

エストラムスチン併用ドセタキセル化学療法により 長期の病勢安定が得られた去勢抵抗性前立腺癌の1例

影山 進¹, 岩城秀出^{1,2}, 益田 良賢^{1,3}

吉田 哲也¹, 成田 充弘¹, 岡田 裕作¹

¹滋賀医科大学泌尿器科学講座, ²豊郷病院泌尿器科

³蘇生会総合病院泌尿器科

LONG-TERM DISEASE STABILIZATION BY DOCETAXEL PLUS ESTRAMUSTINE FOR CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: REPORT OF A CASE

Susumu KAGEYAMA¹, Hideaki IWAKI^{1,2}, Yoshikata MASUDA^{1,3},
Tetsuya YOSHIDA¹, Mitsuhiro NARITA¹ and Yusaku OKADA¹

¹The Department of Urology, Shiga University of Medical Science

²The Department of Urology, Toyosato Hospital

³The Department of Urology, Soseikai General Hospital

Chemotherapy with docetaxel (DTX) plus estramustine (EMP) for castration-resistant prostate cancer (CRPC) was started 30 months after the patient, a 65-year-old man, was diagnosed as having advanced prostate cancer cT3aN1M1 (OSS) with an initial PSA of 490 ng/ml. Prostate biopsy specimens revealed moderately differentiated adenocarcinoma, Gleason's sum 4 + 5. He was treated with DTX 30 mg/m² on day 2 and oral EMP 560 mg/day days 1-3 weekly for 3 out of 4 weeks. PSA at start of DTX plus EMP was 81.7 ng/ml, and that after 59 months was 66.6 ng/ml. No objective change in computed tomography and bone scan were observed. He also had no cancer-related symptoms and activity of daily life was good. Chemotherapy was interrupted twice because of pleural effusion and dyspnea by DTX, at 3 and 4 months, respectively, long-term disease stabilization was obtained by this treatment. Other adverse events including interstitial pneumonia, cardiovascular disorders and myelosuppression were not observed. He was maintained on the same chemotherapy. DTX plus EMP chemotherapy is an effective treatment for CRPC patients. Continuing this therapy it is important to survey and control adverse events caused by DTX and EMP carefully.

(Hinyokika Kijo 57 : 203-207, 2011)

Key words : Castration-resistant prostate cancer, Docetaxel, Estramustine

緒 言

去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対するドセタキセル (DTX) 化学療法は、今や標準治療として確立したと言える。われわれは、エストラムスチン (EMP) 併用 DTX 化学療法を5年間にわたり継続し、長期の病勢安定を得ている症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 65歳, 男性

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし。

入院理由 : 化学療法導入

現病歴 : 2003年5月, 肉眼的血尿にて受診。精査で PSA 490 ng/ml と高値のため前立腺生検を行い中分化腺癌, Gleason score 4+5 が検出された。CT で左内腸骨リンパ節転移 (1.5 cm), 骨シンチで多発骨転移を

認め, T3aN1M1b, 病期 D2 と診断した。同年7月, フルタミドと LHRH アナログによる MAB 療法を開始し順調に PSA は下降したが, 同年12月, 肝機能異常のためビカルタミドに変更した。2004年9月に PSA 8.6 ng/ml を nadir として再上昇し始め, 同年11月, PSA failure と診断。PSA 10.0 ng/ml 時点でビカルタミドを中止し, わずかに antiandrogen withdrawal 現象 (PSA 8.90 ng/ml) を認めたが, すぐに再上昇した。2005年4月, EMP 560 mg/日を開始したが, 一時的な PSA の低下しか見られなかった。同年10月, デキサメサゾン 1 mg/日を開始したが, 顔面紅潮などにより2カ月で中止。2006年1月, PSA 81.7 ng/ml 時点で DTX 化学療法導入のため入院となった。

血液・生化学検査 : 異常なし。

画像所見 : 腹部 CT で左内腸骨リンパ節腫大, 骨シンチで第4胸椎, 左右肋骨, 左仙腸関節, 右上顎骨に

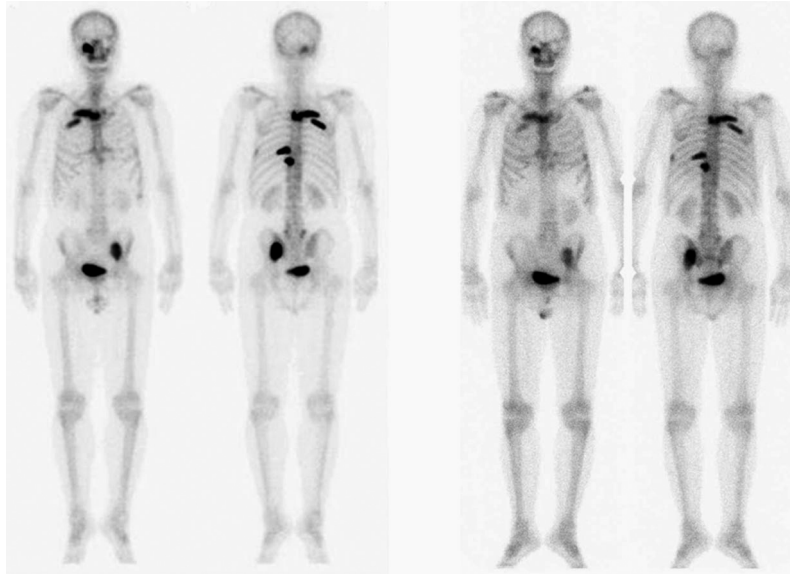


Fig. 1. Left) Bone scintigraphy before chemotherapy revealed multiple hot spots. Right) No new lesion was shown 5 years after induction of chemotherapy.

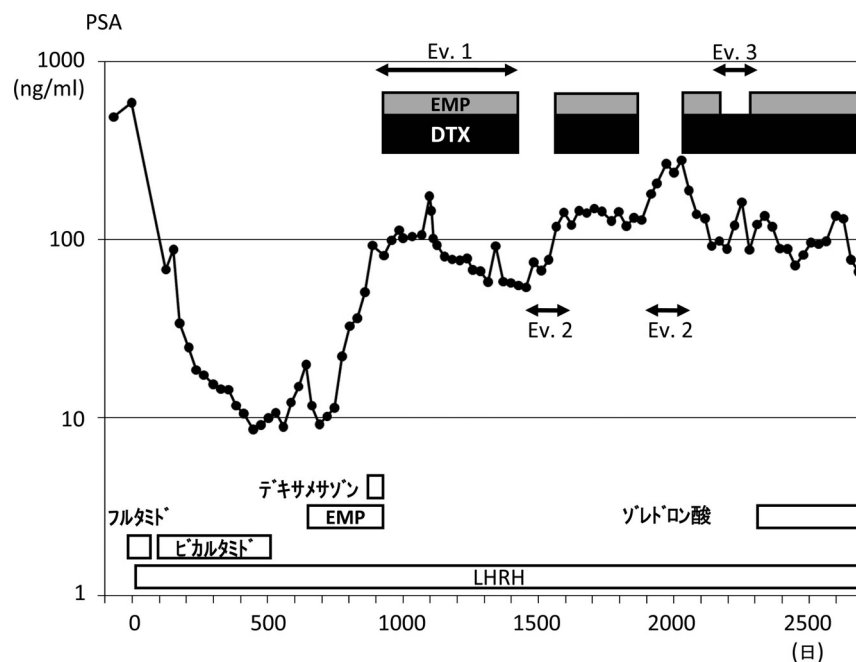


Fig. 2. Chronological changes of PSA values according to treatment. Ev.: clinical event.

集積を認めた (Fig. 1).

治療経過 (Fig. 2): レジメンは4週間を1コースとし, EMP 560 mg/日を day 1~3, 8~10 および15~17 に内服, day 2, 9 および16にデキサメサゾン 8mg を前投与し DTX 30 mg/m² (54 mg) を投与した. 1コース終了後に外来治療に切り替えた.

治療開始後, PSA 増加率は低下したものの大幅な減少に転じることはなかった. 臨床症状の悪化が見られないため化学療法を続行したところ, 6カ月目を境に減少に転じた. 導入から18カ月目に PSA は 54.12 ng/ml まで減少したが, この頃に労作時呼吸困難を自

覚した. 胸部X線では両側胸水を認めたが, 間質性肺炎像はなかった (Fig. 3). この時点での DTX 総投与量は 3,186 mg であった. 直ちに DTX, EMP とも休薬とし, フロセミド 40 mg/日とスピロノラクトン 25 mg/日投与を開始した. 速やかに呼吸困難は軽快し胸水が減ったものの, 完全消失には至らなかった. その間 PSA が再上昇したため, 利尿剤併用下に化学療法を再開し PSA 上昇は抑制された. DTX の1回投与量を 50 mg に減じたが, 3週投与1週休薬のスケジュールは継続した. 再開から9カ月後, 再び胸水が増えたため2回目の休薬となった (DTX 総投与量



Fig. 3. A chest X-ray film showed bilateral pleural effusion.

4,536 mg). 4カ月間の休薬で呼吸器症状は消失したが, PSA が267.2 ng/ml まで増加したため治療を再開した. 投与スケジュールは隔週投与とした.

その後, 少量の胸水はあるものの投与継続可能で, 42カ月目には PSA 88.78 ng/ml までに低下した. 胸水減少を目的として EMP を中止してみたが休薬後に PSA は上昇し, わずか2カ月で162.9 ng/ml まで倍増した. そこでEMPを再開したところ, PSA は速やかに減少した. 46カ月目からは骨関連事象予防目的でゾレドロン酸を開始, さらに PSA 漸減が見られた. DTX 導入から59カ月経った現在, PSA 66.6 ng/ml となり, CRPC による症状がないまま治療継続中である. なお, DTX 総投与量は2010年11月時点で7,200 mg 超に達しているが, 化学療法中の全経過における骨髓抑制はヘモグロビンおよび血小板減少が grade 1 のみで, 白血球減少は認めていない.

考 察

2004年発表の TAX327 と SWOG9916 の2つの大規模臨床試験により CRPC に対する DTX の有効性が示され, 欧米では DTX を中心とした化学療法が標準治療となった^{1,2)}. 本邦においても, とくに前立腺癌への保険適応後より DTX は CRPC の第一選択薬と位置づけられている. われわれも2004年から DTX による治療を多数行ってきた. DTX による化学療法の導入は CRPC 患者の生存期間を有意に延長したものの, 平均無増悪生存期間は1年未満, 平均全生存期間は20カ月前後と短い³⁾. 最近, 追加報告された TAX327 試験では3年および5年生存率はそれぞれ20%未満および10%未満となっており⁴⁾, 新規抗癌剤の導入を経てもなお, 長期の癌制御が困難であるのが現状である. 幸いにもわれわれは, 5年にわたり PSA 値がほぼ横ばいで経過し, 全身状態が悪化することなく経過している1例を経験した. わずか1例ではあるが長きにわたる治療期間を通じて, DTX +

EMP 療法における興味深いイベントをいくつか経験した. 本治療に関する文献的知見をもとに各イベントを考察する.

1. PSA surge/flare-up (Fig. 1 中 Ev. 1)

自験例では DTX 導入後から2カ月間 PSA 値が微増し続け, 一旦安定した後, 6カ月目に PSA が再上昇し治療前値の215% (81.7→176 ng/ml) となった. しかしながら, その後下降が始まり, 治療開始1年後には治療前 PSA 値の71% (57.9 ng/ml) にまで低下した. この間, 癌の増悪による臨床症状はまったく認めず, 全身状態は良好であったため, PSA 値の変動はあったものの投薬内容を変えずに治療してきた. 近年, DTX 導入初期の PSA 一過性上昇として “PSA surge/flare-up” が報告されている^{5,6)}. 文献報告例25例をまとめた Neilus らの論文によれば, PSA surge/flare-up は DTX 導入例の7.6~13.6%に見られ, 最長8週間にわたり PSA 上昇が認められたとしている⁵⁾. その後 PSA はピーク値の63.3~96.8%に下降している. PSA surge/flare-up が見られた症例の予後は, 見られなかった症例の予後と変わらず, 生存に関する negative impact はないとされている. 自験例では6カ月にわたり PSA が上昇し続け, Neilus らの報告と比べて長期であり, この経過を PSA surge/flare-up と呼ぶべきでないかも知れない. しかしながら, 経過中, 同一レジメンで DTX を投与し続けているうちに PSA の持続的な減少に至ったこと, PSA 変動時の臨床症状の変化を欠くこと, などからすると自験例も PSA surge/flare-up に類似した経過と思われる.

2. 胸水貯留 (Ev. 2)

治療開始から1年6カ月目に DTX に特異的とも言える有害事象をはじめて経験した. この時点で DTX の総投与量は3,000 mg 超に達していた. Trudeau らによれば投与総量が400 mg/m² を超えると50%以上に浮腫が出現するなど, 体液貯留のリスクがきわめて高くなることが報告されている⁷⁾. DTX の休薬とともに利尿剤投与を行い対処可能であったが, 胸水の完全消失には至らなかった. 3カ月間の休薬により, 労作時呼吸困難も消失したことから化学療法を再開した. 治療再開後, 再び PSA 上昇の抑制が見られ, 治療効果が再確認できた. その後も同様の経過を経験し, 再現性を持って再投与の有効性を認めた. 長期の DTX + EMP 療法では胸水などの体液貯留症状が用量規制因子の1つと考えられ, 休薬や減量, 利尿剤併用などの対症療法を考慮すべきと思われる.

3. EMP との併用 (Ev. 3)

Savarese らが DTX と EMP, ヒドロコルチゾンとの3剤併用により良好な成績を示すなど, EMP との併用療法が数多く報告されてきた⁸⁾. DTX への EMP 併用が有用であるとする報告がある一方で, 治療的利益

がないとする報告もあり、EMP の併用は必ずしも確立されたものではない⁹⁻¹¹⁾。また、循環器合併症の恐れから EMP 併用に賛成しないとする報告もある¹²⁾。連日投与を控え、DTX 投与に合わせて1～5日間の投与にとどめて有害事象を防止する試みもある^{2,13)}。自験例も EMP 連用による血栓症や浮腫などのリスクを軽減するために、DTX 投与前日から翌日までの短期投与とした。それでもなお2度にわたり化学療法の休止を余儀なくされる胸水を認めたため、DTX 投与を継続するためにも体液貯留をもたらし可能性のある EMP の中止を行った。しかしながら EMP 中止直後より PSA の急上昇が続き、2カ月で PSA 値が倍増した。そこで EMP を再開したところ速やかに中止前値にまで低下した。CRPC における多剤併用化学療法における EMP の意義を検討したメタアナリシスでは EMP を加えたレジメンの方が EMP を用いないレジメンよりも有意に予後改善に寄与すると示されているが¹⁴⁾、自験例においてもまた EMP が抗癌作用に少なからず寄与している可能性が示唆された。

4. DTX の投与量、スケジュール

DTX 国内第Ⅱ相臨床試験は 70 mg/m² で行われたものの¹⁵⁾、TAX327 と同量の 75 mg/m² が承認用量として決定された。高齢患者の多い前立腺癌では 75 mg/m² の最高用量では骨髄抑制発生の恐れがあることから、本邦では 50～70 mg/m² に減じて投与している施設も散見される。われわれは現在 70 mg/m² 3 週毎を初期標準用量としているが、DTX 導入当初は高用量による有害事象を避け、治療忍容性を高める目的で DTX 30 mg/m² 週 1 回で 3 週間投与し、4 週間目を休薬するレジメンを行った。Dose intensity としては 75 mg/m² 3 週ごととほぼ同じであるが、諸家の報告と同様に 1 回投与量が低用量では満足いく奏効率が得られなかった。自験例でも途中で高用量への変更を考慮したが、胸水貯留が見られたため、むしろ dose intensity を下げて長期的投与を目指すこととした。PSA <0.2 ng/ml まで達するような著効症例では化学療法の一時終了も可能だが、自験例のような病勢安定しか得られない場合には、継続的投与を第一目的とした modification が重要ではないかと思われる。

自験例の総投与量は 7,200 mg (4,000 mg/m²) 以上になり、例を見ない量に上っている。文献的に総投与量を明記しているものは少ないため、論文上の最大投与回数を full dose 投与と換算すると 700～1,960 mg/m² 程度が報告されている^{1,15,16)}。今後、長期投与症例の増加に伴い蓄積投与量と有害事象発生率との相関も、明らかにすべき課題であると思われる。

自験例ではホルモン療法奏効期間が2.5年であるのに対し CRPC 転化後の期間が5年となり、DTX 導入後の方が主たる治療期間となっている。CRPC 転化

後の治療が残されたわずかな治療機会とされた時代はすでに過去のものとなりつつある。CRPC に対する DTX 療法が、今後しばらく標準治療として続けられるであろうことに異論を挟む余地はない。しかし、併用薬、投与レジメン、間歇投与など、DTX 治療の最適化は解決すべき今後の課題である。DTX が長期奏効する症例は今後も多く経験すると思われ、post-DTX 治療の確立が不十分な現在では、やはり DTX が最後の砦とならざるを得ない。個々の症例において最大の有効性を引き出しながらも有害事象をコントロールし、継続的に本療法を行うための工夫が必要と思われる。

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) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1513-1520, 2004
- 3) 鳥居 徹, 赤座英之: ドセタキセル. *Urol View* **7**: 63-69, 2009
- 4) Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* **26**: 242-245, 2008
- 5) Nelius T and Filleul S: PSA surge/flare-up in patients with castration-refractory prostate cancer during the initial phase of chemotherapy. *Prostate* **69**: 1802-1807, 2009
- 6) Sella A, Sternberg CN, Skoneczna I, et al.: Prostate-specific antigen flare phenomenon with docetaxel-based chemotherapy in patients with androgen-independent prostate cancer. *BJU Int* **102**: 1607-1609, 2008
- 7) Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins BP, et al.: Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* **14**: 422-428, 1996
- 8) 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 of CALGB 9780. *J Clin Oncol* **19**: 2509-2516, 2001
- 9) 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
- 10) Caffo O, Sava T, Comploj E, et al.: Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemo-

- therapy for hormone-refractory prostate cancer : results of a multicentre, randomized phase II trial. *BJU Int* **102** : 1080-1085, 2008
- 11) Maechiels JP, Mazzeo F, Clausse M, et al. : Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **26** : 5261-5268, 2008
- 12) Armstrong AJ and Carducci MA : Chemotherapy for advanced prostate cancer : results of new clinical trials and future studies. *Curr Oncol Rep* **7** : 220-227, 2005
- 13) Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, et al. : Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate cancer. *Cancer* **94** : 1457-1465, 2002
- 14) 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* **8** : 994-1000, 2007
- 15) 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
- 16) Miura N, Numata K, Kusuhashi Y, et al. : Docetaxel-prednisolone combination therapy for Japanese patients with hormone-refractory prostate cancer : a single institution experience. *Jpn J Clin Oncol* **40** : 1092-1098, 2010
- (Received on August 16, 2010)
(Accepted on November 26, 2010)