前立腺癌の組織異型度とリンパ節転移

	内	田	克	紀
	島	居		徹
	菊	池	孝	治
筑波大学臨床医学系泌尿器科 (主任：小磯謙吉教授)	根	本	良	介
	林	正	健	二
	石	川		悟
	小	磯	謙	吉
神奈川県立衛生短期大学病理 (主任：原田昌興教授)	原	田	昌	興

THE RELATIONSHIP OF HISTOLOGICAL GRADE OF PROSTATIC CARCINOMA AND LOCAL TUMOR EXTENT TO PELVIC NODAL INVOLVEMENT

Katsunori Uchida, Toru Shimazui, Koji Kikuchi, Ryosuke Nemoto

Kenji Rinsho, Satoru Ishikawa and Kenkichi Koiso

Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, the University of Tsukuba, Ibaraki, Japan
(Director: Prof. Kenkichi Koiso)

Masaoki Harada

Department of Pathology, Kanagawa Prefectural College of Nurse and
Medical Technology, Kanagawa, Japan
(Director: Prof. Masaoki Harada)

The relationship of tumor grade and local tumor extent to pelvic nodal involvement was assessed surgically in 17 patients who underwent pelvic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the prostate.

The relationship of preliminary clinical stage and pelvic lymphnodal metastases was noted in neither of two patients (0%) with stage A, 3 of 9 (33%) with stage B, 5 of 6 (83%) with stage C disease.

Of patients with a Mostofi's grade 1, none (0/4) had regional node metastases and all (5/5) had metastasis in the case of grade 3.

Of patients with a Gleason score of 8 or above, all (5/5) had regional nodal metastases, regardless of preliminary clinical stage. Furthermore, no patient with Gleason score of 2, 3 or 4 had nodal metastatic disease (0/3).

In two out of seven cases with pelvic nodal involvement, the grade of metastatic lesion was higher than that of primary lesion.

It is suggested that patients with high grade tumor are included in the group with widespread disease, and patients with low grade tumor are in the group with localized disease. But the ability to predict accurately nodal metastatic disease in patients with moderate grade tumor was variable and argues strongly against staging node dissection in this selected population.

要旨：骨盤内リンパ節郭清術を施行した前立腺癌症例17例を対象に、原発巣とリンパ節転移との関係を病理組織学的に検討した。

前立腺癌の術前 stage とリンパ節転移との関係では、stage A で0/2例(0%), stage B で3/9例(33%), stage C で5/6例(83%)に転移が認められた。

前立腺癌原発巣の Mostofi 分類とリンパ節転移との関係では、Grade 1 で0/4例(0%), Grade 2 で3/8例(38%), Grade 3 で5/5例(100%)に転移が認められた。

前立腺癌原発巣の Gleason score 8—10 の症例は全例 (5/5例) にリンパ節転移を認めたのに対し、Gleason score 2—4 の症例では一例もリンパ節転移を認めなかった (0/3例)。

リンパ節転移が認められた 7 症例中 2 症例において原発巣の組織学的異型度よりも転移巣のそれの方が高かった。

原発巣の異型度が 1 (Gleason score 2—4) または 3 (Gleason score 8—10) のものについては組織学的所見からリンパ節転移の有無を類推することは可能であるが、異型度 2 (Gleason score 5—7) の症例については他の要因を含めた検討が必要と思われた。

結 言

前立腺癌の治療方針は局在癌であるか進行癌であるかによって大きく異なる^{1)~3)}。進行癌に対してはエストロゲン療法を主体としており、化学療法も検討されている。一方、遠隔転移のない局在癌に対しては根治手術を主として放射線療法などが組み合わされている。最近、骨転移の有無だけでなくリンパ節転移の有無についても予後との相関性が報告され⁴⁾、治療方針の決定に重要な因子となっている。特に、組織学的なリンパ節転移の有無を検索するための staging operation の重要性が強調され、遠隔転移のない局在癌にもリンパ節転移が数多くみつかりと報告されている^{5)~7)}。

一方、前立腺癌は組織学的悪性度と臨床病期および予後との関係が密接で、原発巣の正確な病理組織学的診断が治療方針の決定に役立つことが少なくない⁸⁾⁹⁾。最近では、前立腺癌の原発巣の組織型とリンパ節転移との関係に興味がもたれ、両者の間が極めて良く相関するとの報告もある⁵⁾¹⁰⁾。

今回、我々は骨盤内リンパ節郭清術による staging を施行した症例を対象に、前立腺癌の原発巣とリンパ節転移の有無について臨床病理学的検討を行ったので報告する。

対象および方法

1980年8月より1985年8月までの5年間に筑波大学附属病院において骨盤内リンパ節郭清術による staging をおこなった17名を対象とした。年齢は50歳から78歳で平均66.9歳であった。

全例とも術前に骨シンチスキャン、超音波検査、CTscan、リンパ管造影、血液生化学的検査で明らかなリンパ節転移および他臓器への遠隔転移がないことを確認した。なお、原発巣の浸潤度は前立腺癌取り扱い規約¹¹⁾に従い直腸診、経直腸の超音波検査および前立腺部の CTscan により総合判定し臨床病期を決定した。stage A 癌は前立腺摘出標本の総てを step-section 法により検索して発見された症例で、A₁癌はリンパ節

郭清術の対象から除外した^{12)~14)}。

我々が行っている前立腺癌に対するリンパ節郭清術の詳細については既に林正らが報告した¹⁵⁾。摘出したリンパ節は傍大動脈、総腸骨動脈、外腸骨動脈、内腸骨動脈および閉鎖神経周囲に分離しホルマリン固定の後病理組織学的に検討した。

原発巣の組織学的検索には初回診断時の針生検標本または摘出標本 (stage A の場合) を用いた。組織学的分類は Gleason 分類¹⁶⁾および Mostofi の分類¹⁷⁾に従い、リンパ節転移の情報を白紙にして行った (K. U. & M.H)。Gleason 分類による score は primary pattern (1~5) と secondary pattern (1~5) の和 (2~10) で表した。なお、両分類法の詳細については既に報告したとおりである⁸⁾⁹⁾¹⁸⁾。

結 果

staging operation により得たリンパ節の病理組織学的診断で17症例中8症例 (47%) に転移を認めた。

臨床病期とリンパ節転移との関係では、stage A₂ (2例)、stage B₁ (1例) には転移を認めなかったが、stage B₂ には8例中3例 (37.5%)、stage C では6例中5例 (83.3%) に転移を認めた (図1)。

図1 臨床病期とリンパ節転移の有無

Stage	A ₂	B ₁	B ₂	C
転移—	●●	●	●●●●	●
転移+			●●●●	●●●●

図2 組織異型度 (Mostofi の分類) とリンパ節転移の有無

Grade (primary)	1	2	3
転移—	●●●	●●●●	
転移+		●●●●	●●●●

前立腺癌原発巣の組織学所見とリンパ節転移との関係を検討したところ Mostofi の分類では Grade 1 で 0/4 例, Grade 2 で 3/8 例, Grade 3 で 5/5 例に転移を認めた (図 2)。Gleason 分類では score 2—4 で 0/3 例 (0%), score 5—7 で 3/9 例 (33.3%), score 8—10 で 5/5 例 (100%) に転移を認めた (図 3)。

stage B の 9 例において原発巣の組織像とリンパ節転移との関係を検討したところ, Grade 1 で 0/3 例, Grade 2 で 2/5 例, Grade 3 で 1/1 例に転移が認められた (図 4)。

リンパ節転移を認めた 7 症例において前立腺癌原発巣とリンパ節転移巣の組織学的比較を Gleason 分類を用いて行った。その結果, 2 症例で転移巣の異型度が原発巣の異型度より高くなっていたが他の 5 例では全く同一であった (図 5)。

考 案

臨床病期とリンパ節転移の有無に関する諸家の報告を表 1 にまとめた。stage A₁ でリンパ節転移を認めた

報告はなく, stage A₂ で 0~20%, stage B で 10~50%, stage C で 30~70% にリンパ節転移が発見されている^{6)19)~21)}。我々の結果では, stage が高くなるにつれてリンパ節転移をきたす率は高くなり欧米の報告と一致した。ただし, stage A₂, stage B₁ でリンパ節転移を認めた症例はなく, 陽性例は総て B₂ 以上であった。また, stage C は 1 例を除いて総て転移を認め, 欧米の報告に比べ高率であった。

原発巣の組織学的悪性度とリンパ節転移の有無については多くの報告がある。組織分類にあたっては Broders らの唱えた grading に基づくものと³⁾²²⁾, Gleason 分類に基づくもの¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾, 各施設独自の分類を用いたものの 3 つに分けることができる⁶⁾⁷⁾。

表 2 には組織像を 3 段階に grading したときの報

図 3 組織異型度 (Gleason の分類) とリンパ節転移の有無

Gleason Score (primary)	2	3	4	5	6	7	8	9	10
転移-		●	●	●	●	●	●		
転移+				●		●	●	●	●

図 4 臨床病期 B における組織異型度 (Mostofi 分類) とリンパ節転移の有無

Grade (primary)	1	2	3
転移-	●●●	●●●	
転移+		●●	●

図 5 前立腺原発巣とリンパ節転移巣の組織異型度 (Gleason 分類) の比較

表 1 臨床病期とリンパ節転移の頻度に関する報告例

Stage Author	A ₁ n (%)	A ₂ n (%)	B ₁ n (%)	B ₂ n (%)	C n (%)
Mclaughlin ⁶⁾			4/19 (21)	5/17(30)	12/24 (50)
Zinke et al. ¹⁹⁾		0/9 (0)	1/183(0.5)	13/24(10)	54/148(35)
Lieskovsky et al. ²⁰⁾	0/2(0)	1/8 (0)	3/16 (19)	12/39(31)	11/17 (65)
Brendler et al. ²¹⁾	0/1(0)	3/22(14)	11/58 (19)	14/27(52)	10/17 (59)
Present study		0/2 (0)	0/1 (0)	3/8 (38)	5/6 (83)

表2 組織異型度(3段階分類)とリンパ節転移の頻度に関する報告例

Author	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)
Barzell et al. ²³⁾	3/19 (16)	18/46 (39)	9/15(60)
Catalona and Stein ⁷⁾	3/38 (21)	10/34 (29)	9/16(56)
Prout et al. ⁴⁾	0/16 (0)	18/51 (35)	14/25(56)
Smith et al. ²⁴⁾	12/125(10)	65/275(24)	28/52(54)
Present study	0/4 (0)	3/8 (38)	5/5 (100)

表3 Gleason 分類とリンパ節転移の頻度に関する報告例

Gleason score Author	2-4 n (%)	5-7 n (%)	8-10 n (%)
Kramer et al. ¹⁰⁾	0/31(0)	26/84 (31)	27/29(93)
Sagalowski et al. ²⁵⁾	0/14(23)	15/61 (25)	7/15(50)
Ollson et al. ²⁶⁾	9/39(23)	16/75 (21)	14/23(61)
Zinke et al. ¹⁹⁾	4/67(6)	58/385(15)	6/17(35)
Present study	0/3 (0)	3/9 (33)	5/5 (100)

告例をまとめた。Grade 1では殆ど転移が認められないのに対し、Grade 3では50%以上に転移が認められる⁴⁾⁷⁾²³⁾²⁴⁾。我々の検索ではMostofiの分類を用いてGradingを行った結果、Grade Iではリンパ節に転移していた症例は無く、Grade 3では全例が転移しておりGradeとリンパ節転移の有無が極めて良く相関した。

一方、組織構築の評価に重点をおいた Gleason 分類¹⁶⁾による報告を表3にまとめた¹⁰⁾¹⁹⁾²⁵⁾²⁶⁾。1980年、Paulsonらが Gleason score 2—5の14%、9—10の100%にリンパ節転移を認めたと報告し、同年 Kramerらは Gleason score 2—4の0%、8—10の93%にリンパ節転移を認めたと報告した。この結果、原発巣の Gleason 分類による判定がリンパ節転移の有無を判定する指標となり得るとし、Gleason 分類で低異型度、高異型度と判定されたものには staging operation は不要との見解を述べた⁵⁾¹⁰⁾。その後、原発巣の組織像とリンパ節転移との関係について多くの追試が行われ、Olssonらは Gleason score 2—4の20%以上にリンパ節転移を認め、8—10の40%には転移を認めなかったと報告した²⁶⁾。Zinkeらも、Gleason score 2—4の6%にのみリンパ節転移を認めたが、8—10でも35%しか転移を認めなかったと報告している¹⁹⁾。いずれも Gleason 分類をリンパ節転移の有無を判定する指標とすることに批判的で、Zinkeらは彼ら独自の診断法を

推奨している¹⁹⁾。今回、我々は僅か17症例に対してではあるがこの追試を行い、Gleason score 2—4の3例には全く転移を認めず、8—10の5例には全例にリンパ節転移を認め、Kramerらの報告とよく似た傾向を示した。

Mostofi 分類と Gleason 分類による結果を合わせると、原発巣の組織像が grade 1 (Gleason score 2—4) もしくは grade 3 (Gleason score 8—10) の症例についてはリンパ節転移の有無を予想できるような成績であった。但し、Grade 2 (Gleason score 5—7) の症例では組織学的検索のみでリンパ節転移の有無を類推することは困難と思われた。Grade 2に関しては、nuclear roundness factor による再分類の方法²⁷⁾や電顕写真の導入²⁸⁾などが有効との報告もあり、新しい画像診断方法の開発を含め今後の検討が必要と思われる。

Prout らは前立腺癌の全摘標本と転移巣の組織を比べて、原発巣の分化度が中等度であった18例のうち4例で転移先の分化度が原発巣よりも低くなっており、原発巣が低分化型であった14例では転移先でも同様であったと報告している⁴⁾。我々の結果も、症例こそ少ないが彼らの報告とよく似た傾向を示した。ただし、我々の症例はいずれもリンパ節郭清術で転移が証明されたため、全摘術を施行しておらず原発巣の診断は針生検のみで行った。そのため、針生検による採取部以外の組織中に高異型度の組織が存在していた可能性も否定できない。針生検による組織学的判定が全摘標本によるものに比べ under grading になり易いとする報告もあることから^{29)–31)}、今回の成績だけから原発巣と転移巣の組織像の違いを論ずることは出来ない。しかし、この問題は癌病巣の heterogeneity と転移という観点で非常に興味があり、今後さらに症例を重ねて検討したい。

結 語

術前検査で遠隔転移のない前立腺癌症例17例に対しリンパ節郭清術による staging を施行し、原発巣の組織像とリンパ節転移の関係を検討した。その結果、前立腺癌のリンパ節転移の有無は原発巣の臨床病期、組織悪性度とよく相関している成績が得られた。

本論文の要旨は第23回癌治療学会総会(昭和60年10月)にて発表した。

文 献

1) Thompson, G.J.: Transurethral resection of malignant lesions of the prostate gland. J.A.M.

- A., 120, 1105—1109, 1942.
- 2) Emmett, J.L., Greene, L.F. and Papantoniou, A.: Endocrine therapy in carcinoma of the prostate gland: 10-year survival studies. *J. Urol.*, 83, 471—484, 1960.
- 3) Mellinger, G.T., Gleason, D. and Bailar, J. III.: The histology and prognosis of prostatic cancer. *J. Urol.*, 97, 331—337, 1967.
- 4) Prout, G.P., Heaney, J.A.M Griffin, P.P., Daly, J. J. and Sipley, W.U.: Nodal involvement as prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 124, 226—231, 1980.
- 5) Paulson, D.F.: The prognostic role of lymphadenectomy in adenocarcinoma of the prostate. *Urol. Clin. North. Am.*, 7, 615—622, 1980.
- 6) Mclaughlin, A.P., Saltzstein, S.L., McCullough, D.L. and Hittes, R.F.: Prostatic carcinoma: Incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. *J. Urol.*, 115, 89—94, 1976.
- 7) Catalona, W.J. and Stein, A.J.: Staging errors in clinically localized prostatic cancer. *J. Urol.*, 127, 452—456, 1982.
- 8) Harada, M., Mostofi, F.K., Corle, D.K., Byar, D. P. and Trump, G.F.: Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. *Cancer Treat. Rep.*, 61, 223—225, 1977.
- 9) 原田昌興：前立腺癌の生検組織診断，臨床病理，26, 877—884, 1978.
- 10) Kramer, S.A., Sparh, J., Brendler, C.B., Glenn, J. F. and Paulson, D.F.: Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J. Urol.*, 124, 223—225, 1980.
- 11) 日本泌尿器科学会，日本病理学会：泌尿器科，病理，前立腺癌取り扱い規約，第1版，金原出版，東京，1985.
- 12) Uchida, K., Shimazui, T., Nemoto, R., Rinsho, K., Koiso, K. and Harada, M.: Clinicopathological study of prostatic cancer: Study of unsuspected cancer on the suprapubic prostatectomy specimens. (in press).
- 13) Nemoto, R., Harada, M., Uchida, K. and Koiso, K.: Incidental carcinoma of the prostate: Histopathology and natural history. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 15, 619—623, 1985.
- 14) Nemoto, R., Harada, M., Uchida, K. and Koiso, K.: Incidental carcinoma in Japan: tumor size and histological characteristics. *Appl. Pathol.* 3, 215—220, 1985.
- 15) 林正健二，石川 悟，根本良介，小磯謙吉，武島仁，内田克紀：前立腺癌における骨盤内リンパ節郭清術の検討，泌尿紀要，31, 1583—1587, 1985.
- 16) Gleason, D.F., Mellinger, G.T. and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combination histological grading and clinical staging. *J. Urol.*, 111, 58—64, 1974.
- 17) Mostofi, F.K.: Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep.*, 59, 111—117, 1975.
- 18) 内田克紀，根本良介，石川 悟，小磯謙吉，原田昌興：前立腺癌の臨床病理学的研究，Gleason 分類による本邦例と米国例との組織学的比較，日泌尿会誌，78, 24—29, 1987.
- 19) Zincke, H., Farrow, G.M., Myers, R.P., Benson, M.R. Jr., Furlow, W.L. and Utz, D.C.: Relationship between grade and stage of adenocarcinoma of the prostate and regional pelvic lymphnode metastases. *J. Urol.*, 128, 498—501, 1982.
- 20) Lieskovsky, G., Skinner, D.G. and Weisenburger, T.: Pelvic lymphadenectomy in the management of carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 124, 635—638, 1980.
- 21) Brendler, C.N., Cleeve, L.K., Anderson, E.E. and Paulson, D.F.: Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate: Risk versus benefit. *J. Urol.*, 124, 849—850, 1980.
- 22) Broders, A.C.: Carcinoma: Grading and practical application. *Arch. Pathol.*, 2, 376—381, 1926.
- 23) Barzell, W., Bean, M.A., Hilaris, B.S. and Whitmore, W.F. Jr.: Prostatic adenocarcinoma: Relationship of grade and local extent to the pattern of metastases. *J. Urol.*, 118, 278—282, 1977.
- 24) Smith, J.A. Jr., Seaman, J.P., Gleidman, J.B. and Middleton, R.G.: Pelvic lymph node metastatic cancer: Influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. *J. Urol.*, 130, 290—292, 1983.
- 25) Sagalowsky, A., Milam, H., Reveley, L.R. and Silva, F.: Prediction of lymphatic metastases by Gleason histologic grading in prostatic cancer. *J. Urol.*, 128, 951—952, 1982.
- 26) Olsson, C.A.: Staging lymphadenectomy should be an antecedent to treatment in localized prostatic carcinoma. *Urology*, 25 supplement to Feb: 4—6, 1985.
- 27) Epstein, J.I., Berry, S.J. and Eggleston, J.C.: Nuclear roundness factor: A predictor of progression in untreated stage A₂ prostate cancer. *Cancer*, 54, 1666—1671, 1984.

- 28) Tannenbaum, M., Tannenbaum, S., Desantis, P.N. and Olsson, C.A.: Prognostic significance of nucleolar surface area in prostate cancer. *Urology*, 19, 546—551, 1982.
 - 29) Muller, H.A., Ackermann, R., Heckl, W. and Frohmuller, H.G.W.: Th value of perineal punch biopsy in estimating the histological grade of carcinoma of the prostate. Read at annual meeting of the American Urological Association, San Francisco, California, May 18—22, 1980.
 - 30) Lange, P.H. and Narayan, P.: The need and tolerance of adjuvant radiation therapy (RT) after radical prostatectomy (RP) for carcinoma of the prostate (CAP). Read at annual meeting of the North Central Section, American Urological Association, Hamilton, Bermuda, November, 9—16, 1980.
 - 31) Catalona, W., Stein, A.J. and Faira, W.R.: Grading errors in prostatic needle biopsies: Relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. *J. Urol.*, 127, 919—922, 1982.
(1986年3月31日受付, 特別掲載)
-