

去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法後の 休薬期間に関する検討

大西 健太¹, 田中 宣道^{1,2}, 中井 靖¹, 高松 倫己¹
宮本 達貴¹, 富澤 満¹, 清水 卓斗¹, 堀 俊太¹
三宅 牧人¹, 藤本 清秀¹

¹奈良県立医科大学泌尿器科, ²奈良県立医科大学前立腺小線源治療講座

THE RELATIONSHIP BETWEEN PROGNOSIS AND DURATION OF DRUG HOLIDAYS AFTER DOCETAXEL THERAPY FOR CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Kenta ONISHI¹, Nobumichi TANAKA^{1,2}, Yasushi NAKAI¹, Norimi TAKAMATSU¹,
Tatsuki MIYAMOTO¹, Mitsuru TOMIZAWA¹, Takuto SHIMIZU¹, Shunta HORI¹,
Makito MIYAKE¹, and Kiyohide FUJIMOTO¹

¹The Department of Urology, Nara Medical University

²The Department of Prostate Brachytherapy, Nara Medical University

The next treatment strategy after drug holidays following docetaxel (DTX) therapy for patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) is unclear. This study investigated the relationship between the duration of drug holidays and prognosis after DTX therapy. This study retrospectively assessed 26 patients treated with DTX in our hospital. Overall survival duration was significantly longer in the long-term withdrawal group (duration of drug holidays ≥ 6 months) than in the short-term withdrawal group (duration of drug holidays < 6 months) ($P = 0.015$). Similarly, progression-free survival duration was significantly longer in the long-term withdrawal group than in the short-term withdrawal group ($P = 0.008$). The short-term withdrawal group had a significantly lower body mass index ($P = 0.009$) and higher prostate-specific antigen (PSA) ($P = 0.017$) at the initiation of DTX therapy, higher PSA nadir during DTX therapy ($P = 0.009$), and higher PSA at the end of DTX therapy ($P = 0.022$), compared to the long-term withdrawal group. This study suggests that the optimal opportunity to introduce DXT therapy is when the patients with CRPC are physically able to tolerate chemotherapy and their tumor volume remains a lower burden. This may provide a clinical benefit, longer drug holidays, and a better prognosis.

(Hinyokika Kiyō 69 : 269-277, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_10_269)

Key words : Castration-resistant prostate cancer, Docetaxel, Drug holidays

緒 言

去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対してドセタキセル (DTX) 療法は, TAX327 試験で転移性 CRPC 患者の予後延長効果が検証され¹⁾, 現在では CRPC に対するファーストライン化学療法薬として位置づけられている. DTX 療法のサイクル数と予後との関連について, DTX 療法のサイクル数を多く投与可能であった症例が予後良好であったという報告がある²⁾. その一方で, DTX 療法の10サイクルを超える長期継続による生存期間の延長効果については証明されていない³⁾. また, DTX 療法の有害事象である末梢神経障害はドセタキセルの用量依存性に発生し, 不可逆的である^{4,5)}. そこで当科では奏効中であっても以前は10サイクル, 2020年以降は8サイクルを目途に一旦休薬の方針としている. しかし, 休薬後の次治療再開の

タイミングや治療選択に関してエビデンスはない.

今回, DTX 療法後の休薬期間と予後との関連についてレトロスペクティブに検討を行った.

対象と方法

2005年10月から2021年1月までに奈良県立医科大学附属病院で CRPC に対して DTX 療法を108例に施行した. 一般的に DTX 療法は DTX+プレドニゾロン併用療法にて治療が行われるが, 当科では DTX+デキサメサゾン併用療法の有効性と安全性について報告した JMTO (Japan-Multinational Trial Organization) Pca 10-01 試験の結果^{6,7)}から, DTX+デキサメサゾン併用療法を行っている. レジメンは原則として DTX 75 mg/m² を1サイクル3週ごとに投与し, デキサメサゾン 1 mg を連日内服としている. 投与サイクルを以前は10サイクルで一旦休薬していたが, 2020

年以降は8サイクルで休薬している。後治療としては、患者の年齢や全身状態、病勢によるが原則カバジタキセル療法の方針としている。当院で施行したドセタキセル療法108例の投与サイクル数は中央値8（範囲：1～27）サイクルであった。今回、ドセタキセル療法が奏効し、計画的に8サイクルまたは10サイクル後に休薬し、休薬後6カ月以上フォロー可能であった症例26例を対象とした。休薬期間が6カ月以上の症例を長期休薬可能群（17例）、休薬期間が6カ月未満の症例を長期休薬不可群（9例）に分類し検討を行った。休薬期間を、「DTX療法を休薬してから次治療開始までの期間、もしくは次治療開始前に画像上の増悪を認めるまで、またはPSA値がDTX療法開始前の値に戻るまでの期間」と定義した。次治療の内容と

開始のタイミングは休薬後の病勢と患者の全身状態を含めて各主治医が総合的に判断して行った。また、DTX療法休薬後もデキサメサゾンのみ内服を継続している症例に関しては、次治療に移行するまでを休薬期間とした。「DTX休薬後無治療生存期間」はDTX終了後からの休薬期間、「DTX療法開始から次治療を含めた無増悪生存期間」はDTX開始から次治療で病勢悪化を認めるまでの期間と定義する。病勢悪化日はProstate Cancer Working Group (PCWG) 3の定義⁸⁾に沿って、「PSA Nadirから25%以上の上昇かつ上昇幅が2.0 ng/ml以上を認めた日、または画像上の増悪を認めた日」と定義した。群間比較においてカイ二乗検定またはマンホイットニーU検定を用いた。生存率に関する検討は、 Kaplan-Meier法で算出し、有意

Table. Patient characteristics

Variables	Long-term withdrawal group	Long-term non-withdrawal group	P value
	n = 17	n = 9	
Median age at diagnosis, years (IQR)	66 (58, 69)	66 (62, 69)	0.81
Median PSA at diagnosis, ng/ml (IQR)	35 (7.5, 103)	20.9 (11, 33)	0.85
Total Gleason score			
-8, n (%)	10 (58.8%)	5 (55.6%)	0.87
9-10, n (%)	7 (41.2%)	4 (44.4%)	
T stage at diagnosis			
T1-2, n (%)	5 (29.4%)	1 (11.1%)	0.29
T3-4, n (%)	12 (70.6%)	8 (88.9%)	
N stage at diagnosis			
N0, n (%)	12 (70.6%)	6 (66.7%)	0.84
N1, n (%)	5 (29.4%)	3 (33.3%)	
M stage at diagnosis			
M0, n (%)	11 (64.7%)	7 (77.8%)	0.49
M1a-c, n (%)	6 (35.3%)	2 (22.2%)	
Primary treatment			
Radical prostatectomy, n (%)	4 (23.5%)	0 (0%)	0.12
Radiotherapy, n (%)	5 (29.4%)	6 (66.7%)	
Androgen-deprivation therapy, n (%)	8 (47.1%)	3 (33.3%)	
Median time to castration-resistant, month (IQR)	27 (8, 46)	15 (9, 26)	0.61
Median age at initiation of docetaxel, years (IQR)	74 (62, 75)	69 (67, 76)	0.96
Median body mass index at initiation of docetaxel, cm ² /m ² (IQR)	24.5 (22.3, 26.9)	20.2 (19.6, 21.7)	0.009 [†]
Median PSA at initiation of docetaxel, ng/ml (IQR)	5 (2.9, 9.8)	29.7 (17.7, 31.4)	0.017 [†]
Median albumin at initiation of docetaxel, g/dl (IQR)	4.2 (4.1, 4.4)	4.1 (4, 4.4)	0.46
Median lactate dehydrogenase at initiation of docetaxel, IU/l (IQR)	200 (156, 221)	205 (172, 224)	0.53
Median alkaline phosphatase at initiation of docetaxel, IU/l (IQR)	230 (176, 287)	365 (262, 420)	0.063
Metastasis at initiation of docetaxel			
None, n (%)	2 (11.8%)	1 (11.1%)	0.96
Bone metastasis, n (%)	10 (58.8%)	6 (66.7%)	0.7
Visceral metastasis, n (%)	1 (5.9%)	1 (11.1%)	0.63
Median maximum PSA change rate during docetaxel, % (IQR)	-85.8 (-98.7, -77.4)	-81.7 (-90.2, -34.8)	0.17
Median PSA nadir during docetaxel, ng/ml (IQR)	0.48 (0.1, 1.32)	5.17 (1.3, 19.07)	0.009 [†]
Median PSA at the end of docetaxel, ng/ml (IQR)	0.61 (0.1, 1.36)	8.24 (1.3, 1.59)	0.022 [†]

*: Chi-square test, †: Mann-Whitney U test, IQR: Interquartile range, PSA: Prostate-specific antigen.

差の検定にはログランク検定を用いて行った. 統計処理には PASW Statistics 17.0 (SPSS) および Prism software 5.00 (GraphPad Software) を用いた. $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした.

なお, 本研究は当院倫理委員会で承認 (承認番号: 3063) された.

結 果

26例中, CRPC の診断後すぐに DTX を導入した症

例は19例 (73.1%), 新規 AR 標的薬を 1 剤使用してから DTX を導入した症例は 5 例 (19.2%; エンザルタミド 4 例, アビラテロン 1 例), 新規 AR 標的薬 2 剤を使用してから DTX を導入した症例は 2 例 (7.7%; いずれもエンザルタミド後にアビラテロン) であった. 長期休薬可能群, 長期休薬不可群において診断時の年齢の中央値はともに 66 歳で, 診断時の PSA の中央値はそれぞれ 35, 20.9 ng/ml と有意差を認めなかった. 診断時のグリソスコアや転移の有無

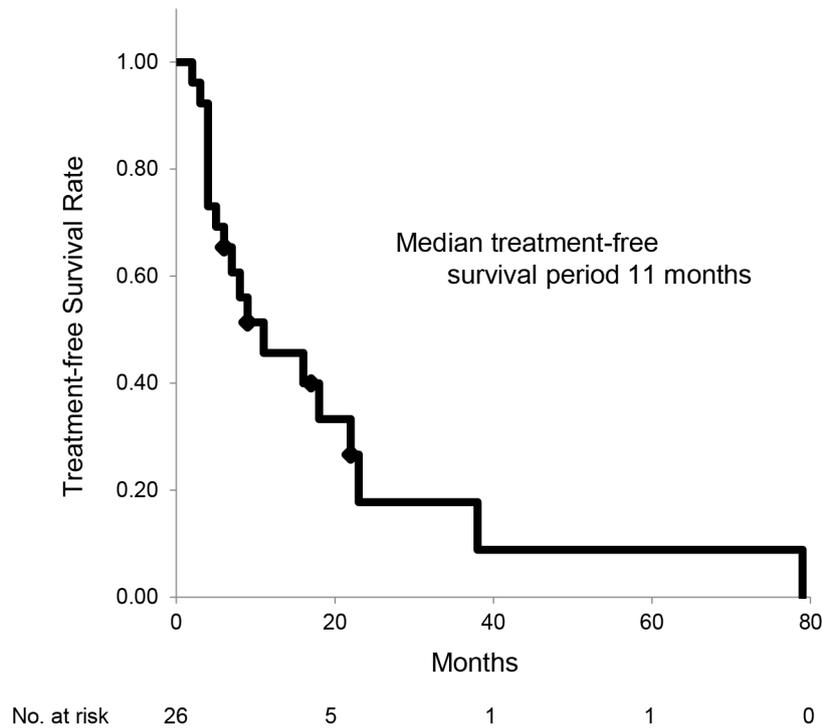


Fig. 1. Treatment-free survival (n = 26).

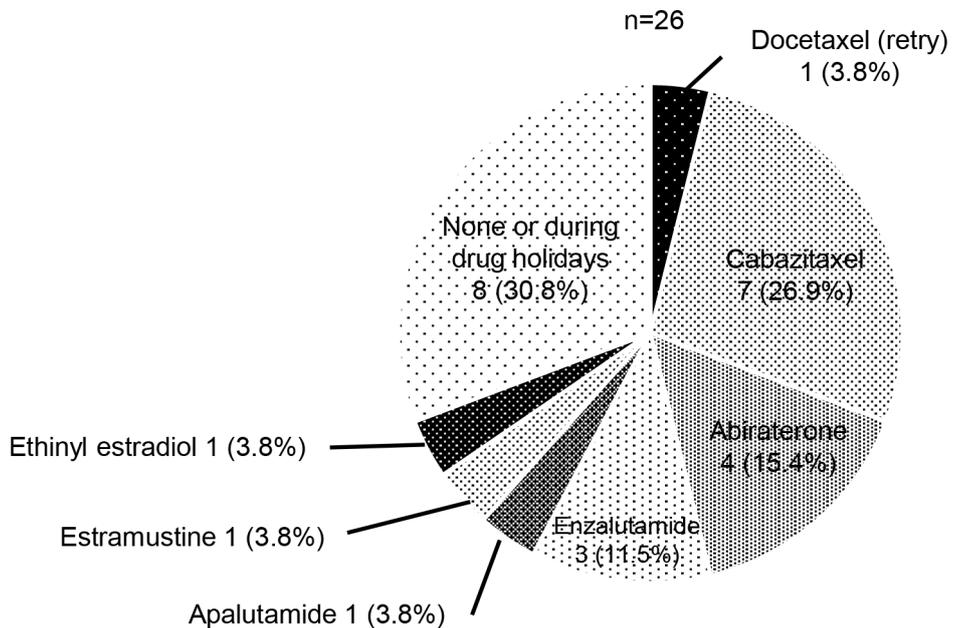


Fig. 2. Next treatment following docetaxel therapy (n = 26).

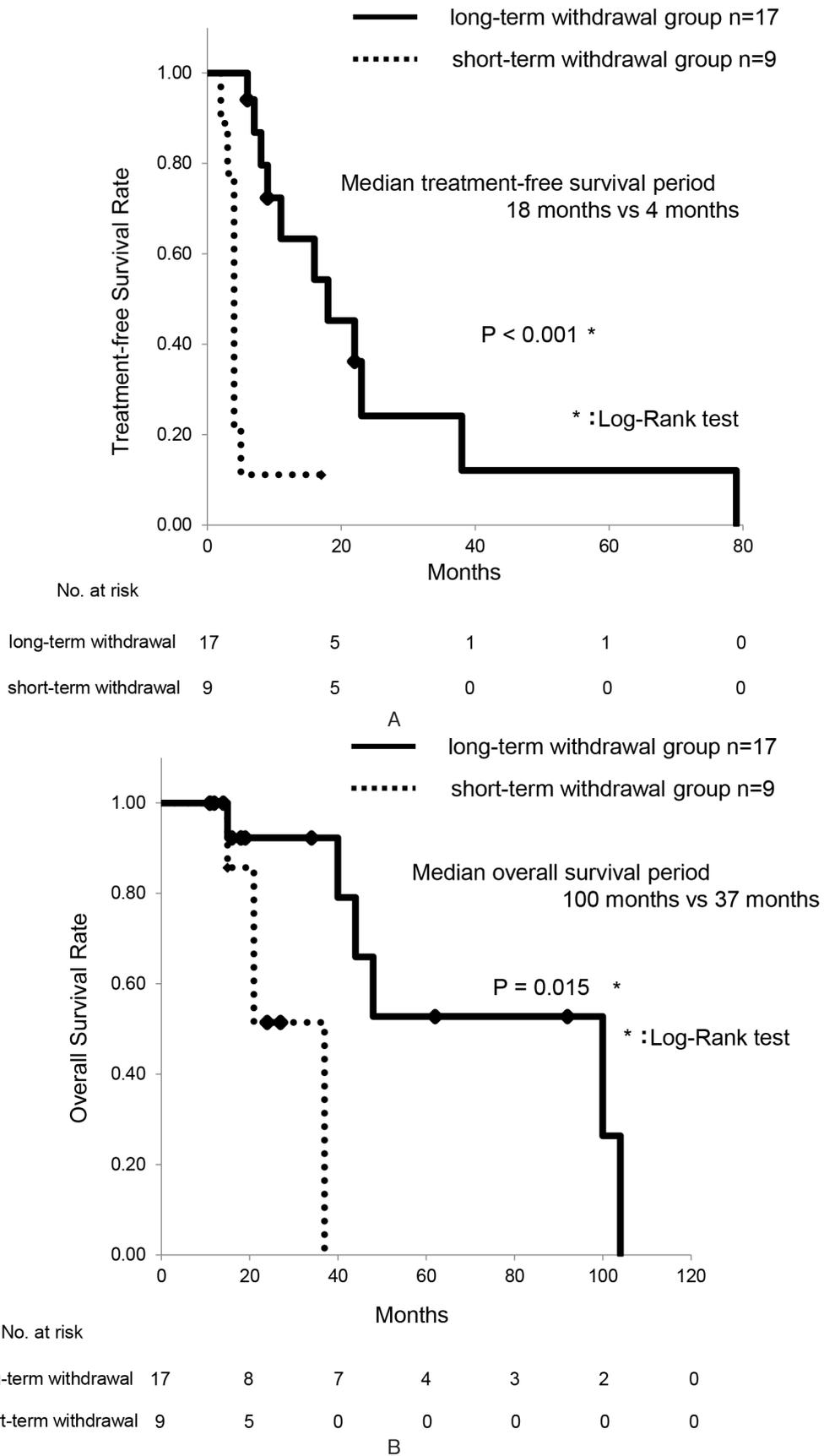


Fig. 3. Comparison of treatment-free survival after administration of docetaxel (A) and overall survival(B) between the long-term (duration of drug holidays ≥ 6 months; n = 17) and the short-term (duration of drug holidays < 6 months; n = 9) withdrawal groups.

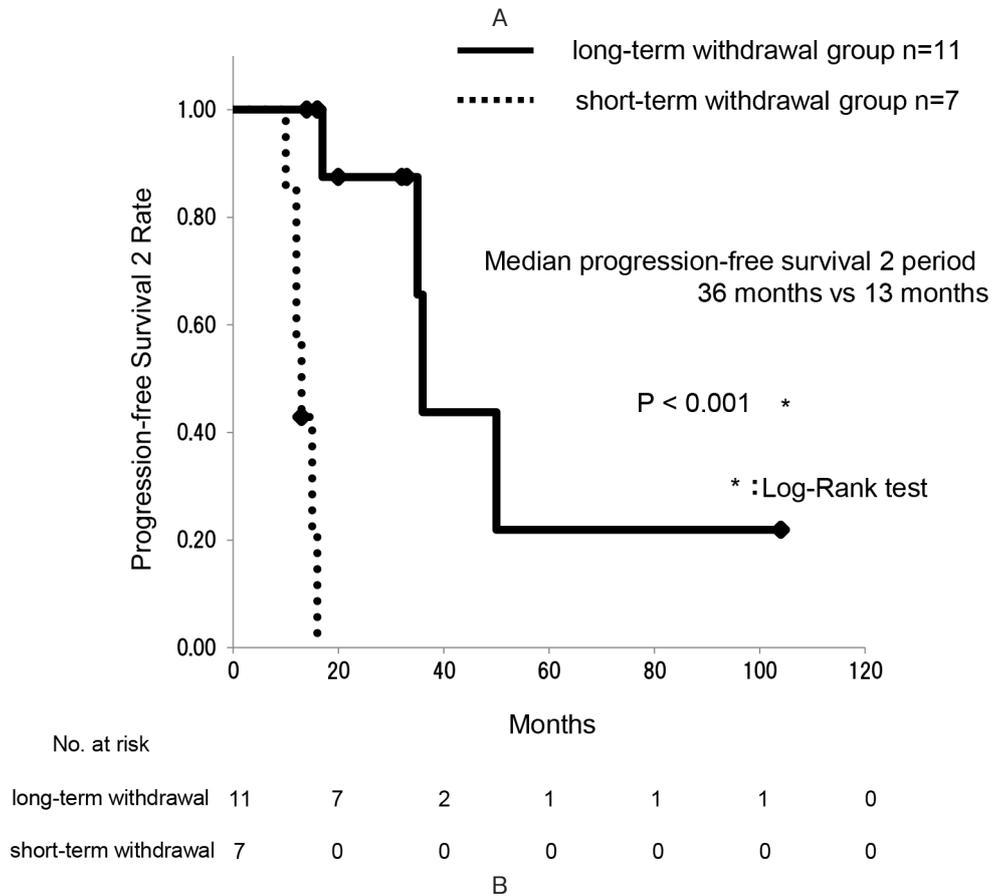
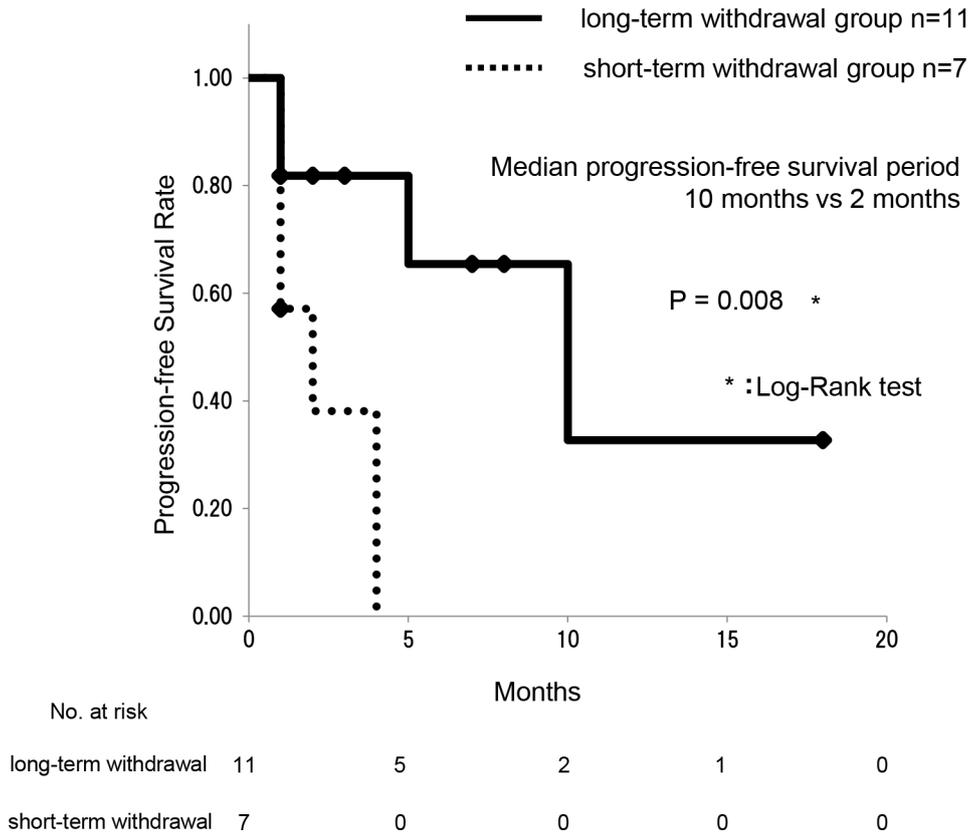


Fig. 4. Comparison of progression-free survival of next treatment (A) and progression-free survival from docetaxel to next treatment (B) between the long-term (duration of drug holidays ≥ 6 months; n = 11) and the short-term (duration of drug holidays < 6 months; n = 7) withdrawal groups.

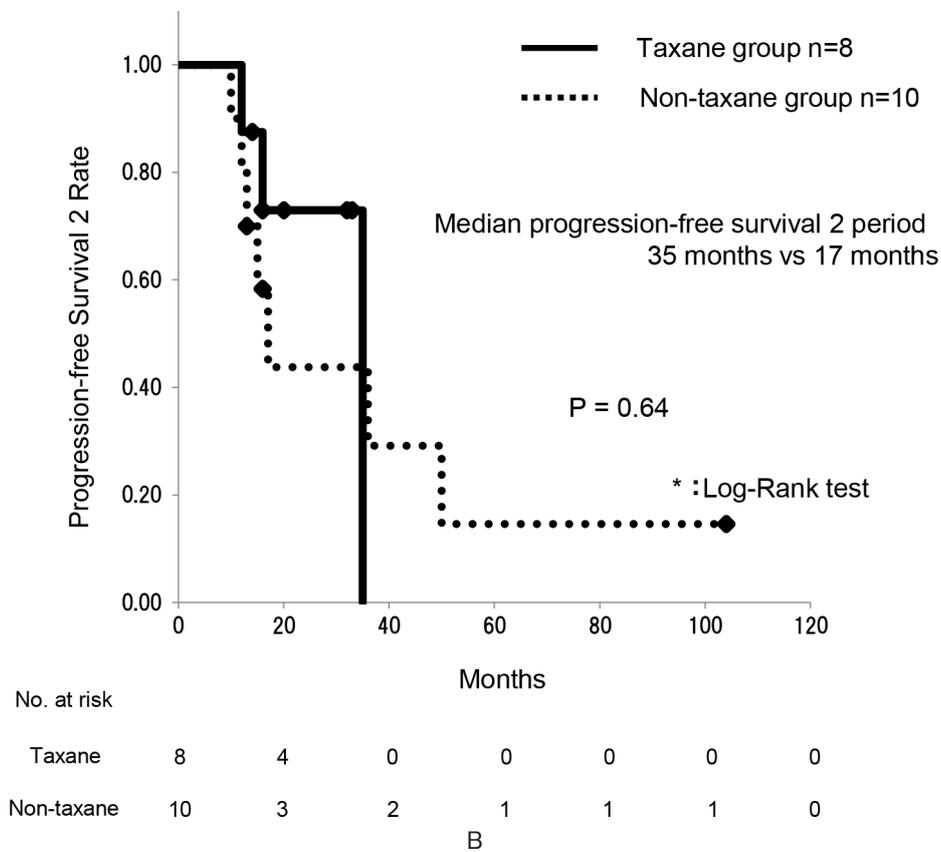
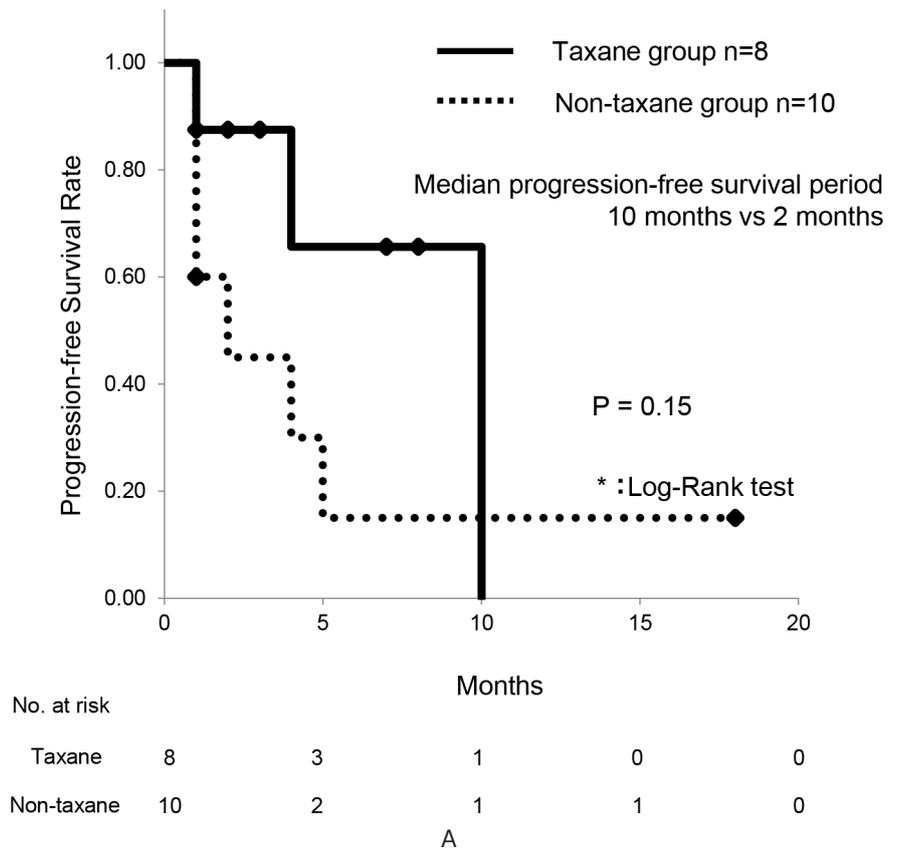


Fig. 5. Comparison of progression-free survival (PFS) of next treatment (A) and progression-free survival from docetaxel to next treatment (PFS2) (B) between the taxane (taxane-based chemotherapy for next treatment; n = 8) and non-taxane (non-taxane-based chemotherapy for next treatment; n = 10) groups.

にも有意差を認めず、ホルモン療法の奏効期間の中央値は、長期休薬可能群、長期休薬不可群でそれぞれ27、15カ月と長期休薬可能群の方が長かったが、有意差は認めなかった ($P=0.61$)。有意な差を認めた項目として、長期休薬不可群は、長期休薬可能群と比較して DTX 療法開始時の BMI が有意に低く ($P=0.009$)、また DTX 療法開始時の PSA 値が高く ($P=0.017$)、さらに DTX 療法中の PSA nadir 値 ($P=0.009$) と DTX 療法終了時の PSA 値 ($P=0.022$) が有意に高かった (Table)。全体 ($n=26$) の DTX 休薬後無治療生存期間の中央値は11カ月であった (Fig. 1)。次治療に移行した症例は18例 (69.2%) で、現在も休薬中の症例は8例 (30.8%) で、休薬期間の中央値は9 (範囲: 6~22) カ月あった。次治療の内容としては、ドセタキセル療法を再開した症例が1例 (3.8%) あったが、カバジタキセル療法が最も多く7例 (26.9%)、続いてアビラテロンが4例 (15.4%)、エンザルタミドが3例 (11.5%)、アパルタミド、エストラムスチン、エチニルエストラジオールが1例 (3.8%) ずつであった (Fig. 2)。

長期休薬可能群と長期休薬不可群において DTX 休薬後無治療生存期間の中央値はそれぞれ18、4カ月であった ($P<0.001$) (Fig. 3A)。さらに、全生存期間に関しては、中央値がそれぞれ100カ月と37カ月と、長期休薬可能群の全生存期間は長期休薬不可群と比較して有意に長かった ($P=0.015$) (Fig. 3B)。また、次治療の無増悪生存期間についても長期休薬可能群と長期休薬不可群で中央値はそれぞれ10カ月と2カ月と有意に長期休薬可能群が長期休薬不可群と比較して長かった ($P=0.015$) (Fig. 4A)。さらに、DTX 療法開始から次治療を含めた無増悪生存期間についても、中央値がそれぞれ36カ月と13カ月と有意に長期休薬可能群が長期休薬不可群と比較して長かった ($P<0.001$) (Fig. 4B)。なお、次治療内容をドセタキセル (再開) またはカバジタキセル療法をタキサン系群 ($n=8$) と新規 AR 標的薬などのその他の治療を非タキサン系群 ($n=10$) に分類して比較したところ、次治療の無増悪生存期間はそれぞれ10、2カ月であったが有意差を認めず ($P=0.15$) (Fig. 5A)、さらに DTX 療法開始から次治療を含めた無増悪生存期間についても、中央値がそれぞれ35カ月と17カ月で有意差は認めなかった ($P=0.64$) (Fig. 5B)。なお、全生存期間についてもタキサン群、非タキサン群でそれぞれ100、40カ月であったが、両群間で有意な差を認めなかった ($P=0.59$)。

考 察

本邦において、CRPC に対する治療選択は、DTX 療法以外にも新規 AR 標的薬やカバジタキセル療法、

ラジウム223など多岐にわたり、近年ではさらにマイクロサテライト不安定性のある症例ではペムプロリズマブ、相同組み換え修復遺伝子異常のある症例では ADP リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害薬などの有効性も示されている^{9,10}。新規薬剤が続々と登場する中においても依然として DTX 療法はガイドライン上 CRPC 治療の中心に位置づけられており^{11,12}、他剤とのシークエンスを含め DTX の使用方法が CRPC 患者の予後を左右すると考えられる。DTX 療法の適切な投与回数に関しては、様々な報告があり、DTX 療法のサイクル数が5~7、8~10、>10サイクルと分類し、予後について検討したところ生存期間の中央値が、22.8、26.9、33カ月と長期継続できた症例が予後良好であり、DTX 療法8サイクル以上継続可能であることが全生存率の独立した予後因子と報告されている²。その他にも DTX 療法の長期継続が生存期間の延長に寄与すると報告¹³⁻¹⁶が散見される。

しかし、その一方で DTX 療法の長期継続に関しては、2つの clinical trial を比較した検討において、DTX 療法を10サイクル完了した166例 (TAX327 試験) と10サイクル以上施行した99例 (CS205 試験) のみを抽出・比較したところ、1年後の生存率がそれぞれ74.6、63.4%と、生存期間に有意差を認めず、10サイクルを超える長期継続の予後延長効果の根拠については不明である³。DTX 療法の投与回数に関しては、一般的に TAX327 試験¹においてサイクル数の上限を10サイクルに設定していることから、実臨床において10サイクルを上限として休薬とする機会が多いと考えられる。また、DTX 療法の有害事象は骨髄抑制、消化器症状、疲労など様々生じるが、その中で末梢神経障害は致命的になることはなくとも日々の生活において患者の QOL を著しく低下させる。DTX 療法の間歇療法に関する報告において、末梢神経障害以外の有害事象は休薬期間中に改善するのに対して末梢神経障害は休薬中に改善せず、持続すると報告されている⁴。Alken らは DTX 療法による末梢神経障害の予防には適切な投与量での中断でしか管理できないと報告している¹⁷。われわれは以前に末梢神経障害がドセタキセルの用量依存性に発生し、その蓄積用量として 675 mg/m^2 、つまり 75 mg/m^2 の投与量において9サイクルで半数にグレード2以上の末梢神経障害がみられ、8サイクルで3分の1の症例にみられることを報告した⁵。そこでこの検討から当科では仮に奏効中であっても以前は10サイクルであったが、2020年以降は8サイクルを目途に一旦休薬の方針としている。しかし、休薬後の次治療再開のタイミングや治療選択に関してエビデンスはない。特に、DTX 投与後の休薬期間について検討された報告は非常に少なく、DTX 療法のリチャレンジについての検討の中で、

DTX が奏効した症例270例において治療終了（中央値8サイクル）後の無増悪生存期間6カ月以上が予後予測因子であった¹⁸⁾。

また、前立腺癌、特に CRPC 患者は、患者の高齢化や低栄養や担癌状態の他にホルモン療法による長期のアンドロゲン抑制状態などからサルコペニアを伴う患者が増加していると考えられる。われわれは以前に CRPC に対するカバジタキセル療法導入患者において、骨格筋量の減少、すなわちサルコペニアが化学療法に対する治療効果予測因子となることを報告した¹⁹⁾。その他にも CRPC においてサルコペニアと予後との関連については報告されている²⁰⁻²²⁾。今回の検討において、DTX 療法終了後の休業期間が長い症例の方が、次治療の無増悪生存期間も含めて予後は良好で、長期休業可能群は長期休業不可群と比較して、ドセタキセル療法開始時の PSA 値が低値で BMI が保たれていた。今回の検討では、骨格筋量については検討できていないが、BMI 低値はサルコペニアを反映している可能性が考えられる²³⁾。また、Armstrong によると、DTX 療法の適切な導入のタイミングとして無症状で腫瘍量が少ない早期の段階と報告している²⁴⁾。つまり、化学療法に耐ええる忍容性があるうちに、また腫瘍量が Lower burden である早期にドセタキセル療法を導入した方が Clinical benefit を得られ、長期の休業期間を獲得し、最終的に良好な予後が得られる可能性が示唆される。

本研究の限界として、まず検討した症例数が少ないことである。イベント数が少なく、多変量解析ができず予後予測因子について検討ができていない。また、CRPC に対する治療が DTX しか選択できなかった時代から新規治療薬を選択可能となった時代まで様々な時代の症例が混在しているため、選択可能な治療薬の偏りが予後に影響を与えた可能性がある。さらに、DTX を導入するタイミングに個人差があり、lead time bias が生じていた可能性がある。最後に、後ろ向きの検討であり、次治療再開のタイミングや治療内容は主治医によって異なる点である。今後、症例を蓄積し、また DTX 療法を含めた CRPC に対する治療方針の画一化したレジメンを策定し、DTX 療法休業後の至適な次治療再開のタイミングや治療選択について検討が必要であると考えられる。

結 語

DTX 療法開始時の PSA が低値で BMI が保たれている症例において休業期間を長く設けることが可能で、全生存率および次治療を含めた無増悪生存率が良好であった。

本論文の要旨は、日本泌尿器腫瘍学会第8回学術集会で発

表を行った。

文 献

- 1) 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
- 2) de Morrée ES, Vogelzang NJ, Petrylak DP, et al.: Association of survival benefit with docetaxel in prostate cancer and total number of cycles administered: a post hoc analysis of the Mainsail Study. *JAMA Oncol* **3**: 68-75, 2017
- 3) Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, et al.: Evaluating the value of number of cycles of docetaxel and prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* **61**: 363-369, 2012
- 4) Kume H, Kawai T, Nagata M, et al.: Intermittent docetaxel chemotherapy is feasible for castration-resistant prostate cancer. *Mol Clin Oncol* **3**: 303-307, 2015
- 5) Nakai Y, Tanaka N, Ichikawa K, et al.: Appropriate number of docetaxel cycles in castration-resistant prostate cancer patients considering peripheral neuropathy and oncological control. *Chemotherapy* **65**: 119-124, 2020
- 6) Tanaka N, Nishimura K, Okajima E, et al.: The efficacy and safety of docetaxel-based chemotherapy combined with dexamethasone 1 mg daily oral administration: JMT0 Pca 10-01 phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* **47**: 247-251, 2017
- 7) Tanaka N, Nishimura K, Okajima E, et al.: Docetaxel-based chemotherapy combined with dexamethasone 1 mg daily oral administration for castration-resistant prostate cancer: long-term outcomes. *Int J Urol* **26**: 797-803, 2019
- 8) Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al.: Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* **34**: 1402-1418, 2016
- 9) Tripathi A, Balakrishna P and Agarwal N: PARP inhibitors in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun* **24**: 100199, 2020
- 10) Turco F, Gillesen S, Cathomas R, et al.: Treatment landscape for patients with castration-resistant prostate cancer: patient selection and unmet clinical needs. *Res Rep Urol* **14**: 339-350, 2022
- 11) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 4, 2019
- 12) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-Limited Update March 2022
- 13) Miyake H, Sakai I, Terakawa T, et al.: Oncological outcome of docetaxel-based chemotherapy for Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol* **31**: 733-738, 2013

- 14) Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. : Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* **21** : 1232-1237, 2003
- 15) Kawahara T, Miyoshi Y, Sekiguchi Z, et al. : Risk factors for metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) predict long-term treatment with docetaxel. *PLOS ONE* **7** : e48186, 2012
- 16) 近沢逸平, 井上慎也, 中澤佑介, ほか : 去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の治療効果・投与継続期間に関する検討. *泌尿紀要* **63** : 351-357, 2017
- 17) Alken S and Kelly CM : Benefit risk assessment and update on the use of docetaxel in the management of breast cancer. *Cancer Manag Res* **5** : 357-365, 2013
- 18) Oudard S, Kramer G, Caffo O, et al. : Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* **115** : 744-752, 2015
- 19) 大西健太, 田中宣道, 堀 俊太, ほか : 去勢抵抗性前立腺癌に対するカバジタキセル療法の治療成績とサルコペニアとの関連についての検討. *泌尿紀要* **68** : 217-225, 2022
- 20) Ohtaka A, Aoki H, Nagata M, et al. : Sarcopenia is a poor prognostic factor of castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel therapy. *Prostate Int* **7** : 9-14, 2019
- 21) Stangl-Kremser J, Suarez-Ibarrola R, Andrea D, et al. : Assessment of body composition in the advanced stage of castration-resistant prostate cancer : special focus on sarcopenia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **23** : 309-315, 2020
- 22) Iwamoto H, Kano H, Shimada T, et al. : Sarcopenia and visceral metastasis at cabazitaxel initiation predict prognosis in patients with castration-resistant prostate cancer receiving cabazitaxel chemotherapy. *In Vivo* **35** : 1703-1709, 2021
- 23) Tsukagoshi M, Harimoto N, Araki K, et al. : Impact of preoperative nutritional support and rehabilitation therapy in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Clin Oncol* **29** : 1698-1706, 2021
- 24) Armstrong AJ and George DJ : Optimizing the use of docetaxel in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **13** : 108-116, 2010

(Received on November 30, 2022)
(Accepted on June 2, 2023)