

前立腺全摘術後の PSA 再発に対する 放射線治療の検討

愛知県がんセンター泌尿器科 (部長: 林 宣男)
坂田 裕子, 長谷川嘉弘, 脇田 利明, 林 宣男

愛知県がんセンター放射線治療部 (部長: 不破信和)
不 破 信 和

THE EFFECT OF RADIOTHERAPY ON PATIENTS WITH PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN FAILURE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Yuko SAKATA, Yoshihiro HASEGAWA, Toshiaki WAKITA and NORIO HAYASHI

From the Department of Urology, Aichi Cancer Center

Nobukazu FUWA

From the Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center

We studied the effect of radiotherapy on patients with re-elevation of prostate specific antigen (PSA) after radical prostatectomy. Radiotherapy was performed on 8 patients with re-elevated PSA after radical prostatectomy without any previous treatment. Pathological stages were B in 2 patients, and C in 6 patients. Patients received three-dimensional dynamic conformal radiotherapy, and irradiation doses ranged from 44 to 70 Gy (median 60). The target area of irradiation included prostatic bed and seminal vesicles. PSA levels before radiotherapy were 0.31–1.9 ng/ml (median 0.40). In 7 patients, PSA levels decreased and no increase has been observed thereafter. In one patient, PSA level increased during radiotherapy; therefore, the treatment was discontinued at 44 Gy. Two patients suffered grade 1 to 2 acute toxicities, and no late toxicity has been observed so far. Radiotherapy is considered one of the effective treatments for re-elevation of PSA after radical prostatectomy.

(Acta Urol. Jpn. 50: 463–467, 2004)

Key words: Radical prostatectomy, PSA failure, Radiotherapy

緒 言

限局性前立腺癌に対しては、根治的治療として前立腺全摘術が多く行われているが、前立腺全摘後の PSA 再発では、PSA の上昇が転移と局所再発のいずれを示すものかを判断することは難しく、治療法として確立されたものはない。近年、術後の PSA 再発に際して局所再発と考えられた症例における放射線治療の有用性が報告されている。当施設で3次元原体照射法を用いて行った8症例についてその適応、治療効果、合併症を検討した。

対 象 と 方 法

当科において前立腺全摘術を行った患者で、2000年4月から2003年1月の間に PSA 再発を来し、局所への放射線治療を施行後、6カ月以上観察しえた8例を対象とした。PSA 再発に際し、放射線治療に先行して内分泌療法を行った症例は除外した。PSA 値測

定はアーキテクト PSA kit を使用し、術後 PSA 値は手術日より約1カ月後に測定、以後1カ月ごとに測定した。PSA 値が測定感度以上 (0.1 ng/ml 以上) を示し、3点の連続上昇をもって PSA 再発と判断した。PSA 倍加時間 (PSADT) は、3回以上の PSA 測定値に基づいて以下の計算式により算出した。

$$\text{PSADT} = \log 2 \times \text{時間} / (\log [\text{最後の PSA}] - \log [\text{最初の PSA}])$$

放射線治療は3次元原体照射法により、術前に前立腺のあった部位 (前立腺床) を照射野とした。予定総線量は 60 Gy としているが、合併症例、放射線治療無効例では 60 Gy 未満で中断しているほか、初期の2症例では、総線量 66, 70 Gy にて行った。放射線治療終了後の平均観察期間は418.9 (230–840) 日であり、PSA 値は放射線治療開始後約1カ月で測定し、以後1カ月ごとに測定、PSA nadir に達したと考えられた後は3カ月ごとの測定とした。

放射線治療の有害事象に関しては、放射線治療開始

から終了後90日までに出現した有害事象は NCI-CTC により、放射線治療終了後90日以降の有害事象は RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準によって判定した。

結 果

1) 患者背景 (Table 1)

手術時平均年齢は65.4歳、手術後平均観察期間は1169.1日。術前の内分泌療法は LH-RH agonist 単独2例、1例で TAB 療法を行っているが、5例では施行しなかった。病理学的病期の内訳は、pT2a:1例、pT2b:1例、pT3a:5例、pT3b:1例、全例 pN0であった。中分化型7例、低分化型1例、Gleason score は5:3例、6:1例、7:2例、8≤:2例、永久標本の切除断端は7例で陽性、1例は陰性であった (Table 2)。PSA 再発と判断した際、8例中5例において CT、骨シンチにて局所再発および転移の有無を確認したが、明らかな転移、再発所見は得られなかった。他の3例では画像による評価を行わなかった。

2) 術後 PSA 再発および照射開始までの期間と PSA

Table 1. Clinical features of patients

手術時平均年齢	65.4 (62-69) 歳	
術後平均観察期間	1169.1 (487-1605) 日	
生検時 PSA* (ng/ml)	≤4.0	1例
	4.1-10.0	3例
	10.0≤	3例
術前治療	なし	5例
	LH-RH agonist	2例
	TAB	1例

* 1例は他院で生検され、2.6 ng/ml (正常 ≤1.8 ng/ml)。

Table 2. Pathological findings

所 見	症例数 (例)
病理学的病期	
pT2a	1
pT2b	1
pT3a	5
pT3b	1
分化度	
中分化	7
低分化	1
Gleason score	
5	3
6	1
7	2
8≤	2
切除断端	
陰性	1
陽性	7

倍加時間 (PSADT)

手術後 PSA 再発までの平均期間は442.1 (0 ~ 1,295) 日、手術より照射開始までの平均期間は705.4 (63~1317) 日であった。8例中2例において PSADT は3カ月未満、他の6症例では6カ月以上であった。

3) 放射線治療開始後の PSA 値の推移 (Fig. 1)

放射線治療開始時の PSA 値は、0.31~1.9 ng/ml (中央値 0.40 ng/ml) であり、8例中7例において PSA 値の低下を認めた。うち1例は肛門痛のため 50 Gy にて中止したが、PSA 値は 0.34 ng/ml から 0.28 ng/ml と若干の低下が見られた。放射線治療中に一時 PSA の上昇がみられた1例においても、治療終了後 PSA 値は低下した。放射線治療が無効であった1例は放射線治療開始後も PSA 値が上昇し、44 Gy にて中止した (Fig. 2)。

4) 放射線治療後の経過

放射線治療により PSA が低下した7例は現在にい

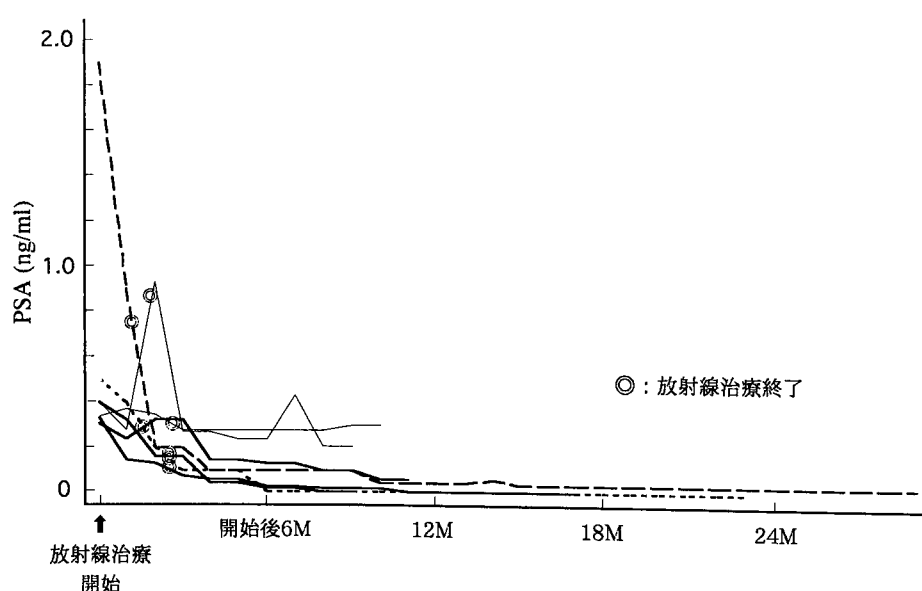


Fig. 1. Change of PSA levels after radiotherapy in seven effective cases. PSA levels decreased after radiotherapy and PSA failure has not been observed.

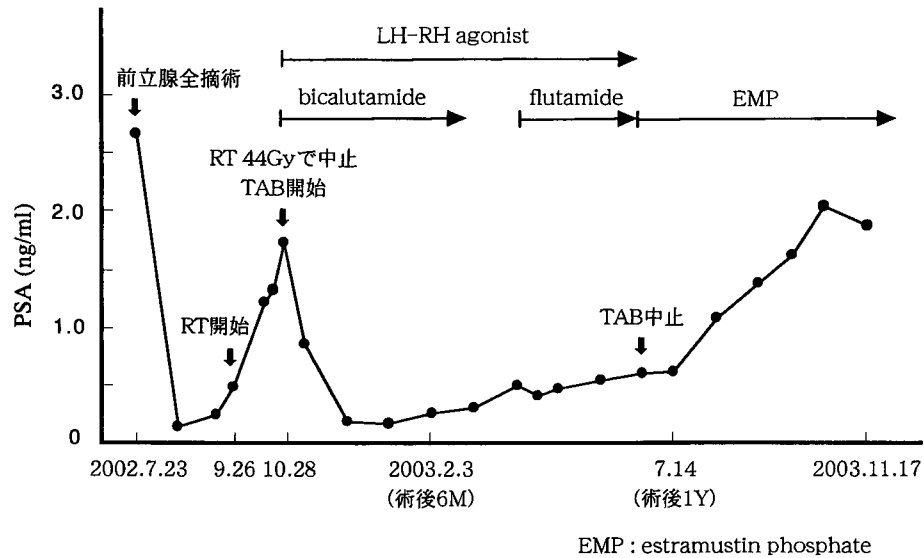


Fig. 2. Clinical course of an ineffective case of radiotherapy. PSA levels increased during radiotherapy, therefore the treatment was discontinued at 44 Gy. Total androgen blockade was performed as a next treatment.

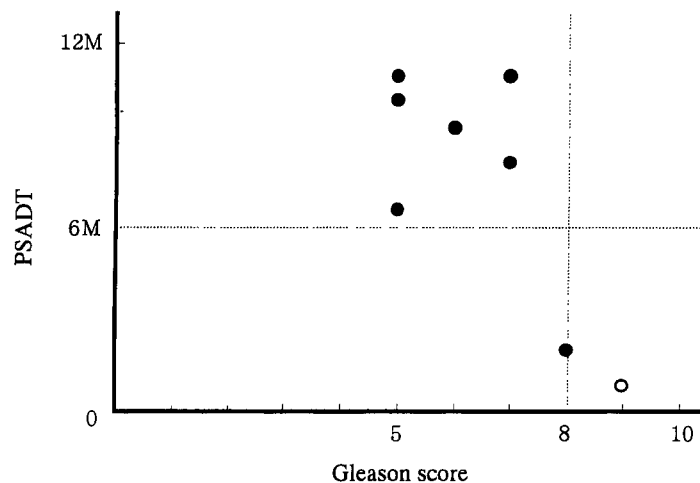


Fig. 3. The correlation of PSADT and Gleason score with the effect of RT. Closed circles show radiotherapy effective cases, open circle indicates ineffective case.

たまで PSA の再上昇は来していない。7 例中 4 例において PSA nadir に達したと考えられ、4 例の PSA nadir は 0.01~0.28 ng/ml (中央値 0.025 ng/ml) であった。放射線治療が無効と考えられた 1 例は放射線治療中止と同時に TAB 療法を開始した。放射線治療中止後 13 カ月経過した現在、PSA の緩徐な上昇は認めるが、画像上明らかな転移巣は確認されていない。

5) 放射線治療の合併症

早期合併症では、下痢 (grade 1) 1 例、肛門痛 (grade 2) 1 例が見られたが、放射線治療終了後は消失した。晚期合併症は、現在のところ確認されていない。

考 察

現在、限局性前立腺癌に対する治療では前立腺全摘術が多く選択されているが、術後 15~48% の PSA 再発を来すとされる^{1~3)} 術後の PSA 再発は、PSA 値が、1) 術後測定感度未満になったが再上昇して測定感度以上を示す、2) 術後一度も測定感度未満にならない、と定義される⁴⁾ 当科における 5 年 PSA 非再発率は、臨床病期 stage B で 84.8%、stage C では 35.9% であり⁵⁾、PSA 再発例のほとんどが画像や臨床所見による再発や転移を確認することができず、微小な局所再発を来したものと推測される。PSA 再発に対する治療法の 1 つとして、近年放射線治療の有用性に関する報告が多数なされている^{6~9)} PSA 再発

時の放射線治療は局所再発に対して有効であるが、微小転移の存在を確認することは困難である。PSA 再発が転移を示すものであることを予測する因子として、1) Gleason score ≥ 8 ¹⁾, 2) PSADT ≤ 6 カ月¹⁰⁾があげられる。今回の8症例の Gleason score と PSADT の関係を Fig. 3 に示す。2例において PSADT が3カ月未満と短く、Gleason score はいずれも8以上であった。うち1例 (Gleason score 9, PSADT ≤ 1 カ月) は局所への放射線治療が無効であり、遠隔転移を来している可能性が高いと考えられたため TAB 療法に切り換えたが、13カ月経過した現在も画像上明らかな転移巣は認めていない。一方、PSADT が2カ月、Gleason score 8 であった1症例では、放射線治療終了後21カ月経過した現在も PSA は 0.01 ng/ml と再上昇を認めていない。

前立腺全摘術後の PSA 再発に対する放射線治療に関しては、従来法にて放射線照射を行った報告が多く、5年非再発率は24~50%⁷⁾と報告されている。Tsien ら¹¹⁾は、3次元原体照射法では5年非再発率が34.6%であったと報告している。

治療成績は放射線治療直前の PSA 値が低いほど良好とされ、従来法を用いた検討では Pisansky ら⁹⁾により、放射線治療直前の PSA 値が 1.0 ng/ml 以下で5年非再発率が有意に高かったと報告されている。木村ら⁶⁾の報告では、全15症例中13例において PSA 0.5 ng/ml 以下で放射線治療を開始しており、全体の非再発率が67%と良好な成績であったとしている。同様に3次元原体照射法を用いた検討でも、PSA >1.0 ng/ml の2年非再発率が20%であるのに対し、1.0 ng/ml 以下では67%であったと報告されている¹²⁾ 今回の8症例においては、放射線治療開始時の PSA 中央値は 0.40 ng/ml であり、0.4 ng/ml 以下での放射線治療開始例は4例あった。

放射線治療の合併症は、早期合併症 (放射線治療開始時から終了後90日まで) と晚期合併症 (放射線治療終了後90日以降) とに分けられる。Michalski ら^{13,14)}は、限局性前立腺癌に対する 70 Gy 程度の照射線量の3次元原体照射で放射線治療開始後120日以内の有害事象は grade 3 の膀胱直腸障害が0~3%みられた以外、grade 2 以下の有害事象のみであり、放射線治療開始後120日以降も grade 4 以上の重篤な合併症はなかったと報告している。前立腺全摘術後の3次元原体照射に関する報告では、grade 2 以上の早期合併症はみられず^{11,12)}、晚期合併症でも grade 4 以上のものではなく、Tsien らによれば5年間の観察で grade 2 以上の直腸障害が8.9%であったと報告されている¹¹⁾ 一方、従来の照射法では、早期の消化管または泌尿生殖器の合併症が50例中38例と高率に見られ、晚期合併症も消化管および泌尿生殖器の合併症がそれ

ぞれ19, 24%に見られたとする報告があり¹⁵⁾、3次元原体照射法は従来の照射法と比較して合併症の発生率が低いという点で優れていると考えられる。今回の8症例では早期に直腸出血1例、肛門痛1例が認められたが、いずれも grade 2 以下であり、放射線治療終了後症状は消失した。晚期合併症は現在のところ確認されていない。

術後 PSA 再発に対する他の治療法としては、LH-RH agonist 単独や maximum androgen blockage などの内分泌治療が選択される場合があるが、内分泌治療の5年生存率に関する報告は認められず、放射線療法との有用性の比較はできない。放射線治療は、重篤な合併症を伴わずに行うことができれば有用な治療法の1つと考えられるが、本報告では症例数は8例と少なく、経過観察期間も短いため治療効果における放射線療法の有用性の検討にはさらなる症例数と長期間のフォローアップが必要と考えられる。また、病理学的に stage C であった症例に対する前立腺全摘術後の adjuvant therapy としての放射線治療の有用性も報告されており¹⁶⁾、さらに効果的な治療法としての確立が期待される。

結 語

1) 前立腺全摘術後の PSA 再発に対して、3次元原体照射法による局所への放射線治療を施行した8例について検討した。

2) 8例中7例で放射線治療が有効であったと考えられた。放射線治療が無効であった1例では、Gleason score, PSADT より転移が予測される因子を満たしていた。

3) 前立腺全摘術後の PSA 再発に対する3次元原体照射法による放射線治療は重篤な合併症も見られず、局所再発が疑われる症例において有用な治療法の1つと考えられた。

文 献

- 1) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* **281**: 1591-1597, 1999
- 2) Catalona WJ and Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* **152**: 1837-1842, 1994
- 3) 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
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 前立腺癌取扱規約, 第3版, pp 86-87, 金原出版, 東京,

- 2001
- 5) 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除術の検討: Neoadjuvant 療法施行群と手術単独群の比較. 泌尿紀要 **49**: 515-520, 2003
 - 6) 木下秀文, 賀本敏行, 光森通英, ほか: 前立腺全摘除術後の 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) Soergel TM, Koch MO, Foster RS, et al.: Accuracy of predicting long-term prostate specific antigen outcome based on early prostate specific antigen recurrence results after radical prostatectomy. J Urol **166**: 2198-2201, 2001
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) Michalski JM, Purdy JA, Winter K, et al.: Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. Int J Radiat Oncol Biol Phys **46**: 391-402, 2000
 - 14) Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al.: Preliminary evaluation of low-grade toxicity conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. Int J Radiat Oncol Biol Phys **56**: 192-198, 2003
 - 15) Liauw SL, Webster WS, Pistenmaa DA, et al.: Salvage radiotherapy for biochemical failure of radical prostatectomy: a single-institution experience. Urology **61**: 1204-1210, 2003
 - 16) Schärer U, Witt F, Micke O, et al.: Adjuvant radiotherapy in locally confined prostate cancer. Anticancer Res **23**: 983-986, 2003

(Received on December 8, 2003)

(Accepted on March 15, 2004)