

救済外科療法で寛解が得られた化学療法抵抗性 進行性精巣腫瘍の1例

田上 隆一, 原田 明典, 甲藤 和伸, 山本 恭代
岸本 大輝, 中達 弘能, 谷本 修二, 岡 夏生
井崎 博文, 福森 知治, 高橋 正幸, 西谷 真明
金山 博臣

徳島大学医学部泌尿器科学教室

CHEMOTHERAPY-RESISTANT GERM CELL CANCER OF THE TESTIS TREATED BY SALVAGE SURGERY: A CASE REPORT

Ryuich TAUE, Akinori HARADA, Kazunobu KATTO, Yasuyo YAMAMOTO,
Tomoteru KISHIMOTO, Yoshikazu NAKATUJI, Syuuji TANIMOTO, Natuo OKA,
Hirofumi IZAKI, Tomoharu FUKUMORI, Masayuki TAKAHASHI, Masaaki NISHITANI
and Hiro-omi KANAYAMA

The Department of Urology, The University of Tokushima School of Medicine

A 38-year-old patient who had a non-seminomatous testicular cancer was treated by resection of the retroperitoneal metastatic mass that had proven refractory to bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) and paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) chemotherapies. Although salvage chemotherapy was given against the chemorefractory metastatic lesions in the retroperitoneum, the serum alpha-fetoprotein level elevated to 3,252 ng/ml. Retroperitoneal lymph node dissection was performed, and viable cells were identified histopathologically in the resected tissues. The serum AFP level normalized after surgery. No recurrence has been observed for 22 months postoperatively. This experience indicates that salvage surgery even under high serum marker levels may have a beneficial outcome for selected cases of chemotherapy-resistant germ cell tumors.

(Hinyokika Kyo 52 : 293-296, 2006)

Key words: Salvage surgery, Chemotherapy-resistant germ cell cancer

緒 言

化学療法抵抗性の進行性精巣癌の治療は難渋することが多い。これまで救済外科療法の適応を決定する際、腫瘍マーカーの正常化が条件とされてきたが、近年は症例によって腫瘍マーカーが高値であっても救済外科療法を行い良好な経過を得ることがあるという報告が増えている。今回われわれは腫瘍マーカーの急上昇中に転移巣の摘除を行い、寛解が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：38歳，男性

主訴：血清 α -fetoprotein (AFP) の上昇

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1997年5月頃より左陰嚢部の腫大を自覚するも放置，1998年2月に鶏卵大まで腫大したため近医を受診した。触診，超音波検査，CTなどで最大2.5 cm大，腎門部の高さまでの多発性リンパ節転移を認

めた。左精巣腫瘍 T2N2M0, stage IIB と診断され，左高位精巣摘除術が施行された。摘出標本の組織所見は embryonal carcinoma with choriocarcinoma であった。後腹膜リンパ節転移に対し化学療法 (BEP 療法 (ブレオマイシン，エトポシド，シスプラチン))：4コース施行後，治療前高値であった腫瘍マーカー (LDH；1,080 U/l, AFP；83.0 ng/ml, HCG- β ；46 ng/ml) はすべて CR となった。CT では 1.5 cm 大の後腹膜リンパ節の腫大が残存したが化学療法中に心筋梗塞を起こしたため，その後は定期的に外来で経過観察されていた。2001年12月に AFP が 137 ng/ml と再上昇 (HCG- β は正常，後腹膜リンパ節の増大はなし) した。BEP 療法を2コース追加するも AFP の低下は不良のため TIP 療法 (パクリタキセル，イホスファミド，シスプラチン) を4コース施行した。その後2002年5月には AFP は正常化した後腹膜リンパ節腫大は残存していた。2002年7月に AFP が 78 ng/ml と再上昇してきたため当科紹介となった。

入院時現症：触診でリンパ節触知せず，下肢浮腫な

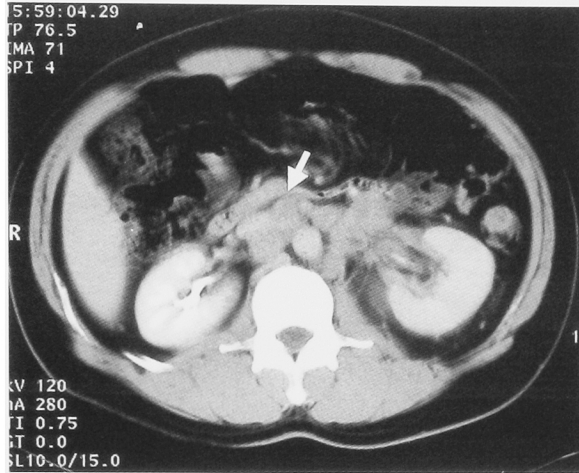


Fig. 1. Abdominal computed tomography revealing retroperitoneal lymph node swelling about 2 cm at the around of aorta.

し。

入院時検査成績：末梢血検血；異常なし。GOT；32 IU/l, GPT；45 IU/l と軽度肝機能障害あり。腎機能，電解質に異常なし。腫瘍マーカー：LDH；248 IU/l, HCG- β ；< 0.5 mIU/ml と正常，AFP；967 ng/ml と高値。検尿：異常なし。

入院後経過：前医での TIP 療法は，腫瘍マーカーを一旦は正常化させていることより有効であったと考え，当科でも TIP 療法を1コース施行した。2002年8月より化学療法を開始したが，その後の AFP は 2,008 ng/ml と上昇し，CT 所見で後腹膜腫瘍は 2.0 × 1.8 cm に増大していた。PD と判断し，同年9月から塩酸イリノテカン 380 mg (day 1) とネダプラチン 190 mg (day 2) による化学療法を開始した。AFP は一旦低下傾向を示したが後腹膜リンパ節に変化はなかった (Fig. 1)。その後 AFP の再上昇が認められ，塩酸イリノテカンとネダプラチンによる化学療法も効果不良と判定した。

腫瘍マーカー産生源は腫大した後腹膜リンパ節からの可能性が高いと考え，救済外科療法を行った。

2003年12月4日腹部正中切開による後腹膜リンパ節郭清術を施行した。郭清の範囲は腎動静脈より下方の大動脈と下大静脈周囲の腫瘍で，下限は総腸骨動脈分岐部までとした (Fig. 2)。大動脈と下大静脈に強く癒着した部位があり，また下腸間膜動脈は腫瘍に完全に巻き込まれていたため結紮切断した。摘出標本は計 47 g であった。

摘出標本病理検査：Embryonal carcinoma を主体とし，部分的に choriocarcinoma, seminoma の成分がみられる混合性腫瘍であった。壊死部位も認められたが大部分は viable cell であった (Fig. 3)。

術後経過：術後の全身状態は良好であり，切除標本で viable cell の部分が多かったことより TIP 療法を



Fig. 2. Gross appearance of resected specimen. The mass extended from left renal arterial regions to common iliac arterial regions.

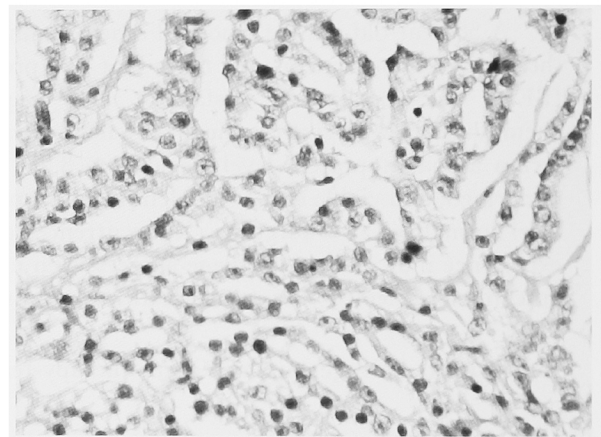


Fig. 3. Microscopic findings of resected mass (hematoxylin/eosin staining). Necrotic tissue is apparent, with viable malignant cells also present in large areas. Pathological diagnosis was embryonal carcinoma and choriocarcinoma.

1コース追加した。AFP は順調に低下し2003年1月には正常化した (Fig. 4)。その後今日にいたるまで正常化している。HCG- β と LDH は術前術後を通じて正常であった。2005年10月現在，腫瘍マーカーおよび CT 所見でも再発は認めていない。

考 察

シスプラチンを用いた化学療法は，進行性精巣腫瘍に対して有意にその奏効率を上昇させ，first line の化学療法には不可欠なものとなっている。しかし進行性精巣腫瘍の中には化学療法における反応が充分でない場合や，一旦有効であったものが後に再燃する場合がある。これら化学療法抵抗性の精巣腫瘍は約30%といわれ根治治療の課題となっている。難治性精巣腫瘍に

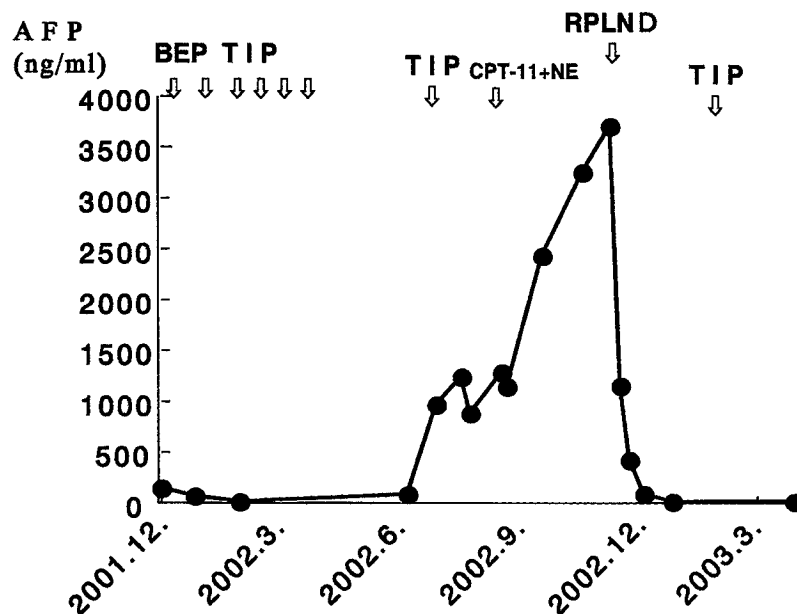


Fig. 4. Clinical course of chemotherapy, surgical treatment and changes in the AFP level. AFP level normalized by about 1 month postoperatively. AFP: α -fetoprotein, BEP: bleomycin + etoposide + cisplatin, TIP: paclitaxel + ifosfamide + cisplatin, NE: nedaplatin, RPLN: retroperitoneal lymph node dissection.

については、イホスファミドなどを使った second line の化学療法や、近年はパクリタキセルを使用する化学療法、また超大量化学療法などの選択肢があるが、他の手段として手術療法（救済外科療法）も検討されている¹⁾

転移巣に対する手術治療は化学療法有効例において、腫瘍マーカーが陰性化後残存腫瘍に対して施行するのが一般的である。Viable cell がいないことの確認の意味と、viable cell があった場合の根治性を高める意味とがある。残存腫瘍を摘出した場合、necrosis/fibrosis の割合が45~50%、35%にテラトーマ、15~20%に viable germ cell tumor を認めたとの報告もあり²⁾、腫瘍マーカーだけでは viable cell の有無の判定はできない。化学療法の効果が低く腫瘍マーカーが陰性化しない場合や逆に上昇している場合においても、転移残存腫瘍に対する手術によって根治性を期待する場合がある。しかしこのような手術療法は否定的な意見が多い、腫瘍マーカーが陰性化せぬまま手術を行った場合、80%に viable cell があり、すべて癌死したとの報告もある³⁾、様々な化学療法を繰り返し腫瘍マーカーが陰性化するのを待つことが一般的である。しかし近年こうした場合においても症例を選べば根治性のある手術ができる場合があるとの報告も散見される^{1,4,5)} 適応症例については Habuchi らの報告に詳しく、腫瘍マーカーについては AFP のみの上昇であることや、臓器転移がなくリンパ節転移のみの場合などがあげられている³⁾ こういった場合の救済外科療法の成功率は21⁶⁾、19%⁷⁾などの報告もみられる。ただ hCG が高値の場合の予後は著しく悪い⁸⁾ われ

われの症例は AFP のみの上昇であり、転移巣もリンパ節のみであったため良い適応であったと考える。またわれわれの症例は術前に BEP 療法を2コース、TIP 療法を5コース、塩酸イリノテカンとネダプラチンによる治療も施行した後に手術をしているが、より早い段階で手術の可能性を検討してもよかったのではないかと考察する。Habuchi らは、シスプラチンを用いた化学療法3コース後の化学療法抵抗性腫瘍に手術をすると約40%が disease free になったと報告している¹⁾ また本症例は前医における化学療法で腫瘍マーカーは一旦正常化している。その際に残存腫瘍に対する手術療法を行っておくべきであったとも考えられる。化学療法抵抗性精巣腫瘍に対する救済外科療法は有効である場合がある。しかしその後再び再発した場合には、再手術、超大量化学療法、同種骨髄移植をしたとの報告がある⁹⁾ われわれの症例は術後22ヶ月現在、腫瘍マーカーおよびCT で明らかな再発は認めず経過良好である。長期経過は不明であり、今後厳重に経過をみていく予定である。

結 語

化学療法抵抗性精巣腫瘍に対して救済外科療法を行い、良好な結果を得た。

化学療法によって腫瘍マーカーの正常化が望めない場合でも、症例を選べば救済外科療法によってCRが得られることが示唆された。

本論文は第73回日本泌尿器科学会四国地方会において発表し討議した。

参 考 文 献

- 1) Habuchi T, Kamano T, Hara I, et al. : Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer* **98** : 1635-1642, 2003
- 2) Ossa SD, Qvist H, Stenwig S, et al. : Is post-chemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses ? *J Clin Oncol* **10** : 569-575, 1992
- 3) Miki T, Saiki S and Kotake T : The role of salvage surgery following chemotherapy in advanced testicular cancer. *Acta Urol Jpn* **40** : 951-955, 1994
- 4) Wood DP, Herr HW, Motzer RJ, et al. : Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* **70** : 2354-2357, 1992
- 5) Eastham JA, Wilson TG, Russell C, et al. : Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. *Urology* **43** : 74-80, 1994
- 6) Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, et al. : Surgical salvage of chemotherapy germ cell tumors. *J Clin Oncol* **11** : 324-329, 1993
- 7) Flechon A, Rivoire M, Biron P, et al : Importance of surgery as salvage treatment after high dose chemotherapy failure in germ cell tumors. *J Urol* **165** : 1920-1926, 2001
- 8) Kisbenedek L, Bodrogi I, Szeldeli P, et al. : Results of salvage retroperitoneal lymphadenectomy (RLA) in the treatment of patients with nonseminomatous germ cell tumors remaining marker positive after inductive chemotherapy. *Int Urol Nephrol* **27** : 325-329, 1995
- 9) Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, et al. : Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* **11** : 324-329, 1993

(Received on July 21, 2005)
(Accepted on October 13, 2005)