

進行精巣腫瘍の化学療法後残存腫瘍に対する 経過観察の臨床的検討

滝沢 明利, 三浦 猛, 藤浪 潔, 長田 裕

神奈川県立がんセンター泌尿器科

OBSERVATION POLICY FOR RESIDUAL MASSES AFTER CHEMOTHERAPY FOR GONADAL AND EXTRA- GONADAL GERM CELL TUMORS

Akitoshi TAKIZAWA, Takeshi MIURA, Kiyoshi FUJINAMI and Yutaka OSADA

The Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

Twenty-five patients with germ cell tumors who had marker-free residual masses after undergoing chemotherapy were followed for up to 10 years (median, 21 months). The primary tumor sites were the gonads in 20 patients (6 seminomas [SGCTs] and 14 non-seminomatous germ cell tumors [NSGCTs]) and extra-gonadal regions in 5 patients (5 NSGCTs). All residual masses were observed in patients with SGCT. Residual masses that were 2 cm or less in size were left unresected, while masses that were 5 cm or more in size were resected in patients with NSGCT lesions. The management of other residual masses was decided based on the size, shrinkage, and pathological findings of the tumors. Residual masses were resected in six of the patients with gonadal NSGCTs.

Recurrence occurred in one of the six patients with gonadal SGCTs (chemotherapy shrinkage; 11 cm to 3.5 cm) and three of the four cases with extra-gonadal NSGCTs (embryonal cell carcinoma: 3 cm to 1 cm, embryonal cell carcinoma+yolk sac tumor: 5 cm to 4 cm, embryonal cell carcinoma+chorio carcinoma; 4 cm to 1.2 cm). None of the patients with gonadal NSGCTs experienced a recurrence.

Considering the pathologic diagnosis, shrinkage, and international germ cell consensus classification, unnecessary resections of residual masses that were less than 5 cm in size after chemotherapy for gonadal NSGCT should be avoided. However, residual masses in extra-gonadal NSGCTs should be resected.

(Hinyokika Kyo 51: 247-251, 2005)

Key words: Testicular cancer, Residual masses

緒 言

進行性精巣腫瘍の化学療法後残存腫瘍は、癌と奇形腫が残存せぬように治療方針を考えるのが一般的である。残存腫瘍組織の予見には、SGCT, NSGCT それぞれに腫瘍最大横径に組織予知因子を組み合わせた複数の基準がある¹⁻⁴⁾。しかし残存腫瘍はSGCTで9割、NSGCTでは半数が壊死組織といわれ、これらの症例には不要な手術になる。化学療法後残存腫瘍の摘出は大血管との癒着が強く、侵襲が大きい手術となる場合も多い。われわれは、1) 不要な手術を避けたい、2) 再発しても早期救済治療で治療可能、などの理由から原則的に経過観察を行っている。今回は精巣外胚細胞腫瘍も含め、過去10年の臨床的検討を行った。

対 象 と 方 法

1993年1月より2004年10月までに当院で経験した進行性胚細胞腫瘍のうち、化学療法により腫瘍マーカー

は正常化した画像上残存腫瘍を認める25例について検討を行った。症例は精巣原発20例 (SGCT; 6例, NSGCT; 14例), 精巣外原発5例 (すべて NSGCT), それぞれの患者背景を表に示す (Table 1)。

化学療法は PEB (CDDP+VP-16+BLM) ないし PE 療法を施行、腫瘍マーカーが正常化してから追加療法2コースを原則とした。

残存腫瘍の取り扱い方針として、SGCT は残存腫瘍径にかかわらず経過観察とした。一方 NSGCT は原発巣の組織型に関わらず、a) 残存腫瘍が2 cm 以下の場合は経過観察、b) 残存腫瘍が5 cm 以上の場合は切除 (最大転移部位のみまたは全腫瘍切除)、c) 2~5 cm では原発巣の奇形腫の有無や縮小率、IGCC 分類などから症例ごとに方針を判断した。残存腫瘍径は computed tomography (以下 CT) により最大横径を測定し、同部位の化学療法前後の縮小率を計算した。なお、精巣原発 NSGCT 例のうち化学療法途中から当院で治療した3例は検討から除外している。化

Table 1. Patient characteristics

	精 巢		精巣外	
	NSGCT		SGCT	
	経過観察	切 除	経過観察	経過観察
症例数 (奇形腫含む)	8 (1)	6 (4)	6	5 (1)
年齢 (歳)	34 (27-45)	34 (25- 47)	36 (26- 66)	28 (23- 39)
病期 stage 1 (再発)	1	2	1	
IGCCC Good	3	1	2	
Int	2	2	3	2
por	2	1		3
残存腫瘍径 (mm)	10 (2-30)	42 (24-130)	10 (3- 40)	25 (10- 40)
縮小率 (%)	68 (40-94)	48 (10- 76)	75 (68- 97)	67 (20- 72)
経過観察期間 (月)	26 (13-81)	18 (11- 81)	54 (3-114)	8 (3-122)

IGCCC: International germ cell consensus classification. Good: Good prognosis, Int: Intermediate prognosis, Por: poor prognosis.

Table 2. In 6 of the patients with gonadal NSGCTs, residual masses were resected

方 針	理 由	原発組織	切除臓器	病 理	切除後残存腫瘍
最大腫瘍切除	全切除困難	Y+C+imT	肺 (7 cm)	N/F	肺
	全切除困難	E	RPLN (5.5 cm)	mT	肺+縦隔 LN
	切除容易	Y	肺 (2.4 cm)	N/F	RPLN
全腫瘍切除	切除容易	S+E+imT	肺 (2.7 cm)	imT	なし
	化療中増大	E+imT	RPLN (2.8 cm)	mT	なし
	大きい	imT	RPLN (13 cm)	mT+imT	なし

S: seminoma, E: embryonal carcinoma, Y: yolk sac tumor, mT: mature teratoma, imT: immature teratoma, N/F: necrosis/fibrosis, LN: lymph node, RPLN: retroperitoneal LN.

学療法後経過観察では腫瘍マーカー検査は毎月、胸部上下腹部 CT は 3～4 カ月ごとに施行し、2 年間厳重経過観察、それ以降も間隔を延長して同様に経過観察した。

精巣原発 NSGCT 切除群の詳細を表に示す (Table 2)。切除例のうち最大腫瘍のみ切除した 3 例中 2 例は多発残存病変のため全腫瘍切除が困難な症例であった。また全腫瘍切除例は、いずれも原発巣に奇形腫成分をふくむ残存腫瘍であった。

結 果

精巣原発症例では、再発は SGCT 経過観察群の 1 例にのみ認められた。NSGCT 経過観察群および切除例はいずれも術後補助療法なく経過観察を行っており、現在まで再発を認めていない。

精巣原発 SGCT の再発例は、核異型が強く旧規約分類では退形成セミノーマに該当する。病期 3A, IGCC 分類で中間群であり、転移巣は後腹膜および縦隔リンパ節で最大横径 11 cm であった。化学療法により 3.5 cm に縮小したため経過観察としたが、3 カ月後に再発し、手術+化学療法+放射線療法の集学的治療を行うも、照射野外に再再発した。大量化学療法を含む救済化学療法にて寛解し、以後 29 カ月間増大なく経過している。

精巣外原発 5 例のうち、2 例で 3 カ月後、1 例で 8 カ月後に再発している (経過観察期間: 中央値 8 カ月 (3～122 カ月))。3 カ月後に再発した 1 例は胎児性癌と絨毛癌の混合組織型であり、2 度の腫瘍マーカー上昇を伴わない再発をきたし、いずれも切除術にて未熟奇形腫と診断、以後は 40 カ月間再発をみとめない。1 例は胎児性癌であり残存腫瘍径は 10 mm であったが、3 カ月で腫瘍マーカーの上昇と腫瘍の増大をきたした。治療を強く勧めるも拒否し、13 カ月後に癌死した。8 カ月後に再発した 1 例は胎児性癌と卵黄嚢腫瘍の混合組織型であり、後腹膜残存腫瘍径は 1.2 cm であったが、8 カ月後に腫瘍マーカーの上昇と腫瘍の増大をきたし、救済治療中である。

方針別の 2 年非再発率と疾患特異生存率はそれぞれ、精巣 SGCT 経過観察群はともに 90%、精巣 NSGCT 経過観察群と切除群はともに 100%、精巣外原発 NSGCT は 40、75% である。

原発巣に奇形腫を含む NSGCT 例は、精巣原発 5 例 (経過観察 1 例、切除 4 例)、精巣外原発 1 例の計 6 例であり、いずれも再発は認めていない。精巣原発で経過観察の 1 例 (残存腫瘍径 30 mm) は 13 カ月寛解維持している。切除例 4 例 (経過観察期間: 中央値 18 カ月 (9～73 カ月)) のうち 3 例は全残存腫瘍を切除し、全例から奇形腫の残存が確認された。また 1 例

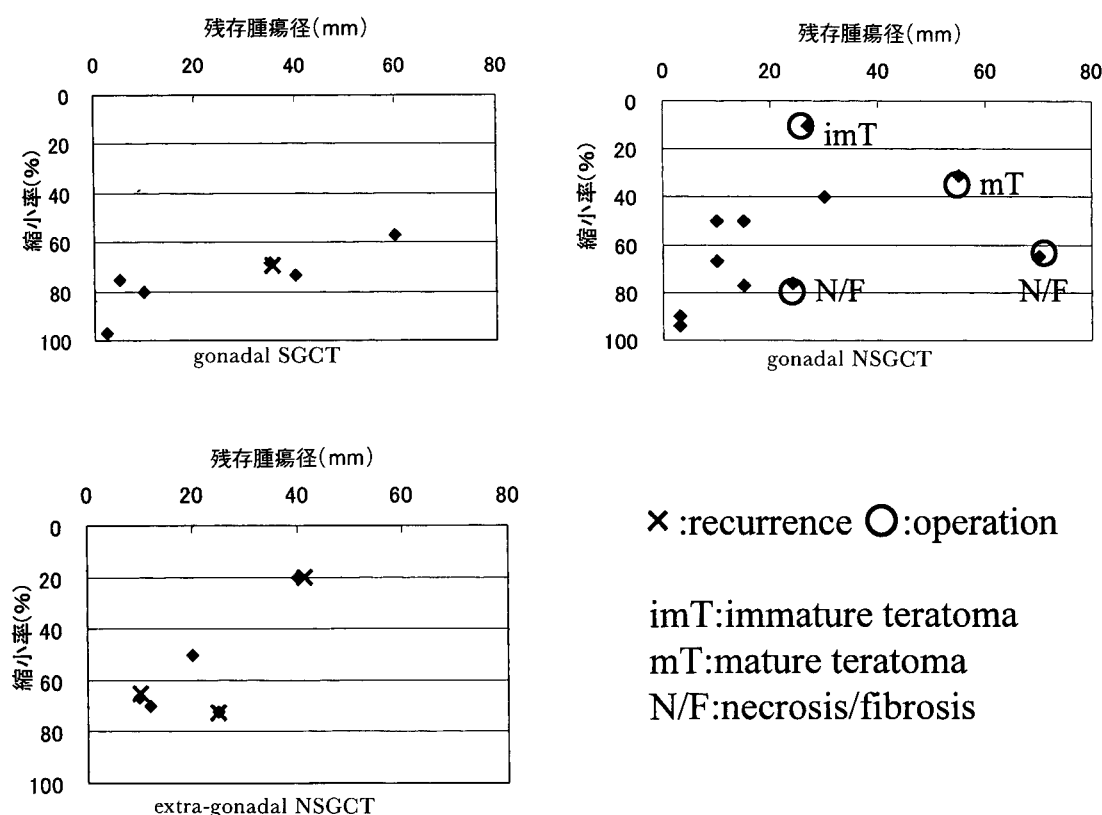


Fig. 1. The size and shrinkage of residual masses. x: recurrence, O: operation. imT: immature teratoma, mT: mature teratoma, N/F: necrosis/fibrosis.

は全切除困難にて最大病巣の肺転移巣のみ切除したが壊死組織であった。また、精巣原発の1例（胎児性癌）で後腹膜リンパ節に奇形腫の残存を認めた。多発性肺転移に残存を認めるが切除困難のため経過観察にて9カ月間再発は認めない。精巣外原発例（残存腫瘍径20 mm）は73カ月寛解を維持している。

残存腫瘍径および縮小率、切除組織は図のとおりである（Fig. 1）。化学療法前腫瘍径、残存腫瘍径（縮小率）は、SGCTの再発例は11 cmから3.5 cm（68.2%）、精巣外原発NSGCTの再発した3例は3 cmから1 cm（66.7%）、5 cmから4 cm（20%）、4 cmから1.2 cm（70%）であった。

再発例のIGCC分類は、精巣原発SGCTは中間群1例、精巣外NSGCTでは中間群2例、予後不良群で1例であった。

考 察

進行性精巣腫瘍の化学療法後残存腫瘍は、癌と奇形腫を残さぬように残存腫瘍組織の予見を試みられ、SGCTとNSGCTにそれぞれ腫瘍最大横径に組織予知因子を組み合わせた複数の基準がある¹⁻⁴⁾。過去の基準に準拠して切除方針を決定すると、SGCTで87%¹⁾、NSGCTで37~87%⁵⁾の残存腫瘍は壊死組織に対する不要な手術になるといわれる。Position

emission tomography（以下PET）の利用も試みられているが、現段階でFDG-PETでは奇形腫に対する偽陰性や化学療法後の炎症に対する偽陽性などがあり、壊死の予見は困難といわれる⁶⁾。

残存腫瘍の切除については、化学療法直後に残存腫瘍を切除した方が腫瘍の増大を待つよりも予後良好との報告⁷⁾もあり切除が支持されるが、本邦ではその手術侵襲から経過観察される例も多いと思われる。われわれは、1) 化学療法が著効する、2) 化学療法後の手術は侵襲が大きくなる、3) 不要な手術を避けたい、という理由から原則的に残存腫瘍を切除せず経過観察を行っている。ただし、5 cmを超えるNSGCTの残存腫瘍はviable tumorの可能性が高いと考え、無条件に切除する方針とした。

残存腫瘍の経過観察の注意点は、1) 癌残存（再発）、2) 奇形腫残存（growing teratoma syndrome（以下GTSと略す）、悪性転化）であり、経過観察を選択した場合、1) 厳重な管理が必要、2) 長期間再発の危険などから患者への十分な説明と同意が必要である。

GTSは化学療法後の1.9~7.6%⁸⁻¹⁰⁾と報告されるが、1) 残存奇形腫切除後もなお顕微鏡的残存腫瘍の可能性ある、2) 化学療法後の癒着で手術自体が困難である、などから待機手術も考慮しようとする。悪性転化は化学療法に抵抗性である肉腫系が80%を占め

るといわれるが、発生頻度は約0.5%^{11,12)}と稀である。

精巣原発 SGCT では残存腫瘍径 3 cm 以上の場合には切除をすべきとの報告¹⁾が多いが、3 cm 以上の残存腫瘍でも約80%は壊死組織であること、周囲組織との癒着が強く、不完全切除になる場合が多いことから、われわれは残存腫瘍を原則的に経過観察している。経過観察した1例で再発を認めたが、本例は核異型が強く、以前の規約分類では退形成セミノーマに分類された症例である。退形成セミノーマは、通常の SGCT と予後に差がないとの見解で分類から除外されたが、核異型が強い SGCT では再発のリスクを注意する必要があると思われる。

精巣原発 NSGCT では、経過観察群、切除群とも現在まで再発を認めていない。これは原発巣に奇形腫成分を含む経過観察症例が少ないこと、たとえ奇形腫が残存していても増大していない可能性があることが一因と思われる。ただし奇形腫以外の癌再発が最も重要であり、奇形腫の再発とは分けて考える必要がある。われわれは病期判定や効果判定を厳密に施行し、化学療法については容量、周期(PEBでは21日)を遵守し、腫瘍マーカー正常化後に強化療法として2コース追加しており、可能な限り確実な治療を施行することが治療成績に寄与していると考えている。充分でない診断や治療は、予期せぬ再発・転移や抗癌剤耐性を招く可能性があり、注意が必要である。また、厳密な管理が困難な場合や患者からの希望があれば、残存腫瘍は積極的に切除すべきであると思われる。原発組織に奇形腫を含む5例では、経過観察の1例で現在まで再発を認めない一方で、切除例4例のうち3例の残存腫瘍に奇形腫の残存を認めた。また原発巣が胎児性癌であった1例で残存腫瘍に奇形腫を認めており、原発巣に奇形腫を含まなくても奇形腫が再発する場合があることも注意しなければいけない。今回は経過観察期間が短く症例も少ないため、議論することは難しい。われわれは奇形腫を含む精巣原発 NSGCT の場合、2 cm 以下の残存腫瘍であれば待機手術を考慮して経過観察しても良いと考えている。

精巣原発 NSGCT の残存腫瘍の取り扱いにはさまざまな基準がある。ステージ II NSGCT 症例については欧米6施設による Re-analysis of Histology in Testicular Cancer (以下 ReHIT) 研究で、544例の後腹膜リンパ節転移の残存腫瘍切除結果をロジスティック重回帰分析で評価¹³⁾、回帰式を WEB で公開(<http://www.cur.nl/fgg/mgz/>)、壊死確率を簡便に判断する基準も作成された⁵⁾。また、1) 原発病巣における奇形腫成分、2) 化学療法前の腫瘍マーカー値(AFP, HCG, LDH)、3) 縮小率70%が壊死予見で同等のオッズ比と結論されている。Stage III 以上の症例に ReHIT 研究の基準を当てはめることは困難で

あるが、縮小率を加味することは有用と考える。われわれの研究は対象が少数で経過観察期間も短い。精巣原発 NSGCT では縮小率70%以上の症例から再発をみとめておらず、腫瘍径と合わせて参考にすべき重要な所見と思われる。また、IGCC 分類は腫瘍マーカー値を中心とした簡便かつ有用な転移性胚細胞腫瘍の予後分類である。今回の検討では良好群からは原発巣、組織型を問わず再発を認めていない。特に精巣原発 NSGCT においては、前述した ReHIT 研究の基準と IGCC 分類を組み合わせることが、残存腫瘍の組織予見には妥当と思われる。

精巣外原発 NSGCT は5例中3例が再発している。ただし残存病変はリンパ節転移ではなく原発病変であり、精巣腫瘍の転移巣とは本質的に異なると考えるべきである。精巣外胚細胞腫瘍の原発病巣の残存腫瘍は再発のリスクが高く、積極的に切除することが望ましいと思われた。

結 語

精巣腫瘍は抗癌剤の進歩により、進行例でも適切な治療で治癒しうる固形腫瘍となってきた。残存腫瘍の取り扱いについては、「再発させない」ことは当然重要であるが、「予後を変えず、不要な手術を避ける」ことも必要と思われる。今後も十分な経過観察が必要であるが、現時点での残存腫瘍に対する方針は、以下のとおりと考えられた。また、下記に踏まえ IGCC 分類を参考に個々に検討することが望ましい。

- 1) SGCT は基本的に経過観察でよいが、異型が強い場合には切除を考慮する必要がある。
- 2) NSGCT は残存腫瘍径 20 mm 以下および残存腫瘍径 20~50 mm で原発巣に奇形腫を含まず、縮小率が70%以上の場合は経過観察を考慮しても良いと思われる。
- 3) 精巣外胚細胞腫瘍は再発しやすく、積極的に残存腫瘍切除を考慮する必要がある。

文 献

- 1) Puc HS, Heelan R, Mazumder M, et al.: Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* **14**: 454-460, 1996
- 2) Gerderman WA, Koops HS, Selijfer DT, et al.: Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* **137**: 1176-1179, 1987
- 3) Toner D, Peckham MJ, Heelan WF, et al.: Adjunctive surgery after chemotherapy for nonsemi-

- nomatous germ cell tumors : recommendations for patients for patient selection. *J Clin Oncol* **8** : 1683-1694, 1990
- 4) Napier MP, Naraghi A, Christmas TJ, et al. : Long-term follow-up of residual masses after chemotherapy in patients with non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* **83** : 1274-1280, 2000
 - 5) Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al. : Resection of residual retroperitoneal masses in testicular cancer : evaluation and improvement of selection criteria : the ReHiT study group. re-analysis of histology in testicular cancer. *Br J Cancer* **74** : 1492-1498, 1996
 - 6) Spermon JR, Geus-oei LF, Kiemeny LALM, et al. : The role of fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and restaging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int* **89** : 549-556, 2002
 - 7) 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* **94** : 1668-1676, 2002
 - 8) Logothetis CJ, Samules ML, Trindade, A, et al. : The Growing teratoma syndrome. *Cancer* **50** : 1629-1635, 1982
 - 9) Jeffery GM, Theaker JM, Lee AHS, et al. : The Growing teratoma syndrome. *Br J Urol* **67** : 195-202, 1991
 - 10) Maroto P, Tabernero JM, Villavicencio H, et al. : Growing teratoma syndrome : experience of a single institution. *Eur Urol* **32** : 305-309, 1997
 - 11) Ahmed T, Bosl GJ and Hajdu SI : Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. *Cancer* **56** : 860-863, 1985
 - 12) Ulbright TM, Loehrer PJ, Roth LM, et al. : The development of non-germ cell malignancies within germ cell tumors : a clinicopathologic study of 11 cases. *Cancer* **54** : 1824-1833, 1984
 - 13) Steyerberg EW, Marshall PB, Keizer HJ, et al. : Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor : multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* **13** : 1177-1187, 1995

(Received on June 28, 2004)

(Accepted on November 22, 2004)