

睾丸原発非ホジキンリンパ腫に対する放射線治療の役割 —Stage I_E 7例の検討—

小口 正彦, 伊津野 格, 武井 一喜, 鹿間 直人, 佐々木 茂,
五味 光太郎, 清野 邦弘, 滝沢 正臣, 曾根 脩輔

THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PRIMARY NON-HODGKIN'S LYMPHOMA OF THE TESTIS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF SEVEN STAGE I_E PATIENTS

Masahiko OGUCHI, Itaru IZUNO, Kazuyoshi TAKEI, Naoto SHIKAMA, Shigeru SASAKI,
Koutarou GOMI, Kunihiro KIYONO, Masaomi TAKIZAWA, Shusuke SONE

(Received 19 April 1995, accepted 12 June 1995)

Abstract Purpose: While primary non-Hodgkin's lymphoma (stage I_E) of the testis is a rare disease, it does occur in middle-aged and elderly men who are susceptible to other adult diseases and often progresses rapidly and becomes generalized. There have been few reports on the methods of treating this disease. We evaluated treatments after high orchiectomy, focusing especially on the need to irradiate the scrotum on the affected side and the contralateral testis, as well as on the efficacy and safety of half-dose chemotherapy (50%-dose ACOP).

Subjects and Methods: The subjects were seven stage I_E patients treated in the radiology department of Shinshu University Hospital during 10 years from 1983 to 1992. Two of the patients underwent postoperative irradiation (40Gy) of the regional lymph nodes (the postoperative irradiation group), while the other five were treated with a combination of postoperative regional lymph node irradiation and the half-dose chemotherapy (the postoperative irradiation-chemotherapy group).

Results: The 5-year disease-free survival rate for all patients was 85% (6/7). No relapses were observed in the radiation field, or even in the scrotum on the affected side or in the contralateral testis, which were not included in the radiation field. The 5-year disease-free survival rate in the postoperative irradiation-chemotherapy group was 100% (5/5), versus 50% (1/2) in the postoperative irradiation group.

Conclusion: Administration of regional lymph node irradiation (30Gy) and half-dose chemotherapy (50%-dose ACOP) following high orchiectomy is a safe and useful approach to treatment of stage I_E primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis in middle-aged and elderly patients having other adult diseases. In patients in which local extension beyond the tunica albuginea has not occurred, irradiation of the scrotum on the affected side after high orchiectomy is unnecessary nor is it necessary to include the contralateral testis in the irradiation field.

Key words: Radiation therapy, Chemotherapy, Testis, non-Hodgkin's lymphoma

はじめに

睾丸原発の非ホジキンリンパ腫は、中高年齢男性に発症する稀な疾患である。急速に進行し全

身化するためStage I_Eで見つかることはさらに少なく、従来の文献を我々が検索した限りでは、5例以上をまとめた報告は10編に満たない¹⁻⁶⁾。したがって、治療方針もいまだ確立されていないと思

信州大学医学部放射線医学教室 (〒390 松本市旭3丁目1番1号)

Department of Radiology, School of Medicine, Shinshu University. (390 Asahi Matsumoto 3-1-1)

TEL 0263-35-4600 FAX 0263-35-5657

われる。かつてStage I_Eに対して高位除辜術 (high inguinal orchiectomy) 単独の治療が行われた時期の5年生存率は12%と不良であった⁷⁾。また、これに術後照射を併用しても5年生存率は40-60%であり、他部位の節外原発非ホジキンリンパ腫 Stage I_Eの放射線治療成績と比べて劣っていた^{1), 6), 8)}。しかも、術後放射線治療については、その照射範囲についての考え方がまだ定まっていないと思われる。例えば、領域リンパ節のみを照射すべきとする説と、患側陰嚢や対側辜丸を照射野に含めるべきとの意見もあり一致をみていない^{1), 7)}。一方、高

位除辜術後に強力な化学療法を行えば、治療成績は4年生存率93%と優れたものになるという報告があるが、本疾患の患者は年齢的に、他の成人病を合併していることが多く、強力な化学療法に耐えることに困難である^{4), 6)}。このような現在の疑問点を考慮して、本症の治療における放射線治療の適正な、照射野および化学療法の量的な検討を今回行った。すなわち、辜丸原発の非ホジキンリンパ腫 Stage I_Eの術後照射において、患側陰嚢と対側辜丸を照射野に含める必要があるか、投薬量を半減した化学療法 (Table 1) の有効性と安全性を検討した。

Table 1. ACOP (50% dose / 2cycle) Chemotherapy Program : doses and schedule

Drug	Dose	Route	Date
Doxorubicin	20 mg/m ²	IV	1, 8, 29, 36
Cyclophosphamide	400 mg/m ²	IV	1, 8, 29, 36
Vincristine	1.0 mg/m ²	IV	1, 8, 29, 36
Prednisone	30 mg/body	PO	1-14, 29-42

Table 2. Characteristics of the Patients

No.	Age (years old)	Complicated Disease	Performance Status (WHO)
1	54	Hypertension	0
2	67	Cerebral infarction Diabetes mellitus	2
3	54	Myocardial infarction	1
4	62	Hypertension	1
5	70	Cerebral infarction Hypertension	2
6	57	Hypertension Diabetes mellitus	0
7	67	Angina pectoris	1

Table 3. Pathological characteristics

No.	Working Formulation	Immunophenotype	Extra-testicular Invasion
1	diffuse large	B	—
2	diffuse large	B	spermatic cord
3	diffuse mixed	B	—
4	diffuse mixed	B	epididymidis
5	diffuse small cleaved	B	spermatic cord
6	diffuse large	B	—
7	diffuse large	B	epididymidis

対象および方法

1983年1月から1992年12月までに信州大学付属病院放射線科において治療された12例の睾丸原発非ホジキンリンパ腫の中、Stage I_Eの7例を対象とした。年齢分布は54-70才で、中央値は61才であった。7例とも他の成人病を合併していた (Table 2)。それらは内科医の治療を要する内容の循環器系および代謝系疾患がほとんどであった。睾丸の非ホジキンリンパ腫の診断は、全例とも高位除睾術後の、病理診断にもとづいている。国際分類 (Working Formulation) では全例がびまん性中等度悪性群であり、免疫染色によりB細胞性リンパ腫と診断された (Table 3)。精巣上体や精索に浸潤を示したものは4例あったが、白膜を越えた浸潤を示す例はなかった。臨床病期の決定は、胸部単純X線写真、上部消化管造影 (小腸追跡造影を含む)、注腸造影、頸部および腹部の超音波検査、頭頸部 (脳を含む) と、胸部および、腹部のCT検査、骨髄吸引および針生検、ガリウムシンチグラフィ、リンパ管造影などによった。脳脊髄液の細胞診は行っていない。なお、初診時のLDHの値は全例とも正常範囲内であった。

術後照射の照射野は、患側腎門部リンパ節から腹部傍大動脈リンパ節、傍下大静脈リンパ節、患側腸骨リンパ節、患側鼠径部リンパ節までを含めたhockey-stick shapeで、患側陰囊や対側睾丸は含めなかった。照射方法は、テレコバルト60 γ 線および6MVあるいは、10MVライナックX線により、前後対向2門照射、1日線量1.8-2Gyの通常分割照射法を用いた (Fig. 1)。

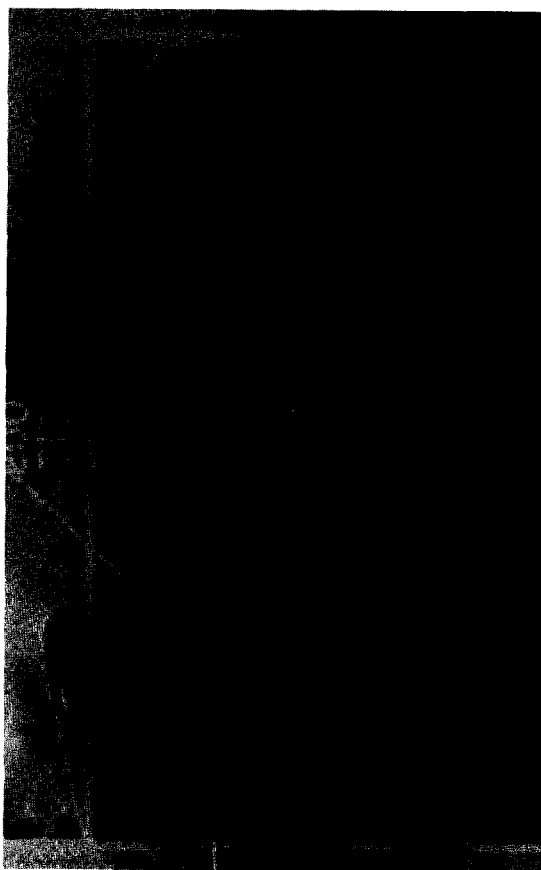


Fig .1 Postoperative Radiation Field

7例中2例には、領域リンパ節に対して40Gyの術後照射のみを行った (術後照射群) (Table 4)。また残り5例に対しては、薬剤投与量を半量に減量した化学療法 (ACOP: 50%投与量, 2サイクル) と30Gyの領域リンパ節に対する術後照射とを行

Table 4. Treatment of the patients

No.	Postoperative Radiotherapy Energy/Machine	Dose (Gy)	Chemotherapy
1	r-ray / CO-60	40	—
2	10MV x-rays / Linac	43	—
3	10MV x-rays / Linac	30	ACOP
4	10MV x-rays / Linac	30	ACOP
5	10MV x-rays / Linac	30	ACOP
6	6MV x-rays / Linac	30	ACOP
7	6MV x-rays / Linac	30	ACOP

った(照射化学療法群)⁸⁾。放射線照射による骨髄抑制および放射線性腸炎が遷延し、化学療法開始が遅れ治療期間が延長する可能性を危惧して、化学療法を放射線照射に先行させた。

7例の経過観察期間は最長8年で最短4年である。生存率はKaplan-Meier法を用いて求めた。

結 果

照射化学療法群の5年無病生存率は5/5 (100%)であった(Fig. 2)。放射線腸炎、放射線膀胱炎、骨髄抑制など照射に対する急性反応は軽微であり照射線量を減量する必要はなかった(Table 5)。化学療法の副作用として、骨髄抑制、消化器障害など軽症なものが認められたが、薬剤をさらに減量することや特別な支持療法は必要なかった。また、成人病の増悪や、Performance Statusの低下も認め

られなかった。

術後照射群では、1例に治療後3.5年で照射野外である対側鼠径リンパ節に再燃を認めた。これに対して40Gyの照射と化学療法(CHOP)を行ったが、急速に全身のリンパ節転移が生じ、4ヵ月後に原病死した。

全例の5年生存率は6/7 (85%)であった。照射野内再発は起こらず、照射野に含めなかった患側陰囊と対側睾丸にも再発や転移は生じなかった。

考 察

睾丸原発非ホジキンリンパ腫は、1877年のMalassezにより初めて報告された⁹⁾。その発症率は全悪性リンパ腫の0.83%、節外性悪性リンパ腫の2%で非常に稀である¹⁰⁾⁻¹³⁾。原発性睾丸腫瘍の約4-8%の頻度で発症する。原発性睾丸腫瘍は、40才以上の中高年齢者には元来稀であるが、この場合の約60-80%は非ホジキンリンパ腫である¹¹⁾⁻¹³⁾。病理学的には睾丸原発の非ホジキンリンパ腫は、国際分類による中等度もしくは高度悪性群が多い。最近の免疫学的研究によりB細胞性リンパ腫が多く報告されている^{2), 3), 14)-23)}。他部位のリンパ腫と同様に、びまん性で均質な腫瘤を形成するが、少数の高度悪性群では時に出血壊死を伴うことがある。脈管侵襲や精管を通じての精巣上体や精索への進展から、早期に全身に転移するため、Stage I_Eの例は非常に少ない。Stage I_Eの診断は画像診断や、骨髄検査などによって、厳密に行われるべきである。開腹によるリンパ節生検は、高齢者には侵襲が多く推奨されない。なお再燃は、対側睾丸

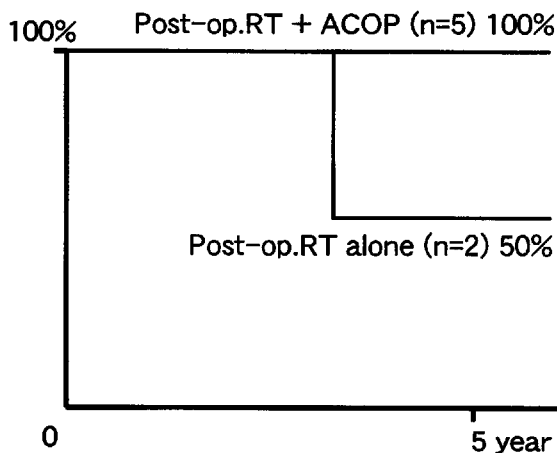


Fig.2 Disease free survival curve

Table 5. Treatment Result and Side Effects

	5-year Survival	Relapse Site / Time	Radiation Side Effect	Chemotherapy Side Effect
Postoperative radiation alone	1/2 (50%)	contralateral inguinal nodes / 3.5years	diarrhea 1/2	—
Postoperative radiation + Chemotherapy	5/5 (100%)	none	diarrhea 0/5	myelosuppression 0/5 nausea 0/5
Total	6/7 (85%)	1/7		

や脳に多いと報告されている¹⁾⁻¹³⁾

睾丸の非ホジキンリンパ腫のStage I_Eに対する高位除睾術単独の治療成績は、5年生存率が12% (15/124)程度で、62%が2年以内に全身性播種により死亡する⁷⁾。1980年代、術後照射が導入されてから、領域リンパ節の制御率が良くなり、これに伴って治療成績が5年生存率40-60%と向上したが⁸⁾、他部位の節外原発非ホジキンリンパ腫Stage I_E例の放射線治療成績、5年生存率85-95%と比べて不良であった (Table 6)^{1)-6), 10)}。その後、強力な化学療法が開発され、非ホジキンリンパ腫全般の治療成績は飛躍的に向上し⁴⁾⁻⁶⁾、この導入により睾丸原発非ホジキンリンパ腫においても治療成績の向上をみている。高位除睾術と短期間の強力な化学療法により、4年生存率93%と優れた報告がある (Table 7)。しかし、本疾患は中高年齢患者に多く、例えば心筋梗塞や、脳梗塞、糖尿病などの成人病を合併していることが多く、一般的には強力な化学療法が困難である。このような患者の多くは、強力な化学療法後に経口摂取量が低下し、易感染性となり、衰弱のため全身状態が不良になることが多い。そこで対象7例中5例に対して、

高位除睾術後の領域リンパ節照射 (30Gy) と薬剤投与量を半減した化学療法 (ACOP: 50% 投与量) を2サイクル行った。また術後照射の線量は、放射線腸炎や、骨髄抑制などの急性放射線反応を軽減するために30Gyに減量した。本併用療法は、術後照射の高い領域リンパ節制御能を生かしながら、合併症をもつ中高年齢患者に対しても安全に施行できた。化学療法を行えなかった2例中1例には、対側鼠径部リンパ節に再燃が認められた。

7例中で患側陰嚢に再発を認めなかった。すなわち、白膜を越えた局所進展がない症例では患側陰嚢への照射は必要ないと思われた。また対側睾丸での再発が認められなかったことから、この部への照射は必要ないと思われた。

なお本治療法は、睾丸原発非ホジキンリンパ腫 (Stage I_E) 一般に適応できると思われる。

ま と め

成人病を有する中高年齢の睾丸原発の非ホジキンリンパ腫Stage I_Eの患者に対しては、高位除睾術後に、領域リンパ節照射 (30Gy) と半量に減量した化学療法 (ACOP: 50% 投与量) を行ったとこ

Table 6. Results of Series Reporting Treatment of Stage I_E by Orchiectomy and Postoperative Radiotherapy

Author	Postoperative radiotherapy (dose/duration)	Disease free survival	Follow up periods (years)
Duncan	30-40Gy / 5 weeks	4/9 (45%)	1-7
Read	30Gy / 4 weeks	7/24 (40%)	~5
Buskirk	25 Gy / 4weeks	3/8 (50%)	2-4
Connors	40-45Gy / 2-4 weeks	7/10 (50%)	4-10
Crellin	?	3/5 (60%)	4-7

Table 7. Results of Series Reporting Treatment of Stage I_E by Orchiectomy, Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy

Author	Postoperative Radiotherapy	Chemotherapy protocol (cycle)	Disease-free survival	Follow-up periods (years)
Connors	30Gy scrotal	MACOPB (6)	7/7 (100%)	1-5
Roche	40Gy regional 25Gy scrotal	BACOP (3-6) COP (12)	5/6 (83%)	1-10
Crellin	—	CHOP (2-6)	2/4 (50%)	1-5

ろ安全かつ有用であった。白膜を越えた局所進展がない症例で高位除睾術後であれば患側陰嚢への照射は必要ない。また対側睾丸も照射野に含める必要はないと思われた。

文 献

- 1) Duncan P.R., Checa F., Gowing N.F.C.: Extranodal non-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle: A clinical and pathologic study of 24 cases. *Cancer* **45**: 1578-1584, 1980.
- 2) Read G.: Lymphoma of the testis: Results of treatment 1960-1977. *Clinical Radiol.* **32**: 687-692, 1981.
- 3) Buskirk S.J., Evans R.G., Bank P.M.: Primary lymphoma of the testis. *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.* **8**: 1699-1703, 1982.
- 4) Conners J.M., Klimo P., Voss N.: Testicular lymphoma: Improved outcome with early brief chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **6**: 776-781, 1988.
- 5) Crellin A.M., Hudson B.V., Bennett M.H.: Non-Hodgkin lymphoma of the testis. *Radiother. Oncol.* **27**: 99-106, 1993.
- 6) Roche H., Sue E., Pons A.: Stage I_E non-Hodgkin's lymphoma of the testis: A need for a brief aggressive chemotherapy. *J. Urol.* **141**: 554-556, 1989.
- 7) Gowing N.F.C.: Malignant lymphoma of the testis. *Br. J. Urol.* **36**: 85-94, 1964.
- 8) McKelvey E.M.: Hydroxydaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res., Am. Soc. Clin. Oncol.* **16**, 233, 1975.
- 9) Malassez M.: Lymphadenome du testicule. *Bull. Soc. Anat. Paris* **52**: 176, 1877.
- 10) Tsutsui K., Shibamoto Y., Yamabe H.: A radiotherapeutic experience for localized extranodal non-Hodgkin's lymphoma: Prognostic factors and re-evaluation of treatment modality. *Radiother. Oncol.* **21**: 83-90, 1991.
- 11) Doll D.C., Weiss R.B.: Malignant lymphoma of the testis. *Am. J. Med.* **81**: 515-524, 1986.
- 12) Jackson S.M., Montessori G.A.: Primary lymphoma of the testis: Review of 17 cases in British Columbia with survival related to pathological subclassification. *J. Urol.* **123**: 881-883, 1980.
- 13) Tepperman G.S., Gospodarowicz M.K., Bush R.S.: Non-Hodgkin's lymphoma of the testis. *Radiology.* **142**: 203-208, 1982.
- 14) Tunner R.R., Colby T.V., MacIntosh F.M. Testicular lymphomas: A clinico-pathologic study of 38 cases. *Cancer* **48**: 2095-2102, 1981.
- 15) Hayes M.M.M., Sacks M.I., King H.S. Testicular lymphomas: A retrospective review of 17 cases. *South. Afr. Med. J.* **64**: 1014-1016, 1983.
- 16) Paladugu R.R., Bearman R.M., Rappaport H.: Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad: A clinicopathologic study of 38 patients. *Cancer* **45**: 561-571, 1980.
- 17) Baldetorp L.A., Brunkvall J., Cavallin-stahl E.: Malignant lymphoma of the testis. *Br. J. Urol.* **56**: 525-530, 1984.
- 18) Hagberg H., Pettersson U., Glielius B.: Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma stage I treated with radiotherapy. *Acta. Oncol.* **28**: 45-50, 1989.
- 19) Ferry J.A., Harris N.L., Young R.H.: Malignant lymphoma of the testis, epididymis and spermatic cord: A clinico-pathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am. J. Surg. Pathol.* **18**: 376-390, 1994.
- 20) Nonomura N., Aozasa K., Ueda T.: Malignant lymphoma of the testis: Histological and immunohistological study of 28 cases. *J. Urol.* **141**: 1368-1370, 1989.
- 21) 野々村祝夫, 奥山明彦, 中野悦次 他: 精巣悪性リンパ腫 26症例に関する臨床病理学的検討. 泌尿紀要 **35**: 819-827, 1989.
- 22) Rojo J., Sales V., Paredes A.: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of the testicle: A clinicopathologic study of 19 patients. *In Vivo.* **5**: 297-299, 1991.
- 23) Wirkins B.S., Williams J.M., O'Brien C.J.: Morphological and immunohistological study of testicular lymphomas. *Histopathology* **15**: 147-156, 1989.

要旨：「目的」睾丸原発非ホジキンリンパ腫 (Stage I_E) は稀な疾患であるが、他の成人病を合併しやすい中高年齢男性に発症し、しばしば急速に進行し全身化する。本症に対する治療法についての従来の報告は数少ない。高位除睾術後の治療法、特に患側陰嚢と対側睾丸への放射線照射の必要性、および投薬量を半減した化学療法の有効性、安全性などを検討した。

「対象方法」1983年から1992年の10年間に信州大学病院放射線科で治療されたStage I_Eの7例を対象とした。その内の2例には領域リンパ節に対する術後照射 (40Gy) (術後照射群)、他の5例には領域リンパ節への術後照射と投薬量を半減した化学療法 (ACOP 50%投与量) を併用した (術後照射化学療法群)。

「結果」全例の5年無病生存率は6/7 (85%) であった。照射野内再発は認めず、照射野に含まなかった患側陰嚢と対側睾丸にも再発や転移を認めなかった。術後照射化学療法群の5年無病生存率は5/5 (100%) であり、術後照射群では1/2 (50%) であった。

「結語」他の成人病を合併した中高年者における睾丸原発の非ホジキンリンパ腫Stage I_Eに対しては、高位除睾術後に、領域リンパ節への放射線照射 (30Gy) と半量に減量した化学療法 (ACOP : 50%投与量) の併用を行ったところ安全かつ有用であった。白膜を越える局所進展が起こっていない例で高位除睾術後であれば患側陰嚢への照射は必要ない。また対側睾丸も照射野に含める必要はない。