

前立腺癌アンドロゲン除去症例における 2014 ISUP 新 Grade group 分類の臨床的検討

宇野 雅博, 川瀬 真, 加藤 大貴
石田 貴史, 加藤 成一, 藤本 佳則
大垣市民病院泌尿器科

CLINICAL STUDY OF 2014 ISUP NEW GRADE GROUP CLASSIFICATION FOR PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED BY ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Masahiro UNO, Makoto KAWASE, Daiki KATO,
Takashi ISHIDA, Seiichi KATO and Yoshinori FUJIMOTO
The Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital

The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) has proposed a new grade group (GG) classification for Gleason scores (GS). The usefulness of the new GG classification was investigated with 518 prostate cancer patients who underwent androgen deprivation therapy. According to the new GG classification, Stages B-D and the new GG classification relapse-free rate for each stage were calculated using the Kaplan-Meier method. The new GG classification revealed a significant difference for the relapse-free rate only between some groups. Analysis using the Cox proportional hazards model indicated that the risk of relapse was higher in GGs 4 and 5 than in GG 1. The usefulness about the relapse-free rate in androgen deprivation therapy of the 2014 ISUP new grade group classification awaits future examination.

(Hinyokika Kyo 64 : 7-11, 2018 DOI: 10.14989/ActaUroJap_64_1_7)

Key words : Prostate cancer, Androgen deprivation therapy, 2014 ISUP New Grade Group Classification

緒 言

前立腺癌の悪性度の評価としての Gleason Score (GS) は, 1966年 Gleason¹⁾ によって提唱された組織学的悪性度の指標であり, 現在も国際的に広く使用されている。しかし, Carter ら²⁾ は GS 6 の扱いでは, 生命予後が良好にも関わらず, intermediate cancer となる10段階中6番目の category に属すると患者に解釈されてしまうと指摘した。そして, 2014年の International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference にて, Gleason 分類に関する新 Grade group が提唱された³⁻⁵⁾。今回, その GS の新 Grade group 分類を用いて, 前立腺癌に対して Androgen deprivation therapy (ADT) を施行した症例につき, 臨床的に検討した。

対象および方法

大垣市民病院にて, 2006年1月より2013年12月までの8年間に前立腺癌と病理組織学的に診断され, ADT を行った518症例を対象とした。尚, 複数の当院病理医によって, 2005 ISUP に従い, 病理診断された。各症例の GS を新 Grade group 分類に従い, GS 6 以下を Grade group 1, GS 7 (3+4) を Grade group 2,

GS 7 (4+3) を Grade group 3, GS 8 (4+4, 3+5, 5+3) を Grade group 4, GS 9 以上を Grade group 5 に分類し, 全 Stage および Stage 別の各グループの PSA 非再燃率を Kaplan-Meier 法により算出し, 各 group 間の有意差を log-rank 法にて検定した。P<0.05 にて有意差ありとした。さらに, Cox proportional hazards models を用いて Grade group 1 に対する Grade group 2~5 のリスク解析を行い, multivariate においては治療前血中 prostate specific antigen (PSA) 値, Stage B~D により補正した。再燃の定義は第4版前立腺癌取り扱い規約⁶⁾ に準じて「4週間以上あけて測定した PSA の最低値から25%以上の上昇により定義され, 上昇幅は 2ng/ml 以上」とした。

結 果

518例の平均年齢は75.4歳 (48~97歳), 平均観察期間60.9カ月 (2~129), 治療前平均血中 PSA 値 232.6 ng/ml (1.0~9,268.0) であった。ADT 療法の内訳は, LHRH agonist mono-therapy 219例, combined androgen blockade 291例であった。Grade group 1 は87例 (Stage B 78例, Stage C 5例, Stage D 4例), Grade group 2 は122例 (Stage B 97例, Stage C 17例, Stage D 8例), Grade group 3 は71例 (Stage B 51例,

Table 1. Patient characteristics (stage B-D)

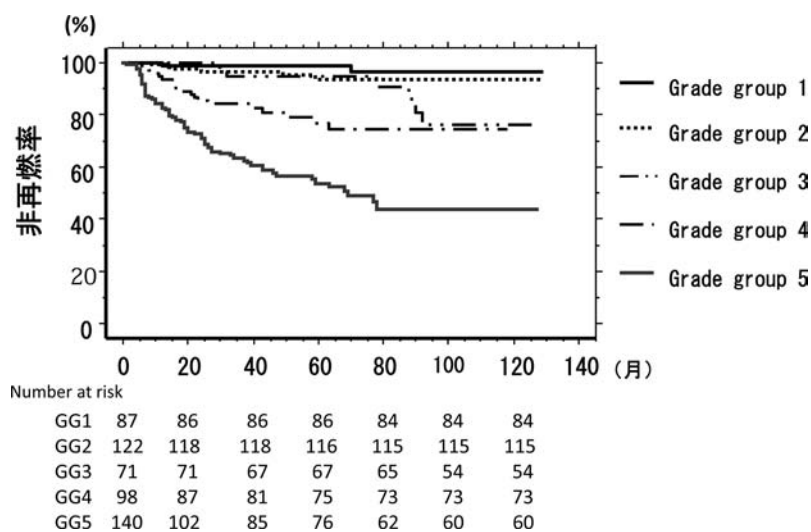
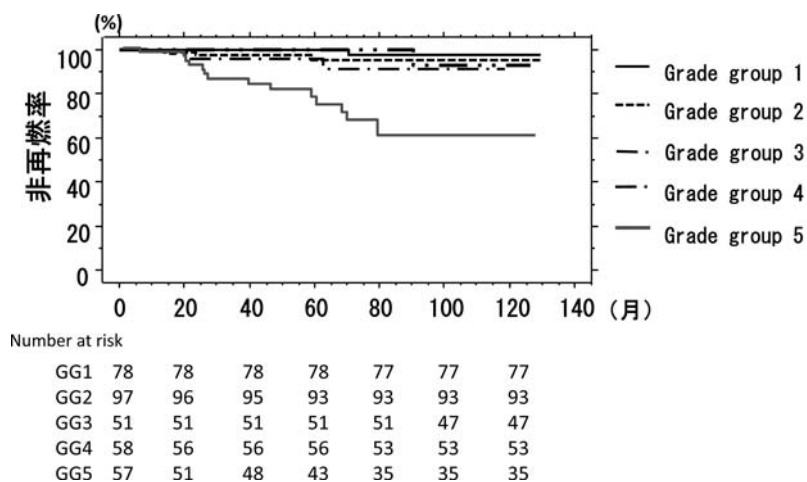
Grade group	1	2	3	4	5
症例数	87	122	71	98	140
平均年齢	76.4 (58-97)	76.4 (61-92)	76.9 (56-93)	76.1 (48-91)	75.6 (49-92)
平均 PSA (ng/ml)	10.7	47.1	74.8	364.5	460.7
Stage B	78	97	51	58	57
Stage C	5	17	8	11	17
Stage D	4	8	12	29	66

Stage C 8 例, Stage D 12 例), Grade group 4 は 98 例 (Stage B 58 例, Stage C 11 例, Stage D 29 例), Grade group 5 は 140 例 (Stage B 57 例, Stage C 17 例, Stage D 66 例) であった (Table 1).

Stage B~D での Grade group 別の PSA 非再燃率 (1, 3, 5, 7 年) はそれぞれ, Grade group 1 (98.8, 98.8, 98.8, 96.6%), Grade group 2 (99.2, 96.5, 93.5, 93.5%), Grade group 3 (100, 95.0, 95.0, 90.8%), Grade group 4 (93.5, 84.1, 77.0, 74.6%), Grade group 5 (82.8, 63.4, 53.7, 43.8%) であっ

た. Grade group 3 と Grade group 4, Grade group 4 と Grade group 5 の間にてそれぞれ, PSA 非再燃率において有意差を認めた (Fig. 1).

Stage B での Grade group 別の PSA 非再燃率 (1, 3, 5, 7 年) はそれぞれ, Grade group 1 (100, 100, 100, 97.5%), Grade group 2 (100, 97.7, 95.6, 95.6%), Grade group 3 (100, 100, 100, 100%), Grade group 4 (100, 96.0, 96.0, 91.4%), Grade group 5 (98.2, 86.1, 74.6, 60.6%) であった. Grade group 4 と Grade group 5 の間にてそれぞれ,

**Fig. 1.** Relapse-free survival rate in stage B-D.**Fig. 2.** Relapse-free survival rate in stage B.

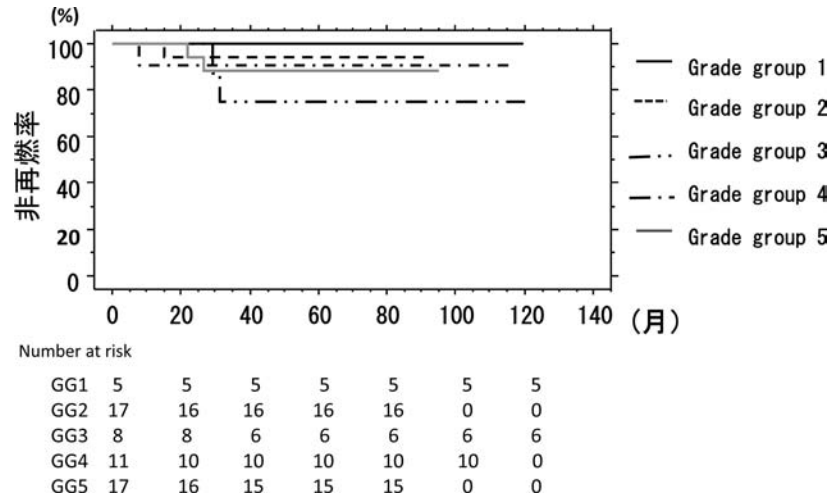


Fig. 3. Relapse-free survival rate in stage C.

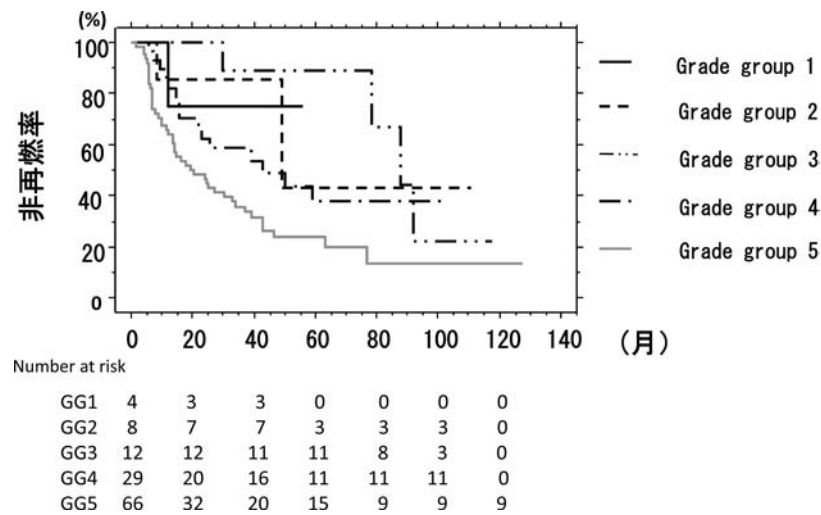


Fig. 4. Relapse-free survival rate in stage D.

PSA 非再燃率において有意差を認めた (Fig. 2).

Stage C での Grade group 別の PSA 非再燃率 (1, 3, 5, 7 年) はそれぞれ, Grade group 1 (100, 100, 100, 100%), Grade group 2 (100, 94.1, 94.1, 94.1%), Grade group 3 (100, 75.0, 75.0, 75.0%), Grade group 4 (90.9, 90.9, 90.9, 90.9%), Grade group 5 (100, 88.2, 88.2, 88.2%) であった. 各 Grade group 間にて, PSA 非再燃率において有意差を認めなかった (Fig. 3).

Stage D での Grade group 別の PSA 非再燃率 (1, 3, 5, 7 年) はそれぞれ, Grade group 1 (75.0, 75.0, 75.0, 75.0%), Grade group 2 (85.7, 85.7, 42.9, 42.9%), Grade group 3 (100, 88.9, 88.9, 44.4%), Grade group 4 (81.8, 53.6, 37.6, 37.6%), Grade group 5 (63.8, 33.5, 23.7, 13.2%) であった. Grade group 4 と Grade group 5 の間にて, PSA 非再燃率において有意差を認めた (Fig. 4).

Cox proportional hazards models にて解析した結果,

Table 2. Cox proportional hazards regression using grade group (stage B-D)

Univariate	Hazard ratio	95% CI	p
Grade group 1	Ref	Ref	Ref
Grade group 2	2.373	0.479-11.765	0.2900
Grade group 3	4.660	0.968-22.441	0.0550
Grade group 4	10.683	2.486-45.902	0.0014
Grade group 5	28.968	7.068-118.729	<0.001

CI: confidence interval, Ref: reference.

Grade group 5 は Grade group 1 に対して再燃リスクが, Stage B~D では約29.0倍, Stage B では約25.8倍, Stage D では約3.8倍であった (Table 2~4). Multivariate の解析では, Grade group 5 は Grade group 1 に対し再燃リスクは約11.6倍であった (Table 5).

考 察

2014年の International Society of Urological Pathology

Table 3. Cox proportional hazards regression using grade group (stage B)

Univariate	Hazard ratio	95% CI	<i>p</i>
Grade group 1	Ref	Ref	Ref
Grade group 2	2.922	0.303-28.143	0.3534
Grade group 3	1.726	0.108-27.624	0.6996
Grade group 4	5.327	0.553-51.297	0.1477
Grade group 5	25.836	3.386-197.157	0.0017

Table 4. Cox proportional hazards regression using grade group (stage D)

Univariate	Hazard ratio	95% CI	<i>p</i>
Grade group 1	Ref	Ref	Ref
Grade group 2	0.886	0.080-9.817	0.9212
Grade group 3	0.917	0.101-8.282	0.9383
Grade group 4	1.869	0.246-14.213	0.5455
Grade group 5	3.788	0.520-27.570	0.1885

Table 5. Cox proportional hazards regression using grade group includes initial PSA and clinical stage B-D

Multivariate	Hazard ratio	95% CI	<i>p</i>
Grade group 1	Ref	Ref	Ref
Grade group 2	2.227	0.447-11.091	0.3282
Grade group 3	2.769	0.565-13.570	0.2091
Grade group 4	4.996	1.131-22.080	0.0338
Grade group 5	11.640	2.744-49.423	0.0009

(ISUP)にて、Gleason 分類に関する新 grade group が提唱された。2013年 Pierorazio ら³⁾により、限局性前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術をした7,869症例での新 Grade group に関しての検討が報告された。それによると、前立腺生検時の新 GS では Grade group 3 と Grade group 4 との間以外は、各 Grade group 間にて非再発率に有意差を認めたが、摘出標本での新 GS では各 Grade group 間にて有意差を認めた。さらに、Epstein JI ら^{4,5)}は、前立腺全摘除20,845症例、放射線療法5,501症例について新 Grade group に関しての検討が報告された。前立腺全摘除時または放射線療法時の新 Grade group では各 Grade group 間にて非再発率に有意差を認めた。これらの報告などにより、ISUPにおいてGSの新Grade分類が承認された。この新分類の注目点はGS7をGrade group 2 (3+4=7)とGrade group 3 (4+3=7)という別々のGrade groupに分けたことにある。他の細部の変更点は、大きさによらず篩状腺管はGleasonパターン4、糸球体構造はGleasonパターン4となった。

2014 ISUP Gleason Grade Group による変更以来、前立腺全摘除症例または放射線療法症例においての有用

性の報告⁷⁻⁹⁾が相次いでいるが、ADT 施行症例における新 Grade group の検討の報告は調べた限り、見当たらない。今回、われわれはADT 施行症例における新 Grade group の妥当性について検討した。結果としてStage B~D 症例では Grade group 3 と Grade group 4 の間、Grade group 4 と Grade group 5 の間、Stage B では Grade group 4 と Grade group 5 の間、Stage D では Grade group 4 と Grade group 5 の間にそれぞれ有意差を認めた。また、Grade group 4、Grade group 5 は Grade group 1 に対して再発リスクが高かった。しかし、Grade group 1~5 の各群間にて有意差を示さなかった。GS7におけるGrade group 2 (3+4=7)とGrade group 3 (4+3=7)との間にも有意差は認めなかった。

今回の検討では、単一病理医による病理診断ではないことや症例数などが問題点であり、2014 ISUP 新 Grade group 分類のアンドロゲン除去症例における非再燃率に関しての有用性は、今後の検討を待ちたい。

文 献

- 1) Gleason DF: Classification of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* **50**: 125-128, 1966
- 2) Carter HB, Partin AW, Walsh PV, et al.: Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *J Clin Oncol* **30**: 4294-4296, 2012
- 3) Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, et al.: Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* **111**: 753-760, 2013
- 4) Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al.: A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* **69**: 428-435, 2016
- 5) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al.: The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading pattern and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* **40**: 244-252, 2016
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編. 泌尿器科・病理・放射線科 前立腺癌 取扱い規約第4版. pp 90-92, 金原出版, 東京, 2010
- 7) Pompe RS, Davis-Bondaren H, Zaffuto E, et al.: Population-based validation of the 2014 ISUP Gleason groups in patients treated with radical prostatectomy, brachytherapy, external beam radiation, or no local treatment. *Prostate* **77**: 686-693, 2017
- 8) Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, et al.: Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. *BJU Int* **118**: 763-769, 2016
- 9) Loeb S, Folkvaljion Y, Robinson D, et al.: Evaluation of the 2015 Gleason grade groups in a nationwide

population-based cohort. Eur Urol **69**: 1135-1141,
2016

(Received on May 22, 2017)
(Accepted on September 5, 2017)