

CASE REPORT

## 化学療法が奏効し完全切除が可能であった 縦隔原発胚細胞腫瘍の1例

土田浩之<sup>1</sup>・棚橋雅幸<sup>1</sup>・雪上晴弘<sup>1</sup>・  
鈴木恵理子<sup>1</sup>・吉井直子<sup>1</sup>・丹羽 宏<sup>1</sup>

### Primary Mediastinal Germ Cell Tumor Successfully Treated with Chemotherapy Followed by Surgery: a Case Report

Hiroyuki Tsuchida<sup>1</sup>; Masayuki Tanahashi<sup>1</sup>; Haruhiro Yukiue<sup>1</sup>;  
Eriko Suzuki<sup>1</sup>; Naoko Yoshii<sup>1</sup>; Hiroshi Niwa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Thoracic Surgery, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Primary mediastinal germ cell tumors are rare. The mainstay of treatment is systemic chemotherapy. Surgical resection of the residual tumor is considered for patients with normalized tumor marker levels. **Case.** The patient was a 49-year-old man with an anterior mediastinal tumor that had been identified by chest computed tomography (CT). His serum carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA), and human chorionic gonadotropin (hCG) levels were elevated. A primary mediastinal mixed germ cell tumor was diagnosed based on the results of a CT-guided biopsy. Four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin combination chemotherapy (BEP) were administered. As the serum CEA, CYFRA, and hCG levels declined to normal and the tumor size diminished, residual tumor resection was conducted. The tumor was completely removed with the superior vena cava (SVC) and the SVC was reconstructed with a polytetrafluoroethylene (PTFE) graft. Rescue chemotherapy was administered after the detection of a small amount of viable cells (Ef.2) in the resected tumor. At the time of writing, tumor recurrence has not been detected for more than 4 months after surgery. **Conclusion.** We experienced a case of primary mediastinal germ cell tumor that was completely surgically resected after chemotherapy.

(JLCC. 2019;59:276-281)

**KEY WORDS** — Primary mediastinal germ cell tumor, Non-seminoma, BEP, Viable cell, Complete resection

Corresponding author: Masayuki Tanahashi.

Received November 1, 2018; accepted April 3, 2019.

**要旨** — **背景.** 縦隔原発胚細胞腫瘍は非常に稀な疾患であり、その治療として化学療法施行後に腫瘍マーカーが正常化した場合は、残存腫瘍に対する手術が推奨される。**症例.** 症例は49歳男性で、胸部CTで前縦隔に腫瘤を認め、CEA、CYFRA、hCGの上昇を認めた。CTガイド下生検で、縦隔原発混合性胚細胞腫瘍と診断した。BEP療法を4コース施行し、全ての腫瘍マーカーが正常化したため残存腫瘍に対し手術を施行した。完全切除が得ら

れたが、viable cellの残存を認めたため、追加で救済化学療法を施行した。現在、術後4か月、無再発で経過中である。**結論.** 今回我々は、化学療法後に手術を施行し、完全切除が可能であった縦隔原発胚細胞腫瘍の1症例を経験した。

**索引用語** — 縦隔原発胚細胞腫瘍, Non-seminoma, BEP, Viable cell, 完全切除

<sup>1</sup>聖隷三方原病院呼吸器センター外科。  
論文責任者：棚橋雅幸。

受付日：2018年11月1日、採択日：2019年4月3日。

## 背景

胚細胞腫瘍の約2~5%が性腺外に発生し,<sup>1</sup> その起源は胚形成期の尿生殖隆線に沿った胚細胞の迷入によるとされており,<sup>2</sup> 縦隔や後腹膜などの体の中心線上に多く発生する。組織学的にはseminoma, non-seminomaに大別されることが多く, seminomatous germ cell tumor (SGCT)は比較的予後良好であるが,<sup>3</sup> non-seminomatous germ cell tumor (NSGCT)は予後不良であり, 特に縦隔原発NSGCTは国際胚細胞腫瘍予後分類でpoor prognosis群に分類される。治療は化学療法が基本であり, 腫瘍マーカーが陰性化した場合に切除が推奨される。

今回我々は, 縦隔原発NSGCTに対し化学療法を行い, 完全切除が得られた1例を経験したので報告する。

## 症例

症例: 49歳, 男性。

主訴: 胸部異常陰影。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1年前の健診胸部X線写真で異常影を指摘され要精査となっていたが, 自己判断で未受診となっていた。翌年の健診で異常影の増大を指摘されて前医を受診し, 胸部CT撮影の結果縦隔腫瘍が疑われたため, 精査加療目的に当科紹介受診となった。

初診時身体所見: 身長175.7 cm, 体重85.3 kg, 体温36.6°C, 血圧138/78 mmHg, 脈拍106回/分, 整。頸部リンパ節腫脹はなく, 呼吸音・心音ともに異常なし。両側精巣の腫大や圧痛もなし。Systemic edemaや頸静脈怒張など上大静脈症候群を疑わせる所見を認めなかった。

初診時検査所見: 白血球数, CEA, CYFRA, hCGの著明な上昇を認めた。その他に血液検査では特記すべき所見はなかった (Table 1)。

胸部単純X線写真: 1年前の健診時には, 右上肺野縦隔側に境界明瞭な2 cm大の結節影を認めた (Figure 1a)。翌年の当科初診時のものでは, 陰影は10×5 cm

大の腫瘍影となり, 明らかな増大を認めた (Figure 1b)。

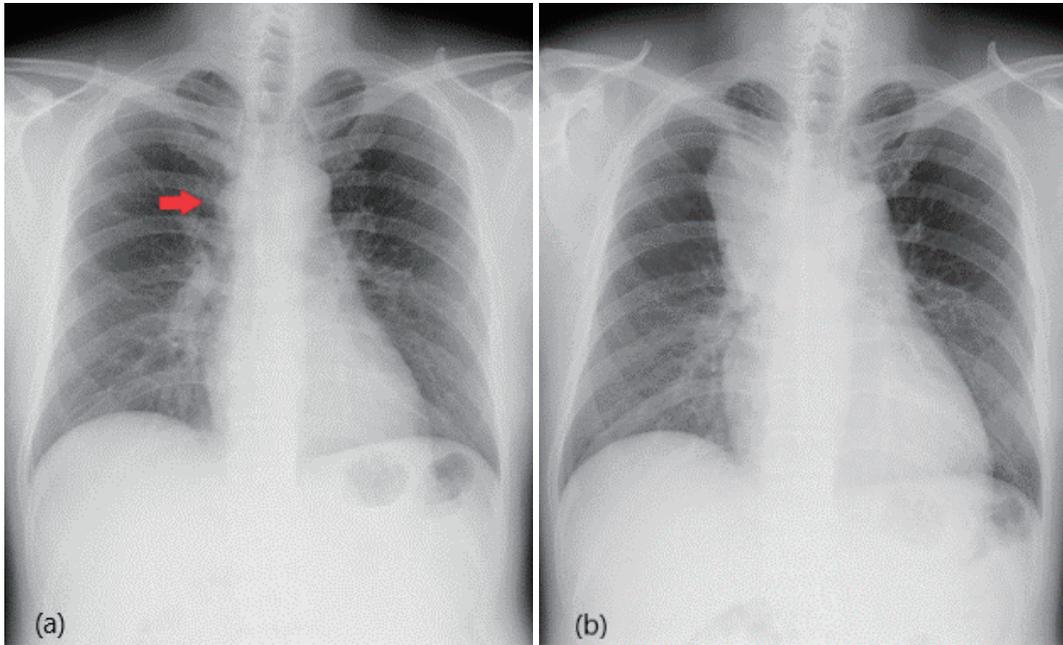
胸部造影CT: 前縦隔に10×8 cmの腫瘍影を認め, 腫瘍は不均一に造影され, 一部石灰化も認めた。また, 上大静脈および左腕頭静脈が圧排され浸潤が疑われた。上行大動脈および気管にも広範囲に接しており, 浸潤の可能性が否定できなかった。心嚢液の貯留も認めた (Figure 2)。

臨床経過: hCG高値であることから縦隔胚細胞腫瘍を第一に疑い, 確定診断のためCTガイド下生検を行った。組織所見では, 比較的均一に腫大した類円形の核と好酸性の胞体を持つ細胞が平面的な配列で充実性に増殖していた (Figure 3a)。免疫染色によりhCG陽性細胞がみられた (Figure 3b)。HE標本でcytotrophoblast様の細胞とsyncytiotrophoblast様の細胞がみられ, p63およびinhibin  $\alpha$ が一部で陽性であったことから, 絨毛癌が最も合致すると思われた。胚細胞腫瘍においてpureな絨毛癌が発生することは非常に稀とされており, 生検標本も小さかったことから, おそらく混合性胚細胞腫瘍の一部をみている可能性が高いと判断した。また, 心嚢液貯留もみられていたため, 心嚢穿刺を施行したところClass Vであった。

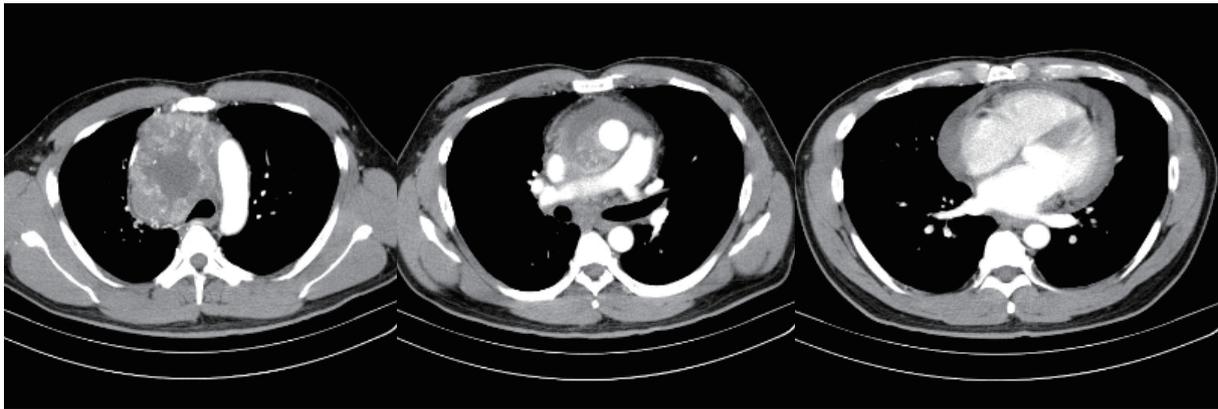
診断後直ちにBEP療法 (Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> (40 mg/body) day 1~5, Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> (200 mg/body) day 1~5, Bleomycin 30 mg/body day 2, 9, 16を3週間ごとに計4コース)を開始した。経過中の有害事象は, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0によるGrade 1の食欲不振および便秘, Grade 3の白血球減少, Grade 4の好中球減少を認めたが, 顆粒球コロニー刺激因子を併用しdose intensityを保った治療を完遂することが可能であった。腫瘍マーカーは化学療法開始後から徐々に低下し, 4コース終了後にはCEA, CYFRA, hCG全ての陰性化を確認した (Figure 4)。胸部造影CT上, 腫瘍は明らかに縮小し, 縮小率は30.4%でpartial response (PR)と判定した。内部の造影効果もほぼ消失したが, 上大静脈および左腕頭静

**Table 1.** The Laboratory Findings on the First Examination

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	10,820/mm <sup>3</sup>	AST	24 IU/l	AFP	2.4 ng/ml
Neut.	72.5%	ALT	30 IU/l	hCG	1,047.1 mIU/ml
Lym.	16.4%	LDH	284 IU/l	sIL-2R	774 IU/l
Mono.	7.1%	ALP	303 IU/l	CEA	587 ng/ml
Eos.	3.5%	BUN	11 mg/dl	SCC	0.4 ng/ml
Bas.	0.5%	Cre	0.76 mg/dl	CYFRA	60.1 ng/ml
RBC	549×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Na	136 mEq/l	proGRP	53.4 ng/ml
Hb	14.8 g/dl	K	4.7 mEq/l		
Plt	25.3×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CRP	7.7 mg/dl		



**Figure 1.** (a) A plain chest radiograph 1 year before the patient's first visit to our hospital shows a nodule of 2 cm in diameter in the right upper mediastinum (arrow). (b) A plain chest radiograph on his first visit to our hospital shows a tumor of 10×5 cm in diameter in the right upper lung field.



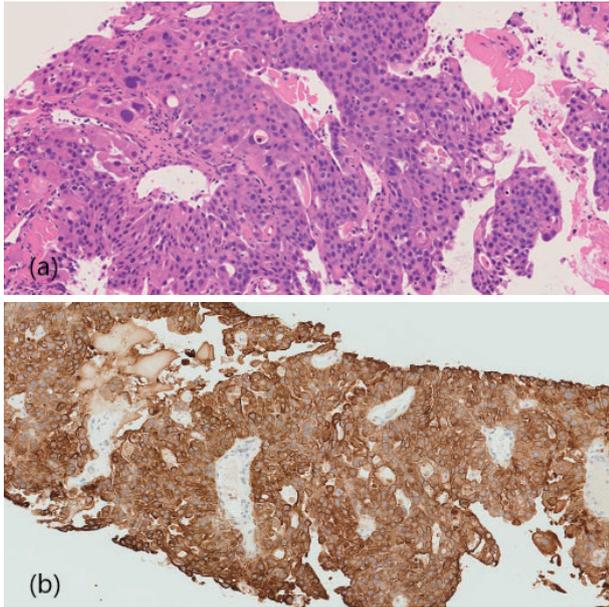
**Figure 2.** Contrast-enhanced chest CT on the first examination shows tumor of 10×8 cm in the anterior mediastinum, the contrast effect inside the tumor was low, and calcification was recognized. Tumor invasion to the superior vena cava (SVC) and left brachiocephalic vein was also suspected. The tumor was widely adjacent to the ascending aorta, trachea, and right main pulmonary artery. Pericardial effusion was also pointed out.

脈への浸潤所見は変わらなかった。上行大動脈、気管および右主肺動脈と接している面積は治療前と比較して減少し、切除可能と判断した。心嚢水の再貯留も認められなかった (Figure 5)。上大静脈合併切除により完全切除可能と判断し、手術を予定した。万一、気管・上行大動脈・右主肺動脈に浸潤していた場合は可及的切除とする方針にし、人工心肺装置の準備は不要と考えた。骨髄機能の回復を待って、化学療法終了2週間後に残存腫瘍摘

出術を施行した。

手術所見：胸骨正中切開でアプローチした。腫瘍は左右腕頭静脈合流部から奇静脈中樞まで上大静脈に浸潤しており、上大静脈の切除再建が必要と判断した。まず右心耳～左腕頭静脈バイパス (FUSION® 8 mm) を作成した上で、右腕頭静脈、上大静脈および奇静脈の切離を行った。気管、大動脈、右主肺動脈と腫瘍の剥離に難渋したが完全切除が可能であった。また、再建の際大血管の確

保のため上行大動脈前面で心嚢を切開したが、心嚢内は比較的広範囲に癒着を認め、心嚢水は認めなかった。可及的に心膜合併切除を行った。最後に右腕頭静脈～上大静脈の再建 (FUSION® 8 mm) を行い、手術を終了とした (Figure 6)。手術時間は8時間11分、出血量は2,069 mlで術中輸血はMAP 4単位であった。



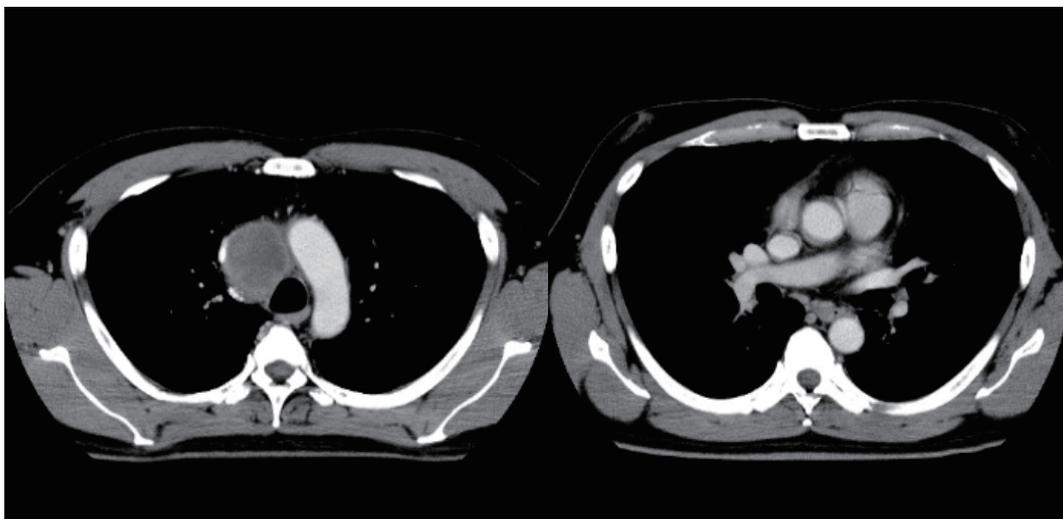
**Figure 3.** (a) Hematoxylin-eosin (HE) staining: a specimen from the needle biopsy consisted of relatively uniformly enlarged cells with circular nuclei and eosinophilic cytoplasm. (b) hCG staining: hCG-positive cells were found.

病理所見：摘出検体の大きさは14.0×6.0×5.5 cmで、断面は肉眼的に灰白色および淡黄色調で、一部に出血を認めた。病理組織学的所見では、腫瘍は大部分が壊死とそれに伴うコレステロール結晶や石灰化となっていたが、一部に術前のCTガイド下生検時にみられたものと同様の、細胞質が豊富で核の大きな viable cell の集簇がみられたため、Ef2と診断した。手術検体においても、生検標本と同様に絨毛癌成分のみを認め、縦隔原発混合性胚細胞腫瘍と診断した (Figure 7)。

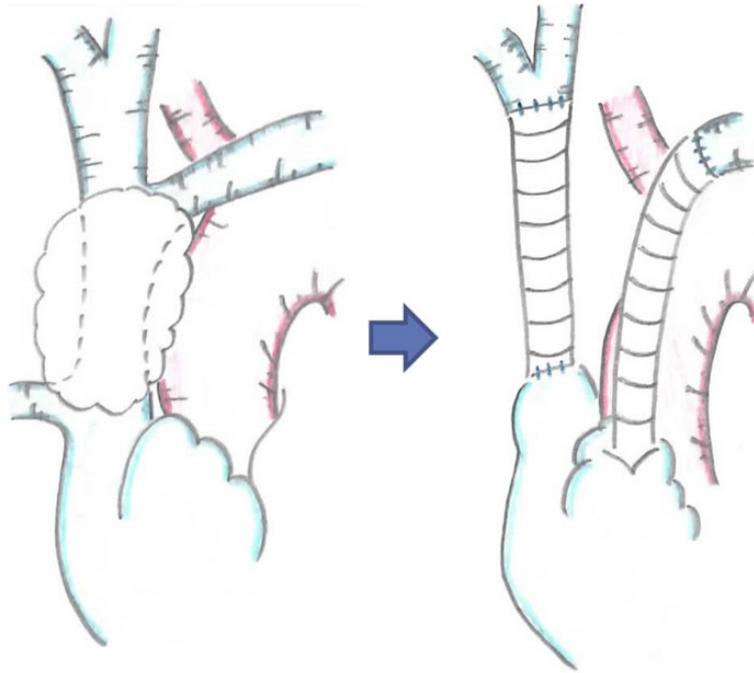
術後経過：経過は特に問題なく術後第16病日に退院となった。Viable cellの残存を確認したため救済化学療法 (BEP療法) を追加で2コース施行した。術後も腫瘍マーカーは正常値を維持し、4か月経過後も再発を認め



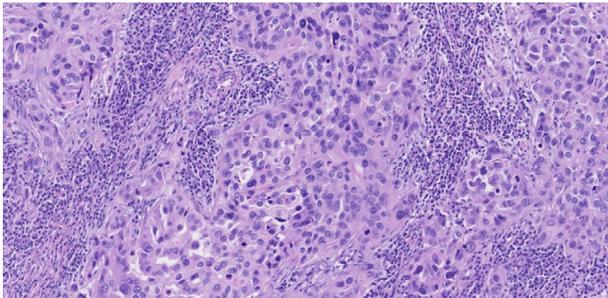
**Figure 4.** The tumor marker levels gradually decreased after the start of chemotherapy. The CEA, CYFRA and hCG levels normalized after the end of 4 cycles.



**Figure 5.** Contrast-enhanced chest CT after 4 cycles of chemotherapy shows that the size of the tumor had obviously decreased and that the enhanced lesions had almost disappeared. The reduction ratio of the tumor was 30.4%, so it was judged as a PR.



**Figure 6.** Reconstruction was performed between the left brachiocephalic vein and right atrium, then between the right brachiocephalic vein and SVC using FUSION® 8 mm.



**Figure 7.** The pathological findings: a collection of cells with enlarged nuclei and cytoplasm, similar to those seen during preoperative CT-guided biopsy.

ていない。

## 考 察

胚細胞腫瘍の中で NSGCT は絨毛癌, 卵黄嚢腫瘍, 胎児性癌, およびこれらの成分が混在する混合性胚細胞腫瘍に分類される。本症例では絨毛癌成分のみが確認されたが, 胚細胞腫瘍が pure な絨毛癌であることは非常に稀であり,<sup>3</sup> 混合性胚細胞腫瘍の一部をみているものと思われた。SGCT は原発部位に関わらず 5 年生存率 88% と予後良好である。<sup>4</sup> 一方 NSGCT は, 後腹膜原発例で 5 年生存率 63% 程度であるのに対し, 縦隔原発例では

45~49% で予後不良と報告されている。<sup>4</sup> International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) は, SGCT および NSGCT を good, intermediate, poor の 3 群に分類している。<sup>5</sup> 本症例は縦隔原発, 隣接臓器への浸潤の 2 項目において poor prognosis 群の条件を満たしていた。縦隔原発胚細胞腫瘍は SGCT および NSGCT とともに化学療法が治療の第 1 選択とされている。化学療法レジメンは主に BEP 療法 (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) が推奨され,<sup>6,7</sup> Bleomycin による肺毒性が懸念される際には VIP 療法 (Etoposide, Ifosfamide, Cisplatin) や TIP 療法 (Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatin) も検討される。<sup>8</sup> また, 化学療法後の腫瘍マーカー正常化例で残存腫瘍が認められる場合には手術が施行される。手術は, 残存腫瘍中に teratoma 成分が含まれていた場合の growing teratoma syndrome や malignant transformation の可能性を考慮し, 完全切除を行うことが重要であるとされている。<sup>9</sup> さらに手術検体から viable cell の残存が確認できれば, 追加の化学療法が検討される。<sup>9</sup> 本症例でもこれに従い BEP 療法を 4 コース行った結果, 腫瘍の明らかな縮小と腫瘍マーカーの正常化, および心嚢水の消失が得られた。しかし腫瘍の残存を認めたため, 手術の方針とした。手術を施行するにあたり, 本症例では, ①心嚢水細胞診 Class V, ②上大静脈および左腕頭静脈への浸潤, ③気管, 大動脈, 右主肺動脈への浸潤の可能

性の、3つの問題点が挙げられた。問題点①に関しては、化学療法後の腫瘍マーカー陰性化および心嚢水の再貯留がないことをもって、制御できているものと判断した。問題点②に関しては合併切除再建により対処可能と考えた。問題点③に関しては、術中所見で浸潤が認められれば不完全切除になるが、不完全切除となった場合でも切除標本の病理診断に基づいて化学療法を追加する適応が決定できるため、いずれにしても手術の意義はあるものと考えた。

Sakuraiらは縦隔原発NSGCT 48例を検討し、標本中のviable cell残存が有意な再発因子であると述べており、<sup>10</sup> Sarkariaらもviable cell残存が予後不良因子であると報告している。<sup>11</sup> 本症例においても残存腫瘍摘出標本からviable cellが確認されており、追加で救済化学療法(BEP療法)を施行した。術後4か月現在で腫瘍マーカーの再上昇や画像上の再発なく経過しているが、今後とも注意深い経過観察が必要であると思われる。

## 結 論

予後不良とされる縦隔原発混合性胚細胞腫瘍に対して、dose intensityを保ちつつBEP療法を4コース施行し、完全切除が可能であった1症例を経験した。化学療法後の残存腫瘍摘出は完全切除が重要であるが、不完全切除となったとしても、摘出標本中のviable cellの有無を確認することで、追加治療について検討が可能となるため、手術の意義はあるものと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Collins DH, Pugh RC. Classification and frequency of testicular tumours. *Br J Urol*. 1964;36(Suppl):1-11.
- Willis RA. The borderland of embryology and pathology. *Bull NY Acad Med*. 1950;26:440-460.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thy-mus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1240-1242.
- Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an inter-national analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:1864-1873.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group. In-ternational germ cell consensus classification: a prognos-tic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997;15:594-603.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diag-nosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Con-sensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol*. 2008;53:478-496.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diag-nosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Con-sensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol*. 2008;53:497-513.
- Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT, Kruter LE, Perkins SM, Turrentine MW, et al. A 25-year single insti-tution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:371-378.
- 日本泌尿器科学会. 精巣腫瘍診療ガイドライン. 金原出版; 2015:52-60.
- Sakurai H, Asamura H, Suzuki K, Watanabe S, Tsuchiya R. Management of primary malignant germ cell tumor of the mediastinum. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:386-392.
- Sarkaria IS, Bains MS, Sood S, Sima CS, Reuter VE, Flores RM, et al. Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1236-1241.