

精巣腫瘍 診療ガイドライン

2009年版

構造化抄録
CD-ROM付

日本泌尿器科学会／編

序

この度、三木恒治委員長のもと、精巣腫瘍診療ガイドラインが作成され、いよいよ刊行されることになりました。泌尿器科領域のがん診療ガイドラインとしては、前立腺癌、腎癌、膀胱癌に続くものとなります。

精巣腫瘍は、われわれが日常接する頻度はそれほど高いものではありませんが、泌尿器科領域の他腫瘍と違って乳幼児期と青壮年期に好発し、極めて進行が早いという特徴があり、その診療においては、迅速な臨床診断と正しい病理組織診断および病期診断が不可欠です。また、精巣腫瘍の治療における化学療法、放射線療法の役割は極めて大きく、特に化学療法の進歩は目覚ましいものがあります。転移を有する患者さんでも、適切な時期に、適切に化学療法を行い、手術療法や放射線療法を必要に応じて適切に併用していくことで、高率に治癒が期待できるようになってきました。しかし、いったんこれらの診断や治療の種類・時期を誤ると、大きく予後を損なう危険もあり、集学的治療を行うには、十分な知識と他科との連携、さらには高度な診断・治療設備が必要です。したがって、われわれ泌尿器科医の責任は極めて大きく、この診療ガイドラインの果たす役割も大きいと思います。適切な診療を実践するために、外来、病棟において本書を大いに活用していただければ幸いです。

最後に、本ガイドラインの作成にご尽力いただきました諸先生方に厚く御礼申し上げます。

平成 21 年 10 月

社団法人日本泌尿器科学会
理事長 内藤 誠二

作成にあたって

精巣腫瘍診療ガイドラインが刊行されるに際し、本ガイドラインの作成に至った過程および概要を簡単に述べさせていただきます。

日本泌尿器科学会では泌尿器がんに対するガイドライン作成を進めており、その一環として精巣腫瘍に対してもガイドラインが作成されるに至りました。一般泌尿器科のみならず一般実地医家の先生方にも、クリニカルクエスチョン（日常の臨床上の問題点）とそのクリニカルアンサー（解答・解説）および診療のアルゴリズムは、日常診療に役立てていただけるものと考えております。

本ガイドラインの原案作成に当たりましては、European Association of Urology (EAU) の作成したガイドライン、American Cancer Society が作成した National Comprehensive Cancer Network (NCCN) などを参考にして原案を作り、「日本癌治療学会・がん診療ガイドライン作成の手引き」に基づいて作成いたしました。

泌尿器科の各作成委員の先生方および各教室の先生方、日本臨床腫瘍学会・日本放射線腫瘍学会から参加していただいた先生方のご努力により完成いたしました。また、初稿につきましては、本ガイドライン作成関係者以外の泌尿器科専門医の先生方、腫瘍内科および放射線治療の専門医の先生に外部評価をしていただき、貴重なご意見を頂戴いたしました。その意味では、「集学的」なガイドラインになったと自負しております。

「日常診療において必要と思われるクリニカルクエスチョン (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、日本図書館協会の協力を得て文献を選定、各 CQ に対する「推奨・解説」を作成いたしました。文献のエビデンスレベルは 4 ページ表 2 のごとく 4 段階に分類し、これらを総合的に判断したうえで推奨グレードを決定いたしました。推奨グレードにつきましては、あくまで診療の目安であって、決して拘束力を持つものではありません。個々の症例により柔軟な対応をいただきますようお願い申し上げます。

最後に、本ガイドラインは 3 年後をめどに改訂をする予定ですが、より充実したガイドラインとするためにも、お気づきの点やご意見がございましたら、本ガイドライン作成委員または日本泌尿器科学会までご進言いただければ幸いです。

平成 21 年 10 月

精巣腫瘍診療ガイドライン・作成委員長
三木恒治

精巣腫瘍診療ガイドライン作成委員会

- 委員長 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・教授)
- 委員 赤座 英之 (筑波大学大学院人間総合研究科腎泌尿器科学・男性機能科学・教授)
荒井 陽一 (東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座泌尿器科学・教授)
垣本 健一 (大阪府立成人病センター泌尿器科・副部長)
笥 善行 (香川大学医学部泌尿器科・教授)
勝俣 範之 (国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科・医長)
金山 博臣 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学・教授)
賀本 敏行 (宮崎大学医学部泌尿器科・教授)
河合 弘二 (筑波大学大学院人間総合研究科腎泌尿器科学・男性機能科学・講師)
篠原 信雄 (北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・准教授)
内藤 誠二 (九州大学大学院医学系学府泌尿器科学・教授)
中川 昌之 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科泌尿器科学・教授)
野々村 祝夫 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座泌尿器科学・准教授)
原 勲 (和歌山県立医科大学医学部泌尿器科・教授)
藤岡 知昭 (岩手医科大学医学部泌尿器科・教授)
堀江 重郎 (帝京大学医学部泌尿器科・教授)
- (アドバイザー) 井上 武宏 (大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座放射線治療学・教授)
- 作成指導 福井 次矢 (聖路加国際病院・院長)
- 評価委員 垣添 忠生 (国立がんセンター・名誉総長)
鳶巢 賢一 (静岡県立静岡がんセンター・院長)
永森 聡 (国立病院機構北海道がんセンター泌尿器科・医長)
平岡 真寛 (京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学・教授)
南 博信 (神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍内科学・特命教授)
- 協力委員 小原 航 (岩手医科大学医学部泌尿器科・講師)
河野 勤 (国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科)
杉元 幹史 (香川大学医学部泌尿器科・准教授)
関 成人 (九州大学大学院医学系学府泌尿器科学・准教授)
武藤 智 (帝京大学医学部泌尿器科・准教授)
- 事務局 樋之津史郎 (京都大学大学院医学研究科健康解析学講座薬剤疫学・准教授)
中村 晃和 (京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・講師)
(五十音順)

目次

精巣腫瘍診療ガイドライン作成の経緯および手順に関して	1
図：精巣腫瘍診療基本アルゴリズム	5
図：進行性・難治性精巣腫瘍治療アルゴリズム	6
付表 1：精巣胚細胞腫瘍の組織分類（精巣腫瘍取扱い規約第 3 版）	7
付表 2：International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC)	8
CQ 1 ：精巣腫瘍にはどのような危険因子があるか？	9
CQ 2 ：精巣腫瘍の原発巣の診断において、どのような画像検査法が推奨されるか？	11
CQ 3 ：対側精巣の ITMGC (intratubular malignant germ cells) 診断のための生検は推奨されるか？	12
CQ 4 ：精巣腫瘍の病期診断において、どのような画像検査法が推奨されるか？	13
CQ 5 ：精巣腫瘍の腫瘍マーカーとして、何が推奨されるか？	15
CQ 6 ：IGCCC (International Germ Cell Consensus Classification) は予後予測に有用か？	17
CQ 7 ：Stage I セミノーマに対して、術後補助放射線治療は推奨されるか？	19
CQ 8 ：Stage I セミノーマに対して、長期 (5 年以上) のフォローアップは推奨されるか？	22
CQ 9 ：Stage I 非セミノーマ精巣腫瘍にはどのような予後因子があるか？	24
CQ 10 ：Stage I 非セミノーマ精巣腫瘍にはどのような治療が推奨されるか？	26
CQ 11 ：非セミノーマ精巣腫瘍で、精巣摘除術後に腫瘍マーカーの高値が持続する場合 (いわゆる Stage III 0 症例)、どのような治療が推奨されるか？	30
CQ 12 ：Stage II A (日本泌尿器科学会病期分類：後腹膜転移巣が最大径 5 cm 未満) セミノーマに対して、どのような治療が推奨されるか？	32
CQ 13 ：Stage II A (日本泌尿器科学会病期分類：後腹膜転移巣が最大径 5 cm 未満) 非セミノーマ精巣腫瘍に対して、どのような治療が推奨されるか？	35
CQ 14 ：精巣腫瘍導入化学療法における標準治療として、どのような化学療法が推奨されるか？	37
CQ 15 ：精巣腫瘍導入化学療法で高度な副作用を認めた場合、次コースでの投与量の減量は推奨されるか？	39
CQ 16 ：進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍は、すべて外科的に摘除することが推奨されるか？	41
CQ 17 ：進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存癌の検索において、PET は推奨されるか？	43
CQ 18 ：進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍を摘除し、病理学的に残存癌を認めた場合、追加治療は推奨されるか？	45
CQ 19 ：再発・治療抵抗性腫瘍に対し VIP 療法や VeIP 療法のような、シスプラチンとイホスファミドを中心とした救済化学療法は推奨されるか？	47
CQ 20 ：再発・治療抵抗性腫瘍に対する救済化学療法として、超大量化学療法は推奨されるか？	48
CQ 21 ：進行性精巣腫瘍に対する導入化学療法として、超大量化学療法は推奨されるか？	50

CQ 22	：救済化学療法として、パクリタキセルを含むレジメンは推奨されるか？	52
CQ 23	：救済化学療法として、ゲムシタピンを含むレジメンは推奨されるか？	54
CQ 24	：再発・治療抵抗性腫瘍において、救済化学療法後の残存腫瘍摘除（救済外科療法）は推奨されるか？	56
CQ 25	：精巣腫瘍の晩期再発例に対して、どのような治療が推奨されるか？	58
CQ 26	：脳転移症例では、化学療法、放射線療法、手術療法のどのような組み合わせの治療が推奨されるか？	60
CQ 27	：病期Ⅰで補助療法がない場合、どのような経過観察（サーベイランス）が推奨されるか？	62
CQ 28	：病期Ⅱ以上で治療によってCRになった場合、どのような経過観察（サーベイランス）が推奨されるか？ また、残存腫瘍についてはどのような取り扱いが推奨されるか？	64
CQ 29	：性腺外胚細胞性腫瘍においてどのような診断が推奨されるか？	66
CQ 30	：性腺外胚細胞性腫瘍においてどのような治療が推奨されるか？	68
CQ 31	：精巣腫瘍に対する治療の長期合併症はどのようなものがあるか？	70
CQ 32	：治療前の精子保存は推奨されるか？	73

精巣腫瘍診療ガイドライン作成の 経緯および手順に関して

精巣腫瘍治療オーバービュー

成人の精巣に発生する腫瘍の大半は胚細胞腫であり、本ガイドラインは、「精巣胚細胞腫瘍」の治療に主眼を置くこととする。

精巣腫瘍の発生率は、人口 10 万人当たり 1-2 人とまれな疾患であるが、小児期にも小さなピークがあるが、最大のピークは 20-30 歳代であり、これらの年代における悪性新生物の中では最も発生頻度が高い。また、比較的早期から転移をきたすことが知られ、悪性度が高いことも特徴の一つである。

精巣腫瘍の約 50%は、転移を認めない Stage I のセミノーマであり、経過観察や予防的放射線療法が選択され、Stage I の非セミノーマに関しては、経過観察、化学療法、即時の後腹膜リンパ節郭清術などの選択肢がある。これらの早期精巣腫瘍に関しては、再発の際いかに早く発見できるか、またいかに再発率を低下させるかが主要な課題である。

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癌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 International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) から IGCCC (International Germ Cell Classification) 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症例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 療法や VeIP 療法では満足のいく成績が得られず、超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。新規抗癌剤として、パクリタキセルやゲムシタピン、イリノテカンといった薬剤が使用され、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。

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術などにより、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。

以上のように精巣腫瘍は、転移があったとしても根治の望める数少ない固形がんであるが、一部の症例は難治例となる。また、化学療法後の残存腫瘍切除には高度な技術が要求されること、および複数領域の医師による「集学的治療」が必要となる場合があることから、経験豊富な施設で系統的な治療が行われることが望まれる。

ガイドライン作成の目的

精巣腫瘍診療ガイドラインは、一般実地医家および一般泌尿器科を対象として、精巣腫瘍に関して evidence based medicine の手法に基づいた、効果的・効率的な診療を体系化することを目的とする。

作成の経緯

日本泌尿器科学会では泌尿器がんに対するガイドライン作成を進めており、その一環として精巣腫瘍に対して、平成 18 年 6 月に、京都府立医科大学泌尿器科・三木恒治教授を委員長として、委員 15 名、事務局 2 名の構成で「精巣腫瘍診療ガイドライン作成委員会」を組織した。その後の委員会で、放射線科および腫瘍内科より各 1 名の委員を加えて、17 名の委員となった（表 1）。

作成方法

本ガイドラインの原案作成に当たっては、European Association of Urology (EAU) の作成したガイドライン、American Cancer Society が作成した National Comprehensive Cancer Network (NCCN) を参考にして原案を作り、「日本癌治療学会・がん診療ガイドライン作成の手引き」に基づいて作成した。

まず、日常診療において必要と思われるクリニカルクエスション (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、文献検索のための key word を設定し、最近 20 年間 (1988 年～2007 年) に出版された文献を Pub Med および医学中央雑誌を用いて、検索した。検索に当たっては、日本図書館協会の協力を得て行った。また、期間外の文献でも重要な文献に関しては、各委員の裁量で適宜追加を行った。

各 CQ に対して、必要な文献を抽出し、先に述べた海外のガイドラインとも照らし合わせて適切な文献が選択されているかを確認したのち、各 CQ に対する本文作成、つまり、推奨グレード・解説の作成を行った。各 CQ で引用された文献に対して、各委員の所属する大学および関連施設の 5 名の協力を得て、批判的吟味を加え構造化抄録の作成を行った。

なお、エビデンスレベル、推奨グレードは「抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会」の基準を用いて作成したが（表 2）、エビデンスレベルの低いまたは評価の分かれるものに関しては、作成委員会の議論および合意を反映することとした。本ガイドライン公開に当たっては、外部委員の評価を受けた（表 1）。

表1 「精巣腫瘍診療ガイドライン」作成委員会の構成

委員長	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・教授
委員	赤座 英之	筑波大学大学院人間総合研究科腎泌尿器科学・男性機能科学・教授
	荒井 陽一	東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座泌尿器科学・教授
	垣本 健一	大阪府立成人病センター泌尿器科・副部長
	笥 善行	香川大学医学部泌尿器科・教授
	勝俣 範之	国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科・医長
	金山 博臣	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学・教授
	賀本 敏行	宮崎大学医学部泌尿器科・教授
	河合 弘二	筑波大学大学院人間総合研究科腎泌尿器科学・男性機能科学・講師
	篠原 信雄	北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学・准教授
	内藤 誠二	九州大学大学院医学系学府泌尿器科学・教授
	中川 昌之	鹿児島大学大学院歯学総合研究科泌尿器科学・教授
	野々村 祝夫	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座泌尿器科学・准教授
	原 勲	和歌山県立医科大学医学部泌尿器科・教授
	藤岡 知昭	岩手医科大学医学部泌尿器科・教授
	堀江 重郎	帝京大学医学部泌尿器科・教授
(アドバイザー)	井上 武宏	大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座放射線治療学・教授
作成指導	福井 次矢	聖路加国際病院・院長
評価委員	垣添 忠生	国立がんセンター・名誉総長
	鳶巢 賢一	静岡県立静岡がんセンター・院長
	永森 聡	国立病院機構北海道がんセンター泌尿器科・医長
	平岡 真寛	京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学・教授
	南 博信	神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍内科学・特命教授
協力委員	小原 航	岩手医科大学医学部泌尿器科・講師
	河野 勤	国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科
	杉元 幹史	香川大学医学部泌尿器科・准教授
	関 成人	九州大学大学院医学系学府泌尿器科学・准教授
	武藤 智	帝京大学医学部泌尿器科・准教授
事務局	樋之津 史郎	京都大学大学院医学研究科健康解析学講座薬剤疫学・准教授
	中村 晃和	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・講師

表 2 本ガイドラインで採用した推奨グレードならびにエビデンスレベル
(抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準)

推奨グレード

A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うよう勧められるだけの根拠が明確でない
D	行わないよう勧められる

エビデンスレベル

I	複数の無作為化比較試験のメタアナリシス，または複数の無作為化比較試験のエビデンス
II	少なくとも 1 つの無作為化比較試験のエビデンス，または複数のよくデザインされた非無作為化比較試験のエビデンス
III	少なくとも 1 つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究のエビデンス，または比較研究，相関研究，症例比較試験など，よくデザインされた非実験的記述による研究
IV	専門委員会の報告や意見，あるいは有識者の臨床経験

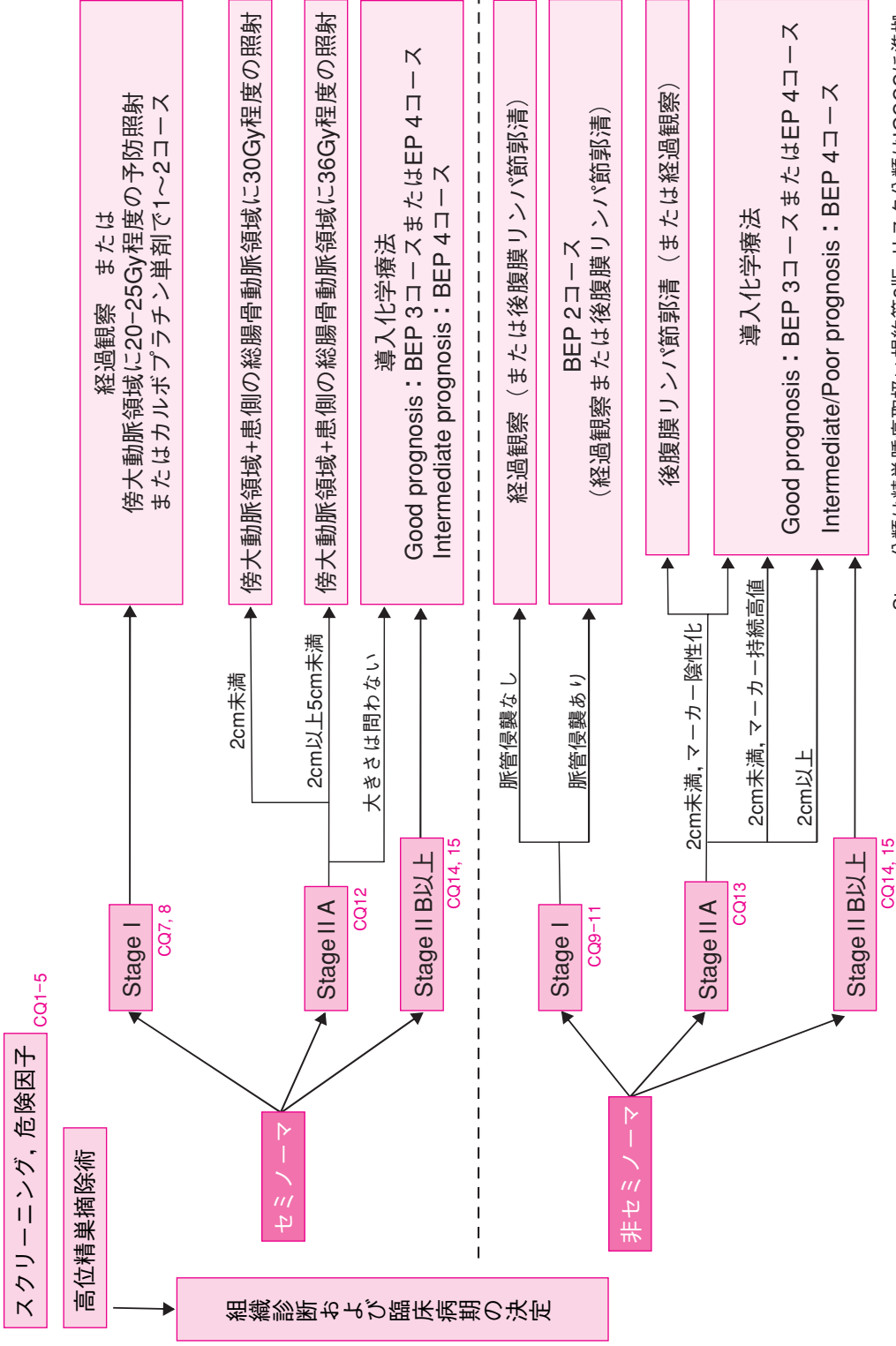
本ガイドライン使用時の留意点

ガイドラインは，作成時点での標準的と考えられる診断・治療における指針であり，運用に際しては現場の実情，患者の特性などに応じて柔軟に使用すべきものである。また，エビデンスの根幹をなす文献については，本邦での文献が主体であることが望ましいが，randomized control trial が少なく，海外の文献が主体となっていることに注意を払う必要がある。

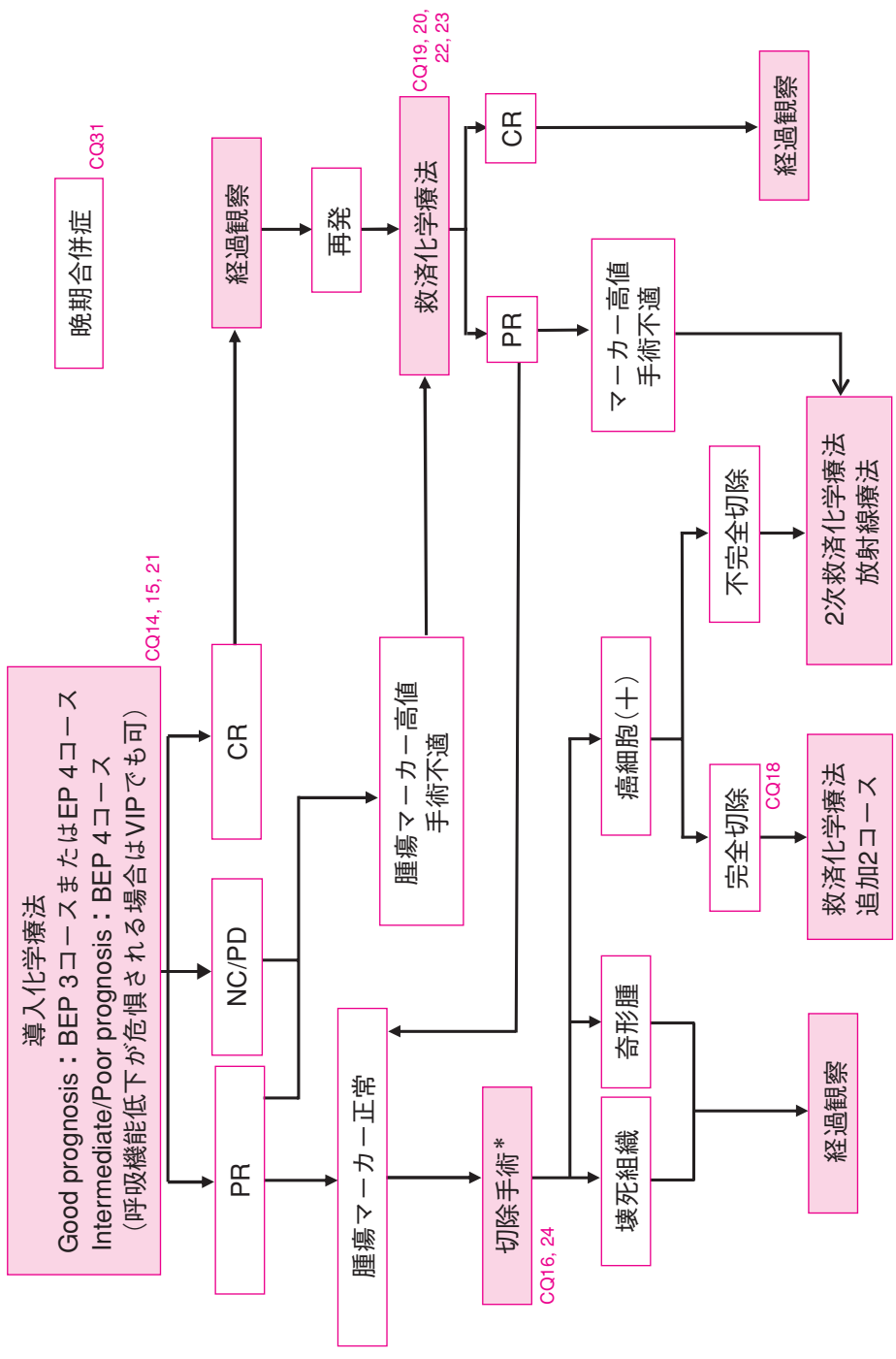
今後の予定

公開後，泌尿器科学会を中心に各関係者からの評価をうけ，また新しいエビデンスを勘案し，3 年をめぐりに改訂作業を行う予定である。

精巣腫瘍診療基本アルゴリズム



Stage分類は精巣腫瘍取り扱い規約第3版, リスク分類はIGCCCに準拠



*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

付表 1 精巣胚細胞腫瘍の組織分類(精巣腫瘍取扱い規約第 3 版)

- a. 胚細胞腫瘍 Germ cell tumors
- 1) 精細管内胚細胞腫瘍 Intratubular malignant germ cells, ITMGC
 - 2) 単一組織型 Tumors of one histological type, pure forms
 - ① セミノーマ Seminoma
亜型：合胞性栄養膜細胞を伴うセミノーマ
(Seminoma with syncytiotrophoblastic cells)
 - ② 精母細胞性セミノーマ Spermatocytic seminoma
亜型：肉腫を伴う精母細胞性セミノーマ
(Spermatocytic seminoma with sarcoma)
 - ③ 胎児性癌 Embryonal carcinoma
 - ④ 卵黄嚢腫瘍 Yolk sac tumors
 - ⑤ 多胎芽腫 Polyembryoma
 - ⑥ 絨毛性腫瘍 Trophoblastic tumors
 - a) 絨毛癌 Choriocarcinoma
 - b) 胎盤部栄養膜細胞性腫瘍 Placental site trophoblastic tumor
 - ⑦ 奇形腫 Teratomas
 - a) 成熟奇形腫 Mature teratoma
皮様奇形腫 Dermoid cyst
 - b) 未熟奇形腫 Immature teratoma
 - c) 悪性部分を伴う奇形腫 Teratoma with malignant area
 - 3) 混合型 Tumors of more than one histological type, mixed forms
- b. 性索/性腺間質腫瘍 Sex cord/gonadal stromal tumors
- 1) 単一型 Pure forms
 - ① ライディッヒ細胞腫 Leydig cell tumor
 - ② セルトリ細胞腫 Sertoli cell tumor
亜型：a) 大細胞性石灰化セルトリ細胞腫
Large cell calcifying Sertoli cell tumors
b) 高脂質性セルトリ細胞腫
Lipid-rich Sertoli cell tumors
 - ③ 顆粒膜細胞腫 Granulosa cell tumor
 - a) 成人型顆粒膜細胞腫 Adult type granulosa cell tumor
 - b) 若年型顆粒膜細胞腫 Juvenile type granulosa cell tumor
 - ④ 莢膜細胞腫/線維腫群腫瘍
Tumors of the thecoma/fibroma group
 - 2) 不完全分化型性索・性腺間質腫瘍
Incompletely differentiated sex cord/gonadal stromal tumors
 - 3) 混合型 Mixed forms
 - 4) 分類不能型 Unclassified forms

付表 2 International Germ Cell Consensus Classification(IGCCC)

Good prognosis	
非セミノーマ	セミノーマ
<p>精巣または後腹膜原発で、肺以外の臓器転移を認めない。さらに、腫瘍マーカーが、以下の条件をみたす。すなわち、AFP<1,000 ng/mL で、hCG <5,000 IU/L (1000 ng/mL) で、しかも、LDH<1.5×正常上限値である。</p> <p>5年非再発率 89%，5年生存率 92%</p>	<p>原発巣は問わないが、肺以外の臓器転移を認めない。さらに、腫瘍マーカーが、以下の条件をみたす。すなわち、AFP は正常範囲内であるが、hCG および LDH に関しては問わない。</p> <p>5年非再発率 82%，5年生存率 86%</p>
Intermediate prognosis	
非セミノーマ	セミノーマ
<p>精巣または後腹膜原発で、肺以外の臓器転移を認めない。さらに、腫瘍マーカーが、以下の条件をみたす。すなわち、AFP≥1,000 ng/mL で≤10,000 ng/mL、または、hCG≥5,000 IU/L で、≤50,000 IU/L、または、LDH≥1.5×正常上限値で≤10×正常上限値である。</p> <p>5年非再発率 75%，5年生存率 80%</p>	<p>原発巣は問わないが、肺以外の臓器転移を認める。さらに、腫瘍マーカーが、以下の条件をみたす。すなわち、AFP は正常範囲内であるが、hCG および LDH に関しては問わない。</p> <p>5年非再発率 67%，5年生存率 72%</p>
Poor prognosis	
非セミノーマ	セミノーマ
<p>縦隔原発、または肺以外の臓器転移を認めるか、あるいは腫瘍マーカーが、以下の条件をみたす。すなわち、AFP>10,000 ng/mL、または hCG>50,000 IU/L (10,000 ng/mL)、または LDH>10×正常上限値である。</p> <p>5年非再発率 41%，5年生存率 48%</p>	<p>該当するものはない。</p>



1 精巣腫瘍にはどのような危険因子があるか？

推奨

精巣腫瘍の家族歴（4-10 倍）、停留精巣（2-8 倍）、反対側の精巣腫瘍は精巣腫瘍の危険因子である。不妊症・精液検査異常（2-4 倍）も危険因子になる。低体重児・未熟児、牛乳・チーズの摂取、高身長なども危険因子の可能性はある。

解説

精巣腫瘍は多くの西洋諸国において 20 世紀半ばから発生率が増加しているが、精巣腫瘍の疫学は明確にはなっていない。精巣腫瘍の発生には、遺伝的因子と環境因子が関わっており、人種における発生率の差異、家族性発生、エストロゲンなど胎内ホルモン環境や母親の喫煙など胎児期（出生前）における影響、未熟児や低体重児・停留精巣や環境ホルモン被曝など出生から思春期における影響など多くの因子が関わっている¹⁻³⁾。

精巣腫瘍の家族性発生では、父親が精巣腫瘍であれば 4 倍のリスク、兄弟が精巣腫瘍であれば 8 倍のリスクがあり、兄弟では遺伝的な因子だけでなく環境因子も共有するため、様々な因子が加わると 10 倍以上のリスクがあるとされている¹⁾。一方、多数の家族性発生例における遺伝子解析の結果からは、精巣腫瘍の発生には単一の遺伝子だけではなく、複数の遺伝子が関わることを示唆されている⁴⁾。また、両側発生例の研究から、家族性のリスクは 3-10 倍であるが、反対側のリスクは 25 倍になるとの報告もある²⁾。精細管内悪性胚細胞腫（精細管上皮内癌）は高率に精巣腫瘍になる³⁾。

停留精巣に関しては多くの報告があり、確立した危険因子とされている^{1-3,5)}。21 の研究をまとめると 4.8 倍のリスクになるとの報告²⁾、2-4 倍のリスク・5-10 倍のリスク³⁾、早期の手術によりリスクを下げるができるとの報告¹⁾などがある。また、黒人に比べて白人は精巣腫瘍の発生頻度が 5 倍高く、停留精巣の頻度もやや高いが、精巣腫瘍の発生頻度の差を説明できず、黒人では白人ほど停留精巣との関連は高くないと考えられる⁵⁾。

また、不妊症や精液検査所見の異常と精巣腫瘍の関連も報告されている^{6,7)}。不妊症と診断された場合リスクが 2.4 倍との報告⁷⁾、精液検査に異常のある不妊症の男性は 20 倍のリスクがあり、セミノーマが発生するとの報告もある⁶⁾。

出生前あるいは周産期の因子として、エストロゲンなど胎内のホルモン環境の関与が考えられ、母親の年齢、妊娠期間中の悪心（つわり）の程度、妊娠期間中の出血、母親の喫煙、妊娠期間の長さ、出生児の体重、新生児黄疸などがある^{1-3,8)}。母親および周産期の因子の解析から、母親の年齢が 15-19 歳の場合はリスクが約 2 倍になり、妊娠初期 3 カ月に悪心・嘔吐があった場合はリスクが低い（オッズ比 0.73）。低体重児（2,500 g 未満）または 2 週間以上早く出産した場合はリスクがやや高くなり、母親が妊娠 12 カ月前に避妊薬を内服していた場合もリスクがやや高くなる。6 カ月以上母乳で育てられるとリスクは低い（オッズ比 0.65）。未熟児あるいは低体重児は精巣腫瘍のり

スクが上がるという他の報告を支持するが、母親の年齢については他の報告と逆になった⁸⁾。一方、北欧各国の疫学調査から、母親の喫煙率と精巣腫瘍の発生率が相関していたが、その後の研究からは明確な関連はみられなかったと報告されている^{9,10)}。

食事や体格との関連の報告もある¹¹⁻¹³⁾。日常食品、特にチーズの摂取が多いとリスクが高くなる、牛乳やガラクトースを多く摂取するとリスクが高くなるとの報告がある¹²⁾。身長が高いと精巣腫瘍のリスクが高くなり、小児期の栄養状態が関連するとの報告もある¹³⁾。

本邦においても、精巣腫瘍患者に停留精巣・尿道下裂・腹膜鞘状突起の不完全閉鎖などの有意な頻度の合併症がみられ、停留精巣・周産期因子・家族因子が精巣腫瘍の危険因子になるかもしれないとの報告がある¹⁴⁾。

参考文献

- 1) Richiardi L, Pettersson A, Akre O. Genetic and environmental risk factors for testicular cancer. *Int J Androl.* 2007; 30: 230-40; discussion 240-1. (Ⅳ)
- 2) Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World Journal of Urology.* 2004; 22: 2-14. (Ⅳ)
- 3) Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, et al. Epidemiology of testicular cancer: a n overview. *International Journal of Cancer.* 2005; 116: 331-9. (Ⅳ)
- 4) Crockford GP, Linger R, Hockley S, et al. Genome-wide linkage screen for testicular germ cell tumour susceptibility loci. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 443-51. Epub 2006 Jan 11. (Ⅲ)
- 5) McGlynn KA, Graubard BI, Klebanoff MA, et al. Risk factors for cryptorchism among populations at differing risks of testicular cancer. *Int J Epidemiol.* 2006; 35: 787-95. Epub 2006 Feb 21. (Ⅲ)
- 6) Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol.* 2005; 174: 1819-22; discussion 1822. (Ⅲ)
- 7) Doria-Rose VP, Biggs ML, Weiss NS. Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors (United States). *Cancer Causes Control.* 2005; 16: 651-6. (Ⅲ)
- 8) Coupland CA, Forman D, Chilvers CE, et al. Maternal risk factors for testicular cancer: a population-based case-control study (UK). *Cancer Causes Control.* 2004; 15: 277-83. (Ⅲ)
- 9) Pettersson A, Kaijser M, Richiardi L, et al. Women smoking and testicular cancer: one epidemic causing another? *International Journal of Cancer.* 2004; 109: 941-4. (Ⅲ)
- 10) Pettersson A, Akre O, Richiardi L, et al. Maternal smoking and the epidemic of testicular cancer: a nested case-control cancer. *International Journal of Cancer.* 2007; 120: 2044-6. (Ⅲ)
- 11) Garner MJ, Birkett NJ, Johnson KC, et al. Dietary risk factors for testicular carcinoma. *Int J Cancer.* 2003; 106: 934-41. (Ⅲ)
- 12) Stang A, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, et al. Adolescent milk fat and galactose consumption and testicular germ cell cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2006; 15: 2189-95. (Ⅲ)
- 13) Dieckmann KP, Pichlmeier U. Is risk of testicular cancer related to body size? *European Urology.* 2002; 42: 564-9. (Ⅲ)
- 14) Kanto S, Hiramatsu M, Suzuki K, et al. Risk factors in past histories and familial episodes related to development of testicular germ cell tumor. *Int J Urol.* 2004; 11: 640-6. (Ⅲ)



2 精巣腫瘍の原発巣の診断において、どのような画像検査法が推奨されるか？

推奨グレード B

超音波検査は原発巣の診断に極めて有用である。精巣の悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別には、局所の血流が評価可能なカラードップラー超音波検査や MRI が有用である。

■ 解説 陰嚢部超音波検査は精巣腫瘍の診断に有用であり、腫瘍の多くは低エコー領域として検出される¹⁾。精巣腫瘍の多くは悪性であり、カラードップラー超音波検査ならびに MRI は、充実性の悪性腫瘍における高い vascularity を検出することが可能である²⁻⁴⁾。表皮嚢胞 (epidermal cyst) の鑑別では、超音波検査による渦巻き状あるいは同心円状をなす高エコー領域と低エコー領域の特徴的な層状構造^{3,5)}、あるいは、MRI による T2 で低信号な造影効果のない被膜を有する、ほぼ均一な T2 高信号領域⁴⁾が、特徴的な所見として有用である。

参考文献

- 1) Dohle GR, Schroder FH. Ultrasonographic assessment of the scrotum. Lancet. 2000; 356: 1625-6. (IV)
- 2) Howlett DC, Marchbank NDP, Sallomi DE. Ultrasound of the testis. Clin Radiol. 2000; 55: 591-601. (IV)
- 3) Basu S, Howlett C. High-resolution ultrasound in the evaluation of the nonacute testis. Abdom Imag. 2001; 26: 425-32. (IV)
- 4) Watanabe Y, Dohke M, Ohkubo K, et al. Scrotal disorders: evaluation of testicular enhancement patterns with dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. Radiology. 2000; 217: 219-27. (IV)
- 5) Atchley JTM, Dewbury KC. Ultrasound appearances of testicular epidermoid cysts Clin Radiol. 2000; 55: 493-502. (IV)



3 対側精巣の ITMGC (intratubular malignant germ cells) 診断のための生検は推奨されるか？

推奨グレード **C**

対側精巣に対して、ITMGC 診断を目的として生検を行うことの有用性を積極的に支持する明確な根拠は乏しい。

解説 以下に示す理由から、精巣生検で ITMGC (intratubular malignant germ cells) を診断することの有用性は明らかでなく、対側生検の臨床的意義について明確な根拠はないと判断される。

- 1) ITMGC と診断されても、その後の対応について明確な基準がない¹⁾。
- 2) ITMGC の有無に関わらずその後の経過観察が必要である^{1,2)}。
- 3) 異時発生例の治療成績が良好である¹⁾。
- 4) 95%の症例にとって必要のない検査である³⁾。

精巣生検により ITMGC が検出される頻度は 2-5%程度であるとの報告が多い。534 例の不妊に関連して施行された両側精巣生検での ITMGC 検出率は 2.4%⁴⁾、2,318 例の精巣 germ cell tumor 症例において対側 ITMGC は 119 例 (5.1%) に検出されている⁵⁾。高位精巣摘除術時に対側生検を施行した 55 症例の検討では、2 例 (3.6%) に ITMGC が検出されている³⁾。

しかし、ITMGC 発生のハイリスク症例に限って生検を施行することを妥当とする意見もある²⁾。ITMGC 発生のリスク因子としては、精巣萎縮や若年者、停留精巣の既往、造精機能障害などが挙げられる³⁻⁵⁾。

参考文献

- 1) Hentrich M, Weber N, Bergsdorf T, et al. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich. *Acta Oncol.* 2005; 44: 529-36. (Ⅲ)
- 2) Heidenreich A, Moul JW. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: Is it indicated? *Semin Urol Oncol.* 2002; 20: 234-8. (Ⅳ)
- 3) 菅藤 哲, 平松正義, 竹内 晃, 他. 精巣腫瘍対側精巣生検において Carcinoma in situ と診断された症例の検討. *日泌尿会誌.* 2004; 95: 35-41. (Ⅲ)
- 4) McLachlan RI, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen CE, et al. Histological evaluation of the human testis approaches to optimizing the clinical value of the assessment: Mini Review. *Hum Reprod.* 2007; 22: 2-16. Epub 2006 Aug 3. (Ⅳ)
- 5) Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol.* 2007; 51: 175-83; discussion 183-5. Epub 2006 Jun 13. (Ⅲ)



4 精巣腫瘍の病期診断において、どのような画像検査法が推奨されるか？

推奨グレード **A**

初期の病期診断においては、胸腹部 CT は必須である。

推奨グレード **B**

脳 MRI、骨シンチは、その転移が疑われる場合に行う。

■ 解説 近年の CT スキャンの精度向上は目覚ましく、胸部～腹部～骨盤の CT スキャンは、初期病期診断としては必須である。しかし、セミノーマで腹部リンパ節転移のない症例に関しては、胸部 CT は省略できるかもしれない。肺および縦隔病変に関しては、胸部 CT は胸部単純 X 線撮影よりも感度が高いため、転移巣の検索としては胸部 CT を行うべきである。しかし、1 cm 以下の肺病変については、偽陽性の場合があることを知っておくべきである¹⁻⁶⁾。

CT 診断装置の精度向上にもかかわらず、腹部 CT では微小転移や正常サイズの病変を転移と診断することはできないため、偽陰性率が比較的高くなってしまう場合がある。そのため、腫瘍マーカーが正常の場合、Stage I と Stage IIA (欧米での分類で 2 cm 未満の転移) との鑑別は困難な場合がある^{7,8)}。

腹部 MRI は、CT 以上の情報が得られないため、造影剤が使用できない患者に限って行う⁹⁾。

PET スキャンは、初期病期診断のツールとして、CT を凌駕するには至っていない^{10,11)}。

脳 MRI や骨シンチは、その転移が疑われる場合や症状がある場合、または、非常に大きな転移巣を認める場合や腫瘍マーカーが非常に高値である場合に行う^{12,13)}。

参考文献

- 1) White PM, Howard GC, Best JJ, et al. The role of computed tomographic examination of the pelvis in the management of testicular germ cell tumours. *Clin Radiol.* 1997; 52: 124-9. (III)
- 2) Meyer CA, Conces DJ. Imaging of intrathoracic metastases of nonseminomatous germ cell tumors. *Chest Surg Clin N Am.* 2002; 12: 717-38. (IV)
- 3) White PM, Adamson DJ, Howard GC, et al. Imaging of the thorax in the management of germ cell testicular tumours. *Clin Radiol.* 1999; 54: 207-11. (III)
- 4) Lashley D, Lowe B. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am.* 1998; 25: 405-23. (IV)
- 5) Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, et al. Identification of clinical stage A nonseminomatous testis cancer patients at extremely low risk for metastatic disease: a combined approach using quantitative immunohistochemical, histopathologic, and radiologic assessment. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 261-8. (III)
- 6) Barentsz J, Takahashi S, Oyen W, et al. Commonly used imaging techniques for diagnosis and staging. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3234-44. (IV)

- 7) McLeod DG, Weiss RB, Stablein DM, et al. Staging relationships and outcome in early stage testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol*. 1991; 145: 1178-83; discussion 1182-3. (Ⅲ)
- 8) Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell tumor using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol*. 1995; 154: 1759-63. (Ⅲ)
- 9) Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyart EL, et al. Magnetic resonance imaging of retroperitoneal lymph node metastases of non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Eur J Surg Oncol*. 1993; 19: 429-37. (Ⅳ)
- 10) Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, et al. The role of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int*. 2002; 89: 549-56. (Ⅳ)
- 11) Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, et al. Whole-body positron emission tomography (PET) with FDG in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 396-402. Epub 2003 Jan 9. (Ⅳ)
- 12) Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 1449-54. (Ⅳ)
- 13) Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer*. 1999; 85: 988-97. (Ⅲ)



5 精巣腫瘍の腫瘍マーカーとして、何が推奨されるか？

推奨グレード **A**

α -胎児性蛋白 (alpha-fetoprotein: AFP) およびヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (human chorionic gonadotropin: hCG) は、胚細胞腫瘍の診断および治療の効果判定に必須である。

推奨グレード **B**

AFP 分画は、時に AFP の surrogate marker になりうる。

推奨グレード **A**

乳酸脱水素酵素 (lactic dehydrogenase: LDH) は、精巣腫瘍に特異的ではないが、陽性率が高く、特にセミノーマでは有用である。

解説 精巣腫瘍の腫瘍マーカーとして、AFP、hCG、LDHは古くから用いられており、その有用性は確立されている。さらに1997年にIGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) から、IGCCC (International Germ Cell Consensus Classification)¹⁾が報告されて以来、病期診断および治療効果判定、経過観察に腫瘍マーカーは必須となっている。

LDHは、いくつかの癌において腫瘍マーカーとして推奨されており、精巣腫瘍でも約50%で上昇がみられるため、腫瘍マーカーとして有用と考えられる²⁻⁴⁾。しかし、疾患特異的ではなく、肝疾患など他の因子によっても上昇する可能性があるため注意を要する。

AFPは、肝疾患 (ウイルス性肝炎、原発性肝細胞癌など)・胎児性癌・卵黄嚢腫瘍において高値を示すことが知られているが、非セミノーマの約50-70%に上昇を認める。

治療後にAFPが軽度上昇している場合、残存腫瘍からのAFPか否かの判断に迷う場合がある。AFPは糖鎖の違いによって3つの分画に分けることができ、特にAFP-L3が悪性腫瘍でその割合が高くなるという報告がされている^{5,6)}。また、精巣腫瘍の場合、L2、L3を厳密に分けて測定できない場合は、lectin-reactive alpha-fetoproteinとして測定することが有用であるとの報告もある⁷⁾。症例数が少なく、エビデンスレベルは低いですが、考慮されるべきであると考えられる。

hCGの測定については、様々な測定キットが存在するため、その評価には十分な注意が必要である。『精巣腫瘍取扱い規約第3版』⁸⁾に詳細な記載があるため参考にされたい。IGCCCで用いられているhCG- β については、その単位がmIU/mLであり、ng/mL表記の測定キットでは、free β -subunitのみを測定しているものと、total hCGとともに測定しているものがあるため、注意を要する。後者の場合でも、 α -subunitとの複合体との割合が不明なため単位換算ができない。

free hCG- β を測定することで、いわゆる intact hCGのみを測定する場合より、有用か否かの検討がなされ、セミノーマにおいてはfree hCG- β が、intact hCGよりも優れた腫瘍マーカーであり、腫瘍サイズや臨床病期と相関していたという報告もある⁹⁾。

一方で、hCG および free hCG- β を同時に測定するキットが診断および経過観察には有用であったと報告されている^{10,11)}。使用している hCG 測定キットの特性をよく知ったうえで、IGCCC に用いる際には mIU/mL 表記のキットを用いて、hCG および free hCG- β を同時に測定しておくことが望ましい。

その他の腫瘍マーカーとして、NSE (neuron-specific enolase) も古くから検討されてきたが、その有用性は示されていない¹²⁾。PLAP(placental-like alkaline phosphatase) は、ITMGC (intratubular malignant germ cells) のマーカーとしての有効性が報告されているが、serum tumor marker としての有用性は明らかではない¹³⁾。また、PLAP は OCT3/4 などとともに、分化に関する分子もマーカーとして有用であるとの報告もある¹⁴⁾。

参考文献

- 1) The 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.* 1997; 15: 594-603.
- 2) Klein EA. Tumour markers in testis cancer. *Urol Clin North Am.* 1993; 20: 67-73. (Ⅳ)
- 3) Wanderas EH, Tretli S, Fosså SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer.* 1995; 31 A: 2044-8. (Ⅲ)
- 4) Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol.* 2002; 42: 553-62; discussion 562-3. (Ⅲ)
- 5) Kamoto T, Satomura S, Yoshiki T, et al. Lectin-reactive alpha-fetoprotein (AFP-L3%) curability and prediction of clinical course after treatment of non-seminomatous germ cell tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 2002; 32: 472-6. (Ⅲ)
- 6) Mora J, Gascón N, Tabernero JM, et al. Alpha-fetoprotein-concanavalin A binding as a marker to discriminate between germ cell tumours and liver diseases. *Eur J Cancer.* 1995; 31 A: 2239-42. (Ⅲ)
- 7) Kawai K, Kojima T, Miyanaga N, et al. Lectin-reactive alpha-fetoprotein as a marker for testicular tumor activity. *Int J Urol.* 2005; 12: 284-9. (Ⅳ)
- 8) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編. 精巣腫瘍 取扱い規約 (第 3 版). 金原出版 (東京); 2005.
- 9) Lempiäinen A, Stenman UH, Blomqvist C, et al. Free beta-Subunit of Human Chorionic Gonadotropin in Serum Is a Diagnostically Sensitive Marker of Seminomatous Testicular Cancer. *Clin Chem.* 2008; 54: 1840-3. Epub 2008 Sep 11. (Ⅲ)
- 10) Hoshi S, Suzuki K, Ishidoya S, et al. Significance of simultaneous determination of serum human chorionic gonadotropin (hCG) and hCG-beta in testicular tumor patients. *Int J Urol.* 2000; 7: 218-23. (Ⅲ)
- 11) Saller B, Clara R, Spottl G, et al. Testicular cancer secretes intact human choriogonadotropin (hCG) and its free beta-subunit: evidence that hCG (+hCG-beta) assays are the most reliable in diagnosis and follow-up. *Clin Chem.* 1990; 36: 234-9. (Ⅲ)
- 12) Tandstad T, Klepp O. Neuron-specific enolase in testicular cancer-clinical experiences with serum neuron-specific enolase in patients with testicular cancer at diagnosis and during follow-up. *Acta Oncol.* 2003; 42: 202-6. (Ⅲ)
- 13) Iczkowski KA, Butler SL, Shanks JH, et al. Trials of new germ cell immunohistochemical stains in 93 extragonadal and metastatic germ cell tumors. *Hum Pathol.* 2008; 39: 275-81. Epub 2007 Nov 28. (Ⅲ)
- 14) Stoop H, Honecker F, van de Geijn G, et al. Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells. *J Pathol.* 2008; 216: 43-54. Epub. 2008 May 6. (Ⅲ)



6 IGCCC (International Germ Cell Consensus Classification) は予後予測に有用か？

推奨グレード **A**

IGCCC は、進行性精巣腫瘍の予後および治療法を決定するために、必要不可欠である。

ただし、最近の検討では、poor prognosis であっても、予後良好の傾向があり、再検討が必要である。

■ 解説 1997年にIGCCCGから、IGCCCが報告されて以来¹⁾、進行性精巣腫瘍は、IGCCCに基づいて導入化学療法の実施や治療方針の決定がなされるようになり、IGCCCの有用性については疑う余地はない。しかし、IGCCCが報告されてから10年以上が経過し、治療法の進歩や症例の集約により、現状とのずれが生じている。そのため、IGCCCの有効性についての再検討がなされ、特にpoor prognosisをサブグループ化し、より予後を反映する試みがなされた。

Dijkらは、1989年以降の症例について記載された10論文を検討し、1,775例のNSGCT (non-seminomatous germ cell tumor) についてmeta-analysisを行った。その結果、good prognosis, intermediate prognosis, poor prognosisの各群の予後が、94%、83%、71%であり、近年の化学療法の実進によるpoor prognosisの予後改善が著しいことを示した²⁾。本邦でも多施設共同研究が行われ、296例について検討がなされ、IGCCC poor prognosisの予後改善が著しい結果を報告している³⁾。

サブグループ解析では、Dijkらは、IGCCCの問題点として、用いたrisk factorを挙げている。IGCCCGから提供された3,048例のNSGCTのデータをCox regression modelを用いて解析し、IGCCCを上回ることができなかったが、poor prognosisでは3グループに細分化が可能であり、計5つのrisk groupに分類することで、より予後を反映するとした⁴⁾。また、Kollmannsbergerらは、332例のpoor prognosis群をCART(classification and regression-tree) analysisを用いて検討した。この解析では、精巣または後腹膜原発か縦隔原発か、肺以外の実質臓器転移の有無、後腹膜転移巣が10 cm未満か否か、転移巣の数、AFP、hCG- β 、LDHの値をrisk factorとして用い、“very-poor”群を同定することが可能であったと報告した⁵⁾。

IGCCCは現在でも非常に有用であり予後をよく反映するが、今後poor prognosisに関しては、サブグループ化したうえで、治療方針の変更などを考慮してもよいと考えられる。

参考文献

- 1) The 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.* 1997; 15: 594-603. (Ⅲ)
- 2) van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: an update based on meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006; 42: 820-6. Epub 2006 Mar 30. (Ⅰ)
- 3) Shintaku I, Satoh M, Okajima E, et al. Survival of metastatic germ cell cancer patients assessed by international germ cell consensus classification in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38: 281-7. Epub 2008 Mar 4. (Ⅲ)
- 4) van Dijk MR, Steyerberg EW, Stenning SP, et al. Survival of patients with nonseminomatous germ cell cancer: a review of the IGCC classification by Cox regression and recursive partitioning. *Br J Cancer.* 2004 Mar 22; 90(6): 1176-83. (Ⅲ)
- 5) Kollmannsberger C, Nichols C, Meisner C, et al. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. *Ann Oncol.* 2000; 11: 1115-20. (Ⅲ)



7 Stage I セミノーマに対して、術後補助放射線療法は推奨されるか？

推奨グレード B

Stage I セミノーマでは高位精巣摘除術単独の場合、再発率は 15-20%である。しかし再発した場合でもほぼ 100%治癒可能であるため、術後補助療法による不必要な副作用を避けられる経過観察（サーベイランス）は推奨できる。

推奨グレード B

術後補助放射線療法は再発率を約 5%以下に低下させるが、二次癌発生などの長期的な問題がある。

推奨グレード B

カルボプラチン単剤による補助化学療法の再発予防効果は放射線療法と同等であるとされているが、長期の成績は得られていない。

■ 解説 セミノーマの 70-80%は転移を有さない Stage I である。診断時には 15-20%が後腹膜リンパ節転移を有し、わずかに 5%が遠隔転移を有している¹⁾。しかし、臨床的に Stage I のセミノーマにおいても 15-20%のサブクリニカルな転移がすでに存在し、それが高位精巣摘除術後に再発してくると考えられている²⁾。セミノーマでは約 30%未満の症例にのみ hCG の上昇が見られ、経過観察の際にマーカーとして利用できるが、大部分の症例では信頼できるマーカーは存在しない。そのため再発の早期診断が困難である。その早期診断の困難さから、術後の再発率を低下させるために、補助放射線療法あるいは補助化学療法が行われる場合がある。

Stage I セミノーマのサーベイランス 100 例以上の再発率をまとめた報告では、再発率はいずれの施設においても 16-20%であり、再発までの中央値は 12-18 カ月であった³⁾。638 例の観察期間中央値 7 年のサーベイランスでも、18.9%が再発したと報告しており⁴⁾、多変量解析で、腫瘍の大きさ（4 cm）と rete testis への浸潤の有無が有意な再発因子であったとしている。すなわち、このような再発の危険因子がない場合はサーベイランスの良い適応であると考ええる。

以前より後腹膜（傍大動脈領域）への放射線治療は、高位精巣摘除術後の再発率低下の有効な方法として広く施行されている。245 例の術後補助放射線療法群（25 Gy）と、226 例のサーベイランス群の比較的大規模な観察報告で、放射線療法群（観察期間中央値 9.7 年）では再発が 14 例（5.7%）と抑えられたのに対して、サーベイランス群（観察期間中央値 7.7 年）では 37 例（16.4%）の再発があったとしている⁵⁾。照射放射線量に関しての 20 Gy と 30 Gy のランダム化比較試験では、非再発率に有意差は見られなかったとしている⁶⁾。また、放射線療法後の有害事象については観察期間中央値 15 年の長期の報告⁷⁾がある。それによると、25 Gy の照射ではごく少数例の胃腸障害があったのみで、放射線治療は安全性に優れていると述べている。しかし、放射線療法後、

二次癌の発生率が増加するとの報告⁸⁻¹¹⁾や不妊の問題¹²⁾があり、若年者に多い精巣腫瘍の治療においては特に慎重に考慮すべき点である。照射範囲や照射線量の詳細については、『放射線治療計画ガイドライン 2008』（日本放射線科専門医会・医会，日本放射線腫瘍学会，日本医学放射線学会）を参照してもよい。

近年，カルボプラチン単剤単回投与が放射線療法と同等の再発予防効果を有し，治療期間が短く簡便な方法として注目されている。108例のカルボプラチン単剤による補助化学療法（400 mg/m²，観察期間中央値 60 カ月）の報告で，再発は 2 例（1.85%）のみであったとしている³⁾。また，カルボプラチンと放射線療法の 1,477 例（観察期間中央値 4 年）の大規模なランダム化比較試験で，AUC（area under the curve）7 のカルボプラチン単剤投与は再発率において放射線療法に劣っていないことが示された¹³⁾。この試験については 2008 年の ASCO（American Society of Clinical Oncology）で観察期間中央値 6.5 年の追跡結果が報告され，同様にカルボプラチン単剤単回投与の非劣性が報告された。さらに，カルボプラチン群は二次精巣腫瘍の発生率が低く，癌関連死が少なかったとも報告している。

カルボプラチンの治療回数については，1 コースより 2 コースのほうがより再発率を低下させたとの報告もいくつかある。カルボプラチン 400 mg/m²を 2 コース施行した 107 例の報告（観察期間中央値 74 カ月）では，再発は 1 例もなく，有害事象も軽微でその有用性を示している¹⁴⁾。また，93 例のカルボプラチン（400 mg/m²）1 コース施行群と 32 例の 2 コース施行群の再発率の比較で，2 コース施行群には再発例はなかったが，1 コース施行群中，8 例（8.6%）に再発があったとの報告もある¹⁵⁾。有害事象は 2 コースでも軽微であり，可能なら 2 コース施行が再発率を低下させられる可能性がある結論している。安全性においても，Powles らは 199 例のカルボプラチン単剤投与の観察期間中央値 9 年の報告では，全死亡率，循環器系疾患による死亡率，精巣腫瘍以外の二次癌発生率などは増加せず，安全に施行できると述べている¹⁶⁾。

しかし，カルボプラチンによる補助化学療法は比較的新しい治療法であり，長期成績や晩期合併症についてのデータは十分ではない。今後再発率，有害事象あるいはコース数などについて長期間のデータ蓄積が待たれる。

Stage I セミノーマは再発した場合でもほぼ 100% 治癒可能である。補助療法による二次癌発生などの長期的な危険性を考慮すると，前述したように特に再発リスクの少ない症例（大きさが 4 cm 以下であり，組織学的に rete testis や脈管系への浸潤がない）においてはサーベイランスの良い適応である。サーベイランスの最大の利点は，補助療法を施行しなくても再発しない 80-85% の患者において，治療関連の有害事象を避けられることである。しかし，再発の早期発見のために画像検査中心の厳密なフォローアップが不可欠であり，患者にも十分理解させる必要がある。また，サーベイランスを選択した場合，その頻繁な定期検査や再発時の化学療法，その間の休業のことなどのコスト面の問題，加えて患者自身の不安，抑鬱などの精神的問題も考慮しなくてはならない。

最近の米国の大規模なデータベースの報告では，術後放射線療法が減少している¹⁷⁾。

これは、二次癌の発生を含めての放射線療法の晩期合併症の問題によって、サーベイランスやカルボプラチンの補助化学療法への移行が原因であろう。

参考文献

- 1) Warde P, Jewett MA. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am.* 1998; 25: 425-33. (Ⅳ)
- 2) Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer.
<http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>
- 3) Steiner H, Hörtl L, Wirtzenberger W, et al. Long-term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: a retrospective single-center study. *Urology.* 2002; 60: 324-8. (Ⅲ)
- 4) Warde P. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4448-52. (Ⅲ)
- 5) Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Long term outcome and cost in the management of stage I testicular seminoma. *Can J Urol.* 2000; 7: 967-72; discussion 973. (Ⅲ)
- 6) Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1200-8. (Ⅱ)
- 7) Garcia-Serra AM, Zlotecki RA, Morris CG, et al. Long-term results of radiotherapy for early-stage testicular seminoma. *Am J Clin Oncol.* 2005; 28: 119-24. (Ⅲ)
- 8) Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1429-39. (Ⅲ)
- 9) Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1354-65. (Ⅲ)
- 10) van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, et al. Second cancer risk following testicular cancer: A follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 415-24. (Ⅲ)
- 11) Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 640-7. Epub 2004 Jan 15. (Ⅲ)
- 12) Gordon W Jr, Siegmund K, Stanisic TH, et al. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWOG-8711) : Southwest Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38: 83-94. (Ⅲ)
- 13) Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 366: 293-300. (Ⅱ)
- 14) Reiter WJ. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatintherapy for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 101-4. (Ⅲ)
- 15) Dieckmann KP, Bruggeboes B, Pichlmeier U, et al. Adjuvant treatment of clinical Stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? *Urology.* 2000; 55: 102-6. (Ⅲ)
- 16) Powles T, Robinson D, Shamash J, et al. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol.* 2008; 19: 443-7. Epub 2007 Nov 28. (Ⅲ)
- 17) Hoffman KE, Chen MH, Punglia RS, et al. Influence of Year of Diagnosis, Patient Age, and Socio-demographic Status on Recommending Adjuvant Radiation Treatment for Stage I Testicular Seminoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3937-42. (Ⅱ)



8 Stage I セミノーマに対して、長期（5年以上）のフォローアップは推奨されるか？

推奨グレード **B**

高位精巣摘除術後の再発の大部分は2年以内に起こる。しかし、無視できない確率で5年以降にも再発してくるため、少なくとも年1回のフォローアップは必要である。

■ 解説 大半のセミノーマには、フォローアップに有用な病勢を反映する腫瘍マーカーがない（30%未満の症例にのみhCGが上昇している）。そのために経過観察は画像検査に頼らざるを得ない。再発は一定の確率で生じるが、セミノーマは放射線療法や化学療法への感受性が高いため、早期に発見できればほぼ100%治癒する¹⁾。米国の大規模な精巣腫瘍データベースからの晩期再発（late relapse）についての報告では、2年以降の再発は、再発例のうちの約30%の頻度で認められるとしている²⁾。Chooらは88例のサーベイランス（観察期間中央値12.1年）で、17例の再発があり、そのうち2例は5年後以降の再発であったと報告している³⁾。Chungらも203例のサーベイランス（観察期間中央値9.2年）で35例（17.2%）が再発し、うち5例が5年以上経過していたと報告している。最長は手術後9年での再発であり、術後5-10年での再発率は4%と推測される⁴⁾。Wardeらも638例のサーベイランス（観察期間中央値7年）の報告で、18.9%の再発をみている。そのうち約70%の再発は2年以内に起こったが、6.6%は6年以降の再発であり、長期フォローアップの必要性を示している⁵⁾。

術後補助療法は再発率を数パーセント程度に低下させることができる。術後放射線療法後の晩期再発について、Yangらは193カ月後に対側精巣に再発した症例を報告している⁶⁾。また近年、術後カルボプラチン単剤で、放射線治療と同等の再発予防効果が得られるとされているが⁷⁻¹⁰⁾、再発率、副作用などの長期データは十分ではないため慎重なフォローアップが必要である。術後補助療法後の晩期合併症としての二次癌発生の危険性も考慮すべきである^{11,12)}。その観点からも、少なくとも10年間の長期フォローアップの必要があると考える。

このように術後補助療法の有無で再発率、再発部位あるいは発生時期が異なるために、フォローアップスケジュールはサーベイランス選択症例と区別する必要がある（表）。

高位精巣摘除術後の再発の大部分は2年以内に起こる。当然その間のフォローアップは集中的に計画されるべきである。サーベイランスを選択した場合の再発部位は、ほとんど横隔膜以下の後腹膜であり、時に骨盤内あるいは鼠径部リンパ節や肺に生じる。放射線療法後の再発部位は、ほとんどが横隔膜上のリンパ節や肺である。前述のように、セミノーマは病勢の進行を予測しうる血清マーカーを持たないため、再発の診断は画像所見に頼らざるを得ない。再発を早期に発見し、早期に治療開始したもの

ほどアウトカムは良好である¹⁾。以上のことより5年以降もフォローアップは必要である。

表 フォローアップスケジュール

経過観察（サーベイランス）の場合

	1年以内	1-2年	2-3年	3-5年	5年以上
理学所見	2カ月毎	3カ月毎	3-4カ月毎	6カ月毎	1年毎
腫瘍マーカー	2カ月毎	3カ月毎	3-4カ月毎	6カ月毎	1年毎
胸部X線	2カ月毎	3カ月毎	3-4カ月毎	6カ月毎	1年毎
腹部，骨盤部CT	3カ月毎	3カ月毎	6カ月毎	1年毎	適宜

補助放射線，化学療法施行の場合

	1年以内	1-2年	2-3年	3-5年	5年以上
理学所見	2カ月毎	3カ月毎	3-4カ月毎	6カ月毎	1年毎
腫瘍マーカー	2カ月毎	3カ月毎	3-4カ月毎	6カ月毎	1年毎
胸部X線	2カ月毎	3カ月毎	3-4カ月毎	6カ月毎	1年毎
腹部，骨盤部CT	1回	1回	適宜	適宜	適宜

(理学所見は対側精巣チェックを含む)

参考文献

- 1) Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. 12-13. 2009.
- 2) Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U. S. men. J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 1056-66. (Ⅲ)
- 3) Choo R, Thomas G, Woo T, et al. Long-term outcome of postorchietomy surveillance for Stage I testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61: 736-40. (Ⅲ)
- 4) Chung P, Parker C, Panzarella T, et al. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. Can J Urol. 2002; 9: 1637-40. (Ⅲ)
- 5) Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002; 20: 4448-52. (Ⅲ)
- 6) Yang GY, Li B, Wagner TD, et al. Long-term outcome of stage I seminoma. Am J Clin Oncol. 2007; 30: 205-10. (Ⅳ)
- 7) Reiter WJ, Brodowicz T, Alavi S, et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatintherapy for clinical stage I seminoma. J Clin Oncol. 2001; 19: 101-4. (Ⅲ)
- 8) Steiner H, Holt L, Wirtenberger W, et al. Long-term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: a retrospective single-center study. Urology. 2002; 60: 324-8. (Ⅲ)
- 9) Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet. 2005; 366: 293-300. (Ⅱ)
- 10) Powles T, Robinson D, Shamash J, et al. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. Ann Oncol. 2008; 19: 443-7. Epub 2007 Nov 28. (Ⅲ)
- 11) Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 1354-65. (Ⅲ)
- 12) Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al. Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol. 2004; 22: 640-7. Epub 2004 Jan 15. (Ⅲ)



9 Stage I 非セミノーマ精巣腫瘍にはどのような予後因子があるか？

推奨グレード **B**

脈管侵襲の有無が，潜在的な転移の存在や経過観察中における再発を予測する，最も重要な予後因子である。

解説 Stage I 非セミノーマ精巣腫瘍は，高位精巣摘除術後に約 30%で再発がみられ，再発例の 80%は 12 カ月以内に再発する¹⁻³⁾。また，Stage I 非セミノーマ精巣腫瘍の症例に対して後腹膜リンパ節郭清術を行った場合には，約 30%でリンパ節転移が認められる⁴⁻⁶⁾。

画像診断では認められない潜在的な転移の存在や，経過観察中における再発を予測する最も重要な予後因子は脈管侵襲であり，脈管侵襲のある症例の 48%は転移が出現するのに対して，脈管侵襲がない症例では再発率は 14-22%である^{2,4)}。

脈管侵襲と組み合わせて再発予測の精度を向上させる因子としては，胎児性癌が優勢であること¹⁻¹⁰⁾，免疫染色にて細胞増殖マーカー Ki-67 (MIB-1) の陽性率が 70%以上であること⁴⁻⁶⁾が報告されている。再発予測因子を組み合わせても，再発を予測できる確率は 52-58%である。一方，危険因子がいずれも当てはまらない場合には再発しないことを約 90%予測可能である¹⁻⁶⁾。

脈管侵襲の有無によるリスク分類だけでなく，脈管侵襲とその他の予後因子を組み合わせた種々のリスク分類などが提唱されており，それらに基づいて治療選択を行った前向き比較試験が行われている⁷⁻¹⁰⁾。いずれにおいても，低リスクに分類された群に対する経過観察の有用性が報告されている。

参考文献

- 1) Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet*. 1987; 2: 294-8. (Ⅲ)
- 2) Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 1762-8. (Ⅲ)
- 3) Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, et al. Clinical stage I testis cancer: Long-term outcome of patients on surveillance. *J Urol*. 1998; 159: 855-8. (Ⅲ)
- 4) Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1505-12. (Ⅲ)
- 5) Albers P, Ulbright TM, Albers J, et al. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors. *J Urol*. 1996; 155: 579-86. (Ⅲ)
- 6) Heidenreich A, Schenkman NS, Sesterhenn IA, et al. Immunohistochemical expression of Ki-67 to predict lymph node involvement in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *J*

- Urol. 1997; 158: 620-5. (Ⅲ)
- 7) Pont J, Hörtl W, Kosak D, et al. Risk-adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial. J Clin Oncol. 1990; 8: 16-20. (Ⅲ)
 - 8) Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. Eur J Cancer. 1997; 33: 1038-44. (Ⅲ)
 - 9) Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. Eur Urol. 1998; 33: 562-6. (Ⅲ)
 - 10) Maroto P, García del Muro X, Aparicio J, et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. Ann Oncol. 2005; 16: 1915-20. Epub 2005 Aug 26. (Ⅲ)

CQ

10 Stage I 非セミノーマ精巣腫瘍にはどのような治療が推奨されるか？

推奨

脈管侵襲の有無によるリスク別にサーベイランス，化学療法，神経温存後腹膜リンパ節郭清術を選択すべきである。

推奨グレード **A**

低リスク（脈管侵襲なし）

患者が望み 5 年間以上の長期経過観察が可能であれば，サーベイランスが推奨される。

推奨グレード **B**

サーベイランスを希望しない場合には，アジュバント化学療法もしくは神経温存後腹膜リンパ節郭清術を行う。リンパ節郭清にてリンパ節転移を認めた場合，BEP 療法 2 コースの追加が推奨される。

推奨グレード **B**

高リスク（脈管侵襲有り）

即時に BEP 療法 2 コースを行うことが推奨される。化学療法が施行困難または拒否される場合は，サーベイランスや神経温存後腹膜リンパ節郭清術も考慮されうる。

■ 解説

非セミノーマ精巣腫瘍の 65% は Stage I であるが，そのうち約 30% に顕微鏡的転移があるとされ，サーベイランスのみでは再発をきたす。高位精巣摘除術後の追加治療としては，化学療法，後腹膜リンパ節郭清術（RPLND）があり，どの方法であれ 95% 以上の高い治療成績を示すことより，患者のコンプライアンス，QOL を重視した治療法の選択が勧められる。

Stage I であれば微小転移は 25-35% に存在する。つまり，何か追加治療を行うことは 65-75% の患者に対しては過剰治療を行ったことになる。また，転移再発が起こったとしてもほぼ全例がシスプラチンを含む化学療法で治癒可能であるため，特に再発のリスクが低い患者では積極的サーベイランスが支持される¹⁾。

再発のリスクとしては脈管侵襲，胎児性癌優位，pT ステージ，成熟奇形腫成分なし，卵黄嚢腫成分なし，高齢，術前 AFP 80 ng/dL 以上¹⁻⁶⁾などが報告されている。もっとも強い因子は脈管侵襲であり，侵襲なしは 15-20% の再発率，有りは 50-75% とされ¹⁾，脈管侵襲がなければサーベイランスが推奨される。

サーベイランス時の累積再発率は約 30% でそのうち 1 年目に 80%，2 年目に 12%，3 年目に 6% が再発する^{2,8)}。再発の 15-35% はマーカー正常であるため，CT 検査は必須である⁹⁾。コストを抑えるためにも CT 撮影は必要最小限にするべきであり，低リスク群であれば 1 年目は 3 カ月目，12 カ月目の 2 回の CT で十分であるが，中～高リスク群ではもう少し頻回でもよいであろう¹⁰⁾。FDG-PET 陰性でも 1 年間で 37% 再発す

ることより PET は使用できず¹¹⁾、今のところ CT、腫瘍マーカー以外の検査では有用なものはない。

サーベイランスを希望しない場合や定期的受診が困難な場合には、後腹膜リンパ節郭清術 (RPLND) が選択肢の一つとなる。前向き研究にて RPLND とサーベイランスの治療成績に差はなかった¹²⁾。Stage I 手術症例の 30% にリンパ節転移が認められ、転移がなかった症例でも約 10% は遠隔転移での再発を認める⁷⁾。リンパ節転移があった場合、郭清のみでは 30% が再発し、2 コースのブレオマイシン、エトポシド、シスプラチンを用いた BEP 療法を追加することによって 2% となる¹³⁻¹⁵⁾。

開腹と腹腔鏡での比較では、腹腔鏡の方が回復が早く QOL も高い^{16,17)}。また、制癌効果も同等と報告されているが、腹腔鏡下での手術は経験豊かな施設で行うことが勧められる^{8,18)}。神経温存 RPLND は、適切に行えば局所再発の危険はほとんどない (2% 未満)^{19,20)}。

1 コースの BEP 療法もしくは RPLND の RCT では、2 年非再発生存率は BEP 療法群で 99.41%、RPLND 群で 92.37% と、1 コースの BEP 療法の方が RPLND より優れていた²¹⁾。

高リスク患者では BEP 療法 2 コースが推奨される²²⁻²⁴⁾。Anglian germ cell tumor group の中・高リスク群の 382 例を対象とした化学療法もしくはサーベイランスの RCT では、非再発が 36% から 15.7% と化学療法群で優れていた^{1,25)}。また、2 コースの BEP 療法では妊娠能や性活動への影響はほとんどないとされる²⁶⁾。CT の精度向上、化学療法の進歩、手術手技の改善などから非セミノーマ精巣腫瘍 Stage I では治癒の可能性が高い。70% ほどの症例は精巣摘除術のみでよく、再発リスクをもとにテーラーメイドな治療方針を考えていくべきであろう。今後は生殖能力温存や QOL を重視した治療法選択となっていくであろうし、医療経済的側面も考えていくことが必要になってくるだろう²⁷⁾。

参考文献

- 1) Choueiri TK, Stephenson AJ, Gilligan T, et al. Management of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Urol Clin North Am.* 2007; 34: 137-48. (Ⅳ)
- 2) Divrik RT, Akdogan B, Ozen H, et al. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors-Is shift to risk adapted policy justified?. *J Urol.* 2006; 176: 1424-29; discussion 1429-30. (Ⅲ)
- 3) Perrotti M, Ankem M, Bancilla A, et al. Prospective metastatic risk assignment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testis cancer: a single institution pilot study. *Urol Oncol.* 2004; 22: 174-7. (Ⅳ)
- 4) Nicolai N, Miceli R, Artusi R, et al. Risk-adapted treatment for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *J Urol.* 2004; 171: 172-6. (Ⅲ)
- 5) Amato RJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Risk-adapted treatment for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *Urology.* 2004; 63: 144-8; discussion 148-9. (Ⅲ)
- 6) Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, et al. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4092-9. Epub 2003 Oct 14. (Ⅰ)
- 7) Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous

- testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1505-12. (Ⅲ)
- 8) Oliver RT, Ong J, Shamash J, et al. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: A single-center 10-year experience. *Urology.* 2004; 63: 556-61. (Ⅲ)
 - 9) Segal R. Surveillance programs for stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Urol Oncol.* 2006; 24: 68-74. (Ⅳ)
 - 10) Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, et al. Randomized trial of two or five Computed Tomography Scans in the surveillance of patients with Stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197-The National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1310-5. (Ⅱ)
 - 11) Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with High-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: Preliminary report of MRC Trial TE22-The NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3090-5. (Ⅲ)
 - 12) Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG, et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in Stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology.* 2002; 59: 923-9. (Ⅲ)
 - 13) Klepp O, Olsson AM, Henrikson H, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 1990; 8: 509-18. (Ⅲ)
 - 14) Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I non seminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol.* 1998; 25: 145-53. (Ⅳ)
 - 15) Foster RS, Donohue JP. Retroperitoneal lymph node dissection for the management of clinical stage I nonseminoma. *J Urol.* 2000; 163: 1788-92. (Ⅳ)
 - 16) Abdel-Aziz KF, Anderson JK, Svatek R, et al. Laparoscopic and Open retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testis tumors. *J Endourol.* 2006; 20: 627-31. (Ⅲ)
 - 17) Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, et al. Quality of life after laparoscopic and open retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage I non-seminomatous germ cell tumor: A comparison study. *Urology.* 2006; 68: 154-60. Epub 2006 Jul 3. (Ⅲ)
 - 18) Bhayani SB, Ong A, Oh WK, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: a long-term update. *Urology.* 2003; 62: 324-7. (Ⅳ)
 - 19) Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol.* 2003; 169: 1710-4. (Ⅲ)
 - 20) Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989) : modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol.* 1993; 149: 237-43. (Ⅲ)
 - 21) Albers P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2966.
 - 22) Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 441-8. (Ⅲ)
 - 23) Studer UE, Burkhard FC, Sonntag RW. Risk adapted management with adjuvant chemotherapy in patients with high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor. *J Urol.* 2000; 163: 1785-7. (Ⅳ)
 - 24) Bohlen D, Borner M, Sonntag RW, et al. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol.* 1999; 161: 1148-52. (Ⅲ)
 - 25) Steiner H, Peschel R, Janetschek G, et al. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a single-center 10-year

- experience. *Urology*. 2004; 63: 550-5. (Ⅲ)
- 26) Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol*. 2004; 46: 209-15; discussion 214-5. (Ⅳ)
- 27) Link RE, Allaf ME, Pili R, Kacoussi LR. Modeling the cost of management options for stage I nonseminomatous germ cell tumors: A decision tree analysis. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5762-73.

11

非セミノーマ精巣腫瘍で、精巣摘除術後に腫瘍マーカーの高値が持続する場合（いわゆる Stage III0 症例）、どのような治療が推奨されるか？

推奨グレード **B**

BEP 療法 3 コースまたは EP 療法 4 コースを行うことが推奨される。

解説 日本泌尿器科学会病期分類では「腫瘍マーカーが陽性であるが、転移部位を確認し得ないもの」を III0 期と分類している。臨床病期 I 期の非セミノーマ精巣腫瘍でも精巣摘除術後に約 30%に再発がみられる。再発例の 80%は 12 カ月以内に再発する。再発部位として 54-78%は後腹膜リンパ節、13-31%は肺転移と報告されている¹⁻³⁾。精巣摘除術後に腫瘍マーカーの異常高値のみがみられる症例に対する初期治療として、後腹膜リンパ節郭清術のみを行った症例と化学療法を行った症例を検討した報告では、化学療法後の症例のほとんどに腫瘍マーカーが正常化し、再発なく経過したのに対し、後腹膜リンパ節郭清術のみではすべての症例で腫瘍マーカーの上昇が持続し、結局化学療法を行ったと報告されている^{4,5)}。pT2-pT4 の症例、摘出した精巣に脈管侵襲のみられる、いわゆる high risk 症例、精巣摘除術後に腫瘍マーカーが正常化しない症例には、BEP 療法 2 コースを行うことが推奨される。脈管侵襲は最も重要な再発予測因子であり、脈管侵襲のある症例の 48%に転移が出現する^{6,7)}のに対して、脈管侵襲がない症例では再発は 14-22%である^{8,9)}。high risk 症例に対して BEP 療法を 2 コース行った場合、97%は再発がみられず、全治癒率は 99%以上と報告されている^{7,10)}。

精巣摘除術後は腫瘍マーカーが半減期（AFP：約 7 日，hCG：約 48 時間）に沿って下降し、正常値となるまで注意深く観察することが重要である。精巣摘除術後に腫瘍マーカーが上昇してくる症例には、転移があると考えられる。初診時に対側精巣の検索を行ってなければ、対側精巣の超音波検査を施行しなければならない。治療に関しては、議論の余地があるが、BEP 療法 3 コースまたは EP 療法 4 コースを行うことが推奨される。

参考文献

- 1) Oliver RT, Ong J, Shamash J, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 non-seminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2004; 63: 556-61. (III)
- 2) Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG, et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in Stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology*. 2002; 59: 923-9. (III)
- 3) Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989) : modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol*. 1993; 149: 237-43. (III)
- 4) Davis BE, Herr HW, Fair WR, et al. The manage-

- ment of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol.* 1994; 152: 111-3; discussion 114. (IV)
- 5) Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, et al. Primary chemotherapy in patients with non-seminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchiectomy. *J Urol.* 1996; 155: 1296-8. (IV)
- 6) Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1505-12. (III)
- 7) Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol.* 1992; 10: 1762-8. (III)
- 8) Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer.* 1997; 33: 1038-44. (III)
- 9) Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol.* 1998; 33: 562-6. (III)
- 10) Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol.* 2004; 46: 209-14; discussion 214-5. (IV)

CQ
12

Stage II A（日本泌尿器科学会病期分類：後腹膜転移巣が最大径 5 cm 未満）セミノーマに対して、どのような治療が推奨されるか？

推奨グレード **B**

高位精巣摘除術後に化学療法または放射線療法のいずれかを行う。

解説 日本泌尿器科学会の Stage 分類では、II 期を II A（後腹膜転移巣が最大径 5 cm 未満のもの）および II B（後腹膜転移巣が最大径 5 cm 以上のもの）の 2 つに分類する。しかし、欧米でよく用いられる UICC TNM 分類では、II 期は II A（最大径が 2 cm 未満の単発あるいは多発の所属リンパ節転移）、II B（最大径が 2 cm を超え 5 cm 以下の単発あるいは多発の所属リンパ節転移）、II C（最大径が 5 cm 以上の所属リンパ節転移）の 3 つに分類され、日本泌尿器科学会の分類と異なる。したがって、日本泌尿器科学会分類の II A には TNM 分類の II A と II B が含まれる。以下の本文は TNM 分類を用いて解説する。

Stage II のセミノーマはすべてのセミノーマの 15-20% を占め、最近の癌特異生存率は 100% に近づいている。欧米では Stage II A セミノーマには高位精巣摘除術後に放射線療法が選択されることが多いが、至適照射量や至適照射野を検討するための RCT は行われていない。これまでの報告で放射線単独療法後の再発率は、リンパ節転移の最大径が 2 cm 以下（II A）なら 0-11% で、2-5 cm（II B）ならば 9-18% と報告されている^{1,2)}。

しかし、放射線療法では晩期合併症としての二次発癌が問題となることや^{3,4)}、放射線療法で再発してもプラチナ製剤による救済化学療法の効果が良好であることから、照射量を減じる傾向にある^{5,6)}。Classen らはドイツ国内の 30 施設で Stage II A 66 例と II B 21 例を対象に、従来よりも少量の放射線療法による前向き研究を実施し、その効果を検討した⁶⁾。すなわち照射野を絞る Stage II A には 30 Gy を、II B には 36 Gy を照射した。その結果、6 年非再発生存率は 95.3%（II A）と 88.9%（II B）であった。また再発はそれぞれの Stage とも 2 例ずつで、これらは全員プラチナ製剤による救済化学療法で治療された。いくつかの施設では、鎖骨上窩での再発を予防するために同部位にも照射してきた⁷⁾。しかし、多くの施設ではこの部位への追加照射のメリットは少ないと考えている⁸⁾。

このような結果から、ドイツの精巣胚細胞腫瘍コンセンサスガイドラインでは照射野として、Stage II A には後腹膜転移巣および傍大動脈リンパ節、同側腸骨リンパ節に照射し、照射量としてはリンパ節転移の径が 2 cm 以下（II A）なら 30 Gy、2-5 cm（II B）ならば 36 Gy としている^{5,9)}。一方、カナダの Chung らも 25-35 Gy の照射量を転移巣および傍大動脈リンパ節、同側腸骨リンパ節に照射し、5 年非再発率 91%、5 年癌特異生存率 97% であり、予防的に鎖骨上窩や縦隔にまで照射する必要はないと報告し

た⁸⁾。

一方、Stage II A セミノーマに対する化学療法の効果についても検討された。Krege らは、カルボプラチン単独療法で Stage II A のセミノーマの治療効果を検討した結果、CR が 88/108 (81%)、PR が 17/108 (16%) と報告した。彼らの報告では平均 28 カ月の経過観察で 14/108 (13%) に再発が起り、最終的に全体生存率は 99%、癌特異生存率は 100%であった¹⁰⁾。

また Stage II A セミノーマに化学療法と放射線療法との併用も検討されている。Patterson らはカルボプラチン併用放射線療法と放射線療法単独でその効果を比較し、併用群の 5 年非再発生存率が 96.9%であったのに対し、放射線単独群は 80.7%であり併用群の方が再発を減らせると報告した¹¹⁾。また Warde らは Stage II A および II B セミノーマで、放射線療法 80 例 (II A 64 例, II B 16 例) と化学療法 19 例 (II A 5 例, II B 14 例) の治療効果の比較を行い、放射線療法では 16/80 (20%) が再発したが、化学療法では 1 例も再発しなかったことを報告し化学療法の優位性を示した¹²⁾。さらに Chung らは 87 例の Stage II A セミノーマに対して、放射線療法 (25-45 Gy) を 79 例に、化学療法 (EP 療法か BEP 療法) を 8 例に実施し、平均 8.5 年の経過観察で 10 年非再発生存率 93%、10 年癌特異生存率 94%、10 年非再発率 85%と報告した。また彼らは放射線療法での再発部位として、左鎖骨上窩、肺、縦隔、骨、傍大動脈リンパ節、肝が多いと報告している¹⁾。

一般的に化学療法剤としてはエトポシドとシスプラチンの組合せ (EP 療法) や、ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチンの組合せ (BEP 療法) が選択され 3-4 コース施行されることが多い。また全身療法である化学療法は、放射線療法では治療できない非照射部位の微小転移巣を治療している可能性がある。しかし、化学療法では骨髓抑制、消化器症状、腎機能障害、肺線維症などの副作用を伴うため注意を要する。

以上から、Stage II A セミノーマ (日本泌尿器科学会病期分類) の治療には、高位精巣摘除術後の化学療法または放射線療法が推奨される。

参考文献

- 1) Chung PWM, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage II testicular seminoma: Patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol.* 2004; 45: 754-59; discussion 759-60. (Ⅲ)
- 2) von der Maase H. Do we have a new standard of treatment for patients with seminoma Stage II A and II B? *Radiother Oncol.* 2001; 59: 1-3. (Ⅳ)
- 3) Bokemeyer C, Schmoll HJ. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1703-9. (Ⅲ)
- 4) Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1429-39. (Ⅲ)
- 5) Classen J, Souchon R, Hehr T, et al. Radiotherapy for early Stages testicular seminoma: pattern of care study in Germany. *Radiother Oncol.* 2002; 63: 179-86. (Ⅲ)
- 6) Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for Stages II A/B testicular seminoma: Final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1101-6. (Ⅳ)
- 7) Zagars GK, Pollack A. Radiotherapy for Stage II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51: 643-9. (Ⅳ)

- 8) Chung PWM, Warde PR, Panzarella TP, et al. Appropriate radiation volume for Stage II A/B testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 746-8. (Ⅳ)
- 9) Krege S, Souchon R, Schmoll HJ. Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumors: results of an update conference on evidence-based medicine (EBM). *Eur Urol.* 2001; 40: 373-91. (Ⅳ)
- 10) Krege S, Boergermann C, Baschek R, et al. Single agent carboplatin for CS II A/B testicular seminoma, A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol.* 2006; 17: 276-80. Epub 2005 Oct 27. (Ⅲ)
- 11) Patterson H, Norman AR, Mitra SS, et al. Combination carboplatin and radiation in the management of Stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol.* 2001; 59: 5-11. (Ⅲ)
- 12) Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Management of Stage II seminoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 290-4. (Ⅳ)

CQ
13

Stage II A（日本泌尿器科学会病期分類：後腹膜転移巣が最大径 5 cm 未満）非セミノーマ精巣腫瘍に対して、どのような治療が推奨されるか？

推奨グレード **A**

Stage II A 非セミノーマのうち、後腹膜転移巣が 2-5 cm の症例に対して BEP 導入療法は推奨される。

推奨グレード **B**

先行 RPLND（後腹膜リンパ節郭清術）は、腫瘍マーカーが正常範囲で、なおかつ 2 cm 以下の後腹膜リンパ節病変を有する症例に対して有用となる可能性がある。

■ 解説 従来から、Stage II A（日泌分類）非セミノーマに対しては、化学療法を先行する意見と後腹膜リンパ節郭清術（RPLND）を先行する意見があり、両者の比較については 1995 年に報告された Indiana 大学での検討によると、最終的に化学療法と RPLND の両治療が必要になる症例や全体の治癒率は同等とされる¹⁾。ただし、RPLND を先行させた場合、23%に病理学的にリンパ節転移が認められていない。また、2000 年に報告された Stage II A/B（AJCC 分類）非セミノーマを対象とした前向き非ランダム化比較試験でも、両治療法後の平均 3 年間のフォローアップ期間で再発率に有意差は認めなかったとしている（再発率；先行 RPLND：7%，先行化学療法：11%²⁾。

EGCCCG（European Germ Cell Cancer Consensus Group）の報告では非セミノーマ症例のうち、2-5 cm の後腹膜リンパ節病変を有する症例に対しては IGCCC に準じ BEP 療法が推奨されている³⁾。一方、2 cm 未満の後腹膜リンパ節病変を有し、高位精巣摘除術後の腫瘍マーカーが正常値である症例に対しては、RPLND またはサーベイランス（6 週ごとの厳重経過観察）が推奨されている。2 cm 未満であっても、高位精巣摘除術後も腫瘍マーカーが上昇している症例に対しては、BEP 療法を行い、その後の残存病変に対して RPLND を行う方針が推奨されている。

RPLND を先行した場合、12%が病理学的病期（PS）I と診断され、残りの 88%が PS II A（AJCC 分類）と診断される。PS II A と診断された症例には、サーベイランスまたは補助化学療法の選択肢がある。RPLND の結果、PS II（AJCC 分類）と診断された症例に対するサーベイランスでは約 30-50%に再発を認めており⁴⁾、追加化学療法が必要とされる。MSKCC からの報告では、RPLND の結果 PS II（AJCC 分類）であった症例に対する補助療法として EP 療法 2 コースの有効性を検討し、中央値 8 年の観察で再発率は 1%であった⁵⁾。一般的に、補助化学療法を施行した症例の再発率は 0-7%とされる。しかし、腎機能障害といった治療関連有害事象⁶⁾や遅発性後遺症を考慮すると、先行 RPLND 後に補助化学療法を行った症例の 50-70%が over-treatment している可

能性がある。

最近の報告では、先行 RPLND の適応については、高位精巣摘除術後の腫瘍マーカーが正常値で、2 cm 未満の後腹膜リンパ節病変を有する非セミノーマ症例のみを選択することが、非再発率の改善につながり^{7,8)}、2-5 cm の後腹膜リンパ節病変を有する症例に対しては IGCCC に準じ BEP 導入療法が推奨されている。

参考文献

- 1) Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer*. 1995; 31 A: 1599-604. (II)
- 2) Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage II A/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol*. 2000; 37: 582-94. (III)
- 3) Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) : part II. *Eur Urol*. 2008; 53: 497-513. Epub 2007 Dec 26. (I)
- 4) Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1433-8. (II)
- 5) Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 464-7. (III)
- 6) Fosså SD, Aass N, Winderen M, et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2002; 13: 222-8. (III)
- 7) Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2781-8. (III)
- 8) Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Non-randomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage II A and II B nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5597-602. (III)

CQ
14

精巣腫瘍導入化学療法における標準治療として、どのような化学療法が推奨されるか？

推奨グレード **A**

化学療法開始前に International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC) に準じて予後分類を行うことが推奨される。

推奨グレード **A**

good prognosis には BEP (ブレオマイシン, エトポシド, シスプラチン) 療法 3 コースが, intermediate prognosis および poor prognosis には BEP 療法 4 コースが標準的な導入化学療法として推奨される。

解説 BEP 療法 (表) は, 現時点での精巣腫瘍導入化学療法における標準治療と考えられる¹⁾。精巣腫瘍では治療前予後因子を用いた予後分類が提唱され, それに応じた治療の個別化が推進されてきた。IGCCC は転移を有する胚細胞腫の治療前予後因子に基づいた分類法²⁾で, 国際的に最も広く用いられている。IGCCC で good prognosis に分類された症例に対する導入化学療法としては, BEP 療法を 3 コース行うことが推奨される^{3,4)}。good prognosis に対する化学療法の施行回数については, EORTC により BEP 療法 3 コースと BEP 療法 3 コース+EP 療法 1 コースによるランダム化比較試験が行われた。結果として両者の治療成績が同等であることが示され, good prognosis に対しては BEP 療法 3 コースが十分な治療であることが確認された³⁾。一方, good prognosis では, 化学療法の軽減化, 特に肺毒性への配慮からブレオマイシンの省略が試みられたが, BEP 療法 3 コースと EP 療法 3 コースを比較した場合には, 後者の治療成績が有意に不良であることが示された⁴⁾。これに対して, BEP 療法 3 コースと EP 療法 4 コースの比較では, 両者の治療成績に有意差はなかった⁵⁾。したがって, 比較的高齢者^{6,7)} (40-50 歳以上) や腎機能不良例⁶⁾ などのブレオマイシン肺障害のリスクの高い症例には, EP 療法 4 コースが BEP 療法 3 コースの代替として適応し得る⁵⁾。

一方, intermediate prognosis, poor prognosis に対する導入化学療法としては, BEP 療法 4 コースが標準治療として推奨される¹⁾。poor prognosis に対しては, BEP 療法 4 コースと, BEP 療法 2 コース+超大量化学療法 2 コースを用いた導入療法の無作為化比較試験が行われたが, 超大量化学療法の有用性は認められなかった⁸⁾。同様に BEP 療法 4 コースと VIP (エトポシド, イホスファミド, シスプラチン) 療法 4 コースの無作為化比較試験でも, 両者の治療成績に有意差はなく, VIP 療法で骨髄抑制が増強する傾向が認められた⁹⁾。この臨床試験では, その後の追跡調査¹⁰⁾でも長期成績に有意差がないことから, ブレオマイシン肺障害のリスクの高い intermediate prognosis および poor prognosis 症例に対しては, BEP 療法の代替法として VIP 療法 4 コースが適応し得ると考えられる。

表 BEP 療法

Cisplatin	20 mg/m ²	点滴静注 (第 1-5 日)
Etoposide	100 mg/m ²	点滴静注 (第 1-5 日)
Bleomycin	30 mg/body	点滴静注 (第 2, 9, 16 日*)
以上を 3 週毎		

*Bleomycin の投与日を第 1, 8, 15 日とする場合もある。

参考文献

- 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.* 1987; 316: 1435-40. (II)
- IGCCCG. International Germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. *J. Clin Oncol.* 1997; 15: 594-603.
- de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5- day schedule in good-prognosis germ cell cancer: A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1629-40. (II)
- Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 470-6. (II)
- Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007; 18: 917-24. Epub 2007 Mar 9. (II)
- Einhorn LH, Foster RS: Bleomycin, etoposide, and cisplatin for three cycles compared with etoposide and cisplatin for four cycles in good-risk germ cell tumors: is there a preferred regimen? *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2597-8; author reply 2598-9. (IV)
- Simpson AB, Paul J, Graham J, et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer* 1998; 78: 1061-6. (III)
- Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, 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.* 2007; 25: 247-56. (II)
- Nichols CR, Catalano 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.* 1998; 16: 1287-93. (II)
- Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer.* 2003; 97: 1869-75. (II)

CQ
15

精巣腫瘍導入化学療法で高度な副作用を認めた場合、次コースでの投与量の減量は推奨されるか？

推奨グレード **A**

ブレオマイシンによる肺障害を認めた場合は、以後のブレオマイシンの使用を中止することが推奨される。

前治療で好中球減少性発熱や血小板減少による出血を認めた場合は次コースでの減量が考慮されるが、これらの合併症を回避するために好中球減少や血小板減少に対する支持療法を適切に行うことが重要である。

解説

標準導入化学療法である BEP（ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン）療法について述べる。ブレオマイシンによる間質性肺炎や肺線維症が臨床的に疑われた場合は、以後のブレオマイシンの投与を中止することが推奨される¹⁻³⁾。次コース以後の導入療法については、IGCCC good prognosis では EP（エトポシド、シスプラチン）療法⁴⁾が、IGCCC intermediate prognosis, poor prognosis では VIP（エトポシド、イホスファミド、シスプラチン）療法⁵⁾が代替治療として選択可能である。

骨髄抑制に関しては、前治療における白血球（好中球）数や血小板数の Nadir 値を目安として次コースの投与量を減量する必要はない¹⁾。ただし、骨髄抑制に関連する合併症に関しては、前治療において好中球減少による発熱や血小板減少による出血を認めた場合に、次コースでエトポシドを 20-25%減量することが複数の臨床試験¹⁻³⁾で規定されている。一方で、BEP 療法の強度を維持するために、先行する化学療法で重症の感染症を合併した場合に、次コース以降に G-CSF の予防投与を推奨する意見もある⁶⁾。この点に関して、本邦では精巣腫瘍化学療法における G-CSF の予防投与が保険承認されている。いずれにしても、好中球減少に対する感染対策や、血小板減少の管理などの支持療法を適切に行うことが、強度を維持した BEP 療法を遂行するうえで重要である。

腎機能障害に関してはシスプラチンの投与基準として、血清クレアチニン値 3 mg/dL 以上や、クレアチンクリアランス 40 mL/min 未満の場合に中断して回復後に再開すると規定した臨床試験^{2,3)}があるが、統一されたエビデンスはない。ブレオマイシンに関しても、血清クレアチニン値 2 mg/dL 以上や、クレアチンクリアランス 40 mL/min 未満などの場合に中止するなどの意見^{2,7)}があり、統一されていない。腎機能低下時の抗癌剤投与量の減量に関しては、BEP 療法でのエビデンスではないが、Kinzel らがクレアチンクリアランス値に応じた各種抗癌剤の減量に関するガイドラインを提唱⁸⁾している。

最後に、BEP 療法では投与間隔（3 週毎）を維持して遂行することも重要である。欧州のガイドライン⁹⁾では、次コース開始時期の延長に関しては、開始予定日に発熱を認める場合、好中球数 500/mm³、血小板数 10 万/mm³未満の場合に考慮するが、延長は 3 日以内にとどめるべきとされている。

以上のように、BEP療法では投与量および投与間隔を可及的に維持しながら、治療を行うことが重要である。薬剤の安易な減量や、投与間隔の延長は、治療効果そのものを損なう可能性があることを認識する必要がある。そのためには、副作用の発現パターンや副作用の程度の評価、ならびに副作用対策に習熟している必要があり、十分な治療経験を有する施設での治療が望ましい。

参考文献

- 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.* 1987; 316: 1435-40. (II)
- 2) de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5- day schedule in good-prognosis germ cell cancer : A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1629-40. (II)
- 3) Nichols CR, Catalano 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.* 1998; 16: 1287-93. (II)
- 4) Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors : a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 18: 917-24, 2007
Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors : An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 470-6.
- 5) Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors : final analysis of an intergroup trial. *Cancer.* 2003; 97: 1869-75. (II)
- 6) Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H, et al. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer : biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. *Ann Hematol.* 1996; 72: 1-9. (IV)
- 7) Einhorn LH, Foster RS. Bleomycin, etoposide, and cisplatin for three cycles compared with etoposide and cisplatin for four cycles in good-risk germ cell tumors : is there a preferred regimen? *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2597-8. (IV)
- 8) Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination : dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev.* 1995; 21: 33-64. (IV)
- 9) Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer : a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) : part II. *Eur Urol.* 2008; 53: 497-513. Epub 2007 Dec 26.

CQ

16

進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍は、すべて外科的に摘除することが推奨されるか？

推奨グレード **A**

進行性精巣非セミノーマの後腹膜リンパ節転移に対する化学療法後の残存腫瘍摘除は、腫瘍マーカーが正常化していることを前提として推奨される。

推奨グレード **B**

後腹膜リンパ節以外に残存腫瘍が存在する場合、それらの病理組織像と後腹膜リンパ節の病理組織像とはしばしば一致しないことがあるので、それらの組織も切除することが推奨される。一方、セミノーマの場合には、奇形腫(teratoma)が残存腫瘍に含まれる確率は極めて低いため、90%以上の縮小を認めた症例や残存腫瘍が3 cm以下の症例では、経過観察も可能である。

解説

進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の後腹膜リンパ節残存腫瘍に対する手術を考慮する場合、その重要性は、原発巣がセミノーマと非セミノーマでやや異なる。一般に、セミノーマでは残存腫瘍に奇形腫が含まれていることはほとんどなく、また大血管との癒着が極めて強固であり、切除における合併症が増加すると考えられる。Herrらは、55例の進行性セミノーマに対する化学療法後の後腹膜リンパ節郭清術(RPLND)後の病理組織所見について次のように述べている。すなわち、残存腫瘍が3 cm以上の場合には30%に残存癌を認め、3 cmより縮小した場合には残存癌を認めなかった¹⁾。したがって、セミノーマでは3 cm以下の残存腫瘍では経過観察も可能であると考えられる。また、セミノーマにおいては、FDG-PETが化学療法後の残存癌の診断に有用であるとする報告もあり²⁾、保険適用外ではあるが、これらの検査結果も考慮に入れて判断するべきである(CQ17参照)。これに対して、非セミノーマの後腹膜リンパ節転移に対する化学療法後の残存腫瘍を摘除した場合、その病理組織は一般的に、壊死・線維化組織、奇形腫(teratoma)、残存癌がそれぞれ約50%、35%、15%に認められ³⁻⁶⁾、現時点ではこれらの組織像を手術前に予測するパラメーターやノモグラムはない。

Foxらの報告では、化学療法後(postchemotherapy:PC)にRPLNDを受けた580人中、最初の化学療法後にRPLNDを受けた患者群は、救済化学療法後にRPLNDを受けた症例より予後良好であり、癌細胞陽性であった133人についての解析で、完全摘除された症例の方が不完全摘除症例より予後良好であることを述べている⁷⁾。

PC-RPLNDの重要性は、残存癌細胞の完全摘除にあることはいままでのないが、奇形腫の自然史として、growing teratoma syndrome⁸⁾や、malignant transformation⁹⁻¹¹⁾を考慮した場合にもその完全摘除は重要である。これらのケースは化学療法や放射線療法に抵抗性であることが多く、外科的切除が基本である。

最後に、解剖学あるいは病理学的な理解の向上や周術期管理の進歩による、化学療法後の残存腫瘍摘除術における合併症が低下し、かつ手術術式が洗練されてきたこと

もこの手術が推奨される一因となっている^{12,13}。しかし、大血管や重要臓器との癒着剥離などの操作が要求されることが多く、その実施に当たっては患者あるいは家族の意志を尊重して慎重であらねばならない。

参考文献

- 1) Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol.* 1997; 157: 860-2. (Ⅲ)
- 2) De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-¹⁸fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1034-9. (Ⅲ)
- 3) Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al. Post-chemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Working Party. *Cancer.* 1998; 83: 1409-29. (Ⅲ)
- 4) Donohue JP, Leviovitch I, Foster RS, et al. Integration of surgery and systemic therapy: results and principles of integration. *Semin Urol Oncol.* 1998; 16: 65-71. (Ⅲ)
- 5) Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer.* 2002; 94: 1668-76. (Ⅲ)
- 6) Albers P, Weissbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol.* 2002; 167: 172. (Ⅲ)
- 7) Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. Outcome analysis for patients with persistent non-seminomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1294-9. (Ⅲ)
- 8) Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, et al. The growing teratoma syndrome. *Cancer.* 1982; 50: 1629-35. (Ⅲ)
- 9) Ahmed T, Bosl GJ, Hajdu SI. Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. *Cancer.* 1985; 56: 860-3. (Ⅲ)
- 10) Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol.* 1998; 159: 133-8. (Ⅲ)
- 11) Donadio AC, Motzer RJ, Bajorin DF, et al. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4285-91. (Ⅳ)
- 12) Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol.* 1995; 153: 976-80. (Ⅲ)
- 13) Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage 1 nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol.* 2003; 169: 1710-4. (Ⅲ)

CQ
17

進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存癌の検索において、PET は推奨されるか？

推奨グレード B

進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存癌の検出に関する positron emission tomography (PET) の有効性について、セミノーマにおいては、感度、特異度、陽性反応適中率、陰性反応適中率のいずれにおいても優れた残存癌検出能を有しており、化学療法後の残存癌の有無の判定のために用いることは推奨される。

推奨グレード C

非セミノーマの場合は奇形腫で FDG (2-fluoro-deoxy-D-glucose) が取り込まれ陽性となるので特異度が低くなり、推奨できない。

解説 進行性非セミノーマにおける化学療法後の残存腫瘍に関しては、奇形腫において FDG (2-fluoro-deoxy-D-glucose) の取り込みが強く、FDG-PET 陽性になることや、壊死に陥った瘢痕化組織中の炎症によって、いかにも癌細胞が残存するように見える。De Wit らは、109 人の化学療法を受けた進行性非セミノーマ患者における、化学療法後の FDG-PET の感度、特異度はそれぞれ 72%、47%で、また、陽性反応適中率 (positive predictive value : PPV) および陰性反応適中率 (negative predictive value : NPV) は、それぞれ 54%、67%であったと報告している¹⁾。その他いくつかの報告においても、FDG-PET は CT よりも感度が低く、実際に手術不要な患者の選択には用いられないと述べられている²⁻⁵⁾。したがって、進行性非セミノーマにおいては、化学療法後の FDG-PET 検査は、残存腫瘍摘除術の要否を決めるための検査としては推奨できない。

一方、進行性セミノーマにおいては、化学療法後の残存腫瘍中に奇形腫が存在することは極めてまれであるため、FDG-PET の有用性は非セミノーマの場合と異なる。De Santis らは、化学療法後のセミノーマにおいて FDG-PET 検査が陽性であることは、残存腫瘍中に癌細胞が存在する可能性を強く示唆すると報告している。それによると、FDG-PET 検査における、感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ、80%、100%、100%、96%であった。それに対して、CT 検査での残存腫瘍径 3 cm を判定基準として、残存癌の有無を予測した場合、感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ、70%、74%、37%、92%であり、FDG-PET による診断の方が優れていた^{6,7)}。さらに小規模ではあるが、Putra らや Hinz らも同様の結果を示し、FDG-PET の有用性を報告している^{8,9)}。しかし、その一方で、Ganjoo らは、救済化学療法を受けた 10 人のセミノーマ患者に対して FDG-PET を施行し、全員 PET negative という結果にもかかわらず、5 例で腫瘍が再増大したことより、化学療法後の大きなセミノーマの残存腫瘍に関しては、FDG-PET の有用性には疑問が残るとする報告もある^{10,11)}。

精巣腫瘍に対する PET 検査は現在、保険適用されていないが、少なくともセミノー

マに関しては化学療法後の残存癌細胞の有無を診断するには有用性が高いと思われる。一方、非セミノーマでは感度、特異度ともに決して高いとはいえず、その有用性は低いと思われる。

参考文献

- 1) De Wit M, Hartmann M, Brenner W, et al. [18F]-FDG-PET in germ cell tumors following chemotherapy: Results of the German multicenter trial. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006; 4521. (Ⅲ)
- 2) Spermon, J R, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, et al. The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. BJU Int. 2002; 89: 549-56. (Ⅲ)
- 3) Sanchez D, Zudaire JJ, Fernandez JM, et al. 18F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography in the evaluation of nonseminomatous germ cell tumors at relapse. BJU Int. 2002; 89: 912-6. (Ⅲ)
- 4) Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, et al. Prospective comparison of FDG-PET with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. Cancer. 2002; 94: 2353-62. (Ⅲ)
- 5) Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, et al. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients. J Clin Oncol. 1996; 14: 1637-41. (Ⅲ)
- 6) Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al.; German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: The German multicenter positron emission tomography study group. J Clin Oncol. 2008; 26: 5930-5. (Ⅲ)
- 7) De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-¹⁸fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol. 2004; 22: 1034-9. (Ⅲ)
- 8) John Putra L, Laurentshuk N, Ballok Z, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of germ cell tumor after chemotherapy. Urology. 2004; 64: 1202-7. (Ⅲ)
- 9) Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. J Urol. 2008; 179: 936-40. (Ⅲ)
- 10) Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, et al. Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. J Clin Oncol. 1999; 17: 3457-60. (Ⅲ)
- 11) Albers P, Bender H, Yilmaz H, et al. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. Urology. 1999; 53: 808-11. (Ⅲ)

CQ
18

進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍を摘除し、病理学的に残存癌を認めた場合、追加治療は推奨されるか？

推奨グレード B

進行性精巣腫瘍における化学療法後の残存腫瘍摘除を行った結果、病理組織診断結果が壊死・癒痕化組織であれば追加化学療法は必要でない。一方、病理組織検索において残存癌を認めた場合には追加化学療法が推奨される。

■ 解説 進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍摘除を施行した際、35%程度に奇形腫が、また15%程度に癌細胞の残存が見られる（CQ16参照）。壊死・癒痕化組織では追加治療無しで良好な予後が期待できる¹⁻⁹。一方、teratoma with malignant area や癌細胞が認められた場合には、追加化学療法が推奨される。

Fox らは、化学療法後の後腹膜リンパ節郭清術を受けた580例の非セミノーマのうち、残存癌を認めた133例について後ろ向き検討を行い、標準的化学療法を2コース追加した症例と無治療で経過観察した症例を比較した場合、明らかに化学療法を追加した方が予後良好であると報告している¹⁰。Karanikolas らも同様に、追加化学療法を受けた患者群で有意に良好な生存率が得られたと報告している¹¹。一方、Fizazi らは、化学療法後の残存腫瘍切除組織中に癌細胞を認めた238例について、追加化学療法の有用性を検討しているが、それによるとIGCCCにおけるintermediate prognosisのみ追加化学療法の有用性が認められ、good prognosis や poor prognosis の症例では有用性が証明できなかったとしている¹²。

これらの報告はすべて後ろ向き研究であるが、現時点では、化学療法後の切除残存腫瘍組織内に癌細胞を認めた場合には、追加化学療法を行った方が良好な予後が期待できると思われ、推奨される。

参考文献

- 1) Rabbani F, Goldenberg SL, Gleave ME, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of residual masses sufficient? Br J Urol. 1998; 81: 295-300. (Ⅲ)
- 2) Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al. Post-chemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Working Party. Cancer. 1998; 83: 1409-29. (Ⅲ)
- 3) Donohue JP, Leviovitch I, Foster RS, et al. Integration of surgery and systemic therapy: results and principles of integration. Semin Urol Oncol. 1998; 16: 65-71. (Ⅲ)
- 4) Napier MP, Naraghi A, Christmas TJ, et al. Long-term follow-up of residual masses after chemotherapy in patients with non-seminomatous germ cell tumours. Br J Cancer. 2000; 83: 1274-80. (Ⅲ)
- 5) Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. Cancer. 2002; 94: 1668-76. (Ⅲ)
- 6) Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains nec-

- essary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3310-7. (Ⅳ)
- 7) Albers P, Weissbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol.* 2002; 167(Suppl): 172(abstract no. 690). (Ⅲ)
 - 8) Muramaki M, Hara I, Miyake H, et al. Clinical outcome of retroperitoneal lymph node dissection after induction chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Int J Urol.* 2004; 11: 763-7. (Ⅳ)
 - 9) Nonomura N, Nishimura K, Takaha N, et al. Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer after chemotherapy. *Int J Urol.* 2002; 9: 539-44. (Ⅳ)
 - 10) Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. Outcome analysis for patients with persistent non-seminomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1294-9. (Ⅲ)
 - 11) Karanikolas N, Serio A. Viable germ cell tumor (GCT) identified at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection (PC = RPLND) : the significance of risk assignment and adjuvant chemotherapy. *J Urol.* 2006; 175(suppl 4); 191. (Ⅲ)
 - 12) Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy- -results from an international study group. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 2647-57. (Ⅲ)

CQ
19

再発・治療抵抗性腫瘍に対し VIP 療法や VeIP 療法のような、シスプラチンとイホスファミドを中心とした救済化学療法は推奨されるか？

推奨グレード **B**

再発・治療抵抗性腫瘍に対し VIP 療法や VeIP 療法のような、シスプラチンとイホスファミドを中心とした救済化学療法は推奨される。

■ 解説 シスプラチンを主体とする多剤併用化学療法の発達により、進行性精巣腫瘍の治療成績は格段に進歩した。今日ではブレオマイシン、シスプラチン、エトポシドを用いる BEP 療法が標準的な導入化学療法とされており、3-4 コース本療法を施行することにより、転移を有する精巣腫瘍患者においても 70-80%は長期寛解を得ることが可能である。

一方、残りの 20-30%の患者に関しては BEP 療法だけでは寛解に持ち込むことができないため、救済化学療法が必要とされる。救済化学療法において、どの種類の抗癌剤を使用するかがポイントとなるが、BEP 療法で用いた抗癌剤以外で精巣腫瘍に効果のある抗癌剤としてイホスファミドがある。本剤は、シスプラチン抵抗性の精巣腫瘍に対しても単剤で抗腫瘍効果のあることが報告されており¹⁾、イホスファミドとシスプラチン、エトポシドを用いた VIP 療法が救済化学療法の代表的なものとして広く施行されてきた。Motzer らによれば、救済化学療法としての VIP 療法の奏効率は 25%で、長期寛解を得たのは 15%であった²⁾。

また、エトポシドの代わりにビンブラスタチンを用いる VeIP 療法も試みられ、長期寛解率は 23.7%と報告されている³⁾。Farhat らは VIP 療法および VeIP 療法双方を交えた治療成績を発表しているが、救済化学療法としての長期寛解率は 30%であった。ただし、この報告では 34 例中 11 例が追加治療として超大量化学療法が施行されている⁴⁾。

総合すると、救済化学療法としての VIP 療法あるいは VeIP 療法の長期寛解率は 25%前後といったところである。

参考文献

- 1) Wheeler BM, Loehrer PJ, Williams SD, et al. Ifosfamide in refractory male germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1986; 4: 28-34. (Ⅲ)
- 2) Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al. The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer.* 1990; 66: 2476-81. (Ⅲ)
- 3) 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.* 1998; 16: 2500-4. (Ⅲ)
- 4) Farhat F, Culine S, Theodore 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.* 1996; 77: 1193-7. (Ⅲ)

CQ

20

再発・治療抵抗性腫瘍に対する救済化学療法として、超大量化学療法は推奨されるか？

推奨グレード C

再発・治療抵抗性腫瘍に対する救済化学療法として、超大量化学療法は推奨されるだけの根拠が明確でない。

解説 1990年代初頭においてシスプラチン抵抗性の精巣腫瘍患者に対し、自家骨髄移植を併用した超大量化学療法が試みられてきた。dose escalation にあたり、腎毒性や神経毒性が用量規定因子となるシスプラチンよりも、同じ白金製剤で投与規制因子が骨髄抑制であるカルボプラチン、およびトポイソメラーゼ阻害薬であるエトポシドの2剤が広く用いられてきた (high dose CE 療法)。この2剤に、アルキル化剤であるシクロホスファミド、もしくはイホスファミドを加えたレジメンもよく使用されてきた (high dose ICE 療法)。この2つのプロトコールによる報告は多数認められるが、初期の報告では前治療が intensive にされてきたケースが多く、全身状態および骨髄機能が疲弊した状態では長期寛解率が 13-35%、治療関連死が 3-13%と満足すべきものとはいえなかった¹⁻³⁾。

骨髄支援療法として末梢血幹細胞移植 (Peripheral blood stem cell transplantation : PBSCT) が確立され、自家骨髄移植に比べ侵襲が少ないことや、白血球の回復が速やかであることが示されるようになり⁴⁾、超大量化学療法の支援療法としても PBSCT が施行されるようになってきた。また超大量化学療法を最後の手段として用いるのではなく、全身状態の良好なもっと早い時期に施行することにより、より安全にかつ高い治療効果を目指そうとする動きも見られるようになった。さらに、PBSCT の導入で比較的安全に超大量化学療法が施行されるようになってきたことに伴い、複数回の超大量化学療法が行われるようになった。これら PBSCT 併用超大量化学療法の成績をまとめると、長期寛解率は 34-65%、治療関連死は 0-3.3%となっている⁵⁻⁸⁾。また後ろ向き研究であるが、通常量の救済化学療法との比較に際し、症例の背景を厳密に揃えたうえで解析を行った研究では、超大量化学療法により 2 年疾患特異的生存率を 6-12% 改善したとの報告も認められる⁹⁾。

しかしながら、超大量化学療法が通常量の救済化学療法に比べて本当に優れているのか否かの検証は、第 3 相臨床試験において証明されなければならない。ヨーロッパからの唯一の報告では、VIP 療法 4 コースと VIP 療法 3 コース + 超大量化学療法 (カルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミド) 1 コースの 2 群に振り分けたものがある。結果は、3 年疾患特異的生存率 (35% vs 42%) および全生存率 (53% vs 53%) とともに有意差は認められなかった。現時点ではこれが最もエビデンスの高い報告と思われるが¹⁰⁾、本臨床試験においては超大量化学療法は 1 コースのみであるので結論を出すことは早計かもしれない。

参考文献

- 1) Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 1098-105. (Ⅲ)
- 2) Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, et al. High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 558-63. (Ⅲ)
- 3) Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 1223-31. (Ⅲ)
- 4) Henon PR, Liang H, Beck-Wirth G, et al. Comparison of hematopoietic and immune recovery after autologous bone marrow or blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 9: 285-91. (Ⅲ)
- 5) Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3346-51. (Ⅲ)
- 6) Margolin K, Doroshow JH, Ahn C, et al. Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous stem-cell support. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2631-7. (Ⅲ)
- 7) Rick O, Beyer J, Kingreen D, et al. High-dose chemotherapy in germ cell tumours: a large single centre experience. *Eur J Cancer.* 1998; 34: 1883-8. (Ⅲ)
- 8) Rodenhuis S, de Wit R, de Mulder PH, et al. A multi-center prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission. *Ann Oncol.* 1999; 10: 1467-73. (Ⅲ)
- 9) 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.* 2002; 13: 599-605. (Ⅱ)
- 10) 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.* 2005; 16: 1152-9. Epub 2005 May 31. (Ⅱ)

CQ
21

進行性精巣腫瘍に対する導入化学療法として、超大量化学療法は推奨されるか？

推奨グレード **C**

進行性精巣腫瘍に対する導入化学療法として、超大量化学療法は推奨されるだけの根拠が明確でない。

解説 当初はシスプラチン抵抗性の精巣腫瘍患者に適用されてきた超大量化学療法であったが、末梢血幹細胞移植（peripheral blood stem cell transplantation：PBSCT）の導入により、比較的安全に施行できるようになってきた。また、早期の段階で導入することにより、安全でかつより高い抗腫瘍効果を得ようとする試みがなされた。こうした背景から、標準治療抵抗性だけでなく、難治が予想されるような進行性精巣腫瘍に対し、導入化学療法として超大量化学療法を導入しようとする試みがなされてきた。Motzer らは、VIP 療法 2 コースに引き続いて high dose CEC（カルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミド）療法を 1-2 コース行い、43%の長期寛解率を得ている¹⁾。また Decartis らは、BEP 療法 3-4 コースに引き続いて high dose CEC 療法を 1-2 コース行い、60%の長期寛解率を得ている²⁾。ヨーロッパでは、Schmoll らが 221 例の報告を行っている³⁾。彼らは VIP 療法 1 コースに引き続き high dose VIP 療法を 3-4 コース行い、73%の長期寛解率を報告している。これらの報告の治療関連死は 0-4.5%であった。

また、後ろ向き研究であるが、通常量の導入化学療法との比較に際し、IGCCC をもとに症例の背景を厳密に揃えたうえで解析を行った研究では、2 年疾患特異的生存率が超大量化学療法：75%，通常量化学療法：59%と、超大量化学療法の方が統計学的に有意に良好（ $p=0.0056$ ）であったとの報告も認められる⁴⁾。

しかしながら、超大量化学療法が通常量の導入化学療法に比べて本当に優れているのか否かの検証は、第 3 相臨床試験において証明されなければならない。2007 年に、IGCCC の intermediate prognosis もしくは poor prognosis の患者を 4 コースの BEP 療法（ $n=111$ ）と、2 コースの BEP 療法に引き続いて 2 コースの high dose CEC 療法（ $n=108$ ）の 2 群に振り分けた第 3 相臨床試験の結果が発表された⁵⁾。結果は、1 年での完全寛解率が BEP 療法単独群：48%，BEP 療法+超大量化学療法群：52%で、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.53$ ）。ただし、層別解析の結果、治療中に腫瘍マーカーの下がり不良であった 67 例に関してみれば、1 年での完全寛解率が BEP 療法単独群：34%，BEP 療法+超大量化学療法群：61%と、BEP 療法+超大量化学療法群の方が統計学的に有意に良好であった（ $p=0.03$ ）。しかしこれは層別解析の結果であるため、これを検証するには腫瘍マーカーの下がり不良であった患者を対象に、再度第 3 相臨床試験を行わねばならず、結論からいえば超大量化学療法の優位性は本臨床試験では証明できなかった。

参考文献

- 1) 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.* 1997; 15: 2546-52. (Ⅲ)
- 2) 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.* 2000; 11: 427-34. (Ⅲ)
- 3) 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.* 2003; 21: 4083-91. Epub 2003 Oct 20. (Ⅲ)
- 4) 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.* 1999; 17: 3450-6. (Ⅱ)
- 5) 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.* 2007; 25: 247-56. (Ⅱ)

CQ

22

救済化学療法として、パクリタキセルを含むレジメンは推奨されるか？

推奨グレード **B**

セミノーマ，非セミノーマともに，救済化学療法としてのパクリタキセルを含むレジメン，特に TIP（パクリタキセル，イホスファミド，シスプラチン）療法は，VIP/VeIP 療法と同等以上の効果が報告されており，2nd line 療法として推奨される。

■ 解説 従来，救済化学療法としては，イホスファミドを中心とした VeIP 療法や VIP 療法が行われてきた。しかし，長期生存が約 30%前後と低く，有害事象が比較的強く出ることが問題であった。また，超大量化学療法が救済療法として行われてきたが，長期の癌なし生存（NED）が約 30%程度で，治療関連死が 3-13%であると報告されていることから，従来の抗癌剤と交差耐性を有しない，作用機序の異なる抗癌剤が救済化学療法に用いられるようになった。

パクリタキセルの作用機序は，微小管の安定化・過剰形成・脱重合抑制で，単剤では約 20%前後の有効性が報告されている^{1,2)}。このため，VIP/VeIP 療法に代わる治療として，パクリタキセルを含む多剤併用療法が検討された。

Motzer ら³⁾は初回再発例に対し，TIP（パクリタキセル，イホスファミド，シスプラチン）療法を行い，完全寛解（CR）が 77%と非常によい成績を報告し，また Kondagunta ら⁴⁾も同じコホートに対して CR 70%，63%に durable CR を得たと報告したが，比較的予後良好とされる CR 後の再発例のみに対して TIP 療法を行っており，解釈には注意を要する。その後 Mead らは，BEP failure の症例に対し，2nd line therapy として行い，奏効率 60%，長期 NED を 38%に得たと報告した⁵⁾。本邦においては，Kawai ら⁶⁾が TIP 療法の有効性を報告し，また，Nonomura ら⁷⁾は，シスプラチンをネダプラチンに変更した TIN 療法の有効性を示している。これらの報告は，従来の救済化学療法に比べ，同等以上の効果を認め，また，有害事象も神経学的異常がやや強く認められる以外，重篤なものはなかった。

現在のところパクリタキセルは本邦では保険適用外であり，大規模な RCT がなされていないため，評価は確定しないが，EAU や NCCN のガイドラインでは，VeIP 療法や VIP 療法と並んで，推奨されている。

参考文献

- 1) Motzer RJ, Bajorin DF, Schwartz LH, et al. Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *Clin Oncol.* 1994; 12: 2277-83. (Ⅲ)
- 2) Bokemeyer C, Beyer J, Metzner B, et al. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *Ann Oncol.* 1996; 7: 31-4. (Ⅲ)
- 3) 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.* 2000; 18: 2413-8. (Ⅲ)
- 4) Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 20; 23(27): 6549-55. (Ⅲ)
- 5) 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.* 2005; 93: 178-84. (Ⅲ)
- 6) Kawai K, Miyazaki J, Tsukamoto S, et al. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin regimen is feasible for Japanese patients with advanced germ cell cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 Mar; 33(3): 127-31. (Ⅲ)
- 7) Nonomura N, Miki T, Okuyama A, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin (TIN) salvage chemotherapy for patients with advanced germ cell tumors. *Int J Urol.* 2007 Jun; 14(6): 527-31. (Ⅲ)

CQ

23 救済化学療法として、ゲムシタビンを含むレジメンは推奨されるか？

推奨グレード C

セミノーマ，非セミノーマともに，救済化学療法としてのゲムシタビンを含むレジメンは，おもに 3rd line 以降の救済化学療法として用いられるが，一定のレジメンがなく，効果も高くないため，現状では推奨する根拠に乏しい。

■ 解説 1997年にIGCCCが作成され，リスクごとに導入化学療法を行うことでほぼコンセンサスが得られている。また，パクリタキセルを含むレジメンの有効性が確立されつつある現在，1st line，2nd line 療法で奏効しなかった患者群に対する治療法の確立が必要である。

ゲムシタビン単剤では，奏効率 15-19%と報告されその有効性が示唆された^{1,2)}。多剤併用療法ではパクリタキセル+ゲムシタビン (TG 療法)^{3,4)}，ゲムシタビン+オキサリプラチン (GO 療法)^{5,6)}，パクリタキセル+ゲムシタビン+シスプラチン (TGP 療法)^{7,8)}といった組み合わせが検討された。

TG 療法では，多数回の化学療法を受けた患者群や超大量化学療法後の再発例に対して行われ，奏効率約 20-30%と報告され，有害事象は軽度であったと報告された。GO 療法では，奏効率 32%，46%であり，有害事象は軽度であった。TGP 療法では，症例数が少なく有効性の評価の確定には至らない。

以上から，ゲムシタビンを含む救済化学療法は，ごく一部の患者に有効である可能性が考えられる。また，2nd line での有効性が検討されていないため，TIP 療法との比較試験が行われるべきであると考えられる。いずれにしても，現時点では，3rd line 以降の救済化学療法としてのゲムシタビンの効果は限られており，推奨できない。

参考文献

- 1) Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 512-6. (Ⅲ)
- 2) Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 509-11. (Ⅲ)
- 3) Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 513-6. (Ⅲ)
- 4) 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.* 2002; 20: 1859-63. (Ⅲ)
- 5) 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.* 2004; 22: 108-14. (Ⅲ)
- 6) Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients

- with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol.* 2004; 15: 493-7. (Ⅲ)
- 7) Mardiak J, Salek T, Sycova-Mila Z, et al. Gemcitabine plus cisplatin and paclitaxel (GCP) in second-line treatment of germ cell tumors (GCT) : a phase II study. *Neoplasma.* 2005; 52: 243-7. (Ⅲ)
- 8) De Giorgi U, Rosti G, Papiani G, et al. Weekly gemcitabine, paclitaxel, oxaliplatin combination chemotherapy in patients with cisplatin-refractory germ cell tumor: preliminary experience. *Am J Clin Oncol.* 2004; 27: 457-60. (Ⅳ)

CQ

24

再発・治療抵抗性腫瘍において、救済化学療法後の残存腫瘍摘除（救済外科療法）は推奨されるか？

推奨グレード **B**

再発・治療抵抗性腫瘍であっても、種々の救済化学療法により腫瘍マーカーが正常化した場合は、速やかに残存腫瘍摘除を行うことが推奨される。

推奨グレード **C**

一方、腫瘍マーカーが正常化しなくても、病変が限局しており完全切除が可能であれば、残存腫瘍摘除を検討しうる。

解説

一般に、転移を有する精巣腫瘍（特に非セミノーマ症例）では、シスプラチンを含む化学療法を実施した後に、残存病変を切除することが推奨されている。その場合、重要なことは腫瘍マーカーが正常化していることである。このようなアプローチで治療に臨むことで、精巣腫瘍の 90-95%の症例が治癒可能となった。

しかし、再発・治療抵抗性腫瘍の場合は状況が大きく異なる。救済化学療法により腫瘍マーカーが正常化した後に転移巣切除術が施行された場合、その病理所見は 50%が viable な精巣癌、40%が奇形腫、わずかに 10%のみが瘢痕壊死組織と報告されている¹⁾。さらに、救済化学療法後の転移巣切除組織で viable な精巣癌を認めた例の予後は、奇形腫や瘢痕壊死組織であったものに比べ予後不良で、50%の患者が転移巣切除術にも関わらず再発する²⁾。しかし、逆にいうと約半数の症例は切除すべき奇形腫や瘢痕壊死組織である。したがって、予後の改善を目指すには、導入化学療法後と同様に、救済化学療法後も腫瘍マーカーが正常化すれば速やかに残存病変切除を行うべきである³⁾。

一方、救済化学療法を行っても腫瘍マーカーが正常化しない場合は、残存病変切除の適応はないと考えられている。ただし、病変が限局し切除可能である場合は残存病変切除（desperation surgery）が実施されることがある^{4,5)}。特に後腹膜リンパ節に病変が限局している場合がその適応とされる^{1,6)}。また、腫瘍マーカーでは AFP 高値の場合は hCG 高値の場合と異なり、残存病変切除を考慮してもよいとされる⁷⁾。これらの点で、desperation surgery の適応は、限局性の後腹膜病変を有する症例か、切除可能な病変を有する AFP 高値例のいずれかになる。これらの症例のうち、desperation surgery において完全切除が実施され、腫瘍マーカーが正常化した症例で生存期間が長いことが本邦の共同研究で報告されている⁷⁾。

しかし、再発・治療抵抗性腫瘍における救済化学療法後の残存腫瘍摘除（救済外科療法）に関する研究は、すべて後ろ向き研究から実施されたもので、エビデンスレベルが高いものはない。今後のさらなる臨床研究が期待される。

参考文献

- 1) Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. Outcome analysis for patients with persistent non-teratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1294-9. (Ⅲ)
- 2) Rick O, Bokemeyer C, Christian J, et al. Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3713-9. (Ⅲ)
- 3) Eggener SE, Carver BS, Loeb S, et al. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer.* 2007; 109: 528-35. (Ⅲ)
- 4) Ravi, R, Ong J, Oliver RT, et al. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumours. *Br J Urol.* 1998; 81: 884-8. (Ⅲ)
- 5) Albers, P, Ganz A, Hanning WD, et al. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol.* 2000; 164: 381-4. (Ⅲ)
- 6) Murphy BR, Breedon ES, Donohue JP, et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 324-9. (Ⅳ)
- 7) Habuchi T, Kamoto T, Hara I, et al. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer.* 2003; 98: 1635-42. (Ⅲ)

CQ

25

精巣腫瘍の晩期再発例に対して、どのような治療が推奨されるか？

推奨グレード **B**

晩期再発においても、腫瘍マーカーの上昇がみられ、かつ転移巣が限局していない場合は、全身化学療法の実施が推奨される。一方、再発病変が限局している場合は、病変に対する外科的切除も推奨される。

■ 解説 初発腫瘍に対し手術・化学療法などで完全奏効となった後、2年を超えて再発した場合、晩期再発と定義される。晩期再発は精巣腫瘍の2-3%に発生するとされている^{1,2)}。再発部位は、後腹膜、肺、縦隔、頸部に多いとされる³⁾。晩期再発腫瘍の病理組織は、腫瘍の性格から考えられるように奇形腫が約半数を占めるとされる。また、約20%は腺癌や横紋筋肉腫など非胚細胞性の悪性腫瘍であるとされ、晩期再発の治療を複雑にしている³⁾。

晩期再発例に対する治療について、現時点では明確な治療方針はない。ただ、病理組織所見から明らかなように、奇形腫や非胚細胞性腫瘍が多く占めること、また残りの腫瘍も初回治療に打ち勝って生き残ったものであることから、化学療法に抵抗性である。この点が晩期再発例の難治性につながっている。治療方針決定のため、一般的な転移性精巣腫瘍と同様に、まず腫瘍マーカーの上昇の有無と病変部位を確認する。もし腫瘍マーカーが上昇し、転移巣切除が行えないならば全身化学療法を行う。ただし、レジメンについては初回化学療法と同様のものを用いても有効性は低く、異なるものが必要である。Ronnenらは、これら症例に対しパクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン3剤併用療法を施行し、比較的良好的な治療成績を報告している⁴⁾。

一方、再発転移病巣が限局している場合は、まず転移巣を切除することが推奨される^{1-3,5,6)}。その理由として、病変が限局した奇形腫の場合、これにより治癒が期待されるためである。実際、Michaelらは、転移巣切除単独でも約7割の症例が完全寛解し得ると報告している³⁾。また、奇形腫以外であっても、病理組織を知ることができ、以後の治療方針決定に大きく寄与することも転移巣切除の意義に挙げられる。

いずれにしろ、現時点で精巣腫瘍の晩期再発についてはまだ解明されるべき点が多くみられる。その中で後ろ向き観察研究とはいえいくつかの論文において、晩期再発例に対する転移巣切除の意義が報告されており、今後の研究に注目したい。

参考文献

- 1) Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 1170-6. (IV)
- 2) Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 1997; 8: 41-7. (III)
- 3) Michael H, Lucia J, Foster RS, et al. The pathology of late recurrence of testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 257-73. (IV)
- 4) Ronnen EA, Kondagunta GV, Bacik J, et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6999-7004. (IV)
- 5) Muramaki M, Hara I, Miyake H, et al. Clinical study of six cases showing late relapse of germ cell tumors. *Int J Urol.* 2005; 12: 855-8. (IV)
- 6) Geldart TR, Gale J, McKendrick J, et al. Late relapse of metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer: surgery is needed for cure. *BJU Int.* 2006; 98: 353-8. (IV)

CQ

26

脳転移症例では、化学療法、放射線療法、手術療法のどのような組み合わせの治療が推奨されるか？

推奨グレード **B**

初発時から脳転移がある症例では、コントロールすべき重篤な神経症状がないかぎり早急に化学療法を開始すべきである。

解説 IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) の報告では¹⁾、転移性精巣腫瘍の症例の 1.2%が脳転移を伴っているとされており、多数の精巣腫瘍症例の治療を行っている施設でも、脳転移症例の経験数は限られている。したがって、後ろ向きに検討された症例集積型のレポートを参考にせざるを得ない。

Lesterらは22例の脳転移症例を報告し、そのうち初発時から脳転移がある症例、導入療法 (PVB療法) でCRを得られた後の脳のみへの転移症例は化学療法、放射線療法 (全脳照射)、手術療法を組み合わせる根治を目指して積極的な治療をすべきとした²⁾。

Bokemeyerらは³⁾44例の脳転移症例に対し、①シスプラチンを含む化学療法単独、②放射線療法 (全脳照射 30-45 Gy/20-25fr) 単独、③手術療法単独、④化学療法+放射線療法、⑤化学療法+放射線療法+手術療法を行った。治療方法だけからみた成績は⑤が最も良好で中央値 144カ月の生存期間が得られたが、②・③は予後不良であった。単変量解析による検討では初診時からの脳転移、単発の脳転移巣、化学療法と放射線療法の併用の3項目が有意に予後良好因子となった。

またFossaらは⁴⁾多施設での139例の脳転移症例の治療成績を報告している。139例を初発時あるいは化学療法開始後4週以内に脳転移と診断された群 (グループ1)、導入化学療法完遂後に脳転移が出現した群 (グループ2) の2群に分類し検討を行った。5年疾患特異的生存率はグループ1で45%、グループ2で12%であり、グループ1では化学療法が基本治療で、放射線療法は生存率向上に寄与する割合は高くないこと、グループ2では化学療法のメリットは少なく、放射線療法 (症例により手術療法併用) が重要な治療であると述べている。

化学療法のレジメンについては、Kollmannsbergerらが⁵⁾初発時から脳転移のある22人に対して high dose VIP療法±放射線療法 (全脳照射) を行い、12人 (55%) でCRが得られたとする良好な成績を報告した。しかし現時点では、poor prognosis症例に対する標準レジメンはBEP療法が推奨されており、この報告の解釈には慎重になる必要がある。

近年ガンマナイフなどの定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery : SRS) が普及してきているが、SRSと従来の手術療法、全脳照射との比較/併用効果などを精巣腫瘍原発例に限定して検討した論文は現状ではない。SRSは低侵襲な modality ではあるが、転移巣の個数、大きさ、患者の全身状態、期待される生存期間などを十分に考慮した上

で適応を決定すべきである。

精巣腫瘍原発の脳転移では、他の多くのがんとは異なり化学療法を併用し根治を目指す症例があるという特殊性があり、脳転移に対する放射線治療は全脳照射を基本とすべきである。だが、全脳照射は晩期合併症として記憶力障害など認知機能低下が出現する場合もあり、長期予後が得られた症例では、QOLが著しく損なわれる可能性も念頭におく必要がある。長期予後が期待できる症例に対しては、1回照射量を減らして晩期合併症を軽減する治療計画を考慮すべきであろう。

参考文献

- 1) International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 594-603. (Ⅲ)
- 2) Lester SG, Morphis II JG, Hornback NB, et al. Brain metastases and testicular tumors: need for aggressive therapy. *J Clin Oncol.* 1984; 2: 1397-403. (Ⅳ)
- 3) Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 1449-54. (Ⅳ)
- 4) Fosså SD, Bokemeyer C, Gerl A, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer.* 1999; 85: 988-97. (Ⅲ)
- 5) Kollmannsberger C, Nichols C, Bamberg M, et al. First-line high-dose chemotherapy ± radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases. *Ann Oncol.* 2000; 11: 553-9. (Ⅳ)

CQ

27

病期 I で補助療法がない場合、どのような経過観察（サーベイランス）が推奨されるか？

推奨グレード **B**

病期 I で補助療法がない場合には、15-30%に再発することが知られている。したがって、特に最初の 2-3 年は密にサーベイランスすべきである。ただし、いかなる組織型（セミノーマ、非セミノーマ）であっても、5 年以後の長期にわたってもフォローアップしなければならない。

■ 解説

精巣腫瘍の原発巣の組織型にはセミノーマと非セミノーマがあるが、ともに補助療法をせずに厳密に再発をチェックしながら経過観察するサーベイランスという方法がある。一般的にセミノーマで 15-20%に、非セミノーマで 20-30%に再発することが知られているが、的確に再発診断ができれば、その生存率において補助療法施行の場合と遜色はない¹⁾。基本的なサーベイランスの方法はセミノーマも非セミノーマもほぼ同じであり、表に示す間隔で受診させ、対側精巣の確認、腫瘍マーカー (LDH, AFP, hCG- β /hCG) 測定、胸部 X 線、CT (後腹膜、骨盤) で定期的にチェックを行う²⁾。注意すべきは、一般的に腫瘍マーカーがないといわれているセミノーマの場合でも、必ずマーカーを測定をすること、セミノーマの場合の 70%、非セミノーマの場合の 90%が 2 年以内に再発（その多くは 1 年以内）するとされるが、2-5%では 5 年以後（多くは 10 年まで）にでも再発し、10 年を超えて再発することもあるので、対側精巣での発生³⁾も含めて、その後も 1 年毎には経過観察することが望ましいとされている⁴⁾。

再発のリスク因子は、セミノーマにおいては原発巣のサイズ (4 cm を超えるか)、病理学的に rete testis への浸潤や脈管侵襲があげられており、リスク因子の有無によって補助療法施行を決定している報告もみられる⁵⁾。非セミノーマにおいては、原発巣において組織学的に胎児性癌が主であることや、脈管侵襲のあることがリスク因子とされている⁶⁾。

最近、非セミノーマにおいてサーベイランスの際の CT 撮像のタイミングについて、3, 12 カ月の 2 回と、3, 6, 9, 12, 24 カ月の 5 回の比較で再発の検出率に差がなかったという報告もあるが⁷⁾、単独での検出率は CT が最も高かったという報告もあり⁸⁾、コストと被曝の問題はあるものの、現時点では省くべきではない。

表 基本的なサーベイランス方法 (文献2より改変)
セミノーマ病期Ⅰの場合

検査	1年以内	1-2年	2-3年	3-5年	5年以上
症状/理学的所見	2カ月毎	3カ月毎	3-4カ月毎	6カ月毎	1年毎
腫瘍マーカー (AFP, hCG, LDH)	2カ月毎	3カ月毎	3-4カ月毎	6カ月毎	1年毎
胸部X線	2カ月毎	3カ月毎	3-4カ月毎	6カ月毎	1年毎
CT (腹部, 骨盤)	2カ月毎	3カ月毎	6カ月毎	1年毎	適宜

非セミノーマ病期Ⅰの場合

検査	6カ月以内	6カ月-1年	1-2年	3-5年	5年以上
症状/理学的所見	1カ月毎	1カ月毎	2-3カ月毎	6カ月毎	1年毎
腫瘍マーカー (AFP, hCG, LDH)	1カ月毎	2カ月毎	2-3カ月毎	6カ月毎	1年毎
胸部X線	1カ月毎	2カ月毎	2-3カ月毎	6カ月毎	1年毎
CT (腹部, 骨盤)	3カ月毎	3カ月毎	4-6カ月毎	6カ月- 1年毎	適宜

参考文献

- 1) Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002; 20: 4448-52. (Ⅲ)
- 2) Theodoescu D, Rabbani F, Donat SM. Follow-up of genitourinary malignancies for the office urologist: a practical approach. Part 2: Kidney cancer and Germ cell cancer of the testis. AUA Update Series. 2004; 23: 309-16. (Ⅳ)
- 3) 福原喜春, 志賀淑之, 佐藤健. 31年後に対側に発生した異時性両側性精巣腫瘍の1例 本邦における異時発生報告例166例の検討. 日本泌尿器科学会雑誌. 2005; 96: 17-20. (Ⅲ)
- 4) Segal R. Surveillance programs for stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis. Urol Oncol. 2006; 24: 68-74. (Ⅳ)
- 5) Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of post-orchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol. 2003; 14: 867-72. (Ⅲ)
- 6) Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer-management of early disease. Lancet Oncol. 2003; 4: 730-7. (Ⅳ)
- 7) Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197--the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Study Group. J Clin Oncol. 2007; 25: 1310-5. (Ⅱ)
- 8) Ernst DS, Brasher P, Venner PM, et al. Compliance and outcome of patients with stage I non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) managed with surveillance programs in seven Canadian centres. Can J Urol. 2005; 12: 2575-80. (Ⅲ)

CQ

28 病期Ⅱ以上で治療によってCRになった場合、どのような経過観察（サーベイランス）が推奨されるか？ また、残存腫瘍についてはどのような取り扱いが推奨されるか？

推奨グレード **B**

病期Ⅱ以上で、(集学的)治療によってCRになった場合の各種検査の施行間隔などは、確立していない。もともとの病期(腫瘍量)によって検討すべきであるが、基本的には表に示すような方法が適切かと思われる。

推奨グレード **A B**

残存腫瘍については、セミノーマの場合は径3 cm以下の場合経過観察とし(グレードB)、非セミノーマの場合には、基本的に外科的切除を考慮する(グレードA)。

解説 病期Ⅱ以上で治療によってCRになった場合の経過観察については、個々の症例において慎重に検討されなければならない。例えば、外科的切除の場合の手術所見や、化学療法の場合のマーカーの低下の程度(半減期とのずれ)なども考慮されることになる。また、腫瘍マーカーが正常化したものの、残存腫瘍がある場合の経過観察については、より密に監視することが必要である(表)¹⁾。

次に残存腫瘍の取り扱いについて、セミノーマと非セミノーマに分けて解説する。ここでは、病期Ⅱすなわち診断時に後腹膜リンパ節転移を有する症例で、標準的化学療法が終了し腫瘍マーカーがすべて正常化していることが条件となる。この場合に、非セミノーマでAFP軽度上昇例で肝機能障害との鑑別が問題になる場合には、レクチン分画が参考になる^{2,3)}。

まずセミノーマの場合であるが、化学療法で縮小した腫瘍(腫瘤)は線維化と癒着が著しく30%は不完全摘除に終わり、一方で残存腫瘍をそのまま経過観察した場合に、半数が中央値12.5カ月で自然消退したという⁴⁾。今までの多くの報告で3 cm以下で腫

表 進行性精巣腫瘍治療後の経過観察(文献1より改変)

検査	1年目	2年目	3年目	4年目	5年目	5年以上
症状/理学所見	1カ月毎	2カ月毎	3カ月毎	4カ月毎	6カ月毎	1年毎
腫瘍マーカー (AFP, hCG, LDH)	1カ月毎	2カ月毎	3カ月毎	4カ月毎	6カ月毎	1年毎
胸部X線	1カ月毎	2カ月毎	3カ月毎	4カ月毎	6カ月毎	1年毎
CT(腹部, 骨盤)*	適宜	適宜	適宜	適宜	適宜	適宜
胸部CT**	適宜	適宜	適宜	適宜	適宜	適宜
頭部CT***	適宜	適宜	適宜	適宜	適宜	適宜

*: 後腹膜に奇形腫があった場合には1年に1度。残存腫瘍がある場合には縮小が確認されるまで2-4カ月毎。

**: 胸部単純写真で異常のある場合か肺腫瘍切除後には撮像。残存腫瘍がある場合には縮小が確認されるまで2-4カ月毎。

***: 頭痛や神経症状ある時のみ(進行性非セミノーマのうち脳転移は約5%)

瘍内に viable cell を認めておらず、この場合は慎重に経過観察することで問題はない⁵⁾。残存腫瘍の径が 3 cm 以上あった場合には、13%に viable cell を認めたとされ、摘除術を考慮することになる。PET による鑑別に期待されるが、偽陽性、偽陰性ともにあるとされている。最近、PET の感度の方が CT による腫瘍径 (3 cm 以上) よりも有用であったとの報告もあることから⁶⁾、個々の症例によって慎重に検討すべきであるが、例えば 3 cm 以上の場合でかつ PET 検査陽性の場合には摘除術を行い、PET 検査陰性の場合には厳重に経過観察するというのが一つの方法である (ただし、本邦において 2009 年現在、PET 検査は精巣腫瘍の場合保険適用外である)。

非セミノーマの場合には“原則”として残存腫瘍は摘除すべきである^{5,7)}。特に原発巣に teratoma (奇形腫) の成分が認められる場合には、growing teratoma syndrome⁸⁾ や悪性転化⁹⁾ の可能性があり、可能な限り摘除を考える。非セミノーマで、外科的摘除をせずに厳重に経過観察可能な条件は、a) 原発巣に teratoma の成分のないこと、b) もともと 3 cm 以上の径があって化学療法で 70%以上縮小したこと、c) 残存腫瘍の径が 2 cm 未満であること、をすべて満たす場合に考慮可能という報告もある⁵⁾ (以前は「90%以上の縮小で残存腫瘍の径が 1.5 cm 以下」とされていた報告もある¹⁰⁾)。

最後に、後腹膜転移巣以外の肺、縦隔～頸部リンパ節、その他の臓器の残存腫瘍については、非セミノーマの場合に可能な限り外科的切除を考慮すべきであるとされる。もし先だって施行した後腹膜残存腫瘍摘除後の病理組織を参考にしようと思った場合、その不一致率は 25-50%と高いことに留意すべきである¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Theodoescu D, Rabbani F, Donat SM. Follow-up of genitourinary malignancies for the office urologist: a practical approach. Part 2: Kidney cancer and Germ cell cancer of the testis. AUA Update Series. 2004; 23: 309-16. (IV)
- 2) Kamoto T, Satomura S, Yoshiki T, et al. Lectin-reactive α -Fetoprotein (AFP-L3%) curability and prediction of clinical course after treatment of non-seminomatous germ cell tumors. Jap J Clin Oncol. 2002; 32: 472-6. (IV)
- 3) Kawai K, Kojima T, Miyanaga N, et al. Lectin-reactive alpha-fetoprotein as a marker for testicular tumor activity. Int J Urol. 2005; 12: 284-9. (IV)
- 4) Flechon A, Bompas E, Biron P, et al. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. J Urol. 2002; 168: 1975-9. (IV)
- 5) Albers P. Resection of retroperitoneal residual tumor after chemotherapy for testicular cancer indication and surgical techniques. Crit Rev Oncol Hematol. 2004; 50: 79-85. (IV)
- 6) Becherer A, De Santis M, Karanikas G, et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. Eur J Radiol. 2005; 54: 284-8. (IV)
- 7) El Sayed S, Grando JP, Almeida SH, et al. Post-chemotherapy residual mass in non-seminomatous testicular cancer. The role of retroperitoneal lymph node dissection. Int Braz J Urol. 2004; 30: 384-8. (IV)
- 8) Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the M.D. Anderson cancer center experience. J Urol. 2007; 177: 1330-1334; discussion 1334. (IV)
- 9) Spiess PE, Pisters LL, Liu P, et al. Malignant transformation of testicular teratoma: a chemoresistant phenotype. Urol Oncol. 2008; 26: 595-9. Epub 2008 Jan 14. (IV)
- 10) Katz MH, McKiernan JM. Management of non-retroperitoneal residual germ cell tumor masses. Urol Clin North Am. 2007; 34: 235-43. (IV)

CQ

29

性腺外胚細胞性腫瘍においてどのような診断が推奨されるか？

推奨グレード B

若年男性において縦隔，後腹膜など体の中心線上に分布する腫瘍が認められ，hCG あるいは AFP の上昇を伴い，胚細胞腫瘍が疑われる場合には，精巣超音波で精巣原発を否定し，次に腫瘍からの生検を施行する。

■ 解説

性腺外胚細胞腫瘍は主に体の中心線上に発生し，精巣に明らかな腫瘍を認めない胚細胞腫瘍である。青年期において主に縦隔，後腹膜に発生し，また松果体，トルコ鞍上などの頭蓋内にも発生する。小児期においては仙尾部発生が最も多い。全胚細胞腫瘍の約 2-5% を占めるまれな疾患である¹⁾。リスク因子として，縦隔原発非セミノーマにおける Klinefelter 症候群 (47XXY) が知られている²⁾。性腺外胚細胞腫瘍は精巣原発同様，集学的治療により治癒が可能な悪性疾患であり，確実な診断が必要である。

青年男性において体の中心線上に原発不明の腫瘍を認めた場合には，まず hCG，AFP を測定することと精巣の超音波検査が必要である³⁾。精巣に腫瘤を認めなくても，hCG あるいは AFP が著明に上昇している場合には胚細胞腫瘍が強く示唆されるため，CT ガイド下の腫瘍生検（頭蓋内原発の場合は定位脳腫瘍生検）を行う。組織診断には免疫組織染色が必要となることが多く，AFP，hCG の染色に加えて胎盤アルカリフォスファターゼや OCT4 の染色が有用とされている⁴⁾。治療開始が急がれるようなときには，組織診断を省略することも許容されている⁵⁾。

性腺外原発胚細胞腫瘍が疑われた症例において，化学療法前に精巣の生検を行った研究においては，精細管内悪性胚細胞 (intratubular malignant germ cells : ITMGC) や，“burn out”を示唆する瘢痕が認められることが，それぞれ約 3 割程度であると報告されている⁶⁻⁸⁾。残りの約 3 割が厳密な意味での性腺外胚細胞腫瘍とされる。

性腺外胚細胞腫瘍においては治療終了後においても，異時性精巣腫瘍の発生に注意が必要である。ほぼ全例で化学療法を施行されるため，大部分の ITMGC が治療されていると考えられているが，それでも異時性精巣腫瘍の 10 年間の累積発症リスクは 10.3%とされている。後腹膜原発では 10 年間の累積発症リスクが 14.2%と特に高いが，縦隔原発においても 6.2%に認められる⁹⁾。

参考文献

- 1) Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragenadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1864-73. (Ⅲ)
- 2) Hasle H, Mellemegaard A, Nielsen J, et al. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995; 71: 416-20. (Ⅲ)
- 3) Bohle A, Studer UE, Sonntag RW, et al. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol.* 1986; 135: 939-43. (Ⅳ)
- 4) Cheng L. Establishing a germ cell origin for metastatic tumors using OCT4 immunohistochemistry. *Cancer.* 2004; 101: 2006-10. (Ⅲ)
- 5) Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG) : part I. *Eur Urol.* 2008; 53: 478-96. Epub 2007 Dec 26.
- 6) Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, et al. Extragenadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol.* 2002; 13: 121-4. (Ⅳ)
- 7) Daugaard G, Rorth M, von der Maase H, et al. Management of extragonadal germ-cell tumors and the significance of bilateral testicular biopsies. *Ann Oncol.* 1992; 3: 283-9. (Ⅳ)
- 8) Fossa SD, Aass N, Heilo A, et al. Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1412-8. (Ⅳ)
- 9) Hartmann JT, Fossa SD, Nichols CR, et al. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1733-8. (Ⅲ)

CQ

30

性腺外胚細胞性腫瘍においてどのような治療が推奨されるか？

推奨グレード B

性腺外胚細胞腫瘍においては，進行性精巣腫瘍と同様に IGCCC に従って推奨されている化学療法を行う。

解説 性腺外原発セミノーマの予後は，後腹膜原発あるいは縦隔原発いずれも 5 年生存率 88% と良好である¹⁾。性腺外セミノーマは放射線への感受性も高いが，放射線療法で初回治療された場合，化学療法で初回治療した場合に比較して予後が不良であったと報告されている^{1,2)}。性腺外セミノーマにおいても，精巣原発セミノーマと同様に IGCCC に従って推奨されている化学療法を行う。すなわち good prognosis では，BEP 療法 3 コースもしくは EP 療法 4 コースが推奨される³⁾。intermediate prognosis では，BEP 療法 4 コースが推奨され，プレオマイシンによる肺機能低下が危惧される状況では，VIP 療法 4 コースも選択可能である³⁾。精巣原発同様に，化学療法終了後の残存腫瘍が 3 cm 以上の場合には，残存腫瘍の切除が推奨される。縦隔原発セミノーマでは，good prognosis でも発見時巨大なことも多くあり，BEP 療法 3 コース（または EP 療法 4 コース）では，化学療法が不足である可能性があるため，化学療法の追加などを個々の症例でよく検討するべきである。

性腺外非セミノーマの予後は，後腹膜原発で 5 年生存率 62%，縦隔原発で 5 年生存率 45% と報告されており，縦隔原発で有意に予後不良とされている¹⁾。性腺外原発非セミノーマにおいても，精巣原発非セミノーマと同様に IGCCC に従って推奨されている化学療法を行う。すなわち BEP 療法 4 コースが推奨され，プレオマイシンによる肺機能低下が危惧される状況や，広範囲の肺切除が予測される場合では，VIP 療法 4 コースも選択可能である³⁾。精巣原発同様に化学療法終了後，腫瘍マーカーが正常化すれば残存腫瘍の切除が勧められる。

poor prognosis である縦隔原発非セミノーマにおいては，初回化学療法後腫瘍が残存することが特に多い。初回化学療法に治療抵抗性になった症例において，救済化学療法を行っても長期生存率は 8% のみと極めて予後は不良である⁴⁾。縦隔原発非セミノーマでは，初回化学療法後の残存腫瘍の切除により 30-60% で長期生存が得られており，手術前の腫瘍マーカーが正常化している症例と正常化していない症例で，明らかな生存率の差は認められていない。腫瘍マーカーが正常化していない症例においても，切除が可能であれば手術が考慮される⁵⁻⁷⁾。

参考文献

- 1) Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragenital germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1864-73. (Ⅲ)
- 2) Jain KK, Bosl GJ, Bains MS, et al. The treatment of extragenital seminoma. *J Clin Oncol.* 1984; 2: 820-7. (Ⅲ)
- 3) Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) : part II. *Eur Urol.* 2008; 53: 497-513. Epub 2007 Dec 26.
- 4) Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR, et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragenital nonseminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1641-8. (Ⅲ)
- 5) Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT, et al. A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 371-8. (Ⅲ)
- 6) Schneider BP, Kesler KA, Brooks JA, et al. Outcome of patients with residual germ cell or non-germ cell malignancy after resection of primary mediastinal nonseminomatous germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1195-200. (Ⅲ)
- 7) Vuky J, Bains M, Bacik J, et al. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 682-8. (Ⅲ)

CQ

31

精巣腫瘍に対する治療の長期合併症はどのようなものがあるか？

推奨

精巣腫瘍は罹患年齢が若く、シスプラチン併用化学療法への導入により長期生存者が増加しているため、治療後長期にわたり起こりうる有害事象が問題となる。二次発癌や長期合併症のリスクも十分にふまえて治療を選択する。

解説

○二次発癌

精巣腫瘍長期生存例では治療による二次発癌が懸念される。

40,576例の精巣腫瘍患者に対して追跡調査をした大規模な報告¹⁾では、10年未満の経過観察群と比べて、10年以上の経過観察群では有意 ($p < 0.001$) に二次発癌のリスクが高くなる。また、精巣腫瘍診断時年齢が低いほど二次発癌のリスクが高い。つまり長期にわたるほど、若年であるほど発癌のリスクが高くなる。精巣腫瘍診断時年齢 35歳、10年生存例での二次発癌の相対危険度は 1.9 倍である。

特に放射線療法による二次発癌の増加が、いくつかの non-randomized study で報告されている¹⁻¹¹⁾。精巣腫瘍に対する治療別では、放射線療法単独群で 2.0 倍、抗癌剤化学療法単独群で 1.8 倍、放射線化学療法併用群で 2.9 倍と有意に相対危険度が上昇する¹⁾。

化学療法後では特に二次性白血病の頻度が高い。1975年から1993年に診断された精巣腫瘍 22,091例の集計では⁹⁾、二次性白血病発症は非精巣腫瘍の母集団での予測値と比べて 3.96 倍と有意に増加し ($p < 0.05$)、特に化学療法施行群ではセミノーマで 14.93 倍、非セミノーマで 11.45 倍と有意に増加する ($p < 0.05$)。エトポシドは白血病誘発性があるといわれており、679例のエトポシドを含む化学療法を施行した精巣腫瘍症例の集計では¹²⁾、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) の一般母集団との発症率の比は 150 倍との報告もある。

したがって、二次固形発癌の相対危険度は初診時の年齢、治療法、経過観察期間に依存する。

○心疾患

化学療法を受けた精巣腫瘍患者の長期生存例では、狭心症、心筋梗塞などの心血管系疾患や心不全、心臓死を起こすリスクが高まることが報告されている¹³⁻¹⁶⁾。しかし、いまだそのメカニズムは不明である。心血管系合併症やメタボリックシンドロームに対しては、注意深く経過観察し、出現時には速やかに治療すべきである。治療後の心血管系合併症のリスク因子は、高脂血症と高血圧である。また喫煙は心血管系合併症のリスクであるため、禁煙を強く勧めるべきである¹³⁻¹⁹⁾。

放射線療法による心毒性も報告^{16,17)}されている。Huddart 等の 992 例の集計では¹⁷⁾、

観察期間中央値 10.2 年でサーベイランス群 242 例の心血管イベント（狭心症，心筋梗塞，心臓死）が 3.72%であるのに対して，放射線療法単独群 230 例では 9.57%であり，年齢補正後相対危険度は，化学療法 2.59 倍，放射線療法 2.40 倍，化学放射線療法 2.78 倍であったと報告している。453 例のセミノーマ症例の報告¹⁶⁾では，放射線療法施行群（予防縦隔照射をのぞく）を 15 年以上経過観察した場合，虚血性心疾患もしくはうっ血性心不全による心臓死の標準化死亡比は 1.80 であった。

○慢性腎臓病

シスプラチンによる急性期腎毒性についてはよく知られている。さらに，慢性腎臓病への移行についても観察が重要であり，特に長期間における腎機能障害進行の有無が注目される。シスプラチン総投与量 500 mg 前後で終了している場合であっても糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）は 20%前後，不可逆的に低下する。ただしこれらの研究の観察期間は 10 年未満が多く，さらに長期間の検討が必要である^{13,20,21)}。

○神経障害

精巣腫瘍化学療法後の持続的な神経障害として，感覚障害を主とした末梢神経障害と，高音域聴力障害が問題となる。両者に共通した重要な危険因子はシスプラチンの総投与量であり，400 mg/m²を超えると末梢神経障害は 27%，聴力障害は 65%に起こる²²⁾。BEP（ブレオマイシン，エトポシド，シスプラチン）療法を 4 コース行くと聴覚障害，レイノー症状などの長期合併症が増えることが報告されている²³⁾。

○消化器症状

化学療法施行後 2 年経過後であっても，食欲低下は 7%，嘔気/嘔吐は 8%，下痢は 10%の症例に持続する報告がある²³⁾。

参考文献

- 1) Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1354-65. (Ⅲ)
- 2) Bokemeyer C, Schmoll HJ. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1703-9. (Ⅲ)
- 3) Hay JH, Duncan W, Kerr GR. Subsequent malignancies in patients irradiated for testicular tumours. *Br J Radiol.* 1984; 57: 597-602. (Ⅲ)
- 4) Horwich A, Bell J. Mortality and cancer incidence following radiotherapy for seminoma of the testis. *Radiother Oncol.* 1994; 30: 193-8. (Ⅲ)
- 5) Jacobsen GK, Mellempgaard A, Engelholm SA, et al. Increased incidence of sarcoma in patients treated for testicular seminoma. *Eur J Cancer.* 1993; 29 A: 664-8. (Ⅲ)
- 6) Moller H, Mellempgaard A, Jacobsen GK, et al. Incidence of second primary cancer following testicular cancer. *Eur J Cancer.* 1993; 29 A: 672-6. (Ⅲ)
- 7) Richiardi L, Scelo G, Boffetta P, et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. *Int J Cancer.* 2007; 120: 623-31. (Ⅲ)
- 8) Robinson D, Moller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *Br J Cancer.* 2007; 96: 529-33. (Ⅲ)
- 9) Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1429-39. (Ⅲ)

- 10) van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, et al. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 415-24. (Ⅲ)
- 11) Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of a second germ cell cancer after treatment of a primary germ cell cancer in 2201 Norwegian male patients. *Eur J Cancer.* 1997; 33: 244-52. (Ⅲ)
- 12) Boshoff C, Begent RH, Oliver RT, et al. Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Ann Oncol.* 1995; 6: 35-40. (Ⅲ)
- 13) Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1513-23. (Ⅲ)
- 14) van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 467-75. (Ⅲ)
- 15) Fosså SD, Gilbert E, Dores GM, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 533-44. (Ⅲ)
- 16) Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 640-7. Epub 2004 Jan 15. (Ⅲ)
- 17) Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, et al. Left ventricular and cardiac autonomic function in survivors of testicular cancer. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35: 99-103. (Ⅲ)
- 18) Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol.* 2007; 18: 241-8. (Ⅲ)
- 19) Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 1725-32. (Ⅲ)
- 20) Brillet G, Deray G, Jacquiaud C, et al. Long-term renal effect of cisplatin in man. *Am J Nephrol.* 1994; 14: 81-4. (Ⅲ)
- 21) Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, et al. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer.* 1999; 83: 866-9. Review. (Ⅳ)
- 22) Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, et al. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2923-32. (Ⅲ)
- 23) Fossa SD, De Wit R, Roberts JT, et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1107-18. (Ⅱ)

32 治療前の精子保存は推奨されるか？

推奨グレード B

挙児を希望する精巣腫瘍患者で、両側精巣腫瘍の場合や、精巣摘除術後化学療法もしくは放射線療法を行う場合には、精子保存のインフォームドコンセントを行うべきである。そして患者が精子保存を希望する場合には、化学療法もしくは放射線療法前に行うべきである。精子バンクを行っている施設への照会も含めた具体的な方法については、社団法人日本生殖医学会「精子の凍結保存について」に関するガイドライン (<http://www.jsrm.or.jp/>) を参照することを勧める。

解説 精巣腫瘍では精子異常や性腺機能不全がしばしば認められるため、患者が生殖能を有する年齢にある場合、テストステロンや luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), 精液検査などの評価を治療前に行うべきである^{1,2)}。両側の精巣摘除術を行った場合、もしくは低テストステロンの場合、生涯テストステロン補充療法が必要となる³⁾。

精巣温存手術はエビデンスがなく、慎重な適応の検討が必要である⁴⁻⁶⁾。

対側の精巣上皮内腫瘍 (intratubular malignant germ cells : ITMGC) に対して精巣照射を行った場合、放射線療法後不妊となる。一側精巣でもあるため、長期にわたり Leydig cell の機能不全とテストステロン産生低下が続き⁷⁾、治療開始前に注意深いカウンセリングが必要である。

また、傍大動脈周囲などリンパ節への照射であっても、対側精巣に対する放射線飛散が不妊の原因になると考えられている。Fosså らは 478 例を “dogleg” 照射群 (242 例) と傍大動脈照射群 (236 例) の 2 群に分け、両群に 2 Gy ずつ計 30 Gy を 3 週間以上かけて照射した。放射線療法後、精液所見が正常に回復するまでの期間は、“dogleg” 照射群での中央値 20 カ月に対して、傍大動脈照射群 13 カ月と有意に短かった⁸⁾。また Joos らは、線量を減らすことで LH や FSH への影響を防ぐことが可能と報告している⁹⁾。したがって、照射野の限定や線量の減少により、精子異常や性腺機能不全を減らせる可能性がある。照射野に関係なく対側精巣には防御シールドを用いることが勧められる¹⁰⁾。

化学療法を行った症例の約半数は、一時的 (精巣摘除術後から受胎までの中央値 5-7 年) に不妊となる¹¹⁻¹³⁾。シスプラチンを含むレジメンによる 2 コースまでの化学療法は、妊孕性や性機能に影響しないとの報告もあるが¹⁴⁾、中央値 11.1 年の経過観察期間で、シスプラチン総投与量 850 mg の群が受胎率 62% に対して、シスプラチン総投与量 > 850 mg の群は受胎率 38% と低い¹³⁾。精巣腫瘍に対する細胞障害性を有する治療後に受精した場合、奇形児が多いとの報告はないが、化学療法や放射線療法施行中および終了後 1 年は避妊すべきである¹⁵⁾。

患者が挙児を希望し、両側精巣腫瘍の場合や、精巣摘除術後化学療法もしくは放射

線療法を行う場合には、精子保存のインフォームドコンセントを行うべきである。もし患者が精子保存を希望する場合には、化学療法もしくは放射線療法前に行うべきである^{7,11,16-22)}。

両側精巣腫瘍の場合や、対側の ITMGC と精子減少症や無精子症もしくは無精液症を伴う腫瘍の場合に精巣内精子採取術 (testicular sperm extraction : TESE) を行った報告もある²¹⁻²⁵⁾。

精子保存を実施する場合には、社団法人日本生殖医学会「精子の凍結保存について」に関するガイドライン (<http://www.jsrm.or.jp/>) を参照することを勧める。

参考文献

- 1) Nord C, Bjøro T, Ellingsen D, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol.* 2003; 44: 322-8. (Ⅲ)
- 2) Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2005; 93: 200-7. (Ⅲ)
- 3) Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical use of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Testosterone-Action, deficiency, substitution.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1999: 92-114.
- 4) Heidenreich A, Hörtl W, Albrecht W, et al. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. *Br J Urol.* 1997; 79: 253-7. (Ⅲ)
- 5) Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumours. *J Urol.* 1995; 153: 90-3. (Ⅲ)
- 6) Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, et al. German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol.* 2001; 166: 2161-5. (Ⅲ)
- 7) Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1537-43. (Ⅲ)
- 8) Fosså SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. *Medical Research Council Testicular Tumor Working Group.* *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1146. (Ⅱ)
- 9) Joos H, Sedlmayer F, Gomahr A, et al. Endocrine profiles after radiotherapy in stage I seminoma: impact of two different radiation treatment modalities. *Radiother Oncol.* 1996; 43: 159-62. (Ⅲ)
- 10) Stahl O, Eberhard J, Jepson K, et al. Sperm DANN integrity in testicular cancer patients. *Hum Reprod.* 2006; 21: 3199-205. (Ⅲ)
- 11) De Santis M, Albrecht W, Hörtl W, et al. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer. *Int J Cancer.* 1999; 83: 864-5. (Ⅳ)
- 12) Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, et al. Long term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer.* 1999; 80: 801-7. (Ⅲ)
- 13) Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1580-8. (Ⅲ)
- 14) Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, et al. Fertility and sexual function following orchidectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol.* 2001; 165: 441-4. (Ⅲ)
- 15) Dodds L, Marrett LD, Tomkins DJ, et al. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *Br Med J.* 1993; 307: 164-8. (Ⅲ)
- 16) Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE, et al. Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol.* 1998; 25(2): 224-33. (Ⅳ)
- 17) Jacobsen KD, Fossa SD, Bjoro TP, et al. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur Urol.* 2002; 42: 229-38; discussion 237-8. (Ⅲ)

- 18) Spermon JR, Kiemeney LA, Meuleman EJ, et al. Fertility in men with testicular germ cell tumours. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1543-9. (III)
- 19) Kliesch S, Behre HM, Jurgens H, et al. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol.* 1996; 26: 20-7. (IV)
- 20) Fosså SD, Dahl AA, Haaland CF. Health-related quality of life in patients treated for testicular cancer. *Curr Opin Urol.* 1999; 9: 425-9. (IV)
- 21) Giwercman A, von der Maase H, Rorth M, et al. Semen quality in testicular tumour and CIS in the contralateral testis. *Lancet.* 1993; 341: 384-5. (IV)
- 22) Kliesch S, Bergmann M, Hertle L, et al. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies. *Hum Reprod.* 1997; 12: 2830-5. (IV)
- 23) Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, et al. Paternity in patients with bilateral testicular germ cell tumors. *Eur Urol.* 1997; 31: 246-8. (IV)
- 24) Dieckmann KP, Loy V. Paternity in a patient with testicular seminoma and contralateral testicular intraepithelial neoplasia. *Int J Androl.* 1993; 16: 143-6. (IV)
- 25) Giwercman A, von der Maase H, Rorth M, et al. Current concepts of radiation treatment of carcinoma in situ of the testis. *World J Urol.* 1994; 12: 125-30. (IV)

精巣腫瘍診療ガイドライン 2009 年版

定価(本体 2,800 円+税)

2009 年 10 月 20 日 第 1 版第 1 刷発行

編 者 日本泌尿器科学会

発行者 川井 弘光

発行所 金原出版株式会社

〒113-8687 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

振替口座 00120-4-151494

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

© 2009

検印省略

Printed in Japan

ISBN978-4-307-43044-9

印刷・製本／三報社印刷㈱

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。
乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。