

また、Fossåらは多施設での139例の脳転移症例の治療成績を報告している<sup>4)</sup>。139例を初発時あるいは化学療法開始後4週以内に脳転移と診断された群(グループ1)、導入化学療法完遂後に脳転移が出現した群(グループ2)の2群に分類し、検討を行った。5年疾患特異的生存率はグループ1で45%、グループ2で12%であり、グループ1では化学療法が基本治療で、放射線療法は生存率向上に寄与する割合は高くないこと、グループ2では化学療法のメリットは少なく、放射線療法(症例により手術療法併用)が重要な治療であると述べている。

Kollmannsbergerらは初発時から脳転移のある22人に対してhigh dose VIP療法±放射線療法(全脳照射)を行い、12人(55%)でCRが得られたとする良好な成績を報告した<sup>5)</sup>。しかし現時点では、poor prognosis症例に対する標準レジメンはBEP療法が推奨されており、この報告の解釈には慎重を要する。

近年、ガンマナイフなどの定位手術的照射(stereotactic radiosurgery:SRS)が急速に普及してきているが、SRSと従来の手術療法、全脳照射との比較/併用効果などを精巣腫瘍原発例に限定して検討した論文は現状では存在しない。全脳照射は晚期有害事象として記憶力障害など認知機能低下が出現する場合もあり、QOLが著しく損なわれる可能性も念頭に置く必要がある。長期予後が期待できる症例に対しては、1回照射量を減らし晚期有害事象を軽減する治療計画も考慮すべきであろう。SRSは低侵襲なmodalityではあるが、転移巣の個数、大きさ、患者の全身状態、期待される生存期間などを十分に考慮したうえで適応を決定すべきである。

## 【文献】

- 1) International Germ-Cell Cancer Collaborative Group. International Germ-Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ-cell tumors. J Clin Oncol. 1997; 15:594-603. (V)
- 2) Lester SG, Morphis II JG, Hornback NB, et al. Brain metastases and Testicular Tumors: Need for Aggressive Therapy. J Clin Oncol. 1984; 2: 1397-1403. (IVa)
- 3) Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol. 1997; 15(4) : 1449-54. (IVa)
- 4) Fosså SD, Bokemeyer C, Gerl A, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer. 1999; 85(4) : 988-97. (IVa)
- 5) Kollmannsberger C, Nichols C, Bamberg M, et al. First-line high-dose chemotherapy±radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases. Ann Oncol. 2000; 11(5) : 553-9. (IVa)

[ページトップへ](#)

## cQ 24

### ● Stage Iセミノーマに対してどのような経過観察(サーベイランス)が推奨されるか?

推奨グレード 高位精巣摘除術後に3つの選択肢(経過観察、放射線療法、カルボプラチニン療法)のいずれを選んでも、再発の大部分は2年以内に起こり、術後3年以内は特に綿密なフォローが必要である。しかし、無視できない確率で5年以降にも再発してくるため、少なくとも年1回のフォローアップを、術後10年を目処に続ける必要がある。

## 【解説】

現在、Stage Iセミノーマに対して、高位精巣摘除術後には①経過観察、②補助放射線療法、③補助カルボプラチニン単独療法、の3つのオプションがある。各々のオプションに対する利点・欠点については、CQ7を参照していただきたい。Stage Iセミノーマにおける高位精巣摘除術後の経過観察には、上記の①②③で再発パターンや時期に違いがあるため、各々の選択で経過観察プロトコールを変更するのが理想である。

3つのオプションで共通する事項として、高位精巣摘除術後の再発の大部分は2年以内に起こること、しかし無視できない確率で5年以降にも再発するため、少なくとも年1回のフォローアップを、10年を目安として必要であることが挙げられ、留意すべきである。

また、経過観察や補助放射線療法では、対側精巣にもde novoの腫瘍発生が1-2%で生じることを患者へ周知させる。カルボプラチニンが投与された場合、この対側発生頻度は低下するが、ゼロではない。

大半のセミノーマには、フォローアップに有用な病勢を反映する腫瘍マーカーがない。そのために、画像検査を中心とした経過観察を2年以内は頻回に行う。AFP, hCG, β-hCGやLDHの測定は続けるべきである。

#### ①経過観察が選択された場合の留意事項

再発までの中央値は13-16ヶ月との報告が多く<sup>1-3)</sup>、2年以内の再発が大半を占めるが、それ以降の晚期再発も無視できない割合で起こる。例えば、638例の経過観察(観察期間中央値7年)の報告では、18.9%(121例)の再発が認められた。そのうち約70%の再発は2年以内であるが、6.6%(8例、全体の1.3%)は6年以降の再発で、最長は12年後であった<sup>4)</sup>。さらには、88例の経過観察(観察期間中央値12.1年)で、17例の再発があり、そのうち2例(2.3%、再発の12%)は5年後以

降の再発であったとの報告や<sup>2)</sup>, 203 例の経過観察(観察期間中央値9.2 年)で35 例(17.2%)が再発し, うち5 例(2.5%)が5 年以降の再発で, 最長は手術後9 年, 術後5-10 年での再発率は4%という報告<sup>5)</sup>などがあり, 長期フォローアップの必要性を示している。

経過観察が選択された場合の再発部位は, 圧倒的に傍大動脈領域のリンパ節が多い。経過観察研究の527 例中, 75 例の再発(再発中央値: 20 力月)を認めたが, 再発病巣は74 例(98.6%)で腹部骨盤部CT によって検出されており, 残る1 例も腹部腫瘍で発見されている<sup>6)</sup>。また, 横隔膜より頭側での病変が存在する場合にも, 腹部骨盤部CT で併存病変が検出されている<sup>3, 7)</sup>。したがって, 胸部単純X 線検査は必要ではないか,との主張もあるが<sup>6)</sup>, 一般化された意見ではない。しかしながら少なくとも, 腹部骨盤部CT は経過観察プロトコールには必須の検査項目となるが, CT による被曝量や経済面を考慮し, その必要最小限の頻度やいつまで継続するか, という問題への回答となるエビデンスはない。英国ではCT の検査回数減量, MRI によるCT の代替などの妥当性を検証するMedical Research Council によるランダム化比較試験TRISST 研究(Trial of imaging and schedule in seminoma testis: MRC TE24) 研究が進められている。

#### ②補助放射線療法が選択された場合の留意事項

再発率は4-5%程度に下げることができる(CQ7 参照)<sup>8-11)</sup>。補助放射線療法を施行した場合にも多く(>80%)の再発は2 年以内に起こる。例えば625 人を対象にした研究では, 再発時期の中央値は13 力月という報告があり<sup>9)</sup>, 別の283 名のデータでは, 再発時期の中央値は18 力月で, 最大で6 年後という報告がある<sup>12)</sup>。

しかし, 観察期間が延びれば晚期再発はさらに長期に及ぶ可能性がある<sup>5)</sup>。傍大動脈領域のみの20-30 Gy の補助放射線療法が行われた場合, 照射領域での再発は非常にまれ(5/487: 1%)となり, 再発部位は縦隔や鎖骨上窩リンパ節が多い<sup>8)</sup>。このため, 例えば傍大動脈領域の補助放射線療法を行った場合, 腹部CT は不要で, 骨盤内ののみのCT スキャンを推奨している報告もある<sup>12)</sup>。照射野に関するTE10 研究のデータでは, 242 例のdogleg 型照射では骨盤内再発は観察されなかつたが(0%), 236 例の傍大動脈領域のみの照射では4 例(1.7%)に認めている<sup>11, 13)</sup>。しかし, 傍大動脈領域・dogleg 型の両照射方法においても, 腹部リンパ節や照射野にも再発は起こる<sup>8, 11)</sup>。したがって, 経過観察のCT においては骨盤部だけのスキャンだけでなく, 腹部骨盤部のスキャンを行うのが妥当と考えられる<sup>14, 15)</sup>。なお対側精巣の腫瘍発生については, 放射線療法(20-30 Gy, 傍大動脈領域のみ照射)では904 例中15 例(1.7%: 観察期間中央値6.5 年)に認められているが, 後ほど述べる補助力カルボプラチニ療法(AUC=7)を行うと, 573 例中2 例(0.3%)と有意に低下している<sup>10, 11)</sup>。

#### ③補助力カルボプラチニ単独療法が選択された場合の留意事項

ランダム化比較試験のデータでは, 573 人に対してAUC7 で1 コースの補助力カルボプラチニ療法が行われた場合, 5 年非再発率は94.7%とされているが, 実際にAUC7 以上が投与された場合の5 年非再発率は96.1%である<sup>10)</sup>。再発の多くは2 年以内に起こり, 3 年以降に再発したのは3 例(0.5%)のみで, 最長は61 力月後であった(観察期間中央値6.4 年)<sup>10, 11)</sup>。しかし, 観察期間が延びれば長期の晚期再発を認める可能性は否定できない。再発部位は後腹膜が66.7%であり, 全再発の52%が2 年目の腹部フォロー-CT で検出されている<sup>10)</sup>。なお, カルボプラチニ投与量400 mg/m<sup>2</sup> のデータであるが, 2 コースの投与では再発率は2%以下に改善できる, との報告があるが(CQ7 参照), ランダム化比較試験で明らかにされたものではない。

前述したように, 対側精巣の腫瘍発生は中期的なフォローでは低下させる(発生率: 0.3%)ことが示されているが<sup>10, 11)</sup>, さらなる長期経過観察での対側精巣発生率は不明である。

以上, 3 つの選択肢のいずれを選択しても, 再発時期の中央値データから考えると, 術後3 年以内の集中的なフォローが必要になる。その後の必要なフォローの期間については, 明確なエビデンスはない。最低限のフォローの期間として5 年間を目安にしているガイドラインもある<sup>14-16)</sup>(表1)。放射線療法が選択された場合, 晚期再発は通常よりさらにまれになる。しかし, 術後補助治療後の晚期合併症としての二次癌発生の危険性や心血管合併症, さらには対側精巣腫瘍発生も考慮するべきである<sup>17-19)</sup>。また, カルボプラチニの長期経過観察データは十分とはいえない。その観点からも, 上記の3 つのどの選択肢においても少なくとも10 年間の長期フォローアップの必要があると考えられる<sup>15)</sup>。それ以上の期間のフォローの必要性・妥当性については, 現時点では十分なエビデンスはない。10 年以降の再発の確率は極めて低いが, ゼロでないことを患者に十分理解してもらい, 方針を決めるのが妥当と考えられる。

表1 EAU 経過観察プロトコール<sup>14)</sup>  
経過観察, 放射線療法後および化学療法後

経過年 検査	1 年目	2 年目	3-4 年目	5-10 年目
身体所見	4 力月毎	4 力月毎	1 年毎	1 年毎
腫瘍マーカー	4 力月毎	4 力月毎	1 年毎	1 年毎
胸部X 線	6 力月毎	6 力月毎		
腹部CT	6 力月毎	6 力月毎		

表2 にStage I のセミノーマに対する高位精巣摘除後の本邦でのフォロープロトコールの例を示す。欧米のプロトコール<sup>14-16)</sup>より綿密なスケジュールである。なお本邦では, 胸部のチェックは腹部CT 時に同時に行われることが多く, その場合, 胸部X 線検査は省略可能である。

表2 本邦での経過観察法(例)  
術後経過観察が選択された場合

検査	経過年	2年以内	2-3年	3-4年	4-5年	5年-(10年)
問診・身体所見	3ヶ月毎	4ヶ月毎	6ヶ月毎	1年毎	1年毎	
CBC・生化学・腫瘍マーカー(AFP・hCG・LDH)	3ヶ月毎	4ヶ月毎	6ヶ月毎	1年毎	1年毎	
胸部X線*	3ヶ月毎	4ヶ月毎	6ヶ月毎	1年毎	1年毎	
CT(腹部)	3ヶ月毎	4ヶ月毎	6ヶ月毎	1年毎	(1年毎)	
術後、補助カルボプラチニ療法、または補助放射線療法が選択された場合						
検査	経過年	2年以内	2-3年	3-4年	4-5年	5年-(10年)
問診・身体所見	3ヶ月毎	4ヶ月毎	6ヶ月毎	1年毎	1年毎	
CBC・生化学・腫瘍マーカー(AFP・hCG・LDH)	3ヶ月毎	4ヶ月毎	6ヶ月毎	1年毎	1年毎	
胸部X線*	3ヶ月毎	4ヶ月毎	6ヶ月毎	1年毎	1年毎	
CT(腹部:カルボプラチニ療法の場合)	3ヶ月毎	4ヶ月毎	1年毎	1年毎	(1年毎)	
CT(腹部・骨盤部:放射線療法の場合)	3ヶ月毎	4ヶ月毎	1年毎	1年毎	(1年毎)	

\*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】

- 1) von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. Eur J Cancer. 1993;29A:1931-4. (IVa)
- 2) Choo R, Thomas G, Woo T, et al. Long-term outcome of postorchietomy surveillance for Stage I testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:736-40. (IVa)
- 3) Cummins S, Yau T, Huddart R, et al. Surveillance in stage I seminoma patients: a long-term assessment. Eur Urol. 2010; 57:673-8. (IVa)
- 4) Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002;20:4448-52. (IVa)
- 5) Chung P, Parker C, Panzarella T, et al. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. Can J Urol. 2002;9: 1637-40. (IVa)
- 6) Tolan S, Vesprini D, Jewett MA, et al. No role for routine chest radiography in stage I seminoma surveillance. Eur Urol. 57:474-9. (IVa)
- 7) Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. Br J Cancer. 1992;65:775-8. (IVa)
- 8) Santoni R, Barbera F, Bertoni F, et al. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only. BJU Int. 2003;92:47-52; discussion 52. (IVa)
- 9) Jones WG, Fosså SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). J Clin Oncol. 2005;23:1200-8. (II)
- 10) Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol. 2011;29:957-62. (II)
- 11) Mead GM, Fosså SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. J Natl Cancer Inst 2011; 103:241-9. (II)
- 12) Skliarenko J, Vesprini D, Warde P. Stage I seminoma: what should a practicing uro-oncologist do in 2009?. Int J Urol. 2009; 16:544-51.
- 13) Fosså SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. J Clin Oncol. 1999; 17: 1146. (II)
- 14) Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol. 60:304-19.
- 15) Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; Supple 6:125-32.
- 16) National Comprehensive Cancer Network(NCCN). org. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: testicular cancer. Ver. 1. 2014.
- 17) Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst. 2005; 97:1354-65. (IVa)

- 18) Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol. 2004;22:640-7.  
(IVa)
- 19) Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U. S. men. J Natl Cancer Inst. 2005;97: 1056-66. (IVa)

[ページトップへ](#)

## CQ 25

### ● Stage I非セミノーマに対してどのような経過観察(サーベイランス)が推奨されるか?

推奨グレード Stage I非セミノーマの再発率は補助療法なしの場合30%, 補助療法を加えた場合3%以下である。B 経過観察は、いずれも理学的検査、腫瘍マーカー、胸部X線検査、腹部CTを用いてモニタリングし、補助療法なしではなくに厳密に行う。最初の2年は密に経過観察をすべきであるが、5年以上の長期にわたるフォローアップも必要である。

#### 【解説】

Stage I非セミノーマに対して再発リスクに応じて追加補助療法を行う場合と追加補助療法なしで厳密に再発をチェックしながら経過観察(サーベイランス)する方法がある。再発の最も重要な危険因子は摘除精巣における脈管侵襲と胎児性癌<sup>1-3</sup>で、低リスクでは経過観察<sup>4, 5</sup>、高リスクではBEP 2コースによるアジュvant化学療法または神経温存後腹膜リンパ節郭清(RPLND)が推奨される。いずれもStage I非セミノーマに対する確立された治療法であり、どれを選択しても97%以上の長期生存率が得られる<sup>6</sup>。しかし、再発の頻度、再発部位および時期は治療によって異なるため、経過観察に必要な検査、その頻度とタイミング、フォローアップ期間についての至適プロトコールも治療ごとに議論されるべきである。ここではStage I非セミノーマの経過観察について治療別に解説する。

#### ①経過観察

Stage I非セミノーマに経過観察を選択した場合の再発率は30%<sup>2, 3, 7</sup>で、アジュvantとして化学療法またはRPLNDを加えた場合よりも明らかに高い。このため、より綿密で注意深いモニタリングが要求される。

必要な検査項目として腫瘍マーカーは欠かせない。再発の70%は腫瘍マーカー上昇を伴い、10~20%は腫瘍マーカー上昇のみで発見されるためである<sup>6, 8</sup>。理学的検査も忘れてはならない。対側精巣における腫瘍発生の可能性に加えて、再発の5%は鎖骨上リンパ節や鼠径部腫瘍の触知、女性化乳房を契機に発見されることが報告されている<sup>8</sup>。画像検査としては再発の70%が後腹膜に生じること<sup>3</sup>、15%は腫瘍マーカーに異常がみられないこと<sup>9</sup>から、腹・骨盤部CTは重要である。一方、腫瘍マーカー正常かつ腹・骨盤部CT正常であるにもかかわらず、胸部に再発が発見されることはあるが、胸部CTはルーチンには行われない<sup>6</sup>。再発の20%を占める肺病変は、ルーチンの胸部X線検査で検出されている。

モニタリングの頻度と期間については、再発の半数が精巣摘除術後6カ月、80-90%は1年内に、95%は2年内に認められるため<sup>2, 3, 6, 9</sup>、経過観察開始時は厳密に、時間経過とともに検査間隔を延ばすという方針が基本になる。非セミノーマの速い増殖速度を考慮すれば、開始時は1-2カ月間隔に設定するのが合理的であろう<sup>8</sup>。腹・骨盤部CTについては、経過観察開始1年間の検査間隔を2-3カ月に設定した多くの研究が95%以上の良好な生存率を報告している<sup>9</sup>。CTは3年目以降の頻度はアウトカムに影響しないが、この時期においても再発の10%が後腹膜に発生するため引き続き6-12カ月間隔で行うべきである<sup>9</sup>。ただし、経過観察開始から3カ月、12カ月の2回で十分な再発検出率を示す無作為比較試験の成績が報告されており<sup>10</sup>、低リスク患者では2年目以降の定期的CT検査は不要の可能性がある。

フォローアップ期間については、再発の1-5%は精巣摘除術後5年以上経過して発生することが知られており<sup>6, 8</sup>、5年以上的長期フォローアップが必要である。

典型的フォローアップスケジュールを表1に示す。現時点でコンセンサスの得られている至適プロトコールはなく、これを基準に個々の予想される再発リスクを考慮して検査間隔を調整するのが合理的であろう。また、患者のコンプライアンスが不良の場合は追加補助療法を考慮すべきである。

表1 経過観察時のフォローアップ(例)

検査項目	1年	2年	3年	4年	5年	6年以降
症状・理学的検査	1-2カ月毎	2カ月毎	3カ月毎	4カ月毎	6カ月毎	12カ月毎
腫瘍マーカー	1-2カ月毎	2カ月毎	3カ月毎	4カ月毎	6カ月毎	12カ月毎
胸部X線*	1-2カ月毎	2カ月毎	3カ月毎	4カ月毎	6カ月毎	12カ月毎
CT(腹・骨盤部)	3-4カ月毎	4-6カ月毎	6-12カ月毎	6-12カ月毎	12カ月毎	12-24カ月毎

\*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