

BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatinum) 療法による 進行性性腺外胚細胞腫瘍の治療

東京医科歯科大学泌尿器科学教室 (主任: 大島博幸教授)

後藤 修一, 福井 巖, 安藤 正夫, 木原 和徳
北原 聡史, 辻井 俊彦, 野呂 彰, 荻原 明
豊島 豊照, 塚本 哲郎, 大島 博幸

BEP (BLEOMYCIN, ETOPOSIDE, CISPLATINUM) CHEMOTHERAPY AS AN INDUCTION THERAPY FOR ADVANCED EXTRAGONADAL GERM CELL TUMOR

Syuiti Goto, Iwao Fukui, Masao Ando,
Kazunori Kihara, Satoshi Kitahara, Toshihiko Tsujii,
Akira Noro, Toru Hagiwara, Toyoteru Toyoshima,
Tetsuro Tsukamoto and Hiroyuki Oshima

From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Five patients with advanced extragonadal germ cell tumor (EGGCT) were treated with cisplatinum+vinblastine+bleomycin (BVP) or cisplatinum+etoposide+bleomycin (BEP) chemotherapy as an induction therapy. All patients had high levels of tumor markers and multiple distant metastasis in poor nutritive conditions. Two patients given BVP therapy died 6 and 9 months after the chemotherapy. By contrast, three patients given BEP therapy achieved complete remission and were surviving longer than one year without any evidences of disease. Granulocytopenic fever was seen soon after the first course of BEP therapy. Prophylactic granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) treatment, enabled two of them to receive full dose chemotherapy without any fever attacks.

In conclusion, BEP chemotherapy is effective to EGGCT as well as far advanced testicular tumors and G-CSF treatment is useful for achievement of induction chemotherapy to advanced germ cell tumors.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1689-1693, 1991)

Key words: BEP therapy, G-CSF, Extragonadal germ cell tumor

緒 言

Bulky な転移巣を有する進行精巣腫瘍ではそのCR率の高さと再発率の低さより VAB-6 療法, CDDP-と VP-16 を含む BEP 療法あるいは PVB に倍量の CDDP と VP-16 を加えた PVBV-療法などが導入化学療法として行われている¹⁻⁴⁾。一方, 比較的稀な性腺外胚細胞腫瘍 (Extra Gonadal Germ Cell Tumor: EGGCT) においても精巣腫瘍に準じた治療法が採られているが, 特に転移を有する症例においては強力な化学療法を行ってもその手術療法を含めての CR 率は40~57%と精巣腫瘍に較べ, まだ低い^{5,6)}。

その理由として, 治療開始時すでにきわめて進行している場合が多く, 栄養状態, 免疫状態などの低下も伴っているため薬剤の投与量, 投与間隔の点で不十分となる場合が多いことがあげられる。当科においても最近5例の EGGCT を経験し, BEP 療法と granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 併用の有用性について若干の知見をえたので報告する。

対象と治療法

対象は1982年より当院において治療を行った EGGCT 5例である。初回化学療法の内容は BVP 療法2例, BEP 療法3例である。BVP, BEP 療法につ

いては Table 1 に、各症例の組織型、マーカー値などは Table 2 に示した。なお全例両側精巣に硬結は触れなかった。

症 例

症例 1 (Fig. 1): 23歳, 主訴は腰痛。多発性肺転移と Virchow リンパ節の腫大があり, 仙骨部に腫瘤を認めた。リンパ節生検で胎児性癌と判明し仙骨部への照射を開始し同時に BVP 療法を 18 日, 17日間隔で 3 コース施行したが LDH および AFP 値は正常

Table 1. BVP therapy BEP therapy

BVP therapy	
BLM	Day 1-3, 5.0 mg×4
VBL	Day 4-5, 5-10 mg
CDDP	Day 6, 100 mg/m ²
BEP therapy	
BLM	Day 1, 8, 15, 20 mg/m ²
VP-16	Day 1-5, 100 mg/m ²
CDDP	Day 1-5, 20 mg/m ²

Table 2. Patient characteristics

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Age	23	23	20	19	20
Histology*	E. + T.	Cho.	Cho. + E.	S.	E.
Lesions					
Primary	Retro.	Retro.	Retro.	Retro.	Mediast.
Metastatic	Lung & Neck	Lung	Lung & Neck	Lung & Neck	Lung & Liver
AFP (ng/ml)	520	—	3050	—	13300
β-hCG (ng/ml)	—	12.4×10 ⁴ (hCG)	1290	15	—
LDH (U/l)	1340	808	2540	3600	3622
Hb. (g/dl)	11.5	11.2	12.9	11.9	8.2
T.P. (g/dl)	6.3	5.9	7.6	6.6	5.1
Chemotherapy	BVP	BVP	BEP	BEP	BEP
Response	6 m dead	9 m dead	30 m NED	12 m NED	13 m NED

E: Embryonal carcinoma, T: Teratoma, Cho: Choriocarcinoma, S: Seminoma

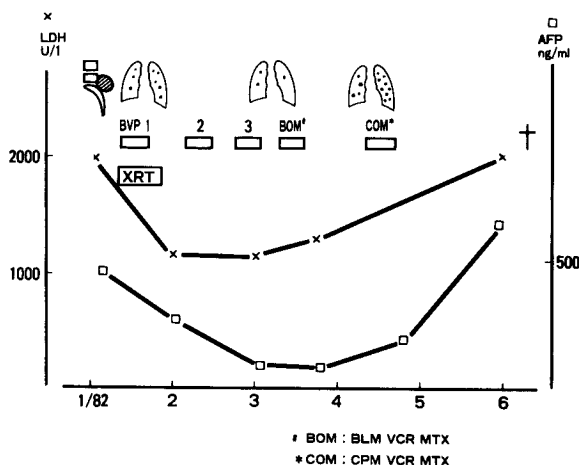


Fig. 1. Case 1

化せず。CDDP に MTX, VCR および CPM を加える方法に変更したが 6 カ月で死亡した。

症例 2 (Fig. 2): 23歳, 背部痛と腹部腫瘤を主訴とし, 後腹膜の bulky なリンパ節腫大と多発性肺転移を認めた。後腹膜リンパ節の生検にて絨毛癌と判明。平均 23 日間隔で BVP 療法 4 コース終了後も β-

hCG 値は正常化せず, 一旦縮小した肺転移巣の増大をみた。salvage 療法として BEP 療法に変更するも脳転移をきたし全脳照射を行う。その後 VIP 療法を 2 コース行ったが肺転移には無効であり 9 カ月で死亡。

症例 3 (Fig. 3): 20歳, 腰痛で受診。上腹部に腫

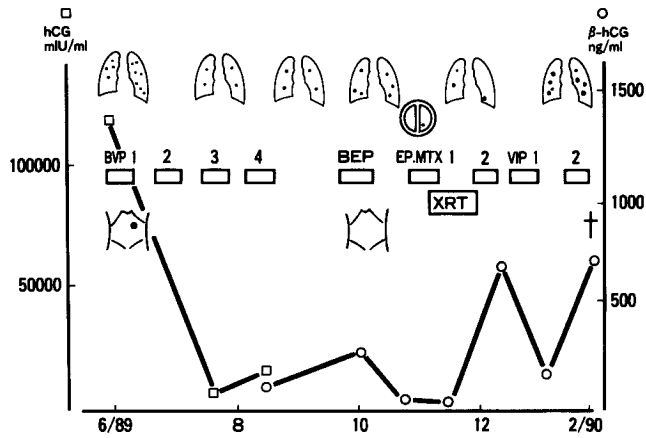


Fig. 2. Case 2

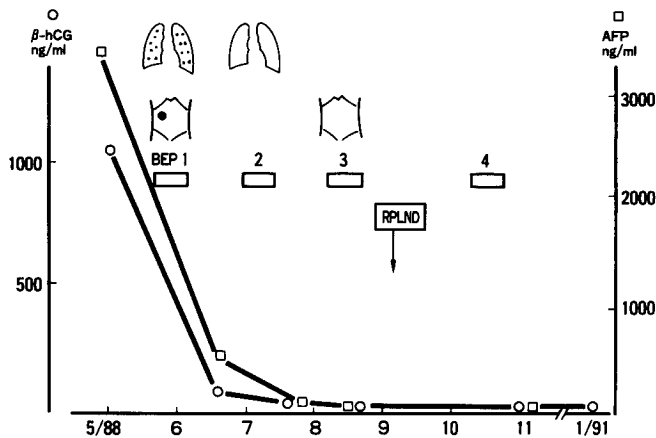


Fig. 3. Case 3

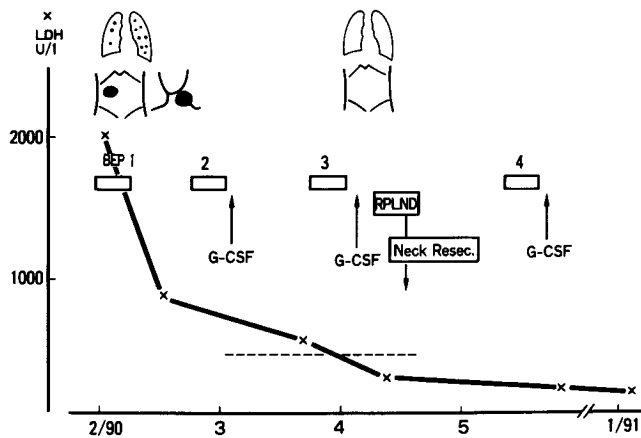


Fig. 4. Case 4

瘤を触れ多発性肺転移を認める。Virchow リンパ節の生検にて絨毛癌+胎児性癌と判明。BEP 療法1コ

ース後 WBC400 となり発熱をみたが24日, 28日間隔で3コース行った。AFP および β -hCG 値は正常化

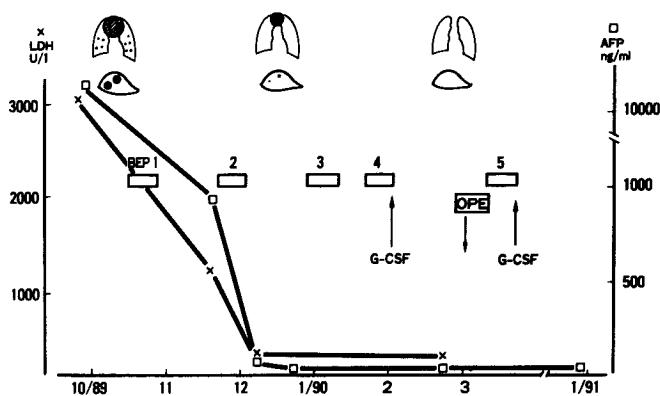


Fig. 5. Case 5

し後腹膜リンパ節郭清術を行った。組織学的には壊死組織であり同療法を1コース追加した。2年6カ月NEDである。

症例4 (Fig 4): 19歳, Virchow リンパ節の著明な腫大をみる。生検にてセミノーマと判明。上腹部の腫瘤と多発性肺転移を認めた。経口摂取困難のため、IVH 下 BEP 療法を開始したが、1コース後 WBC が600となり発熱をみた。2コース目より G-CSF を併用し以後発熱はなく24日間隔で3コース終了した。LDH は正常化し後腹膜と頸部のリンパ節郭清術を行った。いずれも組織学的には壊死組織であり、同療法を1コース追加した。12カ月 NED である。

症例5 (Fig. 5): 20歳, 呼吸困難で受診。前縦隔に腫瘤を認め肝転移、肺転移を伴い心タンポナーデをきたす。AFP の異常高値を認め縦隔の生検で卵黄囊腫瘍と判明。心嚢穿刺、排液後 IVH 下、BEP 療法を始めたが1コース後 WBC 600 となり発熱を呈した。3コース目より G-CSF を併用し以後発熱はなかった。3コース後 AFP 値は正常化し結局25日33日、34日間隔で4コース終了後前縦隔残存組織を摘出する。組織学的には壊死組織であり同療法を1コース追加した。1年1カ月 NED である。

考 察

精巣腫瘍患者の主訴はほとんどの場合一側の精巣腫大である。もちろん受診までの時間経過が長い場合は転移巣による腰痛や咳などの症状を随伴することが予想されるが実際にはそう多くはない。逆にこれらの症状を伴っている場合は、腫瘍増殖速度からするときわめて進行した状態と考えられる。一方、EGGCT においては精巣腫大がないためこのような状態で受診する場合が多く、加えて生検やその組織学的診断の解釈で治療開始までに時間が経過してしまうこともある。

したがって、栄養状態含め、治療開始時の EGGCT 患者の全身状態は不良の場合が多く、自験例でも血清 T.P は 5.1~7.6 g/dl (正常 6.5~8.1 g/dl) と低下例があり、Hb は 8.2~12.9 g/dl (正常 14~18 g/dl) と全例低下しており当然化学療法による副作用も大きく、投与量と投与間隔を規定通り実行することが難しくなることが予想される。

EGGCT については初期には CDDP 投与量 100 mg/m² の PVB 療法で15例中9例、60%に CR が認められているが、精巣腫瘍での stage IIB に相当する症例が5例あるものの、やや対象症例の病期が軽い傾向であり Hainsworth らも PVB 療法で60%の CR 率を報告しているがこの場合も同様な傾向を有している^{7,8)}。一方転移巣を有する進行例についてはその後 VAB-6 と VP-16 を組み合わせた療法の報告がみられる。McLeod らは VAB-6+VP-16 療法と手術療法で12例中5例、40%、Bosl らは VAB-6 と VP-16+CDDP の交代療法と手術療法で14例中8例、57%の CR 率を報告している^{9,10)}。

進行性精巣腫瘍に対して Pizzocaro らが行った BEP 療法は手術療法との組み合わせにおいて 82.5%の CR 率と10%の再発率という優れたものであり²⁾、当科も現在ではこの療法を進行性精巣腫瘍に施行している。導入化学療法が進行性精巣腫瘍の予後を改善しうるかどうかはこれにより CR を獲得できるか否かにかかっているといっても過言ではない。この観点よりここに述べた症例をみると先ず BVP 療法を行った2例については導入療法としてそれぞれ3コース、4コースを施行したがいずれもマーカー値が正常化せずその後の薬剤変更も無効であり、短期間で死亡した。BEP 療法の3例では3コース後全例でマーカー値は正常化しその後のリンパ節郭清でも全例組織学的には壊死組織のみが認められ、CR 導入に関するか

ぎり有効と考えられた。しかし骨髄抑制は強く1コース後ですら好中球の減少は著しく、3例全例に発熱をみた。従来はこのような場合、2コース以後の薬剤投与間隔が延長しその投与量も減じざるをえなかったがG-CSFの併用は症例4, 5のごとくこうした変更を不要とし、24日間隔で十分な導入療法が可能であった。

EGGCTは治療開始時すでに進行性であり、導入化学療法を含めた初期治療によるCR獲得が予後を左右することを考えると、初回よりのG-CSFの併用とともに強力な化学療法を予定通りの投与間隔で行なうことがその治療成績向上に大切であると考えられた。またG-CSFの併用により投与薬剤の増量も今後の検討課題であろう。

文 献

- 1) Bosl GJ, Gluckman R, Geller NL, et al.: VAB-6: An effective chemotherapy regimen for patients with germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 4: 1493-1499, 1986
- 2) Pizzocaro G, Piva L, Salvioni R, et al.: Cisplatin, etoposide, bleomycin first-line therapy and early resection of residual tumor in far-advanced germinal testis cancer. *Cancer* 56: 2411-2415, 1985
- 3) Williams SD, Birch R, Einhorn LH et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316: 1435-1440, 1987
- 4) Ozols RF, Ihde DC, Linehan WM, et al.: Management of high risk patients with advanced testis cancer: National cancer institute approach. *Seminars Oncol* 15: 335-338, 1988
- 5) Mcleod DG, Taylor HG, Skoog SJ, et al.: Extragonadal germ cell tumors. Clinicopathologic findings and treatment experience in 12 patients. *Cancer* 61: 1187-1191, 1988
- 6) Bosl GJ, Geller NL, Vogelzang NJ, et al.: Alternating cycles of etoposide plus cisplatin and VAB-6 in the treatment of poor-risk patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 5: 436-440, 1987
- 7) Garnick MB, Canellos GP and Richie JP: Treatment and surgical staging of testicular and primary extragonadal germ cell cancer. *JAMA* 250: 1733-1741, 1983
- 8) Hainsworth JD, Einhorn LH, Williams SD, et al.: Advanced extragonadal germ-cell tumors Successful treatment with combination chemotherapy. *Ann Intern Med* 97: 7-11, 1982

(Received on January 24, 1991)
(Accepted on April 26, 1991)