

前立腺癌に対する active surveillance-cons

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40313

前立腺癌に対する active surveillance — cons

北川 育秀 並木 幹夫

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科）*

要旨：前立腺癌に対する active surveillance (AS) の問題点について、多面的に検討した。臨床的な問題として、適応基準が確立していないこと、癌の進行をモニターできる経過観察方法が確立していないこと、遅延治療での長期の治療効果が不明であることなどが挙げられる。患者の心理的な問題として、癌を治療していない不安感があり、医療者側では遅延治療が奏功しないときの後悔の感情が考えられる。社会的な問題として、AS が前立腺癌治療に対する誤解を招く懸念がある。現時点での AS の標準化は時期尚早であり、知見を蓄積した上での再検討が望まれる。

key words 前立腺癌, PSA 監視療法

はじめに

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁾ あるいは National Cancer Institute (NCI) 患者用癌情報 PDQ[®]²⁾ のガイドラインでは、低リスク限局性前立腺癌の治療として、根治的前立腺全摘除術、放射線療法、PSA 監視療法 (active surveillance: 以下, AS) を推奨している。早期癌という視点から手術、放射線療法による根治目的の治療を推奨する一方、進行が緩徐であることが多い前立腺癌での過剰医療を懸念し、AS が適する症例の存在を考慮している姿勢がうかがえる。しかし、米国の前立腺癌統計データベースである CaPSURE での検討では、1999 年から 2004 年の間に診断された限局性前立腺癌 1,886 例中 310 例 (16.4%) が very low risk group (表 1) であったが、AS が選択されていたのはそのうちの 9.0% に過ぎなかった (図 1)³⁾。最近の検討で

も、2004 年から 2006 年の間に低リスク前立腺癌の初回治療において AS が選択されたのは 10.2% に過ぎず、必ずしも推奨されていない内分泌療法が 6.6% に選択されており、ガイドラインとの乖離がみられる⁴⁾。これらの事実は、実際の診療の場においては AS が治療選択肢として受け入れ難い状況があることを示している。AS の問題点について、多角的な面から検討する。

I 癌生物学的な問題

最近、前立腺癌に対する AS についての相反する意見が The Journal of Urology 誌に掲載された^{5, 6)}。否定的な立場では、AS が妥当であるための 5 つの仮定を示し、それぞれについて問題点を挙げている⁶⁾。

仮定 1. 診断された癌が insignificant あるいは indolent cancer である

AS のコンセプトは、1994 年に Epstein らにより提唱された insignificant cancer⁷⁾ に対する過剰医療についての懸念に基づいている。insignificant cancer の診断は、臨床病期、生検所見、PSA により行われるが、多くの予測モデルでは 25% の症例で診断が誤っているとされている。これらの予測因子を用いて AS の適応を決定

Active Surveillance for Prostate Cancer — cons
Yasuhide Kitagawa and Mikio Namiki
Department of Integrative Cancer Therapy and Urology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science

key words : prostate cancer, active surveillance

* 金沢市宝町 13-1 (076-265-2393) 〒 920-8641

表1 insignificant cancer および very low risk cancer の定義と AS 臨床試験の患者選択基準

	臨床病期	診断時 PSA	PSA density	Gleason score	陽性コア数	癌の長さ (量)
insignificant cancer (Epstein) ⁷⁾	T1c	—	<0.15	no pattern 4 or 5	<3 cores	<50% per core
very low risk group (CaPSURE) ³⁾	T1 or T2a	<10 ng/ml	<0.15	no pattern 4 or 5	<1/3	—
START study (Klotz) ⁹⁾	T1c or T2a	≤10 ng/ml	—	GS≤6	<3 cores	<50% per core
PRIAS study (Roderick) ¹⁰⁾	T1c or T2a	≤10 ng/ml	≤0.2	GS≤6	≤2 cores	—
Japan (Kakehi) ⁸⁾	T1c	≤20 ng/ml	—	GS≤6	≤2 cores	≤50% per core

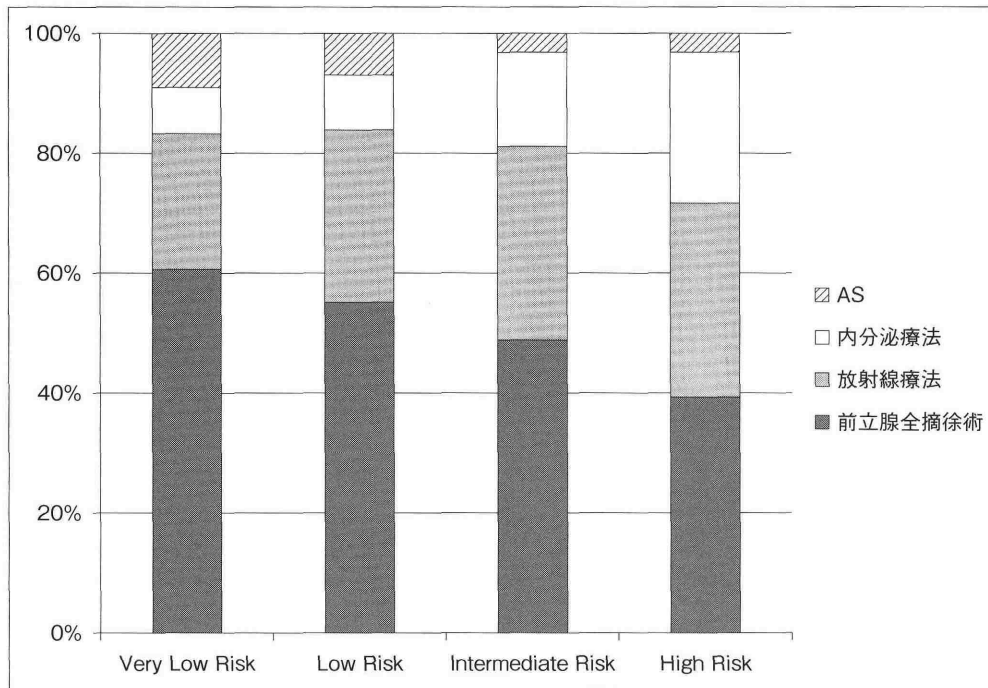


図1 限局性前立腺癌のリスク別治療法 (米国 CaPSURE データベース, 1999年~2004年, 文献3より引用)

すると、4人に1人は誤った治療をされることになる。また、日本での AS についての多施設共同研究⁸⁾を含めて、施行されている AS 臨床試験の患者選択基準がプロトコールにより異なっており、Epstein surveillance criteria を正確に反映していないのも混乱の原因となりうる (表1)^{8~11)}。

仮定2. 癌の進行が信頼を持ってモニターできる

現在、AS のフォローアップに関して統一した方法はなく (表2)¹¹⁾、癌の進行を予測するために行われる臨床検査 (PSA, PSA kinetics, 直腸診)、画像検査 (TRUS, MRI)、再生検の所見はいずれも信頼性を持ったものではない^{12, 13)}。手術例と経過観察例を比較した唯一の randomized trial study では、経過観察群においていずれの PSA kinetics を用いても癌の進行を予測できなかったと強調している¹⁴⁾。

仮定3. 癌が進行しても、その時点で治癒可能である

前立腺全摘除術の標本を用いて AS の適応基準と病理結果を検討した報告では、39~56%の症例が misclassification であったとしている¹⁵⁾。これらの中には治癒不能な症例が含まれる可能性があり、そのような症例に対して遅延療法が行われる場合、内分泌療法を含めた2次療法についても考慮する必要があるが、長期に観察された報告はない。

仮定4. 治療は全く行われないうち、有意に遅らされるべきである

AS を施行する症例では、可能な限り治療を避け、治療による不利益を受けないことが前提になっている。しかし、およそ25%の症例では AS の開始から5年以内に治療が開始されている¹¹⁾。この割合は年ごとに増加すると考えられる。現状では、10年を超えるフォローアップの報告がな

表2 AS 臨床試験のフォローアッププロトコール

	DRE	PSA	Rebiopsy	TRUS
START study (Klotz) ⁹⁾	Every 3 mo for 2 yr, then every 6 mo if PSA level is stable	Every 3 mo for 2 yr, then every 6 mo if PSA level is stable	At 12-18 mo	Optional
PRIAS study (Roderick) ¹⁰⁾	Every 6 mo for 2 yr, then every 1 yr	Every 3 mo for 2 yr, then every 6 mo	At 1, 4, 7, 10 yr	No mention
Japan (Kakehi) ⁸⁾	Every 6 mo	Every 2 mo for 6 mo, then every 3 mo	At 1 yr	Every 6 mo

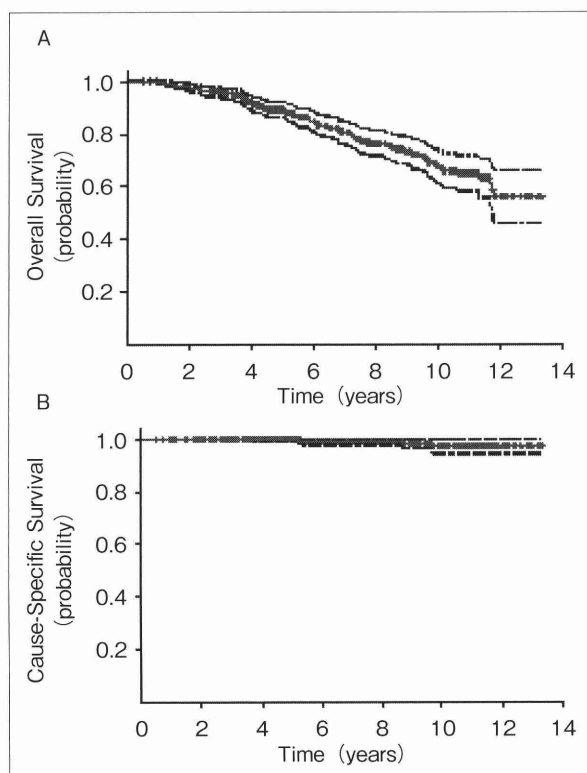


図2 AS 臨床試験の生存率曲線（文献18より引用）
A：全生存率，B：癌特異的生存率

く、遅延治療の必要性について長期間にわたって予測することが出来ない。

仮定5. 遅延治療の症例において、診断時に即時治療を選択した群と同様の治療結果が得られる

AS 施行中に遅延治療として手術が必要な際には、複数回の生検や病理学的な up-grading, up-staging により技術的な困難さが予想されるが、それについてのデータはそろっていない。AS の最初の段階において癌が進行していないという所見は患者のみならず医療者にも満足感を与えるが、生物学的には癌は自然史に従って進行している可能性があり、遅延治療群での治療リスクにつながると思われる。

以上、AS が成立するための仮定は現時点では

根拠に乏しく、一般診療の場においてガイドライン的に受け入れられるには時期尚早の印象が否めない。

II 患者心理の問題

医療保険やスクリーニングのシステムからも比較的 AS が受け入れられやすいと考えられる米国でも、一般診療において AS が選択される割合は低い（図1）^{3, 4)}。患者が癌を告知された状態で、何も治療を開始しない不安感を抱くことが原因の1つと考えられる。AS を選択した場合でも、フォローアップ期間中の検査と方針選択の繰り返しがストレスとなり、そのことが治療開始の理由になり得る。Patel らは、AS 症例 88 例中 7 例（7.95%）において病勢の進行がないにも関わらず、患者の不安感から治療を開始したと報告している¹⁶⁾。CaPSURE では、1999 年から 2002 年の間、前立腺癌患者に対するアンケート（Fear of Recurrence Questions）で再発や病勢進行に関する不安について検討したが、AS 例において治療開始の要因になったのが、PSA velocity の高値と並んで不安感の変化であったと結論づけている¹⁷⁾。

AS を継続するにあたって 12 ヶ月から 18 ヶ月ごとの前立腺生検が必要とされるが（表2）¹¹⁾、フォローアップが長期間になれば、複数回の生検による合併症についての危惧が生じるとともに患者の精神的負担が増強することが予想される。AS は長期に継続することが前提の方針であり、フォローアップ期間中の患者の心理面にも十分留意することが必要である。その点についての検討はまだ少なく、現在施行されている AS 臨床試験のプロトコールには加味されていない。AS が標準的に施行されるためには患者が安心できるプロトコール作成が必須であり、プロトコールが患者

表3 国別の前立腺癌死亡率変化（文献19より引用）

<ul style="list-style-type: none"> ・ PSA スクリーニングの普及に伴うと思われる死亡率減少が認められるグループ <ul style="list-style-type: none"> — アメリカ, カナダ, フランス, ドイツ, スペイン, イタリア, スイス ・ 今後死亡率減少が期待できるグループ <ul style="list-style-type: none"> — オーストラリア, ニュージーランド, オーストリア, フィンランド, オランダ, ノルウェー, イギリス, ハンガリー, スロバキア, イスラエル, シンガポール, スウェーデン, ポルトガル ・ PSA スクリーニングの普及が不十分と考えられるグループ <ul style="list-style-type: none"> — 日本, 韓国, 香港, ベルギー, デンマーク, ギリシャ, アイルランド, ブルガリア, チェコ, ベラルーシ, ウクライナ, ロシア, ルーマニア, ポーランド, アルゼンチン, チリ, キューバ, メキシコ

心理の面で受け入れられないとすればASのコンセプト自体を見直す必要が生じる。

Ⅲ 医療者心理の問題

最近、大規模なAS臨床試験の結果が報告された¹⁸⁾。この報告では、450人の患者を1年から13年（中央値6.8年）フォローアップし、癌特異的10年生存率が97.2%（癌死亡数：5例）であったとしている（図2）。この成績を見ると良好であり、この研究はsingle arm studyであるが、仮にactive treatment群とのrandomized studyであっても遜色ない成績かもしれない。ただし、注意すべき点は、これらの死亡例は“診断当初は治療されていない”ということである。医療者側として、診断時に治療を開始せず、途中からの治療で奏功せず、遂には死亡してしまう症例を経験するというのは倫理的にも心理的にも問題ではないだろうか。このような症例は、診断時から治療を開始しても予後不良である可能性があるが、標準的治療を施行していれば少なくとも医療者側の後悔はない。また、死亡症例中に治療拒否症例が2例あったと記載されている。詳細は不明だが、これらの症例については、診断時に説明されたASの有用性と治療の不利益についての情報が、治療に対する嫌悪感とASに対する期待感を増大させた可能性がある。ASを選択すると、医療者側、患者側の両方が“できるだけ無治療で経過観察を継続したい”という希望を持つようになり、治療開始に躊躇するであろうことは容易に想像できる。

一般診療の場においてASの選択率が低くなる原因として、医療者側の心理から生まれる“総論では賛成だが、各論では反対であり、自分の症例には採用しない”というような立場が考えられる。ASが標準的に受け入れられるためには医療者の

心理的負担を軽減する確かな根拠が必要であり、根拠を得るのはASの治療としての特殊性ゆえ困難であると言わざるを得ない。

Ⅳ 社会的な問題

ASのコンセプトが生まれた背景には、PSAの普及に伴う限局性前立腺癌患者の増加があると思われる。米国では50歳以上の男性の75%は少なくとも1回はPSA検診を受診しており、このような状況下ではfavorable risk cancerに対する過剰医療の懸念が生じることが想像できる。社会的にも、中高年男性がPSAと前立腺癌について十分理解し、診断治療を含めた様々な診療オプションを検討できる土壌がある。しかし、日本におけるPSA暴露率は未だに低い水準であり、PSAスクリーニングの普及に伴う死亡率減少効果の恩恵を受けていない（表3）¹⁹⁾。日本においては一般中高年男性に対してPSAと前立腺癌についての十分な理解を期待できないのが現状である。この状況でASが標準的に施行されるようになると、ASの表層だけがとらえられ、“前立腺癌は治療の必要がない癌である”＝“PSA検診による早期診断は必要ない”というような誤解が生じかねないし、ともすればセンセーショナルなニュースを好むマスコミによって誇張して報道されるおそれがある。これは社会的に非常に危惧される事態であり、ASの特殊性がもたらす問題と考えられる。

おわりに

限局性前立腺癌に対する治療には避けられない不利益が存在し、それらによりASの有用性が強調されている側面がある。しかし、解剖学的な理解や機器の進歩により手術および放射線療法にお

ける治療の不利益は小さくなってきており、内分泌療法についての知見も蓄積してきている²⁰⁾。もはや、治療の不利益という点でASの有用性を語る時代ではなくなっている。欧米で進行している臨床試験^{9, 10)}を含め、今後も知見が蓄積していきだろうが、結果を全体の死亡率等でとらえるのではなく、個々の症例で見て、“ASが真に有効な限られた症例”を探る努力が必要である。ASが標準的に施行されるには、この限られた症例を対象とした厳格な適応基準とフォローアップのプロトコル作成が必須であり、社会に認知されなければならない。現在の状況でのASの標準化は時期尚早であり、むしろ、未来のテーラーメイド医療環境の実現を目標とするべきである。

文 献

- 1) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. V. 2. 2009
- 2) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>
- 3) Barocas DA, Cowan JE, Smith JA, et al: What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol* **180**: 1330-1335, 2008
- 4) Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, et al: Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* **178**: S14-S19, 2007
- 5) Klotz L: Active surveillance for favorable risk prostate cancer. *J Urol* **182**: 2565-2566, 2009
- 6) Parekh DJ: Beware the risks. *J Urol* **182**: 2566-2568, 2009
- 7) Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* **271**: 368-374, 1994
- 8) 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* **38**: 122-128, 2008
- 9) Klotz L: Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* **23**: 8165-8169, 2005
- 10) van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al: Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* **52**: 1560-1563, 2007
- 11) Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al: Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* **55**: 1321-1332, 2009
- 12) Miyamoto RK and Thompson IM: The reliability of digital rectal exam, PSA, repeat prostate biopsy and endorectal MRI for following patients with clinically localized prostate cancer on active surveillance. *J Urol* **179**: 154, abstract 435, 2008
- 13) van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al: Prostate-specific antigen kinetics in clinical decision-making during active surveillance for early prostate cancer-a review. *Eur Urol* **54**: 505-516, 2008
- 14) Fall K, Garmo H, Andren O, et al: Prostate-specific antigen levels as a predictor of lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **99**: 526-532, 2007
- 15) Suardi N, Capitanio U, Chun FK, et al: Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer: analysis of pathologic features. *Cancer* **113**: 2068-2072, 2008
- 16) Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corna E, et al: An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* **171**: 1520-1524, 2004
- 17) Latini DM, Hart SL, Knight SJ, et al: The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol* **178**: 826-832, 2007
- 18) Klotz L, Zhang L, Lam A, et al: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* **28**: 126-131, 2010
- 19) Bauchardy C, Fioretta G, Rapiti E, et al: Recent trends in prostate cancer mortality show a continuous decrease in several countries. *Int J Cancer* **123**: 421-429, 2008
- 20) Cooperberg MR, Hinotsu S, Namiki M, et al: Risk assessment among prostate cancer patients receiving primary androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol* **27**: 4306-4313, 2009