 症例間にそれほど生存期間の差は認められないことを示している。したがって、多変量解析で得られた結果を加味して考えると、いかにして Time to CRPC までの期間を延長させ、さらに増殖細胞としての癌代謝機構を制御するかが、生存期間改善のための重要な検討項目になってくると思われる。今後の研究課題である。

今回の臨床研究をまとめると、ADT 療法を受けた前立腺癌患者の生存予後を規定する因子は、LDH に代表される癌細胞の旺盛な増殖細胞としての代謝機構の大胆な改変であり、もう1つは CRPC 移行に至るまでの時間因子であった。

この研究の限界は、単一施設における比較的少数例の後方視的臨床観察研究であり、裏付ける基礎的研究に欠けていることである。しかしながら、固定した治療者による前立腺癌診療ガイドラインに基づく、長期のきめ細かい観察が行われており、その点では意義のあるものと思われた。今後多施設との共同研究を行い、今回の結果の妥当性を検証する必要がある。

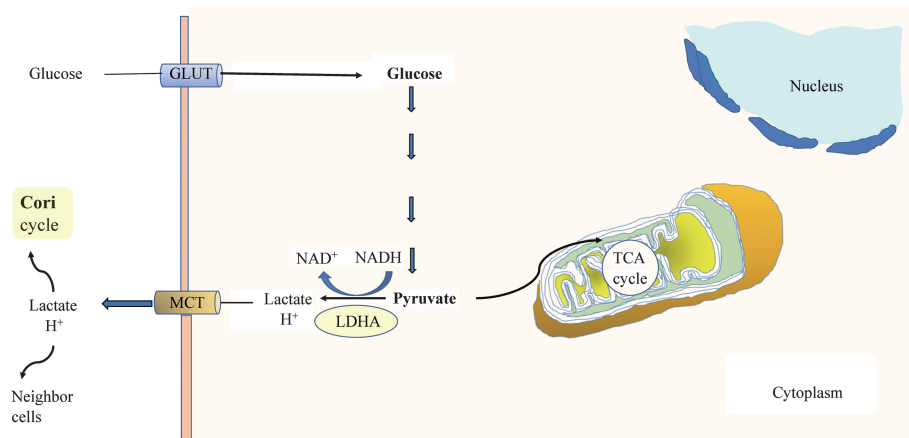


Fig. 2 Aerobic glycolysis in prostate cancer cells.

Key : GLUT, glucose transporter ; MCT, monocarboxylic acid symporter ; LDHA, lactate dehydrogenase A.

結 語

当院で経験した CRPC 症例 68 例を対象に、後方視的に CRPC の生存転帰に与える因子の解析を行った。その結果、CRPC 移行時の転移巣の有無は独立した予後予測因子ではなかった。血中 LDH の代謝因子と Time to CRPC の時間因子が診断時からの生存期間を予測する独立した予後予測因子であった。

文 献

- 1) Huggins, C. and Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* **1**: 293-297, 1941.
- 2) Akaza, H. 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. *Cancer.* **115**: 3437-3445, 2009.
- 3) Shimabukuro, T. et al.: Can docetaxel therapy improve overall survival from primary therapy compared with androgen-deprivation therapy alone in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer? A multi-institutional cooperative study. *Int. J. Clin. Oncol.* **18**: 62-67, 2013.
- 4) Scher, H. I. et al.: Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J. Clin. Oncol.* **26**: 1148-1159, 2008.
- 5) Nelson, W. G. et al.: Prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**: 366-381, 2003.
- 6) Sartor, O. and de Bono, J. S.: Metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**: 645-657, 2018.
- 7) Tombal, B.: What is the pathophysiology of a hormone-resistant prostate tumour? *Eur. J. Cancer.* **47**: S179-S188, 2011.
- 8) Tan, M. H. E. et al.: Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol. Sin.* **36**: 3-23, 2015.
- 9) 日本泌尿器科学会編: 前立腺癌 診療ガイドライン 2016 年版。メディカルレビュー社, 東京, 2016。
- 10) 泌尿器科・病理・放射線科: 前立腺癌取り扱い規約第 4 版。金原出版株式会社, 東京, 2010 年。
- 11) Quigley, D. A. et al.: Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer. *Cell.* **174**: 758-769, 2018.
- 12) Salameh, A. et al.: PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **112**: 8403-8408, 2015.
- 13) Zhao, S. G. et al.: The DNA methylation landscape of advanced prostate cancer. *Nat. Genet.* **52**: 778-789, 2020.
- 14) Miyake, H. et al.: Prognostic significance of time to castration resistance in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Anticancer Res.* **39**: 1391-1396, 2019.
- 15) Vander Heiden, M. G. et al.: Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* **324**: 1029-1033, 2009.
- 16) Chang, C-H. et al.: Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell.* **162**: 1229-1241, 2015.
- 17) Pavlova, N. N. and Thompson, C. B.: The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab.* **23**: 27-47, 2016.
- 18) DeBerardinis, R. J. et al.: Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **18**: 54-61, 2008.
- 19) Ward, P. S. and Thompson, C. B.: Metabolic reprogramming: A cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell.* **21**: 297-308, 2012.

EFFECTS OF METASTATIC LESIONS AT CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER DIAGNOSIS ON SURVIVAL

TOMOYUKI SHIMABUKURO, CHIETAKA OHMI AND RYOKO NAGAMITSU

Department of Urology, Ube-kohsan Central Hospital Corp, Ube, Japan

TOMOYUKI SHIMABUKURO, KOJI SHIRAISHI AND HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan

Abstract :

[Background] Castration-resistant prostate cancer (CRPC) remains fatal, with metastasis (M1) believed to result in a particularly poor outcome. However, precise details are not clear.

[Aims] The primary aims of this study were to determine whether metastasis at CRPC diagnosis affects overall survival and to identify predictors of survival. The secondary aim was to evaluate the clinical characteristics of CRPC patients.

[Results] Of the 273 study patients who had received androgen deprivation therapy, 68 developed CRPC [24 with non-metastasis (M0) and 44 with M1 disease]. During treatment time, 42% of patients with M0 and 66% with M1 disease died of cancer. The median survival time was 125 months for M0 and 60.5 months for M1, while the survival rate at 120 months was 55.3% and 15.4%, respectively. Hazard ratio for death of M1 to M0 was 2.670 (95% confidence interval; 1.258-5.668, $P = 0.0106$). Median duration from CRPC to death was 37.0 months for M0 and 34.0 months for M1 patients. Multivariable analysis revealed that Baseline LDH and Time to CRPC were significant independent prognostic factors. The organs most frequently harboring CRPC metastasis were bones, lymph nodes, lungs, and liver; invasion of the bladder and/or ureters also occurred.

[Conclusions] Metastasis at CRPC diagnosis is not a predictor of survival in patients with CRPC, whereas the metabolic factor of LDH and Time to CRPC factor were found to be independent and significant predictors of survival from prostate cancer diagnosis. (Nishinohon J. Urol. **83**: 14-21, 2021)

key words: Castration-resistant prostate cancer, metastasis, survival, prognostic factors
