

化学療法併用放射線療法が有効であった 前立腺小細胞癌の1例

都志見病院泌尿器科 (部長: 石津和彦)

石 津 和 彦

都志見病院胸部外科 (部長: 都志見睦生)

都志見 睦 生

熊本労災病院病理科 (科長: 島尻正平)

島 尻 正 平

産業医科大学第2 病理学教室 (主任: 笹栗靖之教授)

濱田 哲夫, 笹栗 靖之

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 内藤克輔教授)

内 藤 克 輔

SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE SUCCESSFULLY TREATED WITH COMBINED CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY: A CASE REPORT

Kazuhiko ISHIZU

From the Department of Urology, Tsushimi Hospital

Mutsuo TSUSHIMI

From the Department of Thoracic Surgery, Tsushimi Hospital

Shohei SHIMAJIRI

From the Department of Pathology, Kumamoto Rosai Hospital

Tetsuo HAMADA and Yasuyuki SASAGURI

From the Department of Pathology and Cell Biology, University of Occupational and Environment Health

Katsusuke NAITO

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

A 49-year-old man complained of dysuria and pollakisuria. The prostate was enlarged, and the serum level of prostate specific antigen was within the normal range. Under the diagnosis of benign prostatic hypertrophy, transurethral resection of the prostate was performed. Unexpectedly, histopathological examination of the resected tissues revealed pure small cell carcinoma. The serum level of progastrin-releasing peptide (ProGRP) was slightly elevated. The cancer was clinically diagnosed as stage C.

Pelvic radiotherapy combined with chemotherapy using cisplatin (CDDP) and etoposide (VP-16) was started according to the treatment for limited small cell cancer of the lung. After one month, the serum level of ProGRP decreased to the normal range. After four months, the prostate was reduced in size without any findings of metastases on computed tomography, and prostate biopsy revealed no viable cancer cells.

(Acta Urol. Jpn. 48: 97-100, 2002)

Key words: Small cell carcinoma, Prostate

緒 言

前立腺小細胞癌は稀な疾患^{1,2)}で、本邦では55例が報告されているにすぎない。その予後は不良で、初診

時に転移の認められなかった症例でも平均生存期間は13.2カ月であったと報告されている¹⁾。今回われわれは、シスプラチンおよびエトポシドを使用した化学療法併用放射線療法が有効であった限局性前立腺小細胞

癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：49歳，男性

主訴：排尿困難

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：2000年9月初旬から頻尿および尿線の減弱が生じたため9月8日に当科を受診した。前立腺肥大症の診断にてセルニルトン®および塩酸タムスロシンを服薬したが，症状の改善は認められなかった。尿流量測定にて最大尿流量は9 ml/秒で，残尿60 mlを認めたため，経尿道的前立腺切除術の目的で入院した。

入院時現症：前立腺は小鶏卵大，弾性硬，表面平滑で，硬結は触れなかった。

入院時検査成績： γ -GTPの軽度上昇(90 IU/l)以外に血液生化学検査にて異常はみられなかった。検尿および尿沈渣で異常は認められなかった。前立腺特異

抗原(PSA)は3.17 ng/mlで， γ -セミノプロテインは0.7 ng/mlで，共に正常範囲内であった。排泄性腎盂造影にて膀胱底部の挙上[§]が認められたが，上部尿路に異常はみられなかった(Fig. 1)。

以上の所見より前立腺肥大症と診断し11月9日に経尿道的前立腺切除術(TUR-P)を施行した。切除重量は14.9 gであった。

病理組織学的検査：クロマチンに富む円形～楕円形の核をもち，きわめて細胞質に乏しい小型な円形～一部紡錘形の腫瘍細胞が，一部ロゼット構造を形成しながら充実性に増殖していた(Fig. 2)。切除標本はほとんど腫瘍細胞で占められ，通常の前立腺癌は全標本内に認められなかった。免疫組織化学染色にて，腫瘍細胞はNSE(neuron-specific enolase)，chromogranin Aおよびsynaptophysinで陽性に染色されたが，PSAには陰性であった。以上の所見から純粋な前立腺小細胞癌と診断した。

TUR-P術後16日目に測定した血中ProGRP(progastrin-releasing peptide)は64.6 pg/ml(正常46 pg/ml未満)と上昇していたが，NSEは6.4 ng/ml(正常8 ng/ml以下)と正常範囲内であった。

画像診断：腹部CTにて，前立腺内に切除による空洞を認めるが，肝およびリンパ節に転移はみられなかった。胸部CTおよび骨シンチグラフィーにて異常は認められなかった。前立腺部MRIにて前立腺右葉辺縁の一部は不整で被膜外浸潤が疑われた。以上の所見から前立腺小細胞癌stage Cと診断した。

治療経過(Fig. 3)：限局型肺小細胞癌の治療³⁾に準じてシスプラチン(CDDP)とエトポシド(VP-16)を使用した全身化学療法(EP療法)と骨盤腔への放射線療法の併用療法を開始した。

12月4日からシスプラチン90 mg(day 1)とエトポシド150 mg(day 1～3)の静注および全骨盤へ1回1.8 Gyの放射線治療を行った。放射線照射を9回(計16.2 Gy)行った時点で顆粒球減少($644/\text{mm}^3$)が生じたため，治療を一時中断した。血小板は最低 $4.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで低下し，白血球の回復には連日11回のG-CSFの投与が必要であった。12月28日から左精巣上体炎が生じたため，抗生剤投与し，2001年1月12日に精管結紮術を施行した。

1コース目の化学療法による骨髄抑制が強かったため，2コース目以降はエトポシドの1回投与量を100 mgに減量し，1月22日から治療を再開した。放射線を8回追加照射(14.4 Gy)した時点で顆粒球減少が生じたため，治療を再び中断した。骨髄機能の回復を待ち，2月26日から治療を再開した。同日からの放射線治療は照射野を小骨盤に縮小し，1回1.8 Gyの照射で10回施行した。CDDPとVP-16の投与は3コース，総放射線照射量は48.6 Gyであった。



Fig. 1. DIP showed elevation of the bladder base.

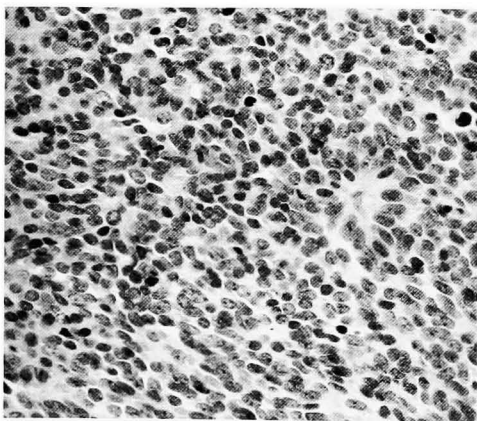


Fig. 2. Histological examination revealed pure small cell carcinoma of the prostate.

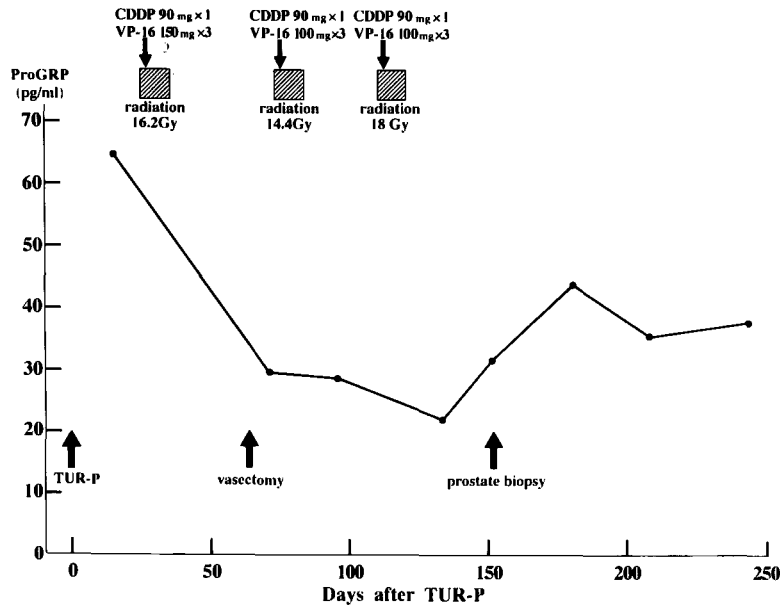


Fig. 3. Clinical course with serum levels of progastrin-releasing peptide (ProGRP).

治療終了後1カ月に治療効果判定をした。治療前に異常高値を示した ProGRP は正常化し, CT にて前立腺は断面積で50%縮小した。頭部 CT, 胸部 CT, 胸写, 腹部 CT および骨シンチグラフィーにて転移は認められなかった。前立腺生検を施行し, 左右両葉から各5本づつ組織を採取したが, すべての組織内に viable cancer cell は認められなかった。以上の検査結果から, 治療終了後1カ月の時点では臨床的には完全寛解が得られたと判断した。前立腺生検の結果に加え, 本症例では勃起機能が保持されている点および考察で後述するように肺小細胞癌は画像診断上は限局型と診断されても, 既に微小な遠隔転移をきたしている症例が多い点に考慮し, 前立腺全摘除術は施行しないことにした。

ProGRP は化学療法2コース開始前には正常化し, 治療終了から4カ月を経た現在, 正常値を維持している。しかし, ProGRP 値は, 治療終了時のそれに比較すると上昇する傾向があり, 腫瘍細胞が残存する可能性がある。今後, ProGRP が正常値を超える場合は, 生検や画像検査で残存腫瘍が証明されなくとも, 追加の化学療法を行う予定である。

考 察

前立腺に原発する小細胞癌は, 神経内分泌癌とも呼ばれ, 前立腺悪性腫瘍の1%以下の頻度で生じる稀な疾患^{1,2)}で, 本邦ではわれわれが検索したかぎり55例が報告されているにすぎない。

本疾患の予後はきわめて不良で, 3年生存率は1.8%, 平均生存期間は9.8カ月, 初診時に転移の認められなかった症例でも平均生存期間は13.2カ月にすぎ

なかった¹⁾と報告されている。

前立腺小細胞癌は臨床経過から, 1) 初回組織検査より小細胞癌だけが認められた症例 (group 1), 2) 初回組織検査より通常の前立腺癌と小細胞癌が混在して認められた症例 (group 2) および3) 初回組織検査では通常の前立腺癌しか認められなかったが, 経過中の組織検査で小細胞癌が認められた症例 (group 3) に分類される⁴⁾ 自験例を含む本邦56例の内訳は, group 1 が23例, group 2 が22例, group 3 が11例であった。

組織学的には, group 1 は純粋な小細胞癌に, group 2 および group 3 は通常の前立腺癌に随伴する小細胞癌に分類される⁵⁾ 純粋な小細胞癌では, 神経内分泌マーカーであるNSEなどに高頻度で染色され, 前立腺上皮マーカーであるPSAやアンドロゲン受容体には陰性であり, 一方, 通常の前立腺癌に随伴する小細胞癌では, 前立腺上皮マーカーに高頻度で染色され, 神経内分泌マーカーには陰性であったとHelpapらは報告している²⁾ 前立腺小細胞癌の発生由来には諸説が推論されているが, 彼らの免疫組織学的研究からは, 前立腺癌に随伴する小細胞癌は前立腺上皮細胞から発生し, 純粋な小細胞癌は前立腺内に存在する神経内分泌細胞から発生すると推測される。

本症例は純粋な小細胞癌で, PSA染色は陰性で, NSE, chromogranin A, synaptophysin 染色は陽性であったため, その生物学的特性は, 通常の前立腺癌のそれとは異なり, 神経内分泌細胞から発生する肺小細胞癌のそれに類似すると推定した。そのため, 本症例では通常の前立腺癌に有効である内分泌治療は施行せず, 肺小細胞癌に準じて治療を行うことにした。

肺小細胞癌は画像診断上は限局型と診断されても、既に微小な遠隔転移をきたしている症例が多い。そのため、外科的治療により完全に切除しえたと思われた症例の平均生存期間は240日にすぎず、大部分の症例で経過中に転移が発見されている⁶⁾。一方、肺小細胞癌は化学療法および放射線療法に高い感受性を示す。そのため、限局型肺小細胞癌に対しては、外科的療法よりも化学療法併用放射線療法が一般的に行われてきた⁷⁾。特にシスプラチンとエトポシドは相乗効果を有し⁸⁾、シスプラチンは放射線増感剤として作用する⁹⁾ため、両剤を使用した全身化学療法と放射線療法の同時併用療法が、現時点では標準的治療となっている^{3, 10)}。

自験例では、治療の副作用による造血機能障害および精巣上体炎の併発により治療の中断が必要となったが、シスプラチンおよびエトポシドを使用した全身化学療法併用放射線療法により治療終了後1カ月の時点では臨牀的には完全寛解が得られたと考えられた。自験例のごとく化学療法併用放射線療法により良好な結果を得られた前立腺小細胞癌症例^{4, 11)}も報告されている。

限局型肺小細胞癌では、現時点では、治療により50%の症例で完全寛解が得られるが、3年生存率は30~40%に低下する¹⁰⁾。また、前立腺小細胞癌でも治療により完全寛解が得られた後に再発をきたした症例¹²⁾も報告されている。血中 ProGRP (progastrin-releasing peptide) は小細胞癌の治療効果を良く反映する¹³⁾ことが報告されている。本症例でも治療開始前では ProGRP が高値を示しており、ProGRP をモニターとして厳重に経過観察し、必要に応じて追加の治療を行う予定である。

結 語

化学療法併用放射線療法が有効であった前立腺小細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

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) Helpap B and Köllermann J: Undifferentiated carcinoma of the prostate with small cell features: immunohistochemical subtyping and reflections on histogenesis. *Virchows Arch* **434**: 385-391, 1999
- 3) Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al.: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* **340**: 265-271, 1999
- 4) Aygun C: Small cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature. *Md Med J* **46**: 353-356, 1997
- 5) Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, et al.: Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol* **147**: 935-937, 1992
- 6) Miller AB, Fox W and Tall R: Five-year follow-up of the medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. *Lancet* **2**: 501-505, 1969
- 7) Pignon JP, Arriagada R and Ihde DC: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **327**: 1618-1624, 1992
- 8) Schabel FM, Trader MW, Laster WR, et al.: Cis-dichlorodiammineplatinum (II): combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumor of mice. *Cancer Treat Rep* **63**: 1459-1473, 1979
- 9) Nias AH: Radiation and drug platinum interaction. *Int J Radiat Biol* **48**: 297-314, 1985
- 10) 根来俊一: 小細胞肺癌化学療法. 癌と化療 **24**: Suppl III, 398-404, 1997
- 11) 宮崎 淳, 榎本 裕, 小山康弘, ほか: 放射線療法と少量 Etoposide 内服が著効した前立腺原発小細胞癌の1例. 西日泌尿 **60**: 351-353, 1998
- 12) Hindson DA, Kinght LL and Ocker JM: Small-cell carcinoma of prostate: transient complete remission with chemotherapy. *Urology* **26**: 182-184, 1985
- 13) Yashi M, Muraishi O and Tokue A: Prostatic small-cell neuroendocrine carcinoma with disease progression monitored by measurement of serum progastrin-releasing peptide. *BJU Int* **86**: 1091-1092, 2000

(Received on July 2, 2001)
(Accepted on September 20, 2001)