

進行性精巣腫瘍に対する Salvage 化学療法

中村 晃和, 三木 恒治

京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学

SALVAGE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED TESTICULAR CANCER

Terukazu NAKAMURA and Tsuneharu MIKI

The Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

In general, 80% of advanced germ cell tumors (GCTs) with metastasis can be cured, since clinical treatment guidelines for testicular cancer has been established after the International Germ Cell Cancer Collaborative Group announcement in 1997. Of those with advanced GCTs, 20-30% of the cases are defined as 'difficult-to-treat' GCTs. In particular, inadequate induction chemotherapy might result in "refractory" or "resistant" GCTs. In such cases, salvage chemotherapy will be required. Long-term survival can be guaranteed in 30% of the cases treated by conventional VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) or VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) therapy. Previously, high-dose chemotherapy (HDCT) was attempted to gain better results as induction therapy, but has not been shown to be superior to conventional chemotherapy. Furthermore a randomized control trial failed to show the superiority of HDCT as an induction therapy. Therefore, new drugs such as paclitaxel, gemcitabine and irinotecan have been used as salvage chemotherapy. Especially, TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) therapy has become a new treatment option as first salvage chemotherapy in patients with favorable features such as testis primary and first relapse after complete remission. Regarding gemcitabine or irinotecan, some regimens have been reported in combination with oxaliplatin or paclitaxel. These studies were performed using multi-regimen chemotherapy, so the efficacy was limited. According to the Japanese guidelines for testicular cancer TIP therapy is recommendation grade B and gemcitabine-containing therapy is grade C. Currently, it is very difficult to conduct a randomized control trial on a large scale in a salvage setting. It is necessary to accumulate a number of cases with advanced GCTs in high-volume centers.

(Hinyokika Kiyo 58 : 721-725, 2012)

Key words : Testicular cancer, Salvage chemotherapy日本泌尿器科学会精巣腫瘍
診療ガイドライン¹⁾の構成

本ガイドラインでは、日常診療において必要と思われるクリニカルクエスト (CQ) を作成し、疫学、診断、治療の各分野で計32項目の CQ を設定した。各 CQ に対して、それに対するクリニカルアンサー (推奨と解説) という形式で、エビデンスに基づいたクリニカルアンサーが記載されている。

アルゴリズム

本ガイドラインは、章分けを行っていないが、疫学・診断・治療・経過観察・精子保存の問題まで、幅広くカバーされた内容となっている。ガイドライン冒頭で、「精巣腫瘍診療基本アルゴリズム」 (Fig. 1) および「進行性・難治性精巣腫瘍治療アルゴリズム」 (Fig. 2) を示すことによって、精巣腫瘍診療の大きな流れ、戦略を把握することが可能となっている。以下に救済化学療法に関する記述および EAU ガイドライン (2011年版) でのアップデート、当院での経験につ

いて報告する。

進行性精巣腫瘍、救済化学療法 (Fig. 3)

精巣腫瘍の約30%の症例は、転移を有する進行性精巣腫瘍として認められるが、シスプラチンの導入以降、たとえ転移を認めても抗がん剤による化学療法が著効し、転移のある症例の約80%を治癒に導くことができるようになった。特に1997年に IGCCC²⁾ が発表されて以来、転移を有する精巣腫瘍の治療指針がある程度整えられたといえる。しかしながら、導入化学療法である BEP 療法が適切に行われなかった場合や導入化学療法に抵抗性を示す場合、非常に治療に難渋する場合があるのも事実である。この場合、救済化学療法が必要になるが、以前から行われていた VIP (エトポシド、イホスファミド、シスプラチン) 療法や VeIP (ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン) 療法では満足のいく成績が得られず³⁻⁵⁾ (Table 1)、大量化学療法が試みられたが明らかな優位性は証明されていない⁶⁻⁹⁾。新規抗がん剤として、パクリタキセルやゲムシタビン、イリノテカンといった薬剤が

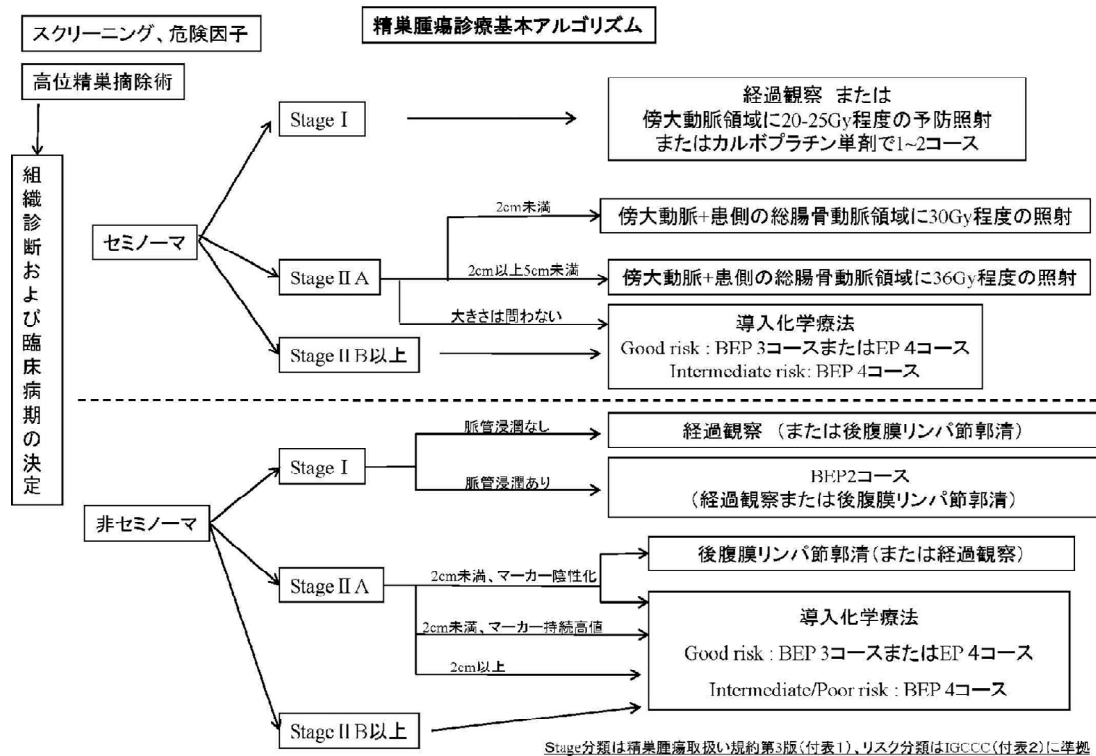
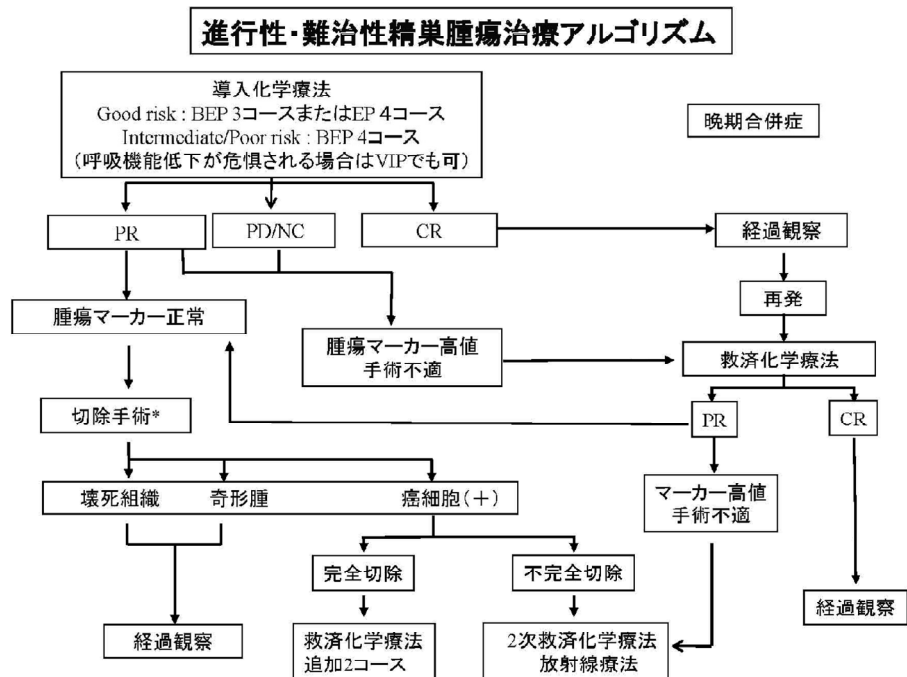


Fig. 1. 精巣腫瘍診療基本アルゴリズム



*セミノーマと非セミノーマでは判断が異なる。本文参照のこと CR:完全奏効 PR:部分奏効 NC:不変 PD:進行

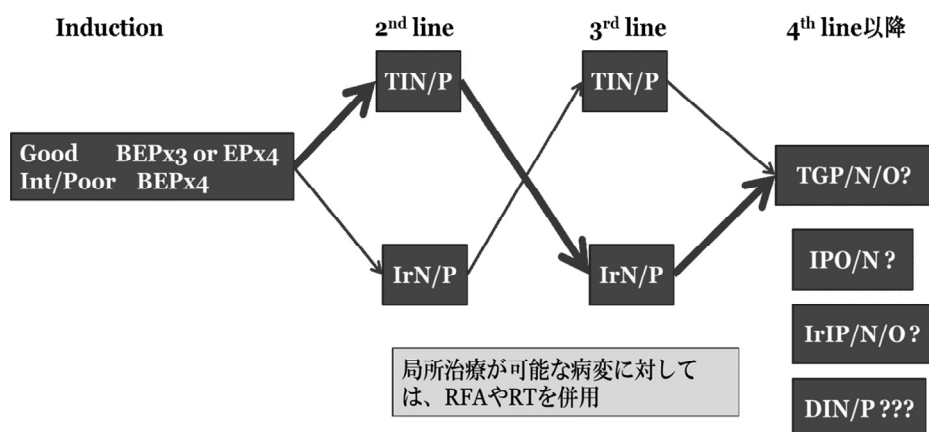
Fig. 2. 進行性・難治性精巣腫瘍治療アルゴリズム

使用され、特にパクリタキセルを含む治療の有効性が明らかになりつつある¹⁰⁻¹⁷⁾ (Table 2)。また、化学療法後の残存腫瘍に対する方針も非常に重要であり、現状では可能であれば後腹膜リンパ節郭清などにより残存腫瘍はすべて摘除することが望ましいと考えられる。摘出腫瘍に残存癌を認める場合は、補助化学療法

が考慮される。

EAU ガイドライン~重要なアップデート

EAU, NCCN, 日本泌尿器科学会と各団体からガイドラインが報告されているが、昨年 EAU ガイドライン2011年版に重要なアップデートがなされた。救済



BEP: ブレオマイシン, エトポシド, シスプラチン
 TIN: パクリタキセル, イホスファミド, ネダプラチン
 IrN: イリノテカン, ネダプラチン
 TGP/N: パクリタキセル, ゲムシタビン, シスプラチン/ネダプラチン
 IPO: イリノテカン, パクリタキセル, オキサリプラチン
 IrIP/N: イリノテカン, イホスファミド, シスプラチン/ネダプラチン
 DIN/P: ドセタキセル, イホスファミド, シスプラチン/ネダプラチン

Fig. 3. 進行性精巣腫瘍 salvage 化学療法～京都府立医大方針～

Table 1. 従来の救済化学療法

	レジメン	症例数	施行時期	CR 率 (%)	NED (%)
Farhat ³⁾	VIP/VeIP	54	2nd line	44	30
McCaffrey ⁴⁾	VIP/VeIP	56	2nd line	36	34
Loehrer ⁵⁾	VeIP	135	2nd line	50	24

化学療法開始時における IGCC 分類, すなわち IGCCC at salvage が報告された¹⁸⁾. 導入化学療法時の IGCCC の概念を救済化学療法にも応用した内容となっている. 1,435例の予後予測因子を解析し, スコア化することで5群に分類している (Table 3, 4). 5群間で無再発生存率に有意差を認めた.

当院での救済化学療法

当院での救済化学療法の方針を Fig. 3 に示す. 導入化学療法後 2nd line としては, TIN (パクリタキセ

ル, イホスファミド, ネダプラチン) 療法またはイリノテカン/ネダプラチン療法を行っている. 現在では TIN 療法を主に行っており, 3rd line が必要になった場合は, 2nd line で使用しなかったレジメンを行っている. 4th line 以降が必要になった症例に対しては, ゲムシタビンを用いて TGN/P 療法を行うことが多い. 治療成績としては, TIN 療法施行例65例では観察期間中央値34カ月の時点で全生存率約60%, イリノテカン併用療法では2年生存率約61%であった.

結 語

救済化学療法については, 無作為比較試験が行いにくいいため, エビデンスレベルの高い推奨がないことが最大の課題である. 2010年に IGCCC at salvage が報告され, 今後の臨床研究に取り入れられる可能性があり注目してゆきたい.

2009年に精巣腫瘍に関する本邦のガイドラインが発

Table 2. 新規抗がん剤による救済化学療法

報告者	レジメン	症例数	施行時期	奏効率 (%)	CR (%)	NED (%)
Motzer ¹⁰⁾	TIP	30	2nd line, CR 後の first relapse	80	77	73
Mead ¹¹⁾	TIP	43	2nd line	60	19	2y-OS : 65
Kollmannsberger ¹²⁾	GO	35	2nd line 以降	46	9	11
Nicolai ¹³⁾	TPG	22	3rd line 以降	36.4	0	18.2
Shiraishi ¹⁴⁾	TGN	15	3rd line 以降	47	0	—
Miki ¹⁵⁾	IrN/IrP	18	2nd line 以降	50	11	50
Pectasides ¹⁶⁾	IrO	18	3rd line	40	17	17
Shamash ¹⁷⁾	IPO	28	3rd line	71	18	29

Table 3. IGCCCG-2 (Lorch-Beyer) score construction

Points Variables	-1	0	1	2	3
Histology	Seminoma	Non-seminoma			
Primary site		Gonadal	Retroperitoneal		Mediastinal
Response		CR/PRm-	PRm + /SD	PD	
PFI		> 3 months	3 months		
AFP salvage		Normal	<1,000	1,000	
HCG salvage		<1,000	1,000		
LBB		No	Yes		

AFP = alpha-fetoprotein ; hCG = human chorionic gonadotropin ; IGCCCG = International Germ Cell Cancer Collaborative Group ; LBB = liver, bone, brain metastasis ; PFI = platinum-free interval.

Table 4. PFS and OS estimates for all patients according to IGCCCG-2 prognostic score

	N	%	HR	2y-PFS	3y-OS
Score (N = 1,435)					
Very low (-1)	76	5.30	1	75.1	77.0
Low (0)	257	17.9	2.07	52.6	69.0
Intermediate (1)	646	45.0	2.88	42.8	57.3
High (2)	351	24.5	4.81	26.4	31.7
Very high (3)	105	7.3	8.95	11.5	14.7
Missing	159				

IGCCCG = International Germ Cell Cancer Collaborative Group ; OS = overall survival ; PSF = progression-free survival.

刊されて早3年がたとうとしており、改定の時期が近くなっている。救済化学療法のみではなく、経過観察や残存腫瘍の切除などを含めいくつかのアップデートが報告されており、十分に吟味のうえさらに良いガイドラインとなることを期待したい。

文 献

- 1) 精巣腫瘍診療ガイドライン，日本泌尿器科学会編，金原出版，2009
- 2) International Germ Cell Cancer 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
- 3) Farhat F, Culine S, Théodore C, et al. : Cisplatin and ifosfamide with either vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients : the Institut Gustave Roussy experience. *Cancer* **77** : 1193-1197, 1996
- 4) 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
- 5) Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al. : Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* **16** : 2500-2504, 1998
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. : Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG-FNCLCC), France ; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) : 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
- 9) Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. : German Testicular Cancer Study Group : single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors : a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **25** : 2778-2784, 2007
- 10) 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
- 11) Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. : MRC Testicular Tumour Working Party : a phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer : a medical research council trial. *Br J Cancer* **93** : 178-184, 2005
- 12) Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. : Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer : a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **22** : 108-114, 2004
- 13) Nicolai N, Necchi A, Gianni L, et al. : Long-term

- results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int* **104**: 340-346, 2009
- 14) Shiraishi T, Nakamura T, Mikami K, et al.: Salvage chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine plus nedaplatin (TGN) as part of multidisciplinary therapy in patients with heavily pretreated cisplatin-refractory germ cell tumors. *Int J Clin Oncol* **14**: 436-441, 2009
- 15) Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al.: Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* **95**: 1879-1885, 2002
- 16) Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al.: Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients: a phase II study. *Eur Urol* **46**: 216-221, 2004
- 17) Shamash J, Powles T, Mutsvangwa K, et al.: A phase II study using a topoisomerase I-based approach in patients with multiply relapsed germ-cell tumours. *Ann Oncol* **18**: 925-930, 2007
- 18) The International Prognostic Factors Study Group: Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* **28**: 4906-4911, 2010

(Received on July 19, 2012)
(Accepted on September 6, 2012)