

去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法における 予後予測因子の検討

下 村 達 也 木 村 高 弘 穎 川 晋

東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

(受付 平成 27 年 8 月 15 日)

PROGNOSTIC FACTORS FOR SURVIVAL OF CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED WITH DOCETAXEL

Tatsuya SHIMOMURA, Takahiro KIMURA, and Shin EGAWA

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

Objective: In this study, we evaluated serological, biochemical, and inflammation factors as prognostic factors for patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel.

Methods: A total of 54 patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel at The Jikei University Hospital from 2006 through 2011 were included in this retrospective study. Patients received 75 mg/m² of docetaxel every 3 weeks. The data of clinical, serological, biochemical, and inflammation factors were evaluated with the Cox proportional hazard model.

Results: The median survival period was 22 months. Univariate analysis showed that higher prostate-specific antigen at starting docetaxel, analgesic medication use (+), bone metastasis (+), higher alkaline phosphatase and higher C-reactive protein were associated with wrong overall survival rate (p-value = 0.0285, 0.0133, 0.0242, 0.0009, and 0.0078, respectively).

Conclusion: Higher levels of prostate-specific antigen, alkaline phosphatase, and C-reactive protein at the start of treatment with docetaxel, the use of analgesic medication, and the metastasis to bone might be poor prognosis factors for patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2015;130:187-92)

Key words: Castration resistant prostate cancer, docetaxel, prognostic factor

I. 緒 言

前立腺癌は本邦において急速に増加している悪性疾患である。血清前立腺特異抗原 (Prostate specific antigen :PSA) 検査の普及により、より早期で診断される症例が増加しているが、依然として診断時に転移を認める症例も多い。このような転移性前立腺癌に対しては、内分泌療法が第一選択であり、一時的には著明な効果を認めるが、およそ数年で内分泌療法に抵抗性を示す去勢抵抗性

前立腺癌と呼ばれる状態となる。去勢抵抗性前立腺癌に対する治療はアンドロゲンレセプター経路を抑制する治療法と化学療法に分かれている。最近いくつかの新規治療薬が開発され、本邦でも使用可能となっているが¹⁾、去勢抵抗性前立腺癌を根治する治療薬はなく、依然として予後は不良である。ドセタキセルは2つの無作為化比較試験²⁾³⁾によって去勢抵抗性前立腺癌の予後を改善することが示された化学療法剤で、2006年より本邦での使用が開始され、去勢抵抗性前立腺癌に対する

第一選択薬の一つとして広く用いられている。

PSAは前立腺癌のスクリーニングやリスク分類、治療効果の予測・判定に広く用いられており、去勢抵抗性前立腺癌においても治療効果判定の指標の一つとして一般的に用いられている。しかし、PSAの発現は直接アンドロゲン受容体の調節を受けるため、アンドロゲンレセプター経路に直接作用する内分泌治療に比べ、化学療法の治療効果判定の正確性は低いとされる。現在、去勢抵抗性前立腺癌に対する第一選択薬としては新規内分泌治療薬であるエンザルタミドおよび酢酸アピラテロンと化学療法剤であるドセタキセルの3剤があるが、それぞれの薬剤の治療効果の予測ははまだ困難であり、症例ごとに適切な薬剤を選択する、個別化医療を達成するためには、各薬剤の予後予測因子の解明が必要である。これまでの研究⁴⁾で、痛み、グリソンスコア (Gleason score⁵⁾、performance status (Eastern cooperative oncology group (ECOG))、内臓転移、ヘモグロビン値、アルブミン値、アルカリフォスファターゼ値、C-reactive protein (CRP) 値などがドセタキセルによる治療の効果を予測する可能性があるとして報告されている。

最近、癌と炎症、貧血、血小板増多に関連性があるという検討がなされており⁶⁾⁻¹⁷⁾、膀胱癌などの泌尿器癌で予後とも相関することが報告されている⁵⁾。しかし、ドセタキセル治療を行った去勢抵抗性前立腺癌において炎症と貧血、血小板増多の関連性を検討した報告はいまだ認めない。そこで、今回我々は去勢抵抗性前立腺癌を対象に血液生化学因子、とくに炎症関連因子とドセタキセル投与後の予後との関連性について検討した。

II. 対象と方法

1. 対象患者

2006年から2011年に去勢抵抗性前立腺癌と診断され、東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科でドセタキセル療法が行われた54例を対象とした。去勢抵抗性前立腺癌の診断は原則として、テストステロンが去勢域にあり、アンチアンドロゲン交替療法にてもPSAの連続上昇を認めたものと定義した。前立腺癌は1997年から2010年に前立腺生検術により病理学的に診断され (診断病理医は

複数)、病理診断および臨床病期診断は前立腺癌取り扱い規約 (第3版)¹⁸⁾ に準じて行った。PSAの測定はTOSOH FEIA法にて行った。

2. 治療法

原則的にドセタキセルは75 mg/m²、3週毎投与でおこない、副作用や症例の状態などでドセタキセルの減量や投与間隔の延長などをおこなった。

3. 評価因子

対象症例の年齢、鎮痛剤使用の有無、骨転移の有無、骨以外の部位への転移の有無、ドセタキセル開始時のPSA値、白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値、血小板数、アルカリフォスファターゼ値、乳酸脱水素酵素値 (Lactate dehydrogenase (LDH))、アルブミン値、CRP値、診断時のPSA値、グリソンスコアを後ろ向きに解析した。

4. 統計学的解析

全生存率に対する各因子の影響についてCox比例ハザードモデルを用いて解析を行った。生存曲線はKaplan-Meier法を用いlog-rank testで有意差を検定した。P<0.05を有意差ありとした。統計はStat view (version 5 SAS institute inc. NC) を用いて行った。

III. 結 果

1. 患者背景

対象症例の背景はTable 1に示す。ドセタキセル療法導入時の年齢 (中央値) は73歳 (52-93)、PSA中央値 (範囲) は25.6 ng/ml (0.42-3895)。42例 (77.8%) は骨転移を、22例 (40.7%) は骨以外の部位への転移を認めた。9例 (16.7%) に鎮痛剤の使用が行われていた。17例 (31.5%) はドセタキセル療法開始前よりステロイド剤が使用されていた (前立腺癌の治療や併存疾患の治療のため)。前立腺癌診断時のPSA中央値 (範囲) は65.3 ng/ml (1.4-12123.2)、グリソンスコアは6が1例、7は6例、8以上は39例 (4例は不明)、ステージはT1: 2例、T2: 7例、T3: 12例、T不明33例、N0: 19例、N1: 9例、N不明: 26例、M0: 23例、M1: 22例、M不明: 9例であった。

観察期間の中央値は12ヵ月 (1-77)、ドセタキセル療法施行サイクル数の中央値は6サイクル

(1-35). 23例に死亡が認められた (22例は前立腺癌にて, 1例は大動脈瘤による). 2年生存率は41.6% (95%CI: 22.46%-59.76%) (Fig. 1)であった.

2. 予後予測因子

年齢, PSA値, 血液生化学的データは中央値において2群にグループ分けし検討した. この中で, PSA値 (ドセタキセル療法導入時), 鎮痛剤の使用の有無, 骨転移の有無, アルカリフォスファターゼ値, CRP値が有意な因子 (p値は, それぞれ0.0285, 0.0133, 0.0242, 0.0009, 0.0301) であった (Table 2). また, それぞれの因子による生存曲線をFigure 2に示す. PSA値 (ドセタキセル療法導

入時), 鎮痛剤の使用の有無, 骨転移の有無, アルカリフォスファターゼ値, CRP値のLog-rank検定におけるp値はそれぞれ0.0221, 0.0082, 0.0111, 0.0002, 0.0046であった.

IV. 考 察

ドセタキセルは2つのランダム化比較試験²⁾³⁾で生存率の延長が証明された去勢抵抗性前立腺癌に対する有効な薬剤で, 本邦でも去勢抵抗性前立腺癌に対する第一選択の薬剤の一つとして広く用いられている. 最近ではエンザルタミド, 酢酸アピラテロンも去勢抵抗性前立腺癌に対する新規薬

Table 1. Demographic and laboratory features of the patients

Number of Pts.	54
Follow up (Mo.) median (range)	12 (1-77)
Initial PSA (ng/dl) median (range)	65.3 (1.4-12123.2)
GS ^{*)} number(%)	
≤7	9 (18)
≥8	41 (82)
Age (years) ^{**)} median (range)	73 (52-93)
PSA (ng/dl) ^{***)} median (range)	25.6 (0.42-3895)
analgesic medication, number(%)	
no	45 (83.3)
yes	9 (16.7)
prior steroids, number(%)	
no	34 (66.7)
yes	17 (33.3)
bone metastasis, number(%)	
no	12 (22.2)
yes	42 (77.8)
metastasis (other sites), number(%)	
no	32 (59.3)
yes	22 (40.7)
WBC (x10 ³ / μl), median (range)	6.4 (1.7-15.9)
neutrophil (%), median (range)	68.5 (18.7-92)
Lymphocyte (%), median (range)	23.2 (3.3-57.4)
Hb (g/dl), median (range)	12.1 (6.8-15.7)
PLT (x10 ³ / μl), median (range)	217.5 (78-345)
ALP (U/L), median (range)	257 (112-2376)
ALB (g/dl), median (range)	3.8 (2.7-4.7)
LDH (U/L), median (range)	224 (123-2218)
CRP (mg/dl), median (range)	0.21 (0.04-5.47)

*) : not available 4, **) : age at inducing docetaxel,

***): induction of docetaxel

PSA: prostate specific antigen, GS: Gleason score

WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin,

PLT: platelet cell, ALP: alkaline phosphatase, ALB: albumin,

LDH: lactate dehydrogenase, CRP: c-reactive protein

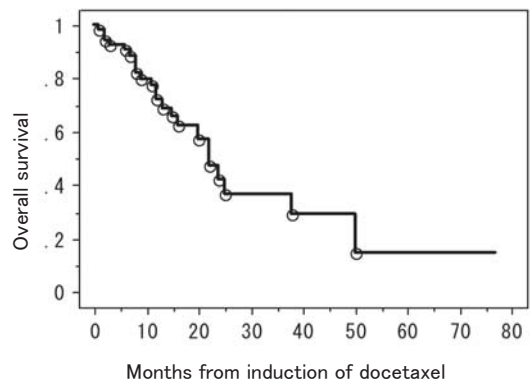


Fig. 1. Kaplan-Meier curve for overall survival.

Table 2. Univariate analysis for overall survival

Factor		Number	p-value
iPSA (ng/dl)	<65.365 vs ≥ 65.365	27 vs 27	0.6949
GS	≤ 8 vs ≥ 9	15 vs 31 ^{*)}	0.1577
Age (years)	≤ 72 vs ≥ 73	26 vs 28	0.1427
PSA (ng/dl) ^{*)}	<28.2 vs ≥ 28.2	28 vs 26	0.0285
analgesic medicine	(-) vs (+)	45 vs 9	0.0133
prior steroids	(-) vs (+)	34 vs 17 ^{***)}	0.7176
bone mets.	(-) vs (+)	12 vs 42	0.0242
mets.(other sites)	(-) vs (+)	32 vs 22	0.1499
WBC (x10 ³ / μl)	≤ 6.4 vs >6.4	28 vs 26	0.4992
neutrophil (%)	≤ 68.5 vs >68.5	29 vs 25	0.5980
lymphocyte (%)	≤ 23.2 vs >23.2	28 vs 26	0.8433
Hb (g/dl)	≤ 12.1 vs >12.1	27 vs 27	0.2417
PLT (x10 ³ / μ l)	≤ 217 vs >217	27 vs 27	0.8211
ALP (U/L)	≤ 257 vs >257	28 vs 26	0.0009
Alb (g/dl)	≤ 3.8 vs >3.8	30 vs 24	0.2609
LDH (U/L)	≤ 224 vs >224	27 vs 27	0.8952
CRP (mg/dl)	≤ 0.21 vs >0.21	27 vs 27	0.0078

*) : induction of docetaxel, **) : not available 4, ***) : not available 3

iPSA: initial prostate specific antigen, GS: gleason score,

WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet cell,

ALP: alkaline phosphatase, ALB: albumin,

LDH: lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein

剤として使用されているが、第一選択薬の選択法や、その後の薬剤の使用順序に関しては明確な指針がないのが現状である。今後は症例ごとに治療を選択する医療の個別化が進むと思われるが、その基準を構築するためにも予後を予測する適切な

バイオマーカーが必要である。このような状況をふまえ、今回、ドセタキセル治療を行った症例を対象にドセタキセル療法後の予後予測因子について検討を行った。

去勢抵抗性癌の予後予測因子についての報告で、その候補となる因子はいくつか挙げられているが⁴⁾、最近、去勢抵抗性癌を含めた前立腺癌の予後予測因子としてCRP値が重要な因子となりうると報告されている¹⁹⁾⁻²⁷⁾。CRPは全身のさまざまな原因による炎症を示す値であり、癌と炎症の関連性は重要であるとされている²⁶⁾²⁷⁾。さらに、癌によって引き起こされる炎症が貧血や血小板増多に関連し、それが癌をより進行させると報告されている²⁸⁾。この報告のなかで、筆者らは癌により産生されるサイトカイン（Interleukin-6やTumor necrosis factor- α など）が炎症を引き起こし、転写因子を活性化し、結果、貧血や血小板増多を引き起こす

Fig. 2 (a) Analgesic medication (-) vs (+)

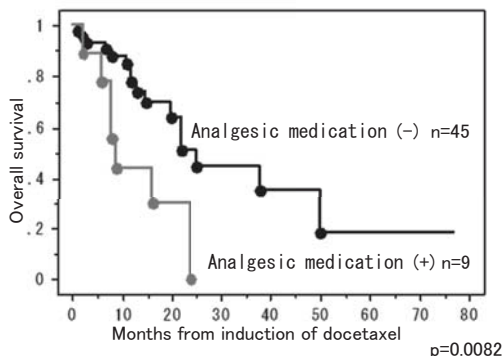


Fig. 2. Kaplan-Meier curve for overall survival.
(a) Analgesic medication (-) vs (+),

Fig. 2 (b) Bone metastasis (-) vs (+)

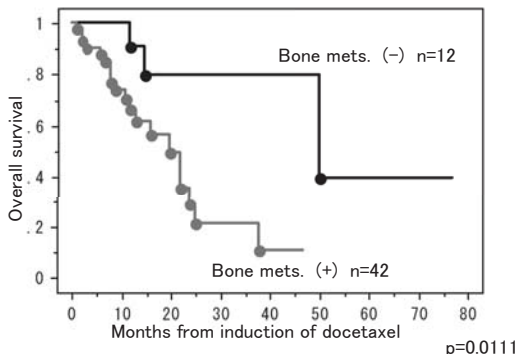


Fig. 2 (d) ALP ≤ 257 vs >257 (U/L)

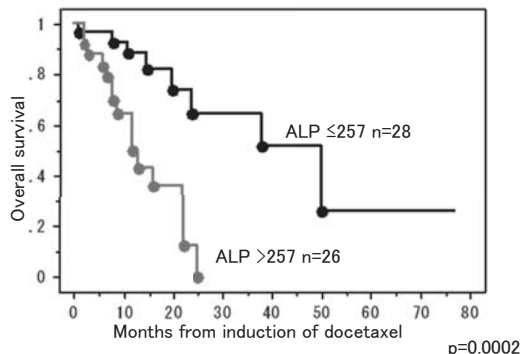


Fig. 2 (c) PSA (starting Docetaxel) ≤ 28.2 vs >28.2 (ng/ml)

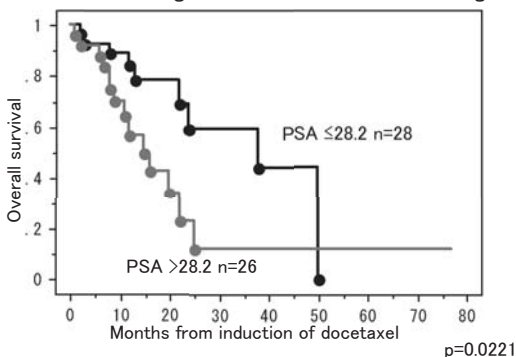


Fig. 2 (e) CRP ≤ 0.21 vs >0.21 (mg/dl)

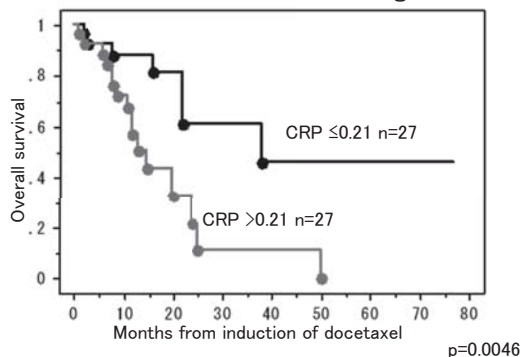


Fig. 2. (b) Bone metastasis (-) vs (+),
(c) PSA (starting Docetaxel) ≤ 28.2 vs >28.2 (ng/ml),
(d) ALP ≤ 257 vs >257 (U/L),
(e) CRP ≤ 0.21 vs >0.21 (mg/dl)

としている。また、血小板はVascular endothelial growth factor どのサイトカインを産生し癌の増殖を促し、癌がNatural killer細胞により攻撃されることから防御している。さらに貧血による癌組織内の低酸素化はHypoxia inducible factor-1 α の産生を促し、アポトーシスを抑制するとしている。

本研究ではドセタキセル療法を施行した去勢抵抗性前立腺癌における炎症関連因子（白血球、好中球、リンパ球、CRP）、貧血（ヘモグロビン値）、血小板増多（血小板数）と予後との関連性について検討した。炎症関連因子では、CRP値は有意となり上述のように今回の検討においても炎症所見が予後に関連する可能性が示唆された。ヘモグロビン値、血小板数については有意な因子とはならなかった。これまでの報告とは異なる部分があるが、前立腺癌は人種差があるとされており、今回の検討は海外の報告と人種差があること、また、今回の検討は小規模な後ろ向き研究であり、これらにより、これまでの報告とは異なった結果が生じた可能性が考えられた。

今回は、これまでに報告されてきた他の因子についても検討をおこない、ドセタキセル開始時のPSA値、骨転移の有無、鎮痛剤使用、アルカリフォスファターゼ値は有意な予後因子であった。これらについては前述のようにこれまでに報告があるが、ドセタキセル開始時のPSA値については、臨床において去勢抵抗性前立腺癌の状態であってもPSA値は有用なマーカーとなっている可能性が考えられ、骨転移、鎮痛剤の使用、アルカリフォスファターゼ値については、それぞれ病状の進展により生じている可能性が示唆され、治療開始時の病状の進展が予後に影響している可能性が考えられた。また、骨転移によるアルカリフォスファターゼが上昇、骨転移による痛みのため鎮痛剤を使用するなどそれぞれが関連していることが考えられるが、今回の検討では骨転移を認めた42例のうち、アルカリフォスファターゼ高値例は17例で、骨転移無しの12例ではアルカリフォスファターゼ高値例は2例と骨転移ありの群ではアルカリフォスファターゼ高値例は有意に高頻度であった（ $p=0.0318$, χ^2 検定）。しかし骨転移と鎮痛剤の使用の間にはこのような関連性は認められなかった（ $p=0.6605$ ）。

本研究は小規模で、後ろ向きの検討であることなどがリミテーションであると考え、新しい予後予測モデルの構築のため、より大きな規模での、前向き試験が必要である。

V. 結 語

東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科にて去勢抵抗性前立腺癌に対してドセタキセル療法が施行された54例の検討を行った。PSA値（ドセタキセル療法導入時）、鎮痛剤の使用の有無、骨転移の有無、アルカリフォスファターゼ値、CRP値が全生存率に関連する因子となり、これらが予後予測因子となる可能性が示唆された。

本論文はヘルシンキ宣言などの規定に合致している。

著者の利益相反（conflict of interest:COI）開示:

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Tsao CK, Galsky MD, Small AC, Yee T, Oh WK. Targeting the androgen receptor signalling axis in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *BJU Int.* 2012; 110: 1580-8.
- 2) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1502-12.
- 3) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1513-20.
- 4) Armstrong AJ, Eisenberger MA, Halabi S, Oudard S, Nanus DM, Petrylak DP, et al. Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2012; 61: 549-59.
- 5) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 1228-42.
- 6) Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, Tonomura A, Miyake M, Togawa N, et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural

- mesothelioma. *Br J Cancer*. 1998; 77: 907-12.
- 7) Buck I, Morceau F, Grigorakaki C, Dicato M, Diederich M. Linking anemia to inflammation and cancer: the crucial role of TNF α . *Biochem Pharmacol*. 2009; 77: 1572-9.
 - 8) Morceau F, Dicato M, Diederich M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis. *Mediators Inflamm*. 2009; 2009: 405016.
 - 9) Ikonomi P, Rivera CE, Riordan M, Washington G, Schechter AN, Noguchi CT. Overexpression of GATA-2 inhibits erythroid and promotes megakaryocyte differentiation. *Exp Hematol*. 2000; 28: 1423-31.
 - 10) Pinedo HM, Verheul HM, D'Amato RJ, Folkman J. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet*. 1998; 352: 1775-7.
 - 11) Xia G, Kumar SR, Hawes D, Cai J, Hassanieh L, Groshen S, et al. Expression and significance of vascular endothelial growth factor receptor 2 in bladder cancer. *J Urol*. 2006; 175: 1245-52.
 - 12) Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Männel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res*. 1999; 59: 1295-300.
 - 13) Zhang N, Zhang WJ, Cai HQ, Liu HL, Peng L, Li CH, et al. Platelet adhesion and fusion to endothelial cell facilitate the metastasis of tumor cell in hypoxia-reoxygenation condition. *Clin Exp Metastasis*. 2011; 28: 1-12
 - 14) Boucharaba A, Serre CM, Grès S, Saulnier-Blache JS, Bordet JC, Guglielmi J, et al. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. *J Clin Invest*. 2004; 114: 1714-25.
 - 15) Erler JT, Cawthorne CJ, Williams KJ, Koritzinsky M, Wouters BG, Wilson C, et al. Hypoxia-mediated down-regulation of Bid and Bax in tumors occurs via hypoxia-inducible factor 1-dependent and -independent mechanisms and contributes to drug resistance. *Mol Cell Biol*. 2004; 24: 2875-89.
 - 16) Yang MH, Wu MZ, Chiou SH, Chen PM, Chang SY, Liu CJ, et al. Direct regulation of TWIST by HIF-1 α promotes metastasis. *Nat Cell Biol*. 2008; 10: 295-305.
 - 17) Leo C, Giaccia AJ, Denko NC. The hypoxic tumor microenvironment and gene expression. *Semin Radiat Oncol*. 2004; 14: 207-14.
 - 18) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会 編. 泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約. 第3版. 金原出版. 2001.
 - 19) Saito K, Kihara K. Role of C-reactive protein in urological cancers: a useful biomarker for predicting outcomes. *Int J Urol*. 2013; 20: 161-71.
 - 20) McArdle PA, Qayyum T, McMillan DC. Systemic inflammatory response and survival in patients with localised prostate cancer: 10-year follow-up. *Urol Int*. 2010; 84: 430-5.
 - 21) Nakashima J, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, et al. Simple stratification of survival using bone scan and serum C-reactive protein in prostate cancer patients with metastases. *Urol Int*. 2008; 80: 129-33.
 - 22) McArdle PA, Mir K, Almushatat AS, Wallace AM, Underwood MA, McMillan DC. Systemic inflammatory response, prostate-specific antigen and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Urol Int*. 2006; 77: 127-9.
 - 23) Beer TM, Lalani AS, Lee S, Mori M, Eilers KM, Curd JG, et al. C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer: results from the ASCENT trial. *Cancer*. 2008; 112: 2377-83.
 - 24) Prins RC, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, Alumkal JJ, Graff JN, Eilers KM, et al. C-reactive protein as an adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): confirmatory results. *Urol Oncol*. 2012; 30: 33-7.
 - 25) Ito M, Saito K, Yasuda Y, Sukegawa G, Kubo Y, Numao N, et al. Prognostic impact of C-reactive protein for determining overall survival of patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel. *Urology*. 2011; 78: 1131-5.
 - 26) Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454: 436-44.
 - 27) Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357: 539-45.
 - 28) Gakis G, Todenhöfer T, Stenzl A. The prognostic value of hematological and systemic inflammatory disorders in invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2011; 21: 428-33.