

前立腺全摘除術標本における腫瘍体積と PSA 再発との関連について

橋本 安弘, 百瀬 昭志, 岡本亜希子, 山本 勇人
畠山 真吾, 岩渕 郁哉, 米山 高弘, 古家 琢也
神村 典孝, 大山 力

弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座

RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR VOLUME AND PSA RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Yasuhiro HASHIMOTO, Akishi MOMOSE, Akiko OKAMOTO, Hayato YAMAMOTO,
Shingo HATAKEYAMA, Ikuya IWABUCHI, Takahiro YONEYAMA, Takuya KOIE,
Noritaka KAMIMURA and Chikara OHYAMA

The Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

We examined whether the tumor volume (TV) is a good predictor of PSA recurrence after radical prostatectomy. Data were collected for 158 patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy without neoadjuvant hormonal therapy in our hospital since April 2005 to September 2007. Along with the routine pathological assessment, TV was assessed in all prostatectomy specimens. PSA recurrence was defined as PSA levels of greater than 0.2 ng/ml. The TVs were 1.81 ± 1.66 ml (mean $\pm$ SD) ranging from 0.02 to 8.20 ml. The TV in cT1c was 1.77 ± 1.64 , and 1.89 ± 1.72 ml in cT2 (not significant). Significant differences were observed between TV and pT. The TVs in pT2a, pT2b and pT3/4 were 0.54 ± 0.54 , 1.63 ± 1.47 and 2.67 ± 1.80 ml, respectively. The median follow-up period was 32.3 months (range from 15 to 45) after radical prostatectomy, and PSA recurrence was observed in 32 cases. Patients with smaller TV (TV < 1.3 ml) had a higher PSA-free survival rate (89.5%) than those with a larger TV (TV $\geq$ 1.3 ml, 66.7%) with a significant difference at $p < 0.001$ (log-rank test). A multivariate analysis was performed for PSA, TV, pT, Gleason Score (GS), and surgical margins. Significant differences were observed for GS, and surgical margins, but not for TV. Clinically organ-confined disease in Japanese patients with prostate cancer included various cancers from clinically insignificant to locally advanced ones. In our series, TV was not regarded as a predictor of PSA recurrence after radical prostatectomy.

(Hinyokika Kiyo 56 : 91-94, 2010)

Key words : Tumor volume, PSA recurrence

緒 言

前立腺全摘除術後の PSA 再発の予測因子として術前 PSA, pathological T (pT), Gleason Score (GS) などがあげられる^{1,2)}。1999年, Stamey らは前立腺全摘除術が施行された379例について検討した結果, 腫瘍体積 (TV) と PSA 再発との間に強い相関関係があることを示した³⁾。しかし, 全摘後予後因子としての TV の意義に関しては否定的な報告もあり^{4,5)}, 見解の一致を見ていないのが現状である。今回われわれは術前ホルモン療法なしで前立腺全摘除術を施行した T1/T2 前立腺癌158例について TV を測定し, 術後の PSA 再発予測因子としての意義を検討した。

対 象 と 方 法

対象は2004年4月から2007年9月まで弘前大学医学

部附属病院にて前立腺全摘除術を施行した T1/T2 前立腺癌158例である (術前ホルモン療法なし)。年齢, PSA の中央値はそれぞれ68 (52~78), 6.9 ng/ml (0.5~54.2) で cT1c : 101例, cT2a/b : 57例であった。尚, われわれの施設では cT2c はハイリスク群として術前ホルモン化学療法を施行しているので, 今回の検討対象とはしなかった。対象症例の概要を Table 1 に示した。前立腺癌の病期分類は2002年度版 TNM 分類に従った。

ホルマリン固定した全摘標本は厚さ 5 mm に全割し, HE 標本を作製した。HE 標本を弱拡大下で腫瘍部分をマーキングし画像解析装置に入力, SCION image (Scion Corporation, Frederick, Maryland, USA) にて腫瘍面積を測定し体積を推定した。術後は3カ月ごとに高感度 PSA を測定し, PSA 値が 0.2 ng/ml 以上になった時点を PSA 再発と定義した。

Table 1. Clinicopathological characteristics of prostatic cancer patients

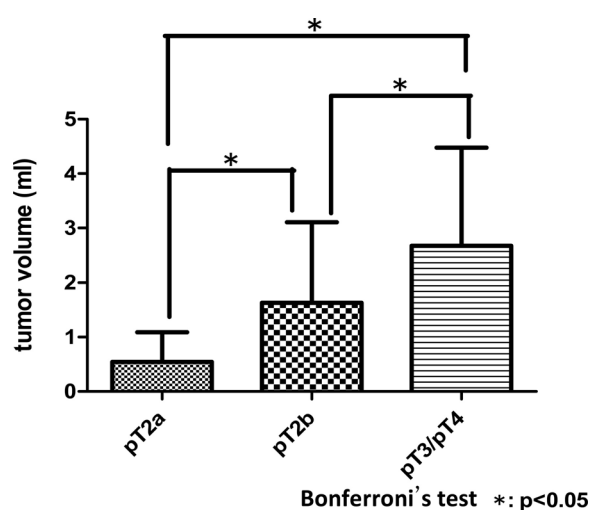
Age	68 (52-78)
PSA (ng/ml)	6.9 (0.5-54.2)
Clinical stage ^a	
cT1c	101
cT2a/b	57
Pathological stage ^a	
pT2a	24
pT2b	79
pT3a	51
pT3b	3
pT4	1
Gleason score	
7 $\geq$	101
8	22
9	35
Surgical margin	
(-)	115
(+)	43

^a: 2002TNM staging system was used.

TV の 2 群間の検定には Mann-Whitney *U* test を用い、3 群間の検定には 1 元配置分散分析および Bonferroni の多重比較を行った。PSA 再発の検定では Kaplan-Meier 法で非再発曲線を描き、Log-rank test で検定した。また、PSA 再発の予測因子の検定に χ^2 検定を施行し、そこで有意差が認められた因子で Cox's comparison hazard model を用いて多変量解析を行った。p<0.05 をもって統計的に有意と判定した。

結 果

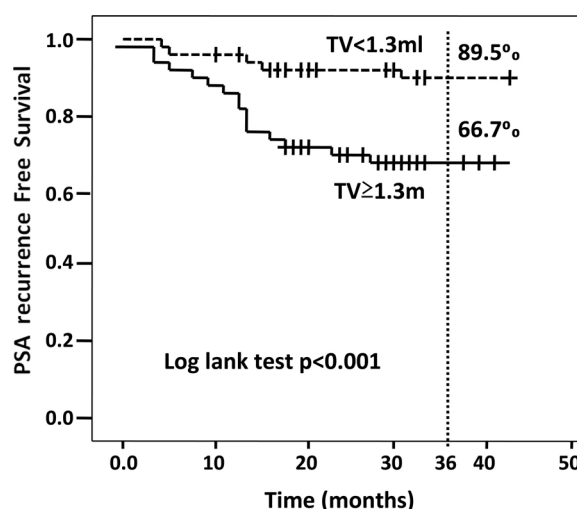
全摘標本の病理学的病期は pT2a : 24例, pT2b : 79例, pT3a : 51例, pT3b : 3例, pT4 : 1例であり pT3

**Fig. 1.** Relationship between tumor volume and pT stage. Tumor volume increased according to the pathological T stage.

以上が55例 (34.8%) に認められた (Table 1).

平均腫瘍体積は 1.81 ± 1.66 ml (mean $\pm$ SD) (range : 0.02~8.20) であり cT1c : 1.77 ± 1.64 ml, cT2a/2b : 1.89 ± 1.72 ml と cT1c と cT2a/2b の TV には有意差は認められなかった。一方、病理学的病期では、pT2a, pT2b, pT3/4 の平均 TV はそれぞれ 0.54 ± 0.54 , 1.63 ± 1.47 , 2.67 ± 1.80 ml であり、pT が進行するほど TV は有意に増大した (p<0.05) (Fig. 1)。

前立腺全摘除術後の観察期間の中央値は32.3カ月 (15~45カ月) で PSA 再発は32例 (20.2%) に認められた。TV の中央値を用いて TV <1.3 ml と TV $\geq$ 1.3 ml に分けて検討したところ術後36カ月の PSA 非再発率は TV <1.3 ml で89.5%, TV $\geq$ 1.3 ml で66.7%あり、Log-rank test で p<0.001 と有意差を認めた (Fig. 2)。

**Fig. 2.** Kaplan-Meier curves for PSA recurrence free survival. The patients were divided into two groups according to the tumor volume. Patients with a larger tumor volume had a significantly higher PSA recurrence rate (p<0.001).**Table 2.** Univariate and multivariate analysis of several parameters as PSA failure

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Hazard ratio	P value	Hazard ratio	P value
Age (69 > vs 69 $\leq$)	1.152	0.845	—	—
PSA (ng/ml) (7 > vs 7 $\leq$)	2.377	0.031	1.293	0.521
Tumor volume (1.3 ml > vs 1.3 ml $\leq$)	3.846	0.001	2.055	0.136
Pathological T (T2 vs T3 or T4)	4.604	0.000	1.421	0.507
Gleason score (7 $\leq$ vs 8, 9)	3.551	0.000	2.197	0.036
Surgical margin status (ew (-) vs ew (+))	5.383	0.000	3.090	0.023

PSA 再発の危険因子に関して単変量解析を施行したところ PSA, TV, pT, GS, surgical margin status が有意な因子として残った。これらについて多変量解析を施行したところ GS, surgical margin status は有意な因子であったが TV は有意な因子とはならなかった (Table 2)。

考 察

Stamey らは, 1983~1992年までに行われた前立腺全摘除術症例379例を検討したところ TV が 0.5~2.0 ml では14%, 2.0~6.0 ml では39%, 6.0~12.0 ml では61%, 12 ml 以上では97%が PSA 再発になるとして TV と PSA 再発には密接な相関関係があると報告した³⁾。最近でも TV が PSA 再発と深く関係があるという報告がみられる^{6,7)}。しかし, Kikuchi らは 1,302例の前立腺癌手術症例を検討し, 1995年以前の TV の平均が 2.16 ml であるのに対して1995年以降は 1.25 ml と有意に低下し, 多変量解析では TV は独立した予後因子とはならないとしている⁴⁾。

今回のわれわれの検討では, TV の平均は 1.81 ml で cT1 と cT2 の間で有意差を認めなかった。直腸診で触知しないとは言え, cT1c の TV は小さいものから大きいものまで変化に富むこと⁸⁾が一因と考えられる。さらに, 今回の検討では cT2c を対象としなかったことも影響しているのかもしれない。

TV と pT との間には有意な関係が認められ, TV < 1.3 ml と TV ≥ 1.3 ml に分けると術後36カ月での PSA 非再発率は TV < 1.3 ml で89.5%, TV ≥ 1.3 ml で66.7%であり, Log rank test にて有意差が認められた。しかし, 多変量解析では TV は GS, surgical margin status と比較して PSA 再発予測因子としては劣っていると考えられた。Stamey らの報告は TV が 0.5~12 ml 以上の広範囲にわたる症例を用いての検討であり, Kikuchi らやわれわれの症例のように TV が小さい症例に限って検討すれば, 同様の結果がえられたかもしれない。

日本人の前立腺全摘除標本の TV の検討では, 1996年 Egawa らは 3.0 ml⁹⁾, 2002年には Furuya らが 3.4 ml⁸⁾と報告している。また, 2005年 Matsui らは, pT2 症例で PSA 再発していない症例の TV の平均は 1.33 ml, したものでは 2.26 ml であるとしている¹⁰⁾。以上より年代とともに手術症例の TV は減少していることが伺われる。いわゆる stage migration¹¹⁾ がわが国でも生じており, それに伴って TV も減少傾向にあると考えられる。

前立腺全摘除後の予後因子としての有用性という側面から考えると, TV の減少に伴って, 以前より TV 測定の意義が低くなりつつあることが指摘されている^{4,12)}。今回のわれわれの検討でも, TV が大きいほ

ど PSA 再発のリスクは高くなったが, 多変量解析では有意な危険因子ではなかった。PSA 再発予測因子として臨床的に有用なバイオマーカーの開発が必要であろう。

結 語

臨床的限局性前立腺癌と診断された158例について TV を測定した。病理学的病期が進むと有意に TV は増大したが, 多変量解析では TV は PSA 再発の有意な危険因子とはならなかった。

文 献

- 1) Khan MA, Partin AW, Mangold LA, et al.: Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer. *Urology* **62**: 866-871, 2003
- 2) Sim HG, Telesca D, Culp SH, et al.: Tertiary Gleason pattern 5 in Gleason 7 prostate cancer predicts pathological stage and biochemical recurrence. *J Urol* **179**: 1775-1779, 2008
- 3) Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al.: Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* **281**: 1395-1400, 1999
- 4) Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, et al.: Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* **172**: 508-511, 2004
- 5) van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, et al.: Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol* **26**: 237-241, 2008
- 6) Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN, et al.: Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. *Mod Pathol* **18**: 886-890, 2005
- 7) Nelson BA, Shappell SB, Chang SS, et al.: Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* **97**: 1169-1172, 2006
- 8) Furuya Y, Fuse H, Nagakawa O, et al.: Preoperative parameters to predict tumor volume in Japanese patients with nonpalpable prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **7**: 109-113, 2002
- 9) Egawa S, Satoh T, Suyama K, et al.: Significance of preoperative parameters for predicting tumor volume in nonpalpable prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **26**: 356-361, 1996
- 10) Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, et al.: Risk stratification after radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer using volume-weighted mean nuclear volume. *Prostate* **64**: 217-223, 2005

- 11) Dong F, Reuther AM, Magi-Galluzzi C, et al.: Pathologic stage migration has slowed in the late PSA era. *Urology* **70**: 839-842, 2007
- 12) Merrill MM, Lane BR, Reuther AM, et al.: Tumor volume does not predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with surgical Gleason score 6 or less prostate cancer. *Urology* **70**: 294-298, 2007

(Received on April 22, 2009)
(Accepted on August 20, 2009)