

原発巣病理組織像が単一組織型セミノーマを呈し AFP 高値を伴った非セミノーマ 6 例の臨床病理学的検討

神鳥 周也, 河合 弘二, 田中 建, 河原 貴史
池田 篤史, 石塚竜太郎, 木村 友和, 小島 崇宏
常楽 晃, 宮崎 淳, 西山 博之
筑波大学医学医療系腎泌尿器外科

A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 6 PATIENTS WITH HISTOLOGICALLY PURE SEMINOMA BUT ELEVATED SERUM ALPHA-FETOPROTEIN

Shuya KANDORI, Koji KAWAI, Ken TANAKA, Takashi KAWAHARA,
Atsushi IKEDA, Ryutaro ISHITSUKA, Tomokazu KIMURA, Takahiro KOJIMA,
Akira JORAKU, Jun MIYAZAKI and Hiroyuki NISHIYAMA
The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Histologically pure seminoma with elevated alpha-fetoprotein (AFP), so-called AFP-positive seminoma, is rare. It is recommended that patients with AFP-positive seminoma be managed as non-seminoma, but the clinical features and prognosis of this disease are not fully understood. In this study, we retrospectively analyzed 6 cases of metastatic AFP-positive seminoma at Tsukuba University Hospital (TUH). AFP was elevated before induction chemotherapy in 4 patients with an average of 1,372 ng/ml. In the remaining 2 patients, AFP became elevated during or after induction chemotherapy. In all 4 patients examined, AFP-L3% was abnormally increased. As induction chemotherapy, all patients received bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP), which was then followed by etoposide, ifosfamide and cisplatin (VIP) in 3 patients. After or during induction chemotherapy, 3 patients suffered from disease progression accompanied by AFP elevation. All 3 were treated by salvage chemotherapy and surgery. Four patients underwent retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) after induction chemotherapy; the pathological findings were necrosis in 3 patients, and viable nonseminomatous cancer in 1 patient. Furthermore, RPLND was performed as salvage surgery in 3 patients; the pathological findings were necrosis, viable nonseminomatous cancer and teratoma with malignant transformation, respectively. The 5-year progression-free survival rate of the 6 patients was 50%, which is somewhat inferior to that of poor-prognosis non-seminoma patients treated at TUH. One patient ultimately died of cancer, and the remaining 5 are in remission with a median follow-up of 58 months. The present study demonstrates that AFP-positive seminoma patients have a higher risk of relapse compared to non-seminoma patients.

(Hinyokika Kyo 63 : 139-143, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_4_139)

Key words : Seminoma, Alpha-fetoprotein, Retroperitoneal lymph node dissection

緒

言

対象と方法

精巣原発巣の病理組織像が単一組織型セミノーマを呈するにも関わらず、血清 α -フェトプロテイン (alpha-fetoprotein: AFP) が異常高値である場合 (以下 AFP 陽性セミノーマと略す) は、臨床的に非セミノーマとして扱うことが IGCC 分類や NCCN ガイドラインに明記されている^{1,2)}。一方で、AFP 陽性セミノーマは稀であることから、その病理像や臨床像、さらには予後についても不明な点が多い。今回、われわれは AFP 陽性セミノーマの 6 例について検討したので報告する。

1) 対象症例

1982~2015年の間に筑波大学附属病院で化学療法を施行した進行期セミノーマ49例について調査した結果、AFP 陽性セミノーマの症例は6例であった。このうち4例は初診時から AFP が高値であり、残り2例は導入化学療法中、または再発時に AFP が異常高値となった。各症例の診療録から臨床像、治療経過、後腹膜リンパ節郭清 (retroperitoneal lymph node dissection: RPLND) の有無とその病理所見、予後について検討を行った。

2) 治療方針

症例1は後方視的には非セミノーマ中間群ではある

が、IGCC 分類が公表される前の1995年の症例であるため、当時の治療方針に従い導入化学療法は BEP 3 コースが選択された。症例 5 は導入化学療法前および終了時には AFP 値は正常で再発後に初めて AFP が高値となった症例であり、寛解導入療法および RPLND の適応はセミノーマに準じて判断した。それ以外の 4 例は非セミノーマの IGCC 分類に準じ、導入化学療法、RPLND などの適応を決定した。

3) 予後解析

無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)、癌特異的生存期間 (cancer-specific survival: CSS) を Kaplan-Meier 法により算出した。PFS の起算日は導入化学療法開始日とし、増悪日は腫瘍の増大もしくは腫瘍マーカーの上昇を確認した日と定義した。また、参照値として、筑波大学附属病院における最近例 (2006~2015 年) の進行期非セミノーマ 57 症例の IGCC 分類別の PFS, CSS を算出した。

結 果

Table 1 に 6 例の臨床像と治療経過の概略をまとめた。

1) 原発巣の病理と臨床像

全例、HE 染色による病理診断は単一組織型のセミ

ノーマであった。6 例中 5 例で免疫染色による評価が行われ、c-KIT は全例で陽性、AFP は陽性 1 例 (症例 2)、陰性 2 例 (症例 3, 6)、染色未実施 2 例であった。CD30 は陰性 4 例、染色未実施 1 例であった。臨床像としては全例で後腹膜リンパ節転移を認め、最大径は平均 10.2 cm (5.0~16.5 cm) であった。その他の転移として 2 例で縦隔リンパ節転移、1 例で腸間膜リンパ節転移を認めた。治療開始前に肺転移その他の血行性転移を認めた症例はなかった。初診時から AFP が異常値であった 4 例の化学療法開始前の AFP 平均値は 1,372 ng/ml (37~5,106 ng/ml) であった。AFP 以外の腫瘍マーカーとしては、LDH は平均 1,628 U/l (668~3,228 U/l) と高値を示す症例が多かった。これに対して hCG が異常値であったのは 4 例であり、平均値は 8.8 ng/ml (5~12.8 mIU/ml) と低値に留まった。これらのマーカー値による IGCC 分類では 4 例が予後中間群、1 例が予後不良群に分類された。症例 4 はサルベージ療法を目的として他院より紹介された症例であり、導入化学療法前の LDH, hCG 値が未記載であったため分類不能とした。

2) 治療経過

初診時から AFP が高値であった 4 例

Table 1. Clinicopathologic features of 6 patients diagnosed with histologically pure seminoma of the testes with elevated serum AFP

症例	マーカー値	IGCC	転移巣	初回治療	増悪の有無と増悪様式	再発後の治療	転帰
初診時より AFP が高値 (N=4)							
1 (25歳)	LDH 2,174 U/l β hCG 5.0 ng/ml AFP 166 ng/ml	中間群	RPLN (最大 10 cm)	BEPx3 RPLND (壊死のみ)	増悪なし	なし	13年 NED
2 (46歳)	LDH 668 U/l hCG 12.8 mIU/ml AFP 180 ng/ml (L3 : 99.6%)	中間群	RPLN 腸間膜 LN 節 (最大 5 cm)	BEPx3, VIPx1 RPLND (壊死のみ)	増悪なし	なし	5年 NED
3 (41歳)	LDH 815 U/l hCG 5 mIU/ml AFP 37 ng/ml (L3 : 99.6%)	中間群	RPLN (最大 7.5 cm)	BEPx3, VIPx1 RPLND (壊死のみ)	増悪なし	なし	1.7年 NED
4 (44歳)	AFP 5,106 ng/ml	—	RPLN 縦隔 LN (最大 7 cm)	BEPx3, Epx1, VIPx4 RPLND, 縦隔 LN 郭清 (T, E, YS)	寛解後 3 カ月で再発 AFP 14.2 ng/ml RPLN 再増大	放射線、再発腫瘍切除術 (E) 3 カ月に局所、肺転移再発 AFP 1,684 ng/ml GEMOX x4 後に増悪	癌死 (2年)
再発、増悪した時点で AFP 上昇 (N=2)							
5 (37歳)	LDH 1,255 U/l hCG 正常 AFP 正常	中間群	RPLN 縦隔 LN (最大 15 cm)	BEPx3 RPLN 残存 (3 cm 未満)	寛解後 6 カ月で再発 AFP 234 ng/ml (L3 : 54.8%) RPLN・縦隔 LN 再増大	TI-Carbo3, GPx2 RPLND・縦隔 LN 郭清 (T, TMT)	13年 NED
6 (31歳)	LDH 3,228 U/l hCG 8.6 mIU/ml AFP 正常	不良群	RPLN (最大 16.5 cm)	BEPx4 RPLN 残存 (12 cm)	BEP 1 コース後に AFP 上昇 AFP 12.9~42.8 ng/ml (L3 : 14.5%)	TIPx 1, GEMOX x1 AFP 正常化 RPLND (壊死のみ)	1.3年 NED

RPLN : 後腹膜リンパ節, LN : リンパ節, RPLND : 後腹膜リンパ節郭清, T : 奇形腫, E : 胎児性癌, YS : 卵黄嚢腫瘍, TMT, 奇形腫悪性転化, TI-Carbo : paclitaxel + ifosfamide + carboplatin, GP : gemcitabine + paclitaxel, GEMOX : gemcitabine + oxaliplatin, NED : no evidence of disease.

症例1～3は導入化学療法によりすべての腫瘍マーカーが正常化し、RPLNDを施行した。病理は壊死組織のみであった。これら3症例はそれぞれ、治療開始後13, 5, 1.7年の時点で寛解を持続している。症例4は他院にて導入化学療法としてBEP療法3コース、EP療法1コースを行うもAFPは正常化しなかった。さらにVIP療法4コースを行うもAFP 98.0 ng/mlと高値であり、残存する縦隔および後腹膜リンパ節転移に対してサルベージ手術を行った。病理は奇形腫、胎児性癌、卵黄囊腫瘍であった。術後はAFP 2.0 ng/mlまで低下したが、その後、再上昇するとともに後腹膜に局所再発を認めた。局所再発に対して放射線療法、再手術を行ったが3カ月後にAFP 1,684 ng/mlと再上昇し、局所再発と多発肺転移が出現した。この時点で難治症例との判断で当院に紹介入院となった。転院後、GEMOX (gemcitabine + oxaliplatin) を4コース施行したが、残念ながら病勢が進行し、治療開始後2年で癌死した。

再発、増悪した時点でAFPが上昇した2例

症例5は初診時AFP正常であり、セミノーマ予後良好群と診断した。導入化学療法終了後に残存した後腹膜リンパ節は最大径が3 cm未満であり、RPLNDは行わず経過観察とした。しかし、約6カ月でAFPが234 ng/mlまで上昇し、AFP-L3分画も54.8% (正常値: 10%未満) と異常値を示した。画像所見でも縦隔および後腹膜リンパ節転移の再増大を認めたため、非セミノーマとしての再発と診断した。なお、対側精巣には触診で異常所見を認めなかった。本症例は導入化学療法中に腎機能障害を来したためサルベージ化学療法としてTI-Carbo (paclitaxel + ifosfamide + carboplatin) を3コース施行、さらにGP (gemcitabine + paclitaxel) を施行した。これらの化学療法後もAFP

は116 ng/mlと高値であったがAFP-L3分画は14.7%と低下した。この時点でAFP陽性手術としてRPLNDおよび縦隔リンパ節切除術を施行した。病理所見はともに奇形腫、奇形腫悪性転化であった。AFPは術後も異常値が持続したが、無治療経過観察により6カ月後にはAFP 76 ng/ml, AFP-L3分画8.9%となった。本症例は治療開始後13年の時点で寛解を持続している。

症例6は他院にて導入化学療法としてBEPが開始されたが、1コース終了後よりAFP 35.4 ng/mlと上昇した。非セミノーマの予後不良群と判断され、導入化学療法としてBEP療法4コースを行うも最大径12 cmの後腹膜リンパ節転移が残存し、AFP高値が持続していた。そのため難治症例との判断で当院に転院となった。転院時のAFPは15.7 ng/ml, L3分画も13.5%と高値であった。再検を行うもAFP 12.9 ng/ml (L3分画14.5%) のため偽陽性ではなく非セミノーマによるAFP上昇と判断した。サルベージ化学療法としてTIPを導入したが、1コース目で重症消化管感染を併発したためGEMOXを1コース追加した。この時点でAFPが正常化したためRPLNDを行った。病理は壊死組織のみであった。治療開始後1.3年の時点で寛解を持続している。

3) 予 後

自験例におけるAFP陽性セミノーマ6例の5年PFSはFig. 1Aに示すように50%であり、内1例は治療開始後2年で癌死した。Fig. 1Bには過去10年間の当院における進行期非セミノーマ57例の5年PFSを示した。結果として良好群、中間群、不良群の5年PFSはおおの92, 82および69%であった。また、AFP陽性セミノーマ6例の5年CSSは83%であった。一方、進行期非セミノーマ57例の5年CSSはそれぞ

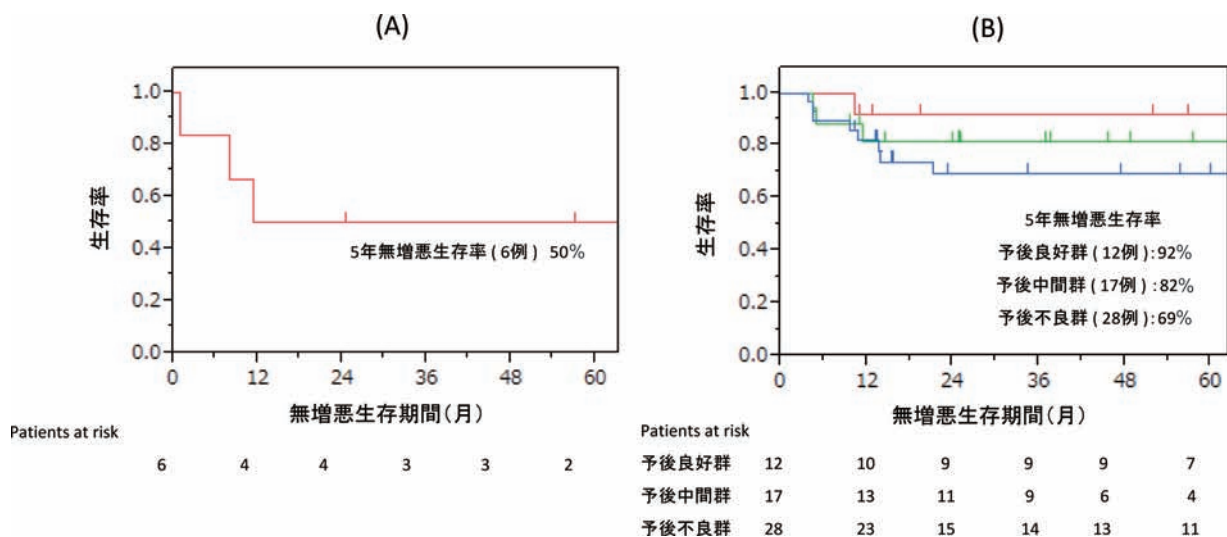


Fig. 1. Progression-free survival of histologically pure seminoma patients with elevated serum AFP (A) and metastatic non-seminoma patients (B) in Tsukuba University Hospital.

れ良好群100%, 中間群91%, 不良群90%であった。症例数は少なく, また治療時期が異なるため単純に比較はできないが AFP 陽性セミノーマの予後は非セミノーマ予後不良群に比べ, 無増悪生存および癌特異的生存はむしろ不良な傾向であった。

考 察

今回, われわれは6例の AFP 陽性セミノーマの臨床像について報告した。AFP 陽性セミノーマは臨床的に非セミノーマとして扱う必要があり, 自験例でも寛解導入後に再発した時点で AFP 上昇を認めた症例4例以外は非セミノーマに準じて導入療法を行った。後方視的にこれらの症例を IGCC 分類で予後評価すると非セミノーマ予後中間群4例, 不良群1例, 分類不能1例であった。これらの症例の5年 PFS は50%であり, 通常のセミノーマより成績が不良であった。さらに Fig. 1 に示すように同時期に当院で治療された非セミノーマの予後不良群より不良であった。再発増悪3例中2例は2次以降化学療法および手術療法で長期寛解が得られたが1例は癌死した。

AFP 陽性セミノーマは比較的稀なことから, その臨床像については不明な点が多い。特に本邦では1996年以降に12例報告されているが多くの症例報告で学会報告に留まっており case series としての論文報告は検索した範囲ではなかった。また欧米でも, まとまった報告としては Table 2 に挙げた米国の3施設の胚細胞腫治療センターからの後方視的解析に留まっている³⁻⁵⁾。MD Anderson Cancer Center の Nazeer らは10例の AFP 陽性セミノーマを報告した³⁾。この内4例は病期 I で術後予防照射などセミノーマに準じた治療を行い, 残りの転移症例には化学療法を行ったとしている。著者らは全例, 長期寛解が得られたことから AFP 陽性例であっても通常のセミノーマに対する管理でよいと結論している。ただし, これらの症例の

AFP 値は平均 12 ng/ml と自験例や他施設からの報告に比べ, 明らかに低値である。また AFP レクチン分画の検討もされていないことから AFP 偽陽性例が含まれている可能性もあり注意を要する。

一方で, インデアナ大学は1980~2004年の間に化学療法後に RPLND を行った AFP 陽性セミノーマ40例の病理所見について検討した⁴⁾。このうち83%の症例で AFP 値が 100 ng/ml 以上, 50%が 1,000 ng/ml 以上と MD Anderson Cancer Center の報告より高値例が多い。全例で化学療法により AFP が正常化したのちに RPLND が施行され, 病理所見は生残癌細胞 (37.5%) 奇形腫 (30%) 壊死組織のみ (32.5%) であった。著者らは一般の非セミノーマでの RPLND の病理像が生残癌細胞 (約10%) 奇形腫 (約45%) 壊死組織のみ (45%) であることから, AFP 陽性セミノーマでは癌や奇形腫の残存率が高く, RPLND が必要であると結論している。ただ, これらの症例の長期予後に関しては記述されていない。一方, AFP 陽性セミノーマの長期予後に関しては Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) の22例 (内21例が転移例) の解析が最も症例数が多い。Kundu らは, これらの症例の AFP 値が中央値 279 ng/ml (66~5,311 ng/ml) であり, インデアナ大学と同様に RPLND での非セミノーマ成分残存率が高く, 最多は悪性転化を含む奇形腫で52%を占めたとしている⁵⁾。注目すべきは7例が再発増悪を来し, 結果として5および10年 PFS がおのおの76, 61%と不良であったとしている。自験例では症例数が少なく, 数値には若干の相違はあるが, MKSCC と同様の結果であった。

これらの海外文献での報告は初診時または化学療法開始前にすでに AFP が高値であった症例について記載されている。一方で, 自験例の2例では精巣摘除および導入化学療法開始前には正常値であった AFP が導入化学療法中または一旦寛解後に再発した時点で上

Table 2. Literature review of histologically pure seminoma with elevated serum AFP

報告	病期	AFP 値と L3 分画	後腹膜リンパ節郭清の病理像	予後
MD anderson (1998年)	I 期: 4 例 II 期以上: 6 例	平均 12 ng/ml (10.4-16 ng/ml) L3 分画: 記載なし	該当なし	再発: 1/10例 (10%) 5 年無増悪生存率 100% 癌死: 0/10例 (0%)
Indiana (2009年)	記載なし	AFP < 100 ng/ml 7 例 AFP 100-1,000 ng/ml 13 例 AFP > 1,000 ng/ml 20 例 L3 分画: 記載なし	後腹膜リンパ節郭清 40 例 壊死 13 例 (32.5%) 奇形腫 12 例 (30%) 癌細胞 15 例 (37.5%)	記載なし
MSKCC (2011年)	I 期: 1 例 II 期以上: 21 例	平均 279 ng/ml (66-5,311 ng/ml) L3 分画: 記載なし	後腹膜リンパ節郭清 21 例 壊死 7 例 (33%) 奇形腫 8 例 (38%) 癌細胞 6 例 (29%)	再発: 7/20例 (35%) 5 年無増悪生存率 76%
自験例	II 期以上: 6 例	平均 956 ng/ml (15.7-5,106 ng/ml)* L3 分画: 4 例異常, 2 例不明	後腹膜リンパ節郭清 6 例 壊死 4 例 (67%) 奇形腫 + 癌細胞 2 例 (33%)	再発: 3/6 例 (50%) 5 年無増悪生存率 50% 癌死: 1/6 例 (17%)

* 導入化学療法前に AFP 値が正常であった2例は再発・増悪時の AFP 値。

昇した. このような症例の臨床像については, まった報告はないが, Dickmann らは遅発再発を来したセミノーマ33例中3例で再発時に AFP の上昇を認めたと報告している⁶⁾. また, ASCO の腫瘍マーカーガイドラインではパネリストの意見としてセミノーマ化学療法後のモニターとして AFP も含めた腫瘍マーカーを測定することを推奨している⁷⁾. その目的として自験例と同様の病態, すなわち非セミノーマとしての再発を早期に診断することをあげている. 一方で化学療法中に AFP が上昇をした場合, 抗がん剤などの薬物性肝障害による偽陽性に注意する必要がある, この鑑別には AFP レクチン分画の測定が有用である^{8,9)}. これに対しセミノーマで初診時から AFP が高値であった場合, 病理医と情報共有し非セミノーマの混在の可能性について再検討する必要がある.

最後に, 現在のところ AFP 陽性セミノーマの発生機序は明らかではない. Pure seminoma と診断された原発巣の中に通常の病理学的検索で確認できない微小な非セミノーマ成分が混在していた可能性が否定できないという意見もある. ただ単なる非セミノーマ成分の見落としとすると RPLND の病理像が一般の非セミノーマと異なることを十分には説明できない. もう一方の仮説は原発巣ではセミノーマであったものが, 非セミノーマに分化したとするものである^{10,11)}. 精巣摘除および導入化学療法開始前には AFP が正常値であった自験例 5, 6 では, より後者の機序が関与したと考えられた.

結 語

AFP 陽性セミノーマは稀であるとされ, その病態は十分には明らかではない. 一方で, 化学療法開始後の上昇例を含めると今回の検討では進行期セミノーマの約12%に AFP の上昇を認めた. AFP 陽性セミノーマは非セミノーマとしての管理が必要であるが, 自験例の検討や文献的考察では化学療法後の RPLND における癌や奇形腫の残存することが多く, 再発や増悪のリスクが高いことが示唆された. またセミノーマ症例であっても AFP を含めた腫瘍マーカーのモニターが必要であると考えられた.

文 献

- 1) [No authors listed]: International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* **15**: 594-603, 1997
- 2) NCCN guidelines Version 2.2016 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
- 3) Nazeer T, Ro JY, Amato RJ, et al.: Histologically pure seminoma with elevated alpha-fetoprotein: a clinicopathologic study of ten cases. *Oncol Rep* **5**: 1425-1429, 1998
- 4) Peterson M, Beck S, Bihle R, et al.: Results of retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with pure seminoma in the orchidectomy specimen but elevated serum alpha-fetoprotein. *BJU Int* **104**: 176-178, 2009
- 5) Kundu SD, Carver BS and Sheinfeld J: Retroperitoneal histologic findings of patients with elevated serum alpha-fetoprotein and pure seminoma at orchidectomy. *Urology* **78**: 844-847, 2011
- 6) Dieckmann KP, Albers P, Classen J, et al.: Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* **173**: 824-829, 2005
- 7) 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* **28**: 3388-3404, 2010
- 8) Kamoto T, Satomura S, Yoshiki T, et al.: Lectin-reactive alpha-fetoprotein (AFP-L3%) curability and prediction of clinical course after treatment of non-seminomatous germ cell tumors. *Jpn J Clin Oncol* **32**: 472-476, 2002
- 9) Kawai K, Kojima T, Miyanaga N, et al.: Lectin-reactive alpha-fetoprotein as a marker for testicular tumor activity. *Int J Urol* **12**: 284-289, 2005
- 10) Ulbright TM: Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* **18**: S61-79, 2005
- 11) Rijlaarsdam MA and Looijenga LH: An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer. *Semin Cancer Biol* **29**: 59-74, 2014

(Received on August 12, 2016)

(Accepted on December 2, 2016)