

二次治療としてのアムルビシンが効果を示した 前立腺小細胞癌の1例

大澤 華織¹, 柚原 一哉¹, 小鷹 博人¹
加藤 大貴², 高井 学², 飯沼 光司²
中根 慶太², 岡本 清尚³, 古家 琢也²

¹高山赤十字病院泌尿器科

²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分野

³高山赤十字病院病理診断科

THE EFFICACY OF AMRUBICIN THERAPY AS A SECOND LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE: A CASE REPORT

Kaori OZAWA¹, Kazuya YUHARA¹, Hiroto KOTAKA¹,
Daiki KATO², Manabu TAKAI², Koji INUMA²,
Keita NAKANE², Kiyohisa OKAMOTO³ and Takuya KOIE²

¹The Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

²The Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

³The Department of Diagnostic Pathology, Takayama Red Cross Hospital

A 68-year-old man was diagnosed with prostate cancer (initial serum prostate specific antigen [PSA] 389 ng/ml, stage cT4N1M1c, Gleason score 5+4), and androgen deprivation therapy was initiated. Despite the low serum PSA level, he developed postrenal acute kidney failure 4 years later, with progression of prostate cancer and liver and lung metastases. Serum levels of neuron-specific enolase and pro-gastrin-releasing peptide (tumor markers) were elevated. He underwent re-biopsy of the prostate, and histopathological examination revealed small cell carcinoma. He was initially treated with carboplatin and etoposide therapy. Liver metastases showed partial remission, and serum tumor marker levels were temporarily reduced. However, disease progression was observed after 4 chemotherapy cycles, and he was then treated with an 8-cycle course of amrubicin. Metastases showed shrinkage, and serum tumor marker levels were reduced after 2 chemotherapy cycles. Tumor enlargement recurred after 8 cycles, and the patient is being treated with palliative therapy. Amrubicin therapy may be effective in the treatment of small cell carcinoma of the prostate.

(Hinyokika Kiyo 66 : 121-125, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_4_121)

Key words : Prostate cancer, Small cell carcinoma of the prostate, Amrubicin

緒 言

前立腺小細胞癌は、前立腺腫瘍の0.5～2%と稀な腫瘍である¹⁾。標準治療がないことから、通常肺小細胞癌に準じた治療が行われているが、一般的に予後不良な疾患とされている²⁾。今回われわれは、前立腺小細胞癌に対し、アムルビシンが効果を認めた1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 68歳, 男性。

主 訴 : 右大腿部痛。

既往歴 : なし

現病歴 : X年7月, 右大腿部痛を自覚した。腹部骨

盤部CTにて、精嚢および直腸に浸潤する巨大前立腺腫瘍を認めたため、当科紹介となった。

入院時現症 : 身長 172 cm, 体重 60 kg, 血圧 136/89 mmHg, 脈拍 81/分, 整。腹部は平坦で軟, 腫瘍および体表リンパ節は触知しなかった。直腸診では、境界不明瞭で石様硬の前立腺を触知した。

血液検査 : ALP 629 IU/l (基準値 106～322 IU/l), LDH 726 IU/l (基準値 124～222 IU/l), 前立腺特異抗原 (PSA) が 389.857 ng/ml (基準値 <4.0 ng/ml) と高値を認めたが、それ以外の血液一般, 血液生化学検査, および尿所見に異常は認めなかった。

画像検査所見 : 骨盤部MRI では径 40×20 mm の前立腺腫瘍を認め (Fig. 1A), 骨盤内リンパ節転移も認めた。また腹部造影CTにて、多発肝転移も認めた。

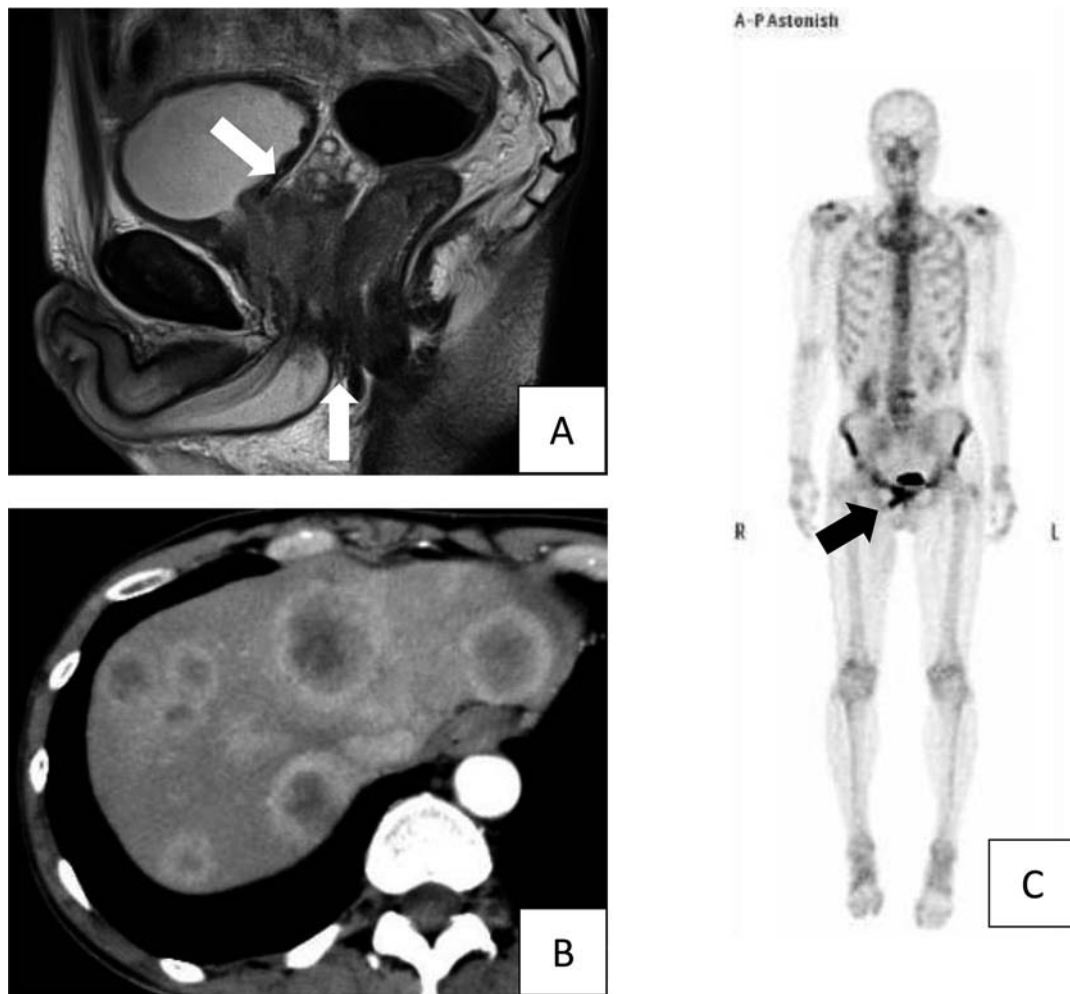


Fig. 1. A-Magnetic resonance imaging showed the direct invasion with bilateral seminal vesicles and rectum of prostate cancer (arrow). B-Computed tomography revealed multiple liver metastases. C-Bone scintigraphy showed the hot spot lesion of right pubic bone (arrow).

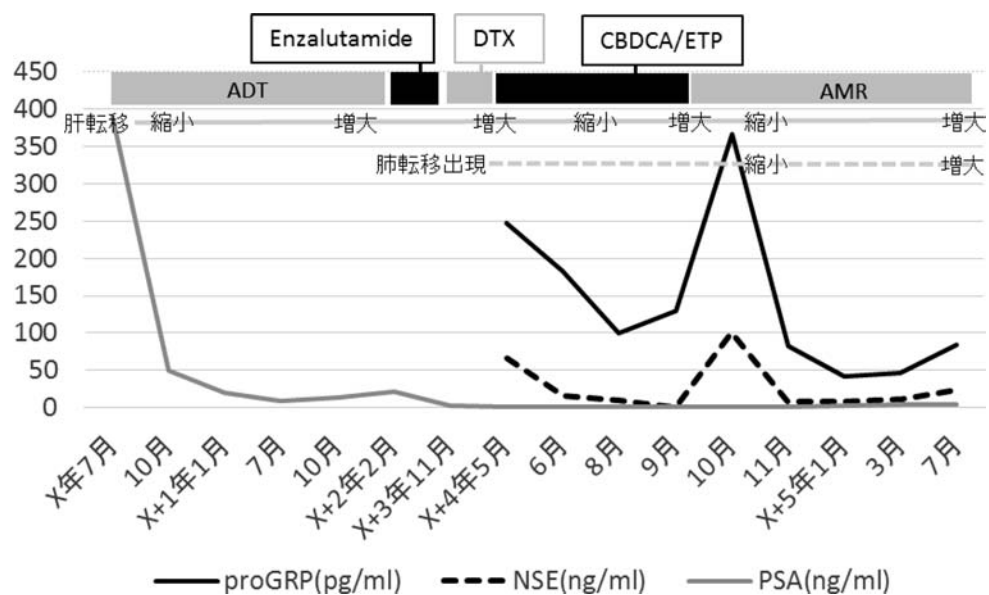


Fig. 2. Clinical course and change in PSA, NSE, proGRP levels.

(Fig. 1B). 骨シンチでは、右恥骨に転移を疑わせる所見を認めた (Fig. 1C). 整形外科を受診したところ、右恥骨転移部を骨折したことが右大腿部痛の原因と考えられた。

病理学的所見：経会陰的前立腺生検を施行したところ、グリソンスコア 5 + 4 の腺癌の診断を得た。

以上より、臨床病期 T4N1M1c の前立腺癌と診断

し、ビカルタミドとデカレリクス酢酸塩による内分泌療法 (ADT) を直ちに開始した。

治療経過：治療開始後、PSA は速やかに低下し (Fig. 2), 肝転移の縮小 (縮小率73%) も認めた (Fig. 3A). しかし、ADT 開始後18カ月目に、PSA の再上昇 (Fig. 2) および肝転移の増大を認めたため、去勢抵抗性前立腺癌と診断した。X + 2 年 2 月、エンザル

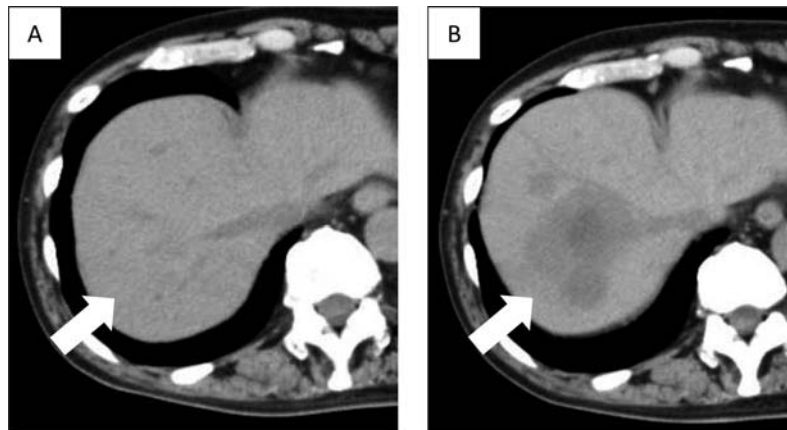


Fig. 3. Abdominal computed tomography of the liver metastases (arrow). A-The shrinkage after ADT. B-The progression after the administration of docetaxel.

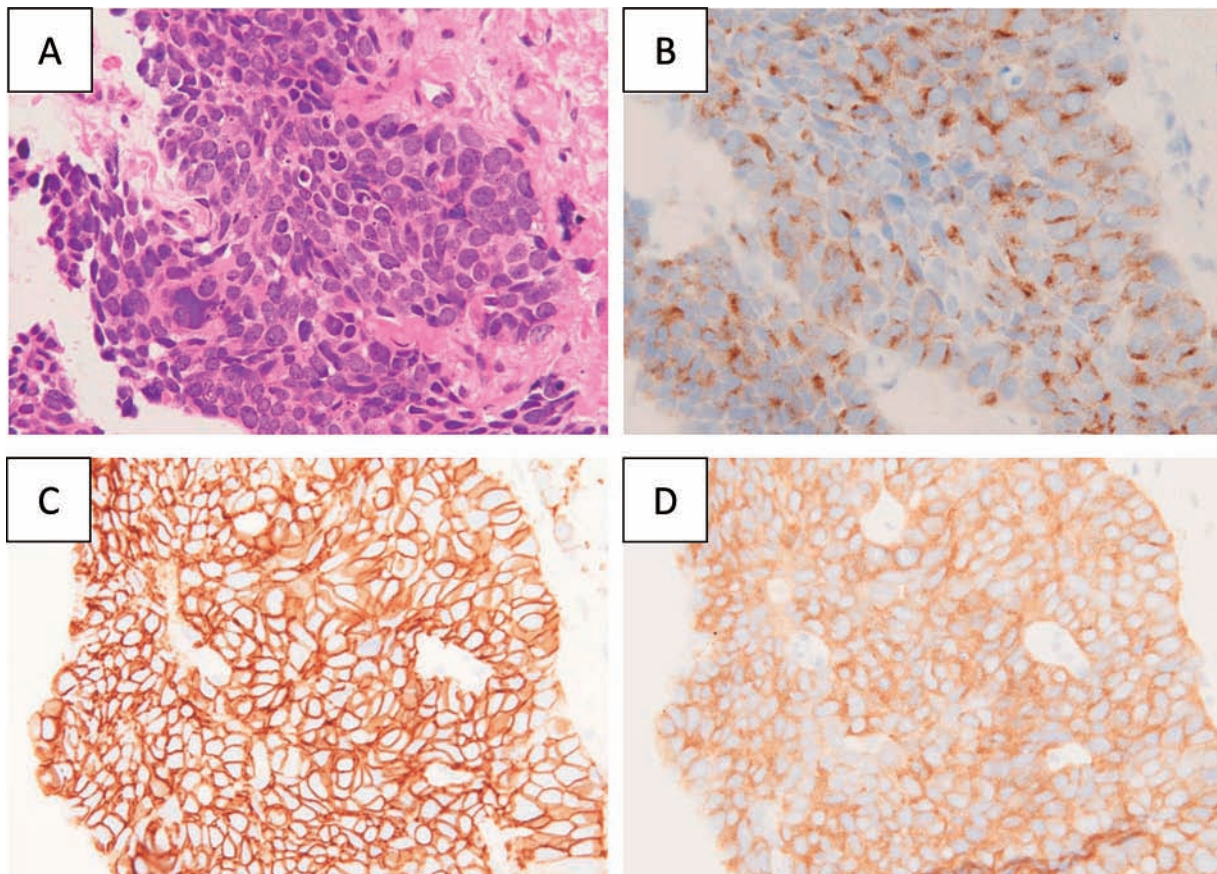


Fig. 4. HE staining showed small cells with unique and strict morphological features, scant cytoplasm, and absence of nucleoli. Immunohistochemical staining was positive for chromogranin A stain (B), CD56 stain (C), and synaptophysin stain (D).

タミドを開始したところ、PSA の低下は認めたものの、新たに肺転移が出現した (Fig. 2). そのためドセタキセル (DTX, 70 mg/m², day 1) に変更し治療を継続したが、PSA は低下したものの (Fig. 2), 前立腺腫瘍の増大 (44×57 mm) および肝転移の増大 (Fig. 3B) が認められた. そのため、神経特異エノラーゼ (NSE) およびガストリン放出ペプチド前駆体 (proGRP) を測定したところ、いずれも高値を示した (Fig. 2). そこで神経内分泌腫瘍への変化を疑い再度前立腺生検を施行したところ、前立腺小細胞癌の診断を得た (Fig. 4). その後、腫瘍の膀胱頸部への浸潤による腎後性腎不全を来したため、両側腎瘻造設後、X + 4 年 5 月より前立腺小細胞癌に対する化学療法を開始した. 症状緩和目的で放射線治療も考慮したが、転移があること、放射線治療による副作用も危惧されたことから行わない方針とした. カルボプラチン (CBDCA, 430 mg/body, AUC 5, day 1) とエトポシド (VP-16, 80 mg/m², day 1~3) による治療を開始した. 一時肝転移の縮小 (縮小率38%) と NSE の低下を認めたものの、4 コース終了後には、肝転移巣の再増大および NSE, proGRP の再上昇を認めた (Fig. 2). そのため、X + 4 年 10 月より肺小細胞癌に準じてアムルビシン (AMR, 40 mg/m², day 1~3) により治療を開始した. 2 コース終了時点で、NSE, proGRP は正常範囲まで低下し、肝転移の縮小 (縮小率66%) および肺転移の消失を認めた (Fig. 2, 5). グレード 3 の好中球減少を認めたが、その他の有害事象は認めなかった. X + 5 年 6 月まで、AMR 投与を 4 週ごとに計 8 コース施行したが、肝転移の再増大、および NSE, proGRP の再上昇を認めた (Fig. 2). 次の治療法について提案を行ったものの、これ以上の治療は希望されなかった. ADT 開始後から 5 年、AMR 投与から 1 年が経過し、病状の進行は認めるものの、現在も外来にて経過観察中である.



Fig. 5. Abdominal computed tomography showed the shrinkage of liver metastases after the administration of amrubicin (arrow).

考 察

前立腺小細胞癌は、前立腺腫瘍の0.5~2%を占める稀な疾患である¹⁾. 小細胞癌と診断されてから死亡するまでの期間は、中央値18カ月との報告³⁾もあり、予後不良で急激な経過を辿ることの多い疾患と認識されている. 前立腺小細胞癌の組織型としては、①初診時に小細胞癌と診断される場合、②腺癌と小細胞癌が混在する場合、③初回検査では腺癌のみであったが経過中に小細胞癌に変化する場合、3つのパターンがあるとされている¹⁾. ③の場合、小細胞癌に変化するまでの期間は数カ月から数年と報告されており、いつ小細胞癌に変化するのか、明確な時期については未だ不明である³⁾. 本症例は③に分類されると思われる. 治療開始後約3.5年で小細胞癌となったことを考えると、比較的長期間で小細胞癌に変化したものと考えられた.

前立腺小細胞癌の臨床的な特徴として、① ADT が無効あるいは奏効期間が短いこと、② PSA が低値にも関わらず前立腺腫瘍が大きいことや、リンパ節や他臓器への転移を認めること、③頭蓋内転移を来すこと、④溶骨性骨転移が高率で認められること、⑤急激に進行すること、⑥クロモグラニン A, 副腎皮質ホルモン、ガストリン放出ホルモンといった異所性ホルモン産生による腫瘍随伴症候群が発症すること、などが挙げられている³⁾. 本症例では、最終の CT から 4 カ月の間に血中 PSA が低値にも関わらず、肝転移の再増大や肺転移が新たに出現したこと、前立腺腫瘍の浸潤による腎後性腎不全を発症したことなど、病勢が急激に進行したことから、前立腺小細胞癌を積極的に疑う必要があると考えられた.

前立腺小細胞癌に対する治療法としては確立したものではなく、肺小細胞癌に準じて行われることが多い⁴⁾. 肺癌診療ガイドラインによると、転移を有する肺小細胞癌の一次治療として、シスプラチン (CDDP) とイリノテカン、または VP-16 による併用療法が推奨されている⁵⁾. 一方 CDDP 不適格症例では、CDDP のかわりに CBDCA を使用するとされている⁵⁾. 一方、二次治療としては、ノギテカン単剤投与、CDDP, VP-16, イリノテカン併用療法、AMR 単剤投与などが行われている⁵⁾. AMR はアントラサイクリン系の抗癌剤の 1 つで、肺癌における奏効率は 38% 程度であり、それほど高い効果は期待できない⁶⁾. 本症例では、本邦でも前立腺小細胞癌に投与報告例のある AMR 単独療法を選択した. AMR は前立腺癌には保険適応のない薬剤であったため、院内レジメン委員会の承認および患者の同意を得たうえで使用した. AMR を前立腺小細胞癌に投与した 5 例の報告のうち、1 例のみ 16 カ月間奏効したものの、4 例は奏

効しないか, 長くて5カ月程度の奏効期間であり, 前立腺小細胞癌の二次治療は非常に困難であるといわざるを得ない^{1,2,7)}. また, 有害事象として骨髄抑制, 発熱性好中球減少症, 間質性肺炎, 疲労感, 低ナトリウム血症などが挙げられている^{8,9)}. 特にグレード3の好中球減少症の発症頻度は41%と, 重篤にも関わらず起こりやすい有害事象であるため, 注意深い観察と, 要すれば G-CSF 製剤の早めの投与などを念頭におく必要があると思われる⁸⁾. 本症例ではグレード3の好中球減少症を認めるのみで, 他の有害事象は認めなかった. また好中球減少症に対しては, 2コース目からレノグラステムを併用することで, 減量せずに投与可能であったため, 比較的長期にわたり AMR が奏効したのかもしれない.

以上より, AMR は前立腺小細胞癌の二次治療の選択肢の1つになると考えられた. しかし AMR を投与した症例は少なく, 治療効果や適切な投与方法, 量に関しては未だ不明な点が多い. 今後も症例を蓄積し検討していく必要がある.

結 語

前立腺小細胞癌に対して AMR 投与を行った1例を報告した.

文 献

- 1) 平井 勝, 小西 鼓, 齋藤公俊, ほか: 化学療法が奏効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

- 2) 影山 進, 成田充弘, 金 哲将, ほか: 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
- 3) Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, et al.: Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol* **11**: 213-219, 2014
- 4) NCC guidelines Index: Version 4. 2018. Prostate Cancer 2018. [online], <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate.pdf>
- 5) 日本肺癌学会編: 肺癌診療ガイドライン2018年度版, 金原出版, 2018
- 6) Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al.: Prologed administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* **8**: 1613-1617, 1990
- 7) 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
- 8) von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al.: Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **32**: 4012-4019, 2014
- 9) Sawa T, Yana T, Takada M, et al.: Multicenter phase II study of amrubicin, 9-aminoanthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer (study 1): West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) trial. *Invest New Drugs* **24**: 151-158, 2006

(Received on October 8, 2019)

(Accepted on December 4, 2019)