

前立腺がんにおける、抗アンドロゲン作用を有する新規薬剤の効果予測因子としての血清中テストステロンの意義

愛知県がんセンター中央病院

泌尿器科部 部長 曾我 倫久人

【緒言】新規抗アンドロゲン剤である enzalutamide (ENZ) は、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対しての有益性があることが指摘されている。現在の所、治療効果を投与前に予測する因子は存在せず、投与後に初めて効果が確認できるのが現状である。

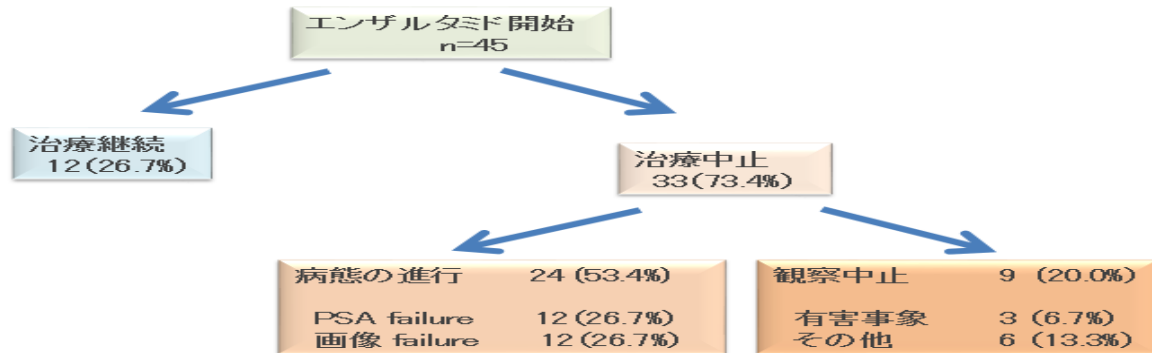
【目的】ENZ の治療効果予測因子の候補として、投与前血清テストステロン値 serum testosterone level (ST) に注目し検証を進めてきた。ST を 2 つの方法：化学発光免疫測定法 (CLIA)、液体クロマトグラフ・タンデム型質量解析法 (LC/MS-MS) で測定し、それぞれの有用性を検証した

【方法】当院で ENZ の投与を開始した、CRPC45 例を対象とした。ST は同一検体において、化学発光免疫測定法 (CLIA) と液体クロマトグラフ・タンデム型質量解析法 (LC/MS-MS) で測定した。それぞれの ST と PSA 低下率 (50%以上) 及び治療継続期間との関係性を評価した。解析方法として、PSA 低下率 50%以上を予測する因子の解析には log regression 解析を、治療継続期間を予測する因子の解析には Cox 比例 hazard model を使用した。

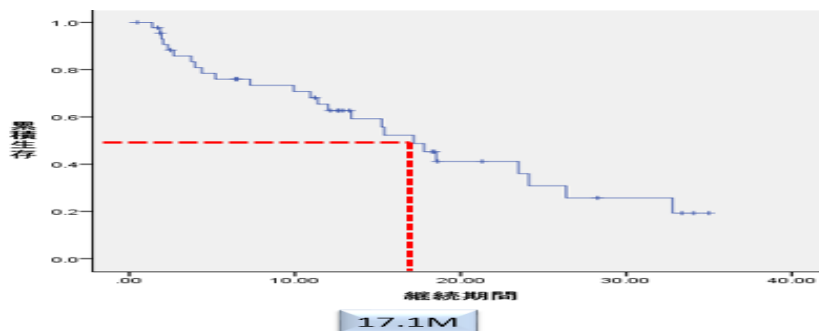
【結果】

開始時年齢(年) (mean, range)	74 (56-92)
診断時の Gleason score (6 / 7 / 8- / 不明)	3 / 6 / 31 / 5
開始時 PSA (ng/mL) (中央値, 範囲)	36.8 (0.34-374)
開始時病期分類 (B / C / D)	4 / 11 / 30
開始時の病変分布	
局所浸潤	9 (20.0%)
リンパ節転移もしくは骨転移	32 (71.1%)
内臓転移 (肺 or 肝臓)	4 (8.9%)
観察期間 (中央値, 範囲)	21.2 (4-37.8)

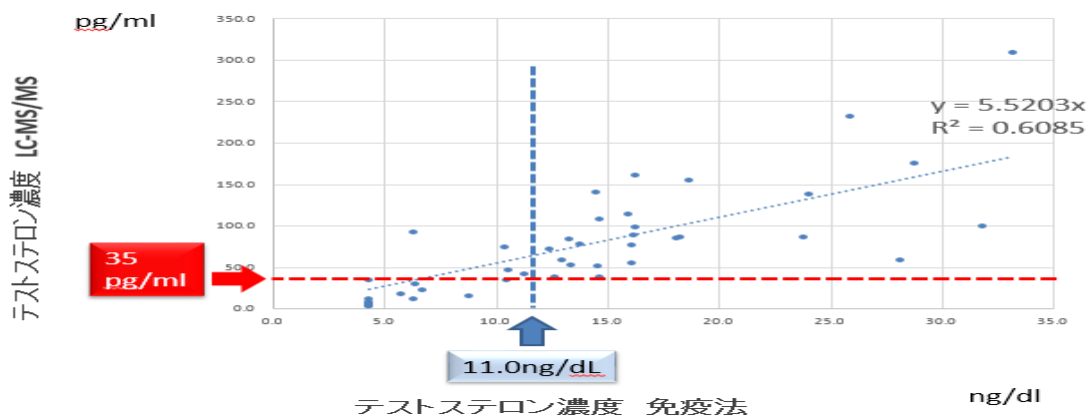
患者の背景を示す。病理結果において、gleason score ≥ 8 の high risk が 68% (31/45) と高率であった。また、臓器転移を有する比率は、66.7%(30/45) と高値であった、観察期間の中央値は、21.2 ヶ月であった。



経過観察中、26.7% (12/45) の症例で内服継続可能であった。また、病態の増悪に伴う中止が 53.4% (24/45) 存在し、また、観察中止が 20% (9/45) 存在した。

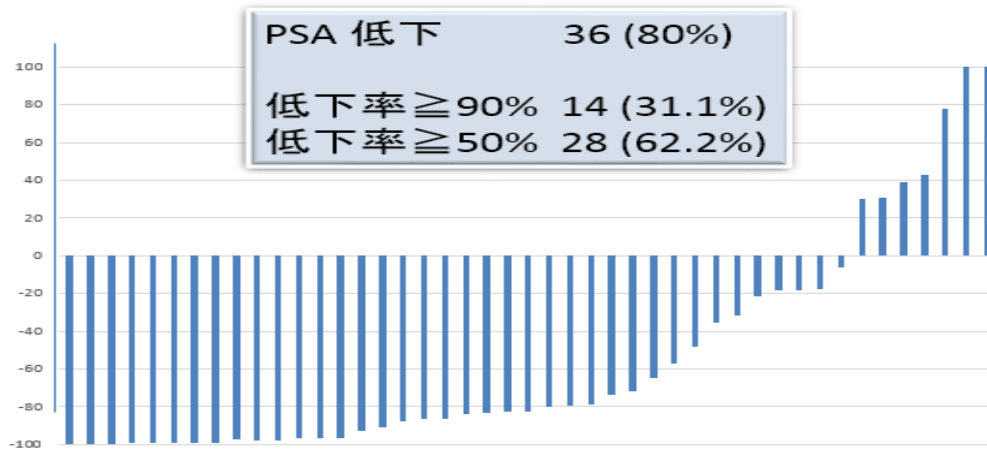


治療継続期間の中央値は 17.1 ヶ月 (0.5-24) であった。



CLIA と LC/MS-MS の測定値は、相関係数 $R=0.6085$ で強い順相関が認められた。CLIA (ng/ml)

に比べ LC/MS-MS (pg/ml) で、ST は低値となる傾向があった。CLIA による ST の cut off 値は 11.0ng/dl (<4.3-38.4)、LC/MS-MS での ST の cut off 値は 35pg/ml (0.26-30.8) とし、評価を進めた。



PSA の低下は、80% (36/45) の症例で確認できた。PSA の低下率が 50%以上の症例は、全体の 62.6% (28/45)、PSA の低下率が 90%以上の症例は、全体の 31.1% (14/45) であった。

Factor	Odds ratio	95% CI	P value
Hb (\geq 11.0 g/dL vs <11.0g/dL)	2.75	0.71-10.61	0.142
Alb (\geq 4.0 g/dL vs < 4.0 g/dL)	4.57	1.07-19.57	0.042
ALP (<230IU/L vs \geq 230IU/L)	1.50	0.43-5.27	0.527
LDH (<200IU/L vs \geq 200IU/L)	1.37	0.35-5.43	0.65
PSA half life (<42 days vs \geq 42 days)	46.00	5.10-414.36	0.001
serum testosterone 免疫法 (\geq 11.0ng/dL vs <11.0ng/dL)	8.00	1.95-32.3	0.004
serum testosterone LC-MS/MS (\geq 35.0pg/ml vs <35.0 pg/ml)	10.00	2.37-42.22	0.002

単変量解析において、PSA が 50%以上低下することを予測する、独立した有意な因子は、Alb \geq 4 g/dL, PSA half life <42days, ST (CLIA) \geq 11ng/dL, ST (LC/MS-MS) \geq 35pg/mL の 4 項目であった。

Factor	Odds ratio	95% CI	P value
Alb (≥ 4.0 g/dL vs < 4.0 g/dL)	2.48	0.30-20.7	0.401
PSA half life (<42 days vs ≥ 42 days)	74.06	5.01-1094.23	0.002
serum testosterone 免疫法 (≥ 11.0 ng/dL vs < 11.0 ng/dL)	10.25	0.92-114.38	0.05

Factor	Odds ratio	95% CI	P value
Alb (≥ 4.0 g/dL vs < 4.0 g/dL)	4.16	0.49-35.41	0.192
PSA half life (<42 days vs ≥ 42 days)	76.76	4.74-1242.6	0.002
serum testosterone LC-MS/MS (≥ 35.0 pg/ml vs < 35.0 pg/ml)	12.46	1.19-130.30	0.035

多変量解析において、PSA が 50%以上低下することを予測する、独立して有意な因子は、PSA half life <42days, ST (CLIA) ≥ 11 ng/dL, ST (LC/MS-MS) ≥ 35 pg/mL の 3 項目であった。

Factor	Hazard ratio	95% CI	P value
HB (≥ 11.0 g/dL vs < 11.0 g/dL)	2.24	0.81-6.16	0.117
Alb (≥ 4.0 g/dL vs < 4.0 g/dL)	3.36	1.09-10.38	0.035
ALP (<230IU/L vs ≥ 230 IU/L)	1.33	0.56-3.14	0.521
LDH (<200IU/L vs ≥ 200 IU/L)	1.23	0.49-3.01	0.66
PSA half life (<42 days vs ≥ 42 days)	2.26	0.86-5.94	0.097
PSA低下 ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$)	10.33	2.94-36.33	0.001
serum testosterone 免疫法 (≥ 11.0 ng/dL vs < 11.0 ng/dL)	6.95	2.42-19.90	0.001
serum testosterone LC-MS/MS (≥ 35.0 pg/ml vs < 35.0 pg/ml)	5.98	2.20-16.23	0.001

次に、内服継続可能期間を予測する因子の検証を行った。

単変量解析において、長期の内服継続可能期間を予測する独立して有意な因子は、PSA の 50%以上の低下、Alb ≥ 4 g/dL, ST (CLIA) ≥ 11 ng/dL, ST (LC/MS-MS) ≥ 35 pg/mL の 4 項目であった。

Factor	Hazard ratio	95% CI	P value
Alb (≥ 4.0 g/dL vs < 4.0 g/dL)	1.94	0.38-9.76	0.42
PSA低下 ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$)	8.08	2.0-32.64	0.003
serum testosterone 免疫法 (≥ 11.0 ng/dL vs < 11.0 ng/dL)	5.98	1.52-23.60	0.011

Factor	Hazard ratio	95% CI	P value
Alb (≥ 4.0 g/dL vs < 4.0 g/dL)	1.03	0.27-3.90	0.874
PSA低下 ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$)	6.51	10.35-25.91	0.008
serum testosterone LC-MS/MS (≥ 35.0 pg/ml vs < 35.0 pg/ml)	3.27	10.3-10.32	0.044

一方、多変量解析においては、PSAの50%以上の低下、ST (CLIA) ≥ 11 ng/dL、ST (LC/MS-MS) ≥ 35 pg/mLの3項目が、内服継続可能期間を予測する、独立して有意な因子であった。

【結論】投与前STは、両測定法共にENZの効果を予測する、独立した有意な因子であることが確認された。測定方法の違いにより、予測因子としての投与前STのカットオフ値に相違が存在した。

次年度以降の計画)

本年度は、去勢抵抗性前立腺がんにおいて、ENZ内服前に、血清テストステロン値の測定を免疫法とクロマトグラフィー法で行い、血清テストステロン値が、PSAの低下率及び、投与継続期間を予測する独立した因子であることが確認できた。

以後の、継続して経過観察を行い、がん特異的生存率、全生存率に対する、予測因子としての血清テストステロン値の有益性を検証する予定である。

その後、最終集計、学会報告、学術論文投稿を予定している。

研究実績報告書

研究実績報告書