

ドセタキセル療法に局所放射線療法の併用が 有用であった去勢抵抗性前立腺癌の1例

藤元総合病院泌尿器科¹⁾ 福井大学医学部泌尿器科学講座²⁾

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野³⁾

植野 堯^{*1)}・長野 正史¹⁾・寺田 直樹²⁾・賀本 敏行³⁾

(受付日: 2022年4月10日, 受理日: 2022年5月24日)

抄録:

74歳, 男性。2010年10月にPSA 160.68 ng/mlにて前立腺生検を行い, Gleason score 4+5=9の前立腺癌と診断した。画像検査にて傍大動脈リンパ節及び骨盤リンパ節転移を認め(cT3aN1M1a), アンドロゲン除去療法(androgon deprivation therapy: ADT)とビカルタミドによる治療を開始した。PSAは0.05 ng/mlまで低下し, リンパ節転移は縮小したが, 治療開始2年後からPSAが上昇傾向となった。2013年3月にPSA 9.34 ng/mlまで上昇し, 去勢抵抗性前立腺癌(castration-resistant prostate cancer: CRPC)としてドセタキセル(DTX)の投与を開始した。この時点でCT, 骨シンチにて新規転移はなく, リンパ節も縮小しており, 前立腺局所腫瘍の増大を認めたため, 局所放射線治療(74Gy)を施行した。その後PSAは測定感度以下に低下し, 2015年6月にDTX22コース目にて終了した。DTX終了後6年経過した現在も, ADTのみ継続しPSA上昇や画像上増悪を認めていない。転移部位のコントロールが良好かつ局所治療が未施行のCRPCにおいて, 化学療法に加え局所治療を行うことは, 有効な治療法の1つであることが示唆された。

(西日泌尿. 84: 643-646, 2022)

キーワード: 去勢抵抗性前立腺癌, ドセタキセル, 放射線治療

緒 言

CRPCは一般的には予後不良とされている。近年, 転移性前立腺癌に対する局所放射線治療の有用性は報告されているが^{1)~3)}, CRPCに対する効果に関しては明らかになっていない。今回我々はDTX療法に局所放射線治療を併用し, その後長期間ADTが奏効しているCRPCの1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 74歳, 男性

主訴 無症状PSA高値

既往歴 特記事項なし

現病歴 2010年7月, PSA 33 ng/mlと高値を指摘

され当院受診した。同月に経会陰式前立腺生検を施行したが悪性所見は認めなかった。同年10月にPSA 160.68 ng/mlと著明な上昇があり, MRI検査で前立腺左葉に被膜外への浸潤を伴った前立腺癌を疑う所見を認めた(Fig. 1)。再度前立腺生検を行い前立腺癌, Gleason score 4+5=9を認めた。骨シンチグラフィーでは明らかな骨転移は認めず, CT検査で傍大動脈リンパ節, 左総腸骨リンパ節, 左内腸骨リンパ節, 左外腸骨リンパ節転移を認めた(Fig. 2)。cT3aN1M1aと診断し, リュープロレリンによるADTおよびビカルタミドを開始した。治療開始後約6カ月でPSAは0.05 ng/mlに低下し, CT検査で指摘されていたリンパ節転移は著明に縮小した。治療開始から約2年後よりPSAが上昇傾向となり, ビカルタミドをエチニルエストラジオールやデキサメタゾンへ変更するも2013年3月にPSAは9.34 ng/mlまで上昇し, CRPCと診断した。

検査所見 血液検査: WBC 9984/μl, Hb 11.9 g/dl, PLT 18.2 × 10⁴/μl, ALB 3.9 g/dl, AST 78 IU/l, ALT 57 IU/l, ALP 125 IU/l, LDH 117 IU/l, BUN

* 現 宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野
〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200
TEL 0985-85-2968, FAX 0985-85-6958
E-mail takashi_ueno@med.miyazaki-u.ac.jp

14.3 mg/dl, Cre 1.22 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 6.6 mEq/l, Cl 98 mEq/l, Ca 10.1 mg/dl, CRP 0.39 mg/dl, PSA 9.34 ng/ml. CT 検査：前立腺は腫大傾向で、膀胱への突出を認めた。内部は不整な造影増強効果を有していた。有意なリンパ節腫大や新規転移病変は認めなかった (Fig. 3)。

治療経過 原発巣のみ増大傾向で、リンパ節転移のコントロールが良好であり新規転移も認めず、局所治療の既往もなかったことから DTX に局所放射線治療も併用する方針とした。2013 年 3 月より DTX を 60 mg/m^2 で 3 週毎に投与を開始し、同年 6 月より前立腺局所に対して、3 次元原体照射にて計 74Gy の放射線治療を施行した。DTX5 コース目で Grade 4 の好中球減少が出現したため、6 コース目より用量を 50 mg/m^2 へ減量した。その後も PSA は低下し、2014 年 1 月に測定感度以下となった (Fig. 4)。2015 年 6 月に DTX22 コース目で終了し、以後は ADT のみ継続している。その後 6 年経過した 2022 年 2 月現在も PSA は測定感度以下を維持し、

画像上の増悪も認めていない (Fig. 4)。

考 察

近年、転移を有する前立腺癌患者に対して、ADT に局所放射線治療を併用することの有用性が、前向き試験により明らかになりつつある¹⁾²⁾。特に、転移量の少ない患者に対する局所放射線治療に関しては、メタ解析によっても有効性が示され³⁾、ガイドライン⁴⁾でも推奨されるようになった。本邦における後向き解析によってもその有用性が示唆され⁵⁾、今後は予後が良好な患者を中心として、局所放射線治療を併用する患者が増加してくると思われる⁶⁾。

一方で、CRPC 患者に対する局所治療の有用性については明らかにされていない。Akimoto ら⁷⁾は、去勢抵抗性獲得後に放射線治療を施行された局所療法が未施行かつ非転移性の CRPC の 53 例を解析し、15 例が再発・転移をきたしたが、疾患特異的 5 年生存率は 87%、5 年臨床的非再発率は 56% だったと報告している。本症例は前立腺癌の診断時に所属リンパ節および非所属リンパ

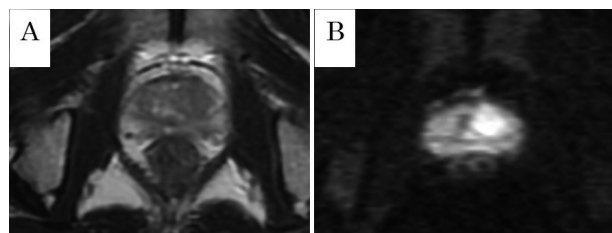


Fig. 1 A : T2-weighted MRI showing a low signal area in the left lobe of the prostate.
B : Diffusion-weighted MRI showing hyperintensity in the left lobe of the prostate.

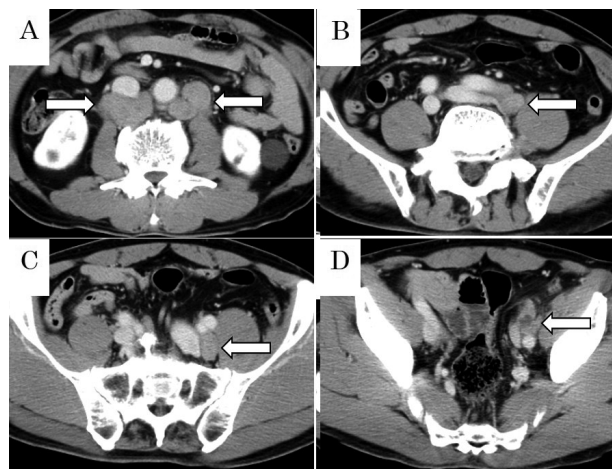


Fig. 2 Enhanced CT images showing (A) para-aortic, (B) left common iliac, (C) left internal iliac, and (D) left external iliac lymph node metastases.

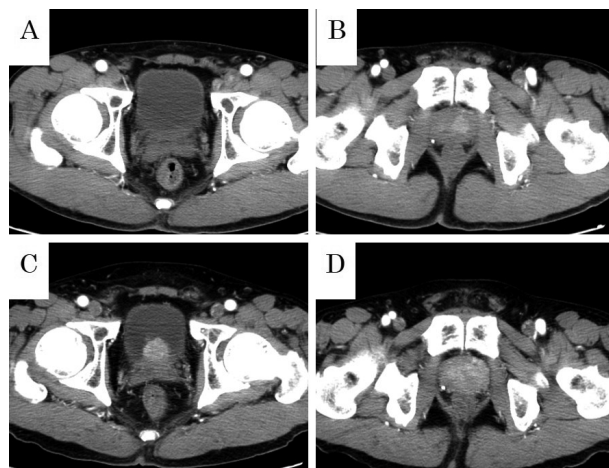


Fig. 3 A and B : Enhanced CT images before initiation of CAB. Only the left lobe of the prostate is enhanced.
C and D : Enhanced CT images at the time of diagnosis of CRPC. The prostate is enlarged, protruding into the bladder, and is irregularly enhanced throughout.

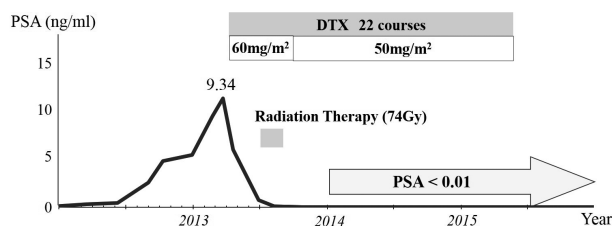


Fig. 4 Changes in serum PSA since the diagnosis of CRPC.

節転移を有していたが、CRPCの診断時における転移巣のコントロールは極めて良好であり、局所放射線治療の併用が非常に有効であったと推察される。

化学療法と放射線治療との併用による集学的治療の有効性について、続⁸⁾は初診時から骨転移を有する転移性前立腺癌に対して内分泌療法に加え早期に化学療法・局所放射線治療(69Gy)を行い、治療終了後も長期寛解を維持している症例を報告している。また砂田⁹⁾は骨転移を有したCRPCに対し、骨転移病変への放射線治療(30Gy)およびカルボプラチン・パクリタキセル療法を行い、化学療法・ホルモン療法終了後も長期寛解を維持している症例を報告している。TAX327試験のサブグループ解析¹⁰⁾に基づく、転移性CRPCは疼痛、内臓転移、貧血、骨転移の増悪の4つの因子を用いてリスク分類される。0-1因子はgood, 2因子はintermediate, 3-4因子はpoorと分類され、それぞれの全生存期間の中央値は25.7カ月、18.5カ月、12.8カ月と報告されており、本症例は該当する因子がなくgood riskに分類される。とはいえ、CRPCの診断から約9年、DTX終了から約6年間PSA低値を維持し、画像上増悪も認めていないことから、化学療法に放射線治療を併用した集学的治療が奏効したと考えられる。

結 語

ADTにより転移巣が縮小し、局所腫瘍の増大のみ認めたCRPC患者に対して、DTXに局所放射線療法を併用し、DTX終了後も長期間増悪を認めない症例を経験した。転移巣のコントロールが良好で局所治療が未施行のCRPC患者に対して、局所治療を併用することは、有効な治療法の1つであることが示唆された。

文 献

- 1) Parker, C. C. et al.: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. **392**: 2353-2366, 2018.
- 2) Boeve, L. M. S. et al.: Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to an-

drogen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur. Urol.* **75**: 410-418, 2019.

- 3) Burdett, S. et al.: Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* **76**: 115-124, 2019.
- 4) NCCN guideline 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- 5) Terada, N. et al.: Potential effectiveness of local radiotherapy for extending survival and reducing symptomatic local events in patients with de novo metastatic prostate cancer. *BJUI Compass*. **1**: 165-173, 2020.
- 6) Terada, N. et al.: Narrative review of local prostate and metastasis-directed radiotherapy in the treatment of metastatic prostate cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* Epub ahead of print, 2022.
- 7) Akimoto, T. et al.: External beam radiotherapy for clinically node-negative, localized hormone-refractory prostate cancer: impact of pretreatment PSA value on radiotherapeutic outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **59**: 327-379, 2004.
- 8) 続 真弘・他: 骨転移が消失し14年間生存しているStage D2前立腺癌の1例. *泌尿紀要*. **40**: 837-840, 1994.
- 9) 砂田拓郎・他: 急速な病勢進行を認めるもカルボプラチン・パクリタキセル投与にて長期寛解が得られている前立腺癌の1例. *泌尿紀要*. **61**: 369-373, 2015.
- 10) Armstrong, A. J. et al.: The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur. J. Cancer*. **46**: 517-525, 2010.

LONG-TERM REMISSION OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER WITH DOCETAXEL AND LOCAL RADIATION THERAPY : A CASE REPORT

TAKASHI UENO AND MASAFUMI NAGANO

Department of Urology, Fujimoto General Hospital, Miyazaki, Japan

NAOKI TERADA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Fukui, Fukui, Japan

TOSHIYUKI KAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

Abstract :

A 74-year-old man was diagnosed with prostate adenocarcinoma (initial prostate-specific antigen [PSA] 160.68 ng/ml, cT3aN1M1a, Gleason score 4+5=9) by biopsy and imaging 12 years ago. Combined androgen blockade (CAB) resulted in a decrease in serum PSA to 0.05 ng/ml and a reduction in the size of lymph node metastases. Two years after commencing CAB therapy, his serum PSA began to increase. We changed bicalutamide to ethinyl estradiol and then dexamethasone, but serum PSA increased to 9.34 ng/ml. One year later, we diagnosed castration-resistant prostate cancer (CRPC) and commenced docetaxel therapy. At this time, no new metastases had appeared on CT and bone scintigraphy and the lymph node metastases had not enlarged; only the primary lesion had increased in size. We therefore decided to administer local radiotherapy in combination with chemotherapy. Three months after diagnosing CRPC, we irradiated the prostate with a total of 74 Gy. This combination therapy achieved biochemical remission. The chemotherapy was discontinued 2 years later, after completion of 22 courses, with only androgen deprivation therapy being continued. The patient remained free from biochemical recurrence at the latest follow-up 9 years after diagnosis of CRPC. A combination of local treatment and chemotherapy for patients with CRPC with good control of metastases and who have not previously undergone local treatment may achieve a favorable long-term outcome.

(Nishinohon J. Urol. 84 : 643-646, 2022)

key words : Castration-resistant prostate cancer, docetaxel, radiation therapy
