

Ⅻ 泌尿器科がんにおける標準的治療

小武家 誠, 那須保友*, 公文裕巳

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学

キーワード: 泌尿器がん, 標準的治療, 治療戦略

Urologic oncology : Standard treatment

Makoto Kobuke, Yasutomo Nasu*, Hiromi Kumon

Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

緒 言

近年の医学の進歩はめざましく、その進歩は基礎分野をはじめ、薬剤の開発、様々な研究結果の臨床応用、医療工学の発展などにみられ、泌尿器疾患の新しい標準的治療として応用、実践されつつある。また2004年度より「第3次対がん10ヵ年総合戦略」が開始され、質の高いがん医療がどの施設でも受けられるよう「均てん化」が戦略目標として掲げられた。岡山大学病院も地域がん診療連携拠点病院に指定され、中四国のがん診療の先端を担う役割が明確化された。今回、我々岡山大学泌尿器科における泌尿器がんの標準的治療及び治療戦略の現況と展望を述べる。

泌尿器がんにおける標準的治療及び治療戦略

泌尿器がんは尿路を含む全臓器に及び、とりわけ前立腺癌に関しては年々その発生頻度は増加しており、男性の罹患頻度では胃癌、肺癌を超えつつある。本稿では表1に示す腎癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍について述べる。

腎癌 (表2)

腎癌に対する治療の第1選択は外科的摘除術であり、以前は開腹手術が主流であったが、1990年 Claymanらにより腹腔鏡下根治的腎摘除術 (laparoscopic radical nephrectomy) が初めて施行され泌尿器科医に大きな衝撃を与えた¹⁾。その後腎癌に対する新しい低

侵襲根治手術として世界的に普及、発展した。2000年に本邦でも保険適応となり当科においても年間60症例の手術を施行している。また近年体腔鏡下の長期手術成績の報告が散見され、cancer control においても開腹手術と同等の報告が広く認められている^{2,3)}。体腔鏡下の普及に伴い、術後創痛の軽減、早期離床、入院期間の短縮もあげられ、患者の術後回復、医療経済的にもメリットが生まれた。また近年の画像診断技術の進歩により偶発腫瘍としての腎癌が見つかることが多くなり、これらの腎癌の多くは小径であり早期腎癌として予後が良好であることが明らかになってきた。腎癌に対する手術様式の変遷として開腹から体腔鏡への移行だけでなく、さらなる低侵襲手術として腎温存術式

表1 代表的な泌尿器癌

代表的な泌尿器癌
<ul style="list-style-type: none"> 腎癌 腎盂尿管癌 膀胱癌 前立腺癌 精巣腫瘍

表2 腎細胞癌のまとめ

<ul style="list-style-type: none"> 限局癌⇒手術 (開腹, 腹腔鏡) 有転移症例でも可能な限り原発巣を摘除 自然退縮もありうる, 転移巣の切除も考慮 抗がん剤は原則的に効かない, 使わない 転移巣には インターフェロンα・インターロイキンII ミニ移植⇒副作用が問題 分子標的治療薬に期待 ソラフェニブ (ネクサバル): スニチニブ (スーテント)

平成20年6月受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7287 FAX: 086-231-3986

E-mail: ynasu@md-okayama-u.ac.jp

(nephron sparing surgery 腎部分切除術)の適応拡大があげられ、その長期成績、合併症においても開腹手術と遜色ないと報告も散見されている^{4,5)}。一方で単腎発生腎癌のように外科的切除による腎機能低下が予測される症例(von Hippel Lindau 病に伴う両側発生腎癌、機能的単腎発生腎癌等)や全身状態不良例、合併症等により全身麻酔不能例に対して、さらなる低侵襲治療も臨床応用されている。当院でも高度先進医療認可施設として、前述の手術不能例に対して放射線科の連携のもと RFA (radiofrequency ablation therapy) を実施し良好な治療成績を認めている。経皮的 RFA は局所麻酔下に超音波または CT ガイド下に経皮的にラジオ波電極針を腫瘍に刺入し腫瘍を焼灼するもので、組織内温度を60~100℃にすることで癌組織を凝固壊死させるものである。長期成績についての報告はないが、低侵襲、また繰り返し治療可能な面から有用な治療選択肢の一つである。その他の ablation therapy として、腫瘍を凍らせて消滅させる凍結治療 (cryoablation therapy) があり、cancer control の点からは再発率3~7.7%の報告もあり^{6,7)}本邦でも保険適応が待たれる。一方腎癌の場合、約25%の症例が初発時に既に転移巣を有しており、これら進行例の生存期間中央値はおよそ1年で2年以上生存するのは僅か10%にすぎないとされている。これらに対しては、一般に抗癌剤、放射線療法は有効性に乏しくインターフェロンやインターロイキン等のサイトカイン療法が施行されている。最も効果的とされているのは、両者の併用療法で、奏効率は20.6%で著効は4.4%とされているが、長期予後に関しては有効な報告は少ない。しかしながら、長期生存患者が存在するのは事実で、今後はサイトカイン療法に効果を見込める患者をどう選択するかが課題である。サイトカイン療法の奏効率の低さから、近年期待がもたれているのが、分子標的薬である。新生血管が豊富な腫瘍である腎癌は VHL 遺伝子の異常などに起因した血管内皮増殖因子 (VEGF) などの発現誘導によることが判明し、抗 VEGF 薬や受容体型チロシンキナーゼ阻害薬といった分子標的薬剤の効果が大変期待されている。海外での phase II の結果からは、CR 例はほとんどないものの、SD、PFS (progression free survival) の延長の報告が散見され平均生存期間の延長に寄与している^{8,9)}。本邦でも2008年6月から sorafenib (ネクサバル[®])、sunitinib (スーテント[®]) が保険適応となり期待が持たれる。またそ

他の治療法として、遺伝子治療、樹状細胞療法などの治療が臨床の場で応用され有用となることも期待されている。

腎盂尿管癌

腎盂尿管癌は、腎由来の腫瘍の10%で、尿路上皮由来の腫瘍の5%で泌尿器癌の中でも頻度の高い癌ではないとされている¹⁰⁾。治療の第1選択は腎尿管全摘除術で、Gerota 筋膜内の脂肪組織と共に腎臓、尿管を剥離し、尿管口を含めて膀胱壁を切除して腎尿管を一塊にして摘除する術式である。従来は腰部斜切開にて、腎上部尿管を切離し、下腹部切開にて下部尿管、膀胱壁を切除する方法が一般的であったが、体腔鏡手術の普及に伴い近年では体腔鏡下手術も広く行われている。当科においても体腔鏡下に腎、上部尿管を処理、下腹部小切開にて下部尿管、膀胱壁を処理する方法で良好な成績を残している。腎尿管全摘除術は、腎盂尿管癌の標準的治療であるが、リンパ節郭清の意義については一定の見解ははまだ存在せず、ガイドラインも存在していない。近年、膀胱癌においては拡大リンパ節郭清が、予後、staging の改善に寄与するとの報告が多くみられるようになってきた¹¹⁾。今後は腎盂尿管癌手術におけるリンパ節郭清の意義についての検討が必要と考えられる。単腎発生例、腎機能低下例、両側発生例等に対しては、尿管鏡下の内視鏡的手術も行っており、近年の内視鏡の細径化、光原機器、ビデオシステムの改良、進歩により尿管鏡検査の診断感度は85~90%とされている。本治療の適応は、①両側例、単腎例、腎機能低下例、②内科的合併症などにより根治手術困難例、③low grade, low stage 症例であるが、内視鏡下に治療可能となれば、患者への侵襲は低く、入院期間短縮にもつながり患者メリットは十分あると考えられる。本療法は minimally invasive therapy としては意義深い¹²⁾が、15%程度の症例に局所再発を認めたとの報告もあり、慎重な適応及び治療手技の習熟が必要である。また内視鏡治療の問題点である再発に対し定期的な尿管鏡検査が必要であり、患者に十分なインフォームドコンセントも必要である。また上部尿路 CIS (上皮内癌) に対しては、BCG の上部尿路注入療法も行われており、腎機能低下例については有用な治療法の一つである。補助化学療法については、過去に報告例はあるもいずれも症例数が少なく、今後はリスク分類の定義づけを明確化し大規模無作為試験によ

る解析にてその有用性の検討が必要である。また膀胱内再発に対する再発予防治療についても検討が必要と考える。

膀胱癌（表3）

膀胱癌は表在性膀胱癌と浸潤性膀胱癌に二分され、staging を正確に行い適切な治療を選択することで、予後、患者 QOL の改善が期待できる。両者の標準的治療は大きく性質が異なる。

1. 表在性膀胱癌の標準的治療

表在性膀胱癌に対しては、治療と病期診断のために経尿道的膀胱腫瘍切除術（transurethral resection of bladder tumor：TUR-Bt）が行われる。TUR-Bt に関しては、少なくとも visible tumor の完全切除が必要で、内視鏡的完全切除を目標とする場合は、筋層深部まで切除する complete TUR-Bt が必要である。また病理所見によっては、repeat TUR-Bt を施行し正確な病期診断を行う必要がある。表在性腫瘍の50～60%が再発を来すため high risk 症例（①再発頻度の高い癌、②多発性、非乳頭状、③grade3、④complete TUR-Bt 不能例、⑤CIS（上皮内癌）及び CIS 随伴症例）などに対しては、TUR-Bt 単独治療では再発を来しやすいため膀胱内注入療法などが重要である。当科においては、low risk 症例に対しては、術直後、術翌日に THP 膀胱内注入を行い再発率低下に努めている¹³⁾。膀胱内注入に使用される薬剤は従来からほとんど変化がなく、マイトマイシン（MMC）、ドキソルビシン（ADM）、ピラルビシン（THP）、エピルビシン（EPI）が使用されることが多い。海外のメタアナリシスではどの薬剤でも効果の点ではほぼ同等とされている。注入する際の dose、濃度、回数、維持療法についてはいまだ検討段階である。新規薬剤としては、ゲムシタビン（GEM）、インターフェロンなどの報告もあり、今

表3 膀胱癌（尿路上皮癌：腎尿管癌）のまとめ

- 表在性癌⇒内視鏡手術が原則・再発が問題
再発予防として ADM・MMC または BCG
- 局所浸潤癌⇒化学療法+手術
術前化学療法の有用性は確認されている
- 転移を有する膀胱癌⇒化学療法（予後不良）
- M-VAC がスタンダード 副作用が問題
- Gemcitabine と CDDP base の化学療法が有望
GC または GCP（Paclitaxel：タキソール）
Gemcitabine 国内第Ⅱ相試験終了

後比較試験が行われるものと考えられる。一方抗癌剤では浸潤癌への進展抑制効果はなく、BCG（bacillus Calmette-Guerin）の膀胱内注入療法は表在癌に対する優れた抗腫瘍効果及び再発予防効果を示している。CIS 症例に対しては、CR率は70%であり、治療の第1選択となっている¹⁴⁾。投与スケジュール、投与量、維持療法については理想的なプロトコルが明らかでなく検討が行われている。また BCG 抵抗例、不耐例を対象とした治療戦略の研究も進んでいる。

2. 浸潤性膀胱癌の標準的治療

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘除術であり、確立した治療として広く認められている。膀胱全摘後にはなんらかの尿路変更が必要であり、現在本邦で施行されている方法としては回腸導管、自排尿型代用膀胱、尿管皮膚瘻が多くを占める。治療法としては約50～60%が回腸導管で、20%が自排尿型代用膀胱、残りが尿管皮膚瘻とされている。したがって現在の主力の尿路変向術は回腸導管で異論はないと考える。ストーマを持たない代用膀胱は若年症例においてはストーマフリーの点で患者 QOL を改善させる一面もあり症例を選んだ上で当科でも積極的に導入していきたいと考えている。次に転移性あるいは局所進行性尿路上皮癌に対する治療を述べる。進行尿路上皮癌に対する治療をして、M-VAC（メソトレキセート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン）chemotherapyは化学療法の gold-standard であったが、その奏効率は50～70%で安定しているものの、平均生存期間は12ヶ月、6年生存率はわずか3.7%と報告されている¹⁵⁾。その副作用（腎機能障害、消化器障害、骨髄抑制等）も強く、高齢者の多い泌尿器科患者対象では full dose の使用もしばしば困難である。進行尿路上皮癌に対する新規抗癌化学療法としては、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセルにシスプラチンをベースとして、2剤もしくは3剤併用療法が多施設共同研究、ランダム化比較試験が行われ、従来の M-VAC 療法と同等の効果でかつ少ない副作用が認識されている。より少ない副作用の発現で同等の効果を有するとして、M-VAC に代わる未治療進行尿路上皮癌の first-line の化学療法として注目されている。Bellmunt らは尿路上皮癌に対してゲムシタビン、シスプラチン、パクリタキセルの3剤併用療法（GCP療法）を行い、奏効率78%、完全寛解率28%と良好な結果を認めた¹⁶⁾。当科においても、GCP 療法を導入し良好な成績を認めてい

る。当科の進行尿路上皮癌に対するストラテジーを図1に示す。Neoadjuvant→転移巣を含む病巣の外科的摘除→adjuvant→維持療法による外来でのコントロールにより、NED (no evidence of disease) を目指している。しかしながら治療抵抗性の症例は必ず存在し、今後は治療抵抗性症例に対する second line, third line の化学療法の開発が期待される。

前立腺癌 (表4)

前立腺癌特異抗原 (PSA) の普及に伴い、無症状の限局性前立腺癌が増加している。一方で治療法も多様化し、各治療法の成績は拮抗しているため治療法の決定に関しても複雑化している。我々が治療の選択肢を提示し患者側が治療法を選択する時代となっている。

1. 限局性前立腺癌

限局性前立腺癌に対しては、手術療法、放射線療法、無治療経過観察など多くの治療選択肢があり、かつその治療成績は優劣がつけがたい。前立腺癌の自然史から長期にわたる観察が必要となり、cancer control だけでなく、治療後の患者 QOL にも留意することが重要である。

1) 無治療経過観察

高分化癌 (low Gleason score)、高齢者では、前立腺癌の自然史から選択肢となる。

2) 前立腺全摘除術

前立腺癌全摘除術は最も根治性の高い治療法の1つで、アプローチ法は恥骨後式、会陰式、腹腔鏡下の主に3種類がある。年齢適応は平均余命を考慮し本邦では75歳以下でコンセンサスが得られている。手術療法の最大のデメリットは、術後尿失禁、性機能障害であるが、近年、前立腺周囲の解剖が明らかとなってきており性機能温存手術、尿失禁発現率の低下が手術手技の向上とともに改善されてきている。当科では、恥骨後式の長所である安全性と腹腔鏡手術の良好な視野、出血量の少なさの両者の利点を考慮した上で、ハイブリッド前立腺全摘除術 (視野の不良な前立腺尖部付近は腹腔鏡で操作し、尿道膀胱吻合などの運針において腹腔鏡では技術的に難易度が高いパートは開腹で操作する方法) を積極的に行っている。本術式で切除断端陰性率は10%未満と cancer control の面でも良好な

表4 前立腺癌のまとめ

- 米国では男性の主な死亡原因、日本でも増加傾向
- 前立腺特異抗原 (PSA) がマーカーとして有用
- 限局癌には手術、放射線治療 (外照射、密封小線源)
- 進行癌には抗アンドロゲン療法 (去勢術, LH-RH analogue)
- 抗アンドロゲン療法無効、再燃例の治療法は未確立
- ドセタキセルが有望な抗がん剤 (承認予定)
- 遺伝子治療、免疫治療の開発が待ち望まれる

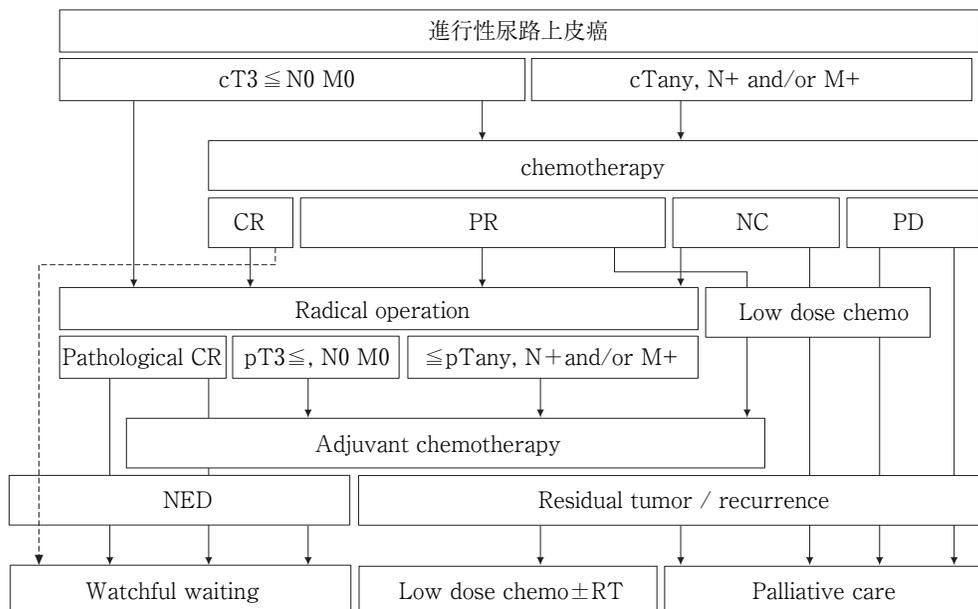


図1 進行尿路上皮癌に対する治療戦略

結果を得ている。また内視鏡パートでは従来術者のみしか見えなかった前立腺尖部付近の視野を助手とも共有することで教育効果もあわせ持っている。また前立腺全摘術にも欧米ではすでに robotic surgery が導入されており、従来の腹腔鏡手術との大きな違いは、再建手術において有意に時間短縮が見込まれ、縫合精度の改善が認められているとされている。

本邦では臨床治験が終了していないため、一部施設での利用に限定されているが、より高度で安全な手術法としてすでに確立されており当院でも導入が待たれる。

3) 放射線療法

早期前立腺癌に対しては手術も放射線療法についても、治療成績は良好で治療法による生存率に関しては大きな差はないとされている¹⁷⁾。治療法に関しては、外照射（三次元放射線療法，強度変調放射線療法），密封小線源治療（密封小線源永久挿入療法，高線量率イリジウム組織内照射），重粒子線療法などがある。岡山大学では全国に先駆け放射線科との共同により密封小線源治療を導入し治療を実施しており，全国有数の治療経験を有する（図2）。放射線療法での優位とされる点

は治療後の性機能温存率が手術より良好である一方晩期合併症である尿道狭窄，直腸出血などがありQOL面に関しては手術とは大きくその性格が異なる。

2. 進行前立腺癌，再燃前立腺癌

局所進行または転移を有する進行前立腺癌に対しては，アンドロゲン除去を中心としたホルモン療法が広く行われている。ホルモン療法中に広く認められるホルモン抵抗性（再燃）が臨床上問題となり，再燃癌に対しての治療法としては，エストロゲン剤，デキサメサゾン療法，化学療法などがある。化学療法としては，ドセタキセルが注目されており，大規模 RCT^{18,19)}の結果をみてもその効果，副作用面からも今後の治療戦略に大きな期待が持てる。本邦でも今年度内に保険適応の予定がありドセタキセルベースの combination therapy なども新しい治療戦略となるかもしれない。その他の治療としては，遺伝子治療，ペプチドワクチン療法，分子標的治療なども治療選択肢としてあげられる。

岡山大学は再燃前立腺癌の治療法確立をめざした探索的臨床研究（translational research）として遺伝子治療の基礎研究・臨床研究を積極的に推進している。

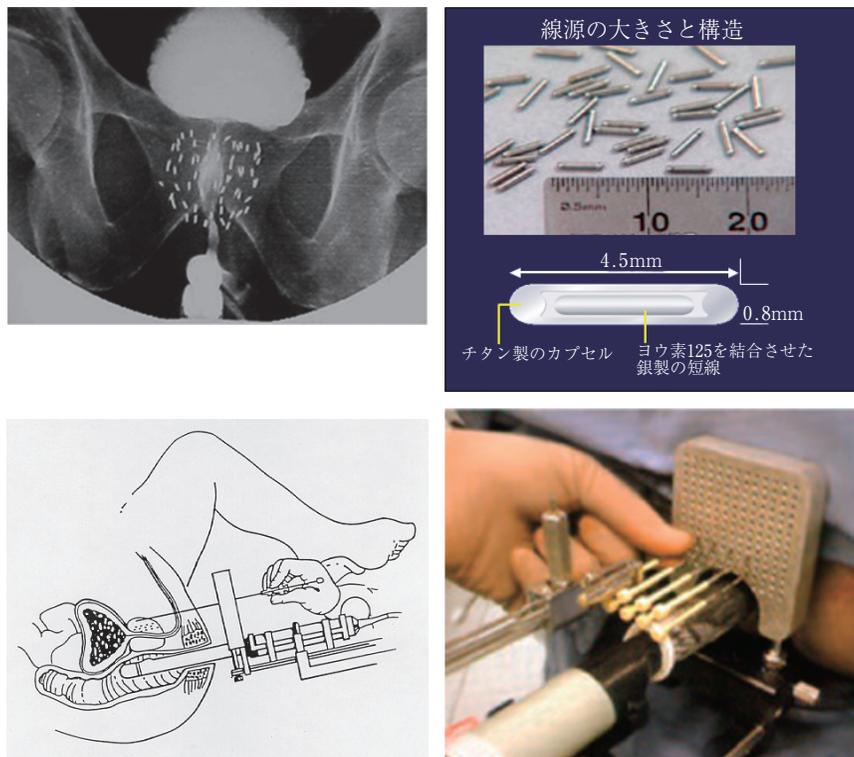


図2 前立腺がん密封小線源治療
ヨウ素125を封入した線源（シード）を経直腸超音波を用いて前立腺内に留置

表5 精巣腫瘍のまとめ

<ul style="list-style-type: none"> • 若年男性に多い • セミノーマ (放射線・化学療法が有効) • 非セミノーマ (化学療法が有効) • 進行がんでも化学療法で根治可能 <p style="margin-left: 2em;">CDDP base First line BEP (Cisplatin + Etoposide + Bleomycin)</p>

精巣腫瘍 (表5)

精巣腫瘍は10万人あたり1～2人の頻度で、治療は高位精巣摘除術である。組織診断でセミノーマ、非セミノーマを判別し、腫瘍マーカー (LD, AFP, HCG) とあわせ病期分類を判断する。転移巣をあわせもつことはまれでなく化学療法が奏効する。化学療法は一般的にはBEP (ブレオマイシン, エトポシド, シスプラチン) 療法が行われ高い奏効率を示している。再発例の場合の化学療法において自家骨髄移植併用の大量化学療法が施行されることもあったが、奏効率に従来のサルベージ療法と差がなく、今後は新たなサルベージ療法のレジメン開発が待たれる²⁰⁾。後腹膜リンパ節転移を有する場合、後腹膜リンパ節郭清を行うが問題点として逆行性射精があり若年症例が多く神経温存リンパ節郭清を施行している。またリンパ節転移が単発でサイズが小さい場合は当科では腹腔鏡下のリンパ節郭清を行い術後創痛軽減に努めている。

文 献

- 1) Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, Roemer FD, Pingleton ED, Thomson PG, Long SR : Laparoscopic nephrectomy : initial case report. J Urol (1991) 146, 278-282.
- 2) Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, Jarrett TW, Kavoussi LR : Laparoscopic radical nephrectomy : long-term outcomes. J Endourol (2005) 19, 628-633.
- 3) Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, Sroka M, Allaf M, Varkarakis I, Lima G, Jarrett TW, Kavoussi LR : Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol (2005) 174, 1222-1225.
- 4) Ramani AP, Desai MM, Steinberg AP, Ng CS, Abreu SC, Kaouk JH, Finelli A, Novick AC, Gill IS : Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases. J Urol (2005) 173, 42-47.
- 5) Kim FJ, Rha KH, Hernandez F, Jarrett TW, Pinto PA, Kavoussi LR : Laparoscopic radical versus partial nephrectomy : assessment of complications. J Urol (2003) 170, 408-411.
- 6) Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, Kaouk JH, Desai MM, Novick AC : Renal cryoablation : outcome at 3 years. J Urol (2005) 173, 1903-1907.
- 7) Silverman SG, Tuncali K, van Sonnenberg E, Morrison PR, Shankar S, Ramaiya N, Richie JP : Renal tumors : MR imaging-guided percutaneous cryotherapy-initial experience in 23 patients. Radiology (2005) 236, 716-724.
- 8) Rini BI, Halabi S, Taylor J, Small EJ, Schilsky RL : Cancer and Leukemia Group B : Cancer and Leukemia Group B90206 : A randomized phase III trial of interferon-alpha or interferon-alpha plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. Clin Cancer Res (2004) 10, 2584-2586.
- 9) Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, et al. : Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol (2006) 24, 16-24.
- 10) Flanigan RC : Urothelial tumors of the upper urinary tract ; in Campbell-Walsh Urology, Elsevier, Philadelphia (2007) pp. 1638-1652.
- 11) Herr HW, Donat SM : Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. J Urol (2001) 165, 62-64.
- 12) Blute ML, Segura JW, Patterson DE, Benson RC Jr, Zincke H : Impact of endurology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. J Urol (1989) 141, 1298.
- 13) Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R : A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol (1993) 149, 749-752.
- 14) Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, Kakizoe T, Koiso K : Bacillus Calmette-Guerin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Cancer (1995) 75, 552-559.
- 15) Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, Loehrer PJ Sr, Trump D : Long-term follow-up of phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma : a cooperative group study. J Clin Oncol (1997) 15, 2564-2569.

- 16) Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, González-Larriba JL, Carles J, Batiste-Alentorn E, Sáenz A, López-Brea M, Font A, Nogué M, Bastús R, Climent MA, et al. : Phase I - II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* (2000) 18, 3247-3255.
- 17) Jani AB, Hellman S : Early prostate cancer : clinical decision-making. *Lancet* (2003) 361, 1045-1053.
- 18) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA ; TAX 327 Investigators : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* (2004) 351, 1502-1512.
- 19) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, et al. : Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* (2004) 351, 1513-1520.
- 20) Pico JL, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, Theodore C, Lelli G, Siegert W, Horwich A, Marangolo M, Linkesch W, et al. : Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG-FNCLCC), France ; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) : A randomized trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol* (2005) 16, 1152-1159.

