

再燃前立腺癌に対する Etoposide 療法

神奈川県立がんセンター (部長: 近藤猪一郎)
森山 正敏, 村井 哲夫, 近藤猪一郎

STUDY ON ETOPOSIDE THERAPY FOR RELAPSING PROSTATIC CANCER PATIENTS

Masatoshi Moriyama, Tetsuo Murai and Ichiroh Kondoh

From the Department of Urology, Kanagawa Prefectural Cancer Center

Eight patients with hormone resistant prostate cancer were treated with 30 mg/m² etoposide every two or three weeks. A response rate of 37.5% in clinical status was noted. Slight toxicity was seen temporarily.

We think this etoposide therapy is a useful regimen for advanced or relapsing carcinoma of the prostate.

(Acta Urol. Jpn. 36: 777-781, 1990)

Key words: Relapsing prostatic cancer, Etoposide therapy, Toxicity

緒 言 結 果

前立腺癌に対する治療は進行例では抗男性ホルモン療法を中心に行われている。しかし、ホルモン療法で制癌されていたものがホルモン非依存性となり再び進展をきたす、いわゆる再燃や、初めからホルモン抵抗性を示す症例も少なくない。

このような症例に対しては化学療法を中心とした治療が施行されるが、いまだ確立した方法はなく苦慮する症例がほとんどである。

当科では最近1年間に再燃前立腺癌症例に対して etoposide 少量単独投与による化学療法を施行したので成績を報告する。

対象および方法

対象とした症例は50歳から84歳までの8例であり、平均年齢は69歳である (Table 1)。

これらの症例は前治療としてホルモン療法をはじめ各種の治療を受けていたが、いずれも効果を得られず進展をきたした症例である。etoposide の投与方法は、30 mg/m² を 500 ml の生理食塩水に溶解し2時間かけて点滴静注した。連続5日間投与を1コースとして2週ないし3週毎に繰り返し、5コース終了後にアメリカの National Prostatic Cancer Project (NPCP) の治療効果判定基準にしたがって効果を判定した。

全症例とも5コースを施行し、投与を中断した症例は存在しなかった。8症例の年齢、etoposide 療法施行時の stage, 組織型, 前治療, 評価可能病変に対する効果, 腫瘍マーカーの変化, 総合評価, 予後等を一覧表として Table 2 に示す。

1) 臨床効果: 8例中 partial response が2例 (症例2, 7), objectively stable が1例 (症例1), objective progression が2例 (症例4, 8) であり効果判定不能例が3例 (症例3, 5, 6) であった。しかし、効果判定不能とした3例中2例 (症例3, 5) で疼痛の軽減を認めた。

ついで特徴的な症例について説明する。

2) 症例

症例2・K.O. 56歳。組織学的に未分化型腺癌であり術中開創照射および骨盤内リンパ節生検を施行した結果 stage D2 (pT4N3M1) であった。CDDP, etoposide, MTX, PEP の4者併用による化学療法と引き続いて酢酸クロルマジノン (CMA) 100 mg の経口投与を6カ月半施行したが効果を得られず、その後膀胱壁浸潤と骨転移の増強および下肢疼痛の増強を認めたため、etoposide 療法を施行した。治療前後の CT で腫瘍は66.7%の縮小率を得た (Fig. 1)。骨シンチは不変であり partial response と判定した。5カ月間の奏効期間を有したがその後10カ月で癌死し

た。

症例7・Y.T. 64歳。他院で低分化型前立腺癌の診断のもとに CMA 100 mg の経口投与を3カ月間受けていたが都合により当科を受診した。転移を認めず

Table 1. Characteristics of patients

No. of Pts	8
Age (years)	
median	69
range	50-84
Histological Differentiation	
well	0
moderately	1
poorly	7
Prior Therapy	
H	1
H+C	1
H+E	2
H+C+R	1
H+TP+E+CH	1
IORT+CH+H+E+R	1
IORT+H+CH+R+IA	1

H: hormone therapy
C: castration
E: estramustine phosphate
TP: Total prostatectomy
CH: systemic chemotherapy
IORT: intraoperative radiation therapy
R: radiation
IA: intra-arterial infusion

適応ありと判断して前立腺全摘出術を施行した。しかし、2カ月後に骨シンチで胸椎、左肩甲骨に uptake の上昇を認め、CDDP, etoposide, MTX, PEP の4者併用化学療法を施行したところ消化器症状の副作用が顕著に出現し本人の強い希望にて1コースで中止した。骨シンチ上 uptake はさらに増強し腰痛も出現したため etoposide 療法を施行した。本療法施行前後の骨シンチで左肩甲骨、第3腰椎部の uptake が減少し (Fig. 2), 腰痛も軽減して partial response を得た。現在 CMA を外来にて投与中であるが11カ月間の奏効期間を有している。

3) 予後: 8例中6例は死亡しており、うち5例が癌死である。癌死例5例の本療法施行後の平均生存期間は7カ月であった。この5例のうち2例は objective progression であり3例は効果判定不能であった。生存中の2例は1例が PR で1例は効果判定不能だが2例とも治療後10カ月間の生存期間を得ている。

4) 副作用 (Table 3): 副作用は少なく、出現しても軽度でかつ一過性であった。肝機能障害は認めなかった。骨髄抑制も網状赤血球の軽度減少を認めたのみで白血球数、血小板数の減少は観察されなかった。

Table 2. Response to etoposide therapy

No.	Age	Clinical Stage	Histological differentiation	Previous therapy	Etoposide therapy (cycles)	Response	Evaluation	Prognosis (mon.)
1.	75	D ₁	poorly	C+H	5	bone scinti. → stable CT → 19% growth tumor marker → normal range	Objectively stable	died 38
2.	56	D ₂	poorly	IORT+CH+H+E+R	5	bone scinti. → stable CT → 66.7% reduction tumor marker → normal range	Partial response	died 10
3.	82	D ₁	moderately	H+E	5	bone scinti. → stable tumor marker → high level decreased pain	Not evaluable	died 12
4.	48	D ₁	poorly	IORT+CH+H+R+IA	5	bone scinti. → increased uptake tumor marker → increased	Progression	died 32
5.	73	D ₂	poorly	H+E	5	bone scinti. → stable tumor marker → high level decreased pain	Not evaluable	died 24
6.	77	D ₂	poorly	H	5	bone scinti. → stable tumor marker → high level	Not evaluable	alive 11
7.	64	D ₂	poorly	H+TP+E+CH	5	bone scinti. → decreased uptake tumor marker → normal range	Partial response	alive 11
8.	70	D ₂	poorly	R+H+C	5	bone scinti. → increased uptake tumor marker → increased	Progression	died 24



Fig. 1. Pelvic CT scan. Top: Bladder invasion was seen. Bottom: 5 cycles after therapy.



Fig. 2. Whole body bone scanning. Left side: multiple metastases was demonstrated. Right side: after chemotherapy.

Table 3. Toxicity

1	Nausea & Vomiting	: 1
2	Anorexia	: 1
3	General fatigue	: 1
4	Loss of hair	: 1
5	Renal toxicity	: 1

考 察

進行性前立腺癌に対する治療は抗男性ホルモン療法が中心であるが、再燃例や初めからホルモン抵抗性を示す症例に対する治療は各施設においてそれぞれの方法を施行しているのが実状である。しかも治療効果は充分とはいえず临床上、治療に苦慮する症例が大部分を占めている。

文献的に再燃前立腺癌の治療に用いられている薬剤としては以下のものがある。

単剤では bromocriptine (Parodel, 1975年 Coune ら¹⁾), cyclophosphamide (CPM, 1975年 Carter ら²⁾), 5-fluorouracil (5-FU, 1975年 Carter ら²⁾), adriamycin (ADM, 1976年 Eagan ら³⁾), estramustine phosphate (Estracyt, 1976年 Benson ら⁴⁾), predonimustine (1978年 Catane ら⁵⁾), cis-diamminedichloroplatinum (CDDP, 1978年 Merrin ら⁶⁾), procarbazine (1979年 Schmidt ら⁷⁾), imidazolecarboxamide (1979年 Schmidt ら⁷⁾), peplomycin (PEP, 1981年 Koiso ら⁸⁾), ifosfamide (IFM, 1981年 安藤⁹⁾), vincristine (VCR, 1981年 Soloway ら¹⁰⁾), hydroxyurea (1981年 Loening ら¹¹⁾), methyl-chloroethyl-cyclohexylnitrosourea (Methyl-CCNU, 1981年 Loening¹¹⁾), Ketoconazole (1983年 Trachtenberg ら¹²⁾), methotrexate (MTX, 1983年 Loening ら¹³⁾), Etoposide (1989年 丸岡¹⁴⁾) 等である。しかし、これらの治療成績は14%~41%の奏効率であり決して満足できるものではない。

一方、多剤併用療法としては、5-FU+CPM (1976年 Eagan ら³⁾), 5-FU+CPM+ADM (1976年 Merrin ら⁵⁾), 5-FU+MTX+VCR+melphalan+predonin (1977年 Kane ら¹⁶⁾), CPM+ADM (1979年 Izbicki ら¹⁷⁾), VCR+estramustine (1981年 Soloway ら¹⁰⁾), CPM+MTX+5-FU (1982年 Herr ら¹⁸⁾), CDDP+ADM (1982年 Citrin ら¹⁹⁾), VCR + ifosfamide + PEP (1981年 吉本²⁰⁾), CDDP + estramustine (1983年 Soloway ら²¹⁾), ADM+diethylstilbestrol (1983年 Citrin ら²²⁾) 等

の各種 regimen で施行されているが、これらも11%~66.7%の奏効率でかなり差があり必ずしも確立された方法とはいえない。

再燃前立腺癌の予後は13カ月で71%が死亡したとの報告²⁰⁾がある。それゆえ再燃前立腺癌に対する治療法の確立は重要な課題である。しかも泌尿器系癌は老人が多く、副作用が少なく、長期投与可能な薬剤が望ましい。植物アルカロイド系の podophyllotoxin 半合成配糖体である etoposide の低量・長期間投与を目的として 30 mg/m² で連続5日間投与を1コースとして5コース投与した。

その結果、NPCP の criteria 判定で objectively stable 以上の有効率は8例中3例(37.5%)であった。また、効果判定不能とした症例でも performance status の改善を得た症例も存在した。さらには、ホルモン抵抗性であったものが etoposide 投与後にホルモン療法に反応を示した症例が存在したことは非常に興味深い現象であり、ホルモンレセプターへの影響なども考えられ今後の追跡調査と基礎的検討も必要と思われた。

一方、副作用は軽微であり場合によっては外来投与も可能であり、各種治療法が無効であった症例に対しては試みてよい方法と思われ今後も症例を重ね検討する所存である。

結 語

- 1) 再燃前立腺癌症例8例に対し etoposide 少量単独療法を施行して3例が有効であった。
- 2) 効果判定不能例にも PS が改善した症例が認められた。
- 3) ホルモン抵抗性であったが etoposide 投与後にホルモン療法に反応した症例が存在した。
- 4) 副作用は軽度で一過性であり、場合によっては外来投与も可能である。

本論文の要旨は第6回神奈川県前立腺腫瘍研究会において発表した。

文 献

- 1) Coune A and Smith P : Clinical trial of 2-bromo- α -ergocryptine (NSC-169774) in human prostatic cancer. *Cancer Chemother Rep* 59: 209-213, 1975
- 2) Carter SK and Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 36: 729-747, 1975
- 3) Eagan RT, Hahn RG and Myers RP: Adriamycin (NSC-123127) versus 5-fluorouracil (NSC-19893) and cyclophosphamide (NSC-26271) in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer Treat Rep* 60: 115-117, 1976
- 4) Benson RC Jr: Treatment of prostatic carcinoma with estramustine phosphate (Estracyt). *Wic Med J* 75: S89-S90, 1976
- 5) Catane R, Kaufman JH, Madajewicz S, Mittelman A and Murphy GP: Prednimustine therapy for advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 50: 29-32, 1978
- 6) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): a pilot study. *J Urol* 119: 522-524, 1978
- 7) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR Jr, Loening SA, Soloway MS, Chu TM, Gaeta JF, Slack NH, Saroff J and Murphy GP: Comparison of procarbazine, imidazole-carboxamide and cyclophosphamide in relapsing patients with advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 121: 185-189, 1979
- 8) Koiso K and Nijima T: Chemotherapy of advanced prostatic cancer with peplomycin. *Prostate (Suppl)* 1: 103-110, 1981
- 9) 安藤 研, 丸岡正幸, 原 繁, 島崎 淳: 再燃前立腺癌に対する Ifosfamide 療法. *西日泌尿* 43: 1299-1303, 1981
- 10) Soloway MS, DeKernion JB, Gibbons RP, Johnson DE, Loening SA, Pontes JE, Prout GR Jr, Schmidt JD, Scott WW, Chu TM, Gaeta JF, Slack NH and Murphy GP: Comparison of estramustine phosphate and vincristine alone or in combination for patients with advanced, hormone refractory, previously irradiated carcinoma of the prostate. *J Urol* 125: 664-667, 1981
- 11) Loening SA, Scott WW, DeKernion J, Gibbons RP, Johnson DE, Pontes JE, Prout GR, Schmidt JD, Soloway MS, Chu TM, Gaeta JF, Slack NH and Murphy GP: A comparison of hydroxyurea, methyl-chloroethyl-cyclohexylnitrosourea and cyclophosphamide in patients with advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 125: 812-816, 1981
- 12) Trachtenberg J, Halpern N and Pont A: Ketoconazole: a novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer. *J Urol* 130: 152-153, 1983
- 13) Loening SA, Beckley S, Brady MF, Chu TM, DeKernion JB, Dhabuwala C, Gaeta JF, Gibbons RP, McKiel CF, McLeod DG, Pontes JE, Prout GR, Scardino PT, Schlegel JU, Schmidt JD, Scott WW, Slack NH, Soloway MS and Murphy GP: Comparison of

- estramustine phosphate, methotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. *J Urol* **129**: 1001-1006, 1983
- 14) 丸岡正幸, 宮内武彦, 長山忠雄: 前立腺癌の治療成績. *泌尿紀要* **35**: 57-63, 1989
- 15) Merrin C, Etra W, Wajzman Z, Baumgartner and Murphy G: Chemotherapy of advanced carcinoma of the prostate with 5-fluorouracil, cyclophosphamide and adriamycin. *J Urol* **115**: 86-88, 1976
- 16) Kane RD, Stocks LH and Paulson DF: Multiple drug chemotherapy regimen for patients with hormonally-unresponsive carcinoma of the prostate: a preliminary report. *J Urol* **117**: 467-471, 1977
- 17) Izbicki RM, Amer MH and Al-Sarraf M: Combination of adriamycin and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic carcinoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* **63**: 999-1001, 1979
- 18) Herr HW: Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil combination chemotherapy versus chloroethyl-cyclohexy-nitrosourea in the treatment of metastatic prostatic cancer. *J Urol* **127**: 462-465, 1982
- 19) Citrin DL, Chb MB and Hogan TF: A phase II evaluation of adriamycin and cisplatinum in hormone resistant prostate cancer. *Cancer* **50**: 201-206, 1982
- 20) 吉本 純, 松村陽右, 朝日俊彦, 尾崎雄治郎, 棚橋豊子, 陶山文三, 金重哲三, 亀井義広, 津島知靖, 水野全裕, 大森弘之: 進行前立腺癌に対する Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin 併用療法. *西日泌尿* **43**: 425-430, 1981
- 21) Soloway MS, Beckley S, Brady MF, Chu TM, DeKernion JB, Dhabuwala C, Gaeta JF, Gibbons RP, Loening SA, McKiel CF, McLeod DG, Pontes JE, Prout GR, Scardino PT, Schlegel JU, Schmidt JD, Scott WW, Slack NH and Murphy GP: A comparison of estramustine phosphate versus cis-platinum alone versus estramustine phosphate plus cisplatin in patients with advanced hormone refractory prostate cancer who had had extensive irradiation to the pelvis or lumbosacral area. *J Urol* **129**: 56-61, 1983
- 22) Citrin DL, Chb MB, Hogan TF and Davis TE: Chemohormonal therapy of metastatic prostate cancer: a pilot study. *Cancer* **52**: 410-414, 1983
- 23) 平尾佳彦, 窪田一男, 吉川元祥, 大園誠一郎, 馬場谷勝広, 小原壯一, 岡島英五郎: 再燃前立腺癌に対する化学療法—CDDP を中心として—。再燃前立腺癌の治療。泌尿器がん化学療法シリーズ (II)。片山 喬, 岡田謙一郎, 吉田 修編. pp. 39-48, 蟹書房, 東京, 1986

(Received on October 2, 1989)
(Accepted on April 16, 1990)