

急速な病勢進行を認めるもカルボプラチン・ パクリタキセル投与にて長期寛解が 得られている前立腺癌の1例

砂田 拓郎, 小林 恭, 柴崎 昇, 岡田 能幸
根来 宏光, 寺田 直樹, 山崎 俊成, 松井 喜之
井上 貴博, 神波 大己, 小川 修
京都大学医学部附属病院泌尿器科

A CASE OF RAPIDLY PROGRESSIVE METASTATIC CASTRATION- RESISTANT PROSTATE CANCER : DURABLE CONTROL BY EARLY INDUCTION OF CARBOPLATIN AND PACLITAXEL

Takuro SUNADA, Takashi KOBAYASHI, Noboru SHIBASAKI, Yoshiyuki OKADA,
Hiromitsu NEGORO, Naoki TERADA, Toshinari YAMASAKI, Yoshiyuki MATSUI,
Takahiro INOUE, Tomomi KAMBA and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Hospital

A 60-year-old man visited the previous hospital with difficulty of urination in July 2004. Serum prostate specific antigen (PSA) was 5.4 ng/ml and he was diagnosed with prostate adenocarcinoma, Gleason Score 4 + 4 = 8, cT1cN0M0. Although radical prostatectomy was recommended, he refused any treatment and never visited that hospital again. He was admitted to our hospital for exacerbation of dysuria with anal pain newly appeared in March 2005, when it was found that his disease had progressed to cT4N0M1b (thoracic spine, sacroiliac joint and ischium). Serum PSA decreased and the primary lesion shrunk after androgen deprivation therapy (ADT), whereas the left ischial lesion enlarged and serum carcinoembryonic antigen (CEA) and alkaline phosphatase (ALP) were elevated. For the castration-resistant progression, 30 Gy of local irradiation to the left ischial lesion and systemic chemotherapy with carboplatin (CBDCA) and paclitaxel (PTX) were administered, which led the patient to complete radiological and biochemical remission. The chemotherapy was discontinued in 2009 after the 18th course, and then ADT was also discontinued in 2010. The patient remains free from radiological or biochemical evidence of disease at the latest follow up in December 2014.

(Hinyokika Kyo 61 : 369-373, 2015)

Key words : Castration-resistant prostate cancer, Chemotherapy

緒 言

骨転移を有する前立腺癌はしばしば内分泌療法 (ADT) への抵抗性を示し, その場合の予後は悪く長期生存は稀である. そのような症例には抗癌化学療法が適応となるが, 近年早期に ADT と抗癌化学療法を併用することが予後の改善をもたらすことを示唆する研究結果が報告されつつある. 今回われわれは早期に去勢抵抗性となるも, 集学的治療により長期寛解, 長期生存が得られている1例を経験したので, 文献的考察を交えて報告する.

症 例

患 者 : 60歳, 男性
主 訴 : 排尿困難
既往歴 : 54歳 メニエール症候群, 急性膵炎

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 排尿困難を主訴に前医を受診, 2004年7月に前立腺生検を施行し前立腺癌 cT1cN0M0, PSA 5.4 ng/ml, グリソンスコア (GS) 4 + 4 = 8 と診断された. 根治手術を勧められるも通院を自己中断し放置していた. しかし2005年3月になり排尿困難が増悪, 肛門部痛も出現したため当科を紹介受診, 疼痛コントロール目的で入院となった.

入院時現症 : 身長 170.3 cm, 体重 69.3 kg, バイタルサインに特記すべき異常はなし. 直腸診では前立腺全体に硬結を触知した.

検査所見 : 血算・生化学検査に異常所見なし. 血清総テストステロン 134.7 ng/dl (基準値 : 131~871).

腫瘍マーカー : PSA 58.5 ng/ml (<4), ALP 399 IU/l (115~359), CEA 7.6 ng/ml (0.0~5.0).

持参標本病理組織診 : 2/6カ所から GS 4 + 4

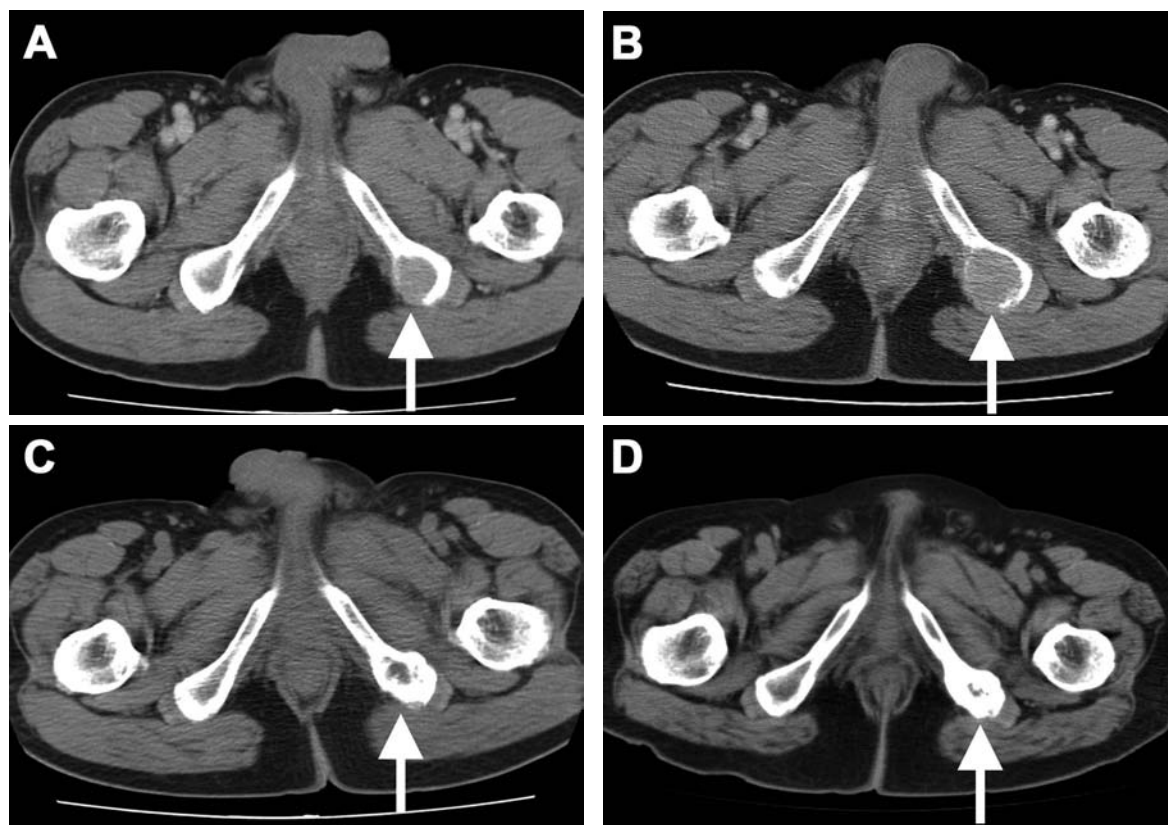


Fig. 1. Pelvic CT scan images. A; pretreatment. B; after androgen-deprivation therapy alone, C; after 30 Gy irradiation to ischial lesion and 4 courses of CBDCA + PTX systemic chemotherapy. D; latest (4 years after discontinuation of ADT).

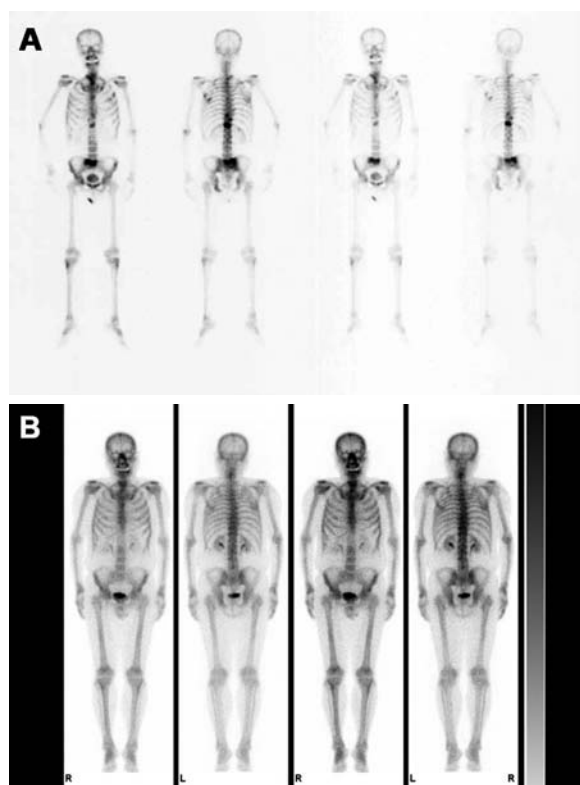


Fig. 2. ^{99m}Tc -bone scan images. A; pretreatment. B; latest (4 years after discontinuation of ADT).

(highest) の adenocarcinoma (切片中 3 mm/13 mm, 4 mm/14 mm) を認めた。

画像検査：胸腹部造影 CT 検査では前立腺の右背側で被膜外・直腸浸潤を認めた。また、左坐骨に 2.3 cm の腫瘍を認め (Fig. 1A), Th11/12, S1, 右腸骨に硬化性病変を認めた。骨シンチでは Th 11/12, S1, 右腸骨に取り込みは有るものの、左坐骨病変は取り込みを認めなかった (Fig. 2A)。

以上より臨床病期 cT4N0M1b と診断し、ゴセレリンとビカルタミドによる combined androgen blockade (CAB) 療法を開始した。

治療経過：CAB 療法開始後テストステロンは 26.2 ng/ml と去勢レベルまで低下し、PSA も速やかに低下したが、ALP および CEA は上昇傾向を示した。また CT では原発巣は著明に縮小したが、左坐骨転移は 3.3 cm に増大 (Fig. 1B) を示し、その他の骨病変は不変であった。

以上より本症例では一部の病巣で ADT に対する反応性が悪く、去勢抵抗性前立腺癌となっていると判断、当時当科の 1st-line であった CBDCA + PTX 療法を導入する方針とし、2005年5月に CBDCA : AUC5, PTX : 175 mg/m², EMP 622.8 mg/日の用量で4週ごとに投与を開始した。また肛門部痛は改善しなかったため原発巣の直腸浸潤によるものではなく左坐骨病

変に起因するものと考え、同部に対して疼痛緩和目的に 30 Gy の放射線照射も行った。

CBDCA+PTX 療法 4 コース終了時点で CEA および ALP は正常範囲内まで低下、PSA も測定感度以下を維持し、画像上左坐骨の病変も消失した (Fig. 1B) ため完全寛解 (CR) と判断した。

CBDCA+PTX 療法 6 コース施行後、経過良好であったことから 2006 年 6 月に EMP を中止した。依然として CR を維持していたため、7 コース目以後は CBDCA+PTX 療法をそれまでの 4 週ごとから 8・12・18 週ごとと間隔を徐々に延長して施行したが、血清 PSA、CEA、ALP のいずれも上昇を認めず、画像上の進行も認めなかった (Fig. 1C & 2B)。18 コース施行後、2009 年に抗癌剤治療を一旦中止とした。翌 2010 年には筋力低下の訴えとともに本人が強く希望したため ADT も中断し、以後無治療で経過観察を行っているが、2014 年 12 月の時点でも各種マーカーはいずれも上昇せず、画像上の増悪も認めていない (Fig. 3)。なお 2014 年 8 月の血清総テストステロンは 8.4 ng/dl と去勢レベルを維持している。

考 察

本症例は、治療開始時に多発骨転移を認め一部病巣が一次内分泌療法に対して反応しなかったにもかかわらず、その後の集学的治療が奏効し、治療開始後 9 年 (治療中断後 4 年) という長期寛解を維持している。テストステロン値は ADT 中断後も、去勢レベルを維持していることから、ADT の効果が持続している可能性は否定できないが、特に左坐骨病変に関しては当初から ADT に反応せずに病勢が増悪したことから ADT 単独での制御は困難であったと考えられる。当該病巣には放射線照射も行っているが、同部位への照射は症状コントロールが目的の 30 Gy の緩和的照射

であり、治療線量には及ばない。したがって、抗癌化学療法併用の効果も少なからずあったものと推測される。

本症例は治療開始時点の状態では J-CAPRA¹⁾ の intermediate risk 群に相当したが、前医での診断からわずか 8 カ月で PSA が 5.4 ng/ml から 58.5 ng/ml に上昇し、臨床病期上も cT1cN0M0 から cT4N0M1b へと増悪するなどきわめて急激な進行を示しており治療開始前から同群の中でも例外的にきわめてリスクの高い患者であったと考えられた。実際に報告されている約 2 年の無進行生存期間 (中央値) よりもかなり早期に去勢抵抗性進行を来しており、通常の前立腺癌症例とはかなり異質な経過を辿った。そのような症例に対しては早期の集学的治療導入も念頭に置きながら治療にあたるのが肝要であると考えられる。

また去勢抵抗性獲得の時点では TAX327 のサブグループ解析²⁾に基づく good risk 群と分類されるが、同群においても全生存期間の中央値は 25.7 カ月と報告されており、去勢抵抗性獲得後 9 年を経過した現在でも寛解状態で生存している本症例はきわめて稀であると考えられる。続らは初診時から骨転移を有する転移性前立腺癌に対して内分泌療法に加えて早期に抗癌化学療法・放射線治療を組み合わせた集学的治療を行い、CR を得たため治療を中断したが、その後も長期にわたって寛解を維持している症例を報告している³⁾。このように診断時から通常の前立腺癌とは異なりきわめてリスクの高いと考えられる症例でも早期に集学的治療を行うことにより通常期待されるよりも良好な効果が得られる症例も稀ではあるが存在するということは特筆に値する。

本症例では治療経過中に一部病巣の病勢と血清 PSA 値の間に乖離が見られると同時に血清 CEA が上昇していた。前立腺癌における血清 CEA の陽性率は 7.7~32.7% と報告によりばらつきがあり、組織型も神経内分泌腫瘍 (小細胞癌、腺癌の neuroendocrine differentiation)、低分化腺癌、粘液腺癌、印環細胞癌など様々であるが、血清 CEA 陽性を示す腫瘍は組織学的・臨床的悪性度が高いことではおおむね一致している⁴⁾。本邦ではこれまで 12 例が報告されており、CEA 上昇から死亡までの期間は平均 3.8 カ月ときわめて短いことが特徴的である。藤田らは分化の乏しい CEA 産生細胞は内分泌療法に対する感受性が低く、早期に去勢抵抗性を獲得したのではないかと述べている⁴⁾。これまで報告された多くの症例で血清 CEA 値上昇時の血清 PSA 値は正常もしくは低値であった。本症例のように、PSA 値と乖離して病勢の進行を来した症例の中には CEA 上昇を示し、予後不良である症例が含まれることを念頭に置く必要があると考えられる。

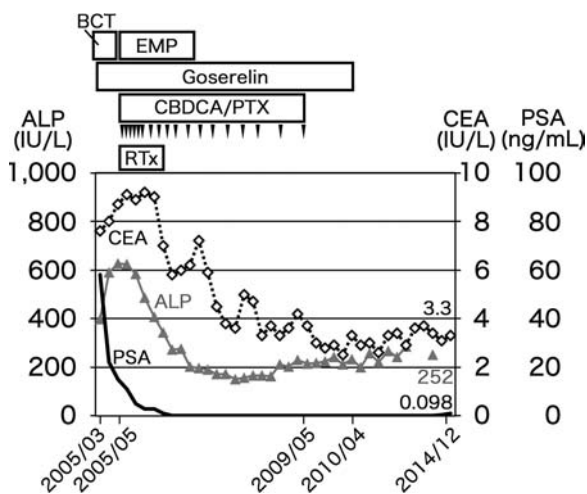


Fig. 3. Clinical course of the present case. RTx: Radiotherapy. Each arrowhead indicates a course of CBDCA+PTX chemotherapy.

前立腺癌が去勢抵抗性を獲得する際には PSA 上昇を伴うことが一般的であるが、本症例のように PSA 上昇を伴わないまま他の腫瘍マーカーの上昇や画像上の進行を示すことで去勢抵抗性を獲得したと判断される症例も稀に存在する。本症例の経過は、通常の前立腺癌とはきわめて異質であるが故に内分泌療法に対する反応が悪い一方で化学療法に対しては例外的に良好な反応を示す前立腺癌が存在することを示唆している。このような症例では特に、PSA 上昇が見られなくても画像検査や他の腫瘍マーカー検査による病勢評価を行うことが肝要であるとともに、早期の化学療法導入も念頭に置きながら治療にあたるべきであろう。

本症例は原発巣、坐骨病変およびその他の骨病変の間で治療への反応性が大きく異なり、前述の通り病巣によって各種マーカーの推移との相関も異なっていた。特に坐骨病変は造骨性を示さず骨シンチでも集積を認めないなど前立腺癌の骨転移としては非典型的であった。診断時には存在しなかった病巣が無治療で放置された間に前立腺癌の進行に伴って出現したことから一元的に前立腺癌の転移と判断したが、現在ではこのような症例には小細胞癌の混在も含めて生検などによる組織学的診断を行うことが推奨されており⁵⁾、本症例でも生検を行うべきであったとも考えられる。

本症例のように病巣ごとに異なる臨床像を示す背景にあるメカニズムとしては、転移に伴う変異の蓄積が挙げられる。多発転移性前立腺癌の遺伝的解析によって、多発転移巣の多くは原発巣と共通のゲノム変異を有していることから単一のクローンを起源としていることが示唆されているが、転移・進行の過程で新たなゲノム変異が蓄積されていくことが報告されている^{6,7)}。さらに、転移巣における腫瘍の微小環境の違いがそれぞれの病巣における腫瘍の性質の違いをもたらしているという研究結果も報告されている⁸⁾。実際には腫瘍細胞そのものの変化と微小環境の変化の両者が相互に作用し合い、臨床像の違いを生み出しているものと考えられる⁹⁾。

本症例で使用した CBDCA + PTX 療法は2005年当時 docetaxel (DTX) 療法が保険収載されるまでは当科での去勢抵抗性前立腺癌に対する 1st-line の化学療法であった。Segawa ら¹⁰⁾は内分泌療法不応性前立腺癌21例に対して施行した CBDCA + PTX 療法の治療成績を報告している。それによると50%以上の PSA 低下で定義された奏効率は43%、画像上評価可能病変における PR rate は33%で、治療開始からの全生存期間の中央値は11.3カ月 (3~23) であった。

本症例で奏効したと考えられる進行性前立腺癌に対する抗癌剤の早期併用については、可移植性ヒト腫瘍マウスモデルを用いた前臨床研究^{11,12)}における有望な結果を受けて、2件の無作為化比較試験が実施され

た。GETUG-AFU 15 study¹³⁾では385例の転移性前立腺癌患者が ADT 療法単独 (n=192) あるいは DTX 療法同時併用 (n=193) に割り付けられた。PSA 無進行生存期間・臨床的無進行生存期間ともに DTX 同時併用による有意な延長が見られたが、主要エンドポイントである全生存期間は ADT 単独群54.2カ月に対し DTX 同時併用群58.9カ月で有意差を認めなかった。登録症例に占める poor risk 症例の割合が22%と低かったことなどが原因と考えられ、少なくとも good risk 群を含めた全症例に対する DTX 同時併用は推奨されないとの結論に至っている。

また、ECOG3805 study¹⁴⁾、いわゆる CHAARTED study では790例の転移性前立腺癌患者を ADT 単独群 (n=393) と ADT および DTX 同時併用 (6 コース) 群 (n=397) に割り付けた。ADT 単独群の全生存期間の中央値が42.3カ月であったのに対し DTX 同時併用群では52.7カ月と有意な延長を認めた。階層別解析で high volume 症例 (内臓転移あるいは4カ所以上の骨転移巣) で生存期間の延長がより顕著であったこともあり、本試験における高リスク症例の占める割合が66%と高かったことが前述の GETUG-AFU 15 study との差異を生んだものと考えられ、DTX 同時併用は特に高リスク症例に対する初期治療選択肢の1つとして考慮すべきであると結論づけている¹⁵⁾。

本症例のような化学療法著効例における治療中断に関しては大規模なデータはいまだ報告されていない。治療中断の可否を考える上で有用と思われる知見として DTX に対する反応性が良好な転移性去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) 症例に対して間欠投与を試みた報告が2つなされている。Beer らは、PSA 4 ng/ml 以下を条件に治療中断を行い、>50%かつ >1 ng/ml の PSA 再上昇を基準に治療再開というプロトコルで検討を行ったところ¹⁶⁾、休薬期間の中央値 (範囲) は5.0カ月 (3~18カ月) であったと報告している。Ioannis らは CRPC に対して DTX 療法を行い、PSA <50% となった18例で治療を中断し、25%以上の PSA 再上昇を基準に治療再開というプロトコルで検討を行ったところ¹⁷⁾、休薬期間の中央値 (範囲) は4.5カ月 (1~16カ月) であった。DTX 奏効症例であっても、治療中断後の寛解期間は最大でも2年に満たず、CRPC となってから DTX を導入した場合には長期コントロールは難しいと考えざるを得ない。今後前述の GETUG-AFU 15 study や CHAARTED study における DTX 併用療法奏効症例のプロトコル終了後の経過および転帰の報告が期待される場所である。

結 語

きわめて稀な臨床経過を辿った骨転移を有する前立腺癌の1例を経験した。本症例のように PSA が良好

な反応を示していても一部の病巣が治療抵抗性となっている場合があり, 治療効果判定にあたっては他のマーカーや画像検査も含めて総合的に判断することが肝要であると考えられる. 開始当初から去勢抵抗性の病勢進行を示す病巣を認める症例などでは早期の集学的治療導入も考慮すべきであると思われた.

本論文の要旨は第227回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した.

文 献

- Mathew RC, Hinotsu S, Namiki M, et al.: Risk assessment among prostate cancer patients receiving primary androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol* **27**: 4306-4313, 2009
- Andrew J, Ian F, Ronald W, et al.: The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer* **46**: 517-525, 2010
- 続 真弘, 川上 理, 米瀬淳二, ほか: 骨転移が消失し14年間生存している Stage D2 前立腺癌の1例. *泌尿紀要* **40**: 837-840, 1994
- 藤田昌弘, 後藤隆康, 内田欽也, ほか: PSA 低値・CEA 高値を示した再燃性前立腺癌に対してドセタキセルが奏功した1例. *泌尿紀要* **59**: 183-188, 2013
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. version I, 2015. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- Liu W, Laitinen S, Khan S, et al.: Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* **15**: 559-565, 2009
- Grasso C, Wu Y, Robinson D, et al.: The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* **487**: 239-243, 2012
- Zhu P, Baek S, Bourk E, et al.: Macrophage/cancer cell interactions mediate hormone resistance by a nuclear receptor derepression pathway. *Cell* **124**: 615-629, 2006
- Logothetis C, Gallick G, Maity S, et al.: Molecular classification of prostate cancer progression: foundation for marker-driven treatment of prostate cancer. *Cancer Discov* **8**: 849-861, 2013
- Segawa T, Kamoto T, Kinoshita H, et al.: Monthly paclitaxel and carboplatin with oral estramustine phosphate in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **10**: 333-337, 2005
- Eigl BJ, Eggener SE, Baybik J, et al.: Timing is everything: Preclinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* **11**: 4905-4911, 2005
- Tang Y, Khan M, Goloubeva O, et al.: Docetaxel followed by castration improves outcomes in LNCaP prostate cancer-bearing severe combined immunodeficient mice. *Clin Cancer Res* **12**: 169-174, 2006
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al.: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14**: 149-158, 2013
- Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al.: Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. ASCO 2014 Annual meeting
- Voskoboynik M, Staffurth J, Malik Z, et al.: 'Charting a new course for prostate cancer'—currying favor for docetaxel in hormone-sensitive metastatic prostate cancer—. *Expert Rev Anticancer Ther* **14**: 1253-1256, 2014
- Beer TM, Garzotto M, Henner WD, et al.: Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Braz J Cancer* **91**: 1425-1427, 2004
- Ioannis M, Bournakisa E, Efstathiou E, et al.: Intermittent docetaxel chemotherapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Urology* **77**: 682-687, 2011

(Received on March 31, 2015)
(Accepted on May 27, 2015)