VAB-6療法による進行性精巣腫瘍の治療成績

—有効性と限界について—

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

武中 篤* 下垣 博義 水野 禄仁 後藤 章暢
後藤紀洋彦 川井田徳之 郷司 和男 小川 隆義
荒川 創一 松本 修 守殿 貞夫

VAB-6 CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED TESTICULAR CANCERS

—Its Efficacy and Limitation—

Atsushi Takenaka, Hiroyoshi Shimogaki, Yoshihito Mizuno, Akinobu Goto, Kiyohiko Goto,
Noriyuri Kawaide, Kazuo Gohji, Takayoshi Ogawa, Soichi Arakawa,
Osamu Matsumoto and Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University School of Medicine, Kobe Japan

Fifteen patients with advanced testicular germ cell tumor were treated by VAB-6 chemotherapy after radical orchiectomy. CR was achieved in two (13.3%) and PR in nine (60.0%). The one, three and five year survival rates were 92.2, 64.2 and 51.4%, respectively. Nine patients (60.0%) remain with no evidence of disease (NED) after combined therapy (chemotherapy and surgery) with a median follow up of 4.3 months.

We performed resection of the residual tumors and examined histologically. Out of 11 cases, four (36.3%) were with necrosis/fibrosis, two (18.2%) teratoma and five (45.5%) cancer. All of the six cases with non-cancerous tissues remain in NED. However, only two of the five cases with cancerous tissues remain in NED.

We studied the NED rate based on four prognostic factors, ① bulky abdominal diseases, ② advanced lung diseases, ③ other metastases, and ④ choriocarcinoma. In our analysis, advanced lung diseases and choriocarcinoma were poor prognostic factors. We should treat these poor prognostic cases initially with VP-16, ifosfamide, high doses cisplatin etc, which were used as salvage drugs.

Key words: advanced testicular cancer, VAB-6, prognostic factor

要旨: 進行性精巣胚細胞腫瘍患者15例に対し, 高位精巣摘除術後に初回化学療法として VAB-6療法を行った。評価可能病変を有する15例中, CR 2例 (13.3%), PR 9例 (60.0%) の奏効率を得た。1, 3 および 5 年生存率は 92.2, 64.2 および 51.4% であった。集学的治療による NED 生存は, 平均観察期間 44.3 カ月で 9 例 (60.0%) であった。

化学療法後の残存腫瘍に対し外科的切除を行い, 組織学的に評価を行った。11 例中壊死あるいは線維化組織が 4 例 (36.4%), 奇形腫が 2 例 (18.2%) および残存癌が 5 例 (45.5%) であった。切除標本に残存癌を認めなかった 6 例はすべて NED にて生存中であるが, 癌組織を認めた症例では 5 例中 2 例のみ NED 生存となっている。

4 つの予後規定因子 (① bulky な腹部腫瘍, ② 進行性肺転移, ③ 他臓器転移, および, ④ 絨毛癌成分の混在) を設定し, NED との関係について検討した結果, 進行性肺転移および絨毛癌成分の混在が予後不良因子となっていた。これらの因子を有する症例については, 従来 salvage chemotherapy に用いられていた VP-16, ifosfamide, high dose cisplatin 等を, 初期治療の段階から使用すべきと思われる。

* 現在 関西労災病院泌尿器科

た。

キーワード：進行性精巣腫瘍，VAB-6療法，予後規定因子

緒 言

進行性精巣腫瘍に対する標準的化学療法として VAB-6¹⁾および PVB²⁾療法は既に確立された感があるが，本療法に抵抗性の難治症例もあり，その治療成績は必ずしも満足すべきものではない．特にいわゆる予後不良因子³⁾を有する症例では，治療に難渋することも少なくない．著者らも1984年以来，転移を有する進行性精巣腫瘍に対し VAB-6療法を施行してきたが，今回その有効性について検討するとともに，同療法の限界および問題点について予後不良因子の面から検討を

加えた。

対象及び方法

1984年4月から1990年12月の間に神戸大学泌尿器科を受診した stage IIA 以上の精巣腫瘍患者で初回化学療法として VAB-6療法を施行した評価可能病変を有する15例を検討対象とした (Table 1)．年齢は18歳から53歳，平均30.7歳で，全症例とも初診時，可及的速やかに患側高位精巣摘除術を行った．原発巣の組織型はセミノーマ2例，非セミノーマ13例で，後者のうち絨毛癌成分を含むものは3例であった．臨床病期⁴⁾は

Table 1 Characteristics of patients treated with VAB-6

Case No		Age	Histology	Stage	Metastases	Serum marker	
						AFP(ng/ml)	β-HCG(ng/ml)
1	N.Y	31	E	II A	LN (RP)	237.8	1.3
2	M.M	27	E	II B	LN (RP)	600.0	3.3
3	Y.T	47	S	II B	LN (RP)	2.0	1.82
4	S.S	25	E, C, Ti	II B	LN (RP)	—	—
5	T.K	31	E, S	II B	LN (RP)	245.0	12.9
6	T.K	29	E	II B	LN (RP)	—	—
7	T.M	25	Tm, E, S	III A	LN (RP, MED)	840.0	22.32
8	M.I	37	S	III A	LN (RP, MED)	WNL	WNL
9	T.H	19	Tm	III A	LN (RP, MED) (Virchow)	3600.0	794.0
10	T.Y	43	E, C	III B2	lung	4.6	500.0
11	T.N	53	E, C	III B2	lung, LN (RP)	—	—
12	T.Y	20	E, Ti	III B2	lung	33.0	0.36
13	S.M	32	E, S	III B2	lung LN (ING, Cl)	15.9	20000.0
14	T.K	18	E	III C	lung, bone, LN (RP)	—	—
15	K.T	23	E	III C	lung, liver, LN (RP, MED) (Virchow)	WNL	WNL

LN : lymph node, RP : retroperitoneal, MED : mediastinal, ING : inguinal, Cl : common iliac,

S : seminoma, E : embryonal carcinoma, Tm : mature teratoma, Ti : immature teratoma, C : choriocarcinoma

Table 2 Stage and histology

Histology Stage	S	E	T	C	Y	E+T	C + others	others	計
II A		1							1
II B	1	2					1	1	5
III A	1		1					1	3
III B1									0
III B2						1	2	1	4
III C		2							2
計	2	5	1	0	0	1	3	3	15

S : seminoma

E : embryonal carcinoma

T : teratoma

C : choriocarcinoma

Y : yolk sac tumor

stage II 6 例, stage III 9 例であった (Table 2).

抗癌剤投与は Vugrin ら¹⁾の原法 (Fig. 1) に準じて行った. 原則として 3 から 4 週間毎に 1 コースずつ繰り返し投与 (3 回目以後は Bleomycin 抜き) し, 日本癌治療学会癌化学療法臨床効果判定基準により効果を判定した.

マーカー正常化あるいは腫瘍の著明な縮小が得られた 11 例では salvage surgery を行い, 摘出された残存転移巣を組織学的に検討した.

さらに予後不良因子については, 今回, ① bulky な腹部腫瘍 (触知可能あるいは直径 10cm 以上), ② 進行性肺転移巣 (10 個以上の多発性あるいは直径 3cm 以上), ③ 他臓器転移 (骨, 肝等), および, ④ 絨毛癌成分の混在, の 4 項目を取り上げ, 各項目と NED 生存と

の関係を検討した.

結 果

VAB-6 療法施行回数は 2 ~ 5 コース, 平均 2.7 コースであった. Table 3 に化学療法の治療効果と転帰を示す. 15 例に対する効果判定は, CR 2 例 (13.3%), PR 9 例 (60.0%), NC 3 例 (20.0%), PD 1 例 (6.7%) であり, 奏効率は 73.3% であった.

VAB-6 療法開始時点を起点とする生存曲線 (Kaplan-Meier 法) を Fig. 2 に示す. 生存曲線の検定には generalized Wilcoxon test を用いた. 全症例における 1 年, 3 年及び 5 年生存率はそれぞれ 92.9%, 64.2%, 及び 51.4% であった (Fig. 2-1). 病期別では stage II は stage III に比べ有意に予後が良好であった (Fig. 2-2). 奏効度別にみると, CR が PR および NC

Fig. 1 VAB-6 chemotherapy regimen

Table 3 Response, adjuvant therapy and outcome

Case No		Course	Response	Surgery	Histology	Salvage Chemotherapy	Outcome
1	N.Y	2	PR (pCR)	RPLND	necrosis	none	26 M alive NED
2	M.M	2	NC	RPLND	E	VAB-6 × 2	76 M alive NED
3	Y.T	2	PR (pCR)	RPLND	necrosis	VAB-6 × 2	74 M alive NED
4	S.S	2	PR (pCR)	RPLND	necrosis	none	44 M alive NED
5	T.K	2	PR	RPLND	E, T	VAB-6 × 1	33 M alive NED
6	T.K	2	PR	none	—	VAB-6 × 1 BECIP × 3 254-S	46 M dead
7	T.M	3	NC	RPLND MSLND	E, Tm	VAB-6 × 2 CDDP, VP-16 ADM × 2 POMB × 2 BECIP × 1	23 M dead
8	M.I	3	CR	PR-Lung MSLND	necrosis	none	23 M alive NED
9	T.H	3	PR	RPLND	Tm	CDDP, VP-16	5 M alive NED
10	T.Y	2	PD	none	—	CDDP, VP-16 ADM × 3 BECIP × 2	8 M dead
11	T.N	3	NC	PL	NE	VAB-6 × 1	14 M dead
12	T.Y	3	PR	PR-Lung	T	VAB-6 × 1	47 M alive NED
13	S.M	3	PR	RPLND	C	BECIP × 2 VIP × 1 VP-16, CPM, CDDP with ABMT × 1	12 M dead
14	T.K	5	CR	none	—	none	57 M alive NED
15	K.T	3	PR	RPLND	E	PVB × 2 VIP × 3	14 M dead

pCR: pathological CR
RPLND: retroperitoneal lymph node dissection
MSLND: mediastinal lymph node dissection

PR-Lung: partial resection of lung
PL: probe lapalotomy
NE: not evaluable

POMB: VCR, MTX, BLM and CDDP are administered.
BECIP: BLM, VP-16 and CDDP are administered.
VIP: VBL, IFM, CDDP are administered.
ABMT: autologous bone marrow transplantation.

Fig. 2 2-1; survival curve and rate of all cases. 2-2; comparison of the survival curves and rates between clinical stages. 2-3; comparison of the survival curves and rates between clinical responses.

2-1

2-2

2-3

に比べ有意に予後が良好であった (Fig. 2-3). さらに no evidence of disease (NED) での生存者は CR 2 例中 2 例 (100.0%), PR 9 例中 6 例 (66.7%), NC 3 例中 1 例 (33.3%), PD 1 例中 0 例 (0.0%) であり, 全体で 15 例中 9 例 (60.0%) であった.

15 例中, 化学療法単独にて CR を得た 1 例を含む 11 例に対し salvage surgery を施行した. 未施行 4 例の内訳は, 画像診断上 PR であったが, なおかつ広範な後腹膜リンパ節転移が存在したものの 1 例 (症例 7), PD 1 例 (症例 12), 手術を試みるも完全摘除不能と考え試験開腹にとどまったものの 1 例 (症例 13), および CR ながら化学療法前に肺, 骨及び後腹膜リンパ節と多発転

移を有していたものの 1 例 (症例 16) であった. salvage surgery にて摘出された 11 例の残存転移巣に対し, 組織学的検索を行い, 転帰との関係を検討した (Table 4). 切除組織は壊死及び線維化 4 例 (36.4%), 奇形腫 2 例 (18.2%) 及び残存癌 5 例 (45.5%) であった. 転帰については残存癌のみられた 5 例では 2 例 (40.0%) のみ NED であったが, 残存癌のみられなかった 6 例はすべて NED であった. また PR のうち切除組織が壊死及び線維化組織であった 3 例を pathological CR とすると, VAB-6 療法による CR は 15 例中 5 例 (33.3%) となった.

予後不良因子と NED 生存との相関を Table 5 に示す. 4 つの因子のうち, 進行性肺転移病巣および絨毛癌成分の 2 因子において, これらを有するものと有さないものとで明らかに転帰に差がみられ, 重要な予後規定因子と考えられた. また, 4 因子のうち少なくとも 1 因子を有する症例の NED 率は 53.8% と全体での 60.0% に比し低かったのに対し, これらの因子を有さない 2 例はいずれも NED で生存していた.

考 察

VAB-6 療法は 1981 年, Vugrin ら¹⁾により報告された進行性精巣腫瘍に対する多剤併用抗癌化学療法で, それによると CR は 25 例中 23 例 (92%), このうち化学療法のみでの CR が 16 例 (64%), 外科的切除を含めたそれが 7 例 (28%) と優れた成績であった. また平均観察期間は 16 カ月と短い NED 生存は 21 例 (84%) と高率であり著しい注目を浴びた. その後追試がなされ, Bosl ら²⁾は化学療法のみでの CR 79%, NED 生存は 75% (平均観察期間 44 カ月) とし, 本邦でも飛田ら³⁾が化学療法のみでの CR 33%, NED 生存 100% (同じく 16 カ月) と報告している. これらに比べ今回の平均観察期間 44.3 カ月における著者らの成績は, CR (含, pathological CR) 33.3%, NED 生存 60.0% と必ずしも良好とは言い難い.

この点について, 今回対象症例のうち stage III が 15 例中 9 例 (60.0%) で, さらに予後不良因子を少なくとも 1 因子以上有する症例が 13 例 (86.7%) と多かったことが原因の一つと考えられる. また, 著者らは VAB-6 療法後マーカー正常化あるいは腫瘍の著明な縮小が得られれば salvage surgery を行うことを前提としていたため, 2 コースのみで化学療法を終了し, ついで salvage surgery を施行した症例が 5 例あった. このことも化学療法のみによる CR 率が 33.3% と低率であった一因と考えられる. NED 率についても

Table 4 Histology and outcome after salvage surgery

Histology Clinical Response	Necrosis/ Fibrosis	Mature teratoma	Cancer	Total
CR	1 (1)	0	0	1 (1)
PR	3* (3)	2 (2)	3 (1)	8 (6)
NC	0	0	2 (1)	2 (1)
Total	4 (4)	2 (2)	5 (2)	11 (8)
[NED rate]	[100 %]	[100 %]	[40 %]	[72.7 %]

(): NED cases

* : pathological CR

Table 5 Prognostic factors and NED

① bulky abdominal diseases

	NED	Non-NED	Total	NED rate
with	6	4	10	60.0 % (6/10)
without	3	2	5	60.0 % (3/5)

② advanced lung diseases

	NED	Non-NED	Total	NED rate
with	3	5	8	37.5 % (3/8)
without	6	1	7	85.7 % (6/7)

③ other metastases

	NED	Non-NED	Total	NED rate
with	1	1	2	50 % (1/2)
without	8	5	13	61.5 % (8/13)

④ choriocarcinoma

	NED	Non-NED	Total	NED rate
with	1	2	3	33.3 % (1/3)
without	8	4	12	66.7 % (8/12)

※ one of the 4 factors

	NED	Non-NED	Total	NED rate
with	7	6	13	53.8 % (7/13)
without	2	0	2	100 % (2/2)

他の報告と比べ若干成績が悪い。しかし NED が得られなかった 6 例中には salvage surgery を急いだために VAB-6 療法を 2 コースで終えた症例はなく、VAB-6 療法が不十分であったことが NED 率を低下させた原因とは考えられなかった。しかし化学療法と salvage surgery を併用することは患者にとってかなりの負担となることから、一般にできるだけ化学療法のみで CR を得るように初期治療を確実に行うべきと考えられた。

salvage surgery により得られる転移巣組織像については従来の報告では壊死または線維化、奇形腫、残存癌の比率が各々約三分の一とされている⁷⁸⁾。これに比し、著者らの結果では奇形腫がやや少く残存癌の比率が若干高い傾向にあった。残存癌のみられた症例での NED 率は 40.0% と前 2 者と比較し明らかに予後不良であり、当然のことながら残存癌を極力なくすることが予後の改善につながると考えられた。

予後不良因子については今回検討した 4 因子のうち、特に進行性肺転移巣を有するもの、および転移巣に絨毛癌成分を含むものは転帰が不良であった。今後は、初期治療の重要性から、予後不良因子を有する症例については従来 salvage chemotherapy に使用されていた VP-16⁹⁾、ifosfamide¹⁰⁾、high dose cisplatin¹¹⁾ 等も first line としての使用を考慮されるべきと思われる。さらに近年、G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) や自家骨髄移植を併用した超大量抗癌化学療法が試みられている¹²⁾¹³⁾。我々も症例 15 において salvage chemotherapy としての BECIP 療法¹⁴⁾ および VIP 療法¹⁵⁾ 施行後になおみられた肺転移再発巣に対し、G-CSF 投与下に自家骨髄移植を行い VP-16 400mg/m²/day、cisplatin 20mg/m²/day を各々 3 日連日投与、1 日休薬後 cyclophosphamide 40mg/kg/day を 3 日連日投与した。この場合末梢白血球の nadir (白血球数 0 が続く) の期間をいかに短縮するか、つまり輸注自家骨髄の立ち上がりの時期が非常に重要である。この点、以前に数多くの抗癌化学療法で骨髄抑制を受けていればそれだけ輸注骨髄の立ち上がりも悪い。この経験からも予後不良因子を多く有する症例にも初回治療として一律に VAB-6 療法を施行することは不适当で、従来より一段階ずつ進んだ抗癌化学療法を初期より施行し、早期に CR を獲得することを志向すべきと考えられた。

結 語

1. stage IIA 以上の進行性精巣腫瘍 15 例に対し初回

治療として VAB-6 療法を施行し、CR 33.3%、奏効率 73.3%、集学的治療による NED は 60% であった。

2. 化学療法後により血清腫瘍マーカーの陰性化した症例において salvage surgery により摘除された残存転移巣の組織学的所見は、壊死組織、奇形腫、癌組織がそれぞれ 36.4%、18.2%、45.5% で、このうち残存癌のみられた症例は予後不良であった。

3. ① bulky な腹部腫瘤、② 進行性肺転移巣、③ 他臓器転移、および、④ 絨毛癌成分の混在のうち少なくとも 1 因子が存在した時の NED 率は低く、特に②、④は明らかに予後不良因子と考えられた。

4. 予後不良因子を有する症例に対しては VP-16 等、従来 salvage chemotherapy に用いられていた薬剤を初期治療から併用する必要性が示唆された。さらに無効例、再発例に対しては自家骨髄移植を併用した超大量化学療法を早期から施行して行く予定である。

本論文の要旨は第 28 回日本癌治療学会総会にて発表された。

文 献

- 1) Vugrin, D., Herr, H.W., Whitmore, W.F. Jr., Sogani, P.C. and Golbey, R.B.: VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. *Ann. Intern. Med.*, 95, 59—61, 1981.
- 2) Einhorn, L.H. and Donohue, J.P.: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.*, 87, 293—298, 1977.
- 3) Williams, S.D., Loehrer, P.J. and Einhorn, L.H.: Chemotherapy of advanced testicular cancer. *Semin. Urol.*, 2, 230—237, 1984.
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編：泌尿器科・病理学腫瘍取扱規約，第 1 版，金原出版，東京，1984.
- 5) Bosl, G.J., Gluckman, R., Geller, N.L., Golbey, R.B., Whitmore, W.F. Jr., Herr, H., Sogani, P., Morse, M., Martini, N., Bains, M. and McCormack, P.: VAB-6: An effective chemotherapy regimen for patients with germ-cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, 4, 1493—1499, 1986.
- 6) 飛田収一，川喜田睦司，武縄 淳，福澤重樹，奥野博，山内民男，大石賢二，西尾恭規，竹内秀雄，岡田謙一郎，吉田 修：Stage II, III 睾丸腫瘍に対する VAB-6 療法の経験。泌尿紀要，32, 1849—1858, 1986.
- 7) 古武敏彦，三木恒治：睾丸腫瘍に対する化学療法後の Salvage Surgery。癌と化学療法，14, 1671—1679, 1987.

- 8) Bracken, R.B., Johnson, D.E., Frazier, O.H., Logothetis, C.J., Trindade, A. and Samuels, M. L.: The role of surgery following chemotherapy in stage III germ cell neoplasms. *J. Urol.*, 129, 39—43, 1983.
- 9) 三木恒治, 友岡義夫, 吉村一宏, 前田 修, 細木茂, 木内利明, 黒田昌男, 清原久和, 宇佐美道之, 古武敏彦: 難治性睾丸腫瘍に対する VM-26, VP-16 を用いた salvage 化学療法の治療成績. *日泌尿会誌*, 80, 1609—1616, 1989.
- 10) Loehrer, P.L. Sr.: Ifosfamide in testicular cancer. *Semi. Oncol.*, 17, 2—5, 1990.
- 11) Ozols, R.F., Deisseroth, A.B., Javadpour, N., Barlock, A., Messerschmidt, G.L. and Young, R. C.: Treatment of poor prognosis non-seminomatous testicular cancer with a “high-dose” platinum combination chemotherapy regimen. *Cancer*, 51, 1803—1807, 1983.
- 12) Mulder, P.O.M., de Vries, E.G.E., Koops, H.S., Splinter, T., Maas, A., Geest, S.V.D., Mulder, N. H. and Slieffer, D. Th.: Chemotherapy with maximally tolerable doses of VP 16-213 and cyclophosphamide followed by autologous bone marrow transplantation for the treatment of relapsed or refractory germ cell tumors. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24, 675—679, 1988.
- 13) 石井弘之, 長 雄一, 岡野達弥, 井坂茂夫, 安井耕作, 島崎 淳: 進行性胚細胞腫瘍に対する自家骨髄移植併用の大量化学療法. *日泌尿会誌*, 81, 1473—1479, 1990.
- 14) Richardson, R.L., Hahn, R.G., Krols, L.K., Long, H.L., Letendre, L., Frytak, S., Nichols, W.C. and Muggia, F.M.: Bleomycin (B), etoposide (E), and continuous-infusion cisplatin (P) [BECIP] in metastatic testicular cancer. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 4, 105, 1985.
- 15) Loehrer, P.J., Lauer, R., Roth, B.J., Williams, S. D., Kalasinski, L.A. and Einhorn, L.H.: Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: Ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann. Intern. Med.*, 109, 540—546, 1988.

(1991年 6 月25日受理)