

## 論文内容の趣旨

Index tumor location affected early biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients  
with negative surgical margin: a retrospective study

切除断端陰性の前立腺全摘除術施行患者における、インデックス腫瘍の局在が  
術後早期生化学的再発に及ぼす影響:レトロスペクティブ研究

日本医科大学大学院医学研究科 男性生殖器・泌尿器分野  
研究生 尾形吉彦

BMC Urology 24 巻 108 号 2024 年 5 月 18 日発行

## 論文要旨

**題目: 切除断端陰性症例における根治的前立腺全摘除術後の早期生化学的再発に対するインデックス腫瘍部位の影響に関する検討**

### 【序論】

前立腺癌は多くの症例において多中心性に発生するが、その予後を左右するのは、全病変の中で最も体積が大きく、かつ悪性度の高い「インデックス腫瘍(主病巣)」であると考えられている。McNeal による解剖学的分類に基づき、前立腺は辺縁域(PZ)、移行域(TZ)、中心域(CZ)の3つのゾーンに分けられる。前立腺癌の約70～75%はPZから、20～25%はTZから発生し、CZを発生母地とする症例は5～10%と稀である。近年の研究により、CZ由来の癌は診断時に既に進行していることが多く、生物学的悪性度が高い可能性が示唆されている。しかし、根治的前立腺全摘除術(RP)を施行し、病理学的に切除断端陰性(NSM)と判定された、いわゆる「完全切除」が達成された症例において、インデックス腫瘍の発生部位が術後の生化学的再発(BCR)、特に術後早期の再発にどのような影響を与えるかについては十分に解明されていない。本研究の目的は、NSM症例におけるインデックス腫瘍の部位別分布を調査し、それらが術後の早期再発に及ぼす予後予測因子としての意義を明らかにすることである。

### 【対象と方法】

2008年1月から2022年12月までに、単一施設において根治的前立腺全摘除術を施行した連続1,109名の患者を対象とした後ろ向き研究を実施した。このうち、術後補助療法(放射線療法または内分泌療法)を受けた症例、臨床データに不備のある症例、および手術断端陽性(PSM)症例を除外し、最終的に切除断端陰性が確認された621名を解析対象とした。インデックス腫瘍は、摘出標本の全割病理組織検査において、前立腺内で最大体積を有する腫瘍と定義した。腫瘍の発生部位は、McNealのゾーン分類に基づき、病理医によってPZ、TZ、CZのいずれかに分類された。生化学的再発(BCR)は、術後のPSA値が0.2 ng/mL以上に上昇した場合と定義し、特に術後12ヶ月以内の再発を「早期BCR」と定義した。統計学的解析にはKaplan-Meier法による生存曲線、およびCox比例ハザードモデルを用いた単変量・多変量解析を用い、早期BCRの独立した予測因子を同定した。

### 【結果】

解析対象となった621名のうち、インデックス腫瘍の部位別内訳はPZ群が465名(74.9%)、TZ群が113名(18.2%)、CZ群が43名(6.9%)であった。臨床病理学的背景の比較において、CZ群はPZ群およびTZ群と比較して、術前PSA値が有意に高く(中央値10.1 ng/mL)、腫瘍体積が大きく、ISUP Grade Groupが高い(悪性度が高い)傾向を示した。また、病理学的病期において

も、CZ 群では被膜外浸潤(EPE)や精嚢浸潤(SVI)の頻度が有意に高かった( $p < 0.001$ )。術後の経過観察期間(中央値 52.8 ヶ月)において、5 年無生化学的再発生存率は、CZ 群で 54.6%であり、PZ 群(83.5%)および TZ 群(92.5%)と比較して有意に低値であった( $p < 0.001$ )。早期 BCR (術後 1 年以内の再発)に関する検討では、多変量解析の結果、インデックス腫瘍の部位が「CZ」であること(ハザード比 [HR] 3.94, 95%信頼区間 1.76-8.81,  $p = 0.001$ )は、ISUP Grade Group 4-5(HR 4.38)と並び、早期再発の独立した強力な予測因子であることが示された。一方で、従来の予後因子である術前 PSA 値や病理学的病期(pT stage)は、本コホートの多変量解析においては早期再発の独立した因子とはならなかった。

### 【考察】

本研究により、インデックス腫瘍が CZ に存在する場合、たとえ手術断端が陰性であっても術後早期に再発するリスクが極めて高いことが明らかとなった。CZ 由来の癌が不良な予後を示す理由としては第一に、解剖学的な要因である。CZ は射精管や精嚢に近接しており、腫瘍が容易にこれらの構造物へ進展しやすい特性を持つ。本研究でも CZ 群において精嚢浸潤の頻度が高いことが示された。第二に生物学的悪性度の高さである。CZ 癌は発見時に既に高グレードかつ大体積である傾向があり、これは通常のスクリーニングや生検で発見されにくい部位であることが影響している可能性がある。第三に微小転移の存在である。断端陰性でありながら早期に再発するという事実は、手術時点ですでに画像診断では検出不可能な微小転移や循環腫瘍細胞が存在していた可能性を示唆している。本知見は、術前 MRI や生検結果から CZ に主病巣が疑われる症例に対しては、より慎重な手術計画(広範囲な切除や骨盤リンパ節郭清の検討)が必要であること、および術後早期からの厳重なモニタリング、さらには早期介入の検討が必要であることを示唆している。

### 【結論】

根治的前立腺全摘除術施行症例において、インデックス腫瘍が中心域(CZ)に存在することは、切除断端が陰性であっても術後 1 年以内の早期生化学的再発を予測する極めて重要な因子である。インデックス腫瘍のゾーン分類は、術後の治療戦略を決定する上で、従来の病理学的因子を補完する有用な指標となり得る。