

氏名（本籍） 川瀬 真 （岐阜県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲第1255号

学位授与日付 令和6年3月25日

学位授与要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 Nomogram Predicting Locally Advanced Prostate Cancer in Patients with Clinically Organ-Confining Disease Who Underwent Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Japan (The MSUG94 Group)

審査委員（主査）教授 紙谷 義孝

（副査）教授 山田 陽一 教授 岩田 尚

論文内容の要旨

【目的、緒言】

前立腺全摘除術は、限局性または局所進行前立腺癌(PCa)の治療選択肢のひとつである。ロボット支援根治的前立腺全摘除術(RARP)の普及により、繊細な手術が可能となってきたことから、再発リスクの高い局所進行 PCa に対しても、RARP を行うことで癌制御の改善が期待できる可能性が示唆されている。一方で、術前に局所進行癌と診断できることで、手術方法や治療戦略を決定する上で、非常に有用な情報となり得る。しかし現状では、術前に正確な病期を診断することは困難であり、かつ術前後で病期の乖離を認める。そのため、複数のパラメーターを用いて術前に局所進行 PCa を予測するノモグラムが有効と考えられる。本研究では、術前パラメーターを用いて局所進行 PCa を予測する臨床的に適用可能なノモグラムを作成し、外部バリデーションコホートをを用いて外部バリデーションを行った。

【対象と方法】

国内 10 施設で RARP を受けた日本人 PCa 患者 3622 人を対象とし、レトロスペクティブ多施設共同研究を行った。対象患者を MSUG コホートとバリデーションコホートの 2 群に分け、検討を行った。局所進行 PCa は、病理学的 T 病期(pT) $\geq 3a$ と定義した。多変量ロジスティック回帰モデルを用いて局所進行 PCa と強く関連する因子を同定し、予測モデルを作成するための因子として用いた。また予測モデルの妥当性を評価するために、ブートストラップ曲線下面積(AUC)の算出を行った。ネットベネフィットと閾値確率の関係はディシジョンカーブアナリシス(DCA)によって確認された。予測モデルをバリデーションデータに当てはめたときの予測確率の精度は、キャリブレーション・プロットを用いて検証した。予測モデルを実際に使用するために局所進行がんを予測するノモグラムを作成し、さらにウェブアプリケーションを公開した。また、外部バリデーションを行うことにより、今回作成したノモグラムの妥当性を検証した。

【結果】

MSUG コホートおよびバリデーションコホートにおいて、それぞれ 2530 例および 427 例の患者が本試験の基準を満たした。多変量解析では、前立腺特異抗原、前立腺体積、がん陽性生検コア数、がん陰性生検コア数、生検 grade group、および臨床 T 病期が、局所進行 PCa の独立予測因子であった。それらを用いて局所進行 PCa を予測するノモグラムを作成したところ、AUC 0.72 といった結果が得られた。ノモグラムのカットオフ値を 0.26 とすると、39.9%が局所進行癌と術前に診断可能であっ

たのに加え、91.6%で病期の過小評価を回避できた。バリデーションコホートの AUC は 0.66 であった。バリデーションコホートは今回のノモグラムを用いると、局所進行 PCa のリスクを約 10%過大評価する可能性があることが確認された。

【考察】

以前に報告された、局所進行癌を予測するノモグラムの AUC は 64.4-77.9 であり、本研究の結果はほぼ同等であった。これまで、RARP に関するノモグラムの報告はほとんど認めないため、今後の治療戦略を考えると、非常に有用なツールとなり得る可能性が示唆された。一方で、バリデーションコホートの AUC はやや低かったが、この原因としてキャリブレーション・プロットを用いて検討したところ、バリデーションコホートでの局所進行 PCa 予測を 10%程度過大評価するが明らかとなった。そのため、患者背景の違いにより、AUC が低くなる可能性が示唆された。さらに DCA の結果から、ノモグラムのカットオフ値を 25-30%とすると臨床的に最も有用であることが示唆された。本研究ではアプリケーションも作成したため、局所進行癌を予測するツールとして、多くの患者に恩恵を与えることのできる可能性が考えられた。

【結論】

RARP を受ける患者における局所進行 PCa の確率を予測するために、臨床で使用可能なノモグラムを作成し、アプリケーションの作成も併せて行った。本ノモグラムを外部バリデーションすることで、有用性及び妥当性が検証され、臨床的に有意義なツールとなる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 川瀬 真 は前立腺がんに対してロボット支援根治的前立腺全摘除術 (RARP) を受けた患者を対象にした多施設共同研究により、前立腺がんの局所浸潤の独立予測因子として前立腺特異抗原、前立腺体積、がん陽性生検コア数、がん陰性生検コア数、生検 grade group、および臨床 T 病期を同定し、これを元に局所進行前立腺がんを予測するノモグラムを作成、アプリケーションを作成した。

本ノモグラムは日本人を対象としたコホートから作成され、バリデーションコホートを用いた検証により有用性と同時に限界も確認している点で堅固な研究であると言える。本研究結果はロボット支援下手術が一般化している状況での前立腺がんの治療戦略を決定する一助となるものと考えられ、男性において最も罹患率が高い前立腺がんの治療戦略決定に貢献する重要な知見であると認める。

[主論文公表誌]

Makoto Kawase, Takayuki Goto, Shin Ebara, Tomoyuki Tatenuma, Takeshi Sasaki, Takuma Ishihara, Yoshinori Ikehata, Akinori Nakayama, Masahiro Toide, Tatsuaki Yoneda, Kazushige Sakaguchi, Jun Teishima, Takashi Kobayashi, Kazuhide Makiyama, Takahiro Inoue, Hiroshi Kitamura, Kazutaka Saito, Fumitaka Koga, Shinji Urakami, Takuya Koie. Nomogram Predicting Locally Advanced Prostate Cancer in Patients with Clinically Organ-Confining Disease Who Underwent Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Japan (The MSUG94 Group)

Ann Surg Oncol. 30, 6925-6933 (2023). doi: 10.1245/s10434-023-13747-2.