

前立腺癌の病理組織学的研究

とくに病理組織像からみた悪性度についての考察

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：稲田 務教授）

講 師 友 吉 唯 夫

PATHOHISTOLOGICAL STUDIES ON CARCINOMA OF THE
PROSTATE — WITH SPECIAL REFERENCE
TO ITS GRADING AND MALIGNANCY

Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director : Prof. T. Inada, M. D.)*

1. Histologic studies were made on 134 specimens of the prostate diagnosed as carcinoma by means of routine examination.

2. New criterion for histological grading of carcinoma of the prostate, named CGS classification, was designed. CGS corresponds to "Cytological grading", "Glandular pattern", and "Stromal condition" respectively; and each of them was graded from 1 to 3. 134 specimens were accordingly classified.

3. In carcinoma of the prostate, modes of extension were found being principally related to the maintenance of glandular structure and inhibition of extension to quantity of the stroma.

4. Qualification for carcinoma, namely evidence of malignancy, was here designated as contiguous growth without intervening stroma. Of 134, 11 failed to fulfill this finding. Most of them were of small duct pattern with stratified epithelial cells and marked stromal fibrosis. Because of these common histologic findings this nonmalignant histologic entity was here named senile adenosis of the prostate. It was suggested that so-called occult carcinoma of the prostate might be mostly included in this condition.

5. Excellent survival rate of the patients with carcinoma of the prostate was explained histologically with emphasis on the abundant fibromuscular stroma and secondary fibrosis, as seen in estrogen therapy, by which carcinomatous extension should be potentially inhibited.

目 次

I 序 言

II 研究材料

III 観察方法—CGS分類法の提唱—

IV 観察結果

1. CGS 各因子について
2. 年令的關係
3. CGS 各因子間の關係及び綜合悪性度
4. 前立腺癌の拡大形式

5. 癌とみなし難い組織例について

6. 女性ホルモン療法の影響

7. 前立腺肥大症の合併

V 考 按

1. 前立腺癌の組織学的分類とその意義
2. Occult carcinoma の問題
3. 前立腺癌の判定基準
4. 前立腺老人性腺症
5. 前立腺癌そのものはどの程度悪性か

Ⅵ 総 括

Ⅰ 序 言

前立腺癌に関する研究，とくに病理組織学的研究はこれまで欧米に於て圧倒的に多くのことがなされてきた。わが国に於てその研究が遅れていたことの原因を考えると，ひとつには前立腺癌が日本人には少ないという先入観があつたこと，前立腺に対する開放手術或いは経尿道的切除術の発達が遅かつたため充分の組織材料を得られなかつたこと，前立腺癌に対する一般の関心が低調であつたことなどによると思われる。例えば四ツ柳⁵⁹⁾は前立腺肥大症および癌の病理について本邦では初めてまとまつた報告を1937年に行なっているが，四ツ柳自身の前立腺癌の経験例はないと述べている。一方，米国では1935年に Moore⁵⁸⁾ が46例，さらに1939年に Kahler³⁴⁾ が 195例に基づく前立腺癌の病理学的研究を行なつており，そのご今日に到る迄活発な研究がとくに組織学的類型，潜在癌などについてなされてきたが今だに議論のあるところとなつている。ふりかえつて本邦では伊藤⁵⁴⁾

(1954) が前立腺癌19例についてまとまつた研究を行ない，潜在性前立腺癌及び前立腺上皮の異型性増殖に関する見解を述べ，又最近では太田⁵⁷⁾ (1960) が45才以上男子の無選択的剖検259例中47例(18.1%)に癌を認めて本邦人の潜在性前立腺癌の頻度も白人のそれに比すべき程

高いものであると報告し，前立腺に対する外科的治療，生検法などの一般化に伴なつて認識もずい分高まつてきている。しかしながら日常の泌尿器科臨床において前立腺癌の占める頻度は欧米に比し未だ多いとはいえず，研究材料の豊富さということでは恵まれておらない。幸い著者は1959年から1960年にかけての在米中に収集し得た102例の標本に京大泌尿器科に於て1957年から1960年に得られた標本32例を加えて，主に次のような点に着目して病理組織学的検索を行なつた。

1. 前立腺癌の悪性度の基準
2. 癌と紛らわしい状態，とくに所謂潜在性前立腺癌について検討を行なう
3. 前立腺癌の生命に対する予後の優秀さ即ち長期生存率を組織像の上から解釈を試みる。

Ⅱ 研 究 材 料

病理組織材料は米国例102例，京大例32例計134例で，標本の採取方法，患者の年齢分布は Table 1 にこれを示した。数字は症例数であつて同一症例につき2つ以上の異つた方法で組織を採取した場合は代表的な標本を得た方法を取り，頻回に生検を行なつた場合も同一症例に関する限り1とした。組織採取方法自身についてはここでは多くを述べる必要はないが前立腺生検については経直腸的生検法を行なつた1例を除きすべて Franklin-Silverman biopsy needle (Fig. 1)

Table 1. 前立腺組織採取方法 (年齢別)

ル ー ト 年 令	生 検		T U R		前立腺摘除		前 立 腺 全 摘 除		計
	京 大	米 国	京 大	米 国	京 大	米 国	京 大	米 国	
40—49	0	0	0	0	0	1	0	1	2
50—59	1	4	0	6	2	1	3	1	18
60—69	6	12	0	10	2	2	5	10	47
70—79	5	7	0	26	3	6	2	5	54
80—89	2	2	0	6	1	2	0	0	13
計	14	25	0	48	8	12	10	17	134
計	39		48		20		27		

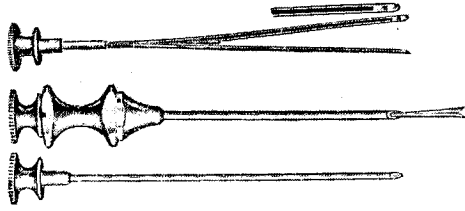


Fig. 1. Franklin-Silverman biopsy needle.

を用いた perineal needle biopsy によつたものである。この生検針の特長は組織を切除する内針の先端のみ溝が埋めてあり、抜去時に組織片が脱出しないばかりか外套針を回転しなくてすむように工夫してあることで組織採取率は極めて高いといわれる(Peck⁴³⁾, 1960)。前立腺摘除術 (Prostatectomy) は勿論良性腺腫の臨床診断の下に行なわれ、摘出標本の病理組織検査ではじめて癌と判明したものである。組織標本作製は1症例につきなるべく多数の切片について行なつたが染色は普通の H-E 染色を施した。嗜銀染色などの特殊染色によつて基底膜の格子線維の状態を観ることは癌組織研究に有用な手段ではあるが、臨床病理学の立場としては H-E 染色で充分と信ずる。

Ⅲ 観 察 方 法

どのような観点に立つて前立腺癌の組織標本を眺めるかということが先ず問題になる。そして臨床家としては予後との関係からその悪性度というものを念頭に置いて観察せねばならないことは当然である。著者は前立腺癌に限らず一般に癌をはじめとする悪性腫瘍には細胞学的悪性度、組織学的悪性度、及び臨床的悪性度の三つの属性があると思う。臨床的悪性度は転移の有無、腫瘍の発育の速度、当該器官の周囲臓器との関係の他、患者の栄養状態、合併症などを含む一般状態にもかかわるもので腫瘍死を遂げるかどうかに関与の因子を提供するものである。細胞学的悪性度は癌細胞そのものの異型性 (atypia) 乃至退形成 (anaplasia) のみを指標にしたものであり、組織学的悪性度は癌細胞群の組織内で示す態度、例えば間質、リンパ管、静脈への浸潤、組織全体としての発生母組織からの退形成の程度などによつて示されるのである。

著者は前立腺癌を観察するうちに細胞学的悪性度と組織悪性度が必ずしも平行しない場合もあり、また異型性のつよい未分化な腺癌病巣が案外周囲への浸潤増殖が顕著でない例もあるのに気づき、単純に「この癌は悪性度何度である」という度分け (grading) をするのが時として困難であることから、細胞の異型性、

腺型、および間質の状態の三者を表現することにより、悪性度分類を試みることにした。しかしてこれを仮りに CGS 分類と呼称した。CGS は各々 cytological grading (細胞学的悪性度)、glandular pattern (腺型)、stromal condition (間質の状態) の略である。次にそれぞれについて悪性度の基準設定の概念を概述する。

1. 細胞学的悪性度 (cytological grading)

細胞の異型性 (atypia) と退形成 (anaplasia) にもとづき次のいくつかの面から観察を行い諸家の4段階の分類を便宜上1, 2, 3度に分けた。

1) 細胞の多形性 (pleomorphism)

2) 細胞の形態的性状 (cellular characteristics)

—細胞のかたち、細胞質の顆粒密度、リビド含有量等。

3) 核の性状 (nuclear characteristics)

—大きさ、大小不同 (anisonucleosis)、きめ (texture)、染色性など

4) 核小体 (nucleolus)

5) 分裂像 (mitotic figures)

然して悪性度の低いものより順に C_1 , C_2 , C_3 の記号で示すこととしその基準は Table 2 (英文) に表示した。悪性度の段階を3つに縮小したのは、同一組織内に悪性度の異なる部分が存在することがあり、何れを代表的な病巣とするかという場合に我々の感覚からは4段階に細分できる程明確な移行を把握するのはむづかしいと考えるのと、もうひとつは分類の簡易化のためである。

2. 腺型 (glandular pattern)

腺管構造が保存されているか否かは腺癌の悪性度を示す大切な所見であつて、我々が組織標本をみて正常の腺構造と異つた部分を発見して癌を疑うのもこれによるものである。腺管構造の保存度に基づく悪性度基準は Table 3 (英文) に表示した如くでその低いものより順に G_1 , G_2 , G_3 で標記することにした。癌の悪性度ひいては予後を左右する因子として浸潤の問題があるが、これは前立腺被膜を含めた周囲組織への拡大という意味もあり、例えば生検の如く極小部分の組織像のみでは浸潤何度というように表現することは困難である。

3. 間質の状態 (stromal condition)

癌の発育の場としての間質は悪性度を論ずるに當つて重要な意義を有すると思われる。前立腺癌の場合、癌の実質である腺組織と間質の関係 (acinar-stromal relationship) から腫瘍の浸潤・拡大の状況を考慮に

Table 2. Cytological grading

		C ₁	C ₂	C ₃
Pleomorphism		inconspicuous	moderate	conspicuous
Cellular characteristics	Shape	Columnar-cuboidal	round-polygonal	irregular
	Size	small	moderately large	large
	Cytoplasm	faintly granular	granular	coarse granular
	Lipid	(+)	(++)	(+++)
Nuclear characteristics	Size	small	moderately large	very large
	Texture	homogenous	granular	vesicular
	Hyperchromatism	(-)	(+)	(++)
	N/P ratio	Not ↑	↑	↑↑
Presence of nucleoli		rare	occasional	often
Mitotic figures		rare	occasional	often

Table 3. Glandular pattern

	G ₁	G ₂	G ₃
Acinous structure	Acinous structure is well kept in a regular fashion. Sometimes intraacinous papillary projection with lacework pattern.	Smaller acini with indefinite lumen. Acini become irregularly arranged and non-uniform.	Acinous structure is lost. Undifferentiated and anaplastic feature is dominant.
Histologic manifestation	Duct type Tubuloalveolar type Adenoid-cystic type	Lobular pattern Intraacinous growth Intraductal growth	Strands } Linear infiltration Cords } Diffuse sheets Solid mass

Table 4. Condition of stroma

S ₁	S ₂	S ₃
Neoplastic areas are surrounded by dense or abundant fibromuscular tissue.	Just intermediate of S ₁ and S ₃ . Acinar-stromal relationship is still quantitatively balanced.	Stromal reaction is poor and unable to keep up with the growth of neoplastic foci. Carcinoma shows extension and infiltration interstitially unassociated with new fibrosis.

入れてここに $S_1 \sim S_3$ の悪性度分類を Table 4 (英文) に示すような基準で行なつてみた. Evans et al.²¹⁾ (1942) の前立腺癌の悪性度の度分けによると間質の線維化が悪性度に平行するように述べられているが, これは明らかに逆でなければならない. 前立腺癌に女性ホルモン療法を行なつた場合にみられる組織学的変化は癌細胞群の変性・萎縮・崩壊と共にみられる顕著な結合組織増殖であり (Stearns & Gordon⁶⁰⁾, 1958, その他), 今井⁶⁰⁾ の組織分類を以てする悪性度のCPL分類に於ても腫瘍の発育蔓延状況と間質の動態を考え, 間質の豊富な程度予後の良いことは強調されているのである.

IV 観 察 結 果

前立腺癌として取扱われた134例の組織を CGS 分類によつて検討したが, CGS の各基準別悪性度の頻度は Fig. 2 に示す如くである.

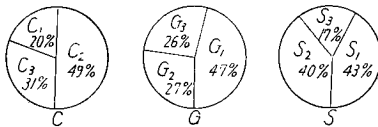


Fig. 2. CGS 各基準別悪性度の頻度

1. CGS 各因子について

先ず C (Cytological grading) についてみると最も良性の C_1 が27例 (20%), 中間の C_2 が66例 (49.2%), 悪性度の強い C_3 が41例 (30.7%) となつてゐる. 仮りに Evans²¹⁾ (1942), Kahler³⁴⁾ (1939) の組織学的悪性度の分布と比較してみると, 彼等のは周知の Broders による腫瘍悪性度分類に準じたものであるが, Table 5 に示すように三者間の著明な差異はうかがわれない.

次に G (glandular pattern) については前立腺癌が本質的に腺癌 (adenocarcinoma) である以上腺管

形態を維持しているものが G_1, G_2 合せて99例 (74%) みられるが, 他の G_3 も未分化腺癌 (undifferentiated adenocarcinoma) であつて組織発生論的裏づけの乏しい Carcinoma simplex という呼称は避けたい. S (stromal condition) は上皮性組織周囲の間質の量的所見の他, その癌病巣との相互態度には前立腺癌の増殖腺型に関連して次のようないくつかの型があるのに注目した (Fig. 3).

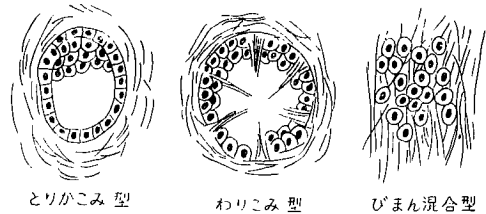


Fig. 3. 間質の癌病巣との相互態度

- ① とりかこみ型 (enclosing type) 例: Fig. 37
- ② わりこみ型 (intraacinous type) 例: Fig. 21
- ③ びまん混合型 (diffusely mixing type) 例: Fig. 10

そして間質には主として平滑筋線維より成る前立腺の既存間質或いは非特異間質と, 癌の発育に伴つて新生されたと思われる特異間質とがあり, 特に後者は線維化 (fibrosis) によつて癌の発育拡大を抑制する如き像が観察せられた (例: Figs. 29, 30, 32). 数字の上でも間質が量的に豊富なものが134例中58例 (43%) を示し, 一方間質反応が腫瘍の成長に圧倒されてむしろ既存間質が癌拡張の場を提供している像を22例 (17%) に認めている (例: Figs. 7, 8, 9, 10, 11). しかし一般的に前立腺癌は間質の性状からして悪性腫瘍としては生命にとつて極めて有利な条件を持つてゐることが推察される.

2. 年令的關係

患者の年令分布をみると Fig. 4 のように60才台と70才台とで全体の79%を占め, 曲線の頂点は70才台にあり, 平均年令は69才である. これは Willis⁵³⁾ (1960) の40例の平均72才, Greene³⁷⁾ (1955) の88例の平均68才と大差はない. 年令の推移を CGS 各因子別に観察すると二三興味ある知見が得られた (Fig. 4). 先ず C_1 の約半数は60才台で占め, C_2, C_3 になると70才台が比較的多くなつてゐる. G については各年令層とも約50%はよく腺管構造を保つ G_1 型であり, 著明な変動はみられない. 間質の状態に関しては例数の多い60才, 70才台で S_1 が最多数を占めているが S_2, S_3 が年令と共に比較的增加の傾向を示すようである.

Table 5. 各悪性度の頻度比較

		Evans (1942)	Kahler (1935)	Tomoyoshi (1962)
No. of cases		100	124	134
Grade	I	2(%)	19(%)	C_1 20
	II	18	50	C_2 : 49
	III	62	27	C_3 31
	IV	18	4	

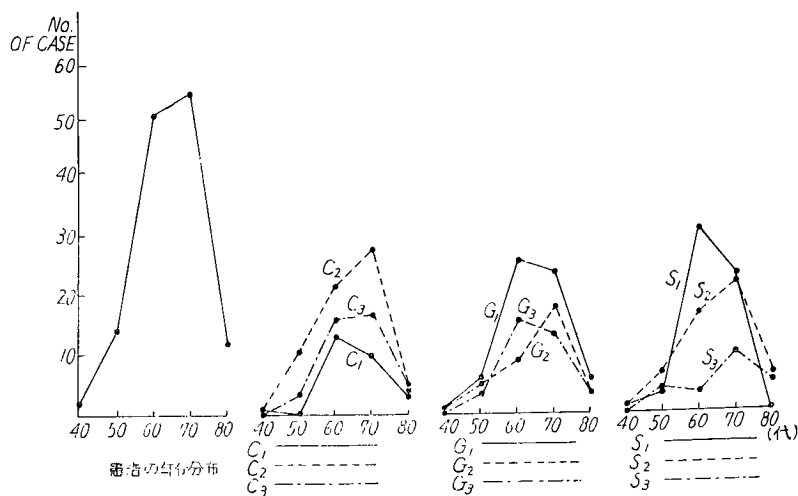


Fig. 4. 患者及び各悪性度基準の年齢分布

3. CGS 各因子間の関係および総合悪性度

CとGの相互関係を調べると Table 6 の如く細胞学的悪性度の低いもの程腺管形態をよく保持しており、異型性、退形成の度が進むに従って腺型の崩壊喪失率が高まり、 C_3 では63.4%が腺構造を失なっている。即ち細胞学的表現と組織形態的表現は大体平行するものとみてよいのであるが逆にいうならば前立腺癌の発生母地があくまで腺管とくに Ductal epithelium である以上、全134例中99例(74%)に、又細胞の未分化な C_3 にも尚36.6%に腺構造をとどめていることは当然であるといわねばならない。

Table 6. C-G の相互関係

	C_1	C_2	C_3
G_1	25	36	2
G_2	2	21	13
G_3	0	9	26

Table 7. G-S の相互関係

	S_1	S_2	S_3
G_1	33	20	10
G_2	11	22	3
G_3	14	12	9

GS 間では Table 7 の如く G_2 にてSの頻度が $S_2 > S_1 > S_3$ である他、 G_1, G_3 にて $S_1 > S_2 > S_3$ となっており、腺型の保存度と間質の間に明らかな比例関係は認められないが、 G_2 において S_2 の多いのは如何なる理由によるものであろうか。 G_2 における腫瘍

の拡大様式 (mode of extension) は腺管内増殖形態をとるものが多く (例: Figs. 26, 27, 28, 30, 34) これが間質の在り方に影響を与えているものと思われる。

CとSとの関係では、 C_1 には S_1 が圧倒的多数を占め、 C_2, C_3 では S_2 が S_1 を上まわっているが、何れでも S_3 は最も少ない (Table 8)。

Table 8. C-S の相互関係

	C_1	C_2	C_3
S_1	18	26	14
S_2	5	30	19
S_3	4	10	8

以上の観察より、CGS の各々は或程度の相互関係を有するものの独立した同価値の悪性度表現因子と考えられるので、個々の前立腺癌において CGS に付記する「何度」という数字を加算することにより、総合悪性度指数という可きものを設定してみると、その度

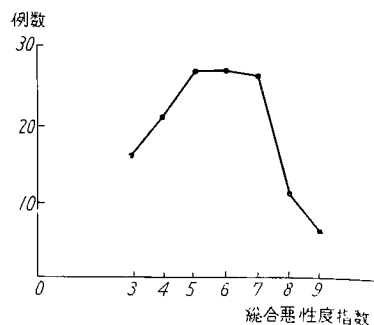


Fig. 5. 総合悪性度指数分布

数分布曲線は Fig. 5 のように規則的なものとなっている。

4. 前立腺癌の拡大形式

拡大形式 (mode of extension) は次の2つの要素から成立つものと考えられる。

- ① 癌細胞相互の連絡の仕方
- ② 癌細胞巢の存在する場所

そして之等は CGS 分類のG, 即ち腺型とくに腺管構造の保存度と形態的関連を有するものであり, 次のような諸相が観察された。

G₁: 浸潤はあつても局在性 (localized) でしかも細胞性浸潤は余り観察されず, 腺管構造全体として周囲の間質或いは正常腺組織と無関係に發育してゆく傾向が多かつた。従つて不規則に混雜し合つた小乃至中等大の腺組織の密集という像を呈し, 時には管腔内に乳頭状の増殖を示すものもあつた (Figs. 36~38)。

G₂: 浸潤はかなり extensive な傾向がみられるが, 多くは腺内性 (intraacinous) 及び管内性 (intraductal) の増殖で所謂“腺の中の腺” (gland-within-gland) を呈し, 間質内への癌細胞性浸潤は著明でなかつた。腺腔は従つて不規則・不定となり, 篩状 (cribriform) のものも観察された (Figs. 26~34)。

G₃: 浸潤は invasive で腺構造をもたない癌細胞群が間質を, 糸状 (strands), 索状 (cords) のような線状の浸潤乃至は瀰漫性に拡大する像が多かつた (Figs. 6~16)。

腺管外浸潤性癌細胞群の主たる存在部位として平滑筋線維性間質の他に神経周囲リンパ腔 (perineural lymphatic space) と前立腺被膜 (prostatic capsule) がある。後者は組織学のみでは判らぬことが多く, 臨床所見乃至摘除標本の肉眼所見を以つて判断しなければならない。神経周囲リンパ腔浸潤 (perineural lymphatic invasion) は著者の134例中36例(27%)に認められたが (例: Figs. 18, 39), これは組織学的検索の範囲をひろげれば更に頻度は上昇するかも知れない。ただ注目し値するのはこれが C₂ 群に27.3%, C₃ 群に34.2%の他細胞学的悪性度の低い C₁ 群にも14.8%にみられたことであり, 神経周囲腔が果して浸潤の場を提供しているのか, 異常細胞を積極的に取りこむのか, 或いは剥離細胞の単なる通路であるのかは結論し難い。その他血管とくに静脈の腫瘍性栓塞像は極めて稀にしか遭遇しなかつた (Figs. 12, 18)。

5. 癌とみなし難い組織例について

CGS 分類において最も悪性度の低い C₁ G₁ S₁ を示した16例のうち11例は間質を介せぬ接触性増殖の傾向を欠く点で癌とは見なし得ないものであつた。従来の概念からすれば, これらは小腺性増殖乃至潜在癌 (occult carcinoma) と呼ばれた状態であるが, 著者は次のような所見からこれを悪性腫瘍ではない腺上皮の変化と考えた (Figs. 40~51)。

- ① 腺は小さく萎縮性。腺の数はむしろ増加を示す場合もある。又扁平上皮性 (squamous metaplasia) を呈するものもある。
- ② 腺の排列が偶然的でなくむしろ規則的。
- ③ 腺上皮細胞は核が大きくみえて一見異型性を有するが細胞境界は明瞭で, 時に重層像, 集合像が目立つ。
- ④ 腺管周囲線維化が非常に強い。
- ⑤ 局在性で浸潤, 膨脹的増殖の傾向を認めない。局所的に基底膜を越えて間質内に脱落した細胞群をみとめるが, 著者が悪性であることの重要な資格として強調する接触的増殖 (contiguous growth) の所見を欠く。

このような一群の前立腺上皮の変化を著者は前立腺老人性腺症 (senile adenosis of the prostate) と呼ぶことにした。

6. 女性ホルモン療法の影響

女性ホルモン療法後の前立腺癌組織例は2例のみであつたが, 核の濃縮, 細胞質の空胞化, 細胞境界の不明瞭化などの他に間質の線維化 (fibrosis) が著明であつた (Figs. 35, 39)。

7. 前立腺肥大症の合併

良性腺腫の合併は134例中38例, 即ち29%にみられたが, うち老人性腺症11例の腺腫合併例は5例であつた。腺腫組織から癌が発生したと思われる像は1例も経験することはなかつたが, 両者が明確な線維性組織の境界を以つて隣接している所見は認められた (Figs. 10, 36)。また Corpora amylacea を明らかに腺癌組織中に含有する例に接し (Fig. 34), その存在が必ずしも良性の腺組織であることの証明にならないことを知つた。

V 考 按

1 前立腺癌の組織学的分類とその意義

前立腺癌の病理学的分類は今日まで色々の観点からなされている。Hudson 氏³⁰⁾ (1952) は

臨床的見地とくに手術療法の適否という点から Table 9 の如く, Group I-V に分類している. これは膀胱癌に於ける浸潤度に準じているが前立腺の構造が膀胱のように層形成が明瞭でないのと正確に何れの Group に属するかを述べるには精囊腺をも含めた標本をもとにして検査する必要があるので, 触診所見や生検組織像のみでは浸潤範囲を決定し難い. Minnesota 大学の Edwards ら²⁰⁾ (1953) は細胞学的な所見は考慮に入れず腺型のみから Type I: 管型 (duct type), Type II: 管腺泡型 (tubuloalveolar), Type III: 管内型 (intratubular) 及び Type IV: 未分化型 (undifferentiated) という形態学的分類を行なっており, 一方 Evans ら²¹⁾ (1942) は腺泡構造, 細胞構造, 細胞質の密度, 核の性質, 核小体, 分裂像, 線維化, 炎症の 8 項目より成る組織学的所見から Grade I-Grade IV の 4 段階を設け 100 例の分類を行なっているが或る Grade に分類された癌をとつてみても 8 項目の何れの所見もその Grade を呈したのではなく分類に苦心の跡が窺われる. 簡単な分類を好む例としては分化の程度から単に (1) well-differentiated, (2)

Table 9. Hudson (1952) の分類

Group I	前立腺内に局在し解剖学的被膜を越えない. 神経周囲リンパ腔浸潤をみとめず.
Group II	前立腺内に局在し解剖学的被膜を越えない. 神経周囲リンパ腔浸潤がある.
Group III	被膜を越えるが精囊腺の外膜まで至らぬ. 前立腺周囲に進展していない.
Group IV	被膜を通りぬけるが精囊腺外膜を通して周囲組織へ浸潤す 骨転移はない.
Group V	それ以上のもの

moderately undifferentiated, (3) completely undifferentiated と分ける Bauer ら¹³⁾ (1959), また 1) clinically manifest carcinoma 2) occult carcinoma (潜在活動性, 臨床的に転移あり) 3) latent carcinoma (潜在不活動性, 臨床に無症候, 剖検, 組織学的検査で偶然発見) と分ける Moore & Dixon¹⁸⁾ (1952) のものがあ

り, かつて Mayo Clinic の Kahler³⁴⁾ (1935) も (1) clinical carcinoma, (2) routine necropsy carcinoma, (3) hidden carcinoma の 3 つに localized か unlocalized かを加味している. Scott, W. W.⁴⁸⁾ (1955) はやはり組織学的特徴の上から (A) Intraacinous growth, (B) Extraacinous growth, (C) Undifferentiated, invasive growth に 3 分し, これに latent or occult form と manifest form とを加味している. 古典病理学的分類としては a) 腺癌, b) 単純癌又は硬性癌, c) 腺癌の扁平上皮化生と分ける法, 又は簡単に ①腺癌, ②未分化癌とするものがあり, 最近でも Rott⁴⁶⁾ (1959), Willis⁴³⁾ (1960) などが支持しているがこれに対する批判はすでに述べた. 最近 Shelley ら⁴⁹⁾ (1958) は細胞学的異型性と退形成に基づいて新しいシステムの分類を樹立したが, これは腫瘍細胞, 腫瘍組織, 周囲組織 (浸潤など) の所見を, 夫々が平行して悪性化するという見解の下に総合し, Class I-Class IV に分けたものである. 著者は同一前立腺に種々の悪性度の部分がみられることと組織学的所見がつねに必ずしも同時的に進行するとは限らぬ点に着目して既述のような CGS 分類を樹立して前立腺癌の組織像を立体的に総合することを試みた. このような組織学的悪性度の臨床的意義については, 古く Ferguson²²⁾ (1932) は顕微鏡的悪性度は臨床的分類と大体平行し, それが予後の指針を与えとし, Evans²¹⁾ (1942) は転移が悪性度に比例して多いことを指摘している. しかし最近では Rott⁴⁶⁾ (1959) のように予後に対する組織学の力は弱いという主張もあり, Saphir⁴⁶⁾ (1959) も形態的な悪性度に臨床的意義の少ないことを比較的良性のもので転移する事実を例に述べている. とくに Rott⁴⁶⁾ は浸潤度がそのまま転移能を示すものではなく, 又前立腺癌にては悪性の指標がつねに充たされるとは限らぬとしている. 著者の CGS 分類はそうのように区々の程度を示す癌組織の形態因子の悪性度を同時に記号で示すことにより, 前立腺癌の拡大様式, 浸潤傾向, 浸潤に対する阻止能をも組織像の上から表現しようというものである.

2 Occult carcinoma の問題

これはおよそ癌そのものの定義にかかわることでもあるが、所謂 Occult carcinoma についての諸家の報告をみても、その組織学的証明の頻度が著しく異なっているのである (Table 10). 実際そのように高率に癌が発見されるも

のかどうか、組織学的に発見された癌のうちごく少数のみが臨床的癌となつているのはどういうことか、ここに前立腺の初期癌にとり未解決の問題が含まれている。前立腺初期癌についてこのように研究結果に差異があるのは次のような点に原因があると考えられる。

Table 10. 所謂 Occult carcinoma の頻度

発 表 者	対 象 年 令	調 査 数	癌 例 数	百分率 (%)
Andrews (1949)	40-49 70-79	142		4.5 31.8
Angrist (1941)	50以上			37
Baron, E. (1941)	50以上	50	23	46.0
Barringer (1931)				17.4
Balogh (1959)		1004	52	5.2
Butler (1959)	50以上	370 (TUR)	19	7.0
Edwards (1949)		220	71	32.2
Franks (1954)	50才台	81	12	14.8
	60 "	178	69	29.0
	70 "			30.2
	80 "			40.0
Gaynor (1938)	平均69	1040 (前立腺摘)	191	66.7
Greene (1955)	50以上	2000 (TUR)	88	18.4
Hudson (1954)		300 (生検)	39	4.4
Hirst (1954)	80-89	33	16	13.0
	90-	6	5	49.0
Ito (1954)		127	19(14は臨床的)	80.0
Kahler (1939)	60以上			15.0
Meyeburg (1941)		100	23	25.0
Moore (1935)	50以上	229	46	23.0
同 (1943)	同	375	63	20.5
Muir (1934)	60以上			16.7
Neller u. Neubürger (1926)		40	7	13.0
Ohta (1960)		259	47	17.5
Rich (1935)	50以上	292	41	18.1
Vernet (1944)		210	54	14.0
Walshard (1937)		100	30	25.7
Willis (1960)		635	40	30.0
				6.0

- (1) 連続切片で調査したか否かで異なる。
- (2) 軽度の異型性を癌に結びつける傾向の有無。
- (3) 前立腺癌の組織学的基準が人によつて差のあること。
- (4) 初期癌といわれているものがどの程度進展した癌になるか不明であること。

Occult carcinoma と称せられるものの特色としては従来不規則に配列した立方乃至円柱上皮で覆われた管腔を有し、細胞はリビドに富んで核分裂はなく間質に結合組織が豊富であるとされており、この小腺群の悪性を積極的に認めようという立場としては、それが子宮頸部の上皮内癌とは本質的に異なるとする Hudson^{31)~33)} (1954), それが小葉間間質を侵しているとする Baron¹⁰⁾ (1941), 87.5%が周辺部の腺管より発生するという Edward²⁰⁾ (1953) などがあり、その存在を疑問視する立場には病巣が小さく生物学的に非活動性で悪性のものでないと否定する Rott⁴⁶⁾ (1959) や Balogh & Pinter⁸⁾ (1959) がある。著者も Occult carcinoma という概念を用いない方がよいと思う。その理由は次の通りである。

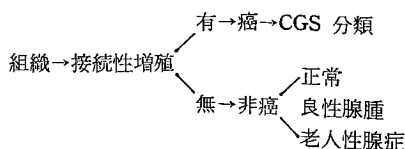
- ① 諸家により頻度が異なる。これは単に人種差や研究方法の差異に基づくものとは思われない。組織の悪性度基準がまちまちのためである。
- ② Occult carcinoma に特有な組織像というものが明確にされておらない。腺癌の初期像ならば、その旨記載すればよい。
- ③ 所謂 Occult carcinoma のうちどれだけがその臨床的癌に発展するのか、又既に臨床的前立腺癌であるもののうち何%がかつて Occult carcinoma といわれる組織像を呈したか、不明である。
- ④ 臨床症状がなく、病理組織検査ではじめて発見されたというなら無症候性前立腺癌 (asymptomatic adenocarcinoma of the prostate) と呼称すれば足りる。
- ⑤ 従来 Occult carcinoma と組織診断されたものの多くが、著者のいう老人性前立

腺症 (senile adenosis) に属するものと思われる。

尚 Rott⁴⁶⁾ (1959) は Occult carcinoma の存在を否定しながらも任意の剖検で得た 219 例の前立腺から 40 例が Proliferating adenoma というべき所見を有するとした。甲状腺の増殖性腺腫にヒントを得たものでその本態は周辺部起源で尿道の方に楔状に進行する増殖性の病変である。しかしその組織像について述べているところは従来の Occult carcinoma のそれと近似している。

3 前立腺癌の判定基準

組織学的に悪性であるというための尺度として諸家はいくつかの所見を挙げており、それを参考の為に Table 11 に表示した。これらは何れも前立腺癌に於て観察される個々の所見であり、悪性であるための最低基準乃至資格とはいえない。Baron¹⁰⁾ (1941) 等も細胞学的所見である退形成や核分裂像は存在しないこともあるので悪性であることの決定には価値が乏しいとし腺管構造の orientation がなくなる傾向を重視している。著者も組織全体としてみた所見を基準にすべきであると考え、間質を介しない連続性増殖 (contiguous growth without intervening stroma) に着目して癌の判定を行い、細胞学的悪性度 (C), 腺型 (G) 間質の状態 (S) の何れも第 1 度を示したグループのなかから老人性腺症を分離する指標ともなし得たのである。以上述べたことから著者の理想とする前立腺癌組織診断の順序は要約すると次のようになる。



4 前立腺老人性腺症 (senile adenosis of the prostate)

この組織学的範疇を設ける至つた理由およびその組織形態は既に述べたが、これには所謂

Table 11 いままでいわれてきた前立腺癌の判定基準

	意 義	賛 成	反 対
Anaplasia (退形成)	細胞・腺胞の形態が正常から離れていること	Moore (1935) Greene (1955)	Rott (1959)
Invasion (浸 潤)	腺の周囲組織に対する関係	Moore (1935) Ohta (1959) Rott (1959) Saphir (1959)	
神経周囲リンパ管浸潤	被膜直下の癌に多く骨盤骨への転移の径路であるとする。	Ackerman (1959) Greene (1935) Kahler (1939)	Willis (1960) Batson (1953) Franks (1956)
基底膜の欠如	毛細管のない膠原線維帯が正常では存在する	Moore (1935) Saphir (1959) Balogh (1959) Ackerman (1959)	
管腔、細胞質のリビド	分化が低い程多い	Moore (1935) Greene (1955)	
Corpus amylacea の欠如	Corpora は良性腺組織のみにある	Moore (1935)	Kahler (1939)

Occult carcinoma と呼ばれるものの可成りの部分の他、従来から初期前立腺癌と鑑別を要するものとして注意を要求されていた次の如き組織像、即ち化生上皮の小集団（とくに梗塞を伴った扁平上皮化生）、腺の老人性変化、異型上皮、良性腺腫上皮の変化等を含めて差支えない。これは著者例11例のうち扁平上皮化生を示したものの3例、また良性腺腫に合併した所見として観察されたものの5例、とくに腺腫上皮そのものの変化せるものが2例認められていることでもいえるのである。また一般に前立腺の老人性変化として知られている所見即ち腺管構造の単純化と萎縮、立方化上皮細胞、濃染核、間質の線維化、分泌物 剝離上皮減少等 (Kahler³⁴⁾, 1939) も著者のいう老人性腺症と軌を一にするものである。ただ前立腺肥大症の際にみられる異型上皮について Moore³⁸⁾ は腺胞が大きく、核は小さく底在性で細胞は円柱状と記載しているけれども著者の老人性腺症例では腺管はむしろ小さく、上皮細胞の重層化が主な所見であった。

前立腺の老人性腺症の本態はあくまで良性の

老人性退行性病変と考えられ、前癌状態を示唆する事実はない Baron¹⁰⁾ (1941) は癌に接する部分に屢々異型性や腺胞の大きさの不規則がみられこれを前癌状態としているが、これは癌の発育に伴う周囲正常組織への圧迫等による二次的変化のことであろう。老人性腺症の本態は老人性退行性病変であるが、その具体的原因としては、前立腺内動脈硬化症、老人性内分泌障害等の他共存する腺腫による圧迫性萎縮、腺管閉塞も考えられる。特に前立腺内での血行障害が大いに本症の発生に関係があるものと思われる。

5 前立腺癌そのものはどの程度悪性か

前立腺癌は一般に良好な生存率を示すといわれる。例えば Bauer et al.¹³⁾¹⁴⁾ (1959) はその5年生存率54%、10年生存率37%、Scott⁴⁸⁾ (1953) は3年生存率66%で死亡例の37%は前立腺癌以外の原因であつたとしている。所謂潜在性癌といわれるものについては生存率は更に優秀で Greene & Simon²⁷⁾ は5年70.7%、10年49.3%とし、Balogh⁸⁾ (1959) に

よれば10年生存率60%で腫瘍死を遂げたものは2例しかなく殆んどが他の原因で死亡していても生存例の80%が無症候性である。また T. R. Montgomery⁸⁷⁾ (1961) によると35例の潜在性癌の経過を8年以上追究して他の原因で死亡するものはあつても前立腺癌で死亡せるものは1例もなかつたと述べ前立腺全摘除の適応に疑問を投じている。そのような意味で、所謂潜在性癌と呼ばれるものは将来個体の生命に影響を及ぼすような癌に発展するものではなく、老人性変化としての異常腺形態に過ぎないと確信するに至るのである。また明らかな臨床的癌としての前立腺癌においてもかかる良好な生存率ひいては生命予後を呈する原因としては著者の組織学的考察をも加えて次のような事実が挙げられるであろう。

- ① 前立腺が体腔に接していない。
- ② 解剖学的に周囲に結合組織、弾性組織、筋肉等癌の拡大に対して防禦的な作用をもつ組織が多い。とくに Denonvillier's fascia を越える浸潤は起り難い。
- ③ 血行の特に豊富な器官ではない。
- ④ 転移部位、とくに骨の病変が生命に直接の影響を与えない
- ⑤ 臨床症状は尿道に対する閉塞性の障害が主なもので全身的な栄養障害、衰弱に至る傾向が少ない
- ⑥ 組織学的には間質が豊富で、既存の筋線維間質、癌の発育に伴う線維化 (fibrosis) がともに発達したもの即ち著者の CGS 分類における S の悪性度の低いものが多く、前立腺内で癌の拡大がポテンシャルに抑制されている。

以上のうち、とくに間質の線維化が有する癌拡大阻止能は、女性ホルモン療法の際の組織学的変化によつても実証されており、Acardi⁴⁾ (1955) などは核萎縮や細胞質の変性よりも線維化とくに基底膜基質の硬化が癌拡大阻止に主役を演ずると主張しており、本邦でも松本⁵⁰⁾ (1961) は分化度の高い腺癌程女性ホルモン療法による結合組織の増殖が顕著であつたと述べているし著者も少数例ではあるがその事実を証

明するような組織像を得ている。

このように前立腺癌は比較的予後のよい悪性腫瘍に属するのでその手術成績を他の癌例えば胃癌のそれと比較する如きは余り意味がなく、又根治手術の適応についても検討が要求される。現在癌に対する前立腺全摘除術の適応とされているのは被膜を越えない局在性の病巣であるが、そのような癌巢が保存的に治療された場合の生存率も案外優秀であることを考えると癌そのものの悪性度でなく手術そのものに術後の不成績の原因が内在しているような手術療法の価値には自ずと限界があると考えられる。

Ⅶ 総 括

1. 臨床病理組織検査で一応前立腺癌として取扱われて不思議ではない標本 134 例について組織学的観察を行なつた。
2. 悪性度分類基準に新たに CGS 分類を提唱した。CGS は夫々 Cytological grading (細胞学的悪性度), Glandular pattern (腺型), Stromal condition (間質の状態) の略であつて、各々を悪性度の低いものより 1 度から 3 度までに分け前立腺癌の組織像を具体的かつ総合的に表現した。
3. CGS 分類法に従い 134 例の組織標本を分類し、あわせて CGS 各々の相互関係、年令的推移などを考察した。
4. 前立腺癌の発展形式は主に腺管構造の在り方と、また組織における癌の拡大阻止能は間質の態度と関係していることが観られた。
5. 癌といえるための資格基準としては腺上皮の間質を介しない接続性増殖としたが 134 例中 11 例がこの資格を欠くものであつた。これら 11 例は殆んどが小腺管形態で核の大きい上皮細胞が重層化し、間質が線維化するという共通の組織像を呈し仮りに老人性腺症 (senile adenosis) と呼称したが、従来潜在性癌や小腺性増殖といわれていたものの多くがこの範疇に入るものと推論した。
6. 前立腺癌が臨床的に良好な生存率を示す

原因を種々考察し、とくに組織像の上から筋線維間質の豊富なことと線維化が容易に起こることによって前立腺内で癌の拡大がポテンシヤルに抑制されることを女性ホルモン療法後の組織学的変化にも言及しつつ強調した。

稿を終えるにあたり、常に御懇切な御指導を賜った恩師稲田教授に厚く御礼申し上げます。また在米中有益な助言をいただいた St. Vincent's Hospital, Jacksonville, Florida の病理部長 C. Merrill Whorton 博士と同病理部技術員で標本作製に協力を惜しまれなかつた Mrs. Eloise Wilford に心からの友情と感謝を捧げます。

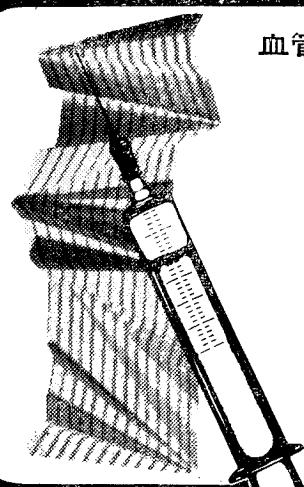
本論文の要旨は昭和36年9月17日、岐阜医大にて行われた第12回日本泌尿器科学会中部連合地方会の席上で口演発表した。

本研究のために昭和36年度京都大学医学部芝蘭会研究奨励金を交付された。附記して感謝の辞に代える。

参 考 文 献

- 1) Ackerman, L. V. and Regato, J. A. : Cancer 763-787, C. V. Mosby, 1954.
- 2) Ackerman, L. V. : Surgical Pathology, 573-578, C. V. Mosby, 1959.
- 3) Andrews, G. S. J. Clin. Path., 2 : 197-208, 1949.
- 4) Arcadi, J. A. Texas Rep. Biol. [& Med., 13 : 591-602, 1955.
- 5) Arnheim, F. K. : J. Urol., 60 : 599-603, 1948.
- 6) Bainborough, A. R. : J. Urol., 68 : 329-336, 1952.
- 7) Baird, H. H., McKay, H. W., and Kimmelsiel, P. : South. Med. J., 43 : 234-240, 1950.
- 8) Balogh, F. and Pintér, J. Zeitsch. Urol., 52 : 221-230, 1959.
- 9) Barnes, R. W., Bergman, R. T., and Farley, S. J. Urol., 57 : 755-758, 1947.
- 10) Baron, E. and Angrist, A. : Arch. Path., 32 : 787-793, 1941.
- 11) Barringer, B. S. Ann. Surg., 93 : 326-335, 1931.
- 12) Barringer, B. S. : J. Urol., 47 : 303-310, 1942.
- 13) Bauer, W. C., McGavran, M. H., and Carlin, M. R. : Am. J. Path., 35 : 672, 1959.
- 14) Bauer, W. C., McGavran, M. H., and Carlin, M. R. Cancer, 13 : 370-378, 1960.
- 15) Boyer, W. F. : J. Urol., 63 : 334, 1950.
- 16) Braunstein, B. J., Freiman, D. G., and Gall, E. A. : A. M. A. Arch. Path., 68 : 243-251, 1959.
- 17) Butler, J. et al. : A. M. A. Arch. Path., 68 : 243-251, 1959.
- 18) Dixon, F. J. and Moore, R. A. Atlas of Tumor Pathology, Section VIII-Fascicle 32 : 7-47, A. F. I. P., Washington, D. C., 1952.
- 19) Dossot, R. J. Urol., 23 : 217-245, 1930.
- 20) Edwards, C. N., Steinhorsson, E., and Nicholson, D. : Cancer, 6 : 531, 1953.
- 21) Evans, N., Barnes, R. W., and Brown, A. F. : Arch. Path., 34 : 473, 1942.
- 22) Ferguson, R. S. Am. J. Cancer, 16 : 782, 1932.
- 23) Foot, N. C., Humpreys, G. A. and Coats, E. C. : N. Y. State J. Med. : 50 : 84-88, 1950.
- 24) Franks, L. M. J. Path. & Bact., 68 : 603, 1954.
- 25) Franks, L. M. Brit. J. Urol., 30 : 383-388, 1958.
- 26) Franks, L. M. : Cancer : 13 : 490-501, 1960.
- 27) Greene, L. F. and Simon, H. B. J. A. M. A., 158 : 1494, 1955.
- 28) Hinman, F. Jr. and Hinman, F. : J. Urol., 62 : 723-729, 1949.
- 29) Hirst, A. E. Jr. and Bergman, R. T. Cancer, 7 : 136, 1954.
- 30) Hudson, P. B., Finkle, A. L., and Totten, R. Cancer, 5 : 1225-1228, 1952.
- 31) Hudson, P. B. et al. Cancer, 7 : 690, 1954.
- 32) Hudson, P. B. et al. : Surgery, 35 : 897-900, 1954.
- 33) Hudson, P. B. et al. J. A. M. A., 155 : 426-429, 1954.
- 34) Kahler, J. E. J. Urol., 41 : 557-574, 1939.
- 35) Labess, M. J. Urol., 68 : 893-896, 1952.
- 36) Makar, N. Zeitsch. Urol., 52 : 230-238, 1959.
- 37) Montgomery, T. R. et al. : J. Urol., 86 : 655-658, 1961.
- 38) Moore, R. A. : J. Urol., 33 : 224-234, 1935.
- 39) Moore, R. A. Am. J. Path., 12 : 599-624,

- 1936.
- 40) Moore, R. A. : J. Urol., 50 : 680-710, 1943.
- 41) Nesbit, R. M. and Baum, W. C. J. Urol., 65 : 890-894, 1951.
- 42) Ortega, L. G., Whitmore, W. F. and Murphy, A. I. Cancer, 6 : 898, 1953.
- 43) Peck, S. J. Urol., 83 : 176-180, 1960.
- 44) Rich, A. R. : J. Urol., 33 : 215-223, 1935.
- 45) Rott, J. : Zeitsch. Urol., 52 : 341-353, 1959.
- 46) Saphir, O. A Text on Systemic Pathology, 746, Grune & Stratton, 1958.
- 47) Schenken, J. R. et al., J. Urol., 48 : 99-112, 1942.
- 48) Scott, W. W. : Cancer, 6 : 248, 1953.
- 49) Shelley, H. S. et al. : A. M. A. Arch. Surg., 77 : 751-756, 1958.
- 50) Stearns, D. B. and Gordon, S. K. : J. Urol., 79 : 333-338, 1958.
- 51) Totten, R. S. et al. : A. M. A. Arch. Path., 55 : 131-141, 1953.
- 52) Warren, S. et al. : Arch. Path., 22 : 139-160, 1936.
- 53) Willis, R. A. : Pathology of Tumours, 589-599, Butterworths, 1960.
- 54) 伊藤：日泌尿会誌, 45 : 467-480, 1954.
- 55) 今井（環）：綜合医学, 10 : 591-600, 1953.
- 56) 松本：日泌尿会誌, 52 : 72-84, 1961.
- 57) 楠：日泌尿会誌, 51 : 687, 1960. (班研究報告)
- 58) 三谷：癌の臨床, 2 : 527, 1956.
- 59) 四ツ柳：日泌尿会誌, 26 : 473-492, 1937.
- 60) 宮地徹編：臨床病理組織学, 370-374, 杏林書院, 1956.
- 61) 吉田（富）：綜合医学, 10 : 529-532, 1953.



血管収縮作用をもち

作用持続時間の長い

新 局 所 麻 酔 剤

カルボカイン注

本剤はスエーデン・ボフォース・ノーベルクルート社提携品で、同社研究所に於て、12カ年の歳月を費して完成された新局所麻酔剤である。

【特長】 1. 本剤はそれ自体血管収縮作用をもつ。
 2. 作用発現が速かで且つ持続時間が長い。
 3. 急性毒性が少く忍容量が大で、組織を損傷しない。
 4. 麻酔成功率が極めて高い。

〔包装〕 0.5%, 1%, 2% 夫々20cc 100cc

製造 吉富製薬株式会社 販売 武田薬品工業株式会社

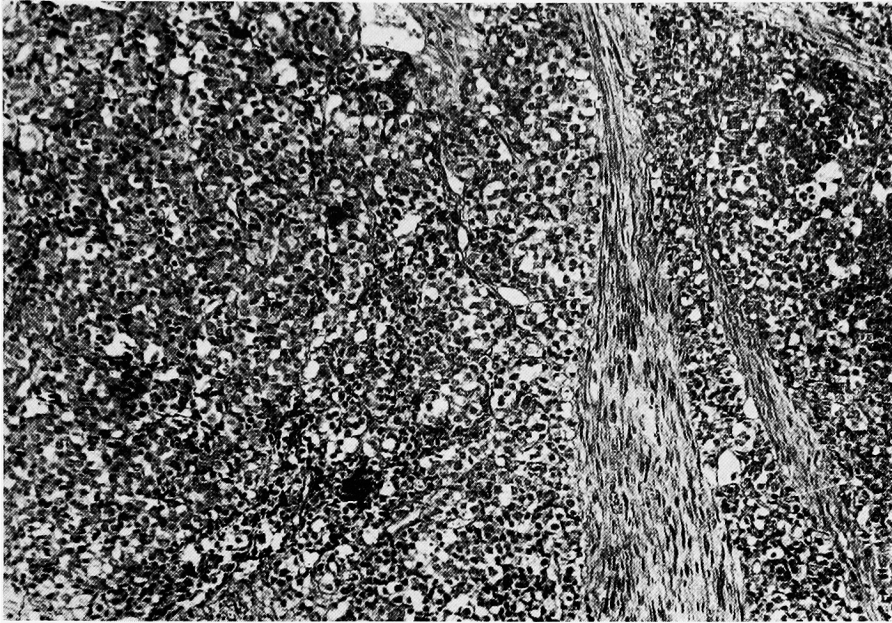


Fig. 6. 63-year-old. TUR. There are large masses of cells which are of neoplastic type and which extend through all portions of the structures. These masses of cells vary from small to large. Individual cells are of small to medium size and have scanty cytoplasm. A distinct glandular arrangement is not evident. GRADE : $C_3G_3S_3$.

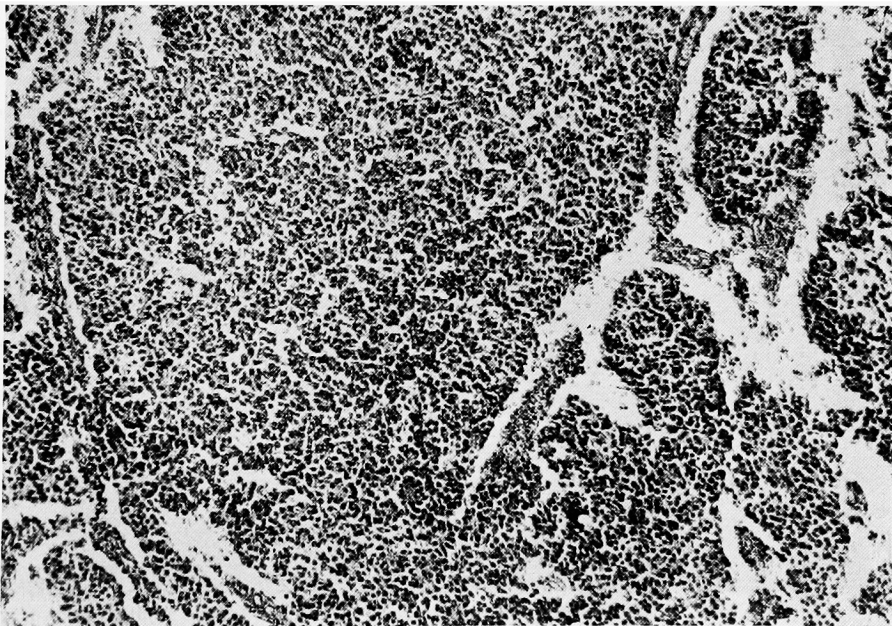


Fig. 7. 60-year-old. Total prostatectomy. The anaplastic process is very extensive without making any noticeable glandular structure. Cellular atypism is quite conspicuous. Fibroconnective tissue is scarcely recognized. This is a highly undifferentiated picture of adenocarcinoma of the prostate. GRADE : $C_3G_3S_3$.

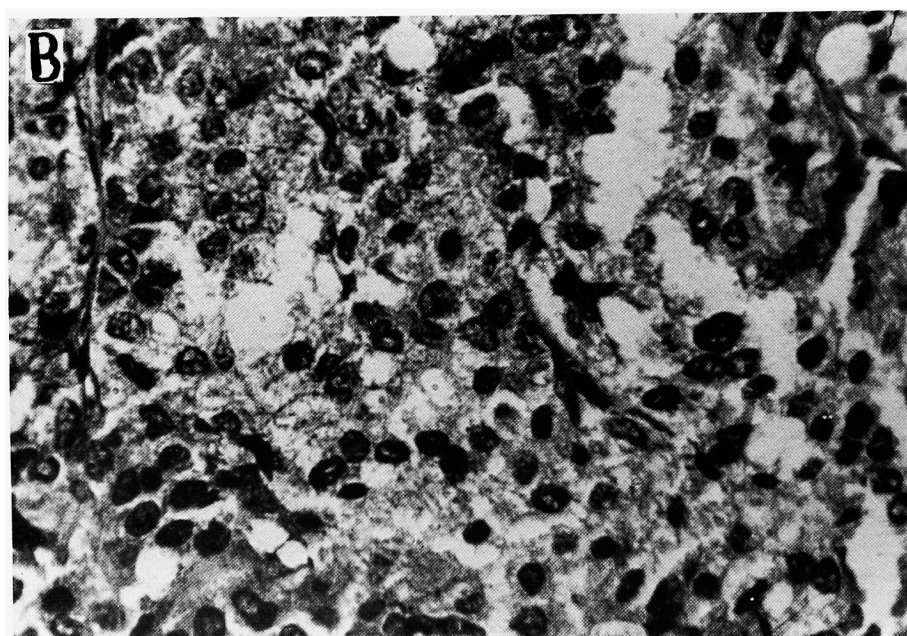
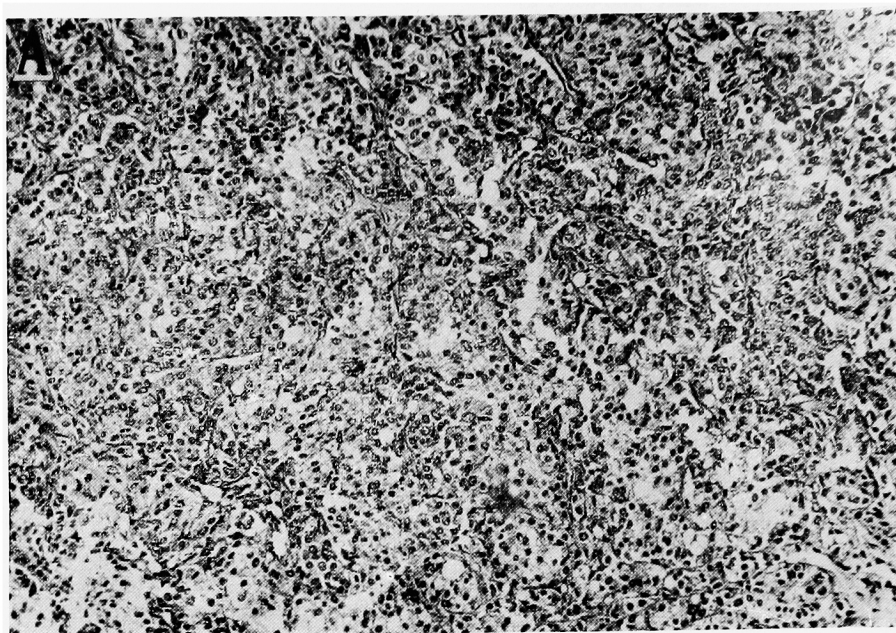


Fig. 8. 75-year-old. TUR. Fairly extensive involvement by an obvious malignant process. This is made up of small glands packed closely together without intervening stroma. There are some rather large glands with masses of these cells. In other areas the neoplastic components are in small projections extending into the stroma. Much of the fine detail is lost by changes in keeping with operative manipulation. GRADE : $C_3G_3S_3$.

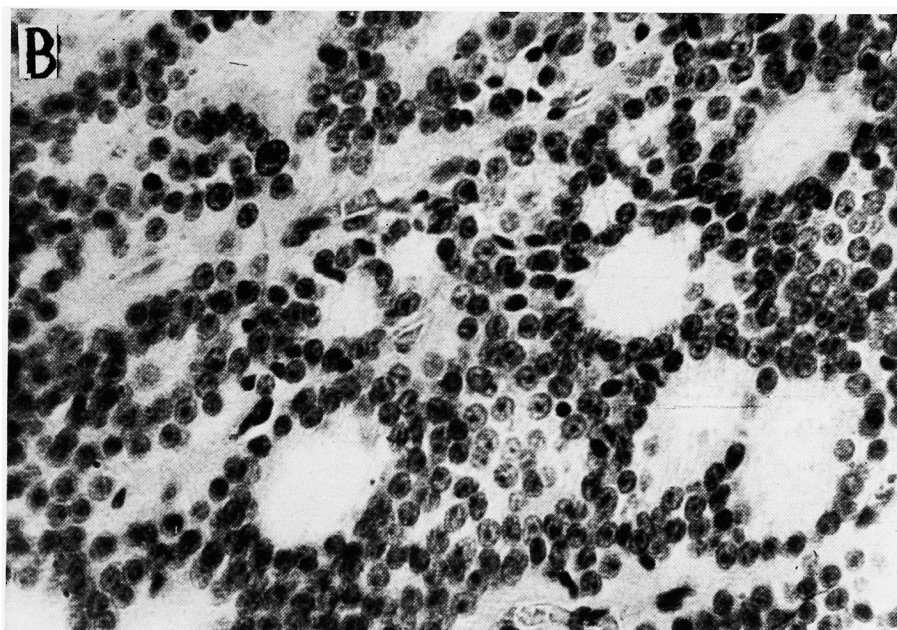
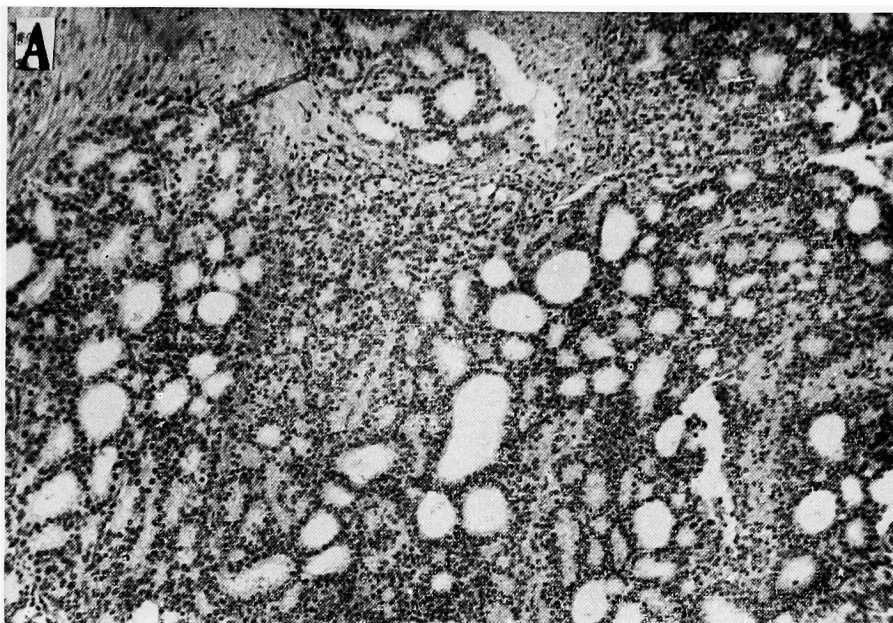


Fig. 9. 75-year-old. Prostatectomy. There are extensive areas of malignant neoplasia. Various size of tubular structures, mostly small, of neoplastic cells are noted, and they are invading the stroma in sheets and masses. Neoplastic cells have large nuclei with a high nuclear cytoplasmic ratio. Nucleoli are quite prominent. They are arranged in a fashion as making the rings but actually show diffuse infiltration. GRADE $C_3G_3S_3$.

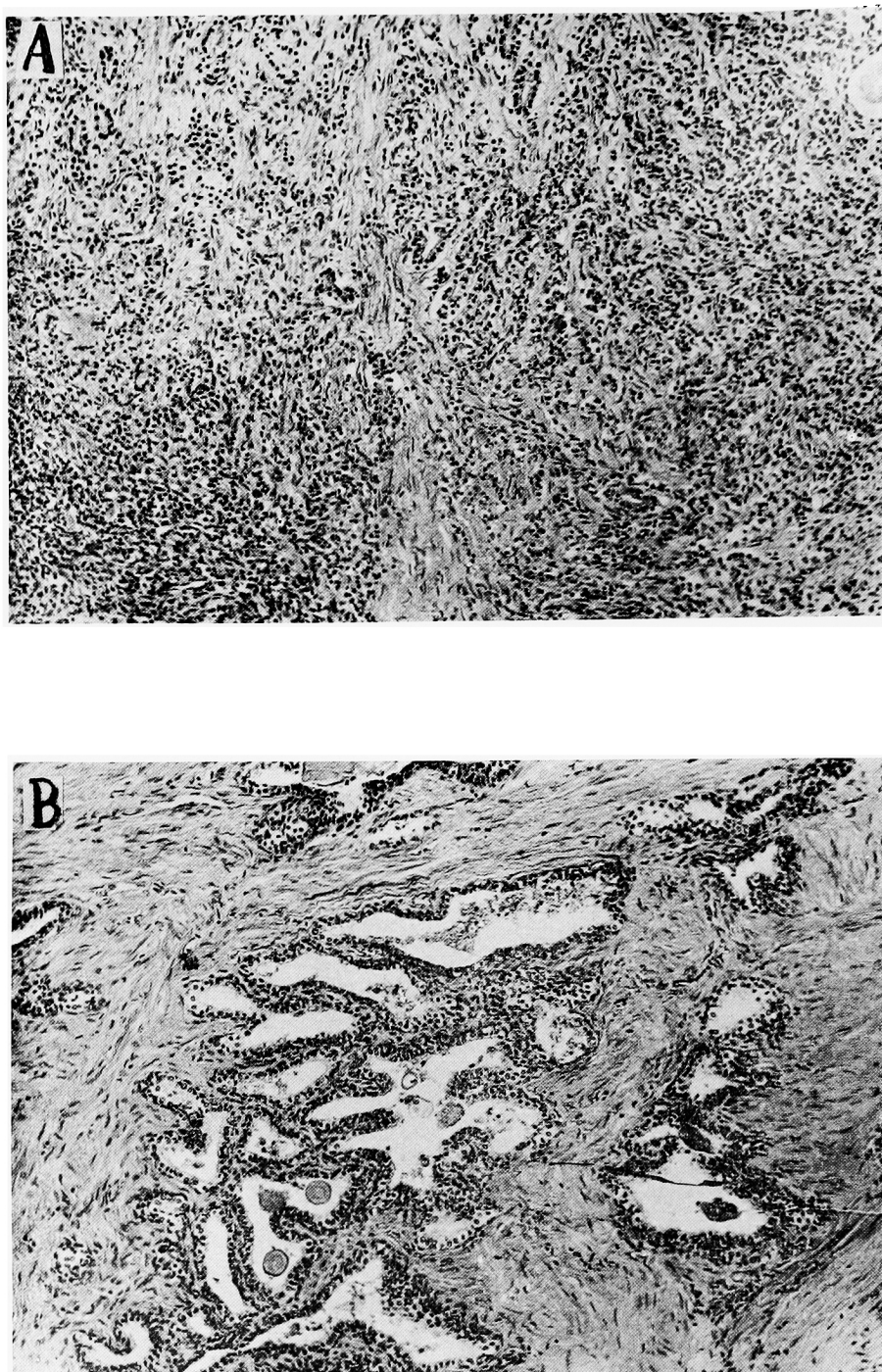


Fig. 10. 61-year-old. Biopsy. Diffuse infiltration of neoplastic epithelium with any concise glandular pattern lost. Partly, fibromuscular stroma is well kept, but in most area it is no longer the barrier to carcinomatous extension. In another area from the same specimen no malignancy is found (B). Small groups of hyperplastic glands lined by tall columnar epithelium with prominent nuclear stratification. Corpora amylacea is present in the lumen. GRADE $C_3G_3S_3$.

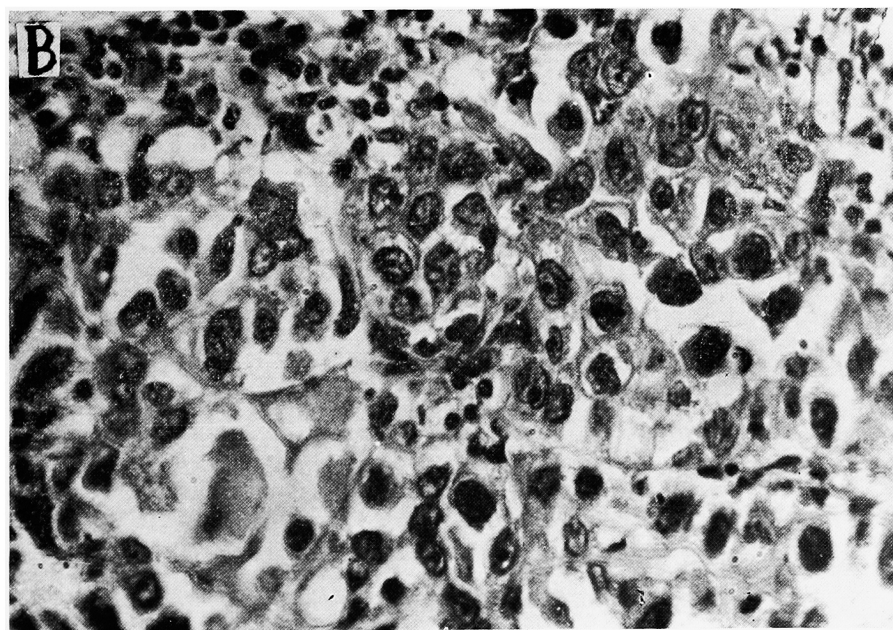
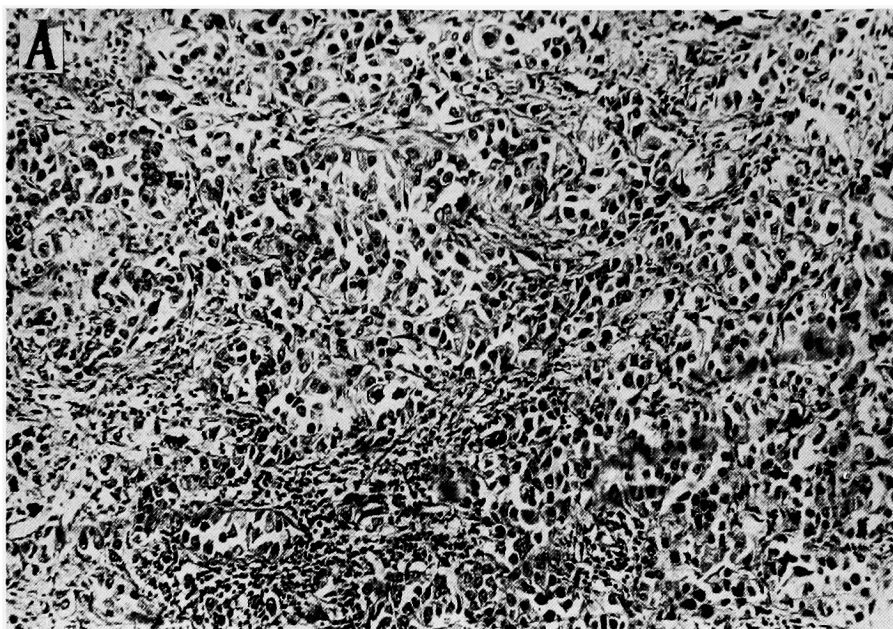


Fig. 11. 59-year-old. Prostatectomy. There are extensive areas of malignant neoplasia. The cells are crowded without making any concise pattern of glands. Fibromuscular stroma is not developed well in the lesion but it is rather clearly recognized by small round cell infiltration. Most of neoplastic cells have fairly large nuclei with prominent nucleoli. Some of them have vacuolated cytoplasm. GRADE $C_3G_3S_3$.

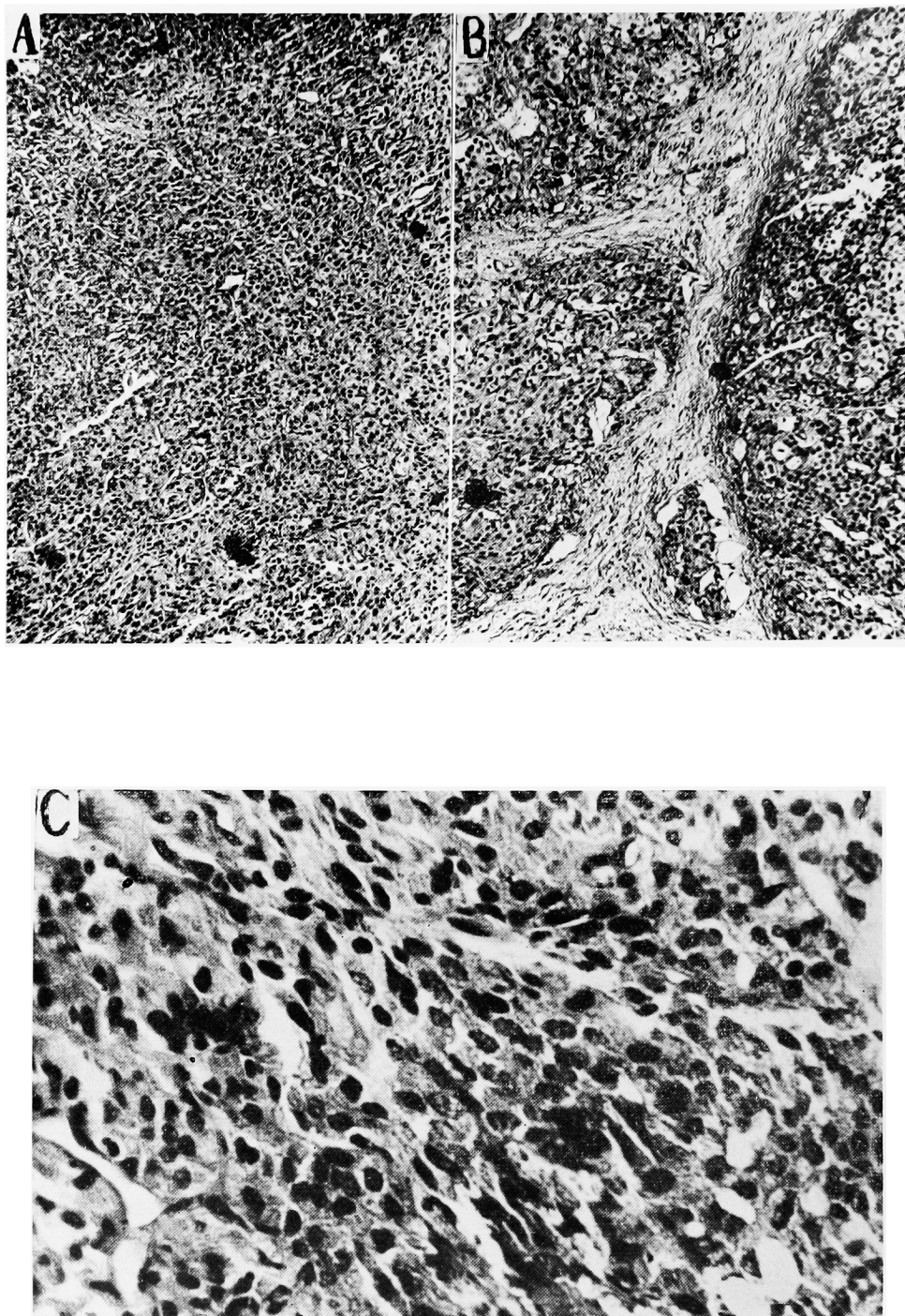


Fig. 12. 75-year-old. TUR. There are prominent masses of neoplastic epithelium without gland formation. In some areas the tumor cells are arranged in small masses and cords, but in most areas they are arranged in diffuse sheet. Thin-walled vein is invaded by neoplastic cells (B). Focally some of the cells are relatively large and have hyperchromatic and mildly pleomorphic nuclei. Mitotic figures are seen (C). GRADE : G_3S_3 .

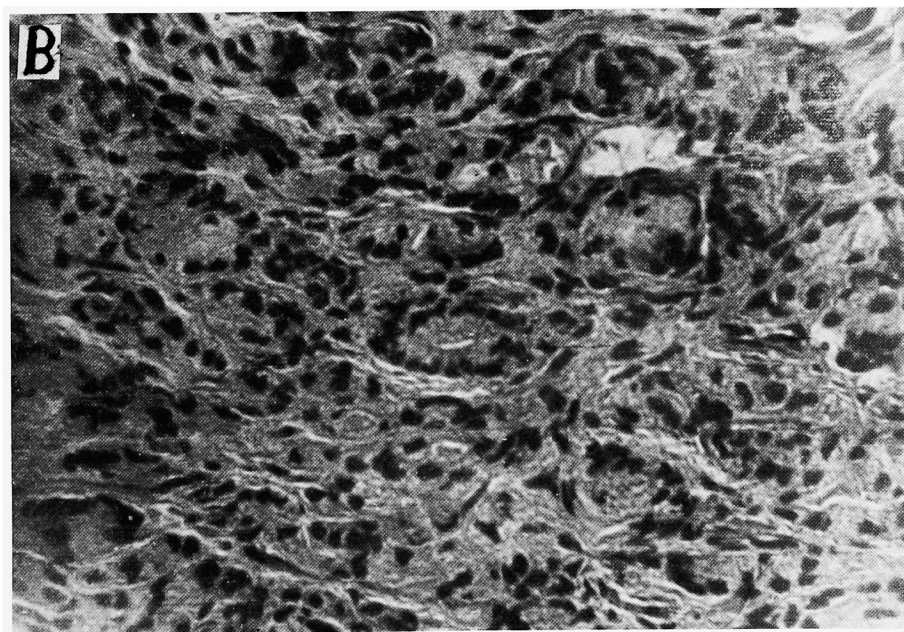
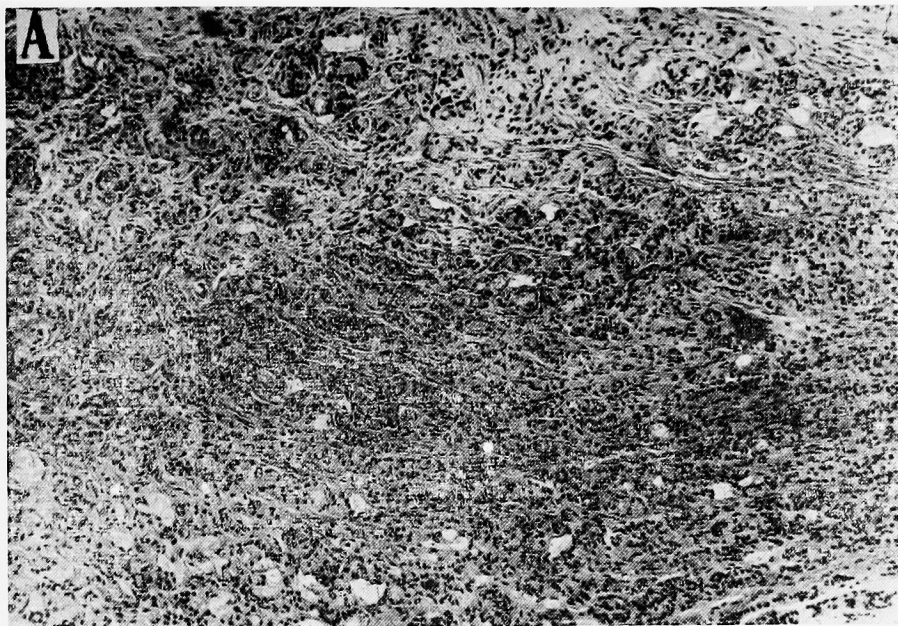


Fig. 13. 76-year-old. Biopsy. Poorly differentiated epithelial cells are seen scattered in disoriented manner. In high power view (B), the cells have various size of nuclei, most of which are dark stained; and cytoplasmic configuration is obscured. Some of the cells are arranged in such a way suggesting previous ductal formation. GRADE : $C_3G_3S_2$.

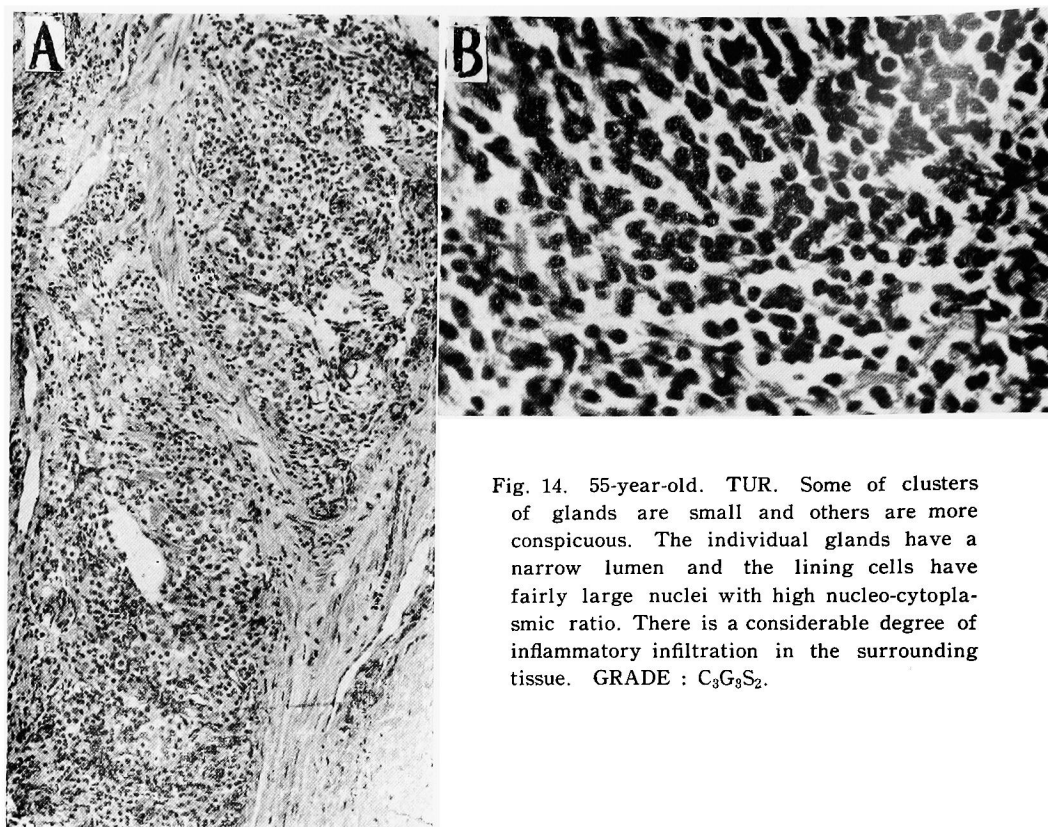


Fig. 14. 55-year-old. TUR. Some of clusters of glands are small and others are more conspicuous. The individual glands have a narrow lumen and the lining cells have fairly large nuclei with high nucleo-cytoplasmic ratio. There is a considerable degree of inflammatory infiltration in the surrounding tissue. GRADE : $C_3G_3S_2$.

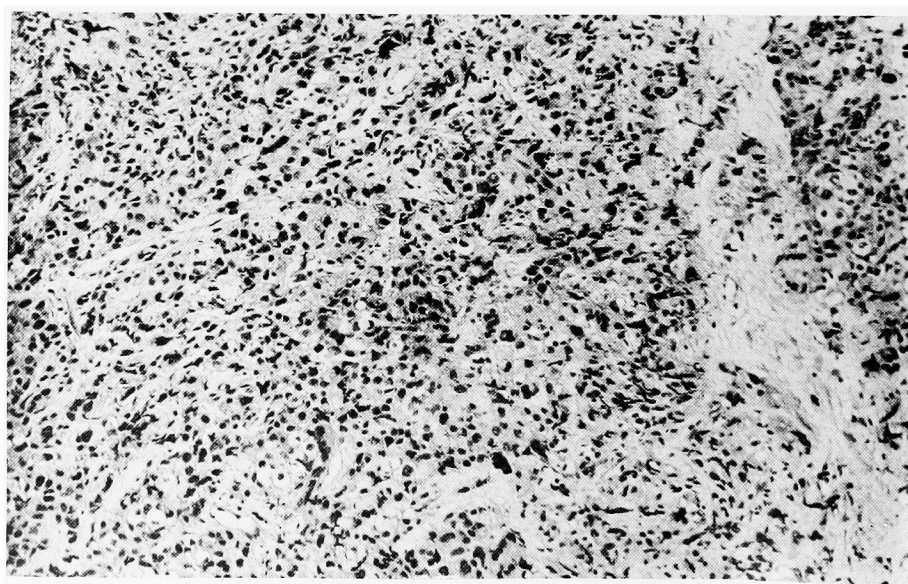


Fig. 15. 66-year-old. Biopsy. There are extensive areas of cords and masses composed of neoplastic epithelium. Dense fibrous band is partly recognized but the process is diffuse and infiltrative. Because of interstitial injection of radioactive substance, some distorted cellular morphology and necrotic foci are noted. Cytoplasm is somewhere vacuolated. GRADE : $C_2G_3S_3$.

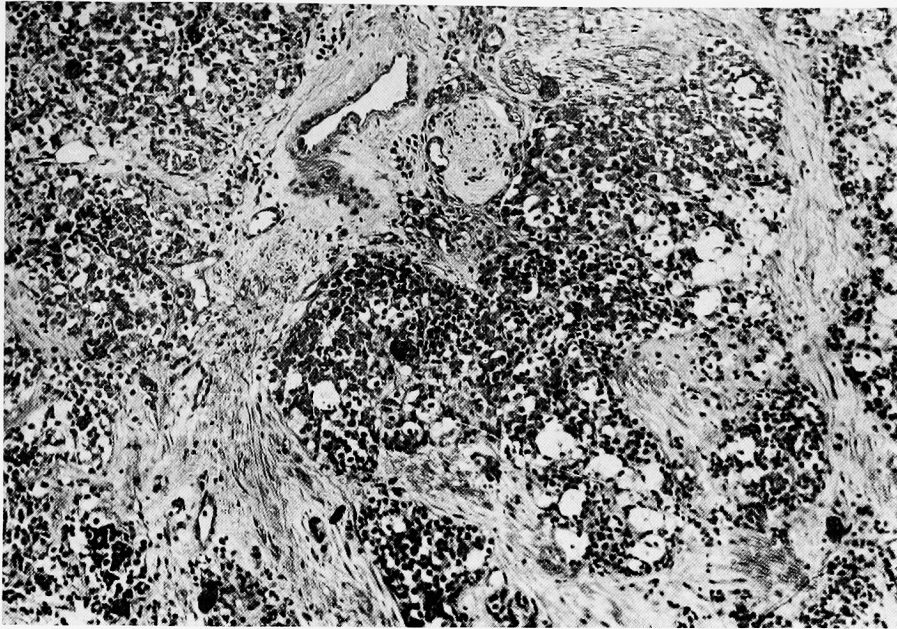


Fig. 16. 60-year-old. TUR. Extensive involvement by a malignant neoplastic process made up of glandular components arranged in a haphazard fashion. They are in large sheets and small clusters with considerable areas of acute and chronic inflammatory cell infiltration and necrosis. The stroma is extensively invaded. GRADE $C_3G_3S_2$.

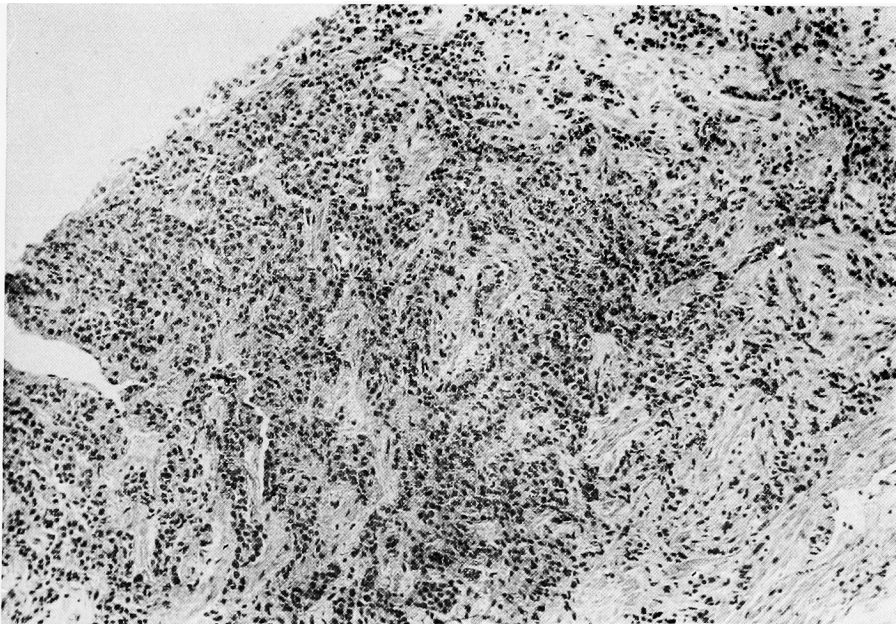


Fig. 17. 55-year-old. Biopsy. There is an extensive and diffuse involvement of undifferentiated neoplastic cells without making any glandular pattern. The cells are scattered through the fibromuscular stroma in masses and cords. GRADE $C_2G_3S_2$.

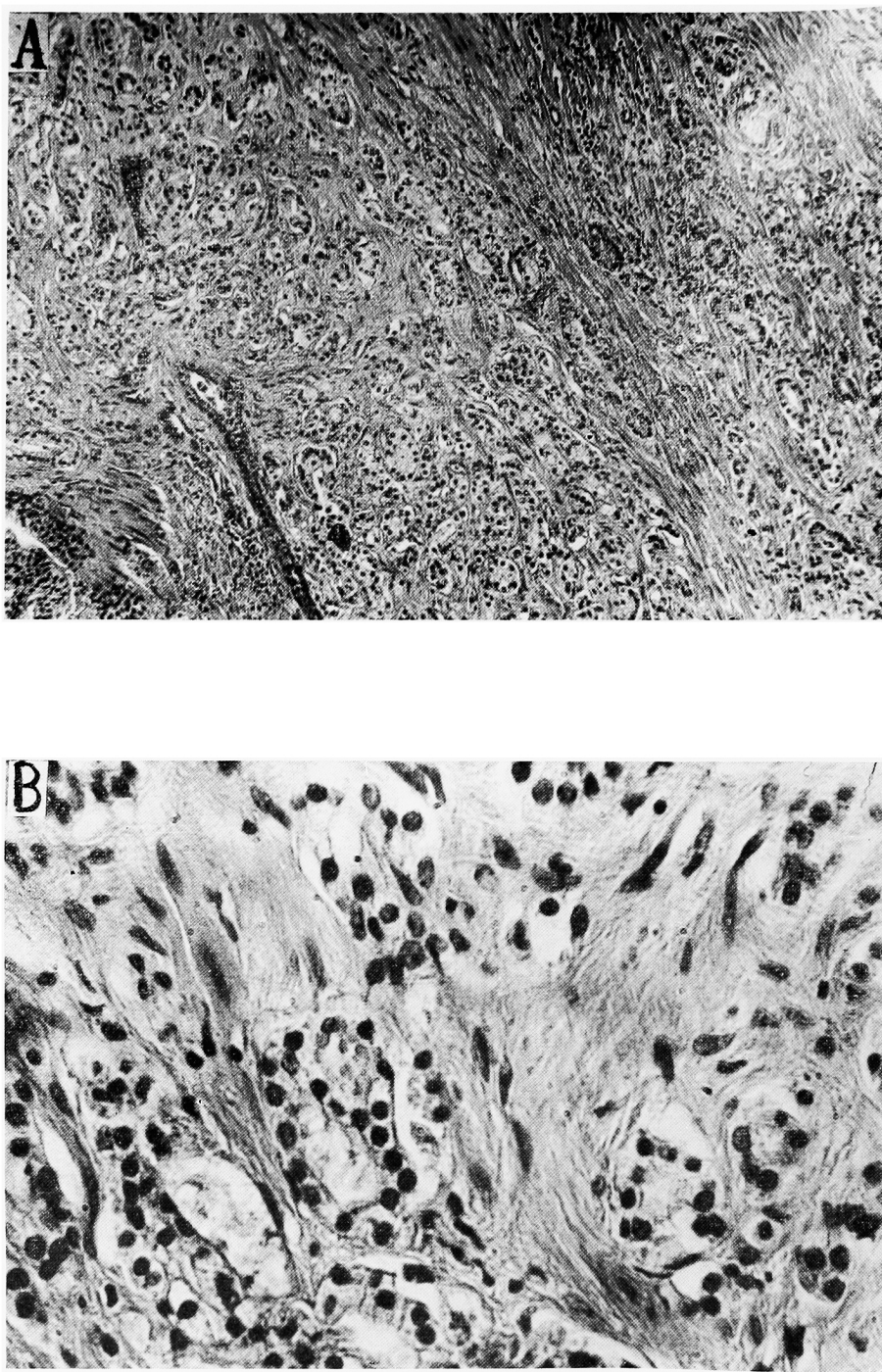


Fig. 18. 69-year-old. Total prostatectomy. Extensive involvement of undifferentiated epithelium is noted. Most of the structures are of small duct type, but neoplastic cells are seen infiltrating fibromuscular stroma. Perineural invasion and involvement of thin walled vein are suggested. Cells have fairly large nuclei with pleomorphism. Mitotic activity is seen. Tendency of making a definite lumen is lost and epithelium is changing into cord-like arrangement. GRADE : C₃G₂S₂.

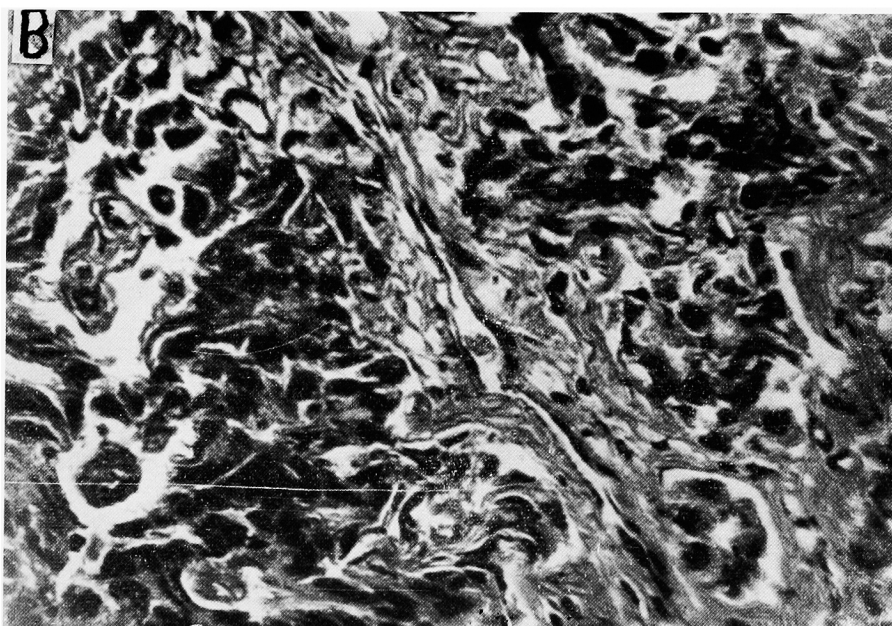
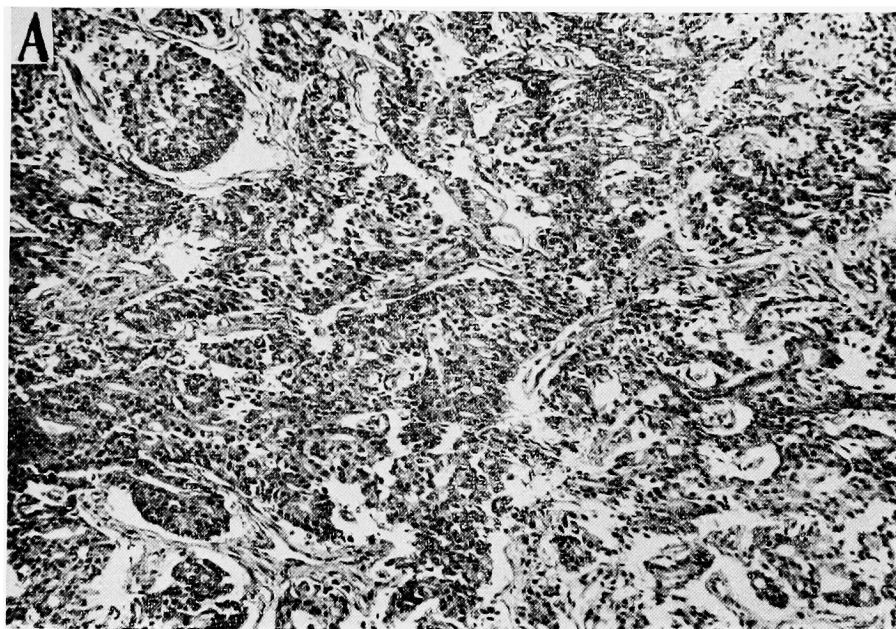


Fig. 19. 70-year-old. TUR. Largely replaced by neoplastic epithelium. In some areas a glandular pattern is well defined. In other areas cords and small irregularly shaped masses of neoplastic epithelium are invading the fibromuscular stroma. Focally the tumor cells have relatively large nuclei but mitotic activity is not conspicuous. Areas of necrosis and hemorrhage are seen. GRADE $C_2G_3S_2$.

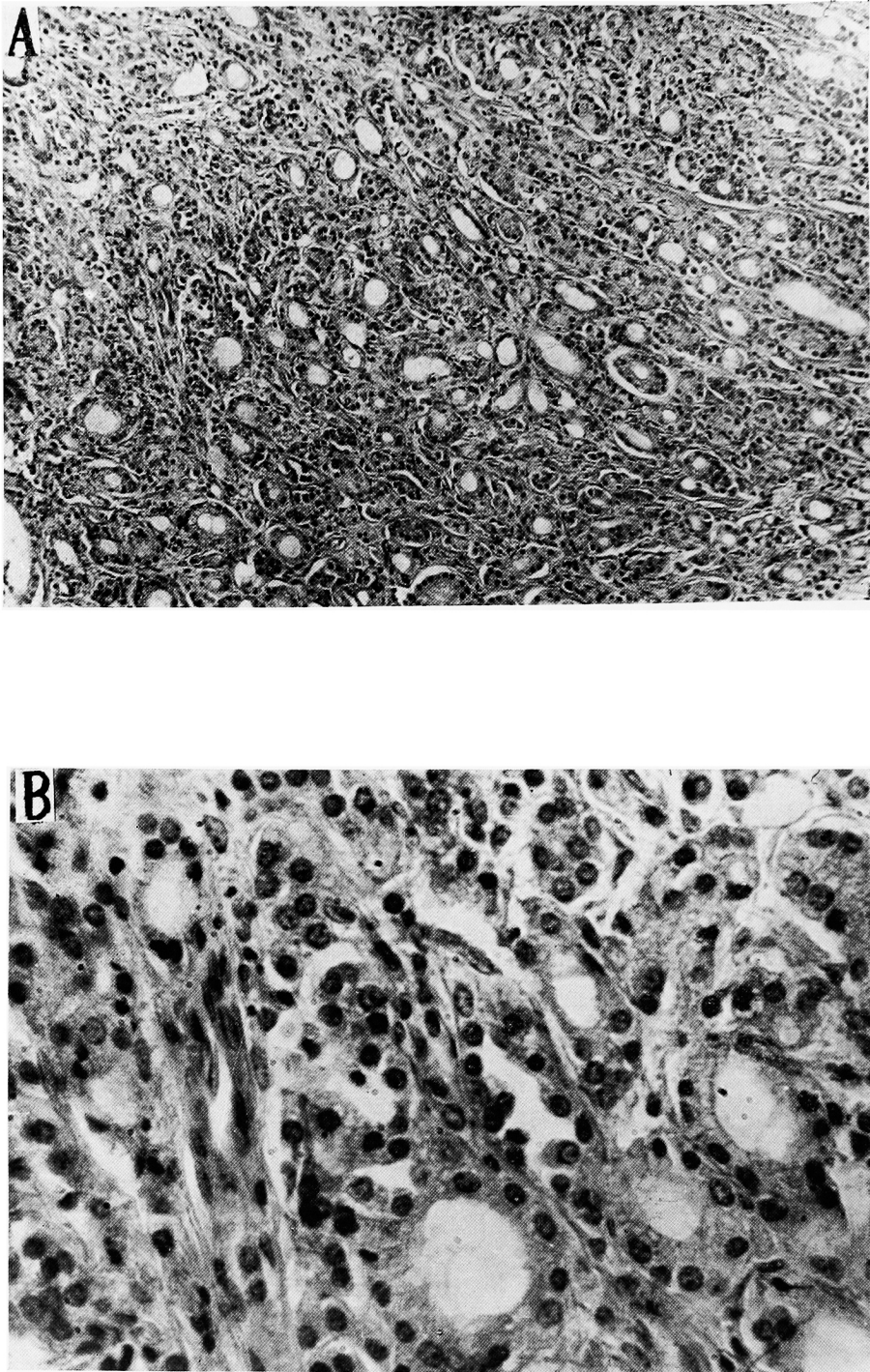


Fig. 20. 74-year-old. Prostatectomy. The tissue is composed of innumerable relatively small glandular structures lined by neoplastic epithelium. The tumor cells are also arranged in cords and small islands extending through the stroma. The cells have large nuclei with prominent nucleoli. Contiguous glands are seen without intervening stroma. GRADE $C_2G_2S_3$.

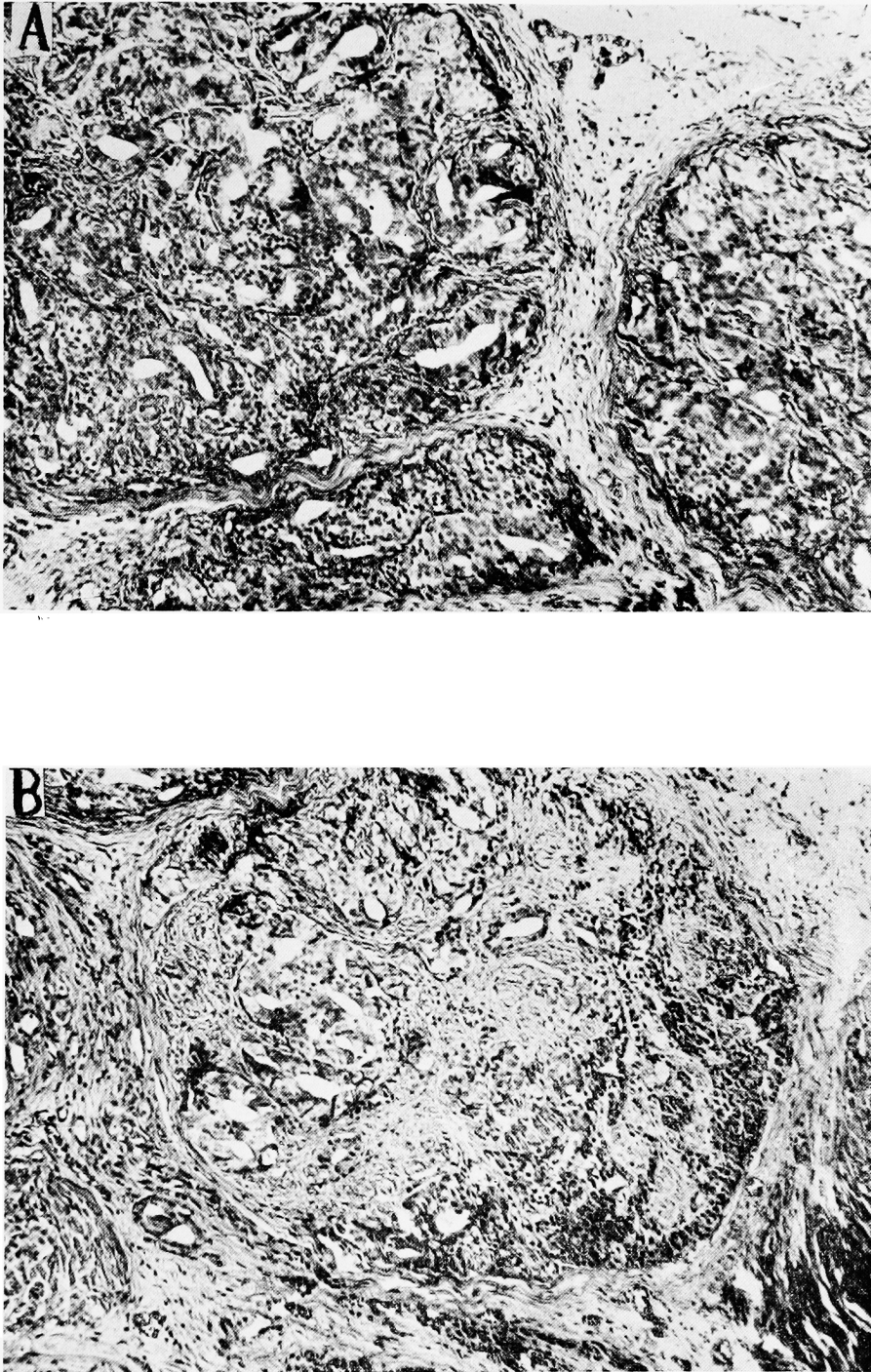


Fig. 21. 75-year-old. TUR. Extensive areas of neoplastic epithelium are noted. In some areas, tubule formation is demonstrable. In other areas neoplastic cells are arranged in cords. Focally, hyperchromatism, nuclear enlargement and prominence of nucleoli are seen. In other areas the epithelial cells have relatively pale cytoplasm. GRADE C_3 G_3S_1 .

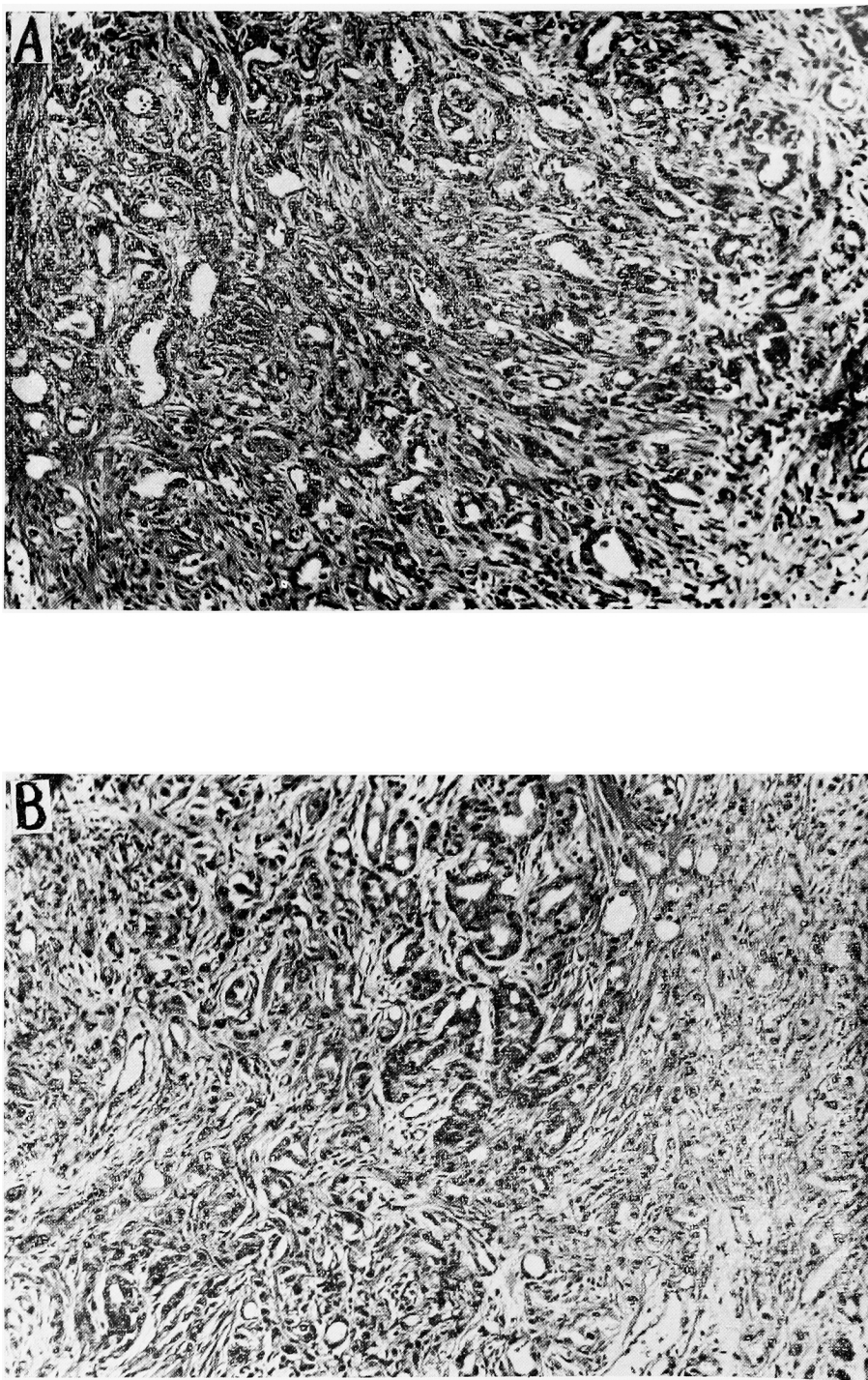


Fig. 22. 73-year-old. TUR. The parenchyma is largely replaced by small cords and tubules of neoplastic epithelium. Fibromuscular stroma is well developed and mixed with neoplastic epithelium. Individual cells have moderately large vesicular nuclei whose nucleoli are prominent. A moderate degree of mitotic activity is seen. GRADE : C₃G₃S₁.



Fig. 23. 80-year-old. Biopsy. Masses of neoplastic epithelium are arranged somewhat in lobular pattern but there is no glandular structure left. GRADE $C_2G_2S_2$.

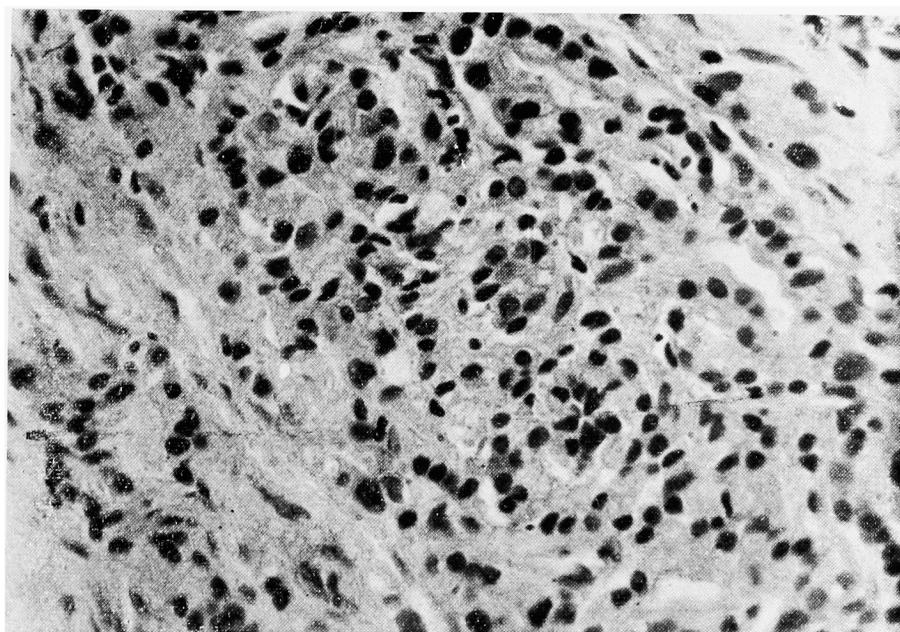


Fig. 24. 75-year-old. Biopsy. Irregular masses of cells extending through the stroma without making definite glandular lumen. The configuration of the individual cells is quite irregular. This process appears to be infiltrating into the stroma in a diffuse fashion. GRADE : $C_2G_3S_1$.

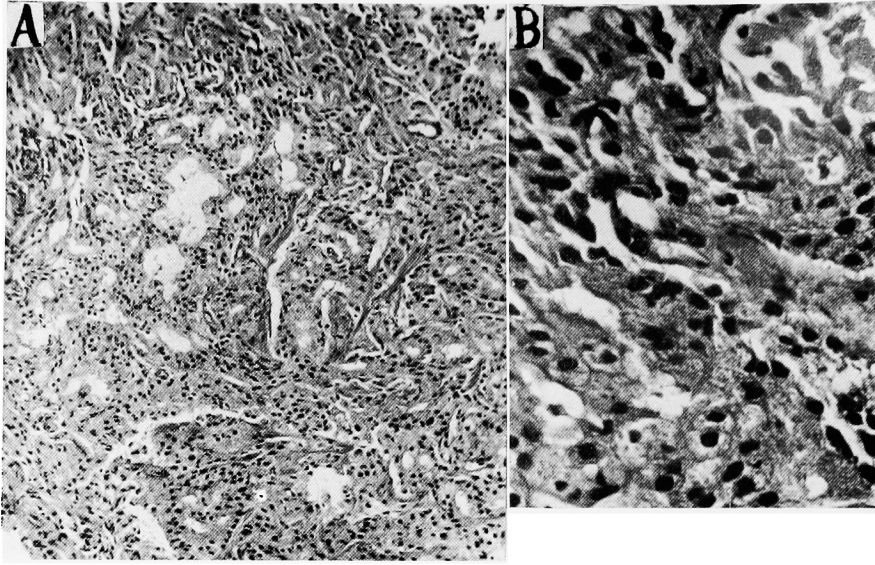


Fig. 25. 75-year-old. Biopsy. Marked involvement of the prostatic tissue by a neoplastic process. The tumor cells are arranged in a papillary pattern with back to back apposition of the glands without intervening stroma. The glands are of small duct type, but in most areas their structures are lost. The nuclei are oval or polygonal in shape and are hyperchromatic with abundant pale staining cytoplasm. Mitosis is not conspicuous. GRADE $C_2G_2S_2$.

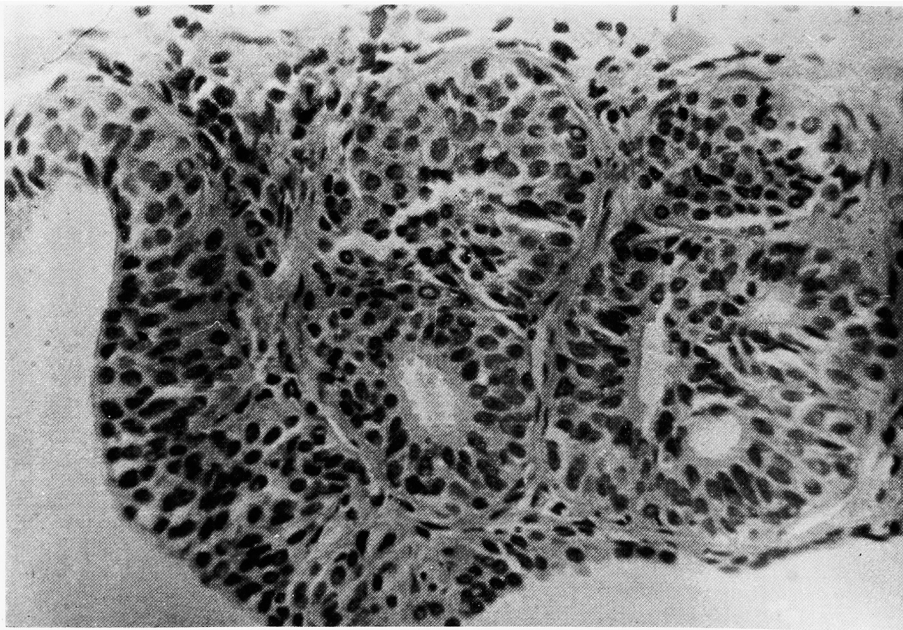


Fig. 26. 64-year-old. Biopsy. Well circumscribed proliferation of epithelial cells is noted. The glands are covered by stratified squamous epithelium. Some of the glandular structures do not have definite lumens because of densely packed intraacinar growth. GRADE $C_2G_2S_2$.

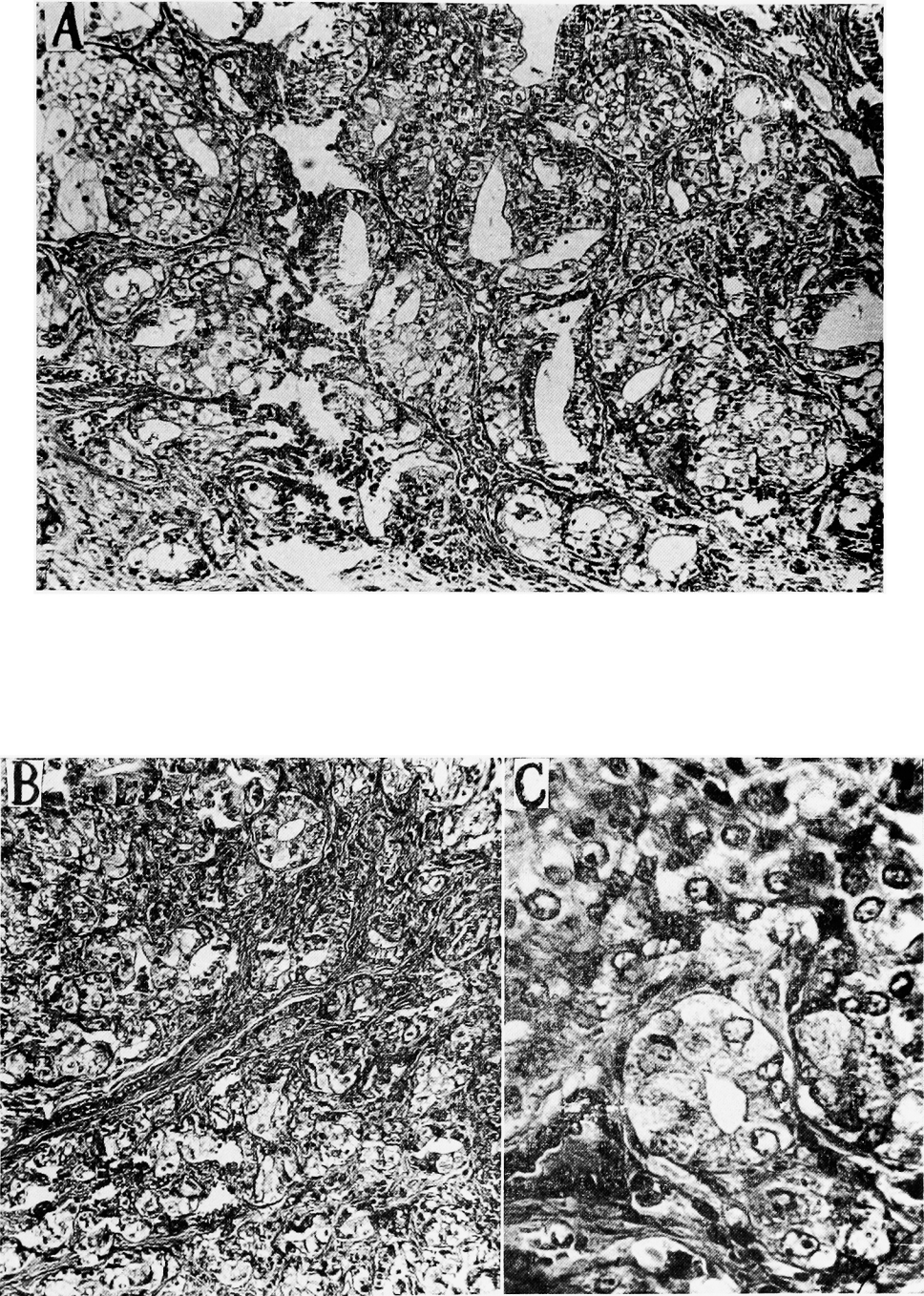


Fig. 27. 79-year-old. TUR. Fibromuscular stroma is seen crowded with numerous small tubular structures composed of vacuolated epithelial cells. In some areas epithelial masses are contiguous with little intervening stroma. In a few areas the individual cell nuclei are large vesicular structures with prominent nucleoli. GRADE $C_2G_2S_2$.

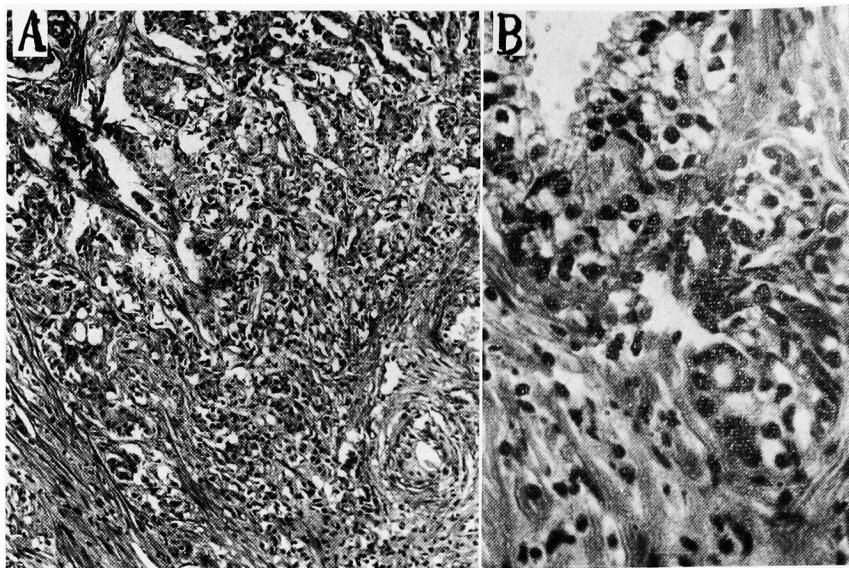


Fig. 28. 70-year-old. TUR. The neoplastic tissue varies in character. In some area there are atypical glandular structures and in other parts cords of neoplastic epithelium infiltrating a fibromuscular stroma. Intraacinar growth of pleomorphic and hyperchromatic epithelial cells with periglandular infiltration. GRADE $C_2G_2S_2$.

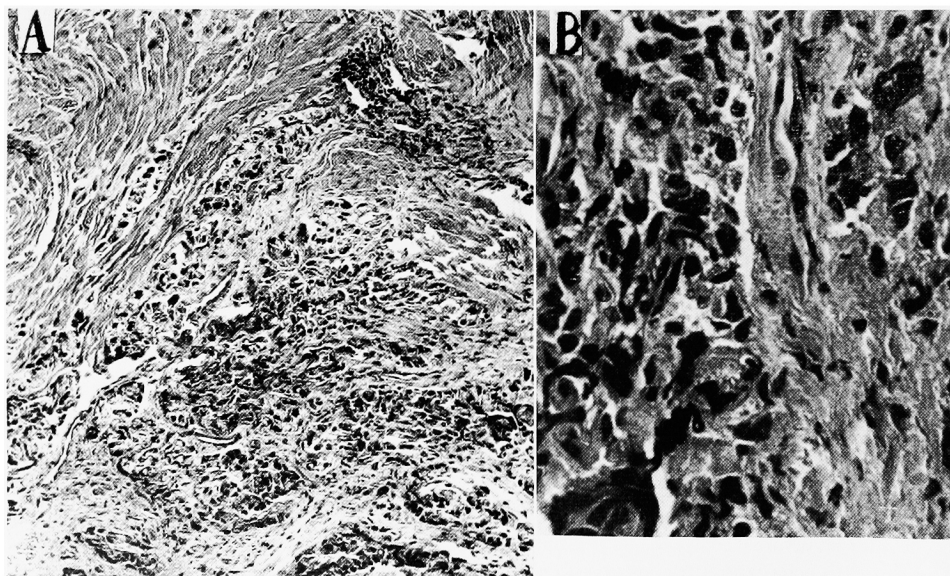


Fig. 29. 72-year-old. TUR. There are scattered islands of atypical glandular structures and small masses of neoplastic epithelium. In other areas there is hyperplastic fibromuscular stroma. The neoplastic epithelial cells have large vesicular nuclei with pleomorphism. A few atypical mitotic figures are seen. GRADE $C_2G_2S_1$.

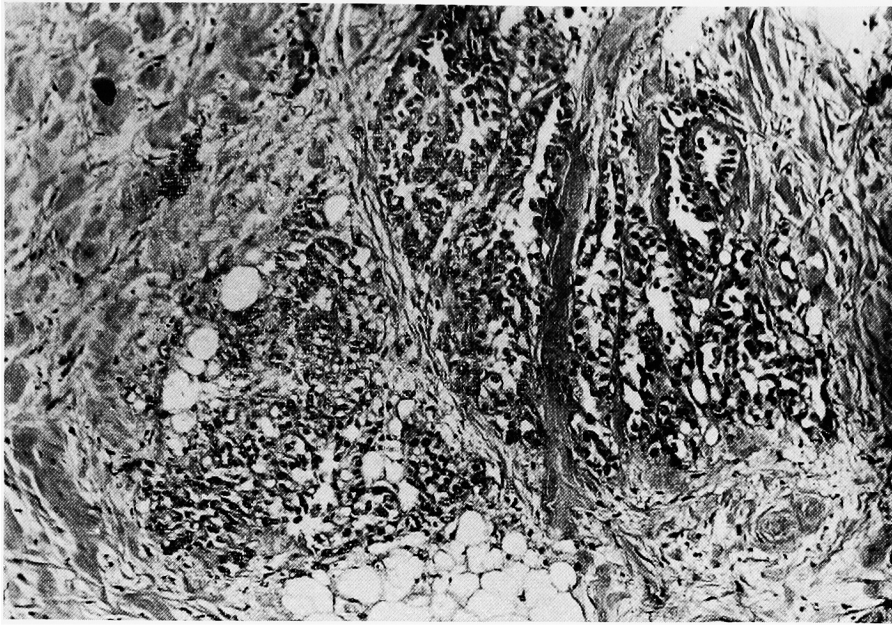


Fig. 30. 62-year-old. Biopsy. In the stroma consisting of fat, fibrous tissue and smooth muscle, there are cords and small masses of atypical epithelium. These cells are round, oval or elongated and have dark nuclei. Many of the nuclei have small nucleoli. A few mitotic figures are seen. GRADE $C_2G_2S_1$.

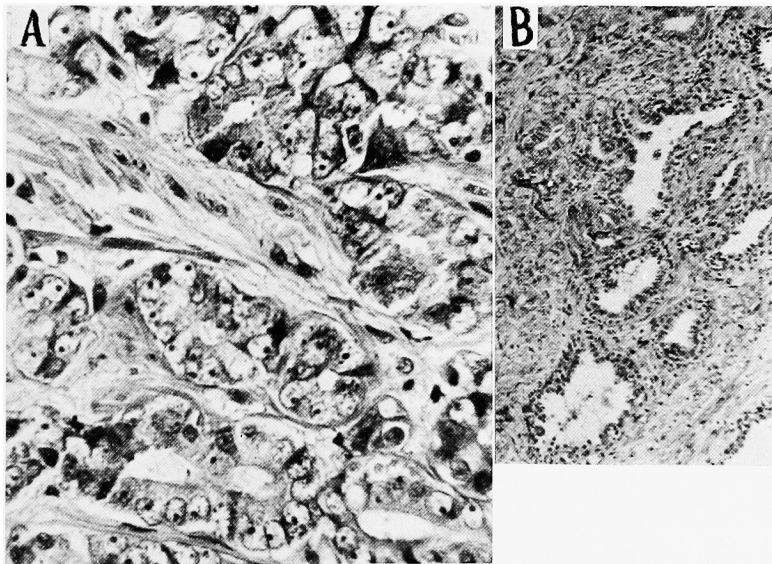


Fig. 31. 60-year-old. Radical prostatectomy. A large portion of the posterior lobe on the right was of very firm consistence and was gray with mottled yellow. Stellate extensions of this tissue were seen into the right lateral lobe. Many small tubules and cords of epithelial cells are seen arranged in a disorderly manner. These structures are lined by columnar cells with moderately dark nuclei which are round and oval. No striking pleomorphism is seen. Mitotic activity is inconspicuous. These glandular structures are closely packed and most are not obviously surrounded by fibromuscular slings. GRADE: $C_1G_2S_2$.

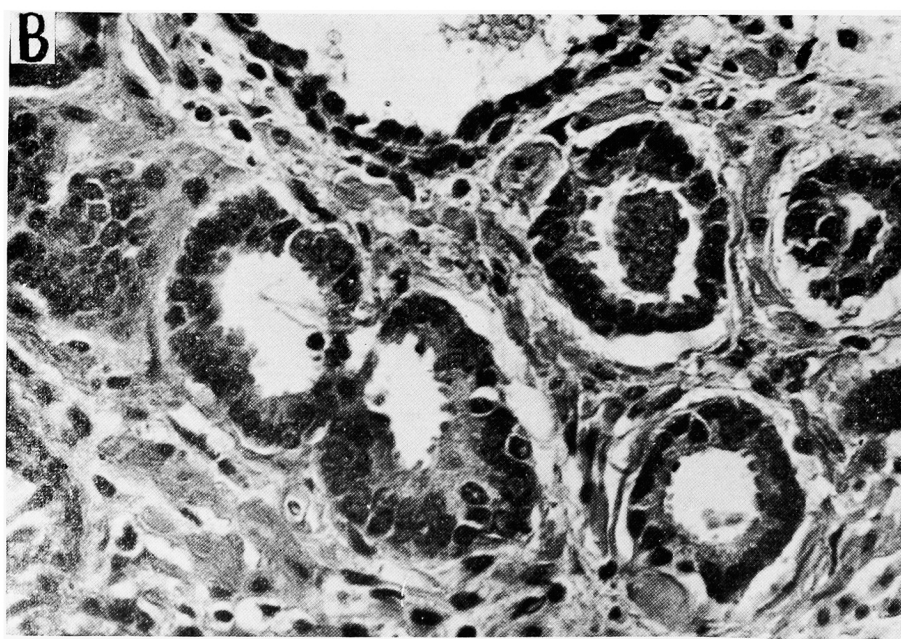
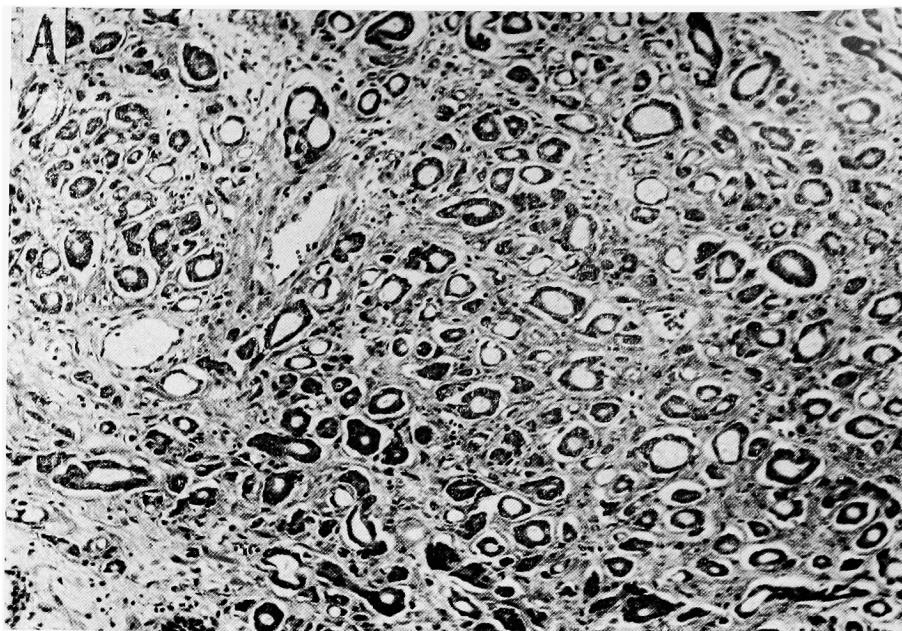


Fig. 32. 60-year-old. Radical prostatectomy. In the posterior lobe an ovoid, yellowish mass with a rubbery consistency was noted measuring 2.5 cm in length and 1 cm in cross section diameter. The neoplastic cells are arranged predominantly in a small tubular pattern, but focally small masses of tumor cells are seen with contiguous gland formation without intervening stroma. The neoplastic nuclei are round or oval and have small nucleoli. GRADE $C_2G_2S_1$.

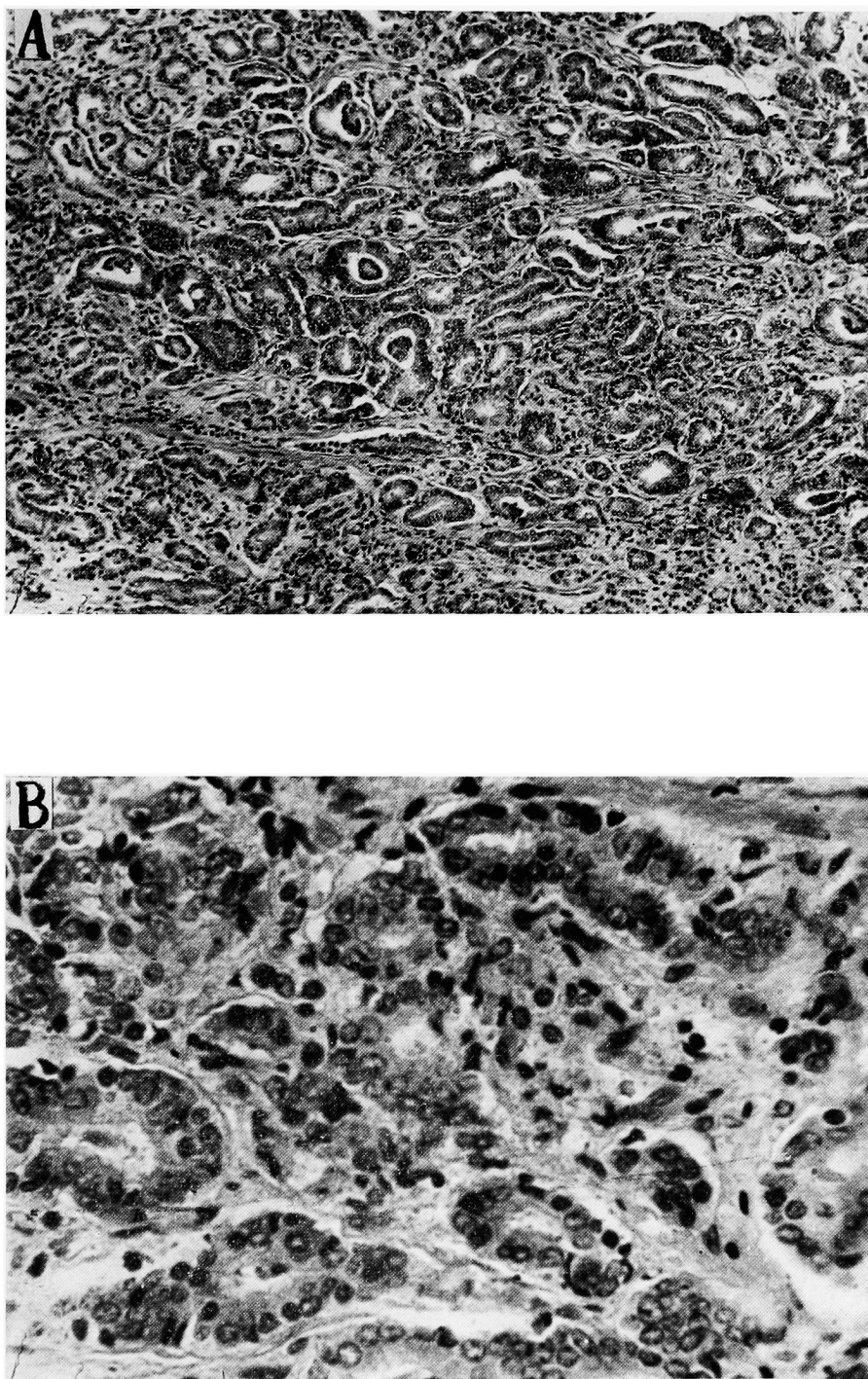


Fig. 33. 71-year-old. Prostatectomy. Extensive area of neoplastic epithelium of small duct pattern is seen. Some of the glands are filled with neoplastic cells. Inflammatory cells infiltrating the stroma are fairly well recognized. The nuclei of the cells of the preserved glands are seen to be relatively large, pleomorphic, and vesicular. In some area, they are closely packed with meager cytoplasm. GRADE C₂G₂S₁.

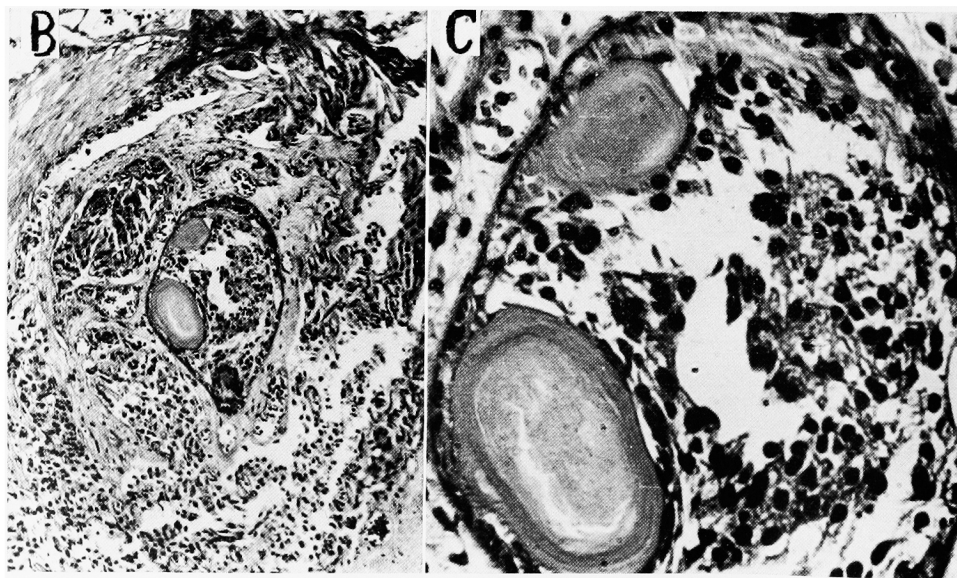
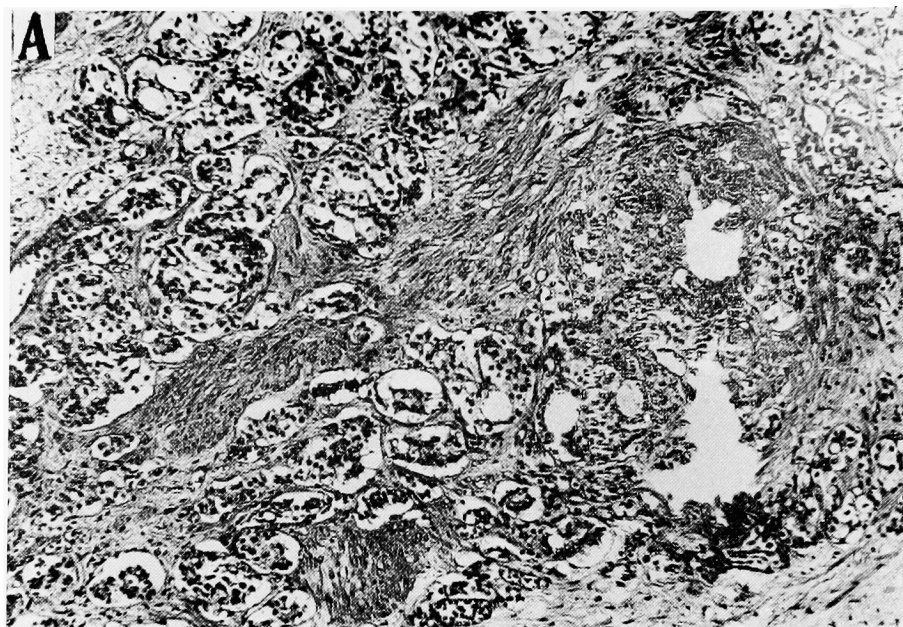


Fig. 34. 71-year-old. TUR. There is a quite variable pattern in the glandular components with some having large masses of cells with an irregular outline and others being fairly regular. The individual cells have a moderate to prominent degree of pleomorphism. The glands have a marked irregularity and are seen to extend throughout much of the stroma. In some areas there are masses of cells which have eccentrically placed nuclei with a prominent amount of clear cytoplasm. Corpora amylacea is seen in a neoplastic gland (B, C). GRADE $C_2G_2S_1$.

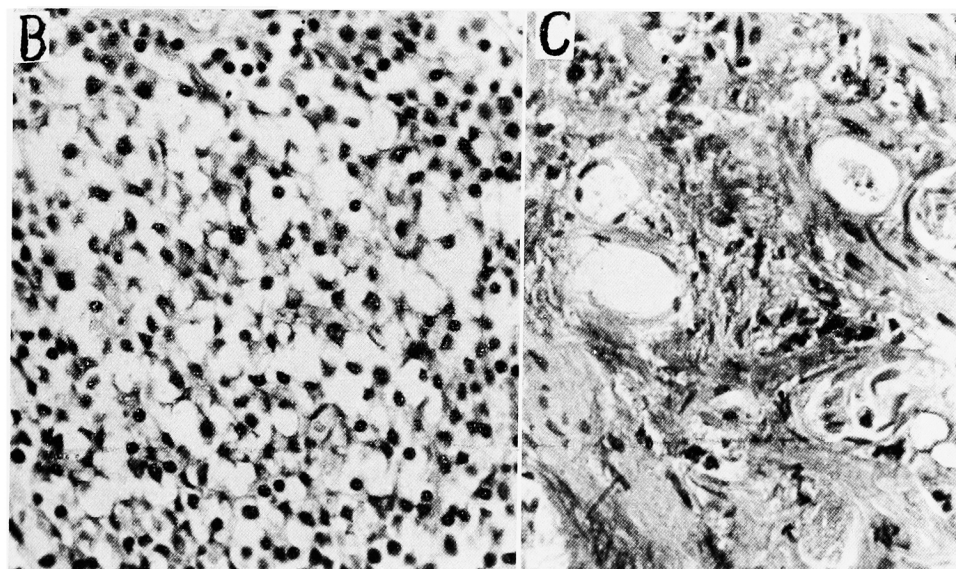
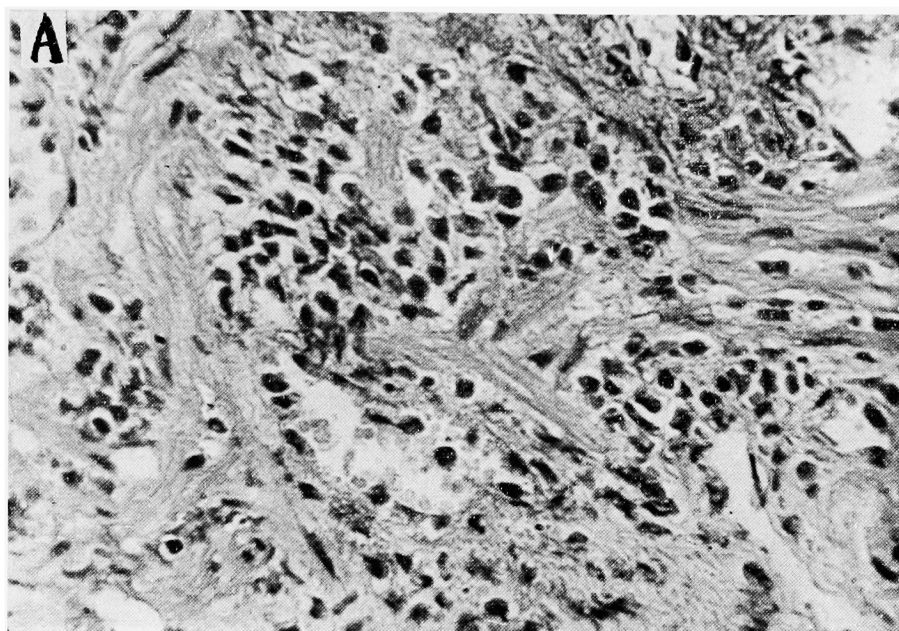


Fig. 35. 65-year-old. Biopsy (Estrogen therapy). Much of the tissue consists principally of connective tissue and fibromuscular stroma. There are, however, atypical glandular structures. There are, however, areas of atypical epithelial cells suggesting previous glandular structures. A few relatively large tubular structures with lumens are also noted. In another area, there is a mass of neoplastic cells showing vacuolization of cytoplasm and pyknotic nuclei (B). Marked fibrosis of the stroma associated with degenerated epithelial cells, is noted. GRADE : C₂G₂S₁.

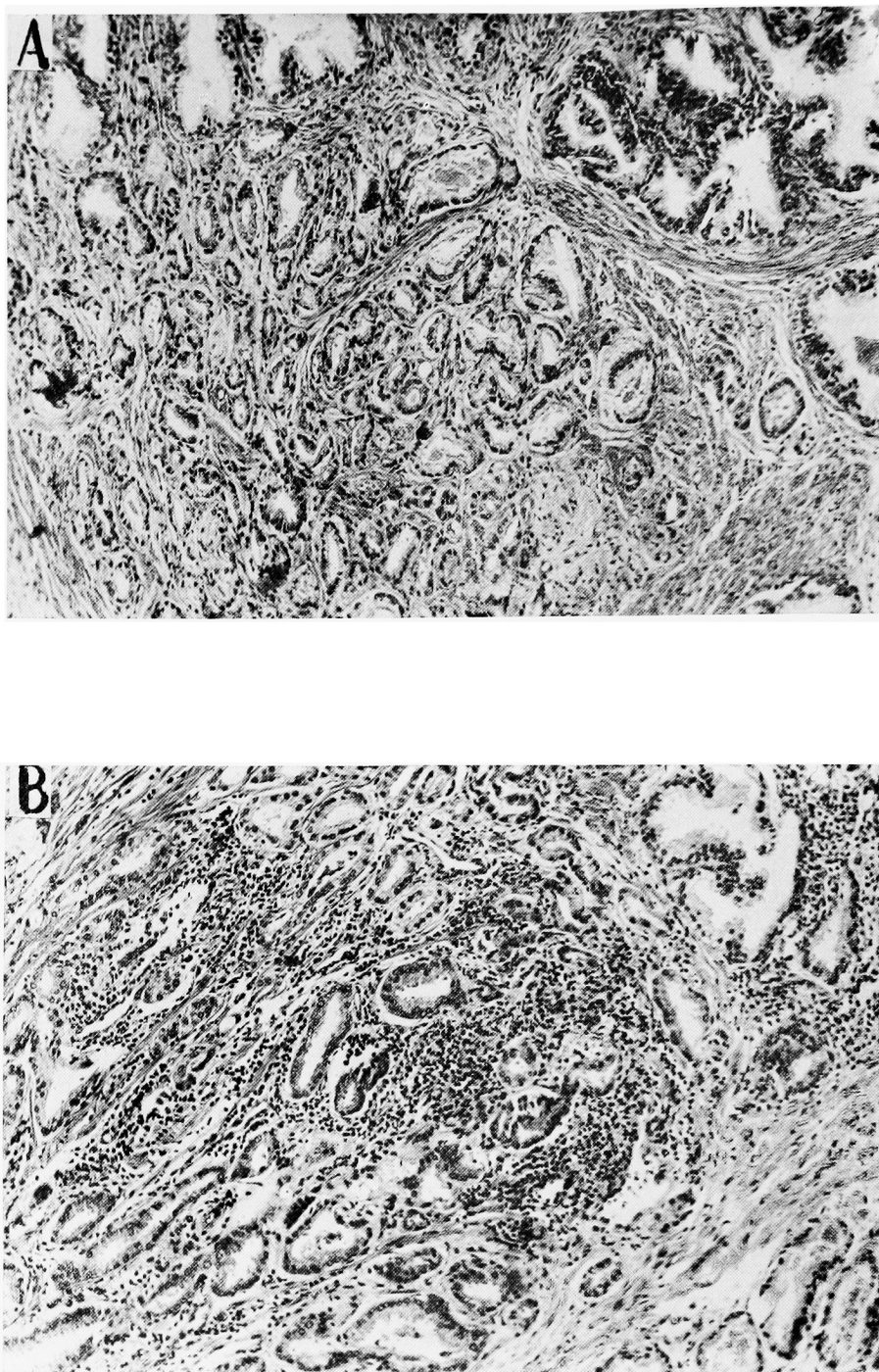


Fig. 36. 69-year-old. Total prostatectomy. In the upper part, there are irregular glands and stroma in keeping with hyperplasia. In the adjacent portion, there are areas of altered glandular structures which are small and tubular in outline with a rather irregular configuration. In some foci these glands are packed together without intervening stroma. There are areas of striking acute inflammatory cell infiltration (B). GRADE : $C_1G_1S_2$.

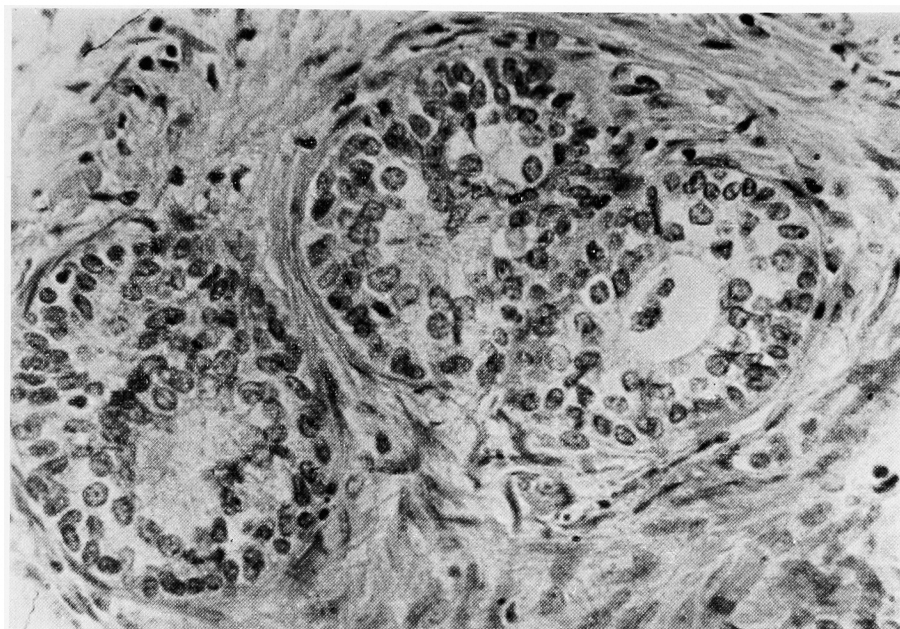


Fig. 37. 80-year-old. Prostatectomy. In the fibromuscular stroma of the prostate, there are small masses of glandular tissue in which glands are noted to lie contiguously without intervening stroma. Intraacinous extension of fairly anaplastic cells is seen with "gland within gland" formation. Extraacinous invasion is not remarkable. Mitotic figures are occasionally noted. GRADE: C₂G₁S₁.

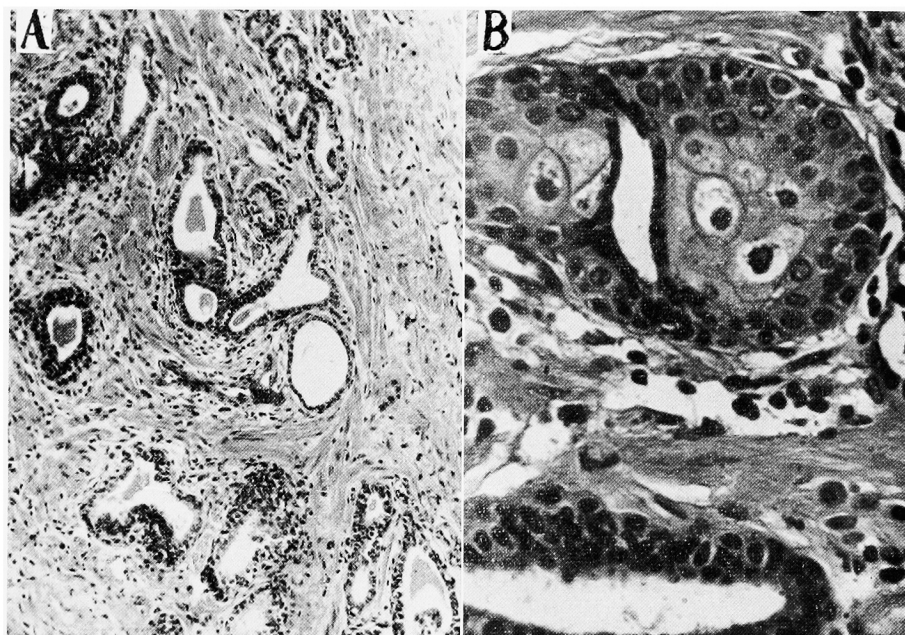


Fig. 38. 56-year-old. Radical prostatectomy. There was a grayish firm indurated area of 1.2 cm in diameter in the right lobe. The glands are quite irregular in their outline and are arranged haphazardly. Chronic inflammatory cell infiltration is fairly conspicuous. The neoplastic epithelium is focally extending into the stroma. In the individual glands the cells have moderate pleomorphism and hyperchromatism. Some of the glands are filled with stratified squamous type epithelium. GRADE: C₂G₁S₁.

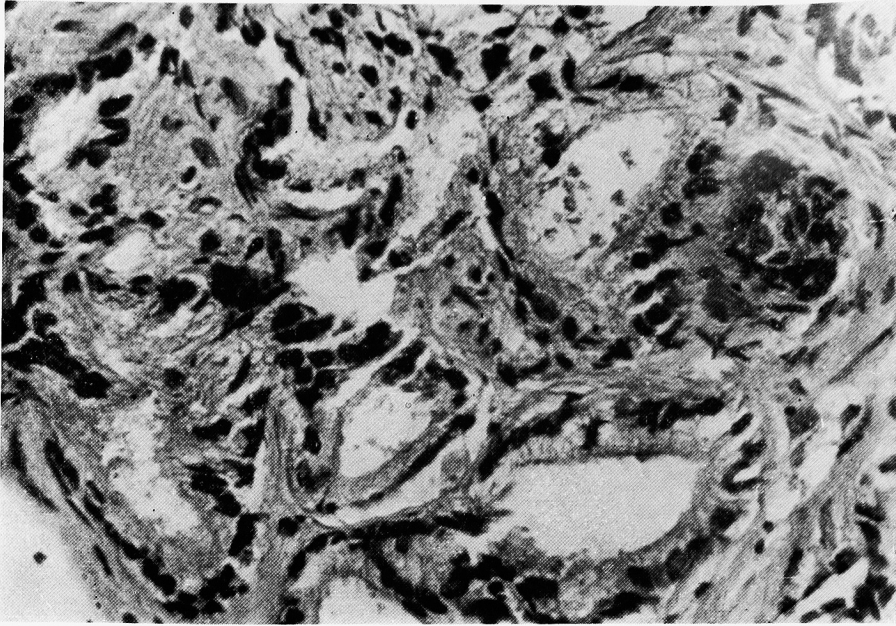


Fig. 39. 60-year-old. Biopsy (Estrogen therapy). There are numerous small tubules arranged in a disorderly manner in the fibromuscular stroma. In some areas, these structures are in close apposition. They are lined by columnar epithelium with disturbance of nuclear polarity and slight variability in nuclear size. Cytologic details are obscured in many areas. Focally there is a strong suggestion of perineural lymphatic invasion. GRADE: C₁G₁S₁.

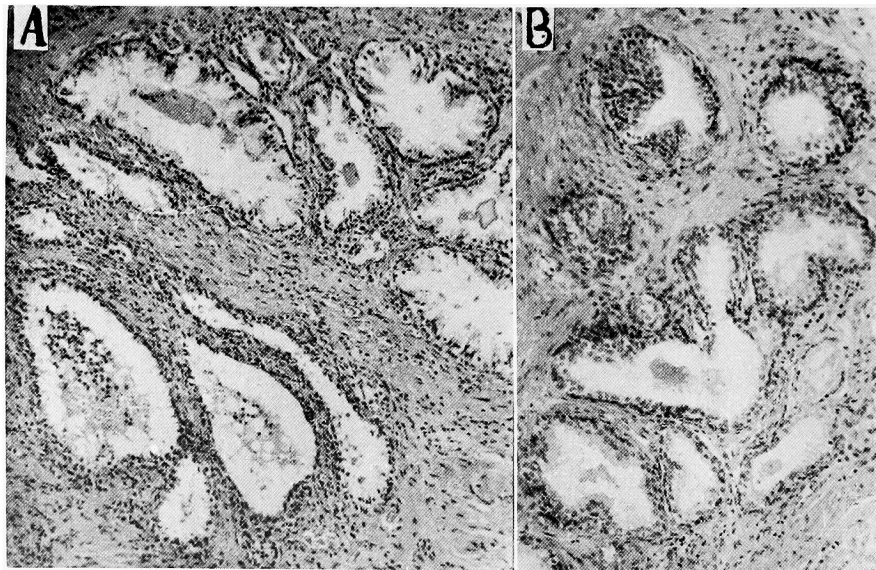


Fig. 40. 74-year-old. Total prostatectomy. Specimen consists of hyperplasia of the prostate for the most part (A). There is a focus, however, where small glands show cellular stratification. This process is directed toward the lumen and the basal cell layer is not involved. No invasive sign is conspicuous (B). Senile adenosis.

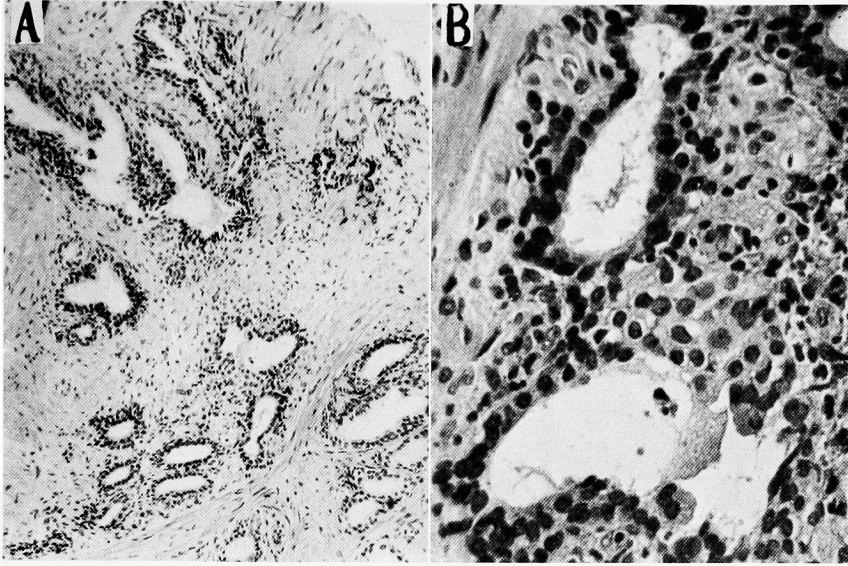


Fig. 41. 75-year-old. Biopsy. There are various size of glands, mostly small, scattered in the fibromuscular stroma. Some of them show papillary infolding into the lumen, but others are of periductal proliferation. Nuclear hyperchromatism is characteristic. Senile adenosis.

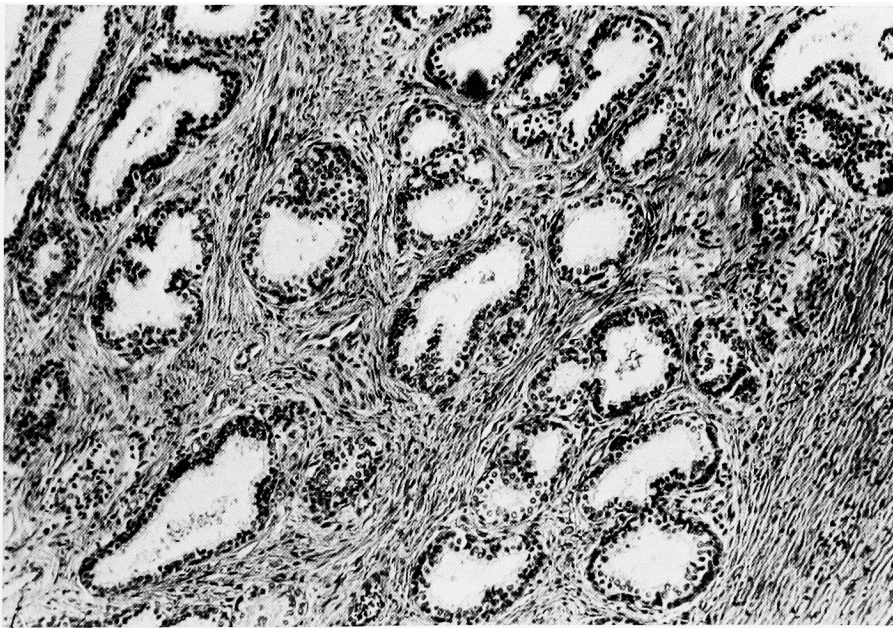


Fig. 42. 69-year-old. Total prostatectomy. This case has another portion of undifferentiated adenocarcinoma. The picture shows glands lined by tall columnar epithelium and hyperplastic fibromuscular stroma. There are scattered very small ductal structures lined by irregularly stratified epithelial cells. They are localized, surrounded by fibrous tissue, and non-invasive. Senile adenosis in the hyperplasia.

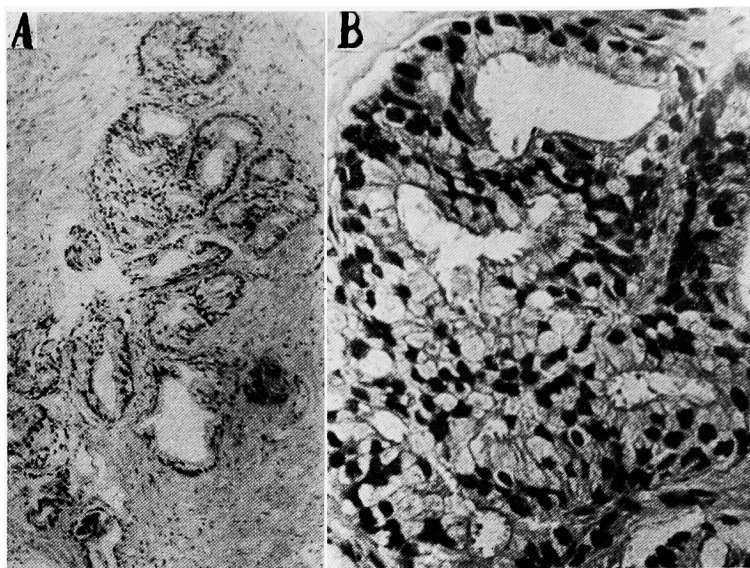


Fig. 43. 74-year-old. Biopsy. In the abundant fibromuscular stroma, a group of glands with unusual behavior is seen. Stratification of the epithelial cells toward the lumen is characteristic. Nuclear polarity is mostly well maintained. Senile adenosis.

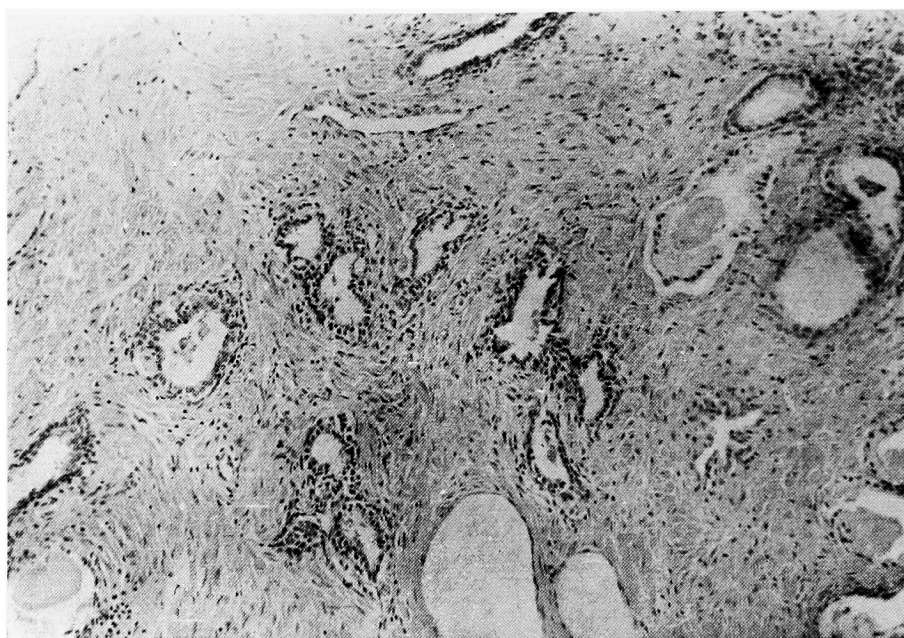


Fig. 44. 61-year-old. Total prostatectomy. Small glands are seen in hyperplastic fibromuscular stroma. Stratification or intraductal desquamation of the epithelial cells are seen partly. Senile adenosis.

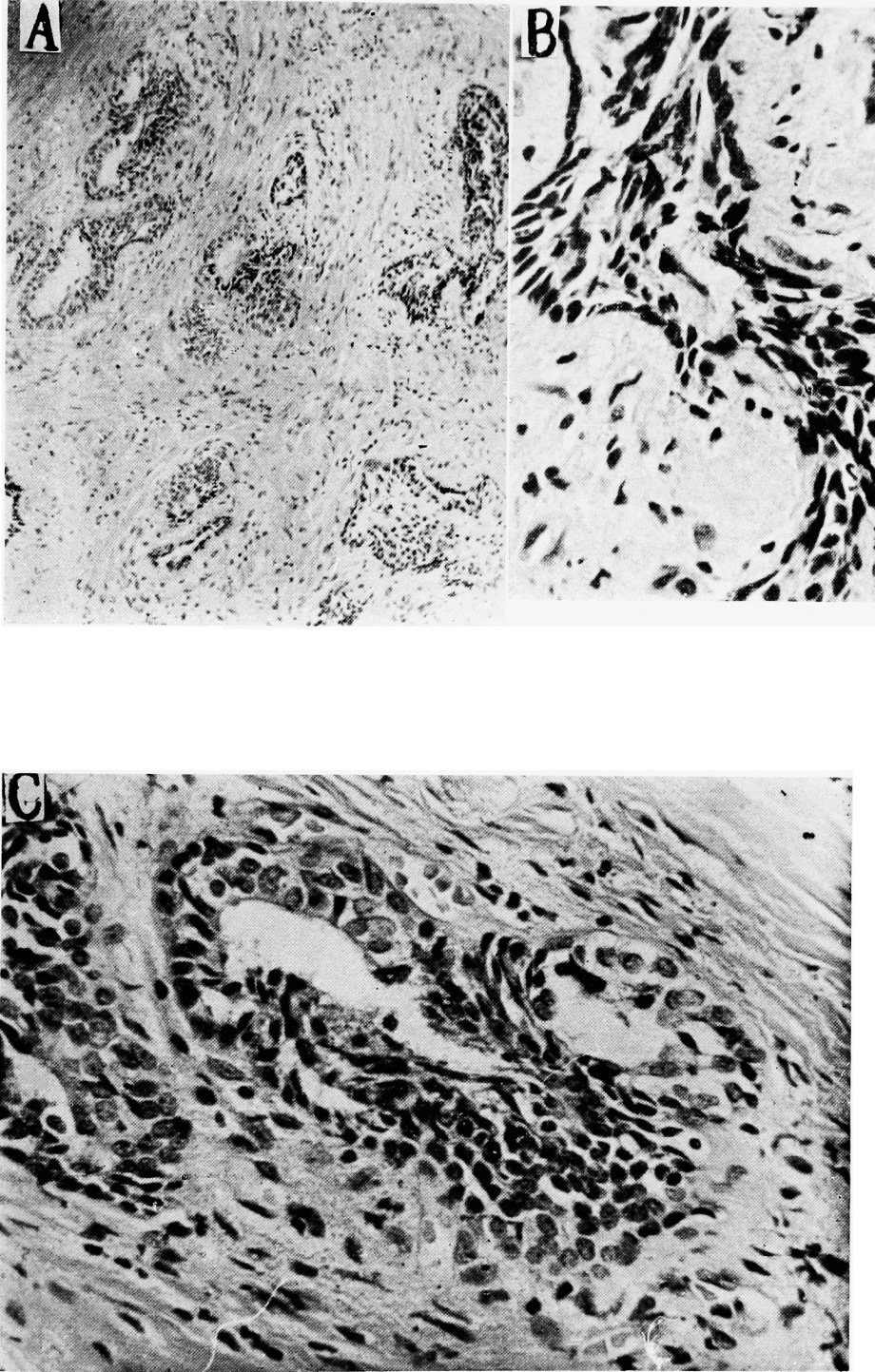


Fig. 45. 68-year-old. Prostatectomy. In the usual hyperplasia, above glandular structures were found. In the hyperplastic fibromuscular stroma, small ducts are separately present into which lumens stratified cellular proliferation is well recognized. This finding is partly characterized by squamous metaplasia. Senile adenosis.

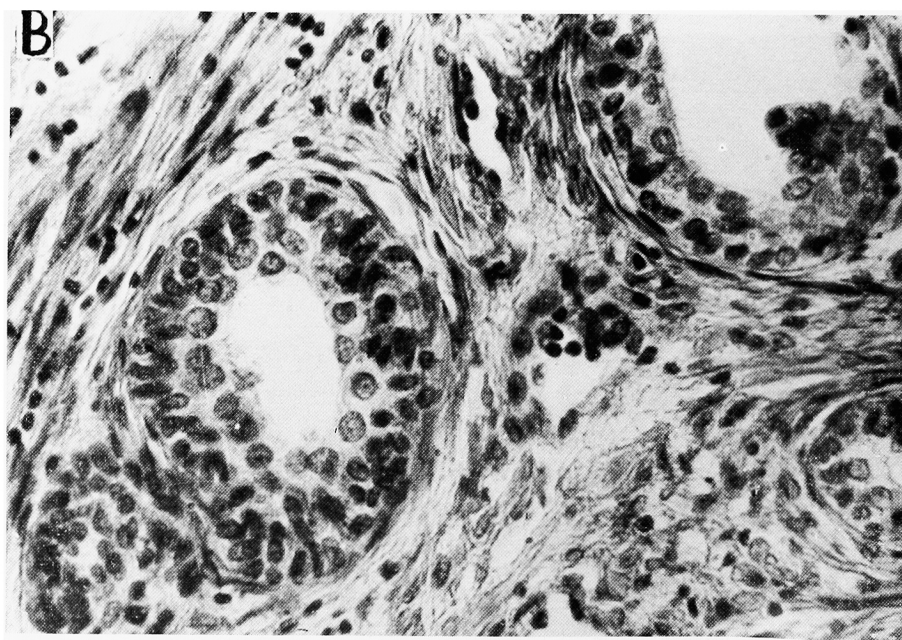
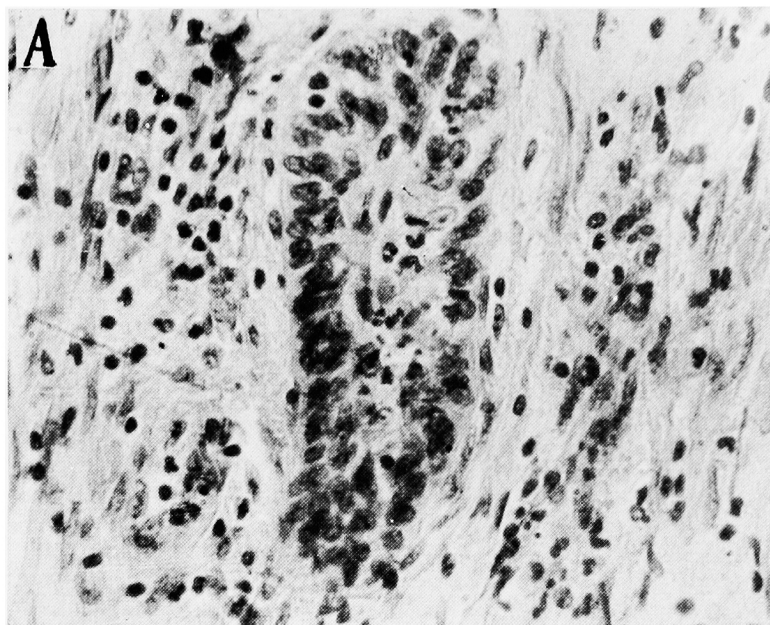


Fig. 46. 64-year-old. Prostatectomy. This is an unusual feature of the gland found in benign hyperplasia. Cellular proliferation toward the lumen to such an extent as ductal occlusion occurs. Periductal fibrosis is seen with round cell infiltration. In epithelial proliferation and stratification in another portion (B), glands are regular in shape being surrounded by fibromuscular ring. Senile adenosis.

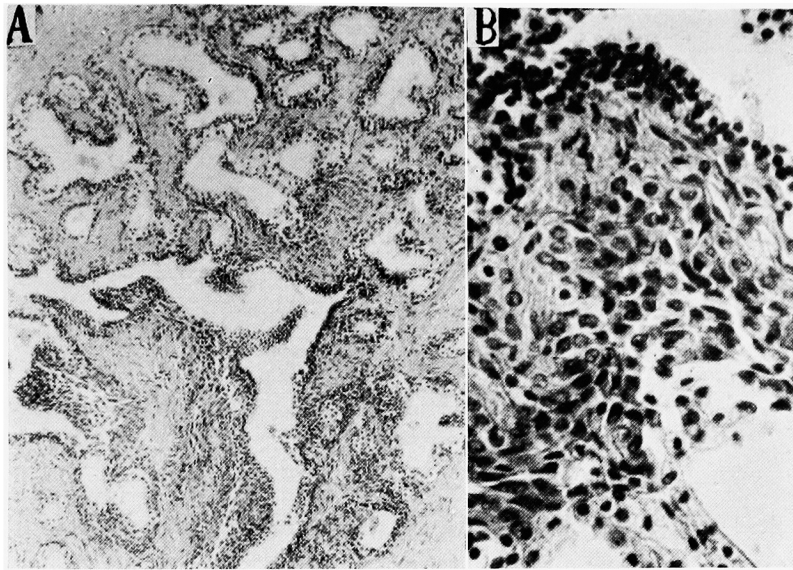


Fig. 47. 60-year-old. Total prostatectomy. There are acinar structures somewhat different from the usual hyperplastic pattern. Some of the gland show papillary infolding where the epithelial cells are crowded with nuclear stratification. Tendency of squamous metaplasia is suggesting. In the stroma no infiltration is remarkable. Senile adenosis.

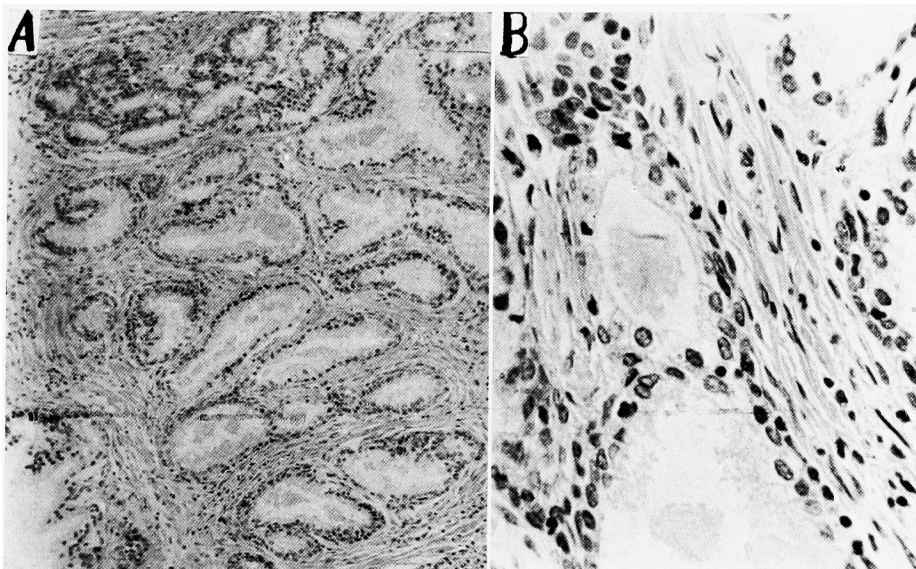


Fig. 48. 77-year-old. Prostatectomy. Mostly composed of mature acini. In the upper portion, however, minute area shows closely packed small ducts some of which have crowded cells. Senile adenosis in hyperplasia.

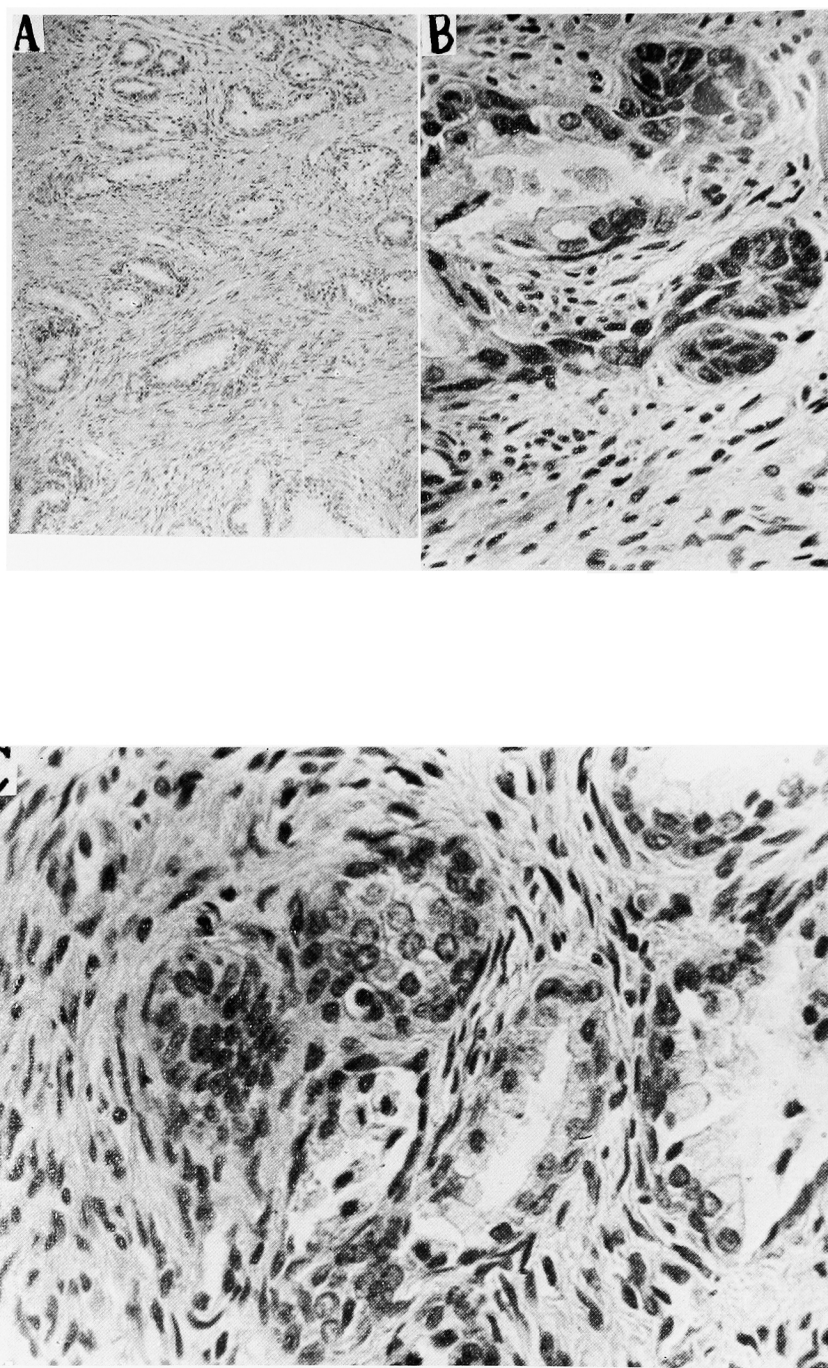


Fig. 49. 61-year-old. Total prostatectomy. There are glandular structures arranged in small groups (A). Proliferation and stratification of the epithelial cells which have large nuclei (B). Another focus of atypical glandular structure (C). Crowded cells in the small duct are seen. Senile adenosis.

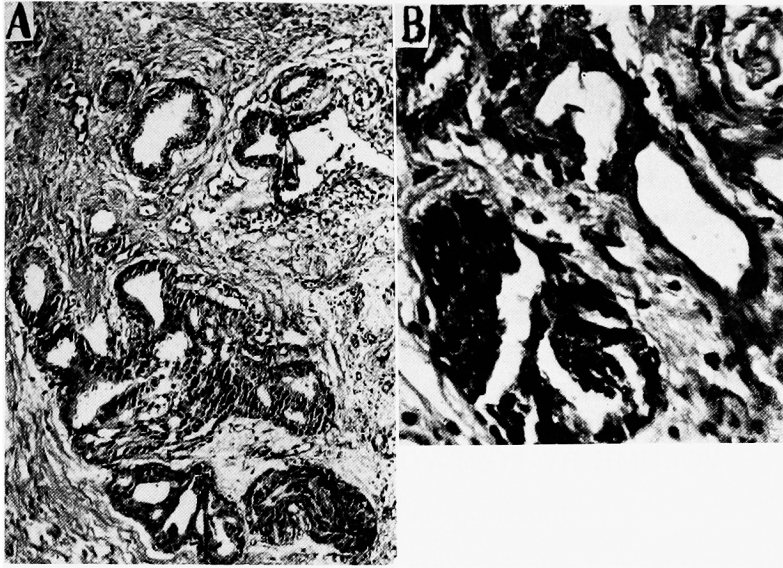


Fig. 50. 71-year-old. TUR. In the hyperplastic change, there are moderately large tubular structures partially filled with atypical epithelium. There is a high nuclear cytoplasmic ratio. Stromal hyperplasia is seen with focal infiltration of a few lymphocytes. Senile adenosis.

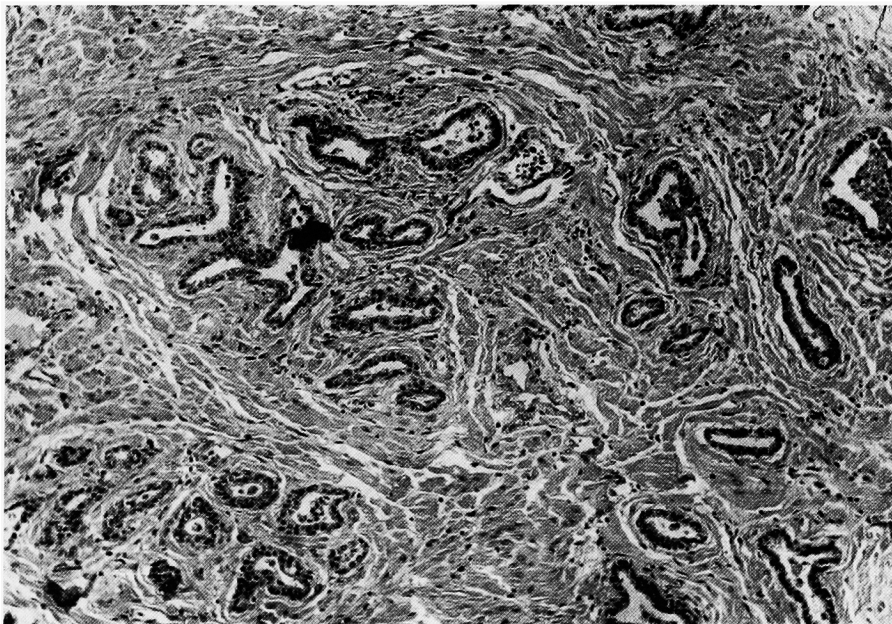


Fig. 51. 66-year-old. Total prostatectomy. Scattered are many ducts in the abundant fibromuscular tissue, however, they tend to form the lobular pattern in accord with the circularly arranged fibromuscular component. No contiguous growth is seen. Senile adenosis.