

シンポジウム 1: 前立腺癌におけるそもそもとまとう

そもそも限局性前立腺癌に手術なんて必要なの？

ましてや神経温存なんて…。

根治療法はすべて放射線治療でいいのでは？

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*

(受付日: 2022 年 1 月 24 日)

抄録:

近年、前立腺癌検診の普及の影響もあり前立腺癌の罹患率は急速に増加傾向にあり、男性癌の中では罹患率が第一位と予測されている。一部の前立腺癌では進行が早く治療抵抗性となる可能性を秘めているが、前立腺癌は総じて進行が緩やかであることも知られている。前立腺癌は治療方法についても特徴的であり、手術療法や放射線外照射療法、密封小線源治療、内分泌療法、さらには経過観察といった治療選択肢も症例によっては選択可能となる。治療決定の際には、泌尿器科医は症例毎に癌の悪性度や臨床病期を正確に把握することが大切であり、患者さんの健康状態や年齢を考慮しつつ病状に最適な治療方法を提示することが必要である。今回、最近の限局性前立腺癌治療の動向を確認し、放射線療法が最良な治療方法であるのかどうかを考察する。

(西日泌尿. 84: 331-336, 2022)

キーワード: 前立腺癌, 前立腺全摘除術, 内分泌療法, 放射線治療

緒 言

前立腺癌検診の普及により、前立腺癌の罹患者数は近年急速に増加している。一方で、前立腺癌の死亡率はそれほど高くなく、一般的に前立腺癌は進行が緩やかであることも知られている。前立腺癌の治療方法には、手術療法や放射線外照射療法 (X 線や陽子線など)、密封小線源治療、内分泌療法、化学療法、高密度焦点超音波療法、凍結療法、さらには経過観察といった治療選択肢が存在する。一般的には、すでに遠隔転移を有する前立腺癌症例に対しては、全身治療である内分泌療法が選択されることが多い。しかし、遠隔転移を有さない前立腺癌症例に対しては、前立腺癌の悪性度や前立腺癌の進行具合、期待余命、患者さんの日常生活の状況などに応じて手術療法や放射線療法、内分泌療法、経過観察療法などの治療を選択することとなる。今回、最近の限局性前立腺癌治療の動向について文献的に考察し、本当に放射線療法

が最善であるかどうかについて考察する。

1. 限局性前立腺癌の
リスク分類による治療選択

一般的に限局性前立腺癌の治療方針の決定には D'Amico リスク分類¹⁾や NCCN リスク分類²⁾が用いられることが多い。本邦の前立腺癌診療ガイドライン³⁾でも、これらのリスク分類を用いた治療方法の選択が提示されている。2016 年度版前立腺癌診療ガイドラインによると低リスク、中間リスクの限局性前立腺癌症例に対する手術療法は推奨グレード A であり、高リスク限局性前立腺癌症例に対しては推奨グレード B となっている。また、最近では Gleason score に関して、グレードグループ分類が用いられるようになり⁴⁾、Gleason score 3+4 と 4+3 が細分化されるようになった。これを用い、最近の NCCN リスク分類では中間リスクをさらに Favorable と Unfavorable に細分化することで、主に放射線治療における治療方針を細分化している⁵⁾。現時点では、2022 年版 NCCN ガイドラインが最も詳細にリスク別治療方法を記載していると思われる。

* 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609
E-mail: morizane@tottori-u.ac.jp

2022 年版 NCCN ガイドラインによると、Active surveillance、密封小線源治療、放射線外照射は中間リスクの Favorable まだが良い適応となっている。また、中間リスクの Unfavorable 以上では、放射線外照射に密封小線源治療の追加や、内分泌療法の追加が必要とされている。また、有症状や期待余命についても言及されており、期待余命が 20 年以上、10 年以上、5 年以上という分類で、同じリスクでもその治療方針は異なる。しかし、超低リスクから超高リスクまでのすべてのリスクにおいて、放射線外照射（内分泌療法の併用含む）と前立腺全摘除術（リンパ節郭清術の併用を含む）はともに標準治療として推奨されている。

2. 本邦における最近の前立腺癌治療の動向

近年、Prostate-specific antigen (PSA) 検診の普及によって初診時に遠隔転移を有する進行性前立腺癌症例は臨床現場では減少してきたように感じられる。Nakai ら⁶⁾は 2004 年から 2015 年の日本人 10,839 例における前立腺癌治療の変化を報告している。彼らの報告によると、転移性前立腺癌症例は 12.3% から 9.7% へ減少を認めたが、低リスク症例も 20.2% から 14.4% へと減少、高リスクは不変、中間リスクが増加しているという結果であった。我々が予測していた程、実際には PSA 検診によって早期の低リスク前立腺癌が増加しているわけではない結果であった。また、治療方法の選択に関しては、前立腺全摘除術は不変であったが、内分泌療法は減少、放射線照射と経過観察は増加している結果であった。さらに、最近の手術療法と放射線外照射療法の比較では、低リスクに対しては 31.2% vs 11.3% で手術療法の実施頻度が高く、超高リスクに対しては 11.8% vs 37.5% と放射線外照射療法の実施頻度が高い結果であった。

3. 低リスク・中間リスク限局性前立腺癌に対する治療

低リスク限局性前立腺癌に対する治療について、NCCN ガイドラインでは期待余命が 10 年未満であれば経過観察もよい治療選択肢となることが示されている⁵⁾。また、期待余命が 10 年以上であれば Active surveillance や放射線外照射、密封小線源治療、前立腺全摘除術がよい治療選択肢となる⁵⁾。低リスク前立腺癌については、患者の生活スタイルに合った治療選択を行うことで、大きな差が生まれる可能性は少ないと考えられている。Zhen ら⁷⁾による低リスク前立腺癌に対する治療方法についてのシステマティックレビューでは、これらの治療方法を比較した結果、放射線外照射や Active

surveillance と比較して、前立腺全摘除術や密封小線源治療のほうが制癌効果が良好であったと報告されている。

また、低リスク・中間リスク群を対象としたロボット支援前立腺全摘除術 (RARP) と密封小線源治療後の quality of life (QOL) を比較した報告では、性機能と尿失禁に関しては神経温存を行った RARP の方が密封小線源治療よりも術後早期の QOL は有意に悪い結果であった⁸⁾。しかし、術後 2 年目以降は徐々にこれらの QOL の差は消失し、さらには排尿の悩みや排尿困難に関して密封小線源治療の方が QOL は悪いことが示されている⁸⁾。また、我々の施設の検討でも、患者背景にばらつきはあるものの治療後の QOL については、RARP で術後 1 カ月目の QOL が悪化するが、その後は改善し、6 カ月目以降は他の放射線治療よりも身体的・精神的な QOL は良くなることが示されている (図 1)⁹⁾。以上のことから、密封小線源治療は簡便で治療期間が短く、低リスク前立腺癌にとっては良い治療法であるが、長期的な視野で考えると手術療法のほうが良い治療法であるかもしれない。

4. 局所進行前立腺癌に対する治療

局所進行前立腺癌に対する治療に関しては、内分泌併用放射線外照射が本邦でも多く実施されており、上記の Nakai ら⁶⁾の報告でも手術療法よりも放射線療法が 3 倍以上多く実施されている結果であった。局所進行前立腺癌の中には、Oligometastatic 前立腺癌症例も含まれている可能性が考えられ、内分泌治療併用放射線外照射療法はまさに理想的な治療方法であるかもしれない。しかし、局所進行前立腺癌に対する放射線照射と手術療法を比較したシステマティックレビューでは、癌制御や全生存率に関しては手術療法の方が優れているとの報告もある¹⁰⁾。開腹時代の前立腺全摘除術と比較すると、RARP では切除断端陽性率が低く¹¹⁾、経験を積むことで T4 症例においても切除断端陽性率を低下させることができると報告されている¹²⁾。また、高リスク局所進行前立腺癌に対するシステマティックレビューでは、内分泌療法を避けることができる観点からも、放射線外照射と比較した手術療法の有用性が報告されている¹³⁾。さらに、Chierigo ら¹⁴⁾も高リスクや超高リスク症例に対する放射線外照射と手術療法を比較し、手術療法の方が癌特異死亡率は低かったと報告している。従って、今後は本邦においても放射線照射よりも手術療法の選択が増加していくかもしれない。しかし、現時点では放射線療法と手術療法を比較した前向きランダム化試験はなく、明確な

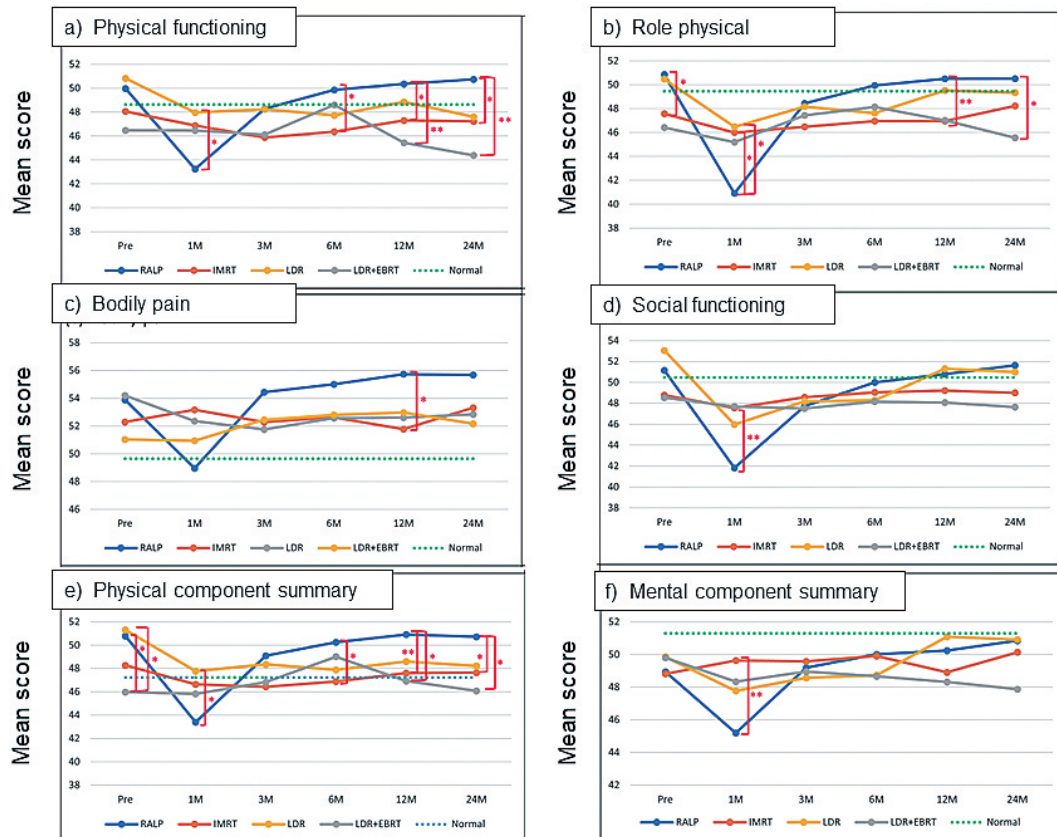


図1 治療別 QOL の推移 (文献9 より一部改変)

RALP: robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy, IMRT: intensity-modulated radiation therapy, LDR: low-dose rate brachytherapy, EBRT: external-beam radiation therapy, Normal: national standard value

答えは未だ存在しない。

5. 前立腺全摘除術における神経温存術式について

以前は既に勃起機能がない患者に対しては、術後尿禁制獲得を目指した神経温存術式は不要との意見も存在した¹⁵⁾。しかし、最近では前立腺全摘除術における積極的な神経温存術式は、術後早期の尿禁制回復に寄与することが広く知られるようになった¹⁶⁾。しかし、そのメカニズムは未だ不明であり、神経温存術式に伴う慎重な前立腺尖部の処理が術後早期の尿禁制獲得に寄与していると考えられている^{17) 18)}。

全症例に積極的な神経温存術式を実施することは困難であるが、我々の施設では手術による制癌効果を優先しつつ、図2に示す神経温存術式選択基準に従って神経温存術式を実施している。切除断端陽性はやはり制癌性に影響を与えることが知られており¹⁹⁾、積極的な神経温存術式と切除断端陽性の関係についても報告されてい

る²⁰⁾。しかし、我々の施設でも神経温存群（両側 Grade III 以上）と神経非温存群（片側 Grade III 以下）で術後 QOL を比較した場合、性機能のみならず、術後尿禁制の

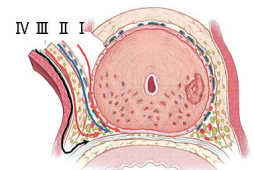
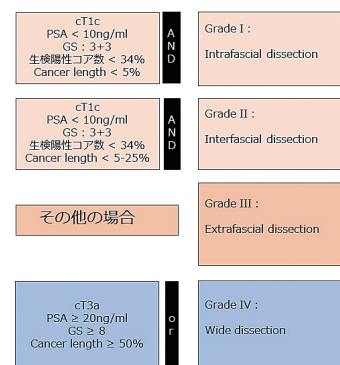


図2 鳥取大学における神経温存術式を選択基準

術前診断による前立腺癌の局在や生検陽性コア、生検組織による癌の長さ、PSA によって神経温存術式を決定する。癌の局在が片側にのみ存在する場合は、癌を認めない側の神経温存術式は1~2段階上げることが考慮する。

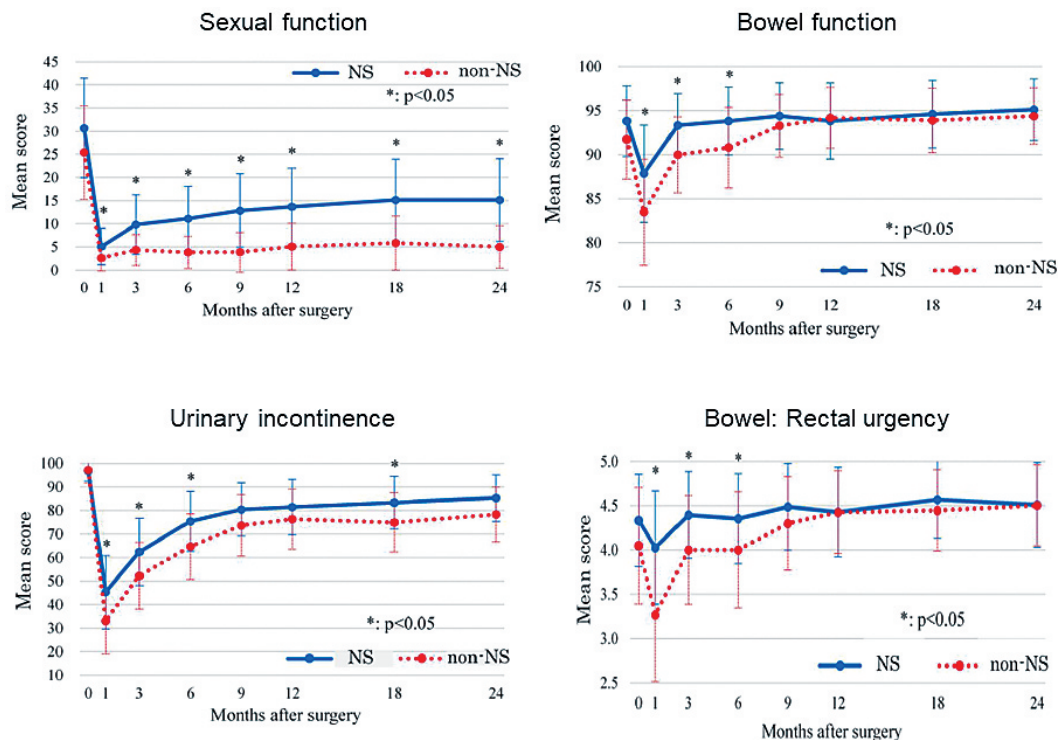


図3 鳥取大学における神経温存術後 QOL の推移 (文献 21 より一部改変)
 non-NS: 左右の神経温存術式が以下の組み合わせ (Grade III / IV, IV / IV), NS: 左右の神経温存術式が上記以外のもの。

早期回復, 排便機能の早期回復などが神経温存群で有意に期待されることが示されている (図3)²¹⁾。従って, 神経温存術式を症例毎に慎重に吟味して実施することが, 良好な制癌性や術後 QOL へつながるものと考ええる。

結 語

前立腺癌に対する治療方法は複数存在する。症例毎に最適な治療方法が選択できるよう, 泌尿器科医はあらゆる選択肢を提示する必要がある。長期的な予後と考えた場合, 放射線外照射と比較して神経温存術式を伴った RARP は決して劣ることがなく, 制癌性に加えて高い QOL も期待できる良い治療選択肢であると考ええる。

文 献

- 1) D' Amico, A. V. et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. **280**: 969-974, 1998.
- 2) NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 3. 2016. 1-108, 2016.
- 3) 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年度版. メディカルレビュー社 2016.
- 4) Pierorazio, P. M. et al.: Pathological and oncologic outcomes for men with positive lymph nodes at radical prostatectomy: The Johns Hopkins Hospital 30-year experience. *The Prostate*. **73**: 1673-1680, 2013.
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 2. 2022. 2022.
- 6) Nakai, Y. et al.: Trends in risk classification at diagnosis and choice of primary therapy for prostate cancer: An analysis of 10 839 patients from the Nara Urological Research and Treatment Group registry between 2004 and 2015. *Int. J. Urol.* **28**: 1164-1170 2021.
- 7) Zhen, L. et al.: Can patients with low-risk prostate cancer really benefit from radical treatment?: A systematic review and network meta-analysis. *Andrologia*. **53**: e14122, 2021.
- 8) Blanchard, P. et al.: Quality of life after

- brachytherapy or bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer : a prospective cohort. *BJU International*. **121** : 540-548, 2018.
- 9) Miyoshi, Y. et al. : Health related quality of life in Japanese patients with localized prostate cancer : comparative retrospective study of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy versus radiation therapy. *Yonago Acta Medica*. **63** : 55-62, 2020.
 - 10) Wallis, C. J. D. et al.; Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol*. **70** : 21-30, 2016.
 - 11) Hu, J. C. et al. : Comparative effectiveness of robot-assisted versus open radical prostatectomy cancer control. *Eur. Urol*. **66** : 666-672, 2014.
 - 12) 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.
 - 13) Moris, L. et al. : Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer : an international multi-disciplinary systematic review. *Eur. Urol*. **77** : 614-627, 2020.
 - 14) Chierigo, F. et al. : Survival after radical prostatectomy versus radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer. *J. Urol*. **207** : 375-384, 2022.
 - 15) Marien, T. P. and Lepor, H. : Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy ? *BJU International*. **102** : 1581-1584, 2008.
 - 16) Suardi, N. et al. : Nerve-sparing approach during radical prostatectomy is strongly associated with the rate of postoperative urinary continence recovery. *BJU International*. **111** : 717-722, 2013.
 - 17) Michl, U. et al. : Nerve-sparing surgery technique, not the preservation of the neurovascular bundles, leads to improved long-term continence rates after radical prostatectomy. *Eur. Urol*. **69** : 584-589, 2016.
 - 18) Reeves, F. et al. : Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates : results of a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol*. **68** : 692-704, 2015.
 - 19) Morizane, S. et al. : Impact of positive surgical margin status in predicting early biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy. *Int. J. Clin. Oncol*. **26** : 1961-1967, 2021.
 - 20) Axen, E. et al. : Degree of preservation of neurovascular bundles in radical prostatectomy and recurrence of prostate cancer. *Eur. Urol. Open Sci*. **30** : 25-33, 2021.
 - 21) Nishikawa, R. et al. : Effects of nerve-sparing procedures on bowel function after robot-assisted radical prostatectomy : A longitudinal study. *Int. J. Med. Robot. Comp*. **16** : 1-10, 2020.

THE NECESSITY OF SURGERY IN CASES OF LOCALIZED PROSTATE CANCER VS. RADIATION THERAPY FOR CURATIVE TREATMENT

SHUICHI MORIZANE

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

Abstract :

In recent years, the incidence of prostate cancer has been increasing rapidly, partly due to the widespread screening for prostate cancer and it is expected to become the most common cancer among men. While some patients with prostate cancer may progress quickly and become resistant to treatment; in general, this type of cancer is known to progress slowly. Prostate cancer is also unique in its treatment options, which include : 1) surgery, 2) external-beam radiation therapy, 3) brachytherapy, 4) hormonal therapy, and even

5) follow-up observation, depending on the patient. When making treatment decisions, it is important for the urologists to diagnose the Gleason grade and clinical stage of the cancer in each patient accurately and present the best treatment option in consideration of the patient's general health and age. In this article, we discuss recent trends in the treatment of localized prostate cancer.

(Nishinoh J. Urol. **84** : 331-336, 2022)

key words : prostate cancer, radical prostatectomy, hormonal therapy, radiation therapy
