

限局性前立腺癌における術後生化学的非再発率の 術前予測ノモグラムの開発

澤田陽平¹⁾ 大堀理¹⁾ 大久保秀紀¹⁾
鹿島剛¹⁾ 大野芳正¹⁾ 吉岡邦彦¹⁾
中島淳¹⁾ 井上理恵²⁾ 長尾俊孝²⁾
橘政昭¹⁾

¹⁾東京医科大学泌尿器科学

²⁾東京医科大学人体病理学

【要旨】(目的) 早期前立腺癌に対する前立腺全摘除術後の生化学的非再発率を予測するノモグラムの開発。

(対象と方法) 前立腺全摘除術を施行した臨床病期 T1-3N0M0 の前立腺癌 751 例を対象とした。Cox hazard regression 分析を用い生化学的非再発を予測する有意な術前因子を同定し、その結果に基づき術後 1、3、5 年後の生化学的非再発率を予測するノモグラムを作成した。

(結果) 術後平均観察期間 51 カ月中に生化学的再発を 212 人 (28%) に認めた。Cox hazard regression 多変量解析では、術前 PSA 値、生検 Gleason score、臨床 T 病期、生検癌陽性率、そして前立腺体積が生化学的非再発率を予測する有意な因子であった。これらの因子を用いノモグラムを作成した。Concordance index は 0.714 で、キャリブレーションによる予測値と実測値の比較も良好であった。

(結論) 術前の因子を用いた前立腺全摘後の生化学的非再発率を予測するノモグラムを開発した。このノモグラムの使用により、患者と臨床医ともに早期前立腺癌に対する適切な初期治療を決定する際の一助となると考えた。

はじめに

前立腺癌の罹患率は本邦において顕著に増加しており¹⁻³⁾、男性の癌死数の 9 位にあたるが、頻度は 4 位であり、2020 年には 2 位になると予測されている¹⁻³⁾。前立腺全摘除術 (radical prostatectomy、以下 RP と略す) は、欧州諸国や米国と同様に日本においても標準的治療である。しかし、RP を受けた約 3 分の 1 の患者が術後に生化学的再発 (biochemical failure、以下 BCR と略す) となる。従って、種々

ある治療の選択肢の中で、手術後の再発率を正確に予測することは治療指針を決定する際にとても重要である。

過去に手術後の BCR を予測する数々のモデルが報告されてきた。その中で臨床医が頻用している D'Amico ら⁴⁾ のリスク分類や NCCN ガイドライン⁵⁾ は治療前 PSA 値、生検の Gleason score や陽性率、直腸診などを用い大きく 3 から 5 つのリスク群に分けている。これらは比較的使用が容易であり治療方針検討に大きく寄与している⁶⁻⁸⁾。しかし、前立腺

平成 27 年 10 月 22 日受付、平成 27 年 12 月 11 日受理

キーワード：前立腺癌、術前ノモグラム、生化学的再発、根治的前立腺全摘除術、PSA
(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院泌尿器科医局)
TEL：03-3342-6111 (内線：5739) FAX：03-3344-4813

癌は多くの他の癌種と同様で、悪性度の異なる腫瘍が混在し極めて不均一であるため、リスク群の各群における治療後の再発率の幅は大きく、正確な予測とは言えない。そこで出現したのがノモグラムである。ノモグラムは重要な因子のエンドポイントに対する重みを点数化し、個々の患者に比較的正確な予測値をもたらす数学的なモデルである。Partinらにより報告された病理病期予測ノモグラムや Kattanらにより報告された術後非再発率を予測するノモグラムは世界的に普及し利用されてきた⁶⁻⁸⁾。しかし、ほとんどのノモグラムは米国やヨーロッパ諸国から報告されたものであり、主に白人を対象とした研究であった。そこで、われわれは Kattanら⁷⁾と Stephensonら⁸⁾の術前ノモグラムについて日本人を対象として検証した。その結果、concordance indexは0.67~0.72と同様の因子を使用すれば日本人でも予測能力は高く実臨床で使用可能と思われた⁹⁾。一方で実測値と予測値との比較のためキャリブレーションを実施すると大きく過小、あるいは過大評価する傾向を認め、理想的には我々自身のノモグラムの開発が望ましいと判断した。

そこで本検討ではRP後の非再発率を予測する術前因子を検討し、その結果に基づき新たなノモグラムを作成した。

研究材料および方法

2000年から2012年までの12年間に、東京医科大学病院で臨床病期T1-3N0M0の前立腺癌に対しRPおよび骨盤内リンパ節廓清を行った1,035人を対象とした。術前内分泌治療($n=223$)あるいはhigh intensity focused ultrasound治療($n=1$)施行例は除外した。また術直後から他医で経過観察された60例を除外し、残る751例を分析対象とした。RPは恥骨後式($n=338$)、経会陰式($n=2$)、ロボット支援下($n=411$)の方法により施行された。リンパ節廓清は恥骨後式とロボット支援下手術で実施し会陰式手術では実施しなかった。

臨床病期は2002年のTNM病期分類に準じた。病理病期、外科的切除縁、Gleason scoreなどの病理結果は病理学の公式報告より得た。さらに生検標本の長さとお癌の長さの比(最大癌占拠率)と総生検数に対する癌陽性本数の比(生検癌陽性率)を記録した。前立腺の体積は経直腸的超音波で計測された縦径、横径、長さを基に楕円球の式で算出した。

RP後の生化学的再発(BCR)の定義

BCRは術後のPSA値が0.2 ng/ml以上を2回連続して上昇した時に再発とし、最初に0.2 ng/mlとなった日を再発とした。術後のPSA値が0.1 ng/ml以下にならない場合は手術日をPSA再発日とした。本検討では5例が手術直後に放射線治療を受けており、これらは手術日をPSA再発日とした。

統計学的手法

非BCR率はKaplan-meierで評価した。単変量また多変量Cox hazard regression分析により術前因子を検討した。生検癌陽性率、最大癌占拠率、前立腺体積の連続変数については、予後因子として最も良く識別できると考えられた、それぞれ10%、10%、10 ccをカットオフ値として設定しカテゴリー化した。Concordance indexを用いてノモグラムの術後非BCRの予測能力を評価し¹⁰⁾。Bootstrapping法によるキャリブレーションによりノモグラムの予測値と実測値の比較した¹¹⁾。統計分析は全てWindows用のR version 2.14.2 (<http://www.r-project.org/>)、あるいはSTATA (Stata Corporation, College Station, TX, USA)を用いて実施した。ノモグラムはWindowsのRの中でlibrary「rms」を用い開発した。 p 値は0.05以下を有意差ありとした。

結 果

対象患者の臨床的、病理学的特徴を示した(Table 1)。手術時の平均年齢は65.8歳(46-81)、術前PSA値の中央値は7.2 ng/ml(1.1-89)、臨床T病期はT1c 544例(72.4%)、T2 199例(26.5%)、T3 8例(1.1%)であった。

術後平均観察期間は51.1か月(0.2-148か月)で、751例中、212例(28.2%)が観察期間中にBCRを認めた。術後1、3、5年後の非BCR率は、それぞれ84%(95%信頼区間: 81-86%)、75%(72-78%)、69%(65-73%)であった(Fig. 1)。

Cox hazard regression分析の単変量解析では全ての術前因子が有意であったが、多変量解析では、PSA値($p<0.001$)、臨床T病期($p=0.008$)、生検Gleason score($p<0.001$)、生検癌陽性率($p=0.019$)および前立腺体積($p=0.038$)が、BCRを予測する有意な因子であった(Table 2)。これらの予測因子を用いてノモグラムを作成した(Fig. 2)。ノモグラムは各予測変数のスケール上に患者情報をプロットし使用される。各スケール位置に対応する直交座標

Table 1 Patient characteristics

Characteristics		
Age, year, mean (range)		65.8 (46-81)
PSA, ng/ml, mean or median (range)		10.5, 7.2 (1.1-89)
Clinical stage, <i>n</i> (%)	T1c	446 (73.6)
	T2a	81 (13.4)
	T2b	53 (8.7)
	T2c	17 (2.8)
	T3	9 (1.5)
Biopsy Gleason score	≤3 + 3	252 (33.6)
	3 + 4	175 (23.3)
	4 + 3	152 (20.2)
	≥4 + 4	172 (22.9)
Percent of positive cores, <i>n</i> (%)	≤20	455 (60.6)
	20-80	253 (33.7)
	≥80	43 (5.7)
Prostate volume, cc <i>n</i> (%)	≤20	82 (10.9)
	20-70	635 (84.6)
	≥70	34 (4.5)
Pathological stage, <i>n</i> (%)	pT1-2	498 (66.3)
	pT3a	181 (24.1)
	pT3b	60 (8.0)
	pN+	12 (1.6)
Positive surgical margin, <i>n</i> (%)		308 (41.0)
Prostatectomy Gleason score, <i>n</i> (%)	4-6	121 (16.1)
	7 (3 + 4)	300 (39.9)
	7 (4 + 3)	168 (22.4)
	8-10	162 (21.6)

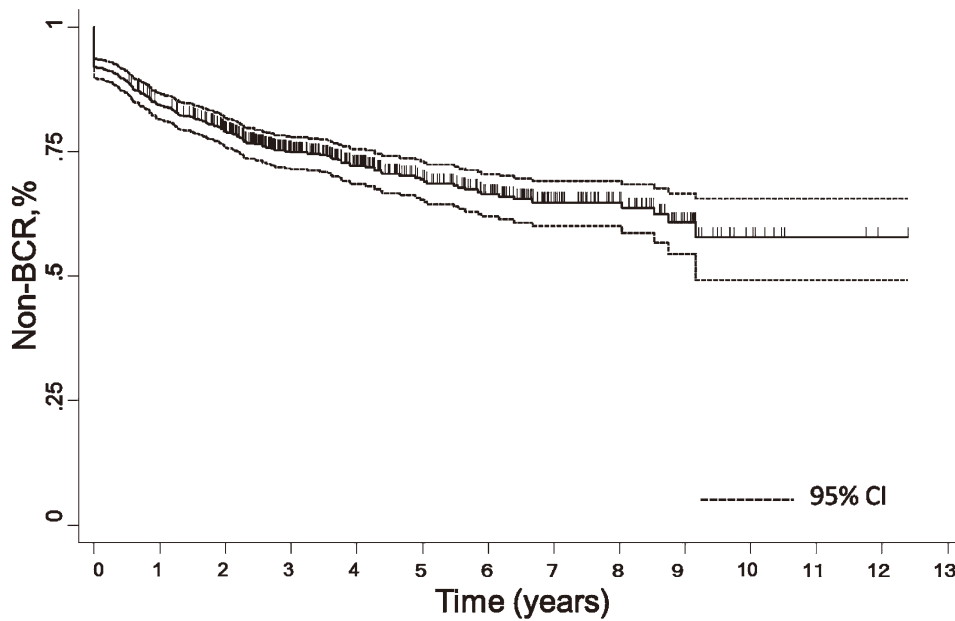
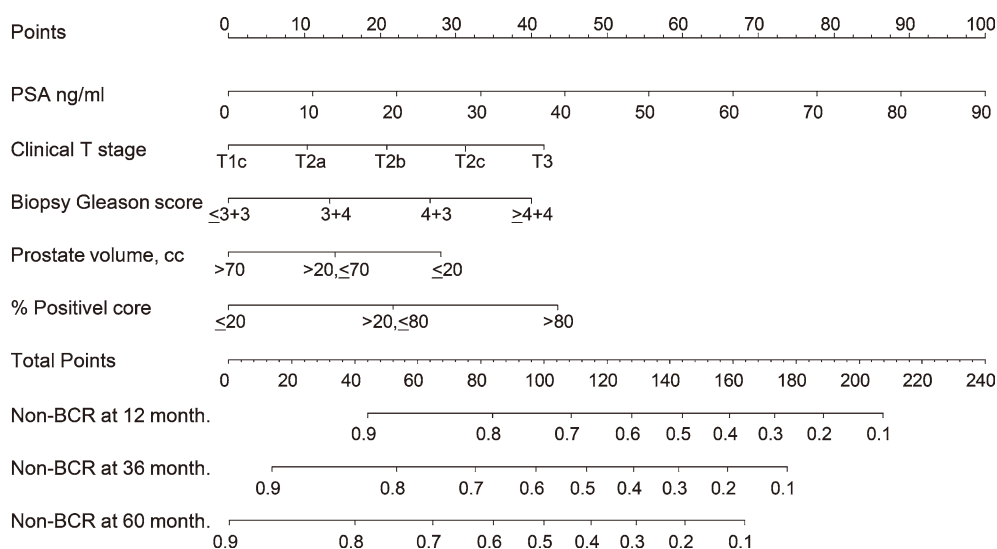


Fig. 1 Kaplan-Meier estimates of non-BCR in 751 patients with clinically localized prostate cancer

Table 2 Cox hazard regression model to predict non-biochemical recurrence after radical prostatectomy

Variable	Univariate HR [†] (95% CI [‡])	p-value	Multivariate HR [†] (95% CI [‡])	p-value
Age	1.03 (1.01-1.02)	0.001	1.02 (0.99-1.04)	0.09
PSA (ng/ml)	1.03 (1.02-1.04)	<0.001	1.02 (1.01-1.03)	<0.001
Clinical T stage	1.50 (1.33-1.69)	<0.001	1.22 (1.05-1.42)	0.008
Biopsy Gleason score ($\leq 3+3$, $3+4$, $4+3$, $\geq 4+4$)	1.45 (1.28-1.63)	<0.001	1.24 (1.09-1.42)	<0.001
% Positive scores (≤ 20 , $20-80$, >80)	2.01 (1.65-2.43)	<0.001	1.34 (1.05-1.72)	0.019
Prostate volume, cc (≤ 20 , $20-70$, >70)	0.72 (0.51-1.03)	0.05	0.67 (0.46-0.97)	0.038
% maximum cancer in any biopsy score (≤ 30 , $30-70$, >70)	1.01 (1.01-1.02)	<0.001	1.00 (0.99-1.00)	0.240

[†]hazard ratio, [‡]Confidence interval

**Fig. 2** Preoperative nomogram to predict biochemical failure rate after radical prostatectomy

上のポイントを合計していく。例えば PSA 値が 10 ng/ml であれば、約 11 ポイントに相当する。各々の予測変数に対するポイントの合計点がプロットされ、「術後 12、36、60 か月の非 BCR」軸まで、「合計ポイント」軸から垂線を引き、術後 1、3、5 年の PSA 非再発率を求めることができる。このノモグラムの Concordance index は 0.714 と良好で、キャリブレーションによる予測値と実測値の比較も良好であった (Fig. 3)。

考 察

血清 PSA による検診の普及により、近年、限局性前立腺癌が発見される機会が増え、それに伴い RP の施行例が増加している。RP は長く早期前立腺癌の標準治療として実施されてきたが、いずれの報

告でも術後に 16-30% の再発を認める¹²⁾¹³⁾。本検討でも 28.2% に BCR を認め過去の報告とほぼ同等と考えられた。この術後 BCR を治療前から予測することは治療選択や術後の追加治療等を検討する際に極めて重要である。

過去に数多く手術のリスク分類が報告されてきたが、その中で最も正確な予測値をもたらすのはノモグラムと言われる⁶⁾。ノモグラムは有意な予測因子の重みを点数化し正確な予測値を個々の患者に提供することが可能であり治療指針に大きな影響がある。しかし、過去の早期前立腺癌の手術に関連するノモグラムは主に欧米からの報告であり⁷⁾⁸⁾、アジアからの報告はわれわれが知る限りでは 2 つの術後因子を使用したノモグラムであり¹⁴⁾¹⁵⁾、術前因子を使用したノモグラムは開発されていない。

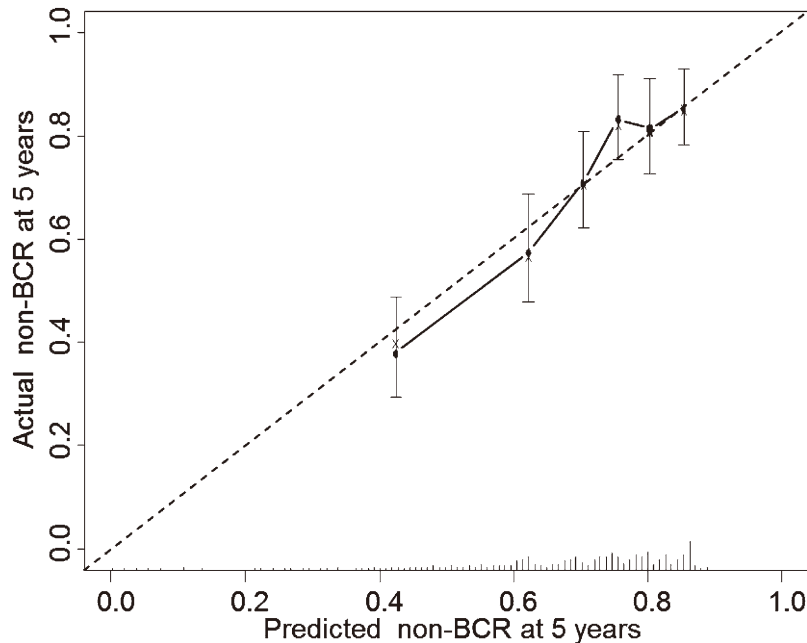


Fig. 3 Calibration plots to compare values by nomogram to actual probability of non-biochemical failure.

今回われわれは、以前よりノモグラムに使用されている標準的な因子である PSA 値、生検の Gleason score、臨床 T 病期に加えて生検癌陽性率と前立腺体積を非 BCR 率について予測するノモグラムに組み込んだ。この2つの予測因子は過去の報告においても PSA 再発に対する重要性が報告されている¹⁶⁻¹⁹⁾。D'Amico らは RP 施行後の 960 例を対象とし、生検癌陽性率を 34% 以下、34-50%、50% 以上に層別化すると低・中・高リスクの三群、それぞれの群においても非 BCR 率が層別化される事を報告している²⁰⁾。また、Graefen らは RP を施行した 1150 例を対象に、PSA 値、生検 Gleason Score、臨床 T 病期による非 BCR 率の予測能 (AUC=0.79) に対し、生検癌陽性率の予測因子を加えると、わずかに予測能が向上する (AUC=0.804) と報告している¹⁶⁾。本検討でも、Graefen らの指摘の様に、生検癌陽性率が標準的な予測因子に加える情報は少ないが、有意な因子であるためノモグラムに使用した。

前立腺体積もまた、BCR に関連がある¹⁷⁻¹⁹⁾。D'Amico らは RP 施行後の 885 例を対象に、標準的な予測因子と同様に前立腺体積が BCR を予測する重要な因子であると報告している¹⁷⁾。その報告では病理学的前立腺体積が 75 cc 以上であった 39 例では、術後 4 年間で BCR を 1 例も認めなかった。Freedland らは前立腺重量と経直腸的超音波で計測した前立腺体積のどちらも、悪性度、病理病期、そ

して BCR と強い関連があると報告している¹⁹⁾。前立腺重量 20 g 以下の BCR の相対リスクは、100 g 以上の患者と比較して 8.43 であり、小さい前立腺であればある程、悪性度、病理病期が進行しており、BCR 率が高いと報告している。大きな前立腺の BCR 率が低い理由として、術前 PSA 値の上昇が悪性度の高い癌によるものではなく、主に前立腺肥大症に起因するため、より早期の段階で前立腺癌が発見される機会が増える、つまりリードタイムバイアスの影響があるのではないかと指摘している。

本検討にはいくつかの制限がある。非 BCR 患者の平均観察期間は 51 カ月と過去のノモグラムの検討と差はないが、術後 10 年の BCR、転移の有無、癌死亡率を予測するには十分な長さではなく、今後さらに経過観察し定期的な up-date が必要だと思われる。また、本検討では統計的な内部検証を実施したが外部検証は実施しておらず、今後、ノモグラム作成とは関連のない他の症例を使用する外部検証が必要と思われた。さらに、本検討での全摘標本の断端陽性率は他の報告と比較が高かった。これは対象患者の相違もあるが、術者の外科的熟練度の違いも否定はできず、いかに断端陽性率を減らすかとともに、この情報をいかにノモグラムに組み込むかは今後の課題と思われた。

結 論

本検討で、PSA値、臨床T病期、生検情報、そして前立腺体積などの術前因子により、RP後の非BCR率を予測するノモグラムを開発した。このノモグラムにより得られる比較的正確な術後非BCR率の情報は、患者と臨床医ともに、限局性前立腺癌に対する適切な初期治療を決定する際の一助となると考えた。また、高リスク症例に対し、術後補助療法の意思決定に際しても一助となると考えた。

謝 辞

本研究において東京医科大学泌尿器科諸兄はじめご協力くださった先生方に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **49**: 33-64, 1993
- 2) National Cancer Center, Cancer statistics in Japan '11. Available at: http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2011_en.html.
- 3) 平尾佳彦: 前立腺癌診療ガイドライン 2012年版 (日本泌尿器科学会編集): 12-13, 金原出版 (東京) 2012
- 4) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* **280**(11): 969-974, 1998
- 5) NCCN guideline for prostate cancer: Version 4.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- 6) Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA: Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* **18**: 3352-3359, 2000
- 7) Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **90**: 766-771, 1998
- 8) Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Dotan ZA, Fearn PA, Kattan MW: Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* **98**: 715-717, 2006
- 9) Tanaka A, Ohori M, Paul L, Yu C, Kattan MW, Ohno Y, Tachibana M: External validation of preoperative nomograms predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* **43**: 1255-1260, 2013
- 10) HFJ. D. S-plus functions for biostatistical epidemiologic modelling, testing, estimation, validation, graphics, prediction, and typesetting by storing enhanced model design attributes in the fit. <http://hesweb1.med.virginia.edu/biostat/s/>.
- 11) Efron B TR: An introduction to the bootstrap. New York: Chapman & Hall, 1993
- 12) Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* **152**: 1850-1857, 1994
- 13) Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* **28**: 555-565, 2001
- 14) Cho YM, Jung SJ, Cho N, Kim MJ, Kattan MW, Yu C, Ahn H, Ro JY: Impact of international variation of prostate cancer on a predictive nomogram for biochemical recurrence in clinically localised prostate cancer. *World J Urol* **32**: 399-405, 2014
- 15) Okubo H, Ohori M, Ohno Y, Nakashima J, Inoue R, Nagao T, Tachibana M: Prediction of non-biochemical recurrence rate after radical prostatectomy in a Japanese cohort: development of a postoperative nomogram. *Int J Urol* **21**: 479-483, 2014
- 16) Graefen M, Ohori M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Hammerer PG, Haese A, Erbersdobler A, Henke RP, Huland H, Wheeler TM, Slawin K, Scardino PT, Kattan MW: Assessment of the enhancement in predictive accuracy provided by systematic biopsy in predicting outcome for clinically localized prostate cancer. *J Urol* **171**: 200-203, 2004
- 17) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Tomaszewski JE, Wein A: A prostate gland volume of more than 75 cm³ predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology* **52**: 631-636, 1998
- 18) Foley CL, Bott SR, Thomas K, Parkinson MC, Kirby RS: A large prostate at radical retropubic prostatectomy does not adversely affect cancer control, continence or potency rates. *BJU Int* **92**: 370-374, 2003
- 19) Freedland SJ, Isaacs WB, Platz EA, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, Presti JC Jr, Kane CJ: Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J Clin Oncol* **23**: 7546-7554, 2005
- 20) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP: Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining

biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. J

Clin Oncol **18** : 1164-1172, 2000

Preoperative nomogram for biochemical failure after radical prostatectomy in Japanese patients

Yohei SAWADA¹⁾, Makoto OHORI¹⁾, Hidenori OKUBO¹⁾, Takeshi KASHIMA¹⁾,
Yoshio OHNO¹⁾, Kunihiko YOSHIOKA¹⁾, Jun NAKASHIMA¹⁾, Rie INOUE²⁾,
Toshitaka NAGAO²⁾, Masaaki TACHIBANA¹⁾

¹⁾Department of Urology, Tokyo Medical University

²⁾Department of Pathology, Tokyo Medical University

Abstract

Purpose : To develop a nomogram to predict the non-biochemical failure rate (non-BCR) after radical prostatectomy (RP) in a Japanese cohort.

Materials and Methods : A total of 751 Japanese patients with clinical stage T1-3N0M0 prostate cancer treated with RP were included in the study. Cox hazard regression analysis was used to identify preoperative factors significantly predictive of BCR. A nomogram to predict non-BCR at 1, 3, and 5 years after RP was developed based on the results. A concordance index was used to assess the value of the nomogram and a calibration plot to compare predicted to actual values.

Results : Overall, BCR was observed in 212 patients (28%) during follow-up, with a mean follow-up period of 51 months. The Cox multivariate hazard regression analysis revealed that preoperative PSA level, biopsy Gleason score, clinical T stage, percent of positive biopsy cores, and prostate volume were significant predictors of BCR. The nomogram was constructed based on these factors, and its concordance index was 0.714. The calibration plots appeared to be good.

Conclusion : We developed the first preoperative nomogram in a non-Caucasian Asian population to predict non-BCR after RP. This may help in deciding on initial treatment.

〈**Key words**〉 : prostate cancer, preoperative nomogram, biochemical failure, radical prostatectomy, prostate specific antigen
