

化学療法により部分奏効が得られた前立腺小細胞癌の1例

福岡赤十字病院泌尿器科

岡田達憲*・空閑正樹・近松惣太郎・秋武正和・清島圭二郎

(受付日: 2022年3月2日, 受理日: 2022年3月18日)

抄録:

前立腺小細胞癌は稀な癌であり, 予後は極めて不良である。その治療については, 未だ確立した治療法がないのが現状である。今回, 他臓器転移を伴う前立腺小細胞癌に対して化学療法を行い部分奏効 (PR) が得られた1例を経験した。

症例は76歳, 男性。倦怠感を主訴に前医を受診し, CTで前立腺癌の多発転移を指摘され, 当科紹介となった。多発肝・肺転移, 右外腸骨リンパ節転移, 左第4肋骨転移を認め, 腹水も貯留していた。前立腺針生検と外科的去勢術を施行し, 病理診断は腺癌 (Gleason score 3+4) と小細胞癌の混在であった。以上からcT4N1M1cの診断となり, 直ちにCDDP + VP-16を開始した。開始後は有害事象なく経過し, 一時的に腫瘍マーカーの低下や腫瘍縮小, ADLの改善が得られたが, 6クール目終了後に腫瘍の再増大と腫瘍マーカーの再上昇を認めたためCDDP + CPT-11に変更したが, 全身状態が悪化したために1クールで治療を断念し, 初診日から7カ月で永眠された。

前立腺小細胞癌の治療は肺小細胞癌の標準レジメンに準じて行われる。近年では免疫チェックポイント阻害薬の使用報告もあるが, 現状として十分な効果を示す治療方法はなく, 確立した治療方法が望まれる。
(西日泌尿, 84: 542-547, 2022)

キーワード: 前立腺癌, 前立腺小細胞癌, 前立腺神経内分泌癌

緒言

前立腺小細胞癌は前立腺原発腫瘍の0.2%~1%と稀な癌であり¹⁾, 腺癌とは異なり診断時に転移を伴っていることが多く, 内分泌療法は無効で予後不良である²⁾。前立腺小細胞癌は, 前立腺癌に対する治療経過中に神経内分泌変化を起こし, 再生検によって診断される場合が多く, 初回生検時に診断される場合は0.06~2%と非常に稀で, 進行がきわめて急速であると報告されている³⁾。

今回, 我々は他臓器転移を伴い全身状態も悪化していた前立腺小細胞癌で, 化学療法によりPRが得られた症例を経験したため報告する。

症例

患者 76歳, 男性
主訴 倦怠感, 食思不振
既往歴 高血圧症, 糖尿病

家族歴 特記事項なし

病歴 20XX年4月末に倦怠感, 食思不振を認めたため近医受診。CTで前立腺の不整腫大と肝内多発低吸収域, 骨盤内リンパ節腫大を認め, 転移性前立腺癌疑いで5月に当科紹介となった。

現症 身長 160 cm, 体重 59.1 kg, Karnofsky Performance Status (KPS) 60%, 腹部は膨満し下腿浮腫を認めた。

直腸診 右側を中心に腫大した石様硬の前立腺を触知。

血液検査所見 WBC 13000/ μ l, Hb 13.9 g/dl, Plt 30.3×10^4 / μ l, CRP 1.88 mg/dl, AST/ALT 155/219 IU/ml, T-Bil 2.68 mg/dl, Cr 1.57 mg/dl, PSA 27.8/ml, NSE 504 ng/ml (基準値 16.3 未満), proGRP 2460 pg/ml (基準値 81 ng 未満)。

造影CT所見 前立腺は不整に腫大しており, 右尿管口への浸潤による水腎症を認めた。肝内と両肺に無数の転移を認め, 右外腸骨動脈領域のリンパ節腫大を認めた。左第4肋骨に骨溶解像を認めた。腹腔内は腹水が貯留していた (Fig. 1)。

* 〒815-8555 福岡県福岡市南区大楠3丁目1-1
TEL 092-521-1211, FAX 092-522-3066

経過 通常の転移性前立腺癌としてはPSA値が低く、小細胞癌成分の混在を強く疑った。前立腺針生検と

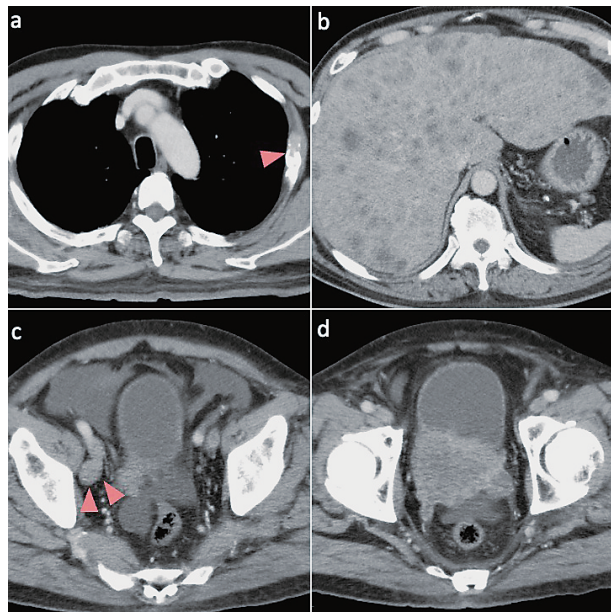


Fig. 1 CT scans at the time of initial visit show an osteolytic lesion on the left fourth rib (a: arrowhead), numerous hepatic metastases (b), right extra-iliac lymph node metastases (c: double arrowheads) and an irregularly enlarged prostate (d).

同時に外科的去勢術を行い、14本中4本からGleason score 3+4の腺癌を認め、12本からは腺癌の成分以外にN/C比の高い異型細胞が無秩序に増殖し、免疫染色ではPSA陰性、Synaptophysin陽性、Chromogranin-A陰性、CD56陽性の小細胞癌を認めた (Fig. 2)。以上から、腺癌と小細胞癌の混合癌cT4N1M1cと診断した。この時点でKPS 40%, T-Bil 6.48 mg/dlと初診時からさらに増悪し、抗癌剤治療による治療関連死が懸念されbest supportive care (BSC)も検討したが、本人の強い希望もあり積極的治療を行う方針となった。腺癌については外科的去勢術を行っていたため、前立腺小細胞癌に対して直ちにCDDP (80 mg/m², day 1)とVP-16 (100 mg/m², day 1~3)の投与を開始したが、多発肝転移による高ビリルビン血症、肝機能障害を認めていたため、VP-16によるさらなる肝機能障害を懸念して2クール目までCDDP単剤を投与した。投与開始時は座位保持も困難な状態であったが経時的に全身状態は改善し、2クール終了後にはKPS 80%まで改善することができ自宅退院が可能となった。血液一般検査ではT-Bil 1.55 mg/dlまで改善したため、3クール目以降はVP-16も併用した。3クール目終了後、PSA 1.086 ng/ml, proGRP 935.4 pg/ml, NSE 63.4 ng/mlと依然高値であったが良好に低下した。画像評価では左第4肋

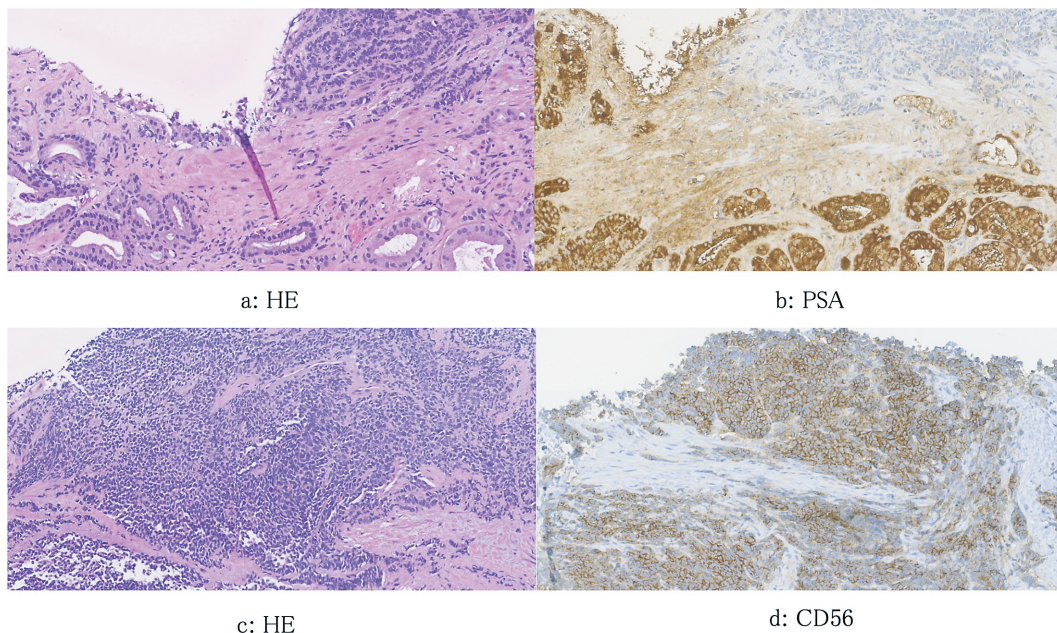


Fig. 2 Pathological examination of the prostate biopsy.

(a, b): Mixed components of adenocarcinoma and small cell carcinoma are apparent. The small cell carcinoma cells are immunohistochemically negative for PSA.

(c, d): Small cell carcinoma cells are immunohistochemically positive for CD56.

骨の増大（長径 45 mm から 48 mm）を認めるも、前立腺（長径 79 mm から 41 mm）や肝・肺・リンパ節転移（短径 18 mm から 10 mm）の縮小を得られ、腹水も消失し、RECIST 分類での PR と評価した（Fig. 3）。有害事象なく経過していたが、6 クール目終了時点で、PSA 0.428 ng/ml, proGRP 997.2 pg/ml, NSE 79.5 ng/ml と神経内分泌腫瘍マーカーの再上昇を認めた。CT では左第 4 肋骨の溶骨病変が増大していたため、7 クール目投与前に同部位に対して放射線治療（20 Gy）を行った。7 クール終了後も腫瘍マーカーの上昇は継続し、左第 4 肋骨の腫瘍縮小は得られたものの、肝・肺転移の増大と腹水の再貯留を認めた。次治療の選択肢として高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-high）癌の可能性を考慮し、MSI 検査を行ったが陰性であった。CDDP（60 mg/m², day 1）と CPT-11（60 mg/m²）を二次治療として 1 クール行ったが、全身状態が悪化し治療継続を断念した。在宅での BSC となり、初診日から 7 カ月後に自宅で永眠された（Fig. 4）。

考 察

前立腺小細胞癌は、WHO 分類（2016 年）³⁾で前立腺神経内分泌癌に分類され、その他としては神経内分泌分化を伴う腺癌、Paneth cell 様神経内分泌変化を伴う腺癌、

高分化神経内分泌腫瘍（カルチノイド）、大細胞癌が含まれる。本邦の前立腺癌取扱い規約（2010 年）⁴⁾では上記のような分類はなく、小細胞癌と統一されており本症例の経過記載は取扱い規約に準じて前立腺小細胞癌とした。

前立腺小細胞癌を含む前立腺神経内分泌癌の発生としては、前立腺癌の治療過程（内分泌療法⁵⁾、放射線療法⁶⁾、化学療法⁷⁾で生じる治療誘導性前立腺神経内分泌癌と、腺癌を経由せずに発生する de novo 前立腺神経内分泌癌に分けられる。第 2 世代の AR 阻害薬の登場によってその発生頻度が上昇しており、転移性去勢抵抗性前立腺癌の 17% に生じることが報告されている⁸⁾。

米国 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースを用いた解析⁹⁾では、2004 年から 2018 年に前立腺癌と診断された 530,440 人のうち、556 人（0.1%）が前立腺神経内分泌癌と診断されており、診断時に 32.2% がリンパ節腫大を認め、45.7% が臓器転移を認めていた。一方で PSA が 4.0 ng/ml 以上だった症例は、前立腺癌が 72.9% に対して前立腺神経内分泌癌が 47.3% と低いことが報告されている。臨床的に、初診時での内臓転移や骨融解像の存在や、転移があるにも関わらず低い PSA 値、治療経過中に急速に増大する転移巣や新規内臓転移巣の出現時は前立腺神経内分泌癌を積極的に疑い、神経内分泌腫瘍マーカーの proGRP や NSE の測定、免疫染色、また治療経過中では再生検を考慮すべきだが、症例数が少ないゆえに診断や治療に難渋することが多い。

前立腺神経内分泌癌は生存期間中央値が 10 カ月¹⁰⁾と、きわめて予後が不良であることも特徴であるが、病理組織型によって予後が異なっている。先述の SEER データベースの解析⁹⁾では前立腺神経内分泌癌の予後が

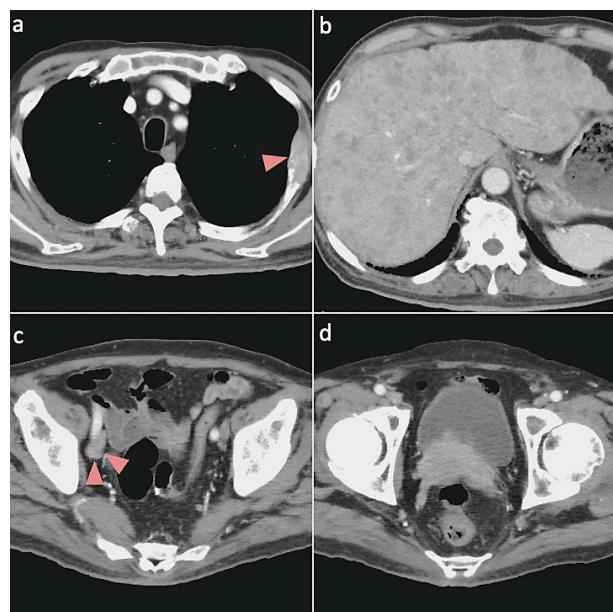


Fig. 3 CT scans after 3 courses of CDDP + VP-16 therapy show an increase in size of the osteolytic lesion on the left fourth rib (a: arrowhead), however, the other tumors, such as liver metastases, pelvic lymph nodes and prostate, are reduced in size (b, c, d).

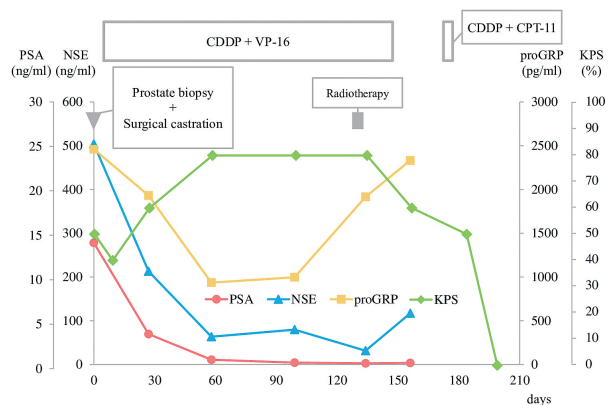


Fig. 4 Clinical course and laboratory results of PSA, NSE and proGRP.

American Joint Committee on Cancer による病理学的分類（大細胞癌，小細胞癌，未確定の神経内分泌癌，神経内分泌分化を伴う腺癌）別で評価されており，3年全生存率は前立腺癌が92.7%であるのに対し，大細胞癌が0%，小細胞癌が19.1%，未確定の神経内分泌癌が22.0%，神経内分泌分化を伴う腺癌が38.9%であった。

前立腺神経内分泌癌は内分泌療法が無効であることが多いため，NCCN 前立腺癌ガイドライン¹¹⁾では肺小細胞癌の従来の化学療法レジメンを推奨しており，CDDP + VP-16 もしくは CDDP + CPT-11 が施行され，腎機能障害がある場合は，CDDP の代用として CBDCA が使用される。Wang ら¹²⁾は遠隔転移を有する前立腺小細胞癌において，化学療法を行うことで生存期間中央値が2カ月から9カ月に延長したと報告しており，本邦でも上記レジメンの施行で有効であった報告が散見されるが^{13)~15)}，いまだに確立した治療法がないのが現状である。

近年，本邦でもコンパニオン診断の普及によりがん遺伝子パネル検査が保険医療として行われるようになり，ペンブロリズマブは高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-high）を有する固形癌に適応承認されている。進行性前立腺癌の3.1%にMSI-highを有することが報告されており¹⁶⁾，本症例ではMSI検査が陰性であったが，従来の化学療法による治療効果が得られない場合には，MSI-highの有無を確認することは有意義と考えられる。また，Turina ら¹⁷⁾は治療誘導性前立腺神経内分泌癌の患者にBRCA 遺伝子変異を認め，PARP 阻害薬であるオラパリブの投与により完全奏効が得られたと報告している。本邦ではオラパリブはBRCA 遺伝子変異陽性の「遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」として保険収載されているため，本症例では上記を理由にBRCA 遺伝子変異について検討を行わなかったが，今後の適応拡大やさらなる臨床試験が待たれる。

肺小細胞癌では，近年従来の化学療法に免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブ¹⁸⁾やデュルラルバブ¹⁹⁾を併用することで全生存率が有意に改善することが報告され，本邦の肺癌診療ガイドライン（2020年）²⁰⁾でも推奨グレードはAとされている。McGregor ら²¹⁾は，泌尿器希少癌を対象にニボルマブとイピリムマブの併用療法を施行し，前立腺小細胞癌では4例中3例がPR またはそれ相応の治療効果が得られたと報告している。免疫チェックポイント阻害薬が，前立腺神経内分泌癌といった難治性希少癌のアンメットニーズを埋める有効な治療法として，今後期待される。

本症例では，初診時で大きな腫瘍量に比較してPSA

値が低く，神経内分泌癌成分の混在を疑うことができた。PS 不良や高ビリルビン血症，肝機能障害から全身化学療法の見送りも考慮したが，化学療法の開始により全身状態の改善と画像上の縮小が得られた。十分な生存期間を得られたとは言えないが，一時的であったとしても全介助が必要だったADLが外来通院できるまでに回復することができたこと，終末期にむけ本人・家族と十分に話し合うことでアドバンス・ケア・プランニングを実施することができたことは非常に有意義であったと考えられた。

結 語

初診時に他臓器転移のため著しく全身状態の悪化した前立腺神経小細胞癌の1例を経験した。化学療法を施行し腫瘍縮小とQOLの改善が得られたが，十分な治療効果が示されたとは言えず，前立腺小細胞癌の確立した治療法が待たれるところである。

利 益 相 反

本論文における利益相反はない。

文 献

- 1) Nadal, R. et al.: Small cell carcinoma of the prostate. *Nat. Rev. Urol.* **11**: 213-219, 2014.
- 2) Komiya, A. et al.: Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int. J. Urol.* **16**: 37-44, 2009.
- 3) Epstein, J. I. et al.: WHO Classification of tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th Edition: 172-174, 2016.
- 4) 日本泌尿器科学会，日本病理学会，日本医学放射線学会編：前立腺癌取扱い規約，第4版：63, 2010.
- 5) Stetsieris, N. et al.: Neuroendocrine and aggressive-variant prostate cancer. *Cancers.* **12**: 3792, 2020.
- 6) Bonkhoff, H.: Factors implicated in radiation therapy failure and radiosensitization of prostate cancer. *Prostate Cancer.* **593241**: 1-12, 2012.
- 7) Berruti, A. et al.: Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer.* **88**: 2590-2597, 2000.
- 8) Aggarwal, R. et al.: Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study. *J. Clin. Oncol.* **36**:

- 2492-2503, 2018.
- 9) Yao, J. et al.: Neuroendocrine carcinoma as an independent prognostic factor for patients with prostate cancer: a population-based study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **12**: 2021.
 - 10) Zaffuto, E. et al.: Contemporary incidence and cancer control outcomes of primary neuroendocrine prostate cancer: a SEER database analysis. *Clin. Genitourin. Cancer*. **15**: e793-e800, 2017.
 - 11) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology, Prostate Cancer, version 4, 2019.
 - 12) Wang, J. et al.: Current trend of worsening prognosis of prostate small cell carcinoma: A population-based study. *Cancer Med.* **8**: 6799-6806, 2019.
 - 13) 木村博子・他：カルボプラチン，イリノテカンにて部分奏効（PR）を得た前立腺小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **60**: 39-43, 2014.
 - 14) 平井 勝・他：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一例. *日泌尿会誌* **106**: 280-284, 2015.
 - 15) 木村翔一・他：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. *泌尿紀要* **66**: 91-96, 2020.
 - 16) Abida, W. et al.: Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol.* **5**: 471-478, 2019.
 - 17) Turina, C. B. et al.: Molecular testing identifies determinants of exceptional response and guides precision therapy in a patient with lethal, treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer. *Cureus*. **11**: e5197, 2019.
 - 18) Horn, L. et al.: First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **379**: 2220-2229, 2018.
 - 19) Paz-Ares, L. et al.: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. **394**: 1929-1939, 2019.
 - 20) 日本肺癌学会編：肺癌診療ガイドライン ―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む―，第6版：281-282, 2020.
 - 21) McGregor, B. A. et al.: Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab and ipilimumab for patients with advanced rare genitourinary malignancies. *Cancer*. **127**: 840-849, 2021.

PROSTATE SMALL CELL CARCINOMA ACHIEVING A PARTIAL RESPONSE WITH CHEMOTHERAPY: A CASE REPORT

TASTUNORI OKADA, NAOKI KUGA, SOUTAROU CHIKAMATSU,
MASAKAZU AKITAKE AND KEIJIRO KIYOSHIMA

Department of Urology, Fukuoka Red Cross Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract:

A 76-year-old man with the complaint of fatigue was referred to our hospital. CT scan revealed multiple metastatic lesions in the lung, liver, pelvic lymph nodes, and left fourth rib. He underwent prostate needle biopsy and surgical castration, and the needle biopsy demonstrated both prostate adenocarcinoma (Gleason score 3 + 4) and small cell carcinoma. Based on these results, combination therapy comprising CDDP plus VP-16 was immediately started. At the end of the third course, the patient demonstrated a temporary decrease in PSA, NSE and proGRP, a partial response and an improvement in his general condition. However, at the end of the sixth course, tumor size and tumor markers progressed. Second-line therapy comprising a combination of CDDP + CPT-11 was introduced, however, this was abandoned after only one course because of a worsening of his performance state. The patient died 7 months after the first visit. The treatment of prostate small cell carcinoma is based on that of lung small cell carcinoma. Clearly there is a growing need for an established treatment strategy for prostate small cell carcinoma.

(Nishinohon J. Urol. 84: 542-547, 2022)

key words: Adenocarcinoma, Neuroendocrine prostate cancer, Small cell carcinoma
