

## Stage D1 前立腺癌の検討

—リンパ節の転移様式および stage D1 前立腺癌の予後—

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)  
 荒井 陽一, 大石 賢二, 岡田謙一郎\*, 吉田 修  
 公立豊岡病院泌尿器科 (院長: 高山英雄)  
 木原 裕次, 奥野 博

PROSTATIC ADENOCARCINOMA: NODAL INVOLVEMENT  
AND PROGNOSIS OF STAGE D1 PATIENTS

Yoichi ARAI, Kenji OISHI, Ken-ichiro OKADA  
 and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

Yuji KIHARA and Hiroshi OKUNO

*From the Department of Urology, Public Toyooka Hospital*

Between 1982 and 1988, 70 patients with proved prostatic adenocarcinoma in stages A2 to C underwent pelvic lymphadenectomy. Median followup has been 30 months. Radical prostatectomy was done in 37 patients, 3 of whom were followed by immediate hormone therapy. Twenty eight patients received radiotherapy alone except one combined with hormone therapy. The remaining 5 patients were treated hormonally alone.

Pelvic lymph node metastases were noted in 21 of the 70 patients (30%). High stage and poor histological differentiation were associated with a significantly higher probability of pelvic lymph node metastases. Poor histological differentiation was more likely to be found in patients with multiple or gross node involvement.

Progression of the disease, almost exclusively bony metastases, occurred in 10 of the 21 patients who had positive pelvic nodes and in 7 of the 49 patients with negative nodes ( $p < 0.01$ ). According to Kaplan-Meier projections, 1, 3 and 5 year percent disease free survival were, respectively; 73%, 32% and 32% for patients with positive node, and 93%, 82% and 75% for patients with negative nodes. Disease-free survival of stage D1 patients was significantly worse than that of patients with negative nodes ( $p < 0.001$ , Generalized-Wilcoxon test).

We divided 21 patients with pelvic nodal metastases into subgroups based upon the volume and extent of nodal disease; 7 patients with a single microscopic nodal involvement and 14 patients with multiple or gross nodal involvement. There was no significant difference in disease free survival between the two groups. 9 of the 21 patients were given hormonal treatment immediately and on the contrary, 12 were followed without hormonal treatment. However, projected disease free survival differed little between the groups.

These data suggest that patients with positive nodes appear to have equivalent adverse biologic potential and should be considered candidates for early systemic treatment.

(Acta Urol. Jpn. 35: 981-986, 1989)

**Key sords:** Lymph node metastasis, Stage D1, Prostatic cancer

## 緒 言

Clinical stage C 以下の前立腺癌ではリンパ節転移

の有無が、治療法の選択と予後を左右する重要な因子とされている<sup>1,2)</sup>。従って、近年、比較的その侵襲が大きいにもかかわらず、staging operation の必要性が提唱されてきた<sup>1,4)</sup>。欧米では1970年代からすでに広く行われている方法である。リンパ節転移に関

\* 現 福井医科大学泌尿器科教室

与する因子や stage D1 前立腺癌の予後についても次第に明らかにされつつある<sup>2,4-7)</sup>。しかし本邦では staging operation そのものがさほど一般的ではなく、リンパ節転移を有する症例に関してまとまった報告はなされていない。われわれは1982年より限局性前立腺癌に対し骨盤内リンパ節郭清術を行っており、その適応、合併症などの問題点についてはすでに報告してきた<sup>8)</sup>。今回、これら staging operation が施行された症例について、リンパ節の転移様式に関する因子について調査を行い、病理組織学的に確認された stage D1 症例についてその予後を検討した。

### 対象と方法

1982年6月より1988年5月までの6年間に京都大学医学部教室泌尿器科学および公立豊岡病院泌尿器科において組織学的に確認された限局性前立腺癌70例に対して骨盤内リンパ節郭清術が施行された (Table 1)。患者の年齢は60歳から85歳までで、平均73.5歳であった。術前の clinical stage 別では、stage A2 が11例、stage B1 が19例、stage B2 が20例、stage C が20例である。70例中、staging operation のみ行われたものが33例であり、うち27例に放射線療法が、5例はホルモン療法がそれぞれ単独で施行された。また1例では両者が併用された。他の37例はリンパ節郭清術に引き続いて前立腺全摘術が行われ、うち3例にホルモン療法が追加された。骨盤内リンパ節郭清術の範囲は最初の25例には、総腸骨、内外腸骨、閉鎖リンパ節のすべてを郭清する方法がとられたが、その後の45例は外腸骨動脈内側と内腸骨動脈との間で行ういわゆる limited node dissection が施行された。手術法の詳細についてはすでに報告しているのでここでは省略する<sup>8)</sup>。stage 分類、病理組織学的分類については、前立腺癌取扱い規約<sup>9)</sup>に準じた。

Table 1. Pelvic lymphadenectomy for patients with apparently localized prostatic carcinoma

	No.pts.
Radical prostatectomy	37
Staging alone	33
Totals	70

1982.6-1988.4

リンパ節転移症例については2群に分類して検討した。すなわち、micrometastasis が1個のみのものと、リンパ節転移が複数個または肉眼的に認められるものの2群において予後を検討した。治療開始より癌再発までの disease free survival を Kaplan-Meier

法を用いて算定し、有意差の検定は Generalized-Wilcoxon 検定にて行った。癌再発の診断は NPCP 判定基準<sup>10)</sup>にしたがっておこなった。

### 結 果

組織学的分化度別では、高分化腺癌21例、中分化腺癌36例、低分化腺癌13例であった。clinical stage と組織学的分化度との関係を Table 2 に示す。stage 進行と共に組織型は低分化傾向を示している。stage B1 では低分化腺癌は1例も見られなかったのに対して、stage C では20例中18例が中分化腺癌または低分化腺癌であった。

Table 2. Distribution of tumor grade by stage

	Grade			Total No. pts.
	Well No. (%)	Moderate No. (%)	Poor No. (%)	
Stage :				
A2	2(18)	5(46)	4(36)	11
B1	13(68)	6(32)	0(0)	19
B2	4(20)	14(70)	2(10)	20
C	2(10)	11(55)	7(35)	20
Totals	21(30)	36(51)	13(19)	70

骨盤内リンパ節郭清術を施行した70例のうちリンパ節転移の見られたものは21例 (30%) であった (Table 3)。stage 別では A2 の4例 (36%)、B1 の1例 (5%)、B2 の4例 (20%)、C の12例 (60%) にリンパ節転移が認められた。21例中、転移リンパ節が micrometastasis 1個のみのものは7例であり、複数個または肉眼的リンパ節転移は14例に認められた。stage B1 では複数個または肉眼的なリンパ節転移は認められなかった。しかし、stage C では20例中12例 (60%) と高率にリンパ節転移がみられ、しかも9例は複数個または肉眼的なリンパ節転移症例であった。したがって stage の進行にともなってリンパ節転移の頻度およびその nodal volume も増加していくことが伺える。また stage A2 でも高率にリンパ節

Table 3. Nodal extent according to stage of primary tumor

Stage	No.pts	Nodal extent		
		Single	Multiple or gross	Totals (%)
A2	11	2	2	4(36)
B1	19	1	0	1(5)
B2	20	1	3	4(20)
C	20	3	9	12(60)
Totals	70	7	14	21(30)

転移が見られた。

原発巣の組織学的分化度とリンパ節転移との関係を Table 4 に示す。リンパ節転移をみたのは高分化腺癌 21 例中 1 例 (5%), 中分化腺癌 36 例中 11 例 (31%), 低分化腺癌 13 例中 9 例 (69%) であった。低分化腺癌ではリンパ節転移のあった 9 例中 8 例 (89%) までが複数個または肉眼的なリンパ節転移であった。

70 例中 69 例が経過観察可能であり, 平均観察期間は 30.1 カ月であった。観察期間中 17 例に癌の再発が認められた。原発巣の組織学的分化度別の 1 年, 3 年, 5 年の % disease free survival はそれぞれ, 高分化腺

癌で 100%, 92%, 92%, 中分化腺癌で 90%, 65%, 52%, 低分化腺癌では 67%, 30%, 30%, であった (Fig. 1)。高分化腺癌症例群が他の症例群に比べて disease free survival は有意に良好な成績であった ( $p < 0.05$ )。しかし, 中分化腺癌症例と低分化腺癌症例との間には有意差は認められなかった。

リンパ節転移の有無による disease free survival を Fig. 2 に示す。癌再発は, リンパ節転移陽性群 21 例中 10 例にみられたのに対し, リンパ節転移陰性群では 49 例中 7 例に認められた ( $p < 0.01$ )。1 年, 3 年, 5 年の % disease free survival はそれぞれ, リンパ節転移陰性例で 93%, 82%, 75%, であり, リンパ節転移陽性例すなわち stage D1 症例では 73%, 32%, 32% であった。リンパ節転移陽性例の disease free survival は陰性例に対して有意に不良であった ( $p < 0.001$ )。再発までの平均期間は, リンパ節転移陰性例で 19.6 カ月, stage D1 症例で 12.6 カ月であった。また stage D1 の再発例 10 例はすべてほぼ 2 年以内の再発であった。

Stage D1 症例 21 例について, 転移リンパ節の

Table 4. Nodal extent according to grade of primary tumor

Grade	No.pts.	Nodal extent		
		Single	Multiple or gross	Totals(%)
Well	21	1	0	1 (5)
Moderate	36	5	6	11 (31)
Poor	13	1	8	9 (69)
Totals	70	7	14	21 (30)

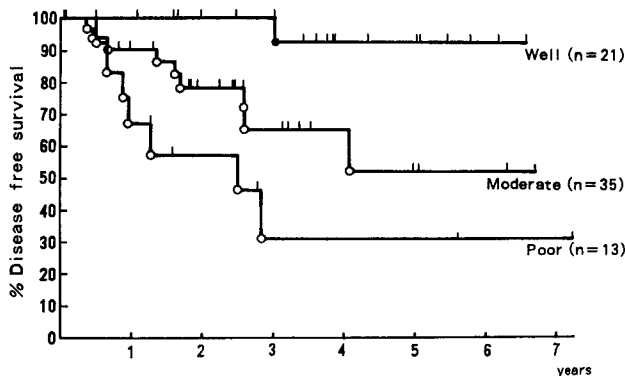


Fig. 1. Correlation of disease-free survival and tumor grade

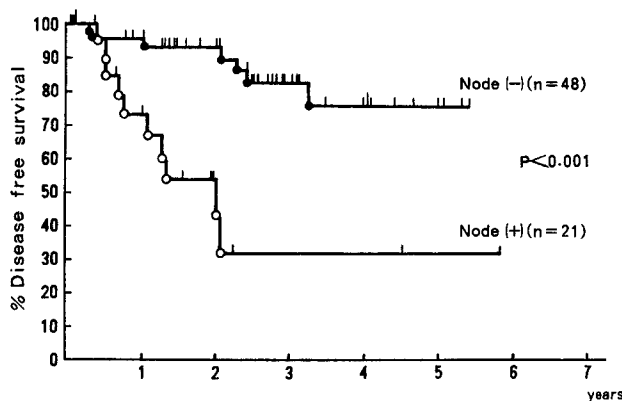


Fig. 2. Correlation of disease-free survival and nodal involvement

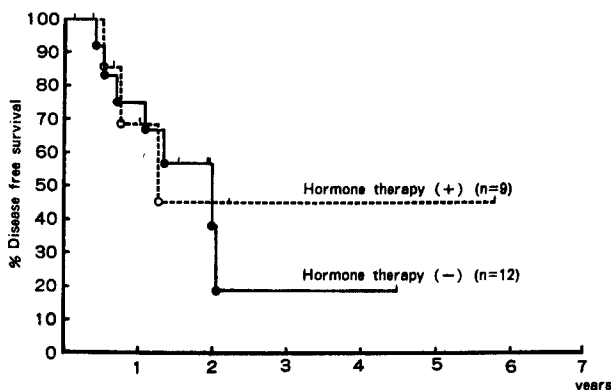


Fig. 3. Disease-free survival of stage D1 patients with or without immediate hormone treatment

Table 5. Current status by extent of nodal disease

	Single	Multiple or gross	Totals
No.pts	7	14	21
Alive, no progression	3	5	8
Alive, progression	3	3	6
Dead of disease	1	4	5
Dead, other causes	0	2	2
Follow-up time (mean±SD months)	32.9±19.4	32.8±17.9	

nodal volume による予後の相違を検討した (Table 5). micrometastasis 1個のみであった7例では4例に癌再発がみられ現在までに1例が癌死している。これに対して複数個または肉眼的なリンパ節転移のあった14例では、7例に癌の再発がありうち4例はすでに癌死している。

両群の disease-free survival には統計学的な有意差は認めず, nodal volume による予後の違いは見られなかった。なお, 両群の平均観察期間はともに約33カ月であった。

Table 6. Initial treatment for patients with positive nodes

	No.pts.
<b>Non-hormonal</b>	
Radical op.	6
Radiation	6
<b>Totals</b>	<b>12</b>
<b>Hormonal</b>	
Radical op. + Hormone therapy	3
Radiation + Hormone therapy	1
Hormone therapy	5
<b>Totals</b>	<b>9</b>

Stage D1 症例21例に対して行われた初期治療法を Table 6 に示す。なんらかの内分泌療法が追加されたものは9例であり, 残りの12例には内分泌療法は行われなかった。そこで内分泌療法が stage D1 症例の disease-free survival に影響するかを検討した。stage D1 症例の1年, 3年の % disease-free survival はそれぞれ, 内分泌療法施行群で69%, 46%, 内分泌療法未施行群で67%, 38%, であった。(Fig. 3) 前者の成績がやや良好な傾向がみられるが統計的な有意差はみられなかった。

### 考 察

臨床的に限局性と診断された症例においてリンパ節転移の有無を知ることは, 治療法の選択および予後を見る上できわめて重要な問題である。近年 staging operation の必要性が広く提唱されてきた理由でもある。しかし, stage D1 と分類される病期それものが広範囲な病態を包括しており, その治療法に対する一定の見解は未だ得られていない<sup>11)</sup>。今日, 骨盤内の解剖がかなり詳細に明らかになって根治的前立腺全摘術が比較的安全に行いうること<sup>11,12)</sup>, 放射線療法でも高い制癌効果がえられること<sup>13,14)</sup>, などもあり, 前立腺癌のリンパ節に対する評価は一層重要性を増してきている。

リンパ節転移に関与する因子についてはこれまで多くの報告がなされている。Liekovsky<sup>15)</sup> の集計では stage 別のリンパ節転移率は, stage A2 で22%, stage B1 で16%, stage B2 で35%, stage C で50%, と報告されている。とくに stage C での高い陽性率が顕著であり, われわれの症例でも60%の高率でリンパ節転移が認められた。Smith らは staging operation 施行452例において grade 別のリンパ節陽性率は, 高分化腺癌で10%, 中分化腺癌で24%, 低

分化腺癌で54%, としている. また低分化になるにしたがい転移リンパ節の nodal volume は増加する傾向がある<sup>7)</sup>. われわれの成績でも, リンパ節転移のあった低分化腺癌9例中8例までが複数個または肉眼的なリンパ節転移であった. 前立腺全摘標本による検討では, 精囊腺への浸潤進展度ともある程度の相関が認められている<sup>11)</sup>.

さらに術前にこれらの因子を組み合わせてことによって術前の lymphnode staging はかなり正確なものとなりうる. stage C で低分化腺癌では93%の高率でリンパ節転移がみられるという<sup>1)</sup> われわれの症例でも stage C の低分化腺癌7例中6例(86%)にリンパ節陽性であった. したがってこのような症例群では予後不良であり, lymphnode staging のみを目的にする手術はいたずらに侵襲を加えるのみでその意義は乏しいと考えられる. また Smith ら<sup>1)</sup>の報告では, stage B1 で高分化腺癌ではリンパ節転移はわずか4%にみられるに過ぎず, このような症例群でも staging operation の適応は慎重に決定されねばならない.

一般に stage D1 症例は, 原発巣に対する治療のみでは十分な予後が期待できない, と考えられている<sup>5-7,11)</sup>. リンパ節転移があれば根治手術や放射線療法を行っても約40-50%が2年以内に再発をきたし, 5年以内に約4分の3の症例に骨転移がみられる, という<sup>1,5,14)</sup>. われわれの症例でも stage D1 は2年以内に約50%が再発している. Prout ら<sup>7)</sup>は stage D1 症例の予後を検討し, リンパ節転移が証明された時点ですでに血行性に micrometastasis が成立していると考えるのが妥当である, とさえ述べている. また前立腺癌にたいするリンパ節郭清の治療的意義について多くの報告は否定的であり<sup>5,6,11)</sup>, Walsh<sup>11)</sup>は stage D1 では根治手術の適応は乏しいとしている.

一方, stage D1 でも転移リンパ節の nodal volume によって予後が異なることを示唆する報告も見られる<sup>2,4,16,17)</sup>. Barzell ら<sup>2)</sup>はリンパ節転移の体積が3cc未満のものはリンパ節転移陰性のものの5年非再発率はそれぞれ71%, 74%であり両群間に差がみられなかった, と述べている. Smith ら<sup>4)</sup>も nodal volume による予後の違いを検討し, micrometastasis 1個のみの症例では複数個以上のリンパ節転移があった症例より5年生存率が良好であった, と報告している. Golimbu ら<sup>17)</sup>は同様な検討結果から, 転移リンパ節1個のみの症例に前立腺全摘術の適応がまだ残されている, と主張している. しかし, これとは対立する意見も多い. Kramer ら<sup>5)</sup>は転移リンパ節1個のみの症例とそれ以上の症例の2群を比較して非再発期間に差

はみられず共に予後不良であったとし, stage D1 には全身療法をすべきである, と述べている. Carlton<sup>18)</sup>は症例数を増やしてより長期的な観察をおこない nodal volume による予後の違いはみられないと結論づけている. われわれの症例でも nodal volume による非再発期間の差はみられず, Kramer ら<sup>5)</sup>と同様な成績であった. これは stage D1 の治療選択に直接的にかかわる重要な問題であり, より長期的な観察結果が待たれる.

原発巣に対する治療のみでは予後不良である事実から, stage D1 前立腺癌では何らかの内分泌療法が, 原発巣の治療の補助療法としてまたは単独で施行されることが多い. すなわちリンパ節転移が証明された場合, ホルモン療法は他の治療法に比べ disease-free survival を有意に改善する, と考えられている<sup>19,20)</sup>. しかし長期観察ではホルモン療法は生存率を改善しえないとする報告も多く<sup>21,22)</sup>, 副作用や quality of life の問題を考慮するとこれを行う時期については議論の多いところである. van Aubel ら<sup>19)</sup>は早期にホルモン療法をすることが非再発期間を延長させ結果的には予後の改善につながるだろう, と述べている. Kramolowsky<sup>20)</sup>の stage D1 症例68例の検討では, 再発までの平均期間はホルモン療法未施行群で43カ月であったのに対し同療法施行群では100カ月と有意に長かった. しかし, Myers ら<sup>22)</sup>は根治手術を施行した stage D1 前立腺癌70例を検討して, 手術時にホルモン療法を追加すれば5年以内の再発率は著明に低下するものの長期的には生存率に有意差はみられなかった, と報告している. Walsh<sup>23)</sup>は, ホルモン抵抗性の前立腺癌に有効な治療法がない現在, 患者の quality of life に与える影響を考えるとホルモン療法の時期は二義的問題であり一様に決定すべきではない, と述べている. いずれにしても stage D2 と同様に内分泌療法に負うところが大きくその治療成績にもおのずと限界がみられる. 従って今後は化学療法や免疫療法などを取り入れた regimen も積極的に検討していく必要がある.

## ま と め

限局性前立腺癌70例に staging pelvic lymphadenectomy (うち前立腺全摘術37例)をおこない, リンパ節の転移様式及び stage D1 前立腺癌の予後について検討を加えた.

- 1) 70例中21例(30%)にリンパ節転移を認めた.
- 2) stage 別のリンパ節転移頻度は, stage A2 で36%(4/11), stage B1 で5%(1/19), stage B2 で

20% (4/20), stage C で60% (12/20), であった。

3) grade 別のリンパ節転移頻度は, 高分化腺癌で5% (1/21), 中分化腺癌で31% (11/36), 低分化腺癌で69% (9/13), であった。低分化になるほど転移リンパ節の nodal volume は増加していた。

4) stage D1 症例の disease free survival は, リンパ節転移陰性例に比較して有意 ( $p < 0.001$ ) に不良であった。

5) 転移リンパ節の nodal volume による予後の差は認められなかった。

6) stage D1 前立腺癌はホルモン療法の有無にかかわらず不良であり, 早期に補助療法を検討すべきと考えられた。

本論文の要旨は第76回日本泌尿器科学会総会(於:盛岡)にて発表した。

## 文 献

- 1) Smith Jr JA, Seaman JP, Gleidman JB and Middleton RG: Pelvic lymph node metastasis from prostatic cancer: influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. *J Urol* **130**: 290-292, 1983
- 2) Barzell W, Bean MA, Hilaris BS and Whitmore Jr WF: Prostatic adenocarcinoma: relationship of grade and local extent to the pattern of metastases. *J Urol* **118**: 278-282, 1977
- 3) Zincke H, Farrow GM, Myers RP, Benson Jr RC, Furlow WL and Utz DC: Relationship between grade and stage of adenocarcinoma of the prostate and regional pelvic lymph node metastases. *J Urol* **128**: 498-501, 1982
- 4) Smith Jr JA and Middleton RG: Implication of volume of nodal metastasis in patients with adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* **133**: 617-619, 1985
- 5) Kramer SA, Cline Jr WA, Farnham R, Gevnham R, Carson CC, Cox EB, Hinshaw W and Paulson DF: Prognosis of patients with stage D1 prostatic adenocarcinoma. *J Urol* **125**: 817-819, 1981
- 6) Donohue RE, Biber RJ, Mani JH, Fauver HE, Whitesel JA, Wettlaufer JN, Mohr S, Pfister RR, Scanavino D, Williams G and Augspurger RR: Stage D1 adenocarcinoma of prostate. *Urology* **23**: 118-121, 1984
- 7) Prout Jr GR, Heaney JA, Griffin PP, Daly JJ and Shipliy WU: Nodal involvement as a prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma. *J Urol* **124**: 226-231, 1980
- 8) 荒井陽一, 谷口隆信, 郭 俊逸, 木原裕次, 岡田謙一郎, 川村寿一: 前立腺癌に対する staging pelvic lymphadenectomy の検討. *泌尿紀要* **32**: 401-406, 1986
- 9) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会: 泌尿器科・病理, 前立腺癌取扱い規約, 第1版. 金原出版, 東京, 1985
- 10) Slack NH, Murphy GP and participants in the NPCP: Criteria for evaluating patient responses to treatment modalities for prostatic cancer. *Urol Clin North Am* **11**: 337-342, 1984
- 11) Walsh PC and Lepor H: The role of radical prostatectomy in the management of prostatic cancer. *Cancer* **60**: 526-537, 1987
- 12) 荒井陽一, 岡田裕作, 岡田謙一郎, 吉田 修, 木原裕次, 奥野 博, 郭 俊逸: 神経保存の前立腺全摘術の成績. *泌尿紀要* **34**: 1403-1409, 1988
- 13) Bagshaw MA: Potential for radiotherapy alone in prostatic cancer. *Cancer* **55**: 2079-2085, 1985
- 14) Paulson DF, Cline Jr WA, Koefoot Jr RB, Hinshaw W, Stephani S and Uro-oncology Research Group: Extended field radiation therapy versus delayed hormonal therapy in node positive prostatic adenocarcinoma. *J Urol* **127**: 935-937, 1982
- 15) Liekovsky G: Pelvic lymphadenectomy. In: *Urologic Surgery*. Edited by Glenn, JF pp.939-947, JB Lippincott Comp, Philadelphia and Toronto, 1983
- 16) Zincke H, Fleming TR, Furlow WL, Myers RP and Utz DC: Radical retropubic prostatectomy and pelvic lymphadenectomy for high-stage cancer of the prostate. *Cancer* **47**: 1901-1910, 1981
- 17) Golimbu M, Provet J, Al-Askari S and Morales P: Radical prostatectomy for stage D1 prostate cancer. *Urology* **30**: 427-435, 1987
- 18) Carlton CE: Editorial comment. *J Urol* **133**: 619, 1985
- 19) van Aubel OGJM, Hoekstra WJ and Schroeder FH: Early orchiectomy for patients with stage D1 prostatic carcinoma. *J Urol* **134**: 292-294, 1985
- 20) Kramolowsky EV: The value of testosterone deprivation in stage D1 carcinoma of the prostate. *J Urol* **139**: 1242-1244, 1988
- 21) Lepor H, Ross A and Walsh PC: The influence of hormonal therapy on survival of men with advanced prostatic cancer. *J Urol* **128**: 335-340, 1982
- 22) Myers RP, Zincke H, Fleming TR, Farrow GM, Furlow WL and Utz DC: Hormonal treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage D1 prostate cancer. *J Urol* **130**: 99-101, 1983
- 23) Walsh PC: Editorial comments. *J Urol* **134**: 294, 1985

(1989年1月23日迅速掲載受付)