

シンポジウム 1: ハイリスク前立腺癌に対する治療戦略 game changer

術前化学内分泌療法は手術療法の成績向上に寄与するか？

鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野

森 實 修 一*・岩 本 秀 人・引 田 克 弥・本 田 正 史・武 中 篤

(受付日: 2021 年 4 月 6 日)

抄録:

近年、手術用ロボットの普及は目覚ましく、本邦でも多くの施設でロボット支援前立腺全摘除術 (RARP) が実施されるようになった。制癌効果について、RARP は開放手術と比較してほぼ同等との意見が多い。しかし、特にハイリスク前立腺癌に関しては術後生化学的再発 (BCR) の頻度は比較的高く、手術単独での治療に限界があることも事実である。2000 年頃には術前内分泌療法に対する複数の研究が報告されたが、いずれの研究でも切除断端陽性率を低下させるが、BCR や全生存率の改善が証明されるには至らなかった。近年、内分泌治療にドセタキセルなどの抗癌剤を併用した術前化学内分泌療法に関する研究がいくつか報告されており、術前内分泌療法と比較して BCR の改善が期待されている。我々の施設でも、ハイリスク前立腺癌を対象に術前化学内分泌療法と RARP を併用した取り組みを臨床研究として実施し、現在のところ観察期間が短く有意差は認めていないものの、病理学的治療効果判定が Grade2 以上であった群では Grade1 以下であった群と比較して BCR が生じにくい傾向が確認されている。前立腺癌に対する術前化学内分泌療法では、手術に至るまでに癌が進行する可能性や、抗癌剤の有害事象により手術が実施できなくなる可能性もあり、現在のところ明確なエビデンスは存在しない。今回、我々の施設での術前化学内分泌療法に対する取り組みについて述べる。

(西日泌尿. 84: 9-13, 2021)

キーワード: ロボット手術, 前立腺全摘除術, 術前内分泌療法

はじめに

本邦でも多くの施設で実施されるようになったロボット支援前立腺全摘除術 (RARP) は、その制癌効果について開放手術と比較してほぼ同等とされているが、一方で多くの症例数を経験した術者では制癌効果はより高くなるとの報告も散見される。しかし、特にハイリスク前立腺癌に関して、術後生化学的再発 (BCR) の頻度は比較的高く、手術単独での治療に限界があることも事実である。近年、内分泌治療にドセタキセルなどの抗癌剤を併用した術前化学内分泌療法に関する研究がいくつか報告されており、術前内分泌療法と比較して BCR の改善が期待されている。我々の施設でも、ハイリスク前立腺癌を対象に術前化学内分泌療法と RARP を併用した取り組みを臨床研究として実施している。現在のところ適

切な症例選択や化学内分泌療法の内容に関して定まったものは存在せず、未だエビデンスに乏しい分野ではあるが、当科の取り組みについて紹介する。

1. 術前内分泌療法

2000 年頃には、前立腺全摘除術に対する術前内分泌療法の報告が散見され、特にメタアナリシスでは切除断端陽性率を低下させ、down-stage が得られることが確認されている¹⁾。これらの結果から術前内分泌療法による治療成績の向上が期待されたが、その後の報告により、術後の BCR の発生率を低下する効果までは確認されていない²⁾³⁾。3 カ月程度の術前内分泌療法では効果がないとする意見も多く、一方で 3 カ月以上の術前内分泌療法では制癌効果が期待できるのではないかと報告もあるものの⁴⁾、現時点では術前内分泌療法は強く推奨されるものではないという考え方が一般的である。しかし、実臨床においては手術までの待機時間が長くなる場合に使用しているケースがいくらかあるのではないかと考え

* 〒 683-8504 鳥取県米子市西町 86
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609
E-mail: morizane@tottori-u.ac.jp

られる。

2. 手術療法の違いによる制癌効果

前立腺癌に対する手術療法として、これまで開腹前立腺全摘除術、腹腔鏡下前立腺全摘除術、さらには2012年に本邦でも保険収載された RARP が選択可能である。一般的には期待余命が10年以上見込まれる症例が手術療法の対象となるが、近年の手術の低侵襲化により少しずつ高齢者に対しても適応拡大される傾向にある。2012年に報告されたメタアナリシスでは、開腹手術と腹腔鏡手術、ロボット手術の切除断端陽性率や BCR 発生率が比較され、これらの手術療法の違いによる効果にはほぼ差がないと結論付けられている⁵⁾。一方で、RARP (5556例) と開放前立腺全摘除術 (7878例) を比較した報告では、RARPの方が切除断端陽性率は低く、術後の追加治療が少ないことが報告されている⁶⁾。また、Thompsonら⁷⁾は RARP (866例) と開放前立腺全摘除術 (686例) を比較し、初期成績では RARPの方が切除断端陽性率は高い結果であったが、200~300例を経験することで pT4 症例においても切除断端陽性率は低下していくと述べている。RARPでは手術支援ロボットを用いることから、繊細な剥離操作や明視野での手術が実施可能となることから、ハイリスク前立腺癌に対する拡大手術も実施しやすくなるのではないかと考えられる。我々の施設での初期成績においても、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) リスク分類のハイリスク因子を2項目以上を有する症例では1項目以下を有する症例と比較した場合、RARP単独治療だけでは BCR が生じやすい傾向にあり⁸⁾、このような症例に対していかに手術療法による制癌効果を高く維持できるかが課題であると考えられる。海外ではすでに PSMA PET や Na18F PET などの新規画像検査技術の出現によって、これまで検出できなかったような微小転移を検出可能となっている。しかし、本邦では未だ保険診療ではこれらの新規画像検査が実施できないため、手術療法を受けるハイリスク症例の中には、すでに微小転移を有する症例も含まれているであろうことが推測される。

3. 転移性前立腺癌に対する手術療法

2016年に Rusthoven ら⁹⁾によって、転移性前立腺癌に対する手術療法や放射線療法による局所治療の有効性が報告された。また、Jang ら¹⁰⁾は Oligometastatic 前立腺癌症例に対する RARP の効果について報告し、Clinical progression 及び Cancer-specific mortality についていずれも内分泌療法単独と比較して有意に RARP 群

で優れていることを示している。特に、転移性前立腺癌に対する前立腺全摘除術は将来的な排尿困難のリスクを低下させるメリットも大きいのではないかと報告している。転移性前立腺癌に対する手術療法の役割に関しては、メタアナリシスでは癌特異生存率に影響する因子としてグリソンスコア、M-stage、N-stage との関連を示唆しているが、転移性前立腺癌に対する手術療法は癌特異生存率と全生存率の向上に寄与すると結論付けている¹¹⁾。さらに、放射線療法と比較しても手術療法では全生存率は良好であったと報告されており、転移を有する前立腺癌に対する局所療法の位置づけについては、近年見直されつつある。また、ハイリスク及び局所進行前立腺癌に対する治療についても、集学的治療の一環として前立腺全摘除術は重要な治療オプションのひとつと考えられている¹²⁾。

4. 術前化学内分泌療法

現時点において術前化学内分泌療法に対する明確なエビデンスは存在しないものの、近年、術前化学内分泌療法に対する研究はいくつか報告されている。Narita ら¹³⁾はハイリスク前立腺癌患者18例を対象に術前3カ月間の内分泌療法を行い、その後 Docetaxel 30 mg/m²/週を6サイクルと Estramustine Phosphate Sodium Hydrate 560 mg を用いた術前化学内分泌療法を行い、pT0 11.1%、切除断端陰性 100%、18カ月の観察期間で BCR-free rate 77.8%であったと報告している。また、Thalgott ら¹⁴⁾は cT3 以上の前立腺癌患者30例を対象に、術前内分泌療法併用 Docetaxel 75 mg/m²を3サイクル実施し、病理学的改善率は48.3%、cCR は0%であったものの、5年 BCR-free rate 40%で約10%の改善効果が得られたと報告している。また、近年 Pan ら¹⁵⁾は cT3a、PSA 50 ng/ml 以上、primary グリソンスコア5以上、生検グリソンスコア8以上が5本以上、骨盤内リンパ節転移のいずれかを認める症例を対象に、術前内分泌療法併用 Docetaxel 75 mg/m²4-6 サイクルを実施して、その治療成績を報告している。これによると pT0 は17%、リンパ節転移は42%に認められ、切除断端陽性は17.3%であり、術前治療によるダウンスレージングの比率は術前内分泌療法単独群と術前化学内分泌療法群ではほぼ同程度であったが、術前化学内分泌療法では有意に BCR-free rate が良好であったと報告されている。しかし、一方で、癌の進行や有害事象の影響で全体の13.3%の症例が手術まで到達できなかったとも報告されており、術前化学内分泌療法を行う場合にはこのような可能性も含めた十分なインフォームドコンセントが大切

であると考えられる。

5. 当科での取り組み

図1に当科での術前化学内分泌療法の取り組みを示す。当科では表1に示す通り、D'Amico リスク分類のリスク因子と生検陽性コア割合から術後の再発リスクを8点満点でスコア化し、総合得点が6点以上の症例あるいは骨盤内所属リンパ節が3個以下、骨転移が3個以下を有するような症例を対象に、術前化学内分泌療法を臨床試験として実施している（UMIN：000034906）。当科のレジメンでは同意取得後から手術までの約7カ月の間に内分泌療法（後半3カ月間の間に Docetaxel 70 mg/m² を3サイクル）を実施してから、RARP を行うこととしている。現時点で13例に実施し、登録前のPSA値中央値は29.3 ng/ml（6.19～55.7 ng/ml）であった。手術前にはほぼ全例（12/13例，92.3%）PSA値は0.2 ng/ml未未満まで低下していた。有害事象としては好中球減少症が多くGrade3が18.2%，Grade4が81.8%に認められ、発熱性好中球減少症は1例に認められた。今回の対象症例においてはその他の重篤な有害事象は認められていない。

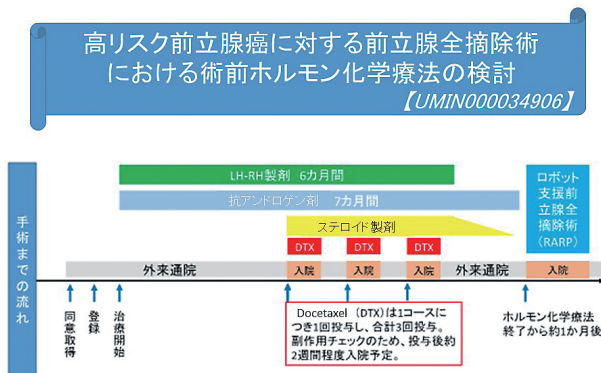


図1 鳥取大学における術前化学内分泌療法の治療計画

表1 本臨床試験への登録基準

スコア	0点	1点	2点
PSA (ng/ml)	10未満	10～20	20以上
cT	cT2a以下	cT2b	cT2c以上
GS	6以下	7	8以上
生検陽性コア割合	1/3未満	1/3以上 2/3未満	2/3以上
合計点数			0～8点

- ・上記の総合得点が6点以上の高リスク症例を組み入れる
- ・6点未満の症例でも、骨盤内所属リンパ節転移（3個以下）や骨転移（3個以下）を有する高リスク症例は組み入れ可

RARPでは、全例拡大リンパ節郭清及び両側神経非温存術式を実施している。手術時間中央値は226分（161～266分）、出血量中央値は100 ml（5～320 ml）、リンパ節郭清個数中央値は17個（9～20個）、切除断端は全例で陰性の結果であった。病理結果では、pT0が1例、pT2bが1例、pT2cが10例、pT3bが1例であり、リンパ節転移を認めたのは2例であった。また、病理学的治療効果判定では、Grade 0bが1例、Grade 1が4例、Grade 2が7例、Grade 3bが1例であった（表2）。今回、2019年12月末までにRARPを実施した10例を対象に、病理学的治療効果判定がGrade 1以下であった5例とGrade 2以上であった5例の2群に分け、BCR-free survivalはKaplan-Meier法を用いて推定し、群間の有意差検定はLog-rank検定を用いて検定した。現時点では、症例数は少なく本治療の有効性についてはまだ不明であるが、病理学的治療効果判定にてGrade 2以上の治療効果が得られた症例では、有意差はないもののBCR

表2 RARP後の摘出組織における病理学的治療効果

治療効果		人数 (%)
Grade 0a	viable な癌細胞に変性が認められない	0 (0%)
Grade 0b	viable な癌細胞に変性が認められる	1 (7.7%)
Grade 1	non-viable な癌細胞が切片で全癌巣の1/2未満	4 (30.8%)
Grade 2	non-viable な癌細胞が切片で全癌巣の1/2以上	7 (53.8%)
Grade 3a	non-viable な癌細胞のみを認める	0 (0%)
Grade 3b	癌細胞が認められない	1 (7.7%)

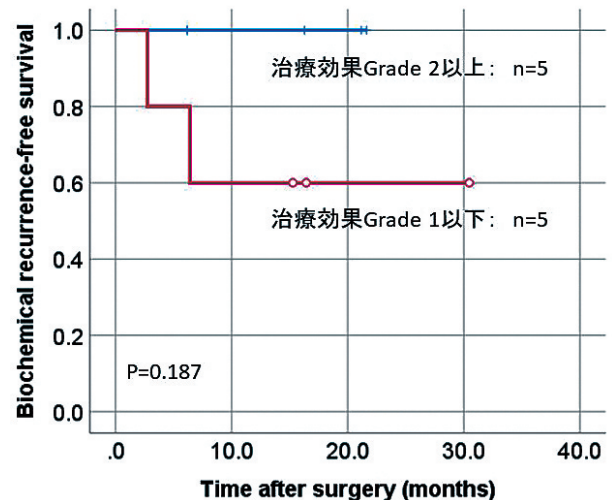


図2 病理学的治療効果判定の違いによるBCRの推移

が生じにくい傾向があり（図2）、今後症例を重ねて長期的な治療効果について経過観察していく予定である。

結 語

近年、転移性前立腺癌に対する局所療法的重要性も指摘されており、制癌効果や全生存率の向上、尿閉へのリスク回避などのメリットも考慮にいと、集学的治療の一環としたこのような取り組みにより、根治が期待できる症例も少なからず存在すると期待される。術前化学内分泌療法については、現時点ではエビデンスは乏しく、取り組みに際しては十分な症例選択とインフォームドコンセントが大切ではあるが、我々はこのような取り組みによってハイリスク前立腺癌に対する治療成績が少しでも向上することを期待している。

文 献

- 1) Bonney, W. W. et al.: Neoadjuvant androgen ablation for localized prostatic cancer: pathology methods, surgical end points and meta-analysis of randomized trials. *J. Urol.* **160**: 1754-1760, 1998.
- 2) Aus, G. et al.: Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int.* **90**: 561-566, 2002.
- 3) Klotz, L. H. et al.: Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J. Urol.* **170**: 791-794, 2003.
- 4) Meyer, F. et al.: Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy and risk of prostate specific antigen failure. *J. Urol.* **162**: 2024-2028, 1999.
- 5) Novara, G. et al.: Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur. Urol.* **62**: 382-404, 2012.
- 6) Hu, J. C. et al.: Comparative effectiveness of robot-assisted versus open radical prostatectomy cancer control. *Eur. Urol.* **66**: 666-672, 2014.
- 7) Thompson, J. E. et al.: Superior quality of life and improved surgical margins are achievable with robotic radical prostatectomy after a long learning curve: a prospective single-surgeon study of 1552 consecutive cases. *Eur. Urol.* **65**: 521-531, 2014.
- 8) Yamaguchi, N. et al.: Identification of microRNAs involved in resistance to sunitinib in renal cell carcinoma cells. *Anticancer Res.* **37**: 2985-2992, 2017.
- 9) Rusthoven, C. G. et al.: Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **34**: 2835-2842, 2016.
- 10) Jang, W. S. et al.: Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? *BJU Int.* **121**: 225-231, 2018.
- 11) Wang, Y. et al.: The role of radical prostatectomy for the treatment of metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biosci. Rep.* **38**: 2018.
- 12) Moris, L. et al.: Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *Eur. Urol.* **77**: 614-627, 2020.
- 13) Narita, S. et al.: Short-term clinicopathological outcome of neoadjuvant chemohormonal therapy comprising complete androgen blockade, followed by treatment with docetaxel and estramustine phosphate before radical prostatectomy in Japanese patients with high-risk localized prostate cancer. *World J. Surg. Oncol.* **10**: 1, 2012.
- 14) Thalgott, M. et al.: Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J. Hematol. Oncol.* **7**: 20, 2014.
- 15) Pan, J. et al.: Neoadjuvant chemohormonal therapy combined with radical prostatectomy and extended PLND for very high risk locally advanced prostate cancer: A retrospective comparative study. *Urol. Oncol.* **37**: 991-998, 2019.

DOES NEOADJUVANT CHEMOHORMONAL THERAPY CONTRIBUTE
TO AN IMPROVEMENT IN SURGICAL OUTCOME ?SHUICHI MORIZANE, HIDETO IWAMOTO, KATSUYA HIKITA
MASASHI HONDA AND ATSUSHI TAKENAKA

Division of Urology, Department of Surgery, Tottori University Faculty of Medicine, Tottori, Japan

Abstract :

These days, the use of surgical robots has become widespread, and robot-assisted radical prostatectomy (RARP) is now being performed in many institutions in Japan. In terms of tumor control, RARP is considered to be comparable to open surgery. However, especially in cases of high-risk prostate cancer, complete cure is often difficult to achieve through surgery alone. When studies on neoadjuvant hormonal therapy were first reported, about 20 years ago, although all of them demonstrated a decrease in the positive surgical margin rate, they did not demonstrate any improvement in biochemical recurrence (BCR) or overall survival. In recent years, several studies have been published showing that neoadjuvant chemohormonal therapy in combination with anticancer agents, such as docetaxel, can be expected to improve BCR when compared with neoadjuvant hormonal therapy alone. Currently, we are also conducting a clinical study on the combined approach of neoadjuvant chemohormonal therapy plus RARP for high-risk prostate cancer at our institution. Although the number of cases is still small (12), all the resection margins have been negative, and the pathological improvement rate has been CR, 1 ; Grade 2, 6 ; Grade 1, 4 ; and Grade 0b, 1. Even though the observation period has been short and no significant difference has been observed so far, there was a tendency for BCR to be less likely to occur in the group with a pathological improvement rate of Grade 2 or higher, compared to the group with a pathological improvement rate of Grade 1 or lower. At present, neoadjuvant chemohormonal therapy for prostate cancer has revealed no clear evidence due to the possibility of cancer progression prior to surgery and the possibility that surgery cannot be performed due to adverse events of anticancer drugs. In this article, we describe the current status and the details of neoadjuvant chemohormonal therapy as we have experienced it at our institution.

(Nishinohon J. Urol. **84** : 9-13, 2021)

key words : robotic surgery, radical prostatectomy, preoperative hormone chemotherapy
