

進行精巣腫瘍に対する大量化学療法

三宅 秀明, 藤澤 正人

神戸大学大学院医学研究科外科系講座腎泌尿器科学分野

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED
TESTICULAR GERM CELL TUMORS

Hideaki MIYAKE and Masato FUJISAWA

The Division of Urology, Kobe University Graduate School of Medicine

Since the introduction of cisplatin, the therapeutic outcome of patients with testicular germ cell tumors (TGCT) has markedly improved. Therefore, even advanced disease may be completely cured by an appropriate multidisciplinary therapy. However, approximately 20–30% of advanced TGCT patients could not be cured by induction therapy. In order to improve the prognosis for such poor-risk patients, several therapeutic modalities have been investigated, including high-dose chemotherapy (HDCT) combined with peripheral blood stem cell transplantation. The application of HDC to TGCT may be due to several reasons such as younger age of TGCT patients, smooth recovery from myelosuppression following chemotherapy and high sensitivity to chemotherapeutic agents. Although in a non-randomized study, the outcome of HDCT, particularly recurrence-free survival, seemed to be more favorable than that of conventional regimens, such as bleomycine, etoposide and cisplatin and etoposide, ifosfamide and cisplatin, recently conducted randomized trials failed to demonstrate the usefulness of HDCT compared with the conventional regimen in both induction and salvage settings. Considering these findings in addition to the recent development of promising novel agents, it is reasonable to regard induction as well as salvage HDCTs as recommendation grade C in the guideline published by Japanese Urological Association.

(Hinyokika Kiyo 58 : 731-735, 2012)

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

緒 言

精巣腫瘍の治療成績は, cisplatin (CDDP) の導入以後飛躍的に向上し, 進行性病変を有する症例であっても, 適切な集学的治療を施行すれば高率に治癒が期待出来る。しかし, 寛解導入療法で根治に導きえない難治性症例が, 高リスクに分類される症例を中心に依然として約20~30%存在する。これらの難治性精巣腫瘍の治療成績の改善を目的として多くの試みがなされてきたが, 末梢血幹細胞移植などの骨髄支援療法を併用した大量化学療法もその1つである。本稿では, 精巣腫瘍に対する大量化学療法の現況を, その歴史的背景および神戸大学における経験も含めて概説し, 精巣腫瘍診療ガイドラインにおける大量化学療法の位置付けの妥当性について多角的に考察する。

大量化学療法導入の背景

1970年代後半~1980年代後半にかけて, 進行精巣腫瘍に対する CDDP を中心とした様々な多剤併用化学療法の有用性が検討された。その結果, BEP 療法 (BLM : bleomycin, ETP : etoposide, CDDP) が進行精巣腫瘍に対する標準的導入化学療法としての地位を確

立した¹⁾。その後, BEP 療法を凌ぐ奏効率を実現するため, 救済化学療法として頻用される VIP 療法 (ETP, ifosfamide : IFM, CDDP) あるいは BEP 療法の CDDP 投与量を倍量にした dose-up 療法などの有用性が検証されたが, BEP 療法施行例との予後に有意差を認めなかった^{2,3)}。

このため, 1990年代に入り骨髄支援療法の進歩とともに, 抗癌剤の大量投与により進行精巣腫瘍の予後改善を図る試みが積極的に行われてきた。これは, 精巣腫瘍は青年層に発症することが多く, 化学療法後の骨髄抑制からの回復が早い, 抗癌剤に対する感受性が高く, 抗癌剤の大量投与により良好な抗腫瘍効果が期待出来る, 末梢血幹細胞移植などの支持療法の発達により抗癌剤大量投与が比較的安全に施行可能となるなどの背景に基づくものである。

大量化学療法の特徴

大量化学療法のレジメンの多くは, carboplatin (CBDCA) および ETP を含むものが多く, これら2剤に IFM あるいは cyclophosphamide (CPM) を加え ICE 療法あるいは CEC 療法として施行されることが多い。実際の投与方法としては標準的なレジメンの化

学療法を2コース程度施行後、腫瘍マーカー値の推移により、大量化学療法を導入することが多い。また、大量化学療法施行後に重篤な骨髄抑制は必発なので、何らかの骨髄支援療法は必須である。特に最近では、末梢血幹細胞の採取およびその移植の有用性が明らかになり、これにより大量化学療法の安全性は飛躍的に向上した。進行胚細胞腫瘍47例を対象としたわれわれの検討でも、大量化学療法に末梢血幹細胞移植を併用することにより、移植8, 9および10日後に白血球数は、それぞれ500, 1,000 および2,000/ μ l以上に回復した。また、種々の因子と白血球数の回復との相関を検討したが、有意な相関を示す因子は同定されず、このことは末梢血幹細胞移植により大量化学療法後でも、症例に依らずほぼ一様に白血球が速やかな回復を来すことを示唆していると考えられる⁴⁾。

導入化学療法としての大量化学療法の成績

上記の背景を下に、1990年代半ばから導入化学療法として施行された大量化学療法の治療成績が数多く報告された (Table 1)⁵⁻⁹⁾。比較的症例数の少ない後ろ向き研究の結果ではあるが、これらの成績はBEPなどの従来から頻用される標準的導入化学療法の成績に比し良好であり、特に無再発生存率の改善が顕著であった。さらに、Bokemeyerらはhigh-dose VIP施行例およびBEPあるいはVIP施行例の背景を厳密にそろえて、いわゆるmatched-pair analysis施行し、両群間の予後を比較した。その結果、無増悪生存率および全生存率ともhigh-dose VIP施行例の方が有意に良好であった¹⁰⁾。

しかし、2007年に中あるいは高リスク精巣腫瘍219例を、BEP 4コースあるいはBEP 2コース+大量化

学療法2コースに割り付けた注目すべき比較試験の成績が報告され、両群間に無再発生存率および全生存率とも有意差が存在しないことが明らかになった¹¹⁾。さらに同年Drozらは、増量したシスプラチンを含む4剤併用療法4コースと4剤併用療法2コース後に大量化学療法2コースを行う2群の比較試験の結果を報告したが、大量化学療法群で副作用の増強および全生存率が低下する傾向を認め、ここでも大量化学療法の有用性は否定された¹²⁾。これらの無作為割付試験の信頼性の高い結果を受けて、大量化学療法をBEP療法に代わって導入化学療法として施行することには、否定的な考えが趨勢となった。

救済化学療法としての大量化学療法の成績

導入化学療法無効例および導入化学療法により完全寛解が得られた後の再発例に対して、救済化学療法が施行されるが、代表的なレジメンとしてはVIP療法およびvinblastine (VBL), IFM およびCDDPから成るVeIP療法が挙げられる。VIPあるいはVeIP療法により約40~50%のCR率が得られるものの、長期寛解率は約20~30%に留まり、満足すべき抗腫瘍効果が得られているとは言い難い成績である¹³⁾。

これらの成績の改善を目指して、大量化学療法を救済化学療法として施行する試みも報告されている (Table 2)¹⁴⁻¹⁸⁾。報告により成績のばらつきが大きいですが、長期寛解率は約30~60%、治療関連死は約0~10%程度であるとされている。また、症例の背景を厳密にそろえたmatched-pair analysisを施行した研究結果では、大量化学療法により癌特異的生存率を6~12%改善したとの報告もある¹⁹⁾。

しかし、2005年に導入化学療法によりCRあるい

Table 1. Outcomes of high-dose chemotherapy as an induction therapy

報告者	症例数	先行レジメン	大量化学療法のレジメン	長期寛解率 (%)	治療関連死 (%)
Motzer ⁵⁾	22	VAB-6	CE	36	4.5
Motzer ⁶⁾	14	VIP	CEC	43	0
Bokemeyer ⁷⁾	147	VIP	High-dose VIP	72	4.0
Decatris ⁸⁾	20	BEP	CEC	60	0
Schmoll ⁹⁾	221	VIP	High-dose VIP	73	4.0

Table 2. Outcomes of high-dose chemotherapy as a salvage therapy

報告者	症例数	大量化学療法のレジメン	長期寛解率 (%)	治療関連死 (%)
Rick ¹⁴⁾	150	ICE	34	3.3
Rodenhuis ¹⁵⁾	35	CTC	65	2.9
Bhatia ¹⁶⁾	65	CE	57	0
Rosti ¹⁷⁾	84	CE	33	11.9
Vaena ¹⁸⁾	80	CE or ICE	32	—

はPRと診断された後に再発をきたした263例を, VIPあるいはVeIP 4コースとVIPあるいはVeIP 3コース+大量化学療法1コースに割り付けた比較試験の結果が報告されたが, 両群間の奏効率, 無病生存率および全生存率とも有意差を認めなかった²⁰⁾. 本試験では大量化学療法が1コースしか施行されていない点が問題であるが, 大量化学療法の優位性は救済化学療法における比較試験でも証明されなかった.

この後も大量化学療法による救済化学療法の可能性は検討されている. Kondaguntaらは, poor prognosis群47例を対象に標準用量のpaclitaxelおよびIFMを2コース先行投与し, CBDCAおよびETPによる大量化学療法を3コース行うレジメンの有用性を報告している²¹⁾. それによると, 観察期間の中央値が40カ月の時点での長期寛解率は51%と良好な結果であった. また, Einhornらは184例を対象に施行したCBDCAおよびETPによる大量化学療法の成績を報告した²²⁾. 全体の長期寛解率も63%と良好な結果であったが, 3次治療以降の救済療法として施行された49例の長期寛解率が45%と特に優れていた. しかし, 本研究は後ろ向きで, 高リスク群のみを対象としたものではないという点に注意を払う必要がある.

神戸大学における大量化学療法の経験

神戸大学においても, 1994~2007年までに, 性腺外胚細胞腫瘍8例を含む51例の進行胚細胞腫瘍に, 末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法を施行した. 51例中37例は2~3コースのBEP療法後も腫瘍マーカー値が陰性化せず難治が予想されたため導入化学療法として, 14例は再発後の救済化学療法として大量化学療法を施行した. 大量化学療法は原則として効果のある限り血清腫瘍マーカーが正常化するまで行い, マーカーが正常化したものについては残存病変の摘出を行った. レジメンとしては1994~2002年まではICE (IFM, CBDCA, ETP) を用い, 2003年以降の症例に対しては, ICEにpaclitaxelを加えたT-ICEを施行し

た. Fig. 1に大量化学療法の投与スケジュールを示す.

大量化学療法施行回数の中央値は, 導入化学療法および救済化学療法として施行したいずれの場合も2回であった. 導入化学療法として施行した37例中27例に腫瘍マーカーの正常化が得られ, このうち24例は生存中である. 腫瘍マーカーの正常化後に死亡した3例の内訳は, 残存腫瘍の不完全摘除, 摘除標本にviable cancer cell陽性および残存腫瘍摘除術拒否症例であった. 一方, 導入化学療法後に腫瘍マーカーの正常化が得られなかった13例中10例は癌死した. また, 救済化学療法として施行した14例中5例が癌死し, そのうち4例は腫瘍マーカーの正常化が得られなかった症例であり, 1例はマーカー正常化後に施行した残存腫瘍摘除術にてviable cancer cell陽性例であった. 有害事象は非常に重篤であり, 全例にgrade 3以上の骨髄抑制を認めた他, 下痢, 嘔吐, 発熱なども比較的高頻度かつ重篤であった. しかし, 末梢血幹細胞移植の併用により, 骨髄機能の回復は速やかであり, 化学療法死を来した症例は存在しなかった.

難治性精巣腫瘍に対する化学療法の展望

現状では依然として, BEP療法の進行精巣腫瘍に対する標準化学療法としての地位は揺らいでいない. しかし, 近年paclitaxel, gemcitabineおよびirinotecanなど, 従来頻用されてきた抗癌剤とは異なる作用機序を有する新規抗癌剤あるいはCDDPに対する交叉耐性が少なく有害事象が軽微なoxaliplatinおよびnedaplatinなどのCDDP誘導体が難治性精巣腫瘍の治療に導入され, 良好な成績が報告されつつある²³⁾. 中でもpaclitaxel, IFMおよびCDDPを併用したTIP療法は, 最も頻用されており, すでに救済化学療法の中心的レジメンになりつつある²⁴⁾. また, 中間リスク群の精巣腫瘍に対する導入化学療法としてBEPおよびBEPにpaclitaxelを加えたT-BEPの有用性を比較した第3相試験において, 適格例に限定した結果ではあるがT-BEP群の無増悪生存率がBEP群に比し有意に優れていたとの注目すべき結果も報告されている²⁵⁾. 以上より, 新規抗癌剤を含むレジメンを用いることによる進行精巣腫瘍の治療成績改善を目指した模索が, 今後も当面の間続いて行くものと考えられる.

まとめ

精巣腫瘍に対する大量化学療法は, まだ前向き比較試験でその有用性が示されておらず, 標準レジメンに比し有害事象は明らかに重篤である. また近年, 新規抗癌剤などの開発を中心に進行精巣腫瘍のさらなる治療成績改善を目指した有望な試みが, 新たに開始されつつある. これらの状況を総合的に勘案すれば, 日本

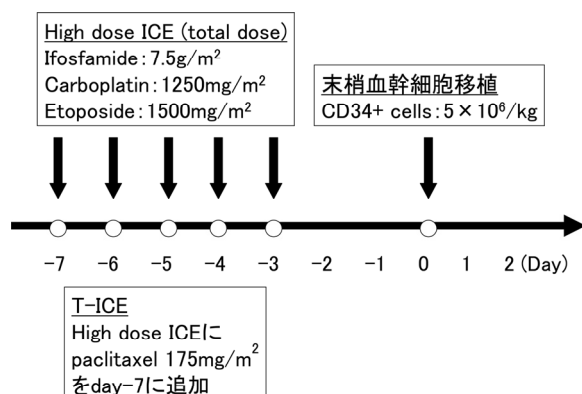


Fig. 1. Schedule of high-dose chemotherapy at Kobe University.

泌尿器科学会の精巣腫瘍診療ガイドラインにおける導入および救済化学療法いずれにおいても、大量化学療法に対しての推奨グレードCという評価はきわめて妥当であると結論付けざるを得ないと考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) Nichols CR, Catalona PJ, Crawford ED, et al. : Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* **16** : 1287-1293, 1998
- 3) Nichols CR, Williams SD, Loehre PJ, et al. : Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* **9** : 1163-1172, 1991
- 4) Kumano M, Miyake H, Hara I, et al. : Stable hematopoietic recovery after peripheral blood stem cell transplantation in patients receiving high-dose chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Anticancer Res* **26** : 4965-4968, 2006
- 5) Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. : High-dose carboplatin, 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
- 6) Motzer RJ, Mazumdar M, Gulati SC, et al. : Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* **85** : 1828-1835, 1993
- 7) Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al. : First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* **17** : 3450-3456, 1999
- 8) Decatris MP, Wilkinson PM, Welch RS, et al. : High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic support in poor risk non-seminomatous germ-cell tumours: an effective first-line therapy with minimal toxicity. *Ann Oncol* **11** : 427-434, 2000
- 9) Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, et al. : Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **21** : 4083-4091, 2003
- 10) Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al. : First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* **17** : 3450-3456, 1999
- 11) Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. : Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* **25** : 247-256, 2007
- 12) Droz JP, Kramar A, Biron P, et al. : Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* **51** : 739-746, 2007
- 13) McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. : Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* **15** : 2559-2563, 1997
- 14) Rick O, Beyer J, Kingreen D, et al. : High-dose chemotherapy in germ cell tumours: a large single centre experience. *Eur J Cancer* **34** : 1883-1888, 1998
- 15) Rodenhuis S, de Wit R, de Mulder PH, et al. : A multicenter prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission. *Ann Oncol* **10** : 1467-1473, 1999
- 16) Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. : High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* **18** : 3346-3351, 2000
- 17) Rosti G, De Giorgi U, Salvioni R, et al. : Salvage high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumors: an Italian experience with 84 patients. *Cancer* **95** : 309-315, 2002
- 18) Vaena DA, Abonour R and Einhorn LH: Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* **21** : 4100-4104, 2003
- 19) Beyer J, Stenning S, Gerl A, et al. : High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. *Ann Oncol* **13** : 599-605, 2002
- 20) Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. : A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* **16** : 1152-1159, 2005
- 21) Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al. : Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* **25** : 85-90, 2007

- 22) Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. : High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* **357** : 340-348, 2007
- 23) Nakamura T and Miki T : Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. *Int J Urol* **17** : 148-157, 2010
- 24) Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. : Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* **18** : 2413-2418, 2000
- 25) de Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, et al. : Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer : intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol*, in press

(Received on July 19, 2012)
(Accepted on July 20, 2012)