

難治性セミノーマの臨床的検討

前鼻 健志, 田中 俊明, 北村 寛
舩森 直哉, 塚本 泰司
札幌医科大学泌尿器科

CLINICAL OUTCOME OF REFRACTORY SEMINOMA

Takeshi MAEHANA, Toshiaki TANAKA, Hiroshi KITAMURA,
Naoya MASUMORI and Taiji TSUKAMOTO
The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

We retrospectively reviewed 67 patients with pure seminoma who were treated in our hospital between 1991 and 2009. Fifteen (22.4%) patients had metastatic or recurrent disease and underwent chemotherapy. Induction chemotherapy provided freedom from disease with no recurrence in 9 patients. On the other hand, 6 patients had chemotherapy-resistant seminoma (refractory group). We herein report the clinical features of the refractory group. Although we could not determine the risk factors for refractory disease, clinical stage III disease was resistant to induction chemotherapy. The refractory group consisted of 2 patients with recurrent disease after prophylactic radiation therapy for stage I disease, 1 with stage IIB and 3 with stage IIIC disease. In the refractory group, 3 patients obtained freedom from disease after additional chemotherapy with salvage surgery. However, 3 patients died from cancer in spite of multiple salvage treatments. Salvage radiation therapy was performed for inoperable metastatic disease in 3 patients and might have contributed to disease control in 2 patients. Some patients with pure seminoma can develop refractory disease, although the prediction is difficult. Multimodality therapy including salvage radiation possibly provides survival benefit.

(Hinyokika Kiyo 57 : 487-490, 2011)

Key words : Germ cell tumor, Seminoma, Chemotherapy, Refractory

緒 言

セミノーマは診断時に15~20%が後腹膜リンパ節転移を, 5%が遠隔転移を有している¹⁾。しかし, 進行性であっても cisplatin をベースとした導入化学療法により, 70~90%は長期寛解を得ることが可能であることから²⁾, International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC) では, セミノーマの poor prognosis group は設定されていない³⁾。一方, 導入化学療法に対して抵抗性を示し, その後の治療に難渋する症例をしばしば経験する。近年新規抗癌剤を用いた救済化学療法に関する報告が散見されるが, その多くが非セミノーマを対象としたものである^{4,5)}。難治性セミノーマに対する新規抗癌剤効果についての報告はなく, 治療戦略も確立していないのが現状である。

今回当科にて治療を行ったセミノーマのうち, 治療に難渋した症例についてまとめ, 臨床的に検討した。

対 象 と 方 法

1991年1月から2009年12月までに, 札幌医科大学附属病院泌尿器科にて治療を行ったセミノーマは67例であった。原発巣は全例精巣であった。精巣腫瘍取り扱

い規約病期分類⁶⁾による初発時の臨床病期は, I期54例(80.6%), うち6例が再発, II期10例(15.0%), III期3例(4.4%)であった。I期再発例に対しては化学療法, IIA期は放射線治療または化学療法のいずれか, IIB期以上は全例化学療法を施行した。今回は, 転移病変に対して化学療法を施行した15例(22.4%, I期再発例6例, II期6例, III期3例)を検討の対象とした。

導入療法による治療失敗例および治療後に再発した症例を「難治例」と定義した。導入化学療法で寛解が得られた症例を「寛解例」とし, 両群の治療経過, 転帰につき検討した。導入化学療法は全例BEP療法(bleomycin, etoposide, cisplatin)を行った。救済化学療法はVIP療法(etoposide, ifosfamide, cisplatin), VeIP療法(vinblastine, ifosfamide, cisplatin)を行い, 十分な効果が得られない場合はTIN療法(paclitaxel, ifosfamide, nedaplatin)⁴⁾, IrN療法(irinotecan, nedaplatin)⁵⁾, TGP療法(paclitaxel, gemcitabine, cisplatin)⁷⁾を行った。また残存腫瘍の状態によって腫瘍切除や放射線治療を追加した。

統計学的解析は, Mann-WhitneyのU検定を用いて行い, P値<0.05を有意差ありと判断した。

Table 1. Clinical characteristics of study patients

	寛解例	難治例	P 値
n	9	6	
年齢 (歳)	37 (31-49)	42 (34-53)	0.17
臨床病期分類 (I/II/III)	4/5/0	2/1/3	0.22
病理学的深達度 (T1/T2/T3/T4)	4/2/2/1	1/2/2/1	0.37
I 期予防照射 (あり/なし)	2/2	2/0	0.35
IGCCC (good/intermediate)	9/0	3/3	0.02
初診時 hCG 上昇	6 (66%)	3 (50%)	0.60
初診時 LDH 上昇	5 (56%)	4 (67%)	0.72
観察期間 (月)	76.3 (16.0-178.8)	42.4 (21.8-112.7)	

結 果

化学療法を施行した15例の背景を Table 1 に示した。9 例で初回治療にて寛解が得られ、6 例が難治例となった。臨床病期、原発巣の深達度、腫瘍マーカーの異常には両群間で有意な差は見られなかった。Ⅲ期症例 3 例はすべて IIIC であり、intermediate prognosis group であったが、これらはすべて難治例となっていた。

IGCCC good prognosis group 12例においても、寛解例 9 例と難治例 3 例の間に有意な因子は認めなかった。また I 期再発例において、後腹膜予防照射の有無は難治例の予測因子とはならなかった。

難治例の転移巣、治療内容、転帰を Table 2 に示した。初発病期は I 期予防照射後の再発が 2 例で、両者とも後腹膜に 30 Gy 照射後、6 カ月前後で再発 (左鎖骨上窩リンパ節と傍大動脈リンパ節) が見られた。

IIIC 期は 3 例であり、導入時に骨、腎筋膜、肝に節外転移巣を認めた。BEP 療法にて 3 例で一時 complete response (CR) が得られたが、すべて 3 カ月以内に再発した。4 例では 3rd line 以上の化学療法を必要とした。I 期の後腹膜予防照射後再発の 2 例は、化学療法後に転移巣摘除を行い、長期の癌なし生存が得られた。一方、初診時より転移を認めた 4 例中 3 例が癌死した。症例 3 は、強い骨髄抑制のため化学療法継続は不可能と判断し、その後は再発するリンパ節転移巣に対し可及的に放射線治療 (後腹膜、縦隔、鎖骨上窩リンパ節など 5 カ所に対して計 218 Gy 照射) を続け、化学療法断念後 40 カ月の生存が得られた。Stage IIIC の 3 例中 2 例は 3 年以内に癌死した。癌死した症例 4、5 は初診時骨転移があり、導入化学療法で一時 CR が得られたが、最終的には再発し癌死した。症例 6 は、後腹膜リンパ節郭清後 2 カ月で傍大動脈リンパ節に再発した。その時点での化学療法施行は困難であったため、放射線治療 (40 Gy) を選択した。その後肝転移巣の増大があり、TIN 療法 5 コース施行後の肝転移巣切除にて CR が得られ、以後 13 カ月が経過している。

考 察

セミノーマでは、初診時に後腹膜転移を 15~20% に認めるが、遠隔転移を有する症例は 5% 程度に過ぎない¹⁾。本邦における転移性胚細胞腫瘍の多施設共同研究⁸⁾では、セミノーマ 69 例のうち intermediate prognosis group に分類されたのはわずか 5 例 (7.2%) であったことから、初診時に進行性の症例に遭遇することは多くない。I 期では術後補助化学療法として carboplatin 投与、または後腹膜への放射線照射によ

Table 2. Clinical outcome of treatment for refractory seminoma

No	年齢 (歳)	初発病期	導入治療開始時転移巣 リンパ節 節外転移	治療内容と経過	生存期間 (月)
1	40	I	鎖骨上	BEP 3 cycles [CR]→VIP 3 cycles [PR]→頸部 LND [VC (-)]→癌なし生存 (102カ月)	112.7
2	34	I	後腹膜 (照射野内)	BEP 3 cycles [PR]→RPLND [VC (+)]→VeIP 2 cycles [PD]→IrN 3 cycles [SD]→TIN 3 cycles [PR]→RPLND+腎摘除 [VC (-)]→癌なし生存 (35カ月)	51.9
3	44	IIB	後腹膜	BEP3 cycles [PR]→RPLND [VC (-)]→縦隔再発→VIP 2 cycles [CR]→縦隔 LND [VC (-)]→右鎖骨下再発→IrN 3 cycles [PD]→TGP 3 cycles [SD]→XRT 後腹膜、縦隔、鎖骨上窩 (計 218 Gy) [SD]→癌死	72.4
4	40	IIIC	後腹膜、縦隔、鎖骨上	BEP 4 cycles [CR]→左鎖骨上窩再発→VeIP 4 cycles [PD]→TIN 2 cycles [PD]→IrN 1 cycles [PD]→癌死	32.9
5	53	IIIC	後腹膜	BEP 3 cycles [CR]→後腹膜再発→VIP 2 cycles [PD]→XRT 後腹膜、骨 (計 70 Gy) [SD]→癌死	21.8
6	48	IIIC	後腹膜	BEP 4 cycles [PR]→後腹膜再発→VeIP 2 cycles [PR]→RPLND [VC (-)]→後腹膜再発→XRT (40 Gy)→肝再発→TIN 5 cycles [PR]→肝切除 [VC (-)]→癌なし生存 (13カ月)	27.2

LND: lymph node dissection, RPLND: retroperitoneal lymph node dissection, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, VC: viable cell, XRT: X-ray radiation treatment, BEP: bleomycin + etoposide + cisplatin, VIP: etoposide + ifosfamide + cisplatin, VeIP: vinblastine + ifosfamide + cisplatin, IrN: irinotecan + nedaplatin, TIN: paclitaxel + ifosfamide + nedaplatin, TGP: paclitaxel + gemcitabine + cisplatin.

り, 再発率は2~3%と非常に低いため⁹⁾, 近年I期再発例の治療機会が減少している. さらに進行性セミノーマにおいても現在 cisplatin を含む多剤併用化学療法により80%が根治可能となっている¹⁰⁾. 一方, 残る20%は種々の救済化学療法が試みられているにもかかわらず, 持続的な完全寛解が得られるのは, そのうちの20%程度といわれている¹¹⁾. 難治性セミノーマの臨床経過を検討したまとまった報告は少なく, 治療戦略は確立していないのが現状である.

本検討では, セミノーマ全67例中6例(8.9%)が救済化学療法を必要とした難治例であった. しかし全15症例での寛解例との比較, good prognosis group 12症例内での寛解例との比較ではいずれも難治となる有意な因子は見いだせなかった. 過去の報告では, LDH, hCG の上昇, 後腹膜予防照射の既往, 50歳以上, 2個以上の転移巣は予後不良因子とされている^{12,13)}. 一方, 初発時 IIIC 期の症例はすべて難治例となっていた. 過去の報告でも同様な結果が示されており²⁾, 特に肝, 骨, 中枢神経系の再発, 転移は予後不良因子とされている. 本検討の IIIC 期3例中2例が骨病変を有していたが, 骨など画像診断では病勢の評価が難しい部位は治療後の評価が問題となり, その後の治療方針に難渋する場合がある. 導入化学療法後, 症例4は骨生検を行い悪性細胞の残存がない事を確認したが, 症例5は骨シンチグラフィ, CT のみの評価で正確な病勢を判定してはならず, 骨病変の評価が甘かった可能性がある. 今後臓器転移を有する症例では転移巣の病勢を正確に評価し, 追加治療が必要か否か正確に判断することで難治性セミノーマの治療成績向上につながる可能性はある. 精巣腫瘍診療ガイドライン¹⁴⁾においてセミノーマの場合は positron emission tomography (PET) が残存癌の検出に関して推奨しており, 今後 PET を含めた評価病変の画像診断を検討する必要がある.

予後改善に向けて導入化学療法に関する変更も考慮が必要かもしれない. BEP 療法では本検討の成績を見ても寛解に持ち込むには不十分であり, 他のレジメンを用いるべきかもしれない. 現在新規導入化学療法のレジメンとして, BEP 療法に paclitaxel を追加した T-BEP 療法が検討中であり, 今後の結果が待たれる¹⁵⁾.

近年本邦における非セミノーマ poor prognosis group の治療成績は改善傾向にあり⁹⁾, 救済化学療法における新規抗癌剤の導入が寄与したと考えられている¹⁶⁾. 本検討では4例で救済化学療法として新規抗癌剤を使用したレジメンを用い, 症例2と6の2例で TIN 療法後に surgical CR が得られ, 現在長期生存中である. 症例2は stage I 再発例であったこと, 症例6は TIN 療法前に再発部位に対し放射線治療をしたこと, さ

らに両症例で転移巣を外科的に完全切除できたことが長期寛解に影響している可能性はあるが, 難治性セミノーマに対しても新規抗癌剤の導入が治療成績の向上に寄与した可能性が示唆された. 本邦の精巣腫瘍診療ガイドライン¹⁴⁾においても, 非セミノーマの検討が主であるが, paclitaxel を含むレジメンが救済化学療法として現在まで推奨されてきた VIP/VeIP 療法と同等以上の効果と報告されており, 今後難治性セミノーマにおいても新規抗癌剤を含むレジメンを救済化学療法として積極的に取り入れ, 治療成績を検討する必要があると考えられた.

本検討では症例3, 6は放射線治療が治療効果, 長期生存に寄与した可能性があった. セミノーマは40歳以上の症例も多く, 副作用が強く化学療法の追加が困難な場合も少なくない. 外科的治療は侵襲が大きく, 十分な化学療法の効果が得られていない状況では治療効果も限られる. このため転移巣によっては適切なタイミングで放射線治療を考慮する必要があると考えられた. European Society for Medical Oncology の診療ガイドラインでは, 難治例において再発部が限局し, サイズが小さい場合は放射線治療の適応としている¹⁶⁾. また新たな救済療法として転移巣に対する経皮的ラジオ波焼灼術の有効性も報告されている¹⁷⁾. しかしいずれも施行時期に関しては明確な基準がなく, 今後の検討課題と考えられた.

結 語

当科で経験した難治性セミノーマ症例につき検討した.

治療前の予測は困難であったが, IIIC 期, すなわち intermediate prognosis group は全例難治例となっていた. 難治性セミノーマの予後は不良であり, 今後難治例に対し, 導入療法を含めた新たな化学療法のレジメン, 転移巣に対する放射線治療の適応など治療戦略の再検討が必要と考えられた.

文 献

- 1) Warde P and Jewett MA: Surveillance for stage I testicular seminoma: is it a good option? *Urol Clin North Am* **25**: 425-433, 1998
- 2) Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, et al.: Advanced seminoma—treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease. *Cancer* **98**: 745-752, 2003
- 3) International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 594-603, 1997
- 4) Nonomura N, Oka D, Nishimura K, et al.: Paclitaxel,

- ifosphamide and nedaplatin (TIN) salvage chemotherapy for patients with advanced germ cell tumors. *Int J Urol* **14**: 527-531, 2007
- 5) Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al.: Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* **95**: 1879-1885, 2002
- 6) 精巣腫瘍取り扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 第3版, PP 23, 金原出版, 東京, 2003
- 7) Nicolai N, Necchi A, Gianni L, et al.: Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int* **104**: 340-346, 2009
- 8) Shintaku I, Satoh M, Okajima E, et al.: Survival of metastatic germ cell cancer patients assessed by international germ cell consensus classification in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **38**: 281-287, 2008
- 9) Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al.: Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* **366**: 293-300, 2005
- 10) Vuky J, Tickoo SK, Sheinfeld J, et al.: Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma. *J Clin Oncol* **20**: 297-301, 2002
- 11) Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al.: Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* **299**: 672-684, 2008
- 12) Fossa SD, Oliver RT, Stenning SP, et al.: Prognostic factors for patients with advanced seminoma treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J cancer* **33**: 1380-1387, 1997
- 13) Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Flechon A, et al.: Prognostic factors in patients with advanced metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a meta-analysis of prospective European trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* **21**: 186, 2002
- 14) 精巣腫瘍診療ガイドライン. 日本泌尿器科学会編. 第1版, 金原出版, 東京, 2009
- 15) Rexer FH: International study on testicular cancer: EORTC 30983: randomized phase II/III study of Taxol-BEP versus BEP in patients with intermediate prognosis germ cell cancer. *Urologe A* **44**: 1064-1065, 2005
- 16) Tanaka T, Kitamura H, Takahashi A, et al.: Long-term outcome of chemotherapy for advanced testicular and extragonadal germ cell tumors: a single-center 27-year experience. *Jpn J Clin Oncol* **40**: 73-78, 2010
- 17) Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al.: Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **21**: 140-146, 2010
- 18) 藤原 淳, 中村晃和, 白石 匠, ほか: 難治性精巣腫瘍に対する RFA の治療成績. *癌と化療* **36**: 2117-2120, 2009

(Received on January 12, 2011)

(Accepted on May 16, 2011)