

西村泰治、馬場秀夫 癌胎児性抗原 Glypican-3 を標的とした癌ワクチン療法 Biotherapy 癌と化学療法社 21(1):62-68、2007

- 8) 小森宏之、中面哲也、別府 透、西村泰治、馬場秀夫 Glypican-3(GPC3)を標的とした免疫療法の有用性の検討 癌と化学療法 癌と化学療法社 33(12):1742-1744、2006
- 9) 影下登志郎、福島 聡、尹 浩信、西村泰治、中面哲也 悪性黒色腫の新しい血清マーカー-Glypican-3とSPARC 臨床皮膚科 医学書院 60(5)増刊号:169-172、2006

2. 学会発表

- 1) 生田義明、横峰和典、原尾美智子、中面哲也、片桐豊雅、古川洋一、角田卓也、中鶴修一、中村祐輔、西村泰治 癌抗原 SPARCを用いた癌免疫療法モデルの確立 第10回基盤的癌免疫研究会総会(札幌)2006年7月13日、14日
- 2) 黒沼俊光、生田義明、本村 裕、下村真菜美、芦原淳子、土原昌巳、伊藤雅昭、西村泰治、中面哲也 肝細胞がんに対する Glypican-3由来ペプチドワクチンを用いた臨床試験のプロトコール作成のために行った基礎研究—その1 第10回基盤的癌免疫研究会総会(札幌)2006年7月13日、14日
- 3) 本村 裕、生田義明、小森宏之、下村真菜美、芦原淳子、黒沼俊光、土原昌巳、伊藤雅昭、西村泰治、中面哲也 肝細胞がんに対する Glypican-3由来ペプチドワクチンを用いた臨床試験のプロトコール作成のために行った基礎研究—その2 第10回基盤的癌免疫研究会総会(札幌)2006年7月13日、14日
- 4) 中面哲也、本村 裕、下村真菜美、芦原淳子、黒沼俊光、土原昌巳、伊藤雅昭 ペプチド特異的CTLの検出におけるペンタマーの有用性及びCrを用いない顕微蛍光法による細胞傷害試験の有用性の検討 第10回基盤的癌免疫研究会総会(札幌)2006年7月13日、14日
- 5) 保坂征司、中面哲也、馬場秀夫、西村泰治 多様な癌に高発現するHSP105を標的にしたsiRNAによる癌細胞アポトーシスの誘導 第26回日本分子腫瘍マーカー研究会(横浜)2006年9月27日
- 6) 中面哲也 癌特異抗原の癌の診断と治療への応用を目指した基礎研究 第65回日本癌学会学術総会(横浜)日本癌学会奨励賞受賞講演 2006年9月28~30日
- 7) 生田義明、横峰和典、原尾美智子、中面哲也、

片桐豊雅、古川洋一、角田卓也、中鶴修一、馬場秀夫、中村祐輔、西村泰治 癌特異的に高発現するSPARCを標的としたマウス癌免疫療法モデルの構築 第65回日本癌学会学術総会(横浜)2006年9月28~30日

- 8) 本村 裕、生田義明、小森宏之、下村真菜美、芦原淳子、黒沼俊光、土原昌巳、伊藤雅昭、馬場秀夫、西村泰治、江角浩安、中面哲也 肝細胞がんに対する Glypican-3由来ペプチドワクチンを用いた臨床試験のプロトコール作成のためのマウスでの前臨床試験 第65回日本癌学会学術総会(横浜)2006年9月28~30日
- 9) 下村真菜美、本村 裕、芦原淳子、黒沼俊光、土原昌巳、伊藤雅昭、江角浩安、中面哲也 Glypican-3由来がん拒絶抗原ペプチド特異的CTLの検出におけるペンタマー及び顕微蛍光法による細胞傷害試験の有用性 第65回日本癌学会学術総会(横浜)2006年9月28~30日

H. 知的財産権の出願・登録状況

本年度研究によるものはない。

研究成果の刊行に関する一覧表【18年度】

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤元博行	外科治療.	日本泌尿器科学界	前立腺癌治療ガイドライン 2006年度版	金原出版	東京	2006	75-120
藤元博行	7-泌尿器科手術と解剖 骨盤内手術（前立腺全摘除術、膀胱全摘除術）膀胱全摘除術[女性].	吉田修、荒井陽一、松田公志	新 泌尿器科手術のための解剖学	メジカルビュー社	東京	2006	156-163
上原圭介, 山本聖一郎, 森谷亘皓	大腸がん術後のフォローアップの方法	小平 進	インフォームドコンセントのための図説シリーズ (改訂版)	医薬ジャーナル社	大阪	2006	90-92
村田 智	進行・再発骨盤腫瘍に対する骨盤内灌流化学療法	松沢 実	がん治療最前線	学習研究社	東京都	2006	34-41

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishio T, <u>Ogino T</u> , <u>Nomura K</u> , et al.	Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system.	Med Phys	33	4190-4198	2006
<u>Murata S</u> , <u>Nomura K</u> , et al.	Changes in Pelvic and Systemic Platinum Concentrations during Negative-Balance Isolated Pelvic Perfusion: Correlation between platinum concentration and method of administration in a pig model.	J Cancer Res Clin Oncol.	Jan 24	Epub ahead of print	2007
<u>Murata S</u> , <u>Nomura K</u> , et al.	Innovative therapeutic development of isolated liver perfusion: Applicability to the treatment of hepatic malignancy.	J Nippon Med Sch.	73	48-50	2006
<u>野村和弘</u>	がん治療の進歩～過去・現在・みらい～ in がんについての市民公開講演会	診療と新薬 医事出版社	43	1127-1145	2006
Manome Y, <u>Kobayashi T</u> , et al.	Local delivery of doxorubicin for malignant glioma by a biodegradable PLGA polymer sheet.	Anticancer Res.	26	3317-3326	2006
Fujita Y, <u>Iseki H</u> , et al.	Three-way Bipolar Forceps: a Novel Bipolar Coagulator System for Nerve Stimulation and Detection of Nerve Potentials	Neurologia medico-chirurgica	46(4)	169-175	2006
村垣善浩, <u>伊関洋</u> , 他	情報誘導によるグリオーマ手術	脳神経外科ジャーナル	15(5)	384-395	2006
村垣善浩, <u>伊関洋</u> , 他	MRIガイド下治療の最新動向 ここまで来たオープンMRIを用いた精密誘導手術とインテリジェントオペ室	INNERVISION	21(9)	55-58	2006

Kohno R, <u>Ogino T</u> , et al.	Experimental evaluation of a MOSFET dosimeter for proton dose measurements.	Phys Med Biol	51	6077-6086	2006
Nihei K, <u>Ogino T</u> , et al.	High-dose proton beam therapy for stage I non-small cell lung cancer.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	65	107-111	2006
Nishio T, <u>Ogino T</u> , et al.	Development of simple control system for uniform proton dose distribution in a dual-ring double scattering method.	Phys Med Biol	51	1249-1260	2006
Hara R, <u>Kondo T</u> , et al.	Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors	Cancer	106	1347-1352	2006
Fujisaki G, <u>Tanosaki R</u> , et al.	Guillain-Barre syndrome associated with rapid immune reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	37	617-619	2006
Kim SW, <u>Tanosaki R</u> , et al.	Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan.	Blood	108	382-389	2006
Morita Y, <u>Tanosaki R</u> , et al.	Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Int J Cancer	119	1360-1367	2006
Kakugawa Y, <u>Tanosaki R</u> , et al.	Endoscopic evaluation for cytomegalovirus enterocolitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Gut	55	895-896	2006
Imataki O, <u>Tanosaki R</u> , et al.	Coincidental outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a hematopoietic stem cell transplantation unit.	Am J Hematol	81	664-669	2006
Imataki O, <u>Tanosaki R</u> , et al.	Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Am J Hematol	81	747-752	2006
Onishi Y, <u>Tanosaki R</u> , et al.	Early detection of plasma cytomegalovirus DNA by real-time PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Tohoku J Exp Med	210	125-135	2006
Takeshita F, <u>Ikarashi Y</u> , et al.	Streptozocin-induced partial beta cell depletion in nude mice without hyperglycaemia induces pancreatic morphogenesis in transplanted embryonic stem cells.	Diabetologia	49	2948-2958	2006
Kuwatani M, <u>Ikarashi Y</u> , et al.	Modulation of acute graft-versus-host disease and chimerism after adoptive transfer of in vitro-expanded invariant V α 14 natural killer T cells	Immunol Lett	106	82-90	2006

Imataki O, <u>Ikarashi Y</u> , et al.	Efficient ex vivo expansion of V α 24 ⁺ NKT cells derived from G-CSF-mobilized blood cells.	J Immunother	29	320-327	2006
Ohashi M, <u>Ikarashi Y</u> , et al.	Allogeneic major histocompatibility complex gene transfer enhances antitumor activity of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without exacerbating graft-versus-host disease.	Clin Cancer Res	12	2208-2215	2006
<u>藤元博行</u>	非神経温存前立腺広汎切除術における排尿機能.	Urology View	5(2)	51-57	2007
赤倉功一郎, <u>藤元博行</u> , 他	局所進行前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術+内分泌療法と放射線外部照射+内分泌療法とを比較する無作為化比較試験の長期成績.	泌尿器外科	19	967-969	2006
Etoh T, <u>Sasako M</u> , et al.	Extranodal metastasis is an indicator of poor prognosis in patients with gastric carcinoma.	British Journal of Surgery	93	369-373	2006
Yoshikawa T, <u>Sasako M</u> , et al.	Stage migration caused by D2 dissection with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer from the results of a prospective randomized controlled trial.	British Journal of Surgery	93	1526-1529	2006
Sakamoto Y, <u>Sasako M</u> , et al.	Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer.	Journal of Surgical Oncology		1-6	2007
<u>Moriya Y.</u>	Treatment Strategy for Locally Recurrent Rectal Cancer.	Jpn J Clin Oncol	36(3)	127-131	2006
Yamamoto S, <u>Moriya Y</u> , et al.	Reduction of prolonged postoperative hospital stay after laparoscopic surgery for colorectal carcinoma.	Surg Endosc	20	1467-1472	2006
Fujita S, <u>Moriya Y</u> , et al.	Allelic status of chromosomes 17, 18q, 22p, 3p and their clinical usefulness in colorectal cancer.	Anticancer Research	26	2833-2840	2006
Uehara K, <u>Moriya Y</u> , et al.	Surgical outcomes of laparoscopic vs. Open surgery for rectal carcinoma- A matched case-control study.	Hepato-Gastroenterology	53	531-535	2006
<u>Moriya Y.</u>	Function-preserving surgery for rectal cancer.	Int J Clin Oncol	11	339-343	2006
Saito N, <u>Moriya Y</u> , et al.	Intersphincteric Resection in Patients with Very Low Rectal Cancer. - A Review of the Japanese Experience -	Dis Colon Rectum	49 Suppl 1	S13-22	2006
Yamamoto S, <u>Moriya Y</u> , et al.	The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma.	Dis Colon Rectum	49 Suppl 1	S30-36	2006
Ishiguro S, <u>Moriya Y</u> , et al.	Second Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastasis: Analysis of Preoperative Prognostic Factors.	Ann Surg Oncol	13	1579-1587	2006

Ishiguro S, <u>Moriya Y</u> , et al.	A Case of resected huge ileocolonic mesenteric liposarcoma which responded to pre-operative chemotherapy using doxorubicin, cisplatin and ifosfamide.	Jpn J Clin Oncol	36(11)	735-738	2006
上原圭介, <u>森谷亘皓</u> , 他	仙骨合併骨盤内臓全摘術 一直腸癌局所再発に対する拡大手術-	消化器外科	29	69-76	2006
上原圭介, <u>森谷亘皓</u> , 他	直腸癌 神経部分温存術	外科	68(1)	63-67	2006
上原圭介, <u>森谷亘皓</u> , 他	腹会陰式直腸切断術	手術	60(6)	839-844	2006
太田裕之, <u>森谷亘皓</u> , 他	潰瘍性大腸炎および同時性直腸癌・前立腺癌に対し一期的に根治切除術を施行した1例	手術	60(7)	1105-1107	2006
山口高史, <u>森谷亘皓</u> , 他	Ⅲ結腸・直腸の手術 左半結腸切除術	臨床外科	61 (11)	155-162	2006
盛口佳宏, <u>森谷亘皓</u> , 他	Linear staplerによるfunctional end-to-end anastomosis後に吻合部再発をきたした結腸癌の2例	臨床外科	61(9)	1283-1286	2006
Komada H, <u>Murata S</u> , et al.	Hemodynamic Changes in the Liver under Balloon Occlusion of a Portal Vein Branch: Evaluation with single level dynamic computed tomography during hepatic Arteriography.	Clinical Radiology		In press	2007
<u>Murata S</u> , Tajima H, et al.	Management of the pancreaticoduodenal artery aneurysms: Results of superselective transcatheter embolization.	Am J Roentgenol.	187	290-298	2006
Wang J, <u>Murata S</u> , et al.	Liver microcirculation after hepatic artery embolization with degradable starch microspheres: in vivo.	World J Gastroenterol	12	4214-4218	2006
Tajima H, <u>Murata S</u> , et al.	Pulmonary artery perforation repair during thrombectomy using microcoil embolization.	Cardiovasc Intervent Radiol.	29	155-156	2006
R Tanimoto, <u>H Kumon</u> et al	REIC/Dkk-3 as a potential gene therapeutic agent against human testicular cancer.	Int J Mol Med.	19	363-368	2007
F Abarzua, <u>H Kumon</u> et al	Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3.	Int J Mol Med.		In press	
K Edamura, <u>H Kumon</u> et al	Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model.	Cancer Gene Therapy		In submission after minor revision.	
Muchemwa F.C., <u>Nakatsura T</u> , et al.	Heat shock protein 105 is overexpressed in squamous cell carcinoma and extramammary Paget disease but not in basal cell carcinoma.	Br. J. Dermatol.	155	582-585	2006

Komori H, <u>Nakatsura T, et al.</u>	Identification of HLA-A2- or HLA- A24- restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3-specific immunotherapy of hepatocellular carcinoma.	Clin. Cancer Res.	12	2689- 2697	2006
Hosaka S, <u>Nakatsura T, et al.</u>	Synthetic small interfering RNA targeting heat shock protein 105 induces apoptosis of various cancer cells both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> .	Cancer Sci.	97	623-632	2006
Yokomine K, <u>Nakatsura T, et al.</u>	Immunization with heat shock protein 105-pulsed dendritic cells leads to tumor rejection in mice.	Biochem. Biophys. Res. Comm.	343	269-278	2006
Motomura Y, <u>Nakatsura T, et al.</u>	Embryonic stem cell-derived dendritic cells expressing glypican-3, a recently identified oncofetal antigen, induce protective immunity against highly metastatic mouse melanoma, B16-F10.	Cancer Res.	66	2414- 2422	2006
小森宏之, <u>中面哲也, 他</u>	新規がん胎児性抗原Glypican-3を標的とし た肝細胞がんの免疫療法	分子細胞治療 (先端医学社)	6(2)	57-61	2007
小森宏之, <u>中面哲也, 他</u>	癌胎児性抗原Glypican-3を標的とした癌ワ クチン療法	Biotherapy (癌と化学療法 社)	21(1)	62-68	2007
小森宏之, <u>中面哲也, 他</u>	Glypican-3(GPC3)を標的とした免疫療法の 有用性の検討	癌と化学療法 (癌と化学療法 社)	33 (12)	1742- 1744	2006
影下登志郎, <u>中面哲也, 他</u>	悪性黒色腫の新しい血清マーカー Glypican-3とSPARC	臨床皮膚科 (医学書院)	60(5)	169-172	2006

H18 年度 研究成果

4

外科治療

1 外科治療のエビデンス

前立腺癌に対する外科治療を標準化するため、データのエビデンスの評価を試みたとき、特有の難しさがあることを認識することになる。これはなにも前立腺癌のみの問題ではなく、外科治療に関してはRCTが施行しにくく、NCIの前立腺癌ガイドラインでは外科治療の解析に関して、

- *Age difference among the populations 年齢構成の違い
- *Surgical expertise at the major reporting centers 主な施設における手術技術
- *Selection factors 選択因子
- *Publication bias of favorable series 都合のよい症例を公表するというバイアス
- *Different methods of collecting information from patients 患者からの情報収集の方法の違い

により得られる結論が一定ではない(<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate/healthprofessional>), と記載している。

2 外科治療では EBM の確立は困難か？

外科治療に関してはRCTの欠如からエビデンスが得られないか、という点に関しては「科学的妥当性は劣るとしても無作為割付を行わない比較試験、施設単位の比較や同一施設内の過去の症例との比較、さらに症例登録と丁寧な追跡に基づくコホート研究などの観察的な疫学研究によっても多くの知見が明らかにされる」「ただ本当に外科領域で必要とされるエビデンスは、多施設共同無作為化試験でしか得られないのか、その一歩手前で、きちんとした症例登録に基づく観察研究によってどれだけの知見が得られるのか、十分検討される必要がある」とされている¹⁾。

3 前立腺癌の外科治療特有の問題

本邦で外科治療のエビデンスに基づくガイドラインを作成する際、果たして本邦の前立腺癌と欧米の前立腺癌が同等の性質を有しているか、という点も問題を複雑にしている。一般に日本人の前立腺癌に関しては、いわゆる臨床的に重要な癌 (clinically significant cancer) の頻度²⁾(Ⅲ), あるいは潜在癌からの進展スピードは異なる³⁾(Ⅲ) とのデータがある。欧米で報告された内容をそのまま流用してよいかという点についても validation の検討が乏しいという状況にある。

4 外科治療のエンドポイントと PSA 再発

外科治療のデータを評価する上で、どうしても明らかにすべき点は PSA 再発は癌治療アウトカムのエンドポイントとして適切かという問題である。NCI の Physicians Data Query (PDQ) によると癌治療の Strength of Endpoint として

- 1) Total mortality (or overall survival from a defined time).
- 2) Cause-specific mortality (or cause-specific mortality from a defined time).
- 3) Carefully assessed quality of life.
- 4) Indirect surrogates.
 - (1) Disease-free survival.
 - (2) Progression-free survival.
 - (3) Tumor response rate.

の順に強さがあるとされている (<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional/page3>)。外科治療の対象となる前立腺癌の予後は良好であり、癌治療の一般的なエンドポイントである生命予後 (上記 1, 2) がイベントになりにくい。このため前立腺癌に対する外科治療のアウトカム評価として、その多くが PSA 再発を代替のエンドポイント (surrogate endpoint) として使用されることは理解できる。しかし PSA 再発が本当に surrogate endpoint として適切かという点については high risk では妥当⁴⁾(IV), ⁵⁾(III), ⁶⁾(IV) と考えられるが, low-intermediate risk では PSA 再発をエンドポイントとして解析しても, 生命予後に関係しないとの主張もある⁷⁻⁹⁾(III), ¹⁰⁾(IV)。また論文により PSA 再発の定義もまちまちである。つまり癌治療の surrogate endpoint としての PSA 再発の妥当性に関して, エビデンスが曖昧であると言わざるを得ない。この点では摘除後に残存腫瘍の増殖スピードを表しているとされる PSA doubling time (PSADT) の方がより妥当なエンドポイントかもしれない⁶⁾(IV), ⁷⁾(III)。

5 限局性前立腺癌に対する前立腺全摘除術の根治性

限局性前立腺癌に対する前立腺全摘除術は最も根治の可能性を有し^{11,12)}(II), 現状の手術療法における morbidity, mortality 率を考慮すると, 他の治療法と比較して手術療法を施行することで著しく生命予後が低下することはないと思われ, 前立腺全摘除術の後にも放射線治療あるいは内分泌療法を併用できることが可能であることも相まって, 長期生存を期待できる治療法と考えてよい。しかし Gleason スコア 2-4 の症例では, 待期遅延内分泌療法と 10 年疾患特異的生存率で差が認められず¹¹⁾(II), ¹³⁾(III), 近年の放射線治療の成績向上と相まって必ずしも手術療法によらなくても同等の成績を得られる可能性がある。手術療法は病態によっては不必要あるいは無駄な治療となる危険性を有しており, 最終的に待期遅延内分泌療法, 放射線治療と比較して優位であるとの断定的な結論はできない¹⁴⁾(II)。

6

前立腺全摘除術の適応条件

PSA 再発をきたしにくいという条件では PSA < 10 ng/ml, Gleason スコア 7 以下, かつ T1c-T2b までが前立腺全摘除術の理想的な適応基準であると考えられる¹⁵⁻¹⁹⁾ (Ⅲ)。この場合にはおおよそ 5 年 PSA 非再発率は 70-80%, 10 年非再発率は 50-70% 程度と考えるとよい²⁰⁻²⁴⁾ (Ⅲ)。

一方, Gleason スコア 8 以上, あるいは PSA 20 ng/ml 以上, さらには T3 症例に対して, あるいは高齢者の局所前立腺癌を前立腺全摘除術の適応外とする理由は証明できない²⁵⁻²⁷⁾ (Ⅲ)。もちろん, それらすべてが本治療の適応とはならないことは明確であるが, 期待余命, QOL などとも考慮し対応することが肝要である²⁸⁾ (Ⅳ), ²⁹⁾ (Ⅲ)。これらの外科的治療にあたっては, 合併症の程度を許容範囲内にするために十分な外科的技術が要求され, この手術における経験, 慣れは治療成績, 術後合併症, 後遺症に関与している³⁰⁾ (Ⅱ), ³¹⁾ (Ⅲ) ことを考慮すると, 広範な局所切除と外科的合併症のバランスを取ることのできる経験のある泌尿器科医が行うべきである³²⁾ (Ⅱ) と考えられる。

7

ネオアジュバント内分泌療法

3 カ月間のネオアジュバント内分泌療法を施行後, 前立腺全摘除術を行うことにより, PSA 再発を指標とする治療成績が向上するか否かについては RCT により否定されており, ³³⁻³⁵⁾ (Ⅱ) 推奨されない。しかし, 内分泌療法の期間に関する検討は少なく, より長期のネオアジュバント内分泌療法ではどうか, あるいは単独治療で限界のある局所進行前立腺癌に適応することで生存率の向上が得られるかなどの問題がある。一例として, T3/T4 前立腺癌に対して生存率の改善が認められた SWOG スタディ³⁶⁾ (Ⅲ) などは関心が持たれる。

8

手術手技

現在, 主に行われているのは恥骨後式前立腺全摘除術, 会陰式前立腺全摘除術, 腹腔鏡下前立腺全摘除術であるが, それぞれに短所があり³⁷⁾ (Ⅲ), どの方法が最も推奨されるかという点についてはエビデンスが確立していない。

断端陽性率に関しては恥骨後式では尖部に, 会陰式では膀胱頸部に, 腹腔鏡では側方に断端陽性がみられることが多いとの報告がある³⁸⁾ (Ⅲ)。恥骨後式に特有の問題としては出血が多いこと, 術後, 鼠径ヘルニアの頻度が高いこと^{39,40)} (Ⅲ), 会陰式では直腸の合併症が特徴的である³⁹⁻⁴²⁾ (Ⅲ)。腹腔鏡下前立腺全摘除術は経験が浅い段階では合併症を起こす頻度が比較的高い術式である⁴³⁾ (Ⅲ), ⁴⁴⁾ (Ⅱ), ⁴⁵⁾ (Ⅲ) と認識すべきであり, 経験が必要と指摘されている⁴⁶⁾ (Ⅲ)。

尿禁制は前立腺全摘除術における大きな問題ではあるが, 恥骨前立腺靱帯あるいは

膀胱頸部温存を推奨するエビデンスはなく、膀胱頸部温存は被膜浸潤陽性のような癌の場合には切除断端陽性の危険が指摘されている⁴⁷⁾(Ⅲ)。大規模な予後調査では医療者側が思っているほど、尿禁制が良くないことが指摘されている⁴⁸⁾(Ⅲ)。

神経温存に関しては安全な適応基準は確立しておらず⁴⁹⁾(Ⅳ)、さらに性機能の温存に関してはメタアナリシス、コホート研究ともその機能が予想以上に温存されていない点を明らかにしている⁵⁰⁾(Ⅰ)。

リンパ節郭清に関しては日本人のノモグラムが確立されることで、郭清を省略できる症例が同定可能⁵¹⁾(Ⅲ)と期待される。「拡大郭清により予後が向上するか」という点に関しては、そもそも前立腺全摘除術の対象とされた症例の病態により結論が異なる可能性が高い。RCTではあるが、low grade, low stageの症例が多かった研究では拡大郭清は意味がないとされている⁵²⁾(Ⅱ)。一方、high riskの症例が多い研究では拡大リンパ節郭清術に意味があり、外腸骨・内腸骨・閉鎖リンパ節を郭清することが望ましいとしており⁵³⁾(Ⅲ)、結論は導けない。

9 術後経過観察・再発診断

術後 PSA 再発の基準について、EAU のガイドラインでは「PSA のカットオフ値は 0.2 ng/ml より低くすべきではない」「PSA 再発症例に対して、より早期に補助療法を追加することにより有益な結果が得られるという証拠はない。したがって、超高感度 PSA をルーチンのフォローに用いることの妥当性はない」としている。現状では補助療法を施行していない前立腺全摘除術後においては PSA 再発のカットオフは 0.2 ng/ml とすべきであるという意見が多く、現実的と思われる^{7,9,54)}(Ⅲ)。しかし、何を判定するための PSA 再発かによりその解釈・定義が変わる可能性があることに注意しなければならない。この点は 76 頁「4. 外科治療のエンドポイントと PSA 再発」も参照されたい。

補助療法を施行していない状況では一般的には PSA 再発は再発の最初のイベントと解釈される。PSA が検出できないレベルで再発・転移が起こりうることが報告されているが、これは非常に稀で、未分化型の腫瘍にしか起こらないと考えてよい^{8,55)}(Ⅲ)とされている。したがって PSA 再発が認められない場合には直腸診などの追加の検査は不要である^{8,55-57)}(Ⅲ)。PSA 再発が認められた場合には直腸診、経直腸超音波などで異常が認められれば有用な情報が得られるが感度は低い⁵⁸⁾(Ⅳ)、⁵⁹⁾(Ⅲ)。MRI に関しては比較的有用とされるが、ルーチン化する妥当性には疑問視する意見がある⁶⁰⁾(Ⅳ)、⁶¹⁾(Ⅲ)。

10 再発後治療

術後補助療法の是非に関しては、補助療法により癌の悪性度が高まることのない限り、何らかの治療を加味すると予後の向上が期待できることは当然である。逆にその

ような治療を受けなくとも予後には影響がなかった、つまり補助療法が不要な症例が存在するはずであり、このことに関する信頼できる試験が実施されていないことがその解釈を困難にする原因である。

前立腺全摘除術におけるリンパ節郭清の結果、リンパ節陽性であった場合には臨床的再発まで待つて内分泌療法を施行することは、アジュバント療法に比して有意に予後を悪化させることがRCTで報告されている⁶²⁾(II)。PSA再発を開始時点とする内分泌療法とアジュバント療法とのRCTによるエビデンスはない。

pT3 (-4) N0 M0 症例に対するアジュバント放射線治療は、PSA再発のリスクを下げる可能性がある⁶³⁻⁶⁵⁾(III)。pT3 N0 M0 症例のなかでアジュバント放射線治療の適応に疑問のある病態としては Gleason スコア 7-10 かつ pT3b 症例、あるいは術前 PSA 高値 (25 ng/ml 以上) であったと報告されている⁶⁶⁾(III)。また切除断端陽性症例に対するアジュバント放射線治療に関しては Gleason スコア ≥ 8 かつ術前 PSA > 10.9 ng/ml では、放射線療法を行っても再発リスクが高いと報告されている⁶⁷⁾(III)。

放射線治療をアジュバントとして行うか、PSA再発後に救済治療として実施するかについては、アジュバントが良いとする報告⁶⁸⁾(III)と、PSA再発まで待つても結果は同等とする報告⁶⁹⁾(II)があり、結論は一定していない。

参考文献

- 1) 中山健夫: EBM を用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド. 金原出版; 2004.
- 2) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49: 33-64.
- 3) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer.* 1982; 29: 611-6.
- 4) D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2003 17; 95(18): 1376-83.
- 5) Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. *J Urol* 1999; 161(1): 163-8.
- 6) D'Amico AV: Predicting prostate-specific antigen recurrence established: now, who will survive? *J Clin Oncol.* 2002 1; 20(15): 3188-90.
- 7) Schild SE, Wong WW, Novicki DE, et al. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology.* 1996; 47(6): 878-81.
- 8) Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol.* 1995; 154(6): 2128-31.
- 9) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999; 281(17): 1591-7.
- 10) Scher HI. Management of prostate cancer after prostatectomy: treating the patient, not the PSA. *JAMA.* 1999 5; 281(17): 1642-5.
- 11) Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet.* 1997; 349(9056): 906-10.
- 12) Gravens PH, Nielsen KT, Gasser TC, et al. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology.* 1990; 36(6): 493-8.
- 13) Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, et al. Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer.*

- 2001; 91(12): 2302-14.
- 14) Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(11): 781-9.
 - 15) Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, et al. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens — a different view. *J Urol.* 1997; 157(1): 244-50.
 - 16) Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, et al. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am.* 1993; 20(4): 687-93.
 - 17) Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol.* 1994; 152: 1721-9.
 - 18) Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr.* 1988; (7): 123-6.
 - 19) Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am.* 1997; 24(2): 395-406.
 - 20) Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1994; 152: 1837-42.
 - 21) Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol.* 1994; 152: 1821-5.
 - 22) Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol.* 1994; 152: 1850-7.
 - 23) 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.* 2001; 28(3): 555-65.
 - 24) Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528-34.
 - 25) Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol.* 2002; 167(1): 117-22.
 - 26) van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998; 160(4): 1392-7.
 - 27) Alibhai SM, Naglie G, Nam R, et al. Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer? *J Clin Oncol.* 2003 1; 21(17): 3318-27.
 - 28) Coen JJ, Zietman AL, Shipley WU. Prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 9; 348(2): 170-1; author reply 170-1.
 - 29) Grimm MO, Kamphausen S, Hugenschmidt H, et al. Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus androgen deprivation. *Eur Urol.* 2002; 41(6): 628-34.
 - 30) Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, et al. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA.* 1993; 269(20): 2633-6.
 - 31) Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2003; 170: 2292-5.
 - 32) Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, et al. EORTC GU Group.: Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer.* 2001; 37(7): 884-9.
 - 33) Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxm0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol.* 2002; 167(1): 112-6.
 - 34) Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2002; 90: 561-6.

- 35) Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol.* 2003; 170(3): 791-4.
- 36) Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, et al. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *J Urol.* 2002; 168(5): 2016-9.
- 37) Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, et al. Location of positive surgical margins after retroperitoneal, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology.* 2003; 61(2): 386-90.
- 38) Artibani W, Grosso G, Novara et al. Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retroperitoneal radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol.* 2003; 44(4): 401-6.
- 39) Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, et al. A comparison of radical retroperitoneal with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int.* 2001; 87(1): 61-5.
- 40) Lodding P, Bergdahl C, Nyberg M, et al. Inguinal hernia after radical retroperitoneal prostatectomy for prostate cancer: a study of incidence and risk factors in comparison to no operation and lymphadenectomy. *J Urol.* 2001; 166(3): 964-7.
- 41) Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J, et al. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy — a population-based study. *Urology.* 1999; 54(2): 301-7.
- 42) Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retroperitoneal prostatectomy in a national population. *J Urol.* 1998; 160(2): 454-8.
- 43) Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology.* 2000; 55(5): 630-4.
- 44) Guillonnieau B, el-Fettouh H, Baumert H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol.* 2003; 169(4): 1261-6.
- 45) Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol.* 2001; 166(6): 2101-8.
- 46) Arai Y, Egawa S, Terachi T, et al. Morbidity of laparoscopic radical prostatectomy: summary of early multi-institutional experience in Japan. *Int J Urol.* 2003; 10(8): 430-4.
- 47) Marcovich R, Wojno KJ, Wei JT, et al. Bladder neck-sparing modification of radical prostatectomy adversely affects surgical margins in pathologic T3a prostate cancer. *Urology.* 2000; 55(6): 904-8.
- 48) Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA.* 2000; 283(3): 354-60.
- 49) Sokoloff MH, Brendler CB: Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001; 28(3): 535-43.
- 50) Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 15; 54(4): 1063-8.
- 51) Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993; 150: 110-4.
- 52) Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169(1): 145-7.
- 53) Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002; 167(4): 1681-6.
- 54) Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology.* 2003; 61(2): 365-9.
- 55) Leibman BD, Dilliogluligil O, Wheeler TM, et al. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer.* 1995 15; 76(12): 2530-4.

- 56) Lattouf JB, Saad F. Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA?. *Eur Urol.* 2003; 43(4): 333-6.
- 57) Niwakawa M, Tobisu K, Fujimoto H, et al. Medically and economically appropriate follow-up schedule for prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2002; 9(3): 134-40.
- 58) Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2004; 93(5): 680-8.
- 59) Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology.* 2001; 219(2): 432-9.
- 60) Hricak H, Schoder H, Pucar D, et al. Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol.* 2003; 30(5): 616-34.
- 61) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000; 164(3 Pt 1): 759-63.
- 62) Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999 9; 341(24): 1781-8.
- 63) Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2000; 163(3): 845-50.
- 64) Duchesne GM, Dowling C, Frydenberg M, et al. Outcome, morbidity, and prognostic factors in post-prostatectomy radiotherapy: an Australian multicenter study. *Urology.* 2003; 61(1): 179-83.
- 65) Song DY, Thompson TL, Ramakrishnan V, et al. Salvage radiotherapy for rising or persistent PSA after radical prostatectomy. *Urology.* 2002; 60(2): 281-7.
- 66) Macdonald OK, Schild SE, Vora SA, et al. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol.* 2003; 170(5): 1833-7.
- 67) Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003 1; 21(3): 483-9.
- 68) Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol.* 2001; 59(1): 51-60.
- 69) Schild SE. Radiation therapy (RT) after prostatectomy: The case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. *Int J Cancer.* 2001 20; 96(2): 94-8.

1 前立腺全摘除術において PSA 再発を治療成績のエンドポイントの一つとすべきである。

推奨グレード ㉔

外科治療において PSA 再発を治療成績のエンドポイントとする論文が多いが、かならずしも適切なエンドポイントに相当しない病態もある。最近の論調ではむしろ PSA 倍加時間 (PSADT) が重要との指摘もある。

背景・目的 外科治療の治療成績は、PSA 再発を surrogate endpoint として多くのデータで解析されているが、strength of endpoint としては NCI PDQ のなかの第 4 の強さしかもたない disease-free survival の surrogate endpoint かもしれない (「4. 外科治療のエンドポイントと PSA 再発」参照)。

術後 PSA 値そのものは腫瘍の悪性度を必ず反映しているか、ガイドラインの作成のために、まずこの点を検討した。

解説 前立腺全摘除術により癌が根治していると術後 3 週以内に PSA は検出限界以下になるはずであり¹⁾(III)，この場合には治療効果の判定は容易である。しかし問題は測定限界以下にならない病態が本当に治療の不成功と判断すべきか、あるいは不成功になったとしても果たして生命予後に関与するかどうかというところである。前立腺全摘除術後に PSA 値が 0.1 から 0.2 の間の患者で、何ら臨床的再発やそれ以上の PSA 値の上昇が認められないことがあることが示されている²⁾(III)。また術後に PSA 値が高値または上昇している患者の大部分は、かなりの期間、臨床症状を発症しない³⁾(III)。平均 5.3 年追跡調査された約 2000 例の前立腺全摘除術症例の検討によると生化学的再発から臨床的転移の発現までの平均期間は 8 年であった。また転移をきたしてから死亡までの平均期間は 5 年間であったと報告されており⁴⁾(III)，手術後の PSA 上昇は必ずしもすべてが癌再発ではないとする主張もある⁵⁾(IV)。

実際、PSA 再発をきたした症例で、前立腺癌再発が死亡原因になりうるかという点に関しては、PSADT が 3 カ月未満なら、癌死と関連があり、PSA 再発は surrogate endpoint となるとしている⁶⁾(III)，⁷⁾(IV)，⁸⁾(III)。つまり PSA 再発は surrogate endpoint となりうるが、その場合は腫瘍の悪性度が高い場合に、という解釈になる。そもそも予後は腫瘍そのものの悪性度に起因するわけであるから、悪性度を反映する指標としては Gleason スコアなどの腫瘍本体の悪性度と癌細胞の増殖に関連すると想定される PSADT などの因子により予想することが妥当であろう。

PSA 再発をきたした場合、患者にとっては大きな関心事となりその点では patients oriented outcome と言えるかもしれない。しかし PSA 再発の病態の幅は広く、悪性度の低い状況ではエンドポイントとならない可能性を認識することが必要と思われる。

参考文献

- 1) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol.* 1989; 141(5): 1076-83.
- 2) Schild SE, Wong WW, Novicki DE, et al. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology.* 1996; 47(6): 878-81.
- 3) Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol.* 1995; 154(6): 2128-31.
- 4) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999; 281(17): 1591-7.
- 5) Scher HI. Management of prostate cancer after prostatectomy: treating the patient, not the PSA. *JAMA.* 1999 5; 281(17): 1642-5.
- 6) D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2003 17; 95(18): 1376-83.
- 7) D'Amico AV. Predicting prostate-specific antigen recurrence established: now, who will survive? *J Clin Oncol.* 2002 1; 20(15): 3188-90.
- 8) Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. *J Urol.* 1999; 161(1): 163-8.

2 限局性前立腺癌に対する前立腺全摘除術は最も根治の可能性が高く、長期予後が期待できる治療法である。

推奨グレード B

完全に切除できれば、根治できる可能性を最も秘めた治療法である。また完全切除できなくても前立腺全摘除術後に放射線治療あるいは内分泌療法を追加でき予後が最も期待できる治療の一つである。

背景・目的 多くの専門家は、前立腺全摘除術が早期癌の局所根治を得るための第1選択の治療法であると考えている¹⁾(II)。完全に切除できれば根治が可能であることは当然である。前立腺全摘除術が生存率を高く保障できる治療法の一つであることに疑念はない²⁾(III), ³⁾(II), ⁴⁻⁶⁾(III)。しかし他の治療法でも同様の根治性と生存率が期待できることが想定され、この点を検討した。

解説 臨床的限局性前立腺癌において前立腺全摘除術、根治的放射線治療、待期遅延内分泌療法の3種類の主要な治療方法を比較する目的で、いろいろな研究が行われているが、それぞれ評価法、評価時期、症例選択のバイアスなどの関係で結果はまちまちであり一概に結論できない⁷⁾(II), ⁸⁾(IV)。治療法の差を解析するためのよくデザインされた臨床試験が何よりも必要である。

待期遅延内分泌療法との関連では、大規模なデータベースによる後ろ向き分析により、Gleasonスコアが2-4である癌の待期遅延内分泌療法における10年疾患特異的生存率は94%、Gleasonスコアが5-7である癌では75%であると報告された⁹⁾(III)。これは約6万人のpopulation based studyの結果とほぼ同等であった¹⁾(II)。臨床病期T1b, T1c, T2, 75歳以下, 期待余命10年以上, 高分化から中分化腺癌を選択基準にした前立腺全摘除術と待期遅延内分泌療法を比較した無作為化試験では、全死亡率では認められなかったが、前立腺癌特異的死亡率において統計学的有意差が認められ、追跡調査期間の中央値である6.2年後には前立腺摘除術が優位であった¹⁰⁾* (II)。現在米国で前立腺全摘除術と待期遅延内分泌療法を比較する無作為化試験(PIVOT: Prostate Intervention Versus Observation Trial)が進行中である。PIVOTでは粗死亡率を主要エンドポイントとしているが、結果は報告されていない¹¹⁾(不明)。

根治的放射線治療との比較ではPSA再発の定義が同等でなく、また近年dose escalationにより放射線治療の成績が向上しており¹²⁾(III)、過去の成績の比較もあまり参考にならない。本邦で施行されたB2-CNO M0症例に対する無作為化試験の結果¹³⁾(II)、手術療法に10%のsurvival benefitがあるとされたが、放射線治療は64 Gy程度で施行されており、このような条件では手術療法が有利であるという結果にすぎない。

このような現状では治療選択に関して、治療後の副作用、後遺症についても十分考慮する必要がある。限局性前立腺癌における前立腺全摘除術と待期遅延内分泌療法と

の比較で合併症および QOL, 精神面に関しては両群間に合併症の差を認めしたが, QOL や精神面では特に差は認めなかったとされている¹⁴⁾(II)。前立腺全摘除術と放射線治療との比較では, 治療後の QOL に差はないが各治療に特有の合併症がある¹⁵⁾(III)。尿失禁と勃起障害は有意に前立腺全摘除術群で高く, 消化器症状は放射線療法群で有意に高いとされている¹⁶⁾(III)。特に dose escalation による放射線治療では晩期有害反応の懸念があり, 局所前立腺癌の予後が良好であることを考えると, 若年者に適応する場合には治療に伴う安全性に関してエビデンスがまだ確立していないことを考慮する必要がある。前立腺全摘除術後の性機能については近年の長期観察では, 機能が温存されていないことを指摘する報告が散見されてきている。両側の神経血管束を温存した場合でも 56.0%が ED となっており¹⁷⁾(III), 大多数は, 性機能が保持されておらず, 何らかの術後サポートが必要との指摘がある¹⁸⁾(III)。

現状では手術療法は長期生存が期待できる治療法の一つである。少なくとも手術療法を施行することで, 現在の手術療法における morbidity, mortality 率を考慮すると, 他の治療法と比較して著しく生命予後が低下することはないと思われる。前立腺全摘除術後にも放射線, あるいは内分泌療法を施行することが可能であり, その意味では他の治療法と比較すると長期生存が最も期待できる治療法ではあるが, 不必要あるいは無駄な治療におわる危険性があり, 最終的には待期遅延内分泌療法, 放射線治療と比較して, その優位性に関して断定的な結論はできない¹⁰⁾(II)*。

補足

*臨床病期 T1b, T1c, T2 において前立腺全摘除術と待期遅延内分泌療法を比較した無作為化試験¹⁰⁾に関しては N Engl J Med 352. 19 1977-84, 2005 に 10 年での結果が発表されており (II), 前立腺全摘除術は待期遅延内分泌療法と比較して疾患特異生存率, 全生存率とも優れており, 転移あるいは局所進行の危険を回避することができる治療法であると結論づけている (Bill-Axelsson, Anna ; Holmberg, Lars ; Ruutu, Mirja ; Haggman, Michael ; Andersson, Swen-Olof ; Bratell, Stefan ; Spangberg, Anders ; Busch, Christer ; Nordling, Stig ; Garmo, Hans ; Palmgren, Juni ; Adami, Hans-Olov ; Norlen, Bo Johan ; Johansson, Jan-Erik. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 352 (19) : 1977-84, May 12, 2005.)。

参考文献

- 1) Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. Lancet. 1997; 349 (9056): 906-10.
- 2) Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, et al. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens — a different view. J Urol. 1997; 157(1): 244-50.
- 3) Graversen PH, Nielsen KT, Gasser TC, et al. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. Urology. 1990; 36(6): 493-8.
- 4) Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term surgical

- results and current morbidity. NCI Monogr. 1988 (7): 123-6.
- 5) Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. Urol Clin North Am. 1997; 24(2): 395-406.
 - 6) Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? J Urol. 1994; 152: 1843-9.
 - 7) Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, et al. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. JAMA. 1993; 269(20): 2633-6.
 - 8) Klein EA, Kupelian PA. Localized prostate cancer: radiation or surgery? Urol Clin North Am. 2003; 30(2): 315-30.
 - 9) Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, et al. Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. Cancer. 2001; 91(12): 2302-14.
 - 10) Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4.: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2002; 347(11): 781-9.
 - 11) Wilt TJ, Brawer M. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). Oncology (Huntington). 1997; 11(8): 1133-9.
 - 12) Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol. 2002 15; 20(16): 3376-85.
 - 13) Akakura K, Isaka S, Akimoto S, et al. Long-term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. Urology. 1999; 54(2): 313-8.
 - 14) Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med. 2002 12; 347(11): 790-6.
 - 15) Davis JW, Kuban DA, Lynch DE, et al. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. J Urol. 2001; 166(3): 947-52.
 - 16) Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, et al. Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2001 15; 19(6): 1619-28.
 - 17) Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA. 2000 19; 283(3): 354-60.
 - 18) Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, et al. Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma. Cancer. 2002 15; 95(8): 1773-85.