

## 再燃前立腺癌に対する化学療法 Etoposide および Etoposide + CDDP の治療効果

館林厚生病院泌尿器科 (部長: 加藤宣雄)

鈴木 和浩, 中村 敏之, 加藤 宣雄

群馬大学医学部泌尿器科 (主任: 山中英寿教授)

栗田 誠, 中沢 康夫, 鈴木 孝憲

今井 強一, 山中 英寿

### PRELIMINARY REPORT ON THE EFFECT OF ETOPOSIDE OR ETOPOSIDE AND CDDP ON RECURRENT PROSTATE CANCER

Kazuhiro Suzuki, Toshiyuki Nakamura and Nobuo Kato

*From the Department of Urology, Tatebayashi Kosei Hospital*

Makoto Kurita, Yasuo Nakazawa, Takanori Suzuki,

Kyoichi Imai and Hidetoshi Yamanaka

*From the Department of Urology, School of Medicine, Gunma University*

Eight patients with recurrent prostate cancer were treated with Etoposide and CDDP or Etoposide alone. Etoposide was administered at a dose of 20~50 mg/m<sup>2</sup>/day for 5 consecutive days and CDDP was administered at a dose of 30~50 mg/m<sup>2</sup> on the first day. Treatment was repeated every 3 or 4 weeks. Patients who were treated with combination chemotherapy (Etoposide+CDDP) were those with no hematological abnormalities, no renal dysfunction and good performance status. Three patients were treated with Etoposide and CDDP and five were treated with Etoposide alone.

Clinical evaluation was as follows: 3 patients (2 with Etoposide and CDDP, 1 with Etoposide alone) had PR (37.5%) and 5 patients had PD (62.5%). We obtained the impression that lesions of soft tissue metastasis responded well to this chemotherapy and that this combination chemotherapy was more effective than Etoposide alone.

Major complications were myelosuppression, gastrointestinal upset and loss of hair. However, they were tolerable in patients with good performance status. This combination chemotherapy (Etoposide+CDDP) seems to be worth further clinical trials to patients who were tolerable.

(Acta Urol. Jpn. 37:1499-1503,1991)

**Key words:** Recurrent prostate cancer, Etoposide, CDDP

#### 緒 言

前立腺癌に対する内分泌療法の有効性は、Huggins<sup>1)</sup>の発表以来多数報告されてきた。しかし、エストロゲン製剤の副作用<sup>2)</sup>や、ホルモン不応性になった時の再燃の問題<sup>3)</sup>など、内分泌療法の限界も報告されている。今回、われわれは初回治療として内分泌療法を基本とした8例の再燃時治療に、エトポシドを基本にし、症例によってシスプラチン(以下CDDP)を

併用した化学療法を施行し、比較的良好な結果に得たので報告する。

#### 対象および方法

館林厚生病院泌尿器科では1977年以来116例の前立腺癌新鮮例を経験し、114例に内分泌療法を基本とした治療を施行した<sup>4)</sup>。99例が初回治療に反応した。この99例のうち1990年9月29日現在29例が再燃をきたし再入院した<sup>5)</sup>。今回の検討は再燃症例中の1989年6月

以後入院した 8 例を対象とした。

治療は、再燃までに施行されてきた内分泌維持療法を原則的に続けながら、エトポシドおよび CDDP を以下のようなレジメンで投与した (Table 1)。

エトポシドは、20~50 mg/m<sup>2</sup> の 5 日間点滴静注を 1 コースとし、数コース施行後経口に変更し、静注量の 2 倍量を原則的に投与して外来で経過を観察した。

Table 1. Regimen of combination chemotherapy

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| <b>Etoposide</b>             |         |
| 20~50 mg/m <sup>2</sup> /day | day 1~5 |
| <b>CDDP</b>                  |         |
| 30~50 mg/m <sup>2</sup> /day | day 1   |
| every 3 or 4 weeks           |         |

Table 2. Characteristics of patients and clinical effects

| No. | 年齢 | 初診時<br>病期 | 組織学的<br>分化度 | 再燃<br>期間 | 前治療 | Etoposide        |         | CDDP  |     | 治療効果 |    |               |    |     | 総合<br>判定 | 奏効<br>期間 | 予<br>後<br>1:生存<br>2:死亡 |
|-----|----|-----------|-------------|----------|-----|------------------|---------|-------|-----|------|----|---------------|----|-----|----------|----------|------------------------|
|     |    |           |             |          |     | 投与量・コース<br>(DIV) | 投与量・コース | 局所    | PAP | 転移巣  | 疼痛 | PS            |    |     |          |          |                        |
| 1   | 78 | D2        | poorly      | 5Mo      | H+R | 40 mg/day        | 3       | 70 mg | 3   | PR   | CR | PR<br>リンパ節    | —  | 0-0 | PR       | 4Mo      | 1:13Mo                 |
| 2   | 76 | C         | moderately  | 12       | H+C | 20-40            | 7       | —     | —   | —    | —  | CR, PR<br>肝 肺 | —  | 4-2 | PR       | 4        | 2:4Mo                  |
| 3   | 76 | D2        | poorly      | 35       | H+C | 70               | 2       | 50    | 2   | NC   | CR | PR<br>骨       | —  | 0-0 | PR       | 6        | 1:6Mo                  |
| 4   | 84 | D2        | moderately  | 21       | H+E | 40               | 3       | —     | —   | —    | NC | PD<br>骨       | 増悪 | 1-3 | PD       | —        | 2:2Mo                  |
| 5   | 72 | D2        | well        | 111      | H   | 50               | 2       | 70    | 1   | NC   | PD | PD, PD<br>骨 肝 | 軽減 | 0-0 | PD       | —        | 1:9Mo                  |
| 6   | 68 | B2        | well        | 34       | H+R | 40               | 1       | —     | —   | NC   | —  | PD<br>肝       | —  | 1-1 | PD       | —        | 2:6Mo                  |
| 7   | 86 | D2        | moderately  | 18       | H+C | 30               | 1       | —     | —   | —    | NC | PD<br>骨       | 増悪 | 1-3 | PD       | —        | 2:4Mo                  |
| 8   | 77 | D2        | moderately  | 22       | H   | 30               | 1       | —     | —   | —    | PD | PD<br>骨       | 増悪 | 2-2 | PD       | —        | 不明                     |

H: hormone therapy C: chemotherapy E: Estracyt R: radiation

症例に応じて CDDP, 30~50 mg/m<sup>2</sup> を各コースの第 1 日目に点滴静注し併用した。各コースの間隔は 3 週を原則としたが、副作用を見ながら適宜間隔を延ばした。CDDP 併用の基準は、PS が 0 であること、腎機能が正常であること、骨転移による造血器障害がないこと、他の重篤な合併症がないこととした。

以上のような化学療法を施行し、その治療効果と副作用、また予後について検討を加えた。

臨床病期、組織学的分類は前立腺癌取扱い規約<sup>6)</sup>にしたがった。効果判定は、前立腺癌臨床効果判定基準グループによる効果判定基準<sup>7)</sup>にしたがった。Performance status (以下 PS) は、小山・斎藤班の分類<sup>8)</sup>にしたがった。

## 結 果

### 1. 患者の背景因子 (Table 2)

8 例の年齢は 68 歳から 86 歳に分布し、平均 77.1 歳であった。再燃までの期間は 5~111 カ月で、平均 32.3 カ月であった。前治療は全例に内分泌療法を施行し (diethylstilbestrol: 7 例, LH-RH agonist: 1 例), 4 例に化学療法, 2 例に放射線療法を併用した。再燃時には 8 例すべて Stage D2 であり、治療開始時の PS は 0 が 3 例, 1 が 4 例, 4 が 1 例であった。再燃

様式は Table 2 の治療効果の項目にあるとおりで、局所再燃が 4 例、腫瘍マーカーの上昇が 6 例、骨転移が 5 例、軟部組織転移が 4 例であった。

エトポシドは点滴静注を 1 から 7 コース (平均 3.8 コース) 施行し、CDDP は 3 例に 1 から 3 コース (平均 2.0 コース) 施行した。

### 2. 抗腫瘍効果と予後 (Table 2)

個別効果判定では、前立腺は評価対象 4 例のうち 1 例が PR, 3 例が NC であった。いずれも直腸診、UG および CT で判定した。骨転移巣は、評価対象 5 例のうち 1 例が PR, 4 例が PD であった。いずれも骨シンチで判定した。軟部組織転移巣は肝 3 病変、肺 1 病変、リンパ節 1 病変、合計 5 病変 (4 例) であったが、肝の 1 例が CR, 肺の 1 例が PR, リンパ節の 1 例が PR, 他の肝 2 例が PD であった。肝、リンパ節は CT, 肺は胸部写真と CT で判定した。PAP は、6 例が評価対象で、2 例 CR, 2 例 NC, 2 例 PD であった。

総合評価では、8 例中 PR 3 例 (37.5%), PD 5 例 (62.5%) であった。効果持続期間は症例 1 が 4 カ月、症例 2 は 4 カ月間効果は持続したが、全身衰弱により死亡、症例 3 は 6 カ月経過した現在、効果持続中である (1990年 9 月)。

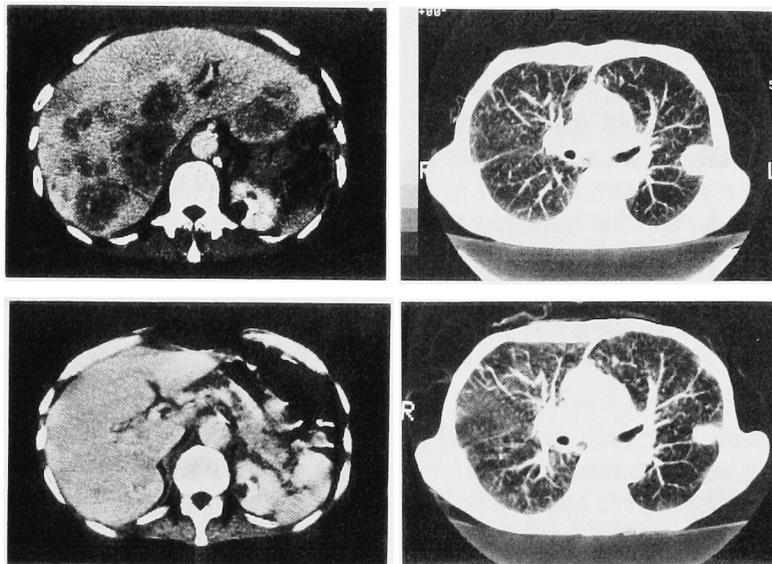


Fig. 1. CT of the liver and the lung. Upper figures show multiple liver metastasis and solitary pulmonary metastasis (pre-treatment). Lower figures are CT of after 4 courses of chemotherapy. The liver lesions disappeared and the pulmonary lesion diminished in size.

自覚症状は, 癌性疼痛の改善が1例(症例5), 腫瘍熱の解熱が1例(症例4)に認められた. PSは1例(症例2)に改善が認められた.

1990年9月現在8例中7例の予後が判明し, PRの2例およびPDの1例が生存中で, 他の4例は死亡した. 死亡した4例は, 効果判定後平均4カ月で死亡した.

### 3. 副作用

自覚的副作用としては, 食欲不振, 悪心吐瀉などの消化器症状が8例中7例に認められたが, CDDPを併用した1例(症例3)以外では極軽微であった. なお, 制吐薬はCDDP併用例のみ使用した. 脱毛は全例に認められたが症例2以外は軽度であった.

臨床検査値異常は白血球減少が6例に認められ3例では2,000以下となった. また, 血小板減少が2例で強く認められ1例(症例2)では出血傾向のため血小板輸血を必要とした. クレアチニンクリアランスの低下がCDDPを併用した1例(症例5)に認められ次コースからのCDDPの併用を中止した.

### 4. 症例提示

エトポシドを投与し, 剖検により病巣部の検討が可能であった症例を提示する(Fig. 1).

症例2: 76歳, 1988年9月14日初診, T4NOMO, Stage C, 中分化型腺癌の診断で, diethylstilbestrol diphosphate 10g 点滴静注後, ethynyl estradiol 3

mg/day と UFT 3 cap/day にて外来観察していた. 12カ月後, 肝, 肺転移を認め入院, 肝不全状態でPS4であった. 経口が不可能となりエトポシド 40mg で治療開始し, 2コース施行し肝, 肺転移巣の縮小を認め, 黄疸も軽減し, 臨床検査でも肝胆系酵素は正常範囲に近づいた. 4コース施行後にはCTで肝転移の消失, 肺転移巣も57%縮小した. 効果は4カ月持続し全身衰弱により死亡した. 剖検所見では, 肺転移巣は繊維化のみ(pathological CR), 肝転移巣は腫瘍細胞が巣状に残存した(pathological PR).

## 考 察

再燃前立腺癌の予後はきわめて悪く, われわれの施設でも再燃後の実測生存率は1年で49.3%, 3年で12.5%である<sup>9)</sup>. こうした現状の中で各施設で化学療法を中心とした様々な治療が施行されている. 最近では初回より抗癌剤の全身投与を併用する内分泌化学療法もためされ, 有用性が報告されている<sup>9)</sup>. しかし, 前立腺癌は高齢者に多いので合併症の問題, 各臓器の予備能の問題などから, 強力な全身的化学療法には細心の注意を要する.

今回われわれはエトポシドを基本としたレジメンで化学療法を施行しその治療効果を検討した. エトポシドは植物アルカロイド系の podophylotoxin 半合成配糖体であり, これまでに精巣腫瘍<sup>10)</sup>, 肺小細胞癌<sup>11)</sup>,

などに対し治療効果が認められている。前立腺癌に対しては phase II study において、欧米では<sup>12)</sup> 3% が PR, 12% が stable であったと報告され、本邦では、阿曾<sup>13)</sup> が 7.7% の奏効率 (PR のみ), 15.4% に MR を含めた抗腫瘍効果を報告している。臓器別の効果については、これまでのおもな報告を見ると、Howard ら<sup>14)</sup> の 20 例中 1 例の PR は肝転移症例であった。金城ら<sup>15)</sup> は 5 例中 2 例に MR を認め、局所所見の改善を認めている。丸岡ら<sup>16)</sup> は、再燃癌と内分泌抵抗性癌 12 例で、骨転移の 1 例に CR, 2 例に PR, 肺転移の 1 例に CR, リンパ節転移の 1 例に PR を認めている。森山ら<sup>17)</sup> は 8 例中、骨転移の 1 例に PR, 局所所見の改善を 1 例に認めている。また、藤田ら<sup>18)</sup> は肺転移をもつ尿路系腫瘍 7 例に対し、2 例 PR, 1 例 MR を得ている。各報告者により差があるが、エトポシドの前立腺に対する有効率は、約 10~40% とまとめられる。われわれの検討では総合評価で 8 例中 3 例が PR であり、個別評価では、肺 1 例 PR (pathological CR), 肝 1 例 CR (pathological PR), リンパ節 1 例 PR, 骨 1 例 PR, 局所 1 例 PR を得た。全体としては、軟部組織転移巣の反応が良好である印象を今回の検討で得た。しかし、その奏効期間の点では 3 例中 2 例では 4 カ月と短期間であり、問題点として残った。

また、われわれの得た 3 例の PR 症例のうち 2 例はエトポシドと CDDP の併用であったことも特記すべき点であろう。エトポシドと CDDP の併用は、精巣腫瘍、肺小細胞癌などにおいて有効な治療法である。しかし、今回われわれが治療対象としたのは再燃前立腺癌であり、精巣腫瘍などのように全身状態も良く、臓器機能の予備能の豊富な症例と異なっているため、CDDP 併用症例の選択はかたきびしいものとした。前立腺に対して約 20% の有効率が報告されており<sup>19)</sup>、エトポシドの効果の上にさらに効果を期待できる可能性があるため、CDDP の併用療法は試みる価値があると考えられる。

エトポシドの副作用に関しては投与する量により異なるが、一般的には自覚症状として、消化器症状が高く報告され、脱毛も他覚的所見として多かった。われわれもほぼ全例に認めたが、消化器症状はエトポシドのみの症例では極軽度であった。脱毛や、口内炎に対しては、投与時に氷枕を使用し、氷を嘗めることにより予防し脱毛も軽度につき、口内炎の発生は認められなかった。臨床検査値異常は白血球減少が多く認められ、治療前に肝不全状態の症例や、pre-DIC 状態の症例では特に強く発現し回復までに時間を要した。今

後、G-CSF の使用も考慮すべきものとする。血小板減少もこれらの症例では認められた。エトポシドの副作用は軽度であり、臨床問題にならないという報告<sup>17)</sup> もあり、われわれも全身状態の良い症例ではほとんど問題にならないことを確かめたが、やはり高齢者であるため、全身状態を考慮して副作用の発現には十分注意する必要があると提言したい。CDDP による腎機能障害を 1 例に認めた。この症例では治療前にはクレアチンクリアランスなどの腎機能を示すパラメーターはすべて正常範囲内であったが、CDDP 投与後血中クレアチンは正常上限であったが、クレアチンクリアランスの低下を認めたため、次コースからの併用を中止した。

以上のように、副作用は全身状態の悪い症例においては比較的強く出る治療法であるが、エトポシドの dose limiting factor である骨髄機能障害が CDDP では比較的軽いことを考えると、併用可能と判断される症例に対しては試みて良いレジメンであると考えられる。今後、症例をかさねて治療効果を検討していく予定である。

## 結 語

再燃前立腺癌 8 例についてエトポシド + CDDP 併用およびエトポシド単独による化学療法を施行した。

- 1) CDDP の併用療法は造血器障害、腎機能障害、重篤な合併症がなく、PS が 0 の症例に対し施行し、3 例が併用可能であった。
- 2) 3 例 (2 例が併用療法、1 例が単独療法) に PR が得られた。
- 3) 副作用は全身状態の良い症例では問題とならなかったが、全身状態の悪い症例では強く出る可能性があり、投与には十分注意する必要があると思われた。
- 4) CDDP 併用可能症例に対しては、試みる価値のあるレジメンであると思われた。

本論文の要旨は第 55 回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。

## 文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 2) The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Treatment of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 124: 1011-1017, 1967
- 3) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, et al.: Chemotherapy programs of national prostatic

- cancer project (NPCP). *Cancer* **45**:1937-1946, 1980
- 4) 鈴木和浩, 中村敏之, 加藤宣雄, ほか: 前立腺癌の臨床的観察. *西日泌尿* **53**: 181-185, 1991
  - 5) 鈴木和浩, 中村敏之, 加藤宣雄, ほか: 再燃前立腺癌の臨床的観察. *泌尿紀要* **37**: 595-600, 1991
  - 6) 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約, 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編 金原出版, 東京, 1985
  - 7) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, ほか: 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. *泌尿紀要* **33**: 894-904, 1987
  - 8) 小山善文, 斉藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準, 厚生省がん助成金による研究報告, 東京, 1980
  - 9) 沼沢和夫, 久保田洋子, 鈴木 仁, ほか: 進行性前立腺癌新鮮例に対する内分泌化学療法. *日泌尿会誌* **40**: 39-47, 1989
  - 10) William SD, Einhorn LH, Greco FA, et al.: VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer* **46**: 2154-2158, 1980
  - 11) Eavans WK: VP-16 and Cisplatin (p) for Small Cell, Lung Cancer (SCLC) after failure of induction chemotherapy. *Proceeding of ASCO: C-865*, 1984
  - 12) Walther PJ, Williams ST, Troner M, et al.: Phase II Study of Etoposide for Carcinoma of the Prostate. *Cancer Treatment Reports* **70**: 771-772, 1986
  - 13) 阿曾佳郎: 共同研究による Etoposide (NK171) の尿路性悪性腫瘍に対する Phase II Study. *癌の臨床* **31**: 944-952, 1985
  - 14) Scher HI, Sternberg C, Heston WDW, Watson RC, Niedzwiecki D, Smart T, Hollander P, Yagoda A and the Community Cancer Oncology Program Investigators: Etoposide in prostatic cancer: experimental studies and phase II trial in patients with bidimensionally measurable disease. *Cancer Chemother Pharmacol* **18**: 24-26, 1986
  - 15) 金城 勤, 村瀬達良, 青田泰博, ほか: 泌尿性器癌に対する Etoposide (NK171) の治療成績. *癌と化学療法* **12**: 1267-1271, 1985
  - 16) 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
  - 17) 森山正敏, 村井哲夫, 近藤猪一郎: 再燃前立腺癌に対する Etoposide 療法. *泌尿紀要* **36**: 777-781, 1990
  - 18) 藤田公生, 村山猛男, 佐山 孝: 尿路癌の肺転移巣に対する Etoposide の効果. *癌と化学療法* **11**: 2438-2441, 1984
  - 19) 新島端夫: 共同研究による cis-diammine-dichloroplatinum (II) の phase II Study. *癌と化学療法* **9**: 46-54, 1982
- (Received on December 6, 1990)  
(Accepted on February 22, 1991)