

Stage B, C に対する前立腺全摘除術の治療成績

横須賀共済病院泌尿器科 (部長 : 福田百邦)

松崎 純一^{*1}, 神田 文義^{*2}, 渡辺 岳志^{*3}大内 秀紀^{*4}, 土屋ふとし, 福田 百邦

里見腎泌尿器科クリニック (院長 : 里見佳昭)

里 見 佳 昭

A SURVEY OF RADICAL SURGERY WITHOUT NEOADJUVANT
THERAPY FOR PATIENTS WITH STAGE B
AND C PROSTATIC CARCINOMA

Jun-ichi MATSUZAKI, Fumiyoshi KANDA, Takeshi WATANABE,

Hideki OUCHI, Futoshi TSUCHIYA and Momokuni FUKUDA

From the Department of Urology, Yokosuka Kyousai Hospital

Yoshiaki SATOMI

From the Satomi Urological Clinic

There has been much controversy regarding radical surgery for both localized and locally extensive carcinoma of the prostate. We analyzed the outcome of radical prostatectomy and the preoperative evaluation in order to assess the indication of radical prostatectomy. Fifty-six patients with clinical stage B or C prostate cancer were treated by radical prostatectomy without neoadjuvant therapy. Endocrine therapy was added to the non-curative cases postoperatively. Preoperative evaluation was compared with pathological results and survival, and furthermore the usefulness of the preoperative PSA and PSA half-life were investigated. The mean follow-up period was 44.5 months.

The accuracy of the grade and the clinical stage were 58.9% and 23.2%, respectively. Organ-confined disease was seen in patients with an initial PSA level less than 30 ng/ml. Postoperative PSA half-life is significantly prolonged in cases with poorly differentiated adenocarcinoma or lymph node involvement and may be a predictor of PSA failure. The cause-specific 5-year survival rates were 92.7% on the whole, 92.9% for well differentiated, 96.7% for moderately differentiated, 85.7% for poorly differentiated, 100% for stage B1, 95.0% for stage B2 and 86.8% for stage C.

These results indicated that patients with an initial PSA level of less than 30 ng/ml will benefit from radical prostatectomy.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 5-10, 2001)

Key words : Prostate cancer, Radical prostatectomy, PSA half-life

緒 言

1982年に Walsh により提唱された根治的前立腺全摘除術はその後本邦でも精力的に行われ¹⁾, 手技的に容易となったが根治性や QOL の点で手術療法も反省する時期にきている. Stage B に対する前立腺全摘除術はその根治性の高さからその適応は広く受け入れられているが, stage C に対しては多くの議論がある. また最近術前の PSA と組織学的分化度, 臨床病期を用いて, あらかじめ術後の根治性やリンパ節転移

の可能性を予測できるようになった²⁻⁴⁾ われわれは neoadjuvant 療法を施行せずに前立腺全摘除術を施行した stage B, C の前立腺癌症例で術前の組織学的分化度と臨床病期, PSA 値と術後の病理組織所見, PSA 半減期を比較し, また予後も含めて治療成績を検討すると共に, stage B, C の前立腺癌に対する前立腺全摘除術の適応について考察した.

対 象 と 方 法

われわれは1984年から前立腺全摘除術を施行し, 1999年7月までに111例施行しているが, そのうち PSA を測定し始めた1990年3月から1998年4月までに臨床病期 stage B, C と診断され, 術前に PSA 測定を行い, neoadjuvant 療法を行わずに前立腺全摘除

^{*1} 現 : 神奈川県立がんセンター泌尿器科^{*2} 現 : 横浜南共済病院泌尿器科^{*3} 現 : 横浜赤十字病院泌尿器科^{*4} 現 : 社会保険相模野病院泌尿器科

術を施行し、術後20カ月以上経過した56例を対象とした。年齢は55歳から79歳、平均69.9歳であった。PSAは癌診断時の値を用い、1.4~150 ng/ml (平均 39.7 ng/ml) であった。またこのうち36例に術後4週間以内に PSA の測定を行い、術後の PSA 半減期を算出した。計算式は $PSA \text{ 半減期} = 0.7 \times (\text{術後日数}) / (\log(\text{術前 PSA}) - \log(\text{術後 PSA}))$ にて算出した。PSA 測定キットはダイナボット社アキシム (正常値4.0未満, Tandem-R との相関は0.99) を用いた。観察期間は手術死 2 例を除く 54 例では 20~98 カ月、平均 44.5 カ月であった。癌死は 1 例で術後 24 カ月で骨転移により死亡し、他因死は脳梗塞が 1 例であった。手術死は術中の心筋梗塞が 1 例と大量出血による DIC が 1 例であった。臨床病期は CT, MRI, 骨シンチを用いて日本泌尿器科学会前立腺癌取り扱い規約に準じて判定した⁵⁾ 病理学的検索は癌診断時と全摘標本において行った。前立腺生検は超音波を併用せずに経直腸的に 6 カ所以上行った。全摘除術後の標本では尿道に対して垂直な 5 mm 間隔の step section で各断面を評価し、癌が前立腺内に限局しているものを organ confined (以下 OC と略す)、被膜外浸潤または断端陽性のものを positive surgical margin (以下 PSM と略す)、リンパ節転移陽性のものを positive node (以下 pN+ と略す) とした。また組織学的分化度は高分化腺癌 (以下 wel と略す)、中分化腺癌 (以下 mod と略す)、低分化腺癌 (以下 por と略す) に分類した。術後の adjuvant 療法は ly (+), v (+) であった OC の 1 例、PSM の 5 例に行い、pN+ では手術死の 2 例と pN1 で術後 PSA が検出限界以下となったために経過観察をしている 1 例を除く全例に内分泌療法を行った。検討項目は術前後の病理学的所見と臨床病期の比較、また病理学的所見と術前の PSA,

PSA の半減期、生存率との関連性について検討した。PSA 再発は連続 2 回以上 0.1 ng/ml の場合と定義した。生存率は前立腺全摘除術を施行した日を起算日とし、2000年 2 月での統計とし、Kaplan-Meier 法を用いて算出し、検定は log-rank 法を用いた。

結 果

1. 術前後における組織学的分化度と病期

生検時と全摘時の組織学的分化度は 56 例中 33 例が一致するのみで、その一致率は 59% と低く、overgrading は 25%, undergrading は 16% であった。特に術前の wel では 43% が undergrading であり、全摘後の標本ではすべて mod の診断であり por はみられなかった (Table 1)。また臨床病期による pathological stage は、OC である確率は stage B1 24%, stage B2 15%, stage C 11% であった (Table 2)。リンパ節転移の頻度は stage B1 24%, stage B2 40%, stage C 63% であった。ここでも組織学的分化度と同様にその一致率は 21.4% と低かった。

2. 全摘時の組織学的分化度による pathological stage

生検時と全摘時の組織学的分化度の一致率が低かったため、全摘時の組織学的分化度による pathological stage について検討した。OC である確率は wel 14%, mod 24%, por 0% と低分化癌では根治症例はみられなかった。またリンパ節転移の確率は wel 7%, mod 43%, por 84% と低分化になるほどリンパ節転移が高率であった (Table 3)。

3. 全摘病理所見と術前 PSA

全摘時の組織学的分化度による PSA の分布は wel 24.5 ± 10.0 ng/ml (mean $\pm$ SE), mod 43.8 ± 7.4 ng/ml, por 47.3 ± 11.8 ng/ml であり、分化度による

Table 1. Comparison of grade of the biopsy and that of the prostatectomy specimens

		Prostatectomy grade			Total
		Well	Moderate	Poor	
Biopsy grade	Well	8 (57%)	6 (43%)	0	14 (100%)
	Moderate	5 (21%)	16 (67%)	3 (12%)	24 (100%)
	Poor	1 (6%)	8 (44%)	9 (50%)	18 (100%)
Total		14	30	12	56

Table 2. Comparison of clinical stage and pathological stage

		Pathological stage			Total
		OC	PSM	pN+	
Clinical stage	B1	4 (24%)	9 (52%)	4 (24%)	17 (100%)
	B2	3 (15%)	9 (45%)	8 (40%)	20 (100%)
	C	2 (11%)	5 (26%)	12 (63%)	19 (100%)
Total		9	23	24	56

Table 3. Comparison of grade and stage in the prostatectomy specimens

		Pathological stage			Total
		OC	PSM	pN+	
Prostatectomy grade	Well	2 (14%)	11 (79%)	1 (7%)	14 (100%)
	Moderate	7 (24%)	10 (33%)	13 (43%)	30 (100%)
	Poor	0	2 (16%)	10 (84%)	12 (100%)
	Total	9	23	24	56

Table 4. PSA distribution and pathological stage

Grade of biopsy	Preoperative PSA						Total	No.
	PSA $\leq$ 30	No.	30<PSA $\leq$ 50	No.	PSA>50	No.		
Wel	5/ 5/0	10	0/0/2	2	0/2/0	2	5/ 7/ 2	14
Mod	2/ 6/3	11	0/2/4	6	0/3/4	7	2/11/11	24
Por	2/ 4/6	12	0/0/0	0	0/1/5	6	2/ 5/11	18
	9/15/9	33	0/2/6	8	0/6/9	15	9/23/24	56

OC/PSM/pN+

PSA は有意差は認められなかった。Pathological stage による PSA の分布でも, OC 症例の PSA は 17.0 ± 2.8 ng/ml (mean $\pm$ SE), PSM では 36.7 ± 8.7 ng/ml, pN+ では 51.1 ± 8.6 ng/ml と同様に stage が進むにつれて PSA は高値になる傾向があり, OC と pN+ の間で有意差を認めた ($p=0.029$)。

4. 術前 PSA と術前の組織学的分化度による pathological stage

術前の PSA を30以下, 30.1から50以下, 50.1以上に分類し病理病期を検討した。OC 症例は9例であり術前の分化度は wel 5例, mod 2例, por 2例であり, 術前 PSA は全例 30 ng/ml 以下であった。このうち全摘時の組織学的分化度が術前と異なっていたのは術前の wel 3例, por 2例でこれらはすべて術後は mod であった (Table 4)。

5. 全摘病理所見と PSA 半減期

全摘時の組織学的分化度による PSA 半減期の分布は wel 3.4 ± 0.7 日 (mean $\pm$ SE), mod 4.5 ± 4.1 日, por 8.8 ± 8.1 日であり, wel, mod と por の間で有意差を認めた (wel vs. por $p=0.025$, mod vs. por $p=0.047$)。Pathological stage による PSA 半減期の分布でも OC 症例では 3.0 ± 0.4 日 (mean $\pm$ SE), PSM では 3.2 ± 0.7 日, pN+ では 8.1 ± 6.8 日であり, OC, PSM と pN+ の間で有意差を認めた (OC vs. pN+ $p=0.010$, PSM vs. pN+ $p=0.004$) (Table 5)。

6. 全摘病理所見, PSA 半減期と adjuvant 療法による PSA 再発

PSA 半減期の算出できた36例を対象に pathological stage による PSA 半減期の分布を adjuvant 療法と PSA 再発の有無について検討した。Adjuvant 療法は OC 8例中 1y(+), v(+), の1例, PSM の15例中 4例に行い, pN+ では術後 PSA が検出限界以下

Table 5. PSA half-life and pathological grade and stage

Grade	No.	PSA half life (day)	
		mean $\pm$ SE	Range
Wel	10	3.4 ± 0.7	(2.6- 4.9)
Mod	20	4.5 ± 4.1	(2.3-20.6)
Por	6	8.8 ± 8.1	(3.2-25.1)

wel vs. por: $p=0.025$, mod vs. por: $p=0.047$.

Stage	No.	PSA half life (day)	
		mean $\pm$ SE	Range
OCD	8	3.0 ± 0.4	(2.6- 3.8)
PSM	15	3.2 ± 0.7	(2.3- 4.9)
pN+	13	8.1 ± 6.8	(2.9-25.1)

OC vs. pN+: $p=0.010$, PSM vs. pN+: $p=0.004$.

となったために経過観察中の1例を除く全例に内分泌療法を行った。PSA 再発は OC では1例に認められ, PSM では adjuvant 療法を行っていない3例にみられた。pN+ の13例では adjuvant 療法を行っている1例に認められ, PSA 再発は比較的高値のものにみられた (Fig. 1)。

7. 全摘病理所見と生存率

前立腺全摘除術後の5年生存率は92.7%で, 全摘時の組織学的分化度別での癌特異的5年生存率は wel 93%, mod 97%, por 87%であり, 統計学的に有意差を認めなかった。このうち術後内分泌療法を wel 0%, mod 50%, por 92%, OC 11%, PSM 30%, pN+ 88%に行っている。PSA failure は OC の1例と PSM で adjuvant 療法を行わなかった3例にみられた。術後の wel では14例中, 手術死1例を除く13例が術後内分泌療法を行わずに癌なし生存している (Fig. 2)。

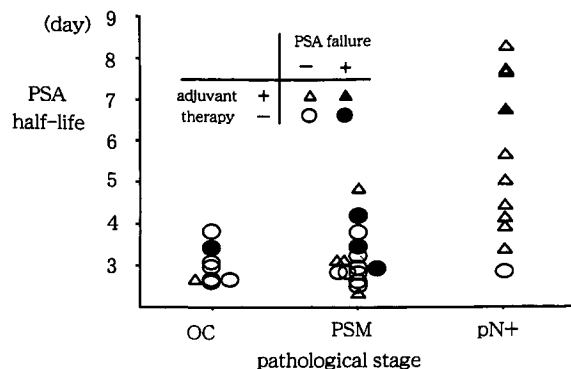


Fig. 1. PSA half-life distribution with pathological stage, adjuvant therapy and PSA failure.

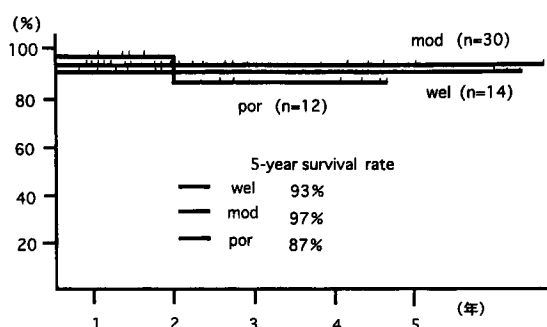


Fig. 2. Kaplan-Meier actuarial prostate cancer-specific survival curves.

考 察

限局性前立腺癌の治療としての前立腺全摘除術の有効性は認められているが、根治性の点で治癒切除率が低い欧米ではより早期の前立腺癌にその適応を限定する傾向にある。本邦ではこれまで精力的に前立腺全摘除術行われてきたが、治癒切除率が低くその適応に関して反省期には入っているものの明確な指針はない。われわれの症例から前立腺全摘除術の適応について考察した。

今回の検討では分化度については生検時と全摘時の組織学的分化度の一致率が58.9%と低く、また病期についても stage B では治癒切除率は37例中7例(18.9%)と低く、さらに stage C では治癒切除率は22.2%、リンパ節転移が63%にみられ、病期の一致率は23.2%であった。このように術前の診断では病期よりも組織学的分化度が正確性が高かったため、術前 PSA と術前の組織学的分化度から検討した。OC 症例はすべての分化度でみられ術前 PSA が全例 30 ng/ml 以下であったが、術後の分化度からみると por の OC 症例は認められなかった。全摘標本での por は12例中10例がリンパ節転移例であり PSA の低い症例でも進行例が多かった。術前に por と診断され全摘除術で OC であった2症例は病理では mod で overgrading であった。また病理病期別にみた PSA

の分布は有意差を認めており、術前の病期診断に有用であることを確認したが、組織学的分化度では差は認めなかった。

前立腺全摘除術の適応について現在の問題点は術前診断の正確性が低いことが考えられ、病理病期の予測については Partin らは PSA、臨床病期と Gleason sum で根治の確率を予測するノモグラムを報告しており²⁾、実際の問題として術前診断の正確性を向上させるには① PSA を始めとした腫瘍マーカー、② Gleason sum などの生検からの情報、③臨床病期のそれぞれについて検討が必要である。

腫瘍マーカーについては PSA の他に PSAD や transition zone の PSA、PSA-ACT、PSA の F/T ratio、PSMA などがあるが⁶⁻⁸⁾、Pannek らによると PSA の F/T ratio が高いほど全摘除術の根治性が高いと報告されており⁶⁾、PSA-TZ についても PSA が10以下の場合に有用とする報告がある⁷⁾。これらのマーカーの根治性に対する予測については今後の多数例での検討が必要と思われる。

臨床病期については今回の検討では stage B での根治率が低く、リンパ節転移が高率であったがこの理由としておもに病期診断に用いたのは日立製 MRI 0.5T であり直腸コイルを用いていないため臨床病期を低く評価した可能性が考えられた。われわれの施設では1995年10月以降 Phillips 社製 MRI Gyroscan 1.5 T を用いており、有意差はないが診断の正確性も改善する傾向にある。またわれわれの方針としては PSA が高値であっても画像上 stage B の場合に手術による根治性が期待できない症例においても informed consent のもとに、術後の adjuvant 療法を前提にした手術療法を積極的に行っているため全体として根治例の割合が低下していると思われる。画像診断においては、前立腺癌の特徴として腫瘍として広がりを確認できないことが問題でありこの解決には新たな病理病期を予測できる画像診断法の開発が望まれる。

Gleason sum が示す組織学的分化度についてはその診断法である生検方法を詳細に検討することで解決の一助になると思われる。前述したように組織学的分化度について術前後で組織学的分化度が一致したのは58.9%と低かったが、以前われわれは central pathological system により一致率が83%と報告した⁹⁾。また今回の検討では組織学的判定が数人の病理医にわたり、central pathological system ではなかったことと、生検が超音波を用いていないために生検時の sampling 部位の不正確なことが一致率が低かった原因と思われた。生検の正確性を考えると超音波下でグリッドを用いるなど前立腺の生検部位を均等に確実に sampling できることや、超音波下で hypoechoic lesion の sampling ができるとなどが重要であると思

われた。Wills らの検討のように、生検の本数、到達法、エコーの使用法、病理学的には core の本数、core 中の癌の最大長、合計長、分化度などと前立腺全摘除術の結果との関連性など今後の検討の余地がある¹⁰⁾。このように全摘除術の適応を決めるためには術前診断の正確性が重要であり、これを向上させるには腫瘍マーカー、臨床病期、生検方法と病理の検討が重要と思われた。

PSA の半減期については、Oesterling が Tandem-R で 3.2 ± 0.1 日と報告し¹¹⁾、膀胱全摘例では 1.92 ± 1.2 日の報告もみられる¹²⁾。われわれの検討では PSA の半減期を算出した 36 例のうち PSA 半減期が 3.2 日以下の症例 18 例中 6 例 (33.3%) が OC であり、また PSA の半減期の算出できた OC 症例の 8 例中 6 例が 3.2 日以下であった。全摘除術後の PSA 半減期は組織学的分化度、病理病期で有意差を認めたことから術後に PSA 半減期が延長している場合は全摘後の組織学的分化度が por またはリンパ節転移陽性が疑われた。このことは病理標本から得られることであるが、一般的に病理病期が OC でも PSA 再発をきたす症例があり、病理診断が予後や PSA 再発と一致しない場合もみられる。今回の検討では症例数は少ないものの OC と PSM で PSA 半減期の延長した症例に PSA 再発がみられた。このことから PSA 半減期は病理所見と組み合わせて検討することで、adjuvant 療法を行わない症例で PSA 半減期が延長している場合には術後に PSA 再発する可能性が考えられ、今後の検討が必要と思われた。

全摘後の生存率に関しては観察期間が短いものの術後の組織学的分化度別 5 年非癌死亡率は、wel 93%, mod 97%, por 87% と有意差を認めなかった。これは術後補助療法としての内分泌療法を wel 0%, mod 50%, por 91% に行っているため手術単独としての成績ではなくっており、短期の成績としては良好であった。Zincke らは clinical stage C に対しては全摘除術後の adjuvant 療法を行うことで良好な成績を報告し¹³⁻¹⁵⁾ 集学的治療としての前立腺全摘除術が有用である症例が存在するのではないかと考えられた。

結 語

1. 臨床病期 B, C の 56 例に対し、術前療法を行わずに前立腺全摘除術を施行した。組織学的分化度と病期の正確性はそれぞれ 58.9, 23.2% であった。

2. 前立腺限局症例は診断時 PSA が 30 ng/ml 以下であり、術前の組織学的分化度はすべてにみられたが、術後は低分化の根治症例は認めなかった。

3. 全摘除術後の PSA 半減期は低分化またはリンパ節転移陽性の場合に有意な延長がみられ、また adjuvant 療法を行わず PSA 半減期が延長している場合

には PSA 再発を示唆する可能性が考えられた。

4. 全摘除術後の組織学的分化度別 5 年非癌死亡率は、高分化 93%, 中分化 97%, 低分化 87% と有意差を認めなかった。

文 献

- 1) Walsh PC and Donker PJ: Impotence of following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* **128**: 492-497, 1982
- 2) Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* **277**: 1445-1451, 1997
- 3) Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, et al.: The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* **46**: 205-212, 1995
- 4) Kattan MW, Stapleton AMF, Wheeler TM, et al.: Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* **79**: 528-537, 1997
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科, 病理 前立腺癌取扱い規約. 第 2 版, 金原出版, 1992
- 6) Panek J, Rittenhouse HG, Chan DW, et al.: The use of percent free prostate specific antigen for staging clinically localized prostate cancer. *J Urol* **159**: 1238-1242, 1998
- 7) Zlotta AR, Djavan B, Petein M, et al.: Prostate specific antigen density of the transition zone for predicting pathological stage of localized prostate cancer in patients with serum prostate specific antigen less than 10 ng/ml. *J Urol* **160**: 2089-2095, 1998
- 8) Murphy GP, Barren RJ, Erickson SJ, et al.: Evaluation and comparison of two new prostate carcinoma markers. *Cancer* **78**: 809-818, 1996
- 9) 藤浪 潔, 里見佳昭, 菅原敏道, ほか: 前立腺癌における生検組織と前立腺全摘組織との組織異型度判定の比較. *日泌尿会誌* **86**: 1460-1465, 1995
- 10) Wills ML, Sauvageot J, Partin AW, et al.: Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. *Urology* **51**: 759-764, 1998
- 11) Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al.: PSA on the preoperative and postoperative evaluation of localized prostate cancer treated radical prostatectomy. *J Urol* **139**: 766-772, 1988
- 12) Haab F, Meulemans A, Gibod LB, et al.: Clearance of serum PSA after open surgery for benign prostatic hypertrophy, radical cystectomy, and radical prostatectomy. *Prostate* **26**: 334-338, 1995
- 13) Seay TM, Blute MC and Zincke H: Radical

- prostatectomy and early adjuvant hormonal therapy for pTxN+ adenocarcinoma of the prostate. *Urology* **50**: 833-837, 1997
- 14) Seay TM, Blute ML and Zincke H: Hong-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J Urol* **159**: 357-364, 1998
- 15) Lerner SE, Blute ML and Zincke H: Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* **154**: 1447-1452, 1995
(Received on February 23, 2000)
(Accepted on July 29, 2000)