

de novo 前立腺神経内分泌腫瘍の1例

木瀬 英明¹, 白石 泰三²¹地方独立行政法人桑名市総合医療センター泌尿器科²地方独立行政法人桑名市総合医療センター病理診断科

A CASE OF DE NOVO NEUROENDOCRINE PROSTATE CANCER

Hideaki KISE¹ and Taizo SHIRAISHI²¹The Department of Urology, Kuwana City Medical Center²The Department of Pathology, Kuwana City Medical Center

A 56-year-old man visited our hospital with a chief complaint of worsening urinary pain after a treatment by another doctor. Prostate specific antigen (PSA) was 429.66 ng/ml, and computed tomography (CT) revealed multiple lymph node enlargement and multiple bone metastases. Prostatic adenocarcinoma (Gleason score 4+5) was detected on the first prostate biopsy. Based on these results, the clinical stage was determined to be cT4N1M1b Androgen deprivation therapy (ADT) was started, and PSA decreased to 0.03 ng/ml at 3 months, but micturition and perineal pain tended to worsen, and multiple liver metastases were confirmed on CT. The second biopsy examination was performed and a diagnosis of neuroendocrine prostate cancer (NEPC) was made. Chemotherapy for small cell lung cancer was immediately performed, but no response was seen, and he died 8 months after the first visit. Immunostaining of prostate tissue of the first biopsy revealed that de novo NEPC expressed both PSA and synaptophysin in tumor cells.

(Hinyokika Kiyo 67 : 113-118, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_3_113)

Key word : Neuroendocrine prostate cancer

緒 言

前立腺小細胞癌を含む前立腺神経内分泌腫瘍 (NEPC) は早期診断が困難であり, 発見時に転移を伴っている場合が多く, 予後不良な疾患である. アンドロゲン除去療法 (ADT) 施行中に発症し, 急速に増大する転移巣や肝転移の出現, あるいは神経内分泌腫瘍マーカーであるNSE, ProGRPの上昇によって, 治療誘導性前立腺神経内分泌腫瘍 (treatment related-NEPC) が疑われ, 再生検が行われ診断されることが多い. 一方で, 初回生検時に前立腺神経内分泌腫瘍 (de novo NEPC) と診断される場合はきわめて稀である^{1,2)}. しかし, 転移性NEPCの半数以上がde novo NEPCであったという報告もあることから³⁾, 前立腺癌を診断し治療する際には常に念頭におくことが必要である.

今回われわれは転移性前立腺癌の診断でADT治療中に, PSA値の改善に反して下部尿路症状が悪化したため再生検を施行, その際に初回生検時の病理組織を免疫染色しde novo NEPCの診断を得た症例を経験したので報告する.

症 例

患 者 : 55歳, 男性
主 訴 : 排尿時痛

既往歴 : 糖尿病

常用薬 : メトホルミン, ランソプラゾール

現病歴 : 20XX年7月, 排尿時痛を認めたため近医泌尿器科を受診した. 尿所見に異常はなく, 慢性前立腺炎の診断で加療を受けたが, 症状の改善を認めず会陰部痛なども加わってきたため, 1カ月後に当院総合内科を受診し当科紹介となった.

血液検査所見 : WBC 5,800/ μ l, Hb 14.6 g/dl, Plt 15.7×10^3 / μ l, CRP 0.02 mg/dl, LDH 165 IU/l, ALP 173 IU/l, PSA 429.66 ng/ml

尿検査 : pH 6.0, 尿蛋白 (-), 尿糖 (+), RBC 1~4/HPF, WBC \leq 1/HPF

直腸診 : 辺縁不整な硬結を触知した.

画像検査所見 :

MRI : 膀胱へ浸潤する前立腺全体に腫瘍病変を認めた (Fig. 1a).

CT : 肺, 肝臓転移は認められなかったが, 骨盤内リンパ節, 傍大動脈リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1b, c). また, に骨硬化像, 左腸骨に骨溶解像を認めた (Fig. 2a, b).

骨シンチグラム : 左腸骨, 寛骨臼部に異常集積を認めた (Fig. 2c).

入院後経過 : 前立腺生検を施行したところ, 12本中8本から前立腺癌が検出され, highest Gleason score は $4 + 5 = 9$ であった (Fig. 3a). 以上から前立腺癌

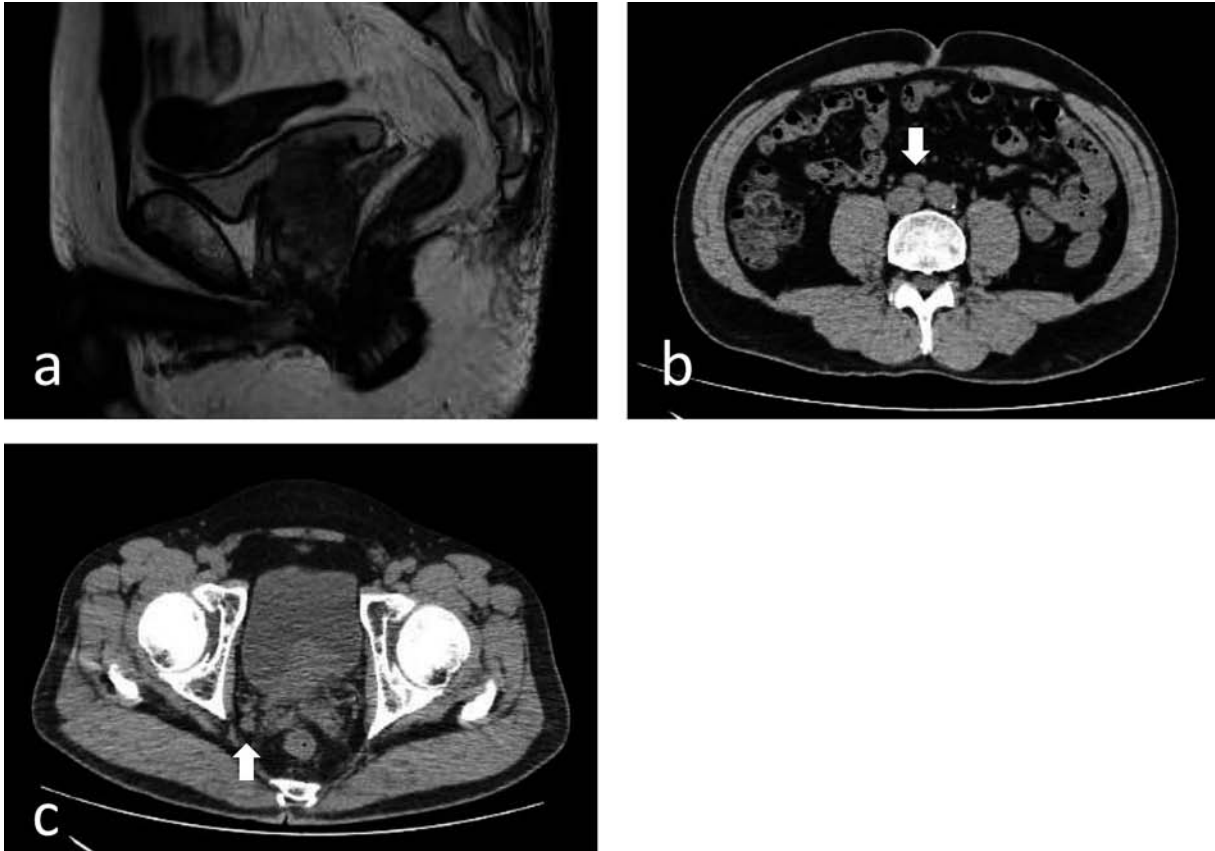


Fig. 1. Imaging studies at the initial visit. a: MRI showed the invasion of prostate cancer to the bladder (arrow). CT showed paraortic (b) and internal iliac lymph node enlargement (c).

cT4N1M1b と診断し、デガレリクス酢酸塩 240 mg (1 カ月後からは 80 mg/月)、ピルタミド 80 mg/日、デノスマブ 120 mg/月の投与を開始した。治療開始から 1 カ月後には PSA は 4.3 ng/ml まで下降したが、排尿時痛は改善せず、畜尿時陰部痛も出現してきたため、プレガバリンの投与を開始した。また、ピカルタミドで GPT 上昇を認めたため、アビラテロン酢酸エステルに変更した。治療開始から 2 カ月目には PSA は 0.152 ng/ml まで下降したが、下部尿路症状に加え、全身痛を訴えるようになった。治療開始 3 カ月目には PSA は 0.03 ng/ml まで低下し、CT にてリンパ節転移の縮小が認められ (Fig. 4a)、頭部 CT にも異常は認められなかったが、新たに多発肝転移 (Fig. 4b) と骨硬化像の増大が確認された (Fig. 4c, d)。また、ProGRP 142,000 pg/ml (基準値 81 未満)、NSE 135 ng/ml (基準値 16.3 以下) と高値であったため、NEPC を疑い前立腺再生検を施行した。腫瘍細胞は管腔構造を保持していたが免疫染色では PSA 陰性、synaptophysin 陽性であったため NEPC と診断した (Fig. 5a~c)。その際に初回生検時の前立腺組織も同様に免疫染色を施行したが、初回生検時の病理組織においても、PSA と synaptophysin の双方陽性となる腺癌と低分化な腫瘍細胞群が認められた (Fig. 3b, c)。直ちに当院倫理委員会の承諾を得てシスプラチン (80

mg/m² day 1) とエトポシド (100 mg/m² day 1, 2, 3) の投与を開始した。1 クール終了後の PSA は 0.019 ng/ml, ProGRP は 299,000 pg/ml, NSE は 43.0 ng/ml であったが、グレード 3 の全身倦怠と血小板減少、好中球減少を認めたため、2 クール目からはカルボプラチン (5 AUC day 1) とエトポシド (80 mg/m² day 1, 2, 3) に変更した。投与後の ProGRP は 499,100 pg/ml, NSE は 103 ng/ml であり、やはりグレード 3 の全身倦怠を認めたため、次クールからはイリノテカン塩酸塩単独 (100 mg/m² day 1, 8, 15) の投与に変更した。また、排尿時痛が増強するため、局所症状緩和を目的として前立腺への局所放射線照射 (30 Gy) を施行した。放射線照射により局所症状は緩解したが、下肢浮腫と腹水、低アルブミン血症、血小板減少が悪化し灰白色便が認められるようになった。また、全身状態も悪化し肝転移も増大傾向のため治療継続は断念し、在宅での best supportive care としたが、退院 1 週間後から黄疸と意識混濁が起り、さらに 1 週間後の当科初診から 8 カ月目に自宅で永眠された。

考 察

前立腺小細胞癌を含む NEPC は症例数が少なく不明な点が多いため、診断や治療に苦慮することが少なくない。World Health Organization は 2016 年に NEPC

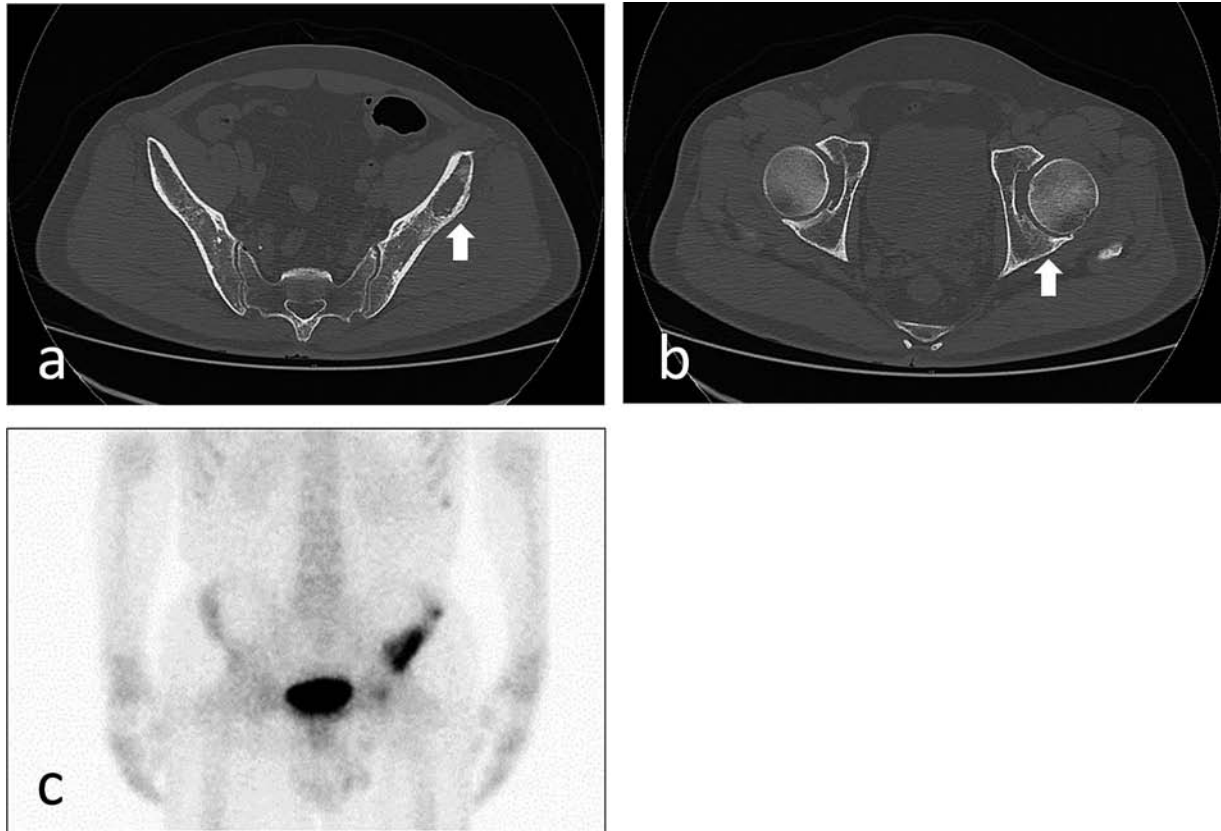


Fig. 2. Imaging studies at the initial visit. CT showed osteolytic lesion in the left iliac bone (a) and an osteoblastic lesion in the left acetabulum (b). Bone scintigraphy showed hot spot lesions of the pelvic bone (c).

を、①神経内分泌分化を伴う腺癌、②Paneth cell 様細胞分化を伴う腺癌、③高分化神経内分泌腫瘍（カルチノイド）、④小細胞癌、⑤大細胞癌の5つに分類している⁴⁾。一方で本邦の前立腺癌取り扱い規約第4版（2010年）における前立腺悪性腫瘍の組織学的分類では、NEPCの分類はなく、小細胞癌の項目の中に、〈通常の前立腺癌の中で部分的に神経内分泌分化を示すものは所見として記載する。このほかに神経内分泌腫瘍としてカルチノイドなどがある。〉と記載されている⁵⁾。前立腺癌の診断時にNEPCと診断される de novo NEPCは0.06～2%と報告されているが^{1,2)}、初回生検でsynaptophysinなどの神経内分泌腫瘍に対する免疫染色が施行されることが稀であることを考慮すると、実際はもう少し多いことが予測される。Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースに基づいた解析では、2004～2013年の間に前立腺癌と診断された510,913人中309人（0.06%）が de novo NEPCと診断されており、このうち186人（60.2%）が小細胞癌、123人（39.8%）が非小細胞癌と診断されている²⁾。また、Conteducaらは87例の転移性NEPCを解析し、54%が de novoであったと報告している³⁾。一方で、ADT施行中に17～30%が治療誘導性前立腺神経内分泌腫瘍（t-NEPC）を発生することが報告されているが¹⁾、ADTだけではなく放射線

療法⁶⁾や化学療法⁷⁾によっても神経内分泌分化が誘導されることも報告されている。

NEPCの発生メカニズムは十分には解明されていないが、大きく分けて2つであると推定されている。1つは、腫瘍幹細胞から神経内分泌分化を伴った小細胞癌や腺癌が発生してくるものであり⁸⁾、de novo NEPCの発生メカニズムと考えられる。もう1つは、治療中に細胞の可塑性と遺伝子の再プログラム化がおり、幹細胞様機能を獲得することによってADT抵抗性のNEPCへ形質転換することであり⁹⁾、t-NEPCの発生機序と考えられる。腺癌の診断からNEPCへ移行する期間の幅は大きく数カ月～数年であるが^{10,11)}、可能な限り早期にNEPCの診断をすることが必要であることは言うまでもない。前述のSEERのデータでは、de novo NEPCの診断時すでに64.1%に転移を認め、生存期間の中央値は10カ月であった。転移を認めない症例のうち42.3%は局所放射線治療、18.9%は前立腺全摘術を受けているが、前立腺全摘群が生存期間の有意な延長を認めている²⁾。また、米国のNational Cancer Databaseでは、2004～2015年に集計された1,380,357人の前立腺癌のうち、NEPCは1,585人（0.1%）が登録されており、転移の有無や治療法が不明、あるいは化学療法を受けていない症例を除いた657人について解析が行われている。診断時にすでに

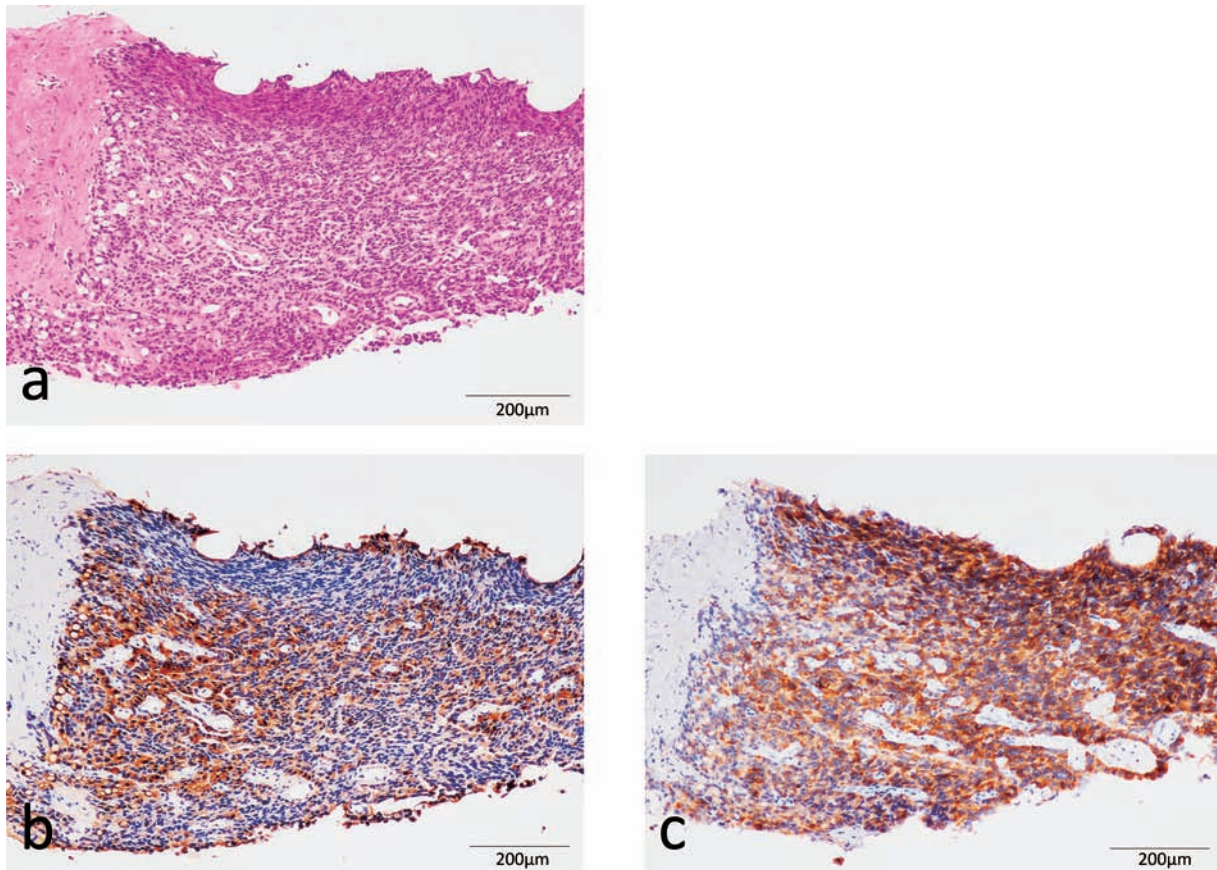


Fig. 3. a: Pathological examination of the first biopsy showed adenocarcinoma. Immunohistochemical staining was positive for PSA (b) and synaptophysin (c).

リンパ節転移 (60.1%) や臓器転移 (70.0%) が認められており、生存期間の中央値は12カ月と報告されている。転移を認めない症例に関しては、50 Gy 以上の局所放射線照射が生存期間を有意に延長している¹²⁾。化学療法に関しては、NCCN 前立腺癌ガイドラインでは小細胞肺癌に準じた化学療法を推奨しており¹³⁾、ファーストラインではプラチナ製剤とエトポシドまたはイリノテカンの併用療法が施行されることが多いが、有効な化学療法がないのが現状である。また、初回治療をドセタキセル+シスプラチン、2次治療をシスプラチン+エトポシドを使用し後者のみよりも予後が延長した報告もある¹⁴⁾。また、セカンドラインとしては、再発性肺癌治療薬に有効性のあるアムルピシンが用いられ、長期生存例も報告されている¹⁵⁾。

de novo NEPC に関しては本邦では報告が少なく、一般に初回の前立腺または転移部位生検において小細胞癌が確認された場合に診断が得られている¹⁶⁻¹⁸⁾。当症例の初回生検の H/E 染色では、融合腺管状に異型細胞の増生が認められ Gleason score は 4+5 と診断したが、その後の免疫染色において PSA と synaptophysin の双方陽性であり (Fig. 3b, c)、治療前にすでに前立腺癌が神経内分泌分化を起こしていたことが示された。一方で、再生検時の病理組織では PSA の発

現は消失し (Fig. 5b)、すべての腫瘍細胞で synaptophysin が強陽性となっていた (Fig. 5c)。細胞形態に関しては、初回生検時は採取組織のほとんどを腺癌が占拠していたが、再生検時は腫瘍の占拠率は低下し、腫瘍細胞がマクロファージの集簇巢に置換された部位も認められた。また、腫瘍細胞は融合腺管構造をもつ低分化腺癌とリボン状、孤細胞性に異型細胞の増生を認めており、ADT によって神経内分泌腫瘍に分化あるいは置換されたことが示唆された。

化学療法は小細胞肺癌の標準化学療法であるプラチナ製剤とエトポシド、イリノテカンを用いたが、ほとんど反応が見られず有害事象が顕著に出現し、全身状態も悪化したため、それ以降の治療を行うことができなくなった。肝転移が出現する前に NEPC の診断ができれば、アムルピシンやドセタキセルも使用できたのではないかと悔やまれる。近年では伸展型小細胞肺癌に対し、カルボプラチンとエトポシドの標準化学療法に免疫チェックポイント阻害剤であるアテゾリズマブを併用¹⁹⁾あるいは、デュルバルマブの併用²⁰⁾が全生存率を有意に延長することが報告されたので、今後はこれらの薬剤の使用も考慮する必要がある。また、NCCN ガイドラインでは、臓器転移性 CRPC に対して、NEPC 検索のための生検可能な転移部位の検索を

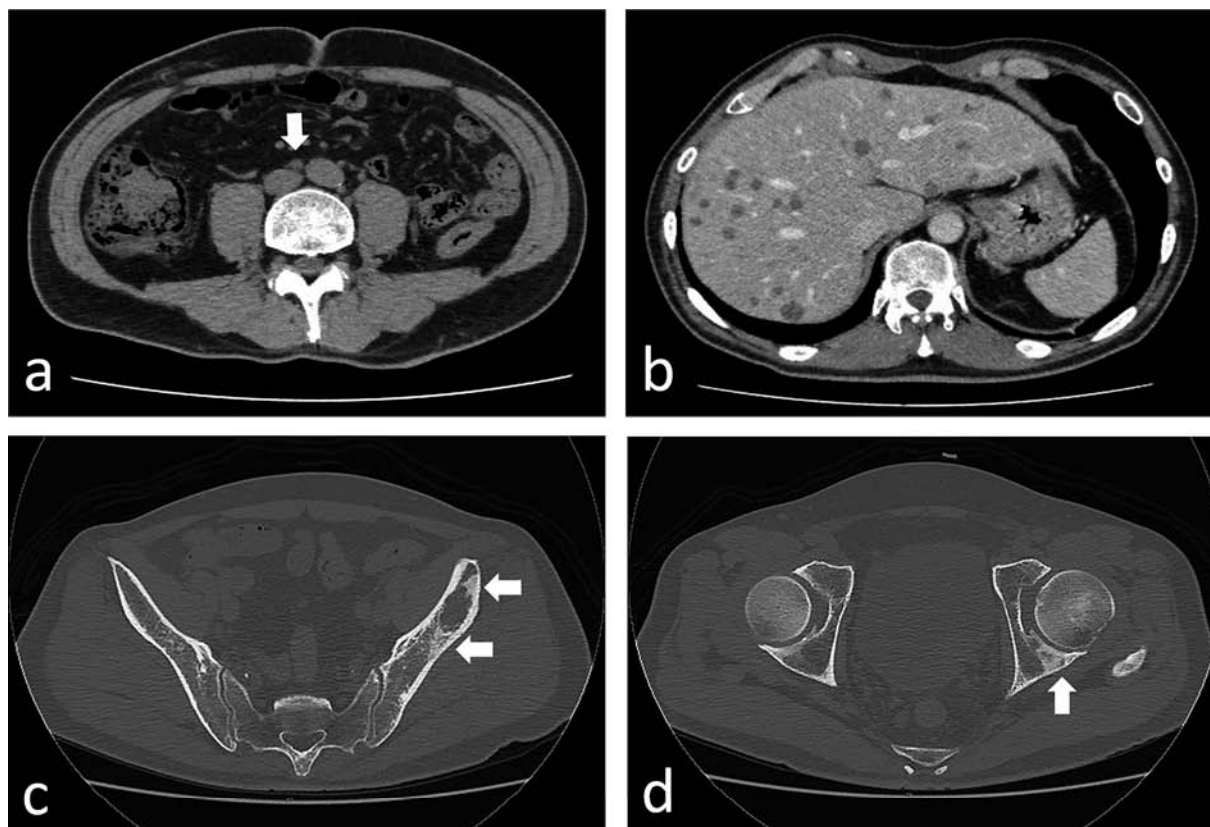


Fig. 4. Three months after the ADT, CT showed reduced size of paraaortic lymph node (a), multiple liver metastases (b), new osteoblastic lesions in the left iliac bone (c) and enlarged osteoblastic lesion in the left acetabulum (d).

推奨している¹³⁾。しかし、最も重要なことは転移する前に神経内分泌腫瘍を診断して治療に入ることである。de novo NEPC の診断時の PSA 中央値が 3.34 (0.16~15.4) ng/ml と通常の転移性前立腺癌と比較して非常に低いことが報告されている³⁾。当症例では初診時の PSA は高値で NEPC を疑うことができなかったが、低分化あるいは転移性でありながら PSA が低ければ、積極的に初回生検時に免疫染色を追加することや、神経内分泌腫瘍のマーカーである NSE, ProGRP の測定を考慮するとともに、ADT 施行中の PSA 値低下と矛盾する臨床症状があった場合は、可能な限り早期に再生検を行うことを念頭に置いておく必要があると考えられた。

結 語

初診時に診断が困難であった de novo NEPC の 1 症例を報告した。High grade 前立腺癌に対しては、NEPC の可能性を念頭に置いて診断と加療を行う必要があると考えられた。

文 献

1) Patel GK, Chugh N and Tripathi M : Neuroendocrine differentiation of prostate cancer—an intriguing example of tumor evolution at play—. *Cancers (Basel)* **11** :

1405-1431, 2019

- 2) Zaffuto E, Pompe R, Zanaty M, et al. : Contemporary incidence and cancer control outcomes of primary neuroendocrine prostate cancer: a SEER database analysis. *Clin Genitourin Cancer* **15** : 793-800, 2017
- 3) Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, et al. : Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* **121** : 7-18, 2019
- 4) Epstein JI, Amin MB, Evans AJ, et al. : WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th Edition 172-174, 2016
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編 : 前立腺癌取扱い規約, 第 4 版, p 63, 金原出版, 2010
- 6) Bonkhoff H : Factors implicated in radiation therapy failure and radiosensitization of prostate cancer. *Prostate Cancer* **593241** : 1-12, 2012
- 7) Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, et al. : Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer* **88** : 2590-2597, 2000
- 8) Palapattu GS, Wu C, Silvers CR, et al. : Selective expression of CD44, a putative prostate cancer stem cell marker, in neuroendocrine tumor cells of human prostate cancer. *Prostate* **69** : 787-798, 2009
- 9) Zou M, Toivanen R, Mitrofanova A, et al. : Transdifferentiation as a mechanism of treatment resistance in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Discov* **7** : 736-749, 2017

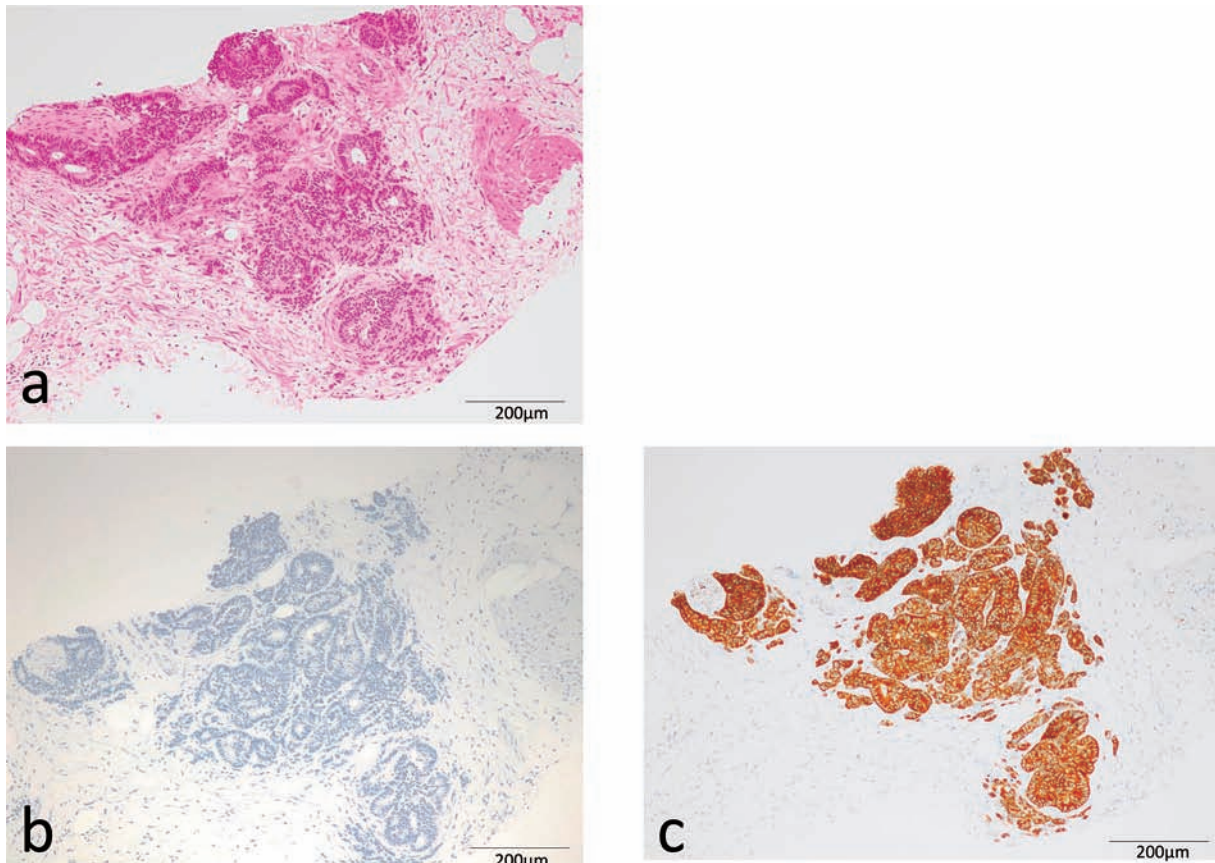


Fig. 5. a: Pathological examination of the second biopsy showed adenocarcinoma. Immunohistochemical staining was negative for PSA (b) and positive for synaptophysin (c).

- 10) B Têtu, J Y Ro, A G Ayala, et al: Small cell carcinoma of the prostate: Part I: a clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* **59**: 1803-1809, 1987
- 11) Wang W and Epstein JI: Small cell carcinoma of the prostate: a morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* **32**: 65-71, 2008
- 12) Metzger AL, Abel S, Wegner RE, et al.: Patterns of care and outcomes in small cell carcinoma of the prostate: a national cancer database analysis. *Prostate* **79**: 1457-1461, 2019
- 13) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer, version 4, 2019
- 14) Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al.: Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* **19**: 3621-3630, 2013
- 15) 大澤華織, 柚原一哉, 小鷹博人, ほか: 二次治療としてのアムルピシンが効果を示した前立腺小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **66**: 121-125, 2020
- 16) 影山 進, 成田充弘, 金 哲將, ほか: 前立腺小細胞癌の3例: 本邦報告例による予後解析. *泌尿紀要* **52**: 809-815, 2006
- 17) 風間 明, 斎藤俊弘, 石川晶子, ほか: 抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH) を来たした前立腺小細胞癌の1例. *日泌尿会誌* **109**: 233-236, 2018
- 18) 高橋信二, 及川 希, 波多野吉治, ほか: 尿細胞診で発見された前立腺の神経内分泌癌の1例. *日臨細胞会誌* **43**: 75-78, 2004
- 19) Horn L, Mansfield AS, Szczenińska A, et al.: First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **379**: 2220-2229, 2018
- 20) Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al.: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* **394**: 1929-1939, 2019

(Received on August 19, 2020)
(Accepted on November 26, 2020)