

前立腺粘液腺癌に対してタキサン系抗がん剤が有効であった1例

広島大学病院医科学研究科腎泌尿器科学

秋山耕亮*・北野弘之・馬場崎隆志・齋藤皓平・浅海昭宏
坂本勇樹・桐島史明・田坂 亮・小羽田悠貴・福島貴郁
武本健士郎・宮本俊輔・小島浩平・後藤景介・池田健一郎
稗田圭介・林 哲太郎・日向信之

(受付日: 2023年4月7日, 受理日: 2023年8月1日)

抄録:

症例は68歳, 男性。近医で腎後性腎不全と診断され, Prostate Specific Antigen (PSA) は正常範囲内であったが, 前立腺が辺縁不整かつ石様硬であったため, 精査加療目的で紹介となった。腫瘍マーカーを測定したところ, PSA は0.068 ng/mlと低値, Carcinoembryonic Antigen (CEA) は123.7 ng/mlと高値であった。病理組織学的検索のため前立腺生検を施行し, 前立腺粘液腺癌と診断した。Magnetic Resonance Imaging (MRI) 検査で膀胱への浸潤を認めたが, Computed Tomography (CT) 検査で遠隔転移がなく, cT4N0M0と診断した。治療として開腹骨盤内臓全摘除術を施行した。病理組織診断で膀胱壁の浸潤と著明な粘液産生を認め, 尿道断端は陽性であった。術後はCEA正常値まで低下したが, 術後7カ月目の画像検査で左陰茎海綿体に局所再発を認めたため, 陰茎全摘除術を施行した。その後, 術後10カ月目のCT検査で多発肺転移を認め, Docetaxelの投与を開始した。13コース施行した時点で, 食欲不振と倦怠感の副作用が出現したので休薬したが, 術後48カ月目で新規肺転移と既存病変の増大を認めたため再開した。その後はCEA上昇を認めたため, Cabazitaxelに変更し, 6カ月間は転移巣の増大を認めず, 投与を継続している。遠隔転移を認めてから4年の経過を認めており, 前立腺粘液腺癌に対する比較的良い予後が得られた。今回我々は, 前立腺粘液腺癌に対して, 手術およびタキサン系抗がん剤が有効であった1例を経験したので, 文献的考察を加え報告する。

(西日泌尿. 86: 13-17, 2023)

キーワード: 前立腺癌, 前立腺粘液腺癌, 前立腺癌粘液型, Docetaxel, Cabazitaxel

緒 言

前立腺粘液腺癌は腺房腺癌の亜型の一つで前立腺癌全体の0.1%未満である¹⁾。比較的稀な疾患であるため, 治療法は確立されていない。今回我々は, 前立腺粘液腺癌に対して, 手術およびタキサン系抗がん剤が有効であった1例を経験したので, 文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 68歳, 男性
主訴 尿閉, 肛門痛
既往歴 特記事項なし

生活歴 喫煙10本/日×30年間

現病歴 尿閉のため近医を受診して, 自己導尿にて経過をみられていた。また肛門痛の精査のために, MRIを施行され, 前立腺膿瘍の診断で加療されていた。経過中に自己導尿が困難となりバルンカテーテル留置となったため, 経尿道的前立腺切除術目的で近医の泌尿器科を受診したが, PSAは正常値であるにもかかわらず前立腺が辺縁不整かつ鶏卵大で石様硬なため, 精査加療目的に広島大学病院泌尿器科に紹介となった。

現症 身長178 cm, 体重62 kg, BMI 19.6, 直腸診で前立腺全体に石様硬を触知

血液生化学検査所見 PSA 0.068 ng/ml, CEA 123.7 ng/ml, NSE 6.9 ng/mL, proGRP 43.9 pg/mL

経直腸的前立腺生検 12本採取した前立腺組織のうち, 左葉の7本中7本, 右葉の5本中4本からGleason

* 〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3
TEL 082-257-5242, FAX 082-257-5244

score $4+4=8$ の前立腺粘液腺癌が検出された。

大腸内視鏡検査 全大腸に異常所見を認めなかった。

造影 MRI T2-weighted image (T2WI) で右葉を中心に前立腺の広範囲に低信号域と高信号域の混在を認めた。T2WI での高信号から肉腫等の前立腺腫瘍の壊死性変化や粘液成分を反映した粘液腺癌が疑われた。また膀胱後壁にも直接浸潤が疑われた (Fig. 1)。

Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) 前立腺異常集積 (SUV max 4.2) を認めた (Fig. 2)。明らかな遠隔転移は認めなかった。

以上より、前立腺粘液腺癌 cT4N0M0 と診断した。治療として開腹膀胱前立腺全摘除術を想定して手術を開始したが、強固な癒着を認めたため、直腸合併切除を施行した。尿道は前立腺尖部にて切断し、肛門から直腸までを腫瘍と一塊にして摘出した。続いて左右内外腸骨、閉鎖リンパ節郭清を行い、回腸導管造設、人工肛門造設を施行した。

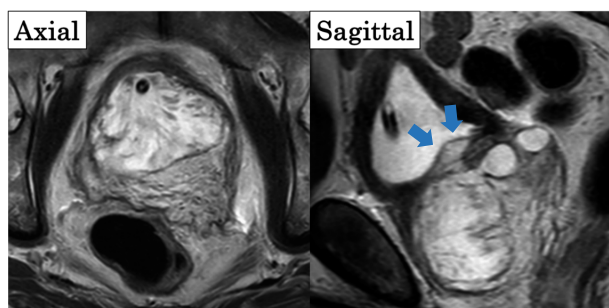


Fig. 1 Findings of MRI. T2WI shows a high signal reflecting mucinous adenocarcinoma. The sagittal section shows a suspected invasion of the posterior wall of the bladder at the site indicated by the arrow.

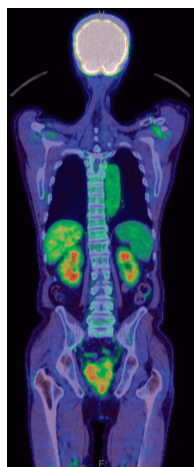


Fig. 2 PET-CT shows an accumulation of fluorodeoxyglucose in the prostate. (standardized uptake value max, 4.2).

病理組織学的所見 円柱状の癌細胞の増殖と腫瘍内に著明な粘液を全体の 25% を超える範囲で認めた (Fig. 3)。腫瘍の局在は前立腺にあり、膀胱壁への腫瘍の浸潤を認め、腫瘍は直腸粘膜との連続性はなく、直腸筋層への浸潤も認めなかった。尿道断端は陽性で、摘出したリンパ節に腫瘍の転移は認めなかった。免疫染色では PSA 陰性、AMACR 陽性、CDX2 陽性であった。以上より前立腺粘液腺癌 Gleason score $4+4=8$, EPEL, RM1, ly0, v0, pn, sv1, pT4N0M0 と診断した。

術後経過 本症例は PSA 正常値で、CEA が病勢を反映していた。術後 CEA は正常範囲内まで低下を認めたが、術後 7 カ月後に 39.7 ng/ml まで上昇を認め、再発を疑い画像検索を行った。MRI 検査では左陰茎海绵体に辺縁不整な腫瘍を認め (Fig. 4)、PET-CT 検査でも同部位に集積を認めた。遠隔転移は認めず、局所再発の診断で、陰茎全摘除術を予定した。手術待機中に内分泌療法を行ったが、奏効せず、CEA は 158.4 ng/ml まで

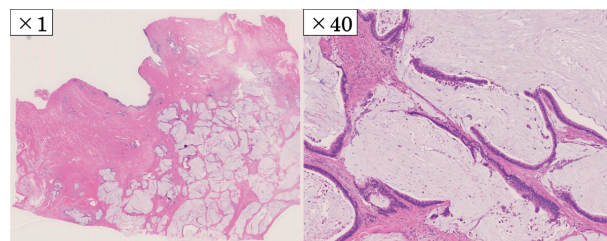


Fig. 3 Hematoxylin and eosin staining shows columnar cancer cell growth and prominent mucus.

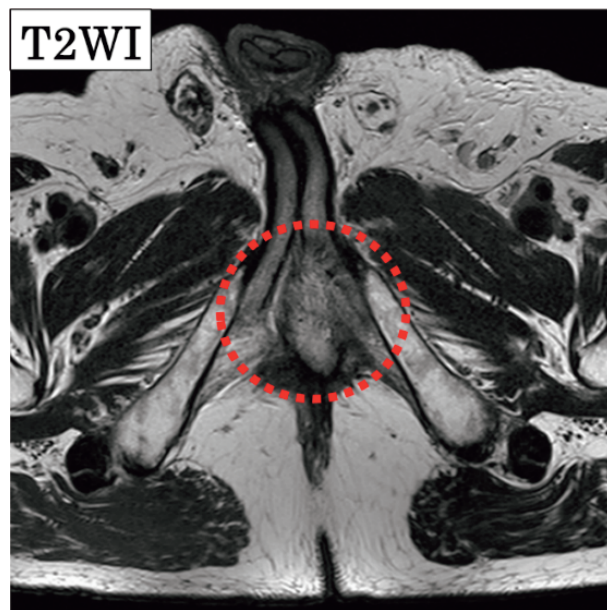


Fig. 4 MRI shows an irregular marginal mass in the left penile cavernous body, and local recurrence was suspected.

の上昇を認めた。術後 8 カ月目に陰茎全摘除術を行った。病理組織像は腫瘍細胞が不整形腺管を形成し増生する像を認め、細胞外に多量の粘液を有しており、粘液腺癌の再発あるいは残存が疑われた。術後の CEA は 3.6 ng/ml と正常範囲内まで著明な低下を認めたが、術後 10 カ月目の CT 検査で多発肺転移を認めたため、Docetaxel の投与 (70 mg/m², 3 週間間隔) を開始した。CEA は正常範囲内であり、画像検査で肺転移巣の増大は認めず、抗がん剤による食欲不振と倦怠感の副作用により治療継続が困難となる術後 20 カ月目となる 13 コースまで行った。中止後も 1 年近く SD を維持していたが、術後 35 カ月目に CEA 5.1 ng/ml と徐々に上昇傾向となり、その 8 カ月後に CT で肺の新規病変の出現を認め、術後 48 カ月目に Docetaxel の 14 コース目を再開した。その後は CEA 上昇を認め、術後 51 カ月目に Cabazitaxel (20 mg/m², 4 週間間隔) に変更し、術後 58 カ月後の現在も SD を維持している。経過中に遺伝子検査を提出したが、MSI 陰性であった。FoundationOne[®] コンパニオン診断検査では CRPC で高頻度にみられる MED12 変異, TP53, KRAS 変異を認めたが、推奨される治療法は見つからなかった。

考 察

前立腺粘液腺癌は病理組織学的に細胞外粘液産生が著明で、mucin lake を形成し、その中に癌腺管・細胞が小管腔状、索状、時に充実性となり浮遊する形態の粘液分泌組織像を示す部分が腫瘍全体の 25% を超える場合に診断される²⁾。Gleason パターンについては、細胞外粘液の存在を無視し、パターンから評価が行われる³⁾。

前立腺粘液腺癌の予後については過去には腺癌と同等であるという報告や予後不良であるといった様々な報告例があったが、Zhao ら¹⁾によりパブリックデータベースを解析した報告によれば、通常の腺癌と同等であったとされている。高齢であることや遠隔転移を有することが前立腺粘液腺癌の予後不良因子とされているが、これらについても、既報にある腺癌の増悪因子と相違はない⁴⁾⁵⁾。

治療法については、手術による OS の延長効果が報告がされており¹⁾、確立された治療法がないため、耐術能を持つ患者は手術を選択される傾向が多い。放射線療法や内分泌療法については著効した報告例もあるが⁶⁾⁷⁾、予後との関連性や根治治療として適切であるかについては明らかになっていない。

前立腺粘液腺癌では粘液成分の割合が高いほど血清 PSA 値は低くなる傾向があり、組織の PSA 染色が陰性

となる場合には内分泌療法の反応性が悪いと報告されている⁸⁾。本症例においても PSA 低値で、粘液分泌組織が大部分を占めており、PSA 染色が陰性であったために内分泌療法の効果が乏しかったと思われる。また一部の前立腺粘液腺癌では CEA の上昇を認める症例がこれまでに報告されている⁹⁾。本症例と同様に前立腺全摘除術により、CEA が低下した報告があり¹⁰⁾、PSA 陰性で CEA 高値となる前立腺粘液腺癌では病勢進行の指標として CEA を参考にできる可能性があると思われる。

前立腺粘液腺癌に対する化学療法のレジメンや予後についてのまとまった報告はない。症例報告としては、大腸癌に準じたレジメンである XELOX 療法や Capecitabine + Bevacizumab の報告例があるが、奏効はしていない¹¹⁾。転移性前立腺粘液腺癌に対する化学療法はタキサン系抗がん剤を含めて一定の治療効果を期待できるレジメンの報告は無い。本症例では粘液腺癌に加えて、腺癌の組織亜型も認めた為に転移性前立腺癌に対しては最も治療効果があるタキサン系抗がん剤を 1 次治療とし、転移病巣の増悪を認めた場合には他臓器の粘液腺癌に準じたレジメンを検討する方針とした。本症例はタキサン系抗がん剤による長期間の治療効果が得られており、化学療法が奏効した稀な 1 例である。転移性粘液腺癌に対しての化学療法奏効予測因子については判明していないため、一般的な腺癌が mCRPC となった場合のドセタキセル療法における検討と比較した。Armstrong ら¹²⁾の報告によると、mCRPC 患者でのドセタキセル療法の奏効率はがん性疼痛、新規骨転移の出現、臓器転移の有無、貧血の 4 つを予測因子として、0 ~ 1 因子で低リスク、2 因子で中リスク、3 ~ 4 因子で高リスクに層別化している。全生存期間の中央値は低リスクでは 25.7 カ月、中リスクでは 18.7 カ月、高リスクでは 12.8 カ月であった。本症例においては PSA 陰性で内分泌療法による効果が乏しく、遠隔転移を認めた症例であったため、Armstrong らの報告の予測因子に当てはめると 2 因子となり、中リスクであった。しかし全生存期間の中央値と比較すると化学療法開始から 47 カ月経過し現在も生存中であるため、比較的良好な治療効果が得られていると考えられている。そのため症例報告での検討にはなるが、タキサン系抗がん剤が前立腺粘液腺癌に有効な可能性があると思われる。

結 語

前立腺粘液腺癌に対して、手術およびタキサン系抗がん剤が有効であった 1 例を経験した。転移性前立腺粘液腺癌に対して、治療選択肢の一つとしてタキサン系抗がん

ん剤を考慮すべきである。

文 献

- 1) Zhao, F. et al.: Mucinous prostate cancer shows similar prognosis to typical prostate acinar carcinoma: a large population-based and propensity score-matched study. *Front. Oncol.* **9**, 2019.
- 2) Epstein, J. I. and Lieberman, P. H.: Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. *Am. J. Surg. Pathol.* **9**: 299-308, 1985.
- 3) Epstein, J. I. et al.: The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of Grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* **40**: 244-252, 2016.
- 4) Culp, S. H. et al.: Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur. Urol.* **65**: 1058-1066, 2019.
- 5) Humphreys, M. R. et al.: Impact of age at diagnosis on outcomes in men with castrate-resistant prostate cancer (CRPC). *J. Cancer.* **4**: 304-314, 2013.
- 6) Saito, S. and Iwaki, H.: Mucin-producing carcinoma of the prostate: review of 88 cases. *Urology.* **54**: 141-144, 1999.
- 7) Guler, O. C. et al.: Prostate mucinous carcinoma treated with definitive radiotherapy and hormonal therapy: case report and review of the literature. *Clin. Genitourin. Cancer.* **12**: e43-e46, 2014.
- 8) Zhang, L. et al.: Incidental discovery of mucinous adenocarcinoma of the prostate following transurethral resection of the prostate: a report of two cases and a literature review. *Mol. Clin. Oncol.* **9**: 432-436, 2018.
- 9) 西村憲二・他：類内膜癌と粘液癌を合併した前立腺癌の1例. *泌尿紀要.* **41**: 805-807, 1995.
- 10) 妹尾博行・他：粘液産生前立腺癌の1例. *臨泌.* **56**: 449-451, 2002.
- 11) Shimizu, K. et al.: Mucin-producing urothelial-type adenocarcinoma of the prostate diagnosed after robot-assisted radical prostatectomy. *IJU Case Rep.* **5**: 32-35, 2022.
- 12) Armstrong, A. J. et al.: The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur. J. Cancer.* **46**: 517-525, 2010.

EFFECTIVE TAXANE-BASED ANTICANCER DRUG FOR MUCINOUS ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE: A CASE REPORT

KOSUKE AKIYAMA, HIROYUKI KITANO, TAKASHI BABASAKI, KOHEI SAITO,
AKIHIRO ASAMI, YUKI SAKAMOTO, FUMIAKI KIRISHIMA, RYO TASAKA,
YUKI KOHADA, TAKAFUMI FUKUSHIMA, KENSHIRO TAKEMOTO,
SHUNSUKE MIYAMOTO, KOHEI KOBATAKE, KEISUKE GOTO, KENICHIRO IKEDA,
KEISUKE HIEDA, TETSUTARO HAYASHI AND NOBUYUKI HINATA

Department of Urology, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Abstract :

The patient is a 68-year-old male. Although his PSA was found to be within the normal range by his local doctor, he was referred to our clinic for close examination and treatment because of irregular prostate margins and stony hardness of the prostate. PSA was low at 0.068 and CEA was high at 123.7. A prostate biopsy was performed, and a diagnosis of prostatic mucinous gland carcinoma was made. MRI showed an invasion of the bladder, but the CT scan showed no distant metastasis, so a diagnosis of cT4N0M0 was made. As a treatment, he underwent total pelvic exenteration. Histopathology revealed bladder wall invasion and prominent mucus production, and a positive urethral segment. Postoperatively, the CEA decreased to normal, but an MRI scan at 7 months postoperatively showed local recur-

rence in the left penile corpus cavernosum, and so total penile resection was performed. Subsequently, a CT scan 10 months postoperatively revealed multiple lung metastases and the patient was started on Docetaxel. After 13 courses of treatment, the patient developed side effects and the drug was withdrawn. Forty-eight months after surgery, the patient was restarted on Docetaxel due to progression of the disease. Subsequently, the patient was switched to Cabazitaxel due to the presence of elevated CEA and continued on Cabazitaxel for 6 months with no evidence of metastatic enlargement. The patient had a relatively good prognosis for mucinous adenocarcinoma of the prostate, with a 4-year follow-up after distant metastasis was observed. We herein report a case of prostate mucinous adenocarcinoma treated with surgery and a taxane-based anticancer agent. (Nishinoh J. Urol. **86**: 13-17, 2023)

key words: Prostate carcinoma, Mucinous adenocarcinoma, Docetaxel, Cabazitaxel
