

臨床病期 B, C における前立腺全摘除術の検討 : Neoadjuvant 療法施行群と手術単独群の比較

愛知県がんセンター泌尿器科

小倉 友二, 坂田 裕子, 脇田 利明, 林 宣男

鈴鹿中央総合病院泌尿器科

日 置 琢 一

三重大学医学部泌尿器科

杉 浦 芳 樹

TREATMENT RESULTS OF RADICAL PROSTATECTOMY IN CLINICAL STAGE B AND C PROSTATE CANCER : COMPARISON OF THE NEOADJUVANT THERAPY GROUP VERSUS THE SURGERY GROUP ; RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 80 CASES

Yuji OGURA, Yuko SAKATA, Toshiaki WAKITA and Norio HAYASHI

From the Department of Urology, Aichi Cancer Center

Takuichi HIOKI

From the Department of Urology, Suzuka Central Hospital

Yoshiki SUGIMURA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Mie University

Between 1994 and 2001, 80 patients underwent radical prostatectomy without adjuvant therapy for clinical stage B and C prostate cancer. The patients were not treated with adjuvant therapy before biochemical prostate specific antigen (PSA) failure. Of all 80 patients, 35 patients (43.8%) received neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy (the neoadjuvant therapy group), 45 patients (56.2%) underwent prostatectomy alone (the surgery alone group). Retrospective analysis to evaluate the effects of neoadjuvant therapy was performed from clinicopathological findings and the biochemical PSA failure-free rate.

Of all patients, 58 (72.5%) were in clinical stage B and 22 (27.5%) were in clinical stage C. Of 58 patients in clinical stage B, 19 (32.8%) underwent prostatectomy combined with neoadjuvant therapy. Of the 22 patients in clinical stage C, 17 (77.3%) underwent prostatectomy combined with neoadjuvant therapy. Pathologically, 37 (46.3%) were in stage B, 38 (47.5%) in stage C and 2 (2.5%) in stage D1. Three patients in the neoadjuvant therapy group had no malignant findings in specimens of prostatectomy. In comparison with the clinical stage, pathologically 8 (22.9%) showed overstaging, 4 (5.0%) understaging and 23 (28.8%) accurate staging in the neoadjuvant therapy group, respectively, 0 (0.0%), 20 (44.4%), and 25 (55.6%) in the surgery alone group. In clinical stage B and C, there was no significant difference in the biochemical PSA failure-free rate between the neoadjuvant therapy group and the surgery alone group. On the other hand, in pathological stages B, the 5-year PSA failure-free rate was 63.2% in the neoadjuvant therapy group, but 100% in the surgery alone group.

Although neoadjuvant therapy may have some effect on downstaging, our retrospective analysis suggests that it has no significant effect on PSA failure-free rate.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 515-520, 2003)

Key words : Radical prostatectomy, Neoadjuvant therapy

緒 言

前立腺癌の治療には主に根治的前立腺全摘除術, 放

射線治療, 内分泌治療がある。その中から, 年齢, Gleason score, stage, performance status (PS), それぞれの治療の合併症などを考慮し, 治療法が選択,

あるいは組み合わせられる。

限局性前立腺に対する最も有効な治療法は根治的前立腺全摘除術である。しかし、術前臨床病期診断は、understaging が多く、正確な病期診断は非常に困難である。また、前立腺は骨盤腔の最も深く、狭い所に位置し、周囲は直腸、尿道括約筋、膀胱、骨盤底筋に接する。周囲組織の十分な切除により、術後尿失禁、直腸損傷の可能性が高くなる。この前立腺の解剖学的特徴から、術後病理所見での断端陽性率が高い。このような理由から、手術による根治性を高めるために、術前のネオアジュバント療法が試みられている。

今回われわれは前立腺癌臨床病期 B, C の診断で根治的前立腺全摘除術を施行し、術後アジュバント療法を施行していない80症例を retrospective に解析し、術前ネオアジュバント療法の意義について検討した。

対 象 と 方 法

1994年11月から2002年5月までに愛知県がんセンター泌尿器科で前立腺癌臨床病期 B, C の診断にて前立腺全摘除術を施行し、6カ月以上観察しえた88例中、術後アジュバント療法を施行していない80例を対象とし、ネオアジュバント療法施行群35例と手術単独群45例に分けて比較検討した。なお当院での術後アジュバント療法は、PSA (前立腺特異抗原: prostate specific antigen) 再発を確認後、局所放射線照射、あるいは LH-RH agonist などによる内分泌療法を施行している。

手術施行時の年齢は50～75歳、平均65.9歳であった。手術後観察期間は8.6～98.9カ月、平均40.4カ月であった。臨床病期の決定には全例で CT, MRI 骨シンチグラムを用い、前立腺癌取り扱い規約第3版にしたがって行った。

臨床病期の内訳は、臨床病期 B が58例 (72.5%), C が22例 (27.5%) であった。ネオアジュバント療法施行群で、B が18例、C が17例であった。一方、手術

単独群では、B が40例、C が5例であった (Table 1)。

ネオアジュバント療法の内容は LH-RH agonist 単独が最も多く、20例 (57.1%), ついで LH-RH agonist とフルタミドが8例 (22.9%), LH-RH agonist とピカルタミドが3例 (8.6%) であった。施行期間は2～32カ月、平均6.8カ月であった。

PSA 値測定は、E テスト「TOSOH」II PA kit を使用した。PSA 再発は、術後 PSA が測定限界値以上 (0.1 ng/ml) となった時とした。

ネオアジュバント療法施行群と手術単独群における、1) 臨床病期と病理学的病期の比較、2) 臨床病期別 PSA 非再発率、3) 病理学的病期別 PSA 非再発率、について retrospective に解析、検討した。なお、観察期間内での死亡症例は1例 (5年生存率: 97.1%) であったため、生存率に関しては検討していない。

PSA 非再発率は Kaplan-Meier 法にて算出し、有意差検定には log-rank 検定を用いた。また、背景因子の検討には Mann-Whitney U 検定、 χ^2 検定を用いた。なお、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1) 臨床病期と病理学的病期の比較 (Table 1)

前立腺全摘除術全体の術後病理学的病期は B : 37例 (46.3%), C : 38例 (47.5%), D1 : 2例 (2.5%) であった。ネオアジュバント療法群のうち3例では、摘出標本に癌細胞が認められなかった。全体の臨床病期と病理学的病期の一致は60.0%, understaging は30.0%, overstaging は10.0%であった。

ネオアジュバント療法群に関して、臨床病期と病理学的病期の一致は、臨床病期 B では66.7% (12/18), C では64.7% (11/17) であった。臨床病期 B, C における understaging は、16.7% (3/18), 5.9% (1/17) であった。また、overstaging か、ネオアジュバント

Table 1. Comparison between clinical and pathological stage

		NT group (n=35)		SA group (n=45)		Total
		Clinical stage		Clinical stage		
		B	C	B	C	
Pathological stage	Ca (－)	3	0	0	0	3
	B	12	5	20	0	37
	C	3	11	19	5	38
	D1	0	1	1	0	2
Total		18	17	40	5	80
Accurate staging		12 (66.7%)	11 (64.7%)	20 (50.0%)	5 (100.0%)	
Understaging		3 (16.7%)	1 (5.9%)	20 (50.0%)	0 (0.0%)	
Overstaging or downstage		3 (16.7%)	5 (29.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

NT group; neoadjuvant therapy group, SA group; surgery alone group.

Table 2. Characteristics of patients by treatment group in clinical stage B and C

	Clinical stage B (n=58)			Clinical stage C (n=22)		
	NT group (n=18)	SA group (n=40)	p value	NT group (n=17)	SA group (n=5)	p value
Age	66.9 ± 1.3	65.8 ± 0.8	0.369	64.3 ± 1.2	67.8 ± 0.4	0.0921
Pretreatment PSA						
Mean ± SE	10.02 ± 1.62	10.35 ± 1.46	0.872	52.90 ± 21.96	21.75 ± 12.78	0.428
Gleason score						
2-6	8	20	0.960	3	0	0.556
7	5	15		4	1	
8-10	2	5		10	4	

NT group; neoadjuvant therapy group, SA group; surgery alone group.

療法による downstaging かは不明であるが, 臨床病期 C と診断した 29.4% (5/17) が術後病理学的病期 B であった。

一方, 手術単独群に関しては, 臨床病期と病理学的病期の一致は, 臨床病期 B では 50.0% (20/40), C では 100.0% (5/5) であった。臨床病期 B, C における understaging は, 50.0%, (20/40), 0.0% (0/5) であった。Overstaging は 1 例もなかった。

2) 臨床病期別 PSA 非再発率

臨床病期 B および C において, ネオアジュバント療法群と手術単独群間で, 年齢, また PSA 非再発率に影響するとされている治療前 PSA, Gleason score に統計学的有意な差は認められなかった (Table 2)。

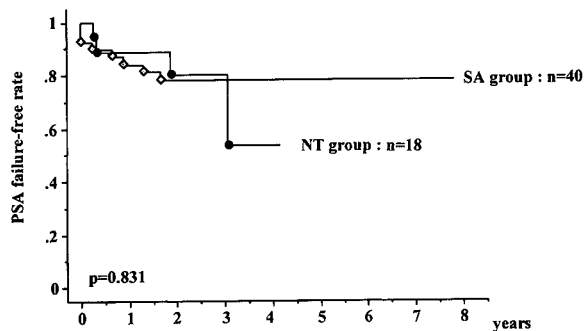
臨床病期 B では, 症例全体の 5 年 PSA 非再発率は

73.2% であった。ネオアジュバント療法群と手術単独群で, PSA 非再発率に有意な差は認められなかった ($p=0.831$) (Fig. 1-a)。

臨床病期 C では, 症例全体の 5 年 PSA 非再発率は 35.2% であった。ネオアジュバント療法群と手術単独群で, PSA 非再発率に有意な差は認められなかった ($p=0.959$) (Fig. 1-b)。

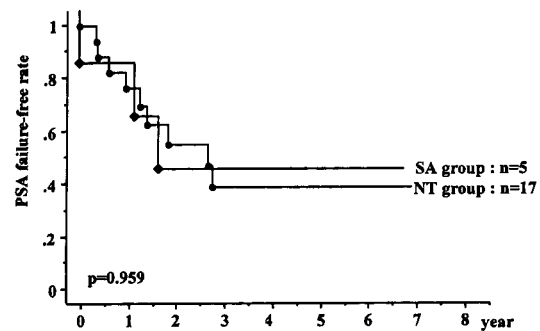
3) 病理学的病期別 PSA 非再発率

病理学的病期 B および C において, ネオアジュバント療法群と手術単独群間で, 年齢に統計学的有意な差は認められなかった。治療前 PSA は病理学的病期 B においては, ネオアジュバント療法群で統計学的有意に高値であり, また, 病理学的病期 C においては, ネオアジュバント療法群で高値の傾向であったが統計学



NT group; Neoadjuvant Therapy group, SA group; Surgery Alone group

Fig. 1-a. PSA failure-free rate after radical prostatectomy for clinical stage B.



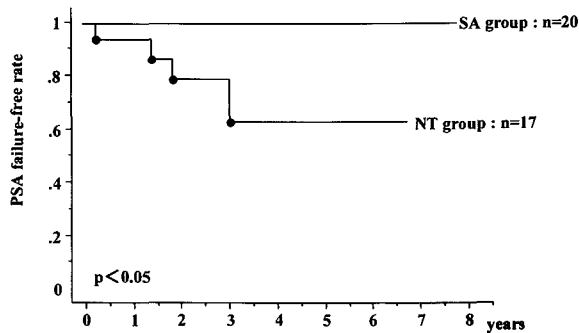
NT group; Neoadjuvant Therapy group, SA group; Surgery Alone group

Fig. 1-b. PSA failure-free rate after radical prostatectomy for clinical stage C.

Table 3. Characteristics of patients by treatment group in pathological stage B and C

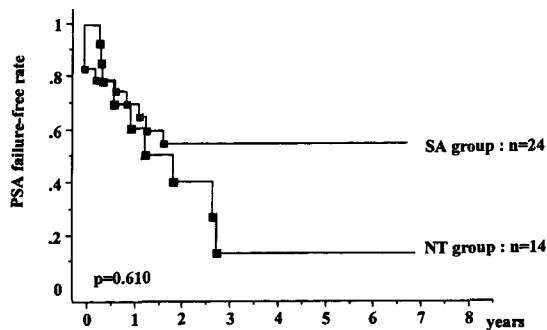
	Pathological stage B (n=37)			Pathological stage C (n=38)		
	NT group (n=17)	SA group (n=20)	p value	NT group (n=14)	SA group (n=24)	p value
Age	65.8 ± 1.2	66.5 ± 1.4	0.407	65.6 ± 1.2	66.3 ± 0.6	0.728
Pretreatment PSA						
Mean ± SE	15.716 ± 4.303	5.635 ± 0.709	0.010	41.46 ± 20.83	15.08 ± 2.23	0.090
Gleason score						
2-6	10	15	0.361	1	5	0.201
7	4	4		5	12	
8-10	3	1		8	7	

NT group; neoadjuvant therapy group, SA group; surgery alone group.



NT group; Neoadjuvant Therapy group, SA group; Surgery Alone group

Fig. 2-a. PSA failure-free rate after radical prostatectomy for pathological stage B.



NT group; Neoadjuvant Therapy group, SA group; Surgery Alone group

Fig. 2-b. PSA failure-free rate after radical prostatectomy for pathological stage C.

的有意な差は認められなかった。Gleason score に統計学的有意な差は認められなかった (Table 3)。

病理学的病期 B では、症例全体の 5 年 PSA 非再発率は 84.8% であった。ネオアジュバント療法群では 5 年 PSA 非再発率は 63.2% であったが、手術単独群では PSA 非再発率は認められず、5 年 PSA 非再発率は 100% であった (Fig. 2-a)。

病理学的病期 C では、症例全体の 5 年 PSA 非再発率は 35.9% であった。ネオアジュバント療法群で、PSA 非再発率は低い傾向であったが、統計学的有意差は認めなかった ($p=0.270$) (Fig. 2-b)。

考 察

限局性前立腺癌の治療法として根治的前立腺全摘除術は、完全な切除を目指して施行される。一方、臨床診断で 30~60% の understaging が認められ、また被膜浸潤を有する症例に対する前立腺全摘除術の根治性は低くなると言われている^{1,2)}。そのような背景から、術前の臨床病期診断の正診率を上げることが重要であり、経直腸的 MRI などが試みられている³⁾。しかし、画像診断だけでは正診率改善に限界があるため、臨床病期診断に PSA 値、Gleason score を加えた Partin らのノモグラムが使用されている⁴⁾。人種差、環境の違いから日本人へのそのままの導入は困難であ

るため、日本版ノモグラムの作製が待たれるところである。われわれの症例では、手術単独群において、臨床病期 B と診断し、治療前 PSA が 10.1 ng/ml 以上であった 12 例中、病理学的病期が B 以下であったのは 1 例 (8.3%) のみであった。また、Gleason score が 8 以上であった 5 例中、病理学的病期が B 以下であったのは 1 例 (20.0%) であった。

一方、downstaging、病理学的断端陽性率低下、さらには前立腺全摘除術による生存率改善の目的で、ネオアジュバント療法が試みられている。今回の術前臨床病期と術後病理学的病期の比較では、ネオアジュバント療法群、手術単独群での understaging は 11.4% (4/35)、44.4% (20/45) であった。一方、2 群の overstaging (あるいは、ネオアジュバント療法による downstaging) は 22.9% (8/35)、0.0% (0/45) であった。ネオアジュバント療法による downstaging 効果が確認できた。諸家の報告でもネオアジュバント療法により、外科的断端陽性率は 10~30% 減少するとされている^{5-8,16)}。精嚢浸潤、リンパ節転移に関しては、有意な差を認めないとの報告が多い^{5-7,16)}。しかしこれらの報告のネオアジュバント療法の期間は 3 カ月であり、この期間が妥当であるかは不明である。Gleave らは、8 カ月のネオアジュバント療法は 3 カ月のそれと比較して手術断端陽性率、リンパ節転移陽性率とも低値であったと報告している¹²⁾。

今回の検討では、臨床病期 B および C におけるネオアジュバント療法による PSA 非再発率の改善は認められなかった。欧米の randomized された研究結果でも PSA 非再発率改善が認められたとの報告はない^{6-10,16)}。長期予後についての報告が無いため、生存率への効果は断言できないが、PSA 非再発率改善が認められない以上期待はできないと思われる。しかし、先に述べたようにこれらの報告は 3 カ月のネオアジュバント療法である。Gleave らの報告では、3 カ月と 8 カ月のネオアジュバント療法の比較で、3 年 PSA 非再発率は、後者がやや優れるものの、優位な差は認めなかったと報告している¹⁷⁾。今回のわれわれの検討は retrospective であり、患者背景、ネオアジュバント療法の期間にばらつきがあるが、ネオアジュバント療法 3 カ月以下の群と 8 カ月以上の群に PSA 非再発率に差は認められなかった ($p=0.684$) (図表なし)。ネオアジュバント療法の期間延長により PSA 非再発率、生存率の改善がえられるか、今後の 3 カ月と 8 カ月間のネオアジュバント療法の randomized study の長期成績の結果が待たれる^{12,13)}。

術後病理学的病期別の PSA 非再発率の比較では、病理学的病期 B にて、手術単独群では PSA 再発症例が認められなかった。一方、ネオアジュバント療法群では 5 年 PSA 非再発率が 63.2% であり、これは諸家

の病理学的病期 B の 5 年非再発率と比べて低い¹⁴⁾

患者背景の差による可能性があるが, ネオアジュバント療法により病理組織の判定が困難となることによると思われる¹⁵⁾。すなわちネオアジュバント療法によりある程度の腫瘍細胞はアポトーシスとなるが, 腫瘍細胞のいくらかは残存する。この同定が病理学的に困難となり, 診断精度が低下したと思われる。

ネオアジュバント療法による手術操作への影響に関しては, 出血量, 輸血量, 手術時間, 入院期間を改善しないとの報告が多い^{5, 8, 11, 16)}。ネオアジュバント療法により剥離面が分かりづらくなる, 精嚢での癒着が強くなり手術困難になるとの報告もあり⁵⁾, ネオアジュバント療法の手術操作への有用性の報告はない。前立腺重量と出血量, 手術時間に関連はないとの報告があるが¹⁶⁾, 巨大な前立腺肥大症を合併しているような症例に対しては, ネオアジュバント療法による前立腺体積の縮小によって手術が容易になる可能性はあると思われる。

今回の解析結果は, 諸家の報告を再認識する内容であった。すなわち, ネオアジュバント療法により downstaging 効果はえられる。しかし, PSA 非再発率改善効果は認められず, 生存率改善効果もおそらくない。したがってネオアジュバント療法の意義はほとんどないとの結論になる。しかしながら, 実際の臨床現場では, 手術日程, 患者の希望などから, 手術前にホルモン治療が施行されることが少なくない。病理所見を正確に行う, 医療費を軽減する目的からも一考を要すると思われる。

結 語

1) 臨床病期 B, C における前立腺全摘除術を施行した 80 例について, ネオアジュバント療法施行群 35 例と手術単独群 45 例に分け, retrospective に解析を施行した。

2) ネオアジュバント療法群, 手術単独群での understaging は 11.4% (4/35) 44.4% (20/45) であった。一方, overstaging (あるいは, ネオアジュバント療法による downstaging) は 22.9% (8/35), 0.0% (0/45) であった。

3) 臨床病期 B, C において, ネオアジュバント療法群と手術単独群での PSA 非再発率に差は認められなかった。

4) 病理学的病期 B において, ネオアジュバント療法群での 5 年 PSA 非再発率は 63.2% であったが, 手術単独群では PSA 再発は認められなかった。

5) 病理学的病期 C において, ネオアジュバント療法群と手術単独群での PSA 非再発率は前者で低い傾向であったが, 統計学的有意差は認められなかった。

文 献

- 1) Murphy GP, Mettlin C, Menck H, et al.: National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American college of surgeons commission on cancer. *J Urol* **152**: 1817-1819, 1994
- 2) Bostwick DG: Staging prostate cancer—1997: current methods and limitations. *Eur Urol* **32**: 2-14, 1997
- 3) Cornud F, Belin X, Flam T, et al.: Local staging of prostate cancer by endorectal MRI using fast spin-echo sequence: prospective correlation with pathological findings after radical prostatectomy: *Br J Urol* **77**: 843-850, 1996
- 4) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. a multi-institutional update. *JAMA* **14**; 277: 1445-1451, 1997
- 5) Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, et al.: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxMO) prostate cancer. *J Urol* **154**: 424-428, 1995
- 6) Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al.: The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* **167**: 112-116, 2002
- 7) Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al.: Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology* **49**: 56-64, 1997
- 8) Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, et al.: 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3NoMo prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* **38**: 706-713, 2000
- 9) Fair WR, Cookson MS, 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**: 46-55, 1997
- 10) Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al.: Preoperative androgen-deprivation therapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Semin Urol Oncol* **15**: 222-229, 1997
- 11) 蜂矢隆彦, 小林堅一郎, 一瀬岳人, ほか: 前立腺癌 T1-T2 における前立腺全摘除術前内分泌療法の治癒切除率におよぼす影響. *日泌尿会誌* **88** 936-944, 1997
- 12) Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al.:

- Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* **166**: 500-506, 2001
- 13) Meyer F, Bairati I, Bedard C, et al.: Duration of neoadjuvant androgen deprivation therapy before radical prostatectomy and disease-free survival in men with prostate cancer. *Urology* **58**: 71-77, 2001
- 14) Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al.: Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* **164**: 101-105, 2000
- 15) Montironi R and Schulman CC: Pathological changes in prostate lesions after androgen manipulation. *J Clin Pathol* **51**: 5-12, 1998
- 16) Scoieri MJ, Altman A and Resnick MI: Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. is it indicated? *J Urol* **164**: 1465-1472, 2000
- 17) Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al.: Randomized comparative study of 3 vs 8 months of neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: 3year PSA recurrence rates. *J Urol* **169**: 179 (Abstract 690), 2003
- (Received on March 28, 2003)
(Accepted on June 13, 2003)