

前立腺小細胞癌骨盤内転移に対してドセタキセルが著効した 1 例

石井 元¹, 面野 寛¹, 笠井 奏子¹, 畠 憲一¹
木村 高弘², 鈴木 正泰¹, 額川 晋²

¹厚木市立病院泌尿器科, ²東京慈恵会医科大学泌尿器科

DOCETAXEL FOR SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE
WITH A METASTATIC PELVIC TUMOR: A CASE REPORT

Gen ISHII¹, Hiroshi OMONO¹, Kanako KASAI¹, Kenichi HATA¹,
Takahiro KIMURA², Masayasu SUZUKI¹ and Shin EGAWA²

¹The Department of Urology, Atsugi City Hospital

²The Department of Urology, Jikei University School of Medicine

Small cell carcinoma of the prostate is known to have a poor prognosis. We report a case of a large pelvic tumor with small cell carcinoma, which responded well to docetaxel. A 72-year-old man who was receiving androgen-deprivation therapy for prostatic adenocarcinoma presented with constipation. Although the prostate specific antigen level had decreased, a large pelvic tumor was detected between the prostate and the rectum, which caused bowel obstruction. A biopsy of the pelvic tumor revealed small cell carcinoma of the prostate, and chemotherapy with docetaxel and prednisolone was administered. Five months after the administration of docetaxel, the pelvic tumor disappeared completely. At the time of the last follow up, the response was still maintained.

(Hinyokika Kiyo 60 : 641-644, 2014)

Key words : Small cell carcinoma, Prostate cancer, Docetaxel

諸 言

前立腺小細胞癌は組織学的に前立腺癌細胞の神経内分泌変化により発生する腫瘍に分類され、前立腺原発悪性腫瘍の0.5～2%に認められる比較的稀な疾患であるが確立された治療法はなく予後不良である^{1,2)}。ドセタキセルは再燃前立腺癌における治療法として生存期間の延長が示され³⁾、日本でも広く使われている。今回われわれは内分泌療法の経過中、PSA値は改善傾向を示していたにも関わらず直腸通過障害をきたし発見された前立腺小細胞癌の骨盤内転移に対してドセタキセルが著効した1例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 72歳, 男性

主 訴 : 腰痛

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2012年7月腰痛を主訴に整形外科受診。MRI検査による転移性骨腫瘍が指摘され、PSA 9.140 ng/mlと高値であったため前立腺癌骨転移が疑われ泌尿器科を受診した。前立腺の触診所見は石様硬、経直腸的前立腺針生検にて前立腺癌、Gleason score 4+4と診断された (Fig. 1a)。腹部CTでは内外腸骨およ

び傍大動脈リンパ節転移が、骨シンチグラフィでは多発骨転移が認められた。T3bN1M1 stage D2の前立腺癌の診断でゴセレリンとピカルタミドによるcombined androgen blockade (CAB)療法が開始された。CAB療法導入後PSA値は漸減、骨痛も改善してきたため骨転移治療薬の投与は行われなかった。治療開始7カ月後の2013年2月に便秘症状が出現、次第に腹部膨満症状が増悪した。腹部CTを施行したところ、診断時には認められなかった前立腺直腸間に直腸内腔を閉塞する最大径10 cm大の骨盤内腫瘍 (Fig. 2a)が認められた。前立腺との連続性はなく骨盤内腫瘍による腸閉塞の診断で緊急入院となった。

入院時現症 : 直腸診、肛門鏡所見では直腸粘膜に異常所見はなく、腹側より膨隆する粘膜下腫瘍が触知された。

入院時検査所見 : PSA 34.4 ng/ml, CEA 0.7 ng/ml, CA 19-9 5.8 U/ml。

経直腸式超音波検査 : 前立腺と非連続性で辺縁明瞭な腫瘍が前立腺直腸間に認められた。

腹部CT : 内外腸骨および傍大動脈リンパ節転移は縮小傾向を示していた。

骨シンチグラフィ : 既知の多発骨転移病変に変化は認めず、新規病変も認められなかった。

入院後経過 : 前立腺と骨盤内腫瘍に対し経直腸的針生検を施行、双方より小型で円形の細胞質が乏しく

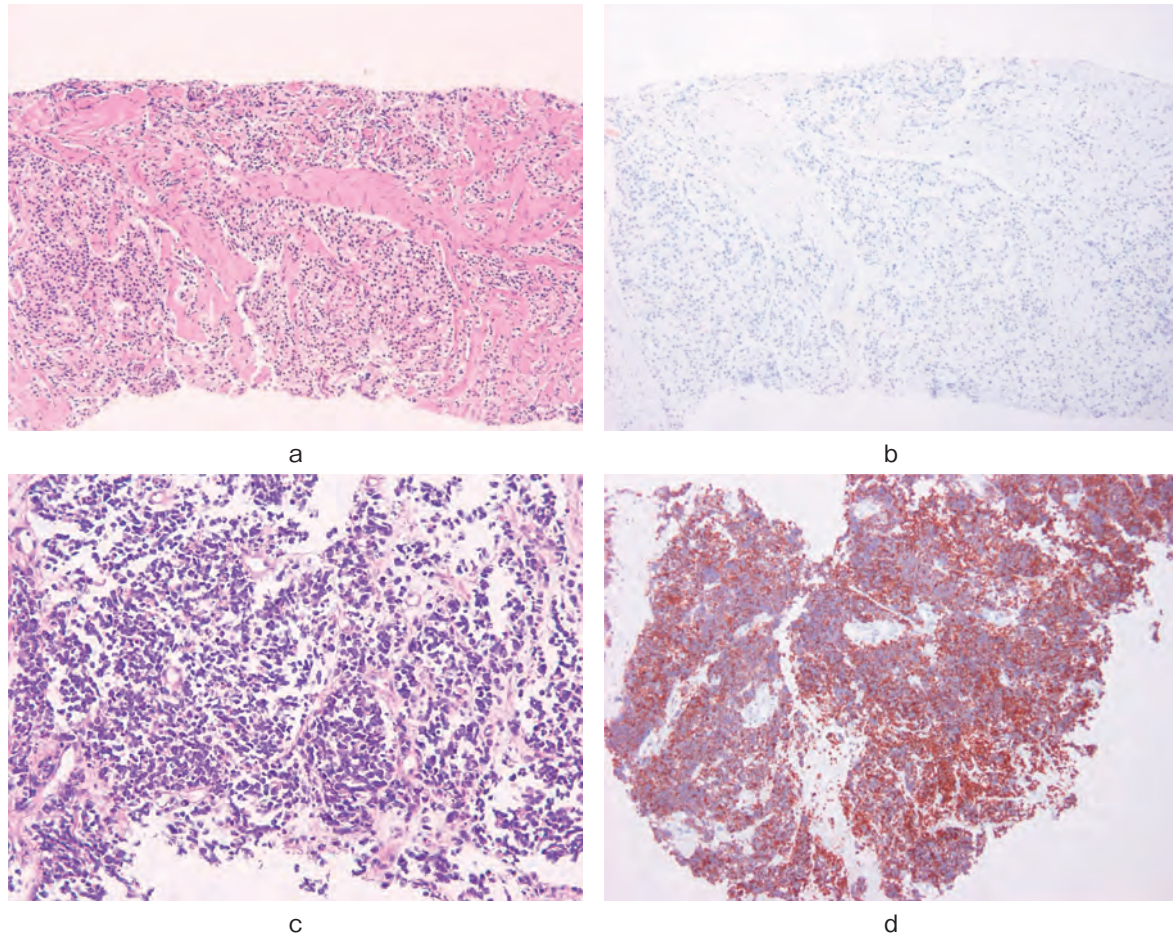


Fig. 1. (a) Histological examination of the initial prostate biopsy specimen revealed moderately differentiated adenocarcinoma (hematoxylin and eosin [HE] staining; magnification 100 $\times$). (b) The initial prostate biopsy was negative for synaptophysin on immunohistochemical staining. (c) Histological examination of the pelvic tumor specimen revealed small, round or spindle cells with scanty cytoplasm and hyperchromatic nuclei (HE staining; 200 $\times$). (d) The pelvic tumor was just positive for synaptophysin on immunohistochemical staining.

N/C 比の高い細胞が充実性から胞巣状に増殖する組織像が認められた。免疫染色においてはシナプトフィジンが陽性であったため前立腺癌からの転移による小細胞癌と診断された (Fig. 1c, d)。また前立腺、骨盤内腫瘍ともに PSA 染色は陰性、NSE やクロモグラニン A など小細胞癌で陽性率の高いその他の免疫染色は陰性であった。治療開始前の前立腺組織に免疫染色を行ったがシナプトフィジン染色は陰性、小細胞癌を疑わせる形態学的所見も認められなかった (Fig. 1b)。直腸通過障害が著明であったため人工肛門を造設後、ゴセリンは継続の上プレドニゾン (10 mg/日) 併用のドセタキセルによる化学療法を導入した。ドセタキセルは 75 mg/m² 4 週ごと投与で開始したが、grade 3 (CTCAE ver 4.0) の骨髄抑制が出現したため 3 コースからは 50 mg/m² 4 週ごと投与を継続した。5 コース終了後に腹部 CT を施行したところ前立腺背側の骨盤内腫瘍は完全に消失し直腸の通過障害も改善された (Fig. 2b)。その後現在までドセタキセルの投与は継続し、骨盤内腫瘍の再発は認めていない。その

他の病変も内外腸骨、傍大動脈リンパ節転移に残存病変は認められるものの縮小傾向を示している。PSA 値も低下し続けドセタキセル投与15カ月 (12コース施行) 後現在 1.00 ng/ml となっている。また骨病変を含め新規病変も認められない状態を維持できている。

考 察

前立腺小細胞癌は前立腺原発腫瘍の中で0.5～2.0%に認められる稀な組織型である。前立腺内における小細胞癌の発生については様々な説があるが、神経内分泌分化により発生してくる組織型の1つと考えられている^{1,2)}。初診時の時点で局所浸潤や転移を有することが多い一方、確立された全身療法がないため5年生存率は0.9%と低く予後が悪い²⁾。また本症例のように初発時の病理検査では小細胞癌が認められず、内分泌療法中に神経内分泌分化をきたした腫瘍細胞が増殖し、異時性に新規病変として発生してくることもある¹⁾。

臨床学的特徴としては腺癌に比し肝や肺などへの臓

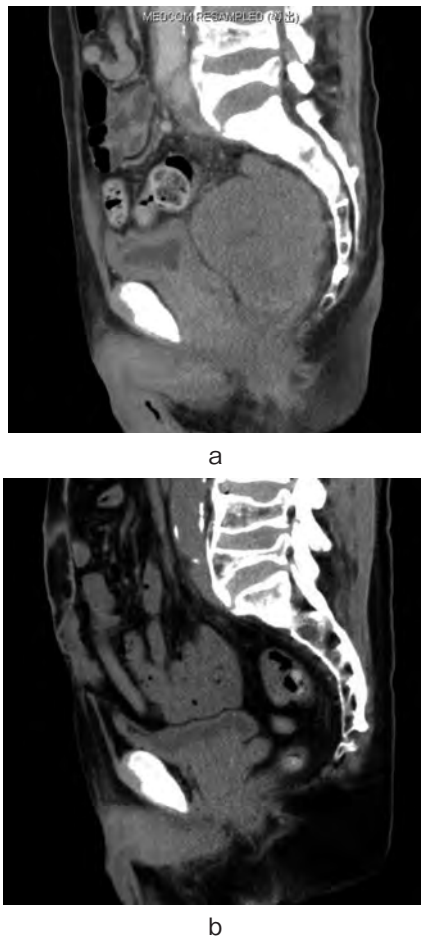


Fig. 2. (a) The isolated tumor was observed between the prostate and the rectum; the maximum diameter of the pelvic tumor was 105 mm. (b) The pelvic tumor disappeared completely at 5 months after the administration of docetaxel.

器転移が多く認められ、骨病変は溶骨性転移をきたしやすいとされる。内分泌治療には抵抗性であり PSA 低値を示していることが多い²⁾。病理診断としては形態学的所見に加え NSE、クロモグラニン A、シナプトフィジンといった免疫染色が診断に用いられている。また血清学的腫瘍マーカーとしては NSE や pro-GRP が診断、治療のモニタリングとして有用なこともある⁴⁾。本症例に関しては内分泌療法によって PSA 値が低下傾向を示しており、骨盤内腫瘍の診断前に前立腺癌転移や小細胞癌の発生を想定しておらず NSE や pro-GRP といった血清マーカーは診断時には測定されなかったが、免疫染色ではシナプトフィジンのみ陽性を呈しておりクロモグラニン A や NSE は陰性であったため、これらの血清マーカーが病勢を反映される可能性は低いと考えられる。

前立腺小細胞癌に対する治療としては手術療法や放射線治療を施行し一定の治療成績を示した報告もあるが、発症時に転移性病変を有することが多く肺小細胞癌のレジメンに準じた化学療法が施行されることが

多い。シクロフォスファミド、アドリマイシン、ヴィンクリスチンを用いた CAV 療法やシスプラチンとエトポシドを用いた PE 療法では 62% に臨床的効果が認められたものの生存率の中央値は 9.4 カ月（1～25 カ月）と生命予後の延長が期待できるものではなかった^{5,6)}。

去勢抵抗性前立腺癌に対しドセタキセルは TAX327 試験により生命予後延長に一定の効果があると示され³⁾、また国内第Ⅱ相試験の結果においても 44.2% の腫瘍縮小効果と安全性が示されたことより標準治療とされている⁷⁾。前立腺小細胞癌の治療指針としては NCCN ガイドラインではシスプラチンまたはカルボプラチンとエトポシドの併用療法とドセタキセルをベースとした化学療法がどちらも推奨グレード 2A と推奨されている。前立腺小細胞癌に対するドセタキセルの治療効果としてはシスプラチンとの併用療法では 45% に臨床的効果が得られたが、非常に強い有害事象が出現したと報告されている⁸⁾。また近年ではドセタキセルを用いた GDC 療法（ゲムシタビン、ドセタキセル、カルボプラチン）も試みられているが症例数も少なく標準化されるまでには至っていない⁹⁾。今症例においては去勢抵抗性前立腺癌の治療指針に準じドセタキセルとプレドニゾロンによる化学療法を選択した。有害事象により 50 mg/m² の減量投与とはなったものの骨盤内腫瘍が完全に消失し、長期間における腫瘍縮小効果が維持できている。ドセタキセルの単独療法については根治的膀胱前立腺全摘後に骨盤内腫瘍として再発した前立腺小細胞癌に対しドセタキセルとエストラムチンとプレドニゾロンの投与により腫瘍縮小効果、長期生存が認められた報告がある¹⁰⁾。前立腺小細胞癌が骨盤内腫瘍を形成することは決して稀なことではなく転移部位の 78% と骨転移の 61% より多いという報告もされている⁵⁾。しかし今症例のように消化管通過障害をきたし人工肛門造設を要することは稀であり、さらにドセタキセル単独投与により病変が完全に消失し通過障害が改善された報告は今までにない。一方で前立腺小細胞癌における化学療法が長期間において奏効を維持した報告はなく今後の注意深い経過観察が必要である。

結 語

前立腺小細胞癌については組織発生から治療効果についても不明な点が多く、症例数も限られ標準治療が定まらないため治療指針に苦慮される。今回われわれは内分泌療法経過中に発生した小細胞癌による骨盤内腫瘍に対してドセタキセル単独療法により腫瘍が消失、長期間治療継続ができていた 1 例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Abba F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 2) Oesterling J, 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) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1502-1512, 2004
- 4) 日下 信行, 荒木大司, 安東栄一, ほか: Pro-GRP がマーカーとして有用であった再燃前立腺癌の1例. *西日泌尿* **70**: 646-649, 2008
- 5) Christos N, Daliani DD, Thall PF, et al.: Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* **20**: 3072-3080, 2002
- 6) Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, et al.: Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol* **147**: 935-937, 1992
- 7) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, et al.: Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **38**: 365-372, 2008
- 8) Stephane C, Mounira E, Piree-Jean L, et al.: Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. *J Urol* **178**: 844-848, 2007
- 9) Aoki H, Ishidoya S, Ito A, et al.: Experience of the treatment with gemcitabine, docetaxel and carboplatin (GDC) chemotherapy for patients with small-cell carcinoma of the prostate. *Int J Urol* **13**: 1254-1258, 2006
- 10) 北野弘之, 牟田口和昭, 神明 俊, ほか: 根治的膀胱前立腺全摘術後に Docetaxel 療法を施行して長期生存を得ている前立腺小細胞癌の1例. *西日泌尿* **75**: 581-585, 2013

(Received on June 19, 2014)

(Accepted on August 19, 2014)