

MEA 療法が奏功した難治性非セミノーマ精巣腫瘍の 1 例

永井 康晴, 南 高文, 伊丹 祥隆, 小林 泰之
 清水 信貴, 山本 豊, 林 泰司, 野澤 昌弘
 吉村 一宏, 石井 徳味, 植村 天受
 近畿大学医学部附属病院泌尿器科学教室

A CASE OF A NONSEMINOMATOUS GERM CELL TUMOR RESPONDING TO MEA THERAPY

Yasuharu NAGAI, Takafumi MINAMI, Yoshitaka ITAMI, Yasuyuki KOBAYASHI,
 Nobutaka SHIMIZU, Yutaka YAMAMOTO, Taiji HAYASHI, Masahiro NOZAWA,
 Kazuhiro YOSHIMURA, Tokumi ISHII and Hiroto UEMURA
The Department of Urology, Kinki University School of Medicine

We experienced a case of testicular cancer that was successfully treated by salvage chemotherapy comprised of methotrexate, actinomycin D and etoposide (MEA). A 25-year-old man was admitted to our hospital with a diagnosis of stage III B2 (JUA classification) testicular cancer. The patient had multiple lung metastases, and underwent a left orchiectomy. A histopathological examination revealed a choriocarcinoma, embryonal carcinoma, mature teratoma, and a yolk sac tumor. Tumor marker levels were elevated; human chorionic gonadotropin β was 46 mIU/ml and alpha fetoprotein was 437 ng/ml. Although he was treated post-operatively with two courses of bleomycin, etoposide and cisplatin therapy, four courses of high-dose carboplatin, etoposide and iphosphamide (VIP) therapy, and two courses of CPT-11 + cisplatin therapy, tumor marker levels remained elevated and lung metastases were stable. Accordingly, he received three courses of MEA therapy. MEA therapy is regimen used to treat gestational trophoblastic neoplasia. After MEA therapy, levels of the tumor markers normalized. He then underwent a partial resection of lung and enucleation of lung metastasis by the video assisted thoracoscopic surgery method. Histopathological examination of the lung metastasis revealed only necrotic tissue. Tumor recurrence has not been observed in the 14 months since the MEA therapy.

(Hinyokika Kiyō 59 : 693-697, 2013)

Key words : Testicular tumor, Chemotherapy

緒 言

進行性、難治性精巣腫瘍におけるサードライン以降の救済化学療法の確固たるエビデンスはなく、治療法は確立していない。今回われわれは難治性非セミノーマ精巣腫瘍に対し、救済化学療法としてMEA療法を行った1例について若干の文献をふまえて報告する。

症 例

患者：25歳，男性
 主訴：左陰嚢腫大
 家族歴：特記すべきことなし
 既往歴：特記すべきことなし
 現病歴：2010年7月左陰嚢腫大にて前医受診。左精巣腫瘍疑いにて左高位精巣摘除術施行。病理組織所見は絨毛癌，胎児性癌，成熟奇形種，卵黄嚢腫瘍が認められた。pT1であった。
 前医初診時腫瘍マーカーはHCG β 46 ng/ml (0～

0.1)，AFP 437 ng/ml (0～10) と高値認めた。LDH は 192 IU/l (110～230) と正常であった。CTにて両側下葉に肺転移と考えられる長径3 cm大を含む多発性腫瘤像を認め、日本泌尿器科学会病期分類 stage III B2であった。前医にて2010年7月BEP療法（プレオマイシン 30 mg/body day 1, 8, 15, エトポシド 100 mg/m² day 1～5, シスプラチン 20 ng/m² day 1～5）開始し、同年10月2コース終了した。終了時、腫瘍マーカーの低下認めるも多発転移巣は増大傾向を認めたためセカンドライン化学療法目的にて2010年10月当科紹介受診となった。

初診時現症：身長 172.3 cm, 体重 77.0 kg, 腹部平坦, 表在リンパ節触知せず。

血液検査所見：末梢血液像：WBC 8,100/ul, Hb 12.7 g/dl, Plt 23.9×10⁴/ul.

血液生化学：TP 7.2 g/ml, AST 20 IU/l, ALT 32 IU/l, LDH 170 IU/l (110～230), BUN 12 mg/dl, Cre 0.92 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 105

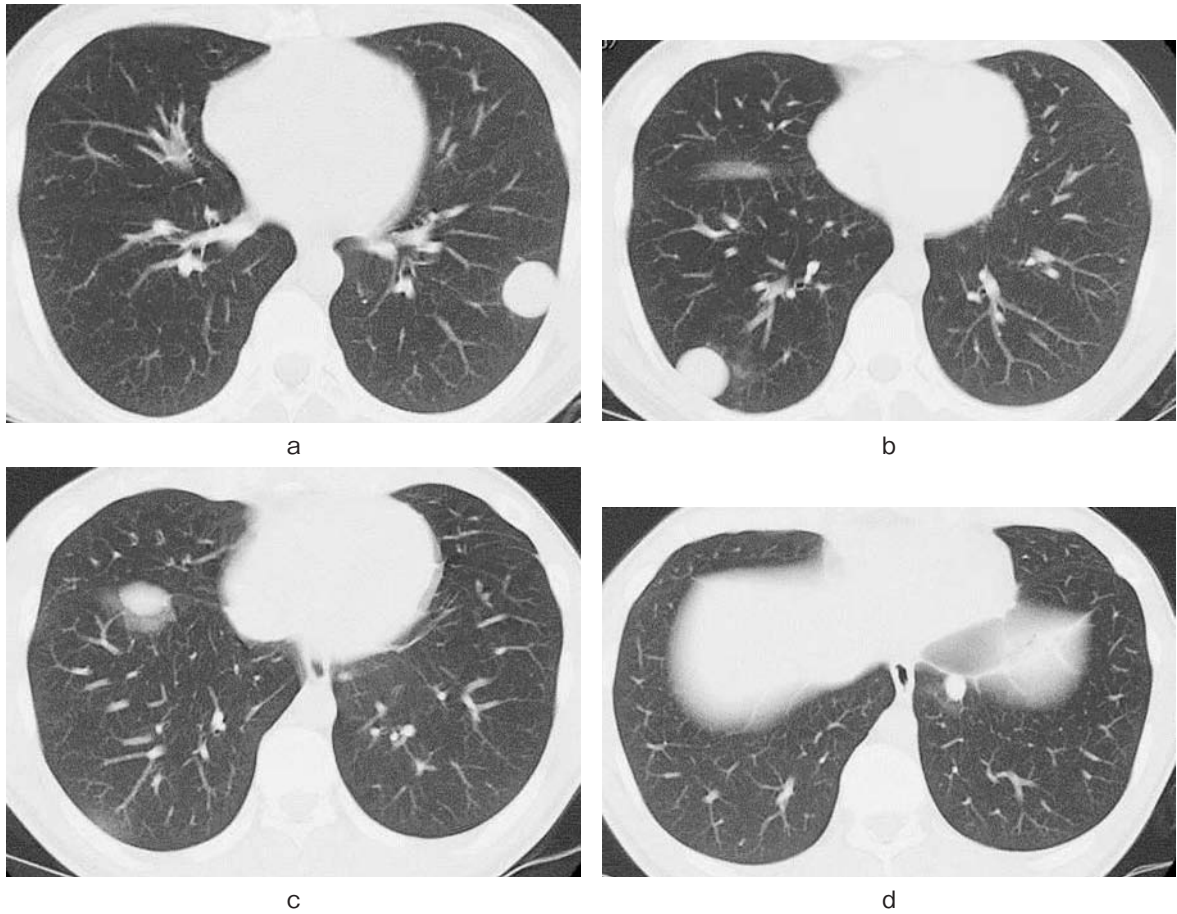


Fig. 1. (a)-(d) plain chest CT show multipul lung metastases.

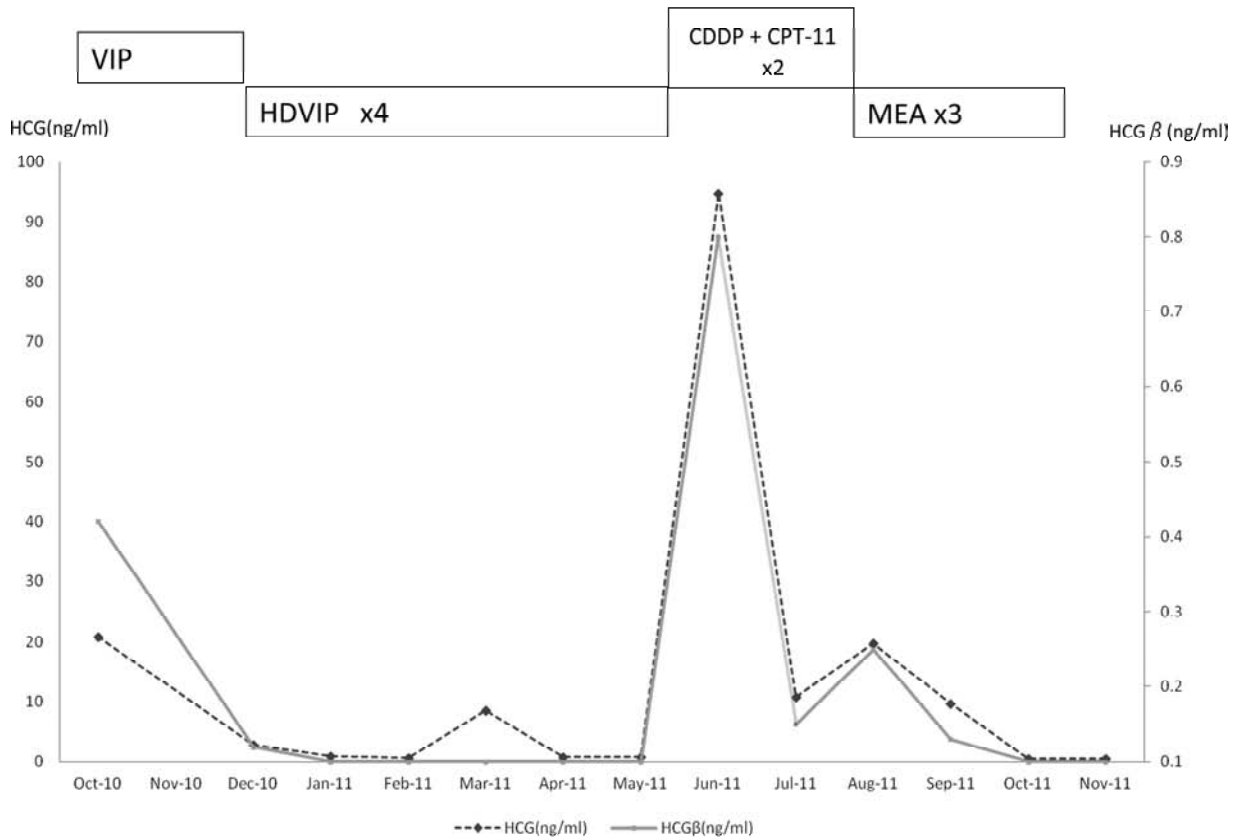


Fig. 2. Clinical course.

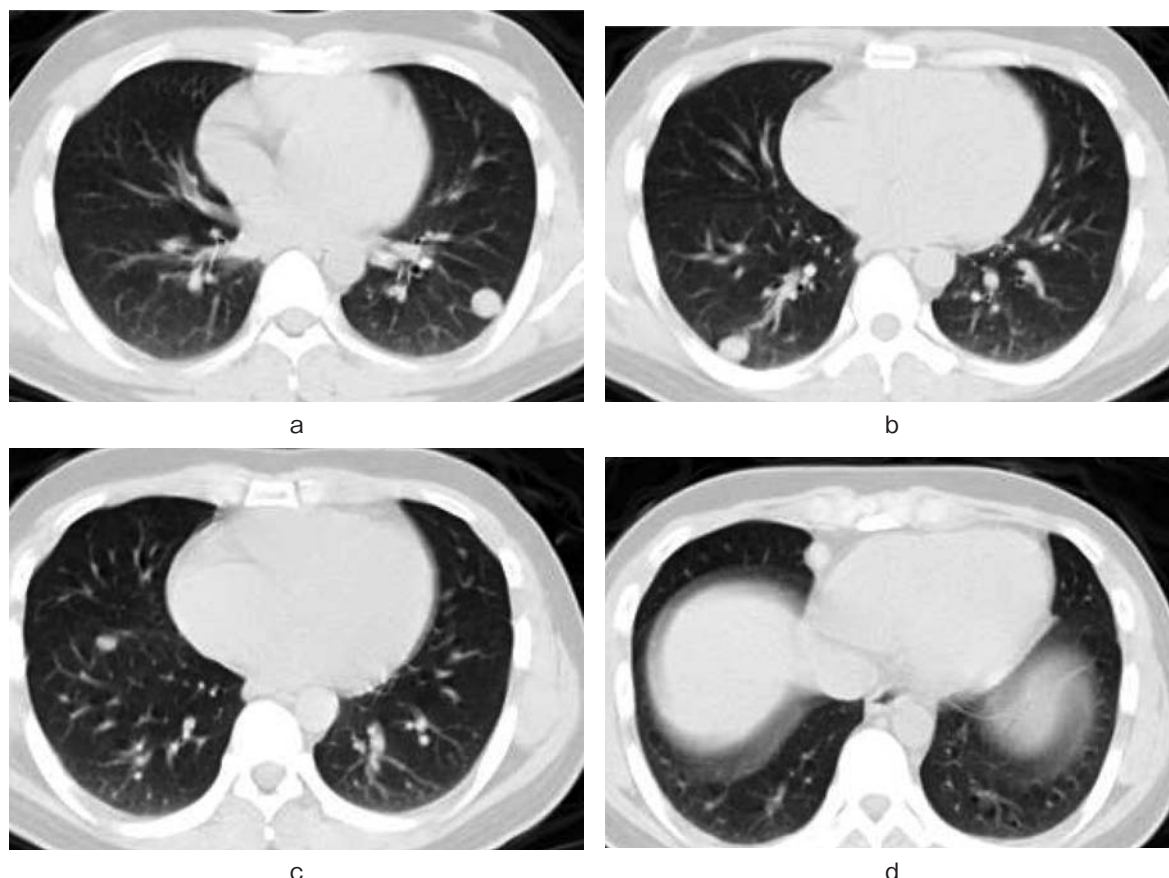


Fig. 3. (a)-(d) Plain chest CT show multiple lung metastases after MEA therapy.

mEq/l.

腫瘍マーカー : AFP 2.3 ng/l (0~10), HCG 20.8 ng/ml (0~0.5), HCG- β 0.4 ng/ml (0~0.1).

尿沈渣 : RBC <1/HPF, WBC <1/HPF.

画像所見 : 胸部 CT 上, 両側肺下葉に長径 3 cm 大を含む多発性腫瘍像を認めた (Fig. 1a~d).

入院後経過 : 2010年10月末梢血幹細胞採取目的にて VIP 療法 (シスプラチン 20 mg/m² day 1~5, エトポシド 100 mg/m² day 1~5, イホスファミド 1,200 mg/m² day 1~5) 1 コース施行し同年11月高用量 VIP 療法 (カルボプラチン 250 mg/m² day 1~5, エトポシド 300 mg/m² day 1~5, イホスファミド 1.5 g/m² day 1~5, 幹細胞輸血 day 7, G-CSF day 8~) 開始した. グレード4の血小板低下症および好中球減少症認め, 適宜血小板輸血および G-CSF の投与を行った. 2011年4月4コース終了時, HCG, HCG- β は共に正常化するも, 2011年5月 HCG 94.7 ng/ml, HCG- β 0.8 ng/ml と上昇認めた. サードライン化学療法としてイリノテカン+シスプラチン併用療法 (イリノテカン 200 mg/m² day 1, 15, シスプラチン 20 mg/m² day 2~5) を同年5月開始. 同年6月1コース終了時腫瘍マーカーの低下認めるも, 2コース終了時, HCG, HCG- β 共に上昇認めた (Fig. 2).

HCG β が高値であること, 病理組織所見にて絨毛

癌成分を認めていることより, 絨毛癌の残存否定できず, 治療経過よりシスプラチン抵抗性と判断し救済化学療法として婦人科絨毛癌のレジメンである MEA 療法を選択した. レジメンはメトトレキサート (450 mg/body) を day 1, アクチノマイシン D (0.5 mg/body) およびエトポシド (100 mg/body) を days 1~5 に投与する, 3剤併用療法であり, 21日を1サイクルで行うものであった.

2011年7月開始し, 同年9月 MEA 療法2コース終了した. 2コース終了時点で腫瘍マーカーは陰性化し, 同年10月に3コースが終了した (Fig. 2). MEA 療法施行中, 有害事象として, CECAE グレード4の血小板減少症, グレード3の白血球減少症を認めるも, 重篤なものは認めず安全に施行可能であった.

MEA 療法3コース終了後の CT で多発肺転移像は若干の縮小傾向にあるものの SD (stable disease) であった (Fig. 3a~d). Viable cell 残存の確認目的にて, ビデオ補助胸腔鏡手術による左肺下葉の部分切除術を施行した. 病理組織所見は, 壊死組織のみであり, viable cell は認めなかったため CR (complete response) と判断し, 無治療経過観察とした. 2012年12月現在, 転移再発認めていない.

考 察 結 語

進行性精巣腫瘍に対する導入化学療法は BEP 療法¹⁾が標準治療となりコンセンサスを得ている²⁻⁴⁾が、救済化学療法に関して、セカンドラインとしては VIP 療法, VeIP 療法, HDCT, TIP療法などが挙げられる。進行性、難治性精巣腫瘍のサードライン以降の化学療法において、確固たるエビデンスはない。サードライン以降の救済化学療法のレジメンとしパクリタキセル+ジェムシタピン (TG 療法)^{5,6)}, ジェムシタピン+オキザリプラチン (GO 療法)^{7,8)} などが用いられるが、TG 療法の奏効率は約20~30%と報告され、GO 療法では奏効率は32~46%と報告されている。本邦のガイドラインでは推奨グレードCとなっている⁴⁾。いずれにせよ救済化学療法の確固たるレジメンは存在しない。Miki⁹⁾らの報告によるとイリノテカン+シスプラチンの奏効率は50%であったため、効果を期待し今回サードラインとしてイリノテカンとシスプラチンを用いたが、腫瘍マーカーは上昇した。救済化学療法としてレジメンの選択には難渋した。

MEA 療法は婦人科領域において高リスク絨毛性疾患に対する標準的的化学療法である^{10,11)}。Terakawa¹²⁾らの報告によると、病理組織所見にて絨毛癌の成分を含むシスプラチン抵抗性の難治性非セミノーマ精巣腫瘍に対して MEA 療法を行い、9例中5例が腫瘍マーカー陰性化した。また、腫瘍マーカー陰転化した5例中3例の転移巣は肺のみであり、3例共外科的切除により NED (no evidence of disease) となっている。本例は原発巣の病理組織にセミノーマ成分を含まず絨毛癌成分を含んでおり、HCG β が上昇していることから、絨毛癌成分の残存を考え MEA 療法を施行。MEA 療法後腫瘍マーカー陰転化し、また重篤な有害事象は認めなかった。腫瘍マーカー陰転化したため診断目的にて多発肺転移巣の一部を切除したが、viable cell は認められなかった。Benjamin¹³⁾らによると、非セミノーマの両側肺転移における、両側肺転移巣の切除後の病理組織の一致率として、片側の病理組織が壊死組織であった場合、その対側が壊死組織であるのは95%であったと報告している。よって、現在無治療経過観察中である。今後3カ月に一度血液検査、画像(胸腹部骨盤 CT)でのフォローアップを行う予定である。

2012年12月現在、画像、腫瘍マーカーにて再発を認めていない。

本邦で絨毛癌成分を含む進行性精巣腫瘍に対し MEA 療法を施行したのは、国内外で調べた限り自験例を含め10例であった。10例中6例にて腫瘍マーカー陰性化を認めた。今後症例の蓄積により絨毛癌成分を含む難治性進行性精巣腫瘍に対して救済化学療法の選択肢の候補と成りえることが期待される。

救済化学療法として MEA 療法が奏功した難治性非セミノーマ精巣腫瘍の1例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第217回日本泌尿器科学会関西地方会(大阪)において発表した。

文 献

- 1) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* **316**: 1435-1440, 1987
- 2) Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al.: Treatment: metastatic germ cell tumors. In: Guidelines on testicular Cancer. European Association of Urology, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al., pp 19-21, Actas Urol Esp, 2011
- 3) Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, et al.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* **7**: 672-693, 2009
- 4) 三木恒治: 精巣腫瘍診療ガイドライン, 日本泌尿器科学会編, 第一版. pp 37-38, 金原出版, 東京, 2009
- 5) Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, et al.: 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* **25**: 513-516, 2007
- 6) Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al.: Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors(E9897):a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* **20**: 1859-1863, 2002
- 7) 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* **22**: 108-114, 2004
- 8) 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* **15**: 493-497, 2004
- 9) Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al.: Irenotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* **95**: 1879-1885, 2002
- 10) Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, et al.: Persistent gestational trophoblastic disease: results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. *Br J Cancer* **82**: 1547-1552, 2000
- 11) Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, et al.: Combination

- chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* **78**: 28-31, 2000
- 12) Terakawa T, Miyake H, Muramaki M, et al.: Salvage chemotherapy with methotrexate, etoposide and actinomycin D in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors with a choriocarcinoma component: a preliminary report. *Int J Urol* **17**: 881-885, 2010
- 13) Besse B, Grunewald D, Fléchon A, et al.: Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **137**: 448-452, 2009
- (Received on December 28 2012)
(Accepted on June 8, 2013)

Editorial Comment

長期にわたる治療に粘り強く耐えた患者さんとそれを励まし続けた医療スタッフ, ご家族にまず敬意を表します. 本症例は IGCCCG リスク分類¹⁾では予後良好群に属していますが, 初期治療の段階で腫瘍の増大を認めたことから, 再発症例の予後を予測する

IGCCCG-2 予後スコア²⁾は3点となりハイリスク症例になります. 2年非再発生存率26%, 3年全生存率32%といわれ, きわめて予後不良です. 予後不良となった因子の1つに初期治療があります. 100%の投与量で21日周期を厳守して導入することが大切です. BEP 2コースに3カ月, VIP 1コース+大量VIP 4コースに6カ月とかなり予定から遅れた治療になっていることが難治に至った原因かと思われます. もう1つは手術療法の時期です. VIP でマーカーが正常になった時期に手術をするチャンスがあったように思えます.

- 1) 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* **15**: 594-603, 1997
- 2) International Prognostic Factors Study Group: Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* **28**: 4906-4911, 2010

神戸市立医療センター中央市民病院

川喜田睦司