

## 難治性前立腺癌に対する治療の現状と問題点： 前立腺全割標本を用いたネオアジュバント療法の 臨床病理組織学的検討

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：平尾佳彦教授）

植村 天受, 趙 順規, 平尾 佳彦

奈良県立医科大学第2病理学教室（主任：小西 登教授）

小 西 登

### CLINICOPATHOLOGICAL SIGNIFICANCE OF NEOADJUVANT HORMONAL THERAPY PRIOR TO RADICAL PROSTATECTOMY: WHOLE SECTION ANALYSIS

Hirotsugu UEMURA, Masaki CHO and Yoshihiko HIRAO

*From the Department of Urology, Nara Medical University*

Noboru KONISHI

*From the Second Department of Pathology, Nara Medical University*

We investigated whether the histopathological effect (cell viability) of neoadjuvant hormonal treatment before radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer is involved in the biochemical outcome, i.e., androgen independency. Non-randomized prospective trial was carried out between September 1996 and April 2001 involving the patients with clinical stage T1-3 prostate cancer, including 62 who underwent radical prostatectomy after receiving neoadjuvant hormonal treatment for an average of 6.3 months and 76 who underwent radical prostatectomy only. All resected specimens were histopathologically diagnosed by whole section analysis. The patients receiving neoadjuvant hormonal treatment were categorized into 4 groups according to the histological change in the resected prostate. There were 8 patients in G0 (all viable cells), 11 patients in G1 (more than 50% viable cells), 26 patients G2 (more than 50% non-viable cells) and 17 patients in G3 (no cancer cells). No difference in the patient background (prostate specific antigen, stage, Gleason score, positive core Nr, duration of neoadjuvant therapy) was observed in any group, except for the duration of ( $p < 0.05$ ). Multivariate hazards analyses revealed that only the duration of neoadjuvant hormonal treatment was independently associated with excellent responders with grade 3 histological effect. Neoadjuvant hormonal therapy prior to radical operation resulted in various histopathological changes in the prostate, but it is not clear whether the histological effects of hormonal treatment might be involved in the outcome. A longer follow-up randomized prospective trial is necessary.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 719-723, 2002)

**Key words:** Prostate cancer, Neoadjuvant hormonal therapy, Whole section analysis

#### 緒 言

未治療前立腺癌のほとんどはアンドロゲン依存性であり、転移のある進行性前立腺癌においても約80%は内分泌療法が有効である。しかしながら、初期内分泌療法が著効した症例でも、ホルモン不応癌となり再燃する場合が少なくなく、ホルモン非依存性癌の有無が予後を左右すると言っても過言ではない。われわれは前立腺全摘除症例の全割大切片標本を用いて、ネオアジュバント内分泌療法による組織学的治療効果と、ホルモン非依存性癌の存在および再燃に対する影響因子

について retrospective に検討した。

#### 対象と方法

1996年9月より2001年4月までの期間に、奈良県立医科大学泌尿器科および関連施設において3カ月以上のLH-RHをベースとしてネオアジュバント内分泌療法を施行し、全割大切片標本にて病理組織学的に検討したネオアジュバント群62例と同時期に前立腺全摘除術を施行したコントロール群（非ネオアジュバント群）76例を対象とした。ネオアジュバント療法の期間は平均 $6.3 \pm 3.4$ （3~21）カ月で、その内容は CAB

療法が56例と最も多く、LH-RH 製剤単独、抗アンドロゲン剤単独および DES (ホンバン) 単独療法が各2例であった。

前立腺全摘標本は4% buffered formalin で十分固定した後、約5mm 間隔の CT スライスで全割の上、大切片 H & E 標本スライドを作製し、1人の病理医(N.K.) が前立腺癌取り扱い規約に準じて病理診断を行い、ネオアジュバント内分泌療法による組織学的療法効果と被膜外浸潤、断端陽性率、精のう浸潤などの臨床病理組織学的パラメータとの関係について検討した。ネオアジュバント療法による治療効果は grade 3 を excellent responder, grade 2 を good responder, grade 1/0 を poor responder として解析した。

また、解析ソフトは Stat-View 5.0 にて t 検定,  $\chi^2$  検定, ロジスティック回帰モデルを用いて行った。

## 結 果

### 1 患者背景

両群間の患者背景をみると、術前 PSA 値はネオアジュバント群が 36.1 ng/ml, コントロール群が 22.7 ng/ml ( $P=0.04$ ) とネオアジュバント群が有意に高く、臨床病期においてもネオアジュバント群で T1/2 : 39例, T3 : 23例, コントロール群において T1/2 : 64例, T3 : 12例とネオアジュバント群に high stage が多く認められた ( $P=0.003$ )。しかし、その他の因子 (年齢, PS, 生検分化度) については両群間に差は認めなかった。

### 2. 病理組織学的局所浸潤度

両群間における局所の進展、脈管侵襲の頻度について比較的検討したところ、Table 1 に示すごとく、ネオアジュバント群において被膜外浸潤、断端陽性率、リンパ管侵襲の頻度がコントロールよりも有意に低かったが、精のう浸潤、リンパ節転移、リンパ節転移の頻度については両群間に差は認められなかった。

### 3. 組織学的治療効果

ネオアジュバント療法施行群62例における組織学的治療効果は grade 0 : 7例, grade 1 : 11例, grade 2 : 26例, grade 3 : 17例であった。術前内分泌療法による治療効果と生検分化度との間に有意な関係は認められなかったが、病症病期においてはネオアジュバン

Table 1. Pathological findings (neoadjuvant vs. control)

	Neoadjuvant n=62	Control n=76	P value
Cap. penetration	28%	54%	0.002
Positive margin	25%	49%	0.004
SV invasion	14%	14%	0.943
pN1	2%	7%	0.223
Vesicle invasion	5%	16%	0.057

Table 2. Histological effects with respect to clinical stage

Stage	Histological effects (grade)		
	Excellent (G3)	Good (G2)	Poor (G1/0)
T1c	3	1	0
T2a	6	8	3
T2b	2	9	8
T3a	4	6	1
T3b	2	2	7

G3/excellent responder (n=17); G2/good responder (n=26); G0, G1/poor responder (n=19) Excel vs. Poor:  $p=0.023$ , Excel vs. Good:  $p=0.384$ , Good vs. Poor:  $p=0.068$ .

Table 3. Histological effects with respect to biopsy grade

Biopsy grade	Histological effects (grade)		
	Excellent (G3)	Good (G2)	Poor (G1/0)
Well	5	7	3
Moderate	9	14	9
Poor	3	5	7

G3/excellent responder (n=17); G2/good responder (n=26); G0, G1/poor responder (n=19) Excel vs. Poor:  $p=0.478$ , excel vs. Good:  $p=0.981$ , Good vs. Poor:  $p=0.504$ .

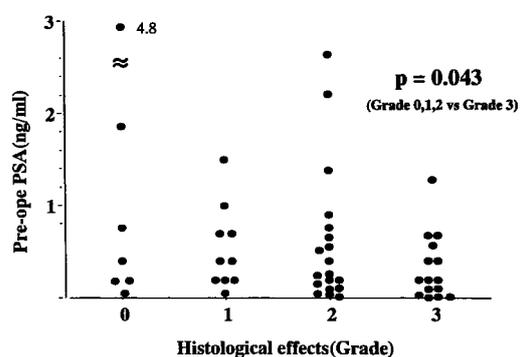


Fig. 1. Histological effect with respect to pre-operative PSA.

ト療法の poor responder (grade 1/0) に high stage の症例が若干多い傾向が認められた (Table 2, 3)。

次に手術直前の血清 PSA 値と組織学的治療効果とを比較すると、当然のことながら excellent responder (grade 3) を得られた症例は PSA 値が最も低い傾向にあった (Fig. 1)。また治療前 PSA 値、針生検陽性コア数と組織学的治療効果との間に有意な関係は認められなかったが、ネオアジュバント療法の治療期間が長くなるにつれて excellent responder (grade 3) の頻度が高くなる傾向が認められた (Table 4)。そこで、各パラメータすなわち、年齢、治療前 PSA 値、臨床病期、治療期間、生検分化度、生検コア数で多変量解析を行ったところ、ネオアジュバント内分泌療法の治療期間が、組織学的治療効果 excellent respon-

Table 4. Histological effects with respect to other factors

	Excellent	Good	Poor	Statics
Duration of therapy	7.9± 4.8	5.6± 2.4	4.6± 1.8	Excel vs. Poor: p=0.003 Excel vs. Good: p=0.019 Good vs. Poor: p=0.061
Pre treatment PSA	42.7±65.4	51.8±62.4	40.2±57.4	Excel vs. Poor: p=0.451 Excel vs. Good: p=0.326 Good vs. Poor: p=0.263
Number of positive core	3.2± 1.9	3.2± 1.1	3.1± 1.4	Excel vs. Poor: p=0.414 Excel vs. Good: p=0.412 Good vs. Poor: p=0.475

G3/excellent responder (n=17); G2/good responder (n=26); G0, G1/poor responder (n=19).

Table 5. Predictive factors for maximum histological effect (multivariate analysis)

Factors	P value
Age	0.902
cT3*	0.383
Pre treat PSA	0.898
Duration of treat	0.004
Biopsy moderate**	0.375
poor**	0.779
No. of positive core	0.626

\* vs. T2, \*\* vs. Well. Logistic regression test.

der (grade 3) の唯一の影響因子であった (Table 5).

#### 4. PSA failure とネオアジュバント療法

病理組織学的に pT2 で surgical margin および pN 陰性すなわち病理組織学的に限局癌である症例はネオアジュバント群が34例, コントロール群が25例あり, ネオアジュバント群のなかで臨床診断が T2b 以下の症例が20例であった. 病理組織学的に限局癌であるコントロール群25例に対してネオアジュバント群34例およびその中で臨床的に T2 以下の症例20例の両群と PSA failure につき比較検討したところ, 有意な差はないものの, 両ネオアジュバント群の方がコントロール群に比べわずかに PSA failure の頻度が高かった.

また, 術後観察期間が短いもののネオアジュバント内分泌療法による治療効果別に検討したところ, grade 3 を得られた excellent responder において PSA failure の頻度が低い傾向にあった (data not shown).

## 考 察

前立腺癌に対する治療で前立腺全摘除術は根治という意味で最も優れた治療法であると思われる. しかしながら clinical T1~2 の症例でも全摘してみると意外に断端陽性や被膜外浸潤が多く, 病理組織学的に限局癌であるのは50%前後である<sup>1-4)</sup>. Clinical T3 となると限局癌の比率は20%以下といっそう予後不良因子が増加することとなる<sup>5,6)</sup> その大きな理由としては術

前診断が under staging されていることがあげられる.

そのため, 最近, より正確な診断を目的としたノモグラムが作成され利用されるようになったのは周知の如くである<sup>7)</sup> ネオアジュバント内分泌療法の目的は術前に内分泌療法を行い, 局所での腫瘍を縮小させることにより限局癌の頻度を高め, 全摘術の根治性をできるだけ高くすることである. 今回のわれわれの検討で, LH-RH アナログをベースとしたネオアジュバント療法による原発巣に対する治療効果は, 被膜外浸潤の頻度, 切除断端の陽性率がそれぞれ28, 25%とコントロールの50%前後から有意に低下していた. 一方, 精のう浸潤とリンパ節転移の頻度については, コントロール群に比べほとんど差がなく, ネオアジュバント療法は, 被膜外浸潤や切除断端陽性には有効であるが, 精のう浸潤やリンパ節転移には効果がないようである. この結果はネオアジュバント療法に関する諸家らの報告とほぼ一致するものであった<sup>8-10)</sup>

内分泌療法による組織学的治療効果は欧米においては系統的にスケール化されたものではなく報告もほとんど見当たらない. 日本泌尿器科学会の前立腺癌取り扱い規約では以前より前立腺癌組織学的治療効果判定基準を設け, 第3版からは治療効果を grade 0a から 3b までの6段階に分けて明記している<sup>11)</sup> 今回われわれは内分泌療法の組織学的治療効果の観点より前立腺全摘症例を解析した.

ネオアジュバント内分泌療法による治療効果と予後に関する各パラメータを比較検討してみると, ネオアジュバント療法の治療期間が excellent responder (grade 3) の唯一の影響因子であった. すなわち内分泌療法の期間が長くなるほど組織学的治療効果 grade 3 の頻度が高くなる傾向が得られた. これは諸家らの報告でも同様で, 3カ月の LH-RH+ フルタミドのネオアジュバント療法で grade 3b すなわち P0 が得られた頻度は2~7%であるのに対し<sup>8-10)</sup> 8カ月の治療期間では15%前後と P0 の比率がかなり上昇している<sup>12,13)</sup> その理由として Gleave らは<sup>14)</sup>, ネオアジュバント療法初期にアンドロゲン遮断による PSA 産生の停止やアポトーシスにより PSA が急減し, そ

の後 PSA が緩徐に低下するのは腫瘍体積の縮小によるものであると説明している。すなわち3カ月の内分泌療法では腫瘍の縮小が十分でない可能性があることを示唆している。Soloway らは<sup>15)</sup>、cT2b の前立腺癌患者に LH-RH とフルタミドによる3カ月間ネオアジュバント療法の randomized prospective study を行い、最近術後の長期成績について報告している。それによると術後5年の PSA failure に関して3カ月間のネオアジュバント療法は有効とは言えずコントロール群と差は認めなかった。これらの結果から、より根治性を期待するのであれば、3カ月のネオアジュバント療法では不十分と考えられる。

また、ネオアジュバント療法による PSA の低下も excellent responder (grade 3) を予想できるよい指標となるかもしれない。一般にネオアジュバント内分泌療法により PSA 値著明に減少し、測定感度以下となることがしばしばある。われわれの検討でも諸家<sup>16,17)</sup>の報告と同様に著明に PSA の減少を認め、測定感度以下を得た頻度はネオアジュバント療法の治療期間が長くなるほど高かった。PSA 値が測定感度以下を達成した症例は限局癌であることが多く<sup>16,17)</sup>、自験例でも同様であった。そこでネオアジュバント療法の組織学的治療効果と術前の PSA 値を比較したところ excellent responder が有意に PSA 値が低い傾向を認めた。しかし、なかには測定感度以下の PSA にもかかわらず治療効果 grade 0, margin positive の症例も散見された。今回のネオアジュバント療法による組織学的治療効果の検討では、観察期間は短いものの excellent responder (grade 3) において、PSA failure の頻度が有意に低い傾向にあった。ネオアジュバント内分泌療法が予後にどのように影響するのか、また適切な内分泌療法の内容や期間について現在のところ明確なものはないようである。今後、より長期の follow-up を基本とした prospective な解析が必要と思われる。

## 結 語

ネオアジュバント内分泌療法を施行した前立腺癌全摘除症例の前割標本を用いて、内分泌療法による局所の治療効果について臨床病理組織学的に解析し、ホルモン不応癌に対する影響因子について retrospective に検討し、若干の文献的考察を加え報告した。

稿を終わるに当たり、貴重な臨床資料を提供いただいた関連施設の諸先生方に深謝いたします。

## 文 献

1) Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, et al.: Influence of capsular penetration on progression

- following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term follow up. *J Urol* **150**: 135-141, 1993
- 2) Paulson DF: Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* **152**: 1826-1830, 1994
- 3) Ohori M, Wheeler TM, Kattan W, et al.: Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* **154**: 1818-1824, 1995
- 4) Stein AVI, deKernion JB, Smith RB, et al.: Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer. *J Urol* **147**: 942-946, 1992
- 5) Van der Ouden D, Davidson PJ, Hop W, et al.: Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* **151**: 645-651, 1994
- 6) Lerner SE, Blute ML and Zincke H: Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer. outcome and contemporary morbidity. *J Urol* **154**: 1447-1452, 1995
- 7) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al.: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* **58**: 843-848, 2001
- 8) Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, et al.: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinically stage B2 (T2bNXM0) prostate cancer. *J Urol* **154**: 424-428, 1995
- 9) Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al.: Neoadjuvant hormone therapy: the Canadian experience. *Urology* **49**: 56-64, 1997
- 10) Wijes WPJ, Schulman CC and Debruyne FM: Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3N0M0 prostatic carcinoma. *Urology* **49**: 65-69, 1997
- 11) 日本泌尿器科学会 日本病理学会編: 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
- 12) Gleave ME, La Bianca SE, Goldenberg SL, et al.: Long-term neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy: evaluation of risk for biochemical recurrence at 5-year follow-up. *Urology* **56**: 289-294, 2000
- 13) Kollermann J, Feek U, Muller H, et al.: Non-detected tumor (pT0) after prolonged, neoadjuvant treatment of localized prostatic carcinoma. *Eur Urol* **38**: 714-720, 2000
- 14) Gleave ME, Goldenberg SL and Jones EC: Biochemical and pathological effects of 8 months of

- neoadjuvant androgen withdrawal therapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined prostate cancer. *J Urol* **155**: 213-219, 1996
- 15) Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al.: Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNXM0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* **167**: 112-116, 2002
- 16) Schulman CC and Sassine AM: Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy. *Eur Urol* **24**: 450-455, 1993
- 17) Fradet Y: The role of neoadjuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* **23**: 575-585, 1996
- (Received on September 4, 2002)  
(Accepted on September 17, 2002)