

前立腺癌

診療ガイドライン

2016年
版

日本泌尿器科学会 編

Clinical Practice Guideline for
Prostate Cancer



2016年版 序

この度、『前立腺癌診療ガイドライン』が改訂されることになりました。2006年に初版を、2012年に改訂版を刊行しており、この間本ガイドラインは泌尿器科医のみならず前立腺癌の日常診療に携わる幅広い層に利用され、その実践的内容は高い評価を得てきたものと確信しております。

本年、国立がん研究センターは、部位別癌罹患数では前立腺癌の罹患が顕著に増加し、男性においては最多となるとの予測を公開しています。実際、超高齢社会を迎え、またPSA検診の普及等を考慮しますと、この傾向は当分続くと考えられます。したがって、前立腺癌診療は、今や泌尿器科医の枠を超えた社会的関心事であるといっても過言ではありません。

また、2012年の改訂版刊行以降、前立腺癌診療の場に数多くの劇的な変化がもたらされています。例えば外科治療の領域においては、ロボット支援前立腺全摘除術の保険収載と同術式の急速な増加が挙げられます。薬物療法の領域においても、去勢抵抗性前立腺癌を対象とした複数の新規治療薬が実臨床の場で使用可能となり、進行前立腺癌の治療は極めて複雑化してきております。

前立腺癌診療を取り巻くこのような状況の下、『前立腺癌診療ガイドライン』が再度改訂されるに至ったことは、真に時宜を得たものであります。今回の改訂版も総論とクリニカルクエスチョンを柱とした従来の形式を踏襲しつつも、その内容は大幅に改訂されており、多様化する前立腺癌診療において、適切な診断および治療の提供に大いに役立つものと考えております。

最後になりますが、寛善行教授をはじめとする本ガイドラインの改訂作業に心血を注がれた諸先生方のご努力に感謝申し上げるとともに、心からの敬意を表する次第であります。今後、本ガイドラインが本邦における前立腺癌診療の進歩に貢献することを祈念し、私の序の言葉とさせていただきます。

平成28年10月

一般社団法人日本泌尿器科学会

理事長 **藤澤 正人**

2016年版 発刊によせて

日本泌尿器科学会では、前立腺癌の医療の質の向上と均てん化を図るための一助として、2006年に初めて『前立腺癌診療ガイドライン』を刊行し、その6年後には改訂版『前立腺癌診療ガイドライン2012年版』を刊行して、前立腺癌の診療に携わる医療従事者の皆様に広く利用していただけてきました。しかしその後も、前立腺癌の診療はロボット支援手術の普及や未治療あるいは去勢抵抗性前立腺癌に対する新規薬剤の登場、さらには従来のGleason分類に代わる新たな組織学的悪性度分類の提唱等、急速に大きな変化を遂げてきましたので、早期の再改訂が望まれていました。私は2015年当時の日本泌尿器科学会理事長として、専門領域委員会部会長：泌尿器科腫瘍の笈善行先生に改訂版作成委員長に就任していただき、改訂作業を進めていただくようお願いしていましたが、この度改訂版としてこの『前立腺癌診療ガイドライン2016年版』が刊行の運びとなりましたことを大変嬉しく思っております。ボランティアとして改訂作業にご協力いただきました作成委員の皆様には、これまでのご努力に心からの敬意を表しますとともに、厚く御礼申し上げます。

今回の改訂版は近年の診療の変化と進歩に対応して、分野が前ガイドラインの11分野から16分野に、クリニカルクエスションも63個から70個に増えて、より実地診療に役立つものになっています。日本医学放射線学会や日本病理学会の先生方にも作成委員として加わっていただきましたので、病理学的事項や画像診断、放射線療法に関しても充実したものになっています。①前立腺癌の治療法についての適正な適応を示すこと、②前立腺癌の治療の成績と安全性の向上を図ること、③治療における施設間差を少なくすること、④無駄な治療を廃して、人的・経済的負担を軽減すること、⑤医療者と患者の相互理解に役立つこと、という本改訂版の目的達成のために、本書を有効に活用していただければ幸いです。

平成28年10月

原三信病院名誉院長
九州大学名誉教授
一般社団法人日本泌尿器科学会前理事長
国際泌尿器科学会理事長

内藤 誠二

2016年版 発刊によせて

前立腺癌の多くは、数十年かけて緩徐に発生し、進展する。その終末像としての臨床癌は遺伝子学的にも、生物学的にも、臨床的にも実に多岐にわたることは皆様、御承知の通り。また、一般には高齢者が患者となることが多いので、治療の選択は患者さん、家族はもちろん、時には医師にとっても難しい状況が生じ得る。

この度、香川大学の笈善行教授を責任者として『前立腺癌診療ガイドライン2016年版』が刊行される。2006年版、2012年版を経て、4年ぶりのことだ。この間、去勢抵抗性前立腺癌や、骨転移に対する新規薬剤が相次いで登場したこと、ロボット手術が全国に普及する等、特に治療法の進歩は著しい。

したがってカバーされた分野も前回の11分野から16分野に拡がり、クリニカルクエスション数も63から70に増加した。この広汎な分野をカバーするために日本泌尿器科学会員はもちろん、病理医、放射線診断・治療医、腫瘍内科医等、多数の専門家の御協力をいただいている。

このガイドライン作成のために、膨大な文献を読みこなし、クリニカルクエスションに答えていただいた総ての先生方に厚く御礼を申し上げたい。

私は治療現場からは身を退いたが、日本対がん協会のがん相談は月に一度、受けもっている。1家族30分の枠で4家族の相談を受けているのだが、圧倒的に前立腺癌に関する相談が多い。この新しいガイドラインのおかげで、最新の情報が簡単に得られて誠にありがたい。もちろん、それはよく勉強される前立腺癌患者さんや家族にとっても同様だろう。

残念なことは、引用文献の多くが、エビデンスの観点から海外文献に頼らざるを得なかったことで、日本の実状とは異なるところが生じたこと。例えば、転移性前立腺癌に対するCABの扱いは、若干修正の必要があるのでは。日本の臨床試験の結果がもう少し取り入れられ、推奨グレードの変化に関する説明をもう少し丁寧に行う必要がある。それと、新薬の効果と薬価に関する、いわゆるコスト・イフェクティブネスの分析がカバーされなかったこと。これらが次の改訂時には日本発の文献により状況が変わり、また費用の問題もカバーされることを望みたい。

とはいえ、これは無いものねだりみたいなもので、立派なガイドラインがまとめられたことを改めて喜び、関係者に厚く御礼申し上げたい。

平成28年10月

公益財団法人日本対がん協会

会長 垣添 忠生

2016年版 改訂にあたって

本邦における前立腺癌診療ガイドライン初版は平成14～16年度厚生労働科学研究費補助金により守殿貞夫先生（日本泌尿器科学会理事長：当時）を主任研究員として、一般泌尿器科医を主たる対象に2006年5月に発刊されました。第2版は平尾佳彦先生を作成委員長とし、対象者は前立腺癌の診療に従事する医療者へと拡げて2012年4月に日本泌尿器科学会により発刊されました。今回の第3版も第2版と同様に、日本泌尿器科学会腫瘍領域部会からガイドライン委員会へ改訂の必要性が具申され、理事会での最終承認を経て改訂作業が開始されました。作成の基本的な方法は初版および第2版を踏襲し、前立腺癌の疫学から緩和医療に至る広い範囲を網羅し、日常診療での疑問を定式化したクリニカルクエスチョン（CQ）として抽出しました。文献検索数は2006年の初版時の4,662、2012年の第2版時の10,490から大幅に増加し、今回の改訂期間の文献だけで29,448（うちPubMed 25,187）文献にのぼり、前立腺癌に関する研究成果が指数関数的に増大していることが改めて示されました。

さて、前回の改訂から4年が経過しましたが、ロボット支援前立腺全摘除術の急速な普及、去勢抵抗性前立腺癌に対する新規ホルモン薬や抗癌薬の登場、未治療の転移性前立腺癌に対するホルモン療法とドセタキセル化学療法の併用療法（本邦ではガイドライン発刊時点では未承認）等いくつかの大きな変化がありました。これらを反映して、分野数は第2版の際の11から16へと増加しました。CQ数もこれに伴い63から70になりました。推奨グレードに関しては、第2版と同様に厚生労働省委託事業である医療情報サービスMindsのガイドライン作成の手引き（2007年公表）に準拠して作成されました。これは国内の各種ガイドラインで採用され、推奨グレードはA、B、C1、C2、Dの5種類です。2014年にMindsからは新たな作成の手引きが示されており、ここではGRADEという推奨システム（強いか弱いか、と推奨すると推奨しない、の組み合わせからなる4つのグレード分類）が採用されています。研究のデザインだけでなく研究の質も評価するもので、エビデンスの総体評価のためにシステマティックレビューが重視されます。今回の改訂では準拠しませんでした。今回の改訂ではMinds 2014年の手引きに準拠するかどうか議論がなされることになると思います。

最後に、本ガイドラインの改訂作業にご協力いただきました先生方に感謝申し上げますとともに、パブリックコメントをお寄せいただいた多くの先生方にも御礼申し上げます。本ガイドラインが本邦の前立腺癌診療において、患者と医療者の意志決定に寄与することを願っております。

平成28年10月

前立腺癌診療ガイドライン2016年版・作成委員長
香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学

寛 善行

前立腺癌診療ガイドライン2016年版 作成委員

研究調整・総括

寛 善行 (香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学教授)

疫学

本間 之夫 (東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学教授)

(化学) 予防

大園 誠一郎 (浜松医科大学医学部泌尿器科学講座教授)

検診

鈴木 和浩 (群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座泌尿器科学教授)

病期・リスク分類・ノモグラム

横溝 晃 (九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野准教授)

診断方法 (マーカー, 画像, 生検)

藤澤 正人 (神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野教授)

病理学的事項

賀本 敏行 (宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野教授)

監視療法

寛 善行 (香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学教授)

前立腺全摘除術

荒井 陽一 (東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座泌尿器科学分野教授)

放射線療法 (外照射)

穎川 晋 (東京慈恵会医科大学大学院医学研究科器官病態・治療学泌尿・生殖器科学教授)

放射線療法 (組織内照射)

斉藤 史郎 (国立病院機構東京医療センター泌尿器科医長)

Focal therapy (凍結療法, HIFU)

堀江 重郎 (順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学講座教授)

救済療法: 根治的治療 (手術・放射線) 後の再発治療

武中 篤 (鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野教授)

ホルモン療法

小川 修 (京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教授)

去勢抵抗性前立腺癌 (新規ホルモン薬, 化学療法薬)

大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室教授)

骨転移治療 (bone targeted therapy, bone health)

野々村 祝夫 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学) 教授)

癌救急・緩和

原 勲 (和歌山県立医科大学泌尿器科教授)

文献検索

樋之津 史郎 (岡山大学病院新医療研究開発センター教授)

事務局

杉元 幹史 (香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学准教授)

田岡 利宜也 (香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学助教)

前立腺癌

診療ガイドライン

2016^年版

目次

CONTENTS

1 前立腺癌診療ガイドライン改訂の手順

1 疫学

10 総論

- 12 **CQ1** 前立腺癌の罹患率・死亡率はいくらか？
- 14 **CQ2** 前立腺癌罹患リスクとしての先天的・遺伝的要因は何か？
- 16 **CQ3** 前立腺癌罹患リスクとしての後天的・局所的要因は何か？
- 19 **CQ4** 前立腺癌の自然史は？

2 (化学) 予防

推奨グレード

22 総論

- 24 **CQ1** 生活習慣の改善は前立腺癌の予防に有用か？ C1
- 28 **CQ2** 大豆、緑茶、トマト等に含まれる機能因子は前立腺癌の予防に関与するか？ C1およびC2
- 33 **CQ3** 5 α 還元酵素阻害薬は化学予防薬として有用か？ C2
- 36 **CQ4** 前立腺癌の化学予防として有用な薬剤は存在するか？ C2

3 検診

推奨グレード

40 総論

- 42 **CQ1** 前立腺がん検診により前立腺癌の転移性癌罹患率・死亡率は低下するか？ B
- 45 **CQ2** 前立腺がん検診で推奨されるPSAカットオフ値と検診受診間隔は？ B, B
- 47 **CQ3** 前立腺がん検診の受診が推奨される対象者の年齢や健康状態の条件は？ B
- 51 **CQ4** 前立腺がん検診の主な利益と不利益は？ B
- 54 **CQ5** 前立腺がん検診の費用対効果比・検診効率についての評価は？ C1

4 病期・リスク分類・ノモグラム

推奨グレード

58 総論

- 60 **CQ1** 前立腺癌の病期診断はどのように行われるべきか？ B
- 63 **CQ2** 前立腺癌のリスク分類は有用か？ B
- 66 **CQ3** 前立腺癌ノモグラムは有用か？ B

5 診断方法(マーカー, 画像, 生検)

推奨グレード

70 総論

- 73 **CQ1** PSA検査の特異度を向上させるために推奨される方法は？ C1
- 75 **CQ2** 前立腺生検で推奨される生検部位と生検本数は？ A, B
- 78 **CQ3** 経直腸生検, 経会陰生検, あるいはその併用のいずれが推奨されるか？ A
- 80 **CQ4** 原発巣の評価 (T-病期診断) にはどのような検査が推奨されるか？ B
- 82 **CQ5** 転移巣の評価 (NおよびM-病期診断) にはどのような検査が推奨されるか？ B, C1, B

6 病理学的事項

86 総論

- 88 **CQ1** ISUP2014の改訂によって何が変わったのか？
- 90 **CQ2** Index tumorとはどのような病変か？
- 92 **CQ3** Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) の診断的意義は？
- 95 **CQ4** 前立腺癌の遺伝子異常はどこまでわかっているのか？

7 監視療法

推奨グレード

98 総論

- 102 **CQ1** どのような患者が監視療法に適しているのか？ B
- 105 **CQ2** 監視療法中の経過観察方法と治療開始基準は何か？ B
- 107 **CQ3** 監視療法の長期的な安全性は？ B

8 前立腺全摘除術

推奨グレード

112 総論

- 116 **CQ1** 前立腺全摘除術が推奨されるのはどのような患者か？ A, B
- 118 **CQ2** 前立腺全摘除術でリンパ節郭清はどのような患者に推奨されるか？
また郭清の範囲はどのようにすべきか？ B, B
- 121 **CQ3** 術後の尿禁制回復にはどのような因子が関係するか？
また術後尿失禁に対する有効な治療法はあるか？ C1, A, B
- 124 **CQ4** 前立腺全摘除術における性機能を保つ有効な手技として
神経温存手術は推奨されるか？
また術後性機能障害に対する有効な治療法はあるか？ B, B
- 127 **CQ5** ロボット支援前立腺全摘除術, 腹腔鏡下前立腺全摘除術,
恥骨後式前立腺全摘除術の治療成績に違いがあるか？ B, B
- 130 **CQ6** 術後アジュバント療法が推奨されるのはどのような患者か？
またどのような治療が推奨されるか？ B, B, C1

9 放射線療法 (外照射)

推奨グレード

134 総論

- 136 **CQ1** 根治的X線外照射での至適線量, 分割方法, 照射範囲は
どのようなものか？ A, A, B, D
- 139 **CQ2** 陽子線および重粒子線治療はどのような患者に推奨されるか？ C1
- 142 **CQ3** 根治的外照射においてホルモン療法は治療成績を改善するか？
また至適な併用のタイミング, 薬剤, 期間はどのようなものか？ B, C1, A, B, C2
- 147 **CQ4** ホルモン療法不応癌での局所再燃に対する放射線療法は有効か？
N1あるいはM1前立腺癌での局所放射線療法は有効か？ C1, C1, C2
- 149 **CQ5** 放射線療法後の二次発癌 (膀胱癌, 直腸癌) の
治療法別発生リスクに違いはあるか？
- 152 **CQ6** 外照射の有害事象とその対策 A, B

10 放射線療法(組織内照射)

推奨グレード

158 総論

- 163 **CQ1** 永久挿入密封小線源療法の治療成績は他の治療と比べてどのような優位点があるか? C1, C1
- 167 **CQ2** 永久挿入密封小線源療法と外照射とホルモン療法の3者併用療法はどのような患者に推奨されるか? C1
- 170 **CQ3** 永久挿入密封小線源療法はQOL保持の点で推奨されるか? B, C1
- 173 **CQ4** 高線量率組織内照射の単独治療はどのように行われるか? またどのような患者に推奨されるか? C1, C1

11 Focal therapy (凍結療法, HIFU)

推奨グレード

176 総論

- 179 **CQ1** 低リスク限局性前立腺癌に対してfocal therapyは推奨されるか? C1
- 181 **CQ2** 限局性前立腺癌に対してQOLを保つことを目的にfocal therapyは推奨されるか? C1

12 救済療法:根治的治療(手術・放射線)後の再発治療

推奨グレード

184 総論

- 187 **CQ1** 前立腺全摘除術後の再発様式と定義は? また、根治的前立腺全摘除術後再発の早期発見のためにPSAの定期モニタリングは推奨されるか? B
- 190 **CQ2** 根治的前立腺全摘除術後の再発に対し、救済放射線療法は推奨されるか? B
- 193 **CQ3** 根治的放射線療法後の再発様式と定義は? A
- 195 **CQ4** 根治的放射線療法後の再発に対し、いつどのような救済療法が推奨されるか? C1, C1, A

13 ホルモン療法

推奨グレード

200 総論

- 202 **CQ1** 転移性前立腺癌に対する一次ホルモン療法として、複合アンドロゲン遮断(CAB)療法は去勢単独療法と比べて優れているか? B
- 205 **CQ2** 一次ホルモン療法として、LH-RHアンタゴニストは推奨されるか? B
- 207 **CQ3** 転移性前立腺癌に対する一次ホルモン療法として、間欠的ホルモン療法は推奨されるか? C1
- 209 **CQ4** 転移性前立腺癌に対して、初回ホルモン療法にドセタキセル化学療法を併用することは推奨されるか? B
- 211 **CQ5** 根治的治療が適さない限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法は、予後改善が期待できるか? C1
- 214 **CQ6** ホルモン療法に伴う有害事象およびその対策にはどのようなものが推奨されるか? B, C1

14 去勢抵抗性前立腺癌(新規ホルモン薬, 化学療法薬) 推奨グレード**220 総論**

- 223 **CQ1** 去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてドセタキセルは推奨されるか？
また投与する際の至適投与方法, 注意すべき有害事象には
どのようなものがあるか？ A
- 227 **CQ2** 去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてエンザルタミドは推奨されるか？
また注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？ A
- 230 **CQ3** 去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてアピラテロンは推奨されるか？
また注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？ A
- 234 **CQ4** ドセタキセル療法再燃後の去勢抵抗性前立腺癌に対する治療として,
カバジタキセルは推奨されるか？ またカバジタキセルを投与する際の
至適投与方法, 注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？ A
- 238 **CQ5** ドセタキセルやカバジタキセルならびに新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬
(エンザルタミド・アピラテロン) の投与開始の判断あるいは効果判定のために,
どのような評価方法 (バイオマーカー, 画像診断等) が推奨されるか？ C1
- 241 **CQ6** 去勢抵抗性前立腺癌に対する至適な逐次療法はあるか？ C1

15 骨転移治療 (bone targeted therapy, bone health) 推奨グレード**246 総論**

- 250 **CQ1** 前立腺癌骨転移の画像診断にはどの方法 (モダリティ) が推奨されるか？ B
- 252 **CQ2** 前立腺癌骨転移のモニタリングにおいて画像以外には何が推奨されるか？ C1
- 255 **CQ3** 前立腺癌骨転移に対する骨修飾薬 (BMA) は
いつから使用することが推奨されるか？ BおよびC2

16 癌救急・緩和 推奨グレード**258 総論**

- 262 **CQ1** 前立腺癌の骨転移による疼痛をどう管理するか？ A
- 265 **CQ2** 前立腺癌の脊椎転移から脊髄麻痺をきたした場合の対処法は？ A
- 267 **CQ3** 進行性前立腺癌による血尿に対して姑息的な放射線療法は推奨されるか？ C1
- 268 **CQ4** 進行性前立腺癌による排尿困難に対して
姑息的な経尿道的前立腺切除術 (TURP) は推奨されるか？ C1
- 269 **CQ5** 前立腺癌の進展に伴う水腎症から腎機能低下を
きたしている場合に経皮的腎瘻は推奨されるか？ C1

前立腺癌診療ガイドライン改訂の手順

1 対象と目的

本ガイドラインは、「前立腺癌の診療に携わる医療者」を対象とし、①前立腺癌の治療法についての適正な適応を示すこと、②前立腺癌の治療の成績と安全性の向上を図ること、③治療における施設間差を少なくすること、④無駄な治療を廃して、人的・経済的負担を軽減すること、⑤医療者と患者の相互理解に役立てること、を目的とする。なお、本ガイドラインは記載した内容と異なる診療行為を制限するものではない。

2 作成の基本方針

本ガイドラインは前立腺癌検診を受ける成人男性、あるいは前立腺癌患者に対する「日本における前立腺癌診療ガイドライン」作成を目標にして、文献検索範囲を医学中央雑誌まで広げた。しかしながら、エビデンスの観点から引用の主体は海外の文献にならざるを得ず、本ガイドラインは必ずしも本邦の実状を反映していないという可能性に配慮する必要がある。特に、海外ですでにエビデンスが認められているが、本邦で保険収載されていないものや未承認のものについて、本ガイドラインが重要と判断されるものを「本邦未承認」と明記し取り上げていることに留意をいただきたい。

3 作成の手順

本ガイドラインは『Minds診療ガイドライン作成の手引き2007』¹⁾に従って作成された。まず、作成委員によって計16の分野と全体で70のクリニカルクエスション(CQ)が設定された。続いて、日本医学図書館協会の協力のもと、PubMedと医学中央雑誌を対象に、2011年1月～2015年9月の文献が、CQ毎に設定したキーワードを基に作成した検索式によって抽出された(表1)。なお、2011年1月以前の文献の抽出作業は、本ガイドラインの2006年版²⁾、および2012年版³⁾で完了しており、今回の検索作業から省かれた。抽出された文献は各委員によって取捨選択され、抽出作業後に公表された重要と考えられる文献も加えられ、最終的に委員会による討議によって引用する文献が決定された。

引用文献の「エビデンスレベル」の評価は、原則として研究デザインによる科学的妥当性を根拠とした(表2)。文献の結果をまとめたCQ毎のクリニカルアンサー(CA)には「推奨グレード」を記載した(表3)。「推奨グレード」は、臨床研究ならびに疫学研究等の文献から得られた情報を根拠とするもので、まず①エビデンスレベル、②同じ結論に至るエビデンスの多さ、ばらつきの少なさでエビデンス総体の強さを評価し、さらに③臨床的有効性の大きさ、④臨床上の適用性の広さ、⑤合併症の少なさ、⑥医療コストの多寡の順で検討し、委員会による討議に続く挙手多数をもって決定された。なお、推奨グレードAの根拠となるエビデンス総体の強さは、少なくともエビデンスレベルⅠの研究があること、推奨グレードBは少なくとも2つ以上のエビデンスレベルⅡまたはⅢの研究があることを条件とした。

表1 CQ数と検索文献数

2006年版

	CQ数	文献数
疫学	13	821
診断	17	1,222
治療総論	—	—
外科治療	18	739
放射線治療	45	958
薬物療法	11	777
待機療法	6	145
緩和医療	4	
合計	114	4,662

2012年版

	CQ数	文献数	
		PubMed	医学中央雑誌
疫学	4	774	256
予防	3	157	28
検診	7	1,135	480
診断	11	1,399	622
治療総論	—	—	—
PSA監視療法	4	60	5
手術療法	9	2,023	446
放射線療法	9	1,114	319
ホルモン療法	8	664	245
化学療法, その他	4	343	71
緩和医療	4	243	106
合計	63	7,912	2,578

2016年版

	CQ数	文献数	
		PubMed	医学中央雑誌
疫学	4	2,362	206
(化学)予防	4	1,291	82
検診	5	1,587	388
病期・リスク分類・ノモグラム	3	1,997	249
診断方法(マーカー, 画像, 生検)	5	1,236	342
病理学的事項	4	1,573	126
監視療法	3	872	55
前立腺全摘除術	6	2,183	339
放射線療法(外照射)	6	1,949	411
放射線療法(組織内照射)	4	1,537	256
Focal therapy(凍結療法, HIFU)	2	487	71
救済療法: 根治的治療(手術・放射線)後の再発治療	4	1,699	401
ホルモン療法	6	1,792	272
去勢抵抗性前立腺癌(新規ホルモン薬, 化学療法薬)	6	1,925	444
骨転移治療(bone targeted therapy, bone health)	3	1,392	285
癌救急・緩和	5	1,305	334
合計	70	25,187	4,261

表2 エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)

I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(Minds診療ガイドライン選定部会(監). Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 東京: 医学書院: 2007. p.15.表4より転載)

表3 推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり, 行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり, 行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが, 行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく, 行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり, 行わないよう勧められる。

(Minds診療ガイドライン選定部会(監). Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 東京: 医学書院: 2007. p.16.より転載)

作成された初校は、「外部評価」として日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、ならびに日本泌尿器科学会ガイドライン委員会の委員のもとで査読されるとともに、日本泌尿器科学会ホームページを通じて患者・市民からの意見公募が行われた。これら「外部評価」によって寄せられた意見を基に最終校は作成され、日本泌尿器科学会の承認を経て発刊に至った。

4 責 任

本ガイドラインの記述の内容に対する責任は日本泌尿器科学会が負う。しかし、個々の診断・治療において本ガイドラインを用いる最終判断はその利用者が行うべきものである。すなわち、治療結果に対する責任は直接の治療担当者に帰属すべきものであり、学会が責任を負うものではない。また、本ガイドラインは保険医療の審査基準や医療紛争・医療訴訟の資料として用いることを目的としたものではない。

5 作成資金

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたもので、その作成に要した資金は日本泌尿器科学会より賄われている。

6 利益相反

本ガイドラインの作成に関わる各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの内容は科学的根拠に基づくものであり、特定の営利・非営利団体や医薬品、医療用製品等との利害関係により影響を受けたものではない。

7 改 訂

本ガイドラインの内容は、今後公表される臨床研究の成果、診療状況の進歩・変化を勘案し、必要に応じて改訂される。

参考文献

- 1) Minds診療ガイドライン選定部会(監). Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 東京:医学書院;2007.
- 2) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2006年版. 東京:金原出版;2006.
- 3) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2012年版. 東京:金原出版;2012.

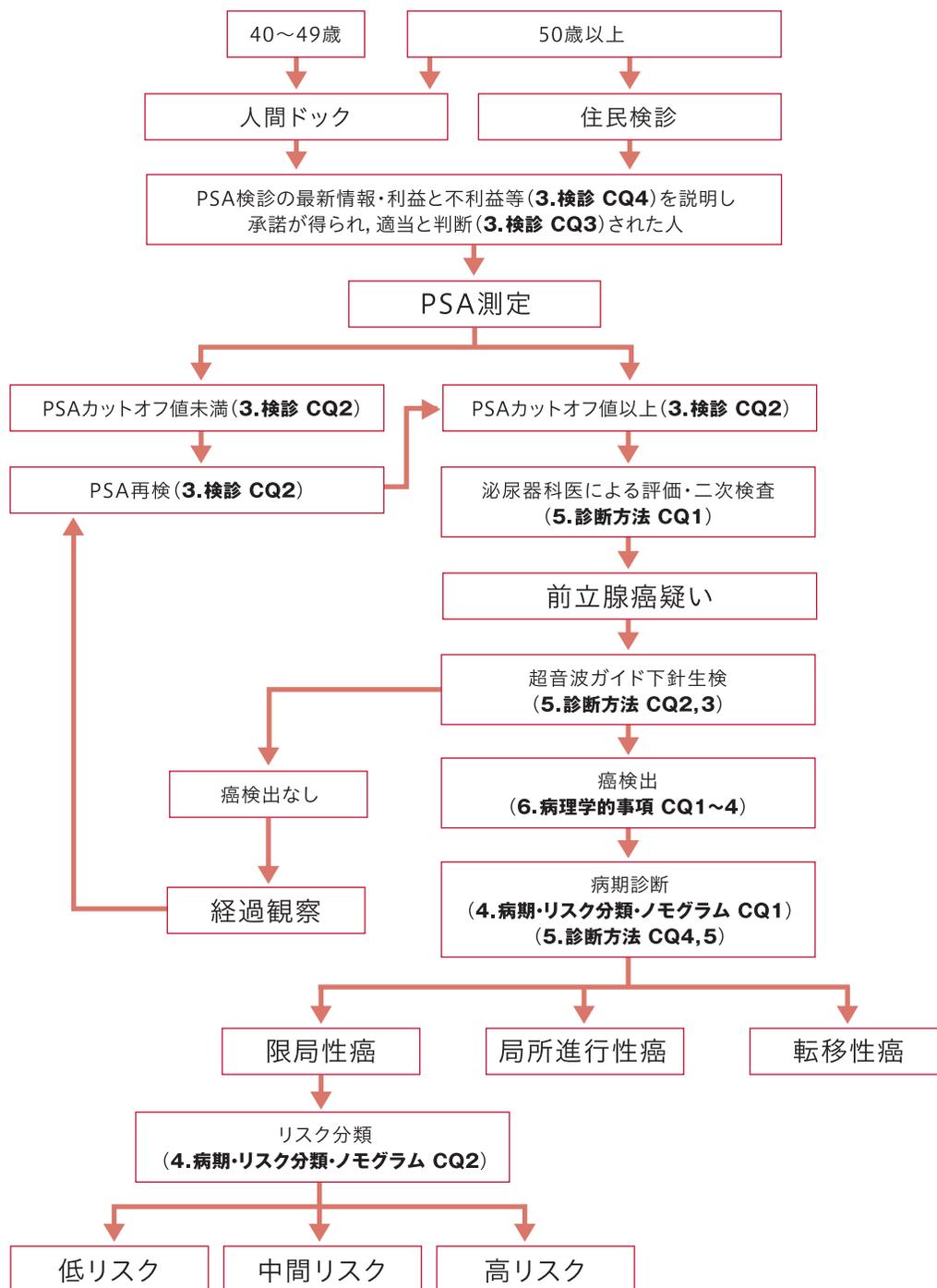
前立腺癌診療ガイドライン 2016年版作成班 班員一覧

	氏名	所属
●研究調整・総括	寛 善行	香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学教授
●事務局	杉元 幹史	香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学准教授
	田岡 利宜也	香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学助教
●文献検索	樋之津 史郎	岡山大学病院新医療研究開発センター教授
	鈴木 孝明	奈良県立医科大学附属図書館
●外部評価	松井 邦彦	熊本大学医学部附属病院地域医療・総合診療実践学寄附講座特任教授
	佐藤 温	弘前大学大学院医学研究科腫瘍内科学講座教授
	柴田 浩行	秋田大学大学院医学系研究科医学専攻腫瘍制御医学系臨床腫瘍学講座教授
	光富 徹哉	近畿大学医学部外科学教室呼吸器外科学主任教授
	秋元 哲夫	国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センター粒子線医学開発分野分野長
	岡本 好司	北九州市立八幡病院消化器・肝臓病センターセンター長
	下妻 晃二郎	立命館大学生命科学部生命医科学科医療政策・管理学研究室教授
	岡本 高宏	東京女子医科大学第二外科学教室教授・講座主任
	高橋 理	学校法人聖路加国際大学臨床疫学センターセンター長／聖路加国際病院一般内科医長
	真弓 俊彦	産業医科大学救急医学講座教授
	河野 勤	佐々木研究所附属杏雲堂病院腫瘍内科科長
	高橋 俊二	がん研究会有明病院総合腫瘍科部長

担当分野	氏名	所属
1. 疫学	班長	本間 之夫 東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学教授
	研究協力者	鈴木 基文 東京通信病院泌尿器科部長
		酒井 英樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学教授
		舛森 直哉 札幌医科大学医学部泌尿器科学講座教授
2. (化学) 予防	班長	大園 誠一郎 浜松医科大学医学部泌尿器科学講座教授
	研究協力者	宮崎 淳 筑波大学医学医療系臨床医学域腎泌尿器外科学准教授
		高橋 悟 日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野主任教授
		那須 保友 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学教授
3. 検診	班長	鈴木 和浩 群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座泌尿器科学教授
	研究協力者	康永 秀生 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学教授
		伊藤 一人 群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座泌尿器科学准教授
		赤倉 功一郎 JCHO東京新宿メディカルセンター泌尿器科主任部長
		深貝 隆志 昭和大学江東豊洲病院泌尿器科教授
		冲原 宏治 京都府立医科大学北部医療センター泌尿器科病院教授
4. 病期・リスク分類・ノモグラム	班長	横溝 晃 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野准教授
	研究協力者	山下 亮 静岡県立静岡がんセンター泌尿器科医長
		黒岩 顕太郎 宮崎県立宮崎病院泌尿器科部長
		三塚 浩二 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座泌尿器科学分野講師
5. 診断方法 (マーカー、画像、生検)	班長	藤澤 正人 神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野教授
	研究協力者	三宅 秀明 浜松医科大学医学部泌尿器科学講座准教授
		福森 知治 徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野講師
		高橋 哲 神戸大学医学部附属病院放射線部部長
		久米 春喜 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院泌尿器科診療科長
		藤本 清秀 奈良県立医科大学泌尿器科学教室教授
6. 病理学的事項	班長	賀本 敏行 宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野教授
	研究協力者	鷹橋 浩幸 東京慈恵会医科大学附属病院 病院病理部准教授
		都築 豊徳 愛知医科大学病院病理診断科教授
		井上 貴博 京都大学大学院医学研究科泌尿器科学講師

担当分野		氏名	所属
7. 監視療法	班長	寛 善行	香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学教授
	研究協力者	古賀 寛史	原三信病院泌尿器科部長
		杉元 幹史	香川大学医学部医学系研究科泌尿器科学准教授
		丸山 寛	北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野講師
8. 前立腺全摘除術	班長	荒井 陽一	東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座泌尿器科学分野教授
	研究協力者	白木 良一	藤田保健衛生大学医学部腎泌尿器外科学講座教授
		三木 健太	東京慈恵会医科大学大学院医学研究科器官病態・治療学泌尿・生殖器科学講師
		川島 清隆	地方独立行政法人栃木県立がんセンター泌尿器科科長
		海法 康裕	東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座泌尿器科学分野講師
		雜賀 隆史	愛媛大学大学院医学系研究科器官・形態領域泌尿器科学教授
9. 放射線療法 (外照射)	班長	瀬川 晋	東京慈恵会医科大学大学院医学研究科器官病態・治療学泌尿・生殖器科学教授
	研究協力者	田中 宣道	奈良県立医科大学泌尿器科学教室准教授
		溝脇 尚志	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学准教授
		中村 和正	浜松医科大学医学部放射線腫瘍学講座教授
		石川 仁	筑波大学医学医療系臨床医学域放射線腫瘍学准教授
		辻 比呂志	放射線医学総合研究所重粒子線治療研究部部長
		野宮 琢磨	神奈川県立がんセンター放射線治療科重粒子線治療科部長
10. 放射線療法 (組織内照射)	班長	斉藤 史郎	国立病院機構東京医療センター泌尿器科医長
	研究協力者	萬 篤憲	国立病院機構東京医療センター放射線科医長
		佐藤 威文	北里大学医学部泌尿器科学教室准教授
		吉岡 靖生	大阪大学大学院医学系研究科放射線総合医学講座放射線治療学教室准教授
11. Focal therapy (凍結療法, HIFU)	班長	堀江 重郎	順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学講座教授
	研究協力者	武藤 智	帝京大学医学部泌尿器科准教授
		小路 直	東海大学医学部付属八王子病院泌尿器科准教授
12. 救済療法： 根治的治療 (手術・放射線)後の 再発治療	班長	武中 篤	鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野教授
	研究協力者	古家 琢也	弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座准教授
		瀬島 健裕	松江市立病院泌尿器科科長
13. ホルモン療法	班長	小川 修	京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教授
	研究協力者	鈴木 啓悦	東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科教授
		土谷 順彦	山形大学医学部腎泌尿器外科学講座教授
		椎名 浩昭	島根大学医学部泌尿器科教授
		榎田 英樹	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座泌尿器科学分野准教授
		神波 大己	京都大学大学院医学研究科泌尿器科学准教授
14. 去勢抵抗性 前立腺癌 (新規ホルモン薬, 化学療法薬)	班長	大家 基嗣	慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室教授
	研究協力者	松山 豪泰	山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野教授
		上村 博司	横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科教授
		小坂 威雄	慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室講師
15. 骨転移治療 (bone targeted therapy, bone health)	班長	野々村 祝夫	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座(泌尿器科学)教授
	研究協力者	植村 元秀	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座(泌尿器科学)講師
		釜井 隆男	獨協医科大学泌尿器科学教授
16. 癌救急・緩和	班長	原 勲	和歌山県立医科大学泌尿器科教授
	研究協力者	野澤 昌弘	近畿大学医学部泌尿器科学教室准教授
		柑本 康夫	和歌山県立医科大学泌尿器科准教授
		月山 淑	和歌山県立医科大学附属病院腫瘍センター・緩和ケアセンター

前立腺癌診療アルゴリズム



病期別治療アルゴリズム

限局性癌

局所進行性癌

転移性癌

リスク分類

低リスク

中間リスク

高リスク

ノモグラム(4.病期・リスク分類・ノモグラム CQ3)

治療

初期治療

監視療法
(7.監視療法 CQ1~3)

Focal therapy
(11.Focal therapy CQ1,2)

手術療法
(8.前立腺全摘除術 CQ1~6)

放射線療法
(9.放射線療法(外照射) CQ1~6)
(10.放射線療法(組織内照射) CQ1~4)

ホルモン療法
(13.ホルモン療法 CQ1~6)

化学療法
(13.ホルモン療法 CQ4)

根治的治療後再発
(12.救済療法:根治的治療後の再発治療 CQ1~4)

去勢抵抗性前立腺癌
(14.去勢抵抗性前立腺癌 CQ1~6)

骨転移治療
(15.骨転移治療 CQ1~3)

緩和医療
(16.癌救急・緩和 CQ1~5)

1

疫学

CQ1 前立腺癌の罹患率・死亡率はいくらか？

CQ2 前立腺癌罹患リスクとしての先天的・遺伝的要因は何か？

CQ3 前立腺癌罹患リスクとしての後天的・局所的要因は何か？

CQ4 前立腺癌の自然史は？

総論

前立腺癌の罹患数は2012年に全世界で年間約110万人、男性癌の14.8%で第2位であった。年齢調整罹患率は10万人あたり30.7(世界人口基準)で、やはり第2位であった。罹患率は先進国で高く発展途上国で低く、その差は約5倍ある^{1,2)}。死亡数は年間約31万人で6.6%を占め第5位、年齢調整死亡率は10万人あたり7.8で第5位であった^{1,2)}。

本邦では2011年の罹患数が78,728人、年齢調整罹患率は10万人あたり66.8(1985年人口モデル)で胃癌、大腸癌に次いで男性癌の第3位であった。2014年の死亡数は11,507人、年齢調整死亡率は10万人あたり7.3で、肺癌、胃癌、大腸癌、肝臓癌、膵癌、結腸癌、直腸癌、食道癌に次いで第9位であり、2000年の8.6をピークとして緩徐な減少傾向にある。2015年の短期予測では罹患数は年間98,400人(第1位)、死亡数は年間12,200人(第6位)と予測されている³⁾。

人種別では、前立腺癌の生涯罹患率はアジア人で13人に1人、白人で8人に1人、黒人で4人に1人と推定されている⁴⁾。一方、ラテント癌の頻度はアジア人19.9%、白人26.7%、黒人26.2%と報告されており⁵⁾、人種間の差は臨床癌ほど大きくはない。

前立腺癌のリスクとしては、家族歴は罹患リスクを約2.4~5.6倍に高めることが知られており、遺伝的要因の関与は確実と考えられる⁶⁾。ゲノムワイド関連解析研究(genome-wide association study; GWAS)によって同定された前立腺癌発症に関わる遺伝子座については、8q24領域を筆頭に約60カ所に及ぶが、個々の遺伝子多型のオッズ比は1.5未満であり浸透率は低い⁷⁾。

後天的な要因として推測されているのは、①生活習慣(食事、運動、嗜好品、機能性食品等)、②肥満、糖尿病およびメタボリック症候群、③前立腺の炎症や感染、④前立腺肥大症や男性下部尿路症状(lower urinary tract symptoms; LUTS)、⑤環境因子や化学物質への曝露等が挙げられる。しかし結果が相反する報告も多く、前立腺癌の罹患に関与する後天的要因を特定することは困難である。

前立腺癌の自然史はラテント癌と臨床癌とで異なり、PSA検査普及前後の時代でも異なるであろう。ラテント癌が若年男性にもみられて年齢とともに頻度が高くなることから、前立腺癌の多くは数十年の経過で極めて緩徐に成長すると考えられる。臨床癌は、PSA検査普及前に行われた前立腺全摘除術と待機遅延ホルモン療法が無作為化比較試験(観察期間中央値13.4年)では、全死亡率(57.6% vs 71.0%)、前立腺癌特異的死亡率(18.2% vs 28.4%)ともに待機遅延ホルモン療法群で有意に不良であった⁸⁾。一方、PSA検査普及後に診断された限局性前立腺癌患者を対象とした同様の研究(観察期間中央値10年)では、全死亡率(47.0% vs 49.9%)、前立腺癌特異的死亡率(5.8% vs 8.4%)ともに群間に有意差は認められなかった⁹⁾。これらの研究から、前立腺癌は総じて進行は緩徐であるが、臨床的に診断される前立腺癌の一部は進行して致死的になると推察される。

- 1) Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 ; 65 : 87-108.
- 2) World Health Organization. Globocan 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> : accessed on July 14, 2016.
- 3) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 2015年のがん統計予測. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html : accessed on July 14, 2016.
- 4) Lloyd T, Hounsome L, Mehay A, et al. Lifetime risk of being diagnosed with, or dying from, prostate cancer by major ethnic group in England 2008-2010. *BMC Med.* 2015 ; 13 : 171.
- 5) Rebbeck TR, Haas GP. Temporal trends and racial disparities in global prostate cancer prevalence. *Can J Urol.* 2014 ; 21 : 7496-506.
- 6) Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer : A meta-analysis. *PLoS One.* 2011 ; 6 : e27130.
- 7) がん情報サイト. 前立腺がんの遺伝学 (PDQ®). http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-sjsp?Pdq_ID=CDR0000299612 : accessed on July 14, 2016.
- 8) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 ; 370 : 932-42.
- 9) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al : Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 203-13.

前立腺癌の罹患率・死亡率はいくらか？

2012年の全世界での前立腺癌罹患数は約110万人で、男性癌の14.8%（第2位）を占め、死亡数は年間約31万人（6.6%）で5番目に多い。年齢調整罹患率は10万人あたり30.7（第2位）、年齢調整死亡率は10万人あたり7.8（第5位）である。いずれも欧米等の先進国で高く、PSA検査導入後は死亡率が減少傾向にある。本邦における罹患数は2011年に78,728人（第2位（男性））で、2015年に98,400人（第1位（男性））へ増加することが予測されている。一方、本邦における2014年の死亡数は11,507人（第7位（男性））で、年齢調整死亡率は10万人あたり7.3（第9位（男性））であった。

解説

全世界の前立腺癌罹患数は2012年に年間約110万人とされ、男性癌の14.8%で、肺癌（約124万人（16.8%））に次いで2番目に多い。死亡数は年間約31万人で6.6%を占め、5番目に多い^{1,2)}。世界人口を基準とした年齢調整罹患率は、全世界で10万人あたり30.7と肺癌（34.2）に次いで多く、先進国では69.5と最多であるのに対し、発展途上国では14.5（第4位）と約5倍の差がある^{1,2)}。世界の地域別にみた年齢調整罹患率はオセアニア（111.6）、北米（97.2）、西欧（94.9）、北欧（85.0）の順で、西アジア（28.0）、東南アジア（11.2）、東アジア（10.5）等のアジア地域で低い。年齢調整死亡率は、全世界で10万人あたり7.8と5番目に高い。先進国では10.0で3番目に高く、発展途上国では6.6で6番目に高い^{1,2)}。米国では死亡率が1990年代前半をピークに減少が続いており、2011年には47%低下している³⁾。前立腺癌の罹患には明らかな人種差があり、生涯罹患率はアジア人で13人に1人、白人で8人に1人、黒人で4人に1人と推定される⁴⁾。

本邦では、2011年の前立腺癌罹患数は年間78,728人であり、すべての男性癌の15.9%を占め、胃癌（90,083人（18.2%））に次いで2番目であった。1985年を基準とした年齢調整罹患率は10万人あたり66.8で、胃癌（80.4）、大腸癌（67.2）に次いで3番目であった。2000年の年齢調整罹患率が22.9であったので、10年で罹患率は約3倍に増加したことになる。2014年の前立腺癌死亡数は11,507人（第7位（男性））、年齢調整死亡率は10万人あたり7.3で、肺癌（39.7）、胃癌（24.1）、大腸癌（21.0）、肝臓癌（15.0）、膀胱癌（13.3）、結腸癌（12.8）、直腸癌（8.2）、食道癌（8.0）に次いで9番目であった。年齢調整死亡率は2000年の8.6をピークとして2005年まで横ばいであったが、それ以降やや減少している（2014年で7.3）。2015年の短期予測では罹患数は年間98,400人（第1位（男性））、死亡数は年間12,200人（第6位（男性））とされている⁵⁾。

ラテント癌（臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、死後の剖検により初めて確認される癌）の頻度は、アジア人19.9%、白人26.7%、黒人26.2%と報告され、人種間の差は小さい⁶⁾。経時的には、本邦の単一施設からの報告で、1983～1989年は20.8%（104/501人）、2008～2013年は43.3%（55/127人）と増加していた⁷⁾。年齢別には、40歳代、50歳代、60歳代、70歳代、80歳代、90歳代の順に、アジア人では6.3%、17.3%、17.7%、25.4%、33.2%、50.0%、白人では15.0%、26.9%、33.3%、35.4%、49.0%、91.1%、黒人では24.7%、39.6%、56.7%（70歳代以降のデータなし）と、高齢者で高い⁶⁾。線形モデルでは、年齢が10歳増す毎にラテント癌のリスクは71%増加する⁸⁾。

偶発癌（臨床的に指摘されていなかったが、他疾患の治療のために切除された組織の検索で発見された癌）の頻度は、膀胱全摘除術を受けた男性68/114人（59.6%）⁹⁾、931/4,299人（21.7%）等とされる¹⁰⁾。アジアでは、中国人で95/340人（27.9%）¹¹⁾、日本人で91/349人（26.1%）であった¹²⁾。

参考文献

- 1) Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 ; 65 : 87-108.
- 2) World Health Organization. Globacan 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> : accessed on July 14, 2016.
- 3) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 ; 65 : 5-29.
- 4) Lloyd T, Hounscome L, Mehay A, et al. Lifetime risk of being diagnosed with, or dying from, prostate cancer by major ethnic group in England 2008-2010. *BMC Med.* 2015 ; 13 : 171.
- 5) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 2015年のがん統計予測. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html : accessed on July 14, 2016.
- 6) Rebbeck TR, Haas GP. Temporal trends and racial disparities in global prostate cancer prevalence. *Can J Urol.* 2014 ; 21 : 7496-506.
- 7) Kimura T, Takahashi H, Okayasu M, et al. Time Trends in Histological Features of Latent Prostate Cancer in Japan. *J Urol.* 2016 ; 195 : 1415-20.
- 8) Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer : A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015 ; 137 : 1749-57.
- 9) Wetterauer C, Weibel M, Gsponer JR, et al. Incidental prostate cancer prevalence at radical cystoprostatectomy—importance of the histopathological work-up. *Virchows Arch.* 2014 ; 465 : 629-36.
- 10) Pignot G, Salomon L, Neuzillet Y, et al ; Oncologic Committee of the French Association of Urology. Clinicopathological characteristics of incidental prostate cancer discovered from radical cystoprostatectomy specimen : a multicenter French study. *Ann Surg Oncol.* 2014 ; 21 : 684-90.
- 11) Yang X, Monn MF, Liu L, et al. Incidental prostate cancer in Asian men : high prevalence of incidental prostatic adenocarcinoma in Chinese patients undergoing radical cystoprostatectomy for treatment of bladder cancer and selection of candidates for prostate-sparing cystectomy. *Prostate.* 2015 ; 75 : 845-54.
- 12) Nakagawa T, Kanai Y, Komiyama M, et al. Characteristics of prostate cancers found in specimens removed by radical cystoprostatectomy for bladder cancer and their relationship with serum prostate-specific antigen level. *Cancer Sci.* 2009 ; 100 : 1880-4.

前立腺癌罹患リスクとしての 先天的・遺伝的要因は何か？

前立腺癌の家族歴は罹患リスクを2.4～5.6倍に高める。*HOXB13* G84E変異保因者の罹患リスクは3.3～20.1倍高いとされる。その他の遺伝子変異や一塩基多型も罹患リスクとなるが、オッズ比はおおよそ1.5未満であり、その影響は大きくない。

解説

白人を中心としたメタアナリシス(2003年)によれば、第一度近親者に1人の前立腺癌患者がいる場合、前立腺癌罹患リスクは2.5倍(95%CI: 2.2～2.8)に上昇する。父子の場合は2.5倍(95%CI: 2.1～3.1)、兄弟の場合は3.4倍(95%CI: 2.9～4.1)とされる。また、第一度近親者の発症年齢が65歳以上の場合のリスクは2.4倍(95%CI: 2.0～2.9)であるが、65歳未満の場合は4.3倍(95%CI: 2.9～6.3)に高まる¹⁾。本邦の疫学的研究(2007年)では、第一度近親者に1人の前立腺癌患者がいる場合の罹患リスクは5.6倍(95%CI: 1.5～20.5)であった²⁾。日本人を含むKicińskiらのメタアナリシス(2011年)では、第一度近親者に1人の前立腺癌患者がいる場合は2.5倍(95%CI: 2.3～2.7)、父親が前立腺癌に罹患した場合は2.4倍(95%CI: 2.0～2.7)、兄弟の場合は3.1倍(95%CI: 2.4～4.2)、第一度近親者に複数の罹患患者がいる場合は4.4倍(95%CI: 2.6～7.4)であった。第一度近親者の発症年齢が65歳以上の場合のリスクは1.9倍(95%CI: 1.5～2.5)、65歳未満の場合は2.9倍(95%CI: 2.2～3.7)であった³⁾。

前立腺癌罹患リスクに関連する遺伝子や遺伝的変異も知られている。高リスクの家系を対象とした連鎖解析では、*RNASEL* (1q25)、*ELAC2* (17q12)、*MSRI* (8p22)、*HOXB13* (17q21)等が責任遺伝子として同定されている⁴⁾。*HOXB13* G84E変異(rs138213197)は2012年にJohns Hopkins大学の研究者らによって報告された比較的新しい遺伝子変異であり、コドン84番目のグルタミン酸がグリシンに置き換わるミスセンス変異である。この変異は前立腺癌患者の1.4%(72/5,083例)、コントロール群の0.1%(1/1,401例)に認められ、罹患リスクは20.1倍(95%CI: 3.5～803.3)となる⁵⁾。諸家の報告をまとめると、同変異保因者の前立腺癌罹患リスクは3.3～20.1倍とされる⁴⁾。家族性前立腺癌の家系では同変異保因者の割合は高く、前立腺癌に罹患していない男性の31%(42/137例)、罹患した男性の51%(194/382例)に同変異がみついている。家族性前立腺癌の家系内における同変異の頻度は地域差があり、フィンランド22.4%、スウェーデン8.2%、北米0～6.1%、オーストラリア2.6%である⁶⁾。人種別では、同変異の頻度は欧州人の家族性前立腺癌家系で4.8%であったが、アフリカ人家系、ユダヤ人家系、中国人家系では同変異はみつかっていない^{6,7)}。

2000年代半ばからGWASが行われている^{8,9)}。前立腺癌罹患リスクと関連する一塩基多

型の数は100近くで¹⁰⁾、日本人のGWASから発見された多型もある^{11,12)}。前立腺癌罹患リスクと関連する遺伝子座も8q24領域を筆頭に約60カ所に及ぶ¹³⁾。ただし、GWASによって明らかにされた一塩基多型のアレル頻度には人種差があり、ある人種ではリスクとなる一塩基多型が他人種ではそうでないこともある^{10,14)}。また、個々の一塩基多型のリスクのオッズ比はおおよそ1.5未満であり浸透率は高くはないと考えられる¹³⁾。

参考文献

- 1) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003 ; 91 : 789-94.
- 2) Suzuki T, Matsuo K, Wakai K, et al. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer.* 2007 ; 109 : 2116-23.
- 3) Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer : a meta-analysis. *PLoS One.* 2011 ; 6 : e27130.
- 4) Xu J, Sun J, Zheng SL. Prostate cancer risk-associated genetic markers and their potential clinical utility. *Asian J Androl.* 2013 ; 15 : 314-22.
- 5) Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in *HOXB13* and prostate-cancer risk. *N Engl J Med.* 2012 ; 366 : 141-9.
- 6) Xu J, Lange EM, Lu L, et al ; International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *HOXB13* is a susceptibility gene for prostate cancer : results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG) . *Hum Genet.* 2013 ; 132 : 5-14.
- 7) Lin X, Qu L, Chen Z, et al. A novel germline mutation in *HOXB13* is associated with prostate cancer risk in Chinese men. *Prostate.* 2013 ; 73 : 169-75.
- 8) Amundadottir LT, Sulem P, Gudmundsson J, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat Genet.* 2006 ; 38 : 652-8.
- 9) Gudmundsson J, Sulem P, Manolescu A, et al. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. *Nat Genet.* 2007 ; 39 : 631-7.
- 10) Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, et al ; Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3) ; PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium ; COGS (Collaborative Oncological Gene-environment Study) Consortium ; GAME-ON/ELLIPSE Consortium. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet.* 2014 ; 46 : 1103-9.
- 11) Takata R, Akamatsu S, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet.* 2010 ; 42 : 751-4.
- 12) Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, et al. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat Genet.* 2012 ; 44 : 426-9.
- 13) がん情報サイト。前立腺がんの遺伝学 (PDQ[®])。 http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?PdQ_ID=CDR0000299612 : accessed on July 14, 2016.
- 14) Na R, Liu F, Zhang P, et al. Evaluation of reported prostate cancer risk-associated SNPs from genome-wide association studies of various populations in Chinese men. *Prostate.* 2013 ; 73 : 1623-35.

前立腺癌罹患リスクとしての 後天的・局所的要因は何か？

前立腺癌との関連性が推測されている後天的要因としては、①生活習慣（食事，運動，嗜好品，機能性食品等），②肥満，糖尿病およびメタボリック症候群，③前立腺の炎症や感染，④前立腺肥大症や男性下部尿路症状，⑤環境因子や化学物質への曝露，等が挙げられる。しかし，いずれの要因についても相反する研究があり，方法論的にも交絡因子を除外するには限界があるので，前立腺癌の罹患に関与する後天的要因を特定することは困難である。

解 説

生活習慣と前立腺癌発生との関係および生活習慣の改善による前立腺癌の予防については、「2. (化学) 予防」を参照願いたい。

肥満については，前立腺癌，特にhigh gradeの癌のリスクと関係するとの報告が多い¹⁾。メタアナリシスの結果，限局性癌，進行性癌のリスクはbody mass index (BMI)が増加するにつれてそれぞれ減少，増加したことが示されている²⁾。本邦からの報告では，BMIが高いほど低悪性度癌，高悪性度癌双方の発見率が上昇した³⁾。成人後の体重増加が著しいほど発癌のリスクが高まったとの報告もある⁴⁾。

糖尿病は前立腺癌発生リスクを抑制するとの報告が多い⁵⁻⁷⁾。139,131例の男性を12年間経過観察したところ，糖尿病を有する男性の癌発生リスクは26%減少した(95%CI: 0.63～0.86)⁷⁾。一方，糖尿病は前立腺癌全体の発見率とは関係がなかったが，BMI \geq 25の肥満者においてはGleasonスコア8～10の癌発見のリスクが有意に高かったとの本邦からの報告がある⁸⁾。Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)試験のサブ解析においても，糖尿病は正常体重(BMI<25)においてはGleasonスコア7～10の癌の発見リスク低下(オッズ比: 0.35)，肥満者(BMI \geq 30)においてはリスク増加(オッズ比: 1.38)の傾向があったことが示されている⁹⁾。

腹囲増加，高血圧，高血糖，脂質代謝異常を所見とするメタボリック症候群と前立腺癌の関係は明確ではない。メタアナリシスでは，メタボリック症候群は癌発生リスクを12%増加させたが有意ではなかった($p=0.231$)¹⁰⁾。285,040例を12年間観察した大規模研究では，メタボリック症候群の前立腺癌発生率は11%，非メタボリック症候群のそれは13%と，むしろメタボリック症候群において前立腺癌発生が抑制されていた¹¹⁾。一方，最近の大規模研究では，メタボリック症候群は前立腺癌，臨床的に重要な癌，Gleasonスコア7～10の癌すべてのリスクを増加させたことが報告されている¹²⁾。メタボリック症候群の構成要因との関

係では、個々の要因と関連を認めなかったとの報告¹²⁾から高血圧と腹囲増加のみが有意な因子であったとの報告¹⁰⁾まで様々である。本邦においては、高トリグリセリド血症の癌発見のオッズ比は60歳以上の男性においては約2であった¹³⁾。脂質異常症薬スタチン使用による前立腺癌発生リスクの低下は7% (95%CI: 0.87~0.99, p=0.03)と報告されている¹⁴⁾。

前立腺癌の局所的な発生要因として炎症の重要性が指摘されている^{15,16)}。しかし、前立腺炎と前立腺癌発生の関係は必ずしも一定していない¹⁶⁾。20の症例対照研究を対象としたメタアナリシスでは、前立腺炎と前立腺癌の有意な関係が示されている (fixed effect model オッズ比: 1.50 (95%CI: 1.39~1.62), random effects model オッズ比: 1.64 (95%CI: 1.36~1.98))¹⁷⁾。原虫 (*T. vaginalis*), 細菌 (*T. pallidum*, *N. gonorrhoeae*, *P. acnes*, *C. trachomatis*), *ureaplasma*, *mycoplasma*あるいはウイルス (herpes simplex virus, BK virus, xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV), human papilloma virus (HPV), cytomegalovirus) 等も関与が推測されているが、結論は一定していない^{15,16)}。XMRVやHPVの関与は否定的とする報告が多い。

LUTSを主訴として外来を受診した日本人男性では、前立腺癌の発見率は4.4%と人間ドック検診や集団検診における発見率よりも高かったとの報告がある¹⁸⁾。一方、国際前立腺症状スコア (IPSS) が7点以下と8点以上の癌発見率はそれぞれ27.4%, 32.7%と同様であったとの報告¹⁹⁾や、むしろIPSSが7点以下であることは前立腺体積に関わらず前立腺癌やhigh gradeの癌発見の危険因子であったとの報告もある²⁰⁾。

太陽放射への曝露が少なくと前立腺癌の発生リスクが高いとの報告が散見されるが、メタアナリシスではこの傾向は明らかではなかった²¹⁾。公害や殺虫剤への曝露は危険因子である可能性がある。長崎の爆心地の近くで被爆した男性生存者の前立腺癌発症リスクは高いとの報告があり²²⁾、放射線の影響も推測されている。

いずれの要因についても相反する報告も多く、結論は一定していない。交絡因子を除外するには限界もあり、前立腺癌の罹患に関与している後天的要因を特定することは困難である。

参考文献

- 1) Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer : weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 800-9.
- 2) Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012 ; 23 : 1665-71.
- 3) Masuda H, Kagawa M, Kawakami S, et al. Body mass index influences prostate cancer risk at biopsy in Japanese men. *Int J Urol.* 2013 ; 20 : 701-7.
- 4) Mori M, Masumori N, Fukuta F, et al. Weight gain and family history of prostate or breast cancers as risk factors for prostate cancer : results of a case-control study in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011 ; 12 : 743-7.
- 5) Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, et al. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *Int J Cancer.* 2011 ; 128 : 635-43.
- 6) Fall K, Garmo H, Gudbjörnsdóttir S, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk : a nationwide case-control study within PCBaSe Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 ; 22 : 1102-9.
- 7) Tsilidis KK, Allen NE, Appleby PN, et al. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2015 ; 136 : 372-81.

-
- 8) Fukushima H, Masuda H, Kawakami S, et al. Effect of diabetes mellitus on high-grade prostate cancer detection among Japanese obese patients with prostate-specific antigen less than 10 ng/mL. *Urology*. 2012 ; 79 : 1329-34.
 - 9) Wu C, Moreira DM, Gerber L, et al. Diabetes and prostate cancer risk in the REDUCE trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011 ; 14 : 326-31.
 - 10) Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk : meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013 ; 36 : 132-9.
 - 11) Häggström C, Stocks T, Nagel G, et al. Prostate cancer, prostate cancer death, and death from other causes, among men with metabolic aberrations. *Epidemiology*. 2014 ; 25 : 823-8.
 - 12) Bhindi B, Locke J, Alibhai SM, et al. Dissecting the association between metabolic syndrome and prostate cancer risk : analysis of a large clinical cohort. *Eur Urol*. 2015 ; 67 : 64-70.
 - 13) Hayashi N, Matsushima M, Yamamoto T, et al. The impact of hypertriglyceridemia on prostate cancer development in patients aged ≥ 60 years. *BJU Int*. 2012 ; 109 : 515-9.
 - 14) Bansal D, Undela K, D'Cruz S, et al. Statin use and risk of prostate cancer : a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2012 ; 7 : e46691.
 - 15) Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation : the evidence. *Histopathology*. 2012 ; 60 : 199-215.
 - 16) Nakai Y, Nonomura N. Inflammation and prostate carcinogenesis. *Int J Urol*. 2013 ; 20 : 150-60.
 - 17) Jiang J, Li J, Yunxia Z, et al. The role of prostatitis in prostate cancer : meta-analysis. *PLoS One*. 2013 ; 8 : e85179.
 - 18) 福多史昌, 舛森直哉, 田中吉則, 他. 下部尿路症状を主訴とする受診症例における前立腺癌発見率. *臨泌*. 2005 ; 59 : 133-8.
 - 19) Kitagawa Y, Urata S, Narimoto K, et al. Cumulative probability of prostate cancer detection using the international prostate symptom score in a prostate-specific antigen-based population screening program in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014 ; 15 : 7079-83.
 - 20) Ito M, Masuda H, Kawakami S, et al. Impact of lower urinary tract symptoms on prostate cancer risk among Japanese men with prostate-specific antigen < 10 ng/mL and non-suspicious digital rectal examination. *Int J Urol*. 2013 ; 20 : 1163-8.
 - 21) Gilbert R, Metcalfe C, Oliver SE, et al. Life course sun exposure and risk of prostate cancer : population-based nested case-control study and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 ; 125 : 1414-23.
 - 22) Kondo H, Soda M, Mine M, et al. Effects of radiation on the incidence of prostate cancer among Nagasaki atomic bomb survivors. *Cancer Sci*. 2013 ; 104 : 1368-71.

前立腺癌の多くは数十年の経過で極めて緩徐に成長すると考えられる。そのため、前立腺癌保有者の多くは診断されることなく他の疾患で死亡し、一部が検診あるいは臨床症状の発現から診断されるものと推定される。前立腺癌は総じて進行は緩徐であるが、臨床的に診断される前立腺癌の一部は進行して致命的となる。

解説

生前に前立腺癌を疑う臨床所見がなく、剖検時に初めて確認された前立腺癌をラレント癌と呼ぶ。若年者の剖検による検討で、微小なラレント癌は30歳代から認められると報告されている¹⁾。1948～2013年に発表された剖検による29研究のシステマティックレビューでは、ラレント癌の保有率は年代とともに非線形的に上昇し、30歳未満で5%、80歳以上で59%であったと報告されている²⁾。ラレント癌は加齢とともに緩徐に発生・成長するものと考えられる。

また、臨床癌の罹患率は欧米で高く本邦で低いのに比べ、ラレント癌の頻度は地域差が小さいことが知られている³⁾。米国の黒人、白人、コロンビア人、ハワイ移住の日本人および日本在住日本人の剖検検体を用いたラレント癌の比較研究では、ラレント癌を浸潤型と非浸潤型に分けた場合、50歳以上における浸潤型腫瘍の頻度は、黒人23.5%、白人18.2%、コロンビア人19.8%、ハワイ在住の日本人13.8%、日本在住の日本人8.8%であり、世界の前立腺癌罹患率と同様の人種差がみられた。しかし、非浸潤型腫瘍の頻度は人種による有意差がみられなかった。このことから、非浸潤型ラレント癌は生涯臨床癌にならずに経過する可能性が示唆された³⁾。すなわち、ラレント癌と臨床癌は生物学的に異なる自然史をもつ可能性が考えられる。

一方、同一施設での1955～1960年および1991～2001年における剖検例の比較検討では、40歳以上での前立腺ラレント癌の頻度が4.8%から1.2%へ有意に減少したとの報告がある。PSA検査の普及によって早期に前立腺癌が診断されるようになり、ラレント癌の頻度が低下した可能性が示唆されている⁴⁾。このように臨床癌およびラレント癌の様相には変化がみられ、PSA時代におけるラレント癌は生物学的に独立した小集団ではなく、長い前立腺癌の自然史におけるある1つの段階とも捉えられよう⁵⁾。

臨床的に診断される前立腺癌の自然史はどうであろうか。PSA検査が普及する以前の早期前立腺癌患者695例を対象として、前立腺全摘除術と待機遅延ホルモン療法の無作為化比較試験が行われた。観察期間中央値13.4年で前立腺全摘除術群200/347例(57.6%)、待機遅

延ホルモン療法群247/348例(71.0%)が死亡したが、前立腺癌特異的死亡はそれぞれ63例(18.2%)および99例(28.4%)であり、有意に待機遅延ホルモン療法群が多かった。また、観察開始から18年の時点で待機遅延ホルモン療法群の67.4%がホルモン療法を受けたが、長期生存者の大部分は緩和治療を必要としなかった⁶⁾。また、PSA検査普及後に診断された限局性前立腺癌731例を対象として同様の研究が行われ、観察期間(中央値)10年で、前立腺全摘除術群171/364例(47.0%)、待機遅延ホルモン療法群183/367例(49.9%)が死亡したが、前立腺癌特異的死亡はそれぞれ21例(5.8%)および31例(8.4%)であり、全死亡率および前立腺癌特異的死亡率に差はなかった⁷⁾。これら2つの研究から、臨床的に診断された前立腺癌においては、一部は癌が進行して死亡の転帰をとるが、緩徐に進行し他の疾患で死亡する患者が多いことが示された。

前立腺ラテント癌は若年男性にもみられ、年齢とともに頻度が高くなることから、前立腺癌は数十年の経過で極めて緩徐に成長すると考えられる。前立腺癌保有者の多くは診断されることなく他の疾患で死亡し、一部が検診あるいは臨床症状の発現から臨床癌として診断される。さらにその一部で致死的となるのであろう。すなわち、前立腺癌は総じて進行は緩徐であるが、臨床的に診断される前立腺癌の一部は進行して致死的となる。

参考文献

- 1) Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993 ; 150 : 379-85.
- 2) Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer : A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015 ; 137 : 1749-57.
- 3) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer.* 1982 ; 29 : 611-6.
- 4) Konety BR, Bird VY, Deorah S, et al. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2005 ; 174 : 1785-8.
- 5) Miller GJ, Torkko KC. Natural history of prostate cancer—epidemiologic considerations. *Epidemiol Rev.* 2001 ; 23 : 14-8.
- 6) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 ; 370 : 932-42.
- 7) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al ; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 203-13.

2

(化学) 予防

CQ1

生活習慣の改善は前立腺癌の予防に有用か？

推奨グレードC1

CQ2

大豆，緑茶，トマト等に含まれる機能因子は前立腺癌の予防に関与するか？

推奨グレードC1およびC2

CQ3

5 α 還元酵素阻害薬は化学予防薬として有用か？

推奨グレードC2

CQ4

前立腺癌の化学予防として有用な薬剤は存在するか？

推奨グレードC2

総論

『前立腺癌診療ガイドライン』では前版の2012年版より「予防」に関する記載が新たに設けられ、本改訂版でも継続して取り上げられることになった。すなわち、本来の診療ガイドラインに記載される疾患の診断・治療とは直接的な関連は少ないものの、特に前立腺癌においては疫学的研究の進歩とその病態の解明が深まるにしたがって予防につながる検討が数多く行われ、予防医学の重要性も認識すべき重要課題と考えてのことである。まず、前版の「予防」で述べられた総論¹⁾を要約して紹介する。

前立腺癌においては、その発癌の要因としてアンドロゲンとの関わりが強く、さらに、生活環境との関わりも指摘され、これらを考慮した予防戦略の構築が積極的に検討されている。そこで、本疾患の予防を考えるには、生活環境因子や宿主側因子に関する議論も重要である。

近年、前立腺癌化学予防への関心の高まりは著しい。しかし、最も高いエビデンスで証明された5 α 還元酵素阻害薬においてhigh gradeの癌は、むしろ対照群より高率に発生したという病理学的結果や、薬剤特有の副作用への懸念、さらには医療費負担の経済的問題等も考慮すると、前立腺癌の化学予防法としては一般的に支持されにくい。したがって、医薬品による予防は、むしろ、早期低リスク癌患者を対象とした治療としての位置付けが妥当な方向性なのかもしれない。

一方、大豆食品等の食事面からの介入は、比較的問題は少ないと思われる。しかし、食事という習慣や文化に密接する問題では、その介入方法に慎重さが求められる。アジアでの前立腺癌の低罹患率が食事形態と相関があると仮定しても、アジア型食事形態を世界に求めることは、食の文化を根底から覆すに等しく、受け入れ難いものである。言い換えると、食事に関する科学的検討から新たな予防法の開発を目指す方向性が妥当と考えられる。

このように前立腺癌の予防について実に巧くまとめられており、前版の準備時点から約5年が経過した現在でも全く時代錯誤を感じさせることなく通用する。つまり、予防医学の研究内容は、日進月歩の著しい疾患の診断や治療法(技術)の進歩に比べると、長期間を要する膨大な規模の疫学的研究に支えられ、時には中長期を要する動物実験に代表される基礎的研究の介入も必要となることから、ややもすると軽視されがちである。また、対象集団や方法論のわずかな違いにより研究結果が多種多様を極め、その解析にも慎重さが求められる。しかし、超高齢社会を迎えた本邦において、今後の社会経済的に真に問われる医学のあり方であることはいままでもない。

そこで、今回の「予防」においても、前述した化学予防薬としての5 α 還元酵素阻害薬、機能性食品として大豆食品等に関する記載、つまり前版と同様のCQについてその後の研究の進捗を記載するとともに、その他の化学予防として、アスピリン、スタチン、メトホルミン等を新たに取り上げた。結果の詳細は各CQに記載されているが、治療編にみられるような高い推奨グレードはいまだ得られていないのが現状である。しかし、今後とも地球規模か

らの長期にわたる地道な研究が要求されるのではなかろうか。

参考文献

- 1) 赤座英之. 予防 総論. 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2012年版. 東京: 金原出版; 2012. p.20.

CQ

1

生活習慣の改善は 前立腺癌の予防に有用か？

環境要因としてライフスタイルを改善することで前立腺癌の発症を予防できたとの明確なエビデンスはないが、生活習慣の改善が前立腺癌の予防に有効である可能性はある。食生活では、魚類に多く含まれているドコサヘキサエン酸 (DHA) とエイコサペンタエン酸 (EPA)、あるいは乳製品、カルシウム、脂肪等の摂取が前立腺癌のリスクに影響すると報告されているが、相反する報告もあり、いまだ明らかにされていない。最近では肥満やメタボリック症候群と前立腺癌の関連も指摘されている。ライフスタイルを変えることで、前立腺癌の予防に有効である可能性が示唆されている。

推奨グレード **C1**

背景・目的

前立腺癌の罹患率には民族や地域間で大きな差があり、特に欧米人ではアジア人の約10倍の発症率であるとされる¹⁾。古くから日本人の前立腺癌の罹患率は欧米のそれよりも非常に低いものであったが、米国へ移住した日本人の前立腺癌の罹患率は日本に住む日本人と米国に住む米国人の間になることが知られている^{2,3)}。このことより、環境因子が前立腺癌のリスクを高めていることが推測される。最近の研究では、肥満は前立腺癌の発症に関与していることが知られてきており、また、メタボリック症候群 (metabolic syndrome ; MetS) も前立腺癌の発症に関連しているという報告も多い。しかしMetSと前立腺癌の発症の関係性はいまだ複雑であり、これからの解析が待たれるところである。

解説

1 食品は前立腺癌に影響するか？

疫学的研究から、前立腺癌に促進的に働く食品として高脂肪食があり、症例対照研究およびコホート研究における結果は一貫している⁴⁾。動物性脂肪に含まれる飽和脂肪酸は血清アンドロゲンを増加させるため、前立腺癌のリスクを高めるとされているが⁵⁾、それ以外の要因も提唱されている⁶⁾。多価不飽和脂肪酸はヒト生体内で合成できない必須脂肪酸であり、食事から摂取する必要がある。ω-3脂肪酸のうち魚類に多く含まれるドコサヘキサエン酸 (DHA) とエイコサペンタエン酸 (EPA)、あるいはω-6脂肪酸のリノール酸等が代表的である。ω-3多価不飽和脂肪酸やω-6多価不飽和脂肪酸は、前立腺癌細胞の増殖を抑制することが示されている。6,272例のスウェーデン人男性を30年間経過観察した疫学的研究では、魚をほとんど摂取しない男性は魚を多く摂取する男性と比べて前立腺癌の発症リスクが高く

(相対リスク比：2.3 (95%CI：1.2～4.5))，前立腺癌による死亡リスクも高かった(相対リスク比：3.3 (95%CI：1.8～6.0))⁷⁾。スウェーデン人男性525例を対象にした研究では， ω -3DHAやtotal marine fatty acid(全海洋脂肪酸)を摂取すると前立腺癌死亡率が40%低下し，total fat(総脂肪酸)や飽和ミリスチン酸等の飽和脂肪酸を摂取すると前立腺癌の生存率が悪化するとされている⁸⁾。しかし， ω -3脂肪酸と前立腺癌のリスクについてはあいまいな部分もあり⁹⁾，さらに最近の報告では相反する結果も出ており¹⁰⁾，現状ではその関係は明確ではない。

カルシウムの過剰摂取と前立腺癌についても研究されている。1日に2,000mg以上のカルシウムを摂取する男性において，転移性前立腺癌のリスクは500mg未満の男性の5倍近くになるとされる¹¹⁾。12件の前向き研究を解析したメタアナリシスでは，乳製品とカルシウムを多く摂取する男性では前立腺癌の発症リスクは高いと報告されたが¹²⁾，別の45件のメタアナリシスでは乳製品，ミルクの摂取量と前立腺癌の発症には関係を認めなかったと報告されている¹³⁾。現状では，乳製品やカルシウム摂取と前立腺癌のリスクは，関連が明確ではないと考えられる。

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)は，7カ国130,544例を1993～1999年の平均4.8年経過観察した野菜と果物の総摂取量に関する大規模コホート研究であるが，野菜と果物の前立腺癌予防効果は明らかではなかった¹⁴⁾。これら多数の研究から，食品が前立腺癌のリスクを減らすか増やすかについては明らかではないのが現状である。

2 喫煙は前立腺癌に影響するか？

喫煙と前立腺癌のリスクについては否定的な報告も多いが，最近まとめられた24件のコホート研究21,579例を対象としたメタアナリシスでは，喫煙本数，年数が多い男性は前立腺癌のリスクが上がることで報告されている¹⁵⁾。また，欧州の男性145,112例を対象とした前向き研究(EPIC)¹⁶⁾においても，ヘビースモーカー(25本/日以上)あるいは40年以上喫煙歴があると，前立腺癌の死亡リスクが上がった(相対リスク比：1.81 (95%CI：1.11～2.93)，相対リスク比：1.38 (95%CI：1.01～1.87))と報告されている。最近の研究結果からは，ヘビースモーカーは前立腺癌死のリスクが高くなることが示唆されている。

3 運動，MetS，肥満は前立腺癌に影響するか？

近年，運動療法が身体的，精神的な改善をもたらすことが注目されつつある。運動による前立腺癌のリスクへの影響については，カナダ人を対象とした解析で，50歳代前半の積極的な運動への取り組みが前立腺癌のリスクを減少させると報告されている¹⁷⁾。さらに，88,294例を対象として運動と前立腺癌のリスクを検討したメタアナリシス¹⁸⁾では，total physical activity(総身体活動)を行うと前立腺癌リスクが低下し(相対リスク比：0.90 (95%CI：0.84～0.95))，特に20～45歳，45～65歳において有意に低下させるとしている。

Sourbeerら¹⁹⁾は，前立腺癌の発症リスクについてのReduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)試験のPost hoc解析で，6,426例を対象に前立腺癌とMetS因子との関連性について報告した。ここでは，糖尿病，高血圧，高コレステロール血症，body

mass index (BMI) のうち複数のMetS因子がある男性では高リスク前立腺癌 (Gleasonスコア7~10) の発症リスクが高かったことが示された。またBhindiら²⁰⁾も、後ろ向き研究ではあるものの2,235例を対象に肥満、高血圧、糖尿病または空腹時血糖異常、低HDLコレステロール血症、高トリグリセリド血症の5つの独立したMetS因子と前立腺癌発症との間に有意な関連は認められなかったが、これらのうち3つ以上のMetS因子をもつ患者は有意に前立腺癌発症のリスクが高かったと報告している。また、2,322例のMetS患者を34年間追跡したスウェーデンの前向き研究では、他疾患による死亡を除外した場合は、MetSは前立腺癌の有意な発症リスクになるとの成績が示されている²¹⁾。しかし、MetS因子と前立腺癌発症メカニズムの関係性はいまだ複雑であり、今後の解析が待たれるところである。

最近の研究では、肥満は前立腺癌の発症に関与していることが知られてきており、MetS同様、前立腺癌のリスク因子として研究されている。Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) では、BMI<25kg/m²の男性と比較すると、BMI≥30kg/m²の男性では低リスク前立腺癌に罹患するリスクは18%低い、Gleasonスコア8~10の高リスク前立腺癌では78%増加することが示された²²⁾。疫学における68,000例以上の男性を対象としたメタアナリシスによる観察研究では、BMIの増加は前立腺癌全体の発症リスクとしては弱い相関性(5kg/m²のBMI増加に対して相対リスク1.05倍)を認めるのみであるが、この関係は進行性前立腺癌ではさらに強くなる²³⁾。現時点での一般的な見解は、肥満は悪性度の低い前立腺癌と診断されるリスクを低下させるが、悪性度の高い前立腺癌の発症と前立腺癌死のリスクを高めると考えられている²⁴⁾。

以上の食品、喫煙、運動、MetS、肥満を考慮すると、リスクを上げる可能性のある要因を下げるライフスタイルに変更することは、前立腺癌の予防に効果が期待できる可能性がある。

参考文献

- 1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 ; 127 : 2893-917. **(IVb)**
- 2) Ross RK, Shimizu H, Paganini-Hill A, et al. Case-control studies of prostate cancer in blacks and whites in southern California. *J Natl Cancer Inst*. 1987 ; 78 : 869-74. **(IVb)**
- 3) Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1991 ; 63 : 963-6. **(IVb)**
- 4) Fleshner N, Bagnell PS, Klotz L, et al. Dietary fat and prostate cancer. *J Urol*. 2004 ; 171 : S19-24. **(I)**
- 5) Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996 ; 88 : 1118-26. **(IVa)**
- 6) Zhou JR, Blackburn GL. Bridging animal and human studies : what are the missing segments in dietary fat and prostate cancer? *Am J Clin Nutr*. 1997 ; 66 Suppl : 1572S-80S.
- 7) Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, et al. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet*. 2001 ; 357 : 1764-6. **(IVa)**
- 8) Epstein MM, Kasperzyk JL, Mucci LA, et al. Dietary fatty acid intake and prostate cancer survival in Örebro County, Sweden. *Am J Epidemiol*. 2012 ; 176 : 240-52. **(IVa)**
- 9) McCarty MF, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, et al. Omega-3 and prostate cancer : examining the pertinent evidence. *Mayo Clin Proc*. 2014 ; 89 : 444-50. **(V)**
- 10) Brasky TM, Darke AK, Song X, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk

- in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst.* 2013 ; 105 : 1132-41. **(IVa)**
- 11) Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res.* 1998 ; 58 : 442-7. **(IVa)**
 - 12) Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005 ; 97 : 1768-77. **(I)**
 - 13) Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer : a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer.* 2008 ; 60 : 421-41. **(I)**
 - 14) Key TJ, Allen N, Appleby P, et al ; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) . Fruits and vegetables and prostate cancer : no association among 1104 cases in a prospective study of 130544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) . *Int J Cancer.* 2004 ; 109 : 119-24. **(IVa)**
 - 15) Huncharek M, Haddock KS, Reid R, et al. Smoking as a risk factor for prostate cancer : a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health.* 2010 ; 100 : 693-701. **(I)**
 - 16) Rohrmann S, Linseisen J, Allen N, et al. Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2013 ; 108 : 708-14. **(IVa)**
 - 17) Darlington GA, Kreiger N, Lightfoot N, et al. Prostate cancer risk and diet, recreational physical activity and cigarette smoking. *Chronic Dis Can.* 2007 ; 27 : 145-53. **(IVa)**
 - 18) Liu Y, Hu F, Li D, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 1029-44. **(I)**
 - 19) Sourbeer KN, Howard LE, Andriole GL, et al. Metabolic syndrome-like components and prostate cancer risk : results from the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) study. *BJU Int.* 2015 ; 115 : 736-43. **(II)**
 - 20) Bhindi B, Locke J, Alibhai SM, et al. Dissecting the association between metabolic syndrome and prostate cancer risk : analysis of a large clinical cohort. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 64-70. **(IVa)**
 - 21) Grundmark B, Garmo H, Loda M, et al. The metabolic syndrome and the risk of prostate cancer under competing risks of death from other causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 ; 19 : 2088-96. **(IVa)**
 - 22) Gong Z, Neuhauser ML, Goodman PJ, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer : results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 ; 15 : 1977-83. **(IVa)**
 - 23) Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer : weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 800-9. **(I)**
 - 24) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e33411. **(I)**

CQ 2

大豆、緑茶、トマト等に 含まれる機能因子は前立腺癌の 予防に関与するか？

前立腺癌では、食生活を中心とする生活環境要因が重要な役割を果たしている可能性がある。これまでの研究では、大豆の中に含まれるイソフラボン、緑茶に含まれるカテキン、トマトに含まれるリコペン等の機能因子による前立腺癌発症予防が注目されている。(推奨グレードC1)

しかし、海産物等に含まれるセレンウムやビタミンD、種実類や魚卵に含まれるビタミンE等の機能因子に関しては、前立腺癌に対する予防効果は明らかではない。(推奨グレードC2)

最終的に、疫学的研究や臨床研究からは、有効性において結論が出ている機能因子はなく、今後さらなる研究の発展が望まれている。

推奨グレード **C1** および **C2**

背景・目的

前立腺癌は世界的にみて発症頻度の高い癌の1つであり、特に欧米人ではアジア人の約10倍の発症率であるとされる¹⁾。本邦では前立腺癌が増加しており、その背景として腫瘍マーカーPSAの普及があるが、そのほかに高齢化や食生活の欧米化が影響を与えていると考えられる。前立腺癌では、食生活を中心とする生活環境要因が重要な役割を果たしていると考えられ、大豆イソフラボンやビタミンE等の機能因子が前立腺癌の予防につながるか検証する。

解説

1 大豆イソフラボン

大豆イソフラボンは、豆類および大豆製品に多く含まれ、これらの摂取により前立腺癌のリスクが低下するとの報告がある。大豆イソフラボンとその誘導体「ゲニステイン、ダイゼイン」は、疫学的研究において前立腺癌予防効果が注目されている²⁾。中でもダイゼインの代謝産物であるエコールが注目されている。エコールは大豆イソフラボンおよびその誘導体の中で最もエストロゲン受容体(β)との結合能が高く、抗酸化活性が強いことが知られている。さらにジヒドロテストステロン(DHT)と特異的に結合することによりDHTとアンドロゲン受容体との複合体形成を阻害する効果も有することから、前立腺癌の予防効果が強く期待されている^{3,4)}。ダイゼインをエコールへ代謝できるエコール産生者と、代謝できないエコール非産生者に分けた場合、前立腺癌ではエコール産生者の割合が有意に低いことが判明し、エコール産生に関連した腸内細菌も同定されている^{5,6)}。この後、イソフラボン投

与に関する無作為化二重盲検試験では、イソフラボン投与によりエコー産生者では血中エコー濃度が上昇したが、非産生者では濃度に変化はなかった。イソフラボン投与12カ月後の針生検で、イソフラボン群とプラセボ群の間に有意差を認めなかったが、65歳以上ではイソフラボン群がプラセボ群よりも有意に前立腺癌の発症率が低かった⁷⁾。イソフラボンは前立腺癌リスクを抑制する可能性が示唆されている。

2 緑茶とコーヒー

緑茶に含まれるカテキンが抗腫瘍効果をもつとされる。本邦で行われた大規模コホート研究では、40～69歳の男性49,920例を追跡し、緑茶飲用と前立腺癌発症との関連が前向きに検討された⁸⁾。緑茶飲用と限局性前立腺癌の間には有意な関連を認めなかったが、1日5杯以上の緑茶を飲用する群では、1日1杯未満の群と比べて進行性前立腺癌の発症リスクが有意に低かった(相対リスク比: 0.52 (95%CI: 0.28～0.96))。また、60例のhigh gradeの前立腺管内上皮過形成(PIN)患者を緑茶サプリメント投与群とプラセボ群に分けた研究では、緑茶群において1年後の前立腺生検で癌発生が抑制されることも報告されている⁹⁾。

疫学的研究からコーヒーが前立腺癌の予防効果をもつことが報告されているが、コーヒーがもつ前立腺癌の予防効果はカフェインとは無関係に認められており、発症予防の機序はわかっていない。米国から報告された約50,000例の男性を20年間経過観察した大規模なコホート研究では、多量のコーヒー摂取は進行性前立腺癌の発症リスクを低下させたと報告されている¹⁰⁾。また英国において6,017例を前向きに検討した結果では¹¹⁾、コーヒー摂取量が多いとhigh gradeの前立腺癌のリスクは減るが、前立腺癌全体のリスクには影響がなかったとされた。最近の報告では相反した結果が出ており^{12,13)}、12件の論文を解析したメタアナリシスでもコーヒーと前立腺癌リスクとの関連を示すことができていない¹⁴⁾。

3 セレニウムとビタミンE

セレニウムはニンニク等の植物や肉・海産物に含まれる微量元素であるが、細胞増殖抑制、アポトーシス誘導作用があることが知られている。前立腺癌におけるセレニウムの予防効果は、皮膚癌予防目的で行われた多施設共同研究で偶然に発見された¹⁵⁾。1,312例をセレニウム群またはプラセボ群に無作為に割り付けたところ、セレニウム群で前立腺癌が発生したのはプラセボ群の約3分の1であった(相対リスク比: 0.37 (p=0.002))¹⁶⁾。

一方、ビタミンEの前立腺癌リスクに対する影響をみた最大規模の研究は、フィンランドのAlpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention (ATBC) Studyであった¹⁷⁾。この研究はビタミンEにより肺癌発生率が低下するか評価するものであったが、前立腺癌は主目的である肺癌に付随して検討された。肺癌の発生率は低下しなかったが、前立腺癌についてはビタミンEが投与された群ではそれ以外の群に比べて前立腺癌の発症が有意に少なかった。しかしながら、American Cancer Society (ACS)による約70,000例の調査では¹⁸⁾、ビタミンEによる前立腺癌の予防効果はみられていない。このようなことからセレニウムとビタミンEに関しては大規模な無作為化二重盲検試験であるSelenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)が行われた^{19,20)}。この研究では、PSA \leq 4.0ng/mL等の条件を満

たす50歳以上の男性35,533例が4群(ビタミンEとプラセボ, セレンウムとプラセボ, ビタミンEとセレンウム, 2つともプラセボ)に無作為に割り付けられ, 前立腺癌の発症をエンドポイントとして行われたが, 予定期間に達する前に予防効果が認められないことが明らかとなった²¹⁾。さらにその後の経過観察では, むしろビタミンEは前立腺癌のリスクを17%上昇させると報告されている^{19,20)}。しかし, 前立腺癌患者においては, 血中のビタミンE濃度が健康人よりも有意に低いという報告もあり²²⁾, 依然議論の分かれる部分でもある。

4 リコペン

リコペンはトマトに最も多く含まれる赤い色素で, 抗酸化作用が強いとされている。トマトソースを週に2回以上摂取した群では前立腺癌の発症が有意に抑えられていたのに対し, 野菜のトマトでは差がなかった²³⁾。2004年のメタアナリシスでは, トマトの消費と前立腺癌のリスクには少ないながらも関連があるとされた²⁴⁾。49,898例を対象に1986~2010年に経過観察した結果では, リコペンの摂取量が多いと致死的な前立腺癌のリスクが減弱していた²⁵⁾。理由として血管新生を抑制した結果と考えられた。また, 最近のメタアナリシスでも, リコペンの摂取量が多いと前立腺癌の発症のリスクを減らす傾向にあるとされ²⁶⁾, リコペンに関しては前立腺癌を抑制する傾向があるとする報告が多い。

5 その他(ビタミンD, クルクミン)

ビタミンDは, 活性型代謝物であるカルシトリオールが前立腺癌リスクを下げることを示唆するデータがある。限局性前立腺癌患者にカルシトリオールを投与し, 3カ月後には20%の患者において25%以上のPSA値低下を認めたとの報告がある²⁷⁾。

クルクミンは基礎的解析から, 細胞の増殖や生存に関与しているNF- κ Bのシグナルを阻害することで, 細胞のアポトーシスの誘導や増殖を抑制するとされる。大豆イソフラボンとの併用であるが, クルクミンにより有意に血清PSA値が低下したという報告がある²⁸⁾。

以上のように, 今後も機能因子が前立腺癌の予防に効果があるかさらなる研究結果が期待される。

参考文献

- 1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 ; 127 : 2893-917. **(IVb)**
- 2) Sonoda T, Nagata Y, Mori M, et al. A case-control study of diet and prostate cancer in Japan : possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer Sci*. 2004 ; 95 : 238-42. **(IVa)**
- 3) Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, et al. Equol is a novel anti-androgen that inhibits prostate growth and hormone feedback. *Biol Reprod*. 2004 ; 70 : 1188-95.
- 4) Akaza H. Prostate cancer chemoprevention by soy isoflavones : role of intestinal bacteria as the "second human genome". *Cancer Sci*. 2012 ; 103 : 969-75.
- 5) Tsuji H, Moriyama K, Nomoto K, et al. Identification of an enzyme system for daidzein-to-equol conversion in *Slackia* sp. strain NATTS. *Appl Environ Microbiol*. 2012 ; 78 : 1228-36.
- 6) Akaza H, Miyanaga N, Takashima N, et al. Is daidzein non-metabolizer a high risk for prostate cancer? A case-controlled study of serum soybean isoflavone concentration. *Jpn J Clin Oncol*. 2002 ; 32 : 296-300. **(III)**

- 7) Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al. Prostate cancer chemoprevention study : an investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen. *Cancer Sci.* 2012 ; 103 : 125-30. **(II)**
- 8) Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, et al ; JPHC Study Group. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men : a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2008 ; 167 : 71-7. **(IVa)**
- 9) Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia : a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res.* 2006 ; 66 : 1234-40. **(II)**
- 10) Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 2011 ; 103 : 876-84. **(IVa)**
- 11) Shafique K, McLoone P, Qureshi K, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk : further evidence for inverse relationship. *Nutr J.* 2012 ; 11 : 42. **(IVa)**
- 12) Bosire C, Stampfer MJ, Subar AF, et al. Coffee consumption and the risk of overall and fatal prostate cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control.* 2013 ; 24 : 1527-34. **(IVa)**
- 13) Wilson KM, Bälter K, Möller E, et al. Coffee and risk of prostate cancer incidence and mortality in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *Cancer Causes Control.* 2013 ; 24 : 1575-81. **(IVa)**
- 14) Park CH, Myung SK, Kim TY, et al ; Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Coffee consumption and risk of prostate cancer : a meta-analysis of epidemiological studies. *BJU Int.* 2010 ; 106 : 762-9. **(I)**
- 15) Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation : results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol.* 1998 ; 81 : 730-4. **(II)**
- 16) Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA.* 1996 ; 276 : 1957-63. **(II)**
- 17) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1994 ; 330 : 1029-35. **(II)**
- 18) Rodriguez C, Jacobs EJ, Mondul AM, et al. Vitamin E supplements and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 ; 13 : 378-82. **(IVa)**
- 19) Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer : the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011 ; 306 : 1549-56. **(II)**
- 20) Nicastro HL, Dunn BK. Selenium and prostate cancer prevention : insights from the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *Nutrients.* 2013 ; 5 : 1122-48. **(II)**
- 21) Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers : the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009 ; 301 : 39-51. **(II)**
- 22) Weinstein SJ, Peters U, Ahn J, et al. Serum α -tocopherol and γ -tocopherol concentrations and prostate cancer risk in the PLCO Screening Trial : a nested case-control study. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e40204. **(IVb)**
- 23) Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002 ; 94 : 391-8. **(IVa)**
- 24) Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer : a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 ; 13 : 340-5. **(I)**
- 25) Zu K, Mucci L, Rosner BA, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer : a

-
- prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst.* 2014 ; 106 : djt430. **(IVa)**
- 26) Chen P, Zhang W, Wang X, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* . 2015 ; 94 : e1260. **(I)**
- 27) Newsom-Davis TE, Kenny LM, Ngan S, et al. The promiscuous receptor. *BJU Int.* 2009 ; 104 : 1204-7. **(V)**
- 28) Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *Prostate.* 2010 ; 70 : 1127-33. **(V)**

5 α 還元酵素阻害薬は 化学予防薬として有用か？

大規模RCT等により有意な前立腺癌罹患率減少効果を認めたと、悪性度の高い癌を増加させる可能性を完全に否定することはできない。現時点では生存率への有意な効果や影響はないと考えられる。

推奨グレード **C2**

背景・目的

5 α 還元酵素はテストステロンを活性型のDHTに変換することで前立腺癌の発生に関与するとされる¹⁾。5 α 還元酵素には1型と2型があり、5 α 還元酵素阻害薬であるフィナステリド、デュタステリドはそれぞれ、2型のみ、1, 2型両方の作用を阻害する。これらの5 α 還元酵素阻害薬が前立腺癌の化学予防薬として有用かを検証する。

解説

5 α 還元酵素阻害薬フィナステリドによる化学予防の研究としては、2003年に大規模な前向きは無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)であるPCPTが報告された²⁾。55歳以上、直腸診所見正常、PSA \leq 3.0ng/mLの男性18,882例における7年間の経過観察中の前立腺癌罹患率を比較したところ、フィナステリド投与群で18.4%、プラセボ群で24.4%であり、フィナステリドの予防投与で24.8%の減少効果を認めた。しかし、減少したのは悪性度の低い癌(Gleasonスコア \leq 6)であり、悪性度の高い癌(Gleasonスコア7~10)の罹患率はフィナステリド投与群で6.4%、プラセボ群で5.1%と増加していた(p=0.005)。また性機能に関する有害事象はフィナステリド投与群で多かった。

その後フィナステリド投与群で悪性度の高い癌が増加した理由の解析が行われ、前立腺体積減少の影響、悪性度の低い癌に対するより強い縮小効果、PSAの癌検出感度の増加等が報告された^{3, 4)}。このような経緯の中、American Society of Clinical Oncology (ASCO) と American Urological Association (AUA) は合同で、関連する15件のRCTに対するシステマティックレビューに基づいて、前立腺癌化学予防のための5 α 還元酵素阻害薬使用に関するClinical Practice Guidelineを作成した^{5, 6)}。しかし、フィナステリド投与が悪性度の高い癌の発生を増加させる可能性を完全に否定することはできないとした。

2010年にデュタステリドによる化学予防の研究として、REDUCE試験の結果が報告された⁷⁾。50~75歳、PSA 2.5~10.0ng/mL、6カ月以内の生検陰性の男性8,122例における4年間の経過観察中の前立腺癌罹患率をプラセボ群と比較したところ、デュタステリド投与群で22.8%の罹患率減少を認めた(p<0.001)。ただし、フィナステリドと同様に減少したのは

悪性度の低い癌 (Gleasonスコア ≤ 6) であり、悪性度の高い癌 (Gleasonスコア7~10) の罹患率はデュタステリド投与群で6.7%、プラセボ群で6.8%と差がなかった($p=0.81$)。しかし、Gleasonスコア8~10の癌についてみると、デュタステリド投与群で0.9%、プラセボ群で0.6%と、有意ではないがデュタステリド投与群で多かった($p=0.15$)。

その理由としては、PCPTと同様のバイアスに加えてREDUCE試験に特有なバイアスが挙げられ、Food and Drug Administration (FDA) の勧告によりmodified Gleasonスケールを採用してREDUCE試験の結果を解析したところ、Gleasonスコア8~10の癌罹患率はデュタステリド投与群で1.0%、プラセボ群で0.5% (相対リスク比: 2.06) となり、PCPTにおけるフィナステリド投与群で1.8%、プラセボ群で1.1% (相対リスク比: 1.70) に類似した⁸⁾。

以上のように、5 α 還元酵素阻害薬はlow Gleasonスコア前立腺癌を減少させたが、high Gleasonスコア前立腺癌を増加させた可能性が示唆された。その後、PCPTとREDUCE試験の追跡研究を含めて、この疑問に関するいくつかの報告がある⁹⁻¹²⁾。PCPT参加者の経過をSocial Security Death Indexを用いて最長18年まで観察した研究では、フィナステリドを以前服用していた症例における全前立腺癌罹患率は約3分の1減少していたが (相対リスク比: 0.70 ($p<0.001$)), high gradeの癌は増加していた (相対リスク比: 1.17 ($p=0.05$))⁹⁾。ただし、2003年のPCPT第1報のhigh gradeの癌検出の相対リスク比 (1.27 ($p=0.005$)) と比較すると、そのリスクは減少していた。一方、REDUCE試験参加者2,751例に対するその後2年間の電話調査では、デュタステリド投与群とプラセボ群における全前立腺癌の診断数はそれぞれ14人、7人とデュタステリド投与群で多かったが、Gleasonスコア8~10の癌は両群とも検出されなかった¹⁰⁾。

これらの前立腺癌化学予防薬としての有効性を検証した研究のほかに、前立腺肥大症治療薬として服用した実臨床データに関する報告がある。Prostate Cancer data Base Sweden 2.0を用いたnationwide, population based case-control studyでは、前立腺肥大症に対する5 α 還元酵素阻害薬は服用期間につれて全前立腺癌罹患リスクを減少させ、3年超服用した症例でのオッズ比は0.72 ($p<0.001$) であった。一方、Gleasonスコア8~10の癌は3年超の服用で有意な増加を認めなかった ($p=0.46$)¹¹⁾。また、米国のHealth Professionals Follow-up Studyにおける38,058例の前向き観察研究では、5 α 還元酵素阻害薬服用歴がある場合、全前立腺癌罹患リスクは0.77と減少したが、Gleasonスコア8~10の癌や致死性癌 (metastatic or fatal) の発生リスクは増加しなかった (ハザード比: それぞれ0.97, 0.99)¹²⁾。以上より、文献9) ではhigh Gleasonスコアの癌を増加させた可能性を否定できないが、現時点ではhigh Gleasonスコアの癌の有意な増加を確認した報告はないと考えられる。

いうまでもなく、化学予防薬としての有用性の検証で最も重要なエンドポイントは死亡率低下効果である。前述のPCPT後の観察研究⁹⁾では、フィナステリド群とプラセボ群の15年全生存率はそれぞれ78.0%、78.2%で、両群間に有意差を認めなかった (ハザード比: 1.02 ($p=0.46$))。さらにlow gradeの癌と診断された症例の10年全生存率はフィナステリド群とプラセボ群でそれぞれ83.0%、80.9%、high gradeの癌と診断された症例では73.0%、73.6%といずれも群間有意差を認めなかった。また英国での4つのデータベースを用いて前立腺癌患者13,892例を最長12年間 (平均4.5年) 観察した後ろ向きコホート研究¹³⁾では、前立腺癌診断前

の5 α 還元酵素阻害薬の服用歴は前立腺癌死亡率(ハザード比:0.96)ならびに全死亡率(ハザード比:1.05)と有意な相関を認めなかった。以上より、現時点では5 α 還元酵素阻害薬の生存率への有意な効果や影響はないと考えられる。

参考文献

- 1) Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet*. 1992 ; 339 : 887-9. (IVa)
- 2) Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 ; 349 : 215-24. (II)
- 3) Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007 ; 99 : 1375-83. (II)
- 4) Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006 ; 98 : 1128-33. (II)
- 5) Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention : American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009 ; 27 : 1502-16.
- 6) Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention : American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Urol*. 2009 ; 181 : 1642-57.
- 7) Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al ; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 ; 362 : 1192-202. (II)
- 8) Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, et al. The risks and benefits of 5 α -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med*. 2011 ; 365 : 97-9. (II)
- 9) Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med*. 2013 ; 369 : 603-10. (IVa)
- 10) Grubb RL, Andriole GL, Somerville MC, et al. The REDUCE Follow-Up Study : low rate of new prostate cancer diagnoses observed during a 2-year, observational, followup study of men who participated in the REDUCE trial. *J Urol*. 2013 ; 189 : 871-7. (IVa)
- 11) Robinson D, Garmo H, Bill-Axelsson A, et al. Use of 5 α -reductase inhibitors for lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Swedish men : nationwide, population based case-control study. *BMJ*. 2013 ; 346 : f3406. (IVb)
- 12) Preston MA, Wilson KM, Markt SC, et al. 5 α -Reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer. *JAMA Intern Med*. 2014 ; 174 : 1301-7. (IVa)
- 13) Azoulay L, Eberg M, Benayoun S, et al. 5 α -Reductase Inhibitors and the Risk of Cancer-Related Mortality in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015 ; 1 : 314-20. (IVa)

CQ

4

前立腺癌の化学予防として 有用な薬剤は存在するか？

前立腺癌の化学予防については、アスピリン、スタチン、メトホルミンが多く検討されているが、その効果については報告によって様々である。これらの薬剤が化学予防として有用かどうかは、現時点では明らかではない。

推奨グレード **C2**

背景・目的

CQ3において取り扱われた5 α 還元酵素阻害薬を除いた薬剤のうち、前立腺癌の化学予防に有用な可能性があるとして研究が進められているものに抗血小板薬(アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs)), スタチン、血糖降下薬(メトホルミン)が挙げられる。本項ではこれらの薬剤の化学予防効果について検証する。

解説

前立腺癌の化学予防として最も研究が盛んなのはアスピリンである¹⁾。本来の抗血栓薬としての作用機序であるシクロオキシゲナーゼの作用阻害を通じた発癌抑制、浸潤・転移抑制効果ならびにアポトーシスの誘導効果等が考えられている。2013年までに報告された症例対照研究、コホート研究のメタアナリシスでは、有意ではあるものの10~14%の相対リスク低下しか認めていない^{2,3)}。また、米国の2つの前向きコホート研究の解析では年齢調整を行っても2%、多変量解析を行っても3%の相対リスク低下と、有意な差を認めていない⁴⁾。

一方、スタチンは本来の脂質異常症治療薬としての作用機序であるHMG-CoA(3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A)還元酵素阻害を介したメバロン酸合成経路の関与を通じた増殖シグナル抑制効果、アポトーシス誘導効果が認められている。スタチンに関する15件のコホート研究と12件の症例対照研究を含めたメタアナリシスでは、前立腺癌全体で7%、進行性前立腺癌で20%の相対リスクの低下を有意に認めているが、5年以上の長期スタチン内服において有意差は消失している⁵⁾。また、人種を限定した症例対照研究では、非ヒスパニックの黒人および白人において、スタチン内服群は非内服群に比較してハザード比を14%下げたものの、有意差を認めなかった⁶⁾。いずれの報告もスタチンの化学予防効果については限定的で、米国で行われた前向きコホート研究ではスタチンには化学予防効果はないとする結果が出ている⁷⁾。

メトホルミンはビグアナイド系薬剤に分類される2型糖尿病(非インスリン依存型)治療薬である。本来の作用機序であるアデノシン1リン酸(AMP)活性化キナーゼの活性化を介した増殖抑制効果や癌幹細胞に対する効果等が認められている。メトホルミンについては前

立腺癌の化学予防効果を検証した報告はあるが、台湾人におけるデータベースからは前立腺癌リスクを低下させるという報告はあるものの⁸⁾、他の報告では前立腺癌の罹患に相関を認めていない^{9,10)}。

いずれの報告も、人種や年齢、内服薬等、均一でない集団に対して検討されており、十分に交絡因子を考慮できていないことから、より質の高いRCTが待たれる。

参考文献

- 1) Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 : e484-92. **(VI)**
- 2) Bosetti C, Rosato V, Gallus S, et al. Aspirin and cancer risk : a quantitative review to 2011. *Ann Oncol.* 2012 ; 23 : 1403-15. **(IVa)**
- 3) Huang TB, Yan Y, Guo ZF, et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer : a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol.* 2014 ; 46 : 1715-28. **(IVa)**
- 4) Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol.* 2016 ; 2 : 762-9. **(IVa)**
- 5) Bansal D, Undela K, D'Cruz S, et al. Statin use and risk of prostate cancer : a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e46691. **(IVa)**
- 6) Kantor ED, Lipworth L, Fowke JH, et al. Statin use and risk of prostate cancer : Results from the Southern Community Cohort Study. *Prostate.* 2015 ; 75 : 1384-93. **(IVa)**
- 7) Platz EA, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Statin drug use is not associated with prostate cancer risk in men who are regularly screened. *J Urol.* 2014 ; 192 : 379-84. **(IVa)**
- 8) Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer.* 2014 ; 50 : 2831-7. **(IVa)**
- 9) Allott EH, Abern MR, Gerber L, et al. Metformin does not affect risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy : results from the SEARCH database. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 ; 16 : 391-7. **(IVa)**
- 10) Tsilidis KK, Capothanassi D, Allen NE, et al. Metformin does not affect cancer risk : a cohort study in the U.K. Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial. *Diabetes Care.* 2014 ; 37 : 2522-32. **(IVa)**

3

検 診

CQ1

前立腺がん検診により前立腺癌の
転移性癌罹患率・死亡率は低下するか？

推奨グレードB

CQ2

前立腺がん検診で推奨される PSA カットオフ値と
検診受診間隔は？

推奨グレードB, B

CQ3

前立腺がん検診の受診が推奨される対象者の
年齢や健康状態の条件は？

推奨グレードB

CQ4

前立腺がん検診の主な利益と不利益は？

推奨グレードB

CQ5

前立腺がん検診の費用対効果比・検診効率に
ついての評価は？

推奨グレードC1

総論

前立腺特異抗原 (prostate specific antigen ; PSA) 検査を用いた前立腺がん検診は、欧州で行われた無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) である European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) によって、死亡率低下効果が確実であることが証明された¹⁾。ERSPCの約60%のデータ提供を行っているスウェーデン・イエテボリのRCTは、経過観察期間中央値が14年と最も長く、検診群は2年毎のPSA検診受診介入を行い、実際に約75%が少なくとも1回は検診を受診し、対照群のPSA検診のコンタミネーションが抑制された結果、intention-to-screen (ITS) 解析で44%の高い癌死亡率低下効果が証明された²⁾。RCTで証明された癌死亡率低下効果は、実践的な検診の有効性検証研究であるオーストリアのチロル地方の研究でも証明され、20年間の経過観察でPSA検診曝露率が86.6%と高くなった結果、実測死亡率は死亡率の予測値に対して64%低下した³⁾。

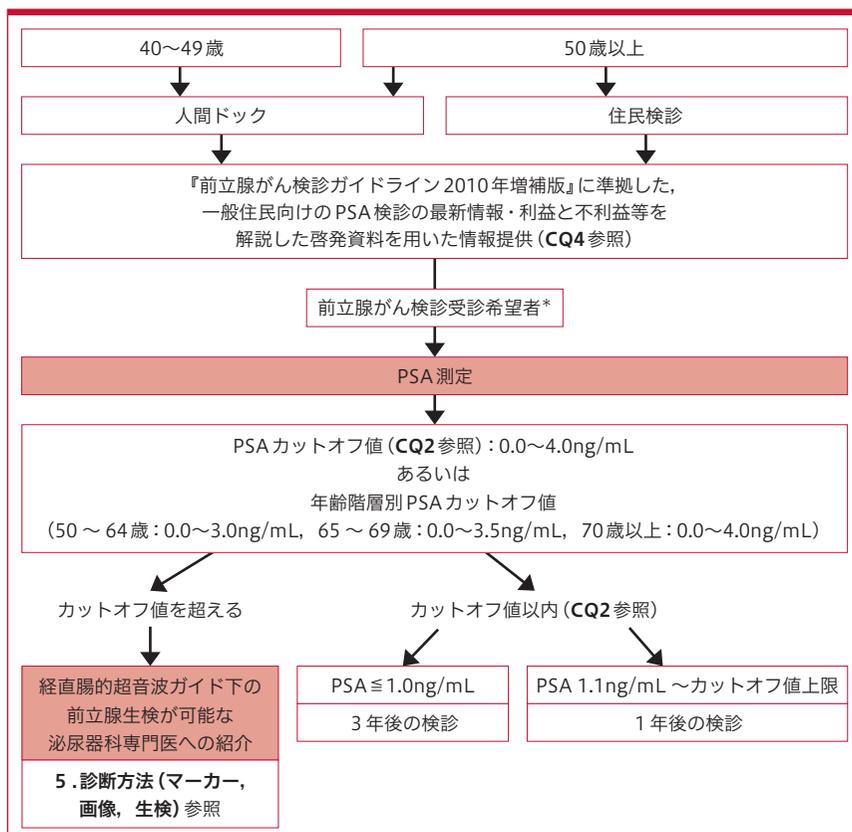


図 住民検診・人間ドックにおける受診対象年齢と泌尿器科専門医紹介までの前立腺がん検診アルゴリズム

* : 高齢者におけるPSA検診継続の判断をするための余命を予測する正確なモデルは現時点ではないが、将来の方向性として健康状態評価手段 (G8 geriatric screening tool (表)) 等を検診受診推奨判定に用いることは、方策の1つである (CQ3参照)。

本邦における住民検診での前立腺がん検診の実施率は、公益財団法人前立腺研究財団による2015年調査⁴⁾では83.0%と実施率は上昇傾向にあり、日本人間ドック学会と前立腺研究財団の平成17年度の調査ではPSA検査がオプション選択できる人間ドック施設は88.9%であり⁵⁾受診機会は徐々に増えているものの、発見される前立腺癌の10%前後は診断時に骨転移を伴っており⁶⁾、PSA検診の曝露率は依然として低いと予測される。本邦の前立腺癌死亡数は上昇しつづけていることから⁷⁾、住民検診や人間ドック等でのPSA検診の受診機会を広げ、多くの検診対象者に適切な情報提供を行い、本ガイドラインの推奨する、より精度の高い検診システムを整備することが大切である(図)。

がん検診の導入にあたり、死亡率低下効果という最も重要な利益が明らかになったPSA検査を用いた前立腺がん検診ではあるが、一方でその死亡率低下の過程において過剰診断、過剰治療や治療によるQOLの低下によって不利益を受ける可能性もある。それらの不利益は、(PSA)監視療法やQOLを考慮に入れた低侵襲的治療の進歩、新しいバイオマーカーの臨床応用等により、より不利益が少なくなり、利益が大きくなる方向で進化することが世界の研究動向からも期待されているが、現時点での検診の受診による利益と不利益を正しく啓発したうえで、受診希望者に対して最適な前立腺がん検診システムを提供することが重要である。

参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality : results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 ; 384 : 2027-35. (II)
- 2) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010 ; 11 : 725-32. (II)
- 3) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria : prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health*. 2012 ; 57 : 57-62. (III)
- 4) 公益財団法人前立腺研究財団. 前立腺がん検診市町村別実施状況：2015年7月調査. 2016 (V)
- 5) 山本 巧, 山中英壽, 島崎 淳, 他. 人間ドック施設における前立腺がん検診アンケート集計報告—平成18年度—. *泌外*. 2008 ; 21 : 1193-6. (V)
- 6) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004 : report from the Cancer Registration Committee of the JUA. *Int J Urol*. 2011 ; 18 : 876-81. (IVb)
- 7) 国立がん研究センターがん情報サービス. 人口動態統計によるがん死亡データ(1958年～2014年). http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#mortality : accessed on September 4, 2016. (V)

CQ

1

前立腺がん検診により 前立腺癌の転移性癌罹患率・死亡率 は低下するか？

信頼性の高いRCTと実践的な前向きを検証研究で、PSA検査を基盤とした前立腺がん検診の実施により、進行性癌や転移性癌の罹患率が低下し、前立腺癌死亡率が低下することが証明された。

推奨グレード **B**

背景・目的

国家レベルでがん検診の受診機会の均てん化を目指す場合、確実な死亡率低下効果が得られることが必要かつ最低条件であるが、実際のがん検診導入・整備は、各国の政治・経済状況、医療体制、疾患体系、健康福祉政策等、様々な社会的・医学的背景に左右される。先進国であり、かつ高齢化社会を迎えている本邦は、医療分野の中での癌対策の優先順位は高く、死亡率低下効果が証明されたがん検診の利益を最大限に引き出し、不利益対策を同時に進め、適切に活用することが重要である。

解説

前立腺がん検診の導入が遅れているアジア各国では、前立腺癌登録における転移性癌比率は非常に高い¹⁾。現在は前立腺がん検診の受診機会の均てん化がアジアの中で比較的進んでいる本邦においても、PSA検診の一般診療への普及前(1982～1991年)の泌尿器科外来で発見された前立腺癌の48.1%は転移性癌であった²⁾。一方で、本邦の前立腺がん検診の曝露率の高い市町村では、転移性癌罹患率(世界人口調整)が低下する可能性が示唆されており³⁾、他の時系列研究では、1995～2004年の推定検診曝露率が65%と高い地域において、全発見癌に占める転移性癌症例比率は1995～1999年が8%、2000～2004年は3%と低下傾向にある⁴⁾。ERSPCに約60%の症例を提供したスウェーデン・イエテボリ研究では、イエテボリ在住の50～64歳の住民約20,000人を検診群と対照群に無作為に割り付け、10年間の経過観察で、進行性癌(転移性癌とPSA \geq 100ng/mLの癌)罹患率が検診群では対照群と比べ49%低下した⁵⁾。

癌死低下効果を検証したRCTでは、ERSPCの観察期間中央値13年間の解析結果⁶⁾で、55～69歳の中核となる年齢層において、検診群は対照群と比べITS解析で21%の死亡率低下効果が認められた。研究開始からの経過年数と死亡率低下効果の関係では、対照群に対する検診群の死亡率は研究開始から4年以内では12%、4～8年では18%、8～12年では28%低下していた。

米国のProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening研究⁷⁾では、約

76,000人を検診群と対照群に無作為に分け、検診群ではPSA検診を1回/年で6年間、直腸診を1回/年で4年間提供し、対照群では通常の医療ケアが行われた。PLCO Cancer Screening研究の最も重大な問題点は対照群のPSA検診のコンタミネーション(対照群におけるPSA検診受診率)の高さで、研究登録前の3年間で44%の参加者にPSA検査の実施歴があり、研究開始後1年間で40%がPSA検診を受診していた。さらに、研究開始から5年の時点で対照群の一部を対象に過去数年以内のPSA検査実施率を調べたところ、85%と高かった⁸⁾。そのような背景の結果、両群ともに転移性癌比率は非常に低く(対照群2.7%、検診群2.4%)、13年間の経過観察結果⁹⁾においても、前立腺癌死亡率は両群間で差がなく、PSA検診の有効性検証の論文としての評価は困難である¹⁰⁾。PLCO Cancer Screening研究のコホートを、RCTの割り付け群別の比較ではなく、研究開始以前3年間のPSA検診受診群と非受診群で比較した別解析では、前者の死亡率は後者に比べ45%低下していた¹¹⁾。

スウェーデン・イエテボリ研究の経過観察期間中央値14年の解析¹²⁾では、検診群の参加者中、約75%が実際に少なくとも1回のPSA検診を受け、対照群のPSA検診のコンタミネーションが低く抑えられた結果、検診群は対照群と比較しITS解析で44%、検診群の実際の検診受診者では56%の死亡率低下効果を認めた。

検診効率の簡易指標であるが、1人の前立腺癌死亡を減らすために必要な検診受診者数(number needed to screen : NNS)、癌診断症例数(number needed to diagnose : NND)は、ERSPCの観察期間中央値13年の解析結果⁶⁾ではNNSは781人、NNDは27人であり、より長期の経過観察で対照群のPSA検診のコンタミネーションが低いイエテボリ研究での検証¹²⁾では、NNSは293人、NNDは12人であった。マンモグラフィーを用いた乳がん検診の13年間の経過観察でのNNSは1,339~2,000人であり¹³⁾、PSA検診のがん検診効率は乳がん検診と比較して良好である。

また、RCTで証明された癌死亡率低下効果は、地域社会においてがん検診を導入した場合、その検診システムの実用性の問題等から同様の成果が得られないことも多い。PSA検診では、実践的な検診の有効性検証研究であるオーストリアのチロル地方の20年間の成果が報告された¹⁴⁾。1988年よりPSA検査と直腸診による検診、1993年より45~75歳の住民に対して無料でPSA検診を開始した結果、2005年にはPSA検診曝露率は86.6%に上昇し、2008年の時点の実測死亡率は死亡率の予測値に対して64%低下していた。

前立腺がん検診の死亡率低下効果に関するシステマティックレビューとしては、2013年にIlicらが発表したレビュー¹⁵⁾は5つのRCTを検討対象に入れているが、ERSPC以外の4つの研究(カナダ・ケベック州のRCT¹⁶⁾、米国PLCO Cancer Screening研究^{7,9)}、ノルコーピング研究¹⁷⁾、ストックホルム研究¹⁸⁾)は、コントロール群のコンタミネーションが高い、検診システムが古く現在のPSA検診システムの評価に耐えられない等、問題が多い¹⁹⁾。明らかに質の異なる研究を批判的検証なしにERSPCと同等の研究として解析を行っているため、今回のガイドラインでのがん検診有効性検証の科学的根拠としては採用を見合わせた。

- 1) Ito K. Prostate cancer in Asian men. *Nat Rev Urol*. 2014 ; 11 : 197-212. **(IVa)**
- 2) Kubota Y, Ito K, Imai K, et al. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate*. 2002 ; 50 : 262-9. **(IVa)**
- 3) Ito K, Yamamoto T, Miyakubo M, et al. Impact of exposure rate of prostate specific antigen (PSA) screening on incidence of metastatic prostate cancer in Japan [abstract]. *J Urol*. 2009 ; 181 Suppl : 798-9. **(IVa)**
- 4) Okihara K, Kitamura K, Okada K, et al. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate-specific antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol*. 2008 ; 15 : 156-60. **(IVa)**
- 5) Aus G, Bergdahl S, Lodding P, et al. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer—results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol*. 2007 ; 51 : 659-64. **(II)**
- 6) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al ; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality : results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 ; 384 : 2027-35. **(II)**
- 7) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al ; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 ; 360 : 1310-9. **(II)**
- 8) Pinsky PF, Black A, Kramer BS, et al. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clin Trials*. 2010 ; 7 : 303-11. **(IVa)**
- 9) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al ; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial : mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012 ; 104 : 125-32. **(II)**
- 10) Ito K. Words of wisdom. Re : Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *Eur Urol*. 2009 ; 56 : 743-4. **(V)**
- 11) Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol*. 2011 ; 29 : 355-61. **(III)**
- 12) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010 ; 11 : 725-32. **(II)**
- 13) Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening : an independent review. *Lancet*. 2012 ; 380 : 1778-86. **(IVa)**
- 14) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria : prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health*. 2012 ; 57 : 57-62. **(III)**
- 15) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 ; CD004720. **(I)**
- 16) Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death : first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 1999 ; 38 : 83-91. **(II)**
- 17) Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial : 20 year follow-up. *BMJ*. 2011 ; 342 : d1539. **(II)**
- 18) Kjellman A, Akre O, Norming U, et al. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol*. 2009 ; 181 : 1615-21. **(II)**
- 19) 伊藤一人. スクリーニングの有効性. *Prostate J*. 2015 ; 2 : 167-73. **(VI)**

CQ

2

前立腺がん検診で推奨される PSAカットオフ値と 検診受診間隔は？

検診

PSAカットオフ値は、全年齢で0.0～4.0ng/mL、あるいは年齢階層別カットオフ値（50～64歳：0.0～3.0ng/mL、65～69歳：0.0～3.5ng/mL、70歳以上：0.0～4.0ng/mL）が推奨される。

推奨グレード **B**

PSA 0.0～1.0ng/mLの場合は3年毎、PSA 1.1ng/mL～カットオフ値上限では毎年の検診受診が推奨される。

推奨グレード **B**

背景・目的

PSAカットオフ値上限は通常は4.0ng/mLに設定されてきたが、この値以下でもある程度の確率で前立腺癌が診断される。一方で、微小癌や低悪性度癌の割合はPSA値が低いほど多い¹⁾。したがって、前立腺がん検診におけるPSAカットオフ値は、過剰診断を避けつつ治療を要する癌を検出して、前立腺癌死亡率を低下させることを目的として設定すべきである。

検診受診と次の検診までの期間に癌が発症したり（中間期癌：interval cancer）、進行したりする可能性が指摘される²⁾。そこで、検診精度を維持しつつ費用対効果の向上を達成できるような適切な検診受診間隔を設定することが求められる。

解説

本邦では、PSAカットオフ値として多くの検診で0.0～4.0ng/mLが用いられてきた。生検推奨PSA閾値や検診間隔等を変化させた35種類の検診方法モデルを比較した研究によれば、PSA 4.0ng/mLをカットオフ値とした毎年の検診で前立腺癌死亡リスクが2.86%から2.15%に減少した³⁾。条件を変化させても前立腺癌死亡リスクに大きな変動はなかった。

より余命の長い年齢層における前立腺癌診断の感度改善と根治的治療による前立腺癌死亡率低下のために、70歳未満の年齢層においてPSAカットオフ値上限を引き下げる年齢階層別カットオフ値が提案され、その有用性が報告された⁴⁾。また、欧米で施行されたRCTではPSAカットオフ値上限を3.0ng/mLあるいは2.5ng/mLとした研究で前立腺癌死亡率の低下効果が証明されたが、カットオフ値上限を全年齢層において低下させることによって、特に高齢者において不必要な生検や過剰治療が増加するリスクがある。そして、治療法の進歩により根治可能な癌の範囲も拡大すると推測される。以上より、現在の本邦での前立腺がん検診のPSAカットオフ値は0.0～4.0ng/mLが妥当であり、前立腺癌の自然史を考慮した場合、70歳未満の年齢層におけるカットオフ値上限を引き下げる年齢階層別カットオフ値

を用いることも推奨される。

適切な検診間隔については、PSA 値別に間隔を推奨することが提案されている。多くの研究により、PSA 基礎値が低値であるほどその後の PSA 値のカットオフ値以上への上昇や前立腺癌診断の確率が低いことが実証されている。具体的には、PSA ≤1.0ng/mL では 3～10年の検診間隔が推奨されている⁵⁻⁸⁾。一方、それ以上の PSA 値では、より短い検診間隔が推奨される。フィンランドでの RCT を解析した研究によれば、進行性癌の減少効果は毎年 40%、2 年毎の検診で 24% と報告された⁹⁾。また、費用対効果の観点からも、PSA ≤1.0ng/mL の検診間隔を 3 年、1.1～4.0ng/mL では毎年とする方法が、PSA 値に関わらず毎年 40% の検診を行う方法と比較して、優れていた¹⁰⁾。

今後の課題として、全年齢同一カットオフ値 (0.0～4.0ng/mL) と年齢階層別カットオフ値の費用対効果と不利益の比較、60 歳以下での定点的な PSA 基礎値によるリスク評価とそれに基づく検診間隔の設定、高齢者で PSA カットオフ値上限を引き上げる可能性等を検討することが望まれる。

参考文献

- 1) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 ; 350 : 2239-46. **(Ⅲ)**
- 2) van Leeuwen PJ, Roobol MJ, Kranse R, et al. Towards an optimal interval for prostate cancer screening. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 171-6. **(V)**
- 3) Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen —based prostate cancer screening strategies : model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med.* 2013 ; 158 : 145-53. **(V)**
- 4) Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, et al. Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology.* 2000 ; 56 : 278-82. **(Ⅳa)**
- 5) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, et al. Possibility of re-screening intervals of more than one year in men with PSA levels of 4.0 ng/ml or less. *Prostate.* 2003 ; 57 : 8-13. **(Ⅳb)**
- 6) Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, et al. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen : Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. *J Urol.* 2015 ; 194 : 46-51. **(Ⅲ)**
- 7) Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. Is further screening of men with baseline PSA <1 ng/ml (–1) worthwhile? The discussion continues—Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *Int J Cancer.* 2015 ; 137 : 553-9. **(Ⅳa)**
- 8) Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A “PSA pyramid” for men with initial prostate-specific antigen ≤3 ng/ml : a plea for individualized prostate cancer screening. *Eur Urol.* 2015 ; 68 : 591-7. **(Ⅳa)**
- 9) Wu GH, Auvinen A, Yen AM, et al. The impact of interscreening interval and age on prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 1011-8. **(Ⅲ)**
- 10) 小林 恭, 後藤 励, 樋之津史郎, 他. ベースライン PSA 値による検診間隔の個別設定は前立腺癌スクリーニングの効率を改善する : 数理モデルを用いた社会経済学的考察. *泌紀.* 2013 ; 59 : 159-66. **(V)**

CQ 3

前立腺がん検診の受診が 推奨される対象者の年齢や 健康状態の条件は？

60歳以下での定期的なPSA検査を行い、PSA基礎値を確認することで、個々の受診者における今後の長期的な前立腺癌の発症・転移・癌死に関するリスク管理を行うことが重要である。高齢者におけるPSA検診継続の判断をするための、余命を予測する正確なモデルは現時点ではないが、将来の方向性として、健康状態評価手段(G8 geriatric screening tool等)を検診受診推奨判定に用いることは、方策の1つである。

推奨グレード **B**

背景・目的

PSA検査を基盤にした前立腺がん検診には、基本的に毎年PSA検査を行う画一的な定期検診(ルーチン検診)のほかに、将来の前立腺癌罹患・癌死を予測するために定期的にPSA検査を行い、検診効率を高める個別化検診(テーラーメイド検診)の概念がある。

解 説

1 推奨される検診対象者の年齢

『前立腺癌診療ガイドライン2012年版』¹⁾における前立腺がん検診の年齢に関するCQは「受診対象年齢は何歳に設定すべきか？」であり、年齢下限・上限設定に関するエビデンスが主に論説されていた。その後、欧米の検診ガイドラインが発刊され、一律の上・下限年齢設定ではなく、個々の受診者の暦年齢だけでなく健康状態等の背景を考慮した検診受診者設定がより推奨されている。

American Urological Association (AUA) の関連ガイドライン²⁾では、検診の死亡率低下効果の観点から55～69歳以外の年齢に属する受診者に対して画一的な定期検診(ルーチン検診)は推奨されていない。しかしながら、55歳未満では家族歴や人種の見地から高リスク群に限ってPSA検診受診を推奨する記載、70歳を超えても健康状態良好であればPSA検診受診継続は有益である可能性があると記載がみられる。

European Association of Urology (EAU) の関連ガイドライン³⁾では、暦年齢ではなく、10～15年の余命を有し、全身状態が良好であり、検診の利益・不利益に基づいた自己決定が可能な受診者に対しては、早期発見の目的で個々のリスクの程度を勘案したテーラーメイド検診を提供すべきであると記載され、50歳を超えた段階で将来の前立腺癌発症リスクを把握するため、早期のPSA検査が推奨されている。また、①前立腺癌の家族歴を有する45歳を超えた男性、②アフリカ系米国人、③40歳、60歳の時点でのPSA値がそれぞれ1.0ng/mL

超、2.0ng/mL超の男性が前立腺癌発症に対するリスク群として明記されている。

Vickersら⁴⁾は前立腺癌の転移進展や前立腺癌死予測の観点から、40～55歳時のPSA値(PSA基礎値)を用いてリスク分類の解析を行った。その結果、45～49歳時、51～55歳時のPSA値のカットラインをそれぞれ1.6ng/mL、2.4ng/mLに設定した場合、カットライン以上の男性(高リスク群)の25年以内の転移性癌進展リスクは、カットライン未満の男性(低リスク群)と比べ7.61倍、11.44倍と有意に増加していた。よって、上記年齢において高リスク群となった場合、より徹底した検診継続を推奨し、低リスク群においては40歳代後半、50歳代前半、60歳における3点の定点的なPSA測定でも十分な可能性がある。

また、Carlssonら⁵⁾もコホート内症例対照研究における将来の検診群と非検診群の前立腺癌死リスクの比較により、60歳時にPSA<1.0ng/mLであれば、それ以降のPSA検診は不要である可能性があるとして論じている。一方、60歳の段階でPSA≥2.0ng/mLであれば、検診継続は癌死低下効果の点で有益性があり、1.0～2.0ng/mLの範疇であれば、PSA検診継続は受診者と医師との相談により個別に判断すべきとしている。

本邦における前立腺がん検診においても、Sawadaら⁶⁾は55～59歳、60～64歳のPSA値が0.6～1.0ng/mL(低値群)と1.1ng/mL以上(高値群)の群において、10年後の前立腺癌発症のリスクは高値群が有意に高いことを報告している。

2 推奨される健康状態の条件

がん検診の受診は本来個々の健康状態に応じた検診受診対応が重要であるが、現時点で本邦において個々の余命を勘案した検診システムを構築しているがん検診は皆無である。前立腺がん検診の受診を決定する場合、個々の受診者において、余命が10～15年程度見込まれるか否かが重要であるといわれている。しかし、欧米においても80歳を超える高齢者の35.3%がPSA検診を受診している現況より(55～69歳の検診受診率：32.3%)、余命を組み入れた前立腺がん検診システムは実践されていない⁷⁾。

Sammonら⁸⁾は、前立腺癌に罹患した患者の余命期間について、臨床医が算定した予測モデル論文と政府が広報している生命表の対比の検討を行い、過去に報告された予測モデルに優位性を見出せなかったと報告している。本研究結果からわかるように、現時点で正確な余命算定手段がない状況であることから、相応の比率で高齢者の検診受診機会が継続されている現状である。

余命を算定する方法のほかに、経時的な高齢者の健康状態を評価する手段としてInternational Society of Geriatric Oncology (SIOG)の「G8 geriatric screening tool」という、老年者に対するスクリーニング実施の判断をするための健康状態評価手法がある(表)。Kenisらは、「G8 geriatric screening tool」の評価手法を用いた検証で、担癌者の予後予測に有用であると報告している⁹⁾。Drozらは、上記の「G8 geriatric screening tool」を一次評価手法として高齢前立腺癌患者の健康状態の評価ののち、良好群(fit)、脆弱群(vulnerable)、虚弱群(frail)の3群に分類し、診療指針の運用手段として用いることを推奨している¹⁰⁾。良好群と脆弱群(医療介入によって良好群に改善可能な群)に関しては、個人単位での早期前立腺癌診断が推奨されている一方、虚弱群においては前立腺がん検診は推奨されていない。

表 G8 geriatric screening tool : 国際老年腫瘍学会 (SIOG)

項目	スコア
①食欲不振, 消化問題, 嘔むことまたは嚥下困難により過去3カ月で食欲は落ちましたか?	0 = 著しい低下 1 = 中等度の低下 2 = 正常
②この3カ月間の体重減少	0 = 3 kg以上の減少 1 = わからない 2 = 1~3 kgの減少 3 = 減少なし
③可動性	0 = ベッドや椅子の上での動作 1 = ベッドや椅子から動けるが, 外出不可能 2 = 外出可能
④神経心理障害	0 = 重度の認知症やうつ 1 = 中等度の認知症やうつ 2 = 障害なし
⑤BMI (kg/m ²)	0 = BMI < 19 1 = 19 ≤ BMI < 21 2 = 21 ≤ BMI < 23 3 = BMI ≥ 23
⑥1日3剤以上服薬しているか?	0 = はい 1 = いいえ
⑦同世代の人と比較した健康状態	0.0 = よくない 0.5 = わからない 1.0 = よい 2.0 = よりよい
⑧年齢	0 = 85歳を超える 1 = 80~85歳 2 = 80歳未満

①~⑧の総計が15点以上であれば良好な健康状態と評価される。

(Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 19-26.)

PSA 検診の対象者に対する指針としては、暦年齢ではなく健康状態と本人の希望に応じて行うことが重要と論じている。本邦においても、様々な検診受診機会において、検診受診希望者が自身の健康に不安を抱える場合、簡易な G8 geriatric screening tool 等の健康状態評価手段を用いた検診受診推奨判定の導入を進めることは、将来の方向性として好ましい。

参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺癌診療ガイドライン2012年版. 東京: 金原出版; 2012. p.36-8.
- 2) Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER : AUA GUIDELINE. <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-Detection.pdf> : accessed on July 14, 2016.
- 3) Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf> : accessed on July 14, 2016.
- 4) Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis : case-control study. BMJ. 2013 ; 346 : f2023. **(IVb)**
- 5) Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening : population based cohort study. BMJ. 2014 ; 348 : g2296. **(IVb)**
- 6) Sawada K, Kitagawa Y, Ito K, et al. Cumulative risk of developing prostate cancer in men with

-
- low (≤ 2.0 ng/mL) prostate-specific antigen levels : a population-based screening cohort study in Japan. *Int J Urol.* 2014 ; 21 : 560-5. **(IVb)**
- 7) Sammon JD, Pucheril D, Diaz M, et al. Contemporary nationwide patterns of self-reported prostate-specific antigen screening. *JAMA Intern Med.* 2014 ; 174 : 1839-41. **(V)**
 - 8) Sammon JD, Abdollah F, D'Amico A, et al. Predicting Life Expectancy in Men Diagnosed with Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 ; 68 : 756-65. **(VI)**
 - 9) Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32 : 19-26. **(IVb)**
 - 10) Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients : updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 : e404-14. **(VI)**

前立腺がん検診の 主な利益と不利益は？

前立腺がん検診を受診することの主な利益は、進行性癌、転移性癌への進展抑制と前立腺癌の死亡率が低下することである。また癌を早期に発見することにより個々の症例において多くの治療法から適正な選択が可能になることである。

一方、不利益は検診では発見できない癌があること、不必要な前立腺生検の増加、前立腺生検に伴う合併症、過剰診断、過剰治療のリスクの増加、治療に伴う合併症によるQOLの低下が挙げられる。

推奨グレード **B**

背景・目的

どのようながん検診にも、検診受診に伴う利益と不利益が存在する。前立腺がん検診は近年、RCTにより死亡率の低下が明確に証明されている。しかし、受診希望者にその有効性を伝えるだけでなく利益、不利益についての情報を正確に伝えたいと、前立腺がん検診の受診を判断してもらう必要がある。前立腺がん検診の利益、不利益については近年、大規模RCTの累積したデータより多くの検討がなされ、以前よりも明確になりつつある。ここでは、信頼できる大規模RCTからの報告を主に参考にしながら前立腺がん検診の利益、不利益について解説する。

解説

前立腺がん検診を受診する最大の利益は癌死亡率の低下である。この事実は信頼性の高いRCTで証明されており、ERSPCでは検診群は対照群に比べ13年間の経過観察で21%死亡率が低下したことが示された¹⁾。また、オーストリアのチロル地方ではPSA検査を用いた前立腺がん検診を導入後、20年間の経過観察により死亡率の低下が示され、すでに地域社会における有用性も証明されている²⁾。また前立腺がん検診による転移性癌リスクの低下も同様で、前述したERSPCでは転移性癌のリスクが0.60 (95%CI: 0.52~0.70) に低下し³⁾、またスウェーデンで行われた症例対照研究でも15年間の経過観察で0.73 (95%CI: 0.38~1.42) に低下したことが報告されている⁴⁾(転移性癌、死亡率の低下についての詳細はCQ1を参照)。

また前立腺がん検診を受診することにより臨床的に重要な癌を早期に発見することで、病状、価値観、合併症に対する受容、社会的な状況等に応じて、治療効果とQOLの低下のバランスから、最も自分自身に適した治療法を、多彩な治療選択肢から選べることも利益の一つと考えられる。

前立腺がん検診の不利益として、次に示すような問題が挙げられる。

- ① PSA 値がカットオフ値以下でも即時治療が好ましい「臨床的に意義のある前立腺癌」が存在する場合がある⁵⁾。
- ② PSA 値がカットオフ値を超えて前立腺癌を疑い前立腺生検を施行しても50～80%は前立腺癌が検出されず、結果的に不必要な検査を受けることになる⁶⁾。ERSPCではPSA値上昇で前立腺生検を施行した76%に前立腺癌が検出されなかったことが報告されている⁷⁾。この問題に関してはすでに運用されている様々なPSA関連マーカーの使用、年齢階層別カットオフ値、近年発達したMRI等の画像診断、さらに今後は新たなバイオマーカーである[-2]proPSA⁸⁾(本邦においては体外診断医薬品として未承認)等の使用で、より適切な生検適応症例の選別が行われるように医療が進歩しており、今後も改善が見込まれている。
- ③ 前立腺生検の合併症により、血尿、直腸出血、血精液症、排尿困難等のQOLの低下を招くことがある。しかし敗血症等で死亡に至る合併症は極めて稀であり、ERSPCの検討では10,474例の生検で死亡例はなく⁹⁾、本邦の検討でもわずか1/212,065例(0.0005%)であった¹⁰⁾。しかし感染に関する合併症は近年増加傾向にあることが報告されており、注意が必要である¹¹⁾。
- ④ 標準的な生検でも単回生検では20～30%の前立腺癌が見逃される可能性がある¹²⁾。実際に臨床の現場では生検陰性後も注意深くPSAを測定しながら経過観察が行われ、その変動により再生検が行われており、臨床的に治療の遅れによる病状進行が問題になることは少ない。
- ⑤ 前立腺癌死に至らない「臨床的意義のない前立腺癌」が発見され(過剰診断)、治療される(過剰治療)可能性がある。この頻度はメタアナリシスで1.7～67%と報告により大きな幅がみられている¹³⁾。この問題はPSA検診曝露率の高い米国で重要視されているが、本邦では現状ではPSA検診の普及が不十分であり、過剰診断、過剰治療の割合は低いと予想される。また対策としては監視療法の確立、普及が推進されている。これにより過剰治療を減らし、一定期間、即時治療によるQOLの低下を避けることが可能となり、すでに臨床の現場では一部の低リスク症例に実践されている。
- ⑥ 治療(手術、放射線療法、ホルモン療法)を受けたことによる合併症により勃起障害、尿失禁等のQOLの低下、さらには治療により死亡する危険性が指摘されている¹⁴⁾。これについてはロボット支援手術の普及を含めた手術技術の向上、放射線療法では小線源療法、強度変調放射線治療(IMRT)、粒子線治療の進歩と普及によりすでに改善しつつある。2011年に公開されたU.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)の勧告でPSAスクリーニングを否定する要因として挙げられた術後30日以内の死亡が0.5%との危険性も¹⁴⁾、最近の報告では0.1%程度と改善しつつある^{15,16)}。

検診の利益と不利益をまとめた本邦の厚生労働省研究班(濱島班)のガイドライン¹⁷⁾における、過剰診断の不利益に関する記述は参考になる。しかし、利益や不利益の多くの部分において、最新の重要な研究成果に関する考察がなされていない。そのため現時点では、『前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版¹⁸⁾』に準拠した一般住民向けのPSA検診の最新情報・利益と不利益等を解説した啓発資料(『PSA検診受診の手引き』(公益財団法人前立腺研

究財団発行)等)を用いた情報提供を行うことが望ましいが、全般的に前立腺がん検診の不利益に関する要因は近年その多くが改善傾向にある。

参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ESRPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality : results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 ; 384 : 2027-35. **(II)**
- 2) Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria : prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health*. 2012 ; 57 : 57-62. **(III)**
- 3) Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing : New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 ; 68 : 885-90. **(II)**
- 4) Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening : population based cohort study. *BMJ*. 2014 ; 348 : g2296. **(IVb)**
- 5) Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995 ; 273 : 289-94. **(IVa)**
- 6) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 ; 151 : 1283-90. **(IVb)**
- 7) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 ; 360 : 1320-8. **(II)**
- 8) Ito K, Fujizuka Y, Ishikura K, et al. Next-generation prostate-specific antigen test : precursor form of prostate-specific antigen. *Int J Clin Oncol*. 2014 ; 19 : 782-92. **(IVb)**
- 9) Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol*. 2012 ; 61 : 1110-4. **(IVb)**
- 10) Kakehi Y, Naito S; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy : a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol*. 2008 ; 15 : 319-21. **(IVb)**
- 11) Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al. Complications after prostate biopsy : data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011 ; 186 : 1830-4. **(IVb)**
- 12) 山本 巧, 伊藤一人, 鈴木和浩, 他. 前立腺特異抗原 (PSA) による前立腺がん検診と精度管理. *日がん検断会誌*. 2004 ; 11 : 37-9. **(IVb)**
- 13) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 ; 65 : 1046-55. **(I)**
- 14) Chou R, Crosswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer : a review of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 ; 155 : 762-71. **(I)**
- 15) Trinh QD, Sun M, Kim SP, et al. The impact of hospital volume, residency, and fellowship training on perioperative outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2014 ; 32 : 29. e13-20. **(IVb)**
- 16) Björklund J, Folkvaljon Y, Cole A, et al. Postoperative mortality 90days after robot-assisted laparoscopic prostatectomy and retropubic radical prostatectomy : a nationwide population-based study. *BJU Int*. 2016 ; 118 : 302-6. **(IVb)**
- 17) Hamashima C, Nakayama T, Sagawa M, et al. The Japanese guideline for prostate cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 ; 39 : 339-51.
- 18) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺がん検診ガイドライン2010年増補版. 東京: 金原出版; 2009.

前立腺がん検診の費用対効果比・ 検診効率についての評価は？

前立腺がん検診は過剰診断・過剰治療による余剰費用の負担が大きいため、費用対効果は劣るとされてきた。しかし2014年に報告された欧州でのRCTの結果を用いた費用効果分析では、55～59歳で検診間隔が2年のグループにおける増分費用効果比は質調整生存年(QALY)1年増加あたり7.3万ドルと試算され、従来の報告と異なり費用対効果が優れることが示された。一方で、63歳を超えるグループでは過剰診断によるQALYの減少により費用対効果がやはり劣ることも示された。

推奨グレード **C1**

背景・目的

患者ではなく健常者集団を対象とするがん検診は、①低侵襲であり、②RCTで死亡率低下効果が証明されており、かつ③費用対効果に優れていることが理想とされる。

前立腺がん検診は、①の要件を満たしており、②についても近年相次いで質の高い研究結果が示されている。2009年に「The New England Journal of Medicine」に報告されたERSPCの中間報告において、中央値9年間の経過観察後の検診群における前立腺癌死亡の相対リスク比は0.80(95%CI:0.65～0.98)となり、検診による有意な死亡率低下効果が示された。NNSは1,410人、NNDは48人であった¹⁾。さらに、2014年に「The Lancet」に報告されたERSPCの13年間経過観察後の解析結果でも、55～69歳において検診群は対照群と比べて21%の死亡率低下効果を認め、NNSは781人、NNDは27人であった²⁾。また、スウェーデン・イエテボリ研究では、中央値14年間の経過観察後、検診群は対照群と比べて44%の死亡率低下効果を認め、NNSは293人、NNDは12人であった³⁾。

これらの報告に基づいて、費用対効果を検討した医療経済評価研究がいくつか報告されている。本項では、前立腺がん検診の経済評価に関して、2009年以降の文献を中心に解説する。

解説

2008年以前は、費用効果分析に必要な死亡率低下効果に関する信頼性の高いデータがなかった。そのため、楽観的な仮定値に基づく分析と悲観的な仮定値に基づく分析との間で費用対効果の計算結果に著しい乖離が認められた⁴⁾。

2009年のERSPCの中間報告データを引用した欧州での前立腺がん検診の費用分析によると、非検診群100,000人を25年間追跡調査すると仮定した場合、2,378人に前立腺癌が発見され、検診・治療を含めた総費用は約3,028万ユーロと試算された。一方、検診群100,000人か

らは4,956人に前立腺癌が発見され、その総費用は約6,069万ユーロと試算された。そのうち、PSA検診自体の費用は総費用の約5%(304万ユーロ)に止まり、過剰診断・過剰治療にかかるコストが総費用の約39%(2,367万ユーロ)となった⁵⁾。

また、同報告データに米国の医療費データを当てはめた費用効果分析では、1人の前立腺癌死亡を回避するために必要な費用は約522万ドル、増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio; ICER)は1生存年増加あたり約26.3万ドルとなった。また、1生存年増加あたり費用を10万ドル未満に低減するには、治療必要数(number needed to treat; NNT)が21人を下回る必要があると試算された⁶⁾。

2009～2013年に報告されたいくつかの費用効果分析の結果は、おおむね60歳以下の男性でPSA \geq 3.0ng/mLである場合、費用対効果に優れることを示している⁷⁾。

2014年のERSPCの報告データを用いた最新の研究では、55～59歳で検診間隔が2年のグループではICERが質調整生存年(quality-adjusted life-years; QALY)1年増加あたり7.3万ドルであった⁸⁾。一般に、費用対効果に優れるか劣るかを判定するために用いられる1QALY増加あたりのICERの閾値は、米国では5万～10万ドルと設定されている⁹⁾。7.3万ドルという結果はこの閾値の上限値を下回っており、費用対効果に優れると判定される。これらのグループでは、生涯の前立腺癌死亡減少率は13%であり、検診発見癌の33%が過剰診断であると推計された。もっとも、63歳を超えるグループでは、過剰診断によるQALYの減少により費用対効果が劣る計算になることも示された⁸⁾。

前立腺がん検診の費用を押し上げる最大の要因は、過剰診断・過剰治療による余剰費用である。今後、前立腺がん検診の有効性のみならず経済効率性を改善するには、過剰診断を克服する技術革新が重要となると考えられる。

参考文献

- 1) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360 : 1320-8. (II)
- 2) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality : results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384 : 2027-35. (II)
- 3) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 : 725-32. (II)
- 4) Imamura T, Yasunaga H. Economic evaluation of prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *Int J Urol.* 2008; 15 : 285-8. (V)
- 5) Heijnsdijk EA, der Kinderen A, Wever EM, et al. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2009; 101 : 1833-8. (V)
- 6) Shteynshlyuger A, Andriole GL. Cost-effectiveness of prostate specific antigen screening in the United States : extrapolating from the European study of screening for prostate cancer. *J Urol.* 2011; 185 : 828-32. (V)
- 7) Garg V, Gu NY, Borrego ME, et al. A literature review of cost-effectiveness analyses of prostate-specific antigen test in prostate cancer screening. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013; 13 : 327-42. (V)
- 8) Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening : a simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 107 : 366. (V)
- 9) Gold M, Siegel J, Russell L, et al, editors. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine.* New York : Oxford University Press : 1996. (V)

4

病期・リスク分類・ ノモグラム

CQ1

前立腺癌の病期診断はどのように行われるべきか？

推奨グレードB

CQ2

前立腺癌のリスク分類は有用か？

推奨グレードB

CQ3

前立腺癌ノモグラムは有用か？

推奨グレードB

前立腺癌を診断した際には、進行度を客観的に評価し、患者の予後予測と治療方針の決定のため、最初に臨床病期分類を行う。世界的に最も広く使用されているのは2009年のUnion for International Cancer Control (UICC) 分類 (第7版)¹⁾であり、本邦の『前立腺癌取扱い規約第4版』²⁾でもこのUICC分類を用いている(表1)。T:原発腫瘍, N:所属リンパ節, M:遠隔転移であり, N分類, M分類に関してはCT, 骨シンチグラフィ, 骨盤MRIで評価することで現在のコンセンサスは得られているが, T分類に関しては直腸診によるもの, MRI等の画像によるものが混在しており, 診断に用いたモダリティーを記載する必要がある。次に治療後の再発率や予後を予測するリスク分類が行われ, 患者の全身状態, 合併症, 年齢を考慮した治療選択がなされる。特に限局性前立腺癌においては, 臨床病期, PSA値, GleasonスコアによるD'Amico分類(表2)³⁾やNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) 分類(表3)⁴⁾が普及している。ただし, これらのリスク分類の中間リスク症例や高リスク症例は, 予後の異なる多様な患者が含まれていること^{5,6)}, また, 海外の患者のデータベースを基にしているため日本人に当てはまらない可能性があることに注意が必要である。一方, ノモグラムはリスク分類よりも多い複数の因子により, 個々の患者に対する治療成績や予後予測を提供する数学的モデルである。近年, 前立腺癌を含む多くの領域において, 様々なエンドポイントを予測するノモグラムが作成されている。前立腺癌では, 1993年にPartinらによる前立腺全摘除術後の病理病期予測ノモグラム (Partin Table) が作成され, 泌尿器科医に広く使用される契機となった⁷⁾。本邦でもPartin Tableと同様の趣旨で日本人のコホートによるJapan PC Table⁸⁾が作成されている。ノモグラムは, 患者の治療アウトカムを予測する優れたツールであり, リスク分類の不均一性 (heterogeneity) をさらに層別化することが可能である。しかし, 使用にあたってはノモグラムの基礎となったデータが現在の標準検査, 分類法, 治療モダリティーと異なる場合もあり, 十分な注意が必要である。将来的には, 遺伝子変異等の新たなバイオマーカー⁹⁾や患者の全身状態 (年齢, 合併症, 認知機能等) の評価¹⁰⁾を加えた, 総合的でより精度の高いリスク分類やノモグラムの開発が期待される。

参考文献

- 1) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Hoboken : Wiley-Blackwell ; 2009.
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会(編). 前立腺癌取扱い規約第4版. 東京 : 金原出版 ; 2010.
- 3) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998 ; 280 : 969-74. (IVb)
- 4) NCCN Guideline, Prostate Cancer Version 3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf : accessed on September 4, 2016.
- 5) Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. Eur Urol. 2013 ; 64 : 895-902. (IVb)
- 6) Joniau S, Briganti A, Gontero P, et al : European Multicenter Prostate Cancer Clinical and

- Translational Research Group (EMPaCT). Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories : a European multi-institutional study. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 157-64. **(IVb)**
- 7) 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. **(IVb)**
 - 8) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al : Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2008 ; 180 : 904-9. **(IVb)**
 - 9) Boström PJ, Bjartell AS, Catto JW, et al. Genomic Predictors of Outcome in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 ; 68 : 1033-44. **(IVb)**
 - 10) Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients : updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 : e404-14.

前立腺癌の病期診断はどのように行われるべきか？

直腸診や画像検査等の所見を基に適確な病期診断を行うことが必要である。

推奨グレード **B**

背景・目的

前立腺癌の治療では病期診断がその後の治療法選択や後予測に大きな影響を与えるため、できるだけ正確な病期診断を行うことが必要である。病期分類には現在では「TNM悪性腫瘍の分類改訂第7版」(2009年, **表1**)を用いることが推奨されており、従来使用されていたJewett Staging Systemは参考に止まる。病期決定のためには原発腫瘍(T), 所属リンパ節(N), 遠隔転移(M)をそれぞれ評価する必要がある¹⁾。

解説

病期診断を決定するための手段としては、直腸診とともに癌の進行度に応じてCT, MRI, 骨シンチグラフィ、経直腸的超音波断層法等の画像診断が用いられる。前立腺生検の病理結果は病期診断には用いない。最近ではフルオロデオキシグルコース(FDG)等の各種トレーサーを用いたPET-CTが原発巣や転移巣の同定に用いられることもあるが、現在のところ病期診断にPETを用いることは一般的ではない²⁾。

適切な治療法を選択するために正確な病期診断が求められる一方で、実際の病期診断においては病期決定をどのように行うか曖昧な点がある。また臨床的な病期が全摘標本等における病理学的な病期と一致しないことも多い³⁾。T-病期決定においては、現在では直腸診とMRIが病期決定に用いられるが、特に早期癌においては直腸診は再現性や客観性に乏しい検査とされている^{4,5)}。最近ではMRIにより前立腺局所の癌病巣をある程度正確に捉えることが可能になってきたため、MRIの所見を病期決定に用いることもあるが、直腸診の所見とMRIの所見が異なる場合、どのようにT-病期を決定するかについては一定の見解には至っていない。直腸診に基づく診断では腹側の癌の評価は困難なためT1cの割合が多くなる傾向があるが、MRIの所見を積極的に採用すればT2やT3と判断される機会が増加する可能性がある。現状ではT-病期決定に用いた診断ツールを併記することが推奨される¹⁾。

N-病期の決定にはCTやMRIが画像検査として用いられる。しかしながら画像でリンパ節転移が明らかでなくても、高リスク症例における拡大リンパ節郭清では20%前後に微小リンパ節転移があるとされており⁶⁾、画像診断によるN-病期の決定には限界がある。

M-病期の決定にはCTや骨シンチグラフィが用いられる。CTは主に臓器転移やリンパ

表1 TNM悪性腫瘍の分類改訂第7版(2009年)

■ T-原発腫瘍

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	触知不能、または画像診断不可能な臨床的に明らかでない腫瘍
T1a	組織学的に切除組織の5%以下の偶発的に発見される腫瘍
T1b	組織学的に切除組織の5%をこえる偶発的に発見される腫瘍
T1c	針生検により確認される腫瘍(たとえば、PSAの上昇による)
T2	前立腺に限局する腫瘍 ^{注1}
T2a	片葉の1/2以内の進展
T2b	片葉の1/2をこえ広がるが、両葉には及ばない
T2c	両葉への進展
T3	前立腺被膜をこえて進展する腫瘍 ^{注2}
T3a	被膜外へ進展する腫瘍(一側性、または両側性)、顕微鏡的な膀胱頸部への浸潤を含む
T3b	精嚢に浸潤する腫瘍
T4	精嚢以外の隣接組織(外括約筋、直腸、挙筋、および/または骨盤壁)に固定、または浸潤する腫瘍

注1：針生検により片葉、または両葉に発見されるが、触知不能、また画像では診断できない腫瘍はT1cに分類する。

注2：前立腺尖部、または前立腺被膜内への浸潤(ただし、被膜をこえない)はT3ではなく、T2に分類する。

■ N-所属リンパ節

NX	所属リンパ節転移の評価が不可能
N0	所属リンパ節転移なし
N1	所属リンパ節転移あり

■ M-遠隔転移

MX	遠隔転移の評価が不可能
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	所属リンパ節以外のリンパ節転移
M1b	骨転移
M1c	リンパ節、骨以外の転移

(日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会(編). 前立腺癌取扱い規約第4版. 東京:金原出版;2010.)

節転移の同定に有用である。有症状の骨転移の評価のためにCTやMRIが撮影されることもあるが、全身検索のためには骨シンチグラフィが用いられることが一般的である。

MRIやPET等の画像技術の進歩により、より正確に原発巣や転移巣を捉えることが可能となってきたが、その所見をどのように病期診断やそれに基づく治療法の選択に用いていくかについては課題がある。現実的には直腸診や画像所見等から決定された病期診断を基に、PSA値やGleasonスコア、年齢や合併症等の情報も参考にして治療方針等が決定されているものと考えられる。

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会(編). 前立腺癌取扱い規約第4版. 東京: 金原出版; 2010.
- 2) Umbehr MH, Müntener M, Hany T, et al. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013 ; 64 : 106-17. (I)
- 3) Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, et al. Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer. *J Urol.* 2014 ; 191 : 350-7. (IVb)
- 4) Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate : clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986 ; 136 : 1228-30. (III)
- 5) Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer : a meta-analysis. *Fam Pract.* 1999 ; 16 : 621-6. (II)
- 6) Miki J, Egawa S. The role of lymph node dissection in the management of prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2011 ; 16 : 195-202. (III)

前立腺癌のリスク分類は有用か？

前立腺癌におけるリスク分類は、根治的治療後の治療成績（再発率）を予測するうえで有用である。

推奨グレード **B**

背景・目的

転移のない前立腺癌に対し使用頻度の高いリスク分類は、1998年にD'Amicoが考案したリスク分類(表2)¹⁾と、NCCNのリスク分類(表3)である。D'Amicoがリスク分類を作成した目的は、多彩な背景因子をもつ前立腺癌患者を、3つの因子(T-病期、Gleasonスコア、PSA値)を用いて再発リスク毎に3分類(低(Low)、中間(Intermediate)、高リスク(High))し、それぞれに最適な治療方法を検討することにあった。これらリスク分類は簡便で、多施設患者による再現性も確認され²⁻⁴⁾、世界中に浸透した。ただし使用にあたっては、各リスク因子(T-病期とGleasonスコア)の診断上の問題点と、同一リスク集団内の不均一性(heterogeneity)について理解して用いることが重要であり、それらの項目について解説を行う。

表2 D'Amico分類

	PSA (ng/mL)	Gleasonスコア	T-病期
Low	≦10	≦6	T1~T2a
Intermediate	10~20	7	T2b
High	20<	8~10	T2c

低リスクはすべての条件を満たすことが必要。

高リスクは1因子でも満たせば、高リスクとなる。

中間リスクは、低・高リスク以外に分類されるもの。

(D'Amico AV, et al. JAMA. 1998 ; 280 : 969-74.)

表3 NCCN分類

	PSA (ng/mL)	Gleasonスコア	T-病期
Low	<10	≦6	T1~T2a
Intermediate	10~20	7	T2b~T2c
High	20<	8~10	T3a

T-病期は直腸診による。

超低リスク(very low risk)は、低リスクの中でT1c、陽性コア数が3本未満、各生検コアの癌占拠率が50%以下、PSA濃度(PSAD)が0.15未満のものを指す。

超高リスク(very high risk)は、T3b~T4、primary Gleason patternが5、またはGleasonスコア8~10の陽性コア数が5本以上のものを指す。

(NCCNガイドライン2016年度版Ver.3)

解説

臨床的T-病期の診断で用いる直腸診の問題点は、検者の主観的評価、経験に依存し検者間で診断の不一致が起こりやすいことである⁵⁾。また経直腸の超音波断層法(グレースケール±カラードップラー)においては、前立腺癌を見落とすことなく診断できる割合(感度)は60%にすぎない^{6,7)}。生検標本のGleasonスコアにおいても病理医間の診断の不一致が存在し、中央病理医と一般病理医におけるGleasonスコアの一致率は59~65%と報告されている^{8,9)}。臨床的T-病期の不確実性を解決すべく客観的な診断方法の確立が望まれ、またGleasonスコアの不一致性についても、必要時に専門性の高い泌尿器病理医に意見を仰ぐ等、対策が必要である。

低リスク前立腺癌は、治療成績のうえで比較的均質な集団であり、手術および放射線療法のいずれの方法を選択しても、治療後10年の時点で前立腺癌死する可能性は極めて低い。ただし、低リスクと診断し、手術を施行した患者の摘出標本を観察すると、5~15%の患者で被膜外浸潤もしくは精囊浸潤を認めることが報告され、過小評価している可能性を常に念頭におき診療を行う^{10,11)}。

中間リスク前立腺癌においては、同じ集団内での治療成績の不均一性(heterogeneity)が指摘されている。Zumstegらは、中間リスク前立腺癌患者1,024例に対し81Gy以上の放射線療法を実施し、その治療成績を後ろ向きに検討した¹²⁾。単一のリスク因子を有する条件のよい中間リスク症例と、複数のリスク因子を有する中間リスク症例を比較すると、同じ中間リスク症例にもかかわらず前立腺癌死に対するハザード比が、最大で25.6(95%CI:5.6~116.1)に達した。治療後8年の時点での前立腺癌死亡率の差(推定)は最大で9.7%に及んだ(0.8% vs 10.5%)。複数のリスク因子を有する中間リスク症例の治療成績は高リスク症例に近く、単一リスク因子を有する中間リスク症例は低リスク症例に近い性質を示していた。

高リスク前立腺癌においても、同じ集団内での治療成績の不均一性(heterogeneity)が指摘されている^{13,14)}。Joniauらは、高リスク前立腺癌1,360例に対する手術後の治療成績を後ろ向きに検討した¹⁴⁾。単一リスク因子を有する条件のよい高リスク症例と複数のリスク因子を有する高リスク症例では、10年前立腺癌死亡率で最大15.7%もの差を認めた(4.6% vs 20.3%($p < 0.0001$))。

いずれも後ろ向きの検討ではあるが、同じリスク群内における治療成績の不均一性が示された¹²⁻¹⁴⁾。複数のリスク因子を有する中間・高リスク前立腺癌患者の治療方針を、いかに工夫し改善させていくか、現在の重要な課題である¹⁵⁾。

参考文献

- 1) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz BS, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998; 280: 969-74. **(IVb)**
- 2) Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for prediction of survival following radical prostatectomy. J Urol. 2008; 179: 1354-60. **(IVb)**
- 3) Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, et al. Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer. Urology. 2007; 70: 931-5. **(IVb)**
- 4) Reese AC, Pierorazio PM, Han M, et al. Contemporary evaluation of the National

- Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology*. 2012 ; 80 : 1075-9. **(IVb)**
- 5) Gosselaar C, Kranse R, Roobol MJ, et al. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. *Prostate*. 2008 ; 68 : 985-93. **(IVb)**
 - 6) Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, et al. Predictors of prostate carcinoma : accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001 ; 220 : 757-64. **(IVb)**
 - 7) Postema A, Misch M, de la Rosette J, et al. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer : a systematic review. *World J Urol*. 2015 ; 33 : 1651-9. **(I)**
 - 8) Kishimoto R, Saika T, Bekku K, et al. The clinical impact of pathological review on selection the treatment modality for localized prostate cancer in candidates for brachytherapy monotherapy. *World J Urol*. 2012 ; 30 : 375-8. **(IVb)**
 - 9) Sasaki H, Kido M, Miki K, et al. Results of central pathology review of prostatic biopsies in a contemporary series from a phase III, multicenter, randomized controlled trial (SHIP0804). *Pathol Int*. 2015 ; 65 : 177-82. **(IVb)**
 - 10) Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M, et al. Pathologic prostate cancer characteristics in patients eligible for active surveillance : a head-to-head comparison of contemporary protocols. *Eur Urol*. 2012 ; 62 : 462-8. **(IVb)**
 - 11) Mitsuzuka K, Narita S, Koie T, et al. Pathological and biochemical outcomes after radical prostatectomy in men with low-risk prostate cancer meeting the Prostate Cancer International : Active Surveillance criteria. *BJU Int*. 2013 ; 111 : 914-20. **(IVb)**
 - 12) Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol*. 2013 ; 64 : 895-902. **(IVb)**
 - 13) Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, et al. Long-term oncological outcome and risk stratification in men with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 ; 42 : 541-7. **(IVb)**
 - 14) Joniau S, Briganti A, Gontero P, et al : European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research Group (EMPaCT). Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories : a European multi-institutional study. *Eur Urol*. 2015 ; 67 : 157-64. **(IVb)**
 - 15) Bach C, Pisipati S, Daneshwar D, et al. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2014 ; 11 : 342-51. **(IVb)**

前立腺癌ノモグラムは有用か？

ノモグラムはエビデンスに基づいた現在最も正確な予測ツールであり、前立腺癌診療においても使用が推奨される。

推奨グレード **B**

背景・目的

臨床現場における様々なエンドポイント（検出率、再発率等）の予測は、患者に対する病態理解のための情報提供として、また治療方針決定の場面における判断材料として重要である。単一の因子での予測には限界があるため、より正確な予測のためには複数の因子を組み合わせることが必要である。ノモグラムは複数の因子から個々の患者に対する予測値を95%CI付きで提供できる数学的モデルであり、図表として提示される。近年、前立腺癌を含む多くの領域において、様々なエンドポイントを予測するノモグラムが報告されている。

解説

前立腺癌においては1993年にPartinらによる病理病期予測ノモグラムが報告され、後にPartin Tableとしてアップデートされ泌尿器科医に広く使用されることとなった^{1,2)}。その後、Kattanらによる「前立腺全摘除術後のPSA再発予測」をはじめとして「生検における癌検出」「病理病期」「治療後のアウトカム」等を予測するノモグラムが多数報告されている³⁻⁶⁾。近年では初回生検時のみならず「再生検時の癌検出の予測」や「根治的治療後の尿禁制／勃起機能の予測」等、様々な臨床の場面でのノモグラムの使用が可能になっている^{7,8)}。

臨床医の経験に基づく判断、リスク分類、classification and regression tree analysis (CART分析)、artificial neural network等よりも多変量解析を基にしたノモグラムの予測は正確であり、現在最も信頼できる予測ツールであることは前立腺癌のコホートにおいても立証されている⁹⁻¹¹⁾。たとえばノモグラム同様に臨床の場で頻用されるD'Amico分類における各リスク群はバラツキの大きい不均一な集団で構成されているが、ノモグラムでは個々の患者の臨床因子に基づいた予測値が得られるためリスク分類よりも正確な情報が得られ、個々の患者により正確な情報を提供することが可能であり治療方針決定の助けになる^{12,13)}。その他、臨床試験での対象症例選別においても有益なツールであると考えられる。

以上より、前立腺癌診療においてもノモグラムの使用が推奨されるが、以下の点に注意すべきである。

- ①ノモグラムによる予測値は現状では最も信頼できるが、完璧な予測に至ってはいない（正確度：70～80%）。今後も新規のバイオマーカーや画像検査等の因子が加えられた、さら

に予測精度が高く臨床のニーズに応えたノモグラムの作成が期待される。

- ②ノモグラムの基になったデータと実際に使用する患者との臨床背景(人種, 検査値等)や施設間の違い, また外部データでの検証がなされているか等を熟知したうえで使用すべきである。たとえば作成から長い時間が経過したノモグラムを現在の患者に使用するのは患者背景の経年的変化を考慮すると望ましくないと考えられる。Partin Tableは数年毎に新しいコホートを用いてアップデートされており, 最新の患者背景を反映したノモグラムになっている¹⁴⁾。また, 前立腺癌における人種間の違いを考慮すると, 本邦のデータに基づいて作成された, または本邦のデータでの検証が行われたノモグラムの使用が望ましいと考えられる^{15,16)}。
- ③ノモグラムでは個々の患者の状況に応じた数値が示されるが, この数値のみで治療方針等が決定されることがあってはならない。患者に対する「答え」ではなく「正確な情報」を提供するツールであることを念頭において使用すべきである。

参考文献

- 1) 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. **(IVb)**
- 2) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997 ; 277 : 1445-51. **(IVb)**
- 3) Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 ; 90 : 766-71. **(IVb)**
- 4) Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999 ; 17 : 1499-507. **(IVb)**
- 5) Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 7005-12. **(IVb)**
- 6) Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, et al. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer.* 2008 ; 113 : 3075-99. **(I)**
- 7) Sakura M, Kawakami S, Ishioka J, et al. A novel repeat biopsy nomogram based on three-dimensional extended biopsy. *Urology.* 2011 ; 77 : 915-20. **(IVb)**
- 8) Salz T, Baxi SS, Raghunathan N, et al. Are we ready to predict late effects? A systematic review of clinically useful prediction models. *Eur J Cancer.* 2015 ; 51 : 758-66. **(I)**
- 9) Ross PL, Gerigk C, Gonen M, et al. Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* 2002 ; 20 : 82-8. **(IVb)**
- 10) Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, et al. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer : a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res.* 2008 ; 14 : 4400-7. **(I)**
- 11) Terrin N, Schmid CH, Griffith JL, et al. External validity of predictive models : a comparison of logistic regression, classification trees, and neural networks. *J Clin Epidemiol.* 2003 ; 56 : 721-9. **(IVb)**
- 12) Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, et al. Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy : data from CaPSURE. *J Urol.* 2005 ; 173 : 1126-31. **(IVb)**
- 13) Kattan MW. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients : preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2003 ; 13 : 111-6. **(VI)**

-
- 14) Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013 ; 111 : 22-9. **(IVa)**
 - 15) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al ; Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2008 ; 180 : 904-9. **(IVb)**
 - 16) Utsumi T, Kawamura K, Suzuki H, et al. External validation and head-to-head comparison of Japanese and Western prostate biopsy nomograms using Japanese data sets. *Int J Urol.* 2009 ; 16 : 416-9. **(IVb)**

5

診断方法 (マーカー, 画像, 生検)

CQ1

PSA 検査の特異度を向上させるために
推奨される方法は？

推奨グレード C1

CQ2

前立腺生検で推奨される生検部位と生検本数は？

推奨グレード A, B

CQ3

経直腸生検, 経会陰生検, あるいは
その併用のいずれが推奨されるか？

推奨グレード A

CQ4

原発巣の評価 (T-病期診断) にはどのような
検査が推奨されるか？

推奨グレード B

CQ5

転移巣の評価 (N および M-病期診断) には
どのような検査が推奨されるか？

推奨グレード B, C1, B

総論

前立腺癌の診断は、PSA検査を中心としたスクリーニング、生検による確定診断、各種画像診断による病期診断という3つの段階を経て完結する。いずれの段階の診断も必須のものであり、これらを通じて得られる所見は、前立腺癌の診断に止まらず、治療法の決定および臨床経過の予測という意味においても極めて重要な情報であることは周知の事実である。

前立腺癌診断におけるスクリーニング検査としてのPSA測定の重要性は、確立されたものであるが、一方でPSA低値が必ずしも癌の存在を否定し得ないということも明らかにされている¹⁾。つまり、PSA値のみに基づく前立腺癌検出の特異度は決して満足できるものではなく、不必要な生検を回避するという意味においても、その改善に向けた様々な試みがなされてきた。代表的な取り組みとしては、PSA濃度(PSA density; PSAD)、free-to-total PSA ratio(F/T比)等のPSA関連パラメーターの導入である^{2,3)}。また、これらのPSA関連パラメーターに直腸診所見、前立腺体積、経直腸的超音波検査(TRUS)所見等を併せて評価し、前立腺癌のリスクをより総合的に解析するノモグラム等の有用性も明らかにされている⁴⁾。さらに、近年PSA前駆体あるいは新規バイオマーカー等の導入による優れた前立腺癌検出率が報告されつつあり^{5,6)}、今後の展開が期待されている。

前立腺癌の確定には、前立腺生検による病理組織学的診断が必要である。Hodgeらが提唱した6カ所生検が標準的手法として広く施行されてきたが⁷⁾、生検施行対象となる患者背景の変化とともに種々の改良が加えられ、初回生検においては標準的6カ所生検に辺縁領域外側4~6カ所を加えた計10~12カ所の生検が推奨されるに至っている⁸⁾。また、このほかにも矢部および腹側では直腸陰性症例において癌が高率に検出されることが知られており、再生検症例ではこれらの部位を追加した多数カ所生検を行うことにより癌検出率を改善できる可能性が示唆されている⁹⁾。

前立腺生検のアプローチ法としては、経直腸生検および経会陰生検の2種類があるが、両者の癌検出率はほぼ同等であると認識されている¹⁰⁾。一方、合併症の中で敗血症等の重篤な感染症の発症リスクは、経会陰生検施行群よりも経直腸生検施行群において高いとされている¹¹⁾。しかし、経会陰生検施行に際しては麻酔方法の工夫が必要であり、両者の優劣に関しては検査時間や費用等も含めてより総合的に評価されるべきである。

前立腺癌の病期診断は治療方針の決定に大きく影響するため、各種画像診断によりできるだけ正確になされるべきである。T-病期診断に関しては、MRIが最も信頼性の高い画像診断検査として位置付けられている。形態を評価するT2強調画像に加えて、機能的な情報を加味するダイナミック造影、拡散強調画像を加えたmultiparametric MRIによる総合的な評価を行うことで、診断能が向上することが示されている^{12,13)}。また、3テスラMRIを使用することで、より空間分解能の高い画像を得ることが可能となり、前立腺癌のT-病期診断における有用性も明らかにされている。

一方、転移巣診断に関しては、従来の概念を揺るがし得る新たな知見の報告は少ない。つまり、N-病期診断に関しては、最良の評価法はリンパ節郭清術であり¹⁴⁾、CT、MRIのリンパ節転移診断能は決して十分でなく、ともに感度40%程度、特異度80%程度であると報告

されている¹⁵⁾。また、M-病期診断の中でも、骨転移診断には^{99m}Tc製剤による骨シンチグラフィが依然として汎用されており¹⁶⁾、骨以外の転移巣診断にはCT、MRI等が適宜選択されている。しかし近年、前立腺癌の転移巣診断における新規造影剤を用いたMRI、コリン代謝に基づくポジトロン断層撮影法 (positron emission tomography ; PET) 等の有用性が報告されており^{17,18)}、今後の研究推移が注目される。

参考文献

- 1) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 ; 350 : 2239-46. **(Ⅲ)**
- 2) Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al ; NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml : systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2005 ; 48 : 386-99. **(Ⅰ)**
- 3) Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010 ; 57 : 79-85. **(Ⅱ)**
- 4) Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015 ; 26 : 848-64. **(Ⅰ)**
- 5) Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, et al. Clinical use of [-2] proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer : a review of the literature. *Korean J Urol.* 2014 ; 55 : 436-45. **(Ⅰ)**
- 6) Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3) : development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol.* 2009 ; 56 : 659-67. **(Ⅱ)**
- 7) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989 ; 142 : 71-4. **(Ⅳa)**
- 8) Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer : a systematic review. *J Urol.* 2006 ; 175 : 1605-12. **(Ⅰ)**
- 9) Ekwueme K, Simpson H, Zakhour H, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique : outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. *BJU Int.* 2013 ; 111 : E365-73. **(Ⅳa)**
- 10) Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy : a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2012 ; 14 : 310-5. **(Ⅰ)**
- 11) Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs' : should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int.* 2014 ; 114 : 384-8. **(Ⅰ)**
- 12) Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, et al. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging : A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 1112-21. **(Ⅰ)**
- 13) de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer : A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 ; 70 : 233-45. **(Ⅰ)**
- 14) Jeschke S, Beri A, Grüll M, et al. Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. *Eur Urol.* 2008 ; 53 : 126-32. **(Ⅲ)**
- 15) Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer : a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008 ; 63 : 387-95. **(Ⅰ)**
- 16) Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer : a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014 ; 43 : 1503-13. **(Ⅰ)**
- 17) Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as

-
- an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer : a prospective multicohort study. *Lancet Oncol.* 2008 ; 9 : 850-6. **(IVa)**
- 18) Umbehr MH, Muntener M, Hany T, et al. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013 ; 64 : 106-17. **(I)**

PSA検査の特異度を向上させるために推奨される方法は？

% free PSA, PSA濃度 (PSAD) およびノモグラム等はPSA検査の特異度を向上させる可能性がある。

推奨グレード **C1**

背景・目的

PSAの単回測定のみでの前立腺癌検出に限界があることは以前より指摘されている。PSA検査による前立腺癌検出の特異度は、決して満足できるものではなく、その向上を目的とした多くの試みがなされている。特異度の向上は、不必要な生検の回避にもつながることからも、臨床上重要な課題である。

解説

PSA検査の特異度を向上させる試みとして、遊離型PSA (free PSA) の割合が前立腺癌患者で低いことを利用したパラメーター(% free PSA, F/T比等), 前立腺および移行領域の体積を考慮したパラメーター(PSAD, PSA density of transition zone (PSATZ) 等), PSAの上昇速度を考慮したパラメーター(PSA年間増加度 (PSA velocity ; PSAV)) 等が報告され、一定の有効性が示されている。RoddamらはPSA値が2~10ng/mLの症例を対象とした66の研究についてメタアナリシスを行い、PSA値が2~4 ng/mLあるいは4~10ng/mLの症例においても、F/T比がPSA検査単独よりも優れていたことを報告している¹⁾。PSADについてもその有用性は散見される一方で²⁻⁵⁾、PSAVに関してはVickersらがシステマティックレビューを行ったが、PSA検査単独よりも優れたものではなかったと報告している⁶⁾。

さらに、これらのPSA関連パラメーターに加え、年齢、家族歴、直腸診所見、前立腺体積、TRUS所見等を組み合わせて前立腺癌のリスクを求める計算式やノモグラムが数多く考案されている。しかし、実際には十分な数のコホートで外部検証されているモデルは少なく、LouieらはMEDLINEで文献を系統的に検索し見出した127のモデルのうち、5つ以上の研究で外部検証されたのは6モデルにすぎなかったことを報告している⁷⁾。このメタアナリシスでは、外部検証されたAUC (area under the curve) を統合し、その値をPSA検査と比較している。Prostate Cancer Prevention Trial(PCPT)モデル⁸⁾を除く5つのモデルは、コホート全体でのPSA検査と比較し優れたAUC値を示したが^{2-5, 9)}、同じコホートを解析し算出されたAUC値ではないため、この結果に基づいてモデル間の優劣を比較することはできない。

近年、PSA前駆体である[-2]proPSA (p2PSA)あるいはprostate cancer antigen 3(PCA3)

等を他のパラメーターと組み合わせて利用することにより、PSA検査の特異度が改善することが報告されているが^{10,11)}、本邦では試験用試薬としての使用が認められているのみであり、保険収載されていない。

参考文献

- 1) Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al : NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml : systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2005 ; 48 : 386-99. **(I)**
- 2) Finne P, Finne R, Bangma C, et al. Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening. *Int J Cancer.* 2004 ; 111 : 310-5. **(II)**
- 3) Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol.* 2007 ; 52 : 436-44. **(II)**
- 4) Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010 ; 57 : 79-85. **(II)**
- 5) Stephan C, Cammann H, Semjonow A, et al. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem.* 2002 ; 48 : 1279-87. **(II)**
- 6) Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27 : 398-403. **(I)**
- 7) Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015 ; 26 : 848-64. **(I)**
- 8) Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk : results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 ; 98 : 529-34. **(II)**
- 9) Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2005 ; 173 : 1930-4. **(II)**
- 10) Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, et al. Clinical use of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer : a review of the literature. *Korean J Urol.* 2014 ; 55 : 436-45. **(I)**
- 11) Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3) : development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol.* 2009 ; 56 : 659-67. **(II)**

CQ

2

前立腺生検で推奨される 生検部位と生検本数は？

初回生検では、辺縁領域(PZ)を中心とした10～12カ所の多数カ所生検が推奨される。

推奨グレード **A**

再生検では、尖部や腹側生検を追加した多数カ所生検が癌検出率を高める可能性がある。

推奨グレード **B**

背景・目的

1988年にMcNealらは、前立腺を辺縁領域(PZ)、移行領域(TZ)、中心領域(CZ)に分け、前立腺癌の発生頻度はPZで68%、TZで24%、CZで8%であることを報告し、前立腺肥大症の影響を受けにくいPZが前立腺癌の好発部位であることを示した¹⁾。この報告により、前立腺癌を効率よく検出するためにPZを中心とした生検の重要性が示唆された。

生検方法に関しては、1989年にHodgeらが傍正中の底部、中部、尖部の左右1本ずつを採取する経直腸的系統的6カ所生検を提唱し²⁾、それ以降の標準的な生検法となった。近年、PSA検診の普及に伴い、直腸診陰性かつPSA低値での生検症例が増加したことから、6カ所以上から標本を採取する多数カ所生検(extended biopsy)が一般的となった。

解説

Eichlerらは標準的6カ所生検および多数カ所生検の結果を解析した87研究、20,698例を対象としたメタアナリシスの結果を報告した³⁾。標準的6カ所生検にTZを含む中央部の生検を加えても癌検出率に有意な増加は認めないが、6カ所のPZ外側生検を加えた多数カ所生検では癌検出率が31%増加することを示した。また、生検本数を18～24本に増加させても、12カ所生検と比較して癌検出率に有意な改善を認めなかった。有害事象に関しては、6カ所生検と12カ所生検で有意な差を認めなかった。

生検標本と全摘標本のGleasonスコアの一致率に関しては、San Franciscoらが6カ所生検では多数カ所生検と比較して有意にGleasonスコアが低く診断されていることを報告し、多数カ所生検の正診率が有意に高いことを示した⁴⁾。またSiuらは6カ所生検と多数カ所生検において、臨床的に意義のない癌(全摘標本において臓器限局性で、最大腫瘍径 ≤ 1.0 cm、Gleasonスコア ≤ 6)の検出率に有意差を認めないことを報告し、多数カ所生検が過剰診断にはならないことを示している⁵⁾。

生検本数の増加に関しては、2001年にStewartらが初回6カ所生検陰性の再生検症例に対

して、生検本数を著明に増加させることで癌の検出率を上げることを目的として“saturation biopsy”の概念を提唱した⁶⁾。この報告では平均23本(14～45本)の生検を施行し34%の症例で癌を検出したことで、再生検における saturation biopsy の有用性を示した。しかし、初回生検においては、多数カ所生検(>6カ所)と比較して saturation biopsy の優位性を示す報告は少ない⁷⁻⁹⁾。

Ploussardらは2,753例を対象とした前向き試験で、前立腺体積が大きくPSADが0.2ng/mL/g未満の症例においては、21カ所生検が12カ所生検と比較し、臨床的に意義のない癌の検出率を増加させることなく、癌検出率を有意に改善することを報告しており⁹⁾、前立腺体積が大きい症例では生検本数の増加を考慮する必要がある。

生検部位に関しては、PZ外側、TZ、中央部以外で癌検出における重要部位として尖部および腹側が挙げられる。これらの部位には直腸診陰性症例において癌が存在することが多く¹⁰⁾、再生検での癌検出率も高い^{11,12)}。したがって、再生検においてはPZ外側に加え、尖部および腹側を標的とした生検を追加することが、癌検出率の改善という点で重要であることが示唆される。

以上より、初回生検では癌検出率および合併症の観点から標準的6カ所生検にPZ外側の4～6カ所を加えた10～12カ所程度の多数カ所生検が推奨される。また、前立腺体積が大きい症例では生検本数を増加することで癌検出率を高める可能性があり、再生検症例では尖部や腹側等を追加した多数カ所生検を行うことで癌検出率を改善できる可能性がある。

参考文献

- 1) McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* 1988 ; 12 : 897-906. **(IVa)**
- 2) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989 ; 142 : 71-4. **(IVa)**
- 3) Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer : a systematic review. *J Urol.* 2006 ; 175 : 1605-12. **(I)**
- 4) San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, et al. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol.* 2003 ; 169 : 136-40. **(IVa)**
- 5) Siu W, Dunn RL, Shah RB, et al. Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy. *J Urol.* 2005 ; 174 : 505-9. **(IVa)**
- 6) Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol.* 2001 ; 166 : 86-91. **(IVa)**
- 7) Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, et al. Is extended and saturation biopsy necessary? *Int J Urol.* 2010 ; 17 : 432-47. **(I)**
- 8) Irani J, Blanchet P, Salomon L, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol.* 2013 ; 190 : 77-83. **(II)**
- 9) Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol.* 2014 ; 65 : 154-61. **(IVa)**
- 10) Takashima R, Egawa S, Kuwao S, et al. Anterior distribution of Stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology.* 2002 ; 59 : 692-7. **(IVa)**
- 11) Ekwueme K, Simpson H, Zakhour H, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique : outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. *BJU Int.*

- 2013 ; 111 : E365-73. (Ⅳa)
- 12) Bittner N, Merrick GS, Butler WM, et al. Incidence and pathological features of prostate cancer detected on transperineal template guided mapping biopsy after negative transrectal ultrasound guided biopsy. J Urol. 2013 ; 190 : 509-14. (Ⅳa)

CQ 3

経直腸生検，経会陰生検， あるいはその併用のいずれが 推奨されるか？

経直腸生検と経会陰生検の癌検出率は同等であるが，合併症の中で感染症に関するリスクは経直腸生検の方が高い。

推奨グレード **A**

背景・目的

前立腺生検の到達経路には，経直腸（TR）と経会陰（TP）の2種類がある。また，両者を併用した生検法も考案されている。癌検出については，前立腺尖部や腹側においてはTRが不利であるが，恥骨弓干渉が高度であるとTPによる標本採取の難易度が増すと報告もあり，両者の併用はそれぞれの欠点を補う方法として有用である可能性が示唆される。最近では，MRIガイド下三次元生検の有用性も検証されている。また，TRにおいては直腸出血と感染症のリスクを避けられず，TPでは麻酔方法の工夫が必要であり，両者の優劣に関しては，検査時間や費用を含めて総合的に検討されるべきである。

解説

主な比較試験，システマティックレビュー，メタアナリシスでは，癌検出率および合併症のいずれにおいてもTRとTPの間に有意差はなく，両者ともに局所麻酔で施行可能なことから，両生検の有用性は同等といえる。しかし最近では，重篤な感染症の合併がなく，前立腺尖部や腹側の癌検出に優れたテンプレートガイド下TR生検を推奨する報告も増加している。

Abdollahらは，再生検472例（TR群332例，TP群140例）において癌検出率を比較した。両群とも局所麻酔下に24カ所生検が施行され，全体の癌検出率は28.6%であった。傾向スコア分析にて，主要な患者背景をマッチングさせた各群140例の癌検出率は，TR群31.4%およびTP群25.7%となり両群間に有意差を認めなかった¹⁾。またShenらは，7つの無作為化比較試験あるいは症例対照研究のメタアナリシスを施行し，sextant，extensive，saturationのすべての採取方法においてTRとTPの癌検出率に有意差を認めないことを報告した²⁾。しかし，論文や施設毎に対象，生検本数，生検部位，MRIや病理組織診断所見も標準化されていない現状で，到達法の違いによる成績比較の意義を疑問視する向きもある。

一方，TRとTPの併用についてはTakeshitaらが，三次元14カ所生検（TP 6カ所とTR 8カ所併用）を施行した1,103例を前向きに評価した。各採取部位での癌検出率のみならず，いわゆる臨床的に意義のある癌の検出が効率的であり，PSA<20ng/mLの症例に対するTPおよびTRを併用した三次元14カ所生検の有用性が示された³⁾。

合併症についてはGrummetらが、メルボルン地区の多施設共同で前向きに集積したデータベースの解析に、PubMedおよびEmbaseの文献レビューの結果を併せて評価することにより、TP群では敗血症等の重篤な感染症が原因で再入院となる患者が存在せず、直腸内多剤耐性菌の影響を考慮するとTPが望ましいと報告した⁴⁾。

Nelsonらは、TR saturation生検、TP生検、MRI所見を加味した生検に関する46文献から4,657例の初回TR生検陰性症例を抽出し、メタ回帰アナリシスによる癌検出の精度の比較を行い、MRIの情報に基づいた生検の癌検出率は他の生検法よりも優れていることを報告した⁵⁾。近年、3テスラ-multiparametric MRI併用US-fusion target biopsyの優れた診断精度も報告されており、最新のMRI情報を基にした生検が、臨床的意義のある高リスク癌の効率的検出に有用である可能性が示唆されている。

参考文献

- 1) Abdollah F, Novara G, Briganti A, et al. Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate : is there a difference in cancer detection rate? *Urology*. 2011 ; 77 : 921-5. (III)
- 2) Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy : a systematic review and meta-analysis. *Asian J Andol*. 2012 ; 14 : 310-5. (I)
- 3) Takeshita H, Kawakami S, Numao N, et al. Diagnostic performance and safety of a three-dimensional 14-core systematic biopsy method. *BJU Int*. 2015 ; 115 : 412-8. (IVa)
- 4) Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs' : should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int*. 2014 ; 114 : 384-8. (I)
- 5) Nelson AW, Harvey RC, Parker PA, et al. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy : meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One*. 2013 ; 8 : e57480. (I)

CQ**4**

原発巣の評価 (T-病期診断) にはどのような検査が推奨されるか？

原発巣の評価 (T-病期診断) は画像診断による。特に3テスラMRIを用いて、T2強調画像にダイナミック造影、拡散強調画像を加えたmultiparametric MRIを施行することにより、診断能向上が認められる。

推奨グレード **B**

背景・目的

T-病期診断で最も重要なことは、癌が前立腺内に止まっているか (T1, T2), 前立腺外へ進展しているか (T3, T4) を見極めることで、これは以後の治療方針の選択に極めて重要である。しかし、顕微鏡的な癌の検出は不可能であり、病期分類における有用性には限界がある。

解説

すべての症例で原発巣の正確な病期決定が必要なわけではないが、治療方針の決定に直接影響する所見が得られることもあり、詳細な原発巣の評価を施行すべきである。しかし、用いた診断ツールによりT-病期診断が異なることがあり、これを付記することが望ましい。また、生検所見は考慮しないという解釈が一般的である。

直腸診は局所浸潤を過小評価しがちであり、直腸診と病理学的病期との一致率は50%以下と報告されている¹⁾。TRUSは、腫瘍進展の把握が不正確であり、ルーチンに施行する病期診断ツールとしては推奨されず、T2とT3の鑑別診断はTRUSのみでは行うべきでない^{2,3)}。また、CTは濃度分解能が低く、局所病期診断には適していない⁴⁾。

MRIは前立腺癌の局所病期診断において、客観的で信頼性の高い画像診断検査として位置付けられる。形態を評価するT2強調画像に加えて、機能的な情報を加味するダイナミック造影、拡散強調画像を加えたmultiparametric MRIにより総合的に評価される。生検に伴う出血が診断能を低下させるため、可能ならば生検前に施行すべきであるが、生検後に撮像する場合は少なくとも3週間以上の間隔を空けることが望ましい。

広く普及している1.5テスラMRIによる撮像に際しては、欧米では主に経直腸コイルが用いられるが、本邦では経直腸コイルは普及しておらず、一般的にはフェーズドアレイコイル等の体表コイルが用いられる。しかし、最近普及しつつある3テスラMRIを使用することで、体表コイルを用いても空間分解能の高い画像を得ることができる。

局所病期診断においては、画像検査で病巣が検出されない場合があるが (T1c), その割合は診断手技により大きく異なる。MRIでは読影者の経験による診断能のばらつきが大きく、撮像、読影の標準化の指標としてProstate Imaging and Reporting and Data System (PI-

RADS) が提唱された^{5,6)}。最近のメタアナリシスによれば、これを用いた場合の病変検出感度は78%、特異度は79%と報告されている⁷⁾。

MRIによる前立腺外進展，精嚢浸潤診断に関しては，3テスラMRIの方が1.5テスラMRIよりも高感度であるが，経直腸コイルの有無による診断能の差はほとんどなく，3テスラMRIで経直腸コイルを用いない場合の感度，特異度が最も高いと報告されている⁷⁾。またT2強調画像のみによる診断と比較して，機能的情報が追加されると感度，特異度がともに改善されるためmultiparametric MRIでの評価が推奨される⁸⁾。

参考文献

- 1) Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate : clinical and anatomical correlations. J Urol. 1986 ; 136 : 1228-30. (III)
- 2) Rørvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, et al. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. Br J Urol. 1994 ; 73 : 65-9. (III)
- 3) Eisenberg ML, Cowan JE, Davies BJ, et al. The importance of tumor palpability and transrectal ultrasonographic appearance in the contemporary clinical staging of prostate cancer. Urol Oncol. 2011 ; 29 : 171-6. (IVb)
- 4) Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. Urology. 1999 ; 54 : 490-4. (IVb)
- 5) Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al : European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012 ; 22 : 746-57. (VI)
- 6) American College of Radiology. PI-RADS™ Prostate Imaging-Reporting and Data System. Version 2. 2015. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADS%20V2.pdf> : accessed on July 23, 2016. (VI)
- 7) Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, et al. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging : A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. 2015 ; 67 : 1112-21. (I)
- 8) de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer : A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. 2016 ; 70 : 233-45. (I)

CQ 5

転移巣の評価(NおよびM-病期診断)にはどのような検査が推奨されるか？

リンパ節評価にはリンパ節郭清術が最も優れるが、閉鎖リンパ節のみを対象とした郭清では不十分である。

推奨グレード **B**

リンパ節の評価においては、CTやMRIは感度、特異度ともに十分ではない。

推奨グレード **C1**

未治療症例でPSA \geq 10.0ng/mL、かつ直腸診陽性またはGleasonスコア \geq 8の症例、および骨転移を示唆する症状のある症例においては、骨シンチグラフィーが有用である。

推奨グレード **B**

背景・目的

リンパ節転移および骨をはじめとする種々の臓器への遠隔転移の存在は、治療方針の決定に大きな影響を及ぼし、患者の予後予測にも極めて重要である。NおよびM-病期診断が、どのような症例において必要とされるか、またその場合に推奨される検査法を検証する。

解説

リンパ節の評価は、治療方針の決定に直接の関与を有する場合に重要であり、特に根治的治療の対象となる症例において、その意義は大きい。リンパ節転移が存在する確率は、PSA値、臨床病期、生検時のGleasonスコアの組み合わせにより異なり、日本版ノモグラムではPSA \leq 10.0ng/mL、臨床病期 \leq T2a、かつGleasonスコア \leq 6の症例では、リンパ節転移を有する確率は5%未満であるとされている¹⁾。このような症例においては、根治的治療を行う前のリンパ節の評価を省略できる場合もあり、個々の症例での転移の確率を考慮してリンパ節評価の検査適用を決定する必要がある。

最良のリンパ節評価方法はリンパ節郭清術であるが、4～5割のリンパ節転移が閉鎖リンパ節以外に存在したという報告があり、閉鎖リンパ節のみを対象とした郭清はリンパ節評価として不十分である^{2,3)}。

大きさを診断基準として用いるCT、MRIのリンパ節転移診断能は十分でなく、メタアナリシスによれば、ともに感度40%程度、特異度80%程度で、CTとMRIの診断能に差を認めない⁴⁾。MRI用のリンパ節用造影剤であるultra-small superparamagnetic iron oxide

(USPIO) 製剤を用いたMR lymphographyの有用性が報告されているが、USPIO製剤の入手は困難である⁵⁾。F-18あるいはC-11でラベルしたCholine PETは、最近報告されたメタアナリシスによると、感度65%程度、特異度90%程度であり、その診断能は優れているが⁶⁾、本邦では保険適用外である。

前立腺癌は骨をはじめとして種々の臓器へ、遠隔転移をきたし得る。^{99m}Tc製剤による骨シンチグラフィーは、骨代謝の亢進した部位に集積し、特に造骨性骨転移の検出に優れた画像診断検査であるが、その特異度はやや低いとされている⁷⁾。また、PSA<10.0ng/mLで無症状である場合、骨転移を有する確率はほとんどないため、すべての前立腺癌症例のM-病期診断に骨シンチグラフィーを施行することには問題があるとされており、その適応は、症状、PSA値、Gleasonスコアおよび直腸診所見等を考慮して決定する必要がある^{8,9)}。¹⁸F-Fluorideは、^{99m}Tcによる骨シンチグラフィー製剤と同様の集積機序をもつPET製剤である。骨シンチグラフィーと比較して感度、特異度に優れると報告されているが¹⁰⁾、本邦での保険適用はない。

骨以外の転移に関しては、胸部X線、超音波検査、CT、MRI等が適応となるが、骨以外の転移巣の頻度、診断能等に関するエビデンスは乏しい。前立腺癌はブドウ糖代謝が活発でなく、また尿路排泄による影響を受けやすいため¹⁸F-FDG PETの有用性は高くない。細胞膜構成要素であるコリンの代謝に基づく¹¹C-Choline、¹⁸F-CholineによるPETの有用性が報告されているが⁶⁾、これらのCholine PETも本邦での保険適用はない。

参考文献

- 1) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al : Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. J Urol. 2008 ; 180 : 904-9. (III)
- 2) Jeschke S, Beri A, Grüll M, et al. Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. Eur Urol. 2008 ; 53 : 126-32. (III)
- 3) Heesakkers RA, Jager GJ, Hövels AM, et al. Prostate cancer : detection of lymph node metastases outside the routine surgical area with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. Radiology. 2009 ; 251 : 408-14. (V)
- 4) Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer : a meta-analysis. Clin Radiol. 2008 ; 63 : 387-95. (I)
- 5) Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer : a prospective multicohort study. Lancet Oncol. 2008 ; 9 : 850-6. (IVa)
- 6) Umbehre MH, Muntener M, Hany T, et al. The role of ¹¹C-choline and ¹⁸F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2013 ; 64 : 106-17. (I)
- 7) Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer : a meta-analysis. Skeletal Radiol. 2014 ; 43 : 1503-13. (I)
- 8) Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer : external validation of the currently available guidelines and

-
- proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol.* 2010 ; 57 : 551-8. (III)
- 9) Palvolgyi R, Daskivich TJ, Chamie K, et al. Bone scan overuse in staging of prostate cancer : an analysis of a Veterans Affairs cohort. *Urology.* 2011 ; 77 : 1330-6. (V)
- 10) Shen CT, Qiu ZL, Han TT, et al. Performance of 18F-fluoride PET or PET/CT for the detection of bone metastases : a meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2015 ; 40 : 103-10. (I)

6

病理学的事項

CQ1 ISUP2014の改訂によって何が変わったのか？

CQ2 Index tumorとはどのような病変か？

CQ3 Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) の診断的意義は？

CQ4 前立腺癌の遺伝子異常はどこまでわかっているのか？

総論

前立腺癌は病理診断でのみ確定診断がなされる。そのために、前立腺生検を行い、癌細胞の有無を病理学的に診断することが必須である。またその病理診断結果は治療方針に影響を及ぼすことを、診断する病理医はもちろんのこと、泌尿器科医も十分に理解しておく必要がある。病理組織学的分類では米国のGleasonによって1966年に提唱されたGleasonスコアという前立腺癌特有の組織学的悪性度分類が広く普及している。これは270例の前立腺癌症例から考案した前立腺癌に特化した分化度分類であり¹⁾、組織学的形態を1～5のパターンに分類したものを基本としている。おのおのの標本においては最も広い面積を有するパターンを第1パターン、次いで広い面積を有するものを第2パターンとして、その合計をGleasonスコアとする。1つの標本の癌組織で2つのパターンを評価し、2つを合計するという点や細胞異型ではなく組織構築と浸潤様式で評価する等、他臓器の癌に類をみないユニークな分類法である。ただし、PSA検診が存在しなかった時代には多くが進行性前立腺癌で、前立腺肥大症として経尿道的前立腺切除術後の標本で診断される例外を除き、限局性前立腺癌と診断される症例は少なかった。しかしPSA検診の普及に伴い、限局性前立腺癌として診断される症例が急増し、古典的Gleason分類にはそぐわない状況が出現した。また、Gleason分類の診断基準も様々であった。これらの問題に対応するため、適宜改訂が加えられてきている^{2,3)}。

HE染色のみでなく免疫組織化学染色が前立腺癌の診断では有用である。特に基底細胞を染色するhigh molecular weight cytokeratinを用いることにより、癌に特異的な2層性の消失を容易に判定することが可能となった⁴⁾。上記抗体に、前立腺癌に高頻度に発現するalpha-methylacyl-CoA racemaseを加えたPINカクテル等も、診断困難例には積極的に活用することが推奨されている⁵⁾。

何度か改訂が繰り返されてきたGleasonスコアであるが、臨床および分子生物学的な研究の蓄積から、いくつかの課題も明らかとなっている。1つは針生検組織でGleasonパターン1や2と判定されることはほとんどなく、実臨床ではGleasonスコア2～5と診断される前立腺癌はほぼ存在しない。このことを踏まえ、2015年にはGleasonスコアによる分類からグレードグループ分類という大きな改訂がなされている^{3,6)}。また、前立腺内で不均一性(heterogeneity)のある前立腺癌において^{7,8)}、真に治療対象とすべきindex tumorとは何かという問題、単なるGleasonパターンではなく、予後不良因子であるとともに、非浸潤癌においては背景に高悪性度前立腺癌が存在する可能性を示唆するintraductal carcinoma of the prostate (IDC-P)の臨床的な意義⁹⁾、さらには融合遺伝子に代表される遺伝子異常の診断的意義^{10,11)}等が明らかにされると予測され、今後の前立腺癌における位置付けが注目される。

参考文献

- 1) Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966 ; 50 : 125-8.
- 2) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al ; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005 ; 29 : 1228-42.
- 3) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al ; Grading Committee. The 2014 International Society of

- Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma : Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 ; 40 : 244-52.
- 4) Kahane H, Sharp JW, Shuman GB, et al. Utilization of high molecular weight cytokeratin on prostate needle biopsies in an independent laboratory. *Urology.* 1995 ; 45 : 981-6.
 - 5) Kumaresan K, Kakkar N, Verma A, et al. Diagnostic utility of α -methylacyl CoA racemase (P504S) & HMWCK in morphologically difficult prostate cancer. *Diagn Pathol.* 2010 ; 5 : 83.
 - 6) Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, et al. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *Eur Urol.* 2016 ; 69 : 1135-41.
 - 7) Cheng L, Song SY, Pretlow TG, et al. Evidence of independent origin of multiple tumors from patients with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 ; 90 : 233-7.
 - 8) Cooper CS, Eeles R, Wedge DC, et al. Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue. *Nat Genet.* 2015 ; 47 : 367-72.
 - 9) Kato M, Tsuzuki T, Kimura K, et al. The presence of intraductal carcinoma of the prostate in needle biopsy is a significant prognostic factor for prostate cancer patients with distant metastasis at initial presentation. *Mod Pathol.* 2016 ; 29 : 166-73.
 - 10) Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005 ; 310 : 644-8.
 - 11) Gasi Tandefelt D, Boormans J, Hermans K, et al. ETS fusion genes in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014 ; 21 : R143-52.

ISUP2014の改訂によって 何が変わったのか？

前立腺癌の悪性度評価法として汎用されてきた Gleason 分類に代わり新しいグレードグループ分類が提唱され、ISUP2014のコンセンサス会議で承認された。今後はこの新分類による評価と Gleason スコアの併記を経て、将来的には新分類に一本化されると予測される。

解説

前立腺癌の悪性度評価法である Gleason 分類は1966年に Gleason によって提唱されたもの^{1,2)}で、以来約半世紀の間、全世界で広く用いられてきた。1974年³⁾、1977年⁴⁾に Gleason 自身が改訂を加え、さらに2005年⁵⁾には International Society of Urological Pathology (ISUP) により改訂された (ISUP2005)。

前立腺癌臨床の変遷に伴い、Gleason 分類における種々の問題点が指摘されるようになってきた。主なものとしては、① Gleason 分類においては、同様の予後、悪性度の腫瘍に対して多種類のグレードが存在する、② 理論的にはスコア 2～10の9段階評価であるにもかかわらず、現実としてスコアはほぼ6～10のいずれかに振り分けられ、スコア分布に偏りがあるため患者の誤解を招きやすい、③ Gleason スコア $3 + 4 = 7$ と $4 + 3 = 7$ の予後は異なる⁶⁾にもかかわらず、同じスコア 7 に包括されている、④ Gleason スコア 8 と 9～10 は悪性度、予後が異なる⁷⁾にもかかわらず、現行のリスク分類では1つのグループに入れられている、等である。

これらの点を解決するために、前立腺癌に対する新しいグレードグループ分類 (新分類) が、まず2013年に提唱された⁸⁾。新分類では現行の Gleason 分類を基にして、各スコアを適切に群化することによりグレードグループ 1～5 を設定しており、数値が増す毎に悪性度が高くなる。具体的には、Gleason スコア 2～6 が新分類のグレードグループ 1、Gleason スコア $3 + 4 = 7$ がグレードグループ 2、Gleason スコア $4 + 3 = 7$ がグレードグループ 3、Gleason スコア 8 がグレードグループ 4、Gleason スコア 9～10 がグレードグループ 5 に相当する。おのおののグレードグループ決定のための基本的な癌の組織学的パターンそのものに大きな変更はない。この時点では、ISUP2005改訂以降の7,869例の前立腺全摘除症例を解析した結果、グレードグループと PSA 非再発率の間には良好な相関関係が得られた⁸⁾。この結果を基に、多施設間の前立腺全摘除術20,845例、生検16,176例、放射線療法5,501例のメタアナリシスにより追試を行い、同様に各グレードグループと PSA 非再発率との間に良好な相関関係が得られた⁹⁾。この新分類により、各症例は悪性度、予後階層別の 1～5 のグレードグループのいずれかに振り分けられることになる。また、最も予後良好な群が 1 で表示さ

れることとなり、悪性度、予後の異なる Gleason スコア $3 + 4 = 7$ と $4 + 3 = 7$ を分離でき、同様に Gleason スコア 8 と 9～10 を分離することが可能となった。

上記の内容は2014年11月に米国シカゴで開催された ISUP のコンセンサス会議において綿密に討議され、当面は Gleason スコア を併記するかたちでこの新分類を使用する、ということが承認された¹⁰⁾。

また、新分類は2016年2月に発刊された WHO 分類¹¹⁾に収載されており、今後の前立腺癌の悪性度評価法のスタンダードになっていくと思われる。いまだ解決されていない事項、たとえば前立腺全摘除症例における第3パターンへの取り扱いや生検標本における Gleason パターン4の割合の表記等に関しては今後の討議により解決を図ることになっている。また今回の改訂により、各種のリスク分類やノモグラムの改訂は必須であると考えられる。

参考文献

- 1) Bailar JC 3rd, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation : preliminary report. *Cancer Chemother Rep.* 1966 ; 50 : 129-36.
- 2) Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966 ; 50 : 125-8.
- 3) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974 ; 111 : 58-64.
- 4) Mellinger GT. Prognosis of prostatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 1977 ; 61-72.
- 5) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al ; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005 ; 29 : 1228-42.
- 6) Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, et al. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer : differences in outcome between primary Gleason grade 3 and 4. *J Urol.* 2001 ; 166 : 1692-7.
- 7) Sabolch A, Feng FY, Daignault-Newton S, et al. Gleason pattern 5 is the greatest risk factor for clinical failure and death from prostate cancer after dose-escalated radiation therapy and hormonal ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 81 : e351-60.
- 8) Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, et al. Prognostic Gleason grade grouping : data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013 ; 111 : 753-60.
- 9) Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System : A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016 ; 69 : 428-35.
- 10) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al ; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma : Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 ; 40 : 244-52.
- 11) Moch H, Humphrey PA, Ulbright T, et al, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. World Health Organization ; 2016.

Index tumorとは どのような病変か？

前立腺癌は異なるクローンにより多発することが知られているが、生命予後に影響を及ぼす可能性があり、治療の対象となる病変は限られる。このような病変がindex tumor (もしくはdominant nodule) である。近年ではindex tumorのみを治療対象とする局所療法が試みられている。

解説

前立腺癌は多発性に発生し、それぞれが遺伝子的に異なる存在であることが知られている^{1,2)}。大きさおよび発生部位によりそれぞれの前立腺癌病変は悪性度が異なることが非常に多く、患者予後を決定する病変を同定する必要性が指摘されていた³⁾。従来は腫瘍量もしくは腫瘍径が最も重要な予後不良因子であると考えられ⁴⁾、最も大きな病変をindex tumorとする傾向があった⁵⁾。一般的に最も大きな病変はおおむねGleasonスコアおよび病理学的T-病期が最も高い傾向にある⁶⁻⁸⁾。そのため、局所療法で治療対象として最大腫瘍径病変が選択されることが多い⁹⁾。しかしながら、腫瘍径とGleasonスコアや病理学的T-病期が乖離する症例は少なくなく^{6,7,10)}、そのような症例では腫瘍径以外の項目が重要な予後因子となることが多い¹¹⁾。

Gleasonスコアは重要な予後因子であり、index tumorの選定に影響を及ぼす。近年、Gleasonスコア3 + 3 = 6の病変をindex tumorとして取り扱うか否かについて議論がある。前立腺癌の転移は複数のクローンが別々に転移することが判明し¹²⁾、IDC-Pのような高悪性度病変からGleasonスコア3 + 3 = 6のような低悪性度病変まで転移能を有することが報告されている^{13,14)}。よって、真のindex tumorの決定には精緻な分子生物学的検討を必要とするべきであるとの意見がある¹⁵⁾。しかしながら、Gleason grade 4成分と比較してGleason grade 3成分は増殖能力が乏しく、不死能を獲得しておらず、転移能は乏しい⁹⁾。実臨床においても、ISUPによるGleason gradingの診断基準¹⁶⁾によりGleasonスコア3 + 3 = 6と診断された症例の遠隔転移は極めて稀である^{17,18)}。この点から、Gleasonスコア3 + 4 = 7以上の病変がindex tumorの候補となる。ただし、Gleasonスコア3 + 3 = 6でも腫瘍径の大きい病変はindex tumorの対象とする方向にある。しかしながら、現在のところindex tumorを規定するGleasonスコアおよび大きさに関する明確な病理学的定義は存在しない。

このような状況から、報告書へのindex tumorの記載方法や臨床上の取り扱いについても明確な規定は現時点ではない。しかしながら今後は腫瘍径、Gleasonスコアおよび病理学的T-病期の総合的評価からindex tumorの選定を行い、報告されることが期待される。

- 1) Cheng L, Song SY, Pretlow TG, et al. Evidence of independent origin of multiple tumors from patients with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 ; 90 : 233-7.
- 2) Cooper CS, Eeles R, Wedge DC, et al. Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue. *Nat Genet.* 2015 ; 47 : 367-72.
- 3) McNeal JE, Price HM, Redwine EA, et al. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate : morphological comparison and biological significance. *J Urol.* 1988 ; 139 : 61-5.
- 4) Voges GE, Eigner EB, Ross W, et al. Pathologic parameters and flow cytometric ploidy analysis in predicting recurrence in carcinoma of the prostate. *Eur Urol.* 1993 ; 24 : 132-9.
- 5) van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al : ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2 : T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol.* 2011 ; 24 : 16-25.
- 6) Arora R, Koch MO, Eble JN, et al. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 2004 ; 100 : 2362-6.
- 7) Huang CC, Deng FM, Kong MX, et al. Re-evaluating the concept of "dominant/index tumor nodule" in multifocal prostate cancer. *Virchows Arch.* 2014 ; 464 : 589-94.
- 8) Santoni M, Scarpelli M, Mazzucchelli R, et al. Current Histopathologic and Molecular Characterisations of Prostate Cancer : Towards Individualised Prognosis and Therapies. *Eur Urol.* 2016 ; 69 : 186-90.
- 9) Ahmed HU, Arya M, Freeman A, et al. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? *Lancet Oncol.* 2012 ; 13 : e509-17.
- 10) Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 ; 124 : 995-1000.
- 11) Kozminski MA, Palapattu GS, Mehra R, et al. Understanding the relationship between tumor size, gland size, and disease aggressiveness in men with prostate cancer. *Urology.* 2014 ; 84 : 373-8.
- 12) Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature.* 2015 ; 520 : 353-7.
- 13) Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest.* 2013 ; 123 : 4918-22.
- 14) Lindberg J, Kristiansen A, Wiklund P, et al. Tracking the origin of metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 819-22.
- 15) Barbieri CE, Demichelis F, Rubin MA. The lethal clone in prostate cancer : redefining the index. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 395-7.
- 16) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al : Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma : Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 ; 40 : 244-52.
- 17) Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, et al. Natural history of pathologically organ-confined (pT2), Gleason score 6 or less, prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology.* 2008 ; 72 : 172-6.
- 18) Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol.* 2012 ; 36 : 1346-52.

CQ 3

Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) の診断的意義は？

治療方法に関わらず、浸潤癌内のIDC-Pの存在はPSA再発、臨床再発、癌特異的死亡率、全生存率に影響を及ぼす病理学的予後不良因子である。浸潤癌成分を認めない生検標本内でのIDC-Pの存在は、背景に高悪性度前立腺癌が存在する可能性を示唆する。

解説

IDC-PはKoviらにより最初に提唱された概念で、既存の前立腺導管および腺房内に前立腺癌細胞が進展する病態として報告された¹⁾。IDC-Pの発生機序として、導管もしくは腺房内に腫瘍が発生するとする概念と浸潤癌成分が既存の導管もしくは腺房内に進入するとする概念がある²⁾。近年、IDC-Pには浸潤病変と関連する病変と関連しない病変の2つのタイプが存在することが指摘されている^{3,4)}。

McNealらは、浸潤癌におけるIDC-Pの存在が予後不良因子となり得ることを最初に報告した。McNealらは浸潤癌成分を伴ったIDC-Pを以下の2つの基準を満たす病変と定義した⁵⁾。
①明らかな腫瘍細胞により構成された境界明瞭な病変で、その周囲は基底細胞の存在を伴った正常組織に取り囲まれている。

②構成する腫瘍細胞は、浸潤病変の腫瘍細胞と同じ所見を呈する。

McNealらは前立腺全摘標本を用いた検討で、IDC-Pの存在する症例は病期が有意に進行していること、PSA再発率が有意に高いことを示した⁵⁾。McNealらの定義は多くのIDC-Pの検討に用いられ、その後の追試でもその結果の妥当性が示されている^{6,7)}。近年ではCohenらがMcNealらの定義を少し改変した定義を提唱している²⁾。

Epsteinらは、浸潤癌が存在しない針生検検体にて、以下のいずれかの項目を満たす、特に顕著な構造および細胞異型を示すhigh grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN)症例をIDC-Pと定義した⁸⁾。

①充実性もしくは密な篩状構造を示す。

②疎な篩状構造もしくは微小乳頭状構造を示す場合には、構成する腫瘍細胞の核の大きさが正常前立腺腺上皮細胞の6倍もしくはcomedonecrosis (面皰壊死)を示す。

Epsteinらの定義するIDC-Pは、非浸潤病変から高悪性度浸潤癌の存在を予測することが一義的な目的であるため、McNealらの定義よりも厳しい基準で作製されているのが特徴である。

Epsteinらは、彼らの基準を満たすIDC-P成分を有する針生検症例で前立腺全摘除術が行われた症例の多くはhigh Gleasonスコアでかつ進行性癌であったこと、ホルモン療法もしくは放射線療法を行った症例の多くは早期にPSA再発をきたしたことを示した^{8,9)}。前立腺全

摘標本でも、浸潤癌成分を伴わないIDC-P成分が存在することが近年知られてきた³⁾。したがって、IDC-Pの存在が必ずしも浸潤癌の存在を保証しないことには留意する必要がある。

WHOの成書によるIDC-Pの定義は導管および腺房内での高度異型細胞の増殖が基本的な骨子であり、参考としてEpsteinの定義が掲載されている¹⁰⁾。臨床的有用性の観点からどちらの定義が有用であるとの結論は出していないが、報告されている臨床データの的にはMcNealの定義に基づく検討が多い。

最近の検討ではIDC-Pを有する症例はホルモン療法および放射線療法に対する抵抗性を示すことが知られてきた^{11,12)}。また、前立腺全摘除術を受けた症例において、IDC-Pを有する症例は有しない症例に比して有意にPSA再発率、臨床再発率、癌特異的死亡率が高く、全生存率が有意に低いことが示された¹³⁻¹⁵⁾。また、初発時に遠隔転移を有する症例においても、IDC-Pを有する症例は有しない症例に比して癌特異的死亡率が有意に高く、全生存率が有意に低いことが示された^{16,17)}。このことから、IDC-Pは重要な予後因子として認識されてきている。

今後は前立腺針生検および前立腺全摘標本においても、IDC-Pの有無を記載することによってより患者の予後が精緻に予測されることが期待される。

参考文献

- 1) Kovi J, Jackson MA, Heshmat MY. Ductal spread in prostatic carcinoma. *Cancer*. 1985 ; 56 : 1566-73.
- 2) Cohen RJ, Wheeler TM, Bonkhoff H, et al. A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 ; 131 : 1103-9.
- 3) Miyai K, Divatia MK, Shen SS, et al. Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate : a comparison between "precursor-like" and "regular type" lesions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 ; 7 : 2518-26.
- 4) Tsuzuki T. Intraductal carcinoma of the prostate : a comprehensive and updated review. *Int J Urol*. 2015 ; 22 : 140-5.
- 5) McNeal JE, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol*. 1996 ; 20 : 802-14.
- 6) Wilcox G, Soh S, Chakraborty S, et al. Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. *Hum Pathol*. 1998 ; 29 : 1119-23.
- 7) Rubin MA, de La Taille A, Bagiella E, et al. Cribriform carcinoma of the prostate and cribriform prostatic intraepithelial neoplasia : incidence and clinical implications. *Am J Surg Pathol*. 1998 ; 22 : 840-8.
- 8) Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy : Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*. 2006 ; 19 : 1528-35.
- 9) Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy : emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol*. 2010 ; 184 : 1328-33.
- 10) Moch H, Humphrey PA, Ulbright T, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. World Health Organization ; 2016.
- 11) Van der Kwast T, Al Daoud N, Collette L, et al. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2012 ; 48 : 1318-25.
- 12) Bonkhoff H, Wheeler TM, van der Kwast TH, et al. Intraductal carcinoma of the prostate : precursor or aggressive phenotype of prostate cancer? *Prostate*. 2013 ; 73 : 442-8.
- 13) O'Brien BA, Cohen RJ, Wheeler TM, et al. A post-radical-prostatectomy nomogram incorporating new pathological variables and interaction terms for improved prognosis. *BJU*

-
- Int. 2011 ; 107 : 389-95.
- 14) Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate*. 2014 ; 74 : 680-7.
 - 15) Miyai K, Divatia MK, Shen SS, et al. Clinicopathological analysis of intraductal proliferative lesions of prostate : intraductal carcinoma of prostate, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and atypical cribriform lesion. *Hum Pathol*. 2014 ; 45 : 1572-81.
 - 16) Zhao T, Liao B, Yao J, et al. Is there any prognostic impact of intraductal carcinoma of prostate in initial diagnosed aggressively metastatic prostate cancer? *Prostate*. 2015 ; 75 : 225-32.
 - 17) Kato M, Tsuzuki T, Kimura K, et al. The presence of intraductal carcinoma of the prostate in needle biopsy is a significant prognostic factor for prostate cancer patients with distant metastasis at initial presentation. *Mod Pathol*. 2016 ; 29 : 166-73.

前立腺癌の遺伝子異常はどこまでわかっているのか？

前立腺癌には *TMPRSS2:ERG* 融合遺伝子を有する癌が多く存在し、その産物である ERG タンパク質を用いた診断が臨床応用されるようになった。また進行性前立腺癌では DNA 修復に関わる遺伝子の異常等も指摘されており、今後は遺伝子異常を基にした個別化医療が進むものと思われる。

解説

遺伝子融合は白血病やリンパ腫、肉腫において報告されてきたが、前立腺癌でも遺伝子の網羅的解析を基に融合遺伝子が存在することを、Tomlinsらが2005年に初めて報告した¹⁾。前立腺癌遺伝子発現データベースを基に *TMPRSS2* (a prostate-specific, androgen-responsive, transmembrane serine protease gene) の5'末端の非翻訳領域が、ETSファミリー癌遺伝子 *ERG* や *ETV1* の5'末端領域と置き換わっている融合遺伝子を発見した。欧米人の前立腺癌の約50%程度に *TMPRSS2:ERG* 融合遺伝子が認められ、また *TMPRSS2* 以外にも他の遺伝子と ETS ファミリー遺伝子とが融合遺伝子を形成している例も報告されている (ETS 融合遺伝子)²⁾。この融合遺伝子の形成には、アンドロゲン刺激を受けたアンドロゲン受容体 (androgen receptor ; AR) が大きく関与しているといわれており、そのため AR を発現している前立腺特異的に *TMPRSS2:ERG* 融合遺伝子の形成が誘発されると考えられている³⁾。この融合遺伝子は正常前立腺や前立腺肥大症組織ではほとんど検出されないが、前癌病変とされている HGPIN では約20%程度に検出される⁴⁾。したがって、*TMPRSS2:ERG* 融合遺伝子の形成は前立腺癌の発癌段階の早期の現象であると考えられている。組織・尿・血液検体を用いて *TMPRSS2:ERG* 融合遺伝子の産物である ERG タンパク質や *TMPRSS2:ERG* 融合遺伝子の mRNA の検出・測定をすることで前立腺癌の診断に応用されるようになった⁵⁾。一方、ETS 融合遺伝子陽性癌と陰性癌とでは分子変異が異なることもわかってきており、後者には serine-protease inhibitor である *SPINK* 遺伝子の過剰発現⁶⁾ や chromatin-remodeling enzyme の1つである *CHDI* 遺伝子の欠損⁷⁾、後に述べる *SPOP* 遺伝子の変異を認める症例があることもわかってきた^{8,9)}。また、前立腺癌はその病状の進行とともに多くの症例で AR の増幅や変異、さらにはこの AR 経路に関わる遺伝子群に異常をきたすといわれている¹⁰⁾。ヒトゲノム解読終了後、得られたヒトゲノム地図を基に癌ゲノム解読が開始された。次世代シーケンシング (next generation sequencing ; NGS) 技術の進歩により、大量のゲノム配列を短時間で解読することが実用化されると、癌ゲノムの解析は大きく進展し、新たな癌遺伝子が発見されている。前立腺局所の癌、転移巣の whole NGS の結果、それぞれの癌細胞の系統図 (phylogenetic tree) を描いてみると、転移巣から局所への移動、転移巣から別の転移巣

への移動等, これまで考えられないような癌細胞の体内の移動がわかってきた¹¹⁾。前立腺癌では, ほかの癌に比べ点突然変異の頻度は少なく, 発癌への寄与は少ないと考えられている。代表的な変異遺伝子としてE3 ubiquitin ligase substrate-binding proteinであるSPOP(10%程度の前立腺癌に認める)がある。一方, copy-number alterations (CNAs)の頻度は高く, その発癌過程で重要性が示唆されている¹⁰⁾。CNAsの割合が前立腺癌の細胞悪性度, PSA再発率, 転移の程度に相関するとの報告もある。進行性前立腺癌の約20%にBRCA1やBRCA2等の遺伝子修復に関わる遺伝子の異常があることがわかってきており¹⁰⁾, こうした症例はPARP (poly [ADP]-ribose polymerase) 阻害薬や白金系抗癌剤の効果が期待できることも報告されている¹²⁾。

参考文献

- 1) Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005 ; 310 : 644-8.
- 2) Gasi Tandefelt D, Boormans J, Hermans K, et al. ETS fusion genes in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014 ; 21 : R143-52
- 3) Mani RS, Tomlins SA, Callahan K, et al. Induced chromosomal proximity and gene fusions in prostate cancer. *Science*. 2009 ; 326 : 1230.
- 4) Mosquera JM, Perner S, Genega EM, et al. Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications. *Clin Cancer Res*. 2008 ; 14 : 3380-5.
- 5) Merdan S, Tomlins SA, Barnett CL, et al. Assessment of long-term outcomes associated with urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2 : ERG gene fusion at repeat biopsy. *Cancer*. 2015 ; 121 : 4071-9.
- 6) Tomlins SA, Rhodes DR, Yu J, et al. The role of SPINK1 in ETS rearrangement-negative prostate cancers. *Cancer Cell*. 2008 ; 13 : 519-28.
- 7) Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature*. 2012 ; 487 : 239-43.
- 8) Gan W, Dai X, Lunardi A, et al. SPOP Promotes Ubiquitination and Degradation of the ERG Oncoprotein to Suppress Prostate Cancer Progression. *Mol Cell*. 2015 ; 59 : 917-30.
- 9) Theurillat JP, Udeshi ND, Errington WJ, et al. Prostate cancer. Ubiquitylome analysis identifies dysregulation of effector substrates in SPOP-mutant prostate cancer. *Science*. 2014 ; 346 : 85-9.
- 10) Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015 ; 161 : 1215-28.
- 11) Cooper CS, Eeles R, Wedge DC, et al. Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue. *Nat Genet*. 2015 ; 47 : 367-72.
- 12) Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 ; 373 : 1697-708.

7

監視療法

CQ1

どのような患者が監視療法に適しているのか？

推奨グレードB

CQ2

監視療法中の経過観察方法と治療開始基準は何か？

推奨グレードB

CQ3

監視療法の長期的な安全性は？

推奨グレードB

総論

血清PSA検査は前立腺癌の早期発見に大きな貢献を果たしてきた。一方で、PSA検査を契機に発見される前立腺癌の中には患者の生命予後に影響を与えないものが少なからず存在することも明らかになっており、これらを適切に見分け根治的治療を回避することは、治療に伴う様々な患者の苦痛やQOLの低下を回避できるだけでなく、医療経済的な側面の恩恵も大きい。問題は、現在の医療診断技術では前立腺癌と診断がついた時点で放置してもよい前立腺癌と治療すべき前立腺癌の区別が完全にはできないことである。そこで対応策として登場したのが監視療法 (active surveillance) という治療戦略である。暫時治療開始を延期しても生命予後に悪影響を与えないと考えられる患者群を選別し、その後定期的な検査の中で根治的治療を開始すべき前立腺癌をみつけていく、という方法である。類似の治療戦略としてしばしば混同される「待機療法」は、転移出現等の病勢の明らかな増悪を待ってホルモン療法を開始する治療法であるが、監視療法を選択した患者が期待余命10年未満になって病勢進行をみたためホルモン療法を開始する臨床経過は十分に想定されるわけであり、監視療法と待機療法はシームレスな関係といえる。

さて、監視療法の主な問題点は2つある。1つは監視療法適応患者の選択基準であり、もう1つは経過観察中の検査方法の信頼性である。前者の選択基準に関しては、患者の安全性を担保するあまり基準を厳しくしすぎ、その結果として過剰治療率が十分に低減できない懸念と、逆に甘い基準のために患者の生命予後に悪影響を与える懸念の両面がある。現在、世界的な規模で遂行中のProstate cancer Research International : Active Surveillance (PRIAS) study¹⁾をはじめいくつかの監視療法に関する前向き研究が進行中であり、これらの研究結果から患者の選別基準に関しては一定程度の共通認識が醸成されつつあり、今回のガイドラインにも反映されている。Movember Foundationは男性の健康科学研究、特に癌の早期発見や予防法等の研究に対して積極的に財政支援を行っているオーストラリア発祥の財団だが、この財団の支援を受けてPRIAS studyを中心とした世界中で遂行中の主な監視療法研究者がコンソーシアムを形成し、おのおのの試験の登録患者の膨大なデータを集積中で、このデータベースを基にして監視療法に関するガイドラインを作成中である²⁾。日本人に関するデータも2000年から集積された厚生労働省研究班登録患者^{3, 4)}とPRIAS studyに登録中の患者データ⁵⁾が集積されており、これまでのガイドラインよりも一歩踏み込んだ指針が示されるものと期待される。今後の展望を予測すると、監視療法患者の選択基準は徐々に緩める方向での研究が進むと予想される。ただし、新規診断マーカーや遺伝子診断法の登場、画像診断のさらなる進歩等が前提となる^{6, 7)}。

一方、経過観察中の病勢進行をモニターする指標に関しては、当初はPSA倍加時間 (PSA doubling time ; PSADT) やPSA年間増加度 (PSA velocity ; PSAV) 等のPSA動態が積極的治療開始のトリガーとして重要視されていたが、早期前立腺癌患者の前立腺に併存する慢性炎症等がPSA値の不規則な変動の要因となるため、信頼性が低下してきた⁸⁾。今回のガイドラインで「PSA監視療法」ではなく「監視療法」という用語に統一した理由は、PSA値だけを監視するような誤解を患者に与える懸念があるため、今後は単純に「監視療法」という用語

に統一するべきではないかと考えたからである。PRIAS studyでは、PSADT<10年では再生検を毎年施行することが推奨されている。1年以内に施行する再生検は初回生検の過小評価を補正する意味で大変重要であるが、その後の経過観察中の生検の頻度を増加させることは患者の負担につながり、実際に再生検を拒否する患者も無視できない比率で存在することがPRIAS studyや日本人患者の研究では判明している^{5,9,10}。そのため、再生検の代わりにmultiparametric MRI (mpMRI) が代替手段として利用できないかが今後の臨床研究の課題となっている。実臨床上、どうしても再生検を拒否するものの(PSA)監視療法の継続を希望する患者にはmpMRIの施行が望ましいと考えられる。

監視療法に関する懸念材料として、長期の安全性と患者の精神面を中心としたQOLへの影響が挙げられる。単一群ではあるがいくつかの大規模な試験(PRIAS study, トロント大学, Johns Hopkins大学による研究等)に関して、長期の安全性に関するデータが徐々に明らかになってきた。これらからは、総じて低リスクであれば長期の安全性に問題ないことが示唆されている¹⁰⁻¹²。QOLへの影響に関しては、いまだ監視療法後長期の縦断研究結果はないが、6カ月~1年の短期でのQOLへの影響に関してはおおむね問題ないとの報告が多い^{13,14}。横断研究やコホート研究を対象としたシステマティックレビューでも監視療法患者の健康関連QOLは良好に保たれていた¹⁵。ただし無作為化された研究は含まれず、選択バイアスが存在すること、本邦の患者を含めて長期的な成績はいまだ不明であることが検討課題である。もう1つ留意しなければならないのは、監視療法患者における下部尿路症状(lower urinary tract symptoms; LUTS)の管理である。今回のガイドラインにおいても監視療法に相応しい患者としてPSA濃度(PSA density; PSAD) <0.2あるいは<0.15ng/mL/mLと記載されているが、この基準を満たす患者は当然ながら前立腺容積が大きめの患者が想定される。したがって、監視療法開始前ないしは経過中にLUTSが患者QOLにとって大きな問題になる可能性がある。2002年から2年間に登録された日本人の監視療法患者117例においても、13例(11%)が病勢進行を認めないもののLUTSのために経尿道的前立腺切除術(TURP)や前立腺全摘除術を経過中に施行されている。こういった背景から、監視療法中のLUTSの増悪を回避し、さらに何も治療をしないことに関する不安感を和らげる効果や病勢進行予防を期待して、監視療法患者における5 α 還元酵素阻害薬(デュタステリド)の有効性を検証する無作為化第Ⅲ相試験(REDuction by Dutasteride of clinical progression Events in Expectant Management (REDEEM)試験)が実施された。主要エンドポイントは3年までの観察で病理学的基準逸脱(reclassification)または臨床的病勢進行までの期間と設定され、デュタステリド群で病勢進行が有意に抑制されていた¹⁶。このほかにも、抗腫瘍効果が期待されているポリフェノール含有量の多いザクロ、緑茶、ブロッコリー、ウコンからなる合剤の有効性検証試験(Pomi-T試験)¹⁷や、日本人監視療法患者に対する前立腺肥大症薬であるクロルマジノンのPSA値の増加率抑制効果やreclassification率抑制効果を検証する無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT) (PROSAS試験)が実施中である。

最後に、監視療法は低リスク前立腺癌患者に対する選択肢として、本邦においても試行的段階を終了し実臨床で安全に施行できる段階になったといえるが¹⁸、上述したような問題点は完全に解消されてはならず今後の臨床研究の進展が期待される。また、精神面の問題を抱

える患者やパートナーがいない患者，不十分な生検で診断された患者等は不安感から精神面でのQOLが悪いとの指摘もあり¹⁹⁾，治療法選択時や監視療法開始後の経過観察において注意すべきである。どのような疾患にもあてはまるが，とりわけ監視療法では「医療者側の十分な説明」と「患者側の十分な病態の理解」が必須であることを改めて強調しておきたい。

参考文献

- 1) Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide : the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 597-603. **(IVa)**
- 2) Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, et al ; Movember GAP3 consortium. Active surveillance for prostate cancer : a narrative review of clinical guidelines. *Nat Rev Urol.* 2016 ; 13 : 151-67. **(V)**
- 3) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 ; 38 : 122-8. **(III)**
- 4) Sugimoto M, Shiraishi T, Tsunemori H, et al. Pathological findings at radical prostatectomy in Japanese prospective active surveillance cohort. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 ; 40 : 973-9. **(IVa)**
- 5) Sugimoto M, Hirama H, Yamaguchi A, et al ; PRIAS-JAPAN study group. Should inclusion criteria for active surveillance for low-risk prostate cancer be more stringent? From an interim analysis of PRIAS-JAPAN. *World J Urol.* 2015 ; 33 : 981-7. **(III)**
- 6) Hirama H, Sugimoto M, Ito K, et al. The impact of baseline [-2]proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer : the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 ; 140 : 257-63. **(III)**
- 7) Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, et al. Active surveillance for prostate cancer : a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 619-26. **(I)**
- 8) Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 2810-6. **(IVa)**
- 9) Bokhorst LP, Alberts AR, Rannikko A, et al ; PRIAS study group. Compliance Rates with the Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) Protocol and Disease Reclassification in Noncompliers. *Eur Urol.* 2015 ; 68 : 814-21. **(IVa)**
- 10) Bokhorst LP, Lepistö I, Kakehi Y, et al. Complications after prostate biopsies in men on active surveillance and its effect on receiving further biopsies in the Prostate cancer Research International : Active Surveillance (PRIAS) study. *BJU Int.* 2016 ; 118 : 366-71. **(IVa)**
- 11) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 : 272-7. **(IVa)**
- 12) Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer : an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 2185-90. **(IVa)**
- 13) van den Bergh RC, de Blok W, van Muilekom E, et al. Impact on quality of life of radical prostatectomy after initial active surveillance : more to lose? *Scand J Urol.* 2014 ; 48 : 367-73. **(IVa)**
- 14) Venderbos LD, van den Bergh RC, Roobol MJ, et al. A longitudinal study on the impact of active surveillance for prostate cancer on anxiety and distress levels. *Psychooncology.* 2015 ; 24 : 348-54. **(IVa)**
- 15) Bellardita L, Valdagni R, van den Bergh R, et al. How does active surveillance for prostate cancer affect quality of life? A systematic review. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 637-45. **(III)**
- 16) Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management : the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 ; 379 : 1103-11. **(II)**

- 17) Thomas R, Williams M, Sharma H, et al. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer—the U.K. NCRN Pomi-T study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014 ; 17 : 180-6. **(II)**
- 18) Mitsuzuka K, Koga H, Sugimoto M, et al. Current use of active surveillance for localized prostate cancer : A nationwide survey in Japan. *Int J Urol.* 2015 ; 22 : 754-9. **(IVb)**
- 19) Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate cancer during active surveillance. *Eur Urol.* 2013 ; 64 : 30-6. **(IVa)**

CQ**1**

どのような患者が監視療法に適しているのか？

PSA \leq 10ng/mL, 臨床病期 \leq pT2, 陽性コア数 \leq 2本 (ただし, ターゲット生検, saturation生検の場合はこの限りではない), Gleasonスコア \leq 6, さらにPSA濃度 (PSAD) $<$ 0.2あるいは $<$ 0.15ng/mL/mLの症例が適応となる。

推奨グレード

B

背景・目的

監視療法は前立腺癌診療における過剰治療を防ぐための有用な解決策の1つであり、今後はさらに適応症例の増加が予測される。これを安全に運用し、広く普及させるためには、まずその患者選択が重要となってくる。ここでは現在遂行されているいくつかの監視療法研究から、その適応患者基準について検討する。

解説

現在、世界ではいくつかの監視療法に関する前向き研究が進行中である(表)¹⁻⁴⁾。いずれの患者選択基準もいわゆるD'Amico分類における低リスク群の定義(診断時PSA \leq 10ng/mL, Gleasonスコア \leq 6, T1~T2a)よりはやや厳しいものになっている。欧州を中心に展開しているPRIAS studyとJohns Hopkins大学の基準⁴⁾にはPSADが組み込まれていることが特徴的である。PSADは監視療法経過中の病理学的基準逸脱(reclassification)と関連していると報告されており^{5,6)}、安全に遂行するための重要なパラメーターであると考えられている。陽性コア数については、2本以下と規定するものが多い。近年、MRIや超音波所見に基づいたターゲット生検や、生検本数を増加させたいわゆるsaturation生検が施行されることがある。PRIAS studyでは、ターゲット生検の場合は陽性コア数の上限をなくし、saturation生検ではコア数の上限を4本までとして、コア数の15%までの陽性コア数を許容することとしている。

これらの基準に適合した症例においても、監視療法開始1年後の再生検でのreclassification率は約30~40%と高率である。これは監視療法エントリー時の過小評価を反映していると考えられる。PSA値と生検所見で候補患者を選択するにはある程度の限界があり、一定の割合の悪性度の高い癌が含まれるという危険性がある。そのため現在、悪性度を正確に反映するような新規マーカー⁷⁻⁹⁾や、MRI等の画像検査を併用して監視療法により適した症例の選択方法を検討中である。しかし、再生検でのreclassificationはそれがそのまま生命予後に直結するものではない。後の項目でも述べるが、これらの選択基準で選ばれた症例の長期予後は非常に良好であることも示されている¹⁰⁾。

表 各国の監視療法に関する前向き試験での患者選択基準

	Japanese AS study ¹⁾	PRIAS study ²⁾	カナダ・トロント大学 ³⁾	Johns Hopkins 大学 ⁴⁾
PSA (ng/mL)	≦20	≦10	≦10 (>70歳: ≦15)	-
PSAD (ng/mL/mL)	-	<0.2	-	<0.15
臨床病期	pT1c, N0, M0	pT1c or T2, N0, M0	pT1c or T2a, N0, M0	pT1c, N0, M0
陽性コア数	≦2	≦2	-	≦2
Gleasonスコア	≦6	≦3+3=6 (>70歳: ≦3+4=7)	≦3+3=6 (>70歳: ≦3+4=7)	≦3+3=6
%Core invasion	≦50%	-	-	≦50%

Japanese AS study : 本邦の厚生労働省研究班による研究

さらに、初期の患者選択基準で検出されなかった悪性度の高い前立腺癌や経過中の病勢進行をいち早く検知するために、様々な方策によって安全性の担保を図っている。

これらの基準での長期の安全性がほぼ確立してきたため、現在では適応範囲の拡大が試みられている。PRIAS studyでは、カナダの基準と同様に70歳以上ではGleasonスコア3+4=7までが許容されるようになりつつある。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでも2016年版では一部の間中リスク前立腺癌にも監視療法を考慮すると記載されるようになった¹¹⁾。本邦は2010年からPRIAS studyにPRIAS-JAPANとして参加しており、年間約100例の登録を得ている。今後、これらの長期成績を基に、人種差を加味した本邦独自の監視療法プログラムの確立が期待される。

参考文献

- 1) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 ; 38 : 122-8. (Ⅲ)
- 2) van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer : the PRIAS study. *Eur Urol.* 2007 ; 52 : 1560-3. (Ⅲ)
- 3) Lawrentschuk N, Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer : an update. *Nat Rev Urol.* 2011 ; 8 : 312-20. (Ⅲ)
- 4) Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent : an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol.* 2007 ; 178 : 2359-64. (Ⅲ)
- 5) Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A, et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 370-7. (Ⅲ)
- 6) Sugimoto M, Hirama H, Yamaguchi A, et al ; PRIAS-JAPAN study group. Should inclusion criteria for active surveillance for low-risk prostate cancer be more stringent? From an interim analysis of PRIAS-JAPAN. *World J Urol.* 2015 ; 33 : 981-7. (Ⅲ)
- 7) Hirama H, Sugimoto M, Ito K, et al. The impact of baseline [-2] proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer : the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 ; 140 :

-
- 257-63. **(III)**
- 8) Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, et al. Association of [-2] proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol.* 2012 ; 188 : 1131-6. **(III)**
 - 9) Ito K, Miyakubo M, Sekine Y, et al. Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0-10.0 ng/mL range. *World J Urol.* 2013 ; 31 : 305-11. **(IVb)**
 - 10) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 : 272-7. **(IVa)**
 - 11) NCCN Guideline, Prostate Cancer Version 3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf : accessed on August 1, 2016.

監視療法中の経過観察方法と 治療開始基準は何か？

監視療法中の経過観察方法は、3～6カ月毎の直腸診とPSA検査、および1～3年毎の前立腺生検の実施である。治療開始基準は監視療法中に行われる前立腺再生検の結果でGleasonスコアの上昇または陽性コア数の増加(病理学的基準逸脱(reclassification))、および臨床病期の進行が認められた場合である。治療開始基準におけるPSA倍加時間(PSADT)やPSA年間増加度(PSAV)の意義は確立されていない。

推奨グレード **B**

背景・目的

監視療法は主に低リスク前立腺癌に対して積極的に無治療で経過を観察し、病状に進展や増悪の兆候がある時点で治癒を目的とした治療を行う方法であり、治療が不要だと考えられる早期前立腺癌患者への過剰治療を回避する方法と位置付けられる。そのため監視療法の経過観察方法と治療開始基準は重要である。ここでは、最新の大規模な前向きコホート研究報告と国際多施設共同研究のPRIAS studyの報告を中心に経過観察方法と治療開始基準を概説する。

解説

米国Johns Hopkins大学では1995年から研究が開始され¹⁾、観察方法は6カ月毎のPSA検査と直腸診、1年毎の生検であり、治療開始は登録適格基準(臨床病期pT1c, PSAD<0.15ng/mL/mL, Gleasonスコア≤6, 陽性コア数≤2本・生検癌占拠率≤50%, 高齢者では臨床病期pT1c/pT2a, PSA<10ng/mL, Gleasonスコア≤6の低リスク群も適格)を満たさなくなった場合としている。1,298例が登録され、10年と15年の結果はそれぞれreclassification率26%と31%, 治療開始率50%と57%, 無転移生存率とともに99.4%, 疾患特異的生存率とともに99.9%, 全生存率93%と69%であった。カナダのトロント大学でも1995年より研究が開始された²⁾。観察方法は、最初の2年は3カ月毎、以後6カ月毎のPSA検査、前立腺生検は登録1年以内に1回施行、その後は3～4年毎に施行する。ただし1996～2008年ではPSADT<3年は毎年の生検、2009年以降はPSADT<3年は毎年の生検またはMRI検査となっている。治療開始基準は直腸診で結節の触知または生検のreclassificationである。993例が登録され、10年と15年の疾患特異的生存率はそれぞれ98%と94%であった。PRIAS studyは国際多施設共同研究で日本も参加しており(PRIAS-JAPAN)、現在も症例登録が進行中である。経過観察方法は最初の2年は3カ月毎、その後

は6カ月毎のPSA検査，開始から1，4，7年後の前立腺生検，ただしPSADTが3～10年のときは毎年の生検である。治療開始基準はPSADT<3年または生検のreclassification（この研究ではGleasonスコア ≥ 7 または陽性コア数 ≥ 3 本）である。2013年の報告³⁾では2,494例が登録され，28%がreclassificationとなった。治療無開始生存率は2年で77.3%，4年で67.7%であり，前立腺癌死は認めていない。

経過観察中の前立腺生検はすべての研究で組み入れられており，その重要性は確立されているといえる。多くの報告より開始1年目の生検は必須といえるが，その後の生検時期はいまだ確立されていない。PSADTやPSAV等のPSA kineticsに関してトロント大学の登録症例を用いて検討が加えられた⁴⁾。PSADTやPSAVのカットオフ値によって治療開始勧告を行う症例がPSADTで37～50%，PSAVで42～84%と大きく変動し，多数の症例が治療を受けることになるため，さらに検討が必要と報告している。MRIを監視療法の経過観察方法に採用した研究はあるが，MRIの前立腺癌におけるモニタリングの有用性はいまだ確立されていない⁵⁾。しかし，mpMRIは直腸診で触知し得ない前立腺腹側腫瘍や病勢進行の速い前立腺癌で一定程度の診断能力を有することが認められており，経過観察のツールとしての活用が推奨される。PRIAS studyでは再生検を拒否する患者においてMRIが代替手段となり得るか検証が進められている。

参考文献

- 1) Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 : 3379-85. (IVa)
- 2) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 : 272-7. (IVa)
- 3) Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide : the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 597-603. (IVa)
- 4) Loblaw A, Zhang L, Lam A, et al. Comparing prostate specific antigen triggers for intervention in men with stable prostate cancer on active surveillance. *J Urol.* 2010 ; 184 : 1942-6. (IVa)
- 5) Schoots IG, Petrides N, Giganti F, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer : a systematic review. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 627-36. (I)

監視療法の長期的な安全性は？

長期間にわたる検討結果はまだないが、中期的な検討結果から、低リスク前立腺癌患者は、監視療法と根治的治療で予後に差がない可能性があり、監視療法のよい適応であると考えられる。特に、期待余命が10年以下の患者はいうまでもなく、期待余命が10～20年の患者においても予後に差がない可能性が高い。また、短期・中期的な検討では、監視療法は患者のQOLに大きな影響を及ぼさないことが示されている。

推奨グレード **B**

背景・目的

PSA検査の普及により前立腺癌の早期発見が可能になっている。これにより、早期前立腺癌と考えられる低リスク前立腺癌も数多く発見されることとなり、即時的な根治的治療が不要と考えられる場合は監視療法が治療の有力な選択肢の1つとして受け入れられるようになってきた。ただし、積極的治療の導入の遅延が予後を悪化させないか、精神的なQOLに影響が生じないかといった懸念が残されている。この項では、限局性前立腺癌患者における監視療法による予後および精神的QOLを含む長期的安全性について検討した。

解説

限局性前立腺癌における監視療法と即時的な根治的治療とを比較したRCTは、現在北米 (START trial) および英国 (ProtecT trial) で進行中であるが、その成績の報告はなされていない。すなわち、いずれの治療法が優れているか断ずることは困難である。ただし、根治的前立腺全摘除術 (radical prostatectomy ; RP) と待機療法 (watchful waiting ; WW) を比較したRCTはScandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) により経時的に報告されている。695例の早期前立腺癌患者が登録され、347例のRP群 (294例が実際にRPを施行された) と348例のWW群 (294例が実際に観察期間中WWを完遂) とに無作為に割り付けられた (観察期間中央値13.4年)。RP群において癌特異的死亡率の有意な減少 (相対リスク比 : 0.56) を認めた。癌死という点において手術による恩恵を受ける群は65歳未満 (相対リスク比 : 0.45) , 中間リスク前立腺癌患者 (相対リスク比 : 0.38) であり、65歳以上においては全死亡率・癌特異的死亡率ともに両群間に有意差を認めなかった¹⁾。また、監視療法と根治的治療の予後を比較したコホート研究がある。この報告では、6,849例の限局性前立腺癌患者 (Gleasonスコア ≤ 7 , PSA <20 ng/mL) にそれぞれ監視療法 (2,021例), RP (3,399例) および放射線療法 (1,429例) が施行され、各群における死亡率についての検討が行われ

ている(観察期間中央値8.2年)。結果として、低リスク群における10年後の推定累積癌特異的死亡率はそれぞれ2.4%, 0.4%, 1.8%であり、中間リスク群ではそれぞれ5.2%, 3.4%, 3.8%であったため、低リスク症例であれば監視療法の適応となり得ると結論付けている²⁾。しかしこの研究はRCTではなく、監視療法を受けた群に併存疾患が存在する患者や社会経済的に低い層が多いという選択バイアスが存在することを十分に考慮する必要がある。単一群(single arm)ではいくつか大規模な試験の結果が報告されているが、これまでは観察期間が比較的短く、長期の予後については不明であるとされていた。しかしながら、最近少しずつ長期的な成績が明らかになってきている。Klotzらの報告は最も規模の大きいコホート研究の1つで、計993例の患者(うち79%がD'Amico分類における低リスク症例)が監視療法の対象となり(観察期間中央値6.4年)、267例にPSADT<3年、2回目以降の生検における組織学的進行、臨床的進行等を理由に治療介入がなされた。この報告における推定10年および15年全生存率はそれぞれ80%, 62%、推定10年および15年疾患特異的生存率はそれぞれ98%および94%と良好であった³⁾。

本CQに含まれる長期的という時間的概念を踏まえた検討においては、患者個々の期待余命も考慮しなければならないと考える。監視療法が推奨される患者選択においてEuropean Association of Urology (EAU) ガイドライン2015年版においては、10年以上の予後が見込める等、低リスク前立腺癌症例の中でもより厳格に選別された症例としている。さらに、米国のNCCNガイドライン2015年版では、条件を厳格化した超低リスク前立腺癌および低リスク前立腺癌を定義し、それらの期待余命が10年以上であれば監視療法が治療選択肢に提示されるが、期待余命が10年以下の場合はWWが推奨されている。

QOLの観点からは本邦の監視療法の前向き研究において、一般的健康関連QOLを登録時と1年後にSF-36を用いて比較した報告がある⁴⁾。この報告では登録時と1年後との比較で有意な変化はみられず、1年の観察期間では監視療法患者における一般的健康関連QOL障害はみられなかったとされている。

さらに欧州を中心に世界的に展開されているPRIAS studyの報告でも、監視療法開始から9カ月までの不安や気分の落ち込みは低いレベルに抑えられており、増大していないことが示されている⁵⁾。ただし、神経質な性格は抑うつと関係があることも示されており⁶⁾、患者によっては個別に注意を払う必要があると考えられる。2006~2014年に報告された監視療法における健康関連QOLに関する6つの横断研究と4つのコホート研究を対象としたシステマティックレビューでは966例に監視療法が施行(観察期間は9~36カ月)され、総合的によいQOLスコアであり、根治的治療がなされた群と同等もしくは良好な成績であった。ただし無作為化された研究は含まれず、選択バイアスが存在すること、長期的な成績はいまだ不明であることが検討課題である⁷⁾。

監視療法はRP後の尿失禁や性機能不全、放射線照射後のLUTSや腸管関連合併症等がほとんどないという点では優位であるが、一部の症例では不安等、ある程度のQOL低下はみられることもあり、そういった面からの症例の選択も配慮すべきである。

- 1) Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 ; 370 : 932-42. (II)
- 2) Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al ; National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden. Outcomes in localized prostate cancer : National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2010 ; 102 : 950-8. (III)
- 3) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 : 272-7. (IVa)
- 4) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 ; 38 : 122-8. (III)
- 5) van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol.* 2010 ; 183 : 1786-91. (III)
- 6) van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer.* 2009 ; 115 : 3868-78. (III)
- 7) Bellardita L, Valdagni R, van den Bergh R, et al. How does active surveillance for prostate cancer affect quality of life? A systematic review. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 637-45. (III)

前立腺全摘除術

CQ1

前立腺全摘除術が推奨されるのはどのような患者か？

推奨グレードA, B

CQ2

前立腺全摘除術でリンパ節郭清は
どのような患者に推奨されるか？
また郭清の範囲はどのようにすべきか？

推奨グレードB, B

CQ3

術後の尿禁制回復にはどのような因子が関係するか？
また術後尿失禁に対する有効な治療法はあるか？

推奨グレードC1, A, B

CQ4

前立腺全摘除術における性機能を保つ有効な
手技として神経温存手術は推奨されるか？
また術後性機能障害に対する有効な治療法はあるか？

推奨グレードB, B

CQ5

ロボット支援前立腺全摘除術, 腹腔鏡下前立腺全摘除術,
恥骨後式前立腺全摘除術の治療成績に違いがあるか？

推奨グレードB, B

CQ6

術後アジュバント療法が推奨されるのはどのような患者か？
またどのような治療が推奨されるか？

推奨グレードB, B, C1

総論

前立腺全摘除術 (radical prostatectomy ; RP) は、無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) にて無治療経過観察 (待機療法 (watchful waiting ; WW), 待機遅延ホルモン療法) と比較して全生存率と癌特異的生存率の改善が証明された唯一の根治的治療法である。一方、侵襲的な治療法であり、治療選択にあたっては利益と不利益に関する十分な情報提供が求められる。Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) 研究¹⁾, Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) 研究²⁾等から、RPは期待余命が10年以上の、低～中間リスク限局性前立腺癌症例に推奨される。さらに高リスク限局性前立腺癌症例に対してもRPを選択肢とした情報提供が必要である^{2, 3)}。RPの適応決定には期待余命が大きな因子になることから、高齢者においては併存症を含む健康状態の評価が重要である^{4, 5)}。

CTやMRIによる術前のリンパ節転移の診断は十分ではなく、リンパ節郭清が最も確実な診断方法である。リンパ節転移の正確な把握は追加治療の決定にも有用である。診断的意義および治療的意義の可能性から、リンパ節転移のリスクの低い症例以外では拡大リンパ節郭清を行うべきである^{6, 7)}。範囲は外腸骨、閉鎖、内腸骨を基本とする^{8, 9)}。限局リンパ節郭清は推奨されない。

RP後の尿禁制には多因子が複雑に関係する。術前因子として、年齢、肥満 (BMI), 併存症、勃起能、骨盤底筋の解剖等の関与が考えられている^{10, 11)}。手術手技に関連する因子として、神経温存ならびに尿道括約筋の温存が重要である^{12, 13)}。術後尿失禁 (postoperative urinary incontinence ; PUI) の治療として骨盤底筋体操が有効であり、重症例では人工尿道括約筋植込術が標準治療である^{14, 15)}。

前立腺後外側の神経血管束 (neurovascular bundle ; NVB) を温存する神経温存術式により性機能の回復が期待できる。術前に性機能があり、PSA値、生検所見、T-病期、MRI所見等から被膜外進展のリスクが低いと診断される症例では、神経温存を考慮する^{16, 17)}。NVB非温存よりはNVB温存手術が、片側温存よりは両側温存手術が、さらにはより多くの海綿体神経線維を温存するために前立腺周囲の筋膜をより前方・正中から剥離する術式が、術後性機能の回復に寄与することが示されている^{18, 19)}。神経温存手術後のphosphodiesterase (PDE) 5阻害薬投与に関する数多くのRCTが行われ、PDE5阻害薬は術後勃起障害 (erectile dysfunction ; ED) に有効であるとのエビデンスが得られている²⁰⁻²²⁾。しかし、その投与方法に関して、選択薬剤や、継続的PDE5阻害薬内服とon demandな投与とのED予防効果における優劣については一定の見解は得られていない。

RPとして、本邦では開腹による恥骨後式前立腺全摘除術 (retropubic radical prostatectomy ; RRP), 腹腔鏡下前立腺全摘除術 (laparoscopic radical prostatectomy ; LRP), ミニマム創内視鏡下前立腺全摘除術 (ミニマム), ロボット支援前立腺全摘除術 (robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy ; RALP) が保険適用のもとに施行されている。2012年のNovaraらによるメタアナリシスおよび他のコホート研究で、RALP, LRP, RRPはほぼ同等の断端陽性率および生化学的再発率であった^{23, 24)}。手術時間はLRP,

RALP, RRPの順に長く, RRPに対しLRPとRALPは出血量および輸血率の減少, 在院日数の短縮, 早期の社会復帰が認められる^{25, 26)}。術後尿禁制および性機能の回復では評価時期や方法の違いから様々な報告があり, 一定の見解を導き難い。術後尿禁制は2つのメタアナリシスでRRPおよびLRPと比較しRALPで有意に早期の回復が認められた^{10, 27)}。また, 性機能においてもRRPおよびLRPと比較しRALPで回復率の改善が認められる²⁸⁾。

pT3または外科切除断端陽性例に対するRP後アジュバント放射線療法に関しては3つのRCTがある(ARO 96-02/AUO AP 09/95²⁹⁾, EORTC 22911³⁰⁾, SWOG 8794³¹⁾)。これらの長期観察結果から, 期待余命15年以上のpT3N0M0, 特に精嚢浸潤例に対しては, 術後アジュバント放射線療法を考慮してよいと考えられる³²⁾。pN1症例に対しては, ホルモン療法(アンドロゲン遮断療法)が推奨される³³⁾。pN1症例に対するアジュバントホルモン療法と骨盤内照射の併用は考慮してもよいが, 十分なエビデンスがないと考えられる³⁴⁾。pN0症例に対するアジュバントホルモン療法の意義に関しては十分なエビデンスがなく, ルーチンに行うことは推奨されない^{35, 36)}。

参考文献

- 1) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 ; 370 : 932-42. **(II)**
- 2) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al ; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 203-13. **(II)**
- 3) Bach C, Pisipati S, Daneshwar D, et al. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2014 ; 11 : 342-51. **(I)**
- 4) Everaerts W, Van Rij S, Reeves F, et al. Radical treatment of localised prostate cancer in the elderly. *BJU Int.* 2015 ; 116 : 847-52. **(I)**
- 5) Mitsuzuka K, Arai Y. Controversies associated with the evaluation of elderly men with localized prostate cancer when considering radical prostatectomy. *Int J Clin Oncol.* 2014 ; 19 : 793-9. **(I)**
- 6) 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 : 1681-6. **(IVb)**
- 7) Miki J, Egawa S. The role of lymph node dissection in the management of prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2011 ; 16 : 195-202. **(IVb)**
- 8) Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited : results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008 ; 53 : 118-25. **(IVb)**
- 9) Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 450-8. **(IVb)**
- 10) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 405-17. **(I)**
- 11) von Bodman C, Matsushita K, Savage C, et al. Recovery of urinary function after radical prostatectomy : predictors of urinary function on preoperative prostate magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2012 ; 187 : 945-50. **(IVa)**
- 12) Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, et al. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 320-9. **(III)**
- 13) Reeves F, Preece P, Kapoor J, 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.* 2015 ; 68 : 692-704. **(I)**
- 14) Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence : A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 ; 69 : 460-7. **(I)**
 - 15) Crivellaro S, Morlacco A, Bodo G, et al. Systematic review of surgical treatment of post radical prostatectomy stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2015 Sep 23. [Epub ahead of print] **(I)**
 - 16) Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001 ; 28 : 535-43. **(I)**
 - 17) Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2014 ; 192 : 82-8. **(IVa)**
 - 18) Hubanks JM, Umbreit EC, Karnes RJ, et al. Open radical retropubic prostatectomy using high anterior release of the levator fascia and constant haptic feedback in bilateral neurovascular bundle preservation plus early postoperative phosphodiesterase type 5 inhibition : a contemporary series. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 878-84. **(IVa)**
 - 19) Mattei A, Naspro R, Annino F, et al. Tension and energy-free robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy with interfascial dissection of the neurovascular bundles. *Eur Urol.* 2007 ; 52 : 687-94. **(IVa)**
 - 20) Pavlovich CP, Levinson AW, Su LM, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy : results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int.* 2013 ; 112 : 844-51. **(II)**
 - 21) Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy : a randomised placebo-controlled study (REACTT) . *Eur Urol.* 2014 ; 65 : 587-96. **(II)**
 - 22) Kim DJ, Hawskworth DJ, Hurwitz LM, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function. *Andrology.* 2016 ; 4 : 27-32. **(II)**
 - 23) Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 382-404. **(I)**
 - 24) Ritch CR, You C, May AT, et al. Biochemical recurrence-free survival after robotic-assisted laparoscopic vs open radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Urology.* 2014 ; 83 : 1309-15. **(IVb)**
 - 25) Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 431-52. **(I)**
 - 26) Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32 : 1419-26. **(III)**
 - 27) Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer : A Systematic Review. *Urol Int.* 2016 ; 96 : 373-8. **(II)**
 - 28) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 418-30. **(I)**
 - 29) Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy : 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 243-50. **(II)**
 - 30) Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer : long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) . *Lancet.* 2012 ; 380 : 2018-27. **(II)**

- 31) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term follow up of a randomized clinical trial. J Urol. 2009 ; 181 : 956-62. (II)
- 32) Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al ; Southwest Oncology Group 8794. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation : data from Southwest Oncology Group 8794. J Urol. 2008 ; 180 : 2453-7. (II)
- 33) Messing EM, Manola J, Yao J, et al ; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol. 2006 ; 7 : 472-9. (II)
- 34) Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy : the positive impact of adjuvant radiotherapy. Eur Urol. 2009 ; 55 : 1003-11. (IVa)
- 35) Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006 ; (4) : CD006019. (I)
- 36) Shelley MD, Kumar S, Coles B, et al. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma : a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Cancer Treat Rev. 2009 ; 35 : 540-6. (I)

CQ**1**

前立腺全摘除術が推奨されるのはどのような患者か？

期待余命が10年以上の低～中間リスク限局性前立腺癌症例に推奨される。

推奨グレード **A**

高リスク限局性前立腺癌症例に対しても適応がある。

推奨グレード **B**

背景・目的

RPは、RCTにて無治療経過観察(WW, 待機遅延ホルモン療法)と比較して全生存率と癌特異的生存率の改善が証明された唯一の根治的治療法である。一方、侵襲的な治療法であり、周術期の合併症のリスクに加えて、尿失禁、ED等の後遺症も起こり得る。治療選択にあたっては利益と不利益に関する十分な情報提供が求められる。どのような患者がRPの利益を最も享受できるのか、これまでのエビデンスを検証する。なお、リスク分類はD'Amico分類¹⁾に準じる。

解説

RPの適応年齢の上限についてのコンセンサスはない。期待余命と腫瘍の特徴によってその利益が異なることが示されている。RPとWW(待機遅延ホルモン療法)との比較について、これまで2つのランダム化RCTが報告されている。SPCG-4研究では、観察期間中央値13.4年で、RPによる全死亡率(相対リスク比:0.71)と癌特異的死亡率(相対リスク比:0.56)の改善効果が示された²⁾。1人の前立腺癌死を減らすための治療必要数(number needed to treat; NNT)は8人であった。年齢によるサブグループ解析では、65歳未満群が3つの主要エンドポイントすべてにおいて改善効果を示し(全死亡率の相対リスク比:0.50, 癌特異的死亡率の相対リスク比:0.45, 転移リスクの相対リスク比:0.49), NNTは4人であった。65歳以上では、転移リスクのみが有意に減少した(相対リスク比:0.68)。リスク別の解析から、最もRPの利益があったのは中間リスク群であり、すべての主要エンドポイントで改善がみられた(全死亡率の相対リスク比:0.71, 癌特異的死亡率の相対リスク比:0.38, 転移リスクの相対リスク比:0.49)。低リスク群では全死亡率(相対リスク比:0.57)と転移リスク(相対リスク比:0.40)が有意に減少したが、癌特異的死亡率では差がなかった。高リスク群では、いずれの主要エンドポイントも改善効果がみられなかった。一方、比較的高齢者(平均年齢67歳)が対象となったPIVOT研究では、全死亡率、癌特異的死亡率のいずれも改善効果を認めなかった³⁾。リスク別の解析では、中間リスク群とPSA>10ng/mL群で全死亡

率の改善効果があった。

以上から、RPは、期待余命が10年以上の低～中間リスク限局性癌症例に最も推奨される。SPCG-4研究では、対象の約4分の3は触知癌であり、PSA検査で発見された癌は5%のみであった。現在ではスクリーニングで発見される機会が多く、より早期の癌が診断されている。またGleason分類も改訂されており、低リスク癌の予後はさらに良好と考えられる。低リスク症例については監視療法の選択肢について十分な情報提供が必要である⁴⁾。

高リスク群に対しては、これまでアンドロゲン遮断療法併用の放射線療法が標準治療とされてきた。一方、高リスク癌の予後は一様ではなく、比較的予後が良好な癌も含まれる。近年、RPでも同等またはそれ以上の成績が報告されるようになってきた^{5,6)}。前述のPIVOT研究でも、高リスク群で全死亡率の減少傾向が認められた³⁾。さらに、RPのメリットとして、病理組織学的診断によりアジュバント療法に最適な症例を選択できる、放射線療法+長期ホルモン療法の過剰治療を回避できる、局所コントロール等が挙げられる。したがって、高リスク症例においても、RPを選択肢とした情報提供が必要である。

RPは下部尿路症状(LUTS)の改善効果がある。術前にLUTSを有する症例においては、RPを選択する参考となる^{7,8)}。

RPの適応決定には期待余命が大きな因子になることから、高齢者においては併存症を含む健康状態の評価が重要となっている⁹⁻¹¹⁾。Charlson Comorbidity Index, Geriatric 8等の種々の評価ツールが提唱されている。今後、高齢者の客観的な健康評価法の確立が望まれる。

参考文献

- 1) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 ; 280 : 969-74. **(IVa)**
- 2) Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 ; 370 : 932-42. **(II)**
- 3) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al ; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012 ; 367 : 203-13. **(II)**
- 4) van den Bergh RC, Giannarini G. Prostate cancer : surgery versus observation for localized prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2014 ; 11 : 312-3. **(II)**
- 5) Abdollah F, Sood A, Sammon JD, et al. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy : results from a multi-institutional study of 1100 patients. *Eur Urol*. 2015 ; 68 : 497-505. **(IVb)**
- 6) Bach C, Pisipati S, Daneshwar D, et al. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2014 ; 11 : 342-51. **(I)**
- 7) Namiki S, Ishidoya S, Saito S, et al. Natural history of voiding function after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2006 ; 68 : 142-7. **(IVb)**
- 8) Slova D, Lepor H. The short-term and long-term effects of radical prostatectomy on lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2007 ; 178 : 2397-400. **(IVb)**
- 9) Everaerts W, Van Rij S, Reeves F, et al. Radical treatment of localised prostate cancer in the elderly. *BJU Int*. 2015 ; 116 : 847-52 **(I)**
- 10) Sun M, Sammon JD, Becker A, et al. Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer : a comparative effectiveness evaluation. *BJU Int*. 2014 ; 113 : 200-8. **(V)**
- 11) Mitsuzuka K, Arai Y. Controversies associated with the evaluation of elderly men with localized prostate cancer when considering radical prostatectomy. *Int J Clin Oncol*. 2014 ; 19 : 793-9. **(I)**

CQ 2

前立腺全摘除術でリンパ節郭清は どのような患者に推奨されるか？ また郭清の範囲はどのようにすべきか？

中間～高リスク症例で行うべきである。

推奨グレード **B**

拡大リンパ節郭清を行うべきであり、範囲は外腸骨、閉鎖、内腸骨を基本とする。限局リンパ節郭清は推奨されない。

推奨グレード **B**

背景・目的

海外の主なガイドライン (European Association of Urology (EAU)¹⁾、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁾ では、診断的意義および治療的意義の可能性からリンパ節転移のリスクの低い症例以外では拡大リンパ節郭清を行うべきであるとしている。リンパ節郭清の意義、適応、範囲について検証する。

解説

CTやMRIによる術前のリンパ節転移の診断は十分ではなく^{3,4)}、現在でもリンパ節郭清が最も確実な診断方法である。リンパ節転移の正確な把握は追加治療の決定にも有用である。

拡大リンパ節郭清を行うことで、より多くのリンパ節が摘出され、より高率にリンパ節転移が診断されることが明らかにされている。Heidenreichら⁵⁾は拡大リンパ節郭清では限局リンパ節郭清に比し摘出されるリンパ節が2倍に増え、リンパ節転移は2.8倍高率に診断されたと報告している。限局リンパ節郭清は過小診断につながり、行うべきでないとしている。Mikiら⁶⁾は拡大リンパ節郭清により高リスク癌ではリンパ節転移を23%に認めたと報告し、日本人でも高リスク癌ではリンパ節転移の頻度が欧米人と同等に高いことを示している。

リンパ節郭清の予後改善効果についてはRCTによる結果がないため結論は出していないが、摘出リンパ節数が多いほど予後良好であるとの報告は多い^{7,8)}。リンパ節転移陰性例でも同様の傾向を認めることから、拡大リンパ節郭清が微小転移を除去し予後改善につながる可能性も示唆されている⁹⁾。またリンパ節転移症例の中には予後良好の症例もあり、特に1個以下¹⁰⁾や2個以下¹¹⁾の転移は予後良好と報告されている。

郭清の範囲についても議論があり、一定していない。2つのマッピングスタディー^{12,13)}等の所見から、外腸骨、閉鎖、内腸骨が拡大リンパ節郭清の基本であると考えられる。Matteiら¹²⁾は総腸骨の尿管分岐部までを加えることで75%のリンパ節をカバーできるとしている。さらに仙骨前リンパ節を加えるべき¹³⁾との意見もあるが、手術時間、合併症、手技の難易度の問題から慎重に議論される必要がある。転移様式は個人差が大きいとされ、センチネルリ

リンパ節の同定¹⁴⁾はテラーメイドの郭清範囲決定に寄与する可能性がある。

不要な郭清を避けるため、症例選択にはノモグラムが有用であるとされているが、拡大リンパ節郭清によるものは少ない。Brigantiら¹⁵⁾は生検の陽性コア数を加味した拡大リンパ節郭清によるノモグラムを作成し、5%をカットオフとしている。おおむね低リスク癌では不要という意見が多い¹⁶⁾。

術式については、ロボット支援下手術でも有効性、合併症は開腹手術と同等である¹⁷⁾と報告されている。一方で、ロボット支援下手術では中間～高リスク症例でもリンパ節郭清の施行頻度が減少し郭清範囲が縮小される傾向が報告されており、注意が必要である¹⁸⁾。中間リスク以上の症例では術式に関わらず確実な拡大リンパ節郭清を行うべきである。

参考文献

- 1) Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf> ; accessed on July 19, 2016.
- 2) NCCN Guideline, Prostate Cancer Version 3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf ; accessed on July 19, 2016.
- 3) Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer : a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008 ; 63 : 387-95. **(I)**
- 4) Briganti A, Abdollah F, Nini A, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 1132-8. **(IVb)**
- 5) 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 : 1681-6. **(IVb)**
- 6) Miki J, Egawa S. The role of lymph node dissection in the management of prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2011 ; 16 : 195-202. **(IVb)**
- 7) Schiavina R, Manferrari F, Garofalo M, et al. The extent of pelvic lymph node dissection correlates with the biochemical recurrence rate in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2011 ; 108 : 1262-8. **(IVb)**
- 8) Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 212-9. **(IVb)**
- 9) Masterson TA, Bianco FJ Jr, Vickers AJ, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006 ; 175 : 1320-4. **(IVb)**
- 10) Seiler R, Studer UE, Tschan K, et al. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy : long-term results confirm a chance for cure. *J Urol.* 2014 ; 191 : 1280-5. **(IVb)**
- 11) Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol.* 2009 ; 55 : 261-70. **(IVb)**
- 12) Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited : results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008 ; 53 : 118-25. **(IVb)**
- 13) Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 450-8. **(IVb)**

-
- 14) Yuen K, Miura T, Sakai I, et al. Intraoperative Fluorescence Imaging for Detection of Sentinel Lymph Nodes and Lymphatic Vessels during Open Prostatectomy using Indocyanine Green. *J Urol.* 2015 ; 194 : 371-7. **(IVb)**
 - 15) Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection : the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 480-7. **(IVb)**
 - 16) Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009 ; 55 : 1251-65. **(I)**
 - 17) Ploussard G, Briganti A, de la Taille A, et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy : efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2014 ; 65 : 7-16. **(I)**
 - 18) Gandaglia G, Trinh QD, Hu JC, et al. The impact of robot-assisted radical prostatectomy on the use and extent of pelvic lymph node dissection in the "post-dissemination" period. *Eur J Surg Oncol.* 2014 ; 40 : 1080-6. **(IVb)**

CQ 3

術後の尿禁制回復にはどのような因子が関係するか？ また術後尿失禁に対する有効な治療法はあるか？

術前因子として、年齢、肥満 (BMI)、併存症、勃起能、骨盤底筋の解剖等の関与が考えられている。

推奨グレード **C1**

尿禁制を保つために神経温存ならびに尿道括約筋の温存は有効とされている。

推奨グレード **A**

術後尿失禁の治療として骨盤底筋体操、および人工尿道括約筋植込術は有効とされている。

推奨グレード **B**

背景・目的

RPの術後尿失禁 (PUI) は、性機能障害と並び患者のQOLを下げる重要な合併症である。PUIの回復率はおよそ60～96%と報告されており^{1,2)}、近年の技術の向上をもってしても一定の割合でPUIが存続する。尿禁制回復のために行われた試みを検証する。

解説

1 術後尿禁制回復の予測因子

近年、MRI等による膜様部尿道長³⁻⁵⁾、あるいは尿道体積^{3,5)}や尿道形態⁴⁾等のパラメーターが術後の尿禁制回復の予測因子として報告されている。術前あるいは術後の膜様部尿道が長い症例で早期の尿禁制回復が見込まれる³⁻⁵⁾。しかしながら、文献によって測定方法が異なるため、今後の最適な測定部位やカットオフ値の決定が期待される。

尿流動態検査パラメーターについては、術前の最大尿道閉鎖圧がPUIの予測因子として報告されている^{6,7)}。一方、膀胱因子である術前の排尿筋過活動や膀胱コンプライアンスの低下がPUIの予測因子となる可能性も報告されている^{7,8)}。

そのほかに、術後の尿禁制回復の予測因子として小さな前立腺⁹⁾、低BMI¹⁰⁾、術者経験¹¹⁾の関与が、PUIの予測因子として高齢^{9,10,12)}、高度肥満¹³⁾、併存症の存在^{9,12)}、術前勃起能低下¹⁰⁾等の関与が報告されているが、いずれもエビデンスは確立されていない。

2 手術手技による PUI の予防

尿道括約筋の温存は術後の尿禁制に必須であり、尿禁制回復に寄与する¹⁴⁾。神経温存手術の尿禁制に対する効果については、これまで賛否があったが、近年の大規模なメタアナリシス¹⁵⁾と多施設前向き研究¹⁶⁾で、神経温存症例における尿禁制の有意な回復が確認された。神経温存は術後の尿禁制に関与し、PUI 予防を目的とした神経温存手術は有意義である。後壁(+前壁)補強は、メタアナリシスで尿禁制回復への有効性が確認されたが、回復程度が小さく臨床的意義は疑問視されている¹⁾。膀胱頸部温存の有効性も報告されているが、エビデンスは確立されていない¹⁷⁾。

術式と尿禁制回復に関するメタアナリシスでは、術後12カ月での尿禁制は、RALPがRRP、LRPよりも有意に良好であった¹⁾。

3 PUI に対する有効な治療法

抗コリン薬を中心とする薬物療法のエビデンスは確立されていない¹⁸⁾。骨盤底筋体操を含む行動療法の有効性はこれまで議論されてきたが¹⁹⁾、術前から行う骨盤底筋体操の有効性を検討したメタアナリシスで、長期的な成績に違いはないものの早期の尿禁制回復に対する有効性が報告されている²⁰⁾。手術療法については、いわゆる Gold standard である人工尿道括約筋植込術²¹⁾が2012年に保険適用となり、本邦でも重症例に対する観血的治療が可能になった。

参考文献

- 1) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 405-17. **(I)**
- 2) Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy : a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009 ; 55 : 1037-63. **(I)**
- 3) von Bodman C, Matsushita K, Savage C, et al. Recovery of urinary function after radical prostatectomy : predictors of urinary function on preoperative prostate magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2012 ; 187 : 945-50. **(IVa)**
- 4) Haga N, Ogawa S, Yabe M, et al. Association between postoperative pelvic anatomic features on magnetic resonance imaging and lower tract urinary symptoms after radical prostatectomy. *Urology.* 2014 ; 84 : 642-9. **(IVb)**
- 5) Paparel P, Akin O, Sandhu JS, et al. Recovery of urinary continence after radical prostatectomy : association with urethral length and urethral fibrosis measured by preoperative and postoperative endorectal magnetic resonance imaging. *Eur Urol.* 2009 ; 55 : 629-37. **(IVb)**
- 6) Dubbelman YD, Groen J, Wildhagen MF, et al. Urodynamic quantification of decrease in sphincter function after radical prostatectomy : relation to postoperative continence status and the effect of intensive pelvic floor muscle exercises. *Neurourol Urodyn.* 2012 ; 31 : 646-51. **(IVb)**
- 7) Yanagiuchi A, Miyake H, Tanaka K, et al. Significance of preoperatively observed detrusor overactivity as a predictor of continence status early after robot-assisted radical prostatectomy. *Asian J Androl.* 2014 ; 16 : 869-72. **(IVb)**
- 8) Song C, Lee J, Hong JH, et al. Urodynamic interpretation of changing bladder function and voiding pattern after radical prostatectomy : a long-term follow-up. *BJU Int.* 2010 ; 106 : 681-6. **(IVb)**

- 9) Sammon JD, Sharma P, Trinh QD, et al. Predictors of immediate continence following robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2013 ; 27 : 442-6. **(IVa)**
- 10) Finley DS, Osann K, Chang A, et al. Hypothermic robotic radical prostatectomy : impact on continence. *J Endourol.* 2009 ; 23 : 1443-50. **(III)**
- 11) Samadi DB, Muntner P, Nabizada-Pace F, et al. Improvements in robot-assisted prostatectomy : the effect of surgeon experience and technical changes on oncologic and functional outcomes. *J Endourol.* 2010 ; 24 : 1105-10. **(III)**
- 12) Novara G, Ficarra V, D'elia C, et al. Evaluating urinary continence and preoperative predictors of urinary continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2010 ; 184 : 1028-33. **(IVb)**
- 13) Wiltz AL, Shikanov S, Eggener SE, et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients : oncological and validated-functional outcomes. *Urology.* 2009 ; 73 : 316-22. **(III)**
- 14) Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, et al. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 320-9. **(III)**
- 15) Reeves F, Preece P, Kapoor J, 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.* 2015 ; 68 : 692-704. **(I)**
- 16) Steineck G, Bjartell A, Hugosson J, et al : LAPPRO steering committee. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 559-68. **(IVa)**
- 17) Freire MP, Weinberg AC, Lei Y, et al. Anatomic bladder neck preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy : description of technique and outcomes. *Eur Urol.* 2009 ; 56 : 972-80. **(III)**
- 18) Bianco FJ, Albala DM, Belkoff LH, et al. A randomized, double-blind, solifenacin succinate versus placebo control, phase 4, multicenter study evaluating urinary continence after robotic assisted radical prostatectomy. *J Urol.* 2015 ; 193 : 1305-10. **(II)**
- 19) Campbell SE, Glazener CM, Hunter KF, et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 1 : CD001843. **(I)**
- 20) Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence : A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 ; 69 : 460-7. **(I)**
- 21) Crivellaro S, Morlacco A, Bodo G, et al. Systematic review of surgical treatment of post radical prostatectomy stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2015 Sep 23. [Epub ahead of print] **(I)**

CQ

4

前立腺全摘除術における性機能を保つ有効な手技として神経温存手術は推奨されるか？ また術後性機能障害に対する有効な治療法はあるか？

性機能を保つため、術中の神経温存が有効とされている。

推奨グレード

B

神経温存手術後のPDE5阻害薬内服が有効とされている。

推奨グレード

B

背景・目的

RP後の性機能障害はQOLを低下させる重要な合併症である。RP後のEDは術直後から発症し、そのあと徐々に改善傾向を示す。欧米の報告のメタアナリシスでは回復の確固たる定義はないものの、6割弱が回復するとされている¹⁾。一方、本邦の報告では、手術5年後のUCLA-PCI性機能スコアは術前の32%²⁾と完全回復にはほど遠く、また、術前の状態に回復できた症例は全体で32%、神経温存を行った症例でも54%と報告されている³⁾。術後性機能障害改善のために行われた試みを検証する。

解説

1 神経温存手術

WalshとDonker⁴⁾が1980年代に提唱した前立腺後外側のNVBを温存する神経温存RPが行われるようになった。術前に性機能があり、PSA値、生検所見、T-病期、MRI所見等から被膜外進展のリスクが低いと診断される症例では、神経温存を考慮する^{5,6)}。病理学的病期を予測するノモグラムも参考となる⁷⁾。NVB非温存よりはNVB温存手術が、片側温存よりは両側温存手術が、さらにはより多くの海綿体神経線維を温存するために前立腺周囲の筋膜をより前方・正中から剥離する術式が、術後性機能の回復に寄与することが明らかになっている^{3,8-13)}。さらに最近では、ロボット支援下手術(RALP)を導入することにより、従来の開腹手術(RRP)、腹腔鏡下手術(LRP)よりも良好な術後成績が得られる可能性が報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

2 術後性機能障害に対する治療：PDE5阻害薬内服

陰茎海綿体の線維化予防を目的とした陰茎リハビリテーションの考えが提唱され¹⁷⁾、PDE5阻害薬に組織保護作用があるという基礎研究から、そのファーストラインとして注目された。続いて、神経温存手術後のPDE5阻害薬投与に関する数多くのRCTが行われ、こ

これらの試験を基にしたメタアナリシスにおいてもPDE5阻害薬は術後EDに有効であるとのエビデンスが得られている^{18,19)}。しかし、その投与方法に関して、選択薬剤や、継続的PDE5阻害薬内服と on demandな投与とのED予防効果における優劣については一定の見解は得られていない²⁰⁻²²⁾。

参考文献

- 1) Tal R, Alphas HH, Krebs P, et al. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy : a meta-analysis. *J Sex Med.* 2009 ; 6 : 2538-46. **(I)**
- 2) Inoue S, Shiina H, Hiraoka T, et al. Five-year longitudinal effect of radical perineal prostatectomy on health-related quality of life in Japanese men, using general and disease-specific measures. *BJU Int.* 2009 ; 104 : 1077-84. **(IVa)**
- 3) Namiki S, Kaiho Y, Mitsuzuka K, et al. Long-term quality of life after radical prostatectomy : 8-year longitudinal study in Japan. *Int J Urol.* 2014 ; 21 : 1220-6. **(IVa)**
- 4) Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy : insight into etiology and prevention. *J Urol.* 1982 ; 128 : 492-7. **(V)**
- 5) Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001 ; 28 : 535-43. **(I)**
- 6) Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2014 ; 192 : 82-8. **(IVa)**
- 7) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al ; Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2008 ; 180 : 904-9.
- 8) 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 : 354-60. **(IVa)**
- 9) Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA.* 2011 ; 306 : 1205-14. **(IVa)**
- 10) Dubbelman YD, Dohle GR, Schröder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy : A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol.* 2006 ; 50 : 711-8. **(I)**
- 11) Montorsi F, Salonia A, Suardi N, et al. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2005 ; 48 : 938-45. **(V)**
- 12) Hubanks JM, Umbreit EC, Karnes RJ, et al. Open radical retropubic prostatectomy using high anterior release of the levator fascia and constant haptic feedback in bilateral neurovascular bundle preservation plus early postoperative phosphodiesterase type 5 inhibition : a contemporary series. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 878-84. **(IVa)**
- 13) Mattei A, Naspro R, Annino F, et al. Tension and energy-free robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy with interfascial dissection of the neurovascular bundles. *Eur Urol.* 2007 ; 52 : 687-94. **(IVa)**
- 14) Kowalczyk KJ, Huang AC, Hevelone ND, et al. Stepwise approach for nerve sparing without countertraction during robot-assisted radical prostatectomy : technique and outcomes. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 536-47. **(IVa)**
- 15) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 418-30. **(I)**

-
- 16) Stolzenburg JU, Graefen M, Kriegel C, et al. Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy : an evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. *BJU Int.* 2015 ; 116 : 241-51. (I)
 - 17) Pace G, Del Rosso A, Vicentini C. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy. *Disabil Rehabil.* 2010 ; 32 : 1204-8. (II)
 - 18) Wang X, Wang X, Liu T, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *PLoS One.* 2014 ; 9 : e91327. (I)
 - 19) Li J, Shi Q, Pu C, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of post-nerve sparing radical prostatectomy erectile dysfunction in men. *Sci Rep.* 2014 ; 4 : 5801. (I)
 - 20) Pavlovich CP, Levinson AW, Su LM, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy : results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int.* 2013 ; 112 : 844-51. (II)
 - 21) Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy : a randomised placebo-controlled study (REACTT) . *Eur Urol.* 2014 ; 65 : 587-96. (II)
 - 22) Kim DJ, Hawksworth DJ, Hurwitz LM, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function. *Andrology.* 2016 ; 4 : 27-32. (II)

CQ 5

ロボット支援前立腺全摘除術，腹腔鏡下前立腺全摘除術，恥骨後式前立腺全摘除術の治療成績に違いがあるか？

ロボット支援前立腺全摘除術 (RALP)，腹腔鏡下前立腺全摘除術 (LRP) は恥骨後式前立腺全摘除術 (RRP) と比較し同等の制癌効果が得られる。

推奨グレード **B**

RALP および LRP は RRP に比べ低侵襲であり，出血量の減少，尿禁制や性功能等の術後 QOL 早期回復が認められる。

推奨グレード **B**

背景・目的

前立腺癌に対する RP として，本邦では開腹による RRP，LRP，ミニマム創内視鏡下前立腺全摘除術 (ミニマム)，RALP が保険適用のもとに施行されている。一般的に RRP，ミニマムは腹膜外，LRP は腹膜内または外，RALP は腹膜内アプローチで施行される。

RP は狭小な空間で剥離や縫合等の微細な操作が必要であり，RRP では様々な静脈性出血により時に触覚に頼った手術とならざるを得ない場面があり，温存すべき周囲組織を詳細に判別するのが難しい。LRP は気腹による出血量の減少と腹腔鏡の拡大視野により外科解剖の詳細が認識できるが，鉗子操作の難点より手技の修得には長い learning curve が必要となる。RALP は本邦で 2009 年に薬事承認された「da Vinci サージカルシステム」を使用し，術者はコンソールで三次元画像を観察しながら微細な手術操作ができる。RALP は LRP の経験によらず急峻な learning curve で修得可能である^{1,2)}。2012 年に保険適用となり導入施設および手術数は急速に増加し，本邦においても限局性前立腺癌に対する新たな標準術式として定着した。RP 各術式の治療成績につき比較検討する。

解説

1 腫瘍制御

2012 年の Novara らのメタアナリシスおよび他のコホート研究で，RALP，LRP は RRP とほぼ同等の断端陽性 (positive surgical margin ; PSM) 率および生化学的再発 (biochemical recurrence ; BCR) 率であった³⁻⁵⁾。その後，経験を積んだ施設において RRP に比し RALP での PSM 率および BCR 率の改善が報告されつつある⁶⁻⁸⁾。これは症例の蓄積とロボットによる手術操作性の改善が融合した結果であり，今後，RALP の腫瘍制御に与える影響に関する解析が待たれる。

2 周術期成績

手術時間はLRP, RALP, RRPの順に長く, RRPに対しLRPとRALPは出血量および輸血率の減少, 在院日数の短縮, 早期の社会復帰が認められる⁹⁻¹¹⁾。ミニマムの周術期成績はRRPとほぼ同等である¹²⁾。合併症の頻度は術式による相違なしとする報告もあるが^{9,10)}, RALPにおいて低下するとの報告もある^{13,14)}。しかし, LRPに比べてRALPのlearning curve短縮が認められ, 経験により合併症発生率も低下する傾向にある¹⁵⁾。

3 術後QOL

術後尿禁制および性機能の回復では評価時期や方法の違いから様々な報告があり, 一定の見解を導き難い状況である。術後尿禁制は2つのメタアナリシスでRRPおよびLRPと比較しRALPで有意に早期の回復が認められた^{16,17)}。また, 性機能においてもRRPおよびLRPと比較しRALPで回復率の改善が認められる^{18,19)}。なお, 術後の尿禁制・性機能の回復に関しては, それぞれ**CQ3, 4**の解説も参照されたい。

参考文献

- 1) Di Piero GB, Baumeister P, Stucki P, et al. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. *Eur Urol.* 2011 ; 59 : 1-6. **(IVa)**
- 2) Otsuki H, Kuwahara Y, Nakamura K, et al. [Comparison of initial results with robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2013 ; 104 : 635-43. **(IVb)**
- 3) Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 382-404. **(I)**
- 4) Koo KC, Tuliao P, Yoon YE, et al. Robot-assisted radical prostatectomy in the Korean population : a 5-year propensity-score matched comparative analysis versus open radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2014 ; 21 : 781-5. **(IVa)**
- 5) Ritch CR, You C, May AT, et al. Biochemical recurrence-free survival after robotic-assisted laparoscopic vs open radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Urology.* 2014 ; 83 : 1309-15. **(IVb)**
- 6) Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, et al. A multinational, multi- institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 450-6. **(IVa)**
- 7) Hu JC, Gandaglia G, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted versus open radical prostatectomy cancer control. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 666-72. **(III)**
- 8) Thompson JE, Egger S, Böhm M, 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.* 2014 ; 65 : 521-31. **(III)**
- 9) Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 431-52. **(I)**
- 10) Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32 : 1419-26. **(III)**
- 11) Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Robot-assisted versus other types of radical prostatectomy : population-based safety and cost comparison in Japan, 2012-2013. *Cancer Sci.* 2014 ; 105 : 1421-6. **(III)**

- 12) Hamada S, Azuma H, Inamoto T, et al. Clinical evaluation of minimum-incision endoscopic radical prostatectomy in initial 50 patients. *Asian J Surg.* 2010 ; 33 : 181-7. **(IVb)**
- 13) Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer : a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 1-15. **(I)**
- 14) Robertson C, Close A, Fraser C, et al. Relative effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of localised prostate cancer : a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *BJU Int.* 2013 ; 112 : 798-812. **(III)**
- 15) Sotelo RJ, Haese A, Machuca V, et al. Safer Surgery by Learning from Complications : A Focus on Robotic Prostate Surgery. *Eur Urol.* 2016 ; 69 : 334-44. **(IVa)**
- 16) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 405-17. **(I)**
- 17) Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer : A Systematic Review. *Urol Int.* 2016 ; 96 : 373-8. **(II)**
- 18) Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, et al. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2011 ; 8 : 1503-12. **(I)**
- 19) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 418-30. **(I)**

CQ 6

術後アジュバント療法が推奨されるのはどのような患者か？ またどのような治療が推奨されるか？

期待余命15年以上のpT3N0M0、特に精嚢浸潤例に対しては、術後アジュバント放射線療法が推奨される。

推奨グレード **B**

リンパ節転移陽性例に対しては、ホルモン療法(アンドロゲン遮断療法)が推奨される。

推奨グレード **B**

リンパ節転移陽性例に対しては、骨盤内照射+ホルモン療法(アンドロゲン遮断療法)が推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

RP後再発の危険因子を有する前立腺癌症例に対して、術後アジュバント療法として施行する放射線療法やホルモン療法の意義とその適応について検討する。

解説

pT3またはPSM例に対するRP後アジュバント放射線療法に関しては、3つのRCTがある(ARO 96-02/AUO AP 09/95¹⁾、EORTC 22911²⁾、SWOG 8794³⁾)。いずれも無治療経過観察群をコントロール群とした試験であり、60~64Gyのアジュバント放射線療法は生化学的無再発生存期間を延長させたが、全生存期間の延長は示されていない。メタアナリシス⁴⁾においても同様の結果であり、生化学的無再発生存期間についてはハザード比:0.47(95%CI:0.40~0.56, $p<0.00001$)、全生存期間についてはハザード比:0.91($p=0.52$)であった。その後のSWOG 8794試験の最終解析⁵⁾において、10年全生存率がアジュバント放射線療法あり群で74%、なし群で66%であり、アジュバント放射線療法による全生存期間の延長が証明された(ハザード比:0.72(95%CI:0.55~0.96, $p=0.023$))。サバイバルベネフィットの違いが明確になるのに15年以上のフォローアップが必要であった。しかしARO 96-02/AUO AP 09/95の最終解析⁶⁾では無増悪生存期間(ハザード比:0.51(95%CI:0.37~0.70, $p<0.0001$))を、EORTC 22911の最終解析⁷⁾では生化学的無再発生存期間(ハザード比:0.49($p<0.0001$))を延長することはできたが、全生存期間の延長は示されなかった。これらの最終試験の結果を踏まえたメタアナリシスの解析結果が待たれる。SWOG 8794試験のサブ解析⁸⁾では精嚢浸潤があるpT3症例ではアジュバント放射線療法あり群で生物学的無再発生存

期間(ハザード比:1.37 ($p=0.04$))および全生存期間(ハザード比:1.43 ($p=0.02$))の延長が証明された。また、EORTC 22911⁷⁾のサブ解析で全年齢においてアジュバント放射線療法による生化学的無再発生存期間の延長が証明されたが、70歳以上での生化学的無再発生存期間(ハザード比:0.75 (95%CI:0.52~1.08, $p=0.1196$))および全生存期間(ハザード比:2.94 (95%CI:1.75~4.93, $p<0.0001$))の延長は証明できなかった。アジュバント療法の開始時期(アジュバント放射線療法 vs 即時救済放射線療法)については進行中のRadiotherapy - Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) 試験⁹⁾があり、結果が待たれる。以上より、期待余命15年以上のpT3N0M0、特に精嚢浸潤例に対しては、術後アジュバント放射線療法を考慮してよいと考えられる。

RP後アジュバントホルモン療法に関しては、3つのRCTがある¹⁰⁻¹³⁾。pN1症例に対する即時ゴセリンまたは精巣摘除術と無治療経過観察の比較試験では、アジュバントホルモン療法群で全生存期間が上回っていた(ハザード比:1.84 ($p=0.04$))¹¹⁾。この知見はその後のデータベース研究で反証されているが、この研究は後ろ向き研究である¹⁴⁾。現時点においてNCCNガイドライン(version 3, 2016)¹⁵⁾ではpN1症例に対するアジュバントホルモン療法はカテゴリー1となっており、その他の選択肢として、PSA値が検出可能になるまでの経過観察が推奨されている。3番目の選択肢としてアジュバントホルモン療法に骨盤内照射の追加がある。Da Pozzoらの研究¹⁶⁾におけるpN1症例に対するアジュバントホルモン療法のみ群とアジュバントホルモン療法+放射線照射併用群との比較では、放射線照射併用が生物学的無再発生存期間と癌特異的生存期間の延長に寄与した。ただし、後ろ向き研究であり、適切な照射範囲等については定まっていない。よってpN1症例に対するアジュバントホルモン療法と骨盤内照射の併用は考慮してもよいが、十分なエビデンスがないと考えられる。

一方、pN0症例に対するフルタミド療法(750mg/日)には、無治療経過観察と比較して無再発生存期間の延長効果がみられたが(ハザード比:0.51 ($p=0.0041$))、全生存期間には差がなかった¹²⁾。またピカルタミド(150mg/日)によるアジュバント療法は、局所浸潤性前立腺癌の無再発生存期間を延長したが(ハザード比:0.75 ($p=0.004$))、限局性および局所浸潤性前立腺癌のいずれにおいても全生存期間の延長効果は認めなかった¹³⁾。メタアナリシスにおいても、アジュバントホルモン療法は無再発生存期間の延長(オッズ比:3.73 ($p<0.00001$))を認めるものの、全生存期間の延長は認めないという結果であった^{17,18)}。すなわちリンパ節転移のない例に対するアジュバントホルモン療法の意義に関しては十分なエビデンスがなく、ルーチンに行うことは推奨されない。

参考文献

- 1) Wiegel T, Bottke S, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen : ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 2924-30. (II)
- 2) Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al : European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy : a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2005 ; 366 : 572-8. (II)
- 3) Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer : a randomized clinical trial. JAMA. 2006 ; 296 : 2329-35. (II)

-
- 4) Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, et al ; Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2008 ; 88 : 1-9. **(I)**
 - 5) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009 ; 181 : 956-62. **(II)**
 - 6) Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy : 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 243-50. **(II)**
 - 7) Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer : long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012 ; 380 : 2018-27. **(II)**
 - 8) Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al ; Southwest Oncology Group 8794. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation : data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol.* 2008 ; 180 : 2453-7. **(II)**
 - 9) Pearse M, Fraser Browne C, Davis ID, et al. A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features : background and rationale of the Radiotherapy – Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int.* 2014 ; 113 (Suppl. 2) : 7-12. **(II)**
 - 10) 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 ; 341 : 1781-8. **(I)**
 - 11) Messing EM, Manola J, Yao J, et al ; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006 ; 7 : 472-9. **(II)**
 - 12) Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol.* 2004 ; 45 : 267-70. **(II)**
 - 13) McLeod DG, Iversen P, See WA, et al ; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006 ; 97 : 247-54. **(II)**
 - 14) Wong YN, Freedland S, Egleston B, et al. Role of androgen deprivation therapy for node positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27 : 100-5. **(IVa)**
 - 15) NCCN Guideline, Prostate Cancer Version 3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf : accessed on August 1, 2016
 - 16) Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy : the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol.* 2009 ; 55 : 1003-11. **(IVa)**
 - 17) Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 ; (4) : CD006019. **(I)**
 - 18) Shelley MD, Kumar S, Coles B, et al. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma : a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev.* 2009 ; 35 : 540-6. **(I)**

9

放射線療法 (外照射)

CQ1

根治的X線外照射での至適線量，分割方法，照射範囲はどのようなものか？

推奨グレードA, A, B, D

CQ2

陽子線および重粒子線治療はどのような患者に推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ3

根治的外照射においてホルモン療法は治療成績を改善するか？
また至適な併用のタイミング，薬剤，期間はどのようなものか？

推奨グレードB, C1, A, B, C2

CQ4

ホルモン療法不応癌での局所再燃に対する放射線療法は有効か？
N1あるいはM1前立腺癌での局所放射線療法は有効か？

推奨グレードC1, C1, C2

CQ5

放射線療法後の二次発癌（膀胱癌，直腸癌）の治療法別発生リスクに違いはあるか？

CQ6

外照射の有害事象とその対策

推奨グレードA, B

総論

1980年代半ばから行われてきた数々の大規模前向き無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) の長期成績に基づき、今日では前立腺癌治療における放射線療法の位置付けは確固たるものとなっている。同時に治療技術、テクノロジーも進歩し、より安全に局所線量を高め癌の一層有効な制御を図ることも可能となっている。本ガイドラインでは以上の背景を基にさらに最新の知見¹⁻¹⁵⁾をレビューし、21世紀の外照射でのエビデンスをまとめた。

クリニカルクエストは、①根治的X線外照射での至適線量、分割方法、照射範囲はどのようなものか？ ②陽子線および重粒子線治療はどのような患者に推奨されるか？ ③根治的外照射においてホルモン療法は治療成績を改善するか？ また至適な併用のタイミング、薬剤、期間はどのようなものか？ ④ホルモン療法不応癌での局所再燃に対する放射線療法は有効か？ N1あるいはM1前立腺癌での局所放射線療法は有効か？ ⑤放射線療法後の二次発癌(膀胱癌、直腸癌)の治療法別発生リスクに違いはあるか？ ⑥外照射の有害事象とその対策、の6つとした。

照射技術の進歩により確かに線量増加は可能となったが、有害事象がなくなったわけではなく、線量相応の事象発生が知られている。長期生存が可能となったため、相対的に二次発癌のリスクも無視できない。より正確に線量を集中させることによりこれらのリスクは軽減できるのか。ホルモン療法感受性を有する悪性腫瘍である前立腺癌において、従来より一般に用いられてきたホルモン療法は、骨塩量を低下させる等の副作用のほか、心血管系の毒性、さらには認知機能の低下、抑うつ、男性機能低下等QOLに少なからず影響することが知られている。特に欧米のガイドラインではホルモン療法を絶対に必要な場合にのみ適応すべきとの推奨もなされている。高線量投与が可能となった現在、ホルモン療法を併用することの意義は何か、より局所制御が期待できるのであろうか。どのような症例群に適応されるのか。また、X線よりも生物学的効果比が高いとされる陽子線および重粒子線治療の治療上の利点は何か。さらには従来、制御が難しいとされてきたリンパ節転移、骨転移のあるホルモン療法不応癌症例において照射による局所制御に意味はあるのか。1つの解が次の臨床命題を生み出していく。この連鎖に限りはないようである。また、情報が瞬時に伝わる今日では日々続々と「エビデンス」が生み出されているといっても過言ではなく、治療概念の革新速度も速い。個々の治療法の優劣をどのように客観的に評価すべきなのかも容易ではなくなった。精度の高いRCTの結果により優劣が定まるとされる治療法も、新たな薬剤の登場により疾患群の治療歴、背景が変わってしまえば、必ずしも期待された効果が得られないかもしれない。どの時代の診断技術、そしてどのような治療背景をもった症例群に基づいた結果であるのか等、問題は複雑である。特に技術革新の目覚ましい放射線療法の分野であればなおさらの感がある。実際にホルモン療法、化学療法を中心とした薬物療法における急速な進歩とも相まって、新規の併用療法でのより有効な癌制御効果のエビデンスを論ずる必要も出てきたものと思われるが、これは次回以降の改訂に委ねたい。

- 1) Hou Z, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer : a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 ; 141 : 1063-71. (I)
- 2) Zaorsky NG, Palmer JD, Hurwitz MD, et al. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol.* 2015 ; 115 : 295-300. (I)
- 3) Nabid A, Carrier N, Vigneault E, et al. Place of short-term androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy : A phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 (Suppl. 7) : 05. (II)
- 4) Nomiya T, Tsuji H, Maruyama K, et al ; Working Group for Genitourinary Tumors. Phase I / II trial of definitive carbon ion radiotherapy for prostate cancer : evaluation of shortening of treatment period to 3 weeks. *Br J Cancer.* 2014 ; 110 : 2389-95. (IVa)
- 5) Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012 ; 307 : 1611-20. (IVa)
- 6) Fang P, Mick R, Deville C, et al. A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer.* 2015 ; 121 : 1118-27. (IVa)
- 7) Dubray BM, Beckendorf V, Guerif S, et al. Does short-term androgen depletion add to high-dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate-risk prostate cancer? Intermediary analysis of GETUG 14 randomized trial (EU-20503/NCT00104741) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 (Suppl.) : 4521. (II)
- 8) Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer : radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 : 332-9. (II)
- 9) Lin CC, Gray PJ, Jemal A, et al. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015 ; 107 : djv119. (IVb)
- 10) Baker BR, Mohiuddin JJ, Chen RC. The role of radiotherapy in node-positive prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 2015 ; 29 : 108-14, 116. (VI)
- 11) Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, et al. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer : A SEER-Medicare Analysis. *J Urol.* 2015 ; 194 : 378-85. (IVb)
- 12) Murray L, Henry A, Hoskin P, et al ; PROBATE group of GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer : a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol.* 2014 ; 110 : 213-28. (IVa)
- 13) Murray L, Henry A, Hoskin P, et al ; BRAPHYQS/PROBATE group of the GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer : a review of data from planning studies. *Radiat Oncol.* 2013 ; 8 : 172. (III)
- 14) Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer : a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 112-27. (II)
- 15) Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 ; 68 : 683-91. (I)

CQ**1**

根治的X線外照射での至適線量、分割方法、照射範囲はどのようなものか？

BED_{1.5}で170～190Gy (通常分割照射で72Gy/36fr.～80Gy/40fr.相当)の線量が推奨される。

推奨グレード **A**

通常分割照射が推奨される。

推奨グレード **A**

低～中間リスク症例において中程度寡分割照射は通常分割照射の代替として推奨される。

推奨グレード **B**

中間～高リスク症例に対して骨盤リンパ節領域に対する予防的照射(全骨盤照射)を画的に行うことは推奨されない。

推奨グレード **D**

背景・目的

前立腺癌に対する放射線療法では、照射機器および技術の進歩等によって治療内容は変化している。ここでは、根治的外照射の至適線量や分割照射、および骨盤照射の意義について検討した。

解説

複数のRCTを含む局所線量増加試験の結果、BED_{1.5}(α/β 値を1.5Gyとした場合の生物学の実効線量(biologically effective dose; BED))で140Gy(60Gy/35fr.相当)～190Gy(80Gy/40fr.相当)の線量域において、線量増加に伴い腫瘍制御率(生化学的非再発率)が改善するdose-responseが認められている^{1,2)}。X線外照射における至適線量を確認する臨床試験は行われていないが、高線量率遠隔操作式後充填法(HDR-RALS)を含む55論文のメタアナリシスの結果、BED_{1.5}で200Gy以上の線量域では腫瘍制御率は頭打ちとなってdose-responseが認められず、200Gy以上へ線量を増加する妥当性を見出すことができなかった²⁾。したがって、70Gy以下の線量に対して長期の優位性が確認されているBED_{1.5}で170～190Gy(通常分割照射で72Gy/36fr.～80Gy/40fr.相当)の線量を、リスク分類に応じて投与することが推奨される。なお、現在までに局所線量増加の生存への寄与は確認されていない¹⁾。

ただし、上記の知見は放射線単独療法のみまたは放射線単独療法が多く含まれた治療成績に基づいている。したがって、ホルモン療法を併用した場合に同様のdose-responseが認め

られるかについては明らかではない。2015年に結果が報告された中間リスク前立腺癌を対象とした3群のRCTでは、6カ月の短期ホルモン療法併用下での70Gy群の治療成績が外照射単独で加療された76Gy群よりも有意に良好であり（短期ホルモン療法併用の76Gy群が最も良好な成績であった）³⁾、ホルモン療法併用下においては外照射単独の場合よりも必要線量が低くなることが示されており、ホルモン療法併用下での至適線量は今後の検討課題である。また、上記の線量は主として三次元原体照射（3D conformal radiation therapy；3D-CRT）による線量増加試験において用いられた線量であり、実質的な線量増加となるD95処方による強度変調放射線治療（intensity-modulated radiation therapy；IMRT）や画像誘導放射線治療においては、必要線量が低くなる可能性があり注意が必要である⁴⁾。

前立腺癌細胞の α/β 値は1.5Gy前後の低値であると推定されており^{5,6)}、直腸等のリスク臓器の晩期有害事象の3Gyよりも低い。したがって、理論上は、通常分割照射よりも1回線量を大きくした寡分割照射が抗腫瘍効果と有害事象のバランス上有利となる⁷⁾。前立腺癌に対する寡分割照射は、1回線量が2.5～4Gyの中程度寡分割照射と1回線量5～10Gyで4～7分割の超寡分割照射による体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiation therapy；SBRT）の2つのアプローチに大別される⁷⁾。

中程度寡分割照射は、低リスクおよび中間リスク症例を対象にデザインされた複数のRCTにおいて、通常分割照射と同等の生化学的非再発率と有害事象発生率であったことが経過観察期間が4～8年で報告されている^{7,8)}。非劣性試験は結果待ちの状態である。一方、SBRTは、主として低リスク症例を対象とし、経過観察期間2～5年の前向き第Ⅱ相試験によって、通常分割照射と同様の生化学的非再発率が報告されているが、直腸および尿路有害事象増加が示唆されている^{7,9)}。今後、第Ⅲ相試験による通常分割照射との比較検証が待たれる。

骨盤リンパ節領域に対する予防的全骨盤照射は、高リスク症例を中心に慣例的に施行されてきたが、現在までに結果が報告されている3つのRCTのすべてにおいて、局所照射に対する全骨盤照射の治療成績改善効果は認められなかった¹⁰⁾。したがって、現時点においては、中間～高リスクの局所限局性前立腺癌に対して画一的に全骨盤照射を行うことは推奨されない。

参考文献

- 1) Hou Z, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer : a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 ; 141 : 1063-71. (I)
- 2) Zaorsky NG, Palmer JD, Hurwitz MD, et al. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol*. 2015 ; 115 : 295-300. (I)
- 3) Nabid A, Carrier N, Vigneault E, et al. Place of short-term androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy : A phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol*. 2015 ; 33 (Suppl. 7) : 05. (II)
- 4) Mizowaki T, Hatano K, Hiraoka M. Surveillance on interfacility differences in dose-prescription

-
- policy of intensity-modulated radiation therapy plans for prostate cancer. *J Radiat Res.* 2012 ; 53 : 608-14. **(IVb)**
- 5) Proust-Lima C, Taylor JM, Sécher S, et al. Confirmation of a low a/β ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 79 : 195-201. **(IVa)**
 - 6) Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, et al. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets : $a/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 ; 82 : e17-24. **(IVa)**
 - 7) Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 ; 68 : 683-91. **(I)**
 - 8) Botrel TE, Clark O, Pompeo AC, et al. Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Core Evid.* 2013 ; 8 : 1-13. **(I)**
 - 9) Yu JB, Cramer LD, Herrin J, et al. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer : comparison of toxicity. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32 : 1195-201. **(IVa)**
 - 10) Dirix P, Joniau S, Van den Bergh L, et al. The role of elective pelvic radiotherapy in clinically node-negative prostate cancer : a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014 ; 110 : 45-54. **(I)**

CQ

2

陽子線および重粒子線治療は どのような患者に推奨されるか？

限局性および局所進行性前立腺癌に対する陽子線および重粒子線治療は良好な臨床試験結果が報告されているが、既存の治療に対して明確な優位性を示すためにはさらに高レベルの臨床試験が必要である。

推奨グレード **C1**

背景・目的

前立腺癌に対する外照射においては、「いかに副作用を少なくし、治療線量を上げるか」が課題であるが、陽子線、重粒子線（炭素イオン線）は、その放射線物理特性（ブラッグピーク）をもつことにより線量分布が改善（標的線量増加，リスク臓器線量低減）する^{1,2)}。これに伴う臨床結果の差について現時点における陽子線、重粒子線治療の成績を従来のX線治療と比較検討した。

解説

前立腺癌に対する放射線療法では線量依存性に生化学的非再発率が改善することが知られている。X線治療の大規模な線量増加試験としては米国のRTOG 9406で78Gy群の5年生化学的無再発生存率が68.4Gy群に比して有意に良好であったと報告されているほか^{3,4)}、IMRTによる86.4Gyの治療で5年生化学的無再発生存率が低リスク群で98%、高リスク群で70%という優れた成績も報告されている⁵⁾。

線量増加による成績の向上は陽子線を用いた臨床試験の結果でも検証されており、X線と陽子線を併用して70.2Gyと79.2Gyを比較した第Ⅲ相試験（PROG 9509）が報告されている⁶⁾。393例が登録され、低リスク群の5年生化学的無再発生存率は低線量群で82.6%、高線量群で97.3%と良好であった。中間・高リスク群の5年生化学的無再発生存率は低線量群で74.1%、高線量群で81.8%とこちらも3D-CRTの臨床試験と比較して良好といえる^{3,4)}。障害については、高線量群で泌尿生殖器系の急性期障害の増加を認めたものの、Grade 3以上の晩期障害では1～2%と差が認められなかった。他の施設からもX線+陽子線の線量増加臨床試験においておおむね治療成績が向上している報告が得られている⁷⁾。陽子線単独での前向き臨床試験の結果はまだ限られているが⁸⁻¹⁰⁾、Grade 3以上の晩期障害は泌尿生殖器系、消化器系ともに0～2%程度であり良好な結果が得られている。

重粒子線治療は1994年に世界に先駆けて本邦で臨床応用が開始され、前立腺癌の治療は1995年から第Ⅰ／Ⅱ相試験が開始された¹¹⁾。重粒子線治療は陽子線治療と同様にブラッグピークを用いることで良好な線量分布が得られることに加え、X線や陽子線に比べて癌細胞

に対する生物学的効果比 (RBE) が 2～3 倍高いことが特長である¹²⁾。線量増加試験で一定の安全性と奏効率が示され、前向き第Ⅱ相試験が開始された¹³⁾。重粒子線治療の 5 年生化学的無再発生存率は低リスク群で 90%、高リスク群で 88% とこちらも従来の 3D-CRT と比較して十分に良好な成績であった^{3, 4, 14, 15)}。障害に関しても晩期 Grade 2 以上の泌尿生殖器系障害は 6.3%、消化器系障害は 1.9% と線量分布に応じて有害事象も低く抑えられている。

一方で、X 線治療の進歩もあり、陽子線治療との比較では差が明らかでないとする報告も存在する^{15, 16)}。米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースを利用した研究では、線量や分割回数、再診頻度等は考慮せずに propensity score matching を行ったところ、陽子線治療と IMRT とで治療効果、および排尿症状や骨盤骨折、性機能障害では有意差がみられず、消化管障害の疑いで精査された頻度、治療を受けた頻度はわずかに陽子線治療が多かった¹⁶⁾。また、同時期同一施設で治療されたケースマッチした後ろ向きコホート研究では、併用ホルモン療法や治療前排尿状態等が有意差をもってマッチングできていないものの、陽子線治療と IMRT は直腸出血や排尿症状等の有害事象に有意差がみられなかった¹⁷⁾。

これらをまとめると、複数の前向き臨床研究の結果、陽子線・重粒子線治療は有害事象発生率の低い有効な治療手段であり、粒子線の物理的性質による良好な線量分布から期待される仮説と合致していると考えられる。現在、米国では QOL を主要エンドポイントとした比較臨床試験が行われているように、他の外照射法に対する明確な優位性を示すためには、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。治療の適応に関しては、陽子線・重粒子線治療はいずれも先進医療 (2016 年 1 月現在) であるため、費用の点を考慮したうえで、本治療を希望する症例と考えられる。

参考文献

- 1) Budiharto T, Haustermans K, Kovacs G. External beam radiotherapy for prostate cancer. *J Endourol.* 2010 ; 24 : 781-9.
- 2) Vargas C, Fryer A, Mahajan C, et al. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 ; 70 : 744-51.
- 3) Michalski J, Winter K, Roach M, et al. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 ; 83 : e363-70. **(IVa)**
- 4) Michalski JM, Bae K, Roach M, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 ; 76 : 14-22. **(IVa)**
- 5) Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer : toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 ; 71 : 330-7. **(IVa)**
- 6) Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 ; 294 : 1233-9. **(II)**
- 7) Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, et al. Advanced prostate cancer : the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 ; 32 : 3-12. **(II)**
- 8) Coen JJ, Bae K, Zietman AL, et al. Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer : initial report of American

- College of Radiology Phase II study 03-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 81 : 1005-9. **(IVa)**
- 9) Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, et al. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 ; 82 : 213-21. **(IVa)**
 - 10) Nihei K, Oginio T, Onozawa M, et al. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 81 : 390-6. **(IVa)**
 - 11) Akakura K, Tsujii H, Morita S, et al ; Working Group for Genitourinary Tumors, National Institute of Radiological Science. Phase I / II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer. *Prostate.* 2004 ; 58 : 252-8. **(IVa)**
 - 12) Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, et al. Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 ; 48 : 241-50.
 - 13) Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H, et al ; Working Group for Genitourinary Tumors. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 ; 63 : 1153-60. **(IVa)**
 - 14) Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, et al ; Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon-ion radiation therapy for prostate cancer. *Int J Urol.* 2012 ; 19 : 296-305. **(IVa)**
 - 15) Nomiya T, Tsuji H, Maruyama K, et al ; Working Group for Genitourinary Tumors. Phase I / II trial of definitive carbon ion radiotherapy for prostate cancer : evaluation of shortening of treatment period to 3 weeks. *Br J Cancer.* 2014 ; 110 : 2389-95. **(IVa)**
 - 16) Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012 ; 307 : 1611-20. **(IVa)**
 - 17) Fang P, Mick R, Deville C, et al. A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer.* 2015 ; 121 : 1118-27. **(IVa)**

CQ 3

根治的外照射においてホルモン療法は治療成績を改善するか？ また至適な併用のタイミング、薬剤、期間はどのようなものか？

中間リスク症例に対しては、4～6カ月程度のホルモン療法（照射前 ± 同時併用）が推奨される。

推奨グレード **B**

高リスク症例に対してはアジュバント療法が推奨されるが、80Gy程度の高線量照射では、その有効性は不明確である。

推奨グレード **C1**

ホルモン療法を併用する際は照射前に開始する。

推奨グレード **A**

併用薬剤はLH-RHアゴニスト（またはアンタゴニスト）±抗アンドロゲン薬が推奨される。

推奨グレード **B**

6カ月を超えるネオアジュバントホルモン療法が治療成績を改善する明確なエビデンスはない。

推奨グレード **C2**

背景・目的

低リスク症例に対する外照射単独での治療成績は手術成績とほぼ同等であり、ホルモン療法の併用の利点は少ないと考えられる。一方、中間・高リスク症例に対する外照射単独での治療成績は不良であるため、これらの症例を対象としてホルモン療法併用の有効性が検証されてきた。その結果、従来の70Gy程度までの外照射では、中間リスク症例では3～6カ月、高リスク症例では2～3年間の併用が治療成績を改善することが示された。しかしながら、同時期に線量増加による治療成績の改善が示されたため、70Gyを超える線量がすでに実臨床で用いられている。

解説

1 低リスク症例への併用効果

低リスク症例に対する外照射単独での治療成績は手術成績とほぼ同等であることが示され¹⁾、この症例群に対するホルモン療法併用の有用性は少ないと考えられる²⁾。T1b～T2bN0M0、

PSA \leq 20ng/mLの限局性前立腺癌症例を対象とした、46.8Gyの骨盤照射に19.8Gyの前立腺局所照射を追加する放射線療法に4カ月間の複合アンドロゲン遮断(combined androgen blockade: CAB)療法(照射前+同時)併用の有無による比較試験では、照射単独群の10年全生存率が57%、併用群では62%であったが($p=0.03$)、低リスク症例に限ると、照射単独群が64%、併用群は67%で差は認められなかった³⁾。一方この試験では、中間リスク症例の10年全生存率は照射単独群54%、併用群61%であったが($p=0.03$)、高リスク症例ではホルモン療法併用の有効性は認められなかった。

2 ネオアジュバント療法

同様の照射法(骨盤照射+局所追加照射で総線量65~70Gy)を用いて、ネオアジュバント療法の有効性が検証されてきた。T1b~T2b、PSA値が10~40ng/mLを満たす限局性前立腺癌206例に対するRCTの結果、6カ月間のホルモン療法併用群の5年生存率は88%で、照射単独群の78%と比較して良好であり($p=0.04$)、疾患特異的生存率も有意に改善した⁴⁾。RTOG 8610では腫瘍体積の大きいT2およびT3~T4の症例を対象とした照射単独群と4カ月間のネオアジュバントCAB療法併用群との比較試験が行われ、10年全生存率(34% vs 43%)は併用群で良好であったが、有意差には達しなかった($p=0.12$)。一方、10年疾患特異的生存率($p=0.01$)、遠隔転移率($p=0.006$)、非再発生存率($p<0.0001$)はいずれも併用群で優れていた⁵⁾。最近では骨盤照射を省略した前立腺局所照射の場合でもネオアジュバント療法の有効性が示されている。TROG 96.01試験ではT2b~T4の前立腺癌802例に対する66Gyの局所照射と3カ月あるいは6カ月のネオアジュバントCAB療法の併用効果が検証された。その結果、併用期間に関わらず、併用群の生化学的非再発率、局所制御率、無病生存率は照射単独群よりも良好であった⁶⁾。

一方、74Gy以上の高線量を照射した場合では、その有効性は十分には検証されていない。後ろ向きな検討ではあるが、IMRTによる81Gy以上の局所照射を施行した中間リスク症例(照射単独群353例、ホルモン療法併用群357例)に対する解析結果では、5~7カ月間のネオアジュバント療法が生化学的再発、遠隔転移、および疾患特異的死亡を有意に減少させた⁷⁾。さらに、中間リスク症例に対して、80Gyの外照射における4カ月間のネオアジュバントCAB療法併用効果を検証する比較試験(GETUG 14)の初期成績では、生化学的非再発率(97% vs 91%, $p=0.04$)および臨床的非再発率(92% vs 86%, $p=0.09$)はいずれも併用群で良好であり、長期での解析結果が待たれる⁸⁾。

ネオアジュバント療法の期間に関しては、主に中間リスク症例を対象として、照射前+中の合計16週間と36週を比較する試験が行われた。10年生化学的再発率は両群とも27%($p=0.77$)であり、全生存、疾患特異的生存、局所制御、遠隔転移についても成績の差は認められなかった⁹⁾。66Gyの外照射に3カ月と8カ月のネオアジュバントCAB療法併用を比較した試験では、高リスク症例では8カ月群で5年無病生存率が高かったものの(71% vs 42%, $p=0.01$)、低・中間リスク症例では成績の差は示されなかった¹⁰⁾。同様に、中間・高リスク症例276例に対して、70Gyの外照射に4カ月と8カ月のネオアジュバントCAB療法併用を比較する試験でも、治療成績に差は認められなかった¹¹⁾。さらに、66~70Gyの照射

にネオアジュバントCAB療法併用の有効性を検証した3つのRCTの成績をその併用期間で検討した結果、6カ月併用群の疾患特異的死亡率は3または4カ月併用群よりも良好であった(10% vs 17%, $p < 0.001$)。また、Gleasonスコアが7の症例では同様の結果が得られたものの、6以下あるいは8以上の症例では併用期間による成績の差はみられなかった¹²⁾。上述したように、TROG 96.01試験では局所制御率はCAB療法の併用期間(3カ月と6カ月)による差はなかったものの、遠隔転移や疾患特異的死亡は6カ月群のみが照射単独群に比べて良好であった⁶⁾。これらの結果から、局所制御には期間によらず照射前からのホルモン療法が効果的であるものの、潜在的転移病変の可能性が高い高リスク症例に対する長期予後の改善には3カ月のホルモン療法では不十分であることが示唆される。

放射線療法にホルモン療法を併用するタイミングは、照射開始前に始めることで照射効果を高めることが期待される。照射2年後の前立腺生検では、3カ月のネオアジュバントCAB療法併用群が、照射単独群に比べ有意に陽性コア率を低下させたが、6カ月のアジュバントCAB療法併用群と差がなかった¹³⁾。しかしながら、その上乘せ効果が、単なる相加効果であるのか、それ以上であるかに関しては結論付けられていない¹⁴⁻¹⁶⁾。一方で、ネオアジュバント療法による前立腺体積の縮小は、リスク臓器への照射線量や照射体積を減ざることが可能であり、CAB療法の開始から3カ月毎にCT撮影を行った結果、3カ月後の前立腺体積は31%、6カ月後ではさらに9%減じたものの、9カ月後では変化がみられなかった¹⁷⁾。以上の結果と局所照射の治療計画に要する期間を考慮すると、ネオアジュバント療法は照射前に合計で4~6カ月間程度が適していると考えられる。

また、放射線療法にホルモン療法を併用した比較試験ではその多くがCAB療法を併用しているが、LH-RH製剤単独での報告もあり、それらと与える臨床成績の差については明確ではない。

3 アジュバント療法

これまでの多くの臨床試験の結果、65~70Gy照射後のアジュバント療法は高リスク症例の予後を改善させることが示されている。主に中間・高リスク症例に対する5つの比較試験(RTOG 7506, 7706, 8307, 8531, 8610)のメタアナリシスでは、Gleasonスコアが8~10、Gleasonスコアが7でN(+)またはT3の高リスク症例では長期ホルモン療法の併用が全生存率を改善することが示された¹⁸⁾。さらに、T2c~T4の前立腺癌1,554例に対して、4カ月のネオアジュバントCAB療法に、ゴセレリン単独で24カ月間のアジュバント療法を追加した効果を検証する比較試験でも、アジュバント療法群では10年疾患特異的生存率(88.7% vs 83.9%, $p = 0.0042$)をはじめ、全生存率を除く再発率、無再発生存率、遠隔転移率、局所制御率で良好な成績であり、Gleasonスコアが8~10の症例に限れば、全生存率でも良好であった(81.0% vs 70.7%, $p = 0.044$)¹⁹⁾。また、高リスク症例に対する70Gyの照射と3年間のゴセレリン投与は10年全生存率を有意に改善した(58.1% vs 39.8%, $p = 0.0004$)²⁰⁾。次いで、6カ月と3年のアジュバントホルモン療法の併用を比較する試験が行われ、長期併用群で原病生存率が良好であった($p = 0.002$)²¹⁾。後ろ向きな検討では、高リスク症例に対する75~79.2Gyの照射に1年以上の長期アジュバントホルモン療法の併用が全生存率および疾患特

異的死亡率を改善したことが報告されたが²²⁾、高線量照射において長期のアジュバント療法が予後を改善できるかについては明らかではない。以上から、高リスク症例に対して70Gy程度までの照射に3年程度のアジュバントホルモン療法を併用することが長期予後を改善させることは明らかであるが、すでに実臨床で用いられている74Gy以上の高線量照射を併用した場合の最適な併用期間は今後の課題である。

参考文献

- 1) Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer : radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol.* 2004 ; 71 : 29-33. (III)
- 2) 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 ; 20 : 3376-85. (II)
- 3) Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 107-18. (II)
- 4) D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 ; 292 : 821-7. (II)
- 5) Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer : long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 585-91. (II)
- 6) Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer : 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011 ; 12 : 451-9. (II)
- 7) Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei X, et al. Short-term androgen-deprivation therapy improves prostate cancer-specific mortality in intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ; 85 : 1012-7. (IVa)
- 8) Dubray BM, Beckendorf V, Guerif S, et al. Does short-term androgen depletion add to high-dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate-risk prostate cancer? Intermediary analysis of GETUG 14 randomized trial (EU-20503/NCT00104741) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 (Suppl.) : 4521. (II)
- 9) Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer : radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 : 332-9. (II)
- 10) Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Final report of multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 ; 73 : 327-33. (II)
- 11) Armstrong JG, Gillham CM, Dunne MT, et al. A randomized trial (Irish clinical oncology research group 97-01) comparing short versus protracted neoadjuvant hormonal therapy before radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 81 : 35-45. (II)
- 12) D'Amico AV, Chen MH, Crook J, et al. Duration of short-course androgen suppression therapy and the risk of death as a result of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 4682-7. (IVa)
- 13) Laverdière J, Gomez JL, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 ; 37 : 247-52. (II)

-
- 14) Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, et al. Androgen deprivation and radiation therapy : sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 ; 38 : 1067-70. **(IVb)**
 - 15) Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, et al. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:1071-7. **(IVb)**
 - 16) Pollack A, Salem N, Ashoori F, et al. Lack of prostate cancer radiosensitization by androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 : 51 : 1002-7. **(IVb)**
 - 17) Langenhuijsen JF, van Lin EN, Hoffmann AL, et al. Neoadjuvant androgen deprivation for prostate volume reduction : the optimal duration in prostate cancer radiotherapy. *Urol Oncol.* 2011 : 29 : 52-7. **(II)**
 - 18) Roach M 3RD, Lu J, Pilepich MV, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy : a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 : 47 : 617-27. **(I)**
 - 19) Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al : Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate : the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol.* 2003 : 21 : 3972-8. **(II)**
 - 20) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk : 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010 : 11 : 1066-73. **(II)**
 - 21) Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al : EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 : 360 : 2516-27. **(II)**
 - 22) Feng FY, Blas K, Olson K, et al. Retrospective evaluation reveals that long-term androgen deprivation therapy improves cause-specific and over-all survival in the setting of dose-escalated radiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:64-71. **(IVa)**

CQ

4

ホルモン療法不応癌での局所再燃に対する放射線療法は有効か？ N1あるいはM1 前立腺癌での局所放射線療法は有効か？

ホルモン療法不応癌での局所再燃例は放射線療法の適応となる。

推奨グレード **C1**

N1 前立腺癌では、ホルモン療法に放射線療法を併用することで予後が改善する。

推奨グレード **C1**

M1 前立腺癌での局所放射線療法の有効性は明らかではない。

推奨グレード **C2**

背景・目的

前立腺癌はホルモン療法に著明な初期効果を示すことが多いが、やがて去勢抵抗性となることが多い。従来、去勢抵抗性前立腺癌や、N1、M1 前立腺癌に対する放射線療法は、主に緩和的治療として位置付けられていた。しかし、これらの予後が良好とはいえない状態でも、放射線療法を加えることの有用性が明らかになりつつある。

解説

去勢抵抗性前立腺癌は一般的には予後不良であるが、局所に限局している例では、根治的放射線療法によりPSA値低下が得られることが報告されている。症例に限られるため、臨床試験としてはほとんど行われていないが、放射線療法の有効性を示すいくつかの後ろ向き報告がなされている。治療後に遠隔転移をきたす例も多いが、局所制御は比較的良好で、5年臨床的非再発率は40%前後とされている^{1,2)}。また、ホルモン療法不応で遠隔転移を伴う場合でも、局所再燃により生じた尿閉等の症状改善には、前立腺局所に対する緩和的放射線療法が有効である³⁾。

N1 前立腺癌に対する放射線療法の有効性についてもエビデンスが確立しつつある^{4,5)}。米国 National Cancer Data Base から抽出したN1 前立腺癌にて、ホルモン療法単独およびホルモン療法に放射線療法を加えた2群で propensity score matching を行い、放射線療法を加えた群で5年全生存率が50%改善したと報告されている⁴⁾。これらの結果から、期待余命が見込まれるN1 前立腺癌では、ホルモン療法に放射線療法の併用を検討すべきである。

現在、M1 前立腺癌に関して、局所療法併用の有用性が検討されている。米国 SEER デー

データベースからM1前立腺癌4,069例を抽出し、手術併用群47例、IMRT併用群88例、3D-CRT群107例を抽出し、propensity scoreを用いた解析を行い、手術併用群、IMRT併用群で生存率の改善が認められた⁶⁾。しかし、M1前立腺癌に対する局所療法併用の有用性についてのエビデンスは十分には蓄積されておらず、現在進行中のEORTC-1201等の臨床試験の結果が待たれる。

また、上記のいずれの報告も後ろ向きの報告や大規模データベースからの解析であり、適切な線量や照射範囲は明らかとはなっていない。

参考文献

- 1) Sasaki T, Nakamura K, Ogawa K, et al ; Japanese Patterns of Care Study Working Subgroup on Prostate Cancer. Radiotherapy for patients with localized hormone-refractory prostate cancer : results of the Patterns of Care Study in Japan. *BJU Int.* 2009 ; 104 : 1462-6. (V)
- 2) Akimoto T, Kitamoto Y, Saito J, et al. External beam radiotherapy for clinically node-negative, localized hormone-refractory prostate cancer : impact of pretreatment PSA value on radiotherapeutic outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 ; 59 : 372-9. (V)
- 3) Din OS, Thanvi N, Ferguson CJ, et al. Palliative prostate radiotherapy for symptomatic advanced prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009 ; 93 : 192-6. (V)
- 4) Lin CC, Gray PJ, Jemal A, et al. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015 ; 107 : djv119. (IVb)
- 5) Baker BR, Mohiuddin JJ, Chen RC. The role of radiotherapy in node-positive prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* . 2015 ; 29 : 108-14, 116. (VI)
- 6) Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, et al. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer : A SEER-Medicare Analysis. *J Urol.* 2015 ; 194 : 378-85. (IVb)

CQ 5

放射線療法後の二次発癌（膀胱癌、直腸癌）の治療法別発生リスクに違いはあるか？

治療法別に二次発癌発生リスクには違いがある。旧来の照射野の広い二次元照射や術後照射では、現在の高精度外照射や組織内照射に比べて二次発癌発生リスクが高い。

背景・目的

治療法の進歩や新規治療薬の登場等によって前立腺癌治療後の生存期間が長くなってきている。そのため、放射線療法後の二次発癌が問題視されるようになった。ここでは、放射線療法後の二次発癌のリスクを治療法別に検討した。

解説

前立腺癌に対する放射線療法後に発見される膀胱癌、直腸癌は臨床的に患者、治療者を悩ませる問題である。厳密には放射線照射による二次発癌とそれ以外の二次発癌を区別することは困難である。一般的に、放射線照射後の放射線による二次発癌は、照射5年以降に発生した照射野に起こるすべての癌と定義される。前立腺癌に対する放射線療法後の二次発癌について、大規模データベースおよび単一施設からの報告が多数ある。一般大衆や放射線療法を受けていない前立腺癌患者を対照としたものがあり、観察期間も5年、10年を超えるものから、5年未満の短い観察期間のものまで様々である。また、手術症例と放射線療法症例の比較では、患者背景において年齢、併発疾患等（放射線療法群の方が高齢で併発病変も多い傾向がある）が異なり、単純に比較することには問題がある。さらに、手術、放射線療法を2群に分けたRCTの報告はなく、高いエビデンスに基づく二次発癌発生リスクに関する知見は存在しないのが現状である。

1973～2005年に治療された外照射群と非照射群の比較では、外照射群で直腸癌、膀胱癌ともに二次発癌発生率が有意に高いとする報告が多い¹⁾。SEERデータベースによるpopulation based cohort study (1988～2003年治療)では、手術と比較して外照射では、直腸癌発生率が5年以降で1.39倍、10年以降で1.79倍と有意に高く、膀胱癌発生率も5年以降で2.26倍、10年以降で1.83倍と有意に高かった²⁾。French Canadian population based cohort study (1983～2003年治療)による検討でも、5年目以降の膀胱癌、直腸癌の発生率は手術群と比較して、それぞれ1.5倍、1.9倍と有意に高い³⁾。ただし、これらの報告は旧来の照射野の広い時代の成績であり、高精度治療が普及している現在の症例にそのままあてはまるとは限らない。Huangらの手術群を対照としたmatched-pair analysisでは、旧来の二次元照射群では直腸癌の発生率に差は認められなかったが、膀胱癌は発生率が2.97倍高かつ

たのに対して、3D-CRTおよびIMRT群では、直腸癌、膀胱癌ともに発生率に差を認めなかった⁴⁾。

現在の高精度な3D-CRTやIMRTと手術症例との比較では、直腸癌、膀胱癌ともに二次発癌発生率に有意な差を認めないという報告が多くみられる^{4,5)}。Huangらのmatched-pair analysisでは、3D-CRT、IMRT、小線源療法、外照射併用小線源療法において手術との間に二次発癌発生率に差はなく、唯一、旧来の二次元照射において有意に二次発癌が多い結果であった(ハザード比：1.76)⁴⁾。ESTROのシステマティックレビュー¹⁾では、小線源療法(外照射併用を含めて)における膀胱癌、直腸癌の発生率について、非照射群と比べて差がないとする報告が多く、唯一、膀胱癌の発生率が小線源療法単独で1.64倍、外照射併用で1.80倍と有意に高かったという報告が1論文採用されている²⁾。ただし、これら高精度放射線療法や小線源療法の報告は10年以上の長期経過観察による報告が少なく、検出力不足の限界があるのも事実である。

術後照射に関しては有意に二次発癌発生率が高いとする報告が多い¹⁾。SEERデータベース(1973～2005年治療)による検討では、手術、放射線療法のいずれも受けていない患者群を対照に、術後照射群は、膀胱癌の発生率が5年以降でハザード比：1.5、10年以降でハザード比：1.94と有意に高かった⁶⁾。同様にSEERデータベース(1973～2002年治療)による手術単独群との比較でも、臓器別には記載されていないが、照射野内の二次発癌発生率が5年以降(ハザード比：1.82)で有意に高かった⁷⁾。術後照射の場合、前立腺床が対象になるため、本来、照射を避けるべき膀胱、直腸、尿道も照射野に含まれることが要因になる。

これまでの長期観察期間を有する報告は、旧来の照射法によるものがほとんどであり、現在の高精度放射線療法における二次発癌発生率については今後の報告を待つ必要があるが、標的臓器(前立腺)以外の正常組織への照射量を考えれば、外照射に比べて組織内照射野や粒子線治療の二次発癌リスクが低いことが期待される⁸⁾。しかし、放射線療法である以上、周囲組織への照射(低線量被曝)は避けられず、期待余命の長い若年者に関しては二次発癌のリスクを十分に説明することが肝要である。

参考文献

- 1) Murray L, Henry A, Hoskin P, et al; PROBATE group of GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer : a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol.* 2014 ; 110 : 213-28. **(IVa)**
- 2) Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer : a population based cohort study. *J Urol.* 2008 ; 180 : 2005-9. **(IVa)**
- 3) Bhojani N, Capitanio U, Suardi N, et al. The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer : a population-based study on 17,845 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 ; 76 : 342-8. **(IVa)**
- 4) Huang J, Kestin LL, Ye H, et al. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2011 ; 98 : 81-6. **(III)**
- 5) Zelefsky MJ, Pei X, Teslova T, et al. Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer : incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention. *BJU Int.* 2012 ; 110 : 1696-701. **(IVa)**
- 6) Singh AK, Mashtare TL, McCloskey SA, et al. Increasing age and treatment modality are predictors for subsequent diagnosis of bladder cancer following prostate cancer diagnosis. *Int*

- J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 ; 78 : 1086-94. (IVa)
- 7) Abdel-Wahab M, Reis IM, Wu J, et al. Second primary cancer risk of radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer : an analysis of SEER data. Urology. 2009 ; 74 : 866-71. (IVa)
 - 8) Murray L, Henry A, Hoskin P, et al ; BRAPHYQS/PROBATE group of the GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer : a review of data from planning studies. Radiat Oncol. 2013 ; 8 : 172. (III)

外照射の主な有害事象は、消化管障害、尿路障害、性機能障害で、それらの発生頻度は照射線量の増加により高まる。

推奨グレード **A**

外照射の有害事象の予防には強度変調放射線治療 (IMRT) を用いて直腸、膀胱、尿道球部への照射線量を低減させることが重要である。

推奨グレード **B**

背景・目的

これまでのRCTの結果より、より高い線量により癌の治療効果は向上することが示されているが、線量増加は有害事象により制限される¹⁻⁶⁾。

放射線療法有害事象は3カ月以内に生じる急性のものと、それ以降の晩期のものがある。主な有害事象は消化管障害、尿路障害、性機能障害であり、外照射においては特に消化管(特に直腸)障害が重要である。

有害事象の評価ツールは種々あり (RTOG, RTOG/EORTC, NCI-CTC, CTCAE等)、それぞれの報告で評価のツールが異なっていることがあるため注意を要する。

ここでは、外照射(光子線治療)による有害事象について述べる。外照射(粒子線治療)、組織内照射については他項での解説を参考にさせていただきたい。

解説

1 消化管有害事象

これまでのRCTの結果では急性のGrade 2の消化管障害の頻度は7~57%、Grade 3以上は0~6%、晩期について、Grade 2は1.6~33%、Grade 3以上は1~6%³⁾とされている。また、急性、晩期障害のリスク因子は、高齢、大きな直腸容積、腹部手術の既往、糖尿病、痔、炎症性腸疾患の合併である³⁾。また、急性の直腸障害の発生は晩期の直腸障害のリスクが高くなると報告されている³⁾。

Kubanらは3D-CRTを用いた70Gyと78Gyでの消化管有害事象の比較を行い、中央値87年の経過観察においてRTOG Grade 2以上の消化管有害事象の発生頻度は78Gyにおいて約2倍高かった(28% vs 15%, $p=0.013$)としている⁵⁾。線量分布の検討において、直腸線量の減少が有害事象の減少につながっており、70Gy以上の線量が直腸容積の26%未満であればRTOG Grade 2以上の有害事象の発生頻度は14%であり、それ以上であると46%であったとしている⁵⁾。Peetersらは68Gyと78Gyでの消化管有害事象の比較を報告しており⁷⁾、晩

期の直腸出血は高い線量でより高頻度で発生していた ($p=0.007$)。Matzingerらは70, 74, 78Gyを3D-CRTとIMRTで照射した検討 (EORTC 22991) での急性の有害事象について報告している⁸⁾。78Gyまでの線量増加は認容可能であり、CTCAE2.0 Grade 2以上の消化管の急性有害事象は放射線照射法に影響され、IMRTでは消化管有害事象の発生がより少なかったとしている⁸⁾。

2 尿路有害事象

尿路の有害事象は発生しても、その症状はおよそ12カ月で解消され、24カ月で治療前の状態に戻るとされている。また、小線源療法に比較して、外照射では有意に尿路の有害事象が少ないとされ、外照射における尿失禁や他の重篤な尿路症状は稀である³⁾。治療前の尿路症状、経尿道的前立腺切除術 (TURP)、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) の既往は尿路有害事象に影響を与える³⁾。

Peetersらは68Gyと78Gyの比較を行い、有害事象について全体では変わらないが、晩期の尿路有害事象の発生は78Gy群でやや高かったとしている。3年でのRTOG/EORTC Grade 2以上の尿路有害事象は68Gy群では28.5%、78Gy群では30.2%であった。Grade 3以上はそれぞれ5.1%と6.9%であった⁷⁾。

ZelevskyらはIMRT (81Gy) の7年の観察でNCI-CTC Grade 2以上の尿路有害事象の頻度は9%、Grade 3以上は3%であったとしている⁹⁾。

3 性機能障害

勃起機能障害は放射線療法の有害事象の1つとされているが、前立腺全摘除術とは異なり、放射線療法では治療後すぐに生じる有害事象ではなく、長期にわたる評価の中で年齢によるものや、他の合併症等によって生じる可能性もあるため、評価は難しい³⁾。年齢、ホルモン療法の有無、治療前の勃起機能が重要な予測因子であり、糖尿病はリスク因子になるとされている³⁾。

Mangarらは、64Gyまたは74Gyの3D-CRT (+ 3～6カ月のホルモン療法) の報告で、2年後の勃起不全は33.3%に生じ、尿道球部でのD90>50Gyが有意な勃起機能障害のリスク因子となるとしている¹⁰⁾。van der Wielenらは68Gyと78Gyの比較において2, 3年後の勃起機能障害の発生頻度は36%、38%で、照射線量による違いはなかったとしている¹¹⁾。

4 その他の有害事象

下肢、外陰部の浮腫や大腿骨頭壊死もあり得るが稀である²⁾。

5 有害事象の対策

治療計画等により有害事象を予防すること、程度を軽減することが非常に重要であるが、生じた場合には対症療法が中心になる。

(1) 消化管有害事象

特に直腸炎、直腸出血が重要な有害事象であり、一般的な対症療法でもコントロールが困

難な場合には、直腸炎に対する高圧酸素療法¹²⁾や、直腸出血に対してアルゴンプラズマ止血術¹³⁾も考慮される。

(2) 尿路有害事象

尿路の有害事象は軽度のもが多く、重症のものは稀であるが、対症療法でのコントロールが困難な放射線性膀胱炎には高圧酸素療法¹²⁾が考慮される。

(3) 性機能障害

放射線療法に起因する勃起機能障害は血管障害によるものと考えられるので、その治療と予防に phosphodiesterase (PDE) 5 阻害薬は有効である可能性がある。小線源療法においては早期に PDE5 阻害薬を用いることにより、長期にわたり勃起機能が良好であったと報告されている¹⁴⁾。

6 前立腺全摘除術後アジュバント，救済放射線療法の有害事象

EORTC 22911 の RCT において術後アジュバント放射線療法 (60Gy) または救済放射線療法で、Grade 2 または 3 の晩期有害事象の頻度は 4.2% であった¹⁵⁾ としている。SWOG の RCT ではアジュバント放射線療法群は観察群と比較して 5 年間にわたり排尿回数がより多く、また 2 年間は腸管機能障害があり得た。しかしこれらの違いは全経過中には消失した¹⁶⁾。

De Meerleer らは救済放射線療法の報告で IMRT を用いれば高い線量の照射が可能で、75Gy までは有害事象の頻度を上げることなく照射可能であったとしている¹⁷⁾。

7 寡分割照射

最近ではより高い治療効率の可能性のある寡分割照射の試みがなされている¹⁸⁾。

現状では 1 回線量 2.5～4 Gy (中程度寡分割照射)、または 5～10Gy (超寡分割照射) による SBRT が選択され、前者の有害事象の頻度は通常の照射法と同様であるとされているが、後者では中～高度の有害事象が 10～20% の頻度で生じるとされている。超寡分割照射は高度の有害事象が生じる可能性があるため、現状では臨床研究のもとでのみの使用に限られるとしている。

参考文献

- 1) Halperin EC, Brady LW, Perez CA, et al, editors. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2013.
- 2) Gunderson LL, Tepper JE, editors. Clinical Radiation Oncology, 4e. 4th ed. Amsterdam : Elsevier ; 2015.
- 3) Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer : a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2012 ; 61 : 112-27. (II)
- 4) Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate : a randomized controlled trial. JAMA. 2005 ; 294 : 1233-9. (II)
- 5) Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 ; 70 : 67-74. (II)
- 6) Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer : results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol. 2006 ; 24 : 1990-6. (II)

- 7) Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer : results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 ; 61 : 1019-34. **(II)**
- 8) Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, et al ; EORTC Radiation Oncology Group. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer.* 2009 ; 45 : 2825-34. **(II)**
- 9) Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006 ; 176 : 1415-9. **(III)**
- 10) Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, et al. Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb : using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN4772397). *Radiother Oncol.* 2006 ; 80 : 355-62. **(II)**
- 11) van der Wielen GJ, van Putten WL, Incrocci L. Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer : results from a dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 ; 68 : 479-84. **(III)**
- 12) Oscarsson N, Arnell P, Lodding P, et al. Hyperbaric oxygen treatment in radiation-induced cystitis and proctitis : a prospective cohort study on patient-perceived quality of recovery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ; 87 : 670-5. **(IVa)**
- 13) Hortelano E, Gómez-Iturriaga A, Ortiz-de-Zárate R, et al. Is argon plasma coagulation an effective and safe treatment option for patients with chronic radiation proctitis after high doses of radiotherapy? *Rev Esp Enferm Dig.* 2014 ; 106 : 165-70. **(V)**
- 14) Schiff JD, Bar-Chama N, Cesaretti J, et al. Early use of a phosphodiesterase inhibitor after brachytherapy restores and preserves erectile function. *BJU Int.* 2006 ; 98 : 1255-8. **(IVb)**
- 15) Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al ; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy : a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005 ; 366 : 572-8. **(II)**
- 16) Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, et al ; Southwest Oncology Group. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 112-20. **(II)**
- 17) De Meerleer G, Fonteyne V, Meersschout S, et al. Salvage intensitymodulated radiotherapy for rising PSA after radical prostatectomy. *Radiother Oncol.* 2008 ; 89 : 205-13. **(IVa)**
- 18) Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 ; 68 : 683-91. **(I)**

10

放射線療法 (組織内照射)

CQ1

永久挿入密封小線源療法の治療成績は他の治療と比べてどのような優位点があるか？

推奨グレード C1, C1

CQ2

永久挿入密封小線源療法と外照射とホルモン療法の3者併用療法はどのような患者に推奨されるか？

推奨グレード C1

CQ3

永久挿入密封小線源療法はQOL保持の点で推奨されるか？

推奨グレード B, C1

CQ4

高線量率組織内照射の単独治療はどのように行われるか？またどのような患者に推奨されるか？

推奨グレード C1, C1

1 はじめに

最近の放射線療法技術の進歩から、より目標に限局させた照射を行うことで、有害事象を増加させることなく照射線量の増加が可能となり、癌治療における放射線療法の有効性が向上した^{1,2)}。放射線療法にはいくつかの手法があるが、一般的に行われているものには、X線等を用いた外照射 (external beam radiation therapy ; EBRT) と線源を組織内に入れて内から照射する組織内照射 (小線源療法) がある。前立腺癌治療に用いられている組織内照射には、低線量率ヨウ素125シード線源を用いた永久挿入密封小線源療法 (low dose rate brachytherapy ; LDR) と高線量率イリジウム192線源を用いた高線量率組織内照射 (high dose rate brachytherapy ; HDR) の2通りの方法があるが、本邦ではLDRを実施する施設の方が多く、症例数もこちらの方が多い。LDRは低リスク症例や一部の中間リスク症例に対し単独での治療が行われることが多いが、高リスク症例に対してもEBRTやホルモン療法と併用することで高い有効性が得られている³⁻⁵⁾。HDRは高リスク症例に対し実施されることが多く、その場合はEBRTとホルモン療法の併用が一般的だが^{6,7)}、EBRTを併用せずHDR単独での治療も積極的に行われている^{8,9)}。組織内照射は放射線療法の1つの手法だが、その特徴は強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy ; IMRT) 等のX線照射に比べて生物学的効果線量 (biologically effective dose ; BED) に換算した照射線量が高いことにあり、それにより高い治療効果が期待できる^{10,11)}。また、前立腺内に限局した照射が可能なことより、周囲の臓器での有害事象の発生を低く抑え、治療後のQOLを高く維持することも期待される。

2 永久挿入密封小線源療法 (LDR)

ヨウ素125シード線源を用いたLDRは、シード線源を永久的に前立腺内に留置することで照射を行う放射線療法で、本邦では2003年に開始された。ヨウ素125の半減期は59.4日であり、1年経つと放出される放射線は無視できるほど低くなるが、その間は低量ながら体内から放射線が出ており、生活上の注意が必要となる¹²⁾。LDRは2015年までに全国で34,000例を超す治療がなされており、長期の成績も報告されてその有効性が示されている¹³⁾。LDRの有効性は低リスク症例において前立腺全摘除術 (radical prostatectomy ; RP) やEBRTと同等であることは以前から示されており¹⁴⁻¹⁶⁾、当初この治療は低リスク症例に対する治療と考えられていた。しかしその後、EBRTやホルモン療法と併用することで中間リスク症例や高リスク症例に対する有効性が示され^{17,18)}、LDRの治療適応が拡大されてきている。さらに、中間・高リスク症例に関しては、IMRTによる高線量EBRTやRPに比べて全生存率に差がないものの、生化学的非再発生存率において優れているとする報告もみられ³⁾、LDRが中間・高リスク前立腺癌の選択肢として認識されてきている。中間・高リスク症例に対してはEBRTの併用が推奨されているが、併用により高線量の照射が行われるため直腸や尿道での有害事象の発生が多くなることが懸念される^{19,20)}。LDRにおいてもEBRT同様、ホルモン療法の併用は治療成績の向上に有用である可能性がある²¹⁾。特に高リスク症例におけるLDR、

EBRT, ホルモン療法の3者併用療法は高線量の放射線療法にホルモン療法が加わり, 良好な治療成績が期待できる^{17,18,22)}。しかし, ホルモン療法の使用方法や期間に関しては明確な基準が存在していないのが現状である。現在本邦で実施されている Trimodality with BT, EBRT, and HT for high-risk localized prostate cancer (TRIP) 試験²³⁾は, 高リスク症例に対するLDRとEBRTの併用療法に対するホルモン療法の相加効果を検証するものである。

LDRは高線量の照射が前立腺に限局して行われるため, 有害事象の発生率が低く, 治療後のQOLを高く維持することが期待できる²⁴⁾。LDR, EBRT, RPの治療後のQOLを比較した報告では, 一般にLDRでは尿路症状としての尿意切迫感, 頻尿が治療後のQOLを低下させ, EBRTでは腸管症状としての肛門出血, RPでは尿失禁がQOLを低下させる要因となっている²⁵⁻²⁷⁾。性機能に関してはいずれの治療法においても治療後低下するが, LDRにおいて比較的性機能に関するQOLの低下が少ないとされている²⁸⁻³⁰⁾。

3 高線量率組織内照射 (HDR)

前立腺癌に対するイリジウム192線源を用いたHDRは, 本邦では1994年から行われている。これは前立腺内に十数本の針を刺入し, 遠隔操作式後充填装置 (remote-controlled after-loading system ; RALS) を用いてそれらを通し, コンピュータ制御下にイリジウム192線源を前立腺内に短時間挿入して照射を行う。LDRが認可されてからは前立腺癌に対してHDRを実施する施設は本邦では多くないが, この治療は高線量の照射が可能であることより, 最近では米国や欧州ではガイドライン等を作成して積極的に行われている^{31,32)}。

この治療を受ける患者は治療の間, 外筒針を会陰部から前立腺内に留置しておかねばならず, 少なからず負担はあるが, それを軽減し, さらに治療効果を増強するため, 最近では1回線量を増加させて照射回数を減らす傾向にある³³⁾。EBRTを併用する場合には線量がさらに高くなるため, 高リスク症例に対する有効性が期待されるが, 一方で有害事象の発生が懸念される³⁴⁾。

4 LDR, HDRとEBRTの併用の方法と留意点

併用療法では単独療法に比べてより高いBEDを目指すため, 有害事象が増加する懸念がある。中間リスク症例を対象としたLDRとEBRTの併用療法の第Ⅱ相試験であるRTOG 0019は, 重篤な有害事象についての前向き多施設研究であり, 長期的に重篤な晩期有害事象が予想よりも多かったと報告している¹⁹⁾。この試験のプロトコールは明示されているが, その遵守や線量体積因子と有害事象の関係については報告されていない。一方, 上記の第Ⅱ相試験を含め, 多数の第Ⅱ相試験において併用療法の安全性が報告されている^{18,34-38)}。このうち, LDRとEBRTの併用については第Ⅱ相, 第Ⅲ相試験がある^{18,35)}。

EBRT併用のHDRにおける第Ⅱ相試験では組織内照射における尿道および直腸の線量制約を遵守することにより有害事象が減ることが報告され, 1回線量の異なるスケジュール毎に遵守すべき線量制約がある^{34,36-38)}。HDRでは数回にわたる治療のたびにアプリケーションが移動する問題があり, 固定や治療毎の修正が重要であることが認識され, 最近では組織内照射の治療回数を1回とする臨床試験がある³⁸⁾。

EBRT併用のLDRにおいて、有害事象を抑える目的で治療計画における線量制約は厳守すべきであるが、術後評価の線量は必ずしも計画時と一致しない。術後評価において直腸線量が十分に制約された例では、併用療法においても有害事象が明らかに少ないことが本邦の大規模な前向きコホート研究で確認されている³⁹⁾。また、併用するEBRTの線量を44Gyと20Gyで比較した第Ⅲ相試験では、両群に毒性や再発の差を認めなかった^{35,40)}。この試験では、LDRの質が高く、術後評価における前立腺線量が十分に高い場合にはEBRT線量の寄与は少ないと考察されている。EBRT線量を比較した唯一の臨床試験であり、小線源療法を先行してEBRTを追加する場合には、術後線量評価を勘案してEBRTの線量を調整することは安全面から許容され得る。また、最近ではEBRTの技術が向上しており、IMRTや画像誘導放射線治療 (image-guided radiotherapy ; IGRT) の技術を併用療法に応用し、正常臓器の線量制約により有害事象を軽減できるという報告がある^{41,42)}。なお、EBRTの線量は40～50Gyが一般的であり、照射野は前立腺および精嚢に局限する場合と骨盤照射を用いる場合があり、併用療法の照射野について比較したデータは不足している。

LDRとEBRTの併用療法はこれまでの臨床試験の結果を十分に吟味し、適応を予後不良な患者群、すなわち高リスクおよび一部の中間リスク症例までに限定することが推奨される。各照射法の技術や線量制約、併用の方法については、報告されている臨床試験の方法や結果を参考にしうえて、有害事象に注意して慎重に実施することが推奨される。

参考文献

- 1) Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ; 85 : 686-92. **(IVb)**
- 2) Mizowaki T, Norihisa Y, Takayama K, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiation therapy combined with neoadjuvant androgen deprivation therapy under an early salvage policy for patients with T3-T4N0M0 prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2016 ; 21 : 148-55. **(IVb)**
- 3) Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012 ; 109 (Suppl. 1) : 22-9. **(I)**
- 4) Giberti C, Chiono L, Gallo F, et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer : a prospective study. *World J Urol.* 2009 ; 27 : 607-12. **(II)**
- 5) Crook J. Long-term oncologic outcomes of radical prostatectomy compared with brachytherapy-based approaches for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy.* 2015 ; 14 : 142-7. **(I)**
- 6) Ishiyama H, Satoh T, Kitano M, et al. High-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy combined with long-term hormonal therapy for high-risk and very high-risk prostate cancer : outcomes after 5-year follow-up. *J Radiat Res.* 2014 ; 55 : 509-17. **(IVa)**
- 7) Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 1192-9. **(II)**
- 8) Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer : treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ; 85 : 672-8. **(IVa)**
- 9) Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for

- Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer : Clinical Results for a Median 8-Year Follow-Up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 ; 94 : 675-82. **(IVa)**
- 10) Stone NN, Potters L, Davis BJ, et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 ; 73 : 341-6. **(IVa)**
 - 11) Yoshioka Y, Yoshida K, Yamazaki H, et al. The emerging role of high-dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res.* 2013 ; 54 : 781-8. **(VI)**
 - 12) 齊藤史郎. 前立腺癌小線源療法 : 日本の現状と今後の進展. *Jpn J Endourol ESWL.* 2003 ; 16 : 206-12. **(VI)**
 - 13) Yorozu A, Kuroiwa N, Takahashi A, et al. Permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy as practiced in Japan : outcomes of 1300 patients. *Brachytherapy.* 2015 ; 14 : 111-7. **(IVb)**
 - 14) Fisher CM, Troncoso P, Swanson DA, et al. Knife or needles? A cohort analysis of outcomes after radical prostatectomy or brachytherapy for men with low- or intermediate-risk adenocarcinoma of the prostate. *Brachytherapy.* 2012 ; 11 : 429-34. **(IVa)**
 - 15) Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer : radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol.* 2004 ; 71 : 29-33. **(IVb)**
 - 16) Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 ; 47 : 129-36. **(IVb)**
 - 17) Bittner N, Merrick GS, Butler WM, et al. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012 ; 11 : 250-5. **(IVb)**
 - 18) Hurwitz MD, Halabi S, Ou SS, et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen suppression for treatment of intermediate-risk prostate cancer : an initial report of CALGB 99809. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 ; 72 : 814-9. **(III)**
 - 19) Lawton CA, Yan Y, Lee WR, et al. Long-term results of an RTOG Phase II trial (00-19) of external-beam radiation therapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 ; 82 : e795-801. **(III)**
 - 20) Ohashi T, Yorozu A, Toya K, et al. Rectal morbidity following I-125 prostate brachytherapy in relation to dosimetry. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 ; 37 : 121-6. **(IVb)**
 - 21) Rosenberg JE, Chen MH, Nguyen PL, et al. Hormonal therapy or external-beam radiation with brachytherapy and the risk of death from prostate cancer in men with intermediate risk prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2012 ; 10 : 21-5.
 - 22) D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27 : 3923-8. **(IVa)**
 - 23) Konaka H, Egawa S, Saito S, et al. Tri-Modality therapy with I-125 brachytherapy, external beam radiation therapy, and short- or long-term hormone therapy for high-risk localized prostate cancer (TRIP) : study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. *BMC Cancer.* 2012 ; 12 : 110. **(II)**
 - 24) Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh B, et al. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2007 ; 84 : 135-9. **(IVb)**
 - 25) Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT : Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J*

- Clin Oncol. 2011 ; 29 : 362-8. (II)
- 26) Pardo Y, Guedea F, Aguiló F, et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 4687-96. (IVa)
 - 27) Pinkawa M, Asadpour B, Piroth MD, et al. Health-related quality of life after permanent I-125 brachytherapy and conformal external beam radiotherapy for prostate cancer—a matched-pair comparison. Radiother Oncol. 2009 ; 91 : 225-31. (III)
 - 28) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 ; 62 : 437-47. (II)
 - 29) Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. J Urol. 2010 ; 183 : 1822-8. (IVa)
 - 30) Hashine K, Yuasa A, Shinomori K, et al. Health-related quality of life after radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy : a 3-year follow-up study. Int J Urol. 2011 ; 18 : 813-9. (IVa)
 - 31) Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al : American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2012 ; 11 : 20-32.
 - 32) Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer : an update. Radiother Oncol. 2013 ; 107 : 325-32. (VI)
 - 33) Hoskin P, Rojas A, Lowe G, et al. High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 82 : 1376-84. (IVa)
 - 34) Pinkawa M, Fishedick K, Treusacher P, et al. Dose-volume impact in high-dose-rate Iridium-192 brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy for localized prostate cancer—a phase II study. Radiother Oncol. 2006 ; 78 : 41-6. (III)
 - 35) Ghaly M, Wallner K, Merrick G, et al. The effect of supplemental beam radiation on prostate brachytherapy-related morbidity : morbidity outcomes from two prospective randomized multicenter trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 ; 55 : 1288-93. (II)
 - 36) Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, et al. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost : results of a phase I to II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 66 : 416-23. (III)
 - 37) Hsu IC, Bae K, Shinohara K, et al. Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate : preliminary results of RTOG 0321. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 ; 78 : 751-8. (III)
 - 38) Morton G, Loblaw A, Cheung P, et al. Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? Radiother Oncol. 2011 ; 100 : 463-7. (III)
 - 39) Ohashi T, Yorozu A, Saito S, et al. Urinary and Rectal Toxicity Profiles After Permanent Iodine-125 Implant Brachytherapy in Japanese Men : Nationwide J-POPS Multi-institutional Prospective Cohort Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 ; 93 : 141-9. (III)
 - 40) Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, et al. 20 Gy versus 44 Gy of supplemental external beam radiotherapy with palladium-103 for patients with greater risk disease : results of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 82 : e449-55. (II)
 - 41) Shiraishi Y, Yorozu A, Ohashi T, et al. Dose constraint for minimizing grade 2 rectal bleeding following brachytherapy combined with external beam radiotherapy for localized prostate cancer : rectal dose-volume histogram analysis of 457 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 ; 81 : e127-33. (IVa)
 - 42) Forsythe K, Blacksbury S, Stone N, et al. Intensity-modulated radiotherapy causes fewer side effects than three-dimensional conformal radiotherapy when used in combination with brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 83 : 630-5. (IVa)

CQ

1

永久挿入密封小線源療法の 治療成績は他の治療と比べて どのような優位点があるか？

永久挿入密封小線源療法 (LDR) は低リスク症例においては前立腺全摘除術と同等の生化学的非再発率が得られる。また、リスクが高くなるにつれて前立腺全摘除術よりも良好な生化学的非再発率が期待できるが、全生存率の優位性に関しては明確なエビデンスはない。

推奨グレード **C1**

LDRは、高線量のEBRTと比較して長期的にはより良好な生化学的非再発率が得られるが、全生存率の優位性に関しては明確なエビデンスはない。

推奨グレード **C1**

背景・目的

LDRは放射線療法の一手法だが、その特徴はBEDに換算した照射線量が高いことにあり、良好な治療成績が期待できる。このような前立腺癌シード治療が、他の一般的な治療法であるRPもしくはIMRT等のEBRTに比べて、治療成績の面でどのような優位点があるかについて検討する。

解説

治療を選択する際の重要な要素は有効性と安全性になるが、有効性を評価する指標としてよく用いられるものが治療成績となる非再発率、全生存率である。全生存率は最も重要な指標だが、それが同等であっても救済療法を必要としない経過の方が望ましく、そこで非再発率も重要な指標になってくる。

LDRは良好な治療成績が示されており、最近の海外の報告では全生存率が5年93.7%、10年76.1%、生化学的無再発生存率が5年91.9%、10年81.5%とされ¹⁾、他の低・中間リスク症例のみにおける報告では、全生存率が10年83.5%、生化学的無再発生存率が10年94.1%とされている²⁾。本邦の報告においても全生存率が5年96.7%、10年89.8%、生化学的無再発生存率が5年95.4%、10年90.7%とされている³⁾。海外のリスク分類別のLDR単独治療の報告では、15年生化学的無再発生存率は低リスク症例85.9%、中間リスク症例79.9%、高リスク症例62.2%であった⁴⁾。本邦の報告では10年生化学的無再発生存率は低リスク症例98.2%、中間リスク症例87.8%、高リスク症例78.6%となっているが³⁾、この報告では中間リスク症例の一部と高リスク症例はEBRTが併用されている。高リスク症例においてはLDR単独では再発率が高く⁵⁾、American Brachytherapy Society (ABS)においてもEBRTとの併用が推奨されている⁶⁾。

1 RPとの比較

治療の効果を比較するうえで無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) は不可欠なものだが、LDRに関するRCTはほとんど存在しない。Gibertiら⁷⁾のLDRとRPのRCTの報告では、低リスク症例において5年生化学的無再発生存率はLDRが91.7%、RPが91.0%と同等であった。Fisherら⁸⁾の低・中間リスク症例において比較した報告、あるいはColbergら⁹⁾の低・中間・高リスク症例において比較した報告においても、LDRとRPで5年生化学的無再発生存率に有意差はなかった。Peinemannら¹⁰⁾は31編の治療成績を比較した論文をまとめているが、LDRとRPを比較した16編のうち3編において生化学的無再発生存率に有意差がみられ、3編ともにLDRの方が有意に成績良好であったとしている。Crook¹¹⁾は最近の中間・高リスク症例のLDRとRPの治療成績に関する論文を抽出し結果を検討しているが、EBRT併用を含めたLDRの成績の方が優れているとしている。本邦の林ら¹²⁾の低・中間リスク症例に関する報告では、LDRとRPで全生存率に差はなかったが、生化学的無再発生存率においてはLDRが優っていたとしている。

2 EBRTとの比較

Zelefskyら^{13,14)}は低・中間リスク症例においてLDRと高線量IMRT (低リスク症例81Gy, 中間リスク症例86.4Gy) の治療成績を比較しているが、7年生化学的無再発生存率においてともに有意にLDRの結果が優っていた。Smithら¹⁵⁾が膨大なデータベースから解析を行った結果、LDRとEBRTの比較において、低リスク症例、中間リスク症例のいずれにおいてもLDRの方が生化学的無再発生存率において優れていたが、全生存率は同等であったとしている。Peinemannら¹⁰⁾の31編の治療法による治療成績を比較した論文のまとめでは、LDRとEBRTを比較した15編のうち3編において治療成績に有意差がみられ、3編ともにLDRの方が有意に成績は良好であったとしている。一方、Norderhaugら¹⁶⁾は治療法による治療成績の比較を行った論文を4編抽出し、LDRとEBRTを比較した3編では5年生化学的無再発生存率において両治療法間に差がなかったとしている。

LDR、EBRT、RPの3つの治療法を比較したものでは、8年生化学的無再発生存率において3つの治療法の間には差はないが、全生存率ではLDR>RP>EBRT、臨床的非再発生存率ではRP>EBRT>LDRのようになり、有意差があったとする報告¹⁷⁾や、臨床病期T1～T2では3つの治療法ともに生化学的無再発生存率に差がなかったとする報告¹⁸⁾等がみられる。また、少し前の報告では高リスク症例ではEBRTとホルモン療法の併用が最も成績良好とするものがみられる^{19,20)}。Grimmら²¹⁾は様々な治療法での前立腺癌根治的治療の成績を報告した文献18,000編以上の中から一定の基準に見合った文献を抽出し、その成績をリスク別に比較している。そこではすべてのリスクにおいて、EBRT併用例も含めてLDRの成績が最も良好であり、リスクが高くなるにしたがってEBRTやRPとの差が顕著になっている。

3 まとめ

LDR、EBRT、RPを比較したRCTはほとんどなく、各治療法の優位性に関するエビデンスを得るのは難しい。前立腺癌は経過が長く治療結果が得られるまでに時間を要する。した

がって、新しい論文であっても実施された治療が一時代前の質の低い治療であった可能性があり、論文によるエビデンスが最新の治療実態に追いついていない可能性がある。LDRにおいては最近、高リスク症例でEBRTや一定期間のホルモン療法を併用して治療成績が向上している。EBRTにおいても最新の技術による高線量照射で治療成績が向上し、RPにおいてもロボットの導入により同様の期待がある。今後これらの新しい治療による成績が得られることで、これまでのエビデンスが変わってくるものと考えられる。

参考文献

- 1) Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, et al. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 ; 92 : 884-93. **(IVa)**
- 2) Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer.* 2013 ; 119 : 1537-46. **(IVb)**
- 3) 斉藤史郎, 矢木康人, 西山 徹, 他. 前立腺癌の局所療法の長期成績：放射線治療 Brachytherapy (小線源療法). *Jpn J Endourol.* 2015 ; 28 : 207-14. **(IVb)**
- 4) Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following ¹²⁵I prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer : Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 81 : 376-81. **(IVb)**
- 5) Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer : comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2000 ; 57 : 263-7. **(IVb)**
- 6) Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 ; 44 : 789-99. **(VI)**
- 7) Giberti C, Chiono L, Gallo F, et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer : a prospective study. *World J Urol.* 2009 ; 27 : 607-12. **(II)**
- 8) Fisher CM, Troncoso P, Swanson DA, et al. Knife or needles? A cohort analysis of outcomes after radical prostatectomy or brachytherapy for men with low- or intermediate-risk adenocarcinoma of the prostate. *Brachytherapy.* 2012 ; 11 : 429-34. **(IVa)**
- 9) Colberg JW, Decker RH, Khan AM, et al. Surgery versus implant for early prostate cancer : results from a single institution, 1992-2005. *Cancer J.* 2007 ; 13 : 229-32. **(IVa)**
- 10) Peinemann F, Grouven U, Bartel C, et al. Permanent interstitial low-dose rate brachytherapy for patients with localized prostate cancer : a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 881-93. **(I)**
- 11) Crook J. Long-term oncologic outcomes of radical prostatectomy compared with brachytherapy-based approaches for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy.* 2015 ; 14 : 142-7. **(I)**
- 12) 林 成彦, 泉 浩司, 三好秀康, 他. 限局性前立腺癌に対する密封小線源治療と全摘治療成績との比較検討—propensity score matchingを用いて—. *泌外.* 2014 ; 27 : 1247-50. **(IVb)**
- 13) Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, et al. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. *Urology.* 2011 ; 77 : 986-90. **(IVb)**
- 14) Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P, et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014 ; 114 : 360-7. **(IVb)**
- 15) Smith GD, Pickles T, Crook J, et al. Brachytherapy improves biochemical failure-free survival in low- and intermediate-risk prostate cancer compared with conventionally fractionated external beam radiation therapy : a propensity score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol*

-
- Phys. 2015 ; 91 : 505-16. **(IVa)**
- 16) Norderhaug I, Dahl O, Høisaeter PA, et al. Brachytherapy for prostate cancer : a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Eur Urol.* 2003 ; 44 : 40-6. **(I)**
 - 17) Klein EA, Ciezki J, Kupelian PA, et al. Outcomes for intermediate risk prostate cancer : are there advantages for surgery, external radiation or brachytherapy? *Urol Oncol.* 2009 ; 27 : 67-71. **(IVa)**
 - 18) Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer : radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol.* 2004 ; 71 : 29-33. **(IVb)**
 - 19) Peschel RE, Colberg JW. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2003 ; 4 : 233-41. **(I)**
 - 20) Quaranta BP, Marks LB, Anscher MS. Comparing radical prostatectomy and brachytherapy for localized prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 2004 ; 18 : 1289-302. **(I)**
 - 21) Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012 ; 109 (Suppl. 1) : 22-9. **(I)**

CQ 2

永久挿入密封小線源療法と外照射とホルモン療法の3者併用療法はどのような患者に推奨されるか？

高リスク症例に推奨される。ただし一部にホルモン療法の必要ない患者群が存在し得る。くわえて、中間リスク症例の一部にも適応があるが、明確な基準はない。

推奨グレード **C1**

背景・目的

LDRの適応は低リスク症例に始まり中間リスク症例、さらに高リスク症例まで広がってきた。適応拡大とともにLDRにEBRTやホルモン療法を組み合わせた2者併用療法あるいは3者併用療法が使われはじめている。ただしLDRはEBRTに比べて格段に高い線量が投与される特徴をもっており、それによってEBRT併用やホルモン療法併用を一部の患者群で省略できる可能性がある点に注意が必要である。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは高リスク症例に関しては比較的明確に基準が示されており長期ホルモン療法の併用が推奨されている。ただしLDRとEBRTの併用の場合はホルモン療法を省くことも可能とされている。一方で中間リスク症例での基準は明確ではなくLDR単独、LDRとEBRTの併用あるいは短期ホルモン療法、さらに3者併用療法のすべてが選択可能とされている。

解説

1 EBRT併用について

中間～高リスク症例にEBRTを併用する主な目的は局所の線量増加と被膜外浸潤への対応だが、治療成績に強く相関するのは前者とされている¹⁾。一方でLDR単独でも十分な高線量投与が可能とする意見もあり、少なくとも中間リスク症例に関しては単独治療でも決して悪い成績ではない^{2,3)}。EBRTの併用は有害事象の増加⁴⁻⁶⁾につながる所以需要のない併用は省くべきであるが、どこで線を引くか明確なエビデンスはない。中間リスク症例におけるEBRT併用の是非に関しては、RTOG 0232で現在検証中である。

2 ホルモン療法併用について

放射線療法 (EBRT) におけるホルモン療法併用の有効性については複数のRCT^{7,8)}で証明されており、ホルモン療法の期間についても少なくとも高リスク症例は短期 (4～6カ月) よりも長期 (2～3年) に用いるべきとされている⁹⁾。LDRは放射線療法の一種であるため、上記RCTの結果は取り入れるべきであろう。一方でホルモン療法を併用することで他因死

(特に心疾患)の増加やQOL低下等が指摘されており^{6,10)}、省略が可能であれば患者の利益は大きい。LDRでは中間～高リスク症例であってもホルモン療法の上乗せ効果がなかったとする報告が多く¹¹⁻¹³⁾、特に十分な高線量が投与された症例ではホルモン療法省略の可能性が残されている。LDR±EBRTでどのリスク症例まで長期ホルモン療法が必要か、本邦で進行中の多施設共同研究Seed and Hormone for Intermediate-risk Prostate Cancer (SHIP)¹⁴⁾およびTRIP¹⁵⁾試験の結果が待たれる。

参考文献

- 1) Stone NN, Potters L, Davis BJ, et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 ; 73 : 341-6. **(Ⅳa)**
- 2) Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 ; 46 : 839-50. **(Ⅳa)**
- 3) Sekiguchi A, Ishiyama H, Satoh T, et al. I-125Iodine monotherapy for Japanese men with low- and intermediate-risk prostate cancer : outcomes after 5 years of follow-up. *J Radiat Res.* 2014 ; 55 : 328-33. **(Ⅳa)**
- 4) Ohashi T, Yorozu A, Toya K, et al. Rectal morbidity following I-125 prostate brachytherapy in relation to dosimetry. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 ; 37 : 121-6. **(Ⅳb)**
- 5) Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 : 5298-304. **(Ⅳa)**
- 6) Wu AK, Cooperberg MR, Sadetsky N, et al. Health related quality of life in patients treated with multimodal therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2008 ; 180 : 2415-22. **(Ⅳa)**
- 7) Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 ; 61 : 1285-90. **(Ⅱ)**
- 8) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk : 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 1066-73. **(Ⅱ)**
- 9) Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR) : a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 ; 16 : 320-7. **(Ⅱ)**
- 10) Bittner N, Merrick GS, Butler WM, et al. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012 ; 11 : 250-5. **(Ⅳb)**
- 11) Stock RG, Yalamanchi S, Hall SJ, et al. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *J Urol.* 2010 ; 183 : 546-50. **(Ⅳa)**
- 12) Krauss D, Kestin L, Ye H, et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 80 : 1064-71. **(Ⅳa)**
- 13) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Androgen-deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ; 65 : 669-77. **(Ⅳa)**
- 14) Miki K, Kiba T, Sasaki H, et al. Transperineal prostate brachytherapy, using I-125 seed with or without adjuvant androgen deprivation, in patients with intermediate-risk prostate cancer : study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. *BMC Cancer.* 2010 ; 10 : 572. **(Ⅱ)**

- 15) Konaka H, Egawa S, Saito S, et al. Tri-Modality therapy with I-125 brachytherapy, external beam radiation therapy, and short-or long-term hormone therapy for high-risk localized prostate cancer (TRIP) : study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. BMC Cancer. 2012 ; 12 : 110. (II)

CQ**3**

永久挿入密封小線源療法は QOL保持の点で推奨されるか？

尿禁制等の排尿機能の保持において、前立腺全摘除術よりも優れており、EBRTとは同等である。

推奨グレード **B**

性機能の保持において、治療後早期は前立腺全摘除術よりも優れており、EBRTとは同等である。

推奨グレード **C1**

背景・目的

前立腺癌に対する根治的治療法として、従来の外科的摘除術に加え、高精度放射線療法であるヨウ素125LDRやIMRTの普及が進み、本邦でも標準治療として定着したといえる。このように根治的治療法が多岐にわたる中、各根治的治療法の癌制御率のみならず術後のQOLに関しても主治医ならびに患者自身が把握しておくことは、治療選択の観点からも大切な点である。

またQOLの評価についても、Short Form-36 (SF-36)、European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30、UCLA Prostate Cancer Index (UCLA-PCI)、Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)等に代表される各QOLモジュールが作成され、それぞれ日本語版が確立されたことで、日本人における各治療法後のQOLも明らかになってきている。このような背景の中、LDRにおける治療後のQOL比較として、根治的RPならびにEBRTとの違いについて検討を行い、特にQOLの相違が認められる排尿機能・尿失禁、性機能を中心に解説を行う。

解説

1 排尿機能・尿失禁について

術後の尿禁制を含めた排尿機能については、非転移性前立腺癌を対象としたRPとLDRにおける治療後のQOLを比較検討した第Ⅲ相RCT (Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial (SPIRIT))が代表的なものとして挙げられる¹⁾。この検討は、EPIC、Short Form 12 Physical Component Score (SF-12 PCS)ならびにShort Form 12 Mental Component Score (SF-12 MCS)を用いた治療後5年(中央値5.2年)の評価において、消化器とホルモンのドメインに関しては両群間に差を認めなかったものの、排尿機能に関してはLDRがRPよりも有意に優れており、排尿機能の患者満足度に関してもLDRが同じく優れている結果が報告されている。

他のRP, LDR, EBRTを比較した大規模な前向きコホート研究においても²⁾, EPIC-26とService Satisfaction Scale for Cancer Care (SCA)を用いたQOL評価にて, RPは術後2カ月の時点でLDRやEBRTとの比較において尿失禁が最も悪化しており, 術後早期を含めた尿禁制におけるLDRの優位性が確認されている。この結論は, 他の複数にわたるコホート研究でも同一の結論が認められている³⁻¹¹⁾。

2 性機能について

前述のSPIRIT¹⁾での検討において, LDRの性機能はRPよりも優れており, 勃起の有無やその硬度, 勃起の頻度や性行為の可否等の項目において, LDRの優位性が認められている。また他のUCLA-PCIを用いたロボット支援前立腺全摘除術や凍結療法を含めた前向きコホート研究においても¹²⁾, LDRは早期にベースラインの性機能に回復することが確認されている。しかしながらRPにおいても, 両側の神経温存を行うことによってLDRとの性機能における格差は小さくなることが確認されている^{3, 8)}。ただし, 治療前に併存疾患を有する症例の性機能においては, RPならびにLDRの両群ともに不良であり, 治療方法のみならず複合的な因子が関与することも考慮する必要がある¹³⁾。

参考文献

- 1) Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT : Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 362-8. (II)
- 2) Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008 ; 358 : 1250-61. (IVa)
- 3) Pardo Y, Guedea F, Aguiló F, et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 4687-96. (IVa)
- 4) Pinkawa M, Asadpour B, Piroth MD, et al. Health-related quality of life after permanent I-125 brachytherapy and conformal external beam radiotherapy for prostate cancer—a matched-pair comparison. *Radiother Oncol.* 2009 ; 91 : 225-31. (III)
- 5) Litwin MS, Gore JL, Kwan L, et al. Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Cancer.* 2007 ; 109 : 2239-47. (IVa)
- 6) Gore JL, Kwan L, Lee SP, et al. Survivorship beyond convalescence : 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 ; 101 : 888-92. (IVa)
- 7) Ferrer M, Guedea F, Suárez JF, et al ; Clinically Localized Prostate Cancer. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer : cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol.* 2013 ; 108 : 306-13. (IVa)
- 8) Namiki S, Satoh T, Baba S, et al. Quality of life after brachytherapy or radical prostatectomy for localized prostate cancer : a prospective longitudinal study. *Urology.* 2006 ; 68 : 1230-6. (IVa)
- 9) Hashine K, Yuasa A, Shinomori K, et al. Health-related quality of life after radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy : a 3-year follow-up study. *Int J Urol.* 2011 ; 18 : 813-9. (IVa)
- 10) Frank SJ, Pisters LL, Davis J, et al. An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. *J Urol.* 2007 ; 177 : 2151-6. (IVb)
- 11) Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, et al ; Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with

-
- clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 ; 72 : 421-32. **(Va)**
- 12) Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol.* 2010 ; 183 : 1822-8. **(Va)**
 - 13) Reeve BB, Chen RC, Moore DT, et al. Impact of comorbidity on health-related quality of life after prostate cancer treatment : combined analysis of two prospective cohort studies. *BJU Int.* 2014 ; 114 : E74-81. **(Va)**

CQ 4

高線量率組織内照射の単独治療は どのように行われるか？ またどのような患者に 推奨されるか？

高線量率組織内照射単独治療にはコンセンサスを得た統一的な線量分割がなく、1回線量6～20Gy、総線量19～54Gy、分割回数1～9回、治療日数1～5日、刺入回数1～3回の報告があり、世界的な傾向として、より寡分割、1回大線量、短期治療になりつつある。

推奨グレード **C1**

高線量率組織内照射単独治療は、低～中間リスク症例がよい適応とする考え方と、中間～高リスク症例まで積極的に適応に含める考え方の2つに分かれている。EBRTよりも短期間で治療を終了したい患者や、LDRではEBRT併用が必要かもしれない中間～高リスク症例で十分な線量増加を図りたい患者に推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

前立腺癌に対する組織内照射(小線源療法(brachytherapy))は、低線量率線源を用いた永久挿入法(LDR)から始まった。LDR単独治療は低リスク症例に対して成績良好であったが、中間～高リスク症例に対してはEBRT併用LDRも行われるようになった。一方、RALSの開発により高線量率線源の一時挿入法(HDR)も始まり、EBRT併用HDRがまず行われた¹⁻³⁾。その後、HDR単独療法が始まった⁴⁻⁹⁾。

HDRでは、前立腺被膜外までアプリケーター針を留置して、被膜外浸潤部位、精嚢、膀胱頸部まで高線量を投与可能である。移動線源の停留時間を調節して、線量分布を均一化したり尿道線量を低減し得る放射線物理学上の利点がある。 α/β 値の小さい前立腺癌は、1回線量を上げて分割回数を減らす(寡分割照射)とBEDが高くなることが知られており、元々1回線量の大きいHDRは放射線生物学上も有利である。HDR単独治療は理論上極めて優れた照射法であり、臨床結果が注目されているが、現状では臨床試験参加施設あるいは十分な経験のある施設で行うべきである¹⁻³⁾。

解説

HDR単独治療の線量分割は、大阪大学⁴⁾における6 Gy × 8～9回(現在は6.5Gy × 7回)を皮切りに、米国⁶⁾で9.5Gy × 4回、ドイツ⁷⁾で11.5Gy × 3回、英国⁸⁾で13Gy × 2回等、より寡分割な照射が次々に行われ、遂には19Gy × 1回⁹⁾の照射も登場している。2015年のNCCNガイドラインに記載されている線量分割は13.5Gy × 2回⁶⁾である。

HDR単独治療の長期成績はまだ少なく、中央値8年の報告が最長である⁴⁾。5年生化学的制御率は低リスク症例85～99%、中間リスク症例93～94%、高リスク症例81～93%とされる^{1, 2, 4, 5, 7)}。有害事象は、EBRT単独と比較すれば、一般に直腸障害が少なく尿路系の障害がやや多い。Grade 3以上は5%未満とする報告がほとんどである^{1, 2, 10)}。

HDR単独治療の適応として2つの考え方がある。1つは、LDRのスキームに倣って低～中間リスク症例を単独治療の適応とし、中間～高リスク症例はEBRT併用とする考え方である^{5, 6, 9)}。もう1つは、HDRでは被膜外まで十分に治療域に含められることから、中間～高リスク症例も単独治療の積極的な適応とする考え方である^{4, 7, 8)}。

また、上記は根治的治療としての適応を述べたが、EBRT後の生化学的再発に対する救済療法として、あるいはfocal therapy(根治的治療や救済療法も含め)として、今後HDR単独治療が適応となる可能性がある。

参考文献

- 1) Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al : American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2012 ; 11 : 20-32.
- 2) Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer : an update. Radiother Oncol. 2013 ; 107 : 325-32. **(Ⅴ)**
- 3) Hsu IC, Yamada Y, Assimos DG, et al. ACR Appropriateness Criteria high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy. 2014 ; 13 : 27-31. **(Ⅴ)**
- 4) Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer : Clinical Results for a Median 8-Year Follow-Up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 ; 94 : 675-82. **(Ⅳa)**
- 5) Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer : 10-Year Results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 ; 94 : 667-74. **(Ⅳa)**
- 6) Ghilezan M, Martinez A, Gustason G, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer : preliminary toxicity data. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 83 : 927-32. **(Ⅳa)**
- 7) Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer : treatment evolution and mature results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 ; 85 : 672-8. **(Ⅳa)**
- 8) Hoskin P, Rojas A, Lowe G, et al. High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 82 : 1376-84. **(Ⅳa)**
- 9) Prada PJ, Jimenez I, González-Suárez H, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer : treatment description and preliminary results. Brachytherapy. 2012 ; 11 : 105-10. **(Ⅳa)**
- 10) Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. J Urol. 2004 ; 171 : 1098-104. **(Ⅲ)**

11

Focal therapy (凍結療法, HIFU)

CQ1

低リスク限局性前立腺癌に対して focal therapy は推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ2

限局性前立腺癌に対して QOL を保つことを目的に focal therapy は推奨されるか？

推奨グレードC1

1980年代に前立腺癌に対するPSA検査が広まると、1992年のピーク以降、前立腺癌死亡率は減少に転じているものの、その過剰診断や過剰診療の問題点が指摘されている。低リスク限局性前立腺癌に対しては、制癌効果と治療毒性のバランスを鑑み、監視療法・待機療法やfocal therapyといった根治的治療以外の治療介入の可能性が議論されている。

2006年2月24日、米国フロリダで2006 Consensus Conference on Focal Treatment of Prostatic Carcinomaが開かれた¹⁾。ここではfocal therapyは“Individualized treatment that selectively ablates known disease and preserves existing functions, with the overall objective of minimizing lifetime morbidity without compromising life expectancy”と定義されている。また2007年12月にInternational Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigmからのfocal therapyに関するレビューが報告され²⁾、この中では“targeted ablation of a limited area of the prostate expected to contain the dominant or only focus of cancer”と定義されている。また、Transatlantic Consensus Group on Active Surveillance and Focal Therapy for Prostate Cancerでは“Focal therapy is an emerging tissue preservation strategy that aims for treat only areas of cancer”と報告されている³⁾。すなわち、focal therapyとは前立腺内の臨床的に有意な癌病巣を非侵襲的な方法で治療することであり⁴⁾、前立腺全体への治療が前立腺癌に対する唯一の治療であるという従来の考え方とは異なっている。

従来、固形癌に対しては臓器全体を摘出する根治手術が行われてきた。しかし、臓器温存手術であっても制癌効果に差がみられないことから、乳癌、腎癌等の癌種では、部分切除術も標準治療となっている。Focal therapyの選択について、International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigmでは以下の条件を満たすことを推奨している²⁾。

- ①治療域全体の前立腺癌の状態が明らかであること
- ②治療中のリアルタイムなモニタリングが可能であること
- ③前立腺に経皮あるいは経直腸、経尿道からアプローチ可能であること
- ④主病変に対して治療を行う。性功能、排尿機能、排便機能に最小限の影響であること
- ⑤廉価であること
- ⑥再治療可能であること
- ⑦根治手術や放射線療法等の前立腺全体への治療が、有害事象を増やすことなく可能であること

Focal therapyには無治療領域があるため、そこに臨床的に意義のある癌が存在した場合、不完全治療に陥る可能性があり⁵⁾、適応、再発の定義、経過観察方法等、いくつかの確立すべき問題点がある。

適応症例は臨床データ、生検の結果、画像診断から低リスク限局性前立腺癌と診断されなければならない²⁾。International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigmから推奨されたfocal therapyの適格基準はcT1 or cT2a, PSA<10ng/mL, PSA濃度(PSA density)<0.15ng/mL/mL, PSA年間増加度(PSA velocity)<2 ng/mL/年である³⁾。

それに対して2006 Consensus Conference on Focal Treatment of Prostatic Carcinoma¹⁾での適格基準は、年齢下限はなし、最低期待余命5年以上が望ましい、cT1～cT3、PSA<15ng/mL、遠隔転移症例は絶対的禁忌だがリンパ節転移症例は比較的禁忌である、PSA倍加時間(PSA doubling time)・PSA density・Gleasonスコアは影響しないとなっている。さらに2015年に「European Urology」に報告されたコンセンサスパネルの結果では、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)分類の中間リスク症例に対しては多くの専門家がfocal therapyの対象と考えているが、低リスク症例に対しては意見が分かれた⁶⁾。

このようにfocal therapyの適応基準は、泌尿器科、病理、放射線科のオピニオンリーダーを揃えたとしても見解が大きく異なる。すなわちいまだ確立されていないことの証であり、早急な確立が必要と考えられる。

治療効果判定および再発進展の定義については、最小限、残存腫瘍と治療効果判定のための多箇所生検、治療効果判定のための画像診断、他のデータとの対比、排尿機能・排便機能・性機能への影響、生化学的あるいは臨床的再発と再治療、そしてQOLの項目は治療効果判定に含むべきと推奨されている²⁾。しかし具体的な基準はいずれも確立していない。

MullerらはDelphi consensus projectによるfocal therapy後の具体的な経過観察法について提言を報告している⁷⁾。PSA検査、multiparametric MRI、前立腺生検に、排尿機能および性機能に対するアンケート調査も組み込んだ5年間の経過観察を推奨しており、興味深い。

またfocal therapy後に再発進展をきたした場合の後治療についても根治的治療を必要とするのか、その他の治療選択の可能性についても十分な検討がなされていない。

将来のfocal therapyの成功に関する重大な要素は、信頼できる前立腺画像診断の確立である。画像診断には、正確な前立腺内癌局在診断のみならず治療効果判定も要求される。Focal therapyを可能とするために理想的な画像診断は、高い感度、高い再現性をもって前立腺内癌病巣を描出可能であること、簡便性、非侵襲性と低コストであることが必要であるといわれている⁴⁾。

Mendezらは総説の中で、focal therapyの臨床試験が2006年以降毎年増えつづけていることを示している⁸⁾。前立腺癌に対する過剰診療を防ぐためにfocal therapyが有用であるという認識も広まりつつあり、新しい診療機器の開発を含め、問題点の解決に向けた取り組みが進められている。

参考文献

- 1) Bostwick DG, Waters DJ, Farley ER, et al. Group Consensus Reports from the Consensus Conference on Focal Treatment of Prostatic Carcinoma Celebration, Florida, February 24, 2006. *Urology*. 2007 ; 70 (Suppl.) : 42-4. (VI)
- 2) Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, et al ; International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Focal therapy for localized prostate cancer : a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol*. 2007 ; 178 : 2260-7. (V)
- 3) Ahmed HU, Akin O, Coleman JA, et al ; Transatlantic Consensus Group on Active Surveillance and Focal Therapy for Prostate Cancer (appendix). Transatlantic Consensus Group on active surveillance and focal therapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2012 ; 109 : 1636-47. (VI)
- 4) Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy : a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2007 ; 21 : 27-32. (V)

-
- 5) Mouraviev V, Mayes JM, Madden JF, et al. Analysis of laterality and percentage of tumor involvement in 1386 prostatectomized specimens for selection of unilateral focal cryotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2007 ; 6 : 91-5. **(IVb)**
 - 6) Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, et al. Focal therapy : patients, interventions, and outcomes —a report from a consensus meeting. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 771-7. **(VI)**
 - 7) Muller BG, van den Bos W, Brausi M, et al. Follow-up modalities in focal therapy for prostate cancer : results from a Delphi consensus project. *World J Urol.* 2015 ; 33 : 1503-9. **(VI)**
 - 8) Mendez MH, Joh DY, Gupta R, et al. Current trends and new frontiers in focal therapy for localized prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2015 ; 16 : 35. **(VI)**

低リスク限局性前立腺癌に対して focal therapy は推奨されるか？

Focal therapyは、MRI所見に基づいた生検、あるいはテンプレート生検により癌の局在診断が行われた低リスク限局性前立腺癌に対する治療選択肢の1つとなる可能性がある。

推奨グレード **C1**

背景・目的

Focal therapyは、根治的治療と監視療法の間位置する治療概念と考えられ、患者の予後に影響すると考えられる癌病巣を治療する一方、正常組織を可能な限り温存し、癌治療と患者の機能温存を両立することを目的とする。この項では、低リスク限局性前立腺癌に対してfocal therapyは推奨されるか検討した。

解説

Focal therapyは、患者の予後に影響すると考えられる癌病巣を治療する一方、正常組織を可能な限り温存し、癌治療と患者の機能温存を両立することを目的とするものである。このため、MRI所見に基づいた生検¹⁾や、テンプレート生検²⁾により診断された臨床的に意義のある癌の空間的局在や悪性度³⁾に基づいて治療が行われる。一方、局在診断が困難な系統的生検⁴⁾により診断された前立腺癌症例は、患者選択基準から除外される⁵⁾。

これまでに、focal therapyは、主に低・中間リスク限局性前立腺癌症例に対して、高密度焦点超音波療法 (high-intensity focused ultrasound ; HIFU)⁶⁻⁹⁾、凍結療法¹⁰⁻¹³⁾、小線源療法¹⁴⁾等を用いて行われてきた。治療成績としては、治療後6～12カ月後に行われた前立腺生検における臨床的に意義のある癌検出率は0～10%^{7-9, 13)}、全生存率は97.7～100%^{6-10, 13, 14)}、癌特異的生存率は97.7～100%^{6-10, 13, 14)}と報告されている。また、治療法別では、HIFU後の2年生化学的無再発生存率(低リスク症例のみ)は83.3%⁶⁾、HIFUあるいは凍結療法後の3年生化学的無再発生存率は75.7～95%^{9, 10, 12)}、小線源療法後の5年および8年生化学的無再発生存率は91.5～91.9%および78.1～86.2%¹⁴⁾と報告されている。一方、これまでの治療成績は、American Society for Radiation Oncology (ASTRO) definition, Phoenix ASTRO definition, Stuttgart definitionを用いた生化学的無再発生存率により評価されてきたが、focal therapyでは症例毎に異なる体積の正常組織が温存され、さらに正常組織内に前立腺肥大症や慢性前立腺炎等のPSA値を上昇させる組織が残存する可能性もあることから、前立腺生検やMRIを利用した正確な治療効果判定方法の確立が期待されている¹⁵⁾。

限局性前立腺癌に対するfocal therapyは、これまでの報告から、低リスクおよび一部の

中間リスク限局性前立腺癌の治療選択肢の1つとなる可能性があり¹⁶⁾、今後、さらに多くの症例の長期成績の集積が望まれる。

参考文献

- 1) Shoji S, Hiraiwa S, Endo J, et al. Manually controlled targeted prostate biopsy with real-time fusion imaging of multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound : an early experience. *Int J Urol.* 2015 ; 22 : 173-8. **(IVa)**
- 2) Valerio M, Anele C, Freeman A, et al. Identifying the index lesion with template prostate mapping biopsies. *J Urol.* 2015 ; 193 : 1185-90. **(IVa)**
- 3) Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol.* 2011 ; 186 : 790-7. **(I)**
- 4) Tsivian M, Kimura M, Sun L, et al. Predicting unilateral prostate cancer on routine diagnostic biopsy : sextant vs extended. *BJU Int.* 2010 ; 105 : 1089-92. **(IVb)**
- 5) van den Bos W, Muller BG, Ahmed H, et al. Focal therapy in prostate cancer : international multidisciplinary consensus on trial design. *Eur Urol.* 2014 ; 65 : 1078-83. **(I)**
- 6) Muto S, Yoshii T, Saito K, et al. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 ; 38 : 192-9. **(III)**
- 7) Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, et al. Focal therapy for localized prostate cancer : a phase I / II trial. *J Urol.* 2011 ; 185 : 1246-54. **(III)**
- 8) Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer : a prospective development study. *Lancet Oncol.* 2012 ; 13 : 622-32. **(III)**
- 9) Shoji S, Nakano M, Fujikawa H, et al. Urethra-sparing high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer : Functional and oncological outcomes. *Int J Urol.* 2015 ; 22 : 1043-9. **(IVa)**
- 10) Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, et al. "Male lumpectomy" : focal therapy for prostate cancer using cryoablation. *Urology.* 2007 ; 70 (Suppl.) : 16-21. **(IVa)**
- 11) Truesdale MD, Cheetham PJ, Hruba GW, et al. An evaluation of patient selection criteria on predicting progression-free survival after primary focal unilateral nerve-sparing cryoablation for prostate cancer : recommendations for follow up. *Cancer J.* 2010 ; 16 : 544-9. **(IVa)**
- 12) Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer : a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int.* 2012 ; 109 : 1648-54. **(IVb)**
- 13) Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 55-63. **(IVb)**
- 14) Nguyen PL, Chen MH, Zhang Y, et al. Updated results of magnetic resonance imaging guided partial prostate brachytherapy for favorable risk prostate cancer : implications for focal therapy. *J Urol.* 2012 ; 188 : 1151-6. **(IVa)**
- 15) Shoji S, Tonooka A, Hashimoto A, et al. Time-dependent change of blood flow in the prostate treated with high-intensity focused ultrasound. *Int J Urol.* 2014 ; 21 : 942-5. **(IVb)**
- 16) Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer : a systematic review. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 732-51. **(I)**

CQ 2

限局性前立腺癌に対してQOLを保つことを目的にfocal therapyは推奨されるか？

根治手術の適応にならない、あるいは希望しない限局性前立腺癌に対しては、治療の限界を十分に理解したうえで、症例によってはQOLを保つことを目的にfocal therapyが推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

限局性前立腺癌に対する治療選択において、治療後に予想されるQOLの変化は、患者が治療選択するうえで重要な因子の1つである^{1,2)}。さらに前立腺癌は根治的治療後の期待余命中央値が13.8年³⁾と報告されているように、治療開始後も長期間にわたりQOLを保てるのが患者にとって極めて重要である。前立腺癌に対する治療でQOLを損なう多くは排尿機能、性機能、直腸機能であり、この3つを長期間、患者の負担および負担感なしに保持することが必要となる。しかし現状では、標準治療後に十分なQOLを保つことが可能であるとは言い難い。たとえば治療15年後の尿禁制については、根治的前立腺全摘除術で18.3%、根治的放射線療法で9.4%の患者がコントロールできず、性機能については、根治的前立腺全摘除術で43.5%、放射線療法で37.7%の患者が性機能障害で悩んでいる⁴⁾。UCLA Prostate Cancer Index (UCLA-PCI)を用いたQOLの評価では、ロボット支援下、腹腔鏡下いずれの根治的摘除術であっても、3年経過しても術前の値には戻らない⁵⁾。Focal therapyは正常組織部分に対する治療侵襲を避けることが目的の1つであり、自ずと治療後のQOLが保たれることが期待されている。

解説

CQ1で詳しく述べたが、focal therapyそのものが理論が先行し十分な評価がまだ行われていない治療法である。したがってfocal therapy後のQOLを評価した報告数も少なく、さらに症例数も極めて限られる。

HIFUによるhockey stick ablation (n=29)後に国際前立腺症状スコア(IPSS)、UCLA-PCIのurinary functionとurinary botherを用いてQOLを評価した報告では、治療6カ月後、12カ月後にfocal therapy施行群と全体照射群の間で有意差を全く認めなかった⁶⁾。また、HIFUによるhemi ablation (n=20)後のQOLを術前と比較した報告⁷⁾では、国際勃起機能スコア(International Index of Erectile Function; IIEF)-15およびEPIC urinary incontinence scoreが術後6カ月までは有意な低下を示さず、IPSSは術後6カ月目で術前よりも有意な改善を認めた。さらにHIFUによるlesion targeted focal therapy (n=41)後のQOL評価では⁸⁾、

IIEF-15, EPIC urinary incontinence scoreいずれも術後に低下するが、術後12カ月で術前と有意差を認めなかった。また凍結療法では、hemi ablation (n=73)後のIIEF-5の比較で、術前中央値22から1年後中央値17、2年後中央値19と改善した⁹⁾。

いずれの報告も100例未満と症例数が少なく、focal therapyの具体的な方法(対象, 治療方法)が異なり、経過観察期間も1~10年と十分ではない。したがってfocal therapy後にQOLを保つことができるかどうかを検討する十分な根拠がない。もちろん、限局性前立腺癌に対する治療選択はQOLの評価だけで決定するわけではない。あくまで癌治療の一部であり制癌効果の期待および評価を除外することはできない。したがって前立腺癌の状態と治療の意義, および治療後に予想されるQOLを十分に理解したうえで、患者および医療者によるshared decision makingが必要となる。

参考文献

- 1) Song L, Chen RC, Bensen JT, et al. Who makes the decision regarding the treatment of clinically localized prostate cancer—the patient or physician?: results from a population-based study. *Cancer*. 2013 ; 119 : 421-8. (V)
- 2) Zeliadt SB, Moynour CM, Blough DK, et al. Preliminary treatment considerations among men with newly diagnosed prostate cancer. *Am J Manag Care*. 2010 ; 16 : e121-30. (IVa)
- 3) Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007 ; 25 : 3576-81. (IVb)
- 4) Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 436-45. (IVa)
- 5) Berge V, Berg RE, Hoff JR, et al. A prospective study of transition from laparoscopic to robot-assisted radical prostatectomy : quality of life outcomes after 36-month follow-up. *Urology*. 2013 ; 81 : 781-6. (III)
- 6) Muto S, Yoshii T, Saito K, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 ; 38 : 192-9. (III)
- 7) Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, et al. Focal therapy for localized prostate cancer : a phase I / II trial. *J Urol*. 2011 ; 185 : 1246-54. (III)
- 8) Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer : a prospective development study. *Lancet Oncol*. 2012 ; 13 : 622-32. (III)
- 9) Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol*. 2012 ; 62 : 55-63. (IVb)

12

救済療法：根治的治療 (手術・放射線)後の 再発治療

前立腺全摘除術後の再発様式と定義は？

CQ1

また，根治的前立腺全摘除術後再発の早期発見のために
PSAの定期モニタリングは推奨されるか？

推奨グレードB

CQ2

根治的前立腺全摘除術後の再発に対し，
救済放射線療法は推奨されるか？

推奨グレードB

CQ3

根治的放射線療法後の再発様式と定義は？

推奨グレードA

CQ4

根治的放射線療法後の再発に対し，いつどのような
救済療法が推奨されるか？

推奨グレードC1, C1, A

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術や根治的放射線療法後には、一定の頻度で再発が生じるが、再発診断の定義は先行治療により異なる。一方、再発症例にはその後の適切な治療により second cure に持ち込める症例も少なくない。したがって、適切な再発の定義や診断法の確立は極めて重要である。

一般にいずれの根治的治療でも経過観察には PSA 測定は必須であり、PSA 値の上昇を生化学的再発、画像診断や組織学的検査で再発部位を同定できるものを臨床的再発として区別している。

1 根治的前立腺全摘除術後の再発

根治的前立腺全摘除術後の生化学的再発について、『前立腺癌取り扱い規約第4版』では、“根治手術後の生化学的再発に関して、術後1ヶ月以上経過した時点のPSAが $<0.2\text{ng/mL}$ である場合、PSA再発無しとする。その後の経過で2～4週あけて測定したPSAが2回連続して $\geq 0.2\text{ng/mL}$ となった場合はPSA再発と判定し、初回の変化日を再発日とする。術後一度もPSAが $<0.2\text{ng/mL}$ に下降しなかった場合は、手術日の時点で再発とする”と定義されている¹⁾。2013年のAmerican Urological Association (AUA) および2015年のEuropean Association of Urology (EAU) ガイドラインにおいても同様の生化学的再発定義を推奨している。しかし、時に生化学的再発と診断した後、PSA値の上昇のみで臨床的再発に至らない症例が存在する。また、カットオフ値を 0.4ng/mL とした場合、転移発現との相関がより高まること²⁾、 0.5ng/mL 未満で二次治療を開始すればアジュバント放射線療法 (adjuvant radiation therapy ; ART) と比較して転帰に差がないこと³⁾等から、実際の二次治療は $0.4\sim 0.5\text{ng/mL}$ から開始されることが多い。

生化学的再発の場合、病巣が局所なのか遠隔臓器なのかを同定することは現時点では困難である。術前および生化学的再発時のPSA値、PSA倍加時間 (PSA doubling time ; PSADT)、さらにGleasonスコア、断端陽性、精嚢浸潤、リンパ節転移の有無等の摘除組織所見等から総合的に両者を鑑別する⁴⁾。局所再発単独であれば救済放射線療法 (salvage radiation therapy ; SRT) で second cure が期待される。SRTの照射線量については、 70Gy までは安全に照射が可能とされているが⁵⁾、より高い照射線量による有害事象については解明されていない。SRTの有効性が期待しにくい場合、あるいはSRT後にもPSA値の低下が認められない場合は救済ホルモン療法 (salvage hormone therapy ; SHT) が検討される。さらに、SRTとSHTの併用、ドセタキセルを中心とする抗癌剤とSHTの併用療法等も治療オプションとなるが、今後の臨床研究の結果が待たれる。

2 根治的放射線療法後の再発

生化学的再発の定義に関しては、以前はAmerican Society for Radiation Oncology (ASTRO) が提唱したPSA値の3回連続の上昇を再発とする定義⁶⁾が用いられた。しかし、ホルモン療法中止の影響や観察期間の影響がある等の問題が指摘され、2005年、治療後

PSA最低値から2.0ng/mL以上の上昇を生化学的再発とするPhoenixの定義が提唱され、現在広く用いられている⁷⁾。根治的放射線療法後にはPSA値が一過性に上昇するいわゆるPSAバウンスを少なからず認めることが知られている^{8,9)}。しかし、PSAバウンスの定義は定まったものがなく、放射線単独外照射、永久挿入密封小線源療法のいずれでも起こるとされている。Phoenixの再発定義に抵触するPSAバウンスはいずれの照射法においても5%程度発生するため、慎重な経過観察が必要である。

生化学的再発に対して、経過観察あるいはホルモン療法が選択肢となる。これらの症例の転移出現および前立腺癌死までの期間の中央値はそれぞれ5.4年、10.5年と報告されており¹⁰⁾、過剰治療を避ける目的で治療開始のタイミングも重要である。PSA<10ng/mLでSHTを開始した方が全生存率を延長するとの報告¹¹⁾が多いが、生検Gleasonスコア8~10、前立腺癌診断時臨床病期T3b~4、生化学的再発時のPSADT<3カ月、治療から再発までの期間<3年の転移出現リスク因子を有さない症例では経過観察は有力な選択肢となる¹⁰⁾。

臨床的再発のうち、局所再発の診断法については一定のコンセンサスは得られていない。MRIの特異度はやや高いものの、感度が低いという欠点をもつ¹²⁾。前立腺生検については、救済前立腺全摘除術を行う前には施行することが推奨されている。しかし、組織変性により治療後2年間は癌の活動性を診断することが困難との報告¹³⁾があり、適切な生検時期についてコンセンサスは得られていない。局所再発に対する方針として、経過観察、ホルモン療法、前立腺全摘除術、凍結療法、組織内照射、高密度焦点式超音波療法(high intensity focused ultrasound; HIFU)が挙げられるが、特に強く推奨される救済療法はない。救済前立腺全摘除術の腫瘍制御は比較的良好で、10年生化学的無再発生存率、癌特異的生存率、全生存率はそれぞれ28~53%、70~83%、54~89%である¹⁴⁾。しかし、手術合併症は吻合部狭窄7~41%、直腸損傷0~28%、尿失禁は21~90%、勃起障害はほぼ全例に認められるとの報告¹⁴⁾があり、これらはいずれも初期治療としての根治的前立腺全摘除術よりも高率である。ロボット支援前立腺全摘除術でも吻合部狭窄、尿失禁、勃起障害は同様に生じるが、開放性手術と比較し直腸損傷のリスクは低下する¹⁵⁾。

参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会(編). 前立腺癌取扱い規約第4版. 東京: 金原出版: 2010.
- 2) Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3973-8. **(IVb)**
- 3) Briganti A, Wiegel T, Joniau S, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol*. 2012; 62: 472-87. **(IVb)**
- 4) Naito S. Evaluation and management of prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2005; 35: 365-74. **(V)**
- 5) King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84: 104-11. **(II)**
- 6) American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel: Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37: 1035-41. **(V)**

-
- 7) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer : recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ; 65 : 965-74. **(I)**
 - 8) Horwitz EM, Levy LB, Thames HD, et al. Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone : a multiinstitutional pooled analysis. *Cancer.* 2006 ; 107 : 1496-502. **(IVb)**
 - 9) Gaztañaga M, Crook J. Interpreting a rising prostate-specific antigen after brachytherapy for prostate cancer. *Int J Urol.* 2013 ; 20 : 142-7. **(I)**
 - 10) Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 1009-16. **(IVb)**
 - 11) Mydin AR, Dunne MT, Finn MA, et al. Early salvage hormonal therapy for biochemical failure improved survival in prostate cancer patients after neoadjuvant hormonal therapy plus radiation therapy--a secondary analysis of irish clinical oncology research group 97-01. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ; 85 : 101-8. **(II)**
 - 12) Vargas HA, Wassberg C, Akin O, et al. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology.* 2012 ; 262 : 26-42. **(I)**
 - 13) Crook J, Malone S, Perry G, et al. Postradiotherapy prostate biopsies : what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 ; 48 : 355-67. **(IVa)**
 - 14) Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer : a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 961-71. **(I)**
 - 15) Bates AS, Samavedi S, Kumar A, et al. Salvage robot assisted radical prostatectomy : A propensity matched study of perioperative, oncological and functional outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2015 ; 41 : 1540-6. **(IVb)**

CQ

1

前立腺全摘除術後の再発様式と定義は？ また、根治的前立腺全摘除術後再発の 早期発見のためにPSAの 定期モニタリングは推奨されるか？

根治的前立腺全摘除術後の再発様式は、局所再発を生じていく場合もあれば、遠隔転移として進展をきたす場合もある。根治的前立腺全摘除術後再発の早期発見のためには、PSA値の定期的なモニタリングが最も重要な診断法で、生化学的再発に関するPSAカットオフ値は0.2ng/mLとするのが妥当である。

推奨グレード **B**

背景・目的

根治的前立腺全摘除術後の再発に関して、その特徴を明らかにするとともに、適切な再発定義について検討する。

解説

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術後の再発は、一般的にはPSA値の持続的な上昇を最も鋭敏な変化と捉え、直腸診や画像検査等で認められる臨床的再発の前に再発診断が行われている。このような再発は生化学的再発 (biochemical recurrence) あるいは単にPSA再発 (PSA recurrence) と呼ばれている。PSA測定キットの臨床利用が始まって間もない1990年前後の症例においては、稀にPSA値が検出できないレベルで再発・転移が起り得ることが、未分化型の腫瘍等で指摘されていた^{1,2)}。PSA検査の普及と検査技術の進歩に伴い、大規模な症例数での臨床研究が行われるようになった近年の報告では、PSA値の上昇のない臨床的再発はほぼないと考えられている³⁻⁶⁾。必ずしも、直腸診や画像検査の有用性を否定するわけではないが、根治的前立腺全摘除術後再発の早期発見のためには、PSA値の定期的なモニタリングが最も重要な診断法である。

生化学的再発をきたした場合、その意味するところが局所再発であるのか、遠隔転移であるのかは議論のあるところである。たとえば、生化学的再発に対するSRTによりPSA値が下降した場合は前者を予想し、そうでない場合は後者を予想することが臨床上行われている。生化学的再発に対しては、放射線療法やホルモン療法が行われる等、治療による修飾を受けることも多いため、その自然史は明らかではない。しかし、直腸診、経直腸的生検、CT、骨シンチグラフィ等を用いた生化学的再発の検討では、局所再発を生じていく場合もあれば、遠隔転移として進展をきたす場合もあり、双方の再発様式が示されている⁴⁻⁸⁾。一方、後ろ向きデータ解析を行ったいくつかの研究では、生化学的再発をきたした後に積極的治療を行わなくても、転移の出現もなく前立腺癌による死亡に関連しない症例が、一定の割合で

存在する⁷⁻¹¹⁾。術前および生化学的再発時のPSA値、PSADT、手術摘除組織の病理組織学的因子等が、生化学的再発以降の臨床的進展や予後に影響することが示されている^{8-10,12,13)}。

『前立腺癌取扱い規約第4版』では、術後1カ月以上経過した時点のPSA値が0.2ng/mL未満である場合は生化学的再発なし、その後の経過で2～4週空けて測定したPSA値が2回連続して0.2ng/mL以上となった場合は生化学的再発と定義されている¹⁴⁾。2013年のAUAおよび2015年のEAUガイドラインにおいても同様の生化学的再発定義を推奨している。生化学的再発のPSAカットオフ値に関しては、おおむね0.2ng/mLとする意見¹⁵⁻¹⁷⁾と、0.4ng/mLとする意見^{18,19)}が趨勢を占めている。PubMedベースの文献検索によって検討されたレビューでは、145の文献が53種類の定義を用いており、この中で最も多いカットオフ値は0.2ng/mLであった¹⁶⁾。しかし、カットオフ値を0.4ng/mLとした場合、生化学的再発後のPSA値上昇、臨床的進展、転移発現等との関連が高いことが示されている^{18,19)}。

参考文献

- 1) 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 : 2128-31. **(IVb)**
- 2) Leibman BD, Dillioglulig O, Wheeler TM, et al. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer.* 1995 ; 76 : 2530-4. **(IVb)**
- 3) Obek C, Neulander E, Sadek S, et al. Is there a role for digital rectal examination in the followup of patients after radical prostatectomy? *J Urol.* 1999 ; 162 : 762-4. **(IVb)**
- 4) Pound CR, Christens-Barry OW, Gurganus RT, et al. Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol.* 1999 ; 162 : 1337-40. **(IVb)**
- 5) Lattouf JB, Saad F. Digital rectal exam following prostatectomy : is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol.* 2003 ; 43 : 333-6. **(IVb)**
- 6) Chaplin BJ, Wildhagen MF, Schroder FH, et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy : the implications for follow-up. *Eur Urol.* 2005 ; 48 : 906-10. **(IVa)**
- 7) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999 ; 281 : 1591-7. **(IVb)**
- 8) Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy : long-term follow-up. *BJU Int.* 2012 ; 109 : 32-9. **(IVb)**
- 9) Ward JF, Blute ML, Slezak J, et al. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. *J Urol.* 2003 ; 170 : 1872-6. **(IVb)**
- 10) Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005 ; 294 : 433-9. **(IVb)**
- 11) Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy : the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol.* 2011 ; 59 : 893-9. **(IVb)**
- 12) D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol.* 2004 ; 172 : S42-6. **(IVb)**
- 13) Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 1160-7. **(IVb)**

- 14) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会(編). 前立腺癌取扱い規約第4版. 東京 ; 金原出版 : 2010.
- 15) 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 : 365-9. **(IVb)**
- 16) Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer : the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol. 2007 ; 177 : 540-5. **(I)**
- 17) Mir MC, Li J, Klink JC, et al. Optimal definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy depends on pathologic risk factors : identifying candidates for early salvage therapy. Eur Urol. 2014 ; 66 : 204-10. **(IVa)**
- 18) 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. 2001 ; 165 : 1146-51. **(IVb)**
- 19) Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy : a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol. 2006 ; 24 : 3973-8. **(IVb)**

CQ 2

根治的前立腺全摘除術後の再発に対し、救済放射線療法は推奨されるか？

根治的前立腺全摘除術後の生化学的再発に対する救済放射線療法 (SRT) は有効な治療選択肢であり、PSA<0.5ng/mLでの開始が望ましい。

推奨グレード **B**

背景・目的

根治的前立腺全摘除術後の生化学的再発に対する救済療法の適応、意義について検討する。

解説

根治的前立腺全摘除術後の生化学的再発に対して考えられる救済療法の選択肢としては、放射線療法と薬物療法(ホルモン療法, 化学療法等)が挙げられる。まず放射線療法について考えた場合, それを補助療法(ART)として用いるべきなのか, それとも救済療法(SRT)として用いるべきなのかは長きにわたり議論されている。前者に関しては, ART群と無治療観察群との比較というデザインで3つの無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)が, T3や切除断端陽性といった高リスクの病理組織所見において良好なPSA control, 転移の制御, 全生存率の向上等を示している¹⁻³⁾。一方, 後者に関する比較試験としては, 単一施設の後向き解析において, SRTを受けた患者の癌特異的生存率はSRTを受けなかった患者よりも優れていたことが示されている(ハザード比: 0.32 (95%CI: 0.19~0.54, $p<0.001$))⁴⁾。現時点ではARTとSRTの優劣についての結論は得られていないが, RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination After Local Surgery) 試験と RAVES (Radiotherapy Adjuvant vs Early Salvage) 試験の2つのRCTが進行中である。双方ともARTとSRTの2つのアームを比較するオープンラベルの多施設研究であり, 前者は非遠隔転移再発率と前立腺癌特異的生存率を, 後者は無増悪生存期間とQOLを主要エンドポイントとしている。

SRTをどのタイミングで始めればよいのかについては, 多くの報告でSRT開始時のPSA値で評価を行っている。近年の代表的な10の研究のシステマティックレビューによる後ろ向き検討では, PSA<0.5ng/mLでSRTを開始した場合, それ以上の値で開始した場合に比べ良好な無再発生存率を示すとしている⁵⁾。さらに, SRT開始時のPSA値が低ければ低いほど無再発生存率は良好であることが次第に明らかになっている^{6,7)}。SRT開始時の至適PSA値に関しては明らかではないが, 0.5ng/mL未満の範疇においてもできるだけ低値での開始がよいとされている⁶⁾。しかしSRT開始時のPSA値を低く設定した場合, それが真の意味で再発かどうかについての問題点がある。一方, SRT開始のタイミングのみならず照

放射線量も治療効果の鍵となる。41の研究からなる総計5,597例のシステマティックレビューでは、60～70Gyの照射線量範囲において、照射線量が高ければ高いほど無再発生存率は良好であることが示されている⁷⁾。しかし高い照射線量による有害事象については、解明されているとはいえない。

SHTは、PSADT \leq 10カ月、Gleasonスコア8～10といったSRTの有効性が期待しにくい場合の治療オプションとなる⁸⁾。SRTの有効性予測は、病理組織所見、SRT開始時のPSA値、PSADT等の因子を用いてノモグラムによって行うことが可能であり、生化学的再発時にSRTを行うかSHTを行うかの方針決定に有効と考えられる^{8,9)}。SHTの開始タイミングについては、Gleasonスコア8～10またはPSADT \leq 12カ月の症例では、PSA \leq 5 ng/mLで治療を開始した方が予後良好との報告があるが¹⁰⁾、SHT開始のタイミングが生存率に及ぼす影響はおおむね少なく、ホルモン療法そのものが無再発生存率や癌特異的生存率を改善する効果は明らかではない¹⁰⁻¹²⁾。また間欠的ホルモン療法によるSHTの報告も散見される^{13,14)}。SHTを間欠的ホルモン療法と非間欠的ホルモン療法の2群に分けたRCT (EC 507試験)では、両群間に去勢抵抗性獲得までの無増悪生存期間に差はなかったとしている¹⁵⁾。一方、ドセタキセルを中心とした抗癌剤併用のSHTに関しては、RCTであるTAX 3501試験が行われたものの十分な結果を導けず終了している¹⁶⁾。しかし良好なPSA control、転移の制御を示している報告もあり¹⁷⁻¹⁹⁾、今後期待される治療オプションと考えられる。

SRTにSHTを併用した場合の有効性については、RTOG 9601試験等のRCTが進行中であり、SRTと抗アンドロゲン薬によるSHTの併用がSRT単独よりも治療後のPSA進行および転移を有意に抑制することが示された (52nd Annual ASTRO Meeting)²⁰⁾。本邦においてもJCOG 0401試験が進行中であり、その解析結果が待ち望まれる。

参考文献

- 1) Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al ; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy : a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005 ; 366 : 572-8. (II)
- 2) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009 ; 181 : 956-62. (II)
- 3) Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen : ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009 ; 27 : 2924-30. (II)
- 4) Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008 ; 299 : 2760-9. (IVb)
- 5) Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014 ; 65 : 1034-43. (I)
- 6) Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C, et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Rise After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016 ; 69 : 728-33. (IVb)
- 7) King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy : a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 ; 84 : 104-11. (II)
- 8) Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation

-
- therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25 : 2035-41. **(IVb)**
- 9) Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 479-86. **(IVb)**
 - 10) Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol.* 2004 ; 171 : 1141-7. **(IVb)**
 - 11) 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.* 2008 ; 179 : 156-61. **(IVb)**
 - 12) Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy : a matched cohort study. *J Urol.* 2008 ; 179 : 1830-7. **(IVb)**
 - 13) Peyromaure M, Delongchamps NB, Debré B, et al. Intermittent androgen deprivation for biologic recurrence after radical prostatectomy : long-term experience. *Urology.* 2005 ; 65 : 724-9. **(IVb)**
 - 14) Yu EY, Gulati R, Telesca D, et al. Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a prospective trial of intermittent androgen deprivation. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 2668-73. **(IVb)**
 - 15) Tunn U. Can Intermittent Hormone Therapy Fulfil its Promise? *Eur Urol.* 2008 ; Suppl. 7 : 752-7. **(II)**
 - 16) Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501) : important lessons for future trials. *Cancer.* 2013 ; 119 : 3610-8. **(II)**
 - 17) Taplin ME, Xie W, Bubley GJ, et al. Docetaxel, estramustine, and 15-month androgen deprivation for men with prostate-specific antigen progression after definitive local therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 : 5408-13. **(IVa)**
 - 18) Nakabayashi M, Xie W, Buckle G, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of chemotherapy plus hormone therapy for biochemical relapse after definitive local therapy for prostate cancer. *Urology.* 2013 ; 81 : 611-6. **(IVb)**
 - 19) McKay RR, Gray KP, Hayes JH, et al. Docetaxel, bevacizumab, and androgen deprivation therapy for biochemical disease recurrence after definitive local therapy for prostate cancer. *Cancer.* 2015 ; 121 : 2603-11. **(IVa)**
 - 20) Shipley WU, Hunt D, Lukka H, et al. Initial Report of RTOG 9601 : A Phase III Trial in Prostate Cancer : Anti-androgen Therapy (AAT) with Bicalutamide during and after Radiation Therapy (RT) Improves Freedom from Progression and Reduces the Incidence of Metastatic Disease in Patients following Radical Prostatectomy (RP) with pT2-3, N0 Disease, and Elevated PSA Levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 ; 78 (Suppl.) : S27. **(II)**

CQ

3

根治的放射線療法後の再発様式と定義は？

根治的放射線療法後の生化学的再発の定義は、PSA最低値+ 2.0ng/mLである。

推奨グレード **A**

背景・目的

前立腺癌に対する根治的放射線療法後の再発の定義、および再発様式について検討する。

解説

根治的放射線療法後の再発として、生化学的再発 (PSA 再発) と臨床的再発に分類される。外照射後の生化学的再発の評価法に関しては、Phoenix の定義¹⁾、すなわち PSA 最低値から 2.0ng/mL 以上上昇した場合を生化学的再発と診断し、上昇を認めた日を再発日と定義しており、現在広く用いられている^{2,3)}。根治的放射線療法後には一時的な PSA 上昇 (PSA バウンス) を少なからず認める。より高頻度に認められる永久挿入密封小線源療法⁴⁾においては、多くの報告で PSA バウンスの定義を $PSA \geq 0.2\text{ng/mL}$ としているが^{5,6)}、確立されたコンセンサスは得られていない。また、一般的に PSA バウンスは 0.3~0.76ng/mL の範囲内で認めることから⁴⁾、永久挿入密封小線源療法後の生化学的再発に関しても、Phoenix の定義を用いて診断する¹⁾。

臨床的再発は、局所再発と遠隔転移に分類される。局所再発は、一般的に CT や経直腸の超音波検査での診断は困難である⁷⁾。MRI による局所再発の診断は、特異度はやや高いものの (64~86%)、感度が低い (26~44%) といった欠点をもつ⁸⁾。そのため、造影 MRI や拡散強調画像を組み合わせた診断^{8,9)}、あるいは ¹⁸F-Choline-PET による診断¹⁰⁾も行われているが、現在のところ局所再発を確実に診断できる検査はない。一方、放射線療法後の局所再発の診断に生検を用いるといった報告もある¹¹⁻¹³⁾。生検施行の時期については、PSA 値が持続上昇した場合、生化学的再発時、あるいは放射線療法後 2 年程度経った後にプロトコール生検を行うといった報告がなされているが、一定のコンセンサスは得られていない¹¹⁻¹³⁾。

転移に関しては、骨、骨盤内リンパ節の順に多く、他臓器への転移は少ないとされているが、エビデンスレベルの高い検討はなされていない⁸⁾。

参考文献

- 1) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer : recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol

-
- Phys. 2006 ; 65 : 965-74. **(I)**
- 2) Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 1009-16. **(IVb)**
 - 3) Buyyounouski MK, Pickles T, Kestin LL, et al. Validating the interval to biochemical failure for the identification of potentially lethal prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30 : 1857-63.
 - 4) Gaztañaga M, Crook J. Interpreting a rising prostate-specific antigen after brachytherapy for prostate cancer. *Int J Urol.* 2013 ; 20 : 142-7. **(I)**
 - 5) Crook J, Gillan C, Yeung I, et al. PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 ; 69 : 426-33. **(IVb)**
 - 6) Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, et al. PSA kinetics after prostate brachytherapy : PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ; 64 : 512-7. **(IVb)**
 - 7) Paparo F, Piccardo A, Bacigalupo L, et al. Value of bimodal (18)F-choline-PET/MRI and trimodal (18)F-choline-PET/MRI/TRUS for the assessment of prostate cancer recurrence after radiation therapy and radical prostatectomy. *Abdom Imaging.* 2015 ; 40 : 1772-87. **(I)**
 - 8) Vargas HA, Wassberg C, Akin O, et al. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology.* 2012 ; 262 : 26-42. **(I)**
 - 9) Hara T, Inoue Y, Satoh T, et al. Diffusion-weighted imaging of local recurrent prostate cancer after radiation therapy : comparison with 22-core three-dimensional prostate mapping biopsy. *Magn Reson Imaging.* 2012 ; 30 : 1091-8. **(IVb)**
 - 10) Paparo F, Massollo M, Rollandi L, et al. The clinical role of multimodality imaging in the detection of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy and radiation therapy : past, present, and future. *Ecancermedalscience.* 2015 ; 9 : 570. **(I)**
 - 11) Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. Anatomical Patterns of Recurrence Following Biochemical Relapse in the Dose Escalation Era of External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *J Urol.* 2015 ; 194 : 1624-30. **(IVb)**
 - 12) Jalloh M, Leapman MS, Cowan JE, et al. Patterns of Local Failure following Radiation Therapy for Prostate Cancer. *J Urol.* 2015 ; 194 : 977-82. **(IVb)**
 - 13) Crook JM, Malone S, Perry G, et al. Twenty-four-month postradiation prostate biopsies are strongly predictive of 7-year disease-free survival : results from a Canadian randomized trial. *Cancer.* 2009 ; 115 : 673-9. **(II)**

CQ

4

根治的放射線療法後の再発に対し、 いつどのような救済療法が 推奨されるか？

生化学的再発 (PSA再発) に対しては、経過観察またはホルモン療法が推奨される。

推奨グレード **C1**

臨床的再発のうち、局所再発に対しては、経過観察、ホルモン療法に加え根治可能な救済局所療法 (前立腺全摘除術、凍結療法、組織内照射、高密度焦点式超音波療法 (HIFU)) が推奨される。

推奨グレード **C1**

臨床的再発の遠隔転移に対しては、ホルモン療法が推奨される。

推奨グレード **A**

背景・目的

根治的放射線療法後の生化学的再発、臨床的再発に対する救済療法の適応、意義について検討する。

解説

根治的放射線療法後の再発として、生化学的再発 (PSA再発) と臨床的再発があり、後者は局所再発と遠隔転移に区別される。治療の選択肢として、生化学的再発のみで臨床的再発がない場合は経過観察またはホルモン療法、局所再発に対しては経過観察、ホルモン療法に加え、根治可能な救済局所療法 (前立腺全摘除術、凍結療法、組織内照射、HIFU)、遠隔転移に対してホルモン療法が挙げられる。しかし、エビデンスの高い研究はなく、いつどのような救済療法を行うかコンセンサスはない。

根治的放射線療法後の生化学的再発に対して、経過観察あるいはホルモン療法が選択肢となる。これらの症例の予後は一般的には不良ではなく、転移出現および前立腺癌死までの期間の中央値はそれぞれ5.4年、10.5年と報告されている¹⁾。したがって転移出現、究極には癌死を防ぐと同時に過剰治療を避けることも目標となる。放射線療法後の生化学的再発症例の転移出現や前立腺癌死のリスク因子として、生検Gleasonスコア8～10、前立腺癌診断時臨床病期T3b～4、生化学的再発時のPSADT<3カ月、治療から再発までの期間<3年の4因子があり、症例を0、1、2因子以上の3群に分けると、転移出現および前立腺癌死の頻度が有意に異なることが報告されている¹⁾。長期のホルモン療法の有害事象も考慮すれば、少なくとも上記のリスク因子を有さない症例では経過観察は有力な選択肢となる。またホルモ

ン療法を行うのであれば、間欠投与も考慮される²⁾。

局所再発に対する方針として、経過観察、ホルモン療法に加え、根治可能な救済局所療法(前立腺全摘除術、凍結療法、組織内照射、HIFU)が挙げられる。しかし、これらの治療成績に関する前向きな比較試験はなく、現在特に強く推奨される救済療法はない。上述のリスク因子、患者の年齢、合併症、希望等を総合的に考慮して治療方針を決定することになる。

前立腺全摘除術は、根治的救済療法として最も歴史があり報告も多い^{3,4)}。最近のシステマティックレビュー⁴⁾では良好な腫瘍学的アウトカムが示されている。すなわち5年および10年生化学的無再発生存率はそれぞれ47~82%、28~53%、10年癌特異的生存率は70~83%、10年全生存率は54~89%と報告されている。救済前立腺全摘除術時のPSA値および生検Gleasonスコアが、進行および癌死の予測因子であった。救済療法を比較した研究は少ないが、前立腺全摘除術は凍結療法よりも無再発生存率および全生存率において優れているという後ろ向き解析の報告がある⁵⁾。

しかしながら、放射線による線維化、創傷治癒遅延のリスクがあり、手術合併症は初期治療としての前立腺全摘除術よりも増加する^{4,6)}。上記のシステマティックレビューにおいて、吻合部狭窄7~41%、直腸損傷0~28%と報告されている⁴⁾ほか、尿閉、尿瘻、感染も多いことが報告されている⁶⁾。また機能学的アウトカムも初期治療としての前立腺全摘除術に比べ劣り、尿失禁は21~90%、勃起障害はほぼ全例に認められると報告されている⁴⁾。

前立腺全摘除術以外にも、凍結療法^{7,8)}、組織内照射(高線量率(high dose rate; HDR)^{9,10)}、低線量率(low dose rate; LDR)^{11,12)}、HIFU^{13,14)}による救済療法について比較的良好な腫瘍学的アウトカムが報告されている。これらの救済療法の合併症は、前立腺全摘除術と比べれば軽度とされるが、いずれも初期治療として施行する場合よりは増加することが報告されている。救済局所療法を行う際は、画像診断で転移がないことを十分に確認し、前立腺生検により局所再発の病理学的証明をすることは必須である。

現在のところ、実臨床の場では、根治的放射線療法後に救済局所療法が行われる頻度は低い。米国のCaPSUREデータベースによれば、根治的外照射あるいは組織内照射治療後、2000~2010年に再発(生化学的再発あるいは二次治療開始)が確認された366例に対して、ホルモン療法は229例(63%)、経過観察は125例(34%)に施行されたが、救済局所療法が施行されたのは11例(3%)のみであった¹⁵⁾。同様に、カナダのBritish Columbia Tumour Registryのデータベースでも¹⁶⁾、根治的放射線療法(外照射あるいは組織内照射)後の再発257例のうち、経過観察が126例(49%)、ホルモン療法が119例(46%)に施行され、救済局所療法が施行されたのは5例(1.9%)のみであった。なお両研究において、救済療法前に局所再発を認めた症例の頻度は不明である。

再発時に転移が認められた症例に対しては、通常の進行性前立腺癌と同様にホルモン療法が第一選択となる。

1) Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol*. 2015 ; 67 : 1009-16. (IVb)

- 2) Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 895-903. **(Ⅱ)**
- 3) Heidenreich A, Richter S, Thüer D, et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol.* 2010 ; 57 : 437-43. **(Ⅳb)**
- 4) Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer : a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 ; 61 : 961-71. **(Ⅰ)**
- 5) Pisters LL, Leibovici D, Blute M, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy : a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol.* 2009 ; 182 : 517-25. **(Ⅳb)**
- 6) Gotto GT, Yunis LH, Vora K, et al. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol.* 2010 ; 184 : 136-42. **(Ⅳb)**
- 7) Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, et al. Salvage prostate cryoablation : initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol.* 2008 ; 180 : 559-63. **(Ⅳb)**
- 8) Wenske S, Quarrier S, Katz AE. Salvage cryosurgery of the prostate for failure after primary radiotherapy or cryosurgery : long-term clinical, functional, and oncologic outcomes in a large cohort at a tertiary referral centre. *Eur Urol.* 2013 ; 64 : 1-7. **(Ⅳb)**
- 9) Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy : 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ; 86 : 324-9. **(Ⅳb)**
- 10) Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy.* 2014 ; 13 : 111-6. **(Ⅳb)**
- 11) Burri RJ, Stone NN, Unger P, et al. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 ; 77 : 1338-44. **(Ⅳb)**
- 12) Sasaki H, Kido M, Miki K, et al. Salvage partial brachytherapy for prostate cancer recurrence after primary brachytherapy. *Int J Urol.* 2014 ; 21 : 572-7. **(Ⅳb)**
- 13) Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. *BJU Int.* 2011 ; 107 : 378-82. **(Ⅳb)**
- 14) Berge V, Baco E, Dahl AA, et al. Health-related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. *Int J Urol.* 2011 ; 18 : 646-51. **(Ⅳb)**
- 15) Cary KC, Paciorek A, Fuldeore MJ, et al. Temporal trends and predictors of salvage cancer treatment after failure following radical prostatectomy or radiation therapy : an analysis from the CaPSURE registry. *Cancer.* 2014 ; 120 : 507-12. **(Ⅳb)**
- 16) Tran H, Kwok J, Pickles T, et al. Underutilization of local salvage therapy after radiation therapy for prostate cancer. *Urol Oncol.* 2014 ; 32 : 701-6. **(Ⅳb)**

13

ホルモン療法

CQ1

転移性前立腺癌に対する一次ホルモン療法として、
複合アンドロゲン遮断 (CAB) 療法は去勢単独療法と
比べて優れているか？

推奨グレードB

CQ2

一次ホルモン療法として、LH-RH
アンタゴニストは推奨されるか？

推奨グレードB

CQ3

転移性前立腺癌に対する一次ホルモン療法として、
間欠的ホルモン療法は推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ4

転移性前立腺癌に対して、初回ホルモン療法に
ドセタキセル化学療法を併用することは推奨されるか？

推奨グレードB

CQ5

根治的治療が適さない限局性前立腺癌に対する
ホルモン単独療法は、予後改善が期待できるか？

推奨グレードC1

CQ6

ホルモン療法に伴う有害事象およびその対策には
どのようなものが推奨されるか？

推奨グレードB, C1

1941年のHugginsら¹⁾の報告以来、未治療の進行性前立腺癌に対する治療の中心はホルモン療法でありつづけている。その初期には外科的去勢術やエストロゲン薬による治療であったが、副作用等の問題からエストロゲン薬の使用は控えられるようになった。

ホルモン療法における最初の大きなエポックは、1971年にSchallyやGuilleminらが黄体形成ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone ; LH-RH) の構造を解明したことによりLH-RHアゴニストが開発され、内科的去勢が可能になったことである²⁾。次のエポックは、1982年にLabrieらが単に外科的、あるいは内科的去勢のみでは不十分であるとし、抗アンドロゲン薬との併用の必要性を提唱したことである³⁾。現在でも複合アンドロゲン遮断 (combined androgen blockade ; CAB) 療法という名称で、一次ホルモン療法として、あるいは去勢単独でのホルモン療法後の再燃に対しても広く用いられている。

本邦における第3のエポックは、新しいホルモン薬として、2012年にデガレリクス (degarelix) が、2014年にエンザルタミドとアピラテロンが実臨床に導入されたことであろう。エンザルタミドとアピラテロンに関しては「**14. 去勢抵抗性前立腺癌 (新規ホルモン薬, 化学療法薬)**」の項に譲るとして、LH-RHアンタゴニストであるデガレリクスの登場は、一次ホルモン療法の選択肢をLabrieら以来30年ぶりに大きく広げてくれた。アンタゴニスト作用とは、受容体に結合しても生体反応を起こさないことを特徴とし、アゴニストにみられたフレアアップ現象を避けることができると期待されていた。製剤としてはabarelixとデガレリクスが開発されたが、abarelixは重篤なアレルギー反応により使用が制限され、米国と欧州ではデガレリクスが2009年から使用可能になっている。

また、間欠的ホルモン療法に関するエビデンスも蓄積されつつある。薬剤による内科的去勢が可能となったことを受け、ホルモン療法を間欠的に繰り返すことによって、ホルモンに対する依存性を長期間維持する試みが提唱されたのが1993年である⁴⁾。以来、間欠的な治療によって、性機能障害等の有害事象の軽減やQOLの改善、さらには治療費の削減の可能性が期待されてきている。

本文の最初に「未治療の進行性前立腺癌に対する治療の中心はホルモン療法でありつづけている」と記載したが、この大前提も大きな転換点にきているのかもしれない。海外の臨床試験では、high-volumeの転移を有する未治療進行性前立腺癌患者には、初期からのホルモン療法と化学療法の併用が効果的とするエビデンスが認知されつつあるようだ⁵⁾。エンザルタミドやアピラテロン等の新規ホルモン薬も、さらに前倒しでの使用が考えられており、今後、前立腺癌のホルモン療法の考え方や薬剤構成が大きく変貌する可能性がある。

- 1) Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941 ; 1 : 293-7.
- 2) Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, et al. Gonadotropin-releasing hormone : one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science.* 1971 ; 173 : 1036-8.
- 3) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma :

- combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. Clin Invest Med. 1982 ; 5 : 267-75. (V)
- 4) Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors : Apoptosis and serum prostate-specific antigen. Cancer. 1993 ; 71 : 2782-90.
 - 5) Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015 ; 373 : 737-46. (II)

CQ

1

転移性前立腺癌に対する一次ホルモン療法として、複合アンドロゲン遮断(CAB)療法は去勢単独療法と比べて優れているか？

一次ホルモン療法として、非ステロイド性抗アンドロゲン薬を用いた複合アンドロゲン遮断(CAB)療法は、去勢単独療法と比較して有効性が高く、有害事象・QOL・経済性も同等ないし許容される範囲内であるため、本邦では標準治療の1つとして推奨される。ただし、転移性前立腺癌におけるCAB療法の優位性は明確には立証されていないことに留意する必要がある。

推奨グレード **B**

背景・目的

精巣および副腎由来のアンドロゲンを十分に抑制するため、去勢療法と抗アンドロゲン薬の併用療法(CAB療法)がLabrieら¹⁾によって提唱されて以来、CAB療法の有効性と安全性を去勢単独療法と比較検討する試験が数多くなされてきた。転移性前立腺癌に対する一次ホルモン療法としてCAB療法が去勢単独療法と比較して優れているか検証する。

解説

ステロイド性抗アンドロゲン薬(SAA)、非ステロイド性抗アンドロゲン薬(NSAA)のうち、フルタミドとnilutamide(本邦未承認)については、進行性前立腺癌患者(C/D1/D2期)に対するCAB療法と去勢単独療法を比較した30以上の前向きは無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)が行われており、メタアナリシスも複数なされている²⁻⁴⁾。Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG)によるメタアナリシス(解析対象の88%が転移性)では、5年全生存率はCAB療法と去勢単独療法の間に統計学的に有意な差はなかった。これらの結果は、年齢、転移性か非転移性か、外科的去勢か内科的去勢か、によらなかったとしている。使用した抗アンドロゲン薬の種類別では、去勢単独療法と比較してSAAを用いたCAB療法では死亡リスクが13%上昇(5年全生存率2.8%悪化に相当)したのに対し、NSAAを用いたCAB療法では死亡リスクが8%減少(5年全生存率2.9%改善に相当)し、ともに統計学的に有意であった²⁾。これらの結果は、年齢、病期、外科的去勢か内科的去勢かによらないとしている。Samsonらのメタアナリシスでは、CAB療法は去勢単独療法と比較して2年全生存率には差がなく、5年全生存率に有意な差(ハザード比: 0.871)を認めた。D2期を対象を限定した解析では、2年全生存率には差がなかった。治療中止に至る有害事象はCAB療法でより頻度が高く、CAB療法の有用性は5年全生存率の若干の上昇という利益と、有害事象発現リスクの上昇およびそれによるQOL低下の可能性と

いう不利益のバランスにおいて包括的に検討されるべきであるとしている³⁾。

実臨床で一次ホルモン療法として最も使用されているビカルタミドに関する前向きRCTは少ない。本邦で行われたCAB療法と去勢単独療法の比較試験⁵⁻⁷⁾では、ビカルタミドを用いたCAB療法の全生存率は去勢単独療法よりも有意に高かった(ハザード比:0.78)。サブ解析ではC期およびD1期の全生存率はCAB療法で有意に高かったが、D2期では差がなかった。有害事象や副作用の発現プロフィールに両群間で差はなく、排尿障害や疼痛に関するQOLの早期改善はCAB療法で優れていた。D2期前立腺癌に対するCAB療法におけるビカルタミドとフルタミドの比較試験⁸⁾では、ビカルタミド群がフルタミド群よりも増悪までの期間(ハザード比:0.93)、生存期間(ハザード比:0.87)とも延長される傾向にあるものの、有意な差ではなかった。ビカルタミド群で血尿の頻度が高かったが、血尿による治療中止はなく、フルタミド群では下痢および下痢による治療中止が多かった。この試験で用いられたビカルタミドは50mg/日であり、上述の本邦の試験で用いられた80mg/日よりも低用量であることに留意すべきと思われる。Klotzら⁴⁾は、PCTCGのメタアナリシスとSchellhammerらの試験のデータを統合解析し、ビカルタミドを用いたCAB療法は去勢単独療法よりも有益であると推定している。費用対効果分析でもビカルタミドの追加費用は効果に見合ったものであるとされている^{4,9)}。

一次ホルモン療法におけるCAB療法施行率は、本邦が西欧よりも高く、かつ本邦でホルモン療法を受けた男性の癌特異的死亡率は米国のその半分以下であると報告されている¹⁰⁾。転移性前立腺癌の予後に関しては、本邦の大規模データベースJapan Study Group of Prostate Cancer (J-CaP)によると、病期Ⅲ、Ⅳで全生存率に関してCAB療法がそれ以外のホルモン療法よりも優れている可能性がある¹¹⁾。また同データベースを用いたサブ解析¹²⁻¹⁵⁾では、全生存率においてN1M0/M1b/M1c症例(ハザード比:0.66/0.75/0.63)、治療前PSA値が500~1,000ng/mLの症例、病期ⅣでJ-CAPRAスコア¹⁶⁾が10以上の症例(5年全生存率46.6% vs 36.3%)でのCAB療法の優位性が示されている。このように、本邦の実臨床では広くCAB療法が行われており、エビデンスレベルは高くないが成績についての知見も蓄積されてきている。したがって、現時点ではCAB療法は本邦における転移性前立腺癌に対する一次ホルモン療法の標準と見なすことができる。一方、世界的にみると、新規ホルモン薬や抗癌剤が使用可能となった現在、一次ホルモン療法としてCAB療法を選択するかどうかは専門家の間でも意見の統一をみていないことにも留意する必要がある¹⁷⁾。

参考文献

- 1) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma : combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. Clin Invest Med. 1982 ; 5 : 267-75. (V)
- 2) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of the randomised trials. Lancet. 2000 ; 355 : 1491-8. (I)
- 3) Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer. 2002 ; 95 : 361-76. (I)
- 4) Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. BJU Int. 2004 ; 93 : 1177-82. (I)

- 5) Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al ; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer : Long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*. 2009 ; 115 : 3437-45. **(II)**
- 6) Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T, et al. Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80mg in combination with a leuteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer : interim results of a randomized study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 ; 34 : 20-8. **(II)**
- 7) Arai Y, Akaza H, Deguchi T, et al. Evaluation of quality of life in patients with previously untreated advanced prostate cancer receiving maximum androgen blockade therapy or LHRHa monotherapy : a multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 ; 134 : 1385-96. **(II)**
- 8) Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma : final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. *Urology*. 1997 ; 50 : 330-6. **(II)**
- 9) 西村周三, 荒井陽一, 宇佐美道之, 他. 進行性前立腺癌に対するMAB療法の費用対効果分析. 癌と化療. 2007 ; 34 : 589-95. **(IVb)**
- 10) Cooperberg MR, Hinotsu S, Namiki M, et al. Trans-Pacific variation in outcomes for men treated with primary androgen-deprivation therapy (ADT) for prostate cancer. *BJU Int*. 2016 ; 117 : 102-9. **(III)**
- 11) Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al ; Japan Study Group of Prostate Cancer (J-CaP) . Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 ; 37 : 775-81. **(III)**
- 12) Kadono Y, Nohara T, Ueno S, et al. Validation of TNM classification for metastatic prostatic cancer treated using primary androgen deprivation therapy. *World J Urol*. 2016 ; 34 : 261-7. **(IVa)**
- 13) Sugihara T, Yu C, Kattan MW, et al. Long-term survival of extremely advanced prostate cancer patients diagnosed with prostate-specific antigen over 500 ng/ml. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 ; 44 : 1227-32. **(IVa)**
- 14) Kitagawa Y, Ueno S, Izumi K, et al. Clinical outcomes and nadir prostate-specific antigen (PSA) according to initial PSA levels in primary androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *World J Urol*. 2016 ; 34 : 319-27. **(IVa)**
- 15) Matsuoka T, Kawai K, Kimura T, et al. Long-term outcomes of combined androgen blockade therapy in stage IV prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 ; 141 : 759-65. **(IVa)**
- 16) Cooperberg MR, Hinotsu S, Namiki M, et al. Risk assessment among prostate cancer patients receiving primary androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2009 ; 27 : 4306-13. **(III)**
- 17) Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer : recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*. 2015 ; 26 : 1589-604. **(VI)**

CQ 2

一次ホルモン療法として、 LH-RHアンタゴニストは 推奨されるか？

LH-RHアンタゴニスト(デガレリクス)は前立腺癌の一次ホルモン療法として推奨される。

推奨グレード **B**

背景・目的

前立腺癌の一次ホルモン療法として本邦では従来LH-RHアゴニスト(リュープロレリンまたはゴセレリン)が用いられてきた。LH-RHアゴニストを用いたホルモン療法は、投与初期におけるテストステロンの一過性の上昇(テストステロンサージ)が起り、尿路閉塞、骨転移巣の増悪に起因する骨痛や脊髄圧迫等のフレアアップ現象を呈することや、血中テストステロン値が去勢レベルに到達するのに時間がかかること、心血管イベントの発症リスクを増加させること等が問題となっている。2012年10月にLH-RHアンタゴニスト(デガレリクス)が国内で発売され、その使用が広がりつつある。

解説

CS21試験¹⁾によると、LH-RHアンタゴニスト(デガレリクス)はLH-RHアゴニスト(リュープロレリン)でみられるテストステロンサージを起こすことなく血中テストステロン値を速やかに去勢レベルに到達させ、投与3日目には95%以上の症例で0.5ng/mL以下まで低下していた。またデガレリクスは投与後4週目まではリュープロレリンに比べPSA値を早期に低下させた。さらにリュープロレリンは血清卵胞刺激ホルモン(FSH)値を前値の約55%に低下させたのに対して、デガレリクスでは前値の約90%まで低下させたことが明らかになったが、PSA非再発率との関連は不明である。CS21試験の追加解析において、全体のPSA非再発率では両者に有意差を認めなかったが、ベースラインPSA>20ng/mLの患者群ではデガレリクス投与によりPSA再発までの期間が有意に延長したと報告されている²⁾。また、デガレリクスは骨転移症例における血清アルカリホスファターゼ(ALP)値をリュープロレリンに比べ有意に低下させることも報告されている³⁾。有害事象に関してはデガレリクスでは注射部位反応が顕著に多いが重篤なものは少なく、2回目以降は軽減するとされる^{1,4)}。その他、ホットフラッシュや体重増加等の有害事象の発現率はLH-RHアゴニストとほぼ同様である¹⁾。

全生存期間とPSA非再発生存率に関する検討では、CS21試験とCS35試験それぞれ単独の解析では差がなかったが、これらのプール解析において、デガレリクスはLH-RHアゴニスト(リュープロレリンまたはゴセレリン)に対して有意に全生存期間(ハザード比:0.47, $p=0.023$)と生化学的無再発生存率(ハザード比:0.71, $p=0.017$)を改善させたと報告され

ている⁵⁾。しかしながら、CS21試験とCS35試験では対照群で投与されたLH-RHアゴニストが異なることや、デガレリクスの投与方法も異なるため、各試験の単独での続報が待たれる。

その他の副次エンドポイントの評価で、デガレリクスはLH-RHアゴニストと比べて筋骨格症状や下部尿路閉塞症状の発生が有意に少ないと報告されている⁵⁾。さらにデガレリクスは心血管疾患 (cardiovascular disease ; CVD) の既往がある患者の新たな心血管イベントの発症または死亡までの時間を有意に延長したとされる⁶⁾。また、投与後3カ月目における前立腺体積の減少率はデガレリクス単独投与とゴセレリン+ピカルタミドにおいてほぼ同等であったが、国際前立腺症状スコア (IPSS) で評価した下部尿路症状はデガレリクス群で有意に改善した⁷⁾。その機序として、膀胱や前立腺の平滑筋組織にはGnRH受容体が存在し、サイトカインや種々の成長因子や $\alpha 1$ 受容体を含めた制御を行っていることが示唆されている⁸⁾。

参考文献

- 1) Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix : a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008 ; 102 : 1531-8. (II)
- 2) Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol.* 2010 ; 57 : 836-42. (II)
- 3) Schröder FH, Tombal B, Miller K, et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide : results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int.* 2010 ; 106 : 182-7. (II)
- 4) 野澤英雄, 露崎康一, 大塚勝太. 前立腺癌患者に対するデガレリクス (GnRHアンタゴニスト) の臨床効果の検討. *泌外.* 2014 ; 27 : 871-9. (IVa)
- 5) Klotz L, Miller K, Crawford ED, et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 1101-8. (I)
- 6) Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014 ; 65 : 565-73. (I)
- 7) Cui Y, Zong H, Yan H, et al. Degarelix versus goserelin plus bicalutamide therapy for lower urinary tract symptom relief, prostate volume reduction and quality of life improvement in men with prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2014 ; 93 : 152-9. (I)
- 8) Axcróna K, Aaltomaa S, da Silva CM, et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer : degarelix vs goserelin plus bicalutamide. *BJU Int.* 2012 ; 110 : 1721-8. (II)

CQ 3

転移性前立腺癌に対する 一次ホルモン療法として、 間欠的ホルモン療法は推奨されるか？

間欠的ホルモン療法は持続的ホルモン療法と比較して全生存期間は同等であり、有害事象、QOL、経済性を勘案すると持続的ホルモン療法の代替療法として有望な選択肢である。しかし、至適プロトコールや真に恩恵を受ける患者群が解明されていないことに十分に留意する必要がある。

推奨グレード **C1**

背景・目的

間欠的ホルモン療法と持続的ホルモン療法を比較検討した大規模試験の結果や、これまでに施行された複数のRCTのシステマティックレビューやメタアナリシスが報告されている。間欠的ホルモン療法が持続的ホルモン療法と比較して有効性、有害事象、QOL、経済性の観点から有用であるか評価する。

解説

大規模なRCTの結果が2012年に相次いで報告された。SWOG9346試験¹⁾では、新規に診断された転移を有する前立腺癌患者3,040例のうち、7カ月間の導入療法後にPSA値が4 ng/mL以下となった1,535例を間欠的ホルモン療法群と持続的ホルモン療法群に1：1の割合で無作為に割り付けた。追跡期間中央値9.8年の解析で、全生存期間に関して間欠的ホルモン療法の持続的ホルモン療法に対する非劣性は統計学的に証明されなかった。勃起能および精神的健康のスコアは割り付け後3カ月では間欠的ホルモン療法群が有意に優れていたが、以降の評価タイミングでは他項目同様に統計学的に有意な差はみられなくなった。Gradeの高い治療関連有害事象の頻度は差がなかった。

NCIC-CTG PR.7試験²⁾では、限局性前立腺癌に対する根治的放射線療法あるいは根治術後救済放射線療法から1年以上経過した後にPSA値が3 ng/mLを超え、かつ遠隔転移のない1,386例を間欠的ホルモン療法群と持続的ホルモン療法群に1：1の割合で無作為に割り付けた。追跡期間中央値6.9年の解析で、全生存期間に関して間欠的ホルモン療法が持続的ホルモン療法に対して統計学的に非劣性であることが証明された。有害事象の頻度は差がなかった。QOLに関しては、症状に関する項目のうちホットフラッシュや性行為の願望、尿路症状では間欠的ホルモン療法群で有意に良好なスコアであった。

上述した2試験以外にも現在までに10以上のRCTが行われているが、対象患者(局所進行性前立腺癌、根治的治療後再発性前立腺癌、転移性前立腺癌)、無作為化前の導入療法の有無や期間、ホルモン療法のレジメンおよび間欠的ホルモン療法群の休止・再開の基準がま

ちまちであり、観察期間も比較的短い。そのためシステマティックレビューやメタアナリシスによる評価が試みられている。間欠的ホルモン療法について、Magnanら³⁾やTsaiら⁴⁾は持続的ホルモン療法の代替となり得る、Brungsら⁵⁾は有効な標準治療である、Niraulaら⁶⁾は推奨するに足るエビデンスがあると結論している。一方、Botrelら⁷⁾はそのような立場を明確にしていない。これらの報告で共通しているのは、局所進行性前立腺癌、根治的治療後再発性前立腺癌、転移性前立腺癌に関わらず間欠的ホルモン療法は持続的ホルモン療法と比較して全生存期間に関しては同等あるいは非劣性であると結論している点である。QOLや有害事象についても統合的な定量解析が不可能であるとしているものが多いが、Botrelら⁷⁾はQOLへの影響は同等であるものの、間欠的ホルモン療法群でホットフラッシュの発現頻度が有意に低く、性行為スコアは高い傾向にあるとしている。医療コストについて、Niraulaら⁶⁾は間欠的ホルモン療法により48%の経費節減が見込まれるとしている。

間欠的ホルモン療法の至適プロトコールの確立や、間欠的ホルモン療法で真に恩恵を受ける患者群の選別にはさらに研究が必要であり、絶対的な標準治療として推奨されるまでに至っていない⁸⁾。

参考文献

- 1) Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 1314-25. (II)
- 2) Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 895-903. (II)
- 3) Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015 ; 1 : 1261-9. (I)
- 4) Tsai HT, Penson DF, Makambi KH, et al. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer : a meta-analysis. *Urology.* 2013 ; 82 : 327-33. (I)
- 5) Brungs D, Chen J, Masson P, et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer : results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014 ; 17 : 105-11. (I)
- 6) Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation : a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31 : 2029-36. (I)
- 7) Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2014 ; 14 : 9. (I)
- 8) Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer : recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015 ; 26 : 1589-604. (VI)

CQ

4

転移性前立腺癌に対して、 初回ホルモン療法に ドセタキセル化学療法を 併用することは推奨されるか？

海外の大規模臨床試験では、転移性前立腺癌に対して、初回ホルモン療法にドセタキセル化学療法を併用することで、予後が改善することが報告された。ただし、日本人における症例選択には有害事象を含めた配慮が必要である。

推奨グレード **B**

背景・目的

海外の3つの第Ⅲ相RCTにおいて、初回ホルモン療法にドセタキセル化学療法を併用することで全生存期間が改善するかを主要エンドポイントに、オープンラベル試験の結果が報告された。初回ホルモン療法にドセタキセル化学療法を併用することで予後の改善が期待できるかを評価する。

解説

フランス・ベルギーの30施設で行われたGETUG-AFU15試験¹⁾では、2004～2008年に385例の転移性前立腺癌患者をホルモン療法単独群とホルモン療法にドセタキセル化学療法(75mg/m², 3週毎, 9コースまで)を併用した群に1:1で割り付けて比較した。ホルモン療法単独群の全生存期間中央値が54.2カ月、ドセタキセル併用群の全生存期間中央値が58.9カ月で有意差を認めず、またドセタキセル併用群で4例(1.1%)の死亡例を認めた。

一方、北米で行われたChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer (CHAARTED) 試験²⁾では、2006～2012年に790例の転移性前立腺癌患者をホルモン療法単独群とホルモン療法にドセタキセル化学療法(75mg/m², 3週毎, 6コース)を併用した群に1:1で割り付けて比較した。ホルモン療法単独群の全生存期間中央値が44.0カ月で、ドセタキセル併用群の全生存期間中央値が57.6カ月であり、ドセタキセル併用群の全生存期間が1年以上長かったことが報告された。特にhigh-volume diseaseの患者群(内臓転移and/or 4個以上の骨転移を有する)では、ホルモン療法単独群の全生存期間中央値が32.2カ月で、ドセタキセル併用群の全生存期間中央値が49.2カ月であり、ドセタキセル併用での全生存期間延長効果が17カ月に及ぶことが示された。

Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer : Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) 試験³⁾は英国を中心に実施され、高リスク前立腺癌に対して標準治療(ホルモン療法と場合により放射線療法)に薬剤の併用を前向きに行う、多くのアームを

有する臨床試験である。そのうちのアームA(標準治療のみ), アームB(ゾレドロン酸併用), アームC(ドセタキセル併用:75mg/m², 3週毎, 6コース), アームE(ゾレドロン酸とドセタキセル併用)の結果が報告された。2005~2013年に2,962例の高リスク患者がエントリーされた試験である。61%が転移性癌で15%がリンパ節転移を有していた。全体の解析で, 標準治療群の全生存期間中央値71カ月に対して, ドセタキセル併用により全生存期間中央値は81カ月まで延長していた。特に転移性癌ではドセタキセル併用によって明らかな全生存期間改善が認められた。ただし, Grade 3以上の有害事象はドセタキセル併用群で52%と, 標準治療群の32%と比較して多かった。

以上のように, 欧米での3つの臨床試験のうち2つの試験で有意な結果が報告され, また3つの試験のメタアナリシス^{4,5)}でもドセタキセル併用の有用性が報告された。欧米のガイドラインは転移性前立腺癌に対して, 初回ホルモン療法にドセタキセルを6コース併用することを推奨している。ドセタキセルの有害事象も早期の使用の方が重篤な事象が起きにくいとの指摘もある。しかしながら, high-volume diseaseのみを対象とすべきか, 併用療法で予後改善が期待できる患者像は何か等, 今後明らかにしていくべき点が多い⁶⁾。

本邦において, 初回ホルモン療法にドセタキセル化学療法を使用したエビデンスはなく, 安全性・有用性を含めて予後への優位性は示されていない。また, 現在の本邦でのドセタキセルの保険適用は, 効能・効果として「前立腺癌」とされるが, 使用上の注意として, 「前立腺癌では本剤は外科的又は内科的去勢術を行い, 進行又は再発が確認された患者を対象とすること」とされている点に留意されたい。

参考文献

- 1) Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 ; 14 : 149-58. (II)
- 2) Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; 373 : 737-46. (II)
- 3) James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al ; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE) : survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet.* 2016 ; 387 : 1163-77. (II)
- 4) Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 ; 69 : 563-73. (I)
- 5) Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al ; STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer : a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2015 ; 17 : 243-56. (I)
- 6) Tannock IF, Sternberg CN. Many men with castrate-sensitive metastatic prostate cancer should not receive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2016 ; 27 : 545-6. (VI)

CQ 5

根治的治療が適さない限局性 前立腺癌に対する ホルモン単独療法は、 予後改善が期待できるか？

根治的治療が適さない症例に対する一次ホルモン療法の有用性は、諸外国のデータからは長期生存率や疾患特異的生存率の改善に与える影響は少ないと判断される。しかし、ホルモン療法を取り巻く環境は諸外国と本邦では異なるため、本邦における明確な結論は明らかではない。根治的治療が適さない高齢者では、特に副作用のリスク評価を行ったうえで症例の選択を行えば治療効果を期待できる可能性がある。

推奨グレード **C1**

背景・目的

American Urological Association (AUA) や National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは、限局性前立腺癌に対する標準的初期治療として一次ホルモン療法は含まれない。一方、根治的治療が適さない症例に対する一次ホルモン療法の有用性は、治療効果と副作用の両側面からの判断が必要と思われるが、本邦の泌尿器科一般臨床では前立腺癌に対する治療としてホルモン療法が行われる頻度は高い。

諸外国と本邦でのホルモン療法の使用状況の差を踏まえ、根治的治療が適さない高齢者限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法の予後に及ぼす影響を治療効果と副作用に基づき検証する。

解説

米国ではSEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) データベースを用いて、限局性前立腺癌に対するホルモン単独療法に関する検討がなされている。Lu-Yaoらは前立腺癌の確定診断後6カ月以内に何らかの理由で根治的治療を受けなかった66歳以上の限局性前立腺癌患者66,717例の長期予後を解析し、一次ホルモン療法は15年での疾患特異的生存率あるいは全生存率の改善に関与しないことを報告した¹⁾。高齢者限局性前立腺癌に対する一次ホルモン療法は長期生存率や疾患特異的生存率の改善に与える影響は少なく、むしろ前立腺癌の進行に伴う症状の緩和や切迫した症状の回避に限定して使用すべきと結論されている。Sammonらは根治的治療を受けなかった限局性前立腺癌患者46,376例の予後を分析した²⁾。39%が一次ホルモン療法を受け、残り61%が経過観察であったが、一次ホルモン療法群では経過観察群に比較し全死亡率が37%増加することを示した。根治的治療を受けなかった場合、一次ホルモン療法は無治療経過観察に比較し生存期間の延長に寄与せ

ず、期待余命が長い場合は一次ホルモン療法に伴う合併症のリスクを念頭におく必要がある。即時および遅延ホルモン療法に関しては、手術を拒否あるいは不適と判断されたT0～4N0～2M0前立腺癌985例を対象としたRCTであるEORTC試験30891で解析され、12年の追跡調査結果では両群間の疾患特異的生存率に有意差はないものの、急速進行例では遅延ホルモン療法の有効性が低いことが示された³⁾。一方、Chenらは、2004～2007年に限局性前立腺癌と診断された66～79歳の症例の治療内容を分析し、NCCNのガイドラインで推奨される治療法と実際に行われた治療法の一致率を解析した⁴⁾。低～中間リスク群での一致率は79～89%であったが、高リスク群では年齢とともに一致率は低下し、66～69歳での66.6%に対し75～79歳の一致率は51.9%と低下し、高齢者ほど経過観察やホルモン単独療法が選択される機会が増加した。高リスク群でガイドラインに準拠しない治療を選択した理由は患者年齢で、合併症の有無は関与しなかった。高齢で合併症のない高リスク前立腺癌の場合、積極的治療が必要であるにもかかわらず質の低い医療が提供される可能性が指摘された。したがって、高齢で高リスクの前立腺癌症例では一次ホルモン療法では予後改善は期待できない可能性がある。Liuらは、年齢に加えてCharlson comorbidity indexを含む変数で補正した傾向スコア解析を用い、限局性前立腺癌に対する一次ホルモン療法が予後に及ぼす影響を根治的前立腺全摘除術と比較した⁵⁾。疾患特異的死亡率および全死亡率とも明らかに一次ホルモン療法が高く、疾患特異的死亡率に差が出たのは、根治的前立腺全摘除術により前立腺癌の進行が抑制されたためとしている。また全死亡率の差が出たのは、ホルモン療法に関連したメタボリック症候群が増加したためと解釈している。ホルモン療法の予後改善効果に関しては心血管系有害事象や耐糖能異常等の合併症の発生を念頭におき評価すべきである。

日本泌尿器科学会がん登録推進委員会の報告では⁶⁾、局所進行性あるいは限局性前立腺癌8,424例の約4割に初期治療としてホルモン療法が施行され、限局性前立腺癌に限っても約3割にホルモン単独療法が施行されている。すなわち、本邦では高齢者以外でも臨床病期を超えてホルモン単独療法が行われている可能性が高い。一方、米国では2004～2009年で限局性前立腺癌に対する一次ホルモン療法の比率は36%から22%まで減少しており²⁾、本邦と米国ではホルモン療法を取り巻く環境が異なる点には注意を要する。J-CaP Study Groupによる15,461例の解析では、2001～2003年の新規前立腺癌のうち、局所進行性あるいは限局性前立腺癌に対し一次ホルモン療法を行った場合、一般人口の生存期間と同等の長期生存期間が得られている⁷⁾。Matsumotoらの初期治療としてホルモン療法を選択した中間～高リスクの限局性前立腺癌410例での報告でも、被膜浸潤とGleasonスコア ≥ 8 の両者がなければ、一次ホルモン療法の生存率と一般人口の期待生存率との間には遜色がないことが示されている⁸⁾。根治的治療が適さない高齢者では、症例の選択を慎重に行えば限局性前立腺癌にホルモン療法を行うことで一般人口と同等の生存期間が得られる可能性がある。

参考文献

- 1) Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA Intern Med.* 2014 ; 174 : 1460-7. (Ⅳa)
- 2) Sammon JD, Abdollah F, Reznor G, et al. Patterns of Declining Use and the Adverse Effect of Primary Androgen Deprivation on All-cause Mortality in Elderly Men with Prostate Cancer.

- Eur Urol. 2015 ; 68 : 32-9. **(IVa)**
- 3) Studer UE, Whelan P, Wimpissinger F, et al ; EORTC Genitourinary Cancer Group. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer : final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. Eur Urol. 2014 ; 66 : 829-38. **(II)**
 - 4) Chen RC, Carpenter WR, Hendrix LH, et al. Receipt of guideline-concordant treatment in elderly prostate cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 ; 88 : 332-8. **(IVa)**
 - 5) Liu J, Shi L, Sartor O, et al. Androgen-deprivation therapy versus radical prostatectomy as monotherapy among clinically localized prostate cancer patients. Onco Targets Ther. 2013 ; 6 : 725-32. **(IVa)**
 - 6) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004 : report from the Cancer Registration Committee of the JUA. Int J Urol. 2011 ; 18 : 876-81. **(IVb)**
 - 7) Akaza H. Future prospects for luteinizing hormone-releasing hormone analogues in prostate cancer treatment. Pharmacology. 2010 ; 85 : 110-20. **(IVb)**
 - 8) Matsumoto K, Hagiwara M, Tanaka N, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy for localized intermediate- or high-risk prostate cancer : comparison with the life expectancy of the age-matched normal population. Med Oncol. 2014 ; 31 : 979. **(III)**

CQ 6

ホルモン療法に伴う有害事象 およびその対策には どのようなものが推奨されるか？

ホルモン療法の有害事象として、骨塩量の低下、骨折リスクの上昇がある。静注または経口ビスホスホネート製剤あるいは抗RANKL抗体の併用は、骨塩量の低下を予防し骨折のリスクを低下させる。

推奨グレード **B**

ホルモン療法による有害事象は治療中のQOLの低下を招くため、患者の訴えに応じた適切な対処が推奨される。また、ホルモン療法が心血管疾患による死亡のリスクを上昇させる明らかなエビデンスはないものの、その発症に関連する糖・脂質代謝異常、体脂肪増加等の代謝異常の発症率を増加させるため、適宜検査を行い適切な介入が推奨される。

推奨グレード **C1**

背景・目的

ホルモン療法（アンドロゲン遮断療法（ADT））は前立腺癌の薬物療法において最も重要な位置を占めているが、近年ホルモン療法の有効性のみならずその有害事象も注目されている。前立腺以外の臓器におけるアンドロゲンの正常な生理作用を妨げることによって起こる様々な有害事象とその対策について検討する。

解説

1 性機能障害、ホットフラッシュ、疲労

リビドーの低下と勃起不全はホルモン療法を受ける患者の90%以上に発症する。テストステロンの減少による海綿体内の一酸化窒素（NO）の減少と海綿体内圧の低下が原因とされている。放射線照射後のホルモン療法の期間と性機能におけるQOLとの関連を検討した研究では、6カ月のホルモン療法は18カ月と比較して性機能に対する影響が有意に少ないことが報告されている¹⁾。

一方、のぼせ、ほてり、発汗等の症状はホットフラッシュと呼ばれ、ホルモン療法施行症例の約80%にみられるQOLの低下を招く有害事象である。ホルモン療法による視床下部体温調節中枢におけるフィードバック機構不全による体温調節障害が原因とされている。治療薬としてシプロテロン²⁾、メドロキシプロゲステロン*²⁾、低用量ガバペンチン*（300mg/日）³⁾の有効性が報告されているが、シプロテロンは治療に影響を与える可能性がある。また、ピカルタミドはリュープロライドと比較して、リビドーの低下とホットフラッシュの頻度が低いという報告がある⁴⁾。ただし、ホルモン療法の期間や薬剤選択に関しては有害事象のみな

らず治療効果とのバランスを考慮しなければならない。

疲労は長期ホルモン療法施行患者の約40%に認められ、筋肉量の低下、体脂肪の増加、うつ状態等が原因とされている。有酸素運動やレジスタンス運動が有効であるとの報告があり、16のRCTのうち質の高い3試験のメタアナリシスにおいて、介入後中央値12週間のQOLや疲労に対する改善効果が示された⁵⁾。

2 女性化乳房

女性化乳房と乳房痛はホルモン療法を受ける患者の約20%にみられ、特に抗アンドロゲン薬単独療法では60～70%と高頻度にみられる有害事象である。RCTのメタアナリシスで、無治療と比較してタモキシフェン*と乳房への放射線照射*が女性化乳房と乳房痛の発症を有意に低下させ、放射線照射と比較してタモキシフェンの高い有効性が示された⁶⁾。しかし、発症しない例や訴えの少ない例もあるため全例に予防処置を行う必要はなく、その選択には慎重を要する。

3 骨に対する影響

12カ月間のホルモン療法によって骨密度(BMD)は2～5%減少し⁷⁾、骨折のリスクは1.5～1.8倍増加することが報告されており^{8,9)}、これらの継続的なモニタリングとBMD減少に対する予防的対策が推奨されている。ホルモン療法中のBMD低下に対するビスホスホネート(BP)製剤の有効性は多くのRCTで明らかにされている。第2世代のBP製剤であるパミドロン酸二ナトリウム** (60mg/12週) または第3世代のリセドロン酸ナトリウム** (35mg/週) の併用では、それぞれホルモン療法開始48週後と2年後のBMDを低下させなかった^{10,11)}。また、ゾレドロン酸*** (4 mg/3カ月) またはアレンドロン酸ナトリウム** (70mg/週) の併用では、1年後のBMDは有意に増加した¹²⁻¹⁴⁾。15のRCTの2,634例を対象としたメタアナリシスでも、BP製剤非投与群と比較して骨折と骨粗鬆症のリスクを有意に低下させたことが示された(それぞれ相対リスク比: 0.80, $p=0.005$ と相対リスク比: 0.39, $p<0.00001$)¹⁵⁾。抗RANKL抗体であるデノスマブ(60mg/6カ月)**はホルモン療法開始24カ月後の腰椎のBMDを5.6%増加させ、36カ月後の新規脊椎骨折の頻度を有意に低下させた(相対リスク比: 0.38, $p=0.006$)¹⁶⁾。

カルシウムとビタミンDの補充を推奨する意見もあるが、それらの至適投与量や有効性を検討したRCTはない。

4 身体組成、糖代謝、脂質代謝に対する影響

ホルモン療法は糖や脂質等の代謝異常のリスクとなることが知られている。Smithらの報告によると、48週のLH-RHアゴニストの投与により体重が2.4%、皮下脂肪が11.1%増加し、逆に除脂肪体重が2.7%減少した¹⁷⁾。日本人を対象とした前向き観察研究においても、12カ月間のLH-RHアゴニスト±ビカルタミドにより体重は2.9%増加し、内臓脂肪と皮下脂肪はそれぞれ21.2%と29.8%増加した¹⁸⁾。同時に、総コレステロール値、トリグリセリド値、ヘモグロビンA1c値がそれぞれ10.6%、16.2%、2.7%上昇したと報告されている¹⁸⁾。また、い

くつかの大規模コホート研究において、ホルモン療法が糖尿病のリスクを16～44%上昇させることが示されている¹⁹⁻²¹⁾。身体組成の変化への対策として有酸素運動やレジスタンス運動等の運動療法の有効性が検討されてきたが、その効果はいまだ明らかではない²²⁾。

5 心血管系に対する影響

遠隔転移のない症例(T1～4, N0～1)を対象とした大規模コホート研究では、ホルモン療法が心血管イベントや心臓突然死を有意に増加させるという報告がある^{20, 23)}。一方、同様の対象患者で即時ホルモン療法を行った群と行わなかった群(対照群)の2群を比較した8つのRCTを対象としたメタアナリシスでは、経過観察中の即時ホルモン療法群と対照群のCVD死亡率はそれぞれ11.0%と11.2%で、両群間に有意差を認めなかった²⁴⁾。また、19,079例を対象とした大規模な症例対照研究においても、6カ月以上のホルモン療法と急性心筋梗塞や心原性の突然死との関連は認められなかった²¹⁾。ホルモン療法がCVDによる死亡を増加させるエビデンスはないものの、CVDのリスク因子である脂質代謝異常、体脂肪の増加等に影響を及ぼすことが知られているため、ホルモン療法施行前後にこれらの評価を行い、適切な介入を行うべきであるとする意見もある²⁵⁾。

6 認知機能に対する影響

性腺機能の低下と認知機能の低下の関与に関する最近のメタアナリシスによると、ホルモン療法によって視覚運動能力のみの低下が認められたが、筋力の低下に起因する可能性も指摘されている²⁶⁾。前向きコホート研究では12カ月のホルモン療法は認知機能に悪影響を及ぼさないと報告²⁷⁾がある一方、後ろ向き傾向スコア解析で、ホルモン療法はアルツハイマー病のリスクを高めると報告もある²⁸⁾。現時点ではホルモン療法が認知機能に及ぼす影響は明らかでない。

*：本邦では前立腺癌またはホットフラッシュに対する保険適用はない。

**：本邦での適応疾患は骨粗鬆症であり、骨粗鬆症の予防または骨折の予防としての保険適用はない。

***：本邦では骨粗鬆症または転移のない前立腺癌に対する保険適用はない。

(いずれも2016年1月1日現在)

参考文献

- 1) Denham JW, Wilcox C, Joseph D, et al. Quality of life in men with locally advanced prostate cancer treated with leuprorelin and radiotherapy with or without zoledronic acid (TROG 03.04 RADAR) : secondary endpoints from a randomised phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2012 ; 13 : 1260-70. (II)
- 2) Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer : a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 ; 11 : 147-54. (II)
- 3) Moraska AR, Atherton PJ, Szydlo DW, et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors : a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB. *J Support Oncol.* 2010 ; 8 : 128-32. (II)

- 4) Smith MR, Goode M, Zietman AL, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer : effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol.* 2004 ; 22 : 2546-53. (II)
- 5) Bourke L, Smith D, Steed L, et al. Exercise for Men with Prostate Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 ; 69 : 693-703. (I)
- 6) Kunath F, Keck B, Antes G, et al. Tamoxifen for the management of breast events induced by non-steroidal antiandrogens in patients with prostate cancer : a systematic review. *BMC Med.* 2012 ; 10 : 96. (I)
- 7) Morote J, Orsola A, Abascal JM, et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol.* 2006 ; 175 : 1679-83. (III)
- 8) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005 ; 352 : 154-64. (III)
- 9) Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, et al. Fracture risk in Danish men with prostate cancer : a nationwide register study. *BJU Int.* 2007 ; 100 : 749-54. (IVb)
- 10) Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001 ; 345 : 948-55. (II)
- 11) Choo R, Lukka H, Cheung P, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ; 85 : 1239-45. (II)
- 12) Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003 ; 169 : 2008-12. (II)
- 13) Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer : a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 ; 146 : 416-24. (II)
- 14) Klotz LH, McNeill IY, Kebedjian M, et al ; Canadian Urology Research Consortium. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer : the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study. *Eur Urol.* 2013 ; 63 : 927-35. (II)
- 15) Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 ; 15 : 36-44. (I)
- 16) Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al ; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 ; 361 : 745-55. (II)
- 17) Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87 : 599-603. (III)
- 18) Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T, et al ; Tohoku Evidence-Based Medicine Study Group ; Michinoku Urological Cancer Study Group. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 ; 19 : 57-62. (IVa)
- 19) Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy : observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010 ; 102 : 39-46. (IVa)
- 20) Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 : 4448-56. (IVa)
- 21) Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27 : 3452-8. (IVb)

-
- 22) Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy : a systematic review. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32 : 335-46. **(I)**
 - 23) Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al ; Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer.* 2007 ; 110 : 1493-500. **(IVa)**
 - 24) Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2011 ; 306 : 2359-66. **(I)**
 - 25) Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk : a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association : endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation.* 2010 ; 121 : 833-40. **(VI)**
 - 26) McGinty HL, Phillips KM, Jim HS, et al. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2014 ; 22 : 2271-80. **(III)**
 - 27) Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, et al. Impact of androgen-deprivation therapy on cognitive function in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 5030-7. **(IVb)**
 - 28) Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 : 566-71. **(IVa)**

14

去勢抵抗性前立腺癌 (新規ホルモン薬, 化学療法薬)

CQ1

去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてドセタキセルは推奨されるか？
また投与する際の至適投与方法、注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？

推奨グレードA

CQ2

去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてエンザルタミドは推奨されるか？
また注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？

推奨グレードA

CQ3

去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてアビラテロンは推奨されるか？
また注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？

推奨グレードA

CQ4

ドセタキセル療法再燃後の去勢抵抗性前立腺癌に対する治療として、カバジタキセルは推奨されるか？
またカバジタキセルを投与する際の至適投与方法、注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？

推奨グレードA

CQ5

ドセタキセルやカバジタキセルならびに新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬(エンザルタミド・アビラテロン)の投与開始の判断あるいは効果判定のために、どのような評価方法(バイオマーカー、画像診断等)が推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ6

去勢抵抗性前立腺癌に対する至適な逐次療法はあるか？

推奨グレードC1

総論

本邦の去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer ; CRPC) 治療は2014年より大きく変化しつつある。新規アンドロゲン受容体 (AR) シグナル阻害薬である第2世代の抗アンドロゲン薬であるエンザルタミド, CYP17A 阻害薬であるアピラテロン, タキサンの新規抗癌剤であるカバジタキセルが上市されたからである。

ドセタキセルはCRPCに対する治療の基本となる薬剤であるため**CQ1**で取り上げた。新薬3剤の最初の第Ⅲ相大規模臨床試験はドセタキセルに抵抗性となったCRPC患者を対象に行われた¹⁻³⁾。その後エンザルタミド, アピラテロンの臨床試験がドセタキセル投与前のCRPC患者に行われた結果, 適応が拡大され, ドセタキセル使用前でも広く使用されつつある^{4,5)}。CQとして問われている3剤の有効性はグローバルでの第Ⅲ相試験と国内での第Ⅰ・Ⅱ相試験のエビデンスから推奨グレードAとした⁶⁻⁸⁾。エンザルタミドについては**CQ2**, アピラテロンについては**CQ3**を参照されたい。カバジタキセルはドセタキセル後のみ推奨されている (**CQ4**参照)。それぞれの薬剤についての解説では, 有効性の根拠とこれまでは大きく取り上げられてこなかった日本人での有害事象にもスポットを当てている。具体的には, エンザルタミドの疲労・血小板減少, アピラテロンの肝機能障害・体液貯留, カバジタキセルの発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia ; FN) と間質性肺炎等である。カバジタキセルの投与においては持続型の顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤の予防投与が推奨される^{8,9)}。

2012年版の『前立腺癌診療ガイドライン』では“ドセタキセル/prednisone 治療はCRPCに対する標準的治療であるが, ドセタキセル抵抗性となった後の治療方法の研究が必要である”と記載されている*。後治療の選択肢はなく, 2014年以前の臨床での課題は, 「ドセタキセルをいつまで続けるか?」だったのが, 「ドセタキセル後にどの薬剤を使用するか?」あるいは「ドセタキセル使用前に使用すべき薬剤の選択肢があるか?」に変化したといえる。抗アンドロゲン除去症候群 (anti-androgen withdrawal syndrome ; AWS) を確認する, あるいは抗アンドロゲン薬の交替療法を行うことが日常臨床のルーチンだったが, 2014年のEuropean Association of Urology (EAU) のガイドラインではすでにCRPCの定義においてAWSの確認は必須ではなくなっている¹⁰⁾。一方, PSA値の上昇とは独立して, 転移巣の増悪あるいは新規病変の画像診断での出現がCRPCの定義に加わった¹¹⁻¹³⁾。この背景にはPSA値の変化だけでは把握できない前立腺癌の増悪が指摘されるようになったことがある**。アンドロゲン依存性前立腺癌の指標であるPSA値の上昇とは同調しない癌の増殖が指摘され, 抗癌化学療法の早期の導入が示唆されている¹⁴⁾。つまり, アンドロゲン依存性と非依存性の前立腺癌が混在しているheterogeneity (不均一性) が臨床で考慮されるようになったといえる。

癌は増殖, 進展の過程で様々な特徴を有する癌細胞が発生し, 薬剤感受性も一様ではない^{15,16)}。様々な癌で指摘されている癌の生物学的特徴はその不均一性であり, 癌の難治性の最大の原因である。この不均一性の解明に向けての挑戦がバイオマーカー探索といえる。前述したPSA検査と画像診断あるいは疼痛等の症状に加え, 乳酸脱水素酵素 (LDH), アルカ

リホスファターゼ (ALP), C反応性タンパク (CRP) 等も癌の病勢の判断材料として加わってきている^{12, 13, 17)}。この現状に鑑み, **CQ5**であえて「評価方法」を取り上げたのも, バイオマーカー探索は基礎研究と臨床をつなぎ, 近未来の臨床を変える可能性を秘めているからである。リキッドバイオプシーという概念が浸透してきたことに代表される血中循環腫瘍細胞 (circulating tumor cell : CTC) や cell free DNA (cfDNA) の検出は, 刻々と変化する癌の病態をリアルタイムで評価しようとする試みである¹⁸⁾。治療抵抗性のバイオマーカーとして ARの splice variant である AR-V7が話題になっているが, コンパニオン診断 (医薬品の効果や有害事象を投薬前に予測するために行われる臨床検査) として確立するための道りは遠い^{19, 20)}。

また, 治療の選択肢が増えた際には逐次療法あるいは併用療法の可能性が常に話題となる。併用療法は有害事象と経済性の問題があり, その欠点をしのいでの根治性あるいは有効性が担保されないと標準治療とはならない。CRPCにおいてはそこまでのエビデンスは現在においては存在しない。現在我々が悩んでいるのは**CQ6**で取り上げた逐次療法である。効かなくなった際の次の一手はどの薬剤か, という問題である。エンザルタミドとアビラテロンに交叉耐性があることが指摘されているので参考にはなるが, 確立された逐次療法は存在しない²¹⁾。ここでも前立腺癌の不均一性を考慮する必要がある。アンドロゲン依存性と非依存性の前立腺癌の混在を考慮し, どちらが優勢であるかを判断の指標にする。CRPCの不均一性を根拠に薬剤のポジショニングを考慮する時代が訪れたことを強調したい。さらには, より簡便に施行できる日常診療に応用可能なバイオマーカーの発見が期待されている。

* : 2012年版の『前立腺癌診療ガイドライン』ではホルモン療法後のPSA値でみた病勢進行について, “4週以上空けて測定したPSA値が最低値から25%以上, かつ上昇幅2.0ng/mL以上により定義される”と『前立腺癌取り扱い規約』(2010年)を踏襲して記載されている。

** : 最近の欧米諸国のガイドラインでのCRPCの定義とPSA値について :

EAUのガイドラインでは, 血清テストステロン値が50ng/dL未満で, ①1週間以上の測定間隔でPSA値が3回連続で上昇し, 最低値から50%以上の上昇が2回みられた場合, かつPSA値が2.0ng/mL以上, もしくは②画像上の増悪や新規病変の出現, と定義されている。

Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) (2008年)におけるPSA値でみた病勢進行の基準は, 1週間以上の測定間隔でPSA値が連続で上昇, かつPSA値が2.0ng/mL以上, と定義されている。PCWG3(2015年)ではPSA値が1.0ng/mLに変更された。

参考文献

- 1) Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al : AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 1187-97. (II)
- 2) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al ; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 ; 364 : 1995-2005. (I)
- 3) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al ; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment : a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010 ; 376 : 1147-54. (II)
- 4) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al ; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 ; 371 : 424-33. (II)
- 5) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al ; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic

-
- prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 138-48. (I)
- 6) Matsubara N, Uemura H, Satoh T, et al. A phase 2 trial of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer and without prior chemotherapy (JPN-201 study). *Jpn J Clin Oncol.* 2014 ; 44 : 1216-26. (III)
 - 7) Satoh T, Uemura H, Tanabe K, et al. A phase 2 study of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer who had received docetaxel-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2014 ; 44 : 1206-15. (III)
 - 8) Nozawa M, Mukai H, Takahashi S, et al. Japanese phase I study of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2015 ; 20 : 1026-34. (III)
 - 9) Mukai H, Takahashi S, Nozawa M, et al ; TED 11576 investigators. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study (TED 11576) of cabazitaxel in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 ; 73 : 703-10. (III)
 - 10) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al ; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II : Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 ; 65 : 467-79.
 - 11) Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al ; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone : recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 1148-59. (IV a)
 - 12) Scher HI, Morris MJ, Basch E, et al. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer : from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 3695-704. (IV a)
 - 13) Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer : Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 : 1402-18.
 - 14) Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; 373 : 737-46. (II)
 - 15) Wyatt AW, Gleave ME. Targeting the adaptive molecular landscape of castration-resistant prostate cancer. *EMBO Mol Med.* 2015 ; 7 : 878-94.
 - 16) Wyatt AW, Mo F, Wang K, et al. Heterogeneity in the inter-tumor transcriptome of high risk prostate cancer. *Genome Biol.* 2014 ; 15 : 426.
 - 17) Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer : recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015 ; 26 : 1589-604. (V)
 - 18) Schweizer MT, Antonarakis ES. Liquid biopsy : Clues on prostate cancer drug resistance. *Sci Transl Med.* 2015 ; 7 : 312fs45.
 - 19) Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2015 ; 1 : 582-91. (III)
 - 20) Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 ; 371 : 1028-38. (III)
 - 21) Chi K, Hotte SJ, Joshua AM, et al. Treatment of mCRPC in the AR-axis-targeted therapy-resistant state. *Ann Oncol.* 2015 ; 26 : 2044-56. (III)

CQ

1

去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてドセタキセルは推奨されるか？ また投与する際の至適投与方法、 注意すべき有害事象にはどのような ものがあるか？

転移性去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてドセタキセルは70～75mg/m²の3週毎+プレドニゾン10mgの連日併用投与が推奨される。

注意すべき有害事象としては血液毒性として好中球減少症と貧血が、非血液毒性として脱毛、食欲不振、全身倦怠感、末梢神経障害、爪の変化、味覚障害、浮腫等が挙げられる。有害事象は発現の時期や用量依存と関連があり、注意が必要である。

推奨グレード **A**

背景・目的

ドセタキセルは2004年にTAX327試験¹⁾で75mg/m²+prednisone 10mg連日併用の有用性が報告されて以来、転移性CRPC (metastatic CRPC ; mCRPC) に対する国際的な標準治療として位置付けられてきた。本邦では国内最高用量であった70mg/m²を用いて第Ⅱ相試験 (ARD6562試験²⁾) が行われ、その臨床成績と海外のエビデンスに基づいて2008年に75mg/m²を承認用量として保険適用となり、現在に至っている。現在、広く日常で使用されるようになったドセタキセルについて有用性、至適投与方法、有害事象を検証する。

解説

ドセタキセルはmCRPC患者を対象として海外で行われた2つの無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) (TAX327試験・SWOG9916試験) において延命効果が認められたことにより、国際的な標準治療として位置付けられてきた^{1,3)}。本邦においてもプレドニゾンを併用薬とする第Ⅱ相試験 (ARD6562試験)²⁾の臨床成績に基づき、2008年に承認されて以降はmCRPCに対するファーストラインの標準治療となった。現在までに様々な投与量、投与間隔、併用薬によるレジメンが報告されているが、エストラムスチンを併用薬としたSWOG9916試験ではGrade 3以上の心血管系の有害事象が多く認められたこともあり³⁾、現在ではTAX327試験で使用された糖質コルチコイドとの併用がスタンダードとなっている。本邦においては承認用量もしくは第Ⅱ相試験の用量である70～75mg/m²を3週毎+プレドニゾン10mgの連日併用による投与が推奨されている。

ドセタキセル導入の至適タイミングに関連して、mCRPCの患者背景は非常に不均一であることから、ドセタキセル療法開始時の患者の状態から、いくつかの因子を用いたリスク分

類が提唱されている⁴⁾。TAX327試験のサブ解析から、ドセタキセル投与後12週以内のPSA値の30%以上の低下は生存に関する予後予測因子で、内臓転移、疼痛、貧血、骨転移の増悪の4つの因子が多変量解析の結果から得られており、その保有数に応じた予後の階層化が報告された。本邦における後ろ向き研究においても、同様の傾向が報告されている⁵⁻⁷⁾。これらの結果は、病勢進行が顕著ではない段階においてドセタキセルが導入された場合に、より効果が期待できることを示唆している。アビラテロン投与後のドセタキセル療法については、後ろ向き研究に限られるが、PSA奏効率が低い傾向にあるとの報告がある一方で^{8,9)}、前治療のアビラテロンに影響を受けないとの報告もある¹⁰⁻¹²⁾。エンザルタミド投与後のドセタキセル療法についてはまとまった報告はなく、本邦においては新規ARシグナル阻害薬とドセタキセルの臨床的意義および適切な導入タイミングの検討が必要である。

ドセタキセルの投与サイクルに関して、本邦では2014年の新規ARシグナル阻害薬登場前までの間、有効性が認められ有害事象がコントロールされる症例では10サイクルを超えて継続投与される症例も少なくなく、実際、毒性は管理可能なものであることが示されている¹³⁾。ドセタキセル投与初期における留意事項として、患者の約10%にPSA値の一過性の上昇(PSAフレア)が投与初期に認められることがある¹⁴⁻¹⁷⁾。本邦における市販後調査ではPSAフレアが19%に認められ、出現の中央値が26日(9~157日)、持続期間の中央値は39.5日(21~175日)であった¹⁶⁾。初期に認められるPSAフレアは予後や生存に影響を及ぼさないことが示されており、病勢進行と間違っ解釈しないことが重要で、臨床症状の悪化や有害事象が認められない限り、少なくとも12週間以上は継続することが推奨される。ドセタキセル中止のタイミングは、新規ARシグナル阻害薬が登場した現在において、明らかな病勢進行、容認できない有害事象等を総合的に判断するのが適切であるが、至適な交替のタイミングについては今後の検討を待たねばならない。

本剤の用量規制因子(dose limiting factor ; DLF)は好中球減少症であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制(主に好中球減少)を生じ得る。本邦においてはGrade 3以上(1,000/mm³未満)の好中球減少症が93%に発現し、nadirは8~11日(中央値9日)で、1~5日間持続し、回復までの期間は5~9日間と報告されている^{1, 2, 16, 18)}。他の有害事象の中で初回投与から数週間のうちに発現しやすいものとして、食欲不振、全身倦怠感、便秘、下痢がある。便秘は腸管運動の抑制によるとされ、下痢はドセタキセルに起因するのみでなく患者の病態によって左右される。また、初回投与から数カ月後に発現しやすい有害事象として、脱毛、末梢神経障害、爪の変化、味覚障害、浮腫等がある。ドセタキセルによる浮腫はfluid retention syndromeと呼ばれ、毛細血管透過性の亢進が主たる原因で総投与量と関連するとされる¹⁹⁾。投与量に依存して末梢神経障害の発現頻度が増加し、休薬によって消失するとされているが、回復が遅延し、時には不可逆的でQOL低下の要因となることがある^{13, 16)}。報告は限られているが、有害事象の軽減やQOLの改善を念頭においた間欠的投与が試みられている。休薬期間を設けることで、標準治療と同等の有効性を保持しつつ、有害事象が軽減されることが示唆されている。間欠的投与に関するベネフィットや休薬期間、再開基準等を明確にするためにはさらなる検討が必要であるが、投与初期に奏効を認めた患者では休薬期間を設けることでQOLに対する有益な効果が得られたと報告されており、症例によっては考慮され得

る投与法である^{20,21)}。

本邦では高齢のmCRPC患者も多く、75歳以上の後期高齢者に対してもドセタキセルが投与されている現状がある。本邦の第Ⅱ相試験において75歳以上は除外されていたため、高齢者に対する有効性や安全性について特定使用成績調査や後ろ向き研究が行われてきたが^{16,22-24)}、70～75mg/m²のレジメンでの有効性について暦年齢による有意な差は検出されおらず、有害事象においては好中球減少症や間質性肺炎の発現頻度が高齢者に高い傾向にあった。市販後の特定使用成績調査におけるドセタキセルの投与量について、年齢が考慮されて最初から減量調整がなされていた症例はPSA奏効率が低かったこともあり¹⁶⁾、年齢のみで安易に減量するのではなく、International Society of Geriatric Oncology (SIOG) が推奨する3つの指標(合併症・ADL/手段的ADL (IADL)・栄養状態)等を参考にして健康状態を評価し、リスク・ベネフィットバランスに基づき、有害事象の発現状況等を考慮して、患者毎に用量を調整することが求められてくる^{25,26)}。CRPCに対するドセタキセル投与ではFNの発現率が約10～20%であることから、特に65歳以上の高齢者等、FN発症または重症化のリスクが高いと考えられる因子をもつ患者に対しては予防的なG-CSF製剤の使用も推奨される^{27,28)}。

参考文献

- 1) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al ; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 ; 351 : 1502-12. (Ⅱ)
- 2) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, et al. Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer : a multicenter Phase II trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 ; 38 : 365-72. (Ⅲ)
- 3) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 ; 351 : 1513-20. (Ⅱ)
- 4) Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, et al. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25 : 3965-70. (Ⅱ)
- 5) Shimabukuro T, Sakano S, Matsuda K, et al. Can docetaxel therapy improve overall survival from primary therapy compared with androgen-deprivation therapy alone in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer? A multi-institutional cooperative study. *Int J Clin Oncol.* 2013 ; 18 : 62-7. (Ⅳa)
- 6) Miyake H, Sakai I, Terakawa T, et al. Oncological outcome of docetaxel-based chemotherapy for Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013 ; 31 : 733-8. (Ⅳa)
- 7) Matsuyama H, Shimabukuro T, Hara I, et al. Combination of hemoglobin, alkaline phosphatase, and age predicts optimal docetaxel regimen for patients with castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2014 ; 19 : 946-54. (Ⅳa)
- 8) Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone : clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol.* 2012 ; 23 : 2943-7. (Ⅳa)
- 9) Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 646-52. (Ⅳa)
- 10) Aggarwal R, Harris A, Formaker C, et al. Response to subsequent docetaxel in a patient

- cohort with metastatic castration-resistant prostate cancer after abiraterone acetate treatment. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 ; 12 : e167-72. **(IVb)**
- 11) Azad AA, Leibowitz-Amit R, Eigl BJ, et al. A retrospective, Canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2014 ; 74 : 1544-50. **(IVa)**
 - 12) Ueda Y, Matsubara N, Takizawa I, et al. A multicenter retrospective analysis of sequential treatment of abiraterone acetate followed by docetaxel in Japanese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 ; 45 : 774-9. **(IVa)**
 - 13) Nishimura K, Nonomura N, Hashine K, et al. Prolonged treatment with three-weekly docetaxel plus daily prednisolone for metastatic castration-resistant prostate cancer : a multicenter, phase II, open-label, non-comparative, extension study in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2013 ; 18 : 306-13. **(III)**
 - 14) Ide H, Kikuchi E, Kono H, et al. Docetaxel in combination with prednisolone for hormone refractory prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 ; 40 : 79-84. **(IVa)**
 - 15) Sella A, Sternberg CN, Skoneczna I, et al. Prostate-specific antigen flare phenomenon with docetaxel-based chemotherapy in patients with androgen-independent prostate cancer. *BJU Int*. 2008 ; 102 : 1607-9. **(IVa)**
 - 16) Mera T, Saijo N, Akaza H. Safety and efficacy of docetaxel in prostate cancer patients : based on the post-marketing surveillance in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012 ; 39 : 551-62. **(V)**
 - 17) Nelius T, Filleur S. PSA surge/flare-up in patients with castration-refractory prostate cancer during the initial phase of chemotherapy. *Prostate*. 2009 ; 69 : 1802-7.
 - 18) Montero A, Fossella F, Hortobagyi G, et al. Docetaxel for treatment of solid tumours : a systematic review of clinical data. *Lancet Oncol*. 2005 ; 6 : 229-39. **(I)**
 - 19) Semb KA, Aamdal S, Oian P. Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment. *J Clin Oncol*. 1998 ; 16 : 3426-32. **(IVa)**
 - 20) Kume H, Kawai T, Nagata M, et al. Intermittent docetaxel chemotherapy is feasible for castration-resistant prostate cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015 ; 3 : 303-7. **(III)**
 - 21) Mountzios I, Bournakis E, Efstathiou E, et al. Intermittent docetaxel chemotherapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Urology*. 2011 ; 77 : 682-7. **(IVa)**
 - 22) Shigeta K, Kosaka T, Yazawa S, et al. Predictive factors for severe and febrile neutropenia during docetaxel chemotherapy for castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 ; 20 : 605-12. **(IVa)**
 - 23) Takaha N, Okihara K, Kamoi K, et al. Feasibility of tri-weekly docetaxel-based chemotherapy for elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Urol Int*. 2011 ; 87 : 263-9. **(IVa)**
 - 24) Wong HL, Lok SW, Wong S, et al. Docetaxel in very elderly men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Int*. 2015 ; 3 : 42-6. **(IVa)**
 - 25) Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients : updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2014 ; 15 : e404-14. **(I)**
 - 26) Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Management of prostate cancer in older men : recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int*. 2010 ; 106 : 462-9. **(I)**
 - 27) 日本癌治療学会(編). G-CSF 適正使用ガイドライン 2013年版 Ver.2. 東京：金原出版；2015.
 - 28) 日本臨床腫瘍学会(編). 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン. 東京：南江堂；2012.

CQ 2

去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてエンザルタミドは推奨されるか？ また注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？

エンザルタミドは対照群（プラセボ）と比較して、ドセタキセル治療後の患者に対する全生存期間を有意に延長した。ドセタキセル治療前の患者に対しても画像上の増悪までの期間および全生存期間を有意に延長し、去勢抵抗性前立腺癌に対する治療薬として推奨される。

注意すべき有害事象として疲労感、食欲不振、脱力感等があるが、多くはGrade 1～2であり、比較的安全性が高い。しかし、稀ではあるが重篤なものとして血小板減少、痙攣がある。治療開始後4週間は慎重に経過観察すべきである。

推奨グレード **A**

背景・目的

mCRPCに対するドセタキセル以来の新規治療薬としてエンザルタミド、アピラテロン、カバジタキセルが本邦でも相次いで承認され、日常臨床にも使われるようになってきた。エンザルタミドは①ARへのリガンド結合抑制、②AR核内移行の阻害、③ARのDNA結合およびcofactor集合阻害等のARシグナル抑制効果により増殖活性を抑制する新規抗アンドロゲン薬であり¹⁾、従来の非ステロイド性抗アンドロゲン薬とは一線を画する薬剤²⁾である。本項ではエンザルタミドの有効性ととも耐性メカニズムや注意すべき有害事象について検討する。

解説

エンザルタミドの半減期は5.8日で、血中濃度は約4週間で定常状態となる^{3,4)}。軽度～中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30～89mL/分）の患者におけるエンザルタミド投与後の見かけのクリアランスは、腎機能正常患者と同様であった。また、肝機能障害者（ボランティア、Child-Pugh分類A/B）において、エンザルタミド投与後のエンザルタミドと活性代謝物の合計の血中濃度時間曲線下面積（AUC）は肝機能正常者（健常者）と同様であった⁴⁾。以上のことから、これらの患者に対する用量調整の必要はない。

ScherらはmCRPC患者140例に対するエンザルタミド（開発コード：MDV3100）の安全性と忍容性の検討を目的とした第I・II相試験を行い、良好な抗腫瘍効果と安全性を認め、最大耐用量（maximum tolerated dose；MTD）は240mg/日であったと報告している³⁾。AFFIRM試験はドセタキセル治療後のmCRPC患者1,199例を対象とした試験で、エンザルタミド群とプラセボ群を2：1に無作為割り付けし、主要エンドポイントを全生存期間とし

た第Ⅲ相二重盲検RCTである⁵⁾。全生存期間の中央値はエンザルタミド群で18.4カ月、プラセボ群で13.6カ月であり、エンザルタミド群はプラセボ群と比べて全生存期間を有意に延長し、死亡リスクを37%低下させた(ハザード比: 0.63 ($p < 0.001$))。

副次エンドポイントに関しては、PSA値の50%以上の低下がプラセボ群2%に対してエンザルタミド群で54%の症例で認められた($p < 0.001$)。エンザルタミド群の25%の症例において、PSA値が90%以上の低下を示した。生化学的増悪までの期間の中央値は、プラセボ群3.0カ月に対しエンザルタミド群8.3カ月と有意に延長していた(ハザード比: 0.25 (95% CI: 0.20~0.30, $p < 0.001$))。測定可能病変を有する患者は、プラセボ群208例(52%)、エンザルタミド群446例(56%)であったが、そのうち軟部組織病変の客観的な奏効率は、完全奏効または部分奏効を合わせてプラセボ群4%に対しエンザルタミド群29%と有意に良好であり($p < 0.001$)、画像上の無増悪生存期間の中央値はプラセボ群2.9カ月に対してエンザルタミド群8.3カ月と有意に延長していた(ハザード比: 0.40 (95% CI: 0.35~0.47, $p < 0.001$))。FACT-Pに基づくQOL奏効率は、プラセボ群18%に対してエンザルタミド群で43%と有意に改善していた($p < 0.001$)。骨関連事象(skeletal related events; SRE)の初回発生までの期間の中央値は、プラセボ群13.3カ月に対してエンザルタミド群16.7カ月と有意に延長していた(ハザード比: 0.69 (95% CI: 0.57~0.84, $p < 0.001$))。AFFIRM試験では、エンザルタミド群で発現率の高かった副作用は疲労(21.5%)、悪心(20.1%)、ほてり(15.0%)、食欲減退(12.6%)、無力症(10.0%)であり、痙攣は5例(0.6%)であった。

PREVAIL試験はドセタキセル治療前のmCRPC患者1,717例を対象とした試験で、治療群とプラセボ群を1:1に無作為割り付けし、画像上の無増悪生存期間と全生存期間を主要エンドポイントとした第Ⅲ相二重盲検RCTである⁶⁾。全生存期間については、プラセボ群における全生存期間の中央値30.2カ月(95% CI: 28.0~到達せず)に対して、エンザルタミド群では32.4カ月(95% CI: 30.1~到達せず)で、エンザルタミド群で有意な全生存期間の延長が示された(ハザード比: 0.71 (95% CI: 0.60~0.84, $p < 0.001$))。画像上の無増悪生存期間の中央値は、プラセボ群3.9カ月に対してエンザルタミド群は中央値に到達しなかった(ハザード比: 0.19 (95% CI: 0.15~0.23, $p < 0.001$))。QOL、疼痛、SRE発生率についてもエンザルタミドの優越性が報告されている⁷⁾。

治療当初からエンザルタミドが無効(primary resistance)である例がAFFIRM試験において約25%認められ⁵⁾、また当初反応性があった症例もその後抵抗性(secondary resistance)を獲得する。その機序として、①AR点突然変異によるエンザルタミドのアゴニスト化⁸⁾、②ARリガンド結合部位が欠損した変異型ARの出現⁹⁾、③グルココルチコイド受容体の発現亢進¹⁰⁾、等が報告されている。エンザルタミド中止後のAWSの有無の検討では、30例中2例にPSA値の低下を認めたとの報告がある¹¹⁾。

Enzalutamide Expanded Access Program(EAP)の有害事象の報告では、疲労感(全Grade/Grade 3以上: 39.1/9.9%)、嘔気(22.7/2.4%)、食欲不振(14.8/1.6%)が最も頻度の高い有害事象であり、痙攣を0.8%に認めている¹²⁾。有害事象の発症時期は、本邦におけるエンザルタミドの有害事象をまとめた市販後調査¹³⁾において、疲労感、食欲不振が2週間以内、疲労感、倦怠感が4週間以内に約半数が出現しており、同薬の血中濃度が定常状態

に達する時期(4週)³⁾とほぼ一致している。特に75歳以上の発現率は悪心26.7%、疲労感20%、食欲不振40%と高い。また、添付文書が改訂され血小板減少が追加された。ほとんどの症例において有害事象は投与2週間以内に出現している。投与開始後2~4週間は、血液検査を含めて慎重な経過観察が必要といえる。瘻攣は発症頻度1%未満ながら重篤な合併症であり、1日投与量240mg以下の群0%、360mg群4%、480mg群5%、600mg群33%と用量依存性である³⁾。特に瘻攣や脳梗塞の既往がある患者、脳転移症例、アルコール大量摂取者等⁵⁾に対しては慎重に投与すべきであろう。

参考
文献

- 1) Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009 ; 324 : 787-90. (III)
- 2) Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN) : a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 ; 17 : 153-63. (II)
- 3) Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al ; Prostate Cancer Foundation/Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer : a phase 1-2 study. *Lancet*. 2010 ; 375 : 1437-46. (III)
- 4) XTANDI® Full prescribing information. <https://www.astellas.us/docs/12A005-ENZ-WPL.PDF> : accessed on July 13, 2016. (IVb)
- 5) Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al ; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 ; 367 : 1187-97. (II)
- 6) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al ; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 ; 371 : 424-33. (II)
- 7) Lortot Y, Miller K, Sternberg CN, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL) : results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 ; 16 : 509-21. (II)
- 8) Korpala M, Korn JM, Gao X, et al. An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide). *Cancer Discov*. 2013 ; 3 : 1030-43. (III)
- 9) Li Y, Chan SC, Brand LJ, et al. Androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines. *Cancer Res*. 2013 ; 73 : 483-9. (III)
- 10) Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell*. 2013 ; 155 : 1309-22. (III)
- 11) Rodriguez-Vida A, Bianchini D, Van Hemelrijck M, et al. Is there an antiandrogen withdrawal syndrome with enzalutamide? *BJU Int*. 2015 ; 115 : 373-80. (IVa)
- 12) Joshua AM, Shore ND, Saad F, et al ; Enzalutamide Expanded Access Study Investigators. Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel : expanded access in North America. *Prostate*. 2015 ; 75 : 836-44. (IVb)
- 13) アステラス製薬株式会社. イクスタンジ®カプセル40mg市販直後調査結果のご報告. https://amn.astellas.jp/jp/di/list/xta/pms/pms_160317011742874.pdf : accessed on July 13, 2016. (IVa)

CQ 3

去勢抵抗性前立腺癌に対する治療としてアビラテロンは推奨されるか？ また注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？

転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対して、化学療法前あるいは化学療法後のアビラテロン＋prednisone 併用療法は、全生存期間や画像上の無増悪生存期間延長等の有効性を示し、推奨される。

有害事象には、肝機能障害や体液貯留、心血管系障害等があり、注意が必要である。

推奨グレード

A

背景・目的

進行性前立腺癌に対して、テストステロンを減少させるアンドロゲン除去療法（androgen deprivation therapy；ADT）、あるいはそれに抗アンドロゲン薬を併用するホルモン療法が行われる。しかし、多くの症例が数年後にはCRPCになる。本邦のCRPC治療は、抗アンドロゲン薬の交替療法やエストロゲン薬等を使用する二～四次ホルモン療法やドセタキセルによる化学療法が行われてきた。アビラテロンはアンドロゲン合成阻害薬であり、CRPC治療薬としての有用性について検証する。

解説

アビラテロンは、コレステロールからアンドロゲンへの合成経路のうち、代謝酵素CYP17Aを選択的に阻害して、アンドロゲン合成を抑制する。LH-RH製剤によるADTよりも、アビラテロンを追加することによってさらに血中および組織中のアンドロゲン濃度を減少させる¹⁾。つまり、すでにADTを受けているCRPC患者の血中アンドロゲン濃度を下げることによって治療効果を示す。

海外において、化学療法後（主にドセタキセル治療）のmCRPCを対象とした二重盲検の、プラセボを対照とした多施設の大規模第Ⅲ相試験が行われた（COU-AA-301試験²⁾）。この試験は、アビラテロン1,000mg＋prednisone 10mg/日とプラセボ＋prednisone 10mg/日の投与群を2：1の割り付けで、1,195例が組み入れられた。中間解析では、中央値12.8カ月の観察期間で主要エンドポイントの全生存期間はアビラテロン群が14.8カ月、プラセボ群は10.9カ月（ハザード比：0.65（ $p<0.001$ ））であった。生化学的無増悪生存期間は、アビラテロン群が10.2カ月、プラセボ群が6.6カ月であった。最終解析では、中央値20.2カ月の観察期間で、全生存期間はアビラテロン群が15.8カ月、プラセボ群が11.2カ月（ハザード比：0.74（ $p<0.0001$ ））であった³⁾。生化学的無増悪生存期間は、アビラテロン群が8.5カ月、プラセ

ボ群が6.6カ月であった。画像上の無増悪生存期間は、アビラテロン群が5.6カ月、プラセボ群は3.6カ月であった。また、PSA奏効率(PSA値の50%以上の低下)は、アビラテロン群が29.5%、プラセボ群が5.5%であり、いずれもアビラテロン群の有意な改善を認めた。さらに、アビラテロン群ではプラセボ群に比べ有意に倦怠感の減少⁴⁾や骨痛の改善⁵⁾、QOLの改善⁶⁾を示した。COU-AA-301試験のサブ解析では、アビラテロン群およびプラセボ群ともに治療開始時の血中アンドロゲン値(テストステロン、アンドロステジオン、デヒドロエピアンドロステロン)が中央値よりも高い症例群は、低い症例群よりも有意に全生存期間の延長が認められた⁷⁾。また、血中アンドロゲン値の高低に関係なく、アビラテロン群はプラセボ群よりも全生存期間の有意な延長があった⁷⁾。その他、年齢(75歳未満、75歳以上)や臓器転移の有無に関わらず、アビラテロン群はプラセボ群と比べて全生存期間や画像上の無増悪生存期間の有意な延長を認めている^{8,9)}。

化学療法前のCRPC症例(1,088例)を対象に、アビラテロン1,000mg + prednisone 10mg/日の投与群とプラセボ + prednisone 10mg/日の投与群を1 : 1の割り付けで大規模第Ⅲ相試験が実施された(COU-AA-302試験)。全例がホルモン療法後にAWSを確認した症例であり、主要エンドポイントは全生存期間と画像上の無増悪生存期間であった。中間解析の結果、画像上の無増悪生存期間の延長¹⁰⁾や疼痛、QOLの改善¹¹⁾がアビラテロン群で有意に認められた。最終解析の結果では、全生存期間はアビラテロン群の中央値が34.7カ月、プラセボ群は30.3カ月(ハザード比 : 0.81 (p = 0.0033))であった¹²⁾。プラセボ群の44%が後続治療でアビラテロン治療を受けているにもかかわらず、全生存期間に有意差を認めた。さらに、化学療法の導入、performance status (PS)の悪化、癌性疼痛に対するオピオイド使用、生化学的無増悪生存期間はそれぞれ、アビラテロン群がプラセボ群に比べて有意に延長していた。PSA奏効率は61.5%と23.8%であり、アビラテロン群が有意差をもって良好であった¹²⁾。主要エンドポイントの全生存期間と画像上の無増悪生存期間は強い相関が確認された¹³⁾。

2つの海外第Ⅲ相試験とも、アビラテロンの忍容性は高かった。COU-AA-302試験の有害事象の中で、倦怠感や関節痛等はアビラテロン群とプラセボ群で大きな差はなかった。鉍質コルチコイド過剰の有害事象では、体液貯留や低K血症、心臓障害等、両群間で僅かな差でしかなかった。肝機能障害のALTおよびAST上昇は12% vs 5%、11% vs 5%であり高率ではなかったが、注意すべき有害事象である。

国内では第Ⅰ相試験(JPN-102試験)¹⁴⁾が行われ、アビラテロン250/500/1,000mgの用量漸増コホート研究の結果、MTDが1,000mgと設定された。最高血中濃度到達時間は2~3時間であり、アビラテロン単独投与によって、血中コルチコステロンの上昇とテストステロンおよびデヒドロエピアンドロステロンの急激な減少を認めた¹⁴⁾。このあと、化学療法未治療のmCRPC症例(48例)を対象とした国内第Ⅱ相試験(JPN-201試験)が行われた¹⁵⁾。非盲検の単一試験で、アビラテロン1,000mg + プレドニゾロン10mg/日が投与された。サイクル投与数は中央値で6.0(2~9)であった¹⁵⁾。主要エンドポイントのPSA奏効率は29/48例(60.4%)であり、副次エンドポイントの画像上の無増悪生存期間は中央値で253日であった。画像上の腫瘍縮小効果は、部分奏効(PR)が4/18例(22.2%)、不変(SD)が11/18例(61.1%)であった。ドセタキセル治療後のmCRPC症例を対象とした国内第Ⅱ相試験(JPN-202試験)

のPSA奏効率は13/46例(28.3%)であり、海外の第Ⅲ相試験(COU-AA-301試験)に比べて低い結果であった¹⁶⁾。本邦におけるアピラテロンの全生存期間に対する効果は、今後の結果を待たねばならない。なお、JPN-201試験の有害事象として、肝機能障害が37.5%(Grade 3は10.4%)にみられ、Grade 3の高血圧は1例のみであった¹⁵⁾。JPN-202試験での肝機能障害は、10/47例(21.3%)、Grade 3は8.5%であり、鉍質コルチコイド関連の有害事象の発症はすべてGrade 2以下であった¹⁶⁾。

参考文献

- 1) Taplin ME, Montgomery B, Logothetis CJ, et al. Intense androgen-deprivation therapy with abiraterone acetate plus leuprolide acetate in patients with localized high-risk prostate cancer : results of a randomized phase II neoadjuvant study. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32 : 3705-15. (Ⅱ)
- 2) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al ; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 ; 364 : 1995-2005. (Ⅱ)
- 3) Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al ; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer : final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 ; 13 : 983-92. (Ⅱ)
- 4) Sternberg CN, Molina A, North S, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013 ; 24 : 1017-25. (Ⅱ)
- 5) Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer : exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 ; 13 : 1210-7. (Ⅱ)
- 6) Harland S, Staffurth J, Molina A, et al ; COU-AA-301 Investigators. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2013 ; 49 : 3648-57. (Ⅱ)
- 7) Ryan CJ, Molina A, Li J, et al. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer : results from an analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31 : 2791-8. (Ⅱ)
- 8) Mulders PF, Molina A, Marberger M, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol.* 2014 ; 65 : 875-83. (Ⅱ)
- 9) Goodman OB Jr, Flaig TW, Molina A, et al. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014 ; 17 : 34-9. (Ⅱ)
- 10) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al ; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 138-48. (Ⅱ)
- 11) Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer : patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 ; 14 : 1193-9. (Ⅱ)
- 12) Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al ; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302) : final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 ; 16 : 152-60. (Ⅱ)
- 13) Morris MJ, Molina A, Small EJ, et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer : COU-AA-302 results. *J Clin*

- Oncol. 2015 ; 33 : 1356-63. (Ⅱ)
- 14) Matsubara N, Uemura H, Fukui I, et al. Phase-1 study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive Japanese patients with castration-resistant prostate cancer. Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1313-20. (Ⅲ)
 - 15) Matsubara N, Uemura H, Satoh T, et al. A phase 2 trial of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer and without prior chemotherapy (JPN-201 study) . Jpn J Clin Oncol. 2014 ; 44 : 1216-26. (Ⅲ)
 - 16) Satoh T, Uemura H, Tanabe K, et al. A phase 2 study of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer who had received docetaxel-based chemotherapy. Jpn J Clin Oncol. 2014 ; 44 : 1206-15. (Ⅲ)

CQ

4

ドセタキセル療法再燃後の去勢抵抗性前立腺癌に対する治療として、カバジタキセルは推奨されるか？ またカバジタキセルを投与する際の至適投与方法、注意すべき有害事象にはどのようなものがあるか？

ドセタキセル療法後の進行性去勢抵抗性前立腺癌に対して、カバジタキセルは25mg/m²の3週毎の投与で全生存期間の延長が証明されており、推奨される。至適投与方法は上記の標準用法に従うことが基本であるが、患者の併存疾患や年齢、有害事象の発現状況に応じて個別に対応すべきである。

カバジタキセル投与に関連した有害事象として、血液毒性では好中球減少症が必発であり注意が必要である。発熱性好中球減少症の予防のため、リスク因子を有する患者においてはG-CSF製剤の一次予防投与が推奨される。非血液毒性として下痢、肝機能障害、間質性肺炎が挙げられる。これらの有害事象対策を準備したうえでのカバジタキセルの開始が推奨される。

推奨グレード **A**

背景・目的

mCRPCに対する一次化学療法としてドセタキセルが標準治療となっているが、ドセタキセル抵抗性の患者に対する二次化学療法として、同じタキサン系抗癌剤であるカバジタキセルが2014年に承認された。有害事象として重篤な骨髄抑制、特に好中球減少症とFNの発現頻度が高く、注意が必要である。カバジタキセルの有用性と投与方法、有害事象について検証する。

解説

カバジタキセルは静注製剤で、ドセタキセルの側鎖を修飾した約450種類の化合物のスクリーニングから同定され、チューブリンの重合を促進し、微小管を安定化することにより細胞分裂を阻害する抗癌剤である¹⁾。本邦を除く国際共同第Ⅲ相試験(TROPIC試験)²⁾と本邦での第Ⅰ相試験の結果を基に承認された^{3,4)}。TROPIC試験では、ドセタキセルによる治療歴を有するmCRPC患者755例を対象にprednisoneまたはプレドニゾロン10mg/日との連日経口投与併用で、3週毎のカバジタキセル25mg/m²とミトキサントロン12mg/m²が1:1で割り付けられ、10サイクルを上限として投与された。患者背景に群間差は認められなかったが、約半数の患者は測定可能病変を有していた。主要エンドポイントは全生存期間であり、中央値はカバジタキセル投与群で15.1カ月、対照群(ミトキサントロン投与群)で12.7カ月

であり、カバジタキセル投与群の全生存期間は対照群と比較して有意に延長していた（ハザード比：0.70 (95%CI：0.59～0.83, $p<0.0001$)）。2013年に発表されたupdateでは2年生存率は対照群16%に対しカバジタキセル投与群で27%であった（ハザード比：0.72）。副次エンドポイントとして、PSA奏効率は39.2%と17.8%であった。主な有害事象（全Grade）は、下痢36.4%、疲労29.6%、悪心28.6%、好中球減少症21.8%、嘔吐15.4%、無力症15.4%、食欲減退12.4%、味覚異常10.2%等で、このうちGrade 3以上の主な有害事象は好中球減少症21.3%、FN 7.5%、下痢5.1%、疲労3.8%等であった。

国内第I相臨床試験（TED11576）では、ドセタキセルによる化学療法歴を有する74歳以下のCRPC患者を対象として、プレドニゾロン10mg/日経口投与との併用でカバジタキセルが投与され、MTDは25mg/m²であった^{3,4)}。用量設定試験に引き続き行われた44例による拡大コホートにおいて、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に準拠した抗腫瘍効果は16.7% (2/12例) に認められ、PSA奏効率は29.3% (12/41例) であった⁴⁾。全Gradeの主な血液毒性は好中球減少症44例 (100%)、FN 24例 (54.5%)、貧血11例 (25%) に認め、FNは時に重篤化するため注意が必要である。全Gradeにおける非血液毒性は疲労24例 (54.5%)、悪心21例 (47.7%)、下痢20例 (45.5%)、食欲減退16例 (36.4%)、味覚異常12例 (27.3%) 等であった。このうちGrade 3以上の主な有害事象は、疲労3例 (6.8%)、悪心3例 (6.8%)、下痢2例 (4.5%)、食欲減退2例 (4.5%) 等であった。間質性肺炎はTROPIC試験で報告されていないが国内第I相臨床試験（安全性評価対象集団44例）では1例報告されており、発売後に実施された特定使用成績調査（2014年9月4日～2015年3月3日）においても9/253例（約3.6%）報告されている。重篤な有害事象として報告された6例中2例が死亡していることから、合併症および既往歴の確認に加えて十分な肺機能検査を実施すべきであり、積極的に投与を控えることも念頭において投与の可否を判断する必要がある。ドセタキセルにおいて比較的多い有害事象である末梢神経障害、脱毛、浮腫については頻度、程度ともに低いことが示唆されており⁵⁾、これらの有害事象のためにドセタキセルが中止もしくは継続困難となりつつある症例では、カバジタキセルにより同様の有害事象が回避できる可能性がある。カバジタキセルは主に肝臓で代謝され、主な代謝酵素はCYP3Aが関与する。肝機能障害を有する患者では禁忌である。母集団薬物動態解析において、軽度（クレアチンクリアランス50～80mL/分）～中等度（クレアチンクリアランス30～50mL/分）の腎機能障害患者では腎機能正常患者と比べ薬物動態に大きな影響は認めなかったと報告されている^{6,7)}。

カバジタキセルはドセタキセル後に有効であることが示されているが、エンザルタミドやアビラテロンの使用後の有効性については前向きな検討は報告されていない。Pezaroらはドセタキセル後にアビラテロンやエンザルタミドが投与された41例に対してカバジタキセルが投与された後ろ向き研究を報告している⁸⁾。39%にPSA奏効（PSA値の50%以上の低下）を認め、抗腫瘍効果は14%で全生存期間中央値は15.8カ月であった。アビラテロンにおいてPSA奏効が得られなかった症例でも、49%と半数近くの症例でPSA奏効を認めていた。またAl Nakouziらはドセタキセル後にアビラテロンが投与された79例に対するカバジタキセルの成績を報告している⁹⁾。35%にPSA奏効（PSA値の50%以上の低下）を認め、全生存期間中央値は10.9カ月であったと報告している。基礎的知見におけるタキサン系薬剤と新規

ARシグナル阻害薬との交叉耐性に関する賛否はあるものの⁹⁻¹¹⁾、限られた臨床的知見からは新規ARシグナル阻害薬との交叉耐性はあっても弱く、新規ARシグナル阻害薬後の治療としてカバジタキセルは推奨される。ただし、TROPIC試験ではPS 2の患者群において生存期間の延長が認められておらず、重篤な骨髄抑制も危惧されることから、カバジタキセルは全身状態が良好で臓器機能が保たれている状態で導入する必要がある、そのタイミングや適応についてはPSA検査、画像診断や疼痛等の症状出現の有無を総合的に判断することが求められる。初期投与後にPSA値が一過性に上昇するPSAフレアはドセタキセルと同様カバジタキセルでも投与初期に認められることがあり、2.6カ月以内に8.3～30.6%の患者で経験されたと報告されている¹²⁾。

カバジタキセルの有害事象の特徴は、前治療のドセタキセルによる骨髄抑制の発現状況から予測し得ない重篤な骨髄抑制であり、好中球減少症は100%、FNは54.5%に認められると報告されている⁴⁾。好中球減少症の発現時期について、G-CSF製剤を投与した患者群におけるnadirは6～16日(中央値9日)で、 $1,500/\text{mm}^3$ に回復するまでに1～22日間を要すると報告されている。65歳以上と高齢である等、対象患者がすでにFNのリスク因子を有している場合が多く、その発現率が50%を超えるカバジタキセルではG-CSF製剤の一次予防投与が推奨される。海外においては予防的にG-CSF製剤を投与することでGrade 3以上の好中球減少症(FN含む)の発症リスクを7.39倍まで減少させるとの報告もある¹³⁾。2014年より持続型G-CSF製剤であるペグフィルグラスチムが投与可能となり、本製剤の一次予防としての使用が考慮される。予防的な持続型G-CSF製剤の意義についても現在本邦で前向きな検証が進められている。

本邦における第I相試験において75歳以上の後期高齢者は除外されたが、実地臨床においては高齢のCRPC患者が比較的多く、そうした患者に対してもカバジタキセルが投与されている実状がある。至適投与方法・投与濃度については今後の検討が必要で、年齢のみで安易に減量するのではなく、合併症やPS、栄養状態を適切に評価し、患者の利益・不利益、有害事象の発現状況等を考慮して、患者毎に用量を調整することが求められている^{14,15)}。

現在、カバジタキセルの至適投与量の再検証のため、ドセタキセルによる治療歴を有するmCRPC患者を対象とした $25\text{mg}/\text{m}^2$ と $20\text{mg}/\text{m}^2$ によるRCT(PROSELICA試験)が行われている。また、mCRPCに対するカバジタキセルの一次化学療法における意義と減量投与による効果を検証するため、本邦も含めたグローバル試験(FIRSTANA試験)が行われており、ドセタキセル $75\text{mg}/\text{m}^2$ に対するカバジタキセル $25\text{mg}/\text{m}^2$ と $20\text{mg}/\text{m}^2$ の臨床成績が待たれる。

参考文献

- 1) Villanueva C, Bazan F, Kim S, et al. Cabazitaxel : a novel microtubule inhibitor. *Drugs*. 2011 ; 71 : 1251-8.
- 2) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al ; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment : a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 ; 376 : 1147-54. (I)
- 3) Mukai H, Takahashi S, Nozawa M, et al ; TED 11576 investigators. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study (TED 11576) of cabazitaxel in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 ; 73 : 703-10. (III)
- 4) Nozawa M, Mukai H, Takahashi S, et al. Japanese phase I study of cabazitaxel in metastatic

- castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2015 ; 20 : 1026-34. (III)
- 5) Omlin A, Sartor O, Rothermundt C, et al. Analysis of Side Effect Profile of Alopecia, Nail Changes, Peripheral Neuropathy, and Dysgeusia in Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel and Cabazitaxel. *Clin Genitourin Cancer.* 2015 ; 13 : e205-8.
 - 6) Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2009 ; 15 : 723-30. (III)
 - 7) Pivot X, Koralewski P, Hidalgo JL, et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2008 ; 19 : 1547-52. (III)
 - 8) Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol.* 2014 ; 66 : 459-65. (IVb)
 - 9) Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L, et al. Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing After Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. *Eur Urol.* 2015 ; 68 : 228-35. (IVb)
 - 10) van Soest RJ, de Morrée ES, Kweldam CF, et al. Targeting the Androgen Receptor Confers In Vivo Cross-resistance Between Enzalutamide and Docetaxel, But Not Cabazitaxel, in Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 981-5.
 - 11) van Soest RJ, van Royen ME, de Morrée ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2013 ; 49 : 3821-30.
 - 12) Angelergues A, Mailet D, Fléchon A, et al. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2014 ; 50 : 1602-9. (IVb)
 - 13) Di Lorenzo G, D'Aniello C, Buonerba C, et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. *Anticancer Drugs.* 2013 ; 24 : 84-9.
 - 14) Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients : updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 : e404-14. (I)
 - 15) Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Management of prostate cancer in older men : recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int.* 2010 ; 106 : 462-9. (I)

CQ 5

ドセタキセルやカバジタキセルならびに新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬(エンザルタミド・アピラテロン)の投与開始の判断あるいは効果判定のために、どのような評価方法(バイオマーカー、画像診断等)が推奨されるか？

去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセルやカバジタキセルならびに新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬の投与開始の判断や治療効果判定の方法に関する明確な基準は存在しない。PSAをはじめとした血液マーカーや一般的な画像検査所見、患者状態(全身状態、疼痛の有無、臓器転移の有無等)の評価等を総合して症例毎に判断しているのが現状である。今後いくつかの新しいバイオマーカーや画像検査法の応用が期待されている。

推奨グレード **C1**

背景・目的

本邦では2014年以降CRPCに対して新しい治療薬が使用可能となり、現在その治療成績が蓄積されている。アピラテロン、エンザルタミドはドセタキセル使用前後のCRPCに投与が可能であり、カバジタキセルはドセタキセル抵抗性となったCRPCに投与可能である。これらの薬剤投与開始の判断や治療効果判定はPSAを中心とする血液マーカーと画像検査所見に基づいて決定されるが、具体的にどのような評価法があるかを検証する。

解説

薬剤の投与開始にあたって、まず血清テストステロン値、PSA値、および画像所見に基づいたCRPCの診断が前提となる。施行すべき画像検査の種類については特に規定されていないがCT、MRI、骨シンチグラフィが一般的であり、一部¹⁸F-FDG PET/CTも実施されている。各薬剤の投与開始についての明確な基準は存在せず、開始判断の決め手となる予測因子は現在のところ見当たらないが、これまでCRPCに関する種々の予後予測因子の報告があり、判断の参考になる。たとえばLDH、ヘモグロビン(Hb)、ALPをはじめとする骨代謝マーカー等、従来から報告されているものや、CTC数等である¹⁻⁴⁾。またPSA値は実測値のほかにPSA倍加時間等のPSA動態がその後の治療による生存率に関連することが報告されており⁵⁾、薬剤選択や治療開始の参考になる。また内臓転移(特に肝転移)は予後不良因子とされ⁶⁾、画像検査による内臓転移を含む新規病変の出現や増悪は化学療法薬選択の動機となり、PSや症状の有無も治療開始時に考慮される因子である。さらに最近の研究では、ARの

splicing variant formの中で特にAR-V7は、CTCでの陽性症例において新規ARシグナル阻害薬のPSA奏効率が顕著に低下し⁷⁾、一方ドセタキセルやカバジタキセルはその有無に関わらず効果を示すことが報告されており⁸⁾、薬剤の選択において有用なバイオマーカーの1つとして期待される。また前立腺癌初期診断時の生検組織や手術標本、あるいは治療後の転移巣組織におけるAR-V7やCYP17、ARの発現の多寡や転写因子ETSファミリー-*ERG*の遺伝子異常が新規ARシグナル阻害薬の治療効果に関連することも報告されている^{9,10)}。その他のバイオマーカーとして末梢血好中球/リンパ球比(NLR)、CRP、Chromogranin A、PTEN等が報告されてきているが¹¹⁻¹⁴⁾、いずれもエビデンスレベルの高い研究には乏しく、薬剤の選択に有用なマーカーとして十分に検証されたものは存在しないため、今後のさらなる検討が必要である。

治療効果判定に関しても、PSA値と画像検査所見、疼痛の出現等の症状の進行を基準として総合的に判断しているのが現状である。PSA nadir値やPSA動態は治療効果をみるうえで重要であるが、CRPCではPSA値が上昇しない症例やPSA値の上昇があっても画像検査上は変化を認めない症例が少なからず存在することから、必ずしもサロゲートマーカーとして機能しないことも念頭におく必要がある。したがって、症例毎に前述したPSA値以外のバイオマーカーの併用も考慮すべきであろう。Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) ガイドライン¹⁵⁾ではPSA値上昇のみを治療中止・変更の根拠とすべきではないとしており、また海外で開催された有識者によるコンセンサスパネルでも、治療の中止・変更はPSA値上昇、画像診断に基づく病勢進行、症状による病勢進行のうち2つが認められたときとする意見が多い¹⁶⁾。画像検査による内臓転移等、軟部組織病変の効果判定はCT、MRIを用いたRECISTでの評価が一般的である。造骨性骨転移についてはPCWG2による評価法が多く用いられ、骨シンチグラフィーでの病勢進行を2カ所以上の新規病変の出現およびその後の進行確認と定義している¹⁷⁾。また、従来骨シンチグラフィーは定量的な比較評価が困難であったが、最近 Bone Scan Index (BSI) による定量的解析の報告があり、進行性前立腺癌の治療効果や予後と関連することが示され¹⁸⁾、今後骨病変評価の一手法として参考になる可能性がある。画像上の無増悪生存期間は全生存期間と並んで新規ARシグナル阻害薬の一部の第Ⅲ相臨床試験で主要エンドポイントとして設定されている。この画像上の無増悪生存期間は全生存期間と有意に関連していることが示されており、CRPCの治療効果判定において有用な評価項目と考えられ¹⁹⁾、PSA値測定のみではなく定期的に画像診断を施行し、より正確にCRPCの病勢を個々の症例毎に判断することが望まれる。しかし、適切な画像診断の頻度等は定まっておらず、今後の検討課題である。また、画像検査の方法としては¹¹C-Choline、¹⁸F-NaF等の新しいトレーサーを用いたPETによる機能画像診断での評価法の研究が進んでおり、今後本邦でも導入が期待される。

参考文献

- 1) Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21 : 1232-7. (IVb)
- 2) Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, et al. Contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer : a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res.* 2007 ; 13 : 6396-403. (II)

- 3) Sonpavde G, Pond GR, Berry WR, et al. Serum alkaline phosphatase changes predict survival independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy. *Urol Oncol.* 2012 ; 30 : 607-13. **(IVb)**
- 4) de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2008 ; 14 : 6302-9. **(IVa)**
- 5) Crawford ED, Bennett CL, Andriole GL, et al. The utility of prostate-specific antigen in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2013 ; 112 : 548-60. **(III)**
- 6) Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 ; 65 : 3-6. **(IVb)**
- 7) Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 ; 371 : 1028-38. **(III)**
- 8) Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2015 ; 1 : 582-91. **(III)**
- 9) Efstathiou E, Titus M, Wen S, et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 53-60. **(IVb)**
- 10) Attard G, de Bono JS, Logothetis CJ, et al. Improvements in Radiographic Progression-Free Survival Stratified by ERG Gene Status in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Abiraterone Acetate. *Clin Cancer Res.* 2015 ; 21 : 1621-7. **(IVa)**
- 11) Nuhn P, Vaghasia AM, Goyal J, et al. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel. *BJU Int.* 2014 ; 114 : E11-7. **(IVa)**
- 12) Beer TM, Lalani AS, Lee S, et al ; ASCENT Investigators. C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer : results from the ASCENT trial. *Cancer.* 2008 ; 112 : 2377-83. **(IVb)**
- 13) Conteduca V, Burgio SL, Menna C, et al. Chromogranin A is a potential prognostic marker in prostate cancer patients treated with enzalutamide. *Prostate.* 2014 ; 74 : 1691-6.
- 14) Ferraldeschi R, Nava Rodrigues D, Riisnaes R, et al. PTEN protein loss and clinical outcome from castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 795-802. **(III)**
- 15) Scher HI, Morris MJ, Basch E, et al. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer : from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 3695-704. **(IVa)**
- 16) Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer : recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015 ; 26 : 1589-604. **(VI)**
- 17) Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al ; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone : recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 1148-59. **(IVa)**
- 18) Poulsen MH, Rasmussen J, Edenbrandt L, et al. Bone Scan Index predicts outcome in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BJU Int.* 2016 ; 117 : 748-53. **(IVa)**
- 19) Morris MJ, Molina A, Small EJ, et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer : COU-AA-302 results. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 : 1356-63. **(II)**

CQ

6

去勢抵抗性前立腺癌に対する 至適な逐次療法はあるか？

去勢抵抗性前立腺癌に対するエビデンスのある画一的な逐次療法は存在しない。患者背景（自覚症状や臓器転移の有無，全身状態）や前治療の効果，薬剤耐性機序を考慮した個々の患者に応じた逐次療法を考慮すべきである。

推奨グレード **C1**

背景・目的

本邦におけるCRPCの治療は，ドセタキセル，アビラテロン，エンザルタミド，カバジタキセルが承認され，2016年6月にはラジウム223も上市された。多くの薬剤が出現したが，その薬剤の使用のタイミングや順番については明確なエビデンスがない。しかし新規薬剤の耐性機序やホルモン療法奏効期間の影響等が徐々に明らかになりつつあり，これらの知見は画一的な逐次療法が意味をなさないことを示唆している。本項では，新規薬剤の逐次療法についてのこれまでの報告を中心に，解説を行う。

解説

CRPCの逐次療法を考える際に，新規ARシグナル阻害薬（エンザルタミド，アビラテロン）と抗癌化学療法であるドセタキセルのどちらを先に選択するののかについては，明確なエビデンスは存在しない。CRPCになる前のホルモン療法の奏効期間とその後の二次ホルモン療法やエンザルタミドの有効性との関連が報告されている¹⁾。初回ホルモン療法の奏効期間が短い症例においては，奏効期間が長い症例に比較して，二次ホルモン療法やエンザルタミドの有効性が劣ると報告されている。これらの報告からは，初回ホルモン療法の奏効期間が短い症例の中で，化学療法が早い段階で選択された方がむしろ予後の改善が期待できる患者群の存在が示唆される。ドセタキセル導入の至適タイミングに関連して，TAX327試験のサブ解析から内臓転移，疼痛，貧血，骨転移の増悪の4つの因子を用いたリスク分類が提唱されているが，これらの結果は，病勢進行が顕著ではない段階においてドセタキセルが導入された場合により効果が期待できることを示唆している。本邦において，どのような患者群がより早期に化学療法が選択されるべきかについては今後の重要な検討課題である。

新規ARシグナル阻害薬であるエンザルタミドとアビラテロンの逐次療法についても，アビラテロン後のエンザルタミド²⁻⁸⁾，またはその逆の組み合わせの有効性^{9,10)}については多くの報告があるものの，比較的少数例の後ろ向き観察研究であり，現在進行中の試験も含めRCTは存在しない。どちらの薬剤を先行した場合でも生存期間に有意差はなく¹¹⁾，逐次療法の効果は極めて限定的である。新規ARシグナル阻害薬の耐性機序として，①エンザルタ

ミド投与により誘導されるグルココルチコイド受容体による耐性化¹²⁾、②グルココルチコイド投与によるARの点突然変異¹³⁾、③AR splicing variant formの一種であるAR-V7発現¹⁴⁾等が報告されているが、これら耐性機序の多くがエンザルタミドとアビラテロンで共通しており、両薬剤間に交叉耐性が存在すると推定される。アビラテロン後のドセタキセル治療の効果については、ドセタキセルの作用機序の1つがARの核内移行(AR trafficking)阻害であること¹⁵⁾を考慮すれば、同じARを標的とする新規ARシグナル阻害薬の先行治療はドセタキセルの治療効果を減少する可能性は否定できない¹⁶⁾。しかし、後ろ向き試験の結果であるが、アビラテロン後のドセタキセル治療でPSA値が50%以上低下した割合は26~48%、全生存期間は12カ月程度と、アビラテロン後のエンザルタミドの治療効果と比較して悪くはない^{3, 7, 16)}。

一方、カバジタキセルは、タキサン耐性機序のP-糖タンパク質に対する親和性も低く、新規ARシグナル阻害薬耐性株に対しても抗腫瘍効果を有する。新規ARシグナル阻害薬後のカバジタキセルの無増悪生存期間、生存期間中央値はそれぞれ4.6カ月、15.8カ月と報告され¹⁷⁾、TROPIC試験の結果(それぞれ2.8カ月、15.1カ月)¹⁸⁾と遜色がないことより、交叉耐性はあっても弱いと推察される。ドセタキセル治療後の新規ARシグナル阻害薬の治療効果は奏効期間やPSA低下率がドセタキセル治療前と比べ低下し、特に本邦におけるドセタキセル治療後のアビラテロンの治療効果は低いとする報告が多い^{19, 20)}。同じアジア人(韓国および台湾)でも新規ARシグナル阻害薬の治療効果はドセタキセル治療の前後で不変であるという報告もあり²¹⁾、人種差による影響は否定的である。おそらくドセタキセルの施行回数(サイクル数)や患者背景の違いが影響していると思われる。結局、去勢抵抗性となった後、初期に使用した治療薬はlead time biasにより奏効期間が長く、後になるほど奏効期間が短くなる傾向が推定される。Chiらはホルモン療法や新規ARシグナル阻害薬の効果、全身状態、自覚症状の有無、臓器転移の有無によりmCRPC選択薬剤を決定する治療アルゴリズムを提唱している²²⁾。結論として、エビデンスのある画一的な逐次療法はなく、患者背景(自覚症状や臓器転移の有無、全身状態)や前治療の効果、薬剤耐性機序を考慮した個々の患者に応じた逐次療法を考慮すべきである。

参考文献

- 1) Loriot Y, Eymard JC, Patrikidou A, et al. Pior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2015 ; 51 : 1946-52. **(IVb)**
- 2) Thomsen FB, Røder MA, Rathenborg P, et al. Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate. *Scand J Urol*. 2014 ; 48 : 268-75. **(IVb)**
- 3) Suzman DL, Luber B, Schweizer MT, et al. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate*. 2014 ; 74 : 1278-85. **(IVb)**
- 4) Azad AA, Eigel BJ, Murray RN, et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*. 2015 ; 67 : 23-9. **(IVb)**
- 5) Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol*. 2014 ; 65 : 30-6. **(IVb)**

- 6) Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer*. 2014 ; 50 : 78-84. **(IVb)**
- 7) Aggarwal R, Harris A, Formaker C, et al. Response to subsequent docetaxel in a patient cohort with metastatic castration-resistant prostate cancer after abiraterone acetate treatment. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 ; 12 : e167-72. **(IVb)**
- 8) Badrising S, van der Noort V, van Oort IM, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*. 2014 ; 120 : 968-75. **(IVb)**
- 9) Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol*. 2013 ; 24 : 1807-12. **(IVb)**
- 10) Noonan KL, North S, Bitting RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol*. 2013 ; 24 : 1802-7. **(IVb)**
- 11) Francini E, Petrioli R, Roviello G. No clear evidence of a clinical benefit of a sequential therapy regimen with abiraterone acetate and enzalutamide. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014 ; 14 : 1135-40. **(IVb)**
- 12) Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell*. 2013 ; 155 : 1309-22. **(III)**
- 13) Lorente D, Mateo J, Perez-Lopez R, et al. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2015 ; 16 : e279-92. **(III)**
- 14) Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 ; 371 : 1028-38. **(III)**
- 15) Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res*. 2011 ; 71 : 6019-29. **(III)**
- 16) Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 ; 66 : 646-52. **(IVa)**
- 17) Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol*. 2014 ; 66 : 459-65. **(IVb)**
- 18) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al : TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment : a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 ; 376 : 1147-54. **(II)**
- 19) Satoh T, Uemura H, Tanabe K, et al. A phase 2 study of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer who had received docetaxel-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 ; 44 : 1206-15. **(III)**
- 20) Matsubara N, Uemura H, Satoh T, et al. A phase 2 trial of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer and without prior chemotherapy (JPN-201 study). *Jpn J Clin Oncol*. 2014 ; 44 : 1216-26. **(III)**
- 21) Kwak C, Wu TT, Lee HM, et al. Abiraterone acetate and prednisolone for metastatic castration-resistant prostate cancer failing androgen deprivation and docetaxel-based chemotherapy : a phase II bridging study in Korean and Taiwanese patients. *Int J Urol*. 2014 ; 21 : 1239-44. **(IVa)**
- 22) Chi K, Hotte SJ, Joshua AM, et al. Treatment of mCRPC in the AR-axis-targeted therapy-resistant state. *Ann Oncol*. 2015 ; 26 : 2044-56. **(III)**

15

骨転移治療 (bone targeted therapy, bone health)

CQ1

前立腺癌骨転移の画像診断にはどの方法(モダリティ)が推奨されるか？

推奨グレードB

CQ2

前立腺癌骨転移のモニタリングにおいて画像以外には何が推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ3

前立腺癌骨転移に対する骨修飾薬(BMA)はいつから使用することが推奨されるか？

推奨グレードBおよびC2

前立腺癌の転移部位として最も注意すべき骨への転移は、骨シンチグラフィーで検索されることが一般的であった¹⁾。癌の骨転移に対する骨シンチグラフィーの感度、特異度はメタアナリシス等からそれぞれ86%、81%程度とされているが、最近では¹⁸F-FDG-PET (PET/CTを含む)による高感度、高特異度も報告がなされている²⁾。さらに、被曝のことを考慮して全身のMRIも行われるようになり、いずれも優れた感度、特異度が報告されている³⁻⁵⁾。今後は、単光子放出コンピュータ断層撮影法(single photon emission computed tomography ; SPECT)の併用や、本邦では未承認であるが¹¹C-Cholineや¹⁸F-Cholineを用いたPETが期待される⁶⁻⁸⁾。

骨転移に対するモニタリングには画像によるものと画像以外によるものがあり、後者としては骨代謝マーカーによるモニタリングがある。画像によるモニタリングとしては、やはり骨シンチグラフィーあるいはPET/CT、MRIが有用であるとされているが^{1, 2, 6-8)}、有転移症例におけるモニタリングと無転移症例におけるモニタリングでは、その意義は異なるものと解釈される。有転移症例における治療中の骨転移のモニタリングでは、PSA値の変動とともに病勢の進行具合を判断する必要があるため、定期的な画像検査の有用性が報告されている⁹⁾。その頻度についてはいまだ議論のあるところであるが、一般的には3~6カ月毎に行うことの有用性が示唆されている^{10, 11)}。結局、前立腺癌の分子生物学的特徴を理解したうえで、患者のQOLと全生存期間を勘案しながら、治療変更のタイミングを図る目的で、あくまでも患者の状況を鑑みた適切な頻度で画像検査を行うべきである。最近では、骨シンチグラフィーを行った際にBone Scan Index (BSI)を定量的なバイオマーカーとして用いることの有用性が示唆されている¹²⁾。European Association of Urology (EAU)の前立腺癌ガイドラインでは、局所限局性前立腺癌の治療後のフォローアップ期間内で、biochemical failureを示唆する兆候がないのであれば、無症状の患者に対して定期的な骨シンチグラフィーやその他の画像検査は推奨されていない⁹⁾。このような場合、PSA倍加時間(PSA doubling time ; PSADT)によって画像検査の間隔を変えるべきであると報告されている。PSADTが8カ月未満であれば、転移がなくとも、3~6カ月毎に骨シンチグラフィー等によるモニタリングが必要といわれている¹³⁾。

骨転移に関する骨代謝マーカーには造骨性因子と溶骨性因子がある。前立腺癌の骨転移の多くは造骨性の骨転移であるが、悪性腫瘍の骨転移巣においては溶骨と造骨の両方が起こっており、ホルモン療法に伴う骨密度の変化も同時にモニタリングしていく必要があるため、造骨性マーカーだけでなく溶骨性マーカーも測定されている。実際には、serum type I C-telopeptide (1CTP), procollagen type I N-terminal propeptide (PINP), bone alkaline phosphatase (BAP)等が骨転移を含めた前立腺癌治療における予後の予測に有用であると報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

前立腺癌の骨転移に対する治療には、ホルモン療法を主体とした全身治療としての薬物療法があり^{17, 18)}、その中には骨転移巣における破骨細胞を標的としたゾレドロン酸やデノスマブといったいわゆる骨修飾薬(bone modifying agents ; BMA)がある^{19, 20)}。これらの薬剤は

骨転移を有するホルモン療法感受性前立腺癌患者に対しては、無増悪生存、全生存においてその有効性が証明されていない^{21,22)}。一方、去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer ; CRPC) に対しては、骨関連事象 (skeletal related event ; SRE) 抑制効果の点から、早期の使用が推奨される。デノスマブはゾレドロン酸に比べてSRE抑制効果が高く、腎機能低下症例にも使えるという利点を有しているが、顎骨壊死の頻度がやや高いと報告されている^{19,20,23)}。局所的には疼痛の軽減やQOLの改善を目的とした放射線療法²⁴⁻²⁶⁾、手術療法²⁷⁻²⁹⁾、ラジオ波による焼灼術 (radiofrequency ablation ; RFA)^{30,31)}、凍結療法がある³²⁾。病的骨折や脊髄圧迫を伴わない骨転移の痛みは、外照射により59~73%の症例で緩和され、23~34%の症例で消失することがメタアナリシスの結果で示されている。また、RFAや凍結療法も有痛性骨転移の除痛手段の1つとなり得るが、いずれも本邦では保険収載されていない。放射性同位元素であるストロンチウム89やラジウム223の骨転移部位への取り込みを利用した治療も行われており、前者は疼痛緩和目的ですでに本邦でも承認されている³³⁻³⁵⁾。一方、ラジウム223は骨転移を有するCRPC患者の全生存期間を延長すると報告されており³⁶⁾、本邦でも最近保険収載された。

このように、骨転移に対してはバイオマーカーや画像によるモニタリングが進歩し、様々な治療法が登場することによって、骨転移を有する前立腺癌患者のQOL改善や生存期間の延長に役立っているものと思われる。

参考文献

- 1) Yang HL, Liu T, Wang XM, et al. Diagnosis of bone metastases : a meta-analysis comparing ¹⁸FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol.* 2011 ; 21 : 2604-17. **(I)**
- 2) Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer : ^{99m}Tc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ¹⁸F-fluoride PET, and ¹⁸F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006 ; 47 : 287-97. **(IVa)**
- 3) Wu LM, Gu HY, Zheng J, et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases : a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2011 ; 34 : 128-35. **(I)**
- 4) Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc ^{99m} bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 68-75. **(IVb)**
- 5) Pasoglou V, Michoux N, Peeters F, et al. Whole-body 3D T1-weighted MR imaging in patients with prostate cancer : feasibility and evaluation in screening for metastatic disease. *Radiology.* 2015 ; 275 : 155-66. **(IVa)**
- 6) Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. ¹¹C-choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2015 ; 40 : e265-70. **(IVb)**
- 7) Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, et al. [¹¹C] Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer : comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 ; 39 : 13-26. **(IVb)**
- 8) Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlson PF, et al. Spine metastases in prostate cancer : comparison of technetium-^{99m}-MDP whole-body bone scintigraphy, [¹⁸F] choline positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) and [¹⁸F] NaF PET/CT. *BJU Int.* 2014 ; 114 : 818-23. **(IVb)**
- 9) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al ; European Association of Urology. EAU guidelines

- on prostate cancer. Part II : Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 ; 65 : 467-79.
- 10) Koutsilieris M, Mitsiades CS, Bogdanos J, et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases. *Clin Cancer Res*. 2004 ; 10 : 4398-405. **(IVa)**
 - 11) Dennis ER, Jia X, Mezheritskiy IS, et al. Bone scan index : a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30 : 519-24.
 - 12) Armstrong AJ, Kaboteh R, Carducci MA, et al. Assessment of the bone scan index in a randomized placebo-controlled trial of tasquinimod in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Urol Oncol*. 2014 ; 32 : 1308-16. **(IVb)**
 - 13) Saad F, Hotte S, Catton C, et al. CUA-CUOG guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC) : 2013 update. *Can Urol Assoc J*. 2013 ; 7 : 231-7.
 - 14) Jung K, Miller K, Wirth M, et al. Bone turnover markers as predictors of mortality risk in prostate cancer patients with bone metastases following treatment with zoledronic acid. *Eur Urol*. 2011 ; 59 : 604-12. **(IVa)**
 - 15) Lein M, Wirth M, Miller K, et al. Serial markers of bone turnover in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid for detection of bone metastases progression. *Eur Urol*. 2007 ; 52 : 1381-7. **(IVa)**
 - 16) de la Piedra C, Alcaraz A, Bellmunt J, et al. Usefulness of bone turnover markers as predictors of mortality risk, disease progression and skeletal-related events appearance in patients with prostate cancer with bone metastases following treatment with zoledronic acid : TUGAMO study. *Br J Cancer*. 2013 ; 108 : 2565-72. **(IVa)**
 - 17) Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1941 ; 1 : 293-7. **(V)**
 - 18) The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer : initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol*. 1997 ; 79 : 235-46. **(II)**
 - 19) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al ; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 ; 94 : 1458-68. **(II)**
 - 20) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer : a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 ; 377 : 813-22. **(II)**
 - 21) Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases : results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol*. 2014 ; 32 : 1143-50. **(II)**
 - 22) Ueno S, Mizokami A, Fukagai T, et al. Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis : the ZABTON-PC (zoledronic acid/ androgen blockade trial on prostate cancer) study. *Anticancer Res*. 2013 ; 33 : 3837-44. **(IVa)**
 - 23) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al ; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004 ; 96 : 879-82. **(II)**
 - 24) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al ; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 ; 55 : 594-605. **(I)**
 - 25) Sze WM, Shelley M, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain : single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 ; (2) : CD004721. **(I)**
 - 26) Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy

- trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) . 2012 ; 24 : 112-24. **(I)**
- 27) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. Lancet. 2005 ; 366 : 643-8. **(II)**
- 28) Feiz-Erfan I, Rhines LD, Weinberg JS. The role of surgery in the management of metastatic spinal tumors. Semin Oncol. 2008 ; 35 : 108-17. **(VI)**
- 29) Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. Spine (Phila Pa 1976) . 2001 ; 26 : 298-306. **(V)**
- 30) Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases : a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. Cancer. 2010 ; 116 : 989-97. **(IVa)**
- 31) Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, et al. Painful metastases involving bone : feasibility of percutaneous CT- and US-guided radio-frequency ablation. Radiology. 2002 ; 224 : 87-97. **(V)**
- 32) Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone : multicenter trial. Cancer. 2013 ; 119 : 1033-41. **(IVa)**
- 33) Roqué I Figuls M, Martínez-Zapata MJ, Scott-Brown M, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev. 2011 ; (7) : CD003347. **(I)**
- 34) Bauman G, Charette M, Reid R, et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. Radiother Oncol. 2005 ; 75 : 258-70. **(I)**
- 35) D'angelo G, Sciuto R, Salvatori M, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases : a systematic review and meta-analysis. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2012 ; 56 : 538-43. **(I)**
- 36) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al : ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 ; 369 : 213-23. **(II)**

CQ

1

前立腺癌骨転移の画像診断には どの方法(モダリティ)が 推奨されるか？

骨シンチグラフィー, ^{18}F -FDG-PET (PET/CTを含む), MRIが骨転移の診断に有効である。

推奨グレード **B**

背景・目的

前立腺癌の転移好発部位は骨である。骨転移の有無は、治療方法の選択や患者のQOLに直接的に大きな影響を及ぼすため、より正確な診断が求められる。ここでは、骨転移の画像診断において、どのモダリティが有効であるかを検討した。

解説

現在、実臨床において骨転移の検索に最も頻用されている画像検査は骨シンチグラフィーである。骨転移をきたしやすい癌(乳癌、肺癌、前立腺癌等)を対象とした報告を主に集積したYangらのメタアナリシスでは、骨シンチグラフィーによる骨転移巣検出の感度は高く、86%とされている¹⁾。しかし、同報告において特異度はやや低く、81.4%とされている。また、骨シンチグラフィーは空間解像度が低く、代謝活性の低い早期の骨転移や溶骨性の骨転移は検出できないことがある²⁾。本邦では研究目的として用いられているSPECTを併用することで特異性が向上するとされている。 ^{18}F -FDG-PET (PET/CTを含む)に関しては、骨シンチグラフィーと比較して感度、特異度ともに良好であるという報告が散見される。前述のYangらのメタアナリシスの論文においても、 ^{18}F -FDG-PETの感度、特異度はそれぞれ89.7%、96.8%としている¹⁾。前立腺癌骨転移のみを対象としてその検出精度を骨シンチグラフィーと ^{18}F -FDG-PET/CTで比較したEven-Sapirらの報告によると、感度はそれぞれ35%、87%で、特異度が95%、100%であったとし、 ^{18}F -FDG-PETだけよりもPET/CTの方が感度が改善すると述べている³⁾。本邦では未承認であるが、 ^{11}C -Cholineや ^{18}F -Cholineを用いたPETも海外では使用され、その有用性が報告されている⁴⁻⁶⁾。

被曝がないという利点を生かして、最近ではMRIも全身検索に用いられるようになりつつあり、骨シンチグラフィーと比較して高感度、高特異度(それぞれ89.9%、91.8%)をもって検出を可能にしている⁷⁾。また、同報告では拡散強調画像を用いることで、特異度が96.1%にまで向上すると述べられている。したがって、骨転移の検索においては、拡散強調画像を併用することが推奨される。前立腺癌の骨転移に特化した報告としては、Lecouvetらが全身MRIと、骨シンチグラフィーと局所の単純レントゲンの組み合わせを比較して、感度がそれぞれ98~100%、86%、特異度がそれぞれ98~100%、98%で、全身MRIの方が

やや優っていると報告している⁸⁾。骨シンチグラフィ単独では、早期の骨転移や溶骨性病変に対する感度が低下することは前述のとおりである²⁾。Pasoglouらが、3D T1強調撮像と2D T1強調撮像を比較し、3D T1強調撮像が前立腺癌骨転移の検出には同等かあるいはむしろ優れていると述べている⁹⁾。

参考文献

- 1) Yang HL, Liu T, Wang XM, et al. Diagnosis of bone metastases : a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol.* 2011 ; 21 : 2604-17. **(I)**
- 2) Rakheja R, Chandarana H, Ponzio F, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging : current status, future aspects. *PET Clin.* 2014 ; 9 : 237-52. **(VI)**
- 3) Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer : ^{99m}Tc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ¹⁸F-fluoride PET, and ¹⁸F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006 ; 47 : 287-97. **(IVa)**
- 4) Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, et al. [¹¹C] Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer : comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 ; 39 : 13-26. **(IVb)**
- 5) Poulsen MH, Petersen H, Hoiland-Carlson PF, et al. Spine metastases in prostate cancer : comparison of technetium-^{99m}-MDP whole-body bone scintigraphy, [¹⁸F] choline positron emission tomography (PET) /computed tomography (CT) and [¹⁸F] NaF PET/CT. *BJU Int.* 2014 ; 114 : 818-23. **(IVb)**
- 6) Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. ¹¹C-choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2015 ; 40 : e265-70. **(IVb)**
- 7) Wu LM, Gu HY, Zheng J, et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases : a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2011 ; 34 : 128-35. **(I)**
- 8) Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc ^{99m} bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol.* 2012 ; 62 : 68-75. **(IVb)**
- 9) Pasoglou V, Michoux N, Peeters F, et al. Whole-body 3D T1-weighted MR imaging in patients with prostate cancer : feasibility and evaluation in screening for metastatic disease. *Radiology.* 2015 ; 275 : 155-66. **(IVa)**

CQ 2

前立腺癌骨転移のモニタリングにおいて画像以外には何が推奨されるか？

骨代謝マーカーの時間的変化は、画像所見を補足するかたちで骨転移病態のモニタリングに有効である。

推奨グレード **C1**

背景・目的

前立腺癌骨転移のモニタリング法として、画像診断以外には骨代謝マーカーがある。ここでは、様々な骨代謝マーカーの意義とそれぞれの前立腺癌診療における役割、今後の可能性について検討した。

解説

原発巣で遺伝子変化により癌化が起こり、遠隔臓器への転移巣が形成される過程は、増殖因子、浸潤因子、接着因子、血管新生因子等の様々な因子によって制御されているが、他臓器において、癌細胞は転移先の臓器によって異なる微小環境に曝されることになる^{1,2)}。骨の微小環境の特徴は、骨には様々な増殖因子が蓄えられており、破骨細胞や骨芽細胞が生理的な骨代謝を制御している点である。溶骨性癌細胞はparathyroid hormone related protein (PTHrP) やinterleukin (IL)-6等の様々な増殖因子を分泌し、これが骨芽細胞を刺激し、nuclear factor κ B (NF- κ B) ligand (RANKL) を分泌する。分泌されたRANKL は前破骨細胞上にあるRANKL receptor (RANK) と結合して破骨細胞を刺激することで骨吸収を促進し、骨基質からtransforming growth factor (TGF), insulin-like growth factor (IGF), bone morphogenetic protein (BMP) 等の増殖因子が分泌され、癌細胞の骨への転移、浸潤、そして増殖を促進している。この一連のシグナル伝達は、vicious cycle of bone metastasis (悪循環) 仮説として広く知られており、骨転移の生物学的評価因子として骨代謝マーカーが注目される根拠となっている³⁾。骨代謝マーカーには溶骨性因子と造骨性因子がある。溶骨性因子としては、bone type I collagen breakdown product N-telopeptide (urine/serum NTx), ICTP, cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), オステオポンチン, total alkaline phosphatase (tALP) 等があるが、NTxは腎機能の影響を受けやすいため、近年では尿中のクレアチニンで補正したuNTx/Crや、腎機能の影響を受けにくいtartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) が注目されてきている。一方、BAP (a component of tALP), procollagen type I C-terminal propeptide (PICP), PINP等が代表的な造骨性因子である^{4,5)}。

前立腺癌は骨転移能が高く、転移性のCRPC患者の80～90%が骨転移を有している。骨

転移のない患者と比較し、骨転移を有する前立腺癌患者では骨代謝マーカーの上昇がみられると同時に、骨転移の広がり程度 (extent of disease ; EOD) とも相関していることが報告されている⁶⁻¹⁰⁾。また、画像上の骨転移進行が明らかになる前に、骨代謝マーカーが連続的に上昇することも報告されている¹¹⁾。骨代謝マーカーの上昇はCRPC患者のSREや予後不良と関連している^{4,12-14)}。一方で、ゾレドロン酸や抗RANKL抗体デノスマブへの反応性とも関連することが報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。そこで、前立腺癌骨転移に対してゾレドロン酸やデノスマブの治療を受けた患者の生物学的モニタリングとして骨代謝マーカーの有用性が報告されている^{4,5)}。

病勢進行を検出するための骨代謝マーカーの連続測定の有効性評価を目的とした、ゾレドロン酸投与を受けた骨転移を有するCRPC 77例の検討では、非進行症例に比べ進行症例ではPINP, ICTP, BAPの持続的な上昇が認められている¹⁹⁾。骨代謝マーカーの死亡リスク予測能評価を目的とした骨転移CRPC 52例の検討では、ICTP, NTx, PINPが死亡例で高値であり、PINPとICTPは予後因子であると報告されている⁵⁾。ゾレドロン酸治療開始後3カ月毎に骨代謝マーカーを測定した骨転移CRPC 98例での検討では、CTxの減少率が大きい症例は生存期間が長く、BAPとPINPの減少率が小さい症例ではSRE発生と関連していた²⁰⁾。骨転移を有するCRPC症例に対する近年の無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) においても、骨代謝マーカーは投与された薬剤の有用性を生物学的に評価する指標の1つとして広く用いられてきている。ゾレドロン酸とデノスマブとを比較した二重盲検RCTにおいて、デノスマブはSREの発生予防効果が大きく、同時に、BAPとNTxの減少率が大きいことが報告されている¹⁷⁾。また、骨転移を有するCRPC患者を対象に行われたラジウム223の有効性を検討した第Ⅲ相RCTにおいて、tALPがその効果予測因子であったと述べられている²¹⁾。さらに、CRPCに対する第Ⅱ相RCTにおいて、cabozantinib (MET/VEGF経路遮断薬；本邦未承認) は骨シンチグラフィ所見の改善、CTxとtALPの減少、痛みと麻薬使用量の減少をもたらしたことが報告されている²²⁾。¹¹C-Choline PET/CT (本邦未承認) とPSA動態での比較では、SUV_{max}とPSADT, PSA年間増加度 (PSA velocity) が造骨病変では低く、溶骨病変では高いことが報告されている²³⁾。一方で、骨転移の出現や治療抵抗性の指標として、骨代謝マーカーよりもPSAの方が感度・特異度では優れているとの報告がある¹⁰⁾。

このように、骨代謝マーカーの時間的変化は骨ホメオスタシスや骨病変進行、骨標的治療への反応を反映している可能性が高く、骨転移の生物学的モニタリングの指標として骨代謝マーカーは臨床的な指標となる可能性が示唆されている。しかし、前向きな臨床研究による検証は行われておらず、骨転移のモニタリングにおける骨代謝マーカーの有用性は確立されていないのが現状であり、本邦の『骨転移診療ガイドライン』(2015年)でも、日常診療における骨転移治療のモニタリングとして骨代謝マーカーを用いることは推奨されていない。

参考文献

- 1) Mundy GR. Metastasis to bone : causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002 ; 2 : 584-93. (VI)
- 2) Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004 ; 350 : 1655-64. (VI)
- 3) Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone : a fatal attraction. *Nat Rev Cancer*. 2011 ; 11 : 411-25. (VI)
- 4) Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation

- markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 4925-35. **(II)**
- 5) Jung K, Miller K, Wirth M, et al. Bone turnover markers as predictors of mortality risk in prostate cancer patients with bone metastases following treatment with zoledronic acid. *Eur Urol.* 2011 ; 59 : 604-12. **(IVa)**
 - 6) Saad F, Eastham JA, Smith MR. Biochemical markers of bone turnover and clinical outcomes in men with prostate cancer. *Urol Oncol.* 2012 ; 30 : 369-78. **(I)**
 - 7) Yoshida K, Sumi S, Arai K, et al. Serum concentration of type I collagen metabolites as a quantitative marker of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer.* 1997 ; 80 : 1760-7. **(IVa)**
 - 8) Koga H, Naito S, Koto S, et al. Use of bone turnover marker, pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP), in the assessment and monitoring of bone metastasis in prostate cancer. *Prostate.* 1999 ; 39 : 1-7. **(III)**
 - 9) Kamiya N, Suzuki H, Yano M, et al. Implications of serum bone turnover markers in prostate cancer patients with bone metastasis. *Urology.* 2010 ; 75 : 1446-51. **(IVa)**
 - 10) Zafeirakis AG, Papatheodorou GA, Limouris GS. Clinical and imaging correlations of bone turnover markers in prostate cancer patients with bone only metastases. *Nucl Med Commun.* 2010 ; 31 : 249-53. **(IVb)**
 - 11) Noguchi M, Yahara J, Noda S. Serum levels of bone turnover markers parallel the results of bone scintigraphy in monitoring bone activity of prostate cancer. *Urology.* 2003 ; 61 : 993-8. **(III)**
 - 12) Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer : a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res.* 2007 ; 13 : 6396-403. **(II)**
 - 13) Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21 : 1232-7. **(II)**
 - 14) Rajpar S, Massard C, Laplanche A, et al. Urinary N-telopeptide (uNTx) is an independent prognostic factor for overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2010 ; 21 : 1864-9. **(IVb)**
 - 15) Som A, Tu SM, Liu J, et al. Response in bone turnover markers during therapy predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer : analysis of three clinical trials. *Br J Cancer.* 2012 ; 107 : 1547-53. **(IVa)**
 - 16) Saad F, Lipton A. Bone-marker levels in patients with prostate cancer : potential correlations with outcomes. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010 ; 4 : 127-34. **(VI)**
 - 17) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer : a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 ; 377 : 813-22. **(II)**
 - 18) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al ; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004 ; 96 : 879-82. **(II)**
 - 19) Lein M, Wirth M, Miller K, et al. Serial markers of bone turnover in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid for detection of bone metastases progression. *Eur Urol.* 2007 ; 52 : 1381-7. **(IVa)**
 - 20) de la Piedra C, Alcaraz A, Bellmunt J, et al. Usefulness of bone turnover markers as predictors of mortality risk, disease progression and skeletal-related events appearance in patients with prostate cancer with bone metastases following treatment with zoledronic acid : TUGAMO study. *Br J Cancer.* 2013 ; 108 : 2565-72. **(IVa)**
 - 21) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al ; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 ; 369 : 213-23. **(II)**
 - 22) Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer : results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31 : 412-9. **(II)**
 - 23) Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. 11C-choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2015 ; 40 : e265-70. **(IVb)**

CQ 3

前立腺癌骨転移に対する骨修飾薬 (BMA) はいつから使用することが推奨されるか？

骨転移を伴う去勢抵抗性前立腺癌に対しては強く推奨されるが(推奨グレードB), ホルモン療法感受性前立腺癌においては議論が多い(推奨グレードC2)。

推奨グレード **B** および **C2**

背景・目的

骨転移を有する前立腺癌では、破骨細胞を標的としたBMAのメカニズムや有害事象を十分に理解し、適切に使用することが求められる。ここでは、それぞれのBMAの臨床試験結果に基づき、その適応や有害事象について検討した。

解説

ホルモン療法が有効である時期の骨転移治療として、第1世代ビスホスホネート製剤 clodronate (本邦未承認) をホルモン療法と併用することで生存期間の延長が得られるか検討したところ、プラセボ投与例と比較して clodronate 投与例で有意に全生存期間の延長が得られることを示した(ハザード比: 0.77 (95%CI: 0.60~0.98, $p=0.032$))¹⁾。一方、第3世代ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸やデノスマブの併用が生存期間の延長に有効であるかという点は現時点でも議論が多い。骨転移のある前立腺癌患者に対してホルモン療法中にゾレドロン酸またはプラセボを投与したRCTの結果では、無SRE生存期間、無増悪生存期間、全生存期間ともに両群で差はなかった²⁾。症例数は少ないが日本人においてホルモン療法感受性症例に対しゾレドロン酸を併用することでSREの発生を減少させられるかを検証するRCTが実施され、層別解析ではゾレドロン酸の併用が有効となる患者群の存在が示唆されている³⁾。デノスマブについても現時点では骨転移に対する治療としての意義は証明されていない。CRPCで骨転移を有する場合は予後不良であり、より積極的に骨転移に対する治療を行う必要が生じる。これらの症例に対しては、ゾレドロン酸およびデノスマブのSREの抑制効果が証明されている^{4,5)}。ゾレドロン酸については、骨転移を有するCRPC 643例のプラセボ対照RCTにおいて、SREの抑制効果が示された^{4,6)}。15カ月の観察期間でSREの頻度はゾレドロン酸4mgで33.2%、プラセボで44.2% ($p=0.021$)、病的骨折がそれぞれ13.1%、22.1% ($p=0.015$)、SREの発生までの期間がそれぞれ420日以上、321日 ($p=0.011$) と、いずれもゾレドロン酸4mgの投与が有意に優れていることが証明された。一方、生存期間についてはゾレドロン酸で長い傾向が示されたが、有意差は証明されなかった ($p=0.094$)。一方、デノスマブについては、骨転移を有するCRPC 1,904例を対象に、ゾレドロン酸

ン酸をコントロールとしたRCTにおいてSREの抑制効果が示された⁵⁾。SRE発生までの期間がデノスマブで20.7カ月、ゾレドロン酸で17.1カ月となり、デノスマブで有意に延長されていた(p=0.0085)。またSRE発生リスクについてもデノスマブの方がゾレドロン酸よりも18%低い(ハザード比:0.82(p=0.008))ことが示された。有害事象については、両群で有意差がなかったが、低カルシウム血症がデノスマブ投与例で有意に多いことが報告された(13% vs 6%, p<0.0001)。また、顎骨壊死の頻度も有意差はないもののデノスマブ投与例で高率である傾向が報告されている(2% vs 1%, p=0.09)。まとめると、デノスマブの方がゾレドロン酸よりもSREの抑制効果が強く有効で、なおかつデノスマブは腎機能障害があっても使用可能という長所をもつ。しかし、低カルシウム血症や顎骨壊死等の有害事象の頻度はゾレドロン酸よりも高いことに注意を払う必要がある。

参
考
文
献

- 1) Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer : long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2009 ; 10 : 872-6. (II)
- 2) Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases : results of CALGB 90202 (alliance) . *J Clin Oncol.* 2014 ; 32 : 1143-50. (II)
- 3) Ueno S, Mizokami A, Fukagai T, et al. Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis : the ZABTON-PC (zoledronic acid/ androgen blockade trial on prostate cancer) study. *Anticancer Res.* 2013 ; 33 : 3837-44. (IVa)
- 4) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al ; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002 ; 94 : 1458-68. (II)
- 5) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer : a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 ; 377 : 813-22. (II)
- 6) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al ; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004 ; 96 : 879-82. (II)

16

癌救急・緩和

CQ1

前立腺癌の骨転移による疼痛をどう管理するか？

推奨グレードA

CQ2

前立腺癌の脊椎転移から脊髄麻痺をきたした
場合の対処法は？

推奨グレードA

CQ3

進行性前立腺癌による血尿に対して姑息的な
放射線療法は推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ4

進行性前立腺癌による排尿困難に対して姑息的な
経尿道的前立腺切除術 (TURP) は推奨されるか？

推奨グレードC1

CQ5

前立腺癌の進展に伴う水腎症から腎機能低下を
きたしている場合に経皮的腎瘻は推奨されるか？

推奨グレードC1

1 前立腺癌における緩和医療

進行性前立腺癌でもホルモン療法等が奏効している場合には排尿困難、血尿や骨転移巣の痛み等、癌に基づく症状も緩和されていることが多い。問題は去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer ; CRPC) となった場合であり、抗癌剤等の追加治療を行ってみても最終的にはほとんどの症例が緩和医療の対象となる。前立腺癌の緩和医療として重要な点は①骨転移巣の疼痛対策、②脊椎転移による脊髄麻痺、③血尿、④下部尿路閉塞、⑤尿管の閉塞に伴う腎後性腎不全、等が挙げられる¹⁾。

2 疼痛対策

疼痛性骨転移は、前立腺癌の大きな問題となり得る。鎮痛薬、放射線、ステロイド、骨親和性放射性核種、ビスホスホネート製剤やデノスマブが用いられる²⁾。適切な薬剤の選択のために、WHOが提唱する「がん疼痛治療の基本原則」による3段階のアプローチが広く行われている。

第1段階としては、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs) もしくはアセトアミノフェンを使用する。第2段階としては弱オピオイドと非オピオイドを併用する。最近では低用量オキシコドンが用いられることも多い。それでも疼痛の緩和が十分でないときは、第3段階として強オピオイドを副作用対策を講じながら漸増する。癌性疼痛の管理については、日本緩和医療学会から『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版』が出版されている³⁾。

痛みを訴える骨転移巣が比較的限局しているときには、外照射が極めて有用である。照射方法に関して、8 Gyほどの単回照射と30Gy/10fractionsの分割照射の有用性の比較について多くの検討がなされてきた。2012年に25の無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) の結果をまとめたシステマティックレビューが発表された⁴⁾。単回照射の寛解率は60%、複数回照射の寛解率は61%と同等であったが、疼痛の再発のために再照射を必要とした割合は単回照射の方が2.6倍高かった ($p < 0.00001$)。この点に関して再照射の有効性に関するシステマティックレビューが行われ、再照射の有効性は初回照射と同等との結果が示された⁵⁾。これを受けて2014年に発表されたシステマティックレビューでは、初回および再照射ともに単回での照射を推奨している⁶⁾。

多発性骨転移による痛みに対しては、ストロンチウム89のような放射性同位元素の有効性が報告されている。本邦では2007年から前立腺癌の骨転移に対して適応が認可されているが、位置付けとしては鎮痛薬や外照射等、標準的な緩和医療では十分な疼痛管理が困難な場合に鎮痛補助薬として用いることが推奨されている⁷⁾。

ビスホスホネート製剤やデノスマブは破骨細胞の骨吸収能を抑制する。前立腺癌のような造骨性骨転移巣においても、骨代謝および骨吸収能は亢進している。詳細に関しては「15. 骨転移治療」の項を参考にされたい。

3 脊髄麻痺

脊椎転移による脊髄麻痺では診断および治療の遅れにより不可逆性の麻痺や排尿障害が認められるので、何よりも迅速な対応が必要である⁸⁾。治療法としてはステロイド投与、放射線療法、手術療法が挙げられる。ステロイド投与は放射線あるいは手術の補助療法として用いられる⁹⁾。放射線療法としては30Gy/10fractionsを照射することが多く、単回照射に比較して良好な傾向にある。放射線療法単独群と手術療法+放射線療法併用群とのRCTは2つ認められるが、それぞれが異なる結論であった^{10,11)}。2012年のシステマティックレビューでは手術療法との併用を推奨しているが¹²⁾、2010年に発表されたmatched pair analysisでは両者に差はなかったと報告されており¹³⁾、いまだ決着がつかないように思われる。American Society for Radiation Oncology (ASTRO)のガイドラインでは手術療法が恩恵を受けやすい因子を挙げており¹⁴⁾、個々の症例において手術を行うかどうかを決定するのが実際的だと思われる。

4 血尿に対する対策

タンポナーデとなるような高度の血尿に対して、姑息的な放射線療法が有効であったと報告されている^{15,16)}。2014年のシステマティックレビューでは、姑息的骨盤照射の全体での改善率は75%で、症状別での改善率は血尿73%、疼痛80%、排尿困難63%、直腸症状78%、尿管閉塞62%であった。重篤な有害事象も認められず、CRPCの局所症状に対して有効な治療法であると結論付けている¹⁷⁾。

5 下部尿路閉塞に対する対策

排尿困難を有している進行性前立腺癌患者に対する経尿道的前立腺切除術(transurethral resection of the prostate; TURP)は、前立腺肥大症に対するTURPと比較して術後に再度尿閉になったり再手術を必要とする頻度は高いものの、症状の改善には十分に役立ったと報告されている¹⁸⁾。ほかにも進行性前立腺癌患者に対するTURPの有用性を示す報告がある^{19,20)}。通常よりも周術期合併症や再手術の頻度が高いこと、前立腺癌の播種を促進する可能性等についても言及しているが、全体としては姑息的TURPを支持する内容であった。

またCRPCで排尿困難を訴える患者の中には排尿筋過活動を伴っているものが半数以上いることも報告されており、TURPを行うに際しては尿流動態検査を行い適応に留意する必要がある²¹⁾。

6 水腎症に対する対策

前立腺癌の腫大による下部尿路閉塞から水腎症をきたしている場合には、カテーテル留置やTURPが適応となる。前立腺癌が直接膀胱に浸潤することから尿管口の狭窄をきたす場合や、リンパ節転移による尿管の圧迫から水腎症をきたす場合には尿管ステント、尿管皮膚瘻、経皮的腎瘻(percutaneous nephrostomy; PNS)が尿路変向の手段として考えられる。一般的に種々の治療法に対して抵抗性となった悪性腫瘍で水腎症をきたした場合の予後は極めて不良であるため、尿路変向に関しては慎重に行うべきである^{22,23)}。一方、CRPCにおい

でもPNSの有用性は認められるとの報告もある^{23,24)}。尿管ステント、尿管皮膚瘻、PNS等の治療手段の優劣を比較検討したRCTはないが、超音波ガイド下のPNS造設術は侵襲も少なく手技が簡便なうえ、長期にわたる留置も可能であるため第一選択として考えるべきである。尿管ステントは体内に留置するため患者の利便性は高いが、悪性腫瘍による尿管閉塞では再狭窄をきたしやすい²⁵⁾。これに対し、金属ステントや1つの尿管に2つのステントを留置するtandem ureteral stentの報告が散見される。いずれの方法も有用性を示す報告もあるが少数例の報告であり、今後のさらなる検討が必要と思われる²⁶⁾。

参考文献

- 1) Smith JA Jr, Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology*. 1999 ; 54 : 8-14. (VI)
- 2) Cathomas R, Bajory Z, Bouzid M, et al. Management of bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urol Int*. 2014 ; 92 : 377-86. (VI)
- 3) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014年版). 東京: 金原出版; 2014.
- 4) Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 ; 24 : 112-24. (I)
- 5) Wong E, Hoskin P, Bedard G, et al. Re-irradiation for painful bone metastases - a systematic review. *Radiother Oncol*. 2014 ; 110 : 61-70. (I)
- 6) Bedard G, Hoskin P, Chow E. Overall response rates to radiation therapy for patients with painful uncomplicated bone metastases undergoing initial treatment and retreatment. *Radiother Oncol*. 2014 ; 112 : 125-7. (I)
- 7) 公益社団法人日本アイトープ協会. 有痛性骨転移の疼痛治療における塩化ストロンチウム-89治療の適正使用マニュアル (第五版). <http://www.jrias.or.jp/report/cat4/406.html> : accessed on July 14, 2016.
- 8) Husband DJ. Malignant spinal cord compression : prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*. 1998 ; 317 : 18-21. (II)
- 9) Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy : a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1994 ; 30A : 22-7. (II)
- 10) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. *Lancet*. 2005 ; 366 : 643-8. (II)
- 11) Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg*. 1980 ; 53 : 741-8. (II)
- 12) Kim JM, Losina E, Bono CM, et al. Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision ± radiation versus radiation therapy alone : a systematic review of literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 ; 37 : 78-84. (I)
- 13) Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28 : 3597-604. (III)
- 14) Lutz S, Berk L, Chang E, et al : American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases : an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 ; 79 : 965-76.
- 15) Kraus PA, Lytton B, Weiss RM, et al. Radiation therapy for local palliative treatment of prostatic cancer. *J Urol*. 1972 ; 108 : 612-4. (IVb)
- 16) Kawakami S, Kawai T, Yonese J, et al. Palliative radiotherapy for local progression of hormone refractory stage D2 prostate cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1993 ; 84 : 1681-4. (IVb)

- 17) Cameron MG, Kersten C, Guren MG, et al. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer - a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014 ; 110 : 55-60. (I)
- 18) Crain DS, Amling CL, Kane CJ. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol.* 2004 ; 171 : 668-71. (IVb)
- 19) Mazur AW, Thompson IM. Efficacy and morbidity of "channel" TURP. *Urology.* 1991 ; 38 : 526-8. (IVb)
- 20) Marszalek M, Ponholzer A, Rauchenwald M, et al. Palliative transurethral resection of the prostate : functional outcome and impact on survival. *BJU Int.* 2007 ; 99 : 56-9. (IVb)
- 21) Rom M, Waldert M, Schatzl G, et al. Bladder outlet obstruction (BOO) in men with castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2014 ; 114 : 62-6. (IVb)
- 22) Watkinson AF, A'Hern RP, Jones A, et al. The role of percutaneous nephrostomy in malignant urinary tract obstruction. *Clin Radiol.* 1993 ; 47 : 32-5. (IVb)
- 23) Misra S, Coker C, Richenberg J. Percutaneous nephrostomy for ureteric obstruction due to advanced pelvic malignancy : have we got the balance right? *Int Urol Nephrol.* 2013 ; 45 : 627-32. (IVb)
- 24) Harris MR, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy : how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006 ; 9 : 42-4. (IVb)
- 25) Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction : experience at 2 institutions. *J Urol.* 1989 ; 142 : 277-9. (IVb)
- 26) Elsamra SE, Leavitt DA, Motato HA, et al. Stenting for malignant ureteral obstruction : Tandem, metal or metal-mesh stents. *Int J Urol.* 2015 ; 22 : 629-36. (VI)

前立腺癌の骨転移による疼痛を どう管理するか？

WHOが提唱する「がん疼痛治療の基本原則」による3段階のアプローチに則って使用する鎮痛薬の種類および投与量を決定する。部位が限定される場合は外照射が有効である。

推奨グレード

A

背景・目的

転移性前立腺癌ではホルモン療法が有効である限りは骨転移による疼痛はあまり問題とならないが、CRPCとなった場合には骨転移による痛みのコントロールは切実な問題である。

解説

骨転移による疼痛は、前立腺癌の大きな問題となり得る。鎮痛薬、放射線、ステロイド、骨親和性放射性核種、ビスホスホネート製剤やデノスマブといった緩和治療のための多くの治療手段が実施されている¹⁾。

鎮痛薬が果たす役割は大きく、適切な薬剤の選択が必要である。一般的にはWHOが提唱する「がん疼痛治療の基本原則」による3段階のアプローチが広く行われている。簡単に解説すると、第1段階としては比較的緩やかな痛みに対しジクロフェナクナトリウム、エトドラク、ナプロキセン等のNSAIDsもしくはアセトアミノフェンを使用する。第2段階としてはジヒドロコデイン、トラマドール、プブレノルフィン等の弱オピオイドと非オピオイドを併用する。最近では低用量のオキシコドンが用いられることも多い。それでも疼痛の緩和が十分でない高度の疼痛時は第3段階として強オピオイドを使用する。具体的にはモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドール、メサドンを副作用対策を講じながら使用する。疼痛時臨時追加投与（レスキュードーズ）としては、定期投与徐放性製剤と同一薬剤の速放性製剤4～6分の1量を目安に追加投与を行う。即効性ではフェンタニル口腔粘膜吸収製剤が最も優れているが、使用量はベースのオピオイド量と必ずしも相関しないので独自に用量決定が必要である。ペンタゾシン、プブレノルフィンはジヒドロコデインやモルヒネと併用してはならない。また、鎮痛補助薬として末梢性神経障害性疼痛治療薬、抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不安薬、向精神薬、抗不整脈薬、副腎皮質ホルモン等を適宜使用する。癌性疼痛の管理については日本緩和医療学会から『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版』が出版されているので参照されたい²⁾。

骨転移巣がそれほど多発でなく、痛みを訴える部位が限局しており、病的骨折等を起こしていない場合、骨痛緩和のための外照射は極めて有用である。骨転移による疼痛対策としての外照射に関しては多くの報告があるものの、ほとんどが複数の癌種を対象とした報告であ

ることに注意されたい。照射方法に関して、8 Gyほどの単回照射と30Gy/10fractionsの分割照射の有用性の比較について多くの検討がなされてきた。2012年に25のRCTの結果をまとめたシステマティックレビューが発表された。Intention-to-treat解析の結果、単回照射の寛解率は60%、複数回照射の寛解率は61%であった。完全寛解率に関しても単回照射では23%、複数回照射では24%と有意差は認められなかった。照射後の病的骨折の頻度に関しても両者の間に差はなかった。脊髄圧迫の頻度に関しては、複数回照射の方が少ない傾向にあったが統計学的な有意差は認められなかった。一方、疼痛の再発のために再照射を必要とした割合は単回照射の方が2.6倍高かった ($p < 0.00001$)³⁾。この点に関しては2014年に再照射に関するシステマティックレビューが発表され、再照射の有効性は初回照射と同等との結果が示された⁴⁾。これを受けて2014年に発表されたシステマティックレビューでは、初回および再照射ともに単回での照射を推奨している⁵⁾。また、単回での照射線量に関しては8 Gyが推奨されている⁶⁾。単回照射の有用性は以上のようにエビデンスとして確立されているが、実際の現場では複数回照射が行われている頻度が依然として高いことが報告されている⁷⁾。

骨転移巣が多発で痛みを訴える場合には、以前は全身あるいは半身照射が用いられることがあったが、前立腺癌のような造骨性転移をきたす場合 β 線を出す放射性同位元素であるストロンチウム89の有効性が報告されている。本邦では2007年から前立腺癌の骨転移に対して適応が認可されている。ストロンチウム89を使用するにあたっては、日本核医学会、日本医学放射線学会、日本放射線腫瘍学会、日本緩和医療学会から『有痛性骨転移の疼痛治療における塩化ストロンチウム-89治療の適正使用マニュアル』が発刊されている⁸⁾。ストロンチウム89は鎮痛薬や外照射等、標準的な緩和治療では十分な疼痛管理が困難な場合に鎮痛補助薬として用いられる。具体的には多発または散在性の疼痛部位を有する場合や種々の理由により外照射が困難な場合が相当する。有害事象としての骨髄抑制に留意する。また、放射性医薬品であり尿に排泄されるため被曝への配慮が必要である。さらに、 α 線放出核種であるラジウム223は前立腺癌多発骨転移症例において全生存期間が延長し、骨関連事象発現までの期間を延長させることが欧米の大規模RCTで示された⁹⁾。

ビスホスホネート製剤やデノスマブは破骨細胞の骨吸収能を抑制する。前立腺癌の骨転移巣は造骨性が多いが、骨代謝および骨吸収能は亢進している。ビスホスホネート製剤の静脈内投与により病的骨折等の合併症の発生頻度が有意に減少し、疼痛緩和にも有用であったことが報告されている¹⁰⁾。詳細に関しては、「15. 骨転移治療」の項を参考にされたい。

参考文献

- 1) Cathomas R, Bajory Z, Bouzid M, et al. Management of bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urol Int*. 2014 ; 92 : 377-86. (VI)
- 2) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014年版). 東京: 金原出版; 2014.
- 3) Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 ; 24 : 112-24. (I)
- 4) Wong E, Hoskin P, Bedard G, et al. Re-irradiation for painful bone metastases-a systematic review. *Radiother Oncol*. 2014 ; 110 : 61-70. (I)
- 5) Bedard G, Hoskin P, Chow E. Overall response rates to radiation therapy for patients with

-
- painful uncomplicated bone metastases undergoing initial treatment and retreatment. *Radiother Oncol.* 2014 ; 112 : 125-7. (I)
- 6) Dennis K, Makhani L, Zeng L, et al. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases : a systematic review of randomised controlled trials. *Radiother Oncol.* 2013 ; 106 : 5-14. (I)
- 7) Popovic M, den Hartogh M, Zhang L, et al. Review of international patterns of practice for the treatment of painful bone metastases with palliative radiotherapy from 1993 to 2013. *Radiother Oncol.* 2014 ; 111 : 11-7. (I)
- 8) 公益社団法人日本アイソトープ協会. 有痛性骨転移の疼痛治療における塩化ストロンチウム-89治療の適正使用マニュアル(第五版). <http://www.jrias.or.jp/report/cat4/406.html> : accessed on July 14, 2016.
- 9) Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases : results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 : 738-46. (II)
- 10) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al ; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002 ; 94 : 1458-68. (II)

CQ

2

前立腺癌の脊椎転移から脊髄麻痺をきたした場合の対処法は？

ステロイドの投与を即座に開始する。可及的速やかに放射線療法もしくは手術療法(椎弓切除術)を施行する。

推奨グレード **A**

背景・目的

脊椎に転移した前立腺癌の場合、腫瘍が増大すると脊髄を圧迫し麻痺を生じることがある。患者は突然の麻痺症状に対し動転することが多い。放置しておくとう脊髄麻痺が不可逆性となるため迅速な処置が必要である。診断にはMRIが有用とされている。

解説

脊椎転移による脊髄麻痺では診断および治療の遅れにより不可逆性の麻痺や排尿障害が認められるので、何よりも迅速な対応が必要である¹⁾。治療法としてはステロイド大量投与、放射線療法、手術療法が挙げられる。ステロイド大量投与は放射線あるいは手術の補助療法として用いられ、その有効性はRCTにて検証されている²⁾。しかしながら無視できない副作用も認められており、大量あるいは常用量のステロイドを投与するかははまだ議論の分かれるところである。

放射線療法としては30Gy/10fractionsを照射することが多く、単回照射に比較して成績は良好な傾向にある。

手術療法としては前立腺癌の脊椎転移による脊髄圧迫の場合、骨の脆弱性がないため椎弓切除術が主になる。放射線療法単独群と手術療法+放射線療法併用群とのRCTは2つ認められる。1980年の報告では症例数が全体で29例と少なく、有効率については有意差が認められなかった³⁾。その後2005年に発表された論文では、手術療法+放射線療法併用群の方が放射線療法単独群に比し、明らかに術後の歩行可能な割合が多かったため、当初予定されていた目標症例数に到達する以前の101例が割り付けられた時点で試験が終了となっている⁴⁾。さらに、2012年に発表されたシステマティックレビューでも、手術療法±放射線療法での歩行可能となった割合が64%と、放射線療法単独で歩行可能となった割合の29%と比較して有意に良好であったことが示された($p<0.001$)⁵⁾。しかしながら、2010年に発表された手術療法+放射線療法併用群108例と放射線療法単独群216例でのmatched pair analysisでは術後の歩行可能割合がそれぞれ69%と68%であり両者に差は認められなかったと報告されており、いまだ決着がついていないように思われる⁶⁾。ASTROのガイドラインでは手術療法が恩恵を受けやすい因子を挙げており⁷⁾、個々の症例において整形外科医、神経内科医、泌尿器科医の判断のもと手術を行うかどうかを決定するのが実際的だと思われる。

- 1) Husband DJ. Malignant spinal cord compression : prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*. 1998 ; 317 : 18-21. (Ⅱ)
- 2) Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy : a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1994 ; 30A : 22-7. (Ⅱ)
- 3) Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg*. 1980 ; 53 : 741-8. (Ⅱ)
- 4) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. *Lancet*. 2005 ; 366 : 643-8. (Ⅱ)
- 5) Kim JM, Losina E, Bono CM, et al. Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision ± radiation versus radiation therapy alone : a systematic review of literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 ; 37 : 78-84. (Ⅰ)
- 6) Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28 : 3597-604. (Ⅲ)
- 7) Lutz S, Berk L, Chang E, et al : American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases : an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 ; 79 : 965-76.

CQ 3

進行性前立腺癌による血尿に対して 姑息的な放射線療法は 推奨されるか？

タンポナーデとなるような高度の血尿に対し、姑息的な放射線療法が有効である。

推奨グレード **C1**

背景・目的

進行性前立腺癌の局所症状の1つに血尿がある。ほかには下部尿路閉塞や疼痛があり、患者のQOLに与える影響は大きい。

解説

タンポナーデとなるような高度の血尿に対して姑息的な放射線療法が有効であったと1972年に報告されている¹⁾。30Gy/10fractionsの照射が血尿および排尿困難に有用であったという報告も認められる²⁾。2009年のDinらの報告によると、58例の後ろ向きの検討ではあるが直腸症状、骨盤痛、尿路閉塞、血尿等を有する進行性前立腺癌の局所症状に対して20Gy/5 fractionsの照射を行うことにより89%の症例で症状の改善を認めたとの報告もあり、考慮すべき治療法の1つといえる³⁾。Dinらの報告を含めた9つの論文のシステマティックレビューでは、姑息的骨盤照射の全体での改善率は75%で、症状別での改善率は血尿73%、疼痛80%、排尿困難63%、直腸症状78%、尿管閉塞62%であった。重篤な有害事象も認められず、CRPCの局所症状に対して有効な治療法であると結論付けている⁴⁾。2015年にCameronらは下部尿路症状や血尿、疼痛等の前立腺局所症状を伴ったCRPC患者47例を対象に姑息的骨盤照射(30~39Gy)の有用性に関する前向き試験を行った。血尿に対して姑息的骨盤照射を行った12例中11例において血尿の消失を認めており、有用な治療法であったと報告している⁵⁾。

参考文献

- 1) Kraus PA, Lytton B, Weiss RM, et al. Radiation therapy for local palliative treatment of prostatic cancer. J Urol. 1972 ; 108 : 612-4. (IVb)
- 2) Kawakami S, Kawai T, Yonese J, et al. Palliative radiotherapy for local progression of hormone refractory stage D2 prostate cancer. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1993 ; 84 : 1681-4. (IVb)
- 3) Din OS, Thanvi N, Ferguson CJ, et al. Palliative prostate radiotherapy for symptomatic advanced prostate cancer. Radiother Oncol. 2009 ; 93 : 192-6. (IVb)
- 4) Cameron MG, Kersten C, Guren MG, et al. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer – a systematic review. Radiother Oncol. 2014 ; 110 : 55-60. (I)
- 5) Cameron MG, Kersten C, Vistad I, et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic incurable prostate cancer – A prospective multicenter study. Radiother Oncol. 2015 ; 115 : 314-20. (IVa)

CQ

4

進行性前立腺癌による排尿困難に対して姑息的な経尿道的前立腺切除術 (TURP) は推奨されるか？

排尿困難を有している進行性前立腺癌患者に対して、姑息的な意味での経尿道的前立腺切除術 (TURP) が治療選択肢の1つとなる。

推奨グレード **C1**

背景・目的

進行性前立腺癌の局所症状の1つに下部尿路閉塞がある。TURPの有用性につき検討した。

解説

排尿困難を有している進行性前立腺癌患者に対する姑息的な意味でのTURPの有用性については、議論の分かれるところである。症例数が多くないためエビデンスレベルは低いが、前立腺肥大症に対するTURPに比べ術後に再度尿閉になったり、再手術を必要とする頻度は高いものの症状の改善には十分に役立っていたという報告がある¹⁾。Mazurらの報告によると、41例の前立腺癌患者に対し姑息的TURPを施行した結果、全例でいったんは自排尿可能となった。外括約筋まで前立腺癌の浸潤を認め同部を切除した2例は術後尿失禁に、またほかの2例で軽度の腹圧性尿失禁を認めた。いくつかの注意すべき点はあるものの、おおむね許容できる治療法と結論付けている²⁾。また、Marszalekらは、89例の前立腺癌患者に対し姑息的TURPを施行した結果、約80%の症例において自排尿が可能であったと報告している³⁾。通常よりも周術期合併症や再手術を必要とする頻度が高いこと、前立腺癌の播種を促進する可能性等についても言及しているが、全体としては姑息的TURPを支持する内容であった。

観点は異なるが、RomらはCRPCで国際前立腺症状スコア (IPSS) が20点以上の21例に対し尿流動態検査を行った結果を発表している。Bladder outlet obstruction indexで閉塞型と診断されたのは3/21例 (14%) であり、3例は境界型、15例は非閉塞型であった。また排尿筋過活動を12例 (57%) に認めた。これらの結果より、姑息的TURPを行う前に排尿動態に関する検査を行うべきであるとしている⁴⁾。

参考文献

- 1) Crain DS, Amling CL, Kane CJ. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. J Urol. 2004 ; 171 : 668-71. **(IVb)**
- 2) Mazur AW, Thompson IM. Efficacy and morbidity of "channel" TURP. Urology. 1991 ; 38 : 526-8. **(IVb)**
- 3) Marszalek M, Ponholzer A, Rauchenwald M, et al. Palliative transurethral resection of the prostate : functional outcome and impact on survival. BJU Int. 2007 ; 99 : 56-9. **(IVb)**
- 4) Rom M, Waldert M, Schatzl G, et al. Bladder outlet obstruction (BOO) in men with castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2014 ; 114 : 62-6. **(IVb)**

CQ 5

前立腺癌の進展に伴う水腎症から腎機能低下をきたしている場合に経皮的腎瘻は推奨されるか？

未治療の前立腺癌で尿管の狭窄から腎機能の低下をきたしている場合は、超音波ガイド下に経皮的腎瘻 (PNS) を造設する。

推奨グレード **C1**

背景・目的

進行性前立腺癌で水腎症をきたす場合、3つの原因が考えられる。1つは前立腺癌が直接膀胱に浸潤することから尿管口の狭窄をきたす場合で、2番目はリンパ節転移による尿管の圧迫から水腎症をきたす場合である。3番目は前立腺癌の腫大に伴い残尿量の増加から水腎症をきたす場合である。両側の尿管が同時に閉塞した場合や3番目の前立腺自体による下部尿路閉塞は腎後性腎不全から尿毒症に至る可能性もあるため、迅速な診断と処置が必要である。

解説

前立腺癌の進展に伴い尿路閉塞が出現する頻度は3.3～16%と報告されており、尿路閉塞症状を伴わない前立腺癌に比較してその予後は有意に不良である¹⁾。前立腺癌の腫大による下部尿路閉塞から水腎症をきたしている場合には、カテーテル留置あるいはCQ4で挙げたTURPが適応となる。前立腺癌が直接膀胱に浸潤することから尿管口の狭窄をきたす場合や、リンパ節転移による尿管の圧迫から水腎症をきたす場合には尿管ステント、尿管皮膚瘻、PNSが治療手段として考えられる。前立腺癌が初発でこれからホルモン療法を考慮している場合、一時的にせよ病状が好転することが期待できるため、積極的な治療を試みるべきである。しかしながら、種々の治療法に対して抵抗性となった悪性腫瘍で水腎症をきたした場合の予後は極めて不良(生存期間:38日)であるため、PNSの造設に関しては慎重に行うべきであるとの報告がある²⁾。一方、前立腺癌による尿管狭窄から水腎症をきたした26例に関してPNSの有用性をホルモン感受性の観点から検討した報告がなされた³⁾。ホルモン未治療患者2例の生存期間平均値が226.5日、ホルモン感受性のある治療中の患者3例の生存期間平均値が114.3日、CRPCの患者21例の生存期間中央値は100.2日であった。ホルモン抵抗性の患者の中にはPNS造設後435日間生存した例もあり、CRPCであってもPNSの有用性は認められるとの結論であった。一方で、骨盤内の進行性悪性腫瘍患者22例に対し36のPNSを留置した報告が認められる⁴⁾。22例のうち12例が前立腺癌、4例が膀胱癌で、残りの4例が産婦人科腫瘍と直腸癌であった。36のPNSのうち、20は順行性での尿管ステントの留置に変更可能であった。PNS設置後の平均生存期間は78日と不良であり、特に膀胱癌の4例はすべて6カ月以内に死亡していた。前立腺癌においても8例は6カ月以内に死亡していたものの3例では600日以上生存が可能であり、PNS留置にあたっては原疾患の状況をよく

把握することを強調している。CRPCに対して新規の治療法が出現してきている現況では、PNSの留置に関してある程度前向きに検討した方がよいように思われる。

また尿管ステント、尿管皮膚瘻、PNSの優劣を比較検討したRCTはないが、尿管ステントもしくはPNSが尿管皮膚瘻に比べ低侵襲である。特に超音波ガイド下のPNS造設術は侵襲も少なく、手技が簡便なうえ長期にわたる留置も可能であるため第一選択として考えるべきである。尿管ステントは体内に留置するため患者の利便性は高いが、悪性腫瘍による尿管閉塞では再狭窄をきたしやすい⁵⁾。これに対し、金属ステントや1つの尿管に2つのステントを留置するtandem ureteral stentの報告が散見される。2012年に発表された金属ステントに関する報告では、25例の悪性腫瘍患者に対し37の金属ステントが留置された⁶⁾。うち21ステント(56%)が泌尿器系の悪性腫瘍であり、4例の患者が膀胱鏡にて膀胱三角部に浸潤が認められた前立腺癌患者であった。37ステントのうち水腎症や腎機能の増悪を認めたものは12ステント(35%)であり、多変量解析の結果、前立腺癌による膀胱浸潤がステント不全の独立した予測因子であった。今後さらなる検討が必要であるが、前立腺癌患者に対して金属ステントを留置する際には注意する必要があるだろう。Tandem ureteral stentに関しては本邦では採用している施設は少ないようだが、比較的良好な成績が報告されている⁷⁾。悪性腫瘍に対する尿管ステントに関しては優れた総説が発表されているので参照されたい⁸⁾。

参考文献

- 1) Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. *Urology*. 2004 ; 63 : 1117-21. **(IVb)**
- 2) Watkinson AF, A'Hern RP, Jones A, et al. The role of percutaneous nephrostomy in malignant urinary tract obstruction. *Clin Radiol*. 1993 ; 47 : 32-5. **(IVb)**
- 3) Harris MR, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy : how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006 ; 9 : 42-4. **(IVb)**
- 4) Misra S, Coker C, Richenberg J. Percutaneous nephrostomy for ureteric obstruction due to advanced pelvic malignancy : have we got the balance right? *Int Urol Nephrol*. 2013 ; 45 : 627-32. **(IVb)**
- 5) Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction : experience at 2 institutions. *J Urol*. 1989 ; 142 : 277-9. **(IVb)**
- 6) Goldsmith ZG, Wang AJ, Bañez LL, et al. Outcomes of metallic stents for malignant ureteral obstruction. *J Urol*. 2012 ; 188 : 851-5. **(IVb)**
- 7) Elsamra SE, Motato H, Moreira DM, et al. Tandem ureteral stents for the decompression of malignant and benign obstructive uropathy. *J Endourol*. 2013 ; 27 : 1297-302. **(IVb)**
- 8) Elsamra SE, Leavitt DA, Motato HA, et al. Stenting for malignant ureteral obstruction : Tandem, metal or metal-mesh stents. *Int J Urol*. 2015 ; 22 : 629-36. **(VI)**

ぜんりつせんがんしんりょう
前立腺癌診療ガイドライン 2016年版

定価 本体4,000円(税別)

2016年10月20日 第1版第1刷発行©

編集 日本泌尿器科学会
発行者 松岡光明
発行所 株式会社 メディカルレビュー社

〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋MIビル
電話/06-6223-1468(代) 振替 大阪6-307302
編集部 電話/06-6223-1667 FAX/06-6223-1338
✉takayama@m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル
電話/03-3835-3041(代)
販売部 電話/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075
✉sale@m-review.co.jp

URL <http://www.m-review.co.jp>

©日本泌尿器科学会, 2016

- **JCOPY** <<(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

印刷・製本／大阪書籍印刷株式会社
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-1777-7 C3047