

前立腺癌肉腫の診断で骨盤内臓全摘術後、再発に対して イホスファミド・ドキシソルビシン併用療法を行い病勢安定した1例

熊本大学医学部泌尿器科

尾崎陽二郎*・元 島 崇 信・山中広太郎・倉 橋 竜 磨・福 島 結 美
村 上 洋 嗣・矢津田旬二・山口 隆 大・杉 山 豊・西 一 彦
神 波 大 己

(受付日：2022 年 4 月 27 日，受理日：2023 年 3 月 24 日)

抄録：

前立腺癌肉腫は症例数が少なく，予後不良な疾患で，確立された治療法はない。今回，我々は前立腺癌肉腫術後の局所再発に対し，イホスファミド・ドキシソルビシン併用療法を行い病勢が安定した1例を経験したので報告する。

症例は60歳台，男性。PSA 18.9 ng/ml，MRIで前立腺癌および精嚢浸潤，骨盤内リンパ節転移，骨シンチで右肋骨転移を指摘された。CAB療法を開始し，PSA 0.02 ng/mlと低下したが，PSAが上昇したことを契機に二次治療として，ドセタキセルが導入された。その後，MRIで前立腺は萎縮し，骨盤内リンパ節は著変なく，胸腹部に新たな転移巣は認められず経過していた。ドセタキセル11コース施行後に，下腹部痛を認め，MRIで7 cm大の巨大な骨盤内腫瘍を認め，腫瘍の膀胱浸潤および直腸浸潤が疑われた。その後，骨盤内臓全摘術，回腸導管施および人工肛門造設術が施行され，病理結果はSarcomatoid carcinomaであった。術後3カ月のCTで新規の骨盤内腫瘍と多発肺結節を認め再発と判断し，イホスファミド・ドキシソルビシン併用療法を開始。2コース終了後，骨盤内再発腫瘍は20 %程度の縮小を示し，多発肺結節は著変なかった。イホスファミド・ドキシソルビシン併用療法を8コース施行後，ドキシソルビシンは心毒性の観点から中止し，イホスファミド単剤療法を継続し，病勢は安定している。

(西日泌尿. 85 : 376-380, 2023)

キーワード：前立腺癌肉腫

緒 言

前立腺癌肉腫は稀な疾患である。癌肉腫とは，肉腫が非上皮性悪性腫瘍であるのに対して，非上皮性と上皮性の悪性腫瘍が混在するものである。今回，進行性前立腺癌肉腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者は60歳台，男性。主訴は下腹部痛であった。既往歴は大動脈弁逆流症，白内障。手術歴は甲状腺癌に対して甲状腺左葉切除があり，内服薬はチラーヂンのみであった。

現病歴 X年11月にPSA 18.9 ng/mlを指摘されて近医を受診し，MRIで前立腺癌および精嚢浸潤・骨盤内リンパ節転移，骨シンチグラフィで右肋骨転移を指摘された。前立腺生検にて右葉よりグリソンスコア4 + 5 = 9，左葉より4 + 3 = 7の腺癌を認め，cT3bN1M1の前立腺癌と診断された。ビカルタミドとゴセリリン酢酸塩によるCAB療法が開始された。X+1年8月にPSAは0.02 ng/mLまで低下したが，X + 1年9月にPSAが0.03 ng/mLと上昇したことを契機に二次治療としてX+1年10月にドセタキセル（投与量：75 mg/m²）が導入された。X+1年11月のMRIでは前立腺は萎縮し，骨盤内リンパ節に著変なく，胸腹部CTで新たな転移巣は認めなかった。ドセタキセル投与は合計11コース施行され，この間PSAは低値で推移していた。X + 2年7月に下腹部痛で前医受診し，骨盤部MRIで73 mm × 67 mm大の巨大な骨盤内腫瘍を認めた。骨盤内腫瘍生

* 現 済生会熊本病院泌尿器科

〒 861-4193 熊本県熊本市南区近見5丁目3番1号

TEL 096-351-8000

E-mail y.ozaki0729@gmail.com

検の結果、未分化癌もしくは肉腫が疑われ、当院での治療を希望され当院へ紹介受診となった。

入院時現症 腹部膨満感、排便困難感を認め、尿閉にて尿道カテーテル留置中だった。

初診時検査所見 Na 142 mmol/L, K 4.1 mmol/L, Cl 107 mmol/L, Ca 9.2 mmol/L, Alb 3.9 g/dL, Cre 1.0 mg/dL, AST 27 U/L, ALT 2.1 U/L, LD 307 U/L, WBC 4,800 / μ L, Hb 11.7 g/dL, PLT 16 万 / μ L, PSA は 0.024 ng/mL, Pro GRP 55.2 pg/mL (81.0 pg/mL 未満), NSE 21.5 ng/mL (16.3 ng/mL 以下)

当科受診時 CT 造影 CT で直腸、膀胱に浸潤する骨盤内腫瘍が認められた。また、明らかな遠隔転移は認められなかった (Fig. 1)。

経過 遠隔転移はなく、骨盤内腫瘍による直腸と膀胱の圧排あるいは浸潤が原因と考えられる下腹部痛と排尿困難があったため、骨盤内臓全摘の方針となった。

手術は全身麻酔、碎石位で施行され、臍左側より恥骨前面までの下腹部正中切開で施行し、はじめに整形外科にて恥骨切除が行われた。次いで当科にて膀胱・前立腺腫瘍・尿道の切離を行い、最後に消化器外科にて直腸の切離が行われ、膀胱・前立腺腫瘍・尿道・直腸を一塊にして摘出した。その後、回腸導管と人工肛門を造設し手術終了となった。手術時間は12時間12分、出血量は4,955 ml、輸血はRBC 24単位、FFP 30単位であった。術後経過は良好で、術後1カ月で退院となり、外来フォローとなった。

摘出標本 前立腺腫瘍の最大径は約10.5 cmで前立腺外の脂肪組織や膀胱筋層への直接浸潤がみられた。腫瘍は尿道・直腸に接しているものの、明らかな浸潤は認めなかった (Fig. 2)。

病理診断はSarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma), pT4, pNXで、広範な出血・壊死を伴い、主に未



Fig. 1 CT shows a pelvic tumor invading the rectum and the bladder. No distant metastases were noted.

分化肉腫の形態を示す成分で構成されており、一部でGleason スコア $5 + 4 = 9$ に相当する腺房腺癌が併存しており、肉腫成分が80～90%程度を占めていた (Fig. 3)。

免疫組織化学で肉腫成分はPSA陰性であったが、NKX3.1陽性 (Fig. 4), PAPが一部で陽性であった。

退院後経過 術後3カ月のCTで新規の骨盤内腫瘍、多発肺結節、腹膜播種を認め (Fig. 5), 骨盤内腫瘍と腹膜播種による腸閉塞を発症し経口摂取が不能となった。再発病変に対する全身化学療法としてイホスファミド・ドキソルビン併用療法を導入した。治療はイホスファミド・ドキソルビン併用療法を導入した。治療はイホスファミド・ドキソルビン併用療法を導入した。治療はイホスファミド・ドキソルビン併用療法を導入した。

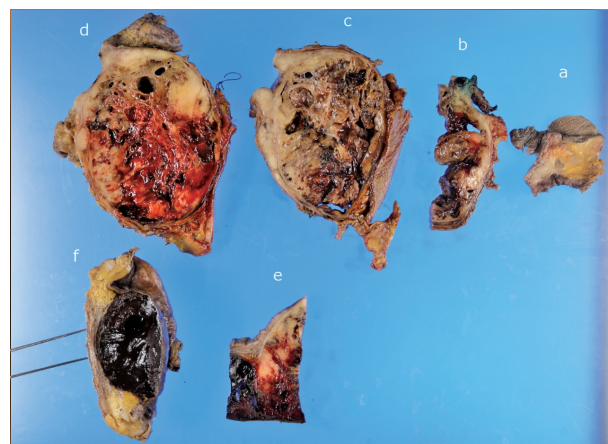


Fig. 2 The tumor is approximately 10.5 cm in greatest diameter and has invaded the fatty tissue outside the prostate, as well as directly into the bladder muscle layer. The urethra and rectum are abutted, but there is no obvious invasion.

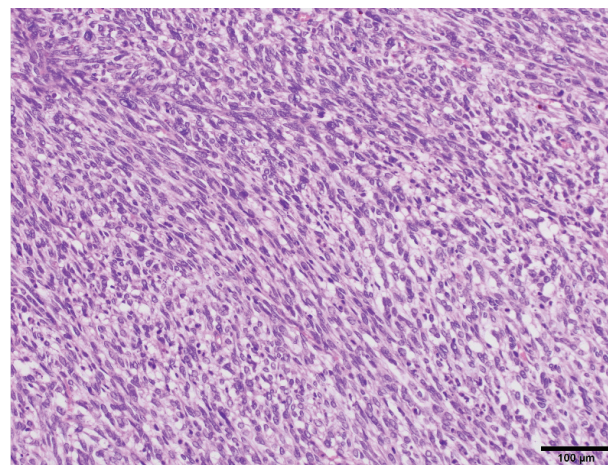


Fig. 3 Microscopically, the tumor is associated with extensive hemorrhage and necrosis and is composed mainly of components that show the morphology of undifferentiated sarcoma.

ミド 2 g/m^2 と ドキソルビシン 20 mg/m^2 をそれぞれ 3 日間点滴静注し、4 週間間隔で行った。

イホスファミド・ドキソルビシン併用療法 2 コース終了時点での造影 CT では、骨盤内再発腫瘤は約 20 % 程度の縮小を示し、多発肺結節は著変なく RECIST 評価にて SD と判定され (Fig. 6), 腸閉塞は軽快し経口摂取可能となった。イホスファミド・ドキソルビシン併用療法は計 8 コース施行し、その後は心毒性を懸念してドキソルビシンを中止した。イホスファミド単剤療法は継続し病勢は安定している。

考 察

前立腺癌肉腫は成人の前立腺原発悪性疾患の 0.79 % を占める稀な疾患で¹⁾, 年齢は 32 歳から 85 歳までの報告があり, 60 ~ 70 歳台に多いとされている²⁾。これに対して前立腺肉腫は 30 歳台に多く対照的である。前立

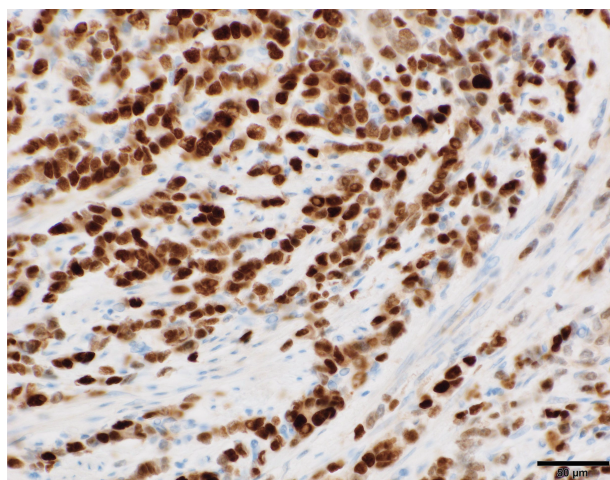


Fig. 4 Immunostaining showed that NKX3.1 was positive.

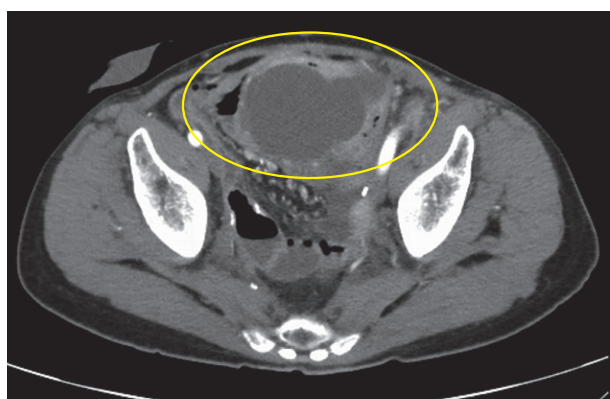


Fig. 5 CT 3 months after surgery shows a pelvic mass, multiple pulmonary nodules, and peritoneal dissemination, indicating recurrence of the prostate carcinosarcoma.

腺癌肉腫は初期段階では自覚症状に乏しく、転移した状態で発見されることが多く、増大してくると膀胱頸部狭窄を来し、頻尿や尿閉などの排尿障害を発症する。さらに、直腸を圧迫・浸潤をきたし排便困難も引き起こす。また、前立腺癌肉腫は腫瘍容積と比較して PSA が低値であるという特徴がある³⁾。前立腺癌はリンパ行性転移の頻度が高いが、前立腺癌肉腫は早期に肺や肝臓に転移することから血行性転移の頻度が高いことが示されている⁴⁾。

癌肉腫の発生源は明らかではないが、可能性として① Totipotent neoplastic cell から癌と肉腫が同時に発生した、②上皮性腫瘍の間質が肉腫化した、③上皮から癌が、間質から肉腫が偶然同時に発生し衝突した、④上皮から発生した癌細胞が一部肉腫細胞に変化した、⑤内分泌療法や放射線療法により前立腺癌が癌肉腫へ脱分化した、などが考えられている^{5)~9)}。自験例では、前立腺癌診断時の前立腺生検で肉腫成分が検出されていないことから、肉腫成分が後より出現した可能性があること、前立腺癌に発現特異性が高い NKX3.1 が肉腫成分で陽性であったことから、④あるいは⑤の発生源が考えられた。前立腺癌と診断されてから癌肉腫と診断されるまでの期間は、23 カ月 ~ 35 カ月との報告が多く³⁾, 自験例もそれに類似していた。

前立腺癌肉腫の治療は症例数が少なく確立されたものはない。前立腺癌肉腫に対する特異的な治療の記載は文献にはなく、基本的には前立腺肉腫の治療法に準じる。転移を認めていない症例では基本的に手術療法が選択され¹⁰⁾, 前立腺全摘、前立腺・膀胱全摘、骨盤内臓全摘などが選択される。転移、再発がある症例は化学療法が選択され、イホスファミド、ドキソルビシンが key drug となる。他にダカルバジン、ゲムシタビン、ドセタキセルを使用した報告もある¹¹⁾。イホスファミド・

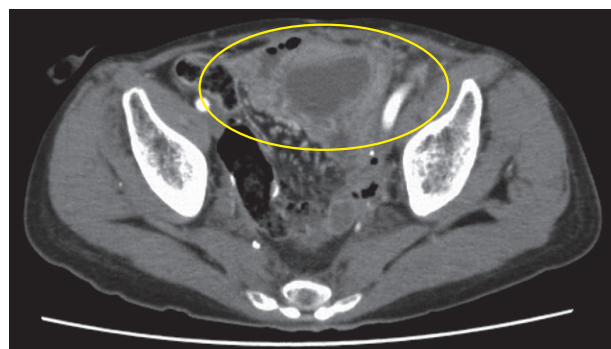


Fig. 6 CT at the end of two courses of ifosfamide-doxorubicin combination therapy shows a marked reduction in the size of the recurrent pelvic mass.

ドキシソルビン併用療法の主な副作用に食欲不振, 悪心・嘔吐, 白血球減少, 腎機能障害, 出血性膀胱炎, 心毒性などが挙げられ, 副作用に関してはモニタリングが重要になってくる。

前立腺癌肉腫の予後については, 吉田ら¹²⁾によると, 診断から死亡までの中央値は8 (1 ~ 107) カ月と予後不良であることが報告されている。また, 転移の有無, 手術の有無によっても予後は変化してくる。Wang ら¹⁰⁾によると手術療法のみが唯一の予後良好因子であり, 年齢, 放射線療法の有無, 化学療法の有無は予後良好因子とならないことが報告されている。本症例では局所制御目的の手術の後に再発を来したが, 化学療法により病勢は安定している。癌肉腫診断から19カ月後も病勢は安定しており, 手術と化学療法の集学的治療により予後が延長したとまで言えるかは不明だが, 一定の制癌効果はあったと考えられる。

結 語

前立腺癌肉腫にて骨盤内臓全摘出直後に骨盤内再発を来してイホスファミド・ドキシソルビン併用療法を施行した1例を経験した。進行性前立腺癌肉腫の症例は非常に予後不良と報告されているが, 自験例ではイホスファミド・ドキシソルビン併用療法により病勢安定を認めた。

文 献

- 1) 松岡崇志・他: 集学的治療により良好に経過している転移性前立腺癌肉腫の1例. 泌尿器科紀要, **59**: 749-752, 2013.
- 2) Mori, K.: A CASE OF A CARCINOSARCOMA OF THE PROSTATE. Jpn. J. Urol. **107**: 266-270, 2016.
- 3) Mazzucchelli, R. et al.: Rare and unusual histo-

logical variants of prostatic carcinoma: clinical significance. BJU Int. **102**: 1369-1374, 2008.

- 4) 加藤 拓・他: 前立腺癌肉腫の1例. J. Jpn. Soc. Clin. **33**: 1135-1139, 1994.
- 5) Lindboe, C. F. and Klem, K. H.: Carcinosarcoma of the prostate. APMIS **114**: 153-158, 2006.
- 6) Tseng, T. Y. et al.: Prostatic carcinosarcoma 15 years after combined external beam radiation and brachytherapy for prostatic adenocarcinoma: a case report. Prostate Cancer Prostatic Dis. **9**: 195-197, 2006.
- 7) Wick, M. R. et al.: Prostatic carcinosarcomas. Clinical, histologic, and immunohistochemical data on two cases, with a review of the literature. Am. J. Clin. Pathol. **92**: 131-139, 1989.
- 8) Zenklusen, H. R. et al.: Carcinosarcoma of the prostate in combination with adenocarcinoma of the seminal vesicles: a case report with immunohistochemical analysis and review of the literature. Cancer. **66**: 998-1001, 1990.
- 9) Sak, S. D. et al.: Carcinosarcoma of the prostate. A case report and a possible evidence on the role of hormonal therapy. Urol. Int. **59**: 50-52, 1997.
- 10) Wang, J. and Wang, F.: The impact of radical prostatectomy on the survival of patients with carcinosarcoma of the prostate. J. Cancer Ther. **2**: 475-480, 2011.
- 11) Grobmyer SR. et al.: Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. Ann Oncol **15**: 1667-1672, 2004.
- 12) 吉田栄宏・他: 前立腺癌肉腫の1例. 泌尿器科紀要, **53**: 817-819, 2007.

RESPONSE TO COMBINATION THERAPY COMPRISING IFOSFAMIDE PLUS DOXORUBICIN FOR RECURRENCE FOLLOWING TOTAL PELVIC EXENTERATION DUE TO DIAGNOSIS OF SARCOMA OF PROSTATE CANCER: A CASE REPORT

YOJIRO OZAKI, TAKANOBU MOTOSHIMA, KOTARO YAMANAKA, RYUMA KURAHASHI, YUMI FUKUSHIMA, YOJI MURAKAMI, JUNJI YATSUDA, RYUDAI YAMAGUCHI, YUTAKA SUGIYAMA, KAZUHIKO NISHI AND TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Abstract :

This paper reports a case of postoperative localized recurrence of prostate carcinosarcoma for which combined treatment with ifosfamide and doxorubicin worked effectively.

The patient was a male in his sixties, with a PSA level of 18.9 ng/ml, who was noted to have prostate cancer, seminal vesicle invasion and intra-pelvic metastasis after diagnostic MRI examination and right rib metastasis was found by bone scintigraphy. Although the PSA level decreased to 0.02 ng/ml as a result of CAB treatment, docetaxel was included as a second-line therapy when the PSA rate increased.

Later, MRI showed that the prostate had atrophied, there were no significant changes in the pelvic lymph nodes, and no new metastasis were detected within the thoracoabdominal area.

After completing eleven courses of docetaxel administration, bladder and rectum invasion was thought likely to be present since lower abdominal pain had been noted, and a 7 cm sized massive intra-pelvic tumor was found by MRI. Consequently, total extirpation of intra-pelvic organs followed by construction of ileal conduit and artificial anus was performed. Pathological results demonstrated carcinosarcoma. CT scan taken 3 months after the surgeries revealed an intra-pelvic tumor and multiple pulmonary nodules. Therefore combined treatment with ifosfamide and doxorubicin was begun which has contributed to a clear diminution of the intra-pelvic recurrent tumor. After completion of two courses of treatment, no significant changes to the multiple pulmonary nodules were found. At completion of the additional 8 courses of combined treatment with ifosfamide and doxorubicin, however, ifosfamide as a single-agent treatment was continuously administered resulting in the patient achieving a stable condition.

(Nishinoh J. Urol. 85 : 376-380, 2023)

key words : prostate cancer sarcoma
