

## 前立腺針生検標本と前立腺全摘標本における グリソンスコアの乖離についての検討 —一般病理医の現状—

加藤 卓<sup>1</sup>, 仲野 正博<sup>1</sup>, 宇野 裕巳<sup>1</sup>, 清家 健作<sup>1</sup>

小島圭太郎<sup>1</sup>, 久保田恵章<sup>1</sup>, 後藤 高広<sup>1</sup>, 山本 直樹<sup>1</sup>

江原 英俊<sup>1</sup>, 蟹本 雄右<sup>1</sup>, 高橋 義人<sup>1</sup>, 出口 隆<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岐阜前立腺癌研究グループ, <sup>2</sup>岐阜大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野

### DISCREPANCY BETWEEN GLEASON SCORE OF NEEDLE BIOPSIES AND RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS —CURRENT SITUATION OF GENERAL PATHOLOGISTS—

Taku KATO<sup>1</sup>, Masahiro NAKANO<sup>1</sup>, Hiromi UNO<sup>1</sup>, Kensaku SEIKE<sup>1</sup>,  
Keitaro KOJIMA<sup>1</sup>, Yasuaki KUBOTA<sup>1</sup>, Takahiro GOTO<sup>1</sup>, Naoki YAMAMOTO<sup>1</sup>,  
Hidetoshi EHARA<sup>1</sup>, Yusuke KANIMOTO<sup>1</sup>, Yoshito TAKAHASHI<sup>1</sup> and Takashi DEGUCHI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gifu Prostate Cancer Study Group

<sup>2</sup>The Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

We retrospectively reviewed the discrepancy in Gleason score between needle biopsy and radical prostatectomy specimens. Specimens from 153 patients who underwent radical retropubic prostatectomy at Gifu University Hospital and 9 community-based institutions between January 2001 and December 2005, were studied. Gleason score was determined by the general pathologist at each institution. The coincidence rate of Gleason score between biopsy and prostatectomy specimens was 49.7%. In contrast, 37.4% of biopsy specimens were undergraded. In biopsy specimens given a Gleason score of 5 or less, the Gleason score was coincident or undergraded compared with prostatectomy specimens. In biopsy specimens given a Gleason score of 6, the coincidence rate was 39.6%. In 56% in biopsy specimens of cancers with a Gleason score of 6 the Gleason score was undergraded compared with the prostatectomy specimen. In this group, extra-prostatic extension was found significantly more often than in other groups ( $p=0.04$ ). In patients, who underwent extended biopsy, or had a more positive biopsy core ( $\geq 25\%$ ), the coincidence rate was significantly greater ( $p=0.03$ ). We should be aware of the limitations of Gleason scores based on biopsy specimens, and give treatment opinions careful consideration.

(Hinyokika Kiyo 54 : 641-645, 2008)

**Key words:** Prostate cancer, Gleason score

### 緒 言

前立腺癌の治療方針を決定する際に前立腺針生検組織のグリソンスコア, PSA 値, 臨床病期は重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>. より適切な治療法を選択するためには, 正しい術前評価は必要不可欠である. しかしながら, 術前の針生検標本と全摘標本との間でグリソンスコアに乖離があることが指摘され, この乖離についてこれまでに様々な検討が行われてきている<sup>2~10)</sup>.

前立腺全摘標本（以下, 全摘標本とする）でのグリソンスコアは腫瘍の性質を反映しており, 前立腺生検標本（以下, 生検標本とする）のグリソンスコアと一致することが望まれるが, 平均的な一致率は51%程度である<sup>2~5)</sup>. 不一致例の多くは全摘標本に比べ, 生検標

本が過小評価されており, 特に生検でのグリソンスコア 6 の症例において全摘標本で 7 に upgrade する症例が多いとの報告もある<sup>6)</sup>. 過小評価された生検標本のグリソンスコアによって選択された治療法が予後に影響を与える可能性がある. また, 診断を行う病理医間での診断の乖離も指摘されている<sup>7)</sup>. 今回, われわれは岐阜大学およびその関連施設での針生検標本と全摘標本のグリソンスコアの一一致率や, 一致率に影響を及ぼす因子について泌尿器病理が専門でない一般病理医の現状での検討を行った.

### 対 象 と 方 法

2001年1月～2005年12月までの期間に岐阜大学および関連9施設で前立腺全摘除術を施行した345例中,

術前内分泌療法を施行せず、直腸指診および画像診断にて臨床病期T3以下（2002年版TNM分類）と診断し、peripheral zoneを中心とした6カ所以上の体系的生検を行い、各施設1名の泌尿器病理が専門でない病理医（10名）が生検と全摘の病理診断を行った153例を対象とした。この153例の生検と全摘とのグリソンスコアを比較検討した。

対象の年齢の中央値は68歳（範囲51～78）、生検時のPSAは中央値7.6ng/ml（範囲1.3～97）であった。

**Table 1.** Patient characteristics (n=153)

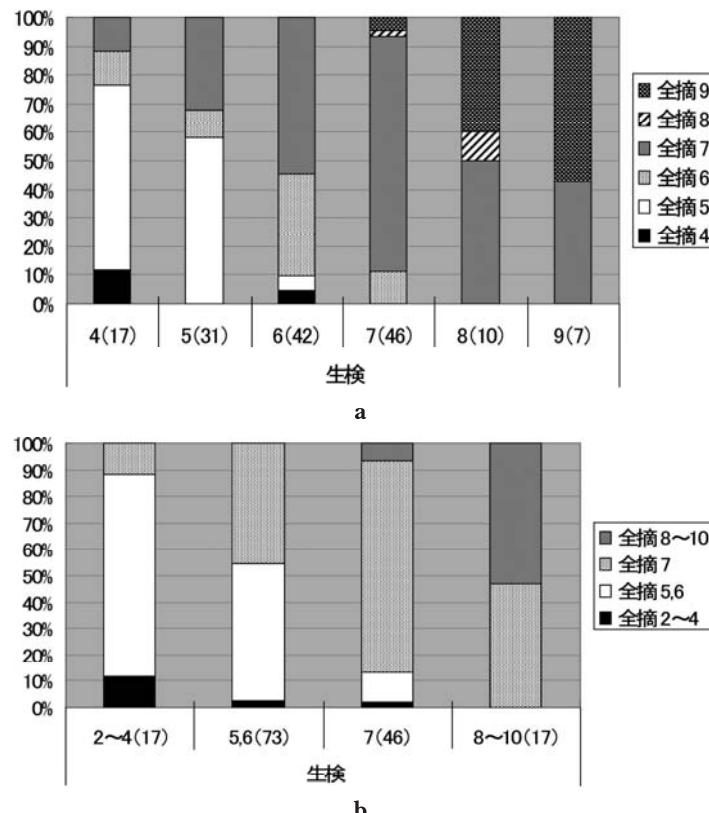
年齢（歳）	
平均±SD	67.5±6.0
中央値（範囲）	68（51-78）
診断時 PSA (ng/ml)	
平均±SD	12.8±15.1
中央値（範囲）	7.6（1.3-97）
生検本数 (%)	
6～7本	17例（11.1）
8 本	50例（32.7）
12本以上	86例（36.2）
臨床 T stage (%)	
T1	78例（51.0）
T2	66例（43.1）
T3	9例（5.9）
生検方法 (%)	
経直腸的	145例（94.8）
経会陰式	8例（5.2）

生検本数は6本13例、8本52例、12本4例、14本76例、15本3例、16本4例、18本1例であった。臨床病期はT1 78例、T2a 44例、T2b 22例、T3a 8例、T3b 1例であった（Table 1）。PSAの測定キットは主にTandem-Rを用い、Tandem-R以外の等モル反応性を示す測定キットを使用した患者では、変換式によるTandem-R値への換算値を使用した<sup>11)</sup>。前立腺容積の測定は経直腸的超音波検査で行った。生検の適応はPSA≥4ng/mlが142例、直腸指診陽性が34例、両方を満たすものが31例であった。生検は超音波ガイド下に18Gage生検針を使用し、腰椎麻酔または仙骨硬膜外麻酔下に行った。生検の経路は経直腸的が145例、経会陰的が8例であった（Table 1）。病理診断は前立腺癌取り扱い規約第3版に従った。グリソンスコアの過小評価、過大評価は全摘のグリソンスコアを基準とし、生検のグリソンスコアが高い場合を過大評価、低い場合を過小評価とした。

統計学的処理はグリソンスコア一致例と不一致例の比較にはWilcoxonの順位和検定を用い、一致に影響を及ぼす因子についての検討は $\chi^2$ 乗検定を用いた。 $p<0.05$ を統計学的有意とした。

## 結果

生検のグリソンスコアは4が11.1%（17例）、5が20.3%（31）、6が27.5%（42）、7が30.0%（46）、8が6.5%（10）、9が4.6%（7）であった。生検標本



**Fig. 1.** Correlation of Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens.

と全摘標本でのグリソンスコアの一一致率は49.7%（76例,  $\kappa=0.34$ ）であった。生検標本が全摘標本に対し過小評価されていた症例は37.9%（58例）、過大評価されていた症例は12.4%（19例）であった。生検標本は過小評価されていた症例が多く、特に生検標本でのグリソンスコアが5以下の症例は一致例以外すべて過小評価されていた。また、生検標本でのグリソンスコアが6の症例では54.8%（23例）が過小評価されていた。一方、生検標本でのグリソンスコアが7以上の症例では9.5%が過小評価されており、グリソンスコア6以下の症例で過小評価されやすい傾向を認めた。グリソンスコアのprimary gradeが生検標本と全摘標本で一致していた症例は64.7%（99例,  $\kappa=0.36$ ），secondary gradeが一致していた症例は52.3%（80例,  $\kappa=0.36$ ）であった。生検標本と全摘標本のグリソンスコアの誤差が1以内の症例は33.0%（54例）であった（Fig. 1, a）。Primaryおよびsecondary gradeともに一致していた症例は45.8%（70例），グリソンスコアが一致していたが，primaryあるいはsecondary gradeが異なっていた症例は11.1%（17例）であり、特に生検標本3+4が全摘標本で4+3と診断された症例は31例中19.4%（6例）であった。

生検標本と全摘標本のグリソンスコアが一致した症例と不一致の症例を比較すると、生検本数、生検本数に対する陽性コアの割合（%陽性コア）に有意差を認めた（Table 2）。特に%陽性コアが25%以上の症例で、一致率が高い傾向を認めた（ $p=0.03$ ）（Table 3）。年齢、術前のPSA、前立腺容積、DRE所見に有意差を認めなかった（Table 2）。%陽性コアが25%未満の症例では有意に生検でのグリソンスコアが過小評価されていた（ $p=0.02$ ）（Table 3）。

生検標本のグリソンスコアを予後の観点から、①2

～4（17例）、②5, 6（73例）、③7（46例）、④8～10（17例）に分類した場合<sup>10)</sup>、全摘との一致率は56.2%（86例）であり、33.3%（41例）が過小評価、10.5%（16例）が過大評価されていた（ $\kappa=0.33$ ）。特に生検が7の症例では一致率が80.4%（37例）と高く、生検が4以下の症例では88.2%（15例）が過小評価されていた（Fig. 1, b）。予後カテゴリーに分類した場合も、生検での%陽性コアが25%以上の症例では有意に一致率が高く（ $p=0.03$ ），%陽性コアが25%未満の症例では有意に過小評価が多かった（ $p=0.008$ ）。

また生検でのprimary, secondary gradeを3以下と4以上に分類すると、primary gradeが3以下の症例中（123例）、85.4%（105例）は全摘でのprimary gradeも3以下であり、生検primary grade 4以上の症例（30例）では、66.7%（20例）が全摘でのprimary gradeが4以上であった。生検でのsecondary gradeが3以下の症例では、104例中75例（72.1%）が全摘でのsecondary gradeが3以下であり、生検secondary gradeが4以上の症例（49例）では、73.5%（36例）が全摘でのsecondary gradeが4以上であった。特に生検でのprimary gradeが3以下で術前のPSAが10以上の症例では、全摘でのprimary gradeが4以上にupgradeしている症例が有意に多かった（ $p=0.007$ ）。

生検標本でのグリソンスコアが6であった42例の全摘標本の病理学的診断をTable 4に示す。生検標本でのグリソンスコア6で全摘標本が7以上であった症例（過小評価例）は、それ以外の症例と比べ有意に被膜外浸潤が多かった（ $p=0.04$ ）。

## 考 察

今回、われわれが検討した結果、生検標本と全摘標

**Table 2.** Comparison between coincident cases and others

	一致（76例）	不一致（77例）	<i>p</i> value
年齢（歳）			
平均±SD	68.0±6.2	67.0±5.9	
中央値（範囲）	68（53-78）	67（51-78）	0.35
PSA（ng/ml）			
平均±SD	13.4±17.0	12.4±13.3	
中央値（範囲）	7.7（1.5-99）	7.4（1.3-95）	0.69
前立腺容積（ml）			
平均±SD	27.4±11.4	26.3±11.9	
中央値（範囲）	25.5（9.3-75.8）	23.1（10.0-65.0）	0.63
生検本数（本）			
平均±SD	11.9±3.2	10.7±3.3	
中央値（範囲）	14（6-18）	10（6-16）	0.03
陽性コア（%）			
平均±SD	36.0±23.1	30.5±23.1	
中央値（範囲）	32.2（7.1-100.0）	21.4（6.3-100.0）	0.04

**Table 3.** Correlation between % positive core less than 25 and 25 or greater

	過小評価 58例 (%)	一致 76例 (%)	過大評価 19例 (%)
%陽性コア			
<25%	33 (56.9)	26 (34.2)	8 (42.1)
≥25%	25 (43.1)	50 (65.8)	11 (57.9)

**Table 4.** Radical prostatectomies' pathological findings of biopsy Gleason score 6 (n=42)

全摘グリソンスコア (%)	4-5 例	6 例	7 例	p value
外科的段端陽性	0 (0.0)	6 (4.0)	12 (52.1)	0.18
精囊浸潤陽性	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0.27
被膜外浸潤陽性	0 (0.0)	1 (6.7)	8 (43.7)	0.04

本のグリソンスコアの一致率は49.7%であった。諸家の報告での一致率は28~68.8%であり<sup>2~5)</sup>、われわれとほぼ同等の結果であった。しかしながら、生検で4以下と診断された症例が17例(11.1%)認められ、一般病理医間でグリソンスコアが正しく認識されていない可能性が示唆された。Andrewらは一般病理医は泌尿器専門病理医にくらべ生検グリソンスコアを過小評価している場合が多く、両者の診断の一致率は全体では59%と低いが、教育の前後で51%から66.3%に向上したと報告している<sup>8)</sup>。泌尿器病理が専門の中央病理医による診断が望ましいと考えるが、本邦においては中央病理医による診断が困難である施設もあり、一般病理医への啓蒙が重要であると考える。

Jehonathan<sup>6)</sup>らは生検標本でのグリソンスコアが6の症例では全摘標本で7になる症例が多いと報告している。今回のわれわれの検討でも同様の傾向を示した。

今回の検討では生検標本での%陽性コアが高い症例は、全摘でのグリソンスコアとの一致率が高い傾向を認めた。また一致症例は不一致症例に比べ生検本数が有意に多かったが、具体的に生検本数を何本にするべきかは明らかとならなかった。生検本数が10本以上の症例では、9本以下の症例と比べ一致率が高く、過小評価率が低いとの報告もあり<sup>10, 11)</sup>、われわれは10本以上の体系的生検を推奨する。

陽性コア数、生検材料に含まれる腫瘍の量に関して検討した報告があるが、その結果は分かれしており、生検標本での癌の長さが3mmを超える症例は一致率が高いとする報告や<sup>2)</sup>、生検標本での癌の体積と一致率は有意な関係はないとする報告もある<sup>3, 4)</sup>。しかしながら、生検材料において、癌の体積が大きいことはより正確な病態を把握する上で重要な要素となり、一致率に影響を与える可能性がある。今回のわれわれの検討でも%陽性コアが25%以上の症例では、有意に過小

評価は少なく、一致率が高い傾向にあった。生検本数を増やすこと、%陽性コアの比率が高いことは単に前立腺癌の診断率の向上のみでなく、治療方針を決定する上で、重要な判断因子であると考える。

Paulらは、生検標本グリソンスコアが6の症例の約40%が全摘でのグリソンスコアが7以上であり、それらの症例では被膜外浸潤陽性例、精囊浸潤陽性例が多いと報告している。これは生検での標本にgrade 4, 5の腫瘍が含まれていない、いわゆる sampling error による可能性があるとしている<sup>9)</sup>。われわれの検討でも生検でのグリソンスコアが6で過小評価されていた症例では被膜外浸潤陽性例が有意に多いという結果であった。生検標本でのグリソンスコアが6であっても過小評価されている可能性があり、特に生検本数が少ない場合は注意が必要である。Oferらは、生検標本のグリソンスコアが6の症例で、診断時PSAが12ng/ml以上もしくは、生検で癌の占有率が5%以上のコアが存在する場合、全摘標本でのグリソンスコアが7以上となることが、有意に多くなると報告しており<sup>14)</sup>、そのような症例では注意が必要である。

今回の検討では診断時のPSA値は一致症例と不一致症例の間に有意差を認めなかつたが、PSA値が低いほど一致率が高くなるという報告がある<sup>4)</sup>。今回の検討では生検でのprimary gradeが3以下で、PSAが10ng/ml以上の場合、有意に全摘でのprimary gradeがupgradeした症例が多く、生検のグリソンスコアの妥当性を判断する場合にPSA値は重要な判断基準となると考える。

2005年に新しいGleason gradingが発表された<sup>15)</sup>。旧グリソンと改訂グリソンの最も大きな違いは針生検の場合、旧分類はgradeの高い成分が5%以下の場合、記載しなくてよかつたものが改訂版では最も多いパターンと最も高値のパターンを記載する事になっている。この改訂により過小評価が減少し、一致率が上昇する可能性があると予想する。文献的には改訂グリソンを採用することにより、一致率が58%から72%に向上したとの報告があり<sup>16)</sup>、この改訂グリソンスコアが一致率向上に寄与する事を期待する。

## 結論

生検標本と全摘標本のグリソンスコアとの間には乖離が生じる。特に生検標本のグリソンスコアが6以下の場合、全摘標本と比較して過小評価されている場合が多かった。われわれは生検でのグリソンスコアを判断する場合には生検本数、%陽性コア、占有率、PSA値などから総合的に治療方針の妥当性を判断し、場合によっては再生検を考慮すべきと考える。

## 文 献

- 1) Gleason DF : Classification of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* **50** : 125-128, 1966
- 2) Fukagai T, Namiki T, Namiki H, et al. : Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* **51** : 364-370, 2001
- 3) Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, et al. : Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* **21** : 566-576, 1997
- 4) Carlson GD, Carvanese CB, Kahane H, et al. : Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urology* **51** : 525-529, 1998
- 5) Michael M, Jonathan IE, David JH, et al. : Prognostic significance of Gleason score discrepancies between needle biopsy and radical prostatectomy. *Eur Urol* **53** : 767-776, 2008
- 6) Jehonathan H, Witkos M, Fleshner NE, et al. : Prostate cancer scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: implication on outcome. *J Urol* **176** : 979-984, 2006
- 7) Sooriakumaran P, Lovell DP, Henderson A, et al. : Gleason scoring varies among pathologists and this affects clinical risk in patients with prostate cancer. *Clin Oncol* **17** : 655-658, 2005
- 8) Andrew A, Renshaw MD, Delray PhD, et al. : Accurate Gleason grading of prostatic adenocarcinoma in prostate needle biopsies by general pathologists. *Arch Pathol Lab Med* **127** : 1007-1008, 2003
- 9) Sved PD, Gmez P, Manokaran M, et al. : Limitation of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J Urol* **172** : 98-102, 2004
- 10) King CR, Mcneal JE, Gill H, et al. : Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radical patients. *Int J Radical Oncol Biol Phys* **159** : 386-391, 2004
- 11) Ignacio F, William C, Rosen S, et al. : Extended prostate biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* **169** : 136-146, 2003
- 12) Kuriyama M, Akimoto S, Akaza H, et al. : Comparison of various assay systems for prostate-specific antigen standardization. *Jpn J Clin Oncol* **22** : 393-399, 1992
- 13) David FP, Gary DG, Yu-ping LI, et al. : How well does Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor. *J Urol* **167** : 1653-1658, 2002
- 14) Ofer NG, Kevin CZ, Jerome BT, et al. : Predicting the risk of patients with biopsy Gleason score 6 to harbor a higher grade cancer. *J Urol* **178** : 1925-1928, 2007
- 15) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. : The 2005 international urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* **29** : 1228-1242, 2005
- 16) Burkhard H and Lars E : The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* **449** : 622-627, 2006

(Received on November 22, 2007)  
(Accepted on June 3, 2008)