

集学的治療にて比較的長期予後を得られている 前立腺小細胞癌の1例

堀江 憲吾¹, 亀山 紘司¹, 水谷 晃輔¹, 菅原 崇¹
清家 健作¹, 土屋 朋大¹, 安田 満¹, 横井 繁明¹
仲野 正博¹, 出口 隆¹, 酒々井夏子², 広瀬 善信^{2*}

¹岐阜大学大学院医学系研究科病態制御学講座泌尿器科学

²岐阜大学医学部附属病院病理部

SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE EFFECTIVELY TREATED FOR RELATIVELY LONG TERM: A CASE REPORT

Kengo HORIE¹, Koji KAMEYAMA¹, Kosuke MIZUTANI¹, Takashi SUGAWARA¹,
Kensaku SEIKE¹, Tomohiro TSUCHIYA¹, Mitsuru YASUDA¹, Shigeaki YOKOI¹,
Masahiro NAKANO¹, Takashi DEGUCHI¹, Natsuko SUZUI² and Yoshinobu HIROSE²

¹The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Gifu University

²The Department of Surgical Pathology, Gifu University Hospital

A 72-year-old Japanese man was referred to a hospital because of urinary retention. Digital rectal examination revealed a stony, hard nodule in the prostate. A high level of serum PSA was not detected. Prostatic biopsy was performed, and pathological examination indicated adenocarcinoma of the prostate. He was referred to our hospital for treatment. Imaging examinations revealed no metastases (T4N0M0), so we re-evaluated the biopsy specimens. Immunohistochemical examination revealed prostatic small cell carcinoma. His levels of neuron-specific enolase (NSE) and pro-gastrin-releasing peptide (Pro-GRP) were high. We treated him with combination chemotherapy comprising irinotecan and cisplatin, and the treatment was effective. After four courses of the chemotherapy, levels of NSE and Pro-GRP had decreased, and the prostatic mass had decreased in size. Needle rebiopsy of the prostate demonstrated no evidence of malignancy. Adjuvant external beam radiation therapy was also performed. The patient is still alive at 18 month after diagnosis with no evidence of relapse or metastasis of the disease.

(Hinyokika Kijo 60 : 517-521, 2014)

Key word : Prostatic small cell carcinoma

諸 言

前立腺小細胞癌は標準的な治療法が確立しておらず、非常に進行が早く予後不良な疾患である。今回われわれは、化学療法、放射線療法による集学的治療により長期生存しえた1例を経験した。

症 例

患 者 : 72歳, 男性

主 訴 : 尿閉

既往歴 : 特記すべきものなし

内服薬 : 特記すべきものなし

現病歴 : 2012年7月, 尿閉で近医を受診し, 尿道留置カテーテルが挿入された。近医受診時のPSAは1.26 ng/ml (正常4.0 ng/ml以下)と正常値で, 直腸指診上, 超鶏卵大に腫大した石様硬の前立腺を触知し

た。MRIのT2強調画像で前立腺右葉を中心として両葉に低信号を示す腫瘤を認め, 拡散強調像で同部位に異常信号を認めた (Fig. 1)。前立腺腫瘍は直腸, 尿道, 右閉鎖筋への浸潤を認めた。経直腸式前立腺生検を8カ所施行し, すべてからgleason score 5+4=9の前立腺癌を認めた。CT検査, 骨シンチグラフィでリンパ節およびその他への遠隔転移を認めず, T4N0M0前立腺癌と診断した。LH-RH agonistを開始するも, 超音波, CT検査で局所病変の増大を認めたため, 2012年8月, 治療目的に当院に紹介受診した。

入院時現症 : 身長167 cm, 体重67 kg, 血圧120/85 mmHg, 脈拍80回/分 (整), 表在リンパ節を触知せず。

検査所見 : 末梢血, 生化学検査上明らかな異常所見は認めず。

臨床経過 : PSA低値にもかかわらず画像所見で腫瘤の増大を認めたため, 前立腺生検標本の病理学的な再検討を行った。

* 現 : 大阪医科大学病理学教室

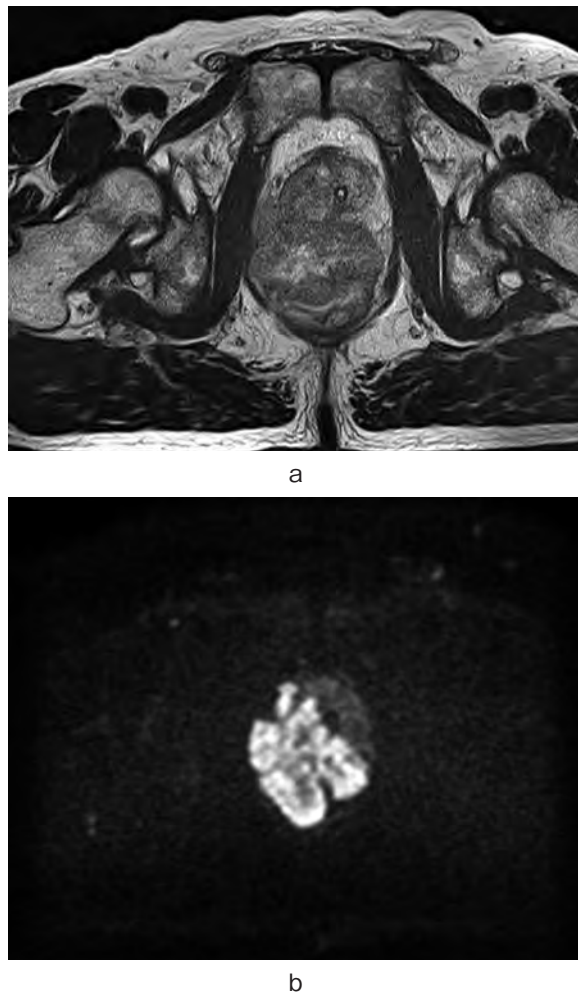


Fig. 1. a) At the time of pre-chemotherapy, pelvic T2-weighted MRI showed an enlarged prostatic tumor invading obturator muscle and rectum. b) Diffusion-weighted MRI demonstrated hyper intensity area in the prostate.

病理再検討所見：やや小型の異型細胞が充実胞巣状に増殖し、異型細胞には多数の核分裂を伴い、背景に壊死を認めた。

免疫染色では、異型細胞には AE1/AE3 陽性、クロモグラニン一部陽性、シナプトフィジン陽性、CD56 陽性、MIB-1 陽性率60%以上であった (Fig. 2)。

以上の所見から前立腺小細胞癌と診断した。病理再検討結果確認後に行った採血検査で neuron-specific enolase (NSE) 68.1 ng/ml (基準値：16.3 ng/ml 以下)、pro-gastrin-releasing peptide (Pro-GRP) 104 pg/ml (基準値：81 pg/ml 未満) と上昇を認めた。

治療経過：2012年9月から肺小細胞癌に準じた化学療法 (IP 療法：CPT-11 60 mg/m², CDDP 60 mg/m²) を開始した。NSE, Pro-GRP は2コース終了時に正常化した。前医で投与されていた LH-RH agonist は継続しなかった。Fig. 3 に NSE 値, Pro-GRP 値の経時の変化を示す。1コース目に骨髄抑制 grade 3

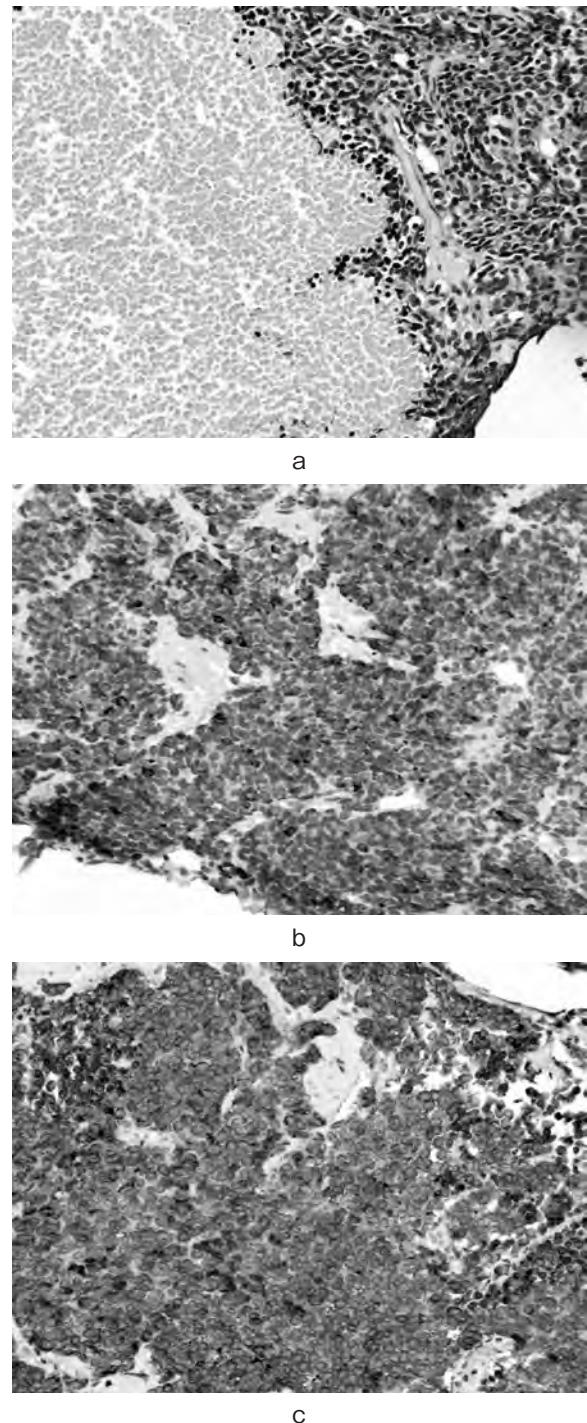


Fig. 2. Microscopic findings of prostatic biopsy specimen. Immunohistochemistry revealed that the tumor cells were positive for chromogranin A and synaptophysin. a) HE stain $\times 100$. b) Chromogranin A. c) Synaptophysin.

(CTCAE ver 4) 以上の副作用を認めたため、2コース目からは20%減量で投与を行った。2コース終了時のMRIで尖部レベルの腫瘍は縮小しており、拡散強調像で高信号は消失していた。また、自排尿が可能となり、尿道カテーテルを抜去した。4コース終了後のMRIでも拡散強調像で高信号部の消失は持続してお

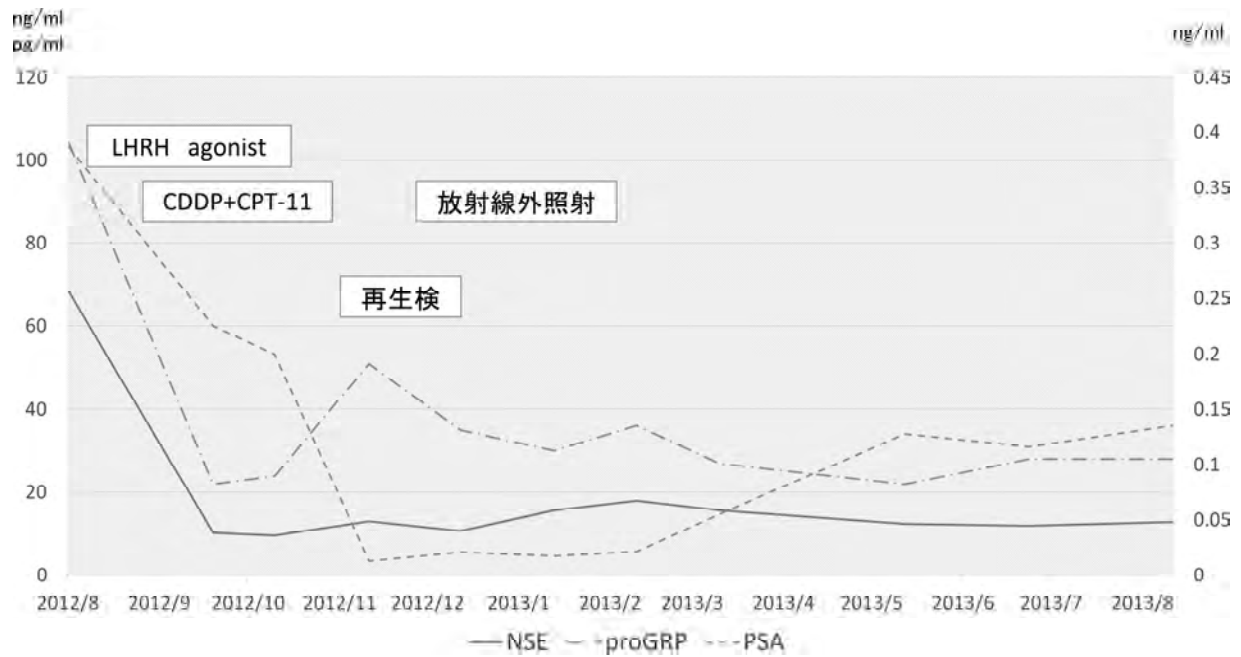
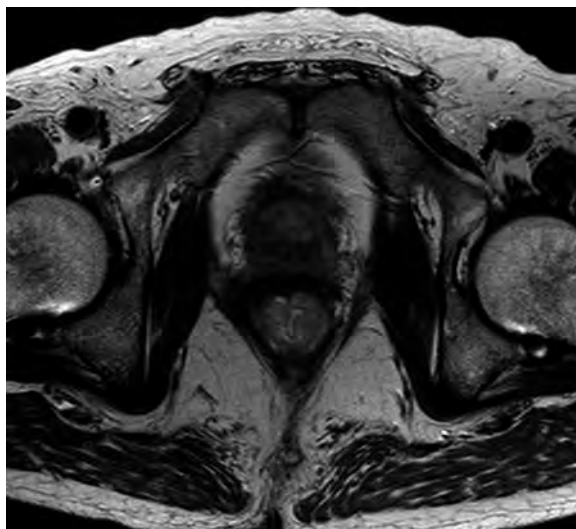
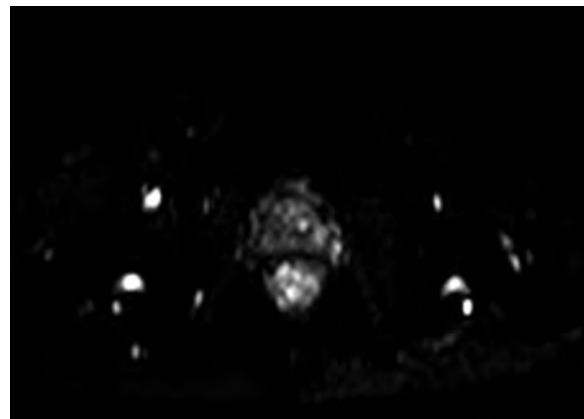


Fig. 3. Changes in the serum PSA, NSE and Pro-GRP levels prior to clinical progression.



a



b

Fig. 4. MRI. a) At the time of post-chemotherapy, pelvic MRI showed that prostatic tumor decreased in size. b) Diffusion-weighted MRI demonstrated hyper intensity area was obscure in the prostate.

り、治療による瘢痕化や線維化した状態と判断した。また、直腸前壁への浸潤部も同様に瘢痕化していた (Fig. 4)。局所の評価目的に経直腸の前立腺生検を施行した。経直腸の超音波検査では異常所見を認めなかった。生検した12本の標本の病理検査所見では悪性像を認めず、線維増生を伴う瘢痕組織であった。

化学療法後の補助療法として 10 MV-X 線を用い、40 Gy/20回の全骨盤照射を 4 門の BOX 照射にて行った。さらに前立腺および精嚢へは 7 門の固定多門原体照射 24 Gy/12回のブーストを行った。総線量は 64 Gy とした。診断後、18カ月経過した現在、NSE 11.5 ng/ml, Pro-GRP 24 pg/ml, MRI, FDG-PET でも再発の

所見は認めていない。

考 察

前立腺神経内分泌癌はカルチノイド (低悪性度神経内分泌癌・高分化神経内分泌癌)、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌が含まれる¹⁾。病理組織学的診断はいずれも肺を中心とする他部位の診断基準に準じて行われ、前立腺特有のものはない。WHO 分類では前立腺神経内分泌癌と分類されているが、前立腺癌取扱規約第 4 版では前立腺癌神経小細胞癌のみの記載で、一定の定義がなされていない²⁾。

発生母地としては、①もともと前立腺に存在してい

た neuroendocrine cell が悪性化, ②腺癌の脱分化, ③多分化能を有する幹細胞に由来するという3つの仮説がある³⁾。ただ, 前立腺小細胞癌であっても内分泌療法が有効な症例の報告があることや, 本来神経内分泌細胞には発現していないといわれるアンドロゲンレセプターが発現している症例の報告があることから, 種々の発生様式が存在している可能性がある。

前立腺小細胞癌は, 前立腺癌全体の1~2%と稀であるが, 限局癌で発見されることは非常に稀で70~75%以上は初診時, すでに遠隔転移を起こしている。転移は, 肝, 肺, リンパ節, 骨を中心に多彩な臓器に認め, 腺癌に比べて骨以外の臓器への転移が多く, また, 転移巣は溶骨性である⁴⁾。

前立腺小細胞癌は診断後, 急速に進行することが多く, 平均生存期間は9.8カ月, 初診時に転移があったものでは7.3カ月と非常に予後不良であり, 転移がない場合でも13.2カ月であった⁵⁾。影山らが本邦報告例から解析した前立腺小細胞癌の累積生存率は, 1年で27%, 2年で10%ときわめて悪い⁶⁾。

PSA は全体の約25%のみ上昇を認め, 有用なマーカーとはならない⁶⁾。小細胞癌マーカーはNSE やPro-GRPの血中濃度が有効な場合がある。

組織学的所見は他臓器発生のもと同じである。小細胞癌組織はおよそ半数の症例で通常の腺癌組織と共存する。2割の症例は両者の境界が衝突病的に明瞭であるが, 混在することが多い。免疫組織化学的特徴として多くの場合に, いずれかの神経内分泌マーカーの免疫染色が陽性となるが, すべてが陰性の症例もある⁷⁾。免疫染色の陽性率はchromogranin A が60~75%, synaptophysin が31~89%, CD56 が83~92%, PSA が12~19%とされる¹⁾。近年ではchromogranin Aが活動性を反映するとの報告がある⁸⁾。

前立腺小細胞癌に対する治療は一般的に内分泌療法が無効とされ, 現在でも確立された治療法はない。しかし, 肺小細胞癌に準じた化学療法が奏功したという報告がある⁹⁾。NCCN 前立腺癌ガイドライン2014年版(ver 1)においても前立腺小細胞癌の治療は肺小細胞癌の治療に準拠することと明記されている。肺小細胞癌ではCDDPとCPT-11の併用療法が行われており, in vitroでもin vivoでも優れた効果が認められている⁹⁾。CDDPとCPT-11の併用療法は奏功率84.8%と, CDDPとetoposide (ETP)の併用療法の奏功率67.5%を上回る治療成績である。日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2013年版において, 70歳以下のPS 0~2の患者にはシスプラチン+イリノテカンが推奨され, 71歳以上75歳未満のPS 0~2患者および70歳以下でイリノテカンの毒性が懸念される患者にはシスプラチン+エトポシドが推奨されている。PS 0~2でシスプラチンの一括投与が出来ない症例, 75歳以上,

PS 3以上ではシスプラチン分割もしくはカルボプラチン+エトポシドが推奨されている¹⁰⁾。投与方法としてはCDDP: 60 mg/m², on day 1, CPT-11: 60 mg/m², on day 1, 8, 15の4週間1コースで計4コース行うことが推奨されている¹⁰⁾。また, 全身状態が良好な症例には, 化学療法と放射線治療の早期同時併用を行うことが推奨されている。本症例では全骨盤照射による消化管の有害事象とCPT-11の副作用である消化器症状が同時に発生することを懸念して, 化学療法後に放射線療法を施行し, 良好な治療効果を得た。しかし, 肺外小細胞癌は肺小細胞癌に比して化学療法, 放射線療法に奏功しにくいとされている¹⁰⁾。また, 初期治療でcomplete responseが得られた症例では, 予防的全脳照射を標準治療として行うように推奨されているが, 肺外小細胞癌では肺小細胞癌に比して脳転移が少なく, 予防照射は必要ないとの報告もある¹¹⁾。よって自験例では施行しなかった。

他の化学療法としてgemcitabine, docetaxel, carboplatinの併用療法が施行された例もあるが, 治療効果ははっきりとしない。最近では, 腫瘍細胞が放出する神経内分泌因子が腫瘍自体の増殖や分化に寄与されるとされ, 神経内分泌因子を標的とした分子標的薬の研究開発がされている^{12, 13)}。

本症例は, 初診時に遠隔転移を認めなかったこと, 化学療法に奏功したこと, 放射線治療を実施したことなどが診断後長期間, 再発なく経過している要因と考える。

結 語

今回われわれは, 化学療法, 放射線療法による集学的治療で長期生存しえた前立腺小細胞癌の1例を経験した。

文 献

- 1) 白石泰三: 腫瘍病理鑑別診断アトラス前立腺癌, pp 54-60, 文光堂, 東京, 2009
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 前立腺癌取り扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 2010
- 3) Helpap B and Kollermann J: Undifferentiated carcinoma of the prostate with small cell features: immunohistochemical subtyping and reflections on histogenesis. *Virchows Arch* **434**: 385-391, 1999
- 4) Anker CJ, Dechet C, Isaac JC, et al.: Small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* **4**: 551-554, 2007
- 5) Abbas F, Civantos F, Benedetto PJ, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 6) 影山 進, 成田充弘, 金 哲典: 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
- 7) Di Sant-Agnese MD : Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. *Cancer* **70** : 254–267, 1992
 - 8) Birtle AJ, Freeman A, Payne HA, et al. : Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: is it detectable and treatable? *BJU Int* **92** : 490, 2003
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, et al. : Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. *Cancer* **110** : 1729–1737, 2007
 - 12) 栢森直哉 : 前立腺における神経内分泌細胞. *臨泌* **60** : 439–451, 2006
 - 13) Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. : Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov* **1** : 487–495, 2011

(Received on April 10, 2014)
(Accepted on June 6, 2014)