

Title	根治的前立腺全摘278症例の臨床的検討
Author(s)	西川, 晃平; 曾我, 倫久人; 長谷川, 嘉弘; 山田, 泰司; 木瀬, 英明; 有馬, 公伸; 杉村, 芳樹; 小倉, 友二; 脇田, 利明; 林, 宣男; 川村, 壽一
Citation	泌尿器科紀要 (2009), 55(9): 531-537
Issue Date	2009-09
URL	http://hdl.handle.net/2433/85375
Right	許諾条件により本文は2010-10-01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

根治的前立腺全摘278症例の臨床的検討

西川 晃平¹, 曾我倫久人¹, 長谷川嘉弘¹, 山田 泰司¹
 木瀬 英明¹, 有馬 公伸¹, 杉村 芳樹¹, 小倉 友二²
 脇田 利明², 林 宣男², 川村 壽一³

¹三重大学大学院医学系研究科腎泌尿器外科, ²愛知県がんセンター中央病院泌尿器科
³稲荷山病院泌尿器科

CLINICAL ANALYSIS OF 278 RADICAL PROSTATECTOMY

Kouhei NISHIKAWA¹, Norihito SOGA¹, Yoshihiro HASEGAWA¹, Yasushi YAMADA¹,
 Hideaki KISE¹, Kiminobu ARIMA¹, Yoshiki SUGIMURA¹, Yuji OGURA²,
 Toshiaki WAKITA², Norio HAYASHI² and Juichi KAWAMURA³

¹The Department of Nephrourologic Surgery and Andrology, Mie University Graduate School of Medicine

²The Department of Urology, Aichi Cancer Center Central Hospital

³The Department of Urology, Inariyama Hospital

A retrospective analysis was done on the outcomes of 278 patients who underwent radical prostatectomies at our institutions from November, 1994 to April, 2006. The treatment outcomes measured were disease-specific survival and prostate specific antigen (PSA) biochemical failure-free survival rates. Univariate and multivariate analyses were performed on patient age, clinical T-stage, Gleason sum at the time of prostate biopsy, PSA value before treatment, and any patient history of neoadjuvant hormone therapy. For all patients, the overall survival and the disease-specific survival rates at 10 years were 96.3 and 99.3%, respectively, with PSA biochemical failure-free survival rates at 5 and 10 years of 67.9 and 55.1%, respectively. On multivariate analysis, both the PSA values (> 20 ng/ml) and Gleason sums (≥ 7) were statistically significant independent risk factors for PSA biochemical failure after radical prostatectomy. Neoadjuvant hormone therapy was found to have no effect on PSA biochemical failure.

(Hinyokika Kiyō 55 : 531-537, 2009)

Key words : Prostate cancer, Radical prostatectomy, PSA

緒 言

本邦における前立腺癌の頻度は比較的低いとされていたが、高齢者人口の増加、食生活の欧米化などに伴い急速に増加してきている。その増加率は全悪性新生物の中で最も高く¹⁾、その対応が急務とされている。

早期前立腺癌に対する治療法として待機療法、内分泌療法、小線源療法、放射線外照射、前立腺全摘など選択肢が多く存在し、どの治療法が適切であるのか議論があるところである。前立腺全摘術は治療法の中でも最も侵襲性が高いものであり、その適応に関しては結論が出ていない。

近年、治療前 PSA 値、生検時 Gleason grade、clinical staging が前立腺全摘術後の PSA 再発の risk 評価に有用との報告がされ、それらによる risk grade 分類がなされるようになった²⁾。

以上のことを踏まえ、今回当施設ならびに関連病院において施行した根治的前立腺全摘症例を集計し、手術後の経過と共に、術前の各種パラメーターが、術後の PSA 非再発率に与える影響について検討した。

対象と方法

病理学的に前立腺癌と診断された患者のうち、術前画像診断にてリンパ節転移ならびに遠隔転移を認めず、1994年11月より2006年4月までに三重大学医学部附属病院および愛知県がんセンター中央病院において根治的前立腺全摘除術を施行された278例を対象とした(三重大学医学部附属病院78例、愛知県がんセンター中央病院200例)。

術前病期診断は、直腸診、経直腸的超音波、骨盤部MRI、全身CT、骨シンチグラムにより決定した。

手術方法は、基本的には恥骨後式逆行性前立腺全摘を選択し、所属リンパ郭清も全症例同時に行った。全例術後アジュバント療法は施行せず経過観察を行った。

PSA は Tandem R 法 (正常値 4 ng/ml 以下) を使用し、術後 PSA が測定感度以上 (高感度の場合は 0.10 ng/ml 以上) となった時を PSA 再発とし、再発日は最初に PSA が測定感度以上となった日とした。術後に PSA が測定感度以下とならなかった場合は、手術

日を再発日とした。

術前内分泌療法は LH-RH agonist 単独もしくは、anti-androgen 併用で行った。

上記の症例に対して、以下の項目を中心に検討を加えた。

術前各種パラメータと術後 PSA 非再発率：臨床病期 T stage (T1 ~ 2a, T2b, T3a, T3b), 生検時 Gleason score (2~6, 7, 8~10), 治療前 PSA (<10, 10~20, >20), D'Amico による術前リスク分類²⁾ (low risk 群 : cT1~T2a かつ Gleason score 2~6 かつ PSA < 10 ng/ml, intermediate risk 群 : low risk 群, high risk 群以外のもの, high risk 群 : cT3a または Gleason 8~10 または PSA >20 ng/ml), 術前内分泌療法の有無の各群における PSA 非再発率を求めた。

術前パラメータが術後 PSA 非再発に与える影響：年齢, 臨床病期 T stage (T1~2a, T2b, T3a, T3b), 生検時 Gleason score (2~6, 7, 8~10), 治療前 PSA (<10, 10~20, >20), neoadjuvant 内分泌療法の有無の各因子が PSA 非再発率に与える影響について単変量解析および多変量解析を行った。

生存率, PSA 非再発率の検討には Kaplan-Meier 法を用い, 有意差検定には Logrank test を用いた。術前パラメータの PSA 再発率に与える影響についての評価は cox proportional hazard model を用いて行った。それぞれ $p < 0.05$ を統計学的に有意差有りとした。

結 果

登録患者背景を Table 1 に示す。

年齢は中央値66歳 (49~78歳), 臨床病期 (1997年 TNM 分類) は T2a 以下の症例が148例 (53.3%) であったが, T3a も65例 (23.4%) と多く存在した。治療前 PSA 値は中央値 9.17 ng/ml (0.3 ~ 306.0 ng/ml), 生検標本の Gleason sum score は 2 ~ 6 が最も多く148例 (53.3%), 次いで7が76例 (27.3%) であった。術前内分泌療法を施行されていた症例は170例 (61.2%) であった。内分泌治療期間は平均175日 (30~510日) であった。内分泌治療の内訳は LH-RH agonist 単独症例は106例, anti androgen 併用症例は64例であった。

根治的前立腺全摘術後標本の病期診断結果を Table 2 に示す。

Neoadjuvant 内分泌療法あり群では, pT2b 以下が54例 (50.1%) であり, 切除断端陰性症例は47例 (43.5%) であった。リンパ節転移は1例 (0.9%) に認められた。一方, neoadjuvant 内分泌療法なし群では, pT2b 以下は115例 (67.7%) であったが, pT3b 以上の症例も20例 (11.8%) 存在した。切除断端陰性症例は114例 (67.1%) であった。リンパ節転移は6例 (3.5%) に認められた。

Table 1. Characteristics of 278 patients treated with radical prostatectomy

Variable	Mean (range) or n (%)
手術時年齢 (歳)	65.6 (49-78)
臨床病期	
T1a	3 (1.1%)
T1b	3 (1.1%)
T1c	50 (18.0%)
T2a	92 (33.1%)
T2b	57 (20.5%)
T3a	65 (23.4%)
T3b	5 (1.8%)
治療前 PSA (ng/ml)	15.7 (0.3-306.0)
0.0-4.0	21 (7.6%)
4.1-10.0	123 (44.2%)
10.1-20.0	86 (30.9%)
20.1以上	48 (17.3%)
Gleason sum	
2-6	148 (53.3%)
7	76 (27.3%)
8-10	54 (19.4%)
Neoadjuvant therapy (+)	170 (61.2%)
LHRH 単独	106
MAB	64
施行期間 (日)	175 (30-510)
Neoadjuvant therapy (-)	108 (38.8%)

Table 2. Pathological staging results after radical prostatectomy

Pathological findings	Neoadjuvant なし n (%)	Neoadjuvant あり n (%)
pT stage		
pT0	2 (1.9%)	11 (6.5%)
pT2a	22 (20.4%)	38 (22.4%)
pT2b	30 (27.8%)	66 (38.8%)
pT3a	48 (44.4%)	35 (20.6%)
pT3b	6 (5.6%)	18 (10.6%)
pT4	0 (0 %)	2 (1.2%)
pN stage		
pN0	107 (99.1%)	164 (96.5%)
pN1	1 (0.9%)	6 (3.5%)
ew (-)	47 (43.5%)	114 (67.1%)
(+)	61 (56.5%)	56 (32.9%)

全症例での術後の全生存率, 疾患特異的生存率は10年でそれぞれ96.3, 99.3%であった (Fig. 1a, b). 5, 10年 PSA 非再発率はそれぞれ67.9, 55.1%であった (Fig. 1c). なお, 全症例における生存率, PSA 非再発率の平均観察期間はそれぞれ1,225, 943日であった。

術前各種パラメータと術後 PSA 非再発率：臨床病期 T stage 別では, 3, 5, 7年の PSA 非再発率は

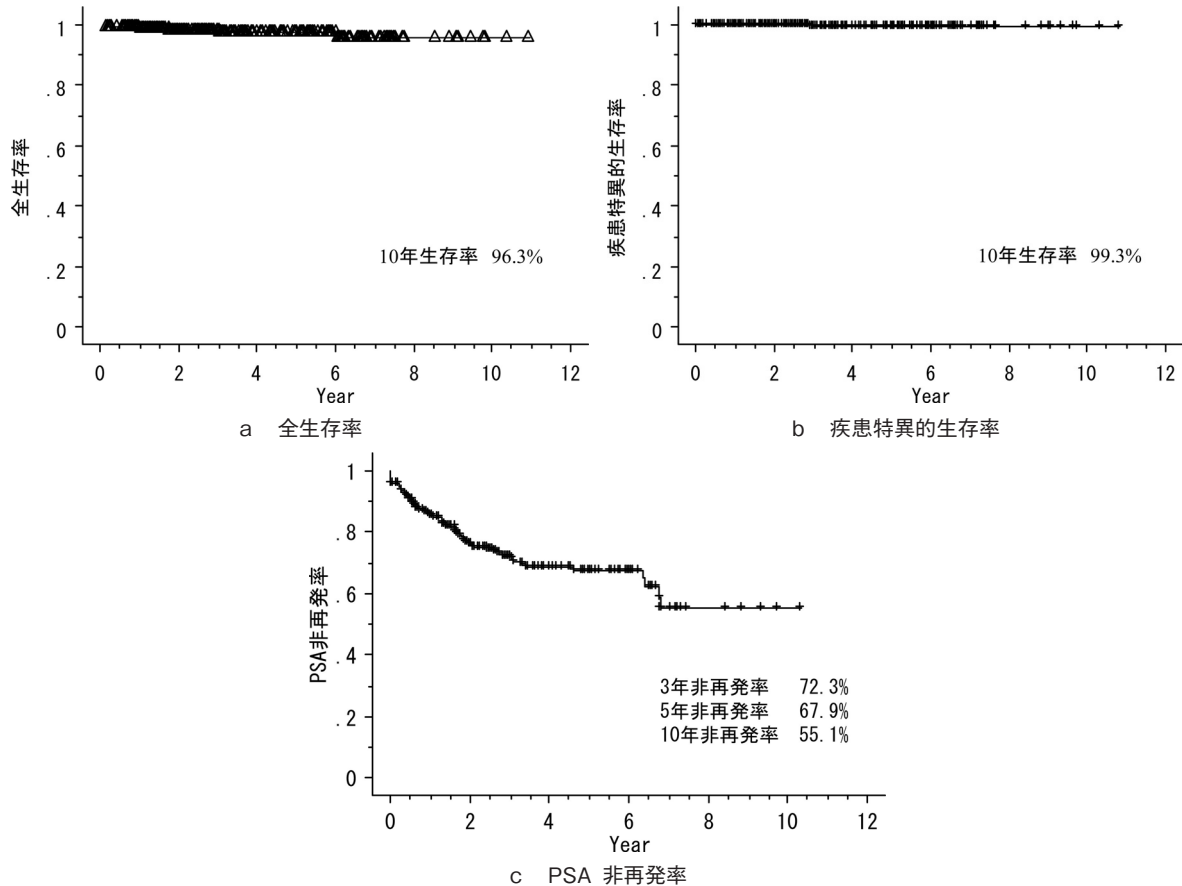


Fig. 1. Overall survival (a), Disease-specific survival (b) and PSA biochemical failure-free survival (c) in the 278 radical prostatectomy patients.

それぞれ cT1~2a で81.4, 75.2, 53.2%, cT2b で69.7, 69.7, 69.7%, cT3a では55.8, 50.7, 43.5%であった。cT1-2a 群は cT2b 群, cT3a 群と比較し有意に PSA 再発率は低かった (それぞれ $p=0.005$, $p=0.03$)。また cT2b 群は cT3a 群 よりも有意に PSA 再発率が低かった ($p=0.03$) (Fig. 2a)。

生検時 Gleason sum score に関しては, 3, 5, 7年の PSA 非再発率はそれぞれ Gleason 2~6 で84.7, 83.2, 65.9%, Gleason 7 で58.0, 50.9, 40.7%, Gleason 8~10 では57.3, 52.5, 52.5%であった。Gleason 2~6 群は Gleason 7 群, Gleason 8~10 群と比べ有意に PSA 再発率は低かった (それぞれ $p < 0.0001$, $p=0.0003$) (Fig. 2b)。

治療前 PSA に関しては, 3, 5, 7年の PSA 非再発率はそれぞれ PSA < 10 で78.7, 75.0, 67.6%, PSA 10~20 で82.9, 75.2, 41.8%, PSA > 20 では40.6, 37.2, 28.8%であった。PSA < 10 群, PSA 10~20 群は PSA > 20 群と比べ有意に PSA 再発率は低かった (共に $p < 0.0001$) (Fig. 2c)。

D'Amico の術前リスクで分類したところ, low risk 群60例, intermediate risk 群102例, high risk 群108例に分類された。3, 5, 7年の PSA 非再発率はそれぞれ low risk 群で84.6, 84.6, 72.5%, intermediate risk 群

で79.9, 74.9, 31.2%, high risk 群では60.1, 52.1, 44.7%であった。Low risk 群, intermediate risk 群は high risk 群と比べ有意に PSA 再発率は低かった (low vs high $P=0.003$, intermediate vs high $P=0.01$) (Fig. 2d)。

Neoadjuvant 内分泌療法の有無別の 3, 5, 7年の PSA 非再発率はそれぞれ neoadjuvant 内分泌療法あり群で69.6, 62.9, 45.1%, neoadjuvant 内分泌療法なし群で75.7, 72.4, 67.2%であった。Neoadjuvant 内分泌療法あり群, なし群の間に PSA 非再発率での有意差は認めなかった (Fig. 2e)。

術前の各種パラメーターが, 術後の PSA 非再発率に与える影響: 単変量解析では, 治療前 PSA > 20 (相対危険度 3.55, $p < 0.0001$), 臨床病期 T stage T3b (相対危険度 3.65, $p=0.02$), 生検時 Gleason sum score 7 (相対危険度 2.91, $p=0.0002$), 8~10 (相対危険度 2.93, $p=0.0004$) が有意な危険因子と考えられた。多変量解析では, 治療前 PSA > 20 (相対危険度 2.52, $p=0.006$), 生検時 Gleason sum 7 (相対危険度 2.44, $p=0.003$), 8~10 (相対危険度 2.25, $p=0.01$) が有意な危険因子であった。

Neoadjuvant 内分泌療法の有無は有意な因子とはならなかった (Table 3)。

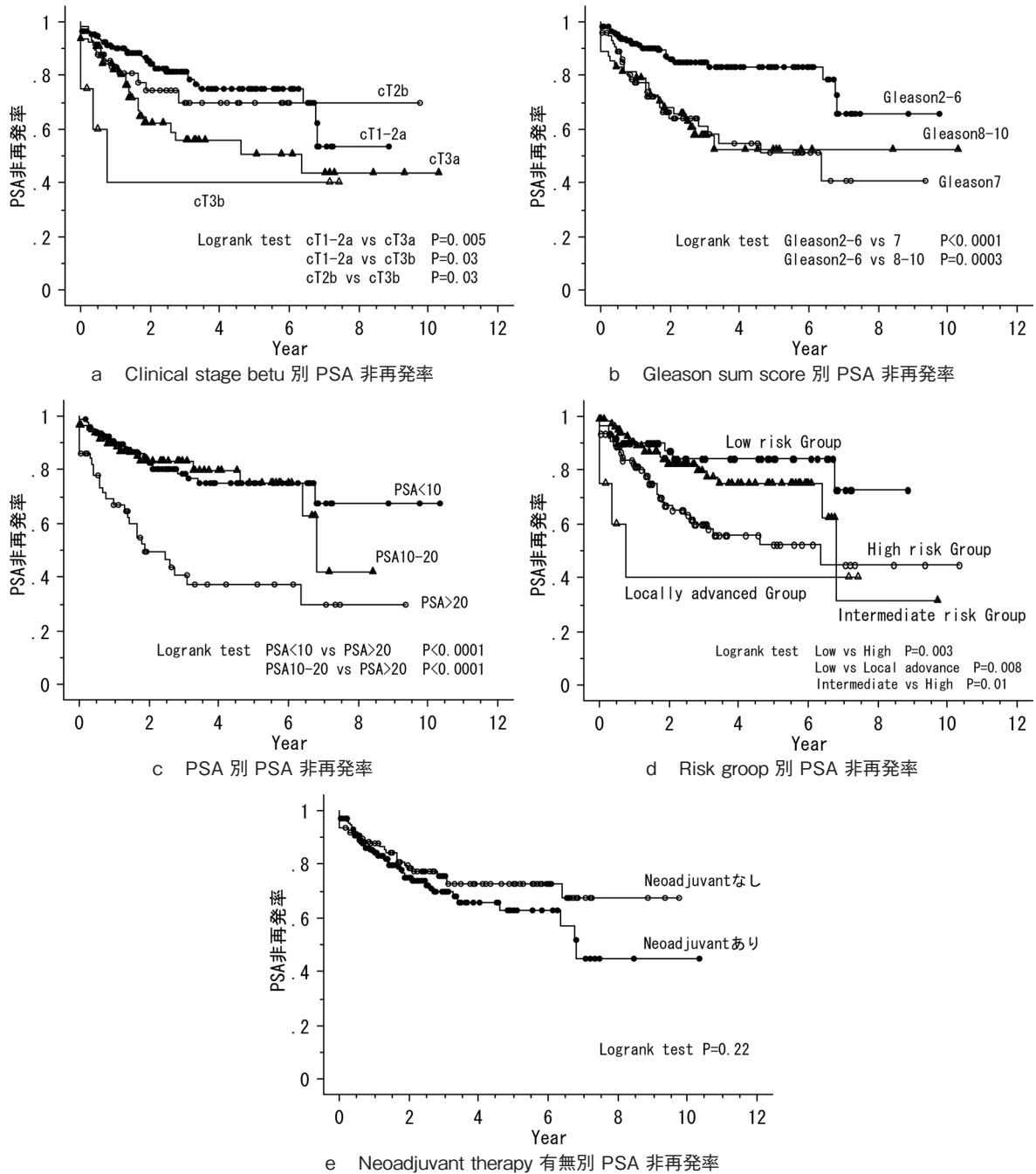


Fig. 2. PSA biochemical failure-free survival based on the following four classifications. a: Clinical stage. b: Gleason sum score at the time of biopsy. c: Pretreatment PSA categories. d: Risk group according to D'Amico's classification. e: The presence or absence of neoadjuvant hormone therapy.

考 察

前立腺全摘術は現在早期前立腺癌の治療において大きな役割を果たしており、前立腺癌が組織内に局限していて、かつ完全切除が可能である場合には前立腺全摘は癌の根治に関してきわめて有効な方法となる。しかし癌組織が前立腺被膜外へ進展している場合や手術自体が不完全切除となった場合、再発の危険が高いことが知られている。根治的前立腺全摘を行った症例で病理学的に局限癌であった患者の5年 PSA 非再発率

が70~80%であるのに対し、被膜外浸潤もしくは精嚢浸潤を認めた症例の5年非再発率は40~60%であったと報告されている^{3,4)}。また5年 PSA 非再発率が摘出組織断端陰性症例で62%と高値であるが、陽性症例で27%と低値であったという報告もなされている⁵⁾。しかし、前立腺癌において術前病期診断の正診率は50~70%と非常に低いため、術前に摘出断端が陰性となる手術が可能かどうかを予測することは困難である⁶⁾。また neoadjuvant 内分泌療法は是非についても議論がある。それは、neoadjuvant 症例においては術後組織

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression models addressing PSA biochemical failure after radical prostatectomy

Factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Relative risks (95% CI)	<i>p</i>	Relative risks (95% CI)	<i>p</i>
年齢	0.96 (0.92- 1.00)	0.05	—	
治療前 PSA				
<10	1.0		1.0	
10-20	1.07 (0.58- 2.00)	0.82	1.04 (0.60-1.94)	0.90
>20	3.55 (2.09- 6.02)	<0.0001	2.52 (1.31-4.85)	0.006
Clinical T stage				
T1-2a	1.0		1.0	
T2b	1.42 (0.74- 2.72)	0.29	1.25 (0.65-2.41)	0.50
T3a	2.12 (1.24- 3.65)	0.06	1.00 (0.53-1.92)	0.99
T3b	3.65 (1.23-10.31)	0.02	2.27 (0.72-7.18)	0.16
生検時 Gleason sum				
2-6	1.0		1.0	
7	2.91 (1.66- 5.10)	0.0002	2.44 (1.35-4.40)	0.003
8-10	2.93 (1.61- 5.35)	0.0004	2.25 (1.16-4.34)	0.01
Neoadjuvant				
なし	1.0		—	
あり	1.35 (0.83- 2.19)	0.22	—	

診断が不明確になるため、手術自体の正確な評価が困難であることに起因している。

以上の背景を踏まえ、当科における前立腺全摘症例の疾患特異的生存率、術後 PSA 非再発率を報告すると共に、neoadjuvant 内分泌療法の有無を含めた術前のパラメーターが PSA 再発に及ぼす影響について検討した。

今回の患者全体での PSA の 5, 10年非再発率はそれぞれ 67.9, 55.1%であった。Roehl らの検討 (5 および 10年非再発率をそれぞれ 80, 68%)⁴⁾ や Hull らの検討 (5 および 10年非再発率をそれぞれ 78.2, 75%)⁷⁾、本邦においては Hachiya らの検討 (5 および 10年非再発率をそれぞれ 76.5, 76.5%)⁸⁾ より、当科の成績は若干劣る結果であった。その理由としてはこれらの検討では cT3 症例が含まれないか、ごく少数であること、PSA 再発の定義が PSA 0.2~0.4 と高いことなどが関係していると考えられる。Chun らの検討では、われわれと近い患者背景で、5, 7年 PSA 非再発率が 70, 61%と同等の成績を報告している⁹⁾。また、治療前 PSA、生検時 Gleason sum score で分類した結果では、われわれの症例を含め、どの報告においてもおおむね同様の結果が得られた。一方、われわれの cT3 症例での 5年 PSA 非再発率は 50.7%であり、諸家らの 30%程度^{4,9)}より良好な成績であった。

近年、治療前 PSA 値、生検時 Gleason grade、clinical staging が前立腺全摘術後の PSA 再発の risk 評価に有用との報告がされている²⁾。今回の検討において

も、多変量解析にて治療前 PSA >20、生検時 Gleason sum 7, 8~10 が PSA 再発のリスクと考えられた。また、これらを加味した D'Amico による術前リスク分類における検討においても、high risk に分類された症例は他の群と比較し有意に PSA 再発率が高いことが確認できた。これは諸家らの報告とも合致するものである^{10~12)}。治療前臨床病期については、単変量解析では臨床病期 T stage T3b のみが危険因子としてあがったものの、多変量解析では有意な危険因子とはならなかった。その原因として、今回は複数施設での術前病期診断に基づく検討であることが関与している可能性があると考えられた。

その他の術前パラメータとして、PSA の増加速度 (PSA velocity) が 2.0 ng/ml/year 以上の症例において術後 PSA 再発率、死亡率が高いという報告¹³⁾や、PSA >20 ng/ml 以上のハイリスク症例において移行領域癌 (TZ 癌) が辺縁領域癌 (PZ 癌) よりも有意に PSA 再発率が低かったという報告¹⁴⁾が存在する。

また、PSA density¹⁵⁾、陽性生検コア率¹⁶⁾、生検コアに占める癌の割合¹⁷⁾などが、術後病理学的病期診断の予測因子になると報告されている。術後 PSA 再発率との直接の相関を示した報告はないものの、これらが術後 PSA 再発の予測因子となる可能性はあると思われた。

Neoadjuvant 内分泌療法は手術時の血清 PSA 値、前立腺体積、断端陽性率、リンパ節転移陽性率を低下させるが、術後 PSA 再発を抑える効果は認められないとする報告が多い¹⁸⁾。今回の検討でも同様に neo-

adjuvant 内分泌療法の術後 PSA 再発を抑制する効果は確認できなかった。

近年、ハイリスク患者において docetaxel を neoadjuvant therapy に用いることにより、手術時血清 PSA 値、断端陽性率を低下させたという報告がなされ¹⁹⁻²¹⁾、Febbo らは治療前 PSA 20 ng/ml 以上、Gleason sum 8 以上、臨床診断 cT3 以上などのハイリスク症例において平均26.5カ月の follow ではあるが PSA 非再発率81%と良好な成績を報告している²¹⁾。Docetaxel が真に術後 PSA 再発抑制に有効か否かについては結論は出ていないが、現在 docetaxel の neoadjuvant therapy での有効性を検討する大規模 randomized trial (CALGB 90203) が進行しておりその結果が待たれるところである²²⁾。

結 語

今回278例の前立腺全摘症例の成績について検討した。患者全体での全生存率、疾患特異的生存率は10年でそれぞれ96.3、99.3%であり、5、10年 PSA 非再発率はそれぞれ67.9、55.1%であった。PSA >20、生検時 Gleason sum 7、8~10 が PSA 再発に対して有意な危険因子であった。Neoadjuvant 内分泌療法の有無は PSA 再発に対して有意な危険因子とはならなかった。

文 献

- 1) がんの統計編集委員会 (編集委員長: 加藤抱一) 編: がんの統計 (2007年度版), 財団法人がん研究振興財団, 2007
- 2) D'Amico AV, Whittington J, Malkowicz SB, et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* **280**: 969, 1998
- 3) Ham M, Walsh PC, Partin AW, et al.: Ability of the 1992 and 1997 American Joint Committee on Cancer Staging Systems for prostate cancer to predict progression-free survival after radical prostatectomy for stage T2 disease. *J Urol* **164**: 89-92, 2000
- 4) Roehl KA, Ham M, Ramos CG, et al.: Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* **172**: 910-914, 2004
- 5) Kirby RS: Treatment of localized prostate cancer: radical prostatectomy and radiation therapy. *Prostate Cancer*, 2nd ed, 115-138, 2001
- 6) Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, et al.: Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol* **164**: 1591-1595, 2000
- 7) Hachiya T, Okada Y, Kawata N, et al.: Long-term survival following radical prostatectomy in Japanese men with clinically localized prostate cancer: a single institutional study. *Int J Urol* **11**: 862-869, 2004
- 8) 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
- 9) Chun FK, Graefen M, Zacharias M, et al.: Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* **24**: 273-280, 2006
- 10) 稲垣 武, 柑本康夫, 萩野恵三, ほか: 前立腺癌に対する根治的前立腺摘除後の病理学的病期診断を予測する因子に関する検討. *日泌尿会誌* **98**: 573-575, 2007
- 11) Sebo TJ, Bock BJ, Chevillie JC, et al.: The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* **163**: 2032-2035, 2002
- 12) San Francisco SJ, Regan MM and Olumi AF: Percent of cores positive for cancer is a better preoperative predictor of cancer recurrence after radical prostatectomy than prostate specific antigen. *J Urol* **171**: 1492-1499, 2004
- 13) D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al.: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* **351**: 125-135, 2004
- 14) 有働和馬, 大坪智志, 坂本直孝, ほか: 根治的前立腺全摘術を行った PSA 20 ng/ml 以上の前立腺癌症例の検討. *日泌尿会誌* **98**: 685-690, 2007
- 15) Horiguchi A, Nakasima J, Horiguchi Y, et al.: Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* **15**: 23-29, 2003
- 16) Grossklau DJ, Coffey CS, Shappel SB, et al.: Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* **167**: 2032-2035, 2002
- 17) Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, et al.: Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* **171**: 1093-1097, 2004
- 18) 小倉友二, 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術の検討 Neoadjuvant 療法施行群と手術単独群の比較. *泌尿紀要* **49**: 515-520, 2003
- 19) Hussain M, Smith DC, El-Rayes BF, et al.: Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *Urology* **61**: 774-780, 2003
- 20) Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, et al.: Phase 2 trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* **63**: 1138-1142, 2004
- 21) Febbo PG, Richie JP, George DJ, et al.: Neoadjuvant

- docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* **11** : 5233-5240, 2005
- 22) Eastham JA, Kelly WK, Grossfeld GD, et al. : Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 trial of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high risk localized disease. *Urology* **62** : 55-62, 2003
- (Received on January 16, 2009)
(Accepted on April 20, 2009)