

再燃前立腺癌 (HRPC) の治療

HRPCにはどんな治療がよいのか？
Reviewと当科でのアプローチ

大山 力

HRPCの定義

1. Serum castration levels of testosterone
2. Three consecutive rises of PSA 2 weeks apart resulting in two 50% increases over the nadir
3. Anti-androgen withdrawal for at least 4 weeks*
4. PSA progression despite secondary hormonal manipulations
5. Progression of osseous or soft tissue lesions

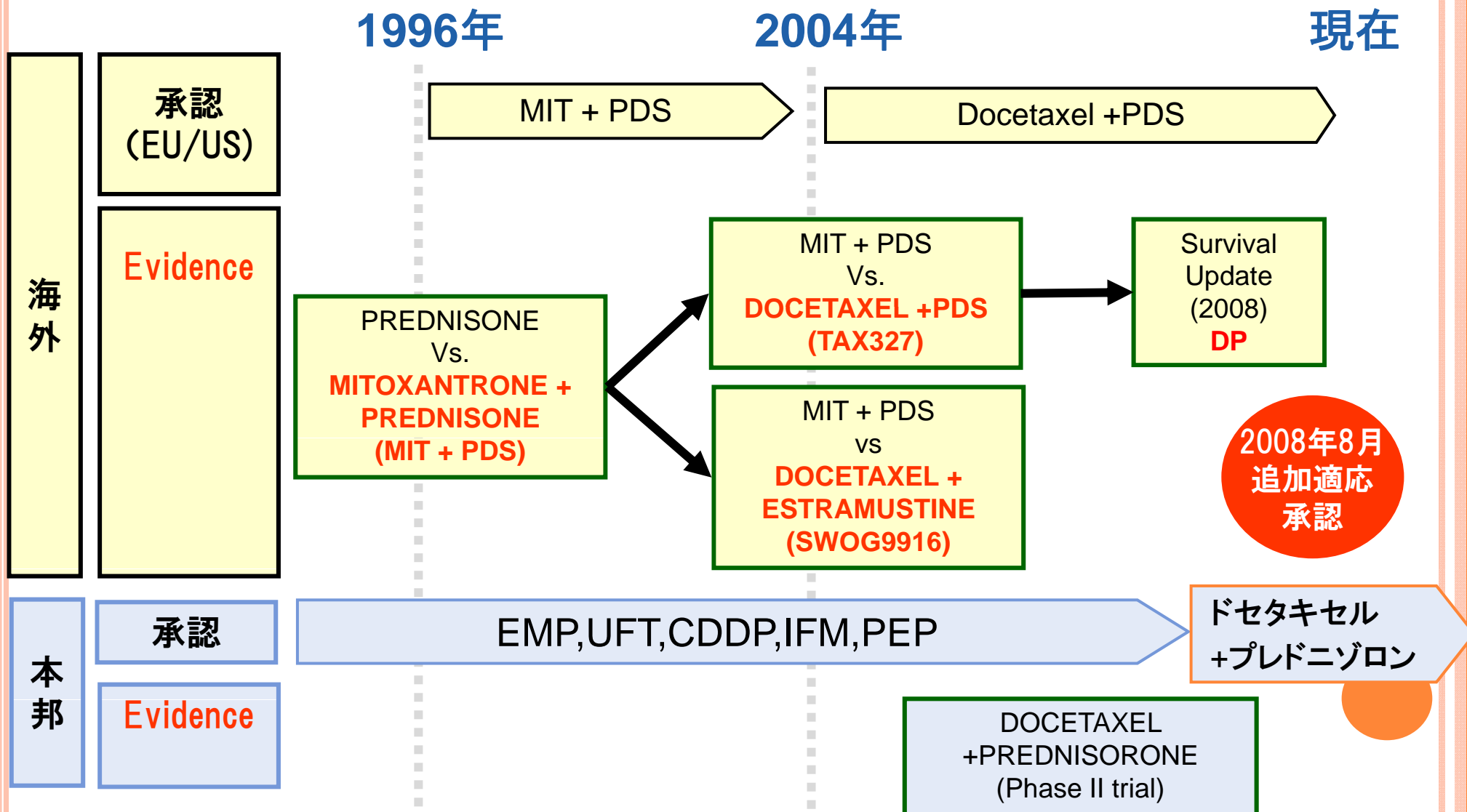
Frequency and duration of PSA response following anti-androgen withdrawal

Percentage of > 50% decrease in PSA and duration.

- Flutamide (15-33%) 3.5- 4.0w
- Bicalutamide (29%) 5.0w



ホルモン不応性転移性前立腺がんに対する化学療法の変遷



INTERNATIONAL STUDY TAX 327

ドセタキセルとミトキサントロンのランダム化比較臨床試験

参加国 24

患者数 1006

Randomized

D3P

Docetaxel (75 mg/m²) 3週間毎
+
prednisone (5 mg x2)

D1P

Docetaxel (30 mg/m²) 5 of 6weeks
+
prednisone (5 mg x2)

MP

Mitoxantrone (12 mg/m²) q3w
+
prednisone (5 mg x2)

ドセタキセルとプレドノン(D3P or D1P)とミトキサントロン+プレドニゾン(MP)をランダム化し比較臨床試験を施行

Treatment duration in all arms = 30 weeks

Tannock IF, et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.

TAX 327 RESULTS

Median survival	D3P	D1P	MP
Months	18.9	17.4	16.5
Hazard ratio	0.76	0.91	-
P-value	0.009	0.36	-
QOL Response			
n, evaluable	278	270	267
Response rate	22%	23%	13%
P-value (vs. MP)	0.009	0.005	

結果

D3P group; ドセタキセル3週間毎+プレドニゾン群が最も生存期間を延長した。

TAX 327 UPDATE DATA 2007

Original data 2003	D3P	D1P	MP
Number (n)	335	334	337
n (%) dead	166 (50%)	190 (57%)	201 (60%)
Median survival (Months)	18.9	17.4	16.5
HR	0.76	0.91	—
P-value	0.009	0.36	—
Update data 2007	D3P	D1P	MP
n (%) dead	285 (85.1%)	285 (85.4%)	297 (88.1%)
Median survival (Months)	19.2	17.8	16.3
HR	0.79	0.87	—
P-value	0.004	0.09	—
3 year survival rate	18.6%	16.8%	13.5%

結果

D3P group; ドセタキセル3週間毎+プレドニゾン群が、最も生存期間を延長した。

ドセタキセル:HRPCの標準治療薬

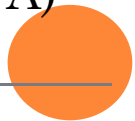
ドセタキセルはHRPCに対する新しい標準治療としてコンセンサスを得た

NCCN-2007 Guidelines

Docetaxel-based regimens are now the standard of care for first-line treatment in this group of patients.

EAU - 2007 Guidelines & Recommendations

In patients with m HRPC, and who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel at 75 mg/m² q3w has shown a significant survival benefit (grade A)



患者背景

症例数		43
年齢	中央値	65 (50-74yrs)
PSA	中央値	61 (1-2800)
Gleason score (初診時)	2 - 4	0 (0%)
	5 - 7	6 (14.0%)
	8 - 10	23 (53.5%)
	不明	14 (32.6%)
前治療歴	手術(除睾術以外)	13 (30.2%)
	放射線療法	22 (51.2%)
	エストラムスチン	27 (62.8%)
	ホルモン療法以外の治療歴なし	9 (20.9%)
エンドポイント	プライマリー	腫瘍縮小効果 (RECIST)
	セカンダリー	1.PSA奏効率 2.安全性



腫瘍縮小効果; 奏効率 (RECIST)

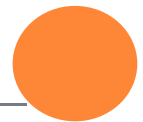
計	CR	PR	SD	PD	NE
43	0	19	14	6	4

Response Rate 44.2% (19/43) (95% CI: 29.08 - 60.12%)

PSA奏効率

計	Responder	Non-responder
36	16	20

Response Rate 44.4% (16/36) (95% CI: 27.94 - 61.90%)



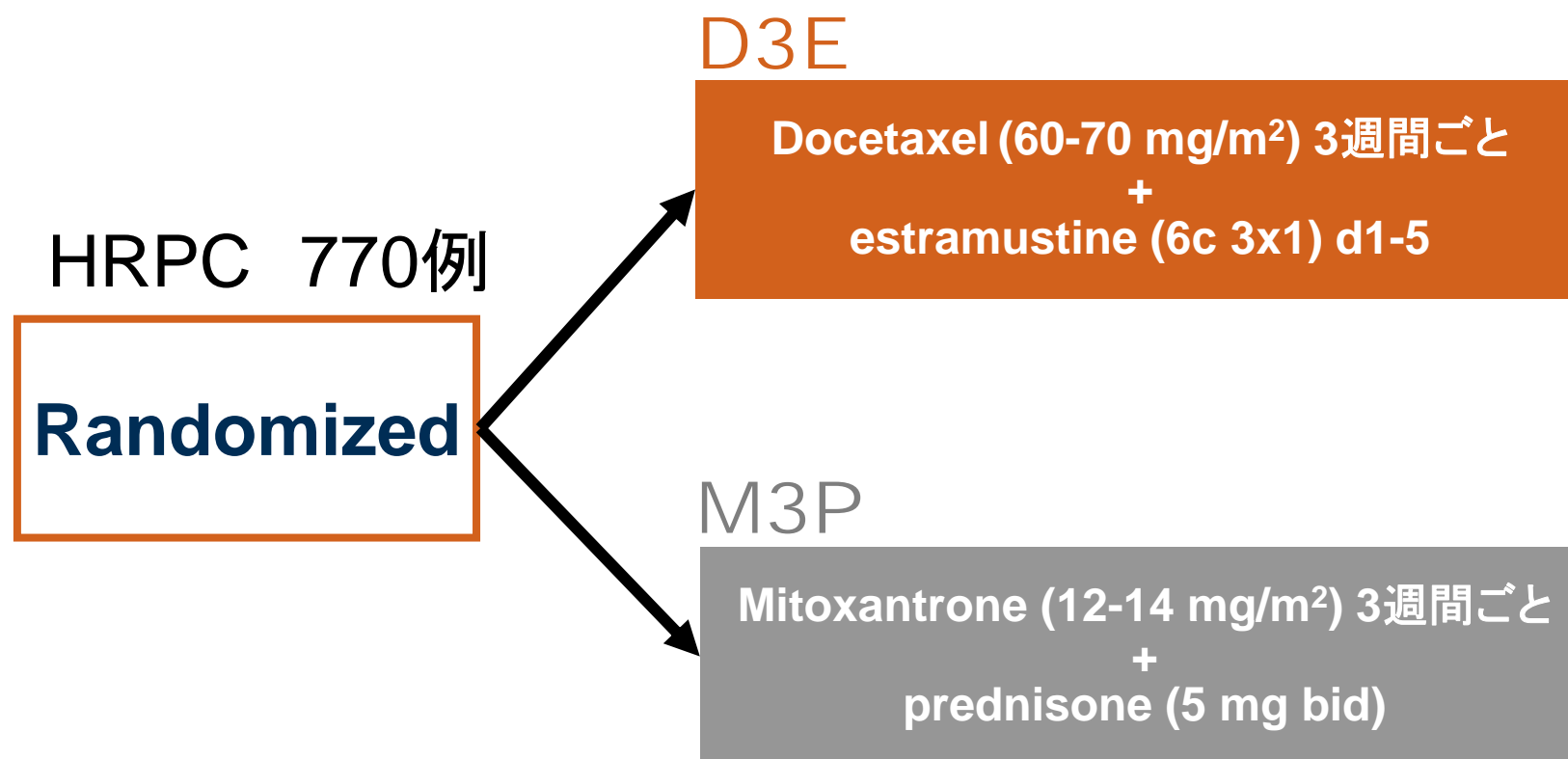
血液学的毒性 (NCI-CTCAE ver. 3.0 JPN)

	全グレード	グレード3以上	
		(n)	(%)
白血球減少	97.7%	35	81.4%
好中球減少	95.3%	40	93.0%
貧血 (Hb低下)	32.6%	1	2.3%
血小板減少	-	0	0
発熱性好中球減少	16.3%	7	16.3%
好中球減少を伴わない感染	18.6%	6	14.0%
グレード3/4の 好中球減少を伴う感染	7.0%	3	7.0%



SWOG 9916

ドセタキセルとミトキサントロンのランダム化比較臨床試験; エストラムスチンの併用 No.1



ドセタキセル+エストラムスチン(D3E)と
ミトキサントロン+プレドニゾン(M3P)のランダム化試験

SWOG 9916; OVERALL SURVIVAL

Median Survival	D3E	M3P
Months	17.5	15.6
HR	0.8	-
P-value	0.01	-

SWOG 9916; G3/4 toxicity

	D3E; n (%)	M3P; n (%)
Grade 3/4 toxicity (all)	184 (56)	113 (34)
Gastro-intestinal	66 (20)	17 (5)
Cardiovascular	48 (15)	22 (7)
Toxic deaths	7 (2)	4 (1)

SWOG 9916: CONCLUSIONS

○ Docetaxel+ estramustine vs. mitoxantrone + low-dose prednisone

- A longer median survival: 17.5 vs 15.6 months (HR 0.80, C.I. 0.67-0.97, $p = 0.02$)
- A 3 months improved PFS, $p = < 0.0001$
- An increase in PSA response, 50 vs 27%, $p < 0.001$

○ Greater toxicity with docetaxel + estramustine

- Higher rates grade 3 / 4 gastrointestinal toxicity
- Higher rates of grade 3 / 4 cardiovascular toxicity

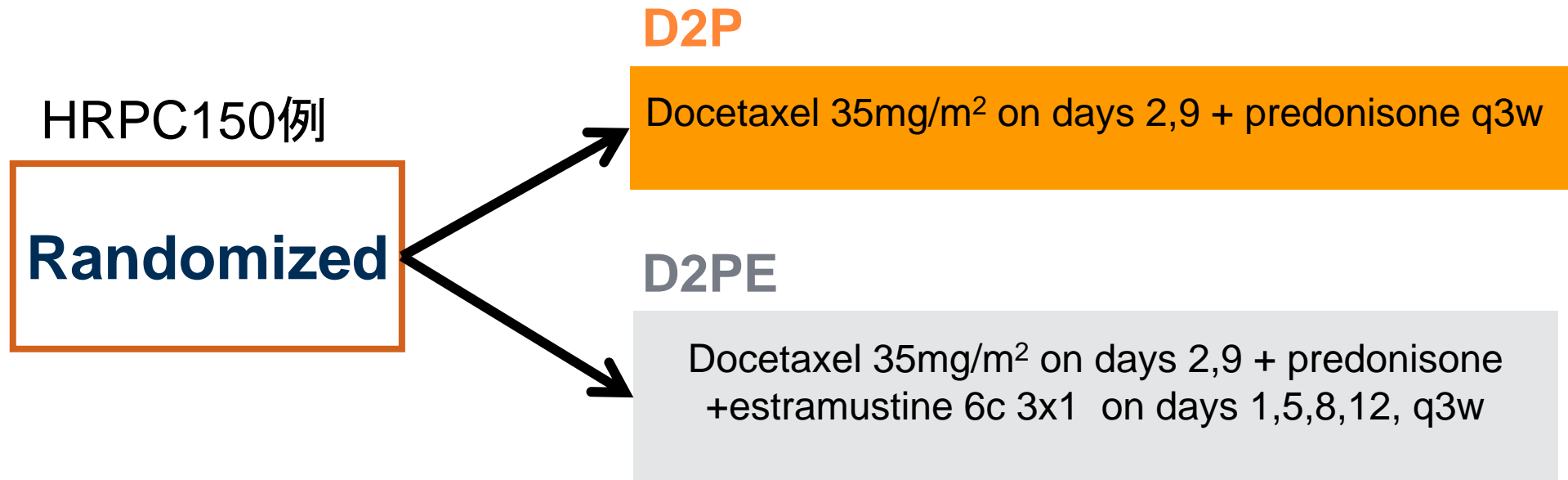
ミトキサントロンよりもドセタキセルの方が延命効果あり、だがエストラムスチンを加えることにより副作用が強くなる



ドセタキセルとミトキサントロンのランダム化比較臨床試験; エストラムスチンの併用 No.2

D2PとD2PEのランダム化比較臨床試験

3週1コースで1、2週間目にドセタキセルを入れるレジメン

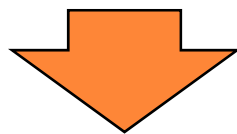


結果; エストラムスチンを入れても生存期間を延長できなかった



SUMMARY OF 3 STUDIES

Drugs		Drugs		Drugs	Study
D+P D;75mg/m ² q3w	>	D+P D;30mg/m ² qw	=	MP	TAX327
D+E D;70mg/m ² q3w	>	MP			SWOG99-16
D+P D;35mg/m ² 2 times /3w	=	D+P+E D;35mg/m ² 2 times /3w			



D 75mg/m² q3w + PがBestの選択肢



当科における HRPCに対するDEC療法

Docetaxel / Estramustine / Carboplatin

- **Protocol No. AKP-003**
- 適応条件: **HRPC** (症状、評価可能病変のある場合)
 - **Docetaxel 60mg/m² day 1 div.**
 - **Carboplatin AUC 5 day 1 div.**
 - **Estramustine 560mg (4 Cap)/day 連日 p.o.**
- 参考文献
 - Kelly WK et al. *J Clin Oncol* 19, 44-53, 2001.
 - Paclitaxel 60-100 mg/m² days1, 8, 15, 22
 - CBDCA AUC 6, day1
 - Estramustine 10mg/kg everyday
 - Urakami S et al. *J Urol.*168, 2444-2450, 2002.
 - Paclitaxel 100 mg/m² days1, 8, 15, 22
 - CBDCA AUC 6, day1
 - Estramustine 10mg/kg everyday



患者背景

HRPC; StageD1/2、3回連続PSA上昇、AWS確認

症例	HRPC 22例
年齢	平均69.9歳 (54~79)
初診時PSA	中央値52.0ng/ml (6.29~10823.6)
生検GS	平均8.4 (7~10)
DEC開始前PSA	中央値75.7ng/ml (3.24~16364l)
施行回数	計52コース、平均2.4コース (1~7)
前治療	全例MABで導入
ビカルタミド→フルタミド	11例 (50%) その後 →EMP 7例 →DEC 4例
ビカルタミド→EMP	8例 (36.4%)
ビカルタミド→DEC	2例 (9.1%)

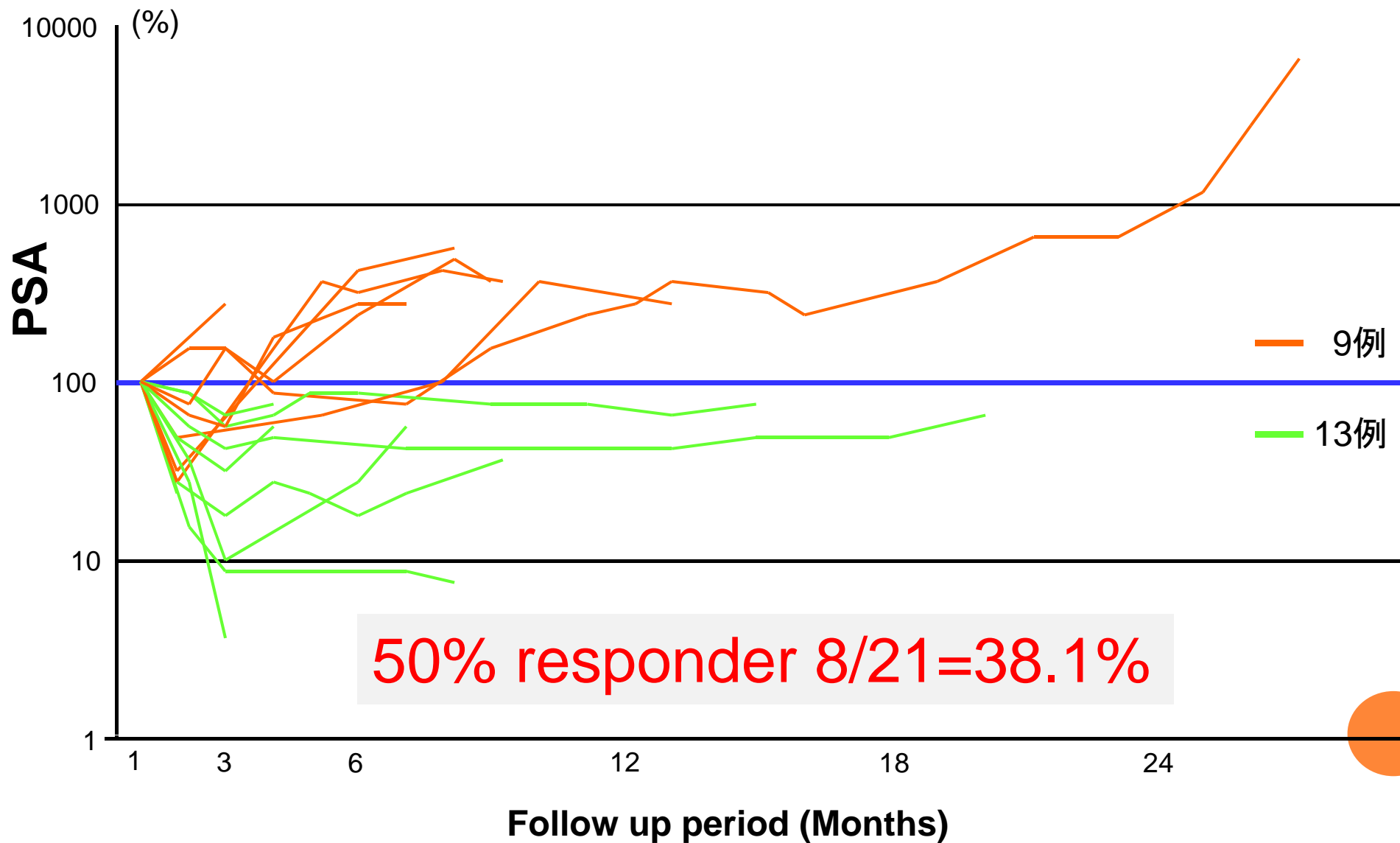
DEC PROTOCOL

- **Docetaxel (D) 70mg/m² (Day 1)**
- **EMP 2cap (every day)**
- **CBDCA AUC 3 (Day 1)**

3週ごと



PSAの変化(%) DEC開始時を100と定義

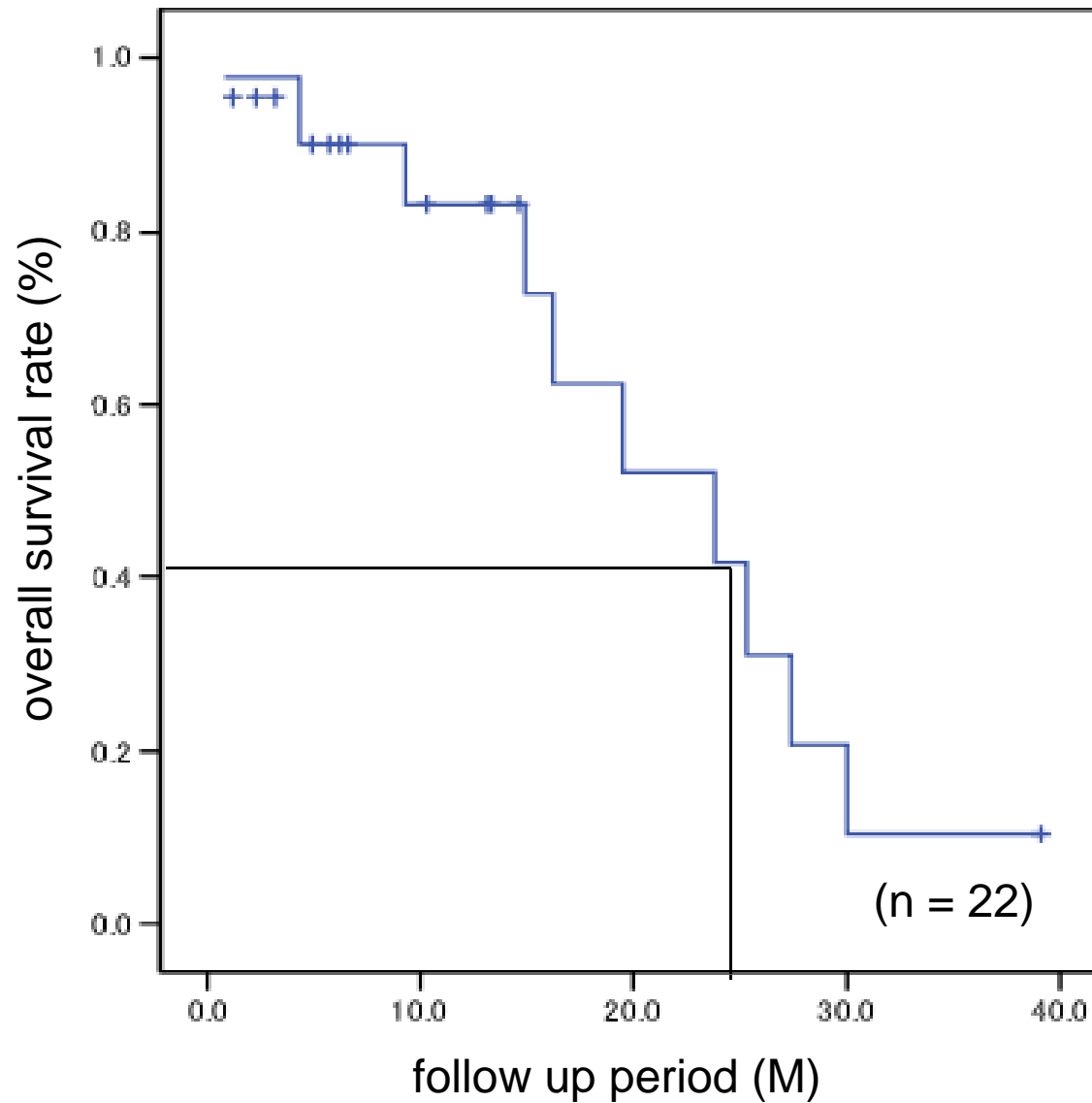


OUTCOME

- 生存期間 中央値13.3か月 (0.8～30か月)
- 死亡例 10例 (45.5%)
 - ※うち, 化学療法死 1例
- 癌死例 8例 (36.4%)



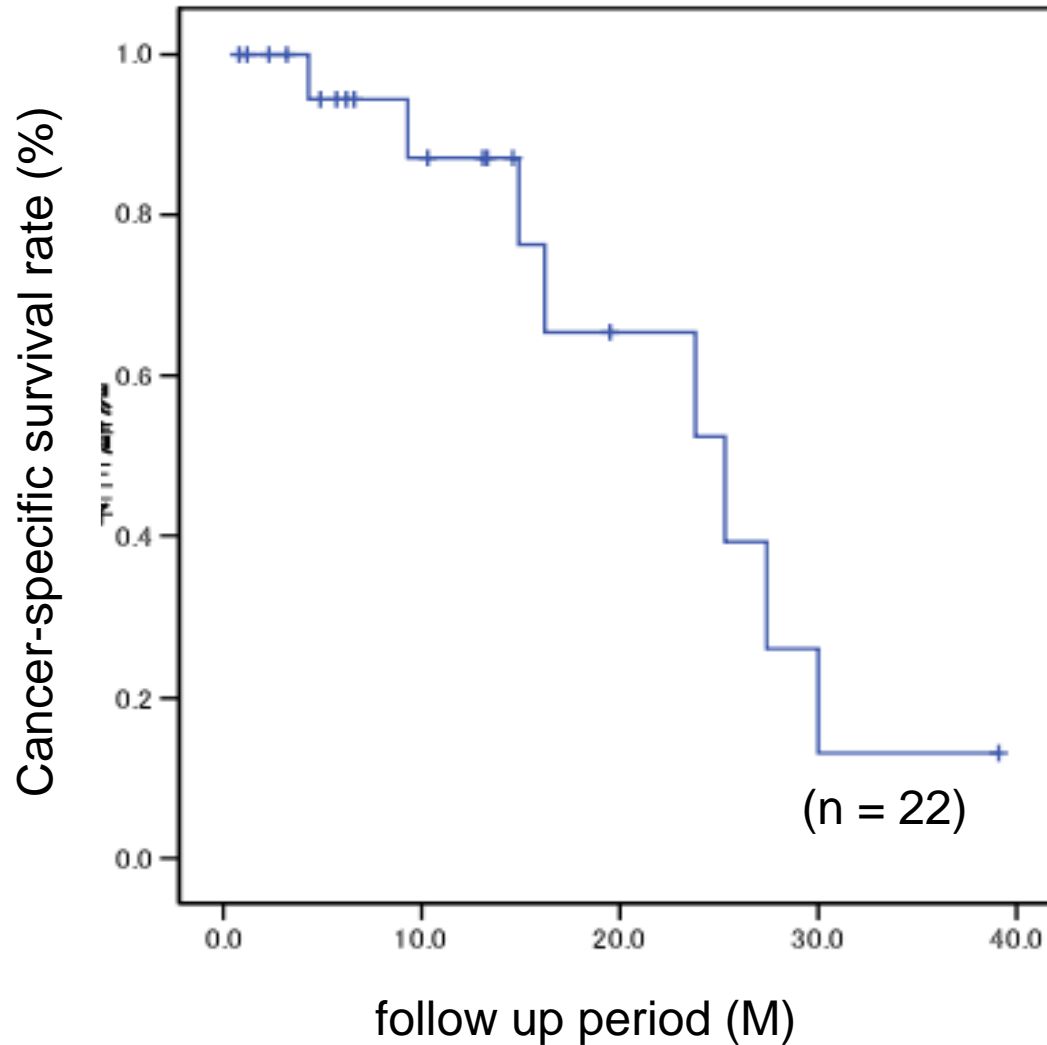
OVERALL SURVIVAL



13.3M 83.2%
24M 41.6%



CANCER-SPECIFIC SURVIVAL



13.3M 87.2%
24M 52.3%



ADVERSE EVENTS (GRADE 3/4)

- 白血球減少 10例 (45.5%)
- 血小板減少 4例 (18.1%)
- 貧血 3例 (13.6%)
- 肝障害 3例 (13.6%)
- 薬剤性皮疹 3例 (13.6%)
- 消化器症状 1例 (4.5%)

単変量解析

パラメーター	P
年齢	0.015
生検Gleason score	0.598
initial PSA	0.672
DEC開始前PSA	0.011

※多変量解析では有意差なし



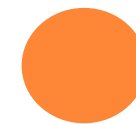
まとめ

- 平均生存期間は**13.3**か月.
- 治療初期は**PSA**の反応は比較的良好.
- 有害事象は許容範囲内.
- 年齢, 治療開始時**PSA**が予後規定独立因子.
- 治療開始が早ければ生存期間の延長が期待できる可能性を示唆



反省点・疑問点・問題点

- **DEC**は**over treatment** の可能性もあり
- **DP**が標準になる**Data**が多数。プロトコールに関しては今後検討予定
- 初回ホルモン療法から系統的治療戦略が必要
- **Mucinous Ca. Signet ring Ca. Ductal Ca.**の進行例も**MAB**導入でよいかは**Data**不足
- 進展度・前治療の種類による層別化が必要かは**Data**不足
- ホルモン不応癌の定義は**EAU**ガイドラインか？
- 効果判定法の統一: 取り扱い規約より**RECIST** !



抗癌剤の有効性と安全性の世界基準

- 効果 (腫瘍縮小) を評価する → RECIST を使用
 - Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
- 安全性 (副作用) を評価する → CTCAE を使用
 - Common Terminology Criteria for Adverse Event



RECISTガイドライン

- 抗癌剤治療の効果判定
- 化学療法の効果判定には、2000年にNCI (National Cancer Institute)より発表された**RECIST**ガイドライン(response evaluation criteria in solid tumors)が主に使用される。
- **RECIST**ガイドラインでは、病変を測定可能な**標的病変**と腹水や胸水などの**非標的病変**に分類する。
- 標的病変と非標的病変の状態の評価を組み合わせることで総合評価を判定する。



標的病変の評価

1臓器につき最大5病変、
合計10病変までの最長径の和で評価

完全奏効	complete response	CR	すべての病変の消失が4週間以上
部分奏効	partial response	PR	ベースライン最長径和と比較して、標的病変の最長径の和が30%以上減少が4週間以上
安定	stable disease	SD	PRとするには縮小が不十分、かつPDとするには増大が不十分
進行	progressive disease	PD	治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して、標的病変の最長径の和が20%以上増加



非標的病変の評価 (測定不要)

完全奏効		CR	すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値の正常化
不完全奏効 /安定	incomplete response /stable disease	IR/SD	1つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカーが正常上限値を超える
進行		PD	既存の非標的病変の明らかな増悪



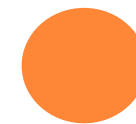
効果判定の総合評価 (RECIST)

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	No	CR
CR	IR/SD	No	PR
PR	PD以外	No	PR
SD	PD以外	No	SD
PD	Any	Any	PD
Any	PD	Any	PD
Any	Any	Yes	PD



抗癌剤副作用評価法 NCI-CTCAE v3.0

1. **カテゴリー** : Category
 - 病態や解剖に基づく大分類; 28項目
2. **有害事象** : Adverse Event
 - 個々の有害事象; 1000以上
3. **グレード** ; Grade
 - 0から5まで
4. **因果関係** : Attribution



CATEGORY

アレルギー/免疫	死亡	感染	肺/上気道
聴覚/耳	皮膚	リンパ管	腎/泌尿生殖器
血液/骨髄	内分泌	代謝/臨床検査値	二次性悪性腫瘍
不整脈	消化器	骨格筋/軟部組織	性/生殖機能
心臓全般	成長発達	神経	手術/術中損傷
凝固	出血	眼球/視覚	症候群
全身症状	肝胆膵	痛覚	血管

GRADE

0	正常
1	軽度;治療を要さない, 症状がない画像所見/検査値異常
2	中等度;最低限の治療/局所治療/非浸襲的治療
3	高度;入院や非浸襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/手術などを要する著明な症状を有す
4	生命を脅かす, 活動不能/動作不能。集中治療や緊急処置を要する
5	死亡

ATTRIBUTION

判定		定義
明確に	definite	明らかに
たぶん	probable	その治療によるものの様だ
ありそう	possible	その治療によるかもしれない
ありそうにない	unlikely	その治療にはよらない様だ
関係ない	unrelated	明らかにその治療によらない

