

病期C前立腺癌に対する前立腺全摘除術の治療成績： 他治療法との比較検討

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦）

前田 修，目黒 則男，細木 茂，木内 利明

黒田 昌男，宇佐美直之，古武 敏彦

CLINICAL OUTCOME OF RADICAL PROSTATECTOMY FOR STAGE C PROSTATE CANCER: COMPARISON WITH OTHER TREATMENT MODALITIES

Osamu MAEDA, Norio MEGURO, Shigeru SAIKI, Toshiaki KINOCHI,

Masao KURODA, Michiyuki USAMI and Toshihiko KOTAKE

From the Department of Urology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

Of the 69 patients with clinical stage C prostate cancer under 75 years old and with good performance status between 1986 and 1995, 29 underwent radical prostatectomy combined with endocrine therapy, 21 underwent radiation therapy combined with endocrine therapy and remaining 19 patients were treated by endocrine therapy alone. The median followup was 44 months (range 4 to 122). Radical prostatectomy resulted in progression-free rates of 79% and 61% at 5 and 10 years, respectively. Progression-free rates were lower in patients with lymph node metastasis or positive surgical margins. In patients with clinical stage T3a~c and well or moderately differentiated tumor, radical prostatectomy resulted in a progression-free rate of 100% at 5 years. However, in patients with clinical stage T4a or poorly differentiated tumor, radiation therapy resulted in a better progression-free rate than radical prostatectomy. These findings suggest that patients with clinical stage T3a~c and well or moderately differentiated tumor will benefit from radical prostatectomy combined with endocrine therapy and that radiation therapy will be effective for advanced diseases.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 457-460, 1997)

Key words: Prostate cancer, Stage C, Radical prostatectomy, Radiation therapy

緒 言

“Performance status が良好で，平均余命が10年以上期待される病期B以下の局所限局前立腺癌患者に対して前立腺全摘除術は最も治療成績の優れた治療法である”ということに対して一応のコンセンサはえられている。しかしながら病期Cの局所進展癌に対する前立腺全摘除術の適応に関しては議論の多いところであり，明確な治療方針がないのが現状である。

今回われわれの施設における病期Cに対する治療の現況を報告するとともに，前立腺全摘除術の治療成績の評価ならびに他の治療法との比較検討を行ったのでこれを報告する。

対象と方法

対象は1986年から1995年の10年間に当科で治療を施行した病期C症例である。種々の治療法別治療成績の比較の際にできるだけ背景因子が異なるないように，

年齢は75歳以下とし，performance status は1以下とした。局所の進展度の診断は1986年から1988年の間は直腸指診 (DRE)，経直腸超音波 (TRUS) および膀胱鏡により，1989年以降はMRIを中心に行い，病期CをT3a/b (被膜外浸潤)，T3c (精嚢浸潤) およびT4a (膀胱頸部浸潤) に細分化した。

治療は全例に内分泌療法が行われた。前立腺全摘除術，放射線療法は内分泌療法開始3～4カ月後に施行され，前立腺全摘除術症例では術中に去勢術が，放射線療法では治療後も継続して内分泌療法が行われた。前立腺全摘除術症例では全摘標本を5mm間隔のstep sectionにより切片を作成し病理学的検索を行った。放射線療法は骨盤に40～50 Gy，前立腺部に20 Gy，計60～70 Gyの外照射が行われた。

観察期間の中央値は44カ月 (4～122カ月) であり，endpoint は再発再燃時とした。再発再燃は新病変の出現，局所の増悪，前立腺特異抗原の上昇のうち1つでも認められたものとした。非再発率の算出はKaplan-

Table 1. Patient characteristics

Treatment group	No. cases	Mean age	Differentiation				Clinical stage			
			Wel	Mod	Por	U	T3a/b	T3c	T4a	Unknown
Prostatectomy	29	65.4	7	12	10	0	10	6	8	5
Radiation	21	68.1	3	7	11	0	6	8	6	1
Endocrine	19	67.4	3	11	4	1	1	3	11	4
Total	69	66.7	13	30	25	1	17	17	25	10

Wel: well differentiated. Mod: moderately differentiated. Por: poorly differentiated. U: undifferentiated.

Meier 法を用い、有意差の検定は log rank 検定により行った。

結 果

1. Stage C 前立腺癌の治療の現況 (Table 1)

前立腺全摘除術+内分泌療法群 (以下 Px 群と略す)、放射線療法+内分泌療法群 (以下 RT 群と略す) および内分泌療法単独 (以下 Endo 群と略す) の症例数は Table 1 の如くであり、Px 群は全体の42%を占めた。各群間の背景因子の比較では、RT 群に低分化癌が多い傾向があり、Endo 群に T4a の high stage 症例が多い傾向があった。

69例全体の5年非再発率は71%、10年非再発率は49%であった。高+中分化癌と低分化癌の5年非再発率はそれぞれ76%、55%、10年非再発率は48%、55%であり、有意差は認めなかったが、T3a~c と T4a の5年非再発率は82%、48%、10年非再発率は82%、38%であり、有意差を認めた ($p=0.044$)。さらに高+中分化癌かつ T3a~c (低リスク群) と低分化癌あるいは T4a (高リスク群) の2群に分けると非再発率の差はさらに顕著となった ($p=0.05$) (Fig. 1)。

2. 前立腺全摘除術の治療成績

3~4カ月の術前内分泌療法後前立腺全摘除術および去勢術を施行した症例は29例あり、その5年非再発率は79%、10年非再発率は61%であった。高+中分化癌と低分化癌の5年非再発率はそれぞれ88%、50%、10年非再発率は65%、50%と有意差は認めなかったが、高+中分化癌の方が再発率が低い傾向にあった。また T3a~c と T4a の5年非再発率はそれぞれ79%、63%、10年非再発率は79%、63%と有意差は認めなかったが、T3a~c の方が再発率が低い傾向にあった。さらに低リスク群と高リスク群の2群に分けると前者では再発症例はなく5年非再発率は100%という結果になった (Fig. 2)。

3. 前立腺全摘除術症例の病理学的病期

被膜外浸潤、精嚢浸潤、外科断端陽性およびリンパ節転移の頻度はそれぞれ45%、48%、55%、34%であった。Organ confined であった症例は10例34%、specimen confined であった症例は11例38%であ

た。

生検時の組織学的分化度と病理学的病期の関係では、分化度が高分化から低分化になるにしたがって被膜外浸潤、精嚢浸潤、外科断端陽性およびリンパ節転移の頻度は増加した。特にリンパ節転移の頻度は組織学的分化度と良く相関し、低分化癌では50%の症例にリンパ節転移を認めた。また進展度と病理学的病期の関係では、進展度が進展するにつれそれぞれの陽性頻度も増加し、特に T4a 症例においては外科断端陽性の頻度が75%、リンパ節転移の頻度が60%と高いのが特徴であった (Table 2)。

リンパ節転移陰性症例 ($n=19$) とリンパ節転移陽性症例 ($n=10$) では有意差を認めなかったが、リン

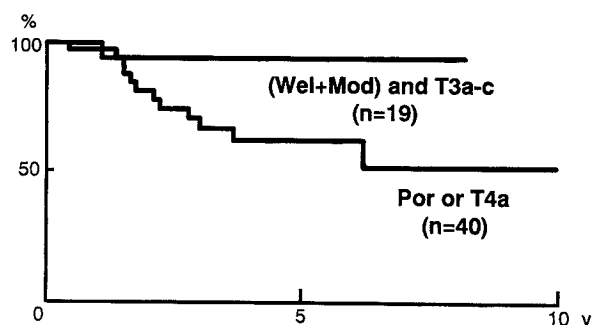


Fig. 1. Progression-free rate for patients with clinical stage C tumor. —Comparison between low risk group and high risk group—

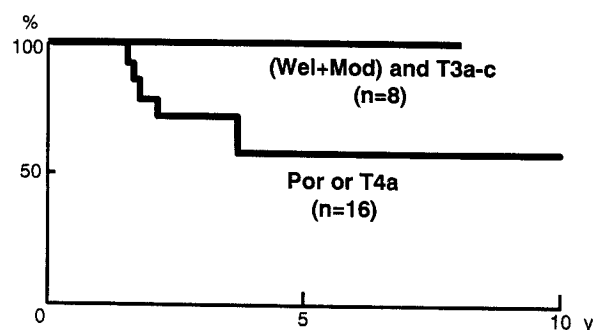


Fig. 2. Progression-free rate for patients treated with total prostatectomy. —Comparison between low risk group and high risk group—

Table 2. Incidence of tumor extension according to histological differentiation and clinical T classification.

	Cap	SV	SM	pN(%)
Wel	29	29	29	14
Mod	50	50	67	33
Por	50	60	60	50
T3a/b	20	30	40	10
T3c	67	67	50	50
T4a	63	63	75	63

Cap: capsular penetration. SV: seminal vesicle invasion. SM: positive margin. pN: lymph node metastasis.

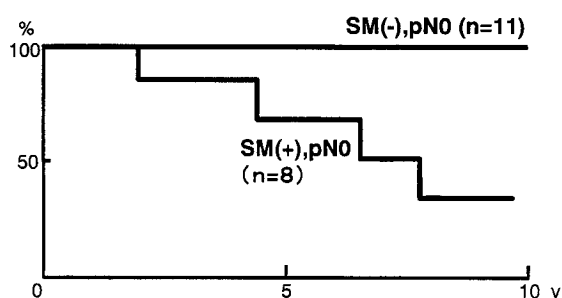


Fig. 3. Progression-free rate for patients with pNO according to surgical margin.

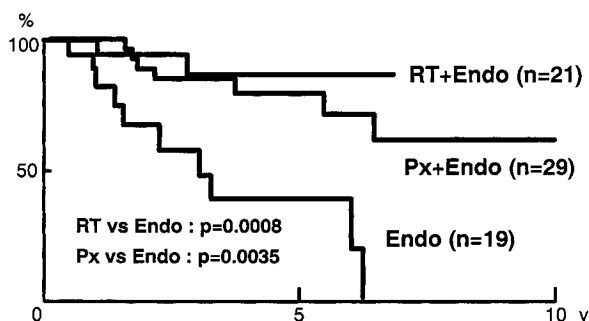


Fig. 4. Progression-free rate for patients with clinical stage C tumor according to treatment modality.

リンパ節転移陽性症例の再発率は高い傾向にあった。リンパ節転移陰性症例を外科断端陽性群と陰性群に分けると陽性群では5年非再発率は69%であったのに対し、陰性群では5年、10年非再発率は100%という結果になった (Fig. 3)。

4. 他治療との比較

Px 群, RT 群および Endo 群全体の5年非再発率はそれぞれ79%, 87%, 38%であり, Px 群と Endo 群, RT 群と Endo 群の間に有意差を認め (p=0.0035, p=0.0008) (Fig. 4)。Px 群, RT 群および Endo 群の3群の背景因子が異なるため, それぞれの群を低リスク群と高リスク群の2群に分け, 非再発率を比較すると, 前者では Endo 群の症例数が少なく観察期間が短いため Endo 群に関しては明確なこと

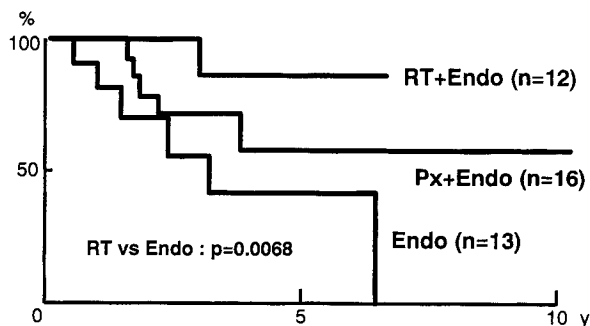


Fig. 5. Progression-free rate for patients with clinical stage C tumor according to treatment modality. —High risk group—

は言えないが, Px 群, RT 群の5年非再発率はそれぞれ100%, 88%と非常に良好な治療成績であった。後者では RT 群 Px 群, Endo 群と比較し非再発率は高く, この症例群では放射線療法により良好な治療成績をえることができた (Fig. 5)。

考 察

米国においては, 限局性前立腺癌に対する治療は前立腺全摘除術が主治療として確立し, より早期癌に対する適応の模索がなされているのに対し, 局所進展癌に対する前立腺全摘除術の適応に関しては消極的であり, 特に内分泌療法を生併用した前立腺全摘除術については, 性機能障害に対する文化の違いもあり, その報告はほとんどないのが現状である¹⁾。一方本邦においては, 限局性前立腺癌に対しては従来の内分泌療法一辺倒から前立腺全摘除術へと治療の主体が変容し, 現在においては, 局所進展癌への適応の拡大が模索されているのが現状と思われる。

われわれの病期 C に対する治療の基本的な考えは, 内分泌療法を基礎治療とし, 可能な症例では前立腺全摘除術を, 前立腺全摘除術による根治性が疑われる症例に対しては放射線療法を施行している。van den Ouden ら²⁾は, T3 症例のうちリンパ節転移のない症例に対して, 前立腺全摘除術単独療法を行った結果, 5年非再発率は60%であったと報告し, Bagshaw ら³⁾は病期 C に対する放射線単独療法の治療成績として5年非再発率47%と報告している。このあたりが単独療法の限界であり, 何らかの補助療法が必要であると考えられる。Morgan ら⁴⁾は T3 症例に対して前立腺全摘除術に早期内分泌療法を併用すると有意に疾患特異死亡率が改善されると報告している。また Labrie ら⁵⁾は stage B および C 症例に対し術前内分泌療法の有無による randomized study を行い, 術前内分泌療法により有意に外科断端陽性率は減少し, downstaging がえられたと報告している。これらより病期 C に対しては前立腺全摘除術単独療法あるいは放射線単独療法だけでなく, 内分泌療法を併用した

集学的治療が奏功すると考えられる。

当科における病期Cの治療の現況は T4a の high stage 症例には内分泌療法単独を、低分化癌の high grade 症例には放射線療法を中心とした治療が行われている。治療法が3群に分かれそれぞれの治療成績が異なるため、病期C全体の治療成績から risk factor を同定するのは困難ではあるが、非再発率の検討から、高、中分化癌かつ T3a~c (低リスク群) と低分化癌あるいは T4a (高リスク群) の2群に分けられ、後者は再発、再燃の risk factor であると考えられた。

前立腺全摘除術の治療成績は低リスク群では再発、再燃症例はなく、高、中分化癌かつ T3a~c 症例は、前立腺全摘除術の最もいい適応と考えられた。一方高リスク群では放射線療法に比較し再発、再燃率は高く、これらの症例では、前立腺全摘除術よりも放射線療法が適応であると考えられた。全摘標本の病理学的検索からも同一のことが確認された。すなわち低分化癌あるいは T4a 症例では、リンパ節転移ならびに外科断端陽性の頻度が高いという結果が得られた。病期Cに対する前立腺全摘除術と放射線療法の治療成績の優劣に関しては prospective randomized study⁶⁾ の長期予後の報告がなく不明であるが、われわれの retrospective study からは前述のごとく低分化癌あるいは T4a 症例に関しては放射線療法のほうが治療成績は良好であった。

前立腺全摘除術症例の全摘標本の病理学的検索から考えられる再発、再燃の risk factor は、今回の解析結果からは症例数が少なく明確なことは言えないが、リンパ節転移症例やリンパ節転移を認めない症例でも外科断端陽性症例では、再発、再燃率は高いという結果になった。特にリンパ節転移を認めない外科断端陽性症例に対しては、吻合部周囲への放射線療法の有用性の報告³⁾があり、今後考慮されるべく補助療法と考えられた。

結 語

1. 1986~1995, 10年間の75歳以下, performance status 1 以下の病期C 69例に対して retrospective に解析を加えた。

2. 非再発率の検討により、高、中分化癌かつ T3a~c (低リスク群) と低分化癌あるいは T4a (高

リスク群) の2群に分けることができた。

3. 治療は全例に内分泌療法が行われ、前立腺全摘除術+内分泌療法は29例42%, 放射線療法+内分泌療法21例30%, および内分泌療法単独19例28%であり、放射線療法群に低分化癌が多い傾向があり、内分泌療法単独群に T4a の high stage 症例が多い傾向があった。

4. 低リスク群では前立腺全摘除術による再発、再燃症例はなく、前立腺全摘除術の最もいい適応と考えられた。

5. 高リスク群では前立腺全摘除術は放射線療法に比較し再発、再燃率は高く、これらの症例では、前立腺全摘除術よりも放射線療法が適応であると考えられた。

文 献

- 1) Zincke H: Combined surgery and immediate adjuvant hormonal treatment for stage D1 adenocarcinoma of the prostate: Mayo Clinic experience. *Semin Urol* **3**: 175-183, 1990
- 2) Van Den Ouden D, Davidson PJT, Hop W, et al.: Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* **151**: 646-651, 1994
- 3) Bagshaw MA, Kaplan ID and Cox RS: Radiation therapy for localized disease. *Cancer* **71**: 939-952, 1993
- 4) Morgan WR, Bergstralh EJ and Zincke H: Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology* **41**: 113-120, 1993
- 5) Labrie F, Cusan L, Gomez J, et al.: Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology* **44**: 29-37, 1994
- 6) Isaka S, Shimazaki J, Akimoto S, et al.: A prospective randomized trial for treating stage B2 and C prostate cancer: radical surgery or irradiation with neoadjuvant endocrine therapy. *Jpn J Clin Oncol* **24**: 218-223, 1994

(Received on February 10, 1997)

(Accepted on March 23, 1997)