

聴神経障害で発症した前立腺小細胞癌の1例

佐久間貴彦^{1,3}, 吉田 栄宏^{2*}, 大橋 寛嗣¹西村 健作², 川野 潔¹¹大阪労災病院臨床病理科, ²大阪労災病院泌尿器科, ³兵庫医科大学病院病理部PROSTATIC CARCINOMA THAT AROSE
WITH HEARING LOSS: A CASE REPORTTakahiko SAKUMA^{1,3}, Takahiro YOSHIDA², Hiroshi OHASHI¹,
Kensaku NISHIMURA² and Kiyoshi KAWANO¹¹The Department of Clinical Pathology, Osaka Rosai Hospital²The Department of Urology, Osaka Rosai Hospital³The Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine

A 69-year-old male with tinnitus, vertigo, and progressive hearing loss of left ear was admitted to our hospital. Head magnetic resonance imaging and computed tomography (CT) revealed swelling of multiple neck lymph nodes (LNs) invading the skull base, which involved left mastoid sinus/the eighth cranial nerve. Biopsy of the cervical LN demonstrated small-cell carcinoma (SCC). Whole body CT showed systemic lymphadenopathies (subclavian, para-aortic, and bilateral iliac LNs) and prostatic swelling with multiple pelvic masses. Needle biopsy of the prostate revealed SCC (Gleason score : 5 + 5). Immunohistochemically, neuron-specific enolase (NSE) and NCAM were detected in <10% and ~100% of cancer cells, respectively. Despite SCC histology, prostate-specific antigen (PSA) and androgen receptor (AR) were also expressed in ~20% and ~70% of tumor cells, respectively. Serum PSA and NSE were 464 ng/ml and 12 ng/ml, respectively. After maximum androgen blockade (MAB) with leuporelin/bicalutamide, the patient showed recovery of hearing loss, regression of cervical LNs (partial response), and decline of serum markers (PSA 7.38 ng/ml and NSE 3.7 ng/ml, respectively). As re-increase of PSA was observed after ten months, MAB menu was changed to leuporelin/fulteramide. Another four months later, the treatment was changed to docetaxel/estramustine due to the appearance of systemic bone pain and recurrence of LN metastases. He is alive (39 months after diagnosis) with cancer. Widespread metastases at the time of diagnosis were compatible with SCC. However, this case was AR-positive and responded to androgen ablation, at least temporarily. Even though the initial symptoms are atypical for a prostatic carcinoma, SCC of prostate needs to be included as a rare differential diagnosis.

(Hinyokika Kyo 53 : 413-416, 2007)

Key words : Androgen receptor, Metastasis, Prostate, PSA, Small cell carcinoma

緒 言 症 例

前立腺の小細胞癌は稀である。通常の腺癌に比し進行が速く早期から広汎な全身転移を来し、骨転移も溶骨性のこともあり特異な臨床像を示す。臨床上腺癌と異なる扱いが必要である。しかし前立腺小細胞癌は症例数が少ないこともあり臨床・病理像は詳しく知られていない。また標準的な治療法も確立していない。今回、難聴など聴神経関連の症状にて発症した前立腺小細胞癌を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

患者 : 69歳, 男性.

主訴 : 左耳鳴, 回転性眩暈, 左難聴.

既往歴, 家族歴 : 特記すべきことなし.

経過 : 2003年10月, 上記主訴のため当院耳鼻科を受診した。左頸部に多数の腫脹したリンパ節を触知した。頭部 CT/MRI にて左耳下腺周囲・深頸部・左鎖骨下に多発性のリンパ節腫脹を認め, 左乳突洞・鼓室に浸潤する像も見られた。頸部リンパ節生検にて小細胞癌 (Fig. 1) の診断を得た。原発巣の検索中, 胸腹部 CT/MRI にて骨盤腔内に多数の結節, および性嚢・膀胱後壁浸潤を伴う前立腺腫大 (Fig. 2, 3) を認めた。前立腺癌の疑いのもと, 経会陰的前立腺針生検

* 現 : 大阪府立成人病センター泌尿器科

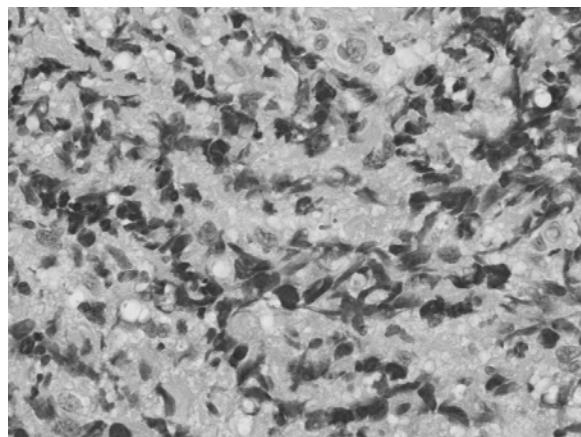


Fig. 1. Biopsy of a cervical lymph node. Diffusely infiltrative small cell carcinoma was observed (H & E stain, $\times 400$).

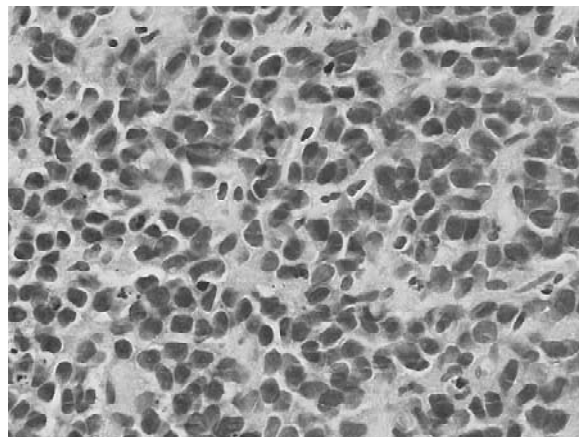


Fig. 4. Transperineal biopsy of prostate. The tumor showed typical small cell carcinoma (H & E stain, $\times 400$).



Fig. 2. Pelvic MRI (horizontal section) demonstrating swollen, tumorous prostate. Note that right femoral head is osteolytic (arrowhead).



Fig. 3. Pelvic MRI (sagittal section). Note that prostate carcinoma invaded into posterior wall of the urinary bladder (arrowhead).

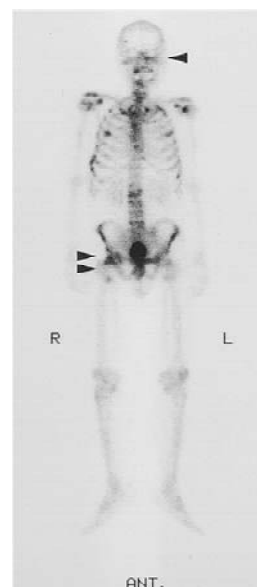


Fig. 5. Bone scan revealed a hot spot in the left mastoid sinus (arrowhead) in addition to multiple hot spots in the spine, the ribs, and the pelvis. Note that the uptake in the right femoral head (double arrowheads) that corresponds to the lytic change seen in Fig. 2.

を行い頸部リンパ節同様、小細胞癌の組織像 (Fig. 4) を得た。神経内分泌マーカーの発現は、Grimelius 染色は陰性であったが、neuron-specific enolase (NSE) は約10%の腫瘍細胞に陽性、NCAM はほぼすべての

腫瘍細胞に陽性であった (not shown)。また免疫染色にて腫瘍細胞の約20%に PSA, 約70%にアンドロゲンレセプター (AR) それぞれの発現を認めた (not shown)。骨シンチにて脊椎、肋骨、頭蓋骨、骨盤、左右大腿骨頭に集積を認めた (Fig. 5)。血清腫瘍マーカーは PSA 464 ng/ml (≤ 4.0), NSE 12 ng/ml (≤ 10) であった。組織型は小細胞癌であったが、血清 PSA 高値で腫瘍細胞に AR 発現が見られることから腺癌としての生物学的性格をもあわせ持つと推測し leuporelin/bicalutamide からなる maximum androgen blockage (MAB) 療法を行った。その結果、難聴の改善、頸部リンパ節の縮小 (partial response, PR), 腫

瘍マーカーの低下 (PSA 7.38 ng/ml, NSE 3.7 ng/ml) を得た. 10カ月後に PSA 再上昇が見られたため, MAB 療法を leuporelin/flutamide に変更し, さらにその4カ月後, リンパ節腫脹・全身骨痛が出現したため docetaxel/estramustine 療法に変更した. 同治療開始時の PSA 値は 237 ng/ml であったが一旦 110 ng/ml まで低下した (PR). 現在も docetaxel/estramustine 療法を継続しており担癌生存中であるが, PSA 値の再上昇が認められ同治療開始16カ月後の PSA 値は 370 ng/ml である. 今後, PSA 値上昇に加え明かな再発兆候が認められた場合は dexamethasone 療法も考慮している.

考 察

前立腺小細胞癌は稀で前立腺癌全体の0.2~1%を占めるにすぎない^{1,2)}. 前立腺小細胞癌は AR 発現陰性^{3,4)}で内分泌療法に反応性が乏しい^{1,5)}とされているが, 小細胞癌症例の14%にARの発現を認めたとの報告も見られる²⁾. 本症例も組織学的には小細胞癌であり, 神経内分泌マーカーの発現, 血清NSE値の上昇など小細胞癌としての性質を示す一方, AR 陽性, 血清 PSA 高値であった. また実際, 一時的にせよ MAB 療法が奏功した. 興味深いことに MAB 療法により頸部リンパ節などの縮小に加えて, 血清 PSA のみならず血清 NSE 値も低下した (12 ng/ml→3.7 ng/ml). 組織学的には小細胞の形態を示しながら, 臨床的には腺癌の性質をも示した. 文献および本症例から, 少なくとも一部の小細胞癌は臨床上腺癌に準じた治療も可能であると考えられる. Petraki らは小細胞未分化癌の組織像を示す前立腺癌16例を, 神経内分泌マーカー (NSE, synaptophysin, serotonin, chromogranin A) の発現を示さない9例 (1群) と発現を示す7例 (2群) に分けたところ, AR の発現は1群で100%, 2群で14%であった. MAB 療法による平均生存期間は, 1群 (9例) の9.2カ月に対し2群 (3例) は12カ月であった. しかし症例数が少なく有意差は得られなかった²⁾. 現時点で AR 発現を予後や治療効果の予測に用いることは困難と思われた.

前立腺小細胞癌は早期から広汎な全身転移をきたすことが知られるが, ある報告では36例の小細胞癌において骨盤腔内腫瘍 (78%), リンパ節 (66%), 骨 (61%, うち溶骨性転移41%), 肝 (50%), 肺 (19%), 副腎 (6%), 皮下転移, 癌性胸水 (各3%) が見られた⁶⁾. 脳転移も多く見られ, ある報告では前立腺癌全体における脳転移発生率は0.5%であったが小細胞癌に限ると26%に脳転移が認められた⁷⁾. 前立腺小細胞癌の脳転移症例はいくつもの報告が見られるが⁸⁻¹²⁾, このうち2例^{9,11)}は神経症状が初発症状であった. 全身のリンパ節転移や頭部への転移など部位が非典型的

であっても, 前立腺癌を鑑別診断の1つとして考慮すべきとの意見も見られる¹³⁾.

組織学的に小細胞癌であっても PSA, AR の発現や内分泌療法に対する感受性など臨床像は一様ではなく, 前立腺小細胞癌はいまだ未解明の生物学的性質があるものと推測される. 症例の蓄積と生物学的な基礎研究がまたれる.

結 語

聴神経障害にて発症した前立腺小細胞癌1例を報告した. 前立腺小細胞癌は稀ではあるが特異な転移像を呈することもあり, また小細胞癌の一部には腺癌同様, 内分泌療法が奏功する症例も見られ, 臨床上注意を要すると考えられた.

文 献

- 1) Têtu B, Yo JY, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the prostate. Part I. a clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* **59**: 1803-1809, 1987
- 2) Petraki C, Vaslamatzis M, Petraki K, et al.: Prostate cancer with small-cell morphology: an immunophenotypic subdivision. *Scand J Urol Nephrol* **39**: 455-463, 2005
- 3) Bonkhoff H, Stein U and Remberger K: Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Virchows Arch* **423**: 291-294, 1993
- 4) Krijnen JLM, Janssen PJA, Ruizeveld de Winter JA, et al.: Do neuroendocrine cells in human prostate cancer express androgen receptor? *Histochemistry* **100**: 393-398, 1993
- 5) di Sant' Agnese PA and Cockett ATK: Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer* **78**: 357-361, 1996
- 6) Papandreou CN, 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* **14**: 3072-3080, 2002
- 7) McCutcheon IE, Eng DY and Logothetis CJ: Brain metastasis from prostate carcinoma: antemortem recognition and outcome after treatment. *Cancer* **86**: 2301-2311, 1999
- 8) Freedy RM and Miller KD Jr: Small cell carcinoma of prostate: metastases to the brain as shown by CT and MRI with pathologic correlation. *AJNR* **11**: 947-948, 1990
- 9) Zachariah B, Casey L, Zachariah SB, et al.: Case report: brain metastasis from primary small cell carcinoma of the prostate. *Am J Med Sci* **308**: 177-179, 1994
- 10) Nutting MB, Horwich A, Fisher C, et al.: Small-cell carcinoma of the prostate. *J R Soc Med* **90**: 340-341, 1997

- 11) Erasmus CE, Verhagen WLM, Wauters ACP, et al.: Brain metastasis from prostate small cell carcinoma: not to be neglected. Can J Neurol Sci **29**: 375-377, 2002
- 12) Matschke J and Erbersdobler A: Extensive cerebral metastases from NE carcinoma of the prostate. Virchows Arch **444**: 202-203, 2004
- 13) Venkatesh PK, Motwani B, Sherman N, et al.: Metastatic pure small-cell carcinoma of prostate. Am J Med Sci **328**: 286-289, 2004

(Received on November 17, 2006)
(Accepted on January 18, 2007)