

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

北 悠希, 井上 貴博, 清水 洋祐
神波 大己, 吉村 耕治, 小川 修
京都大学医学部付属病院泌尿器科

SUBCLASSIFICATION OF THE D'AMICO'S HIGH RISK GROUP TO PREDICT BIOCHEMICAL RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Yuki KITA, Takahiro INOUE, Yosuke SHIMIZU,
Tomomi KAMBA, Koji YOSHIMURA and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

The D'Amico risk group classification was originally developed to estimate the risk of biochemical recurrence following treatment for localized prostate cancer. We validated the ability of the risk group to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy for patients with high-risk prostate cancer. We retrospectively reviewed the medical records of 208 patients who underwent radical prostatectomy, excluding patients with neoadjuvant hormonal therapy, with adjuvant hormonal therapy or radiotherapy, and patients without significant clinical data at our institution between 1997 and 2005. Using the D'Amico risk criteria, 58 (28%), 100 (48%), 50 (24%) were stratified as low-, intermediate- and high-risk groups, respectively. The Kaplan-Meier analysis of biochemical progression-free survival showed that the high-risk group in the D'Amico risk criteria consisted of patients with various prognosis. Therefore, in this group, patients with two or more of three factors including clinical stage T2b or higher, preoperative PSA 10 ng/ml or greater, and biopsy Gleason score 7-10 were reclassified into the very-high-risk group, and those with only one of three factors were reclassified into the semi-high risk group. Patients in the very-high risk group had recurrence at a significantly higher rate than those in the semi-high risk group ($p=0.021$). In conclusion, further classification of the D'Amico high risk group into two subgroups has a potential to identify a patient group with very high risk of PSA recurrence after prostatectomy.

(Hinyokika Kyo 58 : 319-324, 2012)

Key words : High risk prostate cancer, D'Amico

緒 言

前立腺癌に関する治療前の進行予測モデルは、現在まで多くの報告が出ており、治療法の決定に役立てられている¹⁻⁴⁾。この中でも、1998年に D'Amico らが提示したリスク分類は、その簡便性から広く普及し、前立腺全摘除術や放射線療法の治療選択に際して重要な役割を果たしている¹⁾。しかしこのリスク分類は、他施設での妥当性が示されている一方、中リスク群と高リスク群間で5年無再発率などのアウトカムに重なりがあることも指摘されている⁵⁻⁸⁾。高リスク前立腺癌の中には根治的手術単独でも予後の良い症例や治療開始時より集学的治療を想定する必要がある悪性度の高い症例が含まれており、D'Amico の高リスク群は多様性に富む集団である。したがって、この高リスク群の患者の予後をより正確に反映するリスク分類を見出す臨床的意義は高い。今回われわれは、D'Amico 分類の

妥当性を京都大学病院で前立腺全摘除術を施行した前立腺癌患者で検討するとともに、D'Amico 分類の高リスクに属する患者を臨床的因子で層別化し、より予後を反映する分類法について検討した。

対 象 と 方 法

1) 対 象

1997年6月から2005年12月までに京都大学医学部付属病院泌尿器科で限局性前立腺癌の診断にて開放根治的前立腺全摘除術を施行した268例。このうち、術前にホルモン療法を施行した44例、術後生化学的再発を確認する前にホルモン療法または放射線治療が追加されていた5例、経過観察期間不十分であった5例、患者情報の欠落例6例を除外した計208例について後ろ向きに解析した。

2) 方 法

D'Amico 分類に基づき全患者を階層化した¹⁾。すな

わち、低リスク群は cT1c または cT2a かつ術前 PSA <10 ng/ml かつ前立腺生検グリソスコア (GS) ≤6、中リスク群は cT2b または 10<術前 PSA ≤20 ng/ml または生検 GS=7、高リスク群は cT2c または術前 PSA>20 ng/ml または生検 GS ≥8 と定義した。高リスク群に関しては、臨床病期、術前 PSA 値、生検 GS の3要素を使用してさらなる層別解析を行った。術前 T ステージは2002年 UICC 分類に基づき決定し⁹⁾、組織異型度は複数の当院前立腺専門病理医によって2005年 ISUP 分類以前の Gleason 分類に基づき決定している¹⁰⁾。

開放根治的前立腺全摘除術は、複数の術者により施行されたが、術式は統一されている。恥骨後式逆行性アプローチであり、限局リンパ節郭清を行っている。47例では片側神経温存を行い、10例で腓骨神経移植を行った。術後の評価は3カ月ごとの PSA 測定を行った。PSA 0.1 を越えた時点で救済治療を開始した症例を複数含んでいたため、PSA ≥0.1 を生化学的再発と定義した。術後 PSA が0.1未満とならなかった症例は手術日を再発日とした。

統計学的処理は、患者背景の群間処理は chi square test, Mann-whitney U test, Kruskal-Wallis test を用いた。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて Log rank 法に

て有意差を検定した。なお、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定しているが、3群間で有意差が出た場合の多重比較においては Bonferroni の修正を用いて p 値の解釈を行った。

結 果

D'Amico 分類に基づいて階層化した全患者背景を Table 1 に示した。高リスク群は中リスク群に比して、前立腺全摘標本での GS、病理学的 T ステージ、断端陽性率がいずれも高い傾向にあり (それぞれ $p = 0.025, 0.050, 0.085$)、3群間で統計学的に有意差を認めた ($p < 0.0001$)。

観察期間中央値は7.0年間 (0.7~12.9年)。12例が死亡しており、内3例が前立腺癌死、9例が他因死であった。208例中56例で生化学的再発を発症した。D'Amico 分類のリスク別で比較すると、5年非再発生存率は低リスク群88%、中リスク群77%、高リスク群46%であり、有意に高リスク群の再発率が他群に比較して高かった (Fig. 1; $p < 0.001$)。

続いて高リスク群についてさらに検討した。高リスク群該当因子数で分類したところ、1因子のみ該当群が42例、2因子該当群が8例、3因子該当群は0例であった。1因子のみ該当群と2因子該当群を比較した

Table 1. Patient characteristics

Feature	Total	D'Amico risk stratification			p value
		Low	Intermediate	High	
No pts	208	58	100	50	
Median age at surgery (yrs) (range)	68 (49-76)	66 (50-76)	68 (49-76)	68 (55-75)	0.47*
Median preop PSA (ng/ml)	9.0 (2.2-120)	5.5 (2.2-9.9)	9.8 (2.8-18.7)	15.0 (3.4-120)	<0.0001*
No clinical stage (%)					0.01*
T1c	138 (66)	46 (79)	61 (61)	31 (62)	
T2a	36 (17)	12 (21)	16 (16)	8 (16)	
T2b	26 (13)	0	23 (23)	3 (6)	
T2c	8 (4)	0	0	8 (16)	
No biopsy Gleason score					<0.0001*
6 or less	88 (42)	58 (100)	18 (18)	12 (24)	
7	91 (44)	0	82 (82)	9 (18)	
8-10	29 (14)	0	0	29 (58)	
No pathological tumor stage (%)					<0.0001*
T2N0	115 (55)	46 (79)	51 (51)	18 (36)	
T3aN0	76 (37)	11 (19)	41 (41)	24 (48)	
T3bN0	10 (5)	1 (2)	5 (5)	4 (8)	
T4N0	1 (1)	0	0	1 (2)	
TxN+	6 (2)	0	3 (3)	3 (6)	
No pathological Gleason score (%)					<0.0001*
6 or less	55 (26)	30 (52)	16 (16)	9 (18)	
7	122 (59)	26 (45)	73 (73)	23 (46)	
8-10	31 (15)	2 (3)	11 (11)	18 (36)	
No pos surgical margin (%)	58 (28)	9 (16)	28 (28)	21 (42)	0.009**

* Kruskal Wallis test, ** χ square test.

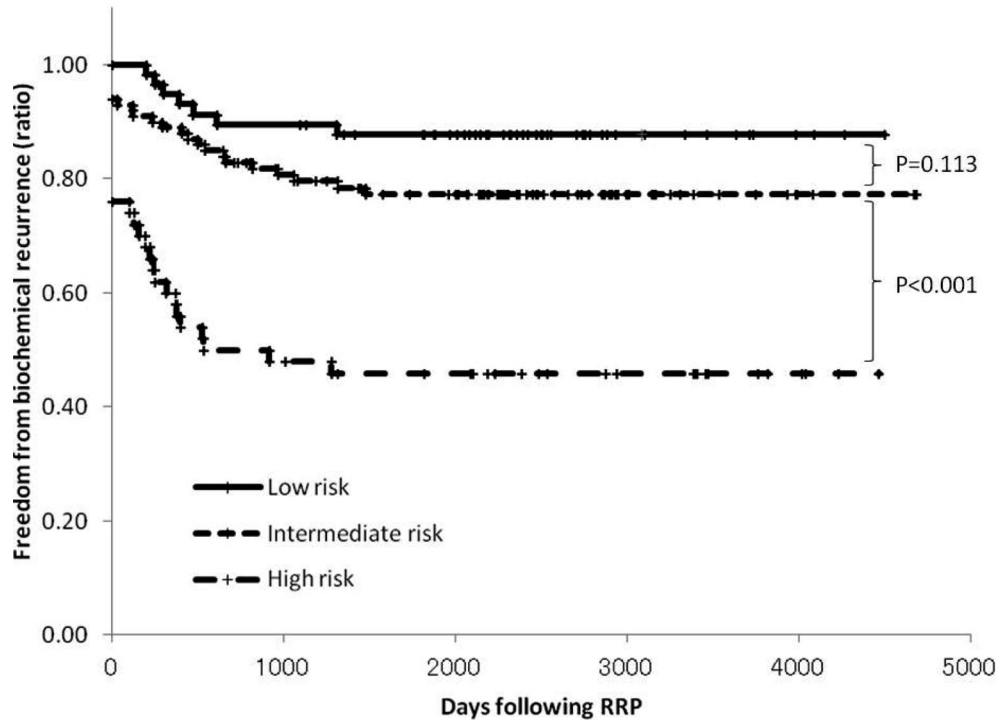


Fig. 1. Biochemical recurrence-free survival after RRP according to the D'Amico risk group stratification. Pairwise low vs intermediate $p = 0.113$, intermediate vs high $p < 0.001$ and low vs high $p < 0.001$.

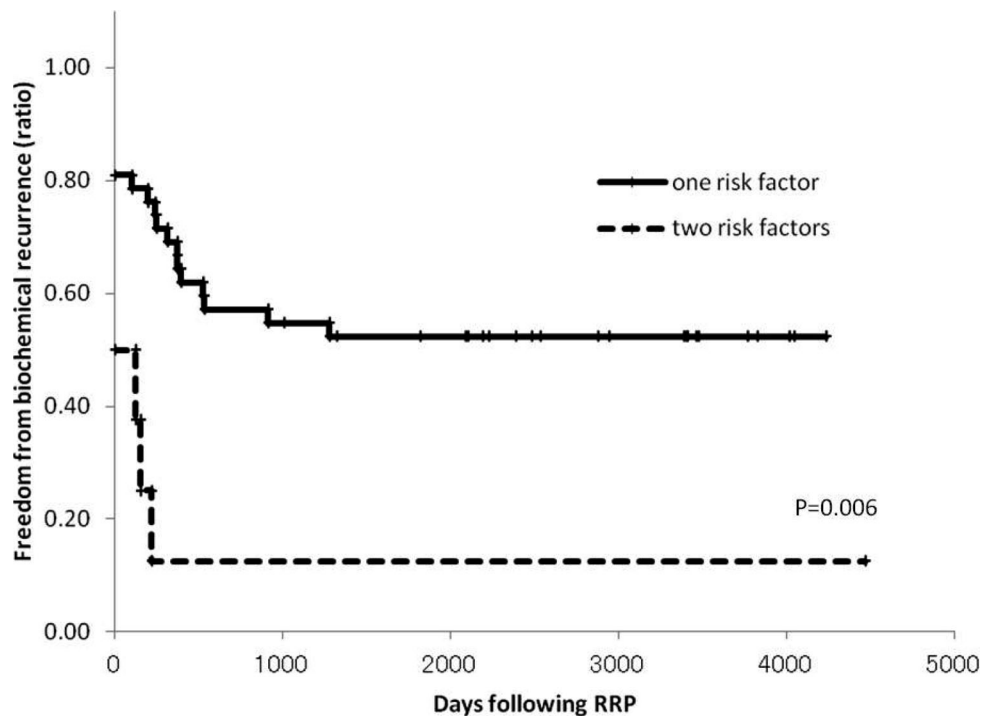


Fig. 2. Biochemical recurrence-free survival after RRP according to the number of high-risk factors in D'Amico high-risk patients. One risk factor vs Two risk factors $p = 0.006$.

ところ、5年非再発生存率は1因子のみ該当群が有意に高値であった (Fig. 2; $p = 0.006$)。しかし、Fig. 2の生存曲線から、1因子のみ該当群の中に、術後早期に再発する症例と、術後無再発で経過する症例に分かれることが示唆された。そこで各3要素についてそれぞれ中リスクでの基準を採用し、高リスク群のうち、①

cT2b以上、②術前PSA10以上、③生検GS7以上の3因子中1因子のみ該当する症例を準高リスク群 (semi-high リスク群) (27例)、2因子以上該当する症例を超高リスク群 (very-high リスク群) (23例) と定義した。両群の臨床病理学的背景を Table 2 に示したが、術前PSA値以外で統計学的に有意差のある項目

Table 2. The characteristics of the high risk patients

Feature	Semi-high	Very-high	p value
No pts	27	23	
Median age at surgery (yrs) (range)	67 (55-74)	69 (58-75)	0.17*
Median preop PSA (ng/ml)	8.8 (3.4-120)	17.5 (10.5-48.4)	0.01*
No pathological tumor stage (%)			0.37*
T2N0	10 (37)	8 (35)	
T3aN0	15 (55)	9 (39)	
T3bN0	1 (4)	3 (13)	
T4N0	0	1 (4)	
TxN+	1 (4)	2 (9)	
No pathological Gleason score			0.26*
6 or less	7 (26)	2 (9)	
7	12 (44)	11 (48)	
8-10	8 (30)	10 (43)	
No pos surgical margin (%)	9 (33)	12 (52)	0.18**

* Mann-Whitney U test, ** chi square test.

はなかった。両群での5年非再発生存率は、準高リスク群63%、超高リスク群26%であり、有意に超高リスク群の再発率が高かった (Fig. 3; $p=0.021$)。癌死3例の内訳は、1例が中リスク群、2例が超高リスク群

であった。

考 察

D'Amico 分類は、治療前のリスク分類として広く普及しており、われわれも治療方針決定に際して使用してきた。しかし、中リスク群と高リスク群の階層化に難点があると指摘されている^{5,7)}。これは高リスク群が PSA, GS, Tステージのうち、いずれか1つを満たすだけでよいという基準が1つの原因として影響していると考えられる。すなわち、例えば中リスク群に該当する PSA 19 ng/ml, GS4+3, cT2b の患者が、高リスク群に該当する PSA 5 ng/ml, GS4+4, cT1c の患者より再発リスクが低いと考えるのは、妥当ではない可能性がある⁴⁾。一方で高リスク群は3因子をすべて満たす患者も含んでおり、多様性に富んだ患者集団であると言える。

われわれの解析でも高リスク群は、術後早期に生化学的再発をきたす症例と手術単独で根治が見込まれる症例に二極化していた。とくに、高リスク群の中で1因子のみが該当する症例はその予後に多様性があったので、簡便さから中リスク群の因子を組み合わせ、さらに細かく層別化した。その結果、予後不良で、手術単独では治療が困難な超高リスク群を抽出することができた。他施設での本層別化の妥当性に関する検討は

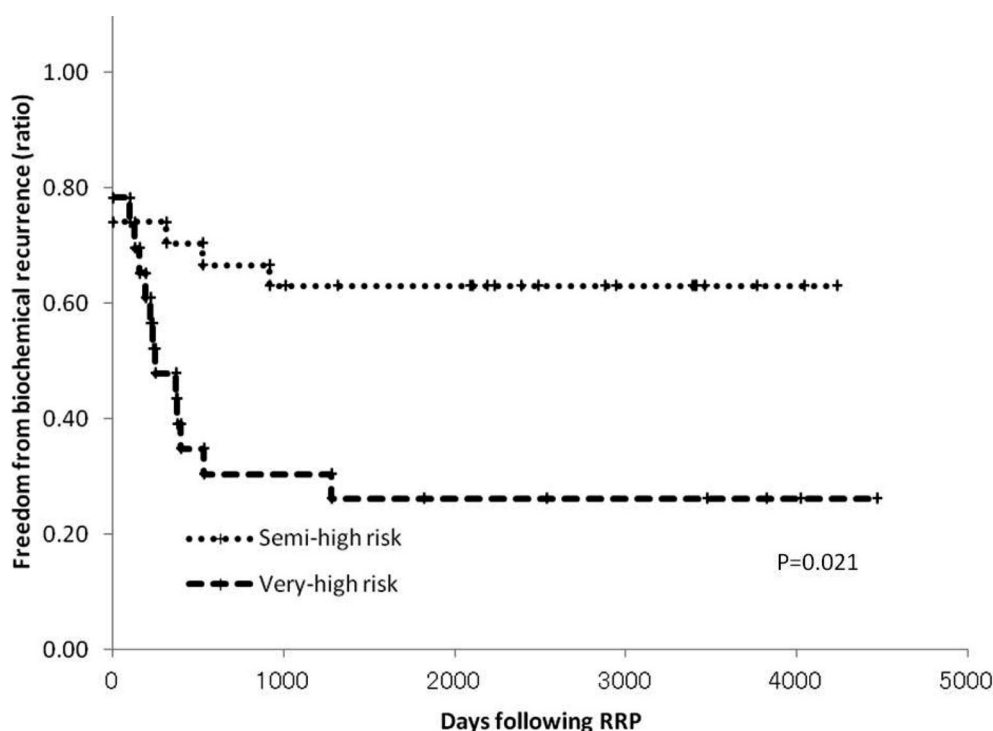


Fig. 3. Biochemical recurrence-free survival after RRP according to the modified risk group stratification. In D'Amico high-risk patients, those with two or more of three factors including clinical stage T2b or higher, preoperative PSA 10 ng/ml or greater, and biopsy Gleason score 7-10 were reclassified as very-high risk group, and those with only one of three factors were reclassified as semi-high risk group. Very-high vs Semi-high $p=0.021$.

必要であるが, 簡便性は従来の D'Amico 分類と同等であり, 汎用性は高いと思われる。

前立腺全摘除術は初回治療として良好な癌特異生存率や全生存率が報告されているが, 一部の症例で生化学的・臨床的再発を認める¹¹⁾。今回われわれの提示した超高リスク群はとくに再発をきたしやすい症例群で, 非再発率・全生存率の向上のために, 術式のさらなる工夫や手術以外の治療法を組み合わせた集学的治療を考慮するなどの検討が必要である。具体的には拡大リンパ節郭清術や術後の補助療法 (ホルモン療法や局所放射線治療) などが考えられる。Heidenrich らは, 拡大リンパ節郭清術により26.2%にリンパ節転移を同定し, リンパ節転移陽性27例中26例が PSA 7 以上かつ PSA 10.5 ng/ml 以上であったこと, そして GS7 以上または PSA 10.5 ng/ml 以上の患者群の60.9%にリンパ節転移を認めたことを報告している¹²⁾。拡大リンパ節郭清術の癌制御率への貢献は未知数であるが, 拡大郭清によってより正確な病期診断を行うことができ, 術後の治療方針の決定に役立つ可能性がある^{13,14)}。Messing らは, リンパ節転移陽性例において, 即時ホルモン療法開始群が経過観察群より生存期間が長いことを報告している¹⁵⁾。また Briganti らはリンパ節転移陽性例に補助ホルモン療法のみならず局所への補助放射線治療を組み合わせる方が全生存率において成績が良かったと報告している¹⁶⁾。これらを踏まえ, われわれは超高リスク群に対しては, 少なくとも診断的意義はあると判断し, 2009年より全例に拡大リンパ節郭清を施行している。超高リスク群での拡大リンパ節郭清術の生存率への貢献度や, 超高リスク群のうちどのような症例にどの段階で術後の補助療法を施行するのが妥当かは, 今後の検討課題である。

D'Amico のリスク分類の報告以降, より予後を反映した新しいリスク分類が提唱されている。2005年に発表された UCSF-CAPRA スコアは, 術前 PSA, 生検 GS, 術前 T ステージ, 生検陽性コア率, 年齢の5項目を点数化し, 合計点で層別化する手法である⁴⁾。日本人に対する妥当性も報告されており, 今後普及する可能性がある⁷⁾。生検 GS7 の中で4+3 症例が3+4 症例よりも前立腺全摘術後の予後が悪いことが報告されており¹⁷⁾, UCSF-CAPRA スコアでも両者で違う点数が加算される。GS4+3 以上が高リスク群から超高リスク群を抽出する有用な因子となる可能性はあるが, 本検討での高リスク群50例の中で4+3 症例が2例および3+4 症例が7例のみと少なかったため, 有意な結果は得られなかった。今後症例数を増やして検討すべきと思われる。

本研究の問題点として, フォロー期間が不十分であり全生存率や癌特異的生存率に関する言及ができてい

ない点が挙げられる。さらに社会的状況により最後まで経過を追えていない症例が25例含まれている。ただし, 経過を追えなかった25例を除いても解析結果は変わらず, D'Amico 分類高リスク群が多様性に富み, 超高リスク群と準高リスク群で非再発生存率に有意差があることが確認できた。また, 後ろ向き研究であり, 病理診断に関しては2005年 ISUP 分類に基づいていない。今回の検討では, 生化学的再発の定義を0.1としており, 諸家の報告より低い値を採用している。PSA 0.1~0.2で救済治療を施行されている症例を検討に含めるための配慮であったが, 0.1に到達した症例のうち救済治療を開始されていない全例でその後0.2以上に上昇しており, 生化学的再発の有無を評価する上では支障がないと考える。

結 語

術後再発率が高く集学的治療が必要となるような高リスク前立腺癌患者を抽出する上で, D'Amico 分類からさらに修正を加えた超高リスク群の基準が臨床的に有意義である可能性が示唆された。このような患者群に対する治療法の確立が, 今後の課題である。

文 献

- 1) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinical localized prostate cancer. *JAMA* **280**: 969-974, 1998
- 2) Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, et al.: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **90**: 766-771, 1998
- 3) Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al.: Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* **23**: 7005-7012, 2005
- 4) Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al.: The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* **173**: 1938-1942, 2005
- 5) Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al.: Mayo clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* **179**: 1354-1361, 2005
- 6) Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, et al.: Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *J Urol* **173**: 1126-1131, 2005
- 7) Ishizaki F, Hoque MA, Nishiyama T, et al.: External validation of the UCSF-CAPRA (University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk

- Assessment) in Japanese patients receiving radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* **41**: 1259-1264, 2011
- 8) Yoshida T, Nakayama M, Matsuzaki K, et al.: Validation of the prostate cancer risk index (PRIX): a simple scoring system to predict risk of biochemical relapse after radical prostatectomy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **41**: 1271-1276, 2011
 - 9) Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., for the American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging Cancer, 6th ed. New York, Springer-Verlag, pp 337-346, 2002
 - 10) Gleason DF and the Veterans Administration Cooperative Urological Research group: Histological grading and staging of prostatic carcinoma, in Tannenbaum M (Ed): *Urologic Pathology*. Philadelphia, Lea & Febiger, pp171-187, 1977
 - 11) Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al.: The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* **109**: 32-39, 2012
 - 12) 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
 - 13) Schiavina R, Bertaccini A, Franceschelli A, et al.: The impact of the extent of lymph-node dissection on biochemical relapse after radical prostatectomy in node-negative patients. *Anticancer Res* **30**: 2297-2302, 2010
 - 14) Miki J and Egawa S: The role of lymph node dissection in the management of prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **16**: 195-202, 2011
 - 15) Messing EM, Manola J, Yao J, et al.: Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* **7**: 472-479, 2006
 - 16) Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al.: Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* **59**: 832-840, 2011
 - 17) Amin A, Partin A and Epstein JI: Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: relation of primary pattern 3 or 4 to pathological stage and progression after radical prostatectomy. *J Urol* **186**: 1286-1290, 2011

(Received on January 19, 2012)
 (Accepted on March 28, 2012)