

カルボプラチン, イリノテカンにて部分奏効 (PR) を得た前立腺小細胞癌の 1 例

木村 博子¹, 植垣 正幸¹, 青山 輝義¹

河合 潤², 濱野 利明³, 橋村 孝幸¹

¹関西電力病院泌尿器科, ²関西電力病院病理部, ³関西電力病院神経内科

CARBOPLATIN PLUS IRINOTECAN INDUCED PARTIAL RESPONSE IN A PATIENT WITH SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE; A CASE REPORT

Hiroko KIMURA¹, Masayuki UEGAKI¹, Teruyoshi AOYAMA¹,
Jun KAWAI², Toshiaki HAMANO³ and Takayuki HASHIMURA¹

¹The Department of Urology, Kansai Electric Power Hospital

²The Department of Pathology, Kansai Electric Power Hospital

³The Department of Neurology, Kansai Electric Power Hospital

An 80-year-old man with prostate cancer receiving hormone therapy presented with urinary retention. The computed tomographic scan showed metastases to the lung, liver, and lymph nodes, as well as increased prostate volume. Transurethral resection of the prostate (TURP) was performed, and the resected specimen was pathologically found to be a small cell carcinoma of the prostate. The patient was treated with a combination of carboplatin and irinotecan, and achieved a partial response: size reduction of the prostate and the metastatic lesions, and decreased neuron specific enolase (NSE) level. The chemotherapy with carboplatin and irinotecan is reported to have fewer serious adverse effects, and equivalent efficacy to the cisplatin/etoposide chemotherapy. Therefore, this regimen could also be a treatment option for the patients with small cell carcinoma of the prostate.

(Hinyokika Kiyo 60 : 39-43, 2014)

Key words : Small cell carcinoma, Prostate, Chemotherapy

緒 言

前立腺原発の小細胞癌は、前立腺上皮性腫瘍のうち 1 ~ 2 % 未満の稀な癌で、腺癌と比較して予後不良とされる。われわれは、カルボプラチン, イリノテカンにて部分奏効 (PR) を得た前立腺小細胞癌の症例を経験したので、若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者 : 80歳, 男性

主 訴 : 尿閉, 下腹部痛

現病歴 : 2009年 6 月頻尿にて当院紹介受診。生検および画像診断にて前立腺癌 Gleason Score 4+5 (陽性コア数 7/7), 初診時 PSA 8.5 ng/ml (前立腺体積 45 cm³), cT4N0M0 (尿道, 直腸, 精嚢浸潤) と診断し, CAB 療法を開始した。当初, PSA は 0.06 ng/ml まで低下した。2011年 3 月, 尿閉を主訴に近医より再度紹介受診。前立腺体積は 200 cm³ と増大を認め, 精査加療目的に入院となった。

血液検査所見 : 生化学検査 異常なし, 空腹時血糖 222 mg/dl, Hb 12.9 g/dl, PSA 0.524 ng/ml, NSE 96

ng/ml (基準値 6 ng/ml 未満)。

胸腹部造影 CT 所見 : 前立腺体積は初診時と比較して著明に増大していた。右肺中下葉に長径 5~9 mm の結節影を 3 つ, 肝 S5 から S6 に長径 1 cm の結節影を 1 つ, 骨盤内にリンパ節の腫脹を複数個認め, 転移が疑われた。

臨床経過 : 尿道カテーテル抜去後, 150 ml 程度の残尿があり頻尿を訴えた。閉塞解除およびカテーテル抜去を目的に, TURP を施行した。前立腺の切除面の内視鏡所見は一部壊死を伴い, 易出血性であった。切除標本重量は 12.2 g。術後, 自排尿が可能となった。

病理診断 : 異型の強い立方状細胞が充実性に増殖し, 腺管構造は認められない。免疫染色にて PSA 陰性, chromogranin, synaptophysin および CD56 が陽性であり, 前立腺小細胞癌と診断した (Fig. 1a)。

治療経過 : NSE (neuron specific enolase) は 96 ng/ml と上昇しており, 治療反応性の指標とした。肺小細胞癌に対する一般的なレジメンの 1 つであるカルボプラチンとイリノテカンでの治療を選択した。抗癌剤治療 1 コースを終了した時点で NSE は正常化し, その後

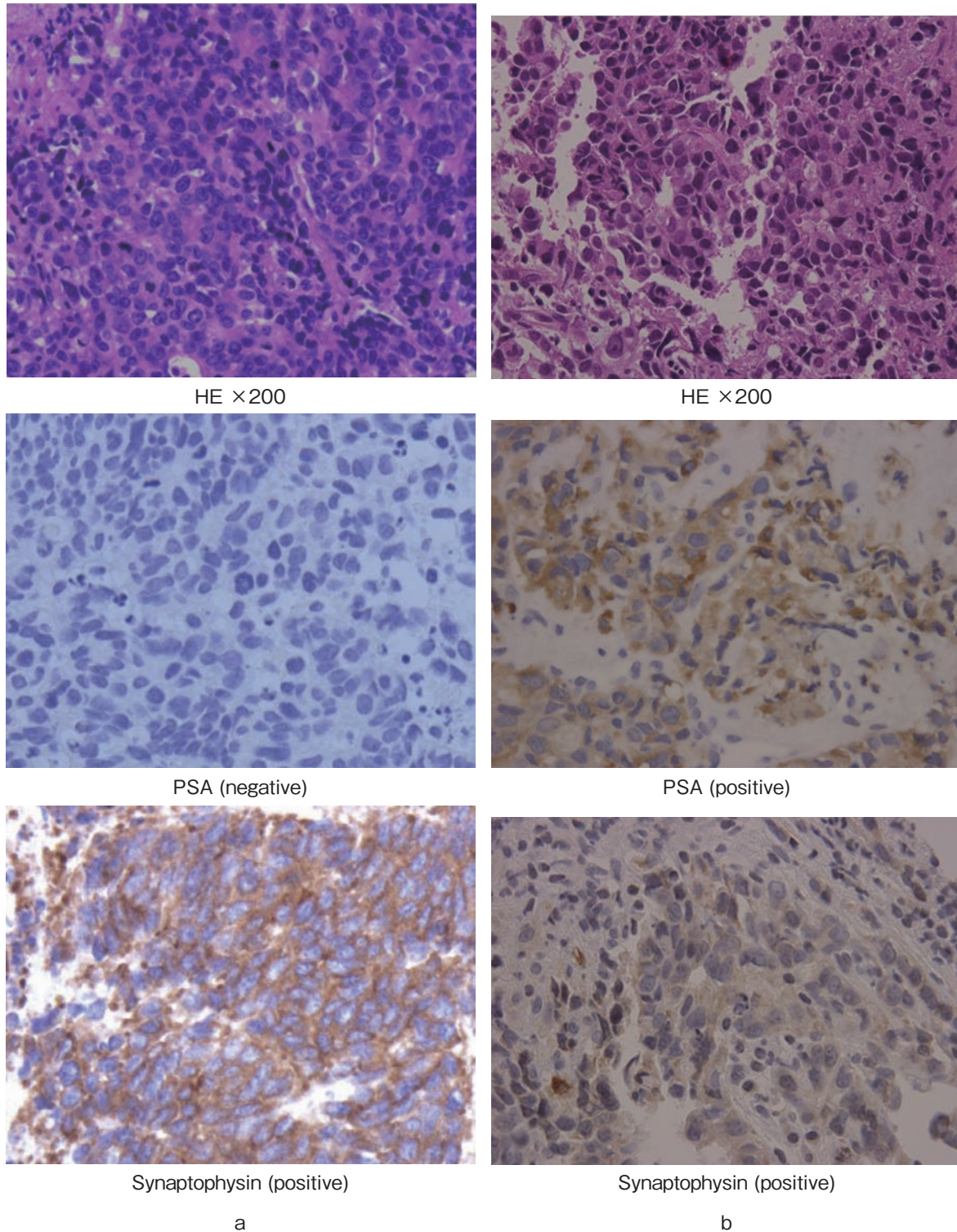


Fig. 1. (a): Hematoxylin-Eosin stain and immunohistochemical examination of the TURP specimen show a predominant small cell pattern (PSA negative and synaptophysin positive). (b): Microscopic view of the biopsy at the initial diagnosis shows mixed type of small cell and adenocarcinoma (PSA positive and synaptophysin positive).

も低下傾向がみられた。また、2コース終了時の画像評価では、前立腺の長径が102 mmから61 mmと縮小し、肺転移、肝転移は消失した。以上より、RECISTの分類でのPRと評価した(Fig. 2)。内分泌療法は継続して併用し、PSAは0.138 ng/mlまで低下

した(Fig. 3)。抗癌剤治療は2コース施行したが、1コース目の施行中より、歩行障害、複視などの神経症状が間歇的に出現するようになった。抗癌剤施行中に神経学的所見の評価、頭部CTおよびMRIでの画像評価、髄液検査を複数回施行したが脳転移、癌性髄膜

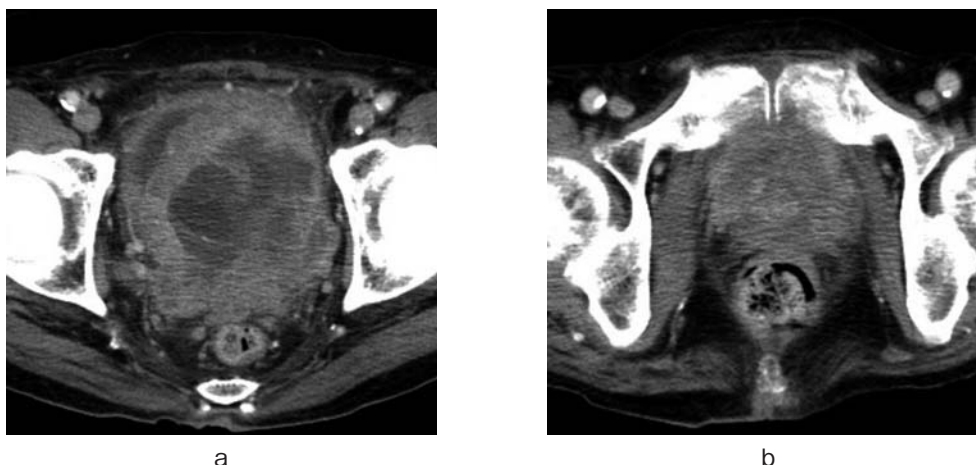


Fig. 2. (a): Pre-chemotherapy, (b) Post-chemotherapy; CT shows the size reduction of the prostate after 2 courses of the chemotherapy.

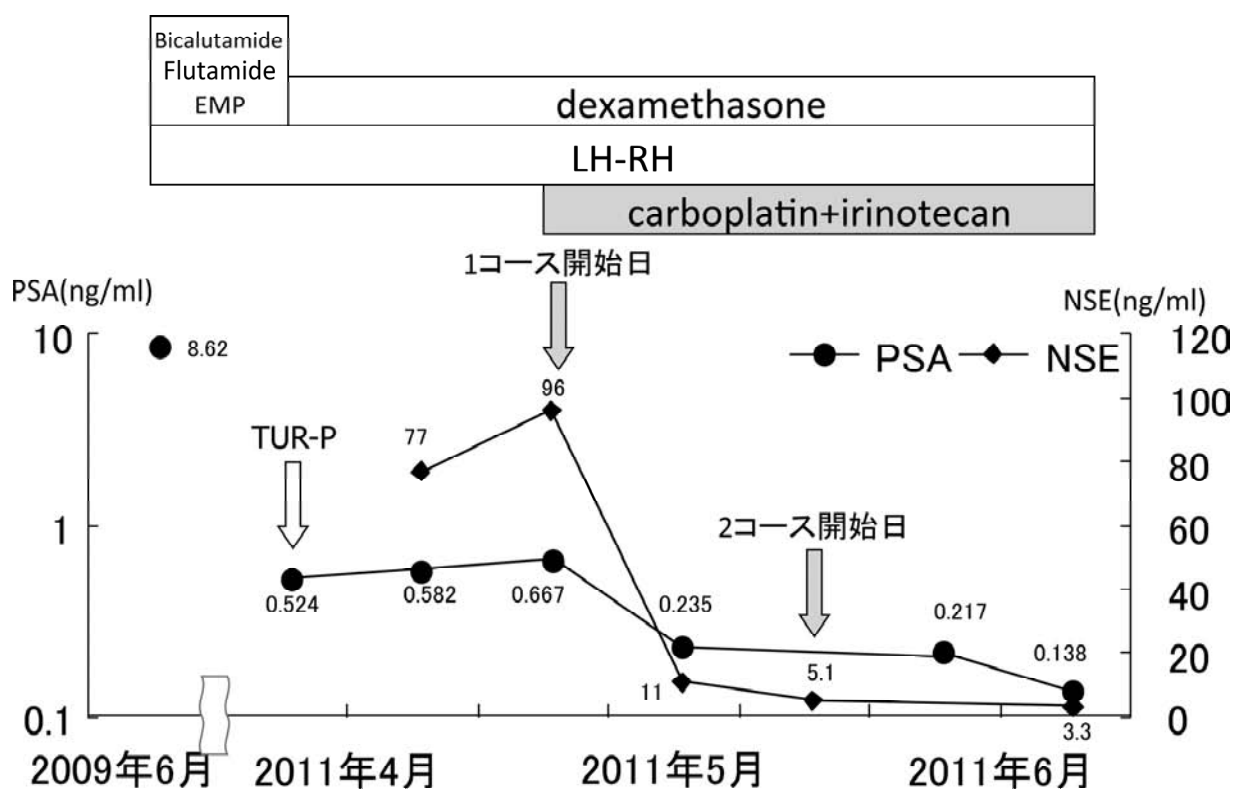


Fig. 3. Clinical course and laboratory results of PSA and NSE level.

炎を示す所見はなかった。1コース施行時に出現した神経症状は、小細胞癌に随伴した腫瘍関連症候群による可能性があると考えた。NSE低下を伴っていたことから、化学療法による治療効果が得られれば神経症状改善の見込みがあると思われた。患者および家族に治療継続の同意を得た上で2コース目を施行した。しかし2コース施行中には、失見当識、行動異常、幻覚、四肢のミオクロヌスの出現などを認め、神経症状は多彩となっていった。脳波検査ではクロイツフェルト・ヤコブ病に特徴的な周期性同期性放電を認めた。2コース終了後の頭部MRIでは、DWIおよび

FLAIRにて両側前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質に沿って、非対称性の高信号域を認めた。髄液総タウ蛋白、14-3-3蛋白が高値であり、臨床検査と経過からクロイツフェルト・ヤコブ病と診断した。患者は硬膜移植などの既往がないため、孤発性のクロイツフェルト・ヤコブ病と考えられた。神経症状は痛み刺激への反応の低下、失語、全身硬直および痙攣へと進行していった。抗癌剤終了から約6週後、クロイツフェルト・ヤコブ病に随伴した呼吸不全にて永眠された。剖検は家族の同意を得られず施行していない。

考 察

前立腺小細胞癌は前立腺上皮性腫瘍のうち1~2%以下の頻度とされ¹⁾, その予後は不良で, 生存期間は9.8~17.1カ月と報告されている^{1,2)}. 臨床像としては排尿障害などの局所症状や, 転移部位に関連した症状を来し³⁾, 腫瘍マーカーとしてNSE, ProGRPなどがある⁴⁾.

前立腺小細胞癌の治療は肺小細胞癌に準じて行う. 進展型肺小細胞癌に対する一般的なレジメンにはシスプラチンとエトポシド⁵⁾, それに加えてシスプラチンとイリノテカン⁶⁾, カルボプラチンとイリノテカン^{7,8)}などがある. Nodaらによると, シスプラチンおよびエトポシドでのレジメンに対し, シスプラチンおよびイリノテカン群で生存期間の延長を認めた⁶⁾. その後の phase III 試験では, イリノテカン群において生存期間の延長は認めなかったが, 血液毒性の頻度はエトポシドと比べて低かった⁶⁻⁹⁾. また, カルボプラチンに対しシスプラチンの方が若干治療効果は良いとされるが, 副作用を考慮に入れほぼ同等の治療効果をもつものとして用いられる^{7,8,10)}. 以上より, カルボプラチンとイリノテカンの組み合わせでの治療を選択した. 前立腺小細胞癌に対する同レジメンでの治療効果および治療の安全性は自験例を含め3例の報告がある^{10,11)} (Table 1).

自験例初診時の前立腺生検標本の見直しを行ったところ, PSA陽性である腫瘍とsynaptophysin陽性である腫瘍が混在しており, 腺癌と小細胞癌の両方向に分化しているという病理医の意見であった (Fig. 1b). 肺外原発の小細胞癌の組織発生機序には, ① neuroendocrine cellの悪性化, ② multipotential cellないしstem cellからの発生, ③腺癌の脱分化などの機序が考えられている¹²⁾. 自験例は内分泌療法にて当初PSA低下を認め, 診断時から2年1カ月の生存が可能であった. 前立腺小細胞癌の報告例の生存期間よりも長期経過を得られたのは, 前立腺癌と小細胞癌が混在した腫瘍であったためと考えられる. 自験例でははじめ腺癌と診断していたが, T4にもかかわらず, PSAは8.5 ng/mlと低値であった. 尿閉で再評価を行ったと

ころ, 小細胞癌と腺癌が混在した腫瘍であることが明らかとなった. 臨床所見とPSA値が乖離する腫瘍として, 前立腺導管癌, 小細胞癌などの未分化癌がある. PSA測定だけでなく, 定期的な直腸診, 超音波などを用いた経過観察が必要であった. また, 神経内分泌腫瘍ではNSEやproGRPの上昇を認めることがあるため, 初診時および内分泌療法の効果認められなくなった時点で, NSEなどの追加検査を検討すべきであったと考える.

本症例では前立腺小細胞癌に対しPRを得たが, クロイツフェルト・ヤコブ病による呼吸不全が死因となった. 多発転移を有する担癌患者に, 多彩な神経症状を認めたことから, 化学療法施行前には, その原因として腫瘍関連症候群を考えていた. 一部の腫瘍では内分泌的活性をもち, Lambert-Eaton syndrome, cushing syndromeなどを来すことがある. これらは, 筋電図での異常所見や電解質をはじめとする生化学検査異常を来す. 自験例では, 電解質, 内分泌検査および筋電図において異常を認めなかった. 腫瘍関連症候群の除外は難しいが, 髄液総タウ蛋白, 14-3-3蛋白が高値であり, 臨床経過からクロイツフェルト・ヤコブ病と診断した. 弧発性クロイツフェルト・ヤコブ病は100万人に1人の罹患率である. 2~30年の潜伏期を有し, 発症から死亡までの期間は1~18カ月と報告されている. 潜伏期から発症に至る誘因はまだ明らかではない. 担癌患者や免疫抑制状態の患者に弧発性クロイツフェルト・ヤコブの発症が多いとの報告はなく, 自験例でもその関連性は不明である.

結 語

前立腺小細胞癌の症例を経験した. 肺小細胞癌に対するカルボプラチンとイリノテカンでの化学療法は標準療法の1つであり, 骨髄抑制や腎機能障害などの副作用が少ない. 前立腺小細胞癌においても治療の選択肢となりえると考えられた.

本症例の要旨は, 第216回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した.

Table 1. Previously reported cases of small cell prostate cancer treated with irinotecan and carboplatin

報告者 (年)	年齢	PSA (ng/ml)	NSE (ng/ml) ProGRP (pg/ml)	転移部位	他治療	治療効果	転帰
藤井, 2008	74	100台で 変化なし	630 35.7	リンパ節	放射線, 内分泌	マーカー低下, リンパ節腫 脹消失, 排尿障害の改善	多発骨転移の出現 により治療継続中
山田, 2009	65	176.77	— 1,658	骨, 肝, リン パ節, 髄膜	内分泌	マーカー低下, 髄膜炎症状 消失, PS改善	記載なし
自験例, 2011	80	0.667	96 —	肝, 肺	内分泌	マーカー低下, 転移巣の縮 小	神経疾患により死 亡

基準値 NSE 6.0 (ng/ml) 未満, ProGRP 70 (pg/ml) 未満.

文 献

- 1) Palmgren JS, Karavadia SS and Wakefield MR : Unusual and underappreciated : small cell carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* **34** : 22-29, 2007
- 2) Oesterling JE, Hauzeur CG and Farrow GM : Small cell anaplastic carcinoma of the prostate : a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol* **147** : 804-807, 1992
- 3) Smith DC, Tucker JA and Trump DL : Hypercalcemia and neuroendocrine carcinoma of the prostate : a report of three cases and a review of the literature. *J Clin Oncol* **10** : 499-505, 1992
- 4) Culine S, El Demery M, Lamy PJ, et al. : Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. *J Urol* **178** : 844-848, 2007
- 5) Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. : Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **83** : 855-861, 1991
- 6) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346** : 85-91, 2002
- 7) Schmittel A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, et al. : A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* **22** : 1798-1804, 2011
- 8) Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. : Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer : a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* **26** : 4261-4267, 2008
- 9) Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. : Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer : clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* **27** : 2530-2535, 2009
- 10) Yamada T, Ohtsubo K, Mouri H, et al. : Combined chemotherapy with carboplatin plus irinotecan showed favorable efficacy in a patient with relapsed small cell carcinoma of the prostate complicated with meningeal carcinomatosis. *Int J Clin Oncol* **14** : 468-472, 2009
- 11) 藤井智浩, 原 綾英, 近藤典生, ほか : 前立腺小細胞癌に対する CPT-11 と CDDP もしくは CBDCA による治療経験. *泌尿器外科* **21** : 1177-1180, 2008
- 12) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al. : Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46** : 617-630, 1995

(Received on May 9, 2013)
(Accepted on September 27, 2013)