

函館五稜郭病院における High risk 前立腺癌の臨床的検討

柴森 康介, 福多 史昌, 武藤 雅俊

高橋 敦, 高木 良雄

函館五稜郭病院泌尿器科

OUTCOMES OF HIGH-RISK PROSTATE CANCER PATIENTS
AT HAKODATE GORYOUKAKU HOSPITAL

Kosuke SHIBAMORI, Fumimasa FUKUTA, Masatoshi MUTO,

Atsushi TAKAHASHI and Yoshio TAKAGI

The Department of Urology, Hakodate Goryoukaku Hospital

We assessed the outcomes of high-risk prostate cancer patients who received radical prostatectomy (RP), external beam radiation therapy (EBRT) or androgen deprivation therapy (ADT). Two hundred nineteen patients who were diagnosed with pathologically confirmed high-risk prostate cancer as defined by D'Amico between 2005 and 2011 were included in this study. Of them, 74 patients underwent RP. The 5-year cancer-specific survival (5yCSS) and 5-year PSA recurrence-free survival (5yPRFS) rates were 100 and 67.2%, respectively. A positive surgical margin and Gleason score ≥ 8 were risk factors for PSA recurrence. The 5yPRFSs were 100, 74.4% and 'unmeasurable' for patients with 0, 1 and 2 risk factors, respectively. Ninety patients underwent EBRT. The 5yCSS and 5yPRFS rates were 95.2 and 74.2%, respectively. Fifty-five patients underwent ADT alone. Their 5yCSS and 5yPRFS rates were 93.3 and 64.3%, respectively. There was no significant difference in 5yCSS and 5yPRFS rates among the treatment groups. These results show that RP can be a treatment option for high-risk prostate cancer patients.

(Hinyokika Kyo 61 : 147-151, 2015)

Key words : Prostate cancer, High risk, Prognosis, Radical prostatectomy

諸 言

一般的に high risk 前立腺癌¹⁾は進行性であり, low-intermediate risk 症例と比較すると予後不良とされている²⁻³⁾. High risk 前立腺癌に対する治療には, 放射線療法 (radiation therapy: RT), 根治的前立腺摘除術 (radical prostatectomy: RP), 内分泌療法 (androgen deprivation therapy: ADT) があるが, high risk 前立腺癌に分類される症例は不均一であるとされ⁴⁾, どの治療法が適切かについては未だ議論の余地がある^{1,5)}.

今回われわれは, 当院における high risk 前立腺癌の治療成績について後方視的に検討した.

対 象 と 方 法

2005年から2011年までの間に, 当院で病理学的に前立腺癌と診断された747例のうち, D'Amico 分類¹⁾の high risk (cT2c or PSA > 20 ng/ml or Gleason score ≥ 8) を満たし, PSA ≥ 100 ng/ml, stage C 以上, 観察期間 3 カ月未満, PSA 監視療法を除いた, 計219例を解析対象とした. 主要評価項目は PSA 非再発率とし, 副次評価項目は全生存率, 癌特異的生存率とした. 臨床病期, 病理学的病期分類は前立腺癌取扱い規約第4版に準じた⁶⁾. 前立腺針生検は, 2006年以前は6本, そ

れ以降は原則的に12本採取とした. 病理学的診断は同一の病理医により行われた. 治療法の選択基準については, 限局性癌に対しては基本的に RP, RT を勧めており, ADT は患者希望により施行されていた. RP は基本的に75歳を上限としているが, 1例のみ患者の強い希望により78歳で施行した.

RP はすべて恥骨後式で施行し, リンパ節郭清は両側閉鎖リンパ節のみであった. 原則として PSA 再発が認められるまで術後補助療法を施行しなかった. 当院で施行した RT は3次元原体照射 (64~72 Gy) であり, 強度変調放射線治療 (IMRT) は他院で施行された. 観察期間の起点は, RP では手術日, RT および ADT では治療開始日とした.

再発の定義は前立腺癌取扱い規約第4版に準じた⁶⁾. すなわち, RP では PSA ≥ 0.2 ng/ml を PSA 再発と定義し, PSA が0.2 ng/ml を下回らない場合は手術日を PSA 再発日と定義した. RT においては Phoenix の定義⁷⁾に従い, PSA nadir + 2 ng/ml を再発とした. 2008年以前の RT 群においては, ADT 併用は明確な基準を設けず行っていたが, 2008年以降は原則として3年間の ADT 併用を施行した. ADT は PSA nadir + 2 ng/ml かつ, PSA nadir の25%以上の上昇を再発と定義した.

また症例の背景として、前立腺癌診断時の高血圧、糖尿病、心血管疾患、喘息、ウイルス性肝炎、他癌腫など全身状態に影響を及ぼす可能性のある疾患の有無を調査し、これらを有する場合、「合併症あり」と定義した。

症例の治療別背景の有意差検定には χ^2 検定を用いた。全生存率、癌特異的生存率および PSA 非再発率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、有意差検定には Log-rank test を用いて検討した。PSA 再発の予測因子の有意差検定には Cox 比例ハザードモデルを用いた。有意差検定は、いずれの検定も $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。年齢、PSA、clinical stage は ADT 群において有意に高かった。cT2c と診断された症例は少なく (3.2%)、high risk 前立腺癌の診断はほとんどが Gleason score ≥ 8 または PSA > 20 によりなされていた。当科での high risk 前立腺癌に対す

る治療法の変遷を示す (Fig. 1)。RT は2005年には20%程度であったが年々増加し、2011年には60%となった。一方、ADT は2005年には50%程度であったが、2011年には10%程度まで減少した。RP はおおむね30%程度で推移していた。

観察期間中の全死亡は12例に認められ、そのうち癌死は4例であった。全症例の5年全生存率、5年癌特異的生存率、5年 PSA 非再発率はそれぞれ93.6、96.8、71.6%であった。

RP/RT/ADT の5年全生存率は100%/92.3%/86.8%であり、RP 群と ADT 群間に統計学的有意差を認めた ($p = 0.02$, Fig. 2)。

RP/RT/ADT の5年癌特異的生存率、5年 PSA 非再発率はそれぞれ100%/95.2%/93.3%、67.2%/74.2%/64.3%であり、統計学的有意差は認められなかった (Fig. 3, 4)。

RP 群において、PSA 再発は23例、癌死は0例、他因死は1例に認められた。pT2、pT3 以上の割合はそれぞれ66.2、33.8%で切除断端陽性例は33例

Table 1. Clinicopathological characteristics

	Total	RP	RT	ADT	P value
N	219	74	90	55	
Age (yr)	73 (49-87)	70 (49-78)	73 (55-84)	77 (67-87)	< 0.05
Performance status	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	ns
Complication (+)	147 (67%)	45 (61%)	59 (66%)	43 (78%)	ns
PSA (ng/ml)	15.9 (1.3-91.8)	11.9 (4.2-54.4)	15.4 (4.4-89.4)	25 (1.3-91.8)	< 0.05
Clinical T stage					< 0.05
≤ cT2a	198	73	79	46	
cT2b	14	0	7	7	
cT2c	7	1	4	2	
Gleason score					ns
6 ≤	24	10	5	9	
7	35	8	15	12	
≥ 8	160	56	70	34	
Follow-up time (months)	47 (4-104)	51.5 (7-100)	42.5 (6-104)	49 (4-104)	< 0.05

RP: radical prostatectomy, RT: radiation therapy, ADT: androgen deprivation therapy, ns: not significant.

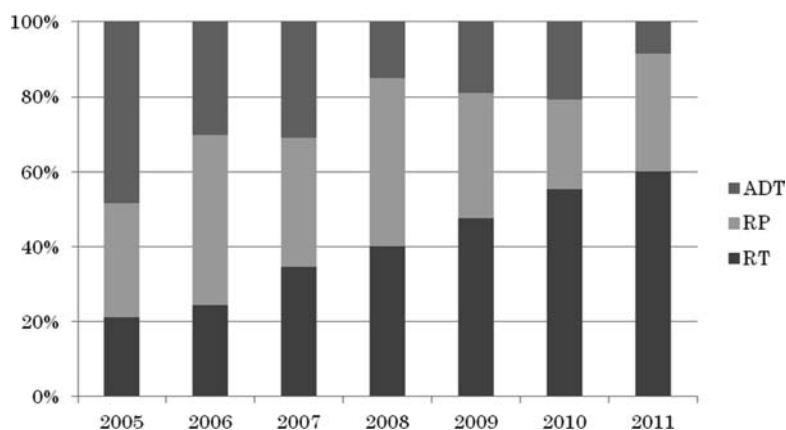


Fig. 1. Transition of treatment for high-risk prostate cancer.

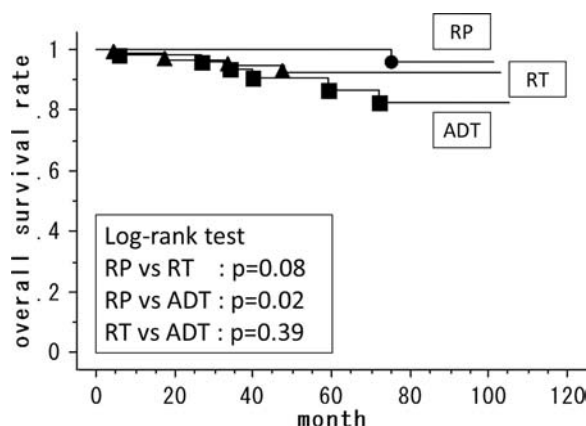


Fig. 2. Overall survival rate.

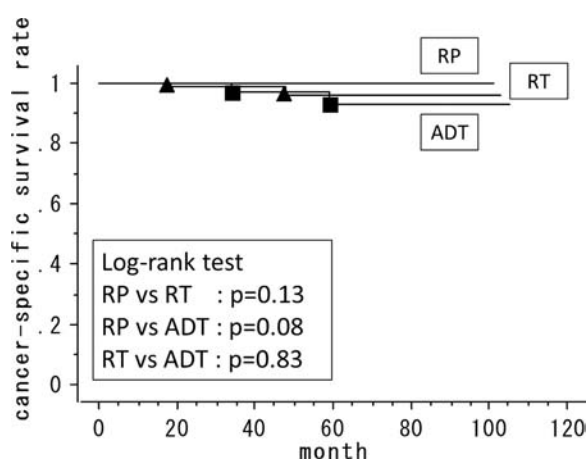


Fig. 3. Cancer-specific survival rate.

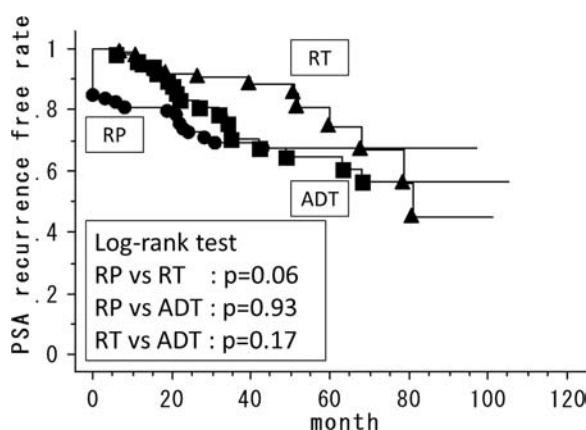


Fig. 4. PSA recurrence-free survival rate.

(44.6%)であった。pT2 症例の切除断端陽性例は14/49例 (28.6%), pT3 以上では19/25例 (76.0%)であった。PSA 再発までの期間の中央値(範囲)は3カ月(0~43)であった。術後 PSA が 0.2 ng/ml を下回らない症例は11例 (14.9%)で、これらを除いた PSA 再発までの中央値は22カ月(3~43)であった。

PSA 再発を予測するリスク因子について検討を行った (Table 2)。術前のパラメーターである、生検

Table 2. Risk factors for PSA recurrence after radical prostatectomy

	Univariate analysis*	Multivariate analysis*	
	p-value	HR (95% CI)	p-value
PSA (≤ 20 vs > 20)	0.20	1.34 (0.30- 5.93)	0.70
Gleason score at biopsy (≤ 7 vs ≥ 8)	0.09	2.13 (0.28-15.99)	0.46
% of positive core ($< 30\%$ vs $\geq 30\%$)	0.23	1.57 (0.57- 4.34)	0.39
Pathological T stage (pT2 vs $\geq$ pT3)	0.14	1.20 (0.45- 3.21)	0.72
Gleason score at RP (≤ 7 vs ≥ 8)	0.01	5.70 (1.68-19.28)	< 0.01
Surgical margin positive	0.001	10.32 (3.21-33.19)	< 0.01

* Cox proportional-hazards model.

時 PSA、生検時 Gleason score、癌陽性標本率は、PSA 再発の有無と有意な相関は認められなかった。一方、全摘標本における Gleason score 8 以上または切除断端陽性を有する症例では、これらの因子を持たない症例に比し PSA 再発率が有意に高く、それぞれ独立した予測因子であった ($p < 0.05$)。これらの予測因子を有する数で層別化すると、5年 PSA 非再発率は、因子数0個:100%, 1個:74.4%, 2個:測定できず、であった (Fig. 5)。

RT 群において、PSA 再発は15例、癌死は2例、他因死は3例に認められた。PSA 再発までの期間の中央値(範囲)は27カ月(7~81)であった。照射線量は 64 Gy が 7 例 (7.8%), 70~72 Gy が 78 例 (86.7%), 75.6 Gy が 5 例 (5.6%)であった。75.6 Gy 照射例は他院での IMRT 施行例であった。ADT 併用は60例 (66.7%)に施行され、LH-RH アナログ投与が59例、ビカルタミド投与が1例であった。ADT 併用期間の中央値(範囲)は36.5カ月(6~57)であった。5年 PSA 非再発率は、ADT 非併用群で62.7%, ADT 併用群で89.1%であった ($p = 0.01$)。照射線量 64 Gy 群の5年 PSA 非再発率は57.1%, 70~72 Gy 群は77.2%であった ($p = 0.03$)。

ADT 群において、PSA 再発は17例、癌死は2例、他因死は4例に認められた。PSA 再発までの期間の中央値(範囲)は27カ月(6~68)であった。LH-RH アナログ単独投与が47例、外科的去勢術が7例、最大アンドロゲン遮断療法が1例であった。

考 察

High risk 前立腺癌に対する RP は、low-intermediate risk 前立腺癌に比べ切除断端陽性率が高く⁸⁾、RP より RT や ADT を選択する傾向にあると報告されてい

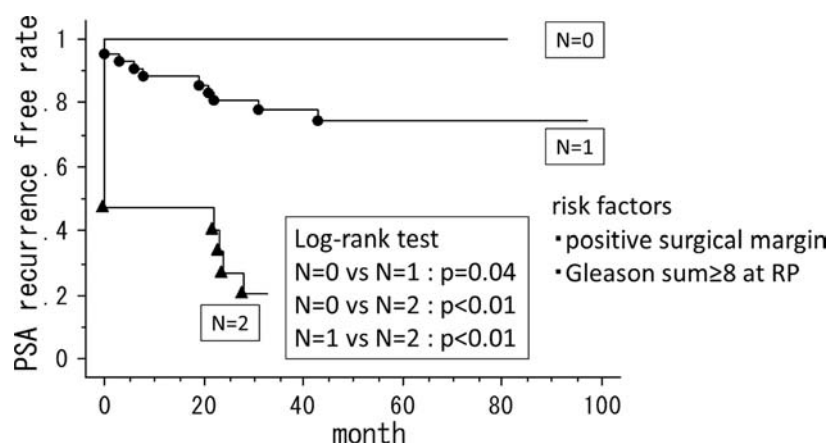


Fig. 5. PSA recurrence-free rate after RP sorted by the number of risk factors.

る⁹⁾。NCCN ガイドラインにおいても high risk 前立腺癌に対する治療法は ADT 併用 RT であり、隣接臓器への固定がみられない選択された症例において、骨盤リンパ節郭清を伴う RP も選択肢となりえるとしている¹⁰⁾。RP の利点は病理学的病期の判定と、術後に放射線治療、内分泌療法が施行可能であるという点であり、近年 high risk 前立腺癌に対する良好な手術成績も報告されている。Westover ら¹¹⁾は、Gleason score ≥ 8 を満たす前立腺癌患者の 5 年癌特異的死亡率は、RP 群 0%，ADT 併用 RT 群 1.5% と報告している。Savdie ら⁵⁾は、clinical stage ≥ T2b or Gleason score ≥ 8 or PSA > 20 ng/ml を満たす前立腺癌患者における 5 年 PSA 非再発率は、RP 群 65.5%，高線量率組織内照射・外照射・内分泌療法併用群は 79.6% と報告している。本検討ではこれらの報告と患者背景は若干異なるが、RP 群の 5 年 PSA 非再発率は 67.2%，癌死 0 例であり、治療成績はほぼ同等であった。

本検討では、PSA 再発を予測する因子について検討を行ったが、PSA 再発例と非再発例の背景に有意差は認められず、RP が適当である high risk 症例を鑑別する術前の予測因子は明らかにならなかった。

NCCN ガイドラインでは、骨盤リンパ節郭清術を施行する際は拡大郭清が望ましいとしている¹⁰⁾。一方、Gao ら¹²⁾は前立腺癌のリンパ節郭清範囲に関する meta-analysis において、拡大リンパ節郭清は限局・標準郭清と比較して摘出リンパ節数、陽性リンパ節数が多いものの、生物学的非再発率には有意差がないことを報告している。このようにリンパ節郭清範囲については一定の結論が出ていないが、拡大郭清を行うことで治療成績が向上する可能性はある。本検討は、閉鎖リンパ節のみの限局郭清症例が対象となっているが、現在当科でも high risk 症例については拡大リンパ節郭清を行っており、今後これらも含めた検討が必要である。

RT においては、通常の光子線の外照射では 70 Gy

以上を照射することが推奨されて¹³⁾おり、また、high risk 前立腺癌に対しては長期の内分泌療法併用が推奨されている^{13,14)}。本検討では照射線量が 64 Gy と低い症例が 7 例含まれており、また、ADT 併用率は 66.7% と低いが、いずれも比較的古い年代の症例が含まれていることが関与していた。したがって、これらの症例においては PSA 再発の原因が、線量の低さによるものなのか、ADT を併用していないことによるものなのかを明確にすることはできなかった。現在当院では IMRT も導入され、3D-CRT であっても全例 70 Gy 以上照射しており、ADT も合計 3 年間施行する方針としている。

本研究の問題点は、単施設における後ろ向き研究であること、観察期間が比較的短いことがあげられる。また、本検討では PSA 非再発率を主要評価項目として検討したが、RP、RT、ADT ではそれぞれ PSA 再発の定義が異なるため、これらを横ならびに評価することが正しいかどうかは議論の余地がある。その他、本検討では生活の質に関する評価がなされておらず、治療に対する満足度は不明である。

結 語

High risk 前立腺癌に対する RP は、RT、ADT と比較して PSA 再発率は同等であった。PSA 再発の予測因子は不明であるが、RP が適当である high risk 前立腺癌症例が存在することが示唆された。

本論文の要旨は、第 391 回日本泌尿器科学会北海道地方会で発表した。

文 献

- 1) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 280: 969-974, 1998

- 2) Albertsen PC, Hanley JA and Fine J: 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* **293**: 2095-2101, 2005
- 3) Thompson IM, Carroll PR and Carducci MA: Recommendations for defining and treating high risk localized prostate cancer. *J Urol* **176**: S6-10; quiz S3-5, 2006
- 4) Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, et al.: Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *J Urol* **173**: 1126-1131, 2005
- 5) Savdie R, Symons J, Spernat D, et al.: High-dose rate brachytherapy compared with open radical prostatectomy for the treatment of high-risk prostate cancer: 10 year biochemical freedom from relapse. *BJU Int* **110**: 71-76, 2012
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会: 前立腺癌取扱い規約, 第4版. 金原出版, 東京, 2010
- 7) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al.: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **65**: 965-974, 2006
- 8) Evans SM, Millar JL, Frydenberg M, et al.: Positive surgical margins: rate, contributing factors and impact on further treatment: findings from the Prostate Cancer Registry. *BJU Int* doi: 10.1111/bju.12509: 2013
- 9) Denberg TD, Glode LM, Steiner JF, et al.: Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. *BJU Int* **98**: 335-340, 2006
- 10) NCCN Guidelines & Clinical Resources http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 11) Westover K, Chen MH, Moul J, et al.: Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer. *BJU Int* **110**: 1116-1121, 2012
- 12) Gao L, Yang L, Lv X, et al.: A systematic review and meta-analysis of comparative studies on the efficacy of extended pelvic lymph node dissection in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* **140**: 243-256, 2014
- 13) 日本泌尿器科学会: 前立腺癌診療ガイドライン 2012年版. 金原出版, 東京, 2012
- 14) Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al.: Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* **21**: 3972-3978, 2003

(Received on August 29, 2014)
(Accepted on December 2, 2014)