

## 前立腺神経内分泌癌の1例

高見澤重彰<sup>1,2</sup>, 斑目 旬<sup>1</sup>, 小林 徳朗<sup>1</sup>  
 倉内 崇至<sup>2,3</sup>, 前田 重孝<sup>3</sup>, 中條 洋<sup>3</sup>  
 松原 伸晃<sup>4</sup>, 木村 高弘<sup>2</sup>, 潁川 晋<sup>2</sup>

<sup>1</sup>守谷慶友病院泌尿器科, <sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科

<sup>3</sup>JCHO さいたま北部医療センター泌尿器科, <sup>4</sup>国立がん研究センター東病院腫瘍内科

### NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION OF PROSTATE CANCER: A CASE REPORT

Shigeaki TAKAMIZAWA<sup>1,2</sup>, Jun MADARAME<sup>1</sup>, Tokuro KOBAYASHI<sup>1</sup>,  
 Takashi KURAUCHI<sup>2,3</sup>, Shigetaka MAEDA<sup>3</sup>, Hiroshi NAKAJO<sup>3</sup>,  
 Nobuaki MATSUBARA<sup>4</sup>, Takahiro KIMURA<sup>2</sup> and Shin EGAWA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Moriya Keiyu Hospital

<sup>2</sup>The Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

<sup>3</sup>The Department of Urology, JCHO Saitama Northern Medical Center

<sup>4</sup>The Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital East

A 79-year-old man underwent a transrectal prostate needle biopsy with a prostate-specific antigen (PSA) level of 12.0 ng/ml. He was diagnosed with adenocarcinoma (Gleason score 4 + 3, cT3aN0M0) and underwent radiation therapy. Eight months later, he was administered hormone therapy because of a rise in PSA level to 8.4 ng/ml. One year and 5 months later, he experienced back pain, and computed tomography revealed multiple lymphadenopathies and irregular prostate enlargement. The PSA level was 0.097 ng/ml. Re-biopsy of the prostate and biopsy of the lymph node were performed. Pathological examination revealed neuroendocrine differentiation of the prostate. The disease progressed rapidly, and the patient died 4 months after the biopsy. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer is rare, and its development may not be consistent with PSA levels. Therefore, periodic imaging examinations should be conducted, even when PSA levels are low.

(Hinyokika Kiyo 67 : 465-469, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_67\_10\_465)

**Key words :** Neuroendocrine differentiation, Prostate cancer

### 緒 言

前立腺癌の神経内分泌癌への分化は稀で前立腺上皮性腫瘍の1%以下の頻度であり<sup>1)</sup>, しばしば診断に苦慮する. 今回前立腺腺癌治療中に神経内分泌分化を来した症例を経験したので報告する.

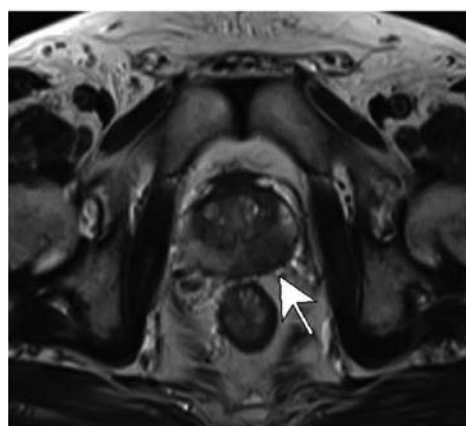
### 症 例

患 者 : 79歳, 男性

主 訴 : PSA 高値

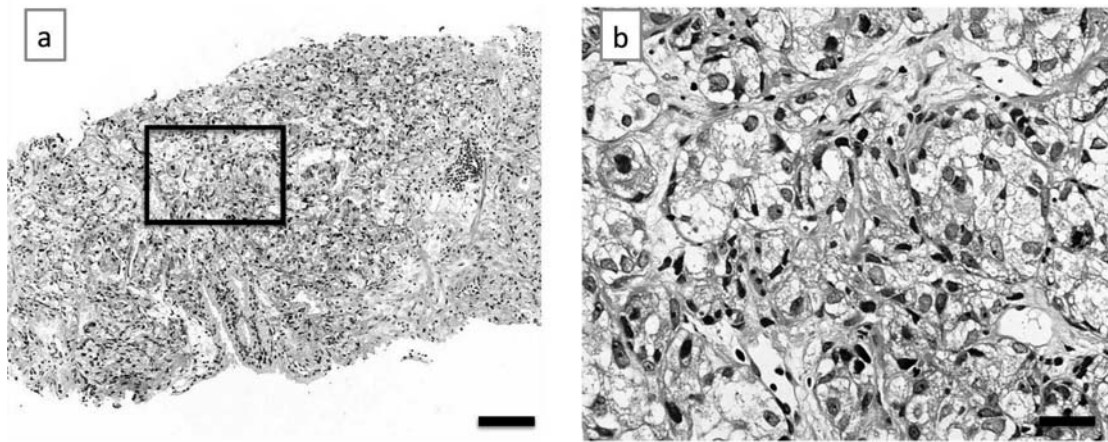
既往歴 : 高血圧症, 高脂血症, 腎機能障害, 高尿酸血症, 緑内障

2012年6月, 糖尿病にて近医通院中に PSA 12.0 ng/ml を指摘され, 同年7月当院初診となる. 骨盤部造影 magnetic resonance imaging (MRI) にて前立腺左葉辺縁域背側に T2WI で低信号, 造影で早期濃染を示す領域が認められた (Fig. 1). 膀胱側は被膜に包まれるが尖部はやや不整で被膜外浸潤が疑われた. PI-



**Fig. 1.** Contrast-enhanced MRI (T2WI) of abdomen. The arrow indicates a low-signal area in the left posterior peripheral zone of the prostate.

RADS カテゴリー4であった. 同月に経直腸の前立腺針生検を施行し, 泌尿器病理医による診断は



**Fig. 2.** Primary prostate biopsy performed in 2012. (a) HE scale bar 200  $\mu\text{m}$ . (b) HE scale bar 50  $\mu\text{m}$ .

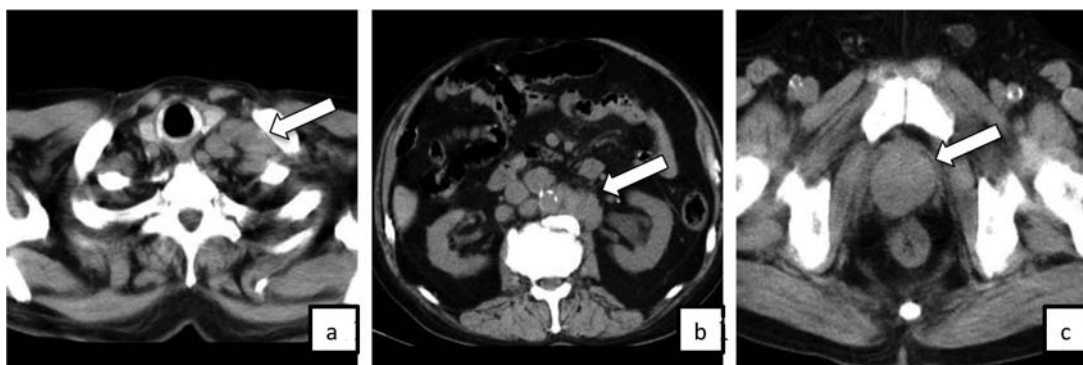
adenocarcinoma, Gleason score 4 + 3, 陽性コア 4 / 12 本, 壊死を伴い腫瘍細胞が集簇状胞巣となり出現していた (Fig. 2). 全身骨シンチグラフィー, 胸腹部 CT で明らかな転移はなく cT3aN0M0 と診断した. 同年 9 月より患者希望によりリンパ節を除いた前立腺局所へ外照射単独療法 70 Gy/35回を施行した. 2013年 1 月に PSA 5.3 ng/ml まで低下した後は上昇を続け, 同年 5 月に PSA 8.4 ng/ml まで上昇した. 胸腹部単純 CT では明らかな転移を認めず, ビカルタミド 80 mg/日を開始し PSA 0.11 ng/ml まで低下した.

2014年10月腰痛を主訴に他院整形外科を受診した. 腹部単純 CT (Fig. 3) および MRI で左鎖骨上窩・縦隔・傍大動脈・両側外腸骨・閉鎖・総腸骨リンパ節腫脹と左水腎症, 傍大動脈リンパ節に巻き込まれる尿管, 前立腺右葉背側の不整形な腫大を認めた. 撮影範囲内の骨において明らかな骨硬化や破壊像は認めなかった. 全身骨シンチグラフィーでは骨盤に生理的集積以外の集積増加が疑われた. 血液検査所見 (腫瘍マーカー) は血清 NSE 236 ng/ml, CEA 37.6 ng/ml, 可溶性 IL-2 レセプター 1,320 U/ml と高値で, PSA 0.097 ng/ml であった. 神経内分泌腫瘍, 消化器癌などのリンパ節転移または悪性リンパ腫が鑑別に挙がっ

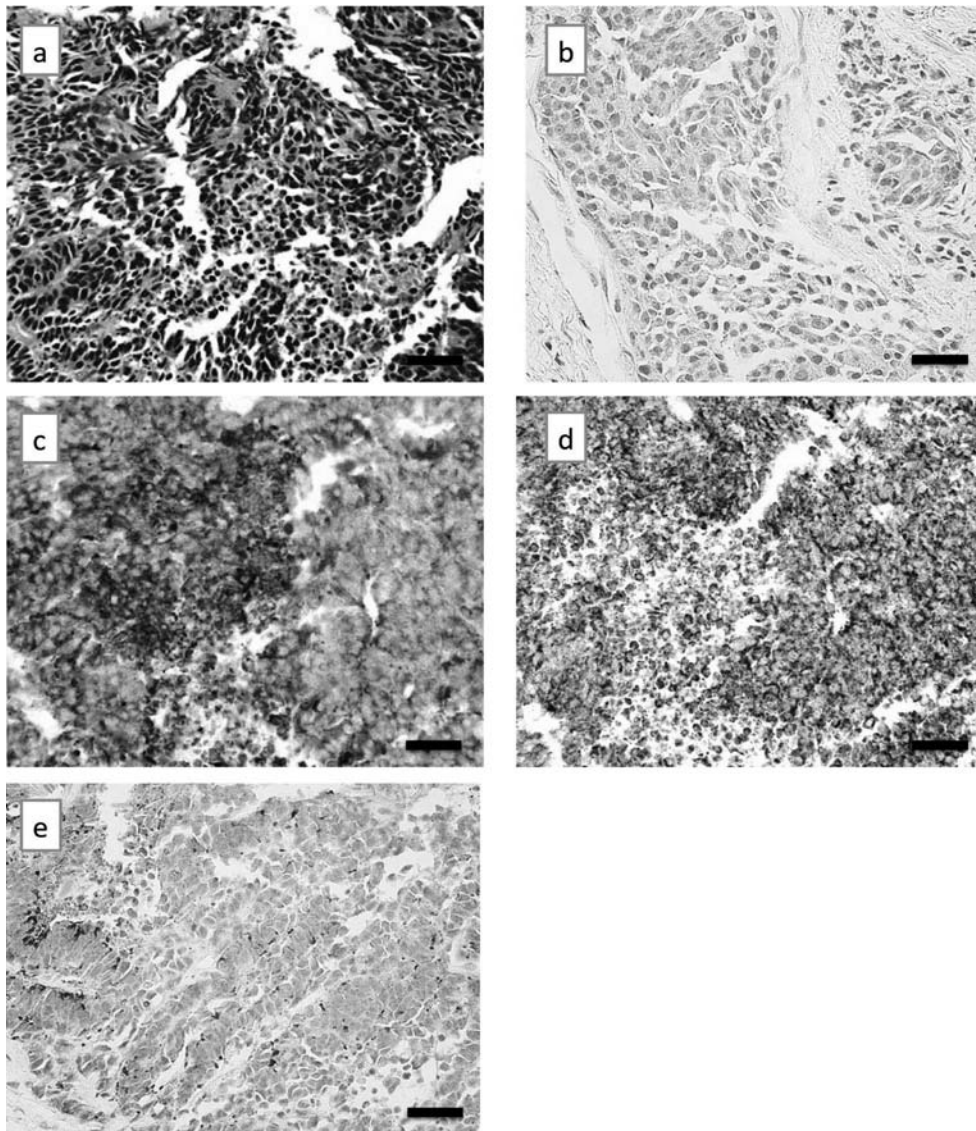
た. 消化管内視鏡検査では異常は認めず, 左鎖骨上窩リンパ節細胞診では class V・低分化腺癌の疑いであった. 以上より神経内分泌腫瘍を疑い, 2014年12月, 経直腸的前立腺針生検・頸部リンパ節生検を施行した. 前立腺再生検の病理所見 (Fig. 4) では前立腺組織は腺管形成傾向が乏しく充実性胞巣で壊死傾向を伴う浸潤性腺癌であった. NSE 染色陰性であったが, synaptophysin や Chromogranin A 染色は陽性, 同部位で P504S 陽性を示す部分があり神経内分泌分化が示唆された. 頸部リンパ節病理学的所見 (Fig. 5) はほとんどが転移癌で前立腺に形態学的類似性があり, 免疫染色で NSE 陰性・PSAP 陰性・P504S 陽性, synaptophysin 染色陽性, Chromogranin A 陽性を認めた.

以上より前立腺癌のリンパ節転移と神経内分泌分化と診断し, 腫瘍内科でのシスプラチンおよびエトキシドによる化学療法を提案したが希望しなかった. 緩和医療を行い, 2015年 4 月永眠した. また, 初回前立腺生検の標本をレトロスペクティブに評価したところ神経内分泌分化を示唆する所見はなかった.

## 考 察



**Fig. 3.** Thoracoabdominal plane CT. Arrows indicate enlargement of the left supraclavicular lymph nodes (a), the paraaortic lymph nodes (b), and irregular enlargement of the prostate (c).



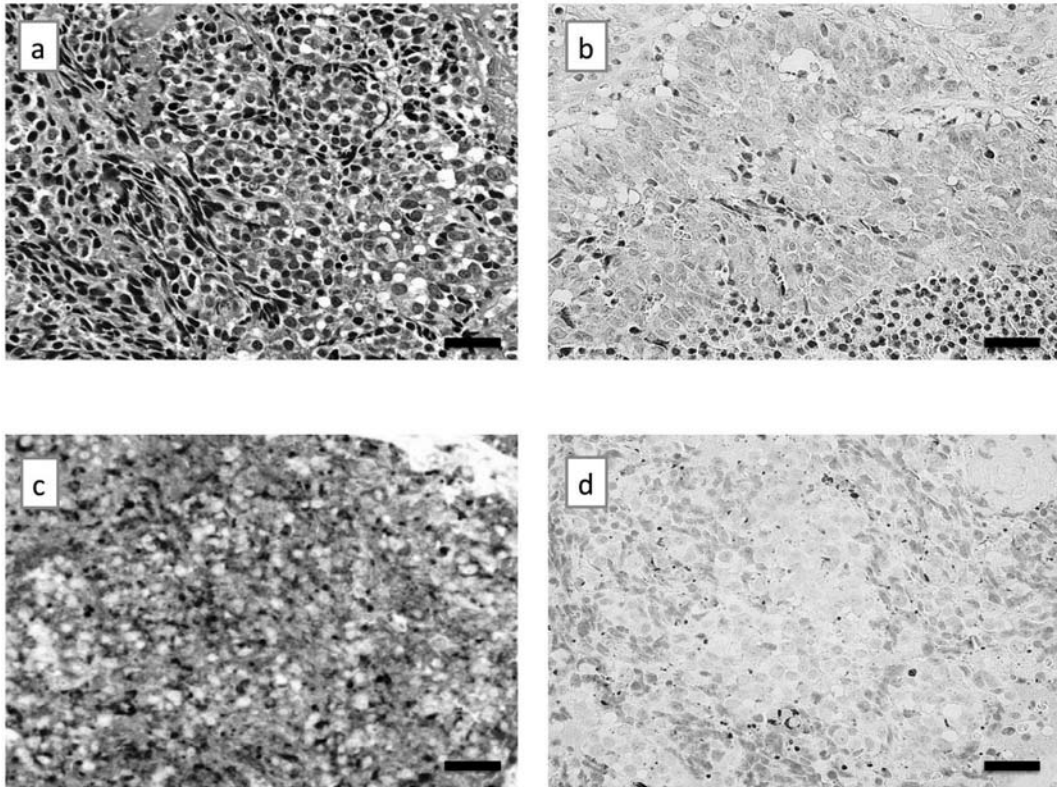
**Fig. 4.** Re-biopsy of the prostate in 2014; scale bar 50  $\mu\text{m}$ . (a) HE Invasive adenocarcinoma. A solid nest of prostate cancer cells with necrosis lacking gland formation. (b) Negative staining for NSE. (c) positive staining for Synaptophysin. (d) Positive staining for P504S. (e) Positive staining for chromogranin A in the cytoplasm.

前立腺神経内分泌癌は予後の悪い疾患である。病勢を反映するマーカーとしては血清 NSE や ProGRP があり, ProGRP は早期に上昇するとされる。両者の値は並行して推移しない症例もあるとされる<sup>1)</sup>。一方で PSA は病勢に一致せず, Marcus らの報告では神経内分泌癌患者の51.8%で PSA 5 ng/ml 以下であったという<sup>2)</sup>。

病理学的には WHO 分類において小細胞癌, 大細胞癌, カルチノイドまたはカルチノイド様腫瘍, 前立腺癌に神経内分泌分化を伴ったものに分類される。しかし近年, 診断にはばらつきがあり, これまでの分類では前立腺内分泌癌の特徴を捉えきれず分類しきれない点があること, 必要以上に悪性と解釈されてしまう恐れがあること<sup>3)</sup>から Epstein らは, (i) 神経内分泌分化を伴う通常の前立腺癌, (ii) カルチノイド腫瘍,

(iii) 大細胞神経内分泌癌, (iv) 小細胞癌, (v) パネート細胞神経内分泌分化を伴う腺癌, (vi) 混合神経内分泌癌-腺房腺癌の6種に分類することを提唱している<sup>4)</sup>。

これまで, 前立腺癌治療に関連する神経内分泌分化はアンドロゲン除去, 放射線治療, あるいは cAMP や IL-6 の刺激により誘導されることが示されてきた<sup>5)</sup>。その機序として治療により腺癌から分化した神経内分泌癌のクローンが, 選択圧によりもともとの腺癌に置き換わって増殖することで全体としてアンドロゲン受容体 (AR) の発現が低く, 小細胞癌の形態を持つ神経内分泌癌が優位となる可能性が示唆されている<sup>6)</sup>。しかし, 近年, 神経内分泌癌の新たな発生機序として, 癌関連分子の発現や DNA メチル化などのエピジェネティックな変化により腫瘍細胞全体が性質を

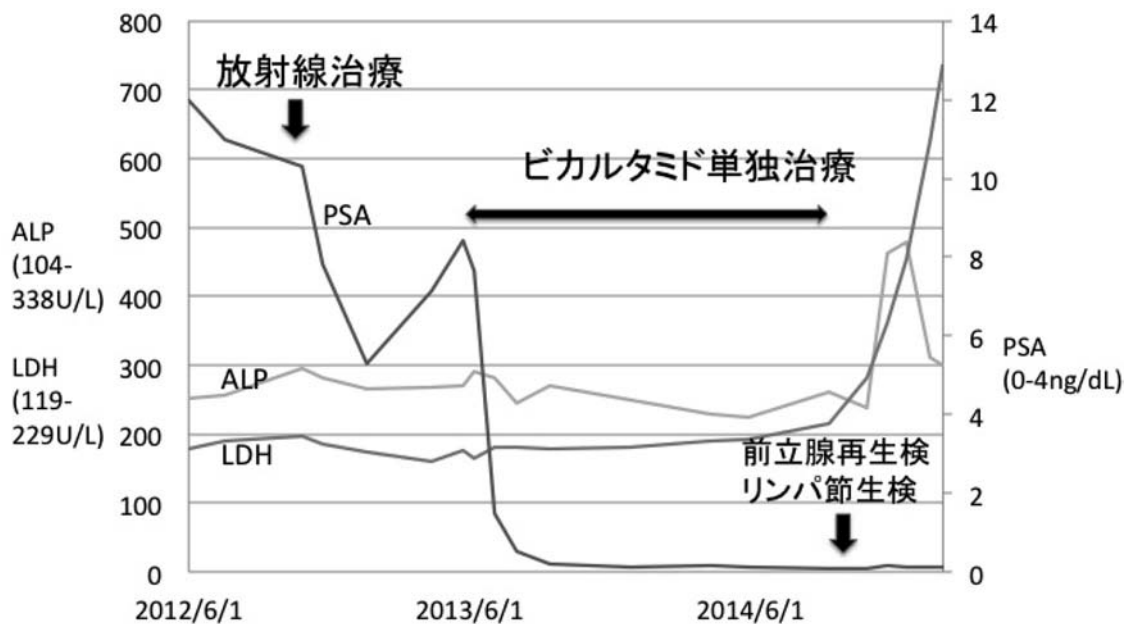


**Fig. 5.** Lymph node biopsy in 2014; scale bar 50  $\mu$ m. (a) HE. (b) Negative staining for NSE. (c) Positive staining for Synaptophysin. (d) Weakly positive staining for chromogranin A. Positive findings on the cytoplasmic surface at the margin of the nest.

変化させる lineage plasticity という考えが提唱された<sup>7)</sup>。がん抑制遺伝子 RB1 および TP53 の欠損により腫瘍の増殖と神経内分泌癌への分化を促進させるとも言われている<sup>8)</sup>。MYCN および AURKA 癌遺伝子の発現も神経内分泌分化を誘導すると報告されている<sup>9)</sup>。以上の機序により CRPC から神経内分泌癌の形態を示し、ARからのシグナルを弱めさらに神経内

分泌マーカーを発現する腫瘍を生じさせると考えられている<sup>7)</sup>。

本症例では内分泌療法導入後急激な経過を辿った。初回生検で神経内分泌分化を示唆する所見はなく、これらは従来の腺癌からのクローン化を支持せず、エピジェネティックな変異による神経内分泌癌が生じた可能性が示唆される。ただし、小細胞の性質を持つ内分



**Fig. 6.** Treatment progress and changes in blood test findings.

泌癌では約10%で神経内分泌マーカーの欠如を認めると報告されており<sup>10)</sup>, どちらの説の可能性も残される。

前立腺神経内分泌癌は非常に進行が早いため診断時にすでに転移を有していることも多く<sup>11)</sup>, 神経内分泌癌の診断から生存期間の中央値は7カ月(範囲0.5~63カ月)とされている<sup>12)</sup>。さらに近年, 強力な新規AR標的薬のアピラテロンやエンザルタミドの使用が増加したことで, 治療に関連する神経内分泌分化を増加させるという危惧もある<sup>7)</sup>。これまで前立腺癌の初期診断から神経内分泌癌の診断までは中央値20カ月(範囲1~144カ月)であると報告されている<sup>12)</sup>。本症例も過去の報告同様, 内分泌治療開始後に急激な転移を来たす経過を辿る症例であった。前立腺癌治療に関わる神経内分泌分化であるが, 新規AR標的薬は使用しておらず, 前治療は放射線とビカルタミドであった。Fig. 6のように経過しリンパ節転移を認めた。神経内分泌癌の診断からは4カ月で死亡に至ったが, これは過去の報告<sup>12)</sup>より短いものであった。本症例では内分泌療法導入後PSA値は低値で安定していたため, 画像検査が施行されておらず, 腰痛をきっかけに多発転移の状態で神経内分泌腫瘍が診断されている。ガイドラインでは内分泌治療中6~12カ月ごと定期的にまたは症状出現時に全身骨シンチグラフィなどの画像検査は勧められている<sup>13)</sup>。神経内分泌分化を早期に発見するためにも定期的な画像診断が必要と思われる。

## 結 語

前立腺癌神経内分泌癌は稀であり<sup>1)</sup>, われわれは急激な転移を来たす経過を辿る症例を経験した。神経内分泌分化では治療経過の中でPSA推移に一致しない可能性もあり, 本症例の経過からも定期的な画像検査の必要性が示唆された。

## 文 献

- 1) 大川瑞穂, 芦荊大作, 咲間隆裕, ほか: 比較的長期生存した原発性前立腺癌の1例. 泌尿器外科 **25**: 1235-1238, 2012
- 2) Marcus MD, Goodman M, Jani BA, et al.: A compre-

- hensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* **15**: 283-288, 2012
- 3) Fine WS: Neuroendocrine tumors of the prostate. *Modern Pathol* **31**: 122-132, 2018
  - 4) Epstein JI, Amin MB, Beltran H, et al.: Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* **38**: 756-767, 2014
  - 5) Xie S, Lin H, Ni J, et al.: Regulation of interleukin-6-mediated PI3K activation and neuroendocrine differentiation by androgen signaling in prostate cancer LNCaP cells. *Prostate* **60**: 61-67, 2004
  - 6) Akamatsu S, Inoue T, Ogawa O, et al.: Clinical and molecular features of treatment-related neuroendocrine prostate cancer. *Int J Urol* **25**: 345-351, 2018
  - 7) Yamada Y and Beltran H: Clinical and biological features of neuroendocrine prostate cancer. *Curr Oncol* **23**: 15, 2021
  - 8) Tsai H, Morais C, Alshalalfa M, et al.: Cyclin D1 loss distinguishes prostatic small cell carcinoma from most prostatic adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* **21**: 5619-5629, 2015
  - 9) Beltran H, Rickman SD, Park K, et al.: Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov* **1**: 487-495, 2011
  - 10) Shehabeldin NA and Ro YJ: Neuroendocrine tumors of genitourinary tract: recent advances. *Ann Diagn Pathol* **42**: 48-58, 2019
  - 11) 影山 進, 成田充弘, 金 哲将, 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
  - 12) Wang TH, Yao HY, Li GB, et al.: Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis—a systematic review and pooled analysis—. *J Clin Oncol* **32**: 3383-3390, 2014
  - 13) NCCN guidelines Prostate Cancer. Version 2.2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) (参照2021-06-20)

(Received on January 18, 2021)  
(Accepted on June 24, 2021)