

ロボット支援前立腺全摘除術における 腫瘍局在および切除断端の病理学的検討

西野 将・引地 克・日下 守・白木良一
都築豊徳¹

(藤田保健衛生大学大学院医学研究科・腎泌尿器外科教室)

(¹名古屋第二赤十字病院・病理診断科)

緒 言

当科では前立腺癌に対して2009年8月よりロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術(Robotic Assisted Radical Prostatectomy: RARP)を開始した。2012年4月からRARPは保険適応となり、本邦のRARP手術症例数は2011年640例から、2012年2,300例、2014年5,890例と飛躍的に増加した¹⁻⁴。RARPは従来の開放手術あるいは腹腔鏡下手術と比較し、高解像度の3D画像による鮮明な拡大視野が得られることにより、従来では得られなかった前立腺周辺組織の微細構造の立体認識が可能である。また、鉗子の先端は通常の内視鏡手術鉗子に手首の機能を加えた7自由度を有している。これにより、人間の手首の関節可動域を凌駕する操作が可能となった。操作性に優れた細やかな鉗子操作によって、低侵襲でかつより繊細な手術が可能となり、従来法と比べ癌制御についても良好との成績が報告されている²⁻⁸。

RARPでは、高解像度の3D画像による拡大視野から得られた微細構造の認識により、前立腺の被膜構造を意識した手術が可能である。前立腺底部で被膜を観察しながら神経血管束(Neurovascular bundle: NVB)を剥離し温存することにより、排尿機能や尿禁制、性功能の維持に寄与すると考えられている⁹。しかしながら、RARPにより前立腺癌がどの程度正確に切除されているかの報告は少ない。

本研究では、RARP症例から得られた病理標本を用いて腫瘍部のマッピング(前立腺全摘標本から作られたプレパラートの腫瘍部分のマーキング)を行い、腫瘍占拠部位、切除断端陽性部位を検討した。さらにRARP後のPSA再発と神経温存症例における断端陽性の有無ならびに臨床的意義について検討した。

対象と方法

2009年8月～2012年12月に、当院において限局的前立腺癌に対してRARPを施行した200例のうち、術前内分泌療法を行っていない150例を対象とした。全摘標本は前立腺尖部から膀胱頸部まで5mm間隔のstep sectionを作製し検討した。病理診断は泌尿器科医1名(M.N)と泌尿器病理専門医1名(T.T)で行なった。

臨床病期分類、全摘標本における病理学的事項(前立腺外進展(EPE)、リンパ管浸潤(ly)、血管浸潤(v)、神経周囲浸潤(pn))については前立腺癌取扱い規約第4版に準拠した。Gleason scoreは2005年International Society of Urologic Pathologists(ISUP)改訂版に準拠した。

全摘標本を、精囊(seminal vesicle (SV))、膀胱底部(Base): AB (anterior base)・PB (posterior base)、最大径(Middle): TZ (transitional zone)・L (lateral)・PL (posterior lateral)・P (posterior)、尖部(Apex): AA (anterior apex)・PA (posterior apex)に分類し、各々の部位で腫瘍の有無を検討した。Gleason score 6以下でかつ最大径10mm以下のものをinsignificant cancerとした。

統計については、GraphPad Prism 5(GraphPad社)を用いた。PSA非再発率についてはKaplan-Meier法を用いて算出し、log-rank検定を行った。切除断端陽性群と陰性群の比較では、各群、比較に χ^2 乗検定、ロジスティック回帰分析を用いた。p<0.05を統計学的有意とした。

結 果

患者の手術時年齢は51-74歳(中央値67.5歳)、initial PSAは4.5-23.0ng/ml(中央値7.1ng/ml)であった。全摘標本における病理結果のGleason Scoreは

6以下：34例，7：99例，8以上：17例，病理学的T stage (pT) はpT0：7例，pT2：107例，pT3a：30例，pT3b：6例，外科的切除断端陽性を33例(22%)に認めた(表1)。

全摘標本のマッピングにおける腫瘍局在は，左右とも外側辺縁部(PL：右40%，左44%)，次いで尖部(AA：右34.6%，左38.6%，PA：右38.6%，左45.3%)が最多であった。移行域にも比較的多く局在した(表2)。外科的切除断端陽性33例(22%)の腫瘍局在

部位は，尖部が19ヶ所(42.2%)，外側辺縁部が18ヶ所(40%)，腹側7ヶ所(15.5%)，膀胱側断端1ヶ所(2.3%)と尖部が最多であった(表2)。当院における，RARP(全例)の5年PSA非再発率は88.2%であった。今回検討した外科的切除断端陰性群の5年PSA非再発率は93.5%に対し，外科的切除断端陽性群の5年PSA非再発率は71.8%で両群に有意差を認めた($p = 0.0032$ ，経過観察期間は72か月，中央値37か月)(図1)。

また，前立腺外進展(EPE)，リンパ管浸潤(ly)，血管浸潤(v)，神経周囲浸潤(pn)について再発群，非再発群で比較したところ，EPE，ly，vにおいて再発群の割合が高かった(EPE： $p = 0.005$ ，ly： $p = 0.0161$ ，v： $p = 0.001$)が，多変量解析では，vのみ有意差を認めた($p = 0.0438$)(表3)。切除断端陽性例のうち，再発群と非再発群における切除断端長の総和について比較したところ，両群で有意な差を認めなかった($p = 0.4519$)。

insignificant cancerは今回の検討で12例(8%)に認められた。神経温存を行った123症例のうち，切除断端陽性は25例(20.3%)であった。その内，神経温

表1 術前因子，手術成績および病理結果

患者背景(N=150)		
術前因子		
年齢(才)	50-74(64)	
PSA(ng/ml)	4-34.8(6.9)	
前立腺体積(ml)	7.9-118(25.5)	
生検本数(2例は不明)	10>	70
	10≤	78
	6≥	64
Gleason score	7	70
	8≤	16
	T1c	35
臨床病期	T2	114
	T3a	1
	手術結果	
出血量(ml)	20-800(150)	
摘出重量(g)	14-96(38)	
神経温存	+	123
	-	27
病理学的因子		
Gleason Score	6≥	34
	7	99
	8≤	17
病期診断	0	7
	2	107
	3a	30
	3b	6
切除断端陽性	33	

()は中央値

PSA非再発率:RM 1 vs RM 0

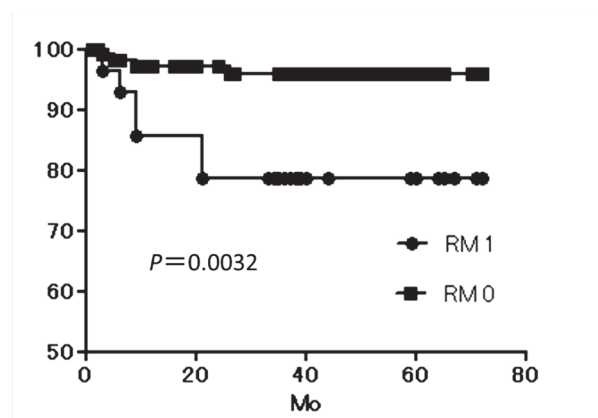


図1 外科的切除断端陽性の有無と5年PSA非再発率

表2 前立腺全摘標本におけるマッピング結果および，外科的切除断端陽性部位

右側								
精囊	膀胱底部		最大径部				尖部	
	AB	PB	Tz	L	PL	P	AA	PA
4(2.6%)	14(9.3%)	9(6.0%)	54(36.0%)	45(30.0%)	60(40.0%)	22(13.3%)	52(34.6%)	51(34.0%)
左側								
精囊	膀胱底部		最大径部				尖部	
	AB	PB	Tz	L	PL	P	AA	PA
4(2.6%)	9(6.0%)	15(10.0%)	63(42.0%)	58(38.5%)	66(44.0%)	21(14.0%)	58(38.6%)	68(45.3%)

尖部	19ヶ所(42.2%)
外側辺縁部	18ヶ所(40%)
腹側	7ヶ所(15.5%)
膀胱側断端	1ヶ所(2.3%)

表3 再発群と非再発群における病理学的検討

①

	再発群 (n=15)	非再発群 (n=135)	p値 (単変量)	p値 (多変量)
前立腺外進展(EPE)	8	28	0.005	0.0937
リンパ管浸潤(ly)	3	6	0.0161	-
血管浸潤(v)	2	1	0.001	0.0438
神経周囲浸潤(pn)	10	67	0.2104	-

②

	再発群 (n=9)	非再発群 (n=24)	p値 (単変量)	p値 (多変量)
前立腺外進展(EPE)	3	8	1.0000	-
リンパ管浸潤(ly)	1	2	0.8047	-
血管浸潤(v)	1	1	0.4565	-
神経周囲浸潤(pn)	6	13	0.5176	-
切除断端長の総和(mm)	2	3.5	0.4519	-

①全症例 (n=150) のうち前立腺外進展, リンパ管浸潤, 血管浸潤, 神経周囲浸潤の比較

②切除断端陽性症例 (n=33) のうち, 再発群と非再発群における切除断端長の総和, 前立腺外進展, リンパ管浸潤, 血管浸潤, 神経周囲浸潤の比較

* 切除断端の総和は中央値

存在に起因したと考えられる切除断端陽性症例は1例(0.7%)のみであり, その症例は, 現在まで, PSA再発を認めていない。

考 察

前立腺の解剖については, 中心域, 移行域, 辺縁域に分ける, McNealが提唱した分類が現在まで一般的に用いられている。前立腺癌の75%は辺縁領域からの発生とされ, 移行域は20%, 中心域は5%とされる。Iremashuviliや, Hashineらも, 同様の報告をしている。本研究でも, 古典的に癌発生率が高い辺縁領域と尖部に多く腫瘍局在が認められ, 諸家の報告と同様であった。

一方, 前立腺癌は複数部位での同時発生も特徴とされている¹²。近年, 前立腺癌は辺縁部のみならず, 腹側(Anterior)にも多く発生することが指摘されている¹³。また, 本邦からの報告で腫瘍局在は欧米と比較し, 尖部と腹側に多いとする報告もある¹⁴。本研究においても, 移行域癌(Tz癌)が比較的多く認められた。従来, Tz癌は, Gleason scoreが低く, 前立腺外浸潤や精嚢浸潤が少なく, かつ結節状の形状が多いとされている¹⁵⁻¹⁸。5年PSA非再発率については移行域癌91%, 辺縁域癌82%と移行域癌は比較的予後良好と報告している¹¹。今回の検討でRARP症例において従来と比較しTz癌が多く存在するが, 現時点での予後は不明で, 今後も継続した検討を要する¹⁹。

Pierroらは, 恥骨後式前立腺全摘術とRARPを比較し, 切除断端陽性は恥骨後式前立腺全摘術が32%に対して, RARPは16%と低下を認めると報告して

いる。ロボット手術の切除断端とPSA非再発率についてHashimotoら²¹や, Ginzburgらは切除断端陽性例と切除断端陰性例のPSA非再発率を比較したところ, 有意差をもって, 切除断端陰性例の方が予後良好と報告しており, 当院においても, 同様の結果であった。

一方剖検で発見されるラレント癌の頻度は前立腺癌において50歳以上で30%程度との報告もある。多くは腫瘍容積が0.5cc以下で, 直径10mm以下に相当する。最大腫瘍容積5cc以下で, かつ, Gleason score 6以下の高分化のものを臨床的に意義のない insignificant cancer^{23, 24}とすることが多い。本研究における insignificant cancerは12例(8%)と考えられた。現在, 低リスク前立腺癌患者に対し, 臨床的に治療が必要と判断した時点で治療介入を行うPSA監視療法(Active surveillance: AS)が行われている。ASの目的は, 前立腺癌における過小評価と, 過剰診療の回避が目的である²⁵。

病理学的事項において, 血管浸潤(v)やリンパ管浸潤(ly)は根治的前立腺全摘術後の再発リスクが高く, 癌の活動性に関与するとされる^{26, 27}。一方, 神経周囲侵襲(pn)は, 腫瘍が抵抗の少ないところに進展することを示しているにすぎず, それ自体は予後不良因子ではないとされている^{28, 29}。前立腺外進展(EPE)は, 切除断端陽性と同様, PSA再発に関与するといわれている^{30, 31}。本研究において, EPE, lyは再発群の割合が高い傾向があり, vは生化学的再発を予測する因子と考えられた。一方pnは諸家の報告の如く有意な差を認めなかった。

Udoらは, 前立腺全摘術を行った2,150例のうち, PSM症例207例を解析。切除断端の総長においてPSA非再発率を比較し, 1mm以下, 1.1~3mm, 3mm以上の順にPSA非再発率は高く, 有意差を認めたと報告している³²。本研究では, 切除断端陽性症例における切除断端長の総和を用いて比較し両群間に有意な差を認めなかった。今後症例を重ね再検討を要すると考えられる。

Srivastava, Tewariらは単一術者1,340例のRARP症例の神経温存と断端陽性率について検討し, 神経温存に起因する切除断端陽性率は9.3%。1年以上の経過観察でPSA再発率4.1%と報告している。本研究では, 神経温存に起因する切除断端陽性症例は1例のみ(0.7%)と良好な成績であり, 現在までPSA再発を認めていない。

RARPにおいて術者は高解像度拡大画像により, 膜構造を意識しながら手術に臨むことができ, さらに多関節からなる鉗子操作により, 開放性手術に比して狭い術野でより操作性の高い手術が可能で, 癌制御に

貢献するところが大きいと思われる。

近年、前立腺癌の分布に関する報告や、Tz 癌の生化学的再発との関連性、初回前立腺針生検において検出されず複数回の生検を要する症例や生検法に関する報告など、Tz 癌に関連した報告が増加している^{10, 12, 13, 19, 33}。

しかしながら、RARP と Tz 癌の癌制御については病理学的な検討を含め未だ十分に行われていないのが現状であり、今後も継続して検討を行う予定である。

結 論

ロボット支援前立腺全摘症例における病理学的検討を行った。腫瘍の占拠部位や、切除断端の分布は、古典的発生部位と同様であったが、移行域にも比較的多くの癌局在を認めた。Insignificant cancer は 8 % 認めたが、AS の安全性を高めることが、前立腺癌の過剰診療を回避することにつながると考えられる。切除断端陽性が PSA 再発に関与したが、神経温存に起因する断端陽性症例は少なかった。病理学的事項において v は、PSA 再発を予測する重要な因子と考えられた。

文 献

- 植田 健, 斎藤允孝, 深沢 賢, 他 : ロボット支援前立腺全摘除術におけるラーニング・カーブ. 臨泌. 2013 ; 67(5) : 299-304.
- 角野佳史, 並木幹夫 : ロボット支援下前立腺全摘除術 — 確実な cancer control を目指した手術適応と術式 —. 泌外. 2013 ; 26(4) : 415-421.
- 白木良一, 丸山高広, 日下 守, 星長清隆, 他 : ロボット支援下前立腺全摘除術 — 前方・側方アプローチ —. 泌外. 2013 ; 26(4) : 403-408.
- 白木良一, 深谷孝介, 星長清隆 : ロボット支援手術について : 導入の体制. *Prostate J.* 2014 ; 1(1) : 3-8.
- 伊関 亮, 吉岡邦彦, 橘 政昭, 他 : ロボット支援前立腺全摘除術. 泌外. 2014 ; 27(3) : 301-304.
- Tewari A and Sooriakumaran P : Positive Surgical Margin and Perioperative Comparing Rates of Primary Surgical Treatments for Prostate Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Retropubic, Laparoscopic, and Robotic Prostatectomy. *Eur. Urol.* 2012 ; 62 : 1-15.
- Menon M, Bhandari M, Gupta N, et al : Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy : analysis of 1384 patients with a median 5-year follow up. *Eur. Urol.* 2010 ; 58 : 838-846.
- 立神勝則, 内藤 誠二 : RALP 総論. 臨泌. 2013 ; 67(5) : 293-298.
- Srivastava A and Tewari K : Effect of a Risk-stratified Grade of Nerve-Sparing Technique on Early Return of Continence After Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Eur. Urol.* 2013 ; 63 : 438-444.
- Iremashvili V, Soloway MS, et al : Prostate Cancers of Different Zonal Origin : Clinicopathological Characteristics and Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy. *Urology.* 2012 ; 80(5) : 1063-1069.
- Hashine K and Ueno Y : Correlation between cancer location and oncological outcome after radical prostatectomy. *Int. J. Urol.* 2012 ; 19 : 855-860.
- McNeal JE, Redwine EA, et al : Zonal distribution of prostatic adenoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. : *Am. J. Surg. Pathol.* 1988 ; 12(12) : 897-906.
- Fine SW and Reuter VE : Anatomy of the prostate revisited : implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer : *Histopathology.* 2012 ; 60 : 142-152.
- 横溝 晃, 黒岩顕太郎 : 手術療法の意義と課題. 泌外. 2014 ; 27(8) : 1369-1371.
- 大保亮一, 大園誠一郎, 荒井陽一 : 新・泌尿器科臨床病理学. インターメディカ, 東京. pp.114-118.
- Sahnon BA, McNeal JE, and Cohen RJ : Transition zone Carcinoma of the prostate gland : a common indolent tumor type that occasionally manifests aggressive behavior. *Pathology.* 2003 ; 35 : 467-471.
- Steuber T, Karakiewicz PI, Augustin H, et al : Transition zone cancers undermine the predictive accuracy of Partin table stage predictions. *J. Urol.* 2005 ; 173 : 737-741.
- Chun FK, Briganti A, Jeldres C, et al : Zonal origin of localized prostate cancer does not affect the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2007 ; 51 : 949-955.
- 金尾健人, 住友 誠 : 全摘標本の 3 次元解析に基づいた前立腺癌の生検法. 泌外. 2014 ; 27(3) : 293-299.
- Di Pierro GB, Baumeister P, et al : A prospec-

- tive trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. *Eur. Urol.* 2011 ; 59 : 1 – 6.
- 21) Hashimoto T, Tachibana M, et al : Prediction of biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy : Analysis of 784 Japanese patients. *Int. J. Urol.* 2015 ; 22 : 188 – 193.
- 22) Ginzburg S, Wagener JR, et al : Prostate Cancer Biochemical Recurrence Rate After Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *JSL.S.* 2012 ; 16 : 443 – 450.
- 23) 出村孝義, 古野剛史, 佐藤利宏, 望月 勉, 他 : Templateを用いたT1c前立腺癌の診断. 泌外. 2003 ; 16(臨増) : 326 – 328.
- 24) 大堀 理, 橋 政昭 : Insignificant prostate cancer(臨床的に意義のない前立腺癌). 排尿障害. 2005 ; 13(2) : 153 – 157.
- 25) 笈 善行 : 前立腺癌の治療 PSA 監視療法. 臨と研. 2015 ; 92(5) : 563 – 567.
- 26) Michell K, Ferrari, John E. McNeal, et al : Vascular invasion predicts recurrence after radical prostatectomy : Stratification of risk based on pathologic variables. *Urology.* 2004 ; 64(4) : 749 – 753.
- 27) 藤内靖喜, 保田賢司, 布施秀樹, 他 : 前立腺生検における癌陽性コア数および癌占拠率と全摘標本の病理組織学的所見に関する検討. 泌外. 2007 ; 20(8) : 1059 – 1061.
- 28) Hassan MO and Macsem J : The Prostatic perineural space and its relation to tumor spread : an ultrastructural study. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980 ; 4 : 143 – 148.
- 29) 都築豊徳, 前田永子 : 前立腺癌の組織学的予後因子 : 針生検および切除標本における評価. 病理と臨. 2005 ; 23(4) : 383 – 390.
- 30) Epstein JI : Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol. Clin. North Am.* 1996 ; 23 : 651 – 663.
- 31) Jeong BC, Walsh PC, Misop Han, et al : The Relationship Between the Extent of Extraprostatic Extension and Survival Following Radical Prostatectomy. *Eur. Urol.* 2015 ; 67 : 342 – 346.
- 32) Udo K, Cronin AM, Scardino PT, Fine SW, et al : Prognostic Impact of Subclassification of Prostatectomy Positive Margins by Linear Extent and Gleason Grade. *J. Urol.* 2013 ; 189 : 1302 – 1307.
- 33) 前田 修 : 再生検の適応と戦略. *Urol. view.* 2005 ; 3(4) : 70 – 73.

(平成 28 年 3 月 31 日受理)