

ホルモン抵抗性前立腺癌に対する Estramustine と Docetaxel 併用療法の使用経験

公立豊岡病院泌尿器科 (部長: 瀧 洋二)
寒野 徹, 柴崎 昇, 辻 裕
瀧 洋二, 竹内 秀雄

COMBINATION THERAPY WITH ESTRAMUSTINE AND DOCETAXEL FOR HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER

Toru KANNO, Noboru SHIBASAKI, Yutaka TSUJI,
Yoji TAKI and Hideo TAKEUCHI
From the Department of Urology, Toyooka Hospital

Six patients with hormone refractory prostate cancer were orally administered 560 mg of Estramustine daily in 2 equally divided doses for four or five days. In addition 70 mg/m² of Docetaxel was infused through intravenous drip from day 1, decreasing to 40-60 mg/m² if any side effects such as bone marrow depression were observed. One cycle was three weeks in hospital and one month after discharge. Patients were treated until progression or the development of treatment-limiting toxicity.

In five of the six patients (83.3%), serum prostate specific antigen (PSA) was decreased by more than 50%. Currently, this therapy is ongoing in four outpatients. A side effect of leucopenia (grade 2 or 3) was observed in all patients. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) formulation was given as treatment. One case was withdrawn due to loss of appetite after one cycle.

This therapy is considered to be effective against hormone refractory prostate cancer. However, further examination is needed about dosage and dosing regimen of Estramustine and Docetaxel.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 521-524, 2004)

Key words: Hormone refractory prostate cancer, Estramustine, Docetaxel

緒 言

ホルモン抵抗性前立腺癌の治療は泌尿器科医が最も苦慮する領域の1つであるが、近年、ホルモン抵抗性前立腺癌の治療に Taxane 系抗癌剤が注目されている。特に docetaxel は非常に有望な薬剤であり、単剤あるいは併用療法に関してその有効性が報告されている¹⁻⁶⁾。今回われわれはそれらの報告をもとに estramustine と docetaxel 併用療法を行い、その有効性、安全性を検討した。また日本人における、特に外来で継続可能な投与量や投与方法についても検討を加えた。

対 象 と 方 法

対象は病理組織学的に前立腺癌と診断されたもののうち、① androgen 除去療法および antiandrogen 剤に無効、② antiandrogen withdrawal syndrome 否定されている、③ performance status が良好、④本人、家族に病状を説明し同意が得られている、以上を満たす症例で2003年4月から2004年1月までに6例に対し本療法を施行した。Docetaxel は前立腺癌に対し保険

適応でないため当院の倫理委員会の承認を得て、また患者には docetaxel が前立腺癌に対し保険適応外であること、本療法が確立された治療法でないことに対しても十分に説明し、同意を得た。

治療方法は day 1 から estramustine 560 mg 分2を4または5日間経口投与し、docetaxel は day 1 に 40~70 mg/m² を60分以上かけて点滴静注した。Docetaxel の副作用対策として、docetaxel 投与直前に dexamethasone 8 mg と 5-HT₃ 受容体拮抗剤を点滴静注した。1~2コースは入院の上3週間周期で、その後は外来にて1カ月周期で施行した。Docetaxel の投与量は1コース目は 70 mg/m² とし、骨髄抑制などの副作用をみて2コース目以降 40~60 mg/m² に減量した。また外来での estramustine の投与量は副作用やコンプライアンスなどを考えて適宜変更した。本治療は治療開始時より病状が進行するか (PSA が上昇するか) または継続困難な副作用を認めれば中止とした。

評価方法に関しては主に血清 PSA 値を月1回測定することで行い、適宜疼痛や performance status の改善も評価した。副作用の評価は National Cancer

Table 1. Patient characteristics

Case no.	Age	PSA (ng/ml) at diagnosis	Stage	Prior therapy	Duration from diagnosis to chemotherapy	PSA (ng/ml) at chemotherapy	Bone meta	Lymph node meta
1	73	61.6	C2	MAB, cystoprostatectomy, XRT (local, bone), EM	58	50.6	+	-
2	75	2,150	D2	MAB	35	144.5	+	-
3	71	1,167	D2	MAB, XRT (bone), DXM, UFT	64	210.6	+	-
4	76	486	D2	MAB, XRT (bone), EM	77	95.7	+	+
5	56	42.9	C1	XRT (local), MAB	17	317	+	-
6	85	1,224.9	D1	MAB, EM	25	356	+	+

NAB: maximum androgen blockade, EM: estramustine, DXM: dexamethasone, UFT: tegafur+uracil.

Institute Common Toxicity Criteria を用いて行った。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。年齢は中央値72.7歳 (56~85歳), 初診時 PSA 中央値 855.4 ng/ml (42.9~2,150 ng/ml), 初診時から化学療法までの期間の中央値は46カ月 (17~77カ月), 本療法開始時 PSA 中央値 195.7 ng/ml (50.6~356 ng/ml) であった。初診時病期は stage C が2例 (1例は膀胱浸潤あり), stage D1 が1例, stage D2 が3例であった。また, 本療法開始時全例に骨転移を認め, リンパ節転移を2例に認めた。前治療は全例に LH-RH アナログと酢酸クロルマジノンまたはビカルタミドによる maximum androgen blockade (MAB) 療法が行われており, ほかに放射線療法4例 (前立腺局所1例, 骨2例, 局所と骨両方1例), 前立腺膀胱全摘1例, estramustine 単剤の内服3例, dexamethasone 内服が1例, UFT (tegafur+uracil) 内服が1例であった。

血清 PSA 値の推移を Fig. 1 に示す。血清 PSA 値の50%以上の減少を認めた症例は6例中5例 (83.3%) であった。症例1~4では本治療開始後2カ月で

PSA 値は50%以下に減少しており, 現在外来にて継続中である。症例5は本治療開始後1カ月で PSA 値が25%以下になったが, 2カ月目に PSA 再上昇を認め, 3コースで PD と判断し本療法を中止した。Dexamethasone 内服を開始するも DIC をきたし, 本療法開始から5カ月で死亡した。症例6は全身倦怠感などの症状改善のため本療法を施行したが, 本治療開始後食欲不振が強くなり, 1コースのみで本療法を中止した。

疼痛や performance status に関しては retrospective な評価ではあるが疼痛の軽減を2例に, PS の改善を1例に認めた。

副作用に関しては全例に grade 2~3 の白血球減少を認めたが, 全例とも G-CSF 製剤を使用にて容易に対処できた。症例1~4では1コース目に grade 2~3 の白血球減少を認めたので docetaxel を40~60 mg/m² に減量, 外来では症例1と症例3に一度ずつ grade 2 の白血球減少を認めたのみである。他に副作用として grade 1 の下痢と浮腫, grade 2 の皮膚紅斑, grade 2 と grade 3 の食欲不振があり, grade 3 の食欲不振をきたした症例6では本療法を1コースで中止した。

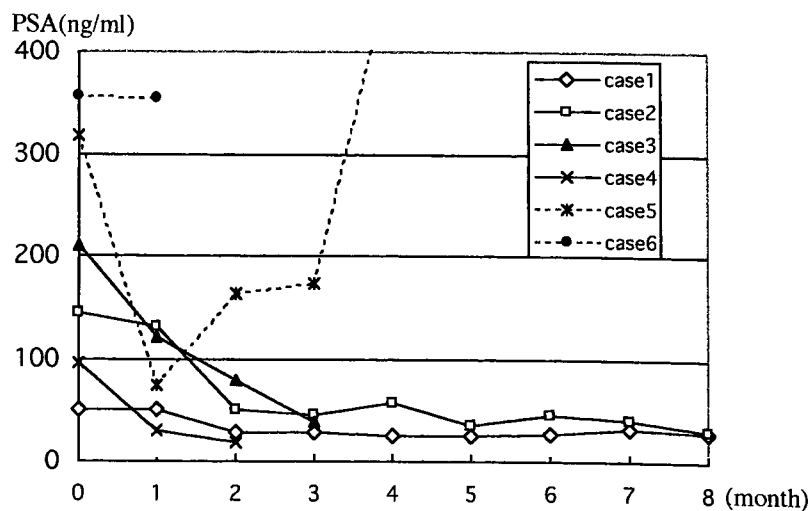


Fig. 1. Time dependent changes in PSA.

外来で本療法を継続している症例1~4の estramustine, docetaxel の外来での投与方法, 投与量に関しては, いずれも1カ月を1サイクルとし, 症例1は estramustine を連日投与, 症例2~4は estramustine を4または5日間の間欠投与であり, docetaxel は $40 \sim 55 \text{ mg/m}^2$ を月1回投与している. Grade 2 の白血球減少を認めた以外, 大きな副作用もなく, 現在症例1は11コース, 症例2は9コース, 症例3は4コース, 症例4は2コース継続中である.

考 察

Taxane 系薬剤である docetaxel は植物のセイヨウイチョイから抽出された成分で, チューブリンの重合を促進し, 細胞周期を停止させる. また Bcl-2 のリン酸化を介したアポトーシスを誘導する. 単剤として各週毎か3週毎に使用され, 50%以上の PSA 低下率は38~58%, 測定可能病変は17~33%と報告されている⁷⁾ 一方 estramustine は内分泌化学療法剤であり, 純粋な化学療法ではないが, 近年チューブリンを分解する作用をもつことが報告されており, 単剤ではホルモン抵抗性前立腺癌の10~60%に効果があると言われている⁸⁾ これら docetaxel と estramustine の2剤を組み合わせることで, 臨床試験において, 前立腺癌細胞を標的とし, 副作用を増強させることなく併用の有効性が証明されている (Table 2).

Kreis ら²⁾ はホルモン抵抗性前立腺癌17例に対して, estramustine 14 mg/kg/day を21日間経口投与し, docetaxel は day 1 に $40 \sim 80 \text{ mg/m}^2$ 投与した. 血清 PSA 値の50%以上減少を認めた症例は17例中14例 (83%) で, 4例が CR となった. Petrylak ら³⁾ は phase II study としてホルモン抵抗性前立腺癌患者37例に対し, estramustine 840 mg 分3を day 1~5 に経口投与, docetaxel を 70 mg/m^2 を day 1 に点滴静注し, 3週周期で行い, 血清 PSA 値の50%以上減少を認めた症例は25例 (68%) であったと報告している. Savarese ら⁴⁾ は estramustine 10 mg/kg/day の5日間経口投与, docetaxel の 70 mg/m^2 点滴静注に加え, hydrocortisone 40 mg/day の低容量経口投与に

て, 血清 PSA 値の50%以上減少を68%に認め, 生存期間の中央値が20カ月と良好な成績を報告している. また日本においては笠原ら⁶⁾ が6例に estramustine 560 mg 分2を day 1~4 に経口投与, docetaxel 30 mg/m^2 を day 2 に点滴静注しこれを1週間単位とし4週施行, 2週間休薬のレジメで施行した. 評価可能5例中4例 (80%) において PSA が50%以上低下したと報告している.

これらの報告をもとに当院においても estramustine と docetaxel の併用療法を6例に施行したが, docetaxel を3~4週毎に点滴静注した理由としては, 外来継続を考えると1週毎の点滴静注よりも患者の QOL が良いと考えたからである. 今回の結果では6例中5例で PSA 50%以上の減少を認め, 副作用も全例白血球減少を認めるも G-CSF 製剤で対処できた. また docetaxel の減量にて白血球減少も軽減し外来での継続も充分可能であった. 少ない症例数ではあるが比較的良好な結果であったと考えている.

今後の検討課題としては, まず estramustine と docetaxel の投与量や投与方法である. Estramustine は連日投与や数日間の間欠投与と様々な報告があるが, それらは estramustine の心血管系や嘔吐などの副作用, compliance などを考えて決定するのが良いと思われる. 症例4は estramustine の単独連日内服は浮腫などの副作用のため継続困難であったが, このような症例は docetaxel と estramustine 間欠投与の良い適応であると思われる. また docetaxel は1週毎投与と3週投与の報告があるが, docetaxel は単剤では1週毎と3週投与で差がなく, 患者の QOL なども考慮に入れて決定するのがよいとの報告⁹⁾ がある. Docetaxel の投与量も今後の検討課題で, 今回全例で grade 2~3 の白血球減少を認め docetaxel の減量が必要であったことを考えると, docetaxel 70 mg/m^2 は日本人にとってやや過量である可能性がある. また corticosteroid はホルモン抵抗性前立腺癌患者の疼痛を軽減し QOL を改善するとの報告¹⁰⁾ があり, 実際 Savarese らは estramustine と docetaxel に hydrocortisone の低容量経口投与を加えて良好な成績を報告し

Table 2. Summary of docetaxel and estramustine combination studies

Reference	No. of patients	Estramustine dose	Docetaxel dose	1 cycle	steroid	PSA decline $\geq 50\%$
Kreis et al. ²⁾ (1999)	17	14 mg/kg/day 3 weeks	$40 \sim 80 \text{ mg/m}^2$ every 3 weeks	3 weeks	(-)	83%
Petrylak et al. ³⁾ (2000)	37	$280 \text{ mg} \times 3/\text{day}$ 5 days	70 mg/m^2 every 3 weeks	3 weeks	(-)	68%
Savarese et al. ⁴⁾ (2001)	47	10 mg/kg/day 5 days	70 mg/m^2 every 3 weeks	3 weeks	hydrocortisone 40 mg/day continuously	68%
Sinibaldi et al. ⁵⁾ (2002)	42	280 mg every 6 hours $\times 5$	70 mg/m^2 every 3 weeks	3 weeks	(-)	45%
Kasahara et al. ⁶⁾ (2002)	6	$280 \text{ mg}/2/\text{day}$ 4 days	30 mg/m^2 once a week	1 week (4 out of 6 weeks)	(-)	80%

ており、低容量経口 corticosteroid の追加も検討する価値があると思われる。

今回の結果では症例 5 と 6 では満足いく結果が得られていないが、この 2 例は奏効している症例 1～4 に比べ診断時より化学療法までの期間が短く、治療開始時の PSA 値も高い。特に症例 5 は stage C の前立腺癌に対し MAB 療法後放射線療法を施行したが、10 カ月後に骨髄転移をきたした。MAB 療法を再開するも 3 カ月でホルモン抵抗性となったため本化学療法を開始しており、経過が症例 1～4 より急速である。このように悪性度が高いと考えられる症例では本治療はあまり効果は期待できず、本治療を行うときは患者の selection を行う必要があるかもしれないと思われる。

今回われわれの経験では少ない症例数ではあるものの本療法がホルモン抵抗性前立腺癌に対し非常に有効である可能性が示唆されたが、今後病例数を増やし、観察期間を長くすることで、生存期間も含め本療法の有用性をさらに検討する必要があると思われる。また今回は PSA のみによる評価であるため他病変に対する効果も検討する必要があると思われる。最後になるが docetaxel が前立腺癌に対し保険適応が通っていないことが特にわれわれのような一般病院では大きな問題となっており、docetaxel が前立腺癌に対し早期に保険が適用となることを望みたい。

結 語

1. ホルモン抵抗性前立腺癌 6 例に対し estramustine と docetaxel 併用療法を施行した。

2. 血清 PSA 値の 50% 以上減少を認めた症例は 6 例中 5 例 (83.3%) であった。うち 4 例は現在外来にて継続中である。

3. 副作用は主に白血球減少で、G-CSF 製剤投与と docetaxel の減量を必要とした。

4. Estramustine と docetaxel の投与量や投与方法はさらなる検討が必要であると考えられた。

本論文の要旨は第 185 回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Khan MA, Carducci MA and Partin AW: The evolving role of docetaxel in the management of androgen independent prostate cancer. *J Urol* **170**: 1709-1716, 2003
- 2) Kreis W, Budman DR, Fettes J, et al.: Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol* **10**: 33-38, 1999
- 3) Petrylak D, Shelton G, England-Owen C, et al.: Response and preliminary survival results of a phase II study of docetaxel (D)+estramustine (E) in patients with androgen-independent prostate cancer (AIPCA). *Proc Am Soc Clin Oncol* **19**: 334a, 2000
- 4) Savarese D, 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
- 5) Sinibaldi V, Carducci M, 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 carcinoma. *Cancer* **94**: 1457-1465, 2002
- 6) 笠原高太郎, 鎌田雅行, 井上啓史, ほか: ホルモン抵抗性前立腺癌に対する estramustine, docetaxel 併用療法の経験. *西日泌尿* **64**: 231-235, 2002
- 7) Petrylak DP: Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl* **1**: 15-23, 2002
- 8) 田中方士, 塩見 興, 浜野 聡, ほか: 内分泌療法前立腺癌に対する Estramustine phosphate の効果. *泌尿紀要* **43**: 245-250, 1997
- 9) Scholz M, Guess B, Barrios F, et al.: Low-dose, single-agent weekly docetaxel (taxotere) is effective and well tolerated in elderly men with prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **20**: 173b, 2001
- 10) Kantoff P, Halabi W, Conaway S, et al.: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* **17**: 2506, 1999

(Received on January 30, 2004)

(Accepted on April 1, 2004)