難治性精巣腫瘍に対する新規抗癌剤による救済化学療法の現状

京都府立医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：三木恒治教授）
三木　恒治，野本　剛史，中川　修一，中尾　昌宏

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：奥山明彦教授）
野々村祝夫，高田　剛

大阪府立成人病センター泌尿器科（診療局長：古武敏彦）
細木　茂，古武　敏彦

THE SALVAGE CHEMOTHERAPY FOR REFRACTORY TESTICULAR CANCER WITH NOVEL ANTICANCER AGENTS

Tsuneharu MIKI, Takeshi NOMOTO, Shuichi NAKAGAWA and Masahiro NAKAO
From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Norio NONOMURA and Tsuyoshi TAKADA
From the Department of Urology, Osaka University

Shigeru SAIKI and Toshihiko KOTAKE
From the Department of Urology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

Despite the generally high cure rate in patients with metastatic testicular cancer, 20% to 30% of treated patients will become candidates for salvage chemotherapy. We reviewed the recent salvage chemotherapy trials of refractory diseases. CPT-11 is a new derivative of camptothecin and has activity in a variety of solid tumors. We evaluated the antitumor effect of combination chemotherapy using CDDP and CPT-11 against refractory testicular cancer. Fourteen patients who failed to achieve complete remission with salvage chemotherapy were treated with combination chemotherapy with CPT-11 and CDDP or 254-S (nedaplatin) as third line chemotherapy. Six patients remain alive and disease-free and 5 patients died of disease. The combination of CPT-11 and either CDDP or nedaplatin was significantly more effective than other salvage therapy regimens such as VIP. Paclitaxel, ifosfamide, etoposide regimens were also effective in patients with refractory testicular tumors. We concluded that these combination regimens demonstrated significant activity against refractory testicular tumor and further investigation is warranted.

(Acta Urol. Jpn. **45**: 811–814, 1999)

Key words: Testicular cancer, CPT-11, Salvage chemotherapy

はじめに

精巣腫瘍の治療成績は cisplatin (CDDP) を含む多剤併用化学療法の導入以降飛躍的に向上し，転移を有する進行性精巣腫瘍であっても70～80%の治癒が期待できるようになってきた[1]．しかし予後不良因子を有する症例や，著効 (CR) 後の10～15%の再発例，通常の多剤併用化学療法に抵抗を示す症例の治療は，未だ満足すべきものではなく，これら難治性精巣腫瘍を，いかに完治させるかが現時点における進行性精巣腫瘍の治療の最も大きな問題点といえる．本稿においては，新規抗癌剤による化学療法を中心に，難治性精巣腫瘍に対する化学療法について概説する．

難治性精巣腫瘍の化学療法としては，1980年に Williams らが etoposide (VP-16) と CDDP，さらに bleomycin (BLM) や adriamycin (ADM) の併用療法が難治性精巣腫瘍に有効であることを示し，以降 VP-16 を中心に検討がすすめられてきた．Table 1 に示すように，CR が19～38%，最終的な治癒率 (NED) は23～47%と満足すべきものではないが，これ以前の治療成績に比べると著しい改善といえよう[2~8]．われわれも teniposide (VM-26) などを用いた救済化学療法で69% の NED を得た[9]．さらに Einhorn らは BLM を ifosfamide (IFOS) にかえた VIP 療法 (Table 2) を行い，23% の CR を得た．その後 VIP 療法の追試も行われ，その有効性について

Table 1. 難治例に対する salvage 化学療法の治療成績

著者	レジメン	症例数	化療による CR（%）	外科療法による CR（%）	治癒率（%）
Williams[2]	VP-16+CDDP±ADM±BLM	45	11 (24)	24 (53)	18 (40)
Hinsworth[3]	VP-16+CDDP±ADM±BLM	44	8 (19)	19 (43)	10 (23)
Pizzocaro[4]	VP-16+CDDP±BLM	32	12 (38)	21 (66)	15 (47)
Hansen[5]	VP-16+CDDP±BLM	26	6 (23)	11 (42)	7 (27)
Einhorn[6]	VP-16+CDDP±ifosfamide	39	9 (23)	14 (36)	14 (36)
Ghosn[7]	VP-16+hCDDP±ifosfamide	19	5 (26)	8 (42)	5 (26)
Cooper[8]	VP-16+CDDP±ifosfamide	29	5 (17)		5 (17)
Miki[9]	VP-26 or VP-16+CDDP	13	6 (46)	9 (69)	9 (69)

h: high dose.

Table 2. salvage 化学療法

a）エトポシド（VP-16）による salvage 化学療法（Williams[2]）

CDDP	20 mg/m^2, iv, 5日間, 3週毎, 3～4コース
VP-16	100 mg/m^2, iv, 5日間, 3週毎, 3～4コース
ADM	40 mg/m^2, iv, 第1日目, 3週毎, 3～4コース
BLM	30 mg/m^2, iv, 毎週1回, 12回

（維持療法 VP-16, 300 mg/m^2, iv, 4週毎, 3コース）

b）VIP療法（Einhorn[6]）

CDDP	20 mg/m^2×5日間（点滴静注）, 3週毎
VP-16	75 mg/m^2×5日間（点滴静注）, 3週毎
IFOS	1.2 g/m^2×5日間（点滴静注）, 3週毎

（4～6コース）

はある程度の評価が得られており[7,8]（Table 1）現在では，救済化学療法として，もっとも広く用いられているレジメンであるといえる．

しかしながら約30%の NED という治療成績は，決して満足できるものではなく，難治性精巣腫瘍の治療成績を改善させるためには，現在救済療法として行われている VIP 療法よりもさらに協力なレジメンの導入が必要と考えられる．

そのために実際に現在までに施行されているものとしては，1）超大量化学療法，2）薬剤の抵抗性の獲得を妨げるような交替化学療法，3）新規抗癌剤を導入した強力な救済化学療法などがあり，期待が寄せられている．以下にその詳細について述べる．

1）超大量化学療法

まず現在広く施行されている，超大量化学療法であるが，carboplatin, VP-16, ifosfamide または cyclophosphamide の三剤併用が PBSCT と併用されているレジメンが多い．精巣腫瘍は，若年発症例が多く，化学療法に良く反応すること，骨髄浸潤が稀であることなどから，これら自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法は有効な救済化学療法として期待がかけられた．現在本邦においても多施設による共同研究が進行中であるが，詳細については今回の第48回日本泌尿器科学会中部総会でのシンポジウム「精巣腫瘍の集学的治療の進歩」の各シンポジストの抄録および中川らの論文[10]を参照されたい．長期間観察した症例が未だ少ないため，その有効性を正しく評価することは現時点では困難である．本法は，有望な治療法だが，超大量化学療法のレジメンを含めて，生存率の改善という endpoint からみた，その最終的な有用性については，今後さらに検討が必要であると考えられる．

2）交替化学療法

薬剤の抵抗性の獲得を妨げるため，ハイリスクの症例に対して，初期治療として2種類の化学療法を交互に行う交替化学療法を行った報告も見られる．Kaye ら[11]は poor-risk の症例に対して BOP 療法，VIP 療法を交互に施行する交替化学療法と BEP 療法による無作為比較試験を行ったが，ほぼ同等の効果しか得られず，現時点ではこの治療法では治療成績の改善は望めないようである．

3）新規抗癌剤

新規抗癌剤を用いた救済化学療法としては，現在 CPT-11, paclitaxel を用いたレジメンが試行されている．現在当教室，大阪大学，大阪府立成人病センターでは，導入化学療法，救済化学療法でも CR が得られない症例の third line chemotherapy として topoisomerase I 阻害剤である CPT-11 を CDDP や nedaplatin との併用療法で行っている[12]．これはわれわれの in vivo での感受性試験で，CPT-11 と CDDP および nedaplatin との併用が精巣腫瘍に非常に有効であることが示されたからである[13]．レジメンとしては，CPT-11 を 100～200/m^2, CDDP（20 mg/m^2×5 days）または nedaplatin（100 mg/m^2）を4週ごとに投与するものである．現在までに14例に対して施行した．その組織型，病期，前治療などの詳細を Table 3 に示す．またその結果を Table 4 に示す．救済外科療法などを追加し，最終的には6例（42.9%）が癌なし生存している．この結果は，満足すべきものではないが，これ以前の治療成績に比べると著しい改善といえよう．また超大量化学療法で腫瘍マーカーの正常化が得られなかった難治性精巣腫瘍に対しても有効な症例が認められ，今後の検討が期待さ

Table 3. Presentation of 14 cases receiving chemotherapy with CPT-11

Case No.	Age	Histology	Stage	Prior therapy	Response	Metastatic site at salvage chemotherapy
1	29	S+E+T	3C	PVB+RPLND+LX+BX	PR	Lu+Br
2	43	C	2A	VAB	CR-Relapse	Rp
3	31	S+E	2B	PVB+RPLND	PR	Rp+Lu
4	28	C	3C	PVB	PR	Lu
5	38	S	2A	RT	CR-Relapse	RP+M
6	27	T	3C	BEP+PE+RPLND+LX+LIX	PR	Lu
7	40	E+MT	3B	BEP	PR	Lu
8	32	E+T	3B2	BEP+	PR	Rp+Lu
9	34	S	2A	BEP+RPLND+VIP	PR	Rp+Lu
10	40	S	3A	BEP+VIP+RT	PR	Lu
11	28	S+C+T	3	PVB+BEP+VIP	PR	Cervical LN
12	28	C	3B2	BEP+HD−CT	PR	Lu
13	19	E+C+MT	3B2	BEP+HD−CT	PR	Lu+Rp
14	22	E+MT	3B2	BEP	PR	Lu+Rp

S: seminoma, E: embryonal carcinoma, C: choriocarcinoma, T: teratoma, MT: mature teratoma, RPLND: retroperitoneal lymph node dissection, RT: radiation therapy, Rp: retroperitoneum, Lu: lung, M: mediastinum, Br: brain, L: liver.

Table 4. Response and results of chemotherapy with CPT-11

Case No.	Salvage therapy	Response	Post salvage therapy	Present status	Month
1	P-VM+RT	CR-Relapse	PE+P-CPT+LuX	Dead	120
2	PE+P-CPT+RT+RPLND	CR		NED	124
3	PE+P-CPT	NC	RT+MX	Dead	125
4	BEP	PR	254S-CPT+RT+LuX	NED	108
5	PVB+BEP	CR-Relapse	BEP+254S-CPT+RPLND+MX+LuX	Dead	39
6	P-CPT+VIP	PR		Dead	30
7	P-CPT+RPLND+LuX	CR-Relapse		NED	59
8	HD-CT+P-CPT	PR	RPLND+IVCX+LuX	NED	29
9	P-CPT	CR	RPLND+RT	NED	8
10	P-CPT	PR		Dead	25
11	P-CPT	PR		AWD	18
12	254S+CPT-11	PR	LuX	NED	16
13	254S+CPT-11	PR	RPLND	AWD	21
14	VIP+RPLND+LuX	surgical-CR	CPT-11+254-S	NED	5

RPLND: retroperitonal lymph node dissection, RT: radiation therapy, HD-CT: high dose chemotherapy, Lu: lung, M: mediastinum, Br: brain, -X: resection, P: CDDP, VM: VM-26, E: etoposide, B: bleomycin, V: vinblastine, I: ifomide, CPT: CPT-11.

れる．実際の投与方法も，現在当科では，CPT-11，nedaplatin を28日を1クールとし，day 1に 100 mg/m^2 を投与し，追加投与として day 15 に CPT-11 を 100 mg/m^2 を投与するというもので，薬剤投与時の嘔吐などの副作用も BEP 療法などに比べても軽度であり，また nedaplatin を使用する場合，CDDP ほど腎毒性はなく，それほど利尿をつける必要もないため，症例によれば2，3日の入院で施行可能と思われた．CPT-11 の dose limiting factor の1つである下痢も，β-グルクロニダーゼ阻害剤である baicalin を含む漢方製剤である半夏瀉心湯（TJ-14）の投与のみで容易にコントロールでき，QOL の面からみても優れた化学療法であると思われた．

また欧米では CDDP を含む多剤併用療法に抵抗する症例に対して，paclitaxel 単剤投与による有効性が報告された[14]．その後 paclitaxel を含む多剤併用療法が，難治性精巣腫瘍に対して施行され[15]，最近では paclitaxel，IFOS，CDDP を用いた TIP 療法の有効性が報告され，今後の生存率を含めた最終的な治療成績が期待される[16]．

さらに新たな抗癌剤として欧米で認可された，新規合成ヌクレオチド誘導体の gemcitabine が精巣腫瘍の salvage chemotherapy として用いられ，抗腫瘍効果が認められており[17]，今後の治療成績の検討が期待される．

今後，難治性腫瘍の salvage chemotherapy として，CPT-11 や paclitaxel，さらに gemcitabine などの新規抗癌剤とプラチナアナログなどを併用した化学

療法を施行することで治療効果をさらに向上できる可能性が出てきた．同じ胚細胞性腫瘍である卵巣癌では，導入化学療法として paclitaxel とプラチナアナログなどを併用した化学療法が施行されるようになってきたが，このような薬剤を精巣腫瘍の導入化学療法として用いることの是非については，third line chemotherapy まで必要とする精巣腫瘍のリスクファクターなどが明らかでなく，さらに慎重な検討が必要と考えられる．

おわりに

進行性精巣腫瘍は，CDDP の出現により約80％は完治するようになり，残りの20％の治療成績をどのように改善するかという時代になってきた．これらの症例は，多臓器にわたる複数の転移巣を有する症例が多いことが特徴であり，化学療法を中心に外科的療法や放射線療法などを含めた集学的治療が必要で，その治療は複雑で難しいものであるが，今後さらに症例を重ねて治療成績の向上が望めるよう，新たな治療法を検討していきたい．

文献

1) Einhorn LH : Treatment of testicular cancer : a new and improved model. J Clin Oncol **8**: 1777-1781,1990
2) Williams SD and Einhorn LH : Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumors : an update. Cancer Treat Rev **9**: 67-71, 1982
3) Hainsworth JD, Williams SD, Einhorn LH, et al. : Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin : results of a southeastern cancer study group trial. J Clin Oncol **3**: 666-671, 1985
4) Pizzocaro G, Pasi M, Salvioni R, et al. : Cisplatin and etoposide salvage therapy and resection of the residual tumor in pretreated germ cell testicular cancer. Cancer **56**: 2399-2403, 1985
5) Hansen SW, Daugaard G and Roth M : Treatment of persistent or relapsing advanced germ cell neoplasms with cisplatin, etoposide and bleomycin. Eur J Cancer **22**: 595-599, 1986
6) Einhorn LH : VP-16plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory testicular cancer. Cancer Chemother Pharmacol **18**: 45-50, 1986
7) Ghosn M, Droz JP, Theadore 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
8) Cooper k, Bajorin D, Danitrovaky E, et al. : Salvage chemotherapy with etoposide (E), Ifosfamide (IFX) and cisplatin (P) (EIP) in refractory germ cell tumors. Proc Am Soc Clin Oncol **8**: 561, 1989
9) Kotake T and Miki T: Combination salvage chemotherapy using cisplatin and teniposide for patients with refractory germinal testicular tumors. Cancer Chemother Pharmacol **27**: 85-88, 1990
10) 中川修一，杉本浩造，三神一哉，ほか：難治性精巣腫瘍に対する etoposide 大量療法を用いた効率的な自家末梢血幹細胞採取法の確立．日泌尿会誌 **85**：571-578，1994
11) Kaye SB, Mead GM and Fossa S: An MRC/EORTC randomized trial in poor prognosis metastatic teratoma, comparing BEP with BOP-VIP. Proc Am Soc Clin Oncol **14**: 246, 1995 (abstr)
12) 三木恒治，古武敏彦：精巣腫瘍における Topo 1 阻害剤のプラチナ化合物の効果増強について．泌尿紀要 **39**：1221-1225，1993
13) Miki T, Sawada M, Nonomura N, et al. : Aititumor effect of CPT-11, a camptothecin derivative, on human testicular tumor xenografts in nude mice. Eur Urol **31**: 92-96, 1997
14) Sandler AB, Cristou A, Fox S, et al. : A phase II trial of Paclitaxel in refractory germ cell tumors. Cancer **82**: 1381-1386, 1998
15) Tjulandin SA, Titov DA, Breder VV, et al. : Paclitaxel and cisplatin as salvage treatment in patients with nonseminomatous germ cell tumor who failed to achieve a complete remission on induction chemotherapy. Clin oncol **10**: 297-300, 1998
16) Motzer RJ, Green GA, McCaffrey JA, et al. : Paclitaxel (T), ifosfamide (I), and Cisplatin (P) as first-line salvage therapy for relapsed germ cell tumor (GCT) patients with favorable prognostic features. Proc Am Soc Clin Oncol **17**: 322a, 1998 (abstr)
17) Stender MJ, Loehrer PJ, Williams SD, et al. : A phase II trial of Gemcitabine in relapsed/refractory germ cell tumors (GCT). Proc Am Soc Clin Oncol **17**: 320a, 1998 (abstr)

(Received on August 17, 1999)
(Accepted on October 27, 1999)