

## 去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル， ゾレドロン酸併用療法の治療成績

みつ い よう ぞう しい な ひろ あき  
三 井 要 造<sup>1,2)</sup> 椎 名 浩 昭<sup>1)</sup>

キーワード：去勢抵抗性前立腺癌，骨転移，ドセタキセル，ゾレドロン酸

### 要 旨

DEC 療法（ドセタキセル+エストラムスチン+カルボプラチン）にゾレドロン酸を併用した DEC-Z 療法を，新規有骨転移去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）23例に施行し，従来の DEC 療法46例の成績と後ろ向きに比較した。DEC-Z 療法では DEC 療法よりも EOD（extent of bone disease）grade の高い患者が多かったが，骨関連事象（SRE; skeletal related event）を緩和し新規 SRE の発症を予防した。50% PSA 低下率は DEC-Z 療法が 90.5%，DEC 療法が 93.5% と同等で，疾患特異的生存率は両群間で有意な差は見られなかった。DEC-Z 療法では DEC 療法と比較しトランスアミナーゼの上昇を高頻度に認めたが，骨髄抑制の程度は両群で差は無かった。今回の検討では，DEC-Z 療法により SRE の緩和と良好な治療成績が得られたが，DEC 療法に対する優位性は見られなかった。

### 緒 言

前立腺癌は欧米において男性癌死亡数第 2 位の癌腫である<sup>1)</sup>。本邦でも 2020 年までに罹患率が肺癌に次ぎ第 2 位となると予測されており，今後前立腺癌による死亡数は確実に増加すると思われる。近年，去勢抵抗性前立腺癌（CRPC; castration-resistant prostate cancer）にタキサン系抗癌剤であるドセタキセルが使用可能となり，進行前立

腺癌の生存期間延長に大きく貢献した。当科では CRPC の治療戦略として，ドセタキセルを基本とした多剤併用化学療法（DEC 療法；ドセタキセル+エストラムスチン+カルボプラチン）を 2001 年より導入し良好な成績を得ているが，骨転移巣における治療効果は限定的である<sup>2,3)</sup>。

ゾレドロン酸は第 3 世代のビスホスホネート製剤であり，骨転移に伴う病的骨折や骨痛等の骨関連事象（SRE; skeletal related event）を緩和する目的で，前立腺癌患者にも広く使用されている<sup>4)</sup>。その他ゾレドロン酸は直接的な抗腫瘍効果を有し<sup>5,6)</sup>，ドセタキセルの効果を相乗的に増強する可能性があるため<sup>7-9)</sup>，CRPC に対し両薬剤を併

Yozo MITSUI et al.

1) 島根大学医学部泌尿器科

2) 東邦大学医療センター大森病院泌尿器科（H28.4.1より）

連絡先：〒143-8541 東京都大田区大森西6丁目11-1

東邦大学医療センター大森病院泌尿器科

用する臨床試験が試みられている<sup>10-12)</sup>。当科では2006年から2010年の間にDEC療法にゾレドロン酸を併用したDEC-Z療法を有骨転移CRPC患者に施行しており、今回DEC-Z療法とDEC療法の成績を後ろ向きに比較し、ゾレドロン酸による追加治療効果を検討した。

## 方 法

### 1. 患者選択

対象は組織学的に前立腺癌と診断し、抗アンドロゲン治療抵抗性となった有骨転移CRPC患者。治療適応基準は、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) score 3以下、白血球数 $3,000/\mu\text{l}$ 以上、ヘモグロビン値 $8.0\text{ g/dl}$ 以上、血小板数 $100,000/\mu\text{l}$ 以上で、治療に耐えうる腎・肝機能(血清クレアチニン、ビリルビン、トランスアミナーゼ値がそれぞれ正常上限の1.5倍以下)および心機能を有し、期待余命3ヵ月以上の患者とした。なお治療前8週以内に手術、放射線治療、その他の抗癌化学療法の既往がある場合は適応外とした。ビスホスホネート製剤による顎骨壊死を予防するため、ゾレドロン酸投与の可否は全例歯科受診後に判断した。当院の倫理委員会で承認を得た治療法を患者と家族へ十分に説明した後に、紙面上で同意を得た。

### 2. 治療レジメン

DEC療法は、ドセタキセル $30\text{ mg/m}^2$ を週1回点滴投与(days 1, 8, 15)、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム $10\text{ mg/kg/day}$ を連日内服(days 1-28)、カルボプラチンAUC6を1回点滴投与(day 1)の4週1サイクルとし<sup>2,3)</sup>、DEC-Z療法ではさらにゾレドロン酸 $4\text{ mg/body}$ をday 1に点滴投与した。両治療共に4周毎の投与を少なくとも3サイクル継続し、治療効果が見

られる場合はcomplete responseが得られるか、重篤な副作用や癌の進展が見られるまで治療を継続した。重篤な白血球減少を予防するためG-CSF製剤をAmerican Society of Clinical Oncologyガイドラインに沿って投与し、症状を伴う高度貧血が見られた場合は輸血を施行した。National Cancer Institute common toxicity criteria (Version 3.0)を副作用の評価に用い、グレード3以上の副作用を認めた場合は、抗癌剤治療を中止した上でドセタキセルとカルボプラチンを次回以降75%量とした。高度の消化器合併症が出現した場合は、エストラムスチンを75%へ減量した。

### 3. 治療効果判定

疼痛評価にはWong-Baker face scaleとNSAIDs、麻薬使用量の増減を用いた。軟部組織病変の変化は8週毎(4サイクル毎)にCTまたはMRI等の画像検査で評価し、骨転移は骨シンチで病変が1つ以上増加した場合を進展、消失した場合を治療効果ありと判断した。血清PSA(prostate specific antigen)値は4周毎に測定し、治療前値からの変化割合(%)から治療効果を判定した。総合治療効果は既存のガイドライン<sup>13)</sup>を用いて判定し、疾患特異的生存率は治療開始日から癌死した日、または最終通院日までの日数を基に算出した。

### 4. 統計処理

2群間の比較にはChi-squared test, Student's t-testを用い、生存曲線の作成にはKaplan-Meier methodを用いてlog-rank testで比較検討し、 $p<0.05$ を統計的に有意とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

2001年11月~2010年5月の間にDEC療法を施

行した有骨転移 CRPC 46症例と、2006年7月～2010年5月の間に DEC-Z 療法を施行した有骨転移 CRPC 21例の成績を比較した。Table.1 に治療別患者背景を示す。両治療間で患者の年齢、

ECOG PS, および診断時グリソンスコアに差は無く、治療直前の血清 PSA, ALP, LDH, カルシウムの中央値も同等であったが、EOD (extent of bone disease) grade 3 以上の割合は

Table.1. Clinical characteristics

|                                 | DEC (n=46) | DEC-Z (n=21) | P-value |
|---------------------------------|------------|--------------|---------|
| Pt age (yr)                     |            |              |         |
| Median                          | 70         | 70           | N.S.    |
| Range                           | 52-86      | 54-81        |         |
| No. ECOG performance status (%) |            |              |         |
| < 2                             | 34 (74.0)  | 16 (76.2)    | N.S.    |
| ≥ 2                             | 12 (26.0)  | 5 (23.8)     |         |
| Gleason sum                     |            |              |         |
| Median                          | 8          | 8            | N.S.    |
| Range                           | 5-9        | 6-10         |         |
| PSA at diagnosis (ng/ml)        |            |              |         |
| Median                          | 38.5       | 113.1        | N.S.    |
| Range                           | 0.8-9833.5 | 7.4-5990     |         |
| Duration until CRPC (months)    |            |              |         |
| Median                          | 21.0       | 18.5         | N.S.    |
| Range                           | 2.1-134.1  | 8.2-126.5    |         |
| Laboratory data at baseline     |            |              |         |
| PSA (ng/ml)                     |            |              |         |
| Median                          | 78         | 34.6         | N.S.    |
| Range                           | 4.1-3584.1 | 0.3-3043.0   |         |
| Alkaline phosphatase (U/l)      |            |              |         |
| Median                          | 347        | 302          | N.S.    |
| Range                           | 180-5775   | 80-1036      |         |
| Lactate dehydrogenase (U/l)     |            |              |         |
| Median                          | 211.5      | 220.0        | N.S.    |
| Range                           | 132-1655   | 163-758      |         |
| Calcium (mg/dl)                 |            |              |         |
| Median                          | 9.3        | 9.2          | N.S.    |
| Range                           | 8.3-10.3   | 8.5-10.1     |         |
| No. EOD classification (%)      |            |              | < 0.05  |
| 1-2                             | 43 (93.5)  | 15 (71.4)    |         |
| 3-4                             | 3 (6.5)    | 6 (28.6)     |         |
| No. Lymph nodes metastases (%)  |            |              |         |
| Neg.                            | 26 (56.5)  | 11 (52.4)    | N.S.    |
| Pos.                            | 20 (43.5)  | 10 (47.6)    |         |
| No. Liver metastases (%)        |            |              |         |
| Neg.                            | 41 (89.0)  | 20 (95.0)    | N.S.    |
| Pos.                            | 5 (11.0)   | 1 (5.0)      |         |
| No. Lung metastases (%)         |            |              |         |
| Neg.                            | 43 (93.5)  | 19 (90.5)    | N.S.    |
| Pos.                            | 3 (6.5)    | 2 (9.5)      |         |
| No. cancer pain (%)             |            |              |         |
| Neg.                            | 26 (56.5)  | 12 (57.0)    | N.S.    |
| Pos.                            | 20 (43.5)  | 9 (43.0)     |         |
| Cycles of chemotherapy          |            |              |         |
| Median                          | 9          | 6            | N.S.    |
| Range                           | 3-78       | 2-21         |         |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PSA = prostate specific antigen; CRPC = castration-resistant prostate cancer; EOD = extent of bone disease; N.S. = not significance.

Table.2. Clinical outcome

|                       | DEC (n=43)<br>(6.5%)            | DEC-Z (n=19)<br>(28.6%) | P-value |
|-----------------------|---------------------------------|-------------------------|---------|
|                       | <i>Median survival (months)</i> |                         |         |
| PSA decrease (%)      | 39 (90.7)                       | 16 (84.2)               | N.S.    |
| >50% decrease         | 38 (88.1)                       | 15 (78.9)               |         |
| >75% decrease         | 37 (86.0)                       | 14 (73.7)               |         |
| >90% decrease         | 35 (81.4)                       | 13 (68.4)               |         |
| LympH node metastasis | 17 (39.5)                       | 11 (57.9)               | N.S.    |
| Liver metastasis      | 10 (23.3)                       | 7 (36.8)                | N.S.    |
| Lung metastasis       | 10 (23.3)                       | 6 (31.6)                | N.S.    |
| Osteva metastasis     | 19 (44.2)                       | 11 (57.9)               | N.S.    |
| Cholecystitis         | 11 (25.6)                       | 6 (31.6)                | N.S.    |
| Small intestine       | 10 (23.3)                       | 11 (57.9)               | N.S.    |

PSA = prostate-specific antigen, N.S. = not significant.

DEC-Z 療法 (28.6%) が DEC 療法 (6.5%) と比較し有意に高かった (P<0.05)。リンパ節, 肝, 肺転移の有病率および, 癌性疼痛 (骨痛) を有する割合は両治療間で差を認めなかった。サイクル数の中央値 (範囲) は DEC 療法が 9 (3-78), DEC-Z 療法が 6 (3-21) であった。

2. 治療成績

DEC 療法と DEC-Z 療法の治療成績を Table.2 に示す。治療後に50%以上 PSA が低下した症例は, DEC 療法が43例 (93.5%), DEC-Z 療法が19

例 (90.5%) で差は見られず, リンパ節と肝転移に対する治療効果は各治療で同程度であった。肺転移に対する治療効果は, DEC 療法では 3 例中 2 例に見られ, DEC-Z 療法では 2 例中 0 例であった。骨転移病変の改善は両治療共に10%程度であったが, 癌性疼痛 (骨痛) は DEC 療法の55%, DEC-Z 療法の66.7%で改善がみられ, 骨転移に関連した新規 SRE は治療期間中認めなかった。以上の結果を総合し, DEC 療法の74.0%, DEC-Z 療法の52.4%を総合的に治療効果ありと判断し

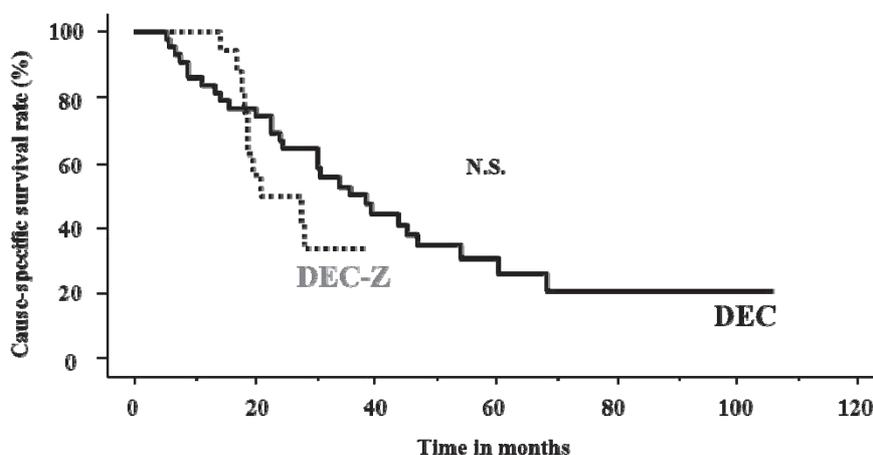


Fig.1. Cause-specific survival

た (内全例が partial response)。また Figure.1 に示すように、疾患特異的生存率も DEC 療法と DEC-Z 療法で有意な差は見られなかった。

3. 有害事象

Table.3 に各治療別の副作用の頻度と程度を示す。主な副作用として同程度の血液毒性を両治療共に認めたが、重篤な神経障害や消化管症状は稀で、静脈血栓症は見られなかった。一方、DEC-Z 療法では血中トランスアミナーゼの上昇と、疲労・倦怠・無力感の訴えが DEC 療法よりも有意に高頻度であった。低カルシウム血症は DEC 療法が26.2%、DEC-Z 療法が29.0%で差は無かった

が、DEC-Z 療法で顎骨壊死を1例経験した。なお、両治療共に治療関連死は無かった。

考 察

骨転移は骨破壊により SRE を引き起こし、癌患者の生活の質の低下や生命予後の悪化をもたらす。前立腺癌は骨に転移しやすく、CRPC 患者の多くは骨転移を有しているため、骨転移巣を標的とした治療は非常に重要である。骨転移巣にはホルモン治療、抗癌剤治療、放射線治療などが直接抗癌作用を示すが、多くは最終的に治療に抵抗するため、より効果的かつ確実な治療戦略が求め

Table.3. Treatment toxicities

| Toxicity                   | Crate | DEC (n=15) | DEC-Z (n=15) | P-value |
|----------------------------|-------|------------|--------------|---------|
|                            |       | No. (%)    |              |         |
| Hematologic                |       |            |              |         |
| Anemia                     | 12    | 15 (100)   | 8 (53.3)     | 0.001   |
| Leukopenia                 | 2-4   | 10 (66.7)  | 8 (53.3)     | 0.16    |
| Thrombocytopenia           | 1-3   | 11 (73.3)  | 3 (20.0)     | 0.001   |
| Cardiovascular             | 1-3   | 1 (6.7)    | 2 (13.3)     | 0.55    |
| Neurotoxicity              | 1-2   | 1 (6.7)    | 1 (6.7)      | 0.98    |
| Gastrointestinal           | 1-3   | 1 (6.7)    | 2 (13.3)     | 0.42    |
| Anorexia                   | 1-3   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)      | 0.99    |
| Metal taste disturbance    | 1-3   | 1 (6.7)    | 2 (13.3)     | 0.50    |
| Nausea                     | 1-3   | 0 (0.0)    | 3 (20.0)     | 0.12    |
| Vomiting                   | 1-3   | 1 (6.7)    | 0 (0.0)      | 0.30    |
| Diarrhea                   | 1-3   | 3 (20.0)   | 1 (6.7)      | 0.10    |
| Constipation               | 1-3   | 2 (13.3)   | 2 (13.3)     | 0.98    |
| Flatulence                 | 1-3   | 2 (13.3)   | 1 (6.7)      | 0.58    |
| Fungal candidiasis         | 1-2   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)      | 0.98    |
| Indigestion                | 2-4   | 1 (6.7)    | 0 (0.0)      | 0.30    |
| Hypokalemia                | 1-3   | 11 (73.3)  | 3 (20.0)     | 0.001   |
| Calcium level < 2.0 mmol/L | 1-3   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)      | 0.98    |
|                            | 2-4   | 0 (0.0)    | 1 (6.7)      | 0.26    |

NA, not applicable; therapy related during trial

られる。

ゾレドロン酸には破骨細胞を減少させ、造骨細胞の骨再形成を助長する作用があるため、現在悪性腫瘍に因る骨破壊や高カルシウム血症の治療に広く用いられている。癌患者に対するゾレドロン酸投与の主な目的は、痛みの軽減と骨転移に関連した骨折の予防である。今回 DEC-Z 療法により、骨痛を訴えた CRPC 患者の約 7 割で疼痛緩和が得られ、新規 SRE の発症を予防する事ができた。

近年、ゾレドロン酸が直接的な抗腫瘍効果と、ドセタキセルに対する作用増強効果を示す可能性が報告されている<sup>5-9)</sup>。Varol ら<sup>14)</sup>は CRPC 細胞にゾレドロン酸とドセタキセルを投与し、ドセタキセルに誘導されるアポトーシスがゾレドロン酸の容量に依存して促進されることを明らかにした。これらの結果を踏まえて臨床試験が行われ、CRPC におけるドセタキセル、ゾレドロン酸併用療法の臨床的意義が検討されている<sup>10-12)</sup>。今回の検討では、DEC-Z 療法の治療成績 (PSA 低下率、疾患特異的生存率、転移巣への効果等) は良好と思われたが、DEC 療法に対する優位性は無く、ゾレドロン酸による追加治療効果は見られな

かった。一方、Pan ら<sup>15)</sup>はドセタキセル、ゾレドロン酸併用療法はドセタキセル単独療法と比較し、CRPC 患者の生命予後を有意に改善させたと報告している。DEC-Z 療法におけるゾレドロン酸の追加治療効果を確証するには、無作為化比較試験による検討が必要と考える。

DEC-Z 療法は DEC 療法と比較し肝機能異常の発生頻度が高かったが、治療を要する重篤なものは無く、その他の副作用発生率も同程度であった。一方、ビスホスホネート製剤の長期投与は、顎骨壊死や腎障害等の重篤な副作用の発生リスクを増すことが知られている。我々も治療中に顎骨壊死を1例経験しており、ゾレドロン酸投与中は慎重な経過観察が必要である。

## 結 語

CRPC 患者における DEC-Z 療法と DEC 療法の成績を後ろ向きに比較した。DEC-Z 療法により SRE の緩和と良好な治療成績が得られたが、DEC 療法に対する優位性は見られなかった。今後前向きコホート研究による検討が望まれる。

## 参 考 文 献

- 1) Torre LA, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108.
- 2) Urakami S, et al. Docetaxel based chemotherapy as second-line chemotherapy-resistant hormone refractory prostate cancer: a pilot study. *Urology* 2005; 65: 543-8.
- 3) Kikuno N, et al. Phase-II study of docetaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51: 1252-8.
- 4) Saad F, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
- 5) Coxon JP, et al. Zoledronic acid induces apoptosis and inhibits adhesion to mineralized matrix in prostate cancer cells via inhibition of protein prenylation. *BJU Int* 2004; 94: 164-70.
- 6) Corey E, et al. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 295-306.
- 7) Brubaker KD, et al. Administration of zoledronic

- acid enhances the effect of docetaxel on growth of prostate cancer in the bone environment. *BMC Cancer* 2006; 6: 15.
- 8) Ullen A, et al. Additive/synergistic antitumoral effects on prostate cancer cells in vitro following treatment with a combination of docetaxel and zoledronic acid. *Acta Oncol* 2005; 44: 644-50.
- 9) Urai AU, et al. Additive/synergistic antitumoral effects on the combination of docetaxel and zoledronic acid on prostate cancer cells: possible mechanisms?. *Acta Oncol* 2006; 45: 491-2.
- 10) Bertelli G, et al. Weekly docetaxel and zoledronic acid every 4 weeks in hormone-refractory prostate cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 46-51.
- 11) Kattan JG, et al. Weekly docetaxel, zoledronic acid and estramustine in hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Invest New Drugs* 2008; 26: 75-9.
- 12) Nayyar R, et al. Docetaxel-based chemotherapy with zoledronic acid and prednisone in hormone refractory prostate cancer: Factors predicting response and survival. *Int J Urol* 2009; 16: 726-32.
- 13) Bubley GJ, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3461-7.
- 14) Varol U, et al. Zoledronic acid increases cytotoxicity by inducing apoptosis in hormone and docetaxel-resistant prostate cancer cell lines. *Tumor Biol* 2015; 36: 779-86.
- 15) Pan Y, et al. Docetaxel with or without zoledronic acid for castration-resistant prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 2319-26.