

根治的前立腺摘除術における切除断端陽性となる予測因子の検討

伊丹 祥隆, 百瀬 均, 市川 和樹

溝渕真一郎, 中濱 智則, 松本 吉弘

独立行政法人地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター泌尿器科

PREDICTIVE FACTORS OF POSITIVE SURGICAL MARGIN IN RADICAL PROSTATECTOMY

Yoshitaka ITAMI, Hitoshi MOMOSE, Kazuki ICHIKAWA,

Shinichiro MIZOBUCHI, Tomonori NAKAHAMA and Yoshihiro MATSUMOTO

The Department of Urology, Japan Community Health-care Organization Hoshigaoka Medical Center

To identify the predictive factors for positive surgical margin after radical prostatectomy, we retrospectively analyzed the records of 381 patients who underwent radical prostatectomy in our hospital between January 2002 and December 2014. Patients who had received hormonal therapy before surgery were excluded from the study. Positive surgical margin was observed in 121 cases (31.8%), and prostate specific antigen (PSA) before surgery ≥ 10 ng/ml (HR1.89 : 95%CI 1.17-3.07) and BMI ≥ 25 kg/m² (HR2.73 : 95%CI 1.60-4.68) were identified as significant predictors of positive surgical margin. The existence of PSM significantly correlated to the operation time of 240 minutes or longer (HR2.27 : 95%CI 1.35-3.79), pT2c or higher local stage (HR2.08 : 95%CI 1.17-3.72) and 7 or higher Gleason score of the resected specimen (HR1.63 : 95%CI 1.03-2.59).

(Hinyokika Kyo 64 : 101-106, 2018 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_64_3_101)

Key words : Radical prostatectomy, Positive surgical margin, Predictive factors

緒 言

根治的前立腺摘除術 (radical prostatectomy : RP) での切除断端陽性 (positive surgical margin : PSM) は生化学的再発 (biochemical recurrence : BCR) のリスク因子とされており, RP を行ったおよそ6,000人を対象とした大規模多施設研究では, PSM 症例は BCR のリスクが3.7倍上がるとされている¹⁾. また PSM 症例では前立腺癌死のリスクが約1.7倍高くなるとも報告されている²⁾. さらに大規模多施設研究で, 年齢, Gleason score (GS), PSA, 前立腺外進展 (EPE) などの摘出標本病理所見を含む因子についての多変量解析の結果, PSM は BCR の独立因子であったと報告されている³⁾.

このように根治を目指して前立腺摘除術を施行する際には PSM を回避することが重要であるが, PSM の危険性について術前に予測することは容易ではない. 今回われわれは恥骨後式根治的前立腺摘除術 (radical retropubic prostatectomy : RRP) 後において PSM となる術前予測因子, PSM と関連する術中因子および病理組織学的因子について後方視的に検討した.

対 象 と 方 法

対象は2002年1月から2014年12月までに当院で RRP を施行した前立腺癌患者414例のうち, 術前ホル

モン療法施行症例を除いた381例とした. 手術方法は全例開腹による逆行性剥離法で行った. 前立腺尖部の処理は dorsal venous complex (DVC) の集束結紮を行った後, DVC を切離し, 前立腺尿道移行部を正面と側面から観察し境界を確認しつつ尿道前面に切り込み, その後尿道カテーテルを引き出し逆行性に lateral pelvic fascia を処理した. 膀胱頸部は術前 MRI 検査で明らかな腫瘍の浸潤を認めなければ, 可能な限り温存した. リンパ節郭清は術前に Partin ノモグラム⁴⁾でリンパ節転移5%以上あるものに対して閉鎖リンパ節郭清を施行した. また, 原則的に生検で癌組織が検出されていない側について, 患者の希望があれば神経温存を施行した.

摘出標本については, すべて当院の病理専門医によって最終的な病理組織診断が行われた. 摘出標本は10%緩衝ホルマリンによる固定後に約3~5mmの厚さで step section により切片を作製し, 膀胱頸部断端および前立腺尖部断端については, 尿道を中心に等間隔で放射線状に切片を作製した. 癌組織が切除面に達している場合を PSM と診断した.

術前予測因子として年齢, body mass index (BMI), 術前 PSA, 推定前立腺体積 (PV), 術前 T 病期診断 (T 分類), 生検 GS, 生検陽性率, および D'Amico 分類でのリスク分類について評価した. 前立腺体積は術前の MRI で算出し, MRI を撮像していない症例で

は経腹エコーで算出した。生検陽性率は、生検で癌組織が認められた標本数を総標本数で割ったものと定義した。当院での前立腺針生検は、原則的に初回では経直腸的に系統的な10カ所生検を施行しており、2回目以降の生検は経直腸的生検12カ所、経会陰的生検12カ所の計24カ所に生検本数を増やして行っている。また最近の症例では、MRI で前立腺癌の疑いのある部位へ target biopsy を追加しているものもある。

術中因子としては手術時出血量、手術時間、術中神経温存施行の有無を評価し、病理組織学的因子としては、病理学的T病期診断 (pT 分類)、標本 GS、血管浸潤 (v) の有無、リンパ管浸潤 (ly) の有無、神経周囲浸潤 (pn) の有無、精嚢浸潤 (sv) の有無、前立腺外進展 (EPE) の有無を検討項目とした。

背景因子の比較はカイ二乗検定、Fisher's exact test、あるいは t 検定で行った。PSM の術前予測因子と術

中因子および病理組織学的因子の検討はロジスティック回帰分析、各パラメーターの相関はピアソンの相関係数の検定を用いて行った。p<0.05 で統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

RRP からの観察期間の中央値は60.0カ月 (4.2~158.1カ月) であり、PSM を認めた患者は381例中121例 (31.8%) であった。

①PSM についての術前予測因子の検討

PSM の有無での術前患者背景を比較すると、PSM (+) 群で有意に術前 PSA が高く、生検標本での GS 8 以上が多く、生検陽性率が高く、D'Amico 分類での high risk 症例が多かった。BMI については PSM (-) 群の平均 22.9 kg/m² に対して、PSM (+) 群では 23.5 kg/m² と高かったが有意差はみられなかった。

Table 1. Comparison of pre-operative factors between patients with or without positive surgical margin

	PSM (-) N=260	PSM (+) N=121	P value
Age	67.9±5.07	68.2±4.92	0.60
BMI (kg/m ²)	22.9±2.63	23.5±2.80	0.053
Initial PSA (ng/ml)	7.2 (1.0-84.4)	9.0 (3.4-71.1)	<0.01
Prostate volume (ml)	28.2 (6.1-123.0)	30.1 (8.0-92.0)	0.96
PSAD	0.26 (0.06-4.21)	0.29 (0.08-4.62)	0.29
Clinical T stage			0.51
1c	110	44	
2a/b/c	103/16/26	45/8/20	
3a/b	4/1	4/0	
Biopsy Gleason sum			0.043
6	155 (59.6%)	60 (49.6%)	
7	75 (28.8%)	35 (28.9%)	
≥8	31 (11.9%)	26 (21.5%)	
Biopsy positive core (%)	21 (2-100)	30 (2-100)	<0.01
D'Amico risk classification			<0.01
Low	105 (40.4%)	34 (28.1%)	
Inter	87 (33.5%)	34 (28.1%)	
High	68 (26.2%)	53 (43.8%)	

Table 2. Univariate and multivariate analyses of preoperative factors potentially affecting surgical margin status (positive or not)

		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Odds ratio (95%CI)	P value	Odds ratio (95%CI)	P value
Initial PSA (ng/ml)	≥10 vs <10	2.11 (1.34-3.31)	0.001	1.82 (1.08-3.06)	0.024
Positive biopsy core (%)	≥25 vs <25	1.81 (1.16-2.82)	0.008	1.54 (0.97-2.46)	0.069
Clinical T stage	≥2c vs <2b	1.80 (1.01-3.23)	0.048	1.30 (0.57-2.95)	0.53
D'Amico classification	high vs intermediate, low	2.17 (1.37-3.41)	<0.001	1.19 (0.51-2.76)	0.68
Biopsy Gleason sum	≥8 vs ≤7	2.00 (1.12-3.54)	0.018	1.46 (0.62-3.41)	0.38
BMI(kg/m ²)	≥25 vs <25	2.72 (1.62-4.57)	<0.001	2.72 (1.59-4.66)	<0.001

Logistic regression.

($p=0.053$) (Table 1).

PSM の術前予測因子は単変量解析で術前 PSA 10 ng/ml 以上, 生検陽性率25%以上, 術前 T2c 以上, D'Amico 分類 high risk, 生検 GS 8 以上, BMI 25 kg/m²以上が挙げられたが, 多変量解析では術前 PSA 10 ng/ml 以上 (オッズ比 1.82: 95%CI 1.08~3.06), BMI 25 kg/m² 以上 (オッズ比 2.72: 95%CI 1.59~4.66) が独立予測因子として挙げられた (Table 2).

②PSM と関連する術中因子および病理組織学的因子の検討

PSM の有無別での術中因子の比較では, PSM (+) 群で有意に手術時間が長かった. 病理組織学的因子については PSM (+) 群で pT2 の症例が有意に少なく, pT3a 以上が多かった. また標本 GS は PSM (-) 群で GS 6 点が多い傾向にあり, EPE (+) 症例は PSM (+) 群で有意に多かった. 病理組織学的

なリンパ節転移に関しては, PSM の有無で差はみられなかった (Table 3).

PSM に関連する因子として単変量解析では手術時間 240 分以上, pT2c 以上, 標本 GS 7 以上, EPE (+), sv (+), が示されたが, 多変量解析では, 術中因子として手術時間240分以上 (オッズ比 2.29: 95%CI 1.36~3.84), 病理組織学的因子として pT2c 以上 (オッズ比 1.92: 95%CI 1.06~3.45) が挙げられた (Table 4).

なお, 手術時間と BMI (相関係数 $r=0.12$: $p<0.05$), 手術時間と PV ($r=0.19$: $p<0.001$) で臨床的に相関関係は認められなかったが, 手術時間と出血量で臨床的に有意な相関を認めた ($r=0.41$: $p<0.001$).

Table 3. Comparison of operative and pathological factors between patients with or without positive surgical margin

	PSM (-) N = 260	PSM (+) N = 121	P value
Blood loss (ml)	1,321 (150-6,565)	1,390 (188-5,700)	0.54
Operation time(min)	258(140-473)	281(126-596)	<0.001
Nerve sparing (+)	75 (28.8%)	35 (28.9%)	0.98
Pathological T stage			<0.001
2a	55 (21.2%)	10 (8.3%)	
2b	17 (6.5%)	5 (4.1%)	
2c	138 (53.1%)	59 (48.8%)	
$\geq 3a$	50 (19.2%)	45 (37.2%)	
Pathological Gleason sum			0.12
6	124 (47.7%)	41 (33.9%)	
7	93 (35.8%)	51 (42.1%)	
≥ 8	70 (26.9%)	29 (24.0%)	
pN (+)	4 (1.5%)	3 (2.5%)	0.82
v (+)	3 (1.2%)	3 (2.5%)	0.60
ly (+)	71 (27.3%)	39 (32.2%)	0.33
pn (+)	148 (56.9%)	81 (66.9%)	0.07
sv (+)	12 (4.6%)	14 (11.6%)	0.011
EPE (+)	41 (15.7%)	45 (37.2%)	0.001

Table 4. Univariate and multivariate analyses of operative and pathological factors affecting surgical margin status (positive or not)

		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Odds ratio (95%CI)	P value	Odds ratio (95%CI)	P value
Operation time (min)	≥ 240 vs <240	2.44 (1.47-4.06)	<0.001	2.29 (1.36-3.84)	0.002
Nerve sparing	(+) vs (-)	0.99 (0.61-1.59)	0.97		
Pathological T stage	$\geq 2c$ vs $<2b$	2.40 (1.36-4.24)	0.002	1.92 (1.06-3.45)	0.030
Pathological Gleason sum	≥ 7 vs ≤ 6	1.76 (1.13-2.76)	0.013	1.51 (0.94-2.42)	0.085
EPE	(+) vs (-)	3.12 (1.90-5.13)	<0.001	1.34 (0.83-2.20)	0.23
sv	(+) vs (-)	2.67 (1.20-5.98)	0.017	1.90 (0.81-4.46)	0.14
pn	(+) vs (-)	1.58 (0.99-2.51)	0.053		

Logistic regression.

考 察

RRP 後の BCR の発生頻度は 5 年で 16~31% と報告されており^{5,6)}、また BCR から無治療で臨床的再発に進展する頻度は 34% で、進展に要する期間の中央値は 8 年であったと報告されている⁷⁾。BCR に対する救済療法としてはホルモン療法や放射線療法が施行されるが、特に後者については癌特異的生存率の改善効果が報告されている⁸⁾。

このように BCR の予測因子を検討することは臨床的意義が大きいと考えられるが、Stephenson らは 7,000 人以上の大規模多施設研究で年齢、GS、PSA、EPE などの因子についての多変量解析を行った結果、PSM が BCR の独立因子であったと報告している³⁾。われわれは RRP 後の BCR と強い関連性を有すると思われる PSM について、その予測因子を明らかにすることが RRP の長期成績の向上に寄与するものと考え、今回の検討を行った。

PSM の予測因子のなかでも術前のリスク因子を明らかにすることは、該当症例の RRP に際してより慎重な手術操作を心がけることにより、BCR の回避をもたらしえることが期待される。従来、PSM の術前予測因子としてはいくつかのものが報告されてきたが、われわれの検討では術前 PSA 10 ng/ml 以上と BMI 25 kg/m² が挙げられた。

PSM の予測因子としての PSA の有用性に関して、Liss らは 2008 年に術前 PSA 値と PSA density が PSM の術前予測因子になると報告しており⁹⁾、また Patel らは 2011 年に pT2 症例では術前 PSA 10 ng/ml 以上が PSM の予測因子であったと報告している¹⁰⁾。われわれの検討では術前 PSA 10 ng/ml 以上が PSM の予測因子であったが、前立腺癌の各種リスク分類において PSA 10 ng/ml という数値は低リスクと中等度リスクを分ける因子の 1 つとして採用されており¹¹⁾、今回のわれわれの結果は、これらのリスク分類の妥当性を裏付けるものであると考えられる。

BMI は肥満の指標として用いられるが、本質的には患者の皮下脂肪や内臓脂肪量の多寡を反映すると考えられる。BMI の高い患者では必然的に術野が深くなり、かつ標的臓器周囲の内臓脂肪のために外科的手技の難度が高くなることは一般的に経験されることである。その結果として不適正な層での剥離操作を行うことが、PSM につながるものと推察される。また、Freeland らは BMI 高値の肥満者では癌の生物学的活性が高くなり、進行癌や GS の高い癌が多くなることを報告しており^{12,13)}、このような機序も BMI が PSM に関連することと関係するものと思われる。

今回の検討で生検陽性率は単変量解析では有意な PSM の予測因子であったが、多変量解析では有意差

が消失した。Gancarczyk ら¹⁴⁾は生検陽性率が術前 PSA、生検 GS と同様に RRP 後の pT stage を予測する因子であることを報告しており、また Koppie ら¹⁵⁾は腫瘍体積が大きいほど PSM 症例が増加すると報告している。われわれが用いた生検陽性率は、総生検標本数に対する癌組織が認められた標本数の割合であり、癌の組織占拠率を考慮していない点で、個々の症例における腫瘍体積の指標として不十分であったものと考えられる。

PSM に関連する術中因子として、今回の検討では 240 分以上の手術時間が挙げられた。今回の検討では手術時間と BMI、PV の間に有意な相関は見られなかったが、経験上 RRP の手術時間は BMI などの患者体形や PV に影響されることが多く、実際に手術時間と BMI 高値や大きな PV との関連性を示すと同時に、そのような症例では PSM が多くなることを明らかにした報告もある^{16,17)}。今回の検討では手術時間と出血量に有意な相関が見られたが、出血により良好な術野の確保ができなくなることで、特に前立腺尖部の処理のような深部における手術操作が困難になり、PSM の原因となりえることが推察される。今回の検討でも従来の報告と同様に、PSM の部位として前立腺尖部が最も多かったことは、これを裏付けるものであると思われる。肥満患者や前立腺の大きな患者など、手術難度の高いことが予想される症例については、PSM を回避するためにも、特に注意深い手術操作を心がけることが肝要である。

今回の検討では病理組織学的因子として pT2c 以上が PSM に関連する因子となった。pT3a あるいは pT3b では腫瘍が前立腺外に進展しているため、手術操作によっては外科的切除部位に腫瘍が残存する危険性が高くなり PSM も多くなるものと考えられる。これまでの報告でも pT2 と pT3 では pT3 の方が有意に PSM は多かったと報告されている^{9,10)}。また、pT2c では pT2b 以下と比較して一般的に腫瘍体積が大きくなるものと考えられるが、腫瘍体積と PSM との関係について、Coelho ら¹⁸⁾は摘出標本の腫瘍割合が腫瘍の PSM の独立した関連因子であることを報告し、その背景として腫瘍体積が大きい方が腫瘍組織の悪性度が高いものが多く、局所進展する可能性が上がることを考察している。今回、標本 GS 7 以上が単変量解析で PSM に関連する因子として挙げられたが、Coelho ら¹⁸⁾も単変量解析において摘出標本の GS が高いほど PSM の出現率が高くなると報告しており、また Liss ら⁹⁾は標本 GS 8 以上が PSM の予測因子になったと報告している。なお、GS 7 は GS 3+4 と GS 4+3 に分類されるが、今回の検討では PSM との関連について両者間で有意な差はみられなかった（結果非表示）。

本研究は後方視的研究であり、それに起因するいく

つかの問題点が存在するが、第一に術者が複数であることが挙げられる。RRPにおいて、術者の経験値がPSMやBCRに影響する因子であることについては、いくつかの報告がある^{19,20)}。今回の検討での術者はレジデントを含め合計17名であり、経験年数にも大きな幅があることから単純比較が困難であると考え、検討項目には加えなかった。同様の問題点として、今回の検討では13年間のRRP症例を対象としており、その間に泌尿器科チーム全体としての手術技量が進歩している可能性が考えられるが、これに関しては年代ごとにPSMの発生率を検討したところ有意な差は見られなかった(結果非表示)。なお術者が異なっても、全対象期間を通して基本的な術式は方法で述べたとおりである。一方神経温存の適応と方法が厳密に規定されておらず、神経温存処置の有無が結果に影響を与えている可能性は否定できない。

結 語

RRP後にPSMとなる独立した術前予測因子としてPSA 10 ng/ml以上とBMI 25 kg/m²が挙げられ、このような症例では術前の綿密な術式の検討や慎重な術中操作が重要である。また病理組織学的因子ではpT2c以上が挙げられ、腫瘍体積が大きくなればPSMも高くなる危険性が再認識された。

文 献

- 1) Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, et al.: Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology* **66**: 1245-1250, 2005
- 2) Wright JL, Dalkin BL, True LD, et al.: Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol* **183**: 2213-2218, 2010
- 3) Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, et al.: Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* **182**: 1357-1363, 2009
- 4) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* **277**: 1445-1451, 1997
- 5) Han M, Partin AW, Pound CR, et al.: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year John Hopkins experience. *Urol Clin North Am* **28**: 555-565, 2001
- 6) Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* **167**: 528-534, 2002
- 7) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* **294**: 1591-1597, 1999
- 8) Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al.: Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* **299**: 2760-2769, 2008
- 9) Liss M, Osann K and Ornstein D: Positive surgical margins during robotic radical prostatectomy: a contemporary analysis of risk factors. *BJU Int* **102**: 603-608, 2008
- 10) Patel VR, Coelho RF, Rocco B, et al.: Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. *J Urol* **186**: 511-516, 2011
- 11) D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, 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
- 12) Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, et al.: Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol* **22**: 446-453, 2004
- 13) Freedland SJ, Terris MK, Presti JC Jr, et al.: Obesity and biochemical outcome following radical prostatectomy for organ confined disease with negative surgical margins. *J Urol* **172**: 520-524, 2004
- 14) Gancarczyk KJ, Wu H, McLeod DG, et al.: Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms. *Urology* **61**: 589-595, 2003
- 15) Koppie TM, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, et al.: The clinical features of anterior prostate cancers. *BJU Int* **98**: 1167-1171, 2006
- 16) Ahlering TE, Eichel L, Edwards R, et al.: Impact of obesity on clinical outcomes in robotic prostatectomy. *Urology* **65**: 740-744, 2005
- 17) Hong SK, Lee ST, Kim SS, et al.: Effect of bony pelvic dimensions measured by preoperative magnetic resonance imaging on performing robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *BJU Int* **104**: 664-668, 2009
- 18) Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, et al.: Predictive factors for positive surgical margins and their locations after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* **57**: 1022-1029, 2010
- 19) Vickers A, Bianco F, Cronin A, et al.: The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. *J Urol* **183**: 1360-1365, 2010
- 20) Klein EA, Bianco FJ, Serio AM, et al.: Surgeon

experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories. J Urol **179**: 2212-2216, 2008

(Received on January 6, 2017)
(Accepted on October 30, 2017)

Editorial Comment

前立腺全摘除術において、制癌効果を論じるには臨床的非再発率と癌特異生存率で比較するのが理想であるが、これには長期の観察が必要となり現実的ではない。そこで断端陽性率と PSA 再発で比較することが多いが、断端陽性率が必ずしも生存率と相関しないこともあり議論は残る¹⁾。断端陽性があると PSA 再発を来しやすいのは事実であり、本論文では生検時 PSA, BMI など患者側の要因と関連することが示されている。忘れてならないのは術者側の要因で、施設の年間症例数、術者の経験症例数で断端陽性率が大き

く変わる。われわれの施設では、pT2 において断端陽性率が10%未満になるのに、LRP で400例、RARP で200例を要している（未発表データ）。低リスクでは手術をしてもしなくても予後は変わらないので、断端陽性であろうと癌死にはつながらない。また pT3 では高 GS のことが多く、さらにリンパ節転移や精嚢浸潤などがあれば遠隔転移のリスクも高く、断端陽性の有無が制癌に関与する割合は低くなる。泌尿器科医としては中・高リスク症例の、とくに pT2 の断端陽性率を下げるべく、術式を改良せねばならない。

- 1) Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, et al.: Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. Eur Urol **65**: 303-313, 2014

神戸市立医療センター中央市民病院

川喜田睦司