

全臨床病期前立腺癌を対象にした予後予測のための 臨床リスク分類の新提案

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分野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: 2021 年 4 月 1 日, 受理日: 2021 年 7 月 20 日)

抄録:

背景: 全臨床病期前立腺癌患者に対する予後予測リスク分類が未だなく, また転移病変の生命予後に与える影響に関する検討報告も少ない。

対象と方法: 病理学的に前立腺癌の診断を受けた 350 例を対象にし, 診断時の臨床病理学的パラメーターを用いて生命予後に対する多変量解析を行った。

結果: 年齢中央値は 73 歳。有意であったパラメーターは年齢, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status (ECOG-PS), 臨床 M 分類および血清 lactic acid dehydrogenase (LDH) 値であった。これら因子の重み付けにより, 低・中・高リスク分類を作成したところ, 3 群の生存曲線は明確に区別され, 低リスク群に対する中リスク群, 高リスク群の死亡のハザード比はそれぞれ 3.5 (95% 信頼区間 [CI]: 1.769~6.654, $P=0.0002$) および 9.6 (95% CI: 5.652~16.143, $P<0.0001$) であった。診断時遠隔転移部位の違いによって予後に差はなく, また骨転移数をリスク分類に用いる場合には 20 個で区分するのが適正であった。有転移前立腺癌患者の独立した予後予測因子は血清 LDH 値であった。

結論: この新臨床リスク分類は各群の生存曲線を明確に区別し得た。遠隔転移部位の違いによる生命予後に差はなく, 骨転移数をリスク分類に用いる場合には 20 個で区分するのが適正であった。有転移前立腺癌患者の独立した予後予測因子は血清 LDH 値であった。
(西日泌尿. 84: 56-65, 2021)

キーワード: 全臨床病期前立腺癌, 新予後予測リスク分類, 生存

緒 言

今日の前立腺癌診療の大きな問題点の一つは, 転移病変を有する患者を含む予後予測臨床リスク分類がないことと思われる。現在までいくつかの報告^{1)~3)}があるが, 未だ正確に臨床転帰を予測可能な分類は存在せず, また我が国の「前立腺癌取扱い規約」をみてもわかるように, D'Amico リスク分類や National Comprehensive Cancer Network (NCCN) リスク分類, また術前ノモグラムの Partin ノモグラムや日本版術前ノモグラムなどは限局性前立腺癌のためのもので, 予後予測のためにもっとも重要な転移に関する評価がない, などの問題を有している。さらに, 近年の臨床試験でよく用いられている骨転移巣の数などに基づく high-volume 分類⁴⁾や high-risk 分類⁵⁾は, その根拠が曖昧であり, 再評価が必要と思わ

れる。われわれが漠然と抱いている, 生命予後を左右する主たる病変は転移巣である。しかし, その転移病変の生命予後に与える影響を, 科学的に客観性を持って解析した臨床報告は, 上述のリスク分類の現状を見てもわかるように意外と少ない。

今回われわれは, 当院にて集積された過去 20 年間の前立腺癌加療記録に基づき, 全臨床病期患者に対する独自の臨床リスク分類作成を試み, さらに転移病変の生命予後に及ぼす因子の解明を試みたので報告する。

対 象 と 方 法

対象患者

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受けた患者は 350 例である。その全症例を対象とした。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,

* 〒 755-0151 山口県宇部市大字西岐波 750 番地
TEL 0836-51-9338, FAX 0836-51-9252
E-mail: shimaube@siren.ocn.ne.jp

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

主目的は全臨床病期前立腺癌患者を対象にした予後予測リスク分類の新提案，副目的は転移病変の生存予後に及ぼす影響の解明。

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⁶⁾，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。病理学的診断は病理専門医により，前立腺取り扱い規約に基づき行われた。また，臨床的事項の判定も全て前立腺癌取り扱い癌規約に基づいて行った⁷⁾。

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。

生命予後リスク分類の作成

新リスク分類を作成するにあたってはその臨床的根拠を持たせるために，診断時の全臨床病理学的パラメーターを説明変数として後述するステップワイズ変数選択法を用いた多変量解析を行い，生存転帰に及ぼす有意な説明変数のみを抽出，さらにそのhazard ratio (HR)で重み付けを行って作成した。

統計処理

StatView 4.5を用いた統計解析は，各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，また独立した2群の量的変数の分布の差の検定はMann-Whitney's *U* testを用いた。また，累積生存曲線は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，集積した全ての臨床病理学的パラメーターを説明変数とし，単変量および通常の変数選択法（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

対象患者の初期治療および臨床的背景

全対象患者350例の年齢中央値は73歳であった。初期治療はcombined androgen blockade (CAB)療法を行ったADT群236例，Surgery (S)群62例，Radiotherapy (R)群37例，そしてwatchful waiting (WW)群15例であった。臨床経過に伴い追加療法として，タキサン系薬剤を用いた化学療法を10例，骨修飾薬を22例，新規アンドロゲン受容体軸標的薬 (ARATs)を37例，そして放射線照射を4例に行った。

診断時に転移を有していた症例 (M1群)は77例，有さない症例 (M0群)は267例，判定困難症例を6例認めた。すなわち，約20%が診断時すでに転移を有する進行性症例であった。両群の診断時の臨床的背景をTable 1に示した。ECOG-PS，臨床T分類とN分類，グリソン分類，そして血中PSA値に両群間に有意差を認めた。いずれもM1群にて高値，あるいは高リスク・高スコアであった。フォローアップ期間中央値はM1群48カ月，M0群60カ月であった。

生命予後リスク分類

前立腺癌患者350例の診断時の臨床病理学的パラメーターを説明変数とし，生存転帰に対する単変量解析結果と，ステップワイズ変数選択法を用いた多変量解析で有意であったパラメーターをTable 2に示した。すなわち，年齢とECOG-PS，臨床M分類と血清lactic acid dehydrogenase (LDH)値であった。

この結果に基づき，次のような生存予後予測のための新臨床リスク分類を作成した：

リスク因子の重み付け：

必須リスク因子：cM1症例 (Hazard ratio=3.5から)

リスク因子：65歳以上，ECOG-PS 2以上，LDH 220 U/L以上 (> 75th percentileでcut-off)

高リスク群 (High-risk cohort)：必須リスク因子+2リスク因子以上

中リスク群 (Intermediate-risk cohort)：必須リスク因子+0あるいは1リスク因子

低リスク群 (Low-risk cohort)：必須リスク因子なし

全臨床病期の生命予後リスク分類別生存曲線

この新分類を用いて全臨床病期患者の累積生存率を求めると，Fig. 1に示すごとく3群は明確に区別され，低リスク群に対する中リスク群，高リスク群の死亡のハザード比はそれぞれ3.5 (95%信頼区間 [CI]；1.769～6.654， $P=0.0002$) および9.6 (95%信頼区間 [CI]；5.652～16.143， $P<0.0001$)であり，また50%生

Table 1 Baseline characteristics of all patients with or without metastasis.
**The metastatic status of 6 patients was not available. ** Some duplications existed.*

		All* (n=350)	Metastasis (n=77)	Non-metastasis (n=267)	P value
Age, years					0.0672
	Median	73.0	74.0	72.0	
	IQR	67.0 – 77.0	68.8 – 78.0	67.0 – 77.0	
ECOG-PS					< 0.0001
	< 2	317	51	260	
	≥ 2	32	26	6	
Clinical T classification					< 0.0001
	≤ 2	233	27	203	
	> 2	113	47	63	
	Unknown	4	3	1	
Clinical N classification					< 0.0001
	0	264	19	241	
	1	57	36	21	
	Unknown	29	22	5	
Clinical M classification**					NE
	0	267	0	267	
	1a	40	40	0	
	1b	71	71	0	
	1c	17	17	0	
EOD classification					NE
	1	29	29	0	
	2	22	22	0	
	≥ 3	16	16	0	
Gleason score					< 0.0001
	< 8	192	20	169	
	≥ 8	142	49	90	
	Unknown	16	8	8	
PSA (ng/ml)					< 0.0001
	Median	17.2	258.6	12.3	
	IQR	8.8 – 71.1	72.5 – 823.1	7.9 – 25.9	
Primary therapy					< 0.0001
	Surgical	62	1	61	
	Radiological	37	1	36	
	Hormonal	236	75	155	
	Watchful waiting	15	0	15	
Additional therapy					< 0.0001
	Chemotherapy	10	9	1	
	Bone modifying agents	22	21	1	
	ARATs	37	23	14	
	Radiation	4	3	1	
Number of deaths		78	44	31	< 0.0001
Median follow-up period (mo)		55	48	60	0.0741

Key: IQR, interquartile range; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; EOD, extent of disease on bone scan; PSA, prostate-specific antigen; ARATs, androgen receptor axis-targeted agents; mo, months; NE, not estimable by using forward stepwise regression method.

Table 2 The Cox-proportional hazards model of the explanatory variables for predicting the overall survival of prostate cancer patients with all clinical stages.

	Univariate			Multivariate 1			Multivariate 2		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age	1.071	1.035-1.109	< 0.001	1.083	NE	0.020	1.021	0.987-1.056	0.237
ECOG-PS	10.006	6.107-16.395	< 0.001	1.833	NE	0.015	3.786	1.937-7.400	< 0.001
Body mass index	0.926	0.855-1.003	0.058						
Clinical T classification	0.330	0.208-0.526	< 0.001						
Clinical N classification	5.307	3.104-9.074	< 0.001						
Clinical M classification	6.181	3.893-9.813	< 0.001						
Gleason score	0.406	0.249-0.663	< 0.001	3.447	NE	0.028	2.963	1.669-5.259	< 0.001
Prostate-specific antigen	1.000	1.000-1.000	0.014						
Lactic acid dehydrogenase	1.007	1.005-1.009	< 0.001						
Alkaline phosphatase	1.001	1.001-1.001	< 0.001	1.088	NE	0.003	1.003	1.001-1.005	< 0.001
Hemoglobin	0.697	0.613-0.791	< 0.001						
Calcium	0.557	0.330-0.939	0.028						
Platelets	1.005	0.999-1.012	0.106						

Key: ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; NE, not estimable by using forward stepwise regression method.

存期間は低リスク群 170 カ月，中リスク群 108 カ月，そして高リスク群 43 カ月であった。

転移巣サブグループ別生存曲線

前立腺取扱い規約の転移巣サブグループ別生存曲線を Fig. 2 に示した。M1a（遠隔リンパ節転移のみ）は 1 例のみであったため今回の検討からは割愛した。すなわち，M1b（骨転移のみ）が 29 例，M1ab（骨と遠隔リンパ節転移）が 30 例，M1any c（内臓転移を有する全て）

が 17 例であった。50% 生存期間は M1ab が 64.5 カ月と最も長く，次いで M1b が 62.0 カ月，M1any c が 46.5 カ月と最も短かった。M1b に対する M1ab と M1any c の死のハザード比はそれぞれ，1.172 および 1.146 と算出されたが，有意差は認めなかった。

骨転移数が全生存率に及ぼす影響

骨転移症例を用いて診断時 extent of disease on bone scan (EOD) が生存転帰に及ぼす影響を検討した。

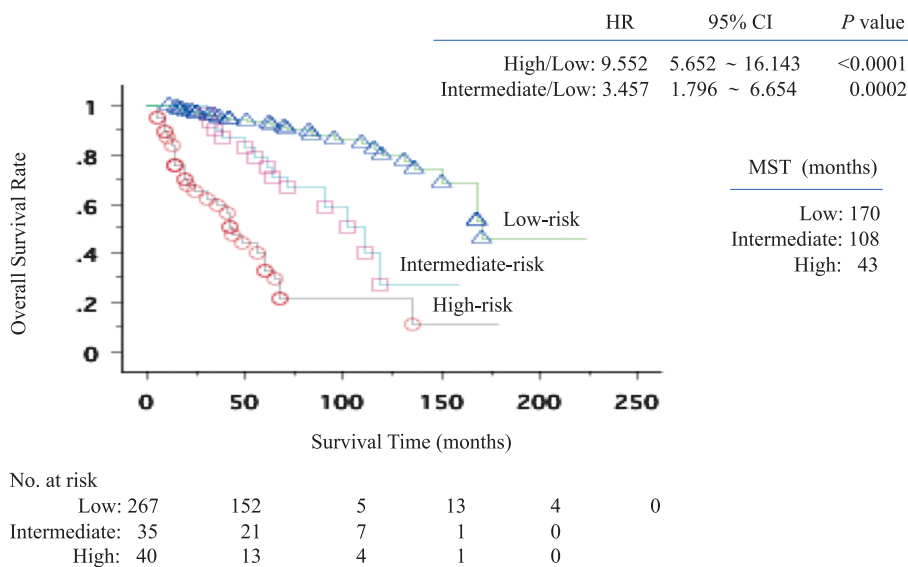


Fig. 1 The Kaplan-Meier survival curves according to the low- (triangles), intermediate- (squares), and high-risk (ovals) groups.

Key: HR, hazard ratio; 95% CI; 95% confidence interval; MST, median survival time.

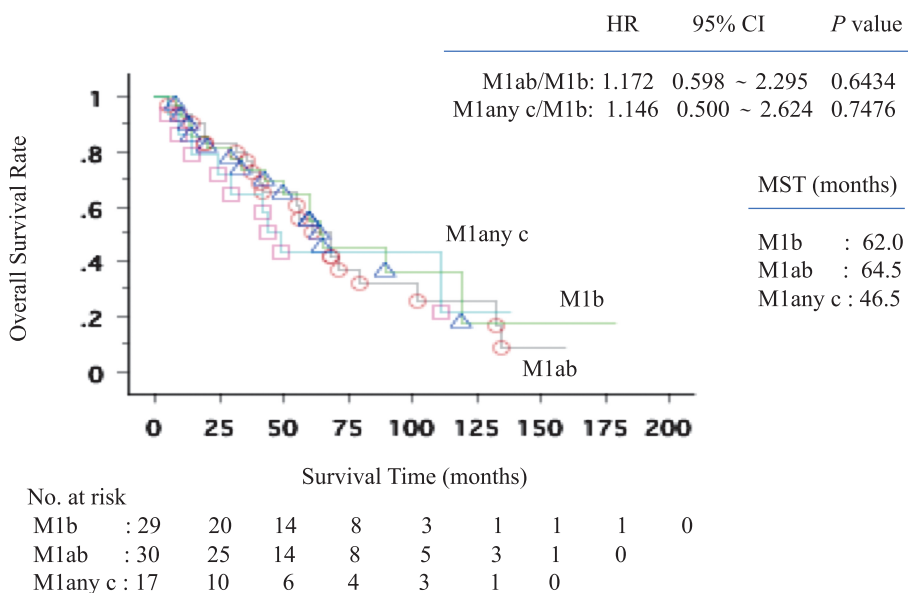


Fig. 2 The Kaplan-Meier survival curves according to the subgroups of metastatic lesions.

Key: HR, hazard ratio; 95% CI; 95% confidence interval; MST, median survival time.

EOD1 に対する EOD2&3&4 の死のハザード比は 1.413 で有意差はなく、EOD1&2 に対する EOD3&4 の死のハザード比は 2.227 とその有意差を認めた (Fig. 3)。したがって、EOD2 と EOD3 の間に全生存率を分かť境界が存在した。50% 生存期間は EOD1&2 が 69.5 カ月、EOD3&4 が 42.0 カ月であった。

有転移症例における予後予測因子

有転移症例の予後に及ぼす因子を探索するために、診断時の臨床病理学的パラメーターを説明変数に単変量解析およびステップワイズ変数選択法を用いた多変量解析を行った (Table 3)。単変量解析では 8 因子が有意差を示したが、多変量解析の結果、有転移前立腺癌患者の独立した予後予測因子は血清 LDH 値であった。

考 察

今日、前立腺癌患者に対して予後を予測する多くの治療前リスク分類が提案されている。その全てが限局性前立腺癌のためのもので、生存予後に最も関連している転移巣の評価に基づいた臨床リスク分類がどういふわけか全く欠如している。最近、スウェーデン国内の 154,811 例の前立腺癌登録患者を対象にして、これらリスク分類の有用性を比較検討した報告がなされた。その結果、ベスト 3 は Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram, Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) score, そして Cambridge Prognostic Groups (CPG) risk group systems であった、

とのことである⁸⁾。残念ながら、これらの報告も非転移性 (すなわち, not M1 or N1) 症例を対象にしている。

最近の転移性前立腺癌に対する臨床試験で用いられている患者組み入れ基準は、CHAARTED 試験の high-volume 定義では内臓転移を有するか、あるいは 4 カ所以上の骨転移をもち少なくとも 1 個は椎体および骨盤外転移であること、のいずれかとしている⁴⁾。また、LATITUDE 試験の high-risk 定義では、Gleason score 8 以上、3 カ所以上の骨転移、内臓転移あり、の 2 項目以上を有するもの、としている⁵⁾。この定義について、長年前立腺癌診療に関わってきた泌尿器科医としてすぐ違和感を持ったのは骨転移の数である。3 個と 4 個、あるいは 2 個と 3 個の間に生存予後の差があるとは思えない。この素朴な疑問を動機として自験例を用いた臨床研究を行った。

われわれの経験では診断時すでに転移を有する進行性症例を 20% 以上に認めている。したがって、日常診療においてはこれら進行症例も含めた全臨床病期患者の生命予後リスク分類が必要であることは論を待たない。20 年にわたって集積された診断時の臨床病理学的パラメーターを説明変数として多変量解析を行い、その解析結果に基づき低リスク群、中リスク群、そして高リスク群の 3 リスク群を定義した。このリスク分類を用いて前立腺癌全 350 例の累積生存率を求めると、3 リスク群は明瞭に区別された。この結果から、この臨床リスク分類は新たな予後予測のための分類法として利用可能と判断し

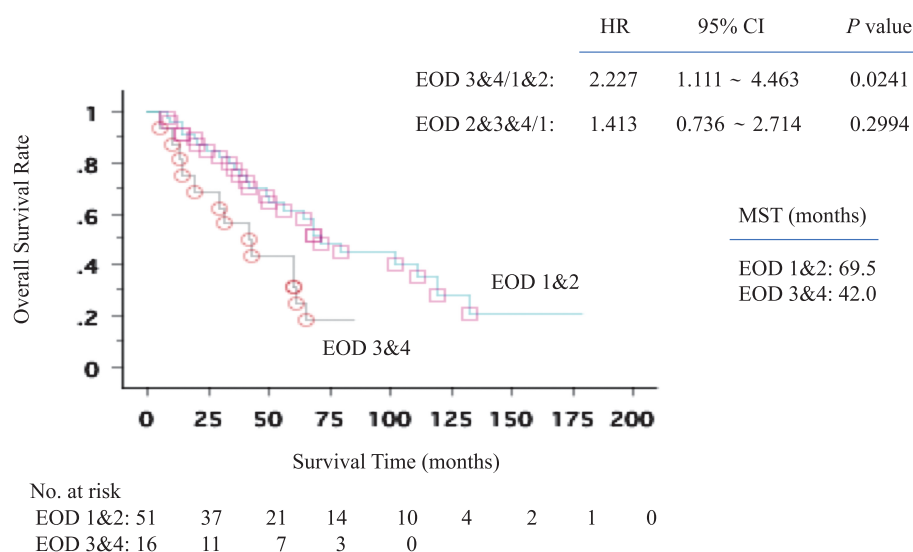


Fig. 3 The Kaplan-Meier survival curves according to the subgroups of extent of disease on bone scan.

Key: EOD, extent of disease on bone scan; HR, hazard ratio; 95% CI; 95% confidence interval; MST, median survival time.

Table 3 The Cox-proportional hazards model of the explanatory variables for predicting the overall survival of prostate cancer patients with distant metastasis.

	Univariate			Multivariate 1			Multivariate 2		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age	1.043	1.001 - 1.086	0.046						
ECOG-PS	0.266	0.145 - 0.486	< 0.001						
Body mass index	0.989	0.939 - 1.043	0.69						
Clinical T classification	1.182	0.625 - 2.237	0.607						
Clinical N classification	1.543	0.652 - 3.651	0.323						
Our risk classification	3.123	1.614 - 6.045	0.001						
EOD classification	1.519	1.064 - 2.170	0.022						
Gleason score	0.844	0.406 - 1.752	0.649						
Prostate-specific antigen	1.000	1.000 - 1.000	0.535						
Lactic acid dehydrogenase	1.005	1.003 - 1.007	< 0.001	1.012	NE	0.005	1.005	1.003-1.007	< 0.001
Alkaline phosphatase	1.000	1.000 - 1.001	< 0.001						
Hemoglobin	0.809	0.695 - 0.942	0.006						
Platelets	1.001	0.994 - 1.008	0.727						
White blood cells	1.000	1.000 - 1.000	0.622						
Calcium	0.531	0.308 - 0.914	0.022						
LNR	3.549	0.621 - 20.291	0.155						

Key : ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status ; HR, hazard ratio ; 95% CI, 95% confidence interval ; EOD, extent of disease on bone scan ; LNR, lymphocyte-to-neutrophil ratio ; NE, not estimable by using forward stepwise regression method.

た。

転移巣も加味した予後予測のための臨床リスク分類が、泌尿器科医によりあまり提案されてこなかった理由は判然としないが、おそらく現在までの前立腺癌診療においては、手術や放射線療法などの限局性病変に対する治療 (curable treatment) に多くの関心が向いていたことを示唆していると思われる。早期前立腺癌に対する前立腺全摘出術と経過観察との比較試験 (PIVOT) の追跡期間 22.1 年の最新の報告⁹⁾¹⁰⁾によると、手術は経過観察と比較して、超長期間の全死因死亡率を若干減らし、獲得生存年数を若干増加させることに関連していたが、全体としての効果は両者でそれほど違わなかったとしている。そして、絶対的な効果は低リスクや高リスク症例ではより低く、中リスク症例でより高かったとのことである。彼らは手術で利益を得られる症例として、65 歳未満の白人で健康状態が良く、合併症も少なく、34% 以上の生検コア陽性率を有し、しかも中リスク症例に限られた、と報告している。同様に限局性前立腺癌に対する監視療法、手術療法、放射線療法による 10 年後の転帰の比較を行った Hamdy らの報告でも、死亡率が低いため治療間での有意差を認めていない¹¹⁾。実際われわれの 20 年間の経験でも、局所療法としては放射線療法症例で 2 例の癌死例 (2 例とも intensity modulated radiotherapy [IMRT] 導入前の症例) を認めるだけで、手術症例にては 1 例も癌死例を認めていない。

これらの結果を総合すると、前立腺癌患者の予後を規定するのはやはり遠隔転移巣の存在であることがわかる。そうであるなら診断時遠隔転移部位の違いによって予後に差があるのだろうか？ 1 症例のみの M1a 症例を除いた転移部位別の診断時からの累積生存率を検討すると、意外にも 3 群間には有意性は認められなかった (Fig. 2)。更に、最近の臨床試験で良く用いられている high-volume や high-risk 定義の根拠となる骨転移数の根拠を検討するために、EOD 別の累積生存率も検討してみた (Fig. 3)。その結果、high-volume や high-risk, low-volume や low-risk を区別する境界は EOD2 と EOD3 の間にあり、したがって骨転移数は 20 個で区分するのが適正と思われた。本来、骨転移数やリンパ節転移数に注目した oligometastases の概念は、主に metastasis-directed radiotherapy や X 線画像上の予後予測マーカーの開発を目的に作成されたものであり、それも多くの少数例の後方視的研究や phase II スタディーである^{12)~14)}。われわれの結果は、これらの報告を根拠に臨床試験や実臨床でのリスク分類を行うことには慎重である方がよいことを示唆している。

転移部位の違いによる生存率にそれほど差がないとすれば、有転移症例の予後予測因子は何だろうか？ その答えを得るために、診断時の全臨床病理学的パラメーターを用いて単変量および多変量解析を行ったところ、有転移前立腺癌患者の独立した予後予測因子は血清 LDH 値であった。通常、前立腺癌などの増殖細胞は LDH、特に LDH-A 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。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 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、その機序には十分に理解されていない。今回、有転移前立腺癌症例の有力な予後予測因子として血清 LDH が同定されたことは、生存予後を改善するためには前立腺癌細胞を含む増殖細胞の代謝機構の理解が重要であり、さらに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ことを示している^{15)~17)}。

今回の研究の限界は、単独施設における比較的少数例での後方視的検討であること、多施設研究に基づく validation を得ていないこと、などである。しかし、固定した担当医によるきめ細かな実臨床記録に基づき、日常利用されている検査結果のみを用いて解析が行われており、全ての施設ですぐに臨床応用可能であるという意味で意義のあることと思われた。

結 語

全臨床病期前立腺癌患者を対象にした予後予測のための臨床リスク分類を新提案した。この臨床リスク分類を用いて累積生存曲線を求めると、各リスク群は明確に区別された。診断時遠隔転移部位の違いによって予後に差はなく、また骨転移数をリスク分類に用いる場合には 20 個で区分するのが適正であった。さらに、有転移前立腺癌患者の独立した予後予測因子は血清 LDH 値であった。

文 献

- 1) Kattan, M. W. et al.: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J. Natl. Cancer Inst. 90: 766-771, 1998.

- 2) D'Amico, A. V. et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. **280**: 969-974, 1998.
- 3) Cooperberg, M. R. et al.: Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J. Natl. Cancer Inst.* **101**: 878-887, 2009.
- 4) Sweeney, C. J. et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**: 737-746, 2015.
- 5) Fizazi, P. S. et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**: 352-360, 2017.
- 6) 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年.
- 7) 泌尿器科・病理・放射線科：前立腺癌取扱い規約，第4版，金原出版株式会社，東京，2010年.
- 8) Zelic, R. et al.: Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: a head-to-head comparison in a nationwide cohort study. *Eur. Urol.* **77**: 180-188, 2020.
- 9) Wilt, T. J. et al.: Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**: 132-142, 2017.
- 10) Wilt, T. J. et al.: Radical prostatectomy or observation for clinically localized prostate cancer: extended follow-up of the prostate cancer intervention versus observation trial (PIVOT). *Eur. Urol.* **77**: 713-724, 2020.
- 11) Hamdy, F. C. et al.: 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**: 1415-1424, 2016.
- 12) Perez-Lopez, R. et al.: Volume of bone metastasis assessed with whole-body diffusion-weighted imaging is associated with overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Radiology*. **280**: 151-160, 2016.
- 13) Ost, P. et al.: Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* **36**: 446-453, 2017.
- 14) De Bleser, E. et al.: Metastasis-directed therapy in treating nodal oligorecurrent prostate cancer: a multi-institutional analysis comparing the outcome and toxicity of stereotactic body radiotherapy and elective nodal radiotherapy. *Eur. Urol.* **76**: 732-739, 2019.
- 15) Vander Heiden, M. G. et al.: Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. **324**: 1029-1033, 2009.
- 16) Pavlova, N. N. and Thompson, C. B.: The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*. **23**: 27-47, 2016.
- 17) Doherty, J. R. and Cleveland, J. L.: Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *J. Clin. Invest.* **123**: 3685-3692, 2013.

A NEW PROPOSAL FOR CLINICAL RISK CLASSIFICATION TO PREDICT OVERALL SURVIVAL OF PROSTATE CANCER PATIENTS WITH ALL CLINICAL STAGES

TOMOYUKI SHIMABUKURO, CHIETAKA OHMI AND RYOKO NAGAMITSU

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

TOMOYUKI SHIMABUKURO, KOJI SHIRAIISHI AND HIDEYASU MATSUYAMA

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

Abstract:

Background: No evidence-based clinical risk classification for predicting overall survival of prostate cancer (PC) patients with all clinical stages is available, and the impact of metastasis on PC patients' survival

has not been widely studied.

Aims: To propose a new classification for clinical PC risk, and analyze the impact of metastasis on patients' survival.

Methods: We included 350 patients with pathologically diagnosed PC in this retrospective study and analyzed the clinicopathological factors associated with overall survival (OS).

Results: In Cox-proportional hazards model, age, ECOG-PS, clinical M classification, and serum lactic acid dehydrogenase (LDH) levels were independent predictors for OS. We used these factors to develop low-, intermediate- and high-risk group criteria. Survival curves for these groups were clearly stratified. Hazard ratios of intermediate- and high-risk patients were 3.5 (95% confidence interval [CI]: 1.769–6.654, $P = 0.002$) and 9.6 (95% CI: 5.652–16.143, $P < 0.0001$) when compared to low-risk patients, respectively. The difference in metastatic site did not affect OS, and the number of 20 bone metastatic lesions was a suitable cut-off number for predicting OS risk. In patients with metastasis, serum LDH level was a novel independent prognostic factor.

Conclusions: Our new clinical risk classification demonstrated distinctly divided survival curves for each group. Metastatic location had no significant impact on survival. The cut-off number of 20 bone metastatic lesions was efficacious for identifying the risk of death. Among patients with metastatic PC, serum LDH was a unique, independent and significant prognostic factor.

(Nishinohon J. Urol. 84: 56–65, 2021)

key words: prostate cancers with all clinical stages, new clinical risk classification, survival
