

## 再燃前立腺癌に対する経口エストロゲンによる 二次内分泌療法の治療成績

大仁田 亨, 井川 掌, 久松 浩\*

酒井 英樹, 金武 洋

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腎泌尿器病態学

### SECONDARY ENDOCRINE THERAPY WITH ORAL ESTROGEN FOR RELAPSED PROSTATE CANCER

Toru ONITA, Tsukasa IGAWA, Hiroshi HISAMATSU,

Hideki SAKAI and Hiroshi KANETAKE

*The Department of Nephrourology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences*

We report clinical outcomes of secondary endocrine therapy with oral estrogen for relapsed prostate cancer. A total of 18 patients were treated with oral-estrogen as a secondary endocrine therapy for relapsed prostate cancer between February 2002 and December 2007. One mg/day of ethinylestradiol was administered orally and the dose was increased to 3 mg/day if necessary. A decrease of serum prostate specific antigen (PSA) level was seen in all of the 15 patients who were able to take ethinylestradiol without severe side effects. The PSA level was decreased more than 50% in 11 out of 15 (73.3%) patients. Median re-relapse-free survival was 15 (3-32) months. This effectiveness was as good as intravenous high-dose diethylstilbestrol diphosphate (DES-DP) treatment which was used as a secondary endocrine therapy for relapsed prostate cancer at our institute previously. Oral administration of ethinylestradiol is effective and outpatients can be treated at a low cost, so it should be considered as one of the treatment options for relapsed prostate cancer after initial endocrine therapy.

(Hinyokika Kyo 55 : 595-598, 2009)

**Key words** : Prostate cancer, Relapse, Oral estrogen

#### 緒 言

われわれは再燃前立腺癌に対する二次内分泌療法として、diethylstilbestrol diphosphate (以下 DES-DP) の点滴静注療法を行い、その有用性についてすでに報告した<sup>1)</sup>。しかし、その後は患者の QOL を考慮し、外来治療可能な経口エストロゲンによる二次内分泌療法を行っている。また、近年 DES-DP の供給が停止したこともあり、再燃前立腺癌に対する経口エストロゲンの治療効果に対する検討は意義があると思われる。そこで今回、再燃前立腺癌に対する ethinylestradiol を用いた経口エストロゲン療法の成績を報告する。

#### 対象と方法

2002年2月より2007年12月までに、当施設において再燃前立腺癌と診断され、二次内分泌療法として ethinylestradiol の経口投与を開始された18例を対象とした。治療は全例外来通院で行った。投与量は1 mg/日(分2)から開始し、効果が不十分である場合は3 mg/日まで漸増した。Ethinylestradiol の副作用の1つ

である血栓形成の予防目的で、全例にアスピリン 100 mg/日の内服を併用した。

Ethinylestradiol 投与開始前の血清 PSA 値より50%以上の低下がみられた場合を PR、PSA 値の低下が投与前の50%未満にとどまった場合を NC、PSA 値の低下がみられなかった場合を PD と定義した。

血清 PSA 値の3回連続の上昇あるいは、画像上の新たな病変の出現、既存の病変の増大がみられた場合を再燃と定義した。有効率、PR 持続期間、再燃までの期間および有害事象を検討するとともに、1996年7月から2000年7月までに二次内分泌療法として DES-DP の点滴静注療法を施行された18例とも比較検討を行った。DES-DP 投与群には、DES-DP 500 mg を週5回、計30回を目標に点滴静注を行い、その後は可能な限り高用量(2~3 mg/日)の ethinylestradiol の経口投与を行った。なお、DES-DP 投与群における実際の DES-DP 総投与量は4~20 g、平均13 gであった。2群間の比較には t 検定およびカイ 2乗検定を用い、p 値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

#### 結 果

患者背景を Table 1 に示す。診断時の年齢の中央値

\* 現 : 光晴会病院泌尿器科

**Table 1.** Patient characteristics

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| No. of patients                     | 18        |
| Age at diagnosis                    |           |
| Median                              | 73        |
| Range                               | 61-83     |
| PSA at diagnosis (ng/ml)            |           |
| Median                              | 155       |
| Range                               | 22-2,660  |
| No. Pathological grade (%)          |           |
| Moderate                            | 5 (27.8)  |
| Poor                                | 11 (61.1) |
| Unknown                             | 2 (11.1)  |
| No. Clinical stage (%)              |           |
| T2N0M0                              | 1 ( 5.6)  |
| T3-4N0M0                            | 6 (33.3)  |
| T2-4N1M0                            | 1 ( 5.6)  |
| T2-4N0-1M1                          | 10 (55.5) |
| No. Initial treatment (%)           |           |
| LH-RH agonist                       | 2 (11.1)  |
| MAB                                 | 12 (66.7) |
| RRP after neoadjuvant MAB           | 1 ( 5.5)  |
| MAB + chemotherapy (CDDP + THP-ADM) | 3 (16.7)  |
| Age at relapse                      |           |
| Median                              | 77        |
| Range                               | 64-88     |
| PSA at relapse (ng/ml)              |           |
| Median                              | 16.0      |
| Range                               | 3.1-3,433 |

は73歳 (65~83歳), 血清 PSA の中央値は 155 ng/ml (22~2,660) であった. 組織型は低分化腺癌が最も多く (11例, 61.1%), 臨床病期は T3 以上が 17例 (94.4%), N1 が 8例 (44.4%), M1 が 10例 (55.6%) と進行癌が多数を占めていた. 初回治療としては, maximum androgen blockade (MAB) 療法 12例 (66.7%) の他, LH-RH アゴニスト単独 2例, MAB 療法にシスプラチンとピラルビシンを併用した内分泌化学療法 3例および MAB による neoadjuvant 療法後に根治的前立腺全摘術を施行した 1例が含まれていた. LH-RH 単独症例および手術症例は, PSA 上昇後に MAB 療法に移行していた. 初回 MAB 療法で使用したアンチアンドロゲンの内訳は, ビカルタミド 13例 (72.2%), フルタミド 1例 (5.6%), 酢酸クロルマジノン 4例 (22.2%) であった. 全例で antiandrogen withdrawal syndrome (AWS) を確認し, 18例中 12例でアンチアンドロゲン交替療法 (ビカルタミド→フルタミド 9例, 酢酸クロルマジノン→フルタミド 2例, フルタミド→ビカルタミド 1例) が施行されていた. 再燃時 (ethinylestradiol 投与開始時) の年齢の中央値は 77歳 (64~88歳), 血清 PSA の中央値は 16.0 ng/ml (3.1~3,433) であった.

副作用は 6例 (33.3%) で浮腫, 3例 (16.7%) で

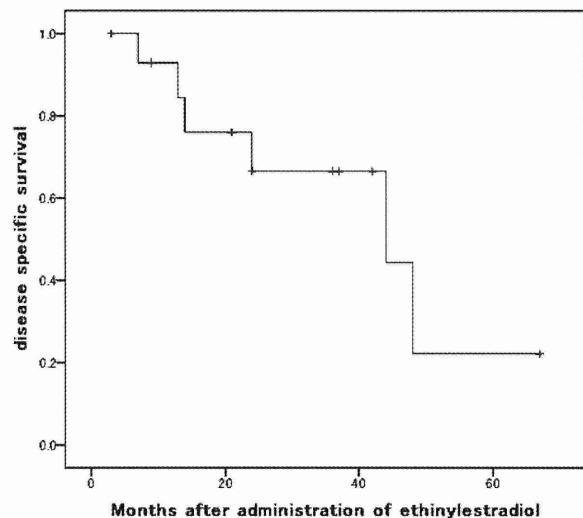
消化器症状, 2例 (11.1%) で乳房痛がみられ, 消化器症状を呈した 2例および乳房痛を呈した 1例で投与継続が不可能であった. 浮腫については, フロセミドの内服あるいは ethinylestradiol の減量でコントロール可能であった. 心電図異常, 胸水貯留あるいは肝機能障害を呈した症例はみられなかった.

投与継続可能であった 15例すべてにおいて血清 PSA の低下がみられ, 15例中 11例 (73.3%) で 50%

**Table 2.** Comparison of patient characteristics

|                            | Ethinylestradiol | DES-DP     | p       |
|----------------------------|------------------|------------|---------|
| No. of patients            | 15               | 18         |         |
| Age at diagnosis           |                  |            | 0.89 *  |
| Median                     | 70               | 69.5       |         |
| Range                      | 62-82            | 63-79      |         |
| PSA at diagnosis (ng/ml)   |                  |            | 0.42 *  |
| Median                     | 150              | 280        |         |
| Range                      | 22-2,400         | 43.5-3,100 |         |
| No. Pathological grade (%) |                  |            | 0.53 ** |
| Moderate                   | 5 (33.3)         | 6 (33.3)   |         |
| Poor                       | 9 (60.0)         | 12 (66.7)  |         |
| Unknown                    | 1 (6.7)          | 0          |         |
| No. Clinical stage (%)     |                  |            |         |
| T2N0M0                     | 1 ( 6.7)         | 0          | 0.228** |
| T3-4N0M0                   | 5 (33.3)         | 4 (22.2)   |         |
| T2-4N1M0                   | 1 ( 6.7)         | 1 ( 5.6)   |         |
| T2-4N0-1M1                 | 8 (53.3)         | 13 (72.2)  |         |
| Age at relapse             |                  |            | 0.25 *  |
| Median                     | 76               | 72         |         |
| Range                      | 64-86            | 64-80      |         |
| PSA at relapse (ng/ml)     |                  |            | 0.73 *  |
| Median                     | 16               | 83         |         |
| Range                      | 3.1-3,433        | 5.5-890    |         |

\*: t-test, \*\*: chi-square test.



**Fig. 1.** Kaplan-Meier analysis of disease-specific survival after administration of ethinylestradiol.

Table 3. Comparison of clinical outcomes

|                              | Ethinylestradiol | DES-DP    | P      |
|------------------------------|------------------|-----------|--------|
| No. of patients              | 15               | 18        |        |
| No. PSA decrease (%)         |                  |           | 0.39** |
| No response                  | 0                | 2 (11.1)  |        |
| Less than 50%                | 4 (26.7)         | 5 (27.8)  |        |
| More than 50%                | 11 (73.3)        | 11 (61.1) |        |
| Duration of PR (mos)         |                  |           | 0.20*  |
| Median                       | 9                | 3         |        |
| Range                        | 2-23             | 2-13      |        |
| Duration to re-relapse (mos) |                  |           | 0.025* |
| (all patients)               |                  |           |        |
| Median                       | 15               | 6         |        |
| Range                        | 3-32             | 2-15      |        |
| Duration to re-relapse       |                  |           | 0.046* |
| (M1 cases) (mos)             | (n=8)            | (n=13)    |        |
| Median                       | 9                | 4         |        |
| Range                        | 3-29             | 2-13      |        |

\*: t-test, \*\*: chi-square test.

以上の PSA 低下 (PR) がみられた。PR 症例における PR 持続期間 (ethinylestradiol 投与開始より, 再び投与前 PSA の50%を越えるまでの期間) の中央値は9カ月 (2~23カ月) であった。全例で再燃をきたしており, 再燃までの期間の中央値は15カ月 (3~32カ月) であった。現在までに6例が癌死し, 再燃後の生存期間の中央値は19カ月 (7~48カ月) であった。全患者における再燃後の生存期間の中央値は推定44カ月であった (Fig. 1)。DES-DP 投与群18例との比較を Table 2 および Table 3 に示す。背景因子に統計学的な有意差は認められなかったが, ethinylestradiol 投与群に比べ DES-DP 投与群で M1 症例が多く認められた (53.3% vs 72.2%) (Table 2)。再燃までの期間の中央値は, ethinylestradiol 投与群で15カ月, DES-DP 投与群で6カ月と, ethinylestradiol 群で有意に長かった ( $p=0.025$ )。DES-DP 群で M1 症例が多い傾向があったため, M1 症例のみで両群を比較したところ, 再燃までの期間はやはり ethinylestradiol 群で有意に長かった ( $p=0.046$ ) (Table 3)。

## 考 察

1940年台に Huggins ら<sup>2)</sup>が, 転移性前立腺癌に対する去勢術とエストロゲンの有用性を提唱して以来, 進行前立腺癌に対する治療は内分泌療法が主流となった。しかし, 心血管系への副作用からエストロゲンが敬遠されるようになり, 現在では LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン薬を併用した MAB 療法が初回内分泌療法の中心となっている<sup>3)</sup>。

現在エストロゲン療法は MAB 療法後の再燃に対して用いられることが多く, その位置づけは Scher ら<sup>4)</sup>

のホルモン感受性に基づいた前立腺癌の分類における「アンドロゲン非依存性ホルモン感受性」の再燃癌に対し効果を示すと考えられる。

Kitahara ら<sup>5)</sup>は, LH-RH アゴニストあるいは外科的去勢による治療後の再燃前立腺癌に対し DES-DP を投与すると, 血中テストステロンが去勢レベルからさらに低下することを示している。また Visakorpi ら<sup>6)</sup>は, 再燃前立腺癌におけるアンドロゲン受容体遺伝子の増幅を見出し, それが低アンドロゲン環境において前立腺癌の増殖を助長している可能性を示唆している。そのような環境下では, エストロゲンによりテストステロンを去勢レベル以下にまで下げることが意義があると思われる。

さらに, エストロゲンを大量投与することにより, アンドロゲンの抑制だけでなく, 前立腺癌細胞に対する直接作用がある可能性が示唆されたことから<sup>7,8)</sup>, われわれは再燃前立腺癌に対して DES-DP の大量点滴静注療法を施行し, その有用性を示した<sup>1)</sup>。しかし, DES-DP の大量療法は連日の静注が必要なため, 少なくとも6週間の入院を余儀なくされ, 患者の QOL の面からは好ましくなかった。

そこでわれわれは, 2002年から外来治療可能な経口エストロゲン療法を開始した。エストロゲンの投与量は ethinylestradiol を 1 mg/日 (分2) から開始し, 効果が不十分な場合は副作用に注意しながら最大 3 mg/日 (分3) まで漸増した。その効果については, 全例において 1 mg/日投与時から PSA の低下がみられ, 15例中11例 (73.3%) で50%以上のPSA低下がみられた。また, 再燃までの期間の中央値は15カ月 (3~32カ月) であった。

治療効果は DES-DP 投与群と比較しても遜色のない結果であり, 効果の持続期間はむしろ ethinylestradiol の経口投与の方で長かった。ただし, 今回の18例の中には再燃時に転移の所見が認められなかった症例が5例含まれていた。転移のない再燃前立腺癌に対しては局所への放射線外照射が有効であり, 特に PSA 値が低い患者においては良好な予後が期待できるとの報告がある<sup>9)</sup>。

今回の5例についても, 経口エストロゲン投与前に局所への放射線外照射という治療選択肢も考えられ, 転移のない再燃前立腺癌の治療選択肢については今後検討していく必要があると思われる。有害事象については, 2例で消化器症状, 1例で乳房痛が強かったため投与継続できなかったが, その他の15例では投与継続が可能であった。その他の一般的な副作用として血栓症があげられ注意が必要である。エストロゲン補充療法中の血栓塞栓症の予防策としてアスピリン内服が深部静脈血栓症, 肺梗塞の発生率を50%低下させたという報告があり<sup>10)</sup>, われわれも全例でアスピリン内

服を併用したところ、重篤な心血管系の副作用が出現した症例はなかった。アスピリンなどの抗凝固薬を併用することにより、外来で安全にエストロゲン投与が可能であると思われた。また、投与継続できなかつた3例はいずれも80歳以上の高齢者であり、高齢者への投与には注意が必要であると思われた。

近年、再燃前立腺癌に対しドセタキセルの有効性が報告され<sup>11)</sup>、本邦でも保険適応となったため、今後はドセタキセルを用いた治療が増加してくると推測される。しかし、ドセタキセルによる治療は、外来治療が可能であるとはいえ点滴治療であること、骨髄抑制などの有害事象が多いことなどを考えると、QOL面では ethinylestradiol の経口投与の方が優れているかもしれない。また、ethinylestradiol は安価であるという利点もある。もしも ethinylestradiol による治療後の再燃に対してもドセタキセルが有効であるならば、ethinylestradiol 経口投与による治療の価値がさらに増すものと考えられ、今後の検討課題である。ただし、今回の検討においては、まだ症例数が少ないため、さらに症例数を増やして ethinylestradiol 経口投与の有効性および安全性を検討することが必要である。とくに、再燃前立腺癌に対する ethinylestradiol の治療効果と関連する臨床病理学的因子の探索が重要であると思われる。

## 結 語

再燃前立腺癌に対する二次内分泌療法として、ethinylestradiol の経口投与は、安価で外来治療が可能であり、比較的良好な臨床効果および QOL が期待できる治療選択肢の1つである。今後、症例を重ね、他の治療法との比較検討が必要であると思われる。

## 文 献

- 1) 久松 浩, 酒井英樹, 金武 洋: 再燃前立腺癌に対する DES-DP (diethylstilbestrol diphosphate) の点滴静注療法の検討と問題点. 西日泌尿 **64**: 199-202, 2002
- 2) Huggins C and Hodges C: Studies on prostatic cancer.

III. the effects of fever, of desoxycorticosterone and of estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of the prostate. J Urol **46**: 997-1006, 1941

- 3) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al.: Combination therapy with flutamide and castration (LH-RH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival. J Steroid Biochem **23**: 833-841, 1985
- 4) Scher HI, Mazumdar M and Kelly WK: Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. J Natl Cancer Inst **88**: 1623-1634, 1996
- 5) Kitahara S, Yoshida K, Ishizaka K, et al.: Stronger suppression of serum testosterone and FSH levels by a synthetic estrogen than by castration or an LH-RH. Endocr J **44**: 527-532, 1997
- 6) Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, et al.: In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. Nat Genet **9**: 401-406, 1995
- 7) Westin P, Brandstrom A, Damber JE, et al.: Castration plus oestrogen treatment induces but castration alone suppresses epithelial cell apoptosis in an androgen-sensitive rat prostatic adenocarcinoma. Br J Cancer **72**: 140-145, 1995
- 8) Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, et al.: Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. J Natl Cancer Inst **88**: 908-917, 1996
- 9) Akimoto T, Kitamoto Y, Saito J, 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**: 372-379, 2004
- 10) Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al.: Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. Ann Intern Med **132**: 689-696, 2000
- 11) Petrylac DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med **351**: 1513-1520, 2004

(Received on January 13, 2009)

(Accepted on June 5, 2009)