

主論文の要旨

Prognostic Value of Intraductal Carcinoma of The Prostate in Radical Prostatectomy Specimens

前立腺全摘標本における前立腺導管内癌
(Intraductal carcinoma of the prostate: IDC-P)の
予後予測因子としての有用性

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻

病態外科学講座 泌尿器科学分野

(指導：後藤 百万 教授)

木村 恭祐

【目的】

通常前立腺癌は長い経過を辿り、heterogeneous な臨床経過を示す。その進行経過を判断する因子として前立腺癌腫瘍マーカーである血清 Prostate-specific antigen(PSA)は非常に有用である。しかしながら、PSA の再燃症例がどのように臨床再発や前立腺癌死に至るのかを予測する有効な評価因子はない。前立腺導管内癌:Intraductal carcinoma of the prostate(IDC-P)が前立腺癌の予後不良因子であると報告されているが、その endpoint は PSA failure がほとんどであり、無増悪生存率や癌特異的生存率をまとめた報告はない。今回、患者年齢、血清 PSA 値等の臨床学的因子、IDC-P の有無、断端陽性の有無、生検 Gleason score(bGS)などの病理学的因子等を検討対象とし、前立腺全摘標本における IDC-P の存在が、無増悪生存率や癌特異的生存率及び全生存率に及ぼす影響につき retrospective に検討した。

【対象と方法】

(対象患者)

1991 年から 2005 年の間に前立腺癌と診断され、名古屋大学及び関連施設で前立腺全摘術が施行された前立腺癌患者のうち D 'Amico 分類でハイリスク (診断時血清 PSA 値 > 20ng/ml and/or bGS \geq 8) と診断された 206 例を検討対象とした。その中で臨床病期 B は 120 例 (58.3%)、臨床病期 C は 86 例 (41.7%) であり、術前内分泌療法は 76 症例 (38.8%)、術後補助内分泌療法は 23 症例 (11.2%) に施行された。

(臨床経過評価)

術後 3 年までは 3 か月ごとに、その後は 6 ヶ月ごとに血清 PSA 値を測定評価した。去勢抵抗性前立腺癌と診断後は、CT や MRI を 6 ヶ月ごとに施行した。骨転移が疑われた場合には骨シンチにて評価した。

(病理学的評価)

病理診断は一泌尿器病理医により、全検討症例の生検、全摘 HE 標本を retrospective に再評価した。病理学的評価因子として bGS、切除断端 (SM)、IDC-P (生検及び全摘標本)、前立腺外進展 (EPE)、精嚢浸潤 (SVI)、リンパ節転移 (LN) を対象とした。bGS は 2005 年 International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system を用いて評価した。

(IDC-P の定義) (図 1)

IDC-P の診断基準として、1996 年に提唱された McNeal の定義を用いた。IDC-P は基底細胞が残存する既存の導管内に、周囲に浸潤する前立腺癌と同程度の高度異型細胞が増殖・進展する病態と定義した。

(統計学的解析)

無増悪生存率、癌特異的生存率及び全生存率は Kaplan-Meier methods にて算出し、2 群の比較は log-rank test を、多変量解析は cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。

【結果】

手術時の年齢中央値は 68(46~80)歳、診断時 PSA 中央値は 25.0(2.4~296.0)ng/ml で 122 症例(59.3%)は 20ng/ml を超えていた。206 例中 104 例(50.5%)に全摘標本で IDC-P 陽性症例を認めた(表 1)。IDC-P 陽性症例の形態学的特徴は様々であり全摘標本では cribriform(48.0%)、flat(36.5%)、micropapillary(5.8%)、solid(8.7%)、comedonecrosis(1%) に分類された(表 2)。また 10 例(4.9%)の全摘標本で残存腫瘍なし(pT0)が認められ、いずれの症例も術前内分泌療法施行後であった(表 3)。

全症例の観察期間中央値は 6.9 年で、臨床再発は 206 例中 44 例(21.4%)に認められ、内容は局所再発(13.6%)、骨盤リンパ節転移(6.8%)、骨転移(70.5%)、他臓器転移(9.1%)であった。臨床再発例中 35 例(79.5%)に IDC-P 陽性症例を認めた。手術から臨床再発までの期間は中央値 3.6(0~11.5)年であった。また前立腺癌死は 20 例(9.7%)に認め、癌死までの期間は中央値 4.7(1.3~11.8)年であった。癌死症例中 17 例(85.0%)に IDC-P 陽性症例を認めた。全死亡症例は 28 例(13.6%)に認め、死亡までの期間は中央値 4.7(1.3~13.4)年であった。全死亡症例中 24 例(85.7%)に IDC-P 陽性症例を認めた。IDC-P 陽性症例は、陰性症例と比較して、高い bGS や stage(clinical T stage、EPE、SVI、LN)を認め、無増悪生存率、癌特異的生存率及び全生存率において有意に予後不良であった(図 2)。また無増悪生存期間に関与する予後予測因子は、単変量解析で cT、SM、SVI、LN、EPE、IDC-P、PSA、bGS が予後不良因子であり、多変量解析で IDC-P 陽性が HR=3.1, P=0.0038 で強い予後不良因子であった(表 4)。癌特異的生存期間に関与する予後予測因子は、単変量解析で cT、SM、SVI、LN、IDC-P、PSA が予後不良因子であり、多変量解析では、IDC-P 陽性が HR=4.5, P=0.02 で強い予後不良因子となった(表 5)。

【考察】

1985 年に Kovi らが、既存の導管内にて高度異型細胞が増殖・進展する病態を ductal spread として記載したのが IDC-P の最初の報告である。その後の検討にて、IDC-P の周囲に高悪性度の前立腺癌の存在が多い、前立腺癌の進展範囲が広範囲に及ぶ、早期に PSA failure に陥ることが報告されている。しかしながら、IDC-P の存在と無増悪生存率や癌特異的生存率及び全生存率との関係を示した報告はない。本検討では、IDC-P の存在が手術前後の内分泌療法の有無にかかわらず、臨床再発や前立腺癌死の独立した予後因子であることを証明した。前立腺癌の多くは内分泌療法に反応するが、IDC-P は術前内分泌療法後でも残存するとの報告がある。我々の検討でも同様の結果を認め、IDC-P は内分泌療法に耐性を示す要素であることが示された。したがって、IDC-P を有する症例では通常の内分泌療法とは異なる治療戦略を構築する必要があると思われる。今回の検討において、後ろ向き検討のため系統的プロトコールが存在しない、免疫染色による基底膜の評価が完全ではないなどいくつかの問題点はある。しかしながら、我々の検討は IDC-P の存在が術後前立腺癌症例の臨床的予後不良因子であることを示した最初の報告である。更に多数例を用いて IDC-P の存在が前立腺癌の

予後因子であることを証明し、前立腺癌の最適治療の判断材料となることが望まれる。

【結論】

ハイリスク局所進行前立腺癌患者において、前立腺全摘標本における IDC-P の存在は、術後前立腺癌症例の臨床再発、癌死の最も強い予後予測因子となった。IDC-P の存在が病理報告書の評価項目として記載されることが望まれる。また治療時には常に IDC-P の存在を考慮することの重要性が示唆された。