

Gleason score 6 以下の T1c 前立腺癌の 腫瘍体積予測に有用なパラメータの検討

洛和会音羽病院泌尿器科 (部長: 西村昌則)

七 里 泰 正

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 馬場志郎教授)

顯 川 晋

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小川 修教授)

賀本 敏行, 寛 善行

小川 修, 吉田 修

四国がんセンター病院泌尿器科 (部長: 住吉義光)

住 吉 義 光

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 伊藤晴夫教授)

赤 倉 功 一 郎

倉敷中央病院泌尿器科 (部長: 荒井陽一)

荒 井 陽 一

A STUDY ON PARAMETERS TO PREDICT TUMOR VOLUME FOR STAGE T1c PROSTATE CANCERS OF GLEASON SCORE 6 OR LESS

Yasumasa SHICHIRI

*From the Department of Urology, Rakuwakai
Otowa Hospital*

Toshiyuki KAMOTO, Yoshiyuki KAKEHI,
Osamu OGAWA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Graduate School of
Medicine, Kyoto University*

Koichiro AKAKURA

*From the Department of Urology, Faculty of
Medicine, Chiba University*

Shin EGAWA

*From the Department of Urology, Faculty of
Medicine, Kitasato University*

Yoshimitsu SUMIYOSHI

*From the Department of Urology, Shikoku Cancer
Center Hospital*

Yoichi ARAI

*From the Department of Urology, Kurashiki
Central Hospital*

The number of cases of stage T1c prostate cancer has dramatically been increasing since the introduction of PSA as a screening test. The patients with T1c prostate cancer are usually treated by radical prostatectomy. In this group, however, some cancers are of small tumor volume and with a Gleason score of less than 7. These cancers are considered to be good candidates for watchful waiting management. We have investigated 40 patients with T1c prostate cancer treated by radical prostatectomy between 1996 and 1998. All 9 patients harboring tumors of Gleason score 7 or greater had tumors larger than 0.5 cm³. We have investigated PSA-related parameters including total PSA (PSA), PSA density (PSAD), free PSA, and % free PSA in 31 patients with T1c cancers of Gleason score 6 or less in order to clarify good preoperative predictors of tumor volume. We compared the distribution of PSA, PSAD, free PSA, and % PSA between the larger and smaller tumor groups. There was no significant difference in PSA, PSAD, or free PSA value. The small tumor group had a greater mean % free PSA than the larger tumor group (23.27 versus 11.88, $p=0.007$). Areas under receiver operating characteristic curves were 0.715, 0.794, 0.636, and 0.842 for PSA, PSAD, free PSA and % free PSA.

In stage T1c prostate cancer of Gleason score 6 or less, % free PSA may be the most useful preoperative predictor for tumor volume of 0.5 cm³ or greater.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 785-790, 2000)

Key words: Prostate cancer, Stage T1c, Tumor volume, % free PSA

緒 言

近年, 前立腺癌は罹患率の増加傾向が顕著となっているが, これには, 血清中の前立腺特異抗原 (以下

PSA) の測定と systematic biopsy の普及が大きな要因となっている。その結果, 直腸内指診では触知しない T1c 前立腺癌¹⁻⁵⁾が増加している。われわれはこれまでに T1c 癌の約70%は治療の必要のある臨床癌で

あることを報告してきたが、一方で小さな病巣で高分化なものが含まれているのも見逃せない事実である。Carter や Epstein らは全摘標本中の腫瘍体積の検討から、T1c 前立腺癌を (1) insignificant cancer (腫瘍体積が 0.2 cm^3 未満で Gleason score が 6 以下の限局性癌), (2) minimal cancer (腫瘍体積が 0.2 cm^3 以上 0.5 cm^3 未満で Gleason score が 6 以下の限局性癌), (3) moderate cancer (腫瘍体積が 0.5 cm^3 以上もしくは capsular penetration のある Gleason score が 6 以下の癌), (4) advanced cancer (上記以外の癌), に分類した⁶⁾ (2) 以上は臨床癌として取り扱うべきと述べ、問題は T1c 癌の治療前に病巣の大きさや広がり、悪性度をどの程度予測できるかということである。特に腫瘍体積は予後に密接に関連するとされている。この点に関してわれわれは、治療方針選択時に T1c 前立腺癌の腫瘍体積の予測の重要性を考え、予測パラメータとして total PSA (以下 PSA), PSA density (PSAD), free PSA, % free PSA⁷⁾ の可能性を検討したので、ここに報告する。

対象および方法

対象は京都大学、千葉大学、北里大学、四国がんセンター病院、倉敷中央病院、洛和会音羽病院において、1996年3月から1998年8月の間に直腸診上癌は触れないものの、1) PSA 値が Tandem-R キット換算で 4.0 ng/ml 以上 10.0 ng/ml 未満だが PSA の上昇傾向や TRUS (経直腸超音波断層撮影法) で異常所見が疑われる、2) PSA 値が 10.0 ng/ml 以上の理由で6方向以上の systematic biopsy を受け、T1c 前立腺癌と診断され根治的前立腺摘除術を施行された症例で、かつ術前に採血後速やかに遠心分離されマイナス80度で保存された血清によって free PSA (Tandem-R キット) が測定可能であった40例とした。全例術前の内分泌療法は施行されていない。手術時年齢は52歳から75歳で、平均67.3歳であった。PSA density は術前 PSA 値を TRUS による測定前立腺重量で割って算出した。

全摘標本における腫瘍体積測定は以下の手順で行った。ホルマリン固定標本を尿道に対して垂直に 5 mm でステップセクションし、その腫瘍分布を調べた。各

スライスの腫瘍面積をプラニオメーターを用いて計算し、各スライスの算出腫瘍面積にホルマリン固定による縮小係数 (shrinkage index) 1.5 を乗じ、ステップセクション巾をさらに乗じてその体積の総和を腫瘍体積とした。

この測定腫瘍体積と、血清中の PSA, PSAD, free PSA, % free PSA との相関を単回帰分析にて検討した。有意な相関が認められない場合は、腫瘍体積が 0.2 cm^3 より大きい群 (0.2L 群: 23例) と小さい群 (0.2S 群: 8例) および 0.5 cm^3 より大きい群 (0.5L 群: 17例) と小さい群 (0.5S 群: 14例) の2通りで PSA, PSAD, free PSA, % free PSA の分布に有意な分布差がないかを nonpaired Student's t-test にて比較検討した。年齢、前立腺重量、腫瘍体積、PSA, PSAD, free PSA, % free PSA といったパラメータの分布の検討も同様に nonpaired Student's test を用い、危険率 $p < 0.05$ のとき有意と判定した。また腫瘍体積を予測する PSA, PSAD, free PSA, % free PSA のカットオフ値の感度、特異度の検討には ROC 曲線下面積を用いた。

結 果

1. 解析対象とした40症例を全摘標本の Gleason score で7以上 (9例) と6以下の2群に分け、臨床病理学的背景、腫瘍体積、PSA, PSAD, free PSA, % free PSA について検討した。前立腺重量は、最小 14.2 g 最大 64.8 g で、平均値 32.42 g 、中央値 30.4 g であった。腫瘍体積は、最小 0.08 cm^3 最大 33.4 cm^3 で、平均値 3.79 cm^3 、中央値 1.90 cm^3 であった。Gleason score 6 以下と7以上とでは、年齢分布と前立腺体積分布においては有意な差がなかったが、腫瘍体積については Gleason score 7 以上で有意に大きく ($p = 0.0004$ nonpaired Student's t-test), Gleason score 7 以上の9症例は全例腫瘍体積が 0.5 cm^3 より大きかった (Table 1)。

2. 術前腫瘍体積予測のための各種パラメータの検討; 腫瘍体積を予測するためのパラメータ候補として、PSA, PSAD, free PSA, % free PSA を検討した。Gleason score が6以下と7以上では、PSA, PSAD, free PSA の分布に有意差を認めた (それぞれ

Table 1. Clinicopathological characteristics and Gleason scores

	Gleason score of the specimen < 7 (n=31)	Gleason score of the specimen ≥ 7 (n=9)	P-value
Age	67.8 (52 -75)	66.3 (62 -70)	0.447
Prostate volume (g)	31.3 (14.2 -64.8)	32.1 (20.1 -48)	0.813
Tumor volume (cm^3)	1.71 (0.1 -10.1)	9.31 (2.9 -33.4)	0.0004
PSA (ng/ml)	7.81 (1.2 -98)	21.74 (6.1 -95)	0.017
PSAD (ng/ml/ cm^3)	0.28 (0.037- 1.54)	0.65 (0.15- 2.272)	0.011
free PSA (ng/ml)	1.05 (0.1 4.91)	3.58 (0.78- 3.53)	0.015
% free PSA	16.8 (4 -56)	16.1 (11 -25)	0.851

れ nonpaired Student's t-test で p 値が, 0.017, 0.011, 0.015). Gleason score 7 以上はすぐに治療を要する臨床癌と考えられるため, Gleason score 6 以下の31例について各パラメータの術前腫瘍体積予測の可能性を解析した.

PSA (ng/ml) の分布は1.2から21.2にわたり, 平均値7.81中央値6.95であった. 今回検討した T1c 前立腺癌中20例が PSA 値 10 ng/ml 未満であった.

PSA と腫瘍体積の間には有意な相関はなかった ($r=0.227$). 次に腫瘍体積の大小で分けて, PSA 分布の群間比較を行ったところ, 0.5L 群と 0.5S 群との p 値が0.076で, 0.5 cm^3 以上の腫瘍体積群では術前 PSA 値が高い傾向が認められた (Fig. 1).

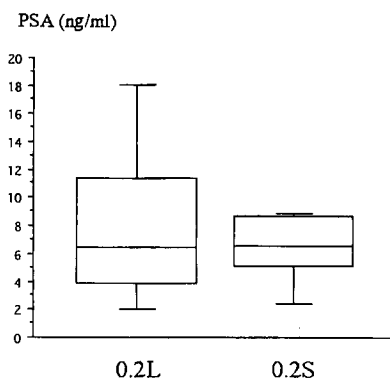
PSAD (ng/ml/g) の分布は0.037から1.54にわたり, 平均値0.28中央値0.278であった. PSAD と腫瘍体積の間には有意な相関はなかった ($r=0.338$). 腫瘍体積の大小で分けた PSAD 分布の群間比較では,

0.5L 群と 0.5S 群との p 値が0.091で, 0.5 cm^3 以上の腫瘍体積群では術前 PSAD が高い傾向が認められた (Fig. 2).

free PSA (ng/ml) の分布は0.10から17.3にわたり, 平均値1.77中央値1.09であった. free PSA と腫瘍体積との間には有意な相関はなかった ($r=-0.193$). 腫瘍体積の大小で分けた free PSA 分布の群間比較でも有意な分布差は認めなかった (Fig. 3).

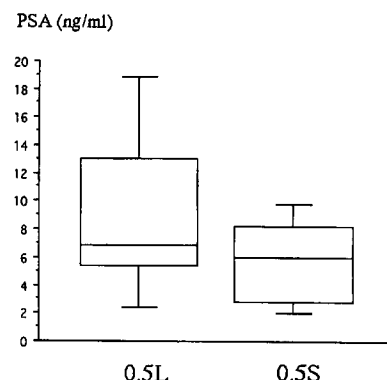
% free PSA の分布は4から56にわたり, 平均値16.3中央値16.0であった. % free PSA と腫瘍体積との間の相関は今回検討したパラメータの中では, $r=-0.350$ と最も良かった. 腫瘍体積の大小で分けた % free PSA の分布の群間比較では, 0.5L 群 (中央値11.88) と 0.5S 群 (中央値23.27) との p 値が0.007と有意差のある分布を認め, 0.5 cm^3 以上の腫瘍体積群では術前 % free PSA が低い可能性が考えられた (Fig. 4). 腫瘍体積が 0.5 cm^3 以上と予測しうる術前

1. Tumor volume less than 0.2 cm^3 (0.2S)
and no less than 0.2 cm^3 (0.2L)



$p = 0.554$

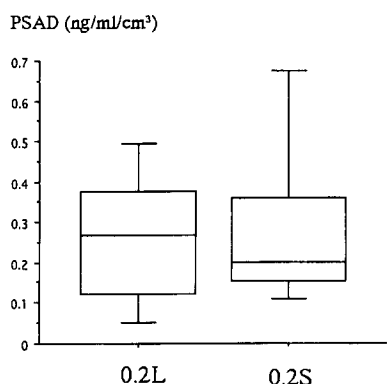
2. Tumor volume less than 0.5 cm^3 (0.5S)
and no less than 0.5 cm^3 (0.5L)



$p = 0.076$

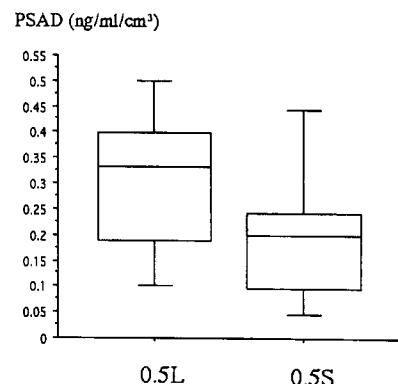
Fig. 1. Distribution of PSA and tumor volume.

1. Tumor volume less than 0.2 cm^3 (0.2S)
and no less than 0.2 cm^3 (0.2L)



$p = 0.730$

2. Tumor volume less than 0.5 cm^3 (0.5S)
and no less than 0.5 cm^3 (0.5L)



$p = 0.091$

Fig. 2. Distribution of PSAD and tumor volume.

1. Tumor volume less than 0.2cm^3 (0.2S)
and no less than 0.2cm^3 (0.2L)

2. Tumor volume less than 0.5cm^3 (0.5S)
and no less than 0.5cm^3 (0.5L)

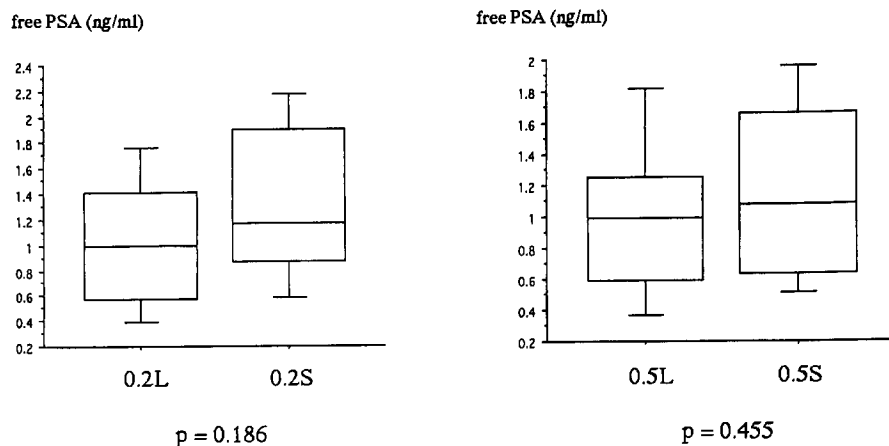


Fig. 3. Distribution of free PSA and tumor volume.

1. Tumor volume less than 0.2cm^3 (0.2S)
and no less than 0.2cm^3 (0.2L)

2. Tumor volume less than 0.5cm^3 (0.5S)
and no less than 0.5cm^3 (0.5L)

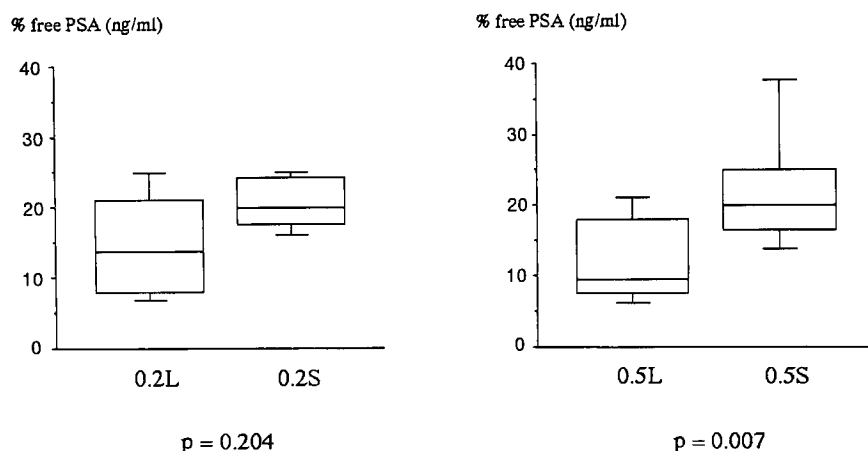


Fig. 4. Distribution of % free PSA and tumor volume.

% free PSA のカットオフ値は、15で感度86.7%特異度53.8%，20で感度81.3%特異度70.9%であった。

腫瘍体積が 0.5cm^3 以上と予測するパラメータとしての有用性を、PSA, PSAD, free PSA, % free PSA について ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) で比較した。PSA, PSAD, free PSA, % free PSA それぞれの AUC は0.715, 0.794, 0.636, 0.842で、% free PSA が最も優れていた (Fig. 5)。

考 察

近年限局性前立腺癌の診断技術は、PSA の測定、経直腸超音波断層撮影法 (TRUS) や systematic-biopsy の普及に伴い向上した。さらに前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別においては、PSA 濃度 (PSAD)、PSA 増加速度 (PSA velocity) や % free PSA、さらには前立腺 transition zone の PSAD といったパラメータの検討が多く行われてきた⁸⁻¹⁰⁾ これらによ

り、限局性前立腺癌の範疇には、直腸診や従来の画像診断法では診断しえなかった T1c 前立腺癌^{1,3-5)} が占める割合が増加している。

このように T1c 癌を含む限局性前立腺癌の増加は、前立腺全摘除術件数の増加と前立腺癌治療率向上に寄与した。が、一方で前立腺癌は成長速度が遅いものも多いことや、長く潜在癌 (latent cancer) として存在し、臨床癌まで進行しないものもあることから前立腺全摘除術が、overtreatment である可能性のある症例の存在が見逃せなくなっている。さらに、手術自体のリスクや、尿失禁および男性機能喪失といった術後合併症のリスクを考えると、診断がついても、すぐに治療に移行せず、PSA 値や TRUS などの画像で、経過観察をする待機療法も性機能を強く望む症例や高齢者などで1つの治療選択肢となりつつある。

T1c 前立腺癌では、画像での経過観察が不可能なう腫瘍体積の予測ができなければ待機療法の確固た

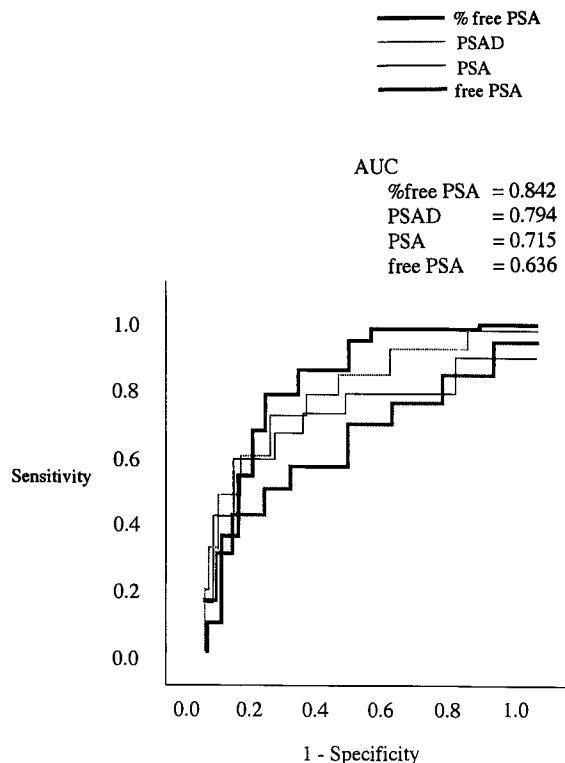


Fig. 5. Receiver operating characteristic curves of PSA, PSAD, free PSA and % free PSA.

る選択は困難といえる。今回の検討でも40例中5例(12.5%)は腫瘍体積が 0.2 cm^3 未満かつ Gleason score が6以下で、また40例中11例(25.3%)は腫瘍体積が 0.5 cm^3 未満かつ Gleason score が6以下で retrospective にみると待機療法選択の可能性があった。もっとも腫瘍体積が 0.2 cm^3 以上もしくは 0.2 cm^3 未満での区分は測定上誤差に左右される部分が大きく、実用的には 0.5 cm^3 での区分が必要と考えられた。

D'Amico ら¹¹⁾は、生検標本と PSA の値から腫瘍体積を予測する方法を報告している。が、腫瘍体積が小さいと相関係数が低くなる傾向があった¹²⁾ われわれの検討でも、実腫瘍体積と D'Amico らの報告に準じた予測腫瘍体積との相関係数は実腫瘍体積 0.5 cm^3 以上で0.984であったが、 0.5 cm^3 未満では0.50であった。Egevad ら¹³⁾は、生検標本中の腫瘍長の総和が腫瘍体積に相関すると報告している。もっとも腫瘍体積 1.0 cm^3 未満では相関係数が低く、生検本数を8または10本と増やすほうが良いとあるが、腫瘍体積 0.5 cm^3 の区分までは言及していない。また Lencioni ら¹⁴⁾は endorectal coil MRI を用いた腫瘍体積 2.0 cm^3 での鑑別診断は感度81.2%、特異度100%で可能と報告しており、今後腫瘍体積を高精度に測定する画像診断法の登場が期待される。

今回の解析では、待機療法を不適とした腫瘍体積の

術前予測の必要性がより高いと考えられる Gleason score 6 以下の T1c 前立腺癌について詳細に検討した。これらの症例群では % free PSA が15ないし20より低い症例は、腫瘍体積が 0.5 cm^3 以上である傾向が有意に認められた。今後さらに多数の症例で % free PSA の腫瘍体積予測における有用性を検討していきたい。

結 語

1996年3月から1998年8月の間に前立腺全摘術を施行した T1c 前立腺癌症例40例を対象に、術前に腫瘍体積を予測するパラメータとして PSA, PSAD, free PSA, % free PSA の有用性を検討した。

1. 術前の生検で Gleason score が7以上の症例は、PSA, PSAD, free PSA, % free PSA のすべてにおいて Gleason score が6以下の症例と有意な分布差を認め、全例腫瘍体積が 0.5 cm^3 以上であった。

2. Gleason score が6以下の症例では、腫瘍体積 0.5 cm^3 の区分に、PSA, PSAD, free PSA, % free PSA のうち % free PSA がもっとも有用で、% free PSA が15ないし20より低い症例は、腫瘍体積が 0.5 cm^3 以上の可能性が高いことが示唆された。

なお本研究は、厚生省がん研究助成金研究「触知不能前立腺癌の治療方針に関する研究(平成7～8年度, 7～41, 平成9～10年度, 9～20)」および「良好な生検所見を有する前立腺癌の臨床的追跡を基礎とした病態に関する研究(平成11～12年度, 11～10)」に基づいて行われた。

文 献

- Shiraishi T, Watanabe M, Matsuura H, et al.: The frequency of latent prostatic carcinoma in young males: the Japanese experience. *In vivo* **8**: 445-448, 1994
- Schroder FH, Hermanek P, Denis L, et al.: The TNM classification of prostate cancer. *Prostate-Suppl* **4**: 129-138, 1992
- Chisholm GD, Hedlund PO, Adolfsson J, et al.: The TNM system of 1992. Comments from the TNM working group. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-3, 1993. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **162**: 107-114; discussion 115-127, 1994
- Anonymous: The TNM classification of prostate cancer: a discussion of the 1992 classification. The British Association of Urological Surgeons TNM Subcommittee. *Br J Urol* **76**: 279-285, 1995
- Stamey TA, Sozen TS, Yemoto CM, et al.: Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic

- trials and TNM subgroups. *J Urol* **159**: 2009-2012, 1998
- 6) Carter HB, Sauvaget J, Walsh PC, et al.: Prospective evaluation of men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* **157**: 2206-2209, 1997
- 7) Elgamal AA, Cornillie FJ, Van Poppel HP, et al.: Free-to-total prostate antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. *J Urol* **156**: 1042-1049, 1996
- 8) Ogawa O, Egawa S, Arai Y, et al.: Preoperative predictors for organ-confined disease in Japanese patients with stage T1c prostate cancer. *Int J Urol* **5**: 454-458, 1998
- 9) Kakehi Y, Kamoto T, Ogawa O, et al.: Clinical significance of nonpalpable prostate cancer with favorable biopsy features in Japanese men. *Eur Urol* **37**: 552-558, 2000
- 10) Epstein JI, Chan DW, Sokoll J, et al.: Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* **160**: 2407-2411, 1998
- 11) D'Amico AV, Chang H, Holupka E, et al.: Calculated cancer volume: the optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage. *Urology* **49**: 385-391, 1997
- 12) Chan LW and Stamey TA: Calculating prostate cancer volume preoperatively. *J Urol* **159**: 1998-2003, 1998
- 13) Egevad L, Norberg M, Mattson S, et al.: Estimation of prostate cancer volume by multiple core biopsies before radical prostatectomy. *Urology* **52**: 653-658, 1998
- 14) Lencioni R, Menchi I, Paolicchi A, et al.: Prediction of pathological tumor volume in clinically localized prostate cancer: value of endorectal coil magnetic resonance imaging. *Magma* **5**: 117-121, 1997

(Received on February 10, 2000)
(Accepted on July 4, 2000)