

進行性胚細胞腫瘍に対する Risk Criteria の検討

静岡市立静岡病院泌尿器科 (科長: 佐々木美晴)

中村英二郎, 金子 嘉志*, 武縄 淳*, 佐々木美晴

COMPARATIVE STUDY OF RISK CRITERIA FOR
GERM CELL TUMOREijiro Nakamura, Yoshiyuki Kaneko, Jun Takenawa
and Miharu Sasaki*From the Department of Urology, Sizuoka City Hospital*

The development of cisplatin-based chemotherapy has achieved a high cure rate in patients with advanced germ cell tumors (GCT) and it is more important to predict the prognosis of each patient before treatment and select the most suitable regimen of therapy. To date, 4 risk criteria for GCT are presented. From November, 1985 to April, 1991 our treatment protocol for GCT consisted of VAB-6 (vinblastine, actinomycin D, bleomycin, cisplatin) or PVBV (vinblastine, etoposide, bleomycin, high-dose cisplatin) as the induction chemotherapy and VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) as the salvage chemotherapy. In total, 12 patients were entered on this protocol. They were divided into 2 groups based on the actual clinical course. Those who achieved complete remission within 3 cycles of chemotherapy were divided into "good response group" and others were into "poor response group". These results were compared with those classified by the 4 risk criteria. As a result of our study "The Indiana Staging System" seemed to be the most useful.

(Acta Urol. Jpn. 38: 913-918, 1992)

Key words: Germ cell tumor, Risk criteria

緒

言

対象と方法

化学療法の進歩により進行性胚細胞腫瘍は70~80%の症例で complete remission (以下 CR) がえられるようになった。化学療法の regimen も数種類がすでに確立され、最近では、個々の症例にどの化学療法を選択するか、また如何なる症例が治療抵抗性を示すのかを見きわめることが重要となってきた。この選択に必要な risk criteria がいくつか提唱されているが、今回、自験例の臨床経過をもとに Indiana University (以下 Indiana)¹⁾, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (以下 MSKCC)^{2,3)}, European Organization for the Research and Treatment of Cancer (以下 EORTC)^{4,5)}, National Cancer Institute (以下 NCI)⁶⁻⁷⁾ の4施設の risk criteria の比較検討を行った。

1985年11月より1991年4月までに当院にて化学療法の導入を行った進行性胚細胞腫瘍の12例を対象とした。stage I として follow up 中に再発をきたした3例と extragonadal origin であった1例が含まれている。各症例の年齢、組織型、転移部位は Table 1 に示した通りで腫瘍マーカーはその数値を提示した。また stage は日本泌尿器科学会病期分類に基づいて記載した。ただし、症例5は病理組織診断では teratoma と診断されたが転移巣を認めたことより immature element の存在が疑われた。初診時年齢は22歳から68歳まで平均37.4歳、化学療法開始日を第1日とした follow up 期間は4カ月から68カ月までで平均30.2カ月である。治療方針を Fig. 1 に示す。VAB-6⁸⁾ (vinblastine, actinomycin D, bleomycin, cisplatin) を induction chemotherapy とし、原則として合計3サイクル以上施行した。治療中に転移巣の増大など抵抗性が認められれば PVBV⁷⁾ (vinblastine, etoposide, bleomycin, high-dose cisplatin)

* 現: 京都大学医学部泌尿器科学教室

Table 1. Patient characteristics

No.	Age	Histology	Stage	Sites of disease			AFP (ng/ml)	β -hCG (ng/ml)	follow-up (months)
				RPL	Lung	Med			
1	49	Seminoma	II B	+			6.7	2.1	64
2	24	Embry. + Semi.	II B	+			137	9.6	56
3	35	Semi. + Embry.	II A	+			<5	0.2	36
4	45	Seminoma	II B	+			<5	0.4	40
5	22	Mature.	III B2	+	+	+	60,394	109,142	10
6	28	Chorio.	III B2		+		<5	8,853	30
7	48	Seminoma	II A	+			5	0.3	12
8	24	Seminoma	II B	+			53	1,549	22
9	35	Embry. + Semi.	III B2		+		3,090	618	12
10	41	Semi. + Embry.	II A	+			1,643	0.4	7
11	68	Embry.	*			+	<5	?	29
12	30	Semi. + Embry.	II A	+			5	0.2	4

Embry.= Embryonal carcinoma
Semi.= Seminoma
Chorio.= Choriocarcinoma
Mature.= Mature teratoma
*= Extragenital origin

R.P.L.= retroperitoneal lymphnode
Med.= mediastinum
?= not evaluated
<5= under 5 ng/ml
Normal value AFP $\leq$ 10 ng/ml
 β -hCG $\leq$ 1.0 ng/ml

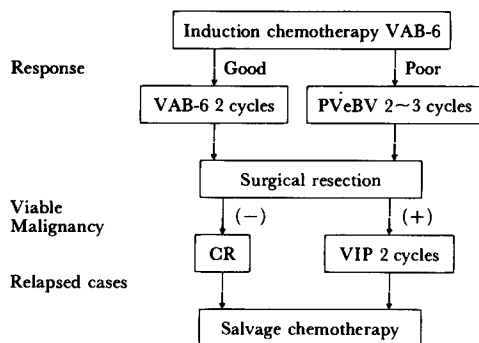


Fig. 1. Treatment protocol for patients with advanced germ cell tumors
(From November 1985, to April, 1991)

に切り替えた。腫瘍マーカーが正常化すれば原則として転移巣の摘出を行い悪性腫瘍の残存がなければCRとした。認められれば術後VIP^{9,10)}(etoposide, ifosfamide, cisplatin)を2サイクル施行した。また再発した場合もsalvage chemotherapyとしてVIPを行った。つぎに今回比較検討の対象とした4施設のrisk criteriaについて簡単に述べるIndiana¹⁾(Table 2)は腫瘍マーカー、組織型、originをほとんど考慮しないのが特徴であり、主として転移部位とその大きさによって分類しadvanced diseaseにあたる症例をpoor risk、それ以外の症例をgood riskとしている。MSKCC^{2,3)}(Fig. 2, Table 3)は同センターで治療した171人の患者の原発部位、組織型転移部

Table 2. The Indiana Staging System¹⁾

Minimal disease

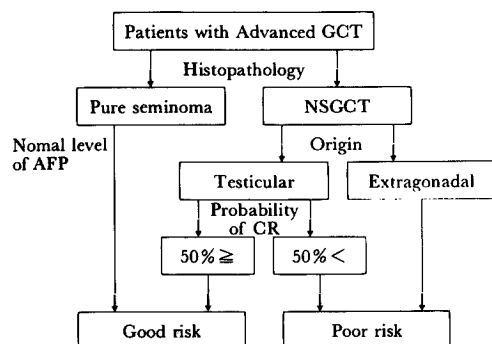
1. Elevated HCG and/or α FP only
2. Cervical nodes ($\pm$ nonpalpable retroperitoneal nodes)
3. Unresectable, but nonpalpable, retroperitoneal disease
4. Minimal pulmonary metastasis-less than five/lung field and the largest < 2 cm ($\pm$ nonpalpable abdominal disease)

Moderate disease

5. Palpable abdominal mass as only anatomical disease
6. Moderate pulmonary metastases-five to ten pulmonary metastasis per lung field and the largest < 3 cm, or a mediastinal mass < 50% of intrathoracic diameter or a solitary pulmonary metastasis any size > 2 cm ($\pm$ nonpalpable abdominal disease)

Advanced disease

7. Advanced pulmonary metastases-Mediastinal mass > 50% of the intrathoracic diameter or greater than ten pulmonary metastases per lung field or multiple pulmonary metastases > 3 cm ($\pm$ nonpalpable abdominal disease)
8. Palpable abdominal mass plus pulmonary metastases
 - 8.1. Minimal pulmonary
 - 8.2. moderate pulmonary
 - 8.3. Advanced pulmonary
9. Hepatic, osseous, or CNS metastases

Fig. 2. Good and poor risk assignment by MSKCC criteria^{2,3)}Table 3. Probability of CR for individual values of LDH and HCG and one or more metastatic sites^{2,3)}

Value of HCG (ng/ml)	Value of LDH (U/l)				
	100	250	500	800	1,000
0	.97*	.94	.89	.84	.82
	.91*	.83	.72	.64	.59
10	.95	.89	.82	.75	.72
	.86	.73	.60	.50	.46
100	.92	.83	.73	.65	.60
	.78	.62	.48	.38	.33
500	.88	.77	.66	.56	.51
	.71	.53	.39	.30	.26

* Upper (lower) value is for one (two or more) metastatic site (s)

Normal value of LDH < 230 U/l

Normal value of HCG < 2 ng/ml

位とその大きさ, 血清腫瘍マーカーの値といった臨床データを retrospective に解析して導き出されたもので, Indiana とは対照的に特定の転移部位, 病変の大きさを考慮しないのが特徴である。まず組織型を考慮し pure seminoma で血清 AFP 値が正常であれば原発部位に関係なくすべて good risk となる。nonseminomatous germ cell tumor (以下 NSGCT) であればつぎに原発部位を考慮する。extragonadal origin であれば poor risk に分類されるが, testicular origin の場合は転移部位の数と血中 LDH, HCG の値から指数関数を用いて個々の患者における CR のえられる確率を導き出す。これが 50% 以下であれば poor risk, でなければ good risk としている。例えば LDH, HCG がともに 500 を示す testicular origin の患者の場合, 転移部位が 1 個であれば 66% で good risk に, 2 個以上であれば 39

Table 4. Poor risk cases at EORTC^{4,5)}

1. RP lymph node metastases > 5 cm
2. Lung metastases > 2 cm
3. β -hCG > 10,000 ng/mL
4. AFP > 1,000 ng/mL
5. Liver, osseous, or CNS metastases

RP = retroperitoneal

Table 5. Poor risk cases at NCI⁵⁻⁷⁾

1. Advanced abdominal disease
 - (A) palpable abdominal disease, or disease > 10 cm by CT
 - (B) obstructive uropathy
 - (C) hepatic involvement
2. CNS involvement
3. Advanced lung disease
 - (A) pulmonary or mediastinal mass > 5 cm
 - (B) > 5 metastases per lung field
 - (C) pleural effusion
4. Extragenadal primary
5. Stage III disease with AFP > 2,000 ng/ml, or HCG > 10,000 mIU/ml

%で poor risk にそれぞれ分類されることになる。EORTC (Table 4)^{4,5)}, NCI⁵⁻⁷⁾ (Table 5) は Indiana に腫瘍マーカーを加味させた型である。ただし, EORTC は近年 MSKCC と同様に multivariate analysis に基づいた手法も用いている¹⁰⁾が今回はそれ以前の criteria を用いた。今回の 12 症例を術前の 3 サイクル以内の化学療法で CR がえられた "good response group" とえられなかった "poor response group" の 2 群に分け, 4 施設の criteria による分類と比較した。ただし, 血清腫瘍マーカーの正常値に相違があるため, 症例 10 は NCI, EORTC による分類は行わなかった。MSKCC に関しても testicular origin の NSGCT 患者の場合, 転移巣が 1 か所で β -hCG が正常範囲内, かつ, LDH が正常値の 3 倍以内であれば, Table 3 より想定して good risk に分類した。

結 果

Table 6 に化学療法の施行回数 adjuvant surgery の種類, 残存悪性腫瘍を認めた場合にはその組織型を示した。ただし VAB-6 と PVBV に関しては bleomycin を除いたサイクルのものおよび cisplatin の誘導体を使用したものも含めた。全サイクルとも full dose で施行しえた。12 例中 4 例は, cisplatin による腎機能障害などの理由により 3 サイクル施行前に ad-

Table 6. Clinical courses of 12 patients

No.	Regimen			Surgical resection			Viable Malignancy
	VAB-6	PVcBV	VIP	RPLND	P.R.L.	M.R.	
1	2			+			—
2	2			+			—
3	3			+			—
4	2			+			—
5	3	4		+	+	+	Chorio.
6	4				+		—
7	1			+			—
8	3	1	1	+			—
9	3		2		+		—
10	1		3	+			Embry.
11	3					+	—
12	3		1	+			—

RPLND=retroperitoneal lymph node dissection
P.R.L.=partial resection of the lung M.R.=
mediastinal resection Chorio.=Choriocarcinoma
Embry.=Embryonal carcinoma

Table 7. Risk assignment of 12 patients by the four-risk criteria and their response to chemotherapy

Good response group						
No.	Indiana	NCI	EORTC	MSKCC	LDH	β -hCG
1	Good	Poor	Poor	Good	2,247	2.1
2	Good	Poor	Poor	—	524	9.6
3	Good	Good	Good	—	?	0.2
4	Good	Good	Poor	Good	683	0.4
7	Good	Good	Good	Good	444	5
11	Good	Poor	Poor	Poor	546	?
12	Good	Good	Good	Good	964	0.2
Poor response group						
No.	Indiana	NCI	EORTC	MSKCC	LDH	β -hCG
5	Poor	Poor	Poor	—	1,292	109,142
6	Poor	Poor	Poor	—	994	8,853
8	Good	Poor	Poor	—	728	1,549
9	Poor	Poor	Poor	—	828	618
10	Good	—	—	Good	585	0.4

—=Not entered the risk criteria
Normal value LDH $\leq$ 440
 β -hCG $\leq$ 1.0

juvant surgeryを行ったが全例悪性腫瘍の残存を認めなかった。choriocarcinomaの全身転移で死亡した症例5以外の症例は全例とも再発は認めていない。“good response group” 7症例, “poor response group” 5症例であった。各 criteria による分類を実際の臨床経過と比較すると Indiana が12症例中10症例と合致しており予知率が最も高かった。以下 NCI (11症例中8症例), MSKCC (6症例中4症

例) EORTC (11症例中7症例)の順であった (Table 7) 血清腫瘍マーカーの値を考慮しないので全例に適応しうることも加味すると Indiana が最も有用であると思われた。また血清腫瘍マーカー, 特に β -hCG は治療抵抗性の症例で高値をとる傾向が認められた。

考 察

進行性胚細胞腫瘍に対する化学療法が確立された現在

(1)化学療法の導入前に各種の臨床データに基づいて患者の予後をどれだけ正確に予測できるか。

(2)いかに少ない副作用で十分な治療効果を与えることができるか。

(3)通常の化学療法に抵抗が予想される重症例に対する導入化学療法をどうするか。

(4)初回導入化学療法で完全寛解に至らなかった症例, および再発症例をいかに治療するか。

(5)新たな予後因子の検索

といったことに主眼がおかれている。(1)に関しては前述の4施設の criteria が代表的で Bajorin ら⁵⁾により評価可能な NSGCT 118症例に対して prospective study がすでに行われており MSKCC が予知率が最も高く以下, Indiana, NCI, EORTC の順という結果がえられている。MSKCC と Indiana については Bosl ら³⁾により再度, 評価可能な進行性胚細胞腫瘍患者 205 症例で比較検討されたがやはり, 前者が優れているとの結果がえられその理由を腫瘍マーカーが悪性細胞の増殖度がある程度反映するからであるとしている。ただし, MSKCC には LDH, HCG に施設間での正常値の相違があるため今回の検討でも見られたように他施設では容易に使用できない欠点がある。risk criteria は予後の予測の他に患者の back ground を一致させる上で必要であるが現時点では各施設が独自に設定している。そのため同じ regimen 間でも治療成績に大きなばらつきがあり¹²⁾, より正確で普遍的な criteria の設立が望まれるところである。(2)に関しては Williams ら¹³⁾の PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) 対 BEP (cisplatin, etoposide, bleomycin) の randomized trial で BEPが奏効率がよく, かつ副作用も軽度との結果がえられ, また Bosl ら¹⁴⁾が MSKCC で good risk とされた症例で VAB-6 対 EP (etoposide, cisplatin) の randomized trial を行ったところ奏効率には有意差がなく, 副作用も EP が軽度であった。以上の様に etoposide を含んだ regimen の初回導入化学療法としての有用

性が示され, 今後は当院にても BEP を選択する予定である。(3)に関しては Bosl ら¹⁵⁾の MSKCC で poor risk とされた症例の治療成績から重症例では通常量の化学療法での治療に限界があることが示された。大量療法としては Ozols ら¹⁶⁾により NCI で poor risk とされた症例に対して PVB 対 PVB で randomized trial が行われ, 5 年生存率で比較すると前者が有意に優れていたとの結果がえられている。cisplatin の倍量投与の有用性は, 現在 Indiana で進行中の BEP 対 Double-dose platinum+etoposide+bleomycin の併用療法, の比較試験¹⁶⁾で示されるであろう。(4)に関しては salvage chemotherapy として VIP regimen^{9 10)}, Trump ら¹⁷⁾の cisplatin 大量療法 (40 mg/m²/day×5 day) を中心とした regimen, Ghosn ら¹⁸⁾の VIHP regimen (etoposide, ifosfamide, high-dose cisplatin) などが試みられている。しかし, 手術療法の併用をもってしても durable CR が30%を超える報告はなく, これらの症例に対する治療の難しさが同われる。Motzer ら¹⁹⁾は, 以前の化学療法で一度も CR がえられなかった症例は salvage chemotherapy に対する反応も悪く自家骨髄移植を前提とした大量療法が早めに考慮されるべきであると述べている。この療法は Nichols ら²⁰⁾により報告されているが期待されたほどの成績はえられておらず, 現時点では治療抵抗性であることを早い段階で予測し PVB などの強力な regimen を治療当初より施行する他には有効な方法はないと思われる。(5)に関しては, 第12染色体短腕の同腕染色体 (以下 i(12p)) が染色体の構造異常として近年解析が進められている。この異常は腫瘍のタイプにかかわらず seminoma, NSGCT, 化学療法施行後の残存 mature teratoma に認められており extragonadal origin であっても同様の結果がえられている²¹⁻²³⁾。Bosl ら²¹⁾は, 胚細胞腫瘍患者24症例よりえられた腫瘍細胞を解析し実際の臨床経過と比較した結果, 腫瘍細胞に i(12p) が3個以上存在した場合は化学療法に抵抗性を示したと述べている。MSKCC で good risk と判定されたにもかかわらず治療抵抗性を示した3症例もこの中に含まれており, i(12p) は自験例10の様な症例の予後をより正確に予測するために必要な因子の一つであると推定される。また Casted ら²²⁾は NSGCT で原発巣と化学療法後の残存 mature teratoma とで細胞当りの i(12p) の個数を比較したところ前者の方が多く i(12p) は腫瘍の悪性度を反映すると述べている。化学療法後の残存腫瘍が mature teratoma であるのか, またはより未分化なものが含まれている

か病理学的鑑別に苦慮する場合などに i(12p) が判断材料の一つになりえると思われる。さらに Wang ら²⁴⁾は embryonal carcinoma の患者の転移腫瘍組織の細胞で第12染色体短腕上に存在する protooncogene の c-Ki-ras 2 の増幅およびその m-RNA の over expression のいずれか一方, またはその両方を報告しており胚細胞腫瘍の癌化の process においてこれらが重要な働きをしている可能性が示唆され今後の研究が待たれるところである。

結 語

進行性胚細胞腫瘍12例の治療経験, およびその Risk criteria について検討を加えた。

自験例での retrospective study では The Indiana Staging System が最も有用であると思われた。

より正確な予後の予測には第12染色体短腕の増幅等, 新たな予後因子の検索も必要であると思われた。

本論文の要旨は第172回日本泌尿器科学会東海地方会において発表した。

文 献

- 1) Birch R, Gilliams S, Cone A, et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 4: 400-407, 1986
- 2) Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, et al.: Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res* 43: 3403-3407, 1983
- 3) Bosl GJ, Geller NL and Bajorin D: Serum tumor markers and patient allocation to good-risk and poor-risk: clinical trials in patients with germ cell tumors. *Cancer* 67: 1299-1304, 1991
- 4) Stoter Gand Denis L: The chemotherapy of disseminated testicular non-seminomatous germ cell tumors and the clinical research of the EORTC genitourinary group. *Acta Urol Belg* 53: 428-435, 1985
- 5) Bajorin D, Katz A, Chan E, et al.: Comparison of criteria for assigning germ cell tumor patients to "good risk" and "poor risk" studies. *J Clin Oncol* 6: 786-792, 1988
- 6) Ozols RF, Deisseroth AB, Javadpor N, et al.: Treatment of poor prognosis nonseminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen. *Cancer* 51: 1803-1807, 1983
- 7) Ozols RF, Ihde D, Jacob J, et al.: Poor prognosis (PP) nonseminomatous testicular cancer (NSTC): Mature results of a rando-

- mized trial of PVeBV [high dose (HD) cisplatin (P), vinblastine (Ve), bleomycin (B), VP16 (V)] vs PVeB. *Proc Am Soc Clin Oncol* 6: 107, 1987 (abstr 420)
- 8) Vugirn D, Whitmor WF, Jr and Gollbey RB: VAB-6 combination chemotherapy without maintenance in treatment of disseminated cancer of the testis. *Cancer* 51: 211-215, 1983
 - 9) Einhorn LH: VP-16 plus ifomide plus cisplatin as salvage therapy in refractory testicular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 18 (Suppl. 2): 45-50, 1986
 - 10) Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al.: The role of ifomide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 66: 2476-2481, 1990
 - 11) Stoter G, Sylvester R, Sleijfer DT, et al.: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with disseminated Organization for Research on Treatment of Cancer multiinstitutional phase III study. *Cancer Res* 74: 2714-2718, 1987
 - 12) Bosl GJ, Geller NL and Bajorin D: Identification and management of poor risk patients with germ cell tumors: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Semin Oncol* 15: 339-344, 1988
 - 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: 1453-1440, 1987
 - 14) Bosl GJ, Gellar JL, 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) Bosl GJ, Geller NL, Vogelzang NL, 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
 - 16) Ozols BF, Ihde DC, Linehan WM, et al.: A randomized trial of standard chemotherapy with a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor-prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 6: 1031-1040, 1988
 - 17) Trump DL and Hortvet L: Etoposide and very high dose cisplatin: salvage therapy for patients with advanced germ cell Neoplasms. *Cancer Treat Rep* 69: 259-261, 1985
 - 18) Ghosn M, Droz JP, Theodore C, et al.: Salvage chemotherapy in refractory germ cell tumors with etoposide (VP-16) plus ifosfamide plus high-dose cisplatin. *Cancer* 62: 24-27, 1988
 - 19) Motzer RJ, Geller NL, Tan CCY, et al.: Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. *Cancer* 67: 1305-1310, 1991
 - 20) 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
 - 21) Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter VE, et al.: Isochromosome of chromosome 12: clinically useful marker for male germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 81: 1874-1878, 1989
 - 22) Castedo SMMJ, Jong B, Oosterhuis JW, et al.: Chromosomal changes in mature residual teratomas following polychemotherapy. *Cancer Res* 49: 672-676, 1989
 - 23) Casted SMMJ, Jong B, Oosterhuis JW, et al.: Cytogenetic analysis of ten human seminomas. *Cancer Res* 49: 439-443, 1989
 - 24) Wang L, Vass W, Gao C, et al.: Amplification and enhanced expression of the c-Ki-ras2 protooncogene in human embryonal carcinomas. *Cancer Res* 47: 4192-4198, 1987

(Received on November 5, 1991)
(Accepted on December 24, 1991)