

Clinical and pathological study of radical prostatectomy for prostate cancer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 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/2297/40315

1. 前立腺全摘除術症例におけるNeoadjuvant 療法の 病理学的治療効果と予後

北川 育秀^{*1} 越田 潔^{*2} 溝上 敦^{*2} 江川 雅之^{*2} 小松 和人^{*2}
中島 慎一^{*3} 三崎 俊光^{*3} 勝見 哲郎^{*1} 並木 幹夫^{*2}

*1 国立金沢病院泌尿器科 *2 金沢大学泌尿器科 *3 市立砺波総合病院泌尿器科

要旨: 1993年1月から2000年6月までにネオアジュバントホルモン療法後に根治的前立腺全摘除術が施行された前立腺癌100例の予後についてレトロスペクティブに検討した。前立腺全摘標本の病理組織学的所見においてはPTxN1症例, Gleason score 8以上の症例でそれぞれ有意に再発率が高かった。臨床的には, 治療前PSA値が20ng/ml以上, 前立腺生検所見でのGleason score 7以上の症例で有意に再発率が高かったが, これらのhigh riskを有する症例群においても, 病理組織学的治療効果がgrade 3の症例では再発が認められなかった。ネオアジュバント療法施行症例においては取り扱い規約の病理組織学的治療効果判定は再発予測に有用であると考えられた。

key words ネオアジュバントホルモン療法, 根治的前立腺全摘除術, 病理学的治療効果

はじめに

従来より, 限局性前立腺癌に対し根治的前立腺摘除術を行う前にホルモン療法を施行すること(ネオアジュバントホルモン療法)の臨床的有用性が報告されており, 広く行われている¹⁻³⁾。ただし, 長期に経過観察を行った例では, ネオアジュバント療法群と非施行群において再発率に差が認められなかったとする報告³⁻⁵⁾もあり, ネオアジュバント療法の是非については今だに議論の分かれるところである。

Clinical and pathological study of radical prostatectomy for prostate cancer

Yasuhide Kitagawa^{*1}, Kiyoshi Koshida^{*2}, Atsushi Mizokami^{*2}, Masayuki Egawa^{*2}, Kazuto Komatsu^{*2}, Shinichi Nakashima^{*3}, Toshimitsu Misaki^{*3}, Tetsuo Katsumi^{*1} and Mikio Namiki^{*2}

Department of Urology, National Kanazawa Hospital^{*1}; Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University^{*2}; Department of Urology, Tonami General Hospital^{*3}

key words : neoadjuvant hormonal therapy, radical prostatectomy pathological treatment effect

*1 金沢市下石引町1-1 (076-262-4161) 〒920-8650

今回, われわれはネオアジュバント施行症例について経過観察を行い, 特に病理組織学的な治療効果と予後の点から検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は, 国立金沢病院泌尿器科, 市立砺波総合病院泌尿器科, 金沢大学医学部泌尿器科の3施設において1993年1月から2000年6月までの間にネオアジュバントホルモン療法後に根治的前立腺全摘除術が施行された100例で, 年齢は52歳から82歳(平均68.3歳)であった。前立腺癌取り扱い規約に基づく臨床病期は, T1b:3例, T1c:24例, T2:59例, T3:14例であった。

ネオアジュバント療法の内訳は, 94例がLH-RHアナログあるいは外科的除精術とアンチアンドロゲン剤を併用したいわゆるTAB(total androgen blockade)療法で, 残りの6例にはステロイド性アンチアンドロゲン剤のみが投与された。ネオアジュバント療法の期間は2ヵ月から11ヵ月で, 91%の症例では6ヵ月以内であった。すべての症例に, 根治的前立腺全摘除術と骨盤内リンパ節郭清術が施行され, 得られた病理標本は取り扱い規約⁶⁾に基づいて評価された。

術後、72例にTAB療法あるいはLH-RHアナログのみの投与（または外科的除精術）が継続されたが、このうち24例にはリンパ節転移あるいは精嚢浸潤が認められたため、13例には被膜浸潤がみとめられたためであった。残りの35例のpT2症例には予防的にアジュバント療法が行われた。術後は3ヵ月ごとに血清PSA値を測定し、0.5ng/ml以上を示した時点で再発とした。

II. 結果

前立腺全摘標本の病理学的所見と臨床所見との関連については表1に示される通りであった。病理学的病期については、38例がunderstaging症例であった（表1A）。病理学的に評価可能であった83例中35例においてup-gradingが認められた（表1B）。17例においてはネオアジュバント療法の効果が著明で、病理学的治療効果Grade 3の症例と考えられ、病理学的分化度を評価することはできなかった。

術後の経過観察期間は8ヵ月から101ヵ月（平均34.2ヵ月）で、18例（18%）に再発が認められた。5年非再発率は、pT2症例で81.5%、pT3症例で88.9%、pTxN1（D1）症例で33.3%とD1症例で有意に再発率が高かった（図1A）。病理学的分化度については、5年非再発率がGleason score 7以下の症例で92.7%であったのに対して、Gleason score 8以上の症例では30.9%と有意に再発率が高かった（図1B）。

治療前PSA値と前立腺生検所見については、治療前PSA値20ng/ml以上、生検Gleason score 7以上の症例で有意に再発率が高く、これをhigh riskとしたところ、no-high risk症例（35例）の5年再発率が12.8%であったのに対し（再発2例）、high risk症例（65例）の5年再発率は28.6%であった（再発16例

（図2）。

65例のhigh risk症例群において、前立腺全摘標本の病理組織学的治療効果と再発との関連を検討した。取り扱い規約での治療効果grade 3症例（7例：10.8%）では再発が認められなかったのに対し、effect grade 0症例（15例：23.1%）の5年非再発率は32.9%と有意に予後不良であった（図3A）。全摘術施行前のPSA nadir値については0.5ng/ml以下の症例で再発率が低い傾向があったが、有意ではなかった（図3B）。

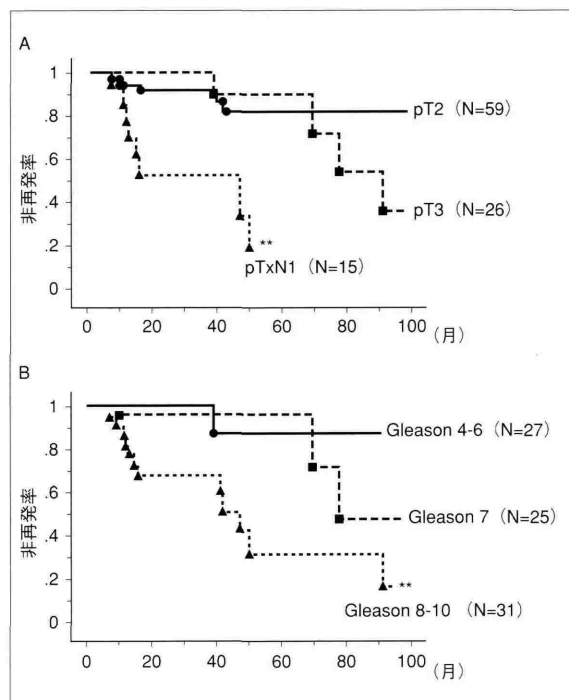


図1 病理学的
A：病期別 B：分化度別非再発率 (**: p<0.05)

表1 前立腺全摘除術の病理所見と臨床所見

A：病理学的病期												
P-stage	Clinical Stage				Biopsy Gleason Sum				治療前PSA (ng/ml)			
	T1b	T1c	T2	T3	<4	5,6	7	8<	<4	4-10	10-20	20<
pT2	3	15	37	4	5	34	13	7	7	16	18	18
pT3	0	8	15	3	0	10	11	5	1	6	9	10
pTxN+	0	1	7	7	0	2	2	11	0	0	1	14

B：病理学的分化度									
Prostatectomy Gleason Sum	Biopsy Gleason Sum				治療前PSA (ng/ml)				
	<4	5,6	7	8<	<4	4-10	10-20	20<	
5,6	5	18	4	0	1	9	10	7	
7	0	14	9	2	2	6	7	10	
8<	0	3	10	18	1	1	7	22	

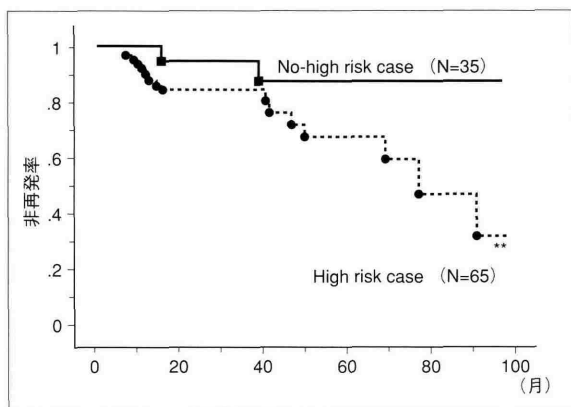


図2 臨床所見別非再発率 (治療前PSA値20ng/ml以上 and/or前立腺生検Gleason score 7以上をhigh risk factorとした) (**: p<0.05)

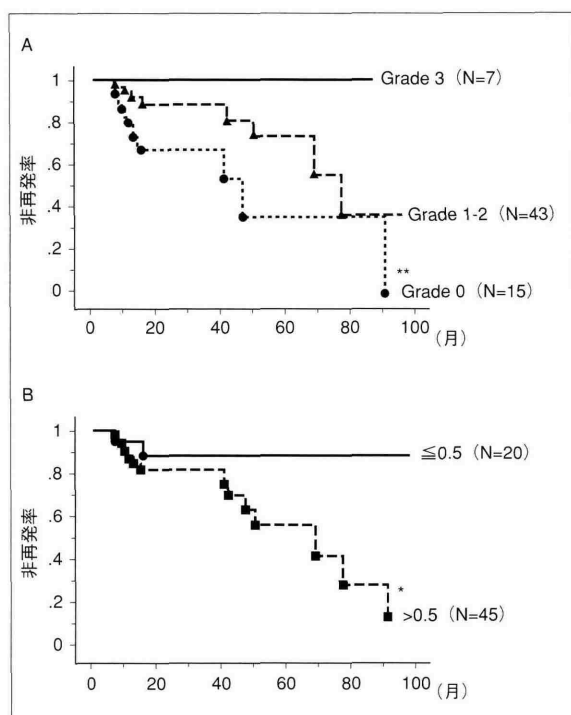


図3 high risk症例における
A: 組織学的治療効果別 B: PSA nadir値別非再発率
(**: p<0.05, *: p<0.1)

Ⅲ. 考 察

前立腺癌症例において、ネオアジュバントホルモン療法は原発巣における腫瘍の増殖を抑制するのに有用だとされており、実際にネオアジュバント療法施行症例においては、断端陽性率が低下すると報告されている¹⁻³⁾。ただし、長期経過観察を行った報告では、必ずしもネオアジュバント療法施行群の再発率が低下するわけではないとされており³⁻⁶⁾、この理由として、すべての症例においてdown-staging, down-gradingが起こるわけではないためと考えられ

ている。今回われわれの検討では、15%にリンパ節転移が認められ、これらの症例においては再発率が非常に高かった。病理学的分化度については、Gleason score 8以上の症例で再発率が有意に高く、ネオアジュバント療法施行症例においても前立腺全摘除術標本の病理学的所見が再発の予測に有用であることが示された。

臨床的には、治療前PSA値20ng/ml以上、生検 Gleason score 7以上の症例で有意に再発率が高かった。最近、臨床病期、治療前PSA値、前立腺生検所見における病理学的分化度を組み合わせて用いることで、根治的前立腺全摘除症例におけるリンパ節転移の有無、ひいては予後を予測し得ることが報告されている^{7, 8)}が、ネオアジュバント療法施行症例においても、治療前PSA値20ng/ml以上、前立腺生検 Gleason score 7以上は再発の危険因子となりうると考えられた。

ネオアジュバント療法を施行した症例では、前立腺全摘除標本の病理所見が修飾され、正確な評価が困難になることが知られている⁹⁻¹²⁾。特にGleason grading systemでは、悪性度の高い部分の所見が強調されるため、評価基準として適当ではないと報告されている¹³⁾。ネオアジュバント療法の病理学的治療効果判定についてはまだ国際的な評価基準はなく、Van de Voordeらが病理学的なscoring systemを提唱している¹⁴⁾が、この基準に基づいて長期経過観察を行った報告はまだない。本邦では従来より前立腺癌取り扱い規約において組織学的治療効果判定基準が定義されている。今回、われわれはこの基準に基づいて特にhigh risk症例について病理組織学的な治療効果と再発に関して検討したが、治療効果 grade 3症例 (すなわち残存癌細胞をほとんど認めなかった例) では再発を認めなかったのに対し、grade 0 (治療効果がほとんど認められなかったもの) では、有意に再発率が高かった。ネオアジュバント療法中のPSA nadir値では再発率に有意な差は認められず、治療効果判定には取り扱い規約に基づく病理組織学的な評価の方がより優れており、かつ再発の予測にも有用であると考えられた。high risk症例群においても組織学的治療効果が良好な症例では再発率が低いという結果を考えると、今後、high risk症例の治療方針を決定するのに前立腺再生検による病理組織学的治療効果判定を応用できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Soloway, M. S., Sharifi, R., Wajzman, Z., et al.: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J. Urol.*, **154**, 424-428, 1995.
- 2) Labrie, F., Cusan, L. and Gomes, J.: Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology*, **44**, 29-37, 1994.
- 3) Cookson, M. S., Sogani, P. C., Russo, P., et al.: Pathologic staging and biochemical recurrence after neoadjuvant androgen deprivation therapy in combination with radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: result of a phase II study. *Br. J. Urol.*, **79**, 432-438, 1997.
- 4) Fair, W. R., Cookson, M. S., Stroumbakis, N., et al.: The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results. *Urology*, **49** (suppl 3A), 46-55, 1997.
- 5) Klotz, L. H., Goldenberg, S. L., Jewett, M., et al.: CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. *Canadian Urologic Oncology Group. Urology*, **53**, 757-763, 1999.
- 6) 日本泌尿器科学会・日本病理学会：泌尿器科・病理前立腺癌取り扱い規約（第3版）。金原出版，東京，2001.
- 7) Partin, A. W., Kattan, M. W., Subong, E. N. P., et al.: Clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*, **277**, 1445-1451, 1997.
- 8) Peller, P. A., Young, D. C., Marmaduke, D. P., et al.: Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer*, **75**, 530-538, 1995.
- 9) Murphy, W. M., Soloway, M. S. and Barrows, G. H., et al.: Pathologic changes associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer*, **68**, 821-828, 1991.
- 10) Smith, D. M. and Murphy, W. M.: Histologic changes in prostatic carcinomas treated with leuprolide (luteinizing hormone-releasing hormone effect): distinction from poor tumor differentiation. *Cancer*, **73**, 1472-1477, 1994.
- 11) Armas, O. A., Aprikian, A. G., Melamed, J., et al.: Clinical and pathobiological effects of neoadjuvant total androgen ablation therapy on clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, **18**, 979-991, 1994.
- 12) Vaillancourt, L., Têtu, B., Fradet, Y., et al.: Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, **20**, 86-93, 1996.
- 13) Reuter, V. E.: Pathological changes in benign and malignant prostatic tissue following androgen deprivation therapy. *Urology*, **49** (suppl 3A), 16-22, 1997.
- 14) Van, de. Voorde, W. N., Elgamal, A. A., Van, Poppel, H. P.: Morphologic and immunohistochemical changes in prostate cancer after preoperative hormonal therapy. *Cancer*, **74**, 3164-3175, 1994.