前立腺癌　治療成績の比較

前立腺癌　治療成績　研究グループ
Prostate Cancer Results Study Group

2016年6月

Prostate Cancer Treatment Research Foundation（前立腺癌治療調査財団）

日本語訳･監修：カリフォルニア大学サンフランシスコ校　泌尿器科及び放射線治療科
教授　篠原　克人

前立腺癌治療成績の研究

- 問題点：患者さん・医師・医療関係者が、前立腺癌の異なる治療法について治療成績を比較するためには、分かりやすく公平なデータが必要です。患者さんが前立腺癌の再発無しに（Prostate Cancer Free®）終生過ごすことができれば、それが最も効果の大きい治療法と言えます。

前立腺癌治療成績の研究

- この研究グループは、主要な治療分野の国際的な専門医により構成されています。
  - 前立腺全摘術（RP：開腹手術 & ROBOT：ロボット支援下手術）
  - 外部放射線療法（EBRT：IMRTなどを含む）
  - 密封小線源療法（Seeds：LDR低線量率ブラキ、HDR高線量率ブラキを含む）
  - 高密度焦点超音波療法（HIFU）
  - 陽子線療法（Proton）
  - 凍結療法（Cryo）
- この研究の目的は、前立腺癌治療に関する現時点での全論文を評価し、その情報を患者さんや患者さんの主治医へ提供することです。

前立腺癌治療成績の研究グループメンバー

- Ignace Billiet, MD, F.E.B.U.-Urologist, AZ Groeninge Teaching Hospital, Kortrijk, Belgium
- David Bostwick, MD, Bostwick Laboratories, Orlando, FL
- Luis Campos-Pinheiro, MD, Univ. of Lisbon, Lisbon, Portugal
- David Crawford, MD, Univ. Colorado, Denver, CO
- Brian Davis, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN
- D. Jeffrey Demanes, MD, UCLA Medical Center, Santa Monica, CA
- Adam Dicker, MD, Thomas Jefferson U., Philadelphia, PA
- Steven Frank, MD, MD Andersen, Houston, TX
- *Peter Grimm, DO, Prostate Cancer Center of Seattle, Seattle, WA (Founder, deceased Feb. 20, 2016)*
- Gustavo Guimaraes, MD, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil
- R. Alex Hsi, MD, Peninsula Cancer Center, Poulsbo, WA
- Jos Immerzeel, MD, De Prostaat Kliniek, Netherlands
- Mira Keyes, MD, BC Cancer Agency, Vancouver BC, Canada
- Patrick Kupelian, MD, UCLA Med Center, Los Angeles, CA
- Stephen Langley, MD, St Luke's Cancer Centre, Guildford, England
- W. Robert Lee, MD, Duke University Medical Center, Durham, NC

前立腺癌治療成績の研究グループメンバー

- Stefan Machtens, MD, Marien-Krankenhaus Hospital, Bergisch-Gladbach, Germany
- Alvaro Martinez, MD, William Beaumont , Royal Oak, MI
- Gregory Merrick, MD, Schiffler Cancer Center, Wheeling, WV
- Jeremy Millar, MD, Alfred Health Medical Center & Monash University, Melbourne, Australia
- Brian Moran, MD, Chicago Prostate Institute, Chicago, IL
- Antonio Cassio Pellizzon, MD, Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil
- Mack Roach, MD, UC San Francisco, San Francisco, CA
- Mark Scholz, MD, Prostate Cancer Research Institute, Marina del Ray, CA
- Katsuto Shinohara, MD, UC San Francisco, San Francisco, CA
- Janusz Skowronek, MD, Greater Poland Cancer Center, Poznań, Poland
- Richard Stock, MD, Mt. Sinai, New York, NY
- Frank Sullivan, MD, College of Medicine, Nursing and Health Sciences, NUI, Galway, Ireland
- Jehan Titus, MD, Calvary Hospital, St Josephs Collage, Adelaide, Australia
- Robyn Vera, DO, Radiant Oncology, Lacey, WA
- Edward Weber, MD, Prostate Cancer Center of Seattle, Seattle, WA
- Michael Zelefsky, MD, Memorial Sloan Kettering, New York, NY
- Anthony Zietman, MD, Harvard Joint Center, Boston, MA

この研究について

- 2000~2015年12月の期間に発表された前立腺に関連する論文は44,900編ありました。
- このうち1,415編は、治療成績について報告しています。
- 208編が本研究グループの審査基準に合致し、本研究の対象として選択されました。
- 治療法の中には審査基準を満たしていないことから、研究対象として不十分と判断されたものもありました。

この研究について

- 「私は治るのだろうか？」「私の癌は完治するのだろうか？」といった不安は、患者さんが本来持つ疑問です。
- 「前立腺癌の再発無し（Prostate Cancer Free®）」と判断される指標は、PSA値が低く、上昇がみられない状態です。
- 治療後5～10年間、PSA値が低い場合、癌は制御されており、再発しない見込みが高いといえます。
- 治療成績を比較するためには、5年以上の経過観察が必要です。
- PSA値が低く、上昇もなく、患者さんが前立腺癌の再発無し（Prostate Cancer Free®）の状態で生存期間を過ごすことができれば治療は成功したと言えるでしょう。

この研究について

- 前立腺全摘術後は、通常PSA値は急速に低下し低く維持されます。
- 放射線治療後は、通常PSA値はより緩やかに低下します。また、一時的に上昇しその後は低下する場合もあります。（これはPSAバウンスと呼ばれています）
- このように異なる治療方法ではそれぞれ違うPSA動態結果を示すので、治療成績を判断する上でも異なる方法で患者さんのPSA値の推移を評価します。
- 5年を経過して、常にPSA値の上昇が続くと、通常、治療は失敗と考えられます。

略語

- **Brachy = Seed Implantation (Brachytherapy, either permanent or temporary seeds)**
  ブラキ＝シード挿入術（密封小線源療法、永久または一時挿入シード）
- **EBRT= External Beam Radiation Therapy (includes IMRT = Intensity Modulated Radiation Therapy)**
  EBRT=外部放射線療法（IMRT＝強度変調放射線治療を含む）
- **RP = Standard Open Radical Prostatectomy**
  RP=開腹前立腺全摘術
- **Robot RP = Robotic Radical Prostatectomy**
  ロボット RP=ロボット支援下前立腺全摘術
- **HIFU = High Intensity Focused Ultrasound**
  HIFU=高密度焦点超音波療法
- **Cryo= Cryotherapy**
  Cryo=凍結療法
- **Protons = form of External Radiation using Protons**
  Protons=陽子線を利用した外部放射線療法
- **ADT= Hormone Therapy**
  ADT=ホルモン療法

論文審査の方法

- 専門医による審査委員会が、選考基準に照らして満場一致で合意した場合、その論文は本比較研究の対象として適切と判断されました。
- 2000~2015年12月までの期間に発表された前立腺癌に関する全ての論文を審査対象としました。まず最初に治療に関する論文か、次に専門医審査委員会が設定する採用基準に合致するか否かについて確認しました。
- 採用された治療に関する論文の報告結果をグラフ上に分布させ、各リスク群ごとに「前立腺癌の再発無し（Prostate Cancer Free®　）の状態」（すなわち専門文献上でPSA非再発とされる状態でPSA値の上昇を示すデータがないこと）を示しました。

論文審査の方法

- 研究内容の更新に際しては、毎回、論文の評価とグラフ化について共同委員長（Dr. Alex Hsi とDr. Ed Weber）のチェックを経て、専門医審査委員会に提出され確認されています。
- 患者さんおよび医師を含み、本研究のデータを閲覧者はどなたであろうと、このデータについて意見を述べたり、また本研究グループの審査に論文を提出することができます。

論文の採用基準

1. 主要な医学雑誌に掲載されていること。
2. 患者はそれぞれ、低リスク、中間リスク、高リスクに分けられていること。
3. 治療成績は、PSA値によって決定されていること。
4. 全ての主要な治療法が考慮されていること: Seeds (小線源療法), Surgery (従来式 または ロボット支援), EBRT (IMRTを含む), HIFU (高密度焦点超音波療法), CRYO(凍結療法), Protons, HDR (高線量率組織内照射療法)

論文の採用基準

5. 低リスクの論文は、少なくとも100症例以上有すること
6. 中間リスクの論文は、少なくとも100症例以上有すること
7. 高リスクの論文は、患者数が少ないので少なくとも50例以上有すること
8. 患者の経過観察期間は中央値5年以上であること

追加の基準情報についての問合せ先：I.grimm@pcrtf.org

基準を満たした論文合致率(%)
治療法別

RP	EBRT/ IMRT	Cryo	Brachy/ HDR	Robot RP	Proton	HIFU
8.9%	15.1%	6.25%	24.5%	5.3%	26.3%	14%
36/394	58/384	3/48	95/388	5/95	5/19	6/43

合計で1,415の治療論文が対象。 複数の治療法に言及している論文では、治療法ごとに個別の論文としてそれぞれカウントしました。

＊上記以外の主流ではない治療法を評価した論文もありましたが、表には含んでいません。

グラフの見方について

- 各治療法にマークを設定。例えば密封小線源療法（単独療法）は青い点 ● で示しています。
- 各治療法で個々のマークは異なる論文を示します。webサイト上で、マーク上部にカーソルをおくとその論文を検索することができます。
- 治療の成功は、特定の時点で「前立腺癌の再発無し（Prostate Cancer Free)」の状態（PSA非再発）にある患者の割合で判断します。
- グラフの横軸は治療終了後の経過年数です。
- 例えば、青い点が横軸で12年、縦軸97%のライン上に位置していれば、低リスク群の患者で密封小線源療法を単独療法で受けた場合、その97%が、治療後12年で無再発状態にあり、前立腺癌が無いことを示します。

グラフの見方について

- カラーの楕円 は同じ治療法についての複数の論文の結果を囲っています。これらは標準的な統計手法を用いて統計学の専門家により作成されたものです。
- 楕円を使って表現したことは次の2点です：

1. 楕円を半分に分割した線 はその治療法の平均値を表しています。

2. 楕円の向きにより長期的な治療効果の傾向が分かります。
   下向きの楕円 は時間の経過とともに再発が見られたことを表しています。

理想的には、治療後、再発がゼロまたはほとんど発生しない場合で、
楕円はこのような形を示します。

ウェブサイト上に、双方向対応のグラフを掲載しています。 https://prostatecancerfree.org/compare-prostate-cancer-treatments/
グラフ右下の記号の説明欄でボックスにチェックを「入れる」、「外す」といった操作で治療法と楕円の表示を任意で選ぶことができます。

グラフの見方について

- 楕円は全ての治療法で表示されるわけではありません。同じ治療法で4つ以上採用された結果がある場合のみ表示されるため、治療法によっては単にマークのみが表示され、楕円は表示されないものもあります。

- 基本的に: 密封小線源療法のマークは**青色**
  外部放射線療法のマークは**緑色**
  陽子線治療のマークは**黄色**
  手術のマークは**赤色**
  凍結療法のマークは**紫色**
  HIFUのマークは**灰色**

治療法のマーク一覧（全リスク群用グラフ共通）

Brachytherapy

- ● Brachytherapy alone ；密封小線源療法（単独療法）
- ★ Brachytherapy & EBRT ；密封小線源療法+外部放射線療法（併用療法）
- ◆ Brachytherapy, EBRT, & ADT；密封小線源療法+外部放射線療法+ホルモン療法（トリモダリティー）
- ■ HDR (Brachytherapy)；密封小線源療法（HDRイリジウム線源；単独療法）
- ▲ HDR & ADT (Brachytherapy); 密封小線源療法（HDRイリジウム線源）+ホルモン療法（併用療法）

EBRT/IMRT

- ■ EBRT alone；外部放射線療法（単独療法）
- ◆ EBRT & ADT; 外部放射線療法+ホルモン療法（併用療法）
- ● Hypo EBRT；サイバーナイフなどの外部放射線療法（単独療法）

Protons

- ■ Protons；陽子線治療

Surgery

- ▲ RP Surgery；前立腺全摘除術（開腹手術）単独
- ■ Robotic Surgery; 前立腺全摘除術（ロボット支援下手術）単独
- ● RP Surgery & EBRT；前立腺全摘除術（開腹手術）+外部放射線療法（併用療法）

Cryotherapy

- ● Cryotherapy；凍結療法

HIFU

- ■ HIFU；高密度焦点超音波療法

研究結果を解釈するために

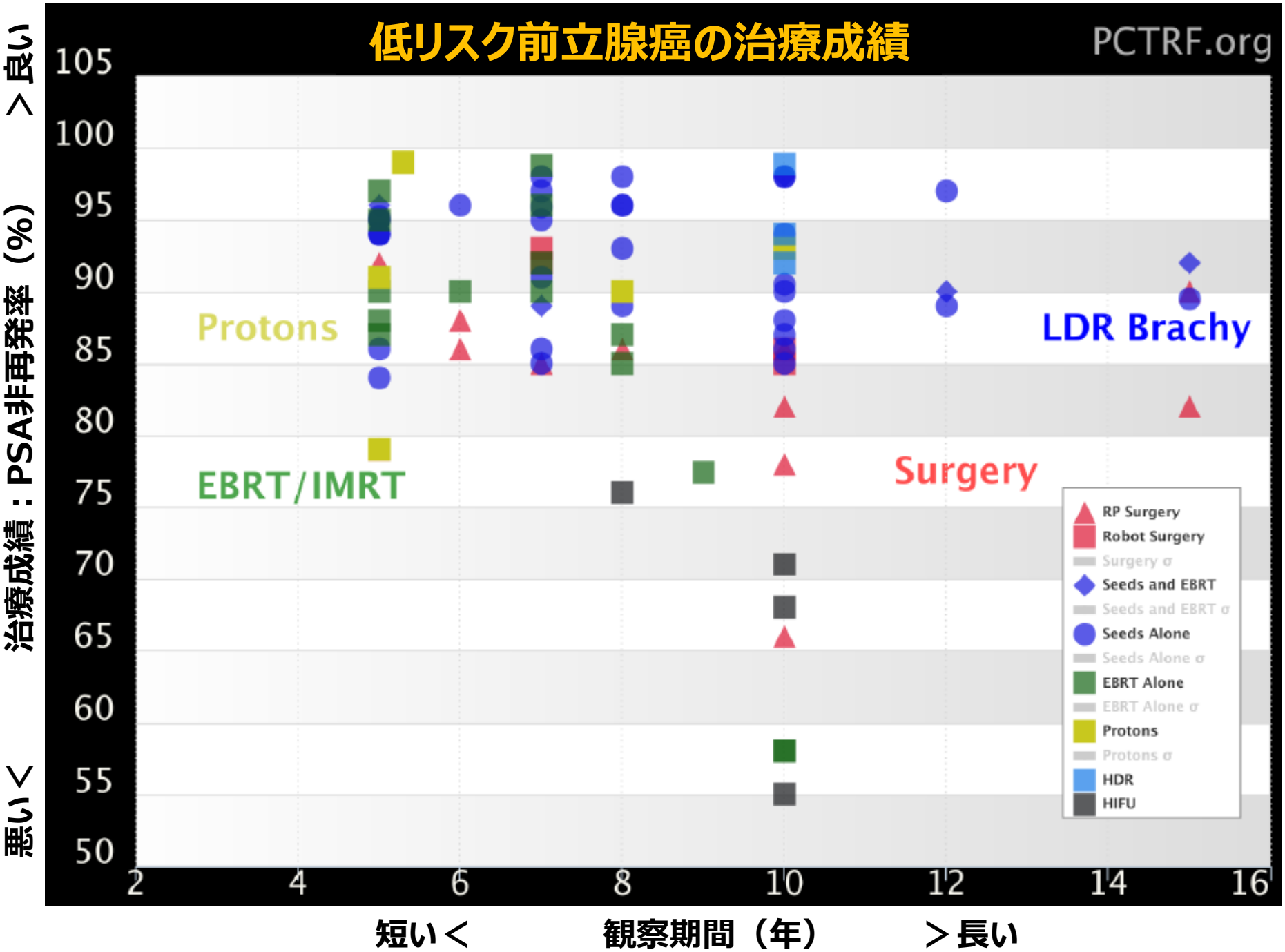
- リスク群は複数因子を組み合わせて定義しています。これらの因子については診断医から提供されるもので、癌の病期・グリソンスコア・PSA値を含みます。各リスク群の詳しい定義については、20、23、26ページをご覧ください。
- 最初に、定義を見てご自身のリスク群を確定します。（ご自身のリスク群を確認するため、主治医に問い合わせをしても良いでしょう）ご自身のリスク群に該当するスライドをご参照下さい。
- ご自身で意思決定してから、各治療（密封小線源療法、外照射、手術等）の専門医に対し、各専門領域での治療成績がグラフ上でどのあたりに当てはまるか質問してください。

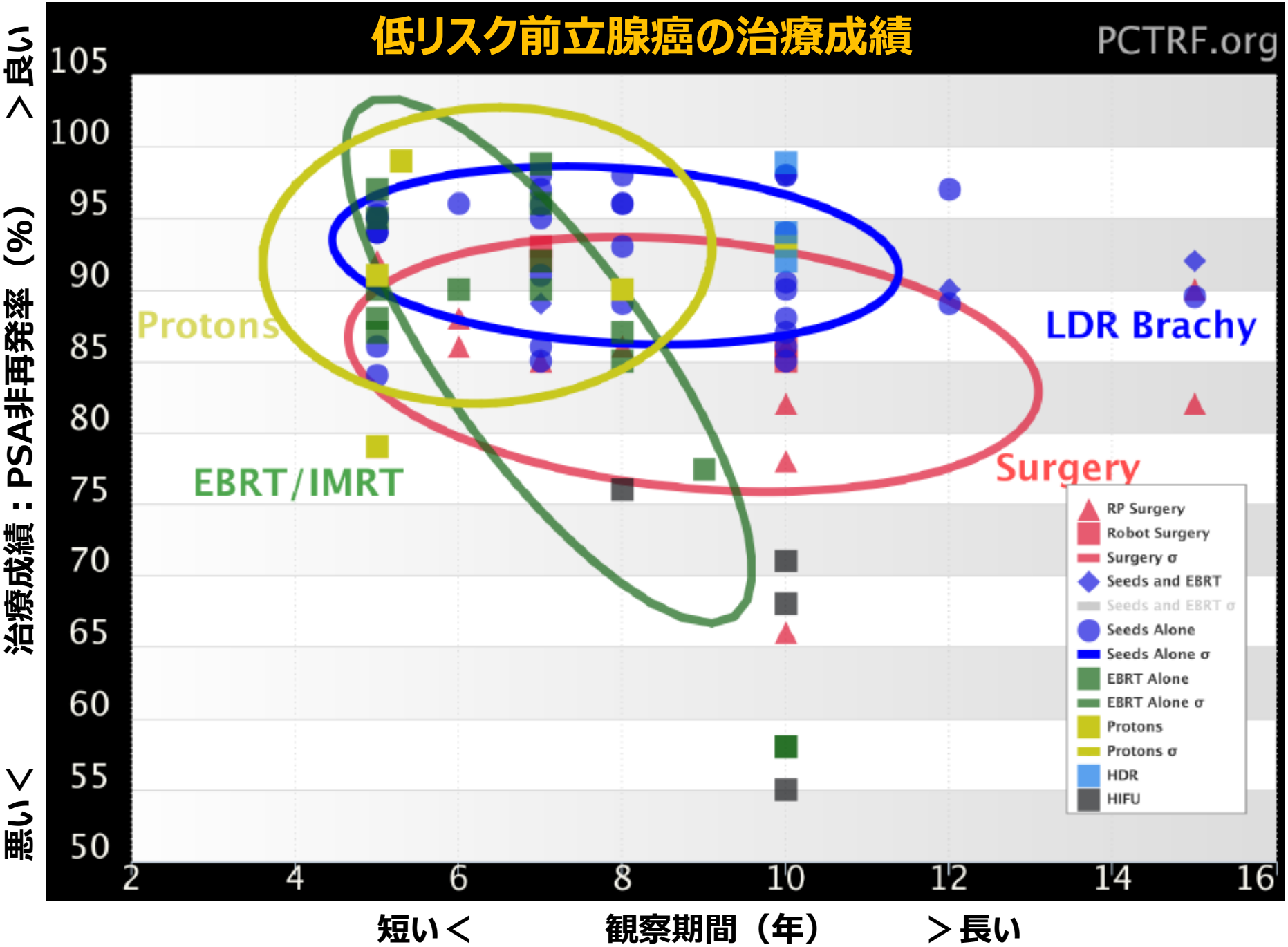
低リスク群の定義

低リスク群は、以下の因子の組み合わせによって定義されます。これらの因子については診断医から提供されるもので、癌の病期・グリソンスコア・PSA値を含みます。

低リスク群の定義：

- 臨床病期：T_1, T_{2a}, T_{2b}
- グリソンスコア≦6
- PSA≦10ng/mL


低リスク前立腺癌の治療成績
PCTRF.org
＞良い
治療成績：PSA非再発率（%）
悪い＜
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
2
4
6
8
10
12
14
16
Protons
LDR Brachy
EBRT/IMRT
Surgery
RP Surgery
Robot Surgery
Surgery σ
Seeds and EBRT
Seeds and EBRT σ
Seeds Alone
Seeds Alone σ
EBRT Alone
EBRT Alone σ
Protons
Protons σ
HDR
HIFU
短い＜
観察期間（年）
＞長い


低リスク前立腺癌の治療成績
PCTRF.org
＞良い
治療成績：PSA非再発率（%）
悪い＜
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
2
4
6
8
10
12
14
16
Protons
LDR Brachy
EBRT/IMRT
Surgery
RP Surgery
Robot Surgery
Surgery σ
Seeds and EBRT
Seeds and EBRT σ
Seeds Alone
Seeds Alone σ
EBRT Alone
EBRT Alone σ
Protons
Protons σ
HDR
HIFU
短い＜
観察期間（年）
＞長い

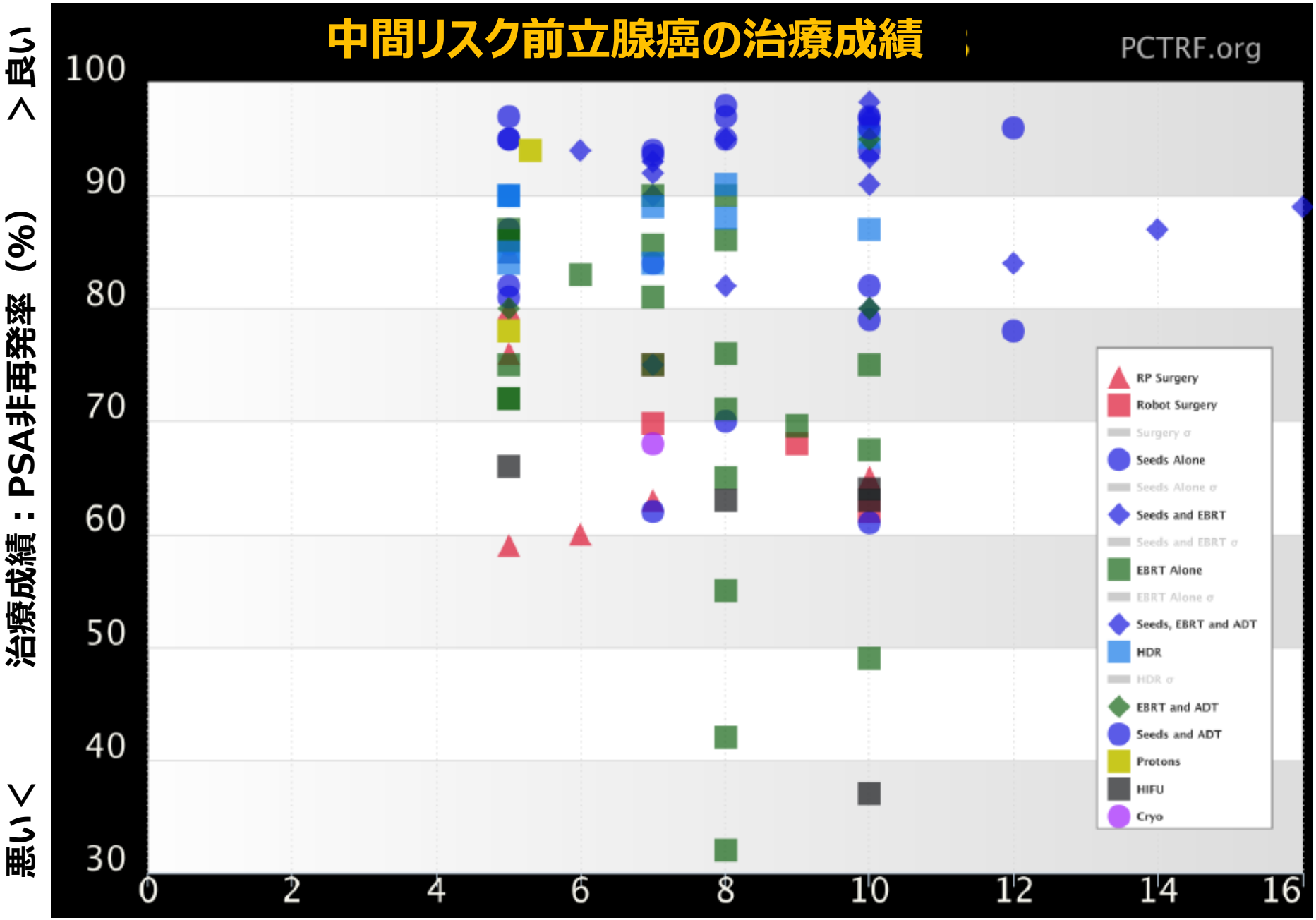
中間リスク群の定義

中間リスク群は、以下の因子の組み合わせによって定義されます。これらの因子については診断医から提供されるもので、癌の病期・グリソンスコア・PSA値を含みます。中間リスク群には2つの定義があり、いずれも使用可能です。

- Zelefskyの定義
  以下の1因子のみ
  臨床病期：T_{2c}
  グリソンスコア≧7
  PSA＞10ng/mL

- D'Amicoの定義
  PSA：10-20ng/mL, グリソンスコア：7,
  または臨床病期：T_{2b}

中間リスク前立腺癌の治療成績

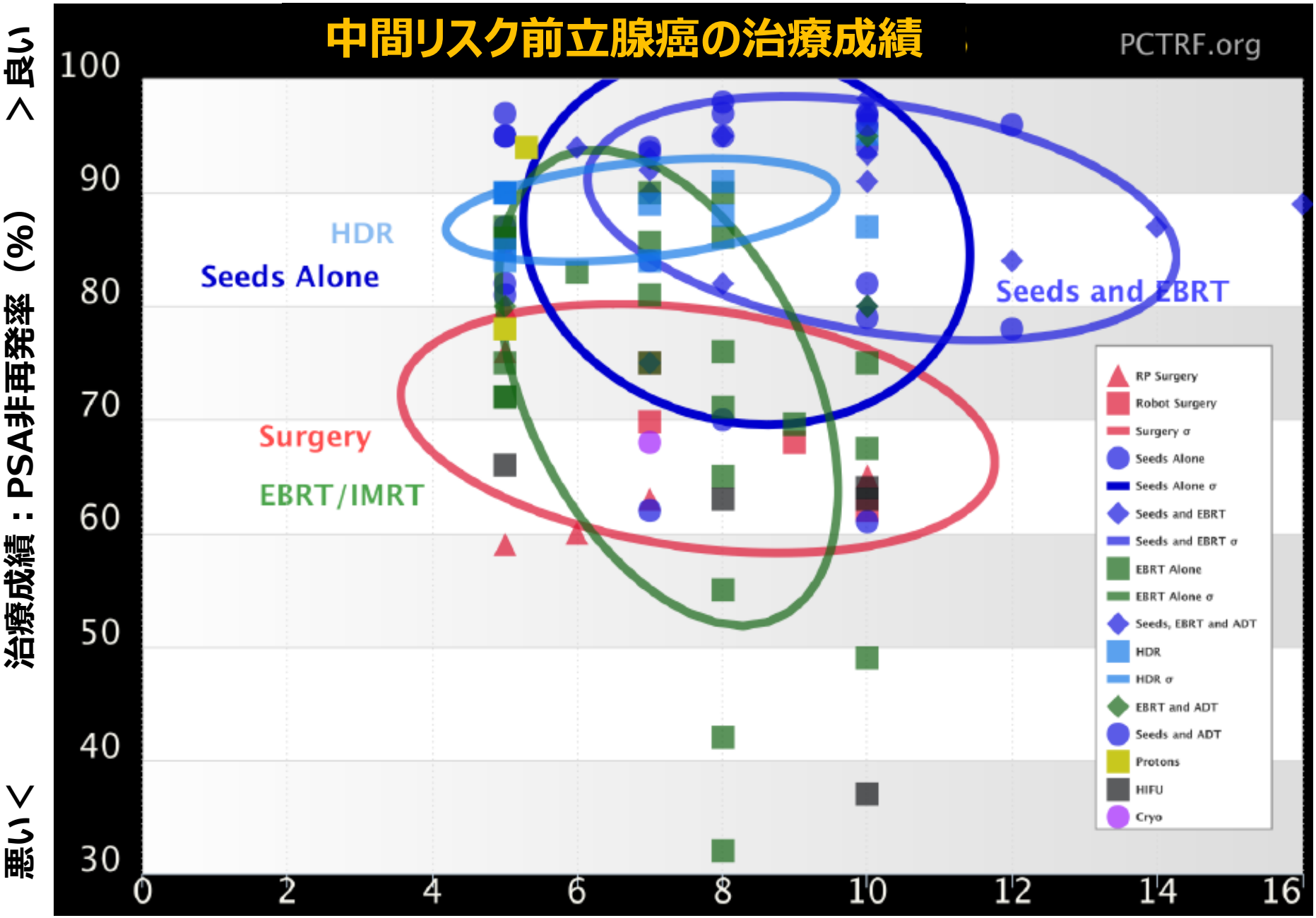


治療成績：PSA非再発率（%）

悪い＜　　＞良い

短い＜　　観察期間（年）　　＞長い

中間リスク前立腺癌の治療成績



短い＜　　観察期間（年）　　＞長い

高リスク群の定義

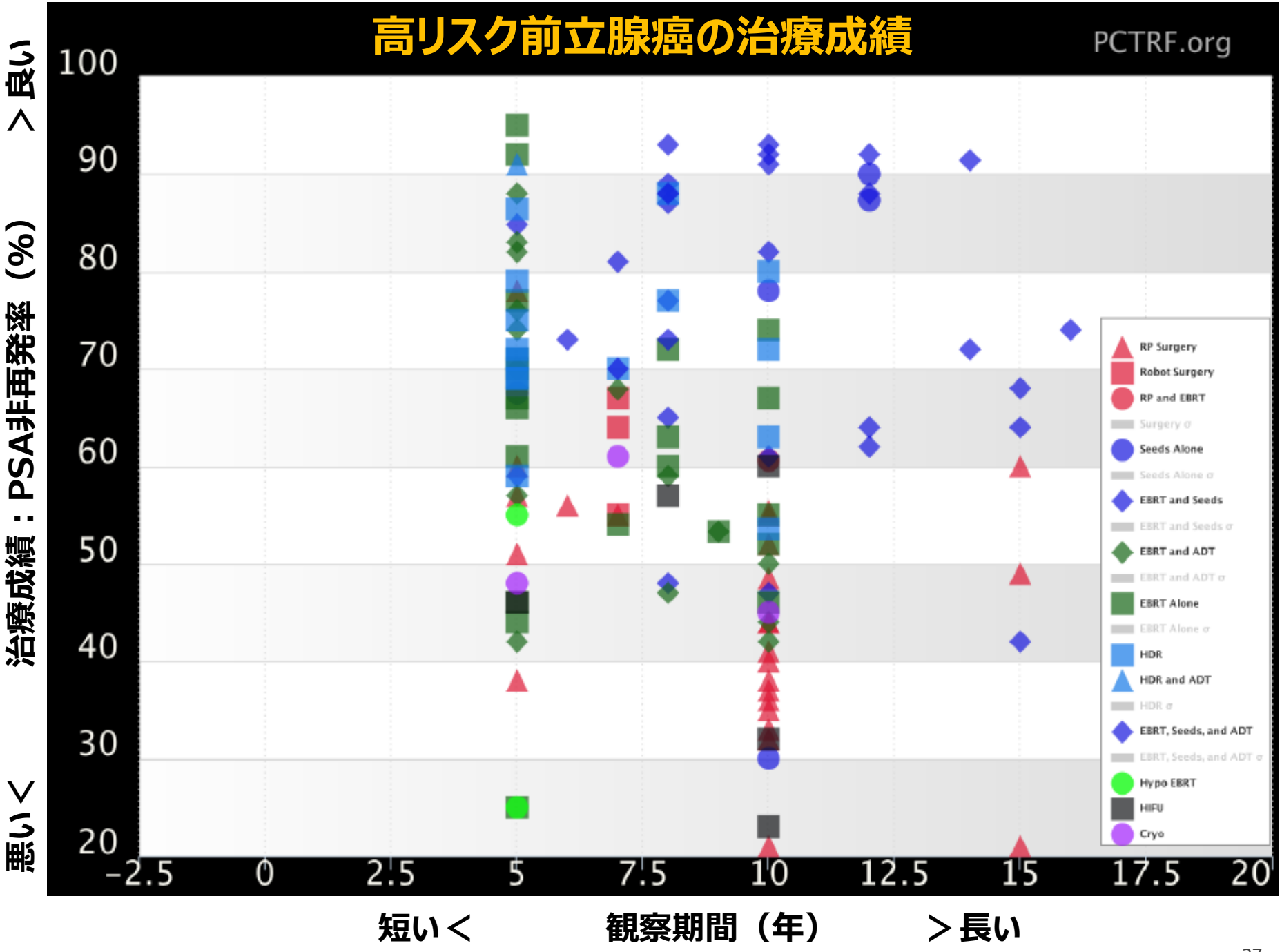
高リスク群は、以下の因子の組み合わせによって定義されます。これらの因子については診断医から提供されるもので、癌の病期・グリソンスコア・PSA値を含みます。
高リスク群には2つの定義があり、いずれも使用可能です。

- Zelefskyの定義
  以下の2因子以上
  臨床病期：T_{1c}～T_{2b}
  グリソンスコア＞7
  PSA：10-20ng/mL

- D'Amicoの定義
PSA＞20ng/mL, グリソンスコア：8～10, 臨床病期≧T_{2c}

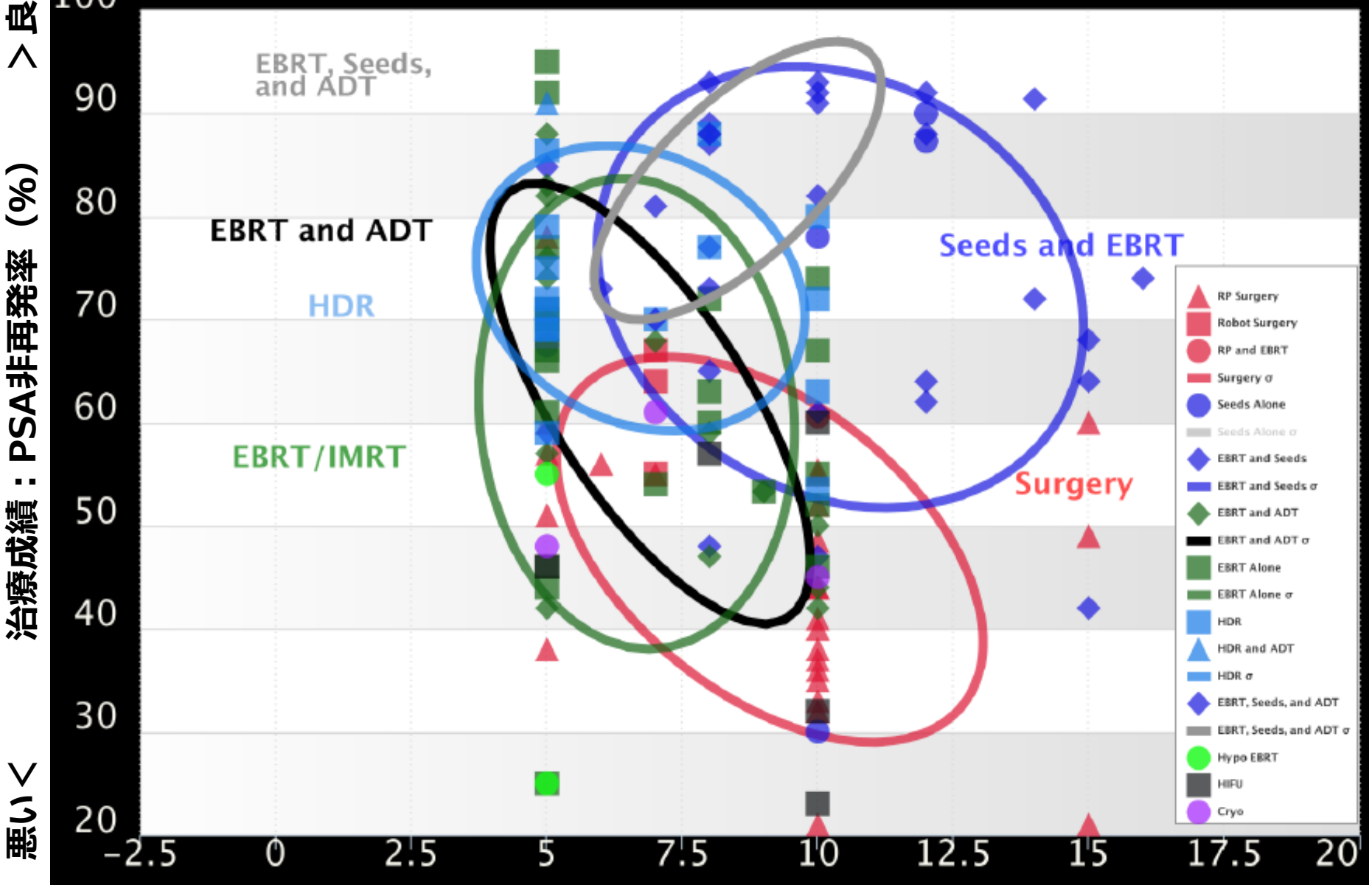
高リスク前立腺癌の治療成績

PCTRF.org



高リスク前立腺癌の治療成績

PCTRF.org



＞良い

治療成績：PSA非再発率（%）

悪い＜

短い＜　観察期間（年）　＞長い

考察

- 低リスク前立腺癌患者さんの場合、ほとんどの方がどの治療法でも成功が期待できます。
- 長期間の成績結果比較グラフの上部にある治療方法は、治療を受けた患者さんに治療後のPSA上昇がみられなかったことを示しています。おそらくこれらの患者さんは前立腺癌の再発が無い状態を維持できる見込みが高いと思われます。患者さんご自身でグラフを見て決められることをお奨めします。
- いずれの治療法でも、重篤な副作用の発生頻度を考慮することが必要です。