

治療中断後に腫瘍縮小が続く CR となった 右精巣腫瘍・多発転移の 1 例

勝又 有記¹, 佐藤 真彦², 大竹航太郎¹, 千葉 大豪¹

今野 将人¹, 竹本 淳¹, 星 宣次¹, 沼畑 健司¹

¹山形県立中央病院泌尿器科, ²東北大学医学部附属病院泌尿器科

A CASE OF TESTICULAR TUMOR WITH MULTIPLE METASTASIS LEADING TO COMPLETE RESPONSE AFTER TREATMENT INTERRUPTION

Yuki KATSUMATA¹, Masahiko SATOU², Kotaro OTAKE¹, Daigo CHIBA¹,
Masato KONNO¹, Jun TAKEMOTO¹, Senji HOSHI¹ and Kenji Numahata¹

¹The Department of Urology, Yamagata Prefectural Central Hospital

²The Department of Urology, Tohoku University Hospital

A 39-year-old man experiencing cranial nerve symptoms was referred to our neurosurgery department after a brain tumor was detected on computed tomography (CT) scans at a local hospital. Due to convulsive symptoms, the patient was admitted to our hospital for detailed examination. The patient was diagnosed with right testicular tumor, multiple brain metastases, multiple lung metastases and right kidney metastases, and was transferred to our urology department. Since the testicular tumor was staged as IIIC and identified as poor prognosis by the International Germ Cell Consensus classification (IGCCC), Bleomycin Etoposide Cisplatin (BEP) chemotherapy was initiated prior to surgery. A right high orchiectomy was performed after two courses of BEP chemotherapy. Histopathology revealed mixed germ cell tumors (seminoma and/or embryonal carcinoma + teratoma) along with the following results: ly (-); Intratubular Malignant Germ Cells (ITMGC) (+, viable); tunica albuginea invasion (-); spermatic cord invasion (-); tumor size (73 × 50 × 45 mm). Two additional courses of BEP chemotherapy and two courses of Paclitaxel Ifosfamide Cisplatin (TIP) chemotherapy were performed successively. The CT revealed metastatic lesions shrinking steadily but the metastatic foci still remained. Since tumor markers were not negative, continuous chemotherapy was considered. However, strong side effects were expected, and treatment was discontinued. Since then, the tumors continued to shrink, and the tumor markers became negative. Currently, the patient maintains complete response and is being followed-up.

(Hinyokika Kyo 66: 357-362, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_10_357)

Key words: Testicular tumor, Treatment interruption, Complete response, Residual tumor

緒 言

精巣腫瘍において IGCCC poor prognosis の非セミノーマ群の 5 年生存率は 70% 程度と言われている¹⁾。右精巣腫瘍, 多発肺転移, 多発脳転移, 右腎転移にて BEP 療法 4 コース, TIP 療法 2 コースを施行し, 副作用にて中断を余儀なくされ, 以後無治療経過観察にて転移巣の縮小を維持し CR となった症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 39 歳, 男性

既往歴 : 17 歳時に松果体 germ cell tumor (GCT) にて頭蓋内腫瘍摘除術を施行し, その後全脳照射 34 Gy, 松果体照射 16 Gy 行った。左同名半盲が残存し

ているものの再発なく経過していた。治療後に抗てんかん薬を内服していたが 34 歳時に自己中断していた。

現病歴 : 2015 年 1 月より右精巣の腫大を自覚するも放置していた。3 月より左上下肢の震えが出現した。近医を受診し, 脳腫瘍を指摘され, 4 月に当院脳神経外科を紹介受診した。痙攣発作あり脳神経外科に入院となり, 全身 CT 撮影し, 右精巣腫瘍, 多発脳転移, 多発肺転移, 右腎転移の診断となり当科に転科となった (Fig. 1)。

右精巣は小児頭大に腫大, 頸部・鎖骨下・鼠径部などの表在リンパ節は体表からは触知しなかった。採血結果は WBC 11,770/μl (基準値 3,600~9,000/μl), LDH 1,135 IU/l (119~229 U/l), CRP 4.818 mg/dl (≦0.3 mg/dl), AFP 217.4 ng/ml (<20.0 ng/ml), hCG 971,662.02 IU/l (<2.7 IU/l), hCG-β 2,900 ng/

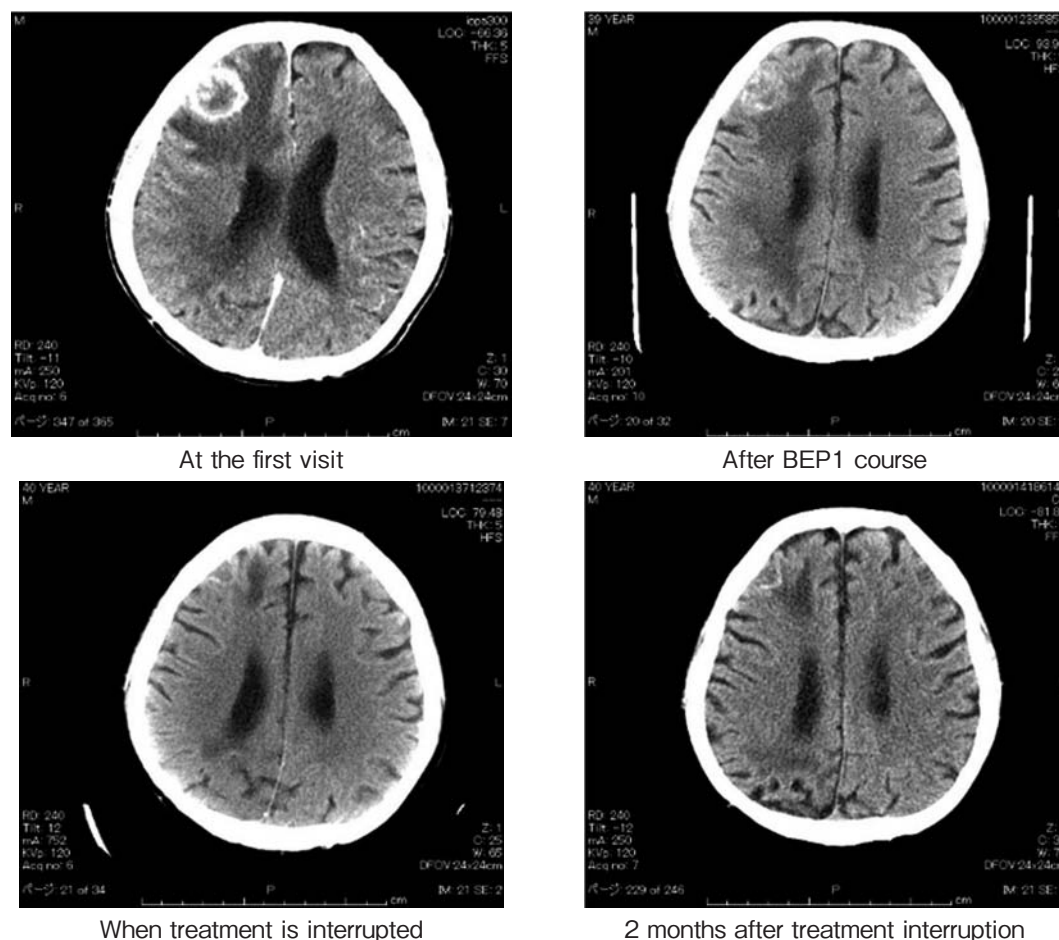


Fig. 1. Changes in brain metastases.

ml (< 0.1 ng/ml) であり、精巣腫瘍 stage IIIC, IGCCC 分類 poor prognosis の診断となった。

痙攣発作がある状況での麻酔の危険性を考え、高位精巣摘除術に先行して化学療法を行う方針となった。

Bleomycin 90 mg/body, etoposide 500 mg/m², cisplatin 100 mg/m² の量で BEP 療法を開始した。2 コース終了後、hCG は 302.45 IU/l まで低下し、AFP は正常化した。脳転移は縮小傾向であり麻酔のリスクが低下したと考え、組織確認目的に右高位精巣摘除術を施行した (Fig. 2)。

腫瘍の剖面は壊死組織や出血が混在していた。病理は Mixed germ cell tumor (seminoma and/or embryonal carcinoma + teratoma), ly (-), ITMGC (+, viable), 白膜浸潤 (-), 精索浸潤 (-), 73 × 50 × 45 mm という結果であった。化学療法の影響で腫瘍は広範に壊死しており (Fig. 3), 組織内の viable cell は僅かであった。

その後追加で BEP 療法を 2 コース、計 4 コース行った。BEP 療法は高位精巣摘除術を行った 2 コース目と 3 コース目の間は 5 日間延期となったが、それ以外は 3 週間ごとに投与を行えた。BEP 療法 4 コース後、脳転移は消失していたものの肺転移および

腎転移が残存しており、hCG が 19.24 IU/l と陰性化せず、2nd line の化学療法の方針となった。Paclitaxel 190 mg/m², ifosfamide 5,700 mg/m², cisplatin 95 mg/m² の量で TIP 療法を開始した。2 コース投与後に骨髄抑制 (grade 4) および食思不振 (grade 3) が遷延した。この時点で hCG は 5~6 IU/l まで低下し、CT にて縮小傾向を維持していたものの、多発肺転移および腎転移が画像上 1 cm を超えて残存している状態であった。本人・家族と相談し、化学療法の継続は困難として経過観察の方針となった。この際、残存腫瘍摘除術に関しても難しいと判断したため行わなかった。

以後治療介入を行わずに経過観察を継続した。腫瘍マーカーは基準値内まで低下し続け、その後再上昇なく経過し、画像上も縮小が持続した (Fig. 1, 2, 4, 5)。2019年11月現在、明らかな評価病変はなく、CR の状態で経過観察を継続している。

考 察

本症例では初診時には臨床的に絨毛癌が疑われると考えていた。しかし化学療法後の病理結果では絨毛癌成分を含まなかった。BEP 療法 2 コースは腫瘍マーカーの著明低下を認め、病理学的に広範な壊死像を示

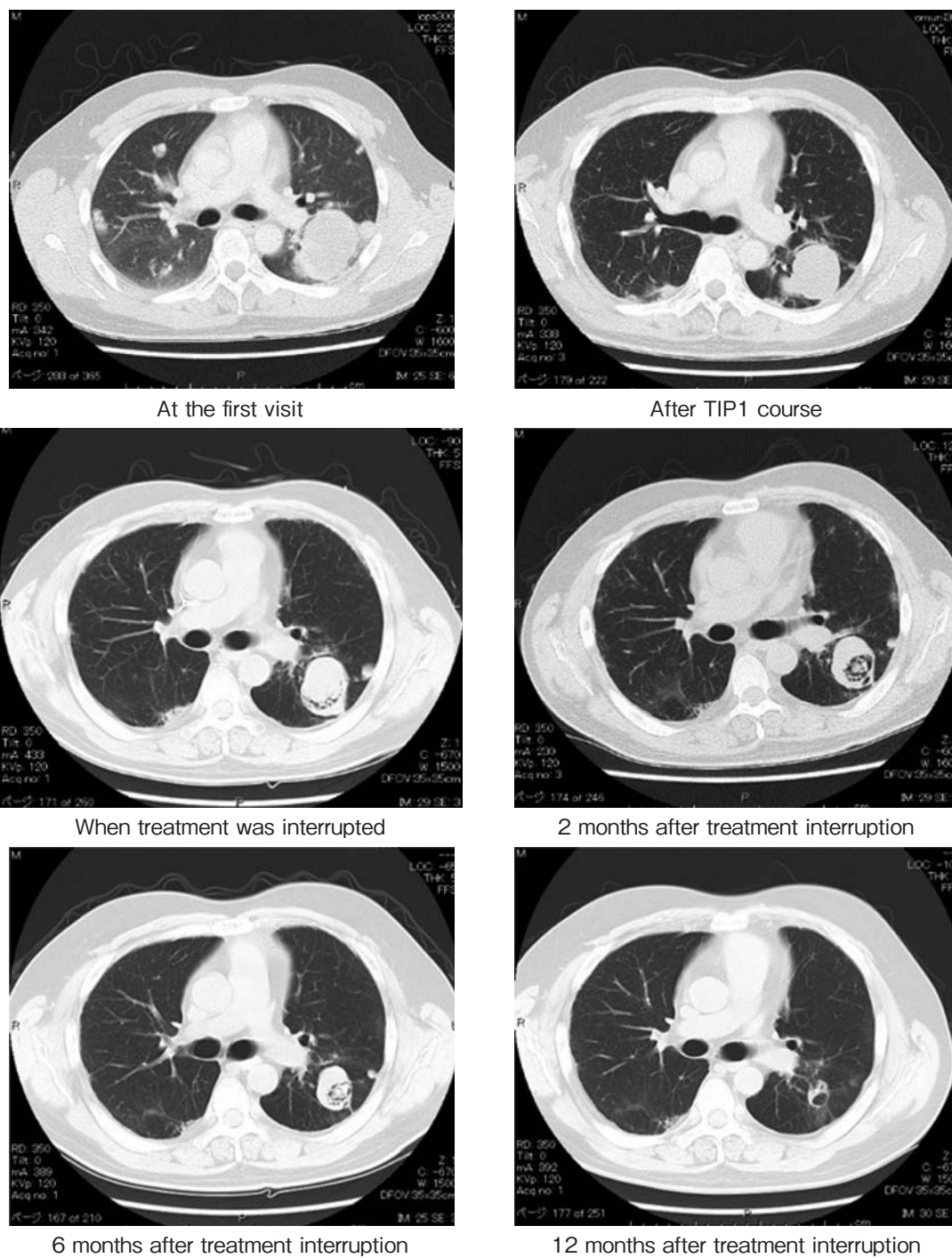


Fig. 2. Changes in lung metastases.

していたことから推察すると、微小な絨毛癌成分が顕微鏡的に検出不能なレベルまで消失したと考えられた。

本邦の精巣腫瘍診療ガイドライン2015年版によると、部分奏功で画像上腫瘍が残存し、腫瘍マーカーが完全に陰転化しておらず手術不適の症例では、二次救済化学療法が推奨されている²⁾。本症例ではガイドラインに従い、2nd line の化学療法として TIP 療法を行った。

ただし、European Association of Urology (EAU)

Guidelines 2015では、化学療法3～4コース後に腫瘍マーカーが下降持続しており、腫瘍が画像上縮小していれば一旦治療は完了し、経過観察を推奨している³⁾。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2018では不完全奏功かつ腫瘍マーカーが正常化していなくても、綿密なサーベイランスが選択肢に入っている⁴⁾。前述のガイドラインを参考にするならば、本症例はBEP療法4コース後に経過観察を選択肢として提示するべきであったと思われる。

Zon RT ら⁵⁾は hCG $\geq 50,000$ IU/ml の患者41名に

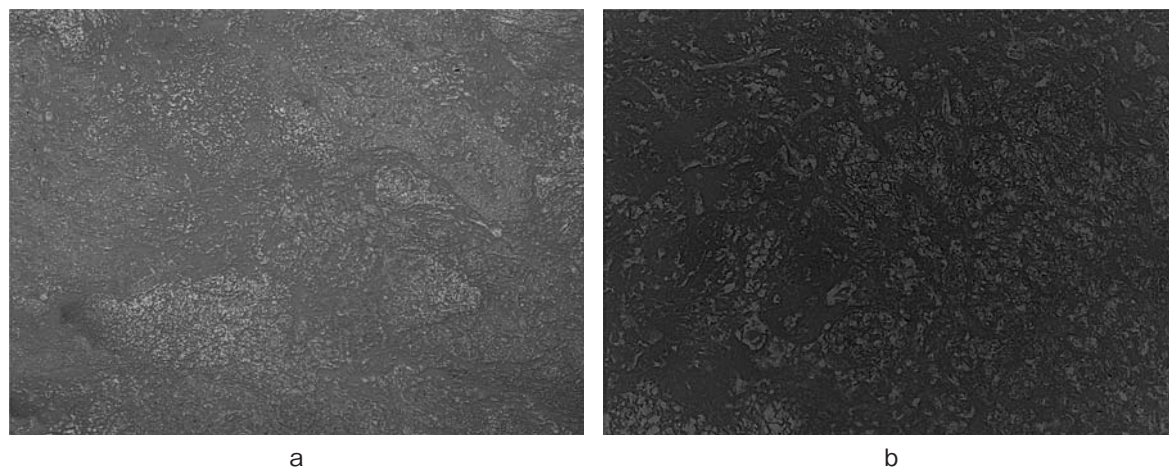


Fig. 3. Pathology of testis (Hematoxylin-Eosin stain). a) necrotic tissue $\times 50$. b) necrotic tissue $\times 200$.

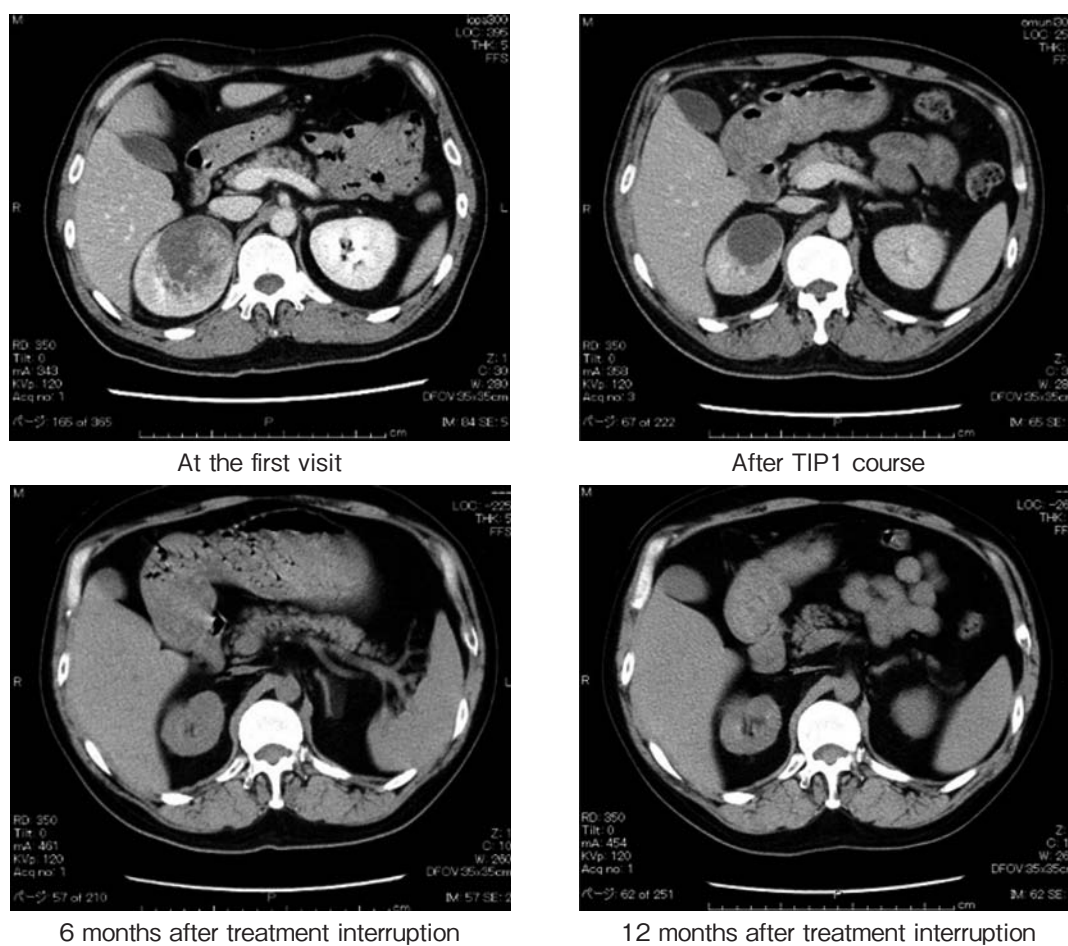


Fig. 4. Changes in renal metastases.

において、シスプラチンベースの化学療法を4コース施行した後に、1カ月以上経過して腫瘍マーカーが陰性化した症例が16名存在したと報告している。そのうち15名は追加治療なしで再発なく経過観察が可能であった。このことからhCG著明高値の精巣腫瘍の中には、画像上および腫瘍マーカー上残存が示唆されていても、臨床的にCRの症例が含まれていると言える。

また軸屋ら⁶⁾は化学療法後のhCGが陰性化しない

症例に関して報告しており、化学療法後に画像上の縮小・腫瘍マーカーの低下持続を認める場合、経過観察を選択肢として考慮している。

hCGが陰転化しないことに関しては、化学療法施行中の精巣機能不全状態における、下垂体からのhCG産生が指摘されている^{7,8)}。そのためhCGが低値でプラトーに達した場合の鑑別として、テストステロン負荷テストが有用である。

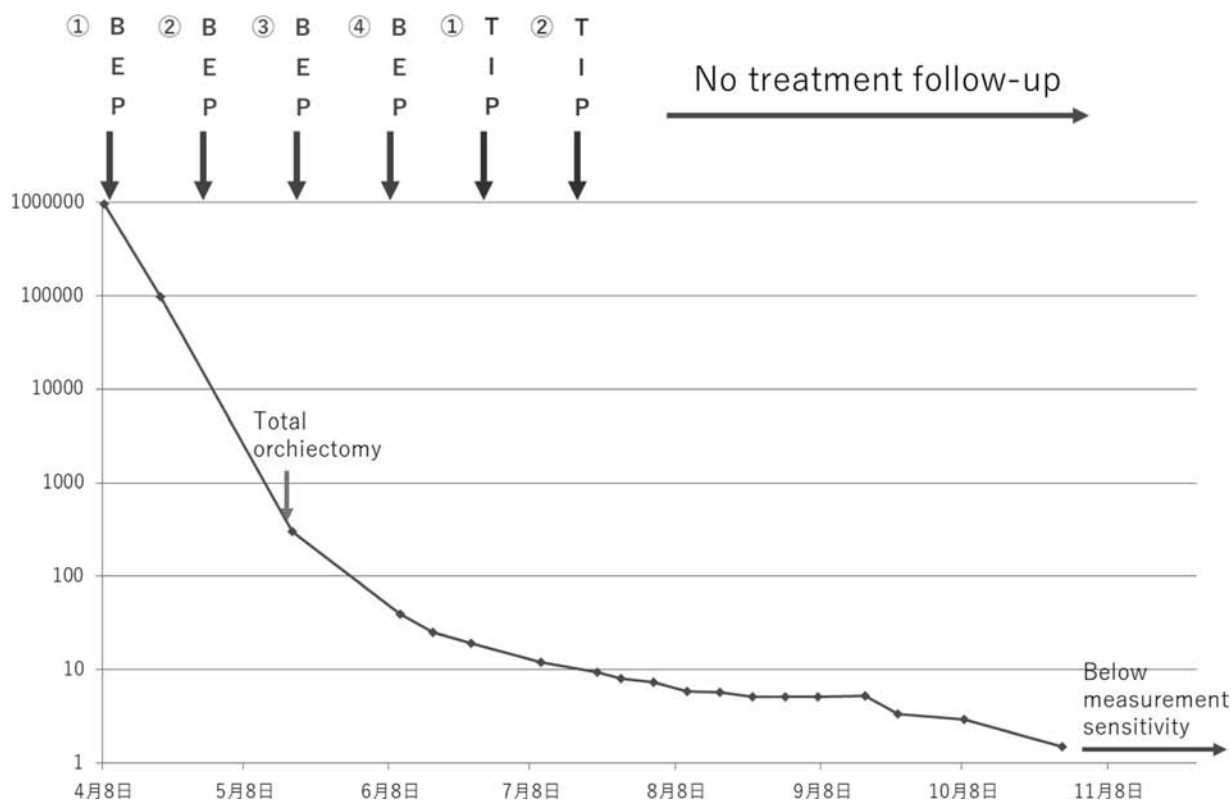


Fig. 5. Changes in hCG in blood.

また残存腫瘍の摘除に関して本邦のガイドラインでは、腫瘍マーカーの正常化あるいは正常化していない場合も、腫瘍が限局していれば、残存腫瘍の摘除を検討できるとしている¹⁾。本症例ではいずれにも該当せず、肉体的・精神的侵襲を考慮し手術は行わない方針とした。

救済化学療法や残存腫瘍切除術は、後遺症や合併症の観点から、本症例のような経過の場合は特に密な状況説明を行い、今後の方針の選択肢を提示した上で、慎重に方針を決定する必要があると考えられた。

さらに本症例では17歳時に松果体 germ cell tumor を発症し、治療を行った既往がある。Silva VB ら⁹⁾によると頭蓋内 GCT の治療後に精巣内 GCT を発症した報告は3例存在する。頭蓋内 GCT 治療後5～16年の経過でいずれも20～30歳の間に精巣内に発症している。頭蓋内および精巣内の組織型、免疫組織型は必ずしも一致しておらず、それぞれ独立した primary なものであるとしている。異時性に GCT が発生することは非常に稀ではあるが、生殖細胞の遺伝子変異が原因と考察されている。予後は不良であることが多いが、症例が少なく、さらに症例の蓄積が必要と思われる。

結 語

化学療法の副作用により治療を中断したが、腫瘍縮小が得られ続けている右精巣腫瘍、多発転移の1例を経験した。hCG が完全には陰性化していなくても低

下傾向であれば、化学療法を中断して腫瘍マーカーと画像検査でフォローする事も治療選択肢として考える必要がある。

文 献

- 1) Van Dijk MR, Steyerberg EW and Habbema JD: Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC Classification: an update based on meta-analysis. *Eur J Cancer* **42**: 820-826, 2006
- 2) 日本泌尿器科学会: 精巣腫瘍診療ガイドライン 2015年版 p 6
- 3) Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al.: Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* **68**: 1054-1068, 2015
- 4) Motzer RJ, Jonasch E, Aqarwal N, et al.: Testicular Cancer, Version 2, 2015. *J Natl Compr Canc Netw* **13**: 772-799, 2015
- 5) Zon RT, Nichols C and Einhorn LH: Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* **16**: 1294-1297, 1998
- 6) 軸屋良介, 橋爪章仁, 蓼沼知之, ほか: 化学療法後 HCG 低値陽性遷延するも病理学的完全完解が確認された進行精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要* **63**: 119-124, 2017
- 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) Hoshi S, Suzuki K, Ishidoya S, et al.: Significance of simultaneous determination of serum human chorionic gonadotropin (hCG) and hCG-beta in testicular tumor patients. *Int J Urol* **7**: 218-223, 2000
- 9) Silva VB, Azevedo AL, Costa IM, et al.: Mixed testicular germ cell tumour in a patient with previous pineal germinoma. *J Neurooncol* **101**: 125-128, 2011

(Received on January 22, 2020)
(Accepted on June 27, 2020)

Editorial Comment

まずは、脳転移を有する予後不良の非セミノーマ症例を的確に治療され、CRに持ちこまれていることに敬意を表します。転移性の非セミノーマの生存率は、good prognosisで97%、Intermediate prognosisで90%、poor prognosisで65~70%¹⁾で、精巣腫瘍の治療および予後はこの20年、劇的な改善の兆しはありませんが、2020年のNCCNのガイドライン²⁾にはMSI-H/dMMR (microsatellite instability-high/deficient mismatch repair)の症例に対してpembrolizumabが登場しており、今後免疫チェックポイント阻害薬の導入で予後が改善されることが期待されます。

既定のファーストラインの終了後に、腫瘍マーカーが高値で、残存腫瘍がある場合、日本では手術を選択

せずにセカンドラインに移行することが多くみられます。考察の中にも書かれていますが、腫瘍マーカーが上昇傾向になれば、化学療法は一旦休止して、できれば残存腫瘍摘除を考慮したいところです。本症例では、右腎転移と一番大きい左肺転移の摘除が選択肢となります。脳転移が消失し腫瘍マーカーが正常近くで減少傾向ですから、残存腫瘍は線維化・壊死の可能性が高いですが、奇形腫の残存の可能性があります。組織像を確定することで、その後の治療方針が立てやすくなります。また不必要な化学療法の追加を回避することもできます。

進行精巣腫瘍は症例数が少なく、初期治療方針の違いが生死や重大な有害事象に関わることもあり、本論文に引用されているEAUやNCCNのガイドライン²⁾では、poor prognosis症例はhigh-volume centerでの治療が薦められています。自ら治療される場合は、expertの助言を治療ごとに受けられることをお勧めします。

- 1) Daneshmand S and Dorff T: Update on Medical and Surgical Management of Advanced Testis Cancer. *AUA Update Series Vol 37, L3*, 2018
- 2) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf

神戸市立医療センター中央市民病院
川喜田睦司