

Title	胚細胞腫瘍の治療成績 Dose Intensityと化学療法後の残存腫瘍についての検討
Author(s)	松崎, 純一; 三好, 康秀; 三浦, 猛
Citation	泌尿器科紀要 (2000), 46(12): 879-886
Issue Date	2000-12
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/114428">http://hdl.handle.net/2433/114428</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 胚細胞腫瘍の治療成績

—Dose Intensity と化学療法後の残存腫瘍についての検討—

神奈川県立がんセンター泌尿器科 (部長 : 三浦 猛)

松崎 純一, 三好 康秀, 三浦 猛

### RESULTS OF TREATMENT FOR GERM CELL TUMOR —DOSE INTENSITY OF CHEMOTHERAPY AND RESIDUAL MASSES AFTER CHEMOTHERAPY—

Jun-ichi MATSUZAKI, Yasuhide MIYOSHI and Takeshi MIURA

*From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center*

We reviewed the treatment results in 44 patients with germ cell tumor and the significance of % dose intensity of Cisplatin and tumor marker half-life of induction chemotherapy and discussed the necessity of surgical resection of the postchemotherapy residual tumor.

The 5-year survival rate calculated by the Kaplan-Meier method was 83.6% in total, and 95.2, 75.8 and 47.6% for good, intermediate and poor prognosis, respectively. Of the 29 metastatic cases treated by chemotherapy, 5 (17.2%) achieved complete response (CR) and 15 (51.7%) partial response, and % dose intensity of Cisplatin were 75.4% in total and  $86.4 \pm 8.6$ ,  $71.6 \pm 11.1$ ,  $84.3 \pm 8.3$  and  $62.2 \pm 11.0\%$  in CR, PR, NC and PD. Dose intensity was correlated with the clinical response and the prognosis. Of the 12 PR cases without teratoma elements, two had salvage surgery, five had additional chemotherapy and five were followed by surveillance. One case followed by surveillance died of the disease, another one with additional chemotherapy was alive with the disease and the others were alive with no evidence of disease.

Surgical resection is an effective treatment to remove residual masses, but observation may also be considered in the cases without teratoma elements.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 879-886, 2000)

**Key words:** Germ cell tumor, Dose Intensity, Residual masses after chemotherapy

#### 緒 言

1970年代から進行性胚細胞腫瘍に対する化学療法にシスプラチンが導入され、胚細胞腫瘍の予後は著しく改善された。しかし20~30%の症例ではCRが得られなかったり、あるいはCRが得られても再発をきたし、結局は癌死する予後不良な症例が存在する。今回われわれは当センターにおける治療成績を報告すると共に、1997年に報告されたIGCCG分類<sup>1)</sup>と化学療法の治療強度の指標としてDose Intensity<sup>2)</sup>、腫瘍マーカーの半減期を用いて治療効果と予後との関連性について検討した。また化学療法後の残存腫瘍に対し外科的摘出術がこれまでルーチンに行われてきたが、奇形腫を含まない胚細胞腫瘍には手術療法を省略できる可能性が指摘されている<sup>3-7)</sup>。われわれは1991年から残存腫瘍摘出術の代わりに経過観察または化学療法の追加を行っており、その長期成績について報告し、化学療法後の残存腫瘍に対する考察を行った。

#### 対象と方法

神奈川県立がんセンターにて胚細胞腫瘍として1986年4月より2000年3月までに経験した44例を対象とした。病理組織分類は日本泌尿器科学会精巣腫瘍取り扱い規約に準じ、病期は日本泌尿器科学会精巣腫瘍取り扱い規約とIGCCG分類に準じた<sup>1,8)</sup>。転移を有する症例で2クール以上化学療法を施行した29例についてはCDDPの投与量および治療の日数から治療強度(Dose Intensity, 以下DIと略す)をHryniukらの式により以下のように算出した<sup>2)</sup>  $DI(\%) = (\text{投与CDDP量}) / (\text{予定CDDP量}) \times (1\text{クールの予定日数}) / (1\text{クールの実日数}) \times 100$

腫瘍マーカーの上昇している症例については腫瘍マーカーの値と測定日からマーカーの半減性を以下のように算出した。T1における腫瘍マーカーをA1, T2における腫瘍マーカーをA2とすると半減期 =  $(T2 - T1) \times \ln 2 / \{\ln(A2) - \ln(A1)\}$  とした。腫瘍マーカーの基準値は化学療法開始時とし、化学療法2クール目終了後の値で算出した。

また上記の29例のうち導入化学療法で CR, PR, NC となり肺と後腹膜リンパ節の転移巣の測定が可能であった20例については後述のごとく病変の縮小がみられなくなってから残存腫瘍の摘出を行った症例と外科的治療をせずに追加の化学療法を行った症例についてサルベージ手術の病理結果と追加の化学療法クール数, 導入化学療法後の転移巣の大きさの変化と縮小率, 再発の有無について検討した。

治療方針は精巣原発では高位精巣摘除術を施行した後, セミノーマの stage I では放射線療法を, 非セミノーマの stage I では予防的に化学療法を2クール, stage II 以上は全例化学療法を施行した。性腺外原発腫瘍は転移を有する精巣腫瘍に準じた。腫瘍マーカーが正常化し転移巣が消失した場合は原則的に更に化学療法1クール以上を追加し経過観察とした。腫瘍マーカーが正常化しても腫瘍が残存した場合は原則的に1990年まで後腹膜リンパ節廓清などの残存腫瘍摘出術を施行し, 1991年以降は原発巣に奇形腫成分が認められない場合には画像上転移病変の縮小がみられなくなった時点からさらに化学療法を追加し経過観察とした。化学療法のレジメンは1987年まで PVB<sup>9)</sup>, 1989年以降は PEB<sup>10)</sup> を原則的に使用した。化学療法の効果は日本癌治療学会の固形がん化学療法直接効果判定基準に基づき, 転移巣の消失を complete response (CR), 転移巣の縮小が二方向で50%以上を partial response (PR), 50%以下を no change (NC), 25%以上の増大または新病変の出現を progressive disease (PD) とした。

予後については胚細胞腫瘍に対する治療開始日を起算日とし, 癌なし生存 (NED), 癌あり生存 (AWD), 癌死, 他因死に分類した。

統計学的検定には Mann-Whitney's U-test および Kruskal-Wallis test を用いた。

## 結 果

胚細胞腫の病理組織分類ではセミノーマが15例, 非セミノーマ29例 (性腺外原発6例を含む) であった。IGCCG 分類による臨床病期ではセミノーマは15例全例 good prognosis であり, 非セミノーマでは good prognosis 9例, intermediate prognosis 13例, poor prognosis 7例であった。年齢は平均34.3歳でセミノーマで高い傾向がみられたが有意差は認めなかった。観察期間は1から154カ月, 平均55.8カ月であった (Table 1)。

日本泌尿器科学会の臨床病期では, セミノーマは stage I, IIA の順で多く, stage II 以下の症例が15例中14例 (93%) を占めた。非セミノーマでは stage I から IIIC および性腺外原発の症例が認められた。また IGCCG 分類による臨床病期では good prognosis は24例でその内セミノーマが15例 (63%) と多かった (Table 2)。

IGCCG 分類と日本泌尿器科学会の臨床病期との関連については, good prognosis の79%, intermediate prognosis の57%が病期 I または II であり, また病期 I では12例中9例 (75%) が good prognosis であったが, 残り3例は非セミノーマの intermediate prognosis であった。Poor prognosis は病期 IIIC の4例と性腺外原発の2例であった。

予後については, 癌死例は7例で, good prognosis で1例, intermediate prognosis で3例, poor prognosis で3例みられた。また癌あり生存は intermediate prognosis で1例, 他因死は good prognosis で1例

Table 1. Characteristic of patients

Prognosis		No.	Age	Follow-up term	Dead of disease
Good	SEM	16	37.9 (25-66)	75.8 ( 7-149)	1
	NON-S	8	32.8 (19-43)	47.7 (11-117)	0
	Subtotal	24	36.2 (19-66)	66.4 ( 7-117)	1
Intermediate	NON-S	13	34.0 (22-79)	43.1 ( 2-124)	3
Poor	NON-S	7	28.3 (21-41)	41.7 ( 1-154)	3
Total		44	34.3 (19-79)	55.8 ( 1-154)	7

Table 2. Comparison of clinical stage and IGCCG classification

Prognosis		I	IIA	IIB	IIIB1	IIIB2	IIIC	EX	Total
Good		9	8	2	1	4			24
	SEM	6	7	2		1			16
	NON-S	3	1		1	3			8
Intermediate		3	3	1		2		4	13
Poor							5	2	7
Total		12	11	3	1	6	5	6	44

Table 3. Regimen of induction chemotherapy

Prognosis		No.	Average of course
Good	PEB	11	4.6
	PVB	1	2.0
	Subtotal	12	4.4
Intermediate	PEB	9	5.2
	VAB-6	1	2.0
	Subtotal	10	4.9
Poor	PEB	5	6.4
	PVB	1	4.0
	Subtotal	6	6.0
Total		28	4.9

であった。残りの35例は癌なし生存中である。癌特異的5年生存率は全体で83.6%であった。IGCCG分類でみるとセミノーマは全例 good prognosis で92.3%, 非セミノーマ全体では77.2%, good prognosis 100%, intermediate prognosis 75.8%, poor prognosis 47.6%であった。また good prognosis 全体では95.2%であった。

治療法については日本泌尿器科学会の臨床病期 stage I についてはセミノーマの5例に予防的放射線療法を施行し、セミノーマの1例と非セミノーマの5例に予防的化学療法を施行した。また stage II 以上の転移を有する症例は32例であり、他因死1例を除く31例に化学療法が施行された。また他院にて化学療法が施行された1例および肺転移巣切除後に診断され精巣摘除術を行い評価対象病変のない1例と化学療法1

クール目に癌死した1例は化学療法の効果判定から除外し、残りの28例を対象に化学療法の治療効果とDIを検討した。

化学療法のレジメンは Table 3 のごとく PVB 療法, PEB 療法, VAB-6 療法<sup>11)</sup>であり, 28例で合計138クール施行された。IGCCG 分類別にみると good prognosis 12例では平均4.4クール, intermediate prognosis 10例で平均4.9クール, poor prognosis 6例では平均6.0クール施行された。

導入化学療法の効果は全体で CR 5例, PR 15例, NC 4例, PD 4例であった (Table 4)。IGCCG 分類では good prognosis では CR 4例と約30%が CR でありこれらの全例が stage IIA であり, PR は7例で奏効率85%であった。Intermediate prognosis では CR 1例, PR 6例で奏効率70%であった。Poor prognosis では CR 例はなく, PR 4例で奏効率57%であった。

次に IGCCG 分類による導入化学療法の DI と予後について検討した。DI の平均値は全体で75.4%であった。この DI を構成する因子としての投与量と日数のそれぞれの強度は97.9%と80.0%であった。Good prognosis では77.1%, intermediate prognosis で74.9%, poor prognosis では72.0%であり有意差を認めなかった。また治療効果別の DI は Table 5 のごとく CR 86.4±8.6% (mean±SD), PR 71.6±11.1%, NC 84.3±8.3%, PD 62.2±11.0%であり CR と PR, PD との間, NC と PD の間に有意差を認めた (CR vs. PR, p=0.0165), CR vs. PD, p=0.0037, NC vs. PD, p=0.0166)。化学療法の効果

Table 4. Dose intensity and clinical response of chemotherapy

Prognosis	Dose Intensity mean±SD	No. of case				
		CR	PR	NC	PD	Total
Good		4	6	2		12
	SEM	3	2	1		6
	NON-S	1	4	1		6
Intermediate	72.7±12.5	1	4	1	4	10
Poor	71.0±14.5		5	1	0	6
Total	74.5±12.8	5	15	4	4	28

SEM: seminoma, NON-S: nonseminoma.

Table 5. Clinical response and outcome of chemotherapy

	No. of patients	Outcome			Dose Intensity mean±SD
		NED	AWD	Dead	
CR	5	4	0	1	86.4± 8.6
PR	15	14	1	0	71.6±11.1
NC	4	3	0	1	84.3± 8.3
PD	4	0	1	3	62.2±11.0
Total	28	21	2	5	74.5±12.8

Table 6. Metastatic germ cell tumor without teratoma

No.	Path	Stage	IGCCCG	Effect	DI	Course of chemotherapy			Tumor marker half-life			Surgery of metastatic lesion		LN			Lung		
						CR, PR	Add	Marker	AFP	HCG	HCG- $\beta$	LN	Other	Pre	Post	% red	Pre	Post	% red
1	S	IIA	good	CR	94.0	1	1							7×7	0	100	—	—	—
2	S	IIA	good	CR	74.1	2	0							20×10	0	100	—	—	—
3	S	IIA	good	CR	96.8	1	2							10×10	0	100	—	—	—
8	S	IIA	good	CR	79.1	3	2							30×20	0	100	—	—	—
5	S	IIB	good	PR	59.2	6	2			6.0				115×70	40×35	83	—	—	—
6	S	IIB	good	PR	80.3	6	0							130×100	70×30	84	—	—	—
4	S	IIA	good	NC	95.5	2	0					Ca (-)		8×8	8×8	0	—	—	—
7	E, C	IIA	intermed	CR	88.2	6	0	2	4.2	8.8				20×20	0	100	—	—	—
9	S, C	IIIB1	good	PR	47.5	8	0	5		8.4				—	—	—	10×10	5×5	75
10	E	IIIB2	good	PR	77.7	3	0	2	8.1	8.4				—	—	—	24×28	15×5	89
11	E	IIIB2	intermed	PR	75.5	3	0	2	6.2	6.2		Ca (-)	lung (+)	25×25	13×13	73	25×35	6×7	93
12	S, E	IIIB2	good	PR	70.9	5	2							20×20	10×10	75	20×20	0	100
13	E	IIIC	poor	PR	67.9	4	2							—	—	—	10×10	0	100
14	C	IIIC	poor	PR	61.0	4		2	6.7	5.4				—	—	—	25×15	6×6	90
15	S, E, C	IIIC	poor	PR	77.1	5	0					Ca (-)	liver (-)	40×30	30×20	50	—	—	—
16	Germ	EX	poor	PR	94.4	5	3	3	6.2	4.2	5.5			60×30	10×10	94	10×10	0	100
17	Germ	EX	intermed	PR	52.5	4	2	1	7.6	3.7	6.5			25×35	20×10	77	—	—	—
18	E, C	EX	poor	PR	73.8	6	0	4	6.1	2.6	3.7			55×45	20×10	92	—	—	—

Intermed : intermediate prognosis, Add : additional course of chemotherapy, Marker : course of marker normalized, % red : percentage of reduction.

と予後についての関連は CR 例での DI は有意に高値であったが CR の 5 例中 1 例に癌死がみられた, PD 症例では DI も低値の傾向があり, 4 例中 3 例が癌死であった. また癌なし生存症例と癌死または癌あり生存の症例の DI は前者で  $78.4 \pm 11.1\%$  (mean  $\pm$  SD), 後者で  $63.3 \pm 11.1\%$  と有意差が認められた ( $p = 0.0029$ ). また poor prognosis の 7 例では DI の高かった上位 4 例は PR であり癌なし生存しているが, DI の低かった 3 例は全例癌死であった.

次に DI の算出可能であった 29 例のうち原発巣に奇形腫が認められず導入化学療法で CR, PR, NC となったのは 18 例であった (Table 6). セミノーマの 7 例で CR 4 例, PR 2 例, NC 1 例であった. NC 例に後腹膜リンパ節廓清を施行したが viable cell は認められなかった. PR の 2 例は初診時の後腹膜リンパ節腫大が 10 cm 以上であったが縮小率が 80% 以上のため経過観察とし, セミノーマ全例とも NED であった. また非セミノーマの症例で原発巣や生検で奇形腫を含まない症例は 11 例であり, 残存腫瘍の摘出術は 2 例に行われ, 1 例は後腹膜リンパ節廓清と肺腫瘍切除, もう 1 例は後腹膜リンパ節廓清と肝腫瘍切除を行った. 前者では肺のみに viable cell を認め, 後者では後腹膜リンパ節, 肝腫瘍ともに viable cell と奇形腫を認めなかった. 前者は化学療法を追加し NED である. CR の 5 例中 3 例と PR または NC で手術療法を行わなかった 10 例中 5 例にサルベージ手術のかわりに化学療法を 1 から 3 クール, 平均 1.2 クール追加しており, 観察期間 8 ~ 154 カ月 (平均 56.8 カ月) で再発は症例 14, 17 の 2 例に認められた. 肺, 後腹膜リンパ節の画像上の縮小率は 73 から 100% で, 手術にて viable cell のみられた例は縮小率 93% と高率であり, 縮小率と化学療法の効果については関連はみられなかった.

ここで病理学的に viable cell のみられた例と再発した 1 例が化学療法非有効例と考えられ, その他の 16 例は化学療法有効であり両者の間に DI についての有意差は認められなかった (有効例 vs. 非有効例:  $p = 0.142$ ). 原発巣や生検で奇形腫を含み, 導入化学療法で CR, PR, NC となったのは症例は 6 例あり, このうち 3 例に残存腫瘍切除を行い, 肺転移巣の 1 例に奇形腫が認められ, 後腹膜リンパ節転移の 2 例は viable cell を認めなかった. 予後については NC の 1 例が癌死し, その他の 5 例は NED であった.

腫瘍マーカーの半減期が測定可能であったのは 14 例で, AFP の上昇が認められたのは 11 例, HCG では 4 例, HCG- $\beta$  では 9 例であり, 化学療法にて正常化しなかったのは HCG- $\beta$  のみが上昇した 1 例で, その他の 12 例は化学療法により正常化し, 1 から 5 クール, 平均 2.5 クール後に正常化した. またマーカーが

Table 7. Tumor marker and half-life

	No.	Initial	Half-life (day)	Course*
AFP	11	4,897 ng/ml (78-32,800)	7.3 (4.7-10.1)	2.5 (1-5)
HCG	4	1,825 IU/ml (0.5-4,700)	4.6 (2.0- 8.6)	2.4 (1-4)
HCG- $\beta$	9	58.4 IU/ml (0.4- 760)	6.8 (3.7-10.4)	2.4 (1-5)

AFP:  $\alpha$ -fetoprotein, HCG: human chorionic gonadotropin, HCG- $\beta$ : human chorionic gonadotropin- $\beta$ , Course\*: course of chemotherapy for normalization.

正常化した症例全例で腫瘍マーカーが正常化する前に転移巣が消失した症例はみられなかった. 半減期が測定できたのは 10 例で, AFP の半減期は 6.1 から 10.1 日, HCG の半減期は 2.6 から 8.6 日, HCG- $\beta$  の半減期は 3.7 から 8.8 日であったが治療効果および予後との関連はみられなかった (Table 7).

## 考 察

化学療法の進歩により進行性胚細胞腫瘍の治療成績は著しく改善されたが, 治療に抵抗し予後不良な症例が存在する. 進行性胚細胞腫瘍の治療は骨髄移植や PBSCT を併用した高用量化学療法が導入されたことにより, さらに治療成績の向上が期待されるが現時点ではその導入時期やレジメンについての統一された見解はない. われわれは現在行われている治療成績からこれまでの化学療法を中心とした治療法の有効性について検討した.

予後についてはわれわれの検討では癌特異的 5 年生存率は全体で 83.6% であり, IGCCG 分類ではセミノーマで 92.3%, 非セミノーマでは good prognosis で 100%, intermediate prognosis で 75.8%, poor prognosis では 47.6% という成績であり, IGCCG から報告された結果とほぼ同等であった<sup>1)</sup>

胚細胞腫瘍のおもな治療である化学療法には予後良好な症例では再発を起さない必要かつ十分な治療が求められ, 予後不良の症例ではその治療成績を向上させるための治療法の改善が必要である. 実際の化学療法, 特に転移を有する胚細胞腫瘍に対する化学療法についてはその適切な抗癌剤の量および投与期間が治療成績改善のために重要な因子として考えられており, Hrynuik らは治療強度の指標として Dose Intensity の有用性を報告した<sup>2)</sup> 岡村らは DI が 80% 以上に保つことが治療成績の向上に有用であると述べており<sup>12)</sup>, 今回の検討でも DI が 80% 以上の 8 例中 6 例が CR または PR で, 8 例とも癌なし生存している. また DI 80% 未満の 20 例中 CR 2 例, PR 3 例で奏効率 25%, 癌なし生存は 14 例であり, DI を 80% 以上保つことの重要性が示唆された. 導入化学療法の効果と DI の関連については, 化学療法の奏効例では有意に

DI が高く、DI の低い症例では治療効果が低いため DI が高い程治療効果が期待できると思われた。予後と DI についても癌なし生存例と再発、癌死例との間に有意差を認め DI を高く保つことが予後を改善できる可能性が示唆された。今回の検討から DI の因子として投与量は97.9%と高く、投与日数は80.0%と低かったため、DI を高く保つためには投与スケジュールに沿った化学療法を行うことが必要である。このためには副作用対策が重要であり、投与間隔の延長はおもに骨髄抑制が原因であり、G-CSF を適切に投与することで骨髄抑制を最小限に抑えることが重要と思われる。しかし、導入化学療法で奏効しても再発する症例がみられ、治療において高い DI を保つことは必要条件ではあるが十分条件とはいえない。また IGCCG 分類別では DI に有意差はなく poor prognosis であっても合併症などのために化学療法の治療強度の低下はみられなかった。しかし poor prognosis 例では通常の DI では治療効果が低いことから、poor prognosis 例ではさらに DI を向上させることと共に高用量化学療法、手術療法を含めた集学的治療法の検討が必要であろう。

腫瘍マーカーについては症例数が少なく有意差はみられなかったが、化学療法中にマーカーの半減期の延長した場合にはレジメンの変更が必要という報告もあり、マーカーの半減期は重要な治療の指標になると思われる<sup>13,14)</sup>

転移を有する胚細胞腫瘍の治療においては腫瘍マーカーが正常化した後に残存する腫瘍に対する手術はこれまで基本的に必要と考えられてきた。化学療法後の残存腫瘍の病理所見で壊死組織であった場合には追加の化学療法を必要とせず、残存腫瘍摘出術は診断のためだけに行われたこととなり、外科的切除は本来不要であると考えられる。病理学的に奇形腫の場合には化学療法が無効であるため外科的切除は治療として意義のあるものといえる。そして郭清にて viable cell が認められれば追加の化学療法が必要となるが、手術のために化学療法の間隔が延長し、Dose Intensity も低くなり治療効果も低くなる可能性がある。このように残存腫瘍摘出術が最も有効である症例は化学療法の効果が少ない奇形腫の時であり、残存腫瘍が壊死組織であった場合には患者に不要な負担をかけたことになり、術前に手術療法が必要な症例の選択ができていないのが現状である。

後腹膜リンパ節転移における残存腫瘍についてはいくつかの報告がなされている。セミノーマでは奇形腫成分を含まないため後腹膜リンパ節郭清により外科的に奇形腫を切除するという治療的な有効性は期待できない。後腹膜リンパ節郭清は viable cell の有無が問題となるが、Motzer や Herr らは残存腫瘍が 3 cm

以上の時には切除を推奨し<sup>15,16)</sup>、Schultz らは再発率が低いため大きさに関係なく経過観察が良いとしている<sup>17)</sup> われわれの検討ではセミノーマ7例中4例が CR であり、PR の2例は化学療法前の大きさが 10 cm 以上であったにもかかわらず縮小率が83, 84%と高かったため嚴重な経過観察とし、2例とも49カ月、134カ月後の現在腫瘍の大きさには変化がなく、再発の徴候は認めない。このように通常では後腹膜リンパ節郭清の適応となる症例であっても経過観察で十分であった症例がみられた。また NC であった症例では後腹膜リンパ節郭清を施行し viable cell は認められなかったが、後腹膜リンパ節は画像上直径 8 mm と小さかったため経過観察も1つの選択枝であったのではないかと思われた。

非セミノーマでは残存腫瘍が壊死組織や奇形腫であることを予測する因子を検討することで不要な後腹膜リンパ節郭清を避けようとする試みがなされている<sup>3-7,18)</sup> 壊死組織を予測する因子としては原発巣または生検における奇形腫成分の有無、血中の腫瘍マーカー。残存腫瘍の直径、縮小率などがあげられており、Fossa らは原発巣に奇形腫がないこと、AFP、HCG- $\beta$  が正常であること、残存腫瘍が 2 cm 以下であることが後腹膜リンパ節郭清を省略できる条件としている<sup>5)</sup> また Donohue らは原発巣に奇形腫がないことと腫瘍の縮小率が90%以上なら後腹膜リンパ節転移巣は壊死組織の可能性が高いと報告している<sup>6)</sup> われわれの検討では非セミノーマの症例で原発巣や生検で奇形腫を含まない症例は11例であり、このうち4例に画像上の縮小が認められなくなってから追加の化学療法を行っているが、再発は症例17の性腺外原発で DI が53%と低かった症例と poor prognosis の症例14にみられ、残りの11例は長期生存が得られている。また症例16から18のような性腺外原発の胚細胞腫瘍においては化学療法後に残存腫瘍を切除することの是非についての報告はなく、われわれは奇形腫成分が含まれていれば場合によっては外科的切除が有効ではないかと考えている。

われわれは残存腫瘍に対し化学療法を追加しており、この長所としては手術療法を行う場合には全身状態の低下から次の化学療法の開始が遅れ DI を高く保つことが難しくなるが、追加の化学療法を行う場合は高い DI を保ったまま治療を継続できることである。しかし短所としては抗癌剤の蓄積による副作用が問題となり、われわれの症例では CDDP の総投与量が 600 mg/m<sup>2</sup> を超えた8例中4例では末梢神経障害がみられている。むやみに投与量を増やすのではなく予後不良が予想される症例のみに、Dose Intensity を保った化学療法でかつ有効なクール数を行う必要がある。また追加の化学療法のレジメンについては、通常後腹

膜リンパ節郭清にて viable cell を認めた場合レジメンの変更が必要となる<sup>19,20)</sup> われわれが追加の化学療法として行ったのは導入と同じレジメンであり, もし残存腫瘍に viable cell が残っていると仮定した場合には同様にレジメンの変更を検討する必要がある, この点でサルベージ化学療法を追加するべきであったかもしれない. しかし再発に対するサルベージ化学療法の有効性も20%程度であり<sup>21)</sup>, 過度な期待はできないため腫瘍の縮小率も高かった導入と同じ化学療法を施行した. この問題については今後の検討が必要と思われた.

以上のように原発巣に奇形腫を認めない症例においては残存腫瘍がみられても13例中11例(84.6%)は再発を認めていない. これら全例に手術療法を行ったとすると結果的には診断のために行ったことになる. 導入化学療法後の残存腫瘍に対して再発の可能性は否定できないが後腹膜リンパ節郭清などの残存腫瘍摘出を施行せずに経過観察できる症例があるのではないかと思われた. また外科的摘出の代わりに化学療法を追加する有用性については症例の蓄積が必要であるが, 再発の危険が高い場合は手術療法と共に選択枝の1つとして考慮しても良いのではないかと思われた.

## 結 語

1. 5年生存率は胚細胞全体で83.6%. セミノーマ, 非セミノーマでは92.3, 77.2%であった.
2. DIの平均は74.2%で, CR例, 癌なし生存例で有意に高く, 80%以上では全例癌なし生存であった.
3. 化学療法後の残存腫瘍に対し, 外科的摘出を行わず化学療法を追加し, 癌なし生存する症例が認められた.

## 文 献

- 1) The International Germ Cell Cancer Collaborative Group: The international germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 594-603, 1997
- 2) Hryniuk WM, Figueredo A and Goodyear M: Application of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colon cancer. *Semin Oncol* **14**: 3-11, 1987
- 3) Denobo DJ, Heilman DK, Einhorn LH, et al.: Decision analysis for avoiding post chemotherapy surgery in patients with disseminated non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* **15**: 1455-1464, 1997
- 4) Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al.: Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patients data from 6 study group. *J Clin Oncol* **13**: 1177-1187, 1995
- 5) Fossa SD, Qvist H, Stenwig AE, et al.: Is post chemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses? *J Clin Oncol* **10**: 569-573, 1992
- 6) Donohue JP, Rowland RG, Kopeckey K, et al.: Correlation of computed tomographic changes and histological findings in 80 patients having retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* **137**: 1176-1179, 1987
- 7) Steyerberg EW, Donohue JP, Gerl A, et al.: Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. *J Urol* **158**: 474-478, 1997
- 8) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科, 病理, 精巣腫瘍取扱い規約, 金原出版 第2版, 1997
- 9) Einhorn LH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal foundation award lecture. *Cancer Res* **41**: 3275-3280, 1981
- 10) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Eng J Med* **316**: 1435-1440, 1987
- 11) Bosl GJ, Gluckman R, Geller NL, et al.: VAB-6: an effective chemotherapy regimen for patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol* **4**: 1493-1499, 1986
- 12) 岡村菊夫, 佐橋正文, 青田泰博, ほか: 進行性精巣非セミノーマ胚細胞腫瘍に対する治療成績—Indiana University Classification に基づいて—. *日泌尿会誌* **85**: 321-327, 1994
- 13) Toner GC, Geller NL, Tan C, et al.: Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res* **50**: 5904-5910, 1990
- 14) Lange PH, Vogelzang NJ, Goldman A, et al.: Marker half-time analysis as a prognostic tool in testicular cancer. *J Urol* **128**: 708-711, 1982
- 15) Motzer R, Bosl G, Heelan R, et al.: Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* **5**: 1064-1070, 1987
- 16) Herr HW, Scheinfeld J, Puc HS, et al.: Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* **157**: 860-862, 1997
- 17) Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ, et al.: Management of post chemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* **7**: 1497-



- 1503, 1989
- 18) Foster RS, Baniél J, Leibovitch I, et al. : Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in low stage nonseminomatous testis cancer. *J Urol* **155**: 1943-1945, 1996
- 19) Steyerberg EW, Keizer HJ, Zwartendijk J, et al. : Prognosis after resection of residual masses following chemotherapy for metastatic non-seminomatous testicular cancer: a multivariate analysis. *Br J Cancer* **63**: 195-200, 1993
- 20) Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al. :  
Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* **8**: 1683-1694, 1990
- 21) Einhorn LH, Weathers T, Loehrer P, et al. : Second-line chemotherapy with vinblastine, ifosphamide and cisplatin after initial chemotherapy with cisplatin, VP-16 and bleomycin in disseminated germ cell tumors : long time follow up. *Proc Am Soc Clin Oncol* **11**: 196, 1992
- (Received on April 19, 2000)  
(Accepted on July 24, 2000)