

前立腺全摘除術標本から顕微鏡下に測定した切除断端陽性長と生化学的再発リスクとの関係についての検討

木村 博子*, 植村 祐一**, 恵 謙***, 福澤 重樹
市立島田市民病院泌尿器科

INVESTIGATION OF THE RISK FOR BIOCHEMICAL RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY USING THE LENGTH OF THE POSITIVE SURGICAL MARGIN MICROSCOPICALLY MEASURED FROM THE SURGICAL SPECIMEN

Hiroko KIMURA, Yuichi UEMURA, Yuzuru MEGUMI and Shigeki FUKUZAWA
The Department of Urology, Shimada Municipal Hospital

Radical prostatectomy is one of the major treatment options for patients with localized prostate cancer, and biochemical recurrence (BCR) after surgery is regarded as one of the representative indicators of the oncological outcome. The positive surgical margin (PSM) of the surgical specimen is considered to be one of the risk factors for BCR and its length (LPSM) was reported to be positively correlated with the risk for BCR. We retrospectively investigated the relationship between BCR and LPSM in 115 patients who underwent radical retropubic prostatectomy or laparoscopic radical prostatectomy without neoadjuvant hormone therapy at Shimada Municipal Hospital between 2008 and 2016. We found that the patients with a LPSM of 3 mm or longer had a higher risk for BCR than those with a LPSM shorter than 3 mm (HR 10.98, 95% confidence interval: 3.09-39.06, $p < 0.001$), and patients with pT3 disease with a LPSM of 3 mm or longer had a higher risk for early BCR. Therefore, the LPSM may be a useful parameter to predict BCR after radical prostatectomy.

(Hinyokika Kyo 66 : 337-342, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_10_337)

Key words: Localized prostate cancer, Radical prostatectomy, Length of positive surgical margin, Biochemical recurrence

緒 言

限局性前立腺癌に対する前立腺全摘除術後の生化学的再発 (biochemical recurrence : BCR) のリスク因子の1つとして、切除断端陽性 (resection margin 1 : RM1) が知られている¹⁻³⁾。報告によると切除断端陰性 (RM0) 症例の5年生化学的再発生存 (biochemical recurrence free survival : bRFS) 率は83%であるのに対し RM1 症例では53%とされる¹⁾。

BCR が前立腺全摘除術後の制癌性の指標の1つとして用いられる背景には、第1に、限局性前立腺癌は前立腺全摘除術後の10年生存率が80~91%と報告されており⁴⁾、きわめて長期の観察が必要となること、第2に、臨床的再発や癌特異死亡の前には大部分の症例において BCR を来すということが挙げられる。

切除断端の詳細と BCR との関連についての検討の

中には、切除断端陽性部の長さ (length of positive surgical margin : LPSM) が BCR に関係するとの報告も多く、LPSM によって BCR リスクが異なり、LPSM 3 mm がその境界値との報告が散見される⁵⁻⁷⁾。Dev らの報告においては LPSM < 3 mm の症例における5年 bRFS 率は72%であるのに対し、LPSM ≥ 3 mm の症例においては54%であった⁵⁾。

今回われわれは、自施設の前立腺全摘除術標本の LPSM を測定し、3 mm 未満と 3 mm 以上の症例の BCR を比較検討した。

対 象 と 方 法

1. 対 象

2008年1月~2016年7月の間に市立島田市民病院泌尿器科において、恥骨後式根治的前立腺摘除術 (radical retropubic prostatectomy : RRP) または腹腔鏡下根治的前立腺摘除術 (laparoscopic radical prostatectomy : LRP) を行い、術後3カ月以上経過観察が可能であった臨床病期 cT1-cT3 の前立腺癌患者を対象とした。

* 現 : 京都大学大学院医学研究科泌尿器科学講座

** 現 : 公立豊岡病院組合立豊岡病院泌尿器科

*** 現 : 浜松労災病院泌尿器科

術前内分泌療法を行った23例，病理学的に切除断端診断が不能であった症例および pT4 症例の 5 例を除く115例の bRFS 率について後方視的解析を行った。

2. 術式

術式の概略は，RRP は下腹部正中切開による後腹膜到達法で逆行性剥離にて行い，LRP は主に下腹部 5 ポートによる後腹膜到達法で順行性剥離にて行った。

神経温存は患者が希望した場合に，D'Amico 分類の低リスク群に該当する症例の生検陰性側のみに行った。

骨盤リンパ節郭清については D'Amico 分類の高リスクに相当する場合，拡大郭清（総腸骨・外腸骨・内腸骨・閉鎖リンパ節）または限局郭清（閉鎖リンパ節）を，D'Amico 分類の中間リスクについては限局郭清を，D'Amico 分類の低リスクについては限局郭清または郭清なしを原則としたが，最終的な郭清範囲に

ついては，術前の画像検査結果や主治医の判断を含め個々に決定した。

3. 摘出標本の病理学的検討

摘出標本は前立腺癌取り扱い規約に準じて処理し^{8,9)}，インクを塗布した標本断端に前立腺癌の露出を認めなかった場合は RM0，露出を認めた場合は RM1 とし，露出を認めた断端の長さを LPSM とした。LPSM は筆頭著者が顕微鏡下に RM1 部を同定観察し，0.5 mm 目盛りのメジャーを用いて40～100倍の顕微鏡拡大視野で実測した。複数箇所が RM1 の場合の LPSM は Dev らの報告に準じてその総和とした⁵⁾。RM1 症例はさらに LPSM <3 mm 症例と LPSM ≥3 mm 症例に分類した。TNM分類については，2010年12月までの症例は前立腺癌取り扱い規約第3版に準じ⁸⁾，2011年1月以降は第4版に準拠した⁹⁾。

4. 生化学的再発の定義

BCR については PSA 値が 0.2 ng/ml 以上を基準と

Table 1. Characteristics of patients with the negative (RM0) and the positive (RM1) surgical margin of the surgical specimen

Factor n	RM0 73	RM1 42	p-value
Age, years old, median [IQR]	68 [65, 73]	67 [63, 70]	0.460
Initial PSA, ng/ml, median [IQR]	5.72 [5.00, 7.05]	6.77 [5.42, 8.98]	0.031*
Biopsy grade group, n (%)			
1 (3+3)	25 (34.2)	16 (38.1)	0.853
2 (3+4)	21 (28.8)	13 (31.0)	
3 (4+3)	12 (16.4)	4 (9.5)	
4 (8)	8 (11.0)	6 (14.3)	
5 (≥9)	7 (9.6)	3 (7.1)	
Clinical T stage, n (%)			
≤T2a	54(74.0)	27 (64.3)	0.453
T2b	6 (8.2)	6 (14.3)	
≥T2c	13 (17.8)	9 (21.4)	
Lymph node dissection, n (%)			
no	41 (56.2)	22 (52.4)	0.464
yes	32 (43.8)	20 (47.6)	
Nerve sparing, n (%)			
no	68 (93.2)	40 (95.2)	1.000
yes	5 (6.8)	2 (4.8)	
Pathological grade group, n (%)			
1 (3+3)	13 (18.3)	5 (11.9)	0.813
2 (3+4)	33 (46.5)	22 (52.4)	
3 (4+3)	11 (15.5)	7 (16.7)	
4 (8)	6 (8.5)	5(11.9)	
5 (≥9)	8(11.3)	3 (7.1)	
Pathological T stage, n (%)			
pT2	67 (91.8)	31 (73.8)	0.016*
pT3a	4 (5.5)	4 (9.5)	
pT3b	2 (2.7)	7 (16.7)	
Observation period, years, median [IQR]	2.82 [1.70, 4.82]	2.63 [1.14, 4.10]	0.363

IQR: interquartile range.

した. 術後 PSA 値が 0.2 ng/ml 未満となった後, 0.2 ng/ml 以上となって 2 回連続上昇した場合を BCR ありと判定し, PSA 値が 0.2 ng/ml 以上となった初回測定日を再発日とした. 術後 PSA 値が 0.2 ng/ml 未満とならなかった場合は術日を再発日とした^{8,9)}.

5. 統計学的解析手法

患者背景因子の比較には Mann-Whitney U 検定, chi-square 検定あるいは Fisher の正確検定を用いた. bRFS 率曲線は Kaplan-Meier 法にて描出し, 2 群間の差は log-rank 検定にて比較した. 生存期間に対する解析は Cox 比例ハザード回帰分析にて行い, LPSM ≥ 3 mm となる因子の解析はロジスティック回帰分析にて行った. いずれの解析結果も p 値 0.05 未満をもって統計学的に有意差ありとした. 統計解析ソフトウェアは, R version 3.6.1 (The R foundation for statistical computing platform) EZR version 2.6-0 を用いた.

結 果

患者背景を Table 1 に示す. RM0 症例は 73 例で観察期間の中央値は 2.8 [四分位点: 1.7, 4.8] 年, RM1 症例は 42 例で観察期間は 2.6 [1.1, 4.1] 年であった. 診断時 PSA 値 ($p=0.031$), 病理学的病期 (pathological T-stage: pT) ($p=0.016$) において両群間で有意差を認めたが, 年齢, 生検 grade group (biopsy grade group: bGG), 臨床病期 (cT), リンパ節郭清の有無, 神経温存の有無, 病理学的 grade group (pathological grade group: pGG), 観察期間については差を認めなかった (Table 1). 対象症例においてはリンパ節転移を有する症例は認めなかった.

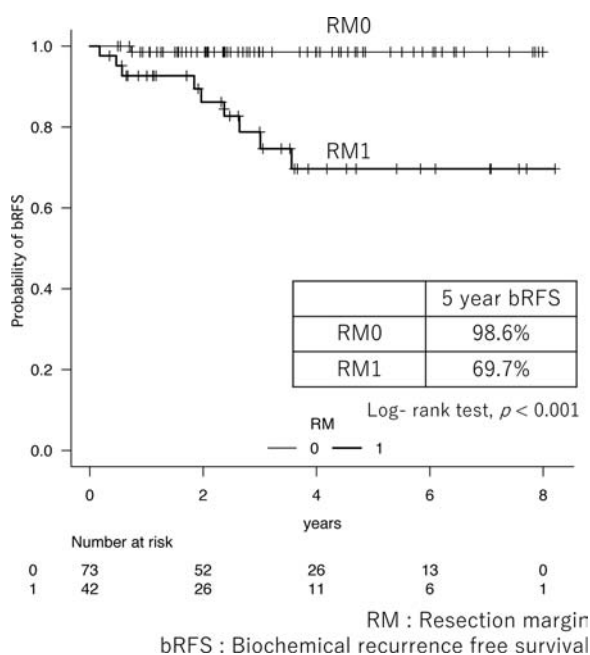


Fig. 1. Biochemical recurrence-free survival curve of the patients with the negative (RM0) and the positive (RM1) surgical margin.

RM0 症例と RM1 症例の 2 群で bRFS 率曲線を比較した (Fig. 1). Log-rank 検定にて両群間に有意差を認め ($p < 0.001$), 5 年 bRFS 率は RM0 症例が 98.6%, RM1 症例が 69.7% であった.

LPSM < 3 mm 症例と LPSM ≥ 3 mm 症例の患者背景を Table 2 に示す. LPSM < 3 mm 症例は 25 例で観察期間の中央値は 2.0 [四分位点: 1.2, 2.5] 年, LPSM ≥ 3 mm 症例は 17 例で観察期間は 2.1 [0.9, 2.6] 年であった. 診断時 PSA 値 ($p=0.582$) をはじめとしたすべての患者背景因子において 2 群間に差を認めなかった (Table 2).

LPSM < 3 mm 症例と LPSM ≥ 3 mm 症例間でも bRFS 率曲線に有意差を認め ($p=0.042$), LPSM ≥ 3 mm 症例において bRFS 率が低下する傾向を認めた (Fig. 2). LPSM < 3 mm 症例, LPSM ≥ 3 mm 症例の 5 年 bRFS 率はそれぞれ, 83.7, 44.9% であった.

LPSM ≥ 3 mm 症例となる術前因子の解析のため, D'Amico のリスク分類の因子である診断時 PSA, 生検 GG, cT の 3 因子を用いてロジスティック回帰分析を行ったところ, 診断時 PSA がオッズ比 1.18 (95% 信頼区間: 1.01~1.37, $p=0.036$) と有意であった (Table 3).

また BCR 症例は 10 例あり, BCR のリスクとなる術後因子の解析のため, 切除断端ステータス, pT, bGG を用いて Cox 比例ハザード回帰分析を行ったところ, 切除断端ステータス (LPSM < 3 mm vs ≥ 3 mm) は HR 10.98 (95% 信頼区間: 3.09~39.06) であり ($p < 0.001$), pT (pT3 vs pT2) は HR 7.03 (95% 信頼区間: 2.02~24.44) ($p=0.002$) と有意差を認めた (Table 4).

pT を層別化し, pT2 における LPSM < 3 mm 症例 vs ≥ 3 mm 症例の bRFS 率を Kaplan-Meier 法にて描出したところ, それぞれの 5 年 bRFS 率は 85.9, 68.2% であった (Fig. 3). pT3 症例における LPSM < 3 mm vs LPSM ≥ 3 mm の 5 年 bRFS 率は 75.0, 0.0% で (Fig. 4), 有意差は認めなかったものの, pT によらず LPSM ≥ 3 mm 症例において bRFS 率が低い傾向がみられた.

考 察

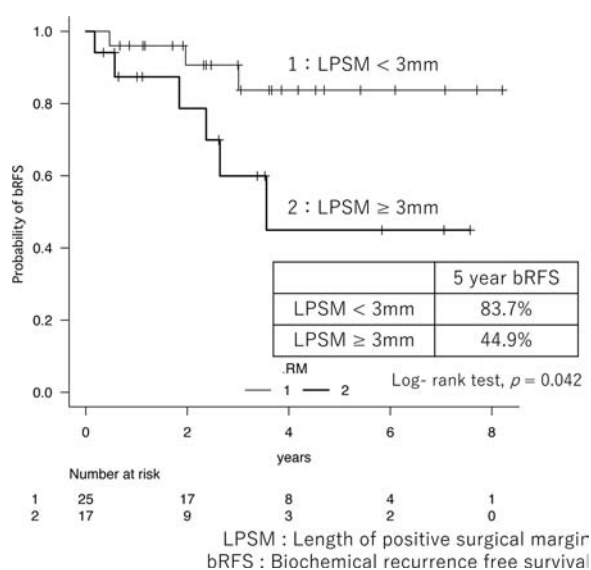
前立腺全摘除術後 BCR のリスク因子としては D'Amico 分類の高リスク群¹⁰⁾, pGS 4+3 以上^{2,11)}, pT3 以上^{2,12)}, RM1¹⁻³⁾ および腫瘍体積が大きい¹¹⁾ などが報告されている. 中でも RM1 は bRFS 率や全生存率低下の主要なリスク因子であるが¹⁾, RM1 のステータスを詳細に検討した解析によると, LPSM によって BCR のリスクが異なるという報告が見受けられる⁵⁻⁷⁾.

Shikanov らはロボット支援根治的前立腺摘除術

Table 2. Characteristics of patients with a length of the positive surgical margin (LPSM) <3 mm and ≥3 mm

Factor n	LPSM <3 mm 25	LPSM ≥3 mm 17	p-value
Age, years old, median [IQR]	66 [65, 70]	68 [63, 71]	0.877
Initial PSA, ng/ml, median [IQR]	6.60 [5.40, 8.90]	7.42 [5.50, 9.50]	0.582
Biopsy grade group, n (%)			
1 (3 + 3)	9 (36.0)	7 (41.2)	0.644
2 (3 + 4)	9 (36.0)	4 (23.5)	
3 (4 + 3)	3 (12.0)	1 (5.9)	
4 (8)	2 (8.0)	4 (23.5)	
5 (≥9)	2 (8.0)	1 (5.9)	
Clinical T stage, n (%)			
≤T2a	17 (68.0)	10 (58.8)	0.731
T2b	3 (12.0)	3 (17.6)	
≥T2c	5 (20.0)	4 (23.5)	
Lymph node dissection, n (%)			
no	16 (64.0)	6 (35.3)	0.115
yes	9 (36.0)	11 (64.7)	
Nerve sparing, n (%)			
no	23 (92.0)	17 (100.0)	0.506
yes	2 (8.0)	0 (0.0)	
Pathological grade group, n (%)			
1 (3 + 3)	3 (12.0)	2 (11.8)	0.696
2 (3 + 4)	15 (60.0)	7 (41.2)	
3 (4 + 3)	4 (16.0)	3 (17.6)	
4 (8)	2 (8.0)	3 (17.6)	
5 (≥9)	1 (4.0)	2 (11.8)	
Pathological T stage, n (%)			
pT2	18 (72.0)	13 (76.5)	0.122
pT3a	1 (4.0)	3 (17.6)	
pT3b	6 (24.0)	1 (5.9)	
Observation period, years, median [IQR]	1.97 [1.22, 2.49]	2.11 [0.89, 2.58]	1.000

IQR : interquartile range.

**Fig. 2.** Biochemical recurrence-free survival curve of the patients with a length of the positive surgical margin (LPSM) <3 mm and ≥3 mm.**Table 3.** Preoperative risk analysis of a ≥3 mm length of positive surgical margin (LPSM)

	95% CI			p-value
	OR	Lower	Upper	
Initial PSA, ng/ml	1.18	1.01	1.37	0.036*
Biopsy grade group				
1 (3 + 3)	Reference			
2 (3 + 4)	0.65	0.17	2.43	0.520
3 (4 + 3)	0.32	0.04	2.87	0.311
4 (8)	1.94	0.47	8.01	0.358
5 (≥9)	0.54	0.06	4.97	0.586
Clinical T stage				
T1	Reference			
T2	1.42	0.52	3.92	0.493

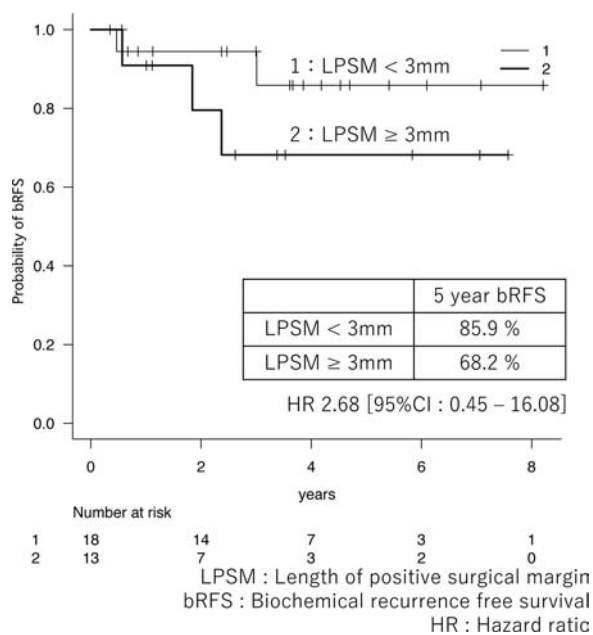
Univariate analysis, OR : Odds ratio, CI : Confidence interval.

(robotic-assisted radical prostatectomy : RARP) を行った限局性前立腺癌症例において、LPSM <1 mm 症例は RM0 症例と BCR において差を認めなかったこと

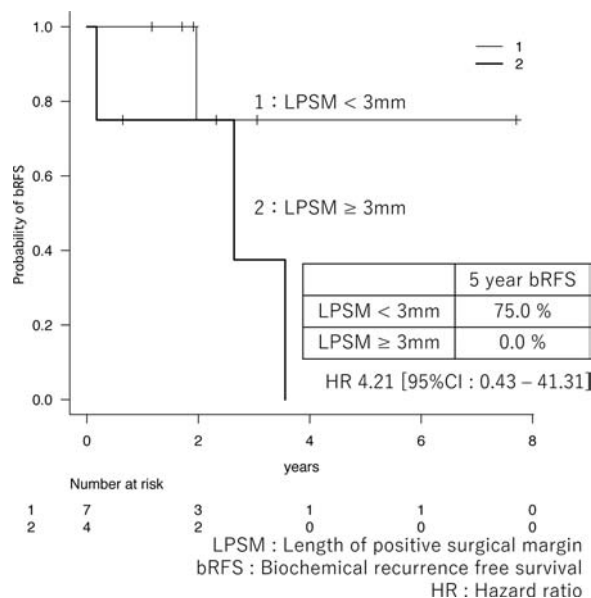
Table 4. Postoperative risk analysis of biochemical recurrence

	HR	95% CI		<i>p</i> -value
		Lower	Upper	
LPSM				
< 3 mm	Reference			
≥ 3mm	10.98	3.09	39.06	<0.001*
Pathological grade group				
1 (3 + 3)	Reference			
2 (3 + 4)	0.49	0.08	2.957	0.440
3 (4 + 3)	1.30	0.18	9.315	0.793
4 (8)	2.48	0.35	17.72	0.364
5 (≥9)	1.41	0.13	15.79	0.782
Pathological T stage				
T2	Reference			
T3	7.03	2.02	24.44	0.002*

Univariate analysis, HR : Hazard ratio, CI : Confidence interval.

**Fig. 3.** Biochemical recurrence-free survival curve of pT2 patients with a length of the positive surgical margin (LPSM) < 3 mm and ≥ 3 mm.

および, LPSM < 1 mm 症例, LPSM ≥ 1 mm かつ < 3 mm 症例, LPSM ≥ 3 mm 症例の順に BCR リスクが増加し, 2 年 bRFS 率は LPSM < 1 mm 症例で 96%, LPSM ≥ 1 mm かつ < 3 mm 症例で 90%, LPSM ≥ 3 mm 症例で 80% であったと報告した⁶⁾. また, Lee らは LPSM > 3 mm 症例と, 複数箇所 RM1 症例において BCR のリスクが高いと報告した⁷⁾. Dev らは RM1 箇所が 1 ヶ所かつ LPSM < 3 mm 症例と, 複数箇所の RM1 あるいは 1 ヶ所の RM1 であるが LPSM ≥ 3 mm の症例とを比較したところ, 後者において BCR が高率で, 5 年 bRFS 率は RM0 症例で 90%, LPSM < 3

**Fig. 4.** Biochemical recurrence-free survival curve of the pT3 patients with a length of the positive surgical margin (LPSM) < 3 mm and ≥ 3 mm.

mm 症例で 72%, LPSM ≥ 3 mm 症例で 54% であったと報告した⁵⁾.

われわれの解析でも同様に, LPSM ≥ 3 mm 症例において BCR リスクが高く, LPSM < 3 mm 症例と LPSM ≥ 3 mm 症例間の 5 年 bRFS 率に有意差を認めた ($p < 0.001$) (Fig. 2). LPSM < 3 mm 症例と LPSM ≥ 3 mm 症例の患者背景因子に差を認めないことから (Table 2), LPSM が独立した BCR 予測因子である可能性が考えられた. LPSM ≥ 3 mm 症例における BCR は LPSM < 3 mm 症例に対し, HR 10.98 (95% 信頼区間 3.09~39.06) ($p < 0.001$) であった.

これまでの報告と今回の結果から, LPSM ≥ 3 mm 症例においては BCR リスクが高いことを想定した術後経過観察が必要であると考えられた.

また Cao らおよび Psutka らは LPSM に病理学的病期を加えて詳細に検討し, pT2 症例であっても, LPSM ≥ 3 mm であると BCR および臨床的再発を生じるリスクが高まると報告した^{13,14)}. 一方で, pT3 症例は切除断端陽性の有無や LPSM によらず BCR, 臨床的再発, 癌死のリスクが高くなると報告している^{13,14)}. われわれの検討では, LPSM ≥ 3 mm 症例において bRFS 率が低く, 特に pT3 症例は pT2 症例に比べて早期に bRFS が低下する傾向が認められた.

LPSM ≥ 3 mm の症例は BCR のリスクが高いことを念頭に術後経過観察における PSA の測定間隔などを検討すること, さらに pT3 であった場合には早期に BCR する可能性が高いことや, LPSM によらず BCR, 臨床的再発, 癌死のリスクが高くなるとの報告がされていることを考慮すべきと考えられた.

本研究には複数の limitation が存在する。第1に、複数の術者成績に基づいた後方視的な研究であり、第2に、RRPとLRPの2術式が混在していることが挙げられ、手術技量とともにLPSMに影響している可能性が考えられた。第3に、対象症例のcTの診断方法が統一されていないことがある。RRP施行症例ではcT診断ツールとして直腸診とMRIが混在しているが、LRP施行症例では大部分の症例でMRIが用いられている。MRIにより術前に腫瘍の局在が明確となった症例においては、手術戦略が詳細になり切除断端ステータスやLPSMに影響した可能性がある。第4に、LPSMの評価を中央病理診断に行っていないことと、最後に、症例数が少ないことが挙げられる。しかしながら、本研究は一般病院における前立腺全摘除術施行症例のLPSMと術後BCRとの関係を示したものであり、実臨床に有用な結果であろうと考えられた。LPSMは、画像解析ソフトのような特別なツールを用いることなく簡便に実測可能で、病理学的病期と合わせてBCRリスクの情報をえることができる利点がある。今後、RRP施行症例を含めたさらに多くの症例を蓄積し、pTによる層別化も行いあらためてLPSMとbRFS率との関係を解析したいと考えている。

結 語

われわれの施設における前立腺全摘除術後のbRFS率をLPSMに着目して検討した結果、LPSM ≥ 3 mm症例はBCRのリスクが高く、特にpT3でLPSM ≥ 3 mm症例は早期にBCRとなる傾向を認めた。RM1症例においてはpTとLPSMを合わせて、BCRリスクの高低やBCRの時期の早晩を想定した慎重な術後経過観察計画を立てる必要があると考えられた。

謝 辞

LPSM測定について有益なご助言をいただきました市立島田市民病院 病理診断科 橘 充弘先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, et al.: Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5,831 patients. *Urology* **66**: 1245-1250, 2005
- 2) Punnen S, Freedland SJ, Presti JC Jr, et al.: Multi-institutional validation of the CAPRA-S score to predict disease recurrence and mortality after radical prostatectomy. *Eur Urol* **65**: 1171-1177, 2014
- 3) Jonathan LW, Bruce LD, Lawrence DT, et al.: Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer-specific mortality: support for optimizing surgical technique and pathological evaluation at radical prostatectomy. *J Urol* **183**: 2213-2218, 2010
- 4) 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**: 1354-1360, 2008
- 5) Dev HS, Wiklund P, Patel V, et al.: Surgical margin length and location affect recurrence rates after robotic prostatectomy. *Urol Oncol* **33**: 109.e7-13, 2015
- 6) Shikanov S, Song J, Royce C, et al.: Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* **182**: 139-144, 2009
- 7) Lee S, Kim KB, Jo JK, et al.: Prognostic value of focal positive surgical margins after radical prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* **14**: e313-e319, 2015
- 8) 前立腺癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会・日本病理学会編. 第3版, 金原出版, 東京, 2001
- 9) 前立腺癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 第4版, pp 60-87, 金原出版, 東京, 2010
- 10) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* **280**: 969-974, 1998
- 11) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al.: The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* **40**: 244-252, 2016
- 12) Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al.: Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* **66**: 243-250, 2014
- 13) Cao D, Humphrey PA, Gao F, et al.: Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology* **77**: 1409-1414, 2011
- 14) Psutka SP, Feldman AS, Rodin D, et al.: Men with organ-confined prostate cancer and positive surgical margins develop biochemical failure at a similar rate to men with extracapsular extension. *Urology* **78**: 121-125, 2011

(Received on March 13, 2020)
(Accepted on June 9, 2020)