

## VM-26 による難治性睾丸腫瘍の Salvage Therapy

大阪府立成人病センター泌尿器科 (主任:古武敏彦)

三木 恒治・織田 英昭・細木 茂

木内 利明・黒田 昌男・清原 久和

宇佐美道之・古武 敏彦

VM-26 SALVAGE THERAPY FOR REFRACTORY OR  
RECURRENT GERMINAL TESTICULAR CANCERS

Tsuneharu MIKI, Hideaki ODA, Shigeru SAIKI,

Toshiaki KINOCHI, Masao KURODA, Hisakazu KIYOHARA,

Michiyuki USAMI and Toshihiko KOTAKE

*From the Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka**(Director: Dr. T. Kotake)*

Four patients with refractory or recurrent germinal testicular cancers were treated with the combination of VM-26 and cis-platinum, and two of them also in combination with radiation therapy. Two complete responses and two partial responses were observed. One partial response was rendered no evidence of disease by sequential radiation therapy. Three of the patients remained to have no evidence of disease from 16, 21 and 22 months. Toxicity was tolerable. VM-26 is an active drug in germinal testicular cancers and plays an important role in salvage therapy, for refractory or recurrent cases.

**Key words:** Testicular cancer, Salvage therapy, VM-26, CDDP.

## 緒 言

転移性睾丸腫瘍の治療成績は, Einhorn ら<sup>1,2)</sup> の cis-diamminedichloroplatinum (CDDP), bleomycin (BLM), vinblastine (VBL) による, いわゆる PVB 療法の導入により, 長足の進歩をとげ, その完全奏効率 (CR 率) は60~70%と言われ<sup>3,4)</sup>, 睾丸腫瘍はすでに「治療可能な腫瘍」になりつつあるとしても過言ではなからう。

しかしながら, なお約20~30%は部分奏効例 (PR) であり<sup>3)</sup>, また CR 例の約15%は再発するとされており<sup>3-5)</sup>, これらの PVB 療法に抵抗性を示すいわゆる「難治性睾丸腫瘍」の治療が, 現時点での睾丸腫瘍の治療における最大の課題と言えよう。この課題を解決する手段としては, radiation therapy, salvage surgery, そして salvage chemotherapy などがあげられ, これらの総合的かつ有効な組み合わせによる

集学的な治療法が必要であることは言うまでもない。

Salvage chemotherapy についてはその抗癌剤の選択が大きな問題とされ, PVB 療法にはすでに抵抗性となっている症例がほとんどであり, 既存の抗癌剤では多くの症例が無効であるとされてきた<sup>6)</sup>。しかしながら Williams ら<sup>7)</sup>により, podophylotoxin の半合成体である etoposide (VP-16-213) が従来の抗癌剤と交叉耐性がなく, 難治性の睾丸腫瘍に対し CDDP との併用にて有効であることが示された。

そこで今回われわれは, VP-16 と同じ podophylotoxin の半合成体である teniposide (VM-26)<sup>7,8)</sup> と CDDP を併用した salvage therapy を4例の難治性睾丸腫瘍に施行し良好な結果をえたので報告する。

## 対象症例および投与方法

対象は4例の睾丸腫瘍でその組織型, stage 前治療

などの詳細は Table 1 に示す。全例転移巣を有する症例で、3例に当科の regimen による<sup>9,10)</sup> PVB 療法を施行、1例は腹部に放射線療法を施行し、CR 3例、PR 1例という結果であった。salvage chemotherapy を開始する時点では PR 1例、再発3例であった。

今回われわれがおこなった VM-26 (米国ブリストルマイヤーズ社より供給を受けた) と CDDP 併用療法 (P-VM 26 療法) の regimen を Table 2 に示す。VM-26 は 50 mg/m<sup>2</sup> を週2回、6週～7週投与し、CDDP は 20mg/m<sup>2</sup> を5日間で1コースとし、3～4コースを3週ごとに繰り返し投与することにした。ただし、前治療により、各症例の骨髄障害などの

副作用の程度に差があるため、各症例ごとに若干の変更をおこなった。また症例によっては、放射線療法や BLM の追加をおこなった。

P-VM-26 療法施行中は、少なくとも週2回は検血をおこない骨髄障害などの check をおこなうとともに、腎機能、肝機能を含め一般血液化学などの諸検査を適宜施行した。さらに、AFP、β-HCG、LDH などの腫瘍マーカーも適宜測定し、効果判定に供した。

効果判定のために胸部部理学的所見はもとより、胸部レ線、CT、エコーなどの諸検査とともに、血清 β-HCG、AFP、LDH などのマーカーを判定した。効果判定は、CT、胸部レ線などにて腫瘍の完全消失、および各マーカーの陰性化をもって完全奏効 (CR)

Table 1. Clinical features of patients with refractory testicular cancers

No.	Age	Histology	Stage	Prior therapy	Response
1	27	E+C	III	PVB	CR→Relapse
2	28	E+C	III	PVB	PR
3	29	S+C	III	PVB+RLN-X	CR→Relapse
4	24	Tca	II	RT	CR→Relapse

E: embryonal carcinoma  
C: choriocarcinoma  
S: seminoma  
Tca: teratocarcinoma

PVB: CDDP+VBL+BLM  
RLN-X: retroperitoneal lymphadenectomy  
RT: radiation therapy

Table 2.

	Regimen	
Salvage chemotherapy	VM-26	50mg/m <sup>2</sup> /day twice a week 6-7 courses
	CDDP	20mg/m <sup>2</sup> /day×5 every 3 weeks 3-4 courses ±BLM, RT

RT: radiation therapy

とし、50%以上の腫瘍の縮小を部分奏効 (PR)、それ以下は無効例とした。

## 結 果

Table 3 に Table 1 で示した症例の P-VM-26 療法の結果を示した。4例中症例1、3の2例が CR であり、症例2は PR であったが、放射線療法の併用にて CR となった。症例4は PR 後9カ月で再発したが VP-16 と CDDP および放射線療法によ

Table 3. Response and results of patients treated with P-VM-26 therapy

No.	Relapse or residual site	Salvage therapy	Response	Duration (Mos.)	Present status
1	Relapse, lung	VM-26+CDDP	CR	16	Alive, NED
2	PR, lung	VM-26+CDDP, RT	PR→CR	22	Alive, NED
3	Relapse, RLN	VM-26+CDDP	CR	21	Alive, NED
4	Relapse, lung	VM-26+CDDP+BLM, RT	PR	9	Relapse, VP-16+CDDP+RT, Alive with tumor

RLN: retroperitoneal lymphnode  
RT: radiation therapy  
NED: no evidence of disease

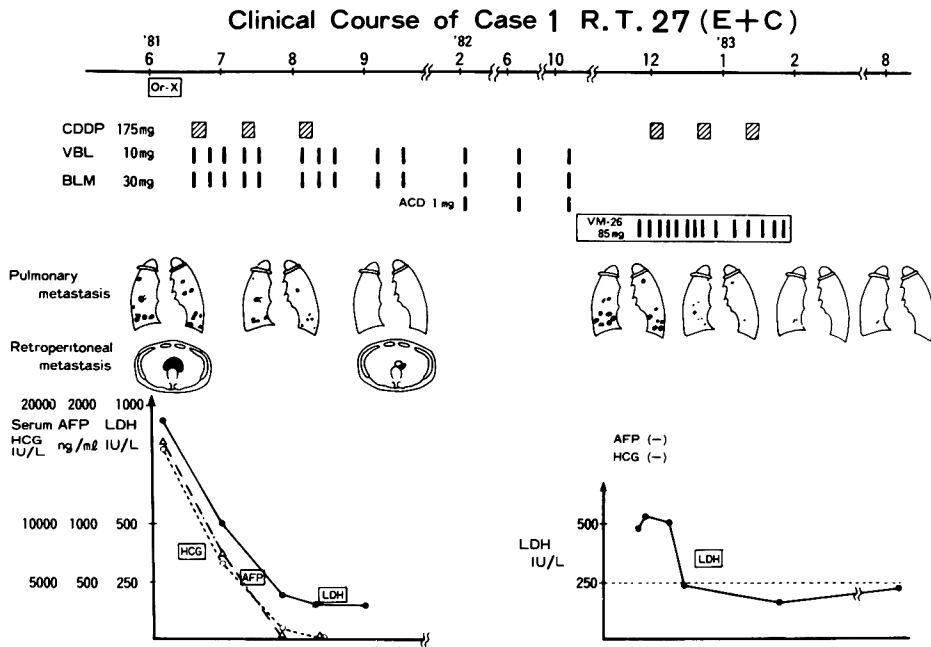


Fig. 1

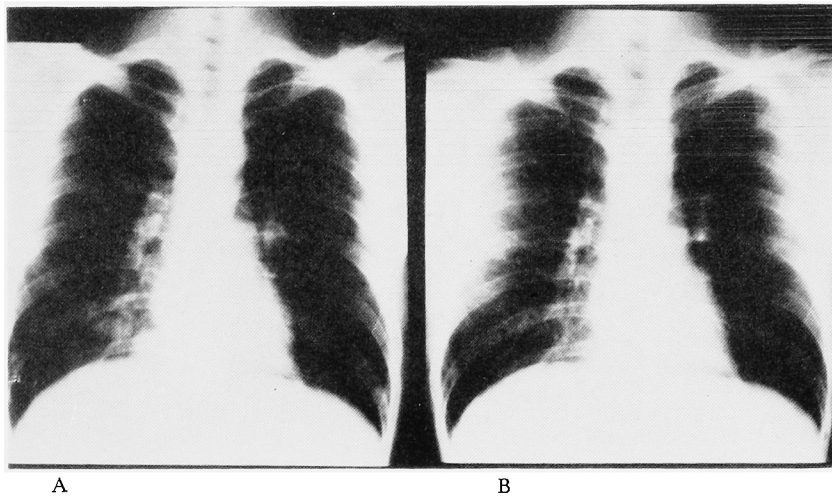


Fig. 2. Chest X-ray of case 1 A: Chest X-ray before treatment reveals multiple pulmonary metastases. B: Chest X-ray after P-VM-26 therapy reveals no evidence of disease.

り腫瘍の縮小を認め PR となり現在増悪傾向なく生存中である。

以下各症例について供覧する。

症例 1 (Fig. 1)

27歳の右睾丸腫瘍 embryonal carcinoma+choriocarcinoma で、肺と後腹膜リンパ節に転移巣のある stage III の症例で、3 コースの PVB 療法後、各マーカーの正常化、CT、胸部レ線にて CR と判定

actinomycin D による維持療法を施行していたが、約27カ月後に多発性の再発を肺野に認めた。同時に LDH の上昇を認めた。

ただちに VM-26, 50 mg/m<sup>2</sup>×14, 総投与量 1,025 mg, CDDP 総投与量 525 mg にて肺の再発巣はレ線上完全に消失し (Fig. 2) LDH も正常化し, CR と判定した。治療終了後16カ月の現在再発なく生存している。

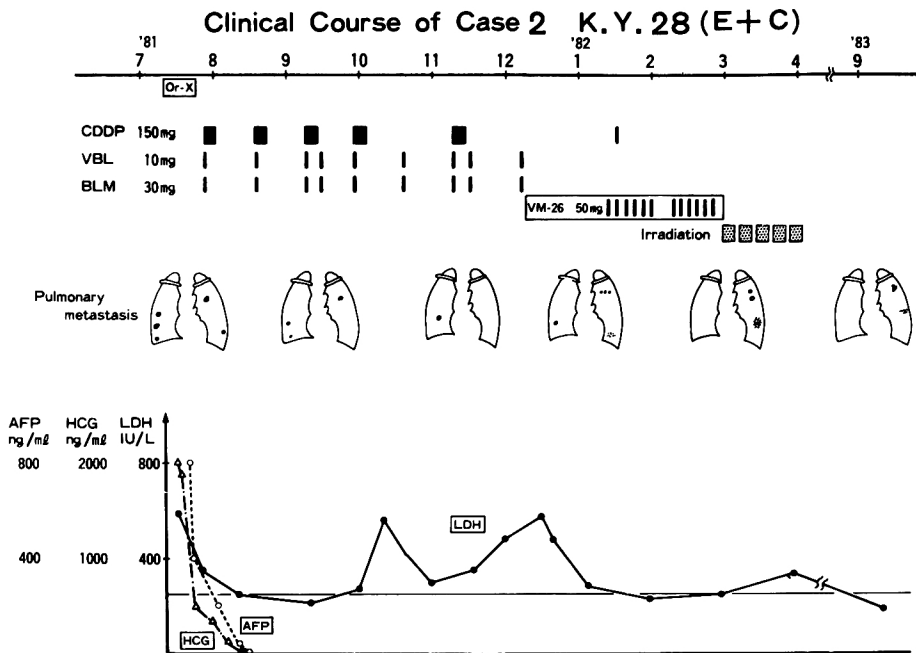


Fig. 3

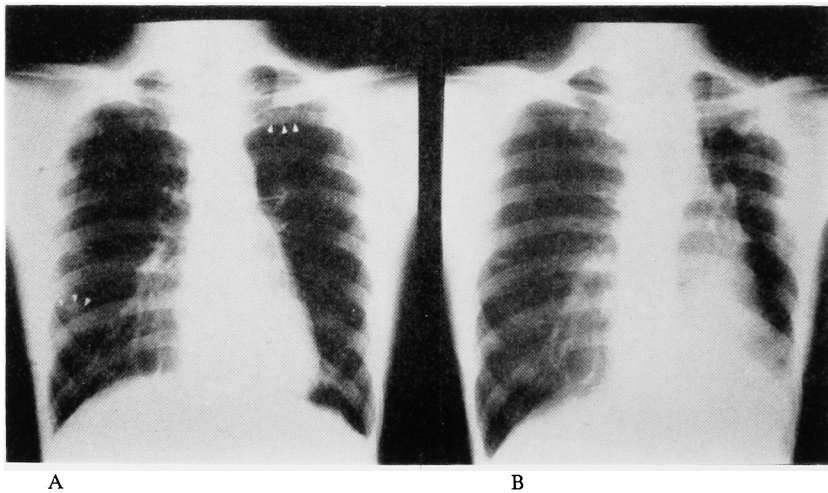


Fig. 4. Chest X-ray of case 2 A: Chest X-ray before treatment reveals multiple pulmonary metastases. B: Chest X-ray after almost 1 year of P-VM-26 therapy reveals no metastatic lesion and pulmonary fibrosis caused by radiation therapy.

症例 2 (Fig. 3)

28歳の右睪丸腫瘍, embryonal carcinoma+chorio-carcinoma, 肺に転移巣をもつ stageIII の症例で, 血清 AFP, HCG の上昇を認めた. 5 コースの PVB 療法後, 右肺の転移巣が残存し, さらに左肺に新たな転移巣も出現したため, VM-26, 50 mg を 12回, 総投与量 600mg を投与, CDDP は腎機能障害のため

150 mg 投与にて中止した. しかし, 左肺の一部が残存したため, 同部位にスポット照射と左全肺照射を計 4300 rad リニアックにて照射し, 胸膜の肥厚と線維化を認めるが, 転移巣は消失し (Fig. 4), 22ヵ月後の現在再発なく生存しており, CR の症例と考えられる.

症例 3 (Fig. 5)

Clinical course of case 3 T.U. 29 (S+C)

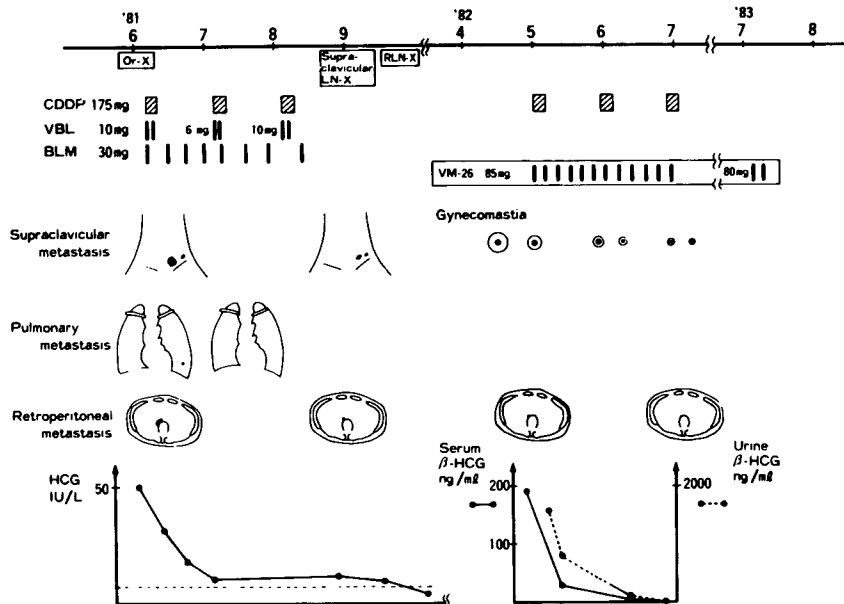


Fig. 5

Clinical Course of Case 66 S.I. 24 (Tca)

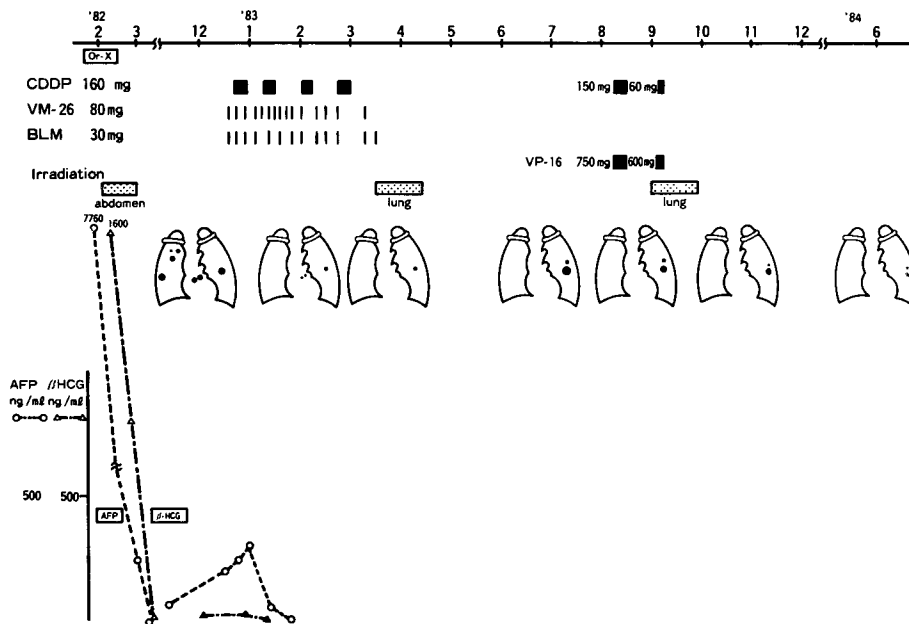


Fig. 6

29歳の左睾丸腫瘍, seminoma+choriocarcinoma, 肺, 後腹膜, 左頸部に転移巣をもつ stage III の症例で, HCG の上昇を認めた. PVB 療法を3クール施行後, 左頸部, 後腹膜のリンパ節廓清をおこなっ

た. 一応 CR と考えていたが, 治療終了後6カ月後に, 血清 β-HCG の上昇と gynecomastia, CT にて後腹膜に再発巣らしき小陰影を認めた.

VM-26, 50 mg/m<sup>2</sup> × 14回, 総投与量 1,190 mg,

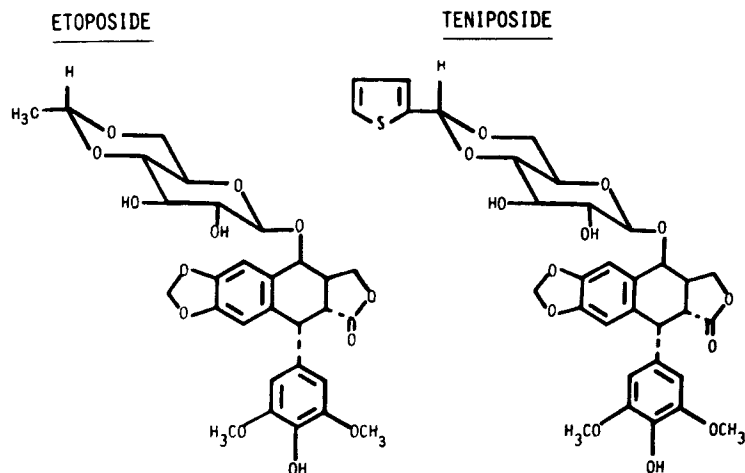


Fig. 7. Structural formulae of the podophyllotoxin derivatives etoposide (VP16) and teniposide (VM26)

CDDP 3 コース, 計 525 mg 投与にて  $\beta$ -HCG の正常化と, gynecomastia の消失を認めた. 後腹膜の小陰影に変化は認めなかった. CR と判定し, 14 カ月後の現在再発なく生存している.

#### 症例 4 (Fig. 6)

24歳の左睾丸腫瘍, teratocarcinoma の症例で, 他病院にて腹部に 4,000 rad の放射線療法をうけ経過観察していたが, 1982年12月血清 AFP,  $\beta$ -HCG の上昇とともに肺に再発巣を認めた. CDDP, VM-26, に BLM を加えた三者併用療法を Fig. 6 のようにおこない, 左肺の再発巣のみを残して他は消失したため, PR の症例と考え, 同部位に 4,000 rad の放射線療法を追加し follow していた. 約 4 カ月後に左肺にあらたな再発巣を認めたため CDDP, VP-16, 放射線療法の併用にて再度 PR となり, 9 カ月後の現在, 再発なく生存している.

副作用としては, 骨髄抑制が投与量規制因子であり, 4 例全例に認められ, 白血球数は  $800/\text{mm}^3$  から  $1,900/\text{mm}^3$  で平均  $1,280/\text{mm}^3$  であった. 血小板減少も 3 例に認められ  $1.6 \times 10^4/\text{mm}^3$  から,  $4.4 \times 10^4/\text{mm}^3$  であったが血小板輸血などによって回復した. 貧血は全例に認められ  $237 \text{万}/\text{mm}^3$  から  $271 \text{万}/\text{mm}^3$ , 平均値 262 万であったが, 輸血などにより回復した. その他脱毛, 消化器症状, 全身倦怠感などを認めたが一過性であり重篤なものはない. また末梢神経障害も全例にみられ, 長期間持続するようであるが, 可逆性であった. さらに VM-26 投与時の低血圧ショックについては<sup>7,8)</sup>, 点滴にて 30 分以上かけてゆっくり静注したためか, 認められなかった.

## 考 察

VM-26 (teniposide) および VP-16 (etoposide) は, podophyllotoxin の半合成体であり, glucopyranosyl 基に対して, VM-26 は thenylidene 基が結合し, VP-16 は ethylidene 基が結合している (Fig.7)<sup>7,11)</sup>. これらの podophyllotoxin は, ビンカアルカロイドと同様に分裂阻害剤であるが, microtubule の集合を阻害しないという点でそれらとは異なった作用を示し<sup>13)</sup>, S 期と G<sub>2</sub> 期で最も殺細胞効果が高いとされている<sup>14,15)</sup>.

Podophyllotoxin の phase II study および phase III の結果, 広い抗腫瘍スペクトラムが確認されており, VP-16 は, 小細胞性肺癌, リンパ腫, 急性白血病, neuroblastoma, 肝癌, 睾丸腫瘍などに有効とされている<sup>7,12,16-18)</sup>. VM-26 は VP-16 に比べ phase II, phase III の study が遅れているようであるが, リンパ腫ではほぼ同様の有効率であり小細胞性肺癌に対しては VP-16 に比べ有効率は低いか<sup>7,17)</sup> 脳腫瘍に対しては有効であるとされている<sup>7,19)</sup>. 膀胱腫瘍に対しては Issel らの集計によれば<sup>7)</sup>, VM-26 の有効率は 31% で VP-16 の 3% と比べ, VM-26 の卓越した効果が期待できそうである.

睾丸腫瘍に対しては, Fitzharris ら<sup>20)</sup> が 26 例の進行性睾丸腫瘍患者に対し VP-16 の単剤による治療をおこない有効率 46% と良好な成績を報告している. いっぽう VM-26 単剤の睾丸腫瘍に対する治療成績の報告は少なく Issel らの集計では<sup>7)</sup>, 6 例中有効例は認めなかったとしているが, その詳細はあきらかではなく, 今後の十分な検討が必要としている.

さらに podophyllotoxin は従来の抗癌剤に交叉耐性が少ないことが特徴とされており、化学療法後の部分奏効例 (PR 例) や、完全奏効例 (CR 例) の再発などの治療抵抗性の腫瘍に対して有効であると言われている<sup>7,12,21)</sup>。Williams ら<sup>9)</sup> から Cavalli ら<sup>22)</sup> は、この特性に着目し、睾丸腫瘍の再発や PR 例に VP-16 を用いた salvage therapy をおこなった。VP-16 単独療法としては Cavalli ら<sup>22)</sup> は 30 例中 6 例で PR という成績であったが、Williams ら<sup>9)</sup> は VP-16 に CDDP、さらに BLM や adriamycin (ADM) との併用により 33 例中 14 例で CR をえたとしている。この成績は、PVB 療法に抵抗性を示す睾丸腫瘍の治療は、従来の抗癌剤では、ほぼ絶望的と考えられていた以前の治療成績と比べ、卓越したものであり、難治性睾丸腫瘍の治療への門戸を開放するものであった<sup>6)</sup>。

さらに Williams ら<sup>23)</sup> は症例数を増やし、45 例の既治療の睾丸腫瘍患者を VP-16 と CDDP を併用し、さらに BLM や ADM の適宜併用にて、CR が 11 例 (24.4%)、salvage surgery などの併用により 18 例 (40%) が、no evidence of disease (NED) になったと報告している。また Lederman ら<sup>24)</sup> も同様の regimen で 12 例中 9 例で CR をえ、Mortimer ら<sup>25)</sup> は VP-16, CDDP, ADM の併用で 11 例中 1 例で CR, salvage surgery との併用により 5 例で NED を達成した。これらの報告は、再発例、PR 例などの難治性睾丸腫瘍に対する VP-16、ひいては podophyllotoxin と CDDP の有効性を実証するものと考えられる。

われわれは、これらの治療成績をふまえ、VP-16 と同じ podophyllotoxin の VM-26 と CDDP を主体とした P-VM-26 salvage chemotherapy を 4 例の再発および PR 例におこない Table 3 に示したように 2 例で CR, 2 例で PR, うち 1 例も放射線療法にて NED となり、他の 1 例も増悪傾向なく生存という結果をえた。症例数も少なく、はっきりとは断定しがたいが、これらの結果から VM-26 と CDDP の併用療法は VP-16 と同様難治性の睾丸腫瘍に非常に有効ではないかと考えられる。

副作用については VM-26 は VP-16 と同様に骨髄抑制が投与量規制因子でありその他消化器症状、脱毛、末梢神経障害など、ピンカアルカロイドと類似していた<sup>7,9)</sup>。ただし one shot の静注では、溶媒によると考えられる低血圧ショックの報告があるので、点滴静注にて 30 分以上かけてゆっくりと投与する必要があると考えている<sup>7,8,11)</sup>。

われわれの症例でも、骨髄抑制が投与量規制因子であったが、いずれも可逆的で、成分輸血などにより改善し重篤な状態にはいたらなかった。既治療としてすでに PVB 療法などを施行している症例であり、この程度の骨髄抑制はやむをえないと考えている。その他の副作用もいずれも可逆的であり容認しうるものであった。

今後さらに症例数を増やし、睾丸腫瘍の salvage chemotherapy としての VM-26 と CDDP の併用療法について検討をおこなうつもりである。

## 結 語

睾丸腫瘍の PR 例および再発例に対し VM-26 と CDDP の併用による P-VM-26 療法を salvage chemotherapy として施行し、2 例で CR, 2 例で PR をえた。さらに放射線療法を加え PR の 1 例も NED となった。P-VM-26 療法では骨髄抑制が投与量規制因子であるが、その他の重篤な副作用は認めず、今後難治性睾丸腫瘍の salvage chemotherapy における有力な薬剤のひとつとなりえることを強調した。

本論文の要旨は、第11回尿路悪性腫瘍研究会および第32回日本化学療法学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Einhorn LH and Donohue J P: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* **87**: 293~298, 1977
- 2) Einhorn LH, Furnas BE and Powell N: Combination chemotherapy of disseminated testicular carcinoma with cis-platinum diammine dichloride (CDDP), vinblastine (VBL) and bleomycin (Bleo). *Proc Am Soc Clin Oncol* **17**: 240, 1976
- 3) Drasage ER, Einhorn LH and Williams SD: The chemotherapy of testicular cancer. *CA* **32**: 66~77, 1982
- 4) Ostrow SS: The management of nonseminomatous testicular cancer: current therapy and future directions. *Amer J Med Sci* **285**: 24~37, 1983
- 5) Bredael JJ, Vugrin D and Whitmore WF: Selected experience with surgery and com-

- bination chemotherapy in the treatment of nonseminomatous testis tumors. *J Urol* 129 : 985~988, 1983
- 6) Williams SD, Einhorn LH, Greco FA, Oldham R and Eletcher R : VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer* 46 : 2154~2158, 1980
  - 7) Issel BF : The podophyllotoxin derivatives VP-16-213 and VM-26. *Cancer Chemoth Pharmacol* 7 : 73~80, 1982
  - 8) Macbeth FR : VM-26 : phase I and phase II studies. *Cancer Chemoth Pharmacol* 7 : 87~91, 1982
  - 9) 古武敏彦・三木恒治 : 辜丸腫瘍一私の治療, 治療 65 : 1830~1840, 1983
  - 10) 古武敏彦・三木恒治 : 辜丸腫瘍の化学療法, 臨泌 38 : 481~489, 1984
  - 11) Rozenzweig M, Von Hoff DD, Henney JN and Muggia FM : VM-26 and VP-16-213 : A comparative analysis. *Cancer* 40 : 334~342, 1977
  - 12) 小川一誠 : Vinka alkaloid, Podophyllotoxin, 最新医学 36 : 1075~1078, 1981
  - 13) Loike JD and Horwitz SB : Effect of VP 16-213 on microtubule assembly in vitro and nucleoside transport in HeLa cells. *Biochem* 15 : 5435~5442, 1976
  - 14) Krishan A, Paika K and Frei E : Cytofluorometric studies on the action of podophyllotoxin and epipodophyllotoxins (VM-26, VP-16-213) on the cell cycle traverse of human lymphoblasts. *J Cell Biol* 66 : 521~530, 1975
  - 15) Drewinko B and Barlogie B : Survival and cycle-progressive delay of human lymphoma cells in vitro exposed to VP-16-213. *Cancer Treat Rep* 60 : 1295~1306, 1976
  - 16) European Organization for Research on the Treatment of Cancer, clinical screening group : Epipodophyllotoxin VP-16-213 in treatment of acute leukaemias, haemato-sarcomas, and solid tumors. *Br Med J* 3 : 199~202, 1973
  - 17) Radice PA, Bunn PA Jr and Ihde DC : Therapeutic trials with VP-16-213 and VM-26 : active agents in small cell lung cancer, non-Hodgkin's lymphomas, and other malignancies. *Cancer Treat Rep* 63 : 1231~1239, 1979
  - 18) Cavalli F : VP-16-213 (etoposide) a critical review of its activity. *Cancer Chemoth Pharmacol* 7 : 73~80, 1982
  - 19) Chiuten DF, Bennett JM, Creach RH, Glick J, Falkson G, Brodovsky HS, Begg CB, Muggia FM and Carbone PP : VM-26, a new anticancer drug with effectiveness in malignant lymphoma : an Eastern Cooperative Oncology Group Study (EST 1474). *Cancer Treat Rep* 63 : 7~11, 1979
  - 20) Fitzharris BM, Kaye SB, Saverymuttu S, Newlands ES, Barrett A, Peckham MJ and McEwain TJ : VP-16-213 as a single agent in advanced testicular tumors. *Europ J Cancer* 16 : 1193~1197, 1980
  - 21) Ignoff RJ : Does etoposide have curative potential? *Clin Pharm* 2 : 167, 1983
  - 22) Cavalli F, Klepp O, Renard J, Röhrert M, and Alberto, P. : A phase II study of oral VP-16-213 in non-seminomatous testicular cancer. *Europ J Cancer* 17 : 245~249, 1981
  - 23) Williams SD and Einhorn LH : Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumors : an update. *Cancer Treat Rev.* 9 : 67~71, 1982
  - 24) Lederman GS, Garnick MB, Canellos GP and Richie JP : Chemotherapy of refractory germ cell cancer with etoposide. *J Clin Oncol* 1 : 706~709, 1983
  - 25) Mortimer J, Bukowski RM, Montie J, Hewlett JS and Livingston RB : VP-16-213, cisplatin, and adriamycin salvage therapy of refractory and/or recurrent nonseminomatous germ cell neoplasms. *Cancer Chemoth Pharm* 7 : 215~218, 1982

(1985年1月31日受付)