

根治的前立腺摘除術における切除断端陽性例での 生化学的再発に関する予測因子

伊丹 祥隆, 百瀬 均, 市川 和樹, 溝渕真一郎
中濱 智則, 松本 吉弘, 大山 信雄*
独立行政法人地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター泌尿器科

PREDICTIVE FACTORS OF BIOCHEMICAL RECURRENCE IN POSITIVE SURGICAL MARGIN PATIENTS BY RADICAL PROSTATECTOMY

Yoshitaka ITAMI, Hitoshi MOMOSE, Kazuki ICHIKAWA, Shinichiro MIZOBUCHI,
Tomonori NAKAHAMA, Yoshihiro MATSUMOTO and Nobuo OYAMA*
*The Department of Urology,
Japan Community Health-care Organization Hoshigaoka Medical Center*

The predictive factors for biochemical recurrence (BCR) were investigated in patients with positive surgical margin of the extirpated prostate by radical retropubic prostatectomy (RRP). The records of 365 patients who underwent RRP in our hospital between January 2002 and December 2014 were retrospectively analyzed. Patients who had received additional therapy before or after RRP, who had not been followed up for more than a year after surgery, and who had pN1 lesions were excluded from the study. Positive surgical margin was observed in 112 cases. Prostate specific antigen (PSA) before surgery ≥ 20 ng/ml, biopsy positive core ratio $\geq 40\%$, Gleason score of the surgical specimen ≥ 8 , and postoperative PSA nadir ≥ 0.01 ng/ml were identified as significant predictors of BCR.

(Hinyokika Kyo 64 : 201-205, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_5_201)

Key words : Radical prostatectomy, Positive surgical margin, Biochemical recurrence

緒 言

われわれは前報において、恥骨後式根治的前立腺摘除術 (radical retropubic prostatectomy: RRP) において、診断時 PSA 10 ng/ml 以上、BMI 25 kg/m² 以上が切除断端陽性 (positive surgical margin: PSM) となる術前予測因子であり、また術中因子として手術時間 240分以上、病理組織学的因子として pT2c 以上が PSM と関連することを報告した¹⁾。

根治的前立腺摘除術 (radical prostatectomy: RP) での PSM と術後の生化学的再発 (biochemical recurrence: BCR) との関係については多くの研究が行われており、PSM は BCR のリスク因子であるとされていることから^{2,3)}、PSM 症例に関しては特に注意深い経過観察が必要である。本論文では、PSM 症例における BCR 出現に関する危険因子について検討した。

対象と方法

2002年1月から2014年12月までに当院で RRP を施行した前立腺癌患者414例のうち、RRP 前後で何らか

の抗癌治療が施行された症例、pN+ の症例、術後経過観察期間が1年未満の症例を除いた365例を解析対象とした。当院における前立腺針生検の方法、生検陽性率の算出方法、RRP の手術方法、リンパ節郭清と神経温存の適応、および摘出標本に対する病理組織診断の方法については既述の通りである¹⁾。

RRP 後の PSA 再発の定義は PSA 0.2 ng/ml 以上とし、術後 PSA 0.2 ng/ml 未満に低下しなかった症例は手術日を再発日とした。

背景因子の比較はカイ二乗検定、Fisher's exact test, あるいは t 検定で行った。PSA 非再発生存率の危険因子の検討は Cox 比例ハザード法を用いて行った。また PSA 非再発生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、log rank test にて2群間の比較を行った。p < 0.05 で統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

PSM を認めた112例の詳細を Table 1 に示す。RRP からの観察期間の中央値は45.4カ月 (14~158カ月) であり、PSM を認めた患者は365例中112例 (30.7%) であった。PSM 症例112例において132カ所で病理組織学的に PSM が確認されており、その部位は尖部が

* 現 : 奈良県西和医療センター泌尿器科

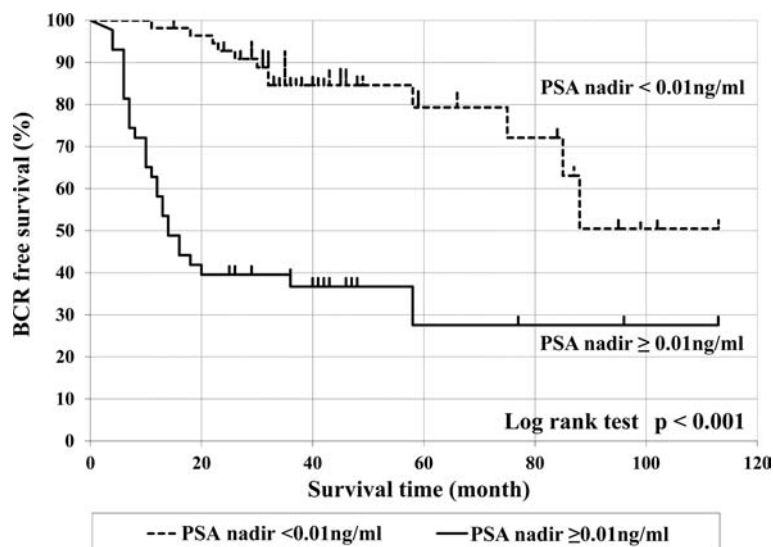
Table 1. Results of 112 patients with positive surgical margin PSM by biochemical recurrence (BCR)

		Total	BCR (+) N=53	BCR (-) N=59	P value
Age	Median (range)	68 (57-78)	68 (57-77)	69 (57-78)	0.29
Initial PSA (ng/ml)	Median (range)	8.7 (3.4-56.0)	10.8 (4.3-56.0)	7.8 (3.4-30.1)	<0.001
Biopsy positive core (%)	Median (range)	30 (4-80)	40 (10-80)	29 (4-70)	<0.001
D'Amico risk classification					0.096
	Low	32 (28.6%)	11(20.8%)	21 (35.6%)	
	Inter	44 (39.3%)	15 (28.3%)	19 (32.2%)	
	High	46 (41.1%)	27 (50.9%)	19 (32.2%)	
Pathological T stage					0.054
	2a/2b/2c	10/5/56	6/4/21	4/1/35	
	3a/3b/4	30/9/2	13/8/1	17/1/1	
Pathological Gleason sum					0.094
	6	39 (34.8%)	19 (35.8%)	20 (33.9%)	
	7	50 (44.6%)	19 (35.8%)	31 (52.5%)	
	≥8	23 (20.5%)	15 (28.3%)	8 (13.6%)	
pn (+)		75 (67.0%)	41 (77.4%)	34 (57.6%)	0.027
ly (+)		36 (32.1%)	21 (39.6%)	15 (25.4%)	0.11
PSA nadir (ng/ml)	Median (range)	0.01 (0.001-7.527)	0.049 (0.001-7.527)	0.003 (0.001-0.060)	<0.001

Table 2. Univariate and multivariate analysis of factors affecting biochemical recurrence of patients with positive surgical margin

		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Initial PSA (ng/ml)	≥20 vs <20	6.80 (3.33-13.9)	<0.001	4.44 (2.04-9.69)	<0.001
Positive biopsy core (%)	≥40 vs <40	2.83 (1.50-5.33)	0.0013	2.49 (1.27-4.91)	0.0083
Pathological T stage	≥3a vs ≤2c	1.58 (0.84-2.97)	0.16		
Pathological Gleason sum	≥8 vs ≤7	2.15 (1.03-4.49)	0.042	2.60 (1.19-5.67)	0.017
pn	(+) vs (-)	2.09 (0.96-4.55)	0.062		
Number of PSM	multiple vs single	2.31 (1.09-4.89)	0.029	1.34 (0.58-3.09)	0.50
Post-operative PSA nadir	≥0.01 vs <0.01	5.26 (2.65-10.4)	<0.001	5.04 (2.45-10.3)	<0.001

Cox proportional hazards regression.

**Fig. 1.** Biochemical recurrence-free survival curves based on post-operative PSA nadir of patients with PSM.

最多で92カ所 (70.0%) を占め, 続いて底部が31カ所 (23.5%), 中部が9カ所 (6.8%) であった. PSM が1カ所であった症例は94例で複数カ所に認められた症例は18例であった.

PSM 症例のうち BCR を認めた53例と認めなかった59例についての比較検討では, BCR を来たした群で診断時 PSA, 生検陽性率, 術後 PSA nadir 値が有意に高く, また pn (+) 症例や PSM を複数カ所に認めた症例も BCR 群で有意に多かった (Table 1). なお, PSM の部位と BCR の有無との間に関連性は認められなかった.

PSM 症例での BCR の予測因子を術後に PSA nadir 0.2 ng/ml 以下とならなかった13例を除外し検討した. 単変量解析で診断時 PSA 20 ng/ml 以上, 生検陽性率40%以上, 標本 GS 8 以上, PSM 複数カ所, 術後 PSA nadir 0.01 ng/ml 以上が抽出され, 多変量解析では, 診断時 PSA 20 ng/ml 以上 (HR 4.44: 95% CI 2.04~9.69), 生検陽性率40%以上 (HR 2.49: 95% CI 1.27~4.91), 標本 GS 8 以上 (HR 2.60: 95% CI 1.19~5.67), 術後 PSA nadir 0.01 ng/ml 以上 (HR 5.04: 95% CI 2.45~10.3) が独立因子として挙げられた (Table 2). PSA nadir 0.01 ng/ml 未満群 (n = 56) と 0.01 ng/ml 以上群 (n = 43) の生化学的非再発生存には有意な差を認めた ($p < 0.001$) (Fig. 1).

考 察

今回の対象症例群112例の内, 71例が pT2 症例であった. Preston らは大規模後方視的研究において, 局所限局性前立腺癌で PSM である患者は切除断端陰性である EPE (+) の患者よりも無病生存期間が短いことを報告しており⁴⁾, pT2 症例における適正な剥離層や切除部位を決定することの重要性があらためて確認された. われわれの検討でも PSM (+) 症例112例と PSM (-) 症例253例についての生化学的非再発生存曲線を比較し PSM (+) 症例で有意に BCR が多く, その傾向は pT2 症例でより顕著であった (結果非表示).

PSM 症例あるいは pT3 症例における術後補助放射線療法の意義については, いくつかの大規模試験で BCR に対する有効性が確認されている⁵⁻⁷⁾. EORTC 22911 の結果では, RP 後中央値5年を超えるフォロー期間において術後補助放射線治療群で臨床的進行が改善したと報告されており⁵⁾, さらにサブ解析では, 術後補助放射線治療の効果との関連因子を見出すため, 552名の RP による摘出標本について GS, SVI, pT stage, EPE, PSM を再検討した結果, PSM のみが治療が有益となる因子であったと報告されている⁸⁾. この様な研究報告を背景として, 今回われわれは PSM 症例の中から, 特に BCR となる可能性の高

い症例を抽出することを目的として, その危険因子について検討した.

今回の検討では PSM 症例112例のうち47%に相当する53例が BCR を来たし, 多変量解析の結果, 診断時 PSA 20 ng/ml 以上, 生検陽性率40%以上, 標本 GS 8 以上の3つが, BCR の独立した予測因子であることが明らかとなった. このうち前二者は RRP 前に知りえる因子であり, 治療計画の検討や患者に対する説明の際に有用な情報となりうる. Hashimoto らは RP 後の BCR に関する術前因子の検討で, 診断時 PSA 10 ng/ml 以上と生検陽性率50%以上を独立危険因子として挙げている⁹⁾. この研究は PSM 症例のみを対象としたものではないが, われわれの検討から, PSM 症例のみを対象としても同様の因子が BCR に関係することが明らかとなった.

GS は一般的に病理組織学的悪性度を示す指標としてリスク分類¹⁰⁾にも用いられ, とくに摘出標本での GS はより正確な悪性度を示していると考えられるが, Resnick らは本検討と同様に, PSM 症例でも標本 GS は BCR のリスク因子であることを報告している¹¹⁾. 今回の検討では PSM 部位での GS は評価できていないが, 最近では PSM 部位で Gleason grade 4 以上の組織を含む場合に BCR が増加するという報告¹²⁾や, GS 7 の中でも PSM 部位に Gleason grade 4 の腫瘍を含む症例では grade 3 の腫瘍のみの症例よりも BCR が多かったと報告されており¹³⁾, より精度の高い指標となる可能性がある.

PSA nadir は術後のフォロー期間を経ないと明らかとはならない因子ではあるが, 術前因子や病理組織学的因子と異なり, RP 後に残存した前立腺癌組織の増殖状態や活性を反映する surrogate であることから, 術後補助療法の適応に関して PSA nadir 値を参考にすることで, より適正な治療計画を立てることができるものと考えられる. PSA nadir と BCR の関係について Yoshida らは, pT2 で PSM を呈した症例と pT3 症例を対象とした研究で, PSA nadir 0.01 ng/ml 以上が BCR を予測する因子であったと報告している¹⁴⁾. 今回のわれわれの検討でも Yoshida らの報告と類似した結果となっているが, 今後 PSA nadir 0.01 ng/ml を指標とした前向き研究が行われるなら, その臨床的意義がより明らかになるものと考えられる.

本研究は後方視的研究であり, 前報で述べたように, リンパ節郭清については, Partin ノモグラム¹⁵⁾でリンパ節転移の可能性が5%以上あるものに対して, 両側の閉鎖リンパ節郭清を施行している. 一方, 最近では治療的意義の観点から, 閉鎖リンパ節のみに郭清を行う限局リンパ節郭清ではなく内外腸骨リンパ節の郭清をも含むいわゆる拡大リンパ節郭清が推奨されている^{16,17)}. 本研究では pN+ 症例は対象症例から除

外しているが、閉鎖リンパ節に転移を認めないことは必ずしも内外腸骨リンパ節にも転移を有さないことを意味せず¹⁸⁾、この点が BCR の出現に影響している可能性は否定できない。

結 語

RRP 後の PSM 症例において、診断時 PSA 20 ng/ml 以上、生検陽性率40%以上、標本 GS 8 以上、術後 PSA nadir 0.01 ng/ml 以上が、BCR となる独立危険因子であった。これらの情報は術後補助放射線治療などの追加治療を検討する際の一助となりえる。

文 献

- 1) 伊丹祥隆, 百瀬 均, 市川和樹, ほか: 根治的前立腺摘除術における切除断端陽性となる予測因子の検討. 泌尿紀要 **64**: 101-106, 2018
- 2) Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, et al.: Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5,831 patients. *Urology* **66**: 1245-1250, 2005
- 3) Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, et al.: Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* **182**: 1357-1363, 2009
- 4) Preston MA, Carrière M, Raju G, et al.: The prognostic significance of capsular incision into tumor during radical prostatectomy. *Eur Urol* **59**: 613-618, 2011
- 5) Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al.: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* **366**: 572-578, 2005
- 6) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al.: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* **181**: 956-962, 2009
- 7) Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al.: Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* **27**: 2924-2930, 2009
- 8) Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al.: Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* **25**: 4178-4186, 2007
- 9) Hashimoto T, Yoshioka K, Gondo T, et al.: Preoperative prognostic factors for biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy in Japan. *Int J Clin Oncol* **19**: 702-707, 2014
- 10) D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external

beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* **280**: 969-974, 1998

- 11) Resnick MJ, Canter DJ, Guzzo TJ, et al.: Defining pathological variables to predict biochemical failure in patients with positive surgical margins at radical prostatectomy: implications for adjuvant radiotherapy. *BJU Int* **105**: 1377-1380, 2010
- 12) Udo K, Cronin AM, Carlino LJ, et al.: Prognostic impact of subclassification of radical prostatectomy positive margins by linear extent and Gleason grade. *J Urol* **189**: 1302-1307, 2013
- 13) Viers BR, Sukov WR, Gettman MT, et al.: Primary Gleason grade 4 at the positive margin is associated with metastasis and death among patients with Gleason 7 prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* **66**: 1116-1124, 2014
- 14) Yoshida T, Matsuzaki K, Kobayashi Y, et al.: Usefulness of postoperative nadir prostate-specific antigen value by ultrasensitive assay as a predictor of prostate-specific antigen relapse for pathological T3 or positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int Urol Nephrol* **44**: 479-485, 2012
- 15) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* **277**: 1445-1451, 1997
- 16) Schiavina R, Manferrari F, Garofalo M, et al.: The extent of pelvic lymph node dissection correlates with the biochemical recurrence rate in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int* **108**: 1262-1268, 2011
- 17) Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al.: More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* **67**: 212-219, 2015
- 18) Heidenreich A, Varga Z and Von Knobloch R: Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* **167**: 1681-1686, 2002

(Received on January 6, 2017)

(Accepted on December 25, 2017)

Editorial Comment

前立腺全摘除術において、断端陽性があると PSA 再発を来たしやすいのは事実であるが、本論文では、断端陽性症例において、生検時 PSA、生検陽性率の術前因子、摘除標本 GS、PSA nadir の術後因子があると再発しやすいことが示され、追加治療を検討する指標となりえる。しかし前立腺癌の経過は多様で、断端陽性あるいは PSA 再発が臨床的再発、転移、前立腺癌死に直接つながるわけではなく、追加治療による介入には慎重にならねばならない¹⁾。

- 1) Preston MA and Blute ML: Positive surgical margins after radical prostatectomy: does it matter? Eur Urol **65**: 314-315, 2014

神戸市立医療センター中央市民病院
川喜田睦司