

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

財団法人癌研究会附属病院泌尿器科（部長：河合恒雄）

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

財団法人癌研究会附属病院胸部外科（部長：中川 健）

中川 健，土屋 繁

A CASE OF TESTICULAR CHORIOCARCINOMA ACHIEVING PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE BY “COMPE” CHEMOTHERAPY, CONSISTING OF CISPLATIN, VINCRISTINE, METHOTREXATE, PELOMYCIN, AND ETOPOSIDE

Yoshio Ohno, Tamio Yamauchi, Tomohiro Ueda, Taku Aizawa,

Satoru Kawakami, Yuichi Tachibana and Tsuneo Kawai

From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital

Ken Nakagawa and Shigeru Tsuchiya

From the Department of Thoracic Surgery, Cancer Institute Hospital

We report a case of pure choriocarcinoma of the left testis in a 27-year-old male. He consulted a physician with left back pain in August, 1990. Intravenous pyelography (IVP) revealed left hydronephrosis. Abdominal computerized tomography (CT) revealed para-aortic lymph node swelling. The chest X-ray revealed bilateral multiple coin lesions. The genital examination revealed a left testicular nodule 8mm in diameter. Left high inguinal orchiectomy was performed. Histopathological diagnosis was pure choriocarcinoma. After 4 courses of the PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) therapy, tumor regression rate of the pulmonary metastases was 41.9%. He was transferred to our hospital on December 3, 1990 and was admitted 3 days later. “COMPE” chemotherapy, consisting of cisplatin, vincristine, methotrexate, peplomycin, and etoposide, was administered. After seven courses of “COMPE” chemotherapy, he achieved a partial response (the regression rate of the pulmonary metastases and the retroperitoneal lymph node metastasis were 78.8% and 69.1%, respectively) and the residual masses in the lungs and the retroperitoneum were removed. Necrosis and xanthogranulomatous fibrosis were found in the resected material. The patient showed no evidence of disease one year after thoracotomy.

(Acta Urol. Jpn. 39: 183-187, 1993)

Key words: Testicular cancer, Choriocarcinoma, Chemotherapy

緒 言

精巣腫瘍のなかでも絨毛癌の単一組織型は稀であり、予後は悪い¹⁻³⁾。

今回われわれは、左背部痛を主訴とし、諸検査の結果転移性精巣絨毛癌と診断され、PVB療法によりno change (NC)、その後行われた cisplatin, vin-

cristine, methotrexate, peplomycin, etoposide による“COMPE”多剤併用化学療法で著効を奏した1例を経験したので文献的考察とともに報告する。

症 例

患者：27歳，男性

主訴：左背部痛

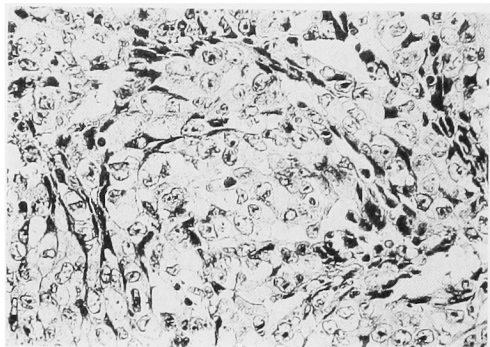


Fig. 1. The neoplasm was composed of cytotrophoblastic and syncytiotrophoblastic cells, and the histopathological diagnosis was pure choriocarcinoma. (H.E. stain, $\times 400$)

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1990年7月下旬より左背部痛出現。近医を受診し、IVPにて左水腎症、腹部CTにて傍大動脈リンパ節腫大、胸部単純X線写真にて多発性結節性陰影が認められた。左精巣に8mm大の腫瘍を認め、病期ⅢB2の左精巣腫瘍と診断され同年8月23日高位精巣摘除術が行われた。病理組織学的診断は単一組織型の絨毛癌であった (Fig. 1)。術後PVB療法が行われたが、4コース終了後もhCG- β は17.6 ng/mlと正常化せず、画像上治療効果は肺転移・後腹膜リンパ節転移ともNC (縮小率はそれぞれ41.9%, 30.4%)と判定された。同年12月3日当科に紹介され、12月6日入院となった。

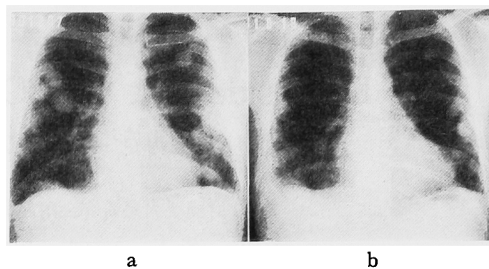


Fig. 2 a: After 4 courses of PVB chemotherapy regression rate of the lung metastases was 41.9%. The effect of the PVB chemotherapy was judged as no change. b: The lung metastases were reduced by 7 courses of COMPE chemotherapy, and the regression rate was 78.8%.

現症：体格中等度。呼吸困難は認めず、心肺聴打診上異常なし。表在リンパ節触知せず、女性化乳房なし。腹部所見でも特に異常を認めなかった。左精巣は摘除術後状態で異常を認めず、右精巣は異常を認めなかった。

入院時診断：1. 左精巣絨毛癌術後および化学療法後状態、2. 肺転移・後腹膜リンパ節転移、3. 進行病期 pT1N3M1 (UICC TNM 分類 第4版による)。

検査所見：一般血液・生化学・検尿では異常を認めなかった。腫瘍マーカーではhCG- β が3.8 ng/ml (正常値1.0 ng/ml以下)と上昇していた。

X線検査：胸部単純X線写真にて両側肺野に多発性結節性陰影が認められた (Fig. 2a)。IVPにて左水腎

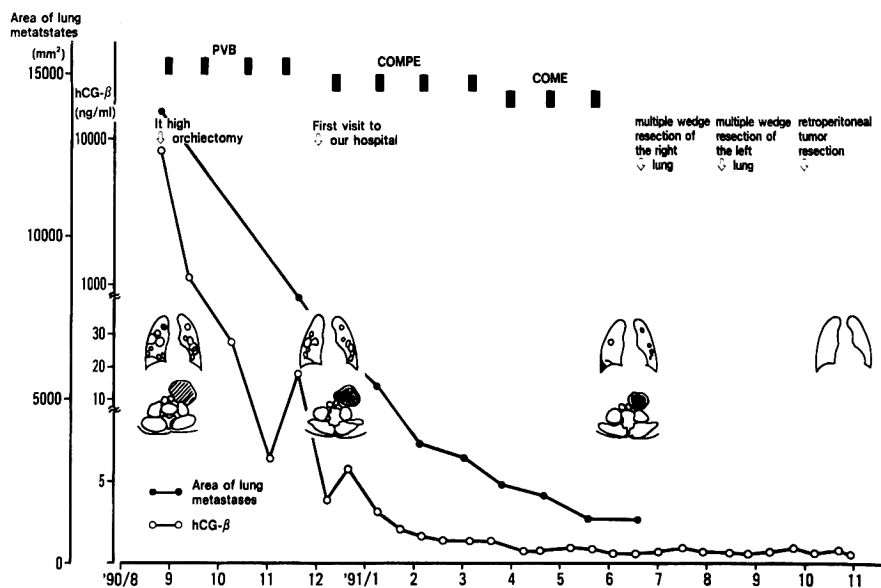


Fig. 3. The clinical course and the treatment.

Table 1. The schedule of COMPE chemotherapy.

	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
Cisplatin			50 ^{#1}	50	
Vincristine (Oncovin)	0.6	0.6			
Methotrexate	10				
Peplomycin ^{#2}	10	10	10		
VP-16 (Etoposide)			100	100	100

(mg/M²)

#1: 5 mg/M² is given by bolus infusion for priming, and thereafter 45 mg/M² is given by continuous intravenous infusion for 24 hours on day 3.
50 mg/M² is given by continuous intravenous infusion for 24 hours on day 4.
Diuretics are not used during cisplatin-administration as a rule.

#2: intramuscular injection divided to 2-3 times.

症, 腹部 CT にて傍大動脈リンパ節転移の尿管圧迫による水腎症と診断された. 頭部 CT に異常はなかった.

入院後経過 (Fig. 3): 1990年12月10日より cisplatin, vincristine, methotrexate, peplomycin, etoposide による COMPE 療法 (Table 1)⁴⁾ を 4 コース行った. 5 コース以降は, 肺線維症予防のため peplomycin を除いた COME 療法を 3 コース行った.

1 コース毎に胸部単純X線写真を撮影し化学療法の効果を判定した. 胸部単純X線写真上 2 方向測定可能な転移巣を計測し, その積の総和のプロットを臨床経過図 (Fig. 3) に同時に示した. COMPE 療法 4 コース終了後までには, PVB 療法開始後よりほぼ直線的に肺転移巣の縮小がえられた. COM(P)E 療法 7 コースによる腫瘍縮小率は肺転移巣 78.8% (Fig. 2b) 後腹膜リンパ節転移 69.1% といずれも partial response であった. また hCG- β は, 5 コース以降 1.0 ng/ml と正常化した.

化学療法中軽度の悪心はあったが, 嘔吐はなかった. 血液生化学検査では, 白血球は 5 コースまで 1,500/mm³ 以上を保ち, 6 コース第14日の 1,200/mm³ が最低値であった. また血小板は, 7 コース終了後 3.5×10^4 まで低下したが 1 週間で 23.5×10^4 に回復した. 血清クレアチニンは最高値で 1.4 mg/dl であった. CDDP 投与量は, PVB 療法 4 コース終了時 600mg, COM(P)E 療法 7 コース終了時 1,124 mg, 総投与量 1,724 mg であった. クレアチニン・クリアランスは, COM(P)E 療法 7 コース終了時で 53.5 ml/min であった.

5 コース以降 hCG- β は 1 ng/ml 以下となり, 肺

転移巣の縮小率は, 6 コース以降ほぼ不変となったため 1991年 6 月 20 日右肺残存腫瘍 7 個 (最大 35×25×20 mm) を摘出した. 続いて 8 月 8 日左肺残存腫瘍 5 個 (最大 35×28×22 mm) を摘出した. また 10 月 1 日最大径 40 mm の後腹膜残存腫瘍を摘出した. 組織学的には, 肺残存腫瘍は necrosis, 後腹膜残存腫瘍は xanthogranulomatous fibrosis でいずれも pathological complete response であった.

%VC は, 右開胸術により術前 69.6% から術後 48.7% に, また左開胸術により術前 57% から術後 44% に低下した. その後 60% まで回復し, 術後胸部単純 X 線写真にて異常を認めず, 1991年 11 月 10 日治療退院した. 1992年 7 月 31 日現在再発なく外来にて経過観察中である. なお, 外来での肺機能検査で %VC は 80% であり, なんら支障なく通常の社会生活を営んでいる.

考 察

単一組織型の精巣絨毛癌は文献上 Mostofi¹⁾ の 6,000 例中 18 例 (0.3%), Javadpour⁵⁾ の 386 例中 5 例 (1.3%), Vugrin ら⁶⁾ の 103 例中 3 例 (2.9%) の報告があり, 本邦では吉田ら²⁾ の 557 例中 4 例 (0.7%), 驚塚ら³⁾ の 725 例中 5 例 (0.7%) ときわめて少ない. 絨毛癌は原発巣が小さく, 早期高率に血行性転移を発生し予後はきわめて悪い. Mostofi¹⁾ によれば絨毛癌 18 例中の転移部位は肺 100%, 肝 86%, 腸管 71%, 脾臓・副腎・脳 56%, 転移巣の組織型はすべて絨毛癌であった.

今回のわれわれの症例も傍大動脈リンパ節転移による水腎症に起因する腰痛により発見され, 原発巣は直径 8 mm と極小であった.

1970年代 CDDP を主体とした併用化学療法が開発され, その治療成績は飛躍的に向上した. Einhorn ら⁷⁾ は PVB 療法により化学療法のみで 78 例中 53 例に complete response (CR) を, 化学療法後残存腫瘍摘出によりさらに 11 例に CR がえられたとしている. また Vugrin ら⁸⁾ は VAB-6 療法により化学療法のみで 34 例中 18 例に CR を, 化学療法後の残存腫瘍摘出により 13 例に CR がえられたと報告している. その後 vinblastine, bleomycin の副作用防止, 難治例・再発例対策として cisplatin, etoposide, bleomycin による PEB 療法, etoposide, cisplatin による EP 療法などが報告された^{9,10)}. Bosl ら¹¹⁾ は, CR 後の再発例や残存腫瘍摘出後の salvage 療法として EP 療法は有効であるとするものの, 非 CR 例で複数部位に腫瘍が存在し, 腫瘍マーカーが上昇している

ものでは、EP療法では不十分であると述べている。bleomycinを除くことは、残存腫瘍中の癌細胞の存在、および再発に関して良くないとする報告もある¹²⁾。現在諸家らによりそれぞれのレジメの適応・有用性について比較検討されている^{11,13-15)}

絨毛癌に対する有効な化学療法は、症例数も少なく明らかでないが、Williamsら¹⁶⁾の報告では絨毛癌に対するPVB療法の有効率は50% (6/12)であり、他の組織型ほどの効果がえられていない。出口ら¹⁷⁾は化学療へ抵抗例・再燃例にmethotrexate, actinomycin D, CDDPの併用療法を行い効果がえられたとしている。彼らは、methotrexateが婦人科領域で絨毛上皮性腫瘍に卓効を示していることによりmethotrexateを含むレジメを採用している。また林ら¹⁸⁾も脳転移を有する病期ⅢC症例に対しmethotrexateを含む多剤併用療法を施行しCRがえられたと報告している。

COMPE療法はvincristine, peplomycin, methotrexateの3剤により腫瘍細胞をG2M期に同調させ、cisplatin, etoposideにより効率的に腫瘍細胞を破壊するというものである⁴⁾。またcisplatinの腎毒性、peplomycinによる肺線維症を抑えるために、cisplatinの24時間持続静注¹⁹⁾、peplomycinの少量分割投与²⁰⁾を採用している。今回われわれがsalvage chemotherapyとして採択した理由は、(1)PVB療法4コースによりすでにcisplatin, bleomycinがそれぞれ600mg, 360mg投与されており、できるだけ腎機能障害・肺線維症を予防する必要があると考えたこと、(2)前述の2例^{17,18)}がmethotrexateを含むレジメで効果がえられていること、また絨毛癌成分を含む症例に対してはPVBにmethotrexateを加えるとの報告²¹⁾もあり、本例においてもmethotrexateを含むレジメがより有効であると考えたこと、(3)当科においてPVB, VAB-6, PEB療法などでCRがえられなかった6例中5例にCOMPE療法が有効であったことより⁴⁾、本症例においても効果が期待できると考えたこと、などである。

化学療法後の残存腫瘍摘出の適応として塚本ら²²⁾、Donohueら²³⁾は腫瘍マーカーの陰性化を挙げている。またLogothetis²⁴⁾らは、腫瘍マーカーが陰性化、かつ画像上腫瘍の縮小が停止してからさらに2コース追加するとしている。適応・摘出時期については議論はあるが、今回われわれは5コース以降のhCG-βの正常化・肺転移縮小率がほぼ不変となったことよりLogothetisらの適応に合致すると考え肺残存腫瘍の外科的摘出術を行った。

術前肺機能検査ではFEV₁ 2.36L, FEV₁/FVC 81%であった。Goldstraw²⁵⁾は化学療法後の一側肺残存腫瘍摘出に際して、摘出が安全に行うことができれば術後日常生活に支障のない肺機能を保つための術前肺機能は、FEV₁が1L以上、FEV₁/FVCが50%としている。本症もこの条件を満たしており、一期的に手術を行うことが可能であったかもしれない。しかし、外科との検討にて、術前胸部単純X線写真・胸部CTにて胸膜癒着・胸水貯留・軽度の肺線維症が認められ、一期的手術では術後合併症・肺機能障害の遷延化のリスクが高まるとの理由で慎重を期して二期的に行った。結果として、患者は予定通り治療を終え退院することができた。

今後は精巣絨毛癌だけでなく他の精巣腫瘍に対してもmethotrexateを含むCOMPE療法の有効性・有用性を追求していく予定である。

結 語

PVB療法後COMPE多剤併用化学療法が著効を奏した精巣絨毛癌の1例を経験したので報告し、methotrexateを含むCOMPE療法の有効性について言及した。

本論文の要旨は第480回日本泌尿器科学会東京地方会で報告した。

文 献

- Mostofi FK: Testicular tumors. *Cancer* 32: 1186-1201, 1973
- 吉田 修, 桐山富夫, 宮川美栄子, ほか: 1970年代の日本人睾丸(精巣)腫瘍の臨床統計. *泌尿紀要* 31: 337-356, 1985
- 驚塚 誠, 坂下茂夫, 小松原秀一, ほか: 睾丸腫瘍725例の症例集計, 睾丸腫瘍の診断と治療, 河合恒雄, 町田豊平編, 第1版, pp. 91-114, 篠原出版, 東京, 1986
- Yamauchi T and Kawai T: "COMPE" chemotherapy, consisting of vincristine, peplomycin, methotrexate, cisplatin, and etoposide, for testicular cancer. In: *Cancer Chemotherapy: Challenges for the Future*, edited by Kimura K, et al., Vol. 4: 241-247, Excerpta Medica, Tokyo, 1989
- Javadpour N: The role of biologic tumor markers in testicular cancer. *Cancer* 45: 1755-1761, 1980
- Vugrin D, Friedman A and Whitmore WF Jr: Correlation of serum tumor markers in advanced germ cell tumors with responses to chemotherapy and surgery. *Cancer* 53: 1440-1445, 1984

- 7) Einhorn LH and Williams SD: Chemotherapy of disseminated testicular cancer. *Cancer* 46: 1339-1344, 1980
- 8) Vugrin D, Whitmore WF Jr and Golbey RB: VAB-6 combination chemotherapy without maintenance in treatment of disseminated cancer of the testis. *Cancer* 51: 211-215, 1983
- 9) 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
- 10) Peckham MJ, Horwich A, Blackmore C, et al.: Etoposide and cisplatin with or without bleomycin as first-line chemotherapy as patients with small-volume metastases of testicular nonseminoma. *Cancer Treat Rep* 69: 483-488, 1985
- 11) Bosl GJ, Yagoda A, Golbey RB, et al.: Role of etoposide-based chemotherapy in the treatment of patients with refractory or relapsing germ cell tumors. *Am J Med* 78: 423-428, 1985
- 12) Stoter G, Kaye S, Jones W, et al.: Cisplatin (P) and VP-16(E) +/- bleomycin(B) (BEP vs EP) in good risk patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer, a randomized EORTC GU Group Study. *Proc ASCO* 6: Abstract 110, 1987
- 13) 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
- 14) Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, et al.: A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 6: 1231-1238, 1988
- 15) 福井 敏, 小松原秀一, 赤座英之, ほか: 進行性丸腫瘍に対する寛解導入化学療法. *日泌尿会誌* 82: 976-983, 1991
- 16) Williams SD and Einhorn LH: Cisplatin chemotherapy of testicular cancer. In: *Cisplatin: current status and new development*. Edited by Prestayko AW, Crooke ST and Carter SK. pp. 323-328, Academic Press, New York, 1980
- 17) 出口修宏, 中村 薫, 萩原正通, ほか: 絨毛癌成分を含む睾丸腫瘍の治療. 睾丸腫瘍の診断と治療. 河合恒雄, 町田豊平編, 第1版, p. 82-90, 篠原出版, 東京, 1986
- 18) 林 雅道, 栗原 潤, 高橋博朋, ほか: 多剤併用化学療法が有効であった睾丸原発 Choriocarcinoma の1例. *癌と化療* 13: 608-611, 1986
- 19) Salem P, Khalyil M, Jabboury K, et al.: Cis-diamminedichloroplatinum (II) by 5-day continuous infusion. *Cancer* 53: 837-840, 1984
- 20) 浴本久雄, 高橋克俊, 松田 明, ほか: 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. *癌と化療* 11: 853-857, 1984
- 21) 柳沢宗利: 睾丸非セミンーマの治療成績, 睾丸腫瘍の診断と治療, 河合恒雄, 町田豊平編, 第1版 p. 72-81, 篠原出版, 東京, 1986
- 22) 塚本泰司, 熊本悦明, 大村清隆, ほか: 進行性睾丸腫瘍に対する化学療法, 外科的治療の検討. *日泌尿会誌* 79: 1516-1523, 1988
- 23) Donohue JP and Rowland RG: The role of surgery in advanced testicular cancer. *Cancer* 54: 2716-2721, 1984
- 24) Logothetis CJ and Samuels ML: Surgery in the management of stage 3 germinal cell tumors, observations on the M.D. Anderson Hospital experience. *Cancer Treat Rev* 11: 27-37, 1984
- 25) Goldstraw P: Thoracotomy postchemotherapy in non-seminoma patients. In: *Testicular Cancer*. Edited by Horwich A, first edition., pp. 287-296, Chapman & Hall Medical, London, 1991

(Received on July 27, 1992)

(Accepted on October 6, 1992)