前立腺癌における生検組織と前立腺全摘組織との 組織異型度判定の比較

横須賀共済病院泌尿器科

藤浪 潔 里見 佳昭 菅原 敏道
池田伊知郎 大古 美治

神奈川県立がんセンター臨床研究所病理

原 田 昌 興

COMPARISONS OF HISTOLOGICAL GRADING BETWEEN BIOPSY AND RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA

Kiyoshi Fujinami, Yoshiaki Satomi, Toshimichi Sugawara,

Ichiro Ikeda and Yoshiharu Ohgo

Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

Masaoki Harada

Laboratory of Pathology, Kanagawa Cancer Center Research Institute

(Purpose) To examine how accurately biopsy specimens reflect the corresponding excised specimens in terms of histologic grades of prostatic adenocarcinoma, histologic grades of biopsy specimens were compared to those of radical prostatectomy specimen in 29 patients who underwent radical prostatectomy without any prior treatment.

(Methods) For the assessment of histological grading, Japanese General Rule for Prostatic Cancer (JGRPC), in which adenocarcinoma was graded as being either well, moderately or poorly differentiated, and Gleason's system were applied. (Results) According to JGRPC, histologic grades of biopsy specimens were identical to those of the prostatectomy specimens in 83% of cases, with biopsy specimens given higher grades than those of the prostatectomy specimen in 4 (14%), and lower grades in 1 (3%). According to Gleason score histological grade of biopsy specimens were identical to those of the prostatectomy specimens in only 52%. However, the grouping category of Gleason score (2 to 5, 6, 7 and 8 to 10) assigned to the biopsy was lower than that of prostatectomy specimen in only 3 cases (10%) and was greater than that of prostatectomy specimen in 5 cases (17%).

(Conclusion) These results suggest that histological grades based upon biopsy specimens will predict those of the corresponding prostatectomy specimens in the majority (72% to 83%) but not all of the cases.

Key words: prostatic adenocarcinoma, histological grade, biopsy and prostatectomy

要旨: (目的) 1984年から1992年までに横須賀共済病院にて針生検ないし TUR-P にて前立腺癌と診断された術前ホルモン療法未施行で前立腺全摘術を施行した前立腺癌29例においてその生検時と前立腺全摘時の組織異型度の相違について検討した。

(方法) 組織学的分類は前立腺癌取り扱い規約による分化度分類と Gleason 分類を適用した。

(結果) 規約分化度分類では、生検組織と全摘組織の判定一致例は29例中24例 (83%)、生検組織判定が low grade であったものが1例 (3%)、high grade であったものが4例 (14%) であった。Gleason score では生検組織と全摘組織の判定一致例は52%のみで、生検組織の grade の overestimate 31% (9/

29), underestimateは17% (5/29)であった。Gleason scoreを2～5, 6, 7, 8～10の4群に分けた Gleason score 複合群では一致率72%, gradeの underestimate10%, overestimate17%であった。

(結論)以上より, 生検組織と全摘組織における異型度判定不一致例のうち, 生検時 underestimateの症例は3～10%に過ぎず, 生検組織における異型度判定は予後ないし治療指標として十分評価しうる結果と考えられる。

キーワード: 前立腺癌, 組織学的異型度, 生検と全摘組織

緒 言

前立腺癌の予後想定因子として臨床病期と組織学的異型度は極めて重要な要因である¹⁾²⁾。特に前立腺癌の診断は本邦の前立腺癌取扱い規約³⁾においても規定されているように, 組織学的確認をもってなされるものであり, 組織学的な診断精度は重要な課題とされている。しかし, 前立腺癌は組織学的に多様な構成を示すことが多く²⁾⁴⁾, 日常診療に供される生検組織ないしは経尿道的切除組織 (TUR-P) で得られる情報は必ずしもその症例の組織態様の全容を反映していないことも想定される。欧米では診断時の生検組織と当該症例の前立腺全摘組織の組織学的異型度の一致・不一致について検討した報告がいくつかみられるが^{5)～10)}, 本邦では我々の検索し得た範囲では未だこれに類する研究報告はみられない。そこで, 我々は同一症例の針生検または TUR-P 組織と前立腺全摘組織における組織学的異型度判定結果の異同について, 本邦前立腺癌取扱い規約に基づく分化度分類³⁾および Gleason 分類¹¹⁾を適用して比較検討を試みた。

対象及び方法

対象は1984年から1992年までに横須賀共済病院にて針生検および TUR-P にて前立腺癌と診断され, 前立腺全摘術を施行した36例, うち移行上皮癌1例, 粘液産生癌1例, 扁平上皮癌1例および診断時より前立腺全摘術までの間にホルモン療法の施行された4例の腺癌を除く29例とした。前立腺全摘術の適応は術前臨床病期 stage C 以下の症例で前立腺肥大症の診断のもとに TUR-P が施行され発見された stage A2; 5例, 生検で診断された stage B1; 11例, stage B2; 6例, stage C; 7例であった。年齢は54歳から80歳 (平均70歳) で, 生検個数は2個から6個 (平均3.4個) であった。前立腺針生検は原則的に経直腸的・指診ガイド下に硬結部位を中心に施行した。なお, 3カ所以上の生検施行例では一部硬結部位以外からの標本採取が行われた。生検針は1984年から1988年までは Tru cut 針 (14 G) を1989年からは Biopty gun (18G) を使用した。TUR 組織はほぼ全チップの標本を作成し検索した。

全摘標本は全例4～5mm の段階切片を作成し全域を検索した。

組織学的分類は前立腺癌取扱い規約に基づく分化度分類³⁾および Gleason 分類¹¹⁾を適用した。規約分類に際しては量的に優勢な分化度要素をもって判定した。同一症例における針生検または TUR-P の判定が全摘組織の判定結果より low grade の場合を underestimate, 逆の場合を overestimate として比較検討した。

組織学的判定は著者の中の1人の病理医が臨床情報なしに生検組織と全摘組織の判定を別個に行った。

また, 各項目別の統計学的有意差については χ^2 検定を用いて検討した。

結 果

1: 規約分類による比較 (Table 1)

生検ないし TUR-P と前立腺全摘組織の判定一致例は24例 (83%), 生検時 underestimate は1例 (3%), 生検時 overestimate は4例 (14%) であった。また, 生検時の分化度別の一致率は, 高分化型腺癌9例中8例 (89%), 中分化型腺癌15例中13例 (87%), 低分化型腺癌5例中3例 (60%) と低分化型腺癌では一致率が低い傾向があるが, 統計学的有意差は認められな

Table 1 Comparison of histological grading according to Japanese general rule for prostatic cancer between biopsy and radical prostatectomy specimen in prostatic adenocarcinoma

Biopsy specimen	Prostatectomy specimen			
	WEL	MOD	POR	Total
WEL	8 (89%)	1 (11%)	0	9 (100%)
MOD	2 (13%)	13 (87%)	0	15 (100%)
POR	0	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)
Total	10 (35%)	16 (55%)	3 (10%)	29 (100%)

WEL: well differentiated
MOD: moderately differentiated
POR: poorly differentiated

Table 2 Comparison of histological grading according to Gleason score between biopsy and radical prostatectomy specimen in prostatic adenocarcinoma

Biopsy specimen	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2									
3			2						
4		2	3						
5			1	3	1	1			
6				3	5				
7						2	1		
8						2			
9								2	
10							1		

Gleason score complex

かった。

2：Gleason 分類による比較 (Table 2)

Gleason primary grade と secondary grade の単純和による histologic score の比較では生検と前立腺全摘組織の判定一致例は15例 (52%)，生検時 underestimate が 5 例 (17%)，overestimate は 9 例 (31%) みられたが，2digits 以上の相違を示した症例は under-

estimate, overestimate 共に各 1 例のみで12例(41%) は1digit の相違にとどまっていた。Primary grade の一致率は66%であったが，secondary grade では一致率52%であり，生検時 underestimate 5 例全例が全摘組織において secondary grade の grade-up を示していた。

3：Gleason score 複合群による比較 (Table 2)

Gleason score を 2 ～ 5，6，7，8 ～ 10 の 4 群の複合群として，一致率を検討した結果では，一致例は21例(72%)，生検時 underestimate 3 例(10%)，overestimate 5 例 (17%) であった。

4：Pathological stage による比較

(1) Clinical stage と pathological stage の比較

Clinical stage B 以下の症例22例のうち14例 (64%) は pathological stage C 以上であった。また，Clinical stage C の 7 例中 6 例 (86%) は pathological stage D1 であった。

(2) Pathological stage と生検・全摘組織の一致率の比較 (Table 3)

Pathological stageB 群と C 群および D1群に分けて一致率を比較したところ，規約分化度分類では stage 別の分化度の一致率には差は見られなかった。Gleason score 複合群による一致率でも統計学的有意差はないが，stage C, D1の進行癌での一致率には低い

Table 3 Correlation with pathological stage and difference between biopsy specimen and total prostatectomy specimen

a) JGRPC differentiation grade

Pathological stage	Accurate	Overestimation in biopsy	Underestimation in biopsy	Total
B1, B2	7 (88%)	1 (12%)	0	8 (100%)
C	5 (83%)	1 (17%)	0	6 (100%)
D1	12 (80%)	2 (13%)	1 (7%)	15 (100%)
Total	24 (83%)	4 (14%)	1 (3%)	29 (100%)

b) Gleason score complex

Pathological stage	Accurate	Overestimation in biopsy	Underestimation in biopsy	Total
B1, B2	8 (100%)	0	0	8 (100%)
C	4 (67%)	2 (33%)	0	6 (100%)
D1	9 (60%)	3 (20%)	3 (20%)	15 (100%)
Total	21 (72%)	5 (17%)	3 (10%)	29 (100%)

Table 4 Correlation with number of biopsy and difference between biopsy specimen and total prostatectomy specimen

a) JG RPC differentiated grade

Number of biopsy	Accurate	Overestimation in biopsy	Underestimation in biopsy	Total
3 $\geq$	12 (92%)	0	1 (8%)	13 (100%)
4 $\leq$	7 (70%)	3 (30%)	0	10 (100%)

b) Gleason score complex

Number of biopsy	Accurate	Overestimation in biopsy	Underestimation in biopsy	Total
3 $\geq$	11 (85%)	1 (8%)	1 (8%)	13 (100%)
4 $\leq$	4 (40%)	4 (40%)	2 (20%)	10 (100%)

傾向がみられ、特に生検組織判定が underestimate であった 3 例はいずれも Pathological stage D1 の症例であった。

5: 生検個数と生検・全摘組織の一致率の比較 (Table 4)

指診ガイド下における生検個数を 3 個以下群と 4 個以上群 (最高 6 個) の 2 群に分けて一致率を比較したところ、規約分類、Gleason score 複合群ともに統計学的有意差は認められなかった。

考 察

ホルモン療法に対する反応性は組織型により異なることが示唆されており¹²⁾、組織異型度の判定は予後指標としてのみならず、治療法の選択にあたっても重要な情報となる。従って、診断時の生検組織ないしは TUR-P の組織所見がどの程度前立腺癌組織の全体像を反映しているかを検証することは重要な課題と考えられる。

同一症例の生検組織と全摘組織の組織異型度を Gleason 分類により比較した欧米の文献では、完全一致率は 29~51% で、histologic score で 2digits 以上の相違に限定しても 25~32% の症例は不一致を示したと報告されている^{6)~8)}。これら不一致例の中、生検時 underestimate であった症例は 19~26% と報告されており、この差は予後規定あるいは治療法選択の情報としては看過し得ないものと思われる。しかし、今回の検索では 2digits 以上の不一致例は 29 例中 2 例のみで、しかも underestimate は 1 例にすぎなかったことは他の報告者に比べれば良好であり、grading accuracy としてかなり評価しうる結果と思われる。少数例の

Gleason 分類による検討では、しばしば Gleason score を 2~4, 5~7, 8~10 の 3 複合群に集約され、複合群 5~7 はほぼ中分化腺癌に相当するとされる。しかし、この Gleason score 5~7 の症例は死亡率、stage 分布などにおいて悪性度、behavior の異なるものが混在する結果となり妥当ではなく、予後因子としての意義を考慮すると複合群は 2~5, 6, 7, 8~10 とすることが望ましいと Gleason 自身により報告されている¹³⁾。先の文献報告の結果^{6)~8)}をこの複合群で分化してみると、一致率は 50~62% (平均 55%) と計算され、生検時判定が underestimate の症例は 24~34% (平均 29%) で、しかも 8~25% (平均 16%) は 2digits 以上の判定差を示して決して良好な一致率とはいえない。しかし、今回の結果を同様の複合群により検討してみると、一致率は 72%、生検組織の grade の underestimate は 3 例 (10%) で、2digits 以上の相違は 1 例のみであり、この複合群においても今回の結果は他の報告者に比べ良好であった。

Catalona らは規約分類とは多少評価手法が異なる分化度分類、すなわち異なる分化度要素の混在する場合にはより分化度の不良な要素による判定を適用して高、中、低分化腺癌の 3 段階に分類して同様に 66 例について比較検討を行い、一致例が 39 例 (59%) で、生検時 underestimate 22 例 (33%)、overestimate 5 例 (8%) と報告しており、この分化度分類では必ずしも良好な一致率ではない⁹⁾。しかし、我々の 3 段階の規約分化度分類による検討結果では一致率は 83% と高く、不一致例 5 例中 underestimate は 1 例のみであった。この一致率は Gleason score の一致率と比べると有意

に高かったが(有意水準5%), Gleason score 複合群の一致率との有意差は認められなかった。

Epsteinらは、生検時 Gleason score 4 以下の low grade 症例15例に前立腺全摘術を施行し、4例では生検組織の採取された部位以外に、より高異型度の多発癌巣を認め、3例では生検採取癌巣自体が大容量で実際には low grade と high grade の混在するものであったと述べている¹⁴⁾。従って、生検時 underestimate となる要因として、異型度の異なる多発癌巣の存在ないしは癌巣が大きく heterogeneous な構成を示す症例が存在し、特に Gleason grade においては secondary grade の判定に相違が生じ易いことが想定される。Pathological stage 群による一致率の検討で、Gleason score 複合群では stage C あるいは D1の進行癌における一致率がそれぞれ67, 60%と低値であったことは、この大容量あるいは多発癌巣を示す進行癌の組織構成の多様性により、生検組織での grading 特に Gleason secondary grade の不一致が影響した結果と考えられる。また、Gleason 分類では、特に D1症例15例中3例(20%)が生検時 underestimate であったことは留意すべきであろう。矢谷らの報告では、特に中等異型度症例は組織学的多様性のため grade 判定が underestimate となる傾向があることが指摘されている¹⁵⁾。しかし、今回の生検と全摘材料の規約分化度による比較では、生検時中分化腺癌の判定不一致例は15例中2例(13%)に過ぎず、低分化腺癌の overestimation が2/5例とやや高率にみられたが統計学的な有意差は認められなかった。また、Stage 群別の一一致率においても、規約分類では stage B1, B2 88%, stage D1でも80%と大差なく、Staging error と grading error との間には相関が見られないとする報告を支持する結果であった⁶⁾⁷⁾⁹⁾。

指診ガイド下における生検個数を3個以下群と4個以上群に分けて一致率を比較した結果では規約分化度分類、Gleason score 複合群両者においても有意差は認められなかったことより、ある程度の不一致は生検個数に関わらず避けられないものであることが示唆された。

いずれにしろ、この様に生検組織ではすべての症例の異型度を正確に捉えることは困難な現状では、underestimate の確率の少ない指標、異なる判定者間でも判定誤差の少ない指標を用いることが妥当であろう。今回の検討で本邦規約分化度分類での一致率が83%と比較的高く、生検時判定が underestimate で

あった症例は29例中1例に過ぎず、Gleason score 複合群でも72%の一致率であったことは、生検時の異型度判定が実際臨床上の予後想定、治療対応の指標として十分評価しうる結果と考えられる。

結 語

前立腺癌29例の末治療診断時点における生検組織と前立腺全摘組織の異型度判定結果を比較検討した。

1: 規約分化度分類による両組織の判定一致率は83%, 生検組織における分化度判定の underestimate は1例(3%), overestimation は4例(14%)であった。

2: Gleason score の一致率は52%であったが、複合群による判定一致率は72%, 生検時の underestimate は3例(10%), overestimation は5例(17%)であった。

3: Pathological stage により群別した症例の組織異型度判定の一致率にも統計学的有意差は認められなかったが、Gleason score 複合群においては stage C, D1症例の一致率が67%, 60%と低く、特に D1症例の3/15(20%)は生検時 underestimate であった。

4: 生検個数3個を境界値とする2群間での判定不一致率には統計学的有意差は認められなかった。

文 献

- 1) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, 島崎 淳, 布施秀樹, 大島博幸, 竹内弘幸, 吉田 修, 岡田謙一郎, 斉藤 泰, 金武 洋, 原田昌興, 田宮高宏: 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討(第1報). 前立腺癌内分泌療法における予後因子の多変量解析による検討. 泌尿紀要, 36, 275-284, 1990.
- 2) 原田昌興, 根本良介, 内田克紀, 小磯謙吉: 前立腺癌の組織異型度と予後. Karkinos, 5, 657-665, 1992.
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理. 前立腺癌取り扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1992.
- 4) Stamey, T.A. and McNeal, J.E.: Adenocarcinoma of the prostate. in: Campbell's Urology, 6th ed., p. 1171, Saunders Co., Philadelphia, 1992.
- 5) Muller, H.A., Ackermann, R. and Frohmuller, H.G.W.: The value of perineal punch biopsy in estimating the histologic grade of carcinoma of the prostate. Prostate, 1, 303-309, 1980.
- 6) Garnett, J.E., Ryasu, R. and Grahnyhack, J.T.: The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy speci-

- mens. J. Urol., 131, 690—693, 1983.
- 7) Mills, S.E. and Fowler, J.E.: Gleason histologic grading of prostatic carcinoma: Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer*, 57, 346—349, 1986.
 - 8) Lange, P.H. and Narayan, P.: Understaging and undergrading of prostate cancer. *Urology*, 21, 113—118, 1983.
 - 9) Catalona, W.J., Stein, A.J. and Fair, W.R.: Grading errors in prostatic needle biopsies: Relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastasis. *J. Urol.*, 127, 919—922, 1982.
 - 10) Tannenbaum, M., Tannenbaum, S., DeSanctis, P.N. and Olsson, C.A.: Prognostic significance of nucleolar surface area in prostate cancer. *Urology*, 19, 546—551, 1982.
 - 11) Gleason, D.F.: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Res.*, 50, 125—128, 1966.
 - 12) 藤井 浩: 前立腺癌の組織学的, 内分泌学的研究. *日泌尿会誌*, 72, 1413—1428, 1981.
 - 13) Gleason, D.F.: Histologic grading of prostate cancer. A prospective. *Hum. Pathol.*, 23, 273—279, 1992.
 - 14) Epstein, J.I. and Steinberg, G.D.: The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. *Cancer*, 66, 1927—1932, 1990.
 - 15) 矢谷隆一, 曾我俊彦, 三浦 悟, 伊藤浩二, 中野洋, 草野五男, 白石泰三, 野田雅俊, 吉田利通: 前立腺癌の各種組織学的分化度分類法の評価. *癌の臨床*, 32, 176—180, 1986.
- (1994年7月27日受付, 1995年6月5日受理)
-