

京都大学における前立腺導管癌の臨床的検討

中村 健治*, 寺田 直樹, 小林 恭, 杉野 善雄**
 山崎 俊成, 松井 喜之, 今村 正明***, 大久保和俊****
 神波 大己, 吉村 耕治*****, 小川 修
 京都大学医学部泌尿器科

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PROSTATE DUCTAL ADENOCARCINOMA IN KYOTO UNIVERSITY HOSPITAL

Kenji NAKAMURA, Naoki TERADA, Takashi KOBAYASHI, Yoshio SUGINO,
 Toshinari YAMASAKI, Yoshiyuki MATSUI, Masaaki IMAMURA, Kazutoshi OKUBO,
 Tomomi KAMBA, Koji YOSHIMURA and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Prostate ductal adenocarcinoma is a rare variant of prostate cancer and considered to be more aggressive than the common acinar type of adenocarcinoma. The appropriate treatment guideline for prostate ductal adenocarcinoma has not been established. The aim of the present study was to examine the clinical characteristics and the effectiveness of treatment for prostate ductal adenocarcinoma. From 2005 to 2012, 41 patients were diagnosed to have prostate ductal adenocarcinoma in Kyoto University Hospital. The mean \pm SD age was 68.6 ± 7.0 years, and the median (range) initial serum PSA level was 9.3 (3.7-217) ng/ml. Among 17 patients who underwent radical prostatectomy, 10 (58.8%) had pT3 disease and 5 (29.4%) had biochemical recurrence during median follow-up of 22.9 months. Out of 19 patients treated with definitive EBRT with endocrine therapy, 2 patients (10.5%) experienced biochemical recurrence with median follow-up of 37.3 months. Five patients were treated with endocrine therapy alone, and 2 (40.0%) of them died of prostate ductal adenocarcinoma. In conclusion, patients with prostate ductal adenocarcinoma were more likely diagnosed as locally advanced diseases than those with prostate acinar adenocarcinoma. However, for patients without metastasis, either surgery or EBRT with endocrine therapy is effective with good prognosis.

(Hinyokika Kyo 61 : 487-491, 2015)

Key words : Ductal adenocarcinoma, Prostate, Prostatectomy, Prognosis

緒 言

前立腺導管腺癌は1967年に Melicow ら¹⁾により初めて報告され、精丘周囲や辺縁域の導管から発生し、高円柱状上皮が篩状、乳頭状構造を呈する腺癌であるとされる^{1,2)}。その前立腺癌全体の中での割合は、導管成分のみの pure type は0.4~0.8%、腺房腺癌成分との混在を示す mixed type は5%程度とされ、比較的稀である³⁻⁷⁾。

前立腺導管癌は特徴的な病理像を示すものの、その臨床的な特徴に関してはあまり知られていない。今回

われわれは、当院において病理学的に前立腺導管癌と診断された症例を後ろ向きに調べ、その病期、治療法、臨床経過および予後について検討した。

対象と方法

2005~2012年の間に、京都大学医学部附属病院あるいは他院で前立腺生検を行い、前立腺導管癌と診断され、当院での治療を希望された症例を対象とした。過去の報告に基づき、導管癌成分を75%以上含むものを“pure type”と定義し、それ以外のものを“mixed type”と定義した⁸⁾。

標準的治療の選択基準は、75歳以下かつ clinical T1-2N0M0 の症例では根治的前立腺全摘除術もしくは内分泌療法併用放射線治療を提示し、患者の希望により決定した。75歳以下かつ clinical T3N0M0、または75歳以上80歳未満かつ clinical T1-3N0M0 の症例に対しては、内分泌療法併用放射線治療を行った。リンパ節転移や遠隔転移を認める症例、または80歳以上の症例

* 現：倉敷中央病院泌尿器科

** 現：神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

*** 現：大津赤十字病院泌尿器科

**** 現：大阪赤十字病院泌尿器科

***** 現：静岡県立総合病院泌尿器科

に対しては内分泌療法を行った。根治的前立腺全摘除術については、2011年までは retropubic radical prostatectomy (RRP) または laparoscopic radical prostatectomy (LRP) を行い、2012年以降は全例 robot assisted laparoscopic prostatectomy (RALP) を行った。内分泌療法併用放射線治療は、半年間の luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) アゴニストおよび抗アンドロゲン薬による combined androgen blockade (CAB) 療法を行った後に、前立腺に対して 70~78 Gy の intensity modulated radiation therapy (IMRT) または 3D-conformal radiation therapy (CRT) を行った。内分泌療法は CAB 療法を行った。手術施行症例は、治療後1年目は3カ月ごと、2年目以降は少なくとも6カ月ごとに PSA を測定し、生化学的再発の定義は PSA : 0.2 ng/ml が2回以上続いたものとした⁹⁻¹¹⁾。放射線治療施行症例も同じ頻度で PSA を測定し、Phoenix の定義に基づき PSA 最低値から 2 ng/ml 以上の上昇を生化学的再発と定義した¹²⁾。

根治的前立腺全摘除術および内分泌療法併用放射線治療に関しては pure type と mixed type を比較し、生化学的再発率を Kaplan-Meier 法で算定し、Log rank 検定を用いて判定した。

さらに根治的前立腺全摘除を施行した症例に関しては、同時期に手術を施行し腺房腺癌であった症例と、その病理結果を比較し、年齢、PSA は Mann-Whitney 検定を、その他は χ^2 乗検定を用いて行った。統計学的有意差は $p < 0.05$ と定義した。

結 果

観察期間中に前立腺癌と診断された患者1,699例のうち、前立腺導管癌は41例 (2.4%) であった。患者の平均年齢は 68.6 ± 7.0 歳で、血清 PSA 中央値は 9.3 (3.7~217) ng/ml であった。うち、pure type は7例 (17.1%)、mixed type は34例 (82.9%) であった。臨床病期は B 期23例、C 期16例、D 期2例であった。そのうち、根治的前立腺全摘除術を施行した症例は17例 (RRP : 6 例, LRP : 7 例, RALP : 4 例)、内分泌療法併用放射線治療を施行した症例は19例 (IMRT : 18 例, 3D-CRT : 1 例)、内分泌療法を施行した症例は5例であった (Table 1)。

根治的前立腺全摘除群では、9例 (56.3%) が pT3、7例 (43.8%) が切除断端陽性であり、中央値 22.9カ月の観察期間で5例 (29.4%) に術後生化学的再発を認めたと、pure type と mixed type の間で有意差を認めなかった (Fig. 1A, B)。術後生化学的再発を認めた5例のうち、4例に救済放射線治療を施行し、4例全例において血清 PSA 値の低下を認めた。

同時期に手術を行った腺房腺癌326例と導管癌17例の比較を行った (Table 2)。その結果、術前の PSA 値は有意差がないが、導管癌の方が、術前に cT2 と診断し手術を行ったが、手術標本における病理結果が pT3 であった症例の頻度が高い傾向を認めた ($p = 0.028$)。

内分泌療法併用放射線治療群では、放射線線量の中央値は 74 Gy (70 Gy : 5 例, 74 Gy : 6 例, 75 Gy : 1 例,

Table 1. Patient characteristics of prostate ductal adenocarcinoma

	Prostatectomy (17)	Radiation (19)	Endocrine (5)
Age	64.5 ± 5.3	71.6 ± 6.2	70.8 ± 7.5
PSA (ng/ml)	7.9 (4.1-25)	10.1 (4.1-217)	11.2 (3.7-134)
Clinical T stage			
≤ cT2	16 (94.1%)	6 (31.6%)	3 (60.0%)
cT3a	1 (5.9%)	6 (31.6%)	1 (20.0%)
cT3b	0 (0.0%)	6 (31.6%)	0 (0.0%)
cT4	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (20.0%)
Lymph node disease			
Yes	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (20.0%)
No	17 (100%)	18 (94.7%)	4 (80.0%)
Distant metastasis			
Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)
No	17 (100%)	19 (100%)	3 (60.0%)
Histology			
Pure type	3 (17.6%)	3 (15.8%)	1 (20.0%)
Mixed type	14 (82.4%)	16 (84.2%)	4 (80.0%)
Gleason score			
7	12 (70.6%)	5 (26.3%)	1 (20.0%)
≥ 8	5 (29.4%)	14 (73.7%)	4 (80.0%)
Follow-up (month)	25.5 (9.4-73.1)	37.3 (6.7-59.4)	41.1 (7.4-58.4)

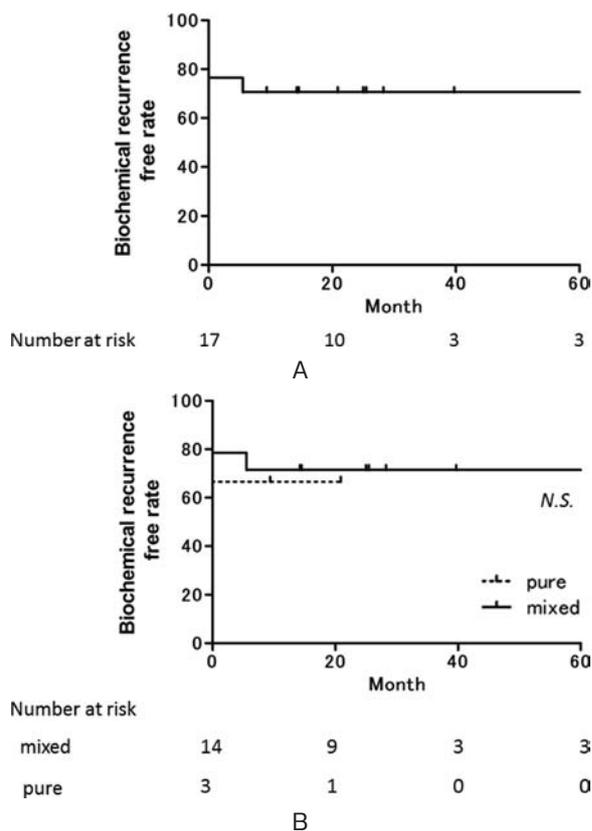


Fig. 1. A: Biochemical recurrence-free rate in the radical prostatectomy group. B: Biochemical recurrence-free rate of pure and mixed ductal adenocarcinoma in the radical prostatectomy group.

Table 2. Comparison of characteristics between acinar and ductal adenocarcinoma treated with surgery

	Acinar (326)	Ductal (17)	P value
Age	65.1 ± 6.2	64.5 ± 5.3	0.273
PSA (ng/ml)	7.4 (3.3-57)	7.9 (4.1-25)	0.940
Pathological T stage			0.028
pT2	219 (67.2%)	7 (41.2%)	
pT3a	80 (24.5%)	10 (58.7%)	
pT3b	17 (5.2%)	0 (0%)	
Gleason score			0.066
6	89 (27.3%)	0 (0%)	
7	203 (62.3%)	13 (76.5%)	
≥8	34 (10.4%)	4 (23.5%)	
Positive surgical margin	113 (34.7%)	7 (41.2%)	0.773

76 Gy : 1 例, 78 Gy : 6 例) であり, うち 3 例に対して放射線治療後 2 年間の CAB 療法を施行した. 中央値 37.3 カ月の観察期間で 2 例 (10.5%) において生化学的再発を認めた. また, pure type の方が mixed type より有意に生化学的再発率は高かった (P = 0.011) (Fig. 2A, B).

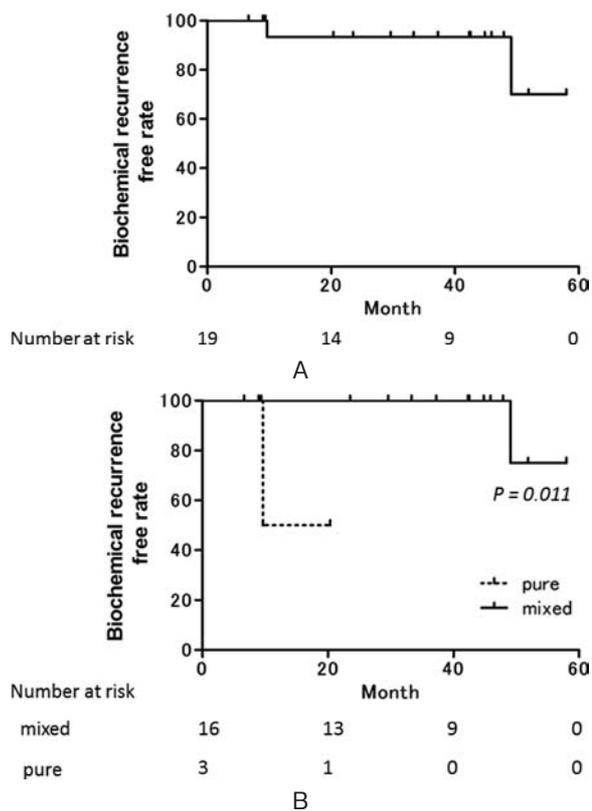


Fig. 2. A: Biochemical recurrence-free rate in the EBRT group. B: Biochemical recurrence-free rate of pure and mixed ductal adenocarcinoma in the EBRT group.

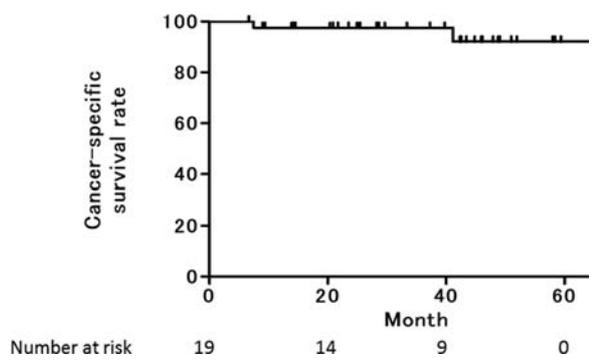


Fig. 3. Cancer-specific survival rate in prostate ductal adenocarcinoma.

手術療法, 放射線療法を行った症例では観察期間中に死亡した症例は認めず, 内分泌療法群では, 中央値 41.1 カ月の観察期間で 2 例が癌死した. 全症例の癌特異的 5 年生存率は 92.1% であった (Fig. 3).

考 察

前立腺導管癌は尿道側の前立腺に発生することが多いため, 直腸診で硬結が触れにくく, また, 血清 PSA 値も比較的低値であることが多いため, しばしば過小評価される傾向があるとされている³⁾. また, 若年男性の肉眼的血尿や排尿困難を契機に診断されることもあると報告されている^{13,14)}. Christensen らは

前立腺導管癌の患者の尿閉の割合は高く¹⁵⁾、Tuらは前立腺導管癌の患者ではホルモン療法を施した後の尿閉の割合も高いと報告している¹⁶⁾。膀胱鏡では前立腺部尿道に発生する乳頭型腫瘍という特徴的な所見を呈することがある。しかし、われわれの検討した症例のうち、尿閉や排尿困難を契機に診断された症例は1例のみであった。

また、pure type と mixed type の予後の差に関して、Tuらは前立腺全摘除術を施行した導管癌患者、pure type 25例と mixed type 50例を比較し、全生存期間はpure type で13.8年、mixed type で8.9年 (P=0.0547) と pure type の方が予後が良好な可能性があるとして報告している⁸⁾。本検討では、前立腺生検で導管成分のみの pure type と診断できた症例は4例であり、内分泌療法併用放射線治療を3例に施行し、そのうち1例が12カ月経過した後に生化学的再発を認めた。内分泌療法を1例に施行し、58カ月経過した後に癌死した。

根治的全摘除を施行した17例のうち、術前の生検で前立腺導管癌と診断できた症例は7例であり、10例は全摘除後の標本で診断できた。また、pure type と mixed type で術後生化学的再発率に有意差を認めず、pure type では1例が早期に生化学的再発を認めたが、救済放射線治療を施行し、速やかに血清 PSA 値の低下を認めた。

内分泌療法併用放射線治療群では pure type の方が mixed type より有意に生化学的再発率は高かったが、再発症例がともに1例と少なく、今後症例を増やすとともに観察期間を延ばし、さらに検討する必要があると思われる。

また、前立腺導管癌は陰茎、精巣、骨、肝臓、肺、脳などへ転移するが、腺房腺癌と比較して骨転移の割合が低く、肺と肝臓が転移の約半数であると報告されている^{8,14)}。われわれの検討では、転移を認めたのは2例のみであったが、それらの転移部位は1例が肺で1例が骨であった。

前立腺導管癌の予後に関しては近年様々な報告があり、一定の見解を得ないのが現状である。Morganらは腺房腺癌と導管癌を比較検討し、外科的切除症例でも pT3 症例が多く、全体の前立腺癌特異的死亡率は有意に予後不良ではあるが、転移性前立腺癌の予後に関しては有意差がないと報告している⁷⁾。また Orihuelaらは限局性の前立腺導管癌で内分泌併用放射線療法が良好な disease-free survival を呈し、転移性前立腺導管腺癌に対しては内分泌療法がよく反応すると報告している¹⁷⁾。

われわれの検討では、前立腺全摘除術を行った症例において、病理結果が pT3 であった割合が腺房腺癌と比較して有意に高い傾向を認めた。その影響もあり、生化学的再発を認めた割合が、中央値22.9カ月の

観察期間で29.4%であり、同時期に前立腺全摘除術を行った腺房腺癌の中央値44.3カ月の観察期間で20.6%であったのと比較し、有意差は認めないものの高い傾向にあった。しかし、それらに対する救済放射線治療は全例治療効果を認めており、また内分泌療法併用放射線治療の成績は良好であった。また、転移を有した症例は41例中2例 (4.9%) と少なく、全体としての予後も92.1%と良好であった。以上の結果より、前立腺導管癌と診断されたからといって、腺房腺癌に対する標準治療から治療法を変更する必要はないと考えられた。ただし、本検討は後ろ向きの解析であり、また観察期間も短いので、導管癌に対する適切な治療についての評価を行うためには、今後さらなる検討が必要である。

結 語

当院における前立腺導管癌の臨床的特徴について検討した。腺房腺癌と比較して T3 である症例が多い傾向を認めた。手術療法、放射線療法、内分泌療法いずれも有効であり、各病期ごとに適切な治療を行うことで、腺房腺癌と同様に良好な予後を与えることが可能であると考えられた。

文 献

- 1) Melicow MM and Pachter MR: Endometrial carcinoma of prostatic utricle (uterus masculinus). *Cancer* **20**: 1715-1722, 1967
- 2) Epstein JI: Prostatic ductal adenocarcinoma. *Med Prin Pract* **19**: 82-85, 2010
- 3) Bock BJ and Bostwick DG: Does prostatic ductal adenocarcinoma exist? *Am J Surg Pathol* **23**: 781, 1999
- 4) Bostwick DG, Kindrachuk RW and Rouse RV: Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features: clinical, pathologic, and ultrastructural findings. *Am J Surg Pathol* **9**: 595-609, 1985
- 5) Epstein JI and Woodruff JM: Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features: a light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer* **57**: 111-119, 1986
- 6) Greene LF, Farrow GM, Ravits JM, et al.: Prostatic adenocarcinoma of ductal origin. *J Urol* **121**: 303-305, 1979
- 7) Morgan TM, Welty CJ, Vakar-Lopez F, et al.: Ductal adenocarcinoma of the prostate: increased mortality risk and decreased serum prostate specific antigen. *J Urol* **111**: 100-110, 2010
- 8) Tu SM, Reyes A, Maa A, et al.: Prostate carcinoma with testicular or penile metastases: clinical, pathologic, and immunohistochemical features. *Cancer* **94**: 2610-2617, 2002
- 9) Schild SE, Wong WW, Novicki DE, et al.: Detection

- of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology* **47**: 878-881, 1996
- 10) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* **281**: 1591-1597, 1999
 - 11) Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al.: Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy: prostate-specific antigen. *Urology* **61**: 365-369, 2003
 - 12) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al.: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **65**: 965-974, 2006
 - 13) Aydin F: Endometrioid adenocarcinoma of prostatic urethra presenting with anterior urethral implantation. *Urology* **41**: 91-95, 1993
 - 14) Eode TN, Tohseen A, Horwitz EM, et al.: Role of radiotherapy in ductal (endometrioid) carcinoma of the prostate. *Cancer* **109**: 2011-2015, 2007
 - 15) Christensen WN, Steinberg G, Walsh PC, et al.: Prostatic duct adenocarcinoma: findings at radical prostatectomy. *Cancer* **67**: 2118-2124, 1991
 - 16) Tu SM, Lapez A, Leibovici MD, et al.: Ductal adenocarcinoma of the prostate: clinical features and implications after local therapy. *Cancer* **115**: 2872-2880, 2009
 - 17) Orihuela E and Green JM: Ductal prostate cancer: contemporary management and outcomes. *Urol Oncol* **26**: 368-371, 2008
- (Received on June 12, 2015)
(Accepted on August 26, 2015)