

大量化学療法による救済治療を行った 治療抵抗性精巣胚細胞腫瘍の3例

岩手医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 藤岡知昭教授)

丹治 進, 小原 航, 杉村 淳, 大森 聡
松下 靖, 徳永 英夫, 近田龍一郎, 藤岡 知昭

岩手医科大学医学部血液内科学教室 (主任: 石田陽治助教授)

村井 一範, 石田 陽治

REFRACTORY GERM CELL CANCER OF TESTIS TREATED BY SALVAGE HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY: REPORT OF THREE CASES

Susumu TANJI, Wataru OBARA, Jun SUGIMURA, Sou OHMORI,
Yasushi MATSUSHITA, Hideo TOKUNAGA, Ryuichiro KONDA and Tomoaki FUJIOKA

From the Department of Urology, Iwate Medical University School of Medicine

Kazunori MURAI and Yoji ISHIDA

From the Department of Hematology/Oncology, Iwate Medical University School of Medicine

We reported three cases (42, 20 and 18-year-old men) of advanced nonseminomatous testicular germ cell cancer treated by salvage high-dose chemotherapy (HDC) supported by peripheral blood stem cell autotransplantation. Two cases which had been refractory to (B) EP (bleomycin, etoposide, cisplatin) and VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) chemotherapies received one course of high-dose CEI (carboplatin 1,250 mg/m², etoposide 1,500 mg/m² and ifosfamide 7.5 g/m²), and the other case had been refractory to PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) and VIP chemotherapies received one course of high-dose CEI and high-dose CCT (carboplatin 800 mg/m², cyclophosphamide 6 g/m² and thiotepa 720 mg/m²). Only one case achieved an incomplete remission by HDC, which was verified as a pathological complete response at the following salvage surgery, and has been alive with no evidence of disease for 68 months. The others achieved no change of disease following HDC and died from cancer progression. Hepatotoxicity, neurotoxicity and severe depression occurred, but not fatal in 2 cases.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 77-80, 2004)

Key words: Testicular cancer, High-dose chemotherapy, Salvage chemotherapy

緒 言

われわれは、1997年より1999年までに3例の化学療法抵抗性精巣腫瘍患者に対し自己末梢血幹細胞移植(peripheral blood stem cell autotransplantation: PBSCT)併用救済大量化学療法(high-dose chemotherapy: HDC)を行っている。その成績は1例に長期の癌なし生存をえているが、2例では抗腫瘍効果をえられずに残念ながら癌死に至っている。今回、これらの症例を提示するとともに、HDCの治療効果および安全性について検討を加えたので報告する。

症 例

患者の特性 (Table 1), HDC 先行治療 (Table 2), HDC の効果 (Table 3), 造血障害 (Table 4) および

髄外毒性 (Table 5) を各々表にまとめた。

症例1: 42歳, 臨床病期 IIIC の非セミノーマ患者。4コースの導入 BEP 療法および3コースの VIP 療法により74%の腫瘍縮小をえたが, 最大 33 mm の肺腫瘍10個と後腹膜および肝に微小な腫瘍が残存した。血清 AFP も正常化せず, 救済療法としてカルボプラチン (CBDCA) 1,250 mg/m², エトポシド (ETP) 1,500 mg/m² およびイホスファミド (IFM) 7.5 g/m² を5日間に分けて投与する HD-CEI 療法¹⁾を行った。PBSCT 採取および保存は, 先行の化学療法中に盛岡赤十字血液センターに依託し, あらかじめ必要量の幹細胞を確保した。PBSCT は, HDC 終了3日後に CD34 陽性細胞数で 2.0×10⁶ cells/kg 以上を投与し, 翌日から骨髓能回復まで G-CSF 250 μg を連日投与した。また, セロトニン拮抗薬やメスナな

Table 1. Patient characteristics

Case No.	Age	Primary	Histology	Metastatic site	Stage	AFP (ng/ml)	HCG (ng/ml)	LDH (IU/l)	IUC	IGCC
1	42	L. testis	E, C, Y, S	Retroperitoneum (RP), lung, liver	IIIC	135	76,900	645 (2.5×NR)	Advanced	Poor
2	20	R. testis	E, C, Y	RP, pelvis, cervix (C), mediastinum (M), lung	IIIB2	2,987	5,800	3,970 (15.4×NR)	Advanced	Poor
3	18	R. testis	E, C, Y, iT	RP, C, M, lung, liver	IIIB2	11,404	148,400	1,325 (5.2×NR)	Advanced	Poor

E: embryonal carcinoma, C: choriocarcinoma, Y: yolk sac tumor, S: seminoma, iT: immature teratoma, IUC: Indiana university classification, IGCC: international germ cell cancer consensus classification, NR: normal range, NR: AFP <6.4, HCG <200, LDH <257.

Table 2. Results of prior therapy

Case	Conventional therapy	Dose intensity of cisplatin (%)	Normalization of markers	Shrinkage of tumor size (%)	Site of residual tumor (No./Max. size)
1	1) BEP×4	70	No (AFP: 12.5 ng/ml, HCGβ*: 0.2 ng/ml)	44.7	RP (1/9 mm), lung (19/50), liver (1/9)
	2) VIP×3	69.1	No (AFP: 8.4)	74.1	RP (1/10), lung (11/33), liver (1/9)
2	1) PVB×4	142	Yes (after 4th course)	96.7	M (1/38)
	2**) VIP×3	72.8	No (AFP: 2,110)	(-56.4**)	M (1/50), RP (1/12)
3	1) EP×3	94.9	No (HCGβ: 0.3)	41.5	RP (1/115), M (7/45), C (7/50), lung (11/10), liver (2/10)
	2) VIP×3	84.3	Yes (after 2nd course)	31.2	RP (1/105), M (7/55), C (7/52), lung (4/12), liver (2/7)

* Normal range: <0.1, ** For recurrent masses.

Table 3. Outcomes of high-dose chemotherapy and salvage therapy

Case	Salvage therapy	PBSCT	Normalization of markers	Shrinkage of tumor size	Site of residual tumor (No./Max. size)	Response	Present status (months after HDC)
1	1) HD-CEI	Yes	No (AFP: 18 ng/ml)	24.1	RP (1/9 mm), lung (10/29)	NC	
	2) Resection	/	Yes	/	Lung (4/8)	pCR	NED (68)
2	1) HD-CEI	Yes	No (AFP: 3,784)	22.5	RP (1/24), M (1/35)	NC	
	2) HD-CCT	Yes	No (AFP: 2,627)	35.4	RP (1/22), M (1/32)	NC	
3	3) Radiation	/	No (AFP: 3,087)	(-93.4)	RP (1/26), M (1/32), brain (1/35)	PD	Dead (6)
	1) HD-CEI	Yes	Already	(-16.8)	RP (1/111), M (7/62), C (6/35), lung (3/11), liver (2/3)	NC	
	2) PCPT×8	No	No (AFP: 143, hCGβ: 3.2 ng/ml)	(-25.6)	RP (1/147), M (7/61), C (6/40), lung (5/12), liver (0/0)	PD	Dead (27)

Table 4. Duration of hemato-cytopenia after high-dose chemotherapy

Case	Regimen	No. of CD34+ cells transfused (TF) (×10 ⁹ /kg)	G-CSF* injected (days)	WBC (/mm ³)		PLT TF (U)	PLT (/mm ³)		RBC TF (U)	Hg (g/dl) <6.5 (days)
				<1,000 (days)	<4,000 (days)		<25,000 (days)	<50,000 (days)		
1	HD-CEI	19.03	9	7	10	60	2	9	2	0
2	HD-CEI	3.03	20	6	13	20	1	4	0	0
	HD-CCT	2.75	14	11	18	20	2	5	0	0
3	HD-CEI	20.19	9 (+100 mg×16 D)	8	77	60	3	8	8	0

* Lenograstim 250 g/day.

どの支援療法を加え、必要に応じ抗菌 抗真菌薬, γグロブリン製剤投与, 赤血球 血小板輸血などを行った。なお、この HDC 一連の治療は準無菌室内で施行し、症例2および3でも同様とした。HDC後に肝腫瘍は消失し、肺腫瘍は最大で29mmとなり、縮

小率はHDCで24%、全経過で80%であった。AFPは10~20ng/ml間の微変動に終始し肝由来の偽陽性²⁾を疑い、胸腔鏡下肺腫瘍摘出を行った。摘出した6腫瘍はすべて繊維/壊死組織で、2カ月後に残存腫瘍の消失とAFPの正常化を認め、HDC後68カ月間

Table 5. Toxicity grades of high-dose chemotherapy according to JS of Clin. Oncol.

Case	Regimen	Fever without infection	Nausea/vomiting	Mucositis	Diarrhea	Renal	Hepatic	Neuro-toxicity
1	HD-CEI	1	3	0	3	1	4	3
2	HD-CEI	1	3	1	3	0	2	1
	HD-CCT	2	3	3	3	0	1	0
3	HD-CEI	2	3	2	1	0	2	0

再発なく生存中である。なお、HDC後にsGOTおよびGPTの一過性上昇を認め、導入化学療法時に発症をみた難聴および四肢麻痺はHDC後にさらに増悪し、その後に後遺症化した。

症例2: 20歳, 寛解治療後に再燃を来したIIIB2非セミノーマ患者。前医での導入PVB療法によりマーカーの正常化と97%の腫瘍縮小がえられていたが、36カ月後にAFPの上昇(1,010 ng/ml)と縦隔および後腹膜の残存腫瘍の増大により当科へ転医となった。VIP療法で腫瘍縮小やAFP抑制がえられず、救済HD-CEI療法を行った。腫瘍は23%縮小したが、AFPはさらに上昇したため、シクロホスファミド(CPA)とチオテパ(TESPA)の相乗効果を期待して、CBDCA 800 mg/m², CPA 6 g/m²およびTESPA 720 mg/m²を4日間に分けて投与するHD-CCT療法³⁾を追加したが、抗腫瘍効果はえられなかった。VIP療法時から認められたうつ症状がHDC中に増悪したため、さらなる化学療法は断念した。30 Gyの放射線療法を追加したが効果はなく、脳転移によりHDC後6カ月で癌死した。

症例3: 18歳, 巨大腫瘍を有するIIIB2非セミノーマ患者。導入EPおよびVIP療法により、マーカーの正常化と肺および肝腫瘍の95および88%の縮小がえられたが、頸部、縦隔および後腹膜に連なる巨大腫瘍は30%の縮小に留まったため、救済HD-CEIを行った。これにより肺、肝の腫瘍は縮小、消失したが、巨大腫瘍の縮小はなかった。一方、HDC後2カ月間にわたり低造血症状態が続き、G-CSFの間欠少量投与と2度の同種血輸血を要した。症例2における成績を考慮してHD-CCTの追加は行わず、また外科的切除もきわめて困難であったため、ネダプラチン100 mg/m²に塩酸イリノテカン(CPT-11) 100 mg/m²を加えたPCPT療法⁴⁾を2コース施行した。腫瘍縮小はなかったが、マーカーの再上昇はなく経過観察とした。13カ月後に残存腫瘍の増大とAFP, HCGの再上昇を来し、PCPT療法を6コース施行したが抗腫瘍効果はえられず、HDC後より27カ月後に癌死した。

考 察

精巣腫瘍に対するHDCは、1989年のNicholsら⁵⁾による報告以降さかんに臨床治験が重ねられて、わが

国でも1996年にPBSCT研究会・精巣腫瘍分科会によるパイロット試験が開始された¹⁾。当施設でも、この試験の指針を基準として1997年にHDCを導入した。ただし、分科会が導入BEP療法に続く救済療法としてHDCを用いているのに対し、これら3例ではHDCを2nd-lineのVIP療法後に行っている。精巣腫瘍に対する救済HDCの成績は、CR率が10~36%、これに外科療法を加えた場合のCR率が40~70%と集計されている⁶⁾。今回の3例では4回の救済HDCによるCR, PRはなく、1例(33%)にのみ病理学的CRと長期NEDがえられた。このNED例では総容積の比較的少ない残存の肺腫瘍がHDCの主な対象となったのに対し、癌死した2例ではマーカーの著明な上昇を伴った化学療法後の再燃腫瘍とリンパ節領域に主病巣を有する巨大腫瘍が標的であった。このことは、dose escalation (DE)の手法では期待された薬剤耐性の打破や、腫瘍組織内到達性の向上に対する効果が十分に発揮されない可能性を示唆するものである。

薬剤耐性の問題に対しては、HDCを導入療法の1st-lineもしくは2nd-lineとして用いる方法が試みられ、これらでは概ね50~60%の比較的良好なCR率とNED率がえられている^{1,7)}。しかし、このような早い段階でのHDCは、over treatmentの可能性やPBSCT時の腫瘍細胞混入の危険性などにも配慮する必要があるものと思われる。現在、VIP療法単独とVIPおよびHDC併用の1st-line救済療法の無作為化比較試験が進行中でもあり結果が注目される。また、適応や導入時期とは別に、組み合わせる薬剤の量やその種類にも再考の余地がある。例えば、最大耐用量(maximum tolerated dose: MTD)の到達を目指した2コース以上のHDC⁸⁾、導入化学療法に用いた薬剤とは交差耐性を有さないような薬剤を使用していく方法⁹⁾ CBDCAではなく本来の標準的chemotherapyで用いられるCDDPでの増量法¹⁰⁾などである。今後、これらの見解を含めたHDCの全般的なエビデンスが示され、精巣腫瘍に対するHDCの役割や位置づけがさらに明確化されることが期待される。

一方、HDCのようなDEによる手法とは別に、塩酸イリノテカン(CPT-11)、パクリタキセル、ゲムシタピンといった新規抗癌剤を用いた対精巣腫瘍療法が1990年代後半より散見される^{4,11,12)}。中でも、症

例3で用いた PCPT 療法は、1st-line 救済療法としての臨床試験が各施設において現在進行中であり、わが国より発信する新たな救済療法として有望視されている。今回の治療経験では、PCPT 療法は、薬剤強度の維持に多少問題はあったが、巨大腫瘍を有した状態で HDC 後2年以上の延命が図られている。また、耐用性にも優れていたことから、当施設でも同療法による試験的治療をその後の患者に応用中である。

HDC の副作用、毒性については、危惧された治療に苦慮する感染症や出血傾向などを招く重篤な髄内毒性はみられず、PBSCT などで十分な造血支援がえられることを再確認した。一方、髄外毒性としては、症例1に HDC 治療終了に伴い消退した一過性の肝機能異常と後遺症化を来した難聴、四肢麻痺などの神経毒性を、症例2にうつ症状の重積化といった心因反応に作用した事象がみられた。肝機能障害以外は、いずれも先行の治療時より生じ HDC により増悪したことから、HDC が契機ではなかったとはいえ、DE の手法上当然起こりうる現象であり慎重に処すべき問題と認識した。この中の重篤な神経毒性は42歳と他の2例よりやや高齢者にみられた。一般に精巣腫瘍は患者の年齢層が他の固形腫瘍に比べ低く、体力的な面から DE 治療に対応性が高いという宿主側の利点がある。また、精巣腫瘍はもともと抗癌薬に高い感受性を有する特性も有している。したがって、抗腫瘍効果が期待通りに発揮されているとはいまだ言いがたいが、HDC は精巣腫瘍の治療戦略上欠かすことのできない有用な一治療手段と思われる。

結 語

PBSCT 併用救済 HDC を行った進行精巣腫瘍の3例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

当治療にご協力いただいた盛岡赤十字血液センター各位に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 中川修一, 三木恒治, 赤座英之, ほか: 難治性精巣腫瘍に対する PBSCT 併用超大量化学療法—PBSCT 研究会・精巣腫瘍分科会による多施設共同臨床試験—。泌尿紀要 **45**: 805-809, 1999
- 2) 飛田収一, 川喜田睦司, 大石賢二, ほか: 辜丸腫瘍の化学療法時における α -fetoprotein (AFP) 偽陽性について。泌尿紀要 **32**: 1859-1866, 1986
- 3) Rodenhuis S, Baars JW, Schornagel JH, et al.: Feasibility and toxicity study of high-dose chemotherapy regimen incorporating carboplatin, cyclophosphamide and thiotepa. *Ann Oncol* **3**: 855-860, 1992
- 4) Nomoto T, Miki T, Nakao M, et al.: Salvage chemotherapy with CPT-11 and cisplatin for cisplatin refractory germ cell cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **19**: 1383, 2000
- 5) Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al.: Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer—a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* **7**: 932-939, 1989
- 6) 中尾昌宏, 野本剛史, 水谷陽一, ほか: 難治性精巣腫瘍の救済化学療法。癌と化療 **27**: 542-547, 2000
- 7) Motzer RJ, Mazumdar M and Bajorin DF: High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* **15**: 2546-2552, 1997
- 8) Broun ER, Nichols CR, Gize G, et al.: Tandem high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. *Cancer* **79**: 1605-1610, 1997
- 9) Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al.: Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* **19**: 81-88, 2001
- 10) Droz JP, Pico JL, Ghosn M, et al.: Long-term survivors after salvage high dose chemotherapy with bone marrow rescue in refractory germ cell cancer. *Eur J Cancer* **27**: 831-835, 1991
- 11) Motzer RJ, Green GA, McCaffrey JA, et al.: Paclitaxel (T), ifosfamide (I) and cisplatin (P) as first line salvage therapy for relapsed germ cell tumor (GCT) patients with favorable prognostic features. *Proc Am Soc Clin Oncol* **17**: 322, 1998
- 12) Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD, et al.: Phase II trial of Gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* **17**: 509-511, 1999

(Received on June 16, 2003)
(Accepted on November 8, 2003)