

Cisplatin, Vinblastine, Bleomycin 併用 化学療法 (PVB 療法) を行った進行性精巣腫瘍の 治療成績と Risk criteria の検討

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

三神 一哉, 中川 修一, 杉本 浩造

野本 剛史, 浦野 俊一, 渡辺 決

京都第一赤十字病院泌尿器科 (部長: 平竹康祐)

岩元 規幸, 山崎 悟, 平竹 康祐

京都第二赤十字病院泌尿器科 (部長: 大江 宏)

前 川 幹 雄

CLINICAL RESULTS OF COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH CISPLATIN, VINBLASTINE AND BLEOMYCIN (PVB) FOR ADVANCED TESTICULAR CANCER: EVALUATION OF RISK CRITERIA

Kazuya MIKAMI, Shuichi NAKAGAWA, Kozo SUGIMOTO

Takeshi NOMOTO, Shun-ichi URANO and Hiroki WATANABE

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Noriyuki IWAMOTO, Satoru YAMAZAKI and Yasuhiro HIRATAKE

From the Department of Urology, Kyoto First Red Cross Hospital

Mikio MAEGAWA

From the Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

Between 1982 and 1991, 24 patients with advanced testicular germ cell tumor were treated by combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine and bleomycin (PVB). Based on short-term efficacy of the PVB regimen and long-term prognosis in our patients, we evaluated 4 risk criteria proposed by Indiana University, National Cancer Institute (NCI), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Clinical staging were IIA in 8 patients, IIB in 8, IIIA in 1, IIIB in 5 and IIIC in 2. Metastases included retroperitoneal lymph node in 20 cases (>5 cm in 10), lung in 6, bone and liver in each 1. Complete response (CR) was obtained in 12 (50%) patients and partial response (PR) in 9 (38%). According to the stage and metastatic site, CR was achieved in 75%, 38% and 38% of the stage IIA, IIB and III tumors, respectively, and in 60% and 50% of retroperitoneal and pulmonary metastases, respectively. However, neither CR nor PR was recognized for liver and bone metastases.

Prognosis was assessed with a mean followup period of 88.5 months. Although all 12 patients with CR were alive, 4 of the 9 with PR and all patients on whom the drug was ineffective died of cancer. Accuracy in predicting prognosis was 82%, 75%, 74%, and 63% using the MSKCC, Indiana, NCI and EORTC risk criteria, respectively.

(Acta Urol. Jpn. 43: 561-566, 1997)

Key words: Testicular cancer, PVB therapy, Prognostic factor

緒 言

進行性精巣腫瘍の治療成績は、その化学療法に cisplatin (CDDP) が導入されて以来大きく改善した。当教室では1982年以降、Einhorn らによって提唱さ

れた CDDP vinblastine (VBL) bleomycin (BLM) 併用療法 (以下、PVB 療法)^{1,2)} を初回化学療法として使用し、精巣腫瘍の治療を行ってきた³⁾。しかし PVB 療法を行っても治癒効果が得られず、予後の不良な症例が存在することはよく知られており、

予後を的確に予測することで、より多様化した治療を行おうとする試みが従来からなされている⁴⁻¹³⁾。

また、最近これら難治性精巣腫瘍に対して末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell autotransplantation, PBSCT) を併用した超大量化学療法が新しい治療法として試みられており¹⁴⁾、初診時から予後を予測できる因子を知っておくことはますます重要性を増している。PVB 療法導入後の進行性精巣腫瘍の治療成績を retrospective に検討し、その予後をどの程度予想しえたか各 criteria の比較を行ったので報告する。

対 象 と 方 法

1982年より1991年までの10年間に京都府立医科大学附属病院および関連病院泌尿器科において、病理組織学的に germ cell tumor と診断された83例のうち、PVB 療法を行った24例を対象とした。

初診時年齢は、17歳から59歳で、平均年齢は32.6歳であった。患側は、右が13例、左が10例、両側同時性が1例であった。stage IIA が8例、IIB が8例、IIIA が1例、IIIB が5例、IIIC が2例であった。このうち5例が、stage I からの再発であった。転移部位は、後腹膜リンパ節が最も多く20例で、うち長径5 cm 以上が10例、5 cm 未満が10例であった。つぎに多かったのは肺の6例で、単発が2例、多発が4例であった。肺転移の最大径は全例2 cm 以上であった。ほかに骨と肝への転移が1例ずつ存在した。

病理組織学的診断は、原発巣の所見をもとにした。Seminoma, non seminomatous germ cell tumor (以下, NSGCT) とともに12例ずつで、seminoma のうち typical seminoma は10例、anaplastic seminoma は2例であった。Stage I の seminoma 2例のうち、1例に対しては高位精巣摘除術後の追加治療として放射線療法を行っていた。

これら24例に対して、転移巣の治療として2から4コースの PVB 療法を行った。化学療法後の治療は教室の治療方針¹⁵⁾に従った。すなわち化学療法後 complete response (以下 CR) であった症例では経過

観察を、partial response (以下 PR) であった症例で腫瘍マーカーが正常化したものは原則として外科的に転移巣を摘出し、摘出標本中の腫瘍細胞の有無により化学療法を追加した。

検討は、転移巣に対する初回治療として行った PVB 療法の治療成績および予後に関して行った。予後について、Indiana University (Indiana)⁴⁾、National Cancer Institute (NCI)^{5,6)}、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)^{7,8)} および European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)^{8,9)} の4つの施設が提唱する criteria から予測される予後と比較した。なお EORTC の risk criteria は、最近では多変量解析に基づく基準¹⁰⁾が示されているが、本検討では旧来のものを使用した。また臨床病期および病理組織学的診断は、精巣腫瘍取扱い規約¹⁶⁾に従った。予後は、1994年3月末日の時点で調査した。観察期間は最短51カ月で、平均88.5±33.8 (±標準偏差) カ月であった。実測生存率は Kaplan-Meier 法にて算出した。なお観察期間中に対側精巣に異時性発生をきたした症例が2例存在したが、検討からは除外した。

結 果

24例の近接治療効果は、CR が12例 (50.0%)、PR が9例 (37.5%) で、両者を合わせた奏効率は87.5%であった (Table 1)。臨床病期別では、stage

Table 1. Efficacy of PVB therapy for advanced testicular cancer according to clinical stage

Stage (No. of Pts.)*	近接治療効果 (%)		
	CR	PR	NC/PD
Total (24)	12 (50.0)	9 (37.5)	3 (12.5)
IIA (8)	6 (75.0)	2 (25.0)	—
IIB (8)	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (12.5)
IIIA (1)	—	—	1 (100)
IIIB (5)	3 (60.0)	2 (40.0)	—
IIIC (2)	—	1 (50.0)	1 (50.0)

* No. of Pts.: Number of patients

Table 2. Efficacy of PVB therapy according to the site of metastatic tumors

部位 (No. of Pts.)*		近接治療効果 (%)		
		CR	PR	NC/PD
後腹膜リンパ節 (20)	5 cm 未満 (10)	8 (80.0)	2 (20.0)	—
	5 cm 以上 (10)	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)
肺 (6)	単発性 (2)	1 (50.0)	1 (50.0)	—
	多発性 (4)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
肝 (1)		—	—	1 (100)
骨 (1)		—	—	1 (100)

* No. of Pts.: Number of patients

IIA で CR が 6 例 (75.0%), PR が 2 例 (25.0%) と, 全例に奏効した. 以下 stage IIB で CR が 3 例 (37.5%), PR が 4 例 (50.0%), 奏効率が 87.5%, stage III で CR が 3 例 (37.5%), PR が 3 例 (37.5%), 奏効率が 75.0% であった.

部位別治療効果は, 5 cm 未満の後腹膜リンパ節では CR が 8 例 (80.0%), PR が 2 例 (20.0%) で奏効率が 100% であったのに対して, 5 cm 以上の後腹膜リンパ節では CR が 4 例 (40.0%), PR が 4 例 (40.0%) で奏効率は 80.0% であった. 肺の単発 2 例では CR PR とともに 1 例ずつで, 奏効率が 100% であったが, 多発では CR が 2 例 (50.0%), PR が 1 例 (25.0%) で, 奏効率が 75.0% であった. 骨や肝には奏効しなかった (Table 2).

Indiana EORTC NCI MSKCC の四つの criteria によって, 予後をどの程度予測し得たかを評価した. Indiana の基準では advanced と評価された症例を, また NCI EORTC MSKCC の基準ではおのおの poor risk と評価された症例を予後不良の症例とした. また NCI では骨転移に対する規定がないため, MSKCC では骨 肝転移に対する規定がないため, 該当する症例を除外し, おおの 23 例 22 例を対象とした (Table 3). 各 risk criteria において, 近接治療効果中の奏効率を good risk と poor risk で比較すると, Indiana で 90.0% 75.0%, NCI で 94.5% 60.0%, MSKCC で 95.0% 50.0%, EORTC で 100% 80.0% という結果であった.

予後については 24 例中 8 例 (33.3%) に癌死を認めた. stage IIA は全例生存しているが, stage IIB のうち 4 例 (50.0%), stage III のうち 4 例 (50.0%) が癌死した. 治療効果別では, CR であった 12 例は全例再発なく生存中であるが, PR であった 9 例中 5 例 (55.6%) および NC であった 3 例全例が癌死した. なお 5 年実測生存率は, 71% であった. おおのの criteria から予測された予後不良症例と実際の癌死症

例を比較して算出した sensitivity specificity accuracy は, Indiana で 37.5% 93.8% 75.0%, NCI で 42.9% 87.5% 73.9%, MSKCC で 33.3% 100% 81.8%, EORTC で 87.5% 50.0% 62.5% であった (Table 3). Indiana NCI MSKCC の各 criteria では, specificity および accuracy は高いが, sensitivity は低かった. 逆に, EORTC の criteria では, specificity および accuracy は低い, sensitivity は高かった.

考 察

進行性精巣腫瘍の治療成績は, CDDP の登場以降飛躍的に向上し, 現在では化学療法を中心とした集学的治療によって治癒が期待できる癌のひとつと考えられている. 進行性精巣腫瘍に対しては, 原発巣である精巣に対して高位精巣摘除術をまず行い, その病理組織学的所見に応じて化学療法や放射線照射の中から適切な方法を選択するという治療戦略が確立されている. 初回化学療法では, 特に Einhorn の PVB 療法が広く普及しているが, 最近では後に提唱された BLM etoposide (VP-16) CDDP 併用療法 (以下, BEP 療法)¹⁷⁾ が, 副作用も少なく良好な治療成績をおさめている. しかし PVB 療法などの初回化学療法後も治癒しなかった症例は, その後の salvage chemotherapy に対する反応も悪く¹⁸⁾, 癌死の転帰をたどることもしばしばである.

Einhorn は PVB 療法の治療成績について, CR が約 70%, PR を含めた奏効率が 100% と報告している. しかし本邦で報告されている治療成績^{3,19,20)} はそれより低く, CR は 22~51%, 奏効率は 67~91% と報告されている. 自験例では, CR は 50.0%, 奏効率は 87.5% と, 他の施設と大差ない成績であった.

ところが良好な奏効率と比較して, 生存率の報告は 10 年の観察期間で 272 例中 202 例 (74%) と低い²⁾ 本検討でも 5 年実測生存率は 71% と低い結果になってお

Table 3. Comparison among each criterion from Indiana University (Indiana), National Cancer Institute (NCI), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Risk criteria (No. of Pts.)*	Good/poor (No. of Pts.)	近接治療効果			予後 癌死 (%)	Risk criteria による予後予測の評価		
		CR (%)	PR (%)	NC/PD (%)		Sensitivity	Specificity	Accuracy
Indiana (24)	Good (20)	11 (55.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	37.5%	93.8%	75.0%
	Poor (4)	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (75.0)			
NCI (23)	Good (18)	10 (55.6)	7 (38.9)	1 (5.5)	4 (22.2)	42.9%	87.5%	73.9%
	Poor (5)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (60.0)			
MSKCC (22)	Good (20)	12 (60.0)	7 (35.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	33.3%	100 %	81.8%
	Poor (2)	0 (0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)			
EORTC (24)	Good (9)	6 (66.7)	3 (33.3)	0 (0)	1 (11.1)	87.5%	50.0%	62.5%
	Poor (15)	6 (40.0)	6 (40.0)	3 (20.0)	7 (46.7)			

* No. of Pts. : Number of patients

り、癌死が30%近くを占めるという成績には再考の余地があるものと考えられた。こうした中で、近年PBSCT 併用超大量化学療法などが出現し、従来から行われてきた治療開始時での予後不良因子の検討はさらに重要な意味を持つようになってきている。

予後不良因子の検討は今回検討を行ったもの以外にも、The Medical Research Council Working Party on Testicular Tumours など^{11,12)} において以前から行われている。また最近では、新たな予後因子として第12番染色体短腕の異常など²⁵⁾ も指摘されている。今回評価した4つの criteria は最も一般的なものであるが、その基準にはおのおの特徴を有している。まずIndiana では、主として腫瘍の広がりや量が重視され、腫瘍マーカーがほとんど関係しない。また肺以外の肝転移・脳転移・骨転移を poor risk として別に分けている。NCI も腫瘍の量を重視し、肝転移・脳転移をあげている点がIndiana に近いが、別に extra-gonadal をあげている点 腫瘍マーカーが加味されている点・骨転移が含まれていない点が異なっている。最も単純化された criteria は、独立した5項目のどれかに該当すれば poor risk であるとする EORTC である。その項目は後腹膜リンパ節と肺転移の大きさ、腫瘍マーカー、肝転移・脳転移・骨転移の有無である。MSKCC の criteria で特徴的なのは、病理組織学的要素を考慮している点で、seminoma は腫瘍の進展に関わらずすべて good risk としている。NSGCT についてのみ、おもに腫瘍マーカーを中心として probability of CR を算定して risk を判定する方式を取っている。ほぼ腫瘍マーカーのみで判定する点は、Indiana と正対する criteria といえる。Indiana NCI EORTC はおのおの腫瘍の量から判定する基準を持っているが、例えば後腹膜リンパ節ではIndiana が触知することを、NCI では腫瘍径が10 cm を越えることを条件にしているのに対して、EORTC では腫瘍径が5 cm を越えることを条件にしており、EORTC でより腫瘍の量の少ない症例を poor risk とする条件となっている。またその条件の中に腫瘍マーカーを含んでいる criteria では、施設間における腫瘍マーカーの基準値の違いなどで単純な比較は困難とされている。この傾向は、腫瘍マーカーがより大きな役割を占める MSKCC の criteria で特に顕著であると考えられる。

本検討における近接治療効果や5年実測生存率は、他の報告のそれから考えても特に劣る成績ではない。その中で近接治療効果の臨床病期別評価では、治療成績は臨床病期を比較的良好に反映していた。すなわち臨床病期が進むにつれて近接治療効果は悪化した。また近接治療効果は予後に直接影響を与えており、CR の全例が生存中であるのに対して、NC あるいは PD

では全例が癌死していた。腫瘍の部位別治療効果では、治療成績は後腹膜リンパ節、肺、その他の部位という順に優れており、症例は少ないものの肝や骨への転移に対して PVB 療法は無効であった。また同じ部位の腫瘍では、リンパ節転移の腫瘍径が大きくなると治療成績が悪化していた。しかし肺転移では、全例が最大径2 cm 以上の転移であったためか、単発例と多発例での治療成績に大きな差を認めなかった。こうした知見は腫瘍量の増大に伴い治療に困難を伴うという指摘⁴⁾ に一致しており、また精巣腫瘍取扱規約に準じた病期分類が治療効果や予後の予測という面で実情をよく反映しているとする報告²¹⁾ とも、一致した結果であった。

4つの施設から提唱されている criteria で good risk と poor risk 間の近接治療効果を比較したところ、各 criteria 間で大きな差を認めなかった。近接治療効果を比較的良好に予想していたのは MSKCC であったが、それでも poor risk とした症例のうち1例(50.0%)がPDとなったに過ぎなかった。予後との比較では、EORTC を除く3つの criteria の sensitivity はおのおの50%前後と低いが、specificity は100%近い値をとっており、おのおの特徴的な criteria ではあるが、その予想はほぼ同程度であった。また、実際にはこれらの criteria を満たさなくても予後が不良であった症例がしばしば認められた。逆に EORTC の criteria では sensitivity が87.5%と高く、specificity が50.0%と低い結果であった。EORTC の criteria は、予想されたとおり他の3つの criteria と比較して、より広い範囲の症例を poor risk と判定していた。Accuracy では、MSKCC NCI Indiana EORTC の順であった。EORTC の criteria が60.0%と最も低い値を示したが、他の criteria では80.0~87.5%と大きな差を認めなかった。過去に行われた同様の検討では、Bajorin ら⁸⁾ は、NSGCT 118例での比較で MSKCC, Indiana, NCI, EORTC の順で、中村ら¹³⁾ は12例の進行性胚細胞腫瘍での比較で Indiana, NCI, MSKCC, EORTC の順で予知率 (accuracy) が優れていると報告している。前3者の順はおのおの異なった結果となったが、いずれの検討でも EORTC の accuracy は最も低かった。これは EORTC が poor risk の基準をより広く採っていたことが反映しているためと考えられた。

進行性精巣腫瘍の治療はその成績の向上を図るべく、化学療法における治療強度を示す dose-intensity^{23,25)} の概念の導入や、より high dose の化学療法の導入が進んでおり、さらに dose intensity の高い治療として自家骨髄移植術²⁶⁻²⁹⁾ や PBSCT を併用した超大量化学療法¹⁴⁾ が登場している。当教室でも1991年以降、難治性精巣腫瘍に対してあらかじめ VP-16

大量化学療法や BEP 療法を行って PBSC を採取し、初回治療に対する反応の悪い症例には PBSCT を併用した超大量化学療法¹⁴⁾を行う計画的な治療戦略をとっている。化学療法を行った後では PBSC の採取は困難なため、PBSC を採取する症例を選択する際の基準として、従来は EORTC の criteria を用いてきた。本検討では、この criteria が accuracy の点では最も不良であるが、sensitivity が高く、poor risk の症例をよりもれなく拾うことができる点で、PBSCT などを含んだ治療戦略の中では優れた点を有することがわかった。しかし BEP 療法の導入などにより初回治療の成績も上がっており、今後報告される PBSCT 併用超大量化学療法の結果とあわせて、治療方針に見合った risk criteria を選択することが重要であり、そうした risk criteria を決定することが今後の課題であると考えられた。

結 語

PVB 療法の治療成績は CR 50.0%を含む奏効率 87.5%と、他施設とはほぼ同様の成績であった。また、Indiana EORTC NCI MSKCC の4つの criteria を比較すると、accuracy では MSKCC が最も優れていたが、sensitivity では EORTC が最も優れていた。

本論文の要旨は、第44回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。

文 献

- 1) Einhorn LH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* **41**: 3275-3280, 1981
- 2) Einhorn LH and Donahue JP: Cisdiamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* **87**: 293-298, 1977
- 3) 中尾昌宏, 中川修一, 豊田和明, ほか: 進行性辜丸腫瘍に対する PVB 療法の臨床的検討. 泌尿紀要 **35**: 1871-1875, 1989
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Ozols RF, Deisseroth AB, Javadpour N, et al.: Treatment of poor prognostic nonseminomatous testicular cancer with a high-dose platinum combination chemotherapy regimen. *Cancer* **51**: 1803-1807, 1983
- 10) Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al.: The role of ifomide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory testicular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **18** (Suppl 2): 45-50, 1986
- 11) The Medical Research Council Working Party on Testicular Tumours: The prognostic factors in advanced nonseminomatous germ-cell tumors: results of a multicentre study. *Lancet* **I**: 8-12, 1985
- 12) Vogelzang NJ: Prognostic factors in metastatic testicular cancer. *Int J Androl* **10**: 225-237, 1987
- 13) 中村英二郎, 金子嘉志, 武縄 淳, ほか: 進行性胚細胞腫瘍に対する Risk Criteria の検討. 泌尿紀要 **38**: 913-918, 1992
- 14) 中川修一: 精巣腫瘍. 末梢血幹細胞移植基礎から臨床まで. 藺田精昭編. pp. 140-144, 南江堂, 東京, 1995
- 15) 渡辺 決, 中川修一, 大江 宏, ほか: 泌尿器科腫瘍. 医と薬学 **23**: 671-679, 1990
- 16) 精巣腫瘍取扱い規約, 日本泌尿器科学会 病理学会編, 第2版, 金原出版, 東京, 1997
- 17) 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
- 18) Motzer RJ, Geller NL, Tan CCY, et al.: Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. *Cancer* **62**: 1305-1310, 1991
- 19) 古武敏彦: 辜丸腫瘍の治療における問題点. 辜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
- 20) 村瀬達夫, 高士宗久, 傍島 健, ほか: PVB 療法による進行辜丸腫瘍の治療成績. 泌尿紀要 **33**: 47-50, 1987
- 21) Kawakita M, Terachi T, Hida S, et al.: Survival and prognostic factors associated with metastatic nonseminomatous testicular and extragonadal germ cell tumors. *Int J Urol* **1**: 172-176, 1994
- 22) 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
- 23) Bonadonna G and Valagussa P: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* **304**: 10-15, 1981

- 24) Hryniuk WM, Figueredo A and Goodyear M: Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Semin Oncol* **14**: 3-11, 1987
- 25) 岡村菊夫, 佐藤正文, 青田泰博, ほか: 進行性精巢非セミノーマ胚細胞腫瘍に対する治療成績; Indiana University Classification に基づいて. *日泌尿会誌* **85**: 321-327, 1994
- 26) Motzler RJ and Bosl GJ: High-dose chemotherapy for resistant germ cell tumors: recent advances and future directions. *J Natl Cancer Inst* **84**: 1703-1709, 1992
- 27) 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 prognostic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* **6**: 1031-1040, 1988
- 28) Blijham G, Spitzer G, Litham J, et al.: The treatment of advanced testicular carcinoma with high dose chemotherapy and autologous marrow support. *Eur J Cancer* **17**: 443-451, 1981
- 29) 石井弘之, 長 雄一, 岡野達弥, ほか: 進行性胚細胞腫瘍に対する自家骨髄移植併用の大量化学療法—6症例の経験—. *日泌尿会誌* **81**: 1473-1479, 1990

(Received on March 25, 1996)
(Accepted on May 30, 1997)