

Prognostic factors for primary central nervous system lymphomas treated with high-dose methotrexate-based chemo-radiotherapy

李 政 勲

杏林大学医学部脳神経外科学教室

中枢神経系悪性リンパ腫（Primary Central Nervous System Lymphoma; PCNSL）は稀少腫瘍であるが近年高齢者を中心に増加傾向を認め、治療難さや予後不良のため更なる研究が求められている疾患の一つである。主に脳、脊髄、脳軟膜、眼球に発生するが、脳実質内を極めて浸潤性に進展し、しばしば多発し、また原発巣とは異なる部位に繰り返し再発する傾向がみられる。PCNSLは細胞形態学的には約95%がdiffuse large B cell lymphoma (DLBCL)であるが、全身性DLBCLと併発することは少なく、生命予後や再発頻度など生物学的特徴に違いがある。全身性DLBCLで有効とされるR-CHOP療法（rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone）は血液脳関門のため、PCNSLでは有効性がみられていない¹⁾。現在は大量methotrexate (MTX)を含む化学療法および全脳照射の併用療法が標準治療となっているが、治療抵抗性や早期再発、晩期合併症のため予後は依然不良である^{2,3)}。PCNSLの予後因子としては年齢とperformance status (PS)が広く支持されているが、その他には確立した予後因子は明らかではない⁴⁾⁵⁾。今回、われわれは2000年11月から2014年4月までに杏林大学医学部附属病院脳神経外科においてPCNSLと診断され、主として大量MTX療法および全脳照射を行った41症例（男性25例、女性16例、平均年齢62.8歳）を対象に、MTX代謝関連因子（dihydrofolate reductase; DHFR, multidrug resistance protein; MRP, lung resistance protein; LRP）、B細胞subtype関連因子（CD10, BCL6, MUM1, CD138, GCET1, FOXP1）、癌遺伝子（*BCL2*, *cMYC*, *pSTAT3*）、薬剤耐性因子や新規に期待される因子（*O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase; MGMT, mismatch repair; MMR蛋白）の発現状態を検索し、治療内容とその反応性、生存予後との関連性を包括的統計学的解析することで、PCNSLの予後規定因子を探索・検討した。本研究の結果、以下の知見が得られた。①従来予後不良と報告された深部病変に比べ、新たな検討項目とした脳弓前

半部および中脳被蓋・上髄帆病変は有意な予後不良因子であった。これらの部位はより限局かつ脳室に近い病変であり、上衣下浸潤しやすいことが予後不良の原因と考えられた。②PCNSLでは全身性diffuse large B cell lymphomaと比べ、予後不良とされるnon-GCB（germinal center B-cell）typeの割合が多かったが、予後との関連は明らかではなかった。一方、GCB typeのマーカーであるBCL6発現は予後良好傾向を示し、PCNSLの予後因子である可能性が考えられた。③今回初めてMismatch repair (MMR)蛋白の発現がPCNSLの予後因子であることが示された。またMMR蛋白発現低下はMTX薬剤耐性に影響したため、予後不良の結果にも影響したと考えられた。これら研究結果は稀少腫瘍である本疾患の予後や病態の解明において意味深く、今後の研究にも役立つものと考えられる。

謝辞

本受賞論文の研究を行うに当たり、ご指導およびご協力いただきました脳神経外科 永根基雄教授ならびに脳神経外科教室、病理学教室の先生方やスタッフに深く感謝申し上げます。また、ご選考頂きました選考委員の先生方ならびに杏林医学会の先生方に心より御礼申し上げます。

今回の杏林医学会研究奨励賞の受賞対象論文は Prognostic factors for primary central nervous system lymphomas treated with high-dose methotrexate-based chemo-radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Oct 1; 47(10): 925-934.に掲載された⁶⁾。

- 1) Mead G, Bleehen N, Gregor A, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89: 1359-70.
- 2) Ferreri A, 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: 1512-20.
- 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: 3971-9.
 - 4) Ferreri AJM. Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 266-72.
 - 5) 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: 5711-5.
 - 6) Lee J, Shishido-Hara Y, Suzuki K, et al. Prognostic factors for primary central nervous system lymphomas treated with high-dose methotrexate-based chemo-radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 925-34.