

Stage B₂, C 前立腺癌に対する術前内分泌療法の有用性

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦)

前田 修, 目黒 則男, 細木 茂, 木内 利明
黒田 昌男, 宇佐美道之, 古武 敏彦NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY IN PATIENTS WITH
LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

Osamu MAEDA, Norio MEGURO, Shigeru SAIKI, Toshiaki KINOUCHI,

Masao KURODA, Michiyuki USAMI and Toshihiko KOTAKE

From the Department of Urology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

Recently, there has been an increasing interest in the application of preoperative endocrine therapy prior to radical prostatectomy. The main purpose of this treatment modality is to enhance surgical curability and increase survival. Endocrine therapy was performed before radical prostatectomy on 40 patients between 1986 and 1993; 15 had stage B₂ and 25 had stage C disease. The median duration of preoperative endocrine therapy was 3.8 months. All patients subsequently underwent radical prostatectomy, pelvic lymphadenectomy and castration. There was on average a 25.5% (0-71.8%) decrease in maximal cross-sectional area of prostate gland as determined by transrectal ultrasonography. Treatment-related histological effects, divided into three grades were as follows; excellent in 17, moderate in 11 and poor or no regression in 12. Pathological downstaging of disease status from the diagnosis made at the initial clinical examination was seen in 13 of the 40 patients (33%). At a median follow-up of 50 months (19-118 months), 36 of the 40 patients are disease-free and two died of cancer 43 and 50 months postoperatively. These findings suggest that preoperative endocrine therapy plays an important role in the management of locally advanced prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 42: 821-827, 1996)

Key words: Prostate cancer, Neoadjuvant therapy, Radical prostatectomy, Histological effects, Apoptosis

緒 言

Clinical stage A₂, B₁ の早期前立腺癌の治療成績は, 前立腺全摘除術や放射線療法などの根治療法により向上し, 期待生存率と同等の生存率がえられるようになった¹⁾ 一方 stage B₂, C いわゆる locally advanced disease に対する前立腺全摘除術や放射線療法単独の治療成績は満足できるものではなく, 何らかの補助療法が必要であると考えられる。われわれの施設では, 約10年前より locally advanced disease に対して前立腺全摘除術前に補助内分泌療法を施行している²⁾ これまでのところ比較的良好な近接効果と遠隔成績をえているので, retrospective study ではあるがその治療成績を報告する。

対 象 と 方 法

対象症例は1986年から1993年の間の40症例であり, 年齢は54歳から78歳 (平均年齢66.8歳), 臨床病期は B₂, 15例, C, 25例, 組織学的分化度は高分化癌11例, 中分化癌19例, 低分化癌10例であった。

内分泌療法の内容は LHRH agonist 16例, estrogen 14例, 去勢術5例, 抗男性ホルモン剤4例, estramustine phosphate 1例であるが, 初期の症例は estrogen が中心で, 1991年10月以降は LHRH agonist を使用している。術前補助療法 (以下 neoadjuvant と略す) の期間の中央値は3.8カ月であった。Neoadjuvant 前後で原発巣と前立腺特異抗原 (PSA) の評価を行った。原発巣は経直腸超音波断層法により最大断面を計測し, 縮小率を求めた。PSA は1989年から1991年までは Markit M PA assay により, 1992年以降は Delfia assay により測定し, Markit M PA assay によりえられた PSA 値は Delfia 値に換算した³⁾ Neoadjuvant 後に前立腺全摘除術, 骨盤内リンパ節郭清および去勢術を施行した。摘除標本は5 mm 間隔の step section により被膜浸潤, 精囊浸潤および切端断端を検索するとともに, 病理組織学的効果も検討した。

それぞれの症例において step section により作成した H-E 標本の中で, 癌巣の面積が一番大きい標本を選択し, そのパラフィン包埋試料を用い apoptosis と

増殖能について検討した. Apoptosis の検出には nick and labelling 法 (Oncor 社 Apop Tag) を, 増殖能は Ki-67 核抗原に対するモノクローナル抗体 MIB-1 を用いて検出し, 癌細胞1,000個当たりの核濃染細胞数を求めた.

結 果

1. 原発巣の縮小効果と PSA 値の変動

Neoadjuvant の期間と前立腺の縮小率との関係を Fig. 1 に示す. 縮小率は 0~71.8%, 平均25.5%であった. Neoadjuvant の期間が3カ月以上の症例では期間と縮小率との間には関連性は認められなかった.

Neoadjuvant 前後の PSA の変化を Fig. 2 に示す. PSA の測定は1989年以降の症例に施行されており, 40例中26例にその結果がえられた. Neoadjuvant 後に 2.64 ng/ml (健常者男性との cut-off 値)⁴⁾以上であった6例は, いずれも後述する組織学的効果が不良で, pathological stage はCあるいは D₁であった.

2. 病理組織

被膜外浸潤は33%, 精嚢浸潤は40%, 切除断端陽性は40%, リンパ節転移は28%に認めた. Historical control と比較しいずれも低い値となった (Fig. 3).

Clinical stage と pathological stage の比較を Table 1 に示す. Clinical stage B₂ 15例中3例, 20% および clinical stage C 25例中10例, 40%計13例, 33%に downstage がえられた. Pathological stage は stage B 以下が17例, stage C が12例, stage D₁ が11例であった.

3. 組織学的効果

Neoadjuvant 前の針生検像と全摘標本の病理組織像を比較し, 原発巣の病理組織学的効果を判定した⁵⁾. Poor or no (grade 0A, 0B), moderate (grade 1), excellent (grade 2, 3) の3段階に分類した. Poor or no regression が12例, moderate regression が11例, 癌細胞がまったく認められなかった1例を含

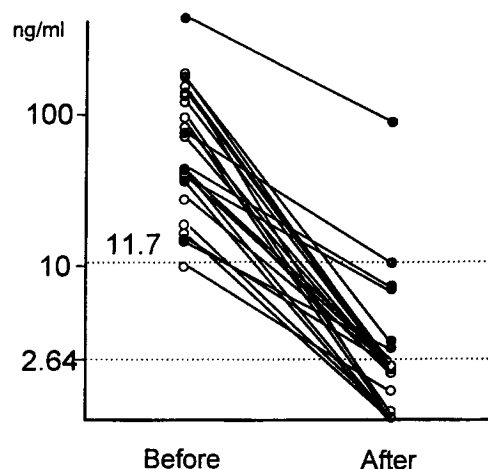


Fig. 2. PSA values before and after neoadjuvant therapy.

め excellent regression が17例であった.

4. 組織学的効果別および病理学的病期別にみた PSA 値の変化

Neoadjuvant 前後の PSA 値と組織学的効果との関係を Fig. 4 に示す. 治療前の PSA 値とは明らかな関係は認めなかった. しかし治療後の PSA 値をみると, 2.64 ng/ml 以上であった6例中2例は moderate regression, 4例は poor or no regression とその組織学的効果は不良であった. Pathological stage 別にみた neoadjuvant 前後の PSA 値の変化を Fig. 5 に示す. 治療前の PSA 値とは明らかな関係は認めなかった. 治療後の PSA 値をみると, 2.64 ng/ml 以上であった6例中2例は pathological stage C, 4例は pathological stage D₁であった.

5. 組織学的効果と apoptosis, 増殖能との関係

組織学的効果の良好な症例では有意に apoptotic index は高値を呈した (Fig. 6). 組織学的効果と Ki67 の発現との関係については, 有意差はなかったが, 組織学的効果の不良な症例では Ki67 index は高値を呈した (Fig. 7). Apoptosis と Ki67 の発現は反

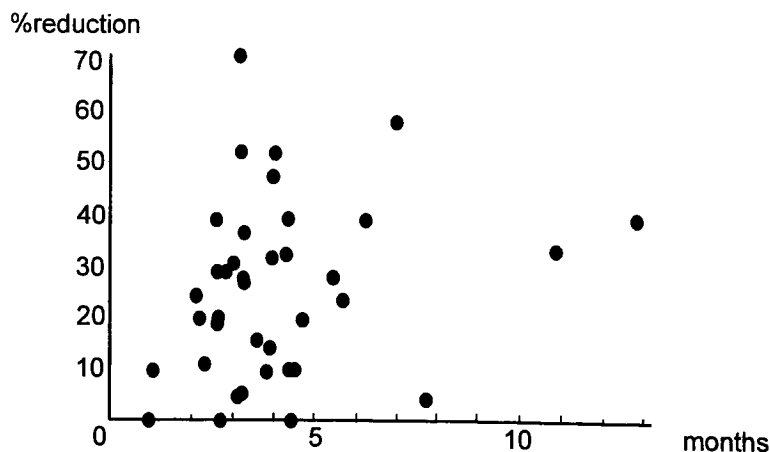


Fig. 1. Relationship between downsizing of prostate and duration of neoadjuvant therapy.

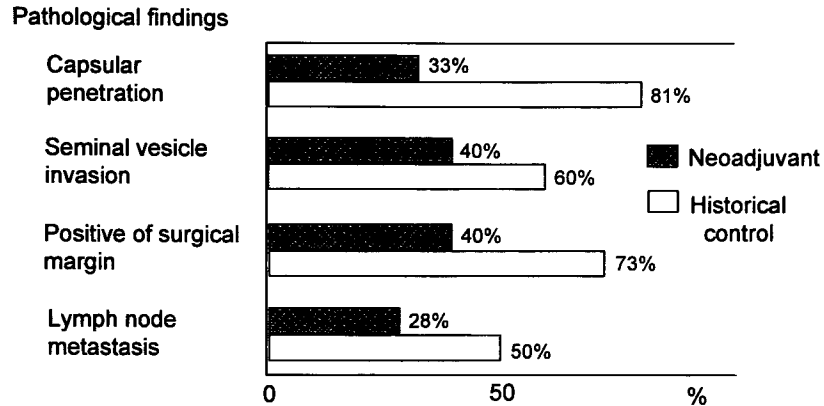


Fig. 3. Incidence of tumor extension.

Table 1. Comparison between clinical stage before neoadjuvant therapy and final pathological stage

Clinical stage		Pathological stage				
		O	B1	B2	C	D1
B2	15	0	3	4	5	3
C	25	1	4	5	7	8
			17		12	11

比例の関係にあり, 組織学的効果の良好な症例は apoptotic index が高値で Ki67 の発現が低い傾向があり, 組織学的効果の不良な症例は apoptotic index が低値で Ki67 の発現が高い傾向があった (Fig. 8).

6. 転 帰

観察期間の中央値は50カ月 (19~118カ月) であった。再発再燃症例は4例で, いずれも被膜外浸潤および外科断端は陽性であり, 2例にリンパ節転移を認めた。これら4例の apoptotic index は3~17 (平均8.3) と低値であり, 全摘標本上は内分泌療法による apoptosis はほとんど観察されなかった (Table 2)。うち2例が癌死し, 5年生存率 (cause specific

survival) は87%であった (Fig. 9)。

考 察

Clinical stage B₂, C に対する neoadjuvant の目的は, 近接効果として, downstage すなわち外科断端を陰性化し, 根治性を高めることにより, 最終的に生存率の向上をはかることである。1995年に neoadjuvant の有用性を検討した2つの prospective randomized study の結果が報告された^{6,7)} それらによると neoadjuvant 群の方が有意に外科断端陽性例が少なく, 近接効果に関してはその有用性を支持する結論であった。

前立腺癌に対する neoadjuvant の適応, 方法, 期間および効果については, 欧米の諸家の報告⁸⁾ によると, 臨床病期は stage B から stage C (T2b-T3), 方法は LHRH agonist+antiandrogen (maximum androgen blockade (MAB)) が主で, 期間は3カ月が多数を占める。われわれの施設では当初 estrogen を使用していたが, LHRH agonist が使用できるようになってからは, 同薬を, さらに現在では, MAB が主となっている。Neoadjuvant の期間に関しては,

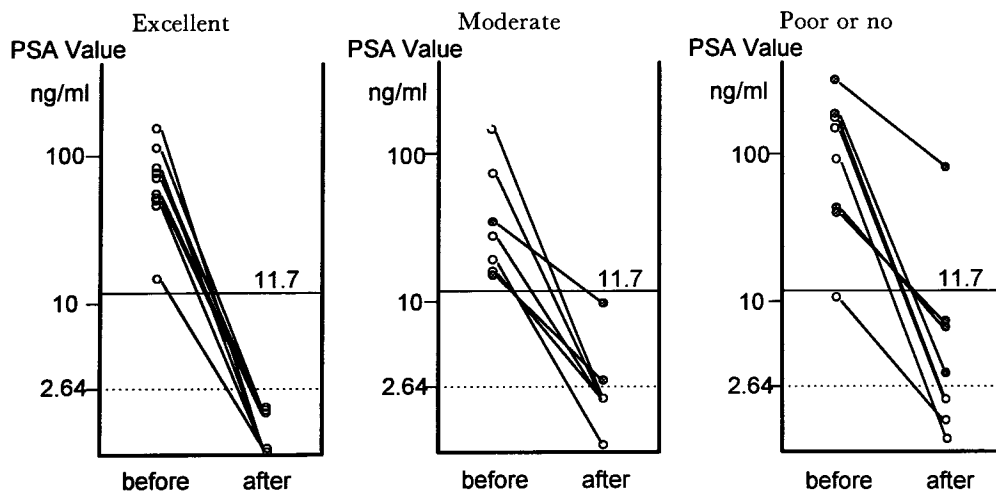


Fig. 4. Relationship of PSA values before and after neoadjuvant therapy to histological effects.

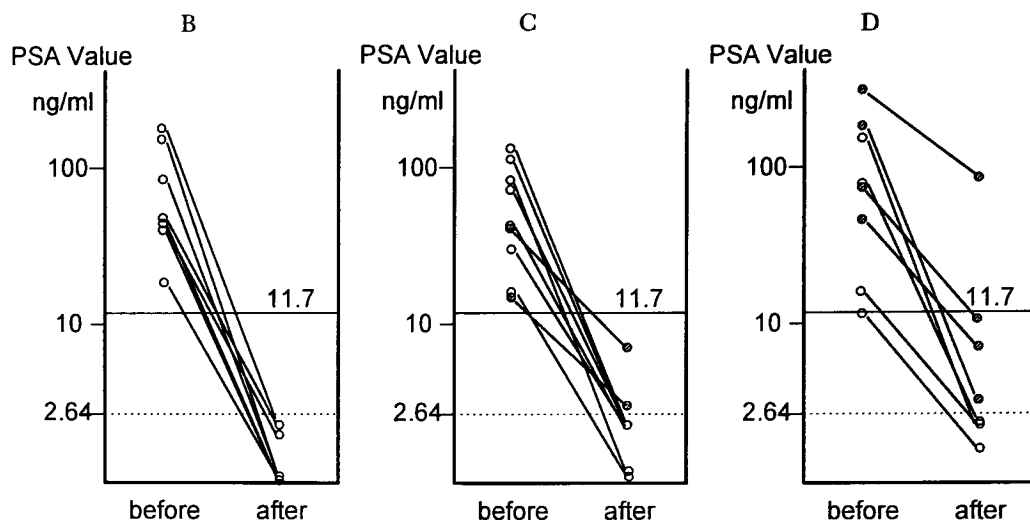


Fig. 5. Relationship of PSA values before and after neoadjuvant therapy to pathological stage.

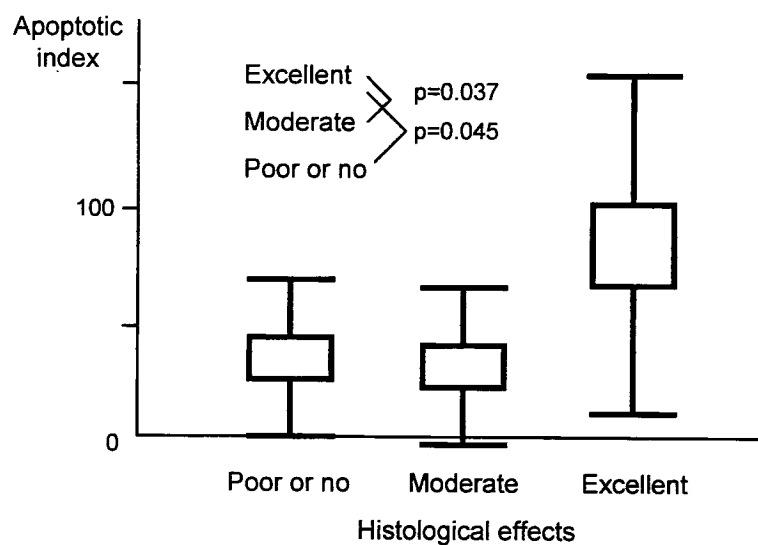


Fig. 6. Relationship between histological effects and apoptotic index.

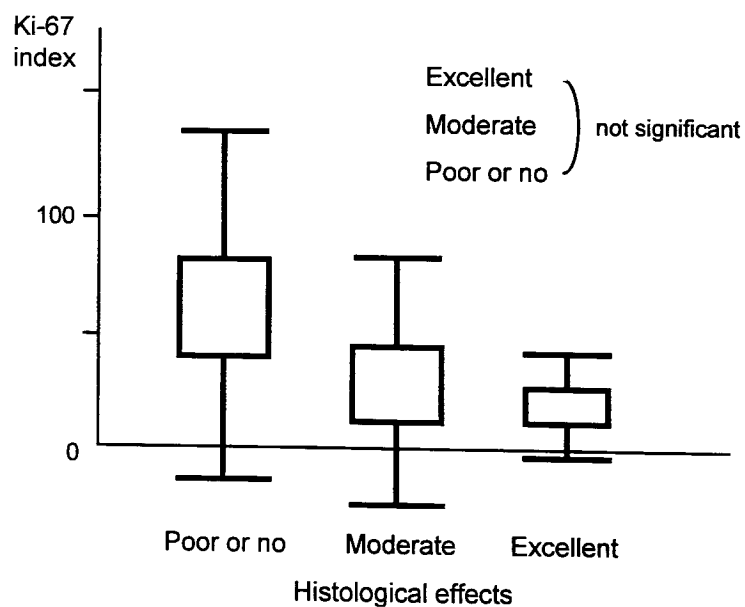


Fig. 7. Relationship between histological effects and Ki-67 index.

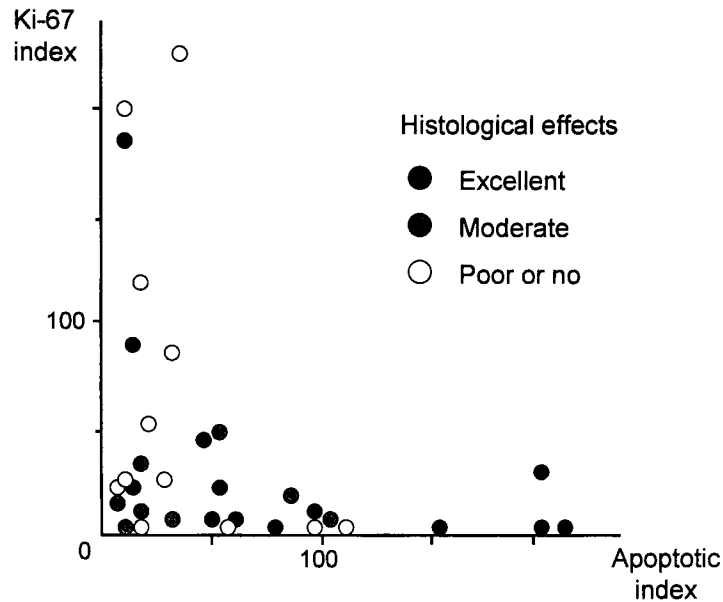


Fig. 8. Relationship between apoptotic index and Ki-67 index.

Table 2. Pathological findings on patients with recurrence

Case No.	Pathological stage	Cap	SV	SM	pN	Apoptotic index	Histological effects
296	D1	+	+	+	2	8	Excellent
317	C	+	-	+	0	3	Moderate
334	D1	+	-	+	1	5	Poor or no
480	C	+	+	+	0	17	Poor or no

Cap: Capsular penetration, SV: Seminal vesicle invasion, SM: Positive of surgical margin, pN: Lymph node metastasis

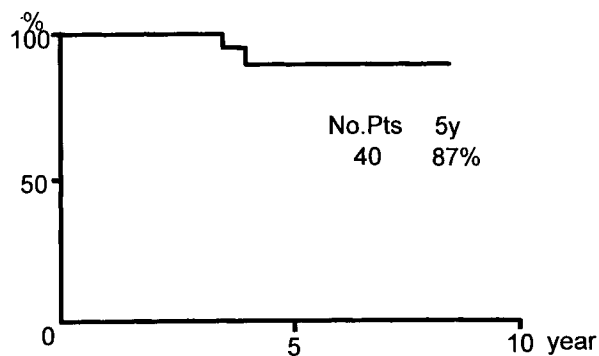


Fig. 9. Cause-specific survival for patients with neoadjuvant therapy prior to radical prostatectomy.

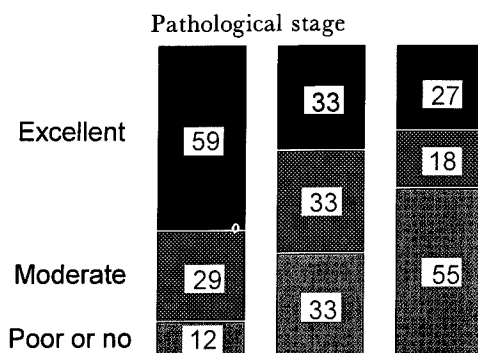


Fig. 10. Relationship of downstaging by neoadjuvant therapy to histological effects.

前立腺縮小効果の面からは、3カ月以上が適当と考えられるが、neoadjuvant に対する組織学的効果の面からは、30%の症例がほとんど組織学的効果がえられず、またこれらの症例では Ki67 による免疫組織染色上増殖能が高く、neoadjuvant をいたずらに長期間するのは問題があると考ええる。現在われわれの施設では3ないし4カ月をひとつの目安にしているが、PSA 値が低値にならない症例は良好な組織学的効果がえられないため、早期に手術を行うのも一法と考える。そのためには同一の治療法により、経時的に PSA 値を測定し、その変化を組織学的効果や病理像を対比とす

る必要があり、今後の課題である。

Neoadjuvant による downstage については報告者によりかなりの幅があり、われわれの症例では33%であった。これは術前 stage 診断の精度の問題とも思われ、現在の診断技術ではその頻度は正確性に欠けたものになる。Poppel ら⁷⁾は prospective randomized study の結果より、clinical stage T2 症例では、術後の病理診断の結果 pT3 となった症例は17%に認められたが、control (neoadjuvant 非施行) と較べ有意に低く、neoadjuvant による効果であったとしている。また、clinical stage T3 では、pT2 となった症例は59%に認められたが、control と較べ有意差はなく臨床病期診断の overestimation であり、downstage ではないと報告している。Soloway ら⁶⁾は clinical stage B₂ 症例に対して prospective randomized trial を行い、neoadjuvant 群では有意に被膜外浸潤および外科断端陽性率が減少したと報告している。われわれの症例では、摘除標本に癌細胞がまったく認められなかった症例を含め、downstage した症例は組織学的効果が良好であり (Fig. 10)、neoadjuvant により downstage がえられたものと考えている。

PSA 値と neoadjuvant 後の全摘標本病理像との関連性については、Osterling ら⁹⁾は、pathological stage との関連はないと報告している。一方 Schulman ら¹⁰⁾は、neoadjuvant 3 カ月目に PSA 値が測定感度以下になった症例の86%は pT2 以下であったのに対し、測定感度以上の症例では、89%は pT3 以上であり、neoadjuvant 後の PSA 値は pathological stage をよく反映すると報告している。われわれの症例では、PSA 値が neoadjuvant 後に 2.64 ng/ml (健康者男性との cut-off 値) 以上であった症例は、いずれも組織学的効果が不良で、pathological stage は C あるいは D₁ であった。しかしながら 2.64 ng/ml 以下になった症例においても20例中7例は pT3 で、4例は pN+ であり、neoadjuvant 後の PSA 値が低値であることは、organ confined disease への十分条件ではなく、必要条件と思われた。

内分泌療法による組織学的変化については、同一症例に経時的生検を施行していないために明確なことはいえないが、2 カ月未満の症例では細胞変性が主体で組織構築の変性も一部に認められる。2 カ月以降で良好な臨床効果のあった症例では間質が増加し間質の中に組織構築のほとんど認められない癌細胞が残存し、一見低分化癌様に観察される。この現象は細胞および組織構築の変性の過程で apoptosis に陥る前の像なのか内分泌療法に反応を示さなかった低分化癌が残存している像なのか病理学的には判断が付きにくい。しかしながら組織学的効果の良好な症例は apoptosis を起こしている細胞が多数観察され、また Ki67 の発現は

低く、一見低分化癌様に観察されるこの現象は腺管の縮小化から消失への過程ではないかと考えられる。

Neoadjuvant の最終的な目的は、生存率の向上をはかることである。Neoadjuvant 非施行症例に比して生存率が有意に向上するかどうかは、prospective randomized study の結果がでるまでは明確なことはいえず、結論がでるまでにはまだ数年以上かかると思われる。われわれは、retrospective study ではあるが、遠隔成績においても比較的良好な治療成績をえることができた。観察期間の中央値が50カ月で40例中4例にのみ再発再燃を認め、早期癌 (stage A₂, B₁) の治療成績に匹敵する結果となった。再発再燃4例の mapping の結果は、被膜外浸潤および外科断端はいずれも陽性であり、リンパ節転移も2例に認めた。またこれら4例の apoptotic index は低値であり、全摘標本上は内分泌療法による apoptosis はほとんど観察されなかった。

結 語

1. 40 例の locally advanced disease に対して neoadjuvant として内分泌療法を施行後に前立腺全摘除術を施行した。
2. 被膜外浸潤、精嚢浸潤、切除断端陽性率およびリンパ節転移は historical control と比較しいずれも低い値となった。
3. 病理組織学的効果は、43%に良好な効果がえられたが、30%の症例ではほとんど認められず、またこれらの症例では Ki67 による免疫組織染色上増殖能が高く、neoadjuvant をいたずらに長期間するのは問題があると思われ、前立腺縮小効果の点から3ないし4カ月がひとつの目安と考えられた。
4. Neoadjuvant 後の PSA 値が低値であることが、organ confined disease への必要条件と思われた。
5. Apoptosis と Ki67 の発現は反比例の関係にあり、組織学的効果の良好な症例は apoptotic index が高値で Ki67 の発現が低い傾向があり、組織学的効果の不良な症例は apoptotic index が低値で Ki67 の発現が高い傾向があった。
6. 観察期間の中央値が50カ月で40例中4例にのみ再発再燃を認め、早期癌の治療成績に匹敵する結果となった。

文 献

- 1) Walsh PC and Lepor H: The role of radical prostatectomy in the management of prostatic cancer. *Cancer* **60**: 526-537, 1987
- 2) 宇佐美道之: 手術療法の進歩と成績. 癌と化療 **23**: 407-412, 1996

- 3) Kuriyama M, Akimoto S, Akaza H, et al.: Comparison of various assay systems for prostate-specific antigen standarization. *Jpn J Clin Oncol* **22**: 393-399, 1992
- 4) 栗山 学, 江崎奈奈, 山田伸一郎, ほか: Delfia PSA を用いた血清 PSA 測定の臨床的意義. *泌尿紀要* **38**: 425-431, 1992
- 5) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, ほか: 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. *泌尿紀要* **33**: 894-904, 1987
- 6) 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 (T2bNxM0) prostate cancer. *J Urol* **154**: 424-428, 1995
- 7) Van Poppel H, de Ridder D, Elgamal AA, et al.: Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. *J Urol* **154**: 429-434, 1995
- 8) Voges GE, Mottrie AM, Fichtner J, et al.: Maximum androgen deprivation prior to radical retropubic prostatectomy in patients with stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* **28**: 209-214, 1995
- 9) Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, et al.: Preoperative androgen deprivation therapy: artificial lowering of serum prostate specific antigen without downstaging the tumor. *J Urol* **149**: 779-782, 1993
- 10) Schulman CC and Sassine AM: Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy. *Eur Urol* **24**: 450-455, 1993

(Recieved on June 17, 1996)

(Accepted on June 24, 1996)

(迅速掲載)