

経尿道的ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP) における偶発癌症例および予測因子の検討

森 奏美¹, 熊澤 光明¹, 灘岡 純一¹
神崎 正俊¹, 安倍 明²

¹大曲厚生医療センター泌尿器科, ²大曲厚生医療センター放射線科

ASSESSMENT OF INCIDENTAL PROSTATE CARCINOMA CASES AND PREDICTORS BY HOLMIUM LASER ENUCLEATION OF THE PROSTATE

Kanami MORI¹, Teruaki KUMAZAWA¹, Junichi NADAOKA¹,
Masatoshi KANZAKI¹ and Akira ANBAI²

¹The Department of Urology, Omagari Kosei Medical Center

²The Department of Radiology, Omagari Kosei Medical Center

Surgery for benign prostatic hyperplasia (BPH) has greatly advanced with the development of laser technology; and holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP), which can be performed safely and with minimal invasiveness regardless of prostate size. Incidental prostate carcinoma (iPCa) following HoLEP occurs at a certain rate. Predictors, include age, biopsy, history, preoperative prostate specific antigen, and prostate volume. We compared cases with and without incidental carcinoma detection among 257 patients with BPH who underwent HoLEP at our hospital from July 2015 to December 2022. Among the 257 patients, 29 (11.3%) were found to have incidental carcinoma. Although 1 patient switched to endocrine therapy the remaining patients showed good prognosis under surveillance therapy. The proportion of cases with magnetic resonance imaging (MRI) findings suggestive of carcinoma was significantly higher in the incidental carcinoma detection group ($p = 0.009$). Furthermore, univariate analysis of incidental carcinoma predictive factors revealed a significant difference in MRI findings (odds ratio [OR] 2.92; confidence interval [CI] 1.33–6.42), and multivariate analysis showed similar results (OR 2.92; CI 1.33–6.42). At our hospital, we currently perform MRI scans for preoperative morphological assessments but not for cancer diagnosis. However, based on the results obtained, we aim to proactively utilize MRI for preoperative malignant screening, in addition to PSA.

(Hinyokika Kyo 70 : 85-88, 2024 DOI: 10.14989/ActaUroJap_70_4_85)

Key words : HoLEP, Incidental prostate carcinoma

緒

言

対象と方法

レーザー技術の開発により、前立腺肥大症 (BPH) の治療は大きく進歩してきた。経尿道的ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP) は前立腺サイズが大きい症例に対しても有効性及安全性が高く、かつ低侵襲で施行できる術式として広く普及している^{1,2)}。術前の PSA スクリーニングによって BPH 手術による偶発癌検出率は大幅に減少したが、現在もなお一定の割合で報告されている^{3,4)}。HoLEP による偶発癌の予測因子についてはさまざまな報告があるが⁵⁻¹⁰⁾、一定した見解は得られていない。今回、HoLEP 術後の偶発前立腺癌の発症頻度や予測因子、臨床的背景について当院での手術症例をもとに検討した。

2015年7月から2022年12月までに当院で HoLEP を施行した BPH 患者257例を対象とし、手術検体から前立腺癌が検出された偶発癌検出症例と非検出症例について偶発癌検出に関連する因子の比較検討を行った。尚、本研究は倫理委員会から承認を受けて遂行した (承認番号 : 23-026)。

PSA 高値、特に PSA 値を体積で除した PSA Density¹³⁾ (PSA-D) ≥ 0.15 である場合は原則的に前立腺生検を施行した。前立腺生検は経直腸式に系統的12カ所で行い、悪性所見がなければ手術に臨んだ。PSA-D < 0.15 かつ直腸診で硬結のないものは原則的に生検を行わず手術を施行した。全例手術前日に前立腺の形態的評価のために MRI を撮像し、癌の診断には使用しなかった。偶発癌検出との関連を調べるにあ

たり，悪性所見の有無について MRI 画像を後ろ向きに評価した。読影は放射線科医によって行われ，T2 強調像で低信号，拡散強調像で高信号，ADC map で低信号の定義をすべて満たす PIRADS スコア 3 以上を MRI 所見陽性とした。

病理検体はホルマリンで処理され，病理医によって評価された。

結果は平均±標準偏差もしくは中央値（四分位範囲）で示し，統計学的解析では 2 群間の比較には Mann-Whitney U 検定および χ^2 検定を，偶発癌の予測因子については単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行い， $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

Table 1. Patient Characteristics

Patient characteristics	Mean ± Standard Deviation (range)
Age (year)	71.5 ± 6.77 (54–91)
BMI	23.7 ± 3.24 (16.4–35.7)
Diabetes history (%)	18.7
Urinary retention history (%)	58.4
Operative urinary retention (%)	37.4
Preoperative PSA (ng/ml)	7.55 ± 6.2 (0.16–38.5)
Preoperative PSA-D (ng/ml/ml)	0.099 ± 0.086 (0.03–0.66)
Biopsy history (%)	36.2
MRI findings suggestive of cancer (%)	28.4
Prostate volume (ml)	82.3 ± 34.9 (15–220)
Preoperative IPSS	21.2 ± 7.62 (2–35)
Preoperative QOL	5.25 ± 0.93 (1–6)
Preoperative Qmax (ml/s)	9.24 ± 7.54 (2.3–85.8)
Preoperative Qave (ml/s)	4.87 ± 2.23 (1.5–15.3)
Preoperative residual urinary volume (ml)	88.4 ± 105.9 (0–749)
Weight of resected tissue (g)	52.8 ± 28.6 (3–170)
Postoperative urinary retention (%)	4.3

Table 2. Patient characteristics and comparison between incidental prostate cancer and non-cancer groups

	Incidental prostate cancer		Non-cancer		P value
Age (year)	71.8 ± 6.62	(N = 29)	71.5 ± 6.80	(N = 228)	0.824
BMI	24.5 ± 3.4	(N = 29)	23.6 ± 3.2	(N = 228)	0.157
Diabetes history (%)	17.2	(N = 29)	18.9	(N = 228)	1
Urinary retention history (%)	58.6	(N = 29)	58.3	(N = 228)	1
Preoperative PSA (ng/ml)*	6.5 (3.0–12.3)	(N = 29)	5.9 (3.6–9.6)	(N = 219)	0.34
Preoperative PSA-D (ng/ml/ml)*	0.09 (0.059–0.14)	(N = 29)	0.072 (0.043–0.12)	(N = 219)	0.106
Biopsy history (%)	41.4	(N = 29)	35.5	(N = 228)	0.544
MRI findings suggestive of cancer (%)	51.7	(N = 29)	26.9	(N = 216)	0.009
Preoperative IPSS	21.6 ± 7.9	(N = 25)	21.1 ± 7.6	(N = 174)	0.799
Preoperative QOL	5.4 ± 0.8	(N = 25)	5.2 ± 0.9	(N = 174)	0.391
Preoperative Qmax (ml/s)*	7.5 (6.0–9.9)	(N = 18)	8.2 (5.3–11.2)	(N = 140)	0.88
Preoperative Qave (ml/s)	5.3 ± 3.0	(N = 18)	4.8 ± 2.1	(N = 136)	0.398
Preoperative residual urinary volume (ml)*	85 (23–165)	(N = 18)	58 (16–116)	(N = 142)	0.214
Prostate volume (ml)	77.0 ± 29.0	(N = 29)	83.0 ± 35.6	(N = 228)	0.389
Weight of resected tissue (g)	49.4 ± 24.0	(N = 29)	53.2 ± 29.2	(N = 228)	0.506
Postoperative urinary retention (%)	10.3	(N = 29)	3.5	(N = 228)	0.115
Postoperative IPSS**	9.4 ± 7.0	(N = 21)	7.9 ± 5.7	(N = 177)	0.272
Postoperative QOL**	2.9 ± 1.6	(N = 21)	2.5 ± 1.6	(N = 177)	0.319
Postoperative Qmax (ml/s)**	25.0 ± 16.9	(N = 23)	22.3 ± 13.0	(N = 190)	0.363
Postoperative Qave (ml/s)**	12.0 ± 6.8	(N = 23)	12.3 ± 6.6	(N = 190)	0.875
Postoperative residual urinary volume (ml)*	11 (0–24)	(N = 23)	13 (0–44)	(N = 192)	0.378

* Median (interquartile range), ** 3 months post-surgery.

Table 3. Univariate and multivariate analysis of predictors of incidental prostate cancer

	Univariate		Multivariate	
	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)
Age	0.823	1.01 (0.95–1.07)	0.389	1.03 (0.97–1.09)
BMI	0.158	1.08 (0.97–1.21)	0.102	1.11 (0.98–1.25)
Preoperative PSA-D	0.184	1.00 (0.99–1.01)	0.235	1.00 (1.00–1.01)
Biopsy history	0.537	1.28 (0.58–2.81)	0.646	0.81 (0.33–1.98)
MRI findings suggestive of cancer (%)	0.007	2.92 (1.33–6.42)	0.015	2.82 (1.22–6.53)

結 果 考 察

HoLEP を施行した BPH 患者257例のうち、偶発癌検出症例が29例 (11.3%)、非検出症例が228例 (88.7%) であった。全患者背景を Table 1 に示す。年齢 71.5 ± 6.8 歳、術前 PSA 7.55 ± 6.2 ng/ml、前立腺生検施行例36.2%、MRI で癌を疑う所見を有していた割合は28.4%であった。つづいて、偶発癌検出症例と非検出症例の比較を Table 2 に示す。偶発癌検出症例で、MRI で癌を疑う所見を有した割合が有意に高かった。病変は移行域のみ、もしくは移行域と辺縁域の両方に所見を認めるもののみで、辺縁域単独の症例はなかった。偶発癌の予測因子における単変量・多変量解析では、ともに MRI で有意差を認める結果となった (OR 2.92 ; CI 1.33~6.42) (OR 2.82 ; CI 1.22~6.53) (Table 3)。次に、偶発癌検出症例の臨床的所見について Table 4 に示す。偶発癌検出症例29例のうち17例 (58.6%) が GS3+3 以下の低悪性度であり、検体内の前立腺癌の割合は全例 5% 以下であり、cT1a であった。MRI は癌の診断には使用せず、ステージ分類の際も考慮しなかった。1 症例のみ術後 1 年半で PSA の上昇を認め再生検を行ったところ、GS5+4 の高リスク前立腺癌が検出され、内分泌療法に移行し現在も治療継続中である。この症例は手術時に GS3+4 の前立腺癌が 3% 検出され、後に提出した MRI 読影で PIRADS4 が指摘された。他院にフォロー依頼した患者も含め、癌死症例の報告はない。

Table 4. Clinical course of incidental prostate cancer cases

Clinical observation of case of incidental prostate cancer (N=29)	
Gleason score	GS2+3 (N=1) GS3+3 (N=16) GS3+4 (N=7) GS4+3 (N=2) GS4+4 (N=3)
Clinical stage	cT1a (N=29)
Treatment progress	Active surveillance (N=28) Endocrine therapy (N=1) (case ; GS3+4)

HoLEP における偶発前立腺癌の検出率は5.64~23.3%と様々な報告がある⁸⁻¹²⁾。自験例では11.3%であり、先行文献と比較しやや高い結果であった。患者の平均年齢が高いことに加え、術前の癌スクリーニングとしての MRI 撮像が全例に行われていなかったことが偶発癌検出率の上昇に関与していたと推察される。HoLEP における偶発癌の予測因子については、年齢、前立腺生検歴、術前 PSA、PSA-D、前立腺体積、切除重量、糖尿病既往、術前 IPSS など様々な報告がある⁵⁻¹¹⁾。自験例では、MRI で癌を疑う所見を有した割合が有意に高く、多変量解析でも MRI 所見が独立した予測因子であった。マルチパラメトリック MRI (mpMRI) は精度が高く、生検未施行患者のスクリーニング検査として広く活用されている¹⁴⁾。Porra らの研究では、術前の mpMRI が偶発癌検出率を下げることで報告されている¹⁵⁾。当院では、臨床的に癌を疑う症例以外は全例手術前に前立腺形態評価目的として MRI を撮像しており、癌のスクリーニングとしては利用していない。しかし、今回後ろ向きに MRI 結果と偶発癌検出率を検討した結果、MRI の有用性が示された。臨床的に癌を疑う症例でなくとも、偶発癌検出率を下げるために、PSA に加えた術前のスクリーニング項目として MRI を今後活用していきたい。一方で、HoLEP 術後の偶発前立腺癌は低悪性度が多く、PSA 監視療法で機能的・腫瘍学的予後は良好であると言われている¹⁶⁻¹⁸⁾。自験例でも半数以上が Gleason score 3+3 以下の低リスク癌であり、前例 cT1a であった。1 症例のみ術後 PSA 上昇を認め、再生検で高リスク前立腺癌が検出され、現在内分泌療法を継続している。術後 PSA ≥ 2 ng/ml と T1b 症例が偶発癌進行の可能性があると報告もされており¹⁸⁾、当院で前立腺癌進行を認めた 1 症例も術後 PSA 5.3 ng/ml と高値であった。HoLEP 術後の偶発前立腺癌の多くは PSA 監視療法のみで予後良好であるが、上記要素に当てはまる症例は注意深く観察していく必要があると考える。MRI は偶発癌予測には有意だが臨床的に問題となるような癌は少ないため、排尿困難のある患者で MRI 所見が PIRADS 3 点相当の

評価であれば手術を検討する選択肢もあると考える。しかし、偶発癌診断による定期採血フォローアップの必要や精神的苦痛などデメリットも多数あることから、術前の標的生検も含め慎重に治療方針を決定する必要がある。

結 語

当院で HoLEP を施行した 257 例のうち 29 例 (11.3%) で偶発前立腺癌を認め、MRI が偶発癌を予測する独立因子であった。術前 PSA に加えて MRI も今後のスクリーニング検査として積極的に活用していきたい。偶発前立腺癌は低悪性度が多く予後良好であるが、一部の症例では進行を認めるため、注意深いフォローが必要である。

文 献

- 1) Nair SM, Pimentel MA and Gilling PJ: A review of laser treatment for symptomatic BPH (Benign Prostatic Hyperplasia). *Curr Urol Rep* **17**: 45, 2016
- 2) Sun F, Yao H, Bao X, et al.: The efficacy and safety of HoLEP for benign prostatic hyperplasia with large volume: a systematic review and meta-analysis. *Am J Mens Health* **16**: 1-17, 2022
- 3) Jones JS, Follis HW and Johnson JR: Probability of finding T1a and T1b (incidental) prostate cancer during TURP has decreased in the PSA era. *Prostate Cancer Prostatic Diss* **12**: 57-60, 2009
- 4) Capogrosso P, Capitanio U, Vertosick E, et al.: Temporal trend in incidental prostate cancer detection at surgery for benign prostatic hyperplasia. *Urology* **122**: 152-157, 2018
- 5) Otsubo S, Yokomizo A, Mochida O, et al.: Significance of prostate-specific antigen-related factors in incidental prostate cancer treated by holmium laser enucleation of the prostate. *World J Urol* **33**: 329-333, 2015
- 6) Bhojani N, Boris RS, Monn MF, et al.: Coexisting prostate cancer found at the time of holmium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia: predicting its presence and grade in analyzed tissue. *J Endourol Jan*; **29**: 41-46, 2015
- 7) Ohwaki K, Endo F, Shimbo M, et al.: Comorbidities as predictors of incidental prostate cancer after Holmium laser enucleation of the prostate: diabetes and high-risk cancer. *Aging Male* **20**: 257-260, 2017
- 8) 中村 雄, 田口 慧, 舛田一樹, ほか: 経尿道的ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP) に
おける偶発癌症例および術後経過観察中に診断された前立腺癌症例の検討. *Jpn J Endourol* **33**: 335-340, 2020
- 9) 増田憲彦, 吉村耕治, 清水洋祐, ほか: 経尿道的ホルミウムレーザー前立腺核出術前後に診断された前立腺癌・膀胱癌症例の検討. *Jpn J Endourol* **24**: 346-351, 2011
- 10) Chung BKC, Castellani D and Chan ISH: Incidence, predictive factors and oncological outcomes of incidental prostate cancer after endoscopic enucleation of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* **40**: 87-101, 2022
- 11) Yilmaz M, Toprak T, Suarez-Ibarrola R, et al.: Incidental prostate cancer after holmium laser enucleation of the prostate—a narrative review. *Andrologia* **54**: e14332, 2022
- 12) 方山博路, 青木大志, 櫻田 祐, ほか: 経尿道的ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP) の有用性, 合併症, 偶発癌の解析〜363例の経験から〜. *Jpn J Endourol* **26**: 310-313, 2013
- 13) Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al.: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* **147**: 817-821, 1992
- 14) Rhudd A, McDonald J, Emberton M, et al.: The role of the multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer in biopsy-naïve men. *Curr Opin Urol* **27**: 488-494, 2017
- 15) Porreca A, Giampaoli M, Bianchi L, et al.: Pre-operative multiparametric prostate magnetic resonance imaging: a safe clinical practice to reduce incidental prostate cancer in Holmium laser enucleation of the prostate. *Cent European J Urol* **72**: 106-112, 2019
- 16) Elkoushy MA, Elshal AM and Elhilali MM: Incidental prostate cancer diagnosis during holmium laser enucleation: assessment of predictors, survival, and disease progression. *Urology Sep* **86**: 552-557, 2015
- 17) Tominaga Y, Sadahira T, Mitsui Y, et al.: Favorable long-term oncological and urinary outcomes of incidental prostate cancer following holmium laser enucleation of the prostate. *Mol Clin Oncol* **10**: 605-609, 2019
- 18) Klein C, Marquette T, Capon G, et al.: Incidental prostate cancer after holmium laser enucleation of the prostate: incidence and predictive factors for clinical progression. *Int J Clin Oncol* **27**: 1077-1083, 2022

(Received on March 20, 2023)

(Accepted on December 25, 2023)