原 著

悪性リンパ腫再発時の治療

泉 本 修 一 丸 野 元 彦 吉 峰 俊 樹

Treatment of Relapsed Central Nervous System Lymphoma

by

Shuichi Izumoto, M.D., Motohiko Maruno, M.D., and Toshiki Yoshimine, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Osaka University Medical School

Although therapeutic protocols involving high-dose MTX yield relatively favorable results against primary central nervous system malignant lymphoma, it is still rare for this type of tumor to be cured by this approach. Recently, new protocols and guidelines for refractory or relapsed primary CNS lymphomas were reported. These protocols include repeated high-dose MTX therapy, salvage therapy with temozolomide or topotecan, intraventricular treatment with rituximab, and clinical practice guidelines in oncology-v. 1. 2004, NCCN. Under these circumstances, we evaluated the efficacy of stereotactic radiosurgery administered as an additional therapy in cases with partial remission or recurrent cases of this tumor. Forty two patients were initially treated at our facility by chemotherapy with MTX followed by whole-brain irradiation. Of these, 7 patients who had shown partial remission after initial treatment and 7 other patients who had developed tumor recurrence during follow-up received regional stereotactic radiosurgery. The mean survival period after tumor recurrence was 27 months. When the outcomes of the 42 patients were analyzed, the median survival period after the start of initial treatment was extended to 64 months. These results indicate that stereotactic radiosurgery is useful for treating malignant lymphoma of the CNS where the disease remains unremitting or has recurred after initial treatment.

(Received July 6, 2005 ; accepted August 12)

Key words : primary CNS lymphoma, malignant lymphoma, methotrexate, relapsed treatment, stereotactic radiosurgery

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 14 : 772-777, 2005

緒 言

MTX (methotrexate) 急速大量投与を中心とした中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療プロトコールは、以前のCHOP療法を含めたものに比べると比較的良好な効果を示すが、依然として永続的治癒は稀である³⁾⁶⁾。中枢神経系原発での再発時の特徴として、他臓器に比べ寛解後早期に放射線照射野を含んだ領域に多いこと、初期治療後2年以内に生じやすいこと、しかし5年以上後でも再発し plateau phase は存在しないことなどが挙げられる。

しかも一旦再発すると無治療の場合には約2カ月の予後を示す。しかしこれまでに蓄積された evidence を基に、ここ3年ほどで欧米から再発時治療の具体的方法が示されつつある。それらを提示するとともに、われわれは非寛解時および再発時に定位放射線照射を中心とした治療を諸施設に依頼しながら行っており、その成績を報告する。

大阪大学医学部脳神経外科／〒565-0871 吹田市山田丘 2-2 (連絡先: 泉本修一)

Address reprint requests to: Shuichi Izumoto, M.D., Department of Neurosurgery, Osaka University Medical School, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

欧米での取り組み

2002 年の悪性リンパ腫国際カンファレンスのうち中枢神経系リンパ腫の報告では、やはり初期治療として優れているのは MTX を基本とした化学療法とそれに続く全脳放射線照射になっている²⁾。しかしその治療経過で問題となるのは高齢者に生じやすい白質脳症を中心とする神経毒性であり、MTX 化学療法のみで完全奏効 (complete response ; CR) となった症例に対してその後放射線治療を行っても予後はそれほど変わらないという報告が出るなど、全脳放射線治療はできれば避けるべきとの方向性が出てきている¹⁾。化学療法単独治療として米国 Massachusetts General Hospital (MGH) から MTX 化学療法のみで完遂した治療の報告が 2003 年に出ており、23 例を対象に 8 g の大量 MTX を画像上 CR になるまで繰り返し最高 8 回の投与を行った結果、CR が 52% (12 例) を含めて 74% の高率の有効例、22% の進行 (progressive disease ; PD) を得ている。さらにその 12 例の CR 例は引き続き 2 回の導入化学療法と 11 回の維持化学療法、計 21 回の大量 MTX 治療を行い良好な結果を得ている¹⁾。しかしながら、それに対してドイツからの報告で、37 例を対象に同量の 8 g の MTX を 6 回投与を行った結果が出ている。それでは CR となった例は 29.7% にとどまり、逆に PD が 37.8% となったため参加目標 105 例の途中で試験を中止したとされ⁵⁾、化学療法単独での奏効率が低く、大きな隔たりがある。この差には投与回数の違い、すなわち多数回投与の必要性を指摘することもあるが、40% 近くの PD 例は化学療法治療の最中に不良な転帰をたどっており無視できず、この PD 率の違いは明確に説明できずに人種の違いも指摘されている。

米国 National Comprehensive Cancer Network の 2005 年のガイドラインでは、診断確定後、眼病変と脊髄病変をチェックした後、全身状態のよい症例には MTX を中心とした化学療法とあるいはそれに続く全脳放射線治療を示している⁷⁾。ただしその注意書きで、60 歳以上の症例にはできれば全脳放射線治療を避けるよう薦めている。そして再発時には、放射線治療後に再発したものは何らかの化学療法を行うよう示しており、放射線治療がなされていない例には、以前 MTX で良好な反応を示したのものには再度 MTX 治療を、反応が弱い例には放射線治療を薦めている。その基本となるデータとして、MTX 化学療法のみで完遂した治療の報告が 2003 年に出ており、MTX による初期化学療法治療で 52% に得られている CR の症例が平均 24.4 カ月で再発しており、その再発群の治療にさらに MTX を用い、その結果、73% で CR

Fig. 1 Bar graph demonstrating response to MTX-chemotherapy only (upper half) and response to MTX-chemotherapy and whole-brain irradiation (lower half) for each age-group. Effective rate and CR rate of chemotherapy only is 71% and 17% respectively. Effective rate and CR rate of chemotherapy and whole-brain irradiation is 100% and 69% respectively.

PD: progressive disease, SD: stable disease, PR: partial response, CR: complete response

となり、さらに次の再々発までに 25.8 カ月間あり、最終的に初期治療で CR であった症例の全体での生存期間中央値は 91.9 カ月であったと良好な成績を出している⁹⁾。しかしこれはあくまで初期化学治療で CR であったもののみを対象にしており、異なった報告もある⁵⁾。初発治療時には避け、再発時に全脳放射線治療を行うと 74% の有効率と照射後の生存期間中央値は 10.9 カ月であったと報告があり、その場合には総計 36 Gy で神経毒性が増加し 15% に生じている⁸⁾。

再発時あるいは難治性リンパ腫の治療法として、小規模ながら新しい抗腫瘍剤の報告もあり、temozolomide では 26% の有効性¹⁰⁾、topotecan では 37.5% の有効性⁴⁾が認められている。末梢血幹細胞移植を併用した化学療法の組み合わせでは 3 年生存率が 63.7% と優れた結果を得ている¹¹⁾。Rituximab は、中枢神経系以外の悪性リンパ腫で優れた成績を上げているが、脳への移行性に乏しいことより髄膜播種に対して脳室内投与で良好な結果を得るものの実質内腫瘍には効果が乏しい¹²⁾。

それに対してわれわれは、非寛解時および再発時に定位放射線照射を中心とした治療を行ってきており、その効果を検討した。

Fig. 2 Graph showing recurrence-free survival of the patients with primary CNS lymphoma treated with MTX and whole-brain irradiation (and stereotactic radiosurgery) plotted using the Kaplan-Meier product-limit method for each responding group (PR: group of partial response, CR: group of complete response, PR+SRS: group of partial response and treated with stereotactic radiosurgery). Mean recurrence free survival time of the CR, PR and PR+SRS group is 32 months, 19 months and 6 months, respectively.

Fig. 3 Graph showing the overall survival of the patients with primary CNS lymphoma treated with MTX and whole-brain irradiation (and stereotactic radiosurgery) plotted using the Kaplan-Meier product-limit method for each responding group on initial therapy (PR: group of partial response, CR: group of complete response, PR+SRS: group of partial response and treated additionally with stereotactic radiosurgery). The S in the graph indicates treated case with stereotactic radiosurgery against tumor recurrence.

Fig. 4 Gd-enhanced MRI of 56 years old man before and after initial treatment
 A: Before initial treatment.
 B: One week after initial treatment with MTX-chemotherapy and whole-brain irradiation.
 C: The tumor mass had regrowth 3 months after initial treatment (partial response).

方 法

われわれは、基本方針として3回のMTX大量化学療法を初期治療として行い、その後に初期放射線照射は全脳30 Gy 局所10 Gyで行っている⁶⁾。毎回のMTX投与後の画像評価でPDが明らかな場合は化学療法継続を断念し、2回投与終了後に全脳放射線照射に移すこともある。

化学療法終了後および初期全治量終了後の年齢別の効果を示す (Fig. 1)。欧米のデータでは、化学療法でCRとなり、かつ60歳以上であれば放射線照射を避ける方向に傾きつつあることが示されているが、われわれの治療結果をみると逆に放射線照射を避けたい70歳以上の高齢者には化学療法単独でのCRは一人もなく、全脳放射線照射はやむを得ない状況といえる。それに対して照射

Fig. 5 Graph showing the survival of the patients with primary CNS lymphoma after treatment with stereotactic radiosurgery against tumor recurrence plotted using the Kaplan-Meier product-limit method. Mean survival time after treatment against tumor recurrence is 27 months.

後には全例部分奏効 (partial response ; PR) か CR となり 100%の有効性を示す. このような方針のもと 42 例の同疾患で MTX 化学療法, 放射線治療を行った.

初期治療終了後に造影剤増強部位が少しでも残り PR となった症例や腫瘍再発を認めた症例に対して, 定位放射線照射を選択してきた. すなわち初期治療プロトコルが終了した時点で PR と考えられるときには引き続き残存造影剤増強部位に定位放射線照射, あるいは CR になった症例は外来にて 3, 4 カ月に一度 MRI 検査を行い, 再発時にその部位に定位放射線照射を行っている. 非完全寛解時に 7 例および再発時の治療として 7 例に諸施設にお願いし, 定位放射線照射 (辺縁線量 15~20 Gy, 腫瘍の占拠部位, 大きさに判断) を行った. それらの症例の治療効果, 寛解期間, 生存期間を求め, 比較検討した.

結 果

PR となり, 初期治療に引き続いて定位放射線照射を行った症例は 7 例あった. それらで, 再増大までの期間の中央値は 19 カ月となり, PR となりそのまま経過をみていた群の中央値 6 カ月に比べて延長した (Fig. 2). CR で経過した群の再増大までの中央値は 32 カ月となった (Fig. 2). 全治療経過での生存率曲線を見ると, PR となり定位放射線照射をした群は CR の群と同等の結果を示した (Fig. 3).

画像上 PR として造影増強効果の部位が残存した場合, いつ定位放射線照射を行うかについて判断に迷うこ

Fig. 6 Graph showing the overall survival of all of the patients with primary CNS lymphoma treated with MTX and RT (and stereotactic radiosurgery for additional initial therapy) plotted using the Kaplan-Meier product-limit method. Overall mean survival time is 64 months.

Fig. 7 Graph showing the overall survival of the patients with primary CNS lymphoma treated with MTX and whole-brain irradiation (and stereotactic radiosurgery if PR response) and treated with stereotactic radiosurgery in the case of tumor recurrence plotted using the Kaplan-Meier product-limit method for each age group. Mean overall survival time of <60 y. o. group, 60~69 y. o. group, and ≥ 70 y. o. group is 69 months, 30 months and 15 months, respectively.

とがある. 一例は, 初期治療終了後 PR であったものが特発性血小板減少性紫斑病を合併し, その治療に時間を費やし 3 カ月経過後には再増大を生じ, 定位放射線照射 (辺縁線量 15~20 Gy, 腫瘍の占拠部位, 大きさに判断) を行った (Fig. 4). その後 20 カ月経過し, 再発は認めていない. もう 1 例は同じ時期に PR となり, 定位放射線照射を考えたところ 3 カ月後に画像上消失したために最終的には CR と考えた. しかし 13 カ月と比較的に早期に再発が生じ, その範囲も大きいため他の薬剤を使うも無効,

その後 performance status が低下するに至った。それらを見ると、初期治療終了後の PR では経過観察せずに早期に定位放射線照射を追加したほうが良好な予後を示すと考えられる。

CR となり経過観察し、再発時に定位放射線治療（辺縁線量 15～20 Gy、腫瘍の占拠部位、大きさで判断）を行った例は 7 例ある。それらの再発時治療終了時からの生存期間中央値は 27 カ月となった。小数例のデータながら、今までの再発時化学療法の報告に比べても良好な成績が得られている（Fig. 5）。

定位放射線照射を含めた、全治療での 42 例全例での生存率曲線を示す（Fig. 6）。中間値は 64 カ月と、良好な結果を示した。

考 察

42 例全例で全治療での生存率曲線を見ると、やはり 24 カ月までに生存率が低下すること、60 カ月を経過しても永続的な治癒がなく低下が続くことはリンパ腫の特徴といえる。また、60 歳以下、60～70 歳、あるいは 70 歳以上と高齢になるとともに予後不良となること等から高齢者の治療選択の問題が生じる（Fig. 7）。

米国 National Comprehensive Cancer Network の 2005 年のガイドラインでは、再発時には全脳放射線治療後に再発したものは何らかの化学療法を行い、放射線治療がなされていない例には、以前 MTX で良好な反応を示したもののには再度 MTX 治療を、反応が弱い例には放射線治療を薦めている。しかしながら、われわれのデータを見ると、高齢者では初期化学療法単独で完全寛解に至る症例はほとんどなかった。よって、できれば避けたい全脳放射線治療ではあるが、高齢者の治療効果からみてやむを得ない治療選択と考える。逆に今後の計画として、化学療法単独で CR あるいは CR に近づきつつある例があれば、引き続いて MTX 大量投与を繰り返して行い、放射線治療を避けることが可能と考える。その場合は、欧米での報告では維持療法も含め 10 回以上投与を重ねる必要があると考える。

MTX 治療後の全脳放射線照射が原因で神経毒性が高率に生じるという報告は、照射量として全脳 45～55 Gy あるいは全脳 40 Gy+boost 20 Gy で行ったものである。さらに全脳照射が 36 Gy 以上になると神経毒性が増加していくという報告がある。それに対して、われわれの治療プロトコルでは、初期治療時の全脳照射 30 Gy、局所照射 10 Gy であり、この照射量で初期全治療終了時には高い奏効率が得られ、治療成績からみても最低限必要

な照射量と考える。逆に総放射線照射量から鑑み、再発あるいは難治性の場合に、再度追加全脳照射を行うよりは定位放射線治療を選択するほうに妥当性があると考えられる。さらに再発時あるいは難治性リンパ腫の治療法として新しい化学療法が注目されるが、temozolomide で 26% の有効性、topotecan で 37.5% の有効性にとどまるなど化学療法にも限界がある。

少数ながら、われわれのデータでは再発時定位放射線照射を行った後の生存期間中央値が 27 カ月、全治療での生存率中間値が 64 カ月と比較的良好な成績を上げている。今後、症例に合わせて全脳放射線治療をどの時点で行うか、遅らせるか、あるいは定位放射線照射に換えるか、年齢などの予後因子に合わせた個別治療が必要と考える。

結 論

非寛解時および再発時に定位放射線照射を中心とした治療は、最近の化学療法を中心とした治療報告と比べても優れた治療方法と考える。

謝辞

定位放射線照射は以下の施設にお願いしたものであり深謝します。Cyber Knife Unit：大阪大学医学部附属病院、蘇生会病院、Gamma Knife Unit：大阪市立総合医療センター、国立循環器病センター、関西労災病院。

文 献

- 1) Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, Hachberg F, Priet R: Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: A report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 21: 1044-1049, 2003.
- 2) Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY, Borisch B, Hochman J, Newelt EA, Yahalom J, Zucca E, Cavalli F, Armitage J, Batchelor T: Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 21: 2407-2414, 2003.
- 3) Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M, Borisch B, Berger F, Chassagne C, Iuzzolino P, Carbone A, Weis J, Pedrinis E, Motta T, Jouvett A, Barbui T, Cavalli F, Blay JY, for the International Extranodal Lymphoma Study Group: A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 58: 1513-1520, 2002.
- 4) Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Kirchen H, Jahnke K, Korfel A: Response of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma (PCNSL) to topotecan. *Neurology* 62: 1885-1887, 2004.
- 5) Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, Kuker W, Deckert M, Engel C, Schmeck-Lindenau HJ, Mergenthaler HG, Krauseneck P, Benohr C, Meisner C,

- Wiestler OD, Dichgans J, Kanz L, Bamberg M, Weller M: German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* **51**: 247-252, 2002.
- 6) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, Yamamoto K, Oku Y, Taki T, Sato M, Aozasa K, Yoshimine T: Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg* **91**: 221-230, 1999.
- 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice guidelines in Oncology. ver. 1. 2004. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- 8) Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS: Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* **23**: 1507-1513, 2005.
- 9) Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, Chon B, Batchelor TT: Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* **10**: 5643-5646, 2004.
- 10) Reni M, Mason W, Zaja F, Perry J, Franceschi E, Bernardi D, Dell'Oro S, Stelitano C, Candela M, Abbadessa A, Pace A, Bordonaro R, Latte G, Villa E, Ferreri AJ: Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: Preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer* **40**: 1682-1688, 2004.
- 11) Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, Cassoux N, Levy V, Azar N, Belanger C, Achour E, Ribrag V, Gerber S, Delattre J-Y, Leblond V: Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* **19**: 742-749, 2001.
- 12) Schultz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, Zeelen U, Germing U, Engert A: Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with anti-CD-20 antibody rituximab. *Hematologica* **88**: 753-754, 2004.

要 旨

悪性リンパ腫再発時の治療

泉本 修一 丸野 元彦 吉峰 俊樹

MTX 急速大量投与を中心とした中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療プロトコールは比較的良好な効果を示すが、依然として永続的治癒は稀である。その再発時の対応として最近、初期治療の全脳放射線照射をできるだけ避け再発時に行う計画、MTX 再投与や temozolomide, topotecan, rituximab などの新しい薬剤を用いた再発時化学療法が報告されている。それに対してわれわれは、42 例の治療例のうち、非完全寛解時および再発時の治療法として 14 例に定位放射線照射を諸施設に依頼して行った。その結果、再発後の生存期間中央値が 27 カ月、全治療での生存期間中央値が 64 カ月と優れた有効性が得られた。患者側予後因子などを考慮した計画的な再発時治療の対応が望まれ、最近の知見とともに再発時定位放射線照射の治療効果について報告した。

脳外誌 14: 772-777, 2005