進行精巣腫瘍に対する low dose COMPE 療法の成績

—Cisplatin, Vincristine, Methotrexate, Peplomycin,

Etoposide 5 者併用—

財団法人癌研究会附属病院泌尿器科 (部長: 河合恒雄)

上田 朋宏* 山内 民男 河合 恒雄

大野 芳正 川上 理 米瀬 淳二

LOW DOSE COMPE

Cisplatin, Vincristine, Methotrexate, Peplomycin, Etoposide
Chemotherapy for Advanced testicular Cancer

Tomohiro Ueda, Tamio Yamauchi, Tsuneo Kawai, Yoshio Ohono,
Satoru Kawakami and Junji Yonese

Department of Urology, Cancer Institute Hospital
(Director: Dr. T. Kawai)

We presented 15 patients with advanced testicular cancer treated with to 7 courses (mean: 3.2 courses) of COMPE chemotherapy. The low dose COMPE, given 14 patients, consisted of the chemotherapeutic agents as follows: cisplatin, 5 mg/m² by intravenous push infusion and thereafter 25 mg/m² by continuous 24-hour-infusion on day 3 and 30 mg/m² by continuous 24-hour-infusion on day 4; vincristine, 0.6 mg/m² by drip intravenous infusion (div) on days 1 and 2; methotrexate, 10 mg/m² by div on day 1; peplomycin, 10 mg/m²/day, divided to three times by intramuscular injection on days 1 to 3; etoposide, 100 mg/m², by div on days 3 to 5. The regular dose COMPE (given one patient) had CDDP dosage up to 50 mg/m²/day on days 3 and 4. the regimens were given every 3 or 4 weeks in admission. Patients were adequately hydrated but no diuretics were used.

The patients were diagnosed as 5 seminomas with 4IIA and one IIB and as 10 non-seminomas with 2IIA, one IIB, one IIIB 1,4 IIIB2, and 2 IIIC stagings, respectively.

Of the 15 patients, 12 patients are alive with no evidence of disease at 13—86 months (mean: 39.5 months) of follow-up duration. Six patients achieved complete remission. Of 8 patients achieved partial remission with chemotherapy alone, 6 patients achieved complete remission by following resection of residual masses or irradiation but another 2 patients (IIB2:1, IIIC:1) failed to achieve complete remission had relapse and died after 19 and 25 months, respectively. One patient (IIIC) showed no change had progression and died after 5 months.

The toxicities were not severe, but anorexia, nausea, vomiting, hair loss, leukopenia and thrombocytopenia were noticed.

COMPE chemotherapy was effective and useful for advanced testicular cancer but dose intensity of CDDP is necessary for far-advanced testicular cancer.

Key words: advanced testicular cancer, chemotherapy

要旨: 進行精巣腫瘍15例に対して COMPE (CDDP, VCR, MTX, PEP, Etoposide 5 者併用) 化学療法を 1~7 コース平均3.2コース施行したのでその成績と副作用について報告する. low dose COMPE 化学療法は14例に施行され, CDDP を 3 日目に5mg/m², one push 静注の後, 25mg/m²を24時間持続点

* 現 京都大学医学部泌尿器科

滴，4日目は30mg/m²，24時間持続点滴とする。VCRは1，2日目に0.6mg/m²点滴静注，MTXは1日目に10mg/m²を点滴静注 PEPは1，2，3日目に10mg/m²を3分割して筋注する。Etoposideは3，4，5日目に100mg/m²点滴静注する。regular dose COMPE 化学療法は1例に施行され，第3，4日目のCDDPが50mg/m²/日まで増量したレジメである。COMPEは，3，4週毎に施行された。化学療法は十分な輸液のものに施行され，利尿剤は使用しなかった。

組織および病期はセミノーマ5例でIIAが4例，IIBが1例，非セミノーマ10例でIIAが2例，IIBが1例，IIIB1が1例，IIIB2が4例，IIICが2例であった。

15例中12例は生存しており，13カ月から86カ月，平均39.5カ月癌なし生存中である。化学療法単独で6例はCRとなり，PRは8例であった。PR8例中6例は残存腫瘍摘出ないし放射線療法にてCRとなった。しかし，残りの2例(IIIB2，IIIC)はCRにできず，19，25カ月で各々死亡した。NCの1例(IIIC)は癌の進行のため5カ月で死亡した。化学療法による副作用には食欲不振，嘔気，嘔吐，脱毛，白血球減少，血小板減少がみられたが，克服できない副作用ではなかった。

COMPE 化学療法は進行性精巣腫瘍に効果的で有用な化学療法といえたが，超進行例にはCDDPのdose intensityが必要と思われた。

キーワード：進行精巣腫瘍，化学療法

緒 言

進行性精巣腫瘍に対する化学療法はこの20年で完成されたといって過言ではない。しかし，超進行例に対しては成績は悪く，副作用の軽減と化学療法のdose intensityが現在の課題となっている¹⁾。今回，副作用をできるかぎり少なくし，効率よく殺細胞を行うためG2M期同調理論に基づきcisplatin（以下CDDP），vincristine（以下VCR），methotrexate（以下MTX），peplomycin（以下PEP），etoposide 5者併用（COMPE療法）を開発した。その臨床的効果について検討したので報告する。

対象および方法

1986年2月より1992年3月までにCOMPE療法を施行した進行精巣腫瘍15例で，うちlow dose COMPE 14例，regular dose COMPE 1例である。年齢は23歳から39歳までで平均31.1歳，組織分類およびStageは

セミノーマ5例（IIA：4，IIB：1），非セミノーマ10例（IIA：2，IIB：1，IIIB1：1，IIIB2：4，IIIC：2）であった。新鮮例は8例で前治療のある非新鮮例は7例であった。前治療の内訳はCDDP analogueを中心とした化学療法が2例，BEPまたはEP療法などのCDDP+Etoposideを中心とした化学療法が3例，PVB，VAB-6などのCDDPを中心とした化学療法が2例であった。

low dose COMPE療法は3日目にCDDPは5mg/m²をpriming doseとして急速静注した後，25mg/m²/日を生理食塩水500ml/日に溶解し，点滴容器を遮光のうへ24時間持続静注投与し，4日目に30mg/m²/日を24時間持続静注投与した。VCRは1，2日目に0.6mg/m²を2時間で点滴静注した。MTXは1日目に10mg/m²を2時間で点滴静注した。PEPは1，2，3日目に10mg/m²を1日3回（朝，昼，夕）に分けて筋注した。

Table 1 Dosage and schedule of low dose, regular dose or high dose COMPE

	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
CDDP		(low dose) (regular dose) (high dose)	5mg/m ² (one push IV) 25mg/m ² DIV/24hrs 5mg/m ² (one push IV) 45mg/m ² DIV/24hrs 5mg/m ² (one push IV) 45mg/m ² DIV/24hrs	30mg/m ² DIV/24hrs 50mg/m ² DIV/24hrs 50mg/m ² DIV/24hrs	20mg/m ² DIV/24hrs
VCR	0.6mg/m ² IV	0.6mg/m ² IV			
MTX	10mg/m ² IV				
PEP	10mg/m ² IM	10mg/m ² IM (divided to 3 times)	10mg/m ² IM		
Etoposide			100mg/m ² DIV	100mg/m ² DIV	100mg/m ² DIV

Table 2 Patients characteristics

No.	Age	Histology	Stage	Fresh	COMPE	Dose	Effect	Ope	Histological effect	Adjuvant	Prognosis
1	37	S	IIA	YES	3	low	CR	(-)	(-)	(-)	NED (12mos)
2	37	S	IIA	YES	3	low	CR	(-)	(-)	(-)	NED (13mos)
3	23	S	IIA	YES	3	low	PR	RPLND	G2a	RaTx	NED (27mos)
4	32	S	IIA	YES	3	low	PR	(-)	(-)	RaTx	NED (34mos)
5	29	E	IIA	YES	3	low	CR	(-)	(-)	(-)	NED (11mos)
6	36	S + E	IIA	NO	1	low	CR	(-)	(-)	(-)	NED (35mos)
7	29	S	IIB	YES	3	low	CR	(-)	(-)	(-)	NED (57mos)
8	33	E + T	IIB	NO	2	low	PR	RPLND	G2b	COMPE (low) × 2	NED (84mos)
9	28	S + E	IIIB1	NO	2	low	CR	(-)	(-)	(-)	NED (71mos)
10	27	E + T	IIIB2	YES	4	low	PR	Thoracotomy	G2b	(-)	NED (31mos)
11	39	E + T	IIIB2	NO	3	low	PR	Thoracotomy	G2a	COMPE × 3	NED (49mos)
12	28	C	IIIB2	NO	7	regular	PR	Thoracotomy RPLND	G3	(-)	NED (26mos)
13	29	S + E + T	IIIB2	NO	4	low	PR lung: CR	(-)	(-)	(-)	dead from cancer (19mos)
14	35	E + T + YST	IIIC	NO	3	low	NC	RPLND	G1b	COME × 1 RaTx	dead from cancer (5mos)
15	25	S + E + T	IIIC	YES	4	low	PR lung: CR RPLN: PR liver: PR	(-) RPLND (-)	(-) G3 (-)		dead from cancer (25mos)

S: seminoma E: embryonal carcinoma T: teratoma C: choriocarcinoma YST: yolk sac tumor RPLND: retroperitoneal lymphnode dissection NED: no evidence of disease

Etoposide は 3, 4, 5 日目に $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 6 時間で点滴静注した。以上を 1 コースとして 3 ~ 4 週ごとに 1 ~ 7 コース (平均 3.2 コース) 施行した。なお regular dose COMPE は 3 日目に CDDP を $5\text{mg}/\text{m}^2$ 急速静注の後、 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 24 時間持続静注投与、4 日目に $50\text{mg}/\text{m}^2$ を 24 時間持続静注投与とし、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ /コースに増量したレジメである (Table 1)。

なお、肺線維症が懸念される場合、殊に前治療でブレオマイシン投与量が $300\text{mg}/\text{m}^2$ の極量に達して肺線維症が危ぶまれる時には PEP を除いた COME を行った。

副作用対策としては CDDP 投与時 (3, 4 日目) には尿量が $2,000\text{ml}$ 以上得られるように生理食塩水を含め D ソルビトール・ハルトマン液を $2,500\text{ml}$ 以上輸液し、原則として利尿剤は使用しない。PEP による発熱、

肺線維症予防のために 1, 2, 3 日目は hydrocortisone $300\text{mg}/\text{day}$ を使用した。効果判定は泌尿器科癌の治療効果判定基準²⁾に準じた。観察期間は 1993 年 6 月末現在とした。

結 果

COMPE 療法を行った 15 例の成績を Table 2 に示した。奏効度は CR 6 例 (40%), PR 8 例 (53.3%), NC 1 例 (6.7%) で奏効率は 93.3%, 化学療法後の観察期間は 13 カ月から 86 カ月 (平均 39.5 カ月) であった。組織別にみるとセミノーマは CR 3 例 (60%), PR 2 例 (40%), 奏効率 100%, 非セミノーマは CR 3 例 (30%), PS 6 例 (60%), NC 1 例 (10%), 奏効率 90% であった。病期別にみると Stage II は CR 5 例 (62.5%), PR 3 例 (37.5%), 奏効率 100%, Stage III は CR 1 例 (14.3%), PR 5 例 (71.4%), NC 1 例

(14.3%), 奏効率85.7%であった。前治療のない新鮮例はCR 4例(50%), PR 4例(50%), 奏効率100%, 非新鮮例はCR 2例(29%), PR 4例(57%), NC 1例(14%), 奏効率86%であった。

PRの場合原則として残存腫瘍を摘出し、組織学的に viable cell があれば術後 COMPE 療法を追加した。外科的療法等により CR とした症例は12例で、1例が頸部リンパ節に28カ月後再発し(症例11) regular dose COMPE 3コース後残存腫瘍切除にて NED である。癌死例はなく平均奏効期間は37.4カ月、平均生存期間は39.5カ月であった。外科的療法によっても残存腫瘍を取りきれなかった PR 例は2例(症例13, 15)で、2例とも進行し癌死した。平均奏効期間は4カ月で平均生存期間は22カ月であった。NCは1例(症例14)で5カ月で癌死した。

副作用については、食欲不振が14例(93.3%), 悪心または嘔吐が15例(100%), 脱毛が15例(100%), 白血球減少($2,000/\text{mm}^3$ 以下)が13例(86.7%), 血小板減少($75,000/\text{mm}^3$ 以下)が7例(46.7%)にそれぞれみられた。PEPによる肺機能障害をきたす症例はなく、副作用によって化学療法中止および延期されることはなかった。

考 察

進行精巣腫瘍の化学療法は1970年代に CDDP を主体とした多剤併用化学療法が開発され飛躍的に向上した。一つの流れはインディアナ大学の trial である。Einhorn と Donohue は PVB 療法を開発し、47例の進行精巣腫瘍中化学療法単独で33例(74%)が CR, 14例が PR, 奏効率100%と報告した。しかし、2例は敗血症、1例は肺線維症、1例イレウスで化学療法死し、7例が再発し結果長期癌なし生存例は27例(57%)にとどまった³⁾。そのため効果をおとさず副作用の軽減を計るための vinblastine の減量がなされ78例中51例(65%)に CR, 化学療法後残存腫瘍摘出によりさらに13例(17%)に CR がえられ、73%が癌なし生存と報告した⁴⁾。80年代に入って、vinblastine の副作用予防のため vinblastine を除き、難治例および再発対策として etoposide を加えた cisplatin, etoposide, bleomycin (BEP) と PVB を多施設で比較し BEP の有効性を明らかにした⁵⁾。そして現在、より化学療法の強化を計るための dose intensity および ifosfamide を加えた (VIP) 療法の試行がなされている⁶⁾。

一方、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の Vugrin らは、VAB-6療法により化学療法単独で34例

中18例に CR が得られたと報告し、化学療法後残存腫瘍摘出により13例に CR が得られ28例が2年以上癌なし生存中であると報告した⁷⁾。しかし、口内炎、腎障害、肺線維症、骨髄抑制といった副作用が強くみられた。そこで、Bosl らは副作用の軽減のため腫瘍量の少ない good risk に対して etoposide, cisplatin (EP) と VAB-6とを比較した。CRはVAB-6で96%, EPで93%, 再発率はいずれも12%と両者に差はなく癌死例もなかった⁸⁾。しかし、EPとBEPの比較で bleomycin を除いた症例の再発率が高いことも報告されている¹⁹⁾。このように進行精巣腫瘍に対する化学療法は副作用の軽減と作用の強化が並行して試行されてきた。

COMPE 療法は VPM-CisCF の研究から¹⁰⁾VCR, PEP, MTX の3剤により腫瘍細胞を G2M 期に同調させ、CDDP, etoposide により効率的に殺細胞し副作用の軽減と作用の強化をねらったものである。CDDP の腎毒性を抑えるため CDDP 48時間持続点滴¹¹⁾, PEP の肺線維症の予防のため少量分割投与を採用している¹²⁾。当初、CDDP は $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{コース}$ の low dose COMPE で開始された。これは、COMPE でレジメが CDDP 効果増強を主眼においたもので基礎的にも CDDP $60\text{mg}/\text{コース}$ で CDDP 単剤 $180\text{mg}/\text{コース}$ と同等の効果が期待できたからである¹⁰⁾。しかし、low dose は14例に施行されたが Stage IIIB2 の1例(症例13)と IIIC の2例(症例14, 15)は再発し癌死した。

これについては、VCR, MTX, PEP の3剤併用が、時間依存性抑制効果を示すため¹⁰⁾、超進行例では COMPE はできる限り長く続けることが望ましく、3~4コースでは不十分と考えられた。また腫瘍量の多い poor risk に対しては、抗腫瘍効果の強い濃度依存性薬剤を主体に殺細胞する必要があると思われた。そこで、最近は新鮮 Stage III や再燃、治療抵抗例に対しては CDDP $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{コース}$ の regular dose COMPE を施行している。症例12は PVB 4コース後 regular dose COMPE を4コース、regular dose COME を3コース施行し、残存腫瘍摘出し CR を得た症例である¹³⁾。時間依存と濃度依存がマッチして salvage できた症例である。

一方、残存腫瘍を摘出できなかった症例の予後は悪く、平均4カ月で再発し2例とも癌死している。すなわち、化学療法の強化により外科的切除可能な状態にもっていくことが必要と考えられた。

症例15では、当初 low dose COMPE 4コース後肝転移巣が残存したが後腹膜残存腫瘍切除にて組織学的

効果 G3を得たので縮小消失するものとして経過観察とした。しかし、4 カ月後には縮小は止まり、再増殖したため regular dose COMPE 3 コース後に PR を得、肝切除を行った。同時に肝動注カテーテルを留置して各薬剤半量の COME を 2 コース行った。しかし、肝動注終了後、4 カ月後には、後腹膜転移、肝転移を認めなかったが、肺転移が出現し high dose COMPE 2 コース行い再度 PR を得た後、肺残存腫瘍摘除を行った。しかし、ペブロマイシンによる肺機能障害のため右葉転移巣しか切除できなかった。その後、腎機能障害を併発し死亡した。

この症例では、low dose 投与時の CDDP の最高血中濃度は $1.26\mu\text{g/ml}$ 、regular dose では $2.11\mu\text{g/ml}$ で、CDDP の濃度に依存して効果を示した。症例 11, 13 においても再燃後に regular dose を投与することで CDDP 濃度は約 1.4 倍上昇し、効果を認めた。以下、血中濃度と臨床効果については稿をあらためて詳細に報告する予定であるが、CDDP 最高血中濃度は low dose COMPE で平均 $1.0\mu\text{g/ml}$ 、regular dose で平均 $2.0\mu\text{g/ml}$ であり、新鮮例で $1\mu\text{g/ml}$ 、非新鮮例では $2\mu\text{g/ml}$ の濃度で有効であった。

これらの症例の経験から、Stage IIIB2, IIIC といった超進行例に対して、再燃防止を含めた臨床効果をあげるために、当初から regular dose あるいは、high dose COMPE (CDDP dose: $120\text{mg/m}^2/\text{コース}$) などの dose intensity を考慮する必要があると思われる¹⁴⁾。あわせて残存腫瘍に対しては万難を排して salvage surgery を行い、超進行例も治癒させることを目標にしたいと考えている¹⁵⁾。

結 語

COMPE 療法を進行精巣腫瘍 15 例に試行し CR 6 例 (40%)、PR 8 例 (53.3%)、NC 1 例 (6.7%)、有効率 93.3% であった。副作用は悪心嘔吐 (100%)、脱毛 (100%)、白血球減少 (86.7%)、血小板減少 (46.7%) であった。いずれも克服できる副作用で有用な治療法と思われた。癌死例の検討から今後は超進行例には dose intensity を考慮していく必要性が明らかとなった。

本論文の要旨は第 81 回日本泌尿器科学会総会 (京都) で発表した。

文 献

- 1) Bosl, G.J.: Management of metastatic germ cell tumours: Toxicity reduction and the use of bleomycin. in: Testicular Cancer edited by

- Horwich, A., p. 205, Chapman & Hall, London, 1991.
- 2) 社団法人日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科癌の治療効果判定基準. 日泌尿会誌, 83, 447—472, 1992.
- 3) Einhorn, L.H. and Donohue, J.D.: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann. Intern. Med., 87, 293—298, 1977.
- 4) Einhorn, L.H. and Williams, S.D.: Chemotherapy of disseminated testicular cancer. Cancer, 46, 1339—1344, 1980.
- 5) Peckham, M.J., Barrett, A., Liew, A., Horwich, A., Robinson, B., Dobbs, H.J., McElwain, T.J. and Hendry, W.F.: The treatment of metastatic germ-cell testicular tumours with bleomycin, etoposide and cis-platin (BEP). Br. J. Cancer, 47, 613—619, 1983.
- 6) Einhorn, L.H.: Clinical trial in testicular cancer. Cancer, 71, 3182—3184, 1993.
- 7) 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.
- 8) Bosl, G.J., Geller, N., Bajorin, D., Leitner, S.P., Yagoda, A., Golbey, R.B., Scher, H., Vogelzang, N.J., Auman, J., Carey, R., Fair, W.R., Herr, H., Morse, M., Sogani, P. and Whitmore, W.: A randomized trial of etoposide plus cisplatin versus vinblastine plus bleomycin plus cisplatin plus cyclophosphamide plus dactinomycin in patients with good prognosis germ cell tumors. J. Clin. Oncol., 6, 1231—1238, 1988.
- 9) Ozols, R.F.: The Year Book of ONCOLOGY, p. 183, Mosby Year Book, Chicago, 1993.
- 10) 山内民男, 岡田謙一郎, 吉田 修: ヌードマウス継代移植ヒト膀胱癌を用いた cis-Diamminedichloroplatinum (II) を主剤とする非交差耐性同調多剤併用化学療法の研究. 泌尿紀要, 32, 1781—1797, 1986.
- 11) Salem, P., Khalyil, M., Jabboury, K. and Hashimi, L.: Cis-Diamminedichloro-platinum (II) by 5-day continuous infusion. Cancer, 53, 837—840, 1984.
- 12) 浴本久雄, 高橋克俊, 松田 明, 梅沢浜夫: プレオマイシン類の投与法の違いによる抗腫瘍効果ならびに肺線維症発現の実験的研究. 癌と治療, 11, 853—857, 1984.
- 13) 大野芳正, 山内民男, 上田朋宏, 相澤 卓, 川上理, 立花裕一, 河合恒雄: Cisplatin, Vincristine, Methotrexate, Peplomycin, Etoposide による

“COMPE” 多剤併用化学療法が著効を奏した精巣絨毛癌の 1 例. 泌尿紀要, 39, 183—187, 1993.

- 14) Ozols, R.F.: The Year Book of ONCOLOGY, p. 186, Mosby Year Book, Chicago, 1993.
- 15) 上田明宏, 山内民男, 河合恒雄, 大野芳正, 川上

理, 米瀬淳二, 立花裕一: 化学療法後の肺残存腫瘍について. 肺転移を有する Stage III 非セミノーマ精巣腫瘍の 4 例. 日泌尿会誌, 85, 350—353, 1994.
(1993 年 6 月 30 日受付, 12 月 21 日受理)