

前立腺癌に対する放射線療法と手術療法の比較(150416)

前立腺癌に対する手術と放射線療法の効果を検討した論文を学生と抄読。放射線療法も手術と同等という意見もあるようだが、試験の結果ではどうなのだろうか。

文献 1 は前立腺癌治療に関するシステマティックレビュー。以下のような記載があり、ランダム化比較試験ではない試験で、根治的前立腺全摘除術群で総死亡や前立腺癌による死亡が少ないという結果である。参考程度にしておこうと思う。

Six nonrandomized comparison studies reported that all-cause and prostate cancer-specific mortality was lower in patients treated with RP than in patients treated with external beam radiation therapy (SOE: low).

Table 16. Major findings reported by nonrandomized comparative studies for Key Question 1 (continued)

Treatments Being Compared	Outcome	Evidence Base	Major Findings Reported in the Study	Detailed Results Abstracted
RP vs. EBRT	All-cause mortality	Nepple et al. ³⁰ Rice et al. ³⁶ Cooperberg et al. ³⁹ Hoffman et al. ³⁸ Mukherjee et al. ³⁷ Albertsen et al. ⁴²	Nepple et al. ³⁰ EBRT was associated with an increase in all-cause mortality compared with RP at median followup of 7.2 years. Rice et al. ³⁶ There was no significant difference between RP and EBRT at 6.8-year followup in overall mortality, $p=0.18$. Cooperberg et al. ³⁹ HR 2.21 (95% CI 1.50 to 3.24) in favor of RP at between 3 and 4 year followup visits. Hoffman et al. ³⁸ After 15 years of followup, all-cause mortality was more favorable for men who underwent RP than with EBRT (HR 0.35; 95% CI, 0.26 to 0.49) Mukherjee et al. ³⁷ All-cause mortality was 3.6% in the RP group and 28.8% in the EBRT group, $p<0.001$ at 3-year followup. Albertsen et al. ⁴² At an average of 13.3-year followup, RP was associated with improved overall survival compared with overall survival in the radiation group.	Table F-2 of Appendix F

(参考文献 1 より引用)

文献 2 は RCT を含むメタ解析。(と言っても、これらもほとんど観察研究)

●PECO

P: localized, high-risk prostate cancer (PC),

E: Radical prostatectomy (RP)

C: external beam radiotherapy (RT)

O: overall survival (OS) and PC-specific mortality (PCSM) risks

限局性でハイリスクの前立腺癌に対して、根治的前立腺全摘除術を施行すると、体外照射療法を施行する場合と比較して、総死亡、前立腺癌による死亡が減るかどうかを検討した研究であることが分かる。

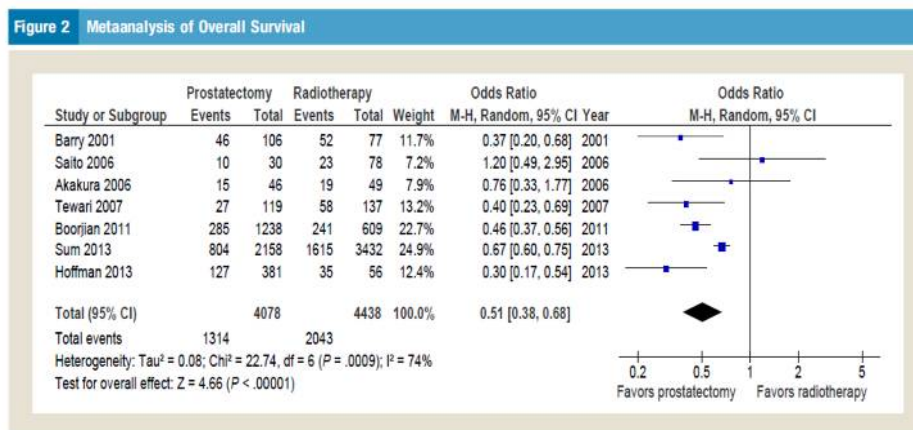
●妥当か

抄録に、randomized or observational studies とある。ほとんどが観察研究なので、介入の効果を検討するには不十分と思われる。参考程度に読み進める。

●結果

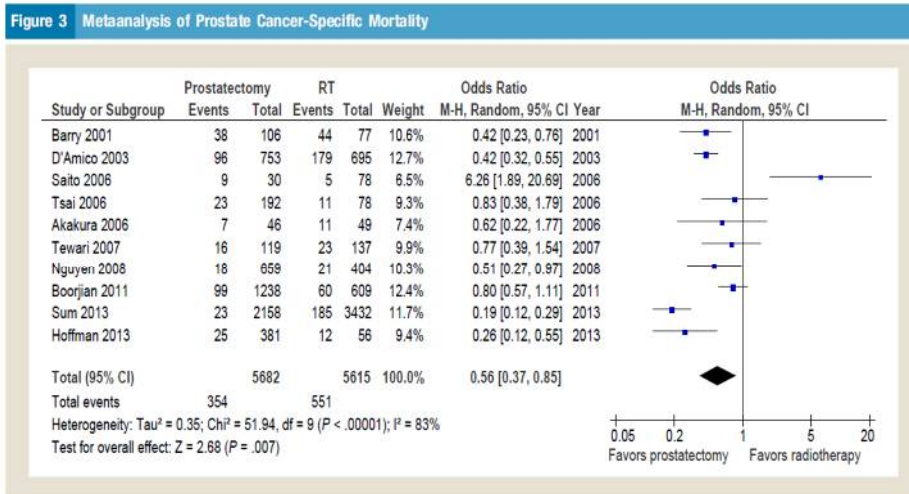
根治的前立腺摘除術は体外照射療法と比較して、総死亡は 49%減少する。前立腺癌による死亡は 47%減少する。ただし、RCT のメタ解析の結果として解釈は出来ない。

Seventeen studies were included (1 randomized and 16 retrospective). RP was associated with improved OS (OR, 0.51; 95% confidence interval [CI], 0.38–0.68; $P < .00001$), PCSM (OR, 0.56; 95% CI, 0.37–0.85; $P = .007$), and non-PCSM (OR, 0.53; 95% CI, 0.35–0.8; $P = .002$) compared with RT. Biochemical relapse-free survival rates were similar to those of RT.



Abbreviation: M-H = Mantel-Haenszel.

(参考文献 2 より引用)



Abbreviation: M-H = Mantel-Haenszel.

(参考文献 2 より引用)

文献 3 は日本で行われた RCT。

●PECO

P: locally advanced prostate cancer (One hundred patients with T2b-3N0M0 prostate cancer)

E: radical prostatectomy plus endocrine therapy (46 underwent radical prostatectomy with pelvic lymph node dissection)

C: external beam radiotherapy plus endocrine therapy (49 were treated with external beam radiation by linear accelerator with 40-50 Gy to the whole pelvis and 20-Gy boost to the prostatic area.)

O: The long-term outcome and morbidity were examined.

For all patients, endocrine therapy was initiated 8 weeks before surgery or radiotherapy and continued thereafter.

ホルモン療法を施行している局所進行前立腺癌 (T2b-3N0M0) の患者に対して、根治的前立腺全摘除術を施行すると、体外照射療法を施行する場合と比較して、総死亡などが改善するかどうかを検討した研究であることが分かる。

プライマリアウトカムははっきりしないが、総死亡ということにしておこうと思う。

●妥当か

抄録中に randomized、Median follow-up period was 102 months.などの記載がある。ITT 解析についての記載は無いが、Five patients were excluded before randomization.とあり、除外されている症例はランダム化の前であることが分かる。大きな問題は無いと思われる。

●結果

総死亡は前立腺全摘除術群で減少する傾向であったが、有意差は認めなかった。(生化学的非再発率、臨床的非再発率、前立腺癌による死亡なども同様の傾向)

At 10 years overall survival rates in the surgery group were better than the radiation group (76.2% versus 71.1% for biochemical progression-free rates; P . 0.25, 83.5% versus 66.1% for clinical progression-free rates; P . 0.14, 85.7% versus 77.1% for cause-specific survival rates; P . 0.06, and 67.9% versus 60.9% for overall survival rates; P . 0.30), although none of them reached statistical significance. Erectile dysfunction was recognized in almost all patients as a result of continuous endocrine therapy. Incontinence requiring more than one pad per day was observed more frequently in the surgery group than the radiation group (P , 0.01).

文献 4 も日本で行われた RCT。

●PECO

P: locally advanced prostate cancer (Stages B2 and C)

E: radical prostatectomy (Forty-six patients underwent radical prostatectomy with pelvic lymph node dissection)

C: external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities (49 were treated with radiation by linear accelerator with 40 to 50 Gy to the whole pelvis and a 20-Gy boost to the prostatic area.)

O: The progression-free and cause-specific survival rates at 5 years

For all patients, endocrine therapy was initiated 8 weeks before surgery or radiation, and continued thereafter.

ホルモン療法を施行している局所進行前立腺癌(ステージ B2、C)の患者に対して、根治的前立腺全摘除術を施行すると、体外照射療法を施行する場合と比較して、無増悪生存率、補正生存率(前立腺癌で死なない率)が改善するかどうかを検討した研究であることが分かる。

● 妥当か

抄録中に randomized trial とあり、本文の MATERIAL AND METHODS には Five patients were excluded before randomization とある。ITT 解析はされていると判断できる。

● 結果

無増悪生存率、補正生存率ともに根治的前立腺全摘除術で高かった。

癌が増悪したり死亡したりしたのは、根治的前立腺全摘除術群で 9.5%、体外照射療法群で 18.8%ということになる。この数値を用いて計算してみる。

RRR: $1 - 9.5/18.8 = 49.5\%$

ARR: $18.8 - 9.5 = 9.3\%$

NNT: $1/ARR = 10.8$ 11 人(5 年)

The progression-free and cause-specific survival rates at 5 years were 90.5% and 96.6% in the surgery group and 81.2% and 84.6% in the radiation group, respectively. The surgery group had better progression-free and cause-specific survival rates ($P = 0.044$ and 0.024 , respectively). More patients in the surgery group complained of urinary incontinence. The questionnaire revealed that quality of life was less disturbed in the radiation group.

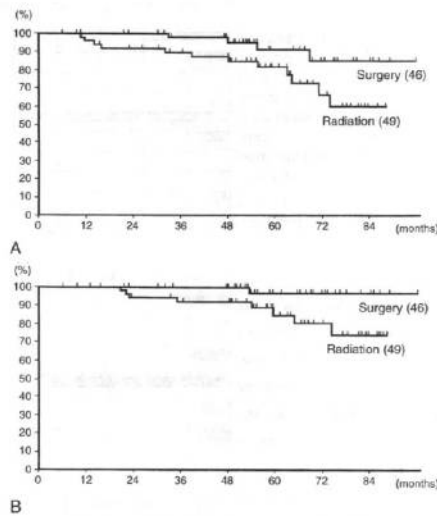


FIGURE 2. (A) Progression-free and (B) cause-specific survival curves by treatment group.

(参考文献 4 より引用)

ネットで放射線の方が有効とする論文が紹介されている(文献 5)。ただ、RCT ではないようだ…。真のエンドポイントでもない。本文が入手できなかったので、抄録を流し読んでみる。

PECO を拾うと以下のようなになる。

P: localized prostate cancer

E: external-beam radiotherapy (RT)

C: radical prostatectomy (RP)

O: biochemical relapse-free survival (bRFS)

限局性前立腺癌の患者に対して、体外照射療法を施行すると、根治的前立腺全摘除術を施行する場合と比較して、生化学的非再発率が改善するかどうかを検討した研究であることが分かる。

ただし、介入試験ではないので介入の効果を検討するには不十分。生化学的非再発率についても、各群で基準が異なるので直接比較することは難しいと思う。いずれにしても真のエンドポイントともいえない。

Biochemical relapse was considered detectable PSA levels (> 0.2 ng/mL) in RP patients and three

consecutive rising PSA levels in RT patients.

観察研究なので、それぞれの介入のどちらが優れているのかを判断するのは難しい。治療の結果、こういう状況にあるということしか言えないと思う。

質の高い RCT と一緒に議論するにはやや根拠が不十分な気がする。

Eight-year bRFS rates for RP versus RT were 72% and 70%, respectively ($P = .010$). Multivariate analysis indicated T stage ($P < .001$), pretreatment PSA ($P < .001$), bGS ($P < .001$), year of therapy ($P < .001$), and neoadjuvant AD ($P = .019$) to be the only independent predictors of relapse. Age ($P = .78$), race ($P = .29$), prior transurethral resection of prostate ($P = .81$), and treatment modality ($P = .96$) were not independent predictors of treatment failure. Fifty-one percent of RP patients had favorable tumors (T1 to T2A, pretreatment PSA ≤ 10 ng/mL, bGS ≤ 7), compared with only 34% of RT patients ($P < .001$). Repeat analysis with a stringent definition of biochemical failure and excluding patients receiving AD indicated no impact of treatment modality on outcome.

対象となる患者のステージにもよるのかもしれないが、どちらかに分があるとすれば、やはり手術なのかな・・・。

参考文献

1. Sun F, Oyesanmi O, Fontanarosa J, Reston J, Guzzo T, Schoelles K. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: Update of a 2008 Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Dec. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269320/>PubMed PMID: 25610935.
2. Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. Clin Genitourin Cancer. 2014 Aug;12(4):215-24. doi:10.1016/j.clgc.2014.01.010. Epub 2014 Feb 6. Review. PubMed PMID: 24589471.
3. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, Hirano D, Takimoto Y, Kamoto T, Ogawa O, Sumiyoshi Y, Shimazaki J, Kakizoe T; Japanese Study Group for Locally Advanced Prostate Cancer. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally

advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 Dec;36(12):789-93. Epub 2006 Nov 2. PubMed PMID: 17082219.

4. Akakura K, Isaka S, Akimoto S, Ito H, Okada K, Hachiya T, Yoshida O, Arai Y, Usami M, Kotake T, Tobisu K, Ohashi Y, Sumiyoshi Y, Kakizoe T, Shimazaki J. Long-term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology*. 1999 Aug;54(2):313-8. PubMed PMID: 10443731.
5. Kupelian PA, Elshaiikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. 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 Aug 15;20(16):3376-85. PubMed PMID: 12177097.