

精巣腫瘍の病期診断、治療効果判定、経過観察

山田香織*

精巣腫瘍の病期診断にCTは必須である。骨シンチグラフィおよび脳MRIは場合により推奨される。セミノーマの化学療法後、3cm以下の残存腫瘍や、3cm以上でもFDG-PETが陰性なら経過観察が推奨される。非セミノーマでは1cm未満でもviableな腫瘍が存在する可能性があり、腫瘍マーカーが正常化すれば外科切除が基本である。

はじめに

成人の精巣腫瘍の大半が胚細胞性腫瘍であり、本稿では胚細胞性腫瘍の診断に主眼を置くこととする(以下、単に精巣腫瘍とした場合、精巣胚細胞性腫瘍を指す)。

精巣腫瘍の診療においては、まず**主に局所の診察と超音波所見より初期診断**が行われ、精巣腫瘍が疑われた場合、可及的速やかに高位精巣摘除術が施行される。その後、組織診断と病期診断がなされ、それに応じて化学療法などの追加治療、あるいは経過観察が行われるが、いずれの段階においても画像診断は重要な役割を果たしている。

本稿では、精巣腫瘍の画像診断に関わる代表的ガイドラインの内容を踏まえながら、診断の実際について解説する。

†1 セミノーマ、非セミノーマ ►►

精巣腫瘍は、病理診断と腫瘍マーカーの値によって、大きくセミノーマとそれ以外の非セミノーマの2つに分類される。セミノーマ100%で構成される腫瘍はセミノーマ、その他の腫瘍成分と混合している腫瘍の場合は非セミノーマとして分類される。また、細胞分類的にセミノーマであってもAFPが高値であれば、非セミノーマとして分類される。

* Yamada K. 京都第二赤十字病院放射線診断科

1. ガイドライン

精巣腫瘍の画像診断に関わる代表的ガイドラインを表1に示す。画像診断を含めた包括的な内容を取り扱う診療ガイドラインと、画像診断に特化した画像診断ガイドラインがある。わが国では日本泌尿器科学会の“精巣腫瘍診療ガイドライン”、日本医学放射線学会の“画像診断ガイドライン”があり、これらに基づいた方法で撮影および診断を行うことが推奨される。

2. 病期診断

精巣腫瘍の病期分類にはTNM分類も用いられるが、主として日本泌尿器科学会の病期分類(表2)が用いられている¹⁾。これは実際の臨床に即していることを主眼としており、いたずらに細分化することを避けた比較的シンプルな分類である。T分類によらず陰嚢内に留まる腫瘍は、臨床的に差があまりないことからすべてI期となっている。II期は手術などの治療の困難さに応じてAとBに亜分類される。III期はリンパ節転移、血行性転移で分類され、血行性転移を認めるものはIII B期以上である。肺転移を認めるIII B期では、II期と同様に臨床的見地からB1とB2に分けられている。

また、International Germ Cell Consensus Classification(IGCCC)は、予後をよく反映することから広く用いられている。これは組織型(セミノーマor非セミノーマ^{†1)}、転移の部位および腫瘍マーカー

表1 精巣腫瘍の画像診断に関する代表的ガイドライン

画像診断ガイドライン	画像診断ガイドライン	日本医学放射線学会	日本
精巣腫瘍診療ガイドライン	診療ガイドライン	日本泌尿器科学会	日本
Appropriateness criteria	画像診断ガイドライン	ACR (American College of Radiology)	米国
Clinical Practice Guidelines in Oncology	診療ガイドライン	NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	米国
Guidelines on testicular cancer	診療ガイドライン	EAU (European Association of Urology)	欧州
Clinical Practice Guideline	診療ガイドライン	ESMO (European Society for Medical Oncology)	欧州

表2 精巣腫瘍の病期分類(精巣腫瘍取扱い規約第3版)

- I期：転移を認めず
 II期：横隔膜以下のリンパ節にのみ転移を認める
 II A：後腹膜転移巣が最大径5cm未満のもの
 II B：後腹膜転移巣が最大径5cm以上のもの
 III期：遠隔転移
 III O：腫瘍マーカーが陽性であるが、転移部位を確認し得ない
 III A：縦隔または鎖骨上リンパ節(横隔膜以上)に転移を認めるが、その他の遠隔転移を認めない
 III B：肺に遠隔転移を認める
 B1：いずれかの肺野で転移巣が4個以下かつ最大径が2cm未満のもの
 B2：いずれかの肺野で転移巣が5個以上、または最大径が2cm以上のもの
 III C：肺以外の臓器にも遠隔転移を認める
- (文献1)より転載

の値によって予後良好群・中程度予後群・予後不良群の3群に分類したものである。このうち予後不良群に相当するものは非セミノーマのみで、縦隔原発、または肺以外の臓器転移を認める、あるいは腫瘍マーカーが非常に高値の場合となっているが、予後不良群でも、現在では約70～80%の全生存率が得られる。つまり、精巣腫瘍は適切に診断治療を行うことで、多発転移があっても長期生存が望めるという点が特徴的な腫瘍である。

1) CT

精巣腫瘍の病期診断においては、CTが必須の検査であり、わが国の“精巣腫瘍診療ガイドライン”、“画像診断ガイドライン”においてグレードAで推奨されている。American College of Radiology(ACR)、European Association of Urology(EAU)、European Society for Medical Oncology(ESMO)、National Comprehensive Cancer Network(NCCN)といった他国の代表的ガイドラインの最新版でもCTの施行は強く推奨されている。精巣腫瘍で最も転移の頻度が高いのは後腹膜リンパ節であ

造影CT



図1 左精巣腫瘍に対し、高位精巣摘除後傍大動脈リンパ節が約3.5cm大に腫大しており(→)、転移と考えられる。セミノーマII A期と診断された。

り、全腹部のCTが必要であることはいずれのガイドラインにおいても一致している。基本的に径1cm以上のリンパ節を転移の疑いとするが(図1)、このサイズに満たない転移は偽陰性となる。また、炎症性腫大などがあると偽陽性の原因となりうる。このよ

A 造影CT



B FDG-PET



C PET/CT fusion像

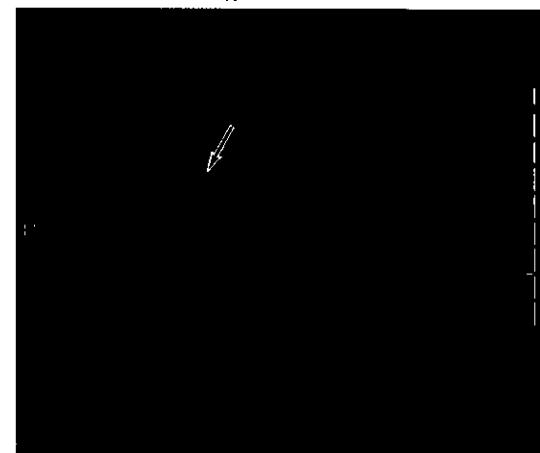


図2 右精巣腫瘍に対し、高位精巣摘除後
A：右外腸骨領域に短径9mmのリンパ節が認められる(→). Equivocalなサイズで、転移かどうかの判断が難しい.
B, C：参考のためにFDG-PETを撮影した. 問題のリンパ節に強いFDG集積が認められ(→), 転移が疑われる. セミノーマⅡA期と診断された.

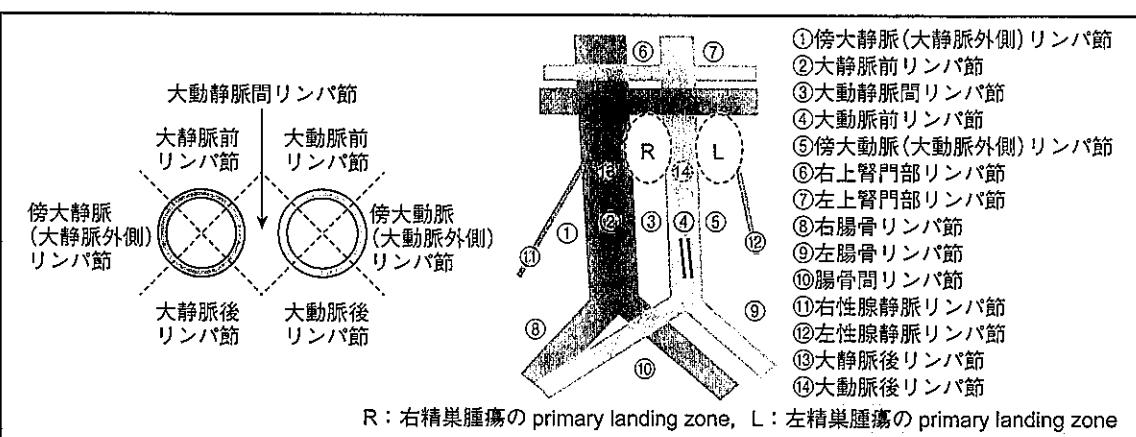
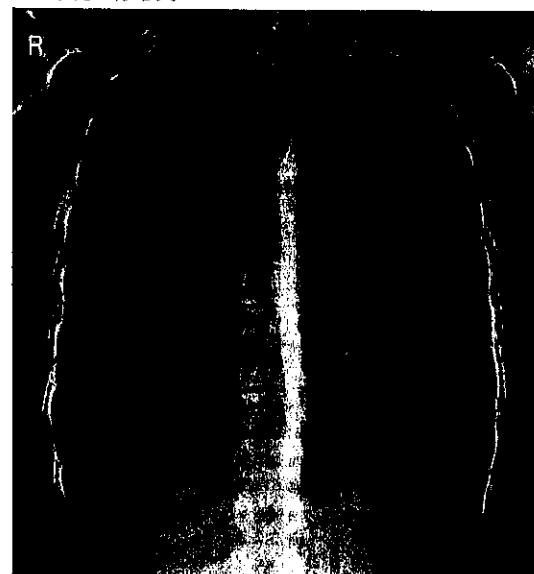


図3 精巣腫瘍におけるリンパ節のprimary landing zone
(文献1)より改変して転載)

うに、サイズによるリンパ節転移の診断には限界があり、実際にはequivocalで転移かどうか悩む症例も多い(図2)。

リンパ流の解剖を理解することで、ある程度は診断能を向上させることができる(図3)¹⁾。つまり、右精巣腫瘍においては、腎静脈尾側の大動脈間リン

A 単純X線写真



B CT(肺野条件)

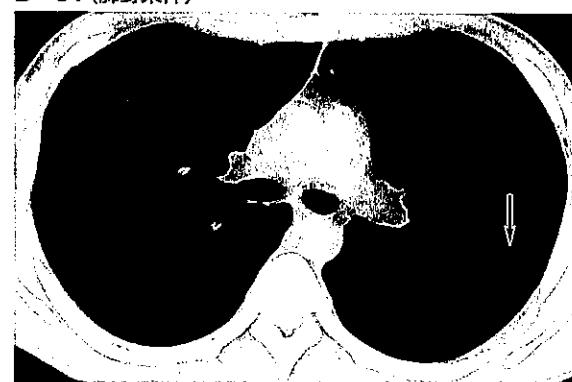
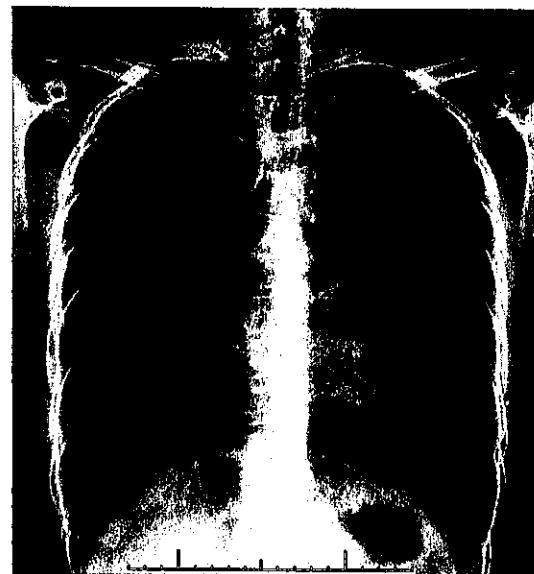


図4 右精巣腫瘍に対し、高位精巣摘除後
A：胸部単純X線写真では病変を指摘しがたい.
B：左肺S¹⁺²に1cm大的小結節が認められ(→), 転移が疑われる.
非セミノーマⅢB1期と診断された.
(文献3)より転載)

A 単純X線写真



B 造影CT(縦隔条件)



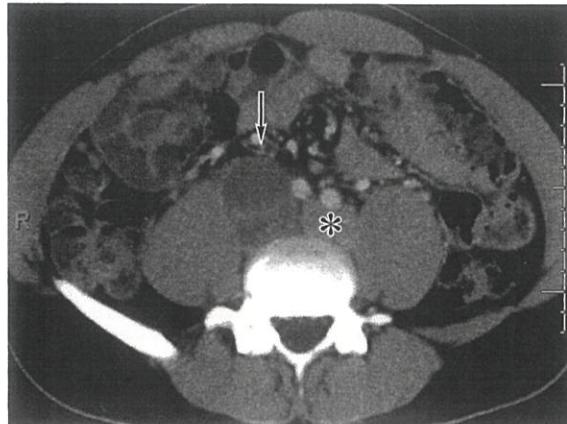
図5 左精巣腫瘍に対し、高位精巣摘除後
A：胸部単純X線写真では病変を指摘できない.
B：後縦隔に内部低吸収を示すリンパ節腫大が認められ(→), 転移が疑われる. *：女性化乳房.
非セミノーマⅢA期と診断された.

パ節が最初に還流が認められる部位(primary landing zone)で、傍大静脈～大静脈前～大動脈前リンパ節にかけてリンパ節転移が好発する。一方、左精巣腫瘍では、左腎静脈尾側の傍大動脈リンパ節がprimary landing zoneで、大動脈間～大動脈前リンパ節にかけてリンパ節転移が好発する。これらの部位に目立つリンパ節が認められる場合は注意を要する。CTによる後腹膜リンパ節転移の正診率は73～97%，感度65～96%，特異度81～100%と報告されている²⁾。

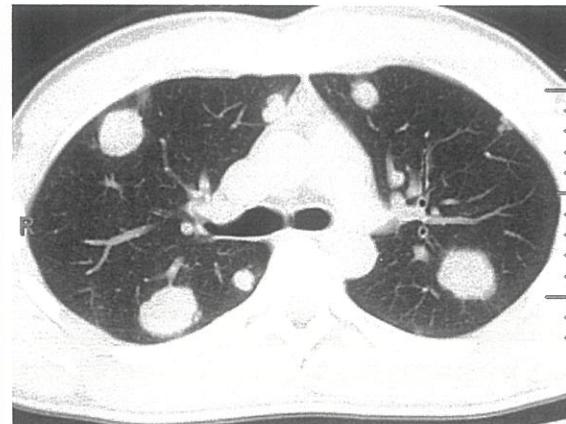
肺転移の検出では、胸部CTは胸部単純X線写真

よりも感度が高く(図4)³⁾，“精巣腫瘍診療ガイドライン”やEAUのガイドラインでは胸腹部のCTを推奨している。ただし、1cm以下の肺病変では偽陽性が多いことが知られている。米国のガイドライン(ACRおよびNCCN)では、まずは胸部単純X線写真的施行を推奨しており、胸部CTは、腹部に転移性病変が見つかった場合や、胸部単純X線写真で異常があつた場合などで推奨されている。特にI期のセミノーマでは、胸部単純X線写真で異常がなければ胸部CTは省略できる可能性がある⁴⁾。縦隔リンパ節の検出に関しては、いずれのガイドラインにも詳細な記述

A, B 術前
A 造影CT



B CT(肺野条件)



C, D 右高位精巣摘除後

C 骨シンチグラフィ背面像



D T1強調矢状断像

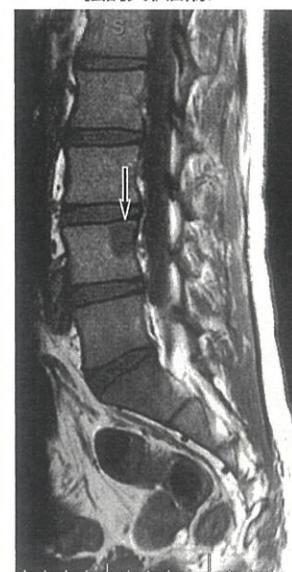


図6 A, B：右精巣腫瘍術前, C, D：右高位精巣摘除後
A：後腹膜にリンパ節転移を考える腫瘍を認める(→). *：左下大静脈
B：多発肺転移を認める。
右高位精巣摘除術が施行され、非セミノーマであった。腫瘍マーカーの著明高値を認め、IGCCC予後不良群と診断された。
C, D：高リスク症例であり骨シンチグラフィを施行したところ、L4椎体に異常集積を認め(C: →), MRIにて骨転移が確認された(D: →)。
非セミノーマⅢC期と診断された。

はないが、胸部CTが優れていると考えられる(図5)。

2) FDG-PET

病期診断でFDG-PETを追加する有用性について、“精巣腫瘍診療ガイドライン”のほかACR, EAU, ESMOのガイドラインでは、明らかな根拠はないとしている。一方、“画像診断ガイドライン”では、グレードC1(明確な根拠はないが施行を考慮してもよい)であり、根拠はないとしつつも、若干前向きな扱いとなっている。実臨床においては、病期診断にFDG-PETが有用な場合も経験されるため、ルーチンで施行すべきものではないが、場合によっては施行を考慮してもよいかもしれない。

3) その他

骨シンチグラフィおよび脳MRIについては、“精

巣腫瘍診療ガイドライン”ではそれぞれの転移が疑われる場合や症状がある場合、または非常に大きな転移巣を認める場合や腫瘍マーカーが非常に高値である場合に、施行することをグレードBにて推奨している(図6)。ACR, EAU, ESMO, NCCNのガイドラインでもほぼ同様の趣旨の記載がされており、症状があるものやリスクが高いと考えられる場合のみ、施行を推奨している。

3. 治療効果判定

精巣腫瘍の治療方針は高位精巣摘除術による組織診断、および前述の病期分類、リスク分類によって決定される。セミノーマと非セミノーマによって治療方針は異なるので、これらは分けて考える必要がある。

ある。転移を伴うⅡ期以上の精巣腫瘍に対しては多くの場合、化学療法が施行される。化学療法後の評価の基本は腫瘍マーカーおよびCTである。FDG-PETの有用性についてはセミノーマと非セミノーマで異なる。

1) セミノーマ(seminoma)

a. CT

セミノーマの化学療法後において55~80%に残存腫瘍が認められるが、多くは壊死組織や線維化組

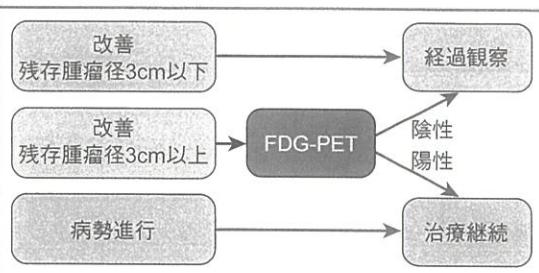
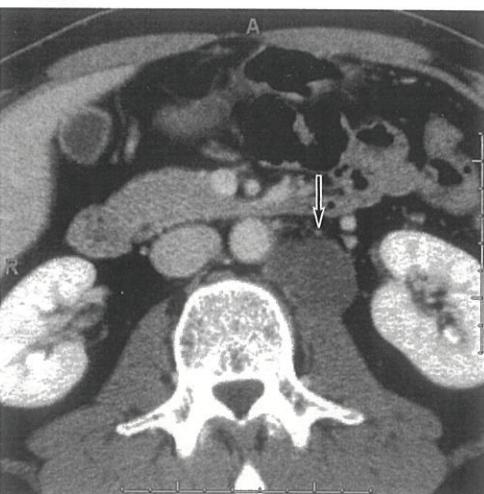
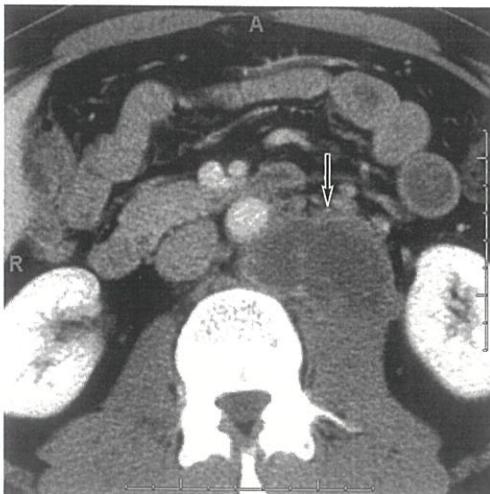


図7 Ⅱ期以上のセミノーマの化学療法後の方針
(文献3)より転載)

B～D 化学療法後

B 造影CT



C FDG-PET

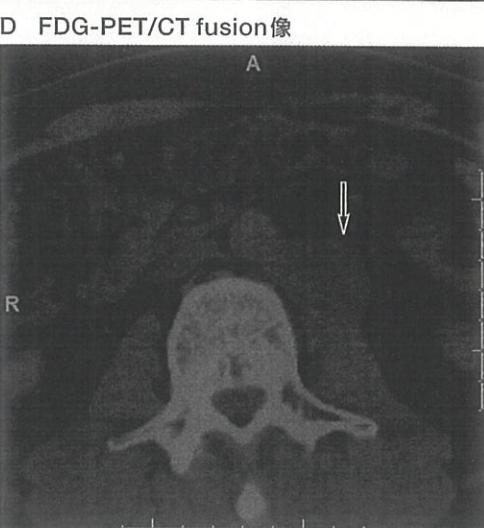
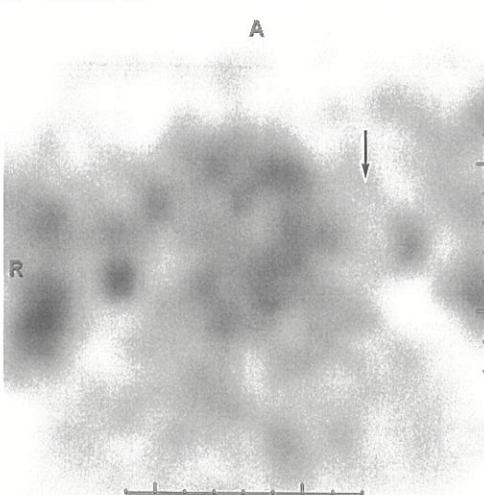


図8 セミノーマⅡ期

A：傍大動脈リンパ節転移を認め(→), 左精巣セミノーマⅡ期と診断された。

B：BEP療法3コース施行後、傍大動脈リンパ節転移は縮小しているが、3cm以上の残存腫瘍を認める(→)。

C, D：FDG-PETでは残存腫瘍に異常なFDG集積を認めない(→)。後腹膜リンパ節郭清(RPLND)が施行されたが、壊死組織のみであった。

(文献3)より転載)

組織である。CTでの最大腫瘍径が3cm以下の場合 viable cellsはほとんどないので経過観察とする。3cm以上の残存腫瘍でもviableな病変は11～37%しか認められない⁵⁾。

b. FDG-PET

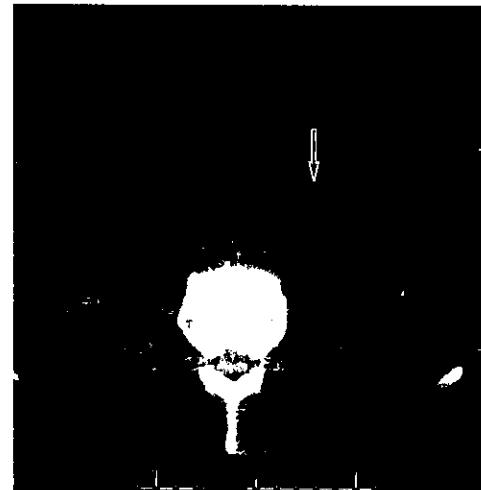
近年、セミノーマの化学療法後の残存腫瘍の viability評価に関し、FDG-PETが高い能力を有することが報告されており^{6) 7)}、“画像診断ガイドライン”および“精巣腫瘍診療ガイドライン”においてグレードBで推奨されているほか、EAU、ESMO、

NCCNの各ガイドラインでも推奨されている。ただし、残存腫瘍のサイズによって推奨の度合いが異なり、3cm以上の場合には特に推奨されるが、3cm以下の病変では陽性反応的中率が低くなるため、経過観察が望まれる(図7)³⁾。

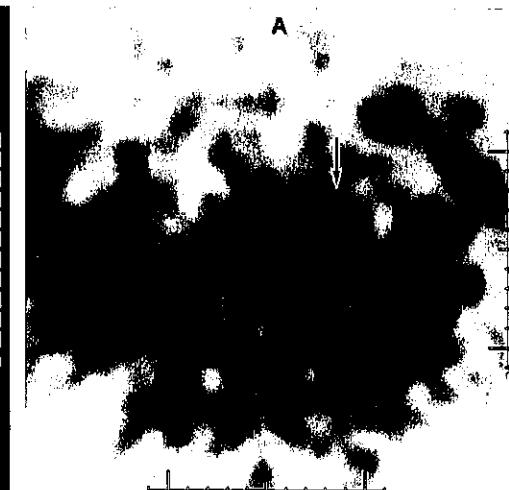
化学療法後、間隔を空けずにFDG-PETを施行すると正診率が低下することが知られており、ESMOおよびNCCNのガイドラインでは6週間、EAUのガイドラインでは2か月空けて施行するように記載されている。FDG-PETの診断能については報告によ

A, B BEP療法3コース施行後(追加化学療法前)

A 単純CT

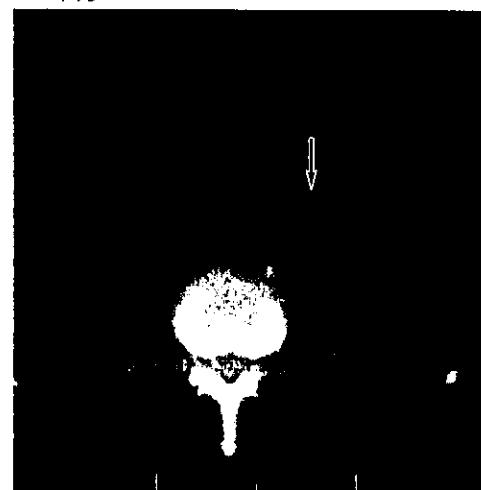


B FDG-PET



C, D 追加化学療法後

C 単純CT



D FDG-PET

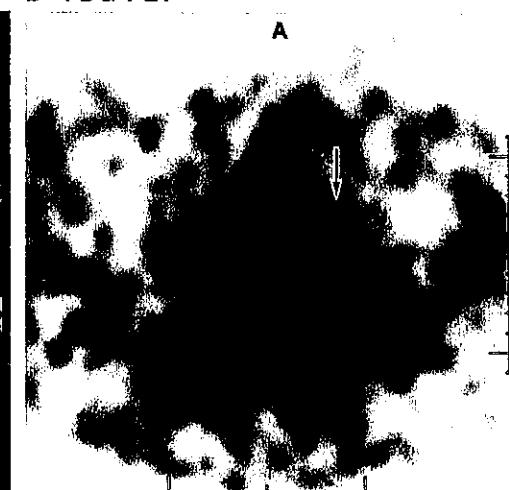
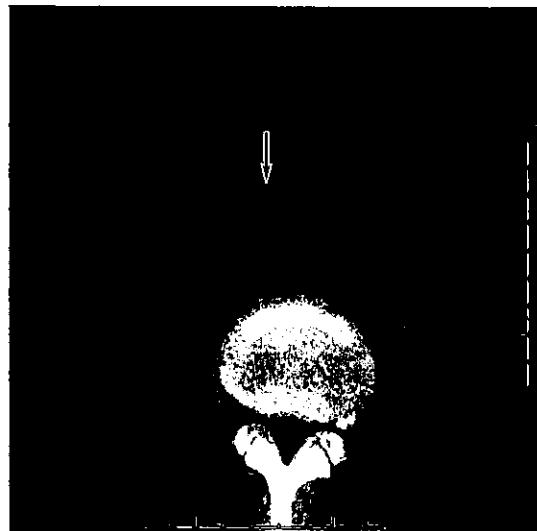


図9 セミノーマⅡ期

A, B：傍大動脈リンパ節転移に対しBEP療法3コース施行後、残存病変にFDG集積を認める(→)。
C, D：追加化学療法が施行された。病変のFDG集積は消失せず、むしろやや増強している(→)。RPLNDが施行されたが、壊死組織のみであった。

A 化学療法直後の単純CT



B 化学療法後6か月の単純CT

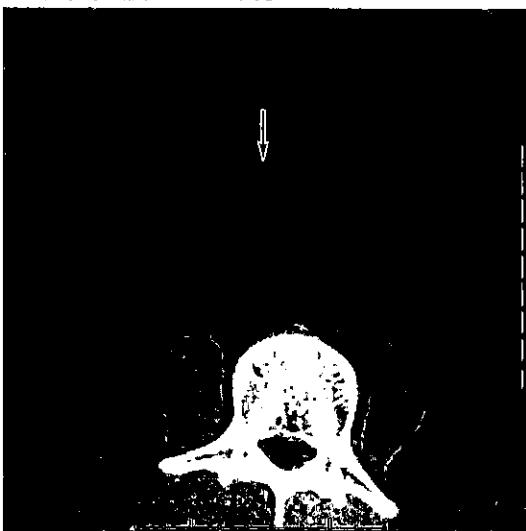


図10 非セミノーマⅡ期 growing teratoma syndrome

A：右精巣非セミノーマⅡ期に対しBEP療法3コース施行後、腫瘍マーカーは陰性化したが大静脈前に残存腫瘍を認める(→)。
B：化学療法後6か月、腫瘍マーカーは陰性を維持していたが、大静脈前リンパ節が増大し growing teratoma syndromeが疑われる(→)。
RPLNDが施行され、成熟奇形腫と確認された。

りややばらつきがあるが、感度、特異度、陽性反応的中率、陰性反応的中率はそれぞれ67～80%，82～100%，42～100%，93～96%であり^{5) 8)}、陰性反応的中率が高いことが特徴である。よって、3cm以上の残存病変でFDG-PET陰性であれば、経過観察できる可能性が示唆される(図8)³⁾。一方、陽性の場合には残存病変の可能性が高いものの、偽陽性の可能性も残る(図9)。

2) 非セミノーマ(nonseminoma)

非セミノーマの化学療法後の残存腫瘍には“壊死癒痕組織”“奇形腫”“癌”があり、これらが混在することもある。特に奇形腫の存在がセミノーマとは異なる点で、診断、治療において厄介な点でもある。成熟奇形腫自体は良性だが、その自然史として growing teratoma syndrome^{†2 9)}(図10)や malignant transformation¹⁰⁾が発生しうることが報告されており、非セミノーマの化学療法後は、残存癌細胞に加え奇形腫も完全摘除することが必要である。後腹膜リンパ節郭清(retroperitoneal lymph

node dissection; RPLND)は侵襲度が高く、また高度な技術を必要とするため、術前にviableな腫瘍(奇形腫あるいは癌)が残存しているかどうかがわかることが理想的であるが、結論からいうと現時点ではこれを正確に予測する方法はない。

a. CT

化学療法後のCTで、残存腫瘍のサイズが小さいほど、また縮小率が高いほど壊死組織のみの可能性が高い。しかし、残存腫瘍のサイズが9mm以下の28%，サイズ縮小率が85%以上の20%にviableな腫瘍の残存が認められる¹¹⁾。また、2cm以下の残存病変に対しRPLNDを行うと、33%にviableな腫瘍を認める¹²⁾。非セミノーマにおいては化学療法後残存腫瘍のサイズが小さくても、viableな腫瘍残存の可能性は比較的高い。

b. FDG-PET

非セミノーマの化学療法後、FDG-PETでは“壊死癒痕組織”“奇形腫”“癌”的鑑別は困難で¹³⁾、いずれのガイドラインにおいてもFDG-PETの施行は

†2 growing teratoma syndrome ►►

胚細胞性腫瘍において化学療法によって腫瘍マーカー値は正常化するにもかかわらず、病変が増大傾向を示し、その病変の病理組織が成熟奇形腫のみで構成されている病態である。

表3 経過観察方法(例) (精巣腫瘍診療ガイドライン)

A. セミノーマI期で経過観察された場合					
	2年以内	2~3年	3~4年	4~5年	5年~(10年)
胸部X線*	3か月毎	4か月毎	6か月毎	1年毎	1年毎
CT(腹部)	3か月毎	4か月毎	6か月毎	1年毎	(1年毎)
B. 非セミノーマI期で経過観察された場合					
	1年	2年	3年	4年	5年
胸部X線*	1~2か月毎	2か月毎	3か月毎	4か月毎	6か月毎
CT(腹・骨盤部)	3~4か月毎	4~6か月毎	6~12か月毎	6~12か月毎	12か月毎
12~24か月毎					

*腹部CTに併せて胸部CTを撮影する場合、胸部X線検査は省略可能
(文献14)より改変して転載)

推奨されていない。

4. 経過観察

1) I期の精巣腫瘍の経過観察

転移のないI期の精巣腫瘍の治療方針は議論のあるところであるが、選択肢は、セミノーマでは経過観察、または傍大動脈領域への予防的放射線照射、またはカルボプラチニン単剤による化学療法であり、非セミノーマでは経過観察、またはBEP(ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチニン)による化学療法、またはRPLNDである。“精巣腫瘍診療ガイドライン”では“いずれを選択したとしても、特に2~3年は密にサーベイランスすべきであるとしており、5年以上の長期にわたってフォローアップすることを推奨している(グレードB)。特に術後補助療法を選択しなかった場合には、厳密な経過観察が必要である。

基本的なサーベイランス方法には、症状の確認および理学的所見、腫瘍マーカー(AFP, hCG, LDH)、胸部単純X線写真、全腹部のCTが含まれる。画像診断を施行する間隔については各ガイドラインで幅があるが、“精巣腫瘍診療ガイドライン”的例(表3)¹⁴⁾では、EAUおよびNCCNのガイドラインに記載されているプロトコールよりも綿密である。また、わが国では腹部CT撮影時に同時に胸部CTが撮影されることが多い、その場合、胸部単純X線写真は省略可能と記載されている。

2) II期以上の精巣腫瘍の完全寛解後経過観察

II期以上の精巣腫瘍で、(集学的)治療によって完全寛解となった場合の経過観察に用いる画像診断の方法については確立しておらず、エビデンスに基づき至適化され検証されたフォローアッププログラム

はない。したがって、各ガイドラインによりその対応はまちまちであるが、“精巣腫瘍診療ガイドライン”によると、画像診断としては全腹部CTと胸部単純X線写真(胸部CTが撮影されていれば省略可能)を定期的に施行することが推奨されている。頻度については予想されるリスクを加味し、個別に検討すべきとしている。EAUのガイドラインでは、胸部単純X線写真、全腹部CTをルーチンで施行し、元々病変があった場合や症状がある場合などで、胸部CTや頭部CTを追加することとしている。NCCNのガイドラインでは、セミノーマでは胸部単純X線写真、全腹部CTをルーチンで施行し、臨床的に適応となり次第FDG-PETを施行すること、非セミノーマでは胸部単純X線写真、全腹部CTをルーチンで施行することを推奨している。

一方、ESMOのガイドラインでは被ばくによる2次発癌の懸念についても言及しており、CTの代わりにMRIでフォローアップすることにより被ばくが低減できるが、実状には合わないとし、可能な限り被ばくが少なくなるように努力すべきであると、締めくくっている。

おわりに

精巣腫瘍の病期診断、治療効果判定および経過観察の方法について画像所見を中心に概説した。一般的な癌の転移の画像診断法と共に通する部分もあるが、特に化学療法後の治療効果判定においては、精巣腫瘍固有の評価方法について理解しておく必要があり、セミノーマと非セミノーマでも全く異なることは必ず知っておきたい。本稿が日常診療の一助になれば幸いである。

■文献

- 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、第3版。金原出版、p.13, p.23, 2005.
- Yacoub JH, Oto A, Allen BC, et al: American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® clinical condition: staging of testicular malignancy. available at: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/StagingTesticularMalignancy.pdf>
- 山田香織：精巣腫瘍の病期診断と再発診断。第53回日本医学放射線学会秋季臨床大会講演シラバス集、p.244-247, 2017.
- Horan G, Rafique A, Robson J, et al: CT of the chest can hinder the management of seminoma of the testis; it detects irrelevant abnormalities. Br J Cancer 96: 882-885, 2007.
- Bachner M, Loriot Y, Gross-Gouipil M, et al: 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. Ann Oncol 23: 59-64, 2012.
- De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, et al: Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. J Clin Oncol 19: 3740-3744, 2001.
- Becherer A, De Santis M, Karanikas G, et al: FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. Eur J Radiol 54: 284-288, 2005.
- De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al: 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol 22: 1034-1039, 2004.
- Logothesis CJ, Samuels ML, Trindade A, et al: The growing teratoma syndrome. Cancer 50: 1629-1635, 1982.
- Ahmed T, Bosl GJ, Hajdu SI: Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. Cancer 56: 860-863, 1985.
- Steyerberg EW, Keizer HJ, Sleijfer DT, et al: Retroperitoneal metastases in testicular cancer: role of CT measurements of residual masses in decision making for resection after chemotherapy. Radiology 215: 437-444, 2000.
- Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, et al: Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. J Clin Oncol 21: 3310-3317, 2003.
- De Santis M, Pont J: The role of positron emission tomography in germ cell cancer. World J Urol 22: 41-46, 2004.
- 日本泌尿器科学会(編)；精巣腫瘍診療ガイドライン2015年版。金原出版、p.79, p.82, 2015.

Summary

Staging, Evaluation of the Effects of Treatment, and Follow-up of Testicular Cancer

Kaori Yamada*

CT is considered mandatory for the staging of testicular cancer. Bone scans and brain MRI are recommended according to the individual patient's condition. Surveillance is recommended for post-

chemotherapy seminoma residuals of less than 3cm or greater than 3cm with negative FDG-PET. For non-seminoma, the possibility of teratoma or viable cancer in smaller lesions of less than 1cm cannot be ruled out, and thus surgical resection should be performed after normalization of tumor marker levels.

*Department of Diagnostic Radiology, Kyoto Second Red Cross Hospital