

精巣癌 診療ガイドライン

2024年版

Clinical Practice Guidelines for Testicular Cancer 2024

日本泌尿器科学会

The Japanese Urological Association

編

協力

日本病理学会

日本医学放射線学会

日本放射線腫瘍学会

日本臨床腫瘍学会



精巣癌 診療ガイドライン

2024年版

Clinical Practice Guidelines for Testicular Cancer 2024

日本泌尿器科学会

The Japanese Urological Association

編

協力

日本病理学会

日本医学放射線学会

日本放射線腫瘍学会

日本臨床腫瘍学会

金原出版株式会社

第3版 序

このたび、河合弘二先生を作成委員長として、精巣腫瘍診療ガイドラインを9年振りに改訂いたしました。本ガイドラインは2015年版以降に得られた最新のエビデンスに基づき、診断から初期・二次治療およびフォローアップに至るまで精巣癌診療における様々な局面での指針を示す大変実践的な内容となっています。そのため、本版から精巣腫瘍診療ガイドラインを改名して『精巣癌診療ガイドライン』といたしました。また本ガイドラインは、最新のMinds診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、より体系的かつ透明性が担保されたプロセスを以て作成されました。その結果、クリニカルクエスション（clinical question: CQ）は重要臨床事項に絞って設定されており、CQの数は前版の30個から13個と減少しておりますが、それを補完する形で多くの臨床情報が総論に記載されております。精巣癌の診療に関わる全ての医療者にとって極めて有用なガイドラインが完成したものと確信しております。

精巣癌は若年に罹患のピークを有し、かつ極めて進行が早いという特徴があり、人生の岐路に立たされた患者さんの診療方針を導くにあたっては、極めて重要な社会的責務が伴っております。一方で精巣癌はそう頻度の高い疾患ではなく、臨床病期や腫瘍マーカーの動向などによって複雑な診療アルゴリズムを有しており、方針決定においては迅速かつ正確な判断が求められます。泌尿器科の先生方におかれましては、ぜひ本ガイドラインを活用していただき、精巣癌診療に役立てていただければと思います。

最後になりますが、ご多忙の中、本ガイドラインの作成にご尽力いただきました作成委員ならびに外部評価委員の先生方、そしてご協力いただいた全てのスタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

令和6年1月

一般社団法人日本泌尿器科学会
理事長 江藤 正俊

2024 年版の作成にあたって

今回、日本泌尿器科学会より刊行された『精巣癌診療ガイドライン 2024 年版』は、『精巣腫瘍診療ガイドライン 2015 年版』に新たな改訂を加えたものです。本ガイドラインは 2015 年版以降に得られた最新のエビデンスに基づき、精巣癌診療における様々な局面での指針を示す大変実践的な内容となっています。そのため、本版から精巣腫瘍診療ガイドラインを改名して『精巣癌診療ガイドライン』といたしました。本ガイドラインは 2015 年版作成以後に刊行された『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル』2017 年版および 2020 年版に準拠して作成しました。今回行った主な改変ポイントは以下の通りです。

① エビデンス評価、推奨グレードの変更

『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル』に従い、エビデンスの評価はシステマティックレビューの方法を用いて行いエビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）を 4 段階で評価しました。同様に推奨グレードも 4 段階で評価しました。

② 総論の拡充および CQ の変更

2015 年版は主にクリニカルクエスション（clinical question, CQ）で構成されていましたが、本改訂版では各項目で十分なコンセンサスが得られている事項については総論として記載しました。議論の余地が残る重要臨床事項については従来のように臨床質問を作成し、CQ として記載しました。これに伴い 2015 年版では 30 個であった CQ は 13 個となりました。また、保険未承認の新規診断法や治療法についても 2 項目の臨床質問を作成しましたが、これらは CQ ではなく Future Research Question（FRQ）として記載しました（後述）。

本ガイドラインはあくまで、わが国における現時点での標準的と考えられる診療を示したものであって、強制力を持つものではありません。しかし、医療が多様化するにあたって、診療の均てん化に寄与するものと考えます。最後に、本改訂版を発刊するにあたり、ご多忙の中文献の吟味や本文作成、評価をいただきました作成委員および協力委員の先生方、外部評価委員の先生方に感謝申し上げます。本ガイドラインはさらに 5 年後をめどに改訂する予定ですが、より充実したガイドラインとなるためにも、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。

令和 6 年 1 月

精巣癌診療ガイドライン 2024 年版・改訂委員長
河合 弘二

精巣癌診療ガイドライン改訂委員会

委員長	河合 弘二	(国際医療福祉大学 腎泌尿器外科)
副委員長	原 勲	(和歌山県立医科大学 泌尿器科)
	中村 晃和	(大阪府済生会吹田病院 泌尿器科・京都府立医科大学 泌尿器科客員教授)
保険委員長	深貝 隆志	(昭和大学医学部 泌尿器科学講座)
(前) 保険委員長	藤井 靖久	(東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 腎泌尿器外科学)
委員	安部 崇重	(北海道大学大学院医学研究院 腎泌尿器外科学教室)
	樋之津史郎	(札幌医科大学 医療統計学講座)
	羽渕 友則	(秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座)
	岸田 健	(神奈川県立がんセンター 泌尿器科)
	松井 喜之	(国立がん研究センター中央病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科)
	植村 元秀	(大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科)
	賀本 敏行	(宮崎大学医学部 泌尿器科学講座)
	吉田 雅博	(国際医療福祉大学 消化器外科)
	都築 豊徳	(愛知医科大学医学部 病理診断学講座)
	丸上 永晃	(奈良県立医大 中央放射線部)
	北島 一宏	(兵庫医科大学 放射線科)
	溝脇 尚志	(京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学教室)
	石黒 洋	(埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科)
	大山 優	(亀田総合病院 腫瘍内科)
	事務取扱	
	宮崎 淳	(国際医療福祉大学 腎泌尿器外科)
	小野澤瑞樹	(国際医療福祉大学 腎泌尿器外科)
患者会	改發 厚	(精巣腫瘍患者友の会代表)
	古谷 浩	(精巣腫瘍患者友の会共同代表)
評価委員	北村 寛	(富山大学 腎泌尿器科)
	内野 慶太	(NTT 東日本関東病院 腫瘍内科)
	河野 勤	(佐々木研究所附属杏雲堂病院 腫瘍内科)
	田中 俊明	(札幌医科大学 泌尿器科)

協力委員 菊地 央 (北海道大学病院 泌尿器科)
花井 阿宣 (北海道大学病院 泌尿器科)
永原 啓 (大阪国際がんセンター 泌尿器科)
後藤 崇之 (京都大学医学研究科 泌尿器科学教室)
上田 崇 (京都府立大学 泌尿器科)
谷口 英史 (宇治武田病院 泌尿器科)
元島 崇信 (熊本大学大学院生命科学研究部 泌尿器科学講座)
沼倉 一幸 (秋田大学 泌尿器科)
寺川 智章 (神戸大学 泌尿器科)
北 悠希 (京都大学 泌尿器科)
田畑 健一 (北里大学北里研究所病院 泌尿器科)
山下 慎一 (東北大学大学院医学系研究科 泌尿器科学分野)
小島 崇宏 (愛知県がんセンター 泌尿器科)
宮居 弘輔 (防衛医科大学校病院 検査部病理)
立元 将太 (大雄会病院 放射線科・核医学センター)
吉田 理佳 (島根大学 放射線科)
中村 清直 (京都大学 放射線治療科)
湯村 寧 (横浜市立大学附属市民総合医療センター, 生殖医療センター 泌尿器科)

略語一覽

AFP	alpha fetoprotein
AUA	American Urological Association
BEP	bleomycin, etoposide, cisplatin
CDDP	cisplatin
DLCO	diffusion capacity for carbon monoxide
EAU	European Association of Urology
EGCCCG	European Germ Cell Cancer Consensus Group
ENET	embryonic-type neuroectodermal tumor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EP	etoposide, cisplatin
FDG-PET	fluorodeoxyglucose positron emission tomography
FRR	favorable response rate
GCNIS	germ cell neoplasia in situ
hCG	human chorionic gonadotropin
IGCCC	International Germ Cell Consensus Classification
ITT	intension-to-treat
IPFSG	International Prognostic Factor Study Group
LDH	lactate dehydrogenase
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSGCT	nonseminomatous germ cell tumors
OS	overall survival
PC-RPLND	postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection
PFS	progression-free survival
QLQ-TC26	Quality of Life Questionnaire Testicular Cancer 26
RPLND	retroperitoneal lymph node dissection
RCT	randomized controlled trial
SBRT	stereotactic body radiotherapy
STM	serum tumor marker
TESE	testicular sperm extraction
TIP	paclitaxel, ifosfamide, cisplatin
VeIP	vinblastine, ifosfamide, cisplatin
VIP	etoposide, ifosfamide, cisplatin

目 次

序 章

1 本ガイドラインについて	2
2 TNM 分類	11
3 アルゴリズムおよび表	15

I | 疫学・診断

1 疫学と危険因子	20
2 画像診断	23
CQ 1 精巣癌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？	27
CQ 2 進行性セミノーマに対する化学療法後の残存癌の検索において、 FDG-PET は推奨されるか？	31
3 画像以外の診断法および予後分類	36
CQ 3 進行性精巣癌の予後予測に、どのような分類が推奨されるか？	39
FRQ 1 精巣癌の診療プロセスにおいて、陰嚢疾患患者における精巣癌の診断、 および治療後の再発の有無や化学療法後の残存病変の予測判定に micro RNA は有用か？	43
4 病理診断	47

II | 治 療

1 各病期における治療法の概要	52
2 妊孕性温存療法	59
3 放射線療法	63
CQ 4 Stage I セミノーマの術後補助放射線療法は、経過観察、 術後補助化学療法と比較して再発予防に推奨されるか？	68
4 導入化学療法	76
CQ 5 予後中間～不良群の転移性精巣癌患者に対し効果増強を目的とした 導入化学療法として、イホスファミドやパクリタキセルを使用した レジメンや大量化学療法は BEP 療法よりも推奨されるか？	78

CQ 6	ブレオマイシンの投与が望ましくない転移性精巣癌患者に対し、 EP 療法や VIP 療法は BEP 療法と比べ推奨できるか？	85
5	救済化学療法	92
CQ 7	救済化学療法として、パクリタキセルを含む多剤併用レジメンは 推奨されるか？	97
CQ 8	救済化学療法として、ゲムシタビンやイリノテカンを含むレジメンは 推奨されるか？	105
FRQ 2	救済療法として免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか？	113
6	手術療法	118
CQ 9	進行性非セミノーマ症例の後腹膜リンパ節転移に対する化学療法後の 1 cm 未満の残存リンパ節は摘除すべきか？	123
CQ 10	化学療法後の残存腫瘍に対する後腹膜リンパ節郭清では 全例広汎郭清を行うべきか？（鏡視下 RPLND を含む）	127
CQ 11	化学療法後の残存腫瘍摘除で病理学的に癌細胞を認めた場合、 追加化学療法は推奨されるか？	131
CQ 12	残存肺転移は両側とも摘除すべきか？（一側がすべて壊死の場合、 対側の肺摘除は省略できる？）	136
CQ 13	晩期再発例に対して、即座に腫瘍摘除を行うべきか？	141

Ⅲ 経過観察

経過観察法	148
--------------	-----

Ⅳ その他の腫瘍

1	性腺外胚細胞腫瘍	154
2	体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫	158

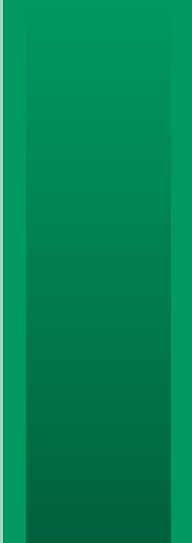
Ⅴ 有害事象

1	化学療法による晩期有害事象	162
----------	---------------	-----

2	放射線療法による晩期有害事象	166
3	後腹膜リンパ節郭清による晩期有害事象	168

VI | QOL

QOL 評価	172
AGREE II 評価表	178



序 章



1 本ガイドラインについて

1 精巣癌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瘍であり、本ガイドラインは、「精巣胚細胞腫瘍」の診療に主眼を置いて記載する。精巣癌の発生率は、人口 10 万人あたり 1～2 人とまれな疾患であるが、近年では増加傾向が指摘されている（I 章「1. 疫学と危険因子」の項を参照）。小児期にも小さなピークがあるが、最大のピークは 30～40 歳台であり、40～50 歳台がこれに続く。また、比較的早期から転移をきたすことが知られており、悪性度が高いことも特徴の一つである。精巣癌の約 50% は、転移を認めない Stage I のセミノーマであり、経過観察や補助化学療法が選択される。Stage I の非セミノーマに関しては、経過観察、補助化学療法、即時の後腹膜リンパ節郭清などの選択肢がある。これらの早期精巣癌に関しては、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。

精巣癌の約 30% の症例は、転移を有する進行性精巣癌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 80% 以上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 Consensus Classification) が発表されて以来、転移を有する精巣癌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には治療に難渋すること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、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。新規抗癌剤としては、パクリタキセルやゲムシタビン、オキサリプラチン、イリノテカンといった薬剤が導入され、特にパクリタキセルは本邦でも保険承認されている。また社会保険診療報酬支払基金は適応外使用としてゲムシタビンを転移のある胚細胞腫瘍・精巣癌に対して、二次化学療法としてオキサリプラチンまたはパクリタキセルと併用投与することを審査上認めるとしている。

化学療法後の残存腫瘍に対する方針も非常に重要であり、現状では、可能であれば後腹膜リンパ節郭清などにより残存腫瘍はすべて摘除することが望ましいと考えられる。摘出腫瘍に残存癌を認める場合は、補助化学療法が考慮される。青年期・壮年期に発生し長期生存が望めるため、晩期合併症や生活の質（QOL）に対する配慮が重要となる。このため、精子保存や 5 年目以降も継続的な経過観察が必要となる。以上のように、精巣胚細胞腫瘍は、転移があったとしても根治の望める数少ない固形腫瘍であるが、一部の症例は難治例となる。また、化学療法後の残存腫瘍摘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。

2 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの主たる目的は、わが国の精巣癌患者の治療成績と安全性およびQOLの向上を目指して、精巣癌診療にかかわる臨床的な疑問に対する推奨を明らかにし、広く標準的診療指針として普及を図ることである。本ガイドラインは、精巣癌の診断、治療にかかわる医療者や患者・市民に实际的な診療指針を提供し、精巣癌患者やその疑いのある人々に対する効果的・効率的な診療法を体系化することを目指している。

3 改訂の目的

2015年1月に第2版『精巣腫瘍診療ガイドライン 2015年版』¹⁾が出版され、本2024年版は第3版となる。前版の出版以来、精巣癌ではゲムシタピンやオキサリプラチンなどの導入も進み、新規予後評価法も提案された。また、新規診断法や治療法に関する知見も得られつつある。これらを踏まえ、現在の実地臨床に即した指針の提供のために本改訂版を発刊することとなった。本改訂版では、日本泌尿器科学会より委嘱を受けた複数の関係学会や各領域の第一人者からなる改訂委員およびその作成協力者によって、精巣癌についての多方面からの文献を十分に検討し、体系化された指針を作成することに努めた。

4 本ガイドラインの適応が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインは精巣癌と診断、あるいは精巣癌が疑われる患者を対象集団として編集した。精巣癌は小児期にも小さなピークがあるが、本ガイドラインは最も症例が多い思春期以後の精巣腫瘍を主な対象とした。また、管理法が共通する性腺外胚細胞腫瘍も対象とした。想定される主な利用対象者は、精巣癌診療にあたる臨床医をはじめとする医療従事者である。さらには、精巣癌患者、家族をはじめとする一般市民、精巣癌に関連する医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者や行政・立法・司法機関等においても利用が想定される。特に精巣癌の患者・家族には本疾患への理解の一助となり、医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の理解と納得のもとに、最適な医療が選択され実行されることにつながることを期待したい。

5 本ガイドラインを使用する際の注意事項

本ガイドラインは、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、わが国ではランダム化比較試験(RCT)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。なお、本ガイドラインでは治療前臨床病期分類は TNM 分類第 8 版に準拠した。

6 改訂ガイドラインの特徴

第2版は Minds 診療ガイドライン作成の手引きに基づいて作成され 2015 年に出版された。これに対して本改訂版は『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル』2017 年版²⁾および 2020 年版³⁾に準拠して作成された。そのため、ガイドラインの構成や推奨の強さの決定方法が異なる。本ガイドラインの作成に際してシステマティックレビューチームは設けなかったため、エビデンスの収集やエビデンス評価・統合についても改訂委員会が実施した。文献検索は日本医学図書館協会の協力により、本ガイドラインに精通した図書館司書が実施した。ガイドライン全体の構成については見直しを行い、前版までのガイドライン等を通じてその知識や技術が広く臨床現場に浸透し、その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項については総論形式で記載した。議論の余地が残る重要臨床事項については従来のように臨床質問を作成し、CQ として記載した。

7 エビデンス収集方法（文献検索）・採用基準

CQ の設定に際しては、その構成要素（PICO [P : patients, problem, population, I : interventions, C : comparisons, controls, comparators, O : outcomes]）を検討し、PICO に基づく包括的な文献検索を実施した。すべての CQ に関して 2010 年 1 月～2020 年 12 月の論文について、PubMed と医学中央雑誌（医中誌）、Cochrane Library を検索した。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても各委員のハンドサーチにより追加した。検索後の文献は、まず各 CQ 担当改訂委員と協力委員の 2 名がアブストラクトをもとに PICO にあてはまるかを主な基準に独立して一次スクリーニングを行い、2 名の意見が一致しない場合は協議、それでも迷う場合は二次スクリーニングに移行した。選択した文献について改訂委員と協力委員の 2 名がフルテキストを読み PICO を参考に二次スクリーニングで採用する基準（あるいは除外する基準）を根拠に論文を選んだ。2 名の結果を照合、意見が違う場合はもう一人の意見（事務局）を参考にした。

8 システマティックレビューの方法

1) エビデンスの評価：個々の報告評価（STEP 1）

採用された個々の論文について、それぞれのアウトカムごとに数値を抽出し、バイアスリスク（選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、そのほかのバイアス）、非直接性（研究対象集団の違い、介入の違い、比較の違い、アウトカム測定の違い）、観察研究については上昇要因を評価し、エビデンス評価シートを作成した。

表 1 エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C（弱）	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（とても弱い）	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

2) エビデンス総体の総括（STEP 2）

エビデンスの評価をもとに、それぞれのアウトカムごとに個々の評価をまとめて、アウトカムのまとめ（大きな効果、小さな効果、効果なし、同等性）、バイアスリスクのまとめ、非直接性のまとめ、観察研究については上昇要因のまとめを評価し、これに加え、非一貫性を評価した。これらをもとに、それぞれのアウトカムについてエビデンスの確実性を決定し、エビデンス総体評価シートを作成した。エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）は表 1 の通りに分類した。

3) システマティックレビューのまとめ

本システマティックレビューにおいては、定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）は実施しなかった。以上の定性的システマティックレビューの結果をもとに、システマティックレビューのまとめは、推奨決定会議において、自由記載の簡易な文章（概要書）とプレゼン用資料を作成し代用した。さらに、推奨文草案（詳細版テンプレート RC-1）としてまとめ、エビデンス評価シート、エビデンス総体評価シートとともに推奨作成の資料とした。

9 推奨決定会議

1) 推奨決定会議

改訂委員会全体会議（推奨決定会議）を開催する前に、各作成グループから提出された資料（エビデンス評価シート、エビデンス総体評価シート、概要書、推奨文草案〔詳細版テンプレート RC-1〕）をメールで配布し、推奨に関する予備投票を行った。結果は本投票には影響しないことを明示した上で改訂委員にフィードバックした。今回はコロナ禍での改訂作業となり、すべての会議はメール審議またはオンラインでの開催となったため、リアルタイムによるオンライン会議参加とともに動画視聴による参加も可とした。推奨決定会議では推奨についての議論を行った後に推奨決定のための本投票を行った。なお、推奨決定には精巣腫瘍患者会「精巣腫瘍患者友の会」を代表して2名の方に参画いただいた。

2) 推奨決定方法

以下の推奨決定方法を事前に策定した。

(1) 以下のいずれかの選択肢の1つに投票を行う。

- ・ 行うことを推奨する（強い推奨）
- ・ 行うことを提案する（弱い推奨）
- ・ 行わないことを提案する（弱い推奨）

- ・行わないことを推奨する（強い推奨）
- ・推奨の強さは決定できない（not graded）
- ・利益相反（COI）のため投票を棄権する

なお、事前に全委員が日本医学会『診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス』⁴⁾に従い COI を申告した。

(2) 推奨の向きと強さの決定には以下の方法を採用する。

- ① 80%以上の票が「強い」推奨に集中したら、「強い」推奨とする。
- ② ①の条件は満たさないが、80%以上の票が特定の方向に集中した場合、一方の「条件付き」推奨とする。
- ③ ①②ともに条件を満たさない場合は、結果を公表した上で討論し、再投票する。
- ④ 本行程を3回繰り返しても決定できない場合は、「推奨なし」とする。

(3) 投票分布の結果については、各 CQ の解説文中に示した。

3) 解説文の作成

上記の推奨決定会議での議論および投票の結果を踏まえて、推奨文草案（詳細版テンプレート RC-1）を最終化し、これらの内容が読者に読みやすく、臨床の現場で役立つように解説の文章を作成した。

10 ガイドライン改訂作業の実際

1) ガイドライン改訂作業の流れ

『精巣癌診療ガイドライン 2024 年版』は、2020 年 7 月に改訂委員の選任が開始され、2020 年 11 月 7 日に第 1 回改訂委員会が開催された。当初は『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル』2017 年版に準じて作成準備を開始し、後に 2021 年 3 月 22 日に改訂された 2020 年版に準じた。第 1 回改訂委員会後、6 回の改訂委員会を行い 2022 年 7 月 16 日には推奨決定会議を開催した。これらの会議はすべてオンライン会議として行ったが、そのほかにも予備投票や総論執筆方法など多くの課題についてメール会議や打ち合わせを行った。出版前には 1 回のパブリックコメント、2 つの評価委員会による外部評価を受けて必要な部分に関しては見直し、修正の上、本ガイドラインは完成された。

2) 保険収載に対する見解

本ガイドラインでは日本泌尿器科学会の保険委員会の見解等を確認し、「日本の保険承認はなくてもエビデンスレベルの高いことは記載すること、その場合保険未承認であることも記載すること」とした。このため micro RNA や免疫チェックポイント阻害薬などの新規診断法や治療法についても臨床質問を設定したが、これらは CQ ではなく Future Research Question (FRQ) として保険未承認であることを明記するとともに、推奨決定は行わなかった。

11 外部評価およびパブリックコメント

本ガイドラインは外部評価として Minds が実施している「ガイドライン公開前評価」で、AGREE II を用いて主に作成方法論に焦点をあてた評価を受けた（2023 年 5 月 23 日～6 月 21 日）。これらの結果は巻末に掲載した。さらに、日本泌尿器科学会のホームページを利用してパブリックコメントの募集を行った（2023 年 11 月 21 日～11 月 28 日）。なお、同様に日本泌尿器科学会の外部評価も受けた。これらの外部評価とパブリックコメントの結果を考慮し、最終的な推奨を決定した。

12 今後の改訂

公開後、泌尿器科学会を中心に各関係者からの評価を受け、また新しいエビデンスを勘案し、5 年をめぐりに改訂作業を行う予定である。また、必要に応じてそれ以前にも臨時改訂を行い、日本泌尿器科学会のホームページに掲載していく予定である。

13 資金

本ガイドライン作成に要した資金はすべて日本泌尿器科学会が負担した。日本泌尿器科学会の定める基準によりオンライン会議や資料の取り寄せ、作成、保存などにかかる費用の拠出を受けたが、これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

14 利益相反に関して

本ガイドラインは社会的貢献を目的として作成されたものであり、勧告内容は、純粋に科学的根拠に基づくものである。各委員個人と企業間との講演活動等を通じた潜在的利益相反は存在するものの、本ガイドライン作成に関係した委員すべての利益相反（COI）に関する自己申告書は日本泌尿器科学会利益相反委員会において慎重に審議され、重大な支障となる利益相反問題はないと判断された。また各委員の COI は日本泌尿器科学会でマネジメントされ、日本泌尿器科学会ホームページで公開されている。特定の団体や製品・技術との利害関係による影響を可及的に排除するために会議での進行議決は副委員長が行い、CQ の内容により潜在的利益相反のある委員はその CQ 決定の投票に参加しないなどの措置を講じた。

精巣腫瘍診療ガイドラインの利益相反状態の開示

*作成委員会参画時の申告のみ

	名前（所属、職名）	①顧問	②株保有・利益	③特許 使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄附金	⑧寄附 講座	⑨その他
作成委員会 委員	河合 弘二 (国際医療福祉大学 腎泌尿器外科・教授)									
	安部 崇重 (北海道大学大学院医学研究院腎泌尿器外科・准教授)									
	樋之津 史郎 (札幌医科大学医療統計学講座・教授)									
	羽濑 友則 (秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座・教授)				アステラス製薬 オリンパス 武田薬品工業 ファイザー ヤンセンファーマ			アステラス製薬 小野薬品工業 キッセイ薬品工業 協和発酵キリン サノフィ 第一三共 武田薬品工業 中外製薬 バイエル薬品 ファイザー		
	岸田 健 (神奈川県立がんセンター泌尿器科・部長)							小野薬品工業		
	松井 喜之 (国立がん研究センター中央病院泌尿器・後腹膜腫瘍科・医長)									
	植村 元秀 (大阪大学大学院医学系研究科泌尿器科・准教授)									
	中村 晃和 (大阪府済生会吹田病院泌尿器科・科長, 京都府立医科大学泌尿器科各員教授)									
	原 勲 (和歌山県立医科大学泌尿器科・教授)				アステラス製薬 武田薬品工業 ヤンセンファーマ		IQVIA ヤンセンファーマ	アステラス製薬 小野薬品工業 武田薬品工業 ノバルティス ファーマ ファイザー		
	賀本 敏行 (宮崎大学医学部 泌尿器科学講座・教授)							アステラス製薬 小野薬品工業 サノフィ・アベン ティス 武田薬品工業 バイエル薬品		
	吉田 雅博 (国際医療福祉大学大学院 医学研究科 医学先行 消化器外科・教授)									
	都築 豊徳 (愛知医科大学病院病理診断科・教授)				アストラゼネカ 中外製薬	ロシュ・ダ イアグノス ティックス	アストラゼネカ 中外製薬			
	丸上 永晃 (奈良県立医大 中央放射線部准教授)									
	北島 一宏 (兵庫医科大学 放射線医療センター核 医学・PET 診療部 准教授)						富士フィルム富山 化学			
	溝脇 尚志 (京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍 学・画像応用治療学教室・教授)				バリアンメディカ ルシステムズ ヤンセンファーマ		バリアンメディカ ルシステムズ	三菱重工業		
	石黒 洋 (埼玉医科大学国際医療センター・教授)								中外製薬	
	大山 優 (亀田総合病院腫瘍内科・部長)									
	宮崎 淳 (国際医療福祉大学 腎泌尿器科教授)							アステラス製薬		
	小野澤 瑞樹 (国際医療福祉大学 腎泌尿器科准教授)									
	改發 厚 (精巣腫瘍患者友の会代表)									
	古谷 浩 (精巣腫瘍患者友の会共同代表)									

保険委員長	藤井 靖久 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 腎泌尿器外科学分野 教授)				アステラス製薬 アストラゼネカ MSD 小野薬品工業 武田薬品工業 メルクバイオ ファーマ ヤンセンファーマ		アステラス製薬 MSD 小野薬品工業 中外製薬 プリストルマイ ヤーズスクイブ	アステラス製薬 アストラゼネカ 小野薬品工業 武田薬品工業		
	深貝 隆志 (昭和大学医学部泌尿器科学講座 教授)				武田薬品工業 ヤンセンファーマ		グラクソスミスク ライン			
協力委員	上田 崇 (京都府立医科大学 泌尿器科学内講師)									
	立元 将太 (大雄会病院 放射線科・核医学センター)									
	吉田 理佳 (島根大学放射線科)									
	菊地 央 (北海道大学病院泌尿器科)									
	花井 阿宣 (苫小牧市立病院泌尿器科)									
	永原 啓 (大阪国際がんセンター)									
	後藤 崇之 (京都大学医学研究科泌尿器科学教室助教)									
	元島 崇信 (熊本大学 泌尿器科 助教)									
	中村 清直 (京都大学 放射線治療科 特定病院助教)									
	沼倉 一幸 (秋田大学医学部泌尿器科)							中外製薬		
	寺川 智章 (神戸大学医学部泌尿器科)				旭化成ファーマ アステラス製薬 サノファイ 第一三共 武田薬品工業 日本新薬 ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ヤンセンファーマ					
	北 悠希 (京都大学医学部泌尿器科)									
	田畑 健一 (北里大学)									
	山下 慎一 (東北大学)									
	宮居 弘輔 (防衛医科大学病理学講座 講師)									
	小島 崇宏 (愛知県がんセンター)				プリストルマイ ヤーズスクイブ					
	湯村 亨 (横浜市立大学附属市民総合医療センター 副病院長)									

利益相反状態開示項目

(日本医学会 診療ガイドライン策定参加基準ガイダンス準拠)

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ① 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 | : 100 万円/企業/年 |
| ② 株の保有と、その株式から得られる利益 (1 年間の本株式による利益) | : 100 万円/企業/年 |
| ③ 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 | : 100 万円/企業/年 |
| ④ 企業や営利を目的とした団体より、会議の出席 (発表、助言など) に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬 | : 50 万円/企業/年 |
| ⑤ 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料 | : 50 万円/企業/年 |
| ⑥ 企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費 | : 100 万円/企業/年 |
| ⑦ 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学 (奨励) 寄附金 | : 100 万円/企業/年 |
| ⑧ 企業などが提供する寄附講座 | : 実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた 100 万円以上 |
| ⑨ その他の報酬 (研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など) | : 5 万円/企業/年 |

15 ガイドラインの普及と活用促進のための工夫

- ① 『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル』2017 年版および 2020 年版に従って改訂作業を進め、ガイドラインの質の向上とともに、編集内容や体裁が読者にとって理解しやすく、普及や活用が促進するよう努力を行った。
- ② 書籍として出版するとともに、インターネットでも掲載する予定である。
 - ・ 日本泌尿器科学会ホームページ
 - ・ Minds ホームページ
 - ・ 日本癌治療学会ホームページ

16 協力者

本ガイドラインは作成協力委員（巻頭ページ参照）の援助によって作成された。

■ 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会編：精巣腫瘍診療ガイドライン 2015 年版. 金原出版（東京）；2015
- 2) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. Available from : https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual_0_2017.pdf
- 3) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020. Available from : https://minds.jcqhc.or.jp/s/manual_2020_3_0
- 4) 日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス 2017. Available from : http://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf

2 TNM 分類

TNM 分類 (UICC TNM 悪性腫瘍の分類 第 8 版, 日本 TNM 分類委員会 訳, 金原出版, 2017 年より)

「TNM 分類は、治療が決まるまでに得られた情報に基づいている。すなわち、臨床的な検索、X 線検査、内視鏡検査およびその他のほかの関連所見による。若干の部位では、摘除操作前の外科的検索所見を補足的に利用できる」とされる。T 分類における精巣は上記の若干の部位にあたる。精巣癌では原発腫瘍の進展度 (T 分類) は病理組織診で行う必要があり、また S 分類は精巣摘除後の血清腫瘍マーカーの最低値で分類される^{注 1)}。この場合、手術療法でもある高位精巣摘除術は生検とみなされる。

分類規約

本分類は精巣の胚細胞腫瘍のみに適用する。症例の組織型による分類を可能にするために、組織学的確証がなければならない。病理組織学的分化度は適用しない。

本疾患においては、 α 胎児蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin, hCG)、乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase, LDH) を含む血清腫瘍マーカーの上昇が頻繁に認められる。病期分類は解剖学的な広がり判定と、血清腫瘍マーカーの評価に基づく。

以下は T, N, M, S 各分類評価のための診断法である。

T 分類：高位精巣摘除術標本の病理組織診断

N 分類：身体的検査と画像診断

M 分類：身体的検査、画像診断と生化学的検査

S 分類：血清腫瘍マーカー検査

病期は血清腫瘍マーカー上昇の有無と程度に基づいて細分する。血清腫瘍マーカーは精巣摘除術後、速やかに測定する。上昇が確認されたならば、それを評価するため、正常な減衰時間^{注 1)} (AFP の半減期は 7 日間, hCG の半減期は 3 日間) を参考にして、精巣摘除術後に連続して測定する。S 分類は精巣摘除術後の hCG および AFP の最低値^{注 2)}に基づく。血清 LDH 値は転移を有する患者の予後を示し、病期分類に加味する。

注 1) 半減期に関しては数値に幅を持たせて記載されることも多い。

〈例 1〉精巣腫瘍取扱い規約 第 3 版：AFP (約 5 日), hCG (約 24 時間)

〈例 2〉ASCO ガイドライン*：AFP (約 5~7 日), hCG (約 1.5~3 日)

注 2) 必ず最低値を確認する必要があるのは、画像診断で転移を認めず Stage IA, B と IS の鑑別を要する場合である。画像診断で転移が明らかであり、病勢の進行から速やかに化学療法を開始する必要がある場合は、治療開始日にできるだけ近接する時点で測定した値を採用する。

*Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 3388-404.

領域リンパ節

領域リンパ節は腹部傍大動脈リンパ節（腹部大動脈外側リンパ節）、大動脈前リンパ節、大動脈後リンパ節、大動脈前リンパ節、傍大動脈リンパ節、大動脈後リンパ節である。性腺静脈に沿ったリンパ節（性腺静脈リンパ節）は領域リンパ節である。同側か対側かはN分類では問わない。陰嚢または鼠径部の外科手術後の骨盤内リンパ節および鼠径部リンパ節は領域リンパ節である。

なお、図1bの③、④、⑤、⑭のように複数のリンパ節転移巣が一塊となって分類が不可能な場合は、融合リンパ節転移（大動脈前+大動脈+傍大動脈+大動脈後）などのように記載する。

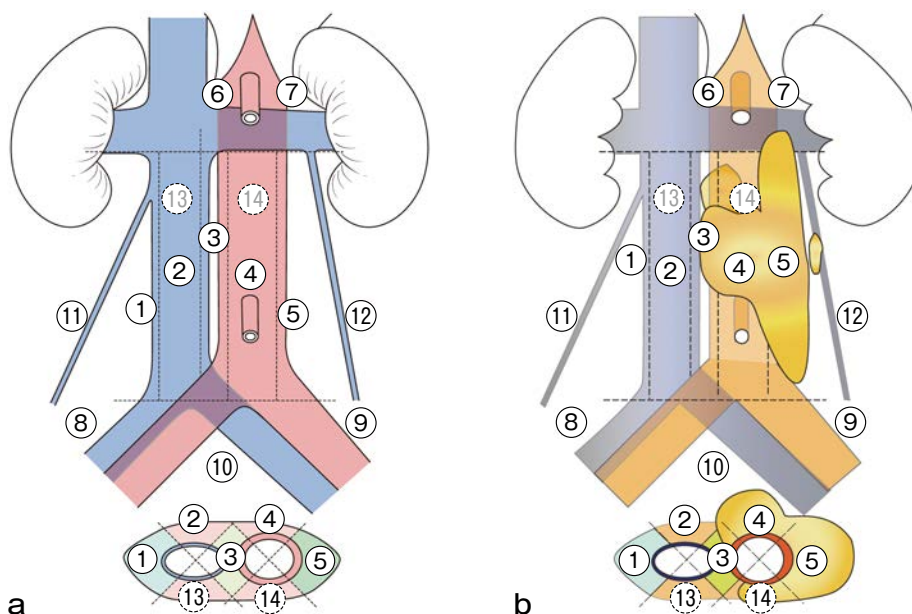


図1 領域リンパ節の名称

- | | | |
|-------------------|-------------|-------------|
| ① 傍大静脈（大静脈外側）リンパ節 | ⑥ 右上腎門部リンパ節 | ⑪ 右性腺静脈リンパ節 |
| ② 大静脈前リンパ節 | ⑦ 左上腎門部リンパ節 | ⑫ 左性腺静脈リンパ節 |
| ③ 大動脈前リンパ節 | ⑧ 右腸骨リンパ節 | ⑬ 大動脈後リンパ節 |
| ④ 大動脈前リンパ節 | ⑨ 左腸骨リンパ節 | ⑭ 大動脈後リンパ節 |
| ⑤ 傍大動脈（大動脈外側）リンパ節 | ⑩ 腸骨間リンパ節 | |

TNM 臨床分類

T - 原発腫瘍

分類上、根治的精巣摘除術を必須としない pTis および pT4 を除き、原発腫瘍の広がりとは根治的精巣摘除術後の病理学的 T 分類を用いる。そのほか、精巣摘除術が行われなかった場合には pTX の記号を用いる。

- pT0 組織学的に瘢痕または原発腫瘍を認めない（例えば、精巣における組織学的瘢痕）
- pTis 精細管内胚細胞腫瘍（上皮内癌）
- pT1 脈管浸潤を伴わない精巣および精巣上体に限局する腫瘍。浸潤は白膜までで、鞘膜には浸潤していない腫瘍*
- pT2 脈管浸潤を伴う精巣および精巣上体に限局する腫瘍。また白膜を越え、鞘膜に進展する腫瘍
- pT3 脈管浸潤には関係なく、精索に浸潤する腫瘍
- pT4 脈管浸潤には関係なく、陰嚢に浸潤する腫瘍

*AJCC 第 8 版では、セミノーマに限り、pT1 をさらに腫瘍径によって亜分類を行う（pT1a：腫瘍最大径 3 cm 未満の腫瘍，pT1b：腫瘍最大径 3 cm 以上の腫瘍）。

N - 領域リンパ節

- NX 領域リンパ節の評価が不可能
- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 最大径が 2 cm 以下の単発性または多発性リンパ節転移
- N2 最大径が 2 cm を超えるが、5 cm 以下の単発性または多発性リンパ節転移
- N3 最大径が 5 cm を超えるリンパ節転移

M - 遠隔転移

- MX 遠隔転移の評価が不可能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり
 - M1a 領域リンパ節以外のリンパ節転移，または肺転移
 - M1b 領域リンパ節以外のリンパ節転移と肺転移を除く遠隔転移

S - 血清腫瘍マーカー

- SX 血清腫瘍マーカー検査が不明，または実施していない
- S0 血清腫瘍マーカー値が正常範囲内

LDH hCG (mIU/mL) AFP (ng/mL)

- S1 $<1.5 \times N$ および $<5,000$ および $<1,000$
- S2 $1.5 - 10 \times N$ または $5,000 \sim 50,000$ または $1,000 \sim 10,000$
- S3 $>10 \times N$ または $>50,000$ または $>10,000$

※LDH 検査の N は正常値の上限とする。

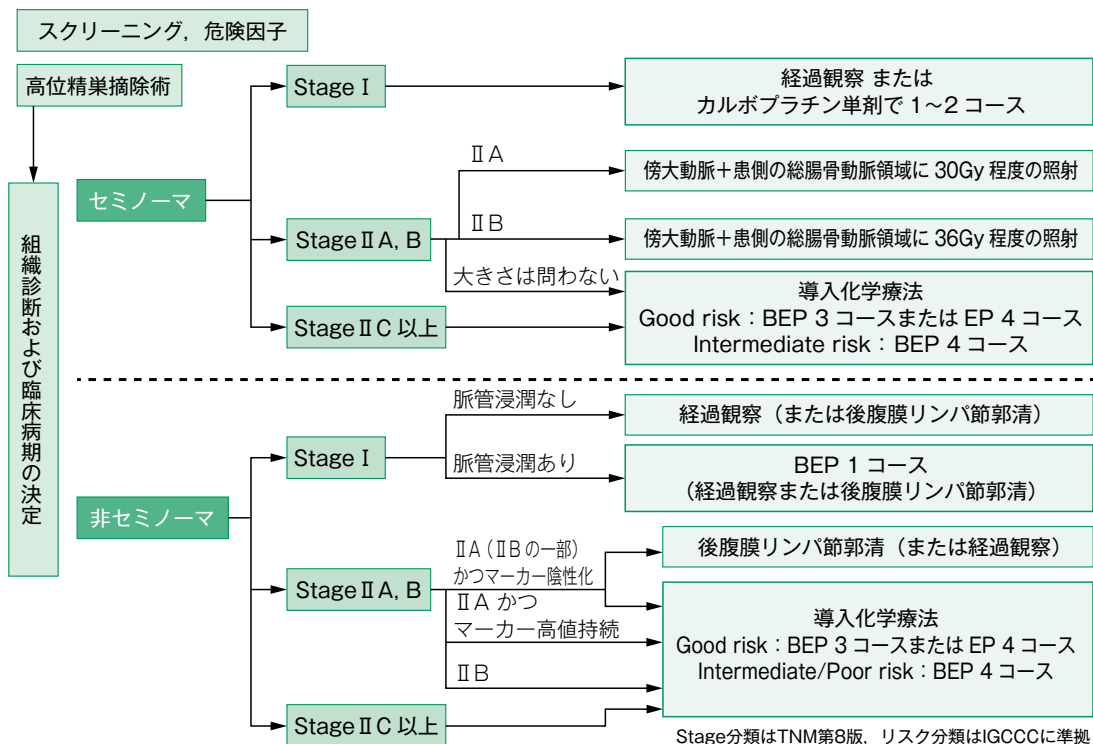
表 2 TNM 臨床病期分類 (UICC/TNM 第 8 版)

0 期	pTis	N0	M0	S0
I 期	pT1-4	N0	M0	SX
I A 期	pT1	N0	M0	S0
I B 期	pT2-4	N0	M0	S0
I S 期	pT/TX に関係なく	N0	M0	S1-3
II 期	pT/TX に関係なく	N1-3	M0	SX
II A 期	pT/TX に関係なく	N1	M0	S0, S1
II B 期	pT/TX に関係なく	N2	M0	S0, S1
II C 期	pT/TX に関係なく	N3	M0	S0, S1
III 期	pT/TX に関係なく	N に関係なく	M1a	SX
III A 期	pT/TX に関係なく	N に関係なく	M1a	S0, S1
III B 期	pT/TX に関係なく	N1-3	M0	S2
	pT/TX に関係なく	N に関係なく	M1a	S2
III C 期	pT/TX に関係なく	N1-3	M0	S3
	pT/TX に関係なく	N に関係なく	M1a	S3
	pT/TX に関係なく	N に関係なく	M1b	S に関係なく

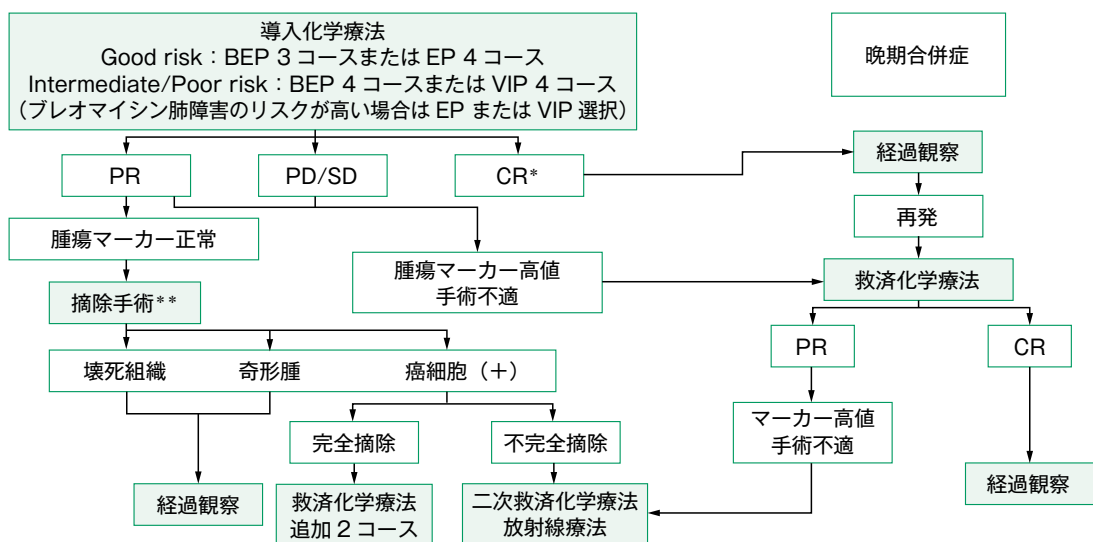
TNM 分類は一度決めたら変更してはならない。術前に決めた TNM 分類を術後に得た情報によって変更したりしない。なお、精巣腫瘍 TNM 分類では手術療法でもある高位精巣摘除術は生検とみなされる。判定が疑わしい場合は進展度の低い方に入れる。

3 アルゴリズムおよび表

精巣癌診療基本アルゴリズム



進行性・難治性精巣癌治療アルゴリズム



* 後腹膜リンパ節転移が 1cm 未満となった場合, CR と判断される。
 その場合の方針についてはⅡ章「6. 手術療法」および CQ 9 を参照のこと。

** セミノーマと非セミノーマでは判断が異なる。

CR : 完全奏効 PR : 部分奏効 SD : 不変 PD : 進行

表 3 精巣胚細胞腫瘍の組織分類（精巣腫瘍取扱い規約第 4 版）

*病名コードならびに部位コードは ICD-O（International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition, WHO, 2000）による

	病名コード*
1) GCNIS 由来胚細胞腫瘍 (Germ cell tumors derived from germ cell neoplasia in situ) a) 非浸潤性胚細胞腫瘍 (Non-invasive germ cell neoplasia) ① GCNIS (Germ cell neoplasia in situ) ② 精細管内胚細胞腫瘍特異型 (Specific forms of intratubular germ cell neoplasia) b) 単一型 (Tumors of single histological type, pure forms) ① セミノーマ (Seminoma) 合胞性栄養膜細胞を伴うセミノーマ (Seminoma with syncytiotrophoblast cells) ② 非セミノーマ性胚細胞腫瘍 (Non-seminomatous germ cell tumors) I) 胎児性癌 (Embryonal carcinoma) II) 卵黄嚢腫瘍, 思春期後型 (Yolk sac tumor, postpubertal type) III) 絨毛性腫瘍 (Trophoblastic tumors) i) 絨毛癌 (Choriocarcinoma) ii) 非絨毛癌性絨毛性腫瘍 (Non-choriocarcinomatous trophoblastic tumors) ア) 胎盤部トロホプラスト腫瘍 (Placental site trophoblastic tumor) イ) 類上皮性トロホプラスト腫瘍 (Epithelioid trophoblastic tumor) ウ) 嚢胞状トロホプラスト腫瘍 (Cystic trophoblastic tumor) IV) 奇形腫, 思春期後型 (Teratoma, postpubertal type) V) 体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫 (Teratoma with somatic-type malignancy) c) 複数の組織型を有する非セミノーマ性胚細胞腫瘍 (Non-seminomatous germ cell tumors of one more histological type) 混合型胚細胞腫瘍 (Mixed germ cell tumors) d) 組織型不明な胚細胞腫瘍 (Germ cell tumors of unknown type) 退縮性胚細胞腫瘍 (Regressed germ cell tumors)	9064/2 9070/3 9061/3 9070/3 9071/3 9100/3 9104/1 9105/3 9080/3 9084/3 9085/3 9080/1
2) GCNIS 非関連胚細胞腫瘍 (Germ cell tumors unrelated to germ cell neoplasia in situ) a) 精母細胞性腫瘍 (Spermatocytic tumor) b) 奇形腫, 思春期前型 (Teratoma, prepubertal type) ① 皮様嚢腫 (Dermoid cyst) ② 類表皮嚢腫 (Epidermoid cyst) ③ 高分化神経内分泌腫瘍 (単胚様性奇形腫) (Well-differentiated neuroendocrine tumor (monodermal teratoma)) c) 奇形腫・卵黄嚢腫瘍混合型, 思春期前型 (Mixed teratoma and yolk sac tumor, prepubertal-type) d) 卵黄嚢腫瘍, 思春期前型 (Yolk sac tumor, prepubertal-type)	9063/3 9084/0 8240/0 9085/3 9071/3

表 4 IGCCC (International Germ Cell Consensus Classification)

Good prognosis (予後良好)	
非セミノーマ	セミノーマ
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満たす。すなわち、AFP<1,000 ng/mL で、hCG<5,000 IU/L で、しかも、LDH<1.5×正常上限値である。	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、以下の条件を満たす。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。
Intermediate prognosis (予後中間)	
非セミノーマ	セミノーマ
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、以下の条件を満たす。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。	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、以下の条件を満たす。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。
Poor prognosis (予後不良)	
非セミノーマ	セミノーマ
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満たす。すなわち、AFP>10,000 ng/mL、または、hCG>50,000 IU/L、または、LDH>10×正常上限値である。	該当症例がない。



I

疫学・診断



1 疫学と危険因子

1) 精巣癌の疫学

精巣癌の罹患率については多くの国で増加傾向が示されている。Gurney らは 41 ヶ国の 35 年間の推移を検討した¹⁾。ノルウェーやデンマークの 1978～1982 年の罹患率が各々 5.8 例、7.8 例/10 万人年であったのに対して 2008～2012 年では 11.5 例、10.2 例/10 万人年に増加していた。わが国の罹患率もこの間に 1.3 例から 2.5 例/10 万人年に増加している。精巣癌の罹患率、死亡率に関しては最近、各国のデータベースを用いた大規模な解析²⁾が公表され、Gurney らの解析と同様に多くの国で罹患率の上昇が認められた一方で先進国を中心に死亡率の低下が明らかとなった。年齢補正などの疫学的解析をしていない数値ではあるが、がん研究振興財団による、癌の統計を参考にすると 2005～2009 年の 5 年間のわが国の精巣癌による平均年間死亡者数が 92 人（87～100 人）なのに対して 2016～2020 年では 70 人（66～73 人）となっている。

疫学的には十分に確認されていないが、最近、精巣癌患者の発症年齢が高齢化していることを示唆するデータがわが国やドイツから発表されている^{3,4)}。2012～2015 年のわが国の癌登録データでは精巣胚細胞腫瘍の平均年齢は 39.8 歳であり、発症年齢ピークは 30～40 歳台で、50 歳以上の症例が約 18%を占めている³⁾。Ruf らは 1976 年から 2010 年までに診断された約 2,500 人の精巣癌患者の平均年齢が 33 歳であったとする一方で、平均年齢を経年的にみると 1990 年以前は 28 歳であったのに対して 2005～2010 年では 36 歳であったとしている⁴⁾。

2) 精巣癌の危険因子

精巣癌の発生には、遺伝的因子と環境因子がかかわっており、人種による発生率の差異、家族性発生、妊娠期間や母親の年齢など胎児期における影響、低出生体重・停留精巣や低妊孕性など、出生から思春期における影響など多くの因子がかかわっている^{5,6)}。本項では主な危険因子について概説する。

精巣癌の家族性発生では、父親が精巣癌であれば 4 倍のリスク、兄弟が精巣癌であれば 8 倍のリスクがあり、兄弟では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⁶⁾。現状では、このような家族性発生が遺伝的特徴によるものか、共通する環境やライフスタイルによるものか十分に明らかになっていない。一方で、最近では大規模な遺伝学的解析により、家族性発生が少なくとも部分的には一般的に精巣癌の発生に関与すると考えられている遺伝子変異によるものであることが示されている⁷⁾。

精巣癌罹患患者では異時性の対側精巣癌の発生リスクが高いことが知られ、Schaapveld らは一般人の 17.6 倍であり、リスクの上昇は 20 年持続することを示した。ただし、20 年間の累積発生率は 2.2%であったとしている⁸⁾。Germ cell neoplasia in situ (GCNIS；以前の精細管内悪性胚細胞と同義)は精巣癌の前駆病変であり、精巣癌患者の 4～8%の対側精巣に認められる⁹⁾。また、萎縮精巣、停留精巣あるいは 40 歳未満では GCNIS が存在するリスクが高まる。一般的に GCNIS の約 50%が 5 年以内に浸潤性の精巣癌に進展するとされているが、現状では精巣癌診断時に GCNIS のスクリーニングを目的として対側精巣をルチーンに生検す

ることは推奨されていない⁹⁾。

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^{5,6)}。一方でリスクがどの程度上昇するかについては報告間でばらつきがあるが、メタアナリシスによる検討では2.9～4.0倍とされている^{10,11)}。また両側の停留精巣や精巣固定術の遅延が腫瘍発生のリスクを高めることが知られている¹¹⁾。スウェーデンの多数例での解析では、精巣固定術を13歳未満で施行した場合はリスクが2.23倍になるのに対し、13歳以上で施行した場合は5.40倍になると報告されている¹²⁾。

精巣微小石灰化 (testicular microlithiasis, TM) は無症状の成人の2.4～5.6%に認められ精巣癌発生との関連が指摘されてきたが、有意な危険因子であるとの結論には至っていない¹³⁾。メタアナリシスによる検討でもTMを有意なリスクとする報告¹⁴⁾がある一方でリスクとはならないとする報告¹⁵⁾もある。現状では精巣癌や停留精巣の既往あるいは精巣萎縮などのほかのリスクを伴わない場合は定期的なスクリーニングは不要で、自己触診の啓発などで十分とする意見が多い^{13,15)}。

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^{16,17)}。不妊症と診断された場合はリスクが2.4倍との報告¹⁷⁾、精液検査に異常のある不妊症の男性は20倍のリスクがあるとの報告もある¹⁶⁾。また、妊孕性低下 (subfertility) は精巣癌のリスクが1.68倍との報告もある¹⁸⁾。

そのほかの危険因子としては体格との関連が指摘され、高身長が精巣癌の危険因子とされている¹⁹⁾。また停留精巣以外の先天異常としては尿道下裂と鼠径ヘルニアのリスクが各々、2.4倍、1.4倍とする報告もある²⁰⁾。

■参考文献

- 1) Gurney JK, Florio AA, Znaor A, et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer : Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol*. 2019 ; 76 : 615-23.
- 2) Huang J, Chan SC, Tin MS, et al. Worldwide Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends of Testicular Cancer Incidence and Mortality : A Global Analysis. *Eur Urol Oncol*. 2022 ; 5 : 566-76.
- 3) Kojo K, Kawai K, Kawahara T, et al. Recent malignant testicular tumor trend in Japan, a country with an aging population : a large-scale study of 2012-2015 hospital-based cancer registry. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 ; 50 : 1201-8.
- 4) Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, et al. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer : age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol*. 2014 ; 32 : 33.e1-6. doi : 10.1016/j.urolonc.2012.
- 5) Fukawa T, Kanayama H. Current knowledge of risk factors for testicular germ cell tumors. *Int J Urol*. 2018 ; 25 : 337-44.
- 6) Richiardi L, Pettersson A, Akre O. Genetic and environmental risk factors for testicular cancer. *Int J Androl*. 2007 ; 30 : 230-40.
- 7) Loveday C, Law P, Litchfield K, et al. Large-scale Analysis Demonstrates Familial Testicular Cancer to have Polygenic Aetiology. *Eur Urol*. 2018 ; 74 : 248-52.
- 8) Schaapveld M, van den Belt-Dusebout AW, Gietema JA, et al. Risk and prognostic significance of metachronous contralateral testicular germ cell tumours. *Br J Cancer*. 2012 ; 107 : 1637-43.
- 9) Gupta M, Cheaib JG, Patel HD, et al. Diagnosis and Management of Intratubular Germ Cell Neoplasia In Situ : A Systematic Review. *J Urol*. 2020 ; 204 : 33-41.

- 10) Lip SZ, Murchison LE, Cullis PS, et al. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child*. 2013 ; 98 : 20-6.
- 11) Banks K, Tuazon E, Berhane K, et al. Cryptorchidism and testicular germ cell tumors : comprehensive meta-analysis reveals that association between these conditions diminished over time and is modified by clinical characteristics. 2013 ; 3 : 182. doi : 10.3389/fendo.2012.00182.eCollection 2012.
- 12) Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*. 2000 ; 356 : 1835-41.
- 13) Winter TC, Kim B, Lowrance WT, et al. Testicular Microlithiasis : What Should You Recommend? *AJR Am J Roentgenol*. 2016 ; 206 : 1164-9.
- 14) Wang T, Liu L, Luo J, et al. A Meta-Analysis of the Relationship between Testicular Microlithiasis and Incidence of Testicular Cancer. *Urol J*. 2015 ; 12 : 2057-64.
- 15) Richenberg J, Brejt N. Testicular microlithiasis : is there a need for surveillance in the absence of other risk factors? *Eur Radiol*. 2012 ; 22 : 2540-6.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Peng X, Zeng X, Peng S, et al. The association risk of male subfertility and testicular cancer : a systematic review. *PLoS One*. 2009 ; 4 : e5591. doi : 10.1371/journal.pone.0005591.
- 19) Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *Br J Cancer*. 2010 ; 103 : 1467-74.
- 20) Trabert B, Zugna D, Richiardi L, et al. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer*. 2013 ; 133 : 1900-4.

2 画像診断

精巣癌を疑った場合、まずは超音波検査が施行される¹⁻³⁾。腫瘍が echogenic で、血流の豊富な充実性腫瘍として描出されれば悪性を疑う (図 I-1)。超音波検査で必ずしも悪性といえない場合や悪性リンパ腫を疑った場合には、次に MRI を施行することもある。MRI では、被膜の有無や信号の均一性、拡散強調画像の ADC 値が鑑別の一助となる場合がある。しかし、胚細胞腫瘍の質的診断には困難な場合も多く、成人の精巣内に限局する充実性腫瘍であれば、鑑別にかかわらず準緊急で高位精巣摘除術が選択され、MRI が省略されることも少なくない。一方、多発リンパ節転移の原発巣検索目的から精巣癌が偶然発見される場合もある。特に下大静脈周囲のリンパ節転移あるいは後腹膜腫瘍に遭遇した場合には、精巣癌の可能性を考慮した腫瘍マーカーの測定や精巣の超音波検査を施行する必要がある (図 I-2)。

精巣癌と診断された場合、病期診断が必要となる。通常、精巣癌が転移しやすい部位は後腹膜や縦隔リンパ節であるため、胸腹骨盤部造影 CT で転移検索を行う¹⁻³⁾ (図 I-3)。胸部 CT に関しては、セミノーマにおいて、腫瘍マーカーが陰性かつ腹部に転移を認めない症例で、胸部 X 線で異常がない場合、省略も考慮される。造影剤を使用できない症例では、腹部 MRI で後腹膜および骨盤リンパ節などの評価を行い、以後のサーベイランスも同じ画像検査法を用いる¹⁻³⁾ (図 I-4)。ただし広範な MRI 撮影が困難な場合には、臨床的に単純 CT での代用が有用と考えられる。

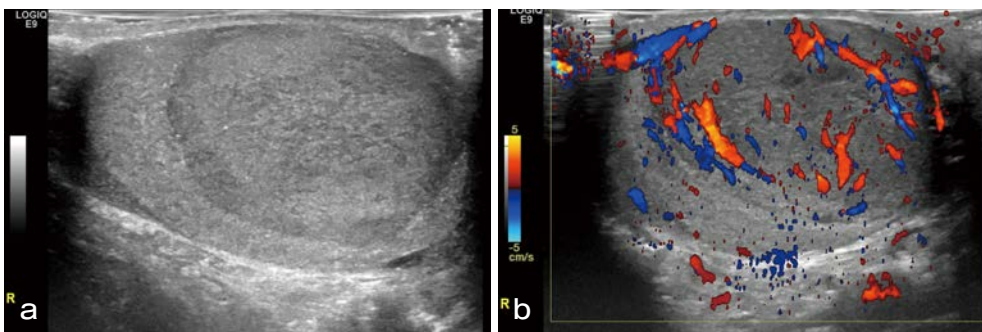


図 I-1 20 歳台 (セミノーマ)

- a B モード像：境界明瞭な低エコー腫瘍を認める。
- b カラー Doppler 像：低エコー腫瘍内にカラー表示を認める。

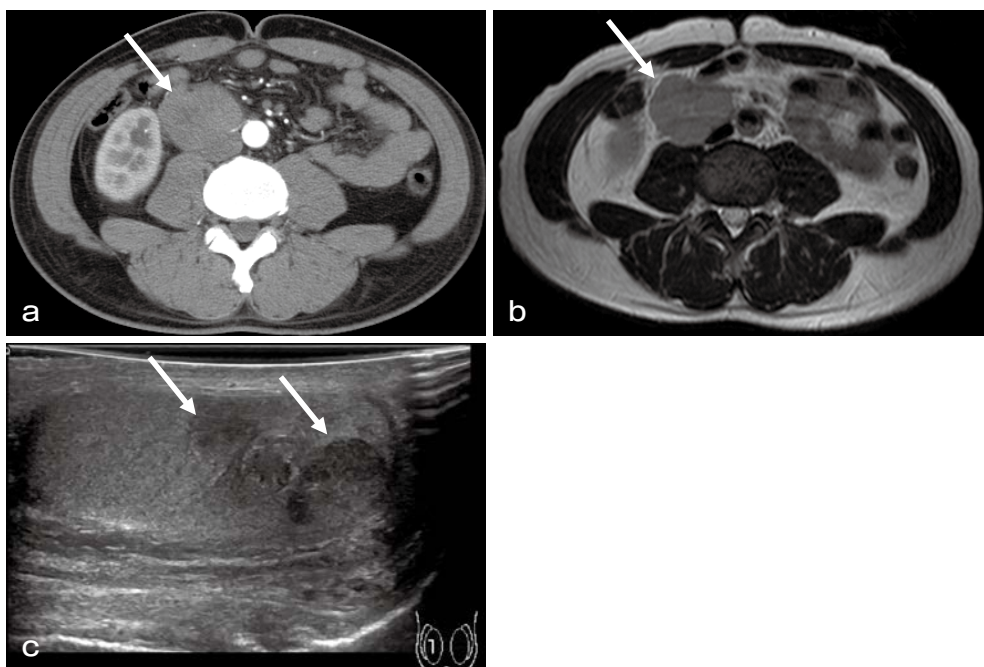


図 I-2 40 歳台（セミノーマ）

後腹膜腫瘍の精査目的で来院。悪性リンパ腫が疑われ CT ガイド下生検を施行したところ、セミノーマ疑いと診断され、改めて精巣超音波検査を施行したところ右精巣腫瘍を認めた。腫瘍マーカーはすべて陰性。右精巣摘除術が施行され、セミノーマと最終診断された。

- a 造影 CT：下大静脈の前面に比較的内部均一に造影される充実性腫瘍を認める（矢印）。
- b MRI T2 強調像：下大静脈前面の腫瘍は T2 強調像で高信号を示す（矢印）。
- c B モード像：右精巣内に複数の低エコー腫瘍を認める（矢印）。

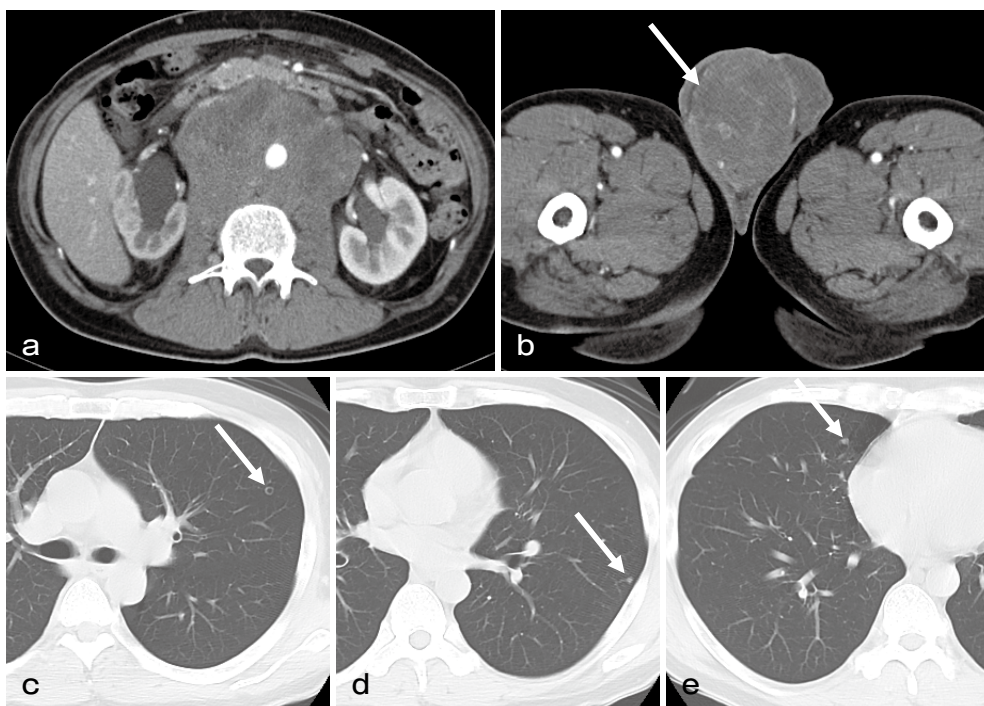


図 I-3 40 歳台 (非セミノーマ)

右精巣を主訴に来院。CT では、大動脈を取り囲む巨大な後腹膜腫瘍を伴った右精巣腫瘍を認める。両肺に多発肺転移を疑う複数の小結節を認める。セミノーマと診断された。

a・b 造影 CT：大動脈を取り囲む巨大な後腹膜腫瘍を認める。右陰嚢は腫大し、内部不均一に造影される精巣腫瘍を認める (矢印)。

c・d・e 胸部 CT：両肺に数ミリの微小結節を認める (矢印)。

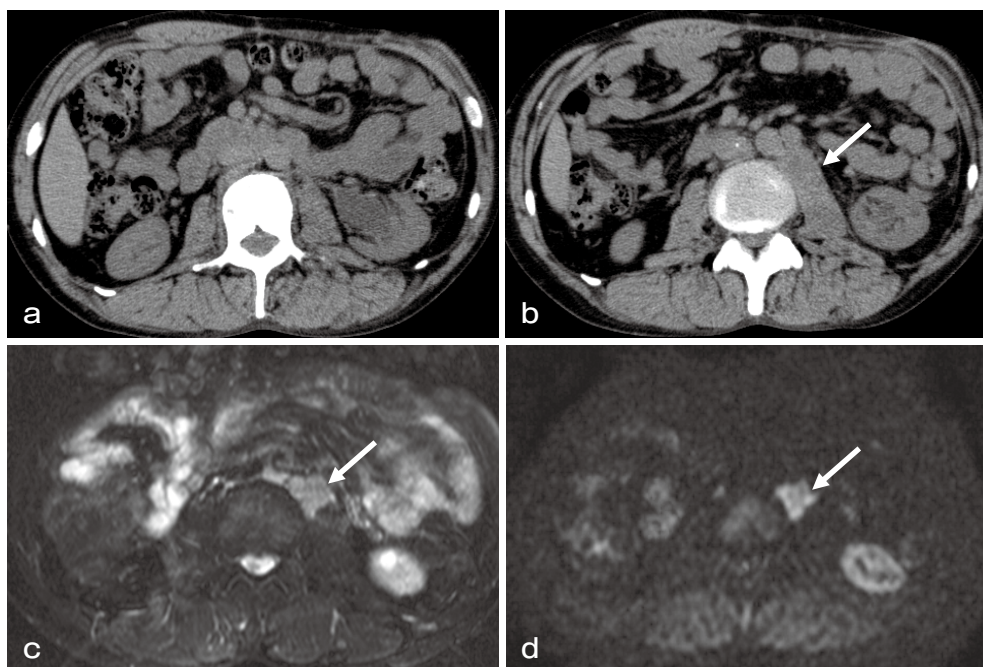


図 I-4 40 歳台（非セミノーマ）

精巣癌摘除後、腎機能低下のため単純 CT で経過観察中、傍大動脈領域に軟部腫瘍が疑われた。MRI T2 強調像と拡散強調像で高信号を示す腫瘍を認め、再発と診断された。

- a・b 腹部単純 CT：両腎は萎縮し左水腎症を認める。傍大動脈領域に軟部腫瘍が疑われるが単純 CT 上では輪郭は判然としない（矢印）。
c・d 単純 MRI T2 強調像および拡散強調像で高信号を示す腫瘍を認め、再発と診断された（矢印）。

参考文献

- 1) Thomas LJ, Brooks MA, Stephenson AJ. The Role of Imaging in the Diagnosis, Staging, Response to Treatment, and Surveillance of Patients with Germ Cell Tumors of the Testis. Urol Clin North Am. 2019 ; 46 : 315-31.
- 2) Yacoub JH, Oto A, Allen BC, et al. ACR Appropriateness Criteria Staging of Testicular Malignancy. J Am Coll Radiol. 2016 ; 13 : 1203-9.
- 3) Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, et al. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Natl Compr Canc Netw. 2019 ; 17 : 1529-54.

CQ 1

精巣癌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？

推奨の強さ

強い

初期の病期診断においては、胸部・腹部・骨盤部造影 CT を行うよう推奨する。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
14名 (100%)	0名 (0%)	0名 (0%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) **B (中)**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

精巣癌と診断され治療を行う際、初期病期診断は臨床的に重要である。様々な診断モダリティがある中でどのような画像検査法が推奨されるかを検討する。

● CQ の構成要素

- P (Patients) : 手術で精巣癌と診断され、病期診断のために画像検査を用いた患者を対象とした。
- I (Interventions) : 画像検査のうち、「胸部 X 線」「胸部 CT」「腹部 CT」「腹部 MRI」「FDG-PET/CT」を介入とした。
- C (Comparisons, Controls) : 胸部 X 線, 胸部 CT, 腹部 CT, 腹部 MRI, FDG-PET/CT において、転移の正診率が比較された。

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	正診率	益	9 点
O2	被曝	害	5 点

1 エビデンス評価

【検索結果の概要】

精巣癌と画像検査に関する網羅的文献検索を行ったところ PubMed から 560 論文, Cochrane Library から 3 論文, 医中誌から 13 論文で, 合計 576 論文が抽出された。一次スクリーニングで 559 論文が除外され, キーワードをもとにハンドサーチした 17 論文を加えた 34 論文について二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは, 16 論文が除外された後, 合計 18 論文について, 本 CQ の益のアウトカムである“(精巣癌の転移における画像診断の) 正診率”と, 害のアウトカムである“(画像検査による) 被曝”が十分に議論されているか, を主たる基準として検討した。

【アウトカム 1 の解説】

精巣癌における画像検査による転移診断に関するシステマティックレビューによると, 胸部では, CT は感度 100%, 特異度 92.7%, 単純 X 線は感度 76%, 特異度 98%である¹⁾。転移の検索については胸部 CT が推奨されるが, 1 cm 以下の肺病変については偽陽性的の場合があることを知っておくべきである²⁻⁹⁾。また, セミノーマにおいて, 腫瘍マーカーが陰性かつ腹部に転移を認めない症例では肺転移が存在する可能性は低く, 胸部 CT を省略できるかもしれない²⁻⁹⁾。腹部では, 造影 CT は感度 66.7%, 特異度 95.2%とされているが¹⁾, 短径 1 cm 以上をリンパ節転移陽性とした場合, 感度 37%, 特異度 100%, 短径 4 mm 以上を陽性とした場合, 感度 93%, 特異度 58%とも報告されており¹⁰⁾, 採用するサイズ基準によって偽陽性や偽陰性となりうる⁵⁻¹²⁾。

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, 放射線被曝を拒否する患者に推奨される^{1,5-9,13)}。

FDG-PET/CT¹⁴⁻¹⁶⁾ は, 初期病期診断の画像検査法として, ほかの検査法と比べて優位性はなかったとされ, 推奨される明確なエビデンスはない^{1,15,16)}。

脳 MRI や骨シンチグラフィは, 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や多臓器に転移を認める場合や, 腫瘍マーカーが非常に高値など腫瘍の進行が高度な場合に行う^{5-9,17,18)}。

以上より, アウトカム 1 のエビデンスの強さは B (中) とした。

【アウトカム 2 の解説】

精巣癌における画像検査による転移診断に関するシステマティックレビューによると¹⁾, 精巣癌の病期診断時に生じる医療被曝に関して詳細に検討された報告はなく, 有害性は不明と報告されている。

以上より, アウトカム 2 のエビデンスの強さは D (とても弱い) とした。

■ エビデンスの確実性（強さ）の総合評価 ■

重大なアウトカムである「O1: 正診率（益）」「O2: 被曝（害）」のエビデンスの確実性（強さ）はそれぞれ B（中）、D（とても弱い）であったため、全体的なエビデンスの確実性（強さ）は B（中）に決定した。

2 益と害のバランス評価

画像検査を用いた精巣癌の病期診断において“益”のアウトカムである「正診率（の高い画像検査法の選択）」は患者にとって好ましい効果と考えられる。一方，“害”のアウトカムである「被曝」は患者にとって好ましくない効果であるが、益のアウトカム（患者にとって好ましい効果）の方が大きく、エビデンスの確実性も高いことから、胸部・腹部・骨盤部造影 CT を行うよう推奨するに至った。

3 患者・市民の価値観・希望

CT 検査は一般に広く受け入れられている検査であり、病期診断のための CT 撮影に関する患者の意向にばらつきは少ないと考えられる。医療費負担はあるものの、身体的負担は大きいとはいえ、正確な病期診断を行うことで治療方針の決定に貢献でき、正味の益に見合ったものとして受け入れられると思われるが、その受け止め方は普遍的とはいえない。

4 資源利用

造影 CT は保険承認されている検査である。

5 その他

特になし。

6 今後の研究

精巣癌の病期診断時に生じる医療被曝の影響に関してシステマティックレビューを行ったが、詳細に検討された報告はなく、有害性は不明で、エビデンスの強さは D（とても弱い）であった。精巣癌は小児期、青年期、壮年期に多く発生し長期生存が望めるため、診断やフォローアップの際の医療被曝は重要な問題と考えられる。精巣癌患者における被曝量と二次性癌発症などの関係について、研究が考慮される。

■ 参考文献

- 1) Pierorazio PM, Cheaib JG, Tema G, et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities

- for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors : A Systematic Review. *J Urol.* 2020 ; 203 : 894-901.
- 2) Fernandez EB, Colon E, McLeod DG, et al. Efficacy of radiographic chest imaging in patients with testicular cancer. *Urology.* 1994 ; 44 : 243-8.
- 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.
- 4) Horan G, Rafique A, Robson J, et al. CT of the chest can hinder the management of seminoma of the testis : it detects irrelevant abnormalities. *Br J Cancer.* 2007 ; 96 : 882-5.
- 5) Yacoub JH, Oto A, Allen BC, et al. ACR Appropriateness Criteria Staging of Testicular Malignancy. *J Am Coll Radiol.* 2016 ; 13 : 1203-9.
- 6) Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, et al. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 ; 17 : 1529-54.
- 7) Stephenson A, Eggener SE, Bass EB, et al. Diagnosis and Treatment of Early Stage Testicular Cancer : AUA Guideline. *J Urol.* 2019 ; 202 : 272-81.
- 8) Honecker F, Aparicio J, Berney D, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer : diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 ; 29 : 1658-86.
- 9) Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on Testicular Cancer : 2015 Update. *Eur Urol.* 2015 ; 68 : 1054-68.
- 10) Hilton S, Herr HW, Teitcher JB, et al. CT detection of retroperitoneal lymph node metastases in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer : assessment of size and distribution criteria. *AJR Am J Roentgenol.* 1997 ; 169 : 521-5.
- 11) Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol.* 1995 ; 154 : 1759-63.
- 12) de Wit M, Brenner W, Hartmann M, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I / II non-seminomatous germ cell tumours : results of the German multicentre trial. *Ann Oncol.* 2008 ; 19 : 1619-23.
- 13) Sohaib SA, Koh DM, Barbachano Y, et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol.* 2009 ; 64 : 362-7.
- 14) Ambrosini V, Zucchini G, Nicolini S, et al. 18F-FDG PET/CT impact on testicular tumours clinical management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 ; 41 : 668-73.
- 15) Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LALM, 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.
- 16) 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. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25 : 3090-5.
- 17) Feldman DR, Lorch A, Kramar A, et al. Brain metastases in patients with germ cell tumors : prognostic factors and treatment options--an analysis from the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 345-51.
- 18) Boyle HJ, Jouanneau E, Droz JP, et al. Management of brain metastases from germ cell tumors : a single center experience. *Oncology.* 2013 ; 85 : 21-6.

CQ 2

進行性セミノーマに対する化学療法後の残存癌の検索において、FDG-PET は推奨されるか？

推奨の強さ

弱い

行うことを弱く推奨する。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0名 (0%)	12名 (86%)	2名 (14%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) **B (中)**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

進行性精巣癌に対する化学療法後の残存癌の有無の評価は今後の治療方針決定に重要である。FDG-PET 検査は全身を検索でき、質の評価も行えるメリットがあるが高価であるため、詳細な適応を検討することは重要課題と考えられる。

● CQ の構成要素

- **P (Patients)** : 残存腫瘍の摘除術が施行され、病理結果をもとに残存癌について FDG-PET の診断能 (感度/特異度/陽性適中率/陰性適中率/正診率) が明記されている論文を対象とした。
- **I (Interventions)** : FDG-PET 検査を前向き研究として施行した症例を“介入”としたが、前向き研究が少なかったため、後ろ向き研究やメタアナリシス論文も含めた。
- **C (Comparisons, Controls)** : FDG-PET 検査を実施しなかった患者群と比べ治療法や予後が変わるかなどを検討した論文は皆無だったので、あくまで診断能の評価を基本とし、CT 検査の診断能の比較を主に検討した。

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	正診率	益	9 点
O2	被曝	害	5 点

1 エビデンス評価

■ 検索結果の概要 ■

Testicular cancer と PET と FDG に関する網羅的文献検索を行ったところ PubMed から 71 論文, Cochrane Library から 3 論文, 医中誌から 20 論文で, 合計 94 論文が抽出された。一次スクリーニングで 77 論文が除外され, キーワードをもとにハンドサーチした 7 論文を加えた 24 論文について二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは, 15 論文が除外され, 合計 9 論文について検討を行った。FDG-PET 検査を実施しなかった群と比べ治療法や予後が変わるかを前向きに検討した論文は皆無だったので, あくまで診断能の評価を基本とし, 主に CT 検査の診断能と比較検討した。

■ アウトカム 1 の解説 ■

転移を伴う進行性精巣癌に対して, 高位精巣摘除術に加えて化学療法が施行される。化学療法後の評価は, 腫瘍マーカーおよび CT で行うことが多い。セミノーマの化学療法後 55~80%に残存腫瘍が認められるが, 多くは壊死組織や線維化組織である¹⁾。CT での最大腫瘍径 3 cm をカットオフ値とする方法が用いられることが多いが, 実際は 3 cm 以上の残存腫瘍のうち viable な病変は 11~37%しか認められない。

セミノーマの化学療法後の残存腫瘍の viability 評価に関し, 当初 FDG-PET が高い能力を有することが報告された。2004 年に発表された 56 例の多施設前向き試験 SEMPET trial では, 化学療法後 4~12 週に施行した FDG-PET の感度, 特異度, 陽性的中率 (PPV), 陰性的中率 (NPV) は 80%, 100%, 100%, 96%と非常に高い値で, 残存腫瘍径 3 cm を判定基準とした CT (それぞれ 70%, 74%, 37%, 92%) よりも有意に優れる結果を示した²⁾。この報告により複数の国際ガイドラインで, セミノーマの化学療法後残存腫瘍の評価に FDG-PET が推奨されるようになったが, その後 FDG-PET の偽陽性の高さを指摘する報告が散見され³⁾, 再評価のために過去最大 (127 例) の後ろ向き研究が行われ, 2012 年に発表された¹⁾。FDG-PET の感度, 特異度, PPV, NPV は 67%, 82%, 42%, 93%で, 腫瘍径 3 cm をカットオフ値とした CT (それぞれ 67%, 44%, 19%, 87%) よりも優れていたが, これまでの報告より低い値であった。さらに 2014 年発表のシステマティックレビュー (9 論文, 375 例) でも, プール解析の結果 FDG-PET の感度, 特異度, PPV, NPV は 78%, 86%, 58%, 94%と報告され⁴⁾, やはり PPV の低さが明らかになった。FDG 集積陽性の残存腫瘍 90 例を集めた, 2018 年発表の後ろ向き研究においても PPV が 23%と極端に低く (SUVmax のカットオフを 4 と設定しても PPV は 32%), 腫瘍径 3 cm 以上の症例に限っても 22%であった⁵⁾。

以上から FDG-PET はセミノーマの化学療法後の評価において CT よりも優れた画像診断法で, 特に NPV が高く (93~100%)¹⁻⁴⁾, 化学療法後 6 週以降に FDG-PET 陰性であれば残存腫瘍径が 3 cm 以上であっても viability のある腫瘍が残存している可能性はかなり低いと考えられ, 追加治療回避を考慮してよい。一方で, FDG 集積が残存する場合は, 少なくない偽陽性のために FDG-PET の結果のみで積極的な追加治療を行うことには慎重になる必要が

あり、EAU (European Association of Urology) の最新のガイドラインでも腫瘍の増大がなければ FDG-PET あるいは CT でフォローアップすることを推奨している。一方、日本では癌の治療効果判定目的の FDG-PET 検査は保険適応ではないため、実臨床では施行しづらい状況にあるが、再発診断として検査することは可能である。

他方、非セミノーマでは化学療法後に残存する軟部陰影は、約 20% が vital な悪性腫瘍、約 40% が成熟奇形腫の残存、約 40% が壊死や線維化とされ、前 2 者 (約 60%) が viable な腫瘍となる⁶⁾。2000 年発表の、非セミノーマ 641 人の前向き多施設共同研究では、化学療法後の CT で残存腫瘍のサイズが 9 mm 以下の 28% に viable な腫瘍 (成熟奇形腫あるいは奇形癌の残存) が認められた⁷⁾。2003 年、BEP 療法後の残存病変が 20 mm 以下の 87 人に後腹膜リンパ節郭清 (retroperitoneal lymph node dissection, RPLND) を行った結果、33% に viable な腫瘍を認めたと報告された⁸⁾。これらより、非セミノーマにおいては化学療法後残存腫瘍のサイズが小さくても viable な腫瘍残存の可能性は比較的高いといえる。

非セミノーマに対する化学療法後の FDG-PET 評価に関しては、2008 年に全例で結果を組織学的に確定した前向き多施設共同研究が行われ、感度、特異度、PPV、NPV は 70%、48%、59%、51% で正診率は 56% であった⁶⁾。CT の正診率は 55%、腫瘍マーカーの正診率は 56% で、CT および腫瘍マーカーに FDG-PET を加えても、術後組織予測に関する付加情報は得られないという結果だった。PPV、NPV ともに不十分で、ほかの検討でも成熟奇形腫の残存が FDG-PET で偽陰性になるという問題が指摘されており⁹⁾、FDG-PET の使用は他国のガイドラインでも推奨されていない。

【アウトカム 2 の解説】

本 CQ の害のアウトカムである FDG-PET 検査による被曝を議論した論文はなかったが、FDG-PET/CT 検査で受ける患者の被曝線量は、成人に 185 MBq 投与した場合 4.9~7.0 mSv となり¹⁰⁾、診断用 CT の被曝線量 (10 mSv 程度) よりもやや低い。

【エビデンスの確実性 (強さ) の総合評価】

重大なアウトカムである「O1: 正診率 (益)」「O2: 被曝 (害)」のエビデンスの確実性 (強さ) はそれぞれ B (中)、D (ほとんど確信なし) であったため、全体的なエビデンスの確実性 (強さ) は B (中) に決定した。

2 益と害のバランス評価

進行性セミノーマに対する化学療法後の残存癌の評価において、“益”のアウトカムである「正しい診断」は患者にとって好ましい効果と考えられる。一方、“害”のアウトカムである「被曝」は患者にとって好ましくない効果であるが、益のアウトカム (患者にとって好ましい効果) の方が大きく、エビデンスの確実性も高いことから、進行性セミノーマに対する化学療法後の残存癌における FDG-PET 検査を推奨するに至った。

3 患者・市民の価値観・希望

FDG-PET 検査は、CT 検査と比較するとやや高価な検査である。正しく評価して追加治療が必要な否かを正しく決定してほしいという患者の希望は強いと考えられるが、その受け止め方は普遍的とはいえない。

4 資源利用

日本では固形癌の治療効果判定目的の FDG-PET 検査は保険適応ではないため、実臨床では施行しづらい状況にあるが、再発診断として検査することは可能である。

5 その他

特になし。

6 今後の研究

セミノーマの化学療法後の残存病変における FDG-PET の偽陽性の機序の解明、さらにそれを踏まえた FDG-PET 所見のさらなる解析方法の検討が望ましい。

■ 参考文献

- 1) Bachner M, Lorient Y, Gross-Goupil M, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions : a retrospective validation of the SEMPET trial. Ann Oncol. 2012 ; 23 : 59-64.
- 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.
- 3) 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.
- 4) Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma : systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2014 ; 2014 : 852681.
- 5) Cathomas R, Klingbiel D, Bernard B, et al. Questioning the value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for residual lesions after chemotherapy for metastatic seminoma : Results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. J Clin Oncol. 2018 ; 36 : 3381-7.
- 6) Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. [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.
- 7) Steyerberg EW, Keizer HJ, Sleijfer DT, et al. Retroperitoneal metastases in testicular cancer : role of CT measurements of residual masses in decision making for resection after chemotherapy. Radiol-

- ogy. 2000 ; 215 : 437-44.
- 8) Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 3310-7.
 - 9) De Santis M, Pont J. The role of positron emission tomography in germ cell cancer. World J Urol. 2004 ; 22 : 41-6.
 - 10) 日本核医学会：FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020.

3 画像以外の診断法および予後分類

化学療法開始前の腫瘍マーカーの値と転移部位に基づくリスク分類は、進行性精巣癌の治療方針の決定において重要な役割を果たす。International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC)¹⁾(表 4 [p17]) の有用性に関しては、今日においても疑う余地はないと思われるが、近年そのアップデート結果が報告された^{2,3)}。以下、精巣癌における代表的な腫瘍マーカーと、IGCCC を中心とするリスク分類に関して概説する。

1 腫瘍マーカー

精巣癌の腫瘍マーカーとして、AFP、hCG、LDH の 3 つが重要である。

AFP は卵黄嚢腫瘍や胎児性癌で上昇する。血中の半減期は 5～7 日である。セミノーマでは上昇することはない。時に、高位精巣摘除術の病理がセミノーマ単独と診断されても AFP が著明に上昇している場合、転移巣にセミノーマ以外の成分が含まれる可能性を考慮し、非セミノーマとして治療方針を決定する必要がある。また、肝疾患の併存等で軽度上昇することがある。この場合、AFP-L3 分画を測定することで、AFP 偽陽性例の鑑別に有用であることが報告されている^{4,5)}。

hCG は α 鎖と β 鎖から構成され、非セミノーマの 40～60% で上昇するとされ、またセミノーマでも上昇することがある。血中の半減期は約 24～36 時間である。『精巣腫瘍診療ガイドライン 2015 年版』にも記載のあるように、hCG の測定に関しては様々な測定キットが存在するので注意を要する。IGCCC に用いるのは、単位が mIU/mL であるトータル hCG や intact hCG である。free β -hCG のみを測定するキット (単位は ng/mL) は IGCCC には使用できない。また化学療法後に hCG の軽度高値が続き、腫瘍由来の hCG か否か迷う症例に遭遇することがある。化学療法施行中・施行後にみられる精巣機能不全状態では、下垂体より hCG が産生されることがあり、この場合、テストステロン負荷テストが、hCG が腫瘍由来か下垂体由来かの鑑別に有効とされている。例えば、Takizawa らは、下垂体由来か否かの鑑別にテストステロン負荷テストが施行された 60 例の後ろ向き研究において、36 例 (60%) で hCG 値が正常化したと報告している⁶⁾。そのほか、phantom hCG と呼ばれる hCG の偽陽性が知られている。これは異好性抗体、特にヒト抗マウス抗体 (human anti-mouse antibody, HAMA) による、サンドイッチ法に基づくアッセイ系での干渉作用による現象である。この hCG の偽陽性結果に基づき、絨毛性疾患として不必要な治療を受けた女性患者群の報告により注目されるようになった⁷⁾。異好性抗体は分子量が大きく尿中には排出されないため、尿検体では干渉作用が生じないとされている。血中と尿中の hCG 値に乖離がある場合には偽陽性の可能性を考慮し、慎重に結果を解釈する必要がある。

LDH は、AFP、hCG に比較すると精巣癌に対して特異性があるわけでないが、IGCCC におけるリスクの判断因子である。また、従来の IGCCC ではセミノーマのリスク分類において考慮されてはいなかったが、後述するように今回の IGCCC アップデートにおいては、セ

ミノーマ予後良好群のサブ分類に用いられている²⁾。

そのほか、最近のトピックとして、精巣癌の診療プロセスにおいて、陰嚢疾患患者における精巣癌の診断、および治療後の再発の有無や化学療法後の残存病変の病理予測判定に、micro RNA 測定の有用性が報告されている。例えば、Leão らは、化学療法後の後腹膜リンパ節転移郭清が施行された患者群において、miR-371a-3p が viable cell の残存の弁別に最も有効であった (Area under the curve=0.874) と報告している⁸⁾。ただし現時点では、本邦では精巣癌診療において micro RNA を測定することはできない。

2 リスク分類

前述のごとく、IGCCC は現在も進行性精巣癌患者の治療方針の決定において、最も重要なリスク分類である。ただし、オリジナルの IGCCC は 1975 年から 1990 年に化学療法が施行された患者コホートで作成されたことから、現在の標準導入化学療法である BEP 療法を受けている症例の割合が少ない問題があった¹⁾。最近の検討では予後不良群の成績向上が報告されている。例えば、2005 年と 2008 年に診断された精巣癌症例を集積した日本泌尿器科学会癌登録を用いたコホートにおいては、各リスク群の 3 年全生存率 (OS) は、それぞれ予後良好群 (n=119) 98.1%, 予後中間群 (n=82) 100%, 予後不良群 (n=57) 79.9% であった⁹⁾。

最近、IGCCCG-Update Consortium からは、1990~2013 年に、オーストラリア、ヨーロッパ、北米の 30 施設で化学療法が施行された症例の治療成績が報告されている^{2,3)}。セミノーマ 2,451 例の検討においては、① 予後良好群の 5 年無増悪生存率 (PFS) は 1997 年の 82% から 89% に改善、5 年 OS は 86% から 95% に改善した、② 予後中間群の 5 年 PFS は 1997 年の 67% から 79% に改善、5 年 OS は 72% から 88% に改善した、③ 予後良好群においては化学療法前 LDH 値が正常の 2.5 倍を超えた場合、3 年無再発生存率・OS がそれぞれ 80%・92% であったのに対して、2.5 倍未満であった場合には、それぞれ 92%・97% であった等が報告されている。以上、治療成績の向上、オリジナルの IGCCC は現在においてもリスク分類として有用であること、さらにはオリジナルの IGCCC においてはセミノーマでは考慮されていなかった LDH 値で予後良好群が細分化される可能性が報告された²⁾。また、非セミノーマ 9,728 例を集積した検討においては、① 予後良好群の 5 年 PFS は 1997 年の 89% に対し今回 90% と同様の結果であったが、5 年 OS は 92% から 96% に改善した、② 予後中間群の 5 年 PFS は 1997 年の 75% に対し、今回 78% と同様の結果であったが、5 年 OS は 80% から 89% に改善した、③ 予後不良群においては、5 年 PFS は 1997 年の 41% から今回 54% に改善、5 年 OS も 48% から 67% に大きく改善したと報告されている。そのほか、LDH 値に関して正常値の 2.5 倍をカットオフとし、年齢、肺転移の有無を予後予測因子として加えた無増悪生存をエンドポイントとする予後予測モデルが報告された (online calculator : <https://www.eortc.org/IGCCCG-Update>)³⁾。

救済化学療法施行時の症例に関しては、International Prognostic Factors Study Group から、初回導入化学療法抵抗例、再発例に対して救済化学療法が施行された 1,594 例を用いて、予後予測モデルが作成された。原発部位、導入化学療法の効果、再発までの期間、救済化学

療法開始前の AFP 値・hCG 値, 肝・骨・脳転移の有無, セミノーマ単独か否かをスコア化し, very low, low, intermediate, high, very high の 5 群に分けるリスク分類が提唱されている¹⁰⁾。

■ 参考文献

- 1) International Germ Cell Consensus Classification : a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997 ; 15 : 594-603.
- 2) Beyer J, Collette L, Sauve N, et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma : Results From the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 : 1553-62.
- 3) Gillessen S, Sauve N, Collette L, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT) : Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 : 1563-74.
- 4) 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.
- 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.
- 6) Takizawa A, Kawai K, Kawahara T, et al. The usefulness of testosterone administration in identifying false-positive elevation of serum human chorionic gonadotropin in patients with germ cell tumor. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018 ; 144 : 109-15.
- 7) Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet.* 2000 ; 355 : 712-5.
- 8) Leão R, van Agthoven T, Figueiredo A, et al. Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor. *J Urol.* 2018 ; 200 : 126-35.
- 9) Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008 : the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol.* 2014 ; 21 : S1-6.
- 10) International Prognostic Factors Study Group : Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 4906-11.

CQ 3

進行性精巣癌の予後予測に、どのような分類が推奨されるか？

推奨の強さ

強い

IGCCC (International Germ Cell Consensus Classification) は進行性精巣癌の予後および治療法を決定する上で、現在も非常に重要である。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
14名 (100%)	0名 (0%)	0名 (0%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) **A (強)**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

重要臨床課題 1: 「精巣癌を同様に診断しリスク分類するか」

進行性精巣癌の予後予測モデルに関して検討する。

『精巣腫瘍診療ガイドライン 2015 年版』では IGCCC の予後予測における有用性に関して記載されていた。

新しい予後予測モデルの有無に関して検討する。

● CQ の構成要素

- P (Patients): 進行性精巣癌患者
- I (Interventions): 化学療法開始時の「患者臨床因子」の調査, 「化学療法前腫瘍マーカー値」測定を介入とした。
- C (Comparisons, Controls): 臨床因子, 化学療法前腫瘍マーカーと, 生存率の比較が行われた。

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	リスク別の全生存率 (OS)	益	9 点
O2	リスク別の癌特異的生存率	益	9 点
O3	新規の危険因子の提案	益	7 点

1 エビデンス評価

【 検索結果の概要 】

進行性精巣癌と予後予測に関する網羅的文献検索を行ったところ PubMed から 571 論文, Cochrane Library から 3 論文, 医中誌から 14 論文に, キーワードをもとにハンドサーチした 3 論文を加えた合計 591 論文が抽出された。一次スクリーニングで 547 論文が除外され, 44 論文に二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは, これまで進行性精巣癌の予後予測分類として広く用いられてきた IGCCC の現在での位置づけや, 新たな予後分類等が提唱されているかに注目した。

【 アウトカム 1, 2 の解説 】

オリジナルの IGCCC は 1975 年から 1990 年に化学療法が施行された患者コホートで作成されたことから, 現在の標準導入化学療法レジメンである BEP 療法を受けている割合は実際には少ないという問題があった。最近の BEP 療法を導入化学療法として施行された患者コホートにおいては, ① IGCCC は現在でもリスク分類として有用であること, ② 予後不良患者群の治療成績の向上が報告されている。例えば, IGCCCG-Update Consortium からは, 1990~2013 年に治療が行われた患者群 (セミノーマ: 2,451 人, 非セミノーマ: 9,728 人) に関して, 後ろ向き多施設共同研究の結果が報告されている^{1,2)}。IGCCC は現在も予後因子として有用であること, また, オリジナルのデータに比較して全生存率 (OS) の治療成績の向上が観察された。また, 予後良好患者群セミノーマにおける化学療法前 LDH 値 (正常の 2.5 倍をカットオフとする) の予後予測に関する意義¹⁾, 非セミノーマに対するオンラインでの予後予測カリキュレーターが報告されている²⁾。なお, 予後不良患者群の治療成績の向上に関しては, 2005 年と 2008 年に行われた日本泌尿器科学会癌登録を用いたコホートにおいても観察されている³⁾。

以上より, アウトカム 1, 2 のエビデンスの強さは, A (強) とした。

【 アウトカム 3 の解説 】

IGCCCG-Update Consortium からの報告は前述の通りである。

救済化学療法開始時のリスク分類に関しては, International Prognostic Factors Study Group (IPFSG) から分類が報告されている⁴⁾。本研究では, 少なくとも 3 コースのシスプラチンベースの化学療法施行後の再発に対して, シスプラチンベースの標準量救済化学療法, あるいはカルボプラチンベースの大量化学療法が施行された 1,984 人の患者データが集積されている。1,594 人を使用した最終解析では, 救済治療後の 2 年無再発生存率を主要評価項目として予後因子の解析が行われた。結果, 原発部位 (Gonadal vs. Extragonadal vs. Mediastinal nonseminoma), 導入化学療法の治療反応性, 再発までの期間, 救済化学療法開始時の AFP 値, 救済化学療法開始時の hCG 値, 肝臓・骨・脳転移の有無が独立した予後因子で, これらの臨床項目に, セミノーマか非セミノーマかを考慮した予後予測スコアが提唱され

た。また、Lauritsen らは、少なくとも 2 ライン以上の化学療法を受けた進行性精巣癌（n = 268）を対象とした後ろ向き研究において、原発部位および救済化学療法開始時の hCG 値を除く IPFSG の予後因子、および年齢が独立した予後因子であったことを報告している⁵⁾。

IGCCCG-Update Consortium からの報告は、今後の実臨床での検証が必要である点、IPFSG の救済化学療法時のリスク分類に関しては救済化学療法の内容は均一ではないことが予想されることを考慮し、アウトカム 3 のエビデンスの強さは、C（弱）とした。

■ エビデンスの確実性（強さ）の総合評価 ■

重大なアウトカムである「O1：リスク別の全生存率（OS）」「O2：リスク別の癌特異的生存率」は、A（強）であったため、全体的なエビデンスの確実性（強さ）は A（強）に決定した。

2 益と害のバランス評価

該当なし。

3 患者・市民の価値観・希望

該当せず、未実施。

4 資源利用

該当せず。

5 その他

なし。

6 今後の研究

IGCCCG-Update Consortium からの報告に関して、予後良好患者群セミノーマにおける化学療法前 LDH 値（正常の 2.5 倍をカットオフとする）の予後予測に関する意義、非セミノーマに対するオンラインでの予後予測カリキュレーターの有用性に関しては、今後の検証が必要と思われる。

■ 参考文献

- 1) Beyer J, Collette L, Sauve N, et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma : Results From the IGCCCG-Update Consortium. J Clin Oncol. 2021 ; 39 : 1553-62.

- 2) Gillessen S, Sauve N, Collette L, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT) : Results From the IGCCCG Update Consortium. J Clin Oncol. 2021 ; 39 : 1563-74.
- 3) Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008 : the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Int J Urol. 2014 ; 21 : S1-6.
- 4) International Prognostic Factors Study Group ; Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 4906-11.
- 5) Lauritsen J, Kier MG, Mortensen MS, et al. Germ Cell Cancer and Multiple Relapses : Toxicity and Survival. J Clin Oncol. 2015 ; 33 : 3116-23.

FRQ 1

精巣癌の診療プロセスにおいて、陰嚢疾患患者における精巣癌の診断、および治療後の再発の有無や化学療法後の残存病変の予測判定に micro RNA は有用か？

推奨の強さ
保険診療ではなく、
研究的診断法
なので推奨なし

精巣癌の診療プロセスにおいて、陰嚢疾患患者における精巣癌の診断、および治療後の再発の有無や化学療法後の残存病変の予測判定に micro RNA 測定は有用である。

〈委員会投票結果〉

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する	推奨なし
—	—	—	—	○

エビデンスの確実性 (強さ) **C (弱)**

● FRQ を重要な臨床課題とした背景

重要臨床課題 1: 「精巣癌を同様に診断しリスク分類するか」

精巣癌の腫瘍マーカーに関して検討する。

『精巣腫瘍診療ガイドライン 2015 年版』では AFP, hCG, LDH が推奨されていた。

新しい腫瘍マーカーとして micro RNA の有用性が報告されており、新規の腫瘍マーカーに関して文献的考察を行う。

● FRQ の構成要素

- P (Patients): 精巣癌 (セミノーマ・非セミノーマ) と診断された患者。
- I (Interventions): 精巣癌診断時もしくは、精巣癌治療中の血清の micro RNA (miR-371a-3p, miR-367-3p, miR-372-3p, miR-373-3p, miR-375) 発現測定を介入とした。
- C (Comparisons, Controls): 精巣癌診断時においては、健常者または非腫瘍性陰嚢疾患との比較を基本とした。化学療法後の評価および後腹膜リンパ節郭清前の評価においては化学療法前の値との比較を基本とした。

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌診断時における陽性率	益	6 点
O2	各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌に対する化学療法中における陽性率	益	6 点
O3	各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌に対する RPLND 前の陽性率と RPLND 病理との関係	益	6 点
O4	各マーカーの陰性率	害	6 点

1 エビデンス評価

■ 検索結果の概要 ■

精巣癌と liquid biopsy, micro RNA に関する網羅的文献検索を行ったところ PubMed から 359 論文, Cochrane Library から 3 論文, 医中誌から 6 論文の合計 368 論文が抽出された。一次スクリーニングで 331 論文が除外され, 37 論文について二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは, 本 FRQ の益のアウトカムである各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌診断時における陽性率, 各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌に対する化学療法中における陽性率, 各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌に対する RPLND 前の陽性率と RPLND 病理との関係と, 害のアウトカムである各マーカーの陰性率が議論されているか, を主たる基準として検討した。

■ アウトカム 1 の解説 ■

多施設の前向き研究で 616 人の精巣癌患者の診断時における miR-371a-3p 発現が 258 人のコントロール群と比較された。miR-371a-3p の精巣癌診断能は感度 90.1%, 特異度 96.1%, AUC 0.97 であった¹⁾。そのほか, 複数の論文において miR-371a-3p の精巣癌診断能が同様の精度であることが報告されている²⁻⁴⁾。

以上より, アウトカム 1 のエビデンスの強さは, A（強）とした。

■ アウトカム 2 の解説 ■

各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌に対する化学療法中における陽性率については上述の 616 人の精巣癌患者の研究において, miR-371a-3p 発現が化学療法のコースごとに測定された。Stage II A, B (n=70) では化学療法 1 コースで低下し, それ以降は有意な低下はなし。Stage III (n=46) では 2 コース後まで有意に低下。死亡した 2 例は発現レベルが上昇していたという結果であった¹⁾。ほかの研究では, 症例数は少ないものの, 再発症例の miR-371a-3p 発現は再発なしの症例と比較して 13.65 倍高値 (p=0.014) と報告された⁵⁾。一方で, 化学療法後の再発時に miR-371a-3p が測定された 21 人のうち 9 人は有意な発現上昇がみられなかった（感度 57%）という報告もあった⁶⁾。

以上より、アウトカム 2 のエビデンスの強さは、C（弱）とした。

【アウトカム 3 の解説】

化学療法未施行の Stage I および II の精巣癌患者 24 人の前向き研究において、micro RNA の発現と RPLND における残存病変の有無の関連が検証された。miR-371a-3p は AUC 0.965、感度 100%、特異度 92% で viable germ cell tumor の残存があるか、もしくは残存病変なしまたは奇形腫成分のみであるかの予測が可能であった⁷⁾。

以上より、アウトカム 3 のエビデンスの強さは、B（中）とした。

【アウトカム 4 の解説】

精巣癌診断時において、miR-367-3p 発現は上昇していなかった、またはコントロール群と比較して有意差がなかったという報告は複数あるものの^{5,8)}、いずれも小規模の研究であった。

以上より、アウトカム 4 のエビデンスの強さは、D（とても弱い）とした。

【エビデンスの確実性（強さ）の総合評価】

重大なアウトカムである「O1：各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌診断時における陽性率（益）」「O2：各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌に対する化学療法中における陽性率（益）」「O3：各腫瘍マーカー（micro RNA）の精巣癌に対する RPLND 前の陽性率と RPLND 病理との関係（益）」のエビデンスの確実性（強さ）はそれぞれ A（強）、C（弱）、B（中）であったため、全体的なエビデンスの確実性（強さ）は C（弱）に決定した。

2 益と害のバランス評価

現在、本邦において精巣癌診療における micro RNA の測定は保険診療で行うことはできず、研究的診断法であり、望ましいアウトカムと望ましくないアウトカムのバランスを比較検討するディスカッションは行われなかった。

3 患者・市民の価値観・希望

micro RNA の測定は血液検査で施行でき負担は少ないと考えられるが、精巣癌の診断においては現状では治療方針を左右するものではなく、この検査に対する家族の意向は大きくばらつくと考えられる。患者負担の強い治療（後腹膜リンパ節郭清や抗癌剤）が回避できるようになるのであれば、患者の検査への希望は強くなると考えられる。しかしながら、現在のところ micro RNA 測定は保険診療では行えず、現時点では受け入れられる検査となるかは不明である。

4 資源利用

現在、本邦において精巣癌診療における micro RNA の測定は保険診療で行うことはできない。また、現時点では研究ベースの検査方法であり、自費で行うことも不可能である。

5 その他

現在、本邦において精巣癌診療における micro RNA の測定は保険診療で行うことはできず、研究的診断法であり推奨を決定する投票は回避することとなった。

6 今後の研究

上述の通り、本邦では精巣癌診療において micro RNA を測定することはできない。これまでの欧米からの研究報告で有用性が期待される miR-371a-3p の測定が本邦でも可能となった際に、従来のマーカーと比較しての診断精度や治療後病変残存の予測、予後予測、費用対効果などを検証し、推奨される検査となるか判断されることになると思われる。

参考文献

- 1) Dieckmann KP, Radtke A, Geczi L, et al. Serum Levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a New Biomarker of Testicular Germ Cell Tumors : Results of a Prospective Multicentric Study. J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 1412-23.
- 2) Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p : A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. Eur Urol. 2017 ; 71 : 213-20.
- 3) Nappi L, Thi M, Lum A, et al. Developing a Highly Specific Biomarker for Germ Cell Malignancies : Plasma miR371 Expression Across the Germ Cell Malignancy Spectrum. J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 3090-8.
- 4) Badia RR, Abe D, Wong D, et al. Real-World Application of Pre-Orchiectomy miR-371a-3p Test in Testicular Germ Cell Tumor Management. J Urol. 2021 ; 205 : 137-44.
- 5) Terbuch A, Adiprasito JB, Stiegelbauer V, et al. MiR-371a-3p Serum Levels Are Increased in Recurrence of Testicular Germ Cell Tumor Patients. Int J Mol Sci. 2018 ; 19 : 3130.
- 6) Rosas Plaza X, van Agthoven T, Meijer C, et al. miR-371a-3p, miR-373-3p and miR-367-3p as Serum Biomarkers in Metastatic Testicular Germ Cell Cancers Before, During and After Chemotherapy. Cells. 2019 ; 8 : 1221.
- 7) Lafin JT, Singla N, Woldu SL, et al. Serum MicroRNA-371a-3p Levels Predict Viable Germ Cell Tumor in Chemotherapy-naïve Patients Undergoing Retroperitoneal Lymph Node Dissection. Eur Urol. 2020 ; 77 : 290-2.
- 8) Mørup N, Rajpert-De Meyts E, Juul A, et al. Evaluation of Circulating miRNA Biomarkers of Testicular Germ Cell Tumors during Therapy and Follow-up-A Copenhagen Experience. Cancers (Basel). 2020 ; 12 : 259.

4 病理診断

1 病理診断

精巣腫瘍の大部分は胚細胞腫瘍であり、性索間質性腫瘍や悪性リンパ腫などの非胚細胞腫瘍は少数に留まる。2016年のWHO分類では、腫瘍発生・起源細胞の違いに基づいて胚細胞腫瘍分類の大幅な改訂がなされた。2022年のWHO分類でもその基本概念が継承されており、分類体系に大きな変更はない¹⁻³⁾。この分類の基軸は精細管内の腫瘍性胚細胞増殖である germ cell neoplasia in situ (GCNIS) の有無に基づく分類方法で、GCNISの有無により、胚細胞腫瘍はGCNIS由来胚細胞腫瘍とGCNIS非関連胚細胞腫瘍に大別される。

GCNIS由来胚細胞腫瘍は、セミノーマおよび非セミノーマ（胎児性癌、卵黄囊腫瘍、絨毛性腫瘍、奇形腫）から構成される。その約半数は単一型のセミノーマ、約2割は単一型の非セミノーマであり、残りは混合性腫瘍（同一腫瘍内に複数の組織成分を有する病態。しばしば複数の組織成分が不規則または相互に移行しつつ混在する）である¹⁻³⁾。卵黄囊腫瘍と奇形腫は、時に6歳未満の小児にそれぞれの単一型、まれに両者の混合型として発生することや悪性度の低い病変であることが認識されていた。この腫瘍群はGCNISを伴わないことおよび近年の分子生物学的知見から、思春期以降に発生する同名の腫瘍とは異なる腫瘍発生経路をもつことが判明した。この知見に基づき、これらの病態を「卵黄囊腫瘍、思春期前型」「奇形腫、思春期前型」としてGCNIS非関連胚細胞腫瘍に分類した^{1,3-6)}。それに伴い、思春期以降に発生する奇形腫および卵黄囊腫瘍はGCNIS由来胚細胞腫瘍として「思春期後型」の用語が付記された。思春期後型のものに比して、思春期前型の奇形腫はよく器官化された成熟組織成分から構成される傾向があるが、卵黄囊腫瘍は両者にGCNISの有無以外の組織学的差異はみられない。卵巣の成熟奇形腫と異なり、奇形腫、思春期後型は形態的に成熟・未熟成分いずれも転移能を有する悪性腫瘍である。したがって、精巣では思春期前型腫瘍を含め「成熟・未熟」の用語使用を廃止し、単に「奇形腫」と記載する。精祖細胞・精母細胞を起源とする、50歳以上に発生、予後が良好で、形態的にも通常型セミノーマとは異なる病態が存在しており、従来は精母細胞性“セミノーマ”と分類されていた。しかしながら、発生起源ならびに予後がセミノーマとは全く異なる腫瘍であることから、GCNIS非関連胚細胞腫瘍に分類され、精母細胞性腫瘍と名称が変更された^{1,3,7)}。

病理診断においては、肉眼所見の詳細な観察に基づく正確なサンプリングが重要である。出血、嚢胞状部分や色調の異なる腫瘍成分は、そのすべてから標本作製する。肉眼的色調にかかわらず、腫瘍マーカー（LDH、AFP、 β -hCG）の上昇を伴う場合には、顕微鏡的な非セミノーマ成分の検索のために必ず多数の標本作製する必要がある。切り出し時のサンプリングエラーを防ぐ意味でも正確な臨床情報が必須となる。GCNISの有無を評価するため、腫瘍周囲の精巣実質を必ず標本化する。腫瘍浸潤範囲（深達度）評価のため、白膜、精巣網、精巣上体を含む領域、精索（断端、中央部、精巣近傍の3ヶ所程度が望ましい）を観察する。

これらの所見はいずれも治療方針に影響を与えうる。

精巣胚細胞腫瘍・性索間質性腫瘍の大部分は、HE 染色標本のみでの組織診断が可能である。しかしながら、セミノーマの中の微小な非セミノーマ成分の特定、複雑に混在した非セミノーマの各組織型の判別、退縮性胚細胞腫瘍や高度の肉芽腫性炎症を伴う腫瘍など腫瘍細胞がごく少数のみの場合、非典型的な組織像を呈する胚細胞腫瘍と性索間質性腫瘍・悪性リンパ腫などの非胚細胞腫瘍との鑑別など、特定の状況では種々の免疫組織化学染色が診断に役立つ。胚細胞腫瘍のマーカーには、GCNIS、セミノーマから一部胎児性癌に陽性となる OCT3/4, KIT, Nanog や、非セミノーマの各組織型（胎児性癌：CD30, SOX2；卵黄嚢腫瘍：AFP, glypican 3；絨毛性腫瘍： β -hCG）を特異的に検出可能なものが含まれる^{8,9)}。SALL4 は胚細胞腫瘍全般に陽性を示すことから、非胚細胞腫瘍との鑑別および後述する体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫と他臓器原発癌の転移との鑑別に有用である^{8,9)}。性索間質性腫瘍のマーカーとして SF-1, FOXL2, Melan A, Inhibin- α が挙げられるが、いずれも性索間質性腫瘍全体に陽性を示す。セルトリ細胞腫、ライディッヒ細胞腫、顆粒膜細胞腫など各組織型の鑑別に有用な抗体は少ないが、 β -catenin の核陽性像はセルトリ細胞腫に特異性が高いとされる^{9,10)}。

精巣胚細胞腫瘍は他臓器の悪性腫瘍に比して遺伝子変異数 (tumor mutational burden) が低い⁴⁻⁶⁾。一方で染色体（の一部）の数的異常や DNA メチル化異常が腫瘍発生に深く関与する⁴⁻⁶⁾。その中でも第 12 染色体短腕の同腕染色体形成 [isochromosome 12p, i(12p)] を含む当該領域の増幅は GCNIS 由来胚細胞腫瘍の 90% 以上に検出される。i(12p) はホルマリン固定・パラフィン包埋標本からでも fluorescence in situ hybridization (FISH) にて検出可能であり、i(12p) を伴わない GCNIS 非関連胚細胞腫瘍や非胚細胞腫瘍との鑑別に有用である^{8,11)}。少数ながら 20～30 歳代の成人にも奇形腫、思春期前型の症例が報告されている。これらは思春期後型と異なり良性の経過を示すことから、過剰治療の危険性が指摘されている^{12,13)}。成人例の単一型奇形腫では、成熟し器官化された組織像、GCNIS がないことに加え、FISH による i(12p) の検索が推奨される¹¹⁾。近年、腫瘍の化学療法抵抗性を予測する知見として、p53, MDM2 の遺伝子異常や染色体 3p25.3 領域の増幅が報告されている¹⁴⁾。血清・血漿などの患者体液から腫瘍由来 micro RNA を測定する liquid biopsy のデータも急速に蓄積されている^{1,3,8)}。現時点では検討症例数が少なく、標準化された方法も確立されていない状況であるが、層別化・個別化治療に向けたこれらの動きの発展、推移にも注目する必要がある。

2 体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫の病理診断

奇形腫、思春期後型には癌や肉腫などの体細胞（非胚細胞）型悪性腫瘍が合併することがある。胚細胞腫瘍に対するシスプラチンを主体とした標準化学療法に対し、この腫瘍成分は治療抵抗性を示す。従来用いられていた「悪性転化」を伴う奇形腫という用語は、すべてが悪性の経過を示す奇形腫、思春期後型の一部が良性であるという誤解を招きうるため、その使用は推奨されない^{1,3)}。本腫瘍は精巣胚細胞腫瘍の 2.5～8.0% に発生し、未治療の胚細胞腫瘍内にも起こりうるが、一般的には化学療法後の RPLND 検体を含む転移巣にみられること

が多い^{3,15,16)}。治療方針，患者予後の観点から臨床的に問題となるのは主に後者の場合である¹⁷⁾。

体細胞型悪性腫瘍の組織診断には，同成分が弱拡大1視野（4倍対物レンズ，直径5mm）以上の範囲に認められる必要がある¹⁾。なお接眼レンズ視野数の違いにより，顕微鏡ごとの1視野の範囲に微細な差異が生じることから，2022年のWHO分類ではマイクロメーターによる絶対値の測定を推奨し，「直径5mm以上」の基準のみを記載している³⁾。体細胞型悪性腫瘍が癌の形態を示す場合，その組織型は腺癌が大部分を占め，少数ながら扁平上皮癌，神経内分泌癌もみられる^{15,16)}。腺癌成分は高度の細胞異型，複雑な構造異型を呈し，異型の目立つ奇形腫成分との鑑別がしばしば問題となるが，この場合には体細胞型悪性腫瘍としての明確な領域性の有無が診断のポイントとなる^{3,15)}。肉腫では横紋筋肉腫，胎児型神経外胚葉性腫瘍（従来の primitive neuroectodermal tumor, PNET）が多く，平滑筋肉腫，血管肉腫，腎芽腫の報告もある¹⁵⁻¹⁷⁾。PNET という用語は時代的変遷があるが，現在の病理学ならびに腫瘍学ではPNETはEWS遺伝子転座異常にて定義されるEwing肉腫とほぼ同義で用いられる。以前に精巣原発“PNET”とされた症例のほとんどはこの遺伝子異常が検出されない。精巣では慣例的にPNETの名称が使用されてきたが，他臓器との整合性を取る観点から，2022年のWHO分類では胎児型神経外胚葉性腫瘍と記載された³⁾。体細胞型悪性腫瘍と診断されたものの半数程度が，腺癌様の管状増殖と肉腫様形態のいずれの組織像も呈しうる卵黄嚢腫瘍であったとする報告もあり¹⁶⁾，体細胞型悪性腫瘍を疑う腫瘍成分がAFP，glypican 3に陽性を示す場合には慎重な判断が必要である。体細胞型悪性腫瘍成分もGCNIS由来胚細胞腫瘍であり，大部分がi(12p)を伴うため，転移性腫瘍の除外にはFISHによる本遺伝子異常の検索が有用である¹⁸⁾。

■参考文献

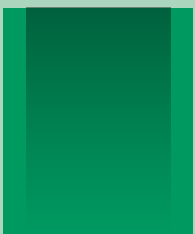
- 1) Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A : Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 ; 70 : 93-105.
- 2) Ulbright TM. Recently Described and Clinically Important Entities in Testis Tumors : A Selective Review of Changes Incorporated Into the 2016 Classification of the World Health Organization. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 ; 143 : 711-21.
- 3) Urinary and Male Genital Tumours 5th edition. WHO Classification of Tumours. Editorial Board IARC, 2022.
- 4) Rijlaarsdam MA, Tax DM, Gillis AJ, et al. Genome wide DNA methylation profiles provide clues to the origin and pathogenesis of germ cell tumors. *PLoS One*. 2015 ; 10 : e0122146.
- 5) Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer*. 2019 ; 19 : 522-37.
- 6) Cheng L, Albers P, Berney DM, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 ; 4 : 29.
- 7) Hu R, Ulbright TM, Young RH. Spermatocytic Seminoma : A Report of 85 Cases Emphasizing Its Morphologic Spectrum Including Some Aspects Not Widely Known. *Am J Surg Pathol*. 2019 ; 43 : 1-11.
- 8) Rajpert-De Meyts E, Nielsen JE, Skakkebaek NE, et al. Diagnostic markers for germ cell neoplasms : from placental-like alkaline phosphatase to micro-RNAs. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015 ; 53 : 177-88.
- 9) Ulbright TM. Pitfalls in the interpretation of specimens from patients with testicular tumours, with an

- emphasis on variant morphologies. *Pathology*. 2018 ; 50 : 88-99.
- 10) Cheng L, Lyu B, Roth LM. Perspectives on testicular germ cell neoplasms. *Hum Pathol*. 2017 ; 59 : 10-25.
- 11) Looijenga LHJ, Van der Kwast TH, Grignon D, et al. Report from the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers : IV : Current and Future Utilization of Molecular-Genetic Tests for Testicular Germ Cell Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2020 ; 44 : e66-e79.
- 12) Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, et al. Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis : a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013 ; 37 : 827-35.
- 13) Wagner T, Scandura G, Roe A, et al. Prospective molecular and morphological assessment of testicular prepubertal-type teratomas in postpubertal men. *Mod Pathol*. 2020 ; 33 : 713-21.
- 14) Timmerman DM, Eleveld TF, Sriram S, et al. Chromosome 3p25.3 Gain Is Associated with Cisplatin Resistance and Is an Independent Predictor of Poor Outcome in Male Malignant Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol*. 2022 (Epub ahead of print).
- 15) Colecchia M, Necchi A, Paolini B, et al. Teratoma with somatic-type malignant components in germ cell tumors of the testis : a clinicopathologic analysis of 40 cases with outcome correlation. *Int J Surg Pathol*. 2011 ; 19 : 321-7.
- 16) Magers MJ, Kao CS, Cole CD, et al. "Somatic-type" malignancies arising from testicular germ cell tumors : a clinicopathologic study of 124 cases with emphasis on glandular tumors supporting frequent yolk sac tumor origin. *Am J Surg Pathol*. 2014 ; 38 : 1396-409.
- 17) Rice KR, Magers MJ, Beck SD, et al. Management of germ cell tumors with somatic type malignancy : pathological features, prognostic factors and survival outcomes. *J Urol*. 2014 ; 192 : 1403-9.
- 18) Lobo J, Rodrigues Â, Henrique R, et al. Morphological spectrum and molecular features of somatic malignant transformation in germ cell tumours. *Histopathology*. 2022 (Epub ahead of print).



II

治 療



1 各病期における治療法の概要

1 Stage I セミノーマ

セミノーマの約 75% は転移を有さない Stage I のレベルで診断される¹⁾。Stage I セミノーマの場合、精巣摘除後の管理法としては、1) 無治療経過観察、2) 1～2 コースのカルボプラチン単剤補助化学療法 (AUC 7)、3) 傍大動脈領域に対する 20～25 Gy 程度の補助放射線療法が考えられる。どの管理法でも最終的には癌特異的生存率はほぼ 98～99% に及ぶ²⁻⁵⁾。したがって、Stage I のセミノーマに対する治療方針は、短期的にも長期的にも侵襲の少ない治療をどのように選択するかが焦点である。方針選択にあたっては、各選択肢の臨床データを十分配慮する必要がある。

再発に関する危険因子

無治療経過観察した場合の再発に関する危険因子としては精巣腫瘍径 4 cm 以上と精巣網への浸潤が挙げられる。この 2 つの危険因子がない場合、1 つあり、2 つありの 5 年再発率は、それぞれ 12%、16%、32% との報告がある³⁾。この再発の予後因子に基づいた高位精巣摘除後の選択肢を決定する前向き研究もある⁶⁾。一方で NCCN ガイドラインはリスク分類には十分にエビデンスがあるとはいえないとして、経過観察が可能な症例には全例、嚴重経過観察を行うことを推奨している⁷⁾。EAU ガイドラインは危険因子がない症例には補助療法を行わないことを推奨している⁸⁾。

管理法

1) 無治療経過観察

再発率 (対側精巣癌発生は de novo として含めない場合) は、経過観察期間にもよるが、13～20% である^{2-5,9,10)}。再発の約 7 割は 2 年以内に起こり、再発までの期間中央値は 14～16 ヶ月である^{2,10)}。約 2,000 症例を中央値で 14 ヶ月観察した臨床試験では再発率 18.9%、再発までの期間中央値は 13.7 ヶ月であった¹¹⁾。6.6% の再発は 6 年以降に起こり³⁾、10 年以降の再発もありうる。経過観察での再発部位の 80～100% が腹部の傍大動脈領域である^{2,9,10)}。しかし、転移再発しても適切な治療が行われれば、治療関連死も含めても、精巣癌関連死は 1% 程度である^{2-5,9,10)}。

2) カルボプラチン単剤補助化学療法

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、治療期間が短い管理法として確立している。カルボプラチンと放射線療法の 477 例 (観察期間中央値 4 年) の大規模な RCT (TE19/EORTC30982) 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 (期間中央値 6.5 年)^{12,13)}。カルボプラチン群全体の 5 年非再発率は 94.7% だが、カルボプラチンが AUC 7 で投与された場合の 5 年非再発率は 96.1%、放射線療法群の 5 年非再発率は 96% であった^{12,13)}。さらに、カルボプラチン群は対側の二次精巣癌の発生率が有意に低かった^{12,13)}。カルボプラ

チンの治療回数については、1コースよりも2コースの方が再発率を低下させたとの複数の報告がある。カルボプラチン（400 mg/m²）を2コース施行した107例の報告では、再発例はなかった（観察期間中央値74ヶ月）¹⁴⁾。またカルボプラチン（AUC 7）を2コース投与した159例中再発例は1例であった（観察期間中央値106ヶ月）¹⁵⁾。カルボプラチンの治療回数についてEAUガイドラインは1コース、NCCNガイドラインは1または2コースを推奨している。カルボプラチン補助化学療法の晩期合併症については199例のカルボプラチン単剤投与の観察期間中央値9年の報告があり、全死亡率、循環器系疾患による死亡率、精巣癌以外の二次癌発生率などは増加していない¹⁶⁾。しかし、長期成績や晩期合併症についてのデータは補助放射線療法と比較すると十分ではない。今後再発率、有害事象、あるいは最適コース数などについて、長期間のデータ蓄積が待たれる。

3) 補助放射線療法

術後放射線療法は再発率を約5%以下に低下させることができ、経過観察が選択されなかった場合の選択肢として用いられてきた。しかし近年、晩期合併症としての二次癌リスクが明らかになり、用いられない傾向にある（CQ 4 参照）。

■ 参考文献

- 1) van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J, et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer : optimising the detection of relapse. *Br J Cancer*. 2008 ; 98 : 1894-902.
- 2) von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchidectomy for Stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer*. 1993 ; 29A : 1931-4.
- 3) 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.
- 4) Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, et al. Testicular seminoma and non-seminoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 ; Suppl 6 : vi125-32.
- 5) Kamba T, Kamoto T, Okubo K, et al. Outcome of different post-orchidectomy management for Stage I seminoma : Japanese multi-institutional study including 425 patients. *Int J Urol*. 2010 ; 17 : 980-7.
- 6) Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical Stage I seminoma : the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23 : 8717-23.
- 7) NCCN Guidelines® : Testicular Cancer Version 1. 2023. Available from : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf
- 8) Testicular Cancer Guideline. European Association of Urology. Available from : https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer#note_162
- 9) Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, et al. Surveillance following orchidectomy for Stage I testicular seminoma. *Br J Cancer*. 1992 ; 65 : 775-8.
- 10) Cummins S, Yau T, Huddart R, et al. Surveillance in Stage I seminoma patients : a long-term assessment. *Eur Urol*. 2010 ; 57 : 673-8.
- 11) Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol*. 2014 ; 66 : 1172-8.
- 12) Mead GM, Fosså SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with Stage I seminoma : patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2011 ; 103 : 241-9.
- 13) Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for Stage I seminoma : mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*. 2011 ; 29 : 957-62.

- 14) Reiter WJ, Brodowicz T, Alavi S, et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical Stage I seminoma. J Clin Oncol. 2001 ; 19 : 101-4.
- 15) Chandran EA, Chindewere A, North R, et al. Two cycles of adjuvant carboplatin for clinical stage 1 testicular seminoma in New Zealand centres : A retrospective analysis of efficacy and long-term events. Cancer Rep (Hoboken). 2021 ; 4 : e1310.
- 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.

2 Stage I 非セミノーマ

非セミノーマの 65%は Stage I で診断され、無治療経過観察した場合には約 30%で再発が認められ、再発例の約 80%は 12 ヶ月以内に再発する¹⁻³⁾。精巣摘除後の管理法としては、1) 無治療経過観察、2) BEP 療法を用いた補助化学療法、3) 後腹膜リンパ節郭清 (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。

再発に関する危険因子

再発のリスクとしては脈管侵襲、胎児性癌優位、pT ステージなどが報告されている。中でも脈管侵襲は最も強い危険因子であり、脈管侵襲がない場合の再発率が 15%程度なのに対して、ある場合には約 50%と高くなるとされている⁴⁾。基本的に危険因子の有無にかかわらず無治療経過観察、補助化学療法、RPLND などの管理法が選択可能であるが、NCCN⁵⁾、EAU ガイドライン⁶⁾ともに脈管侵襲の有無による管理法の選択についても言及している。

管理法

1) 無治療経過観察

危険因子に応じた管理を行う場合には脈管侵襲のない症例に無治療経過観察が推奨されるが、ある場合でも選択可能である。無治療経過観察を選択する場合、腫瘍マーカーが陰性化していることに加えて定期的通院および検査の必要性に十分な理解が得られていることが条件となる。経過観察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^{7,8)}。再発の 15~35%はマーカーが正常値であるため、CT 検査は必須である⁹⁾。

2) BEP 療法を用いた補助化学療法

脈管侵襲を伴う症例には BEP 療法を用いた補助化学療法が推奨される。この場合、従来は 2 コースの BEP 療法が用いられてきた。しかし、その後 1 コースの BEP 療法もしくは RPLND の RCT で、2 年非再発生存率が BEP 群で 99.5%、RPLND 群で 91.9%と、1 コースの BEP 療法の再発予防効果が高いことが報告され¹⁰⁾、The Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA) による大規模な前向き試験でも、1 コースの BEP 療法で再発率 3.2%と良好な成績が示された¹¹⁾。このようなことから最近では NCCN、EAU ガイドラインともに 1 コースの BEP 療法を推奨している。

3) RPLND

無治療経過観察や化学療法を希望しない、または困難な場合は、神経温存 RPLND も選択

肢となる。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)¹²⁾。開腹と腹腔鏡による RPLND の比較では、腹腔鏡の方が回復が早く、QOL も高い。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^{8,13)}。RPLND で病理学的に癌細胞を認めた場合、術後補助化学療法の適応を考慮する。

4) Stage I S 症例

画像上転移を認めず AFP や hCG が高値を持続する Stage I S 症例には導入化学療法を適応する。Stage I S 症例で AFP が 1,000 ng/mL 以上、または hCG が 5,000 mIU/mL 以上になることは極めてまれであり、そのような場合には専門的施設への移送が望ましい⁵⁾。

■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.
- 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.
- 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.
- 4) 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.
- 5) NCCN Guidelines[®] : Testicular Cancer Version 1. 2023. Available from : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf
- 6) Testicular Cancer Guideline. European Association of Urology. Available from : https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer#note_162
- 7) Divrik RT, Akdoğan B, Ozen H, et al. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors-Is shift to risk adapted. *J Urol*. 2006 ; 176 : 1424-30.
- 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.
- 9) Segal R. Surveillance programs for stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *Urol Oncol*. 2006 ; 24 : 68-74.
- 10) Albers P, Siener R, Krege S, et al. German Testicular Cancer Study Group. 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 : 2966-72.
- 11) Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer : the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol*. 2009 ; 27 : 2122-8.
- 12) 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.
- 13) Rassweiler JJ, Scheitlin W, Heidenreich A, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection : does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A European perspective. *Eur Urol*. 2008 ; 54 : 1004-15.

3 Stage II A および II B セミノーマ

本項では TNM 分類での Stage II A（後腹膜転移巣が 2 cm 未満）および II B（後腹膜転移巣が最大径 2 cm 以上 5 cm 以下）症例について述べる。II A 症例で腫瘍マーカーが正常であった場合には 6～8 週後に再度、画像評価し転移であることを確認後に治療を開始する。NCCN¹⁾および EAU ガイドライン²⁾では従来、II A/B セミノーマに対しては放射線療法を第 1 選択としてきた。方法としては横隔膜下の傍大動脈リンパ節と同側腸骨リンパ節のいわゆる dog-leg 状の領域に Stage II A では 30 Gy を、II B には 36 Gy を照射するのが一般的である³⁾。この方法による 5 年非再発生存率は II A で 92%、II B で 90%とされている。一方で放射線療法による二次癌や心血管系合併のリスクを考慮し Stage II セミノーマに対しても BEP 3 コースないしは EP 4 コースによる化学療法が検討されてきた。Garcia-del-Muro らは Stage II A/B セミノーマに対し、放射線の代替療法として 72 人の患者に 4 コースの EP 療法か 3 コースの BEP 療法を行い、中央値 71.5 ヶ月の観察期間で CR（完全奏効）が 83%、PR（部分奏効）17%であったと報告した⁴⁾。また 5 年無増悪生存率（PFS）は、Stage II A セミノーマと II B セミノーマで、それぞれ 100%と 87%であった。メタアナリシスでも化学療法と放射線療法が同等の治療成績であり、かつ II B では統計的有意差はないものの化学療法の成績が優れていることが示された⁵⁾。一方、Krege らは Stage II A/B セミノーマに対して、カルボプラチン単剤（AUC 7）で 4 週ごとに 3 ないし 4 コース治療して効果を検討した⁶⁾。その結果、CR が 88/108（81%）、PR が 17/108（16%）であったが、中央値 28 ヶ月の経過観察で 14/108（13%）に再発が起り、最終的には全体の 18%が無効であったことから、Stage II A/B セミノーマに対するカルボプラチン単剤療法は効果不十分と報告した⁶⁾。以上より Stage II セミノーマに対する化学療法としては BEP 3 コースないしは EP 4 コースが推奨される。NCCN ガイドラインでは Stage II セミノーマの治療として化学療法と放射線療法が併記されているが放射線療法の適応は最大径が 3 cm 未満の症例に限るとしている¹⁾。EAU ガイドラインでは化学療法を推奨し、その代替治療として放射線療法が記載されている²⁾。

■ 参考文献

- 1) NCCN Guidelines® : Testicular Cancer Version 1. 2023. Available from : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf
- 2) Testicular Cancer Guideline. European Association of Urology. Available from : https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer#note_162
- 3) Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stage II A/B testicular seminoma : Final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 1101-6.
- 4) Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage II A and II B testicular seminoma : A Spanish Germ Cell Cancer Group Study. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 5416-21.
- 5) Giannatempo P, Greco T, Mariani L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage II A and II B seminoma : a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. Ann Oncol. 2015 ; 26 :

- 6) 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.

4 Stage II A および II B 非セミノーマ

II A 非セミノーマ症例で腫瘍マーカーが正常であった場合には6週後に再度、画像評価する。縮小傾向であった場合はさらに経過観察し画像およびマーカーをモニターする。増大または縮小しない場合はその時点での腫瘍マーカー値に応じて治療を開始する。II A/B 非セミノーマで腫瘍マーカーが高値の場合はIGCCCに準じて導入化学療法を行う。II A 非セミノーマで腫瘍マーカーが正常な場合、基本的に神経温存 RPLND が推奨されるが、化学療法も適応可能である^{1,2)}。II B 非セミノーマで腫瘍マーカーが正常でリンパ節転移が primary landing zone 内に限られる場合には神経温存 RPLND が適応可能であるが、導入化学療法も選択肢である³⁾。腫瘍マーカーが正常であっても転移が多発性またはリンパ節転移が primary landing zone 以外に存在する場合は導入化学療法の適応となる。Stage II 非セミノーマで適切に RPLND が行われた場合、転移があっても（病理学的 Stage II）RPLND のみでの再発率は約 20%とされる⁴⁾。RPLND で転移がなかった場合（病理学的 Stage I）には追加治療の必要はない。転移があった場合、約 70%の症例では過剰治療となりうるが補助化学療法の追加も選択可能である。この場合、最大2コースまでのBEP療法が標準的であるが、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) は、病理学的 Stage II であった症例に対する補助化学療法としてEP療法2コースの有用性を検討し、中央値9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。

■ 参考文献

- 1) Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized 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.
- 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.
- 3) NCCN Guidelines® : Testicular Cancer Version 1. 2023. Available from : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf
- 4) Douglawi A, Calaway A, Tachibana I, et al. Long-Term Oncologic Outcomes after Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection : Minimizing the Need for Adjuvant Chemotherapy. *J Urol.* 2020 ; 204 : 96-103.
- 5) McHugh DJ, Funt SA, Silber D, et al. Adjuvant Chemotherapy with Etoposide Plus Cisplatin for Patients with Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 : 1332-7.

5 Stage II C およびⅢセミノーマ・非セミノーマ

全例，導入化学療法に適応である。

2 妊孕性温存療法

精巣癌では精巣摘除，化学療法，放射線療法，後腹膜リンパ節郭清などの治療に伴う妊孕性低下が重要な課題である。このうち神経温存後腹膜リンパ節郭清については別項で述べ，本項では精巣部分摘除術および精子保存について述べる。

1 精巣部分摘除術

最近，精巣超音波断層法の普及により偶発的に発見される精巣病変が増加しつつある。Carmignani らは男性不妊，精巣痛，精索静脈瘤などの精査目的で精巣超音波が行われた約 1,300 例について解析した¹⁾。結果として約 2% の患者で直径 3～24 mm の精巣内限局性病変を認め，約 6 割は触知可能であったとしている。これらのうち約 80% は良性疾患であり精巣温存手術が適応可能な病変であったとしている。しかし，精巣癌が疑われる場合には同時性の両側精巣癌や単精巣の症例に限定して精巣部分摘除術の適応を検討すべきとされている²⁾。また，精巣部分摘除術は，その適応決定や手術手技に専門性が求められるため，限られた施設で行うことが推奨されている²⁾。一方で，思春期前の精巣腫瘍では 60～75% が良性腫瘍であることから，EAU とヨーロッパ小児泌尿器科学会によるガイドラインでは可能な限り臓器温存手術を行うことが推奨されている³⁾。ただし，術前的高解像度超音波検査で正常な精巣実質が検出されない場合や生後 12 ヶ月を超える男児で AFP が 100 ng/mL を超える場合には卵黄嚢腫瘍が疑われるため，精巣摘除を考慮する必要があるとされている。

2 精子保存

治療により造精機能低下が起こりうる生殖年齢の男性患者に対する精子の凍結保存については以前より各学会からガイドラインや推奨意見が出されている。ASCO ガイドラインは 2018 年版が最新で，2013 年からの大きな変更はなく精子保存が有効かつ標準的管理法としている⁴⁾。また治療提供者は妊孕性温存の選択肢があることを説明し，必要があれば生殖医療専門家へ紹介する準備をしておくべきことが強調されている。日本癌治療学会からは『小児，思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017 年版』が発表されている。精巣癌をはじめとする泌尿器癌については総説および 4 つの CQ で詳細に解説され，HP でも閲覧可能であり参考になる。また，日本泌尿器科学会からも 2021 年に「妊孕性温存を目的とした精子の凍結保存に関する見解」が出されている。

最近では施行例が減少していると考えられるが Stage I セミノーマに対して再発予防を目的とした術後照射を行う場合，30 Gy の線量で傍大動脈領域のみへ照射した後に 18 ヶ月以内に精子濃度が $10 \times 10^6/\text{mL}$ 以上に回復する率は 59% であった⁵⁾。したがって，精巣摘除前に精子保存を行わず，術後に放射線療法を予定している症例に対しては，上記を説明した上で，希望する場合は照射開始前に精子保存する。転移症例に対しては一般的にシスプラチン併用

II. 治療

化学療法が施行されるため、高率に造精機能障害をきたす。シスプラチン併用化学療法4コース以下であれば、治療終了後いったん無精子症になったとしても、長期に観察した場合、造精機能が回復する可能性がある。Brydøy らの中央値12年の長期観察研究では、射精および性交が可能な患者に限定した場合、12年以内の妊娠成功率はBEP療法2コース、3コースおよび4コースで治療された患者で各々、100%、83%、76%であった⁶⁾。一方で、第1児出産までの期間は中央値で各々、3.1年、4.8年、6.4年であり、保存精子を使用しなくても妊娠は可能であるが、治療後の造精機能の回復などを考慮すると実際の妊娠に至るまでは長い期間を要する可能性がある。治療前後での精子の染色体異数性 (aneuploidy) を検討した報告では、予防照射およびBEP療法(2コース以上)後、ともに治療後に染色体異数性率が増加した⁷⁾。これが治療前の平均値に回復する期間は予防照射で1年、BEP療法で2年であった。この結果を踏まえて Rives らは治療後の妊娠は予防照射で1年以上、BEP療法で2年以上避けるべきとしている。

以上より、特に全身化学療法が実施される精巣癌患者では、治療前に可能な限り精子保存等の妊孕性温存療法について説明し、希望がある場合は妊孕性温存療法を勧めるべきである。精巣癌患者においては、診断時に6~24%が無精子症、約50%が乏精子症とされている⁸⁾。精子保存は精巣摘除後にも可能であるが、患側精巣摘除後にはさらに精液所見が不良となることから、精巣摘除前の精子保存を推奨する意見がある。Rives らは術前症例320例の平均精子濃度が $32.2 \times 10^6/\text{mL}$ に対して、術後症例674例では $24.1 \times 10^6/\text{mL}$ であったとしている⁹⁾。治療開始前に射精困難や無精子症で精子の採取が困難な場合、電気射精や精巣内精子採取術 (testicular sperm extraction, TESE) が検討される。これらによる精子の回収率は前者で60%、後者で33%とする報告がある¹⁰⁾。

実際に凍結保存した精子の使用状況については多数の報告がある。Ferrari らはこれらをまとめて解析し、使用率は8%であり、使用した場合の挙児成功率は49%であったとしている¹¹⁾。このように使用率は低い。Ferrari らは保存精子を廃棄する率が16%に留まり、観察期間が長い報告ほど精子使用率が高いことから、実際の使用率を過小評価している可能性を示唆している。Hamano らの検討では種々の悪性腫瘍では精子使用率が3.4~10.3%、挙児成功率が36~50%であったのに対して、精巣癌では精子使用率が6.9~18.1%、挙児成功率が31~82%であり、使用率が高い傾向がある¹²⁾。わが国での多施設共同研究では精巣癌患者の精子使用率は21%、挙児成功率は61%であった¹³⁾。

わが国では2022年4月より採卵、採精、体外受精、顕微授精などの生殖補助医療が保険適応(女性の年齢や回数に制限あり)とされたが、妊孕性温存療法に関しては男女とも保険適応外診療のままである。男性の場合射出精液(精子)の保存に関してはそれほどコストがかからないがTESEを行った場合には高額の治療費がかかることもある。そのため、妊孕性温存療法を施行する患者に助成金が国と自治体から支給される制度が整えられつつある。助成金制度導入に伴い、凍結設備があればどの施設でも妊孕性温存可能という体制は廃止され、温存を行う施設は日本泌尿器科学会ならびに各都道府県が認める「妊孕性温存療法実施医療機関(検体保存機関)」の施設登録を行うよう推奨されている。登録を行っていない施設で妊孕性温存療法を行っても助成金は支給されない。

登録希望施設はまず日本泌尿器科学会倫理委員会生殖部会に「医学的適応による精子および精巣又は精巣上体精子の凍結・保存に関する登録施設」の登録申請書類を提出する。本助成金事業は厚生労働省が推進する「小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」の一環として行われており、希望施設は上記の申請受理後、厚労科研究研究班に研究協力施設の申請を行う必要がある。また助成金支給を希望する患者は日本がん・生殖医療学会が管理する登録システム（Japan Oncofertility Registry system, JOFR）に登録が必要なため、希望施設はこの登録の申請も行わなければならない。

ここまでの申請受理後、研究事業参加予定施設（日本泌尿器科学会医学的適応施設）として再度日本泌尿器科学会倫理委員会生殖部会ならびに都道府県への申請を行い受理されれば、研究事業参加施設として認められ助成金事業も含めた妊孕性温存療法を行う施設として認められる（https://www.urol.or.jp/lib/files/society/cryopreservation/20210707_requirements_2.pdf）。なお、この申請プロセスは日本産科婦人科学会でも行われており、精子保存に関してはその施設の産婦人科が登録施設になっていれば申請を行う必要はない。

保存された精子の使用率は高くはないが、この点に関して Hamano らは生殖医療に関するコストが、精液使用率を低くしている可能性を指摘している¹²⁾。コストに関しては、生殖補助医療に保険が導入されたこともあり状況が変わる可能性もある。ただ、利用率は低いとはいえ、患者にとって妊孕性温存療法は癌治療終了後の希望、癌治療へのモチベーションにもつながっており¹⁴⁾、生殖年齢にある男性に治療を行う際には治療前に精子凍結保存に関する説明を行い、精子凍結保存についての希望を確認すべきである。

なお、妊孕性温存のために保存された精子は保険適応外診療で保存されており、現状ではこれを生殖補助医療に用いた場合、混合医療禁止の原則から生殖補助医療が保険適応外となる。そのため前述の助成金事業はこのような場合の患者への助成金もカバーしており JOFR に登録されている患者は日本産科婦人科学会が認めた「温存後生殖補助医療指定医療機関」で生殖補助医療を行った場合助成金を受け取ることができる。

詳細は以下の URL をご参照いただきたい。

https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=186

■参考文献

- 1) Carmignani L, Gadda F, Gazzano G et al. High incidence of benign testicular neoplasms diagnosed by ultrasound. J Urol. 2003 ; 170 : 1783-6.
- 2) Zuniga A, Lawrentschuk N, Jewett MA. Organ-sparing approaches for testicular masses. Nat Rev Urol. 2010 ; 7 : 454-64.
- 3) Stein R, Quaedackers J, Bhat NR, et al. EAU-ESPU pediatric urology guidelines on testicular tumors in prepubertal boys. J Pediatr Urol. 2021 ; 17 : 529-33.
- 4) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH. Fertility Preservation in Patients with Cancer : ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 ; 36 : 1994-2001.
- 5) 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 : 1146-54.

- 6) Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol.* 2010 ; 58 : 134-40.
- 7) Rives N, Walschaerts M, Setif V, et al. Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment : data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Étude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network. *Fertil Steril.* 2017 ; 107 : 580-8.e1.
- 8) Moody JA, Ahmed K, Yap T, et al. Fertility management in testicular cancer : the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. *BJU Int.* 2019 ; 123 : 160-72.
- 9) Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation : results of the French National CECOS Network. *J Androl.* 2012 ; 33 : 1394-401.
- 10) Berookhim BM, Mulhall J. Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. *Fertil Steril.* 2014 ; 101 : 805-11.
- 11) Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, et al. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients : a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2016 ; 33 : 29-38.
- 12) Hamano I, Hatakeyama S, Ohyama C. Fertility preservation of patients with testicular cancer. *Reprod Med Biol.* 2017 ; 16 : 240-51.
- 13) Yamashita S, Kakimoto K, Uemura M, et al. Fertility and reproductive technology use in testicular cancer survivors in Japan : A multi-institutional, cross-sectional study. *Int J Urol.* 2021 ; 28 : 1047-52.
- 14) Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, et al. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer.* 2005 ; 104 : 521-4.

3 放射線療法

精巣癌に対する放射線療法の適応は、ほかの癌種と同様に、根治目的と姑息・対症目的の2つに大別される。根治目的での適応は、主として Stage I または II A、II B 患者に対する術後照射である。Stage I に対する術後照射については **CQ 4** をご参照いただきたい。Stage II のセミノーマは、精巣摘出標本に純粋なセミノーマが存在し、胸部などほかの転移の可能性のある部位には病変がなく、腹部と骨盤の画像検査で所属リンパ節が陽性であることと定義される。陽性リンパ節とは、断層撮影の短軸で 10 mm 以上あるものを指す。TNM 分類では、Stage II A は最大径が 2 cm 以下、Stage II B は最大径が 5 cm 以下と定義されている。一方で日本泌尿器科学会の精巣腫瘍病期分類では、Stage II A は最大径が 5 cm 未満、Stage II B が最大径 5 cm 以上のものと定義されており、Stage II A セミノーマは、TNM 分類での Stage II A および II B セミノーマ（後腹膜転移巣が最大径 2 cm 以上 5 cm 以下）が含まれていることに注意が必要である。

1 Stage II セミノーマに対する放射線療法

一般的にセミノーマは放射線療法および化学療法のいずれにも高い感受性を示すが、同じ Stage II でもリンパ節病変の大きさにより治療アプローチが異なる。

Glaser らの後ろ向き研究では、化学療法レジメンや化学療法の適用コース数は記載されていないが、精巣摘除術を受けた Stage II A-C のセミノーマ患者 1,772 人を対象に放射線療法と多剤併用化学療法を比較している¹⁾。追跡期間中央値 65 ヶ月後、精巣摘除術後に放射線療法または化学療法を受けた Stage II B のセミノーマ患者では、5 年全生存率 (OS) に有意差は認められなかった (95.2% vs. 92.4%) が、Stage II A のセミノーマ患者では化学療法に比べ放射線療法で 5 年 OS が有意に高かった (99% vs. 93%; ハザード比 0.28; 95%CI 0.09–0.86; $p=0.027$) と報告している¹⁾。Paly らの後ろ向き非ランダム化研究では、放射線療法の線量の記載はないが、術後化学療法または術後放射線療法のいずれかを選択した Stage II A/B のセミノーマ患者 1,885 人を評価した²⁾。多変量 Cox 回帰では、Stage II A 患者 (ハザード比 13.33; $p<0.01$) では 5 年 OS の減少が化学療法の施行と関連していたが、Stage II B 患者 (ハザード比 1.39; $p=0.45$) では認めなかった。5 年 OS は 91.2% (化学療法) および 99% (放射線療法) であった²⁾。

一方、Mortensen らの研究では、一次治療に精巣摘除術を施行した Stage I セミノーマ患者 2,378 人を後ろ向きに解析している。369 人が再発を認めたが、再発時のステージはすべて Stage II もしくは III であった。再発時の治療として、化学療法は放射線療法よりもより進行した病期に用いられているが、手術療法: 3 例、放射線療法: 230 例、化学療法: 136 例が施行された結果、放射線療法群が 12.6% (29/230)、化学療法群が 5.8% (8/136) の再発を認めたと報告している³⁾。また、Chung らは Stage II のセミノーマ患者 95 人を解析した結果、Stage II C 患者群において放射線療法を受けた患者群は化学療法を受けた患者群よりも明ら

かに再発率が高く、リンパ節病変の大きさは再発を予測する唯一の予測因子であったと報告している⁴⁾。

これらの結果からは、リンパ節病変の大きい患者や遠隔転移を有する患者については放射線療法後の再発率が高いことや化学療法を受けた患者群が放射線療法を受けた患者群より明らかに良好な制癌効果が得られたことから放射線療法ではなく、化学療法の実施が望ましいと考えられる。このアプローチは、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)、European Society for Medical Oncology (ESMO)、および Canadian Germ Cell Cancer Consensus Conference によるコンセンサスガイドラインにおいて一致している⁵⁻⁷⁾。

Stage II の患者に対する精巣摘除術後の標準的な放射線療法の照射野および照射線量については、Classen らが報告した前向き研究の結果がある⁸⁾。この解析では、Stage II A セミノーマ 66 例と II B セミノーマ 21 例を対象に、従来よりも低線量の放射線療法による前向き研究を実施し、その効果を検討している。照射野は、傍大動脈リンパ節および同側腸骨リンパ節を含めた、いわゆる modified dog-leg field に絞り、Stage II A セミノーマでは 30 Gy を、II B セミノーマには 36 Gy を照射した結果、6 年非再発生存率はそれぞれ 95.3% と 88.9% であった。この結果から Stage II A セミノーマ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、照射量は、リンパ節転移の径が 2 cm 以下 (Stage II A) ならば 30 Gy、2 cm 超～5 cm (Stage II B) ならば 36 Gy が NCCN および European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) では推奨されている^{7,9)}。一方、陰囊、鼠径部および骨盤下部リンパ節、縦隔へのルチーンな照射は推奨されていない^{7,10)}。

2 残存腫瘍に対する放射線療法

Stage II のセミノーマ患者で巨大な腫瘍がある症例において 80% は化学療法後に画像診断で残存腫瘍が検出される¹¹⁾。しかし、これらの腫瘍の多くは viable な腫瘍組織は含まず、約半数はサーベイランス中に消失する¹²⁾。そのため、初期治療の妥当性を正確に評価することが重要になってくる。以前は、CT で残存腫瘍が 3 cm 以上の症例では viable な腫瘍の残存または局所病変進行の発生率が高いことが報告されているが¹³⁾、最近では FDG-PET による画像診断が viable な残存腫瘍組織の存在の有無を区別する際に良い指標となることが報告されている¹⁴⁾。

局所領域照射に対する放射線療法に関する報告は乏しい。化学療法後に腫瘍が残存したセミノーマの男性 174 人を対象とした非 RCT では、半数が化学療法後に選択的に放射線療法を受けていたが¹⁵⁾、放射線療法は、無増悪生存率 (PFS) の改善と関連していなかったと報告されている。そのため放射線療法の意義については今後の研究結果を待って判断する必要がある。

3 骨転移等に対する緩和照射

癌種を問わず疼痛を伴う骨転移に対し緩和照射が適応となる¹⁶⁾。線量分割は 8 Gy 単回照

射、もしくは4 Gy×5回、3 Gy×10回などの分割照射が一般的だが、疼痛緩和への奏効率は同等（単回照射61% vs. 分割照射62%）とされる¹⁷⁾。また近年は骨転移への体幹部定位放射線療法（stereotactic body radiotherapy, SBRT）が行われることも増えてきた。通常照射とSBRTを比較した6報のRCTのうち、疼痛緩和への奏効率が改善したとの報告は1報にとどまっているため¹⁶⁾、その適応や線量分割には慎重になるべきである。

脊椎転移によって脊髄圧迫（metastatic spinal cord compression, MSCC）が起こると、脊髄の障害レベルに応じて、麻痺、四肢麻痺、感覚神経障害、膀胱直腸障害を引き起こす可能性がある。そのため発症前に予防的に、もしくは発症後速やかに治療を行うべきである¹⁸⁾。MSCCに対する治療として、脊椎後方除圧固定術の方が放射線療法単独よりも歩行可能率や歩行可能期間が良好との報告があるため、期待余命の長い症例に対しては外科的介入が勧められる¹⁹⁾。外科的介入を行わない場合、8 Gy 単回照射、もしくは4 Gy×5回、3 Gy×10回などの分割照射が行われてきたが、複数の臨床試験により単回照射の非劣性が示されている²⁰⁾。

骨転移による骨折や切迫骨折は、椎体や大腿骨などの荷重骨への溶骨性骨転移によって起こることが多い。放射線療法により溶骨性病変の再石灰化が起こり、骨折予防につながると考えられているが、そのエビデンスは乏しい。PSが保たれ、期待余命も長いと考えられる症例に対しては、固定術や椎体形成術などの外科的治療と術後放射線療法が勧められる¹⁶⁾。

なお、セミノーマなどの精巣癌の骨転移は非常にまれであり、そのためまとまった報告は乏しく、そのほとんどが症例報告である²¹⁾。

4 脳転移に対する放射線療法

セミノーマなどの精巣癌の脳転移は非常にまれであり、そのためまとまった報告は少なく、精巣以外を原発とする胚細胞腫瘍も含めた報告が多い²²⁻²⁴⁾。また精巣癌の脳転移に対して特徴的な放射線療法の方法は存在しないため、精巣癌に限らず一般的な脳転移への放射線療法について記載する。

有症状の脳転移に対して局所治療として摘除術や放射線療法が行われるが、無症状で偶発的に見つかった場合も治療適応となる²⁵⁾。放射線療法には全脳照射と定位照射とが存在する。腫瘍径30 mm以下かつ4個までの脳転移であれば定位照射、それより多い場合は全脳照射を行うことが一般的である²⁶⁾。しかし本邦で行われた前向き観察研究では、脳転移の個数が4個までの患者群と5～10個の患者群の生存率に差がなかったと報告された²⁷⁾。そのため脳転移が5個以上であっても定位照射も選択可能と考えられるが、全脳照射と比較して頭蓋内再発率が高いため定期的に画像検査を行う必要がある。

5 急性期有害事象

精巣癌に対する放射線療法は、根治照射においては腹部（dog-leg照射野もしくは傍大動脈領域）への照射がほとんどである。その照射における急性期有害事象は、照射線量がほかの癌と比較してかなり低いいため非常に軽度である^{28,29)}。患者の約半数に悪心が認められたが

ほとんどがGrade 1であった。そのほかに白血球減少，下痢などが認められたが，Grade 4の有害事象は認められなかった。

■参考文献

- 1) Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, et al. Stage II Testicular Seminoma : Patterns of Care and Survival by Treatment Strategy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2016 ; 28 : 513-21.
- 2) Paly JJ, Lin CC, Gray PJ, Hallemeier CL, et al. Management and outcomes of clinical stage II A/B seminoma : Results from the National Cancer Data Base 1998-2012. Pract Radiat Oncol. 2016 ; 6 : e249-58.
- 3) Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol. 2014 ; 66 : 1172-8.
- 4) Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage II testicular seminoma : patterns of recurrence and outcome of treatment. Eur Urol. 2004 ; 45 : 754-9 ; discussion 759-60.
- 5) Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular seminoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 ; 21 Suppl 5 : v140-6.
- 6) Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M, et al. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. Can Urol Assoc J. 2010 ; 4 : e19-38.
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer Version 2.2022[cited 2022 October 24]. Available from : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
- 8) 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.
- 9) Schmoll HJ, Souchon R, Krega S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer : a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol. 2004 ; 15 : 1377-99.
- 10) Wilder RB, Buyyounouski MK, Efsthathiou JA, et al. Radiotherapy treatment planning for testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 83 : e445-52.
- 11) Abratt RP, McAdam GL, Pontin AR, et al. Primary chemotherapy for stage 2 testis cancer. S Afr J Surg. 1997 ; 35 : 203-5 ; discussion 205-6.
- 12) Flechon A, Bompas E, Biron P, et al. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. J Urol. 2002 ; 168 : 1975-9.
- 13) Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma : results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol. 1996 ; 14 : 454-60.
- 14) De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. J Clin Oncol. 2001 ; 19 : 3740-4.
- 15) Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, et al. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma—a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party. Eur J Cancer. 1997 ; 33 : 829-35.
- 16) van der Velden J, Willmann J, Spalek M, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. Radiother Oncol. 2022 ; 173 : 197-206.
- 17) Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. Radiother Oncol. 2018 ; 126 : 547-57.
- 18) Oldenburger E, Brown S, Willmann J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. Radiother Oncol. 2022 ; 173 : 240-53.
- 19) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. Lancet. 2005 ; 366 : 643-8.
- 20) Donovan EK, Sienna J, Mitera G, et al. Single versus multifraction radiotherapy for spinal cord com-

- pression : A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2019 ; 134 : 55-66.
- 21) Wudhikarn K, Colling CW, Robinson RA, et al. Solitary bony metastasis in seminoma. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31 : e259-61.
 - 22) Takami H, Graffeo CS, Perry A, et al. Histopathology and prognosis of germ cell tumors metastatic to brain : cohort study. *J Neurooncol.* 2021 ; 154 : 121-30.
 - 23) Khalifa J, Flechon A, Chevreau C. Brain metastases from germ cell tumor : time to reconsider radiotherapy? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 ; 150 : 102946.
 - 24) Rades D, Dziggel L, Veninga T, et al. Overall Survival After Whole-Brain Radiation Therapy for Intracerebral Metastases from Testicular Cancer. *Anticancer Res.* 2016 ; 36 : 4817-9.
 - 25) Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for Brain Metastases : ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 ; 40 : 492-516.
 - 26) 2019 年度版 脳腫瘍診療ガイドライン [cited 2022 October 11]. Available from : <https://www.jsn-o.com/guideline3/index1.html>
 - 27) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901) : a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 : 387-95.
 - 28) Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma : results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). *Br J Cancer.* 2004 ; 90 : 2305-11.
 - 29) 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.

CQ 4

Stage I セミノーマの術後補助放射線療法は、経過観察、術後補助化学療法と比較して再発予防に推奨されるか？

推奨の強さ

弱い

Stage I セミノーマに対する術後補助放射線療法を行わないことを推奨する。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0名 (0%)	0名 (0%)	11名 (85%)	2名 (15%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) **B (中)**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

前版の『精巣腫瘍診療ガイドライン 2015 年版』では、Stage I セミノーマに対する術後補助放射線療法は、経過観察、カルボプラチンによる術後補助化学療法と並んで推奨グレード B で推奨されているが、これらの生存率に大きな差はないとされ、放射線療法に伴う晩発性障害の懸念から、実臨床で選択されることが少なくなっているように見受けられる。一方で、術後補助化学療法の長期成績も明らかではないとされている。したがって、術後補助放射線療法の意義を再検証することは重要な臨床課題であると考えられる。

● CQ の構成要素

- P (Patients)：性別 男性，年齢 指定なし，疾患 Stage I セミノーマ，地理的要件 特になし，日本人のみを対象
- I (Interventions)：術後補助放射線療法
- C (Comparisons, Controls)：経過観察（サーベイランス），術後補助化学療法

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存期間の延長	益	9 点
O2	非再発率の改善	益	8 点
O3	急性期有害事象	害	6 点
O4	晩期有害事象	害	8 点

1 エビデンス評価

■ 検索結果の概要 ■

“seminoma”, “neoplasm staging”, “radiotherapy, adjuvant” のキーワードで網羅的文献検索を行ったところ, Cochrane Library から 4 論文, 医中誌から 9 論文, PubMed から 100 論文が抽出された。一次スクリーニングにて 49 論文を除外し, 残りの 64 論文にハンドサーチした 21 論文を加えて二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは, 本 CQ の益のアウトカムである“全生存期間の延長”と“非再発率の改善”, 害のアウトカムである“急性期有害事象”と“晩期有害事象”が十分に議論されているかを主たる基準として検討し, 最終的に 15 論文が残り, 定性的システマティックレビューを実施した。

■ アウトカム 1 の解説 ■

- SEER データベースの血性 AFP 値が正常値の Stage I 症例 1,152 人を対象とした観察研究において, 両側精巣摘除術後に LDH および β -hCG 値の持続的上昇を認めた患者群 Stage I S と, 認めなかった患者群 Stage I A/I B に分類して, RT (radiation therapy) 施行群と非 RT 施行群が比較された。その結果, Stage I S 患者の 5 年と 10 年の OS 割合は, RT 施行群でそれぞれ 99% と 98%, 非 RT 施行群で 98% と 91% であり, RT 施行群で有意に良好であった ($p=0.001$)。しかし後ろ向き研究であるため選択バイアスの影響を受ける。また, 両側精巣摘除術後に LDH および β -hCG 値の持続的上昇を認めた一部の患者集団を対象としており, 放射線療法の処方線量や照射野などの詳細も不明である。さらに非 RT 施行群に対してどのような治療が行われたかは不明である¹⁾。
- 米国国立癌研究所のデータベースをもとに 6,764 人を対象とした観察期間中央値 7.6 年の観察研究によると, RT 群 5,265 人と経過観察 (S) 群 1,499 人を比較した結果, 5 年, 10 年, 20 年の OS 割合は, RT 群 vs. S 群でそれぞれ 97.9% vs. 95.0%, 94.8% vs. 92.2%, 83.5% vs. 84.1% であり, RT 群で有意に良好であった ($p=0.0047$)。多変量解析では RT は OS の改善と関連していた (ハザード比 0.80; [95%CI 0.65-1.00; $p=0.051$])。しかし, 後ろ向き研究であり選択バイアスの影響を受け, また放射線療法の処方線量や照射野などの記載はなかった²⁾。
- 北欧の合計 1,192 人の Stage I 患者を対象とする前向きコホート研究では, S 群, RT 群, 化学療法 (CT) 群の 3 群が比較された。5 年 OS 割合は, S 群 98.4%, RT 群 98.7%, CT 群 99.2% と 3 群間で大きな差を認めなかった。本研究は前向き観察研究ではあるが, 治療群間のランダム化が行われておらず, 患者選択に影響を与えた可能性がある³⁾。
- 北米の 2 つのグループの施設からの 545 人の Stage I セミノーマ患者を対象とした観察研究では, S 群 313 人と RT 群 159 人, CT 群 73 人が比較された。放射線療法の処方線量は 25 Gy 15 分割, 照射野は傍大動脈領域のみであった。5 年 OS 割合は, S 群 99%, RT 群 99.3%, CT 群 100% であり 3 群に差を認めず, セミノーマによる死亡を認めなかった。本研究も後ろ向き研究であり選択バイアスの影響を否定できない⁴⁾。

- ドイツの48の施設で行われた介入試験では、675人のStage I セミノーマ患者を対象として傍大動脈領域に26 Gyの照射が行われた。本研究では5年OS割合99.1%、8年では98.6%と良好な成績が報告されている。介入試験ではあるが単群の試験であり、選択バイアスの存在を否定できない⁵⁾。

以上、術後補助放射線療法は術後補助化学療法と経過観察と比較して全生存期間の延長効果は明らかではない。抽出された論文はすべて観察研究またはコホート研究であるが、多数例の長期リアルワールド報告が複数あり、それらを含めた結果に一貫性を認めるため、アウトカム1のエビデンスの強さはB（中）とした。

【アウトカム2の解説】

- Stage I セミノーマ患者への術後RTにおいて20 Gy/10分割を30 Gy/15分割と比較したRCTでは、全体で625人が登録され、観察期間中央値61ヶ月での成績が報告されている。5年無再発生存割合はそれぞれ96.4%と97.0%であり、有意差を認めなかった。放射線療法の内容から完全な盲検化は不可能であったと推察するが、結果に大きな影響を与えることはなかったと考える⁶⁾。
- 術後RT（照射野は傍大動脈領域またはdog-leg [DL]、処方線量は20～30 Gy）と術後CTを比較するRCTが行われた。RT群に904人、CT群には573人が登録された。観察期間中央値6.5年での報告では、5年RFS割合はRT群96.0%、CT群94.7%と同等の成績であった（ $p=0.37$ ）。RCTでありintention-to-treat（ITT）解析も行われているため、エビデンスレベルは高い⁷⁾。
- 先述の北欧の合計1,192人のStage I 患者を対象とする前向きコホート研究での5年RFS割合は、S群85.7%、RT群99.2%、CT群96.1%であり、S群で有意に低かった。本研究は前向き観察研究ではあるが、治療群間のランダム化が行われておらず、患者選択に影響を与えた可能性がある³⁾。
- 先述の北米の2つのグループからの545人のStage I セミノーマ患者を対象とした観察研究での5年RFS割合は、S群80.7%、RT群98%、CT群98%であり、S群で有意に低かった（ $p<0.001$ ）。本研究も後ろ向き研究であり選択バイアスの影響を否定できない⁴⁾。
- 先述のドイツの48の施設で行われた介入試験では、675人のStage I セミノーマ患者を対象として傍大動脈領域に26 Gyの照射が行われた。本研究では5年RFS割合は95.8%、8年では94.9%だったと報告されている。介入試験ではあるが単群の試験であり、選択バイアスの存在を否定できない⁵⁾。

以上、再発率においては、経過観察より良好な報告が大部分であった。一方、術後補助化学療法群との比較では1報のRCTを含めて有意差を認めていない。5年の無再発率は概ね95%以上であり良好な再発予防効果が確認できた。1つのRCTと大規模な前向きコホート研究を含むことから、アウトカム2のエビデンスの強さはB（中）とした。

■ アウトカム 3 の解説 ■

- 先述の 20 Gy/10 分割と 30 Gy/15 分割の術後照射を比較した RCT では、Grade 3 以上の嘔気を 30 Gy 群の 19.7% および 20 Gy 群の 18.4% に認めた。Grade 2 以上の白血球減少をそれぞれ 6.8%, 1.8% に認め、30 Gy 群で有意に高かった。放射線療法開始後 4 週時点での中等度から重度の無気力（20% vs. 5%）と労務不能（46% vs. 28%）の割合もいずれも 30 Gy 群で有意に高かった⁶⁾。
- 先述のドイツの 48 の施設で行われた介入試験では、傍大動脈領域に 26 Gy の照射が行われた。有害事象は悪心 Grade 1 が主であり、全患者の 46.1% に認められた。Grade 2 と 3 の嘔気はそれぞれ 6.7% と 4.0% に認められた。皮膚毒性、下痢は軽度であり、Grade 4 の副作用は認められなかった⁵⁾。

以上、急性期有害事象については、線量増加に伴い増加する傾向が認められたが、大部分が Grade 1 であった。非照射群との比較論文はなかった。報告はわずか 2 報であり、エビデンスの強さは C（弱）とした。

■ アウトカム 4 の解説 ■

- 先述の術後 RT と術後 CT を比較する RCT では、二次発癌は RT 群で 2.8%（25 人）、CT 群で 1.2%（7 人）に認められた。特に対側精巣の二次発癌の発症は、RT 群で 15 人、CT 群では 2 人に認められ、CT 群で有意に少なかった（ $p=0.03$ ）⁷⁾。
- 先述の 20 Gy/10 分割と 30 Gy/15 分割の術後照射を比較した RCT では、対側精巣癌は 30 Gy 群 3 人、20 Gy 群 6 人に認められた。また 30 Gy 群の 6 人に非精巣由来の癌（皮膚癌 2 人、前立腺癌 2 人、膀胱癌 1 人、非ホジキンリンパ腫 1 人）が認められた⁶⁾。
- 先述のドイツの 48 の施設で行われた介入試験では、675 人の Stage I セミノーマ患者を対象として傍大動脈領域に 26 Gy の照射が行われた。Grade 3 以上の晩期有害事象を認めていない。二次発癌については、17 例（2.5%）に認められ、対側の精巣癌が 7 例、対側の carcinoma in situ が 1 例であった。4 人の患者がコントロール不能な二次悪性腫瘍のために死亡した⁵⁾。

以下の報告はすべて観察研究であり、選択バイアスのリスクが高い。

- Stage I（199 人）、Stage II（52 人）のセミノーマ患者を対象とした観察研究の報告では、腹部骨盤内に処方線量中央値 26 Gy の RT を行った結果、消化性潰瘍疾患（PUD）は 10 年 4%、20 年 7%、30 年で 9% に発症した。また 9 人の患者に消化管悪性腫瘍が発症し、その発症率は 10 年 0.5%、20 年 3%、30 年で 16% であった⁸⁾。
- Stage I のセミノーマ患者 2,629 人を対象とした観察期間中央値 21.8 年の観察研究では、403 人に二次発癌を認め、その標準化罹患比（SIR）は 1.61 と高値であった。二次発癌の発症は腹部、骨盤内の臓器がほかの臓器と比較して高頻度であった。処方線量が現在の標準よりも高い症例も含まれているため、バイアスも大きいと考える⁹⁾。

II. 治療

- 術後RTを受けたStage I セミノーマ患者 7,179 人を対象とした観察研究の報告では、感染症による死亡、自殺による死亡および全死亡の標準化死亡比（SMR）はそれぞれ 1.78, 1.39, 1.17 であり一般の人口に比べ高いが、RT を受けなかった Stage I セミノーマ患者に比べいずれも低い傾向にあることが報告された。二次発癌による死亡に限ると、RT を受けた患者は RT を受けなかった患者に比べ多い傾向にあった（2.64% vs. 1.77%）¹⁰⁾。
- Stage I のセミノーマを対象とした米国のデータベース解析では、術後 RT を受けた患者 4,757 人が解析され、一般集団と比較し二次発癌のリスクは 19% 上昇していた。特に甲状腺癌、膵臓癌、尿路上皮癌、血液腫瘍、非ホジキンリンパ腫の発症リスクが有意に増加していた¹¹⁾。
- 精巣癌患者 2,707 人を後ろ向きに解析した研究では、二次発癌および心血管イベントの発症リスクが推定された。RT による二次発癌の SIR は 1.7、心血管イベントの SIR は 1.1 であった。手術のみの場合と比較すると、横隔膜より足側への RT を受けた患者は二次発癌が 2.6 倍に増加したが、心血管イベントの増加を認めなかった。解析対象の約半数が非セミノーマ患者であるが、二次発癌および心血管イベントという有害事象については非セミノーマ患者が含まれていても大きなバイアスではないと判断した¹²⁾。
- 精巣癌患者 1,909 人を対象とする観察研究において、二次発癌の SIR は 1.6 であったと報告されている。特に胃癌、対側精巣癌、白血病の増加が認められた。傍大動脈領域への放射線療法を受け、精巣癌から 5 年以上生存している患者は、胃癌を発症するリスクが特に高かった（RR 6.9 ; 95%CI 3.3-12.7）。古い年代に治療を受けた患者を多く含んでおり、バイアスリスクは高い¹³⁾。
- セミノーマに対して放射線療法のみを施行した 10,534 人を含む精巣癌患者の 1 年以上生存者 40,576 人を対象とする観察研究において、35 歳で精巣癌と診断された 10 年生存者では、二次固形腫瘍を発症するリスクが 1.9 倍に増加すると推定された（RR 1.9 ; 95%CI 1.8-2.1）。発癌リスクは治療後少なくとも 35 年間は統計的に有意に高いままであった（RR 1.7 ; 95%CI 1.5-2.0 ; $p < 0.001$ ）¹⁴⁾。
- 3,300 人以上の 20 年生存者を含む精巣癌の 1 年以上生存患者 28,843 人を解析した報告によると、1,406 人に二次発癌が認められた（observed-to-expected ratio [O/E] 1.43 ; 95%CI 1.36-1.51）。非セミノーマ患者も解析対象に含まれているが、セミノーマ患者と比較し同等のリスクであった。固形腫瘍のリスクは時間が経過するにつれて増加し、20 年生存者では O/E 1.54 であった¹⁵⁾。

以上、晩期期有害事象のうち二次発癌については、一般の人口に比べその発症が増加していることが認められた。また RT を受けなかった精巣癌患者と比較しても増加傾向であった。過去の報告ほど処方線量や照射野は大きく、また二次発癌の頻度が高いことから、処方線量が多く照射野が広いほど二次発癌のリスクが高まると考えられる。心血管イベントの増加は認めなかった。後ろ向き研究報告がほとんどであるが、多数例の長期観察報告が複数あり、それらを含めた結果には強い一貫性を認めるため、エビデンスの強さは B（中）とした。

【エビデンスの確実性（強さ）の総合評価】

重大アウトカムである「O1：全生存期間の延長（益）」「O2：非再発率の改善（益）」「O3：急性期有害事象（害）」「O4：晩期有害事象（害）」のエビデンスの確実性（強さ）はそれぞれ O1：B（中），O2：B（中），O3：C（弱），O4：B（中）であったため，全体的なエビデンスの確実性（強さ）は B（中）に決定した。

2 益と害のバランス評価

Stage I セミノーマに対する術後補助放射線療法と，経過観察，術後補助化学療法との比較は生存期間の延長の観点からは効果は明らかではなかった。一方で，非再発率の改善の観点からは，経過観察よりも良好であり，術後補助化学療法とは有意差を認めなかった。このことから，再発リスクの高い症例については術後補助放射線療法を行うことも検討すべきかもしれないが，有害事象の観点からは急性期有害事象の発症増加の明確なエビデンスが示されなかった。一方で，晩期有害事象である二次発癌は放射線療法を受けた精巣癌患者で増加傾向にあることが示された。

「患者にとって好ましい効果」である全生存期間の延長効果が認められない結果であるにもかかわらず，「患者にとって好ましくない効果」である二次発癌の増加が示されていることや精巣癌の発症年齢のピークは 20 歳台から 30 歳台と若年者に多いという腫瘍学的特性を総合的に勘案して Stage I セミノーマに対する術後補助放射線療法を行わないことを推奨するに至った。

3 患者・市民の価値観・希望

放射線療法は癌治療においては効果的な治療手段として受け入れられている。一般的には低侵襲な治療として認識されているが，患者にとって被曝に伴う相応の合併症リスク，医療費，治療期間が生じるものになる。

術後補助放射線療法は，術後補助化学療法や経過観察と比較して良好な再発予防効果を示したが，全生存期間の延長効果は認めず，晩期合併症の頻度が増加した。したがって，絶対的に必要な治療とは判断されない。治療に伴う合併症を回避できる点で術後補助放射線療法を行わないことは，患者にとって正味の益に見合ったものとして受け入れられると思われる。ただし，その受け止め方は普遍的とはいえない。

4 資源利用

術後補助放射線療法は，保険診療による介入にあたるので患者にとっては自己負担の少ない治療手段になるが，Stage I セミノーマに対しては必ずしも絶対的に必要とはいえないものになる。患者の医療費負担，心理的・身体的負担の軽減につながることから放射線療法の回避は有効な手段になりうると考えられる。また限られた医療資源を本当に必要とされて

いる部分に有効活用することで最終的には患者全体の利益につながる。

5 その他

セミノーマは治療反応性の高い腫瘍である。そのため、再発した症例でも適切な治療を行った場合、精巣癌関連死亡率は1%程度と報告されており¹⁶⁾、「O1：全生存期間の延長」について延長効果を認めなかったことはこの点が反映されている可能性はある。

6 今後の研究

今回設定された4つのアウトカムについてシステマティックレビューを行ったが、検証を行った多くの報告は観察、コホート研究であり、選択バイアス、実行バイアスは高いと判断された。しかしアウトカムの非一貫性は認めず今回の推奨に至ったが、より質の高いエビデンスの創出にはRCTが必要である。

■参考文献

- 1) Ahmed KA, Wilder RB. Outcomes and treatment patterns as a function of time in stage I S testicular seminoma : a population-based analysis. *Cancer Epidemiol.* 2014 ; 38 : 124-8.
- 2) Jones G, Arthurs B, Fairbanks RK, et al. Overall survival analysis of adjuvant radiation versus observation in stage I testicular seminoma : a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *Am J Clin Oncol.* 2013 ; 36 : 500-4.
- 3) Tandstad T, Smaaland R, Laurell A, et al. Management of seminomatous testicular cancer : a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 719-25.
- 4) Kollmannsberger C, Tyldesley S, Daneshmand S, et al. Evolution in management of testicular seminoma : population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol.* 2011 ; 22 : 808-14.
- 5) Classen J, Schmidberger H, Souchon R, et al. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma : results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). *Br J Cancer.* 2004 ; 90 : 2305-11.
- 6) Jones WG, Fossa SD, Horwich A, 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.
- 7) Oliver RT, Mead GM, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma : mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 957-62.
- 8) Hallemeier CL, Davis BJ, Choo R, et al. Late gastrointestinal morbidity in patients with stage I - II testicular seminoma treated with radiotherapy. *Urol Oncol.* 2014 ; 32 : 496-500.
- 9) Horwich A, Fossa SD, Aresu M, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer.* 2014 ; 110 : 256-63.
- 10) Beard CJ, Travis LB, Chen MH, et al. Outcomes in stage I testicular seminoma : a population-based study of 9193 patients. *Cancer.* 2013 ; 119 : 2771-7.
- 11) Lewinshtein D, Gulati R, Porter CR, et al. Incidence of second malignancies after external beam radio-

therapy for clinical stage I testicular seminoma. *BJU Int.* 2012 ; 109 : 706-12.

- 12) van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25 : 4370-8.
- 13) van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van Kerkhoff EH, et al. Second cancer risk following testicular cancer : a follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol.* 1993 ; 11 : 415-24.
- 14) Travis LB, Fossa SD, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients : focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005 ; 97 : 1354-65.
- 15) Travis LB, Curtis RE, Van Leeuwen FE, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997 ; 89 : 1429-39.
- 16) Cummins S, Yau T, Horwich A, et al. Surveillance in stage I seminoma patients : a long-term assessment. *Eur Urol.* 2010 ; 57 : 673-8.

4 導入化学療法

米国の Einhorn らが精巣癌に対するプラチナ製剤の治療効果に着目し、1977年にプラチナ製剤を含む多剤併用療法である PVB 療法の有効性を報告して以来¹⁾、その治療成績は革命的な向上を果たした。現在では、PVB 療法よりも副作用が少なく、有効性が高いことが証明されている BEP 療法(表Ⅱ-1)が、進行性精巣癌初回化学療法における標準治療と考えられている²⁾。精巣癌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瘍の治療前予後因子に基づいた分類法³⁾で国際的に最も広く用いられている。IGCCCで予後良好群に分類された症例に対する初回化学療法としては、BEP 療法を3コース行うことが推奨される^{4,5)}。一方、予後中間群、不良群に対する初回化学療法としては、BEP 療法4コースが標準治療として推奨される²⁾。予後良好～中間群に対するBEP療法の治療成績は良好であるが、予後不良群においては改善の余地があり、より強力な抗腫瘍効果を期待して新規薬剤の追加(イホスファミドやパクリタキセル等)や大量化学療法が試みられてきた^{6,7)}(CQ 5を参照)。

BEP 療法は3週サイクルで可能な限り既定の投与量を維持して行う必要がある^{8,9)}。しかし、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^{2,4,6)}。一般に比較的高齢者(40～50歳以上)、腎機能不良例、ヘビースモーカーなどでは、重篤なブレオマイシン肺障害の発症リスクが高くなるとされている¹⁰⁾。ブレオマイシン肺障害のリスクの高い症例や将来肺転移巣摘除の可能性がある症例にはBEP療法の代替として、予後良好群ではEP療法4コースが、予後中間および不良群にはVIP療法4コースが適応しうる^{6,11-13)}(CQ 6を参照)。また、前治療で骨髄抑制による重篤な合併症を認めた場合は、次コースでのエトポシドの減量が考慮される^{2,4,6)}、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。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以上やクレアチニクレアランス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^{4,6)}があるが、統一されたエビデンスはない。精巣癌に特化したエビデンスは存在しないが、癌薬物療法の一般論としてクレアチニクレアランス60 mL/min未満の症例においては、シスプラチン、エトポシド、イホスファミドはいずれも減量が必要とされており¹⁴⁾、さらに前述のブレオマイシン肺障害回避の観点からBEP療法からEP/VIP療法への変更を検討すべきである。投与量および投与間隔を可及的に維持しながらBEP療法を行うためには、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。

表Ⅱ-1 BEP 療法

シスプラチン	20 mg/m ²	点滴静注 (第 1-5 日)
エトポシド	100 mg/m ²	点滴静注 (第 1-5 日)
ブレオマイシン	30 mg/body	点滴静注 (第 2, 9, 16 日*)
以上を 3 週毎		

*ブレオマイシンの投与日を第 1, 8, 15 日とする場合もある。

■ 参考文献

- 1) Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1977 ; 87 : 293-8.
- 2) 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.
- 3) IGCCCG : International Germ Cell Consensus Classification : a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin. Oncol.* 1997 ; 15 : 594-603.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Kroke 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.
- 9) Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours : a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet.* 2001 ; 357 : 739-45.
- 10) O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2003 ; 14 : 91-6.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Kesler KA, Einhorn LH. Multimodality treatment of germ cell tumors of the mediastinum. *Thorac Surg Clin.* 2009 ; 19 : 63-9.
- 14) Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination : dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev.* 1995 ; 21 : 33-64.

CQ 5

予後中間～不良群の転移性精巣癌患者に対し効果増強を目的とした導入化学療法として、イホスファミドやパクリタキセルを使用したレジメンや大量化学療法はBEP療法よりも推奨されるか？

推奨の強さ

弱い

予後中間～不良群の転移性精巣癌患者に対し効果増強を目的とした導入化学療法として、イホスファミドやパクリタキセルを使用したレジメンや大量化学療法を行わないことを弱く推奨する。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0名 (0%)	0名 (0%)	11名 (79%)	3名 (21%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) C (弱)

● CQ を重要な臨床課題とした背景

転移性精巣癌の初回化学療法の標準治療はBEP療法である。IGCCCによる予後良好～中間群に対するBEP療法の治療成績は良好であるが、予後不良群においては改善の余地がある。より強力な抗腫瘍効果を期待して新規薬剤の追加(イホスファミドやパクリタキセル等)や大量化学療法が試みられてきた。本CQでは予後中間～不良群に対してこれらの新規治療法が従来のBEP療法を凌駕するか否かについて検討する。

● CQ の構成要素

- P (Patients) : 予後中間～不良群の転移性精巣癌患者
- I (Interventions) : イホスファミドやパクリタキセルを使用したレジメンや大量化学療法
- C (Comparisons, Controls) : BEP療法

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存期間の延長	益	9 点
O2	無増悪生存期間の延長	益	7 点
O3	抗腫瘍効果	益	7 点
O4	有害事象の頻度と強度	害	7 点
O5	晩発性障害の頻度と強度	害	6 点
O6	費用	害	5 点

1 エビデンス評価

■ 検索結果の概要 ■

本 CQ に対して以下の検索式にて 2010 年から 2020 年の間で文献検索を行った。

1. metastatic or advanced/&/testicular/&/chemotherapy
2. metastatic or advanced/&/germ cell/&/mediastinal or retroperitoneal/&/chemotherapy

確認用のキー論文は 4 本の論文で行った。その結果 Cochrane Library からは 14 論文、医中誌からは 49 論文、PubMed からは 85 論文が抽出された。一次スクリーニングの結果、Cochrane Library からは 2 論文、医中誌からは 1 論文、PubMed からは 27 論文が選出された。さらに二次スクリーニングの結果 PubMed から 11 論文が選出され、ハンドサーチにて選出した 16 論文を加えた 27 論文を用いて定性的なシステマティックレビューを行った。当初 **CQ 5**（効果増強）と **CQ 6**（副作用軽減）は同一の CQ であったが、目的が異なることより 2 つの CQ に分割することにした。**CQ 5**（効果増強）で用いた論文は上記 27 論文のうちの 12 論文であった。

■ アウトカム 1 の解説 ■

導入化学療法に関して、全生存率（OS）の比較結果が記載されているのは 11 論文であった。9 本が RCT、1 本が単群試験、1 本が後ろ向き検討（傾向スコアマッチングあり）であった。そのうち、BEP と大量化学療法、または BEP 1 コース後マーカー低下不良群に対する dose dense 化学療法を比較した論文が 4 本¹⁻⁴⁾、BEP と VIP を比較した論文が 2 本^{5,6)}、BEP と T-BEP を比較した論文が 2 本^{7,8)}、BEP と CBOP/BEP を比較した論文が 2 本^{9,10)}であった。導入化学療法としての大量化学療法に関しては、1999 年に報告された後ろ向き研究では大量化学療法群：HD-VIP で全生存期間が有意に延長したとの結果であったが³⁾、その後の 3 報の前向き研究では、大量化学療法（CBDCA/VP-16/CPA）、HD-VIP、および BEP 1 コース後マーカー低下不良群に dose dense T-BEP-oxaliplatin 2 コース + BLM/IFM/CDDP 2 コースと治療内容の相違はあるが、いずれの研究においても全生存期間の延長を認めなかった^{1,2,4)}。

導入化学療法としての VIP 療法に関しては、2 つの RCT（うち 1 つは 7 年以上の長期フォロー）において全生存期間の延長を認めなかった^{5,6,11)}。

導入化学療法としての T-BEP 療法は 1 つの RCT, 1 つの single arm phase 2 において、全生存期間の延長を認めなかった^{7,8)}。

導入化学療法としての CBOP/BEP 療法は、1 つの RCT, および同試験の長期経過観察において、全生存期間の延長を認めなかった^{9,10)}。

【要約】 大量化学療法, VIP 療法, T-BEP 療法, CBOP/BEP 療法すべての論文において BEP 療法に対して全生存期間の延長を示したものはなかったことよりアウトカム 1 (全生存期間の延長, 益・重要度: 9 点) のまとめは「効果なし」と判定した。採用したほとんどの研究は RCT であったが、治療の性質上盲検化されているものはなかった。日本人を対象とした研究もなかったが、複数の RCT の結論が同様であったためアウトカム 1 の確実性は B (中程度の確信) とした。

■ アウトカム 2 の解説 ■

導入化学療法に関して、無増悪生存率 (PFS) の比較結果が記載されているのは 11 論文であった。9 本が RCT, 1 本が単群試験, 1 本が後ろ向き検討 (傾向スコアマッチングあり) であった。そのうち、BEP と大量化学療法, または BEP 1 コース後マーカー低下不良群に対する dose dense 化学療法を比較した論文が 4 本¹⁻⁴⁾, BEP と VIP を比較した論文が 3 本^{5,6,11)}, BEP と T-BEP を比較した論文が 2 本^{7,8)}, BEP と CBOP/BEP を比較した論文が 2 本^{9,10)} であった。

導入化学療法としての大量化学療法に関しては、1999 年に報告された後ろ向き研究では大量化学療法群: HD-VIP で無増悪生存期間が有意に延長したとの結果³⁾, BEP 1 コース後マーカー低下不良群に dose dense T-BEP-oxaliplatin 2 コース + BLM/IFM/CDDP 2 コースを導入した前向き研究¹⁾においても無増悪生存期間が良好な結果であった。一方で、2 報の前向き研究では、HD (CBDCA/VP-16/CPA) および HD-VIP では無増悪生存期間の延長を認めなかった^{2,4)}。

導入化学療法としての VIP 療法に関しては、2 つの RCT (うち 1 つは 7 年以上の長期フォロー) において無増悪生存期間の延長を認めなかった^{5,6,11)}。

導入化学療法としての T-BEP 療法は 1 つの RCT, 1 つの single arm phase 2 において、無増悪生存期間の延長を認めなかった^{7,8)}。

導入化学療法としての CBOP/BEP 療法は、1 つの RCT, および同試験の長期経過観察において、無増悪生存期間の延長を認めなかった^{9,10)}。

【要約】 大量化学療法に関しては、論文や解析の手法によっては BEP 療法に対して無増悪生存期間で差を認めたものがあつた。VIP 療法, T-BEP 療法, CBOP/BEP 療法に関しては、すべての論文において BEP 療法に対して無増悪生存期間の延長を示したものはなかったことよりアウトカム 2 (無増悪生存期間の延長, 益・重要度: 7 点) のまとめは「小さな効果」と判定した。

採用したほとんどの研究は RCT であったが、治療の性質上盲検化されているものはな

かった。日本人を対象とした研究はなかった。アウトカム 2 の確実性は結果に若干の齟齬があったため C（限定的）とした。

【アウトカム 3 の解説】

導入化学療法に関して、抗腫瘍効果の比較結果が記載されているのは 10 論文であった。9 本が RCT, 1 本が単群試験であった。そのうち、BEP と大量化学療法とを比較した論文が 3 本^{1,2,4)}、BEP と VIP を比較した論文が 3 本^{5,6,11)}、BEP と T-BEP を比較した論文が 2 本^{7,8)}、BEP と CBOP/BEP を比較した論文が 2 本^{9,10)}であった。

導入化学療法としての大量化学療法に関しては、3 報の前向き研究では、大量化学療法 (CBDCA/VP-16/CPA)、HD-VIP、および BEP 1 コース後マーカー低下不良群に dose dense T-BEP-oxaliplatin 2 コース + BLM/IFM/CDDP 2 コースと治療内容の相違はあるが、いずれの研究においても抗腫瘍効果の改善を認めなかった^{1,2,4)}。

導入化学療法としての VIP 療法に関しては、2 つの RCT（うち 1 つは 7 年以上の長期フォロー）において抗腫瘍効果の改善を認めなかった^{5,6,11)}。

導入化学療法としての T-BEP 療法は 1 つの RCT, 1 つの single arm phase 2 において、抗腫瘍効果の改善を認めなかった^{7,8)}。

導入化学療法としての CBOP/BEP 療法は、1 つの RCT、および同試験の長期経過観察において、抗腫瘍効果の改善を認めなかった^{9,10)}。

【要約】 大量化学療法、VIP 療法、T-BEP 療法、CBOP/BEP 療法すべての論文において BEP 療法に対して抗腫瘍効果の改善を示したものはなかったことよりアウトカム 3（抗腫瘍効果、益・重要度 7 点）のまとめは「効果なし」と判定した。採用したほとんどの研究は RCT であったが、治療の性質上盲検化されているものはなかった。日本人を対象とした研究はなかった。アウトカム 3 の確実性は複数の RCT の結論が同様であったため B（中程度の確信）とした。

【アウトカム 4 の解説】

大量化学療法についての 2 つの RCT では、どちらも BEP 4 コース群と比べて大量化学療法群の方が、毒性が強く、Grade 3 以上の有害事象の頻度が高かった^{2,4)}。

VIP 療法は BEP 4 コースと比較して、血液毒性が強く、Grade 3 以上の血液学的有害事象の頻度が有意に高かった^{6,11)}。

T-BEP 療法は、発熱性好中球減少症の頻度が BEP 4 コースより高かった⁷⁾。

CBOP/BEP 療法は BEP 4 コースに比べて、血液学的有害事象を含めて Grade 3 以上の有害事象の頻度が高かった^{9,10)}。

【要約】 大量化学療法、VIP 療法、T-BEP 療法、CBOP/BEP 療法すべての論文において BEP 療法に対して有害事象の頻度が高く、強度が強かったことによりアウトカム 4（有害事象の頻度と強度、害・重要度：7 点）のまとめは「小さな効果」と判定した。採用したほと

んどの研究は RCT であったが、治療の性質上盲検化されているものはなかった。日本人を対象とした研究もなかったが、複数の RCT の結論が同様であったためアウトカム 4 の確実性は B（中程度の確信）とした。

【アウトカム 5 の解説】

晩発性障害に関して記載のある研究はほとんどなかったため十分な評価は行えなかった。よって、エビデンスの確実性は D（ほとんど確信なし）とした。

【アウトカム 6 の解説】

費用に関して記載のある研究はなかったため十分な評価は行えなかった。よって、エビデンスの確実性は D（ほとんど確信なし）とした。

【エビデンスの確実性（強さ）の総合評価】

複数の RCT の結果がほぼ一致し、重大なアウトカムである「O1：全生存期間の延長（益）」「O3：抗腫瘍効果（益）」「O4：有害事象の頻度と強度（害）」のエビデンスの確実性（強さ）はそれぞれ B（中）であったが、「O2：無増悪生存期間の延長（益）」のエビデンスの確実性が C：限定的であったため、全体的なエビデンスの確実性（強さ）は C（弱）に決定した。

2 益と害のバランス評価

益のアウトカムである無増悪生存期間の延長に関して大量化学療法の一部の報告で有意な延長が認められたものの、抗腫瘍効果や、より重要度の高い益のアウトカムである OS の延長に関して、大量化学療法、VIP 療法、T-BEP 療法、CBOP/BEP 療法いずれの治療法も BEP 療法を凌駕する効果は認められなかった。

一方で害のアウトカムである有害事象について大量化学療法、VIP 療法、T-BEP 療法、CBOP/BEP 療法いずれの治療法も BEP 療法と比較して特に血液学的毒性に関して重篤であった。

益がほとんど認められず害が認められたことから大量化学療法、VIP 療法、T-BEP 療法、CBOP/BEP 療法は使用しないことを弱く推奨するに至った。

3 患者・市民の価値観・希望

BEP 療法は転移を有する精巣癌患者に対する標準的な導入化学療法として広く受け入れられている。一方で、本 CQ で取り上げたほかの化学療法、特に大量化学療法に関しては幹細胞の採取、保存の手間に加え、血液毒性をはじめとする有害事象が重篤化しやすいことから患者および医療者への負担は大きいと考えられるが、エビデンスによる評価はできていない。

4 資源利用

本 CQ で取り上げた治療法の中で社会保険診療報酬支払基金が適応外使用としてゲムシタピンを転移のある胚細胞腫瘍・精巣癌に対して、二次化学療法としてオキサリプラチンまたはパクリタキセルと併用投与することを保険上認めるとしている。一方、大量化学療法で使用する薬剤に関しては保険上での適応はあるが用法容量が大きく異なっているため、特定臨床研究等で施行されることが望ましい。末梢血幹細胞採取および移植は保険で認められている。

5 その他

特になし。

6 今後の研究

現在では免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬が従来の抗癌化学療法にとって代わって標準治療となっている悪性腫瘍も少なくない。BEP 療法の RCT が論文として発表されたのは 1987 年であり、35 年経った今も標準治療が変わっていないことは BEP 療法が優れた治療法であることを表している反面、さらなる治療法の開発も期待される。

■ 参考文献

- 1) Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13) : a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 : 1442-50.
- 2) Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSCG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol.* 2011 ; 22 : 1054-61.
- 3) 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.
- 4) Motzer R, Nichols C, Margolin K, 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.
- 5) Nichols C, Catalano P, Crawford E, 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.
- 6) de Wit R, Stoter G, Sleijfer D, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma : a randomized study of the EORTC. *Br J Can-*

- cer. 1998 ; 78 : 828-32.
- 7) de Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer : intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30 : 792-9.
 - 8) Tryakin A, Fedyanin M, Kanagavel D, et al. Paclitaxel + BEP (T-BEP) regimen as induction chemotherapy in poor prognosis patients with nonseminomatous germ cell tumors : a phase II study. *Urology.* 2011 ; 78 : 620-5.
 - 9) Cafferty F, White J, Shamash J, et al. Long-term outcomes with intensive induction chemotherapy (carboplatin, bleomycin, vincristine and cisplatin/bleomycin, etoposide and cisplatin) and standard bleomycin, etoposide and cisplatin in poor prognosis germ cell tumours : A randomised phase II trial (ISRCTN53643604). *Eur J Cancer.* 2020 ; 127 : 139-49.
 - 10) Huddart R, Gabe R, Cafferty F, et al. A randomised phase 2 trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP in poor-prognosis germ cell tumours (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN 53643604). *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 534-43.
 - 11) Hinton S, Catalano P, Einhorn L, 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.

CQ 6

ブレオマイシンの投与が望ましくない転移性精巣癌患者に対し、EP 療法や VIP 療法は BEP 療法と比べ推奨できるか？

推奨の強さ

弱い

ブレオマイシンの投与が望ましくない転移性精巣癌患者に対し、BEP 療法の代わりとして EP 療法や VIP 療法を行うことを弱く推奨する。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
9名 (64%)	4名 (29%)	1名 (7%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) **C (弱)**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

転移性精巣癌の初回化学療法の標準治療は BEP 療法である。しかし、高齢者や喫煙者などにおいてはブレオマイシンによる重篤な肺障害が問題となるため、ブレオマイシンを省略したレジメン (EP 療法や VIP 療法) の開発が進められてきた。本 CQ ではこうしたレジメンが BEP 療法と同等の制癌効果を有しながら有害事象の軽減を達成できるか否かにつき検討する。

● CQ の構成要素

- P (Patients) : 転移性精巣癌患者
- I (Interventions) : ブレオマイシンを減量または省略したレジメン (EP 療法や VIP 療法など)
- C (Comparisons, Controls) : BEP 療法

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存期間の延長	益	9 点
O2	無増悪生存期間の延長	益	7 点
O3	抗腫瘍効果	益	7 点
O4	有害事象の頻度と強度	害	7 点
O5	晩発性障害の頻度と強度	害	6 点
O6	費用	害	5 点

1 エビデンス評価

【検索結果の概要】

本 CQ に対して以下の検索式にて 2010 年から 2020 年の間で文献検索を行った。

1. metastatic or advanced/&/testicular/&/chemotherapy
2. metastatic or advanced/&/germ cell/&/mediastinal or retroperitoneal/&/chemotherapy

確認用のキー論文は 4 本の論文で行った。その結果 Cochrane Library からは 14 論文、医中誌からは 49 論文、PubMed からは 85 論文が抽出された。一次スクリーニングの結果、Cochrane Library からは 2 論文、医中誌からは 1 論文、PubMed からは 27 論文が選出された。さらに二次スクリーニングの結果 PubMed から 11 論文が選出され、ハンドサーチで選出した 16 論文を加えた 27 論文を用いて定性的なシステマティックレビューを行った。当初 CQ 5（効果増強）と CQ 6（有害事象の軽減）は同一の CQ であったが、目的が異なることより 2 つの CQ に分割することにした。CQ 6（有害事象の軽減）で用いた論文は上記 27 論文のうちの 15 論文であった。

【アウトカム 1 の解説】

導入化学療法に関して、全生存率（OS）の比較結果が記載されているのは 10 論文であった。8 本が RCT、1 本が単群試験、1 本が後ろ向き検討（傾向スコアマッチングあり）であった。

予後良好群で、BEP 3 コースと BEP 4 コースまたは BEP 3+EP 1 コースとを比較した論文はそれぞれ 1 本ずつで、どちらも OS に有意差を認めず、BEP 3 コースで十分と考えられた^{1,2)}。BEP 3 コースと EP 3 コースとの比較では BEP 群の OS が有意に良好であった³⁾。BEP 3 コースと EP 4 コースとを比較した論文は 2 本あり、OS で有意差を認めなかった^{4,5)}。

予後中間から不良群では、BEP 4 コースと VIP 4 コースを比較した論文は 2 本で、OS で有意差を認めなかった^{6,7)}。

【要約】全生存期間に関しては、予後良好群で BEP は 3 コースで十分で EP 4 コースと差がなく、予後中間から不良群で BEP 4 コースと VIP 4 コースとは差がなかった。以上よりアウトカム 1（全生存期間の延長，益・重要度：9 点）のまとめは「同等」と判定した。また、採用した試験では IGCCC 以外のリスク分類が用いられている報告があること、治療対象が非セミノーマのみの研究や胚細胞腫瘍のすべてを対象とする研究が混在すること、BEP のスケジュールもばらつきがあることなど、複数のバイアスが存在し、妥当な比較は困難である。また非常に古い 1990 年代の報告も複数ある（4/10 論文）。以上より、アウトカム 1 のエビデンスの確実性は C（限定的）とした。

【アウトカム 2 の解説】

導入化学療法に関して、無増悪生存期間，無病生存期間，無イベント再発期間などの比較

結果が記載されているのは10論文であった。9本がRCT, 1本が単群試験であった。そのうち、BEPにおけるブレオマイシンの減量や投与方法の変更を試みた論文が3本⁸⁻¹⁰⁾, BEPとEPとを比較した論文が2本^{3,5)}, BEPのコース数の違いを比較した論文が2本^{1,2)}, BEPとVIPとを比較した論文が2本^{6,7)}, BEPとそのほかのレジメンを比較した論文が1本¹¹⁾であった。

予後良好群で、BEP 3コースとEP 4コースとを比較した論文は1本で、無イベント生存期間に有意差はなかった⁵⁾。BEP 3コースとEP 3コースとを比較した論文は1本で、BEP 3コースの無増悪生存期間が有意に良好であった³⁾。BEP 3コースとBEP 4コースまたはBEP 3+EP 1コースとを比較した論文はそれぞれ1本ずつで、どちらも無増悪生存期間に有意差を認めず、BEP 3コースで十分と考えられた^{1,2)}。また、予後良好群でブレオマイシンの投与方法の違い（持続投与 Day 1 to Day 3 vs. 静注1回/週）や減量（計270 mg vs. 計120 mg）について比較した論文は2本あったが、無増悪生存期間に有意差はなかった^{5,10)}。

予後中間群で、ブレオマイシンの減量レジメン（15 mg/m² Day 1）3コースは同じ減量レジメンの4コース（他論文から引用）と比較して無イベント再発期間が有意に短かった⁹⁾。

予後不良群で、BEP 4コースとVIP 4コースとを比較した論文は2本で、どちらも無増悪生存期間に有意差を認めなかった^{6,7)}。

カルボプラチンを用いたレジメンはBEPより無増悪生存期間が有意に短かった¹¹⁾。

【要約】 無増悪生存期間、無病生存期間および無イベント生存期間に関しては、予後良好群でBEPは3コースで十分でEP 4コースと差がなく、予後中間から不良群でBEP 4コースとVIP 4コースと差がなかった。以上よりアウトカム2（無増悪生存期間の延長，益・重要度：7点）のまとめは「同等」と判定した。IGCCC以外のリスク分類が用いられている報告があること，エンドポイントが報告により異なること，BEPのスケジュールもばらつきがあることなどより，アウトカム2のエビデンスの確実性はC（限定的）とした。

【アウトカム3の解説】

導入化学療法に関して、抗腫瘍効果が記載されているのは7論文であった。6本がRCT, 1本が後ろ向き検討（傾向スコアマッチングあり）であった。

予後良好群では、BEP 3コースとEP 3コースとを比較した論文では化学療法 or/and 外科摘除後のCRの割合はBEP 3コースが有意に良好であった³⁾。BEP 3コースとEP 4コースとを比較した論文は2本あり、化学療法後のRPLNDで残存 viable tumor はBEP 3コース後の方が有意に少なかったが⁴⁾，“良好な効果”（臨床的CR，病理学的CR，外科的CRおよびPR）の割合は有意差がなかった⁵⁾。

またブレオマイシン減量レジメンはBEPより無病再発生存率が低下した¹⁰⁾。予後中間群および不良群では、BEP 4コースとVIP 4コースを比較した論文は2本で、CRの割合は有意差がなかった^{7,12)}。

【要約】 抗腫瘍効果に関しては、予後良好群でBEP 3コースとEP 4コースとは差がなかった。予後中間群および不良群でBEP 4コースとVIP 4コースとは差がなかった。以上よりア

ウトカム 3（抗腫瘍効果，益・重要度：7 点）のまとめは「同等」と判定した。IGCCC 以外のリスク分類が用いられている報告があること，エンドポイントが報告により異なること，BEP のスケジュールもばらつきがあることなどより，アウトカム 3 のエビデンスの確実性は C（限定的）とした。

【アウトカム 4 の解説】

導入化学療法に関して，有害事象の頻度と強度の比較結果が記載されているのは 11 論文であった。9 本が RCT，2 本が後ろ向き検討であった。

予後良好群では，BEP 3 コースと EP 4 コースとを比較した論文は 1 本で，EP 4 コースの方が Grade 3-4 の好中球減少の頻度が高かった。しかし，発熱性好中球減少症の頻度は同等であった。一方，神経学的および皮膚の有害事象の頻度は BEP 3 コースの方が高かった⁵⁾。ブレオマイシンの減量レジメンは 2 本あったが BEP より有害事象が軽減されなかった^{8,10,11)}。BEP 3+EP 1 コースは BEP 3 コースより神経障害や肺障害の頻度が有意に高かった¹⁾。

予後中間群および不良群では，VIP 4 コースは BEP 4 コースと比較し，Grade 3-5 の全有害事象および Grade 3-5 の血液学的有害事象が有意に多かった⁶⁾。また，別の報告でも VIP 4 コースは BEP 4 コースに比べて，Grade 3-4 の白血球減少が有意に多かった⁷⁾。呼吸不全による治療関連死は BEP が 148 例中 2 例（1.4%），VIP で 151 例中 0 例だった¹²⁾。

呼吸器症状を伴う多発肺転移を有する NSGCT（nonseminomatous germ cell tumors）で，BEP と減量 BEP を比較した後ろ向き検討では，ARDS の発症頻度および ARDS による死亡率は BEP の方が高かった¹³⁾。

以上のように肺障害以外の有害事象に関して，EP 4 コースは BEP 3 コースと比較して神経症状や皮膚症状は軽減されるも好中球減少の程度が強かった。VIP 4 コースは BEP 4 コースと比較して血液学的毒性をはじめ有害事象が多かった。肺障害に関しては呼吸不全による死亡が BEP では認められたのに対し VIP では認められなかった。

もともと本 CQ で取り上げた臨床試験はブレオマイシンによる重篤な肺障害を避けるためにブレオマイシンを省略したプロトコルの開発を目的としたものではなく，効果増強を目的として組まれたものであった。本来はブレオマイシンにより肺障害をきたしやすそうな患者（高齢者，喫煙者）を対象に BEP 療法とブレオマイシンを省略した化学療法との比較を行うべきだが，倫理的にもそのような臨床試験は実施不可能である。

本 CQ で取り上げた臨床試験は肺障害をきたしやすそうな患者群を対象に行われた臨床試験ではないため全般的に肺障害は低く抑えられているが，ブレオマイシンを省略することにより重篤な肺障害を回避できることは明らかである。肺障害以外の有害事象については EP 療法や VIP 療法が若干多いものの肺障害を回避できるメリットの方が大きいと判断した。介入群の毒性の方が対照群より軽微であったことより逆効果と判断した。

【要約】 有害事象の頻度と強度に関しては，BEP 3 コースと EP 4 コースでは EP 4 コースで有害事象が増える可能性がある。VIP 4 コースは BEP 4 コースより重篤な血液学的有害事象が多い。BEP 4 コースで治療関連死亡が 1.4% 認められたが VIP ではなかった。一方，ブ

レオマイシンを省略したプロトコールではBEP療法で問題となる重篤な肺障害を回避できることは明らかである。以上よりアウトカム4（有害事象の頻度と強度，害・重要度：7点）のまとめは「逆効果」と判定した。しかし、IGCCC 以外のリスク分類が用いられている報告があること、エンドポイントが報告により異なること、BEP のスケジュールもばらつきがあることなどより、アウトカム3のエビデンスの確実性はC（限定的）とした。

【アウトカム5の解説】

晩発性障害に関して記載のある研究はほとんどなかったため、十分な評価は行えなかった。よって、エビデンスの確実性はD（ほとんど確信なし）とした。

【アウトカム6の解説】

費用に関して記載のある研究はほとんどなかったため、十分な評価は行えなかった。よって、エビデンスの確実性はD（ほとんど確信なし）とした。

【エビデンスの確実性（強さ）の総合評価】

重大なアウトカムである「O1：全生存期間の延長（益）」「O2：無増悪生存期間の延長（益）」「O3：抗腫瘍効果（益）」「O4：有害事象の頻度と強度（害）」のエビデンスの確実性はすべてCであった。一方、「O5：晩発性障害の頻度と強度（害）」「O6：費用（害）」は記載のある研究はほとんどなく十分な評価は行えなかった。以上より全体的なエビデンスの確実性（強さ）はC（弱）に決定した。

2 益と害のバランス評価

転移性精巣癌に対するブレオマイシンを省略した導入化学療法では“益”のアウトカムである「全生存期間の延長」「無増悪生存期間の延長」および「抗腫瘍効果」は差がなかった。一方，“害”のアウトカムである「有害事象の頻度と強度」はブレオマイシンの省略によってむしろ増強したが、死亡率および重篤な肺障害の発生率の低下による益が大きく、エビデンスの確実性は高くないが、ブレオマイシンの投与が望ましくない転移性精巣癌患者に対しEP療法やVIP療法を推奨するに至った。

3 患者・市民の価値観・希望

BEP療法は標準治療であるが、時に致死的な肺障害が発生することがあり、精巣癌が若年者に多いことを考えると、ブレオマイシンを使用せずに肺障害を回避できるメリットは大きい。IGCCC 予後良好群にはEP4コース、予後中間から不良群にはVIP4コースでOSを含めた治療効果がBEP療法に劣らないと考えられ、ブレオマイシンの投与が望ましくない転移性精巣癌患者に対してはBEP療法の代替としてEP療法やVIP療法を行うことが弱く推奨される。

4 資源利用

本邦ではEPおよびVIP療方は保険診療が認められている。しかし、予後良好群に対するEP 4コースはBEP 3コースと比較して治療期間が延長するため、医療費が増える可能性がある。VIP 4コースはBEP 4コースより重篤な血液学的有害事象が多く、支持療法(G-CSF、抗菌薬など)の追加による医療費が増える可能性がある。しかし、重篤な肺障害や治療関連死亡の低下は患者への益が大きいと考えられる。

5 その他

特に意見はなかった。

6 今後の研究

ブレオマイシンによる肺障害の早期診断に資するバイオマーカーの開発が望ましい。

■ 参考文献

- 1) de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence 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.
- 2) Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors : the Indian University experience. J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 702-6.
- 3) Loehrer PJ Sr, 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.
- 4) Cary C, Jacob JM, Albany C, et al. Long-Term Survival of Good-Risk Germ Cell Tumor Patients After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection : A Comparison of BEP×3 vs. EP×4 and Treating Institution. Clin Genitourin Cancer. 2018 ; 16 : e307-13.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma : a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. J Cancer. 1998 ; 78 : 828-32.
- 8) Shamash J, Sarker SJ, Huddart R, et al. A randomized phase III study of 72 h infusional versus bolus bleomycin in BEP (bleomycin, etoposide and cisplatin) chemotherapy to treat IGCCCG good prognosis metastatic germ cell tumours (TE-3). Ann Oncol. 2017 ; 28 : 1333-8.

- 9) Shaikh F, Cullen JW, Olson TA, et al. Reduced and Compressed Cisplatin-Based Chemotherapy in Children and Adolescents with Intermediate-Risk Extracranial Malignant Germ Cell Tumors : A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 : 1203-10.
- 10) Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors : updated analysis of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010 ; 102 : 1253-62.
- 11) Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer : a Multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 1997 ; 15 : 1844-52.
- 12) 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.
- 13) Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs) : should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol.* 2010 ; 21 : 1585-8.

5 救済化学療法

1 救済化学療法の定義

進行性精巣癌に対しては、IGCCC のリスク分類に沿って化学療法が行われる。約 70～80% の症例で初回の導入化学療法にて根治が得られるとされるが、残りの 20～30% の症例では救済化学療法が必要となる。

救済化学療法が検討される状況は 2 つ考えられる。1 つは、導入化学療法で完全寛解した後に増悪した場合（prior complete remission, Prior CR）、もう 1 つは、導入化学療法で寛解が得られずに増悪した場合（prior incomplete remission, Prior IR）である。Prior CR において、腫瘍マーカーの上昇や画像による増悪（progressive disease, PD）を確認して救済化学療法を導入する点で、欧米と本邦での救済化学療法の適応は一致しているが、Prior IR においては異なる部分がある。Prior IR に対し、欧米のガイドライン（EAU ガイドライン、NCCN ガイドライン）によると、導入化学療法終了後腫瘍マーカーが正常域に達していない場合でも、腫瘍マーカーがプラトーあるいは下降傾向であれば、追加の化学療法を行わず慎重に経過観察し、救済化学療法は腫瘍マーカーが明らかに上昇した場合にのみ適応することが推奨されている。EAU ガイドラインではこの方針の根拠として、治療前 hCG が 50,000 mIU/mL 以上の場合、導入化学療法直後に hCG が正常化せずとも約半数の症例において経過観察のみで hCG が正常化することを示した Zon らの報告を引用している¹⁾。一方、本邦においては導入化学療法終了時に腫瘍マーカーが正常化していない場合、腫瘍マーカーの上昇傾向や画像上の増悪による PD を確認する前に導入化学療法に引き続いて救済化学療法レジメン（TIP 療法等）を追加する実地臨床が広く行われている。本ガイドラインにおいては、Prior IR において PD を確認する前に救済化学療法レジメンが追加された場合、これを地固め化学療法と定義し、PD に対する救済化学療法とは区別する立場を採用した。以下の解説は、Prior CR, Prior IR とともに、PD を確認した後の救済化学療法についての記述であり、救済化学療法の CQ においても PD 後の治療と地固め療法は区別して評価している。

2 標準量救済化学療法

歴史的には、標準量救済化学療法としてイホスファミドを含む VeIP 療法（ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン）および VIP 療法（エトポシド、イホスファミド、シスプラチン）が頻用されてきた。International Prognostic Factor Study Group (IPFSG) からの報告によると、VeIP 療法（188 人）、VIP 療法（285 人）の 5 年全生存率（OS）はそれぞれ、34.0%、43.2%であり、2 年無増悪生存率はそれぞれ、20.9%、26.7%であった²⁾。McCaffrey らにより、VeIP/VIP 療法による 56 人の治療成績が報告されており、OS、PFS はそれぞれ 41%、23%であった³⁾。

TIP 療法（パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン）は、米国の Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）から予後良好群（精巣原発でかつ初回導入化学療法による完全寛解後の再発）に対しての成績が報告されており、46 例の症例に対して化学療法および手術で 70% の完全寛解割合を示し、2 年での無病生存割合は 65% であった⁴⁾。MSKCC のレジメンでのパクリタキセルは 250 mg/m² の 24 時間投与が用いられている。英国⁵⁾ およびスロバキア⁶⁾ からはパクリタキセル 175 mg/m² の 3 時間投与を使用したレジメンでの報告がされているが、持続的寛解割合はそれぞれ 36%, 47% であった。本邦のパクリタキセルの添付文書には、「再発又は難治性の胚細胞腫瘍には 210 mg/m² を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する」と記載されている。現在 VeIP/VIP 療法と TIP 療法でいずれが最も有効であるかという確固たるエビデンスは存在せず、TIP 療法は救済化学療法のレジメンの選択肢の一つという位置づけである（CQ 8 参照）。

また、主に複数回の再発をきたした症例に対して、ゲムシタビンやイリノテカンを含む化学療法による救済化学療法レジメンが報告され、緩和的な効果のみならず、少ないながら長期無病生存例も認められており⁷⁻⁹⁾、本ガイドラインでもエビデンスレベルは低いながらも推奨している（CQ 9 参照）。

3 大量化学療法

進行性胚細胞癌に対する大量化学療法は、1986 年に Indiana 大学において、予後が極めて不良と考えられる、イホスファミドを含む救済化学療法後の再発症例（複数回再発症例）や、初回導入化学療法終了後 4 週未満の再発症例（プラチナ不応症例）を対象として開始された¹⁰⁾。シスプラチンは腎障害、末梢神経障害などから大量投与が不可能で、代わりに効力比が約 1/4 とされるカルボプラチンが使用された。当初は自家骨髄移植併用であったが、1990 年代には末梢血幹細胞を用いることでさらなる大量投与が可能になり、現在使用されているカルボプラチン 2,100 mg/m² とエトポシド 2,250 mg/m² を 2 回連続で施行するタンデム移植（大量化学療法）が施行可能になった。また、大量化学療法の対象についても、上記以外に初回再発症例やプラチナ感受性症例に対しても広げられた。これまで発表された標準量救済化学療法と大量化学療法を比較した RCT では大量化学療法による生存率改善は示されていない¹¹⁾。また、予後不良群に対する初回治療の一部として大量化学療法を組み込んだ RCT でもその有用性は証明されていない¹²⁻¹⁴⁾。

しかし、近年の IPFSG による大規模な後ろ向き解析では、標準量救済化学療法群 773 人と大量化学療法群 821 人において、無増悪生存でハザード比 0.44 (95%CI 0.39-0.51)、全生存期間でハザード比 0.65 (95%CI 0.56-0.75) と大量化学療法の優位性が示唆されている²⁾。さらに単施設では最大規模の Indiana 大学の 364 例の報告では、大量化学療法による救済化学療法全体の 2 年無増悪生存割合は 60% と良好であった。特に予後不良とされる、複数回の再発症例（61 人）、プラチナ不応症例（122 人）、縦隔原発非セミノーマ症例（20 人）においても、2 年無増悪生存割合はそれぞれ 49%, 33%, 23% であり、一定の症例が救済されることが報告された¹⁵⁾。また同じ米国の MSKCC、MD Anderson 癌センターや、ドイツ、フランスでも大量化学療法の

II. 治療

開発が行われ、パクリタキセル、ゲムシタビン、ドセタキセル、メルファラン、ベバシズマブ、イホスファミド、シクロホスファミド、チオテパを含むレジメンの試験が行われた¹⁶⁻¹⁹⁾。

現在、大量化学療法と、標準量救済化学療法のどちらが優れているかを決定する RCT (TIGER 試験) が進行中である²⁰⁾。対象は 3~6 コースの初回導入化学療法後 PD が確認された症例であり、IPFSG の予後予測モデル²¹⁾* のリスク群による層別化が行われている。標準量救済化学療法には TIP を 4 コース、比較される大量化学療法には MSKCC で開発された TI-CE (2 コースのパクリタキセル、イホスファミドにて末梢血幹細胞採取後、カルボプラチン、エトポシドによる大量化学療法を 3 コース施行) が使用されている。この試験は MSKCC を中心としてヨーロッパの複数の施設との共同で行われており、結果の最終報告はしばらく先になる。

わが国では様々な理由から大量化学療法は限られた施設でのみ行われているのが現状である。しかし、特に、複数回の再発症例、プラチナ不応症例、縦隔原発非セミノーマ等の予後不良な患者群では標準量救済化学療法よりも有効である可能性があり、TIGER 試験の結果が待たれる。

大量化学療法は通常、自家造血幹細胞の採取と輸注を必要とし、大量化学療法の毒性管理、骨髄抑制の程度などから大量化学療法に精通した医師 (通常血液内科医) と共同で施行する必要がある。また大量化学療法のレジメンは現在 Indiana 方式と MSKCC 方式の 2 通りが代表で、両者ともカルボプラチンの総量は近似しているが Indiana は 2 分割で MKSCC は 3 分割と異なる。またエトポシドの総量は Indiana の方が多く、Indiana 方式の方がやや dose-intensity が高い。この両者の比較試験は行われておらず優劣は不明である。

*IPFSG の救済化学療法予後予測モデル²¹⁾

シスプラチンベースの初回化学療法後に再発し救済化学療法を受けた 1,594 人の患者を対象とした予後予測モデル (増悪を確認せずに救済化学療法が行われた患者 [地固め療法] は解析から除外されていることに注意を要する)。

表 II-2 IPFSG による予後予測モデル

ポイント	0	1	2	3
原発巣	性腺	後腹膜	—	縦隔非セミノーマ
初回治療への反応	CR/PRm -	PRm + /SD	PD	
progression free interval	>3 ヶ月	≤3 ヶ月	—	—
救済化学療法時の AFP (ng/mL)	正常	≤1,000	>1,000	—
救済化学療法時の hCG (mIU/mL)	≤1,000	>1,000	—	—
肝 or 骨 or 脳転移あり	なし	あり	—	—
加算ポイントが (0) → 0 点; (1 あるいは 2) → 1 点; (3 あるいは 4) → 2 点; (5 以上) → 3 点				
● pure seminoma の場合は上記の加算スコアから 1 点を引く				
● 非セミノーマ (mixed tumor も含む) はそのまま				
● 最終予後スコア :				
- 1 点 = very low risk ; 0 点 = low risk ; 1 点 = intermediate risk ; 2 点 = high risk ; 3 点 = very high risk				

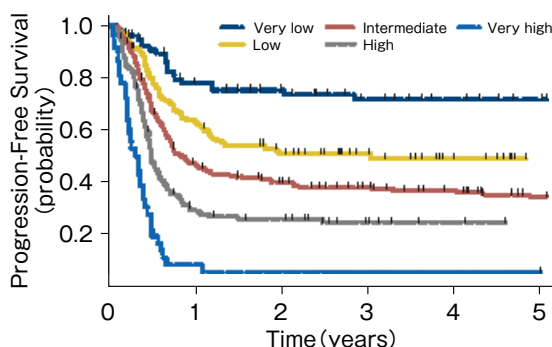


図 II-1 IPFSG の予後予測モデルによる無増悪生存期間

参考文献

- 1) Zon RT, Nichols C, Einhorn LH. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol.* 1998 ; 16 : 1294-7.
- 2) Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors : evidence from a large international database. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 2178-84.
- 3) McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors : response and survival. *J Clin Oncol.* 1997 ; 15 : 2559-63.
- 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 ; 23 : 6549-55.
- 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.
- 6) Mardiak J, Salek T, Sycova-Mila Z, et al. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors : a phase II study. *Neoplasma.* 2005 ; 52 : 497-501.
- 7) 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.
- 8) Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, et al. Long-Term Survival after Treatment with Gemcitabine and Oxaliplatin with and without Paclitaxel Plus Secondary Surgery in Patients with Cisplatin-Refractory and/or Multiply Relapsed Germ Cell Tumors. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 850-5.
- 9) Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer.* 2002 ; 95 : 1879-85.
- 10) Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer--a phase I / II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1989 ; 7 : 932-9.
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) Droz JP, Kramar A, Biron P, et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic non-seminomatous germ-cell tumours : mature results of a randomised trial. *Eur Urol.* 2007 ; 51 : 739-46 ; discussion 747-8.
- 14) Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol.* 2011 ; 22 : 1054-61.
- 15) Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors : The Indiana University Experience. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 : 1096-102.
- 16) Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE High-Dose Chemotherapy for Patients with Previously Treated Germ Cell Tumors : Results and Prognostic Factor Analysis. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 1706-13.
- 17) Nieto Y, Tu SM, Bassett R, et al. Bevacizumab/high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplant for poor-risk relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2015 ; 26 : 2125-32.
- 18) Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, et al. Sequential Versus Single High-Dose Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors : Long-Term Results of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30 : 800-5.
- 19) Selle F, Wittnebel S, Biron P, et al. A phase II trial of high-dose chemotherapy (HDCT) supported by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) in germ-cell tumors (GCTs) patients failing cisplatin-based chemotherapy : the Multicentric TAXIF II study. *Ann Oncol.* 2014 ; 25 : 1775-82.
- 20) McHugh DJ, Feldman DR. Conventional-Dose versus High-Dose Chemotherapy for Relapsed Germ Cell Tumors. *Adv Urol.* 2018 ; 2018 : 7272541.
- 21) Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 4906-11.

救済化学療法として、パクリタキセルを含む多剤併用レジメンは推奨されるか？

推奨の強さ

弱い

セミノーマ、非セミノーマともに、救済化学療法（主に二次治療）としてパクリタキセルを含む多剤併用レジメン、特に TIP（パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン）は推奨される。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
6名 (43%)	8名 (57%)	0名 (0%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性（強さ） **C（弱）**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

化学療法の進歩により転移性胚細胞腫瘍の長期寛解率は 70～80% と優れた成績が得られている。一方で 20～30% の症例においては標準導入化学療法（BEP 療法等）で完治に至らない、あるいは完全寛解の後に再発し難治性となる。これらの症例に対しては救済化学療法が適応となるが、RCT の結果に基づくようなエビデンスレベルの高い標準治療は確立していない。しかしその中でいくつかのレジメンの有効性が報告されており、限られたエビデンスの中から適切な選択ができるような指針を出すことが求められる。

2010 年に国際予後因子研究グループ（IPFSG）により報告された救済化学療法の予後因子に関する報告（症例数 1,984）では、腫瘍マーカーあるいは画像にて明確に再発あるいは再燃が確認された症例のみが解析の対象となった¹⁾。本邦では導入化学療法終了後、腫瘍マーカーの正常化（寛解）が得られない患者においては、再燃を確認せずに地固め療法としてパクリタキセルを含むレジメンが使用されることも多い。本システマティックレビューにおいては、IPFSG の報告にならい、腫瘍マーカーあるいは画像にて明確に再発あるいは再燃が確認された症例を対象として報告した文献を中心に扱うこととした。「腫瘍マーカーあるいは画像にて明確に再発あるいは再燃が確認され導入された救済化学療法」と「地固めとして行われた救済化学療法」を区別している報告においては前者のみをレビューの対象とした。両者の区別ができない報告においては結果にバイアスが含まれる可能性を明記した。

パクリタキセルを含むレジメンによる救済化学療法の評価において、従来から頻用されている VeIP/VIP 療法の治療成績との比較は重要である。IPFSG からの報告によると、VeIP 療法（188 人）、VIP 療法（285 人）の OS（5 年）はそれぞれ、34.0%、43.2% であり、PFS（2 年）はそれぞれ、20.9%、26.7% であった²⁾。Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）の McCaffrey らにより、救済化学療法として VeIP/VIP 療法による 56 人の治療

成績が報告されており、OS、PFS はそれぞれ 41%、23%であった³⁾。同報告で VeIP/VIP 療法で治療された 56 人は、予後良好群（過去に完全寛解かつ精巣原発）（17 人）および予後不良群（過去に不完全寛解あるいは性腺外原発）（39 人）に層別化できることが報告されており、後の研究でも引用されている。MSKCC 予後良好群の OS、PFS はそれぞれ 65%、41%であり、MSKCC 予後不良群の OS、PFS はそれぞれ 31%、15%であった（ $p<0.03$ ）。パクリタキセルを含むレジメンによる救済化学療法において、上記の MSKCC による予後分類で区別した報告については、信頼性の上昇に寄与するとして評価した。また、介入研究、観察研究を問わず、（恣意的ではあるが）50 人以上の報告についても信頼性の上昇に寄与するとして評価した。

● CQ の構成要素

- P (Patients)：初回導入化学療法後に再発あるいは再燃が確認された症例（主に初回再発）
- I (Interventions)：パクリタキセルを含む多剤併用レジメン
- C (Comparisons, Controls)：VeIP 療法あるいは VIP 療法

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存率 (OS)	益	9 点
O2	無増悪生存率 (PFS)	益	8 点
O3	Favorable Response Rate (以下 FRR：定義は CR および PRm- の割合)*	益	7 点
O4	有害事象	害	7 点
O5	晩発性障害	害	6 点

*PRm-：PR かつ全ての腫瘍マーカーが正常化した場合（『精巣腫瘍取扱い規約』参照）

1 エビデンス評価

■ 検索結果の概要 ■

testicular neoplasms/drug therapy OR neoplasms, germ cell AND embryonal/drug therapy, salvage therapy, paclitaxel のキーワード等で 2010 年以降の論文検索を行い Cochrane Library で 7 報、医中誌で 13 報、PubMed で 30 報、さらに 2009 年以前からハンドサーチで 18 報の計 68 論文が抽出された。

その中で一次スクリーニングにより 32 論文（14+18）に絞り、二次スクリーニングでは、治療に大量化学療法が含まれる報告、三次治療以降の報告、同じ施設からの報告でデータが重複しているものおよび症例報告を除いた 13 論文を本 CQ で取り扱うこととなった。

13 論文のうち 4 報は本邦からの報告で、RCT はなく、いずれも単アームでの報告であった。レジメンごとの報告件数および総症例数は、TIP (PTX/IFM/CDDP) 7 件、総症例数 242（16 人 [Narayan]⁴⁾；16 人 [Kurobe]⁵⁾；90 人 [Lorch]²⁾；14 人 [Park]⁶⁾；46 人 [Konda-

gunta]⁴⁾; 43 人 [Mead]⁸⁾; 17 人 [Mardiak]⁹⁾), TIN (PTX/IFM/CBDCA) 2 件, 総症例数 71 (63 人 [Nakamura]¹⁰⁾; 8 人 [Nonomura]¹¹⁾), TGP (PTX/GEM/CDDP) 2 件, 総症例数 22 (10 人 [Fujiwara]¹²⁾; 12 人 [Mardiak]¹³⁾), GTIP (GEM/PTX/IFM/CDDP); 1 件, 症例数 20 (McKenzie)¹⁴⁾, L-OHP/PTX 1 件, 症例数 27 (Theodore)¹⁵⁾であった。アウトカムは ① OS, ② PFS, ③ FRR, ④ 有害事象, ⑤ 晩発性障害の 5 つとした。

■ アウトカム 1 の解説 ■

全生存率 (OS)

① TIP (7 論文中 6 論文)

TIP の全生存率 (OS) は, 46.3% (Lorch)~78% (Kondagunta) と報告されていた。

50 人以上の報告は Lorch による報告の 1 件のみであり, 90 人での OS (5 年) が 46.3% であった。

MSKCC の予後因子で層別化した OS を報告しているものは 2 論文あった。

Kondagunta らの報告では, MSKCC 予後良好群 46 人での OS は 78% (2 年) であった。MSKCC 予後不良群は本研究では対象ではなかった。

Mead による報告では, MSKCC 予後良好群 26 人での OS は 81% (1 年) であり, MSKCC 予後不良群 17 人での OS は 53% (1 年) であった。

② TIN (2 論文中 1 論文)

OS を報告している論文は Nakamura による 1 論文であり, 65 人での OS が 59.3% であった。本報告では二次治療として 17 人, 三次治療として 31 人, 四次以降の治療として 17 人に TIN が行われている。本報告は腫瘍マーカーあるいは画像にて明確に再発あるいは再燃が確認された症例に限定されておらず, 特に二次治療として TIN が施行された 17 人では, 地固め療法として TIN が行われた症例が含まれていると考えられる。地固め療法として TIN が行われた症例では導入化学療法の効果と TIN の効果を区別することが不可能であり, 総合的な TIN 療法の OS は過剰評価されている可能性がある。

MSKCC の予後因子で層別化した OS を報告している論文は認められなかった。

③ TGP (2 論文)

TGP 療法の OS は, 33% (2 年) (Mardiak) および 100% (5 年) (Fujiwara) と報告されていた。50 人以上の報告は認められなかった。また, MSKCC の予後因子で層別化した予後報告しているものは認められなかった。

④ GTIP (1 論文)

GTIP の OS は, 89.5% (1 年) (McKenzie) と報告されていた。50 人以上の報告は認められなかった。また, MSKCC の予後因子で層別化した OS を報告しているものは認められなかった。

⑤ L-OHP/PTX (1 論文中 0 論文)

L-OHP/PTX の OS は報告されていない。50 人以上の報告は認められなかった。また, MSKCC の予後因子で層別化した OS を報告しているものは認められなかった。

以上より、アウトカム1のまとめとして、従来から頻用されている VeIP/VIP 療法と比較し、OS 改善の効果は大きいですが、RCT などの比較試験がないためエビデンスの強さは C（弱）とした。

【アウトカム2の解説】

無増悪生存率（PFS）

① TIP（7 論文中 5 論文）

TIP の PFS は、35.6%（Lorch）～65%（Kondagunta）と報告されていた。

50 人以上の報告は Lorch による報告の 1 件のみであり、90 人での PFS が 35.6%（2 年）であった。

MSKCC の予後因子で層別化した OS を報告しているものは 2 論文あった。Kondagunta による報告では、MSKCC 予後良好群 46 人での PFS（2 年）は 65%であった。MSKCC 予後不良群は本研究では対象ではなかった。

Mead による報告では、MSKCC 予後良好群 26 人での PFS は 43%（1 年）であり、MSKCC 予後不良群 17 人での PFS は 29%（1 年）であった。

② TIN（2 論文中 1 論文）

PFS を報告している論文は Nakamura による 1 論文であり、65 人での PFS が 53.7%であった。本報告では二次治療として 17 人、三次治療として 31 人、四次以降の治療として 17 人に TIN が行われている。本報告は前述のごとく、総合的な TIN 療法の PFS が過剰評価されている可能性がある。

MSKCC の予後因子で層別化した PFS を報告しているものは認められなかった。

③ TGP（2 論文中 1 論文）

TGP 療法の PFS は、70%（5 年）（Fujiwara）と報告されていた。50 人以上の報告は認められなかった。また、MSKCC の予後因子で層別化した予後を報告しているものは認められなかった。

④ GTIP（1 論文）

GTIP の PFS は、63.2%（1 年）（McKenzie）と報告されていた。50 人以上の報告は認められなかった。

上記 McKenzie による報告では、MSKCC 予後良好群 14 人での PFS は 77%（1 年）であり、MSKCC 予後不良群 6 人での PFS は 50%（1 年）であった。

⑤ L-OHP/PTX（1 論文）

L-OHP/PTX の PFS は 7%（2/27）と報告されていた。50 人以上の報告は認められなかった。また、MSKCC の予後因子で層別化した OS を報告しているものは認められなかった。

以上より、アウトカム2のまとめとして、従来から頻用されている VeIP/VIP 療法と比較し、PFS 改善のアウトカムの効果は大きいですが、RCT などの比較試験がないためエビデンスの強さは C（弱）とした。

【アウトカム 3 の解説】

Favorable Response Rate (FRR)

① TIP (7 論文中 6 論文)

TIP の FRR は、37.5% (Park)～72% (Mead) と報告されていた。

50 人以上の報告は Lorch による報告の 1 件のみであるが FRR は報告されていない。

MSKCC の予後因子で層別化した FRR を報告しているものは 2 論文あった。

Kondagunta による報告では、MSKCC 予後良好群 46 人での FRR は 70% であった。

MSKCC 予後不良群は本研究では対象ではなかった。

Mead による報告では、MSKCC 予後良好群 26 人での FRR は 81% であり、MSKCC 予後不良群 17 人での FRR は 59% であった。

② TIN (2 論文)

Nonomura による論文では 75%，Nakamura による論文では 56.5% と報告されていた。

Nakamura による報告では二次治療として 17 人，三次治療として 31 人，四次以降の治療として 17 人に TIN が行われている。本報告は前述のごとく，総合的な TIN 療法の FRR が過剰評価されている可能性がある。

MSKCC の予後因子で層別化した FRR を報告しているものは認められなかった。

③ TGP (2 論文)

Mardiak による論文では 50%，Fujiwara による論文では 80% と報告されていた。50 人以上の報告は認められなかった。また、MSKCC の予後因子で層別化した予後を報告しているものは認められなかった。

④ GTIP (1 論文)

McKenzie による論文では 80% と報告されていた。50 人以上の報告は認められなかった。また、MSKCC の予後因子で層別化した予後を報告しているものは認められなかった。

⑤ L-OHP/PTX (1 論文)

Theodore による論文では 0% と報告されていた。50 人以上の報告は認められなかった。また、MSKCC の予後因子で層別化した予後を報告しているものは認められなかった。

以上より、アウトカム 3 のまとめとして、従来から頻用されている VeIP/VIP 療法と比較し、FRR 改善のアウトカムの効果は大きいですが、RCT などの比較試験がないためエビデンスの強さは C (弱) とした。

【アウトカム 4 の解説】

有害事象

パクリタキセルを含むレジメンによる治療関連死が、最大 6% (Narayan) で報告されていた。従来から頻用されている VeIP/VIP 療法と比較し、有害事象のアウトカム改善の効果は認められず、RCT などの比較試験がないためエビデンスの強さは C (弱) とした。

■ アウトカム 5 の解説 ■

晩発性障害

白血病が TGP で 1 人報告されているのみであった。従来から頻用されている VeIP/VIP 療法と比較し、晩期性障害のアウトカム改善は認められず、エビデンスの強さは D（とても弱い）とした。

■ エビデンスの確実性（強さ）の総合評価 ■

導入化学療法後再発あるいは再燃した患者において、無治療で長期生存を得た報告は認められない。一方、同対象において VeIP/VIP 療法では 21～27% で 2 年 PFS が得られており (Lorch)²⁾、無治療に対する VeIP/VIP 療法の益が害を上回るとは明らかである。パクリタキセルを含むレジメンと VeIP/VIP 療法を比較した RCT はないためエビデンスは弱い。しかし、パクリタキセルを含むレジメンは VeIP/VIP 療法と同等あるいはそれ以上の益を示唆する報告が複数認められており、有害事象について VeIP/VIP 療法の害を上回るとの報告はない。したがって、救済化学療法（主に二次治療）としてパクリタキセルを含む多剤併用レジメン、特に TIP（パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン）は推奨される。

2 益と害のバランス評価

パクリタキセルを含むレジメンは、白血病などの晩期合併症の報告は認めるものの、VeIP/VIP 療法の害を上回るとの報告はない。一方、OS、PFS および FRR の益は、VeIP/VIP 療法と同等あるいはそれ以上を示唆する報告が複数認められているため、利益が大きいと考える。

3 患者・市民の価値観・希望

対象者は一般的に若年であり、初回導入化学療法後に再発あるいは再燃しても救済化学療法により完治の可能性が残されていることから、本人、家族とも治療継続を希望することが多い。パクリタキセルを含むレジメンは、従来頻用されていた救済化学療法レジメンである VeIP/VIP 療法と同等あるいはそれ以上の益を示唆する報告が複数認められている。一方、有害事象については、パクリタキセルを含むレジメンは、VeIP/VIP 療法の害を上回るとの報告はないことから、救済化学療法の治療選択肢として意義があると考えられる。ただし、RCT などの比較試験がないためエビデンスの強さは C（弱）である。

4 資源利用

本邦では、パクリタキセルは保険診療で行えるため、有害事象を考慮しても、患者は一貫して当該治療を好むと考える。

5 その他

特になし。

6 今後の研究

本邦では導入化学療法終了後、腫瘍マーカーの正常化（寛解）が得られない患者においては、再燃を確認せずに地固め療法としてパクリタキセルを含むレジメンが使用されることも多い。そのため本来は救済化学療法を投与せずに寛解する症例も含まれており、これら地固め療法症例が含まれると、全体として救済化学療法による効果は過剰評価される可能性があるため注意が必要である。また、過剰治療による有害事象増強にも注意が必要である。

一方、本邦で地固め療法が頻用される背景として、救済化学療法としての大量化学療法へのアクセスが限られていることも理由の一つとして考えられる。リスクベネフィットバランスとして、地固め療法を中心とした治療戦略が優れているのか、大量化学療法の選択肢も念頭に置いた上で、再燃を確認した後に救済化学療法を行う治療戦略が優れているのか、今後の研究結果が期待される。

■ 参考文献

- 1) Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 4906-11.
- 2) Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors : evidence from a large international database. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 2178-84.
- 3) McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors : response and survival. *J Clin Oncol.* 1997 ; 15 : 2559-63.
- 4) Narayan V, Gunnarsson O, Hwang WT, et al. Risk-Stratified Initial Salvage Therapy for Relapsed or Refractory Metastatic Germ Cell Tumors. *Clin Genitourin Cancer.* 2016 ; 14 : 524-9.
- 5) Kurobe M, Kawai K, Oikawa T, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 ; 141 : 127-33.
- 6) Park S, Lee S, Lee J, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) in relapsed or cisplatin-refractory germ cell tumors. *Onkologie.* 2011 ; 34 : 416-20.
- 7) Kondagunta GV. Combination of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Is an Effective Second-Line Therapy for Patients with Relapsed Testicular Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 6549-55.
- 8) 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.
- 9) Mardiak J, Salek T, Sycova-Mila Z, et al. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors : a phase II study. *Neoplasma.* 2005 ; 52 : 497-501.
- 10) Nakamura T, Ueda T, Oishi M, et al. Salvage combined chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide and nedaplatin for patients with advanced germ cell tumors. *Int J Urol.* 2015 ; 22 : 288-93.

- 11) Nonomura N, Oka D, Nishimura K, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin (TIN) salvage chemotherapy for patients with advanced germ cell tumors. *Int J Urol*. 2007 ; 14 : 527-31.
- 12) Fujiwara M, Hayashi T, Takeda H, et al. Cisplatin, Gemcitabine, and Paclitaxel as a Salvage Second-Line Therapy for Metastatic Germ-Cell Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 ; 19 : e6-11.
- 13) 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.
- 14) McKenzie HS, Mead G, Huddart R, et al. Salvage Chemotherapy with Gemcitabine, Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin for Relapsed Germ Cell Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 ; 16 : 458-65.e2.
- 15) Theodore C, Chevreau C, Yataqhene Y, et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2008 ; 19 : 1465-9.

救済化学療法として、ゲムシタビンやイリノテカンを含むレジメンは推奨されるか？

推奨の強さ

弱い

セミノーマ、非セミノーマともに、救済化学療法（主に三次治療以降）としてゲムシタビン、イリノテカンを含む多剤併用レジメン、特に GEMOX 療法（ゲムシタビン、オキサリプラチン）、GOP 療法（ゲムシタビン、オキサリプラチン、パクリタキセル）、CPT-11+CDGP 療法（イリノテカン、ネダプラチン）は推奨される。ただしイリノテカンは本邦において保険適応外である。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
1名 (7%)	13名 (93%)	0名 (0%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性（強さ） **C（弱）**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

化学療法の進歩により進行性胚細胞腫瘍の長期寛解率は 70～80%と優れた成績が得られている。一方で 20～30%の症例においては BEP 療法等の標準導入化学療法および TIP 療法等の標準的な救済化学療法で不完全寛解後あるいは完全寛解後に再燃し難治性となる。これらの症例に対して新たなレジメンを用いた救済化学療法が適応となるが、RCTの結果に基づくようなエビデンスレベルの高い治療は確立していない。しかしその中でいくつかのレジメンの有効性が報告されており、限られたエビデンスの中から適切な選択ができるような指針を出すことが求められる。

以上の背景から、進行性胚細胞腫瘍の診療プロセスにおいて、本 CQ は、初回導入化学療法および二次化学療法後の救済化学療法（主に三次治療以降）として適切な化学療法レジメンの決定に位置づけられる。対象となる症例は、いわゆる「難治性胚細胞腫瘍」であり、確立した治療法は認められず、一般的にはベストサポートケア（BSC）のみも考慮される。ただし、BSC のみでの自然経過を報告した文献は認められない。「難治性胚細胞腫瘍」への単剤化学療法の効果は限定的で寛解や長期生存は望めないとされている¹⁾。単剤化学療法の 1 例として経口エトポシド療法がある²⁾。経口エトポシド療法では奏効率 14%が認められたものの、無増悪生存期間の中央値は 3.2 ヶ月（1.2～8.9 ヶ月）、全生存期間の中央値は 4.8 ヶ月（1.9～11 ヶ月）と報告されており、1 年 PFS および 1 年 OS はいずれも認められなかった。したがって、ゲムシタビンやイリノテカンを含む多剤併用救済化学療法の評価において、経

口エトポシド療法を比較対象とすることが妥当と考えられた。

● CQ の構成要素

- P (Patients)：導入化学療法および一次救済化学療法で不完全寛解後あるいは完全寛解後に再燃した症例
- I (Interventions)：ゲムシタビンやイリノテカンを含むレジメン
- C (Comparisons, Controls)：経口エトポシド療法

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存率 (OS)	益	9 点
O2	無増悪生存率 (PFS)	益	8 点
O3	Favorable Response Rate (以下 FRR：定義は CR および PRm- の割合)*	益	7 点
O4	有害事象	害	7 点
O5	晩発性障害	害	6 点

*PRm-：PR かつ全ての腫瘍マーカーが正常化した場合（『精巣腫瘍取扱い規約』参照）

1 エビデンス評価

■ 検索結果の概要 ■

testicular neoplasms/drug therapy OR neoplasms, germ cell AND embryonal/drug therapy, salvage therapy, gemcitabine, irinotecan のキーワード等で 2010 年以降の論文検索を行い Cochrane Library で 6 報、医中誌で 9 報、PubMed で 26 報、さらに 2009 年以前からハンドサーチで 6 報の計 47 論文が抽出された。その中で一次スクリーニングにより 24 論文 (18+6) に絞り、二次スクリーニングでは、三次治療以降に絞り、症例が重複しているものを除いた 14 論文を本 CQ で取り扱うこととなった (症例が重複している文献では最新の報告を採用した)。

14 論文のうち 4 報は本邦からの報告で、RCT はなく、いずれも単アームでの報告であった。レジメンごとの報告件数および総症例数は、ゲムシタビンを含むレジメンとして多いものから、GEMOX (GEM/L-OHP) 4 件、総症例数 93 (29 人 [Pectasides]³⁾；18 人 [De Giorgi]⁴⁾；35 人 [Oechsle]⁵⁾；11 人 [Uchida]⁶⁾), GOP (GEM/L-OHP/PTX) 3 件、総症例数 113 (9 人 [De Giorgi]⁷⁾；41 人 [Oechsle]⁵⁾；63 人 [Seidel]⁸⁾), PTX+GEM 2 件、総症例数 60 (28 人 [Hinton]⁹⁾；32 人 [Mulherin]¹⁰⁾), TGP (PTX/GEM/CDDP) 1 件、症例数 75 (Necchi)¹¹⁾, TGN (PTX/GEM/NDP) 1 件、症例数 15 (Shiraishi)¹²⁾, GIP (GEM/IFM/CDDP) 1 件、症例数 37 (Fizazi)¹³⁾であった。イリノテカンを含むレジメンとして、CPT-11+CDGP 2 件、総症例数 38 (18 人 [Miki]¹⁴⁾；20 人 [Nishikawa]¹⁵⁾), CPT-11+L-OHP 1 件、症例数 18 (Pectasides)¹⁶⁾であった。アウトカムは ① OS, ② PFS, ③ FRR, ④ 有害事象, ⑤ 晩発性障害の 5 つとした。

【アウトカム 1 の解説】

全生存率（OS）

① GEMOX（4 論文中 1 論文）

GEMOX の OS は 6%（2 年）（Oechsle）と報告されていた。

② GOP（3 論文中 2 論文）

GOP の OS は 17%（2 年）（Oechsle）～21%（2 年）（Seidel）と報告されていた。

③ PTX+GEM（2 論文中 1 論文）

PTX+GEM の OS は 12.5%（2 年）（Mulherin）と報告されていた。

④ TGP（1 論文）

TGP の OS は 29.5%（2 年）（Necchi）と報告されていた。

⑤ TGN（1 論文）

TGN の OS は 33%（Shiraishi）と報告されていた。

⑥ GIP（1 論文）

GIP の OS は 73%（2 年）（Fizazi）と報告されていた。ただし、本研究の対象はすべて導入化学療法後初回再発であり、さらに Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）予後良好群（CQ 11 参照）であったため、ほかのゲムシタビンを含むレジメンとの比較はできない。

⑦ CPT-11+CDGP（2 論文中 1 論文）

CPT-11+CDGP の OS は 64%（3 年）（Miki）と報告されていた。本研究の 18 例の中には、BEP あるいは BEP → 大量化学療法による一次治療後が 6 例含まれている。この 6 例では PD を確認せず地固め療法として CPT-11+CDGP が行われた可能性がある。この 6 例では BEP あるいは BEP → 大量化学療法の効果と CPT-11+CDGP の効果を区別することが不可能であるため、全体としての CPT-11+CDGP の OS は過剰評価されている可能性がある。

⑧ CPT-11+L-OHP（1 論文中 0 論文）

CPT-11+L-OHP の OS は報告されていない。

以上より、アウトカム 1 のまとめとして、経口エトポシド療法では 1 年以上の生存が認められていないため、ゲムシタビンやイリノテカンを含む多剤併用レジメンによる OS 改善の効果が少ないながらあると考えられるが、RCT などの比較試験がないためエビデンスの強さは C（弱）とした。

【アウトカム 2 の解説】

無増悪生存率（PFS）

① GEMOX（4 論文）

GEMOX の PFS は 6%（2 年）（Oechsle）～27%（1 年）（Uchida）と報告されていた。

② GOP（3 論文）

GOP の PFS は、0%（1 年）（De Giorgi）～15%（2 年）（Oechsle）と報告されていた。

③ PTX+GEM（2論文）

PTX+GEMのPFSは12.5%（2年）（Mulherin）～14.8%（2年）（Hinton）と報告されていた。

④ TGP（1論文）

TGPのPFSは14.8%（2年）（Necchi）と報告されていた。

⑤ TGN（1論文）

TGNのPFSは13%（Shiraishi）と報告されていた。

⑥ GIP（1論文）

GIPのPFSは51%（2年）（Fizazi）と報告されていた。ただし、本研究の対象はすべて導入化学療法後初回再発であり、さらにMSKCC予後良好群（CQ 11 参照）であったため、ほかのゲムシタビンを含むレジメンとの比較はできない。

⑦ CPT-11+CDGP（2論文）

CPT-11+CDGPのPFSは、25%（2年）（Nishikawa）～50%（Miki）と報告されていた。

Nishikawaによる報告では20例中、5例がrelapse例、15例がrefractory例となっている。Refractory 15例の中にはRPLND後のadjuvantとして行われた2例が含まれている。また、この2例を除く13例においてもPDを確認せず地固め療法として行われた症例が含まれている可能性がある。この15例では導入化学療法（BEP → TIP）の効果とCPT-11+CDGPの効果とを区別することが不可能であるため、総合的なCPT-11+CDGPのPFSは過剰評価されている可能性がある。

Mikiによる報告の18例の中には、BEPあるいはBEP → 大量化学療法による一次治療後が6例含まれている。この6例ではPDを確認せず地固め療法として行われた可能性がある。この6例ではBEPあるいはBEP → 大量化学療法の効果とCPT-11+CDGPの効果とを区別することが不可能であるため、CPT-11+CDGPのPFSは過剰評価されている可能性がある。

⑧ CPT-11+L-OHP（1論文中0論文）

CPT-11+L-OHPのPFSは報告されていない。

以上より、アウトカム2のまとめとして、経口エトポシド療法では1年以上のPFSが認められていないため、ゲムシタビンやイリノテカンを含む多剤併用レジメンによるPFS改善の効果が少ないながらも考えられるが、RCTなどの比較試験がないためエビデンスの強さはC（弱）とした。

【アウトカム3の解説】

Favorable Response Rate（FRR）

① GEMOX（4論文中2論文）

GEMOXのFRRは、15%（Oechsle）～18%（Uchida）と報告されていた。

② GOP（3論文中1論文）

GOPのFRRは、39%（Oechsle）と報告されていた。

③ PTX+GEM (2 論文中 0 論文)

PTX+GEM の FRR は、報告されていない。

④ TGP (1 論文)

TGP の FRR は、49.3% (Necchi) と報告されていた。

⑤ TGN (1 論文)

TGN の FRR は、40% (Shiraishi) と報告されていた。

⑥ GIP (1 論文)

GIP の FRR は、78% (Fizazi) と報告されていた。ただし、本研究の対象はすべて導入化学療法後初回再発であり、さらに MSKCC 予後良好群 (CQ 11 参照) であったため、ほかのゲムシタビンを含むレジメンとの比較はできない。

⑦ CPT-11+CDGP (2 論文)

CPT-11+CDGP の FRR は、44% (Nishikawa)～45% (Miki) と報告されていた。

Nishikawa による報告では 20 例中、5 例が relapse 例、15 例が refractory 例となっている。Refractory 15 例の中には RPLND 後の adjuvant として行われた 2 例が含まれている。また、この 2 例を除く 13 例においても多くが PD を確認せず地固め療法として行われた可能性がある。この 15 例では BEP → TIP の効果と CPT-11+CDGP の効果を区別することが不可能であるため、総合的な CPT-11+CDGP の FRR は過剰評価されている可能性がある。

Miki による報告の 18 例の中には、BEP あるいは BEP → 大量化学療法による一次治療後が 6 例含まれている。この 6 例では PD を確認せず地固め療法として行われた可能性がある。この 6 例では BEP あるいは BEP → 大量化学療法の効果と CPT-11+CDGP の効果を区別することが不可能であるため、CPT-11+CDGP の FRR は過剰評価されている可能性がある。

⑧ CPT-11+L-OHP (1 論文中 0 論文)

CPT-11+L-OHP の FRR は報告されていない (奏効率は 40%)。

以上より、アウトカム 3 のまとめとして、経口エトポシド療法では FRR は報告されておらず (奏効率は 14%)、ゲムシタビンやイリノテカンを含む多剤併用レジメンによる FRR 改善の効果が少ないながらあると考えられるが、RCT などの比較試験がないためエビデンスの強さは C (弱) とした。

■ アウトカム 4 の解説 ■

有害事象

ゲムシタビンやイリノテカンを含む多剤併用レジメンによる治療関連死が最大 5% (GIP 療法: Fizazi) で報告されていた。経口エトポシドによる治療関連死は 9% と報告されており、有害事象のアウトカム改善は認められず、RCT などの比較試験がないため、エビデンスの強さは C (弱) とした。

【アウトカム 5 の解説】

晩発性障害

ゲムシタビンやイリノテカンを含む多剤併用レジメンによる晩発性障害は報告されていない。また、経口エトポシドによる晩発性障害も報告されていない。晩発性障害のアウトカム改善の効果は認められず、エビデンスの強さは D（とても弱い）とした。

【エビデンスの確実性（強さ）の総合評価】

経口エトポシド療法では奏効率 14% が認められたものの、無増悪生存期間の中央値は 3.2 ヶ月（1.2～8.9 ヶ月）、全生存期間の中央値は 4.8 ヶ月（1.9～11 ヶ月）と報告されており、1 年 PFS および 1 年 OS はいずれも認められなかった。しかし、ゲムシタビンやイリノテカンを含む多剤併用レジメンにより、1 年以上の PFS、1 年以上の OS の可能性が少ないながら認められており、有害事象について経口エトポシド療法を上回るとの報告はない。以上から RCT はないためエビデンスは弱いが、救済化学療法（主に三次治療以降）としてゲムシタビン、イリノテカンを含む多剤併用レジメン、特に GEMOX 療法（ゲムシタビン、オキサリプラチン）、GOP 療法（ゲムシタビン、オキサリプラチン、パクリタキセル）、CPT-11+CDGP 療法（イリノテカン、ネダプラチン）は推奨される。

2 益と害のバランス評価

治療関連死亡の害がわずかにあるものの、1 年以上の PFS、1 年以上の生存の可能性が得られる利益が大きいと考えられる。

3 患者・市民の価値観・希望

対象者は一般的に若年であり、初回導入化学療法後に再発あるいは再燃を繰り返しても救済化学療法により完治の可能性が残されていることから、本人、家族とも治療継続を希望することが多い。ゲムシタビンやイリノテカンを用いた化学療法は延命、さらには無病生存をもたらす可能性があるため、患者の希望に応える治療選択肢として意義がある。ただし、RCT などの比較試験がないためエビデンスの強さは C（弱）である。

4 資源利用

社会保険診療報酬支払基金は適応外使用としてゲムシタビンを転移のある胚細胞腫瘍・精巣癌に対して、二次化学療法としてオキサリプラチンまたはパクリタキセルと併用投与することを保険上認めるとしている。一方、イリノテカンは本邦において保険適応外である。

5 その他

特になし。

6 今後の研究

三次治療以降の適応になる症例は希少であることから、RCTによってエビデンスを確立することは困難と考えられる。しかし欧米で報告されたレジメン（GEMOX, GOP 等）および本邦で報告されたレジメン（CPT-11+CDGP 等）について、本邦での有効性を症例集積報告でまとめ、適応について検討することでエビデンスの確立が期待できる。難治例は経験の多い施設に集約し、それらの施設での成績を統合することが、エビデンス確立のために必要であろう。

■参考文献

- 1) Oing C, Giannatempo P, Honecker F, et al. Palliative treatment of germ cell cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018 ; 71 : 102-7.
- 2) Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1990 ; 17 (1 Suppl 2) : 36-9.
- 3) 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.
- 4) De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol.* 2006 ; 50 : 1032-8 ; discussion 1038-9.
- 5) Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, et al. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol.* 2011 ; 60 : 850-5.
- 6) Uchida M, Kawai K, Kimura T, et al. Salvage chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin for patients with testicular germ cell cancer. *Int J Clin Oncol.* 2014 ; 19 : 1112-7.
- 7) 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.
- 8) Seidel C, Oechsle K, Lorch A, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care--Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group. *Urol Oncol.* 2016 ; 34 : 167 e21-8.
- 9) 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.
- 10) Mulherin BP, Brames MJ, Einhorn LH. Long-term Survival with Paclitaxel and Gemcitabine for Germ Cell Tumors after Progression Following High-Dose Chemotherapy with Tandem Transplant. *Am J Clin Oncol.* 2015 ; 38 : 373-6.
- 11) Necchi A, Nicolai N, Mariani L, et al. Combination of Paclitaxel, Cisplatin, and Gemcitabine (TPG) for Multiple Relapses or Platinum-Resistant Germ Cell Tumors : Long-Term Outcomes. *Clin Genitourin Cancer.* 2014 ; 12 : 63-9.e1.

- 12) Shiraishi T, Nakamura T, Mikami K, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine plus nedaplatin (TGN) as part of multidisciplinary therapy in patients with heavily pretreated cisplatin-refractory germ cell tumors. *Int J Clin Oncol.* 2009 ; 14 : 436-41.
- 13) Fizazi K, Gravis G, Flechon A, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT) : a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol.* 2014 ; 25 : 987-91.
- 14) Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer.* 2002 ; 95 : 1879-85.
- 15) Nishikawa M, Miyake H, Fujisawa M. Irinotecan and nedaplatin as salvage therapy for patients with advanced germ cell tumors following intensive treatment with cisplatin-based combination chemotherapies. *Int J Clin Oncol.* 2016 ; 21 : 162-7.
- 16) Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients : a phase II study. *Eur Urol.* 2004 ; 46 : 216-21.

FRQ 2

救済療法として免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか？

推奨の強さ
保険診療ではなく、
研究的治療法
なので推奨なし

救済療法として免疫チェックポイント阻害薬はこれまでの臨床試験では単独での効果は認められず、使用法に関しては今後の臨床試験の結果が待たれる。

〈委員会投票結果〉

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する	推奨なし
—	—	—	—	○

エビデンスの確実性（強さ） **D（とても弱い）**

● FRQ を重要な臨床課題とした背景

化学療法の進歩により転移性精巣癌の長期寛解率は70～80%と優れた成績が得られている。一方で20～30%の症例においては標準導入化学療法（BEP療法等）で完治に至らない、あるいは完全寛解の後に再発し難治性となる。これらの症例に対しては救済化学療法が適応となるが、RCTの結果に基づくようなエビデンスレベルの高い標準治療は確立していない。しかしその中でいくつかのレジメンの有効性が報告されており、限られたエビデンスの中から適切な選択ができるような指針を出すことが求められる。

精巣胚細胞腫瘍の診療プロセスにおいて、本FRQは、初回導入化学療法および二次化学療法後の救済化学療法（主に三次治療以降）として適切な化学療法レジメンの決定に位置づけられる。単剤化学療法の1例として経口エトポシド療法がある。

初回導入化学療法および二次化学療法後に再燃した症例は、いわゆる「難治性胚細胞腫瘍」であり、確立した治療法は認められず、一般的にはベストサポータティブケア（BSC）のみも考慮される。ただし、BSCのみでの自然経過を報告した文献は認められない。「難治性胚細胞腫瘍」への単剤化学療法の効果は限定的で寛解や長期生存は望めないとされている¹⁾。経口エトポシド療法では奏効率14%が認められたものの、無増悪生存期間の中央値は3.2ヶ月（1.2～8.9ヶ月）、全生存期間の中央値は4.8ヶ月（1.9～11ヶ月）と報告されており、1年PFSおよび1年OSはいずれも認められなかった²⁾。したがって、近年開発され多くの癌種で有効性が示されている免疫チェックポイント阻害薬による治療の評価において、経口エトポシド療法を比較対象とすることが妥当と考えられた。

● FRQ の構成要素

- P（Patients）：初回導入化学療法後に再発あるいは再燃が確認された症例（主に2回

目以降の再発)

- I (Interventions) : 免疫チェックポイント阻害薬による治療
- C (Comparisons, Controls) : 経口エトポシド療法

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存率 (OS)	益	9 点
O2	無増悪生存率 (PFS)	益	8 点
O3	Favorable Response Rate (以下 FRR : 定義は CR および PRm- の割合)	益	7 点
O4	有害事象	害	7 点
O5	晩発性障害	害	6 点

1 エビデンス評価

【 検索結果の概要 】

testicular neoplasms/therapy OR neoplasms, germ cell AND embryonal/therapy, salvage therapy, immunotherapy OR immune checkpoint inhibitors OR immune checkpoint inhibitors のキーワード等で 2010 年以降の文献検索を行い Cochrane Library で 8 論文, 医中誌で 14 論文, PubMed で 42 論文, さらにハンドサーチで 9 論文の計 73 論文が抽出された。その中で一次スクリーニングにより 21 論文 (12+9) に絞り, 二次スクリーニングではこのうち学会報告や重複を除いた 16 論文を本 FRQ で取り扱うこととなった。さらにこれら 16 論文中, レビュー 5 論文, 基礎研究 1 論文は本ガイドラインの趣旨とは合致しないと判断され, 残り 10 論文を評価した。10 論文の内訳は, 第 II 相試験が 4 論文であり, 残る 6 論文は症例報告であった。使用された薬剤は多くが本邦でもほかの疾患に承認されている。しかし, 精巣胚細胞腫瘍への承認はない。

【 アウトカム 1 の解説 】

全生存率 (OS)

OS を評価した報告はない。ほとんどは症例報告, 症例数の少ない観察研究と第 II 相試験であり, 様々なバイアスの存在が示唆され, エビデンスの総体として確信はほとんどない。

【 アウトカム 2 の解説 】

無増悪生存率 (PFS)

Durvalumab vs. durvalumab + tremelimumab の第 II 相 RCT で大量化学療法を含む 2 ライン以上の化学療法レジメンの前治療歴のある 22 例を対象として施行され, それぞれのアームに 11 例ずつがランダム化された。結果は durvalumab + tremelimumab 群で 1 例の PR と 1 例の SD が認められたのみで, durvalumab 単剤群 11 例を含む残りの全例で PD となった。

hyperprogression と考えられる症例も両群合わせて 7 例存在した³⁾。

Pembrolizumab 単剤の single arm phase 2 で、2 ライン以上の化学療法に耐性の 11 例に対して施行された。結果は 3 例の SD で PFS はそれぞれ 10.9, 5.5, 4.5 ヶ月であった。残りの 8 例は PD であった⁴⁾。

ほとんどは症例報告、症例数の少ない観察研究と第Ⅱ相試験であり、様々なバイアスの存在が示唆され、エビデンスの総体として確信はほとんどない。

【アウトカム 3 の解説】

Favorable Response Rate (FRR)

Durvalumab vs. durvalumab + tremelimumab の第Ⅱ相 RCT で大量化学療法を含む 2 ライン以上の化学療法レジメンの前治療歴のある 22 例を対象として施行され、それぞれのアームに 11 例ずつがランダム化された。結果は durvalumab + tremelimumab 群で 1 例の PR と 1 例の SD が認められたのみで、durvalumab 単剤群 11 例を含む残りの全例で PD となった³⁾。

Pembrolizumab 単剤の single arm phase 2 で、少なくとも 1 ラインの救済化学療法（標準量または大量化学療法）で進行した 12 例を対象として施行された。結果は CR, PR はゼロで、2 例が画像で SD であったが、AFP は上昇を続けたという。残りの 10 例は PD であった。12 例全例で腫瘍マーカーの低下はなかった⁵⁾。

Pembrolizumab 単剤の single arm phase 2 で、2 ライン以上の化学療法に耐性の 11 例に対して施行された。結果は 3 例の SD であった。残りの 8 例は PD であった⁴⁾。

Avelumab 単剤を用いた single arm phase 2 で、1～5 ラインのプラチナレジメンに耐性の 8 例を対象として施行された。結果は全例 PD であった⁶⁾。

そのほかの 6 論文は PR と PD が混在した症例報告であった⁷⁻¹²⁾。

ほとんどは症例報告、症例数の少ない観察研究と第Ⅱ相試験であり、様々なバイアスの存在が示唆され、エビデンスの総体として確信はほとんどない。

【アウトカム 4 の解説】

有害事象

なし。

【アウトカム 5 の解説】

晩発性障害

なし。

【エビデンスの確実性（強さ）の総合評価】

経口エトポシド療法では奏効率 14% が認められたものの、無増悪生存期間の中央値は 3.2 ヶ月（1.2～8.9 ヶ月）、全生存期間の中央値は 4.8 ヶ月（1.9～11 ヶ月）と報告されており、1 年 PFS および 1 年 OS はいずれも認められなかった。したがって、近年開発され多くの癌

II. 治療

種で有効性が示されている免疫チェックポイント阻害薬による治療の評価において、経口エトボシド療法を比較対象とすることが妥当と考えられた。

第Ⅱ相試験が4論文であり、残る6論文は症例報告であった。症例報告での奏効例を除いて奏効例は認められなかった。免疫チェックポイント阻害薬単独での効果はほとんど認められず臨床試験以外では勧められない。

2 益と害のバランス評価

免疫チェックポイント阻害薬単独での効果はほとんど認められず臨床試験以外では勧められない。

3 患者・市民の価値観・希望

特になし。

4 資源利用

MSI high, TMB high 以外の精巣癌には保険診療で免疫チェックポイント阻害薬の適応はない。

5 その他

特になし。

6 今後の研究

免疫チェックポイント阻害薬奏効に対するバイオマーカー、また、殺細胞薬および分子標的治療薬との併用療法等のさらなる研究が期待される。

■ 参考文献

- 1) Oing C, Giannatempo P, Honecker F, et al. Palliative treatment of germ cell cancer. Cancer Treat Rev. 2018 ; 71 : 102-7.
- 2) Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. Semin Oncol. 1990 ; 17 (1 Suppl 2) : 36-9.
- 3) Necchi A, Giannatempo P, Raggi D, et al. An Open-label Randomized Phase 2 study of Durvalumab Alone or in Combination with Tremelimumab in Patients with Advanced Germ Cell Tumors (APACHE) : Results from the First Planned Interim Analysis. Eur Urol. 2019 ; 75 : 201-3.
- 4) Tsimberidou AM, Vo HH, Subbiah V, et al. Pembrolizumab in Patients with Advanced Metastatic Germ Cell Tumors. Oncologist. 2021 ; 26 : 558-e1098.
- 5) Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum

refractory germ-cell tumors : a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol.* 2018 ; 29 : 209-14.

- 6) Mego M, Svetlovska D, Chovanec M, et al. Phase II study of avelumab in multiple relapsed/refractory germ cell cancer. *Invest New Drugs.* 2019 ; 37 : 748-54.
- 7) Zschäbitz S, Lasitschka F, Hadaschik B, et al. Response to anti-programmed cell death protein-1 antibodies in men treated for platinum refractory germ cell cancer relapsed after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Eur J Cancer.* 2017 ; 76 : 1-7.
- 8) Shah S, Ward JE, Bao R, et al. Clinical Response of a Patient to Anti-PD-1 Immunotherapy and the Immune Landscape of Testicular Germ Cell Tumors. *Cancer Immunol Res.* 2016 ; 4 : 903-9.
- 9) Chi EA, Schweizer MT. Durable Response to Immune Checkpoint Blockade in a Platinum-Refractory Patient with Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Clin Genitourin Cancer.* 2017 ; 15 : e855-7.
- 10) Zschäbitz S, Lasitschka F, Jäger D, et al. Activity of immune checkpoint inhibition in platinum refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2016 ; 27 : 1356-60.
- 11) Loh KP, Fung C. Novel Therapies in Platinum-refractory Metastatic Germ Cell Tumor : A Case Report with a Focus on a PD-1 Inhibitor. *Rare Tumors.* 2017 ; 9 : 6867.
- 12) Kawai K, Tawada A, Onozawa M, et al. Rapid Response to Pembrolizumab in a Chemo-Refractory Testicular Germ Cell Cancer with Microsatellite Instability-High. *Onco Targets Ther.* 2021 ; 14 : 4853-8.

6 手術療法

1 化学療法後の残存腫瘍摘除

転移性胚細胞腫瘍に対して化学療法が施行され、腫瘍マーカー（serum tumor marker, STM）が陰性化しても完全奏効（complete response, CR）に至らない（残存腫瘍を認める）場合、残存腫瘍摘除が検討される。

頻度として最も多いのは後腹膜リンパ節郭清（retroperitoneal lymph node dissection, RPLND）であるが、肺や頸部リンパ節などの転移部位がある場合は、これらについても評価し摘除を行うか否かを検討する必要がある。

1) セミノーマ

セミノーマの場合は、化学療法後は非常に癒着が強固となり、摘除術自体が非常に困難となる場合がある¹⁾。FDG-PET/CT が viability の評価に有用であるという報告が多く、特に陰性反応的中率が高いとされている²⁾。

2) 非セミノーマ

化学療法後に腫瘍マーカーが正常化している場合、摘除術が検討される。残存癌の有無の確認と奇形腫の完全摘除が目的となる。腫瘍マーカーが正常化しない場合は、化学療法を継続し腫瘍マーカーの陰性化を目指す。

2 後腹膜リンパ節郭清（RPLND）

1) セミノーマ

後腹膜リンパ節転移の場合、残存腫瘍が3 cm より大きい場合でも、FDG-PET/CT が陰性であれば経過観察も選択肢の一つとなる^{2,3)}。

2) 非セミノーマ

Stage II 以上の進行性精巣癌（非セミノーマ）に対しては、初回または救済化学療法によって、腫瘍マーカーが正常化した症例で、残存腫瘍を認めた場合RPLNDが行われる。腫瘍マーカーが正常であっても、RPLNDの摘除組織には、残存癌や奇形腫が初回化学療法後ではそれぞれ約10%および30%と高率に認められる。また、救済化学療法後では、残存癌や奇形腫が約50%と高率に認められる⁴⁾。

・残存腫瘍が1 cm 未満の場合（CQ 9）

残存腫瘍が1 cm 未満の場合、CRと判定される。CR例でも残存癌・奇形腫がそれぞれ8%・20%程度に認められるという報告⁵⁾もあり、残存腫瘍の大きさにかかわらず、RPLNDは考慮されるべきであると考えられる。一方で、導入化学療法によりCRが得られた症例では、癌特異的生存率が97%であり、RPLNDを回避できるという報告もみられる⁶⁾。

現時点では、症例ごとに注意深く検討することが必要であると考えられる。

・郭清範囲 (CQ 10)

基本的には全腹部正中切開の開腹手術として行われる。郭清範囲は、頭側は腎動静脈、外側は左右の尿管、尾側は総腸骨動脈分岐部とされている⁷⁾。この範囲をすべて郭清する (full template) べきか否か (modified template) は決定的なエビデンスがなく議論の余地がある。

開腹手術の full template では、腸管を創外に長時間脱転して行うため、侵襲が大きくなることや神経温存が難しいこと、術中・術後の合併症がある程度の頻度で起こりうることなどから、modified template での検討がなされた。

Indiana 大学のグループは、5 cm 未満の残存腫瘍の場合、modified template で RPLND を行っても、5 年非再発率が 95% であったと報告している⁸⁾。その一方で、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) のグループは、少なくとも 7~32% の症例で、modified template の範囲外に残存癌や奇形腫を認めることから、full template で行うべきであると報告している⁹⁾。

現在のところ、化学療法開始前の腫瘍径が 5 cm 程度で、いわゆる primary landing zone (性腺静脈起始部＝腎門部付近) のみに限局する場合は、modified template でも予後に差がないとの報告もあり、選択肢の一つとなる。

・射精神経温存

RPLND の主要な合併症の一つとして逆行性射精がある。青・壮年期に好発する精巣癌の場合、正常な射精機能の喪失は、男性としての QOL を著しく損なうことになる。

正常な射精を支配する神経解剖が明らかになり神経温存の技術が発展し^{10,11)}、化学療法後の RPLND に対しても神経温存 RPLND が行われるようになった^{12,13)}。片側・両側にかかわらず約 80% で正常の射精が認められ、再発率は数% から 10% 前後とされており、本邦での報告では、82.8% の症例で正常の射精が可能であり、再発率は 3.6% で、テンプレート外の再発であったとされている¹³⁾。

以上より、神経温存 RPLND は、根治性を損なうことなく QOL を保てる術式であり、温存が可能な場合は積極的に行うべきであると考えられる。

・腹腔鏡下 RPLND

先に述べた郭清範囲および神経温存の議論から、primary landing zone にのみ腫瘍が認められる場合は、腹腔鏡下に modified template での RPLND が行われるようになり、full template での郭清を行った場合と、再発率に差がないということが徐々に認識されつつある。化学療法前の腫瘍が 5 cm 以下で腎門部に限定される場合は、腹腔鏡下で患側のみの RPLND は選択肢となりうる^{14,15)}。

3 追加化学療法 (CQ 11)

残存腫瘍摘除の病理診断で、残存癌を認めた場合の追加の化学療法が必要か否かについては、議論が分かれるところである。詳細は CQ 11 の解説で述べられているが、初回化学療法後の患者の場合は、2 コース程度化学療法を追加することで再発率を低下させられると考えられる。

4 後腹膜リンパ節以外の転移巣摘除

後腹膜リンパ節（RPLN）以外の転移巣（extra-retroperitoneal lymph node, ExRPLN）に対しても、化学療法後に腫瘍が残存している場合は摘除が考慮される。RPLN の病理組織と ExRPLN の病理組織型には 30% 程度の乖離があると報告されており^{16,17)}、基本的には摘除可能であれば完全摘除が望まれる。しかし、部位によっては侵襲が非常に大きくなり、リスクとベネフィットを勘案して摘除するか否かを判断する必要がある¹⁸⁾。

1) 肺転移（CQ 12）

肺転移に関して、両側に転移がある場合、両側の転移巣をすべて摘除するべきか判断に迷う。左右の肺で 10% 程度の組織型の相違が報告されている¹⁹⁾。摘除範囲が広範囲になり、残存は機能に懸念がある場合は、対側の肺摘除を行わず経過観察とすることも選択肢となる²⁰⁾。

2) 肺転移以外の残存腫瘍摘除（頸部 LN、縦隔、肝など）

肺以外の残存腫瘍摘除についても、完全摘除できるか否かが手術適応の判断基準となる。RPLND 含め腫瘍の完全摘除を求める場合は、high volume center での実施が望ましい。High volume center とそれ以外の施設では、合併症の発生率や再発率に差があると報告されている^{21,22)}。

5 晩期再発例（CQ 13）

晩期再発の定義としては、化学療法や手術療法により、いったん CR が得られたが、2 年を超えて再発した場合が晩期再発と定義されている。頻度としては、セミノーマの 1.4%、非セミノーマの 3.2% と報告されており²³⁾、まれな病態でその対応には苦慮することが多い。また、セミノーマ症例でも、再発時は非セミノーマである場合があることも特徴である。

治療としては、腫瘍マーカーが上昇していない場合は、奇形腫の再発のほかに非胚細胞性の悪性腫瘍の成分を含む可能性も考えられ、手術による完全摘除が考慮される。完全摘除不能な場合や腫瘍マーカーが上昇している場合は、生検と化学療法が検討されるが、既に施行した化学療法では効果が低い可能性もあり、レジメンの選択に迷うことも多い。初回化学療法のみ施行されている場合は、パクリタキセルを含むレジメンが有効であったという報告もある²⁴⁾。

いずれにしても、標準的な方針はなく、症例ごとに検討していく必要がある。

■参考文献

- 1) Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, et al. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? J Urol. 2003 ; 169 : 2126.
- 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. Clin Oncol. 2004 ; 22 : 1034.
- 3) Bachner M, Loriot Y, Gross-Goupil M, et al. 2-¹⁸fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomogra-

- phy (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions : a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol.* 2012 ; 23 : 59-64.
- 4) 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.
 - 5) Kllmannsbürger C, Daneshmand S, So A, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol.* 2009 ; 28 : 537.
 - 6) Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW, et al. Long-term follow-up of cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumours : is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 531-6.
 - 7) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本臨床腫瘍学会. 精巣腫瘍取扱の規約 (第4版). 金原出版 (東京) ; 2018.
 - 8) Beck SD, Foster RS, Bihrlé R, et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? *Cancer.* 2007 ; 110 : 1235-40.
 - 9) Brett SC, Bobby S, Scott E, et al. Incidence of Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor Outside the Boundaries of a Modified Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *Clin Oncol.* 2007 ; 25 : 4365-9.
 - 10) Donohue JP, Foster RS, Bihrlé R, et al. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J. Urol.* 1990 ; 144 : 287.
 - 11) Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve-sparing for ejaculation. *J Urol.* 1988 ; 139 : 1220.
 - 12) Coogan CL, Hejase MJ, Wahle GR, et al. Nerve-sparing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer. *J Urol.* 1996 ; 156 : 1656-8.
 - 13) Miki T, Mizutani Y, Nakamura T, et al. Post-chemotherapy nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumor. *Int J Urol.* 2009 ; 16 : 379.
 - 14) Busch J, Magheli A, Erber B, et al. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer—a single center analysis. *BMC Urol.* 2012 ; 12 : 15.
 - 15) Nicolai N, Cattaneo F, Biasoni D, et al. Laparoscopic Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph-Node Dissection Can Be a Standard Option in Defined Nonseminomatous Germ Cell Tumor Patients. *J Endourol.* 2016 ; 30 : 1112-9.
 - 16) Masterson TA, Shayegan B, Carver BS, et al. Clinical impact of residual extraretroperitoneal masses in patients with advanced nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Urology.* 2012 ; 79 : 156-9.
 - 17) Nakamura T, Oishi M, Ueda T, et al. Clinical outcomes and histological findings of patients with advanced metastatic germ cell tumors undergoing post-chemotherapy resection of retroperitoneal lymph nodes and residual extraretroperitoneal masses. *Int J Urol.* 2015 ; 22 : 663-8.
 - 18) Carver BS, Sheinfeld J. Management of post-chemotherapy extra-retroperitoneal residual masses. *World J Urol.* 2009 ; 27 : 489-92.
 - 19) Toyoshima Y, Hara T, Matsui Y, et al. Nodule Size After Chemotherapy and Primary-Tumor Teratoma Components Predict Malignancy of Residual Pulmonary Nodules in Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Ann Surg Oncol.* 2018 ; 25 : 3668-75.
 - 20) Andrade RS, Kesler KA, Wilson JL, et al. Short- and long-term outcomes after large pulmonary resection for germ cell tumors after bleomycin-combination chemotherapy. *Ann Thorac Surg.* 2004 ; 78 : 1224-8 ; discussion 1228-9.
 - 21) Heidenreich A, Haidl F, Paffenholz P, et al. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. *Ann Oncol.* 2017 ; 28 : 362-7.
 - 22) Flechon A, Tavernier E, Boyle H, et al. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy

- retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int.* 2010 ; 106 : 779–85.
- 23) Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, et al. Late recurrences of germ cell malignancies : a population-based experience over three decades. *Br J Cancer.* 2006 ; 94 : 820–7.
- 24) 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.

CQ 9

進行性非セミノーマ症例の後腹膜リンパ節転移に対する化学療法後の 1 cm 未満の残存リンパ節は摘除すべきか？

推奨の強さ

推奨なし

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。リスクを考慮する必要があるが、可能な限り摘除することが勧められる。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
3名 (21%)	5名 (36%)	6名 (43%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) **C (弱)**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

精巣癌の化学療法後の残存腫瘍摘除範囲に関しては、基本的に完全摘除が望ましいとは考えられるが、リンパ節（所属・縦隔・頸部・骨盤）、肺、肝、骨など臓器ごとに手術侵襲とのバランスを検討する必要がある、ある程度の指針を示すべき重要課題であると考えられる。本 CQ は、化学療法施行後に残存腫瘍を摘除すべきかどうかを判断する際に役立つものと位置づけられる。

● CQ の構成要素

- P (Patients)：精巣癌（Stage II 以上）
- I (Interventions)：放射線療法などほかの intervention・経過観察
- C (Comparisons, Controls)：残存腫瘍完全摘除

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存率 (OS) の向上	益	9 点
O2	合併症	害	6 点
O3	再発率の低下	益	7 点
O4	QOL の低下	害	7 点

1 エビデンス評価

【検索結果の概要】

精巣癌（Stage II 以上）に対する化学療法を施行した nonseminomatous germ cell tumors（NSGCT）において RPLN が 1 cm 未満となった患者に対してサーベイランスをした症例と RPLND を施行した症例を対象としてキー論文の検索を行った。PC-RPLND を介入とし、経過観察群を介入なしとした。前向き介入研究は存在しなかったため、精巣癌（Stage II 以上）に対する全身化学療法後に残存腫瘍摘除を受けた患者を対象とした比較的大規模で長期にわたる観察研究をもとに検討を行った。二次スクリーニングでは、本 CQ の益のアウトカムである“化学療法後の 1 cm 未満の残存リンパ節を摘除することにより全生存率（OS）が向上する”と、害のアウトカムである“化学療法後の 1 cm 未満の残存リンパ節の摘除により QOL が低下する”が十分に議論されているかを主たる基準として検討した。

【アウトカム 1 の解説】

Ravi らは、化学療法を施行した NSGCT において RPLN が 1 cm 未満となった患者に対して、自身の施設でサーベイランスをした 47 例を解析するとともにサーベイランスを行った報告と PC-RPLND を施行した報告を比較したメタアナリシスを行っているが、アウトカムに対する記載はなかった¹⁾。

後ろ向き研究の報告しか存在しないばかりか、対象とした 4 編は NSGCT で CR が得られた症例に対して経過観察を行った症例の論文のみである。これらの観察研究から OS・癌特異的生存率について抽出した。

Nason らは、1,429 例の NSGCT のうち CR が得られた 191 例に対して経過観察を行った症例の後ろ向き検討を行い、OS は 95.3% と報告している²⁾。Kollmannsberger らは、NSGCT 276 例のうち化学療法で CR となった 161 例を経過観察した症例の後ろ向き検討を行い、CR 群と PR 群では再発率が 6% と 23%、癌死は 0% と 7% と報告している³⁾。Ehrlich らは、NSGCT に対して化学療法を施行し CR が得られ経過観察を行った 141 例の後ろ向き検討を行い、癌特異的生存率は 97% と報告している⁴⁾。Masterson らは、NSGCT に対して化学療法を施行し CR が得られた 107 例の clinical CR（CCR）症例と PC-RPLND を施行し病理学的に壊死のみであった 86 例の pathological CR（PCR）症例を比較した後ろ向き検討を行い、CCR 群と PCR 群における癌特異的生存率はそれぞれ 96% と 87% と報告している⁵⁾。

しかし、すべて時代背景や患者選択などが異なる後ろ向き研究であり、さらに比較することでアウトカムを検証した報告は存在しないため、アウトカム 1 のエビデンスの強さは C（弱）とした。

【アウトカム 4 の解説】

化学療法後の 1 cm 未満の残存リンパ節は摘除により QOL が低下するかどうかを解析した論文は認められなかった。手術を施行することは QOL にとってマイナスに作用すると考え

られるが、詳細に関しては今後の検討課題である。

【エビデンスの確実性（強さ）の総合評価】

重大なアウトカムである「O1：全生存率（OS）の向上（益）」「O2：合併症（害）」「O3：再発率の低下（益）」「O4：QOLの低下（害）」のエビデンスの確実性（強さ）はそれぞれC（弱）、C（弱）、C（弱）、C（弱）であったため、全体的なエビデンスの確実性（強さ）はC（弱）に決定した。

2 益と害のバランス評価

後腹膜リンパ節郭清は侵襲性の高い場合が多く、その後の生存率も良好である可能性は高いが、安全性やQOLの低下などの合併症の影響を考慮した上で施行の決定をすることが望ましい。

3 患者・市民の価値観・希望

この治療を受ける患者背景は大きなばらつきがあり、価値観を一概に考えるのは困難と思われる。それまでの治療によるADLの低下の程度、後腹膜リンパ節郭清による有害事象、経過観察後の再発に対する化学療法の有害事象、その後の予後改善によって得られるメリットとのバランスは不明瞭である。

4 資源利用

該当しない。

5 その他

対象について評価された論文のうち1本に経過観察患者の観察研究におけるOSの記載があるのみであり、比較されたデータはない。介入研究は存在せず、すべて観察研究であった。観察研究では、選択バイアス・実行バイアスの存在が強く疑われ、多変量解析も行われていないことから不完全な交絡因子の存在も疑われた。バイアスリスクは中等度と判定した。

6 今後の研究

現状では、化学療法後の1 cm未満の残存リンパ節は摘除することによりOSが向上することを期待したい。しかし、すべて後ろ向き研究であり、比較研究はなくその状況で行われたメタアナリシスには生存率の評価は行われていないことから、今後の検証が必要と考えられる。

■ 参考文献

- 1) Ravi P, Gray KP, O'Donnell EK, et al. A meta-analysis of patient outcomes with subcentimeter disease after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor. *Ann Oncol.* 2014 ; 25 : 331-8.
- 2) Nason GJ, Jewett MAS, Bostrom PJ, et al. Long-term Surveillance of Patients with Complete Response Following Chemotherapy for Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Eur Urol Oncol.* 2021 ; 4 : 289-96.
- 3) Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 537-42.
- 4) Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, et al. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors : is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 531-6.
- 5) Masterson TA, Carver BS, Shayegan B, et al. Outcomes in patients with clinical stage III NSGCT who achieve complete clinical response to chemotherapy at extraretroperitoneal disease site. *Urology.* 2012 ; 79 : 1079-84.

化学療法後の残存腫瘍に対する後腹膜リンパ節郭清では全例広汎郭清を行うべきか？（鏡視下 RPLND を含む）

推奨の強さ

推奨なし

化学療法後 RPLND として全例広汎郭清を行うべきかどうかについては現時点ではエビデンスに乏しいが、Stage II の一部の症例においては片側郭清や準広汎郭清により生存率を損なわずに QOL が維持できる可能性がある。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0 名 (0%)	7 名 (54%)	6 名 (46%)	0 名 (0%)	0 名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) **C (弱)**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

精巣癌の化学療法後の残存腫瘍摘除範囲に関しては、基本的に完全摘除が望ましいとは考えられるが、リンパ節（所属・縦隔・頸部・骨盤）、肺、肝、骨など臓器ごとに手術侵襲とのバランスを検討する必要がある。後腹膜リンパ節郭清の場合、full template による手術が標準ではあるが、時に手術侵襲が大きくなることがあり、また、化学療法開始時の腫瘍サイズによっては限局郭清でもいいのではとの考えもある。

● CQ の構成要素

- P (Patients)：年齢指定なし，精巣癌（Stage II 以上），地理的要件なし
- I (Interventions)：限局郭清・放射線療法などほかの intervention・経過観察
- C (Comparisons, Controls)：広汎郭清

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存率 (OS) の向上	益	9 点
O2	合併症	害	6 点
O3	再発率の低下	益	7 点
O4	QOL の低下	害	7 点

1 エビデンス評価

【検索結果の概要】

本CQに対してキー論文の検索を行ったところ、精巣癌（Stage II 以上）に対して化学療法後後腹膜リンパ節郭清を施行された患者についての報告の中で、広汎郭清ではなく片側郭清や準広汎郭清について検討された前向き介入研究は存在しなかったため、鏡視下手術を含めた片側郭清や準広汎郭清についての比較的大規模で長期にわたる観察研究をもとに検討を行った。

二次スクリーニングでは、本CQの益のアウトカムである“化学療法後後腹膜リンパ節郭清においては広汎郭清により全生存率（OS）が向上する、再発率が低下する”と、害のアウトカムである“広汎郭清により合併症率が上昇する、QOLが低下する”が十分に議論されているか、を主たる基準として検討した。

【アウトカム 1, 3 の解説】

Beckらは2007年にStage IIのprimary landing zoneのみに転移を有する症例に対してPC-RPLNDとして準広汎郭清を施行した100例について報告をしており¹⁾、後にChoらにより2017年に同症例群について長期経過観察後の報告がなされているが²⁾、10年OSは99%、10年無再発生存率は92%と良好であり、再発はすべて広汎郭清の郭清範囲外であったと報告している。

Nicolaiらは2016年に片側に限局する残存腫瘍5cm未満の症例に対してPC-RPLNDとして鏡視下で片側郭清を施行した67例について報告をしており³⁾、観察期間の中央値は21ヶ月と短いもののevent free survivalは100%であると良好な成績を報告している。

Heidenreichらは2009年にStage IIの非セミノーマに対するPC-RPLNDとして54例の広汎郭清と98例の準広汎郭清を比較した報告をしている⁴⁾。この報告では郭清範囲内の再発は準広汎郭清を施行した1例のみであったが、2年無病生存率は準広汎郭清施行症例で93.9%、広汎郭清施行症例で73.9%と有意差を認めたとしている。これは広汎郭清施行症例では準広汎郭清施行症例と比較してIGCCC予後不良群が多く含まれているなどの患者背景の差によるものと考えられた。

Primary landing zoneのみに転移巣が限局している、残存腫瘍が治療後5cm未満に縮小したなどの症例を適切に選択することで、PC-RPLNDとして準広汎郭清を行うことによりoncological outcomeを損なうことはなさそうであるが、少数の観察研究しか存在しないことからエビデンスの強さはC（弱）と判定する。

【アウトカム 2 の解説】

合併症についての集計は3報でなされていたが^{1,3,4)}、template間の合併症プロファイルの検討はなされておらず、templateが合併症に及ぼす影響を検討することは現時点では困難と考えられた。

以上よりエビデンスの強さはD（とても弱い）と判定する。

【アウトカム 4 の解説】

QOL については、Cho ら準広汎郭清 PC-RPLND の集計で 97.7% の症例が²⁾、Nicolai らの片側郭清鏡視下 RPLND の集計では 98.5% の症例が術後射精可能であった³⁾。Steiner らの Stage II に対する PC-RPLND 施行症例での集計では⁵⁾、片側郭清は全例射精可能で、準広汎郭清は 75% の症例が射精可能であった。これらの結果より郭清範囲制限することで術後射精可能となり、QOL の改善に寄与していると評価できるであろう。しかしながら、少数の観察研究しか存在しないことからエビデンスの強さは C（弱）と判定する。

【エビデンスの確実性（強さ）の総合評価】

重大なアウトカムである「O1：全生存率（OS）の向上（益）」「O3：再発率の低下（益）」「O4：QOL の低下（害）」のエビデンスの確実性（強さ）はそれぞれ C（弱）、C（弱）、C（弱）であったため、全体的なエビデンスの確実性（強さ）は C（弱）に決定した。

2 益と害のバランス評価

進行性精巣癌に対する化学療法後 RPLND に際して、広汎郭清による“益”のアウトカムである「全生存率の向上」および「再発率の低下」は患者にとって好ましい効果と考えられる。一方、“害”のアウトカムである「QOL の低下」は患者にとって好ましくない効果である。Stage II の症例群においては広汎郭清ではなく、片側郭清や準広汎郭清により益のアウトカム（患者にとって好ましい効果）を維持し、害のアウトカムを軽減させることができる可能性があると考えられるが、エビデンスの確実性は低いと評価した。

3 患者・市民の価値観・希望

この治療を受ける患者の意向はまずは治療の確実性が第一と考えられ、その上で QOL を重視することの価値観は患者背景によりばらつき、その受け止め方は普遍的とはいえない。

上記より治療効果を損なわない前提で、プラスアルファとして患者背景を考慮した上での治療選択が望ましい。

4 資源利用

該当しない。

5 その他

Stage II の一部の症例に対しては、片側郭清や準広汎郭清を行うことで生存率・再発率を

損なうことなく QOL を維持できる可能性があると考えられたが、少数の観察研究のみしか存在しないことからエビデンスの確実性は弱いと判断された。

このことから「化学療法後の残存腫瘍に対する後腹膜リンパ節郭清では全例広汎郭清を行うべきか？」との設問に対しては、投票時に推奨する、推奨しないと意見が割れたため、「推奨なし」に決定した。

6 今後の研究

進行性精巣癌に対する治療アウトカムは、若年患者が多いことからまず生存率を限りなく高めることに重点を置いてきたが、近年は鏡視下 RPLND に代表される低侵襲手術が一部の症例に対して施行されるようになり、合併症の軽減や QOL の維持を目指した治療が行われるようになった。しかしながら、現時点では長期の生存率・再発率を検討した報告や、合併症・QOL を評価した報告は限られている。

今後はどのような症例に対して低侵襲手術を行うべきか、その上で合併症や QOL が従来の手術と比較してどうかを検討した質の高い研究が望まれる。

参考文献

- 1) Beck SDW, Foster RS, Bihrlé R, et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? *Cancer*. 2007 ; 110 : 1235-40.
- 2) Cho JS, Kaimakliotis HZ, Cary C, et al. Modified retroperitoneal lymph node dissection for post-chemotherapy residual tumour : a long-term update. *BJU Int*. 2017 ; 120 : 104-8.
- 3) Nicolai N, Cattaneo F, Biasoni D, et al. Laparoscopic Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph-Node Dissection Can Be a Standard Option in Defined Nonseminomatous Germ Cell Tumor Patients. *J Endourol*. 2016 ; 30 : 1112-9.
- 4) Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer : radical or modified template resection. *Eur Urol*. 2009 ; 55 : 217-26.
- 5) Steiner H, Peschel R, Bartsch G. Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for germ cell tumours : is a full bilateral template always necessary? *BJU Int*. 2008 ; 102 : 310-4.

cq 11

化学療法後の残存腫瘍摘除で病理学的に癌細胞を認めた場合、追加化学療法は推奨されるか？

推奨の強さ

弱い

進行性精巣癌における化学療法後の残存腫瘍摘除を行った結果、病理組織検索にて残存癌を認めた場合には、追加化学療法を行うことを弱く推奨する。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0名 (0%)	12名 (92%)	1名 (8%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) **C (弱)**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

精巣癌の化学療法後の残存腫瘍摘除で、病理学的に癌細胞を認めた場合、アジュバント化学療法が必要か悩む場合がある。追加治療で恩恵を受ける患者群の選定は必要である。

● CQ の構成要素

- P (Patients): 精巣癌 (Stage II 以上) で、全身化学療法後に残存腫瘍摘除を受けた患者のうち、病理学的に癌細胞の残存を認める症例
- I (Interventions): 追加化学療法
- C (Comparisons, Controls): 放射線などほかの intervention・経過観察

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存率 (OS) の向上	益	9 点
O2	QOL の低下	害	6 点
O3	癌特異的生存率の向上	益	8 点

1 エビデンス評価

【検索結果の概要】

本 CQ に対してキー論文の検索を行ったところ、精巣癌（Stage II 以上）に対する全身化学療法後に残存腫瘍摘除を受けた患者のうち、病理学的に癌細胞の残存を認める症例のみを対象として、術後追加化学療法を介入とし、放射線などほかの intervention・経過観察群を介入なしとして全生存率（OS）をアウトカム設定した前向き介入研究は存在しなかったため、精巣癌（Stage II 以上）に対する全身化学療法後に残存腫瘍摘除を受けた患者を対象とした比較的大規模かつ長期にわたる観察研究をもとに検討を行った。postchemotherapy, residual tumor resection, viable cancer, adjuvant chemotherapy をキーワードとして、網羅的文献検索を行ったところ、PubMed から 191 論文、Cochrane Library から 12 論文、医中誌から 27 論文が抽出された。一次スクリーニングで 221 論文が除外され、ハンドサーチ 1 論文を加えた 10 論文について二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは、本 CQ の益のアウトカムである“術後追加化学療法によって OS が向上する、癌特異的生存率が向上する”と、害のアウトカムである“術後追加化学療法によって QOL が低下する”が十分に議論されているか、を主たる基準として検討した。10 論文のうち、5 論文では追加化学療法の有無での解析を認めなかった¹⁻⁵⁾。

【アウトカム 1 の解説】

Einhorn らは 22 例の癌細胞残存を認めた症例の後ろ向き解析を行い、4 例で追加化学療法を行い 2 例で根治を得たのに対して、追加化学療法を行わなかった 18 例では全例で再発を認めたことから追加化学療法の有効性の可能性を示唆した⁶⁾。その後、Fox らは化学療法後に後腹膜リンパ節郭清を受けた 580 例の非セミノーマ症例のうち、残存癌を認めた 133 例について後ろ向き解析を行い、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を行った症例を比較した場合、一次化学療法後の場合は、術後に化学療法を追加した方が予後良好であったと報告している。ただし、救済化学療法（二次化学療法）まで既に行っていた症例では、追加化学療法施行群の無再発率が 36%、追加化学療法なしで経過観察を行った症例群の無再発率が 43%と、追加化学療法の有用性については明確ではなく、また追加化学療法のレジメン・コース数についても今後の検討課題としている⁷⁾。近年では、Atlan らが 237 例の後腹膜リンパ節郭清症例中、残存腫瘍を認めた 32 例についての解析を行い、術後追加化学療法は予後の改善につながらないとしているが、少数例の後ろ向き解析であり追加化学療法の適応も明確ではない点に注意を要する⁸⁾。

一方で、Fizazi らは、1980 年から 1996 年の間に 12 施設で一次化学療法後に残存腫瘍摘除を行い、摘出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。解析によれば、5 年無再発生存率は、化学療法施行群 69%、非施行群 52%で有意差を認めたものの、5 年 OS では有意差を認めなかった。外科的完全摘除（complete resection）、残存癌細胞率<10%、IGCCC 予後良好群が無再発生存、OS の有意な予後因子であるとしており、

危険因子 0 を favorable group, 1 を intermediate group, 2 以上を poor-risk group と定義した場合, intermediate group では追加化学療法施行群において有意に無再発生存・全生存の延長を認めたものの, favorable, poor-risk group では有用性が証明できなかった。特に favorable group では, 追加化学療法の有無にかかわらず 5 年 OS は 100% であり, 癌細胞残存症例全例に追加化学療法を行うことが過剰治療になる可能性に言及している⁹⁾。さらに Fizazi らは, 他症例群における validation set でも同様の報告を行っている¹⁰⁾。

これらの報告から, 使用すべき化学療法レジメンやコース数など検討課題は残るものの, 現状では化学療法後の残存組織内に癌細胞を認めた場合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考えられる。しかし, すべて時代背景や患者選択などが異なる後ろ向き研究であり, 全例で追加化学療法を行うべきか将来的な検討も必要と考えられる結果でもあるため, アウトカム 1 のエビデンスの強さは C (弱) とした。

■ アウトカム 2 の解説 ■

病理学的に癌細胞の残存を認める症例へ追加化学療法を行った場合の QOL への影響について解析した論文は認められなかった。Fox らは, 予後良好群では, 全例に 2 コースの追加化学療法を行うことは過剰治療となる可能性に言及している⁷⁾。一般的には化学療法を追加することは QOL にとってマイナスに作用すると考えられるが, 詳細に関しては今後の検討課題である。

■ アウトカム 3 の解説 ■

精巣癌 (Stage II 以上) に対する全身化学療法後に残存腫瘍摘除を受けた患者のうち, 病理学的に癌細胞の残存を認める症例のみを対象として, 術後追加化学療法を介入とし, 放射線などほかの intervention・経過観察群を介入なしとした癌特異的生存率をアウトカムとした前向き介入研究は存在しなかった。そのため, アウトカム 1 同様に精巣癌 (Stage II 以上) に対する全身化学療法後に残存腫瘍摘除を受けた患者を対象とした比較的大規模で長期にわたる観察研究をもとに検討を行ったが, 結論的にはアウトカム 1 同様に使用すべき化学療法レジメンやコース数など検討課題は残るものの, 現状では化学療法後の残存組織内に癌細胞を認めた場合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考えられる。しかし, すべて時代背景や患者選択などが異なる後ろ向き研究であり, 全例で追加化学療法を行うべきか将来的な検討も必要と考えられる結果でもあるため, アウトカム 3 のエビデンスの強さは C (弱) とした。

■ エビデンスの確実性 (強さ) の総合評価 ■

重大なアウトカムである「O1: 全生存率 (OS) の向上 (益)」「O3: 癌特異的生存率の向上 (益)」のエビデンスの強さはともに C (弱) であった。一方「O2: QOL の低下 (害)」についての記載のある論文は認めず, エビデンスの強さは D (とても弱い) とした。重大なアウトカム「O1: 全生存率の向上 (益)」「O3: 癌特異的生存率の向上 (益)」がともに C (弱)

であったことから、全体的なエビデンスの確実性（強さ）はC（弱）に決定した。

2 益と害のバランス評価

進行性精巣癌における化学療法後に残存腫瘍摘除を行い、病理組織検索にて残存癌を認めた場合に追加化学療法を行うことによる“益”のアウトカムである「全生存率の向上」および「癌特異的生存率の向上」は患者にとって好ましい効果と考えられる。一方、“害”のアウトカムである「QOLの低下」は患者にとって好ましくない効果であるが、QOLの低下や二次癌への影響などの面での検討は従来なされておらず、益と害のバランスは確実とはいえない。ただし、今回、益のアウトカム（患者にとって好ましい効果）の方が重要性が高く、またエビデンスの確実性も高いと判断し、追加化学療法を推奨するに至った。

3 患者・市民の価値観・希望

この治療を受ける患者背景は大きなばらつきがあり、価値観を一概に考えるのは困難と思われる。その受け止め方は普遍的とはいえない。それまでの治療によるADLの低下の程度、化学療法有害事象、入院期間の延長による経費の増額と、その後の予後改善によって得られるメリットとのバランスは不明瞭である。ただし、エビデンスによる評価はできている。

4 資源利用

この治療を受ける患者背景は大きなばらつきがあり、価値観を一概に考えるのは困難と思われる。それまでの治療によるADLの低下の程度、化学療法有害事象、入院期間の延長による経費の増額と、その後の予後改善によって得られるメリットとのバランスは不明瞭である。

5 その他

本CQに対する推奨の作成にあたっては、残存癌を認めた症例における全生存率・癌特異的生存率の向上を重要視した。作成グループ内の価値観としては、一次化学療法後手術で癌細胞が残存すれば追加化学療法を行うことで一致したが、救済化学療法後手術での残存癌の場合は、追加化学療法の施行に関して患者背景を考慮して個別の検討（施行の是非、レジメン、コース数）が必要であるとの見解であった。

6 今後の研究

① 今後の研究が推奨される臨床疑問（future research question）

化学療法後の残存腫瘍病理摘除術で病理学的に癌細胞を認めた場合の追加治療の必要性に

ついて、全例で必要か現段階では判断できる論拠が存在しない。将来的に臨床的・病理学的予後予測因子、もしくは新たなバイオマーカーなどによる治療個別化が望まれる。

② 背景（なぜ必要か）

現段階ではQOLの低下や二次癌への影響などの面での検討はされておらずすべての症例での追加化学療法の益と害のバランスは確実とはいえない。また、使用すべき化学療法レジメンやコース数についても標準化はなされていない。

③ 可能な研究計画の概略（今後どのような研究が必要か）

化学療法後の残存腫瘍病理摘除術で病理学的に癌細胞を認めた場合の追加治療の必要性について前向きRCT（附随研究として様々なバイオマーカー探索）が望ましい。

■ 参考文献

- 1) Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients : content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer*. 1998 ; 83 : 1409-19.
- 2) 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.
- 3) Albers P, Weissbach L, Kregge S, et al. German Testicular Cancer Study Group. 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*. 2004 ; 171 : 1835-8.
- 4) Carver BS, Serio AM, Bajorin D, et al. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007 ; 25 : 5603-8.
- 5) Nakamura T, Oishi M, Ueda T, et al. Clinical outcomes and histological findings of patients with advanced metastatic germ cell tumors undergoing post-chemotherapy resection of retroperitoneal lymph nodes and residual extraretroperitoneal masses. *Int J Urol*. 2015 ; 22 : 663-8.
- 6) Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaum I, et al. Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer*. 1981 ; 48 : 904-8.
- 7) Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. Outcome analysis for patients with persistent nonteratoma-tous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol*. 1993 ; 11 : 1294-9.
- 8) Altan M, Haberal HB, Aşçı A, et al. Determination of risk factors for progression in patients with viable tumor at post-chemotherapy lymph node dissection due to disseminated non-seminomatous germ-cell tumors. *Int J Clin Oncol*. 2021 ; 26 : 186-91.
- 9) 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.
- 10) Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT) : results of the sCR2 international study. *Ann Oncol*. 2008 ; 19 : 259-64.

cq 12

残存肺転移は両側とも摘除すべきか？（一側がすべて壊死の場合、対側の肺摘除は省略できる？）

推奨の強さ

弱い

化学療法後の残存肺転移摘除に関しては肺摘除（全摘）または二肺葉摘除など侵襲性が高くなる場合はリスクを考慮する必要があるが、可能な限り摘除することが勧められる。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0名 (0%)	12名 (92%)	1名 (8%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性（強さ）

B（中）

● CQ を重要な臨床課題とした背景

精巣癌の化学療法後の残存腫瘍摘除範囲に関しては、基本的に完全摘除が望ましいとは考えられるが、リンパ節（所属・縦隔・頸部・骨盤）、肺、肝、骨など臓器ごとに手術侵襲とのバランスを検討する必要がある。特に肺転移が両側にまたがる場合、完全摘除により著しくQOLを損なう可能性がある。

● CQ の構成要素

- P (Patients)：化学療法後に残存肺転移を認める精巣癌患者
- I (Interventions)：両側肺腫瘍摘除
- C (Comparisons, Controls)：なし

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存率（OS）の向上	益	9 点
O2	合併症	害	8 点
O3	癌特異的生存率の向上	益	7 点
O4	QOL の低下	害	7 点

1 エビデンス評価

【検索結果の概要】

化学療法後の残存肺転移に対する文献の検索を行ったところ、すべて観察研究であった。13論文のうち2論文が本邦よりの報告であり、11論文が海外の報告であった。また3論文については生存率についての言及がなかった。「一侧がすべて壊死の場合、対側の肺摘除は省略できる？」というCQに関して左右の転移巣の相同性について言及のあった文献は3論文であった。QOLを評価する論文は存在しなかった。

【アウトカム 1, 3 の解説】

京都府立医大で化学療法後の残存肺転移摘除を行った40人の非セミノーマ患者の326転移巣において、腫瘍マーカー高値、5th line以上の化学療法、術前6ヶ月以内の腫瘍サイズの増大、絨毛癌が生残癌細胞を認める予測因子であることが判明した¹⁾。本研究は単施設研究であり、原則腫瘍マーカー正常化、可能な限り残存転移巣摘除を行っており、5年OSは89.6%と良好であった。両側の肺転移巣の組織の相同性については解析されていない。

国立がん研究センター中央病院で化学療法後の残存肺転移摘除を行った41人の非セミノーマ患者（135転移巣）において、原発巣に奇形腫を含まない、すべての転移巣のサイズが10 mm未満であることが壊死である予測因子であった²⁾。摘出組織が奇形腫であった患者の2年無再発生存率は77.8%（95%CI 36.5–93.9%）、壊死であった患者では92.3%（95%CI 72.5–98.0%）であった。両側肺転移のある11患者のうち10患者（90.9%）で両側の組織が一致していた。本研究は単施設研究であり、残存腫瘍の1%のみが生残癌細胞であった。

海外における報告でも化学療法後の残存肺転移摘除を行った非セミノーマ患者の5年OSは79–94%であり比較的予後良好と考えられる^{3–6)}。

化学療法による肺転移摘除術前腫瘍マーカー陰性化の有用性についてはニューヨークMemorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)の報告が示唆を与える⁷⁾。腫瘍マーカーにかかわらず一次化学療法後に残存肺転移摘除を行った157人の精巣癌患者（セミノーマ4例、術前腫瘍マーカー陽性を含む）において残存腫瘍の30%が壊死、25%が奇形腫、46%が生残癌細胞であり、5年OS 68%であった。本研究は単施設研究であり、治療年度によって予後が異なっていた⁸⁾。肺転移摘除において術前腫瘍マーカーの陰性化が生存率の改善につながる可能性が考えられた。

本邦においては残存腫瘍摘除に関しては腫瘍マーカーが正常化していることを前提としており、その場合肺転移摘除により生存率の向上が望まれると考えられる。

【アウトカム 2 の解説】

安全性について詳細な記載のあった報告としてIndiana大学の化学療法後の残存肺転移摘除を行った431人の非セミノーマ患者についての報告（640手術）があり、呼吸不全などによる術死は1%未満に認め、そのほか重篤な合併症として肺梗塞、腎不全、脊髄虚血による

対麻痺などを認めた³⁾。Groningen 大学の化学療法後の残存肺転移摘除を行った 31 人の非セミノーマ患者についての報告では重大な呼吸器関連の有害事象を 3 人に認めたが、致死合併症は認めなかったとしている⁹⁾。

一方、Indiana 大学で化学療法後の残存肺転移巣に対し肺摘除（全摘）または二肺葉摘除を行った 32 例の解析では術死を 13% に認め、術死を除いた 28 例の観察期間 27 ヶ月（1～148 ヶ月）の 5 年 OS は約 60%（摘出組織が benign であれば 100%，malignant であれば 20%）であった¹⁰⁾。肺摘除（全摘）または二肺葉摘除などの大きな手術に関してはリスクを考慮する必要がある。

■ アウトカム 4 の解説 ■

残存肺転移摘除による QOL の検討論文は存在しなかった。

■ エビデンスの確実性（強さ）の総合評価 ■

重大なアウトカムである「O1：全生存率（OS）の向上（益）」「O3：癌特異的生存率の向上（益）」のエビデンスの強さはともに B（中）であった。一方「O4：QOL の低下（害）」についての記載のある論文は認めず、エビデンスの強さは D（とても弱い）とした。重大なアウトカム「O1：全生存率の向上（益）」「O3：癌特異的生存率の向上（益）」がともに B（中）であったことから、全体的なエビデンスの強さは B（中）に決定した。

2 益と害のバランス評価

進行性精巣癌の化学療法後残存肺転移摘除を行うことによる“益”のアウトカムである「全生存率の向上」および「癌特異的生存率の向上」は患者にとって好ましい効果と考えられる。一方，“害”のアウトカムである「QOL の低下」は患者にとって好ましくない効果であるが、QOL の検討は従来なされておらず、益と害のバランスは確実とはいえない。ただし、今回、益のアウトカム（患者にとって好ましい効果）の方が重要性が高く、またエビデンスの確実性も高いと判断し、残存肺転移摘除を推奨するに至った。

3 患者・市民の価値観・希望

この治療を受ける患者背景は大きなばらつきがあり、価値観を一概に考えるのは困難と思われる。その受け止め方は普遍的とはいえない。それまでの治療による ADL の低下の程度、肺転移摘除による有害事象、入院期間の延長による経費の増額と、その後の予後改善によって得られるメリットとのバランスは不明瞭である。ただし、エビデンスによる評価はできている。

4 資源利用

この治療を受ける患者背景は大きなばらつきがあり、価値観を一概に考えるのは困難と思われる。それまでの治療による ADL の低下の程度、肺転移摘除による有害事象、入院期間の延長による経費の増額と、その後の予後改善によって得られるメリットとのバランスは不明瞭である。

5 その他

本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、残存肺転移を認めた症例における全生存率・癌特異的生存率の向上を重要視した。作成グループにおいて化学療法後の残存肺転移に関してはリスクを考慮する必要があるが、可能な限り摘除するという価値観は一致していた。文献に関してもすべて比較対照のない観察研究ではあるが、リスクを考慮すれば手術後の生存率は良好であり、摘除を推奨するものとする。

6 今後の研究

① 今後の研究が推奨される臨床疑問 (future research question)

残存肺転移の組織像が予測できれば、摘除を回避できる可能性がある。Tsunezuka らは腫瘍マーカー高値、5th line 以上の化学療法、術前 6 ヶ月以内の腫瘍サイズの増大、絨毛癌が生残癌細胞を認める予測因子であることを報告している¹⁾。国立がん研究センター中央病院での検討では摘出組織が奇形腫であった患者の 2 年無再発生存率は 77.8% (95%CI 36.5-93.9%)、壊死であった患者では 92.3% (95%CI 72.5-98.0%) であった²⁾。両側肺転移のある 11 患者のうち 10 患者 (90.9%) で両側の組織が一致していた。本研究は単施設研究であり、残存腫瘍の 1% のみが生残癌細胞であった²⁾。「一側がすべて壊死の場合、対側の肺摘除は省略できるか」という CQ に関しては両側の肺転移を認めた転移巣の組織像の不一致に関しては 5~20% と論文間で差がある^{2,5,6)}。上記のように肺摘除 (全摘) または二肺葉摘除が必要な場合を除き、両側の肺摘除に関しては大きな合併症を認めないことから、対側の肺摘除の省略にはさらなる研究が期待される。

② 背景 (なぜ必要か)

肺転移が両側にまたがる場合、完全摘除により著しく QOL を損なう可能性があり、予測因子の解析により肺転移の摘除を回避することができれば生存率を損なわずに QOL を温存することができる。

③ 可能な研究計画の概略 (今後どのような研究が必要か)

これまでの後ろ向きの報告で同定された因子の前向き研究が望ましい。

■ 参考文献

- 1) Tsunozuka H, Nakamura T, Fujikawa K, et al. Prediction models for the viability of pulmonary metastatic lesions after chemotherapy in nonseminomatous germ cell tumors. *Int J Urol*. 2020 ; 27 : 206-12.
- 2) Toyoshima Y, Hara T, Matsui Y, et al. Nodule Size After Chemotherapy and Primary-Tumor Teratoma Components Predict Malignancy of Residual Pulmonary Nodules in Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Ann Surg Oncol*. 2018 ; 25 : 3668-75.
- 3) Kesler KA, Kruter LE, Perkins SM, et al. Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum. *Ann Thorac Surg*. 2011 ; 91 : 1085-93 ; discussion 1093.
- 4) Schirren J, Trainer S, Eberlein M, et al. The role of residual tumor resection in the management of nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 ; 60 : 405-12.
- 5) Besse B, Grunenwald D, Flechon A, et al. Nonseminomatous germ cell tumors : assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 ; 137 : 448-52.
- 6) Donahoe LL, Nason GJ, Bedard PL, et al. Pathologic concordance of resected metastatic nonseminomatous germ cell tumors in the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 ; 161 : 856-68.e1.
- 7) Liu D, Abolhoda A, Burt ME, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors : a 28-year experience. *Ann Thorac Surg*. 1998 ; 66 : 1709-14.
- 8) Cagini L, Nicholson AG, Horwich A, et al. Thoracic metastasectomy for germ cell tumours : long term survival and prognostic factors. *Ann Oncol*. 1998 ; 9 : 1185-91.
- 9) Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. Thoracotomy for postchemotherapy resection of pulmonary residual tumor mass in patients with nonseminomatous testicular germ cell tumors : aggressive surgical resection is justified. *Chest*. 1997 ; 112 : 967-73.
- 10) Andrade RS, Kesler KA, Wilson JL, et al. Short- and long-term outcomes after large pulmonary resection for germ cell tumors after bleomycin-combination chemotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2004 ; 78 : 1224-8 ; discussion 1228-9.

晩期再発例に対して、即座に腫瘍摘除を行うべきか？

推奨の強さ

弱い

精巣癌に対して手術・化学療法などで完全奏効となった後の晩期再発時に病変の完全摘除が可能なのであれば即座の腫瘍摘除を行うことを弱く推奨する。

〈委員会投票結果〉

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0名 (0%)	13名 (93%)	1名 (7%)	0名 (0%)	0名 (0%)

エビデンスの確実性 (強さ) **C (弱)**

● CQ を重要な臨床課題とした背景

精巣癌の晩期再発例では、化学療法抵抗性の場合も多い。また、集学的治療がなされた症例では、治療の選択肢が少ない場合も多く、治療の選択に難渋する場面がある。

● CQ の構成要素

- P (Patients) : 精巣癌 (Stage II 以上)
- I (Interventions) : 腫瘍摘除先行・化学療法先行・経過観察/再発症例
- C (Comparisons, Controls) : 腫瘍摘除先行・化学療法先行・経過観察/再発症例

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	全生存率 (OS) の向上	益	9 点
O2	合併症	害	6 点
O3	癌特異的生存率の向上	益	7 点
O4	QOL の低下	害	6 点

1 エビデンス評価

■ 検索結果の概要 ■

本 CQ に対してキー論文の検索を行ったところ、初発の精巣癌に対して手術・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精巣癌患者を対象として、晩期再発に対する即座の腫瘍摘除を介入とし、即座の化学療法や放射線などほかの intervention・経過観察群を介入なしとした前向き介入研究は存在しなかったため、晩期再発に対して腫瘍摘除や化

学療法を受けた患者を対象とした比較的大規模で長期にわたる観察研究をもとに検討を行った。late relapse, postchemotherapy, resection, repeat RPLND, salvage chemotherapy をキーワードとして、網羅的文献検索を行ったところ、PubMed から 188 論文、Cochrane Library から 2 論文、医中誌から 4 論文が抽出された。一次スクリーニングで 186 論文が除外され、ハンドサーチ 2 論文を加えた 10 論文について二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは、本 CQ の益のアウトカムである“即座の腫瘍摘除によって全生存率 (OS) が向上する、癌特異的生存率が向上する”と、害のアウトカムである“即座の腫瘍摘除によって合併症が増加する、QOL が低下する”が十分に議論されているか、を主たる基準として検討した。10 論文のうち、4 論文では即座の腫瘍摘除の有無での解析を認めなかった。QOL について記載のある論文は認めなかった。

【アウトカム 1 の解説】

初発の精巣癌に対して手術・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。晩期再発は精巣癌の約 1.5~4% に発生するとされている¹⁻³⁾。

Indiana 大学から Baniel らは晩期再発 81 例の後ろ向き解析を報告しており、16 例で即座の腫瘍摘除を行い、11 例で再発を認めなかった（観察期間中央値 14 ヶ月）¹⁾。一方で、65 例で即座の化学療法を行い、化学療法のみで CR に至ったのは 17 例であったことから、即座の腫瘍摘除の有用性の可能性が示唆された。OS に関連する唯一の因子は晩期再発時に奇形腫以外の癌成分を含むか否かであった。

後の同施設からの George らの報告では、晩期再発 83 例のうち 49 例に即座の腫瘍摘除を行い 43 例で NED (no evidence of disease) を達成し 21 例で長期間再発を認めなかった⁴⁾。また、32 例で即座の化学療法が行われ 17 例で長期間再発を認めなかった。18/32 例で化学療法後の手術により NED を達成したが、化学療法のみで CR に至ったのは 2/32 例のみであった。NED に関する多変量解析では、晩期再発時に化学療法歴がないことが有意な因子であった。また、poor OS に関する単変量解析では、晩期再発時の有症状が唯一関連した因子であった。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) からの Sharp らの報告では、晩期再発 75 例のうち 32 例に即座の腫瘍摘除が行われ 23 例が完全摘除、9 例が不完全摘除であった⁵⁾。また、43 例に即座の化学療法が行われ、化学療法後に手術が行われた 22 例全例で完全摘除であった。晩期再発時の病理情報のある 69 例中 78% で viable cancer (20% で malignant transformation)、19% で奇形腫のみであった。晩期再発後の 5 年癌特異的生存率は全体で 60% であった。晩期再発後に腫瘍の完全摘除が得られた症例 (n=45) では 5 年癌特異的生存率 79% に対して、それ以外の症例 (n=20) で 5 年癌特異的生存率 36% であった ($p < 0.0001$)。また、化学療法歴のない症例 (n=18) で 5 年癌特異的生存率 93% に対して、化学療法歴のある症例 (n=57) では 5 年癌特異的生存率 49% であり、化学療法歴のある 57 例に対する多変量解析で、晩期再発時の有症状 (ハザード比 4.9; $p = 0.006$) と多発病変 (ハザード比 3.0; $p = 0.007$) が低い癌特異的生存率と有意に相関した。

Indiana 大学からは病理情報のある晩期再発 91 例の報告も行われており、平均観察期間 4.8

年での非再発率が晩期再発時の病理が奇形腫のみであれば79%であるのに対し、ほかの悪性成分を1種含むと36~37%、悪性成分を2種以上含むと予後はさらに悪く0~17%であった⁶⁾。また、晩期再発の病理組織では約60%の症例で奇形腫の成分（奇形腫のみは22%）を含んでいた一方で、非典型的なyolk sac tumorのタイプ（glandular, parietal, clear cell, and pleomorphic patterns）もよくみられ、23%の症例では非胚細胞性の悪性腫瘍（腺癌や肉腫）の成分を含んでおり、化学療法不応の症例も多かった。

そのほかに、Dieckmannらは晩期再発時にAFP>100 U/Lで予後不良である可能性や、多変量解析で非セミノーマでは手術を含めた治療をすることで根治の機会が増える可能性を指摘している⁷⁾。さらに、晩期再発病変に対して主に化学療法を先行させたLorchらの報告やAlifrangisらの報告では、摘除不能病変に対して化学療法を先行後に全残存病変が摘除できれば長期CRの可能性があると指摘している^{8,9)}。

晩期再発症例に対する化学療法のレジメンとして定まった報告はないが、Ronnenらは、再発に対してクリニカルトライアルとして救済化学療法を行った246例のうち晩期再発に該当する29例の報告をしており、パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチンの3剤併用療法を施行した7/14例で長期CRを得たと報告している¹⁰⁾。

上記の報告から、晩期再発では非典型的な病理所見であったり化学療法不応性であったりする症例も多く、良好な予後のためには完全摘除可能な症例（特に、化学療法歴のある症例）に対しては即座の腫瘍摘除が望ましいと考えられた。しかし、完全摘除可能な症例に対して即座の腫瘍摘除と化学療法先行での腫瘍摘除の予後を直接比較した報告はなく、さらなる検討が必要と考える。また、完全摘除不能な症例に対しては、生検と化学療法を先行させてから外科的治療による完全摘除を目指すことが期待されるが、その化学療法のレジメンの種類やコース数などについても明確な治療方針はなく、さらなる検討が必要と考える。以上よりアウトカム1のエビデンスの強さはC（弱）とした。

【アウトカム2の解説】

晩期再発に対して即座の腫瘍摘除を行った場合の合併症やQOLへの影響について解析した論文は認められなかった。Gerlらは晩期再発に対して化学療法を行った20例（18例はVIP療法）のうち3例の好中球減少に伴う感染症死と1例の周術期死亡を報告しているが、この1例は化学療法先行の症例であった²⁾。晩期再発病変に対する、即座の腫瘍摘除による介入と化学療法による介入での安全性の詳細に関しては今後の検討課題と考えられる。

【アウトカム3の解説】

アウトカム1に併せて記載した。アウトカム3のエビデンスの強さはC（弱）とした。

【アウトカム4の解説】

アウトカム2に併せて記載した。

【エビデンスの確実性（強さ）の総合評価】

腫瘍の完全摘除をすることで、全体として生存率向上というメリットはありそうだが、化学療法との組み合わせ方などの根拠に乏しく、重大なアウトカムである「O1：全生存率（OS）の向上（益）」「O3：癌特異的生存率の向上（益）」のエビデンスの強さはそれぞれC（弱）、C（弱）であったため全体的なエビデンスの確実性（強さ）はC（弱）に決定した。

2 益と害のバランス評価

腫瘍の完全摘除をすることで、全体として生存率向上というメリットはありそうだが、QOLの低下や合併症の影響などの面での検討がなされておらず、バランスは確実とはいえない。

3 患者・市民の価値観・希望

この治療を受ける患者背景は大きなばらつきがあり、価値観を一概に考えるのは困難と思われる、その受け止め方は普遍的とはいえない。それまでの治療によるADLの低下の程度、化学療法などの治療を先行させた場合の有害事象と治療効果および入院期間の延長、その後の予後改善によって得られるメリットとのバランスは不明瞭である。ただし、エビデンスによる評価はできている。

4 資源利用

晩期再発病変に対する腫瘍摘除は通常保険診療の範囲内で行われる。化学療法は、本邦で承認を受け精巣癌への治療薬として適応が認められている薬剤を用いる化学療法については保険診療の範囲内で行われる。

5 その他

特記なし。

6 今後の研究

完全摘除可能な症例に対して即座の腫瘍摘除と化学療法を先行しての腫瘍摘除の予後を直接比較した報告はなく、今後の検討が必要と考える。また、完全摘除不能の場合や腫瘍マーカー高値の場合などは、生検と化学療法を先行させてからの外科的治療が期待されるが、その適応や詳細は定まっておらず、今後の検討が必要である。

■ 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.
- 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.
- 3) Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, et al. Late recurrences of germ cell malignancies : a population-based experience over three decades. *Br J Cancer.* 2006 ; 94 : 820-7.
- 4) George DW, Foster RS, Hromas RA, et al. Update on late relapse of germ cell tumor : a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21 : 113-22.
- 5) Sharp DS, Carver BS, Eggener SE, et al. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 5524-9.
- 6) 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.
- 7) Dieckmann KPP, Albers P, Classen J, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms : a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol.* 2005 ; 173 : 824-9.
- 8) Lorch A, Rick O, Wündisch T, et al. High dose chemotherapy as salvage treatment for unresectable late relapse germ cell tumors. *J Urol.* 2010 ; 184 : 168-73.
- 9) Alifrangis C, Lucas O, Benafif S, et al. Management of Late Relapses after Chemotherapy in Testicular Cancer : Optimal Outcomes with Dose-intense Salvage Chemotherapy and Surgery. *Eur Urol Focus.* 2021 ; 7 : 835-42.
- 10) 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.



Ⅲ

經過觀察



経過観察法

経過観察法は症例の病期や治療法によって異なる。本項ではEAU や NCCN ガイドラインの推奨する方法を参照しながら Stage I 症例および進行例に対する化学療法後の完全寛解例の経過観察法について概説する。これらは最低限行うべき検査を示したものであり、症例によってはさらに必要に応じて個別の管理が必要なことに注意する必要がある。

1 Stage I 症例に対する経過観察法

表Ⅲ-1 および表Ⅲ-2 に EAU および NCCN ガイドラインの推奨する方法を示した。基本的にセミノーマでは CT、非セミノーマでは腫瘍マーカーおよび CT が転移再発の検出法である。非セミノーマでは再発時に腫瘍マーカーの上昇をきたす症例は約 50%とされている。一方で、ルチーン検査としての胸部単純 X 線の有用性については議論がある。De La Pena らは 2003～2015 年の間に厳重経過観察を行った Stage I 症例 1,447 症例（セミノーマ 886 例、非セミノーマ 561 例）について解析した¹⁾。結果として、164 例の再発例中、胸部 X 線で肺転移が診断された症例はなかったとし、Stage I 症例の厳重経過観察では胸部 X 線が省略可能としている。実際に EAU ガイドライン（表Ⅲ-1）、NCCN ガイドライン（表Ⅲ-2）の双方でセミノーマではルチーンの胸部 X 線は推奨されていない。非セミノーマでは胸部 X 線が残されているが施行回数は少なく設定されている。NCCN ガイドラインは、さらに危険因子のある症例や、術後補助療法を行った症例では異なった経過観察法を推奨している。

CT 撮影に伴う被曝については理論上二次癌のリスクがありうる。NCCN ガイドライン

表Ⅲ-1 Stage I 症例に対する経過観察法（EAU ガイドライン）

A セミノーマ Stage I（厳重経過観察または予防照射、カルボプラチン後）

	1 年目	2 年目	3 年目	4-5 年目	5 年以後
マーカー+/-受診	2 回	2 回	2 回	1 回	サバイバーシップ のケア計画に従っ て管理する
胸部 X 線	なし	なし	なし	なし	
腹骨盤部 CT または MRI	2 回	2 回	36 ヶ月目に 1 回	60 ヶ月目に 1 回	

B 非セミノーマ Stage I（厳重経過観察）

	1 年目	2 年目	3 年目	4-5 年目	5 年以後
マーカー+/-受診	4 回*	4 回	2 回	1-2 回	サバイバーシップ のケア計画に従っ て管理する
胸部 X 線	2 回	2 回	LVI 陽性例では 1 回	LVI 陽性例では 60 ヶ月目に 1 回	
腹骨盤部 CT または MRI	2 回	24 ヶ月目に 1 回**	36 ヶ月目に 1 回	60 ヶ月目に 1 回	

LVI : lymphovascular invasion

*LVI 陽性例では 6 回

**LVI 陽性例では 18 ヶ月目と 24 ヶ月目

表Ⅲ-2 Stage I 症例に対する経過観察法（NCCN ガイドライン）

A セミノーマ Stage I（厳重経過観察）

	1 年目	2 年目	3 年目	4 年目	5 年目
病歴と診察*	3-6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	6-12 ヶ月毎	年 1 回	年 1 回
胸部 X 線	臨床的に必要な場合に施行（症状があれば胸部造影 CT）				
腹骨盤部 CT**（または MRI）	4-6 ヶ月後および 12 ヶ月後	6 ヶ月毎	6-12 ヶ月毎	12-24 ヶ月毎	

*腫瘍マーカーはオプショ

**造影または単純 CT

B セミノーマ Stage I（予防照射，カルボプラチン後）

	1 年目	2 年目	3 年目	4 年目	5 年目
病歴と診察*	6-12 ヶ月毎	6-12 ヶ月毎	年 1 回	年 1 回	年 1 回
胸部 X 線	臨床的に必要な場合に施行（症状があれば胸部造影 CT）				
腹骨盤部 CT**（または MRI）	年 1 回	年 1 回	年 1 回	なし	

*腫瘍マーカーはオプショ

**造影または単純 CT

C 危険因子*のない非セミノーマ Stage I（厳重経過観察）

	1 年目	2 年目	3 年目	4 年目	5 年目
病歴診察，腫瘍マーカー	2 ヶ月毎	3 ヶ月毎	4-6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	年 1 回
胸部 X 線**	4, 12 ヶ月後	年 1 回	年 1 回	年 1 回	臨床的に必要な場合
腹骨盤部造影 CT	4-6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	年 1 回	臨床的に必要な場合	

*危険因子：尿管浸潤，精索陰嚢への浸潤

**胸部症状のある場合は胸部造影 CT

D 危険因子*のある非セミノーマ Stage I（厳重経過観察）

	1 年目	2 年目	3 年目	4 年目	5 年目
病歴診察，腫瘍マーカー	2 ヶ月毎	3 ヶ月毎	4-6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	年 1 回
胸部 X 線**	4 ヶ月毎	4-6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	年 1 回	臨床的に必要な場合
腹骨盤部造影 CT	4 ヶ月毎	4-6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	年 1 回	臨床的に必要な場合

*危険因子：尿管浸潤，精索陰嚢への浸潤

**胸部症状のある場合は胸部造影 CT

E Primary RPLND または術後補助療法（BEP 1 コース）が施行された非セミノーマ Stage I

	1 年目	2 年目	3 年目	4 年目	5 年目
病歴診察，腫瘍マーカー	3 ヶ月毎	3 ヶ月毎	6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	年 1 回
胸部 X 線*/**	年 1 回	年 1 回	—	—	—
腹骨盤部造影 CT	6-12 ヶ月毎	年 1 回	—	—	—

*横隔膜の頭側に病変がある症例では胸部 CT 追加

**胸部症状のある場合は胸部造影 CT

III. 経過観察

2012年版では非セミノーマの場合17回の腹部CTがプロトコール上規定されているが、20歳時に診断された症例ではこれによる二次癌リスクが2.17%と推定されている²⁾。これに対して2014年版ではCT施行回数が13回に減らされ、推定二次癌リスクも1.16%に低下した²⁾。

表Ⅲ-1, 2に示すように最近のガイドラインでは、さらに少ないCT施行回数が推奨されている。

経過観察ではロストフォローアップにも留意する必要がある。Cheungらは経過観察開始後1, 2および3年後のロストフォローアップ率が各々、9%, 9%および19%であったとしている³⁾。EndoらはStage I セミノーマの、より長期間の観察で2年、5年および10年後のロストフォローアップ率が14%, 38%および71%と報告した⁴⁾。また、診断時に36歳未満であった症例や症例数の多い施設ではロストフォローアップのリスクが高くなる傾向を指摘した。

表Ⅲ-3 進行例の完全寛解後の経過観察法

A EAU ガイドライン（予後不良例を除く）

	1年目	2年目	3年目	4-5年目	5年以後
病歴診察、腫瘍マーカー	4回	4回	2回	2回	サバイバーシップのケア計画に従って管理する**
胸部XP	1-2回	年1回	年1回	年1回	
腹骨盤部CT（またはMRI）	1-2回	24ヶ月後	36ヶ月後	60ヶ月後	
胸部CT*	1-2回	24ヶ月後	36ヶ月後	60ヶ月後	

*診断時に肺転移を認めた症例

**残存腫瘍に奇形腫を認めた症例は泌尿器科腫瘍医が管理

B NCCN ガイドライン（セミノーマ病期バルキーⅡB, C およびⅢ症例化学療法後）

	1年目	2年目	3年目	4年目	5年目
病歴診察、腫瘍マーカー	2ヶ月毎	3ヶ月毎	6ヶ月毎	6ヶ月毎	年1回
胸部XP*/**	2ヶ月毎	3ヶ月毎	年1回	年1回	年1回
腹骨盤部造影CT***	4ヶ月毎	6ヶ月毎	年1回	年1回	臨床的に必要な場合

*横隔膜の頭側に病変がある症例では胸部CT追加

**胸部症状のある場合は胸部造影CT

***残存病巣のある症例では適宜、画像診断追加

C NCCN ガイドライン（非セミノーマ病期ⅡおよびⅢ症例化学療法+/-RPLND）

	1年目	2年目	3年目	4年目	5年目
病歴診察、腫瘍マーカー	2ヶ月毎	3ヶ月毎	6ヶ月毎	6ヶ月毎	6ヶ月毎***
胸部XP*/**	6ヶ月毎	6ヶ月毎	年1回	年1回	—
腹骨盤部造影CT	6ヶ月毎	6-12ヶ月毎	年1回	臨床的に必要な場合	

*横隔膜の頭側に病変がある症例では胸部CTを考慮

**胸部症状のある場合は胸部造影CT

***5年から10年は腫瘍マーカーを年1回

2 進行例の完全寛解後の経過観察法

表Ⅲ-3 に進行例の完全寛解後の経過観察法を示した。これらは必要最低限の検査であることに留意する必要がある。進行例では治療前および治療後の状況が症例ごとに異なり、それに応じて検査項目、頻度を調整する必要がある。EAU ガイドラインでは予後不良例の経過観察は専門施設により個別化されるべきと記載されている。

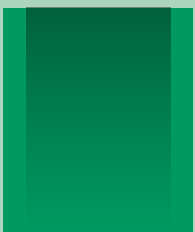
■ 参考文献

- 1) De La Pena H, Sharma A, Glicksman C, et al. No longer any role for routine follow-up chest x-rays in men with stage I germ cell cancer. *Eur J Cancer*. 2017 ; 84 : 354-9.
- 2) Su D, Faiena I, Tokarz R, et al. Comparative analysis of the risk of radiation exposure and cost of reduced imaging intensity for surveillance of early-stage nonseminomatous germ cell tumors. *Urology*. 2015 ; 85 : 141-6.
- 3) Cheung KT, Dat A, Wong P, et al. Compliance with follow-up for patients with stage I testicular germ cell tumour. *ANZ J Surg*. 2021 ; 91 : 184-6.
- 4) Endo T, Kawai K, Kamba T, et al. Risk factors for loss to follow-up during active surveillance of patients with Stage I seminoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 ; 44 : 355-9.



IV

その他の腫瘍



1 性腺外胚細胞腫瘍

1 疫学と診断

性腺外胚細胞腫瘍は胚細胞腫瘍全体の2～5%と比較的まれな腫瘍である。好発年齢は20～35歳で、大半が男性である。病変の分布は体の中心線上に多く認められ、縦隔（50～70%）および後腹膜が多い¹⁻³⁾。中枢神経系からも発生し、頭蓋内で松果体やトルコ鞍上部に認められる⁴⁾。小児では、仙尾骨部の発生が多い⁵⁾。まれな発生部位として、膀胱、前立腺などが報告されている^{6,7)}。胚細胞腫瘍が性腺外に発生する要因として、胚形成期における尿生殖隆線（urogenital ridge）に沿った胚細胞の迷入と考えられている⁸⁾。危険因子として、Klinefelter症候群（47,XXY）での縦隔原発の非セミノーマの発症が知られている³⁾。縦隔原発の胚細胞腫瘍は、性腺外原発の50～70%を占め、主な病変の存在部位は前縦隔である³⁾。縦隔原発の胚細胞腫瘍の約60%は非セミノーマで、約40%はセミノーマである。縦隔原発非セミノーマ511例の検討では、混合組織型が34%と最も多く、卵黄嚢腫瘍（23%）、奇形腫（22%）がこれに続く⁹⁾。遠隔転移は、セミノーマでは、頸部や腹腔内リンパ節などに認められ、非セミノーマでは、肺、肝臓、頸部や腹腔内リンパ節などに認められる¹⁰⁾。縦隔原発の非セミノーマの約2%に造血器腫瘍が合併することが知られ、急性巨核芽球性白血病（M7）や骨髄異形成症候群が多いとされる¹¹⁾。縦隔原発胚細胞腫瘍の自覚症状は、呼吸困難、胸痛、咳、発熱などである¹⁰⁾。後腹膜原発の胚細胞腫瘍は、性腺外原発の30～40%を占め、巨大な腫瘍で発見されることが多い。自覚症状は、腹痛、背部痛、体重減少、発熱、触知可能な腹部腫瘍、陰嚢水腫などである¹⁰⁾。性腺外胚細胞腫瘍は、性腺原発と同様に、化学療法、および外科摘除を中心とする集学的治療により治癒が可能な悪性腫瘍であり、迅速、かつ確実な診断を行うことが必要である。青年男性において、体の中心線上に存在する腫瘍を認めた場合は、まず、hCG、およびAFPの測定を行う。さらに、精巣の超音波検査により精巣腫瘍の有無を確認する。病変の分布の評価にはCTが有用である。精巣に腫瘍を認めない場合でも、hCG、あるいはAFPの著明な上昇を認めた場合は、胚細胞腫瘍が疑われるため、積極的に腫瘍生検（CTガイド下生検、頭蓋内の場合は、定位脳腫瘍生検）を行う。病理組織の診断には、免疫組織染色が必要となることが多く、AFP、hCGの染色やorganic cation transporter（OCT）3/4、c-kit、D2-40の染色が診断に有用とされている¹²⁾。また、腫瘍マーカーや組織診で確定が困難な場合、chromosome 12pの異常が有用な場合がある¹³⁾。性腺外胚細胞腫瘍は、germ cell neoplasia in situ（GCNIS；以前の精細管内悪性胚細胞と同義）を併発していることが多く、化学療法前の一側または両側の精巣生検で67例中21例（31%）にGCNISを認めたとする報告がある¹⁴⁾。GCNISは縦隔原発より後腹膜原発に多く合併率は34%であった。一方でEuropean Germ Cell Cancer Consensus Group（EGCCCG）は、術前に認められたGCNISの多くが化学療法により消失することからルーチンに両側精巣生検を行うことは推奨していない¹⁵⁾。EGCCCGはリスクが高く精巣生検が必要な症例では化学療法前、または

化学療法終了2年以後に行うことを推奨している。いずれにしても、性腺外胚細胞腫瘍では、治療終了後の異時性精巣癌の発生に注意する必要がある。治療後の性腺外胚細胞腫瘍 635 例（53%は縦隔原発）の後ろ向き研究では、診断からの中央値 5 年の時点で、16 例に精巣癌を発症した。組織型はセミノーマが多く 11 例であった。異時性精巣癌の 10 年間累計発症リスクは 10.3%であった。10 年間累計発症リスクは、非セミノーマ（14.3%）、セミノーマ（1.4%）、後腹膜原発（14.2%）、および縦隔原発（6.2%）であり、非セミノーマおよび後腹膜原発で発症リスクが高かった¹⁶⁾。

2 治療および予後

性腺外セミノーマの予後については Bokemeyer らによる国際研究が最も規模が大きく、縦隔および後腹膜原発症例が各々、51 例および 52 例含まれる。5 年無増悪生存率（progression free survival：以下、5 年 PFS）は縦隔原発 88%、後腹膜原発 77%であった¹⁷⁾。また 5 年全生存率（overall survival：以下、5 年 OS）は縦隔および後腹膜原発ともに 88%であった。また、肝臓への転移および 2 臓器以上の転移が予後不良因子として挙げられた¹⁷⁾。重要な知見として初回治療に放射線療法が選択された 9 例の 5 年 PFS は 33%と化学療法例の 87%に比べ有意に不良であった¹⁷⁾。ほかにも同様の報告¹⁸⁾があり、性腺外セミノーマでは精巣原発セミノーマと同様に、IGCCC による予後分類に応じた化学療法を行うのが原則である。すなわち予後良好群には、BEP 療法 3 コース、あるいは EP 療法 4 コースが推奨される^{5,6)}。予後中間群には、BEP 療法 4 コースが推奨される⁷⁾。性腺外セミノーマの化学療法後の残存腫瘍については症例が少ないため、単独でのエビデンスはなく精巣原発セミノーマの知見を参考にせざるをえない。すなわち化学療法後の残存腫瘍の大きさが 3 cm 以上の場合は、残存腫瘍の摘除が考慮される¹⁹⁾。一方で、セミノーマの残存病巣の生残癌細胞の診断における fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）の有効性が報告されている。De Santis らは初期の報告で化学療法終了後 4 週以後に行った場合の FDG-PET の陽性的中率が 100%と良好であることを示した²⁰⁾。一方で、Cathomas らは 90 例の FDG-PET 陽性残存病巣について解析し、最大径 3 cm 以上の症例に限定しても FDG-PET の陽性的中率は 22%に留まったとして、初回検査で陽性だった場合には 8~12 週後に FDG-PET を再検することを推奨している²¹⁾。性腺外セミノーマの残存病巣摘出例 25 例の 92%が壊死のみであったとする報告¹⁷⁾もあり、総合的な判断が求められる。

性腺外非セミノーマの予後は Bokemeyer らによると縦隔（287 例）および後腹膜原発症例（227 例）の 5 年 PFS は各々 44%、45%であった。また 5 年 OS は各々 45%、62%でありセミノーマより予後不良である¹⁰⁾。特に肺、肝臓、鎖骨上リンパ節に転移を認める縦隔原発例の OS は 25%程度とされる³⁾。縦隔原発非セミノーマは IGCCC 予後不良群に分類されるため BEP 療法 4 コースあるいは代替として VIP 療法 4 コースが適応される。これに関して Indiana 大学は縦隔原発非セミノーマでは残存病巣に対する開胸手術が高率に必要な関係上、ブレオマイシンによる肺障害を回避するため VIP 療法を行うことを推奨している²²⁾。彼らはブレオマイシンを含むレジメンで治療された症例の術後 ARDS 発症率が 14.8%だったの

に対して、ブレオマイシンを含まないレジメンでは2.6%だったとしている²²⁾。一方で、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) のグループは縦隔原発非セミノーマにもBEP療法を適応している²³⁾。ただ、1コースごとに呼吸機能を評価しDLCOが25%以上低下した場合にはVIP療法などに変更している。このように縦隔原発非セミノーマにBEP療法を行うことは可能ではあるが、慎重な配慮が求められる。縦隔原発非セミノーマに対する導入化学療法として、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の有用性は確立していない²⁴⁾。化学療法後の残存腫瘍摘除術は縦隔原発例では特に重要であり予後と関連する。摘出標本に癌細胞が残存する率は30~47%とされる³⁾。基本的に腫瘍マーカーが正常化した後に摘除術が行われる。しかし腫瘍マーカーが異常値であっても縦隔原発非セミノーマでは有効なサルベージ化学療法がないため、残存病巣が単一で摘除可能であれば摘除術が考慮される³⁾。縦隔原発の奇形腫に対しては摘除術が基本であり、腫瘍マーカーが正常である限り化学療法の適応はない³⁾。化学療法中に腫瘍マーカーが順調に低下しているにもかかわらず、縦隔腫瘍が増大する場合はgrowing teratoma syndromeの可能性がある。大きな縦隔腫瘍の場合、少しの増大でも心肺機能不全をきたすリスクがあり、化学療法を中止して摘除術を行うことが推奨されている²⁵⁾。

■参考文献

- 1) Stang A, Trabert B, Wentzensen N, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumors in the United States, 1973-2007. *Int J Androl*. 2012 ; 35 : 616-25.
- 2) Trama A, Mallone S, Nicolai N, et al. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumors in Europe. *Eur J Cancer*. 2012 ; 48 : 159-69.
- 3) Albany C, Einhorn L. Extragonadal germ cell tumors : clinical presentation and management. *Curr Opin Oncol*. 2013 ; 25 : 261-5.
- 4) McCarthy BJ, Shibui S, Kayama T, et al. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States : an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol*. 2012 ; 14 : 1194-200.
- 5) Horton Z, Schlatter M, Schultz S. Pediatric germ cell tumors. *Surg Oncol*. 2007 ; 16 : 205-13.
- 6) Kleinhans B, Kalem T, Hendricks D, et al. Extragonadal germ cell tumor of the prostate. *J Urol*. 2001 ; 166 : 611-2.
- 7) Hanna NH, Ulbright TM, Einhorn LH. Primary choriocarcinoma of the bladder with the detection of isochromosome 12p. *J Urol*. 2002 ; 167 : 1781.
- 8) Oosterhuis JW, Stoop H, Honecker F, et al. Why human extragonadal germ cell tumors occur in the midline of the body : old concepts, new perspectives. *Int J Androl*. 2007 ; 30 : 256-64.
- 9) Yang X, Zhao K, Mei J, et al. Primary Mediastinal Nonseminomas : A Population-Based Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *J Surg Res*. 2021 ; 267 : 25-36.
- 10) Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum : results from an international analysis. *J Clin Oncol*. 2002 ; 20 : 1864-73.
- 11) Zhao GQ, Dowell JE. Hematologic malignancies associated with germ cell tumors. *Expert Rev Hematol*. 2012 ; 5 : 427-37.
- 12) 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.
- 13) Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE, et al. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol*. 1995 ; 13 : 274-82.

- 14) Fosså 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.
- 15) Krega 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 : Part I. *Eur Urol.* 2008 ; 53 : 478-96.
- 16) Hartmann JT, Fosså 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.
- 17) Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, et al. Extragonadal seminoma : an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer.* 2001 ; 91 : 1394-401.
- 18) Jain KK, Bosl GJ, Bains MS, et al. The treatment of extragonadal seminoma. *J Clin Oncol.* 1984 ; 2 : 820-7.
- 19) Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma : results and recommendations from the Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 1996 ; 14 : 454-60.
- 20) 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.
- 21) Cathomas R, Klingbiel D, Bernard B, et al. Questioning the Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Residual Lesions after Chemotherapy for Metastatic Seminoma : Results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. *J Clin Oncol.* 2018 ; JCO1800210.
- 22) Kesler KA, Stram AR, Timsina LR, et al. Outcomes following surgery for primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors in the cisplatin era. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 ; 161 : 1947-59. e1.
- 23) Caso R, Jones GD, Bains MS, et al. Outcomes after Multidisciplinary Management of Primary Mediastinal Germ Cell Tumors. *Ann Surg.* 2021 ; 274 : e1099-107.
- 24) Winter C, Zengerling F, Busch J, et al. How to classify, diagnose, treat and follow-up extragonadal germ cell tumors? A systematic review of available evidence. *World J Urol.* 2022 ; 40 : 2863-78.
- 25) Kesler KA, Patel JB, Kruter LE, et al. The 'growing teratoma syndrome' in primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors : criteria based on current practice. *J Cardiovasc Surg.* 2012 ; 144 : 438-43.

2 体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫

1 体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫

胚細胞腫瘍、特に奇形腫から新たに腺癌や肉腫などの体細胞腫瘍が発生することが知られている。胚細胞腫瘍の転移例の3~6%と比較的まれな病態であるが化学療法に抵抗性を示し、予後も不良とされている。体細胞型悪性腫瘍の組織型としては腺癌、横紋筋肉腫、胎児型神経外胚葉性腫瘍（embryonic-type neuroectodermal tumor, ENET）の3者が多いが、横紋筋肉腫以外の肉腫、腎芽腫、白血病などの種々の悪性腫瘍が発生する¹⁾。このうち、ENETは、従来のprimitive neuroectodermal tumor（PNET）が2022年のWHO分類で名称変更されたものであり（I章「4. 病理診断」の項に詳細記載）、過去の文献を検索する際に注意が必要である。胎児型神経外胚葉性腫瘍については比較的まとまったエビデンスがあるので次項で概説する。

体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫に関してはGiannatempoらによって報告された320例の集計データが参考になる²⁾。これによると胚細胞腫瘍の治療中に体細胞腫瘍が診断されたのは約4割で、残りは異時発症例である。後者の場合、胚細胞腫瘍の診断から体細胞腫瘍診断までの期間は中央値で4年であり遅発再発症例が多い。原発巣に奇形腫がある症例と体細胞腫瘍組織中に奇形腫成分を含む症例が各々約7割を占め、この病態が密接に奇形腫と関連していることがわかる。Stage I症例の5年全生存率（overall survival：以下、5年OS）は83%と通常の胚細胞腫瘍に比べ不良であり、転移例でも予後良好群から不良群のすべてで、明らかに5年OSは低値である。組織型の割合はENET（31%）が最多で組織型を確定できない肉腫（23%）、腺癌（16%）、横紋筋肉腫（14%）などとされている。多数例の解析であり各組織型別の治療法などについては記載されていないが、予後に関してはENETがほかのすべての組織型に比べて有意に不良であった。また、組織型を確定できない肉腫、腺癌、そのほかの組織型の予後はほぼ同等であり、横紋筋肉腫の予後が最も良好であった。後者については横紋筋肉腫の化学療法感受性がほかの組織型に比べて高いことが関与していると推察される。

体細胞型悪性腫瘍は基本的に化学療法抵抗性であるため、手術療法が重視されている。Stage I症例に対してRPLNDを行った場合の癌陽性率が約36%と高いとする報告²⁾もあり、嚴重経過観察よりRPLNDを推奨する意見が多い²⁻⁵⁾。転移症例に対しても完全摘除が可能な場合は摘除術が推奨されている⁵⁾。完全摘除が不能な症例に化学療法を行う場合、通常の胚細胞腫瘍に対するシスプラチン併用化学療法と悪性転化した組織型に応じた化学療法のどちらを行うかについては結論が出ていないが、Giannatempoらの集計によると一次化学療法としては92%の症例で胚細胞腫瘍に対するシスプラチン併用化学療法が選択されている²⁾。ほかの後ろ向き解析でも一次化学療法として胚細胞腫瘍に対するシスプラチン併用化学療法が選択される傾向にある^{5,6)}。また、化学療法後の残存病巣に対してRPLNDを施行することが

推奨されている³⁻⁶⁾。El Mesbahi らはシスプラチン併用化学療法後の再発例に対して、悪性転化した組織型に応じた化学療法を選択している⁷⁾。

2 胎児型神経外胚葉性腫瘍 (ENET)

Indiana 大学の Ehrlich らは 76 例の ENET 症例について解析している⁸⁾。これによると Stage I でも約 5 割の症例で後腹膜リンパ節に ENET もしくはほかの胚細胞腫瘍が存在し、この陽性率は通常の胚細胞腫瘍に比べ明らかに高い。そのため原発巣に ENET を認めた場合には Stage I でも RPLND が推奨される。また Stage II では全例で RPLND の摘除標本に ENET を認めている。これら ENET 陽性症例の約 7 割は癌死を免れており RPLND の重要性を示している。一方で、primary RPLND が選択できない症例では 1 例を除き BEP 療法などの胚細胞腫瘍化学療法が行われているが、化学療法後の手術で ENET 陽性であった症例はたとえ完全摘除であっても約 6 割が癌死しており予後は不良である。また、化学療法で完全寛解が得られたため手術を行わなかった症例の全例が ENET 再発をきたしている点にも注意が必要である。

Ehrlich らは ENET をターゲットとした化学療法としてドキソルビシン+ビンクリスチン+シクロホスファミド (CAV) とイホスファミド+エトポシド (IE) を用いた交替療法 (CAV/IE) を選択している。転移症例 10 例では奏効率は約 8 割と良好ではあるが持続寛解例は 1 例に留まっている⁸⁾。このように進行した症例に対する CAV/IE の有効性は十分ではなく、より有効な化学療法の開発が望まれる。一方で、Indiana 大学は続報で RPLND をはじめとする転移巣の摘除術後に CAV/IE による術後補助化学療法を行った 6 例全例が長期観察で再発をきたさなかったとしている⁹⁾。

■参考文献

- 1) Michalski W, Jonska-Gmyrek J, Poniatowska G, et al. Testicular teratomas : a growing problem? Med Oncol. 2018 ; 35 : 153.
- 2) Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, et al. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation : An International Collaboration. J Urol. 2016 ; 196 : 95-100.
- 3) Speir R, Cary C, Foster RS, et al. Management of patients with metastatic teratoma with malignant somatic transformation. Curr Opin Urol. 2018 ; 28 : 469-73.
- 4) Rice KR, Magers MJ, Beck SD, et al. Management of germ cell tumors with somatic type malignancy : pathological features, prognostic factors and survival outcomes. J Urol. 2014 ; 192 : 1403-9.
- 5) Necchi A, Colecchia M, Nicolai N, et al. Towards the definition of the best management and prognostic factors of teratoma with malignant transformation : a single-institution case series and new proposal. BJU Int. 2011 ; 107 : 1088-94.
- 6) Spiess PE, Pisters LL, Liu P, et al. Malignant transformation of testicular teratoma : a chemoresistant phenotype. Urol Oncol. 2008 ; 26 : 595-9.
- 7) El Mesbahi O, Terrier-Lacombe MJ, Rebischung C, et al. Chemotherapy in patients with teratoma with malignant transformation. Eur Urol. 2007 ; 51 : 1306-11.
- 8) Ehrlich Y, Beck SD, Ulbright TM, et al. Outcome analysis of patients with transformed teratoma to

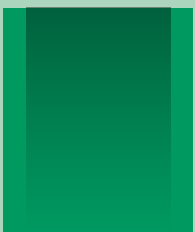
IV. その他の腫瘍

- primitive neuroectodermal tumor, *Ann Oncol*. 2010 ; 21 : 1846-50.
- 9) Al-Hader AA, Jain A, Al-Nasrallah N, et al. Metastatic malignant transformation of teratoma to primitive neuroectodermal tumor (PNET) : results with PNET-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2015 ; 38 : 364-6.



V

有害事象



1 化学療法による晩期有害事象

1 二次発癌

二次発癌リスクの上昇（約2倍の相対リスク）は、精巣癌治療における晩期毒性の中で最も懸念される有害事象である¹⁾。放射線療法後の二次癌の発生部位は、照射域内が2.7倍と照射域外の1.6倍に比べリスクが高く、後腹膜領域への照射では膀胱癌、胃癌、膵臓癌などが重視され、胸部への照射では食道癌と胸膜腫瘍のリスクの上昇が観察されている²⁾。より効果的な化学療法の開発や照射線量の低減により、これら二次癌のリスクは低下し、異なる二次癌（主に急性白血病）が増えてきた。二次性白血病はシスプラチン併用化学療法施行後10年以内に認めることが多く、エトポシドの蓄積用量との相関が報告されている¹⁾。シスプラチン併用化学療法による固形癌リスクに関する報告は最近まで少なく研究のデザインも様々であるが、欧州からの複数の報告で共通していたのは腎臓癌や膀胱癌などのリスク上昇であった³⁻⁵⁾。ノルウェー癌登録からの最近の報告によると、外科手術のみの患者との比較で、化学療法施行患者で膀胱癌発症リスクが約5倍、化学療法に放射線療法が併用された場合に胃癌発症リスクが24倍上昇していたことは治療法選択において認識しておくことが重要である⁴⁾。

2 心疾患

心疾患のメカニズムはいまだ明らかではないが、シスプラチンやブレオマイシンを軸とした化学療法後の心血管系合併症（cardiovascular diseases, CVD）の相対危険度が上がり⁶⁻⁸⁾、これは喫煙によるCVDリスクと同等である³⁾。

BEP療法など、シスプラチンベースの化学療法（and/or放射線療法）は心疾患の発症リスクとなることが報告されており、その発症頻度は約8%とされている⁹⁾。しかし、BEP療法は精巣治療の導入化学療法としてのポジションを確立しており、リスクとベネフィットを考慮して治療法を選択すべきである。

縦隔リンパ節に対する放射線療法や化学療法併用放射線療法によるCVDリスクは高い。しかし、1980年代中盤以降、一部の症例を除いて一般にこのような治療法は行われなくなっている。主にセミノーマであるが、横隔膜下への26～35 Gyの放射線照射はCVDのリスクを高めないとされている³⁾。

CVDのリスクは遺伝、ライフスタイル、高コレステロール血症・高血圧・肥満・メタボリックシンドロームなどのCVD発症危険因子にも影響されるため¹⁰⁾、精巣癌治療後はリスク回避のための禁煙が推奨される。

3 腎機能障害

シスプラチンによる急性腎機能障害の多くは可逆性であるが、20～30%程度は不可逆性であると考えられる¹¹⁾。シスプラチンによる腎機能障害は累積投与量に依存すると考えられており¹¹⁾、シスプラチンの総投与量が500 mg 前後であっても、20%前後の糸球体濾過量の不可逆的な低下が起こるといわれている^{12,13)}。また、シスプラチン投与法はdaily low doseよりもhigher single dose(ex: 100 mg/m²)でより強く腎毒性が発現すると報告されている¹⁴⁾。一方、シスプラチンのみならず、腎機能障害の危険因子は、放射線療法の併用、腎毒性を有するほかの薬剤の投与、年齢、hydration の状況、薬剤投与前からの腎機能障害の有無などにも依存する^{11,15)}。

セミノーマで行われる腹部への放射線照射は、長期にわたる腎機能障害を指摘する報告がある¹¹⁾。臨床症状を呈さない程度の腎機能障害は、20 Gy 未満の低線量放射線照射でも起こりうる。また、放射線療法後に徐々に腎機能が低下し、数年後に発覚することもあるため¹¹⁾、経過観察が重要である。

4 神経障害

精巣癌に対するシスプラチン併用の化学療法は用量依存性に神経障害を生じる^{16,17)}。神経障害として聴神経障害や末梢神経障害をきたし、それらは精巣癌の化学療法中だけではなく治療後長期にQOLに影響を及ぼすことが知られている¹⁸⁾。シスプラチンによって引き起こされる聴神経障害には耳鳴りや聴力障害があり、聴力障害で主に4,000 Hz 以上の高音域が障害される。聴神経障害は導入化学療法でBEP療法を受けた症例の20～25%に長期に認められる¹⁾。

末梢神経障害としては手袋靴下型にほぼ対称的に知覚異常を生じる。導入化学療法を受けた症例の25～35%に末梢神経障害を認め、シスプラチン併用の化学療法を5コース以上受けると末梢神経障害の頻度が高くなることが報告されている¹⁾。また、パクリタキセル併用の化学療法を受けた症例の約40%に末梢神経障害を認め、BEP療法にパクリタキセルを追加した場合はBEP療法単独に比べ末梢神経障害が約7%増加した¹⁹⁾。パクリタキセル投与患者に限定した比較的小規模な試験ではあるが、手足冷却による末梢神経障害の予防効果が報告されている。手足の圧迫療法も同様の効果が期待できるとの報告もある。日常臨床においてオプションとして施行されることが多いが、凍傷などの有害事象に注意が必要である。運動療法の有効性を示唆する報告もある²⁰⁾。

5 疲労

様々な癌サバイバーにおいて、慢性疲労感を有するサバイバーが多いことが報告されている²¹⁾。ノルウェー人の検討で年齢階層別に解析を行い、健常人の10%と比較し疲労感のある

精巣癌サバイバーは16%と高値であると報告している²²⁾。若年であること、不安感、抑鬱、併存症などと関連しており²³⁾、精巣癌患者のメンタル面でのケアの重要性を示唆するデータである。精巣癌サバイバーに強度の高いインターバルトレーニングを12週間継続することで、疲労感、自己肯定感および複数のQOL指標での改善が得られ、3ヶ月以上持続することが最近報告された²⁴⁾。

6 その他

化学療法後2年経過後も食思不振が7%、悪心・嘔吐が8%、下痢などの消化器症状が10%に認められる²⁵⁾。

Haugnes ら²⁶⁾は、シスプラチンを軸とした化学療法後、化学療法を施行しなかった群と比較し、約2倍の患者にメタボリックシンドロームが発症したと報告しており、前述の心疾患リスクとの関連がある事項のため注意を要する。

現在、精巣癌の治療効果判定にFDG-PETを用いることがあるが、ブレオマイシン投与後にFDGの取り込みが増強するブレオマイシン肺障害の報告²⁷⁾もあり、ブレオマイシン使用後はFDG-PET偽陽性を念頭に置いて診断する必要がある。

参考文献

- 1) Honecker F, Aparicio J, Berney D, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer : diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 ; 29 : 1658-86.
- 2) van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007 ; 25 : 4370-8.
- 3) Groot HJ, van Leeuwen FE, Lubberts S, et al. Platinum exposure and cause-specific mortality among patients with testicular cancer. *Cancer*. 2020 ; 126 : 628-39.
- 4) Hellesnes R, Kvammen O, Myklebust TA, et al. Continuing increased risk of second cancer in long-term testicular cancer survivors after treatment in the cisplatin era. *Int J Cancer*. 2020 ; 147 : 21-32.
- 5) Zhang L, Hemminki O, Chen T, et al. Second cancers and causes of death in patients with testicular cancer in Sweden. *PLoS One*. 2019 ; 14 : e0214410.
- 6) Fossa SD, Gilbert E, Doros GM, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 ; 99 : 533-44.
- 7) 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.
- 8) Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol*. 2004 ; 22 : 640-7.
- 9) Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer : a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28 : 4649-57.
- 10) Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1991 ; 325 : 1682-7.
- 11) Fossa SD, Aass N, Winderen M, et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2002 ; 13 : 222-8.
- 12) Brillet G, Deray G, Jacquaud C, et al. Long-term renal effect of cisplatin in man. *Am J Nephrol*. 1994 ; 14 : 81-4.

- 13) 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.
- 14) Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol*. 2011 ; 60 : 516–26.
- 15) Bosl GJ, Leitner SP, Atlas SA, et al. Increased plasma renin and aldosterone in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for metastatic germ-cell tumors. *J Clin Oncol*. 1986 ; 4 : 1684–9.
- 16) Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2009 ; 101 : 1682–95.
- 17) Trendowski MR, Wheeler HE, El-Charif O, et al. Clinical and Genome-Wide Analysis of Multiple Severe Cisplatin-Induced Neurotoxicities in Adult-Onset Cancer Survivors. *Clin Cancer Res*. 2020 ; 26 : 6550–8.
- 18) Lauritsen J, Bandak M, Kreiberg M, et al. Long-term neurotoxicity and quality of life in testicular cancer survivors—a nationwide cohort study. *J Cancer Surviv*. 2021 ; 15 : 509–17.
- 19) de Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer : intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30 : 792–9.
- 20) Jordan B, Margulies A, Cardoso F, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity : ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 ; 31 : 1306–19.
- 21) Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment : prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer*. 2002 ; 38 : 27–43.
- 22) Fossa SD, Dahl AA, Loge JH. Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 : 1249–54.
- 23) Orre IJ, Fossa SD, Murison R, et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res*. 2008 ; 64 : 363–71.
- 24) Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, et al. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer*. 2018 ; 118 : 1313–21.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) von Rohr L, Klaeser B, Joerger M, et al. Increased pulmonary FDG uptake in bleomycin-associated pneumonitis. *Onkologie*. 2007 ; 30 : 320–3.

2 放射線療法による晩期有害事象

精巣癌に対する放射線療法として、以前は Stage I セミノーマ症例に対する予防照射が最もよく行われてきた。しかし、本項で述べる長期有害事象に関する知見が明らかになるにつれ、施行症例は減少している。ただ、過去に照射歴のある症例をフォローする場合も多く、また Stage II 症例に対して放射線療法か化学療法を選択する上でも放射線療法による長期有害事象についてよく理解しておく必要がある。

1 二次癌

放射線療法による二次癌リスクは以前から認識されてきた。Travis らは約 4 万人の精巣癌サバイバーについて解析し、放射線のみで治療された患者の定型的横隔膜下照射領域内の固形癌発生相対リスク (relative risk, RR) は約 2.7 倍であり、35 年以上持続すると報告した¹⁾。統計的には多種類の癌のリスクが有意に上昇したが、放射線療法との関連が特に示唆される癌種として胃癌、膀胱癌および膵臓癌などを指摘している。ただし対象は 1943~2001 年に診断された症例であり、現在と異なる照射法で治療された症例が含まれている可能性に留意する必要がある。Patel らは 1988~2013 年に放射線療法を受けた Stage I および II のセミノーマ患者について検討し、造血器腫瘍を含む二次悪性腫瘍発生の RR が 1.84 とした²⁾。また、この期間中に放射線療法を受けた Stage I 症例の割合が 80% から 20% 未満に減少しているのに対して、Stage II A 症例では 50% 前後で推移していることを示した。最近、報告されたオランダの全国調査は 1984~2007 年の間に治療された群で二次悪性腫瘍発生のハザード比が BEP 療法群で 1.7、放射線療法群で 1.8 であり、二次悪性腫瘍による死亡が前者で 1.6、後者で 2.1 と報告した³⁾。以上のように最近の解析ではリスクが低くなる傾向があるが、現在の照射法でどの程度、二次癌リスクが低減できるかについては今後の解析が必要と考えられる。

2 心血管系合併症

後腹膜領域への予防照射が心血管系合併症と関連することも報告されている。中央値 20 年間の観察結果では狭心症、そのほかの動脈硬化性疾患のハザード比が放射線療法群で 2.3、化学療法群で 2.6 と上昇した⁴⁾。機序として放射線療法による軽度の炎症の持続が関与していると指摘されている。Terbuch らは Stage I セミノーマ症例で検討し、心血管系合併症の発症率が予防照射で 16%、カルボプラチン予防投与で 0% と報告した⁵⁾。

3 消化管合併症

発症率は高くはないが晩期消化管合併症も報告されている。Hallemeier らは中央値 26 Gy の照射を受けた Stage I および II のセミノーマ患者で消化性潰瘍および小腸閉塞のリスクが

30 年後で、各々 9% および 3% と報告している⁶⁾。

■ 参考文献

- 1) 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.
- 2) Patel HD, Srivastava A, Alam R, et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas : Secondary malignancies and survival. Urol Oncol. 2017 ; 35 : 606.e1-606.e7.
- 3) Kier MG, Hansen MK, Lauritsen J, et al. Second Malignant Neoplasms and Cause of Death in Patients with Germ Cell Cancer : A Danish Nationwide Cohort Study. JAMA Oncol. 2016 ; 2 : 1624-7.
- 4) Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer : a 20-year follow-up study. J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 4649-57.
- 5) Terbuch A, Posch F, Annerer LM, et al. Long-term cardiovascular complications in stage I seminoma patients. Clin Transl Oncol. 2017 ; 19 : 1400-8.
- 6) Hallemeier CL, Davis BJ, Pisansky TM, et al. Late gastrointestinal morbidity in patients with stage I - II testicular seminoma treated with radiotherapy. Urol Oncol. 2014 ; 32 : 496-500.

3 後腹膜リンパ節郭清による晩期有害事象

後腹膜リンパ節郭清（RPLND）の長期有害事象としては逆行性射精（retrograde ejaculation）が重要である。本項では逆行性射精を中心に RPLND の長期有害事象について述べる。

1 RPLND における逆行性射精

RPLND に伴い、腰部内臓神経枝（特に L2～4）と、これらの神経枝が形成する上下腹神経が摘除されることにより逆行性射精が生じる。逆行性射精の合併率は郭清方法にもよるが多数例での検討で両側郭清（23%が神経温存 RPLND）では 59%，一側郭清（64%が神経温存 RPLND）では 32%であったとする報告がある¹⁾。また神経温存が可能であった症例に限ると両側郭清で 36%，一側郭清で 28%であった。このように神経温存 RPLND は逆行性射精の発症率を明らかに低減する。このようなことから化学療法後の RPLND においても積極的に神経温存 RPLND が検討されている。Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) のグループは 136 例の神経温存 RPLND について検討し、79%の症例で順行性射精が得られたとしている²⁾。順行性射精が得られる率は手術時の残存腫瘍の大きさと関連し、2 cm 未満では 83%，2～5 cm では 77%，5 cm 以上では 44%であった。本邦からは Miki らが 78 例の神経温存 RPLND について検討し、術後の射精について情報が得られた症例の 83%で順行性射精が得られていたと報告している³⁾。

2 逆行性射精と性生活

逆行性射精は射精障害以外にも性生活全般に影響するとされる。Dimitropoulos らは神経温存を行わない化学療法後 RPLND の術後の性生活について検討した⁴⁾。その結果、術後では術前に比べ勃起機能には変化がなかったものの、オーガズムや性的満足度が悪化したと報告している。Koyama らは RPLND に限らず化学療法のみや経過観察症例を含めて検討し射精障害が性交の有無に有意に影響することを示した⁵⁾。また射精障害を有する患者では有意に International Index of Erectile Function 15 score が悪化していた。

3 RPLND における逆行性射精以外の長期有害事象

RPLND に特異的な長期有害事象はないが、Subramanian らは 208 例の RPLND（約半数が化学療法後 RPLND）の術後 30 日以降の合併症について検討している⁶⁾。最も多いのは創部ヘルニアの 8 例で、小腸閉塞（4 例）、下肢浮腫（1 例）、尿管狭窄（1 例）などがこれに続いた。

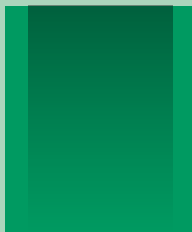
■ 参考文献

- 1) Gerdtsen A, Håkansson U, Törnblom M, et al. Surgical complications in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminoma germ cell tumour : A population-based study from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group. *Eur Urol Oncol.* 2020 ; 3 : 382-9.
- 2) Pettus JA, Carver BS, Masterson T, et al. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer. *Urology.* 2009 ; 73 : 328-31.
- 3) Miki T, Mizutani Y, Nakamura T, et al. Post-chemotherapy nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumor. *Int J Urol.* 2009 ; 16 : 379-82.
- 4) Dimitropoulos K, Karatzas A, Papandreou C, et al. Sexual dysfunction in testicular cancer patients subjected to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection : a focus beyond ejaculation disorders. *Andrologia.* 2016 ; 48 : 425-30.
- 5) Koyama J, Yamashita S, Yamada S, et al. Impact of cancer therapy on post-treatment ejaculation disorder and sexual life in testicular cancer survivors. *Int J Urol.* 2021 ; 28 : 69-74.
- 6) Subramanian VS, Nguyen CT, Stephenson AJ, et al. Complications of open primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Urol Oncol.* 2010 ; 28 : 504-9.



VI

QOL



QOL 評価

1 精巣癌患者の QOL に影響する因子

精巣癌は転移例であっても手術療法、放射線療法、化学療法などの集学的治療により高率に治癒が得られる。また、発症年齢が比較的若年であり、治癒後の人生も長いことから精巣癌サバイバーの QOL は重要である。QOL に影響する因子としては治療による晩期有害事象としての末梢神経障害、聴力障害、腎機能障害、不妊症や性機能障害などが挙げられる。またこれらによるメンタルヘルスへの影響も重要な課題である。一般に精巣摘除のみで治療された患者では化学療法や放射線療法で治療された患者に比べメンタルヘルスへのインパクトは小さいとされる¹⁾。一方で精巣摘除による body image の変化が性機能障害と関連するとの意見もある²⁾。Rossen らは長期サバイバーの 42% が性的活動性の減弱、24% が性的興味の減弱、18% が勃起障害、7% が射精障害を自覚していると報告している²⁾。末梢神経障害や慢性疲労も長期間 QOL に影響する。約 20 年の経過観察においても BEP 療法が末梢神経障害や聴覚障害のリスクであり続け、これらが QOL を悪化させているとする報告もある³⁾。また、中央値 11 年の経過観察で慢性疲労を自覚する割合が一般人の 9.7% に対して精巣癌サバイバーでは 19.1% であり QOL 低下と関連していたとする報告がある⁴⁾。このように精巣癌サバイバーでは治療による QOL への影響が長期間持続するため、これを客観的かつ包括的に評価することが重要である。

2 精巣癌患者の QOL 評価法

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) は 2013 年に精巣癌に特異的な QOL 調査票である EORTC QLQ-TC26 (Quality of Life Questionnaire Testicular cancer 26) を発表した⁵⁾。EORTC は 1993 年に癌患者の基本的 QOL 調査票として 30 項目からなる QLQ-C30 (Core 30: 資料 1) を開発している。癌種別の調査票 QLQ-TC26 は QLQ-C30 と同時に使用することを前提としているため、資料 2 に示すように質問番号 31 から 56 の 26 項目、13 個の下位尺度から構成されている。QLQ-TC26 は各国で使用されており、精巣癌患者の QOL 調査票としての妥当性が各言語で確認されている。日本語版は荒井ら⁶⁾によって 2017 年に発表され、その妥当性も多施設共同研究で検証されている⁷⁾。このように QLQ-TC26 は精巣癌に特異的な標準的 QOL 尺度として国際的に用いられる可能性が高い。EORTC QLQ-TC26 を用いる場合、EORTC (<http://groups.eortc.be/qpl/>) の許可が必要である。Yamashita らは QLQ-TC26 を用いて、わが国の精巣癌サバイバーの QOL を横断的に調査し、治療後 1 年未満に身体的制限、将来や再発の不安が強いことを示した⁸⁾。また、Nezu らは治療後の経済的困窮や経済的負担が QOL 低下に関連していることを明らかにした⁹⁾。

■ 参考文献

- 1) Alexis O, Adeleye AO, Worsley AJ. Men's experiences of surviving testicular cancer : an integrated literature review. *J Cancer Surviv.* 2020 ; 14 : 284-93.
- 2) Rossen P, Pedersen AF, Zachariae R, et al. Sexuality and body image in long-term survivors of testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2012 ; 48 : 571-8.
- 3) Lauritsen J, Bandak M, Kreiberg M, et al. Long-term neurotoxicity and quality of life in testicular cancer survivors-a nationwide cohort study. *J Cancer Surviv.* 2021 ; 15 : 509-17.
- 4) Orre IJ, Fosså SD, Murison R, et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res.* 2008 ; 64 : 363-71.
- 5) Holzner B, Efficace F, Basso U, et al. Cross-cultural development of an EORTC questionnaire to assess health-related quality of life in patients with testicular cancer : the EORTC QLQ-TC26. *Qual Life Res.* 2013 ; 22 : 369-78.
- 6) 荒井陽一, 山下慎一, 藤井紳司, ほか. 精巣腫瘍に特異的な QOL 質問票 EORTC QLQ-TC26 日本語版の開発. *日泌尿会誌.* 2017 ; 108 : 128-36.
- 7) Yamashita S, Suzukamo Y, Kakimoto K, et al. Validation study of the Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Testicular Cancer 26 for patients with testicular cancer. *Int J Urol.* 2021 ; 28 : 176-82.
- 8) Yamashita S, Kakimoto K, Uemura M, et al. Health-Related Quality of Life in Testicular Cancer Survivors in Japan : A Multi-Institutional, Cross-Sectional Study Using the EORTC QLQ-TC26. *Urology.* 2021 ; 156 : 173-80.
- 9) Nezu K, Yamashita S, Kakimoto K, et al. Association of financial toxicity with quality of life in testicular cancer survivors. *Int J Urol.* 2022 ; 29 : 1526-34.

資料1 生活の質調査票 EORTC QLQ-C30

JAPANESE



EORTC QLQ-C30 (version 3)

私達は、あなたとあなたの健康状態について関心を持っています。あなたの状態に、もっともよく当てはまる番号一つを○で囲み、全設問にお答え下さい。「正しい」答えや「誤った」答え、といったものはありません。なお、お答え頂いた内容については秘密厳守とさせていただきます。

あなたの名前の頭文字を書いて下さい。 姓: ___ 名: ___ (例: 山田花子さん。姓: や 名: は)
 あなたの生年月日を書いて下さい。 19___年(明・大・昭・平___年)___月___日生
 今日の日付を書いて下さい。 20___年(平成___年)___月___日

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
1. 重い買い物袋やスーツケースを運ぶなどの力仕事に支障がありますか。	1	2	3	4
2. 長い距離を歩くことに支障がありますか。	1	2	3	4
3. 屋外の短い距離を歩くことに支障がありますか。	1	2	3	4
4. 一日中ベッドやイスで過ごさなければなりませんか。	1	2	3	4
5. 食べること、衣類を着ること、顔や体を洗うこと、トイレを使うことに人の手を借りる必要がありますか。	1	2	3	4

この一週間について

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
6. 仕事をすることや日常生活活動に支障がありましたか。	1	2	3	4
7. 趣味やレジャーをするのに支障がありましたか。	1	2	3	4
8. 息切れがありましたか。	1	2	3	4
9. 痛みがありましたか。	1	2	3	4
10. 休息をとる必要がありましたか。	1	2	3	4
11. 睡眠に支障がありましたか。	1	2	3	4
12. 体力が弱くなったと感じましたか。	1	2	3	4
13. 食欲がないと感じましたか。	1	2	3	4
14. 吐き気がありましたか。	1	2	3	4
15. 吐きましたか。	1	2	3	4
16. 便秘がありましたか。	1	2	3	4

次のページにお進みください

17. 下痢がありましたか。
18. 疲れていましたか。
19. 痛みがあなたの日々の活動のさまたげになりましたか。
20. ものごとに集中しにくいことがありましたか。たとえば新聞を読むときや、テレビを見るとき。
21. 緊張した気分でしたか。
22. 心配がありましたか。
23. 怒りっぽい気分でしたか。
24. 落ち込んだ気分でしたか。
25. もの覚えが悪くなったと思いましたか。
26. 身体の調子や治療の実施が、家族の一員としてのあなたの生活のさまたげになりましたか。
27. 身体の調子や治療の実施が、あなたの社会的な活動のさまたげになりましたか。
28. 身体の調子や治療の実施が、あなたの経済上の問題になりましたか。

[illegible]

29. この一週間のあなたの健康状態は全体としてどの程度だったでしょうか。

30. この一週間、あなたの全体的な生活の質はどの程度だったでしょうか。

QLQ-C30 Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. 無断複製・転載を禁じます。バージョン 3.0

資料2 生活の質調査票 EORTC QLQ-TC26

JAPANESE

**EORTC QLQ-TC26**

患者さんは、以下のような症状や困難を感じると時折報告されます。あなたがここ一週間のうちに以下の症状や問題をどの程度経験したか教えて下さい。あなたに最も当てはまる番号を丸で囲んで下さい。

この一週間について：	まったく なかった	少し あった	かなり あった	非常に あった
31. 脱毛がありましたか？	1	2	3	4
32. 味覚や嗅覚に問題がありましたか？	1	2	3	4
33. 胃のあたりに痛みがありましたか？	1	2	3	4
34. 胃酸が上がってくる感じがありましたか？	1	2	3	4
35. 手や足の指がビリビリしたり、しびれたりしましたか？	1	2	3	4
36. 皮膚に異常がありましたか (例えば、かゆみ、乾燥など)？	1	2	3	4
37. 手や足の指が蒼白(そうはく)になったり、 冷たくなったりしましたか？	1	2	3	4
38. 聴覚に問題がありましたか？	1	2	3	4
39. 診察や治療に満足しましたか？	1	2	3	4
40. 病気や治療についてあなたが受け取った 情報に満足しましたか？	1	2	3	4
41. 将来に不安を感じましたか？	1	2	3	4
42. 病気が再発するかもしれないと不安になりましたか？	1	2	3	4
43. 病気や治療のために仕事や学業で 何か問題がありましたか？	1	2	3	4
44. 病気や治療を受けたことで身体的な制限がありましたか？	1	2	3	4
45. 家庭生活が崩壊するような気がしましたか？	1	2	3	4
46. 将来子供を持つことが出来るどうか心配になりましたか？	1	2	3	4
47. パートナーや最も親しい人とあなたの病気について 話せますか？	1	2	3	4

次のページにお進みください

この一週間について:

	まったく なかった	少し あった	かなり あった	非常に あった
48. 病気や治療を受けたことで男らしさがなくなったと感じましたか?	1	2	3	4
49. 性交に対して、どの程度の関心がありましたか?	1	2	3	4
50. 性行為はどの程度ありましたか? (挿入の有無に関わらず)	1	2	3	4
51. パートナーや最も親しい人と性のことを 話題にできますか?	1	2	3	4

以下の質問は、性行為のあった方のみお答え下さい:

52. 勃起(ぼっき)をさせたり勃起を持続させたりするのが 難しかったですか?	1	2	3	4
53. 射精をするのに問題がありましたか?	1	2	3	4
54. 性行為はどの程度楽しめるものでしたか?	1	2	3	4
55. パートナーとの性的関係は満足のものでしたか?	1	2	3	4

精巣インプラント（義率丸）を挿入した方のみお答えください:

56. 精巣インプラント（義率丸）に満足していますか?	1	2	3	4
-----------------------------	---	---	---	---

AGREE II 評価表

ガイドライン名： 精巣腫瘍診療ガイドライン 2023 年版【公開前評価】

作成団体名： 日本泌尿器科学会

評価日： 2023/6/13

領 域		領域説明文	
1	対象と目的 (Scope and Purpose)	この領域では、診療ガイドライン全体の目的や取り扱う健康上の課題、想定される対象集団の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 1-3 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	
2	利害関係者の参加 (Stakeholder Involvement)	この領域では、診療ガイドラインが適切な利害関係者によって作成されているか、想定される適用対象者の視点を考慮して作成されているかに焦点を当てて評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 4-6 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	
3	作成の厳密さ (Rigour of Development)	この領域では、診療ガイドラインの作成方法の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 7-14 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	
4	提示の明確さ (Clarity of Presentation)	この領域では、診療ガイドラインで推奨する内容が明確に提示されているかどうか評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 15-17 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	
5	適用可能性 (Applicability)	この領域では、診療ガイドラインの利用を促すための戦略や資源に関する情報の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 18-21 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	
6	編集の独立性 (Editorial Independence)	この領域では、診療ガイドライン作成のための資金源や利益相反の開示について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 22-23 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	

(項目別平均値)

(公財)日本医療機能評価機構
EBM 医療情報部
2023 年 8 月 18 日

項 目		項目別平均値 (1-7)
1	ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。	7
2	ガイドラインが取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている。	7
3	ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者，一般市民など）が具体的に記載されている。	6
4	ガイドライン作成グループには，関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。	4.75
5	対象集団（患者，一般市民など）の価値観や希望が調べられた。	6.25
6	ガイドラインの利用者が明確に定義されている。	6.5
7	エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。	5.75
8	エビデンスの選択基準が明確に記載されている。	5
9	エビデンス総体（body of evidence）の強さと限界が明確に記載されている。	6.5
10	推奨を作成する方法が明確に記載されている。	6.5
11	推奨の作成にあたって，健康上の益，副作用，リスクが考慮されている。	6.75
12	推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である。	6.5
13	ガイドラインの公表に先立って，専門家による外部評価がなされている。	5
14	ガイドラインの改訂手続きが示されている。	5.25
15	推奨が具体的であり，曖昧でない。	6.5
16	患者の状態や健康上の問題に応じて，異なる選択肢が明確に示されている。	5.5
17	重要な推奨が容易に見つけられる。	6
18	ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている。	5.25
19	どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している。	5.25
20	推奨の適用に対する，潜在的な資源の影響が考慮されている。	6.25
21	ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている。	2.75
22	資金提供者の見解が，ガイドラインの内容に影響していない。	6.5
23	ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記録され，適切な対応がなされている。	5.5

精巣癌診療ガイドライン 2024 年版

2009 年10月20日 第1 版（2009 年版）発行
2015 年1 月20日 第2 版（2015 年版）発行
2024 年2 月29日 第3 版（2024 年版）第1 刷発行

編 集 一般社団法人 日本泌尿器科学会

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-0034 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 © 日本泌尿器科学会, 2009, 2024

振替口座 00120-4-151494 検印省略

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

ISBN 978-4-307-43062-3 印刷・製本／三報社印刷(株)

JCOPY <出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, 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。

WEB アンケートにご協力ください

読者アンケート(所要時間約3分)にご協力いただいた方の中から
抽選で毎月10名の方に図書カード1,000円分を贈呈いたします。

アンケート回答はこちらから →

<https://forms.gle/U6Pa7JzJGfrvaDof8>



ISBN978-4-307-43062-3
C3047 ¥3600E

定価3,960円
(本体3,600円＋税10%)



9784307430623



1923047036001



精巣癌

診療ガイドライン

2024年版