

エトポシド, カルボプラチン療法が有効であった前立腺小細胞癌の2例

弓場 覚, 朝倉 寿久, 岡田 宜之
佐藤 元孝, 任 幹夫, 辻畑 正雄
大阪労災病院泌尿器科

ETOPOSIDE AND CARBOPLATIN EFFECTIVE FOR TREATMENT OF SMALL CELL CARCINOMA OF PROSTATE: A REPORT OF TWO CASES

Satoru YUMIBA, Toshihisa ASAKURA, Takayuki OKADA,
Mototaka SATOH, Mikio NIN and Masao TSUJIHATA
The Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

Case 1 : A 76-year-old man consulted a physician because of pollakisuria, decline of urinary stream. A high level of serum prostate specific antigen (PSA) was detected and he came to our hospital. He was diagnosed to have prostate cancer, cT3aN0M1b, and was treated with combined androgen blockage (CAB). Two years and nine months later, postrenal failure appeared and serum level of neuron-specific enolase (NSE) was 162 ng/ml. We performed re-biopsy of prostate, and pathological examination indicated small cell carcinoma of the prostate. We treated him with combination chemotherapy comprised of etoposide and carboplatin, which was effective. Serum level of NSE was decreased and computed tomography showed reduction of the prostate volume and metastasis. Case 2 : An 84-year-old man was treated at a hospital with radiation therapy and CAB, because of prostate cancer. He came to our hospital with bladder tamponade. We performed transurethral coagulation and transurethral biopsy. Pathologically it proved to be small cell carcinoma of the prostate. The stage was cT4N1M1a, NSE and pro-gastrin-releasing peptide (Pro-GRP) levels were high. The same treatment given to him as in case 1, effectively decreased the metastasis and the level of serum NSE.

(Hinyokika Kyo 62 : 639-645, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_12_639)

Key words : Prostatic small cell carcinoma, Etoposide, Carboplatin

緒 言

前立腺小細胞癌は前立腺癌の内, 1%を占めるに過ぎないが, 非常に進行が早く, きわめて予後不良な疾患である。現在, 標準的な治療法は確立されておらず, 肺小細胞癌に準じた化学療法が行われることが多い。今回われわれは, エトポシド (VP-16), カルボプラチン (CBDCA) を用いた化学療法が奏功した2例を経験した。

症 例

患者1 : 76歳, 男性
主 訴 : 頻尿, 尿勢低下
既往歴 : 特記事項なし
家族歴 : 特記事項なし
現病歴 : 2010年6月, 頻尿と尿勢低下を主訴に近医泌尿器科を受診。PSA 403 ng/ml と高値を認めたため, 精査加療目的に同月当科紹介となった。
現 症 : 身長 160.0 cm, 体重 56.5 kg. 直腸診で著明に腫大した石様硬の前立腺を触れた。

血液検査 : WBC 7,400/ μ l, RBC 4.58×10^6 / μ l, Hb 14.3 g/dl, Plt 2.34×10^5 / μ l, BUN 14 mg/dl, Cre 0.7 mg/dl, CRP 0.16 mg/dl, PSA 443 ng/ml, F/T 16%.

尿 検 査 : RBC < 1/HPF, WBC < 1/HPF, 細菌 (－)

画像検査 : CT 検査では, 第12胸椎に骨硬化像を認め, 骨シンチグラフィでは, 左第3, 5肋骨, 第12胸

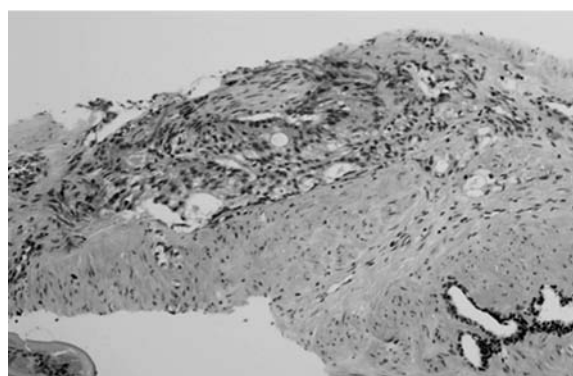


Fig. 1. Microscopic appearance of the tumor (HE stain $\times 40$).

椎, 第4腰椎に骨転移像を認めた。

経過: 2010年6月29日経会陰的前立腺生検を12カ所施行し, 11カ所から Gleason score 4+5=9 の前立腺癌を認めた。Adenocarcinoma 成分のみで small cell carcinoma 成分は認めなかった (Fig. 1)。前立腺癌 cT3aN0M1b と診断し, combined androgen blockage による内分泌療法を開始した。その後順調に PSA 低下を認め, 2013年4月22日には PSA nadir 0.172 ng/ml と低下していたが, 両側水腎症が出現, 腎後性腎不全 (Cre 5.78 mg/dl) となり, 両側腎瘻増設術を行った。CT 検査では, 前立腺から膀胱, 直腸へ浸潤する腫瘤影を認め, 右腸骨リンパ節, 傍直腸リンパ節腫大, 両側水腎症を認めた (Fig. 2)。血液検査では, NSE 162 ng/ml (<16.3 ng/ml) と高値であり, Pro-GRP 27.4 pg/ml (<46.0 pg/ml) であった。

2013年5月, 再度経会陰的前立腺生検を施行。6カ所採取中すべてから small cell carcinoma が検出された。免疫染色では, chromogranin A と synaptophysin がいずれも弱陽性で, PSA は陰性であった。また, MIB-1 陽性率は50%と高値であった (Fig. 3)。

以上から前立腺小細胞癌と診断し, 同月より化学療法 (VP-16 80 mg/m²; day 1~2, CBDCA AUC5; day 1) を開始した。LH-RH agonist は継続投与とした。



Fig. 2. a: CT showed the huge prostate which invaded to the bladder and rectum. b: CT showed swollen right iliac lymph node.

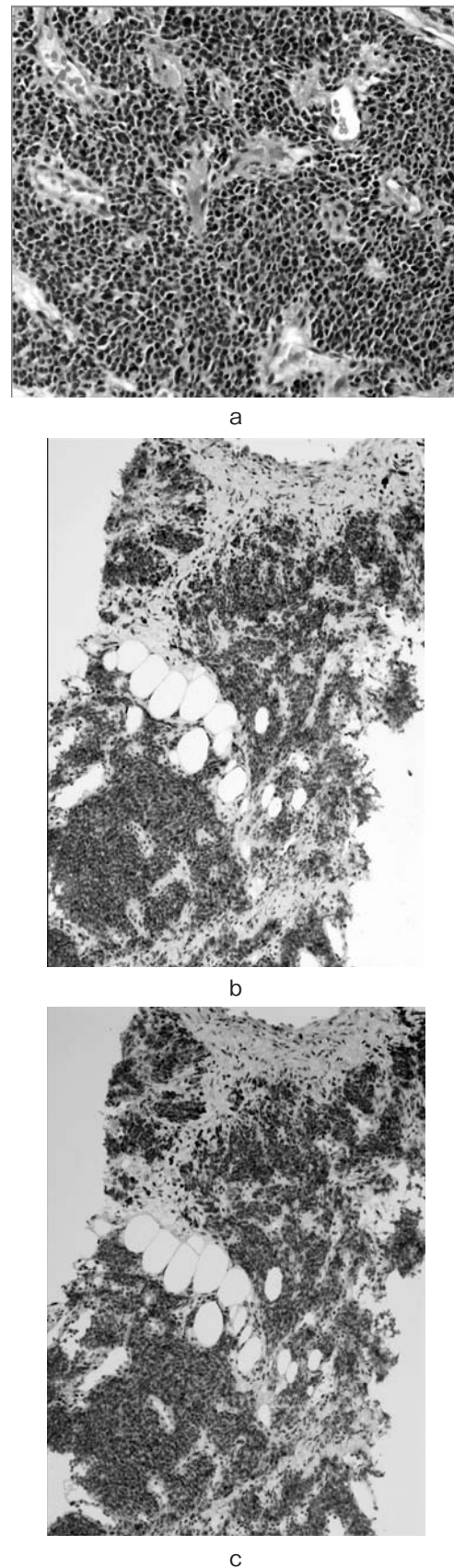


Fig. 3. a: Microscopic appearance of the tumor (HE stain $\times 100$). b: Immunohistochemistry for chromogranin-A ($\times 40$). c: Immunohistochemistry for synaptophysin ($\times 40$).

1コース終了時点でNSEは7.4 ng/mlと正常化し、腎臓を抜去した。1コース目開始11日後に発熱性好中

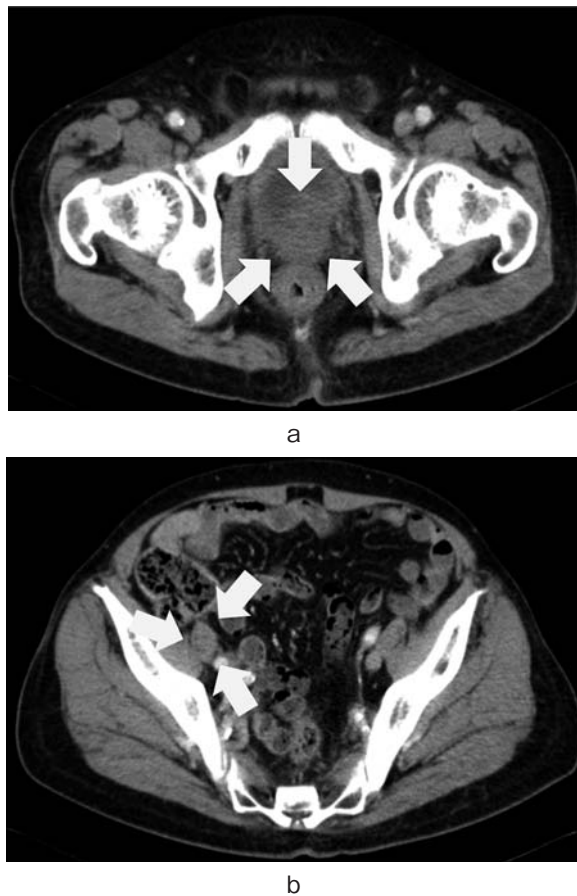


Fig. 4. a: CT showed the prostate volume was decreased. b: CT showed the right iliac lymph node which was swollen in Fig. 2 was diminished.

球減少症を認め、G-CSF製剤や抗生剤の投与を必要とした。4週ごとに投与継続し、その後はしばしばgrade 3~4の好中球減少症を認めたが、感染は伴わず、G-CSF製剤のみで対応し、抗がん剤の減量を行わなかった。4コース終了時点で施行したCT検査では、原発巣の縮小と右腸骨リンパ節、傍直腸リンパ節転移の縮小、水腎症の改善が認められ、PRと判断した（Fig. 4）。2013年10月より放射線外照射（骨盤内40 Gy+前立腺20 Gy）を施行した。その後、外来にて経過観察していたが、抗がん剤終了1年後にNSE 138 ng/mlと再上昇し、CT検査でも原発巣の増大、腭転移、傍大動脈リンパ節転移の出現を認めたため、2014年10月より化学療法を再開、再度PRを得た。計10コース施行したが、NSEは上昇傾向を示し、2015年4月にはNSE 79.4 ng/mlとなった。画像上も原発巣の増大、両側水腎症の再発を認めたため、同月よりIP療法（イリノテカン（CPT-11）80 mg/m²; day 1, 8, 15, シスプラチン（CDDP）80 mg/m²; day 1）へ変更、4週ごとに3コース施行するもNSEの改善は認めなかった。また、有害事象は認めなかった。2015年8月よりアムルビシ（AMR）療法（AMR 40 mg/m²; day 1~3）を開始したが、その後も全身状態は増悪し、同月永眠となった。Fig. 5にはNSE、Pro-GRP値の経時的変化を示した。

患者2：84歳、男性

主 訴：膀胱タンポナーデ

既往歴：高血圧、高尿酸血症

家族歴：特記事項なし

現病歴：近医にて前立腺癌と診断され、2003年2月から放射線療法を施行。2010年11月にPSA再発と診

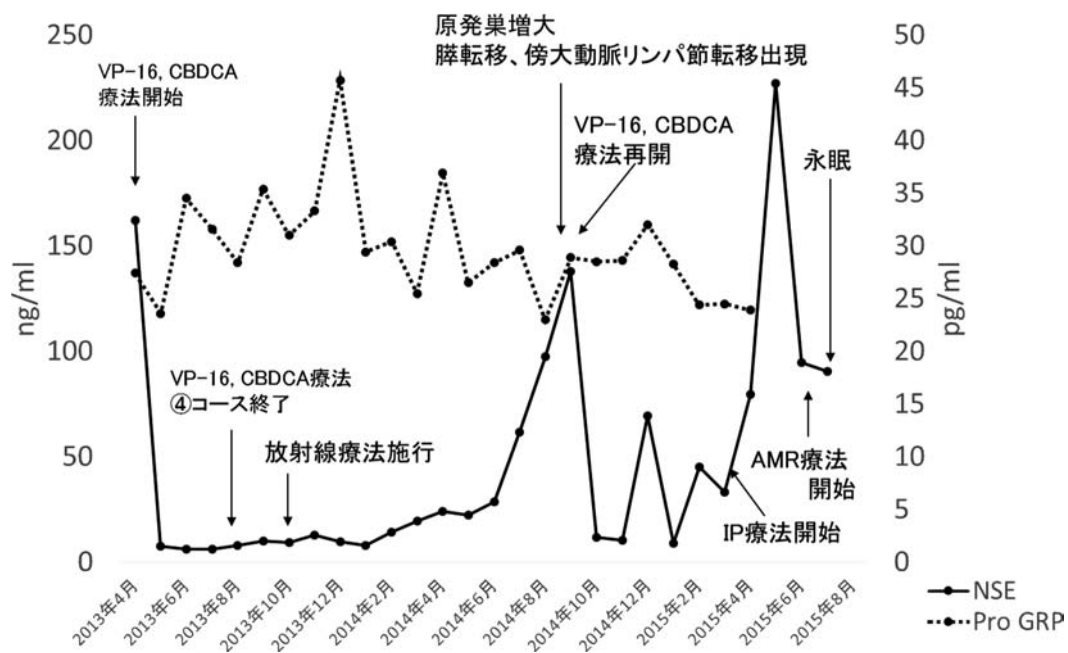


Fig. 5. Clinical course and laboratory data; Case 1.

断され、CABを開始された。2013年7月、肉眼的血尿を認め、前医で尿道カテーテルを留置されたが、その後膀胱タンポナーデとなり、当科紹介受診された。

現症：身長 153.0 cm、体重 50.4 kg。直腸診で著明に腫大した石様硬の前立腺を触れた。

血液検査：WBC 6,500/ μ l, RBC 2.96×10^6 / μ l, Hb

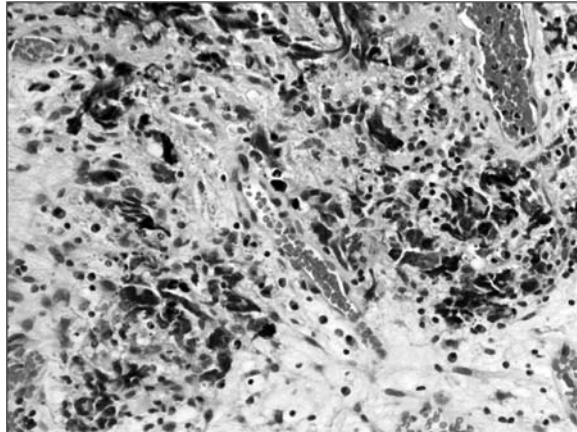


Fig. 6. Microscopic appearance of the tumor (HE stain $\times 400$).



a



b

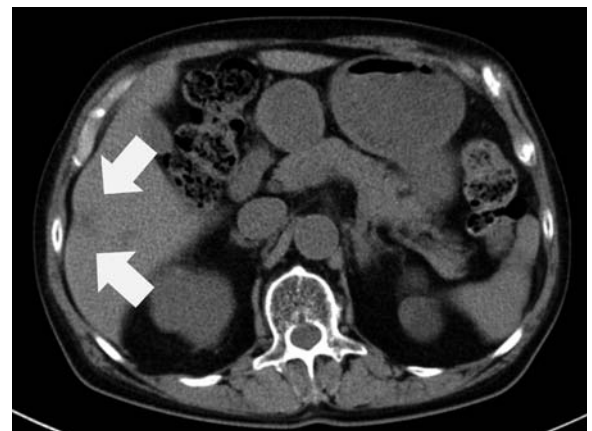
Fig. 7. a: CT showed the liver metastasis of the prostate cancer. b: CT showed the bladder invasion of the prostate cancer.

9.4 g/dl, Plt 1.75×10^5 / μ l, LDH 414 U/l, ALP 253 U/l, CPK 458 U/l, BUN 33 mg/dl, Cre 1.67 mg/dl, CRP 0.35 mg/dl, PSA 0.843 ng/ml.

尿検査：RBC ≥ 100 /HPF, WBC 10~19/HPF, 細菌 (±)

経過：血尿コントロール目的に緊急的に経尿道的止血術および膀胱粘膜生検術を施行。病理結果は前立腺小細胞癌膀胱浸潤であった (Fig. 6)。血液検査ではNSE 61.5 ng/ml, Pro-GRP 182 pg/ml と高値であった。CT検査では、前立腺は精嚢、膀胱頸部、直腸前壁と一塊になっており、肝転移と多発リンパ節転移を認めた (Fig. 7)。以上より前立腺小細胞癌 cT4N1M1a と診断し、2013年9月より化学療法 (VP16 80 mg/ m^2 ; day 1~2, CBDCA AUC5; day 1) を開始した。1コース目開始後10日目より grade 4 の好中球減少を認め、G-CSF 製剤の投与を必要とした。また、grade 3 の血小板減少症も認めた。抗がん剤の減量を行わずに4週ごとに投与し、LH-RH agonist は継続投与とした。

化学療法開始後より NSE, Pro-GRP は低下傾向を示し、4コース終了時点で NSE 7.5 ng/ml, Pro-



a



b

Fig. 8. a: CT showed the liver metastasis was decreased. b: CT showed the prostate volume was diminished.

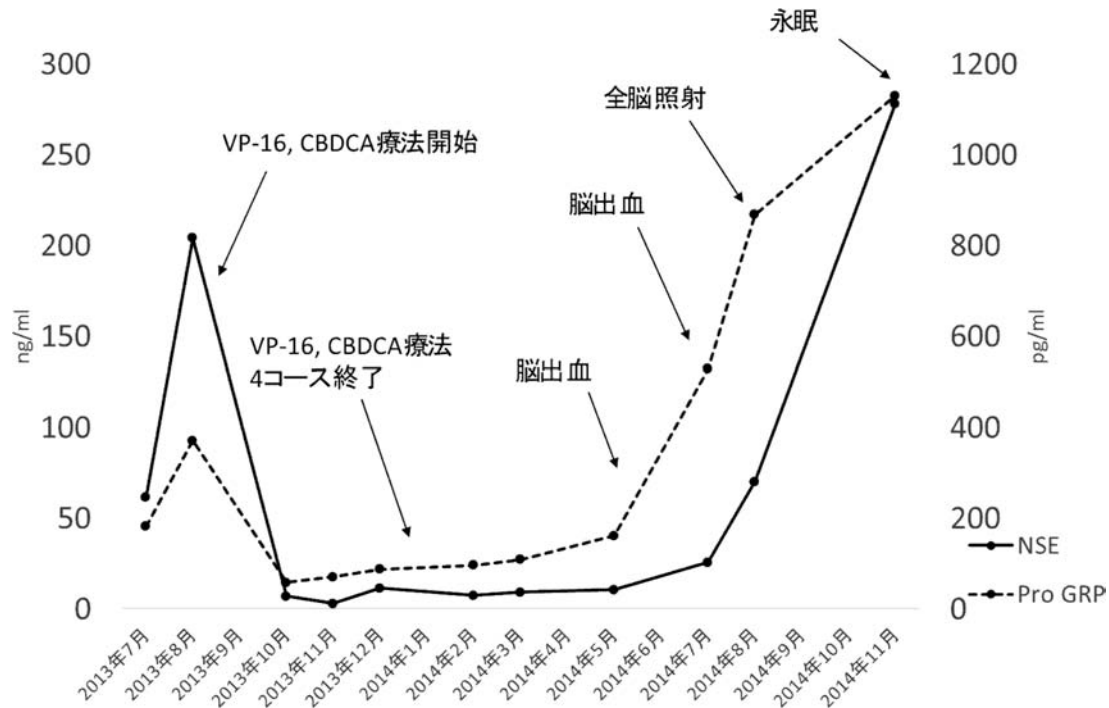


Fig. 9. Clinical course and laboratory data; Case 2.

GRP 96.3 pg/ml となった。また CT 所見でも前立腺、肝転移巣の縮小を認め、リンパ節腫大は著明に縮小した (Fig. 8)。しかし、高齢であること、不整脈の出現などの理由から、4コースで化学療法は終了とし、経過観察とした。2014年5月に脳出血を認め、保存的に加療されていた。同年7月にも再出血を認めたため、開頭血腫除去術を施行され、その際径3 cm 大の腫瘍が摘除された。病理組織診は前立腺小細胞癌の脳転移であった。同年8月より全脳照射 (30 Gy) を施行されたが、同年12月に永眠となった。Fig. 9 には NSE 値、Pro-GRP 値の経時的変化を示した。

考 察

前立腺小細胞癌は、前立腺癌の内0.5~2%¹⁾と非常に稀な疾患である。但し、ホルモン抵抗性前立腺癌の剖検例では20%に存在していたとの報告もある²⁾。また、限局癌として発見される症例は比較的稀で、25%程度に過ぎないとされる。転移巣は肺、肝、リンパ節、骨を中心に様々な臓器に認め、通常の前立腺癌と比して、骨以外の臓器転移が多い。

その予後はさ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。特に、診断時に転移を有する症例では7.3カ月、転移を認めない症例でも13.2カ月と報告されている³⁾。

また、血清腫瘍マーカーとしては、PSA の上昇は全体の約25%で認めるのみで、あまり有用ではない。小細胞癌のマーカーである NSE、Pro-GRP が有効な場合が多く、自験2例においても NSE が2例、Pro-

GRP が1例で陽性であった。特に、NSE は本邦報告例でも頻繁に使用されており、病勢を反映する有効なマーカーであるとの報告もある⁴⁾。

前立腺小細胞癌に対する治療法は、現在でも確立されていない。肺小細胞癌に準じた化学療法が奏功したという報告が散見され⁵⁾、NCCN 前立腺癌ガイドライン2014年版第2版でも、NCCN 肺小細胞癌の化学療法に準じた治療が推奨されている。肺小細胞癌に対する化学療法では、CPT-11 もしくは VP-16 と CDDP もしくは CBDCA の2剤併用療法が主に用いられる。CPT-11 と CDDP の併用療法は肺小細胞癌において奏効率84.8%と高いが、下痢や間質性肺炎などの副作用も強いいため、比較的副作用の少ない VP-16 と CDDP もしくは CBDCA とが患者の年齢、全身状態、腎機能などに応じて使い分けられている⁶⁾。今回の2例ではどちらも高齢であり、腎機能に問題があったことから、VP-16、CBDCA の2剤併用療法を選択した。また、肺癌診療ガイドラインでは、限局性小細胞癌の化学療法奏効例において予防的全脳照射が推奨されているが、進展型においては予後を変えないとされている⁷⁾。

2005年以降、転移性前立腺小細胞癌本邦報告例のうち、詳細な記載のあった34症例に自験2例を加えた36例について検討した⁸⁻¹⁹⁾。

診断時年齢は23~84歳、中央値72歳であった。腫瘍マーカーの中央値は PSA 1.72 ng/ml、NSE 62.5 ng/ml、Pro-GRP 64.5 pg/ml であった。32例で化学療法が施行されており、その内12例で放射線療法併用、1

Table 1. Summary of reported cases of small cell prostatic carcinoma with metastasis in Japan, since 2005

		範囲	中央値
年齢 (歳)		29-84	72.5
腫瘍マーカー	PSA (ng/ml)	0.018-1,760	1.72
	NSE (ng/ml)	7.9-12,000	57.5
	Pro GRP (pg/ml)	16.60-4,100	46.0
治療	化学療法	30例	
	+放射線療法	12例	
	+手術療法	1例	
		範囲	平均値
予後	生存 (カ月)	5-26 (7例)	13.6
	死亡 (カ月)	0.5-38 (25例)	10.6

例で手術療法が施行されていた。予後は、死亡まで記載があった26例の平均生存期間は10.8カ月であった (Table 1)。

使用された化学療法のレジメンは、1st line としては NCCN ガイドラインに挙げられている先述の4剤のうち2剤を併用したものが16例と半数を占め、ドセタキセル (DOC) を含めたレジメンを使用しているものが7例であった。各レジメンで奏功期間を比較すると、VP-16, CBDCA 併用療法が平均16.8カ月と長期であった。2nd line のレジメンも1st line と同様のものが多かったが、AMR を使用している症例も見られた (Table 2)。

自験例では2例ともに VP-16, CBDCA 療法が一定の奏功を示し、今回の検討でも同療法が比較的長期奏功を示したが、決して十分な生存期間とは言えない。現時点では前立腺小細胞癌に対し、肺小細胞癌に準じ

Table 2. Summary of the chemotherapy regimen used to treat small cell prostatic carcinoma

1st line	症例数	奏功期間	
		範囲	平均
VP-16+CDDP	5例	0-2カ月	2カ月
CPT-11+CDDP	4例	2-4カ月	2.9カ月
CPT-11+CBDCA	3例	0-2カ月	2カ月
VP-16+CBDCA	3例	8-24カ月	16カ月
DOCを含むレジメン	7例	0-15カ月	6.3カ月
その他、不明	8例		
2nd line	症例数	奏功期間	
		範囲	平均
CPT-11+CDDP	2例	0カ月	0カ月
VP-16+CBDCA	1例	5カ月	5カ月
AMR	3例	0-2カ月	2カ月
DOCを含むレジメン	2例		

た化学療法を続けながらさらなる治療経験の蓄積と発展が必要である。今後は新しい抗がん剤を含めた新しい治療法の確立が必要になると考えられる。

結 語

VP-16, CBDCA 療法が有効であった前立腺小細胞癌の2例を経験した。

文 献

- 1) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 2) Tanaka M, Suzuki Y, Takaoka K, et al.: Progression of prostate cancer to neuroendocrine cell tumor. *Int J Urol* **8**: 431-436, 2001
- 3) Anker CJ, Dechet C, Isaac JC, et al.: Small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* **4**: 551-554, 2007
- 4) 影山 進, 成田充弘, 金 哲奨: 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
- 5) Kudoh S, Takeda M, Masuda N, et al.: Enhanced antitumor efficacy of a combination of CPT-11, a new derivative of camptothecin, and cisplatin against human lung tumor xenografts. *Jpn J Cancer Res* **84**: 203-207, 1993
- 6) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al.: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346**: 85-91, 1992
- 7) Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, et al.: Prophylactic cranial irradiation has a detrimental effect on the overall survival of patients with extensive disease small cell lung cancer: results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; **32**: suppl. abstract 7503
- 8) 清水信貴, 宮武竜一郎, 江左篤宣, ほか: 前立腺小細胞癌の1剖検例. *泌尿紀要* **51**: 399-402, 2005
- 9) 吉田栄宏, 西村健作, 植村元秀, ほか: 治療反応性の異なる前立腺小細胞癌の2例. *泌尿紀要* **52**: 891-894, 2006
- 10) 佐久間貴彦, 吉田栄宏, 大橋寛嗣, ほか: 前立腺小細胞癌/腺癌混合癌の2例. *泌尿紀要* **53**: 489-492, 2007
- 11) 佐久間貴彦, 吉田栄宏, 大橋寛嗣, ほか: 聴神経障害で発症した前立腺小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **53**: 413-416, 2007
- 12) 森本笑子, 大蔵 享, 岡田博司, ほか: FDG-PET で異常集積を認めた前立腺小細胞癌の1例. *臨放線* **53**: 928-932, 2008
- 13) 川島洋平, 村木 修, 伊達智徳: 前立腺小細胞癌の1例. *泌尿器外科* **21**: 1439-1441, 2008
- 14) 藤井智浩, 原 綾英, 近藤典生, ほか: 前立腺小細胞癌に対する CPT-11 と CDDP もしくは

- CBDCA による治療経験. 泌尿器外科 **21** : 1177-1180, 2008
- 15) 浅井聖史, 酒谷 徹, 水野 桂, ほか：化学療法が奏効した前立腺小細胞癌の 2 例. 西日泌尿 **76** : 39-43, 2014
- 16) 木村博子, 植垣正幸, 青山輝義, ほか：カルボプラチン, イリノテカンにて部分奏功を得た前立腺小細胞癌の 1 例. 泌尿紀要 **60** : 39-43, 2014
- 17) 石井 元, 面野 寛, 笠井奏子, ほか：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. 泌尿紀要 **60** : 641-644, 2014
- 18) Katou M, Soga N, Onishi T, et al.: Small cell carcinoma of the prostate treated with amrubicin. Int J Clin Oncol **13** : 169-172, 2008
- 19) 平井 勝, 小西 鼓, 齋藤公俊, ほか：化学療法が奏功し長期生存が得られた前立腺小細胞癌の 1 例. 日泌尿会誌 **106** : 280-284, 2015
- (Received on May 9, 2016)
(Accepted on July 21, 2016)