

前立腺癌骨盤内限局病期の予後

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

秋元 晋, 正井 基之, 井坂 茂夫, 島崎 淳

旭中央病院泌尿器科（部長：村上信乃）

村上 信乃, 五十嵐辰男

PROGNOSIS OF THE PATIENTS WITH PROSTATE CANCER CLINICALLY CONFINED WITHIN THE PELVIS

Susumu Akimoto, Motoyuki Masai, Shigeo Isaka
and Jun Shimazaki

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Shino Murakami and Tatsuo Igarashi

From the Department of Urology, Asahi General Hospital

Between 1975 and 1989, 90 patients with prostate cancer in clinical stage A2 to C underwent pelvic lymphadenectomy. Median follow-up period was 38 months. Almost all the patients with pN0-1 (49) and 4 of pN2 were treated by curative treatment, such as radical prostatectomy (7) or radiation therapy (45). The remaining pN2 (26), pN3 (4) and pM1 LYM (6) received endocrine therapy.

Pelvic lymph node metastasis were noticed in 50 cases (56%). Rates of positive node and degree of nodal extension were related to clinical stage and histological grade. Disease-free survival of the patients with pN0-1 was better than that of the patients with more than pN2. There was no difference in disease-free survival between the patients with pN0 and pN1. We concluded that the patients with pN0 and pN1 were the candidates for curative therapy and recommend that the patients with more than pN2 be treated with endocrine therapy.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1039-1045, 1990)

Key words: Prostate cancer, Staging pelvic lymphadenectomy, Disease-free survival rates, Curative treatment, Endocrine therapy

緒 言

前立腺癌のリンパ節転移の有無の診断に、足背よりのリンパ管造影では、所属リンパ節の描出が不十分であるため病期診断骨盤リンパ節郭清が、日本において普及してきた^{1,2)}。しかしながら、所属リンパ節に転移を有する病期 D1 が治癒的病期か否かについては、治療法の選択をも含めて議論が分かれている。これを解決するため、病期診断リンパ節郭清を施行した症例の予後を調べた。

対象および方法

1975年より1989年3月までに、千葉大学医学部泌尿器科および旭中央病院泌尿器科において、組織学的に確認された臨床病期 A2 20例, B 16例, C 54例計90

例に対して、病期診断骨盤リンパ節郭清を施行した。患者の年齢は54歳から84歳、平均70歳、術後観察期間は5カ月から8年9カ月、平均38カ月であった。病期診断リンパ節郭清は、既報告²⁾の方法にて行った。

治療は原則として、PN0-1 には、前立腺全摘除術7例（臨床病期 A2 5例, B 2例）または放射線療法³⁾45例（臨床病期 A2 14例, B 8例, C 23例）を行ったが一部の PN2（4例）も放射線療法が施行された。照射部位は、原発巣のみ25例（臨床病期 A2 14例, B 3例, C 8例）、小骨盤および原発巣3例（臨床病期 C）、全骨盤および原発巣17例（臨床病期 B 5例, C 12例）であり、全例 6,000 rads 相当以上を速中性子線単独6例、速中性子線およびリーアック X線8例、リーアック X線単独31例にて照射した。前立腺全摘除術もしくは放射線療法を施行後は、原則として追

加治療を再発まで行わなかった。両治療法とも、前立腺病巣に対する治療であり、両治療法後の経過をあわせ、検討した。病期 A2, pN0 の1例は、無処置にて観察した。

pN2, pN3 および pM1 LYM 計36例（臨床病期 B 6例, C 30例）は、内分泌療法によった。これは去勢および直後よりエストロジェンもしくは抗アンドロゲンを施行した⁴⁾。このほか、病期 C, pN2 の1例は内分泌療法と共に放射線療法を行った。

初回治療として、放射線療法を施行したものが再発した場合には内分泌療法を、初回治療として内分泌療法を施行し、再発した場合には化学療法を行った。

臨床病期分類および組織学的分化度は、前立腺癌取扱規約⁵⁾ および1987年 TNM 分類⁶⁾ によった。前立腺性酸性ホスファターゼ（PAP）は、栄研キットあるいはダイナボットキットを用い、3 ng/ml より高値を異常値とした。4例は酵素法のみで測定で正常であり、正常群に含めた。

予後は、治療開始より再発までの期間を、非再発期間として用いた。Kaplan-Meier 法にて非再発率を求め、有意差の検定は、generalized Wilcoxon 法にて行った。

結 果

1. 再発様式および予後

全90例中17例〔臨床病期 A2 pN0 1例, C (pN0 3例, pN2 10例, pM1 LYM 3例)〕に癌の再発が認められ、これらの平均非再発期間は25カ月（pN0 26カ月, pN2 以上25カ月）であった。再発様式および再発までの平均期間は、骨転移8例（21カ月）、局所増悪6例（26カ月）、骨転移および局所増悪2例（22カ月）、肝転移1例（26カ月）であった。治療法別

では、前立腺全摘除術を施行した7例には再発をみなかった。放射線療法の再発は6/45（13%）で、病期 A2, pN0 の1例を除いてすべて臨床病期 C であった。再発様式は骨転移5例、局所増悪1例で、再発までの期間は22カ月であった。内分泌療法の10/36（28%）に再発をみ、骨転移3例、局所増悪5例、骨転移および局所増悪1例、肝転移1例であり、再発までの平均期間は25カ月であった。内分泌療法と共に放射線療法を初回治療として行った1例は、2年11カ月で骨転移および局所増悪となり、化学療法を施行したが1年6カ月後癌死した。

放射線療法にて再発し、その後内分泌療法を施行した6例中1例は、内分泌療法開始後8カ月で癌死したが、他は平均8カ月制癌生存中である。内分泌療法にて再発し、その後化学療法を施行した10例は5例が平均1年3カ月で癌死し、残りは再発後平均1年7カ月生存中である。

2. 臨床病期、組織学的分化度およびリンパ節転移

各臨床病期における低分化腺癌の占める割合は、臨床病期 A2 0%, B 13%, C 32%と、臨床病期の進行と共に低分化傾向を示した。リンパ節転移頻度も同様に、臨床病期の進行につれ増加した。同一病期においても、低分化になるにつれ、リンパ節転移頻度および進行度が高くなった（Table 1）。

原発巣と転移リンパ節との間の組織学的分化度に相違があったのは13例（リンパ節転移陽性例の26%）であった（Table 2）。

3. リンパ節の部位別転移頻度

pN3 以上ですべてのリンパ節を摘除しなかったものが10例あり、これらを除外した全臨床病期および臨床病期 C の転移陽性例に対する各リンパ節の転移陽性の割合は、内腸骨36/46（78%）、31/39（80%）、外腸

Table 1. Clinical stage, histological grade and lymph node extension

Clinical stage	pN	Well differentiated adeno ca.	Moderately differentiated adeno ca.	Poorly differentiated adeno ca.	total	Lymph node metastasis (%)
A ₂ (20)	pN0	13	6	0	19	(5)
	pN1	0	1	0	1	
	pN2	4	4	0	8	
B (16)	pN1	1	1	0	2	(50)
	pN2	0	4	2	6	
	pN3	4	6	3	13	
C (54)	pN1	3	1	2	6	(76)
	pN2	0	18	7	25	
	pN3	0	2	2	4	
	M1 LYM	2	0	4	6	
total		27	43	20	90	
Lymph node metastasis (%)		6(22)	27(63)	17(85)	50	(56)

骨16/42 (38%), 14/35 (40%), 閉鎖30/41 (73%), 26/34 (77%), 総腸骨6/16 (38%)であった。なお内腸骨, 閉鎖リンパ節をあわせて摘除した6例は, いずれも pN2 であったためいずれのリンパ節共, 転移陽性とした。総腸骨あるいは外腸骨リンパ節にのみ転移の認められた例はなく, 前回の報告²⁾ 同様, 内腸骨リンパ節への転移が最も多かった。

4. 臨床病期, 組織学的分化度と非再発率

臨床病期別の3年および5年非再発率は, それぞれ臨床病期 A2 94%, 94%, 臨床病期 B 100%, 100% および臨床病期 C 59%, 54%であり, 臨床病期 A2, B は C よりも良い予後を見た (Fig. 1)。

組織学的分化度別の3年および5年非再発率は, それぞれ高分化腺癌で, 91%, 91%, 中分化腺癌で66%, 58%および低分化腺癌73%, 73%であり, いずれの分化度の間においても予後の差は認められなかつ

た。対象を臨床病期 B, Cに限っても同様であった。

5. 治療前 PAP 値と非再発率

治療前 PAP 値の判明せる87例中異常値であったものは, 臨床病期 A2, BおよびCでそれぞれ26%, 44%, および58%であった。pN0 およびpN (+) (D1)に分けると, 全病期および臨床病期Cにおいて

Table 2. Histological grade of primary tumor and nodal metastasis

Primary Tumor	No. Pts	Lymph nodes		
		Well	Moderately	Poorly
Well	6	4	2	0
Moderately	27	4	20	3
Poorly	17	0	4	13

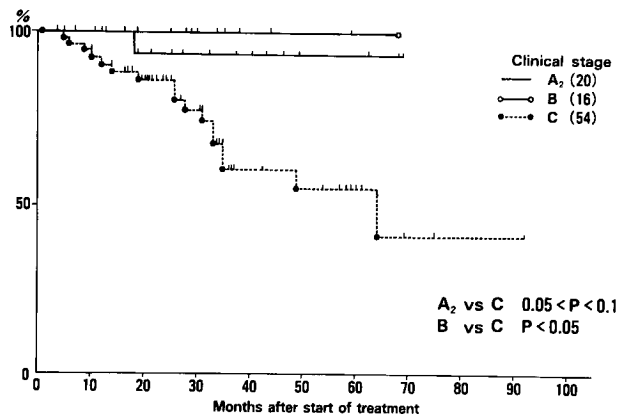


Fig. 1. Disease-free survival as a function of clinical stage

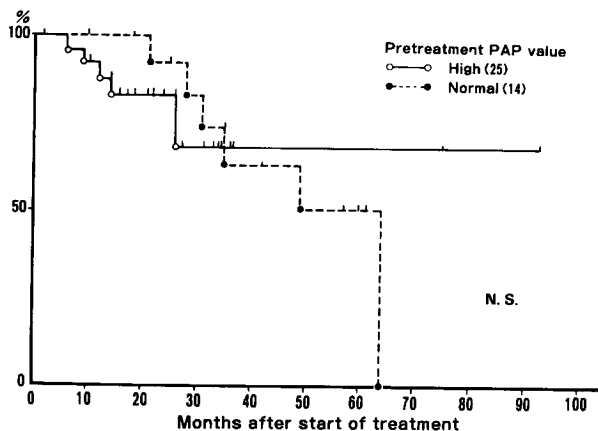


Fig. 2. Disease-free survival of clinical stage C cancer proved pN (+) related to pretreatment PAP value

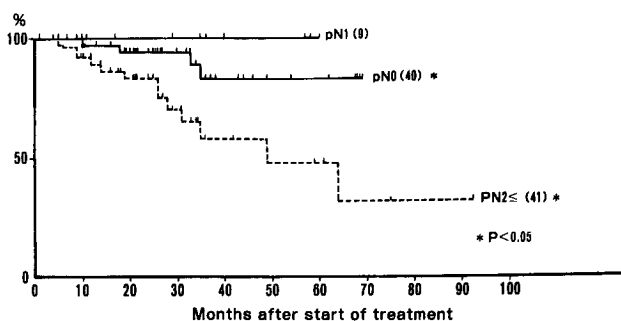


Fig. 3. Disease-free survival as a function of nodal extension in clinical stage A2-C

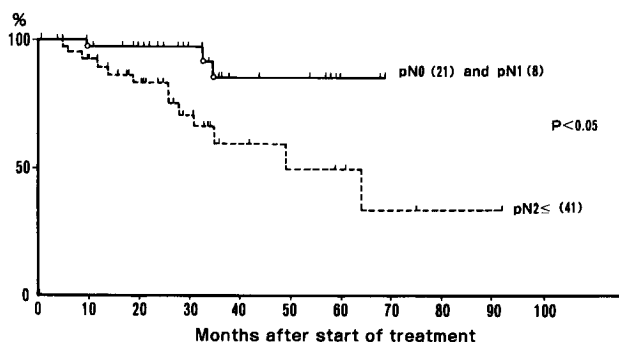


Fig. 4. Disease-free survival as a function of nodal extension separated pN0-1 from more than pN2 in clinical stage B and C

は、それぞれ 33%, 59%, および 38%, 64%であり病期 D1 により異常値例が多かった。病期 C, pN (+)を対象として、治療前 PAP が正常値にあるものと、異常値を示すものの 2 群に分け、予後を調べたが、差を認めなかった (Fig. 2)。病期 D1 も異常値 29 例、正常値 20 例に分けて比較したが、同様に差がなく、治療前値の PAP は予後に関係なしと推測した。

6. リンパ節進行度別の非再発率

臨床病期 A2 から C を対象として、リンパ節進行度別の予後をみた。pN0 や pN1 は、pN2 以上に比べ、再発率が低くみられた (Fig. 3)。統計学的には pN1 と pN2 以上との間に差がなく、症例数と観察期間によると考えたので、臨床病期 B および C を対象として pN0 と pN1 とをあわせて pN2 以上と比較した結果、両群間に差をみた (Fig. 4)。pN0-1 には限局的病期として前立腺全摘除術もしくは、放射線療法を行い、追加治療を実施しなかったが、再発は 13%のみであったので、pN0-1 は治癒的病期と考えた。

pN2 以上には内分泌療法を行い、前述のごとく 28%の再発をみた。病期 D1 で手術療法や放射線療法

を行った群と病期 D1, pN2 以上のため内分泌療法を行った群の再発率では、前者は後者よりも低い傾向を示した。病期 D1 の内分泌療法群をすでに報告した千葉大学の病期 D2 の内分泌療法⁹⁾と比較した結果、前者は良い傾向であった (Fig. 5)。

以上より、前立腺癌の予後は、病期に依存することが再確認された。

考 察

前立腺癌において、骨盤内リンパ節転移頻度は高く、限局性病期とされる臨床病期 A2 19~26%, B 20~22%, C 45~53%のリンパ節転移⁷⁻⁹⁾が報告されている。特に臨床病期 C においては、陽性率が高く、千葉大学の以前の報告⁹⁾では 71%であり、今回も同様に高率であった。その多くは pN2 以上であり、骨盤外へ進展しているとみなされた。病期診断リンパ節郭清施行前の、臨床病期 C の放射線療法の再発率が高いことは、すでに報告した³⁾。組織学的分化度が低分化になるにつれて、また臨床病期の進行と共に、リンパ節の転移進行度も増したことは、他の報告¹⁰⁻¹²⁾と同

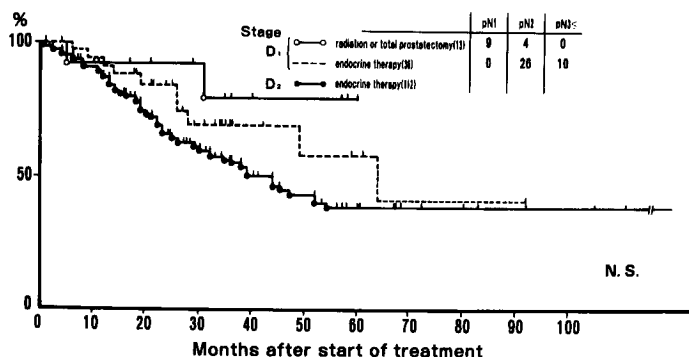


Fig. 5. Disease-free survival of stage D1 prostate cancer compared to stage D2 prostate cancer treated with endocrine therapy

様であった。原発巣と転移リンパ節との間の組織学的分化度の相違は、リンパ節転移陽性例の1/4に認められたが、これは他より^{8,13)}もやや高い頻度であった。

所属リンパ節に転移をみないものは、総腸骨リンパ節転移の可能性がないとみなされ、後者まで郭清しても、転移の陽性率に差がないとされている¹⁴⁾。実際、今回の検討においても、総腸骨リンパ節のみの転移はなかった。また、外腸骨リンパ節にのみ転移を認め、内腸骨、閉鎖リンパ節に転移をみない例はなく、病期診断の目的には Paulson¹⁵⁾の主張する内腸骨、閉鎖リンパ節のみの郭清で十分と考える。内腸骨、閉鎖リンパ節の転移頻度は、前者がやや高かったが、これも前回報告²⁾と変わりなかった。

高分化腺癌も再発例がみられており、中分化腺癌および低分化腺癌の再発率と差がなかった。臨床病期Cで、高分化腺癌の半数近くがリンパ節転移陽性であることを考えると、高分化腺癌であっても病期診断リンパ節郭清は必要であろう。しかしながら、臨床病期A2およびBの高分化腺癌では、転移陽性はpN1の1例のみであり、他の17例はpN0であった。Smithら⁹⁾、荒井ら¹⁰⁾は、臨床病期B1の高分化腺癌は、病期診断のための骨盤リンパ節郭清を行う意義は乏しいとのべているが、そのためには臨床病期Bを正しく亜分類する必要がある。低分化腺癌は、中分化腺癌よりも多く再発したとするもの⁸⁾もあるが、両者の再発率や生存率に差をみなかったとする報告^{10,16)}もある。今回の検討では差をみなかったが、これは前立腺癌の異なる分化度の混在による可能性¹⁷⁾がある。

骨盤リンパ節郭清を行った場合、臨床病期A2とBについては前立腺全摘除術と放射線療法は、ほぼ同程度の優れた治療成績を示している¹⁸⁾。今回の検討においても、同病期においては、再発は放射線療法を施

行した臨床病期A2の1例のみであり、残りの28例には再発をみず、両治療法の治療成績は等しく良好であった。これに対し、臨床病期Cに対しては、放射線療法もしくは内分泌療法を施行したが、臨床病期A2およびBと比較して再発率はきわめて高い結果であり、予後因子としての臨床病期の重要性¹⁷⁾を示すものであらう。

治療前PAPの陽性率は、N(+)はN0よりも高く、これは他と¹⁹⁾同様であった。しかし、病期D1では、PAPが異常値のものと、正常値のものと再発率に差がなかった。臨床病期Cにおいては、治療前マーカー値は予後因子とされ²⁰⁾、臨床病期D2においては、予後との関連は見い出されていない^{21,22)}。今回、病期D1にて、治療前PAP値と予後との関連が認められなかったことは、この病期の大半がさらに進展病期であることを示唆している。

病期D1で、pN1はpN2以上より良い予後であるとか^{11,18,23-25)}、根治的治療法の対象となりうるといふ報告¹⁶⁾があり、また転移リンパ節が摘除リンパ節の20%未満のものは、20%より多いものより再発率が低いという²⁶⁾。今回の報告でも同様に考えた。しかしながら、反対も^{10,12,13,27)}多く、Gervasiら¹²⁾は、pN1は80%以上が再発し、pN2-3と変わりなかったという。現在のところ、pN1がpN0同様限局病期であるのか、他の病期D1と同じく、systemic diseaseであるのか結論がついていないといえる。

今回、pN1に再発例がないのは観察期間が短いことによる結果である可能性があっても、現在までpN1は根治的治療法にて良好に制癌されているので、現時点ではわれわれはpN1は治癒的病期として、現在の治療法を継続する予定である。pN2以上は他の報告同様すでにsystemic diseaseであり、根治的

治療法の対象外として、内分泌療法の適応とみなされよう。

結 語

1975年から1989年までに、臨床病期 A2-C 90 例に病期診断骨盤リンパ節郭清を行い、非再発率を検討した。

1. リンパ節転移頻度は、臨床病期の進行および原発巣の組織学的分化度の低分化傾向と共に増大した。

2. pN0-1 に対し根治的治療法として、前立腺全摘除術、または放射線療法を行い良好な成績をみた。したがって、現時点では本病期は治療的病期とみなした。

3. pN2 以上には、内分泌療法を行い、病期 D2 よりは良い傾向をみた。

以上より、病期 D1 においては pN1 は根治的治療法、pN2 以上には内分泌療法の適応と考えた。

文 献

- 1) 荒井陽一, 谷川隆信, 郭 俊逸, 木原裕次, 岡田謙一郎, 川村寿一: 前立腺癌に対する Staging pelvic lymphadenectomy の検討. 泌尿紀要 32: 401-406, 1986
- 2) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, 島崎 淳, 村上信乃, 五十嵐辰男: 前立腺癌の Staging pelvic lymphadenectomy. 泌尿紀要 32: 1465-1470, 1986
- 3) 秋元 晋, 布施秀樹, 島崎 淳, 森田新六, 恒元博: 前立腺癌の放射線療法. 日泌尿会誌 78: 1584-1590, 1987
- 4) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, 島崎 淳, 矢谷隆一: Stage D2 前立腺癌の内分泌療法. 日泌尿会誌 79: 1-10, 1988
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌の組織学的分類. 前立腺癌取扱規規約, 第1版, 40, 金原出版, 東京, 1985
- 6) Prostate (ICD-O 185). In: TNM classification of malignant tumours. Edited by Hermanek P and Sobin LH, pp 124-126, Springer-Verlag, Berlin, 1987
- 7) Donohue RE, Augspurger RR, Mani JH, Biber RJ, Whitesel JA, Fauver HE, Mohr SM, Wettlaufer JN, Scanavino D and Pfister RR: Pelvic lymph node dissection. Guide to patient management in clinically confined adenocarcinoma of prostate. Urology 20: 559-565, 1982
- 8) Prout GR Jr, Heaney JA, Griffin PP, Daly JJ and Shipley WU: Nodal involvement as a prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma. J Urol 124: 226-231, 1980
- 9) Smith JA Jr, Seaman JP, Gleidman JB and Middleton RG: Pelvic lymph node metastasis from prostate cancer: influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. J Urol 130: 290-292, 1983
- 10) 荒井陽一, 大石賢二, 岡田謙一郎, 吉田 修, 木原裕次, 奥野 博: Stage D1 前立腺癌の検討—リンパ節の転移様式および stage D1 前立腺癌の予後—. 泌尿紀要 35: 981-986, 1989
- 11) Smith JA Jr and Middleton RG: Implications of volume of nodal metastasis in patients with adenocarcinoma of the prostate. J Urol 133: 617-619, 1985
- 12) Gervasi LA, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Hawkins CS, Carlton CE Jr and Scardino PT: Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. J Urol 142: 332-336, 1989
- 13) Kramer SA, Cline WA Jr, Farnham R, Carson CC, Cox EB, Hinshaw W and Paulson DF: Prognosis of patients with stage D1 prostatic adenocarcinoma. J Urol 125: 817-819, 1981
- 14) Richie JP: Lymph node sampling in the management of prostatic cancer. In: Genitourinary Cancer. Edited by Garnick MB. vol 5, pp 91-104, Churchill Livingstone, New York, 1985
- 15) Paulson DF: The prognostic role of lymphadenectomy in adenocarcinoma of the prostate. Urol Clin North Am 7: 615-622, 1980
- 16) Golimbu M, Provet J, Al-Askari S and Morales P: Radical prostatectomy for stage D1 prostate cancer. Prognostic variables and results of treatment. Urology 30: 427-435, 1987
- 17) 島崎 淳: 前立腺癌. 日泌尿会誌 80: 1407-1416, 1989
- 18) Zincke H: Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate. Significant influence of immediate adjuvant hormonal treatment (orchiectomy) on outcome. Urology 33: supplement 27-36, 1989
- 19) Pilepich MV, Zininger M, Johnson RJ, Sause WT, Perez CA, Hanks GE, Krall JM, Martz KL and Russ HH: Prognostic significance of nodal involvement in locally advanced (stage C) carcinoma of prostate—RTOG experience. Urology 30: 535-540, 1987
- 20) Babaian RT and Orlando RP: Elevated prostatic acid phosphatase: a prognostic factor for stage C adenocarcinoma of the prostate. J Urol 136: 1035-1037, 1986
- 21) de Voogt HJ, Suciu S, Sylvester R, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M and members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Genito-

- urinary Tract Cancer Cooperative Group : Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer : results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials. *J Urol* **141**: 883-888, 1989
- 22) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 正井基之, 井坂茂夫, 島崎 淳: 病期 D2 前立腺癌内分泌療法による前立腺性酸性ホスファターゼ, γ -セミノプロテインおよび前立腺特異抗原の変動と予後. 泌尿紀要. **36**: 783-791, 1990
- 23) Barzell W, Bean MA, Hilaris BS and Whitmore WF Jr Prostatic carcinoma: relationship of grade and local extent to the pattern of metastases. *J Urol* **118** 278-282, 1977
- 24) Rutishauser G and Hering F: Lymph node staging in potentially curable prostatic carcinoma. In: Progress and Controversies in Oncological Urology I. Edited by Schröder FH, Klijn JGM, Kurth KH, Pinedo HM, Splinter TAW and de Voogt HJ. pp 227-232, Alan R Liss Inc, New York, 1988
- 25) Schubert J, Kelly LU, Wehnert J and Moravek P: Radical pelvic surgery and radiation therapy in the management of localized carcinoma of the prostate. *Eur Urol* **14**: 196-201, 1988
- 26) Schmidt JD, Gibbons RP, Bartolucci A, Murphy GP and the investigators of the National Prostatic Cancer Treatment Group: Prognosis in stage D1 prostate cancer relative to anatomic sites of nodal metastases. *Cancer* **64**: 1743-1746, 1989
- 27) Grossman HB, Batata M, Hilaris B and Whitmore WF Jr: Implantation for carcinoma of prostate. Further follow-up of first 100 cases. *Urology* **20**: 591-598, 1982
- (Received on March 2, 1990)
(Accepted on June 8, 1990)
(迅速掲載)