

Whole-body MRI (WBMRI) を用いたフォローアップと CBDCA + VP-16 で長期間病勢制御できた神経内分泌前立腺癌の一例

広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学

井 開 拓 実*・武本健士郎・小羽田悠貴・林 哲太郎・井 村 雄 介
島 田 幸 暢・松 原 佑 吾・渡 邊 衛 介・畑 山 智 哉・志 熊 絃 行
行 廣 和 真・岩 根 亨 輔・田 坂 亮・福 島 貴 郁・内 藤 美 季
宮 本 俊 輔・小 畠 浩 平・北 野 弘 之・後 藤 景 介・池 田 健 一 郎
郷 力 昭 宏・稗 田 圭 介・日 向 信 之

(受付日: 2023 年 9 月 19 日, 受理日: 2023 年 10 月 16 日)

抄録:

症例は 76 歳, 男性。PSA 115 ng/ml にて前立腺生検を施行し, 前立腺癌 cT4N0M0 (GS 5 + 4) の診断で, 内分泌療法併用放射線療法を施行した。治療経過は良好であったが, 診断から 2 年後に急性に腰痛が出現し体動困難となり救急搬送され, CT にて多発骨転移・リンパ節転移を認めた。PSA は 0.015 ng/ml と低値であったがニューロン特異的エノラーゼ (NSE) 270 ng/ml, ガストリン放出ペプチド前駆体 (proGRP) 12914 pg/ml と高値であり神経内分泌前立腺癌 (Neuroendocrine prostate cancer; NEPC) と診断した。CBDCA + VP-16 を 4 コース投与し画像上 partial response (PR) であり proGRP も正常化した。その後は肺小細胞癌治療に準じ, 画像検査および腫瘍マーカーによる経過観察を行った。7 カ月間の無増悪期間を観察した所で pro GRP の上昇, Whole-body MRI (WBMRI) にて多発脳転移を認めた。脳転移以外に病勢の進行を認めなかったため全脳照射のみを施行し, 病変の縮小を認めた。全脳照射 3 カ月後に WBMRI にて脳転移病変は消失していたが, リンパ節転移出現および proGRP の再上昇を認めたため, CBDCA + VP-16 を再導入した。再導入 4 コースを終了し再度経過観察を行っているが, 治療開始から 20 カ月目の現時点で病勢進行なく経過している。

今回 WBMRI を用いた画像検査と化学療法で長期間病勢制御できた NEPC の一例を経験したので報告する。
(西日泌尿. 86: 50-55, 2023)

キーワード: 神経内分泌前立腺癌, 全身磁気共鳴画像法, 化学療法

緒 言

NEPC は稀な疾患であるが近年増加傾向にある¹⁾。一般的に PSA は陰性であり, NSE や proGRP などが腫瘍マーカーとして有用とされている。一方でこれらのマーカーの上昇を認めない症例もあり早期診断が困難であることが多い²⁾³⁾。また, 通常の前立腺癌に対する治療である内分泌療法は無効であり⁴⁾, 標準治療は確立していない。

一般的に NEPC は病勢進行が早く予後不良である。診断時に既に遠隔転移を認めている症例も多く, 生存期間の中央値は 7 ~ 10 カ月という報告もある⁵⁾⁶⁾。

今回, 我々は前立腺癌の治療中に神経内分泌分化した前立腺癌の一例に対し肺小細胞癌治療プロトコルに準じた化学療法を行い, WBMRI を用いたフォローアップによって長期間の病勢制御を得た一例を経験したので報告する。

症 例

患者 76 歳, 男性
主訴 腰痛, 体動困難

* 〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
TEL 082-257-5555

既往歴 高血圧症

家族歴 特記事項なし

現病歴 排尿困難にて前医を受診し、PSA 高値を認めたため当院を受診した。当院受診時、PSA 115 ng/ml と高値であり MRI にて右葉辺縁域に PIRADS category 4 の所見を認めた。MRI-US fusion biopsy を施行したところ 12 カ所中 10 カ所に Adenocarcinoma, Gleason Score (GS): 5 + 4 を検出した。CT・骨シンチグラフィでは遠隔転移を認めなかったが、MRI および膀胱鏡にて膀胱浸潤の所見を認めたため、前立腺癌 (Adenocarcinoma) cT4N0M0 と診断し、ビカルタミド + デガレリクスによる内分泌療法を開始し、並行して前立腺に強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy ; IMRT) を 78Gy/39fr 施行した。放射線治療を開始後 4 カ月で PSA は感度以下に達し、その後も内分泌療法を継続した。診断から 20 カ月目のフォローアップ CT でも遠隔転移は認めなかった。前立腺癌診断から 2 年 2 カ月後に急性腰痛が出現し体動困難となったため救急搬送された。PSA 0.015 ng/ml と明らかな上昇は認めていなかったが CT にて傍大動脈リンパ節の腫大とそれに伴う両側水腎症を認めた (Fig. 1)。また、骨シンチグラフィを施行したところ多発骨転移を認めた。PSA 値と乖離のある急性の病勢進行から、前立腺癌の神経内分泌分化を疑い腫瘍マーカーを測定した

ところ、NSE 270 ng/ml, proGRP 12914 pg/ml と顕著な上昇を認めた。組織生検を考慮したが低侵襲に生検可能な部位がなく、臨床的 NEPC と診断した。

診断後は速やかに CBDCA + VP-16 による治療を開始した。なお、診断時の Adenocarcinoma に対しては LHRH アゴニスト単剤による内分泌療法を継続した。

治療開始後 1 コース終了時点で NSE 9.7 ng/ml, proGRP 226.2 pg/ml と著明に低下した。CT でも傍大動脈リンパ節転移の縮小を認め PR と判定した。その後 4 コースの投与を終了した時点で、NSE 9.7 ng/ml, proGRP 41.5 pg/ml といずれも正常化し、画像上も転移巣は縮小を維持していたため肺小細胞癌治療プロトコルに準じ、一旦化学療法での治療は終了とし、フォローアップの方針とした。フォローアッププロトコルとして 1 カ月毎の腫瘍マーカーの測定と 3 カ月毎の WBMRI を行う方針とした。化学療法後 1 カ月目、4 カ月目の WBMRI では病変は縮小を維持しており、この間に腫瘍マーカーの上昇を認めなかったが 7 カ月目の WBMRI で新規に小脳を中心とする多発脳転移を認めた (Fig. 2)。自覚症状に変化は認めておらず、NSE は 9.1 ng/ml と正常値であったが、proGRP は 103.3 pg/ml と再上昇を認めた。躯幹部病変に関しては縮小を維持していたため、頭蓋内病変のみの病勢進行と評価し、全脳照射を行った。全脳照射後 3 カ月目の WBMRI にて多発脳

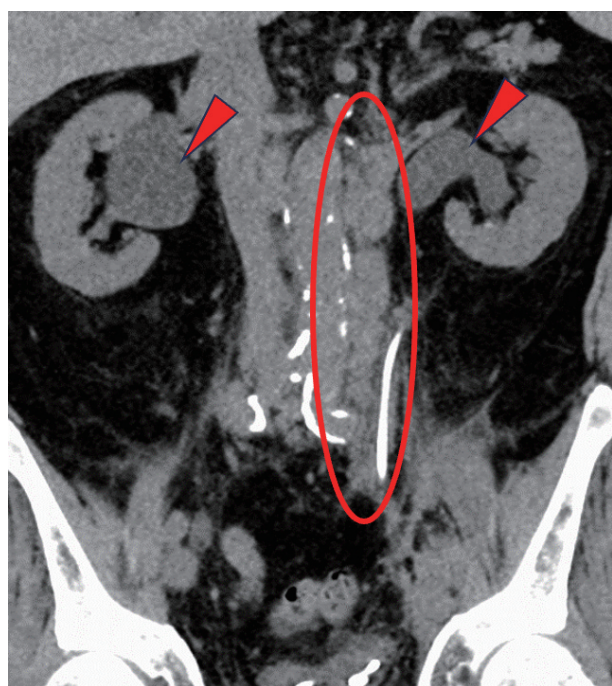


Fig. 1 CT shows para-aortic lymph node metastasis and bilateral hydronephrosis.

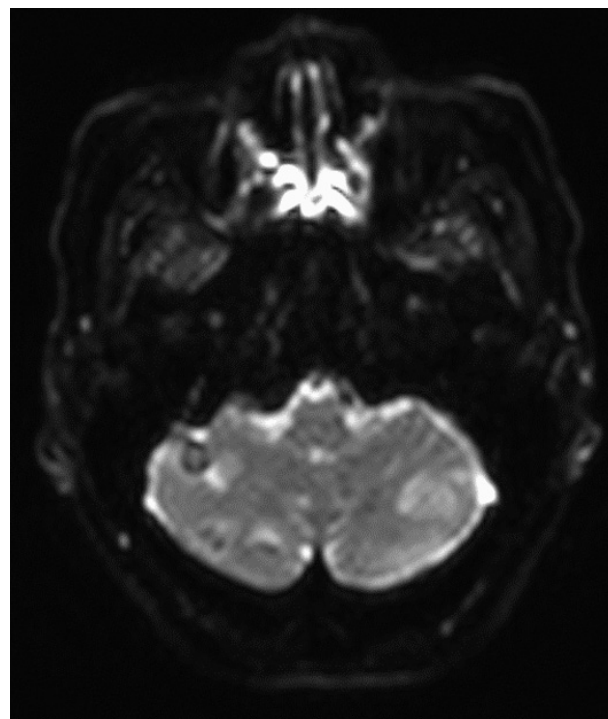


Fig. 2 WBMRI shows multiple brain metastases.

転移は縮小していた。一方で、proGRPの上昇(905.83 pg/ml)およびWBMRIにて左総腸骨・内腸骨リンパ節に新規の転移が出現したため (Fig. 3), 再度の病勢進行と診断した。一次治療開始から再発までの期間は14カ月であった。一次治療で一定の奏効を認めたため、二次治療としてCBDCA + VP-16の再導入を行う方針とした。再導入1コース目終了時には、NSE 10.5 ng/ml, proGRP 75.36 pg/mlと腫瘍マーカーは速やかに低下し、2コース目終了時にはいずれの腫瘍マーカーも正常化した (Fig. 4)。画像上も新規リンパ節病変は縮小しPRの判定とした。再導入4コース終了後も腫瘍マーカーは正常値を維持し、WBMRIでも転移巣は縮小を維持しており、新規病変出現も認めなかった。このため、再度フォローアップの方針とした。一次治療開始から20カ月が経過した現在、病変は縮小を維持し、経過観察継続中である。

考 察

疫学

NEPCは前立腺癌全体の0.2～1.0%程度と稀な亜型であるが⁷⁾, 本症例のように前立腺癌の治療中に神経内分泌分化するtreatment-related NEPC (t-NEPC)は近年増加傾向にあり、新規アンドロゲン受容体軸標的薬 (ARAT) とt-NEPCの関連性を示唆する報告もある²⁾⁸⁾。近年のARATの普及により今後さらにt-NEPCの頻度が増加していくことが危惧される。一方でNEPC



Fig. 3 WBMRI shows metastatic recurrence of left internal iliac lymph node and left common iliac lymph node.

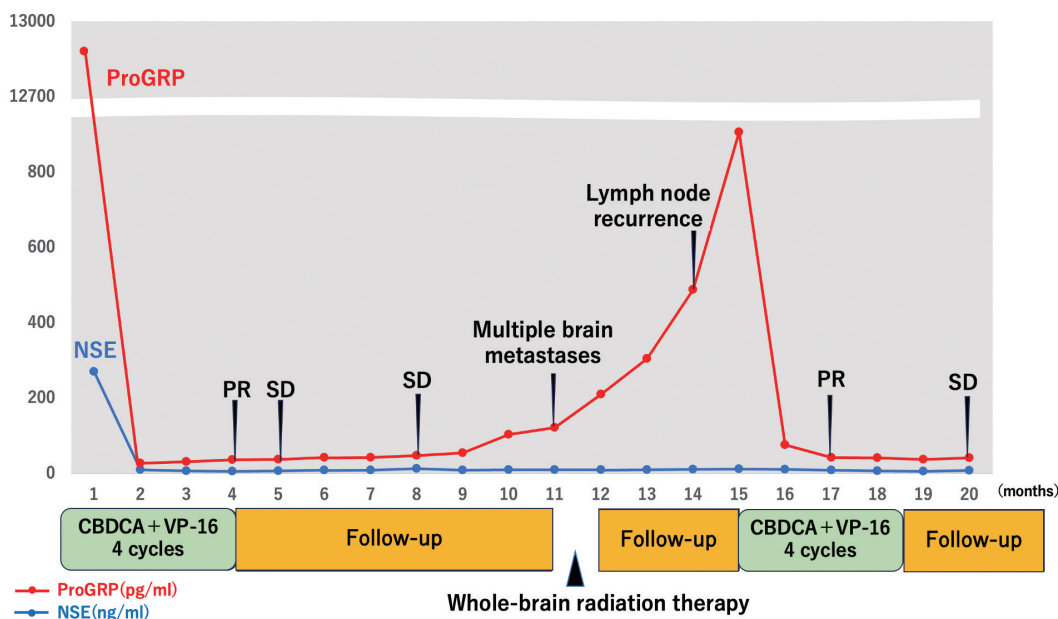


Fig. 4 Treatment progress and the trends of tumor markers

の標準治療法は現時点では確立しておらず、通常の前立腺癌に比べ病勢進行が早く、64 % の症例で診断時に遠隔転移を認めているという報告もあり⁵⁾、標準的治療法確立の重要性が高まっている。

診断

NEPC の診断には NSE と proGRP が有用とされているがこれらのマーカーが陰性である症例も報告されており³⁾、確定診断のためには可能な限り生検を行い、免疫組織染色を含めた組織学的診断を行うことが望ましい。本症例は、低侵襲に生検可能な部位を認めなかったため、PSA の上昇を認めないにも関わらず急性の病性進行を来した臨床経過とホルモン療法への治療反応抵抗性、NSE と proGRP の著明な上昇を認めたことから臨床的に NEPC と診断した。

治療

NEPC は AR 活性が抑制され、通常の前立腺癌に対して使用される AR 阻害剤を用いた内分泌療法が無効であるとされる⁴⁾⁹⁾。そのため一般には NEPC の治療には化学療法が選択される。NCCN ガイドラインでは、NEPC に対し、小細胞癌治療に準じた薬物治療を選択することを推奨しており¹⁰⁾、白金製剤 + VP-16、CBDCA + DTX、CBDCA + CBZ などが有効とされている¹¹⁻¹³⁾。本邦の肺癌診療ガイドライン¹⁴⁾では、限局型肺小細胞癌の一次治療として CDDP + CPT-11 または白金製剤 + VP-16 を投与することを推奨している。一次治療を 4 コース終了後は腫瘍マーカーと画像による経過観察が推奨され、4 コースを超える投与は全生存率を改善しないことが報告されている¹⁵⁾。

当院では、腫瘍内科と治療方針について協議し、前述の NCCN ガイドラインや肺癌診療ガイドラインに準じて NEPC の治療方針を決定し、一次治療として全身状態や腎機能を考慮し、白金製剤 + VP-16 を 4 コース投与している。一次治療にて奏効を得た場合は一旦化学療法を終了し、腫瘍マーカーおよび全身画像検査によるフォローアップを行う方針としている。

再発肺小細胞癌に対する化学療法の第二相試験において、初回薬物療法の終了から再発までの期間が長い症例は、再発後の薬物療法の全奏効率 (ORR) が高いことが報告されている¹⁶⁾。初回薬物療法が奏効し、かつ再発までの期間の長い (60 ~ 90 日以上) 症例は sensitive relapse、初回薬物療法が奏効しない、または再発までの期間が短い (60 ~ 90 日以内) 症例は refractory relapse と定義される。Sensitive relapse 症例では再発

時の薬物療法の効果が高く、生存期間が長いとされている¹⁷⁾¹⁸⁾。

現在、当院では一次治療が奏効し、初回薬物療法の終了から 3 カ月以上経過して再発した場合を sensitive relapse と定義し、この場合には一次治療の再導入を行っている。一次治療が非奏効または 3 カ月以内の再発の場合は refractory relapse と定義し、CDDP + CPT-11 での二次治療の導入を行っている。本症例は sensitive relapse に分類され、病勢進行後も一次治療の再導入により病変縮小を得た。

また、肺癌診療ガイドライン¹⁴⁾では、頭蓋内以外の場合、頭蓋内病変に対しては単独での局所放射線治療を行うことを推奨している。当院でもこれに準じて、頭蓋内病変と脳幹部病変を分けて評価・治療を行い、本症例のように脳転移診断時に脳幹部病変の病勢進行を認めない場合は、頭蓋内病変に対する局所療法を単独で施行している。本症例では WBMRI にて早期に頭蓋内病変の同定が可能であり、全脳照射により多発脳転移の縮小・消失を得ることが可能であった。

フォローアップ

通常の前立腺癌では PSA 測定と CT や骨シンチグラフィによるフォローアップが行われる。NEPC は PSA 陰性であり²⁾、PSA 測定での病勢評価は困難である。一般に神経内分泌腫瘍マーカーである NSE や proGRP によるフォローを行うが、これらのマーカーが陰性である例も認められる³⁾。よって、腫瘍マーカーに加え画像による正確な病勢の評価が非常に重要である。近年では転移性前立腺癌に WBMRI や prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) の画像診断技術の有用性が報告されており、前立腺癌に対しては WBMRI が保険収載されており転移巣検索に臨床応用されている。

WBMRI は一度に全身の拡散強調画像を撮像する Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS) を利用した全身 MRI である。全身の実質臓器および骨病変を高い感度・特異度で一度に検出が可能であり様々な癌種でその有用性が報告されており¹⁹⁾²⁰⁾、本症例のように脳転移も同定可能である。一方で肺転移の同定は困難であり CT と組み合わせた評価が必要となる。このため、当院では病性進行が疑われる場合や変化がない場合でも 6 カ月に一度程度は CT 検査を施行している。また、ハイリスク前立腺癌の骨転移巣検索においては WBMRI による評価

と骨シンチグラフィによる single photon emission computed tomography (骨 SPECT) と CT 検査を組み合わせた評価を比較し, WBMRI がより正確に骨転移巣を検出できることが示された²¹⁾。加えて, 他の核医学検査や CT 検査と異なり, WBMRI は被曝がないことや造影剤を必要としないことから低侵襲であり, 医療コストが小さいことから短期間での画像フォローアップに適している。したがって NEPC のような短期間での病勢進行を示す疾患の繰り返しのフォローアップに適するのではないかと考え当院では NEPC における画像精査モデルリティとして使用している。

結 語

今回, 我々は CBDCA + VP-16 による化学療法と WBMRI によるフォローアップで長期間の病勢制御を得た一例を経験した。

NEPC は徐々に症例数が蓄積しその治療法が近年いくつか報告されているが, 現在のところ確立した標準治療は存在していない。NEPC と診断した場合は, 肺小細胞癌に準じた化学療法を施行しつつ, その病勢進行の早さを念頭に短期間でのフォローアップを行い, 早期治療介入を行うことが重要であると考ええる。

文 献

- Small, E. 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.
- Yamada, Y. et al.: Clinical and biological features of neuroendocrine prostate cancer. *Curr Oncol.* **23**: 15, 2021.
- Beltran, H. et al.: Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **20**: 2846-2850, 2014.
- Aggarwal, R. et al.: Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **12**: 719-726, 2014.
- 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.
- Wang, H. T. 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.
- Abbas, F. et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology.* **46**: 617-630, 1995.
- Bluemn, E. G. et al.: Androgen receptor pathway-independent prostate cancer is sustained through FGF signaling. *Cancer Cell.* **32**: 474-489, 2017.
- Chen, R. et al.: Molecular model for neuroendocrine prostate cancer progression. *BJU Int.* **122**: 560-570, 2019.
- Epstein, J. I. et al.: Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am. J. Surg. Pathol.* Jun; **38**: 756-767, 2014.
- Sella, A. et al.: Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. *Eur. Urol.* **38**: 250-254, 2000.
- Smith, M. R. et al.: Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **23**: 2918-2925, 2005.
- Spiess, P. E. et al.: Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. *Cancer.* **110**: 1729-1737, 2007.
- 滝口裕一: 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2022 年版. 金原出版, 2022.
- Zhou, H. et al.: Duration of chemotherapy for small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* **8**: e73805, 2013.
- Batist, G. et al.: Etoposide (VP-16) and cisplatin in previously treated small-cell lung cancer: clinical trial and in vitro correlates. *J. Clin. Oncol.* **4**: 982-986, 1986.
- Ardizzoni, A. et al.: Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* **15**: 2090-2096, 1997.

- 18) Kim, Y. H. et al.: Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy. *Cancer*. **113**: 2518-2523, 2008.
- 19) Velasco, S. et al.: Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. *Eur. J. Radiol.* **82**: 2011-2017, 2013.
- 20) Zidan, M. et al.: Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): MRI sequence for metastatic workup. *Med. J. Cairo Univ.* **81**: 71-80, 2013.
- 21) Chen, R. et al.: Whole-body MRI-based multi-variate prediction model in the assessment of bone metastasis in prostate cancer. *World J. Urol.* **39**: 2937-2943, 2021. doi: 10.1007/00345-020-03571-8. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33521882.

NEUROENDOCRINE PROSTATE CANCER WITH LONG-TERM DISEASE CONTROL USING FOLLOW-UP WHOLE-BODY MRI (WBMRI) AND CBDCA+VP-16: A CASE REPORT

TAKUMI IKAI, KENSHIRO TAKEMOTO, YUKI KOHADA, TETSUTARO HAYASHI, YUSUKE IMURA, YUKINOBU SHIMADA, YUGO MATSUBARA, EISUKE WATANABE, TOMOYA HATAYAMA, HIROYUKI SHIKUMA, KAZUMA YUKIHIRO, KYOHSUKE IWANE, RYO TASAKA, TAKAFUMI FUKUSHIMA, MIKI NAITO, SHUNSUKE MIYAMOTO, KOHEI KOBATAKE, HIROYUKI KITANO, KEISUKE GOTO, KENICHIRO IKEDA, AKIHIRO GORIKI, KEISUKE HIEDA AND NOBUYUKI HINATA

Department of Urology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Abstract :

A 76-year-old male with a PSA level of 115 ng/ml was diagnosed with prostate cancer (cT4N0M0, Gleason score 5+4). First, hormonal therapy and radiotherapy were indicated, and treatment response was good. However, two years later, the patient was taken to the emergency room due to sudden severe lower back pain. CT scan showed multiple bone and lymph node metastases. We diagnosed neuroendocrine prostate cancer (NEPC), because of the high level of NSE (270 ng/ml) and proGRP (12,914 pg/ml), and low level of PSA (0.015 ng/ml). We introduced four cycles of CBDCA and VP-16, and the imaging efficacy was PR, with serum proGRP level becoming normalized. After that, untreated follow-up was conducted using imaging and tumor markers according to the small cell lung cancer treatment protocol. After seven stable months, serum proGRP level was elevated and multiple brain metastases were observed on whole-body MRI (WBMRI), and whole-brain radiation therapy was performed. The brain metastases had disappeared three months after whole-brain radiation therapy, however new lymph node metastasis and elevation of proGRP levels were observed. CBDCA and VP-16 were reintroduced. The condition of the patient has progressed without any further setbacks following chemotherapy in the 20 months since treatment initiation. We have experienced a case of NEPC where long-term disease control was achieved using WBMRI imaging and chemotherapy.

(Nishinohon J. Urol. **86**: 50-55, 2023)

key words : Neuroendocrine prostate cancer, Whole-body MRI, Chemotherapy