Stage I 精巣腫瘍に対する Surveillance policy の検討

財) 癌研究会附属病院泌尿器科 (部長: 河合恒雄博士)

米瀬 淳二 河合 恒雄 山内 民男
上田 朋宏 川上 理 石橋啓一郎

SURVEILLANCE FOLLOWING ORCHIECTOMY FOR STAGE I TESTICULAR TUMOR

Junji Yonese, Tsuneo Kawai, Tamio Yamauchi, Tomohiro Ueda,
Satoru Kawakami and Keiichiro Ishibashi
Department of Urology, Cancer Institute Hospital
(Director: T. Kawai, M.D.)

Thirty-one cases with clinical Stage I testicular tumor were treated by surveillance policy after orchiectomy alone at Cancer Institute Hospital from April in 1985 to October in 1991.

Histological types were seminoma in 22 cases and nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT) in 9. Relapses were observed in 7 (22.5%) patients between 2.5 and 9.3 months after orchiectomy.

Five (22.7%) of 22 seminoma and 2 (22.4%) of 9 NSGCT recurred and received further cis-platin based chemotherapy. In all of 5 seminoma and one of NSGCT cases recurrences developed in the retroperitoneal lymph nodes and in another NSGCT case lung metastasis was observed.

All patients have been treated with success and are alive without evidence of disease between 5 and 48 months after salvage therapy. One of the recurrent cases with seminoma had an evident retroperitoneal metastasis misdiagnosed as the small intestine at staging retrospectively. And 2 of 3 seminoma cases and one of 2 NSGCT cases with minimally abnormal findings in the retroperitoneal lymph nodes had recurred. Surveillance policy may not be adequate for patients with these changes.

But overall survival rate of stage I testicular tumors were estimated 100%. And relapse were observed in a small number of stage I without "minimally changes". So we regarded that surveillance policy was valid in patients with clinical stage I testicular tumor under careful staging and intensive follow up.

Key words: surveillance policy, stage I, testicular tumor

要旨: 癌研究会附属病院泌尿器科において1985年4月より1991年10月までの間に31例の stage I と診断された精巣腫瘍に対し, 高位精巣摘除術後に surveillance policy に則り経過を観察した。組織型はセミノーマ22例, 非セミノーマ9例であった。再発は7例(22.5%)にみられ再発までの期間は2.5~9.3か月であった。セミノーマについては22例中5例(22.7%)が再発し非セミノーマでは9例中2例(22.2%)が再発した。再発例には全例シスプラチンを含む化学療法を中心とした治療を行い治療完了後5~48カ月の現在癌なし生存中である。今回正常と異常の境界をさぐる意味で経過観察とした画像上軽度の異常所見をもつ症例のうちセミノーマで3例中2例, 非セミノーマで2例中1例に再発を認めた。今後このような画像所見をもつ症例に対しては予防治療を考慮する必要がある。しかしその他の臨床病期 I の精巣腫瘍に対しては慎重な病期診断と確実な経過観察を前提として surveillance policy は適応可能と考えた。

キーワード: surveillance policy, stage I, 精巣腫瘍

緒 言

Stage I 精巣腫瘍の治療方針として高位精巣摘除後にセミノーマには後腹膜リンパ節に対する予防照

射^{1)~3)}, 非セミノーマには一部で後腹膜リンパ節郭清⁴⁾あるいは予防的化学療法⁵⁾⁶⁾が行われている。しかし化学療法の進歩とともに小転移巣なら画像上転移が確認

された時点で治療を開始しても完治し得るので、全例に予防的治療を行う必要はないのではないかという疑問から surveillance policy という考え方ができた^{6)~12)}。

今回われわれは当科で行った surveillance policy に関し、再発例を中心に検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象：1985年4月より1991年10月までの6年7カ月に当科を受診し Stage I の診断のもとに、高位精巣摘除術後 surveillance policy にて経過を観察した30例31精巣腫瘍を対象とした (Table 1)。症例17, 19, 20, 24, 25, 29, 30は他院で高位精巣摘除術のみを受

けた後当科を受診した。症例25のみ病理組織標本が入手できず T 分類および脈管侵襲の有無の検索ができなかった。また症例7, 19は同一患者の両側異時発生であるが、対側精巣の他に再発なく4年の間隔があるため左側, 右側それぞれ1例ずつとして扱った。年齢は19~65歳(平均37歳)。患側は左16例, 右15例。組織型はセミノーマ22例(定型的セミノーマ21例, 退形成性セミノーマ1例)。非セミノーマ9例(定型的セミノーマ+胎児性癌3例, 奇形癌(胎児性癌+奇形腫)2例, 定型的セミノーマ+卵黄囊腫瘍, 成熟奇形腫, 退形成性セミノーマ+奇形腫+卵黄囊腫瘍, セミノーマ+奇形腫各1例)であった。

Table 1 Patients characteristics

No.	side	age	T stage	cell type	v(+) ly(+)	recurrent site (days)	follow up days
1	L	37	3	S	no	RPLN sc (77)	337 NED
2	R	37	3	S	yes	RPLN (185)	477 NED
3	L	33	3	S	yes		482 NED
4	R	42	3	S	yes		612 NED
5	R	37	1	S	no		739 NED
6	L	65	3	S	no		846 NED
7*	R	39	4A	S	yes		847 NED
8	L	42	3	S	yes		855 NED
9	R	60	1	S	yes		917 NED
10	R	23	3	S	yes	RPLN (200)	915 NED
11	L	39	1	S	yes		1,040 NED
12	R	32	1	S	no	RPLN (150)	1,076 NED
13	L	22	1	S	no		1,170 NED
14	R	45	1	S	no		1,191 NED
15	R	29	1	S	yes	RPLN (281)	1,868 NED
16	R	47	1	S	no		2,003 NED
17	L	38	1	S	yes		2,057 NED
18	L	38	1	S	yes		2,185 NED
19*	L	35	1	S	yes		2,312 NED
20	L	31	1	aS	no		2,359 NED
21	R	42	3	S	no		2,387 NED
22	L	37	1	S	no		2,724 NED
23	L	36	1	S+E	no	RPLN (77)	1,097 NED
24	L	40	4A	S+E	yes		1,457 NED
25	L	33	X	S+E	unknown		2,092 NED
26	L	19	3	E+T	no		526 NED
27	R	26	3	E+T	yes	lung (132)	963 NED
28	L	28	1	S+Y	yes		650 NED
29	R	28	1	T	no		1,575 NED
30	R	47	1	S+T+Y	no		1,667 NED
31	L	44	3	aS+T	yes		2,084 NED

*same patient S: seminoma, aS: anaplastic seminoma, E: embryonal carcinoma, T: teratoma, Y: yolk sac tumor, RPLN: retroperitoneal lymph nodes, sc: scrotum
NED: no evidence of disease

2. 方法：原発巣については睾丸腫瘍取り扱い規約¹³⁾に従い、組織型とT分類を検討した。病期分類は原則として胸部断層撮影、腹部CT、腹部超音波、リンパ管造影、LDH、AFP、 β -hCGの測定により行った。また、画像診断上明らかな転移と言えないが正常とも判断しかねる所見を呈した症例も後療法なしで経過観察とした。なお、すべての患者に悪性腫瘍であることと再発の危険性を十分に説明し同意を得た上で、外来での経過観察とした。通院のスケジュールは原則として精巣摘除術後1年間は毎月の診察と腫瘍マーカー検査、3カ月毎の胸部単純撮影とし、腹部CTと腹部超音波は3カ月毎に交互に行った。2年目は2カ月毎の診察と腫瘍マーカー検査と4カ月毎の胸部単純撮影を行い、腹部CTと腹部超音波は4カ月毎に交互に行った。3年目は3カ月毎の診察と腫瘍マーカー検査と6カ月毎の胸部単純撮影とし、腹部CTと超音波は6カ月毎に交互に施行した。4年目以降は半年毎の診察および検査とした。また、非セミノーマでは胸部単純写真は診察の都度撮影した。観察開始日は高位精巣摘除日とし、観察終了は1992年9月30日とした。

結 果

1. セミノーマ (Table 1, 2)

セミノーマは22例中5例(22.7%)が再発した。全例定型的セミノーマで再発部位は後腹膜リンパ節、再発までの期間は77~281日(中央値185日)であった。T分類別ではT1で13例中2例(15%)、T3で8例中3例(37.5%)に、また脈管侵襲では(+)の12例中3例(25%)に、(-)の10例中2例(20%)に再発を認めた。

症例1はT3で他院にて陰嚢水腫の診断のもとに試験穿刺を受け、後腹膜リンパ節および陰嚢内に再発し

た。再発症例2 (Fig. 1A, B), 10 (Fig. 2A, B) および非再発症例3 (Fig. 3A, B) では、病期診断時のCTおよび超音波検査で後腹膜リンパ節にわずかな異常所見を認めた。前2者では経過観察にて増大が認められ再発と判定したが、後者では10カ月にわたり、増大の徴候がなく正常範囲内の変化と考えられた。また、症例12では、リンパ管造影にて軽度の変化があった (Fig. 4) が、厳重経過観察とした。再発確認後に病期診断時のCTを見直すと腫大した後腹膜リンパ節を腸管と見誤っていた (Fig. 5)。この症例では肥満と腸管のガスのため超音波検査で後腹膜リンパ節の腫大を判定できず150日目のCTにて後腹膜リンパ節転移と診断された。

再発症例には、全例シスプラチン、ビンクリスチン、メソトレキセート、ペブロマイシン、エトポシドの5者併用化学療法 COMPE¹⁴⁾を3コース行った。3例は画像上CRとなり、画像診断上PRの2例は後腹膜リンパ節郭清+放射線照射 (症例10)、放射線照射 (症例

Fig. 1 A: Staging CT showed minimally changed inter aorto-caval chain. B: Follow up CT revealed enlarged node in the same area. (case 2)

Table 2 Patients with seminoma

	recurrent cases n=5(22.7%)	non-recurrent cases n=17(77.3%)
age	32(23-37)	42(22-65)
side		
l/r	1/4	9/8
size (mm)	70(40-90)	64(3-11)
T stage		
1	2(15%)	11(85%)
3	3(37.5%)	5(62.5%)
4	0(0%)	1(100%)
ci(+)	3(25%)	9(75%)
ci(-)	2(20%)	8(80%)

ci: capillary invasion

Fig. 2 A: Staging CT showed minimally changed pre caval chain. B: Follow up CT revealed enlarged node in the same area. (case 10)

Fig. 3 A: Staging CT showed minimally changed para-aortic nodes. B: Follow up CT revealed normal retroperitoneal nodes. (case 3)

12)を行った,なお症例10の後腹膜リンパ節の残存腫瘍はセミノーマであった。転移に対する治療完了後は高位精巣摘除術後と同様に5~48カ月定期的に診療を続け現在癌なし生存中である。

2. 非セミノーマ (Table 3)

非セミノーマでは9例の surveillance のうち, 2例 (22.2%) が再発した。1例はT3の奇形癌, 1例はセミノーマ+胎児性癌であった。尿管侵襲は(+), (-)ともに4例中1例 (25%) 再発した。再発部位は後腹膜リンパ節 (症例23) と肺 (症例27) であった。症例23は病期診断時のCTにて後腹膜リンパ節に径1cmの腫大を認めた (Fig. 6) が, 経過観察とし2カ月後に径1.3cmと増大した。また症例27は胸部単純X線写真のみで肺転移なしとしたが, 精巣摘除後132日目の腹部CTにて, 下肺野に直径1cmの転移を1個認めた。一方症例28では, 腹部CT上径1cmの腫瘍を認めリンパ節転移を疑ったが, 超音波検査およびリンパ管造影で陽性所見なく, 3回にわたる画像診断の末, 横隔膜脚と

判定した (Fig. 7)。

転移治療については症例23では, シスプラチンの誘導体である (glycolate-0,0') diammineplatinum (II) 単独投与2コース+COMPE1コースで画像診断上, CRとなり, 症例27ではCOMPE4コース施行後に残存腫瘍摘出術を行い, 成熟奇形腫を認めた。治療完了後30および22カ月経過し, 両者とも癌なし生存中である。

考 察

セミノーマは, 22例中5例 (22.7%) に転移が見られた。T分類の進行とともに転移の頻度は増大する傾向がみられたが, この点についてはT1のみに再発の見られた報告⁷⁾⁸⁾もありT1症例といえども十分な注意が必要であろう。また尿管侵襲との関連は認められなかった。再発率に関しては3.7~15%とする他の報告^{6)~8)12)14)}に比し再発率がやや高かった。この原因は

Fig. 4 Lymphangiography showed filling defect of para-aortic node. (case 12)

Fig. 5 Staging CT showed enlarged retroperitoneal nodes. But we made a wrong diagnosis as small intestine at staging. (case 12)

画像診断上軽度の異常所見をもつ症例をすべて経過観察とした事と1例の見落としにある。画像診断上軽度の異常所見をもつ症例を仮に Stage I' と表現すると3例(症例2, 3, 10)あり, そのうち2例(66.7%)が転移であった。Stage I' 3例と見落としの1例を除いた18例では2例が再発し再発率は11%となり他の報告とほぼ同様であった。この2例については遡及的に画像を検討してもリンパ節転移の所見はない。したがって現在の画像診断技術における surveillance policy では10%程度の再発は避けられないと思われる。

Table 3 Patient with non-seminoma

	recurrent patients n=2(22.2%)	non-recurrent patients n=7(77.8%)
age	26/32	33(19-47)
side		
l/r	1/1	5/2
size (mon)	55/50	70(45-90)*
T stage		
1	1	3
3	1	2
4	0	1
X	0	1
E(+)	2	3
E(-)	0	4
ci(+)	1(25%)	3(75%)
ci(-)	1(25%)	3(75%)
ci(x)		1(100%)

*There is one unknown case. E: embryonal carcinoma
ci: capillary invasion

Stage I セミノーマの予防照射は不妊症¹⁶⁾, 消化管潰瘍¹⁾, 照射野内よりの2次発癌の報告もある¹¹⁾¹⁷⁾が, その安全性, 有効性の点からほぼ確立された治療法である¹⁾⁻³⁾. この現況のもとに surveillance policy を行う場合には細心の注意が必要である。今後もわれわれは不必要な治療を最小限に抑えるために surveillance policy を採用するが, 転移の初期像の治療方法として Stage I' には放射線の予防照射を行う。今回の検討では, 全例にほぼ, スケジュールどおりの経過観察が可

Fig. 6 A: Staging CT showed minimally enlarged para-aortic node, 1cm in diameter. B: Follow up CT revealed enlarged para-aortic node, 1.3cm in diameter. (case 23)

Fig. 7 Staging CT was read crus of diaphragm as swollen inter aorto-caval node.

能であり再発例に関しても全例 CR とすることができた、しかし社会的に再発時の治療が困難と見込まれる場合、不安を強く訴えるもの、来院しなくなるおそれのあるものには予防照射を行っておくべきと考える。

これらの症例を除けば surveillance policy における再発例は早期発見早期治療が可能であり100%の治癒が見込まれるので stage I セミノーマに対しても, surveillance policy は実施可能であると考えている。

非セミノーマに関しては9例中2例(22.2%)に再発を認めた。頻度は20~33%^{10)~12)}とされる他の報告と同じであった。われわれの1例は後腹膜リンパ節の腫大を Stage I' として経過を観察し、同部の増大を認め、他の1例は肺転移で、2例とも胎児性癌の成分を有していた。

Stage I 非セミノーマに対する後腹膜リンパ節郭清は⁴⁾侵襲が大きく、再発のない70~80%の症例には不必要的な治療でありかつ10~20%に発生し得る血行性転移には無力である。現在の化学療法で小転移巣は100%の治癒が見込まれる⁶⁾⁷⁾ので stage I 非セミノーマ全例に郭清を行うには異論がある⁹⁾。

また、胎児性癌の要素のある腫瘍や脈管侵襲(+)の症例は再発率が高い¹⁸⁾ので、予防的化学療法が試みられている⁵⁾⁶⁾。われわれも絨毛性要素のあるものや stage I' など再発の危険性の高い場合には予防的な化学療法を行うべきと考えている。しかしそれ以外の stage I 非セミノーマには今後とも surveillance policy を採用していく方針である。

今回の検討では病期診断時の後腹膜リンパ節の評価にリンパ管造影、腹部超音波、CTの3者を用いた。リンパ管造影は以前繁用され現在は腹部超音波やCTの出現によりすたれているが、予防照射の際の照射範囲の決定に有用で、かつ全体像の把握が容易なので、われわれは現在も実施している。ただし本検査には診断に限界があり手技が煩雑であるという欠点がある。腹部超音波については肥満した症例には不向きであるが熟練した術者により行われるとその精度はCTを凌ぐものがあり有用であるとの印象がある。CTに関しては再現性に優れているが、ときに腸管その他との判別が困難な例があり読影には細心の注意を要す。現時点ではこの3者を駆使して、お互いの欠点を補い診断率の向上をはかるべきであろう。MRIに関しては最近の症例について施行したが、現時点ではCTにとって代わるものではないと思われるが、放射線被曝がない利点は大きく腹部超音波とともに今後活用される検査法であろう。

本論文の要旨は第19回尿路悪性腫瘍研究会で発表した。

文 献

- 1) Fossa, S.D., Aass, N. and Kaalhus, O.: Radio-

- therapy for testicular seminoma stage I: Treatment results and long-term post irradiation morbidity in 365 patients. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, 16, 383—388, 1989.
- 2) Thomas, G., Jones, W., VanOosterom, A. and Kawai, T.: Consensus statement on the investigation and management of testicular seminoma 1989. EORTC Genitourinary group monograph 7: Prostate cancer and testicular cancer. 285—294, 1990. Wiley-Liss, Inc.
 - 3) 河合恒雄, 武田 尚: 睾丸精上皮腫の治療成績. 日泌尿会誌, 71, 187—195, 1980.
 - 4) Richie, J.P.: Modified retroperitoneal lymphadenectomy for patients with clinical stage I testicular cancer. *Semin. Urol.*, 6: 216—222, 1988.
 - 5) Oliver, R.T.D., Dhaliwal, H.S., Hope-Stone, H. F. and Blandy, J.P.: Short-course etoposide, bleomycin and cisplatin in the treatment of metastatic germ cell tumours. Appraisal of its potential as adjuvant chemotherapy for stage I testis tumours. *Brit. J. Urol.*, 61, 53—58, 1988.
 - 6) Horwich, A. and Peckham, M.J.: Surveillance after orchidectomy for clinical stage I germ-cell tumours of the testis. EORTC Genitourinary group monograph 5: Progress and controversies in oncological urology II., 471—578, 1988. Alan R. Liss, Inc.
 - 7) Thomas, G.M., Sturgeon, J.F., Alison, R., Jewett, M., Goldberg, S., Sugar, L., Rideout, D., Gospodarowicz, M.K. and Duncan, W.: A study of post-orchidectomy surveillance in stage I testicular seminoma. *J. Urol.*, 142, 313—316, 1989.
 - 8) 三木恒治, 前田 修, 細木 茂, 木内利明, 黒田昌男, 宇佐美道之, 古武敏彦: Stage I セミノーマに対する surveillance policy の治療成績の検討. 日泌尿会誌, 83, 1789—1794, 1992.
 - 9) Weissbach, L., Boedefeld, E.A., Bussar-Maatz, R., Kleinschmidt, K. and Testicular Tumor Study Group: Is there still a place for lymphadenectomy in clinical stage I non-seminoma? EORTC Genitourinary group monograph 5: Progress and controversies in oncological urology II., 407—416, 1988. Alan R. Liss, Inc.
 - 10) Gelderman, W.A.F., Koops, H.S., Sleijfer, D.T. H., Oosterhuis, J.W., Marrink, J., Bruijn, H.W. A. and Oldhoff, J.: Orchidectomy alone in stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer*, 59, 578—580, 1987.
 - 11) Stephenson, R.A.: Surveillance for clinical stage I nonseminomatous testis carcinoma: Rationale and results. *Urol. Int.*, 46, 290—293, 1991.
 - 12) Peckham, M.J. and Brada, M.: Surveillance following orchidectomy for stage I testicular cancer. *Int. J. Androl.*, 10, 247—254, 1987.
 - 13) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理. 睾丸腫瘍取扱規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1984.
 - 14) Yamauchi, T. and Kawai, T.: "COMPE" chemotherapy, consisting of vincristine, peplomycin, methotrexate, cisplatin, and etoposide, for testicular cancer. *Cancer Chemotherapy*, 241—247, Excerpta Medica, Tokyo, 1989.
 - 15) Oliver, R.T.D.: Limitation to the use of surveillance as an option in the management of stage I seminoma. *Int. J. Androl.*, 10, 263—268, 1987.
 - 16) Hahn, E.W., Feingold, S.M., Simpson, L. and Batata, M.: Recovery from aspermia induced by low-dose Radiation in seminoma patients. *Cancer*, 50, 337—340, 1982.
 - 17) Steinfeld, A. and Newall, J.: Controversies in management of stages I and II testicular seminomas. *Urology*, 31, 202—206, 1988.
 - 18) Sesterhenn, I.A., Weiss, R.B., Mostofi, F.K., Stablein, D.M., Rowland, R.G., Falkson, G., Rivkind, S.E. and Vogelzang, N.J.: Prognosis and other clinical correlation of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: A report from the testicular cancer intergroup study. *J. Clin. Oncol.*, 10, 69—78, 1992.

(1993年2月3日受付, 6月2日受理)