



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)

精巣腫瘍

2019年 第1版 — 2018年10月22日

NCCN.org

監訳：日本泌尿器科学会
作成：医療イノベーション推進センター

***Timothy Gilligan, MD/Chair †**
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

Daniel W. Lin, MD/Vice-Chair ω
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Rahul Aggarwal, MD † ‡ ▽
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

David Chism, MD, MS †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Nicholas Cost, MD ω
University of Colorado Cancer Center

Itthar H. Derweesh, MD ω
UC San Diego Moores Cancer Center

Hamid Emamekhoo, MD
University of Wisconsin Carbone Cancer
Center

Darren R. Feldman, MD †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Daniel M. Geynisman, MD ‡
Fox Chase Cancer Center

Steven L. Hancock, MD § ▽
Stanford Cancer Institute

Chad LaGrange, MD ω
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Ellis G. Levine, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Will Lowrance, MD, MPH ω
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Bradley McGregor, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Paul Monk, MD †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Alicia Morgans, MD †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Joel Picus, MD ‡
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Phillip Pierorazio, MD ω
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Soroush Rais-Bahrami, MD ω
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Edward N. Rampersaud, MD ω
Duke Cancer Institute

Philip Saylor, MD †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Kanishka Sircar, MD ≠
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

David C. Smith, MD †
University of Michigan Rogel Cancer Center

Katherine Tzou, MD § Mayo
Clinic Cancer Center

Daniel Vaena, MD ‡
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee
Health Science Center

Kosj Yamoah, MD, PhD §
Moffitt Cancer Center

Jonathan Yamzon, MD ω
City of Hope National Medical Center

James Yu, MD, MHS §
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

NCCN
Alyse Johnson-Chilla, MS
Lenora A. Pluchino, PhD

† 腫瘍内科学
‡ 血液学/血液腫瘍学
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
▽ 内科学
ω 泌尿器科学
≠ 病理学
* 考察セクション執筆委員会

NCCN精巣腫瘍委員会メンバーガイドライン更新の要約精査、初回治療および病理診断 (TEST-1)プーアセミノーマ：診断後の精査および臨床病期 (TEST-2)• IA、IB期 (TEST-3)• IS期 (TEST-3)• IIA、IIB期 (TEST-4)• IIC、IIIC期 (TEST-4)• 化学療法施行後の管理 (TEST-5)非セミノーマ：診断後の精査および臨床病期 (TEST-6)• I期（危険因子ありおよびなし）、IS期 (TEST-7)• IIA、IIB期 (TEST-8)• 化学療法施行後の管理 (TEST-9)• 手術施行後の管理 (TEST-10)• IS、IIA S1、IIB S1、IIC、IIIA、IIIB、IIIC期および脳転移例 (TEST-11)• 初回治療で部分奏効および不完全奏効となった場合の化学療法施行後の管理 (TEST-12)再発および二次治療 (TEST-13)前治療が二次治療：化学療法施行後の管理 (TEST-14)三次治療 (TEST-15)セミノーマのフォローアップ (TEST-A)非セミノーマのフォローアップ (TEST-B)精巣プーアセミノーマに対する放射線療法の原則 (TEST-C)進行例のリスク分類 (TEST-D)胚細胞腫瘍に対する一次化学療法レジメン (TEST-E)転移性胚細胞腫瘍に対する二次化学療法レジメン (TEST-F)転移性胚細胞腫瘍に対する三次化学療法レジメン (TEST-G)胚細胞腫瘍に対する手術の原則 (TEST-H)画像検査の原則 (TEST-I)病期分類 (ST-1)

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者にとって最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちらから](#)：

nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCNの望ましきによるカテゴリー：いずれの推奨も適切と考えられる。

[NCCNの望ましきによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。© 2018

NCCN 精巣腫瘍ガイドライン 2018 年第 2 版から 2019 年第 1 版への更新は以下の通りである：

全般的な変更

- NCCNの望ましさによるカテゴリーが提案されているすべての治療レジメンに対して適用された。
- IA期およびIB期非セミノーマがそれぞれ「危険因子のないI期非セミノーマ」「危険因子のあるI期非セミノーマ」に変更された。

TEST-2

- 脚注eが変更された：「AFP高値陽性の場合は、非セミノーマとして治療する。」
- 脚注j：「画像検査の原則（TEST-1）を参照のこと。」が追加された。
- 脚注が削除された：「当委員会は、I期腫瘍の下位分類および治療法の決定にはAJCC Staging Manual第7版を使用することを推奨する（ST-1およびST-2を参照）」（TEST-3、TEST-6、TEST-7も同様）

TEST-3

- pT1～pT3ならばサーベイランスから（カテゴリー1）が削除された。
- 脚注lが変更された：「たとえ以前にCTを施行している場合でも、病期診断を確認するために化学療法の開始前4週間以内に胸部/腹部/骨盤部CTと胸部のX線またはCTを受けるよう推奨する。画像検査の原則（TEST-1）を参照のこと。」（TEST-7、TEST-11も同様）
- 脚注mが追加された。

TEST-4

- 脚注uが変更された：セミノーマのintermediate risk群は肺以外の臓器への転移に基づく（IIIC期）。IIIB期はピュアセミノーマには適用されない。AFPが高値の患者は非セミノーマを有する。血清 β HCG値が1000IU/Lを超える患者では、NSGCTの可能性を考慮し、病理学的検査によって手術標本を再度精査するとともに、経験の豊富な施設との相談を考慮すること。も一般に非セミノーマを有すると仮定する。LDHおよび β HCG値のみをピュアセミノーマ患者の病期診断やリスク層別化に用いるべきではない。
- 脚注wが追加された。

TEST-5

- 「viableなセミノーマについて陽性」の場合のフォローアップが2つの経路に分割された：「完全切除」および「不完全切除または進行」
- ▶ 「2サイクルの補助化学療法」が「完全切除」の後に追加された。
- 脚注xが追加された。

TEST-6

- 脚注ddが追加された（TEST-7およびTEST-10も同様）。

TEST-7

- I期（危険因子あり）：サーベイランスより「カテゴリー2B」が削除された。
- 脚注eeが追加された。

TEST-8

- IIA期、マーカー陰性：化学療法（primary chemotherapy）より「カテゴリー2B」が削除された。

TEST-11

- 脚注iiが変更された：「~~Poor riskの症例については、~~経験の豊富な施設へのコンサルテーションを考慮する。」
- 化学療法後の管理における部分奏効および不完全奏効が、次ページ（新設ページ、TEST-12）に移動された。

TEST-12

- 脚注ooが追加された。
- 脚注ppが追加された。

TEST-15

- 大量化学療法による治療歴ありの場合の三次療法に対し、「MMR検査」が追加された。

続く

NCCN 精巣腫瘍ガイドライン 2018 年第 2 版から 2019 年第 1 版への更新は以下の通りである：

[TEST-A](#)

- 脚注eが追加された。

[TEST-B](#)

- 脚注が削除された：当委員会は、I期腫瘍の下位分類および治療法の決定にはAJCC Staging Manual第7版を使用することを推奨する。（ST-1およびST-2を参照）
- 脚注cが追加された。
- 脚注eが追加された。
- 脚注fが変更された：RPLNDを施行し、pN0（腫瘍または奇形腫がない）であることが確認された場合は、術後3～4ヵ月目に1回とその後も臨床的に必要と判断された場合CTを施行する。

[TEST-B 1 of 3](#)

- IA期およびIB期がそれぞれ、「危険因子のない臨床病期I期」「危険因子のある臨床病期I期」に変更された。
- 表5
 - ▶ 4年および5年目の腹部±骨盤部 CT の実施間隔が「臨床的に必要と判断された場合」に変更された。
- 表6
 - ▶ 5年目の腹部±骨盤部 CT の実施間隔が「臨床的に必要と判断された場合」に変更された。
 - ▶ 胸部 X 線の実施間隔が腹部±骨盤部 CT と一致するよう変更された。

[TEST-B 2 of 3](#)

- 表7のタイトルに「先行してRPLND（primary RPLND）を受けた」が追加された。

[TEST-B 3 of 3](#)

- 表10：2年目の腹部/骨盤部CTの実施間隔が「臨床的に必要と判断された場合」から「1年毎」に変更された。

[TEST-C](#)

- 精巣プリアセミノーマに対する放射線療法の原則が大幅に再編された。

[TEST-G](#)

- NCCNの望ましさによるカテゴリーを追加するために大量化学療法のレジメンがTEST-FよりTEST-Gに複写された。
- 脚注aが追加された。
- 脚注bが変更された：「用量については以下TEST-G（2 of 2）の参考文献を参照のこと。」

[TEST-I](#)

- 画像検査の原則が追加された。

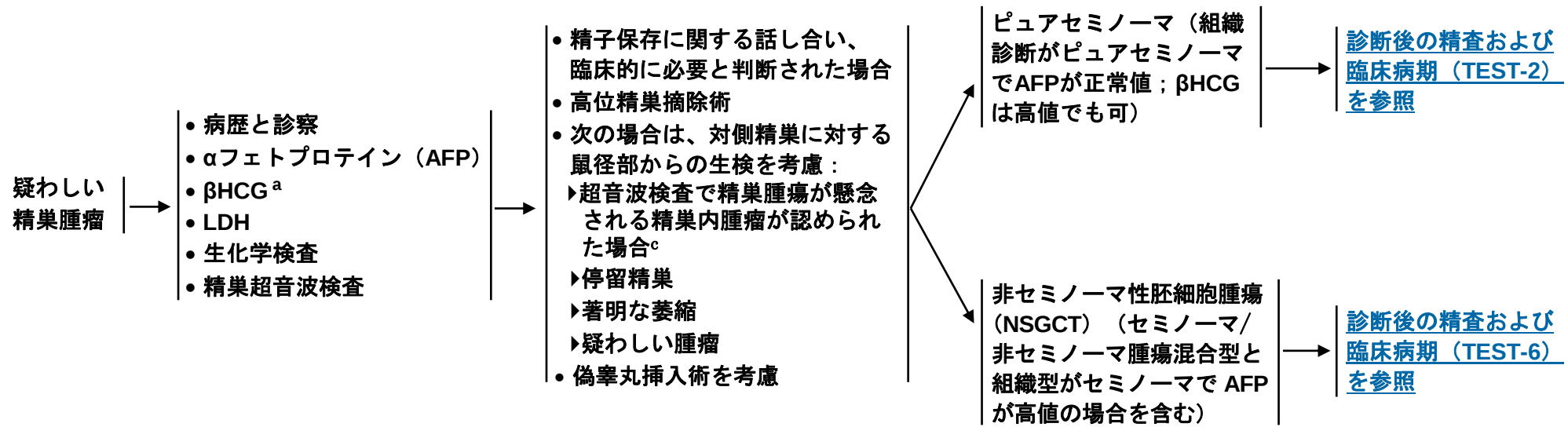
[Staging \(ST-1\)](#)

- AJCC病期分類（第7版）の定義及び表が削除された。

精査

初回治療^b

病理診断



^a βサブユニットの定量分析。

^b まれではあるが、βHCG値またはAFP値の急激な上昇と播種性病変および精巣腫瘍に関連する症状が認められる場合は、病理診断を待たずに直ちに化学療法を開始してもよい。

^c 微小石灰化巣には生検は推奨されない。

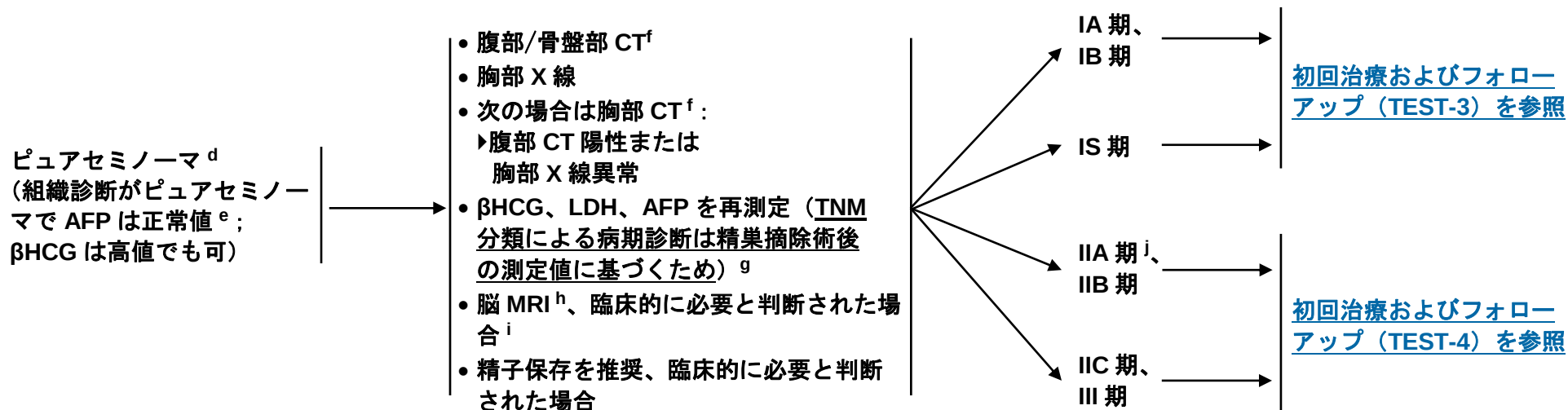
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理診断

診断後の精査

臨床病期



^d 縦隔原発セミノーマは、性腺原発セミノーマ用のリスク分類に準じて、4サイクルのエトポシド/シスプラチンもしくは3サイクルのブレオマイシン/エトポシド/シスプラチンにより治療すべきである。

^e AFP 高値の場合は、非セミノーマとして治療する。

^f 造影。

^g 高値となった場合は、正確な病期診断を可能にすべく、精巣摘除術の施行後も繰り返し測定を行っていくべきである。低下しているマーカーを、値が正常化するかプラトーに達するまで追跡する。病期分類は精巣摘除術後の治療を開始した時点のマーカー値に基づく（例えば、播種性病変に対する化学療法を開始する患者では、予後分類と病期は化学療法の1サイクル目の1日目の血清腫瘍マーカー値に基づいて判定すべきである）。

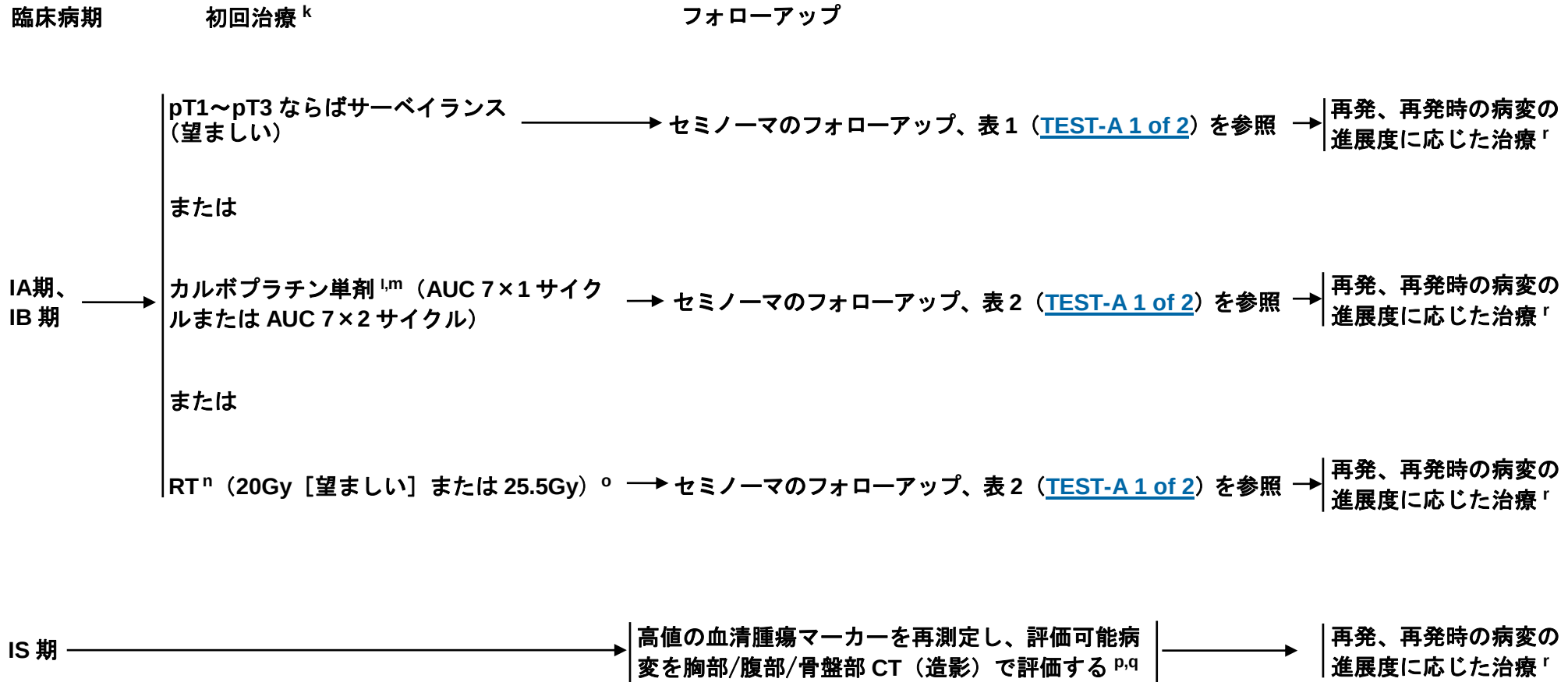
^h 造影および単純撮影。

ⁱ 例えば、βHCG 値が 5,000 IU/L を超える、広範囲な肺転移が認められるなど。

^j 境界域の後腹膜リンパ節がある臨床病期 IIA 期の選択された症例には、治療開始前に病期診断を確認するために 4~6 週間の待機とその後の画像検査（胸部/腹部/骨盤部造影 CT）の再施行を考慮することができる。[画像検査の原則 \(TEST-1\) を参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^k 化学療法または放射線療法の開始前に精子保存について話し合うこと。

^l たとえ以前に CT を施行している場合でも、病期診断を確認するために化学療法の開始前 4 週間以内に胸部/腹部/骨盤部 CT と胸部の X 線または CT を受けるよう推奨する。[画像検査の原則 \(TEST-I\) を参照のこと。](#)

^m カルボプラチンの毒性および有効性に関する長期追跡データは限られている。最近の集団ベースの研究では、大きな腫瘍、精巣網浸潤またはその両方を認める患者ではカルボプラチン 1 サイクルで得られる再発率の低下幅が過去の報告より小さいことが示唆された ([考察を参照](#))。

ⁿ [精巣ピュアセミノーマに対する放射線療法の原則 \(TEST-C\) を参照のこと。](#)

^o I 期セミノーマの場合、長期のフォローアップ研究は放射線治療による晩期毒性の増加を示している。[考察を参照のこと。](#)

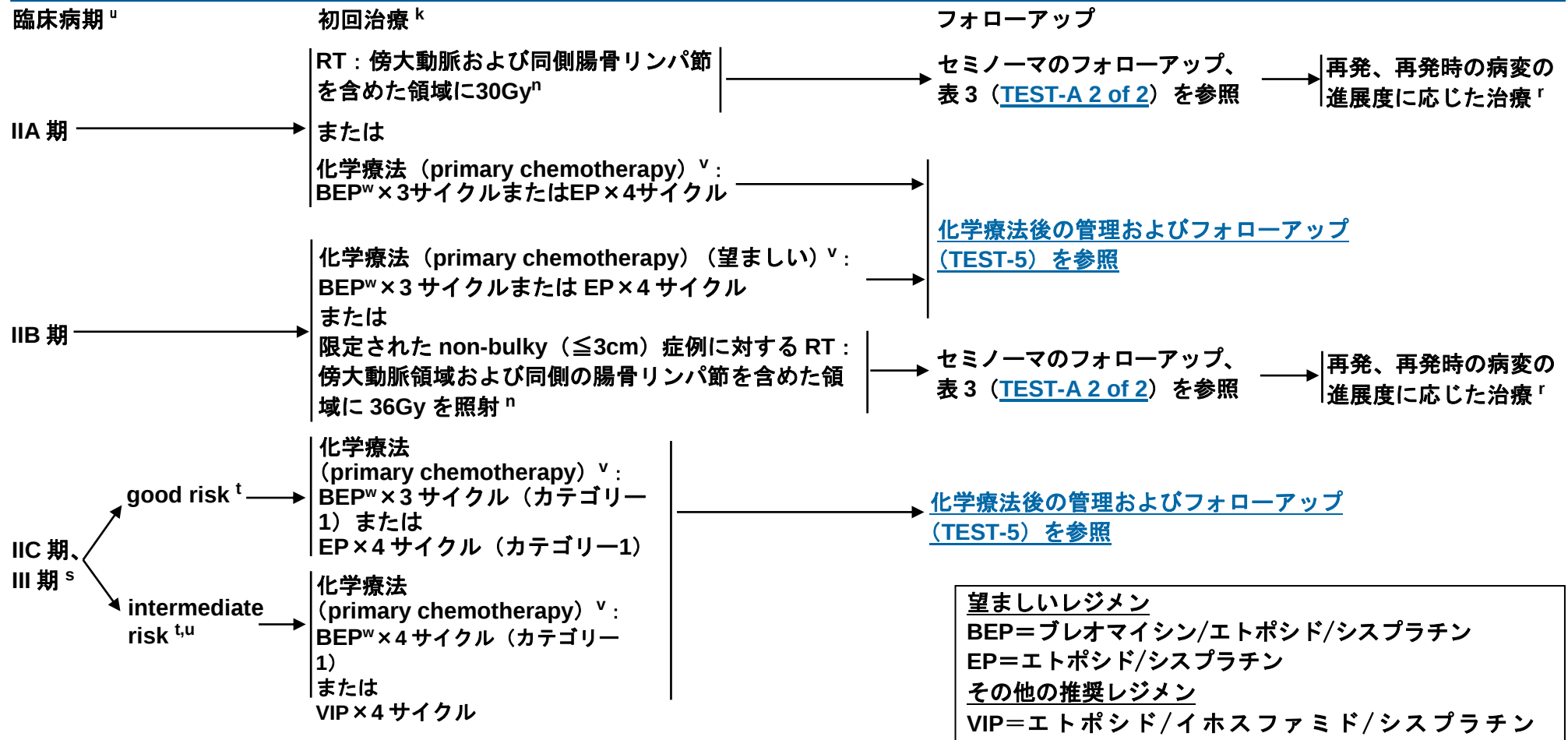
^p IS 期の管理の詳細については[考察を参照のこと。](#)

^q 腫瘍マーカーが高値の場合は、腫瘍が後腹膜外に進展している可能性が高い。したがって、全身療法を勧めるべきである。

^r LDH の高値のみに基づいて治療を行うべきではない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^k 化学療法または放射線療法の開始前に精子保存について話し合うこと。

ⁿ [精巣ピュアセミノーマに対する放射線療法原則（TEST-C）を参照のこと。](#)

^r LDHの高値のみに基づいて治療を行うべきではない。

^s intermediate risk 群と判定される肺以外の臓器転移（骨、肝臓、脳など）を有する III 期症例を除けば、I/C 期および III 期のセミノーマ症例はすべて good-risk 群と判定される。

^t [進行例のリスク分類（TEST-D）を参照のこと。](#)

^u セミノーマの intermediate risk 群は肺以外の臓器への転移に基づく（IIIC 期）。IIIB 期はピュアセミノーマには適用されない。AFP が高値の患者は非セミノーマを有する。血清 βHCG 値が 1000IU/L を超える患者では、NSGCT の可能性を考慮し、病理学的検査によって手術標本を再度精査するとともに、経験の豊富な施設との相談を考慮すること。LDH および βHCG 値のみをピュアセミノーマ患者の病期診断やリスク層別化に用いるべきではない。

^v [胚細胞腫瘍に対する一次化学療法レジメン（TEST-E）を参照のこと。](#)

^w GFR 値が低値または境界値の患者と 50 歳以上の患者ではブレオマイシンを用いないレジメンを考慮すべきである。

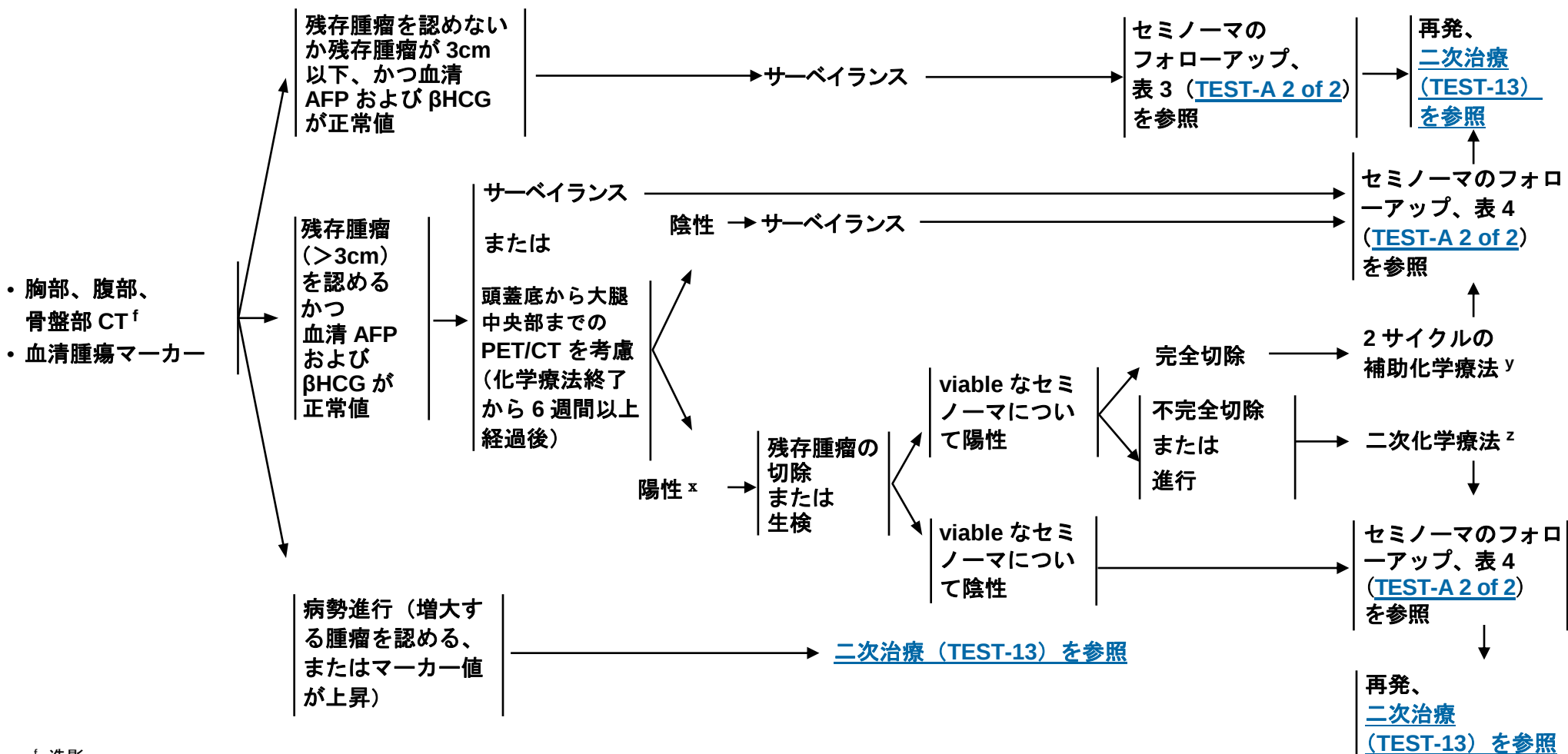
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

IIA、IIB、IIC、III 期症例の
化学療法による初回治療後

化学療法後の管理

フォローアップ



^f 造影。

^x PET/CTが境界域の場合は、サーベイランスと再度のPET/CTを考慮すること。画像検査の原則 (TEST-I) を参照のこと。

^y すべての残存腫瘍を完全切除できた場合は、2サイクルの化学療法 (EPまたはTIPまたはVIPまたはVeIP) を考慮する。切除が不完全であった場合は、フルコースの二次治療が推奨される (TEST-13を参照)。生検が施行されて結果が陽性であった場合は、手術 (完全切除が可能な場合) またはフルコースの二次化学療法を考慮する。

^z 転移性胚細胞腫瘍に対する二次化学療法レジメン (TEST-F) を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理診断

診断後の精査^{cc}

臨床病期

NSGCT（セミノーマ/非セミノーマ混合型および組織型がセミノーマでAFPが高値の場合を含む）^{bb}

- 胸部/腹部/骨盤部 CT^f
- βHCG、LDH、AFP を再測定^{bb}（TNM分類による病期診断は精巣摘除術後の測定値に基づくため）^g
- 脳 MRI^h、臨床的に必要と判断された場合^{aa}
- 精子保存を推奨、臨床的に必要と判断された場合

I 期（危険因子ありおよびなし）
^{dd}、IS 期^j

[初回治療（TEST-7）を参照](#)

IIA 期^j、IIB 期

[初回治療（TEST-8）を参照](#)

IIC期、IIIA期、IIIB期、IIIC期および脳転移例

[初回治療（TEST-11）を参照](#)

^f 造影。

^g 高値となった場合は、正確な病期診断を可能にすべく、精巣摘除術の施行後も繰り返し測定を行っていくべきである。低下しているマーカーを、値が正常化するかプラトーに達するまで追跡する。病期分類は精巣摘除術後の治療を開始した時点のマーカー値に基づく（例えば、播種性病変に対する化学療法を開始する患者では、予後分類と病期は化学療法の1サイクル目の1日目の血清腫瘍マーカー値に基づいて判定すべきである）。

^h 造影および単純撮影。

^j 境界域の後腹膜リンパ節がある臨床病期IIA期の選択された症例には、治療開始前に病期診断を確認するために4～6週間の待機とその後の画像検査（胸部/腹部/骨盤部造影CT）の再施行を考慮することができる。[画像検査の原則（TEST-1）を参照のこと。](#)

^{aa} 例えば、βHCG値>5,000IU/L、広範な肺転移、絨毛癌、神経症状、肺以外の臓器転移が認められる、AFP>10,000ng/mLを超える症例など。

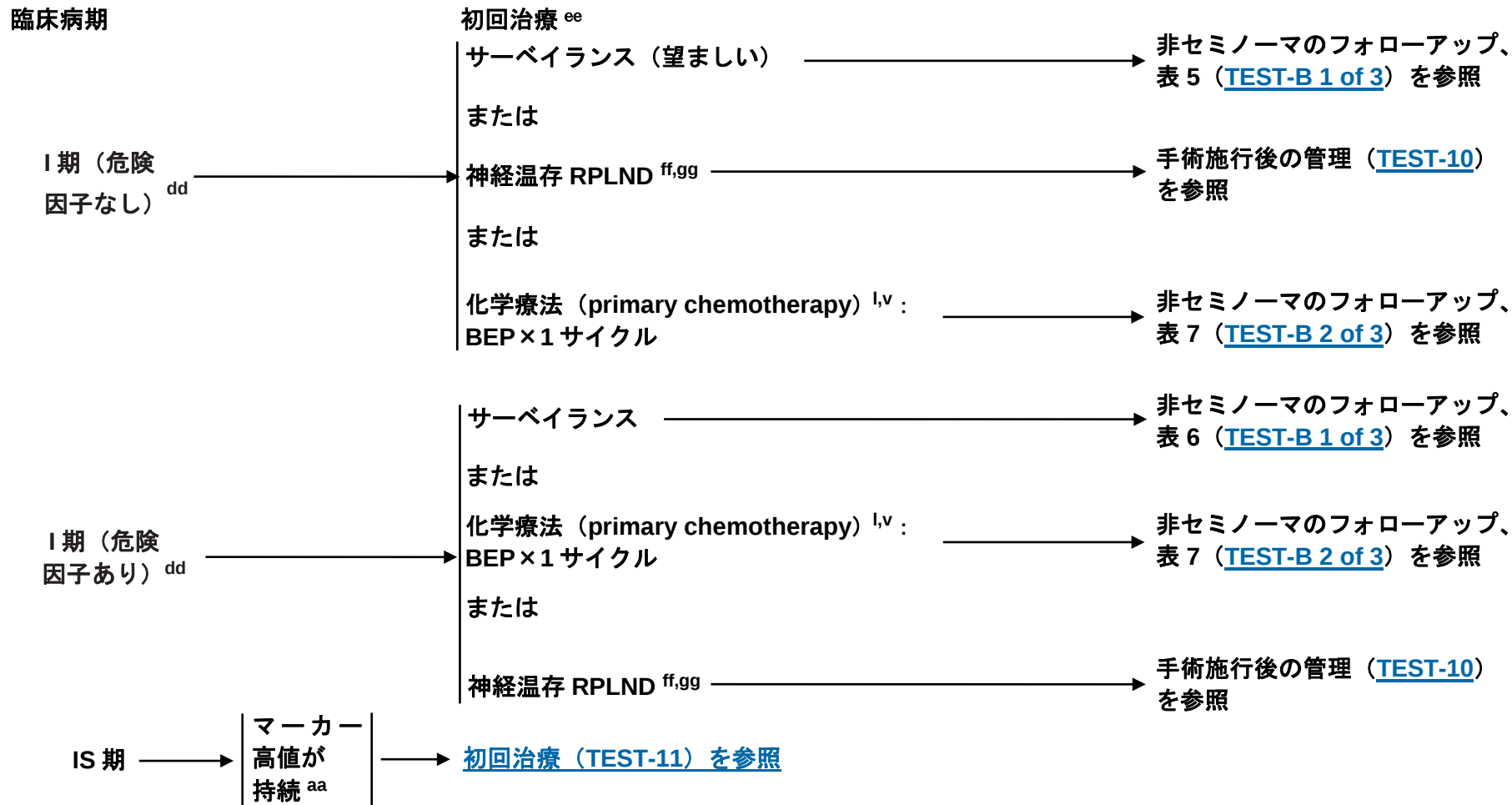
^{bb} 軽度のAFP高値は、必ずしも胚細胞腫瘍の存在を意味するものではない。20ng/mL未満のAFP値に基づいて治療の判断を下してはならない。

^{cc} 非セミノーマではPET/CTの臨床的な適応はない。

^{dd} 危険因子としては、脈管侵襲や精索または陰嚢浸潤などがある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^l たとえ以前にCTを施行している場合でも、病期診断を確認するために化学療法の開始前4週間以内に腹部/骨盤部CTと胸部のX線またはCTを受けるよう推奨する。[画像検査の原則（TEST-I）を参照のこと。](#)

^v [胚細胞腫瘍に対する一次化学療法レジメン（TEST-E）を参照のこと。](#)

^{aa} 軽度のAFP高値は、必ずしも胚細胞腫瘍の存在を意味するものではない。20ng/mL未満のAFP値に基づいて治療の判断を下してはならない。

^{dd} 危険因子としては、脈管侵襲や精索または陰嚢浸潤などがある。

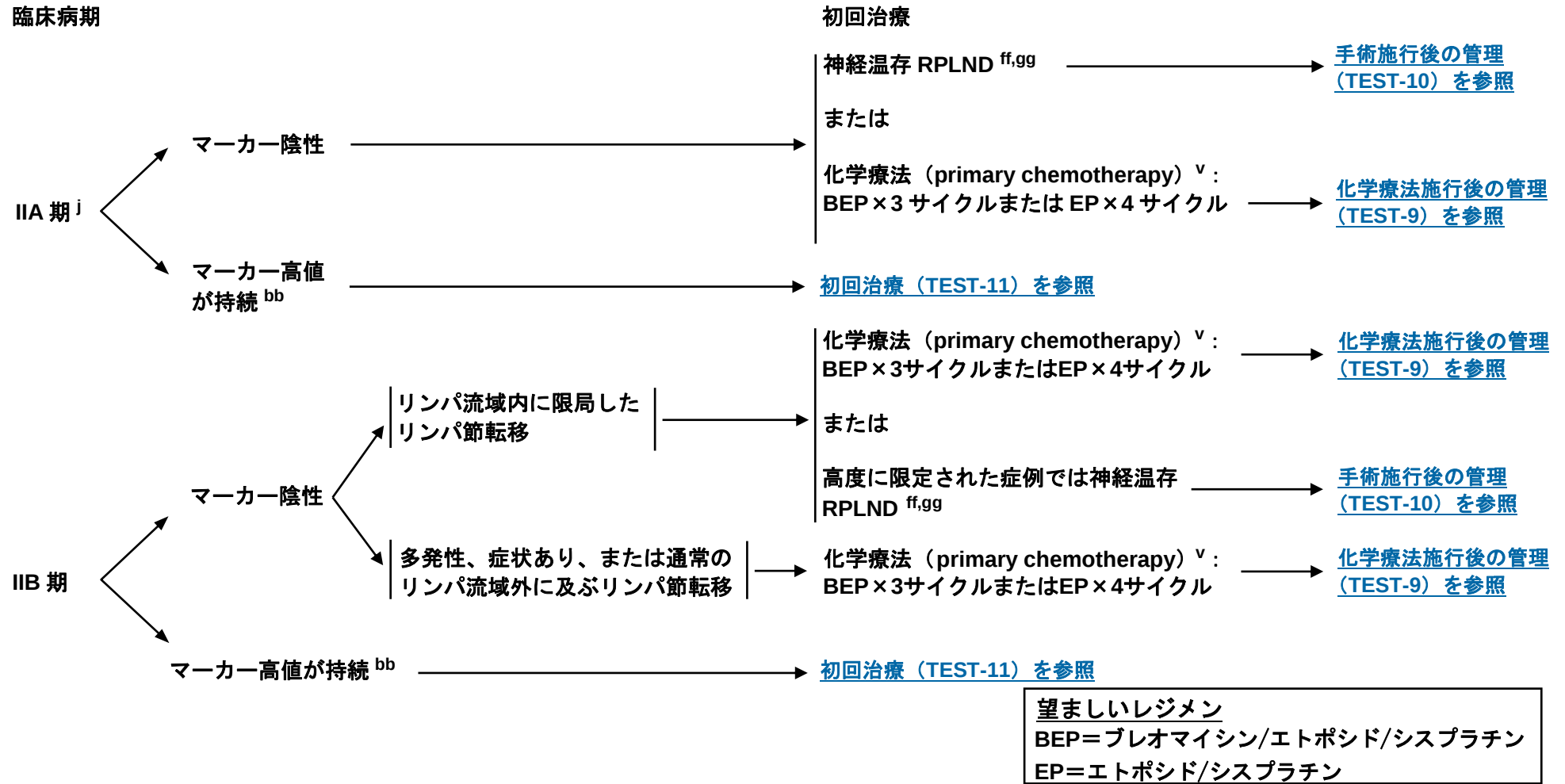
^{ee} 望ましさに基づく治療選択肢については、考察を参照のこと。

^{ff} 後腹膜リンパ節郭清術（RPLND）は、CT施行後4週間以内かつマーカー測定後7～10日以内に施行することが推奨される。

^{gg} [胚細胞腫瘍に対する手術の原則（TEST-H）を参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^j 境界域の後腹膜リンパ節がある臨床病期 IIA 期の選択された症例には、治療開始前に病期診断を確認するために 4~6 週間の待機とその後の画像検査（胸部/腹部/骨盤部造影 CT）の再施行を考慮することができる。[画像検査の原則 \(TEST-I\) を参照のこと。](#)

^v [胚細胞腫瘍に対する一次化学療法レジメン \(TEST-E\) を参照のこと。](#)

^{bb} 軽度の AFP 高値は、必ずしも胚細胞腫瘍の存在を意味するものではない。20ng/mL 未満の AFP 値に基づいて治療の判断を下してはならない。

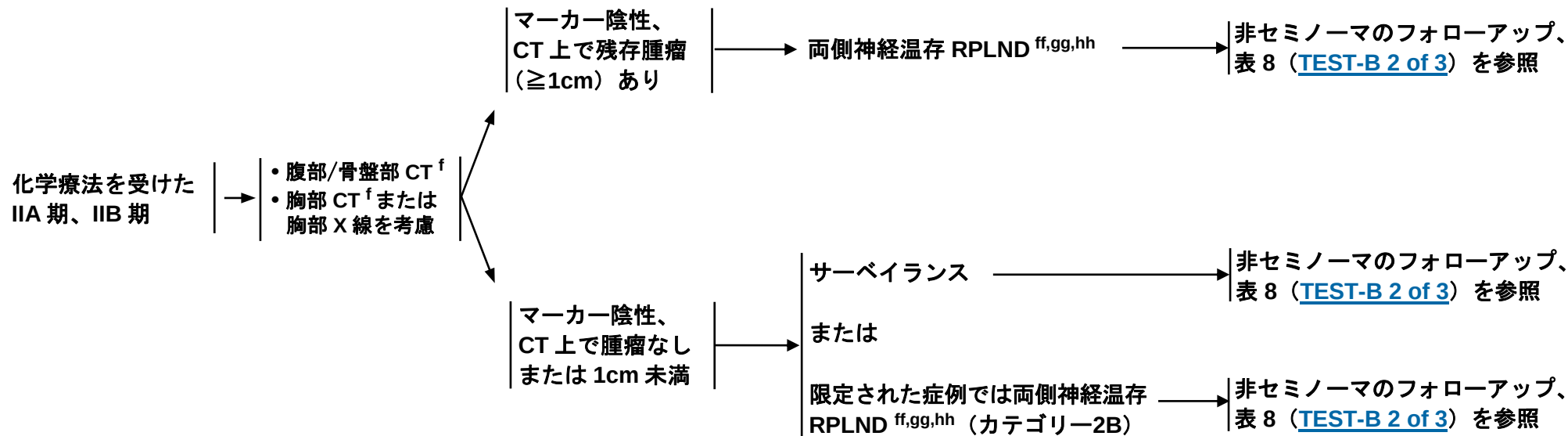
^{ff} RPLND は、CT 施行後 4 週間以内かつマーカー測定後 7~10 日以内に施行することが推奨される。

^{gg} [胚細胞腫瘍に対する手術の原則 \(TEST-H\) を参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

化学療法施行後の管理



^f 造影。

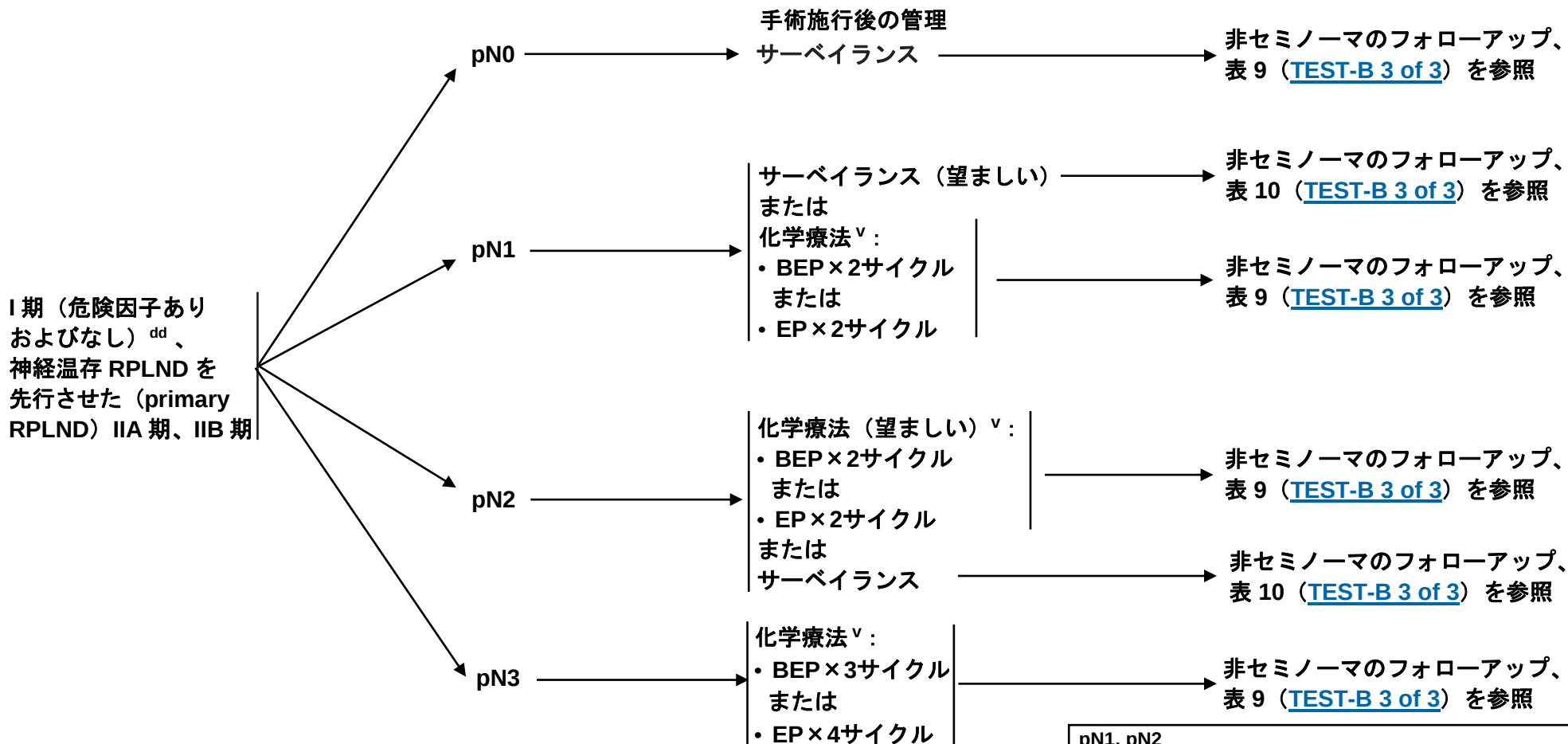
^{ff} RPLND は、CT 施行後 4 週間以内かつマーカー測定後 7～10 日以内に施行することが推奨される。

^{gg} 胚細胞腫瘍に対する手術の原則 (TEST-H) を参照のこと。

^{hh} 化学療法の施行後に腫瘍の外科的切除を検討する場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



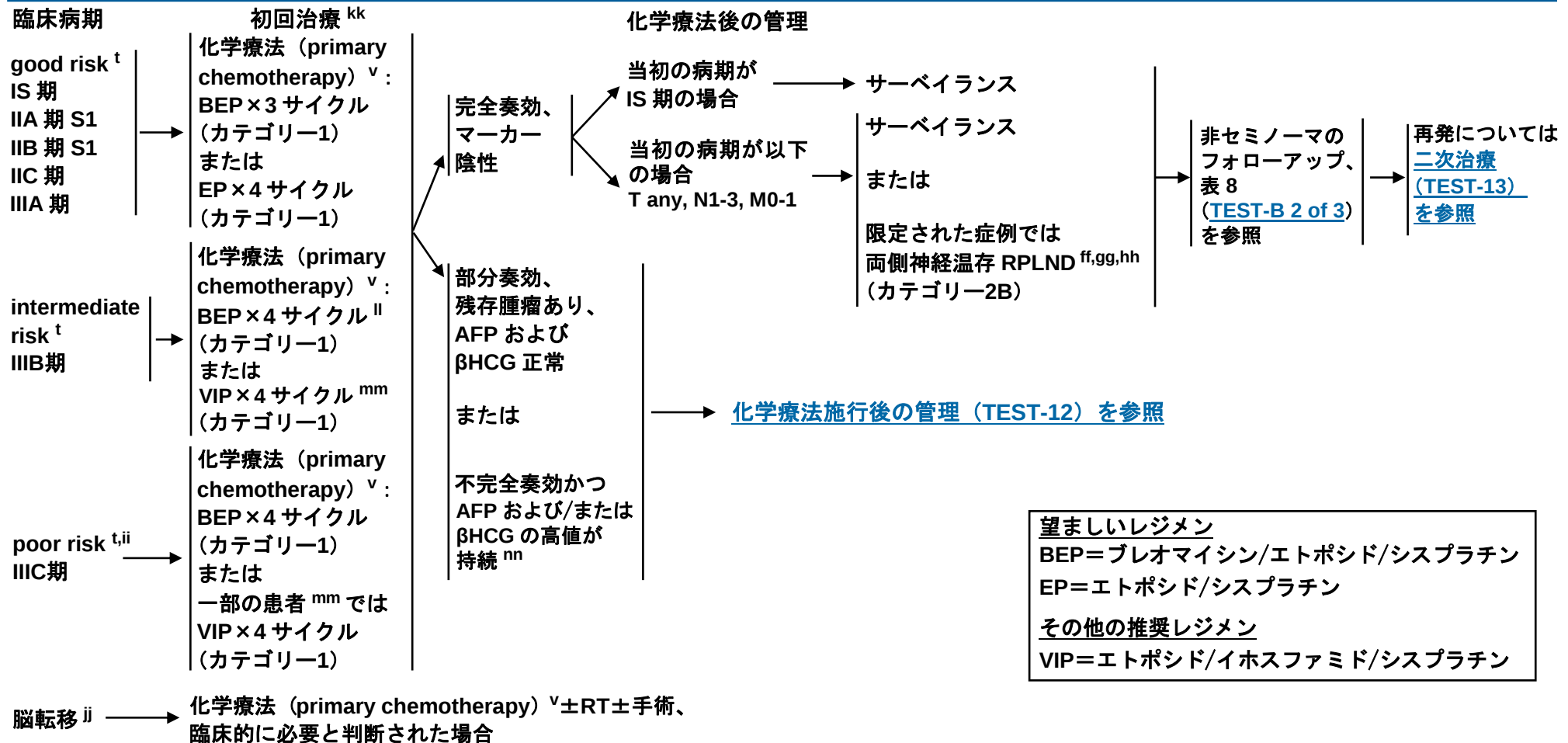
pN1, pN2
望ましいレジメン
EP=エトポシド/シスプラチン
その他の推奨レジメン
BEP=ブレオマイシン/エトポシド/シスプラチン
pN3
望ましいレジメン
BEP=ブレオマイシン/エトポシド/シスプラチン
EP=エトポシド/シスプラチン

^v 胚細胞腫瘍に対する一次化学療法レジメン（[TEST-E](#)）を参照のこと。

^{dd}危険因子としては、脈管侵襲や精索または陰嚢浸潤などがある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^t 進行例のリスク分類 (TEST-D) を参照のこと。

^v 胚細胞腫瘍に対する一次化学療法レジメン (TEST-E) を参照のこと。

^{ff} RPLNDは、CT施行後4週間以内かつマーカー測定後7~10日以内に施行することが推奨される。

^{gg} 胚細胞腫瘍に対する手術の原則 (TEST-H) を参照のこと。

^{hh} 化学療法の施行後に腫瘍の外科的切除を検討する場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮すべきである。

ⁱⁱ 経験の豊富な施設へのコンサルテーションを考慮する。

^{jj} シスプラチンベースの化学療法に加えて、脳転移に対する十分な治療を行うべきである。

^{kk} 治療後の反応を判定するために、胸部/腹部/骨盤部とその他あらゆる病変部位の造影CTが推奨される。

^{ll} LDH値が正常上限値の1.5~3倍であることに基づいてIntermediate riskと判定された場合は、3サイクルのBEPを考慮することができる。

^{mm} ブレオマイシンの投与に耐えられない可能性のある患者。

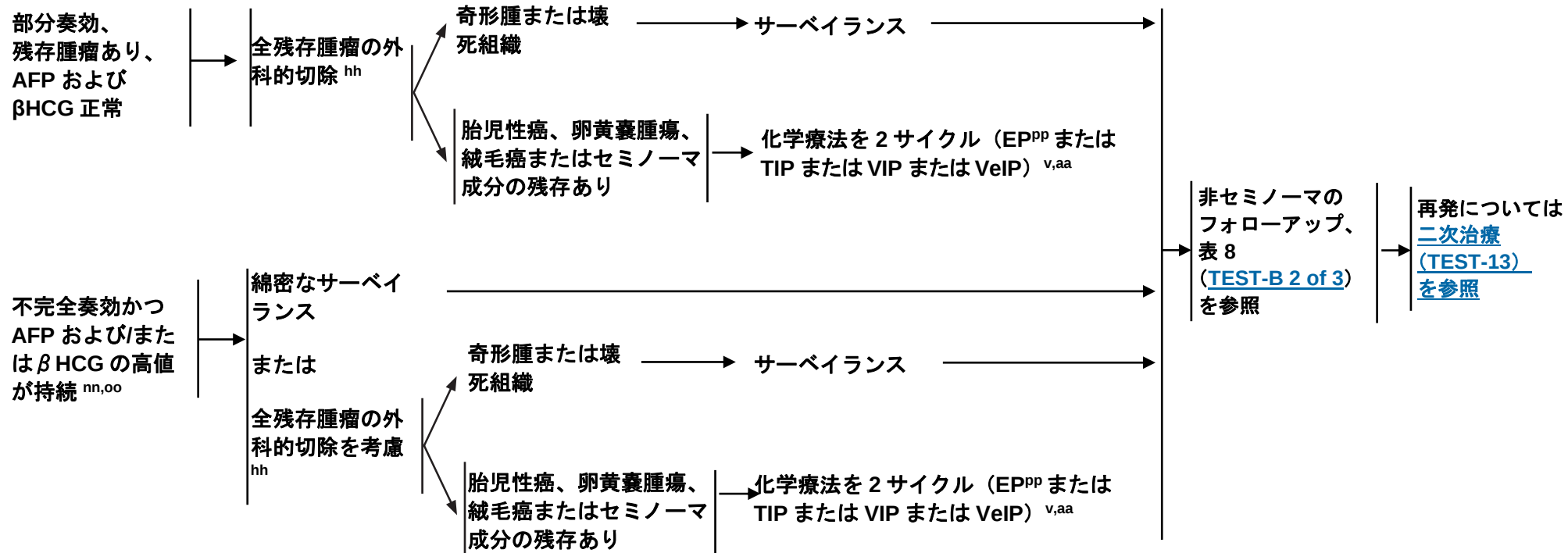
ⁿⁿ 救済化学療法は、AFP、βHCG値の上昇、その他の病勢進行の所見を認める症例のみに対象を限定するべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回治療後の反応

化学療法後の管理



望ましいレジメン

EP^{pp}=エトポシド/シスプラチン

TIP=パクリタキセル /イホスファミド/シスプラチン

VIP=エトポシド/イホスファミド/シスプラチン

VeIP=ビンブラスチン /イホスファミド/シスプラチン

^v 胚細胞腫瘍に対する一次化学療法レジメン (TEST-E) を参照のこと。

^{aa} 転移性胚細胞腫瘍に対する二次化学療法レジメン (TEST-F) を参照のこと。

^{hh} 化学療法の施行後に腫瘍の外科的切除を検討する場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮すべきである。

ⁿⁿ 救済化学療法は、AFP、βHCG 値の上昇、その他の病勢進行の所見を認める症例のみに対象を限定するべきである。

^{oo} 経験豊富な施設への紹介が推奨される。

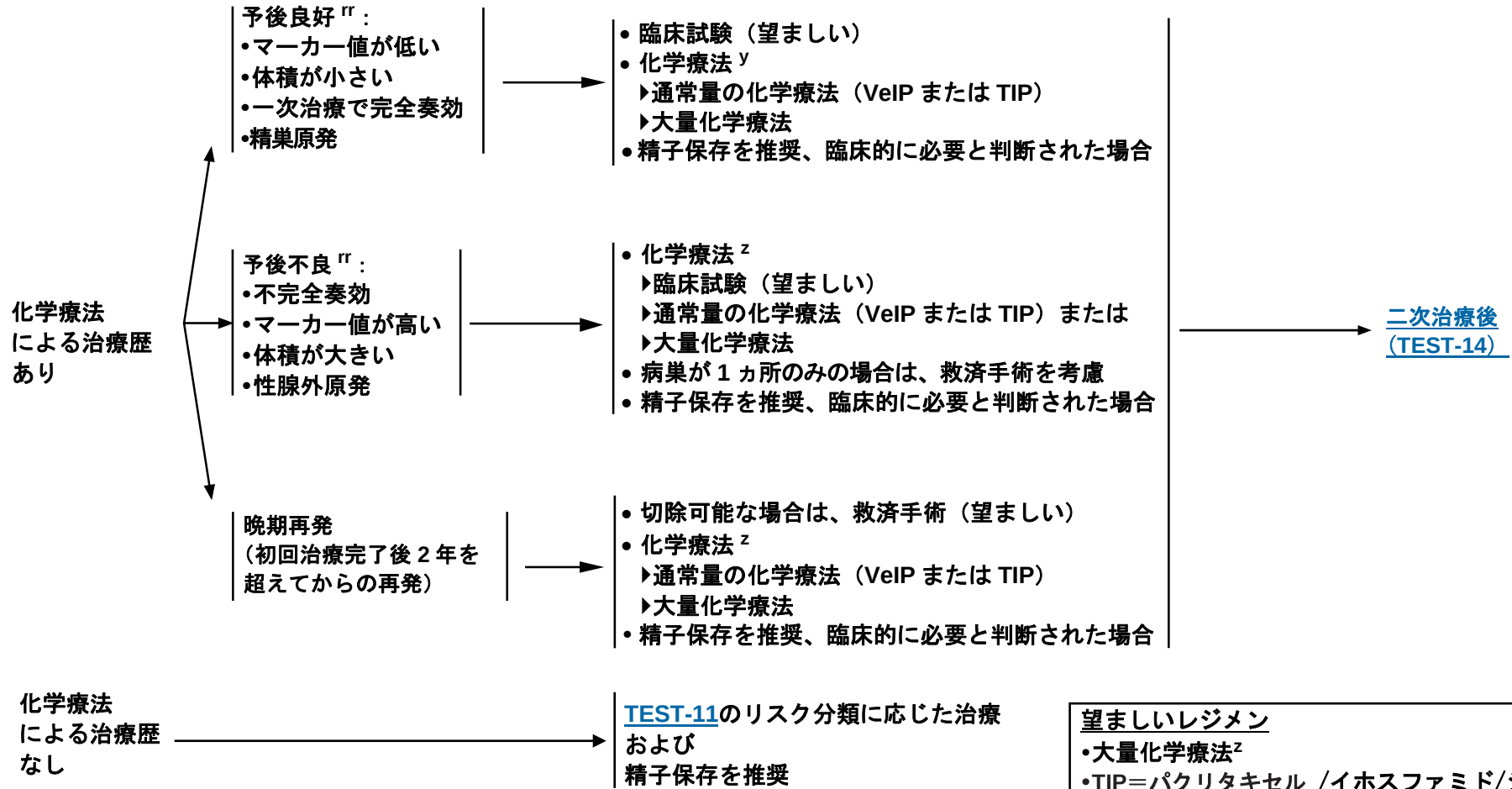
^{pp} 腫瘍体積の小さい残存例には EP を考慮すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発^{qq}

二次治療^{kk,ss}



^z 転移性胚細胞腫瘍に対する二次化学療法レジメン（TEST-F）を参照のこと。

^{kk} 治療後の反応を判定するために、胸部/腹部/骨盤部とその他あらゆる病変部位の造影CTが推奨される。

^{qq} 非セミノーマの再発例には、本疾患の管理について豊富な経験を有する施設で治療を行うことが望ましい。

^{rr} 予後推定に使用できるシステムの例：1) Fossa SD, Cvancarova, Chen L, et al. J Clin Oncol 2011;29:963-970; 2) Fedyanin M, Tryakin A, Kanagavel D, et al. Urol Oncol 2013;31:499-504; and 3) Masterson TA, Carver BS, Shayegan B, et al. Urology 2012;79:1079-1084.

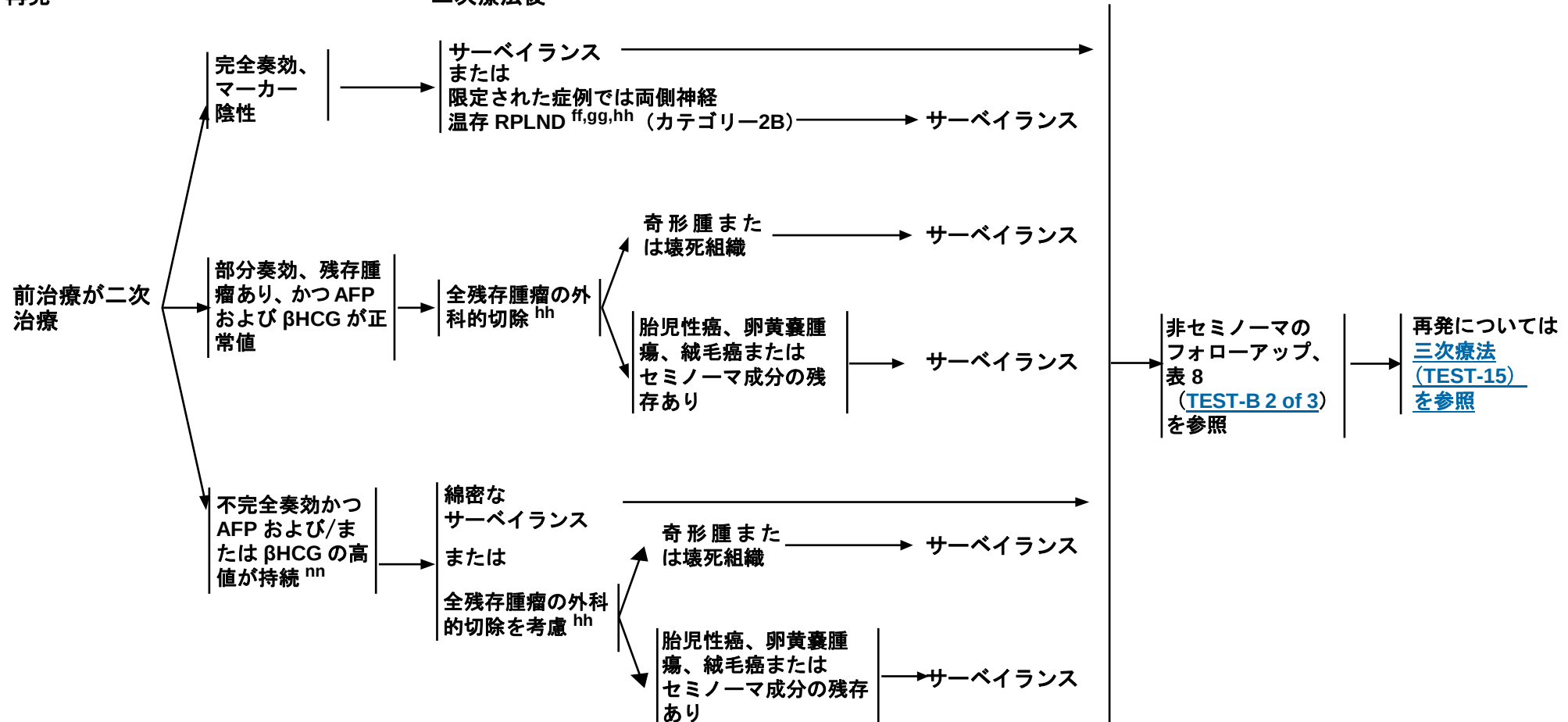
^{ss} 最善の支持療法を含む。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発^{qq}

二次療法後^{kk,ss}



^{ff} RPLND は、CT 施行後 4 週間以内かつマーカー測定後 7～10 日以内に施行することが推奨される。

^{gg} [胚細胞腫瘍に対する手術の原則 \(TEST-H\) を参照のこと。](#)

^{hh} 化学療法の施行後に腫瘍の外科的切除を検討する場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮すべきである。

^{kk} 治療後の反応を判定するために、胸部/腹部/骨盤部とその他あらゆる病変部位の造影 CT が推奨される。

ⁿⁿ 救済化学療法は、AFP、βHCG 値の上昇、その他の病勢進行の所見を認める症例のみに対象を限定するべきである。

^{qq} 非セミノーマの再発例には、本疾患の管理について豊富な経験を有する施設で治療を行うことが望ましい。

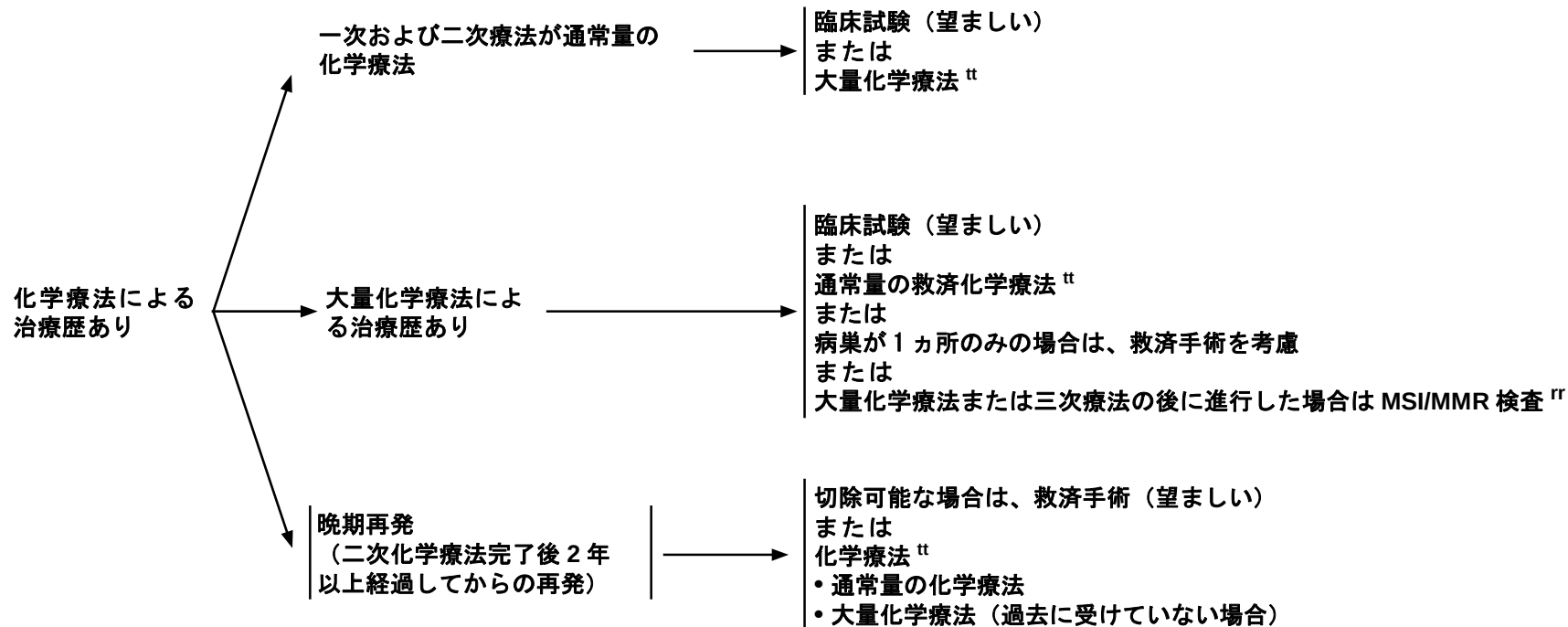
^{ss} 最善の支持療法を含む。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発^{qq}

三次療法^{kk,ss}



^{kk} 治療後の反応を判定するために、胸部/腹部/骨盤部とその他あらゆる病変部位の造影 CT が推奨される。

^{qq} 非セミノーマの再発例には、本疾患の管理について豊富な経験を有する施設で治療を行うことが望ましい。

^{ss} 最善の支持療法を含む。

^{tt} [転移性胚細胞腫瘍に対する三次化学療法レジメン（TEST-G）を参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

セミノーマのフォローアップ

すべての患者に適切となる単一のフォローアップ計画は存在しない。セミノーマのフォローアップに関する表はガイダンスを示すためのものであり、病変の部位、疾患の生物学的性質、ならびに治療期間に基づいて個々の患者に合わせて変更するべきであり、医師の裁量で5年を超えて延長してもよい。前回の検査からの間隔を問わず、徴候または症状の出現または悪化が認められた場合には、疾患活動性の再評価を行うべきである。至適なフォローアップ期間を明らかにするには更なる研究が必要である。

表1 臨床病期I期のセミノーマ：精巣摘除術後のサーベイランス

	年（実施間隔）				
	1	2	3	4	5 ^d
病歴と診察 ^{a,b}	3～6 カ月毎	6～12 カ月毎	6～12 カ月毎	1 年毎	1 年毎
腹部土 骨盤部 CT ^{c,e}	3、6、12 カ月目	6～12 カ月毎	6～12 カ月毎	12～24 カ月毎	
胸部 X 線	臨床的に必要と判断された場合、症状のある患者では胸部造影 CT を考慮する				

再発した場合は、再発時の病変の進展度に応じて治療する

表2 臨床病期I期のセミノーマ：補助療法（化学療法または放射線療法）後のサーベイランス

	年（実施間隔）				
	1	2	3	4	5 ^d
病歴と診察 ^{a,b}	6～12 ヲ月毎	6～12 ヲ月毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎
腹部土 骨盤部 CT ^{c,e}	1 年毎	1 年毎	1 年毎	—	
胸部 X 線	臨床的に必要と判断された場合、症状のある患者では胸部造影 CT を考慮する				

再発した場合は、再発時の病変の進展度に応じて治療する

^a 血清腫瘍マーカーは任意である。

^b 診察ではっきりしない場合は精巣超音波検査を施行する。

^c 造影または単純撮影。

^d 臨床的に必要と判断されない限り、5年以降のCTの継続は推奨されない。

^e 選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには、評価する必要があるすべてのリンパ節の描出を含めるべきである。サーベイランス全体を通じて同じ画像検査法（CT または MRI）を用いるべきである。[画像検査の原則（TEST-1）を参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

セミノーマのフォローアップ

表3 臨床病期 IIA 期および non-bulky IIB 期のセミノーマ：放射線療法後または化学療法後のサーベイランス^f

	年（実施間隔）				
	1	2	3	4	5 ^d
病歴と診察 ^{a,b}	3 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎
腹部土 骨盤部 CT ^{e,g}	3 カ月目、その後 は6～12 カ月目	1 年毎	1 年毎	臨床的に必要と判断された場合	
胸部 X 線 ^h	6 カ月毎	6 カ月毎	—		

再発した場合は、再発時の病変の
進展度に応じて治療する

表4 臨床病期 bulky IIB 期、IIC 期、および III 期のセミノーマ：化学療法後のサーベイランス

	年（実施間隔）				
	1	2	3	4	5 ^d
病歴と診察 およびマーカー ^b	2 カ月毎	3 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎	1 年毎
腹部/ 骨盤部 CT ^{e,g,h,i,j,k}	4 カ月毎	6 カ月毎	1 年毎	1 年毎	臨床的に必要と 判断された場合
胸部 X 線 ^h	2 カ月毎 ^l	3 カ月毎 ^l	1 年毎	1 年毎	1 年毎

再発した場合は、[TEST-13を参照](#)

^a 血清腫瘍マーカーは任意である。

^b 診察ではっきりしない場合は、精巣超音波検査を施行する。

^d 臨床的に必要と判断されない限り、5 年以降の CT の継続は推奨されない。

^e 選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには、評価する必要があるすべてのリンパ節の描出を含めるべきである。サーベイランス全体を通じて同じ画像検査法（CT または MRI）を用いるべきである。[画像検査の原則（TEST-1）を参照のこと。](#)

^f 残存腫瘍を認めないか残存腫瘍が 3cm 以下で、かつ腫瘍マーカー値が正常であると仮定する。

^g 造影。

^h 胸部 X 線はルーチンのフォローアップに用いてもよいが、胸部症状がみられる場合には胸部造影 CT が望ましい。

ⁱ 化学療法後に PET 陰性で 3cm を超える残存腫瘍がある患者には、1 年目は 6 カ月毎、その後 5 年間は 1 年毎に腹部/骨盤部造影 CT を施行すべきである。

^j 残存腫瘍が認められた患者には、臨床判断に基づきより頻回な画像検査が必要となる場合がある。

^k 臨床的に必要と判断された場合、頭蓋底から大腿中央部までの PET/CT。

^l 診断時に横隔膜より上方に病変があった場合は、胸部造影 CT を追加する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

非セミノーマのフォローアップ

すべての患者に適切となる単一のフォローアップ計画は存在しない。非セミノーマのフォローアップに関する表はガイダンスを示すためのものであり、病変の部位、疾患の生物学的性質、ならびに治療期間に基づいて個々の患者に合わせて変更するべきであり、医師の裁量で5年を超えて延長してもよい。前回の検査からの間隔を問わず、徴候または症状の出現または悪化が認められた場合には、疾患活動性の再評価を行うべきである。至適なフォローアップ期間を明らかにするには更なる研究が必要である。

表5 危険因子のない臨床病期Ⅰ期、NSGCT : Active surveillance

	年（実施間隔）				
	1	2	3	4	5
病歴と診察 およびマーカー ^a	2 ヶ月毎	3 ヶ月毎	4～6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	1 年毎
腹部± 骨盤部 CT ^{b,c}	4～6 ヶ月毎	6～12 ヶ月毎	1 年毎	臨床的に必要と判断された場合	
胸部 X 線 ^d	4 ヶ月目および 12 ヶ月目	1 年毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎

再発した場合は、[TEST-13](#)を参照

表6 危険因子のある臨床病期Ⅰ期、NSGCT : Active surveillance

	年（実施間隔）				
	1	2	3	4	5
病歴と診察 およびマーカー ^a	2 ヶ月毎	3 ヶ月毎	4～6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	1 年毎
腹部± 骨盤部 CT ^{b,c}	4 ヶ月毎	4～6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	1 年毎	臨床的に必要と 判断された場合
胸部 X 線 ^d	4 ヶ月毎	4～6 ヶ月毎	6 ヶ月毎	1 年毎	臨床的に必要と 判断された場合

再発した場合は、[TEST-13](#)を参照

^a 診察ではっきりしない場合は、精巣超音波検査を施行する。

^b 造影。

^c 選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには、評価する必要があるすべてのリンパ節の描出を含めるべきである。サ
ーベイランス全体を通じて同じ画像検査法（CT または MRI）を用いるべきである。[画像検査の原則（TEST-1）を参照のこと。](#)

^d 胸部 X 線はルーチンのフォローアップに用いてもよいが、胸部症状がみられる場合には胸部造影 CT が望ましい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

非セミノーマのフォローアップ

表 7 臨床病期 IA/B 期の NSGCT : BEP 1 サイクルによる補助化学療法または先行して RPLND (primary RPLND) を受けた場合

	年 (実施間隔)				
	1	2	3	4	5
病歴と診察およびマーカー ^a	3 カ月毎	3 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎	1 年毎
腹部±骨盤部 CT ^{b,c}	1 年毎	1 年毎 ^e	—	—	—
胸部 X 線 ^d	6~12 カ月毎	1 年毎	—	—	—

再発した場合は、[TEST-13](#)を参照

表 8 臨床病期 II~III 期の NSGCT : 化学療法±化学療法施行後の RPLND を受けた完全奏効例のサーベイランス

	年 (実施間隔)				
	1	2	3	4	5
病歴と診察およびマーカー ^a	2 カ月毎	3 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎	6 カ月毎
腹部±骨盤部 CT ^{b,c,f}	6 カ月毎	6~12 カ月毎	1 年毎	—	—
胸部 X 線 ^{d,g}	6 カ月毎	6 カ月毎	1 年毎 ^h	1 年毎 ^h	—

再発した場合は、[TEST-13](#)を参照

^a 診察ではっきりしない場合は、精巣超音波検査を施行する。

^b 造影。

^c 選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには、評価する必要があるすべてのリンパ節の描出を含めるべきである。サーベイランス全体を通じて同じ画像検査法 (CT または MRI) を用いるべきである。[画像検査の原則 \(TEST-1\) を参照のこと。](#)

^d 胸部 X 線はルーチンのフォローアップに用いてもよいが、胸部症状がみられる場合には胸部造影 CT が望ましい。

^e 先行して RPLND (primary RPLND) を受けた患者では任意。

^f RPLND を施行し、pN0 (腫瘍または奇形腫がない) であることが確認された場合は、術後 3~4 カ月目に 1 回とその後も臨床的に必要と判断された場合 CT を施行する。

^g ベースライン時に横隔膜より上方に病変があった場合は、胸部造影 CT を施行する。

^h 36 カ月目および 48 カ月目の胸部 X 線は任意である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

非セミノーマのフォローアップ

表 9 病理学的病期 IIA/B 期の NSGCT : 初回治療として RPLND を施行した後に補助化学療法を施行した場合

	年 (実施間隔)				
	1	2	3	4	5
病歴と診察 およびマーカー ^a	6 カ月毎	6 カ月毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎
腹部/ 骨盤部 CT ^{b,c,f}	RPLND 施行後 4 カ月	臨床的に必要と判断された場合			
胸部 X 線 ^d	6 カ月毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎

再発した場合は、[TEST-13](#)を参照表 10 病理学的病期 IIA/B 期の NSGCT : 初回治療として RPLND を施行した後に補助化学療法を施行しなかった場合ⁱ

	年 (実施間隔)				
	1	2	3	4	5
病歴と診察 およびマーカー ^a	2 カ月毎	3 カ月毎	4 カ月毎	6 カ月毎	1 年毎
腹部/ 骨盤部 CT ^{b,c}	3~4 カ月目 ^j	1 年毎	臨床的に必要と判断された場合		
胸部 X 線 ^d	2~4 カ月毎	3~6 カ月毎	1 年毎	1 年毎	1 年毎

再発した場合は、[TEST-13](#)を参照^a 診察ではっきりしない場合は、精巣超音波検査を施行する。^b 造影。^c 選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには、評価する必要があるすべてのリンパ節の描出を含めるべきである。サーベイランス全体を通じて同じ画像検査法 (CT または MRI) を用いるべきである。[画像検査の原則 \(TEST-1\) を参照のこと。](#)^d 胸部 X 線はルーチンのフォローアップに用いてもよいが、胸部症状がみられる場合には胸部造影 CT が望ましい。^f RPLND を施行し、pN0 (腫瘍または奇形腫がない) であることが確認された場合は、術後 3~4 カ月目に 1 回とその後も臨床的に必要と判断された場合 CT を施行する。ⁱ 臨床病期 IIA/IIB 期の非セミノーマ患者が初回治療として RPLND を受け、pN0 (腫瘍または奇形腫がない、病理学的病期 I 期) であることが確認された場合は、術後約 4 カ月の時点で施行する必要のある 1 回の CT を除いて、低リスク NSGCT 用のサーベイランススケジュール (表 5) に戻ること。^j このスケジュールは、完全切除が行われたと仮定したものである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精巣ピュアセミノーマに対する放射線療法の原則

一般原則

- 現在の放射線療法は以前のものと比べて、照射野が小さくなり、線量も少なくなっている。現在推奨されている管理方針の裏付けとなった参考文献を提示した。
- CT ベースの前後・後前（AP-PA）三次元原体照射療法（3D-CRT）では、腎臓、肝臓および消化管に対する平均線量（Dmean）および D50%が強度変調放射線療法（IMRT）の場合よりも少なくなる¹。そのため、腎臓、肝臓または消化管における二次癌の発生リスクは IMRT よりも 3D-CRT の方が低く、したがって IMRT は推奨されない²。
- 放射線療法の施行時期：
 - ▶ 放射線療法は精巣摘除術の手術創が完全に治癒してから開始すべきである。
 - ▶ 週 5 日の頻度で施行すべきである。
 - ▶ 分割照射を 1 回受けなかった患者には、全体の治療期間を少し延長し、当初と同じ分割回数で同じ総線量の照射を行うべきである。
- 悪心は制吐剤によって著明に改善される。[NCCN Guidelines for Antiemesisを参照のこと](#)。制吐剤による予防は、毎回の照射の2時間以上前から開始するよう推奨されるが、より頻回の投与が必要となる症例もある。

放射線療法に対する準備

- 妊孕性の温存を希望する患者とは、精巣摘除術の施行前に精液分析と精子保存について話し合うことが推奨される^{3,4}。
- 患者が精子保存を希望する場合は、画像検査および補助療法の施行前に行っておくべきである。

一般的な治療情報

- 照射計画の原則
 - ▶ 両腕を体側に置いた仰臥位（治療時の体位）で単純 CT シミュレーションを実施すること。
 - ◇ 固定具を用いることで、患者条件の再現性を改善することができる。
 - ◇ 両側精巣摘除術を受けた症例以外では、陰嚢の遮蔽を行うべきである。陰嚢の遮蔽および静置のため、ほぼ同じ径に丸めたタオルを挟んで両下肢を離しておくこと。

I期（TEST-C 2 of 5）
IIA期、IIB期（TEST-C 3 of 5）

参考文献

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精巣ピュアセミノーマに対する放射線療法の原則

I 期

- 線量：IA期、IB期：サーベイランス期間中に再発しても救済の可能性が高いことを理解した上で補助療法の方を希望する少数の患者に対し推奨される線量のレジメンを以下の表に示す⁵。

表 1

総線量 (Gy)	1 回線量 (Gy)	分割数
20 (望ましい)	2.0	10
25.5	1.5	17
19.8	1.8	11
21.6	1.8	12

- 傍大動脈 (PA) 領域の照射野⁶—照射野の配置：

▶ 骨盤または陰嚢手術の既往がない患者では、傍大動脈領域の照射野に対する対向前後・後前照射を選択できる。照射野の重み付けは均等でよい。

◇ 最近のリンパ節マッピングの研究では、後腹膜リンパ節を照射野の標的とすべきであり、同側の腎門部リンパ節は必ずしも標的にする必要はないことが示唆されている (外側縁を参照)^{7,8}。

◇ 上縁と下縁：これらの境界は骨の解剖によって決定できる。

◇ 縁は T-10/11 椎体の底部とする⁹。

◇ 下縁は L-5 椎体の下縁とする^{6,10}。

◇ 外側縁：

◇ PA 領域の照射野は慣習的に、幅を約 10cm として、PA 領域にある椎骨の横突起の先端部を内包する領域とされている。

◇ PA 領域の照射野における腎臓の相対的な位置は患者によって異なる。

■ 腎臓が比較的内側に位置する患者では、腎臓を遮蔽するための小さなブロックを T-12 レベルに追加してもよい。右腎および左腎の D50% は 8Gy 以下に抑えるべきである (すなわち、各腎臓で 8Gy 以上の線量を受ける体積を全体の 50% 以下にしなければならない)¹。片腎の場合は、腎臓の D15% を 20Gy 以下に抑えるべきである (すなわち、腎臓で 20Gy 以上の線量を受ける体積を全体の 15% 以下にしなければならない)¹。

■ 代替法である 3D-CRT での治療計画では、単純 CT 像での血管構造に基づいて外側縁を設定する。CT 上で大動脈と下大静脈の輪郭を入力し、大動脈と下大静脈の辺縁から 1.2~1.9cm のマージンを設定すれば、傍大動脈、傍大静脈、大動脈静脈間および大動脈前リンパ節が臨床標的体積に含まれるようになる^{7,11}。次に治療時の設定誤差を考慮して、臨床標的体積を全方向に 0.5cm ずつ一律に拡大して計画標的体積とする¹²。さらにビームの半影部も考慮に入れるため、計画標的体積に対してブロック端から一律に 0.7cm のマージンを追加すべきである (図 1、[TEST-C 4 of 5](#) を参照)¹。

特別な考慮事項：

- 同側の骨盤手術 (鼠径ヘルニア縫合術や精巣固定術など) によって精巣からのリンパの流出路が変化することがある。そのため、以前の手術による外科的瘢痕を含めた同側の腸骨および鼠径リンパ節への照射が I 期の患者に対しても提唱されている^{8,13}。

IIA~IIB 期 (TEST-C 3 of 5)

参考文献

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精巣ピュアセミノーマに対する放射線療法の原則

II 期

- 馬蹄（骨盤）腎、炎症性腸疾患または RT 施行歴がある場合は、初回治療として RT を施行してはならない。
- 臨床病期がIIA期またはIIB期の患者には、連続した前後・後前2相（ドッグレッグ状照射野変法と照射野縮小法）での照射を行う。これら2相は中断を挟まずに行う。

ドッグレッグ状照射野変法：

▶線量

- 第1相では、ドッグレッグ状照射野変法に対して20～25.5Gyの照射を行う（線量分割法の選択肢については[TEST-C 2 of 5 の表 1](#)を参照）。
- 肉眼的病変に対しおよそ以下の総線量となるように追加照射を行う：

表 2：肉眼的病変に対する追加照射

病期	総線量 (Gy)	1 回線量 (Gy)
IIA 期	30	1 回 1.8～2.0Gy
IIB 期	36	1 回 1.8～2.0Gy

- ▶標的：照射野には後腹膜リンパ節と近位の同側腸骨リンパ節を含めるべきである。
 - Classen らが記載したドッグレッグ状照射野変法が望ましい¹⁴。
 - 寛骨臼の最上部を下縁として、同側にある総腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節および近位の内腸骨リンパ節が確実にカバーされるように注意すべきである。
 - 骨構造のランドマークを利用するか、あるいはI期と同様に血管構造の輪郭を入力することで照射野を設定する。
 - T-10/T11 の椎体底部を上縁とする¹⁵。
 - 寛骨臼の最上部を下縁とする¹⁴。
 - ドッグレッグ状照射野変法の下内側縁は、第5腰椎の対側横突起の先端から同側の閉鎖神経孔の内側縁までである。
 - ドッグレッグ状照射野変法の下外側縁は、第5腰椎の同側横突起の先端から同側寛骨臼の上外側縁に引いた線によって決定される。
 - 可能であれば、T-10/T11 の椎体底面から下方への大動脈および下大静脈と寛骨臼の最上部までの同側腸骨動静脈の輪郭を入力するのが望ましい。臨床標的体積としては、これらの血管構造から1.2～1.9cmのマージンを設定すべきである^{7,11}。次に治療時の設定誤差を考慮して、臨床標的体積を全方向に0.5cmずつ一律に拡大して計画標的体積とする¹²。さらにビームの半影部も考慮に入れるため、計画標的体積に対してブロック端から一律に0.7cmのマージンを追加すべきである（図2、[TEST-C 4 of 5 を参照](#)）¹。
 - 同側の骨盤手術（鼠径ヘルニア縫合術や精巣固定術など）の既往がない限り、同側鼠径リンパ節や鼠径部の瘢痕を前後・後前照射野に含める必要はない。
- ▶照射野縮小法（cone down）：
 - ▶線量：第2相（照射野縮小法）では、累積総線量がIIA期では約30Gy、IIB期では36Gyになるまで1日1.8～2Gyの分割照射を行っていく¹⁴。
 - ▶標的：リンパ節腫瘍（肉眼的腫瘍体積）の輪郭を入力する必要がある。前後・後前照射の縮小照射野法では、肉眼的腫瘍体積からブロック端に対して一律に2cmのマージンを設定すべきである（図3、[TEST-C 4 of 5 を参照](#)）。

I 期（TEST-C 2 of 5）

参考文献

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

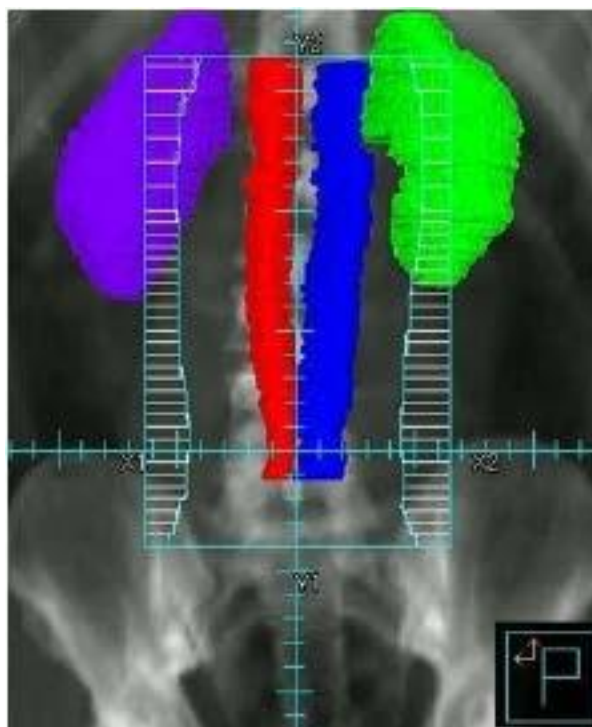
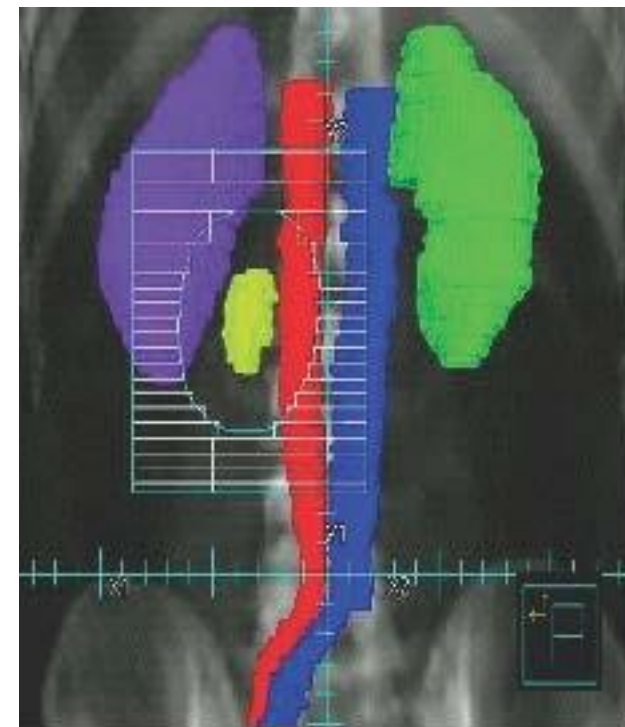
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精巣ピュアセミノーマに対する放射線療法の実践

治療法

- 6MV 以上の光子を生成できる直線加速器を使用できる場合は、これを使用すべきである。

病期（または部位）別の標的体積

図 1：
I 期の照射野図 2：
II 期の大きな照射野図 3：
II 期の照射野縮小法

I 期 (TEST-C 2 of 5)

IIA 期、IIB 期 (TEST-C 3 of 5)

参考文献

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精巣ピュアセミノーマに対する放射線療法の原則

参考文献

- ¹ Zilli T, Boudreau C, Doucet R, et al. Bone marrow-sparing intensity-modulated radiation therapy for Stage I seminoma. *Acta Oncol* 2011;50:555-562.
- ² Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:83-88.
- ³ Ragni G, Somigliana E, Restelli L, et al. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 2003;97:1624-1629.
- ⁴ Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, et al. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005;104:521-524.
- ⁵ Garnezy B, Pagliaro LC. Choosing treatment for stage I seminoma: who should get what? *Oncology (Williston Park)* 2009;23:753-759.
- ⁶ Fossa 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;17:1146-1154.
- ⁷ Dinniwell R, Chan P, Czarnota G, et al. Pelvic lymph node topography for radiotherapy treatment planning from ferumoxtran-10 contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:844-851.
- ⁸ McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010;254:31-46.
- ⁹ Bruns F, Bremer M, Meyer A, et al. Adjuvant radiotherapy in stage I seminoma: is there a role for further reduction of treatment volume? *Acta Oncol* 2005;44:142-148.
- ¹⁰ Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). *Br J Cancer* 2004;90:2305-2311.
- ¹¹ Shih HA, Harisinghani M, Zietman AL, et al. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1262-1269.
- ¹² Boujelbene N, Cosinschi A, Khanfir K, et al. Pure seminoma: a review and update. *Radiat Oncol* 2011;6:90.
- ¹³ Jones WG, Fossa 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;23:1200-1208.
- ¹⁴ Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1101-1106.
- ¹⁵ Paly JJ, Efsthathiou JA, Hedgire SS, et al. Mapping patterns of nodal metastases in seminoma: rethinking radiotherapy fields. *Radiother Oncol* 2013;106:64-68.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ—2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

進行例のリスク分類
(精巣摘除術後)^a

リスク	非セミノーマ	セミノーマ
good risk	精巣または後腹膜原発 かつ 肺以外の臓器に転移を認めない かつ 精巣摘除術後のマーカー値について、次の条件をすべて満たす： AFP < 1,000ng/mL HCG < 5,000IU/L LDH < 1.5 × 正常上限値	原発部位は問わない かつ 肺以外の臓器に転移を認めない かつ AFP値が正常である HCG値は問わない LDH値は問わない
intermediate risk	精巣または後腹膜原発 かつ 肺以外の臓器に転移を認めない かつ 精巣摘除術後のマーカー値について、次の条件のいずれかを満たす： AFP 1,000～10,000ng/mL HCG 5,000～50,000IU/L LDH 1.5～10 × 正常上限値	原発部位は問わない かつ 肺以外の臓器に転移を認める かつ AFP値が正常である HCG値は問わない LDH値は問わない
poor risk	縦隔原発 または 肺以外の臓器に転移を認める または 精巣摘除術後のマーカー値について、次の条件のいずれかを満たす： AFP > 10,000ng/mL HCG > 50,000IU/L LDH > 10 × 正常上限値	該当なし

出典：Figure 4 from the 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. 1997;15(2):594-603. American Society of Clinical Oncologyの許可を得て転載。

^a リスク分類に用いるマーカー値は精巣摘除術後に測定したものとする。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

胚細胞腫瘍に対する一次化学療法レジメン

望ましいレジメン

• BEP

エトポシド 100mg/m²を1～5日目に静注
シスプラチン 20mg/m²を1～5日目に静注
ブレオマイシン 30単位を1週毎（1、8、15日目または2、9、16日目）に静注
以上を21日周期で繰り返す²

• EP

（good risk の症例 [[TEST-D を参照](#)]、病理学的病期 II 期の症例、一次化学療法後の手術で viable な GCT を認める症例のみを対象とする選択肢）
エトポシド 100mg/m²を1～5日目に静注
シスプラチン 20mg/m²を1～5日目に静注
以上を21日周期で繰り返す¹

その他の推奨レジメン

• VIP³

（intermediate または poor risk の症例と一次化学療法後の手術で viable な GCT を認める症例のみを対象とする選択肢
[[TEST-5](#)および[TEST-11 を参照](#)]）
エトポシド 75mg/m²を1～5日目に静注
メスナ 240mg/m²を1～5日目に連日、イホスファミド投与前と
イホスファミド投与開始後4および8時間時点で15分かけて静注
イホスファミド 1200mg/m²を1～5日目に投与
シスプラチン 20mg/m²を1～5日目に静注
以上を21日周期で繰り返す⁴

¹ Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. J Clin Oncol 1997;15:2553-2558.

² Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: The Indiana University Experience. J Clin Oncol 1998;16:702-706.

³ VIP、TIP、VeIP：これらのレジメンは発熱性好中球減少症のリスクが高く、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用すべきである（[NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインを参照](#)）。

⁴ Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998;16:1287-1293.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

転移性胚細胞腫瘍に対する二次化学療法レジメン

通常量の化学療法のレジメン

望ましいレジメン

- **TIP¹**
 パクリタキセル 250mg/m²を1日目に静注
 イホスファミド 1500mg/m²を2～5日目に静注
 メスナ 300mg/m²を2～5日目に連日、イホスファミド投与前と
 イホスファミド投与開始後4および8時間時点で15分かけて静注
 シスプラチン 25mg/m²を2～5日目に静注
 以上を21日周期で繰り返す³
- **VeIP¹**
 ビンブラスチン 0.11mg/kgを1～2日目に静注
 メスナ 240mg/m²を1～5日目に連日、イホスファミド投与前と
 イホスファミド投与開始後4および8時間時点で15分かけて静注
 イホスファミド 1200mg/m²を1～5日目に静注
 シスプラチン 20mg/m²を1～5日目に静注
 以上を21日周期で繰り返す²

大量化学療法のレジメン

望ましいレジメン

- カルボプラチン 700mg/m²（体表面積）を静注
 エトポシド 750mg/m²を静注
 末梢血幹細胞輸注の5、4および3日前に投与、以上を2サイクル繰り返す⁴
- パクリタキセル 200mg/m²を1日目に24時間かけて静注
 イホスファミド 2000mg/m²を2～4日目にメスナによる保護下で4時間
 かけて投与
 以上を14日周期で2サイクル繰り返し、続いて
 カルボプラチン AUC=7～8で1～3日目に60分かけて静注
 エトポシド 400mg/m²を1～3日目に静注
 末梢血造血幹細胞移植を14～21日間隔で3サイクル施行⁵

¹ VIP、TIP、VeIP：これらのレジメンは発熱性好中球減少症のリスクが高く、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用すべきである（[NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインを参照](#)）。

² Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 1988;109:540-546.

³ Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol 2005;23:6549-6555.

⁴ Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. N Engl J Med 2007;357:340-348.

⁵ Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. J Clin Oncol 2010;28:1706-1713.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

転移性胚細胞腫瘍に対する三次化学療法レジメン^a大量化学療法が過去に施行されていない場合望ましいレジメン大量化学療法

- カルボプラチン 700 mg/m²（体表面積）を静注
エトポシド 750mg/m²を静注
末梢血幹細胞輸注の5、4、3日前に投与、以上を2サイクル繰り返す¹
- パクリタキセル 200 mg/m²を1日目に24時間かけて静注
イホスファミド 2000 mg/m²を2～4日目にメスナによる保護下で4時間かけて投与
以上を14日周期で2サイクル繰り返し、続いて
カルボプラチン AUC=7～8で1～3日目に60分かけて静注
エトポシド 400 mg/m²を1～3日目に静注
末梢血造血幹細胞移植を14～21日間隔で3サイクル施行²

その他の推奨レジメン^b

- ゲムシタビン/パクリタキセル/オキサリプラチン³
- ゲムシタビン/オキサリプラチン⁴⁻⁶
- ゲムシタビン/パクリタキセル^{7,8}
- エトポシド（経口）⁹

特定の状況で有用^b

- ペムブロリズマブ（MSI-H/dMMR 腫瘍が対象）^{10,11}

大量化学療法が過去に施行されている場合望ましいレジメン^b

- ゲムシタビン/パクリタキセル/オキサリプラチン³
- ゲムシタビン/オキサリプラチン⁴⁻⁶
- ゲムシタビン/パクリタキセル^{7,8}
- エトポシド（経口）⁹

特定の状況で有用^b

- ペムブロリズマブ（MSI-H/dMMR 腫瘍が対象）^{10,11}

^a 二次療法としてVIPまたはTIPが投与されていた場合は、大量化学療法が望ましい三次治療の選択肢となる。

^b 用量については[TEST-G \(2 of 2\)](#)の参考文献を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

転移性胚細胞腫瘍に対する三次化学療法レジメン
参考文献

- ¹ Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. N Engl J Med 2007;357:340-348.
- ² Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. J Clin Oncol 2010;28:1706-1713.
- ³ Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al; German Testicular Cancer Study Group. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: A study of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol 2008;19:448-453.
- ⁴ Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. Ann Oncol 2004;15:493-497.
- ⁵ Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: A study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2004;22:108-114.
- ⁶ De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. Eur Urol 2006;50:893-894.
- ⁷ Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. J Clin Oncol 2007;25:513-516.
- ⁸ Mulherin BP, Brames MJ, Einhorn LH. Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. Am J Clin Oncol 2015;38:373-376.
- ⁹ Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. Semin Oncol 1990;17:36-39.
- ¹⁰ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-413.
- ¹¹ Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

胚細胞腫瘍に対する手術の原則

- 初回治療および化学療法後のどちらの状況においても、RPLND が NSGCT に対する標準の外科治療である。RPLND の施行を検討する場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮すべきである。
- I 期の非セミノーマに対する初回治療として RPLND を施行する場合は、射精障害のリスクを最小限に抑えるため、template dissection か神経温存法を考慮すべきである。
- 腰動静脈を同定しつつ順次結紮していく「split and roll」法を用いれば、大血管（大動脈、下大静脈）の周囲および後方のリンパ組織をすべて切除することが可能であり、術野内再発のリスクを最小限に抑えることができる。

化学療法が施行されている場合

- 化学療法の施行後に腫瘍の外科的切除を検討する場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮すべきである。
- 完全切除は臨床転帰の一貫する独立した予測因子である。化学療法施行後の RPLND では、射精機能の温存のために切除マージンの確保を妥協すべきでない。追加の手技と隣接構造の切除が必要となる場合もある。
- 化学療法施行後の RPLND は、全身化学療法の終了後に後腹膜に残存腫瘍が認められ、かつ化学療法終了後の血清腫瘍マーカーが正常化した転移性 NSGCT 患者で適応となる。
- 化学療法施行後に RPLND を受ける患者には、郭清範囲の境界を腎門部血管（上方）、尿管（側方）、総腸骨動脈（下方）とした両側郭清（full template）による RPLND を全例で施行すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ－2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

画像検査の原則

病期分類

ピュアセミノーマおよび非セミノーマ

- たとえ以前に施行している場合でも、病期診断を確認するために化学療法の開始前 4 週間以内に腹部/骨盤部造影 CT と胸部の X 線または CT を施行することが推奨される。(TEST-3、TEST-7)
- ▶腹部/骨盤部 CT または胸部 X 線で異常が認められた場合は、胸部 CT を施行すべきである。

治療効果の判定

ピュアセミノーマ

- 初回化学療法後に 3cm を超える残存腫瘍に対しては PET/CT (頭蓋底から大腿中央部まで) を考慮する。(TEST-5)
- PET/CT は化学療法の完了後 6 週間以上経過してから施行すべきである。
 - ▶化学療法後に PET/CT が陰性となった場合は、非常に安心できる。PET/CT が陽性となった場合は、切除またはインターベンショナルラジオロジーによるガイド下の生検を考慮すべきである。代替として、変化を評価するためにさらに 8~12 週間待機してから PET/CT を再試行する方法がある。PET で腫瘍が依然として FDG-avid であれば、切除または生検が推奨される。

サーベイランス

ピュアセミノーマおよび非セミノーマ (TEST-A および TEST-B)

- 選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに造影 MRI を考慮することができる。
 - ▶MRI のプロトコルには、後腹膜リンパ節および骨盤リンパ節の描出を含めるべきである。
- サーベイランス全体を通じて同じ画像検査法 (CT または MRI) を用いる。
- I 期のセミノーマおよび非セミノーマでは、腹部/骨盤部 CT を施行する際に胸部 X 線撮影を施行すべきである。通常状況では追加の胸部画像検査は適応とならない。ただし胸部 X 線撮影の必要性に関しては、約 560 例を対象とした後ろ向きのレビューにおいて、76 例で再発を認め、そのうち胸部に病変があったのは 4 例であり、胸部 X 線で異常が認められたのは 1 例のみであったとする報告が認められる (ただし AFP 高値の状況)¹。Daugaard らによる同様のデータにより、再発の検出において胸部 X 線に役割はないことが示された²。他の研究でも、この状況および他のサーベイランスの状況における胚細胞腫瘍に対する胸部 X 線の価値が疑問視されている^{3,4}。

¹ De La Pena H, Sharma A, Glicksman C, et al. No longer any role for routine follow-up chest x-rays in men with stage I germ cell cancer. Eur J Cancer. 2017;84:354-359.

² Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. J Clin Oncol 2014;32:3817-23.

³ Tolan S, Vesprini D, Jewett MA, et al. No role for routine chest radiography in stage I seminoma surveillance. Eur Urol 2010;57:474-479.

⁴ Gietema JA, Meinardi MT, Sleijfer DT, et al. Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-up of patients treated with chemotherapy for disseminated non-seminomatous testicular cancer. Ann Oncol 2002;13:1616-1620.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精巣腫瘍のAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM病期分類 第8版、2017年

表1 T, N, Mの定義

臨床的 T	原発腫瘍
cTX	原発腫瘍の評価が不可能である
cT0	原発腫瘍を認めない
cTis	精細管内胚細胞腫瘍 (germ cell neoplasia <i>in situ</i>)
cT4	血管/リンパ管侵襲の有無にかかわらず、腫瘍が陰嚢に浸潤している
病理学的 T	原発腫瘍
pTX	原発腫瘍の評価が不可能である
pT0	原発腫瘍を認めない
pTis	精細管内胚細胞腫瘍 (germ cell neoplasia <i>in situ</i>)
pT1	腫瘍が精巣に局限しており (精巣網浸潤を含む)、脈管侵襲を認めない
pT1a	腫瘍径が3cm未満
pT1b*	腫瘍径が3cm以上
pT2	腫瘍が精巣に局限しており (精巣網浸潤を含む)、脈管侵襲を認める もしくは 脈管侵襲の有無にかかわらず、腫瘍が腎門部の軟部組織または精巣上体に浸潤しているか、白膜の外 外面を覆う臓側中皮層に浸潤している
pT3	脈管侵襲の有無にかかわらず、腫瘍が精索軟部組織に直接浸潤している
pT4	脈管侵襲の有無にかかわらず、腫瘍が陰嚢に浸潤している

*pT1の下位分類はピュアセミノーマにのみ適用される。

[続く](#)

イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版 (2017 年) である。

精巣腫瘍の American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM病期分類 第8版、2017年

表1 (続き)

臨床的 N	所属リンパ節	M	遠隔転移
cNX	所属リンパ節の評価が不可能である	M0	遠隔転移を認めない
cN0	所属リンパ節への転移を認めない	M1	遠隔転移を認める
cN1	最大径が 2cm 以下のリンパ節腫瘍 1 つに転移を認める または 複数のリンパ節に転移を認め、かつ最大径が 2cm を超えるものが存在しない	M1a	後腹膜以外のリンパ節または肺に転移を認める
cN2	最大径が 2cm を超えるが 5cm は超えないリンパ節腫瘍 1 つに転移を認める または 複数のリンパ節に転移を認め、かつ最大径が 2cm を超えるが 5cm は超えない腫瘍が存在する	M1b	肺以外の臓器に転移を認める
cN3	最大径が 5cm を超えるリンパ節腫瘍に転移を認める	S	血清腫瘍マーカー
病理学的 N	所属リンパ節	SX	マーカー検査が施行できない、または施行されなかった
pNX	所属リンパ節の評価が不可能である	S0	マーカー値が正常範囲内である
pN0	所属リンパ節への転移を認めない	S1	LDH < 1.5 × N* かつ HCG (mIU/mL) < 5,000 かつ AFP (ng/mL) < 1,000
pN1	最大径が 2cm 以下のリンパ節腫瘍 1 つに転移を認め、かつ陽性のリンパ節が 5 個以下であり、かつ最大径が 2cm を超えるものが存在しない	S2	LDH 1.5 ~ 10 × N* または HCG (mIU/mL) 5,000 ~ 50,000 または AFP (ng/mL) 1,000 ~ 10,000
pN2	最大径が 2cm を超えるが 5cm は超えないリンパ節腫瘍 1 つに転移を認める；または陽性のリンパ節が 5 個を超え、かつ 5cm を超えるものが存在しない；またはリンパ節外への腫瘍の進展が証明される	S3	LDH > 10 × N* または HCG (mIU/mL) > 50,000 または AFP (ng/mL) > 10,000
pN3	最大径が 5cm を超えるリンパ節腫瘍に転移を認める		

続く

イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版 (2017 年) である。

精巣腫瘍の American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM 病期分類 第 8 版、2017 年

表 2 AJCC の予後に基づく病期群

	T	N	M	S
0期	pTis	N0	M0	S0
I期	pT1-T4	N0	M0	SX
IA期	pT1	N0	M0	S0
IB期	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
IS期	すべてのpT/TX	N0	M0	S1-3
II期	すべてのpT/TX	N1-3	M0	SX
IIA期	すべてのpT/TX	N1	M0	S0
	すべてのpT/TX	N1	M0	S1
IIB期	すべてのpT/TX	N2	M0	S0
	すべてのpT/TX	N2	M0	S1
IIC 期	すべてのpT/TX	N3	M0	S0
	すべてのpT/TX	N3	M0	S1
III期	すべてのpT/TX	すべてのN	M1	SX
IIIA期	すべてのpT/TX	すべてのN	M1a	S0
	すべてのpT/TX	すべてのN	M1a	S1
IIIB期	すべてのpT/TX	N1-3	M0	S2
	すべてのpT/TX	すべての N	M1a	S2
IIIC 期	すべてのpT/TX	N1-3	M0	S3
	すべてのpT/TX	すべてのN	M1a	S3
	すべてのpT/TX	すべてのN	M1b	すべての S

組織学的グレード (G)

- ・胚細胞腫瘍はグレード分類されない

イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2017 年）である。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

NCCN の望ましさによるカテゴリー

望ましい介入：優れた有効性、安全性およびエビデンスと（状況に応じて）費用の手頃さに基づいた介入

その他の推奨される介入：その他の介入のうち、いくらか有効性が低いもの、毒性が強いもの、比較的低成熟のデータに基づくもの、あるいは同様の結果を得るのに費用の手頃さで有意に劣るもの

特定の状況で有用：その他の介入のうち、特定の患者集団（推奨とともに定義を示す）に使用できるもの

いずれの推奨も適切と考えられる。

目次

概要	MS-3
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-4
臨床像	MS-4
精査、初回治療および病理診断	MS-4
精査	MS-4
初回治療	MS-4
病期分類	MS-5
進行例のリスク分類	MS-6
ピュアセミノーマ	MS-6
IA 期および IB 期ピュアセミノーマ	MS-6
IS 期ピュアセミノーマ	MS-9
IIA 期および IIB 期ピュアセミノーマ	MS-9
IIC および III 期ピュアセミノーマ	MS-10
非セミノーマ	MS-12
危険因子のない I 期非セミノーマ	MS-12
危険因子のある I 期非セミノーマ	MS-13
IS 期非セミノーマ	MS-14
IIA 期非セミノーマ	MS-14
IIB 期非セミノーマ	MS-15
進行転移性非セミノーマ	MS-16
転移性胚細胞腫瘍に対する二次以降の治療	MS-17

二次治療	MS-17
三次治療	MS-18
脳転移例の治療	MS-19
参考文献	MS-20

概要

精巣腫瘍は比較的まれな腫瘍であり、男性に発生する全腫瘍に占める割合は1%に満たない¹。しかしながら、20～34歳の男性では最も頻度の高い固形腫瘍であり^{2,3}、発生率は過去60年間で着実に上昇している⁴⁻⁷。2018年に米国において新たに精巣腫瘍と診断される患者数は9310名で、そのうち死亡するのは400名と推定されており、この値には本疾患に対する極めて良好な5年生存率（約95%）が反映されている^{1,2}。精巣に発生する悪性腫瘍のうちでは、精巣胚細胞腫瘍（GCT）が全体の95%を占めている³。GCTは時に性腺外（通常は後腹膜または前縦隔）から発生し、全身療法と残存腫瘍の管理に関しては精巣GCTと同様に管理される⁸。精巣腫瘍の発生リスクを高める危険因子がいくつか同定されており、精巣腫瘍の既往歴、精巣腫瘍の家族歴、停留精巣などが挙げられる^{3,9,10}。

精巣GCTは、セミノーマと非セミノーマという2つの組織型に大きく分類される^{3,11,12}。セミノーマの方が多いが、非セミノーマは増殖のペースがより速い傾向があり、しばしば複数の細胞型が混在する。非セミノーマの細胞型としては、胎児性癌、絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、奇形腫の4つがある¹¹。奇形腫は、ときに成熟奇形腫と未熟奇形腫に分類されるが、この区別は成人男性においては意義が明確でなく、これらの患者の管理に影響を及ぼすことはない。まれに肉腫や腺癌などの体細胞由来の癌と組織学的に類似した奇形腫も認められることがあり、体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫（teratoma with somatic type malignancy）と呼ばれている。

血清腫瘍マーカーであるαフェトプロテイン（AFP）およびβヒト絨毛性ゴナドトロピン（βHCG）は、精巣GCTの存在診断、予後の判定、治療成績の評価において重要な役割を果たしている。血清腫瘍マーカーの測定は治療前および治療後に行うほか、フォローアップ期間中も継続的に行っていくべきである。さらに、乳酸脱水素酵素（LDH）は予後の判定に重要であり、播種性の非セミノーマに対して一次化学療法を開始する患者のリスク層別化の参考として用いられる¹³。それらの患者では、一次化学療法の初回サイクルの1日目にLDH、βHCGおよびAFPを測定すべきである。LDHは再発に対するモニタリングにも使用できるが、非特異的であるため偽陽性率が高い。血清腫瘍マーカーは、すべての病期を通じて非セミノーマのモニタリングに非常に有用となり、血清腫瘍マーカーの上昇は再発の

早期徴候として生じる場合があることから、II期およびIII期セミノーマのモニタリングにも有用である。

βHCGは、精巣腫瘍で高値となる頻度が最も高い血清腫瘍マーカーである。血清βHCG値の上昇はセミノーマと非セミノーマの両方でみられる。しかし、βHCG値が1000IU/Lを超える患者では、非セミノーマ性GCTの可能性を考慮し、手術標本を病理学的に再度精査すること。そのような患者の管理経験が多く症例数が豊富な施設との相談を考慮すること。さらに、精巣摘除術後にβHCG値が5000IU/Lを超える患者は脳転移が起きているリスクが高く、脳MRIを施行すべきである。血清βHCG値は性腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、マリファナ使用によっても上昇するため、βHCG値の軽度の上昇（一般に20IU/L未満）については慎重に解釈する必要があることに注意すべきである¹⁴⁻¹⁶。病因不明でβHCG値に軽度上昇がみられるそのような症例では、原因として性腺機能低下症を除外するためにテストステロンシブロン酸エステル300mgを筋注で投与してもよい。同様に、異好性抗体がβHCG値の大幅な上昇（400IU/L超）を示す偽陽性の原因となることが報告されており、そのため臨床医は、画像上で病変の所見が認められないことから偽陽性の可能性が疑われる場合には、別の測定法での再検査を考慮すべきである^{17,18}。血清AFP値の上昇は、非セミノーマ性GCTのみ、特に胎児性癌または卵黄嚢癌との関連があり、あらゆる病期でみられる可能性がある。組織学的に「ピュア」セミノーマと診断された患者でAFP値の上昇がみられた場合は、一般的にはその腫瘍が混合型GCTであり、セミノーマに加えて未検出の非セミノーマ成分が存在することを意味すると解釈される^{13,19-21}。しかし、少数ながら慢性的に血清AFP高値を示す人々もいるため、AFPが軽度の高値を示すが安定している状況での治療開始については、臨床医は慎重になるべきである。血清AFP値の上昇が転移性GCTによるものである場合、AFP値は一般的に着実に上昇していく。

血清LDH値は進行精巣腫瘍患者の約半数で上昇するが、AFPやβHCGと比べると、LDHは精巣腫瘍に対する特異性の低いマーカーである。したがって、治療に関する意思決定は一般に、LDHの高値のみに基づいて行うべきではない。LDHの主たる用途は、播種性の非セミノーマ患者を一次化学療法の初日にリスク層別化することにある¹³。LDHをピュアセミノーマ患者の病期診断やリスク層別化に用いるべきではない。

すでにすべての臨床病期で標準治療が確立されており、治癒の可能性を最大限に高め、不必要な副作用、合併症、晩期毒性を回避するために、標準治療の方針に厳密に従うべきである。非セミノーマは臨床的に悪性度が高く転移を来しやすい種類の腫瘍である。セミノーマと非セミノーマ成分をともに認める場合は、非セミノーマの治療方針に従う。したがってピュアセミノーマという診断は、組織学的にピュアセミノーマと判定され、なおかつ血清 AFP 値が正常である場合に限定される。小児 GCT は成人 GCT とは管理方針が異なるため、本ガイドラインでは対象としていないことに注意する必要がある。さらに、間質に発生する精巣腫瘍も、症例数が全体の 5%未満で標準治療が十分に確立されていないことから、本ガイドラインの対象としていない。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN 精巣腫瘍ガイドラインの本版の更新に先立ち、「testicular cancer」および「germ cell tumor」を検索語とし、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した²²。

得られた検索結果から英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断するか、議論の対象とした追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的レベルのエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、www.NCCN.orgで閲覧することができる。

臨床像

大半の精巣腫瘍は、無痛性または有痛性の精巣の結節、腫瘍、腫大または硬結（硬化）として発生する。しばしば、精巣上体炎や精巣炎を疑わせる精巣の違和感や腫脹を主訴として受診する患者もいる。このような状況では抗生物質の投与が行われることもあるが、それによっても圧痛や腫脹あるいは何らかの触知可能な異常が消失しない場合は、更なる評価が必要となる。下頸部または上胸部（鎖骨上窩）のリンパ節腫大、後腹膜腫瘍、女性化乳房、静脈血栓症または肺塞栓症がみられる患者もいる。可能性として精巣腫瘍が考えられる場合は、経陰嚢的な超音波検査を施行すべきである。超音波所見から悪性腫瘍の懸念がある腫瘍が示された場合は、一般に診断のために高位精巣摘除術が施行される。経陰嚢的な精巣生検は、陰嚢に侵襲を与えることで癌を播種させ、管理を複雑にする可能性があることから、施行すべきでない。

精査、初回治療および病理診断

精査

精巣内に腫瘍が同定された場合は、精査には徹底的な病歴聴取と身体診察を含めるべきである。精巣超音波検査は、精巣腫瘍の確認、腫瘍の位置が精巣内か精巣外かの判定、および対側精巣の検索に有用である²³。超音波検査で悪性腫瘍が懸念される精巣腫瘍が確認された場合、診断、予後予測、病期判定に LDH、AFP、 β HCG などの血清腫瘍マーカーを用いることになるため、それらを評価する必要がある¹²。マーカー値は精巣摘除術の施行前と施行後の両方で評価すべきである。 β HCG、LDH、AFP のいずれかでも高値であった場合は、正確な病期診断を行うため、繰り返し検査を行うべきである。精巣 GCT は典型的には均一でなく、超音波検査では低エコーを示す。

初回治療

高位精巣摘除術は、超音波画像上で悪性腫瘍の懸念がある精巣腫瘍が認められる患者の大半で最初に行うべき治療と考えられている²⁴。患者が希望する場合は、高位精巣摘除術の施行時に同時の偽辜丸挿入術を考慮してもよい²⁵⁻²⁷。超音波検査で悪性の可能性のある不明瞭な異常が示された症例

では、鼠径部からの開放生検を施行してもよいが、そのような症例は極めてまれである。同様に、超音波検査で不明瞭な疑わしい腫瘍が認められた場合にも、対側精巣に対する鼠径部からの生検を考慮すべきである。対側精巣に対する鼠径部からの開放生検は、精巣が潜伏していたり、著明に萎縮している場合にも考慮してよい²⁸。ただし、微小石灰化巣には生検は推奨されない。

生殖年齢の患者では、臨床的に必要と判断された場合は、妊孕性を障害する治療介入（手術、放射線療法、化学療法など）を行う前に精子保存について患者と話し合うべきである²⁹⁻³²。患者が精子保存を希望する場合の実施時期は、精巣摘除術の施行前と施行後のいずれでもよいが、必ず補助療法の開始前に実施すること。

その後の治療方針は、組織型および病期と腫瘍がピュアセミノーマか非セミノーマ（非セミノーマには、一部がセミノーマで構成される混合型 GCT と血清 AFP が高値の患者において病理組織学的にピュアセミノーマと記載される腫瘍が含まれる）かによって決定される。まれではあるが、1) β HCG 値または AFP 値の急激な上昇、2) 播種性病変による症状、3) 精巣腫瘍もしくは精巣、後腹膜または縦隔 GCT と一致する転移巣の分布が認められる患者には、治療を遅らせるリスクが組織診断のベネフィットを上回る場合は、生検による診断を待たず直ちに化学療法を開始してもよい。

病期分類

精巣 GCT の病期分類は、病変の進展度の判定と精巣摘除術後の血清腫瘍マーカー値の評価に基づいている¹²。AJCC が採用している TMN (tumor, node, metastasis) 病期分類は、国際的に受け入れられている癌の標準的な病期分類であり、予後および治療決定に影響を及ぼす重要な因子である。AJCC の TNM 病期分類は、血清腫瘍マーカーの上昇を独立した別のカテゴリー (S) として組み込んでおり、これは精巣に独特のものとなっている。原発腫瘍の進展度は精巣摘除術の施行後に判定するため、原発腫瘍 (T) については病理学的 (p) 病期が判定される。AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版では、I 期精巣 GCT の T 分類に用いる新たな病理学的基準として、精巣上体および精巣門軟部組織 (hilar soft tissue) への浸潤が導入された^{12,33}。精巣腫瘍では極めて良好な治療成績がみられるため、大規模なフォロ

アップ研究では、病期分類に用いる病理学的パラメータの妥当性を検証するために、腫瘍特異的な生存期間ではなく、腫瘍の再発が歴史的に用いられてきた¹²。しかしながら、精巣門軟部組織 (hilar soft tissue) および精巣上体への浸潤は、I 期病変の再発との関連の妥当性について検証されていない。現在のデータでは、診断時点で進行した病変が存在することのみ関連が裏付けられている^{34,35}。したがって、これらの因子はそのような患者の管理における臨床での意思決定に用いるべきではないというのが当委員会の見解である。代わりに、本 NCCN ガイドラインでは、I 期非セミノーマ患者の管理は、再発リスクの上昇との関連が知られている危険因子である脈管侵襲、精索浸潤、陰嚢浸潤の有無に基づいて行うよう推奨している³⁶⁻⁴⁴。本 NCCN ガイドラインでは I 期ピュアセミノーマに対してリスクに応じた治療を推奨していない。

胎児性癌が優勢であることも、I 期非セミノーマの再発を予測する予後因子として提唱されており、いくつかの研究で原発腫瘍中の体積の大きい (50% 超) 胎児性癌は再発リスクの上昇と関連することが示されている^{38,45-52}。しかしながら、ごく少数の患者では体積の大きい胎児性癌がありながら脈管侵襲を伴わないため、胎児性癌が優勢であることが脈管侵襲のない状況での再発の予測において果たす価値は不明確である^{38,45,48,52}。したがって、本 NCCN ガイドラインでは、I 期非セミノーマ患者のリスク層別化に胎児性癌が優勢か否かを採用していない。胎児性癌の体積が大きく脈管侵襲を認めない I 期非セミノーマ患者は、高リスクと低リスクのどちらでもなく、補助療法を考慮すべきである。

転移巣の評価では、胸部、腹部および骨盤部の画像検査を施行すべきである。そのような検査としては、典型的には腹部および骨盤部の CT と胸部の CT または X 線が含まれる。精巣 GCT の病期診断目的で PET を用いてはならない。一部の症例では脳 MRI も施行すべきであり、具体的には、神経症状を有する患者、精巣摘除術後の血清 β HCG 値が 5000 IU/L を超える患者、広範な肺転移が認められる患者などが挙げられる。精巣摘除術前に血清腫瘍マーカーの上昇が認められた患者では、精巣摘除術後のマーカー値の低下が予想より遅い場合にはしばしば転移巣の存在が示唆されるため、マーカー値が低下している場合は、精巣摘除術後の腫瘍マーカーの半減期を測定することが重要である。

進行例のリスク分類

1997 年に、独立した予後因子（病変の進展度や精巣摘除術後の血清腫瘍マーカー値など）に基づく分類法が、International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) によって定義された。この分類法では、プリアセミノーマおよび非セミノーマ性 GCT の患者が good risk、intermediate risk、poor risk の 3 群に分けられる⁵³。患者のリスク分類を判定する際に考慮に入れる血清腫瘍マーカー値は、一次化学療法第 1 サイクル 1 日目の測定値である。本ガイドラインの病期およびリスク分類は、IGCCCG 分類に従って決定される。

プリアセミノーマ

プリアセミノーマが発見された場合は、後腹膜リンパ節の評価を行うために、腹部/骨盤部造影 CT を施行するべきである。胸部 X 線も推奨される。腹部/骨盤部 CT または胸部 X 線で転移所見を認める場合は、胸部造影 CT の適応となる。

TNM 分類による病期診断は精巣摘除術後の治療を開始した時点のマーカー値に基づくため、βHCG、LDH、AFP 値の測定を繰り返し行うべきである。高値となった場合は、正確な病期診断を行うため、繰り返し測定を行うべきである。低下しているマーカーは、値が正常化するまで追跡するべきである。セミノーマ患者では血清 βHCG および LDH が高値となりうるが、βHCG および LDH の高値のみでプリアセミノーマ患者の病期診断やリスク層別化を行うべきではない。AFP 高値は、AFP 高値の別の原因（肝疾患など）が同定されない限り、非セミノーマの存在を意味する。縦隔など性腺外原発のセミノーマ患者は、通常は生検により診断し、リスク分類に応じた標準の化学療法レジメンによる治療を行う。当 NCCN 委員会は、βHCG 値が 5000IU/L を超える場合または肺に広範な転移巣が認められる場合には、脳 MRI を施行することを推奨する（前述の通り、セミノーマでは βHCG 値が 1000IU/L を超えることはまれであり、5000IU/L を超えれば一般に非セミノーマ性 GCT が示唆される）。化学療法、放射線療法または後腹膜リンパ節郭清術（RPLND）を受ける患者には、臨床的に必要と判断された場合は、精子保存も推奨すべきである。

IA 期および IB 期プリアセミノーマ

IA 期および IB 期のプリアセミノーマに対する初回治療

I 期プリアセミノーマの大半は精巣摘除術のみで治療に至るが、15～20% の患者は再発する。Active surveillance（望ましい）、1～2 サイクルのカルボプラチン単剤投与による化学療法、放射線療法（20Gy [望ましい] または 25.5Gy）などが、最初に精巣摘除術を施行した後の標準的な治療選択肢となる。I 期での疾患特異的生存率は採用した治療方針にかかわらず 99% である⁵⁴。

サーベイランス：I 期セミノーマのサーベイランスに関する前向き非ランダム化試験がいくつか実施されている⁵⁵⁻⁵⁸。それらの試験での 5 年再発率は 15～20% であり、最も多かった再発部位は横隔膜下リンパ節であった⁵⁶⁻⁵⁸。最も確立されたプリアセミノーマの再発の危険因子は、原発腫瘍の大きさである⁵⁹。腫瘍サイズが大きいほど再発リスクが高まるが、いずれのカットオフ値も恣意的に決定されたものである^{57,60,61,62-64}。さらに、精巣網浸潤を I 期プリアセミノーマにおける再発の独立危険因子として報告している研究もあるが、そうではないとする研究もある^{57,59-62,65}。最近の系統的レビューでは、サーベイランスで管理された I 期セミノーマ患者において精巣網浸潤に再発リスクとの有意な関連があると判断された⁶⁵。対照的に、別の最近の系統的レビューでは、精巣網浸潤と再発との有意な関連は解析対象とされた 13 研究中 4 研究でしか認められなかったことが明らかにされた⁵⁹。これらの懸念から、当 NCCN 委員会は、I 期プリアセミノーマについてはリスクに応じた治療方針の決定を奨励しておらず、代わりに、患者がサーベイランスを受け入れ、そのスケジュールを遵守することができるすべての症例にサーベイランスを推奨している。

Active surveillance により管理された臨床病期 I 期の GCT 患者 2483 例を解析した後ろ向き研究では、I 期セミノーマ患者のうち 13% が再発したことが示された。再発までの期間の中央値は 14 カ月（範囲：2～84 カ月）であり、再発の 92% が 3 年以内に観察された。5 年疾患特異的生存率は 99% であった^{66,67}。この研究および類似の研究の結果に基づき、サーベイランスは I 期セミノーマ患者に対する望ましい選択肢である。サーベイランスが適用できない場合には、後述するようにカルボプラチンによる補助化学療法と補助放射線療法のどちらかが代替の選択肢となる。どちらのアプローチにも特徴的

な利点と欠点があり、これらについて患者およびその家族と話し合い、症例毎に最善のアプローチを採用すべきである。

補助化学療法：Ⅰ期セミノーマ患者 1477 例を対象として放射線療法（ $n=885$ ）と用量 AUC 7（ $7 \times [\text{糸球体濾過量 (GFR, mL/分)} + 25\text{mg}]$ に基づく）でのカルボプラチン静脈内投与 1 サイクル（ $n=560$ ）のいずれかを行った臨床試験の最初の結果が、Oliver らによって報告された⁶⁸。3 年間の追跡が行われたが、両群間に無再発生存率の差は認められず（放射線療法群で 95.9%、カルボプラチン群で 94.8%）、これにより放射線療法と比較したときのカルボプラチンの非劣性が確立された⁶⁸。この試験の成熟した結果からは、無再発生存率を指標としたときの放射線療法に対するカルボプラチン単回投与の非劣性が確認された⁶⁹。Intent-to-treat 解析が行われ、5 年無再発生存率は放射線療法群で 96%、カルボプラチン群で 94.7%であった（ハザード比 [HR] = 1.25； $P=0.37$ ）。放射線療法後にセミノーマに関連した死亡が 1 例みられたが、カルボプラチンによる治療後にはみられなかった。さらに、カルボプラチンの投与を受けた患者では、放射線療法を受けたよりも嗜眠の発生が少なく、仕事を休むことが少なかった。このため、この研究では、精巣摘除術後のⅠ期ピュアセミノーマの男性患者では、カルボプラチンの単回投与は補助放射線療法と比べて毒性が少なく、再発予防には同等に有効であると結論されている⁶⁹。しかしながら、カルボプラチンの毒性および有効性に関する長期追跡データは限られていることに注意すべきである^{61,70}。Ⅰ期セミノーマ患者 897 名を対象とした最近の集団ベースの非ランダム化研究では、腫瘍サイズ 4cm 以上、精巣網浸潤またはその両方を認める患者ではカルボプラチン 1 サイクルで得られる再発率の低下幅が過去の報告より小さいことが示唆された^{57,61,70}。追跡期間中央値 5.6 年の時点で、一方または両方の危険因子を有する患者の再発率は、サーベイランスにより管理された患者で 15.5%であったのに対し、カルボプラチンの投与を 1 サイクル受けた患者では 9.3%であった⁶¹。再発リスクの低下幅の絶対値は 6.2%に過ぎず、カルボプラチン 1 サイクルによる補助化学療法の施行を正当化するには十分ではない可能性がある⁷⁰。したがって、Ⅰ期セミノーマ患者の再発リスクを低減する上でのカルボプラチン 1 サイクルの価値を評価するには更なるデータが必要である。

この状況でのカルボプラチン 2 サイクルによる補助化学療法についても研究が行われている。Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group の第 2 および第 3 の研究では、カルボプラチン 2 サイクルの補助化学療法は高リスクⅠ期

セミノーマ患者の再発率の低減に有効であることが報告され、5 年無再発生存率は 96.2%、5 年全生存（OS）率は 100%であった^{71,72}。カルボプラチン 2 サイクルの補助化学療法の有効性は Hellenic Cooperative Oncology Group による研究で確認されており、このレジメンによる治療を受けたⅠ期セミノーマ患者 138 例の 5 年無再発生存率が 96.8%と報告された⁷³。最近の前向き研究では、サーベイランス、カルボプラチン 1 サイクルまたはカルボプラチン 2 サイクルで管理されたⅠ期セミノーマ患者 725 例の治療成績が報告された⁷⁴。疾患特異的生存率は 3 つの戦略のいずれも 100%であったが、中央値で 30 カ月間の追跡後の単純な再発率は、2 サイクルレジメン（1.5%）より 1 サイクルレジメン（5%）の方が有意に高かった。サーベイランス群の単純な再発率は 8.2%であった。さらに、カルボプラチン 1 サイクルは大きな腫瘍の制御における有効性が低かった。使用されたレジメンに関係なく、たとえ以前に施行している場合でも、病期診断の確認のため、化学療法開始前 4 週間以内に腹部/骨盤部の造影 CT と単純 X 線または単純 CT を施行することが推奨される。腹部/骨盤部 CT または胸部 X 線で転移所見を認める場合は、胸部 CT を施行するべきである。

補助放射線療法：多数の研究により、放射線療法による治療を受けたセミノーマ患者では二次悪性腫瘍のリスクが高まることが報告されているが、それらの患者の多くは、現在用いられているものよりも照射野が広く、照射線量が高かった時代に治療を受けていた^{75,76}。ある集団ベースの研究では、Ⅰ期セミノーマに対する放射線療法について、二次癌による死亡リスクの 80%の増加との関連が報告された⁷⁷。別の研究では、Ⅰ期セミノーマに対して中等量の線量で横隔膜下に放射線療法を施行すると、照射野内の臓器で二次癌の発生リスクが増大したことが明らかにされた⁷⁸。さらに、放射線療法がその後の心イベントの発生リスクを高める可能性を報告した研究もあるが⁷⁹、このリスクは他の解析では確認されていない⁷⁷。プラチナベースの化学療法にも二次癌および心毒性のリスク増大との関連が報告されている^{79,80}。しかしながら、このような長期リスクがセミノーマに対して単剤で投与されるカルボプラチンによって生じるものかどうかは依然として不明である。

当 NCCN 委員会は、補助療法によって害が生じる可能性を考慮すると再発のリスクが低いことから、Ⅰ期セミノーマ患者には補助療法をルーチンに施行するよりも active surveillance の方が望ましいと考えている。

ただし、補助化学療法を行う場合については、当 NCCN 委員会では、IA 期または IB 期のピュアセミノーマ症例に対して、カルボプラチン単剤（AUC 7）を 1 または 2 サイクル投与する治療を推奨している。放射線療法を施行する場合、当委員会は望ましい総線量 20Gy を 1 回 2.0Gy の 10 分割で照射することを推奨する⁸¹。もしくは、総線量 25.5Gy を 1 回 1.5Gy の 17 分割で照射することも可能である⁸²。その他の照射スケジュールは、アルゴリズムの「**精巣ピュアセミノーマに対する放射線療法の原則**」（TEST-C 2 of 5 の表 1 を参照）に掲載されている。炎症性腸疾患の既往や放射線療法の施行歴がある患者など、放射線療法による合併症リスクの高い患者に対しては一般に初回治療として放射線療法は行わない。

リンパ節マッピングの研究により、照射野としては後腹膜リンパ節を標的とすべきであり、同側の腎門部リンパ節は必ずしも標的にする必要はないことが示唆されている^{83,84}。同側の骨盤手術などの特殊な状況によって精巣からのリンパ流出路が変化することもある。そのため、同側の腸骨および鼠径リンパ節への照射が I 期患者に対しても提唱されている^{83,85,86}。傍大動脈領域を照射野とする放射線療法を受けた患者では、「ドッグレッグ状」の照射野が採用された患者と比べて骨盤再発率が若干高くなることに注意すべきである⁸⁶⁻⁸⁹。縦隔再発はほとんどみられないため、縦隔への予防照射は行わない。化学療法または放射線療法を受けることになっている患者には、臨床的に必要と判断された場合は、精子保存を事前に推奨すべきである。

初回治療後の IA 期および IB 期ピュアセミノーマに対するフォローアップ

フォローアップの戦略は、患者が受ける治療方針（サーベイランスと補助療法）に応じて変化する。様々な試験の計 5000 例以上の I 期セミノーマ患者を対象とした解析では、5 年再発率はサーベイランス（18.6%）の方が放射線療法（拡大照射野による放射線療法で 4.8%、傍大動脈領域を照射野とする放射線療法で 3.6%）または化学療法（カルボプラチン 1 サイクルで 6.1%、カルボプラチン 2 サイクルで 2.3%）より高かったことが報告された⁸⁸。National Cancer Database を用いたデータ解析では、精巣摘除術後の初回治療としてサーベイランス、化学療法または放射線療法を受けた I 期セミノーマ患者 33094 例の生存率が検討された⁹⁰。OS は戦略のいずれも高かったが、10 年時点の生存率では補助療法（放射線療法または化学療法）に小幅ながら active surveillance を上回る絶対的な改善

が認められた（95% vs 93.4%；HR=0.58、 $P<0.0005$ ）。採用された治療法に関係なく、再発リスクは治療後最初の 2 年間で最も高くなる⁸⁸。再発がみられた場合には、臨床医は対側精巣に二次性の原発腫瘍が発生している可能性に留意すべきである。

Active Surveillance 中のフォローアップ：すべての患者に適用可能な単一のフォローアップ計画は存在しないが、当 NCCN 委員会は、精巣摘除術後に active surveillance により管理される I 期セミノーマ患者のフォローアップについてガイダンスを提示している（アルゴリズムの TEST-A 1 of 2 の表 1 を参照）。その推奨は概要を示したものであり、医師の裁量で個別化し、5 年を超えて延長してもよい。サーベイランスを受ける患者のフォローアップには、病歴聴取および身体診察と血清腫瘍マーカー（AFP、βHCG および LDH）の任意の測定が含まれ、最初の 1 年間は 3～6 カ月毎、2～3 年目は 6～12 カ月毎、4～5 年目は 1 年毎に施行していく^{72,91,92}。マーカーが高値となる患者の大半は画像検査でも再発の所見がみられることから、マーカーのみの再発がまれであることを理由として、血清腫瘍マーカーの測定は任意である。さらに、サーベイランスにより管理された I 期セミノーマ患者を対象として前向きに記録されている最大規模のデータベースを用いた研究で、血清腫瘍マーカーのルーチンな測定は再発の早期診断に有用ではなかったことが報告された⁹³。したがって、血清腫瘍マーカーのルーチンな測定は I 期セミノーマのサーベイランススケジュールから安全に省略することができる。

Active surveillance 中に施行すべき画像検査の回数については議論があるが、当 NCCN 委員会では、腹部/骨盤部の造影または単純 CT を 1 年目は 3、6 および 12 カ月目、2～3 年目は 6～12 カ月毎、4～5 年目は 12～24 カ月毎に施行する方針を推奨している。5 年目以降の CT は臨床的に必要と判断されない限り推奨されない。現在、英国において TRISST（MRC TE24/TRial of Imaging and Schedule in Seminoma Testis）と題された臨床試験が実施中であり、I 期セミノーマ患者の管理における CT ベースの標準的なサーベイランスの代替法として、MRI ベースの方法と回数を減らした CT ベースの方法の安全性および有効性が検討されている（Clinical Trial ID：[NCT00589537](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00589537)）⁹⁴。当委員会は MRI を、選択された状況では腹部/骨盤部 CT の代わりに考慮することのできる適切な選択肢と考えている。MRI のプロトコルには、後腹膜リンパ節や骨盤リンパ節など、評価する必要があるすべてのリンパ節の描出を含めるべきであり、精

巣腫瘍に対する MRI の読影について豊富な経験がある施設で行うべきである。サーベイランスでは全体を通じて同じ画像検査法（CT または MRI）を用いるべきである。いくつかの研究から、active surveillance により管理された I 期セミノーマ患者において胸部 X 線のみで肺での再発が検出されることはまれであることが示唆されている^{66,95,96}。886 名の I 期セミノーマ患者を対象とした最近の後ろ向き解析では、83 名で再発が認められた⁹⁶。いずれの再発も腫瘍マーカー値の上昇かフォローアップでの CT 所見により検出されており、ルーチンの胸部 X 線で検出された再発は 1 例もなかった。他の研究でも同様の結果が報告されており、I 期セミノーマ性 GCT のサーベイランスにおける胸部 X 線の価値が疑問視されている^{66,95}。したがって、胸部 X 線と胸部造影 CT を含むルーチンな胸部画像検査は、胸部症状がみられる患者のみに対象を限定すべきである。

補助療法後のフォローアップ: 補助療法（化学療法または放射線療法）を受ける患者のフォローアップについては、アルゴリズムの TEST-A 1 of 2 の表 2 に概要を示しているが、病歴聴取および身体診察と精巣摘除術後の血清腫瘍マーカー（AFP、βHCG および LDH）の任意の測定が含まれ、これらを最初の 2 年間は 6～12 カ月毎、3、4、5 年目は 1 年毎に施行していく。2466 例のメタアナリシスにおいて、放射線療法またはカルボプラチン投与から 3 年以上が経過した時点での再発はまれであることが報告された（全患者の 0.2%）⁵⁴。化学療法または放射線療法を受けた患者の 3 年目以降の再発率は非常に低いことから、当 NCCN 委員会は、3 年間にわたって 1 年毎に腹部/骨盤部の造影または単純 CT を施行することを推奨する。選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには後腹膜リンパ節と骨盤リンパ節の描出を含めるべきであり、精巣腫瘍に対する MRI の読影について豊富な経験がある施設で行うべきである。サーベイランスでは全体を通じて同じ画像検査法（CT または MRI）を用いるべきである。胸部 X 線撮影は、臨床的に必要と判断された場合に限り施行すべきであり、胸部造影 CT は症状がみられる患者で考慮すべきである。5 年目以降の CT は臨床的に必要と判断されない限り推奨されない。再発例には再発時の病期に応じた治療を行う⁵⁴。ただし、LDH の高値のみに基づいて治療を行ってはいない。

IS 期ピュアセミノーマ

IS 期のピュアセミノーマに対する初回治療

IS 期のピュアセミノーマ症例は非常にまれであり、精巣摘除術の施行後も血清腫瘍マーカーの高値が持続することが必要条件となる。しかしながら、LDH または βHCG 値の上昇は他に原因がある可能性があるため、これらの値のみに基づく治療には慎重な判断が求められる。血清マーカー高値の持続は通常、転移を意味する所見であり、いずれ画像的に出現してくると思われる。

IS 期のピュアセミノーマに対するフォローアップ

当 NCCN 委員会は、病変の進展度を特定するために、血清腫瘍マーカーの測定を繰り返し、画像検査（胸部/腹部/骨盤部造影 CT）を施行することを推奨する。

IIA 期および IIB 期ピュアセミノーマ

IIA 期および IIB 期のピュアセミノーマに対する初回治療

IIA 期のピュアセミノーマは、リンパ節転移がみられ、かつリンパ節腫瘍の最大径が 2cm 以下の場合と定義されている¹²。リンパ節腫瘍の最大径が 2～5cm であれば IIB 期に分類される¹²。治療開始前に病期診断を確認するため、境界域の後腹膜リンパ節がある臨床病期 IIA 期の選択された症例では、4～6 週間の待機と病期診断を確認するための胸部/腹部/骨盤部造影 CT の再施行を考慮してもよい。

IIA 期および IIB 期セミノーマの初回治療の選択肢としては、放射線療法またはブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン（BEP）3 サイクルまたはエトポシド+シスプラチン（EP）4 サイクルによる化学療法などがある⁹⁷⁻⁹⁹。化学療法を施行する場合、この状況では EP と BEP のどちらも望ましいレジメンである。ただし、GFR 値が低値または境界値の患者と 50 歳以上の患者では、ブレオマイシンを用いないレジメンを考慮すべきである。この状況で化学療法または放射線療法がより有効であるかにどうかについては、研究毎に異なる成績が報告されている。最近の 2 つの研究では、National Cancer Database のデータを利用して IIA/B 期セミノーマ患者における治療戦略に応じた生存率を評価している。Glaser らに

よる後ろ向き研究では、精巣摘除術による治療を受けた IIA～C 期セミノーマ患者 1772 例を対象として、放射線療法が多剤併用化学療法と比較された¹⁰⁰。中央値で 65 ヶ月間の追跡後、IIA 期症例の 5 年 OS 率は放射線療法の方が化学療法より有意に高かった (99% vs 93%; HR=0.28; 95%CI, 0.09~0.86; $P=0.027$)。しかしながら、精巣摘除術後に放射線療法または化学療法による治療を受けた IIB 期症例では、5 年 OS 率に有意差は認められなかった (95.2% vs 92.4%)。Paly らによる同様の研究では、同時期に同じデータベースのデータが評価され、同様の結論に達している。この後ろ向きの非ランダム化研究は、補助化学療法と補助放射線療法のいずれかを選択した IIA/B 期のセミノーマ患者 1885 例が評価された¹⁰¹。補助化学療法は IIA 期症例では 5 年 OS 率の低下と関連していたが (HR=13.33; $P<0.01$)、IIB 期症例では同様の関連がみられなかった (HR=1.39; $P=0.45$)。これらの研究はランダム化試験ではなく、治療法の決定は主治医の臨床判断に基づくもので、その判断はおそらく各患者の個々の特性に影響を受けていたと考えられる。したがって、病変がより進展している患者ほど化学療法が選択された可能性がある。それでもこれらの研究は、IIA 期セミノーマの治療において放射線療法ではなく化学療法を選択することへの若干の裏づけとなっている。対照的に、II～III 期セミノーマ患者 363 例を評価した Mortensen らの研究では、再発率は化学療法群では 6%であったのに対し、放射線療法群では 12.6%であった。この研究では化学療法は放射線療法と比べて病期が進行した症例で選択されたことに注意する必要がある⁶⁴。この知見を受けて、一部の医師は II 期症例に対して化学療法を優先するようになっているが、この研究はランダム化試験ではなく、IIA 期症例に対して 2 つの治療法を特異的に比較したものではないため、これらの結果の解釈には注意が必要である。本 NCCN ガイドラインでは、IIA 期および IIB 期セミノーマの両者に対する初回治療として、放射線療法または化学療法のいずれかを推奨している。ただし、IIB 期セミノーマには化学療法の方が望ましく^{99,102}、放射線療法は限定された non-bulky ($\leq 3\text{cm}$) 症例にのみ選択する⁹⁷。

IIA/B 期症例に対する放射線療法の照射野には、後腹膜リンパ節と近位の同側腸骨リンパ節を含めるべきである。前後・後前の 2 相を中断を挟まずに連続で照射する。最初の第 1 相では、ドッグレッグ状照射野変法に対して 1 回 2.0Gy の 10 回分割照射 (総線量 20Gy) または 1 回 1.5Gy の

17 回分割照射 (総線量 25.5Gy) を行う。当委員会では、Classen ら⁹⁷が記載したドッグレッグ状照射野変法が望ましいと考えている。第 2 相 (照射野縮小法) では、累積総線量が IIA 期では 30Gy、IIB 期では 36Gy になるまで 1 日 1.8~2.0Gy の分割照射を行っていく⁹⁷。II 期症例の管理において縦隔に対する予防照射の適応はない¹⁰³。照射野の配置に関する詳細については、アルゴリズムの「**精巣ピュアセミノーマに対する放射線療法の原則**」を参照のこと。

初回治療後の IIA 期および non-bulky IIB 期のピュアセミノーマに対するフォローアップ

放射線療法または化学療法を受けた IIA 期および non-bulky IIB 期のセミノーマ患者に推奨されるフォローアップの概要をアルゴリズムの TEST-A 2 of 2 の表 3 に示しているが、病歴聴取および身体診察と精巣摘除術後の血清腫瘍マーカー (AFP、 βHCG および LDH) の任意の測定が含まれ、これらを 1 年目は 3 ヶ月毎、2~5 年目は 6 ヶ月毎に施行していく。

腹部/骨盤部造影 CT を 1 年目は 3 ヶ月目および 6~12 ヶ月目、2~3 年目は 1 年毎、その後 4~5 年目は臨床的に必要と判断された場合に施行することが推奨される。選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには後腹膜リンパ節と骨盤リンパ節の描出を含めるべきであり、精巣腫瘍に対する MRI の読影について豊富な経験がある施設で行うべきである。サーベイランスでは全体を通じて同じ画像検査法 (CT または MRI) を用いるべきである。5 年目以降の CT は臨床的に必要と判断されない限り推奨されない。最初の 2 年間のみ 6 ヶ月毎の胸部 X 線が推奨される。

IIIC および III 期ピュアセミノーマ

IIIC 期および III 期のピュアセミノーマに対する初回治療

IIIC 期または III 期のセミノーマ患者は、good risk 群と intermediate risk 群のいずれかに分類される。セミノーマの intermediate risk 群は肺以外の臓器への転移に基づく。肺以外の臓器転移 (骨、肝臓、脳など) があり intermediate risk 群と判定される IIIC 期症例を除けば、IIIC 期および III 期のセミノーマ症例はすべて good risk 群と判定される。いずれの場合も標準的な化学療法が用いられるが、good risk 群の症例

には、3 サイクルの BEP と 4 サイクルの EP のいずれかが推奨されるのに対し（どちらも望ましい）¹⁰⁴⁻¹⁰⁶、intermediate risk 群では、4 サイクルの BEP（望ましい）または 4 サイクルのエトポシド+メスナ+イホスファミド+シスプラチン（VIP）による、より強力な化学療法が推奨される¹⁰⁷⁻¹¹²。VIP はブレオマイシンの禁忌がある患者のみに対象を限定すべきである。加えて、GFR 値が低値または境界値の患者と 50 歳以上の患者では、ブレオマイシンを用いないレジメンも考慮すべきである。これらの化学療法の選択肢は、カテゴリー2A の推奨である VIP を除き、すべてカテゴリー1 の推奨である。

IIA 期、IIB 期、IIC 期およびIII 期のピュアセミノーマに対する化学療法後の管理

IIA 期、IIB 期、IIC 期または III 期のセミノーマ患者に対する化学療法による初回治療の終了後には、血清腫瘍マーカーの測定とともに胸部、腹部、骨盤部の造影 CT による評価を行う。その上で残存腫瘍の有無と血清腫瘍マーカーの値に応じて患者を分類する。血清 AFP および β HCG の測定値が正常で、残存腫瘍を認めないか認めても 3cm 以下である患者には、アルゴリズムの TEST-A 2 of 2 の表 3 に記載された前述の「初回治療後の IIA 期および non-bulky IIB 期のピュアセミノーマに対するフォローアップ」で考察しているように、サーベイランスを行っていく。

残存腫瘍が 3cm を超え、かつ血清 AFP および β HCG の測定値が正常の患者にもサーベイランスが推奨される。さらに、CT のみでは残存腫瘍病変と壊死組織または線維組織との鑑別ができないため、このような患者では、viable な残存腫瘍の存在をより詳細に描出するために、頭蓋底から大腿中央部までの PET/CT を考慮することができる¹¹³⁻¹¹⁷。PET ではこれらの病変について有用な代謝情報を得ることができ、形態的異常には機能異常が先行するのが通常であるため、CT 所見が正常な患者においてこの情報が再発の早期発見に役立つ可能性がある¹¹⁷。しかしながら、精巣 GCT は典型的に増殖が遅く PET での 18-フルオロデオキシグルコース（FDG）の集積が低い¹¹⁸。さらに、腹部と後腹膜腔は非特異的な FDG 集積がみられる部位であるため、偽陽性となる可能性がある¹¹⁸。偽陰性の原因として可能性があるのは、悪性病変が小さいこ

と（3cm 未満）や病変の増殖能が低いことなどである¹¹⁷。そのため、PET 画像を正確に解釈することが何よりも重要であり、陽性の可能性がある所見は対応する CT の結果で裏付けを得るべきである。3cm 以下の残存腫瘍は PET/CT の適応とならない。

炎症による偽陽性の頻度を低減するため、残存腫瘍が 3cm を超え血清腫瘍マーカー値が正常な患者では、PET/CT は化学療法の最後のサイクルが終了した後 6 週間以上経過してから施行すべきである^{117,119}。化学療法後に PET/CT が陰性となった場合は、非常に安心できる。PET/CT が陰性となった場合は、次節「Bulky II 期およびIII 期のピュアセミノーマに対する化学療法後のフォローアップ」に記載しているように、サーベイランスが推奨される。PET/CT が陽性となった場合は、残存腫瘍の切除またはインターベンショナルラジオロジーによるガイド下の生検を考慮すべきである。生検で viable なセミノーマを認め、かつ切除が完全である場合は、以下のレジメンによる 2 サイクルの補助化学療法が推奨される：EP、TIP（パクリタキセル+イホスファミド+シスプラチン）¹²⁰、VIP または VeIP（ビンブラスチン+メスナ+イホスファミド+シスプラチン）^{121,122}。切除が不完全であった場合または病勢進行（腫瘍の増殖またはマーカー値の上昇）を認める場合は、フルコースの二次化学療法（TIP 4 サイクルまたは VeIP 4 サイクル、どちらも望ましい）が推奨される¹²⁰⁻¹²³。PET/CT の境界所見には、経験豊富な医師による注意深い解釈が必要である。PET/CT で境界所見を認めた場合は、サーベイランスと変化を評価するための 8~12 週間後の PET/CT の再試行を考慮すること。PET/CT で腫瘍が依然として FDG-avid であれば、切除または生検が推奨される。補助化学療法または二次化学療法の終了後には、次節で考察するようにフォローアップを施行すべきである。生検で viable なセミノーマが陰性であった場合も、患者はこのフォローアップスケジュールを遵守すべきである。

Bulky II 期およびIII 期のピュアセミノーマに対する化学療法後のフォローアップ

化学療法後の bulky II 期および III 期セミノーマ患者について推奨するフォローアップの概要をアルゴリズムの TEST-A 2 of 2 の表 4 に示しているが、病歴聴取および身体診察と血清腫瘍マーカーの測定が含まれ、これらを 1 年目は 2 カ月毎、2 年目は 3 カ月毎、3~4 年目は 6 カ月毎、5 年目は 1 回

施行する。腹部/骨盤部造影 CT は、1 年目は 4 ヶ月毎、2 年目は 6 ヶ月毎、3～4 年目は 1 年毎に施行し、その後 5 年目は臨床的に必要と判断された場合に施行していくことが推奨される¹²⁴。選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには後腹膜リンパ節と骨盤リンパ節の描出を含めるべきであり、精巣腫瘍に対する MRI の読影について豊富な経験がある施設で行うべきである。サーベイランスでは全体を通じて同じ画像検査法（CT または MRI）を用いるべきである。残存腫瘍がある患者では、臨床判断に基づいてより頻回な画像検査が必要になる場合がある。しかしながら、5 年目以降の CT は、臨床的に必要と判断されない限り推奨されない。胸部 X 線撮影は、1 年目は 2 ヶ月毎、2 年目は 3 ヶ月毎、3～5 年目は 1 年毎に施行していくことが推奨される。胸部 X 線はルーチンのフォローアップに用いてもよいが、胸部症状がみられる患者では、胸部造影 CT の方が望ましい。化学療法後に PET で陰性となった 3cm を超える腫瘍では、viable な腫瘍細胞が確認されていることから¹²⁵、当 NCCN 委員会は、化学療法後に PET 陰性となった 3cm を超える残存腫瘍がある患者には、腹部/骨盤部造影 CT を 1 年目は 6 ヶ月毎、その後 5 年間は 1 年毎に施行すべきであると推奨している。

非セミノーマ

非セミノーマ性 GCT には、非セミノーマ、セミノーマ/非セミノーマ混合型腫瘍と血清 AFP 高値を伴う患者のセミノーマが含まれる。非セミノーマに対する診断後の精査には、胸部、腹部および骨盤部の造影 CT が含まれる。非セミノーマでは PET/CT の臨床的な適応はない^{126,127}。血清 β HCG、LDH、AFP がいずれかでも高値となった場合は、再検査によるフォローアップを行うべきである。TNM 分類による病期診断は精巣摘除術後の測定値に基づくため、血清腫瘍マーカーを再測定することが重要である。当 NCCN 委員会は、軽度の AFP 高値は必ずしも GCT の存在を意味するものではないことを強調している。したがって、20ng/mL 未満の AFP 値に基づいて治療の判断を下してはならない。臨床的に必要と判断された場合（すなわち、 β HCG 値 $>5,000$ IU/L、広範な肺転移、絨毛癌、神経症状、肺以外の臓器転移、AFP 値 $>10,000$ ng/mL）は、造影および単純撮影の脳 MRI を施行すべきである。

生殖年齢の患者では、妊孕性を障害しうる治療介入（手術、放射線療法、化学療法を含む）を行う場合は、臨床的に必要と判断された場合は、開始する前に精子保存を推奨すべきである²⁹⁻³²。患者が精子保存を希望する場合の実施時期は、精巣摘除術の施行前と施行後のいずれでもよいが、必ず補助療法の開始前には実施すること。

高位精巣摘除術施行後の病期に応じた治療選択肢としては、サーベイランス、化学療法（primary chemotherapy）、RPLND などがある。施行時期は様々ではあるが、非セミノーマ患者の大半は治療中のいずれかの時点で診断または治療の目的で RPLND を受けることになる。両側郭清でみられる主な合併症は、不妊の原因となる逆行性射精である。神経温存法（nerve-sparing dissection technique）を用いれば、90%の症例で順行性の射精を維持することができる¹²⁸。したがって、神経温存 RPLND が推奨される。

危険因子のない I 期非セミノーマ

危険因子のない I 期の非セミノーマに対する初回治療

当 NCCN 委員会は、I 期非セミノーマ患者の治療は再発リスクの増大と関連することが知られている危険因子（脈管侵襲、精索浸潤または陰嚢浸潤）の有無に基づいて決定することを推奨している³⁶⁻⁴⁴。I 期非セミノーマ患者に対し、精巣摘除術後の管理はこれらの危険因子がある場合もない場合も同様であり、初回治療としてはサーベイランス^{41,48,129,130}、神経温存 RPLND または化学療法（1 サイクルの BEP）が施行できる^{131,132}。これら 2 つの患者集団における管理の主な相違は、危険因子のない I 期非セミノーマ患者にはサーベイランスの方が望ましいという点である。サーベイランスまたは神経温存 RPLND により管理される I 期非セミノーマ患者の生存率は 98%を超える。しかしながら、サーベイランス施行例で高い生存率を達成できるか否かは、定期的なフォローアップ受診の順守度と、再発を来す 20～30%の患者に対する再発後の化学療法の成績に依存する。したがって、サーベイランスを選択する患者は、フォローアップスケジュールを順守しなければならない。神経温存 RPLND を施行する場合は、正確な術前病期診断を可能にするため、CT 撮影から 4 週間以内かつ血清腫瘍マーカーの再測定から 7～10 日以内に施行するよう推奨している¹³³。

Ablers らによる第 III 相試験では、精巣摘除術を受けた I 期非セミノーマ患者が精巣摘除術後に片側 RPLND 群 (n=191) と BEP 1 サイクルによる補助化学療法群 (n=191) にランダムに割り付けられた¹³¹。中央値で 4.7 年間の追跡後、BEP 群では 2 例の再発が報告されたのに対し、RPLND 群では 13 例であった (P=0.0011)。この結果は、I 期非セミノーマに対して 1 サイクルの BEP が有効であり、選択された患者では適切な選択肢の 1 つとなりうることを示している¹³¹。別の前向き研究 (SWENOTECA 試験) では、尿管侵襲の有無を問わない I 期非セミノーマ患者が 1 サイクルの BEP による補助療法を受けた¹³²。5 年再発率は、尿管侵襲のある患者で 3.2%、尿管侵襲のない患者で 1.6%であった。5 年 OS 率は両群とも 100%であった³⁶。中央値で 7.9 年間の追跡の結果、1 サイクルの BEP による補助療法を受けた群で再発率の低下が確認され、特に尿管侵襲のある患者でその傾向が認められた³⁶。この状況について、当 NCCN 委員会は 1 サイクルの BEP を再発リスク低減のための適切な選択肢の 1 つと考えている。ただし、病期診断の確認のため、たとえ以前に施行している場合でも、化学療法開始前 4 週間以内に腹部/骨盤部 CT と胸部の X 線または CT を施行することが推奨される。腹部/骨盤部 CT または胸部 X 線のいずれかで転移の所見を認める場合は、胸部 CT を施行すべきである。

危険因子のない I 期の非セミノーマのフォローアップ

危険因子のない I 期非セミノーマ患者に対する長期間のフォローアップには、病歴聴取と身体診察、血清腫瘍マーカーの評価、腹部/骨盤部 CT および胸部 X 線撮影を含める。選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには後腹膜リンパ節と骨盤リンパ節の描出を含めるべきであり、精巣腫瘍に対する MRI の読影について豊富な経験がある施設で行うべきである。サーベイランスでは全体を通じて同じ画像検査法 (CT または MRI) を用いるべきである。この状況での画像検査はすべて造影剤を用いて施行する。これらの検査の実施頻度については、患者が受けた初回治療法によって異なる (アルゴリズムの TEST-B の表 5 と表 7 を参照)。I 期非セミノーマの再発を検出する上でのルーチンの胸部 X 線の価値は限定的である可能性があることに注意が必要である。最近の後ろ向き研究では、精巣摘除術後に active surveillance で管理された 561 名の I 期非セミノーマ患者において、計 76

例の再発が認められた⁹⁶。いずれの再発も血清腫瘍マーカー値の上昇かルーチンのフォローアップ CT での異常所見により検出されており、胸部 X 線のみで検出された再発は 1 例もなかった。他の研究でも同様の結果が報告されており、I 期非セミノーマ性 GCT のサーベイランスにおける胸部 X 線の価値が疑問視されている^{48,66,134}。危険因子のない I 期非セミノーマ患者のフォローアップにおけるルーチンの胸部 X 線検査について、現在のスケジュールは、active surveillance で管理される場合、1 年目は胸部 X 線を 2 回、2~5 年目は 1 回施行するというものである。危険因子のない I 期非セミノーマ患者が BEP による補助療法または初回治療として RPLND を受けている場合は、3、4、5 年目は胸部 X 線の適応とならない。

危険因子のある I 期非セミノーマ

危険因子のある I 期の非セミノーマに対する初回治療

尿管侵襲、精索浸潤または陰嚢浸潤を伴う I 期非セミノーマ患者における再発リスクの低減を目的とする初回治療の選択肢としては、サーベイランス、補助化学療法 (1 サイクルの BEP) または神経温存 RPLND が推奨される。前向き研究 (SWENOTECA 試験) では、尿管侵襲の有無を問わない I 期非セミノーマ患者が 1 サイクルの BEP による補助療法を受けた¹³²。5 年再発率は、尿管侵襲のある患者で 3.2%、尿管侵襲のない患者で 1.6%であった。5 年 OS 率は両群とも 100%であった³⁶。中央値で 7.9 年間の追跡の結果、1 サイクルの BEP による補助療法を受けた群で再発率の低下が確認され、特に尿管侵襲のある患者でその傾向が認められた³⁶。I 期非セミノーマの初回治療として 2 サイクルの BEP を採用した他のいくつかの研究では、同じように 95%を超える無再発生存率が報告されている^{130,135-139}。しかしながら、聴覚障害や難聴、心血管疾患、高血圧、神経障害など、シスプラチンベースの化学療法に伴う晩期障害が長期追跡中に報告されている^{79,140-146}。したがって、その毒性の低さから 1 サイクルの BEP が推奨される。危険因子のある I 期非セミノーマ患者に対しては、サーベイランスも初回治療の選択肢として推奨される。ただし、精巣摘除術後にサーベイランスのみを行う場合、尿管侵襲の有無が再発の有意な予測因子となることに注意が必要である。²⁴

I 期の非セミノーマに対する RPLND 施行後の管理

神経温存 RPLND の施行後に切除リンパ節が悪性腫瘍陰性 (pN0) であった場合、その患者はサーベイランスを受けるべきである。切除リンパ節が陽性であった場合 (pN1~pN3) は、リンパ節転移の程度に応じて、補助化学療法を施行するか否かを決定する。pN1 の患者ではサーベイランスが望ましい選択肢であるのに対し、pN2 の患者では化学療法が望ましい選択肢となる。一方、pN3 の患者には化学療法のみが選択肢となる。推奨される化学療法レジメンとしては、pN1 または pN2 の患者に対する 2 サイクルの EP (望ましい) または BEP^{139,147}、pN3 の患者に対する 3 サイクルの BEP または 4 サイクルの EP (どちらも望ましい) などがある。

危険因子のある I 期の非セミノーマに対するフォローアップ

危険因子のある I 期非セミノーマ患者に対する長期間のフォローアップには、病歴聴取と身体診察、血清腫瘍マーカーの評価、胸部 X 線撮影および腹部/骨盤部 CT を含める。選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには後腹膜リンパ節と骨盤リンパ節の描出を含めるべきであり、精巣腫瘍に対する MRI の読影について豊富な経験がある施設で行うべきである。サーベイランスでは全体を通じて同じ画像検査法 (CT または MRI) を用いるべきである。この状況での画像検査はすべて造影剤を用いて施行する。これらの検査の実施頻度は、患者が受けた初回治療法によって異なる (アルゴリズムの TEST-B の表 6 と表 7 を参照)。

IS 期非セミノーマ

IS 期非セミノーマとは、精巣摘除術の施行後も血清腫瘍マーカーが高値を維持するものの、X 線画像上で病変が認められない場合である。ただし、精巣摘除術後の AFP または β HCG の軽度上昇については、肝胆道系疾患、マリファナ使用、性腺機能低下症がマーカー高値の原因である場合もあることから、慎重に解釈する必要がある。軽度の AFP 高値 (20ng/mL 未満) は、必ずしも GCT の存在を意味するものではなく、治療決定の指針として用いてはならない。さらに、ごくまれな例では、異好性抗体が β HCG 値を有意に上昇させて偽陽性となることがある。転移による β HCG 高値は、典型的には複数回の測定で着実に上昇する。安定した (上昇しない) β HCG 高値を認め、他に転移所見がみられない患者では、

別の測定法を用いて検査を繰り返すことを考慮すべきである。さらに、多くの良性疾患を含む多様な疾患でも LDH は高値となることがある。したがって、全身転移を示唆する所見が LDH の高値のみである場合には、全身転移に対する化学療法を施行すべきではない。

IS 期の非セミノーマに対する初回治療

当 NCCN 委員会は、IS 期の非セミノーマ患者は高値のマーカーが AFP か β HCG のいずれかである場合には化学療法 (primary chemotherapy) で治療することを推奨する。本ガイドラインにおいては、当 NCCN 委員会は IS 期症例ではマーカー値が S1 の範囲内にあるものと仮定する。AFP 値が 1000ng/mL を超えるか β HCG 値が 5000IU/L を超えていて、かつ画像検査で転移の所見が認められないことは極めてまれであろう。本ガイドラインでは考えられる状況すべてに対応することはできず、このような T any, N0, M0, S2-3 のまれな症例は個別化して管理すべきである。IS 期症例の大多数は血清腫瘍マーカーが S1 の範囲内にあり、それらの患者には good risk 群に用いる 3 サイクルの BEP または 4 サイクルの EP (どちらも望ましい) の化学療法 (primary chemotherapy) を施行すべきである。どちらのレジメンもカテゴリー 1 の推奨であり、ほぼ全例で播種性病変が認められることから、最初から RPLND を施行するよりも、いずれかのレジメンで化学療法を施行する方が望ましい^{148,149}。

IS 期の非セミノーマに対する初回治療後の管理

IS 期の非セミノーマ患者に対する化学療法による初回治療後の管理方針は、後述の「進行転移性非セミノーマ」で以下に記載する (「Good risk, intermediate risk および poor risk の非セミノーマに対する化学療法後の管理」を参照)。

IIA 期非セミノーマ**IIA 期の非セミノーマに対する初回治療**

IIA 期の非セミノーマ患者に対する治療法は、精巣摘除術後の血清腫瘍マーカー値に基づいて選択される。精巣摘除術後に AFP および β HCG が正常化した患者に対しては、当 NCCN 委員会は初回治療における選択肢として、神経温存 RPLND もしくは 3 サイクルの BEP または 4 サイクルの EP による化学療法のいずれか (BEP と EP はどちらも望ましいレジメンである)

を推奨する^{150,151}。病巣が複数存在する場合は、特に化学療法が適切と考えられる。AFP または β HCG の高値が持続する IIA 期症例に対しては、当 NCCN 委員会は 3 サイクルの BEP または 4 サイクルの EP（どちらもカテゴリー 1 かつ望ましい）による化学療法（primary chemotherapy）を推奨する^{152,153}。GFR 値が低値または境界値の患者と 50 歳以上の患者では、ブレオマイシンを用いないレジメンを考慮すべきである。境界域の後腹膜リンパ節がある IIA 期の選択された症例には、治療開始前に病期診断を確認するために 4~6 週間後の画像検査（胸部/腹部/骨盤部 CT）の再施行を考慮することができる。

IIA 期の非セミノーマに対する初回治療後の管理

神経温存 RPLND を先行させた場合（primary RPLND）のその後の管理では、同定された陽性リンパ節の個数に応じて、サーベイランスか補助化学療法を選択することができる。pN0 症例では RPLND で治癒が得られる可能性が高いことから、この患者群ではサーベイランスが推奨される。サーベイランスは pN1 症例に対しても望ましい選択肢であるが、この状況では EP または 2 サイクルの BEP による化学療法も考慮することができる^{153,154}。化学療法を施行する場合、この状況では EP が望ましいレジメンである。RPLND 後に pN2 または pN3 となった IIA 期非セミノーマ症例の再発リスクは 50%を超える^{153,155}。シスプラチンベースの補助化学療法を 2 サイクル施行することで、このリスクは 1%未満となる^{153,156,157}。したがって、当 NCCN 委員会は、pN2 症例にはサーベイランスよりも EP（望ましい）または BEP による 2 サイクルの補助化学療法が望ましいとしており、pN3 症例にはフルコースの化学療法（3 サイクルの BEP または 4 サイクルの EP、どちらも望ましい）（サーベイランスは推奨しない）を推奨する。

化学療法を先行（primary chemotherapy）させた場合のその後の管理方針は、CT 上での残存腫瘍の大きさに依存する。そのため、化学療法の終了後に腹部/骨盤部造影 CT を施行すべきである。胸部造影 CT または胸部 X 線も考慮してもよい。化学療法後に残存腫瘍 1cm 以上の場合は、両側神経温存 RPLND が推奨される。両側 RPLND では、左右尿管の間の横隔膜脚から総腸骨動脈分岐部までの領域にあるリンパ組織を切除する。このように郭清領域を拡大する根拠は、腫瘍量が多くなるに伴い病変が両側発生可

能性が高くなることにある¹⁵⁸。化学療法の終了後に腫瘍の外科的切除を行う場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮するべきである。残存腫瘍がないか 1cm 未満の患者にはサーベイランスが推奨される。この状況では両側神経温存 RPLND はカテゴリー 2B の推奨であり、選択された症例で施行してよい。

IIA 期の非セミノーマに対するフォローアップ

IIA 期非セミノーマ患者に対する長期間のフォローアップには、病歴聴取と身体診察、血清腫瘍マーカーの評価、胸部 X 線撮影および腹部/骨盤部 CT を含める。選択された状況では、腹部/骨盤部 CT の代わりに MRI を考慮することができる。MRI のプロトコルには後腹膜リンパ節と骨盤リンパ節の描出を含めるべきであり、精巣腫瘍に対する MRI の読影について豊富な経験がある施設で行うべきである。サーベイランスでは全体を通じて同じ画像検査法（CT または MRI）を用いるべきである。この状況での画像検査はすべて造影剤を用いて施行する。これらの検査の実施頻度は、患者が受けた初回治療法と術後の管理方針によって異なる（アルゴリズムの TEST-B の表 8、表 9、表 10 を参照）。

IIB 期非セミノーマ

IIB 期の非セミノーマに対する初回治療

IIB 期の非セミノーマ患者に対する治療は、精巣摘除術後の腫瘍マーカー値と画像所見に基づいて選択される。腫瘍マーカー値が正常化している場合は、CT 所見が適切な治療方針の判断基準となる。画像上の異常所見が後腹膜腔のリンパ流域（すなわち landing zone）内のリンパ節転移に限定される場合は、まず 3 サイクルの BEP または 4 サイクルの EP（どちらも望ましい）による化学療法を施行すべきである（primary chemotherapy）。神経温存 RPLND による初回治療は、高度に選択した症例にのみ施行されるべきである。最初に化学療法を施行する場合（primary chemotherapy）と神経温存 RPLND を施行する場合（primary RPLND）とでは、治療成績は同等であるものの、合併症と毒性の面で差がみられる¹⁵¹。どちらのアプローチも無再発生存率約は約 98%と報告されている^{155-157,159,160}。画像所見上、転移巣がリンパ流域に局限していない場合（すなわちリンパ流域外に及ぶ多発性リンパ節転移）は、まず 3

サイクルの BEP または 4 サイクルの EP（どちらも望ましい）による化学療法を施行すること（primary chemotherapy）が推奨される。IIB 期の非セミノーマ患者で腫瘍マーカーの高値が持続する場合も、推奨される治療選択肢は 3 サイクルの BEP または 4 サイクルの EP による化学療法（primary chemotherapy）である（いずれもカテゴリー1 かつ望ましい）。GFR 値が低値または境界値の患者と 50 歳以上の患者では、ブレオマイシンを用いないレジメンを考慮すべきである。

IIB 期の非セミノーマに対する初回治療後の管理

IIB 期の非セミノーマ患者に対する神経温存 RPLND または化学療法による初回治療後の管理方針は、IIA 期の非セミノーマ患者に対する初回治療後の管理方針（「IIA 期の非セミノーマに対する初回治療後の管理」を参照）と同様である。

IIB 期の非セミノーマに対するフォローアップ

IIB 期非セミノーマ患者に対する長期間のフォローアップスケジュールは、IIA 期の非セミノーマ患者に対するフォローアップスケジュールと同様であり、患者が受けた初回治療法と術後の管理方針によって異なる（「IIA 期の非セミノーマに対するフォローアップ」およびアルゴリズムの TEST-B の表 8、表 9、表 10 を参照）。

進行転移性非セミノーマ

進行転移性非セミノーマ症例に対する第一選択の化学療法（primary chemotherapy）の選択肢は、患者を good risk、intermediate risk、poor risk の 3 群に分類する IGCCCG リスク分類の結果に基づく⁵³。患者のリスク分類を判定する際に考慮に入れる血清腫瘍マーカー値は、一次化学療法の第 1 サイクルの 1 日目の測定値である（アルゴリズムの「進行例のリスク分類」を参照）¹³。性腺外原発の患者についても、後腹膜原発であれ縦隔原発であれ、まず化学療法（primary chemotherapy）を施行する。前述のように、GFR 値が低値または境界値の患者と 50 歳以上の患者では、ブレオマイシンを用いないレジメンを考慮すべきである。

good risk の非セミノーマに対する初回治療

IGCCCG の good risk 群には、IS 期、IIA 期（S1）、IIB 期（S1）、IIC 期、IIIA 期の患者が含まれる。Good risk の GCT に対する治療法は、最大限の有効性を保ちながら毒性を軽減することを目指して開発されたものである。現時点で当 NCCN 委員会は、3 サイクルの BEP^{104,106,161} と 4 サイクルの EP^{105,106,161} の 2 つを推奨している（どちらもカテゴリー1 かつ望ましい）。両レジメンとも忍容性は良好であり、good risk 群では患者の約 90%で治癒が得られる^{161,162}。

Intermediate risk (IIB 期) の非セミノーマに対する初回治療

Intermediate risk 群の患者では、4 サイクルの BEP という標準的な化学療法レジメンで約 70%の治癒率が得られている^{163,164}。したがって、当 NCCN 委員会は、intermediate risk 群の非セミノーマの治療について、4 サイクルの BEP（望ましい）またはブレオマイシンの投与に耐えられない可能性がある患者に対しては 4 サイクルの VIP^{163,165} を推奨している。両レジメンともカテゴリー1 の推奨である。ただし、intermediate risk の判定が LDH 値が正常上限値の 1.5~3 倍であることに基づく場合は、3 サイクルの BEP を考慮することができる。

Poor risk (IIC 期) の非セミノーマに対する初回治療

Poor risk 例に対する標準的な化学療法レジメンは、4 サイクルの BEP（望ましい）である。もしくは、ブレオマイシンの投与に耐えられない可能性がある一部の患者の治療には、4 サイクルの VIP 療法を用いることができる¹⁶⁵。両レジメンともカテゴリー1 の推奨である。しかしながら、poor risk の非セミノーマ患者の 20~30%は従来のシスプラチンベースの化学療法では治癒を得ることができず、4 サイクルの BEP で持続的な完全奏効が得られる患者は 50%未満である。したがって、それらの患者には、臨床経験の豊富な施設へのコンサルテーションを考慮すべきである¹⁶²。

Good risk、intermediate risk および poor risk の非セミノーマに対する化学療法後の管理

化学療法（primary chemotherapy）の終了後には、治療効果を判定するために胸部/腹部/骨盤部造影 CT と血清腫瘍マーカー値の測定が適

応となる。化学療法後に画像所見から完全奏効と判定され、かつ腫瘍マーカー値も正常化した場合の管理方針としては、当 NCCN 委員会は、サーベイランスを推奨している。化学療法後に後腹膜リンパ節腫大が認められた患者には、症例を選択した上で両側神経温存 RPLND を考慮することができる（カテゴリー2B）¹⁶⁶。RPLND は CT 施行後 4 週間以内かつマーカーの測定後 7~10 日以内の施行が推奨される。化学療法の施行後に残存腫瘍の外科的切除を検討する場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮すべきである。

化学療法で部分奏効が得られ、腫瘍マーカー値が正常化した場合には、すべての残存腫瘍の外科的切除が推奨される¹⁶⁷⁻¹⁷⁰。前述のように、化学療法後に腫瘍の外科的切除を検討する場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮すべきである。切除組織中に壊死組織や成熟奇形腫しか存在しない場合は、サーベイランスを行っていくべきである。胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌またはセミノーマ成分を含む残存腫瘍を認める患者には、化学療法（EP、TIP、VIP または VeIP）を 2 サイクル施行すべきである。この状況ではいずれのレジメンも望ましいが、EP は腫瘍体積の小さい残存例のみに対象を限定するべきである。

化学療法での効果が不完全奏効で、AFP および/または β HCG が持続的に高値を示す患者は、本疾患の管理について豊富な経験を有する施設に紹介するべきである。そのような患者の管理には綿密なサーベイランスを含める。前の段落に記載している残存腫瘍の外科的切除も考慮することができる。救済化学療法は、マーカーの上昇またはその他の病勢進行の所見を認める症例のみに対象を限定するべきである。

Good risk、intermediate risk および poor risk の非セミノーマに対するフォローアップ

Good risk、intermediate risk および poor risk の非セミノーマに対する化学療法（単独または化学療法後の RPLND との併用）後のサーベイランス中に推奨されるフォローアップ検査とその実施頻度については、アルゴリズムの TEST-B 2 of 3 の表 8 に概要を示している。

転移性胚細胞腫瘍に対する二次以降の治療

二次治療

一次治療後に再発した患者と一次治療で持続的な完全奏効が得られなかった患者は、予後因子の有無に応じて予後良好群と予後不良群に分けられる¹⁷¹⁻¹⁷³。予後良好因子としては、精巣摘除術後の血清腫瘍マーカーが低値であったこと、病変体積が小さいこと、一次治療での完全奏効、精巣原発の腫瘍などが挙げられる。予後不良因子としては、一次治療に対する反応が不完全であったこと、血清腫瘍マーカーが高値であること、病変体積が大きいこと、精巣外原発の腫瘍などが挙げられる。予後に関係なく、臨床的に必要と判断された場合は、二次治療の開始前に患者に精子保存を推奨すべきである。化学療法による治療歴のない再発患者は、前の節で記載している通り、各患者のリスクに応じて管理すべきである。当委員会では、非セミノーマの再発例では、本疾患の管理について豊富な経験を有する施設で治療を行うことが望ましいとしている。予後良好または予後不良の患者に対する二次治療の選択肢としては、臨床試験への登録（望ましい）や通常量での化学療法と大量化学療法がある。化学療法を施行する場合、この状況では通常量のレジメンと大量レジメンのどちらも望ましい。通常量での化学療法レジメンは TIP または VeIP である^{120,174-176}。大量化学療法のレジメンとしては、高用量のカルボプラチン+エトポシドの投与後に自家造血幹細胞移植を行うものと¹⁷⁷、パクリタキセル+イホスファミドの投与後に高用量のカルボプラチン+エトポシドの投与後に造血幹細胞移植を行うものがある¹⁷⁸。もしくは、予後不良の患者で再発が切除可能な 1 カ所のみである場合は、救済手術を考慮してもよい¹⁷⁹。

再発例に対する二次治療において大量化学療法が通常量の化学療法より優れているかは不明である。したがって、当 NCCN 委員会は、これらの患者に対する望ましい管理の選択肢として臨床試験への登録を推奨している。現在、再発 GCT 患者を対象として二次治療における標準用量の化学療法を大量化学療法と比較する第 III 相国際共同ランダム化試験（TIGER 試験）が進行中であり、OS が主要評価項目とされている^{180,181}。この試験（Clinical Trial ID : [NCT02375204](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02375204)）への参加が強く推奨される。

精巣腫瘍の生存者の 2~3%に晩期再発（初回治療完了後 2 年を超えて再発）がみられる^{182,183}。当 NCCN 委員会は、技術的に可能ならば晩期再発患者に対する救済手術が望ましいと考えている¹⁷⁹。晩期再発を来した患者の選択肢としては、通常量の化学療法と大量化学療法も挙げられる。

二次治療後の転移性胚細胞腫瘍の管理

二次治療後の治療効果を判定するために、胸部、腹部、骨盤部とその他すべての病変部位に対する造影 CT が推奨される。血清腫瘍マーカーの測定も行うべきである。二次治療で完全奏効が得られ、マーカーが正常値の患者には、サーベイランスを行っていくべきである。もしくは、選択された症例では両側神経温存 RPLND（カテゴリー 2B）を施行してから、その後サーベイランスを行ってもよい。二次治療で部分奏効（CT 上の残存腫瘍により示される）が得られ、マーカーが正常値の患者に対しては、すべての残存腫瘍の外科的切除とその後のサーベイランスが推奨される。二次治療で不完全奏効となりマーカー高値が持続する患者は、綿密なサーベイランスまたは残存腫瘍の外科的切除とその後のサーベイランスによって管理すべきである。化学療法の施行後に残存腫瘍の外科的切除を検討する場合は、経験の豊富な施設への紹介を考慮すべきである。

二次治療で完全奏効が得られなかった患者は、以下に要約する三次治療に関する当 NCCN 委員会の推奨に従って管理すべきである。

三次治療

臨床試験への参加は、一次および二次治療後に再発した患者に対する望ましい治療選択肢である。前治療が通常量の化学療法であった患者については、大量化学療法を考慮すべきである。前治療が大量化学療法であった患者に対する別の選択肢として、通常量での救済化学療法、救済手術（再発病巣が 1 カ所のみの場合）、マイクロサテライト不安定性/ミスマッチ修復（MSI/MMR）検査（大量化学療法または三次治療の後に進行した場合）などがある。

晩期再発（二次療法の完了後 2 年以上経過してからの再発）を来した患者に対する望ましい治療選択肢は、再発腫瘍が切除可能な場合の救済手術

である。通常量または大量化学療法（以前に行われていない場合）も晩期再発患者に対する選択肢となる。

至適な有効性を維持しながら治療関連毒性を制限するために、三次化学療法の選択肢を決定する際には過去に施行した化学療法のレジメンを考慮に入れるべきである。過去に施行されていなければ、大量化学療法が三次治療の選択肢として望ましい。二次治療で VIP または TIP が投与されていた場合も大量化学療法が望ましい。大量化学療法がすでに施行済みである場合は、三次治療の選択肢として緩和的化学療法が望ましい。さらに、当委員会は特定の状況（MSI-high/MMR 異常 [MSI-H/dMMR] 陽性の精巣 GCT）ではペムブロリズマブによる免疫療法が有用と考えている。

強力な前治療が施行されていた患者、シスプラチン耐性がある患者および治療抵抗性の GCT 患者に対して推奨される三次療法としての緩和的化学療法は、ゲムシタビンとパクリタキセルおよび/またはオキサリプラチンとの併用¹⁸⁴⁻¹⁹⁰、もしくは経口エトポシド¹⁹¹である。ゲムシタビン+オキサリプラチン（GEMOX）の推奨は、再発またはシスプラチン耐性 GCT 患者を対象として GEMOX の有効性および毒性を検討した第 II 相試験のデータに基づくものである^{185,187,189}。その結果、GEMOX はシスプラチン耐性の精巣 GCT 患者において安全であり、かつ長期生存をもたらす可能性のあることが示された^{185,187,189}。ゲムシタビン+パクリタキセルは第 II 相試験で有望な結果を示したもう 1 つの選択肢である¹⁸⁶。追跡結果では、大量化学療法の施行後に進行し、かつパクリタキセルおよびゲムシタビン投与歴がない患者において、長期の無病生存が示された¹⁸⁸。ゲムシタビン+オキサリプラチン+パクリタキセルについては、治療抵抗性の GCT 患者を対象とした第 II 相試験において、この多剤併用療法が有効で、毒性も許容できるという結果が得られている¹⁸⁴。全奏効率は 51%であり、5%の患者で完全奏効が得られた。2 つ目の研究でも同様の結果が報告されている¹⁹⁰。さらに、シスプラチン/エトポシド併用レジメンでの治療歴がある患者を対象とした第 II 相試験により、大量経口エトポシドの単剤療法が有効であったことが示された¹⁹¹。

抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブは、前治療後に進行を認め、満足できる代替の治療選択肢がない MSI-H/dMMR 陽性の切除不能または転移性固形腫瘍患者に対する治療法として FDA によって最近承認された¹⁹²。こ

の史上初めて承認された組織・部位を問わない適応は、MSI-H/dMMR 陽性の固形腫瘍におけるペムブロリズマブの有効性を実証した第 II 相臨床試験の成績に基づくものである^{193,194}。精巣腫瘍における免疫療法の有効性を検討した史上初の第 II 相試験では、シスプラチンベースの一次化学療法と少なくとも 1 つの救済療法レジメン（大量または通常量の化学療法）による治療後に進行した非セミノーマ性 GCT 患者 12 例にペムブロリズマブによる治療が行われた¹⁹⁵。2 例がそれぞれ 28 週間および 19 週間の病勢安定を得たが、部分奏効または完全奏効は認められなかった。グレード 3 の有害事象が 6 件認められたが、免疫関連有害事象は報告されなかった。したがって、ペムブロリズマブは忍容性は良好であったが、治療抵抗性の GCT に対する単剤投与では活性は限定的と考えられる。しかしながら、この治療法の価値、特に MSI-H/dMMR 陽性の精巣 GCT 症例における価値を十分に評価するためには、転移性または治療抵抗性の精巣腫瘍患者を対象とするより大規模なペムブロリズマブの第 II 相および第 III 相試験が必要である。

脳転移例の治療

精巣 GCT からの脳転移は比較的まれであり、生じるのは組織型が非セミノーマの患者にほぼ限られる¹⁹⁶。脳転移の発生頻度は、全身の腫瘍量が多い患者、肺、肝または骨転移を認める患者、血清 β HCG 高値（ >5000 IU/L）の患者、シスプラチンベースの化学療法後に再発した患者で高い可能性がある。精巣 GCT から脳転移を来した患者の予後は不良であり、半数以上の患者が診断後 1 年以内に死亡している^{196,197}。更なる予後不良因子がある患者、特に異時性脳転移を認める患者は、さらに予後不良である^{196,198,199}。

最近の後ろ向き解析において、Loriot らは化学療法歴を有する poor risk の非セミノーマ性 GCT 患者でみられる再発のパターンについて報告した²⁰⁰。中央値で 4.1 年間の追跡後、32%で脳転移の画像所見が認められた。そのうち 54%の患者では進行を認めた部位が脳のみであり、19%は最初の進行イベントが脳での進行であった。さらに、脳転移の頻度は、dose-dense 化学療法による治療を受けた患者（29%）の方が BEP による治療を受けた患者（12%）より高かった。これらのデータから、精巣 GCT からの脳転移は、以前考えられていたよりも発生頻度が高く、しばしば唯一

の進行部位となり、poor risk 例では BEP よりも dose-dense 化学療法を受けた患者において頻度が高い可能性が示唆される。しかしながら、この有効性の低下の原因が dose-dense レジメンに用いられる薬剤の脳への移行性の低さにあるか否かは不明である。

精巣 GCT からの脳転移の至適な管理方針については議論があり、治療法の決定の指針となる前向き研究によるエビデンスが欠如している^{196,198}。したがって、管理方針は施設の意向に基づいて決定されるのが通常であり、このことが、これらの患者が受ける治療法に大きなばらつきがあることの理由の一つである可能性がある。本 NCCN ガイドラインでは、脳転移例の初回治療としてシスプラチンベースの化学療法を推奨している。化学療法レジメンへの放射線療法の追加も考慮することができる²⁰¹。臨床的に必要と判断された場合で、かつ可能であれば、脳転移病変の外科的切除を施行すべきである。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.
2. SEER Cancer Statistics Factsheets: Testis Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2018. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>. Accessed October 17, 2018.
3. Sarici H, Telli O, Eroglu M. Bilateral testicular germ cell tumors. Turk J Urol 2013;39:249-252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26328119>.
4. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 2003;170:5-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635>.
5. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol 2013;5:417-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204171>.
6. Verhoeven RH, Gondos A, Janssen-Heijnen ML, et al. Testicular cancer in Europe and the USA: survival still rising among older patients. Ann Oncol 2013;24:508-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23110807>.
7. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, et al. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:1151-1159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447912>.
8. Punjani N, Winquist E, Power N. Do retroperitoneal extragonadal germ cell tumours exist? Can Urol Assoc J 2015;9:381-384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26788225>.
9. Turnbull C, Rahman N. Genome-wide association studies provide new insights into the genetic basis of testicular germ-cell tumour. Int J Androl 2011;34:86-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623831>.
10. Greene MH, Kratz CP, Mai PL, et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. Endocr Relat Cancer 2010;17:109-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228134>.
11. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. Int J Dev Biol 2013;57:133-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23784823>.
12. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
13. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol 2010;28:3388-3404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530278>.
14. Ferraro S, Trevisiol C, Gion M, Panteghini M. Human chorionic gonadotropin assays for testicular tumors: closing the gap between clinical and laboratory practice. Clin Chem 2018;64:270-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29021329>.
15. Lempiainen A, Hotakainen K, Blomqvist C, et al. Increased human chorionic gonadotropin due to hypogonadism after treatment of a testicular seminoma. Clin Chem 2007;53:1560-1561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644799>.
16. Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. J Urol 2000;163:796-801. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687980>.

17. Trojan A, Joller-Jemelka H, Stahel RA, et al. False-positive human serum chorionic gonadotropin in a patient with a history of germ cell cancer. *Oncology* 2004;66:336-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218303>.
18. Ballieux BE, Weijl NI, Gelderblom H, et al. False-positive serum human chorionic gonadotropin (HCG) in a male patient with a malignant germ cell tumor of the testis: a case report and review of the literature. *Oncologist* 2008;13:1149-1154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984875>.
19. Nazeer T, Ro JY, Amato RJ, et al. Histologically pure seminoma with elevated alpha-fetoprotein: a clinicopathologic study of ten cases. *Oncol Rep* 1998;5:1425-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9769381>.
20. Kundu SD, Carver BS, Sheinfeld J. Retroperitoneal histologic findings of patients with elevated serum alpha-fetoprotein and pure seminoma at orchiectomy. *Urology* 2011;78:844-847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782217>.
21. Salem M, Gilligan T. Serum tumor markers and their utilization in the management of germ-cell tumors in adult males. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1-4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166503>.
22. Bando H, Shimodaira H, Fujitani K, et al. A phase II study of nab-paclitaxel in combination with ramucirumab in patients with previously treated advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2018;91:86-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29353164>.
23. Kim W, Rosen MA, Langer JE, et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics* 2007;27:1239-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848688>.
24. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer-management of early disease. *Lancet Oncol* 2003;4:730-737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662429>.
25. Dieckmann KP, Anheuser P, Schmidt S, et al. Testicular prostheses in patients with testicular cancer-acceptance rate and patient satisfaction. *BMC Urol* 2015;15:16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887552>.
26. Robinson R, Tait CD, Clarke NW, Ramani VA. Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy. *BJU Int* 2016;117:249-252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168859>.
27. Yossepowitch O, Aviv D, Wainchwaig L, Baniel J. Testicular prostheses for testis cancer survivors: patient perspectives and predictors of long-term satisfaction. *J Urol* 2011;186:2249-2252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014806>.
28. Fossa 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;97:1056-1066. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030303>.
29. Ragni G, Somigliana E, Restelli L, et al. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 2003;97:1624-1629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655518>.
30. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, et al. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005;104:521-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968690>.
31. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1580-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16264178>.
32. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer*

2004;100:732-737. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770428>.

33. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, et al. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers. Eur Urol 2018;73:560-569. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29325693>.

34. Yilmaz A, Cheng T, Zhang J, Trpkov K. Testicular hilum and vascular invasion predict advanced clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors. Mod Pathol 2013;26:579-586. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238629>.

35. Trevino K, Shandiz AE, Saeed O, et al. Pathologic risk factors for higher clinical stage in testicular seminomas. Histopathology 2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29858564>.

36. Tandstad T, Stahl O, Hakansson U, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. Ann Oncol 2014;25:2167-2172. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114021>.

37. Ernst DS, Brasher P, Venner PM, et al. Compliance and outcome of patients with stage 1 non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) managed with surveillance programs in seven Canadian centres. Can J Urol 2005;12:2575-2580. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15877938>.

38. Lago-Hernandez CA, Feldman H, O'Donnell E, et al. A refined risk stratification scheme for clinical stage 1 NSGCT based on evaluation of both embryonal predominance and lymphovascular invasion. Ann Oncol 2015;26:1396-1401. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888612>.

39. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, et al. Oncological outcomes in patients with stage I testicular seminoma and nonseminoma: pathological risk factors for relapse and feasibility of surveillance after

orchiectomy. Diagn Pathol 2013;8:57. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566361>.

40. Soper MS, Hastings JR, Cosmatos HA, et al. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: clinical outcomes and prognostic factors for relapse in a large US cohort. Am J Clin Oncol 2014;37:356-359. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23275274>.

41. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. Eur Urol 2011;59:556-562. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190791>.

42. Leman ES, Gonzalgo ML. Prognostic features and markers for testicular cancer management. Indian J Urol 2010;26:76-81. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535291>.

43. Gordetsky J, Sanfrancesco J, Epstein JI, et al. Do nonseminomatous germ cell tumors of the testis with lymphovascular invasion of the spermatic cord merit staging as pT3? Am J Surg Pathol 2017;41:1397-1402. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28719463>.

44. Nazeer T, Ro JY, Kee KH, Ayala AG. Spermatic cord contamination in testicular cancer. Mod Pathol 1996;9:762-766. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8832559>.

45. Divrik RT, Akdogan B, Ozen H, Zorlu F. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors-is shift to risk adapted policy justified? J Urol 2006;176:1424-1430. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952649>.

46. Gilbert DC, Al-Saadi R, Thway K, et al. Defining a new prognostic index for stage I nonseminomatous germ cell tumors using CXCL12 expression and proportion of embryonal carcinoma. Clin Cancer Res 2016;22:1265-1273. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26453693>.

47. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, et al. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. J Clin Oncol 2003;21:4092-4099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14559885>.
48. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. J Clin Oncol 2014;32:3817-3823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267754>.
49. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Moul JW. Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. Cancer 1998;83:1002-1011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731905>.
50. Alexandre J, Fizazi K, Mahe C, et al. Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. Eur J Cancer 2001;37:576-582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11290432>.
51. Sweeney CJ, Hermans BP, Heilman DK, et al. Results and outcome of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I embryonal carcinoma-predominant testis cancer. J Clin Oncol 2000;18:358-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637250>.
52. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol 2003;21:1505-1512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697874>.
53. 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 1997;15:594-603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053482>.

54. Mead GM, Fossa 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;103:241-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212385>.
55. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. Crit Rev Oncol Hematol 2007;64:182-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644403>.
56. Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol 2003;14:867-872. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796024>.
57. 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;20:4448-4452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431967>.
58. Chung P, Parker C, Panzarella T, et al. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. Can J Urol 2002;9:1637-1640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431325>.
59. Zengerling F, Kunath F, Jensen K, et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-a systematic review. Urol Oncol 2017;36:448-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712790>.
60. Aparicio J, Maroto P, Garcia del Muro X, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). Ann Oncol 2014;25:2173-2178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210015>.
61. Tandstad T, Stahl O, Dahl O, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted

recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). Ann Oncol 2016;27:1299-1304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27052649>.

62. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. Cancer Med 2015;4:155-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25236854>.

63. Chung P, Warde P. Stage I seminoma: adjuvant treatment is effective but is it necessary? J Natl Cancer Inst 2011;103:194-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212383>.

64. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol 2014;66:1172-1178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064686>.

65. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, et al. Testicular tumour size and rete testis invasion as prognostic factors for the risk of relapse of clinical stage I seminoma testis patients under surveillance: a systematic review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. Eur Urol 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29100813>.

66. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol 2015;33:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135991>.

67. Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors-a review and the SWENOTECA experience. Andrology 2015;3:102-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270123>.

68. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a

randomised trial. Lancet 2005;366:293-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039331>.

69. 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;29:957-962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282539>.

70. van de Wetering RAW, Sleijfer S, Feldman DR, et al. Controversies in the management of clinical stage I seminoma: carboplatin a decade in-time to start backing out. J Clin Oncol 2018;36:837-840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29389229>.

71. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol 2005;23:8717-8723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260698>.

72. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. J Clin Oncol 2011;29:4677-4681. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042940>.

73. Koutsoukos K, Tzannis K, Christodoulou C, et al. Two cycles of adjuvant carboplatin in stage I seminoma: 8-year experience by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HECOG). World J Urol 2016;34:853-857. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410826>.

74. Dieckmann KP, Dralle-Filiz I, Matthies C, et al. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level. J Cancer Res Clin Oncol 2016;142:1599-1607. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116691>.

75. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl

Cancer Inst 1997;89:1429-1439. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326912>.

76. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005;97:1354-1365. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174857>.

77. Beard CJ, Travis LB, Chen MH, et al. Outcomes in stage I testicular seminoma: a population-based study of 9193 patients. Cancer 2013;119:2771-2777. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633409>.

78. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. Br J Cancer 2014;110:256-263. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263066>.

79. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 2003;21:1513-1523. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697875>.

80. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2007;25:4370-4378. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906202>.

81. Garmez B, Pagliaro LC. Choosing treatment for stage I seminoma: who should get what? Oncology (Williston Park) 2009;23:753-759. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19777759>.

82. Choo R, Sandler H, Warde P, et al. Survey of radiation oncologists: practice patterns of the management of stage I seminoma of testis in Canada and a selected group in the United States. Can J Urol

2002;9:1479-1485. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010592>.

83. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. Radiology 2010;254:31-46. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032141>.

84. Dinniwell R, Chan P, Czarnota G, et al. Pelvic lymph node topography for radiotherapy treatment planning from ferumoxtran-10 contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:844-851. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095369>.

85. Jones WG, Fossa 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;23:1200-1208. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718317>.

86. Fossa 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;17:1146-1154. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561173>.

87. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, et al. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for follow-up. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2001;13:296-300. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11554630>.

88. Martin JM, Panzarella T, Zwahlen DR, et al. Evidence-based guidelines for following stage 1 seminoma. Cancer 2007;109:2248-2256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437287>.

89. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J, et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising

the detection of relapse. Br J Cancer 2008;98:1894-1902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542063>.

90. Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, Beriwal S. Surveillance and radiation therapy for stage I seminoma-have we learned from the evidence? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;94:75-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700704>.

91. Souchon R, Hartmann M, Kreges S, et al. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of early stage seminomatous testicular germ cell cancer patients. Strahlenther Onkol 2011;187:158-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21347634>.

92. Daugaard G, Petersen PM, Rorth M. Surveillance in stage I testicular cancer. APMIS 2003;111:76-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752240>.

93. Vesprini D, Chung P, Tolan S, et al. Utility of serum tumor markers during surveillance for stage I seminoma. Cancer 2012;118:5245-5250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517478>.

94. Lim CH, Kim SW, Kim WC, et al. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study. World J Gastroenterol 2012;18:6114-6119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155340>.

95. Tolan S, Vesprini D, Jewett MA, et al. No role for routine chest radiography in stage I seminoma surveillance. Eur Urol 2010;57:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577354>.

96. De La Pena H, Sharma A, Glicksman C, et al. No longer any role for routine follow-up chest x-rays in men with stage I germ cell cancer. Eur J Cancer 2017;84:354-359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28866371>.

97. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective

multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2003;21:1101-1106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637477>.

98. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. Radiother Oncol 2001;59:5-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295200>.

99. Detti B, Livi L, Scoccianti S, et al. Management of stage II testicular seminoma over a period of 40 years. Urol Oncol 2009;27:534-538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848787>.

100. Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, Beriwal S. Stage II testicular seminoma: patterns of care and survival by treatment strategy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2016;28:513-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27146264>.

101. Paly JJ, Lin CC, Gray PJ, et al. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: results from the National Cancer Data Base 1998-2012. Pract Radiat Oncol 2016;6:249-258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27345128>.

102. Garcia del Muro X, Maroto P, Guma J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. J Clin Oncol 2008;26:5416-5421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936476>.

103. Gospodarwicz MK, Sturgeon JF, Jewett MA. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. Semin Oncol 1998;25:160-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562449>.

104. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and

Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. J Clin Oncol 2001;19:1629-1640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250991>.

105. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, et al. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. J Clin Oncol 2005;23:9290-9294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361627>.

106. Cary C, Jacob JM, Albany C, et al. Long-term survival of good-risk germ cell tumor patients after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: a comparison of BEP x 3 vs. EP x 4 and treating institution. Clin Genitourin Cancer 2018;16:307-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29104087>.

107. Kawai K, Akaza H. Current status of chemotherapy in risk-adapted management for metastatic testicular germ cell cancer. Cancer Sci 2010;101:22-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922501>.

108. Calabro F, Albers P, Bokemeyer C, et al. The contemporary role of chemotherapy for advanced testis cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol 2012;61:1212-1221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464311>.

109. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. JAMA 2008;299:672-684. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270356>.

110. Fizazi K, Delva R, Caty A, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. Eur Urol 2014;65:381-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094847>.

111. Yoshida T, Yonese J, Kitsukawa S, et al. Treatment results of VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatin) chemotherapy as a first-line therapy in metastatic germ cell tumors. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi

2000;91:55-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10723177>.

112. Ishioka J, Kageyama Y, Inoue M, et al. Result of treatment for advanced germ cell tumor in the last decade. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi 2010;101:539-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20387513>.

113. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, et al. The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. BJU Int 2002;89:549-556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942962>.

114. De Santis M, Pont J. The role of positron emission tomography in germ cell cancer. World J Urol 2004;22:41-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15024601>.

115. 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 2004;22:1034-1039. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020605>.

116. 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 2005;54:284-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837411>.

117. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int 2014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963486>.

118. Becherer A. PET in testicular cancer. Methods Mol Biol 2011;727:225-241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331937>.

119. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. J Urol 2008;179:936-940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207171>.

120. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol 2005;23:6549-6555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.

121. Loehrer PJ, Sr., Lauer R, Roth BJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 1988;109:540-546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2844110>.

122. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. J Clin Oncol 1997;15:1427-1431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193335>.

123. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. J Clin Oncol 2007;25:85-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194908>.

124. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v147-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555066>.

125. Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz JP. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. J Urol 2002;168:1975-1979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394688>.

126. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the

German multicentre trial. Ann Oncol 2008;19:1619-1623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453520>.

127. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22-the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. J Clin Oncol 2007;25:3090-3095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634488>.

128. Nonomura N, Nishimura K, Takaha N, et al. Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer after chemotherapy. Int J Urol 2002;9:539-544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445231>.

129. Zuniga A, Kakiashvili D, Jewett MA. Surveillance in stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. BJU Int 2009;104:1351-1356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840012>.

130. Oliver RT, Ong J, Shamash J, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. Urology 2004;63:556-561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028457>.

131. Albers P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2008;26:2966-2972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458040>.

132. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. J Clin Oncol

2009;27:2122-2128. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307506>.

133. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. J Clin Oncol 2005;23:2781-2788. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837993>.

134. Gietema JA, Meinardi MT, Sleijfer DT, et al. Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-up of patients treated with chemotherapy for disseminated non-seminomatous testicular cancer. Ann Oncol 2002;13:1616-1620. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377651>.

135. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Urol Oncol 2011;29:189-193. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362863>.

136. Guney S, Guney N, Sonmez NC, Ergenekon E. Risk-adapted management for patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumour of the testis. Med Oncol 2009;26:136-142. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18821067>.

137. Chovanec M, Hanna N, Cary KC, et al. Management of stage I testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol 2016;13:663-673. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618772>.

138. Huddart RA, Reid AM. Adjuvant therapy for stage IB germ cell tumors: one versus two cycles of BEP. Adv Urol 2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29808086>.

139. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular

invasion. Eur Urol 2004;46:209-214. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245815>.

140. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. J Clin Oncol 2000;18:1725-1732. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764433>.

141. Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N, et al. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. Ann Oncol 2017;28:2670-2679. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045502>.

142. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. Ann Oncol 2002;13:229-236. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11885999>.

143. Fung C, Dinh P, Jr., Ardesir-Rouhani-Fard S, et al. Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. Adv Urol 2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29670654>.

144. Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. Expert Opin Pharmacother 2003;4:889-901. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783586>.

145. Kerns SL, Fung C, Monahan PO, et al. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: a multi-institutional study. J Clin Oncol 2018;36:1505-1512. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29617189>.

146. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in cisplatin-treated survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2012;30:300-307. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184390>.

147. Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, et al. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. J Urol 2001;165:441-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176393>.

148. Lv ZJ, Wu S, Dong P, et al. Clinical outcomes in patients with stage I non-seminomatous germ cell cancer. Asian J Androl 2013;15:558-563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23685909>.

149. Mezvishvili Z, Managadze L. Three cycles of etoposide and cisplatin chemotherapy in clinical stage IS nonseminomatous testicular cancer. Int Urol Nephrol 2006;38:621-624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17111082>.

150. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. J Clin Oncol 2007;25:5597-5602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18065732>.

151. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Eur Urol 2000;37:582-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765098>.

152. Rabbani F, Sheinfeld J, Farivar-Mohseni H, et al. Low-volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: pattern and prognostic factors for relapse. J Clin Oncol 2001;19:2020-2025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283135>.

153. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. J Urol 2005;174:557-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006891>.

154. Sheinfeld J, Motzer RJ, Rabbani F, et al. Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors. J Urol 2003;170:1159-1162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501715>.

155. Stephenson AJ, Klein EA. Surgical management of low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. BJU Int 2009;104:1362-1368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840014>.

156. Behnia M, Foster R, Einhorn LH, et al. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. the Indiana University experience. Eur J Cancer 2000;36:472-475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717522>.

157. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:464-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752068>.

158. Carver BS, Shayegan B, Eggener S, et al. Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. J Clin Oncol 2007;25:4365-4369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906201>.

159. Horwich A, Norman A, Fisher C, et al. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol 1994;151:72-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254836>.

160. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). J Urol 1995;153:85-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966799>.

161. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18:917-924. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351252>.

162. Jones RH, Vasey PA. Part II: testicular cancer-management of advanced disease. *Lancet Oncol* 2003;4:738-747. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662430>.

163. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 1998;78:828-832. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743309>.

164. Culine S, Kramar A, Theodore C, et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol* 2008;26:421-427. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202419>.

165. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>.

166. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery.

J Clin Oncol 2010;28:537-542. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026807>.

167. Schmidt AH, Hoyer M, Jensen BFS, Agerbaek M. Limited post-chemotherapy retroperitoneal resection of residual tumour in non-seminomatous testicular cancer: complications, outcome and quality of life. *Acta Oncol* 2018;1-10. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29537330>.

168. Heidenreich A, Haidl F, Paffenholz P, et al. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. *Ann Oncol* 2017;28:362-367. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27831507>.

169. Daneshmand S, Albers P, Fossa SD, et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *Eur Urol* 2012;62:867-876. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938868>.

170. Riggs SB, Burgess EF, Gaston KE, et al. Postchemotherapy surgery for germ cell tumors-what have we learned in 35 years? *Oncologist* 2014;19:498-506. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718515>.

171. Fossa SD, Cvancarova M, Chen L, et al. Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival: a population-based study of 27,948 patients. *J Clin Oncol* 2011;29:963-970. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300926>.

172. Fedyanin M, Tryakin A, Kanagavel D, et al. Late relapses (>2 years) in patients with stage I testicular germ cell tumors: predictive factors and survival. *Urol Oncol* 2013;31:499-504. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803619>.

173. Masterson TA, Carver BS, Shayegan B, et al. Outcomes in patients with clinical stage III NSGCT who achieve complete clinical response to chemotherapy at extraretroperitoneal disease site. *Urology*

2012;79:1079-1084. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446341>.

174. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 1998;16:2500-2504. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>.

175. Park S, Lee S, Lee J, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) in relapsed or cisplatin-refractory germ cell tumors. Onkologie 2011;34:416-420. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934340>.

176. Kurobe M, Kawai K, Oikawa T, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor. J Cancer Res Clin Oncol 2015;141:127-133. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25062721>.

177. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. N Engl J Med 2007;357:340-348. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652649>.

178. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. J Clin Oncol 2010;28:1706-1713. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194867>.

179. Albers P, Ganz A, Hannig E, et al. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. J Urol 2000;164:381-384. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893590>.

180. Schernberg A, Rivin Del Campo E, Rousseau B, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric carcinoma: state of the art and perspectives. Clin Transl Radiat Oncol 2018;10:13-22. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29928701>.

181. Oing C, Lorch A, Bokemeyer C. Ongoing clinical trials in testicular cancer: the TIGER trial. Oncol Res Treat 2016;39:553-556. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614956>.

182. George DW, Foster RS, Hromas RA, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. J Clin Oncol 2003;21:113-122. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506179>.

183. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. World J Urol 2004;22:47-54. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064970>.

184. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol 2008;19:448-453. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006893>.

185. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. Eur Urol 2006;50:1032-1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757095>.

186. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. J Clin Oncol 2007;25:513-516. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290059>.

187. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2004;22:108-114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14701772>.

188. Mulherin BP, Brames MJ, Einhorn LH. Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *Am J Clin Oncol* 2015;38:373-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214082>.

189. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:493-497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998855>.

190. Seidel C, Oechsle K, Lorch A, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care-registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group. *Urol Oncol* 2016;34:21-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699830>.

191. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol* 1990;17:36-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2154858>.

192. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>. Accessed October 17, 2018.

193. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.

194. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.

195. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ cell tumors: a

Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol* 2018;29:209-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045540>.

196. Feldman DR, Lorch A, Kramar A, et al. Brain metastases in patients with germ cell tumors: prognostic factors and treatment options-an analysis from the global germ cell cancer group. *J Clin Oncol* 2016;34:345-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26460295>.

197. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-1399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319245>.

198. Beyer J, Albers P, Altena R, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol* 2013;24:878-888. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152360>.

199. Boyle HJ, Jouanneau E, Droz JP, Flechon A. Management of brain metastases from germ cell tumors: a single center experience. *Oncology* 2013;85:21-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816811>.

200. Lorient Y, Pagliaro L, Flechon A, et al. Patterns of relapse in poor-prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: implications for assessment of brain metastases. *Eur J Cancer* 2017;87:140-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29149760>.

201. 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;11:553-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10907948>.