

集学的治療により完全寛解を得た難治性非セミノーマ精巣腫瘍 (後腹膜リンパ節, 肝, 肺, 脳転移) の1例

山中広太郎, 山口 隆大, 倉橋 竜磨
元島 崇信, 村上 洋嗣, 矢津田 旬二
杉山 豊, 西 一彦, 神波 大己
熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器学講座

SUCCESSFUL MANAGEMENT FOR REFRACTORY NON-SEMINOMATOUS TESTICULAR CANCER WITH RETROPERITONEAL LYMPH NODE, LIVER, LUNG AND BRAIN METASTASES: A CASE REPORT

Kotaro YAMANAKA, Takahiro YAMAGUCHI, Ryoma KURAHASHI,
Takanobu MOTOSHIMA, Youji MURAKAMI, Junji YATSUDA,
Yutaka SUGIYAMA, Kazuhiko NISHI and Tomomi KAMBA
The Department of Urology, Kumamoto University, School of Medicine

An 18-year-old male was aware of painless left testicular enlargement. Contrast-enhanced computed tomography showed a retroperitoneal tumor, multiple liver tumors, and multiple lung tumors. A left testicular tumor was suspected, and left inguinal orchiectomy was performed. The pathological diagnosis was choriocarcinoma, yolk sac tumor, and embryonal carcinoma. Although bleomycin, etoposide and cisplatin therapy was performed as first-line chemotherapy and paclitaxel, iphosfamide and cisplatin therapy was performed as second-line chemotherapy, the tumor markers did not become negative. Retroperitoneal lymph node dissection and partial hepatectomy were performed as desperation surgery. However a new brain metastatic lesion appeared; then, radiation therapy (whole brain irradiation, stereotactic radiotherapy) and gemcitabine, oxaliplatin therapy were performed. The tumor marker became negative, and lung metastases were resected followed by right lower lung lobectomy. No recurrence has been observed for one year and six months after the lobectomy.

(Hinyokika Kiyo 67 : 433-437, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_9_433)

Key words : Refractory testicular cancer, Desperation surgery, Brain metastasis, GEMOX therapy

結 言

難治性精巣腫瘍は複数臓器に転移を認めていることが多く, 基本的には化学療法による治療が行われる。しかし, サードライン以降の救済化学療法に関して確固たるエビデンスはない。転移巣に対する局所療法を組み合わせる治療が行われる場合もあるが, 治療が困難を極めることが多い。

今回われわれは集学的治療により完全寛解を得た難治性非セミノーマ精巣腫瘍(後腹膜リンパ節, 肝, 肺, 脳転移)の1例を経験したため, 若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者 : 18歳, 男性
主 訴 : 無痛性左精巣腫大
家族歴・既往歴 : 特記事項なし
現病歴 : 20XX年4月に無痛性左精巣腫大を自覚していたが放置していた。同年10月に近医を受診し, 造

影CTで後腹膜腫瘍, 多発肝腫瘍, 多発肺腫瘍を認めた。左精巣腫瘍が疑われ, 前医泌尿器科紹介。左精巣腫瘍の診断で, 左高位精巣摘除術が施行された。血液検査ではLDH : 433 IU/l (124~222 IU/l), AFP : 1,355 ng/ml (< 10 ng/ml), HCG β : 698 ng/ml (< 0.1 ng/ml)と上昇していた。病理組織診断で絨毛癌, 卵黄嚢腫, 胎児性癌と診断された。集学的治療目的に当科紹介。

入院時現症 :

身長 : 173 cm, 体重 : 58 kg

入院時検査所見 :

血液検査所見 :

TP : 7.1 g/dl, Na : 139 mmol/L, K : 4.5 mmol/L,
BUN : 13.2 mg/dl, Cr : 0.70 mg/dl, AST : 14 IU/l,
ALT : 10 IU/l, ALP : 248 IU/l, LDH : 461 IU/l
(124~222 IU/l), CRP : 2.57 mg/dl (0.00~0.14 mg/dl),
WBC : $10.2 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ($3.3 \sim 8.6 \times 10^3 / \mu\text{l}$),
RBC : $4.73 \times 10^6 / \mu\text{l}$, Hb : 14.4 g/dl, Ht : 41.9%,
PLT : $338 \times 10^3 / \mu\text{l}$

腫瘍マーカー：

AFP：1,521 ng/ml (≤ 7.0 ng/ml), sIL-2R：407 U/ml, HCG：105,537 mIU/ml (< 0.5 mIU/ml) (エクルーシス試薬 HCGIISTAT)

HCG β ：122,871 mIU/ml (< 2.0 mIU/ml) (エクルーシス試薬 HCG β II)

画像所見：胸腹部骨盤部 CT で両側多発肺転移，多発肝転移，70 mm 大の後腹膜リンパ節転移を認めた (Fig. 1). 頭部 MRI では 2 カ所脳転移を認めた (Fig. 2).

以上より非セミノーマ T2N3M1bS3 (IIIC 期) と診断した. また国際胚細胞腫瘍共同研究グループによる分類 (IGCCC) では poor prognosis であった.

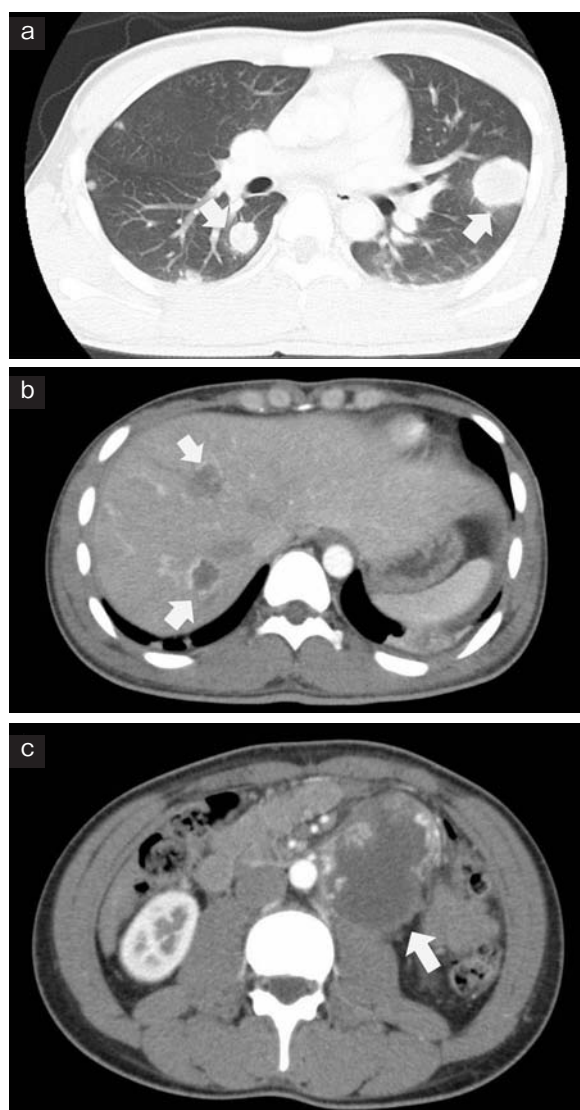


Fig. 1. CT shows multiple lung metastases, liver metastases and retroperitoneal lymph node swelling. a: Multiple lung metastases before chemotherapy (arrows). b: Multiple liver metastases before chemotherapy (arrows). c: Retroperitoneal lymph node swelling before chemotherapy (arrow). The size is 70 mm.

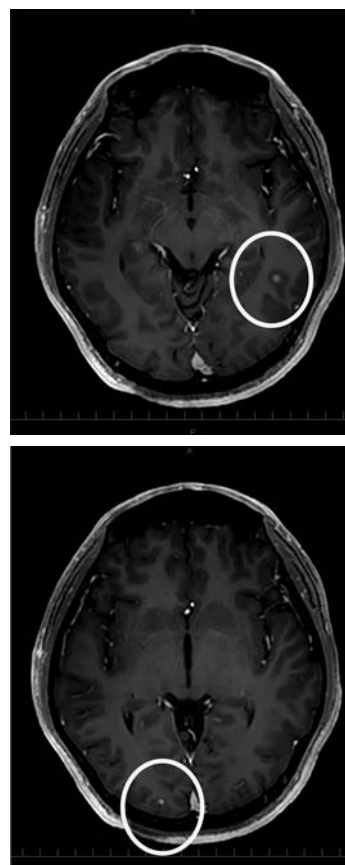


Fig. 2. MRI shows two brain metastases (circles). The size of the lesion in the left temporal lobe is 5 mm, and the size of the lesion in the occipital lobe is 3 mm.

入院後経過 (Fig. 3)：化学療法による絨毛癌症候群を回避するため modified BEP 療法 (プレオマイシン 30 mg/m² day 11, エトポシド 100 mg/m² day 1~3, 11, 12, シスプラチン 20 mg/m² day 1~3, 11, 12) を 1 コース行った. その後, BEP 療法 (プレオマイシン 30 mg/m² day 1, 8, 15, エトポシド 100 mg/m² day 1~5, シスプラチン 20 mg/m² day 1~5) を 3 コース追加した. 画像検査は 1 カ月に 1 回胸腹部骨盤部 CT を, 2 カ月に 1 回頭部 MRI を撮影していた.

画像上はいずれの転移巣も縮小したが, 腫瘍マーカーのうち HCG のみ陰性化しなかった. セカンドライン化学療法である TIP 療法 (パクリタキセル 125 mg/m² day 1, イフォスファミド 1,500 mg/m² day 2~5, シスプラチン 25 mg/m² day 2~5) を 3 コース施行したが, HCG は横ばいであり陰性化しなかった. セカンドライン化学療法後の胸腹部骨盤部 CT では, 多発肺転移, 多発肝転移は化学療法前と比較し総じて縮小しており, 後腹膜リンパ節に関しては 40 mm 大と縮小していた. 頭部 MRI では脳転移は縮小していた. さらにサードライン化学療法として, イリノテカン+ネダプラチン併用療法 (イリノテカン 150 mg/m² day 1, ネダプラチン 100 mg/m² day 1) を開始した.

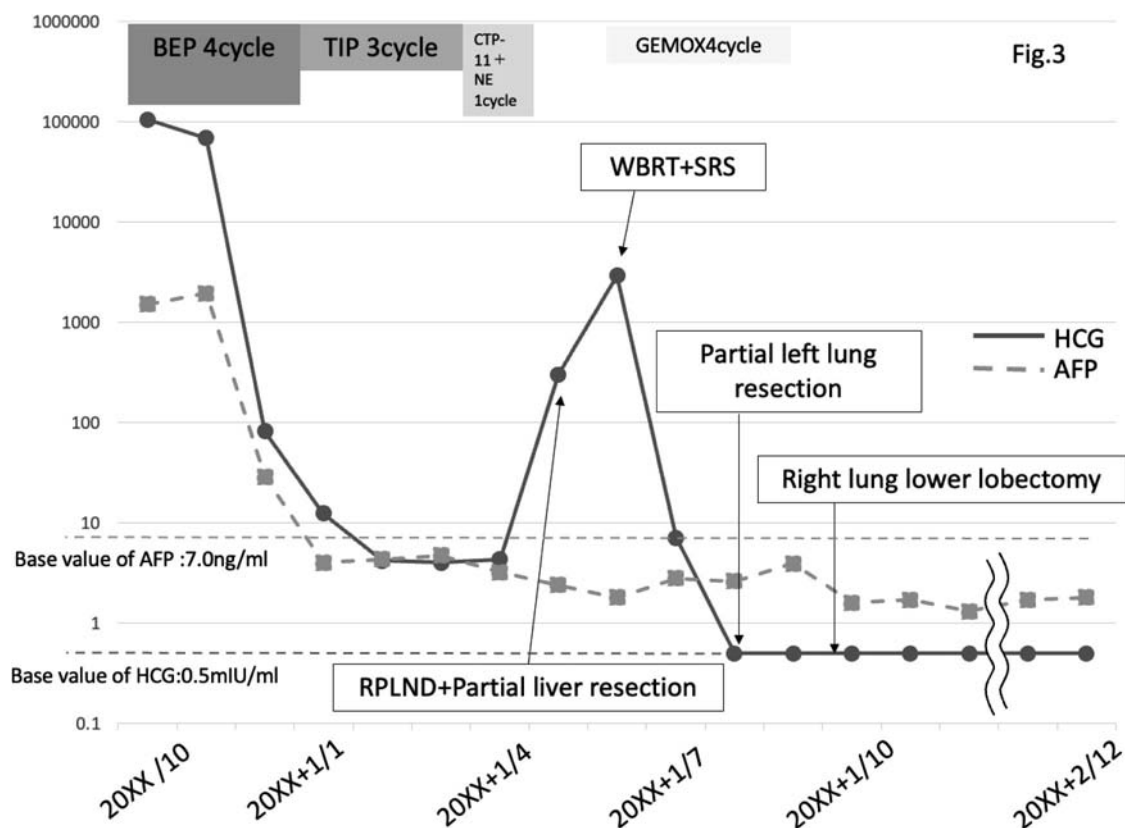


Fig. 3. Clinical course. BEP: bleomycin + etoposide + cisplatin. TIP: paclitaxel + ifosfamide + cisplatin. CTP-11: irinotecan. NE: nedaplatin. GEMOX: gemcitabine + oxaliplatin. RPLND: retroperitoneal lymph node dissection. WBRT: whole brain radiotherapy. SRS: stereotactic radiosurgery. AFP: α -fetoprotein. HCG: human chorionic gonadotropin.

が、HCG はむしろ上昇傾向にあった。サードライン化学療法後の胸腹部骨盤部 CT では、セカンドライン化学療法後と比較し、いずれの転移巣も著変を認めなかった。なお頭部 MRI はこの時点で撮影していなかった。HCG の陰性化を待っていると手術のタイミングを逸する可能性が考えられたため、手術に踏み切った。初診時に後腹膜リンパ節転移が他の転移部位よりも大きかったことや、臨床症状として時折腹痛を起こしていたことから viable cell の存在が疑われた。したがって、まず腹部手術である後腹膜リンパ節郭清 + 肝部分切除術を行う方針とした。その後、脳転移に対しては定位放射線治療、肺転移に関しては部分切除術を検討していた。病理組織所見からは、いずれも viable cell を認めなかった。

術後も HCG が上昇を続けたため、精査したところ、右頭頂葉に 1 カ月半前には認めなかった 30 mm 大の新規脳転移を認めた (Fig. 4)。全脳照射 (40 Gy/20回) および定位放射線治療 (56 Gy/20回) を行った上で、GEMOX 療法 (ゲムシタピン 1,000 mg/m² day 1, 8, オキサリプラチン 130 mg/m² day 1) を 3 コース施行した。HCG は低下傾向となり陰性化した。新規脳転移に関しては縮小し、その後増大せず経過した。肺転移巣の大きさは GEMOX 療法前後で著変な

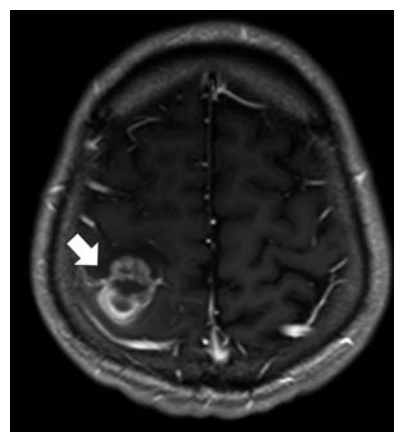


Fig. 4. MRI shows new brain metastasis in the right parietal lobe (arrow). The size is 30 mm.

かった。左肺部分切除術を行い、追加で GEMOX 療法を 1 コース施行し、右肺下葉切除術を行った。病理組織所見からは、いずれも viable cell を認めなかった。以降完全寛解と判断し、無治療経過観察としている。最終治療である右肺下葉切除術後から 1 年 6 カ月経過した現在、腫瘍マーカーはすべて正常値であり、転移再発を疑う所見を認めず経過している。

考 察

多臓器転移を来した精巣腫瘍に関しては、通常高位精巣摘除術後にシスプラチンを含む化学療法を行い、腫瘍マーカーが正常化した段階で残存病変に対して手術加療を行うことが一般的である。しかしながら腫瘍マーカーが陰性化せずとも、病変が限局し切除可能である場合には残存腫瘍切除、いわゆる desperation surgery を検討することがある¹⁾。本症例においても、腫瘍マーカーである HCG が陰性化しない状況で、desperation surgery として後腹膜リンパ節郭清、肝部分切除術を行った。摘出検体からはいずれも悪性所見を認めなかった。

Desperation surgery の予後予測因子に関しては、種々報告されている。Habuchi らによると予後不良因子は、①腫瘍マーカーとして術前 HCG が高値である事、②転移巣がリンパ節のみではなく実質臓器まで転移がある事、③完全切除できなかった症例、④切除後も HCG が高値であった症例、であったとしている。一方で術前に AFP のみ上昇している症例や完全切除ができた症例、術後 HCG が正常化した症例は経過がよいとされている²⁾。その他、術前の腫瘍マーカーが上昇傾向である症例は、有意ではないものの予後不良な傾向にあり、AFP のみ、AFP+HCG 両者の上昇、HCG のみの上昇では、HCG のみ上昇している症例が最も予後不良の報告がある³⁾。本症例は HCG のみ陰性化を得られていない状況、リンパ節のみではなく肝臓、肺といった実質臓器にも転移がある状況などを考慮すると、決して予後良好な症例ではない。しかし、セカンドライン化学療法である TIP 療法による効果が芳しくなかったこと、長期にわたる化学療法は骨髓抑制などを理由に継続が困難になる可能性が高いと判断したことなどを理由に desperation surgery を行った。

Desperation surgery 後に新規脳転移を認めた。新規脳転移は1カ月前には認めていなかった。腫瘍マーカーの推移に注目すると、desperation surgery 前に HCG が上昇傾向に転じており、その際に新規脳転移の出現が推察された。腫瘍マーカーの突然の上昇傾向を認めた際には、全身転移検索を行い、その中でも見逃されやすい、脳転移の可能性も念頭におくべきであったと反省した。

現在脳転移症例に関しては、本邦のガイドラインでは化学療法が推奨されているが、放射線療法、腫瘍摘出術に関しては、確たる推奨指針はないのが現状である¹⁾。化学療法に加え、脳転移巣に対する局所療法として、外科的切除、全脳照射、定位放射線治療が検討される。単発で転移巣が径 3~4 cm 以上の場合、外科的切除が推奨される⁴⁾。多発脳転移例では転移巣が

3~4 個以下であれば定位放射線治療の効果が期待できるが⁴⁾、対象となる病変は径 3~3.5 cm に限られる⁵⁾。

本症例では、腫瘍摘出術を行った場合、感覚障害・運動障害が出現する可能性があったこと、腫瘍摘出術を行ったとしても全摘出は困難であり局所コントロールのため、放射線療法の組み合わせが必須と判断されたこと、PS を低下させない治療法を優先したこと、などにより外科的切除は選択除外され、放射線療法を行う方針となった。

本症例では脳転移に対して、全脳照射と定位放射線照射を組み合わせた。定位放射線照射後に全脳照射を組み合わせるか否かについては議論がある。全脳照射の併用は、手術、定位放射線治療後の腫瘍床の残存病変また微小転移に対して有益であるとされている⁶⁾。Aoyama らは、1~4 個の転移性脳腫瘍に対し、定位放射線治療のみを行った症例と定位放射線治療に全脳照射を併用した症例とを比較すると、生存期間に関しては有意差を認めないものの、全脳照射を併用することで再発を有意に抑制し、救済放射線療法の施行に関しても有意に少なかったと報告している⁷⁾。

一方で全脳照射による晩期神経障害が問題となる。Soffietti らは全脳照射後の長期生存症例は脳皮質の萎縮や脳室拡大を認めることがあり、11%に記憶喪失を含む認知機能障害、尿失禁、歩行障害を認めたとしている⁵⁾。本症例においても、全脳照射を併用する事で、その後の無再発に寄与している可能性が考えられた。全脳照射後も明らかな晩期神経障害は認めていないが、晩期合併症の可能性を考えると、全脳照射の適応に関しては慎重に決定する必要がある。本症例は若年者でもあり、今後の認知機能障害の出現に関しては厳重な経過観察が必要と考える。

GEMOX 療法に関して考察すると、難治性精巣腫瘍の化学療法として、現在サードライン以降の救済化学療法には確立したレジメンはない。ゲムシタビン、イリノテカンを含むレジメンが用いられているが効果は限定的とされている¹⁾。本症例では、GEMOX 療法を3コース施行後に左肺部分切除術を行い、GEMOX 療法を1コース追加後、右肺下葉切除術を施行した。HCG は新規脳転移に対する放射線療法および GEMOX 療法開始後より低下傾向を示し、HCG が陰性化した段階で左肺部分切除術を行った。手術後、腫瘍マーカーは陰性化を維持、病理組織所見からはいずれも viable cell を認めていないため、寛解と判断し、GEMOX 療法は4コースで終了とした。

GEMOX 療法は、Pectasides らによると、奏効率 32% (完全寛解14%, 部分奏効18%), 全生存期間8.7 カ月程度、長期生存割合 11% と報告⁸⁾し、Kollmannsberger らは、奏効率46% (完全寛解 9%,

部分奏効37%), 全生存期間は6カ月, 長期生存割合は3%と報告⁹⁾している。

改めて経過について考察すると, 本症例の病理所見は後腹膜リンパ節, 肝, いずれも no viable であった。その後, 新規脳転移に対する放射線療法+化学療法後に HCG は低下傾向を示したが, 想定される下降速度よりは緩やかであった。肺転移も no viable であったことから, 後腹膜リンパ節, 肝, 肺転移は化学療法の効果は認めていた。脳転移に関しては放射線療法のみでコントロールされた可能性も考えられるが, HCG の下降速度を考慮すると, 放射線療法+化学療法を選択したことは, 妥当であると考えられた。

Ishizuya らは縦隔の性腺外胚細胞腫瘍および多発肺転移を認めた症例で以下のように報告している¹⁰⁾。その症例では, 化学療法で HCG が陰性化し, 縦隔腫瘍切除術が施行されている。その後, 肺に新規病変を認め, 種々の化学療法を行うも HCG が陰性化せず, 新規病変に対する desperation surgery を施行したところ, 長期寛解を得たと報告している。このことから, 複数の残存病変が存在する場合でも, 画像上新規病変など活動性を認める部位に対する適切な治療を行うことが, 予後改善に寄与する可能性が考えられた。本症例においても新規脳転移に対する放射線療法+化学療法が, 長期寛解をえる上で重要な一因であったと考えられた。

難治性精巣腫瘍は外科的切除, 放射線療法, 化学療法を組み合わせる集学的治療が必要であり, 本症例に関しては, 放射線療法, 化学療法にて完全寛解を得ている。現在, 難治性精巣腫瘍の治療に関しては決まった治療法が定まっておらず, 個々の症例に合わせて治療が検討されていることが多い。今後も難治性精巣腫瘍の治療に関して, さらなる検討, 症例報告が望まれる。

結 語

今回われわれは後腹膜リンパ節転移, 肺転移, 肝転移, 脳転移を有する難治性精巣腫瘍に対して, 化学療法, desperation surgery, 放射線療法を行い, 完全寛解を得た症例を経験した。本症例のように, 予後不良と考えられる症例に対しても, 積極的に全身化学療法,

局所療法を行うことで長期生存が得られる可能性があると考えられた。

本論文の要旨は第200回日本泌尿器科学会熊本地方会において発表した。

文 献

- 1) 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. 金原出版, 東京, 2015
- 2) Habuchi T, Kamoto 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
- 3) Ong TA, Winkler MH, Savage PM, et al.: Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with elevated tumour markers: indications, histopathology and outcome. *BJU Int* **102**: 198-202, 2008
- 4) Forquer JA, Harkenrider M, Fakiris AJ, et al.: Brain metastasis from non-seminomatous germ cell tumor of the testis. *Expert Rev Anticancer Ther* **7**: 1567-1580, 2007
- 5) Soffietti R, Ruda R, Mutani R, et al.: Management of brain metastases. *J Neurol* **249**: 1357-1369, 2002
- 6) Patchell RA: The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* **29**: 533-540, 2003
- 7) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al.: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. *JAMA* **295**: 2483-2491, 2006
- 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) 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
- 10) Ishizuya Y, Okusa T, Hatano K, et al.: Desperation surgery for a chemorefractory lung lesion in a patient with an extragonadal germ cell tumor. *Int Canc Conf J* **5**: 154-157, 2016

(Received on January 18, 2021)

(Accepted on May 21, 2021)