

原 著

## 多根総合病院における前立腺癌 pT3 症例の治療成績

多根総合病院 泌尿器科

細川 幸成 岩本 崇史 大塚 憲司 松下 千枝  
林 美樹

## 要 旨

(目的) 当院における根治的前立腺全摘術後、pT3 であった症例の治療成績について検討を行った。

(対象と方法) 1995年1月より2013年12月までに術前に補助療法を受けておらず根治的前立腺摘除術を行った197例のうち、pT3であった44例。PSA再発、臨床再発、生存率について検討を行った。また、PSA再発に影響を与える因子についても検討を行った。(結果) 手術時年齢と観察期間、術前PSA値は中央値で各々68.5歳、98.3ヶ月、12.77ng/ml。pT3aが34例(77.3%)、pT3bが10例(22.7%)、pN(+)が2例(4.5%)、Gleason scoreは8以上が20例(45.5%)であった。術後補助療法が14例(31.8%)に行われていた。24例(54.5%)にPSA再発が生じていた。5年PSA非再発率は54.3%、平均PSA非再発期間は64.3ヶ月であった。手術から臨床再発までの期間は中央値で84.5ヶ月。現在、3例(6.8%)が臨床再発で治療中、1例(2.3%)が術後164.5ヶ月で癌死していた。PSA再発に影響を与える因子について検討を行ったが、術後補助療法の有無(オッズ比0.311, 95%信頼区間: 0.083~1.162, p=0.082)、PSA20 ng/ml以上(オッズ比2.860, 95%信頼区間: 0.842~9.714, p=0.092)に傾向を認めただけで有意な因子は検出されなかった。(結語) 前立腺癌診療ガイドライン(2012年版)では、pT3N0M0症例には術後補助ホルモン療法は局所コントロールのベネフィットのみとし、全生存率の期間の延長は期待できないとしており、期待余命15年以上(70歳以下)のpT3N0M0症例には、術後補助放射線療法を推奨している。今回の検討でも術後補助ホルモン療法はPSA再発の有意な因子ではなかった。臨床再発(癌死を含む)を生じた4例(pN1症例が2例)はいずれも手術時年齢は70歳以下であり、術後補助ホルモン療法のみが2例(pN1症例は1例)に行われていた。現時点ではpT3症例には術後補助放射線療法が必要と考える。

**Key words** : 前立腺癌 ; pT3

## はじめに

臨床的に限局した前立腺癌の約20~50%<sup>1,2)</sup>、病的に前立腺被膜または切除断端を越えて進展している(pT3)とされており、前立腺全摘術の予後決定因子として重要とされている。その治療法を確立するため、術後補助療法として放射線治療、アンドロゲン除去療法(ADT)などの取り組みが行われてきた。その結果、本邦の前立腺癌診療ガイドライン(2012年版)<sup>3)</sup>では、pT3N0M0症例には術後補助ADT療法は全生存率の期間の延長は期待できないとしており、期待余命15年以上の症例には術後補助放射線療法が推奨されている。

また、リンパ節転移陽性例(特に切除断端陽性例や精嚢浸潤例)に対してはADTが推奨されている。今回、当院における前立腺癌pT3症例の治療成績を後方視的に検討し、再発危険因子について検討を行った。

## 対象と方法

対象は1995年1月より2013年12月までに、術前の画像診断上、遠隔転移・前立腺被膜外浸潤・精嚢浸潤・リンパ節腫大を認めず、術前に補助療法を受けておらず、根治的前立腺摘除術を行った197例中、pT3であった44例(22.3%)。術前の年齢、PSA値、摘除標本のGleason score、術後補助療法の有無などの臨床項目について後

方視的に検討を行った。患者の転帰については、PSA再発・臨床再発の有無、および他因死・癌死の確認をカルテベースに行った。PSA再発は前立腺癌取扱い規約第4版<sup>4)</sup>に従った。

PSA再発率、生存率に関する検討は、手術日を起算日とし、Kaplan-Meier法で算出、有意差の検定にはLog-rank検定を用いて行った。また、予後因子については、Cox proportional hazard modelを用いて行い、 $p < 0.05$ で統計学的に有意差ありとした。

結 果

患者背景を表1-3に示す。術前PSA値は12.77ng/ml(中央値)、pT3aが34例(77.3%)、pT3bが10例(22.7%)、pN1の症例が2例(4.5%)、RM1(癌が切除面に存在する)は39例(88.6%)であった。Gleason scoreは8以上が20例(45.5%)、D'Amico分類<sup>5)</sup>でhighに分類されるものを22例(50%)に認めた(表1)。5年全生存率は94.5%であり、1例が癌死、3例は他因死していた(図1)。

術後補助療法は14例(31.8%)に行われていた。術後補助療法が行われていた症例のPSA値は30.70g/mlと全体と比較して高値であり、D'Amico分類でhighに分類されるものが11例(78.6%)と大半を占めてい

表1 患者背景

症例数	44	
年齢(歳)	68.5	(平均68.0±5.2)
術前PSA値(ng/ml)	12.77	(平均19.29±16.33)
標本のGleason score		
6以下	4例	(9.1%)
7	20例	(45.5%)
8以上	20例	(45.5%)
pT3a	34例	(77.3%)
pT3b	10例	(22.7%)
pN 1	2例	(4.5%)
RM 1	39例	(88.6%)
D'Amico分類		
low	7例	(15.9%)
intermediate	15例	(34.1%)
high	22例	(50.0%)
観察期間(ヶ月)	98.3(平均)	84.5±7.3)

た。前立腺全摘時に同時に去勢術が行われていたものを含め、全例にADTが行われており、1例のみ術後補助放射線療法がADTと同時に進行されていた(表2)。

44例中、24例(54.5%)でPSA再発が生じていた。PSA再発が生じるまでの期間は中央値で19.9ヶ月(表3)。5年PSA非再発率は54.3%、平均PSA非再発期間は

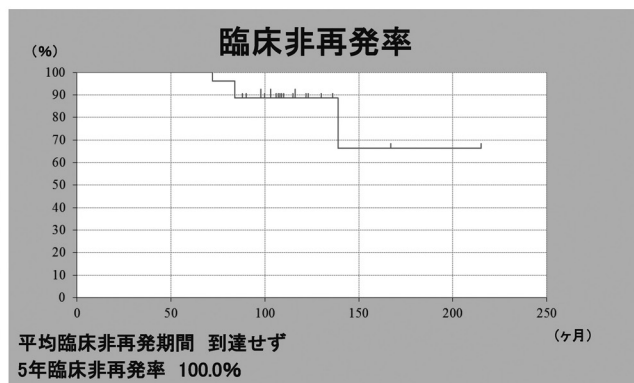
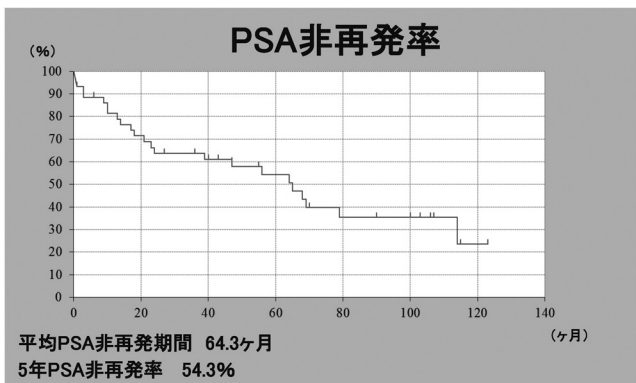
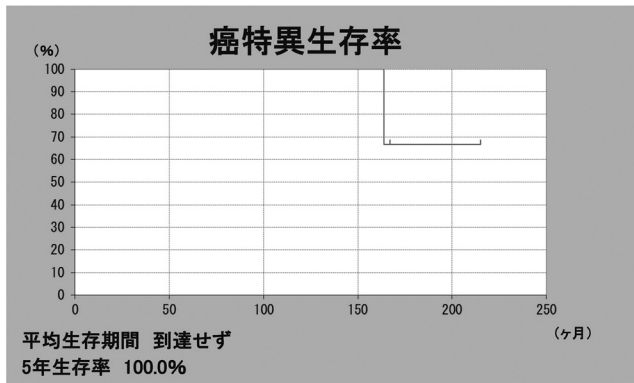
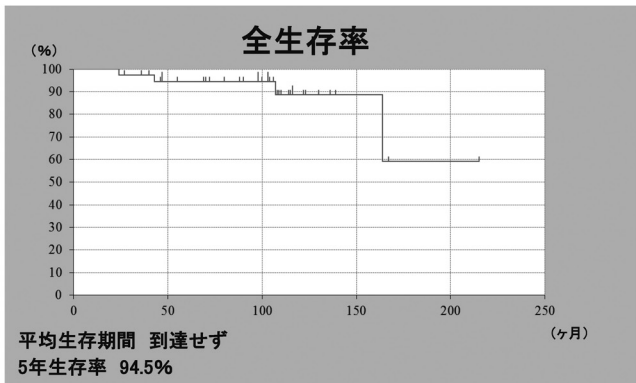


図1

表2 患者背景

術後補助療法症例数	14
術前PSA値(ng/ml)	30.70 (平均29.45±20.81)
標本のGleason score	
6以下	1例(7.1%)
7	2例(14.3%)
8以上	11例(78.6%)
pT3a	9例(64.3%)
pT3b	5例(35.7%)
pN 1	1例(7.1%)
RM 1	13例(92.9%)
D'Amico分類	
intermediate	3例(21.4%)
high	11例(78.6%)
術後補助療法の内訳	
ADT	10例(71.4%) (6例は10-60ヶ月で終了)
ADT+放射線照射	1例(7.1%) (ADTは放射線前の6ヶ月のみ)
前立腺全摘時に同時に去勢術	3例(21.4%)

表3 患者背景

PSA再発症例数	24 (54.5%)
PSA再発が生じるまでの期間(ヶ月)	19.9(平均 32.3±28.8)
PSA再発後の治療(重複症例含む)	
無治療経過観察	4例(16.7%)
ADT	14例(70.8%)
ADT+救済放射線療法	3例(25.0%)
救済放射線療法	3例(25.0%)
臨床再発の症例数	4例(16.7%)
手術から臨床再発までの期間(ヶ月)	84.5(平均 95.3±30.1)
PSA再発から臨床再発までの期間(ヶ月)	52.4(平均 49.2±22.8)
癌死	1例(2.3%)、術後164.5ヶ月

表4 PSA再発の危険因子(多変量解析)

	Risk ratio(95%CI)	P value
RM(無vs有)	3.693(0.738-18.463)	0.112
深達度(pT3a以下vspT3b)	1.866(0.556-6.267)	0.313
Gleason(7以下vs8以上)	0.399(0.118-1.350)	0.140
術後補助療法(無vs有)	0.311(0.083-1.162)	0.082
術前PSA(20未満vs20以上)	2.860(0.842-9.714)	0.092
リンパ節転移(無vs有)	1.798(0.292-11.092)	0.527

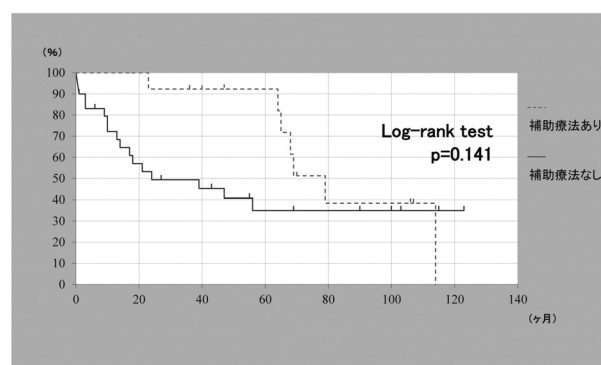
64.3ヶ月であった(図1)。臨床再発していた症例は4例、手術から臨床再発までの期間は中央値で84.5ヶ月(表3)。5年非臨床再発率は100%であった(図1)。現在、3例(6.8%)が臨床再発で治療中、1例(2.3%)が術後164ヶ月で癌死していた。5年癌特異生存率は100%であった(図1)。

PSA再発に影響を与える因子として、RM、T分類、Gleason score、術後補助療法の有無、術前PSA値、リンパ節転移の有無につき多変量解析を用いて検討を行ったが、術後補助療法の有無(オッズ比0.311, 95%信頼区間: 0.083~1.162,  $p=0.082$ )、PSA20ng/ml以上(オッズ比2.860, 95%信頼区間: 0.842~9.714,  $p=0.092$ )に傾向を認めたのみで有意な因子は検出されなかった(表4)。

## 考 察

前立腺癌 pT3症例は、前立腺全摘術の予後決定因子として重要とされている。2008年までを検討した以前の検討で、術後補助療法を行わず前立腺全摘を行い、pT3症例であった症例が28.4%を占めていた<sup>6)</sup>のに対し、今回、5年間の追加期間で pT3症例が22.3%に比率が低下していた。これは当院が以前は1.5TのMRIしか所有していなかったが、2011年以降、3TのMRIを導入したことが大きな要因であると考えられる。

pT3症例を無治療で経過をみても5年PSA非再発率は38-60%<sup>7)</sup>、またRM0(切除断端陰性)であった場合、10年PSA非再発率は75%<sup>8)</sup>とも報告されており、全例に補助療法を行った場合、過剰治療となる症例が多数含まれることとなる。一方、最近の術後補助放射線療法の長期成績で経過観察群と比較し、PSA再発はハザード比0.51と良好な結果も報告<sup>9)</sup>されている。pT3症例への本邦の前立腺癌診療ガイドライン(2012年版)<sup>3)</sup>では、pT3N0M0症例には術後補助ADT療法は全生存率の期間の延長は期待できないとしており、SWOG 8794の結果<sup>10)</sup>から、期待余命15年以上の症例には術後補助放射線療法を推奨している。今回のわれわれのデータでも、術後補助療法の有無別(全例ADTが施行されており、1例のみ放射線療法も施行されていた)でPSA



補助療法あり(n=14)	補助療法なし(n=30)
平均PSA非再発期間 83.0ヶ月	平均PSA非再発期間 55.3ヶ月
5年PSA非再発率 92.3%	5年PSA非再発率 35.0%

図2 術後補助療法の有無別 PSA非再発率

非再発率を比較した場合、Kaplan-Meier 曲線では80ヶ月までは術後補助療法を施行したほうが非再発率は高いが、その後、同等の非再発率となり、統計的にも有意差は認めなかった(図2)。このことは、当院のデータでも、前立腺癌診療ガイドライン(2012年版)を支持する結果であったと考える。また、術後補助放射線療法は1例にのみ施行されており、また術後40ヶ月しか経過していないため、その評価は困難であった。

Poundら<sup>11)</sup>は、前立腺全摘を行った1997例中、PSA再発が生じた315例(15%)の中から、臨床再発が生じるまで無治療で経過観察を行った304例について検討を行っている(平均5.3年の経過観察期間)。その結果、臨床再発は103例(34%)に生じ、この時点で治療を開始しているが、PSA再発から臨床再発までの期間は中央値で8年、臨床再発から死亡までは中央値で5年であったと報告している。今回のわれわれの検討では、術後PSA再発から臨床再発までの期間が4.4年、癌死した1例は臨床再発から死亡まで2年と、Poundらの報告と比較して短期間で再発・死亡であった。pT3症例での検討であったことが、この原因と思われる。しかし、自施設で癌死した1例が術後164.5ヶ月経過していることを考えると、Poundらの報告もふまえて、無治療経過観察も含めて、余命を考慮した有効な術後補助療法が望まれる。

前立腺癌診療ガイドライン(2012年版)でpT3N0M0症例に推奨している、術後補助放射線療法は期待余命15年以上の症例とされているが、期待余命が15年以上ある症例は平成26年の簡易生命表<sup>12)</sup>で70歳未満の症例である。言い換えれば、70歳以上の症例は再発時にADTを行えば、余命は全うできる、ということである。

ADTを行った場合、問題になるのが去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)になってしまっからの治療である。以前は、前立腺癌の再発症例には現在、本邦では使用困難となってしまったリン酸ジエチルスチルベストロールなどが使用<sup>13)</sup>されていたが満足いく効果はえられていなかった。現在は、当院でも高齢者を含め治療成績が比較的良好的な成績であるドセタキセルによる化学療法<sup>14)</sup>が行われている。また、内服薬であるエンザルタマイド<sup>15)</sup>、アピラテロン<sup>16)</sup>に代表される去勢抵抗性前立腺癌に対する新薬も本邦で使用可能となっている。治療機器として、当院でも2011年に高精度放射線治療装置(Novalis Tx)を導入し強度変調放射線治療(IMRT)<sup>17)</sup>を行っている。前立腺癌診療ガイドライン(2012年版)で参考とされた治療成績は60-64Gyの外照射が大半である。現在、当院では術後補助放射線療法の照射線量が68Gy前後であることを考えると、今後、治療成績の

改善の可能性がある。将来、これら治療手段の多様化に伴い、ガイドラインが大幅に改定される可能性がある。

今後も、自施設の成績を定期的に振り返り、最近の他施設との治療成績と比較、あるいはガイドラインの検証を行い、最善の治療を施行する必要がある。

## おわりに

われわれの検討では、pT3N0M0症例には術後補助ADT療法の有無はPSA再発の有意な因子ではなかった。現時点では、前立腺癌診療ガイドライン(2012年版)で、期待余命15年以上(70歳以下)のpT3N0M0症例には術後補助放射線療法が推奨されている。しかし、新薬の開発、機器の進歩で新たな標準治療の確立をこれからも模索していく必要がある。

## 文 献

- 1) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. a multiinstitutional update. JAMA, 277: 1445-1451, 1997
- 2) Milonas D, Smailyte G, Jievaltas M: Oncologic Outcomes of Surgery in T3 Prostate Cancer: Experience of a Single Tertiary Center. Adv Urol, doi: 10.1155/2012/164263, 2012
- 3) 日本泌尿器科学会編集: 前立腺癌診療ガイドライン, 2012年度版, 金原出版, 東京, 2012
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編集: 前立腺癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 2010
- 5) 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, 16; 280 (11): 969-974, 1998
- 6) 熊本廣実, 細川幸成, 藤本清秀, 他: 根治的前立腺全摘除術の臨床的検討. 臨泌, 64 (3): 239-245, 2010
- 7) Boccon-Gibod L: pT3ProstateCancer: The Case for Salvage (as Opposed to Adjuvant) Radiation Therapy. Eur Urol, supplements 6: 521-524, 2007
- 8) Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al.: Do

- margins matter - The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 174 : 903-907, 2005
- 9) Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al.: Adjuvant radiotherapy versus wait - and - see after radical prostatectomy : 10- year follow - up of the ARO 96-02/ AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*, 66 (2) : 243-250, 2014
- 10) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al.: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0 M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long - term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*, 181 : 956-962, 2009.
- 11) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281 (17) : 1591-1597, 1999.
- 12) 厚生労働省 : 平成26年簡易生命表の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life14/>
- 13) 細川幸成, 松下千枝, 岸野辰樹, 他 : 前立腺癌に対するリン酸ジエチルスチルベストロール(DES - DP)静脈内投与療法の有効性の検討. *泌外*, 19 (5) : 621-625, 2006
- 14) 伊丹祥隆, 細川幸成, 飯田孝太, 他 : 去勢抵抗性前立腺癌に対する低用量ドセタキセル分割投与の検討. *泌外*, 27 (7) : 1153-1158, 2014
- 15) Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 367 (13) : 1187-1197, 2012
- 16) Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al.: Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration - resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU - AA -301 randomised, double - blind, placebo - controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 13 (10) : 983-992, 2012
- 17) Ishii K, Ogino R, Hosokawa Y, et al.: Whole - pelvic volumetric - modulated arc therapy for high - risk prostate cancer: treatment planning and acute toxicity. *J Radiat Res*, 56 (1) : 141-150, 2015

