

ロボット支援体腔鏡下前立腺全摘除術導入期における 骨盤内リンパ節郭清の安全性および妥当性における検討

砂田 拓郎, 小林 恭, 柴崎 昇, 岡田 能幸
根来 宏光, 寺田 直樹, 山崎 俊成, 松井 喜之
井上 貴博, 神波 大己, 小川 修
京都大学医学部附属病院泌尿器科

PELVIC LYMPH NODE DISSECTION IN ROBOT-ASSISTED LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY : SAFETY AND ADEQUACY IN INTRODUCTORY SERIES

Takuro SUNADA, Takashi KOBAYASHI, Noboru SHIBASAKI, Yoshiyuki OKADA,
Hiromitsu NEGORO, Naoki TERADA, Toshinari YAMASAKI, Yoshiyuki MATSUI,
Takahiro INOUE, Tomomi KAMBA and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Hospital

To evaluate the safety and adequacy of pelvic lymph node dissection (LND) in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP) in an institutional introductory case series, we retrospectively reviewed the first 135 patients with clinically localized prostate cancer who underwent RALP with no LND (n = 78), limited LND (LLND, n = 40), or extended LND (ELND, n = 17). Data were collected for operating time itemized by each surgical procedure, estimated blood loss, lymph node yield, total postoperative drainage amount, postoperative days to drainage tube removal and urethral catheter removal, perioperative complication, and postoperative hospital stay. LLND and ELND took a median of 19 (interquartile range 15-22) and 69 (60.5-91) min, respectively. Total operating time was significantly longer ($p < 0.0001$) for those with ELND (median 329 min; interquartile 272-375) than those with no LND (239; 195-292) and LLND (281; 230-314). Lymph node yield was 7 (5-9) and 23 (12-30) for LLND and ELND, respectively, which was equivalent to the yield of lymph nodes dissected in open prostatectomy as historical and institutional control. Although total drainage amount was significantly greater and drainage tube was placed significantly longer in the ELND group, there were no significant differences in time to urethral catheter removal and postoperative hospital stay among the groups. There were no severe perioperative complications associated with LND except for prolonged lymph fistula in each case of the LLND and ELND groups. In conclusion, LND can be performed safely and adequately in introductory RALP cases.

(Hinyokika Kiyu 61 : 89-93, 2015)

Key words : Lymph node dissection, Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy

緒 言

近年、ロボット支援体腔鏡手術が増加しており、とりわけ前立腺癌においては2012年4月に保険収載されたことで、導入施設数・手術件数ともに飛躍的に増加する傾向にある。京都大学医学部附属病院では2011年にロボット支援体腔鏡下前立腺全摘除術 (RALP) を導入、現在では前立腺全摘除術は原則全例 RALP で行っている。

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術に際しては、より高リスクの症例を中心に骨盤内リンパ節郭清 (LND) を行うことが推奨されており、近年その範囲も拡大の傾向にある。今回われわれは RALP 導入初期における LND の安全性と妥当性につき検討

を行った。

対象と方法

2011年4月から2013年10月までの局所限局性前立腺癌のうち、京都大学医学部附属病院で RALP を施行した140症例を対象とし後方視的検討を行った。本研究は RALP における骨盤内 LND の安全性と妥当性を検討することが目的であったため、LND とは無関係に小腸損傷を来した3例、膀胱尿道吻合不全を来した1例、膀胱損傷を来した1例は解析の対象から除外し、残り135例を解析の対象とした (Table 1)。

当施設では2011年4月以降、前立腺全摘除術は原則全例経腹腔アプローチの RALP を適応している。術式は Menon らの報告¹⁾ に準じて順行性アプローチで

Table 1. Demographic characteristics of study patients

Median (IQR)	Total (n = 135)	No LND (n = 78)	LLND (n = 40)	ELND (n = 17)	<i>p</i> value
Age (years)	65.0 (63.0-69.5)	65.5 (63.0-69.8)	66.5 (60.8-69.0)	65.0 (62.0-70.0)	0.75*
Prostate volume (ml)	25.0 (20.0-34.0)	24.9 (19.0-33.8)	28.0 (24.0-35.3)	25.0 (20.0-30.0)	0.11*
BMI (kg/m ²)	23.7 (22.3-25.3)	23.6 (22.1-25.3)	24.3 (22.8-25.4)	23.3 (22.3-25.1)	0.55*
NAHT	39 (29%)	23 (29%)	7 (18%)	9 (53%)	0.026 [†]
Median PSA (ng/ml)	7.32 (4.14-138)	7.45 (3.78-19.4)	6.01 (4.14-32.2)	14.2 (6.67-138)	<0.05*

IQR; interquartile range, LND; lymph node dissection, LLND; limited LND, ELND; extended LND, BMI; body mass index, NAHT; neoadjuvant hormonal therapy. * Kruskal-Wallis test, [†] chi-square test.

施行し、対象期間中 RALP をコンソールで執刀した術者は6人であった。ヘパリンカルシウム5,000単位を術後6時間・18時間を目安に皮下注射投与した。全例で骨盤底に閉鎖式ドレーンチューブを留置し、100 ml/日以下を目安に抜去した。尿道カテーテルは術後6日目に膀胱造影を行い著明なリークがない限り抜去した。

2011年4月のRALP導入以後、2012年5月までの25症例は全症例で限局LND(範囲は後述)を行い、以後の症例についてはD'Amico分類の高リスク症例に限りLNDを施行した。D'Amico分類の高リスク群に関しては、北ら²⁾が、①cT2b以上、②術前PSA 10 ng/ml以上、③生検GS 7以上の中リスク3因子のうち1因子のみ該当する準高リスク群は、上記3因子中2因子以上が該当する超高リスク群に比して有意に術後生化学的無再発生存率が良好であったことを報告している。これに基づきわれわれの施設では準高リスク群には限局リンパ節郭清(外側縁は外腸骨静脈前面、内側縁は閉鎖動脈、尾側縁は副閉鎖静脈、頭側縁は内外腸骨動脈分岐部。以下LLNDと表記)を、超高リスク群には拡大リンパ節郭清(外側縁は陰部大腿神経、内側縁は膀胱および内骨盤筋膜、尾側縁は外腸骨動脈・外側大腿回旋静脈交叉部、頭側縁は総腸骨動脈・尿管交叉部。以下ELNDと表記)を行っている。D'Amico低〜中リスク群の症例はリンパ節郭清を施行しなかった(以下No LNDと表記)。ELND群の94%(n=16)およびLLND群の48%(n=19)の症例でLNDは前立腺切除の前に施行し、残りの症例では前立腺遊離後に施行した。リンパ節切除に際し頭側・尾側の切除端にはクリップをかけ極力リンパ瘻を予防した。LLND群では各側でリンパ節を含む切除組織を一塊として摘出し病理検査に提出した。ELND群では各側でLLND範囲とELNDにおける追加郭清範囲とに分けて病理検査に提出した。

手術時間、コンソール時間、LNDに要した時間、出血量、輸血、神経温存、ドレーン抜去までの日数、カテーテル抜去までの日数、入院日数、切除リンパ節数、合併症(Clavien-Dindo分類³⁾に準じて評価)に関してNo LND群(n=78)、LLND群(n=40)、

ELND群(n=17)の3群にわけて検討を行った。切除リンパ節数に関しては既存対照(historical control)として、同施設で2004年から2011年の期間中に実施された体腔鏡下前立腺全摘除術(LRP)に際して施行したLLND(n=137)および開放恥骨後式前立腺全摘除術(RRP)に際して施行したLLND(n=236)とELND(n=17)との比較を行った。

連続変数に関しては中央値と四分位で表記し、統計学的解析はMann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis test, chi-square test, Kaplan-Meier法およびlog-rank testを用いて行った。

結 果

Fig. 1Aに示す通り、総手術時間の中央値の中央値(四分位)はNo LND, LLND, ELND群でそれぞれ239(195~292)分、281(230~314)分、329(272~375)分であった($p=0.0001$, Kruskal-Wallis test)。同様にコンソール時間は170(133~218)分、194(171~239)分、261(215~320)分であった($p=0.0001$, Kruskal-Wallis test)。ELNDおよびLLNDにはそれぞれ68(61~91)分および19(15~22)分を要した。

各群間の出血量に有意な差は認めなかった(Fig. 1B)。

切除リンパ節数はLLND群で7(5~9)、ELND群で23(12~30)であった(Fig. 1C)。LLND群およびELND群ではいずれもリンパ節転移症例を認めなかった。RALPのLLND群における切除リンパ節数は、LRPのLLND群における切除リンパ節数(中央値:5,四分位:3~8)と比較し有意に多く($p=0.015$, Mann-Whitney U-test)、RRPのLLND群における切除リンパ節数(中央値:7,四分位:5~10)と比較し有意差を認めなかった($p=0.81$, Mann-Whitney U-test)。ELND群に関してはRRP症例のそれ(中央値:18,四分位:14~25)と比較して有意差を認めなかった($p=0.63$, Mann-Whitney U-test)。

Fig. 1Dに示す通り、術後総ドレナージ量はELND群で有意に多かった(no LND群:217 ml, LLND群:333 ml, ELND群:851 ml, $p=0.0001$, Kruskal-

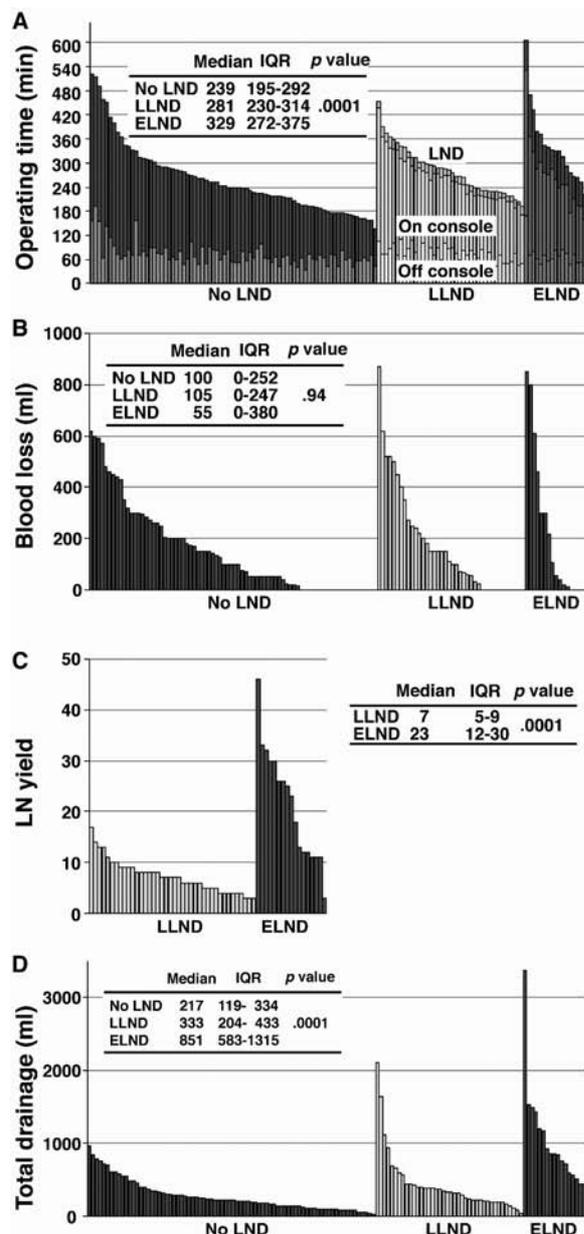


Fig. 1. Waterfall charts for operating time (A), blood loss (B), LN yield (C), and total post-operative drainage (D) for surgeries with indicated LND procedures. Operating times were separately expressed by off console time, on console time (not including LND), and LND time. *P* values on inset tables were obtained using Kruskal-Wallis test. IQR; interquartile range.

Wallis test). それに一致して術後ドレーンチューブ抜去までに要した時間は ELND 群 (4.7日) が LLND 群 (3.8日)・no LND 群 (3.5日) と比較して有意に長かった ($p=0.017$, log-rank test). しかし, 尿道カテーテル抜去までに要した時間は各群間に有意差を認めず, 術後入院期間も各群間に有意差を認めなかった (ELND 群: 12.3日, LLND 群: 10.2日, no LND 群: 10.2日, $p=0.70$, log-rank test).

周術期合併症のデータを Table 2 に示す. いずれも

Table 2. Perioperative complications

	Total (n = 135)	No LND (n = 78)	LLND (n = 40)	ELND (n = 17)
Prolonged lymph drainage	2	0	1	1
Urinary retention	3	3	0	0
Hematuria	2	2	0	0
Hematoma	1	0	1	0
Ileus	2	0	2	0
Atelectasis	1	1	0	0

LND; lymph node dissection, LLND; limited LND, ELND; extended LND.

Clavien-Dindo 分類の grade 2 以下であり, 3 群間の発生率で有意な差はみられなかった.

考 察

根治的前立腺全摘術における LND には少なくとも診断的意義があるとされており, より正確なステージ診断のために有用であるという理由から各種ガイドラインでも推奨されている. また, 同様の理由から LND を行うのであれば LLND ではなく ELND を行うべきというのが近年の傾向である⁴⁻⁷⁾. 欧州泌尿器科学会 (EAU) のガイドラインでは転移予測 5% を超える intermediate risk 症例およびすべての high risk 症例で LND を推奨しており⁵⁾, 米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは, NCCN のリスク分類における low risk および intermediate risk 症例のうち, 期待余命が10年以上でノモグラム上 2% 以上の転移可能性を有する症例および high risk および一部の very high risk 症例では LND を推奨している⁶⁾.

ELND 群における手術時間は他の群と比較して有意に長く, これは当然 ELND に要した時間 (中央値 61分) によるものである. 一方 LLND 群は no LND 群と比較して有意な手術時間の延長は見られなかった. これに関して Dev らは LND (限局・拡大の記載なし) に要した時間が初期の30分から100例前後で16~17分に短縮したと報告しており, われわれの LLND の要した時間 (19分) は妥当で許容範囲内と思われる⁸⁾. また Eden らは初期の症例では ELND に90分以上かかることも珍しくないと述べており⁹⁾ われわれの ELND に要した時間も許容範囲内ではないかと考えられる. これに対し Yuh らは ELND 群の手術時間は LLND 群のそれと比較してわずか0.2時間長いだけであったと報告している¹⁰⁾. おそらくこれはすべての手術が1,500例以上の RALP 執刀経験のある単一術者によってなされたからであると考えられる.

ドレーンチューブ抜去に要した時間も ELND 群で約1日長かった. ELND によって術後リンパ液の排

液が増加したためと思われる。しかし大部分の症例は術後5日目までに抜去可能で、通常術後6日目に抜去される尿道カテーテルの留置期間には各群間に有意差を認めなかったため、術後入院日数も有意差はなかった。これに関しては海外からの報告の中にはELND群の術後入院日数は有意に長かったとしているものもあり^{10,11)}、本研究ではELND群の症例数が少なかったため約2日の差が有意差に至らなかった可能性がある。米国では尿道カテーテル留置のまま退院となることが多く、それ故にドレーン抜去に要する時間が術後入院日数を規定したのに対し、わが国では通常尿道カテーテル抜去後に退院となるため術後入院日数に有意な影響を与えなかった可能性もある。いずれにせよ術後ドレーンチューブ抜去日の若干の延長は臨床的にさほど問題とならないと考えられる。

出血量や周術期合併症に関しては、多数の執刀経験をもち高度に熟達した術者による成績を示した既報¹⁰⁾と同様、ELND群の成績は他の群と比較して有意差を認めなかった。

また、切除リンパ節数に関してはロボット支援手術においても十分な数のリンパ節が切除可能であることが示された。RALPはRRPと比較して切除リンパ節数が有意に少なくなるとの報告も見られる¹²⁻¹⁴⁾が、本検討におけるRALP症例ではLRP症例と比較して有意に多く、RRP症例と遜色ない数のリンパ節が切除できていた。ELNDに関しては解剖学的見地および診断学的見地から最低でも20個のリンパ節を切除すべきであると提唱されている^{11,15,16)}。この点から見てもわれわれの症例における切除リンパ節数(23個)は、近年の報告^{10,17-19)}と比較しても遜色なく妥当であると考えられる。

これらを総合すると、RALPにおけるLLNDおよびELNDは導入初期であっても安全性・妥当性の両面から問題なく施行可能であると考えられる。近年前立腺全摘除術におけるLNDには診断的意義だけでなく治療的意義もあるとする報告^{5,6,16)}も散見されており、適切な症例の選択と安全かつ確実なLND手技の習得は今後さらに重要性を増すと予想される¹⁹⁾。

本研究はRALPにおけるLNDの安全性・妥当性を検証するためのもので、その診断的・治療的意義を検証するために実施されたものではないとはいえ、計57例のLND施行症例で1例もリンパ節転移を検出しなかったことはやや意外であった。拡大リンパ節郭清におけるリンパ節陽性率の諸家の報告においては10%前後が大半を占めており、もっとも高いもので22.2%であった¹⁸⁻¹⁹⁾。切除リンパ節数は決して少なくないことを鑑みると、手術適応症例の選択(当院ではcT3以上の症例は適応外)の問題、ELNDを施行した17例のうち約半数の8例が術前補助内分泌療法を受けて

いたためリンパ節転移が検出できなかった可能性などが考えられる。さらにわれわれの拡大リンパ節郭清の範囲には総腸骨領域や仙骨前面領域が含まれていないことも一因かもしれない^{20,21)}。

本研究はRALPにおけるLNDの安全性・妥当性を検証するためのもので、その診断的・治療的意義を検証するために実施されたものではないことを重ねて強調した上でELNDの意義について論じるならば、すでにコンセンサスが得られていると考えられる診断的意義に対し、治療的意義に関しては一定の結論は得られていない。今後ELND後リンパ節転移陽性例に対して術後補助療法を行わずに経過を見て行くことでその治療的意義を明らかにする必要があると考えている。

その他の問題として後方視的デザインによる患者選択のバイアスが挙げられる。また、ELNDを施行した症例が比較的少ないため、今後より多くの症例を対象とした検討が求められる。今回検討した症例の多くは多数のLRP執刀経験をもち体腔鏡下前立腺全摘除術に習熟した術者によってなされたものであり、RRPからLRPを経ずにRALPへ移行する場合には注意が必要であると考えられる。

近年のわが国におけるRALPの急速な普及に伴い、多くの施設が導入初期にあると考えられるが、比較的高リスクの症例に対する拡大リンパ節郭清は導入初期であっても最低限必要とされる標準的術式の範囲に入るものと考えられ、安全かつ確実に施行することが求められる。本研究のデータはそのようなRALP導入初期の症例であってもELNDは安全かつ妥当性をもって施行可能であることを示しており、現在RALPを導入しつつある、あるいは今後RALP導入予定の施設にとって1つの目安となれば幸いである。

結 語

RALPにおけるLNDは導入初期であっても安全かつ妥当性を以て施行可能であった。

文 献

- 1) Menon M and Tewari A: Robotic radical prostatectomy and the Vattikuti Urology Institute technique: an interim analysis of results and technical points. *Urology* **61**: 15-20, 2003
- 2) 北 悠希, 井上貴博, 清水洋祐, ほか: 前立腺癌の術後生化学的再発予測に対するD'Amico高リスク分類の細分類法に関する検討. *泌尿紀要* **58**: 319-324, 2012
- 3) Dindo D, Demartines N and Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6,336 patients and results of a survey. *Ann Surg* **240**: 205-213, 2004

- 4) Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. : Guideline for the management of clinically localized prostate cancer : 2007 update. *J Urol* **177** : 2106-2131, 2007
- 5) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. : EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1 : Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent-Update 2013. *Eur Urol*, 2013
- 6) National Comprehensive Cancer Network : Prostate Cancer. In : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v 4.2013. 2013
- 7) Updated Japanese Urological Association Guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in 2010. *Int J Urol* **17** : 830-838, 2010
- 8) Dev H, Sharma NL, Dawson SN, et al. : Detailed analysis of operating time learning curves in robotic prostatectomy by a novice surgeon. *BJU Int* **109** : 1074-1080, 2012
- 9) Eden CG, Zacharakis E and Bott S : The learning curve for laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer : implications for compliance with existing guidelines. *BJU Int* **112** : 346-354, 2013
- 10) Yuh BE, Ruel NH, Mejia R, et al. : Standardized comparison of robot-assisted limited and extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. *BJU Int* **112** : 81-88, 2013
- 11) Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. : Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* **69** : 147-151, 2007
- 12) Yates J, Haleblan G, Stein B, et al. : The impact of robotic surgery on pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for localized prostate cancer : the Brown University early robotic experience. *Can J Urol* **16** : 4842-4846, 2009
- 13) Cooperberg MR, Kane CJ, Cowan JE, et al. : Adequacy of lymphadenectomy among men undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* **105** : 88-92, 2010
- 14) Choi D, Kim D, Kyung YS, et al. : Clinical experience with limited lymph node dissection for prostate cancer in Korea : single center comparison of 247 open and 354 robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy series. *Korean J Urol* **53** : 755-760, 2012
- 15) Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, et al. : Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer : results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* **156** : 1969-1971, 1996
- 16) Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. : Lymph node count threshold for optimal pelvic lymph node staging in prostate cancer. *Int J Urol* **19** : 645-651, 2012
- 17) Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Gorin MA, et al. : Anatomic extent of pelvic lymph node dissection : impact on long-term cancer-specific outcomes in men with positive lymph nodes at time of radical prostatectomy. *Urology* **82** : 653-658, 2013
- 18) Jung JH, Seo JW, Lim MS, et al. : Extended pelvic lymph node dissection including internal iliac packet should be performed during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* **22** : 785-790, 2012
- 19) Kim KH, Lim SK, Kim HY, et al. : Extended vs standard lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy for intermediate- or high-risk prostate cancer : a propensity-score-matching analysis. *BJU Int* **112** : 216-223, 2013
- 20) Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. : Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* **63** : 450-458, 2013
- 21) Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. : The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited : results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* **53** : 118-125, 2008

(Received on August 27, 2014)

(Accepted on November 20, 2014)