

最後に、MRI についてである。Carter らは⁷⁾骨盤 MRI において触知可能癌の 95%、触知不能癌の 58% が検出され、その特異度は 43% であったと報告している。また、腫瘍の大きさと感度の間に関連性を認めなかったとしている。MRI の有用性は十分とはいえないが、触知不能癌の検出においては、TRUS と比較し特異度は同程度であるものの感度が高いことが示唆されている。

さらに検出率を向上するために endorectal MRI や MRI spectroscopy が施行されている。局在診断においてこれらの検査は生検所見と同等の有用性が報告され、前立腺尖部においては生検より有用であるとされている⁹⁾。一方で、endorectal MRI の診断精度は 62～69% と期待されたほど有用ではないとの報告や^{8), 10)}、検者によりその精度にも差が出てくるのが指摘されている。病理学的に明らかな被膜外浸潤を診断する上では被膜の断裂や被膜の膨隆といったクライテリアがあるが、顕微鏡的被膜外浸潤を診断することについては限界があり、今後も検討する必要がある。このように、MRI は直腸診や TRUS と比較し、前立腺癌の局在診断には有用性が示唆されるものの、単独での病期診断には限界もあり慎重な判断が必要である。

限局性前立腺癌において、リンパ節転移の有無は予後を大きく左右するため、正確な評価を行うことは重要である。臨床的に限局癌である場合でも GS が高い場合などでは、リンパ節転移のリスクが高い。一般的には CT や MRI によって評価されるが、その感度は低い。

骨シンチグラムは骨転移の診断において最適の検査である。PSA が低値でありながら骨転移を有する例も存在する。しかし、PSA が 20ng/ml 以下では約 99% で骨転移を認めないという報告もあり、この報告では PSA が 10ng/ml 未満で無症状、中から高分化癌である場合には骨シンチグラムは不必要であるとされている¹¹⁾。限局性前立腺癌においては転移を有する症例は少ないことから、骨シンチグラム検査を省略する場合もある。

文 献

- 1) Gleason DF: Histological grading and clinical staging of prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 11: 58-64, 1974
- 2) 財団法人 前立腺研究財団, 前立腺検診協議会: 人間ドック健診における前立腺検査調査 (1989-1999 年). 泌尿 16: 1023-38, 2003
- 3) Danil VM, Bruce JT, et al: Updated Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005. *Urology* 69(6): 1095-1101, 2007
- 4) Dall'Oglio MF, Crippa A, Oliveira LC, et al: Prediction of pathological stage in prostate cancer through the percentage of involved fragments upon biopsy. *Int Braz J Urol* 31(5): 445-51, 2005
- 5) Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, et al: Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology* 66(2): 356-360, 2005
- 6) Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al: Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations 136(6): 1228-1230, 1986
- 7) Carter HB, Hamper UM, et al: Evaluation of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 142: 1008, 1989
- 8) Rifkin MD, Zerhouni EA, et al: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Eng J Med* 322: 621-625, 1990
- 9) Wefer AE, et al: Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 164: 400-404, 2000
- 10) Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, et al: Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology* 192(1): 47-54, 1994
- 11) Oesterling JE: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 145(5): 907-923, 1991

限局性前立腺癌の治療

佐々木 裕 颯川 晋

東京慈恵会医科大学泌尿器科*

要旨: 限局性前立腺癌においてはより低侵襲な治療方法として部分的に治療を行う focal therapy という考え方が提唱され、今回の学会でも数多くの発表がみられ、ひとつのトピックスといえる。現時点では undertreatment に陥ってしまう危険性も否定はできず実験的な試みとしての位置付けと考えるべきである。病理検討、長期成績を元にした適応基準の確立が必須であるが、21世紀の新機軸として今後大いに期待したいところである。

key words 限局性前立腺癌、治療、領域的治療

緒言

2008年のEAU, AUA, ASCOにおいて限局性前立腺癌の治療の発表では、手術療法、放射線療法を中心に待機療法、凍結療法(cryoablation)、Highintensity focused ultrasound (HIFU) など様々な治療がみられた。

限局性前立腺癌においては一般的に overdiagnosis の可能性、ひいては overtreatment の危険性が叫ばれて久しい。しかし、現在に至るまで明確な回答は得られていない。このような状況を打破するための対策の一つとして、focal therapy の考え方が提唱されており、2008年のEAU, AUA, ASCOのトピックスの一つとして挙げる事ができる。こうした背景をもとに、2008年EAU, AUA, ASCOより、限局性前立腺癌のトピックスとして治療法ごとにいくつかの発表を紹

介したい。

I. 手術療法

1. 前立腺全摘後標本における、片側病変と両側病変の病理組織学的相違の検討

限局性前立腺癌においては、近年 focal therapy として、癌病巣を中心に部分的に治療を行い、QOL 向上を目指す治療方法が考えられている。Tareer らは、全摘標本を検討し片側病変と両側病変の比較検討を行い、どのような患者に対して focal therapy が可能となるか検討した。2000年から2007年までの1,458例を対象としている。片側のみに癌病巣を認めたのは311人、両側に認めたのは1,147人であった。結果は、被膜外進展、精嚢浸潤、生検グリソンスコア7以上はいずれも有意差をもって両側群で多かった。しかし、外科的切除断端陽性例は、いずれも11%で有意差を認めなかったと報告した。今後、こうした検討はさらに行われ、focal therapy の術前患者選択の基準が作られていくと思われる。(AUA No1151)

2. 高リスク限局性前立腺癌に対する、根治的前立腺摘出術の長期成績

今回の学会でも、高リスク限局性前立腺癌に対

Treatment of localized prostate cancer

Hiroshi Sasaki and Shin Egawa

The Jikei University School of Medicine, Department of Urology

key words: localized prostate cancer, Treatment, Focal therapy

* 港区西新橋3-25-8 (03-3433-1111) 〒105-8461

する手術の有用性を検討する発表は散見された。その中から、メイヨークリニックの成績を報告する。

Boorjjarらは、1987年から2003年までに前立腺全摘除術を施行した7591人のうち、PSA20ng/ml以上、グリソンスコア8から10、臨床病期T2cのいずれかを認める、高リスク限局性前立腺癌患者1513人の長期成績を検討した。結果は、858人(56.7%)はorgan-confined tumorであり、10年の癌特異生存率は95%、生化学的再発は55.4%、局所再発なしは90%と報告した。また、多変量解析では生検時グリソンスコア、摘出標本グリソンスコア、病理組織学的T分類、リンパ節転移、手術切除断端陽性が前立腺癌死と関連していた。こうした症例群に対しては、集学的治療が必要であると述べている。

高リスク前立腺癌に対しては、実際予後の良好な患者も含まれており、どの患者に対して集学的治療が必要かさらなる検討が行われていくと思われる。(AUA No1618)

3. 低リスク限局性前立腺癌に対する前立腺全摘時にリンパ節郭清が必要な術前リスク因子の検討

低リスク限局性前立腺癌では、通常リンパ節転移の頻度は極めて低いと考えられている。ドイツのHeidenreichらは、低リスク群の患者に対し拡大リンパ節郭清を行い、リンパ節郭清が必要となる術前リスク因子を検討した。499人の低リスク限局性前立腺癌患者に対し、拡大リンパ節郭清を施行した。このうち29人(5.8%)にリンパ節転移を認めた。29人中13人は、内腸骨リンパ節領域、総腸骨リンパ節領域にリンパ節転移を認め通常のリンパ節郭清では検出されないと報告した。29人中27人は、生検本数の50%以上に癌が認められた。結論としては、低リスク前立腺癌ではリンパ節転移の頻度は低い、生検本数の50%以上に癌が認められる場合は、リンパ節転移の頻度は明らかに増加するため、こうした症例に対してはリンパ節郭清が必要とした。また、もしリンパ節郭清を行う場合は、拡大郭清を行うべきであると報告した。

拡大郭清に関しては、高リスク群を中心に現在議論が進められているが、今回低リスク群でも症例によっては必要との報告であり拡大リンパ節郭清の適応についてはさらなる検討が必要と思われる。(AUA No1628)

EAUにおいては、Plenary sessionにおいて、早期前立腺癌におけるリンパ節のマネージメントとしてケースディスカッションが行われた。症例は58歳、PSA13ng/ml、直腸診、TRUSで異常所見を認めず、前立腺針生検にて12本中4本にグリソンスコア3+3の前立腺癌認められ、根治的前立腺摘除術が行われた。リンパ節郭清を勧めるかの質問に対し、聴講者の54.6%は選択的リンパ節郭清を施行するとし、23.1%はリンパ節転移の可能性は2%以下としてリンパ節郭清は施行せずと回答、残りの22.3%は拡大リンパ節郭清を施行すると回答した。拡大リンパ節郭清の議論はまだまだお続けているが、本セッションでは中リスク群から高リスク群の患者においては拡大郭清を常に行うべきと結論付け、低リスク群においても症例によっては拡大郭清の有用性を述べていた。また、リンパ節転移を有する患者に対しては、リンパ節転移2箇所以上、PSA倍加時間が12ヵ月以内の場合にはホルモン治療を推奨していた。

4. 前立腺癌に対するロボット手術における神経温存手技

アメリカを中心に多くのロボット手術が行われ、前立腺癌根治手術においても多くの発表が散見された。また、神経温存手技においては、前立腺周囲のfasciaを温存するintrafascial nerve-sparingの報告が散見された。このなかから、ロボット手術による神経温存手技の発表を紹介する。Jhaveriらは、神経温存のグレードを4つに分ける新しいコンセプトをビデオで発表した。Grade1は、前立腺被膜とperiprostatic veinの間、Grade2はperiprostatic veinとlateral pelvic fasciaの表層の間、Grade3はlateral pelvic fasciaの間で、Grade4はその外側と分類した。215人手術を施行、152人にGrade1の神経温存手技を施行、うち70歳未満でフォローできた103人を対象として、12ヵ月で89人(86%)が十分な勃起が得られたと報告した。これまでの分類とは違いperiprostatic veinを分類している。神経の約95%はGrade1・2に存在すると報告した。神経温存手技を行ううえで、前立腺周囲の解剖認識は非常に重要であり、本ビデオは大変有用であると考える。本ビデオはAUA2008のベストビデオに選ばれた。(AUA No1429)

II. 放射線療法

1. 限局性前立腺癌に対する6ヵ月アンドロゲン抑制療法+放射線治療と放射線単独療法の比較検討

D'Amicoらは、限局性前立腺癌に対する放射線療法+6ヵ月間のアンドロゲン抑制療法と放射線単独療法の比較検討を前向きランダム試験で行った。対象は206人、T1b-T2bでリンパ節転移、遠隔転移を認めない症例を対象としている。放射線単独療法は3D conformal RTで70.35Gy照射した。8年の疾患特異死亡率は、放射線単独群で12%、併用群で2%と有意差が認められた。また、全生存率でも放射線単独群は74%に対して、併用群では61%であり有意差を認めた。本研究は、2004年にも報告されているが、今回はそれに追加して併存疾患の有無、その程度により生存率に差がないかを検討している。この結果では併存疾患がなし、もしくは軽症群ではホルモン治療併用群が、放射線治療単独群より優れていた。しかし、併存疾患が中等度もしくは高度ではむしろ放射線単独群のほうが生存率は良好であった。これらの群では、なんらかの心血管イベントが引き起こされ影響した可能性があると報告した。彼らは、ランダム試験において、併存疾患の予後に与える影響も十分に考慮する必要性を訴えていた。(AUA No1438/ASCO)

2. 限局性前立腺癌に対するHypofractionated radiotherapy (HYPORT)

前立腺癌に対する、放射線治療はより多くの線量をターゲットに照射することで高い制癌効果があるとされている。しかし、最近ではHYPORTとして、1回の照射線量をあげて投与回数は減少させ治療効果を上昇させようとする放射線外部照射がある。Garcia-Rojoらは、通常1回2Gyでplaning target volume (PTV)に80から82Gyを8.2週間かけて照射するところを、SD conformal RTにて1回2.6Gy、PTVに67.6から70.2Gyを5.2～5.4週間で照射するHYPORTのphase II studyを報告した。結果は治療時間については34%縮小し、18ヵ月の短期成績であるが、非生化学的再発率は95.7%、有害事象は、Grade III～IVの重篤なものは認めなかったと報告した。

このほかHDRでの外部照射などいくつかのHypofractionated radiotherapyの報告が散見さ

れた。限局性前立腺癌に対する、放射線外部照射のひとつの方向性として今後さらに検討が進んでいくものと考えられる。(AUA No1155/1156)

III. 待機療法

1. スクリーニングにより見つかった、前立腺癌患者の無治療経過観察 (active surveillance) による生存率の検討

PSAスクリーニングによって検出された前立腺癌のなかには臨床的に危険の少ない癌も多く含まれており、全例に対して積極的は治療を行うことは問題があるとされています。Roemelingらは、オランダを中心とする6ヵ国17施設からなる大規模観察研究・PRIAS (Prostate cancer Research International: Active Surveillance) の平均6.6年の追跡結果を報告した。対象は、PSA 10ng/ml未満、PSA density 0.2n/ml/cc未満、臨床分類T1cまたはT2、生検陽性本数1本または2本、グリソンスコア3+3の症例とした。スクリーニングにより検出された1,629人のうち、628人(39%)が基準を満たし、183例が対象となった。結果は、このうち49例(27%)は、癌の進行により治療方針の変更を要した。7例が前立腺摘除術、35例は放射線治療、7例はホルモン治療が施行された。追跡期間内の死亡は26例(14%)に認められたが、前立腺癌による死亡例は認めなかった。10年生存率は77%、疾患特異的生存率は100%であった。後ろ向き研究であるが低リスク限局性前立腺癌に対する無治療経過観察は有用であると考えられた。(AUA No430)

IV. 凍結療法 (Cryoablation)

1. 限局性前立腺癌患者2,558人に対する凍結療法 (Cryoablation) の治療成績

現在アメリカを中心に、限局性前立腺癌に対して凍結療法が行われている。凍結療法のデータベースとして、“The Cryo On-Line Database (COLD)”がある。Katzらは、このデータベースに登録された凍結療法を施行した2,558人の治療成績を報告した。平均年齢は69.9±7.2歳、治療前PSA値は10.4±27.7ng/ml、平均グリソンスコアは7で、平均観察期間は29.7ヵ月であった。3年全生存率は、低リスク群で87.9%、中間リス

ク群で82.9%, 低リスク群で78.1%であった。合併症は、直腸ろうは0.2%, 尿失禁は1.6%であったが、男性性機能に関しては24ヵ月で40.9%までしか男性機能が回復しなかったと報告した。

凍結療法は様々な患者の治療として施行できるメリットがある。しかし、EDに関しては影響があった。そこで副作用を減らすために focal therapy も試みられている。次に彼らのグループの凍結療法での focal therapy の発表を報告する。(AUA No1150)

2. Subtotal/partial gland prostate cryoablation

Ellisらは、前述のCOLDに登録されている、凍結療法を部分的に施行した患者、341人の治療結果を報告した。30ヵ月の生化学的非再発率は、ASTROの3点上昇の定義を用いると、全体で82.8%, 低リスク群では76.2%, 中間リスク群では87.2%, 高リスク群では75%であった。尿失禁は、12ヵ月で1.6%, 24ヵ月では0%であった。また、男性機能に関しては6ヵ月で51%以上、36ヵ月で74%以上の患者が回復したと報告した。

前述したように、前立腺癌の存在する前立腺に部分的に治療を行うことはいまだ議論が多い。その理由は、前立腺癌の分布がはっきりしない中で治療を行う不確かさにある。しかし、本治療のように部分治療を行うとEDの回復は早く副作用の面から考えれば有用といえる。Focal therapyに関して今後さらなる検討が行われていくと思われる。(AUA No1154)

V. Highintensity focused ultrasound (フランスにおける限局性前立腺癌に対するHIFUの前向き検討試験)

Conortらは、未治療限局性前立腺癌に対するHIFU (Ablatherm[®])の多施設前向き試験の結果を報告した。PSA 15ng/ml未満、グリソスコア8未満、生検陽性本数50%未満、前立腺体積50cc未満、臨床病期T1bからT2の患者、117人を対象とした。平均フォローアップ期間は62ヵ月、9人が死亡したがいずれも前立腺癌によるものではなかった。全体のうち39%で再治療が必要であった。24人はPSA再発し、13人が放射線治療、10人がホルモン治療、1人が手術を施行した。いずれも重篤な副作用は認めなかった。現在も97人の長期フォローを行っていると報告

した。そのほかPSA再発後の救済療法としての報告もあった。

HIFUも凍結療法と同様に focal therapy を含めどの場面で使用すべきかさらなる検討が行われている。(AUA No1452)

VI. そのほかの治療

1. 前立腺癌に対するvascular-targeted photodynamic therapy (VTP)

VTPとは、photosensitiserと呼ばれる光に反応する薬剤を投与し、その箇所に光線をあてて癌細胞に対する供給血管をより特異的に減少させる治療である。EmbertonらはPadoporfin (WST-09; TOOKADA[®])というphotosensitiserを使用した前立腺癌に対するVTPを紹介した。Padoporfinを経静脈的に投与、その後麻酔下にてテンプレートを用いてエコードに針を挿入した。同部位より波長が763nmの光線を出すファイバーを挿入、約2から3時間光線をあてた。評価は、MRIとPSAによって行われている。現在、限局性前立腺癌と放射線療法後の再発癌に対して試みられている。今後さらなる検討結果が発表されると思われる。(EAU: Scientific program)

2. 限局性前立腺癌に対するAd5-TRAIL注入療法有効性の検討—Phase I trial—

TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)は、様々な腫瘍細胞に対しcytotoxicであり前立腺癌に対しても有効ではないかと考えられている。Griffithらは、Ad5-TRAILを前立腺内に注入しその後7日以内に前立腺全摘を施行し、その組織学的変化について検討した。Ad5-TRAILは、経直腸的に前立腺に注入した。結果は、大きな副作用はなく、またTUNEL染色により注入部位にapoptosisが認められた。今後、このような遺伝子導入治療も進められる可能性がある。(AUA1152)

まとめ

限局性前立腺癌の治療は、手術、放射線療法に限らず多岐に渡っている。2008年のAUA, EAU, ASCOのトピックスの一つとして focal therapy が挙げられ数多くの発表がみられた。現状では focal therapy では undertreatment に陥っ

てしまう危険性も否定はできず、やはり実験的な試みとしての位置付けと考えるべきである。癌治療において根治性が担保されない限りいかに低侵襲な治療を行おうがそれは無意味のないものになってしまうことを常に考えなければならない。病理検討、長期成績を元にした適応基準の確立が

必須であるが、21世紀の新機軸として今後大いに期待したいところである。

また、VTPやAd5-TRAIL注入療法など次々に新しい治療法も検討されている。今後さらなる研究が進み前立腺癌に対する有効な治療ができることを期待したい。

前立腺全摘除術後の PSA再発の自然史

清田 浩

東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座
准教授

木村高弘

東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

額川 晋

東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座
教授

根治的前立腺全摘除術は局所前立腺癌に対する最もスタンダードな治療法である。そしてPSA (prostate-specific antigen) は術後経過観察における再発の最も鋭敏な指標として日常的に用いられている。前立腺全摘除術を受けた局所前立腺癌患者の20~30%に臨床的または画像検査上の再発を伴わないPSAの上昇が認められるといわれ、その病態はPSA再発 (biochemical recurrence; BCR) とよばれている。このPSA再発は患者体内に前立腺組織が存在することを示していることに疑いはないが、これが実際にどのような病態を示しているのか、前立腺癌の臨床的再発や癌死とどの程度関連がある病態なのか、さらには早期の治療が必要な病態なのかなど、数多くの疑問点が存在し、いまだその定義すら確定していないのが現状である。そして、実際の日常診療で直面する病態であるにもかかわらず、治療指針に関する明確なエビデンスは存在しない。これは、PSA再発という状態がPSAというマーカーのきわめて高い鋭敏度、組織特異性と反して低い癌特異性、そして前立

腺癌の穏やかな進展形式と多くの治療手段に対する比較的高い治療反応性が絡み合っただけでなく、病態解釈が非常に困難な期間であるからといえよう。本稿ではPSA再発の自然史について欧米の報告を中心に解説し、現在エビデンスとして認められている点、疑問点、問題点を整理したいと思う。

PSA再発の定義とその病態

PSA再発の概念は前立腺全摘後のPSA値が測定限界値以上となった状態、または一定期間測定限界値以下となったPSA値が再び上昇した状態と定義される。PSAの半減期は3.1日であるため、治療が成功した場合、前立腺全摘除術後3週以内にPSA値は測定限界値以下となるはずである。しかしPSA値が高値となれば体のどこかに前立腺組織が存在することになり、それは臨床的には検出不能な微小転移または残存腫瘍からの局所再発が存在している可能性を示唆している。しかしPSA値が測定限界値以上となった症例すべてがその後臨床的に再発を認めるわけでは

ない。Amlingらは前立腺全摘除術後PSA値が0.2~0.29ng/mlまで上昇した症例のうち、その後もPSAの継続的な上昇が認められたのは半数であったとしている²⁾。そこでその後の臨床的再発、究極的には生命予後を予測するPSA再発の基準が最も求められている。しかし、現状は施設間でさまざまな基準が用いられており、PSA再発の基準に関するコンセンサスはいまだ得られていない。

PSA再発の基準に関する詳細な考察は他稿に譲るが、その基準を決定するにあたり重要なポイントは、術後PSA上昇が認められた患者の病態にはさまざまなものが含まれているという点である。術後PSAの上昇が認められてもその値が低値である場合には、その病態として微小な、もしくは低悪性度(indolent)の前立腺癌の再発か、術後残存した正常前立腺がPSAを分泌しているかの2つの可能性が考えられる。一般的にPSA再発のカットオフ値を低く設定するとその後転移を認めない「偽陽性」が増える一方で、前立腺全摘除術後の救済放射線療法は放射線治療前PSAが低いほど治療効果が高いという報告もあり³⁾、臨床的に最適なPSA再発の基準の設定は非常に困難なものとなっている。さらに、現状では術後補助療法としての放射線または内分泌療法を早期に始めることが生命予後の改善につながるという明確なエビデンスは存在せず、また、PSA再発の有無と10年overall survivalには有意な差がないとする報告もあることから⁴⁾、PSA再発を知ることの意義自体も確立

したものとはいえない。

術後救済療法選択のためには、再発部位が全身の微小転移なのか局所再発なのかを知ることは重要なポイントである。しかしPSA再発の段階でこれを診断する手段はないため、現状では手術時の病理所見や臨床経過などから予測するしかない。一般的に手術時リンパ節転移陽性症例は全身疾患と考慮してよいといわれるが、それ以外の明確な再発部位予測因子は認められない。以前はPSA再発の大半は全身微小転移が原因で局所再発を認める例は少ないと考えられていたが、近年前立腺全摘後PSA再発に対する救済放射線療法により60%以上の症例でPSA値が測定限界値以下に低下したとも報告されており⁵⁾、病理学的なエビデンスはないがPSA再発の部位が局所である症例はこれまで考えられていたより多い可能性も示唆されている。

一方、前立腺全摘除術後にPSA値が測定限界値以下にならなかった場合も、必ずしもそれが治療の不成功を示すものではない。この病態も同様に術前検出できなかった微小転移がある可能性と良性前立腺組織または前立腺癌の残存の可能性が考えられる。しかし、Rogersらの報告では術後PSA値が測定限界値以下にならなかった症例はPSA値が測定限界値以下となった後にPSA再発した症例よりも臨床的再発率が高い傾向があり⁶⁾、これらの病態を同一のものとして考えてよいかは結論が出ていない。

PSA再発の自然史

PSA再発症例に対する治療戦略を検討するためには、前立腺全摘除術後再発症例の無治療経過観察による自然史の解明は重要な課題である。PSA再発の自然史に関する最初の検討はPoundらの報告である⁷⁾。彼らは1982~1997年にJohns Hopkins Hospitalで前立腺全摘除術を施行された1,997例におけるPSA再発とその後の経過をレトロスペクティブに検討した。観察期間中央値は5.3年で術前および術後補助内分泌療法を施行された症例は除外された。術後PSA値0.2ng/ml以上を基準とするPSA再発を認めた315例(15%)のうち臨床的再発以前に内分泌療法を受けた11例を除いた304例中103例(34%)に転移を認めた。前立腺全摘除術からPSA再発までの平均期間は3.5年、PSA再発から転移までの期間の中央値は8年であった。PSA再発までの期間が2年以上、Gleason score 8~10、PSA doubling time (PSADT)が10カ月以下が有意な転移予測因子であった。さらに転移を認めた103例のうち44例(43%)が観察期間内に癌死し、転移から癌死までの期間の中央値は5年であった。しかし最近同じJohns Hopkins Hospitalから対象患者をPSAが臨床的に使われ始めた1987~2005年に手術を受けた3,096例で行った同様の検討が報告された⁸⁾。この報告では観察期間中央値が10年で422例(14%)にPSA再発を認めた。そのうちの123例に転移を認め、41例が癌死

表1 前立腺全摘除術後PSA再発の自然史論文間の比較

著者	Pound ¹⁾	Makarov ²⁾	D'Amico ³⁾	Iselin ⁴⁾	Roehl ⁵⁾	Jhaveri ⁶⁾	Roberts ⁷⁾	Hull ⁸⁾	Ward ⁹⁾	Bianco ¹⁰⁾
症例数	1,997	3,096	1,095	1,242	3,478	1,132	2,809	1,000	3,903	1,746
PSA再発の定義	1x \geq 0.2	1x \geq 0.2	2x>0.2	1x \geq 0.5	2x \geq 0.2	1x \geq 0.2	1x \geq 0.4	2x>0.4	1x \geq 0.4	1x \geq 0.4
PSA再発率	15 (15年)	14 (10年)	33 (5年)	20 (8年)	18 (10年)	19 (10年)	31 (10年)	14.7 (10年)	33 (10年)	23 (10年)
PSA再発までの期間 (年)	3.5	2		2.4	3.2	1.9	2.4			
臨床的再発率	34 (15年)	29 (15年)			36 (10年)	26 (10年)	18 (10年)	23 (10年)	29 (10年)	
PSA再発から臨床的再発までの期間 (年)	8	2.6								
癌特異死亡率	18 (15年)	9.7	2.4 (5年)	8.3 (20年)	2 (10年)			1.1 (10年)	8 (10年)	2.8 (10年)
										5.6 (15年)
PSA再発から癌死までの期間 (年)	13	9.4		10.5					9.8	
非癌特異死亡率			5.3 (5年)	8.3 (20年)	7 (10年)			4.4 (10年)		1.8 (10年)
										5.8 (15年)
全死亡率	13 (10年)	10.9 (15年)	7.7 (5年)	17 (20年)	9 (10年)	9 (10年)		5.5 (10年)		4.6 (10年)
										11.4 (15年)

(文献1より引用改変)

した。前立腺全摘除術からPSA再発まで、PSA再発から転移まで、転移から癌死までの期間の中央値はそれぞれ2年、2.6年、6.8年であったことから、PSA再発患者の癌特異死亡率は依然低いものの、癌死までの期間は従来考えられていたものより多少短い可能性がある。この検討で転移時における有意な癌死予測因子は疼痛およびPSADT 3カ月以下であった。表1に前立腺全摘除術後PSA再発の自然史に関する報告をまとめた。

一方Yossepowitchらは1987~2003年にMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerで前立腺全摘除術を施行された4,054例中内分泌療法未導入のまま転移を認めた95例(2.3%)を対象に同様の検討をしている⁹⁾。観察期間中央値は7.1年で前立腺全摘除術から転移までの期間の中央値は3.2年、転移から

癌死までの期間の中央値は6.6年であった。95例中観察期間内に癌死したのは33例(35%)であった。この結果が前述のJohns Hopkins Hospitalにおける最近の検討とほぼ同様であることは注目し値する。彼らは発見時の転移部位の検討もしており、初発転移部位は骨、リンパ節、肺または肝がそれぞれ63%、34%、6%であった。また、多変量解析で癌死と有意に関連する因子は初発転移部位と転移前のPSADT(<3カ月)であった。これらの検討から、前立腺全摘除術後のPSA再発後の自然史は症例によりさまざまな経過を辿るが、転移そして癌死までは比較的長い期間を有することがわかる。そして、その結果からPSA再発後の一般的なモデルとしては、PSA再発症例の約30%が転移をきたし、さらにその約40%が癌死する。またPSA再発から

転移までの期間は約2~3年、転移から癌死までの期間は5年以上という経過が示唆される(図1)。

PSA再発を認めた症例がその後PSAの上昇を続け、転移そして癌死に至るのか、それともそのままPSAは上昇せず、安定した経過を辿るのかを予測することは、PSA再発の基準をPSAのカットオフ値だけに求めるのでは困難である。PSA再発後の転移や癌死を予測する因子については数多く検討されているが、特に関連が強いのはPSADTなどのPSA kineticsである¹⁰⁻¹²⁾。これらの報告からPSA再発を認めた症例のなかでPSADTの短い、すなわち悪性度の高い症例は、その後転移、癌死へと進行する可能性が高いことが示唆され、少なくともこの群に対するPSA再発早期の治療は有益である可能性がある。

図1 前立腺全摘除術後のPSA再発の自然史



前立腺全摘除術後にPSA値が測定限界値以下にならなかった、いわゆる早期再発例の自然史は、PSA値が測定限界値以下になった患者とは別の経過を辿る可能性があることはすでに述べた。Rogersらは1989～2002年に前立腺全摘除術を施行された9,056例中、術後3カ月以内にPSA値が測定限界値以下にならなかった224例を対象にその後の経過の検討を行った⁸⁾。観察期間中央値は5.3年で、75例(47%)に転移を認め、さらにそのうち34例(21%)が観察期間中に癌死している。この結果から、早期PSA再発例はより進行性の経過を辿る可能性が示唆されている。

PSA再発の問題点

本稿では前立腺全摘後のPSA再発の自然史について、現在の知見をまとめてきたが、現状ではPSA再発はその定義に始まり再発時の癌の存在部位や適切な治療開始時期など多くの重要な疑問に答えるだけのエビデンスが不足しているといわざるをえない。本稿で紹介した報告はすべてレトロスペクティブな検討であり、症例数も限られているため、真のPSA再発の自然史を知るためには大規模なプロスペクティブスタディが必要である。しかし前立腺全摘除術後のPSA再発率は低く、さ

らに癌死に至るまでの経過が非常に長いこと、十分な症例数を得ることが困難であること、また前立腺全摘除術後のPSA再発に対し早期に治療を導入するほうが臨床的再発後に治療を導入するより生存率に関して有利であるという明確なエビデンスはないが、一般的にはPSA再発後転移前に救済療法が施行されることが多いため、今後PSA再発の自然史を直接的に解明する臨床的検討は困難な状況であると思われる。

また前立腺癌に関する他の多くの問題と同様に、人種差の問題も存在する。PSA再発に関連した報告のほとんどは欧米からの報告であるが、そもそも人種差の大きな癌として知られる前立腺癌の日本人における自然史が必ずしも欧米の報告と一致するとは限らず、日本人を対象とした検討は著者らの重要な課題である。わが国におけるPSA再発に関する報告としてEgawaらは1992～1999年までに北里大学病院および倉敷中央病院で前立腺全摘除術を施行された178例を対象とした検討を行っている¹¹⁾。観察期間中央値は41.5カ月で、1カ月以上の間隔をあけて連続した2点でPSA 0.1ng/ml以上をPSA再発の基準として58例(32.6%)にPSA再発を認め、手術からPSA再発までの期間の中央値は8カ月であった。また、著者らは2002年1月～2007年3月

に東京慈恵会医科大学で前立腺全摘除術を施行された症例のうち、術前および術後補助内分泌療法または救済放射線療法が施行された症例を除いた234例を対象に、PSA再発についての検討を行った。観察期間中央値は23.5カ月(9～69)であった。術後PSA値0.2ng/ml以上をPSA再発の定義とすると、53例(22.6%)にPSA再発を認めた。手術からPSA再発までの期間の中央値は6カ月であった。これらの検討は欧米の報告に比べ症例数が限られるため、その人種差は明確ではなく、PSA再発率の差は手術適応を含む患者背景の違いによるものと考えられる。また、現時点で日本人におけるPSA再発後の転移、癌死までの自然史に関しては、十分な検討はなされていない。現在わが国におけるPSA再発症例を対象とした施設共同試験JCOG studyが進行中である。その結果は日本人におけるPSA再発の自然史の解明という観点からも期待される。このように、前立腺全摘除術後のPSA再発の自然史はいまだ未解明な問題がきわめて多い。そして、それを解明し適切な救済療法の開始時期を検討することは、過剰治療を避け医療費の高騰を防ぐ観点からも重要な課題である。

◎文献

- 1) Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA : Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy : risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* **51** : 1175-1184, 2007.
- 2) Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al : Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy : what is the most appropriate cut point? *J Urol* **165** : 1146-1151, 2001.
- 3) Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al : Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* **291** : 1325-1332, 2004.
- 4) Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, et al : Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer : 10-year results. *Urology* **54** : 884-890, 1999.
- 5) Stephenson AJ, Slawin KM : The value of radiotherapy in treating recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Clin Pract Urol* **1** : 90-96, 2004.
- 6) Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, et al : Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* **101** : 2549-2556, 2004.
- 7) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al : Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* **281** : 1591-1597, 1999.
- 8) Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al : The Natural History of Men Treated With Deferred Androgen Deprivation Therapy in Whom Metastatic Prostate Cancer Developed Following Radical Prostatectomy. *J Urol* 2007 (in press) .
- 9) Yossepowitch O, Bianco FJ Jr, Eggner SE, et al : The natural history of noncastrate metastatic prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol* **51** : 940-947, 2007.
- 10) D'Amico AV : Predicting prostate-specific antigen recurrence established : now, who will survive? *J Clin Oncol* **20** : 3188-3190, 2002.
- 11) Egawa S, Suyama K, Arai Y, et al : A study of pretreatment nomograms to predict pathological stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically resectable prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol* **31** : 74-81, 2001.
- 12) D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ : Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* **351** : 125-135, 2004.
- 13) Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF : Radical perineal prostatectomy : oncological outcome during a 20-year period. *J Urol* **161** : 163-168, 1999.
- 14) Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al : Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients : long-term results. *J Urol* **172** : 910-914, 2004.
- 15) Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, et al : PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* **76** : 576-581, 2001.
- 16) 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.
- 17) Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, et al : Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. *J Urol* **172** : 2244-2248, 2004.
- 18) Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA : Radical prostatectomy : long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta") . *Urology* **66** : 83-94, 2005.

Quantitative Analysis of Vascular Endothelial Growth Factor in Liver Metastases from Pancreatic Carcinoma as a Predictor of Chemotherapeutic Effect and Prognosis

Katsunobu Tawada,¹ Takeshi Ishihara,¹ Akitoshi Kobayashi,² Taketo Yamaguchi,³ Toshio Tsuyuguchi,¹ Masato Matsuyama,¹ and Osamu Yokosuka¹

Abstract Purpose: In pancreatic carcinoma, vascular endothelial growth factor (VEGF) expression at the primary site has been suggested to be a prognostic parameter. We quantitatively analyzed VEGF expression in liver metastases from pancreatic carcinoma and examined the correlation among VEGF expression in liver metastases, clinicopathologic factors, and clinical outcome.

Experimental Design: The subjects consisted of 23 patients with pancreatic adenocarcinoma who had liver metastases and were treated with S-1 and gemcitabine as the first-line treatment. VEGF expression was quantitated by enzyme immunoassay in biopsy specimens of liver metastases and nontumorous liver tissue, and in plasma. In 10 of the 23 patients, VEGF expression was also quantitated in biopsy specimens of the primary pancreatic tumor. All samples were collected before treatment.

Results: The VEGF level in nontumorous liver tissue was 36.6 ± 10.0 pg/mg protein versus 376.8 ± 106.1 pg/mg protein in liver metastases ($P = 0.0016$). Pretreatment VEGF levels in plasma and in primary pancreatic carcinoma did not correlate with VEGF levels in the corresponding liver metastases. The median VEGF level in liver metastases (138.9 pg/mg protein) was used as the cutoff value between high and low VEGF expression in liver metastases. Patients showing high VEGF expression had a significantly longer progression-free survival and overall survival than patients showing low VEGF expression in liver metastases ($P = 0.0219$ and $P = 0.0074$, respectively).

Conclusions: Evaluation of VEGF levels in liver metastases might be useful in assessing the prognosis of patients with metastatic pancreatic carcinoma who are under systemic chemotherapy.

Pancreatic carcinoma is characterized by its aggressive course, and most patients present with advanced disease at the time of diagnosis (1). The liver is the most common and critical site for distant metastases, further affecting the prognosis of these patients.

Angiogenesis is essential for the growth and metastasis of solid malignancies (2). Where pancreatic carcinoma is concerned, angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) are usually investigated in the resected surgical specimen to assess angiogenesis (3–7). In patients with pancreatic carcinoma who underwent surgical resection, it was found that the level of VEGF expression in the primary tumor was of prognostic value.

Angiogenesis is also important for tumor growth at the metastatic site, and VEGF is thought to be closely related to angiogenesis at this site (8). To date, however, few studies have assessed VEGF expression in both the liver metastases and the primary pancreatic tumor in patients with metastatic pancreatic carcinoma. The purpose of this study was to investigate VEGF expression in liver metastases from pancreatic carcinoma obtained by percutaneous fine needle biopsy and its correlation with VEGF expression in the primary tumor, and to clarify its clinical significance.

Materials and Methods

Patients. From December 2002 to May 2004, 34 consecutive patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma, who received systemic chemotherapy at our institution, were enrolled for this study. Of them, 23 patients fulfilled the following inclusion criteria: (a) Eastern Cooperative Oncology Group performance status of ≤ 2 ; (b) no previous chemotherapy or radiotherapy; and (c) presence of metastatic liver tumors assessable for VEGF before chemotherapy. Data were collected through June 2007.

There were 14 men and 9 women, with a mean age of 60 y (range, 36–75 y). The mean primary tumor diameter was 4.1 cm (range, 2.5–6.2 cm); the tumor was located in the head of the pancreas in 12 patients and in the body and/or tail in the other 11.

In all patients the pathologic diagnosis of liver metastases was confirmed by percutaneous needle biopsy, and that of the pancreatic tumor by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration.

Authors' Affiliations: ¹Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University; ²Department of Internal Medicine, Funabashi Municipal Hospital; and ³Department of Gastroenterology, Chiba Cancer Center, Chiba, Japan

Received 11/27/07; revised 4/3/08; accepted 5/6/08.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked *advertisement* in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Requests for reprints: Katsunobu Tawada, Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan. Phone: 81-43-226-2083; Fax: 81-43-226-2088; E-mail: dawadaw@yahoo.co.jp.

© 2008 American Association for Cancer Research.
doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4980

Translational Relevance

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is mainly examined in the surgical specimen to assess angiogenesis. Several studies have reported that the expression of VEGF in pancreatic carcinoma correlated well with poor prognosis of the patients. In patients with metastatic pancreatic carcinoma, however, few studies have assessed the VEGF expression in both sites of primary pancreatic carcinoma and of liver metastases. This study revealed that VEGF expressed much more in liver metastases than in nontumorous liver tissue, and that VEGF expression in liver metastases was an independent prognostic factor for overall survival in patients with metastatic pancreatic carcinoma who were treated with systemic chemotherapy. The analysis of VEGF expression in liver metastases before systemic chemotherapy may be a valuable tool for prognostic evaluation and treatment planning in patients with metastatic pancreatic carcinoma. Recently, antiangiogenic agents are being used for many malignancies including pancreatic carcinoma. Further studies are needed to clarify whether tissue VEGF expression could be a prognostic predictor of the antiangiogenic therapy for pancreatic carcinoma.

Informed consent for this study was obtained from all the patients, and the study protocol was approved by the institutional review board of Chiba University.

Plasma and tissue sample collection. All plasma and tissue samples were obtained before treatment.

Peripheral blood was taken into glass tubes containing EDTA and immediately centrifuged at 3,000 rpm for 10 min and at 4°C. Plasma samples were removed and stored at -80°C until analysis.

Tumor tissue samples from the liver metastases were obtained under ultrasonographic guidance using a 21-gauge needle (Sonopsy; Hakko). Samples from nontumorous liver tissue were also obtained from the same patients by the same method.

In 10 of the 23 patients, tissue samples from primary pancreatic carcinoma were obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration. The biopsy was done with a linear array (GF-UCT240; Olympus) echoendoscope, using a 22-G manually operated needle device (Echotip; Wilson-Cook). A transgastric approach was followed for mass lesions in the body or tail of the pancreas, and a transduodenal approach was used for lesions in the head. These tissue samples were placed in liquid nitrogen immediately after sampling and stored at -80°C until analysis.

Quantification of VEGF in plasma and tissue. In plasma, VEGF was measured by enzyme-linked immunoassay (Quantikine; R&D Systems). This kit uses a monoclonal antibody, and an enzyme-linked polyclonal antibody for recombinant human VEGF₁₆₅ was added to the wells. The limit of sensitivity of this kit is 9.0 pg/mL, and the cutoff value for categorical evaluation of plasma VEGF was set at 150 pg/mL as we have previously reported (9).

Tissue specimens were homogenized in 300 μ L PBS, centrifuged, and the supernatant was used to measure VEGF by enzyme immunoassay. Briefly, 50 μ L of the above mentioned supernatant was added to a microtiter plate coated with solid phase mouse monoclonal antibody for human VEGF₁₆₅. Then, rabbit anti-human VEGF₁₆₅ polyclonal antibody was added as the secondary antibody, after which horseradish peroxidase-labeled anti-rabbit IgG was added for colorimetric quantitation. This method of evaluation has previously been applied in other studies in our laboratory (10). The detection sensitivity was 20 pg/mL. In view of the VEGF value in

liver metastases, we distributed the patients into a high-VEGF group ($n = 12$) and a low-VEGF group ($n = 11$), using the median VEGF value for the 23 patients. Progression-free survival and overall survival were assessed in these two groups.

Chemotherapeutic regimens. All patients were treated with a combination of gemcitabine and S-1, an oral antitumor drug that combines tegafur, 5-chloro-2, 4-dihydropyridine and potassium oxonate, as part of a phase II trial conducted at our hospital (11). S-1 (60 mg/m²) was given twice daily for 14 d followed by 1 wk rest, and gemcitabine (800-1000 mg/m²) was administered i.v. on day 8 and day 15. Chemotherapy was done every 3 wk as one cycle and continued until disease progression, death, or unacceptable toxicity.

Dynamic computed tomography was done every two cycles, and tumor response was assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (12).

Follow-up. Follow-up data were available for all 23 patients. At the time of this analysis, the follow-up for the only survivor was 1,148 d, whereas the other 22 patients had died between 66 d and 1,003 d (median, 223 d) after the start of treatment. All deaths were due to disease progression.

Statistical analysis. Data are presented as mean \pm SE.

A Wilcoxon's signed-rank test was used to assess differences in VEGF level between liver metastases and nontumorous liver tissue. The statistical significance of the correlation between VEGF level in liver metastases and clinicopathologic parameters was assessed with the Mann-Whitney *U* test, Spearman rank correlation test, or Wilcoxon's rank test. VEGF levels in liver metastases, primary pancreatic carcinoma, and plasma were compared between responders and nonresponders using Mann-Whitney *U* test. Kaplan-Meier survival analysis was used to estimate progression-free survival and overall survival, and log rank test was used to compare differences between the two groups. Stat View version 5 (Abacus Concepts, Inc.) was used for the above statistical analyses. Statistical significance was set at a $P < 0.05$.

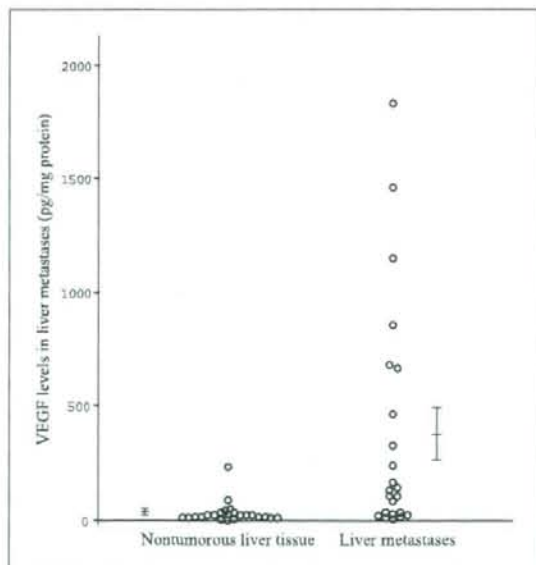


Fig. 1. Comparison of VEGF levels in liver metastases and nontumorous liver tissue. The VEGF levels in nontumorous liver tissue and liver metastases were 38.6 ± 10.0 pg/mg protein and 376.8 ± 106.1 pg/mg protein, respectively (Wilcoxon's signed-rank test; $P = 0.0016$). Circle, each case; bar, mean \pm SE.

Table 1. Univariate analysis of the relationship between VEGF expression and clinicopathologic factors

	No. patients	VEGF (pg/mg protein), mean \pm SE	P
Gender			
Male	14	347 \pm 121	0.8997*
Female	9	423 \pm 204	
Age (y)			
<60	9	458 \pm 201	0.8997*
\geq 60	14	325 \pm 121	
Primary tumor size (mm)	23	376 \pm 106	0.5806 †
Tumor differentiation			
Moderate, Well	11	452 \pm 183	0.9999*
Poor	12	308 \pm 119	
Plasma VEGF level (pg/mL)	23	376 \pm 106	0.3281 †
Number of liver metastases			
<5	8	461 \pm 220	0.6514*
\geq 5	15	332 \pm 118	
Size of the biopsied liver metastasis (mm)	23	376 \pm 106	0.5055 †

*Mann-Whitney U test.

†Linear regression analysis.

Results

VEGF levels in liver metastases and in nontumorous liver tissue. The VEGF level in nontumorous liver tissue was 36.6 \pm 10.0 pg/mg (4.2-239.8 pg/mg) protein versus 376.8 \pm 106.1 pg/mg (8.7-1,834.9 pg/mg) protein in liver metastases (Wilcoxon P = 0.0016; Fig. 1).

The results of the univariate analysis of the relationship between VEGF levels in liver metastases and clinicopathologic findings are shown in Table 1. There were no significant correlations between VEGF levels in liver metastases and clinicopathologic factors.

Correlation between plasma VEGF levels and VEGF levels in liver metastases. Plasma VEGF levels ranged from 27.0 to 1,580 pg/mL (307.6 \pm 78.7 pg/mL) and did not correlate with VEGF levels in liver metastases (P = 0.3281; Fig. 2A).

Correlation between VEGF levels in liver metastases and in primary pancreatic carcinoma. In 10 of the 23 patients, tissue samples were obtained from both liver metastases and primary pancreatic carcinoma. The VEGF level in primary pancreatic carcinoma was 1,132.0 \pm 260.7 pg/mg (139.5-2,391.4 pg/mg) protein. In these patients, the VEGF level in liver metastases did not correlate with that in primary pancreatic carcinoma (Spearman rank correlation test P = 0.5730; Fig. 2B). Moreover, there was no significant difference between them (Wilcoxon P = 0.1141).

VEGF expression in liver metastases and chemotherapy response. The overall chemotherapy response rate was 43.5% (10 of the 23 patients). Complete response was observed in one patient, partial response in nine, stable disease in five, and progressive disease in eight patients. Patients with complete response or partial response were classified as responders, whereas those with stable disease or progressive disease were classified as nonresponders. The VEGF level in liver metastases was 197.4 \pm 75.1 pg/mg protein for nonresponders and

610.1 \pm 207.0 pg/mg protein for responders, but the difference did not reach statistical significance (P = 0.0628; Fig. 3A). The plasma VEGF level and that in primary pancreatic tumor did not differ significantly between responders and nonresponders (P = 0.4568 and P = 0.5688, respectively).

Correlation between VEGF level in liver metastases and patient survival. The median VEGF level in liver metastases was 138.9 pg/mg protein and was used as the cutoff point between the low and high VEGF level group of patients.

The median progression-free survival was 101 days for patients with low VEGF levels in liver metastases and 175 days for patients with high VEGF levels in liver metastases. The progression-free survival curves are shown in Fig. 3B. There was

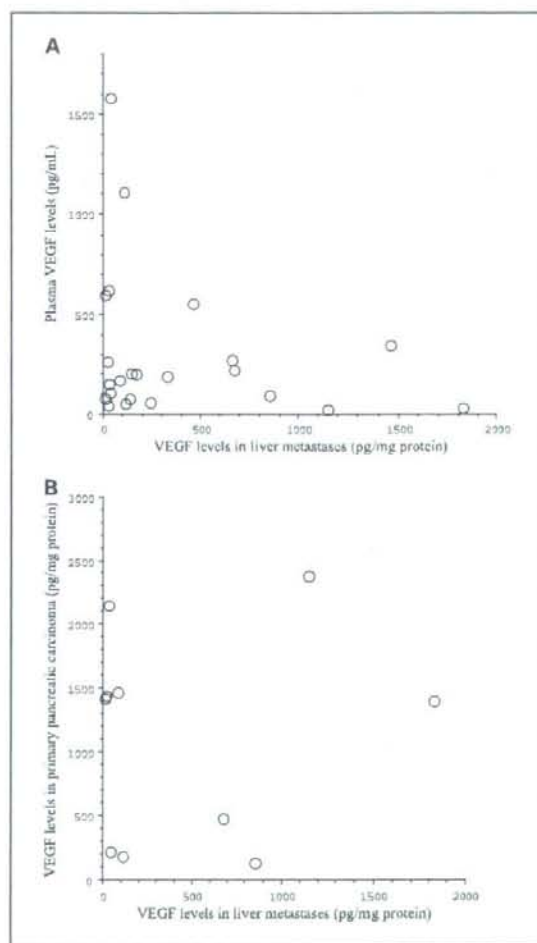


Fig. 2. A, correlation of plasma VEGF level and that in liver metastases. No significant correlation was seen between them (r_s = -0.237; P = 0.3281). Circle, each case; r_s , Spearman's rank correlation. B, correlation between VEGF level in liver metastases and that in primary pancreatic carcinoma. In 10 of the 23 patients, tissue samples were obtained from both liver metastases and primary pancreatic carcinoma. In these patients, the VEGF level in primary pancreatic carcinoma was 1,132.0 \pm 260.7 pg/mg protein. There was no significant correlation between liver metastases and primary pancreatic carcinoma (P = 0.5730). Circle, each case.

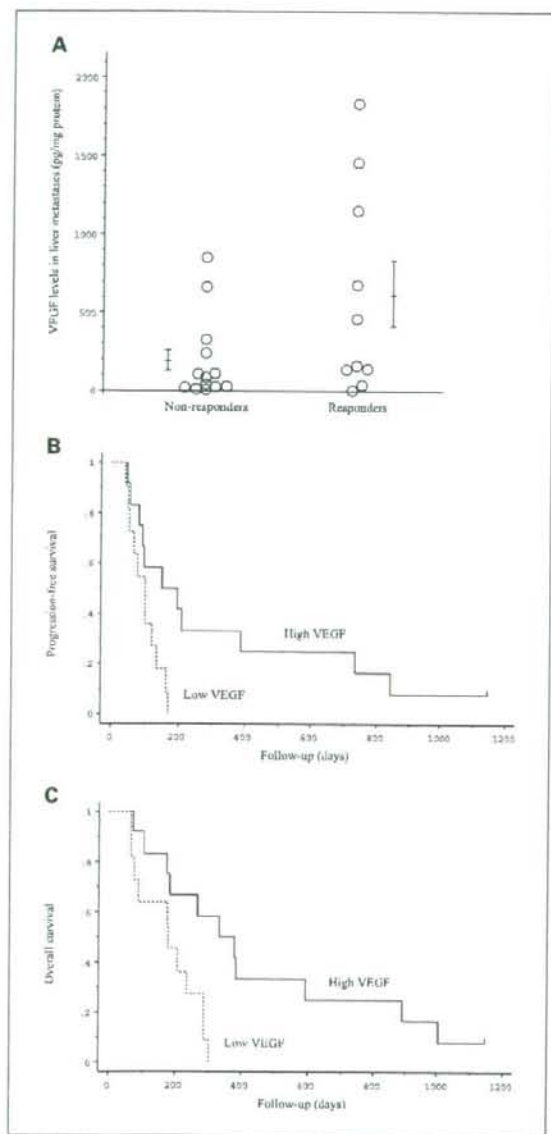


Fig. 3. A, relationship between chemotherapeutic response and VEGF level in liver metastases. The VEGF level in liver metastases was 197.4 ± 75.1 pg/mg protein for nonresponders and 610.1 ± 207.0 pg/mg protein for responders ($P = 0.0628$). Circle, each case; bar, mean \pm SE. B, progression-free survival curves of patients with high and low VEGF levels in liver metastases. Patients with high VEGF levels had a significantly lower incidence of disease progression compared with patients with low VEGF levels in liver metastases ($P = 0.0219$; log-rank test). C, overall survival curves of patients with high and low VEGF levels in liver metastases. The survival of patients with high VEGF levels was significantly longer than that of those with low VEGF levels in liver metastases ($P = 0.0074$; log-rank test).

a significant difference in progression-free survival between the two groups ($P = 0.0219$). However, none of the other variables was found to significantly influence progression-free survival (Table 2).

The median overall survival in patients with high VEGF levels and low VEGF levels in liver metastases was 355 days and 180 days, respectively (Fig. 3C; $P = 0.0074$). Univariate analysis (log rank test) showed the number of liver metastases ($P = 0.0126$) and VEGF levels in liver metastases to be significant predictors of a poor prognosis (Table 2). However, on multivariate analysis (stepwise Cox proportional hazards modeling), the VEGF level in liver metastases was the only significant variable associated with a poor prognosis (Table 3).

Discussion

Almost all histologic studies concerning angiogenesis in human pancreatic cancer have been based on tissue sections obtained at surgery. Several researchers have shown that high VEGF expression in primary pancreatic cancer correlates with poor prognosis (3, 4). However, no surgical specimen could be obtained in patients with metastatic advanced pancreatic cancer (13). Thus, there is no information on VEGF expression in liver metastases, nor is there any on a possible correlation between VEGF expression in primary pancreatic carcinoma and liver metastases with the prognosis of patients with metastatic pancreatic cancer. Furthermore, there have been only few studies focusing on tissue VEGF as a predictor of response to systemic chemotherapy and clinical prognosis of patients with a nonresectable malignant tumor.

It is well known that high VEGF expression in the resected specimen is a poor prognostic factor after curative resection in many malignancies including pancreatic cancer (3, 4, 14–19). The reasons for a poor prognosis may be the high rate of local recurrence and distant metastases in case of tumors showing high VEGF expression. In the present study, significantly better prognosis was observed in patients with high VEGF levels in liver metastases than in patients with low VEGF levels. This result might be explained in part as follows: Some investigators have reported that VEGF expression was closely correlated with microvessel density (3, 4, 6, 20) and with tumor vascularity depicted by imaging modalities (10, 21, 22) in pancreatic carcinoma. Increased vascularity suggests increased drug delivery and thereby improved response to chemotherapy. Furthermore, VEGF increases vascular permeability, which might facilitate drug delivery via the circulation (23). Indeed, VEGF expression has been shown to be a marker of favorable response to chemotherapy in unresectable gastric cancers (24, 25). Another study on ovarian cancer, however, found the opposite result (26); thus, the effect of tissue VEGF on chemosensitivity might depend on the type of cancer and remains controversial. Further studies are needed to clarify whether the same result obtained in this study can be expected with different chemotherapeutic regimens for pancreatic cancer as well as for other solid tumors.

As for tissue VEGF expression in primary pancreatic cancer, several investigators have reported an association of tissue VEGF expression with liver metastases (3) and tumor size (20). Other studies, however, have shown no correlation between VEGF expression and clinicopathologic factors (4, 7). In this study, we found no correlation between VEGF level in liver metastases and each of the various clinicopathologic factors. One of the reasons may be that all patients had liver metastases in this series. Another investigator also found no relationship

Table 2. Risk factors affecting progression-free and overall survival rates as determined by univariate analysis in 24 patients with pancreatic carcinoma

	No. patients	Progression-free survival		Overall survival	
		HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Gender					
Male	14	1		1	0.2761
Female	9	0.809 (0.340-1.927)	0.6312	0.620 (0.259-1.484)	
Age (y)					
<60	9	1	0.3636	1	0.1251
≥60	14	1.506 (0.619-3.667)		2.050 (0.802-5.245)	
Primary tumor size (mm)					
<40	10	1	0.2010	1	0.3950
≥40	13	0.577 (0.246-1.353)		0.692 (0.293-1.634)	
Tumor differentiation					
Moderate, well	11	1	0.5580	1	0.5627
Poor	12	1.289 (0.551-3.012)		1.285 (0.546-3.021)	
Plasma VEGF level (pg/mL)					
<150	9	1	0.1993	1	0.7300
≥150	14	0.569 (0.238-1.361)		0.861 (0.366-2.025)	
No. liver metastases					
<5	8	1	0.1013	1	0.0126
≥5	15	2.318 (0.825-6.510)		3.479 (1.229-9.849)	
VEGF level in liver metastases (pg/mg protein)					
<138.9	11	3.125 (1.125-8.696)	0.0219	3.937 (1.333-11.628)	0.0074
≥138.9	12	1		1	

Abbreviations: HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

between VEGF expression in liver metastases and clinicopathologic factors in patients with colorectal cancer (27).

As for other malignancies, several authors investigated the relationship between VEGF expression at the metastatic site and that at the primary site. One study found that there was a significant correlation in VEGF mRNA expression between primary colorectal cancer and the corresponding liver metastases (28), whereas others found that VEGF expression was significantly reduced in the metastatic liver tumor compared with the primary ones (29, 30). In this study, we did not find any correlation or any difference between VEGF expression in liver metastases and that in primary pancreatic carcinoma. One of the reasons, we assumed, is that the organ microenvironment has effects on tumor angiogenesis that can differ between the tumor and its metastases (31, 32).

Concerning the relation between tissue VEGF expression and serum or plasma VEGF level, there have been various reports describing positive (33, 34) or negative (35-37) results. In this study, we did not find any correlation between VEGF expression in liver metastases and plasma VEGF levels. There are numerous reasons for the discrepant findings. First, tumor size will affect the amount of circulating tumor-derived VEGF (38, 39). This means that the amount of VEGF protein in serum or plasma could be high even if each tumor cell expressed a small amount of VEGF. Second, investigators have mainly measured serum (not plasma) VEGF to evaluate circulating VEGF in these studies. However, most VEGF in the serum is derived from platelets during clotting, and VEGF level in serum could be highly variable (40). Thus, VEGF should be measured in plasma and not in serum.

In general, it is necessary to pathologically confirm malignancies before the start of systemic chemotherapy. Some

studies have reported that ultrasonically guided percutaneous fine needle biopsy is highly accurate and is rarely associated with fatal complications (41, 42). With regard to biopsy specimens, tumor heterogeneity and unsteady VEGF expression within the same lesion may represent potential biases in our results. The availability of a fully resected metastasis would reduce the risk of analyzing unrepresentative tumor areas in a biopsy. However, laparotomy and surgical resection of pancreatic cancer metastases are difficult to do because they are contraindicated in pancreatic cancer. A previous study found a good correlation between VEGF mRNA expression in the biopsy specimen and the resected specimen in human breast cancer (43). These data suggest that evaluation of VEGF expression using biopsy samples might be useful for assessing VEGF expression in tumor tissue, especially in patients with unresectable cancer.

With regard to the efficacy of treatments against VEGF, the expression of VEGF could be an important predictor of the activity of its inhibitor. Kindler et al., however, reported that pretreatment plasma VEGF levels did not correlate with

Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors of overall survival

Variable	Relative risk (95% CI)	P
No. liver metastases <5 vs ≥5	2.776 (0.943-8.169)	0.0637
VEGF level in liver metastases pg/mg protein <138.9 vs ≥138.9	3.030 (1.006-9.091)	0.0488

outcome in a phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer (44). It remains unclear whether tissue VEGF expression in primary pancreatic cancer and liver metastases correlates with the clinical outcome of antiangiogenic therapy. Further clinical studies are needed to evaluate whether tissue VEGF expression serves as a prognostic parameter of survival in patients under antiangiogenic therapy for pancreatic cancer.

In conclusion, the results indicate that the VEGF expression in liver metastases could serve as a useful predictor of the clinical outcome of patients under treatment with gemcitabine and S-1.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

References

- Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049–57.
- Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4–6.
- Seo Y, Baba H, Fukuda T, Takahashi M, Sugimachi K. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2239–45.
- Niedergethmann M, Hildenbrand R, Wostbrock B, et al. High expression of vascular endothelial growth factor predicts early recurrence and poor prognosis after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2002;25:122–9.
- Takagi K, Takada T, Amano H. A high peripheral microvessel density count correlates with a poor prognosis in pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2005;40:402–8.
- Couvelard A, O'Toole D, Leek R, et al. Expression of hypoxia-inducible factors is correlated with the presence of a fibrotic focus and angiogenesis in pancreatic ductal adenocarcinomas. *Histopathology* 2005;46:668–76.
- Ellis LM, Takahashi Y, Fenoglio C, Cleary KR, Bucana CD, Evans DB. Vessel counts and vascular endothelial growth factor expression in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 1998;34:337–40.
- Keleg S, Buchler P, Ludwig R, Büchler MW, Friess H. Invasion and metastasis in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003;2:14.
- Kobayashi A, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Usefulness of plasma vascular endothelial growth factor in the diagnosis of pancreatic carcinoma. Differential diagnosis, tumor progression, and patient survival. *Pancreas* 2005;31:74–8.
- Ohshima T, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Evaluation of blood flow in pancreatic ductal carcinomas using contrast-enhanced, wide-band Doppler ultrasonography: correlation with tumor characteristics and vascular endothelial growth factor. *Pancreas* 2004;28:335–43.
- Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, Sudo K, Kato H, Saisho H. Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006;94:1575–9.
- Therasse P, Arbus SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
- Johanson CD. Pancreatic carcinoma: developing a protocol for multidetector row CT. *Radiology* 2001;220:3–4.
- Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:858–63.
- Amaya H, Tanigawa N, Lu C, et al. Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis, survival and thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor expression in human colorectal cancer. *Cancer Lett* 1997;119:227–35.
- Imoto H, Osaki T, Taga S, Ohgami A, Ichiyoshi Y, Yasumoto K. Vascular endothelial growth factor expression in non-small-cell lung cancer: prognostic significance in squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc* 1998;115:1007–14.
- Fondevila C, Metzges JP, Fuster J, et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumor recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:206–15.
- Chen L, Tao SF, Zheng YX. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in carcinoma of ampulla of Vater. *Hepatogastroenterology* 2006;53:45–50.
- Charity RM, Foukas AF, Deshmukh NS, Grimer RJ. Vascular endothelial growth factor expression in osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006;448:193–8.
- Itakura J, Ishiwata T, Friess H, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic cancer correlates with local disease progression. *Clin Cancer Res* 1997;3:1309–16.
- Forsberg F, Ro RJ, Potoczak M, et al. Assessment of angiogenesis: implications for ultrasound imaging. *Ultrasonics* 2004;42:325–30.
- Cheng WF, Lee CN, Chen CA, et al. Comparison between *in vivo* and *in vitro* methods for evaluating tumor angiogenesis using cervical carcinoma as a model. *Angiogenesis* 1999;3:295–304.
- Monsky WL, Fukumura D, Gohongi T, et al. Augmentation of transvascular transport of macromolecules and nanoparticles in tumors using vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 1999;59:4129–35.
- Takiuchi H, Hirata I, Kawabe S, Egashira Y, Katsu K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2000;7:841–6.
- Boku N, Chin K, Hosokawa K, et al. Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and cisplatin. *Clin Cancer Res* 1998;4:1469–74.
- O'toole SA, Sheppard BL, Laios A, et al. Potential predictors of chemotherapy response in ovarian cancer—How do we define chemosensitivity? *Gynecol Oncol* 2007;104:345–51.
- Nanashima A, Ito M, Sekine I, et al. Significance of angiogenic factors in liver metastatic tumor originating from colorectal cancers. *Dig Dis Sci* 1998;43:2634–40.
- Kuramochi H, Hayashi K, Uchida K, et al. Vascular endothelial growth factor messenger RNA expression level is preserved in liver metastases compared with corresponding primary colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:29–33.
- Duff SE, Jeziorska M, Rosa DD, et al. Vascular endothelial growth factors and receptors in colorectal cancer: implications for anti-angiogenic therapy. *Eur J Cancer* 2006;42:112–7.
- Bernay CR, Yang JL, Fisher RJ, Russell PJ, Crowe PJ. Vascular endothelial growth factor expression is reduced in liver metastasis from colorectal cancer and correlates with urokinase-type plasminogen activator. *Anticancer Res* 1998;18:973–7.
- Monsky WL, Mouta Carreira C, Tsuzuki Y, Gohongi T, Fukumura D, Jain RK. Role of host microenvironment in angiogenesis and microvascular functions in human breast cancer xenografts: mammary fat pad versus cranial tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:1008–13.
- Fukumura D, Yuan F, Monsky WL, Chen Y, Jain RK. Effect of host microenvironment on the microcirculation of human colon adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1997;151:679–88.
- Yamamoto Y, Toi M, Kondo S, et al. Concentrations of vascular endothelial growth factor in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 1996;2:821–6.
- Poon RT, Lau CP, Cheung ST, Yu WC, Fan ST. Quantitative correlation of serum levels and tumor expression of vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3121–6.
- Linder C, Linder S, Munck-Wikland E, Auer G, Aspenblad U, Strandberg H. Evaluation of tissue and serum VEGF in patients with head and neck carcinoma. *Angiogenesis* 1998;2:365–72.
- Balsari A, Maier JA, Colnaghi MI, Ménard S. Correlation between tumor vascularity, vascular endothelial growth factor production by tumor cells, serum vascular endothelial growth factor levels, and serum angiogenic activity in patients with breast carcinoma. *Lab Invest* 1999;79:897–902.
- Ohta M, Kono H, Tanaka T, et al. The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer. *Cancer Lett* 2003;192:215–25.
- Sato K, Tsuchiya N, Sasaki R, et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with renal cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:874–9.
- Rueda A, Olmos D, Villareal V, Torres E, Pajares BI, Alba E. Elevated vascular endothelial growth factor pretreatment levels are correlated with the tumor burden in Hodgkin lymphoma and continue to be elevated in prolonged complete remission. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7:400–5.
- Webb NJ, Bottomley MJ, Watson CJ, Branchley PE. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is released from platelets during blood clotting: implications for measurement of circulating VEGF levels in clinical disease. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:395–404.
- Limberg B, Höpker WW, Kommerell B. Histologic differential diagnosis of focal liver lesions by ultrasonically guided fine needle biopsy. *Gut* 1987;28:237–41.
- Edoute Y, Tibon-Fisher O, Ben Haim S, Malberger E. Ultrasonically guided fine-needle aspiration of liver lesions. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1138–41.
- Anan K, Morisaki T, Katano M, et al. Preoperative assessment of tumor angiogenesis by vascular endothelial growth factor mRNA expression in homogenized samples of breast carcinoma: fine-needle aspirates vs. resection samples. *J Surg Oncol* 1997;66:257–63.
- Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8033–40.

資 料

がん医療の経済的な負担に関するアンケート調査

平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金

第 3 次対がん総合戦略研究事業

「がんの医療経済的な解析を踏まえた患者負担最小化に関する研究」

主任研究者：瀧沼 信夫 (東北大学教授)

分担研究者：青木 大輔 (慶応義塾大学)

瀧川 晋 (東京慈恵会医科大学)

江崎 泰斗 (九州がんセンター)

岡本 直幸 (神奈川県立がんセンター)

金子 昌弘 (国立がんセンター中央病院)

澤田 俊夫 (群馬県立がんセンター)

下妻晃二郎 (立命館大学・笠岡市立市民病院)

横須賀 敬 (千葉大学)

<調査の趣旨>

このアンケートは、経済的な負担ができるだけ少ない、優れたがん検診、がん医療の実践に向けた基礎資料を得ることを目的としています。

<お願い>

- このアンケートは、がん医療を受けている方を対象にしております。
- 金額などをおたずねする項目では、過去の領収書などを参考にしながらお答えください。
- 正確におからない場合は、おおよそで結構です。
- 記入に要する時間は 10 分程度です。
- ご回答いただいた調査票は 1 週間程度で、ご返送ください。
- 返信用の封筒に切手はいりません。

<倫理的事項>

- 調査票および返信用封筒に、お名前を書く必要はありません。
- プライバシーは保護され、アンケート調査に参加しなくても不利益は渡りません。

まことに恐れ入りますが、同じく、よろしくお願ひ申し上げます。

<お問い合わせ先>

〒 980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1

東北大学大学院 医学系研究科 医療管理学分野

伊藤道哉、金子さゆり、門馬清武、三澤仁平、尾形倫明

TEL: 022-717-8128 FAX: 022-717-8130

空欄に数字を記入し、または当てはまるものに○をつけてください。

年齢	性別	居住地	都道府県
歳	男 女		

1 受けたがん検診について (種類は問いません)

1-1 がん検診 (人間ドックなども含む) を受けたことがありますか。

はい いろいろ → **次ページ 2 今回の診断について** へお進みください。

1-2 最初にかん検診を受けたのは何歳ごろですか。

歳 または 年間

1-3 過去 3 年間にがん検診 (人間ドックなども含む) を受けましたか。

はい いろいろ → **次ページ 2 今回の診断について** へお進みください。

1-4 最近受けたがん検診について、受けた部位と時期に○、その年の自己負担額を記入してください。いくつかの部位を受けた場合には、例を参考に記入してください。

部位	住民検診	職場検診	人間ドック (人間ドックのみは×)	会員制検診	記入例
胃	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	胃 ○ 今年・昨年・一昨年 1,500 円
大腸	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	大腸 ○ 今年・昨年・一昨年 2,000 円
肺	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	肺 ○ 今年・昨年・一昨年
乳房	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	乳房 ○ 今年・昨年・一昨年 5,000 円
子宮頸がん	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	子宮頸がん ○ 今年・昨年・一昨年
子宮体がん	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	子宮体がん ○ 今年・昨年・一昨年
前立腺	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	前立腺 ○ 今年・昨年・一昨年
その他	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	今年・昨年・一昨年	その他 ○ 今年・昨年・一昨年
()	円	円	円	円	() 円

PET-CT 検診 (ポジトロン断層撮影)	今年・昨年・一昨年
	円

1-5 がん検診の後、確定診断が出るまでの間、精密検査は受けましたか
(確定診断後の術前検査などは除きます)。

はい 1
いいえ 2 → **2. 今回の診断について**へお進みください。

1-6 精密検査の自己負担額はいくらかですか(確定診断後の術前検査などは除きます)。

円

2 今回の診断について

2-1 今回の病名(がん)はどのようにして発見されましたか、1つに○をつけてください。

- 1 住民検診
- 2 職場検診
- 3 人間ドック
- 4 会員制検診
- 5 PET-CT 検診
- 6 がんが心配で医療機関を受診
- 7 症状があって医療機関を受診
- 8 他の病気の治療中
- 9 その他()

2-2 今回がんと診断された部位を○で囲んでください。

食道	胃	結腸	直腸	肝臓	胆のう・胆管	すい臓
肺	胸腺	腎臓	膀胱	前立腺	精巣	乳房
子宮頸部	子宮体部	膵・神経系	舌	口腔	咽頭	喉頭
骨	筋内	皮膚	血液	リンパ(腫)	その他()	甲状腺

3 がん検診の費用(自己負担)について

がん検診の費用(自己負担)について、どのように考えますか。

「受けたことがある方」も、「受けたことがない方」も当てはまる数字に○をつけてください。

種類	安い	やや安い	適切	やや高い	高い	わからない
住民検診	1	2	3	4	5	0
職場検診	1	2	3	4	5	0
人間ドック	1	2	3	4	5	0
会員制検診	1	2	3	4	5	0
PET-CT 検診	1	2	3	4	5	0

次ページへ続く

部位	安い	やや安い	適切	やや高い	高い	わからない
胃	1	2	3	4	5	0
大腸	1	2	3	4	5	0
肺	1	2	3	4	5	0
乳房	1	2	3	4	5	0
子宮頸部	1	2	3	4	5	0
子宮体部	1	2	3	4	5	0
前立腺	1	2	3	4	5	0

4 がん検診についてのご意見

4-1 がん検診を「受けたことがある方」はその時の感想を、または「受けたことがない方」はその理由をお書きください。

4-2 がん検診の自己負担について、どのようにお考えですか。

4-3 国はがん検診の受診率を高めようとしていますが、より多くの方が受けるためにはどうすればよいとお考えですか。

ご協力ありがとうございました。