

## 異時性にマントル細胞リンパ腫を発症した 病期 I セミノーマの 1 例

佐野 啓介<sup>1</sup>, 木村 友和<sup>1</sup>, 河合 弘二<sup>1</sup>, 池田 篤史<sup>1</sup>  
石塚竜太郎<sup>1</sup>, 神鳥 周也<sup>1</sup>, 和久 夏衣<sup>1</sup>, 星 昭夫<sup>1</sup>  
小島 崇宏<sup>1</sup>, 常樂 晃<sup>1</sup>, 橋本 諒典<sup>2</sup>, 西山 博之<sup>1</sup>

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学 (主任教授: 西山博之)

<sup>2</sup>筑波大学医学医療系病理診断科

### METACHRONOUS DEVELOPMENT OF MANTLE CELL LYMPHOMA DURING ACTIVE SURVEILLANCE IN A PATIENT WITH STAGE I TESTICULAR CANCER

Keisuke SANO<sup>1</sup>, Tomokazu KIMURA<sup>1</sup>, Kouji KAWAI<sup>1</sup>, Atsushi IKEDA<sup>1</sup>,  
Ryutaro ISHITSUKA<sup>1</sup>, Shuya KANDORI<sup>1</sup>, Natsui WAKU<sup>1</sup>, Akio HOSHI<sup>1</sup>,  
Takahiro KOJIMA<sup>1</sup>, Akira JORAKU<sup>1</sup>, Ryosuke HASHIMOTO<sup>2</sup> and Hiroyuki NISHIYAMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

<sup>2</sup>The Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

A 78-year-old man presented with swelling of para-aortic and left iliac lymph nodes (LNs). He had undergone left high orchiectomy 10 years ago. He was diagnosed with stage I seminoma, and was managed with active surveillance. Eight years later, the follow-up computed tomography (CT) revealed para-aortic LN swelling, but the patient refused further treatment. He complained of left lower extremity edema 10 years after orchiectomy. CT showed enlargement of both LNs, especially, diameter of left iliac lymph nodes was up to 9 cm. He was referred to our hospital. LDH was slightly increased to 261 IU/l, but  $\alpha$ -fetoprotein, and total and free beta human chorionic gonadotropin were within normal limits. Results of pathological review of the testicular tumor was also seminoma. The treatment with etoposide and cisplatin (EP) was started under the diagnosis of late relapse of seminoma. However, CT after 1 course of EP showed no shrinkage of LN metastases. At this time, soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) was elevated up to 5,090 U/ml (normal range: 613 U/ml). Needle biopsy from pelvic LN was performed on suspicion of metachronous malignant lymphoma. The pathological diagnosis was mantle cell lymphoma. The patient was transferred to the department of hematology, and treated successfully with rituximab and bendamustine. When LN swelling is seen after long-term active surveillance, there is a possibility of late relapse. However, metachronous malignant lymphoma also should be considered in an elderly patient.

(Hinyokika Kiyo 64 : 509-513, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_64\_12\_509)

**Key words :** Testicular cancer, Malignant lymphoma

### 緒 言

病期 I セミノーマの高位精巣摘除後の管理法としては active surveillance, 予防照射, およびカルボプラチン単剤補助化学療法が選択可能である。わが国では約 8 割の症例が active surveillance で管理されている<sup>1)</sup>が, active surveillance では 2 年目以後の遅発再発が約 3 ~ 4 % の症例で観察され, 再発例の約 4.3 % が 5 年目以後に再発したとの報告もある<sup>2)</sup>。後者の場合は, 特に高齢者ではセミノーマ以外の二重癌の発症も考慮する必要がある。今回, われわれは高齢者の病期 I セミノーマの active surveillance 中に後腹膜および骨盤リンパ節腫大を認めたため晩期再発を疑い, 化学療法を

開始したが 1 コース後の奏効性を考慮して, リンパ節生検を行ったところ, マントル細胞リンパ腫と診断された症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

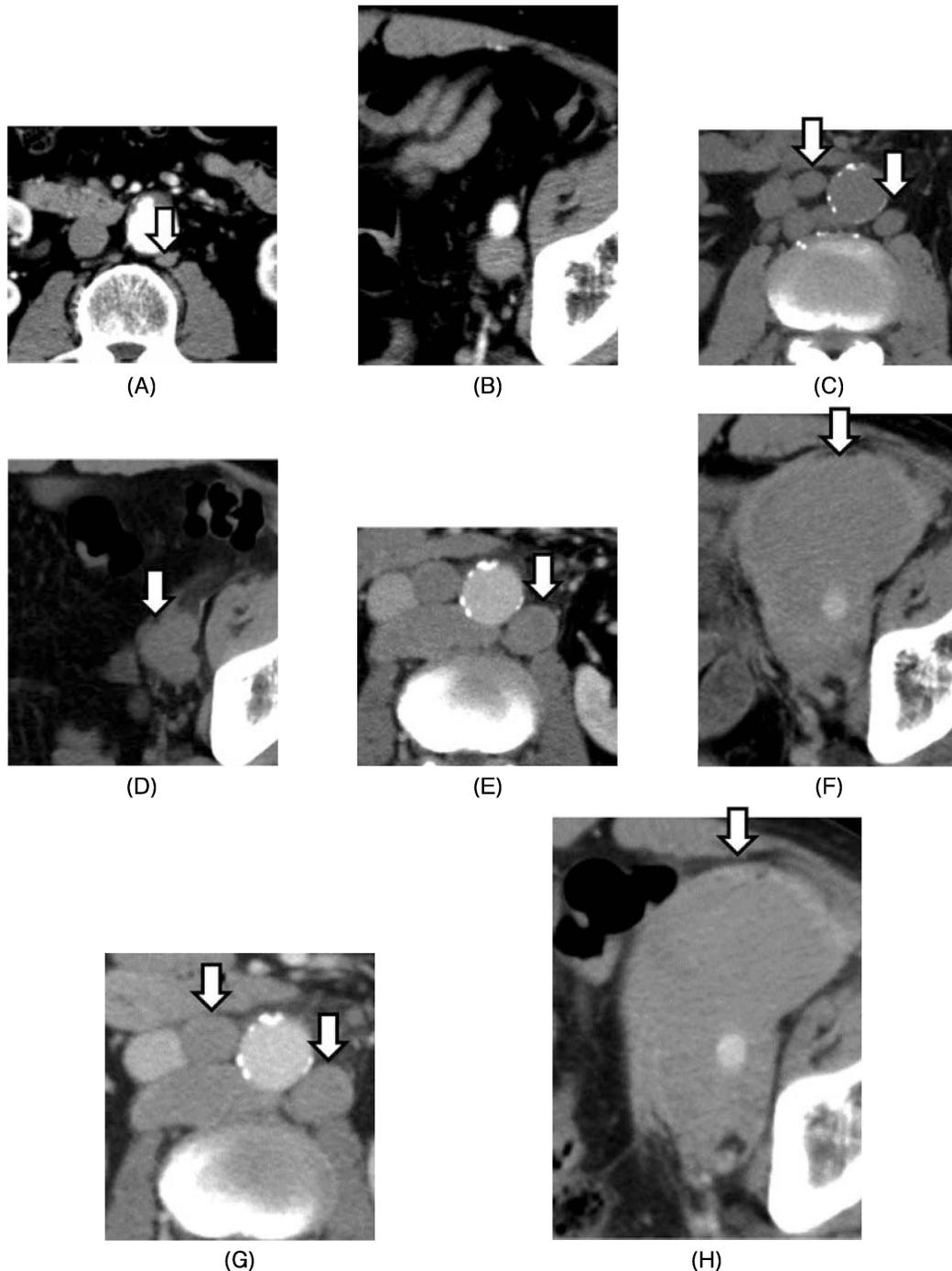
### 症 例

患者: 78歳, 男性  
主 訴: 精巣腫瘍の再発疑い  
既往歴: 高血圧, 脂質異常症, 心房細動, 腹部大動脈瘤  
現病歴: 2007年 (68歳時) 2月に近医にて左精巣腫瘍に対して高位精巣摘除術施行。LDH, hCG, AFPは術前より陰性であった。腫瘍径は 2.2 cm で病理診

断は単一組織型セミノーマであったが、白膜を越える浸潤と脈管浸潤を認めた。画像診断で転移を認めなかったため pT2N0M0S0 stage IB の診断で術後管理として active surveillance が選択された。経過は良好であったが術後 8 年目の 2015 年 6 月に CT で径 12 mm の傍動脈リンパ節腫大を認めた。前医と本人の協議の

結果、半年ごとの CT による無治療経過観察が選択された。その後 2 度転院したが、2017 年 5 月に左下肢の浮腫を主訴に直近の前医を受診した。CT で骨盤内リンパ節腫大を指摘され、7 月に精査加療目的に当科紹介となった。

初診時現症：左下腿浮腫以外に特記すべき所見な



**Fig. 1.** A, B) CT in June, 2015. A small paraaortic lymph node (LN) was revealed (A, arrow), there was no LN swelling in the left iliac region. C, D) CT in August, 2016. 14 months later, size and number of retroperitoneal LN metastases (C, arrow) increased. The left iliac LN metastasis newly developed (D, arrow). E, F) CT in June, 2017. Ten months later, size and number of retroperitoneal LN metastases (E, arrow) further increased. The size of the left iliac LN metastasis markedly increased (F, arrow). G, H) CT after one course of etoposide + cisplatin (EP). Neither retroperitoneal LN nor left iliac LN metastases responded to EP therapy (G, H, arrows).

し。

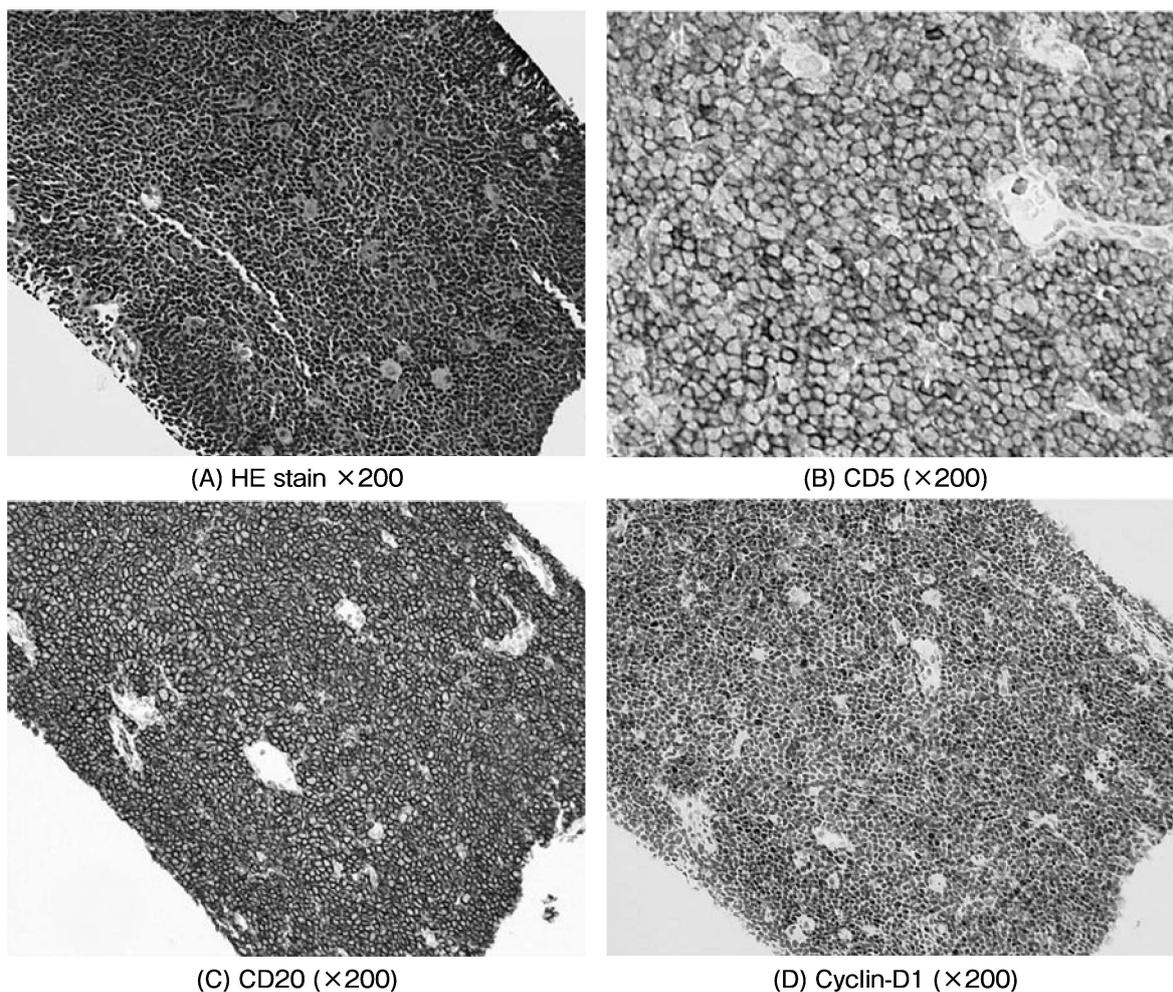
血液生化学検査: 血算, 生化学検査では特記すべき異常を認めず, 腫瘍マーカーは LDH 261 IU/l (正常上限 211 IU/l), インタクト hCG 0.6 mIU/ml (正常上限 0.5 mIU/ml) が正常上限を僅かに超えるのみで, トータル hCG, フリー  $\beta$ hCG は検出限界以下であった。AFP も 2.6 ng/ml (正常上限 10 ng/ml) と正常値であった。

画像所見: CT 画像を経時的に Fig. 1 に示す。初めて再発が指摘された2015年6月の時点では腎下極レベルで傍大動脈リンパ節の腫大(径 12 mm)を認めた (Fig. 1A)。無治療で14カ月経過観察された後の2016年8月には大動脈周囲に複数のリンパ節腫大と左総腸骨リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1C, D)。約1年後の当院初診時には総腸骨リンパ節, 傍大動脈リンパ節ともに増大しており, 特に総腸骨リンパ節は最大径 9 cm と著明に増大していた (Fig. 1F)。

入院後経過: 以上経過から精巣腫瘍の遅発再発と判断し, セミノーマ (IGCCCG 分類予後良好群) として化学療法の適応とした。高齢であったことから化学

療法としてエトポシド, シスプラチンの2剤併用による EP 療法を選択した。

一方で, 腫瘍マーカー値が LDH, インタクト hCG が軽度上昇するのみで, 特に後者は他の2種の hCG が測定限界以下であることから偽陽性の可能性も否定できないと考えた。また, 原発巣の病理診断も高齢発症であることを考えると悪性リンパ腫との慎重な鑑別が必要と考え病理標本を取り寄せることとした。ただ, 下肢浮腫などの腫瘍に起因する症状を有するため, 速やかに EP 1 コース目は開始して1コース後に CT で奏効性を評価し, その後の方針を決定することとした。EP 1 コース中の有害事象としてはグレード4の白血球および血小板減少, および喉頭真菌症を認めたが対症療法で改善した。1コース後の評価 CT では Fig. 1G, H に示すように腫瘍の縮小を認めなかった。この時点で, 原発巣の病理プレパラートが入手でき, 当院病理診断部の診断は前医と同様の単一組織型セミノーマであった。しかし, EP 療法への反応性が極端に不良であること, リンパ節腫大が発症してからの経過が長いことに加え, 追加測定した可溶性



**Fig. 2.** HE stain showed that diffuse proliferation of small lymphoid cells with high nucleocytoplasmic ratio (A) (HE stain  $\times 200$ ). Immunohistochemical staining showed that tumor cells were positive for CD5, CD20 and Cyclin-D1, (B) CD5 ( $\times 200$ ), (C) CD20 ( $\times 200$ ), (D) Cyclin-D1 ( $\times 200$ ).

インターロイキン2受容体 (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) が 5,090 U/ml (正常上限 613 U/ml) と著明な高値を示した。以上より異時性に発症した悪性リンパ腫の可能性が否定できないと判断し、骨盤内リンパ節からのエコーガイド下針生検を施行した。病理所見は N/C 比の高い小型のリンパ球様細胞がびまん性に増殖しており、免疫染色で CD5 (+), CD20 (+), Cyclin-D1 (+) でありマンツル細胞リンパ腫と診断した (Fig. 2)。以後、本症例は血液内科に転科した。

骨髄穿刺で、骨髄浸潤を認めたこと、PETCT にて横隔膜上下の広汎なリンパ節、脾に集積を認めたことからマンツル細胞リンパ腫 stage IVA の診断で rituximab + bendamustine (RB 療法) を開始した。RB 療法 2 コース終了時点で sIL2-R 減少なく、PETCT での取り込み現症や腫瘍の縮小ないことから SD と判断した。セカンドラインの治療として iburitinib を開始した。現在も治療中であるが左下肢の浮腫は改善し、sIL2-R も正常化を認めている。

## 考 察

精巣腫瘍は若年男性に発生する悪性腫瘍の代表である。Miki らのまとめたわが国の精巣癌登録データでは精巣癌患者の年齢中央値は36歳で発症ピークは30～35歳とされている<sup>1)</sup>。しかし50歳以上の症例も11%に認められ、特にセミノーマが多いとされている<sup>3)</sup>。

米国の National Cancer Data Base<sup>4)</sup> でも約3,400人の病期 I 精巣腫瘍患者の12.6%が50歳以上であったとしており、高齢者に発生する精巣腫瘍の治療・管理は重要な課題であると考えられる。今回、われわれは68歳に発症した病期 I セミノーマの active surveillance 中に異時発生したマンツル細胞リンパ腫を経験した。

わが国における悪性リンパ腫は増加傾向にあり、罹患率は2005年で人口10万人当たり13.3人とされ65～74歳が発症のピークである<sup>3)</sup>。マンツル細胞リンパ腫は非ホジキンリンパ腫の一病型であるが悪性リンパ腫の約3%と比較的稀で、発症年齢中央値は60歳代半ばで男性に多いとされる<sup>3)</sup>。免疫組織学的には自験例のように CD5, CD20 と cyclin D1 が陽性である。本症例では再発時点のリンパ節腫大が左精巣腫瘍の primary landing zone の傍大動脈リンパ節であったことから精巣腫瘍遅発再発を念頭に置き、有症状であったことから EP 療法を開始した。結果的に1コースのみで方針を転換し、マンツル細胞リンパ腫の診断にいたったが、反省点も多い。

1990年代には精巣腫瘍治療後のホジキンリンパ腫の合併が散発的に報告されており、1994年まで9例の報告が認められている。精巣腫瘍の組織系はセミノーマが3例、非セミノーマが1例、不明5例であり、ホジ

キンリンパ腫発症までの期間は1年以上から20年であった。放射線治療歴がわかっているものが3例であった。同時発生は2017年までに4例ときわめて稀であった<sup>6-8)</sup>。

一方で、精巣腫瘍サバイバーの2次癌データからみると Travis らの29,000例の観察ではホジキンリンパ腫ではリスクの上昇がないものの、非ホジキンリンパ腫の observed-to-expected ratio (O/E 比) はセミノーマで1.83倍、非セミノーマで2.09倍と有意に高かったと報告している<sup>9)</sup>。ただし精巣腫瘍に対する初期治療の種類とリンパ腫発症リスクには関連はなかったとしている。Lewinshtein らは予防照射を行った病期 I セミノーマ6,000例について報告し、放射線治療を受けなかった群では悪性リンパ腫のリスクの上昇はなかったが、施行群では非ホジキンリンパ腫の O/E 比は 1.77 と有意に高かったとしている<sup>10)</sup>。自験例は予防照射の既往はなく、検討した限りにおいてはセミノーマとマンツル細胞リンパ腫の合併例の報告はなかった。ただ、セミノーマの2次癌統計では上記のように非ホジキンリンパ腫のリスクが高くなるとする報告が複数あり、注意を要する。

自験例では術後8年にリンパ節腫大で再発した。Mortensen らの約2,000例のセミノーマに対する active surveillance の解析では、再発例の73%が2年以内に再発したのに対して、4.3%は5年以後に再発しており、このような晩期再発もありえる<sup>2)</sup>と考えられる。

一方で自験例では Fig. 1 に示すように再発してからの2年の経過は、精巣腫瘍としては進行が遅いと思われる。ただ、検索した限りでは精巣腫瘍の有転移例を無治療で経過観察した研究はなかった。これに対して、マンツル細胞リンパ腫では進行の遅い症例があることが知られており、ECOG performance status, LDH 値, 白血球数から予後評価 (Mantle cell International Prognostic Index: MIPI) が可能とされている<sup>11)</sup>。Martin らは MIPI 低リスク群を中心に無治療経過観察したところ治療を必要とするまでの期間中央値は12カ月 (4～128カ月) であったとしている<sup>12)</sup>。以上より、自験例の再発してからの臨床経過はマンツル細胞腫として矛盾しないものと考えられた。

**Table 1.** 病期 II 以上のセミノーマ症例の化学療法前の腫瘍マーカー

	LDH (IU/l)	インタクト hCG (mIU/ml)	フリー $\beta$ hCG (ng/ml)
正常値	11例	20例	16例
高値	26例	17例	21例
高値例の中央値 (range)	739 (12,505-236)	2.6 (0.6-253)	0.9 (0.2-4.5)

次に腫瘍マーカーについて再考してみると自験例ではLDH, インタクトhCGが正常上限であり, フリーβhCGとトータルhCGが正常であった. Table 1には筑波大において1982~2015年にかけて治療した病期Ⅱ以上のセミノーマ45例中, 治療開始前にインタクト, フリーβhCGおよびLDHが測定されていた37例の高位精巣摘除後の化学療法前の腫瘍マーカー値を示す. 病期Ⅱ以上ではセミノーマでもインタクト, フリーβhCGがともに正常な症例は27%で, さらにLDHを含めて正常な症例は16%しかなく, 何らかのマーカーが上昇していることが多い. しかし, hCG・LDHが正常であっても, 必ずしも進行期セミノーマは否定できないと考えられた.

これに対し自験例ではsIL-2Rが5,090 U/mlと高値であった. sIL-2Rは悪性リンパ腫の腫瘍マーカーであるが, 他の悪性腫瘍や炎症, 感染でも高値となり, 特異性は必ずしも高くない. Tsujiokaらは各種疾患におけるsIL-2Rを検討<sup>13)</sup>し, 悪性リンパ腫全体で1,330 U/mlであるのに対して感染症では1,025 U/ml, 非血液腫瘍でも741 U/mlであり, sIL-2Rの値から悪性リンパ腫とそのほかの病態を明確に鑑別することは困難である. 一方で, マントル細胞リンパ腫のsIL-2Rは中央値で3,350 U/mlとリンパ腫の中でも高い傾向がある. また, 非血液腫瘍188例でのsIL-2Rの最高値が4,490 U/mlであることを考慮すると自験例の5,090 U/mlは非血液腫瘍としては著明な高値であった. このことから, 自験例では, 再発後の進行が精巣腫瘍としては遅いことも考慮して治療開始前にsIL-2Rを測定していれば, 悪性リンパ腫の可能性を疑い生検を行っていたと反省させられた.

## 結 語

68歳に発症した病期Ⅰ精巣腫瘍セミノーマに対してactive surveillance中にリンパ節腫大を主訴に発症したマントル細胞リンパ腫の1例を経験した. 高齢者精巣腫瘍の場合, 悪性リンパ腫の好発年齢と重なることに留意し, 慎重な鑑別診断を行うべきと考えられた.

## 文 献

- 1) Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, et al. : Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of

- the Japanese Urological Association. *Int J Urol* **21**: S1-6, 2014
- 2) Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. : A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* **66**: 1172-1178, 2014
- 3) Kawai T and Tanaka Y: Clinical characteristics of testicular germ cell tumors in patients aged 50 years and older: a large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol* **24**: 124-128, 2017
- 4) Gray PJ, Lin CC, Sineshaw H, et al. : Management trends in stage I testicular seminoma: impact of race, insurance status, and treatment facility. *Cancer* **121**: 681-687, 2015
- 5) 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版, 日本血液学会編, 東京, 金原出版, 2013
- 6) Dexeus FH, Kilbourn R, Chong C, et al. : Association of germ cell tumors and Hodgkin's disease. *Urology* **37**: 129-134, 1991
- 7) Porta C, Moroni M and Nastasi G: Metachronous occurrence of seminoma and Hodgkin's lymphoma in the same patient with late-onset colon cancer. *J Intern Med* **236**: 91-92, 1994
- 8) Singh P, Toom S, Shrivastava M, et al. : Synchronous Hodgkin's lymphoma and seminoma: a rare coexistence and an important lesson. *Clin Case Rep* **5**: 1658-1659, 2017
- 9) Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. : Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* **89**: 1429-1439, 1997
- 10) Dan L, Roman G, Peter S, et al. : Incidence of second malignancies after external beam radiotherapy for clinical stage I testicular seminoma. *BJU Int* **109**: 706-712, 2012
- 11) Vose JM: Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol* **92**: 806-813, 2017
- 12) Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. : Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **27**: 1209-1213, 2009
- 13) Tsujioka T, Kisimoto M, Kondo T, et al. : The impact of serum soluble interleukin-2 receptor levels on the diagnosis of malignant lymphoma. *Kawasaki Med J* **37**: 19-27, 2011

(Received on March 28, 2018)  
(Accepted on July 27, 2018)