進行性精巣腫瘍に対する PVB 療法の有効性と限界の検討

大阪大学泌尿器科 (主任: 園田孝夫教授)

瀬口 利信 岩崎 明 菅尾 英木
中野 悦次 園田 孝夫

TREATMENT RESULTS AND PRACTICAL DOSAGE OF PVB THERAPY FOR ADVANCED TESTICULAR TUMORS

Toshinobu Seguchi, Akira Iwasaki, Hideki Sugao, Etsuji Nakano and Takao Sonoda
Department of Urology, Osaka University Hospital
(Director: Prof. T. Sonoda)

Twenty cases of advanced testicular tumors treated primarily by PVB therapy were reviewed. PVB therapy induced CR in 9 patients (45%), PR in 3 (15%), MR in 3, NC in 3 and PD in 2. The practical doses of the three drugs (cisplatin, vinblastine, bleomycin) were calculated for the initial three courses, and there was very little difference in the mean doses of the drugs per course between good responders (CR + PR, n=12) and poor responders (MR + NC + PD, n=8). The interval of each course for good responders was unexpectedly longer than that for poor responders ($p<0.02$).

The prognosis based on several clinical factors was studied. The five-year survival rate (Kaplan-Meier) was 100% in stage II (n=6) and 68.6% in stage III (n=14) (statistically significant) and 90% in non-bulky cases (n=10) and 58.3% in bulky cases (n=10) (statistically insignificant). The two-year survival rate of 5 cases containing choriocarcinoma element was 40.0%, which was statistically worse than that (86.8%) of other histological types ($p<0.05$). These results suggest that the PVB therapy is not sufficient to cure the cases with choriocarcinoma element or bulky metastasis.

Key words: PVB therapy, practical dose, prognostic factors

要旨: 当院で PVB 療法を初期治療として行った20例の進行性精巣腫瘍について検討した。PVB 療法により CR は 9 例(45%), PR は 3 例(15%), MR は 3 例, NC は 3 例, PD は 2 例であった。3 剤(cisplatin, vinblastine, bleomycin) の実際の投薬量を, 最初の 3 コースについて計算したところ, 有効群 (CR + PR, n=12) と非有効群 (MR + NC + PD, n=8) との間でほとんど差が無かった。また各コースの間隔については, 予想に反して有効群の方が非有効群より長かった ($p<0.02$)。次に幾つかの臨床因子による予後を検討した。5 年生存率 (Kaplan-Meier) は, stage II では100% (n=6), stage III では68.6% (n=14), また巨大転移 (-) 例では90% (n=10), 巨大転移 (+) 例では58.3% (n=10) であった。絨毛癌成分を含む 5 例の 2 年生存率は40%で, 他の組織型 (15例) のそれ (86.8%) に較べ有意に悪かった ($p<0.05$)。以上の結果から, PVB 療法は絨毛癌成分や巨大転移巣を伴う症例に対しては, 十分な治療でない事が示唆された。

キーワード: PVB 療法, 投薬量, 予後因子

緒 言

Einhorn らによる PVB 療法の登場以来, 進行性精巣腫瘍の予後は著しく改善されたが, 本邦での多くの施設の報告を見る限り, 欧米での治療成績に較べ, 今なおかなりの差が認められる。その原因としては, 制癌剤に対する日本人の脆弱性に配慮する余り, 投与ス

ケジュールの手加減が慣行的に行われていることが, しばしば挙げられている。今回我々は, この点に関して, PVB 療法有効群と非有効群との投薬内容を詳細に検討すると共に, 病理学的所見を含めた他の臨床因子が PVB 治療群の予後に及ぼす影響についても併せて検討した。

対 象

大阪大学泌尿器科で、PVB療法を受けた進行性精巣腫瘍31例のうち、評価可能な転移巣を有し、除睾術以外には未治療な状態から2コース以上のPVB療法を施行しえた20例を、今回の検討対象とした。内訳は、stage IIA: 1例, IIB: 5例, III: 14例で、seminomaがこのうち5例 (IIB: 3例, III: 2例) をしめる。

方 法

対象症例20例の効果判定は、CR, PR, MR, NC, PDの5段階を基準とし、CR+PRを有効群、MR+NC+PD群を非有効群とした。有効群と非有効群との間の投薬内容の検討を、治療効果の顕著な3コース目までを対象に行った。Cisplatin, vinblastineについては1コース当りの平均投与量を、bleomycinについては総投与量を問題とし、投与間隔(投薬期間+休薬期間)には3コース目にかかるまでの1コース当りの平均期間を算出した。更に生存群と死亡群との間についても同様の検討を行った。また、絨毛癌組織やbulky metastasis ($> \phi 10\text{cm}$)等の臨床因子の有無による予後への影響を検討した。

なお有意差検定はすべてt検定による。

結 果

1. PVB療法の治療成績: 治療後の画像診断による判定では、CR: 5例, PR: 7例, MR: 3例, NC: 3例, PD: 2例であった。8例(PR: 4例, MR: 2, NC: 2)に化学療法後 salvage surgeryを追加し、その組織所見は、PRの4例がnecrosis or fibrosis, MR以下の3例がmature teratomaで、残る1例のみ(MR)がviable malignant tumorであった。この摘出組織の結果を併せた判定で、CR率は9/20(45.0%), PRも含めた有効率は12/20(60.0%)であった。

2. 投薬内容: Cisplatinの1コース当りの投与量は、有効群(n=12)で $87.4 \pm 10.4\text{mg/m}^2$, 非有効群(n=8)で $87.7 \pm 6.5\text{mg/m}^2$ と差は無く、生存群(n=15, $87.9 \pm 9.4\text{mg/m}^2$)と死亡群(n=5, $85.3 \pm 7.6\text{mg/m}^2$)との間にも差はみられなかった。ただしいずれの群も、PVB原法(100mg/m^2)の90%弱の投与量に留まっている (Fig. 1)。

Vinblastineの1コースあたりの投与量は、有効群 $0.23 \pm 0.07\text{mg/kg}$, 非有効群 $0.22 \pm 0.09\text{mg/kg}$, 生存群 $0.22 \pm 0.06\text{mg/kg}$, 死亡群 $0.24 \pm 0.12\text{mg/kg}$ と何れも差は見られなかった。原法では 0.3mg/kg を至適投与量としており¹⁾, 何れの群も80%弱の投与量である (Fig. 2)。

Fig. 1 Dosage of cisplatin

Fig. 2 Dosage of vinblastine

Fig. 3 Total dosage of bleomycin

Bleomycinの総投与量は、有効群 $30 \times (8.5 \pm 2.9)\text{mg}$, 非有効群 $30 \times (7.5 \pm 2.8)\text{mg}$, 生存群 $30 \times (8.5 \pm 2.9)\text{mg}$, 死亡群 $30 \times (7.0 \pm 2.8)\text{mg}$ で、有効群と生存群とでやや多い傾向が見られたが、有意差は認められなかった (Fig. 3)。

1コース当りの平均期間は、有効群 3.8 ± 0.45 週, 非有効群 3.2 ± 0.39 週で、両群間に有意差 ($p < 0.02$) を認めた。また生存群 3.7 ± 0.49 週, 死亡群 3.3 ± 0.45 週

Fig. 4 Interval of each course

Fig. 5 Comparison of the survival rates between stage II group and stage III group treated by PVB regimen (Kaplan-Meier)

で、同様に有意差 ($p < 0.05$) を認めた (Fig. 4).

施行された PVB 療法のコース数は、有効群 3.3 ± 0.62 回、非有効群 3.1 ± 0.64 回、生存群 3.1 ± 0.64 回、死亡群 3.4 ± 0.55 回で、各群に有意差はなかった。

なお cisplatin に代わりその誘導体を使用した症例が 5 例あり (carboplatin: 4 例, 254-S: 1 例), 各々の換算量に従い、実際の投与量の carboplatin は $1/4$ 量, 254-S は $3/4$ 量で計算した。これら 5 例を除外しても、有効群 86.8 ± 11.6 mg, 非有効群 88.1 ± 6.9 mg, 生存群 87.9 ± 10.5 mg, 死亡群 86.3 ± 7.6 mg と、何れの群も差が無い。

3. 他の臨床因子の予後に及ぼす影響: PVB 療法開始時点での stage により、5 年生存率 (以下全て Kaplan-Meier 法) はそれぞれ stage II (n=6) で 100% (CR: 83.3%, MR: 16.7%), stage III (n=14) で 68.6% (CR: 28.6%, PR: 21.4%) となり、有意差 ($p < 0.01$) を認めた (Fig. 5)。

Fig. 6 Survival rates of 20 patients treated with PVB regimen classified by metastatic size (Kaplan-Meier)

Fig. 7 Comparison of the survival rates between patients with and without choriocarcinoma treated by PVB regimen

直径 10cm 以上の巨大転移巣 (bulky metastasis) の有無による 5 年生存率は、(+) 例 10 例が 58.3% (CR: 30%, PR: 10%), (-) 例 10 例が 90.0% (CR: 60%, PR: 20%) で、明かに (+) 例で有効率と予後が悪化する傾向が見られたが、統計的有意差は認められなかった (Fig. 6)。

病理組織所見では、当院の進行癌症例の検討 (日泌尿会誌投稿中) で予後が特に不良であった絨毛癌に注目し、絨毛癌成分の有無による PVB 療法後の予後を検討した。5 年生存率が、(-) 例 15 例で 85.1% (CR: 53.3%, PR: 20.0%) に対し、(+) 例 5 例では生存者の最高が現時点で 3 年を越えておらず、2 年生存率が 40% (CR: 20.0%, PR: 0%) で有意差 ($p < 0.05$) を認めた (Fig. 7)。

なお絨毛癌成分を含まず、non-bulky な症例 7 例で

は、5年生存率が100%、CR:85.7%、PR:14.3%で、有効率、予後とも極めて良好であった。

考 察

Cisplatinを含む多剤併用療法の導入により進行性精巣腫瘍の治療成績の改善は目ざましく、今や精巣腫瘍は“治る癌”の代表的な存在となった。しかし現実の治療現場では、依然として治療困難な症例がしばしば経験され、精巣腫瘍の治療が決して解決された問題でないことは明かである。本邦での治療成績は、欧米に比べ今なお化学療法による完全寛解率にかなりの差が認められる^{2)~9)}。その要因として、①投薬 schedule の不備、②人種格差、などを挙げることができるが、とりわけ従来より強調されているのは①である。すなわち、制癌剤に対する日本人の脆弱性に配慮する余り、投薬量の手加減が慣行的に行われていることが、治療成績の低下の主因であると言われている。しかしその一方では、いくつかの危険因子の存在により治療が困難となることも以前より指摘されており⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、この危険因子の頻度が人種間で異なることも、可能性としてありうる事である。

そこで我々は、当院で治療を経験した進行性精巣腫瘍を対象に、まずPVB療法の投薬内容を中心に検討を行った。何等かの理由で投薬を中断した症例や、他の化学療法を先に経験している症例では、当然治療成績が不良であり(全例死亡)、今回の投薬内容の検討には不適当と考え、除外した。1コース当りのcisplatin, vinblastineは、有効群(CR+PR)と非有効群(MR+NC+PD)、あるいは生存群と死亡群で、いずれも差が無かった。一方bleomycinの総投与量は有効群が非有効群に対し、生存群が死亡群に対しそれぞれ多い傾向が見られたが、有意差は無かった。ただし、PVB療法に対し何れの群も、cisplatinは90%弱、vinblastineは80%弱の投与量であり、cisplatinはともかくとして、vinblastineについては明かに少なく、full doseの投与により、非有効群の幾分かが有効症例となる可能性は否定できなかった。1コース当りの平均期間は、予想に反して有効群が非有効群に比べ、生存群が死亡群に比べ有意に長く、厳格な投与間隔よりもむしろ十分な骨髓機能の回復を待って治療を繰り返した方が、良いとも受け取れる結果となった。

次に投薬内容以外の臨床因子についても検討を行った。従来より難治因子としては、①巨大転移巣 bulky metastasis(長径10cm以上)の存在、②直径2cmを越える肺転移、あるいは縦隔病巣、③肺以外の内臓転移、

④特定の組織成分(奇形癌や絨毛癌?)の存在、などが考えられているが⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、まず①については、今回の我々の検討でも同様の結果を得た(Fig. 6)。④の組織成分に関しては、奇形腫の場合、化学療法に反応しない成熟型の成分が、PVB療法も残存することは当然であろう。当院でのMR以下の症例でsalvage surgeryを施行した4例においても、3例までがPVB療法後の摘出組織がmature teratomaであった。すなわち奇形腫の治療では、化学療法のみではCRの達成が困難であることが予想され、引き続き郭清手術の心づもりが必要である。また絨毛癌や β -HCGのなかなか正常化しない症例は、本邦では従来から予後が不良と言われているが、我々の調べ得た限り、いずれの論文も該当症例に乏しく、これを裏付けるだけの十分なデータを見つける事はできなかった。その意味では、我々の施設の症例数でも十分とは言えないが、15例の非絨毛癌に対し、5例の絨毛癌の予後が、統計的に有意(5%以下の危険率)に悪かった事は、重要である(Fig. 7)。残る②、③の危険因子については、今回の対象症例では検討できなかった。以上のbulky metaあるいは絨毛癌成分という危険因子を有する症例が、今回の対象20例中、実に13例(65%)を占め、残る7例では、5年生存率が100%、CR:85.7%、PR:14.3%と、有効率・予後とも極めて良好であった。このことからこれら危険因子が、投薬内容の問題以上に、我々の施設でのCR率の低さ(45%)の合理的要因ではないかと思われる。

最近、強力な白血球増加因子であるG-CSFの臨床導入により、欧米並のfull doseでの化学療法が、さほど困難で無くなりつつある。これにより、PVB療法の治療成績も一層向上することが期待できるが、従来の非有効群に該当する症例のかかなりの部分は、依然としてPVB療法だけでは完治困難と思われる。PVB療法が、VAB-6などと並び進行性精巣腫瘍の基本的治療法であることに疑いは無いが、より治療成績の向上を計るために、巨大転移巣や絨毛癌・奇形腫等の組織を有する症例に対し、etoposide等を含むより強力なregimenの初回からの実施や、salvage surgeryが不可欠と考えられる^{12)~16)}。

結 語

1. 除手術以外には未治療の状態から2コース以上のPVB療法をうけた進行性精巣腫瘍20例を対象に、治療成績と投薬内容・臨床所見等との関係を検討した。

2. PVB療法の有効群(CR+PR)と非有効群

(MR+NC+PD), 生存群と死亡群との間では, 各々の薬剤投与量 (1 コース当り) に差は無かった。

3. Bulky metastasis や絨毛癌成分の存在により, PVB 療法後の予後が悪化する傾向が見られた。

文 献

- 1) Einhorn, L.H. and Williams, S.D.: Chemotherapy of disseminated testicular cancer. *Cancer*, 46, 1339—1344, 1980.
- 2) Einhorn, L.H.: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The richard and hinda rosenthal foundation award lecture. *Cancer Research*, 41, 3275—3280, 1981.
- 3) Garnick, M.B., MacIntyre, J., Hong, W.K., Canellos, G.P. and Richie, J.P.: Advanced testicular cancer; high complete response rate with 12 weeks of chemotherapy±tumor reductive surgery. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2, 142, 1983.
- 4) Stoter, G., Vendric, C.P.J., Stuyvenberg, A., Sleyfer, D.T., Vriesendorp, R., Koops, H.S., Oosterom, A.T., Huinink, W.W.B. and Pinedo, H.M.: Five-year survival of patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Cancer*, 54, 1521—1524, 1984.
- 5) 古武敏彦, 三木恒治, 松田 稔, 樋口利信: 睾丸腫瘍の集学的治療. *癌と化学療法*, 16, 1016—1024, 1989.
- 6) Vugrin, D., Whitmore, W.F. Jr. and Golbey, R. B.: VAB-6 combination chemotherapy without maintenance in treatment of disseminated cancer of the testis. *Cancer*, 51, 211—215, 1983.
- 7) 松山豪泰, 山本憲男, 酒徳治三郎, 篠原陽一, 清水功基: 最近10年間の睾丸腫瘍87例の治療成績. *西日泌尿*, 48, 1581—1588, 1986.
- 8) 吉田一成, 川上達央, 野村一雄, 西村清志, 呉 幹純, 高木 裕, 入江 啓, 村山雅一, 岩村正嗣, 泉博一, 小田島邦男, 内田豊昭, 石橋 晃, 子柴 健:

睾丸腫瘍の臨床統計. *泌尿紀要*, 33, 1396—1403, 1987.

- 9) 繁田正信, 岩佐嗣夫, 瀬尾一史, 相模浩二, 碓井 亜, 仁手寛巳: 広島大学医学部泌尿器科における睾丸腫瘍の臨床統計. *泌尿器外科*, 2, 85—89, 1989.
- 10) Javadpour, N., Ozols, R.F., Anderson, T., Barlock, A.B., Wesley, R. and Young, R.C.: A randomized trial of cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in bulky stage testicular cancer with poor prognostic features. *Cancer*, 50, 2004—2010, 1982.
- 11) Donohue, J.P. and Rowland, R.G.: The role of surgery in advanced testicular cancer. *Cancer*, 54, 2716—2721, 1984.
- 12) Pizzocaro, G., Piva, L., Salvioni, R., Zanoni, F. and Milani, A.: Cisplatin, etoposide, bleomycin first-line therapy and early resection of residual tumor in far-advanced germinal testis cancer. *Cancer*, 56, 2411—2415, 1985.
- 13) Williams, S.D., Birch, R., Einhorn, L.H., Irwin, L., Greco, F.A. and Loehrer, P.J.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N. Eng. J. Med.*, 316, 1435—1440, 1987.
- 14) Logothesis, C.J., Samuels, M.L., Selig, D., Swanson, D., Johnson, D.E. and Eschenbach, A.C.: Improved survival with cyclic chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J. Clin. Oncol.*, 3, 326—335, 1985.
- 15) Garnick, M.B.: Advanced testicular cancer: Treatment choices in the "Land of Plenty". *J. Clin. Oncol.*, 3, 294—297, 1985.
- 16) Lawrence, H. and Einhorn, L.H.: Chemotherapy of disseminated germ cell tumors. *Cancer*, 60, 570—573, 1987.

(1990年5月2日受理)