

中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）診療ガイドライン（改訂案）

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会

平成 30 年 9 月

目次

■総論

- 1-1 本ガイドラインの目的
- 1-2 対象患者
- 1-3 利用対象者
- 1-4 中枢神経系原発悪性リンパ腫の概括
 - 1. 中枢神経系原発悪性リンパ腫
 - 2. 予後規定因子
 - 3. PCNSL の治療前評価と治療効果判定
 - 4. 治療法
 - 5. 遅発性中枢神経障害
- 1-5 フローチャート
- 1-6 CQと推奨の一覧
- 1-7 ガイドライン統括委員会
- 1-8 中枢神経系原発悪性リンパ腫ガイドライン改訂working group
- 1-9 利益相反
- 1-10 改訂予定
- 1-11 文献検索

■Clinical Question

(手術)

CQ1 PCNSL の診療における手術の位置づけは？

(ステロイド療法)

CQ2-a 診断確定前にステロイド療法は施行するべきか？

CQ2-b 診断確定後のステロイド療法の位置づけは？

(Staging・全身検査, 眼科検査)

CQ3 脳リンパ腫に対して眼科的検査, 全身精査は必要か？

(寛解導入療法①初発時治療)

CQ4 PCNSL に対してどのような初発時治療が推奨されるか？

(寛解導入療法②多剤併用療法)

CQ5 PCNSL に対する寛解導入療法として多剤併用化学療法が推奨されるか？

(寛解導入療法③リツキシマブ)

CQ6 PCNSL に対してリツキシマブの併用は推奨されるか？

(放射線治療の意義と実際)

CQ7-a PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射野が推奨されるか？

CQ7-b PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射線量が推奨されるか？

① 寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射

② 寛解導入療法 PR 以下の際や, 再発時の救済照射

③ 薬物療法不応の際の代替治療としての照射

④ 緩和照射の場合

(大量化学療法)

CQ8 PCNSL に対して自家幹細胞移植を伴う大量化学療法は推奨されるか？

(維持療法)

CQ9 寛解導入後の維持療法は推奨されるか？

(髄注療法)

CQ10 PCNSL に対する抗がん薬の髄注療法は推奨されるか？

(BBBD)

CQ11 PCNSL に対して血液脳関門破壊療法 (BBBD) を併用した化学療法は推奨されるか？

(高齢者治療)

CQ12 高齢者 PCNSL に対してどのような治療法が推奨されるか？

(IOL 治療法)

CQ13 眼球内リンパ腫にはどのような治療法があるか？

(再発治療)

CQ14 再発 PCNSL に対し, どのような治療法が推奨されるか？

総論

1-1 本ガイドラインの目的

中枢神経系原発悪性リンパ腫（primary central nervous system lymphoma: PCNSL）に罹患されている個々の症例において、適切な治療方針を検討するうえで必要となる重要な臨床的事項を、臨床的疑問（clinical question : CQ）として提示し、現時点でのエビデンスに基づく推奨事項を述べる。

1-2 対象患者

PCNSLに罹患した成人患者。

1-3 利用対象者

脳腫瘍診療に従事する医師。

1-4 中枢神経系原発悪性リンパ腫の概括

1. 中枢神経系原発悪性リンパ腫

中枢神経系原発悪性リンパ腫は、診断時に中枢神経系外に他の病巣を認めない中枢神経系に限局した節外性リンパ腫を指し、他臓器リンパ腫由来の二次性中枢神経系リンパ腫は含まない。

PCNSLは近年増加傾向にあり、Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Editionによると全脳腫瘍の4.9%を占める¹⁾。欧米ではAIDSに関連して発症する率が高くなっているが、本邦では少なく、ほとんどが免疫不全を合併しない症例である。50-70歳代の高齢者に高頻度でみられ（60歳以上が62%）、95%以上のPCNSLは非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma; NHL）でB細胞由来（ほとんどが、びまん性大型B細胞リンパ腫, diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL）である。

2. 予後規定因子

PCNSLにおける予後規定因子としては、これまで年齢と performance status（PS）の重要性が指摘されてきている。Radiation Therapy Oncology Group（RTOG）による最初の前方視的臨床試験（RTOG 83-15）において、年齢とKarnofsky PS（KPS）が独立した予後因子として報告された²⁾。その後、前方視的第II相試験で、これらの因子は常に予後因子として抽出されている³⁻⁵⁾。またCorryらも、62例の免疫不全のないPCNSL症例に対する後方視的解析で、年齢60歳未満、WHO PSが1以下のみが独立した有意な予後因子であったと報告している⁶⁾。

Ferreriらは、多国48施設から378例のHIV陰性PCNSL症例を集積し、解析データが揃う105例をもとに予後因子解析を行った。その結果、①年齢（60歳より高齢）[p=0.0001, odds ratio (OR) 1.02], ②PS (WHO PS2以上) (p=0.001, OR 1.64), ③血清LDH値（高値）(p=0.05,

OR 1.41), ④髄液蛋白濃度 (高値) ($p=0.03$, OR 1.71), ⑤深部脳病巣 (脳室周囲, 大脳基底核, 脳幹, 小脳) ($p=0.007$, OR 1.45) の 5 項目が独立した有意な予後不良因子として抽出された^{7,8)}。さらに, これら 5 項目を陽性の場合に各 1 点として合計した総点数を 0~1 点の群 (予後良好群), 2~3 点の群 (予後中間群), 4~5 点の群 (予後不良群) の 3 群に分類する International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) scoring system を提唱した。2 年生存割合は, 順に $80\% \pm 8\%$, $48\% \pm 7\%$, $15\% \pm 7\%$ ($p=0.00001$) と有意に差が認められた⁷⁾。

その後, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) の Abrey らがより簡便な予後分類システムとして, 年齢と PS のみからなる recursive partitioning analysis (RPA) scoring system を提唱しており, 338 例の連続 PCNSL 症例中 282 例のデータを用いて予後因子を解析し, class 1 (50 歳未満), class 2 (50 歳以上かつ KPS 70 以上), class 3 (50 歳以上かつ KPS 70 未満) の 3 群に分類した⁹⁾。生存期間中央値 (median survival time; MST) は Class 1, 2, 3 で各 8.5 年, 3.2 年, 1.1 年 ($p<0.001$), failure-free survival (FFS) は各 2.0 年, 1.8 年, 0.6 年 ($p<0.001$) と群間で有意な差が認められた。RTOG による前方視的臨床試験の 152 症例の治療データを用いた検証的解析でも, 同様に $p<0.001$ の有意水準で予後との相関が示された。一方, 同じ症例を上記 IELSG scoring system を用いて分類し, 予後との相関を解析すると, 0-1 点群と 2-5 点群間のみ有意差が認められた ($p=0.006$)。IELSG scoring system では一部の症例で髄液所見や血清 LDH のデータが欠損しており, 十分な解析ができなかった点と, 観察期間の中央値が 2 年と短かった点が影響している可能性が指摘された⁹⁾。

今後は, このような予後因子スコアを使用することで, より均てん化した臨床試験をデザインすることが望ましい。

3. PCNSL の治療前評価と治療効果判定

治療開始前に PCNSL の進行度や進捗度を評価し, また治療後にその治療効果を判定するためには, 国際的な基準を用いることが望ましい。International PCNSL Collaborative Group (IPCG) が 2005 年に取りまとめた PCNSL に対する神経所見を基にした治療前評価には, 以下の項目が含まれる¹⁰⁾ (表 1)。①眼科的精査 (スリットランプ検査含む), ②gadolinium 造影脳 MRI, および安全に施行できる際に腰椎穿刺による脳脊髄液 (CSF) 採取 (悪性細胞の検出), ③脊髄症状のある症例に対しての脊髄 MRI, ④全身性悪性リンパ腫の除外のための臨床諸検査 (リンパ節, 体幹・骨盤 CT, 骨髄検査, 精巣検査) ⑤HIV 感染の有無¹⁰⁾。適切な治療方針の選択, 治療効果の判定や臨床試験の登録には, これらの腫瘍関連因子の精査・記録が科学的な解析には必須であり, 日常診療においても, 可能な限り施行すべきである。全身性 NHL に対する病期分類法とは異なることに留意する必要がある。なお, 治療効果判定は原則として gadolinium 造影脳 MRI にて行う。

PCNSL の治療経過上重要な晩発性認知機能障害を評価するうえで, 治療前の認知機能の客観的な評価が必須であり, 治療前の PS と神経症状・認知機能を記録することが必要である。PS の

評価基準としては、通常 KPS が使用される（表 2）。また、認知機能評価の基準としては、IPCG でも推奨されている Mini Mental Status Examination (MMSE) を使用することが望ましいが、長谷川式スケール（HDS）を代替スケールとして用いてもよい。

表 1. IPCG による PCNSL 治療効果判定（評価）基準

効果判定	腫瘍縮小効果	副腎皮質ステロイド	眼所見	髄液細胞診
CR	造影病巣なし	なし	正常	陰性
CRu	造影病巣なし	あり	正常	陰性
CRu	微細な異常所見	問わない	微小 RPE 異常	陰性
PR	50%以上の造影病巣の縮小	問わない	微小 RPE 異常 または正常	陰性
PR	造影病巣なし	問わない	硝子体または 網膜腫瘍細胞浸潤の減少	遷延または 疑い
PD	25%以上の病巣増大	問わない	再発または新規眼病巣出現	再発または 陽性
PD	頭蓋外新規病巣			

註：PD は、各項目のいずれかが認められた場合に判定される。

CR : complete response, CRu : unconfirmed complete response, RPE : retinal pigment epithelium, PR : partial response, PD : progressive disease

表 2. Karnofsky Performance Status Scale (KPS)

Karnofsky Performance Scale

普段の日常生活と仕事が可能;特にケアを必要としない	100%	正常、臨床症状なし
	90%	軽い臨床症状があるが、正常の活動可能
	80%	かなり臨床症状があるが、努力して正常の活動可能
仕事は不可能だが在宅で生活が可能;ケアが必要となるが、介助の程度は様々	70%	自身のケアはできるが、正常の活動・労働は不可能
	60%	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
	50%	ある程度の介助と頻回の医療ケアが必要
自身のケアも不可能;施設や病院でのケアが必要で、病も急速に進むことがある	40%	体がいうことをきかず、特別なケアや援助が必要
	30%	相当に体が不自由、死は差し迫っていないが入院が必要
	20%	重篤、入院が必要で、積極的な支持療法が必要
	10%	瀕死、死の直前
	0%	死亡

4. 治療法

PCNSL の治療の原則は、生検術による腫瘍組織からの病理診断確定の後、大量メトトレキサート（high-dose methotrexate : HD-MTX）療法を基盤とする化学療法と、それに引き続く全脳照射を主体とする放射線治療である。しかし、HD-MTX 単独療法および全脳照射による初期治療では、奏効割合は比較的良好であるのに対し、再発率は依然高く、最終的に腫瘍死あるいは遅発性中枢神経障害を余儀なくされることも多く、未だ機能を維持しつつ治癒に至る割合は満足でき

るレベルには達していない。そのため、近年では適切な治療管理体制の下、多剤併用の HD-MTX 基盤免疫化学療法を寛解導入療法として行い、さらに地固め療法も追加する治療法が複数実施され、高い完全奏効割合と無再発生存を示す結果が報告されている。

本ガイドラインでは、PCNSL に対する治療について、下記フローチャートに沿って、まず初発時治療について、その概要、寛解導入療法としての多剤併用療法、リツキシマブ、放射線治療を論じた後、自家幹細胞移植を用いた大量化学療法、維持療法、髄注療法、血液脳関門破綻療法について述べる。さらに重要な CQ として、本疾患の多くの患者が含まれる高齢者への治療、時に合併する眼内リンパ腫について検討した。最後に確立した治療法がまだない再発時の治療について論じた。

これらの治療法についての詳細と文献は、各 CQ の記載を参照のこと。

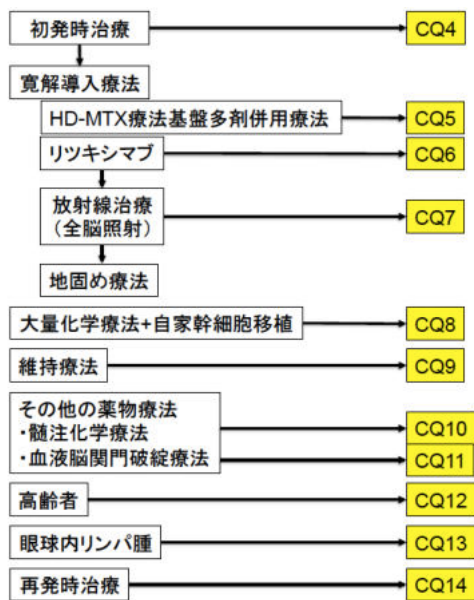
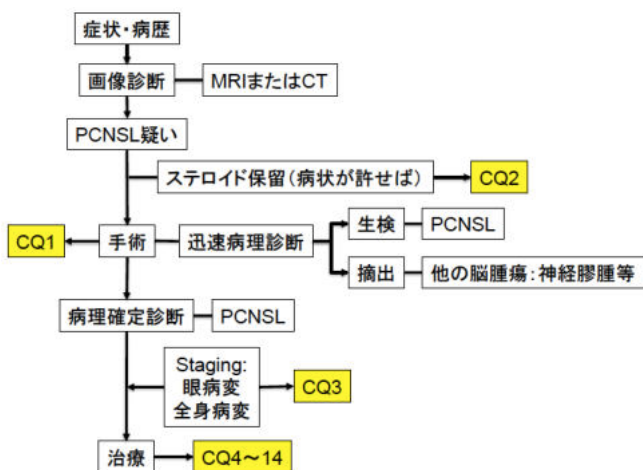
5. 遅発性中枢神経障害

PCNSL 症例の半数は 60 歳以上であり、高次脳機能障害や遅発性治療関連神経毒性（白質脳症）の影響を極めて受けやすい対象である。特に、60 歳以上の HD-MTX 療法と全脳照射を施行した症例群は最もハイリスク群とみなされている。Abrey らは HD-MTX 療法+MTX 髄注+全脳照射 40 Gy +局所照射 14.4 Gy+大量シタラビン（high dose cytarabine : HD-AraC）療法を行った PCNSL 症例の内、60 歳以上の症例で有意に遅発性神経毒性の発生リスクが高かった（ $p < 0.0001$ ）と報告している¹¹⁾。したがって、遅発性中枢神経障害の有無や程度の評価は極めて重要で、克服しなくてはならない課題である。

一方で、高い総放射線線量、MTX 髄注療法の併用、HD-MTX 療法そのものや、照射後の化学療法の追加などのいずれも神経障害を惹起しうる治療法であり、遅発性神経毒性の原因検索とその回避については慎重な考察を要する。ハイリスクの高齢者の定義としては、60 歳以上あるいは 70 歳以上など、各報告で統一されていない。また、高齢者に遅発性神経毒性の発生リスクが高いとしても、高齢者の治療成績が十分ではなく、頭蓋内病変の制御が悪ければ、必然的に認知機能や quality-of-life（QoL）も低下するという面も、考慮する必要がある。

神経毒性の症状は、主として急速に進行する皮質下認知障害で、精神運動障害、遂行・記憶力障害、行動異常、歩行失調、失禁などが含まれる¹²⁾。このような症状や障害を科学的に評価していくためには、系統的認知機能評価法の導入が必須であり、Correa らは認知機能の 4 つの主領域（注意、遂行機能、記憶力、精神運動速度）を含む 5 つの標準化された神経精神テストと QoL 質問票を提唱している¹³⁾。今後の臨床試験のみならず、日常診療においても可能な範囲でこのような評価法を我が国でも進めて行くことが望ましい。

1-5 フローチャート



1-6 CQと推奨の一覧

Clinical Question		推奨	推奨 グレード
CQ1 (手術)	PCNSL の診療における手術の位置づけは？	推奨 PCNSL に対しては、原則として手術による組織診断が必要である。	A
CQ2-a (ステロイド療法)	診断確定前にステロイド療法は施行すべきか？	推奨 生検術前のステロイド使用は、ステロイドによる標的病変の縮小が高頻度に生じるため、手術時に生検の中率が低下するリスクがあり、可能な限り投与を控える。	C2
CQ2-b (ステロイド療法)	診断確定後のステロイド療法の位置づけは？	推奨 1 PCNSL に対するステロイド療法は、一過性の腫瘍縮小効果が認められることが多く、また、症状緩和目的に使用されることも多い。	C1
		推奨 2 ステロイドは治癒の效果に乏しいため、治癒目的の単独使用は推奨されない。	C2
CQ3 (Staging ・全身検査、眼科検査)	脳リンパ腫に対して眼科的検査、全身精査は必要か？	推奨 PCNSL では、眼球内リンパ腫や全身性悪性リンパ腫を合併することがあり、その有無を精査することが必要である。	B
CQ4 (寛解導入療法①初発時治療)	PCNSL に対してどのような初発時治療が推奨されるか？	推奨 PCNSL に対する治療では、HD-MTX 療法を基盤とする薬物療法を先行し、引き続き全脳照射による放射線治療を行うことが望ましい。 ・註 1：高齢者に対しては CQ12 を参照。 ・註 2：MTX と併用する薬剤に関しては次項 CQ5 を参照。 ・註 3：化学療法が不適切な症例では、病勢制御のため全脳照射単独療法を行う場合がある (CQ7-b ③参照)。	A
CQ5 (寛解導入療法②多剤併用療法)	PCNSL に対する寛解導入療法として多剤併用化学療法が推奨されるか？	推奨 1 PCNSL に対する初発時治療として、 <u>HD-MTX を含む多剤併用薬剤療法が推奨される。</u> 推奨 2 リツキシマブに関しては次項 CQ6 を参照。	B
CQ6 (寛解導入療法③リツキシマブ)	PCNSL に対してリツキシマブの併用は推奨されるか？	推奨 CD20 に対するキメラモノクローナル抗体リツキシマブは、MTX 基盤化学療法に併用してもよい。	C1
CQ7-a (放射線治療の意義と実際)	PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射野が推奨されるか？	推奨 照射野は眼球進展がない症例では眼球後半部を含んだ全脳が推奨される。眼球進展がある症例では全眼球を含んだ全脳が推奨される。	A
CQ7-b (放射線治療の意義と実際)	PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射線量が推奨されるか？	推奨 照射線量は 23.4～50 Gy (1 回線量 1.5～2.0 Gy) が推奨される。ただし眼球への線量は 30～36 Gy 程度に留める。	B
	①寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射	①大量メトトレキサート (HD-MTX) 基盤をとる寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射では全脳に	B

		対して 23.4~36 Gy (1 回線量 1.5-2.0Gy) が推奨される。	
	②寛解導入療法 PR 以下の際や、再発時の救済照射	②HD-MTX 基盤をとする寛解導入療法 PR 以下の場合には、全脳に対して 30~45 Gy (1 回線量 1.5~2.0 Gy) , 腫瘍床に対しては総線量 36~45Gy 程度の照射が推奨される。	B
	③薬物療法不適応の際の代替治療としての照射	③HD-MTX 基盤をとする寛解導入療法が適応にならない場合には、全脳に対して 30~50 Gy (1 回線量 1.5~2.0Gy) , 腫瘍床に対する総線量は 40~50Gy が推奨される。	B
	④緩和照射の場合	④緩和照射の場合は、全脳に対して 30~36 Gy 程度 (1 回線量 2.5~3.0 Gy) が推奨される。	C1
CQ8 (大量化学療法)	CNLSL に対して自家幹細胞移植を伴う大量化学療法は推奨されるか?	推奨 1 初発 PCNSL に対して HD-MTX を基盤とする寛解導入化学療法後の地固め療法として、自家幹細胞移植併用大量化学療法は一般臨床として推奨される段階ではない。	C2
		推奨 2 再発 PCNSL に対する治療法として、自家幹細胞移植併用大量化学療法は一般臨床として推奨される段階ではない。	C2
CQ9 (維持療法)	寛解導入後の維持療法は推奨されるか?	推奨 寛解導入療法および地固め療法後の維持療法は、一般臨床として推奨される段階ではない。	C2
CQ10 (髄注療法)	PCNSL に対する抗がん薬の髄注療法は推奨されるか?	推奨 1 診断時の髄液細胞診が陰性の症例では髄注は推奨されない。	C2
		推奨 2 診断時の髄液細胞診が陽性の症例では髄注を行ってもよい。	C1
CQ11 (BBBD)	PCNSL に対して血液脳関門破綻療法 (BBBD) を併用した化学療法は推奨されるか?	推奨 PCNSL に対する血液脳関門破綻療法 (BBBD) 併用化学療法は、血管内治療などの特殊な治療技術を要し、現状では試験的治療の段階にある。	C2
CQ12 (高齢者治療)	高齢者 PCNSL に対してどのような治療法が推奨されるか?	推奨 遅発性中枢神経障害の発生を軽減するため、高齢者における初発時の治療として、大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法を基盤とした導入化学療法後完全奏効 (CR) となった症例については、全脳照射を減量ないし待機とした治療法を考慮する。	C1
CQ13 (IOL 治療法)	眼球内リンパ腫にはどのような治療法があるか?	推奨 1 眼球内リンパ腫の眼球内病変は、放射線照射が推奨される。	C1
		推奨 2 眼球内リンパ腫の眼球内病変には、メトトレキサート (methotrexate : MTX) の硝子体注射を試みてもよい (保険適応外)。	C1
CQ14 (再発治療)	再発 PCNSL に対し、どのような治療法が推奨されるか?	推奨 1 大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法を含む初期治療により長期間の奏効が得られた患者では、HD-MTX 療法を含む治療を試みてもよい。	C1
		推奨 2 初回治療で全脳照射を行っていない場合、もしくは追加照射が可能な場合には再発時に全脳照射を行ってもよい。	C1

1-7 ガイドライン統括委員会

本ガイドラインの作成にあたり、特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会はガイドライン統括委員会の役割を果たしている。日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員と所属は別に記す。

1-8 中枢神経系原発悪性リンパ腫ガイドライン改訂working group

氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
青山 英史	新潟大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍放射線医学分野/放射線治療科	委員
石澤 賢一	山形大学医学部 血液・細胞治療内科学講座/血液内科	協力委員
伊豆津宏二	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科/血液内科	協力委員
鈴木 茂伸	国立がん研究センター中央病院 眼腫瘍科/眼科	協力委員
中洲 庸子	滋賀医科大学脳神経外科・英語科/脳神経外科	委員
永根 基雄	杏林大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員長
三島 一彦	埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科/脳神経外科	委員

1-9 利益相反

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員、ガイドライン改訂 working group 委員の利益相反は別に開示する。

1-10 改訂予定

2021年3月に改訂を行う予定である。

1-11 文献検索

今回の update においては、初版の作成時に検索をした期限以降の、2011年4月から2017年3月の時点までの PubMed/MEDLINE にて、central nervous system neoplasms[mh] AND (2011/4/01[PDAT]:2017/03/31[PDAT]) AND (lymphoma[mh] OR lymphoma[tiab], を検索式として検索し、1,299 件の論文を抽出した。そこから、各 clinical question に対して、適切な検索式を掛け合わせ、該当する論文を選出した。そのうえでエビデンスのあるまたは臨床上重要な情報を提供すると考えられた論文を抽出し、エビデンスレベル分類と推奨グレード分類から評価した。

なお、重要な文献を構造化抄録に抽出した（構造化抄録のある文献は、本文文献リストにて、著者名の前に●を添付）。

◆文献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(Supplement 1):9-102.
- 2) Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):9-17
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1572835.
- 3) DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4643-4648
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12488408.
- 4) O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, et al. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(3):663-673
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7558957.
- 5) Schultz C, Scott C, Sherman W, et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):556-564
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8636771.
- 6) Corry J, Smith JG, Wirth A, et al. Primary central nervous system lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(3):615-620
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9635710.
- 7) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):266-272
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12525518.
- 8) Ferreri AJ, Reni M. Prognostic factors in primary central nervous system lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(4):629-649, vi
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16083827.
- 9) Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5711-5715
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17116938.
- 10) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5034-5043
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16083827.

- [n&list_uids=15955902](#).
- 11) Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 1998;16(3):859-863
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9508166.
 - 12) Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol. 2005;62(10):1595-1600
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16216945.
 - 13) Correa DD, Maron L, Harder H, et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. Ann Oncol. 2007;18(7):1145-1151
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17284616.

(手術)

CQ1 PCNSL の診療における手術の位置づけは？

推奨

PCNSL に対しては、原則として手術による組織診断が必要である。(推奨グレード A)

解説

MRI・CT による画像診断により、PCNSL 典型例では高い診断率が得られる。しかし組織型の確定（ほとんどが DLBCL であるが、T-cell lymphoma やその他の組織型も存在する）や、悪性神経膠腫その他の疾患との組織学的鑑別は必要であり、PCNSL の診断を確定するためには組織診断が必須である。

手術法としては原則的に定位的もしくは開頭による生検術が施行される。PCNSL は多発性に発生することが多く、くも膜下腔や血管周囲腔・脳実質内への浸潤性進展性格が極めて強い。切迫脳ヘルニアをきたしている症例での減圧効果以外には、肉眼的全摘や部分摘出は予後に影響せず、画像上の全摘、あるいは生検でも治療成績は変わらないと報告されている¹⁾ (レベル III)。2012 年ドイツから、第 III 相試験 (German PCNSL Study Group-1) の部分解析で、亜全摘と全摘を受けた患者 (全 526 人中 137 人) は生検を受けた患者に比して有意に無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) が長いことを報告した²⁾ (レベル III)。しかし、単発病変の患者が亜全摘・全摘群に多く、病変の個数を調整すると OS の有意差は消失した。現在のところ、積極的な摘出術を推奨するエビデンスは不十分と考えられている。

ただし、脳深部病巣や高齢者等患者背景因子により生検術施行のリスクが高いと判断される場合には、手術施行が困難であることもありえる。

文献検索式：

#1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14714

#2 Search surgery[majr] OR surgery[sh] 2753880

#3 Search ((Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT])) 633360

#4 Search #1 AND #2 AND #3 28

本改訂時の新規抽出文献数：28 件

抽出後追加文献数：0 件

本 CQ への新規追加採用文献数：1 件

◆文献：(○：本改訂にて追加された文献)

- 1) ●Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, et al. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol.* 1997;8(3):227-234 (レベル III)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9137790.

- 2) ○Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol.* 2012;14(12):1481-1484 (レベル III)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22984018>.

（ステロイド療法）

CQ2-a 診断確定前にステロイド療法は施行すべきか？

推奨

生検術前のステロイド使用は、ステロイドによる標的病変の縮小が高頻度に生じるため、手術時に生検的中率が低下するリスクがあり、可能な限り投与を控える。（推奨グレード C2）

CQ2-b 診断確定後のステロイド療法の位置づけは？

推奨 1

PCNSL に対するステロイド療法は、一過性の腫瘍縮小効果が認められることが多く、また、症状緩和目的に使用されることも多い。（推奨グレード C1）

推奨 2

ステロイドは治癒的効果に乏しいため、治癒目的の単独使用は推奨されない。（推奨グレード C2）

解説

糖質コルチコイドの主たる作用機序は、核内受容体を介した腫瘍細胞への直接的細胞融解効果であり、血液脳関門（blood-brain barrier：BBB）の再構築効果も併せて、半数近くの症例で投与後急速な腫瘍縮小がみられる〔complete response（CR）15%、partial response（PR）25%〕¹⁾（レベル III）。しかしこの治療効果は一過性であり²⁾（レベル IV）、一般に数週から数カ月で腫瘍は再燃し、根治性に乏しい。

術前のステロイド投与は、標的病巣の急速な縮小により生検による腫瘍細胞検出が困難となることがあり、また病理組織像も修飾を受けるため、術前にはできるだけステロイド投与を控えることが肝要である³⁾（レベル V）。ただし、強い脳浮腫や腫瘍の mass effect を伴うような場合など、臨床上必要と考えられる場合は、治療開始前の病状安定化目的のためステロイド使用もやむを得ない。

なお、初発 PCNSL 症例で、ステロイドに対する治療反応を示した症例と反応が見られなかった症例との比較では、前者で生存期間中央値が 17.9 カ月であったのに対し、後者では 5.5 カ月にすぎなかったとの報告もあり、初発時のステロイド反応性は予後良好因子である可能性が指摘されている⁴⁾（レベル V）。

◆文献

- 1) ●DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, et al. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. Neurology. 1990;40(1):80-86（レベル III）
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2296388.
- 2) Pirotte B, Levivier M, Goldman S, et al. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. J Neurooncol.

1997;32(1):63-69 (レベルIV)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9049864.

- 3) ●Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. J Neurooncol.

1999;43(3):237-239 (レベルV)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10563429.

- 4) ●Mathew BS, Carson KA, Grossman SA. Initial response to glucocorticoids. Cancer.

2006;106(2):383-387 (レベルV)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16342251.

(Staging・全身検査, 眼科検査)

CQ3 脳リンパ腫に対して眼科的検査, 全身精査は必要か?

推奨

PCNSL では, 眼球内リンパ腫や全身性悪性リンパ腫を合併することがあり, その有無を精査することが必要である。(推奨グレード B)

解説

眼科的検査が必要である理由は, PCNSL 症例ではしばしば (約 10~20%) 眼球内リンパ腫を認めることにある。眼球内リンパ腫単独症例は, 脳や CSF への浸潤をきたすハイリスク群であり, 未治療の場合, 脳内への再発の根源となりやすい。したがって, PCNSL 患者に対しては眼科的検査 (スリットランプ検査含め) が必須であり, IPCG によるステージング精査¹⁾ (レベル V), National Eye Institute の診断指針にも含まれている²⁾ (レベル V)。

また, 全身性悪性リンパ腫の精査は, もし検出された場合に中枢神経系リンパ腫が転移性腫瘍である可能性が生じる点, 中枢神経系以外の病巣を標的とする治療レジメンの検討が必要となってくる点など, 治療上極めて重要である。全身精査の方法として, PET 検査の有用性も報告されている。MSKCC における小規模の後方視的研究で, 166 例の PCNSL 疑い症例のうち, 49 例で全身 FDG-PET 検査が施行された。このうちの 11% の症例で全身 FDG-PET 検査により全身性の悪性リンパ腫が検出され, 8% の症例では全身 FDG-PET が唯一の全身病変を示す検査であった³⁾ (レベル IV)。この結果は, 全身 PET が CT で検出できない病巣を捉えることのできる可能性を示唆するもので, PCNSL のステージングにおける有用性を示している。

HIV 陽性の免疫不全症例では, PCNSL を発症するリスクが高いことが知られており, 感染の有無をスクリーニングすることが必須である。

◆文献

- 1) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(22):5034-5043 (レベル V)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15955902.
- 2) Nussenblatt RB, Chan CC, Wilson WH, et al. International Central Nervous System and Ocular Lymphoma Workshop: recommendations for the future. Ocul Immunol Inflamm. 2006;14(3):139-144 (レベル V)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16827214.
- 3) Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. Neuro Oncol. 2008;10(2):223-228 (レベル IV)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18287338.

(寛解導入療法①初発時治療)

CQ4 PCNSL に対してどのような初発時治療が推奨されるか？

推奨

PCNSL に対する治療では、HD-MTX 療法を基盤とする薬物療法を先行し、引き続き全脳照射による放射線治療を行うことが望ましい。(推奨グレード A)

- 註 1：高齢者に対しては CQ12 を参照。
- 註 2：MTX と併用する薬剤に関しては次項 CQ5 を参照。
- 註 3：化学療法が不適切な症例では、病勢制御のため全脳照射単独療法を行う場合がある (CQ7-b③参照)。

解説

PCNSL に対する初発時治療として、まず薬物療法による寛解導入療法を行い、その後地固め療法を行う。本 CQ では、初発時治療に用いられる各治療法について概要を以下に述べる。

1. 全脳照射単独療法

PCNSL は放射線感受性が高い腫瘍であるが、照射後早期に再発する傾向にある。全脳照射単独療法による生存期間中央値 (MST) は、これまでの報告をまとめると 12~18 カ月程度で、5 年生存割合も 5% 不足と、単独療法の治療効果は不十分である。すなわち、PCNSL に対する放射線単独療法は、奏効割合は高いものの早期に再発する傾向が高く、長期予後は不良である。RTOG による報告では、全脳 40 Gy に局所 20 Gy の追加照射を施行した結果、腫瘍縮小効果は 81% で得られたが、MST は 12.2 カ月に留まった (RTOG 83-15)¹⁾ (レベル IIa)。芝本らによる 1990~1999 年の本邦での放射線治療の成績は 5 年生存割合が 18% であった²⁾ (レベル III)。従って、術後の放射線単独療法は化学療法施行困難例に限られる。

2. CHOP 療法

PCNSL に対する放射線単独療法の治療成績には限界があるため、化学療法と全脳照射の併用療法が検討された。全脳照射と全身性節外性 NHL の標準治療である CHOP (D) 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone) の併用は奏効割合 67%、MST 16 カ月であり、全脳照射単独治療成績を上回れず、有効性が証明されなかった (RTOG 88-06)³⁾ (レベル IIa)。この結果は、cyclophosphamide と doxorubicin が BBB を透過しない非透過型薬剤であったことに主として起因すると考えられている⁴⁾。

3. 大量メソトレキセート療法後全脳照射

メソトレキセート (MTX) は大量に急速点滴静注投与することで血液脳関門を透過し、引き続

きのロイコボリン投与により正常細胞を救済することが可能とされている。HD-MTX 療法は単剤あるいは他剤との併用療法とその後の全脳照射併用によって、MST が有意に延長する結果が得られている。HD-MTX 単独と全脳照射併用療法では、Glass J らは 25 症例に対し、奏効割合

(objective response rate: ORR) 88%, MST 33 カ月⁵⁾ (レベル **IIb**)、Trans-Tasman Radiation Oncology Group は 46 例に対し照射後 ORR 95%, MST 36 カ月⁶⁾ (レベル **IIa**)、Hiraga らは 28 例に対し ORR 78.6%, MST 39.3 カ月⁷⁾ (レベル **IIa**) と、放射線治療単独に比べ良好な治療成績が報告されている。本療法での神経毒性発生率は 10~15%であった。急性毒性としては、好中球減少、血小板減少、肝機能障害、嘔気・嘔吐などの消化器症状が~20%程度に認められ、稀に腎不全もみられた。本邦での PCNSL 研究会による第 II 相試験では、同様に HD-MTX 単独療法の後、全脳照射を 55 例に施行し、照射後の ORR 85%, MST 44 カ月と中間報告されている⁸⁾ (レベル **IIb**)。

MTX の用量および投与時間についてはさまざまな報告があり、それぞれの投与方法を比較した試験はない。メタ解析では、3 g/m² 以上で効果が高いとの報告がある⁹⁾ (レベル **III**)。十分な中枢神経系移行のためには短時間 (通常 3~6 時間) での投与を行い、規定どおりのロイコボリンレスキューを行う。

4. 全脳照射のタイミング

また、具体的な検証試験は行われていないが、標準的治療法である HD-MTX 療法との放射線治療の併用療法では、HD-MTX 療法を先行し、その後に全脳照射を施行する方が、MTX の治療効果の判定が可能となることと、遅発性中枢神経障害の発生リスクを軽減すると考えられている¹⁰⁾ (レベル **III**)。

5. 多剤併用による寛解導入療法 (レジメン)

上述のように初発 PCNSL に対する寛解導入療法として、HD-MTX 療法の有効性が示されているが、HD-MTX 単独療法では CR 割合は低く (30 ~50%)、引き続きの全脳照射が必要とされる。近年のアプローチとして、特に高齢者において遅発性中枢神経障害の発症のリスクである全脳照射を待機し、薬物療法のみで寛解導入をはかる試みが多く検討されている。現時点で、検証的 III 相試験による全脳照射待機治療法の優越性・非劣性は示されていないため、あくまで全脳照射による薬物寛解療法後の地固め療法が標準的治療の位置づけにある。

HD-MTX 療法を含む多剤併用薬物療法は、HD-MTX 単独療法と比較し高い奏効割合、CR 割合を期待し、主として単アーム第 II 相試験として複数の試験結果が本 PCNSL ガイドライン初版作成後に報告されている¹¹⁻¹⁶⁾ (レベル **Ib**, **IIa**)。これらの試験の多くは地固め療法として全脳照射が組み込まれている。いずれも高い ORR と CR 割合が示されており、寛解導入療法として考慮されうる治療法と考えられるが、どのような併用薬剤やレジメンが良いか、比較試験が乏しく現時点での推奨は困難である。詳細は次 CQ (CQ5) を参照のこと。

6. リツキシマブ

全身の DLBCL に対する標準治療に組み込まれている抗 CD20 モノクローナル抗体薬のリツキシマブに関しては、BBB の透過性が乏しいことから PCNSL への適用は疑問視される面があった。しかし、病初期には PCNSL は強く造影増強される病変として存在することから腫瘍塊部では BBB は破綻していると考えられ、初期治療における寛解導入への効果を期待し、近年の初発 PCNSL に対する薬物療法試験においてはリツキシマブを併用したレジメンが主流となっている。2016 年に報告された欧州での MATRix 試験 (IESLG #32) ではリツキシマブの HD-MTX+ HD-cytarabine 併用療法への上乗せによる生存期間延長効果の傾向が示され¹¹⁾ (レベル Ib)、リツキシマブの寛解導入療法での併用の可能性が示唆されている。詳細は CQ6 を参照のこと。

7. 大量化学療法・自家幹細胞移植

さらに寛解導入・地固め療法を強化し、全脳照射を待機することを目的として、大量化学療法 (high dose chemotherapy : HDC) に自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation : ASCT) を併用した治療法が試みられており、ここ数年間に複数の単アーム第 II 相試験の結果が報告された¹⁷⁻²⁰⁾ (レベル IIa)。このアプローチは高齢者に対しては高度有害事象発生のリスクが高いとされることから、治療対象者は若年者に限定される点を考慮する必要があるが、治療を完遂できた患者での有効性が示唆されており、今後の発展が注目される。適用方法としては寛解導入時の地固め療法として、また再発・初期治療不応時の salvage 療法として検討されており、前者に対しては欧米で臨床試験が進行中である。詳細は CQ8 を参照のこと。

8. 高齢者

PCNSL は高齢者に発症しやすく、本邦でも半数は初発時年齢が 65 歳以上であり、脳の脆弱性の観点からも遅発性中枢神経系障害のリスクを軽減するべく全脳照射を回避した治療レジメンが第 II 相試験 (ランダム化試験も含む) にて試みられている²¹⁻²⁴⁾ (レベル Ib, IIa)。詳細は CQ12 を参照のこと。

文献検索式:

#1 Search ((Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14653
 #2 Search (Remission Induction[MH] OR remission[TIAB] OR induction[TIAB]) 545867
 #3 Search ((Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT])) 625000
 #4 Search (#1 AND #2 AND #3) 65

本改訂時の新規抽出文献数 : 65 件

抽出後追加文献数 : 2 件

本 CQ への新規追加採用文献数 : 14 件

◆文献 : (○ : 本改訂にて追加された文献)

- 1) Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(1):9-17 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1572835.
- 2) Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):809-813 (レベル III)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15936564.
- 3) Schultz C, Scott C, Sherman W, et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol.* 1996;14(2):556-564 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8636771.
- 4) Ott RJ, Brada M, Flower MA, et al. Measurements of blood-brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary cerebral lymphoma. *Eur J Cancer.* 1991;27(11):1356-1361
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1835848.
- 5) Glass J, Gruber ML, Cher L, et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg.* 1994;81(2):188-195 (レベル IIb)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8027800.
- 6) O'Brien PC, Roos DE, Pratt G, et al. Combined-modality therapy for primary central nervous system lymphoma: long-term data from a Phase II multicenter study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):408-413 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16198065.
- 7) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, et al. 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.* 1999;91(2):221-230 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10433310.
- 8) 泉本修一, 森鑑二, 有田憲生. 中枢神経系悪性リンパ腫研究会: 悪性リンパ腫に対する HD-MTX 療法の長期成績と問題点—多施設共同研究から. 第 26 回日本脳腫瘍学会抄録集. 2008:130 (レベル IIb).
- 9) Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N, et al. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):419-425 (レベル III)

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11567816.
- 10) DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, et al. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology*. 1990;40(1):80-86 (レベル III) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2296388.
 - 11) Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e217-227 (レベル Ib) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132696>.
 - 12) Ferreri AJM, Ciceri F, Brandes AA, et al. MATILDE chemotherapy regimen for primary CNS lymphoma: results at a median follow-up of 12 years. *Neurology*. 2014;82(15):1370-1373 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634458>.
 - 13) Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1620-1625 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122>.
 - 14) Laack NN, O'Neill BP, Ballman KV, et al. CHOD/BVAM chemotherapy and whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):476-482 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800387>.
 - 15) Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038>.
 - 16) Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3061-3068 (レベル IIa) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323>.
 - 17) Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3(8):e388-e397 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476790>.
 - 18) Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, et al. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma—a long-term follow-up study. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2670-2675 (レベル IIb) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473593>.
 - 19) Kiefer T, Hirt C, Späth C, et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamatologie und Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1809-1812 (レベル IIb) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115927>.
 - 20) Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403-1410 (レベル IIa) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347>.

- 21) ○Fritsch K, Kasenda B, Hader C, et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol.* 2011;22(9):2080-2085 (レベル IIa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303800>.
- 22) ○Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017;31(4):846-852 (レベル IIa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843136>.
- 23) ○Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e251-259 (レベル Ib) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688235>.
- 24) ○Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica.* 2015;100(4):534-540 (レベル IIa)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480497>.

(寛解導入療法②多剤併用療法)**CQ5 PCNSL に対する寛解導入療法として多剤併用化学療法が推奨されるか？**

推奨 1

PCNSL に対する初発時治療として、HD-MTX を含む多剤併用薬剤療法が推奨される (推奨グレード B)。

推奨 2

リツキシマブに関しては次項 CQ6 を参照。

解説

HD-MTX 単独療法+全脳照射により、PCNSL の治療成績は生存期間中央値 (MST) が 33~44 カ月と放射線治療単独に比べ改善したが、依然長期の寛解や治癒に至る症例は少ない。より治療成績の向上を目的として、HD-MTX 療法に他剤を併用する多剤併用 HD-MTX 療法+全脳照射が試みられている。併用薬としては、プロカルバジン (PCZ)、シクロホスファミド (CPA)、ビンクリスチン (VCR)、チオテパ (国内販売中止) シタラビン (AraC)、カルムスチン (BCNU: 本邦未承認薬)、リツキシマブ (CQ6 参照) などが使用されている。

1. (R)・MPV-A= (リツキシマブ)・MTX+PCZ+VCR・AraC

MSKCC で行われた第 II 相試験 (52 症例) では、5 サイクルの HD-MTX (3.5g/m²)、プロカルバジン (PCZ)、ビンクリスチン (VCR) 併用療法後に全脳照射を施行し、さらに HD-AraC による地固め療法が施行された (MPV-A 療法)。60 歳以上では全脳照射が待機される症例も含まれたが、MST が 51 カ月と HD-MTX 単独療法の治療成績を上回る成績が報告され、PFS の中央値も 129 カ月と極めて良好であった (レベル IIa)。しかし、一方で治療関連神経毒性は最終的には 30%に発生し、初期治療で全脳照射を行った 60 歳以上の症例では 75%と高頻度で出現している。RTOG (RTOG 93-10) では同様に HD-MTX に PCZ, VCR, および MTX 髄注, 照射後 AraC を加えた治療を 102 症例に施行したが、MST は 37 カ月に留まり、15%に重篤な神経障害を認めている (レベル IIa)。

MSKCC からはその後 MPV-A 療法にリツキシマブを初期寛解導入療法に併用する多剤併用免疫化学療法の R-MPV-A レジメンの治療成績が報告された (MSK-01-146 試験)³⁾。この単アーム第 II 相試験では、R-MPV を 5 サイクルもしくは 7 サイクル施行後に完全奏効となった場合、全脳照射は 23.4Gy に減量し、地固めの HD-AraC 療法を追加した。全 52 例中 30 例 (60%) で R-MPV 療法後に CR となり減量照射が行われ、主要評価項目の減量照射施行例での 2 年 PFS は 77%、mPFS は 7.7 年、mOS は未到達であった。全例での mPFS は 3.3 年、mOS は 6.6 年、全治療終了後の追跡でも認知機能や MRI 上の白質変化に有意な悪化は認めなかった。主たる有害事象は好中球減少症で、4 例が毒性中止 (腎機能障害、イレウス、発熱性好中球減少、憩室破裂) し、治

療関連死は6%であった³⁾ (レベルIIa) (リツキシマブに関してはCQ6を参照のこと)。

Omuroらは同様に32例(年齢中央値57歳, KPS中央値80)に対しR-MPV療法(5~7サイクル)後, チオテパ+CPA+ブザルファン併用(TBC療法)による大量化学療法(HDC)と自家幹細胞移植(ASCT)を行う単アーム第II相試験を実施した⁴⁾。追跡期間45カ月で, R-MPVの奏効割合は97%, mPFS・mOSは未到達, 2年PFSおよびOSは各79%, 81%と良好な成績が認められたが, 治療関連死が3例(10%)に生じた(レベルIIa)(註: チオテパは本邦では非発売)。

2. シタラピン (AraC) (R) -MA= (リツキシマブ) +MTX+AraC

PCNSLに対するHD-MTX療法を行った19の前向き臨床試験の結果を解析したメタアナリシスが2001年に報告され, 有意に予後良好であった3g/m²以上のMTX投与量の症例に限ると, AraCの追加が多変量解析にて生存期間の延長効果が認められた⁵⁾ (レベルIII)。この結果を受けて, 2009年にInternational Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)はHD-MTX療法+全脳照射群と, HD-AraCをHD-MTXに追加する併用群を比較するランダム化第II相試験

(IELSG #20)の治療成績を報告した⁶⁾ (レベルIb)。79症例を2群に分け, ORRはHD-MTX群で40%, 併用群で69% (p=0.009), 3年FFS割合は単独群で21%, 併用群で38% (p=0.01)

(HR 0.54), 3年生存割合は単独群32%, 併用群46% (p=0.07) (HR 0.65)と, AraC併用群で治療反応性と無増悪生存期間の延長効果が認められた。しかし毒性はAraC併用群で明らかに強く, グレード3/4の高度血液毒性がMTX単独群では15%に留まったのに対し, AraC併用群では92%にみられ, また治療関連死も8% (MTX単独群では3%)に出現した。HD-AraC併用はG-CSFなどの予防的治療を必要とし, 75歳以上の高齢者には推奨できないとしている。また, 本試験でのMTX単独群での治療間隔は3週間ごとであり, 通常の2週間ごとの治療間隔に比べ長いことから投与量強度(dose intensity)が相対的には低く, 全体の奏効割合も低めであることなど, 本試験結果の今後の検証が必要と考えられる。

3. チオテパ, リツキシマブ

欧州のIELSGでは, 初発PCNSLに対し, 上記のHD-MTX+HD-AraC療法を対照に, 抗体薬のリツキシマブ, およびチオテパの上乗せ効果を探索するランダム化第II相試験を実施した

(IELSG #32試験: MATRix試験)⁷⁾。70歳以下の227例(平均年齢57歳)をグループA: MTX+AraC併用群(MA) (75例), B: MA+リツキシマブ群(69例), C: MAR+チオテパ群(75例)の3群にランダム化し, 主要評価項目の寛解導入療法後のCR割合は, A群23%, B群30%, C群49%, 奏効割合はA群53%, B群74%, C群83%であった。B群はA群に対して有意に奏効し(p=0.012), PFS, OSにおいても奏効傾向を示した(PFS: p=0.051, OS: p=0.095)。C群はA群に対して有意に奏効(p=0.0001), B群に対しても奏効傾向(p=0.053)が認められた(レベルIb)⁷⁾。グレード4の血液毒性はリツキシマブ+チオテパ併用群(C群)で他群より多く発

生したが、感染性合併症の発生割合は3群間で同等であった。グレード4の非血液毒性は稀で、寛解導入療法期の治療関連死は6%であった。したがって、初発PCNSLに対し、リツキシマブの併用、さらにはチオテパの併用は有力な治療法と考えられ、現在の多くの臨床試験ではリツキシマブが寛解導入療法の一部となっている。一方、チオテパは本邦では発売中止となっているため使用することはできない(リツキシマブに関してはCQ6を参照のこと)。

4. テモゾロミド (PCNSLは適用外)

膠芽腫の標準治療薬であるテモゾロミド(TMZ)はBBB透過性が良好なアルキル化剤のため、浸潤性が強くアルキル化系抗がん剤が適応となっているPCNSLに対する有効性が期待される薬剤である(現在は適用外)。再発PCNSLに対しての効果が報告されたことを受け、2つの単アーム第II相試験がTMZを初期寛解導入療法に組み込んだレジメンで実施された。CALGB 50202試験では、MT-R (MTX+TMZ+リツキシマブ)療法5サイクルによる導入後、CR例で全脳照射を回避し、CYVE (エトポシド/シタラビン)療法による地固め療法を行った。44例(年齢中央値61歳)が登録され、主要評価項目のMT-R後のCR割合は66%、2年PFSは全体で57%、CYVE地固めを完了した患者群では77%であった⁸⁾(レベルIIa)。グレード4の好中球減少、血小板減少が各55%、50%に認められたが、その80%が地固めCYVE療法後に生じ、1例感染による死亡があった。MT-Rによるグレード4の有害事象は低頻度であった。

RTOG 0227試験では、MT-R併用による寛解導入療法後に全脳照射(36 Gy)を行い、その後TMZ単独による維持療法(10サイクル)を行う単アーム第I/II相試験が実施された。第II相は53例(平均年齢57歳)で、主要評価項目の2年OSは80.8%、2年PFS 63.6%、奏効割合85.7%、CTCAEグレード3/4の有害事象は照射前に66%、照射後治療は45%であった⁹⁾(レベルIIa)。この結果は、RTOGによるPCNSLに対する過去の試験と比較し最も優れた成績であった。

TMZはPCZと同じくMTICが抗腫瘍効果を発揮する誘導体であり、PCZに比べ毒性が軽い特徴を有することから、これらの試験結果から今後PCZに代わり多剤併用寛解導入療法に組み入れられる可能性がある。Omuroらは、60歳以上の高齢者初発PCNSLに対するMPV-A療法とMTX+TMZ(MT)療法を比較するランダム化第II相試験(ANOCEF-GOELAMS)を実施した¹⁰⁾。95例をMT群48例(年齢73歳)、MPV-A群47例(同72歳)に割り付け、主要評価項目の1年PFSは、MT群、MPV-A群ともに36%と有意差を認めなかったが、mPFSは各6.1カ月、9.5カ月、mOSは各14カ月、31カ月、奏効割合は各71%、82%とMPV-A療法群が良好な傾向がみられた(レベルIb)。

現在本邦では、JCOG脳腫瘍グループが70歳以下の初発PCNSLを対象に、HD-MTXを3サイクル後、全脳照射(CR例で30 Gy、非CR例では30 Gy+局所照射10 Gy)にTMZを併用し、照射後に維持TMZ療法を2年間継続する試験治療群を、TMZを用いない標準治療群を比較するランダム化第III相試験を先進医療B下で実施中である(JCOG 1114)。

5. その他のレジメン

その他、MATILDE 療法 (MTX+AraC+イダルビシン+チオテパの併用療法) 後に全脳照射を施行する第 II 相試験 (41 例, 年齢中央値 57 歳) では, 主要評価項目の MATILDE 療法後の CR 割合は 44%, 5 年 PFS および OS は各 24%, 30%であった¹¹⁾ (レベル IIa)。また 65 歳以上の高齢者を対象とした PRIMAIN 試験では, リツキシマブ+MTX+PCZ+ロムスチン (CCNU) の併用療法を 3 サイクル行い, PCZ による維持療法を実施した (107 例, 年齢中央値 73 歳)¹²⁾。主要評価項目の 3 サイクル後の CR 割合は 35.5%, 2 年 PFS および OS は各 37.3%, 47.0%であった。治療関連死が 9 例 (9%) に認められた (レベル IIa)。Laack らは 70 歳までの 36 例に CHOD 療法 (CPA+VCR+デキサメサゾン) 後に BCNU+AraC+MTX 併用 (BVAM 療法) を行う第 II 相試験を行った。主要評価項目の 1 年 OS は 64%, mOS は 18.5 カ月, mTTP は 12.3 カ月にすぎなかった。28%でグレード 3/4 の中枢神経毒性が認められたとしている¹³⁾ (レベル IIa)。

以上より, HD-MTX と併用する多剤併用薬剤療法は一定の奏効と生存延長効果が多くの第 II 相試験で示されており, 初期寛解導入療法として使用することを考慮してよいと考えられるが, ランダム化第 III 相試験での検証は未実施であることを念頭にレジメンを選択することが望ましい。

<注意>

カルムスチン (carmustine: BCNU): 注射薬は国内未承認, 徐放性ポリマーは承認

テモゾロミド (temozolomide: TMZ): 適応外

チオテパ (thiotepa): 国内非販売

文献検索式:

#1 Search ((Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB]))) 14634

#2 Search (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MH] OR Drug Therapy Combination[MH] OR (((combination[TIAB] OR multiagent*[TIAB] OR multidrug*[TIAB]) AND (chemotherapy[TIAB] OR therapy[TIAB])) NOT medline[SB])) 307108

#3 Search (Remission Induction[MH] OR remission[TIAB] OR induction[TIAB]) 545923

#4 Search ((Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT])) 625229 #5 Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4) 37

本改訂時の新規抽出文献数: 37 件

抽出後追加文献数: 3 件/計 40 件

本 CQ への新規追加採用文献数: 9 件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ●Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4570-4574 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17008697.
- 2) ●DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4643-4648 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12488408.
- 3) ○Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038>.
- 4) ○Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015;125(9):1403-1410 (レベル IIa)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347>.
- 5) ●Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N, et al. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):419-425 (レベル III)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11567816.
- 6) ●Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1512-1520 (レベル Ib)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19767089.
- 7) Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e217-e227 (レベル Ib) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132696>.
- 8) ○Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3061-3068 (レベル IIa)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323>.
- 9) ○Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1620-1625 (レベル IIa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122>.
- 10) ○Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e251-e259 (レベル Ib)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688235>.

- 11) ○Ferreri AJM, Ciceri F, Brandes AA, et al. MATILDE chemotherapy regimen for primary CNS lymphoma: results at a median follow-up of 12 years. Neurology. 2014;82(15):1370-1373 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634458>.
- 12) ○Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). Leukemia. 2017;31(4):846-852 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843136>.
- 13) ○Laack NN, O'Neill BP, Ballman KV, et al. CHOD/BVAM chemotherapy and whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(2):476-482 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800387>.

(寛解導入療法③リツキシマブ)

CQ6 PCNSL に対してリツキシマブの併用は推奨されるか？

推奨

CD20 に対するキメラモノクローナル抗体リツキシマブは、MTX 基盤化学療法に併用してもよい。 (推奨グレード C1)

解説

抗 CD20 キメラモノクローナル抗体リツキシマブは、CD20 陽性 B 細胞性リンパ腫に対して、その有用性が示されており、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫ではリツキシマブ併用 CHOP 療法 (R-CHOP 療法)、濾胞性リンパ腫に対してはリツキシマブ単剤あるいはリツキシマブ併用化学療法が標準治療となっている。

PCNSL においては、BBB を透過しにくいなどの問題点があるものの、近年リツキシマブ併用化学療法の有効性、忍容性が MSKCC^{1,2)}, Cancer and Leukemia Group B (CALGB)³⁾, RTOG⁴⁾ で実施された第 II 相試験で示された (レベル IIa)。

さらに International Extranodal Lymphoma Study Group は、MTX 基盤化学療法と MTX 基盤化学療法にリツキシマブあるいはリツキシマブとチオテパを追加した MATRix レジメンの 3 群を比較するランダム化第 II 相試験を実施した。その結果完全寛解率は、MTX 基盤療法 23% に対してリツキシマブ追加群 30%、MATRix レジメン 49% であり、リツキシマブ追加群 (p=0.020)、MATRix レジメン (p=0.0007) とともに有意に改善した⁵⁾ (レベル Ib)。ただし本試験は 2X2 のデザインで、導入療法のランダム化の結果のみの公表である点、留意しなければならない。

現段階で第 III 相試験の結果は未公表であるが、リツキシマブ投与が禁忌でない限り、MTX 基盤化学療法にリツキシマブ追加を考慮してもよい。

文献検索式：

#1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14634

#2 Search Rituximab[MH] OR Rituximab[TIAB] 17431

#3 Search (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND

(2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 654863

#4 Search #1 AND #2 AND #3 68

本改訂時の新規抽出文献数：66 件

抽出後追加文献数：2 件

本 CQ への新規追加採用文献数：5 件

◆文献：(○：本改訂にて追加された文献)

- 1) ○Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. J Clin Oncol. 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa)
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038)
- 2) ○Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood. 2015;125(9):1403-1410 (レベル IIa)
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347)
- 3) ○Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J Clin Oncol. 2013;31(25):3061-3068 (レベル IIa)
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323)
- 4) ○Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. J Clin Oncol. 2016;34(14):1620-1625 (レベル IIa)
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122)
- 5) ○Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016;3(5):e217-e227 (レベル Ib)
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132696.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132696)

(放射線治療の意義と実際)

CQ7-a PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射野が推奨されるか？

推奨

照射野は眼球進展がない症例では眼球後半部を含んだ全脳が推奨される。眼球進展がある症例では全眼球を含んだ全脳が推奨される。(推奨グレード A)

CQ7-b PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射線量が推奨されるか？

- ① 寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射
- ② 寛解導入療法 PR 以下の際や、再発時の救済照射
- ③ 薬物療法不適応の際の代替治療としての照射
- ④ 緩和照射の場合

推奨

照射線量は 23.4～50 Gy (1 回線量 1.5～2.0 Gy) が推奨される。ただし眼球への線量は 30～36 Gy 程度に留める。(推奨グレード B)

- ① 大量メトトレキサート (HD-MTX) 基盤をとする寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射では全脳に対して 23.4～36 Gy (1 回線量 1.5-2.0Gy) が推奨される。(推奨グレード B)
- ② HD-MTX 基盤をとする寛解導入療法 PR 以下の場合には、全脳に対して 30～45 Gy (1 回線量 1.5～2.0 Gy) , 腫瘍床に対しては総線量 36～45Gy 程度の照射が推奨される。(推奨グレード B)
- ③ HD-MTX 基盤をとする寛解導入療法が適応にならない場合には、全脳に対して 30～50 Gy (1 回線量 1.5～2.0Gy) , 腫瘍床に対する総線量は 40～50Gy が推奨される。(推奨グレード B)
- ④ 緩和照射の場合は、全脳に対して 30～36 Gy 程度 (1 回線量 2.5～3.0 Gy) が推奨される。(推奨グレード C1)

解説

PCNSL は、極めて高い浸潤性増殖性格を持つため、照射野は歴史的に全脳照射が推奨されてきた。実際、国内多施設で行った後方視的研究によると、安全域 4 cm 以下の局所照射で有意に照射野外再発が多く、また生存期間も短かった¹⁾ (レベル III)。したがって、初回治療で定位放射線照射などの病巣に限局した局所照射のみを行うことは不適切と考えられる。ただし前述の後方視的研究は 1994 年以前に治療された症例での検討であるため HD-MTX 基盤の寛解導入後の局所照射の役割については再考の余地が残されている²⁾ (レベル III)。

照射線量に関しては、1980年代に照射単独治療が施行された198例の解析において、腫瘍局所に総線量50 Gy以上で治療された症例で有意に予後が良好であったとの報告がなされた³⁾ (レベルⅣ)。しかしながらPCNSLにおける世界初の前方視臨床試験であるRTOG 83-15では、全脳40 Gy照射後に20 Gyの局所追加照射が行われたが、生存期間中央値(MST)は11.6カ月に留まり、追加照射による腫瘍制御や生存期間延長効果は認められなかった⁴⁾ (レベルⅡa)。全脳照射線量減量の試みとして、化学療法でCRとなった症例に対して30.6 Gyとする臨床試験が行われたが、対照の全脳照射45 Gyと比較して、3年生存割合が前者で60%に留まり、後者の92%と比べて有意に不良であった。特に、60歳未満の若年症例で有意に再発率増大、生存割合低下が認められた⁵⁾ (レベルⅡa)。この結果は、この試験で使用されたCHOD/BVAM療法(シクロホスファミド、ドキソルビン、ビンクリスチン、デキサメタゾン(CHOD)/カルムスチン、ビンクリスチン、MTX、シタラビン(BVAM)などのMTXを基盤としない化学療法との併用の際には、全脳照射線量30.6 Gyは不十分であることを示唆している。Yahalomらが提唱する国際リンパ腫放射線治療グループからのガイドラインではHD-MTX基盤をとる寛解導入療法の適応とならない症例における推奨線量は全脳に対して40~50 Gyとしている⁶⁾ (レベルⅤ)。一方、国内多施設共同で行われた後方視的研究では、全脳照射線量40 Gy以上、腫瘍への局所線量50 Gy以上を行っても生存期間延長は見られず、全脳照射線量、腫瘍床への局所線量それぞれとして30~39.9 Gy、40~49.9 Gyが適切であるとしている²⁾ (レベルⅣ)。これらの結果を踏まえHD-MTX基盤をとる寛解導入療法が適応にならない場合の推奨線量は全脳に対して30~50 Gy(1回線量1.5~2.0 Gy)、腫瘍床に対する総線量は40~50 Gyとした。

HD-MTX基盤をとる寛解導入療法によりCRを達成した場合、認知機能低下のリスクを低減するため、全脳照射の線量は減量される方向に進んでいる。RTOG 93-10では過分割照射36 Gy(1.2 Gy×2回/日)を行い、従来の45 Gy照射群と同様の治療結果が得られた。しかし、過分割照射による神経毒性の軽減が期待されたが、45 Gy照射群と比べgrade 5の神経毒性出現までの期間は遅延するものの、発生率に有意差は認められなかった⁷⁾ (レベルⅡa)。RTOG02-27でもRTOG 93-10と同様の過分割照射36 Gy(1.2 Gy×2回/日)が採用され、生存期間中央値3.6年、2年全生存、無増悪生存割合は80.8%、63.6%という成績が得られた。こちらの試験における認知機能についての解析では、治療後の認知機能は治療前よりも改善し、その後有意な低下は認めなかったとしている⁸⁾ (レベルⅡa)。Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)のグループは多剤併用免疫化学療法(R-MPV: リツキシマブ+HD-MTX+プロカルバジン+ビンクリスチン)でCRとなった症例群に対しては全脳照射の線量を23.4 Gy(1回線量1.8 Gy)に留め、照射後に大量シタラビン(HD-AraC)療法を地固め療法として追加する第Ⅱ相試験を行った。全52例中30例(60%)でR-MPV療法後にCRとなり減量照射が行われた。主要評価項目である2年無増悪生存期間(PFS)は、減量照射施行例で77%、PFS中央値(mPFS)は7.7年、MSTは未到達であった。全治療終了後の追跡でも認知機能やMRI上の白質変化に有意な悪化は認めなかった⁹⁾ (レベルⅡa)。Ferreriらは、HD-MTX基盤による初期化学療法によりCRを達成した

PCNSL 症例に対して、地固め照射として全脳照射を 40 Gy 以上施行した群と、30~36 Gy を施行した群について、後方視的解析を行った。再発率 (前者 46%, 後者 30%), 5 年無再発率 (同 51% vs. 50%, $p=0.26$) ともに有意差はなく、全脳照射線量は 36 Gy が望ましいと報告している¹⁰⁾ (レベル III)。以上より、HD-MTX 基盤により寛解導入療法により CR を達成した場合の全脳照射推奨線量は 23.4~36 Gy とした。

一方で、HD-MTX 基盤とする寛解導入療法で PR 以下の場合には、CR を得られた場合より高線量が必要と考えられている。ドイツのグループによる大規模多施設共同ランダム化第 III 相試験 (G-PCNSL-SG-1) では全脳照射 45 Gy (1 回線量 1.5 Gy) が用いられた^{11,12)} (レベル Ib)。MSKCC のグループは HD-MTX 療法後に主に 45 Gy の全脳照射線量が用いられた場合の認知機能を MTX 単独治療群と比較検討し、前者では後者に比べて重篤な認知機能低下を認める症例の割合は有意に高いと報告している¹³⁾ (レベル III)。EORTC 20962 では HD-MTX 後に全脳照射線量を 30 Gy とし、局所総線量 40 Gy とする研究を行った。治療を行えた 51 人中、HD-MTX 後に CR が得られたのは 17 人 (33%) に留まったが、生存期間中央値は 46 カ月であった¹⁴⁾ (レベル IIa)。Yahalom らが提唱した国際リンパ腫放射線治療グループのガイドラインでは寛解導入療法の反応が不十分である場合の適切な全脳照射線量は 36~45 Gy (1 回線量 1.5~1.8 Gy) とされている⁶⁾ (レベル V)。前述の国内多施設遡及試験では寛解導入療法に HD-MTX を用いた場合の全脳照射線量は 30~39.9 Gy が適切であるとしている²⁾ (レベル IV)。これらの結果を踏まえ、寛解導入療法で PR 以下の場合の推奨線量は脳に対して 30~45 Gy (1 回線量 1.5~2.0 Gy)、腫瘍床に対しては総線量 36~45 Gy 程度とした。

なお、全身状態が極めて不良であるなど治療の目的が緩和の場合は、放射線による晩期有害反応は問題とならないため 1 回線量を 2.5~3.0 Gy とし、総線量 30~36 Gy 程度まで照射することを推奨する (レベル V)⁶⁾。

高齢者 PCNSL 症例に対する照射に関しては、別項 (CQ12) を参照のこと。

文献検索式:

- #1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14634
- #2 Search (Radiotherapy[MH] OR Radiotherapy[SH] OR ((radiation[TIAB] AND (therapy[TIAB] OR treatment[TIAB] OR procedure[TIAB])) OR radiotherapy[TIAB]) NOT medline[SB])) 273681
- #3 Search (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 654863
- #4 Search #1 AND #2 AND #3 74

本改訂時の新規抽出文献数: 74 件

抽出後追加文献数：2件

本CQへの新規追加採用文献数：6件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ●Shibamoto Y, Hayabuchi N, Hiratsuka J, et al. Is whole-brain irradiation necessary for primary central nervous system lymphoma? Patterns of recurrence after partial-brain irradiation. *Cancer*. 2003;97(1):128-133 (レベル III)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12491514.
- 2) ○Shibamoto Y, Sumi M, Takemoto M, et al. Analysis of radiotherapy in 1054 patients with primary central nervous system lymphoma treated from 1985 to 2009. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(10):653-660 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034088>.
- 3) Murray K, Kun L, Cox J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg*. 1986;65(5):600-607 (レベル IV)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3772445.
- 4) ●Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):9-17 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1572835.
- 5) ●Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):231-236 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11773174.
- 6) ○Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):11-31 (レベル V)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863750>.
- 7) ●Fisher B, Seiferheld W, Schultz C, et al. Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group study (RTOG) 9310: an intergroup phase II combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol*. 2005;74(2):201-205 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16193393.
- 8) Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1620-1625 (レベル IIa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122>.
- 9) ○Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038>.
- 10) ●Ferrerri AJ, Verona C, Politi LS, et al. Consolidation radiotherapy in primary central

nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):169-175 (レベル III)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20584577.

- 11) ○Korfel A, Thiel E, Martus P, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2015;84(12):1242-1248 (レベル Ib)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25716362>.
- 12) ●Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1036-1047 (レベル Ib)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20970380.
- 13) ○Correa DD, Shi W, Abrey LE, et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol*. 2012;14(1):101-108 (レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013168>.
- 14) ○Poortmans PM, Kluijn-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4483-4488 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14597741.

(大量化学療法)**CQ8 PCNSL に対して自家幹細胞移植を伴う大量化学療法は推奨されるか？****推奨 1**

初発 PCNSL に対して HD-MTX を基盤とする寛解導入化学療法後の地固め療法として、自家幹細胞移植併用大量化学療法は一般臨床として推奨される段階ではない。 (推奨グレード C2)

推奨 2

再発 PCNSL に対する治療法として、自家幹細胞移植併用大量化学療法は一般臨床として推奨される段階ではない。 (推奨グレード C2)

解説

自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation : ASCT) を併用した大量化学療法 (high-dose chemotherapy : HDC) が PCNSL の初発、再発ともに試みられている。

The Groupe Ouest Est d'Etude des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS) は、初発 PCNSL に対し、初期治療 [MBVP 療法: メソトレキセート (MTX), BCNU (国内未承認), VP16, メチルプレドニゾロン]+全脳照射 30 Gy の後、地固め療法として BEAM レジメン (BCNU, エトポシド, AraC, メルファラン) による骨髄破壊性大量化学療法 (myeloablative HDC) の第 II 相試験を 60 歳未満の症例に施行し、4 年無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) が各 46%, 64%であったと報告した¹⁾ (レベル IIa)。

また、Illerhaus らは、65 歳未満の初発症例に対し、同様に初期化学療法 (HD-MTX), 強化療法 AraC+チオテパ (国内販売中止) に引き続き地固め療法として BCNU/チオテパによる myeloablative HDC を施行した。5 年生存割合は 69%を予測しているが、地固めの後に全脳照射 45 ~50 Gy を追加している²⁾ (レベル IIa)。Illerhaus らはさらに ASCT 併用 HDC で完全奏効 (CR) 非到達例にのみ全脳照射を追加する方式で 13 例を治療し、3 年無病生存割合 (disease-free survival : DFS) と 3 年生存割合は 77%に達したと報告している³⁾ (レベル III)。

これらの報告では、生存割合は比較的良好な結果がみられているが、通常 69 歳未満の若年症例のみが対象になり、PCNSL で半数以上を占める 70 歳以上の高齢者は通常治療対象とならないという選択バイアスが大きい結果であることに留意が必要である。

Abrey らは BEAM レジメンによる HDC-ASCT を含む初発 PCNSL に対する治療プロトコールの結果を報告しているが、無イベント生存期間 (event-free survival : EFS) の中央値 5.6 カ月と予後は不良であった⁴⁾ (レベル IIa)。

2012 年 Kasenda らは、前記 Illerhaus の 2006 年と 2008 年のシリーズを合計して長期観察の結果を報告した。HD-MTX 8 g/m² に AraC/チオテパで導入し、コンディショニングは BCNU/チオテパによった。追跡期間中央値は 120 カ月。年齢中央値 54 歳 (27~67) の対象患者 43 人のうち、2 年生存が 81%, 5 年生存が 70%であった。CR を達成した 34 人中 12 人が再発したが、

そのうち6人は5年以上経過してからの再発だった⁵⁾ (レベル IIb)。2013年 Schorb らは、初期治療として HDC/ASCT を受けた Illerhaus の症例を含む105人の多施設後方視的研究の結果を報告した。一部の患者は全脳照射を受けた。年齢中央値54歳 (23~70)、奏効割合 (ORR) は95%、生存期間中央値 (median survival time; MST) が121カ月であった⁶⁾ (レベル III)。

2015年 Omuro ら、2016年 Illerhaus らが第II相試験の結果を報告し、いずれも ORR が90%以上で、後者の PFS は74カ月を超えた^{7,8)}。Omuro らの報告は、年齢中央値57歳 (23~67) の対象患者32人に R-MPV で寛解導入し、コンディショニングはシクロホスミド/ブザルファン/チオテパを投与した。81%が HDC-ASCT に進み、2年生存率が81%であった⁸⁾ (レベル IIa)。Illerhaus らの報告は、年齢中央値56歳 (51~66) の対象患者79人にリツキシマブ+MTX+チオテパ+AraC で寛解導入し、コンディショニングはリツキシマブ/BCNU/チオテパが投与された。92%が HDC-ASCT に進み、3年生存率が81%だった⁷⁾ (レベル IIa)。

HDC (前処置) レジメンは種々あり、おそらくそれによって成績が異なり、チオテパを基盤とするものが良いようであるが、日本国内ではこの薬剤は販売中止となっている。臨床試験の対象は60歳代後半までの全身臓器機能が良い患者であるにもかかわらず、0~10%の治療関連死が報告されている^{5,9)}。HDC-ASCT は効果が期待されるが、臨床試験において実施することが望ましい。

註1:

再発あるいは治療抵抗性 PCNSL に対する HDC-ASCT に関しては、文献検索対象期間後の以下の論文を参照のこと。

HD-MTX 療法に抵抗性または再発の患者に対して、2017年 Kasenda らは多施設単アーム試験の結果を報告した。年齢中央値54歳 (27~67) の対象患者39人のうち32人が HDC-ASCT に進み、うち PR の6人には全脳照射を実施した。2年 PFS 46%、2年 OS が56.4%であった⁹⁾ (レベル IIa)。

註2:

初発 PCNSL に対する HDC-ASCT に関しては、以下の論文が検索対象期間後に発表されている。期間外のため、今回のアップデートと推奨には直接影響しない。

Ferreri らは、全脳照射群と HDC-ASCT 群の比較を行ったランダム化第II相試験の結果を報告した。IELSG-32 試験の地固め療法において二次ランダム化を実施し、70歳以下の118人が登録されて、主評価項目の2年 PFS には2群間に有意差がなかった。認知機能検査スコアの2年変化は、全脳照射群では注意力、遂行能力が有意に悪化し、HDC-ASCT 群では注意力、遂行能力、記憶力、および QOL が有意に改善した。治療関連死は HDC-ASCT 群の2人であった¹⁰⁾ (レベル IIb)。

文献検索式：

- #1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14634
- #2 Search (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexpl] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 654863
- #3 Search ((Transplantation, Autologous[MH] AND Stem Cell Transplantation[MH]) OR ((autologous[tiab] AND transplant*[TIAB]) AND stem[TIAB]) NOT medline[MH])) 17376
- #4 Search #1 AND #2 AND #3 28

本改訂時の新規抽出文献数：28 件

抽出後追加文献数：3 件

本 CQ への新規追加採用文献数：6 件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ●Colombat P, Lemevel A, Bertrand P, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(6):417-420 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16951691.
- 2) ●Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3865-3870 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16864853.
- 3) Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica.* 2008;93(1):147-148 (レベル III)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18166803.
- 4) Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4151-4156 (レベル IIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14615443.
- 5) ○Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, et al. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2670-2675 (レベル IIb)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473593>.
- 6) ○Schorb E, Kasenda B, Atta J, et al. Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Haematologica.* 2013;98(5):765-770 (レベル III)

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300179>.
- 7) Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3(8):e388-e397 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476790>.
 - 8) Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403-1410 (レベル IIa) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347>.
 - 9) Kasenda B, Ihorst G, Schroers R, et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia*. 2017;31(12):2623-2629 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28559537>.
 - 10) Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e510-e523 (レベル Ib) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29054815>.

(維持療法)CQ9 寛解導入後の維持療法は推奨されるか？推奨

寛解導入療法および地固め療法後の維持療法は、一般臨床として推奨される段階ではない。(推奨グレード C2)

解説

維持化学療法は寛解導入療法および地固め療法後に、腫瘍の長期制御を目指して行われる。

NABTT が施行した第 II 相試験 (NABTT-9607) では、大量メトトレキサート (methotrexate)

(HD-MTX) (8 g/m²) を寛解導入療法とし、完全奏効 (CR) になった症例に HD-MTX による地固めの後維持療法を 28 日毎に 11 回施行し、無増悪生存期間 (PFS) は 12.8 カ月であったと報告されている¹⁾ (レベル IIa)。最近、経口アルキル化剤で維持療法を行う 3 つの臨床研究が報告された。

NRG Oncology group が施行した RTOG0227 試験は単アームの第 I/II 相試験で、

HD-MTX に rituximab, temozolomide (TMZ) を加えた化学療法後、多分割照射 36 Gy と 10 サイクルの TMZ による維持治療が行われた。主要評価項目の 2 年生存割合は 80.8% であり、2 年 PFS 割合は 63.6% で、遅発性神経毒性は少なく (1/42)、先行の RTOG 9310 試験に比較し有意に優れた治療成績であった²⁾ (レベル IIa)。本治療法は初発 PCNSL に対する標準治療の候補であるが、放射線量を減じ維持化学療法を行う本治療の有用性をさらに検証する必要がある。

Nordic Lymphoma Group は、18~65 歳までの若年者 39 例に対しては HD-MTX-Ara-C を基盤に、rituximab, ifosfamide, vincristine (VCR), cyclophosphamide, vindesine, dexamethasone, decycyte を組み合わせ、強化した導入化学療法を 6 サイクル行い、66~75 歳までの高齢者には HD-MTX-Ara-C を基盤に rituximab, TMZ, vindesine, dexamethasone, decycyte を用いた若年者に比べ治療強度を下げた導入化学療法後、奏効したものには TMZ で維持療法をする第 II 相試験を行った³⁾。高齢者では導入化学療法を軽くしても若年者との生存期間に有意な差がなく (2 年 OS, 55.6% vs. 60.7%, p=0.4)、CR 後の再発も高齢者で少ない (28% vs. 63%) ことから、TMZ で維持療法を行うことが有望な治療法であるとしている (CQ12 を参照) (レベル IIa)。

同じく 65 歳以上の高齢者を対象とし、rituximab, HD-MTX, procarbazine, lomustine を併用した初期治療 (R-MPL) と procarbazine による維持療法を施行したドイツの単アーム第 II 相試験では、CR 割合 35.5%、PR 割合 14%、mPFS 10.3 カ月、mOS 20.7 カ月であった⁴⁾ (CQ13 を参照) (レベル IIa)。

現在、維持療法の意義に関してはフランスで HD-MTX 基盤化学療法 (R-MPVA) 後 CR 症例をランダム化し、rituximab, MTX, TMZ による 7 サイクルごとの維持化学療法の有無により再発までの期間を比較する第 III 相試験 (BLOCAGE-01) (NCT02313389) が行われている。また本邦では JCOG 脳腫瘍グループが、初発 PCNSL に対して HD-MTX 療法後ランダム化し、照射

治療群とテモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法群を比較するランダム化第III相試験（JCOG1114）を実施しており、これらの試験結果による維持療法の有効性の検証が待たれる。

以上より、複数の第II相試験の結果、特に高齢患者において初期治療の強度を減じ、維持療法を行う意義の可能性が示唆されている。しかし、現時点では初期治療後の維持療法の有用性は第III相試験等による検証がされておらず、さらに臨床試験で検証されるべき治療方策であり、よりレベルの高いエビデンスが集積されるまでは、積極的に推奨される段階ではない。

文献検索式：

- #1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14736
- #2 Search Maintenance Chemotherapy[MH] OR (maintenance[TIAB] NOT medline[SB]) OR Chemotherapy, Adjuvant[MH] 60827
- #3 Search (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) AND humans[MH] 455402
- #4 Search #8 AND #9 AND #10 2

本改訂時の新規抽出文献数：2件

抽出後追加文献数：3件

本CQへの新規追加採用文献数：4件

◆文献：（○本CQへの新規追加採用）

- 1) ○Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1044-1049 (レベルIIa)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12637469.
- 2) ○Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1620-1625 (レベルIIa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122>.
- 3) ○Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica.* 2015;100(4):534-540 (レベルIIa)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480497>.
- 4) ○Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017;31(4):846-852 (レベルIIa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843136>.

(髄注療法)**CQ10 PCNSL に対する抗がん薬の髄注療法は推奨されるか?****推奨 1**

診断時の髄液細胞診が陰性の症例では髄注は推奨されない。(推奨グレード C2)

推奨 2

診断時の髄液細胞診が陽性の症例では髄注を行ってもよい。(推奨グレード C1)

解説

PCNSL はしばしばくも膜下腔浸潤をきたすため、大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法に MTX を主とする髄注療法の併用が予防的治療として臨床試験でも施行されてきた。髄注のルートとしては、脳室内 Ommaya reservoir, 腰椎穿刺などが挙げられる。しかし、症例対照比較後方視的研究では、MTX 髄注による生存期間延長、腫瘍制御、神経毒性に関する効果は認められなかった^{1,2)} (レベル III)。その他、AraC やヒドロコルチゾンも髄注に使用されるが、明らかな治療効果の検証はされていない。

さらに、髄注に伴う合併症として Ommaya reservoir 感染、くも膜炎、白質脳症などが指摘されている。40 症例以上の髄腔内播種陽性症例を検討した複数の報告(陽性率は 10~20%程度が主)からも、播種陽性による生存予後への影響は否定的な結果が多く³⁾ (レベル III)、また HD-MTX や大量シタラビン (HD-AraC) により通常殺腫瘍細胞効果に足る髄液内濃度が得られるため、現在進行中の臨床試験では、予防的抗がん薬髄注は含まれないことが一般的となっている。

しかし、初期導入療法に髄注を行わない治療法では、同じ化学療法に髄注を加えた場合と比べ、早期に且つ高率に再発を認めたとする小規模の非比較試験の報告もある^{4,5)} (レベル IIb)。髄液細胞診陽性の PCNSL 症例に対しては、MTX を主とする抗がん薬髄注療法が行われることもあるのが実情である。リツキシマブの髄注の効果について症例報告が続き、2016 年に報告された第 II 相臨床試験では、全身薬物療法に加えて、リツキシマブ、MTX、AraC、デキサメサゾン⁶⁾を脳室内に投与し、奏効率が 94% と高かった⁶⁾ (レベル IIb, リツキシマブ髄注は本邦の保険適用外)。

文献検索式:

- #1 Search ((Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14736
- #2 Search (Injections, Spinal[MH] OR "spinal injection"[TIAB] OR "intraspinal injection"[TIAB]) 15090
- #3 Search ((Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR

prospective[TIAB] OR trial[TIAB] AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 633670
#4 Search (#1 AND #2 AND #3) 7

-
 本改訂時の新規抽出文献数：7件

抽出後追加文献数：0件

本CQへの新規追加採用文献数：1件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ●Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002;58(10):1513-1520 (レベル III)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12034789.
- 2) Khan RB, Shi W, Thaler HT, et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol*. 2002;58(2):175-178 (レベル III)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12164690.
- 3) Kiewe P, Fischer L, Martus P, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: diagnosis, treatment, and survival in a large monocenter cohort. *Neuro Oncol*. 2010;12(4):409-417 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308318>.
- 4) Pels H, Juergens A, Glasmacher A, et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol*. 2009;91(3):299-305 (レベル IIb)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18931887.
- 5) Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4489-4495 (レベル IIb)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14597744.
- 6) ○Qian L, Zhou C, Shen J, et al. Treatment of newly diagnosed B-cell origin primary CNS lymphoma with systemic R-*IDARAM* chemotherapy and intrathecal immunochemotherapy. *Oncotarget*. 2016;7(18):25783-25790 (レベル IIb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029056>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5041943/pdf/oncotarget-07-25783.pdf>.

（BBBD）

CQ11 PCNSL に対して血液脳関門破綻療法（BBBD）を併用した化学療法は推奨されるか？

推奨

PCNSL に対する血液脳関門破綻療法（BBBD）併用化学療法は、血管内治療などの特殊な治療技術を要し、現状では試験的治療の段階にある。（推奨グレード C2）

解説

血液脳関門を開放し、薬剤の脳実質内到達度を亢進する目的で血液脳関門破綻療法（blood-brain barrier disruption : BBBD）を併用した化学療法が試みられてきている^{1,2)}（レベル IIb, IV）。近年の主たる薬剤は D-マンニトールを用いた治療法であるが、MTX を動注する治療経験が最近報告された。149 症例での成績は、CR が 57.8%、生存期間中央値が 3.1 年であった³⁾（レベル III）。BBBD は治療方法が複雑であり、特殊な専門治療チームの存在が欠かせないことから、一般化は難しいと考えられる。

文献

- 1) Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA, et al. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. J Clin Oncol. 1991;9(9):1580-1590 (レベル IIb)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1875220.
- 2) Neuwelt EA, Diehl JT, Vu LH, et al. Monitoring of methotrexate delivery in patients with malignant brain tumors after osmotic blood-brain barrier disruption. Ann Intern Med. 1981;94(4 pt 1):449-454 (レベル IV)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6782926.
- 3) Angelov L, Doolittle ND, Kraemer DF, et al. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. J Clin Oncol. 2009;27(21):3503-3509 (レベル III)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19451444.

(高齢者治療)**CQ12 高齢者 PCNSL に対してどのような治療法が推奨されるか？****推奨**

遅発性中枢神経障害の発生を軽減するため、高齢者における初発時の治療として、大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法を基盤とした導入化学療法後完全奏効 (CR) となった症例については、全脳照射を減量ないし待機とした治療法を考慮する。 (推奨グレード C1)

解説

60 歳以上あるいは 70 歳以上の高齢者 PCNSL 症例に対しての治療は、全脳照射により高率に遅発性中枢神経障害の出現が生じるなど、未だ確立していない。

治療後の遅発性神経毒性 (delayed neurotoxicity) は、進行性の認知障害など、腫瘍の再発がなくとも急速に患者の QOL を低下させる主因となり、その原因の一つに全脳照射が挙げられ、近年高齢者 PCNSL 例に対する治療の開発動向は非照射化学療法が主体となっている。高齢者では HD-MTX 療法の毒性が懸念されるが、grade 3~4 の有害事象は 10%未満であり、腎機能、MTX 血中濃度のモニター・管理を適切にすれば、腎機能に応じた用量の調整を行う必要はあるものの HD-MTX 療法は遂行可能である¹⁾。

60 歳以上の初発高齢者 PCNSL を対象とした 1996~2014 年の前方視的および後方視的研究から 13 研究 (405 例) を抽出し、さらに 378 例の症例を追加した計 783 例を対象としたメタアナリシス²⁾の結果では、KPS が 70 以上で予後が良いことが示されている。また HD-MTX を基盤とする化学療法により生存期間は延長し、さらに多剤併用 HD-MTX 療法の方が HD-MTX 単独療法より PFS は有意に改善し OS も良好であった。さらに HD-MTX に 2 剤以上の経静脈的化学療法を加えた積極的治療と、HD-MTX に 1 剤の経口アルキル化剤 (プロカルバジン (PCZ) あるいはテモゾロミド (TMZ)) を加えた治療を比較したところ、積極的治療を行っても奏効割合や生存期間に有意な影響は及ぼさないことが示され、HD-MTX には経口アルキル化剤の併用が推奨される結果であった。さらに放射線治療を加えると、とりわけ KPS 70 未満の患者に対しては無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) の延長に寄与するが、遅発性神経毒性のリスクが有意に増強することが示されている²⁾ (レベル III)。この結果から、高齢者にも HD-MTX 療法が可能であれば行うべきであり、さらに 1 剤のアルキル化剤を加えることも勧められる。

現時点で唯一の第 III 相試験である G-PCNSL-SG-1 のサブ解析の報告では、HD-MTX 基盤化学療法に対する奏効割合 (44% 対 57%, p=0.016)、PFS (4 カ月 対 7.7 カ月, p=0.014)、OS (12.5 カ月 対 26.2 カ月, p<0.001) はいずれも有意に 70 歳未満に比べ 70 歳以上の高齢者で不良であった。Grade 3/4 の白血球減少も高齢者で有意に多かった (34% 対 21%, p=0.007)。また化学療法で CR になった症例でも 70 歳以上の高齢者では早期に再発しており (16.1 カ月 対 35 カ月, p=0.024)、予後改善には地固め療法、あるいは維持療法が必要であるという結果である³⁾ (レベル III)。

フランスのグループ (ANOCEF-GOELAMS) は 60 歳以上の高齢者を対象とした初のランダム化第 II 相試験で、2 つの HD-MTX を基盤とした化学療法レジメンを比較しており、MPV-A (MTX + PCZ + ビンクリスチン, シタラビン (AraC)) 療法の方が HD-MTX + TMZ に比較し統計的有意差はないものの PFS 中央値 (mPFS) : 9.5 カ月 対 6.1 カ月, mOS : 31 カ月 対 14 カ月と治療成績のよいことを報告した⁴⁾ (レベル Ib)。両者の毒性は中等度と差はなく、遅発性神経毒性は認められず、同グループは今後高齢者 PCNSL に対する標準治療群として MPV-A を基本にした治療開発を推奨している。また前述のように、少数例ではあるが、R-MPV 療法に低線量全脳照射 (23.4 Gy) と Ara-C による地固めを行う治療^{5) 6)}、リツキシマブ、HD-MTX、TMZ (MT-R) による導入療法後エトポシドと HD-Ara-C (EA) による地固め療法で照射は回避する治療法⁶⁾は比較的 performance status がよい高齢者に対して有望である (CQ5 参照)。

65 歳以上を対象とし、HD-MTX、PCZ、ロムスチンに リツキシマブを併用した寛解導入化学療法 (R-MPL) と PCZ による維持療法を施行したドイツでの単アーム第 II 相試験 (PRIMAIN 試験) においては、CR 割合は 35.5%、PR 割合 14%、mPFS 10.3 カ月、mOS 20.7 カ月であった。なお初期治療で感染症の合併症が多かったため途中でプロトコール治療からロムスチンが除かれた (R-MP)。R-MPL と R-MP で予後には差はなく、grade 3 以上の有害事象は R-MPL で 87%、R-MP で 71.1%、toxic death は R-MPL で 10.1%、R-MP で 5.3% にみられ、高齢者には R-MP 療法が遂行可能であると結論した⁷⁾ (レベル IIa)。

最近、Nordic Lymphoma Group は 18~65 歳までの若年者に対してはリツキシマブ、HD-MTX-AraC を基盤に多剤で強化した寛解導入化学療法を行い、66~75 歳までの高齢者には若年者に比べ治療強度を下げた寛解導入化学療法後、奏効したものには TMZ による維持治療を行う第 II 相試験を施行した⁸⁾。導入化学療法終了後の全奏効割合 (overall response rate) は若年者 69.2%、高齢者 80.8%、2 年の生存割合は若年者で 60.7%、高齢者 55.6%、OS 中央値 (mOS) はいずれの年齢群でも未到達であり、2 年-PFS は若年者で 33.1%、高齢者で 44.4% であった。一方、高齢者では 11% の治療関連死を認め HD-AraC に起因するものであった。生存期間は高齢者において劣っておらず、CR 後の再発も高齢者で少ない (28% vs. 63%) ことから、高齢者では若年者よりも導入化学療法の強度を下げ、TMZ で維持療法を行うことが期待される治療法であると結論している (レベル IIa)。現在、維持療法の意義に関しては、HD-MTX 基盤化学療法 (R-MPVA) 後 CR 症例をランダム化しリツキシマブ、MTX、TMZ による 7 カ月ごとの維持化学療法の有無で再発までの期間を比較する第 III 相試験 (BLOCAGE-01 (NCT02313389)) がフランスで行われており、その結果が待たれる。

以上より、高齢者 PCNSL に対しても腎機能をモニターし毒性を減らす管理を適切に行えば、HD-MTX を基盤とした化学療法は可能である。全脳照射による遅発性中枢神経障害の発生を避けるため、寛解導入化学療法後 CR になった症例には、通常線量の全脳照射は再発まで待機あるいは避けるべきであり、低線量全脳照射 (23.4 Gy) は考慮してもよいと考えられる。高齢者は導入化学療法で CR になってもいまだ PFS は短く、予後改善のためには安全で効果のある地固め療法

や維持化学療法の開発が必要と考えられる。

文献検索式：

#1 (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14663

#2 (Aged[MH] OR elderly[tiab]) 2713925

#3 (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 656336

#4 #1 AND #2 AND #3 125

本改訂時の新規抽出文献数：125件

抽出後追加文献数：0件

本 CQ への新規追加採用文献数：7件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ●Jahnke K, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16(3):445-449 (レベル III)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15653703.
- 2) ○Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1305-1313 (レベル III)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701456>.
- 3) ○Roth P, Martus P, Kiewe P, et al. Outcome of elderly patients with primary CNS lymphoma in the G-PCNSL-SG-1 trial. *Neurology.* 2012;79(9):890-896 (レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895585>.
- 4) ○Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e251-259 (レベル Ib) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688235>.
- 5) ○Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038>.
- 6) ○Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3061-3068 (レベル IIa)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323>.
- 7) ○Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017;31(4):846-852 (レベル IIa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843136>.
- 8) ○Pulczynski EJ, Kuitinen O, Erlanson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating

induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. Haematologica. 2015;100(4):534-540 (レベル IIa)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480497>.

(IOL 治療法)**CQ13 眼球内リンパ腫にはどのような治療法があるか？****推奨 1**

眼球内リンパ腫の眼球内病変は、放射線照射が推奨される。(推奨グレード C1)

推奨 2

眼球内リンパ腫の眼球内病変には、メトトレキサート (methotrexate: MTX) の硝子体注射を試みてもよい (保険適用外)。(推奨グレード C1)

解説

眼球内リンパ腫は、原発性と続発性に分けられる。続発性は全身のリンパ腫の眼球内転移であり、主に血行性に脈絡膜に病変を生じる。原発性の眼球内リンパ腫は、PCNSL の亜型として位置づけられており、病変は硝子体、網膜および網膜下、視神経に生じる。そのため、現在では原発性眼球内リンパ腫を硝子体網膜リンパ腫 (primary vitreo-retinal lymphoma : VRL) と呼称することが多い。本ガイドラインは原発性 VRL が対象であるが、慣習的に用いられている眼球内リンパ腫の呼称を用いる。

PCNSL 症例ではしばしば眼球内リンパ腫を認める (約 10~20%)。腫瘍細胞浸潤は主に硝子体、網膜および網膜下、視神経のいずれにも生じうる。約半数の症例で霧視感、視野・視覚障害を訴える。したがって、PCNSL 症例に対してはスリットランプ検査を含む眼科的精査が必須であり、International PCNSL Collaborative Group (IPCG) によるステージング精査に含まれている¹⁾ (レベル V)。また、National Eye Institute の診断指針にも述べられている²⁾ (レベル V)。脳病変を伴わない眼球内リンパ腫単独の症例もあるが、ぶどう膜炎との鑑別がしばしば困難である。眼球内リンパ腫単独症例は、脳や脳脊髄液 (cerebro-spinal fluid : CSF) への浸潤をきたす high risk 群であり、未治療の場合、脳内への再発の根源となりやすい。

眼球は薬剤の到達性に劣るため、放射線照射もしくは MTX の硝子体内局注療法 (保険適用外) が初回治療として用いられる³⁾。眼球内病変に対する治療法としては、放射線照射は有効であり、病巣の制御としては優れている⁴⁾ (レベル III)。歴史的に眼球内リンパ腫は PCNSL の亜型であることから眼球と脳全体を含む照射野が一般的に使用されてきた⁵⁾ (レベル III)。実際、眼球内リンパ腫の 60~85% で 29 カ月以内に頭蓋内再発をきたすという報告もある^{6,7)} (レベル III)。一方で脳に再発してもその時点で治療可能であることから、予防的全脳照射を行わずに、眼球に限局した照射野を用いるという考え方もある^{3,8,9)} (レベル III, V)。両照射法を比較した臨床研究は存在しないためその優劣は定まっていない¹⁰⁾。後者の場合、多くの症例では両側眼球に腫瘍進展がみられるため両側眼球を含んだ照射野が用いられる。しかしながら病変が片眼にのみ限局している場合には病側に限局した照射野が用いられることもある。その際、対側眼に再発した場合に再度照射が行えるようビーム入射方向を工夫する必要がある。照射線量は 30~36Gy 程度が

用いられる^{3,10)} (レベル III, V)。

薬物療法に関しては、MTX やシタラピン (AraC) の全身投与 (大量療法) により眼球内にも薬剤は到達するが、至適濃度の獲得は不確定であり、再発も多いとされる¹¹⁾ (レベル IIb)。MTX の硝子体内局注療法は、ほぼ 100% 奏効という有効性を示すが、生存期間の延長効果はみられず、高率で眼合併症をきたし (73%)、かつ視力障害も 27% の症例で認められるとの報告がある^{12,13)} (レベル III)。また最近ではリツキシマブの硝子体内局注療法も試みられている¹⁴⁾ (レベル IV)。眼球内リンパ腫を合併する PCNSL の最大のシリーズ (221 症例の解析) では、眼球内リンパ腫を認めない PCNSL 症例群の予後と同様であり、眼局所治療により無再発期間は延長するが生命予後は改善しなかったと報告されている⁸⁾ (レベル III)。

生命予後は中枢神経病変の有無に依存するため、眼球内病変の制御に加えて中枢神経病変の予防が期待される。IPCG による眼球内リンパ腫のシリーズでは、83 症例での治療内容 (全身化学療法か全脳照射・硝子体注射などの局所療法) による中枢神経系への再発率や予後の差は明らかではなかったとしている¹⁵⁾ (レベル III)。欧州の多施設共同研究も同様に 78 症例で眼局所治療群、全身治療群、局所と全身治療の併用群で中枢神経系への再発率や予後の差はなかったとしている¹⁶⁾ (レベル III)。一方で、MTX の硝子体内局注で眼病変消褪後に MTX 大量療法を追加することにより中枢神経病変の発症が予防される可能性が報告されている^{17,18)} (レベル IIb)。また R-MPV 療法 (リツキシマブ, MTX, プロカルバジン, ピンクリスチン) と放射線治療の併用も試みられている¹⁹⁾ (レベル IV)。

(註: 今回の論文検索の期間後、単アーム試験として R-MPV+MTX 硝子体内局注療法+放射線全脳照射による成績が報告されている¹⁹⁾ (レベル IIa) 。)

したがって、現状では、眼球内リンパ腫に対しての標準的治療法は確立していないが、放射線照射以外の治療法として、眼内病変は MTX 硝子体内局注治療で制御可能であり、大量 MTX もしくは R-MPV 療法を併用することで中枢神経病変の出現を予防できる可能性がある。現時点では中枢神経病変の有無、年齢や併発疾患などの患者背景、硝子体局所治療による眼合併症などの病状を考慮して、症例により治療選択を行うことが望ましい。

註: MTX の眼内 (硝子体内) 注射は保険適用外。

文献検索式:

#1 Intraocular Lymphoma[MH] OR ((vitreoretinal[TIAB] OR subconjunctival[TIAB] OR intraocular) AND lymphoma*[TIAB]) 709
 #2 (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexpl] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 656642
 #3 #1 AND #2 37

本改訂時の新規抽出文献数: 37 件

コメントの追加 [y1]: 文献 18 ですが、次々行で「レベル IV」となっており、どちらが正しいか不明です。

コメントの追加 [y2]: 同上

抽出後追加文献数：8件

本CQへの新規追加採用文献数：9件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5034-5043 (レベルV)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15955902.
- 2) Nussenblatt RB, Chan CC, Wilson WH, et al. International Central Nervous System and Ocular Lymphoma Workshop: recommendations for the future. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14(3):139-144 (レベルV)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16827214.
- 3) ○Chan CC, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. *Discov Med.* 2013;15(81):93-100 (レベル●)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23449111>.
- 4) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol.* 2002;13(4):531-538 (レベルIII)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12056702.
- 5) Akpek EK, Ahmed I, Hochberg FH, et al. Intraocular-central nervous system lymphoma: clinical features, diagnosis, and outcomes. *Ophthalmology.* 1999;106(9):1805-1810 (レベルIII)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485554>.
- 6) ○Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist.* 2011;16(11):1589-1599 (レベルIII)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045784>.
- 7) ○Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(11):901-913 (レベルIII)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15565454>.
- 8) ●Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology.* 2008;71(17):1355-1360 (レベルIII)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18936428.
- 9) ○Teckie S, Yahalom J. Primary intraocular lymphoma: treatment outcomes with ocular radiation therapy alone. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(4):795-801 (レベル●)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23822539>.
- 10) ○Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):11-31 (レベル●)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863750>.
- 11) Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, et al. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2003;9(2):711-715 (レベルIIb)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12576439.

コメントの追加 [y3]: 青字部分：CQ13の文献ですが、レベルが入っていませんでしたので本文から類推できる範囲で入れました。ご確認ください。
赤字部分：文献3, 9, 10, 18は不明でしたので「●」にしてあります。ご確認ください。

- 12) Frenkel S, Hendler K, Siegal T, et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(3):383-388 (レベルⅢ)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18303160.
- 13) ●Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology.* 2002;109(9):1709-1716 (レベルⅢ)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12208721.
- 14) Itty S, Pulido JS. Rituximab for intraocular lymphoma. *Retina.* 2009;29(2):129-132 (レベルⅣ)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19202422.
- 15) Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol.* 2007;18(11):1851-1855 (レベルⅢ)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17804469.
- 16) ○Riemens A, Bromberg J, Touitou V, et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(2):191-197 (レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412269>.
- 17) ○Akiyama H, Takase H, Kubo F, et al. High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma. *Cancer Sci.* 2016;107(10):1458-1464 (レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27412324>.
- 18) ○Cheah CY, Milgrom S, Chihara D, et al. Intensive chemoimmunotherapy and bilateral globe irradiation as initial therapy for primary intraocular lymphoma. *Neuro Oncol.* 2016;18(4):575-581 (レベル●)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487691>.
- 19) ○Kaburaki T, Taoka K, Matsuda J, et al. Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed B-cell primary intraocular lymphoma. *Br J Haematol.* 2017;179(2):246-255 (レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28699673>.

(再発治療)**CQ14 再発 PCNSL に対し、どのような治療法が推奨されるか？****推奨 1**

大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法を含む初期治療により長期間の奏効が得られた患者では、HD-MTX 療法を含む治療を試みてもよい。 (推奨グレード C1)

推奨 2

初回治療で全脳照射を行っていない場合、もしくは追加照射が可能な場合には再発時に全脳照射を行ってもよい。 (推奨グレード C1)

解説

PCNSL の多くは初期治療後の CR にもかかわらず再発を余儀なくされる。また 10% に近い症例では、全身性の再発をきたす。再発時の PCNSL に対する有効な標準治療法は未だ確立しておらず、エビデンスレベルの高い前方視的臨床試験も乏しい。

初発時に HD-MTX 療法が奏効し、一定の期間の奏効が得られた場合 HD-MTX 療法を含む二次治療は合理的な選択肢となる。Plotkin らの後方視的解析では、MTX を含む初回治療後、中央値 24.4 カ月で再発した PCNSL 患者に対して、HD-MTX による再治療の奏効割合は 91% (20/22)、2 回目の再治療では 100% (4/4) であり、全生存期間中央値 (MST) も初回再発後 61.9 カ月と良好であった¹⁾ (レベル III)。Pentosova らの後方視的解析でも MPV (MTX+プロカルバジン+ビンクリスチン) 療法に代表される HD-MTX を含む初回治療に奏効した後再発した 39 人に対して、診断後中央値 26 カ月の時点で HD-MTX を含む再治療 (うち 6 人は HD-MTX 単独) の奏効割合は 85%、完全奏効割合は 75% で、無増悪生存期間中央値 (mPFS) は 16 カ月、生存期間中央値 (MST) は 41 カ月であった²⁾ (レベル III)。

この他に再発 PCNSL に対して効果が確認されている治療に、シタラビン (AraC) 大量療法や AraC 大量を含む多剤併用化学療法が挙げられる。Soussain らは、再発・難治性 PCNSL に対して AraC 大量療法とエトボシドの併用療法 (CYVE) を行い、22 人中 8 人で CR、4 人で PR が得られ、その後、自家移植併用大量化学療法が行われた³⁾ (レベル III)。全身性非ホジキンリンパ腫の再発・難治例に対して広く用いられている AraC 大量療法を含む多剤併用化学療法 (ESHAP 療法や DHAP 療法) の、再発 PCNSL に対する有効性が後方視研究により示唆されている (22 人、奏効割合 59%)⁴⁾ (レベル III)。この他に再発 PCNSL を対象とした HD-MTX 療法や AraC 大量療法を含まない多剤併用化学療法として、リツキシマブ、イホマミド、エトボシド併用療法 (R-IE) の有用性も後方視研究により示唆されている⁵⁾ (レベル III)。なお、再発時の自家移植併用大量化学療法については、CQ9 を参照のこと。

再発腫瘍に対して放射線治療は有効な救済治療である⁶⁾ (レベル III)。再発あるいは治療抵抗性 PCNSL に対し全脳照射単独療法は画像上の奏効割合が 74~79% と報告されており、照射後の

MSTは10.9カ月から16カ月である⁷⁻⁹⁾ (レベルIII~IV)。その照射法については初回治療に全脳照射が使われなかった場合と使われた場合に分けて考える必要がある。前者の場合は初回治療に準じ、全脳照射を軸として考える必要がある。後者の場合には初回治療で用いられた線量によっては全脳への再照射は困難な場合が多い。その場合は定位照射を含めた局所照射が行われることがある¹⁰⁾ (レベルIII)。

再発PCNSLに対して、テモゾロミド (temozolomide : TMZ) (現在PCNSLに対しては保険適用外) 単独療法は25%の奏効割合を示した¹¹⁾ (レベルIIa)。リツキシマブ+TMZの第II相試験も報告されており、奏効割合53%、MST14カ月であった¹²⁾ (レベルIIb)。TMZはPCNSLには適応はないものの、期待される治療薬の一つである¹³⁾ (レベルIII)。この他、葉酸拮抗薬ペメトレキセド (PCNSLに対しては保険適用外) の単独療法は、再発・難治性PCNSLに対して奏効割合55%、mPFS5.7カ月、MST10.1カ月であった¹⁴⁾ (レベルIIa)。

その他の新規治療薬としては、PCNSLではPD-L1遺伝子異常に伴いPD-L1の発現が亢進していることから、抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待されている。同様に、PCNSLではCD79BやMYD88などの遺伝子の変異が高率にみられ、B細胞受容体下流のシグナル伝達系が活性化していることから、ブルトンチロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬の効果が期待されている。これらの薬剤については少人数での検討の後、多数例での前向き臨床試験が進行しており、今後、再発・難治性PCNSLに対する治療選択肢に加わることが期待される。

文献検索式：

#1 (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14692

#2 Neoplasm Recurrence, Local[MH] OR ((recurrence*[TIAB] OR relapse*[TIAB]) NOT medline[SB]) 142172

#3 (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) NOT (Animals[MH] NOT Humans[MH]) 641790

#4 #1 AND #2 AND #3 64

本改訂時の新規抽出文献数：64件

抽出後追加文献数：9件

本CQへの新規追加採用文献数：6件

◆文献：(○：本改訂にて追加された文献)

- 1) ●Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. Clin Cancer Res. 2004;10(17):5643-5646 (レベルIII) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355887>.
- 2) Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. 2014;117(1):161-165 (レベルIII) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481997>.

- 3) ○Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. 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. 2001;19(3):742-749 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157026>.
- 4) ○del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K, et al. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. Journal of neuro-oncology. 2011;105(2):409-414 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656329>.
- 5) ○Mappa S, Marturano E, Licata G, et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. Hematol Oncol. 2013;31(3):143-150 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161567>.
- 6) ○Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network. Neuro Oncol. 2016;18(9):1297-1303 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951382>.
- 7) ●Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol. 2010;67(3):291-297 (レベル IV) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20212226.
- 8) Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. Neurology. 2007;69(11):1178-1182 (レベル III) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17846417.
- 9) Khimani NB, Ng AK, Chen YH, et al. Salvage radiotherapy in patients with recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma after methotrexate-based chemotherapy. Ann Oncol. 2011;22(4):979-984 (レベル III) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20935059.
- 10) ○Shin SM, Silverman JS, Bowden G, et al. Relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma radiosurgery: Report of the International Gamma Knife Research Foundation. J Radiosurg SBRT. 2017;4(4):247-253 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296450>.
- 11) Reni M, Mason W, Zaja F, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. Eur J Cancer. 2004;40(11):1682-1688 (レベル IIa) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15251157.
- 12) Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology. 2004;63(5):901-903 (レベル IIb) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15365145.
- 13) Omuro AM. Is single-agent temozolomide the treatment of choice for recurrent primary central nervous system lymphoma? Nat Clin Pract Oncol. 2007;4(9):514-515 (レベル III) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17622233.
- 14) ○Raizer JJ, Rademaker A, Evens AM, et al. Pemetrexed in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. Cancer. 2012;118(15):3743-3748 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179954>.