

難治性精巣癌の化学療法：最適な救済化学療法を求めて

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

SALVAGE CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH GERM CELL CANCER

Hideaki MIYAKE and Masato FUJISAWA

The Division of Urology, Kobe University Graduate School of Medicine

Bleomycin, etoposide and platinum (BEP) therapy is used on patients with metastatic germ cell cancer but approximately 20–30% of these patients fail to achieve a durable complete response following the administration of BEP therapy. For such patients, salvage chemotherapy is subsequently considered. Although either VIP or VeIP therapy had been tended to be selected as salvage chemotherapy, recent studies have suggested two novel strategies as an alternative to conventional regimen for salvage chemotherapy. One is high-dose chemotherapy, while the other is the use of a regimen containing newly developed chemotherapeutic agents. In this study, we summarize the current status of therapeutic strategy for patients with metastatic germ cell cancer refractory to BEP therapy, and then present the experience with salvage chemotherapy at our institution.

(Hinyokika Kyo 57 : 167-171, 2011)

Key words : Germ cell cancer, Salvage chemotherapy, Induction chemotherapy

緒 言

Cisplatin (CDDP) を中心とした多剤併用化学療法の開発に伴い、転移を有する胚細胞癌の治療成績は飛躍的に向上した。特に bleomycin (BLM), etoposide (ETP) および CDDP からなる BEP 療法の導入化学療法としての有用性は確立された感があり、本邦においても広く普及している¹⁾。しかし、BEP 療法を施行しても約20～30%の症例に長期寛解を得ることが出来ず、難治性胚細胞癌として救済化学療法が施行されることになる²⁾。本稿では、難治性胚細胞癌に対する救済化学療法の現況を要約し、次いで神戸大学における救済化学療法の経験を提示し、その臨床成績を解説することで、難治性胚細胞癌に対する最適な救済化学療法の確立に向けた問題点を考察する。

救済化学療法の定義とレジメ

転移性胚細胞癌に対し、高位精巣摘除術後に施行される化学療法を導入化学療法と称し、今日では3～4コースの BEP 療法が選択されることが多い。一方、導入化学療法にて一旦完全寛解した後の再発症例や、導入化学療法にて完全寛解に至らなかった症例などの難治性症例に対して施行する化学療法を救済化学療法と定義する。また、この他に導入化学療法を完遂する前に、腫瘍マーカー値が減衰不良である症例に対し、難治が予想されるとみなし救済化学療法と同じレジメで強力な化学療法を早期に施行するという試みも一部で行われており³⁾、後述するがわれわれもこの方針を

基本的に採用している。

また、救済化学療法としては、従来より ETP, ifosfamide (IFM) および CDDP から成る VIP 療法あるいは vinblastine (VBL), IFM および CDDP から成る VeIP 療法が頻用されてきた⁴⁻⁶⁾。しかし、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。

大量化学療法

近年、抗癌剤を高用量で投与し抗腫瘍効果の増強を図る大量化学療法 (HDCT: high-dose chemotherapy) の有用性が転移性胚細胞癌において検討されてきた。大量化学療法のレジメンとしては、carboplatin (CBCDA) および ETP を含むものが多く、骨髄支援療法として末梢血幹細胞移植の併用は必須である⁷⁾。救済化学療法としての大量化学療法の最近の成績は、長期寛解率は約30～65%、治療関連死は約0～10%と報告ごとにばらつきの多いものであった (Table 1)⁸⁻¹¹⁾。また、上記の報告はすべて後ろ向き研究の結果に基づくものであるが、2005年に救済化学療法としての大量化学療法の意義を検討した第Ⅲ相臨床試験の結果が報告された¹²⁾。それによると、導入化学療法により CR あるいは PR と診断された後に再発を来した263例を、VIP あるいは VeIP 療法4コースと VIP あるいは VeIP 療法3コース+HDCT 1コースの2群に割り付けた結果、両群間の奏効率、無病生存率および全生存率いずれにも有意差を認めなかった。本試験では大量

Table 1. Outcomes of high-dose chemotherapy performed as salvage chemotherapy

報告者	発表年	症例数	レジメ	長期寛解率 (%)	治療関連死 (%)
Rodenhuis ⁸⁾	1999	35	CTC	65	3
Bhatia ¹⁰⁾	2000	65	CE	57	0
Rosti ¹¹⁾	2002	84	CE	33	12
Vaena ⁸⁾	2003	80	CE or ICE	32	—

CTC, CBCDA + thiotepa + cyclophosphamide; CE, CBCDA + ETP; ICE, IFM + CBCDA + ETP.

Table 2. Outcomes of high-dose chemotherapy performed as induction chemotherapy

報告者	発表年	症例数	レジメ	長期寛解率 (%)	治療関連死 (%)
Motzer ¹³⁾	1997	14	CEC	43	0
Bokemeyer ¹⁴⁾	1999	147	HDVIP	72	4
Decatris ¹⁵⁾	2000	20	CEC	60	0
Schmoll ¹⁶⁾	2003	221	HDVIP	73	4

CEC, CBCDA + ETP + cyclophosphamide; HDVIP, high-dose ETP + IFM + CDDP.

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、現時点では救済化学療法としての大量化学療法に関する最もエビデンスレベルの高い報告である。

また、HDCTを救済化学療法としてのみでなく、導入化学療法としても施行する試みが行われてきた (Table 2)¹³⁻¹⁶⁾。これらは、いずれも数コースの通常用量の導入化学療法に引き続いてHDCTを導入しており、これらの治療成績は従来のBEPあるいはVIP療法に比し良好なものであった。しかし、2007年に中あるいは高リスク精巣胚細胞癌219例を、BEP 4療法コースあるいはBEP療法2コース+HDCT 2コースに割り付けた第Ⅲ相臨床試験の成績が報告され、両群間に無病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された¹⁷⁾。

新規抗癌剤を用いた化学療法

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が、転移性胚細胞癌に対する救済化学療法として用いられ注目を集めている¹⁸⁾。また、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 誘導体も、CDDP 抵抗性の難治性症例に導入されつつある¹⁸⁾。

しかし、新規抗癌剤単剤での効果は、決して満足出来るものではなく、新規抗癌剤を含む多剤併用療法によるさらなる治療成績の改善が模索されている。代表的なレジメンとしては、paclitaxel, IFM および CDDP を併用した TIP 療法, irinotecan および nedaplatin を併用した IrN 療法などが挙げられる (Table 3)¹⁹⁻²⁴⁾。TIP 療法に関しては、1997年に導入化学療法にて完全寛解を得た後に再発を来した30例に4コース施行したところ、80%に奏効し77%が長期寛解を得たと報告されている¹⁹⁾。この他にも paclitaxel を含むレジメは、救済化学療法として広く用いられており、特に上述のTIP療法は、VIP あるいは VeIP 療法に替わり胚細胞癌に対する救済化学療法の標準治療になりつつある。また、Ir をベースにした救済化学療法としては、本邦の Miki らが CDDP あるいは nedaplatin との併用療法の成績を2002年に報告している。それによると、20例の難治性胚細胞癌に対して同併用療法を施行し、奏効率および5年生存率が、それぞれ50および53%であった²³⁾。

Table 3. Outcomes of salvage chemotherapy using newly developed chemotherapeutic agents

報告者	発表年	症例数	レジメ	奏効率 (%)	長期寛解率 (%)
Motzer ¹⁹⁾	2000	30	TIP	80	73
Rick ²⁰⁾	2001	80	TIP	69	—
Mead ²¹⁾	2005	43	TIP	60	63
Hinton ²²⁾	2002	28	TG	22	7
Miki ²³⁾	2002	18	IrP or IrN	50	50
Pectasides ²⁴⁾	2004	18	IrO	40	17

TIP, paclitaxel + IFM + CDDP; TG, paclitaxel + gemcitabine; IrP, irinotecan + CDDP; IrN, irinotecan + nedaplatin; IrO, irinotecan + oxaliplatin.

以上の所見は救済化学療法としての新規抗癌剤の有用性を強く示唆するものではあるが、旧来の救済化学療法のレジメとの比較を意図した第Ⅲ相臨床試験は行われていない。このため、現段階で難治性胚細胞癌に対する有用性が高いエビデンスレベルで証明された新規抗癌剤を含むレジメは存在しない。

神戸大学における難治性胚細胞癌に対する治療指針

われわれは胚細胞癌の好発年齢などを考慮し、難治性症例には可能な限り強力な治療を施し、生命予後の改善を第一の目的とした治療指針を採用してきた。2005年までは、転移性胚細胞癌に対しては導入化学療法として BEP 療法を 2 コース施行し、その時点で腫瘍マーカーが正常化した症例には、引き続いて BEP 療法を 2 コース追加した。一方、BEP 療法 2 コース終了時点でのマーカー非正常化例に対しては、末梢血幹細胞移植併用 HDCT を導入した。しかし、導入化学療法および救済化学療法のいずれの第Ⅲ相臨床試験においても、HDCT による予後改善効果は見出せなかった事実^{12,17)}を重く受けとめ、HDCT を軸とした難治性胚細胞癌に対する治療指針を抜本的に改訂するに至った。

つまり、2007年からは International Germ Cell Consensus Classification (IGCC 分類)²⁵⁾に従い、good risk 症例には BEP 療法を 4 コース施行し、intermediate および poor risk 症例には、BEP 療法を 2 コース、引き続いて TIP 療法を 2 コース施行している。難治症例には、TIP 療法をさらに数コース追加し、それでも完全寛解に至らない場合は、IrN 療法を導入している。また、一旦完全寛解した後の再発症例には、VIP 療法を 2 コース、引き続いて TIP 療法を 2 コース施行している。また、たとえ α -fetoprotein であっても腫瘍マーカー陽性例に対する残存腫瘍切除術は安易に行わず、極力腫瘍マーカーの正常化に至るまで化学療法を継続するように努めるが、腫瘍マーカーの陰性化が得られれば徹底した残存腫瘍の外科切除を積極的に行っている。

神戸大学における難治性胚細胞癌に対する HDCT の治療成績

神戸大学医学部附属病院において1994～2006年までの間に転移を有する胚細胞癌50例に対して、末梢血幹細胞移植併用 HDCT を施行した。37例は2～3コースの BEP 療法後、腫瘍マーカーが正常化せず難治が予想されたため、13例は導入化学療法にて一旦完全寛解した後の再発に対し HDCT を導入した。また、HDCT のレジメとしては、2002年までは IFM, CBCDA および ETP から成る ICE 療法を、2003年以降は ICE

療法に paclitaxel を加えた T-ICE 療法を施行した²⁶⁾。

導入化学療法に引き続いて HDCT を施行した37例中、24例は腫瘍マーカーが正常化した。このうち2例は残存腫瘍を認めなかったが、腫瘍が残存した22例のうち3例は手術を拒否したが、残りの19例には残存腫瘍切除術を施行した。残存腫瘍切除術の結果、viable cancer cell negative, teratoma および viable cancer cell positive との診断を、それぞれ8, 9および2例に得た。経過観察期間中に、腫瘍マーカー正常化例および非正常化例のうち、それぞれ5例(20.8%)および8例(61.5%)が癌死した。また、上記37例の1, 3および5年癌特異的生存率は、それぞれ90.3, 70.3および67.3%であった。

救済化学療法として HDCT を施行した13例中、7例は腫瘍マーカーが正常化した。このうち1例は残存腫瘍を認めず、引き続いて残存腫瘍切除術を施行した6例中、viable cancer cell negative, teratoma および viable cancer cell positive との診断を、それぞれ4, 1および1例に得た。経過観察期間中に3例が癌死したが、いずれも腫瘍マーカー非正常化例であった。また、上記14例の1, 3および5年癌特異的生存率は、それぞれ92.3, 76.9および76.9%であった。

有害事象としては全例に grade 4 の重篤な骨髄抑制を認めたほか、嘔吐、下痢、発熱および肝機能障害などが比較的高頻度かつ重篤であった。しかし、HDCT 関連死は認めなかった。

神戸大学における難治性胚細胞癌に対する TIP 療法の治療成績

神戸大学医学部附属病院において2006年以降、転移を有する胚細胞癌18例に対して、TIP 療法を施行した。14例は IGCC 分類にて intermediate risk 以上あるいは2～3コースの BEP 療法後に腫瘍マーカーが正常化せず難治が予想されたため、4例は導入化学療法にて一旦完全寛解した後の再発に対し TIP 療法を導入した。

導入化学療法に引き続いて TIP 療法を施行した14例中、2例は現在 TIP 療法を継続中であり1例は脳転移巣からの出血により死亡したが、7例は腫瘍マーカーが正常化した。このうち3例は腫瘍が完全消退し、残存腫瘍切除術を施行した4例中、viable cancer cell negative および teratoma との診断を、それぞれ3および1例に得た。また、TIP 療法によって腫瘍マーカーが正常化しなかった4例には、引き続いて IrN 療法が導入され、1例は現在 IrN 療法を継続中であるが、3例の腫瘍マーカーはいずれも正常化し、その後全例に残存腫瘍切除術を施行し、viable cancer cell negative および teratoma との診断を、それぞれ2および1例に得た。

救済化学療法として TIP 療法を施行した 4 例中、1 例は癌死したが、3 例の腫瘍マーカーは正常化した。しかし、2 例に再発が認められ、いずれにも IrN 療法を施行中である。

TIP 療法に伴う重篤な有害事象としては、骨髄抑制が挙げられるが、HDCT と比較すると有意に軽微であった。事実、われわれは TIP 療法導入例にも全例末梢血幹細胞採取は行っているが、TIP 療法施行期間中に幹細胞移植を要した症例は皆無であった。また、骨髄抑制以外での grade 3 以上の重篤な有害事象は、1 例にのみ認めた。

最適な救済化学療法とは？

CDDP の導入により転移性胚細胞癌の予後は著しく改善されたが、現在でもなお治療に難渋する難治性症例は確実に存在する²⁾。本稿では、救済化学療法を中心に、難治性胚細胞癌に対する化学療法の近年の動向と、神戸大学におけるわれわれの治療成績を紹介した。現状でのコンセンサスとしては、救済化学療法として従来頻用された VIP あるいは VeIP 療法の抗腫瘍効果は不十分であり、HDCT あるいは新規抗癌剤を含むレジメの有用性が検証されていると要約出来る。しかし、HDCT に関しては導入および救済化学療法いずれにおいても、第Ⅲ相臨床試験での旧来のレジメとの比較において、予後の改善効果を認めなかった^{12,17)}。また、末梢血幹細胞移植などの濃密なケアを要し、それでも重篤な有害事象を高頻度に伴うことは周知の事実である。一方、新規抗癌剤を含むレジメとしては、TIP 療法をその代表としていくつかのレジメが注目を浴びているが、いまだ高いエビデンスレベルでその有用性が証明されたものはない¹⁸⁾。

神戸大学の成績もおおむね上記のコンセンサスに合致する。つまり、HDCT および TIP 療法のいずれも旧来のレジメとほぼ同等かやや優れた抗腫瘍効果を有し、この両者間における成績にも顕著な差は存在しなかった。しかし、治療に関連した有害事象としては HDCT に伴うものの方が TIP 療法より、明らかに高頻度かつ重篤であった。以上を総合的に判断すると、今後も欧米での大規模臨床試験の動向に注意を払う必要があるが、救済化学療法を含む難治性胚細胞癌に対する化学療法としては、新規抗癌剤を含んだ TIP 療法などのレジメが現状では最適な選択であろうと思われる。

文 献

- 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
- Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al.: Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* **299**: 672-684, 2008
- Ishioka J, Kageyama Y, Ichiyanagi N, et al.: Incorporation of TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) into first-line therapy for intermediate to poor risk testicular germ cell tumors with unfavorable marker decline after initial two cycles chemotherapy: a report of three cases. *Int J Urol* **14**: 455-457, 2007
- 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
- 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
- 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
- Kollmannsberger C, Beyer J, Bokemeyer C: High-dose chemotherapy in nonseminomatous germ cell cancer. *BJU Int* **104**: 1398-1403, 2009
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) Kollmannsberger C, Nichols C and Bokemeyer C : Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors. *Cancer* **106** : 1217-1226, 2006
 - 19) 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
 - 20) Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al. : Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* **19** : 81-88, 2001
 - 21) Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. : 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
 - 22) Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. : Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897) : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* **20** : 1859-1863, 2002
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) International Germ Cell Consensus Classification : a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* **15** : 594-603, 1997
 - 26) Hara I, Miyake H, Yamada Y, et al. : Feasibility and usefulness of high-dose chemotherapy (high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide) combined with peripheral blood stem cell transplantation for male germ cell tumor : a single-institute experience. *Anti-cancer Drugs* **17** : 1057-1066, 2006

(Received on November 18, 2010)

(Accepted on November 19, 2010)