

進行精巣腫瘍に対する救済外科療法 (Salvage surgery) の検討

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦 教授)

三 木 恒 治

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦)

細木 茂, 古武 敏彦

THE ROLE OF SALVAGE SURGERY FOLLOWING CHEMOTHERAPY IN ADVANCED TESTICULAR CANCER

Tsuncharu Miki

From the Department of Urology, Osaka University Hospital

Shigeru Saiki and Toshihiko Kotake

From the Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka

Twenty-seven patients with advanced testicular cancer underwent cisplatin-based combination chemotherapy and followed by salvage surgery. Complete necrosis and/or fibrosis (necrosis) was found in 12 (44%) operative specimens, mature teratoma in 5 (19%) and residual cancer in 10 (37%) patients. Ten of the 12 (83%) patients with necrosis and all 5 with mature teratoma were rendered disease-free (NED). Only 6 of the 10 (60%) patients with residual cancer were continuously NED. These findings suggest that if carcinoma is found in the resected specimen, further salvage chemotherapy is required. Salvage surgery should be avoided in patients with elevated serum tumor marker levels.

(Acta Urol. Jpn. 40: 951-955, 1994)

Key words: Testicular cancer, Salvage surgery

緒 言

進行精巣腫瘍の治療成績は、PVB 療法などの CD-DP 併用化学療法により飛躍的に向上し、その完全奏効 (CR) 率は60~70%にもなり、いまや完全治癒を期待しえる癌の1つといえよう。しかし一方では、約30%は不完全奏効例であり、さらに CR 例の 10~15%は再発するとされており、これらの“いわゆる難治性精巣腫瘍”に対する salvage 療法の成否が、現時点における進行精巣腫瘍の治療上の最大の課題といえる。salvage 療法としては化学療法が中心となることはいままでもないが、化学療法後の残存病巣に対しては、手術療法 (salvage surgery) が最も有力な治療法といえる。今回われわれは、大阪府立成人病センターにおいて施行された進行精巣腫瘍に対する救済外科療法の臨床的検討を行い、切除病巣の組織型や腫瘍マーカーと予後との関連などを明らかにするとともに、救済外科療法の意義と問題点についても検討したので

報告する。

対 象 と 方 法

今回対象としたのは、大阪府立成人病センター泌尿器科において治療を行った進行精巣腫瘍56例のうち、1993年6月末までに救済外科療法を施行した27例で、その症例の概略を Table 1 に示す (臨床病期、組織型等については、日本泌尿器科学会・日本病理学会編による精巣腫瘍取扱い規約によった¹⁾)。組織学的にはセミノーマが7例、非セミノーマが20例、臨床病期では、IIA 5例、IIB 7例、IIIA 3例、IIIB 8例、IIIC 4例であった。また bulky 症例は、27例中 22例と約80%を占めていた。術前化学療法としては、PVB 療法が17例(67%)に施行された。残存病巣の部位としては、後腹膜リンパ節と肺で74%とその大半を占め、そのほか脳、肝、縦隔リンパ節などであった。施行された救済外科療法としては、後腹膜リンパ節郭清が18例、肺腫瘍切除が3例、併用が2例、その他4

Table 1. Patients characteristics (n=27)

Age (years)	Median	31
	Range	17-62
Histology	Seminoma	7
	non-Seminoma	20
Stage	II A	5
	B	7
	III A	3
	B	8
	C	4
Tumor burden	Bulky	22
	non-Bulky	5
Prior therapy	PVB	18
	VAB-6	4
	Others	5
Residual lesion	Retroperitoneum (R)	12
	Lung (L)	2
	R+L	6
	Others	7
Type of OP	RPLND	18
	LX	3
	RPLND+LX	2
	Others	4

RPLND: retroperitoneal lymphnode dissection
LX : resection of lung metastasis

例であった。

残存病巣の検討にあたっては、切除標本は原則として 5 mm 幅で連続平行断面を作成し、全断面を検索した。組織学的効果判定にあたっては、viable な悪性腫瘍細胞を認める場合を残存癌 (carcinoma)、奇形癌の症例の治療後などによくみられる、viable な悪性腫瘍を認めないが成熟奇形腫の残存を認める場合を奇形腫 (teratoma)、治療により悪性腫瘍細胞も成熟奇形腫もまったく認められず、全体が変性壊死、肉芽腫様病変や、瘢痕化している場合を壊死 (necrosis) とした。また統計学的有意差の検定は generalized Wilcoxon test を用いた。

結 果

Table 2 に残存病巣の組織学的検討と、再発、予

後の結果を示す。12例 (44%) が壊死、5例 (19%) が奇形腫、10例 (37%) が残存癌であった。再発率は壊死が33%、奇形腫が40%に比べ、残存癌では50%と約半数で再発を見た。また最終的な癌なし生存 (NED, no evidence of disease) を組織別に検討すると、壊死が83%、奇形腫では100%であったが、残存癌では60%と有意に低かった ($p<0.05$)。

つぎに救済外科療法の施行が primary の化学療法後か、salvage 化学療法後かに分けて残存病巣の組織学的検討を行った。primary 化学療法後の17例では、壊死が53%、残存癌が29%に比べ、salvage 化学療法後の10例では、それぞれ30%、50%と、残存癌が多い傾向が見られた (Table 3)。一方、再発率では primary, salvage の残存癌群で、それぞれ 80%、33%と primary で再発が多いという結果であったが、これは primary 群に初期の症例が多く、十分な化学療法がなされないままに手術を行ったためと考えられる。また最終的な NED では、primary 群82%、salvage 群70%と primary 群で予後良好な傾向が見られた。

さらに転移巣の大きさによって残存病巣の組織学的検討を行った (Table 4)。bulky, non-bulky の区別は日本泌尿器科学会・日本病理学会編による精巣腫瘍取り扱い規約によった。non-bulky 群が5例と少ないため断定はしがたいが、奇形腫は bulky 群、non-bulky 群ともに約 20%で差はなかった。しかし残存癌が bulky 群では41%と、non-bulky 群の20%に比べ多く、一方で壊死が bulky 群の41%に対し、non-bulky 群では 60%と多く、化学療法による治癒を示した。また bulky 群、non-bulky 群の別に再発率を検討すると (Table 5)、bulky 群の残存癌群では9例

Table 2. Post-chemotherapy histological findings and outcome of patients (n=27)

Histology	No	Relapse	NED	Dead
Necrosis	12 (44)	4 (33)	10 (83)	2 (17)
Teratoma	5 (19)	2 (40)	5 (100)	0
Carcinoma	10 (37)	5 (50)	6 (60)	4 (40)

() : %

Table 3. Histological findings and outcome according to the type of treatment

Type of treatment	Necrosis	Teratoma	Carcinoma	NED
Primary chemotherapy (n=17)	9 (53)	3 (18)	5 (29)	14 (82)
Salvage chemotherapy (n=10)	3 (30)	2 (20)	5 (50)	7 (70)

() : %

中 8 例 (89%) が再発し, 壊死群や奇形腫群のそれぞれ 30%, 50% の再発率に比べ, bulky の残存癌群では再発率が高いことが示された. また最終的な NED は, bulky 群, non-bulky 群でそれぞれ 77%, 80% と差が認められなかった.

つぎに原発巣の組織型によって, 残存病巣の残存癌の比率を検討した (Table 6). 上段の all がすべての症例を, 下段が bulky 群のみを示す. 症例数が少ないので断定はできないが, seminoma (S) では

Table 4. Histological findings according to tumor burden

Tumor burden	Necrosis	Teratoma	Carcinoma
Bulky (n=22)	9 (41)	4 (18)	9 (41)
Non-bulky (n=5)	3 (60)	1 (20)	1 (20)

() : %

ほとんど残存癌は認められないが, non-seminoma (NS) では残存癌が 47% でみられ, さらに bulky 群では 62% の高率に残存癌が見られた. その傾向は特に bulky 群の奇形癌 (Tca) で著しく, 83% で残存癌が認められた. しかし最終的な NED は 86% で, かって Tca 群がよいようにみえるが, これは胎児性癌 (E) に初期の症例が多く十分な adjuvant 療法がなされなかったためと考えられる.

最後に残存癌群と AFP, HCG などの術前血中腫瘍マーカーの関係を検討した (Table 7). 残存癌群 10 例のうち 3 例 (これらはいずれも初期の症例であるが) で術前血中腫瘍マーカーが陽性であった. この 3 例はいずれも再発し, 死亡している. 一方術前血中腫瘍マーカーが陰性化した 7 例は, 2 例 (29%) で再発をみたのみで, しかも全例 salvage 療法により NED となった. この結果から見ても, salvage surgery の適応条件の第一に, 術前腫瘍マーカーの陰性化があげ

Table 5. Relapse rate according to tumor burden

Tumor burden	Necrosis	Teratoma	Carcinoma	NED
Bulky (n=22)	3/9 (33)	2/4 (50)	8/9 (89)	17 (77)
Non-bulky (n=5)	1/3 (33)	0/1	0/1	4 (80)

() : %

Table 6. Rates of post-chemotherapy residual cancer according to histology of primary tumor

	S	NS	E	Tca
All	1/6 (17) [83]	8/17 (47) [82]	3/7 (43) [71]	4/7 (57) [86]
Bulky	0/4 (0) [100]	8/13 (62) [77]	3/5 (60) [60]	4/6 (83) [83]

S : seminoma NS : non-seminoma E : embryonal carcinoma
Tca : teratocarcinoma () : %

[] : percent of patients remained continuously free of disease

Table 7. Outcome of patients with residual cancer (n=9) and serum marker status

Preoperative marker status	No	Relap	NED	Dead
Marker positive	3	3	0	3
Marker negative	7	2	7	0

Relap : relapse NED : no evidence of disease

Table 8. Histological findings in residual disease following chemotherapy and prognosis

	No. Pts	Necrosis (%) [NED (%)]	Teratoma (%) [NED (%)]	Cancer (%) [NED (%)]
Bracken ²⁾	23	35 [100]	30 [100]	35 [43]
Tait ³⁾	73	34 [84]	44 [84]	22 [22]
Tiffany ⁴⁾	23	40 [86]	30 [71]	27 [22]
Stachler ⁵⁾	65	35 [91]	39 [80]	26 [47]
Authors	27	44 [83]	19 [100]	37 [60]

NED : no evidence of disease

られよう。

考 察

進行精巣腫瘍の治療における外科療法の役割は、シスプラチンを用いた化学療法の進歩により大きく変化し、いまや治療の中心は化学療法であるといえよう。しかし、first line および salvage 化学療法後の、残存腫瘍に対する最後の詰めとしての救済外科療法の重要性は言をまたない。また化学療法や放射線療法が効果のない奇形腫などに対しては、唯一の治療法である。救済外科療法の目的としては、第一に治療を目的とする残存腫瘍の完全切除があげられるが、そのほか残存腫瘍の組織の確認、残存腫瘍の腫瘍量の減少 (debulking) などともあげられる。手術法としては、後腹膜腫瘍切除 (後腹膜リンパ節郭清) が泌尿器科における救済外科療法の中心であるが、そのほか他科との協力のもとに、肺・縦隔、頸部リンパ節、脳、肝などの残存腫瘍の切除などがあげられる。

諸家における救済外科療法における切除組織型の検討では、壊死および線維化組織、奇形腫、残存癌がそれぞれおよそ3分の1ずつとされてきたが、最近ではCTの精度の向上と、化学療法の効果の改善により、残存癌の頻度が減少する傾向がみられる (Table 8)。治癒率は壊死および線維化組織、奇形腫、残存癌で、それぞれ84~100%, 71~100%, 22~60%と、奇形腫では完全切除により予後は非常に良好であるが、残存癌のある症例では術後に salvage 療法を行っても、極端に予後不良である (Table 2, 8)²⁻⁵⁾。それゆえ救済外科療法の適応にあたっては、残存癌ができるだけ存在しないように、salvage 化学療法を十分に行う必要がある。残存癌の存在の指標の一つとして、術前血中腫瘍マーカー値の上昇はきわめて重要である。Vugrin ら⁶⁾は腫瘍マーカー上昇例では89%に切除組織に残存癌があったが、マーカー陰性例では29%にすぎず、前者に比べ予後良好としており、今回のわれわれの検討でも同様の結果が示された (Table 7)。その後の諸家の検討でも、救済外科療法の適応の第一条件としては、AFP や HCG などの血中腫瘍マーカーの化学療法による陰性化があげられ、陽性例はさらに化学療法を行うべきであるとされている^{2,5-8)}。しかしながら salvage 化学療法を行っても、どうしても腫瘍マーカーが陰性化しない症例や、化学療法を続けられない症例、さらに化学療法中に腫瘍マーカーの上昇するような症例については、救済外科療法にたよるをえない。Murphy らはこのような 48症例に対し救済外科療法を施行して完全に腫瘍を切除し、21%

で NED をえたとしており、残存腫瘍の完全切除の重要性を強調している⁹⁾。

そのほか、残存腫瘍の存在を示す因子として、bulky な腫瘍 (Table 4)、奇形癌の存在 (Table 6)、primary 化学療法後か salvage 化学療法後か (Table 3) などが挙げられる。

一般的な救済外科療法の適応としては、一応 PR 例はその適応である。しかし化学療法後 CR でも 30%に奇形腫の残存がみられたため、CR でも施行すべきとする報告や^{5,10)}、原発巣に奇形腫のある症例のみ CR でも必要とするものがあり¹¹⁾、いまだ確立されたものはない。一方 Donohue らは 80例の検討から、胎児性癌で90%以上の縮小例や化学療法が著効を示すセミノーマについては、壊死や線維化組織のみなので、救済外科療法の必要はないとしている¹²⁾。しかしセミノーマについては、Motzer ら¹³⁾は 3 cm 以上の残存病巣では手術をすべきとし、Ellison ら¹⁴⁾は 15~25%で残存癌があり PR 例はすべて救済外科療法の適応としている。いずれにせよ結論は今後に持ち越されようが、現時点では PR 例は一応すべて手術の適応と考えたい。

以上救済外科療法の自験例の組織学的また臨床的検討を、文献的考察を加えて行い以下の結論をえた。救済外科療法の施行にあたっては、安易な手術適応を避け、十分な術前化学療法などを行い、残存病巣を壊死、奇形腫に導き、完全切除すべきである。また残存癌例に対しては、術後の再発の危険性が非常に高いため、十分な術後化学療法が必要である。また今後の課題としては、画像診断や、腫瘍マーカーにより、壊死および線維化組織、奇形腫、残存癌の各組織型をよりの確に診断し、壊死および線維化組織の症例に対する不用な外科療法を避けるように、さらなる研究をしてゆきたい。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会 (編): 精巣腫瘍取扱い規約. 第1版, 金原出版, 東京, 1984
- 2) Bracken RB, Johnson DE, Frazier OH, et al.: The role of surgery following chemotherapy in stage III germ cell neoplasms. J Urol 129: 39-43, 1983
- 3) Tait D, Packham MJ, Hendry WF, et al.: Post-chemotherapy surgery in advanced non-seminomatous germ cell testicular tumours: The significance of histology with particular reference to differentiated(mature) teratoma. Br J Cancer 50: 601-609, 1984
- 4) Tiffany P, Morse MJ, Bosl G, et al.: Se-

- quential excision of residual thoracic and retroperitoneal masses after chemotherapy for stage III germ cell tumors. *Cancer* 57: 978-983, 1986
- 5) Staehler G, Wiesel M, Clemm C, et al.: Significance of salvage lymphadenectomy in the therapeutical concept of advanced non-seminomatous germ cell tumors. *Urol Int* 44: 84-86, 1989
 - 6) Vugrin D, Whitmore WF Jr, Sogani PC, et al.: Combined chemotherapy and surgery in treatment of advanced germ cell tumors. *Cancer* 47: 2228-2231, 1981
 - 7) Donohue JP: Indications and results of surgery after chemotherapy of testicular tumors (NSGT and seminoma). In EORTC Genitourinary Group Monograph: Progress and Controversies in Oncological Urology. Edited by Fritz H, Kurth KH, Splinter TA, et al. pp. 451-457, Alan R Liss Inc, New York, 1988
 - 8) Bajorin DF, Herr H, Motzer RJ, et al.: Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin Oncol* 19: 148-158, 1992
 - 9) Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, et al.: Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 11: 324-329, 1993
 - 10) Fossa SD, Ous S, Lien HH, et al.: Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer. *J Urol* 141: 557-559, 1989
 - 11) Gelderman WAH, Koops HS, Slieijfer DTH et al.: Results of adjuvant surgery in patients with stage III and IV nonseminomatous testicular tumors after cisplatin-vinblastine-bleomycin chemotherapy. *J Surg Oncol* 38: 227-232, 1988
 - 12) Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, 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
 - 13) 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
 - 14) Ellison MF, Mostofi FK and Flanigan RC: Treatment of the residual retroperitoneal mass after chemotherapy for advanced seminoma. *J Urol* 140: 618-620, 1988

(Received on June 1, 1994)

(Accepted on June 7, 1994)

(迅速掲載)