

Title	根治的前立腺全摘除術症例における再発予測についての臨床的検討
Author(s)	南村, 和宏; 小貫, 竜昭; 河野, 充; 石垣, 華子; 加藤, 喜健; 田尻, 雄大; 澤田, 卓人; 藤川, 敦; 太田, 純一; 森山, 正敏; 林, 宏行; 吉田, 幸子; 原田, 昌興
Citation	泌尿器科紀要 (2013), 59(8): 485-489
Issue Date	2013-08
URL	http://hdl.handle.net/2433/178389
Right	許諾条件により本文は2014-09-01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

根治的前立腺全摘除術症例における 再発予測についての臨床的検討

南村 和宏¹, 小貫 竜昭¹, 河野 充¹, 石垣 華子¹
加藤 喜健¹, 田尻 雄大¹, 澤田 卓人¹, 藤川 敦¹
太田 純一¹, 森山 正敏¹, 林 宏行², 吉田 幸子²
原田 昌興³

¹横浜市立市民病院泌尿器科, ²横浜市立市民病院病理診断科

³神奈川県立がんセンター臨床研究所病理部

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PREDICTING BIOCHEMICAL RECURRENCE AFTER INITIAL RADICAL PROSTATECTOMY

Kazuhiro NAMURA¹, Tatsuaki ONUKI¹, Mitsuru KOUNO¹, Hanako ISHIGAKI¹,
Yoshitake KATO¹, Takehiro TAJIRI¹, Takuto SAWADA¹, Atsushi FUJIKAWA¹,
Junichi OTA¹, Masatoshi MORIYAMA¹, Hiroyuki HAYASHI², Sachiko YOSHIDA²
and Masaoki HARADA³

¹*The Department of Urology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital*

²*The Department of Surgical Pathology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital*

³*The Department of Clinical Research Institute, Kanagawa Cancer Center*

We evaluated clinical outcomes of radical prostatectomy in 244 patients who had undergone radical prostatectomy as initial treatment from January 2000 to December 2011, and were followed up for more than 6 months. Biochemical recurrence after prostatectomy was defined as prostate-specific antigen (PSA) level of at least 0.2 ng/ml. We evaluated potential risk factors for significant associations with biochemical recurrence. Median follow-up period after prostatectomy was 49 months (range, 6-144). Of the total, 192, 31, and 20 patients were at pathological stage pT2, pT3a, and pT3b, respectively. In 83 patients with the positive surgical margin, apices were mostly in the positive area. Of the 68 patients with PSA recurrence, PSA non-relapse rate was 66.6% for 5 years. Multivariate analysis was performed for seminal vesicle invasion, PSA nadir, surgical margins, and Gleason score. Thirty-two patients with PSA recurrence underwent salvage radiotherapy, and the biochemical recurrence rate at 5 years was 73.8%. The group in which the PSA level before salvage radiotherapy was <0.5 ng/ml had a low rate of biochemical recurrence. We must consider the recurrence of poorly differentiated or non-confined cancer after radical prostatectomy. These results suggest that early use of salvage radiotherapy is effective for patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy.

(Hinyokika Kyo 59 : 485-489, 2013)

Key words : Prostate cancer, Prostatectomy, Salvage radiotherapy

緒 言

近年, PSA 測定の普及により前立腺癌の早期発見

が増加し, 根治療法として前立腺全摘除術が選択される症例が増えている。手術後 PSA 再発率は5年で

Table 1. Area of positive surgical margin

Area	n	%
Apex	44	53.0
Ant	17	20.5
Post	10	12.0
Lateral	14	16.9
Base	7	8.4
Mid	3	3.6

Table 2. Tumor location in prostate

Area	n	%
Apex ant	136	65.7
Apex post	115	55.6
Middle ant	102	49.3
Middle post	118	57.0
Base ant	46	22.2
Base post	63	30.4
Lateral	100	48.3

16~31%, 10年で25~53%であると報告されている^{1,2)}。PSA再発した場合、追加治療の1つとして救済放射線治療があり、転移を認めない症例において再度根治が期待できる治療である。

今回われわれは当院において前立腺全摘除術が施行された症例の臨床的検討とPSA再発の予測因子の解析結果、またPSA再発を来した患者に対する救済放射線治療の治療効果について検討したので報告する。

対象と方法

対象は2000年1月から2011年12月に初回治療として手術療法を選択し、6カ月以上の経過観察が可能であった244例を対象とした。年齢は51~77歳(中央値68歳)、手術方法は恥骨後式前立腺全摘除術で両側閉鎖リンパ節郭清も行った。生化学的再発の定義はPSA 0.2 ng/ml以上とし、術後PSAが0.2 ng/ml未満に低下しない場合は手術日を再発日とした。前立腺全摘除術後のPSA再発をPSA 0.2 ng/ml以上と定義した。救済放射線治療はPSAが0.2 ng/ml未満に低下しない症例やPSA再発を来した症例が主だが、患者の希望や年齢を考慮して施行された。

全244例の患者背景をTable 3に示す。前立腺癌の病期分類は2002年度版TNM分類に従った。術前PSAは2.8~43.3 ng/ml(中央値7.67)であった。救済治

Table 3. Patient characteristics

Age	51-77 (median 68)
Initial PSA (ng/ml)	2.8-43.3 (median 7.67)
<10	164
10 ≤ <20	69
20 ≤	11
Prostate volume (cm ³)	11.6-92.3 (median 28.3)
PSA density (ng/ml · cm ³)	0.08-2.07 (median 0.28)
Positive biopsy core (%)	5.6-91.7 (median 20.0)
Gleason score	
≤6	103
7	91
8	28
9	15
10	3
Clinical stage	
T1c	160
T2a-b	51
T2c	28
T3b	2
Unknown	3
D'Amico risk stratification	
Low	60
Intermediate	107
High	74

療後のPSA二次再発は前立腺癌取扱い規約第4版に基づきPSA 0.2 ng/mlと定義し、PSAが2回連続して0.2 ng/ml以上となった場合はPSA再発と判定し初回の変化日を再発日とした。PSAが0.2 ng/ml未満に低下しなかった症例は、救済治療開始日をPSA二次再発日とした。

Kaplan-Meier法にて生存率およびPSA非再発率を算出し、log-rank testにて2群間の比較を行った。再発予測因子の検討はCox比例ハザードモデルを用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

2001年1月から2005年11月までの病理診断は泌尿器病理医に再診断を依頼し、それ以降の症例は当院病理診断医が行った。

結 果

前立腺全摘除術後の観察期間6~144カ月(中央値49カ月)において、PSA無再発期間中央値は0~103カ月(中央値32カ月)、PSA再発は68例(27.9%)であり5年PSA非再発率は66.6%であった。また死亡例は3例(癌死1例、他因死2例)であり、5年全生存率は98.8%、5年疾患特異的生存率は99.6%であった。

全摘標本の病理学的病期はpT2a:75例、pT2b:18例、pT2c:99例、pT3a:31例、pT3b:20例であった。また非限局癌は101例であり全症例の41.4%を占めた(Table 4)。本症例群の切除断端陽性部位は尖部が最も多かった(53%) (Table 1)。癌占拠部位の検討では最も多かったのは尖部腹側(65.7%)であり、次に中間部背側(57.0%)、尖部背側(55.6%)と続いた(Table 2)。

5年PSA非再発率はD'Amico risk分類別では、low risk群:78.6% (n=60)、intermediate群:66.9% (n=107)、poor risk群:57.6% (n=74)であり、lowリスク群とpoorリスク群の間で有意差を認めた(P=0.021)。病理学的病期別では、pT2a/b:74.6% (n=93)、pT2c:76.6% (n=99)、pT3a:54.1% (n=31)、pT3b:0% (n=20)、であり、pT3b群以外と

Table 4. Treatment results

Pathological stage	
T2a	75
T2b	18
T2c	99
T3a	31
T3b	20
Non-organ confined disease	101 (41.4%)
Lymph node (+)	2 (0.008%)
sv (+)	20 (8.2%)
EPE (+)	44 (18.0%)
RM (+)	83 (34.0%)

Table 5. Multivariate analysis of several parameters as PSA recurrence

Factor	Hazard ratio	95% CI	p-value
Seminal vesicle invasion	6.841	2.935-15.946	<0.001
PSA nadir	4.391	2.657- 7.255	<0.001
Positive surgical margin	1.989	1.053- 3.756	0.034
Gleason score	1.673	1.137- 2.461	0.009

pT3b との間で有意差を認めた ($p < 0.001$). 限局癌と非限局癌の間でも有意差を認めた ($p < 0.001$).

PSA 再発の予測因子について検討した結果を Table 5 に示す. 単変量解析では, 術前因子として術前 PSA, PSA density, コア陽性率, 臨床病期が, 術後因子としては全摘 GS, 前立腺外進展, 精嚢浸潤, 切除断端陽性, PSA nadir が再発の予測因子であった. 多変量解析では, 全摘 GS, 精嚢浸潤, 切除断端陽性, PSA nadir が有意な再発の予測因子であった.

PSA 再発を来した68例のうち32例が救済放射線

Table 6. Treatment results of salvage radiotherapy

Period from RP to RT (months)	3-65 (median 12.5)
Follow up period after RT (months)	0-96 (median 42)
Period from RT to PSA rec (months)	7-46 (median 14)
PSA before salvage therapy (ng/ml)	
Total 32 cases	0.004-2.25 (median 0.335)
PSA rec (-)	0.004-1.40 (median 0.28)
PSA rec (+)	0.20-2.25 (median 0.70)

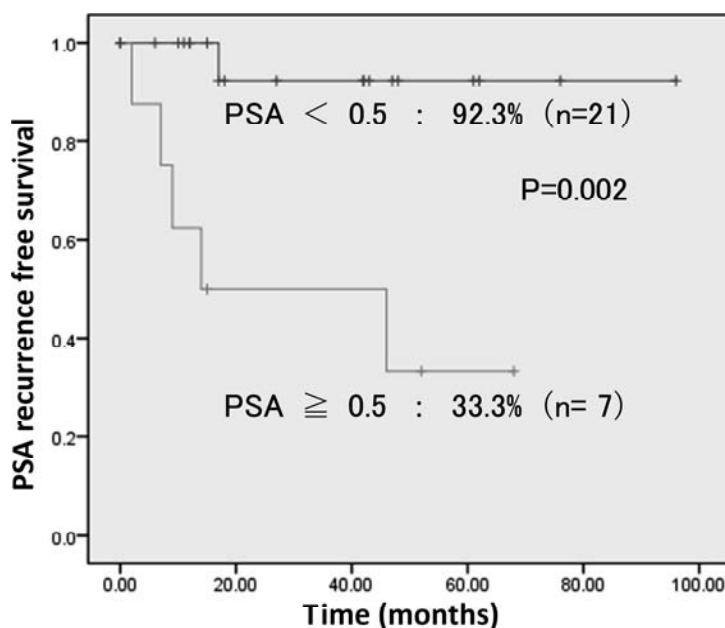
RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy; rec, recurrence.

治療 (6例が内分泌治療を併用) を行い, そのうち7例が PSA 二次再発を来した. 救済放射線治療の結果を Table 6 に示す. 照射野は30例が前立腺床のみに, 2例が全骨盤と前立腺床であり, 照射線量 (Gy) の中央値は70 (44~72) であった. 照射前 PSA は全32例で 0.004~2.25 ng/ml (中央値0.335) であり, 0.2 ng/ml 以下で開始した症例は内分泌療法が先行された症例の他に, 閉鎖リンパ節転移があり予防的に照射された症例, 術後の PSA の上昇が早い症例があった. 2次再発のない群は0.004~1.40 (中央値0.28) であり, 2次再発を来した群は0.20~2.25 (中央値0.70) であった. 5年 PSA 非二次再発率は73.8%であった. PSA 非再発率は照射前 PSA < 0.5 は92.3%, PSA \geq 0.5 は33.3%であり $p = 0.002$ と有意差を認めた (Fig. 1). 放射線治療の副作用として血尿, 血便, 排尿痛, 頻尿が3例ずつ (9.4%), 下痢が2例 (6.3%), 尿意切迫感が1例 (3.1%) みられた.

救済放射線治療以外は内分泌治療を行った症例は26例であった. そのうち2例は PSA 再発後経過観察中であり, 24例は PSA 再発なく経過している (9例は PSA 低値により一旦中止). ほか7人は PSA 再発後も追加治療なく経過観察中, 2人は他院にて経過観察中, 1人は多因死であった. 内分泌治療にて 0.2 ng/ml 以下で維持された症例は72.7%であった.

考 察

前立腺癌の診断には前立腺針生検術が重要であるが, 初回生検として標準的6カ所生検に PZ 外側4~6カ所を加えた10~12カ所の生検が推奨されている³⁾. 当院では左右共に far lateral を含めた PZ 4カ所

**Fig. 1.** PSA recurrence free survival after salvage radiotherapy.

ずつと TZ 1カ所ずつに加え、尖部生検1カ所ずつの計12カ所の生検を行っている。本症例群の検討では癌占拠部位として尖部が高い比率を占めており、諸家の報告でも尖部は生検陽性部位として頻度が高いことが指摘されている⁴⁻⁶⁾。よって尖部も生検の標的部位として含めた針生検は癌検出率を上げるのに重要であると考えられる。

PSA 再発の予測因子については様々な文献で検討されている。D'Amico risk 分類での poor risk 群や切除断端陽性が PSA 再発の有意な予測因子であるとの文献が散見される^{7,8)}。自検例では、PSA 再発予測因子としては、精嚢浸潤、PSA nadir、切除断端、全摘後 Gleason score が挙げられた。2011年 AUA での発表では多変量解析の結果、全身的な癌の進行に関するリスク因子として、全摘後 Gleason Score と病理学的病期が有意なリスク因子として挙げられ、癌死に関するリスク因子として全摘後 Gleason score がリスク因子の1つとして挙げられている⁹⁾。低分化癌や局所進行性の癌は術後再発し進行癌へ至る可能性を念頭におくべきと考えられる。また切除断端については、日本の CRPC 研究会において集積された症例の検討でも、断端陽性症例が陰性症例より PSA 再発率が高い事が報告されており、ハイリスク症例においても同様であったとしている¹⁰⁾。当院での検討では、切除断端陽性部位は尖部が最も多く、他の部位と大きな開きがあった。尖部の適切な処理が断端陽性率を下げる事につながると考えられる。当院では主に逆行性にて前立腺全摘術を施行しているが、前立腺体積が大きい症例や骨盤が狭い症例においては、より尖部処理が容易となるべく順行性を選択するなどの工夫を加えている。

前立腺全摘術後の PSA 再発に対する救済放射線治療は PSA 二次再発を end point としている。PSA 非再発生存率は救済放射線治療後3年で60~81%¹¹⁻¹³⁾、5年で48~74%¹²⁻¹⁴⁾との報告がある。自検例では5年 PSA 非再発率は73.8%であり、諸家の報告と比べ良好な成績であった。照射線量は当院では中央値70 Gy であり64~68 Gy を推奨する報告が多いが¹⁵⁾、中央値70 Gy の照射量が有効であるとの報告もみられる¹⁶⁾。救済放射線治療の照射線量については、今後さらなる検討が必要と考えられる。

前立腺全摘術後の PSA 再発の定義は 0.2 ng/ml としている。救済放射線治療を行うタイミングとしては、PSA が 0.5~0.6 ng/ml 以下といった低い群において治療後の PSA 再発率が有意に低下する事が報告されている^{14,17,18)}。当院での検討では、救済放射線治療後に二次再発しなかった群の PSA 中央値は0.28 であり、二次再発した群の PSA 中央値は0.70 であった。PSA を0.5でカットオフ値とすると5年 PSA 非再発率は PSA<0.5 の群で92.3%であり、0.5≤PSA の

群の33.3%と比べ有意に良好であった。PSA 値 0.5 ng/ml 以下で救済放射線治療を行った症例の成績が良好であるという報告が散見されている事からも、再発後早期に救済放射線治療を行うことで高い治療効果が得られる可能性が示唆された。

結 語

当院における前立腺全摘術を施行した244例を検討した。多変量解析では全摘後 Gleason score、精嚢浸潤、切除断端陽性、PSA nadir が PSA 再発の高いリスク要因であった。救済放射線治療は PSA 再発後早期に施行するのが望ましいと考えられる。特に低分化癌や局所進行性の癌は術後再発する事を念頭におき、早期に放射線治療に入れるよう経過をみる事が大事であり、今後さらに症例を重ねて検討する必要がある。

文 献

- 1) Han M, Partin AW, Pound CR, et al.: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. the 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* **28**: 555-565, 2001
- 2) Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* **167**: 528-534, 2002
- 3) Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al.: Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* **175**: 1605-1612, 2006
- 4) Takashima R, Egawa S, Kuwano S, et al.: Anterior distribution of stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology* **59**: 692-697, 2002
- 5) Wright JL and Ellis WJ: Improved prostate cancer detection with anterior apical prostate biopsies. *Urol Oncol* **24**: 492-495, 2006
- 6) Moussa AS, Meshref A, Schoenfeld L, et al.: Importance of additional "extreme" anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. *Urology* **75**: 1034-1039, 2010
- 7) 西川晃平, 曾我倫久人, 長谷川嘉弘, ほか: 根治的前立腺全摘278症例の臨床的検討. *泌尿紀要* **55**: 531-537, 2009
- 8) 濱田理宇, 中島 淳, 大堀 理, ほか: 根治的前立腺摘除術が施行された high risk 限局性前立腺癌症例における PSA 再発に関する検討. *泌尿器外科* **23**: 1111-1113, 2010
- 9) 久米春喜, 本間之夫: 限局性前立腺癌の治療 (AUA/EAU の発表から). *泌尿器外科* **24**: 1599-1606, 2011
- 10) 黒岩顕太郎: 前立腺癌の進展様式: 癌巣の局在と断端陽性について. *泌尿器外科* **24**: 129-133, 2011
- 11) 横溝 晃, 内藤誠二, 鳶巢賢一: 根治術後の救済

- 放射線療法の治療成績と予後因子. 尿路悪性腫瘍研究会録 **37** : 70-73, 2011
- 12) Terai A, Matsui Y, Yoshimura K, et al.: Salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* **96**: 1009-1013, 2005
 - 13) 波多野浩士, 木内利郎, 木下竜弥, ほか : 前立腺全摘術後の PSA 再発に対する救済放射線治療の検討. 日泌尿会誌 **100** : 671-678, 2009
 - 14) Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al.: Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* **25**: 2035-2041, 2007
 - 15) Pasquier D and Ballereau C: Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **72**: 972-979, 2008
 - 16) King CR and Spiotto MT: Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **71**: 23-27, 2008
 - 17) MacDonald OK, Schild SE, Vora S, et al.: Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* **64**: 760-764, 2004
 - 18) Wadasaki K, Kaneyasu Y, Kenjo M, et al.: Treatment results of adjuvant radiotherapy and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **12**: 37-41, 2007

(Received on February 4, 2013)

(Accepted on April 19, 2013)