

経直腸的系統的前立腺12カ所生検結果と 全摘標本における癌病巣の比較検討： 針生検で見落とされ易い病巣の局在について

竹内 康晴¹, 関戸 哲利¹, 金野 紅¹

澤田 喜友¹, 黒田加奈美¹, 大原関利章²

¹東邦大学医療センター大橋病院泌尿器科, ²東邦大学医療センター大橋病院病理診断科

ASSOCIATION BETWEEN PROPOSED CANCER FOCI FROM THE RESULTS OF SYSTEMATIC 12-CORE TRANSRECTAL NEEDLE BIOPSIES AND ACTUAL CANCER FOCI FROM RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS

Yasuharu TAKEUCHI¹, Noritoshi SEKIDO¹, Kurenai KINNO¹,
Yoshitomo SAWADA¹, Kanami KURODA¹ and Toshiaki OHARASEKI²

¹The Department of Urology, Toho University Ohashi Medical Center

²The Department of Pathology, Toho University Ohashi Medical Center

We investigated the diagnostic yield for systematic 12-core transrectal prostate needle biopsies. Subjects were 56 prostatic cancer patients who were diagnosed with transrectal ultrasound-guided 12 core prostate needle biopsies and who underwent open retropubic radical prostatectomy. Pathological findings were compared between needle biopsy specimens and total prostatectomy specimens in terms of the presence or absence of cancer foci. For the comparison, the prostate was divided into 5 regions: the apical, middle, basal, far lateral and transitional regions. Then, based on the pathological findings of the biopsies, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated for each region. As a result, the sensitivity and the specificity in the transitional region tended to be lower than in other regions, and six of ten false positive lesions were located in the transitional region on the biopsy specimens. Also, the negative predictive value tended to be lower in the apical and far lateral regions. In conclusion, thorough punctures in the apical, transitional, and far lateral regions of the prostate at the systematic transrectal biopsy were paramount important for improving the detection of cancer foci in these regions.

(Hinyokika Kyo 61 : 235-239, 2015)

Key word : Prostate cancer, Transrectal prostate biopsy, Predictive value

緒 言

Salomon らが6カ所生検の有用性を示して以来¹⁾, 前立腺針生検の診断精度の向上のために採取本数は増加する傾向にある。6カ所生検と比べ12カ所生検では癌検出率は31%上昇するとされ²⁾, さらに移行部領域を含めた20カ所以上の saturation biopsy による癌検出率向上も報告されている³⁾。一方, 生検と前立腺全摘標本での癌の局在との関係を検討した報告は少ない。そこで, われわれは, 生検で見落とされ易い病巣の局在を明らかにすることを目的として, 前立腺全摘標本における癌病巣のマッピングと前立腺針生検結果の関係を検討したので報告する。

対 象 と 方 法

2006年7月～2013年2月までに東邦大学医療センター大橋病院で初回の経直腸エコーガイド下前立腺針

生検にて前立腺癌と診断され, 根治的前立腺全摘除術を施行された56症例を対象とした。

針生検は一泊入院として入院日に泌尿器科外来で仙骨硬膜外麻酔下に施行した。生検は当院常勤の泌尿器科専門医2名で施行した。超音波の機種は東芝社製 NEMI020 (SSA550A) で, 生検針には単回使用組織生検用針 (バード社製, 18 G, ストローク長 22 mm) を使用した。Fig. 1 に示す部位から合計12本の検体を採取した。なお, 今回の対象症例については, 系統的12カ所生検以外に狙撃生検を追加した症例はなかった。また, 生検前の MRI は14例にしか施行されておらず, MRI が施行された症例においてもその結果によって生検部位や生検経路の変更は行われなかった。針生検の採取部位を辺縁領域の尖部, 中部, 底部, 中部のさらに外側 (辺縁外側部), 移行部の5区域に分け, 左右含め56症例560領域における生検と全摘標本それぞれの癌陽性率を算出した。また, 全摘標本の病

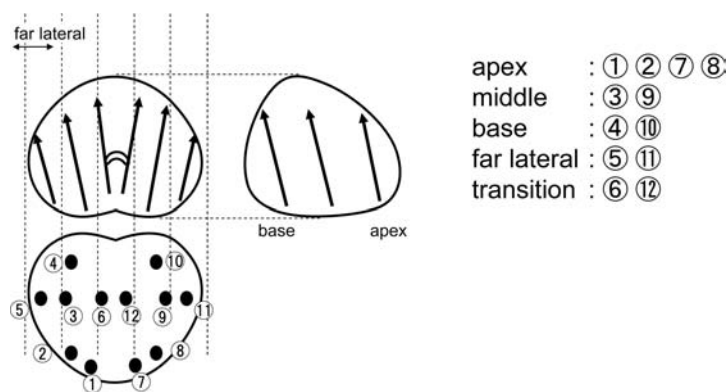


Fig. 1. Schematic illustration of 12 biopsy sites in this study.

理所見と比較検討を行い、生検部位別の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を算出した。腫瘍径に関しては、全摘標本における評価可能病変（106病変）を辺縁領域と移行領域にわけ検討した。両領域にまたがる腫瘍に関しては占有割合の多い区域の腫瘍領域に分類した。さらに、全摘標本では癌病巣が存在したにもかかわらず、生検では当該領域の穿刺から癌が採取されなかった病巣（偽陰性病巣）、および、全摘標本では癌病巣が存在しなかったにもかかわらず、生検では当該領域の穿刺から癌が検出された病巣（偽陽性病巣）について、その想定される原因を検討した。生検時の重篤な有害事象についても検討した。なお、全摘標本の癌病巣マッピングは生検結果を知らない病理医によって実施され、全摘標本のスライスの厚さは4 mmであった。

統計学的検索は各区域間の感度、特異度、偽陽性率、偽陰性率に関してはFisher検定、区域間の腫瘍径に関してはT検定を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

結 果

対象の患者背景をTable 1に示した。5領域×2（両側）×56症例=560領域において生検と全摘標本の癌陽性率をTable 2に示した。生検、全摘標本ともに

Table 1. Patient characteristics

n	56
Age (range) (mean ± SD)	67.2 ± 5.5
Initial PSA (ng/ml) (mean ± SD)	13.4 ± 12.2
Prostate volume (ml) (mean ± SD)	24.8 ± 10.0
DRE	Positive: 15, negative: 41
cT classification	cT1c: 34, cT2a: 11, cT2b: 5, cT2c: 2, cT3a: 3, cT3b: 1
pT classification (n)	pT2: 30, pT3: 26
Gleason score	6: 30→21
(Biopsy→prostatectomy, n)	7: 18→21, 8≤: 8→14

DRE: Digital rectal examination.

Table 2. Detection rate of cancer foci from biopsy specimen and prostatectomy specimen in each region

Zone	PBx, %		RRP, %	
	(R)	(L)	(R)	(L)
Apex	41 (23/56)	50 (28/56)	54 (30/56)	60 (33/56)
Middle	41 (23/56)	45 (25/56)	41 (23/56)	45 (25/56)
Base	39 (22/56)	36 (20/56)	38 (21/56)	36 (20/56)
Far lateral	38 (21/56)	46 (26/56)	43 (24/56)	54 (30/56)
Transition	29 (16/56)	36 (21/56)	36 (20/56)	32 (18/56)

PBx: prostate biopsy, RRP: retropubic radical prostatectomy.

尖部、外側辺縁部、中部、底部、移行部の順に陽性率が高値であった。5区域に分類された生検部位別の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率をTable 3に示した。陰性的中率は尖部、中部、底部、辺縁外側部、移行部それぞれ72, 89, 100, 78, 82%であり、尖部と辺縁外側部と移行部が底部と比べて有意に低値であった。全摘標本における評価可能病変（106病変）についての腫瘍径をTable 4に示した。移行領域における腫瘍径の中央値は17.5 mm、辺縁領域における腫瘍径の中央値は10 mmと移行領域を主病巣とする腫瘍がやや大きい傾向にあったが、統計学的有意差は認められなかった。

領域別の偽陰性病巣は13例16カ所に認められた。その原因を検討した結果をTable 5に示す。偽陰性病巣の原因として、全摘標本上での病巣の大きさから判断して明らかに他領域を生検したと想定された病変が50%（8/16）であった。他に、区域ごとに正確に穿刺しえたと仮定した状況では、腫瘍径が5 mm未満と小さく生検で捉えられなかったと考えられる病変が19%（3/16）、5 mm以上の前立腺腹側の病変が19%（3/16）、腫瘍径が5 mm未満でかつ腹側に位置していたために捉えられなかったと考えられる病変が13%（2/16）と腹側あるいは小病変が50%を占めた。また、全摘標本と比較検証し、尖部偽陰性病巣のうち60%（3/5）が頭側方向への採取部位のずれが、辺縁

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value in location assessment

Zone	Sensitivity, % (PBx+ /RRP+)	Specificity, % (PBx- /RRP-)	Positive predictive value, % (RRP+ /PBx+)	Negative predictive value, % (RRP- /PBx-)
Apex	88 (38/43)	100 (13/13)	100 (38/38)	72 (13/18)
Middle	95 (35/37)	89 (17/19)	95 (35/37)	89 (17/19)
Base	100 (29/29)	93 (25/27)	94 (29/31)	100 (25/25)
Far lateral	90 (38/42) ※※	100 (14/14)	100 (38/38) ※	78 (14/18) ※※
Tranzition	82 (22/27)	79 (23/29)	79 (22/28)	82 (23/28)

PBx: prostate biopsy, RRP: retropubic radical prostatectomy, ※: $p < 0.01$, ※※: $p < 0.05$ (Fischer's test).

Table 4. Tumor diameter (mm) in peripheral and tranzitional zones

Zone	n	Mean	Median	Min	Max	p [※]
Peripheral	94	12.7	10	1	45	NS
Tranzition	12	15.4	17.5	0.8	33	

Min: minister, Max: maximum, ※: t test, NS: not significant.

Table 5. Possible causes of false negative results in each region

Zone	n	Possible causes (n)
Apex	5	Small lesion 2, different region 3
Middle	2	Anterior side 1, both anterior side and small lesion 1
Base	0	
Far lateral	4	Anterior side 1, different region 3
Tranzition	5	Anterior side 1, small lesion 1, both anterior side and small lesion 1, different region 2

Small lesion: Less than diameter 5 mm in prostatectomy specimens, Different region: Biopsy from a different region, based on the size of cancer focus in prostatectomy specimen.

外側部偽陰性病巣のうち75% (3/4) が正中方向への採取部位のずれが原因であると考えられた。

偽陽性病巣は9例10カ所に認められ、6カ所は移行部として提出された検体から癌が検出された症例であった。全摘標本を検討した結果、移行領域に近接する背側辺縁領域の癌を捉えたものが67% (4/6)、腹側辺縁領域の癌を捉えたものが33% (2/6) と推測された。

針生検の重篤な有害事象としての尿閉、感染性合併症、外科的処置や輸血を要する出血を認めた症例はなかった。

考 察

今回われわれは、経直腸エコー下で系統的に12カ所生検を施行した針生検の結果と全摘標本の癌病巣マッピングの結果を比較検討した。今回の生検方法は系統的12カ所生検であり、狙撃生検は行われていないため、感度、特異度を議論するには限界がある。そのな

かで感度、陽性的中率、陰性的中率とも他領域と比べ移行部が低い結果を示し、偽陽性病巣10カ所中6カ所が移行部であった。以上のことから、移行領域を正確に穿刺していない可能性が示された。さらに、陰性的中率は尖部と辺縁外側部で低い結果であり、尖部ならびに辺縁外側部においては癌領域を正確に採取しえていないことが示された。偽陰性病巣の病変部位としては、いずれの領域でも前立腺腹側の病変が多かった。12カ所生検による重篤な有害事象は認められなかった。

全摘標本から判定した生検の診断率について検討した報告は少ない。Salomon らの166症例の経直腸的6カ所生検と全摘標本における報告では、針生検の感度39%、特異度82%、陽性的中率83%、陰性的中率36%と、生検では診断されていない癌病巣が実際にはかなり認められる結果であった⁴⁾。Belas らは、尖部、中部、底部を外側と中央領域で2カ所ずつ採取した経直腸的12カ所生検と前立腺全摘標本との比較検討を行っている。この報告でも針生検の感度34%、特異度83%、陽性的中率84%、陰性的中率37%と Salomon らの6カ所生検結果と類似の結果であった⁵⁾。一方、Sazuka らの移行領域2カ所を含めた経直腸的14カ所針生検と前立腺全摘標本との比較検討における感度と陰性的中率は、それぞれ、尖部で85%、33%、中部で77%、49%、底部で22%、63%、移行部で22%、84%であった⁶⁾。これら諸家の報告と比べ、今回の成績が良好であった点は患者背景の違いが考えられた。われわれの対象症例の生検時 PSA 値は比較的高値であり、臨床病期、病理学的病期のいずれもより進展していた症例が多かったことが影響していると考えられた。

類似点として、われわれの検討でも、移行部については感度、特異度、陽性的中率とも他の領域と比べて低い傾向を認めた。さらに偽陽性病巣については、10カ所中6カ所移行部からの検出であり、全摘標本と照合した結果、これらの癌は背側辺縁部あるいは腹側辺縁部の癌を捉えたものと考えられた。以上の結果は、移行領域の正確な穿刺は必ずしも容易でないことを示

している。その原因として移行部領域の容量が小さく超音波検査で辺縁領域との境界が不明瞭な場合、同領域の同定が困難であることが考えられる。さらに、手技的な要因として移行部の手前でのファイヤーによる背側辺縁部の採取、移行部を十分採取しようという意識が強すぎるために針を深く刺入してからファイヤーする事に起因する腹側辺縁部の採取、尿道の穿刺を危惧することによる移行部よりも外側の採取などの可能性も考えられた。

また、過去の報告と同様、われわれの検討でも、尖部の陰性的中率が不良である点が一致していた。この原因としては、採取器械の生検針侵入角度の問題が考えられた。Fig. 2 に示すようにわれわれの施設で使用しているエンドファイヤー型の器械では、前立腺前面に位置する血管群への生検針到達による出血を危惧して生検部位が前立腺底部方向にずれ、尖部の癌病巣の適切な採取に至っていない可能性がある。実際、マッピング結果では、尖部偽陰性病巣の主因は頭側方向への採取のずれであると考えられた。

辺縁外側部における陰性的中率の低さについても侵入角度の問題が関与していると考えられた。すなわち、前立腺外へ針が突き抜けてしまうのを避けるために前立腺により厚みのある正中方向を採取している可能性が考えられ、マッピング結果より半数がこれに起因すると思われた。

偽陰性病巣については、腫瘍径が 5 mm 以上の腫瘍容積が小さくないと思われる病変の腹側病巣が 31% を占めた。腹側病巣の診断について、Cang らは、経直腸より経会陰採取が優れているとしており、大きな前立腺では経会陰式生検を積極的に検討すべきであるとしている⁷⁾。今回の対象症例の前立腺の平均体積は 25

ml (11~58 ml) であり、著明な肥大症例は含まれていなかった。それにもかかわらず、偽陰性病変の 31% を腫瘍径が小さくないと思われる腹側病変が占めたことにより、腹側病変が疑われるときは、前立腺体積に関わらず経会陰生検の併用も選択肢の 1 つと考えられた。

針生検の方法としては、現在のところ系統的生検が一般的である。われわれのエコー診断の精度の問題も反省要因であるが、エコー診断が読者の技量に依存する点是否定できない⁸⁾。生検の成績は術者によって異なるとされる報告もある⁹⁾。前立腺針生検は泌尿器科医としての臨床経験が少ない医師が担当することが少なくないと思われ、指導医側は移行部、尖部ならびに辺縁外側部の穿刺が不正確になり易い点を念頭に指導に当たる必要があると考えられた。今後、診断の一助となりうる選択肢として、MRI などの画像を取り込んで行う狙撃生検の有用性が証明されることが期待される¹⁰⁾。

12カ所生検による重篤な有害事象は認めなかった。特に、一般的に 0.76% で認められるとされる¹¹⁾ 生検後の感染性合併症が認められなかった点については、症例数が少なく断定しえないが、検体採取ごとに 10% ホルマリン液で生検針を消毒している影響があると考えられた。最近の後方視的観察研究の報告において、同様の方法で大腸菌性敗血症にいたった症例は 0.122% のみと報告されており¹²⁾、有用な方法と思われた。

結 語

経直腸エコーガイド下前立腺針生検では、移行部、尖部ならびに辺縁外側部を適切に採取することが診断率の向上につながると考えられた。

文 献

- 1) Salomon L, Colombel M, Patard J-J, et al.: Prostate Biopsy in the staging of prostate cancer: prostate cancer. *Prostatic Dis* **1**: 54-58, 1997
- 2) Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al.: Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* **175**: 1605-1612, 2006
- 3) Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, et al.: Is extended and saturation biopsy necessary? *Int J Urol* **17**: 432-447, 2010
- 4) Salomon L, Colombel M, Patard J-J, et al.: Value of ultrasound-guided systematic sextant biopsies in prostate tumor mapping. *Eur Urol* **35**: 289-293, 1999
- 5) Belas O, Hupertan V, Comperat E, et al.: Low accuracy of routine ultrasound-guided systematic 12-core biopsies in prostate tumor mapping. *Canadian J Urol* **19**: 6366-6372, 2012

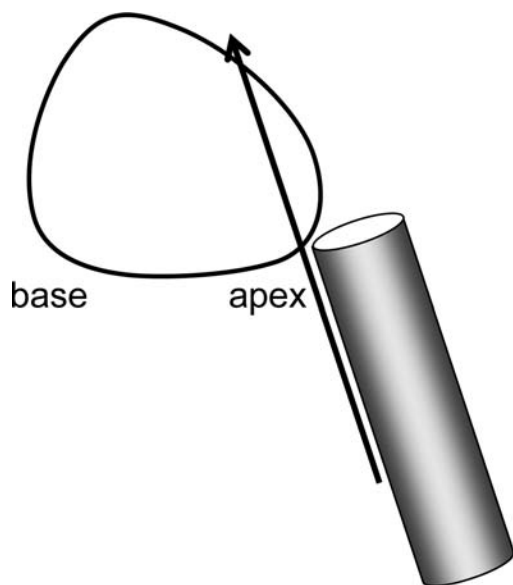


Fig. 2. Schematic illustration of a needle tract under using an end-fire type probe.

- 6) Sazuka T, Imamoto T, Namekawa T, et al. : Analysis of preoperative detection for apex prostate cancer by transrectal biopsy. *Prostate Cancer*, 2013 : 705865 Epub 2013 Feb 21
- 7) Chang DT, Challacombe B, Lawrentschuk N, et al. : Transperineal biopsy of the prostate-is this the future ? *Nat Rev Urol* **10** : 690-702, 2013
- 8) Hori S, Fuge O, Trabucchi K, et al. : Can a trained non-physician provider perform transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies as effectively as an experienced urologist ? *BJU Int* **111** : 739-744, 2012
- 9) 高井公雄, 占部裕巳, 毛利 淳, ほか : 系統的経直腸的前立腺生検における癌陽性率は術者によって異なるか ? *西日泌尿* **70** : 337, 2008
- 10) Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, et al. : A novel stereotatic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol* **186** : 2214-2220, 2011
- 11) Togo Y, Kubo T, Taoka R, et al. : Occurrence of infection following prostate biopsy procedures in Japan : Japanese Research Group for Urinary Tract Infection (JRGU) -A multicenter retrospective study. *J Infect Chemother* **20** : 232-237, 2014
- 12) Issa MM, Al-Qassab UA, Hall J, et al. : Formalin disinfection of biopsy needle minimizes the risk of sepsis following prostate biopsy. *J Urol* **190** : 1769-1775, 2013

(Received on November 11, 2014)

(Accepted on February 25, 2015)