

Active surveillance の適応と考えられた 前立腺全摘症例の検討

井上 隆太¹, 橋本 浩平¹, 舩森 直哉¹, 竹内 基¹
北村 寛¹, 長谷川 匡², 塚本 泰司¹
¹札幌医科大学泌尿器科, ²札幌医科大学病理部

CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES OF THE BEST CANDIDATES FOR ACTIVE SURVEILLANCE-RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS WITH RADICAL PROSTATECTOMY

Ryuta INOUE¹, Kohei HASHIMOTO¹, Naoya MASUMORI¹, Motoi TAKEUCHI¹,
Hiroshi KITAMURA¹, Tadashi HASEGAWA² and Taiji TSUKAMOTO¹

¹The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

²The Department of Surgical Pathology, Sapporo Medical University School of Medicine

To develop a more clinically relevant protocol and identify the best candidates for active surveillance (AS), we examined the pathological features of radical prostatectomy (RP) specimens of patients who met the Japanese AS protocol criteria. Of 342 patients who underwent RP between 2000 and 2010, 58 (17.0%) eligible for the Japanese AS protocol were retrospectively identified. Pathological features of biopsy specimens and RP specimens were compared to reveal the incidences of up-grading, up-staging and insignificant cancer. We also tried to identify preoperative clinical and pathological factors that accurately predicted the insignificant cancer in the surgical specimens. Up-grading (Gleason score ≥ 7) and up-staging ($\geq pT3$) were observed in 32 (55.2%) and 6 (10.3%) patients, respectively. Insignificant cancer was observed in 19 (32.8%). Dominant tumors were located in the peripheral zone (PZ) in 34 (58.6%) patients and in the transition zone (TZ) in 24 (41.4%). Multivariate analysis revealed that prostate-specific antigen density < 0.15 ng/ml/cm³ was a significant independent factor to predict insignificant cancer (odds ratio 6.70, $p = 0.036$). Larger dominant tumors were associated more frequently with up-grading and up-staging ($p = 0.038$ and $p = 0.021$, respectively), and were more likely to be located in the TZ ($P = 0.027$). Our results suggest that the risk of up-grading and up-staging should be considered in patients who met the Japanese protocol. Larger dominant tumors were associated more frequently with up-grading and up-staging.

(Hinyokika Kyo 59 : 555-559, 2013)

Key words : Prostate cancer, Radical prostatectomy, Active surveillance

緒 言

Prostate-specific antigen (PSA) スクリーニングの普及に伴い、早期に診断される前立腺癌の割合が増加している¹⁾。早期前立腺癌に対する根治治療として根治的前立腺摘除術 (radical prostatectomy: RP) や放射線治療 (radiation therapy: RT) が選択されることが一般的である。しかし、特に早期前立腺癌の中には腫瘍の進行が遅い症例が含まれる。治療による合併症などを考慮すると、それらの患者には臨床的なメリットは必ずしも多くない可能性がある^{1,2)}。そのため、進行リスクの低い前立腺癌に対して、適切な治療戦略を立てることが重要である。

Active surveillance (AS) は、即時根治治療が必要ではない症例に適していると考えられ、その適合基準は clinical T stage, PSA 値, Gleason score, 生検陽性本数

などの臨床病理学的所見を総合して判断される。AS 症例の病勢の判断には、PSA, 直腸診, そして定期的な前立腺生検が含まれ、進行が疑われた場合や患者の希望により根治治療に移行する。

現在までにいくつかの検討が行われ、低リスクの前立腺癌への妥当性が報告されているが³⁻⁶⁾、明確な AS protocol はいまだに確立していない。当施設では、Kakehiらによって報告された AS protocol (Japanese protocol)⁵⁾ を使用している。今回われわれは、診断後即時に根治的前立腺摘除術を行った症例の中で、Japanese protocol に適合した症例の組織標本での病理組織学的な特徴について検討した。

対象と方法

2000~2010年の間に当施設で限局性前立腺癌に対して、術前補助療法未施行で根治的前立腺摘除術、リン

パ節郭清を施行した342症例のうち Japanese protocol に適合した58例 (17.0%) を対象とした。

Japanese protocol における適応基準は、clinical T1c, 50~80歳, 生検時の PSA が ≤ 20 ng/ml, 生検陽性本数が ≤ 2 本で生検コアにおける最大腫瘍占有率 $\leq 50\%$, Gleason 4 または 5 を含まない症例とした⁵⁾。

前立腺癌の診断は、当院で20症例, 他院で38症例が行われていた。全例6~14本の系統的経直腸的針生検で前立腺癌が診断されていた。全例当施設病理部で review を行い, 病理専門医 (T. H.) が主に診断しているが, 一部他の病理医の診断した症例も含まれる。検討には術前所見 (臨床所見, clinical T stage, PSA 値, 生検陽性本数, 生検 Gleason score, 生検コア腫瘍占有率, エコー所見), そして全摘標本 (pathological T stage, Gleason score, 切除断端陽性率, 主腫瘍体積, 主腫瘍占拠部位) を用いた。臨床病期は, 直腸診, 経直腸エコー, 腹部CT, 胸部X線で決定した。今回の対象となった症例に対して臨床診断に MRI は使用していない。臨床病期, 病理病期はともに癌取扱い規約第4版に準拠した⁷⁾。

全摘標本は, 水平断で5mm厚のstep sectionにより切片を作成した。また, 膀胱頸部断端および尖部断端は矢状断で5mm間隔の切片を作成し腫瘍性病変を検索した⁷⁾。全体の標本を作製した上で, 腫瘍の局在を決定した。また顕微鏡下に computer-assisted planimetry (model BZ-9000; Keyence, Osaka, Japan) で腫瘍面積を測定し, 体積を計算した。生検と全摘標本の Gleason score を比較し, Gleason pattern 4 または 5 を含む場合を up-grading と判定した。また, 全摘標本で pT3 以上を認めた場合を up-staging と判定した。臨床的に重要ではない癌 (insignificant cancer, IC) は, 主腫瘍体積が <0.5 cm³ で Gleason pattern 4 または 5 を含まない, かつ前立腺内に限局する腫瘍と定義した⁸⁾。複数の病変の場合, 最大のものを主腫瘍と定義した。

両群間の統計学的検討は Mann-Whitney U 検定と χ^2 検定を用いて行った。術前所見から IC を予測する因子の検討は logistic 回帰分析を用いた。統計学的検定は, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

この臨床研究は, 札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を受けて施行した (2012年10月11日承認24-102)。

結 果

術前の臨床所見と生検病理学的所見を Table 1 に示す。PSA, PSA density (PSAD) の中央値はそれぞれ 7.2 ng/ml, 0.20 ng/ml/cm³ であった。生検陽性本数は, 1本が56.9%, 2本が43.1%であった。生検陽性コア数/生検本数 (percent of positive biopsy cores) の中

Table 1. Clinical characteristics of all patients

Number of patients	58
Median age (range)	66 (51-78)
Median prostate volume (cm ³)	33.5 (14.2-90.0)
Median preoperative PSA (ng/ml) (range)	7.2 (3.5-18.9)
Median preoperative PSA density (ng/ml/cm ³) (range)	0.20 (0.086-0.69)
Gleason score on biopsy (%)	6 (100)
Median number of systematic biopsy cores (range)	10 (6-14)
Number of positive cores (%)	
1	33 (56.9)
2	25 (43.1)
Median percent of positive biopsy cores (%) (range)	14.3 (6.3-33.3)
Median number of biopsy cores/cm ³ prostate volume (range)	0.24 (0.1-0.71)
Median maximal cancer involvement rate in core (%)	15 (5-38)

中央値は14.3%, 単位前立腺体積当たりの生検数 (number of biopsy cores/prostate volume) の中央値は0.24本/cm³, 生検コアにおける最大腫瘍占有率の中央値は15.0%であった。観察期間中央値27.5カ月における5年 PSA 再発率は25.5%であった。

全摘標本の病理学的所見を Table 2 に示す。Gleason score ≥ 7 を示す up-grading は32例 (55.2%) に \geq pT3 の up-staging を6例 (10.3%) に認めた。主腫瘍体積の中央値は0.44 cm³ で, 主腫瘍の局在は peripheral zone (PZ) に34例 (58.6%), transition zone (TZ) に24 (41.4%) を認めた。IC は19例 (32.8%) に認めた。

Japanese protocol にさらに厳しい基準を設けることにより, up-grading, up-staging, IC の割合に変化を認めるか検討するため, 以下の基準: PSA < 10 ng/ml, PSAD < 0.15 ng/ml/cm³, 生検陽性本数が1本

Table 2. Pathological characteristics of radical prostatectomy specimens

Gleason score on RP (%)	
≤ 6	26 (44.8)
7	28 (48.3)
≥ 8	4 (6.9)
Organ-confined disease (%)	52 (89.7)
Extraprostatic extension (%)	5 (8.6)
Seminal vesicle involvement (%)	1 (1.7)
Positive surgical margin (%)	15 (25.9)
Median total tumor volume (cm ³)	0.46 (0.002-3.72)
Median dominant tumor volume (cm ³)	0.44 (0.002-3.72)
Location of dominant tumor (%)	
Peripheral zone	34 (58.6)
Transition zone	24 (41.4)

RP: radical prostatectomy.

Table 3. The rates of upgrading, upstaging and insignificant cancer by the conventional criteria and with one additional criterion

	No	Upgrading (%)	Upstaging (%)	Insignificant cancer (%)
Japanese protocol criteria	58	32 (55.2)	6 (10.3)	19 (32.8)
PSA <10 ng/ml	44	25 (56.8)	4 (9.1)	13 (29.5)
PSAD <0.15 ng/ml/cm ³	13	5 (38.5)	0 (0)	7 (58.3)
Only one positive core	33	21 (63.6)	2 (6.1)	9 (27.3)
Median percent of positive biopsy cores <15.0%	29	19 (65.5)	2 (6.9)	8 (27.6)
Median number of biopsy cores/prostate volume >0.25/cm ³	27	18 (66.7)	3 (11.1)	6 (22.2)
Maximal cancer involvement rate in core <30%	49	28 (57.1)	4 (8.2)	17 (34.7)

No: number, PSAD: PSA density.

のみ, 生検陽性コア数/生検本数<15.0%, 単位前立腺体積当たりの生検数>0.25本/cm³, 生検コア最大腫瘍占拠率が<30%を追加した結果を Table 3 に示す. PSAD を基準に追加した場合, up-grading, up-staging の割合はそれぞれ38.5, 0%へ低下し, 一方,

Table 4. Multivariate analysis of preoperative factors for predicting insignificant cancer

	Category	OR	95% CI	P value
PSA (ng/ml)	<10	2.45	0.47-13.6	0.286
PSAD (ng/ml/cm ³)	<0.15	6.70	1.13-50.5	0.036
Number of positive cores	1	2.82	0.58-15.4	0.201
Median percent of positive biopsy cores (%)	<15.0	2.14	0.37-14.5	0.397
Median number of biopsy cores/prostate volume (/cm ³)	>0.25	1.63	0.35-8.35	0.538
Maximal cancer involvement rate in core (%)	<30	2.31	0.34-21.7	0.403

OR: odds ratio, CI: confidence interval, PSAD: PSA density.

Table 5. Association between dominant tumor volume and pathological findings

	Dominant tumor volume (cm ³)			p value
	<0.5 (n=31)	0.5-1.0 (n=13)	≥1.0 (n=14)	
Upgrading (%)	13 (41.9)	9 (69.2)	11 (78.6)	0.038
Upstaging (%)	0	3 (23.1)	3 (21.4)	0.021
Location of dominant tumor (%)				0.027
Peripheral zone	22 (70.9)	8 (61.5)	4 (28.6)	
Transition zone	9 (29.0)	5 (38.5)	10 (71.4)	

IC の割合は, 58.3%へ上昇した. 多変量解析で IC を予測する因子について検討したところ, <0.15 ng/ml/cm³ が独立した予後予測因子であった (OR 6.70, p=0.036) (Table 4).

腫瘍体積と up-grading, up-staging, 腫瘍の局在の関係を Table 5 に示す. 腫瘍体積の増大に伴い up-grading, up-staging の割合が増大した (p=0.038, 0.021). 腫瘍体積が <0.5 cm³ の場合, up-staging を認めず, より大きい腫瘍は TZ に局在している傾向を認めた (p=0.027).

考 察

低リスクの前立腺癌には, 約20%の IC が含まれ⁹⁾, AS は初期前立腺癌の治療戦略として, 過剰治療や合併症を避ける上で有効な方法である. しかし, AS が RP や RT などの根治治療と比較し, 予後に差があってはならない. それゆえ, 理想的な AS criteria には, 正確に IC を予測する項目が必要で, さらに病勢の進行を遅らせることなく察知する必要がある.

最近の AS 適応患者における RP 標本組織所見の検討では, up-grading は23.0~47.9%, up-staging の割合は5.2~35.4%と報告されている¹⁰⁻¹²⁾. 今回の検討では, up-grading は55.2%, up-staging は10.3%, IC は32.8%であり, 以前の報告と比較すると up-grading が若干高い傾向であった. 正確な理由は不明であるが, 症例の特徴や病理医の違いだけではなく, AS criteria の違いや人種差なども考える必要がある. Goto らは193例の RP 標本組織を用いて Japanese protocol, Johns Hopkins 大学¹³⁾, PRIAS study¹⁴⁾, UCSF¹⁵⁾, Toronto 大学³⁾ の各適応基準の比較検討を行っている¹⁶⁾. 各基準の適応症例数と up-grading は, Japanese protocol で23例中9例 (39%), Johns Hopkins 大学で6例中1例 (17%), PRIAS study で10例中2例 (20%), UCSF で32例中12例 (38%), Toronto 大学で67例中16例 (24%) であった. また, Sugimoto らは Japanese protocol を用いて, 即時 RP を施行した14例と AS 中に RP に至った症例28例の組織標本を比較検討している¹⁷⁾. 即時 RP 群では, up-grading は6例 (43%) に認め, AS 中に RP を施行した群では19例 (68%) であったと報告している.

今回の検討では, IC の予測因子についても検討した. Japanese protocol に PSAD <0.15 ng/ml/cm³ を加えた場合は, IC の割合が58.3%まで上昇した. しかし, この因子を加えた場合は, 適応症例数が制限されるため, 実臨床においてそのベネフィットは若年層に限られるものかもしれない. PSAD によるリスク予測は今までもなされており, PSAD を含む AS criteria が報告されている^{4,13)}. Epstein らは, T1c 症例の RP 病理組織所見を検討し, 157例中41例 (26%) が IC

であったと報告している。彼らは、PSA, PSAD, 生検病理組織所見が、ICを予測する因子であったとしている⁸⁾。他の報告でも、より高いPSADがup-grading, 精嚢浸潤, 前立腺外進展, 切除断端陽性, 腫瘍体積に関連していたとしている^{15,18-20)}。一方で, Freedlandらは、PSADとPSAの有用性を比較し、病理組織学的所見と術後のPSA再発に関して、その違いはわずかであると報告している²¹⁾。以上より、PSADがリスク予測に果たす役割は、まだ明確ではないと思われる。今回の検討では、27例(46.6%)で腫瘍体積が $\geq 0.5\text{ cm}^3$ であり、腫瘍体積がup-gradingとup-stagingに関与していた。さらに腫瘍体積の大きい症例が、TZにより多く存在している可能性が示唆され、初回生検においてTZに局在する臨床的に重要である癌を見落とすリスクがあると考えられる²²⁾。T1c癌における標本組織所見の検討では、腫瘍が腹側により多く局在する可能性が報告されている^{23,24)}。このようにAS適応症例では、腫瘍体積の大きい癌がTZに局在している可能性を念頭におく必要がある。

腫瘍の局在と予後との関係は、PZと比較し、TZに局在する腫瘍の方が予後良好であると考えられている²⁴⁾。Jackらは、TZに局在している腫瘍の方が、前立腺内に留まり、しかもlow gradeであると報告している²⁵⁾。しかし、腫瘍体積の大きさが予後に影響を及ぼすとの報告もあり²⁶⁾、AS中の定期的な生検では、TZ領域からの採取も考慮する必要があるかもしれない。

今回の検討は、小規模の後ろ向き研究であり、また、多くの症例が他院で生検しており、当院で病理組織のreviewを行っているものの、単一の病理医が診断しているわけではないため、すべての症例の条件が均一ではないことが限界と考えられる。また、ステージングにおいてMRIを施行しておらず、T1cの診断が今回の結果に影響を及ぼした可能性があると思われる。しかし、Japanese protocolにおける腫瘍体積とup-grading, up-stagingの関係が明らかとなり、腫瘍体積の大きな癌がTZに局在する傾向であることが示された。今後これらの症例の自然経過を明らかにし、病勢進行を遅れることなく察知するAS criteriaの確立が望まれる。

結 語

Japanese protocolの適応を満たす症例において、up-grading, up-staging, ICはそれぞれ55.2, 10.3, 32.8%であった。限局性前立腺癌に対するJapanese protocol基準では、up-grading, up-stagingの可能性を認識する必要があると考えられた。また、up-grading, up-stagingは腫瘍体積と関係していた。さらに、腫瘍体積の大きな癌がTZに局在する傾向にあり、それらを

念頭におくべきと思われる。

文 献

- 1) Cooperberg MR, Carroll PR and Klotz L: Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* **29**: 3669-3679, 2011
- 2) Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al.: Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* **102**: 950-958, 2010
- 3) Klotz L, Zhang L, Lam A, et al.: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* **28**: 126-131, 2010
- 4) van den Bergh RCN, Vasarainen H, van der Poel HG, et al.: Short-term outcomes of the prospective multicentre 'Prostate Cancer Research International: Active Surveillance' study. *BJU Int* **105**: 956-962, 2009
- 5) Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al.: Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **38**: 122-128, 2008
- 6) Krakowsky Y, Loblaw A and Klotz L: Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics. *J Urol* **184**: 131-135, 2010
- 7) 日本泌尿器科学会: 前立腺癌取扱い規約第4版. 東京: 金原出版, 2010
- 8) Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* **271**: 368-374, 1994
- 9) Furuya Y, Fuse H, Nagakawa O, et al.: Preoperative parameters to predict tumor volume in Japanese patients with nonpalpable prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **7**: 109-113, 2002
- 10) Mufarrij P, Sankin A, Godoy G, et al.: Pathologic outcomes of candidates for active surveillance undergoing radical prostatectomy. *Urology* **76**: 692-694, 2010
- 11) Duffield AS, Lee TK, Miyamoto H, et al.: Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails. *J Urol* **182**: 2274-2278, 2009
- 12) Louie-Johnsun M, Neill M, Treurnicht K, et al.: Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. *BJU Int* **104**: 1501-1504, 2009
- 13) Carter HB, Kattermann A, Warlick C, et al.: Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* **178**: 2359-2365, 2007
- 14) van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al.: Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* **52**: 1560-1563, 2007

- 15) Conti SL, Dall'era M, Fradet V, et al. : Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol* **181** : 1628-1634, 2009
- 16) Goto Y, Nozumi K, Miyazaki K, et al. : Active surveillance criteria for prostate cancer : can they be applied to Japanese patients ? *Int J Urol* **19** : 163-166, 2012
- 17) Sugimoto M, Shiraiishi T, Tsunemori H, et al. : Pathological findings at radical prostatectomy in Japanese prospective active surveillance cohort. *Jpn J Clin Oncol* **40** : 973-979, 2010
- 18) Magheli A, Hinz S, Hege C, et al. : Prostate specific antigen density to predict prostate cancer upgrading in a contemporary radical prostatectomy series : a single center experience. *J Urol* **183** : 126-131, 2010
- 19) Radwan MH, Yan Y, Luly JR, et al. : Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure. *Urology* **69** : 1121-1127, 2007
- 20) Kundu SD, Roehl KA, Yu X, et al. : Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol* **177** : 505-509, 2007
- 21) Freedland SJ, Kane CJ, Presti JC Jr, et al. : Comparison of preoperative prostate specific antigen density and prostate specific antigen for predicting recurrence after radical prostatectomy : results from the SEARCH data base. *J Urol* **169** : 969-973, 2003
- 22) Bott SRJ, Young MPA, Kellett MJ, et al. Anterior prostate cancer : is it more difficult to diagnose ? *BJU Int* **89** : 886-889, 2002
- 23) Takashima R, Egawa S, Kuwao S, et al. : Anterior distribution of stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology* **59** : 692-697, 2002
- 24) Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, et al. : An analysis of 148 consecutive transition zone cancers : clinical and histological characteristics. *J Urol* **163** : 1751-1755, 2000
- 25) Jack GS, Cookson MS, Coffey CS, et al. : Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma : decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors. *J Urol* **168** : 519-524, 2002
- 26) Nelson BA, Shappell SB, Chang SS, et al. : Tumor volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* **97** : 1169-1172, 2006

(Received on February 5, 2013)

(Accepted on April 21, 2013)