

## ハイリスク前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術における術前内分泌療法群と手術単独群の比較検討

小林 将行<sup>1</sup>, 斎藤 允孝<sup>1</sup>, 小丸 淳<sup>1</sup>, 深沢 賢<sup>1</sup>

巢山 貴仁<sup>3</sup>, 赤倉功一郎<sup>2</sup>, 市川 智彦<sup>3</sup>, 植田 健<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉県がんセンター前立腺センター泌尿器科, <sup>2</sup>東京厚生年金病院泌尿器科

<sup>3</sup>千葉大学大学院医学研究院泌尿器科

### NEOADJUVANT HORMONAL THERAPY VERSUS SURGERY ALONE FOR RADICAL PROSTATECTOMY IN HIGH-RISK PROSTATE CANCER PATIENTS

Masayuki KOBAYASHI<sup>1</sup>, Yoshitaka SAITO<sup>1</sup>, Atsushi KOMARU<sup>1</sup>, Satoshi FUKASAWA<sup>1</sup>,  
Takahito SUYAMA<sup>2</sup>, Koichiro AKAKURA<sup>3</sup>, Tomohiko ICHIKAWA<sup>2</sup> and Takeshi UEDA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Prostate Center and Division of Urology, Chiba Cancer Center

<sup>2</sup>The Department of Urology, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

<sup>3</sup>The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Chiba University

We examined the effect of neoadjuvant hormonal therapy (NHT) on biochemical failure. We retrospectively analyzed 146 high-risk prostate cancer patients (clinically (c), T1c-3N0M0) who underwent radical prostatectomy between June 2002 and March 2008. Thirty-eight patients were treated with NHT for  $\geq 2$  months (NHT group), and 108, with surgery alone (SA group). The study population comprised 89 cT1c-2N0M0 patients and 57 cT3N0M0 patients, and pathologically (p), 66 pT0-2N0M0 patients and 76 pT3N0M0 patients. Downstaging was noted in 36.4 and 0% of cT1c-2N0M0 patients and in 74.1 and 20.0% of cT3N0M0 patients in the NHT and SA groups, respectively. For both cT1c-2N0M0 and cT3N0M0 patients, the downstaging rate was significantly higher in the NHT group than in the SA group ( $p < 0.01$ ). Positive resection margin rates were significantly lower in the NHT group (34.2%) than in the SA group (65.7%) ( $p < 0.01$ ). The overall prostate-specific antigen (PSA) progression-free rate did not differ significantly between the 2 groups in both pT0-2N0M0 and pT3N0M0 patients. However, in pT0-2N0M0 patients with negative resection margins, the 5-year PSA progression-free rate was significantly lower in the NHT group than in the SA group ( $p < 0.01$ ), whereas this rate did not differ significantly between the groups in both pT0-2N0M0 and pT3N0M0 patients with positive resection margins. Although NHT seemed to have some effect on downstaging, its pathological effects could be underestimated. Thus, NHT was considered to have no significant effect on biochemical failure.

(Hinyokika Kiyo 59 : 411-418, 2013)

**Key words :** Prostate cancer, Neoadjuvant hormonal therapy, Radical prostatectomy

## 諸 言

前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術は現在本邦において日常的に行われており、放射線治療と並び限局性前立腺癌に対する最も有効な治療法の1つである。MRI, CTなどの画像評価、前立腺生検のGleason scoreなどの病理学的情報、血清前立腺特異抗原(prostate specific antigen; PSA)値などを組み合わせて臨床病期を評価して手術適応が判断されるが、臨床病期診断はunderstagingとなる場合が多く、術後病理所見にて予想より病期が進んでいる場合や、結果的に断端陽性となる場合も多く認められる。臨床病期T1-2症例の50%に切除断端陽性、精嚢浸潤、被膜外浸潤が認められたとする報告もある<sup>1)</sup>。これらの症例は早期

にPSA再発をきたす場合が多い。術前内分泌療法(neoadjuvant hormonal therapy; NHT)は前立腺癌を病理学的にdownstageさせ、断端陽性率の改善など、手術における根治性を高めることを目的として行われる。今回われわれは臨床病期T1c-3N0M0かつNCCNリスク分類においてハイリスクと診断され根治的前立腺全摘除術を施行された患者をレトロスペクティブに解析しハイリスク前立腺癌におけるNHTによる病理学的治療効果、PSA非再発率、予後に及ぼす影響について手術単独群と比較検討した。

## 対 象 と 方 法

千葉県がんセンターにおいて2002年6月～2008年3月の間に前立腺癌臨床病期T1c-3N0M0かつNational

Comprehensive Cancer Network (NCCN) リスク分類においてハイリスクと診断され根治的前立腺全摘術を施行された症例のうち、術後経過観察を6カ月以上行えた146例を対象とした。2カ月以上のNHTを施行し、NHT後に根治的前立腺全摘術を施行した38例(NHT群)と、手術単独群(surgery alone; SA群)108例に分けてレトロスペクティブに検討した。

NHT施行の有無の判断は当時の主治医の判断により選択された。

臨床病期診断は直腸診を施行し、骨シンチグラフィ、CT、MRIを撮影した上で1992年のTNM分類により行った。なお病期診断は全例、放射線専門医とのカンファレンスにより行った。ハイリスクの判定はNCCNリスク分類に従い臨床病期T3a以上or PSA20 ng/ml以上or 針生検でのGleason score 8以上とした。

NHTの治療内容の内訳はビカルタミドとluteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) アゴニストの併用によるmaximal androgen blockade (MAB)を使用した。NHT施行期間は中央値4カ月(2~10カ月)であった。

対象患者は全例根治的前立腺全摘除術、および骨盤内リンパ節郭清術(左右閉鎖リンパ節)を施行された。標本はホルマリン固定した後、5 mm 間隔のstep

sectionを作成し各断面を評価した。

術後は3カ月ごとにPSAを測定しPSAが0.2 ng/ml以上になった時点で生化学的再発と判定した。

NHT群とSA群における全生存率、PSA非再発生存率の比較検討および臨床病期T1c-2N0M0群とT3N0M0群にわけ、それぞれにおけるNHT群とSA群における臨床病期と病理学的病期の比較、病理学的病期別全生存率、PSA非再発生存率についてレトロスペクティブに検討した。臨床病期と病理学的病期の比較は病理学病期をT0N0M0, T1c-2N0M0, T3N0M0, リンパ節陽性の4つに分類して臨床病期と比較した。すなわちリンパ節陽性であればいずれにせよupstage, pT0ならdownstageと判定した。観察期間内に癌特異死亡例は認めなかったため、癌特異生存率の評価は除いた。

PSA非再発生存率、全生存率は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chi-squared test, Student's t-testを用いた。なお、 $P < 0.05$ にて有意差ありと判定した。

## 結 果

手術施行時の平均年齢は $66.7 \pm 5.7$ 歳(範囲: 53~78)であった。手術後観察期間は全体で $56.0 \pm 23.6$ カ

**Table 1.** Patients characteristics

|                   | Clinical stage      |                   |         |                      |                   |         |
|-------------------|---------------------|-------------------|---------|----------------------|-------------------|---------|
|                   | T1c-2N0M0 (n = 89)  |                   |         | T3N0M0 (n = 57)      |                   |         |
|                   | NHT group (n = 11)  | SA group (n = 78) | p value | NHT group (n = 27)   | SA group (n = 30) | p value |
| Age               | 63.1 $\pm$ 4.5      | 67.1 $\pm$ 5.7    | 0.026   | 67.2 $\pm$ 6.0       | 66.1 $\pm$ 5.4    | 0.354   |
| PSA               | 24.7 $\pm$ 40.4     | 20.6 $\pm$ 15.4   | 0.526   | 27.4 $\pm$ 37.7      | 21.9 $\pm$ 18.2   | 0.477   |
| NHT time (months) | 2.9 $\pm$ 1.0 (2-5) |                   |         | 4.2 $\pm$ 1.3 (2-10) |                   | <0.01   |
| Gleason score     |                     |                   |         |                      |                   |         |
| 2-6               | 1                   | 12                | 0.791   | 5                    | 6                 | 0.956   |
| 7                 | 2                   | 17                |         | 14                   | 15                |         |
| 8-10              | 8                   | 40                |         | 7                    | 9                 |         |
| Unknown           | 0                   | 0                 |         | 1                    | 0                 |         |

NHT group; neoadjuvant hormonal therapy group, SA group; surgery alone group.

**Table 2.** Comparison between clinical and pathological stage

|                    | Clinical stage     |                   |                    |                   |       |
|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------|
|                    | T1c-2N0M0 (n = 89) |                   | T3N0M0 (n = 57)    |                   | Total |
|                    | NHT group (n = 11) | SA group (n = 78) | NHT group (n = 27) | SA group (n = 30) |       |
| Pathological stage |                    |                   |                    |                   |       |
| Ca (-)             | 4                  | 0                 | 1                  | 0                 | 5     |
| T2                 | 6                  | 30                | 19                 | 6                 | 61    |
| T3                 | 1                  | 47                | 7                  | 21                | 76    |
| N+                 | 0                  | 1                 | 0                  | 3                 | 4     |

NHT group; neoadjuvant hormonal therapy group, SA group; surgery alone group.

**Table 3.** Comparison in stage change and positive surgical margin rate

|                               | Clinical stage   |                 |         |                  |                 |         |
|-------------------------------|------------------|-----------------|---------|------------------|-----------------|---------|
|                               | T1c-2N0M0 (n=89) |                 |         | T3N0M0 (n=57)    |                 |         |
|                               | NHT group (n=11) | SA group (n=78) | p value | NHT group (n=27) | SA group (n=30) | p value |
| Stage change                  |                  |                 |         |                  |                 |         |
| Down                          | 4 (36.4%)        | 0               |         | 20 (74.1%)       | 6 (20%)         |         |
| Accurate                      | 6 (54.5%)        | 30 (38.5%)      | <0.01   | 7 (25.9%)        | 21 (70%)        | <0.01   |
| Up                            | 1 (9.1%)         | 48 (61.5%)      |         | 0                | 3 (10%)         |         |
| Positive resection margin (+) | 4 (37.2%)        | 46 (59.0%)      | 0.2     | 9 (33.3%)        | 25 (83.3%)      | <0.01   |

NHT group; neoadjuvant hormonal therapy group, SA group; surgery alone group.

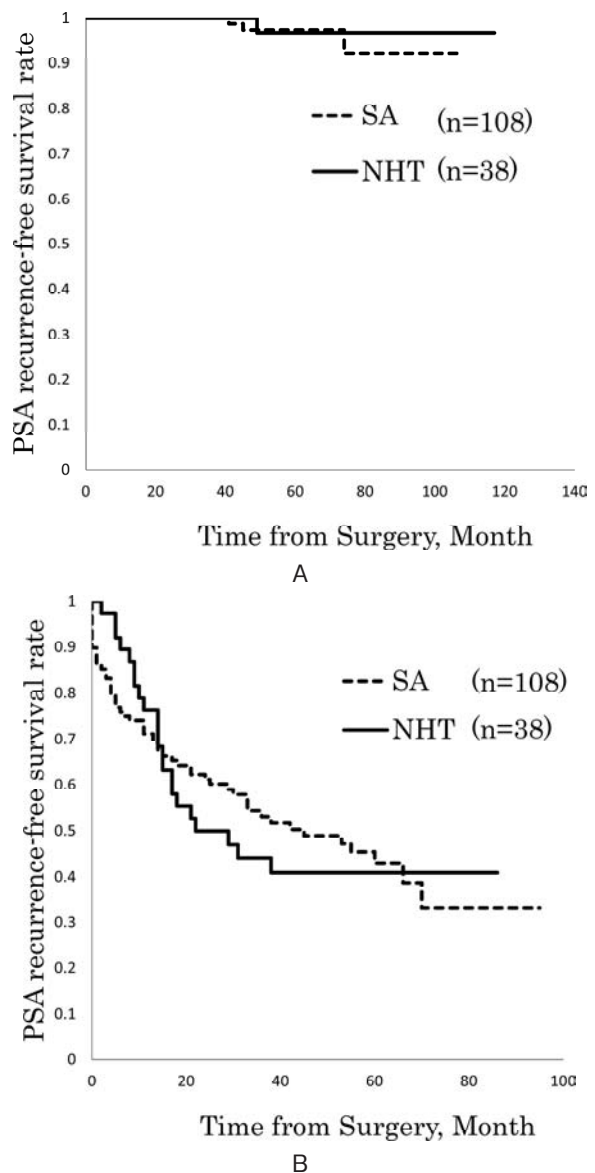
月 (範囲: 6~117.0), NHT 群 $65.9 \pm 23.4$ カ月 (範囲: 21~117), SA 群 $52.6 \pm 22.7$ カ月 (範囲: 6~107)であった。臨床病期の内訳は T1c-2N0M0 が89例, T3N0M0 が57例であった。T1c-2N0M0 群のうち NHT 群が11例, SA 群が78例, T3N0M0 群のうち NHT 群が27例, SA 群が30例であった。

Table 1 に両群の患者背景を示す。年齢のみ臨床病期 T1c-2N0M0 群において SA 群の方が高齢であったが, T3N0M0 群では NHT 群と SA 群に有意な違いは認めなかった。年齢, 治療前 PSA 値, Gleason score に関しては有意差を認めなかった。NHT 期間は T3N0M0 群の方が長かった。

病理学的病期は T0-2N0M0 が66例, T3N0M0 が76例認められた。pT0 の5例は NHT 群であり, リンパ節転移4例はすべて SA 群であった (Table 2)。なお, 病理学的病期 T0-2N0M0 臨床, T3N0M0 いずれにおいても年齢, 治療前 PSA 値, Gleason score に関して SA 群と NHT 群の間に有意な違いを認めなかった。

病期 T1c-2N0M0 群において病理学的病期との比較で一致したものは NHT 群で54.5%, SA 群で38.5%, 臨床病期に比べ病理学的病期で upstage となったものは NHT 群で9.1%, SA 群で61.5%, downstage は NHT 群で36.4%, SA 群で0%であった。臨床病期 T3N0M0 群において病理学的病期との比較で一致したものは NHT 群で25.9%, SA 群で70%, upstage は NHT 群で0%, SA 群で10%, downstage は NHT 群で74.1%, SA 群で20%であった。臨床病期 T1c-2N0M0 群, 臨床病期 T3N0M0 群いずれにおいても有意に NHT 群で downstage となる割合が多い結果であった ( $p < 0.01$ )。断端陽性率は T1c-2N0M0 群において NHT 群で37.2%, SA 群で59%であり, T3N0M0 群において NHT 群で33.3%, SA 群で83.3%であった。臨床病期 T1c-2N0M0, T3N0M0 群いずれにおいても NHT 群で断端陽性率は低く, T3 においては有意に NHT 群で断端陽性率が低かった ( $p < 0.01$ ) (Table 3)。また, 全体での比較でも断端陽性率は SA 65.7%, NHT 34.2%と有意に NHT 群で断端陽性率は低い結果であった ( $p < 0.01$ )。

全体の8年全生存率が NHT 群96.7%, SA 群92.2% (Fig. 1A), 7年 PSA 非再発生存率は NHT 群40.9%, SA 群33.1% (Fig. 1B)であり, とともに両群に有意差はなかった ( $p = 0.670, 0.915$ )。

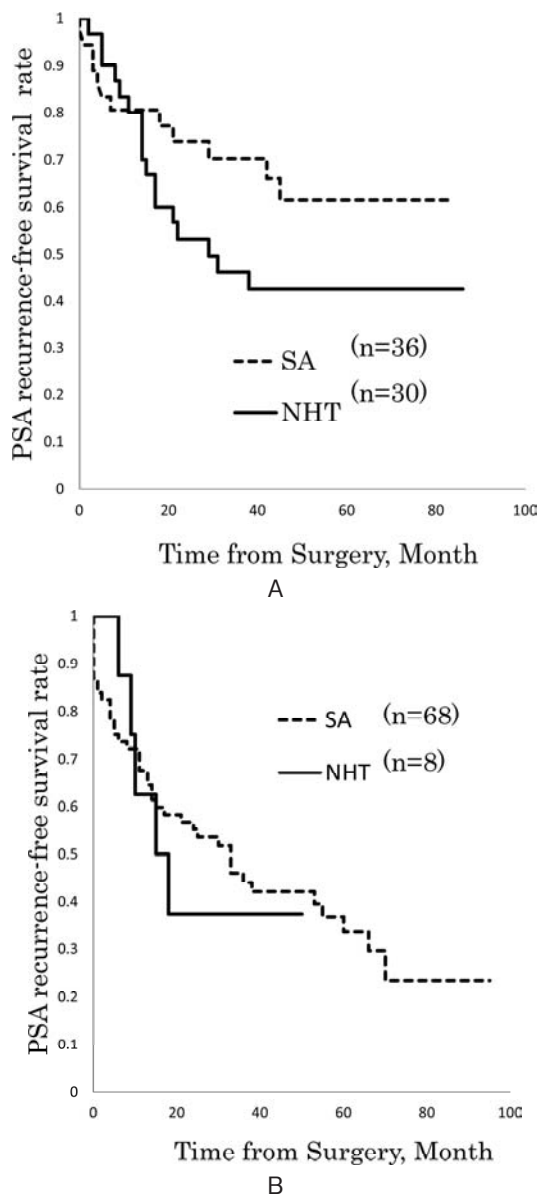


**Fig. 1.** A: Over-all survival (n = 146).  $p = 0.670$ . B: PSA recurrence-free survival (n = 146).  $p = 0.915$ .

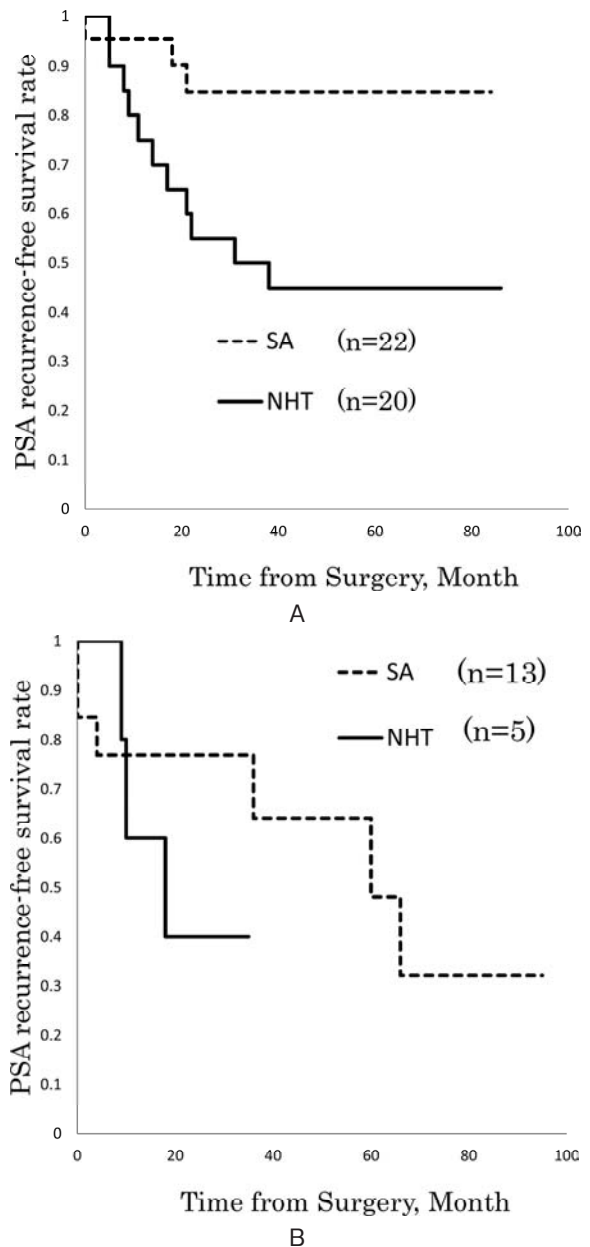
癌特異死亡例は NHT 群, SA 群ともに認めなかった。臨床病期 T1c-2N0M0, T3N0M0 群のいずれにおいても再発例と非再発例の間に NHT 期間に有意な違いは認めなかった ( $p=0.261, 0.512$ )。

病理学的病期 T0-2N0M0 における比較では, 5 年 PSA 非再発生存率は NHT 群 42.5%, SA 群 61.5% (Fig. 2A)。病理学的病期 T3N0M0 における比較では, 4 年 PSA 非再発生存率は NHT 群で 37.5%, SA 群 42.1% (Fig. 2B)。T0-2, T3 いずれにおいても NHT 群の方が低い両群に有意差はなかった ( $p=0.149, 0.686$ )。

病理学的病期 T0-2N0M0 における断端陰性の群での比較では, 5 年 PSA 非再発生存率は NHT 群 45%, SA 群 84.8% (Fig. 3A) であり有意に NHT 群で非再発



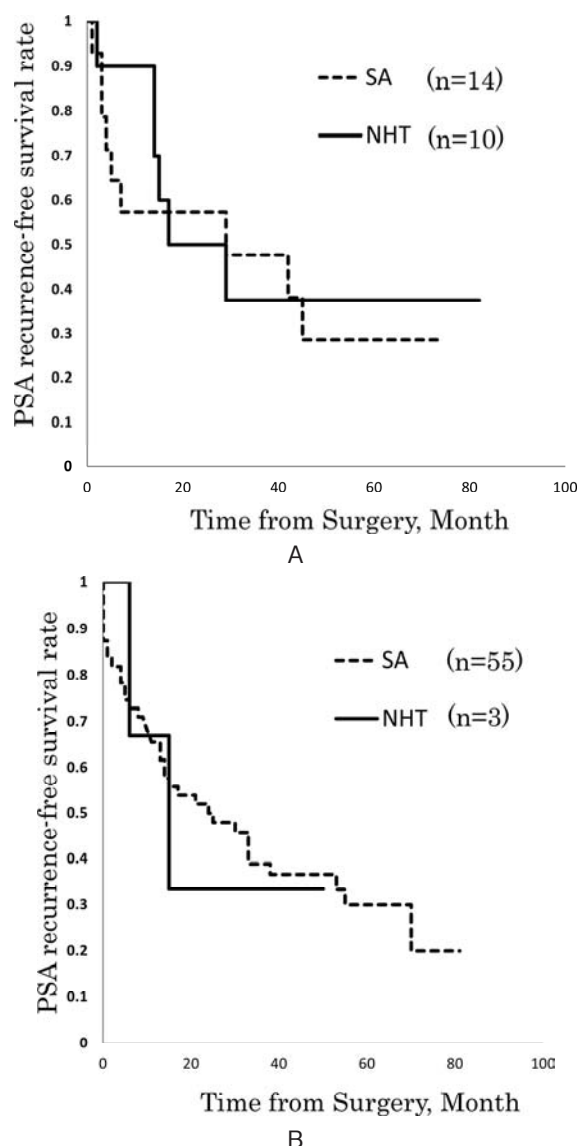
**Fig. 2.** A: PSA recurrence-free survival rate for pathological T0-2N0M0 ( $n=66$ ).  $p=0.149$ . B: PSA recurrence-free survival rate for pathological T3N0M0 ( $n=76$ ).  $p=0.686$ .



**Fig. 3.** A: PSA recurrence-free survival rate for resection margin negative group of pathological T0-2N0M0 ( $n=58$ ).  $p=0.011$ . B: PSA recurrence-free survival rate for resection margin negative group of pathological T3N0M0 ( $n=18$ ).  $p=0.250$ .

率が低かった ( $p=0.011$ )。病理学的病期 T3N0M0 では 4 年 PSA 非再発生存率は NHT 群 40%, SA 群 64.1% (Fig. 3B) であり有意差はないが NHT 群で低かった ( $0.250$ )。

断端陽性の群での比較では, 病理学的病期 T0-2N0M0 において 5 年 PSA 非再発生存率は NHT 群で 37.5%, SA 群 28.6% (Fig. 4A), 病理学的病期 T3N0M0 では, 4 年 PSA 非再発生存率は NHT 群 33.3%, SA 群 36.6% (Fig. 4B) であり両群ともに PSA 非再発率に有意差はなかった ( $p=0.730, 0.766$ )。



**Fig. 4.** A: PSA recurrence-free survival rate for resection margin positive group of pathological T0-2N0M0 (n=42).  $p=0.730$ . B: PSA recurrence-free survival rate for resection margin positive group of pathological T3N0M0 (n=24).  $p=0.760$ .

## 考 察

根治的前立腺全摘除術は前立腺癌に対する有効な治療法の1つである。術前の病期予想が重要であるが、近年ではCT, MRIによる画像による病期評価<sup>2)</sup>や、臨床病期, PSA値, 生検での病理を組み合わせたPartinら作成されたノモグラム<sup>3)</sup>が使用される事も多い。前立腺癌は人種間, 環境による差があると考えられている事より, 長らくPartinのノモグラムをそのまま日本人に当てはめていいのかは議論があったが, 2008年内藤らによって日本版のノモグラムが作成されている<sup>4)</sup>。ただ, 限局性前立腺癌予測のAUCは0.717とまだ十分に高いとはいえず, 術後病理にて当初の予

想と反して結果的に被膜外浸潤, および断端陽性となってしまう事はしばしば認められる。

術前内分泌療法は前立腺癌を病理学的にdownstageさせ, 微小転移を抑制し手術における断端陽性率の低下をめざすことで手術の根治性を高め, ひいてはPSA再発率, 生存率の改善を期待して行われる。われわれの検討では臨床病期T1c-2群, T3群いずれにおいてもNHT群で有意に術後downstageが得られていた。また, 断端陽性率に関しても臨床病期T1c-2群において有意な違いは認めなかったが, NHT群の方が低い傾向があり, 臨床病期T3群においては有意にNHT群で改善を認めていた。また, 全体で5例が病理学的病期T0N0M0であったが, いずれもNHT群において認め, 逆に術後リンパ節陽性であったものは4例認めたが, いずれもSA群であった。以上の結果よりNHTによる腫瘍のdownstage効果は確認でき, これは過去の多くのランダム化試験で報告された結果と同様であった<sup>5-12)</sup>。最近のメタアナリシスでも断端陽性率に関してNHT対SAで相対危険度が0.49 (95% CI 0.47~0.56;  $p<0.0001$ )であり有意にNHT群で断端陽性率が低く, 病理学的に組織限局癌である確率は相対危険度が1.63 (95% CI 1.37~1.95;  $p<0.0001$ )で有意にNHT群において高く, 術後病理にてリンパ節転移を認める確率も相対危険度が0.66 (95% CI 0.47~0.94;  $p<0.02$ )と有意にNHT群で低いとしており, NHTによる腫瘍の術後downstage効果を報告している<sup>13)</sup>。

全生存率に関してはAusらが7年間の経過観察<sup>8,9)</sup>, Schulmanらが4年間の経過観察<sup>10,11)</sup>, Klotzらが6年間の経過観察<sup>12)</sup>のランダム化試験を報告しているがいずれもNHTの治療効果に対しては否定的で, メタアナリシスでもハザード比が1.00 (95% CI 0.98~1.03;  $p=0.77$ )でありNHTは全生存率, 癌特異生存率いずれの改善に寄与しないとしている<sup>13)</sup>。本検討でもNHTによる改善効果は認めず同様の結果であった。癌特異死亡例に関しては観察期間内に1例も認めなかったため比較検討はできなかった。PSA非再発生存率に関しても前述の多くのランダム化試験<sup>9,11,12)</sup>およびSolowayらが5年間経過観察の結果を報告しているが<sup>6,7)</sup>, いずれにおいてもNHTの効果に対して否定的であり, メタアナリシスでもNHT対SAで5年PSA非再発生存率のハザード比が1.04 (95% CI 0.93~1.16)であり, 有意な違いは認められなかった。本検討でもPSA非再発生存率はNHT群とSA群で有意差は認めなかった。

前述のランダム化試験はすべて3カ月以下の検討であることより, 少なくとも3カ月のNHTは最終的なPSA再発率の低下にはつながらないことは確認されている。長期のNHTであれば治療効果, 再発率の改

善を期待できる可能性もあるが、まだ十分な検討はなされていない。Seli, および Van らが3カ月の NHT と6カ月の NHT との比較を<sup>14,15)</sup>, Gleave らが3カ月の NHT と8カ月の NHT との比較を行っており<sup>16)</sup>, メタアナリシス解析でも検討が行われている<sup>13)</sup>。メタアナリシス解析では断端陽性率はハザード比0.63 (95% CI 0.48~0.84;  $p=0.002$ ) と有意に NHT 群で断端陽性率の低下を認め、組織限局癌である確率もハザード比1.14 (95% CI 1.02~1.27;  $p=0.02$ ) であり有意に NHT 群で高いことより、長期の NHT による腫瘍の downstage 効果はあると考えられるが、PSA 非再発生存率に関してはいまだ長期の観察結果は報告されていない。ただ、Meyer らは3カ月以上の NHT 群と SA 群で PSA 再発率のハザード比0.52 (95% CI 0.98~1.03) であり NHT 期間が長いほうが PSA 再発率を減らす傾向があると報告しており<sup>17)</sup>, Powell らは T3/4 の局所進行癌において4カ月の MAB による NHT は T3 症例の放射線治療グループより良好な成績であったとしており<sup>18)</sup>, 3カ月以上の NHT に関しては予後、再発率の改善に寄与する可能性もあり、まだ十分なエビデンスは得られていない。

本検討において有意差はないが pT0-2N0M0 群において NHT 群で PSA 非再発率が低い傾向があり、また術後の病理検索で悪性所見を認めなかった症例は NHT 群で5例あったが、その内の4例に PSA 再発が認められた。これは NHT により腫瘍量が減少し、病理学的検索で腫瘍を認めにくくなり、過小評価されているものも多いためではないかと考えられる。断端陽性の有無と PSA 再発の矛盾する結果に関して、その原因として NHT により病理所見が修飾され、断端陽性率、被膜外浸潤などの正確な評価が困難になることが知られている<sup>19)</sup>。Bazinet は NHT を行った症例においては通常の HE 染色では病理組織所見の判定が困難であり、NHT による病理学的病期は過小評価されている可能性を指摘している<sup>20)</sup>。病理学的病期 T0-2N0M0, T3N0M0 とともに断端陽性群では NHT 群と SA 群に PSA 非再発生存率に差は認めないが、断端陰性群においては pT0-2N0M0 において有意に NHT 群で PSA 非再発生存率が低く、pT3 群においても有意差はないが NHT 群で低い傾向であったこともこの事を示唆するものであると考えられた。過去のメタアナリシスでも NHT で断端陽性率が下がってもそれは NHT によるアーチファクトであり、PSA 再発を回避することはできないと結論している<sup>21)</sup>。

過去の文献上、NHT に関しては腫瘍の downstage には有効であるが、生存率、再発率の改善にはつながらないとする報告が多く、本研究ではハイリスク症例を対象に検討を行ったが同様の結果であった。NHT

症例においては手術所見で病理学的病期 T2N0M0 ないし断端陰性であったとしても、それは見かけ上のものである可能性もあり SA 症例におけるそれと同じようにとらえることはできないと考えられ注意が必要である。われわれの検討は後ろ向きであり、患者背景、内分泌療法期間にもばらつきがあるが、NHT の期間による PSA 非再発率、生存率には違いを認めなかった。3カ月程度短期間の NHT に関しては有用性に乏しいと考えられるが長期の NHT の治療効果に対しては報告がなく今後の研究結果を待つ必要があると考えられる。

## 結 語

根治的前立腺全摘除術における術前内分泌療法は腫瘍の downstage には有効であるが、PSA 再発率の改善には寄与しないと考えられた。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Heenan SD: Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer P D* **7**: 282-288, 2004
- 3) Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al.: Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* **69**: 1095-1101, 2007
- 4) Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al.: Clinicopathological Research Group for localized prostate cancer investigators: validation of partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading: data from the Clinicopathological Research Group for localized prostate cancer. *J Urol* **180**: 904-909, 2008
- 5) Labrie F, Cusan L, Gomez J-L, et al.: 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
- 6) Soloway MS, 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

- 7) Soloway M, Pareek K, Sharifi B, et al.: Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer 5-year results. *J Urol* **167**: 112-116, 2002
- 8) Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al.: The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol* **29**: 413-419, 1996
- 9) Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al.: Three-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow up of a randomised trial. *BJU Int* **90**: 561-566, 2001
- 10) Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, et al.: Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol* **156**: 873-877, 1996
- 11) Schulman CC, Debruyne FMJ, Forster G, et al.: 4-year follow-up results of a European prospective randomised trial on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-2N0M0 prostate cancer. *Eur Urol* **38**: 706-713, 2000
- 12) Klotz LH, Goldenberg L, Jewett MAS, et al.: Long-term followup of a randomised trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* **170**: 784-791, 2003
- 13) Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al.: A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* **35**: 9-17, 2009
- 14) Selli C, Montironi R, Bono A, et al.: Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *J Clin Pathol* **55**: 508-513, 2002
- 15) Van Der Kwast T, Tetu B, Candas J, et al.: Prolonged neoadjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumour volume: three versus six months of endocrine therapy. *Urology* **53**: 523-529, 1999
- 16) Gleave ME, Goldenberg L, Chin JL, et al.: Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* **166**: 500-507, 2001
- 17) Meyer F, Moore L, Bairati I, et al.: Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy and risk of prostate specific antigen failure. *J Urol* **162**: 2024-2028, 1999
- 18) Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, et al.: Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *J Urol* **168**: 2016-2019, 2002
- 19) Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, et al.: Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma: a randomized study. *Am J Surg Pathol* **20**: 86-93, 1996
- 20) Bazinet M, Zheng W, Bégin LR, et al.: Morphologic changes induced by neoadjuvant androgen ablation may result in underdetection of positive surgical margins and capsular involvement by prostatic adenocarcinoma. *Urology* **49**: 721-725, 1997
- 21) Scolieri MJ, Altman A and Resnick MI: Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review: is it indicated? *J Urol* **164**: 1465-1472, 2000

(Received on January 25, 2012)  
(Accepted on February 22, 2013)

## Editorial Comment

前立腺全摘除術前のネオアジュバントホルモン療法は、切除断端陽性率を低下させるが、PSA再発率を低下させないことは複数のRCTにより示されており、2012年版の前立腺癌診療ガイドラインでも触れられている<sup>1)</sup>。本論文でもPSA再発の低下は見られなかった。さらにpT2までの断端陰性においては、ネオアジュバント群で有意にPSA再発が多いという一見矛盾する結果を示されたが、これは病理診断の難しさを現していると考えれば納得できる。ホルモン療法を行うと前立腺の腺構造は萎縮しその数が減少し、代わって間質構造が増加する<sup>2)</sup>。癌細胞は単一となり間質の中にばらばらとした状態で残存する。ときにはリンパ組織球の浸潤と間違ふような構造を示す。HE染色だけでは熟練した病理医でも断端や前立腺外浸潤を診断することは困難で、34βE12やp63による基底細胞の染色、AE1/AE3 (pankeratin) 染色による断端陽性の検出が必要になる。したがって泌尿器科医からはホルモン療法後であること、その内容、期間などの情報を病理医に提供し、できれば画像や生検のマッピングから断端が問題となる部位を提示することが重要である。

最近、ネオアジュバントとしてドセタキセルとホルモン療法を併用する報告が散見される。高リスクに対する第Ⅱ相試験では、3年半で30%の再発率と良好な成績が示されている<sup>3)</sup>。ドセタキセルにエストラムスチンを加えた術前化学ホルモン療法のRCT (GETUG12)<sup>4)</sup>が進行中でありその結果が待たれる。

## 文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編: 前立腺癌診療ガイドライン 2012年版 pp 88-89, 金原出版, 東京, 2012
- 2) Humphrey PA: Treatment effects. In: Prostate pathology. pp 456-476, American Society for Clinical Pathology, Chicago, 2003

- 3) Chi KN, Chin JL, Winkvist E, et al.: Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high-risk localized prostate cancer. J Urol **180**: 565-570, 2008
- 4) Fizazi K, Gravis G and Culine S: The GETUG 12 trial, a phase III randomized trial of docetaxel-estramustine in high-risk localized prostate cancer: clinical design and current status. Abstract, 2006 Prostate Cancer Symposium, San Francisco, 2006

神戸市立医療センター中央市民病院  
川喜田睦司