

Intraductal carcinoma of the prostate を含む 前立腺癌で *BRCA* 遺伝子変異陽性の 1 例

土井 啓介¹, 藤井 孝法¹, 花本 昌紀¹, 高村 剛輔¹

中田 哲也¹, 佐藤由美子², 小倉 一真³

¹独立行政法人国立病院機構岩国医療センター泌尿器科

²独立行政法人国立病院機構岩国医療センター病理診断科

³国家公務員共済組合連合会呉共済病院泌尿器科

A CASE OF *BRCA2* MUTATION-POSITIVE INTRADUCTAL CARCINOMA OF THE PROSTATE

Keisuke DOI¹, Takanori FUJII¹, Masanori HANAMOTO¹, Kousuke TAKAMURA¹,

Tetsuya NAKADA¹, Yumiko SATO² and Kazuma OGURA³

¹The Department of Urology, National Hospital Organization Iwakuni Medical Center

²The Department of Pathological Diagnosis, National Hospital Organization Iwakuni Medical Center

³The Department of Urology, Federation of National Public Services and
Affiliated Personnel Mutual Aid Associations Kure Kyosai Hospital

A 75-year-old man presented with macroscopic hematuria and a high serum prostate-specific antigen (PSA) level. Macroscopic hematuria had subsided by the time of consultation. The PSA level was 38.590 ng/ml, which, along with rectal examination and magnetic resonance imaging findings, led to the suspicion of prostate cancer. Transrectal needle biopsy of the prostate revealed intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P). Computed tomography and bone scintigraphy were performed, and the prostate cancer was classified as cT2cN0M0. After 6 months of combined androgen blockade therapy, a radical prostatectomy was performed; however, PSA levels continued to increase, and the patient was diagnosed with castration-resistant prostate cancer. Multiple bone metastases appeared 5 months after the initiation of abiraterone therapy. Three courses of docetaxel and two courses of cabazitaxel were administered, but the disease progression continued. The IDC-P was found to be positive for the *BRCA2* mutation by BRACAnalysis[®] performed at the start of cabazitaxel therapy. To our knowledge, no other cases of *BRCA2* mutation-positive IDC-P have been reported in Japan. After we started administration of Olaparib, the patient's PSA level was lowered and the disease progression stopped.

(Hinyokika Kijo 69 : 189-192, 2023 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_69_7_189)

Key words : Intraductal carcinoma of the prostate, *BRCA* gene

緒 言

Intraductal carcinoma of the prostate (以下, IDC-P) の存在は high Gleason score (以下, GS) などと関係し, 予後不良因子と言われている¹⁾. IDC-P は生殖細胞 *BRCA2* 変異を含めた遺伝子変異の検出率が高いなど, 明確なゲノムプロファイルを持っている²⁾. しかし, IDC-P を含む, *BRCA* 遺伝子変異陽性の前立腺癌で調べた限りでは本邦での報告はない. 今回われわれは IDC-P を含む前立腺癌で *BRCA* 遺伝子変異陽性の 1 例を経験したため報告する.

症 例

患 者 : 75歳

主 訴 : 肉眼的血尿, PSA 高値

既往歴 : 高血圧症, パーキンソン病

家族歴 : 担癌患者なし.

現病歴 : 202X年Y月近医より上記の精査目的で紹介受診. 受診時には肉眼的血尿は治まっていた.

来院時現症 : 身長 149.0 cm, 体重 51.3 kg

直腸診 : 両葉に硬結を認めた.

血液所見 : 血液生化学検査では特記事項なし. PSA 38.590 ng/ml と高値を認めた.

検尿所見 : 特記事項なし.

経直腸的前立腺針生検 : Adenocarcinoma GS4+5 10 検体中 7 本陽性で, 右葉内腺尖部側・膀胱側の 2 本, 左葉すべての 5 本であった. また, 生検検体全体の約 10% から IDC-P を検出した (Fig. 1, 2).

画像所見 : MRI では前立腺辺縁域の左葉を主体とし一部右葉や移行域にも拡がる領域で, T2 強調で低

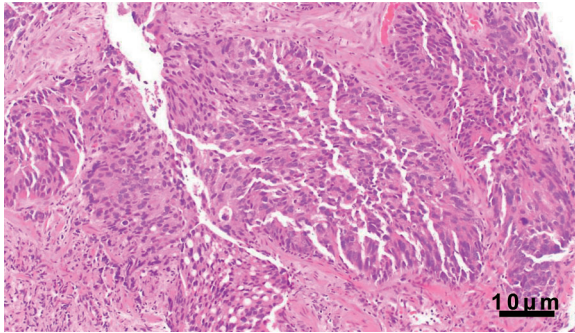


Fig. 1. Transrectal prostate needle biopsy (HE staining $\times 100$): The duct is filled with tumor cells with high nuclear atypia.

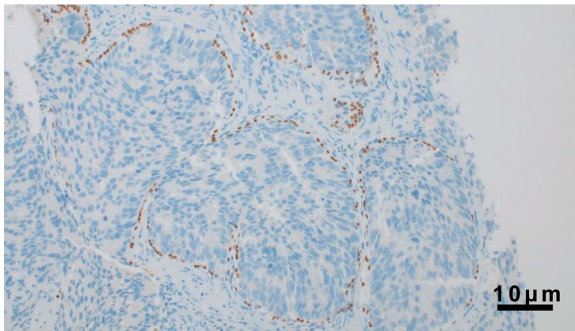


Fig. 2. Transrectal prostate needle biopsy (p63 staining $\times 100$): The basal cell array is intact.

信号、拡散強調において高信号であった (Fig. 3). 胸部腹部造影 CT や骨シンチグラフィでは転移を認めなかった。

臨床経過：以上より、前立腺癌 cT2cN0M0 high risk (NCCN リスク分類) と診断した。患者は手術療法を希望したが腰椎骨折のため即時手術介入が困難であっ

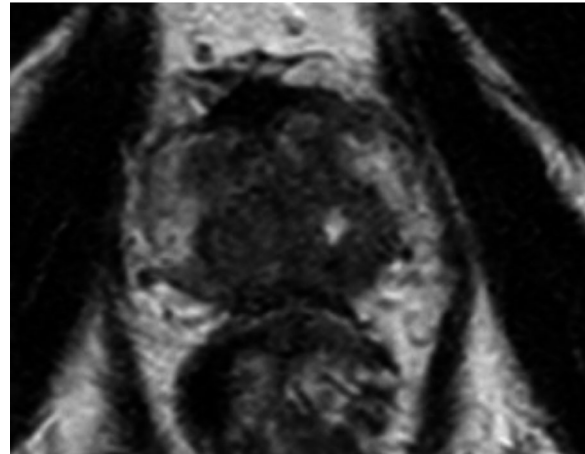


Fig. 3. Magnetic resonance imaging showed the hypointensity of the lesion in T2-weighted image.

た。待機期間と前立腺生検病理診断結果を総合的に判断し、術前ホルモン療法としてゴセレリン酢酸塩+ビカルタミドを投与した。PSA は5カ月目で0.461 ng/ml (−98%) と順調に低下し、202X + 1年W月にロボット支援下前立腺全摘除術+リンパ節 (内腸骨、外腸骨、閉鎖領域) 郭清 (手術時間3時間12分 出血量100 ml) を施行した。病理結果は Adenocarcinoma ypT3a pN1 (左右閉鎖リンパ節 2/15), EPE1, RM1 (右尖部 2 mm), ly0, v1, pn1, sv0, 治療効果判定 Grade 0b であった。標本内に広範囲に viable な腫瘍細胞を認め、癌病変部の30%で IDC-P を認め癌病変全体に散在していた。

術後1カ月目の採血で PSA 7.844 ng/ml (テストステロン 0.052 ng/ml), 2カ月目で PSA 10.000 ng/ml

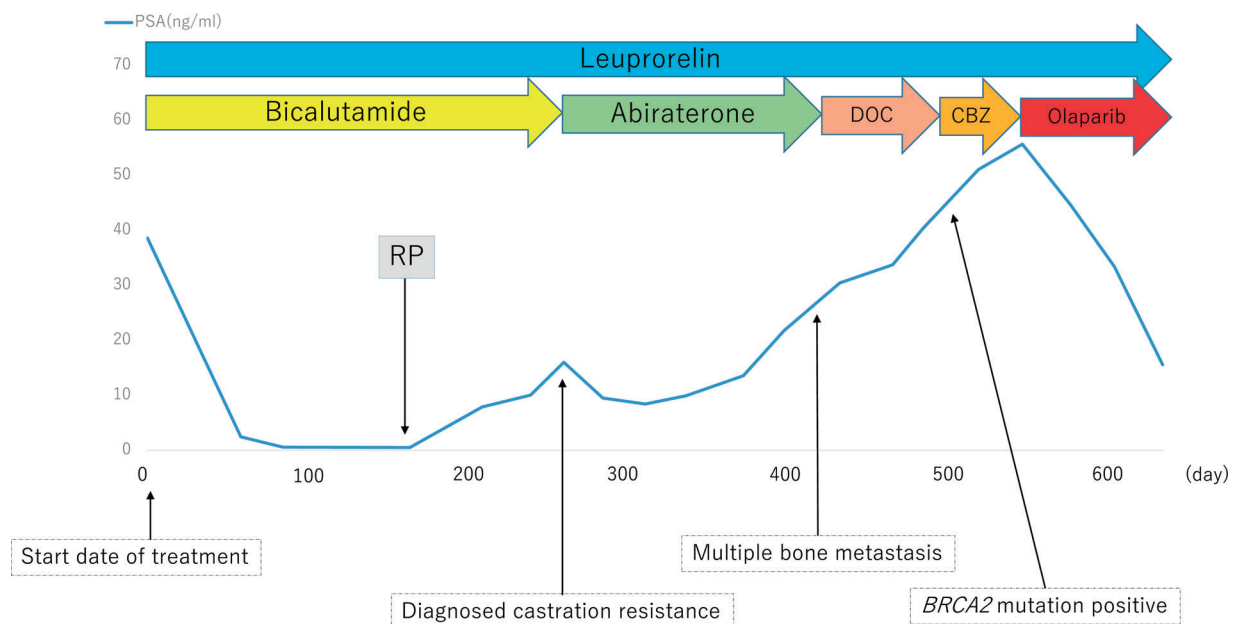


Fig. 4. PSA trends : RP = radical prostatectomy, DOC = docetaxel, CBZ = cabazitaxel.

(テストステロン 0.025 ng/ml) まで上昇していた。画像診断として胸腹部 CT、骨シンチグラフィを追加したが転移巣を認めなかった。以上より、術後再発、去勢抵抗性前立腺癌と診断した。以降の経過は Fig. 4 に示した。一次治療としてアビラテロン酢酸エステルを投与したが PSA は上昇し、多発骨転移が出現した。ドセタキセルを 3 コース、その後カバジタキセルを 2 コース投与するもいずれも PSA 上昇を認め、転移巣も増大した。

三次治療としてのカバジタキセル開始時に患者、家族に提案し BRACAnalysis[®] を施行し BRCA2 変異が陽性と判明した。カバジタキセル後にオラパリブ 600 mg を開始した。投与開始から 4 カ月で PSA は 72% 低下し、画像上も増悪を認めていない。

考 察

IDC-P は、浸潤性前立腺癌の一部で既存の前立腺導管や腺房内に前立腺癌細胞が進展する病態が存在することを Kovi らにより最初に報告された³⁾。McNeal らは浸潤癌成分を伴った IDC-P を以下の 2 項目を満たす病変と定義した⁴⁾。①明らかな腫瘍細胞より構成された境界明瞭な病変で周囲に基底細胞を伴った正常組織に囲まれている。②その腫瘍細胞は浸潤病変の腫瘍細胞と同じ所見である。

治療については、IDC-P を有する症例ではホルモン療法、化学療法に対する抵抗性を認めることが分かってきており、前立腺針生検で IDC-P を認めた場合は即時の前立腺全摘除術や放射線療法が望まれる⁵⁾。また、前立腺全摘除術を施行された症例で IDC-P を有する症例は、有しない症例と比較して PSA 再発率、臨床再発率、癌特異的死亡率が高く、全生存率が低いことを認めた^{1,6,7)}。

さらに、IDC-P と各種遺伝子変異との関係を指摘する報告が増えており、主たるものとして BRCA 遺伝子変異がある。特に BRCA2 遺伝子変異との関連が指摘されており、BRCA2 遺伝子変異をもつ前立腺癌腫瘍細胞では高率に IDC-P が確認され、関連性が指摘されている⁸⁾。Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019 では前立腺癌患者における生殖細胞系列遺伝子変異の検査について協議されており、前立腺導管癌もしくは導管内浸潤癌の病理学的因子を含む前立腺癌では BRCA などの遺伝学的検査が考慮されると記載されている⁹⁾。

本症例では去勢抵抗性前立腺癌に対する 3 次治療の最中に BRACAnalysis[®] を施行し、BRCA2 変異が陽性であることが判明した。前立腺全摘標本では IDC-P を多く認め、CAB 療法で PSA は低下したにもかかわらず病理学的には viable であった。さらに androgen receptor-axis targeted (以下、ARAT) や化学療法に関

しても病勢進行となった。一方、オラパリブを投与したところ画像上増悪なく PSA は低下しており一定の効果があつたと考えている。

日本泌尿器科学会では「前立腺癌における poly ADP-ribose polymerase (以下、PARP) 阻害薬のコンパニオン診断を実施する際の考え方 (見解書) 改訂第 3 版」を掲示している¹⁰⁾。その中で、ARAT 治療開始段階からコンパニオン診断を検討し、ARAT 投与後の遠隔転移のある去勢抵抗性前立腺癌では積極的に BRCA 遺伝子検査を実施すべきであるとしている。われわれはそれに加えて、生検や全摘標本などで IDC-P を検出した時点で治療反応性が悪く予後不良因子であることを十分に認識し、去勢抵抗性前立腺癌と診断した時点で速やかに遺伝子検査を検討するのが良いと考える。

結 語

IDC-P を含む前立腺癌で BRCA 遺伝子変異陽性の 1 例を経験した。IDC-P が確認された場合は治療反応性などの観点から可能な限り早い時期に遺伝子検査を考慮する必要があると考える。

文 献

- 1) Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, et al.: Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate* **74**: 680-687, 2014
- 2) Minyong Kang, Hyunwoo Lee, Sun-Ju Byeon, et al.: Genomic features and clinical implications of intraductal carcinoma of the prostate. *Int J Mol Sci* **22**: 13125, 2021
- 3) Kovi J, Jackson MA and Heshmat MY: Ductal spread in prostatic carcinoma. *Cancer* **56**: 155-173, 1985
- 4) McNeal JE and Yemoto CE: Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini: morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* **20**: 802-814, 1996
- 5) Guo CC and Epstein JI: Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: histologic features and clinical significance. *Mod Pathol* **19**: 1528-1535, 2006
- 6) O'Brien BA, Cohen RJ, Wheeler TM, et al.: A post-radical-prostatectomy nomogram incorporating new pathological variables and interaction terms for improved prognosis. *BJU Int* **107**: 389-395, 2011
- 7) Miyai K, Divatia MK, Shen SS, et al.: Clinicopathological analysis of intraductal proliferative lesions of prostate: intraductal carcinoma of prostate, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and atypical cribriform lesion. *Hum Pathol* **45**: 1572-1581, 2014
- 8) Risbridger GP, Taylor RA, Clouston D, et al.: Patient-derived xenografts reveal that intraductal carcinoma of the prostate is a prominent pathology in BRCA2

- mutation carriers with prostate cancer and correlates with poor prognosis. *Eur Urol* **67**: 496-503, 2015
- 9) Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al.: Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol* **38**: 2798-2811, 2020
- 10) 日本泌尿器科学会. <http://www.urol.or.jp/cms/files/info/221/>前立腺癌における PARP 阻害薬のコンパニオン診断を実施する際の考え方（見解書）%20%20改訂第3版%E3%80%802022年4月%20%20final2.pdf, 2022

(Received on September 20, 2022)

(Accepted on February 28, 2023)