

多臓器転移を来たした前立腺神経内分泌癌に対して 集学的治療により長期生存が得られた 1 例

藤田 晃輝¹, 加藤 実¹, 小杉 悠貴¹, 関戸 美真¹
松井 七海¹, 増田 一輝¹, 山本 匠真¹, 松江 泰佑¹
井口 圭子¹, 行松 直¹, 大年 太陽¹, 山崎 健史¹
鞍作 克之¹, 孝橋 賢一², 内田 潤次¹

¹大阪公立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

²大阪公立大学大学院医学研究科診断病理・病理病態学

A CASE OF METASTATIC PROSTATE CANCER WITH NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION WITH LONG-TERM SURVIVAL AFTER MULTIDISCIPLINARY THERAPY

Koki FUJITA¹, Minoru KATO¹, Yuki KOSUGI¹, Yoshimasa SEKIDO¹,
Nanami MATSUI¹, Kazuki MASUDA¹, Shoma YAMAMOTO¹, Taisuke MATSUE¹,
Keiko IGUCHI¹, Nao YUKIMATSU¹, Taiyo OTOSHI¹, Takeshi YAMASAKI¹,
Katsuyuki KURATSUKURI¹, Kenichi KOHASHI² and Junji UCHIDA¹

¹The Department of Urology, Osaka Metropolitan University Hospital

²The Department of Pathology, Osaka Metropolitan University Hospital

A 74-year-old man visited the urology clinic with the chief complaint of urinary retention in December 2014. Serum level of initial prostate specific antigen (PSA) was 50 ng/ml and he was diagnosed with Gleason Score 4 + 4 prostate adenocarcinoma with regional lymphadenopathy (cT3aN1M0). PSA level had declined after the treatment with combined androgen blockade. In November 2018, he was diagnosed with castration resistant prostate cancer (CRPC) as local progression was detected by computed tomography (CT) while PSA level did not increase. Since local symptoms worsened, resulting in repeated hematuria after the treatment with enzalutamide, palliative radiation therapy to the prostate (45 Gy) was performed. Five months later, follow-up CT showed multiple metastasis in bilateral lung and left testicle. Serum level of neuron-specific enolase (NSE) was 24.4 ng/ml without an elevated in serum PSA level. He received re-biopsy of the prostate, but no malignant findings were observed. Consequently, bilateral orchiectomy was performed for diagnosis of left testicular tumor. Pathological examination revealed metastasis of neuroendocrine prostate cancer (NEPC). Chemotherapy using cisplatin and irinotecan was administered after orchiectomy. Complete response of lung lesions was achieved and serum level of NSE decreased within normal range. No recurrence has been confirmed for 4 years after the completion of chemotherapy.

(Hinyokika Kyo70: 173-177, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_6_173)

Key words :Neuroendocrine prostate cancer, Metastasectomy, Chemotherapy

緒 言

前立腺神経内分泌癌は稀な癌であり、通常の前立腺癌と比較して予後不良である。今回われわれは前立腺癌ホルモン治療中に両肺および左精巣転移を疑う症例に対して高位精巣摘除術を施行したところ、前立腺神経内分泌癌（neuroendocrine prostate cancer: NEPC）と診断し、化学療法によって長期生存がえられた症例を経験したためここに報告する。

症 例

患 者 : 74歳, 男性

主 訴 : 尿閉

既往歴 : 前立腺肥大症

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2014年12月に尿閉を主訴に前医を受診した。PSA 50 ng/ml と高値であったため骨盤部 MRI 施行し、前立腺右葉の移行域から尖部辺縁域にかけて T2WI で低信号、拡散強調像で高信号を認め前立腺癌を疑う所見であった。また外方への突出がみられ被膜外浸潤も疑われた (Fig. 1)。2015年 2 月に経会陰的前立腺針生検施行し、右葉 5 本中 2 本に Gleason score 4+4=8 の Adenocarcinoma を認めた。胸腹部 CT と全身骨シンチグラフィーにて遠隔転移は認めないもの

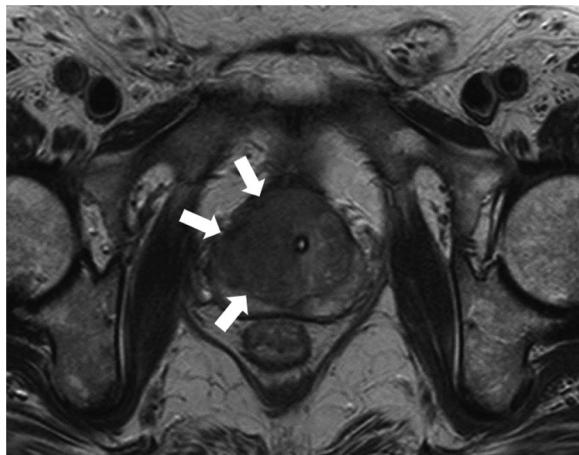


Fig. 1. T2-weighted MRI of the prostate shows low signal area in the left lobe.

の右外腸骨と右閉鎖リンパ節の腫大を認め、前立腺癌 cT3aN1M0 の診断のもと、ビカルタミドとリュープロレリンによる CAB 療法を開始とした。その後 PSA の上昇あり、ビカルタミドを中止し抗アンドロゲン薬除去症候群と確認するも2017年4月に PSA 上昇を再度認めたためフルタミドへ変更とした。2017年10月に転居のため当院紹介受診となった。

当院での治療経過：フルタミドの継続で PSA は1台で経過していたが、2018年10月の造影 CT で前立腺局所腫瘍の増大と左精嚢浸潤を疑う所見を認めた。遠隔転移は認めず PSA、NSE の上昇も認めなかったが画像上局所進行を認めたため、去勢抵抗性前立腺癌の診断しエンザルタミドの投与を開始した。その後 PSA は 0.056 ng/ml まで低下したが、2019年1月の CT で前立腺局所腫瘍はさらに増大傾向であり、肉眼的血尿も繰り返したため局所症状の緩和目的に同年2月より前立腺部に放射線照射 (3 Gy×15 Fr=45 Gy) を施行した。その後 PSA は感度以下まで低下したものの、同年7月の胸部 CT で両肺に多発の結節影が出

現、また MRI で左精嚢に拡散制限を呈する腫瘍性病変を認めた (Fig. 2)。その際の NSE は 24.4 ng/ml と高値であった。Fig. 3 に PSA 値、NSE 値の経時的変化を示す。エンザルタミドを中止とし、前立腺再生検を施行するも悪性所見を認めなかったため、外科的去勢を兼ねた病理学的診断目的に同年8月に両側精嚢摘除術を施行した。

病理検査所見 (Fig. 4)：左精嚢の病理学的所見は HE 染色で N/C 比の高い異型細胞が rosette 構造や索状構造を形成し増殖しており、壊死が目立つ所見であった。免疫組織学的所見では synaptophysin 染色、Chromogranin A 染色および CD56 染色が陽性であり神経内分泌癌の診断とした。また右精嚢には腫瘍成分は認めなかった。

術後経過：NSE は 6.3 ng/ml と一時的に低下したが、術後2カ月目の CT で両肺結節影の増大し、NSE が 16.7 ng/ml と再度上昇を認めたため、肺小細胞癌に対する化学療法に準じてシスプラチン (CDDP) とイリノテカン (CPT-11) の併用療法 (CDDP：80 mg/m² day 1, CPT-11：80 mg/m² day 1, 8, 15) を2019年10月から開始した。1コース目で Grade 4 (CTCAE v4.0) の好中球減少が出現したため、2、3コース目は CDDP を90%へ減量し投与を行った。3コース終了後、画像上肺転移は消失し、NSE も正常範囲内となったため、経過観察の方針となった。

化学療法終了後4年以上経過しているが、PSA や NSE の上昇および画像上の増悪を認めず、無再発生存中である (Fig. 5)。

考 察

NEPC は一般的に非常に予後不良であるが、われわれは多発転移を伴う NEPC に対して集学的治療により長期生存を得られた症例を経験した。

NEPC は診断時にすでに転移を有していることも多

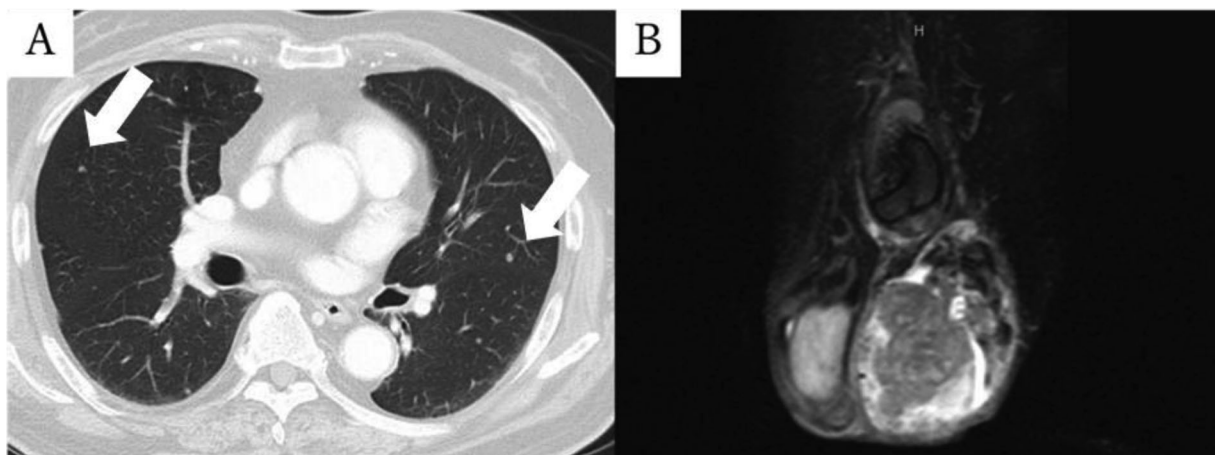


Fig. 2. Radiological findings of metastasis. (A), CT shows pulmonary metastasis in bilateral lungs. (B), T2-weighted MRI shows diffusion restriction in the left testicle.

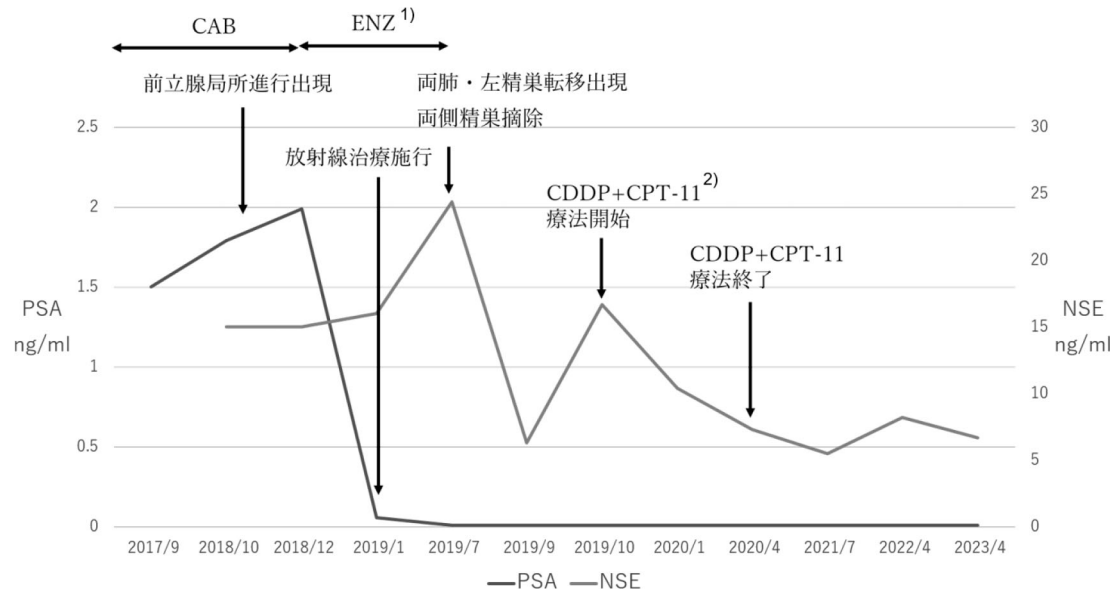


Fig. 3. Clinical course and laboratory data. 1) ENZ : エンザルタミド. 2) CDDP+CPT-11 : シスプラチン+イリノテカン.

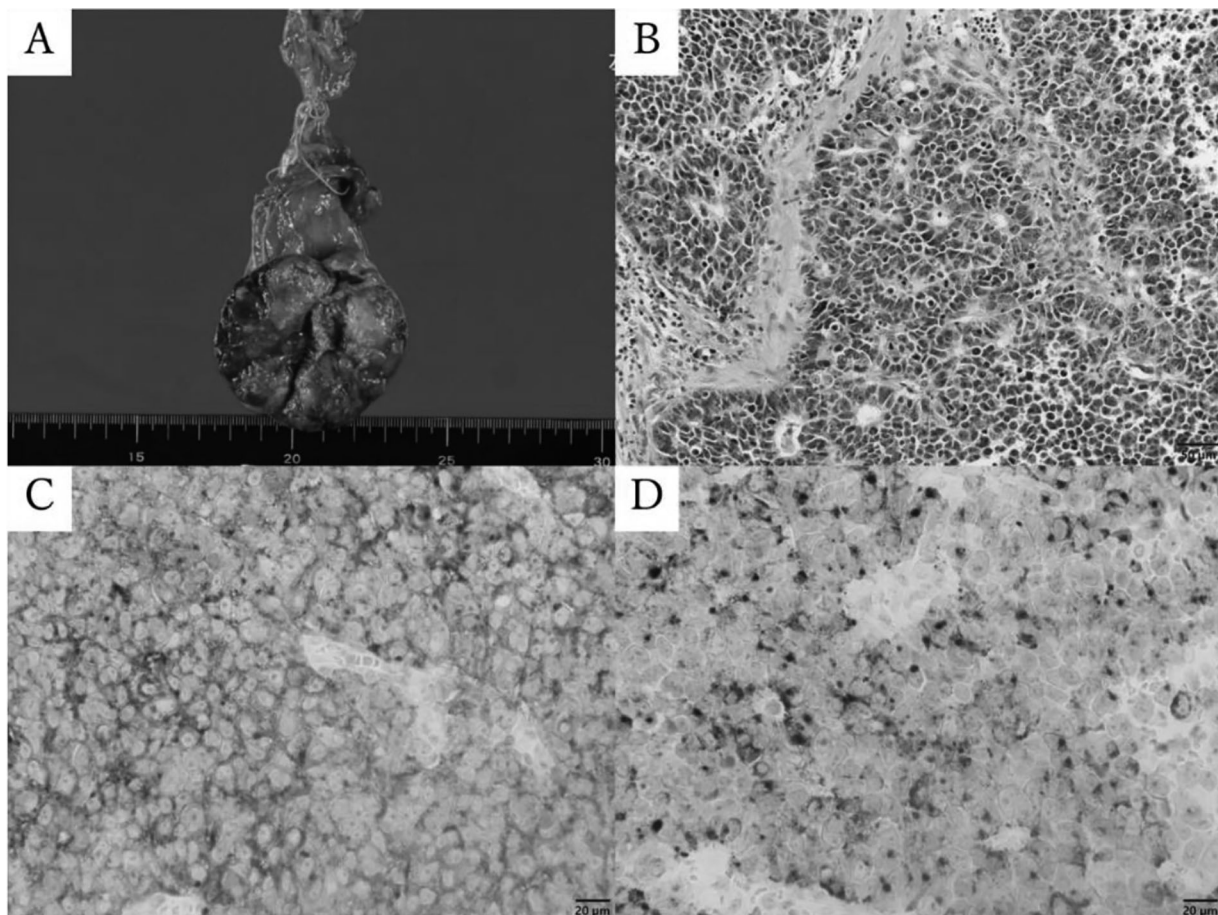


Fig. 4. Histopathological findings of left testicular tumor. (A) Macroscopic appearance of resected tumor. (B) HE × 50. (C) Synaptophysin immunostaining × 20. (D) Chromogranin A immunostaining × 20.

く、その予後はきわめて不良であり、平均生存期間は5～17.1カ月とされる¹⁾。NEPCの発生メカニズムははっきりと解明されていないが、発生機序の違いから、前立腺癌の診断時にNEPCと診断される de-

novo NEPC と、本症例のように ADT 施行中に出現する治療誘導性前立腺神経内分泌腫瘍 (t-NEPC) の2つに分けられる。de-novo NEPC では診断時にすでに64.1%に転移を認め、生存期間の中央値は10カ月と報

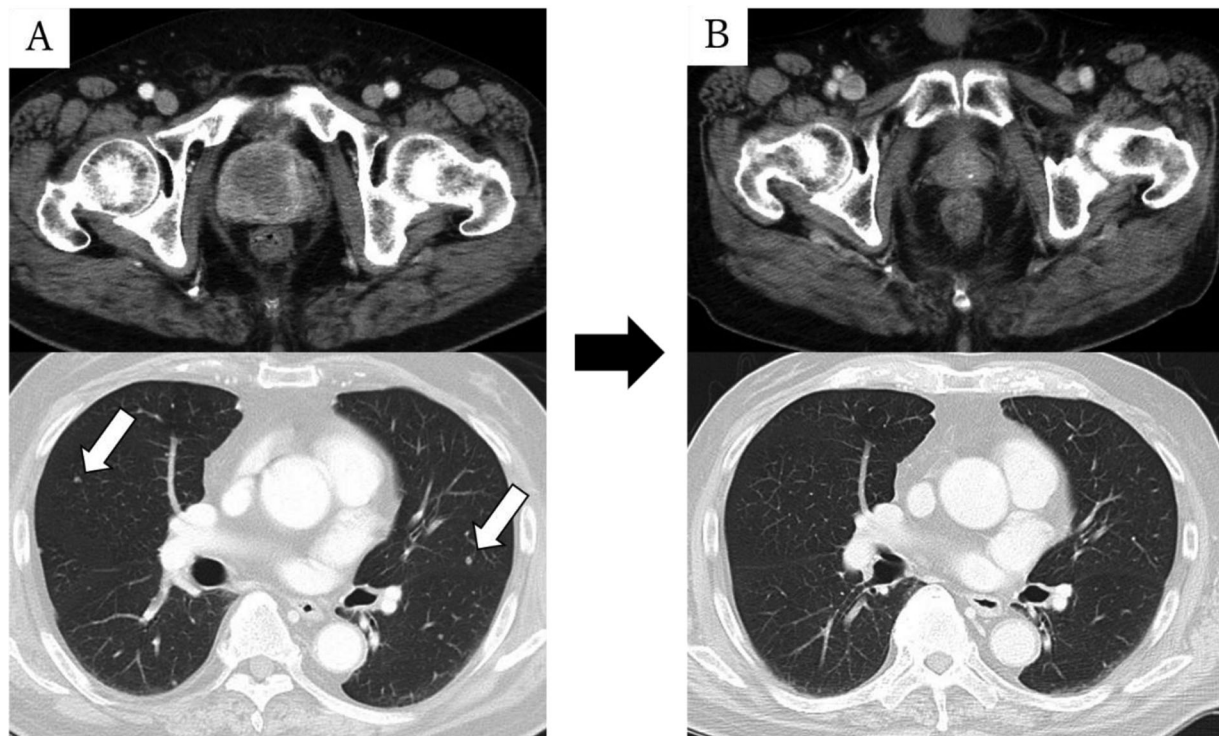


Fig. 5. Changes of prostate lesion and lung metastasis by contrast enhanced CT. (A) Enlarged prostate lesion before radiation and chemotherapy, and multiple metastasis in bilateral lung before chemotherapy. (B) Decrease in size of prostate volume and disappearance of lung metastasis four years after the completion of chemotherapy.

告されている²⁾。t-NEPC に関しては Wang らの報告によると、線癌診断後に NEPC へ変化する期間の中央値が20カ月とされ、NEPC 診断後から生存期間の中央値は7カ月と報告されている³⁾。

NEPC の病理学的分類に関しては2014年に Epstein らによる6種の新分類が提唱された。①神経内分泌分化を伴う腺癌、②Paneth 細胞分化を伴う腺癌、③カルチノイド、④小細胞癌、⑤大細胞癌、⑥混在型神経内分泌癌の6つである。この中で特に、④小細胞癌、⑤大細胞癌、⑥混在型神経内分泌癌は予後不良であるとされている⁴⁾。本症例の病理学的所見は HE 染色で腫瘍細胞の核は混在するリンパ球の3倍以上のものが多く、腫瘍細胞縁に柵状配列をとるものもあり、⑤大細胞癌を疑う所見であった。

NEPC の診断において PSA は全体の約25%のみに上昇を認め、有用なマーカーとはならないとされており¹⁾、Marcus らの報告でも神経内分泌癌患者の51.8%で PSA が5 ng/ml 以下であったと報告されている⁵⁾。小細胞癌マーカーである NSE や Pro-GRP の血中濃度の上昇が病勢を反映しているとの報告もあり⁶⁾、これらの腫瘍マーカーの上昇のみで NEPC の診断をしている症例も散見される。ただ病勢と腫瘍マーカーの推移が一致するとは限らないため、腫瘍マーカーのみに頼るのではなく、組織生検による診断も考慮すべきであると思われる³⁾。NCCN 前立腺癌2023年度版 (ver 3) でも内分泌療法に対する反応が認めら

れなくなり転移が出現した症例には再生検または転移病変に対する生検が推奨されている⁸⁾。

本症例でも CRPC に対してエンザルタミド投与中に明らかな PSA の上昇を認められなかったが、画像所見にて両側肺に結節影が出現し、左精巣に悪性を疑う腫瘍性病変を認めた。前立腺再生検では放射線治療後のためか悪性所見は認められなかったが、左精巣を摘除し精査することで、NEPC の診断に至ることが可能であった。本症例は内分泌療法開始から NEPC の診断までの期間が53カ月と Wang らの報告³⁾と比べて、比較的長期のホルモン療法後の結果であった。また、画像上病勢進行時に NSE が上昇し、Fig. 3 に示す通り外科的切除後も画像所見と NSE の推移は一致しており、本症例において NSE は病勢を反映していたと考えられる。

次に NEPC に対する治療として一般的に内分泌療法は無効とされており、NCCN 前立腺癌ガイドライン2023年版 (ver 3) では肺小細胞癌の化学療法に準じた治療が推奨されている⁷⁾。CDDP+CPT-11 の奏効率84.8%と、シスプラチン+エトポシド (CDDP+ETP) の奏効率67.5%を上回る治療成績であると Noda らは報告しており⁸⁾、本症例では CDDP+CPT-11 を選択した。

NEPC は非常に予後が悪い疾患であるにもかかわらず、本症例では長期生存が得られた。本邦におけるこれまでの報告では、木村らが後腹膜転移を来したた

NEPC に対して局所放射線治療と外科的加療, および CDDP+ETP による化学療法といった集学的治療により良好な治療効果を得たという症例の他⁹⁾, 長期生存している報告例はほとんど認められない. 本症例では, 前立腺局所に対する放射線照射, 精巣転移に対する外科的切除および, 肺転移に対する CDDP+CPT-11 による化学療法といった集学的治療を行ったことが予後の延長に寄与した可能性が考えられる. NEPC に対する放射線の感受性は比較的良好であると考えられており⁷⁾. 山本らは, NEPC に対する 66 Gy の放射線治療施行例において原発巣での NEPC が消失していたと報告している¹⁰⁾. また Metzger らは転移を伴わない NEPC に対する前立腺または骨盤内放射線照射が施行された症例を解析した結果, 全生存率の延長に関連したと報告している¹¹⁾, ただ後方視研究のため患者選択バイアスの影響は考慮しなければならない. 本症例において放射線照射後の前立腺再生検で癌の検出を認めていないことから, 前立腺局所に対する放射線照射は局所制御に有効であったと考えられる. 加えて本症例では精巣摘除後に化学療法を施行し完全寛解を得た. 病理診断目的に摘出した左精巣腫瘍であったが, 結果として NEPC の左精巣転移の腫瘍減量手術となり, 残存病変が肺病変のみになったことで化学療法の奏効性が期待できる状態になった可能性が考えられる. また近年相同組み換え修復関連遺伝子変異を有する前立腺癌はシスプラチンなどのプラチナ製剤に感受性が高いと報告されている. 本症例では BRCA 検査を施行していないが, CDDP が著明に奏功したことから変異が関与していた可能性は否定できない¹²⁾. 多発転移を伴う NEPC の治療において患者の病態に応じて可能であれば局所に対する放射線治療および転移巣切除を加えることによる集学的治療を考慮する必要があると考えられた.

結 語

多臓器転移を来した前立腺神経内分泌癌に対して集学的治療により長期生存が得られた 1 例を経験した.

文 献

1) 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

- 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) 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
- 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) Marcus MD, Goodman M, Jani BA, et al.: A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. Prostate Cancer Prostatic Dis **15**: 283-288, 2012
- 6) 大川瑞穂, 芦荻大作, 咲間隆裕, ほか: 比較的長期生存しえた原発性前立腺癌の 1 例. 泌外 **25**: 1235-1238, 2012
- 7) NCCN guidelines Version 3. 2023. Prostate Cancer
- 8) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al.: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell. N Engl J Med **346**: 85-91, 1992
- 9) 木村翔一, 寺田直樹, 秋岡貴弘, ほか: 前立腺癌治療中の前立腺再生検で診断し神経内分泌癌に対して集学的治療が奏効した 1 例. 泌尿紀要 **66**: 91-96, 2020
- 10) 山本 豊, 坂野恵里, 植村天受, ほか: 前立腺小細胞癌の 1 例. 泌外 **24**: 1073-1076, 2011
- 11) 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
- 12) Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, et al.: Platinum-based chemotherapy in metastatic prostate cancer with DNA repair gene alterations. JCO Precis Oncol **4**: 355-366, 2020

(Received on October 20, 2023)

(Accepted on February 13, 2024)