

精巣腫瘍化学療法後の残存腫瘍に対する治療

稲元 輝生, 東 治人

大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座泌尿器科学

COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF RESIDUAL TUMOR IN PATIENTS WITH AN ADVANCED TESTICULAR TUMOR

Teruo INAMOTO and Haruhito AZUMA

The Department of Urology, Osaka Medical College

Treatment for metastatic testicular tumors is based on risk stratification according to International Germ Cell Cancer Collaborative Group classification and consists of cisplatin-based chemotherapy and resection of residual tumors. The indication of residual tumor resection is sometimes controversial. The residual tumor is under surveillance without resection after chemotherapy of pure seminoma, but the residual tumor is resected after chemotherapy in most cases of nonseminomatous tumors. The Japanese Urological Association has established guidelines on testicular tumor useful for the evidence-based treatment in Japan. The indication and surgical techniques for retroperitoneal residual tumor resection after chemotherapy are discussed.

(Hinyokika Kiyo 58 : 737-742, 2012)

Key words : Residual tumor, Comprehensive management, Testicular tumor

緒 言

進行性精巣腫瘍に対してはシスプラチンをベースとした全身化学療法が通常施行される。治療後の残存腫瘍で問題となるのは viable cell と奇形腫の存在である。残存腫瘍は seminomatous germ cell tumor (SGCT) で 9 割近く, non-seminomatous germ cell tumor (NSGCT) では半数が壊死組織と考えられ, 特に周囲組織との癒着が予想される SGCT では不要な手術は避けるべきであろう¹⁻³⁾。本論文では2010年10月に発刊された2009年度版精巣腫瘍診療ガイドラインに沿った形で残存腫瘍に対する治療方針を概説する⁴⁾。

精巣腫瘍ガイドラインについて

2010年10月に刊行された精巣腫瘍ガイドラインは日常の診療の疑問に応えるべく作成されており, 実臨床での疑問点に丁寧に答える形をとっている⁴⁾。日常診療において必要と思われるクリニカルエクセプション (CQ) を作成し, 疫学・診断 (CQ 1~6), 治療 (CQ 7~26), 経過観察・合併症など (CQ 27~32) の各分野で計32項目の CQ を設定している。各 CQ に対して, それに対するクリニカルアンサー (推奨と解説) という形式で, エビデンスに基づいたクリニカルアンサーを記載している。引用文献に対しては, 構造化抄録という形で, 批判的な吟味がなされ, 添付の CD-ROM に収載されている。「抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会」の基準を用いてエビデンスレベル, 推奨グレードが作成されており実臨床で参考にす

- 治療** CQ 16: 進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍は, すべて外科的に摘除することが推奨されるか?
CQ 17: 進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存癌の検索において, PET は推奨されるか?
CQ 18: 進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍を摘除し, 病理学的に残存癌を認めた場合, 追加治療は推奨されるか?
CQ 24: 再発・治療抵抗性腫瘍において, 救済化学療法後の残存腫瘍摘除(救済外科療法)は推奨されるか?
- 経過** CQ 28: 病期III以上で治療によってCRになった場合, どのような経過観察(サーベイランス)が推奨されるか? また, 残存腫瘍についてはどのような取り扱いが推奨されるか?

Fig. 1. Guidelines for the diagnosis and therapy of testicular : Clinical questions on the management of residual tumor after chemotherapy.

る場合のとるべき方向性を示している。残存腫瘍に対する CQ として 5 つの項目がある (Fig. 1)。

手術の決定と経過観察の行い方

進行性精巣腫瘍に対して施行する化学療法後の残存腫瘍の治療に必要なことは viable cell を残存させないことである。2005年精巣腫瘍取扱規約第3版の第1部に記載のあるように AFP と hCG は治療後の再燃マーカーとして, あるいは残存腫瘍の存在を裏付けするのに有用である⁵⁻⁶⁾。マーカー陽性例で陰性化し, 共に正常値で経過しているにも関わらず画像上再発が認められる場合は成熟奇形腫であることが疑われる。また化学療法後に腫瘍マーカーが正常化しないが上昇も認めない (異常値で安定, あるいは漸減するが正常化しない) 場合は嚢胞状成熟奇形腫が残存しその嚢胞内溶液中の腫瘍マーカーが高濃度に含まれる可能性がある。規約の第3部に付記されているように化学療法後

の成熟奇形腫の残存は規約分類では「悪性腫瘍の残存」として扱われていないことに注意を要する。精巣腫瘍診療ガイドラインでは残存腫瘍に対する経過観察に関する記述が1項目存在する。“CQ 28：病期Ⅱ以上で治療によってCRになった場合、どのような経過観察（サーベイランス）が推奨されるか？また、残存腫瘍についてはどのような取り扱いが推奨されるか？”とのCQに対する解答として、“推奨グレードB；病期Ⅱ以上で治療でCRになった後の検査の施行期間に関しては確立していない。元の病期（腫瘍量）により決定すべきである。推奨グレードA，B；残存腫瘍についてはSGCTの場合は径3cm以下の場合は経過観察（グレードB），NSGCTの場合、基本的に外科的切除（グレードA）。”とされている。これらの内容はNCCNやEAUのガイドラインと大きくは異なる。3cmというのは1つのdecision makingを行う上での基準のようである⁷⁻⁹⁾。NCCN v2.2011 TEST4を参照するとSGCTの場合には残存腫瘍のサ

イズが3cmを超え、PETの所見で陽性となった場合には外科的切除が推奨されている（Fig. 2）。ただし、NCCNの場合NSGCTでも経過観察も可能との記載がある（Fig. 3）。さらに術後の治療方針として、vaible cellの有無に応じてBEP療法かEP療法を2クール以上行うことが推奨されている（Fig. 4）。ガイドラインではCRになった後の検査の施行期間に関しては確立していないとされている一方NCCNの推奨は最初の2年間はおおむね6カ月ごとのCT検査と3カ月ごとのマーカー検査、それ以降は1年ごとのCT検査と6カ月ごとのマーカー検査が推奨されている（Fig. 5）。Ehrlichらはfirst line therapyの後、画像上またはマーカーでCRを得られた症例を長期に観察し15年無再発生存率90%，癌特異生存率97%であったと報告しており、CRが得られればRPLNDは必ずしも必要でないと結論づけている¹⁰⁾。

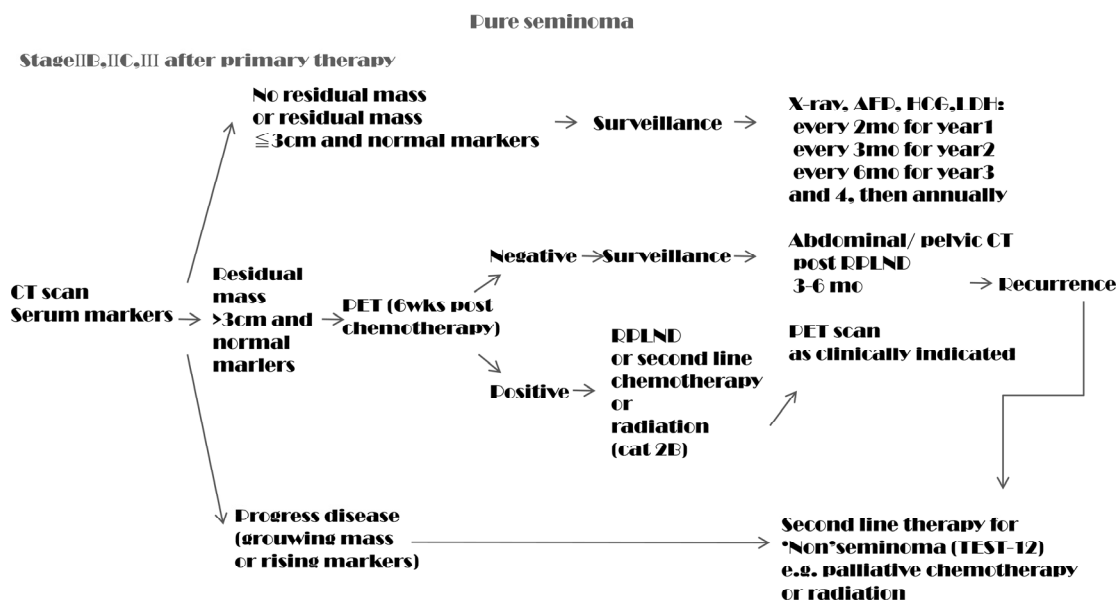


Fig. 2. NCCN v2.2011 TEST4 with modifications.

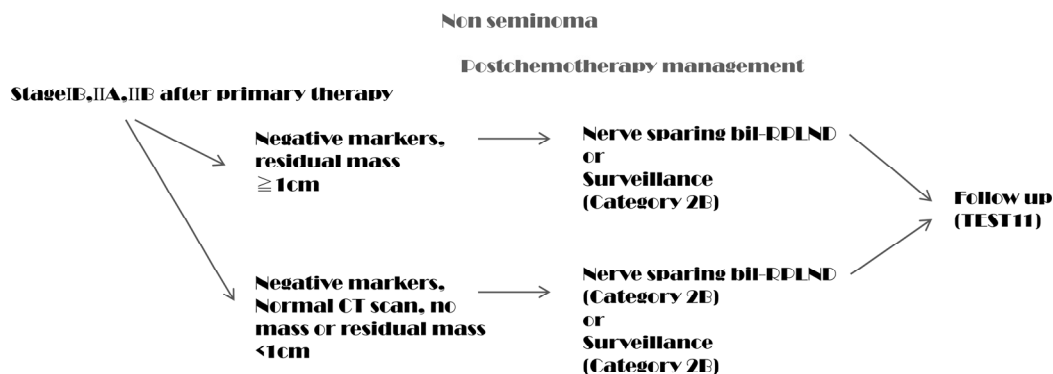


Fig. 3. NCCN v2.2011 TEST8 with modifications.

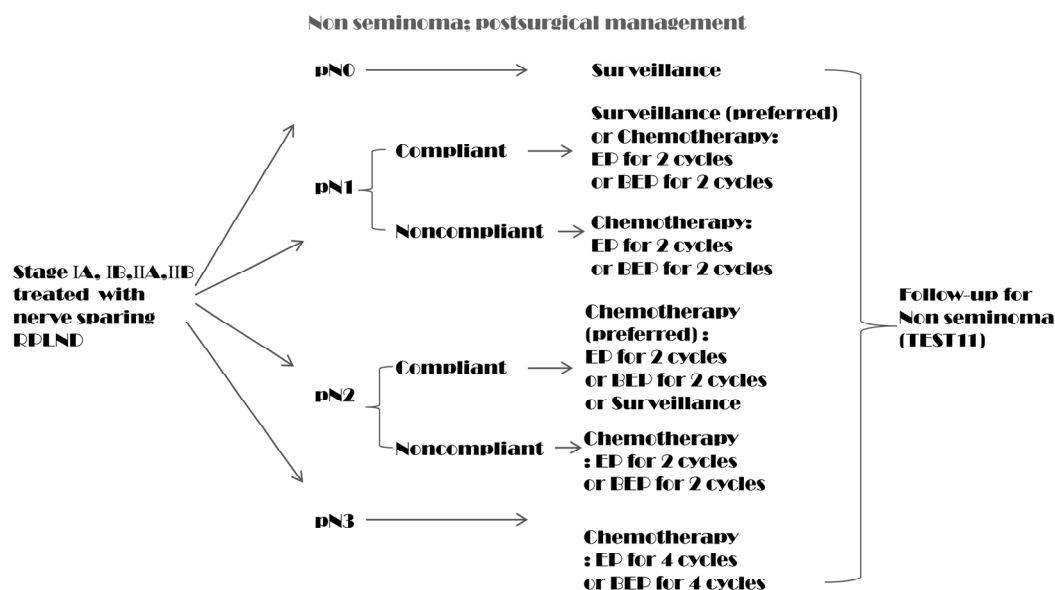


Fig. 4. NCCN v2.2011 TEST9 with modifications.

Follow-up for nonseminoma

Surveillance for stage IA, IB

Year	Months between visits, markers, chest X-ray	Months between abdominal CT
1	1-2	3-4
2	2	4-6
3	3	6-12
4	4	6-12
5	6	12
6+	12	12-24

Surveillance after complete response to chemotherapy and/or RPLND

Year	Months between visits, markers, chest X-ray (category 2B for X-ray)	Months between abdominal/pelvic CT
1	2-3	6
2	2-3	6-12
3	3-6	12
4	6	12
5	6-12	12
6+	12	As clinically indicated

Fig. 5. NCCN v2. 2011 TEST11 with modifications.

ステージに応じた治療法

治療後の残存腫瘍を有する対象としては分類に従えば、多くはⅢ期以上となる。すなわち SGCT のⅡ A 期では放射線治療,あるいは化学療法, SGCT のⅡ B 期では化学療法, 必要により後腹膜リンパ節廓清術が必要となる。SGCT の場合, 一般的に viable cell 残存の例は少ないと考えられ, 残存腫瘍に対する手術の適応としてある程度のサイズ以上あるいは FDG (18F fluoro-2-deoxy-glucose)-PET による陽性所見が適応と

なるであろう¹¹⁾。外科的切除のタイミングを計る上で FDG-PET の結果をどのように解釈するかは議論のある所であるが¹¹⁻¹³⁾、ガイドラインを参照すると“CQ 17: 進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍の検索において, PET は推奨されるか?”との CQ には“推奨グレード B; SGCT に関しては感度・特異度・陽性反応的中率・陰性反応的中率のいずれにおいても優れた残存腫瘍検出能を有し, 化学療法後の残存腫瘍の有無の判定のために用いることは推奨される。推奨グレード C; NSGCT の場合は奇形腫で FDG が取り込まれ陽性となるので特異度が低くなり推奨できない。”と述べられており SGCT か NSGCT であるのかで FDG-PET の所見により外科的切除の踏ん切りをつけるか否かが変わることになる。ちなみに NCCN の見解としては“残存腫瘍がありマーカー陰性であれば PET を行う。しかし残存腫瘍に対する PET の的中率は高くない。偽陽性を減らすために化学療法後 6 週間は開けて施行する。”とされている。残存腫瘍の外科的切除の適応に関してガイドラインを参照すると“CQ 16: 進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍は, すべて外科的に摘除することが推奨されるか?”との CQ があり, これに対する解答として“推奨グレード B; SGCT の場合, 奇形腫が残存腫瘍に含まれる可能性が低く 90% 以上の縮小を認めた症例や残存腫瘍が 3 cm 以下の症例では経過観察も可能。”とある。一方, NSGCT のⅡ A と B 期ではいずれの場合にも化学療法, 必要により後腹膜リンパ節廓清術が追加されることが一般的であろう¹⁴⁻¹⁶⁾。さらにⅢ期では SGCT, NSGCT いずれの場合にも化学療法, 必要により後腹膜リンパ節廓清術, 転移巣摘出術が選択される。ちなみに NSGCT の残存腫瘍の手術適応に関する CQ に対する解答としてガイドライ

ンには“推奨グレードA；進行性のNSGCTの後腹膜リンパ節転移に対する化学療法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。”との記述がある。一方でNCCNの外科的切除に関する見解は“PETなどでviable cellの存在が疑われれば生検を施行したのちに手術=RPLND(NCCN 2011 v2 カテゴリー2B)、二次化学療法(NCCN 2011 v2 カテゴリー2A)、あるいは放射線(NCCN 2011 v2 カテゴリー2B)を行う”とあり本邦のガイドラインと異なった切り口で説明されている。ちなみにEAUのガイドラインを参照すると“残存腫瘍があり、マーカーが正常化していれば外科的に切除する(EAU 2011 GR ‘A’)”と記述されており本邦のガイドラインと似通った内容であると解かる。実際に導入化学療法(induction chemotherapy)後に残存腫瘍のある場合に規約分類の第1部に記載されるように救済化学療法(salvage chemotherapy・VIPやVeIP療法などが一般的)を行うことが多いが、これはinduction chemotherapy後の病理検索でマーカー陰性の場合でも10%ほどにviable cellと30%ほどに奇形腫を認め、さらにマーカー陽性であれば約半数にviable cellを認めることに由来する。ガイドラインにおいても“CQ 18：進行性精巣腫瘍に対する化学療法後の残存腫瘍を摘除し、病理学的に残存癌を認めた場合、追加治療は推奨されるか？”とのCQに対して“推奨グレードB；病理組織学的に壊死・瘢痕組織であれば追加化学療法は必要ではない。一方、病理組織検索において残存癌を認めた場合には追加化学療法が推奨される。”とありviable cellをなくすことが肝要であることが強調されている。ちなみに追加化学療法のレジメンとしてNCCNは“二次化学療法(NCCN 2011 v2 カテゴリー2A)として4サイクルのTIP(パクリタキセル・イホスファミド・シスプラチン)あるいは4サイクルVeIP(ビンブラスチン・イホスファミド・シスプラチン)を行う”としている。後腹膜リンパ節以外の残存腫瘍に対する外科的切除の適応は議論に上ることは稀であるが¹⁷⁾、ガイドラインは“推奨グレードB；後腹膜リンパ節以外に残存腫瘍が存在する場合、病理組織が後腹膜リンパ節と一致しないことがしばしばあり同時に切除すべき。”と積極的切除を推奨している。Guptaらは化学療法後にRPLNDを行った患者での頸部リンパ節摘除の病理学的検索結果、奇形腫56.1%、線維腫34.2%、viable germ cell tumor 7.3%と奇形腫とviable cellの残存が多く頸部の残存腫瘍は切除すべきと結論づけている¹⁸⁾。いずれの場合も、指針にも参照されている現在広く用いられているIGCC分類による治療前予後因子についての評価を治療と同時に行うべきである^{5,19)}。複数のsalvage chemotherapyを行っても、腫瘍マーカーの陰性化が得られないような

高リスクの症例において、残存腫瘍の完全切除により良好な結果を得られることが報告されている。さらに対象病変の消失後も再発予防として補助化学療法(adjunct chemotherapy)を行うことがある。根治的とは言えないが治癒不能な残存腫瘍に対して病性の進行を抑える方法として姑息的化学療法(palliative chemotherapy)を行うことも選択肢に有りうる。さて、高リスク症例で再発を繰り返すような症例での再発・残存腫瘍の扱いには苦慮するケースが多いが、ガイドラインは“CQ 24：再発・治療抵抗性腫瘍において、救済化学療法後の残存腫瘍摘除(救済外科療法)は推奨されるか？”とのCQに対して“推奨グレードB；再発・抵抗性腫瘍であっても、種々の救済化学療法により腫瘍マーカーが正常化した場合は速やかに残存腫瘍摘除を行うことが推奨される。推奨グレードC；腫瘍マーカーが正常化しなくても、病変が限局しており完全切除が可能であれば、残存腫瘍切除を検討しうる。”としており、腫瘍マーカーの正常化を達成し可及的に残存腫瘍切除を達成すべきとの判断である。Fléchonらは外科的切除の回数が患者生存に寄与することを報告している¹⁶⁾。しかし、この時点で患者は治療により疲弊していることが多く症例ごとの適切な判断が下されるべきである。NCCNは“救済＝二次治療として大量化学療法を行った後の奏功がない場合は治癒の可能性はほとんどない。唯一の例外はマーカー陽性で転移巣が単一の場合の外科切除(NCCN 2011 v2)である。”としており腫瘍マーカーの正常化が外科的切除の条件であるとしている。

手術の術式：開腹手術と腹腔鏡手術の位置づけ

残存腫瘍に対する手術療法の方法としてはRPLNDが一般的であるが従来、開腹手術による後腹膜リンパ節郭清術では広範な切開創(腹部正中に30～40cm)を必用とし、術後の侵襲は決して軽度とはいえず、また、患者の年齢層が20～40代という青壮年期に好発するため、手術後射精障害をきたすことが大きな問題であった。しかし、腹腔鏡を用いることにより、1)従来の開放手術に比較して非常に低侵襲な手術が可能となり、また、2)非常に詳細な神経線維の観察が可能となることから容易に神経温存術が可能となり、手術後射精障害を著明に減少させることが可能である²⁰⁻²²⁾。厚生労働省のホームページではその適応を“泌尿生殖器腫瘍(リンパ節転移の場合および画像によりリンパ節転移が疑われる場合に限る。)”としており、腹腔鏡手術の特徴として“精巣腫瘍、膀胱腫瘍などの摘出後、追加の化学療法・放射線療法の必要性を判断するために、腹腔鏡を用いて後腹膜リンパ節を切除しリンパ節転移の有無を確認する。切除したリンパ節に腫瘍の転移がなければ、追加の化学療法・放射線

認定施設	
宮城県	東北大学病院
愛知県	国立大学法人 名古屋大学医学部附属病院
岡山県	川崎医科大学附属病院
東京都	杏林大学医学部附属病院
大阪府	大阪医科大学附属病院
京都府	京都府立医科大学附属病院

2011年10月1日現在, 厚生労働省資料.

Fig. 6. Tertiary centers for performing laparoscopic post-chemotherapy retroperitoneal dissection of residual mass.

療法を行わず, その副作用を避けることができる.”と位置付けている. 現在は腹腔鏡下リンパ節廓清術を施行する施設は限られているが腹腔鏡下リンパ節廓清術は今後の残存腫瘍に対する治療のセンターステージに上がる潜在性がある (Fig. 6). しかしながら, 高リスクの残存腫瘍に対しては再発のリスクが高く, 依然として開腹による根治的切除が望ましいであろう.

結 語

精巣腫瘍化学療法後の残存腫瘍に対する治療に関して本邦ガイドラインに準じた形で論じた. 本邦ガイドラインは欧米のガイドラインと同様に日常診療の疑問点にこたえる形で論じられたものであり日々の診療の場でエビデンスに基づいた治療方針を立てることが出来る貴重なツールである.

文 献

- Murphy AM and McKiernan JM: Reoperative retroperitoneal lymph-node dissection for testicular germ cell tumor. *World J Urol* **27**: 501-506, 2009
- Ozen H, Ekici S, Sozen S, et al.: Resection of residual masses alone: an alternative in surgical therapy of metastatic testicular germ cell tumors after chemotherapy. *Urology* **57**: 323-327, 2001
- Sadeghi N, Badalato GM, Kates M, et al.: Management of residual non-retroperitoneal disease following chemotherapy for germ cell tumor. *Urol Oncol* **29**: 837-841, 2011
- Nakamura T and Miki T: Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. *Int J Urol* **17**: 148-157, 2010
- Shayegan B, Carver BS, Stasi J, et al.: Clinical outcome following post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with intermediate- and poor-risk nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int* **99**: 993-997, 2007
- Winter C, Raman JD, Sheinfeld J, et al.: Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy. *BJU Int* **104**: 1404-1412, 2009
- Bell CR and Sibley GN: A 7-year audit in a single centre of the results of the modified template retroperitoneal lymph node dissection for testicular teratoma. *BJU Int* **84**: 667-670, 1999
- 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* **14**: 454-460, 1996
- Ravi R, Ong J, Oliver RT, et al.: The management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma. *BJU Int* **83**: 649-653, 1999
- 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* **28**: 531-536, 2010
- Winter C and Albers P: Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* **7**: 43-53, 2011
- Heidenreich A, Thuer D and Polyakov S: Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. *Eur Urol* **53**: 260-272, 2008
- 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* **73**: 328-331; discussion 331-322, 2009
- Inci K, Dogan HS, Akdogan B, et al.: Presence of teratoma in orchiectomy specimen increases the need for postchemotherapy RPLND. *Urol Oncol* **29**: 38-42, 2011
- Nolan L, Wheeler M, Kirby J, et al.: Late relapse (>2 years) on surveillance in stage I non-seminomatous germ cell tumours; predominant seminoma only histology. *BJU Int* **106**: 1648-1651, 2010
- 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* **106**: 779-785, 2010
- Katz MH and McKiernan JM: Treatment of nonretroperitoneal residual germ cell tumor masses. *Urol Oncol* **23**: 431-439, 2005
- Gupta A, Feifer AH, Gotto GT, et al.: Outcomes after resection of postchemotherapy residual neck mass in patients with germ cell tumors--an update. *Urology* **77**: 655-659, 2011
- Carver BS, Shayegan B, Serio A, et al.: Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol* **25**: 1033-1037, 2007
- Basiri A, Asl-Zare M, Sichani MM, et al.: Laparoscopic bilateral retroperitoneal lymph node dissection in stage II testis cancer. *Urol J* **7**: 157-160, 2010
- Skolarus TA, Bhayani SB, Chiang HC, et al.: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for low-stage testicular cancer. *J Endourol* **22**: 1485-1489,

2008

- 22) Maldonado-Valadez R, Schilling D, Anastasiadis AG, et al. : Post-chemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection in testis cancer patients. J

Endourol **21** : 1501-1504, 2007

(Received on July 19, 2012)
(Accepted on September 6, 2012)