

## 前列腺癌伴神经内分泌肺癌转移 1 例

张迎<sup>1</sup> 任梦<sup>1</sup> 丛晓凤<sup>1</sup> 刘子玲<sup>1</sup> 张德华<sup>2</sup> 杨雷<sup>1</sup>

[关键词] 前列腺癌;神经内分泌;肺癌;去势抵抗性前列腺癌

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.02.021

[中图分类号] R737.25 [文献标志码] D

患者,男,62岁,2014年6月因无明显诱因出现“尿频、尿急、排尿困难”,就诊于当地医院,检查发现 tPSA 增高(7.98 ng/ml),未行系统诊治。2014年10月初在我院复查 tPSA 9.86 ng/ml。肛门指诊:前列腺大小约 4 cm×4 cm,两侧叶不对称,右侧叶尖部可触及硬结,无触痛,指套无染血。经直肠前列腺 B 超检查:前列腺右侧尖部可见一低回声结节。前列腺 MRI:前列腺略大,中央腺体增大,其内信号不均,可见多发小结节状等及稍长 T1 稍长 T2 异常信号影,周围带观察不清。盆腔内未见明显肿大淋巴结影。骨扫描示:骶骨、右侧髂骨、左侧坐骨等 3 处骨转移。超声引导下经直肠前列腺穿刺活检:共穿刺 8 针,其中 7 针病理诊断均为前列腺腺癌, Gleason 评分最高 9 分,免疫组化显示:34βE12(-),P504S(+),P63(-),诊断为前列腺腺癌Ⅳ期(T<sub>1c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1b</sub>),符合寡转移前列腺癌。根据 NCCN 临床指南:前列腺癌(2014 年第 2 版),给予该患者醋酸戈舍瑞林联合比卡鲁胺全激素阻断治疗,期间复查病情稳定。2015 年 12 月 15 日来我院复查 PSA 组合:tPSA 4.350 ng/ml。盆腔磁共振平扫提示:病变累及膀胱后下壁,局部突向膀胱腔内结节影,较之前体积增大,考虑前列腺癌疾病进展,遂于 2015 年 12 月 18 日更换内分泌治疗方案为服用阿比特龙+诺雷德+强的松治疗,患者 tPSA 逐渐下降。2016 年 2 月 25 日复查:tPSA 12.12 ng/ml。2016 年 5 月开始放疗,前列腺病灶 70 Gy/35 F,骨转移病灶及盆腔预防区 50.4 Gy/28 F。随后复查 tPSA 最低降至 0.686 ng/ml。2016 年 9 月骨扫描示:骶骨、右侧髂骨、左侧坐骨放射性增高,考虑骨转移癌,对比之前,范围变大。随后行化疗治疗肺神经内分泌癌,期间查 tPSA 未见明显升高。

2016 年 9 月行肺 CT 二期增强:考虑右肺上叶恶性占位性病变可能性大,纵隔淋巴结略大(图 1)。肿瘤标志物:NSE 17.07 ng/ml(正常值 <25 ng/ml),tPSA 正常。2016 年 10 月行经皮肺穿刺活检术,病理回报(右肺上叶):穿刺肺组织内

见癌浸润,结合免疫组化符合中-低分化神经内分泌癌。免疫组化:Ki-67(+50%)、TTF-1(+),CgA(+),Syn(+),CD56(+),CK-pan(+),P504S(少+),CK5/6(-),CK7(-),P40(-),PSA(-),诊断为右肺神经内分泌癌(cT<sub>2</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>,局限期)。同时,因为免疫组化中 P504S(少+),我们建议患者行前列腺的二次活检,患者表示拒绝。2016 年 10 月 21 日针对肺部肿瘤,给予依托泊苷+顺铂化疗 2 个疗程,后复查肺部 CT 对比前片评价为疾病进展(progression development,PD)(图 2),给予更换伊立替康+顺铂方案化疗 2 个疗程。2017 年 1~2 月于我院放疗科行胸部放疗,放疗后复查肺部 CT 对比前片评价为部分缓解(partial response,PR)。由于患者使用伊立替康+顺铂方案化疗后,骨髓抑制较严重,给予更换托铂替康化疗 1 个疗程,化疗间歇期出现严重贫血,无法再继续化疗,故暂停化疗。末次化疗时间为 2017 年 3 月 27 日。患者于 2017 年 6 月 12 日死亡。

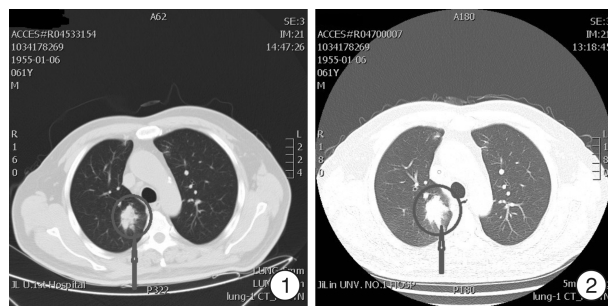


图 1 肺部 CT;图 2 复查肺部 CT

**讨论** 前列腺癌是欧美国家男性发病率最高的恶性肿瘤。2017 年美国估计有 161 360 例新确诊前列腺癌病例,占男性新发癌症病例的 19%<sup>[1]</sup>。在中国其发病率呈持续增长趋势,2015 年我国前列腺癌病例有 60 300 例,占男性恶性肿瘤发病的第 6 位,死亡病例约 26 600 例<sup>[2]</sup>。5 年生存率我国为 53.8%,而美国为 98.9%。虽然我国前列腺癌发病率远低于美国,但死亡率却高于美国。目前晚期前列腺癌一线治疗方案仍然是去势治疗(androgen deprivation therapy, ADT),但在经历中位时间为 18~24 个月的治疗后,患者将难以避免进展

<sup>1</sup> 吉林大学第一医院肿瘤中心(长春,130021)<sup>2</sup> 宜昌市夷陵医院泌尿外科

通信作者:杨雷, E-mail: dryangleilei@163.com

为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC),进展后常出现神经内分泌变、导管腺癌变等,这些改变往往是出现 CRPC 的主要原因<sup>[3,4]</sup>,而一旦进展为 CRPC,预后普遍较差<sup>[5]</sup>。

前列腺癌伴神经内分泌分化的病理学分类主要包括:①普通型前列腺腺癌伴神经内分泌分化;②腺癌伴潘氏细胞样神经内分泌分化;③类癌;④小细胞癌;⑤大细胞神经内分泌癌;⑥混合性神经内分泌癌-腺泡性腺癌<sup>[6]</sup>。前列腺癌发生神经内分泌化改变被认为是进展为 CRPC 的一种重要机制,神经内分泌型前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)是 CRPC 中预后极差的一个亚型。越来越多的证据支持:因雄激素去势治疗可通过降低灭活神经多肽的中性肽链酶的水平而诱导神经内分泌细胞的活性从而导致前列腺腺癌内分泌治疗后发生神经内分泌癌。同时也逐渐认识到这是一种获得性耐药机制,前列腺癌经初始治疗转变为 NEPC 后,对 ADT 治疗不敏感,化疗效果也极其有限,进展迅猛,预后极差,约占 CRPC 死亡患者的 25%<sup>[7]</sup>。

结合该病例,我们认为支持肺部病灶由前列腺癌转移而来有以下原因:①从肿瘤标志物上看,本例患者发现肺部病灶时,NSE、PSA 正常。而 NSE 检测神经内分泌肺癌的灵敏度为 0.688,特异度为 0.921,阳性似然比为 8.744<sup>[8]</sup>。②从免疫组化上看,本例患者肺穿刺免疫组化示:P504S(少+),它是一种前列腺癌的特异性分子标记物<sup>[9,10]</sup>。P504S 在前列腺癌组织中阳性表达率为 93.10%<sup>[10]</sup>。P504S 在非小细胞肺癌中有阳性表达,但在神经内分泌肺癌当中是否表达目前暂无相关文献报道。③从部位上看,对于原发性神经内分泌肺癌,其生长部位一般为中心型,而本例患者肺肿瘤生长部位位于周围。④从治疗方面来看,放化疗是局限期小细胞肺癌患者的标准治疗。一般初始治疗的有效率在 70%~80%,而该患者先后给予依托泊苷+顺铂方案化疗 2 个疗程、伊立替康+顺铂方案化疗 2 个疗程、胸部放疗以及托铂替康化疗 1 个疗程,疗效不理想。支持肺部病灶为原发癌的原因为肺部病灶比较孤立,而转移瘤一般为多发、密度均匀、轮廓清晰的圆形灶。

综上,从一元论角度来看,肺部病灶是前列腺癌转移而来的神经内分泌肿瘤,从而我们考虑此时的前列腺癌已经发生了神经内分泌改变,演变为了 NEPC。遗憾的是,因为患者不愿行前列腺的二次活检,所以我们缺乏了病理学上支持肺部病灶为前列腺癌转移所致的证据。

寡转移前列腺癌是局限期和广泛转移期前列腺癌之间的特殊阶段。虽然不同学者、不同临床研

究对于寡转移的定义尚不完全一致,但目前主流观点认为:寡转移是指转移灶数目 $\leq 5$ 个的低瘤负荷状态<sup>[11]</sup>。在 ADT 治疗有效的基础上,加用针对原发灶和转移灶的局部治疗,可延长寡转移前列腺癌患者的无疾病进展生存时间<sup>[11,12]</sup>。来自 SEER 和 NCDB 等数据库的回顾性分析结果显示:ADT 联合手术或放疗治疗转移性前列腺癌的疗效显著优于单纯 ADT 治疗<sup>[13,14]</sup>。近期的研究发现通过原发灶切除的减瘤手术结合全身治疗可以使寡转移前列腺癌(oligometastatic prostate cancer, OM-PC)患者生存获益<sup>[15,16]</sup>。一项来自欧洲和澳洲的多中心临床报道了 113 例寡转移前列腺癌减瘤性前列腺癌根治术的结果,5 年生存率高达 75%,平均无临床复发时间长达 72.3 个月<sup>[17]</sup>。本例患者我们只是给予了单纯的 ADT 治疗,而初始诊断时我们应该先给予手术治疗,然后给予全身治疗,这样可以延长患者生存期。

综上所述,临床医生要加强对前列腺癌转化为 NEPC 的认识,对可疑 NEPC 患者建议尽早行前列腺二次活检确诊,以免延误诊治。由于临床上不常规进行二次活检,NEPC 的发病率被大大低估。NEPC 预后极差,其凶险的生物学行为迫使我们必须给予其足够的重视。针对本例患者,我们认为应该在治疗神经内分泌肺癌疗效不理想时,考虑到肺部病灶可能是由前列腺癌转移而来,从而对前列腺行二次活检,来确诊 NEPC。对于 OM-PC 患者,应尽早给予原发病灶的减瘤术,以期延长患者的生存期。

#### [参考文献]

- 1 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- 2 Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- 3 Li Z, Chen C J, Wang J K, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer [J]. Asian J Androl, 2013, 15(3): 328-332.
- 4 Yuan T C, Veeramani S, Lin M F. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells [J]. Endocr Relat Cancer, 2007, 14(3): 531-547.
- 5 Hussain M, Tangen C M, Berry D L, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368(14): 1314-1325.
- 6 魏建国, 王诚, 滕晓东. 对 WHO 前列腺癌伴神经内分泌分化诊断标准的解读 [J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(10): 727-730.
- 7 杜君, 陈倩倩, 杨庆. 去势治疗诱导的神经内分泌前列腺癌的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(2): 86-88.

- 8 Huang L, Zhou J G, Yao W X, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 64358—64372.
- 9 李龙, 朱文尧, 陶泽宇, 等. P504s 在前列腺癌中的表达研究[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(29): 6—8.
- 10 马志伟, 董丹丹, 龚百生, 等. P504S 在前列腺癌、肾细胞癌和膀胱尿路上皮癌中的表达及临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(7): 1276—1281.
- 11 Tosoian J J, Gorin M A, Ross A E, et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(1): 15—25.
- 12 Kim J, Park J S, Ham W S. The role of metastasis-directed therapy and local therapy of the primary tumor in the management of oligometastatic prostate cancer [J]. *Investig Clin Urol*, 2017, 58(5): 307—316.
- 13 Rusthoven C G, Jones B L, Flaig T W, et al. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2835—2842.
- 14 Satkunasivam R, Kim A E, Desai M, et al. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis [J]. *J Urol*, 2015, 194(2): 378—385.
- 15 Mathieu R, Korn S M, Bensalah K, et al. Cyto-reductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Does it really make sense? [J]. *World J Urol*, 2016, 35(4): 1—11.
- 16 许传亮, 常易凡, 孙颖浩. 寡转移前列腺癌手术治疗的相关问题[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(9): 653—657.
- 17 Heidenreich A, Fossati N, Suardi N, et al. The role of cyto-reductive radical prostatectomy (cRP) in men with hormone-sensitive, metastatic prostate cancer (mPCA) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(6\_suppl): 241—241.

(收稿日期: 2018-03-06)

(上接第 165 页)

- 3 Harnden P, Southgate J. Cytokeratin 14 as a marker of squamous differentiation in transitional cell carcinomas [J]. *J Clin Pathol*, 1997, 50(12): 1032—1033.
- 4 Kim S P, Frank I, Cheville J C, et al. The Impact of Squamous and Glandular Differentiation on Survival After Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma [J]. *J Urol*, 2012, 188(2): 405—409.
- 5 Mitra A P, Bartsch C C, Bartsch G, et al. Does presence of squamous and glandular differentiation in urothelial carcinoma of the bladder at cystectomy portend poor prognosis? An intensive case-control analysis [J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(2): 117—127.
- 6 Erdemir F, Tunc M, Ozcan F, et al. The effect of squamous and/or glandular differentiation on recurrence, progression and survival in urothelial carcinoma of bladder [J]. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39(3): 803—807.
- 7 Seisen T, Jindal T, Karabon P, et al. Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(5): 714—718.
- 8 Moschini M, Foerster B, Abufaraj M, et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy [J]. *World J Urol*, 2017, 35(10): 1541—1547.
- 9 Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective Randomized Phase II Trial of a Single Early Intravesical Instillation of Pirarubicin (THP) in the Prevention of Bladder Recurrence After Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: The THP Monotherapy Study Group Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(11): 1422—1427.
- 10 Seisen T, Krasnow R E, Bellmunt J, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Nephroureterectomy for Locally Advanced and/or Positive Regional Lymph Node Upper Tract Urothelial Carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 852—860.
- 11 Leow J J, Martin-Doyle W, Fay A P, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2014, 66(33): 529—541.

(收稿日期: 2018-11-20)