

前立腺全摘術後 (pT3) の PSA 再発に対する 放射線治療 (Salvage radiotherapy)

脇田 利明¹, 林 宣男¹, 不破 信和²

¹愛知県がんセンター泌尿器科, ²愛知県がんセンター放射線治療部

SALVAGE RADIOTHERAPY FOR pT3 PROSTATE CANCER WITH PSA FAILURE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Toshiaki WAKITA¹, Norio HAYASHI¹ and Nobukazu FUWA²

¹The Department of Urology, Aichi Cancer Center

²The Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center

We assessed the effectiveness of salvage radiotherapy in 13 patients at pathologic stage T3 (pT3) with prostate specific antigen (PSA) failure after radical prostatectomy: 9 patients at pT3a and 4 patients at pT3b. Three-dimensional dynamic conformal radiotherapy was used for all patients in this study, and the median radiation dose was 57.7 Gy (range, 44–70 Gy) in daily amounts of 2 Gy. The median follow-up after salvage radiotherapy was 643 days (range, 193–1,562 days). In 12 of the 13 patients, PSA levels decreased after salvage radiotherapy, but in 1 patient, the PSA level increased and hence the treatment was discontinued at 44 Gy. However, 10 patients exhibited a lasting PSA response. The 3-year biochemical progression-free rate was 74%, and no serious acute or late toxicity was observed during the follow-up. Salvage radiotherapy is likely to become one of the effective treatments for the patients at pT3 with PSA failure following radical prostatectomy.

(Hinyokika Kiyo 51 : 575-580, 2005)

Key words : Radical prostatectomy, pT3 prostate cancer, PSA failure, Salvage radiotherapy

緒 言

近年, 本邦においても根治的前立腺全摘術は限局性前立腺癌に対し数多く行われている. しかしその中で約20~50%が術後再発を来すと報告されている¹⁻⁴⁾. また前立腺全摘症例の30~60%に pT3 である被膜外浸潤や断端陽性が認められるが⁵⁻⁷⁾, pT3 であっても PSA 再発を来さない症例もある. 実際 pT3 症例の約40%は PSA 再発が認められないと報告されており⁸⁾, それに対しいつどのようなタイミングでどのような治療を行うかが大きな課題となっている. 今回は当施設で PSA 再発をきたした pT3 症例に対して行った放射線治療 (salvage radiotherapy) の治療成績について検討し, その適応, 時期などについて文献的考察を加え報告する.

対 象 と 方 法

限局性前立腺癌の診断で前立腺全摘術を行い, 病理学的に pT3pN0 であった症例で, 2000年4月以降に PSA 再発をきたし, 局所への放射線治療 (salvage radiotherapy) を施行後, 6カ月以上観察した13例を対象とした. PSA 値の測定にはアーキテクト PSA kit を使用し, 術後の PSA 値は手術後約1カ月で測定し, それ以降は1~3カ月ごとに測定した. 術後の PSA

再発は, PSA 値が測定感度以上 (0.1 ng/ml 以上), または高感度では3点連続上昇 (持続的上昇) とした. また放射線治療後の PSA 再発は 0.1 ng/ml 以上, または PSA nadir からの3点連続上昇 (持続的上昇) をもって再発とした. PSA 倍加時間 (PSADT) は3回以上の PSA 測定値に基づいて算出した.

Salvage radiotherapy には, 6 または 10 MV linear accelerator を使用し, 吻合部を中心とした術前に前立腺のあった部位 (前立腺床) を照射野とし, 3次元原体照射法を用いて平均総線量57.7 (44~70) Gy の照射を行った. また現在の予定総線量は 60 Gy としている. PSA 値は放射線治療開始後約1カ月にて測定し, PSA nadir 到達以後は3カ月ごとに測定した.

放射線治療開始後から終了後90日以内の有害事象に関してはNCI-CTCにより判定し, 放射線治療終了後から90日以降は RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価基準を用いて判定した.

また, salvage radiotherapy 後の生化学的非再発率は Kaplan-Meier 法を用いて算出した.

結 果

1) 患者背景 (Table 1)

手術時平均年齢は65 (61~78) 歳であった. 術後平均観察期間は1,477 (630~3,003) 日, 生検時の平均

Table 1. Clinical characteristics of patients

手術時平均年齢	65 (61-73) 歳
生検時平均 PSA	20.3 (3.4-51.5) ng/ml
術後平均観察期間	1477 (630-3,003) 日
術後 PSA 再発までの平均期間	640 (64-2,718) 日
放射線治療開始時平均 PSA	0.84 (0.05-5.8) ng/ml (中央値: 0.34)
平均 PSA 倍加時間 (PSADT)	8.0 (0.9-19.8) カ月
放射線治療終了後平均観察期間	643 (193-1,562) 日
術前内分泌治療あり	6 例
術後内分泌治療あり	5 例

Table 2. Pathological findings

病理学的病期	pT3a	9 例	pT3b	4 例
分化度	高分化	1 例		
	中分化	9 例		
	低分化	3 例		
Gleason score	6 以下	1 例		
	7	5 例		
	8 以上	4 例		
切除断端	陽性	12 例	陰性	1 例

PSA 値は 20.3 (3.4~51.53) ng/ml であった。術後の病理学的所見は、pT3a: 9 例、pT3b: 4 例で全例にリンパ節転移は認めなかった。分化度は、高分化型が 1 例、中分化型 9 例、低分化型 3 例であり、Greason score は 6 以下が 1 例、7 が 5 例、8 以上は 4 例であった。また ew (+) が 12 例、ew (-) は 1 例であった (Table 2)。術前内分泌治療は 6 例に施行し、また

術後内分泌治療は 5 例に施行した。術後 PSA 再発までの平均期間は 640 (64~2,718) 日、平均 PSA 倍加時間 (PSADT) は 8.0 (0.9~19.8) カ月であった。また手術から salvage radiotherapy 開始までの平均期間は 791 (65~2,772) 日で、salvage radiotherapy 開始時の平均 PSA 値は 0.84 (0.05~5.8) ng/ml、(中央値 0.34) であった。Salvage radiotherapy 後の平均観察期間は 643 (193~1,562) 日であった。

2) Salvage radiotherapy 開始後の PSA 値の推移 (Fig. 1) と放射線治療後の経過

Salvage radiotherapy 開始直後 13 例中 12 例に PSA 値の低下を認め、PSA 値の低下を認めた 12 例中 10 例において PSA の持続的低下を得られ、今のところ生化学的再発は認めていない。再発を認めた 3 例中 1 例は salvage radiotherapy 開始後も PSA 値の急激な上昇を認め、治療無効と判断し 44 Gy にて中止し内分泌治療を開始した。残り 2 例は salvage radiotherapy 開始直後 PSA 値の低下を認めたが、放射線治療開始 6 カ月後と 15 カ月後に PSA の再上昇を認め生化学的再発と判断した。また 3 年生化学的非再発率は 74% であった (Fig. 2)。

3) Salvage radiotherapy の合併症

早期合併症として grade 1 の肛門痛が 4 例に、grade 2 の肛門痛が 1 例に認められ、grade 2 の症例は 50 Gy にて照射を終了した。この 5 例の早期合併症は放射線治療終了後に消失し、現在までに晩期合併症は 1 例も確認されていない

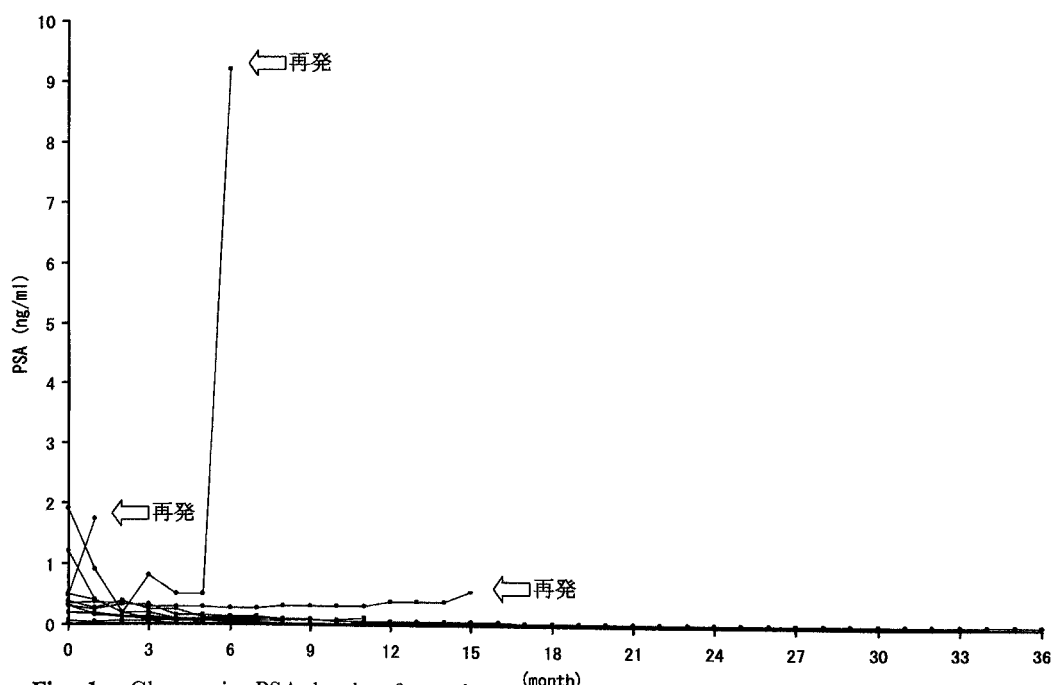


Fig. 1. Change in PSA levels after salvage radiotherapy. In 12 patients the PSA levels decreased after salvage radiotherapy, and in 10 of them a lasting PSA response was observed.

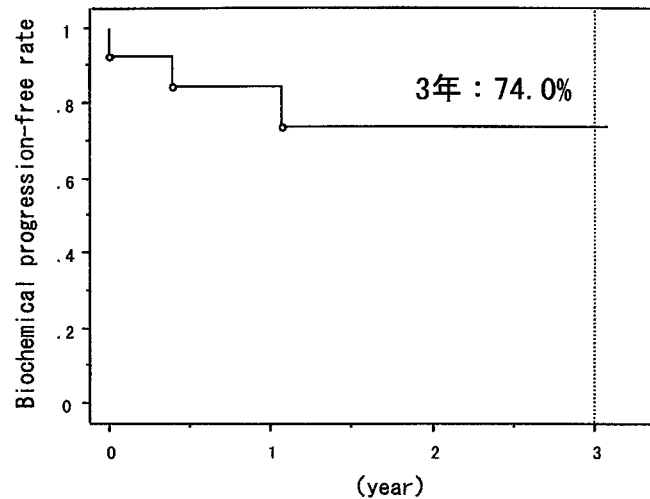


Fig. 2. Biochemical progression-free rate after treatment with salvage radiotherapy.

考 察

近年, PSA 検診と前立腺生検の普及に伴い, 本邦においても限局性前立腺癌診断が増加し, 数多くの前立腺全摘術が行われている. しかし限局性前立腺癌の診断で手術を行っても, 現実にはその症例の30~60%に被膜外浸潤や断端陽性が認められ pT3 と診断されることが報告されている⁵⁻⁷⁾ 実際, 以前の当施設での検討においても前立腺全摘術施行症例の47.5%が pT3pN0 であった. また5年 PSA 非再発率は pT2 で84.8%, pT3 では35.9%であり, pT3 は明らかに PSA 再発を高率にきたしている⁹⁾ 術後の PSA 再発が約20~50%発生すると報告されている¹⁻⁴⁾ が, その中の大部分を pT3 以上の症例が占めると思われる. このような pT3 症例を中心とした PSA 再発に対し, どのような治療を行うかが大きな課題となっている.

前立腺全摘術後の PSA 再発に対する治療選択肢として, ①経過観察, ②内分泌治療, ③salvage radiotherapy があげられる. 本邦において術後 PSA 再発に対し, 内分泌治療が選択施行されることが多い し

かし内分泌治療は全身的な治療であり, 局所再発にも転移巣に対しても有効だが対症療法であり将来的に内分泌抵抗性になる可能性が高いこと, さらには長期的な内分泌治療に伴う様々な副作用と医療費などの点でデメリットが挙げられる. そのため術後 PSA 再発に対する内分泌治療開始には, 対象症例の選択と開始時期の考慮が重要と思われる.

近年, 前立腺全摘術後 PSA 再発に対する放射線治療の有用性が報告され, 特に salvage radiotherapy の有効性を示唆するものが多数報告されているが, 全体の治療成績は50%前後である (Table 3)^{8, 10-16)} ここで salvage radiotherapy を選択する際に重要なのは, PSA 再発が局所再発のみであるのか微少遠隔転移を有するのかの判断と治療開始のタイミングである. しかし, PSA 再発の評価に CT, 骨シンチなどの検査は有用でなく^{17, 18)}, 前立腺全摘術後の PSA 値が 1 ng/ml 未満の症例では前立腺床の針生検も有用性がないとされている¹⁹⁾ Pound ら²⁾ が前立腺全摘術後の PSA 再発患者の癌再発の自然史を明らかにした報告のなかで, 遠隔転移の予測因子として Gleason score 8 以上, 術後2年以下の PSA 再発, PSADT が10カ月

Table 3. Literature review of salvage radiotherapy for PSA failure after radical prostatectomy

Author	Number of Pts.	RT dose, median (range)	Disease free (%)
Schild et al. ⁸⁾	46	64	50 at 5 yr
Morris et al. ¹⁰⁾	48	(60 -64)	47 at 3 yr
Cadeddu et al. ¹¹⁾	82	64 (50 -70)	10 at 5 yr
Pisansky et al. ¹²⁾	166	64 (54 -72.4)	46 at 5 yr
Anscher et al. ¹³⁾	89	64 (54.6-70)	50 at 4 yr
Leventis et al. ¹⁴⁾	49	66 (60 -75.5)	24 at 5 yr
Hagan et al. ¹⁵⁾	116	64 (55 -70)	51 at 5 yr
Stephenson et al. ¹⁶⁾	501	64.8 (37.8-75.6)	45 at 4 yr

Table 4. Literature review of salvage radiotherapy comparing the pre-radiotherapy PSA level

Author	Preradiation PSA level (ng/ml)	Biochemical disease free (%)
Stephenson et al. ¹⁶⁾	≤1.0	53 at 5 yr
	1.1-2.0	49
	>2.0	21
Hagan et al. ¹⁵⁾	<1.0	82 at 5 yr
	≥1.0	30
Pisanskey et al. ¹²⁾	0.1-1.0	53 at 5 yr
	1.0-4.0	34
Schid et al. ⁸⁾	≤1.1	76 at 5 yr
	>1.1	26
Leventis et al. ¹⁴⁾	<2.1	62 at 5 yr
	≥2.1	10

未満（特に6カ月未満）の重要性を示唆している。以前の当施設の術後PSA再発に対する放射線治療の報告の中で、Gleason score と PSADT と放射線治療後の再発の有無について検討しているが、Gleason score 8 未満かつPSADT 6カ月未満の6例すべてに放射線治療後再発なく、良好な治療効果を得ている²⁰⁾ 今回の検討では salvage radiotherapy 後再発した3例中2例は Gleason score 9, PSADT 1カ月未満と非常に条件は悪く、治療無効にて44 Gy にて中止した症例と放射線治療開始後約6カ月で早期再発した症例であったが、Gleason score 8 未満かつ PSADT 10カ月未満の6症例については放射線治療後全例再発を認めていない。また Stephenson ら¹⁶⁾ は多変量解析を行い salvage radiotherapy 後の再発予測因子として Gleason score 8 以上, PSADT 10カ月以下、放射線治療前 PSA 値 2.0 ng/ml 以上、切除断端陰性、精嚢腺浸潤であることを報告している。この中で、Gleason score 8 以上, PSADT 10カ月以上、放射線治療前 PSA 値 2.0 ng/ml 未満での早期 salvage radiotherapy 施行群では4年非再発率は81%と非常に良好な治療成績を示している。しかし、さらにハイリスクである Gleason score 8 以上, PSADT 10カ月以下であっても放射線治療前 PSA 値 2.0 ng/ml 未満での早期 salvage radiotherapy 施行により4年非再発率は37%と報告しており、遠隔転移きたす可能性の高い Gleason score 8 以上や short PSADT であっても、適切な症例選択がなされれば早期 salvage radiotherapy によって高い治療効果を得られると述べており、術後再発に対する早期放射線治療開始の重要性を示唆している。今回の検討でも、Gleason score 8 以上, PSADT 10カ月以下の4例中2例（50%）に今のところ再発を認めていない。

このように salvage radiotherapy において最も重要なのが治療開始のタイミングであり、早期における放

射線治療の開始、すなわち治療開始前PSA 値が低いほど高い治療効果が得られることが報告されている (Table 4)^{8, 12, 14-16)}。おもに PSA 値 1 ng/ml 前後で治療成績を比較した報告が多いが、1 ng/ml 以下の群では5年生化学的非再発率53~82%と良好な治療効果を示している。今回の症例においても、salvage radiotherapy 開始前 PSA 値の中央値は0.34 ng/ml であり、0.5 ng/ml 未満で治療開始したものが11/13例（84.6%）であり、今のところ3年生化学的非再発率は74%と良好な結果を得ている。本邦でも、木下ら²¹⁾ が PSA 0.5 ng/ml 未満での治療開始を15例に行い、非再発率は67%と良好な成績を報告している。より早期での治療開始を行うことによる治療成績の向上を目指し、現在、当施設では salvage radiotherapy の開始時期を PSA 値 0.2 ng/ml に設定している。

前立腺全摘術後の PSA 再発に対して、salvage radiotherapy は治療開始のタイミングを考慮すれば約50~80%程度の治療効果が得られている。この salvage radiotherapy は、術前に局所限局性前立腺癌と診断し、根治を目的とし前立腺全摘術を行ったが病理学的には pT3 であり PSA 再発をきたした症例に対して、再度根治が期待できる現在唯一の治療法と考えられる。放射線治療技術の向上とともに3次元原体照射法、さらには強度変調放射線治療法 (IMRT) も導入されつつあり、術後放射線治療に伴う早期晩期合併症も軽度であり頻度も低いとされており^{22, 23)}、安全に行える治療である。また salvage radiotherapy をより効果的に行うために、高感度 PSA を利用して術後の PSA 値の推移を詳細にモニタリングすることにより、より早期の PSA 再発を感知し、より早期に salvage radiotherapy を開始することにより、高い非再発率が得られることが期待される。さらに今後は、Gleason score や PSADT だけでなく、その他臨床

的, 病理学的なパラメーターも有効に用いて, どのような症例に, いつ放射線治療を開始すべきかを決定できるような strategy の確立が重要と思われる。

結 語

1) 前立腺全摘術後 PSA 再発をきたした pT3 症例 13 例に対する放射線治療 (salvage radiotherapy) の有効性について検討した。

2) Salvage radiotherapy 後, 13 例中 10 例において PSA の持続的低下を得られ, 生化学的再発を認めていない。また 3 年生化学的非再発率は 74% であった。

3) 前立腺全摘術後 pT3 症例の PSA 再発に対する 3 次元原体照射法による salvage radiotherapy は重篤な合併症もない, 有効な治療法と考えられた。治療成績の向上には高感度 PSA を用いた PSA 再発の診断と, 早期 salvage radiotherapy 開始が重要であると思われる。

文 献

- Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* **167**: 528-534, 2002
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* **281**: 1591-1597, 1999
- Catalona WJ and Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* **152**: 1837-1842, 1994
- Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al.: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* **152**: 1850-1857, 1994
- Zincke H, Blute ML, Fallen MJ, et al.: Radical prostatectomy for stage A adenocarcinoma of the prostate: staging errors and their implications for treatment recommendations and disease outcome. *J Urol* **146**: 1053-1058, 1991
- Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. a multi-institutional update. *JAMA* **277**: 1445-1451, 1997
- Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, et al.: Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol* **143**: 1166-1172, 1990
- Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, et al.: The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* **156**: 1725-1729, 1996
- 小倉有二, 坂田裕子, 脇田利明, ほか: 臨床病期 B, C における前立腺全摘除術の検討: Neo-adjuvant 療法施行群と手術単独群の比較. 泌尿紀要 **49**: 515-520, 2003
- Morris MM, Dallow KC, Zietman M, et al.: Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **38**: 731-736, 1997
- Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, et al.: Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* **159**: 173-177, 1998
- Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al.: Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* **163**: 845-850, 2000
- Anscher MS, Clough R, Dodge R, et al.: Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **48**: 369-375, 2000
- Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al.: Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* **19**: 1030-1039, 2001
- Hagan M, Zlotecki R, Medina C, et al.: Comparison of adjuvant versus salvage radiotherapy policies for post prostatectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **59**: 329-340, 2004
- Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al.: Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* **291**: 1325-1332, 1997
- Kramer S, Gorich J, Gottfried HW, et al.: Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* **70**: 995-999, 1997
- Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, et al.: Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations radical prostatectomy. *J Urol* **160**: 1387-1391, 1998
- Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, et al.: Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* **47**: 225-231, 1996
- 坂田裕子, 長谷川嘉弘, 脇田利明, ほか: 前立腺全摘術後の PSA 再発に対する放射線治療の検討. 泌尿紀要 **50**: 463-467, 2004
- 木下秀文, 賀本敏行, 光森通英, ほか: 前立腺全摘術後の Prostate Specific Antigen (PSA) Failure に対する治療戦略—Salvage Radiotherapy を中心として— 癌と化療 **30**: 32-37, 2003
- Tsien C, Griffith KA, Sandler HM, et al.: Long-term results of three-dimensional conformal adjuvant and salvage radiotherapy after radical

- prostatectomy. Urology **62** : 94-98, 2003
- 23) Wilder RB, Hiang JY, Ji M, et al. : Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for rising prostate-specific antigen level postprostatectomy. Am J Clin Oncol **23** : 176-180, 2000
- (Received on May 13, 2005)
(Accepted on May 26, 2005)