

根治的前立腺摘除術における PSA failure についての 臨床的検討

田上 隆一, 高橋 正幸, 布川 朋也, 小泉 貴裕
中西 良一, 山口 邦久, 山本 恭代, 中達 弘能
岸本 大輝, 井崎 博文, 岡 夏生, 福森 知治
金山 博臣

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科

CLINICAL STUDY OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN FAILURE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY FOR PROSTATE CANCER : A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Ryuichi TAUE, Masayuki TAKAHASHI, Tomoya FUKAWA, Takahiro KOIZUMI,
Ryoichi NAKANISHI, Kunihisa YAMAGUCHI, Yasuyo YAMAMOTO, Hiroyoshi NAKATSUJI,
Tomoteru KISHIMOTO, Hirofumi IZAKI, Natsuo OKA, Tomoharu FUKUMORI
and Hiro-omi KANAYAMA

The Department of Urology, The University of Tokushima Graduate School Institute of Health Bioscience

Between January 1996 and December 2007, 111 patients with prostate cancer underwent radical prostatectomy, including 34 who received preoperative hormonal therapy. In this study, we reviewed 77 patients who did not undergo neoadjuvant hormonal therapy. The mean age was 65.5 years old and follow-up time was 40.7 months. The clinical stage was T1c in 60 patients, T2 in 16, and T3 in 1. Prostate specific antigen (PSA) at diagnosis ranged from 3.44 to 46.08 ng/ml (mean 10.18). At our institution, PSA failure after surgery was defined as PSA elevation above 0.2 ng/ml. The pathological stage was pT2 in 59 patients, pT3a in 11, pT3b in 7 and pN+ (obturator lymph node) in none. The surgical margin was positive in 29.3% of the pT2 patients and 68.8% of the pT3 patients. Sixteen patients (20.8%) had PSA failure. PSA values at diagnosis and pathological T stage were significantly relevant to PSA failure. Patients with PSA failure underwent radiation therapy or hormonal therapy as a salvage adjuvant therapy. The PSA level was controlled well in majority of the patients. Only one patient died of cancer. In conclusion, 33 out of 111 patients who underwent radical prostatectomy had PSA failure. Sixteen of the 77 patients who were not given neoadjuvant therapy had PSA failure. The significant factors related to PSA failure were PSA values at diagnosis and pathological T stage.

(Hinyokika Kyo 55 : 1-4, 2009)

Key words : Radical prostatectomy, PSA failure

緒 言

根治的前立腺摘除術は限局性前立腺癌に対する標準治療として多くの医療機関で施行されるようになってきている。しかし近年限局性前立腺癌に対する小線源治療の普及や外照射の手技の改善など治療法の選択肢が増え、これらの治療における位置づけがまだなされていない。今回われわれは過去12年間に経験した111例の前立腺全摘除術症例のうち、特に術前治療を施行していない77例について患者背景や手術、予後について検討を行い、さらに PSA failure に関連する因子についての検討を行った。

対象と方法

1996年1月より2007年12月末までの12年間に当院で根治的前立腺摘除術を施行した症例は111例であった。検討は術前治療を施行していない77例で行った。術前治療はすべて内分泌療法で、当科紹介時にすでに施行されていることが多く、明確な適応基準はない。当院における前立腺全摘除術の手術適応は、1) 75歳以下、2) cT2 までの限局性前立腺癌、3) 10年以上生存が期待できる症例とした。診断時の PSA 値は参考にはするが cut off 値は定めていない。cT3 症例は1例含まれた。術式は開腹手術が71例、腹腔鏡手術が6例で、年齢は50~78歳、平均65.5歳、中央値は66歳であった。検討項目は術前患者背景、手術時間、出血量、

Table 1.

| | PSA failure あり (16例) | PSA failure なし (61例) | p value |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| 年齢: 歳 (中央値) | 57-72 (64) | 50-78 (67) | NS |
| 家族歴: あり/なし | 1/15 | 8/53 | NS |
| 受診契機: 検診/ 泌尿器科的症状/その他 | 8/7/1 | 44/14/3 | NS |
| 診断時の PSA: ng/ml (中央値) | 4.6-41.1 (9.2) | 3.4-27.3 (6.4) | 0.0008 |
| Clinical T stage: T1c/T2/T3 | 12/ 4/0 | 48/12/1 | NS |
| 生検組織での分化度: wel/mod/por | 3/13/0 | 31/23/6 | NS |
| 生検組織の Gleasons score: 6 以下/7/8/9 | 8/4/1/0 | 25/11/3/1 | NS |
| 手術時間: 分 (中央値) | 150-395 (289.5) | 184-427 (265.0) | NS |
| 出血量: ml (中央値) | 870-3,400 (1,550) | 340-3,190 (1,420) | NS |
| 術式: RRP/laparoscopic | 15/1 | 56/5 | NS |
| path. T stage: T2a/T2b/T2c/T3a/T3b | 0/3/6/3/4 | 7/5/38/8/3 | 0.0333 |
| 摘出標本での分化度: wel/mod/por | 0/15/1 | 17/41/3 | NS |
| 摘出標本の Gleasons score: 6 以下/7/8/9 | 2/10/2/2 | 18/33/5/3 | NS |
| 病理学的因子 cap: +/- | 5/ 9 | 19/40 | NS |
| ew: +/- | 7/ 8 | 21/38 | NS |
| ey: +/- | 7/ 9 | 19/40 | NS |
| v: +/- | 1/15 | 2/57 | NS |
| pn: +/- | 11/ 4 | 36/23 | NS |
| sv: +/- | 4/12 | 4/56 | NS |
| pN: +/- | 0/12 | 0/57 | NS |

摘出標本の病理学的所見, 術後合併症, PSA failure, 予後で, 統計は Mann-Whitney U 検定, χ^2 独立性検定を使用し有意差の検討を行った.

また当院において PSA failure は, 一旦低下した PSA が 0.2 ng/ml 以上に上昇した場合と定義した.

結 果

1) 術前患者背景

手術時の年齢は50~78歳で平均は65.5歳であった. 受診契機は検診が52例で最も多く, 泌尿器科的症状が21例, その他が4例であった. 家族歴ありは9例で, なしが68例であった. 診断時の PSA は3.44から 46.08 ng/ml で平均が 10.18 ng/ml, 中央値が 7.68 ng/ml であった. 原発巣の臨床病期は T1c が60例 (77.9%), T2a が7例 (9.1%), T2b が5例 (6.5%), T2c が4例 (5.2%), T3b が1例 (1.3%) であった (Table 1).

2) 手術背景・病理学的検討

手術は恥骨後式 (RRP) が71例で腹腔鏡手術が6例であった. 手術時間は150から427分で中央値が280分だった. RRP は284分で, 腹腔鏡は364分であった. 出血量は術野への尿の流入も含めて 340~3,400 ml で中央値は 1485 ml だった.

病理学的病期は pT2c が44例 (57.1%) ともっとも多かった. 摘出標本の病理学的因子については, cap+ が12例 (17.1%), ew+ が28例 (37.8%), sv+ が

8例 (10.5%) だった. 分化度は高分化型腺癌が17例, 中分化が56例, 低分化が4例であった. また Gleason score は6以下が20例, 7が43例, 8が7例, 9以上が5例であった (Table 1).

3) 術後経過, 予後

術後 PSA failure となったのは77例中16例 (20.8%), failure なしが61例 (79.2%) であった. Failure 後の salvage としての追加治療は外照射が7例であったが, そのうち3例は効果不良のためその後内分泌治療が施行された. Failure 後に内分泌治療が最初に施行されたのは9例であった. 平均経過観察期間は40.7

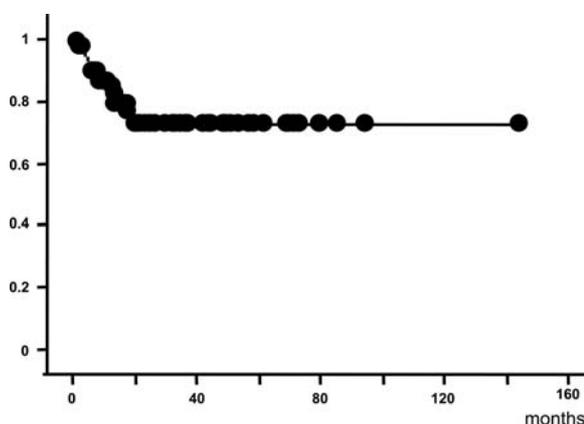


Fig. 1. PSA failure-free survival. Kaplan-Meier analysis of the interval to PSA failure in 77 patients that were not performed neoadjuvant hormonal therapy.

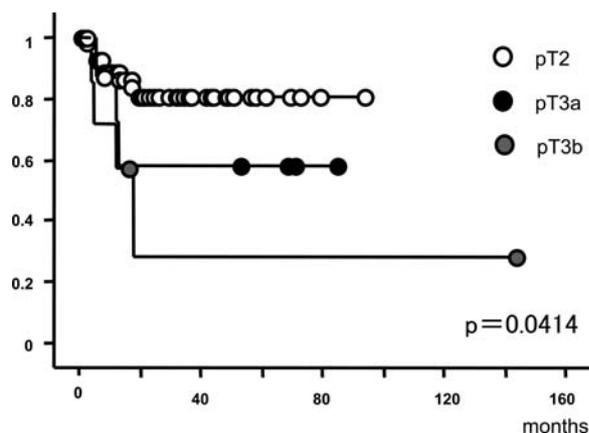


Fig. 2. PSA failure-free survival between 3 groups (pathological T stage, pT2, pT3a, pT3b). With progress of the pathological stage of disease, PSA failure increased.

カ月 (0.6~143.4カ月) であった。PSA failure は約20カ月までで起こっていた (Fig. 1)。他因死, 前立腺癌死はなかったが, 術前治療施行例に1例のみ前立腺癌死を認めた。

4) 患者背景・病理学的所見と PSA failure との相関

PSA failure について術前の患者背景因子や病理学的因子との相関を検討した (Table 1)。対象症例77例において PSA failure と相関があったのは診断時の PSA 値, pathological T stage であり, 診断時の PSA は高いほど有意に PSA failure は多くなった。pT2, pT3a, pT3b の3群における PSA failure free survival では, pT がすすむにつれて有意に PSA failure をおこした (Fig. 2)。

考 察

術前患者背景は近年の PSA での前立腺癌検診の普及により, PSA はより低値で前立腺癌が見つかることが多くなり, T1c 症例が増加している。原則として当院での手術適応は cT2 までとしているが cT3 症例も1例あった。平均手術時間は長い, 最近の開腹手術は約3時間以内の症例が多くなってきている。また最近腹腔鏡下手術を導入したが, その初期の症例は開腹手術と比較して手術時間は長かった。出血量は膀胱頸部切断後の尿も含まれているため, 実際はほとんどの症例が自己血のみしか使用していない。摘出標本においては pT3a が11例と pT3b が7例と, 術前の病期診断と一致しない症例がみられた。

PSA failure は PSA 値の術後の再上昇であり, 施設によって 0.1~0.4 ng/ml と定義している場合が多い¹⁻⁴⁾。当院では 0.2 ng/ml 以上を基準としている。病理学的には前立腺全摘を受けた症例のわずか48%が organ confined であったとの報告があり⁵⁾, 5年間の局所再発は17~30%との報告がある⁶⁻⁸⁾。当院での organ confined の率は79.3%であった。PSA failure は

pT がすすむほど高率となるが, 当科でも pT2 が15.3%, pT3 が38.9%であった。それぞれの医療施設における手術適応や pT stage の割合の違いが PSA failure 率の違いに影響している可能性も考察される。今回のわれわれの検討では PSA failure は全体で20.8%と比較的高率であった。これは過去12年間の手術統計でありまだ術式として確立できていなかった時期の症例も含まれるためや, 大学病院であり病期の進んだ症例も紹介され手術となる場合もあるためと思われる。PSA failure 時の追加治療は一般的に外照射か内分泌治療, もしくはその両方がなされるが⁹⁻¹⁰⁾, 当院では pT の結果にかかわらずまずは経過観察し, failure を認めてから salvage として追加療法を始めている。これは断端陽性例であっても同様で, 断端陽性例は failure になる率が陰性例に比べて高いとの報告はあるが¹¹⁾, それほど高率ではないとの報告もある。Simon らは1,383例の手術例のうち断端陽性例が350例 (37%) でそのうち再発したのは67例 (19%) だったと報告している¹²⁾。

断端陽性で術後に PSA が検出値以下になってその後再上昇するのは33から62%との報告もあり¹³⁻¹⁶⁾, 追加治療も failure を起こしてからで特に問題はないとの報告が多い¹⁷⁾。Simon らも断端陽性症例において PSA failure を来す前の早期の治療がサバイバルを改善するデータはないと結論している¹²⁾。以上により PSA は治療経過に鋭敏に反応し, failure を起こすまで待っても問題はないと考えている。全体の予後としてはおおむね良好であるが, 当院での手術後に癌死した症例は術前治療をしていた症例において1例のみ認めた。その症例は術後自己判断で1年ほど外来通院せず, その後 PSA を計測した際には 10 ng/ml まで上昇していた。内分泌治療やドセタキセルによる加療を受けるも術後49カ月で癌死した。

PSA failure となった場合は早期に追加治療を施行している。追加治療は外照射か内分泌治療かのどちらかを選択するかは, 術前の PSA 値や摘出標本での分化度, Gleason score, pT, 術後の PSADT で判定するとの報告がある¹⁸⁾。当院では可能な限り外照射を先行し, PSA の経過をみて内分泌治療をすることにしていく。しかし術後他院で経過観察・加療される症例も多く, その場合 failure 時に内分泌治療がまず選択されており統一できなかった。

最後に, 摘出標本はすべてマッピングしてもらい, その病理プレパラートは執刀医が必ず見直している。特に断端陽性症例については陽性部が何か所か, extracapsular extension によるものか手術操作によるものかを判断することが重要である。臨床的もしくは病理学的な差異を調整すると断端陽性のリスクファクターとして施設やそれぞれの外科医の手術症例経験数

が関係するとの報告¹⁹⁾もあり、執刀医による病理所見の再検討は、個々のスキルアップにつながるものと思われる。

結 論

根治的前立腺摘除術を12年間で111例施行した。術前治療を施行してない症例が77例で、そのうち PSA failure が16例 (20.8%) に認められ、内分泌治療や外照射療法を施行した。患者背景と PSA failure とにおいて有意に相関していたのは診断時の PSA と pT stage であった。

本論文の要旨は第96回日本泌尿器科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Kroepfl D, Loewen H, Roggenbuck U, et al. : Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* **97**: 985-991, 2006
- 2) Schild SE, Wong WW, Novicki DE, et al. : Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology* **47**: 878-881, 1996
- 3) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. : Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* **281**: 1591-1597, 1999
- 4) Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. : Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy: prostate-specific-antigen. *Urology* **61**: 365-369, 2003
- 5) 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
- 6) Schild SE: Radiation therapy (RT) after prostatectomy: the case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. *Int J Cancer* **96**: 94-98, 2001
- 7) Gibbons RP, Cole BS, Richardson RG, et al. : Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: results and complications. *J Urol* **135**: 65-68, 1986
- 8) Schild SE, Wong WW, Grado GL, et al. : The result of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **34**: 535-541, 1996
- 9) Corn BW, Winter K and Pilepich MV: Dose androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? a secondary analysis of RTOG 85-31. *Urology* **54**: 495-502, 1999
- 10) Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, et al. : Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol* **176**: 985-990, 2006
- 11) Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. : Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* **174**: 903-907, 2005
- 12) Simon MA, Kim S and Soloway MS: Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* **175**: 140-145, 2006
- 13) Paulson DF: Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* **152**: 1826-1830, 1994
- 14) Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al. : Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* **154**: 1818-1824, 1995
- 15) Watson RB, Civantos F and Soloway MS: Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* **48**: 80-90, 1996
- 16) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. : A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* **154**: 131-138, 1995
- 17) Schild SE: Radiation therapy (RT) after prostatectomy: the case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. *Int J Cancer* **96**: 94-98, 2001
- 18) Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, et al. : Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* **54**: 1049-1057, 1999
- 19) Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, et al. : Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* **170**: 2292-2295, 2003

(Received on June 25, 2008)
(Accepted on September 2, 2008)