

ホルモン抵抗性前立腺癌に対する Docetaxel, Cisplatin 併用療法の検討

藤浪 潔, 三浦 猛, 滝沢 明利, 長田 裕

神奈川県立がんセンター泌尿器科

COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH DOCETAXEL AND CISPLATIN IN PATIENTS WITH HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Kiyoshi FUJINAMI, Takeshi MIURA, Akitoshi TAKIZAWA and Yutaka OSADA

The Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

We investigated the efficacy of docetaxel and cisplatin for hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Thirteen patients with HRPC were treated with 30 mg/m² docetaxel weekly for 3 weeks and 70 mg/m² cisplatin on day 1. Treatment was repeated every 21 days. They received 2 cycles and were evaluated for the responses to serum prostate-specific antigen (PSA) and tumor size. Ten (77%) of the 13 patients showed a 50% or greater decrease in PSA with a median time to progression of 3 months. One of the 2 patients with measurable soft tissue disease showed a reduction in disease. No severe toxicity of this regimen was observed.

Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin in patients with HRPC was well tolerated and efficacious with a significant decrease in serum PSA and measurable disease.

(Hinyokika Kyo 51 : 5-8, 2005)

Key words : Prostate cancer, Docetaxel, Cisplatin

緒 言

進行性前立腺癌症例の多くは精巣摘除術またはLHRH agonistを中心とした内分泌療法に反応するが、2年以内にホルモン療法抵抗性になる場合が多い。ホルモン抵抗性の状態になると有効な治療は困難な状況となる。

最近このようなホルモン抵抗性前立腺癌に対する化学療法として、docetaxel (DCT) の有効性が報告され、PSAに対する反応性は40~56%とされている¹⁻³⁾

また、肺癌などでは taxan 系と platinum 系の抗癌剤の併用療法の有効性が報告されている⁴⁾

そこで、今回われわれはホルモン抵抗性前立腺癌の症例に対して DCT, Cisplatin (CDDP) 併用療法を行い、その治療成績、安全性を検討した。

対象と方法

対象の選択基準は、1. 前立腺癌であることが組織学的に確認されている患者。2. 前立腺癌であることが告知されている患者。3. 年齢20歳以上80歳未満の患者。4. Performance Status (PS) が0~2の患者。5. LHRH agonist と抗アンドロゲン剤の併用療法 (maximum androgen blockade; MAB 療法) を行っ

たが PSA 値が3回連続上昇し、antiandrogen withdrawal syndrome を除外した患者。その後 estramustine phosphate (EMP), diethylstilbestrol-diphosphate, dexamethasone, 他のレジメンの抗がん剤を投与後 PSA 値の上昇をきたした患者も該当とした。6. 今回の治療に同意が得られた患者。

除外基準は以下の条件とした、1) 好中球数 ≤ 2,000/mm³, 2) ヘモグロビン ≤ 10 g/dl, 3) 血小板 ≤ 10万/mm³, 4) 総ビリルビン ≥ 基準値上限, 5) AST (GOT) ≥ 基準値上限の1.5倍, 6) ALT (GPT) ≥ 基準値上限の1.5倍, 7) クレアチニン ≥ 基準値上限の1.5倍。

治療のプロトコールは DCT 30 mg/m² を1, 8, 15 日目に1時間で点滴静注, CDDP 70 mg/m² を1日目に2時間で点滴静注した。3週間1サイクルで原則的に2サイクル施行した。DCT 投与前に 10 mg の dexamethasone を点滴静注した。骨以外の評価可能病変がある場合は、化学療法前後で CT にて評価した。PSA 値の測定は化学療法後再上昇するまで原則として1カ月ごとに行った。PSA 再上昇するまでは DCT, CDDP 以外の治療は継続した。

中止基準は以下の条件とした。1. 生命危惧となる有害事象、処置または投与延期 減量では対応できない有害事象が発現した場合。2. 患者さんから中止の

Table 1. Patients' characteristics

Case	Age	PS	Initial diagnosis			Pre PSA (ng/ml)	Measurable soft tissue disease	Prior therapy	Analgesic drug	Duration [#] (months)
			Stage	Histology	Gleason					
1	77	1	D2	poor	5+4	75	LN	MAB, DES	NSAID	10
2	56	0	D2	poor	4+4	13	—	MAB, EMP, DES, DEX, MEC, TEC	—	68
3	71	1	C	poor (+ductal)	unknown	170	—	MAB, EMP, DES, RT	NSAID	54
4	69	0	D2	mod	4+4	8.3	—	MAB, DES	—	27
5	66	2	D2	poor	4+4	50	—	MAB, EMP, DES, RT	—	18
6	66	2	D2	poor	4+5	100	—	MAB, EMP	—	14
7	69	1	D2	poor	4+4	260	—	MAB, EMP, DES, DEX	NSAID	16
8	66	1	D2	well	unknown	19	LN	MAB, EMP, DES, DEX, RT	—	52
9	69	1	D2	unknown	unknown	140	—	MAB, DES	opioid	29
10	60	0	D2	poor	5+4	5.9	—	MAB, RT	—	13
11	66	0	D2	unknown	3+4	40	—	MAB, EMP	—	68
12	63	0	D2	unknown	4+3	46	—	MAB, EMP, DES	—	55
13	61	1	D2	poor	5+4	840	—	MAB, EMP	opioid	9

LN: lymph node, MAB: maximum androgen blockade, DES: diethylstilbestrol-di-phosphate, EMP: estramustine phosphate, DEX: dexamethasone, MEC: combination chemotherapy with cisplatin, etoposide and methotrexate, TEC: combination chemotherapy with docetaxel, estramustine phosphate and carboplatin, RT: radiotherapy, NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Duration[#]: duration between the initial diagnosis and the start of docetaxel and cisplatin.

申し出があった場合.

対象は2002年4月より2003年12月に選択基準に該当し、神奈川県立がんセンターでプロトコール通り DCT, CDDP 併用療法を2クール行った13例とした。

患者背景は Table 1 の通りで年齢56~77歳 (median 66歳), 1例のみ導管癌成分を含む症例であった。前治療は MAB 以外に EMP に抵抗性の症例9例 (69%), diethylstilbestrol-di-phosphate に抵抗性であった症例が9例 (69%), これらのどちらかに抵抗性であった症例12例 (92%) であった。また, 1例は MEC 療法 (methotrexate, CDDP, etoposide), TEC (DCT, EMP, carboplatin) 療法などの多剤併

用化学療法後の症例であった。

結 果

治療結果は Table 2 の通りである。このうち2例はクレアチニンの軽度上昇にて2サイクル目の CDDP を80%に減量した (case 7, 8)。

PSA の低下は全例に認められた。PSA 値50%以上の低下は10例 (77%) に認められた。PSA の低下した全13例, PSA が50%以上低下した10例の PSA 値再上昇までの期間は両者とも中央値3カ月 (2~9, 2~4カ月) であった。

骨以外の評価可能病変は2例にリンパ節転移を認められた。2例とも PSA 値は50%以上の低下が認められた

Table 2. Response of PSA and measurable disease, change of analgesic drug and toxicity

Case	Cycles	PSA response (reduction rate)	Duration of PSA response(months)	Response of measurable disease	Analgesic drug	Grade 3/4 toxicity	Prognosis (months)
1	2	CR (99%)	4	PR	stop	—	Alive (24)
2	2	PR (52%)	3	—	—	—	Alive (21)
3	2	NC (24%)	4	—	stop	HGB (G3)	Dead (7)
4	2	CR (76%)	3	—	—	—	Alive (24)
5	2	NC (20%)	2	—	—	HGB (G3)	Dead (19)
6	2	PR (86%)	2	—	—	—	Dead (14)
7	2	PR (62%)	2	—	stop	—	Dead (5)
8	2	PR (58%)	3	NC	—	—	Alive (27)
9	2	PR (95%)	9	—	stop	—	Alive (17)
10	2	CR (73%)	3	—	—	—	Alive (16)
11	2	NC (38%)	3	—	—	—	Alive (16)
12	2	PR (72%)	3	—	—	—	Dead (17)
13	2	PR (88%)	2	—	no change	—	Alive (7)

CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease, HGB: hemoglobin.

が, リンパ節転移への効果は1例がPR, 1例がNCであった。

疼痛にて鎮痛薬を使用していた症例は5例あった。そのうち4例は除痛効果を認め, 鎮痛薬の中止が可能であった。

Grade 3, 4の副作用はgrade 3のヘモグロビンの低下を2例に認めるのみで, grade 3以上の好中球減少, 血小板減少は1例も認めなかった。

考 察

ホルモン療法に抵抗性となった前立腺癌症例に対する有効な治療法はないのが現状である。その中で最近 docetaxel の有効性が報告されている¹⁻³⁾ 単剤における PSA の50%以上の減少は40~56%において認められている。また, DCT と EMP との併用では60~80%の症例で PSA の50%以上の減少を認めている⁵⁻⁷⁾ 今回の DCT と CDDP の併用療法での PSA の50%以上の低下は77%であり, DCT 単剤よりも有効であり, DCT と EMP との併用に匹敵すると考えられる。評価可能病変を有する症例は2例中1例でリンパ節転移の縮小を認め PR となった。評価可能病変に対する効果は DCT 単独療法で33~40%, DCT, EMP 併用療法で50~58%程度あり, 今回の治療法での効果はそれらと比較してほぼ同等と考えられる。疼痛を有していた5例中4例で鎮痛薬の中止が可能であり, 自覚症状に対する効果も十分認められた。

DCT の投与方法として3週間ごとの投与と, 毎週投与の2通りの方法がある。Picus ら²⁾ は3週間ごとの投与方法での grade 3, 4 の好中球減少は43%に認めただのに対して, Berry ら¹⁾, Kojima ら³⁾ の毎週投与方法では3~10%と明らかな相違が認められた。今回のわれわれの方法は DCT は毎週投与方法であり, 副作用としては, grade 3 のヘモグロビンの低下を2例に認めたのみであった。Grade 3, 4 の好中球減少は1例も認めなかった。DCT の投与量は欧米での 36 mg/m² に比べ, Kojima ら³⁾ の報告と同様に 30 mg/m² と若干少なめの量としたことも副作用が少なかった一因かもしれない。今回の CDDP を併用した, DCT 毎週投与は高齢者でも安全な治療法といえる。

今回使用した DCT 以外に Taxan 系抗癌剤として paclitaxel (PTX) がある。ホルモン抵抗性前立腺癌に対する PTX 単剤投与は phase II study で評価可能病変での PR, PSA の50%以上の低下を4.3%に認めるのみであり, さらに, grade 4 の好中球減少を61%に認めたとの報告があり⁸⁾, 有効性があるとはいえない。PTX は EMP との併用においては50%以上の PSA の低下が42~63%⁹⁻¹¹⁾ と DCT, EMP 併用療法と比べ大きな差は認められないが, PTX は過敏症状, 末梢神経障害などの重篤な副作用もあり, DCT

に比べ使用しにくいようである。

Taxan 系抗癌剤と併用する platinum 系の抗癌剤としては CDDP 以外に carboplatin があげられる。Carboplatin は CDDP に比べ腎毒性が少なく, DCT または PTX と EMP との併用で50%以上の PSA の低下が67~100%と良好な成績が報告されている^{12,13)} 今後, EMP を含まない Taxan 系抗癌剤との併用で CDDP と carboplatin の成績を比較する必要はあるかもしれない。

今回のわれわれの対象は全例 MAB 療法抵抗性であり, さらに EMP 抵抗性9例中6例 (67%) で PSA の50%以上の低下が認められた。また, EMP も含めたエストロゲン製剤に抵抗性の症例12例中9例 (75%) で PSA の50%以上の低下が認められた。このように治療の option がきわめて少なくなった EMP やエストロゲン製剤に抵抗性を持った症例でも有効であることが示唆された。今回の13例の検討では PSA の減少率, 再上昇までの期間を予知する臨床病理学的因子は見出すことができなかった。PSA の再上昇までの期間は中央値3カ月であり, DCT, CDDP 併用療法2クールでの有効期間はあまり長くはないようである。しかし, この成績は2クールでのものであり, PSA の再上昇をきたした7例に対して, 再度 DCT, CDDP 併用療法を行ったところ, 全例50%以上の PSA の低下が認められた。DCT, CDDP 併用療法を間欠的に繰り返すことにより生存期間を延長できるかどうかは今後の検討が必要である。

結 語

ホルモン抵抗性前立腺癌症例に対する DCT, CDDP 併用療法は副作用も少なく, PSA 低下, 疼痛緩和の効果の高い治療法であることがわかった。

文 献

- 1) Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, et al.: Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* **28**: 8-15, 2001
- 2) Picus J and Schultz M: Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* **26**: 14-18, 1999
- 3) Kojima T, Shimazui T, Onozawa M, et al.: Weekly administration of docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer: a pilot study on Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* **34**: 137-141, 2004
- 4) James RR: Taxane-platinum combinations in advanced non-small cell lung cancer: a review. *The Oncologist* **9**: 16-23, 2004
- 5) Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, et al.:

- Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* **17**: 958-967, 1999
- 6) Sitka Copur M, Ledakis P, Lynch J, et al.: Weekly docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* **28**: 16-21, 2001
 - 7) Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al.: Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* **19**: 2509-2516, 2001
 - 8) Bruce JR, Beow YY, George W, et al.: Taxol in advanced, hormone-refractory carcinoma of the prostate. *Cancer* **72**: 2457-2460, 1993
 - 9) Hudes GR, Nathan F, Khater C, et al.: Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **15**: 3156-3163, 1997
 - 10) Athanasiadis A, Tsavdaridis D, Athanassiades I, et al.: Paclitaxel (P) and estramustine phosphate (EP) in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC): a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* **20**: 189A, 2001
 - 11) Vaughn DJ, Brown AW Jr, Harker WG, et al.: Multicenter Phase II study of estramustine phosphate plus weekly paclitaxel in patients with androgen-independent prostate carcinoma. *Cancer* **15**: 746-750, 2004
 - 12) Urakami S, Igawa M, Kikuno N, et al.: Combination chemotherapy with paclitaxel, estramustine and carboplatin for hormone refractory prostate cancer. *J Urol* **168**: 2444-2450, 2002
 - 13) Oh WK, Halabi S, Kelly WK, et al.: A phase II study of estramustine, docetaxel, and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor support in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B 99813. *Cancer* **98**: 2592-2598, 2003

(Received on August 6, 2004)

(Accepted on October 12, 2004)

(迅速掲載)