Poor-risk 胚細胞腫瘍に対する末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の検討

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：大島伸一教授）
岡村　菊夫，弓場　宏*，水谷　一夫
後藤　百万，小野　佳成，大島　伸一

名古屋大学医学部附属病院難治感染部
直　江　知　樹

CLINICAL STUDY OF HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION FOR POOR-RISK GERM CELL TUMOR

Kikuo Okamura, Hiroshi Yuba, Kazuo Mizutani, Momokazu Gotoh, Yoshinari Ono and Shinichi Ohshima
From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine
Tomoki Naoe
From the Department of Infectious Diseases, Nagoya University School of Medicine

Between January 1997 and December 1998, six patients with germ cell tumor were treated with high-dose CEC : carboplatin (1,500 mg/m^2), etoposide (1,200 mg/m^2) and cyclophosphamide (100 mg/kg), followed by peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) at Nagoya University Hospital. Four patients received one cycle of high-dose CEC and two received two cycles. The reasons why the high-dose CEC was administered included : 1) refractory to the induction chemotherapy (AFP/β-HCG elevated during the induction chemotherapy or prolonged half-life of each marker) in three patients, 2) relapse in two patients, and 3) consolidation in one with unresectable mediastinal residual tumor. There were no treatment-related deaths and grade 1 hepatotoxicity occurred in one (17%) patient. The median duration (range) from PBSCT until a granulocyte count of 500/μL and a platelet count of 50,000/μL was 8.5 (8–11) and 11 (9–16) days, respectively. Of the six patients studied, 5 responded to the treatment; two achieved a complete response (CR) and three achieved a partial response (PR). One patient achieving a CR and two achieving a PR remained in complete remission after 23 to 24 months of follow-up, while the remaining patients with a CR, a PR and an incomplete response died of the disease. High-dose CEC could be administered without serious toxicity but the effectiveness of high-dose CEC for the poor-risk patients with germ cell tumor needs to be further investigated.
(Acta Urol. Jpn. **45**: 793–798, 1999)

Key words: High-dose chemotherapy, Poor-risk germ cell tumor, Peripheral blood stem cell transplantation

緒　　言

シスプラチンを含む併用化学療法の進歩により転移を有する進行性胚細胞腫瘍患者の70～80％は治癒可能となった．残りの20～30％の患者では腫瘍が治療抵抗性となったり，あるいはいったん完全寛解となっても再発をきたしたりしてその予後は芳しくない[1]．このような患者の多くは治療開始前からきわめて大きな腫瘍を有していたり，肝，骨，脳などの臓器転移を有する患者であり，また，AFP や HCG の異常高値を示す患者である[2,3]．また，化合療法施行中マーカーが半減期に従って下降しなかったり，上昇してしまうような症例も，化学療法抵抗性という意味で poor-risk の範疇に入れられる[4]．こうした poor-risk 患者を治療開始前あるいは治療早期に見分け，適切な治療戦略をたてていこうとするのが最近の考え方である．poor-risk 患者の予後を改善するためにはより強力な化学療法の確立が必要であるとされている．

1980年代後半より自家骨髄移植（autologous bone marrow transplantation：以下 ABMT と略す）を併

* 現：小牧市民病院泌尿器科

用した大量化学療法が難治性胚細胞腫瘍の患者に行われるようになり，その有用性がしだいに認知されるようになってきた[5]．1990年代になると，固形腫瘍に対する大量化学療法の支持療法として ABMT に代わって末梢血幹細胞移植（peripheral blood stem cell transplantation：以下 PBSCT と略す）が一般的となってきた[6]．今回，われわれは poor-risk 胚細胞腫瘍症例に対する PBSCT 併用大量化学療法の治療成績をまとめたので報告する．

対象と方法

1997年1月より1998年12月までの2年間に，名古屋大学医学部附属病院泌尿器科にて PBSCT 併用大量 CEC（carboplatin, etoposide, cyclophosphamide）療法を施行した胚細胞腫瘍患者6例を対象とした．大量化学療法は，1997年に開設されたクリーンルーム5床を含む無菌病棟において施行した．本化学療法の適応としては，1）国際胚細胞腫瘍コンセンサス分類（IGCCC）または Indiana University Classification による poor-risk 症例[3]，2）導入化学療法に対して抵抗性を示す症例，3）完全寛解が得られた後の再発症例，4）縦隔腫瘍のうち切除不能症例（強化地固め療法の目的）とした．これら症例の平均年齢は29.7±11.0（18～49）歳であった．

Table 1 に示すごとく，初回治療例が4例，再発症例が2例であった．初回治療例における日本泌尿器科学会精巣腫瘍病期分類では，肺と後腹膜に遠隔転移を認める IIIB が1例（No. 4），肺，リンパ節以外の臓器にも遠隔転移を認める IIIC 2例（No. 2, 6）であった．鎖骨上リンパ節転移と下大静脈，右心房への直接浸潤を認める縦隔原発のセミノーマが1例（No. 1）あった．再発症例のうち，1例（No. 3）は BEP 後1.5年の CR 期間を経て脳転移が明らかとなり，VIP 2コース後全脳に対して放射線療法を施行し，cPR を得たその6カ月後に脳転移が再度出現した．他の1例（No. 5）では，初回再発に対して VIP 3コース後に後腹膜リンパ節郭清により psCR が得られたが，2回目の再発に対して大量化学療法を施行した．

精巣腫瘍では高位精巣摘出術により，縦隔腫瘍では CT 下生検により組織型を確認した．原発巣の組織型では，セミノーマが3例認められた．うち1例（No. 2）は AFP, β-HCG の異常値から臨床的には非セミノーマとして分類した．大量 CEC 療法前の治療歴では，導入 BEP 療法単独が2例（抵抗性），BEP および救済 VIP 療法が4例（1例は抵抗性，2例が再発性，1例は切除不能）であった．化学療法抵抗性の判断では，大量療法以前の化学療法中に腫瘍マーカーの上昇を認めるものを高度抵抗性（absolute refractory），

Table 1.　High-dose CEC with peripheral blood stem cell transplantation

No.	Age (year)	Primary Sites	Status at initial presentation		Treatment before HD-C	prior best response	Reason for HD-C	Metastatic sites	Marker status before HD-C****			Response Survival to HD-C	
			IGCCC Class.	Pathology					AFP (ng/ml)	βHCG (IU/L)	LDH (IU/L)		
1	18	med	int.	S	BEP(1), VIP(2)	cPR	unresectable	SCN, SVC, heart	3	<0.2	138	cPR	NED(24)
2	25	testis	poor	S*	BEP(2), VIP(1)	IR	refractory	lung, liver, spl, RPLN	142	3,602	215	IR	DOD(5)
3	49	testis	good	S	BEP(3), VIP(2)＋Rad**, VIP(1)***	cCR, cPR	recurrent	CNS	4	0.2	155	cPR(4)	DOD(7)
4	31	testis	good	S, E	BEP(3)	cPR	refractory	lung, RPLN	4	1.1	151	pCR	NED(24)
5	33	testis	good	S, T	BEP(3), VIP(3)**, HD-VP16***	cCR, psCR	recurrent	lung, RPLN	202	13,867	995	cCR(1)	DOD(18)
6	22	testis	poor	S, E, YS, C, T	BEP(2)	cPR	refractory	lung, med, liver, RPLN	16	103.1	185	pCR	NED(23)

med：mediastinum, S：seminoma, E：embryonal carcinoma, T：teratoma, YS：yolk sac tumor, C：choriocarcinoma, *：clinically classified as NSGCT according to tumor markers, chemotherapy (n)：abreviation (number of cycles), HD-C：high-dose chemotherapy, **：1st relapse, ***：2nd relapse, Rad：radiation, cPR：clinical Partial response, IR：incomplete response, cCR：clinical complete response, psCR：pathological surgical CR, SCN：supraclavicular nodes, SVC：superior vena cava, CNS：central nervous system, spl：spleen, RPLN：retroperitoneal lymph nodes, ****：(normal range) AFP<20 ng/ml, βHCG<0.5 IU/L, LDH<250 IU/L.

下降は認められても半減期が AFP で8日以上，β-HCG で4日以上を示すものを抵抗性（refractory）と判断した．

末梢血幹細胞採取（PBSC harvest：以下 PBSCH と略す）を試みた時期は，初回治療例で，導入 BEP 療法1コース目が3例，2コース目が2例であった．再発例では，PBSCH のために VIP 療法を1例に，大量 Etoposide 療法を1例に施行した（Table 2）．1コースにつき，2日の PBSCH を行った．

治療開始日を day-8 とし，Carboplatin 500 mg/m^2 と Etoposide 400 mg/m^2 を day-8，-6，-4 に投与し，Cyclophosphamide 50 mg/kg を day-6，-4 に投与した．day-0 に PBSCT を行った．6例中4例が単回のみの施行であり，2例では大量 CEC 療法を2回施行した．

治療効果の判定は腫瘍マーカーの正常化と画像診断を用いた．画像診断上，腫瘤が完全に消失したものを cCR（clinical complete response），50％以上の腫瘤縮小を cPR（partial response），それ以外のものを IR（incomplete response）とした．残存腫瘍に対する手術を含めた総合的治療効果の判定では，手術により腫瘍が完全切除され病理学的に壊死・繊維性組織（necrosis/fibrosis：N/F）あるいは奇形腫であった場合を psCR とした．完全切除はできなかったが，切除標本が N/F あるいは奇形腫であった時は pCR（pathological CR），摘出標本上癌の残存を認めるものの手術により完全に腫瘍を摘出できたと考えられた時を sCR（surgical CR）とした．

初回治療例では導入化学療法を開始した時点を観察開始時点とし，再発症例では再発に対して化学療法を開始した時点を観察開始時点とした．

結　　果

1）末梢血幹細胞採取（PBSCH）

PBSCH の成績を Table 2 に示す．1回の PBSCT に必要な CD34$^+$ 細胞は 2～5×10^6/kg とされているので，今回の大量化学量を施行した症例では PBSCT 1回分の末梢血幹細胞採取は1回の化学療法中2日の採取で可能であった．G-CSF の開始時期は，化学療法開始日から11日から14日，採取日は16，17日から

Table 2. Peripheral blood stem cell harvest (PBSCH)

No.	G-CSF (μg)	Start of GCSF subcutaneous injection	Timing of PBSCH	CD34+ cell count (×10^6)
1	Nartograstim (100)	BEP (1 : d11)	d16, 17	6.2
2	Filgrastim (150)	BEP (2 : d14)	d20, 21	22
3	Nartograstim (250)	VIP (3 : d12)	d20, 21	2.4
4	Lenograstim (100)	BEP (1 : d11)	d16, 17	5.8
	Filgrastim (150)	BEP (2 : d12)	d16, 17	10.1
5	Lenograstim (100)	HD-VP16 (1 : d11)	d17, 18	27.7
6	Lenograstim (100)	BEP (1 : d14)	d19, 20	19.3

Chemotherapy (n : dx) : (number of cycle when trying PBSCH : day when starting GSCF).

Table 3. Toxicity of High-dose CEC with PBSCT

		No. (%)	Median	Range
Patients		6		
Cycles		8		
	One cycle	4		
	Two cycles	2		
Treatment-related death		0		
Hematologic toxicity				
Days to AGC>500/μL*	First cycle	6	9	8–11
	Second cycle	2	8.5	8– 9
Days to platelet>50,000/μL*	First cycle	6	12	9–16
	Second cycle	2	10.5	10–11
Non-hematologic toxicity				
Peak serum creatinin>2 mg/dL		0		
Elevated bilirubin, AST or ALP >2–5x normal range		1 (17)		
Nause and vomiting		6 (100)		
Fever beyond 38°C		4 (67)		
Diarrhea		3 (50)		
Nasal bleeding		3 (50)		
Arrythmia		1 (17)		

*: Number of days from peripheral blood stem cell transplantation.

20，21日であった．

2）毒　性

6人の患者に計8回の PBSCT 併用大量 CEC 療法が施行された．治療開連死はなかった．本治療法の骨髄再構築までの期間と毒性を Table 3 に示す．PBSCT を行った日から末梢血の顆粒球数が 500/μl 以上になるまでの期間の中央値は第1コースで9日，第2コースで8.5日であった．また，血小板数が 50,000/μl 以上となるまでの期間の中央値は第1コースで12日，第2コースで10.5日であった．

血清 creatinin 値の 2 mg/dl 以上の上昇を認めた症例はなく，血清 AST 値の2倍以上5倍未満の上昇が1例（17%）に認められた．

38°C を超える発熱は4例（67%）に，下痢，鼻出血がそれぞれ3例（50%）に，不整脈（上室性頻脈）が1例（17%）に見られた．嘔気，嘔吐は全例に認められた．

3）奏効率と生存率

再発2症例のうち，1コースの大量 CEC 療法を行った1例に cPR が，2コース行った1例に cCR が得られた．しかし，その奏効期間はそれぞれ1カ月，3カ月と短かった．いずれの症例も2回目の再発時の治療開始から18カ月後と7カ月後に癌死した．

抵抗性と考えられた3例のうち，2例に pCR が得られた．腫瘍マーカー値が正常化していること，後腹膜リンパ節摘出標本に癌を認めないことから肺の多発性微小残存腫瘍の摘出は行っていないが，治療開始後から24＋カ月，23＋カ月を経過した現在も再発の兆候を認めない．症例6の経過表を Fig. 1 に示す．第2コースの途中から β-HCG の半減期延長（3.0→9.6日）を認めた．大量療法中，後も半減期は延長していたが，最終的には β-HCG は正常化し，後腹膜リンパ節郭清術を施行できた．IR は1例に認められ，この症例の経過表を Fig. 2 に示す．この症例では，BEP 療法，VIP 療法中も腫瘍マーカーの上昇が認められた．大量 CEC 療法中も β-HCG の上昇を認め，高度化学療法抵抗性と考えられる症例であった．本症例は化学療法開始後5カ月で癌死した．地固め療法として大量 CEC 療法を施行した1例は，現在も生存中で24＋カ月間 PR の状況を続けている．

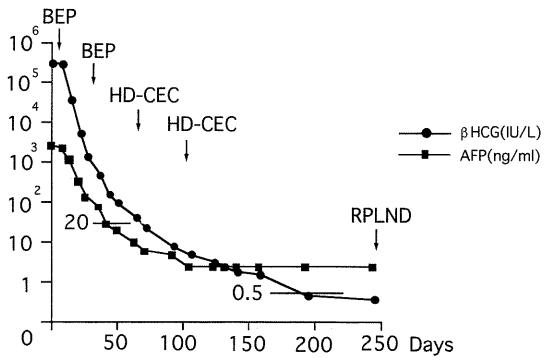

Fig. 1. Clinical chart of the patient with resistant tumor (No. 6).

考　　察

poor-risk 症例の特徴は，1）大きな腫瘍容積，2）肝，骨，脳などへの臓器転移，3）異常に高い腫瘍マーカー値にあるとされているが，その中で腫瘍容積が治療抵抗性のもっとも根元的なものであるとわれわれは考えている．その理由は，1）肺以外の臓器転移は腫瘍がある程度以上大きくなってから現れることがほとんどであること，2）腫瘍が大きくなるに従い腫瘍中心部への血流は低下するため，抗癌剤の到達が低下するとともに，低酸素状態にある細胞が増え抗癌剤に対する感受性が低下すること[7]，3）細胞分裂回数が多いため clonal heterogeneity が生じやすく，抗癌剤耐性細胞が発現しやすくなっていること[8]，4）poor-risk 症例では導入から救済へと化学療法の施行回数が増加するうちにしだいに薬剤耐性が増強されて

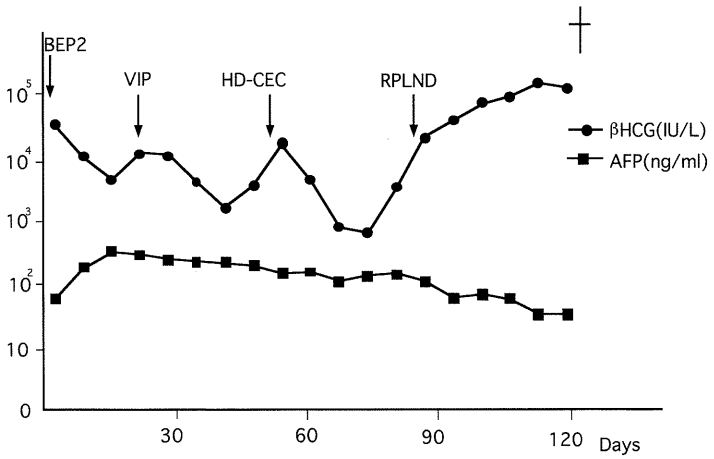

Fig. 2. Clinical chart of the patient with absolute cisplatin resistant tumor (No. 2).

いくなどがあげられる．

poor-risk 胚細胞腫瘍症例の予後を改善する1つの方法として，ABMT あるいは PBSCT を併用した大量化学療法が近年行われるようになってきた[1,4,5,9~11,14~17]．大量といっても無制限に薬剤を増量できるわけではない．併用療法においては骨髄抑制以外の副作用のため Carboplatin の最大耐容量（以下 MTD と略す）は 2,100～2,250 mg/m^2，Etoposide は 1,200～2,400 mg/m^2，Cyclophosphamide は 100～150 mg/kg とされており[9~11]，通常化学療法に比しせいぜい3倍から5倍までの薬剤増量による薬剤到達性の向上と薬剤耐性の克服が目的である．われわれの使用している薬剤量は Carboplatin が 1,500 mg/m^2，Etoposide が 1,200 mg/m^2，Cyclophosphamide が 100 mg/kg といづれも最大耐容量（以下 MTD と略す）には達していない．しかし，Carboplatin は 1,500 mg/m^2，Cyclophosphamide は 150 mg/kg を超えると腎や肝に重篤な副作用が発生しやすいといわれ[10,11]，また，Etoposide の投与総量が 5 g/m^2 を超えると1.3%とわずかであるが急性骨髄性白血病を発症する危険が指摘されている[12]．

われわれは，これまでの poor-risk 症例の長期寛解率45%に比し[18]，PBSCT を併用した大量化学療法により20%程度の生存率の向上が期待できるのではないかと推測している[14]．近年，大量化学療法を1コース施行するより2コース施行する方が有効注が高いのではないかと考えられており[5,16,17]，われわれも2例において大量化学療法をいわゆる tandem の設定で大量療法を行った．2コースの大量療法の安全性が確認できれば，薬剤増量も考慮に入れようと考えている．

すべての poor-risk 症例を大量化学療法によって治癒できるわけではない．化学療法中に腫瘍マーカーが上昇してしまうような高度シスプラチン耐性腫瘍は大量療法にもあまり反応しないという報告もあり[16]，実際，われわれもそのような1例を経験した．また，縦隔に発生した原発性非セミノーマ胚細胞腫瘍も大量療法で CR が得られるものは多くないとされており[18]，そのような症例は paclitaxel や gemcitarabine, camptotecin などの新規抗癌剤を用いた実験治療の対象となろう[19~21]．

大量化学療法の適応については，われわれは，1）再発症例，2）IGCCC（以前は IUC）に基づく poor-risk 症例，3）初回導入化学療法に抵抗性の症例，4）CR，PR 後の地固めを目的とした縦隔原発胚細胞腫瘍で手術不能症例の4つを考えている．

通常量化学療法，残存腫瘍摘出後に生じた再発に対して，本治療はよい適応となろう．前回の治療で CR が得られた症例では再び CR が得られやすいといわれている[22]．本検討の2例は初回治療で CR が，初回再発時においても通常量救済化学療法により PR と CR が得られたいわゆる sensitive-relapse 症例である．大量 CEC 療法によりそれぞれに PR と CR が得られたが，その持続期間は短く，結局2例とも癌死した．

poor-risk 症例の治療成績向上のため，治療早期に大量化学療法を組み込もうとする考え方がある．組み込むか否かの判断に1～2コース目の導入化学療法中のマーカー半減期延長を用いることも行われている[14]．good-risk あるいは intermediate-risk 症例でも非再発5年生存率はそれぞれ89%，75%であり，導入化学療法に抵抗性となる症例が少なからず存在する[3]．大量化学療法を早期に組み込むことにより，通常量化学療法反復による薬剤耐性の増強の克服と治療期間の短縮が可能であろう．また，治療関連死につながる重篤な毒性の頻度も治療歴が濃厚な症例に比し軽度になると報告されている[5,10,14~17]．

強化地固めを目的とした大量化学療法は，白血病などの治療では確立された治療手段である．胚細胞腫瘍での適応については未だ定説はないが，このような目的で大量化学療法を行ったわれわれの1例は，現在のところ，胸部に遺残した腫瘍はその後も再増大しておらず，24カ月の生存を認めており，手術不能の縦隔腫瘍など症例を選んで行ってもよい治療法であろう．

早期大量化学療法施行のためには，導入化学療法の初期に PBSC を採取しておかなくてはならない．われわれは，導入 BEP 療法第1コース目から PBSCH を行っているが，治療早期に採取された末梢血幹細胞中には将来再発の原因となりうる腫瘍細胞混在の可能性も指摘されており，今後検討されねばならない問題点であろう．また，1回の通常化学療法中に2回分の大量化学療法を可能とするような採取方法の改善は，治療期間を短縮し，コストを下げるために重要と考えている．

毒性面では重篤な副作用は認められず，われわれは治療関連死も経験していない．十分に安全に施行しうる治療法であると考えられた．

最後に，われわれの大量療法による治療成績はこれまで行ってきた通常量救済化学療法の治療洗績とあまり差がない[14]．大量化学手法が真に有用か否かは，今後更なる検討が必要であろう．

結　　語

1997年1月より1998年12月までの2年間に，名古屋大学医学部附属病院泌尿器科にて胚細胞腫瘍患者6例に PBSCT 併用大量化学療法を施行した．2例が再発症例であり，3例が導入化学療法に抵抗性と判断され，1例が残存腫瘍が切除不能の縦隔腫瘍症例であった．再発腫瘍の2例では cPR，cCR が得られたが，

結局再発癌死した．抵抗性の2例においてpCRが得られ，肺に残存した腫瘍は摘出しなかったが，23カ月，24カ月経過した現在も再発を認めていない．強化地固め療法として行った1例においても，24カ月PRを続けている．

大量化学療法の有用性については，今後，さらに検討が必要である．

文　献

1) Droz JP, Culine S, Biron P, et al.: High-dose chemotherapy in germ-cell tumors. Ann Oncol **7**: 997-1003, 1996
2) 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
3) International Germ Cell Cencer Collaborative Group: International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol **15**: 594-603, 1997
4) Toner GC, Geller NL, Tan C, et al.: Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. Cancer Res **50**: 5904-5910, 1990
5) Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, et al.: Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. Ann Intern Med **117**: 124-128, 1992
6) Beyer J, Schwella NJ, Zingsem JI, et al.: Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. J Clin Oncol **13**: 1328-1335, 1995
7) Brown JM and Ciaccia AJ: The unique physiology of solid tumors: opportunites (and problems) for cancer therapy. Cancer Res **58**: 1408-1416, 1998
8) Rao PH, Houldsworth J, Palanisamy N, et al.: Chromosomal amplification is associated with cisplatin resistance of human male germ cell tumors. Cancer Res **58**: 4260-4263, 1998
9) Broun ER, Nichols CR and Mandanas R: Dose escalation study of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow support in patients with recurrent and refractory germ cell tumors. Bone marrow Transplant **16**: 353-358, 1995
10) Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al.: High-dose treatment with carbophatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. J Clin Oncol **12**: 1223-1231, 1994
11) Motzer RJ, Gulati SC, Tong WP, et al.: Phase I trial with pharmacokinetic analyses of high-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in patients with refractory germ cell tumors. Cancer Res **53**: 3730-3735, 1993
12) Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, et al.: Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol **16**: 3386-3391, 1998
13) 岡村菊夫，高士宗久，日比初紀，ほか：Poor-risk非セミノーマ胚細胞絡腫瘍の臨床的検討．泌尿紀要 **44**：265-272，1998
14) Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al.: High-dose carbophatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. J Clin Oncol **15**: 2546-2552, 1997
15) Margolin K, Doroshow JH, Ahn C, et al.: Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous stem-cell support. J Clin Oncol **14**: 2631-2637, 1996
16) Beyer J, Kingreen D, Krause M, et al.: Long term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. Cancer **79**: 161-168, 1997
17) Broun ER, Nichols CR, Gize G, et al.: Tandem high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. Cancer **79**: 1605-1610, 1997
18) Saxman SB, Nichols CR and Einhorn LH: Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatouss germ cell tumors: the Indiana University experience. J Clin Oncol **12**: 1390-1393, 1994
19) Sandler AB, Cristou A, Fox S, et al.: A phase II trial of paclitaxel in refractory germ cell tumors. Cancer **82**: 1381-1386, 1998
20) Bokemeyer C, Gerl A, Schöfski P, et al.: Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. J Clin Oncol **17**: 512-516, 1999
21) 三木恒治，古武敏彦：精巣腫瘍におけるTopoI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
22) Rodenhuis S, van der Wall E, ten Bokkel Huinink WW, et al.: Pilot study of a high-dose carboplatin-based salvage strategy for relapsing or refractory germ cell cancer. Cancer Invest **13**: 355-362, 1995

(Received on August 17, 1999
Accepted on September 18, 1999)