

進行前立腺癌に対する Surgical neoadjuvant chemo-hormonal therapy

千葉県がんセンター泌尿器科 (部長: 長山忠雄)

丸岡正幸, 西川泰世, 宮内武彦, 長山忠雄

SURGICAL NEOADJUVANT CHEMO-HORMONAL THERAPY FOR ADVANCED PROSTATIC CARCINOMA

Masayuki Maruoka, Yasuyo Nishikawa, Takehiko Miyauchi
and Tadao Nagayama

From the Department of Urology, Chiba Cancer Center Hospital

To improve the therapeutic results as well as the patient's quality of life (QOL) in advanced prostatic carcinoma, total cystprostatectomy or pelvic exenteration was performed in combination with chemo-hormonal therapy before and after operation on twelve patients with stage D2 prostatic carcinoma who had infiltration in the periprostatic organs including urinary bladder and large intestine and showed strong bladder irritation, gross hematuria and ileus symptoms.

Eight patients with severe cystic infiltration underwent total cystprostatectomy, urinary division and lymph node dissection, and four with ileus symptoms had pelvic exenteration, urinary division, proctostomy and lymph node dissection. As a rule of dosing schedule for chemo-hormonal therapy, 30~60mg/sq m of etoposide was continuously administered for 5 days before operation in addition to 250~500mg of diethylbestrol diphosphate given for 30 days after operation. Furthermore, 2~3 courses of 30~60mg/sq m of etoposide was administered for successive days, at 3-week intervals and then 30~60mg/sq m of etoposide at 6-to-8-week intervals for 2 years together with 75~100mg of chrolmadinone acetate as maintenance treatment. Nine of the 12 patients survived, including 4 patients with complete response, 3 patients with partial response and 2 patients with no change. These findings, suggested that the combination of surgical treatment and chemo-hormonal therapy is of use not only for providing an effective therapeutic means but also for improving the QOL in patients with advanced prostatic carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 40: 581-586, 1994)

Key words: Advanced prostatic carcinoma, Total cystprostatectomy, Surgical neoadjuvant chemo-hormonal therapy

緒 言

進行前立腺癌は一般に外科的治療の対象とは考えず、化学療法か内分泌療法で治療されることがほとんどである。千葉県がんセンターでは進行前立腺癌に対して積極的に膀胱前立腺全摘出術か骨盤内臓器全摘術を施行し、その手術前後に化学内分泌療法を組み合わせ治療を行い治療成績の向上と同時に QOL の向上をめざしているので報告する。

対 象 と 方 法

膀胱または大腸などの膀胱周辺臓器に浸潤が認められ、強い膀胱刺激症状を呈した 8 例と小骨盤腔全体を

占めるような巨大前立腺癌で腸閉塞症状も合併した 4 例の計 12 例の stage D2 前立腺癌を対象とした。年齢は 45 から 74 歳、平均 62.6 歳であった。病理組織は中等度分化型腺癌が 1 例、低分化型腺癌が 11 例であった。

治療方法は Table 1 に示すが、surgical neoadjuvant chemo-hormonal therapy (SNC) の投与スケジュールの原則は手術前にエトポシド 30 から 60 mg/m²/day を手術前 7 日から 5 日間投与した、手術後エトポシド 30 から 60 mg/m²/day を 5 日間 3 週間毎に 2 から 3 コース投与し、同時にリン酸ジェチルスチルベストロール (DESP) 250 から 500 mg を 30 日間併用投与した。維持療法はエトポシドを同方法で 6 か

Table 1. Treatment schedule

1. Surgical neoadjuvant chemohormonal therapy	
手術前 : etoposide 30-60 mg/m ² iv q 1-5.	
手術後 : etoposide 30-60 mg/m ² iv q 1-5, q 6 or 8 W	
for at least 2 years	
diethylstilbestrol diphosphate 250-500 mg/day iv q 1-30.	
chrolmadinone acetate 100 mg/day po	
2. 手術内容	
膀胱前立腺全摘出術, 尿路変更術, リンパ節郭清術	8 例
骨盤内臓器全摘出術, 尿路変更術, 人工肛門術, リンパ節郭清術	4 例

Table 2. Details of treatment and outcome

NO.	AGE	STAGE	METHOD TREATMENT	METASTASIS	VP-16 (mg)	OUTCOME
1.	59	D ₂	TCP	B, BL, LN	3,900	D (37)
2.	62	D ₂	TCP	B, BL, LN	17,775	D (20)
3.	60	D ₂	PE	B, BL, LN, R	5,600	PR (27)
4.	45	D ₂	TCP	B, BL, LN	3,750	D (17)
5.	59	D ₂	PE	BL, R	2,900	CR (16)
6.	68	D ₂	PE	BL, LN, R	2,800	CR (15)
7.	71	D ₂	TCP	B, BL LN	3,200	PR (14)
8.	71	D ₂	TCP	BL, LN	2,500	CR (10)
9.	71	D ₂	TCP	BL, LN	2,400	CR (9)
10.	66	D ₂	PE	B, BL, LN, R, P	3,300	PR (9)
11.	65	D ₂	TCP	B, BL, LN	1,900	NC (8)
12.	74	D ₂	TCP	B, BL, LN	800	NC (4)

TCP : total cyst-prostatectomy BL : bladder D : death
 PE : pelvic exenteration B : bone CR : complete response
 LN : lymphnode PR : partial response
 R : rectum NC : no change
 P : peritoneum

Table 3. Side effect of neoadjuvant chemohormonal therapy

自覚症状	発 現 率	臨 床 検 査 成 績	発 現 率
食 欲 不 振	33% (4/12)	貧血 (Hb<11.0g/100 ml)	25% (4/12)
悪心, 嘔吐	25% (3/12)	白血球減少 (3,000/mm ³)	25% (4/12)
脱 毛	100% (12/12)		

ら 8 週間毎に 2 年間投与し, 酢酸クロルマジノン (CMA) 100 mg を経口投与した。つぎに手術術式は, 膀胱浸潤が高度な症例で膀胱刺激症状を有する症例は膀胱前立腺全摘出術, 尿路変更術, リンパ節郭清を実施した。さらに, 癌浸潤による腸閉塞症状を有する例や巨大前立腺癌例は骨盤内臓器全摘出術, 尿路変更術, 人工肛門造設術, リンパ節郭清術を実施した。なおリンパ節郭清は原則として総腸骨以下の骨盤内リンパ節を CUSA を用いて郭清した。

なお病理分類, stage 分類, 治療成績の評価は前立腺癌取り扱い規約¹⁾に従い, 化学内分泌療法の副作用,

手術の合併症, 腫瘍マーカーの変動も検索した。

結 果

12 例の治療内容とその成績は Table 2 に示す。いずれも stage D₂ 症例であり, 観察期間は 4 から 37 カ月, 平均 15.6 カ月であった。手術術式は膀胱前立腺全摘出術, 尿路変更術, リンパ節郭清術が 8 例, 骨盤内臓器全摘出術, 尿路変更術, 人工肛門術, リンパ節郭清術が 4 例であった。転移および浸潤臓器はいずれも複数臓器におよび骨, 膀胱, リンパ節, 直腸, 腹膜の 5 臓器が 1 例, 骨, 膀胱, リンパ節, 直腸の 4 臓器が

1 例, 骨, 膀胱, リンパ節の 3 臓器が 6 例, 膀胱, リンパ節, 直腸の 3 臓器が 1 例, 膀胱, リンパ節の 2 臓器が 2 例, 膀胱, 直腸の 2 臓器が 1 例であった。臓器別では膀胱 12 例, リンパ節 11 例, 骨 8 例, 直腸 4 例, 腹膜 1 例であった。エトポシドの総投与量は 800 mg から 17,775 mg, 平均 3,840 mg であった。これらの治療の結果, 主訴として存在した膀胱刺激症状は 12 例全例ですべて消失, 腸閉塞症状は 4 例とも消失し正常の食生活が可能となった。さらに治療成績をみると 12 例中 9 例は生存し, CR 生存は 4 例 (生存期間は 9, 10, 15, 16 カ月, 平均 13 カ月), PR 生存は 3 例 (生存期間は 9, 14, 27 カ月, 平均 17 カ月), NC 生存は 2 例 (生存期間は 4.8 カ月) であった。癌死は 3 例 (生存期間は 17, 20, 37 カ月, 平均 25 カ月) であった。

SNC 治療の副作用は Table 3 に示すが, 自覚症状として食欲不振は 12 例中 4 例 (33%) 悪心, 嘔吐は 12 例中 3 例 (25%), 脱毛は全例 100% にみられた。貧血は 12 例中 4 例 (25%), 白血球減少は 12 例中 4 例 (25%) にみられた。赤血球輸血をしたのは 3 例あったが治療を中断, 延期した症例はなかった。

手術の合併症として尿管導管吻合部狭窄 1 例, 腸閉

塞 1 例, 創 MRSA 感染 1 例, 尿 MRSA 感染 1 例があった。

腫瘍マーカーの変動を Prostate specific antigen でみると (Table 4), 入院時異常値を示したのは 9 例あり, その値は 5.6 から 1,760 ng/ml, 平均 272 ng/ml であり, エトポシド投与から正常化までの期間は 30 日以内が 6 例, 60 日以内が 2 例, 120 日以内が 1 例であった。また入院時正常値を示したのは 3 例あり治療経過中も正常値を維持した。ただし 12 例とも腫瘍マーカーの初回測定から次の測定の間に手術を施行していた。

ここで全体の病理組織学的検査の結果を Table 5 に示す。低分化型腺癌が 11 例, 中等度分化型腺癌が 1 例, 12 例全例が INF γ であり, 12 例ともリンパ管, 血管, 神経, 被膜浸潤と周辺臓器の精囊, 尿管, 膀胱浸潤を認めた。直腸浸潤は 4 例あったがいずれも骨盤内臓器全摘出術例を施行した。リンパ節転移は 11 例に認め閉鎖リンパ節と内腸骨リンパ節転移は転移のあった 11 例全例に認められた。しかし症例番号 5, は摘出した 51 個のリンパ節すべてに転移が認められなかった。

ここで症例を提示する。

症例 7 : gadolinium diethylene triamine penta-acetic acid (Gd-DTPA) を用いた造影 MR (T1 強調画像) で前立腺は不均一に造影され膀胱にも高信号領域が続いていた (Fig. 1)。手術前に骨転移が確認されたが, 膀胱刺激症状が強く膀胱前立腺全摘出術回腸導管術リンパ節郭清術と実施した。手術後の病理組織診断で膀胱浸潤とリンパ節転移 (11/28) を認めた。

Table 4. Change in prostatic specific antigen

1. 入院時異常値	9 例	(5.6-1,760 ng/ml, 平均 272 ng/ml)
etoposide 投与から正常化までの期間		
	30 日以内	6 例
	60 日以内	2 例
	120 日以内	1 例
2. 入院時正常値	3 例	

Table 5. Details of histology

NO.	AGE	PATH	GL	INT	INF	LY	V	PN	CAP	SV	UR	B	R	DW	LN
1.	59	P	4/5	2	γ	+	+	+	+	+	+	+		+	6/19
2.	62	M	3/4	2	γ	+	+	+	+	+	+	+		+	6/19
3.	60	P	3/5	2	γ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2/ 2
4.	45	P<M	3/5	2	γ	+	+	+	+	+	+	+		+	8/22
5.	59	P	5/5	1	γ	+	+	+	+	+	+	+	+	-	0/51
6.	68	P	3/4	2	γ	+	+	+	+	+	+	+	+	-	3/15
7.	71	P	5/5	2	γ	+	+	+	+	+	+	+		-	11/28
8.	71	P	4/5	2	γ	+	+	+	+	+	+	+		-	4/19
9.	71	P	5/5	2	γ	+	+	+	+	+	+	+		-	8/17
10.	66	P	4/5	2	γ	+	+	+	+	+	+	+	+	-	7/20
11.	65	P	3/5	2	γ	+	+	+	+	+	+	+		-	20/30
12.	74	P	4/5	1	γ	+	+	+	+	+	+	+		-	4/ 8

P: poorly diff, adenoca, M: mod, diff, adenoca,
 PATH: 病理組織 GL: Gleason 分類 INT: 癌の実質と間質の量的比率
 INF: 癌の周囲組織に対する浸潤様式 LY: リンパ管侵襲 V: 血管侵襲
 PN: 神経線維周囲侵襲 CAP: 被膜浸潤 SV: 精嚢浸潤 UR: 尿道粘膜浸潤
 B: 膀胱浸潤 R: 直腸浸潤 DW: 遠位側断端 LN: リンパ節転移

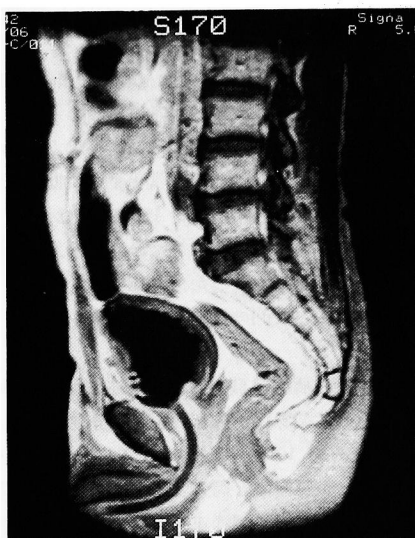


Fig. 1. Case No. 7; Markedly increased signal intensity of prostate and urinary bladder on enhanced T1 weighted MR image

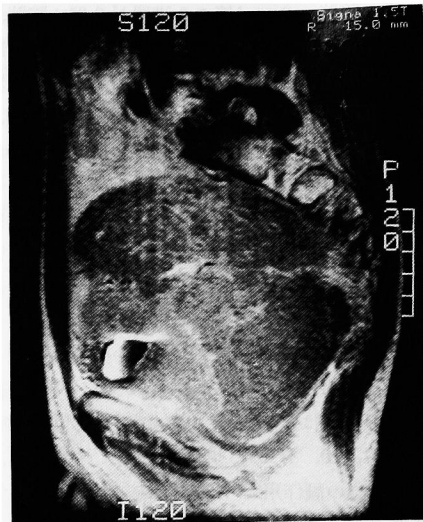


Fig. 2. Case No. 10; MR (enhanced T1 weighted image) shows increased intensity of large prostate

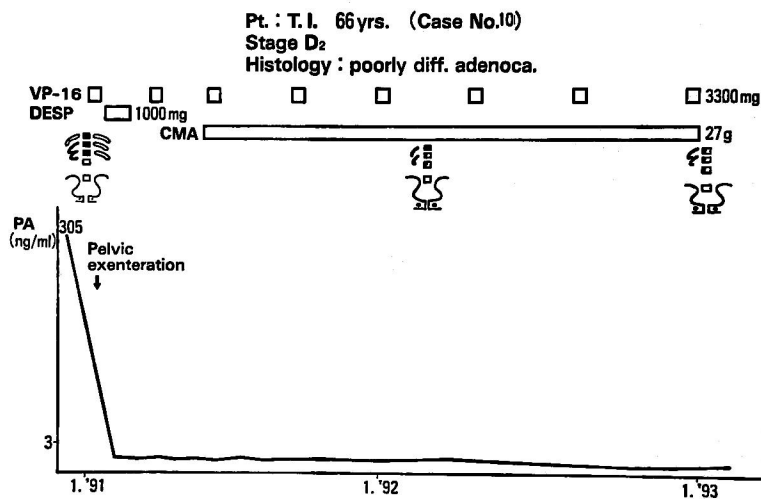


Fig. 3. Clinical course of case No. 10

投与総量 エトポシド 3,200mg, DESP 30g, CMA 100mg で現在骨転移のみみられ PR を 14ヵ月維持している。

症例10: Gd-DTPA による造影 MR で前立腺は最大径 12cm あり全体に高信号領域として造影され直腸膀胱と一体となり膀胱内に尿に排泄された Gd-DTPA が高信号として認められた (Fig. 2), 骨転移が認められたが膀胱刺激症状腸閉塞症状が出現したため骨盤内臓器全摘出術リンパ節郭清術, 両側尿管皮膚瘻造設術を施行した。手術後の病理組織診断では直腸

膀胱浸潤と腹膜, リンパ節 (2/7) に転移を認めた。臨床経過は Fig. 3 に示すが手術前にエトポシド 500mg 投与し, 現在までの総投与量はエトポシド 3,300mg, DESP 30g, CMA 100g である。また prostate specific antigen は術前 305ng/ml が手術直後に正常値となり骨シンチグラムは現在 9ヵ月間 PR である。

考 察

進行前立腺に対する治療法は, 従来は内分泌療法²⁾か化学療法³⁾の単独もしくは化学内分泌療法⁴⁾がほと

んどであり, 手術療法はせいぜい排尿障害に対して姑息的に経尿道的前立腺摘出術か尿路変更術が実施されるのみであった。現在でも手術は前立腺全摘出術⁵⁻⁸⁾が行われるのみであり, 骨転移, 膀胱浸潤, リンパ節転移^{9,10)}が手術前の諸検査で発見されると手術療法の適応外とされている。しかし最近の手術手技, 麻酔技術また手術後の患者管理技術の向上は著しく, 手葉県がんセンターでは積極的に前立腺に対する手術適応の拡大に踏み切った。実際に前立腺癌の膀胱浸潤に伴うテネスマス状態が患者に非常な苦痛を引き起こしている現実を考えると, 前立腺膀胱全摘出術を施行することでこの苦痛を完全に取り除くことが可能であり, その結果は患者のQOLの向上にも役立つと考えた。さらに同時に尿路変更術を施行したことで将来の尿路通過障害は起こりえず, 化学内分泌療法は十分な薬剤の量を継続投与することが可能となり, 治療効果の向上にも役立つ。すなわち前立腺癌の場合も他臓器における治療と同様に局所の治療と転移巣の治療は別個に取り扱うべきものとする。さらにほかに転移巣が存在する場合でも原病巣を摘出したことで化学内分泌療法は転移巣に的を絞って治療すれば良いこととなり, 治療成績の更なる向上にも役立つと考えた。現在では腸閉塞を合併した患者や骨盤内を占拠するような巨大前立腺癌にも適応を広げているが, その考え方は同様である。以上のように手術で膀胱刺激状や腸閉塞症状が消失することは患者の日常生活におけるQOLの向上に役立ち, 同時に治療成績の向上にも寄与すると考えた。また, 手術の合併症は腸閉塞の1例が開腹術を行った以外は保存的に治療しえたことから安全に行いうる手術方法と考えた。

手術中には原則として総腸骨以下のリンパ節を郭清しているが, その結果摘出したリンパ節は最小2個最大51個であるが, 転移は最大で摘出した30個のリンパ節中20個であった。しかし全症例ともリンパ節転移の増悪や新たなリンパ節転移は経験していないことから, われわれの行っている手術と化学内分泌療法の組み合わせはリンパ節転移に対する有効な治療法となる可能性がある。

つぎに化学療法に関して, 文献上では cisdiamine dichloroplatinum (CDDP), cyclophosphamide (CPM), adriamycin (ADM), peplomycin (PEP), vincristine (VCR) 等の抗癌剤の単独あるいは組み合わせが使用されているが PR 例⁹⁾がえられている段階である。以前から千葉県がんセンターではエトポシドを第一選択の化学療法薬剤とし, さらに従来からのエストロゲン製剤と併用した化学内分泌

法¹¹⁾を実施している。12例の入院から手術までの期間は16日から31日平均21日間と短く, 生検による確定診断がついてから手術前にエトポシドを使う期間が1コースしかえられなかった。手術後の入院期間は35から140日平均73日間あったので, エトポシドを2から3コース投与し同時にリン酸ジエチルスチルベストロールを30日間併用投与してから退院した。生存は12例中9例しかも CR が4例存在している事実から SNC 治療は治療成績を向上させるためには必要と考えた。さらに癌死した3例はいずれも本治療方法開始の初期症例で手術前のエトポシド投与量が 30 mg/m^2 の症例であり, 50 から 60 mg/m^2 に増量後は9例とも生存している事実からエトポシドの量を的確に使用すれば治療成績はさらに向上すると考えた。しかもその後の維持化学療法は正確に6週から8週間隔で治療した例が CR をえていることから量のみならず投与間隔も正確に行うことが肝要と考えた。この投与間隔と量を守れば化学内分泌療法の副作用のために治療を中断延期したことはなく, 赤血球輸血を3例に行っただけであり安全に実施できると投与方法と考えた。さらに外来での副作用チェックはエトポシド使用予定の1週間前に血液一般検査, 生化学検査, 腫瘍マーカーの検査を行うこととエトポシド使用終了から2週間後に同様の検査を行うことで可能と考えた。

結 語

膀胱または大腸などの膀胱周辺臓器に浸潤が認められ, 強い膀胱刺激症状を呈した8例と腸閉塞症状も合併した4例の計12例の stage D2 前立腺癌に surgical neoadjuvant chemohormonal therapy を施行した。

9例に社会復帰を伴う生存がえられ (CR 4例, PR 3例, NC 2例), 骨盤内臓器全摘出術例は全例生存がえられた (CR 2例, PR 2例), 癌死は3例で生存期間は平均25カ月であった。

surgical neoadjuvant chemo-hormonal therapy は進行前立腺癌に有効な治療手段になることが判った。手術後膀胱刺激症状や腸閉塞症状が消失することは QOL の向上に役立つと考えた。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会: 泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約, 第2版, pp 40-104. 金原出版株式会社, 東京, 1992
- 2) Scott WW, Menon M and Walsh PC: Hormonal therapy of prostatic cancer. Am Cancer Society 45: 1929-1948, 1980

- 3) 松岡陽右：前立腺癌の化学療法。泌尿器がん化学療法の進歩と問題点。第1版, pp197-206, 蟹書房, 東京, 1987
- 4) 上門康成：進行前立腺癌に対する内分泌化学療法。泌尿紀要 37 : 827-831, 1991
- 5) Leandri P, Rossignol G, Gautier JR, et al.: Radical retropubic prosta-tectomy: Morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. J Urol 147: 883-887, 1992
- 6) 宇佐美道之, 前田 修, 細木 茂, ほか：前立腺全摘出術の治療成績。泌尿紀要 37 : 795-800, 1991
- 7) 前田 修, 細木 茂, 木内利明, ほか：前立腺癌に対する Neoadjuvant 療法。日泌尿会誌 84 : 490-496, 1993
- 8) Morgan WR, Bergstaraph EJ and Zinger H: Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. Urol 41: 113-121, 1993
- 9) Parra RO, Andrus C and Boullier J: Staging laparoscopic pelvic lymph node dissection: Comparision of results with open pelvic lymphadenectomy. J Urol 147: 875-878, 1992
- 10) Steiner MS and Marshall FF: Mini-laparotomy staging pelvic lymphadenectomy (MINI LAP). Urol 41: 201-206, 1993
- 11) 丸岡正幸, 宮内武彦 長山忠雄：前立腺癌の治療成績。泌尿紀要 35 : 57-63, 1989

(Received on November 8, 1993)
(Accepted on March 14, 1994)