

腹膜のみに転移を認めた去勢抵抗性前立腺癌の1例

請田 翔子¹, 清水 洋祐¹, 小河 孝輔¹, 宇都宮紀明¹

勝瀛 浩紀², 石原 美佐², 橋本 公夫², 金丸 聰淳¹

¹神戸市立西神戸医療センター泌尿器科, ²神戸市立西神戸医療センター病理診断科

A CASE OF ISOLATED PERITONEAL METASTASIS FROM PROSTATE CANCER

Shoko UKETA¹, Yosuke SHIMIZU¹, Kosuke OGAWA¹, Noriaki UTSUNOMIYA¹,
Hironori KATSUSHIMA², Misa ISHIHARA², Kimio HASHIMOTO² and Sojun KANAMARU¹

¹The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

²The Department of Pathology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

Peritoneal metastasis of prostate cancer is extremely rare, with only a few cases reported. A 78-year-old male patient was introduced to our hospital presenting with a prostate-specific antigen (PSA) level of 94.0 ng/ml at examination. He was diagnosed with poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate, with a Gleason score of 9 (5 + 4) at cT3bN0M0. Intensity-modulated radiation therapy was performed after 6 months of combined-androgen blockade (CAB) therapy. Twenty-one months later, several lymph node metastases were observed. With the resumption of CAB therapy, PSA levels dropped and the multiple lymph node metastasis disappeared; however, peritoneal metastasis was observed after 43 months. We performed a laparoscopic biopsy and our diagnosis after pathological evaluation was metastasis of the prostate cancer. He was treated with Enzalutamide.

(Hinyokika Kiyo 65 : 175-179, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_5_175)

Key words : Peritoneal metastasis, Prostate cancer

緒 言

前立腺癌の好発転移部位としては骨やリンパ節が挙げられるが、腹膜転移は非常に稀である¹⁻³⁾。さらに骨転移がない場合の腹膜転移に関する報告は、これまでわずかしかない^{4,5)}。今回われわれは腹膜のみに転移を認めた前立腺癌の1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 78歳, 男性

主 訴 : 画像にて腹膜転移を指摘

現病歴 : 検診にて PSA 94.0 ng/ml を認め2011年10月に当科を受診した。前立腺生検を施行し両葉から Gleason score 9 (5 + 4) の adenocarcinoma を検出、画像にて明らかな転移を認めず、cT3bN0M0 の前立腺癌と診断した。ビカルタミドとゴセレリンによる combined-androgen blockade (CAB) 療法を6カ月施行したあと intensity-modulated radiation therapy (IMRT) 78 Gy を施行した。その後 PSA は低値で推移していたが、2014年5月に PSA 再発を認めた (PSA 2.923 ng/ml)。骨シンチグラフィーでは明らかな転移はなく、CT で骨盤内の大小複数のリンパ節腫大を認め (Fig. 1A), CAB 療法を再開し2015年9月には PSA は 0.005 ng/ml まで低下した。しかし2017年4月頃から

PSA は緩徐に上昇し、2018年5月には PSA は 1.174 ng/ml まで上昇した (Fig. 2)。転移検索のための PET/CT および MRI を撮影したところリンパ節転移は消失したものの腹膜転移が疑われ、他癌腫からの転移も否定できなかったことから腹腔鏡下生検目的に入院となった。

入院時現症 : 身長 173.5 cm, 体重 84.2 kg, 血圧 138/78 mmHg, 脈拍90回/分, 体温 36.8°C

血液検査 : WBC $5,700 \times 10^2 / \mu\text{l}$, RBC $387 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 11.7 g/dl, Ht 35.2%, Plt $22.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$, CRP 0.05 mg/dl, BUN 20 mg/dl, Cr 1.19 mg/dl, eGFR 45.9 ml/min/1.73, testosterone 0.24 ng/ml (1.92 ~ 8.84), PSA 2.866 ng/ml, NSE 5.4 ng/ml (<16.3), ProGRP 72.6 pg/ml (<81.0)

尿検査 : 赤血球 2~4/HPF, 白血球 0~1/HPF, 蛋白 ±, 潜血 -, ウロビリノーゲン ±, ケトン体 -

画像所見 : PET/CT では骨盤底部の膀胱背側に FDG の集積亢進を伴う軟部影を認めた (Fig. 1B)。その他明らかな転移巣を認めなかった。MRI では、骨盤内に T2 強調画像でやや高信号、拡散強調画像において均一な高信号域が広がり腫瘍性病変が示唆された (Fig. 1C, D)。

術中所見 : 全身麻酔下に腹腔鏡にて腹腔内を観察したところ、膀胱背側の腹膜に数珠状に連なった腫瘤形成を認めた (Fig. 3)。ダグラス窩の腹膜の一部を採取

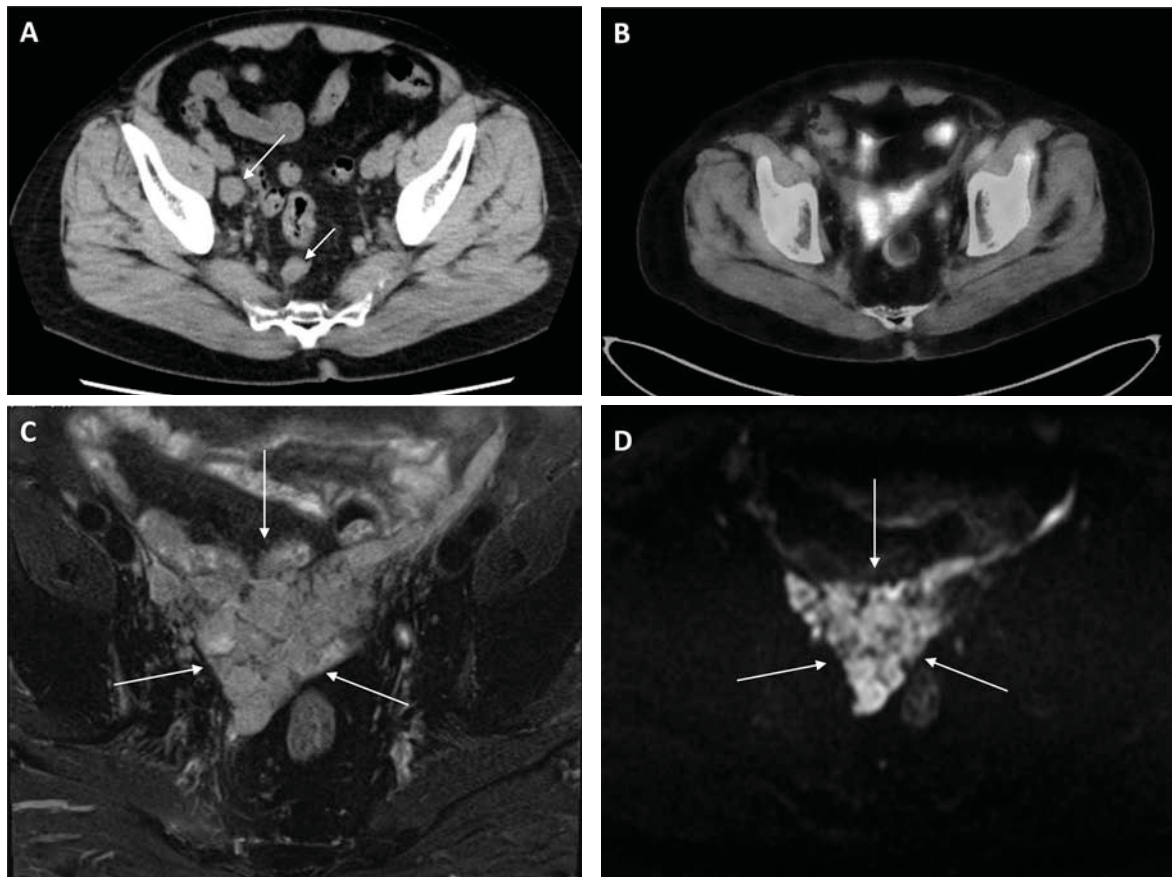


Fig. 1. A: CT showed pelvic lymph node metastases (arrows). B: ^{18}F -FDG PET/CT showed increased uptake of ^{18}F -FDG within a pelvic mass located in the posterior pelvis. There were no findings of ^{18}F -FDG accumulation without the pelvic mass. C: T2-weighted MRI imaging showed the pelvic mass (arrows). D: Diffusion-weighted MRI imaging showed the pelvic mass (arrows).

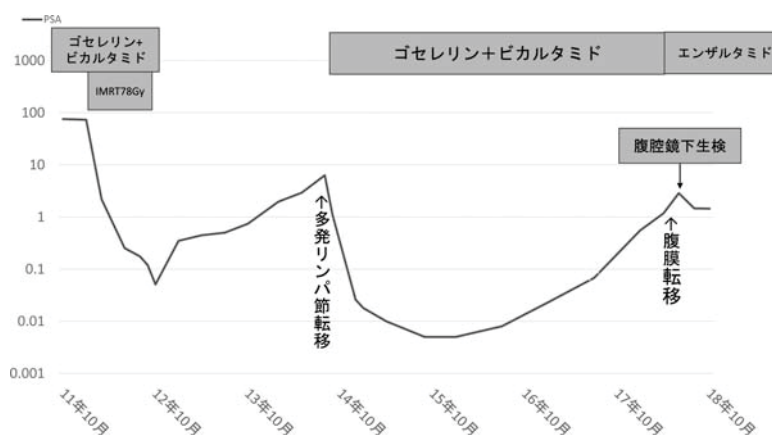


Fig. 2. The clinical course of the patient. The solid line showed the change in serum PSA level.

し迅速病理に提出したところ低分化な腺癌を認め手術終了とした。手術時間は1時間12分、出血は少量であった。

病理組織学的所見：腫瘍は結節を形成し、結節周囲には被膜形成が認められる。腫瘍は結節内でびまん性に増生し明らかな管腔形成は認められなかった。腫瘍細胞の核は円形から卵円形に腫大し配列の乱れがあり、核には大小不同や核形不整が目立ち明瞭な核小体

が見られ核分裂像も認めた。免疫組織学的に腫瘍細胞はPSA陰性であったがPAP陽性であり前立腺癌の転移として矛盾しない結果であった (Fig. 4)。

術後経過：去勢抵抗性前立腺癌に対しエンザルタミドを投与開始3カ月の時点でPSAは低下傾向にある。

考 察

前立腺癌患者の約35%が転移を有しており、最も頻

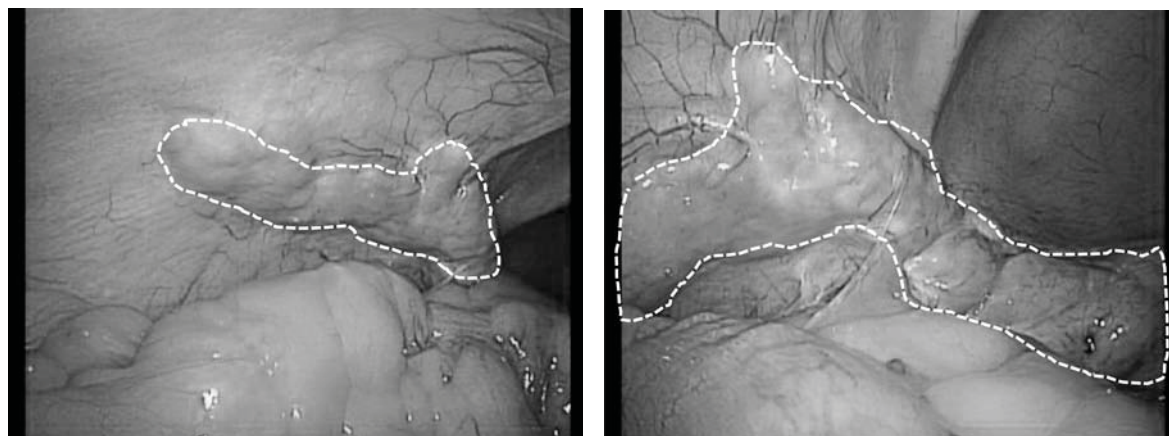


Fig. 3. Surgical findings of laparoscopic biopsy. Mass spread along the peritoneum in the posterior pelvis (dot circle).

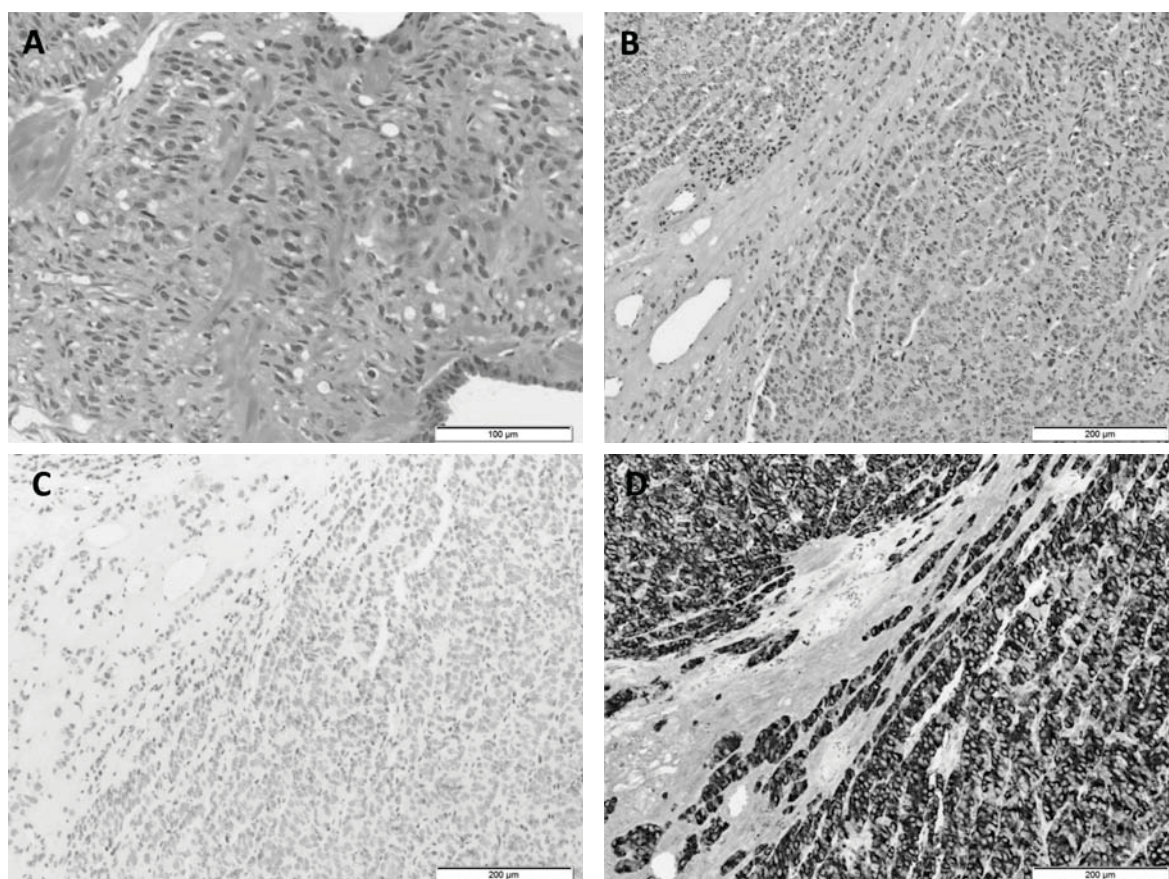


Fig. 4. A: Histopathological findings of the trans-rectal biopsy of the prostate revealed adenocarcinoma with Gleason score 5 + 4 (hematoxylin and eosin staining). B: Histopathological findings of the laparoscopic biopsy of the pelvic mass revealed adenocarcinoma consistent with metastatic prostate cancer (hematoxylin and eosin staining). C: Immunohistochemical staining showed adenocarcinoma negative for PSA. D: Immunohistochemical staining showed adenocarcinoma positive for PAP.

度の高い転移部位は順に骨 (90%), 肺 (46%), 肝臓 (25%), 胸膜 (21%) および副腎 (13%) である¹⁻³⁾。腹膜転移は少数しか報告がなく, Hess ら⁴⁾がまとめたものによると転移性前立腺癌患者316名のうち3名が腹膜転移を有し, これらの症例は骨転移およびリンパ節転移を伴っていた。また Petrakis ら⁵⁾によると腹膜転移を認めた症例は2015年までに15例報告されてお

り, それ以降は1例⁶⁾の報告を認めるのみで計16例しか報告されていない。そのうち腹膜にのみ転移を認める症例はさらに稀であり, 6例⁶⁻¹¹⁾と非常に少ない。この6例に自検例を加えた7例を Table 1 にまとめた。本症例は IMRT 後の PSA 再発時の CT にてリンパ節転移を認めたがホルモン治療によりリンパ節転移は消失し, 去勢抵抗性時には腹膜転移のみを認めた。

Table 1. Summary of 7 reported cases of peritoneal metastasis from prostate cancer

Authors	Age	Initial PSA (ng/ml)	Gleason score, initial TNM	Treatment before detection of the peritoneal metastasis	PSA at the diagnosis of peritoneal metastasis (ng/ml)	Ascites	Treatment after the diagnosis of peritoneal metastasis	Follow after the diagnosis of peritoneal metastasis
Kelinde, et al.	76	365	4 + 4, mucinous adenocarcinoma T3bN0M1	Unknown	365	+	Hormone therapy	18 months AED
Brehmer, et al.	75	42	4 + 5, T3bN0M1	Unknown	42	Unknown	Hormone therapy	14 months AED
Zagouri, et al.	75	33	4 + 5, TXN0M0	Hormone therapy for 72 months	74	+	Docetaxel + estramustine phosphate	18 months AED
Hiyama, et al.	69	9.5	4 + 4, T3aN0M0	Radical prostatectomy, and hormone therapy for 89 months	168	-	Palliative	6 months DOD
Sheng, et al.	60	9.5	3 + 4, unknown	RAIP, adjuvant hormone therapy and salvage radiation therapy, ADT	11.4	-	Abiraterone	15 months AED
Benedict, et al.	67	36.4	4 + 4, unknown	TURP, CAB including bilateral orchiectomy and bicalutamide for 2 years	82	+	Docetaxel	AED
Present case	78	94	5 + 4, T3bN0M0	CAB including goserelin and bicalutamide	1,174	-	Enzalutamide	4 months AED

PSA: Prostate-specific antigen, ADT: androgen deprivation therapy, AED: alive with evidence of disease, DOD: died of disease.

ほかの6例は本症例と異なり治療経過中に出現したのは腹膜転移のみでほかに転移を認めていない。ほとんどの症例が診断時に Gleason score 4 + 4, cT3 以上であり、本症例を含め診断時から高い Gleason score を有することが示唆される。また大量腹水を契機に診断されている症例も認めるが、腹水を伴わない腹膜転移は本例以外に2例認められ^{6,7)}、いずれも根治的前立腺全摘術後のポート部位再発の可能性が示唆されている。本症例は他の6例と比較して腹膜転移時の PSA が低値であった。これは転移巣の PSA 染色が陰性であったことと関連している可能性が示唆された。

本症例は前立腺癌放射線治療後の骨盤内リンパ節転移に対し CAB 療法を開始したところ画像上リンパ節転移は消失し PSA も比較的低値で推移していたが、再度 PSA が上昇し画像検索にて腹膜にのみ転移を認めた。神経内分泌癌の可能性も考えたが NSE, pro-GRP といった神経内分泌マーカーは陰性であった。腹膜転移は胃・大腸・膵臓・卵巣癌など腹腔内に発生する癌に多く認められ、特に大腸癌では15~20%に発生するとも報告されている¹²⁾。上述したように本症例は骨転移などを認めておらず、他癌合併の可能性も否定できなかったことから、診断確定のために腹腔鏡下生検を施行した。その結果、免疫染色にて PAP 陽性となったことから前立腺癌の転移と診断した。その他 PET/CT にても、腹膜転移巣以外に FDG の集積亢進を認めなかった。

前立腺癌の腹膜への転移メカニズムはまだ不明である。前立腺癌の膀胱浸潤による直接的な腹膜転移も考えられるが⁸⁾、本症例では各種画像検査と腹腔鏡下生検時の術中所見からは否定的であった。腹膜転移を有する患者において、蛍光抗体染色による血中循環腫瘍細胞の有無を検討した報告⁶⁾では、腹膜への血行性播種経路は否定的だと考察されている。また全身性播種の危険性は大動脈および傍大動脈リンパ節転移の存在によって急激に増加するとの報告⁵⁾もあり、本症例は傍大動脈リンパ節転移は認めなかったものの骨盤内リンパ節再発を来していたことからリンパ行性播種の可能性は考えられた。

治療としては Table 1 に示した上段2例^{9,10)}に関しては診断時より腹膜転移を認めているが、ホルモン感受性良好で長期生存していることがわかる。そのほか去勢抵抗性状態でアピラテロン⁶⁾やドセタキセル⁸⁾が有効であった症例もあり、本症例もエンザルタミドを投与開始3カ月の時点で PSA は低下傾向にある。

近年 ⁶⁸Ga-PSMA PET/MRI imaging を利用し前立腺癌腹膜転移を評価した報告¹³⁾や、²²⁵Ac-PSMA-617 を利用した α 放射線性標的治療による転移巣の消失例も報告されており¹⁴⁾、今後さらなる臨床活用が期待される。

結 語

今回われわれは腹膜のみに転移を認めた去勢抵抗性前立腺癌の1例を経験した。前立腺癌が腹膜に転移することは非常に稀であるが、腹膜のみに転移を認めることがあるということを念頭に置き治療にあたることが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Saitoh H, Hida M, Shimbo T, et al.: Metastatic patterns of prostatic cancer-correlation between sites and number of organs involved. *Cancer* **54**: 3078-3084, 1984
- 2) Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al.: Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* **31**: 578-583, 2000
- 3) Conti G, La Tirre G, Cicalese V, et al.: Prostate cancer metastases to bone: observational study for the evaluation of clinical presentation, course and treatment patterns. Presentation of the METAURO protocol and of patient baseline features. *Arch Ital Urol Andro* **80**: 59-64, 2008
- 4) Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, et al.: Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* **106**: 1624-1633, 2006
- 5) Petrakis D, Pentheroudakis G, Kamina S, et al.: An unusual presentation of a patient with advanced prostate cancer, massive ascites and peritoneal metastasis: case report and literature review. *J Adv Res* **6**: 517-521, 2015
- 6) Sheng J, Findley TW and Sadeghi-Nejad H: Isolated non-ascitic peritoneal carcinomatosis from metastatic prostate cancer. *Urol Case Rep* **9**: 14-15, 2016
- 7) Hiyama Y, Kitamura H, Takahashi S, et al.: Peritoneal dissemination of orpstate cancer due to laparoscopic radical prostatectomy: a case report. *J Med Case Rep* **5**: 355, 2011
- 8) Benedict SP, Ahuja M and Mammen KJ: Hormone refractory carcinoma prostate with peritoneal metastases and malignant ascites without skeletal involvement: a case report and review of literature. *Indian J Urol* **26**: 287-288, 2010
- 9) Kehinde EO, Abdeen SM, Al-Hunayan A, et al.: Prostate cancer metastatic to the omentum. *Scand J Urol Nephrol* **36**: 225-227, 2002
- 10) Brehmer B, Makris A, Wellmann A, et al.: Solitary peritoneal carcinomatosis in prostate cancer. *Akt Urol* **38**: 408-409, 2007
- 11) Zagouri F, Papaefthimiou M, Chalazonitis AN, et al.: Prostate cancer with metastasis to the omentum and massive ascites: a rare manifestation of a common disease. *Onkologie* **32**: 758-761, 2009
- 12) Sugarbaker PH: Peritoneal metastases: prevention and treatment. *Indian J Surg Oncol* **7**: 137-138, 2016
- 13) Kranzbühler B, Tran S, Zilli T, et al.: ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR-positive peritoneal metastasis in the falciform ligament in recurrent prostate cancer. *Clin Nucl Med* **42**: e388-389, 2017
- 14) Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al.: ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* **57**: 1941-1944, 2016

(Received on November 22, 2018)

(Accepted on January 21, 2019)