

前立腺全摘後の去勢抵抗性前立腺癌において 孤立性転移巣摘除が著効した 1 例

荒木 博賢, 五十嵐 篤, 内田 稔大, 真鍋 由美
宮崎 有, 伊東 晴喜, 三品 睦輝, 奥野 博
国立病院機構京都医療センター泌尿器科

A CASE OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER PROSTATECTOMY TREATED WITH RESECTION OF A SOLITARY METASTATIC SITE

Hiromasa ARAKI, Atsushi IGARASHI, Toshihiro UCHIDA, Yumi MANABE,
Yu MIYAZAKI, Haruki ITO, Mutsuki MISHINA and Hiroshi OKUNO
The Department of Urology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

A 72-year-old man underwent a bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy (RRP) with pelvic lymph node dissection 11 years earlier. His prostate specific antigen (PSA) value at diagnosis was 61.024 ng/ml. Bone scans and computed tomographic (CT) scans showed no metastasis. Pathological findings and stage were adenocarcinoma, Gleason score 4 + 3, positive surgical margin, pT3b, and no lymph node metastasis. The postoperative PSA nadir was 0.218 ng/ml, and salvage radiotherapy (SRT, total 66 Gy) was performed six months after RRP. However, the PSA value continued to rise after SRT. Therefore, androgen deprivation therapy (ADT) was started 11 months after SRT. Nine years postoperatively, the PSA value showed a continuous rise despite ADT, and prostate cancer was considered to be castration-resistant. Although he was taking enzalutamide, his PSA value rose to 18.271 ng/ml. Repeated bone scans and CT scans were negative. Eleven years after RRP, the fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) revealed a nodule lesion dorsal to the left pubic bone. The patient underwent a resection of the lesion. Three months after the resection, his PSA level declined to 0.038 ng/ml, thus ADT was discontinued. Thirteen months after the resection, PSA re-elevation was absent, and follow-up without ADT is ongoing.

(Hinyokika Kiyo 66 : 453-457, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_12_453)

Key words: Castration-resistant prostate cancer, Prostatectomy, Salvage radiation, Oligometastasis, Metastasectomy

緒 言

従来、前立腺癌に対する根治的手術後に PSA 再発した症例に対しては、前立腺床への救済放射線療法またはアンドロゲン除去療法 (ADT) が一般的に行われて来た¹⁾。しかし、PSA 再発症例の中には少数転移が検出される症例があり、少数転移症例では転移巣の摘除や転移巣への定位放射線照射が有効である場合があると報告されている^{2,3)}。今回、前立腺全摘後11年間、転移巣が検出されないまま PSA 再発に対する治療に難渋したが、フッ素18-フルオロデオキシグルコースによるポジトロン断層法 (FDG-PET) で同定した転移巣の摘除が著効した 1 例を経験したので文献的考察とともに報告する。

症 例

患 者 : 72歳, 男性 (X + 11年 5 月)

主 訴 : PSA 高値

既往歴 : 胃癌, 前立腺癌, 両側鼠径ヘルニア, 大腸ポリープ, 糖尿病

家族歴 : 血縁者に前立腺癌なし

手術歴 : 胃 1/2 切除 (X - 10年 4 月), 前立腺全摘 (X 年 4 月), 左鼠径ヘルニア根治術 (X + 4 年 5 月), 右鼠径ヘルニア根治術 (X + 7 年 3 月), 大腸ポリープ内視鏡的切除 (X + 8 年 1 月)

現病歴 : X 年 4 月, 診断時 PSA 61.024 ng/ml, 生検グリソンスコア 4 + 3, cT1cN0M0 の前立腺癌に対し, 両側神経温存による根治的前立腺全摘除術を施行した。病理診断は, 腺癌, pT3b, グリソンスコア 4 + 3 であり, 切除断端は陽性であったが, リンパ節転移は認めなかった。術後の PSA の推移を, Fig. 1 に示す。術後 PSA の最低値は 0.218 ng/ml であったため, 手術日を再発日とした。X 年10月, 救済放射線治療 (総線量 66 Gy) を施行したものの, PSA は上昇を

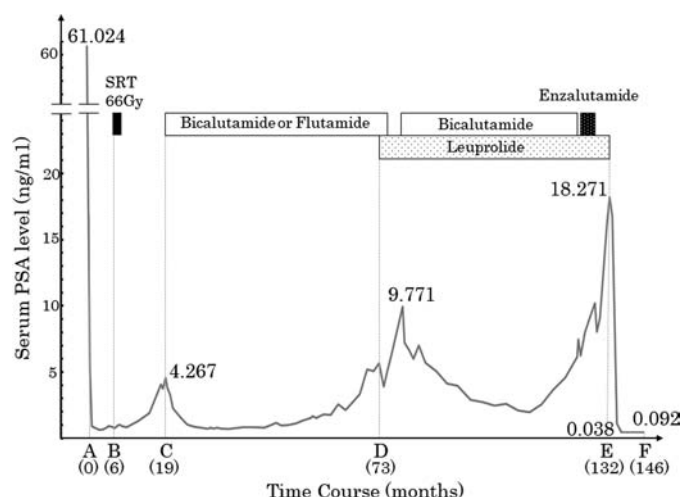


Fig. 1. The clinical course of this patient, along with serum PSA levels (A: radical retropubic prostatectomy (RRP). B: salvage radiation therapy (SRT). C: antiandrogen drugs. D: combined androgen blockade therapy. E: resection of metastatic lesion and end of leuprolide. F: reduction of serum PSA level.).

続けた。X + 1 年11月, ADT を開始したところ, 一時的に PSA の低下を認めたが, X + 9 年 7 月再び PSA が上昇し, X + 10 年に去勢抵抗性前立腺癌と診断された。再発後の11年間で7回の画像検査(CT, 骨シンチグラフィ)を施行したが, 転移部位を同定することはできなかった。

その後エンザルタミドによる治療を開始したが, PSA の改善は認めなかった。そこで, FDG-PET を施行したところ, 恥骨直下に転移を疑う所見を認めた (Fig. 2)。そのため, 腫瘍摘出を目的に X + 11 年 5 月当院入院となった。

入院時現症: 身長 169.5 cm, 体重 63.3 kg, 血圧 139/84 mmHg, 脈拍 62 bpm, 体温 36.4 °C。自覚症状はなく, 身体診察では下腹部に腫瘍を触れなかった。

血液検査: PSA 18.271 ng/ml (基準値: 0~4 ng/ml), テストステロン 0.17 ng/ml, LH 0.3 mIU/ml, HbA1c 6.6%。その他特記すべき血液生化学的所見を

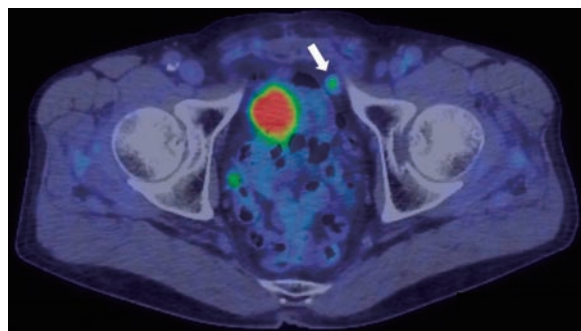


Fig. 2. Fluoro-2-deoxy-D-glucose-Positron emission tomography (FDG-PET) showed a nodular lesion dorsal to the left pubic bone. A white arrow shows the location of the lesion.

認めなかった。

画像検査所見: FDG-PET では, 恥骨直下, 膀胱左側に最大標準取込値 3.43 の FDG 集積を認めた (Fig. 2)。骨盤部 CT では, 同部位に径 13 mm の腫瘍性病変を認めた (Fig. 3)。後方視的には RRP 後 6 カ月の時点で腫瘍が確認でき, 緩徐に増大していた。

治療経過: X + 11 年 5 月, 骨盤内腫瘍摘除術を行った。7 cm の下腹部正中切開を加え, 腹膜外腔を展開した。問題となる高度の癒着を認めず腹膜外腔を展開できた。恥骨直下, 膀胱左側に径 15 mm の表面平滑な腫瘍を認めた。腫瘍周囲の剥離は容易であった。問題となる術中合併症なく腫瘍を摘出した。

肉眼的所見: 腫瘍は径 15 mm の充実性腫瘍であった。断面は灰白色であった。

病理組織学的所見: 管状, 篩状の増殖を示す腺癌の所見であった。X 年 4 月の前立腺全摘標本と比較して N/C 比の高い細胞が密に配列する構造を示していた。免疫染色では PSA 陽性であり, 前立腺癌の転移と診断した。

術後経過: 術後特に合併症は認めず, 術後 3 日目に退院となった。PSA は術後 0.038 ng/ml (X + 11 年 7 月) まで速やかに低下し, ADT を終了した。術後13 カ月が経過した X + 12 年 6 月にはテストステロン 1.47 ng/ml であり去勢域から回復したが, PSA は 0.092 ng/ml と低値を維持している。

考 察

本症例では, 転移の診断に FDG-PET が有用であった。Chang らによると, CT および骨シンチグラフィで検出できなかった症例の50%で, FDG-PET により

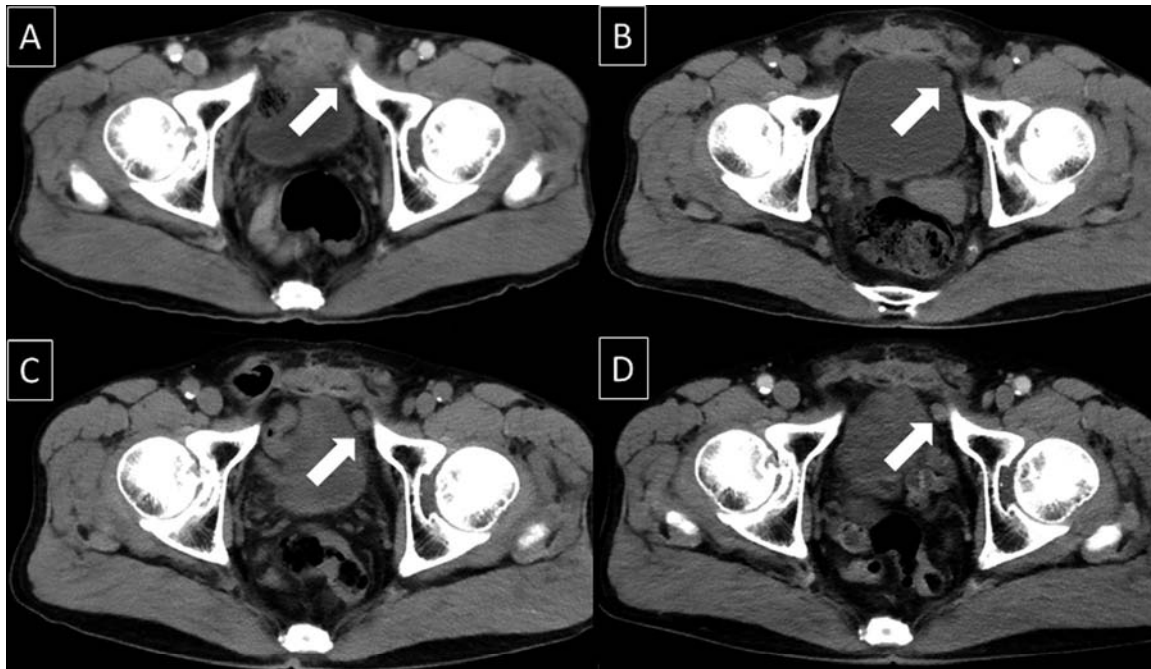


Fig. 3. After a retrospective review of the CT scan, we recognized a slowly growing mass lesion dorsal to the left pubic bone. The lesion was eventually 13 mm in diameter (A: 6 months after RRP. B: 5 years and 8 months after RRP. C: 6 years and 7 months after RRP. D: 10 years and 4 months after RRP.). White arrows show the location of the lesion.

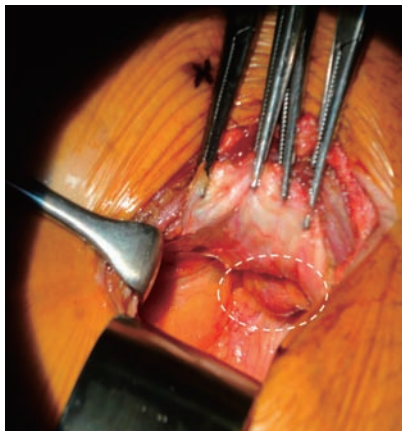


Fig. 4. An intraoperative view of the resected lesion dorsal to the left pubic bone. An open circle shows the location of the lesion.

リンパ節転移が同定可能であったと報告している⁴⁾。さらに FDG-PET 陽性例において実際に骨盤内リンパ節郭清を施行したところ、24例中16例 (66.7%) に組織学的にリンパ節転移が認められた⁴⁾。本症例においても、FDG-PET で転移を検出しえたことから、通常の画像検査で同定困難な転移に対し FDG-PET が有用である可能性が示唆された。さらに近年では新しく、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) を用いた PET 検査が注目されており⁵⁾、従来検出困難であった転移が画像診断される機会が増加することが予想される。

一方、少数の転移が同定された場合、基本的には全身療法の選択されることが多いと思われるが、転移の

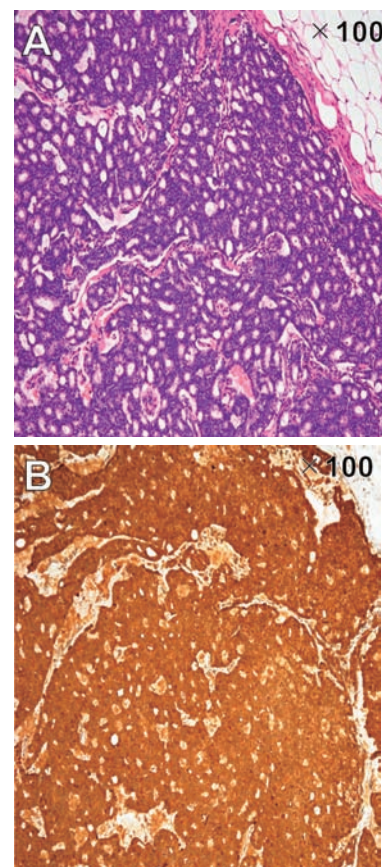


Fig. 5. Immunohistochemical staining of PSA on the resected specimen was positive, confirming the diagnosis of metastatic prostate cancer. A: hematoxylin and eosin staining. B: immunohistochemical staining of PSA.

Table 1. Case reports of resection of oligometastasis after radical prostatectomy

症例	年齢	前立腺全摘時のTN分類	救済療法		転移巣			転移巣の病理診断	転移巣摘除時のPSA値 (ng/ml)	前立腺全摘から転移巣摘除までの期間 (月)	文献
			SRT	ADT	検出方法	位置	大きさ (cm)				
1	78	pT2cN0	—	—	PSMA-PET	肺	0.7	PSA (+)	0.33	163	6)
2	72	pT2bN0	+	+	CT	肺	2.0	AC, PSA (+)	1.9	72	7)
3	73	pT4Nx*	—	+	CT	肺	N/A	CK (+), PSA (—)	N/A	8	8)
4	82	pT3aN0	+	+	CT	肺	2.0	PSA (+)	3.32	111	9)
5	53	pT3bN0	+	+	CT	肺	N/A	PSA (+)	1.0	51	10)
6	69	pT2bN0	—	+	CT	肺	1.2	AC, PSA (+)	0.4	15	11)
7	71	pT2N0	—	+	CT	肺	2.1	AC, PSA (+)	0.5	139	12)
8	79	pTx*Nx*	—	+	PSMA-PET	精巣	N/A	Metastatic PCA	3.9	204	13)
9	67	pTx*Nx*	—	—	US	精巣	1.0	AC, PSA (+)	N/A	6	14)
10	66	pT2cN0	+	—	PSMA-PET	腹壁	N/A	AC, PSA (+)	10	156	15)
11	72	pT3bN0	+	+	FDG-PET	骨盤腔	1.3	PSA (+)	18.271	133	自験例

* T or N stage was not described, SRT: salvage radiation therapy, ADT: androgen deprivation therapy, PSMA: prostate-specific membrane antigen, N/A: not available, AC: adenocarcinoma, CK: cytokeratin, PCA: prostatic carcinoma.

個数や部位によっては、手術や放射線などの局所治療 (metastasis-directed therapy; MDT) が選択される場合も考えられる。実際 MDT により予後が改善したといった報告も散見される^{2,3)}。MDT 後に追加治療を要する症例も認められるが、長期間再発を認めなかった症例も報告されている^{2,3)}。個々の症例で検討する必要があると思われるが、少数転移症例に対しては全身療法だけでなく MDT を考慮する意義があると考ええる。

本症例と同様に、前立腺全摘後の再発に対する MDT として手術療法を選択した症例報告は複数存在し、われわれが確認しえた事例は、肺転移摘除が7例、精巣転移摘除が2例、腹壁転移摘除が1例であった (Table 1)⁶⁻¹⁵⁾。Pruthi らの報告例は本症例と同様に去勢抵抗性の PSA 上昇を示す状態で孤立性の肺転移巣を摘除し、PSA が測定感度以下に低下、その後3年間上昇なく経過している⁷⁾。

特に去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) において少数転移が検出された場合、oligoprogressive disease と呼称され、それらに対する MDT は progression-directed therapy (PDT) と呼称される。PDT は、次の全身療法を導入するまでの期間を延長することが期待されており、複数の報告がなされている^{16,17)}。その多くは放射線治療を行っており、PDT として転移巣摘除を行った報告は非常に少ない。

本症例の転移は RRP 時の術中播種かもしれないが、画像所見と摘出時の所見から前立腺前脂肪内のリンパ節転移と推察している。前立腺全摘時の標本から同部位へのリンパ節転移が検出されることがあると報告されている¹⁸⁾。

手術療法を選択した場合、合併症のリスクを考えておく必要がある。Ost らは、前立腺癌再発症例に対す

る放射線治療、手術療法について検討しているが、前者ではグレード3以上の合併症を認めた症例は1例のみであったが、後者では22.8%に処置を要する合併症を認めたと報告している^{19,20)}。本症例では、転移巣の周囲に複数回の手術歴、放射線治療歴があったため、術後合併症を生じる可能性が高いと思われた。しかし前回の救済放射線治療歴が影響し、放射線治療では十分な線量を当てることが困難であったことから、手術療法を選択した。現在まで再発などは認めていないが、慎重に経過観察を行っていく必要があると思われた。

結 語

前立腺癌の手術日再発から11年後に孤立性転移を同定し、外科的な転移巣摘除が著効した経験を報告した。血清マーカーの寛解が得られない症例においては、少数転移の可能性を考慮して注意深く画像検査を評価する必要があると考える。転移巣の部位によっては本症例のように外科的な転移巣摘除も良い適応であると考ええる。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編：前立腺癌診療ガイドライン 2016年版。pp 190-197, 2016
- 2) Battaglia A, Devos G, Decaestecker K, et al.: Metastasectomy for visceral and skeletal oligorecurrent prostate cancer. *World J Urol* **37**: 1543-1549, 2019
- 3) Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al.: Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. *Eur Urol* **74**: 455-462, 2018
- 4) Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, et al.: Detecting metastatic pelvic lymph nodes by ¹⁸F-2-deoxyglucose

- positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int* **79** : 311-315, 2003
- 5) Hoffmann MA, Wieler HJ, Baues C, et al. : The Impact of ^{68}Ga -PSMA PET/CT and PET/MRI on the management of prostate cancer. *Urology* **130** : 1-12, 2019
 - 6) Polverari G, Ceci F, Allen-Auerbach M, et al. : Solitary mucinous prostate adenocarcinoma lung metastasis detected by ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT. *Clin Genitourin Cancer* **17** : e53-55, 2019
 - 7) Pruthi RS, Hubbard JS, Kouba E, et al. : Androgen independent prostate cancer treated with resection of the solitary metastatic site. *Urol Int* **79** : 371-373, 2007
 - 8) Goto T, Maeshima A, Oyamada Y, et al. : Solitary pulmonary metastasis from prostate sarcomatoid cancer. *World J Surg Oncol* 2010. doi:10.1186/1477-7819-8-101
 - 9) Dries M, Evert B, Kurt V, et al. : The Benefit of a surgical resection of a solitary pulmonary metastasis of prostate cancer after radical prostatectomy. *Curr Urol* **10** : 210-212, 2016
 - 10) Hofland CA and Bagg MD : An isolated pulmonary metastasis in prostate cancer. *Mil Med* **165** : 973-974, 2000
 - 11) Chao DH, Higgins JP and Brooks JD : Biochemical remission after resection of prostate cancer lung metastasis. *Urology* **63** : 584-585, 2004
 - 12) 飯島慶仁, 木下裕康, 中島由貴, ほか : 前立腺癌術後12年目に血清 PSA 正常で単発性結節性肺転移を切除した1例. *日呼外会誌* **31** : 648-652, 2017
 - 13) Deeb IA, Khedhir MA, Bulbul M, et al. : Solitary metastasis of prostatic adenocarcinoma to the testicle detected by ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography. *Indian J Nucl Med* **35** : 61-62, 2020
 - 14) Menchini-Fabris F, Giannarini G, Pomara G, et al. : Testicular metastasis as isolated recurrence after radical prostatectomy : a first case. *Int J Impotence Res* **19** : 108-109, 2007
 - 15) Ochoa C, Ramirez A, Varela R, et al. : Metastectomy of abdominal wall lesions due to prostate cancer detected through PET/CT gallium 68-PSMA : first case report. *Urol Case Rep* **12** : 42-44, 2017
 - 16) Berghen C, Joniau S, Ost P, et al. : Progression-directed therapy for oligoprogression in castration-refractory prostate cancer. *Eur Urol Oncol* : (available online ahead of print : <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.08.012>), 2019
 - 17) Triggiani L, Mazzola R, Mgrini SM, et al. : Metastasis-directed stereotactic radiotherapy for oligoprogressive castration-resistant prostate cancer : a multicenter study. *World J Urol* **37** : 2631-2637, 2019
 - 18) 清水洋祐, 小河孝輔, 木田和貴, ほか : 前立腺全摘除術における前立腺前脂肪組織内リンパ節転移に関する検討. *泌尿紀要* **64** : 359-363, 2018
 - 19) Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. : Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer : a systematic review of the literature. *Eur Urol* **67** : 852-863, 2015
 - 20) Jerezek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. : Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82** : 889-897, 2012

(Received on April 23, 2020)
(Accepted on August 21, 2020)