

原著論文

転移性ホルモン感受性前立腺癌に対するupfront docetaxel化学療法とcombined androgen blockade療法の治療成績

横山 博崇¹⁾, 亀田 智弘²⁾, 杉原 亨¹⁾, 梁瀬 敦史¹⁾, 渡邊梨紗子¹⁾, 秋元 隆宏¹⁾,
亀井 潤¹⁾, 久保 太郎¹⁾, 安東 聡¹⁾, 藤村 哲也¹⁾

1) 自治医科大学腎泌尿器外科学講座泌尿器科学部門, 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

2) 芳賀赤十字病院泌尿器科, 〒321-4308 栃木県真岡市中郷271

要 約

転移性ホルモン感受性前立腺癌に対する, upfront docetaxel化学療法の全生存期間 (overall survival : OS) 延長が過去の報告で示されている。当院におけるupfront docetaxel化学療法とcombined androgen blockade (CAB) 療法の, OS, 無増悪生存期間 (progression free survival : PFS1) および, 2次と3次後療法を含めたPFS2, PFS3と有害事象に関して検討した。OSとPFS1に有意差は認めず ($p=0.28$, $p=0.068$), PFS2とPFS3はいずれも化学療法群で有意に延長した ($p=0.0062$, $p=0.012$)。化学療法群においてGrade 3以上の好中球減少症を62%認めるも, 発熱性好中球減少症の発症はなく, 比較的安全に71%の患者で化学療法を6コース完遂できた。

(キーワード: 転移性ホルモン感受性前立腺癌, upfront docetaxel化学療法, combined androgen blockade療法)

緒言:

前立腺癌は全世界の男性において2番目に多い悪性腫瘍であり, 癌による死亡原因の第5位である¹⁾。新たに転移性前立腺癌と診断された患者は, アンドロゲン遮断療法 (androgen deprivation therapy : ADT) に反応し, 転移性ホルモン感受性前立腺癌 (metastatic hormone-naïve prostate cancer : mHNPc) として分類される。しかしADTの有効性は限られており, ADT failure後は転移性去勢抵抗性前立腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer : mCRPC) へと進行する。

微小管阻害薬であるdocetaxelは, 細胞の微小管に存在するタンパク質であるtubulinに結合することにより微小管の安定化, 過剰形成を引き起こし, 細胞分裂を阻害して抗腫瘍効果を発現する²⁾。Docetaxel化学療法は, mCRPCに対して全生存期間 (overall survival : OS) 改善効果が示されている³⁾。さらに近年, CHARTED試験によりmHNPcに対するupfront docetaxel化学療法のOS延長効果が報告されている⁴⁾。

本邦の実地臨床における有効性を検討するため, 当施設におけるupfront docetaxel化学療法と過去に主流であったcombined androgen blockade (CAB) 療法の治療効果について比較, 検討を行った。

方法:

2006年2月から2022年4月の間に自治医科大学附属病院において, CHARTED高腫瘍量 (内臓転移および/または椎体および骨盤外の骨病変を1個以上含む骨病変4個以上) を満たすmHNPcに対してupfront docetaxel化学療法もしくはCAB療法を開始した症例を対象に後方視的に解析を行った。治療法の選択は主治医判断であるが, 2018年以降はCHARTED高腫瘍量に対し積極的に, upfront docetaxel化学療法を選択している。両群ともADTとして両側精巣摘除術もしくは, LH-RHアゴニスト/アンタゴニストの投与による去勢治療が開始されていた。Upfront docetaxel化学療法においては, CHARTED試験に倣い90日以内のCAB療法は許容した。図1にこの研究の患者選択を示した。

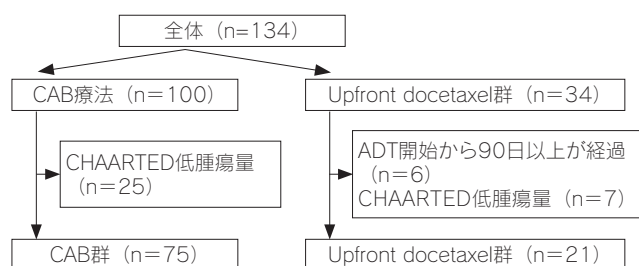


図1: 患者選択

Upfront docetaxel化学療法は、60mg/m²のdocetaxelを28日毎に使用して治療され、原則6コース施行した。経口デキサメタゾンはdocetaxel投与日から2日間投与している。

病勢の進行は、the prostate cancer clinical trial working group 2 (PCWG2) およびresponse evaluation criteria in solid tumors (RECIST) version. 1.1で定義し、有害事象は、national cancer institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version. 5で記載した。

OS、1次治療の無増悪生存期間 (PFS1) および、後療法を含めた第2無増悪生存期間 (PFS2)、第3無増悪生存

期間 (PFS3) と有害事象に関して検討した。

患者の特徴は、中央値および全範囲もしくは、数値とパーセントで記載した。統計分析は、連続変数はWilcoxon順位和検定、カテゴリー変数はカイ二乗検定を使用し、生存時間解析はKaplan-Meier法によるlog-rank検定を使用した。p値は0.05未満を統計学的な有意水準とした。

結果：

患者の特徴を表1に示す。全ての患者について、年齢の中央値は69歳 (49-86) であり、診断時PSAの中央値は

表1：患者背景

	すべての患者 (n=96)	CAB群 (n=75)	Upfront docetaxel群 (n=21)	p値
診断時年齢, 年 (範囲)	69 (49-86)	70 (49-86)	69 (53-76)	0.21
Performance Status, n (%)				0.11
0	63 (65.6)	49 (65.3)	14 (66.7)	
1	22 (23.0)	15 (20.0)	7 (33.3)	
≥2	11 (11.4)	11 (14.7)	—	
合併症, n (%)				0.99
心疾患	12 (12.5)	10 (13.3)	2 (9.5)	
高血圧症	36 (37.5)	31 (41.3)	5 (23.8)	
糖尿病	17 (17.7)	13 (17.3)	4 (19.0)	
認知症	1 (1.0)	1 (1.3)	—	
他の悪性腫瘍	4 (4.5)	4 (5.3)	—	
診断時血清PSA値, ng/mL (範囲)	354.6 (5.64-10946)	436.4 (8.02-10946)	235 (5.64-3569)	0.38
グリソンスコア, n (%)				0.28
≤7	7 (7.3)	7 (9.4)	—	
8	35 (36.5)	27 (36.0)	8 (38.1)	
9	47 (48.9)	37 (49.3)	10 (47.6)	
10	7 (7.3)	4 (5.3)	3 (14.3)	
転移巣病変, n (%)				0.35
骨	95 (98.9)	74 (98.7)	21 (100.0)	
リンパ節	35 (36.5)	23 (30.7)	12 (57.1)	
肝臓	5 (5.2)	3 (4.0)	2 (9.5)	
肺	18 (18.8)	15 (20.0)	3 (14.3)	
骨転移 EOD score, n (%)				0.17
0	1 (1.0)	1 (1.3)	—	
1	18 (18.8)	11 (14.7)	7 (33.3)	
2	42 (43.8)	33 (44.0)	9 (42.9)	
3	24 (25.0)	19 (25.3)	5 (23.8)	
4	11 (11.4)	11 (14.7)	—	
初回併用の抗アンドロゲン剤, n (%)				
ビカルタミド		52 (69.3)		
フルタミド		10 (13.3)		
クロルマジノン酢酸エステル		13 (17.4)		
Upfront docetaxel コース数, n (%)				
≤3			3 (14.3)	
4			3 (14.3)	
6			14 (66.7)	
10			1 (4.7)	
Docetaxel開始までの期間, 日 (範囲)			29 (2-71)	
フォローアップ期間, 月 (範囲)	36.7 (2.6-177.6)	43.9 (3.3-177.6)	27.5 (2.6-61.9)	

CAB: combined androgen blockade, EOD: extent of bone disease, ADT: androgen deprivation therapy

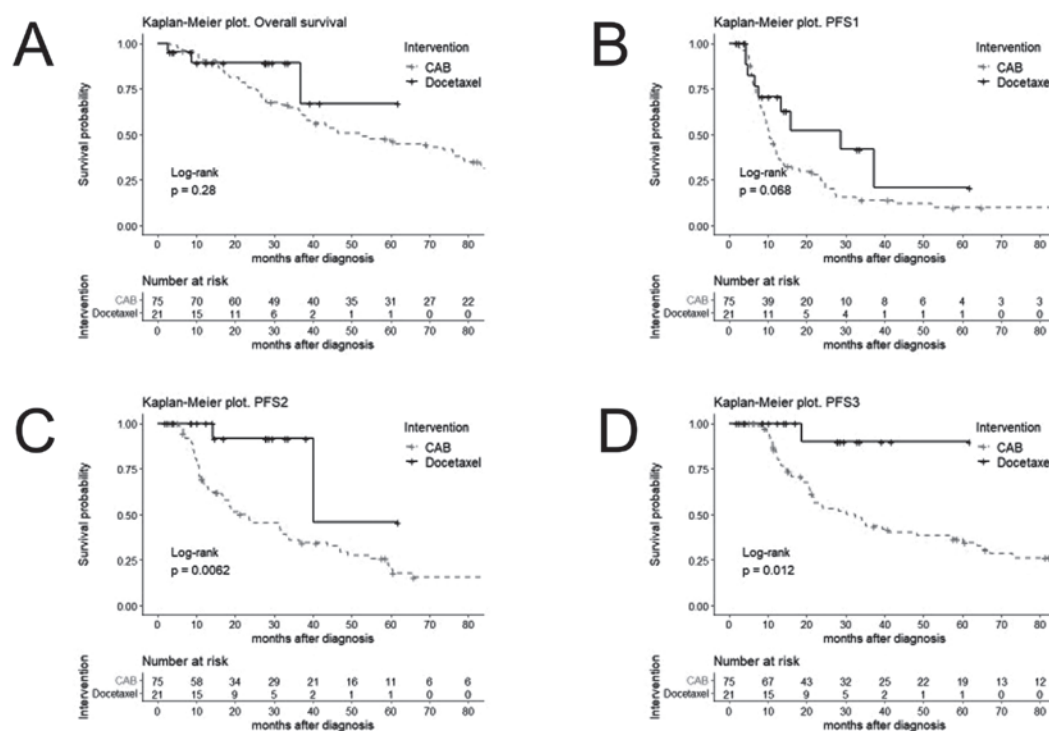


図2：Kaplan-Meier曲線

左上：overall survival, 右上：progression free survival 1, 左下：progression free survival 2, 右下：progression free survival 3

表2：Upfront docetaxel化学療法における有害事象

	Upfront docetaxel群 (n=21)	
	Grade ≤2 n (%)	Grade ≥3 n (%)
白血球減少	3 (14.3)	13 (61.9)
発熱性好中球減少症	—	—
疲労	3 (14.3)	1 (4.7)
高血圧	2 (9.5)	—
末梢神経障害	2 (9.5)	—
便秘症	1 (4.7)	—
筋肉痛	1 (4.7)	—
脱毛症	3 (14.3)	—
皮疹	2 (9.5)	—
皮膚感染症	—	1 (4.7)
爪変色	3 (14.3)	—
関節痛	1 (4.7)	—

354.6ng/mL (5.64–10946), 全体の93%がGleason score 8以上, 転移部位は骨転移が98%, リンパ節転移が36%, 肝転移が5%, 肺転移が18%であった。Upfront docetaxel化学療法群とCAB療法群に年齢やperformance statusに差はなく, upfront docetaxel化学療法群は全てGleason score 8以上の症例であった。ADT開始からdocetaxel開始までの期間の中央値は29日 (2–71) であった。Upfront docetaxel化学療法の合計コース数の中央値は6コースであり, 71%の患者が最低6コースのupfront docetaxel化学療法を完遂している。

Upfront docetaxel化学療法における有害事象を表2に示した。患者の76%に任意のGradeの白血球減少を認めた。疲労, 皮膚感染症でGrade 3以上の有害事象を認め, いずれもdocetaxel化学療法の中止に至っている。観察期間中に死亡が確認されたのは3例で, いずれも前立腺癌の進行によるものであった。

図2にOS, PFS1, PFS2, PFS3のKaplan-Meier曲線を示す。OSの中央値は, upfront docetaxel化学療法群で未到達, CAB療法群で52.7カ月であり, OSに有意差は認めなかった ($p=0.28$)。追跡期間中央値36.7カ月の間に,

upfront docetaxel化学療法群で42%, CAB療法群で83%がPFS1イベントを起こしCRPCとなっていた。PFS1の中央値は, upfront docetaxel化学療法群で28.6カ月, CAB療法群で10.4カ月であり, PFS1についても両群間に有意な差は認めなかった ($p=0.068$)。PFS2とPFS3の中央値はそれぞれ, upfront docetaxel化学療法群で40.1カ月と未到達, CAB療法群で20.8カ月と30.1カ月であり, いずれもupfront docetaxel化学療法群が有意に長い結果となった ($p=0.0062$, $p=0.012$)。CAB療法群において2次治療に新規アンドロゲン受容体軸標的もしくはラジウム223, ドセタキセルを使用した群 ($n=53$) とそれ以外を使用した群 ($n=11$) で比較した。それぞれOSの中央値は83.0カ月と43.9カ月であり ($p=0.41$), PFS1の中央値は9.1カ月と9.57カ月 ($p=0.62$), PFS2の中央値は20.8カ月と18.4カ月 ($p=0.12$), PFS3においては, 中央値は40.4カ月と21.8カ月であった ($p=0.16$)。

後療法についてはそれぞれ表3に示している。2次治療に至った患者のうち, CAB療法群では新規アンドロゲン受容体軸標的もしくはラジウム223, ドセタキセルを使用した患者が17.2%, それ以外が82.8%, upfront docetaxel化学療法群では87.5%と12.5%であった。また同様に3次治療に至った患者では, CAB療法群で29.2%と70.8%, upfront docetaxel化学療法群では100%と0%であった。

考察:

本研究では71%の患者でupfront docetaxel化学療法を6コース完遂し, STAMPEDE試験と同等の完遂率であった⁵⁾。年齢中央値は, 本研究では69歳 (49–86) であるのに対し, CHAARTED試験が64歳 (36–88), STAMPEDE試験は65歳 (61–71) と本研究の方がやや高齢であった。高腫瘍量mHNPc患者において, upfront docetaxel化学療法群のCRPC化するまでの期間は, CHAARTED試験では中央値で20.2カ月, STAMPEDE試験では, 中央値で37カ月と報告され, いずれもコントロールのADT単剤群より有意に長い結果となっている^{4, 5)}。一方, 本研究では追跡期間中央値27.5カ月 (2.6–61.9) において, CRPCまでの期

間の中央値が28.6カ月であり, CHAARTED試験より8カ月良好な結果であった。CAB療法群と比較して長い傾向にあったが, 有意な結果とはならなかったのは ($p=0.068$), CHAARTED試験やSTAMPEDE試験ではコントロール群がADT単剤であったのに対し, 本研究ではCAB療法をコントロール群としているため, 両群間により差がつきにくい状況であった可能性が考えられる。

PFS2とPFS3において, upfront docetaxel化学療法群がCAB療法群と比較して有意に長い結果となっているのは, 時代背景の違いが挙げられる。表3に示した通り, upfront docetaxel化学療法群では後療法に新規アンドロゲン受容体軸標的薬の使用が多いため, PFS2とPFS3にて有意な結果となっていることが推察される。

日本人を対象とした前向き研究がMutoら⁶⁾により報告されている。年齢中央値は, upfront docetaxel化学療法群で69歳 (64–77) と本研究と同程度であり, CHAARTED試験での高腫瘍量を95.7%含む患者背景であった。追跡期間中央値18.5カ月の間に, upfront docetaxel化学療法群で42.0%がCRPCとなっており, 本研究とこちらも同程度であった。CRPCまでの期間の中央値は19.0カ月であり, 本研究の方が9カ月長かった。

有害事象はCHAARTED試験でGrade 3以上の好中球減少症12%, 発熱性好中球減少症6%, 倦怠感4%を認め, STAMPEDE試験ではGrade 3以上の好中球減少症12%, 発熱性好中球減少症15%を認めた。Mutoらの報告では, upfront docetaxel化学療法群で91.3%が任意の好中球減少症を認め, 発熱性好中球減少症も15.2%で認めている。本研究では, Grade 3以上の有害事象として, 好中球減少症62%, 皮膚感染症5%, 倦怠感5%を認めるも, 発熱性好中球減少症の発症はなく, 比較的安全に治療を完遂できたものと考えるが, 当院ではドセタキセル化学療法を全例60mg/m²と標準用量の80% doseで施行しているのが要因と考えられる。

本研究では, upfront docetaxel化学療法とCAB療法においてOS, PFS1での有意差は認めないものの, PFS1の中央

表3: CAB療法とupfront docetaxel化学療法における後療法

	2次治療, n (%)		3次治療, n (%)	
	CAB群 (n=75)	Upfront docetaxel群 (n=21)	CAB群 (n=75)	Upfront docetaxel群 (n=21)
フルタミド	36 (56.3)	–	7 (12.5)	–
ピカルタミド	10 (15.6)	–	3 (5.4)	–
エストラムスチン	6 (9.4)	–	20 (26.7)	–
デキサメタゾン	–	1 (11.1)	3 (5.4)	–
プロゲステロン	1 (1.6)	–	1 (1.8)	–
アピラテロン	3 (4.7)	1 (11.1)	3 (5.4)	1 (4.8)
エンザルタミド	2 (3.1)	4 (44.4)	5 (8.9)	–
エンザルタミド+ラジウム223	1 (1.6)	2 (22.2)	1 (1.8)	–
ラジウム223	2 (3.1)	–	–	1 (4.8)
ドセタキセル	3 (4.7)	–	5 (8.9)	–
到達せず	11 (14.7)	13 (61.9)	17 (22.7)	19 (90.4)

CAB: combined androgen blockade

値はCHAARTED試験やMutoらの報告より8-9カ月長いものであった。また、PFS2, PFS3では有意差を認め、重篤な有害事象も少ない結果となった。日本人においては、docetaxel用量が $60\text{mg}/\text{m}^2$ と標準用量より低値であっても、比較的安全に、過去の報告と一部同等程度の成績を示すことができた。

本邦では様々な新規アンドロゲン受容体軸標的薬が登場している。それらと比較し、upfront docetaxel化学療法は、docetaxelを6コース投与後にdrug holidayにすることができ、患者により有益な点も多いと考える。

本研究ではいくつかの制限があり、患者数が少ないこと、後方視的であること、時代背景の違いなどが考えられる。

当院におけるmHNPc前立腺癌に対するupfront docetaxel化学療法とCAB療法の治療成績を報告した。

利益相反の開示：

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

文献：

- 1) Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; **144**:1941-53.
- 2) Fitzpatrick JM, de Wit R. Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; **65**:1198-204.
- 3) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**:1502-12.
- 4) Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**:737-46.
- 5) James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**: 1163-77.
- 6) Muto Y, Narita S, Hatakeyama S, et al. Short term outcomes of risk adapted upfront docetaxel administration in patients with metastatic hormone sensitive prostate cancer: a multicenter prospective study in Japan. *Medical Oncology* 2021; **38**: 37.

Outcome of upfront docetaxel chemotherapy and combined androgen blockade therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Hiroataka Yokoyama¹⁾, Tomohiro Kameda²⁾, Toru Sugihara¹⁾, Atsushi Yanase¹⁾, Risako Watanabe¹⁾, Takahiro Akimoto¹⁾, Jun Kamei¹⁾, Taro Kubo¹⁾, Satoshi Ando¹⁾, Tetsuya Fujimura¹⁾

1) Department of Urology, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke-shi, Tochigi, 329-0498, Japan.

2) Department of Urology, Haga Red Cross Hospital, 271 Nakazato, Mooka-shi, Tochigi, 321-4308, Japan.

Abstract

Past reports have shown prolonged overall survival (OS) with upfront docetaxel chemotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. We compared upfront docetaxel chemotherapy with combined androgen blockade therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer regarding OS, progression-free survival (PFS1), PFS2, PFS3, and adverse events in our hospital. No significant difference was observed in OS and PFS1 ($p=0.28$, and $p=0.068$, respectively), while significantly longer PFS2 and PFS3 were observed in the upfront docetaxel chemotherapy group compared to the combined androgen blockade therapy group ($p=0.0062$, and $p=0.012$, respectively). In the upfront docetaxel chemotherapy group, although 62% of patients experienced grade 3 or higher neutropenia, febrile neutropenia did not develop, and six courses of upfront docetaxel chemotherapy were completed relatively safely in 71% of patients. Upfront docetaxel chemotherapy group used more androgen receptor-axis-targeted drug for second- and third- line treatment than combined androgen blockade therapy group. The more frequent use of androgen receptor-axis-targeted drug in the second and third lines in the upfront docetaxel chemotherapy group than combined androgen blockade therapy group could have resulted in the longer PFS2 and PFS3.

(Keywords: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, upfront docetaxel chemotherapy, combined androgen blockade therapy)