

前立腺癌に対する前立腺全摘除術と放射線療法の 治療成績の比較

公立豊岡病院泌尿器科（部長：竹内秀雄）

金丸 洋史¹⁾, 荒井 陽一²⁾, 諸井 誠司³⁾, 白波瀬 敏明
五十川 義晃, 奥野 博³⁾, 木原 裕次⁴⁾, 郭 俊逸⁵⁾
谷口 隆信⁶⁾, 竹内 秀雄

COMPARISON OF TREATMENT RESULTS OF PROSTATIC CANCER BETWEEN RADICAL PROSTATECTOMY AND RADIATION THERAPY

Hiroshi Kanamaru, Youichi Arai, Seiji Moroi,
Toshiaki Shirahase, Yoshiaki Isogawa, Hiroshi Okuno,
Yuuji Kihara, Junne Yih Kuo,

Takanobu Taniguchi and Hideo Takeuchi

From the Department of Urology, Public Toyooka Hospital

Between 1982 and 1990, 55 patients with prostate cancer (clinical stage A2-C) underwent pelvic lymphadenectomy at the Public Toyooka Hospital. The patients were subsequently treated either by radical prostatectomy (36 cases) or external radiation therapy (19 cases). The age of the patients varied from 56 to 85 (Mean 73.1). The outcome of the 46 patients with negative lymph node (prostatectomy 31, radiation 15) were compared. The 10-year disease-specific survival rates were 100% for the patients treated by prostatectomy and 78% for those treated by radiation ($P=0.035$). The 5-year progression-free survival rates for the prostatectomy group and radiation group were 97% and 56%, respectively ($P=0.013$). Among the radiation groups, patients with well differentiated carcinoma showed a lower progression rate as compared to those with moderately or poorly differentiated carcinoma (5-year progression-free survival, 81 vs 20%, $P=0.094$). The outcome of the 9 patients with positive lymph node (prostatectomy 5, radiation 4) was not satisfactory because of the high progression rates in the two groups (5 year progression-free survival, 30% in prostatectomy and 25% in radiation group).

(Acta Urol. Jpn. 40: 795-801, 1994)

Key words: Prostatic cancer, Radical prostatectomy and radiation therapy

緒 言

臨床的に局所に限局した前立腺癌（以下、限局性前立腺癌）の治療法としては、手術療法（根治的前立腺全摘除術）と放射線療法があり、その成績について多

くの報告がなされている¹⁻⁶⁾。しかし同一の施設において二つの治療法の成績の比較を行った報告は、本邦では文献上認めない。

今回われわれは、1982年から1990年の間に公立豊岡病院で骨盤内リンパ節廓清後、前立腺全摘除術あるいは放射線療法を施行した前立腺癌55症例の転帰につき調査し、治療成績の比較を行った。

対象および方法

1982年から1990年の間に、公立豊岡病院において、組織学的に前立腺癌と診断された患者で、骨盤内リン

- 1) 現：福井医科大学泌尿器科学教室
- 2) 現：倉敷中央病院泌尿器科
- 3) 現：京都大学医学部泌尿器科学教室
- 4) 現：武田病院泌尿器科
- 5) 現：中華民国国立陽明学院外科
- 6) 現：福井医科大学生化学教室

ペ節廓清後、前立腺全摘除術あるいは放射線療法を施行した55例を対象とした。治療時年齢は56歳から85歳で、平均73.1歳であった。

臨床病期および組織学的分類は泌尿器科・病理、前立腺癌取り扱い規約⁹⁾に基づき分類した。

前立腺全摘除術は36例に対し、リンパ節廓清術¹⁰⁾に引き続き、Walshの方法¹¹⁾に準じて行った。術後補助療法として12例に化学療法(VPM-CisCF¹²⁾、1～2コース)を施行したが、内分泌療法は原則として施行しなかった(例外として、pN2の1例に術後エストロゲン投与を行った)。そして、経過観察中再発を認めた症例には内分泌療法を施行した。年齢は56歳から80歳で、平均70.5歳であった。

放射線療法は19例に対し、以下のように施行した。リンパ節廓清術の組織所見により、リンパ節転移がなければ、前立腺部に限局して⁶⁰Coによる60～70 Gyの外照射(主として前後対向2門、一部症例には前後2門および斜入対向2門からなる4門照射とした)を行った。リンパ節転移を認めた場合は、骨盤リンパ節部にも50 Gyの照射を行った。内分泌療法は併用せず、再燃を認めた場合のみ施行した。年齢は69歳から85歳で、平均78.2歳であった。

患者の転帰については、当科における前立腺癌登録データベース¹³⁾により、再発・再燃の有無および生死の確認をした。前立腺全摘術後の新病巣の出現を再発とし、放射線療法後の局所増悪あるいは新病巣の出現を再燃とした。再発・再燃の判定は、触診、画像所見、腫瘍マーカー(PSA)などにより、総合的に判断した。治療開始日を起算日とした全体の観察期間は3カ月から10年11カ月で、平均値は5年9カ月であった。

非再発率および生存率の計算は、日本癌治療学会、癌規約総論¹⁴⁾、および前立腺癌取り扱い規約に基づき、Kaplan-Meier法を用いた。有意差の検定は、一般化Wilcoxon(GW)検定を用い、検定結果が境界域($0.01 < p < 0.1$)の場合はログランク(LR)検定を併用した。

結 果

1) 治療前臨床病期

臨床病期分類は、A2 4例、B1 23例、B2 17例、C 11例であった。

組織学的分類は、高分化癌21例、中分化癌20例、低分化癌13例、分類不能1例であった。

2) 骨盤内リンパ節廓清結果

55例中9例にリンパ節転移を認めた。臨床病期別に見ると、病期A2 0%、B1 4%、B2 12%、C 55%と

Table 1. Results of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer

Clinical Stage	No. of Cases	Lymph Node Status			Positive LN Metastasis (%)
		pN0	pN1	pN2	
A2	4	4	0	0	0
B1	23	22	1	0	4
B2	17	15	1	1	12
C	11	5	2	4	55

Table 2. Characteristics of patients with negative lymph node treated by radical prostatectomy or external radiation

	Prostatectomy	Radiation
Patient No.	31	15
Age (mean)	56-80 (70.0)*	74-85 (78.8)*
Observation Period (mean)	101-3980 days (2256)	236-3980 days (2042)
Stage		
A2	1	3
B1	19	3
B2	9	6
C	2	3
Histology		
well	12	7
moderate	12	4
poor	7	3
unclassified	0	1
Adjuvant Therapy	VPM-CisCF** 9 None 22	None

* $P < 0.0001$ **Ref. 12

病期が進むにしたがってリンパ節転移の頻度が高くなる傾向を示した(Table 1)。

3) リンパ節転移陰性症例の臨床・病理像

骨盤内リンパ節廓清の結果、転移を認めなかった46例中、31例に前立腺全摘術、15例に放射線療法を施行した(Table 2)。

それぞれの臨床病期の内訳は、全摘群が病期A2 1例、B1 19例、B2 9例、C 2例で、放射線群はA2 3例、B1 3例、B2 6例、C 3例であった。

組織学的分化度は、全摘群が高分化癌12例、中分化癌12例、低分化癌7例で、放射線群が高分化癌7例、中分化癌4例、低分化癌3例、分類不能1例であった。

年齢は全摘群が56歳から80歳(平均70.0歳)、放射線群が74歳から85歳(平均78.8歳)で統計学的に有意差を認めた($P < 0.0001$)。

観察期間は全摘群が3カ月から10年4カ月(平均6年2カ月), 放射線群が8カ月から10年11カ月(平均5年7カ月)で有意差は認めなかった。

両群とも, 補助療法としての内分泌療法は施行せず, 全摘群の9例に術後化学療法(VPM-CisCF)を施行した。

4) リンパ節転移陰性例の実測生存率

5年, 7年, 10年実測生存率を比較すると, 全摘群が70%, 70%, 70%と一定であったのに対し, 放射線群は67%, 58%, 29%と, 観察期間5年以降は, 生存率が徐々に低下する傾向を認めた。ただし, 両群間に統計学的な有意差は認めなかった(Fig. 1)。

5) リンパ節転移陰性例の疾患特異的生存率

(Disease-specific survival)

5年, 7年, 10年生存率は全摘群が100%, 100%, 100%であった。一方, 放射線群は93%, 93%, 78%

であり, 両群に統計学的有意差を認めた($P=0.035$, LR; $P=0.052$, GW)(Fig. 2)。ただし, 病期Cを除外してB2以下で比較すると, 全摘群の5年, 7年, 10年生存率はいずれも100%, 放射線群の5年, 7年生存率は100%, 10年生存率は83%で, 有意差を認めなかった。

6) リンパ節転移陰性例の非再発率

再発(再燃)は6例(全摘群1例, 放射線群5例)に認めた(リンパ節転移陽性例も含め, 再発例の詳細をTable 3にまとめた)。両群の非再発率を比較すると, 全摘群の5年非再発率が97%であるのに対し, 放射線群は56%であり, 統計学的に有意な差を認めた($P=0.013$, GW; $P=0.004$, LR)(Fig. 3)。

さらに, 病期Cを除外してB2以下で比較したが, 全摘群($N=29$)の5年非再発率は96%, 放射線群($N=12$)は60%で, やはり有意な差を認めた($P=$

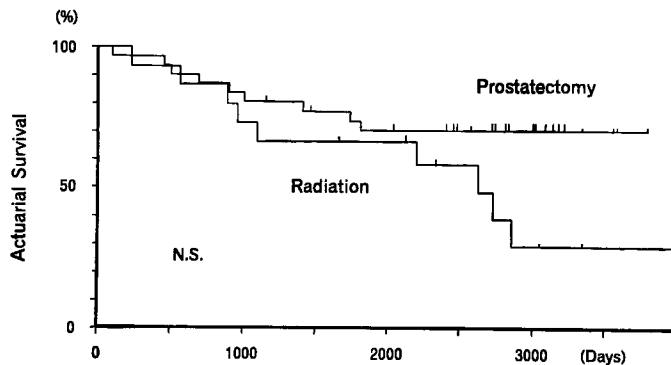


Fig. 1. Actuarial survival of patients with localized prostate cancer (clinical stage A2-C, pN0). No significant difference was observed between prostatectomy group and radiation group.

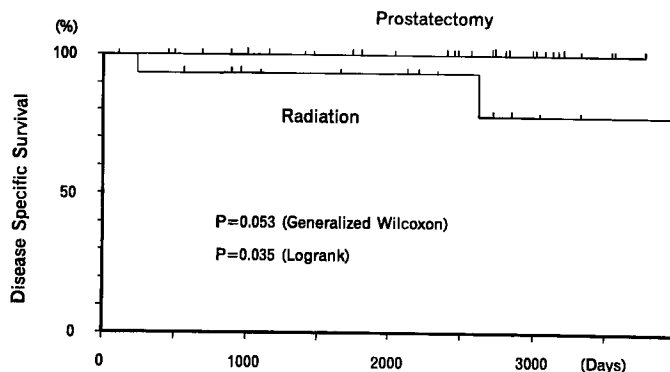


Fig. 2. Disease-specific survival of patients with localized prostate cancer (clinical stage A2-C, pN0). Comparison between prostatectomy group and radiation group revealed a significant difference.

Table 3. Clinical and pathological features of patients with disease progression

Patient	Stage	Tumor Histology	LN Status	Initial Treatment	Pattern of Progression	Delayed Hormonal Therapy	Outcome (Observation Period)
K.S	B1	wel	pN0	radiation	distant	+	Alive (55M)
H.K	B2	mod	pN0	radiation	local	+	Dead* (91M)
T.F	B2	mod	pN0	radiation	distant	+	Dead** (87M)
M.M	B2	por	pN0	radiation	distant	-	Dead* (73M)
U.T	C	mod	pN0	radiation	distant	-	Dead** (8M)
E.T	C	mod	pN1	radiation	distant	+	Dead* (106M)
Y.N	C	mod	pN2	radiation	distant	+	Dead** (26M)
K.D	C	por	pN2	radiation	distant	+	Dead** (43M)
S.N	B1	wel	pN1	operation	distant	+	Alive (83M)
T.T	B2	mod	pN0	operation	distant	+	Alive (100M)
T.A	B2	mod	pN2	operation	distant	+	Alive (95M)
I.T	C	por	pN1	operation	distant	+	Dead** (42M)

Wel : Well differentiated
Mod : Moderately differentiated
Por : Poorly differentiated

* Death from other cause
** Cancer death

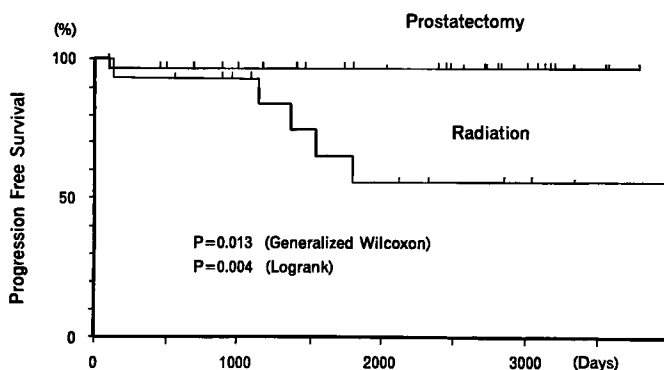


Fig. 3. Progression-free survival of patients with localized prostate cancer (clinical stage A2-C, pN0). Comparison between prostatectomy group and radiation group revealed a significant difference.

0.024, GW; $P=0.011$, LR).

放射線群を組織学的に高分化癌 ($N=7$) と中・低分化癌 ($N=7$) に分けると、高分化癌は5年非再発率80%, 中・低分化癌は21%で、統計学的に有意な差ではないが ($P=0.094$, GW; $P=0.082$, LR), 高分化癌の成績は比較的良好であった (Fig. 4).

7) リンパ節転移陽性例の治療成績

リンパ節転移を認めた9例中、5例に前立腺全摘除術、4例に放射線療法を施行した。臨床病期の内訳は、全摘群が病期 B1 1例, B2 2例, C 2例, 放射線群は病期 C 4例であった。補助療法は、全摘群の3例に化学療法 (VPM-CisCF), 1例に内分泌療法を施行した。

実測生存率を比較すると、全摘群の5年、7年実測生存率は60%, 40%, 放射線群は25%, 25%であった。

疾患特異的生存率を比較すると、全摘群の5年、7年生存率は、75%, 75%, 放射線群は33%, 33%であった。

非再発率を比較すると、全摘群の5年非再発率は30%, 放射線群は25%であった。

いづれも、両群間に統計学的に有意な差は認めなかった。

考 察

局所に限局した前立腺癌の根治を目的とした治療と

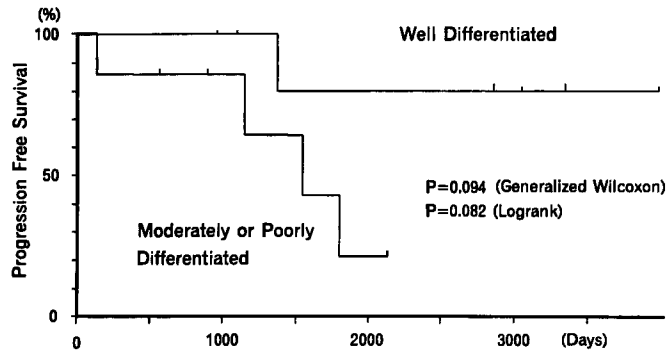


Fig. 4. Progression-free survival of patients with localized prostate cancer (clinical stage A2-C, pN0) treated by radiation. Patients with well differentiated carcinoma showed a higher survival rate compared to those with moderately or poorly differentiated carcinoma.

しては、前立腺全摘除術と放射線療法の二つの治療法がおこなわれてきた。それぞれの治療成績については多くの報告があるが、prospective randomized studyによって両者の優劣を比較した成績は、PaulsonらのUro-oncology groupの報告⁵⁾のみである。彼らは、臨床病期 A2 または B でリンパ節転移陰性の症例を対象として、前立腺全摘除術と放射線外照射療法の成績の比較を行った。その結果、全摘群の再発率が放射線群と比較して有意に低く、手術療法がより有効であると報告している。

また、最近、Adolfsson らは、1980年以降に発表された限局性前立腺癌の治療に関する文献を集積し、手術療法と放射線外照射療法と待機療法の三者の成績の総合的な比較を試みている⁶⁾。その結果、10年疾患特異的生存率 (disease-specific survival) において、手術療法の成績がやや優れていると結論づけている。

今回のわれわれの検討は、retrospective な解析であり、年齢・臨床病期・症例数などの背景因子も同一ではない。治療法の選択は担当医の裁量によるもので、放射線群に高齢者や、比較的病期の進行した症例が多い傾向を認めた。さらに、治療開始時の performance status や、治療後の quality of life など、患者の詳細については、明らかにできなかった。しかし、少なくとも本邦では一施設において前立腺全摘除術と放射線療法を比較した報告はなく、その成績を明らかにする意義があるものと考えらる。

今回の検討は、骨盤内リンパ節廓清を施行した症例のみを対象としており、その結果により、リンパ節転移陰性例および陽性例に分けて、手術群と放射線群の実測生存率・疾患特異的生存率・再発率を比較した。

通常、限局性前立腺癌の成績を検討する場合、生存

率を end-point とするなら、10年ないし15年の観察期間が必要とされている²⁾。前述の Adolfsson らの総説でも、5年生存率では各治療法に差を認めず、10年生存率での比較を中心とした検討を行っている。

リンパ節転移陰性症例の生存率に関する今回の比較でも、実測生存率・疾患特異的生存率ともに、5年までは両群にほとんど差を認めなかったが、5年以降の経過観察では放射線群の生存率が低下する傾向を認めた。

特に実測生存率での低下が顕著であったのは、放射線群のほうが高齢であり、全摘群と比較して他因死が多かったためと推測される。しかし、他因死を除外した疾患特異的生存率で比較しても、全摘群の10年生存率は100%、放射線群は78%であり、[統計学的有意差を認めた。

一方、再発・再燃を end-point とした場合、より短期間でその評価が可能である。Paulson らの randomized study では、5年以内の観察で再発率を比較している。今回のわれわれの検討でも、再発・再燃はすべて治療開始後5年以内に認めた。5年非再発率は、全摘群が97%、放射線群が56%で、有意に手術療法の成績が良好であった。

ただし、われわれの症例の場合、手術群には臨床病期 B1 症例が比較的多く、放射線群には B2 症例がやや多かった。再発・再燃例はほとんど B2 以上であり、この病期の偏りが放射線療法に不利にはたらいた可能性も考慮すべきであろう。

なお、再発・再燃の形式は、放射線群の1例をのぞいて、すべて遠隔転移の出現であり、局所のコントロールという点では両群とも明らかな差異を認めなかった。

以上、リンパ節転移陰性症例に対する二つの治療法の成績を検討したが、その優劣について、今回の成績のみからは、結論を下すことはできない。しかし、他施設の報告を含め総合的に判断すると、局所に限局した前立腺癌の場合、手術が可能であれば、前立腺全摘除術により根治性を追求するべきと考える。ただし、手術に関して何らかのリスクを有する症例では、病期B1以下あるいは高分化癌は放射線療法への適応と思われる。

一方、リンパ節転移陽性例では、全摘群・放射線群ともに再発率が高率であった。最近 Epstein らは、PSA を再発の指標に含めた前立腺全摘後の成績を検討し、リンパ節転移症例はほぼ全例再発を認めたと報告している¹⁵⁾。やはり、リンパ節転移陽性の場合、手術あるいは放射線などの局所療法のみでは根治性は期待できないと考えてよいと思われる。

今回われわれは、初回治療時に、原則的には補助療法としての内分泌療法を施行しなかった。しかし、特に臨床病期Cの場合、リンパ節転移の頻度が高く、内分泌療法を含めた集学的治療法の検討が必要と考える。

骨盤内リンパ節廓清時に転移を認めた場合、前立腺全摘除術と内分泌療法を併用し治療を行うことは是非については、賛否両論あり、結論はでていない^{7,16,17)}。また、最近術前に内分泌療法を施行することにより予後の改善、あるいは手術適応の拡大の試みがなされているが、まだその長期成績は明らかになっていない。

今後、われわれも、LH-RH アゴニストを主体とした内分泌療法と手術療法の組み合わせによる治療成績の改善について、検討を行いたいと考える。

本論文の要旨は第80回日本泌尿器科学会総会（1992年4月、東京）において発表した。

文 献

- 1) Myers RP and Flemming TR: Course of localized adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy. *Prostate* 4: 461-472, 1983
- 2) Morton RA, Steiner MS and Walsh PC: Cancer control following anatomical radical prostatectomy: An interim report. *J Urol* 145: 1197-1200, 1991
- 3) Bagshaw MA: Potential for radiotherapy alone in prostatic cancer. *Cancer* 55: 2079-2085, 1985
- 4) Sagerman RH, Chun HC, King GA, et al.: External beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Cancer* 63: 2468-2474, 1989
- 5) Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, et al.: Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 128: 502-504, 1982
- 6) Adolfsson J, Steineck G and Whitmore WF Jr: Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 72: 310-322, 1993
- 7) Stamey TA, McNeal JE: Adenocarcinoma of the prostate. In: *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA et al.: 6th ed., pp. 1159-1221, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992
- 8) Gittes RF: Carcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 324: 236-245, 1991
- 9) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理, 前立腺癌取り扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1992
- 10) 荒井陽一, 谷口隆信, 郭 俊逸, ほか: 前立腺癌に対する staging pelvic lymphadenectomy の検討. *泌尿紀要* 32: 401-406, 1986
- 11) Walsh PC: Radical retropubic prostatectomy. In: *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al.: 6th ed., pp. 2865-2886, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992
- 12) 山田民夫, 飛田収一, 大石賢二, ほか: 進行期尿路上皮癌に対する Vincristine, Peplomycin, Methotrexate, cis-diamminedichloroplatinum (II), Cytosine Arabinoside, 6-Fluorouracil からなる6者併用化学療法 (VPM-CisCF). *泌尿紀要* 31: 1093-1104, 1985
- 13) 金丸洋史, 荒井陽一, 白波瀬敏明, ほか: 前立腺癌の臨床統計: 臨床病期, Gleason score, 年齢と予後に関する検討. *泌尿紀要* 40: 387-392, 1994
- 14) 日本癌治療学会, 癌の治療に関する合同委員会, 癌規約総論委員会編: 日本癌治療学会・癌規約総論, 金原出版, 東京, 1991
- 15) Epstein JI, Pizov G and Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 71: 3582-3593, 1993
- 16) Myers RP, Zincke H, Fleming TR, et al.: Hormonal treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage D1 prostatic cancer. *J Urol* 130: 99-101, 1983
- 17) deKernion JB, Neuwirth H, Stein A, et al.: Prognosis of patients with stage D1 prostate carcinoma following radical prostatectomy with and without early endocrine therapy. *J Urol* 144: 700-703, 1990

(Received on March 7, 1994)
(Accepted on May 16, 1994)

Editorial comment

局所限局性前立腺癌に対する根治的療法としての前立腺全摘除術や放射線療法があまり行われず、また staging operation もあまり行われていない状況の下で、同一施設内で全摘と放射線照射の両療法を行い、その予後を比較した本論文は大変貴重である。とくに術前にリンパ節転移の有無を確認し、リンパ節転移陽性例の予後が不良であることを明らかにしていることは興味深い。近年常識化されているとは云え、長期予後を cancer-specific survival rate でみていることも評価出来る。

しかし残念ながら本研究が retrospective で、全摘、照射両群の症例数、stage に差があることや、この両群の選択の基準がはっきりせず、臨床的に手術しにく

い症例に放射線療法を行ったため、放射線療法の成績がやや悪かったのではないかとこの考えもうかんでくる。

また stage C はすべて再発・再燃しており、これは stage C と云ってもリンパ節転移のあるものが多かったこともあるとは思いますが、著者も述べておられるように、内分泌療法を含めた集学的治療を行うことにより、より予後を改善出来るものと思われる。

今後は非 randomized prospective study をお願いしたい。

富山医科薬科大学泌尿器科学教室

片 山 喬