

去勢抵抗性前立腺癌に対しドセタキセルを使用した52例の予後因子の検討

齋藤 允孝¹, 畑中 祐二¹, 今西 正昭¹, 大関 孝之²
橋本 潔², 杉本 公一³, 江佐 篤宣³, 梶川 博司⁴
安田 宗生⁵, 山本 豊⁵, 植村 天受⁵

¹済生会富田林病院泌尿器科, ²市立貝塚病院泌尿器科

³NTT 西日本病院泌尿器科, ⁴泉大津市民病院泌尿器科

⁵近畿大学医学部附属病院泌尿器科

ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTOR IN 52 CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER TREATED WITH DOCETAXEL

Yoshitaka SAITOU¹, Yuji HATANAKA¹, Masaaki IMANISHI¹, Takayuki OHZEKI²,
Kiyoshi HASHIMOTO², Koichi SUGIMOTO³, Atsunobu ESA³, Hiroshi KAJIKAWA⁴,
Muneo YASUDA⁵, Yutaka YAMAMOTO⁵ and Hirotugu UEMURA⁵

¹The Department of Urology, Saiseikai Tondabayashi Hospital

²The Department of Urology, Kaizuka City Hospital

³The Department of Urology, NTT West Japan Hospital

⁴The Department of Urology, Izumiotsu City Hospital

⁵The Department of Urology, University of Kinki Hospital

The prognostic factor was retrospectively analyzed in 52 castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel (DTX) in our institutions from April, 2006 to August, 2009. The treatment outcomes were decided with prostate specific antigen (PSA) progression-free survival and overall survival. These were calculated by Kaplan-Meier methods and tested with Log-rank test. Median PSA progression-free survival was 8.8 months and median overall survival was 24.1 months. Prognostic factors on PSA progression were PSA value before DTX treatment and rate of PSA decrement after DTX treatment. Prognostic factors on overall survival were Gleason score (GS), PSA value before DTX treatment, rate of PSA decrement after DTX treatment and positive of bone metastasis in Log-rank test. Odds ratio of PSA ≥ 20 ng/ml before DTX treatment was 2.99 and PSA decreasing rate $< 30\%$ was 3.65. These were statistically significant ($p < 0.001$) risk factors in the overall survival.

(Hinyokika Kiyo 58 : 7-11, 2012)

Key words : Castration-resistant prostate cancer, Docetaxel, Prognostic factor

緒 言

ドセタキセル (DTX) を用いた化学療法は去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) の進行を抑制するとともに癌特異的生存期間を延長する治療であることは多く報告されており, CRPC に対する DTX 治療の予後因子の報告は TAX 327試験のサブ解析で行われている. 解析の結果 DTX 投与12週以内の PSA 30%以上の低下が生存期間の予測因子となり, さらに PSA 30%以上の低下を予測する因子として痛みの有無, 貧血の有無, 骨転移の有無, 多臓器転移の有無の4項目を Arm-strong らは報告している¹⁾.

日常診療では CRPC に対する DTX の効果が長期間継続する症例もあれば, 短期間で無効となる症例を

しばしば経験することがあり, 予後因子の検討が重要と考えられる.

今回, 近畿大学医学部附属病院および関連施設にて CRPC に対し DTX を使用した52例の予後因子に関する後ろ向き検討を行ったので報告する.

対 象 と 方 法

CRPC とは血清テストステロン値が去勢域 (50 ng/dl 以下または 1.7 nmol/l 以下), PSA 2 ng/ml 以上で nadir から50%を超える3点連続上昇, 4週間以上のアンチアンドロゲン除去, 2次ホルモン療法にもかかわらず PSA が上昇する状態とEAU 2010ガイドラインで定義されている²⁾. また前立腺癌取扱い規約第4版にてもホルモン不応性と判定された時のアンドロゲン

レセプター依存性の状態があまりにも多様であることからホルモン不応性より去勢抵抗性という表現を用いることが推奨されている³⁾。

今回、2006年4月から2009年8月に血清テストステロン値が去勢域、アンチアンドロゲン除去（クロルマジノン酢酸エステル、フルタミドは4週間以上、ビカルタミドは8週間以上休薬）、アンチアンドロゲン交代療法にても PSA が上昇し去勢抵抗性前立腺癌と診断された71例のうち、DTX とデキサメサゾンとエストラムスチンの併用治療を施行した52例を対象として、PSA 無増悪期間（PFS）と全生存期間（OS）に関する予後因子の検討を行った。DTX の投与量は保険適応前 60 mg/m²、適応後 70 mg/m² とし、投与間隔は当初 3 週ごと投与を行っていたが、高齢者が多く通院、副作用の点より、2006年4月から4週ごとに変更した。外科的去勢または LH-RH agonist を継続し、デキサメサゾンは 1 mg/day を内服、エストラムスチン（156.7 mg）は 4 カプセルを連日投与し、Common Terminology Criteria for Adverse Event v3.0（CTCAE）にて G2 以上の有害事象があれば適宜 2 カプセル連日投与または 4 カプセルを DTX 投与日に合わせて 5 日間の間歇投与を行った。治療は少なくとも12週間以上継続し、エストラムスチン以外の抗癌剤使用歴のある者は除外した。プライマリーエンドポイントは OS とし、セカンダリーエンドポイントは PFS とした。

予後因子は Gleason score（GS）、CRPC と診断されてから DTX 開始までの期間、DTX 治療前 PSA 値、DTX 治療後の PSA 低下率、骨転移の有無と設定し Odds ratio（OR）にて評価した。DTX の有効性は PFS、OS にて評価し Kaplan-Meier 法にて算出、Log-rank test にて検定した（ $p < 0.05$ を統計学的に有意とした）。PFS は治療にて PSA 低下が認められた場合は PSA nadir の25%以上の増加かつ 2 ng/ml 以上の増加にて 3 週間以上後に PSA 上昇を再確認し、最初に 25%以上の増加かつ 2 ng/ml 以上の増加を認めた日をもって PSA 増悪とし、治療にても PSA 低下が認められなかった場合は、少なくとも12週以上の治療後、基準 PSA の25%以上の増加かつ 2 ng/ml 以上の増加をもって PSA 増悪とした³⁾。

結 果

患者背景は平均年齢72.9歳（62～85）、GS 6 が 3 例（5.7%）、GS 7 が 16 例（30.7%）、GS 8 が 5 例（9.6%）、GS 9 以上が 28 例（53.8%）、骨転移は 16 名（30.7%）が陰性、36 例（69.3%）が陽性であった。CRPC と診断されてから DTX 治療開始までの期間の中央値は 12 カ月（3～81）、DTX 治療直前 PSA の中央値は 31.9 ng/ml（5.1～119.2）、PSA 低下率の中央値は 55%（0～91）であり 75% 以上の PSA 低下は 15 例

Table 1. Patient characteristics

n	52例
年 齢	平均72.9歳（62-85）
GS 6	3 例（5.7%）
GS 7	16例（30.7%）
GS 8	5 例（9.6%）
GS 9 以上	28例（53.8%）
CRPC と診断されてから DTX 開始までの期間	中央値12カ月（3-81）
DTX 治療前 PSA	中央値 31.9 ng/ml（5.1-119.2）
DTX 投与回数	中央値18回（9-45）
75%以上の PSA 低下	15例（28.8%）
50%以上75%未満の PSA 低下	20例（38.4%）
50%未満の PSA 低下	15例（28.8%）
PSA 低下せず	2 例（3.8%）

（28.8%）、50%以上75%未満の低下は20例（38.4%）、50%未満の低下は15例（28.8%）、低下しなかったのは 2 例（3.8%）であった。投与回数の中央値は18回（9～45）であった（Table 1）。初期治療は外科的治療（根治的前立腺全摘除術）が 4 例、放射線外照射（EBRT）が 3 例、ホルモン治療（MAB）が45例であった。その後の治療はホスフェストロールが19例、エチニルエストラジオールが12例、エストラムスチンが42例、デキサメサゾン31例であった。

DTX 治療後の PFS の中央値は8.8カ月（0～27）、全生存期間の中央値は24.1カ月（4～47）であった（Fig. 1）。

PFS は Log-rank test の検定の結果、DTX 治療前の PSA 値が 20 ng/ml 以上（ $p < 0.05$ ）、DTX 治療後の PSA 低下率が30%未満（ $p < 0.001$ ）で有意に短く（Fig. 2A, B）、GS、CRPC と診断されてから DTX 開始までの期間、骨転移の有無は有意差を認めなかった。OS は GS 8 以上（ $p < 0.05$ ）、DTX 治療前の PSA 値が 20 ng/ml 以上（ $p < 0.001$ ）、DTX 治療後の PSA 低下率が30%未満（ $p < 0.001$ ）、骨転移陽性（ $p < 0.05$ ）で有意に短く（Fig. 3A～D）、CRPCと診断され

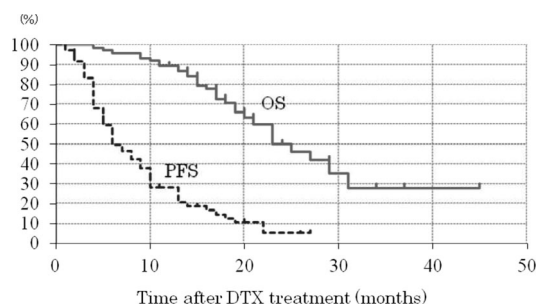


Fig. 1. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) from DTX treatment were calculated by Kaplan-Meier methods. Median progression-free survival and overall survival were 8.8 and 24.1 months.

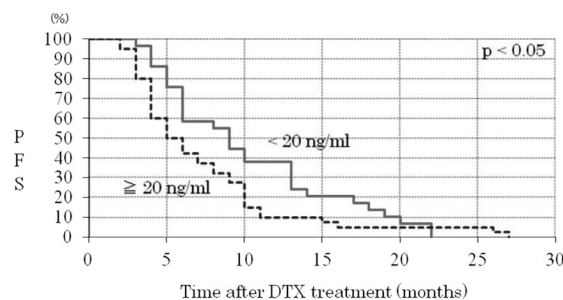


Fig. 2A. Progression-free survival of PSA <20 ng/ml and ≥ 20 ng/ml before DTX treatment were calculated by Kaplan-Meier methods and tested by Log-rank test. Median progression-free survival of PSA <20 ng/ml and ≥ 20 ng/ml before DTX treatment were 9.0 and 6.0 months ($p < 0.05$).

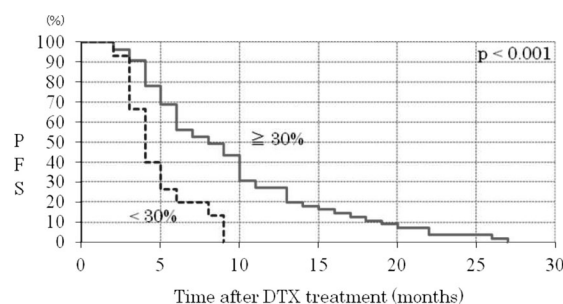


Fig. 2B. Progression-free survival of PSA decreasing rate <30% and $\geq 30\%$ after DTX treatment were calculated by Kaplan-Meier methods and tested by Log-rank test. Median PSA progression-free survival of PSA decreasing rate <30% and $\geq 30\%$ after DTX treatment were 7.9 and 4.5 months ($p < 0.001$).

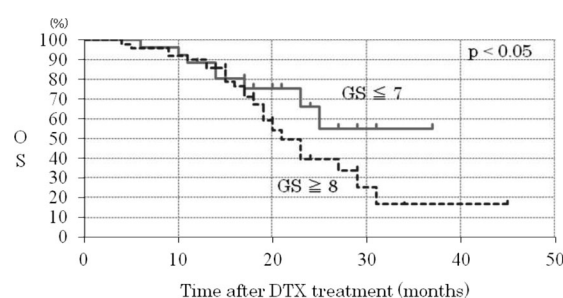


Fig. 3A. Overall survival of GS ≤ 7 and GS ≥ 8 were calculated by Kaplan-Meier methods and tested by Log-rank test. Median overall survival of GS ≤ 7 and GS ≥ 8 were 25.7 and 21.4 months ($p < 0.05$).

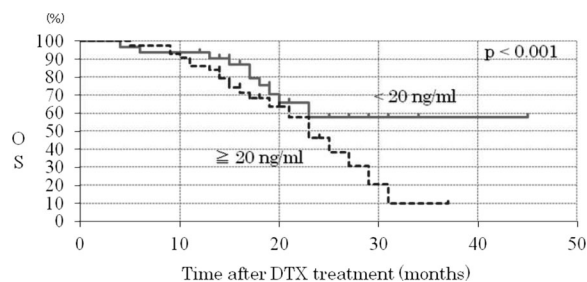


Fig. 3B. Overall survival of PSA <20 ng/ml and ≥ 20 ng/ml before DTX treatment were calculated by Kaplan-Meier methods and tested by Log-rank test. Median overall survival of PSA <20 ng/ml and ≥ 20 ng/ml before DTX treatment were 27.8 and 22.7 months ($p < 0.001$).

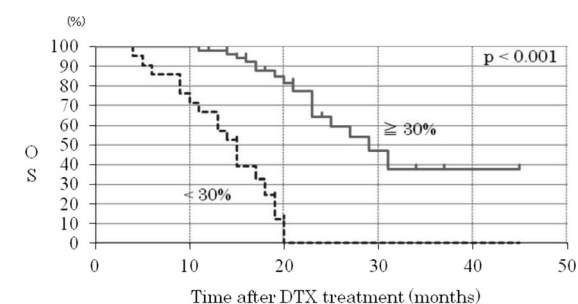


Fig. 3C. Overall survival of PSA decreasing rate <30% and $\geq 30\%$ after DTX treatment were calculated by Kaplan-Meier methods and tested by Log-rank test. Median PSA progression-free survival of PSA decreasing rate <30% and $\geq 30\%$ after DTX treatment were 29.0 and 15.1 months ($p < 0.001$).

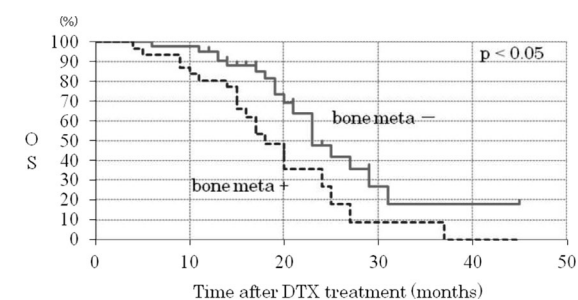


Fig. 3D. Overall survival of bone metastasis diagnosed and not diagnosed were calculated by Kaplan-Meier methods and tested by Log-rank test. Median overall survival of bone metastasis diagnosed and not diagnosed were 17.8 and 23.9 months ($p < 0.05$).

てから DTX 開始までの期間は有意差を認めなかった。

OS で有意差を認めた予後因子のうち OR にも有意差を認めたのは、DTX 治療前の PSA 値が 20 ng/ml 以上 (OR 2.99, 95% CI 1.32~9.38, $p < 0.001$), DTX 治療後の PSA 低下率が 30% 未満 (OR 3.65,

95% CI 1.92~11.35, $p < 0.001$) であった (Table 2)。

考 察

TAX327 では、DTX 治療開始後の 30% 以上の PSA 低下は予後予測因子となるが、全生存率を完全に予測することは困難であった⁴⁾。われわれの検討では

Table 2. Risk factor associated with overall survival evaluated by Odds ratio

Risk factor	Odds ratio	95% CI	P value
Gleason score ≥ 8	1.21	0.42-2.12	0.63
Duration until DTX treatment after CRPC diagnosed ≥ 12 months	0.98	0.62-1.98	0.82
PSA ≥ 20 ng/ml before DTX treatment	2.99	1.32-9.38	<0.001
PSA decreasing rate <30%	3.65	1.92-11.35	<0.001
Bone metastasis positive	1.27	0.42-3.84	0.89

PSA ≥ 20 ng/ml before DTX treatment and PSA decreasing rate <30% were statistically significant risk factors in the overall survival.

DTX による PSA 低下率が30%以上であれば TAX 327 と同様に良好な予後予測因子となることが示された。

DTX とエストラムスチンとの併用治療の効果は SWOG 99-16 で生存率の改善が認められたが⁵⁾、対照群がミトキサントロンとプレドニゾロンの併用治療であり治療効果の主たるものが DTX に起因していることが推測された。また、Machiels らもエストラムスチンの DTX との併用治療効果は認めないと報告している⁶⁾。一方で Roth らは DTX とエストラムスチンの併用治療は DTX 単剤投与よりも QOL を低下させることなく PSA 低下率を上昇させと報告しており⁷⁾、Petrylak らも DTX とエストラムスチンの併用治療で 50%以上の PSA 低下を認めた奏功例は非奏功例よりも有意に生存期間が延長したと報告している⁸⁾。今回の検討ではエストラムスチンを併用しており、DTX とエストラムスチンの併用治療効果は不明であった。一方、治療経過中に PSA 上昇傾向にある症例でエストラムスチンの有害事象のために連日投与から間歇投与に変更したところ PSA 上昇傾向が改善した症例を複数認め、エストラムスチンに withdrawal syndrome が存在する可能性が示唆されたが詳細は不明であった。また、治療回数が増すにつれ有害事象も増加し、エストラムスチンの投与量が症例ごとに若干の差があることは否めなかった。さらにドセタキセルに併用が推奨されているプレドニゾロンではなくデキサメサゾン併用した理由はデキサメサゾンに電解質代謝の副作用がない上に、糖質コルチコイド作用が強いためであり、エストラムスチンにデキサメサゾンを併用してドセタキセルを投与する意義は糖質コルチコイド自体の作用としての副腎性アンドロゲンの抑制、貧血の改善、アンドロゲンレセプターに対するアゴニスト様作用、抗腫瘍効果を期待したからであった。

CRPC と診断されてから DTX 治療開始までの期間が PFS と OS に影響しない結果であったのは、DTX 治療開始までの間にホスフェストロール、エチニルエストラジオール、エストラムスチン、デキサメサゾン

の治療選択肢があり、これらが長期間奏功することがあったためと考えられた。

DTX 開始時期に関しては PSA 20 ng/ml 以下で治療開始すると PFS と OS が有意に改善した事を考慮すると、去勢抵抗性に至ってから DTX 開始までの期間よりも DTX 開始時の PSA 値が予後因子として重要である可能性があると考えられた。

今回の検討は後ろ向き検討のため、前治療、エストラムスチン投与量、投与期間に若干の差があること、治療効果判定に PSA 値のみを使用し統一した画像評価判定を行っていないこと、症例数が少ないことが懸念される。

今後の課題はDTX抵抗性前立腺癌の治療であり、CRPC に対する新たな治療としてアンドロゲンレセプター自身またはアンドロゲンレセプターの作用に関連した分子を標的とする臨床試験が行われている⁹⁾。酢酸アビラテロンは 17 α hydroxylase 活性および C17, 20-lyase 活性を有する CYP17 の選択的阻害剤であり、精巣、副腎におけるアンドロゲン合成を阻害する。これまでにCRPC患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験において 50%を超える PSA の低下を 67%に認めている^{10,11)}。また MDV3100 はアンドロゲンレセプター核内移行と DNA 結合を抑制するアンドロゲンレセプターアンタゴニストであり、CRPC 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験では化学療法未施行症例の 57%、化学療法施行症例の 45%において 50%以上の PSA 低下を認めている¹²⁾。また、第Ⅲ相多施設ランダム化オープンラベル試験 TROPIC では DTX 抵抗性前立腺癌に対する新規タキサン系薬剤のカバジタキセルとミトキサントロンをプレドニゾン併用下で比較検討しており、それぞれの OS の中央値は 15.1、12.7 カ月とカバジタキセル群が有意に長い結果であることが示された¹³⁾。これらの新規薬剤は DTX 抵抗性前立腺癌に対し今後活躍すると考えられ、CRPC に対する DTX を開始するタイミングが非常に重要であると考えられた。

結 語

今回、近畿大学医学部附属病院ならびに関連施設にて CRPC と診断され DTX を使用した 52 例の検討の結果、DTX 治療前 PSA 値、DTX 治療後の PSA 低下率が予後因子に成りえた。また、DTX 治療前の PSA が 20 ng/ml 未満、DTX による PSA 低下率が 30%以上であれば PFS および OS の延長が期待できる可能性があると考えられたので若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, et al.:

- Prostate specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **25** : 3965-3970, 2007
- 2) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. : EAU guidelines on prostate cancer. Part II : Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* **59** : 572-583, 2011
 - 3) Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. : Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone. *J Clin Oncol* **26** : 1148-1159, 2008
 - 4) Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Ou Yang Y-CO, et al. : A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer : a TAX 327 study analysis. *Clin Cancer Res* **13** : 6396-6403, 2007
 - 5) Petrylak DP, Ankerst DP, Joang CS, et al. : Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* **98** : 516-521, 2006
 - 6) Machiels 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
 - 7) Roth BJ, Yeap BY, Wilding G, et al. : Taxol in advanced hormone refractory carcinoma of the prostate : a phase 2 trial of the Eastern Co-operative Oncology Group. *Cancer* **72** : 2457-2460, 1993
 - 8) Petrylak DP, Tangen CM, Maha HA, et al. : Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced hormone refractory prostate cancer. *New Engl J Med* **351** : 1513-1520, 2004
 - 9) Antoarakis ES, Carducci MA and Eisenberger MA : Novel targeted therapeutics for metastatic castration resistant prostate cancer. *Cancer Lett*, **291** : 1-13, 2010
 - 10) Attard G, Reid AH, A' Hern R, et al. : Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* **27** : 3742-3748, 2009
 - 11) Attard G, Reid AHM, Olmos D, et al. : de Bono JS : Antitumor activity with CYP17 blockade indicates that castration resistant prostate cancer frequently remains hormone driven. *Cancer Res* **69** : 4937-4940, 2009
 - 12) Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. : Development of a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* **324** : 787-790, 2009
 - 13) De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. : Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment : a randomized open-label trial. *Lancet* **376** : 1147-1154, 2010

(Received on March 17, 2011)
(Accepted on September 5, 2011)