

内分泌治療後，腺癌から扁平上皮癌への分化が 顕著となった前立腺癌の1例

長嶋 隆夫¹，新納 摩子¹，平山 きふ¹

伊達 成基¹，沖原 宏治²，向所 賢一³

¹長浜市立湖北病院泌尿器科，²京都府立医科大学泌尿器科

³滋賀医科大学分子診断病理学

PROSTATE CARCINOMA WITH SQUAMOUS DIFFERENTIATION AFTER COMBINATION ENDOCRINE THERAPY: A CASE REPORT

Takao NAGASHIMA¹, Mako NIRO¹, Kifu HIRAYAMA¹,

Seiki DATE¹, Koji OKIHARA² and Ken-ichi MUKAISHO³

¹The Department of Urology, Nagahama City Kohoku Hospital

²The Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

³The Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Shiga University of Medical Science

We report a case of squamous differentiated prostate carcinoma that developed after combination endocrine therapy for adenocarcinoma of the prostate. The patient was a 68-year-old man who visited our hospital with microscopic hematuria. His serum prostate-specific antigen (PSA) level was 7.06 ng/ml. Transperineal needle biopsy was performed and histological examinations indicated moderately differentiated adenocarcinoma with a Gleason score of 4 + 4 = 8. Computed tomography showed swelling of left external iliac lymph node. The clinical stage was T3aN1M0. Six weeks after combination endocrine therapy using goserelin acetate and bicalutamide, the patient underwent radical prostatectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy. Histopathological examination of the surgical specimen demonstrated squamous cell carcinoma of the prostate with very small areas of adenocarcinoma. The treatment measure was changed from endocrine therapy to combination chemotherapy consisting of docetaxel, cisplatin, and 5-FU. Eighteen month has passed after the surgery without any evidence of distant metastasis.

(Hinyokika Kyo 58 : 457-460, 2012)

Key words : Prostate carcinoma, Squamous cell carcinoma, Endocrine therapy

緒 言

前立腺癌に対して広く内分泌治療が行われているが，その治療中に腺癌から扁平上皮癌への病理組織学的変化が生じた可能性を指摘できた症例は非常に稀である．前立腺扁平上皮癌は腺癌と異なり内分泌治療は無効で非常に予後不良な疾患であるが，手術，術後化学治療により良好な経過を得た症例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：68歳，男性

主訴：顕微鏡的血尿

既往歴，家族歴：特記すべき事項なし

現病歴，経過：2009年3月，顕微鏡的血尿を主訴に他院より当科を紹介された．PSA 7.06 ng/ml と上昇を認め経会陰の前立腺針生検を施行した．生検は，典型的8箇所に加えて尿道両外側を加えた計10箇所より行い，10箇所すべてに癌を認め，腺癌（moderately

differentiated, Gleason Score : 4 + 4 = 8）と診断した（Fig. 1）．顕微鏡的血尿の精査のため膀胱尿道内視鏡

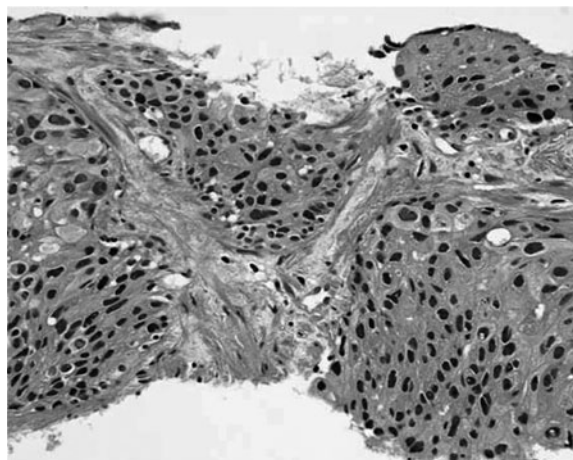


Fig. 1. Microscopic findings of a biopsy specimen of the prostate before combination endocrine therapy showed moderately differentiated adenocarcinoma with a Gleason score of 4 + 4 = 8.

検査を行ったところ前立腺部尿道に一部隆起性病変を認め TUR 切除とした。同切片は PSA 染色陽性で生検と同様に腺癌であった。腹部造影 CT を施行し、径 15×8 mm の左外腸骨リンパ節腫脹を認め、cT3aN1M0 と診断した。患者、家族に対する治療法選択の informed consent を充分に行い、患者側の希望に沿って術前内分泌治療および根治的前立腺全摘除術を予定した。6 週間の術前内分泌治療 (goserelin acetate, bicalutamide 80 mg/day) を行った後、前立腺全摘術および所属リンパ節郭清術を施行した。全摘組織 (Fig. 2) では両葉に進展する充実性腫瘍を認め、そのほとんどで術前内分泌治療の影響と考えられる空洞化と組織球浸潤を認めた。腺癌は癌巣にわずかに散在するのみであり扁平上皮癌が空洞化の周辺一部で増生し、この変化は腫瘍の全体で生じていることが確認できた (pT2c, EPE0, RM0, ly1, v0, pn1, sv0, n1 (1/1))。全摘組織の病理診断結果が判明して改めて内分泌治療前の生検組織を免疫染色で確認した。PSA は陽性で、扁平上皮癌で陽性となる 34-beta E12 (高分子ケラチン

の代表抗体) および SCC は陰性であった。HE 所見と免疫染色の結果により腺癌であることを確認し、生検組織での扁平上皮癌の存在は否定された。全摘組織でも同様に免疫染色を行い、HE 所見 (Fig. 2B) で扁平上皮癌と診断した腫瘍細胞について 34-beta E12 (Fig. 2C) および SCC の陽性、PSA の陰性を確認した。以上より前立腺腺癌が術前内分泌治療の効果で大部分が変性、空洞化し、その周囲より扁平上皮癌を生じた可能性が示唆された。摘出した左外腸骨リンパ節組織においても前立腺と同様に腫瘍の大半は変性、空洞化し扁平上皮癌をその周囲に認めたが、腺癌はごく僅かに残存を認めるのみであった。扁平上皮癌への組織転換が明らかとなったのち採取した腫瘍マーカー: SCC 抗原は術後 2 週目で 1.6 ng/ml (基準値 1.5 ng/ml 以下) と軽度上昇を認め、腫瘍残存の可能性を考慮して術後化学治療を追加した。頭頸部扁平上皮癌の治療を参考にして TPF (docetaxel; 75 mg/m² day 1, cisplatin; 75 mg/m² day 1, 5-FU; 750 mg/m² day 1~5) 療法を術後計 5 コース行い SCC の陰性化を得た。現

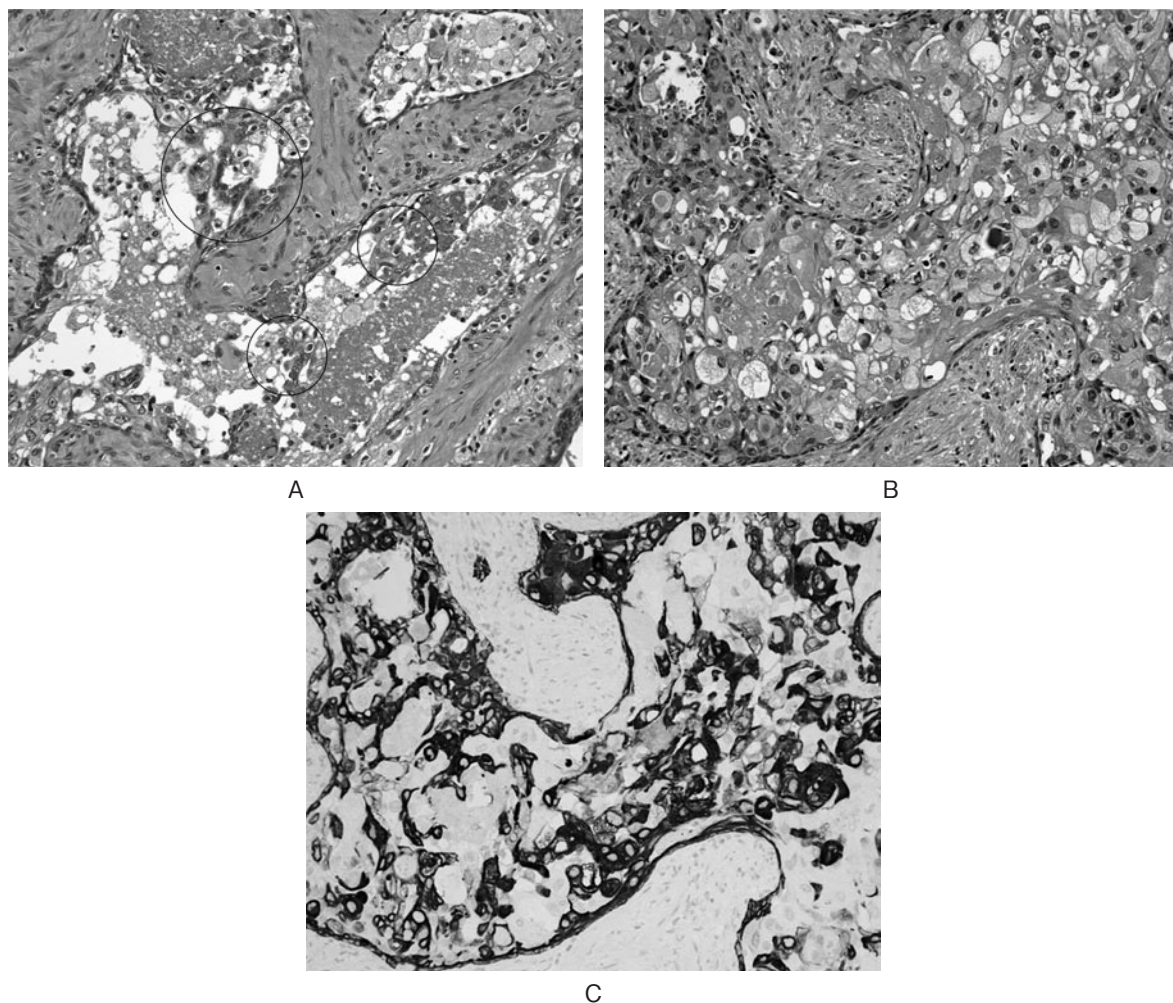


Fig. 2. Microscopic findings of the surgical specimen after combination endocrine therapy for adenocarcinoma showed squamous cell carcinoma (A-circles, B) (HE × 200). Immunohistochemistry revealed that the tumor cells were positive for 34-beta E12 (C).

Table 1. Cases of prostate carcinoma with squamous differentiation after endocrine therapy in Japan

報告年度	報告者	年齢	治療前 PSA (ng/ml)	GS	病期	①内分泌治療内容	②内分泌治療期間	転帰
2000	門間 ²⁾	76	604	不明	D2	①Castration, diethylstilbestrol, flutamide, UFT ②6年間		死亡
2001	折笠 ³⁾	77	16	不明	B1	①LH-RH, antiandrogen ②2年5カ月間		死亡
2008	宮本 ⁴⁾	76	100	4+5=9	不明	①LH-RH, bicalutamide ②5年1カ月間		不明
2012	自験例	68	7.06	4+4=8	D1	①LH-RH, bicalutamide ②6週間		生存

在術後18カ月を経過して再発なく経過観察中である。尚, PSA は術後4週目以降内分泌治療を再開することなく0.2 ng/ml 未満を維持している。

考 察

前立腺腺癌が内分泌治療により扁平上皮癌へ組織転換する例は非常に稀であり1995年 Braslis ら¹⁾により初めて報告され, 以降散発的な報告がなされるのみである。本邦でも過去3例の症例報告があり自験例が4例目であった (Table 1)²⁻⁴⁾。Braslis らは stage D1 の腺癌に対して3年間の内分泌治療 (leuprolide, flutamide) を施行し腺癌から扁平上皮癌への組織転換が生じたと報告している。内分泌治療による組織学的変化としては, 非腫瘍部では腺の萎縮を認めるも基本構造は保たれ, 間質内のリンパ濾胞形成, 炎症細胞浸潤, 線維化, 浮腫を認める。腫瘍部では腫瘍細胞の胞体の萎縮, 空胞化, 核変性を生じ, 治療効果が高い場合には組織球やリンパ球様の形態を示すとされる⁵⁻⁷⁾が扁平上皮への分化は通常認めない。

今回の臨床経緯を回顧的に考察すると, 腺癌から扁平上皮癌への病理組織学的変化は, 生検で採取されなかった部位の原発性前立腺扁平上皮癌が内分泌治療中に急速に進展した可能性を完全には否定できず, 内分泌治療により組織転換したことを明確に証明することは困難である。原発性前立腺扁平上皮癌は非常に稀で前立腺に発生する悪性腫瘍のわずか0.2~1.0%と報告され⁸⁾, その起源は前立腺部尿道上皮細胞あるいは periurethral duct と推測される。本症例においては, 内分泌治療前の TUR を含む生検組織はすべて腺癌と診断され, 針生検は peripheral zone および transition zone を含めた系統的針生検であった。TUR 生検で central zone を採取していることから今回の生検手技により前立腺全体を網羅的に組織採取したと考えられ, 原発性扁平上皮癌の存在は完全には否定できないまでも可能性は低いと考えられた。また, 術前内分泌治療による空洞化, 組織球浸潤部位の周囲において扁平上皮癌が多発的瀰漫性に発生しており, 一部の局所的結節性病変ではない発育形態も原発性扁平上皮癌を否定的とする要因ではないかと考えている。術前内分

泌治療が著効したことで, 腺癌のほとんどが変性, 空洞化し, 一部で扁平上皮癌への変化が生じ, 腫瘍体積としてはいまだ少量ではあるが腫瘍全体で同変化が生じているものと考えられた。

内分泌治療による組織転換を説明しえる明らかな機序は不明であるが, 内分泌治療に伴う血清 testosterone 値の低下が関連する可能性を検討してみた。2004年 Parwani ら⁹⁾は扁平上皮への分化を伴う前立腺癌33症例を報告しており, 33例中21例において治療前の腺癌診断歴があり, その21例中, 計9例 (内分泌治療単独: 8例, 内分泌治療および放射線治療併用: 1例) に内分泌治療施行歴があった。使用薬剤は leuprolide 単独, leuprolide と flutamide 併用, leuprolide と bicalutamide 併用など様々で, 特に薬剤の種別に関連は認めなかった。近年, 癌の発生や進展に関して, 自己複製能, 多分化能, 腫瘍形成能を有する癌幹細胞を起源とし, 階層構造 (hierarchy model) を持って分化することにより heterogeneous な腫瘍が形成されるとする癌幹細胞仮説が提唱され注目されている^{10, 11)}。この仮説によれば, 癌幹細胞から腫瘍細胞が分化, 進展していく過程で, 抗癌剤, 放射線, 低栄養, 低酸素といった腫瘍細胞周囲の微小環境の変化に伴い, 性質の異なった細胞が出現することが説明できるという。本症例のような前立腺における腺癌から扁平上皮癌への組織転換についても去勢レベルまで低下した血清 testosterone の変化により治療感受性の腺癌が減少し, 同時に治療抵抗性の扁平上皮癌への分化が誘導されて増殖した可能性が想定される。内分泌治療施行期間については長短様々な報告があり, いずれの時点から扁平上皮癌への分化を生じえるのかは不明である。本症例においては6週間の術前内分泌治療を行い扁平上皮癌への組織変化を生じているが, 扁平上皮癌の腫瘍体積が摘出標本においていまだ少ないことから組織変化の初期過程を捉えている可能性があり今後の症例の蓄積が必要と考えられた。

前立腺扁平上皮癌は腺癌と異なり, 一般に PSA の上昇を認めず内分泌治療無効で非常に予後不良な疾患である。PSA が安定している症例であっても, 治療中の腺癌から扁平上皮癌への組織転換の可能性に留意

して注意深い観察が必要と考えられる。

結 語

内分泌治療により腺癌から扁平上皮癌への分化が顕著となった可能性が示唆された稀な症例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Braslis KG, Davi RC, Nelson E, et al.: Squamous cell carcinoma of the prostate: a transformation from adenocarcinoma after the use of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist and flutamide. *Urology* **45**: 329-331, 1995
- 2) 門間哲雄, 大木隆弘, 斉藤史郎, ほか: 治療経過中に腺癌から扁平上皮癌への組織転換を示した前立腺癌の1例. *泌尿器外科* **13**: 598, 2000
- 3) 折笠英紀, 大喜多 肇, 松岡健太郎, ほか: ホルモン治療後, 腺扁平上皮癌に変化し急速に全身転移したと考えられる前立腺癌の一部検例. *日病理会誌* **90**: 277, 2001
- 4) 宮本 豊, 羽場知己, 矢津田旬二, ほか: 内分泌治療後に扁平上皮癌化した前立腺癌の1例. *西日泌尿* **70**: 185, 2008
- 5) Têtu B, Srigley JR, Boivin JC, et al.: Effect of combination endocrine therapy (LHRH agonist and flutamide) on normal prostate and prostatic adenocarcinoma: a histopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* **15**: 111-120, 1991
- 6) Bullock MJ, Srigley JR, Klotz LH, et al.: Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. *Am J Surg Pathol* **26**: 1400-1413, 2002
- 7) Bostwick DG and Meiers I: Diagnosis of prostatic carcinoma after therapy. *Arch Pathol Lab Med* **131**: 360-371, 2007
- 8) Mott LJ: Squamous cell carcinoma of the prostate: report of 2 cases and review of the literature. *J Urol* **121**: 833-835, 1979
- 9) Parwani AV, Kronz JD, Genega EM, et al.: Prostate carcinoma with squamous differentiation: an analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* **28**: 651-657, 2004
- 10) 廣瀬 創, 山本浩文, 三吉範克, ほか: 固形癌の癌幹細胞. *癌と化療* **37**: 2809-2812, 2010
- 11) 加納義浩, 西川晋平, Dyah Laksmi Dewi, ほか: 癌幹細胞研究の現状と今後の展望. *日気管食道会報* **62**: 71-79, 2011

(Received on January 30, 2012)

(Accepted on April 9, 2012)