

前立腺癌治療中の前立腺再生検で診断した 神経内分泌癌に対して集学的治療が奏効した 1 例

木村 翔一¹, 寺田 直樹¹, 秋岡 貴弘¹, 中原 智子²
 長野 正史², 山本 昇士³, 秋山 裕³, 佐藤勇一郎⁴
 大塚 武¹, 木村 友哉¹, 飛田 卓哉¹, 岡部 洸¹
 高森 大樹¹, 木田 和貴¹, 上村 敏雄¹, 向井尚一郎¹
 賀本 敏行¹

¹宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野

²一般社団法人藤元メディカルシステム藤元中央病院

³宮崎大学医学部病理学講座腫瘍・再生病態学分野

⁴宮崎大学医学部病理学講座構造機能病態学分野

A CASE OF NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE PROSTATE DIAGNOSED BY PROSTATE RE-BIOPSY DURING HORMONAL TREATMENT AND EFFECTIVELY TREATED BY MULTIDISCIPLINARY THERAPY

Shoichi KIMURA¹, Naoki TERADA¹, Takahiro AKIOKA¹, Tomoko NAKAHARA²,
 Masahumi NAGANO², Koji YAMAMOTO³, Yutaka AKIYAMA³, Yuichiro SATO⁴,
 Isamu OTSUKA¹, Tomoya KIMURA¹, Takuya HIDA¹, Ko OKABE¹,
 Hiroki TAKAMORI¹, Kazutaka KIDA¹, Toshio KAMIMURA¹, Shoichiro MUKAI¹
 and Toshiyuki KAMOTO¹

¹The Department of Urology, Miyazaki University Hospital

²Fujimoto General Hospital

³The Section of Oncopathology and Regenerative Biology,
 Department of Pathology, Miyazaki University Hospital

⁴The Division of Pathophysiology, Department of Pathology, Miyazaki University Hospital

A 73-year-old Japanese man visited the urology clinic with the chief complaint of gross hematuria in June 2015. His prostate specific antigen (PSA) level was 146.7 ng/ml and he was diagnosed with prostate adenocarcinoma with a Gleason Score of 5 + 4. With bone metastasis in the right femur (cT3aN0M1), he was treated by orchiectomy and bicalutamide. He had gross hematuria in October 2017 and a prostate tumor was detected by computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging without increasing PSA levels. Prostate re-biopsy showed prostate neuroendocrine carcinoma and local radiation therapy (74 Gy) was performed. Follow-up CT revealed a left adrenal tumor with a positive positron emission tomographic scan in October 2018. Under the diagnosis of metastatic neuroendocrine carcinoma, chemotherapy using cisplatin and etoposide was performed. The tumor shrunk after five courses of treatment, followed by regrowth in April 2019. Radiation therapy (50 Gy) was added to the left adrenal tumor and it shrunk again. However, a left retroperitoneal tumor was detected in July 2019 and it was resected under laparoscopic surgery and diagnosed as metastatic neuroendocrine carcinoma. Since then, no recurrence has been observed.

(Hinyokika Kiyo 66 : 91-96, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_3_91)

Key words : Prostate cancer, Neuroendocrine prostate cancer, Radiation therapy

緒 言

前立腺神経内分泌癌は稀な疾患で、発見時にはすでに進行していることが多く、予後はきわめて不良である。一般的に、本疾患では血清 PSA は上昇せず、NSE や Pro-GRP が血中マーカーとして有用とされて

いるが、上昇を認めない症例も多い^{1,2)}。われわれは、ホルモン療法施行中の進行性前立腺癌患者に肉眼的血尿が出現し、PSA 低値であったが、画像上局所進行所見を認め、前立腺再生検にて前立腺神経内分泌癌の診断となり、早期の集学的治療が奏功した症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：73歳 男性

主 訴：肉眼的血尿

家族歴：特記事項なし

既往歴：高血圧症，大腸ポリープ

現病歴：2015年6月に肉眼的血尿を主訴に近医泌尿器科を受診され，PSA 146.7 ng/ml と高値であったため，経直腸的前立腺針生検を施行し，右葉7本中6本，左葉7本中5本に Gleason score 5+4 の腺癌を認めた．骨シンチにて右大腿骨転移を認め，cT3aN0M1 の診断のもと，同年9月に両側精巣摘除術を施行し，ビカルタミド内服を開始した．2016年12月に PSA は感度以下となり，以後上昇なく経過していたが，2017年10月に PSA の上昇なく肉眼的血尿が出現した．膀胱鏡検査を行ったところ，膀胱，前立腺部尿道に病変を認めなかったものの，造影 CT 検査にて前立腺部に腫瘤を認め，MRI 検査で同部位に T2 低信号，DWI 高信号の病変を認めた (Fig. 1)．直腸診では全体に石様の硬結を認め，前立腺癌の局所再燃を疑い，同年11月に経直腸的前立腺針生検を施行した．病理診断は左葉7本すべて，右葉7本中1本に神経内分泌癌を認めた．腺癌の成分は認めず，核小体の目立たない異型細胞が無秩序に増殖しており，免疫組織学的にクロモグラニン A 陽性，シナプトピジン陽性，NSE 陽性であった (Fig. 2)．

胸腹部 CT 検査で明らかな転移を認めず，骨シンチグラフィー検査では診断時に認められた右大腿骨も含めて明らかな取り込みを認めず，血中 NSE は 14.5



Fig. 1. Radiological findings of recurrent prostate tumor (A) CT of the prostate shows a tumor mass in the left lobe. (B) T2-weighted MRI of the prostate shows diffuse hypointensity and a prominent left lobe.

ng/ml (カットオフ値 16.3 ng/ml 以下) と上昇を認めなかった．局所再燃のみと判断し2017年12月に前立腺部に放射線照射 (2 Gy × 37 fr = 74 Gy) 施行した．以後，PSA は感度以下で推移していたが，2018年9月の CT 検査で前立腺局所腫瘍の増大や骨盤内リンパ節腫脹は認めないものの，左副腎腫大を認め，PET 検査で同部位に異常集積を認めた (Fig. 3A)．血中 NSE

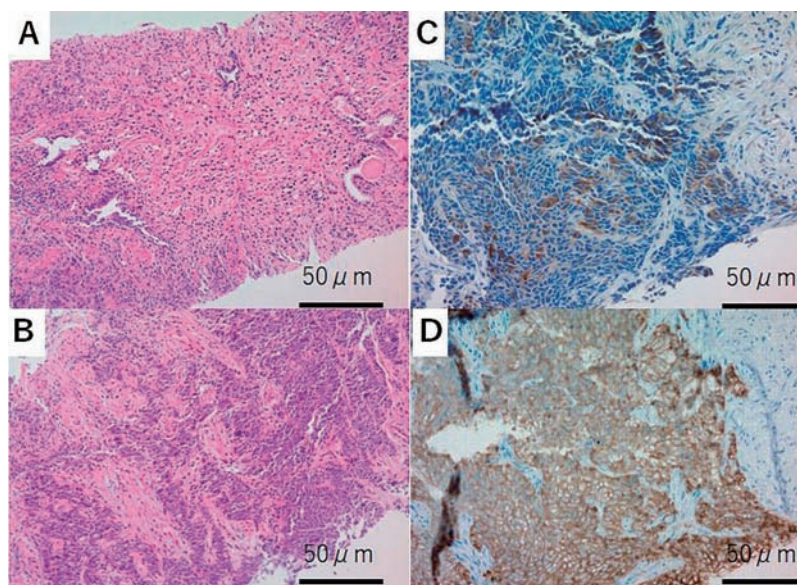


Fig. 2. (A) Adenocarcinoma of Gleason score 4 + 5 on the first-time biopsy (HE × 10). (B-D) Small cell carcinoma on the second-time biopsy (B; HE × 10, C; NSE immunostaining × 10, D; synaptophysin immunostaining × 10).

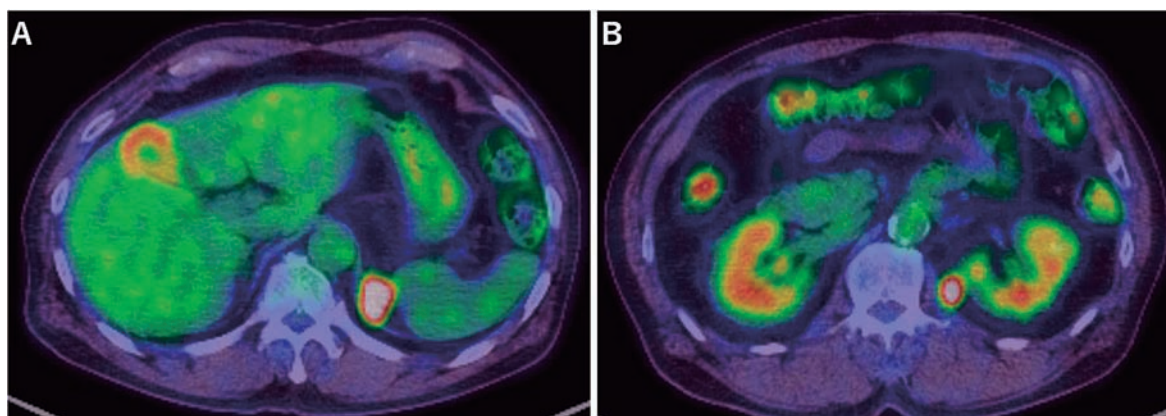


Fig. 3. Radiological findings of metastatic tumor on FDG-PET scan (A) Positive accumulation in left adrenal gland. (B) Positive accumulation in retroperitoneum around the left kidney.

は 15.1 ng/ml と明らかな上昇を認めなかったが、臨床経過から、前立腺神経内分泌癌副腎転移と診断した。肺小細胞癌に対する化学療法である EP 療法 (etoposide 100 mg/m² day 1~3, cisplatin 80 mg/m² day 1) を開始したところ、2 コース終了時の CT 検査で副腎腫瘍は 42 から 15 mm と縮小を認め、NSE も 15.1 から 7.7 ng/ml と低下を認めた。4 コース終了後、副腎腫瘍の大きさに変化はなく、追加コースを検討したが、EP 療法の副作用としておこる grade 4 (CTCAE v 4.0) の好中球減少症を認め、G-CSF 製剤を使用する必要があると、grade 2 の倦怠感も出現したことから、5 コース終了後に経過観察の方針となった。

EP 療法終了 2 カ月後の CT 検査で副腎腫瘍が 32

mm まで増大し、PET 検査で同部位に異常集積を認めたため、翌月に同部位に対して放射線照射 (2 Gy × 25 fr = 50 Gy) 施行した。放射線照射終了後の CT 検査では副腎腫瘍は 12 mm まで縮小し、PET 検査でも取り込みが消失していたが、新たに後腹膜の左腎背側に 15 mm の新規の結節性病変を認め、PET 検査でも同部位に異常集積を認めた (Fig. 3B)。この時の NSE は 9.8 ng/ml, ProGRP は 51.8 pg/ml (カットオフ値 81 pg/ml 以下) と上昇を認めず、治療および病理学的評価の目的で、同年 7 月に後腹膜鏡下腫瘍摘除術を施行した。術中に周囲の癒着は軽度であり、超音波で腫瘍の輪郭を確認しながら、腎周囲脂肪を十分に付けるようにして切除した。病理結果は N/C 比の高い腫瘍細胞が巣状に増殖しており、免疫組織学的にクロモ

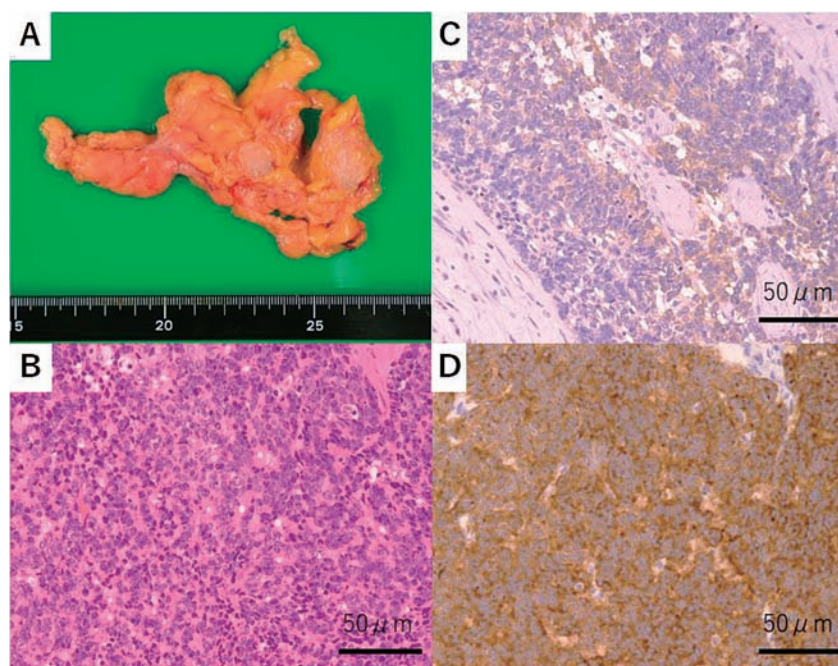


Fig. 4. Histopathological findings of retroperitoneal metastatic tumor (A) Macroscopic appearance of resected tumor (B) HE × 10. (C) NSE immunostaining × 10. (D) synaptophysin immunostaining × 10.

グラニン A 陰性, シナプトビジン陽性, PSA 陰性であり, 神経内分泌癌の診断となった。切除断端は陰性であった (Fig. 4)。術後経過は良好であり, 去勢後でビカルタミドのみ内服継続し, 経過観察中である。骨シンチ上, 骨転移は消失しており, 前立腺局所の放射線照射後, 局所の進行はなく, 血尿も認めていない。

考 察

原発性前立腺神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine prostate cancer : NEPC) の発生頻度は, 前立腺癌全体の 0.2~1% 程度と低く, 稀な組織型である^{3,4)}。また, surveillance epidemiology and end results (SEER) を用いた調査によると, 米国で初診時に NEPC と診断された 309 人の内, 64% がすでに遠隔転移を認めており, 生存期間中央値は 10 カ月と, さわめて予後不良である⁵⁾。

NEPC の病理学的分類に関しては 2014 年に International Society of Urological Pathology (ISUP) による 6 種の新分類 (①神経内分泌分化を伴う腺癌, ②Paneth 細胞分化を伴う腺癌, ③カルチノイド, ④小細胞癌, ⑤大細胞癌, ⑥混在型神経内分泌癌) が提唱された。①神経内分泌分化を伴う腺癌, ②Paneth 細胞分化を伴う腺癌に関しては通常の腺癌と予後に差がなく, ③カルチノイドは予後良好で, ④小細胞癌, ⑤大細胞癌, ⑥混在型神経内分泌癌は予後不良とされている。そのうち, ⑥混合型神経内分泌癌は, 頻度が比較的高く, 併存する腺癌の Gleason score が高いことから, 悪性度の高い未分化な癌と考えられている⁶⁾。一方で, 腺癌と診断され, アンドロゲン除去療法 (ADT) 中の去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) のうち, 17~40% において神経内分泌変化を伴うとされ^{7,8)}, さらに ADT 継続期間と相関して神経内分泌変化を伴う頻度が高くなるとされている⁸⁻¹⁰⁾。また NCCN ガイドラインによるとホルモン療法中に肝転移が出現した場合は NEPC を疑い再生検を推奨されている¹¹⁾。本症例も, 通常の前立腺癌に対する ADT を 28 カ月間行い, PSA は感度以下であるにも関わらず, 生検にて腺癌を伴わない神経内分泌癌が出現している。この場合, 腺癌から小細胞癌への形質転換なのか, 混合型神経内分泌癌の中で腺癌成分が縮小し, 神経内分泌癌成分が残存し増大したのかを明確に分類することは困難である。Small らは, 腺癌治療中に NEPC を伴う転移を認める場合, アビラテロンやエンザルタミドなどの新規ホルモン薬による治療を行ったとしても, 生存期間中央値は 36.6 カ月であり, NEPC を伴わずに転移性 CRPC となった症例の 44.5 カ月と比較して有意に短い傾向にあり, 特に腺癌を伴わない NEPC の生存期間中央値は 17.6 カ月とさらに短いと報告している¹⁰⁾。Wang らは, 腺癌診断後に NEPC へ変化する

期間の中央値は 20 カ月で, その後の生存期間中央値は 7 カ月であったと報告している¹²⁾。一方で, NEPC の診断基準は明確ではなく, NSE, ProGRP などの血中マーカーの上昇だけで診断されている場合と, 局所や転移巣の生検で診断する場合が混在している。転移性前立腺癌の治療が多様化する中で, NEPC の診断基準の確立が求められる。本症例では, 腺癌診断後 28 カ月の時点で, 転移を認めない状態で NEPC と診断されており, その後転移が出現したものの, NEPC 診断後 21 カ月経過した時点において, 各種治療により画像上転移巣が消失している状態となっている。早期の NEPC の診断と治療が, 本症例の予後延長に寄与していると考えられる。

NEPC 診断後の治療としては, 転移を伴う症例が多いため, ADT を継続しながら化学療法が選択されていることが多いが, その治療法は確立されていない。現時点では, 肺小細胞癌に準じてシスプラチン+エトポシド (EP 療法) を行うことが最も多いが, その効果は十分とは言えない⁵⁾。Paparendou らは, EP 療法にドセタキセルを併用し, 61% の奏効率を認めたが, 20% が副作用による死亡, 全生存期間中央値も 10.5 カ月と上乗せ効果は認めず, 勧められないと報告している¹³⁾。またシスプラチン+ドセタキセル¹⁴⁾やカルボプラチン+エトポシドによる治療も報告されているが, 有効な治療とは言えない¹⁵⁾。一方で, Aparicio らは, 初回治療をカルボプラチン+ドセタキセルとし, 2 次治療を EP 療法とした場合に生存期間中央値が 16 カ月であり, EP 療法のみより予後が延長したと報告している²⁾。また, 平井らは, 肺小細胞癌に対して高い奏効率 (75%) を有するアンスラサイクリン系抗癌剤であるアムルビシンを, NEPC に使用し奏効したと報告している¹⁶⁾。また免疫チェックポイント阻害薬に関しては, 肺小細胞癌に対して, アテゾリズマブをカルボプラチンとエトポシドに併用することで生存期間延長が延長したとの報告や¹⁷⁾, CRPC に対して, ドセタキセルにイピリムマブとニボルマブ 2 剤併用により, 奏効率が上昇したとの報告があり¹⁸⁾, 今後 NEPC に関しても治療選択肢となる可能性はあると考えられる。本症例において, 今後の経過観察中に再発を認めた場合に, これらの治療を検討する必要が出てくると思われる。

本症例では, 前立腺針生検により NEPC と診断した際には, 画像上明らかな転移を認めなかったため, 前立腺局所に対して根治的放射線照射を施行し, 現時点で局所再発は認めていない。転移を伴わない NEPC に対して局所治療 (前立腺全摘除術, 放射線照射) が施行された症例について, SEER のデータを後方視的に解析した結果, 50 Gy 以上の線量を放射線照射することで死亡リスクを低下させ, 前立腺全摘除術は死亡

リスクを下げないと報告されている¹⁹⁾。守山らは、本邦で報告された NEPC を後向きにまとめ、同じく局所治療を行った症例の予後が良好であったと報告している²⁰⁾。本症例では、各種マーカーの上昇がなく、転移も認めない時点で、肉眼的血尿精査の画像検査で局所再発を疑い、前立腺生検を行うことで NEPC と診断された。神経内分泌癌に対する放射線の感受性は比較的良好であると考えられていることから²¹⁾、ホルモン療法中に、PSA 低値にも関わらず、局所進行を認める症例においては、積極的に生検を行い、NEPC が認められる場合には局所放射線照射を行うことは、治療選択肢の 1 つと考えられた。本症例で施行した EP 療法後の再増大した副腎転移に対する放射線療法、引き続き発生した左後腹膜転移に対しての外科的切除についての現時点の有用性は確定的ではないが、患者の病状に応じた集学的治療は予後の延長に寄与する可能性があると考えられる²²⁾。

結 語

われわれは、前立腺癌に対するホルモン療法中、PSA 低値であるにも関わらず、血尿を契機に施行した前立腺生検により前立腺神経内分泌癌と診断し、局所の放射線治療、転移に対する化学療法、転移巣の放射線治療や手術治療といった集学的治療を行い、良好な経過を辿っている症例を経験した。本症例により、各種マーカーの上昇がなくても、局所症状や画像上局所再発を認める症例では、早期の前立腺生検による病理診断で NEPC と診断することが、その後の治療方針の選択に有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Komiya A, Yasuda K, Watanabe A, et al.: Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol* **16**: 37-44, 2009
- 2) Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al.: Platinum-based chemotherapy for variant castrate resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* **19**: 3621-3630, 2013
- 3) Asmis TR, Reaume MN, Dahrouge S, et al.: Genito-urinary small cell carcinoma: a retrospective review of treatment and survival patterns at The Ottawa Hospital Regional Cancer Center. *BJU Int* **97**: 711-715, 2006
- 4) Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, et al.: Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol* **11**: 213-219, 2014
- 5) Zaffuto E, Pompe R, Zanaty M, et al.: Contemporary incidence and cancer control outcomes of primary neuroendocrine prostate cancer: a SEER database analysis. *Clin Genitourin Cancer* **15**: e793-e800, 2017
- 6) Epstein JI, Amin MB, Beltran H, et al.: Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* **38**: 756-767, 2014
- 7) Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al.: Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study. *J Clin Oncol* **20**: 36: 2492-2503, 2018
- 8) Small EJ, Huang J, Youngren J, et al.: Characterization of neuroendocrine prostate cancer (NEPC) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) resistant to abiraterone (Abi) or enzalutamide (Enz): preliminary results from the SU2C/PCF/AACR West Coast Prostate Cancer Dream Team (WCDT). *J Clin Oncol* **33**: 5003, 2015
- 9) Berruti A, Mosca A, Porpiglia F, et al.: Chromogranin A expression in patients with hormone naive prostate cancer predicts the development of hormone refractory disease. *J Urol* **178**: 838-843, 2007
- 10) Hirano D, Okada Y, Minei S, et al.: Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol* **45**: 586-592, 2004
- 11) NCCN Guidelines Version 4. 2018 Prostate Cancer
- 12) Wang HT, Yao YH, Li BG, et al.: Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis—a systematic review and pooled analysis—. *J Clin Oncol* **32**: 3383-3390, 2014
- 13) 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* **20**: 3072-3080, 2002
- 14) Asmis TR, Reaume MN, Dahrouge S, et al.: Genito-urinary small cell carcinoma: a retrospective review of treatment and survival patterns at The Ottawa Hospital Regional Cancer Center. *BJU Int* **97**: 711-715, 2006
- 15) Culine S, El Demery M, Lamy PJ, et al.: Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. *J Urol* **178**: 844-848, 2007
- 16) 平井 勝, 小西 鼓, 齊藤公俊, 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
- 17) Liu SV, Mansfield AS, Szczesna A, et al.: IMpower133: Primary PFS, OS and safety in a Ph1/3 study of 1L atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC. Presented at International Association for the Study of Lung Cancer's (IASLC) 2018 World Conference on Lung Cancer (WCLC); 2018
- 18) ASCO GU 2019: Initial Results from a Phase II Study

- of Nivolumab plus Ipilimumab for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-CheckMate 650
- 19) Metzger AL, Abel S, Wegner RE, et al. : Patterns of care and outcomes in small cell carcinoma of the prostate: a national cancer database analysis. The prostate **79**: 1457-1461, 2019
- 20) 守山洋司, 藤広 茂, 仲野正博, ほか : 前立腺小細胞がんの 1 例—本邦報告例を用いた予後解析—. 泌尿紀要 **60** : 645-650, 2014
- 21) NCCN Guidelines Version 2. 2018 Small Cell Lung Cancer
- 22) Battaglia A, Devos G, Decaestecker K, et al. : Metastectomy for visceral and skeletal oligorecurrent prostate cancer. World J Urol **37** : 1543-1549, 2019
- (Received on September 4, 2019)
(Accepted on November 25, 2019)