

進行セミノーマに対する Carboplatin 単剤療法の経験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

川喜田睦司, 福澤 重樹, 寺地 敏郎

橋村 孝幸, 竹内 秀雄, 吉田 修

SINGLE AGENT CARBOPLATIN THERAPY FOR ADVANCED SEMINOMA

Mutsushi Kawakita, Shigeki Fukuzawa, Toshiro Terachi
Takayuki Hashimura, Hideo Takeuchi and Osamu Yoshida
From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Between May 1990 and August 1992, 5 patients with advanced seminoma were treated with single agent carboplatin at Kyoto University. The mean follow-up period of all patients was 23 months. The clinical stage was II A: 1, II B: 1, III A: 2, III B1: 1. Three to 4 courses of carboplatin at 400 mg/m², were administered intravenously over 1 hour without hydration every 3 to 4 weeks. One patient achieved complete response (CR). Four patients with a residual mass were observed, in two of them the mass disappeared and they remained free of disease. Two of the 4 patients with a residual mass relapsed 11 and 19 months after the start of treatment, and were successfully salvaged with surgery and adjuvant EP (etoposide and cisplatin) therapy. Subsequently, the overall CR rate was 60% and overall survival rate was 100%. The side effects of carboplatin were compared with those of VAB6 (vinblastine, actinomycin-D, bleomycin, cisplatin and cyclophosphamide), with which another 5 patients were previously treated at our hospital. Leukopenia and alopecia were observed in the VAB6 group with a significant difference ($p < 0.05$). Severe thrombocytopenia, dyspnea, skin rash, tinnitus and numbness were observed in 4 patients in the VAB6 group. However, no other symptoms but nausea and vomiting were observed in the carboplatin group.

It was concluded that single agent carboplatin therapy for advanced seminoma was effective and less toxic, and it would be beneficial for the quality of life of patients, but the residual mass should be treated with surgery, cisplatin-based chemotherapy, or radiotherapy because it possibly has a recurrent potential; otherwise it should be carefully observed.

(Acta Urol. Jpn. 40: 493-497, 1994)

Key words: Testicular cancer, Seminoma, Advanced, Carboplatin, Single agent therapy

緒 言

進行セミノーマに対しては従来より非セミノーマに準じて cisplatin を含む多剤併用療法がなされており, 68~100%の complete response (CR) rate, 66~100%の生存率がえられている¹⁾. また cisplatin や carboplatin の単剤療法でも良好な治療成績が報告されており²⁻⁴⁾, われわれもすでに carboplatin が奏功した1例を報告している⁵⁾. その後さらに4例を経験したので, 治療効果および副作用を検討し, 進行セミノーマの治療方針につき考察する.

対象と方法

対象は, 1990年5月より1992年8月までに治療した5例で, 年齢は33歳から57歳 (平均46歳), stage は II A 1例, II B 1例, III A 2例, III B1: 1例, 組織は全例定型的セミノーマ, 観察期間は14か月から41か月 (平均23か月) であった (Table 1). 2例は stage I からの再発で後腹膜および骨盤部に予防的放射線療法を受けている (case 2, 3). 新鮮例では高位精巣摘除術後1~6週で carboplatin 療法を開始した. Carboplatin は, 400 mg/m² を3~4週間毎に3~4コース, 水分負荷をかけることなく点滴投与した. 週2~3回, 血液一般・生化学検査を行い, 各コ

Table 1. Cases of advanced seminoma treated with single agent carboplatin (400 mg/m²)

Case (Age)	Stage	No. courses	Tumor size (cm) Pre→Post	Response	Relapse	Follow-up
1. JO (36)	II B	4	8 →2.2	PR→CR (15 m)	-	41 m NED
*2. YY (55)	III A	3	8 →0	CR	-	24 m NED
*3. TI (33)	III A	4	17 →4.2	PR	+	19 m Alive
4. TT (47)	II A	4	2.2→0.7	PR	+	19 m NED
5. JU (57)	III B1	3	3.5→0.5	PR→CR (7 m)	-	14 m NED

*; recurrent case following retroperitoneal radiotherapy, CR; complete response, PR: partial response, m; months, NED; no evidence of disease

Table 2. Cases of advanced seminoma treated with VAB6 (vinblastine, actinomycin D, bleomycin, cisplatin and cyclophosphamide)

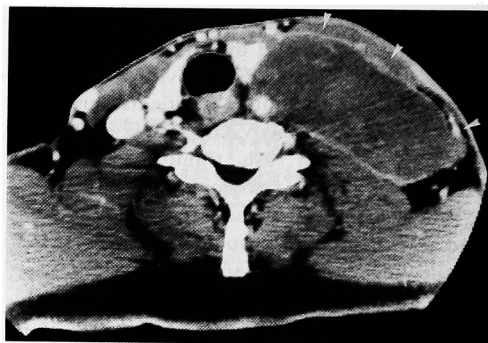
Case (Age)	Stage	Combined therapy	Tumor size (cm) Pre→Post	Response	Relapse	Follow-up
6. HK (28)	II B	radiation	5 →1	PR→CR (3 m)	-	82 m NED
7. SO (40)	II A	radiation	1.5→0	CR	-	67 m NED
8. TT (64)	II B	none	10 →0	CR	-	57 m NED
9. YH (36)	II B	none	13 →3.6	PR→sCR	-	56 m NED
*10. SY (34)	III A	radiation	10 →0	CR	-	33 m NED

*; recurrent case following retroperitoneal radiotherapy, CR; complete response, PR: partial response, sCR; surgical CR. m; months, NED; no evidence of disease

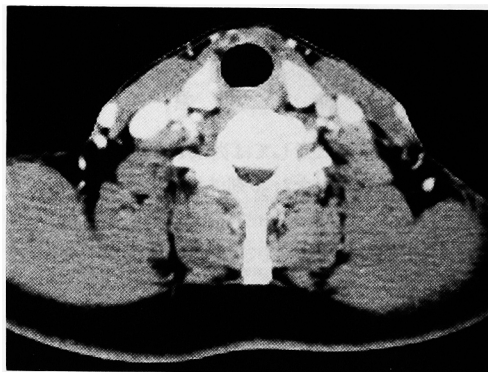
ース毎に CT scan により腫瘍の縮小効果を判定した。副作用に関してはこれ以前に VAB6 (vinblastine, actinomycin-D, bleomycin, cisplatin, cyclophosphamide) 療法を施行した 5 例 (Table 2) と比較した。有意差検定は、Fisher's exact test にて行った。

結 果

Carboplatin 単剤療法を施行した 5 例中 case 2 のみが治療途中の 2 コースで頸部の腫瘍は消失し CR となった (Fig. 1) が、残りの 4 例では治療後 0.5 から 4.2 cm の腫瘍が残存し、case 1, 5 はそれぞれ 15 カ月目、7 カ月目に消失した。case 3 では 17 cm もの縦隔の腫瘍があり carboplatin 4 コースで著明に縮小し径 4.2 cm となったが、 β -hCG の再上昇を認め、PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) 療法を 3 コース後、縦隔に放射線を 40Gy 照射した。腫瘍は径 2.5 cm まで縮小し増大傾向はなかったが、19 カ月後に右肺に接する横膈膜に再発し、これを摘出した。現在 EP (etoposide, cisplatin) 療法を 2 コース追加している。Case 4 は径 2.2 cm の腫瘍が治療後 0.7 cm となり後腹膜に残存していた (Fig. 2) が 11 カ月後に 2 cm に増大し、腫瘍を含め後腹膜リンパ節郭清術を施行した。摘出標本にセミノーマを認め、一部脈管浸潤を認めたため EP 療法を 2 コ



A



B

Fig. 1. A: CT scan of case 2 before treatment shows a large cervical tumor. B: CT scan after 2 courses of carboplatin shows no residual tumor.

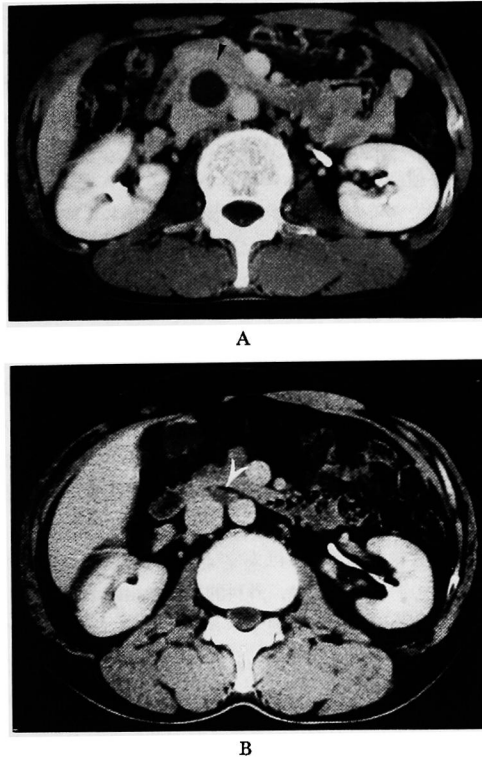


Fig. 2. A: CT scan of case 4 before treatment shows retroperitoneal tumor 2.2 cm in diameter. B: CT scan 8 months after the start of treatment shows a residual small mass 0.7 cm in diameter.

ース追加した。VAB6 療法群には再発例がないが、carboplatin 単剤療法群には 2 例の再発例がある。しかしいずれも外科摘除と cisplatin を含む化学療法で治療できている。

副作用に関しては、VAB6 群と carboplatin 群で比較してみた (Table 3)。いずれも G-CSF を使用していない。Carboplatin 群で白血球が $2,000/\text{mm}^3$ 未満となったものではなく、一方 VAB6 群では 5 例中 4 例に $2,000/\text{mm}^3$ 未満、しかも全例 $1,000/\text{mm}^3$ 以下となり有意に低下している ($p < 0.05$)。血小板は、有意差はないが VAB6 群で 3 例が $50,000/\text{mm}^3$ 未満、しかも全例 $20,000/\text{mm}^3$ 未満となり血小板輸血を受けている。嘔気・嘔吐に関しては carboplatin 群でセロトニン (5HT₃) 受容体拮抗薬⁹⁾ を使用しており比較できなかった。脱毛は carboplatin 群で認めておらず有意差があった ($p < 0.05$)。血中クレアチニン、クレアチニクレアラランスが異常変動を示したものは両群いずれにも認めなかった。肝機能障害についても、高度のものは認めなかった。そのほか VAB6 群

Table 3. Comparison of toxicity between VAB6 and carboplatin

	VAB6 (n=5)	Carboplatin (n=5)	p value*
WBC (/mm ³)			
range	600-3,300	2,100-2,900	
mean	1,280	2,620	
≥2,000	1	5	<0.05
<2,000	4	0	
Plt (/mm ³)			
range	1.4-12.5	6.0-12.8	
mean	5.1	8.8	
≥50,000	2	5	NS
<50,000	3	0	
Emesis			
grade ≥3	3	1	
Alopecia			
grade ≥3	4	0	<0.05

* Fisher's exact test

では、bleomycin による呼吸障害、発疹が 1 例ずつ、耳鳴が 2 例、末梢神経障害が 1 例にみられているが、carboplatin 群では 1 例もなかった。

考 察

セミノーマは放射線感受性があり進行したものにも有効な治療法ではあるが、Oliver の集計では stage II で 492 例中 407 例 (83%)、stage III で 144 例中 58 例 (40%) の生存率であるのに対し、化学療法では、stage II で 126 例中 115 例 (91%)、stage III で 89 例中 63 例 (71%) と放射線治療の方がやや劣る結果である⁷⁾。ただしこれらは randomized study ではなく、stage II に対しては放射線治療を第一選択とするものもある。Zagars らは後腹膜転移巣が 5 cm 未満のものに放射線治療を施行し再発は 1 例だけであったと報告している⁸⁾。しかし、再発症例においては初回治療として放射線治療を受けているものの治療成績は悪く、99 例中 66 例 (66%) が disease free であるのに対し、初回治療に化学療法を受けているもの 191 例中 168 例 (88%) が disease free である。さらに放射線治療後の化学療法では骨髄抑制が非常に強いといわれ⁹⁾、われわれは進行セミノーマには化学療法を第一選択としている。

文献より 345 例を集計すると、cisplatin を含む PVB, BEP, VAB6 療法における CR rate は、68~100% (平均 84%)、生存率は 66~100% (平均 64%) である¹⁾。Oliver らによれば CDDP 単剤療法 22 例の生存率が 82%、carboplatin 単剤療法 11 例の生存率が 100% であるのに対し、cisplatin を含む多剤併用療

法16例の生存率が88%で、単剤療法と多剤併用療法で生存率に有意差を認めていない²³。Horwich らは70例の進行セミノーマに 400 mg/m² の carboplatin 単剤療法を4~6コース施行し、16例に再発を認め、failure-free survival は74%であったが、再発例に対する cisplatin 併用の救済療法で95%の生存率をえられたと報告している²³。従って、carboplatin 単剤療法は cisplatin を含む多剤併用療法に劣らない治療効果をあげることが可能で、再発した場合には cisplatin 併用療法、あるいはわれわれの case 3, 4 のように単発で切除可能な部位であれば外科的摘除術にて救済可能である。

副作用に関しては、Wiltshaw の phase III 試験がある、cisplatin 100 mg/m² と carboplatin 400 mg/m² の比較試験で、白血球 2,000/mm³ 以下がそれぞれ2%, 8%, 血小板 100,000/mm³ 以下が0%, 37%, EDTA クリアランスの40%以上の低下が45%, 8%, 神経障害が35%, 0%, 難聴が7%, 0%であった¹⁰。われわれの症例でも神経毒性、腎毒性は認められず、骨髄抑制もまったく問題とはならなかった。事実、VAB6 群では1例しか治療中外泊できていないのに、carboplatin 群では全例外泊できており、外来での治療も充分可能であると思われる。

さて進行セミノーマの治療で問題となるのが化学療法後の残存腫瘍の処置の仕方である。文献上119例の症例を集計すると残存腫瘍の83%は壊死あるいは線維組織であった¹¹。Motzerらは残存腫瘍の径が3cm未満のもの9例中には viable cell を認めなかったのに対し、3cm以上の14例中6例に viable cell を認めている¹²。ところが、Schultz らは3cm未満の12例中1例、3cm以上の9例中1例に viable を認めたといい¹³、この点に関しては見解が一定していない。われわれは化学療法後のセミノーマが fibrosis になっていることが多いことより、carboplatin 単剤療法後の残存腫瘍を経過観察としたが、4例中2例に再発を認めており、carboplatinでの治療効果が弱い可能性もある。Case 4では径0.7cmにまで縮小した腫瘍から再発をきたしており、残存腫瘍については嚴重なる観察が必要である。Herr らは残存腫瘍のCT像を検討し、周囲の血管や筋組織との境界がはっきりしない瘢痕状の場合には、12例中11例が fibrosis で、しかも手術では完全に切除できなかったのに対し、CTで境界明瞭な腫瘍を示す場合、14例中6例(43%)に viable を認め、CTがよい鑑別になると述べている¹⁴。

今後進行セミノーマの治療において課題となるの

が、どんな症例にも carboplatin 単剤治療で充分であるのかということである。非セミノーマのような risk factor により治療法を変えようという試みは今のところないが、はたして far-advanced のものにも単剤治療で治癒できるのかどうか、また、化学療法後の残存腫瘍が fibrosis であるかどうかを大きさやCTで鑑別できるのかどうか、今後症例を重ねて検討していく必要がある。今回われわれの症例のうち VAB6 群では、放射線や外科療法を併用したものが含まれるため治療効果を比較することはできなかったが、VAB6 群では再発例がないのに対し、carboplatin 群では5例中2例が再発しており、carboplatin 単剤治療では再発率が高い可能性がある。従って残存腫瘍の経過観察は慎重にすべきで、場合によっては残存腫瘍の摘除術、cisplatin 併用化学療法への変更、放射線療法の追加などを考慮すべきであろう。現段階では、腫瘍の大きさがあまり巨大でないものを適応とし、縮小効果の悪いものには、外科的摘除で組織を確認し、追加治療の必要性を判断すべきと考える。セミノーマは比較的予後がよいといわれ²、実際今回の10症例でも死亡例はなく、今後は患者の QOL を考え、より副作用の少ない治療法に選択する方向に進むものと思われ、carboplatin 単剤療法はその選択枝のひとつとなるであろう。

結 語

(1) 当教室で1990年から1992年までに carboplatin (400 mg/m²) 単剤療法で治療した進行セミノーマ5例について検討した。平均年齢は46歳、平均観察期間は23カ月であった。

(2) Carboplatin 療法群の5例中1例が CR、4例が PR となり、PRの2例は経過観察中に残存腫瘍が消失し、最終的に CR rate は60%であった。

残りの2例に残存腫瘍からの再発を認めたが、外科的摘除術と EP 療法にて治癒できた。

(3) 副作用については VAB6 療法で治療した5例と比較した。VAB6 群では白血球 1,000/mm³ 以下を5例中4例に認めたが、carboplatin 群では全例 2,000/mm³ 以上であり、有意差を認めた (p<0.05)。さらに VAB6 群では、血小板減少、脱毛、呼吸障害、発疹、耳鳴、末梢神経障害を認めたが、carboplatin 群では1例も認めなかった。

(5) Carboplatin 単剤治療は進行セミノーマに有効であり、明らかに副作用が少ない。しかし、再発率が高い可能性もあり、嚴重な経過観察が必要である。適応症例を選び、さらに残存腫瘍に対しては、外科摘

除, cisplatin 併用化学療法, 放射線療法などの追加療法を考慮すべきである.

文 献

- 1) Dirix LY and van Oosterom AT: Chemotherapy in metastatic seminoma. In: Testicular cancer. Edited by Horwich A, pp. 129-135, Chapman & Hall Medical, London, 1991
- 2) Oliver RTD, Lore S and Ong J: Alternatives to radiotherapy in the management of seminoma. *Br J Urol* **65**: 61-67, 1990
- 3) Horwich A, Dearnaley D, Mason M, et al.: Single agent carboplatin for advanced seminoma. *Proc ASCO* **10**: 172, 1991
- 4) Schmoll HJ, Harstrick A, Wilke H, et al.: Single agent carboplatin for advanced seminoma. *Ann Oncol* **1** (suppl): 74, 1990
- 5) 福澤重樹, 兪明徳, 橋村孝幸, ほか: Carboplatin 単剤治療が奏効した進行性セミノーマの1例. *泌尿紀要* **38**: 227-231, 1992
- 6) Harvey VJ, Evans BD, Mitchell PLR, et al.: Reduction of carboplatin induced emesis by ondansetron. *Br J Cancer* **63**: 942-944, 1991
- 7) Oliver RTD: A comparison of the biology and prognosis of seminoma and non-seminoma. In: Testicular cancer. Edited by Horwich A, pp 51-67, Chapman & Hall Medical, London, 1991
- 8) Zagars GK: The role of radiotherapy in advanced abdominal metastases from testicular seminoma. *Syst Ther GU Cancers* **38**: 292-297, 1989
- 9) van Oosterom AT, Williams SD, Cortes Funes H, et al.: The treatment of metastatic seminoma with combination chemotherapy. In: Germ cell tumors II. Edited by Jones WG, Ward AM and Anderson CK, pp. 229-233, Pergamon Press, Oxford, 1986
- 10) Wiltshaw E: Ovarian trials at the Royal Marsden. *Cancer Treat Rev* **12**: 67-71, 1985 (suppl A)
- 11) Fossà SD: Response evaluation in seminoma. In: Testicular cancer. Edited by Horwich A, pp. 137-147, Chapman & Hall Medical, London, 1991
- 12) Motzer R, Bosl G, Heelan R, et al.: Residual mass: An indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* **5**: 1064-1070, 1987
- 13) Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ, et al.: Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* **7**: 1497-1503, 1989
- 14) Herr HW and Bosl G: Residual mass after chemotherapy for seminoma: Changing concept of management. *J Urol* **137**: 1234-1235, 1987

(Received on November 11, 1993)
(Accepted on January 28, 1994)