

## 去勢抵抗性前立腺癌に対する Flutamide を用いた アンチアンドロゲン交替療法

高田 剛, 石津谷 祐, 岡田 宜之  
植田 知博, 井上 均, 原 恒男  
市立池田病院泌尿器科

### ALTERNATIVE ANTIANDROGEN THERAPY WITH FLUTAMIDE IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER : A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Tsuyoshi TAKADA, You ISHIZUYA, Takayuki OKADA,  
Tomohiro UEDA, Hitoshi INOUE and Tsuneo HARA  
*The Department of Urology, Ikeda Municipal Hospital*

We analyzed the clinical effects of flutamide (FLT) as a second-line agent for maximum androgen blockade (MAB) in patients with castration-resistant prostate cancer who received bicalutamide (BCL) as the first-line MAB agent. This study included 44 cases with progressive prostate cancer who had relapsed after first-line MAB, with BCL at 80 mg/day. After checking for antiandrogen withdrawal syndrome (AWS), they were given FLT at 375 mg/day as second-line MAB. A partial response (prostate-specific antigen [PSA] decline  $\geq 50\%$ ) and no change (PSA decline of 0-50% or increase  $< 25\%$ ) by second-line MAB with FLT were achieved in 34.1% (15/44) and 25.0% (11/44), respectively. The median duration of PSA response was 8.2 + / - 4.5 months. In multivariate analysis, Gleason score ( $\leq 7$  vs  $\geq 8$ ), the first-line response (CR vs PR + NC), and the second-line response (PR + NC vs PD) were significantly predictive of cause-specific survival from first-line hormonal therapy relapse to cancer death. Our results confirm previous findings that alternative antiandrogen therapy is effective as a second-line hormonal therapy.

(Hinyokika Kyo 57 : 291-295, 2011)

**Key words :** Castration-resistant prostate cancer, Alternative antiandrogen therapy, Flutamide

### 緒 言

1997年 Scher らは前立腺癌をそのホルモン治療に対する感受性の観点から, (1) hormone-naïve, (2) androgen-independent hormone-sensitive, (3) androgen-independent hormone-insensitive の3群に分類することを提唱した<sup>1)</sup>. これらの step を経てホルモン抵抗性が獲得されると考えられるが, 特に (2) の段階においては, 去勢治療に抵抗性となったものの大部分の症例でアンドロゲンレセプター (AR) は発現しており, AR を介した増殖制御機構が維持されているとされる. AR に関わる去勢抵抗性獲得の機序としては様々の報告がなされているが, 特に“AR の突然変異によるリガンド特異性の変化” <http://androgendb.mcgill.ca/> に基づき, 初回 MAB 療法抵抗性となった前立腺癌症例に対するアンチアンドロゲン交替療法の有用性が報告されてきた<sup>2-12)</sup>. AR のリガンド結合領域の遺伝子変異はリガンド特異性に影響し, その変異はアンドロゲン以外にも flutamide (FLT)<sup>13-17)</sup> や bicalutamide (BCL)<sup>18-20)</sup> などの抗アンドロゲン剤によっても活性

化される. そのため休薬による PSA の減少や臨床症状の改善, いわゆる AWS を認める機序の1つと考えられる. AR の遺伝子変異はホルモン治療新鮮例では稀であり, 再燃症例に多く認められ, 初回 MAB 療法後の去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer = CRPC) 症例に対する AWS の確認やアンチアンドロゲン交替療法の有用性を裏付ける証拠となる. 今回われわれは CRPC に対するその治療効果と予後規定因子について検討した.

### 対象と方法

2000年1月から2008年12月までに病理組織学的に前立腺癌と診断され, bicalutamide (BCL) を用いた maximum androgen blockade (MAB) 療法を施行された症例のうち, 去勢抵抗性を獲得後, flutamide (FLT) によるアンチアンドロゲン交替療法を行った44例を対象とした. 患者背景を Table 1 に示す. 全症例で初回 MAB 療法が行われており抗アンチアンドロゲン剤として BLT 80 mg/day が投与された. 去勢方法は medical castration として leuproterin が 54.5% (24/

**Table 1.** Patients characteristics

|                       |                |
|-----------------------|----------------|
| No pts                | 44             |
| Age                   |                |
| Median (range)        | 78 (59-93)     |
| Initial PSA (ng/ml)   |                |
| Median (range)        | 38 (6.1-4,748) |
| No Gleason score (%)  |                |
| 6-7                   | 13 (29.5)      |
| 8-10                  | 31 (70.5)      |
| No T category (%)     |                |
| T2                    | 2 (4.5)        |
| T3                    | 34 (77.3)      |
| T4                    | 8 (18.2)       |
| No N category (%)     |                |
| N0                    | 25 (56.8)      |
| N1                    | 19 (43.2)      |
| No M category (%)     |                |
| M0                    | 17 (38.6)      |
| M1                    | 27 (61.4)      |
| No clinical stage (%) |                |
| C                     | 11 (25.0)      |
| D1                    | 6 (13.6)       |
| D2                    | 27 (61.3)      |
| No castration (%)     |                |
| Medical               |                |
| Leuprorelin           | 24 (54.5)      |
| Goserelin             | 15 (34.1)      |
| Surgical              | 5 (11.4)       |

44)・goserelin が34.1% (15/44) 用いられ, surgical castration は11.4% (5/44) で施行された. 平均観察期間は89+/-21.3カ月であった. 臨床病期診断は1997年 TNM 分類・前立腺癌取扱い規約 (2010年12月第4版)<sup>21)</sup> に準じて行った. なお初期治療として根治治療 (前立腺全摘1例・放射線外照射3例) が実施された症例が4例含まれているが, estramustine phosphate 投与歴のある症例は除外した.

再燃の定義は PSA 3回連続上昇あるいは急峻な上昇により治療変更した場合とし, PSA 3回連続上昇の最初の上昇ポイントあるいは治療変更日を PSA 再燃日とした. AWS は原則として BCL で8週間, FLT で4週間の休薬期間の後に PSA が50%以上低下したものと定義した. 治療効果判定は Suzukiら<sup>10)</sup> の報告に準じ, PSA <4.0 ng/ml を CR とし, PR は治療開始時から PSA 低下  $\geq 50\%$ , NC は治療開始時から PSA 低下 0~50%あるいは PSA 上昇 <25%, PD は治療開始時から PSA 上昇  $\geq 25\%$  とした.

統計学的処理に関して, 疾患特異的生存率・PSA 非再発率の算定には Kaplan-Meier 法を, 2群間の有意差検定には Logrank test を用いた. また独立性の検定は  $\chi^2$  検定を, さらに多変量解析は cox regression

**Table 2.** Results of 1st line MAB (bicalutamide + castration), AWS and 2nd line MAB (flutamide + castration)

|  |             |
|--|-------------|
| 1st line MAB (bicalutamide + castration) |             |
| No PSA response (%)                      |             |
| CR                                       | 32 (72.7)   |
| PR                                       | 11 (25.0)   |
| NC + PD                                  | 1 (2.3)     |
| Response duration mean (months)          | 24.9 ± 43.3 |
| Antiandrogen withdrawal response         |             |
| No positive (%)                          | 5 (11.4)    |
| No negative (%)                          | 39 (88.6)   |
| AWS duration mean (month)                | 5.1 ± 3.3   |
| 2nd line MAB (flutamide + castration)    |             |
| No PSA response (%)                      |             |
| Decline 50% ≤                            | 15 (34.1)   |
| Decline 0-50%                            | 11 (25.0)   |
| PD                                       | 18 (40.9)   |
| Response duration mean (months)          | 8.2 ± 4.5   |

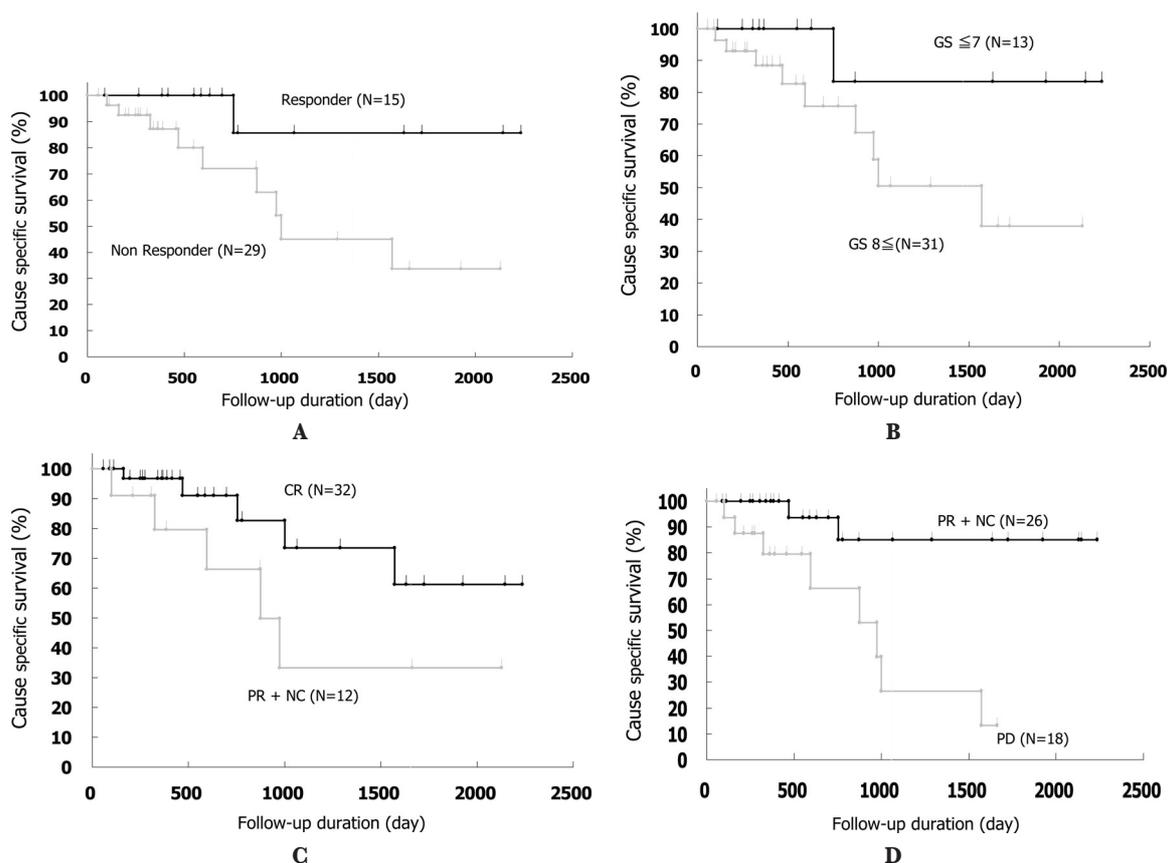
hazard model により行った. なお本臨床研究は retrospective study であり, 当科1施設での検討である.

## 結 果

初回 MAB 療法 (BCL + castration) の治療効果は, PSA response でみると CR 72.7% (32/44)・PR 25.0% (11/44)・NC + PD 2.3% (1/44) であり, 平均奏功期間は24.9+/-43.3カ月であった. 初回 MAB 療法後の AWS は11.4% (5/44) に確認され, その平均持続期間は5.1+/-3.3カ月であった. さらにアンチアンドロゲン交替療法 (FLT + castration) の治療効果は, PR 34.1% (15/44)・NC 25.0% (11/44)・PD 40.9% (18/44) で, 平均奏功期間は8.2+/-4.5カ月であった (Table 2).

初回 MAB 療法再燃後の疾患特異的5年生存率をアンチアンドロゲン交替療法における治療効果別に検討すると, responder (PR) 85.7%・non responder (NC + PD) 33.8% で, responder での有意な予後延長が得られた (p-value = 0.010) (Fig. 1a). 各因子別に検討すると, Gleason score  $\leq 7$  83.3%・Gleason score  $\geq 8$  37.8%, 初回 MAB 療法治療効果 CR 61.2%・PR + NC 33.1%, アンチアンドロゲン交替療法治療効果 PR + NC 85.2%・PD 26.5% でいずれも統計学的有意差が得られた (p-value = 0.030, 0.025, 0.009) (Fig. 1b~d).

また, さらにこの初回 MAB 療法再燃後の疾患特異的生存率に寄与する予後規定因子として, 単変量解析では年齢 ( $\leq 75$  vs  $\geq 76$ )・initial PSA (<50 vs  $\geq 50$ )・Gleason score ( $\leq 7$  vs  $\geq 8$ )・初回 MAB 療法治療効果 (CR vs PR + NC)・AWS (positive vs negative)・アンチ



**Fig. 1.** a: Cause-specific survival curve, from 1st hormonal therapy relapse to cancer death, according to 2nd line hormonal therapy response (PR vs NC + PD). b: Cause-specific survival curve, 1st hormonal therapy relapse to cancer death, according to Gleason score ( $\leq 7$  vs  $\geq 8$ ). c: Cause-specific survival curve, 1st hormonal therapy relapse to cancer death, according to 2nd line hormonal therapy response (CR vs PR + NC). d: Cause-specific survival curve, from 1st hormonal therapy relapse to cancer death, according to 2nd line hormonal therapy response (PR + NC vs PD).

アンドロゲン交替療法治療効果 (PR + NC vs PD)・アンチアンドロゲン交替療法開始時 PSA ( $< 10$  vs  $\geq 10$ )が, 多変量解析では Gleason score ( $\leq 7$  vs  $\geq 8$ )・初回 MAB 療法治療効果 (CR vs PR + NC)・アンチアンドロゲン交替療法治療効果 (PR + NC vs PD) があげられる結果となった (Table 3).

### 考 察

アンチアンドロゲン交替療法の治療効果を評価する

にあたって治療による PSA の低下と疾患特異的生存率が検討されることが多い. 特に本来の endpoint である全生存率あるいは疾患特異的生存率については, その治療効果に起因するとされている<sup>6-12</sup>. 今回の報告でも同様の結果が得られ, 初回 MAB 療法再燃後の疾患特異的 5 年生存率は responder (PR) 85.7%・non responder (NC + PD) 33.8%で, responder での有意な予後延長が得られた (p-value = 0.010) (Fig. 1a).

Suzuki ら<sup>10</sup>)は多施設共同研究で, 初回 MAB 療法後

**Table 3.** Univariate and multivariate analysis of significant predictors of cause-specific survival, from 1st hormonal therapy relapse to cancer death

| Variables   | Univariate analysis | Multivariate analysis     |
|---|---------------------|---------------------------|
|   | p value             | p value (HR 95% CI)       |
| Age ( $\leq 75$ vs $76 \leq$ )                            | 0.041               | 0.283 (0.724 0.548-1.027) |
| Initial PSA ( $< 50$ vs $50 \leq$ )                       | 0.037               | 0.175 (0.623 0.412-1.683) |
| Gleason score ( $\leq 7$ vs $8 \leq$ )                    | 0.03                | 0.041 (0.405 0.216-0.659) |
| 1st line hormonal therapy response (CR vs PR + NC)        | 0.025               | 0.039 (0.395 0.202-0.535) |
| Antiandrogen withdrawal response (positive or negative)   | 0.04                | 0.194 (0.786 0.517-1.138) |
| 2nd line hormonal therapy response (PR + NC vs PD)        | 0.009               | 0.014 (0.253 0.189-0.577) |
| PSA pre 2nd line hormonal therapy ( $< 10$ vs $10 \leq$ ) | 0.038               | 0.098 (0.701 0.482-1.004) |

の再燃 CRPC 症例232例に対してアンチアンドロゲン交替療法を行った結果を報告している。その中で AWS は BCL 中止後に15.5%・FLT 中止後に12.8%認められ、さらにアンチアンドロゲン交替後 PSA の低下は PR 35.8%・NC 25.4%であったとしている。そして多変量解析により antiandrogen withdrawal response (AWR) の存在・初回 MAB 療法の治療効果が CR・アンチアンドロゲン交替療法において responder (PR)・Gleason score 7 以下が疾患特異的生存率に関する予後規定因子としている。われわれのデータでも初回 MAB 療法後の AWS は11.4% (5/44)に確認され、またアンチアンドロゲン交替療法の治療効果は、PR 34.1%・NC 25.0% とほぼ同等の結果であった。予後規定因子に関しては Gleason score 7 以下・初回 MAB 療法の治療効果が CR・アンチアンドロゲン交替療法において responder (PR) があてはまったものの、AWR の存在は関与しない結果となった。

その他の報告からアンチアンドロゲン交替療法の治療効果 (PSA 低下)、疾患特異的生存率に対する予後因子をまとめてみる。治療効果に関して、Miyake ら<sup>7)</sup>は骨転移を認めない症例や初回 MAB 療法が1年以上有効であった症例で、Nishimura ら<sup>8)</sup>は初回 MAB 療法の奏功期間が長期であった症例 (平均20カ月)で、藤本らは<sup>11)</sup>交替療法を PSA 4.0 ng/ml 未満で開始した症例で、アンチアンドロゲン交替療法の PSA 反応が良好であったと述べている。

一方疾患特異的生存率に対しては、Kojima ら<sup>6)</sup>・Okihara ら<sup>9)</sup>は同様にアンチアンドロゲン交替療法に良好な反応を示した症例で有意に生存期間の延長を認めたとしている。

本報告では BCL から FLT へのスイッチを検討したが、FLT から BCL へのスイッチや steroidal antiandrogen (chlormadinone acetate: CMA) と non-steroidal antiandrogen とのスイッチの報告もある。Okegawa ら<sup>12)</sup>は FLT→BCL PR 45.0%・NC 20.0%、BCL→CMA PR 33.3%・NC 0.0%、FLT→CMA PR 0.0%・NC 0.0%、CMA→BCL 33.3%・16.7%、CMA→FLT PR 0.0%・NC 100.0%と論じている。われわれも10例と少ない経験ではあるが、FLT→BCL で PR 40.0% (4/10)・NC 20.0% (2/10) の結果を得ており、さらに重篤な合併症は認められていないことから、特に高齢の症例や抗癌剤に対する予備力の低下した症例に対する寛容な治療選択としての可能性が考えられた。ただし CMA を用いた 2nd line therapy に関しては、Klotz ら<sup>22)</sup>によると前立腺癌死亡率を13%増加させるとされており、その有効性については定かではない。

現在 NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン2010年第1版 www.nccn.org/index.asp: NCCN Clinical Practice

Guidelines in Oncology<sup>TM</sup> Prostate Cancer の中では、去勢後再燃前立腺癌 CRPC に対する救済全身療法について以下のごとく述べられている。無転移症例では、①臨床試験、②経過観察、③アンチアンドロゲン剤の中止 (MAB の場合)、④2次 androgen deprivation therapy (ADT) (アンチアンドロゲン交替療法・副腎酵素阻害剤・エストロゲン製剤) があげられ、有転移症例に対しては、①ドセタキセル3週ごと+ステロイド、②ドセタキセルを含む他のレジメン、③2次 ADT (アンチアンドロゲン交替療法・副腎酵素阻害剤・エストロゲン製剤)、④ミトキサントロン+ステロイド、⑤症候性骨転移に対する緩和的 RT または放射線核種治療、⑥骨転移症例に対するビスフォスフォネート系薬剤があげられている。またホルモン治療に関しては、ADT 施行中に前立腺癌の再燃をみた患者 (去勢後再燃前立腺癌) でも、アンドロゲン受容体の活性は維持されていることから、ADT は継続すべきであることに加え、初回の ADT が失敗に終わった場合も、抗アンドロゲン剤の中止や抗アンドロゲン剤の変更、ケトコナゾール、エストロゲン剤の投与など、様々な戦略が臨床的に有益となる可能性があると言及されている。このようにアンチアンドロゲン交替療法 (2次ホルモン治療) は CRPC に対する治療選択の1つとして位置づけがなされているが、これらの中にランダム化臨床試験において生存期間の延長が実証されているものはまだ1つもないのも現状である。

一方、藤本ら<sup>23)</sup>の九州沖縄地区における再燃性前立腺癌治療の実態—泌尿器科医に対するアンケート調査—にあるように、国内ではすでに約8割の泌尿器科医が1次 MAB による再燃後の2次内分泌療法としてアンチアンドロゲンの追加・変更を行っているという事実もあり、今後特に日本発のさらなる前向き臨床研究が待たれるところである。

## 結 語

BLT を用いた初回 MAB 療法後の去勢抵抗性前立腺癌 CRPC 症例に対するアンチアンドロゲン交替療法の有用性と予後規定因子について検討報告した。

本論文の内容は第98回日本泌尿器科学会総会にて報告した。

## 文 献

- 1) Scher HI, Luebertz C, Kelly WK, et al.: Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* **15**: 2928-2938, 1997
- 2) Scher HI, Zhang ZF, Nanus D, et al.: Hormone and antihormone withdrawal: implications for the management of androgen-independent prostate cancer.

- Urology **47** : 61-69, 1996
- 3) Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, et al. : Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* **175** : 27-34, 2006
  - 4) Scher HI, Steineck G and Kelly WK : Hormone-refractory (D3) prostate cancer : refining the concept. *Urology* **46** : 142-148, 1995
  - 5) Joyce R, Fenton MA, Robe P, et al. : High dose BCL for androgen independent prostate cancer : effect of prior hormonal therapy. *J Urol* **159** : 149-153, 1998
  - 6) Kojima S, Suzuki H, Akakura K, et al. : Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J Urol* **171** : 679-683, 2004
  - 7) Miyake H, Hara I and Eto H : Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* **96** : 791-795, 2005
  - 8) Nishimura K, Arichi N, Tokugawa S, et al. : Effects of flutamide as a second-line agent for maximum androgen blockade of hormone refractory prostate cancer. *Int J Urol* **14** : 264-267, 2007
  - 9) Okihara K, Ukimura O, Kanemitsu N, et al. : Clinical efficacy of alternative antiandrogen therapy in Japanese men with relapsed prostate cancer after first-line hormonal therapy. *Int J Urol* **14** : 128-132, 2007
  - 10) Suzuki H, Okihara K, Miyake H, et al. : Nonsteroidal antiandrogen sequential alternation for prostate cancer study group. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* **180** : 921-927, 2008
  - 11) 藤本直浩, 松本哲朗, 鈴木啓悦, ほか : Maximum androgen blockade 中の PSA 再燃に対する非ステロイド性抗アンドロゲン剤交替療法—NASA-PC 研究会報告を中心に—. *西日泌尿* **71** : 3-10, 2009
  - 12) Okegawa T, Nutahara K, Higashihara E : Alternative antiandrogen therapy in patients with castration-resistant prostate cancer : a single-center experience. *Int J Urol* **17** : 950-955, 2010
  - 13) Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, et al. : Anti-androgens and the mutated androgen receptor of LNCaP cells : differential effects on binding affinity, heat-shock protein interaction, and transcription activation. *Biochemistry* **31** : 2393-2399, 1992
  - 14) Gaddipati JP, McLeod DG, Heidenberg HB, et al. : Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers. *Cancer Res* **54** : 2861-2864, 1994
  - 15) Fenton MA, Shuster TD, Fertig AM, et al. : Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* **3** : 1383-1388, 1997
  - 16) Taplin ME, Bugley GJ, Shuster TD, et al. : Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* **332** : 1393-1398, 1995
  - 17) Suzuki H, Akakura K, Komiya A, et al. : Codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer : relation to antiandrogen withdrawal syndrome. *Prostate* **29** : 153-158, 1996
  - 18) Hara T, Miyazaki J, Araki H, et al. : Novel mutations of androgen receptor : a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome. *Cancer Res* **63** : 149-153, 2003
  - 19) Haapala K, Hyytinen ER, Roiha M, et al. : Androgen receptor alternations in prostate cancer relapsed during a combined androgen blockade by orchiectomy and bicalutamide. *Lab Invest* **81** : 1647-1651, 2001
  - 20) Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, et al. : Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer : Cancer and Leukemia Group B study 9663. *J Clin Oncol* **21** : 2673-2678, 2003
  - 21) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会 : 前立腺癌取扱い規約 (第4版). 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 第4版, 金原出版, 東京, 2010
  - 22) Klotz L : Combined androgen blockade in prostate cancer : meta-analyses and associated issues. *BJU Int* **87** : 806-813, 2001
  - 23) 藤本直浩, 松本哲朗 : 九州沖縄地区における再燃前立腺癌治療の実態—泌尿器科医に対するアンケート調査—. *西日泌尿* **69** : 45-54, 2007

(Received on January 18, 2011)

(Accepted on February 28, 2011)