

Title	ホルモン抵抗性前立腺癌に対する低用量Docetaxel, Estramustine, Dexamethasone 併用療法の検討
Author(s)	小林, 一樹; 横西, 哲広; 伊藤, 悠亮; 松本, 達也; 梅本, 晋; 逢坂, 公人; 中村, 昌史; 小貫, 竜昭; 小宮, 敦; 大古, 美治; 酒井, 直樹; 野口, 純男; 岸, 洋一; 横溝, 由美子; 河合, 正記; 岡島, 和登; 田尻, 雄大; 藤川, 敦; 太田, 純一; 湯村, 寧; 森山, 正敏
Citation	泌尿器科紀要 (2010), 56(4): 203-207
Issue Date	2010-04
URL	http://hdl.handle.net/2433/109923
Right	許諾条件により本文は2011-05-01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

ホルモン抵抗性前立腺癌に対する低用量 Docetaxel, Estramustine, Dexamethasone 併用療法の検討

小林 一樹¹, 横西 哲広¹, 伊藤 悠亮¹, 松本 達也¹
梅本 晋¹, 逢坂 公人¹, 中村 昌史¹, 小貫 竜昭¹
小宮 敦¹, 大古 美治¹, 酒井 直樹¹, 野口 純男¹
岸 洋一¹, 横溝由美子², 河合 正記², 岡島 和登¹
田尻 雄大², 藤川 敦², 太田 純一², 湯村 寧²
森山 正敏²

¹横須賀共済病院泌尿器科, ²横浜市民病医院泌尿器科

LOW-DOSE DOCETAXEL, ESTRAMUSTINE AND DEXAMETHASONE COMBINATION CHEMOTHERAPY FOR HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Kazuki KOBAYASHI¹, Tetsuhiro YOKONISHI¹, Yusuke ITO¹, Tatsuya MATSUMOTO¹,
Susumu UMEMOTO¹, Kimito OSAKA¹, Masafumi NAKAMURA¹, Tatsuaki ONUKI¹,
Atsushi KOMIYA¹, Yoshiharu OHGO¹, Naoki SAKAI¹, Sumio NOGUCHI¹,
Hiroichi KISHI¹, Yumiko YOKOMIZO², Masaki KAWAI², Kazuto OKAJIMA²,
Takehiro TAJIRI², Atsushi FUJIKAWA², Junichi OHTA², Yasushi YUMURA²
and Masatoshi MORIYAMA²

¹The Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

²The Department of Urology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of low-dose docetaxel, estramustine and dexamethasone combination chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Sixty-nine patients with HRPC were enrolled. Docetaxel was given at a dose of 25 mg/m² on days 1 and 8 every 3 weeks, oral estramustine 280 mg twice daily on days 1 to 3 and 8 to 10, and oral dexamethasone 1mg daily throughout the course. Cycles were repeated every 21 days. Treatment was continued until disease progression or excessive toxicity. Patients were evaluated for response and toxicity. Patients received a median of eleven cycles (range: 1-25). Prostatic-specific antigen (PSA) was decreased greater than 50% in 53 (77%) out of 69 patients and median duration of PSA response was 10.2 months. Median time to progression and overall survival 10.2 and 24 months, respectively. Grade 1-2 fatigue was the most common toxicity observed in 10 (15%) patients. Grade 3-4 toxicities were observed in five (7%) patients (2 thrombosis, 2 bilirubin elevation, and 1 aspartate transaminase/alanine transaminase elevation). Low-dose docetaxel, estramustine and dexamethasone combination chemotherapy is an effective and well tolerated treatment for Japanese HRPC patients.

(Hinyokika Kyo 56 : 203-207, 2010)

Key words: Hormone-refractory prostate cancer, Docetaxel, Estramustine, Chemotherapy, Dexamethasone

緒 言

前立腺癌は米国で最も頻度の高い男性の癌で、癌死の原因の第2位である¹⁾。日本では米国よりも頻度が少ないが近年急速に増加してきている²⁾。転移性前立腺癌の中心的治療はホルモン治療である。しかし、ホルモン治療の平均有効期間は18~24カ月である³⁾。ホルモン抵抗性の転移性前立腺癌の患者の平均余命は

6~12カ月である⁴⁾。

ホルモン抵抗性前立腺癌 (HRPC) に対して docetaxel (DCT) を使用した2つの大規模な phase III 試験が行われた。TAX327⁵⁾ では DCT と prednisone 併用療法, SWOG99-16⁶⁾ では DCT と estramustine (EPM) の併用療法が mitoxan 療法に比べて有意差をもって生存率を改善することが報告された。

EPM は DCT, vinblastine や paclitaxel との併用で相

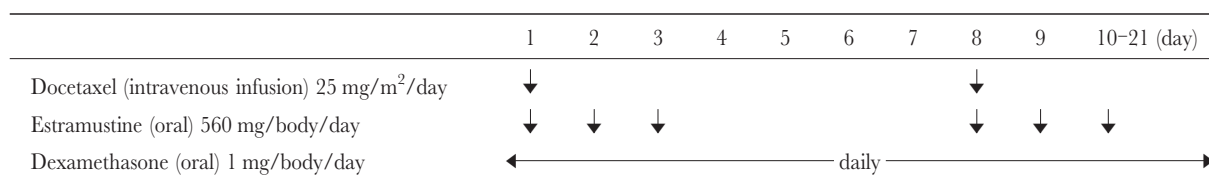


Fig. 1. Chemotherapy protocol for this study.

乗効果を示す報告が出されている^{4,7,8}。HRPC に対して DCT 単独群と EPM を加えた群との無作為試験で、EPM を加えた群が DCT 単独群より効果が高いことが報告された⁴。

日本人での DCT 投与による血液毒性は TAX327 に比べ高頻度に認める^{5,9,10}。一方、EPM で問題となる心血管毒性の日本人での出現頻度は欧米に比べて少ない^{6,11-13}。そこで DCT を減量しても EPM を併用することにより効果を維持し、有害事象を少なくするプロトコルを検討した。2004年西村らは HRPC に対し低用量の DCT, EPM と dexamethasone (DEX) の併用療法を行い PSA の50%以上の低下を10人中6人に認めたと発表した¹⁴。低用量の DCT でも EPM を併用することにより、効果が期待できる可能性が示唆された。そこで今回われわれは日本人の HRPC に対し低用量 DCT, EPM と DEX の併用療法を施行し、その効果と副作用について検討した。

対象と方法

病理学的に前立腺癌と診断され、2005年3月から2009年1月までに LH-RH analog と抗アンドロゲン剤併用療法 (maximum androgen blockade; MAB 療法) に抵抗を示し、antiandrogen withdrawal syndrome を除外し、今回の治療に同意した患者69例。LH-RH analogue は試験治療中も継続投与した。開始基準は performance status が2以下、白血球 3,000/mm³ 以上、Hb 8.0 mg/dl 以上、血小板10万/mm³ 以上、総ビリルビンは 1.5 mg/dl 以下、AST と ALT は正常上限の2.5倍以下、血清クレアチニンは正常上限の2倍以下とした。今回のプロトコルは当院の倫理委員会の承認をうけ、治療の説明、参加意思の確認を書面で行った。

治療のプロトコルは、DCT 25 mg/m²を3週ごとに2回、1、8日目に1時間で点滴静注、EMP 280 mg を1日2回1～3日目と8～10日目に経口投与、DEX 1 mg を1日1回プロトコルの間連日経口投与した (Fig. 1)。DCT 投与前に、DXEを8 mg 点滴静注した。治療は原則21日ごとに繰り返した。原則、外来で化学療法を行った。

Primary end-point は PSA 反応率とした。PSA 反応率は PSA が50%以上低下した症例の割合とした。PSA は月1回測定し、その変化を評価した。PSA の低下率は治療開始直前の PSA 値と治療開始後の PSA

Table 1. Patient characteristics (N = 69)

Median age (range)	72 (48-85)
Median PSA ng/ml (range)	37 (0.7-2,688)
Median PSA at diagnosis ng/ml (range)	176 (3.2-11,500)
Performance status (%)	
0	45 (65)
1	23 (33)
2	1 (1)
Gleason score (%)	
6	4 (6)
7	16 (23)
8	16 (23)
9	29 (42)
10	4 (6)
Sites of metastases	
Bone	53 (77)
Lymph node	26 (38)
Liver	2 (3)
Lung	2 (3)
Stomach	1 (1)
PSA nadir at hormone therapy ng/ml (range)	1.2 (0.003-1,394)
Duration from first diagnosis of prostate cancer to this chemotherapy, year (range)	3.1 (0.5-17)

の最低値より算出した。骨病変以外に評価可能な病変がある場合、画像で評価し RECIST の基準に従って評価した。治療は PSA の3回連続上昇、CT などの画像上の増悪または、治療継続不可能な副作用が出現するまで継続した。

副作用は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria V. 3.0 (NCI-CTC 3.0) の分類に従った。患者背景は Table 1 の通りで年齢48～82歳 (median 71歳)。前治療は bicalutamide 65例 (94%)、flutamide 55例 (80%)、EPM 38例 (55%)、fosfestrol 28例 (41%)、ethinylestradiol 25例 (36%)、DXE 24例 (35%) などが施行されている。前治療に施行された chemotherapy は etoposide や ifosfamide などが使用され、DCT を投与した症例は認めなかった (Table 2)。全生存率と無増悪生存期間は Kaplan-Meier 法で算定した。

結 果

平均施行サイクル数は11サイクル (1～25サイクル)。DCT の減量を必要とした症例は認めなかった。深部静脈血栓を認めた2例はEPMを中止した。糖尿病を有する2例はDXEを1日0.5 mg に減量した。

Table 2. Prior therapy (treatment)

	No	%
LH-RH analog	67	97
Bicalutamide	65	94
Flutamide	55	80
Estramustine	38	55
Fosfestrol	28	41
Dexamethasone	24	35
Ethinylestradiol	20	29
Chlormadinone acetate	19	28
Candesartan cilexetil	10	14
Chemotherapy	10	14
Radiation	7	10
Radical prostatectomy	5	7
Orchiectomy	2	3

Table 3. Efficacy of treatment

PSA decrease		Duration of PSA response in months (range)
≥90%	24 (35%)	14.0 (4.2-38)
≥75%	41 (59%)	11.1 (2.3-38)
≥50%	53 (77%)	10.2 (2.3-38)
Stable disease	9 (13%)	4.2 (1.5-14.3)
Progression	7 (10%)	
Measurable extraosseous disease response		
Complete response	0 (0%)	
Partial response	6 (55%)	
Stable disease	4 (36%)	
Progressive disease	1 (9%)	

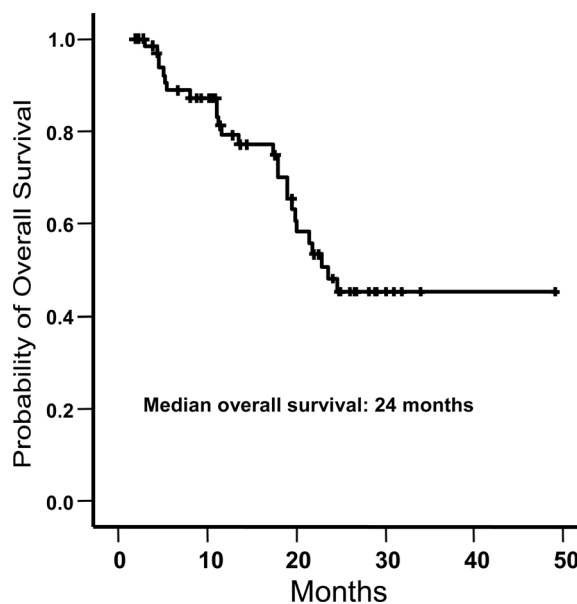
Duration of PSA response[#]: duration between start of treatment and 3 consecutive increases in PSA.

治療結果は Table 3 の通りである。PSA の90%以上の低下は24例 (35%), 奏効期間の中央値は14カ月 (4.2~38カ月), PSA の75%以上低下は41例 (59%), 奏効期間の中央値は11.1カ月 (2.3~38), PSA の50%以上低下は53例 (77%), 奏効期間の中央値は10.2カ月 (2.3~38カ月), PSA の上昇は7例 (10%)であった。骨転移以外で評価可能病変があり, 評価可能であった症例が11例あり, 6例 (55%)がPR, 4例 (36%)がSD, 1例 (9%)がPDであった。

平均観察期間は17.4カ月。25例 (38%)が癌死し, 1例 (1%)が脳出血で死亡した。

無増悪生存期間の中央値は10.2カ月, 全生存期間の中央値は24カ月であった (Fig. 2)。PSA の50%以上低下群は非低下群に比べて有意 (log-rank = 0.0084) に生存率が良好であった。

Grade 3以上の副作用は grade 3のビリルビンの上昇が2例 (3%), grade 3の肝機能上昇が1例 (1%), grade 3の深部静脈血栓症を2例 (3%)に認めた。Grade 3, 4の血液毒性は認めなかった (Table 4)。

**Fig. 2.** Kaplan-Meier curve for the overall survival.**Table 4.** Toxicities

Grade (NCI-CTC)	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Anemia	4 (6%)	0	0
Neutropenia	2 (3%)	0	0
Thrombosis	1 (1%)	2 (3%)	0
Edema	4 (6%)	0	0
Neuropathy	1 (1%)	0	0
Diarrhea	3 (4%)	0	0
Fatigue	10 (15%)	0	0
Bilirubin	1 (1%)	2 (3%)	0
AST, ALT	5 (7%)	1 (1%)	0
Nail change	2 (3%)	0	0
Alopecia	1 (1%)	0	0
Flushing	2 (3%)	0	0
Taste	2 (3%)	0	0

考 察

今回の解析では日本人の HRPC に対して低用量の DCT と EMP, DXE の併用療法は有効で副作用も許容できるものであった。HRPC に対する DCT を用いた大規模研究である TAX327⁵⁾ と SWOG99-16⁶⁾ ではそれぞれ, PSA の50%以上低下は35%と50%, 無増悪生存期間は7.7カ月と6.3カ月, 平均全生存期間は18.9カ月と17.5カ月に、今研究では PSA の50%以上の低下は77%, 無増悪生存期間は10.2カ月, 平均全生存期間が24カ月に良好な結果を得ることができた。しかし, HRPC は通常多数の前治療があり, 患者背景も異なるので単純な比較はできない。

EPM は前立腺癌の cell line の成長を阻害する^{15,16)}。また EPM は DCT との併用で前立腺癌の cell line の成長の阻害に相乗効果も認めている¹⁷⁾。DCT と EPM の併用療法は PSA の低下を50~69%に認め

る^{6,9,11,18-20}). 最近のメタアナリシスでは, HRPC に対して EPM を加えた抗癌剤療法が, 加えない抗癌剤療法に比べて有意に予後を改善していることが報告された²¹).

EMP の投与は心血管障害を増加させることが多い²²). SWOG99-16⁶) では EPM と DCT の併用療法の grade 3, 4 心血管障害は14%と報告されている. Takenaka らは DCT と EPM 併用療法で EPM 560 mg を連日内服するも血栓予防のアスピリン内服で心血管障害は出現していない¹²). Kikuno らは DCT, carboplatin と EPM の 10 mg/kg を連日内服の併用療法でルーチンの抗凝固療法なしで grade 3 以上の心血管障害を認めなかったと報告している¹³). Matsumoto らも DCT と高容量の EPM を間欠投与しているが, 心血管障害が出現しておらず¹¹), 日本人では, EPM による心血管障害は少ない. しかし, 当研究で EPM を短期投与にしたが, 下肢静脈エコーで3人(4%)に深部静脈血栓を認めた. 3人とも grade 1 の下肢浮腫のために下肢静脈エコーを施行し深部静脈血栓が発見された. 1人は治療開始後に下肢浮腫が出現したが, 2人は治療開始前より浮腫を認めていた. HRPC は骨盤リンパ節などの腫大により深部静脈血栓が生じやすい状態にあるため, 治療前より血栓が生じていた可能性がある. 下肢浮腫のある HRPC の患者には積極的に下肢静脈エコーを行う必要があると思われる. また, EPM による消化器症状はよくある症状である²³). 今回のレジメンは EPM の内服が短期間のため grade 3 以上の消化器症状を認めなかった. また, 2症例は EPM 単独療法時には消化器症状で内服を中断したが, 今回のレジメンでは消化器症状なく内服可能であった.

TAX327⁵) では DCT の3週ごとの 75 mg/m² 投与は生存率の延長を認めたが, weekly の投与方法には生存率の延長を認めなかった. しかし, 3週ごとの投与方法は weekly 投与よりも高い好中球減少を認める^{5,24-26}). 特に高齢者では DCT の3週ごとの投与方法は, grade 4 の好中球減少を若い人よりも多く認める²⁷). TAX327⁵) では grade 3 以上の好中球減少は3週ごとに32%, weekly で2%であった. Weekly の DCT 投与は血液毒性が少ない. 日本人においては Naito らが DCT の 70 mg/m² と prednisolone 療法で93%に好中球減少を認め, 41人中23人に減量を必要とした¹⁰). また Soga らは DCT の 70 mg/m² + EPM で73%に好中球減少を認め, 15人中9人に減量を必要としている⁹). DCT を3週ごとに用いた平均施行サイクル数は(最大施行サイクル数の制限のない研究において), Caffo ら⁴)は7サイクル, Eymard ら²⁸)は6サイクル, 日本人では Numata ら²⁹)は7サイクル, Miyoshi ら³⁰)は7サイクル, Soga ら⁹)は5サイクル, Matsumoto

ら¹¹)が3サイクルと報告している. 当研究では平均11サイクル施行されており他の研究より長期であった. 今研究のレジメンでは低用量(25 mg/m²)の DCT を3週ごとに2回(1, 8日目)の投与方法により血液毒性を低下でき, 長期に投与可能であった. この長期投与と, EPM, DXE の上乗せ効果により, 良好な PSA 低下率と生存率がえられたと考えられる.

日本人においては欧米と同量の DCT では, 血液毒性の発現頻度が高い^{9,10,29}). 反対に EMP の心血管系障害の発現頻度は欧米人に比べ日本人は低く^{6,11-13,22}), 比較的 safely に投与ができる. 日本人の HRPC の症例には EPM を併用して, 血液毒性が少なく, 治療効果の高い DCT の使用が有効と考えられる. 今回われわれが行った低用量の DCT と EMP, DXE の併用療法は良好な結果をえられており, 日本人の HRPC に対して1つの有効な治療法になる可能性が示された. 最も有効な DCT の投与量, 投与方法, 併用薬については今後もさらなる検討が必要である.

結 語

日本人の HRPC に対して低用量 DCT と EPM, DXE の併用療法を施行し, 安全で良好な結果を得ることができた. 日本人の HRPC に適している治療法になる可能性が示唆された.

文 献

- 1) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al.: Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* **58**: 71-96, 2008
- 2) Kato H: Cancer statistics in Japan. Foundation for Promotion Cancer Research, Tokyo, 2007
- 3) Pienta K and Smith D: Advances in prostate cancer chemotherapy: a new era begins. *CA Cancer J Clin* **55**: 300-318, 2005
- 4) Caffo O, Sava T, Comploj E, et al.: Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: results of a multicentre, randomized phase II trial. *BJU Int* **102**: 1080-1085, 2008
- 5) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1502-1512, 2004
- 6) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1513-1520, 2004
- 7) Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al.: Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* **17**: 3160-3166, 1999

- 8) Berry WR, Hathorn JW, Dakhil SR, et al. : Phase II randomized trial of weekly paclitaxel with or without estramustine phosphate in progressive, metastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* **3** : 104-111, 2004
- 9) Soga N, Kato M, Nishikawa K, et al. : Intermittent docetaxel therapy with estramustine for hormone-refractory prostate cancer in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* **14** : 130-135, 2009
- 10) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, et al. : Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer : a multicenter Phase II trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **38** : 365-372, 2008
- 11) Matsumoto A, Inoue A, Yokoi S, et al. : Evaluation of docetaxel plus estramustine in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* **16** : 687-691, 2009
- 12) Takenaka A, Yamada Y, Kurahashi T, et al. : Combination chemotherapy with weekly docetaxel and estramustine for hormone refractory prostate cancer in Japanese patients. *Int J Urol* **15** : 106-109, 2008
- 13) Kikuno N, Urakami S, Nakamura S, et al. : E Phase-II study of docetaxel, estramustine, phosphate, and carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* **51** : 1252-1258, 2007
- 14) 西村和郎, 岡 大三, 芝政 宏, ほか : 再燃性前立腺癌に対する低用量ドセタキセル, エストラムスチン, デキサメサゾン併用療法の臨床経験. *日泌尿会誌* **95** : 421, 2004
- 15) Hartley-Asp B and Gunnarson P: Growth and cell survival following treatment with estramustine non-nitrogen mustard, estradiol and testosterone of a human prostatic cancer cell line (DU 145). *J Urol* **127** : 818-822, 1982
- 16) Hartley-Asp B: Estramustine-induced mitotic arrest in two human prostatic carcinoma cell lines DU 145 and PC-3. *Prostate* **5** : 93-100, 1984
- 17) Kreis W, Budman DR and Calabro A: Unique synergism or antagonism of combinations of chemotherapeutic and hormonal agents in human prostate cancer cell lines. *Br J Urol* **79** : 196-202, 1997
- 18) Savarese D, Taplin ME and Halabi O : A phase II study of docetaxel (Taxotere), estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: preliminary results of cancer and leukemia group B Trial 9780. *Semin Oncol* **26** : 39-44, 1999
- 19) Oudard S, Banu E, Beuzeboc P, et al. : Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **23** : 3341-3351, 2005
- 20) Font A, Murias A, Arroyo FR, et al. : Sequential mitoxantrone/prednisone followed by docetaxel/estramustine in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer : results of a phase II study. *Ann Oncol* **16** : 419-427, 2005
- 21) Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, et al. : Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer : a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* **17** : 994-1000, 2007
- 22) Perry CM and McTavish D : Estramustine phosphate sodium. a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drug Aging* **7** : 49-74, 1995
- 23) Kitamura T : Necessity of re-evaluation of estramustine phosphate sodium (EMP) as a treatment option for first-line monotherapy in advanced prostate cancer. *Int J Urol* **8** : 33-36, 2001
- 24) Camps C, Massuti B, Jiménez A, et al. : Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer : a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* **17** : 467-472, 2006
- 25) Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, et al. : A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Cancer* **91** : 1996-2004, 2004
- 26) Gervais R, Ducolone A, Breton JL, et al. : Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* **17** : 90-96, 2005
- 27) ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, et al. : Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol* **23** : 1070-1077, 2005
- 28) Eymard JC, Priou F, Zannetti A, et al. : Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* **18** : 1064-1070, 2007
- 29) Numata K, Miura N, Azuma K, et al. : The preliminary results of docetaxel-prednisolone combination therapy for the Japanese patients with hormone-refractory prostate cancer. *Hinyokika Kyo* **53** : 93-97, 2007
- 30) Miyoshi Y, Uemura H, Nakamura M, et al. : Treatment of androgen-independent, hormone-refractory prostate cancer with docetaxel in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* **10** : 182-186, 2005

(Received on August 31, 2009)
(Accepted on November 10, 2009)