

## 精巣腫瘍に対する Etoposide を含む化学療法後に 治療関連白血病を発症した 1 例

奥村 悦久<sup>1\*</sup>, 大饗 政嗣<sup>1</sup>, 白石 裕介<sup>1</sup>

宗田 武<sup>1</sup>, 金丸 洋史<sup>1</sup>, 有馬 靖佳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北野病院泌尿器科, <sup>2</sup>北野病院血液内科

### THErapy-RELATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA FOLLOWING ETOPOSIDE BASED CHEMOTHERAPY IN GERM CELL TUMOR

Yoshinaga OKUMURA<sup>1</sup>, Masashi OAE<sup>1</sup>, Yusuke SHIRAISHI<sup>1</sup>,  
Takeshi SODA<sup>1</sup>, Hiroshi KANAMARU<sup>1</sup> and Nobuyoshi ARIMA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Kitano Hospital

<sup>2</sup>The Department of Hematology, Kitano Hospital

A 27-year-old man visited our hospital with painless swelling of the left scrotum. Hematologic studies showed the following levels of lactate dehydrogenase, 3,171 IU/l; alpha-fetoprotein, 2.2 ng/ml; and  $\beta$ -human chorionic gonadotropin, 0.4 ng/ml, and abdominal computed tomography revealed a mass of 10 × 8 × 4 cm in the left testis, and that of 3.5 × 3.0 × 5.0 cm in the left renal hilar lymph node, without any other metastasis. Left high inguinal orchiectomy was performed, and histopathological examination revealed mixed form with seminoma and teratoma. He was diagnosed to have a left germ cell tumor with left renal hilar lymph node metastases, pT1, N3, M0, stage II C, indicating poor prognosis with IGCCC. The patient received four cycles of chemotherapy, COMPE regimen (CDDP, VCR, MTX, PEP, VP-16 [etoposide]). After lactate dehydrogenase, alpha-fetoprotein, and  $\beta$ -human chorionic gonadotropin all normalized, retroperitoneal lymph node dissection was performed. Histopathological examination revealed only a mature teratoma. Two and half years later, hematologic studies showed blast transformation. Bone marrow biopsy revealed acute myeloblastic lymphoma (M2). The patient received one cycle of AraC and daunorubicin, one cycle of high dose AraC, and three cycles of AraC and mitoxantrone. After chemotherapy, he has maintained a disease-free status for 11 years. In this case, etoposide, a topoisomerase II inhibitor, was the presumed cause of therapy-related acute myeloid leukemia. After administering chemotherapeutic agents especially etoposide, it is important to check blood count periodically for a long time.

(Hinyokika Kyo 62 : 271-274, 2016)

**Key words:** Germ cell tumor, Therapy related acute myeloid leukemia, Etoposide, Topoisomerase II inhibitor

#### 緒 言

今回われわれは精巣腫瘍、腎門部リンパ節転移の患者に対して施行した化学療法から2年6カ月後に、急性骨髄性白血病(M2)を発症した1例を経験したので、若干の文献的考察を交えて報告する。

#### 症 例

患 者：初診時27歳，男性。

主 訴：左無痛性陰嚢腫大

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：2カ月前より精巣腫大に気づき、1999年9月に当科受診。左陰嚢に超鶏卵大の硬結を認め、精巣腫瘍を疑い精査加療目的に入院。

入院時現症：身長 162.2 cm, 体重 58 kg, 血圧, 脈拍正常, 体温 37.5°C

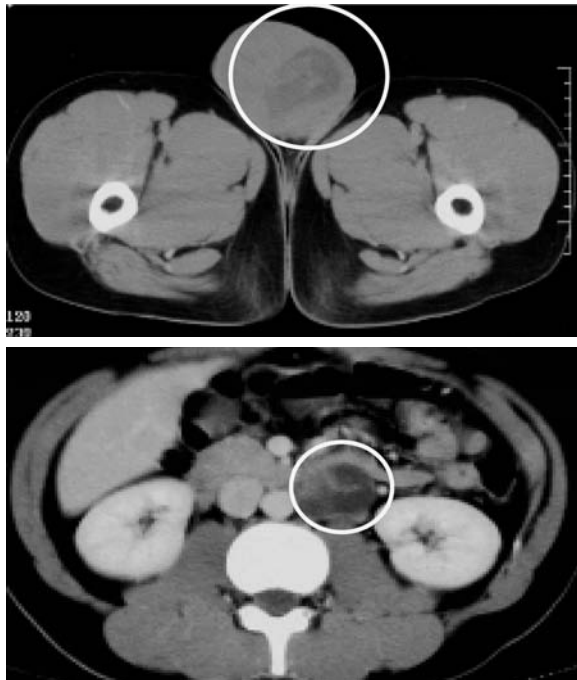
理学所見：左陰嚢に超鶏卵大の硬結を認めたほかは、対側精巣を含め特記事項なし。

生化学的所見：LDH 3,171 IU/l, AFP 2.2 ng/ml,  $\beta$ -hCG 0.4 ng/ml, Ccr 150 ml/min.

入院時胸腹部 CT 所見：左腎門部に 3.5 × 3.0 × 5.0 cm 大の傍大動脈リンパ節腫大を認めた。明らかな臓器転移所見は認めなかった (Fig. 1)。

臨床経過：1999年11月腰椎麻酔下に高位精巣摘除術施行し、10 × 8 × 4 cm, 重量 295 g の腫瘍を摘出した。断面は中心部の壊死を伴う乳白色の腫瘍であった。病理結果はセミノーマと奇形腫の混合型で、脈管侵襲や漿膜浸潤を認めなかった。以上より左精巣腫瘍 pT1N3M0, stage IIC, IGCCC にて poor prognosis の診断となり、術後化学療法として COMPE (CDDP,

\* 現：京都大学泌尿器科



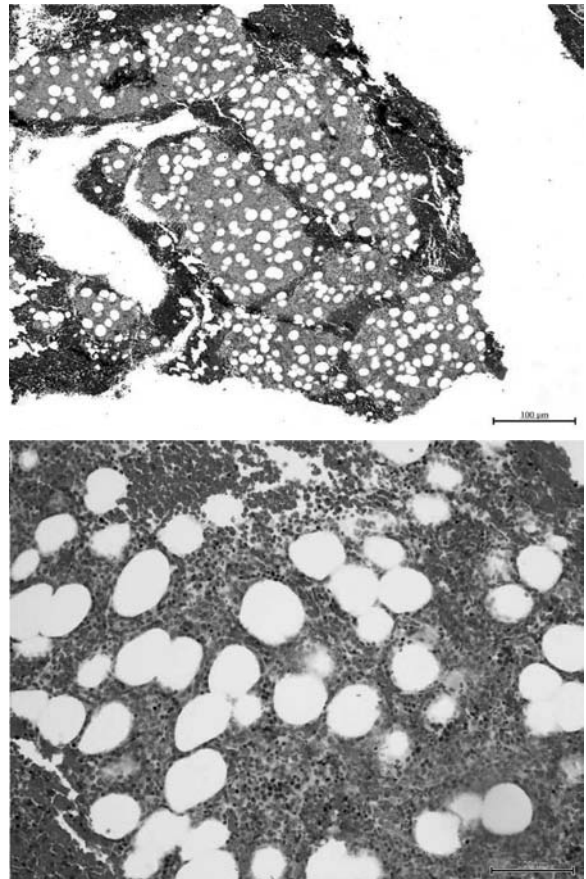
**Fig. 1.** Computed tomography revealing left germ cell tumor and left renal hilar lymph node metastasis.

**Table 1.** Chemotherapy regimen of COMPE

	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
CDDP	30			↓	↓	
VCR	0.6	↓	↓			
MTX	10	↓				
PEP	10	↓	↓	↓		
VP-16 [etoposide]	100			↓	↓	↓

Etoposide was administered at 100 mg/m<sup>2</sup> for days 3-5.

VCR, MTX, PEP, VP-16 [etoposide]) を表の通り投与した (Table 1). 術後7日目から3週間ごとに計4コース施行し, その後の採血では LDH 381 IU/l, AFP 6.5 ng/ml,  $\beta$ -hCG 0.2 ng/ml といずれも正常範囲となったが, 画像上傍大動脈リンパ節はやや増大していたため, 2000年3月後腹膜リンパ節郭清術を施行した. 7×3×4 cm, 35 g のわずかに白濁した液状成分を有する嚢胞を含む腫瘍を摘出し, 大部分は軟骨様であった. 病理結果は成熟奇形腫であったため, 治癒切除と考え治療終了し, 外来にて3~6カ月ごとの血液検査, 腹部 CT, 胸部レントゲンでの経過観察となった. 化学療法終了から2年6カ月後の2002年9月, 血液検査にてWBC 2,300, MBL 12%, Auer 小体陽性, LDH 536 IU/l となり, 骨髄穿刺を施行したところ, 急性骨髄性白血病 (M2, 骨髄染色体; 45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)) の診断となった (Fig. 2). 2002年9月より寛解導入療法として AraC, DNR (AraC: 100 mg/m<sup>2</sup>; day 1~7, DNR: 50 mg/m<sup>2</sup>; day



**Fig. 2.** Histopathological features of acute myeloid lymphoma. Cells are increased monoclally in the bone marrow.

1~5), および同年10月より地固め療法として HDAC (AraC 2,000 mg/m<sup>2</sup>; day 1~5), 11月より AraC, MIT (AraC 200 mg/m<sup>2</sup>; day 1~5, MIT 8 mg/m<sup>2</sup>; day 1~3) を施行した. 同年12月の骨髄穿刺にて完全寛解を確認し, 以後2015年4月迄, 精巣腫瘍, 白血病ともに再発を認めていない.

## 考 察

治療関連白血病とは, WHO 分類 (2008) において, 化学療法や放射線治療により誘発される治療関連骨髄性腫瘍の1つと定義され<sup>1)</sup>, 本邦における全白血病の1.9%を占める<sup>2)</sup>.

特に長期生存が可能な精巣腫瘍において, このような治療関連の二次発癌は問題となる. 二次発癌による死亡率は精巣腫瘍そのものによる死亡率と変わらないという報告もある<sup>3)</sup>. 精巣腫瘍に対する化学療法後に発症した治療関連白血病の本邦報告は, 本症例の他は表に示す通り<sup>4-7)</sup>で (Table 2), 会議録を含めても10例と非常に稀であるが, 国外では, 近年精巣腫瘍治療後の長期間の大規模な調査結果がいくつか報告されている. SEER program の報告では, 1973~2002年の間に, 29,356人の精巣腫瘍患者のうち621人に二次発癌

**Table 2.** Literature of the patients of therapy-related AML

著者	精巣腫瘍発症時 年齢 (歳)	化学療法	発症形式	発症迄の 期間 (カ月)	Etoposide (mg/m <sup>2</sup> )	Ifosfamide (g/m <sup>2</sup> )
釜井ら	46	BVP EP VIP COP	AML (M0)	施行中	4,250	9,750
松本ら	31	BEP TIPVVB PBSCT	AML (M2)	19	7,225	50.5
滝沢ら	36	BEP VIPTIP ICE	MDS	50	8,250	189
Nonomura N, et al.	44	BEP VIP PVB VAB Mtx + EP	AMoL (M5b)	34	6,400	NA
自験例	27	COMPE	AML (M2)	30	1,200	0

Patients without our case received high doses of etoposide and ifosfamide.

**Table 3.** Characteristic features of therapy-related AML

	Type I	Type II
誘発薬剤	アルキル化剤 Cyclophosphamide, ifosfamide, melpharan	topo II 阻害剤 Etoposide
発症時期	5-7年後	1-3年後
染色体異常	-5/5q, -7/7q 欠損型異常	11q23, 21q22 均衡型異常
発生頻度	>1%	>2%
FAB 分類	M3 以外すべて	M4, M5 多いが M1, M2, ALL-L1 あり
治療反応	不良	比較的良好
長期予後	不良	比較的良好

Conventionally, this disease was classified into two types. Type I is caused by alkylating agents and type II is caused by topoisomerase II inhibitors.

が発生し<sup>8)</sup>, Regan らの報告では, 1943~2002年の間に1年以上生存している42,722人の精巣腫瘍治療後のうち, 白血病の発症が89人に観察された<sup>9)</sup>. また Robinson らは, 精巣腫瘍における骨髄性白血病の標準化罹患比 (standardized incidence ratios = SIR [基準値: 2.0]) は3.62 (セミノーマ2.39, 非セミノーマ6.77) と他臓器癌との比較においても高値を示したと報告している<sup>10)</sup>.

治療関連白血病は, Table 3 (文献6より改変) に示す通り, 従来はその発症様式により cyclophosphamide などのアルキル化剤に誘発される I 型と, etoposide など topoisomerase II 阻害剤に誘発される II 型に分類されてきた. 同表に示す通り, 染色体異常の発生様式からそれぞれには明確な特徴があるが, 実臨床では両者が組み合わされて使用されることも多く, その場合は明確に区別することは困難である. そのため, WHO 分類第4版では, この分類は用いられなくなったのだが, 予後や治療を検討するにあたり重要であると考え.

発症様式に関して, 従来の II 型は血球減少期を経ずに白血病へと進展するのに対して, I 型は発生過程において, まず血球減少など副作用の多い骨髄異形成症候群として発症し, 一部が白血病へ進展することが多

いため予後不良と考えられている. 発症時期に関しては, 上記の発症様式の特徴のため, 従来の II 型の方が早く1~3年, I 型は5~7年といわれている. 治療法に関しては, 通常は de novo の染色体異常と同じ治療が選択される. また予後に関しては, 染色体異常と合併症に大きく左右される. 特に5番, 7番染色体異常や複雑型核をもつ例は不良だが, 従来の II 型に特徴的な均衡型遺伝子転座をもつ例は, 特定の転座型を除いて良好とされている. 本症例では, アントラサイクリン系と AraC を用いた化学療法を施行し, 完全寛解を得た. t (8, 21) という予後良好な均衡型の染色体転座を有していたため, 第1寛解期での造血幹細胞移植は行わず, 以後10年以上再発を認めていない.

本症例で施行した COMPE 療法とは, VCR, PEP, MTX の3剤により腫瘍細胞を G2M 期に同調させ, CDDP, etoposide により効率的に殺細胞することで副作用の軽減と作用の強化を狙ったもので, CDDP の腎毒性を抑えるため CDDP の48時間持続点滴, PEP の肺線維症の予防のため少量分割投与を採用しているのが特徴である<sup>11)</sup>. 本化学療法においても etoposide が含まれているが, 均衡型の染色体転座を有し, 化学療法後2年半という発症時期から, 本症例が etoposide による従来の II 型の治療関連白血病であることを強く示唆している.

諸家の報告によると, 従来の II 型の治療関連白血病は, etoposide の投与方法によって発症リスクが上昇するといわれている<sup>12,13)</sup>. Pui らは, 週1~2回の投与間隔では, etoposide によって障害を受けたDNAが修復する十分な時間がないため, 2週に1回の投与などと比較して, 治療関連白血病の発症リスクが12倍程度上昇すると報告している<sup>12)</sup>.

一方で etoposide の投与量に関しては, Kollmannsberger らは5年以内に AML を発症するリスクは, 2,000 mg/m<sup>2</sup> 以下では0.6%であるのに対して, 2,000 mg/m<sup>2</sup> 以上では2%以上に上昇する<sup>14)</sup>と報告するなど大量投与がリスク因子であるという報告が散見されるが, その一方で Wiercky らの報告によれば, 平均で4,900 mg/m<sup>2</sup> の etoposide を投与しても, そのリスクは0.48%と有意な上昇を認めない<sup>15)</sup>という報

告もある。本症例では etoposide を計  $100 \text{ mg/m}^2 \times 3$  回/週  $\times 4$  コース投与しており、投与量よりは投与方法がリスク因子であったと考えられた。

## 結 語

精巣腫瘍に対する化学療法を施行後、外来経過観察中 2 年 6 カ月経過の後、etoposide が原因と考えられる治療関連の二次性白血病の 1 例を経験した。精巣腫瘍に対する化学療法においては、現在 BEP 療法など etoposide の短期間での大量投与が標準治療の 1 つとして施行されており、長期生存が可能な精巣腫瘍患者において、寛解後の経過観察の際には、二次発癌、特に治療関連白血病を念頭に置き、末梢血検査を長期間にわたり施行する必要があると考えられる。

## 文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva. WHO Press, 2008
- 2) Takeyama K, Seto M, Ueda R, et al.: Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. *Int J Hematol* **71**: 144-152, 2000
- 3) Schairer C, Hisada M, Travis LB, et al.: Comparative mortality for 621 second cancers in 29,356 testicular cancer survivors and 12,420 matched first cancers. *J Natl Cancer Inst* **99**: 1248-1256, 2007
- 4) 釜井隆男, 當眞嗣裕, 増田 均, ほか: 長期化学療法施行中に二次性白血病を併発した退形成セミノーマの 1 例. *日泌尿会誌* **87**: 875-879, 1996
- 5) 松本成史, 松田久雄, 上島成也, ほか: 難治性精巣腫瘍に対する末梢血幹細胞移植併用大量化学療法後に発生した二次性白血病の 1 例. *日泌尿会誌* **91**: 687-691, 2000
- 6) 滝沢明利, 三浦 猛, 藤浪 潔, ほか: 難治性精巣腫瘍における治療関連白血病/骨髄異形成症候群の 1 例. *日泌尿会誌* **96**: 701-704, 2005
- 7) Nonomura N, Murosaki N, Okuyama A, et al.: Secondary acute monocytic leukemia occurring during the treatment of a testicular germ cell tumor. *Urol Int* **58**: 239-242, 1997
- 8) Regan H, Gilbert E, Charles L, et al.: Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients. *Ann Epidemiol* **18**: 416-421, 2008
- 9) Richiardi L, Scelo G, Brennan P, et al.: Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. *Int J Cancer* **120**: 623-631, 2006
- 10) Robinson D, Møller H, Horwich, et al.: Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *Br J Cancer* **96**: 529-533, 2007
- 11) 上田朋宏, 山内民男, 河合恒雄, ほか: 精巣腫瘍に対する Low dose COMPE 療法の成績—Cisplatin, Vincristine, Methotrexate, Peplomycin, Etoposide 5 者併用—. *日泌尿会誌* **85**: 626-631, 1994
- 12) Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al.: Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophylotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **325**: 1682-1687, 1991
- 13) Sugita K, Furukawa T, Tsuchida M, et al.: High frequency of etoposide (VP-16)-related secondary leukemia in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Amer J Pediatr Hematol Oncol* **15**: 99-104, 1993
- 14) Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, et al.: Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer* **83**: 860, 1999
- 15) Wierecky J, Kollmannsberger C, Boehlke I, et al.: Secondary leukemia after first-line high-dose chemotherapy for patients with advanced germ cell cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* **131**: 255-260, 2005

(Received on August 10, 2015)

(Accepted on December 10, 2015)