

Title	限局型びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の放射線治療
Author(s)	伊丹, 純
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(3), p. 89-92
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17314
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

限局型びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の放射線治療

伊丹 純

国立国際医療センター放射線治療部

Radiation Therapy of Localized Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Jun Itami

Diffuse large B-cell lymphoma is most frequently encountered non-Hodgkin's lymphoma in Japan, and about half of the cases present as Ann-Arbor stage I or II localized disease. Randomized clinical trials have revealed that chemotherapy combined with radiation therapy of the involved field yields superior outcome compared with chemotherapy alone. However, optimal chemotherapy cycles remain to be studied. Short-course chemotherapy, such as 3 cycles of CHOP, seems to be adequate for low bulk tumors, and full-course chemotherapy, such as 6-8 cycles of CHOP, seems to be required for larger tumors. Involved field radiation is a regional radiation that includes involved lymph nodes or extranodal sites, although the details vary between institutes. The precise definition of involved field radiation must be examined and clarified. The dose of involved field radiation after chemotherapy is also controversial. Most researchers apply at least 30 Gy to sites in complete remission, whereas a larger dose seems to be necessary for sites in partial remission. Stratification according to various prognostic factors is mandatory to tailor the management of localized diffuse large B-cell lymphoma.

Research Code No.: 613

Key words: Diffuse large B-cell lymphoma, Localized, Radiation therapy, Chemotherapy

Received Jan. 16, 2003

Department of Radiation Therapy and Oncology
International Medical Center of Japan

本論文は第38回日本医学放射線学会秋季臨床大会(2002年10月)の教育講演において、「非ホジキンリンパ腫放射線治療の新展開」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会編集委員会より執筆依頼した。

別刷請求先
〒162-8655
東京都新宿区戸山1-21-1
国立国際医療センター放射線治療部
伊丹 純

わが国の非ホジキンリンパ腫(Non-Hodgkin's lymphoma)中最も頻度が高いのは、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)であり、全体の40~50%程度を占める¹⁾。さらに、そのうちAnn-Arbor分類によるI期, II期の限局型のは50%程度を占める¹⁾。これらの限局型DLBCLでは、膿胸続発のDLBCL, 中枢神経系原発のDLBCLなどの特殊な病型を除いては、CHOP療法を標準とした化学療法と放射線治療の併用による集学的治療が標準療法となっている。しかし、最適な化学療法の種類およびそのサイクル数にはいまだ改善の余地があり、さらに、放射線治療においては最適な照射野や線量も決して確立されているわけではない。当稿では、それらの問題に言及しつつ限局型DLBCLにおける放射線治療の果たす役割を検討する。

限局型DLBCLにおける化学放射線療法のエビデンス

South West Oncology Group (SWOG)では、Ann-Arbor I期の症例およびII期で10cm以上の巨大病変を有しない症例中diffuse large cell lymphoma, diffuse small cleaved cell lymphoma, diffuse mixed small and large cell lymphoma, follicular large cell lymphoma, diffuse small non-cleaved cell lymphoma, immunoblastic lymphomaを対象として、3サイクルのCHOP療法後に40~55Gyのinvolved field radiation therapy (IFRT)を施行した群と8サイクルのCHOP療法単独治療群の無作為割付試験(randomized clinical trial, RCT)を行った²⁾。75%の症例はdiffuse large cell lymphomaでありその大部分はDLBCLであるので、このRCTの結果はDLBCLの治療成績を反映するものであると考えられる。その結果、追跡期間中央値4.4年ではCHOP + IFRT群とCHOP群の5年無増悪生存率(progression-free survival)はそれぞれ77%と64% (p=0.03)、5年生存率はそれぞれ82%と72% (p=0.02)であった。この5年無増悪生存率、5年生存率は2001年の米国血液学会で発表された追跡期間中央値8.2年での新解析でも確認された³⁾。しかし、CHOP + IFRT群での晩期再発のために7年無再発生存率、9年生存率で有意差が消失しつつあるという。それに対して、いまだ抄録のみ

の発表ではあるが、Eastern Clinical Oncology Group (ECOG)-1484では、I, II期のWFでの中等度悪性度のNHLすべてを対象として、CHOP療法8サイクル単独治療群と同治療後に30GyのIFRTを併用した群のRCTを施行した^{4), 5)}。当RCTでは、腫瘍量の大きいものも含まれるため画一的に8サイクルのCHOP療法を施行している。また、化学療法後に部分寛解しか得られなかった例では割付にかかわらず40GyのIFRTが施行されている。CHOP + IFRT割付群とCHOP割付群では、5年無再発生存率はそれぞれ74%と56% ($p=0.04$)、5年生存率は82%と69% ($p=0.23$)となり、無再発生存率はCHOP + IFRT群で有意差をもって良好であった。これらのRCTの結果から、限局型のDLBCLにおいては、CHOPを代表とする標準的化学療法施行後にIFRTを施行する治療が推奨される。

限局型DLBCLにおける化学療法の種類およびサイクル数

Fisherらにより報告されたSWOGのRCTにより、CHOP療法、m-BACOD療法、ProMACE-CytaBOM療法MACOP-B療法に奏効率、無再発生存率、生存率に有意差がないことが示された⁶⁾。第一世代の化学療法であるCHOP療法はいまだにDLBCLの標準治療であり、限局型DLBCLにも広く用いられている。その他にもCHOP療法の変法といえる多剤併用療法が種々報告されているが、CHOP療法を明らかに上回るものはないのが現状である。

限局型DLBCLは、さらにリスク因子により予後良好群と予後不良群に分けられる。過去にもAnn-Arbor病期(I期vs. II期)やワルダイエル輪原発のDLBCLでのT分類(腫瘍径)⁸⁾がリスク因子であることが報告されているが、それらはDLBCLの腫瘍量のみを反映した分類である。近年では、international prognostic index (IPI)⁹⁾に基づいたSWOGのmodified IPI²⁾やOguchiらのB-ALPS¹⁰⁾などが限局型DLBCLを予後良好群と予後不良群を区別するのに有用であることが示されつつある (Table 1)。リスク因子保有数の少ない予後良好群では、CHOP療法3サイクル程度の短期化学療法とIFRTの組み合わせで十分であるのに対して、リスク因子保有数の多い予後不良群では、III, IV期DLBCLに準じてCHOP療法6~8サイクル後にIFRTを施行するのが通常である。限局型DLBCLの化学放射線療法を前提とした化学療法の至適サイクル数を検討したRCTはなく、今後の検討が期待される。

辜丸¹¹⁾や副鼻腔原発¹²⁾のDLBCLでは、限局型でも中枢神経系再発が多く、通常のCHOP療法に加えてメトトレキセートなどの予防的髄注などが併用されることがある。

限局型DLBCLにおける放射線単独治療

1980年以前には限局型DLBCLは根治的放射線治療の対象であった。開腹生検まで施行して厳密な病期診断を施行した症例での5年無再発生存率が50%以上であることは、限

局型DLBCLには真に限局し放射線治療のみで根治可能な症例も存在することを示している⁷⁾。Oguchiら¹⁰⁾やHayabuchiら¹³⁾は、I期で腫瘍径が3cm以下のDLBCLでは根治的放射線治療のみで放射線治療と化学療法併用治療と同様の成績が挙げられる可能性を示唆している。病理診断基準の変遷や画像診断の進歩による病期診断の質的向上は、1980年以前の治療成績との比較を困難にしており、新たな視点から放射線治療単独で治療可能なDLBCL症例を抽出していく努力が必要である。

限局型DLBCLの化学療法後の放射線照射野の設定

化学療法後の照射野の設定に関しては、IFRTが基本となることはコンセンサスが得られている^{2)~5)}。IFRTはホジキンリンパ腫の放射線治療で用いられる照射野であるが、便宜的にNHLにも適応されている。IFRTは、単に病変部位にマージンをつけて照射する照射方法ではなく、病変が存在する領域を一体として照射する方法である¹⁴⁾。照射野設定の際には、Kaplanのホジキンリンパ腫の領域の定義¹⁵⁾に従って照射野を設定するのが一般的である。Yahalomらは、基本的にはKaplanの定義に依拠しつつ、若干の変更を加えてTable 2に示す諸領域を定義し、その照射野の詳細を記載している¹⁴⁾。しかし、IFRTの照射野設定の詳細に関しては、施設や放射線治療医により異なり統一的な定義は存在しないのが現状であり、今後わが国におけるIFRTの定義を確立する必要がある。

限局型DLBCLの化学療法後の放射線治療線量

限局型DLBCLにおいては、化学療法が先行されその後放射線治療が施行されるのが通常である。これは、化学療法がたかだか70~80%程度の奏効率を示すのに過ぎないのに対して、放射線治療の局所制御効果は90%以上であり、放射線治療を先行させることにより化学療法の効果が隠蔽されてしまうためである。化学療法に一次不応性のDLBCLでは早期に有効な化学療法を探索する必要がある。

化学療法が先行した場合、どの程度の放射線線量を投与すべきかにはいまだに議論が多い^{16)~21)}。その際の基準としては、化学療法前の腫瘍体積により重心を置くか、化学療法後の腫瘍体積により重心を置くかということが問題となってくる。また先行化学療法サイクル数によっても投与線量に差が生じる可能性もある。Table 3にRCTでの投与線量や各施設の解析結果をまとめた。解析の方法として、各領域内局所制御を個別に検討したり、各患者ごとの制御率を解析したりと解析方法も相違し未解決の点も多い。全体として部分寛解例では、完全寛解例と比較して線量を増加させ、さらに、完全寛解例でも治療開始前の腫瘍径により線量を増減するものが多いようである。それぞれBulkyの定義は異なるが、治療開始前3.5cm~5cm以下の腫瘍では30~36Gy、それより大きな腫瘍では40Gy以上の線量を照射する

Table 1 Risk factors of modified IPI of SWOG¹⁾ and B-ALPS by Oguchi, et al.¹⁰⁾

	adverse factor
modified IPI	
Age	> 60 years
LDH	> normal
Performance Scale (0, 1 vs. ≥2)	≥ 2
Stage (I vs. II)	II
B-ALPS	
Tumor Bulk	> 6 cm
Age	> 60 years
LDH	> normal
Performance Scale (0, 1 vs. ≥2)	≥ 2
Stage (I vs. II)	II

Table 2 Definition of IFRT fields by Yahalom, et al.¹⁴⁾

Unilateral cervical/supraclavicular region
Bilateral cervical/supraclavicular region
Mediastinum (including hili)
Mediastinum with involvement of the cervical nodes
Axillary region
Spleen
Abdomen (para-aortic nodes)
Inguinal/femoral/external iliac region

Table 3 Radiation dose applied to IFRT after chemotherapy in localized DLBCL

	Complete Remission		Partial Remission
	small*	large*	
SWOG ^{2), 3)}	40 Gy		45-50 Gy
ECOG ^{4), 5)}	30 Gy	30 Gy	40 Gy
BCCA ²⁰⁾	32.5 Gy**	34.3 Gy**	
MDACC ¹⁸⁾	> 40 Gy		
MDACC ^{16), 17)}	30 Gy (< 3.5 cm)	45 Gy (> 10cm)	45 Gy
	40 Gy (3.5-10 cm)		
UFG ¹⁹⁾	30 Gy (≤ 6 cm)	40-45 Gy (> 6 cm)	40-45 Gy

*pretreatment tumor volume, **equivalent dose by 2 Gy fractions calculated by biologically effective dose assuming $\alpha/\beta=10$ Gy, SWOG: Southwest Oncology Group, ECOG: Eastern Clinical Oncology Group, BCCA: British Columbia Cancer Agency, MDACC: M.D. Anderson Cancer Center, UFG: University Florida Gainsville

とするものが多い。しかしながら、化学療法後の線量に関しては統一的な見解は存在せず今後の検討が必要である²¹⁾。

今後の課題と展望

SWOGのRCTでは全体として腫瘍量の少ない限局型DLBCLが対象となったにもかかわらず、年齢、LDH、全身状態、病期(I期 vs. II期)などのリスク因子を多く持つものでの成績は必ずしも良好なものではなかった。それらの例では、短期化学療法ではなくより強力な化学療法が必要で

あろう。限局型DLBCLの治療では、化学放射線療法を標準治療として、リスク因子別の化学療法と放射線治療のきめ細かい配分を確立しなければならない。

今後は、DNA arrayや表面マーカの観点からDLBCLが細分化される可能性があり²²⁾、それにより化学療法と放射線治療の組み合わせに相違が出現する可能性がある。さらに、DLBCLにおいてCHOP-R療法(CHOP療法とrituximab併用療法)がCHOP療法を上回る無再発生存率および生存率をあげることが示され²³⁾、限局型DLBCLにおいてもCHOP-R療法がCHOP療法に代わる標準化学療法となる可能性がある。その際にも放射線治療は必須の治療と思われ、その照射野や線量の検討が新たに必要となるであろう。

文 献

- 1) 竹中武昭：全国造血器腫瘍患者登録調査報告：1996～98年症例のまとめ。主任研究者児玉哲郎：厚生労働省がん研究助成金9-1主要がんの全国登録に基づく患者情報の解析と活用に関する研究。149-158。2002
- 2) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339: 21-6, 1998
- 3) Miller TP, Leblanc M, Spier C, et al: CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas; update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Proceedings of ASH* 98: 724a-725a, 2001
- 4) Glick JH, Kim K, Earle J, et al: An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP+Radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Proceedings of ASCO* 14: 391, 1995
- 5) Horning SJ, Glick JH, Kim K, et al: Final report of E1484: CHOP V CHOP+Radiotherapy (RT) for limited stage diffuse aggressive lymphoma. *Proceedings of ASH* 98: 724a, 2001
- 6) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328: 1002-1006, 1993
- 7) Hallahan ED, Farah R, Vokes EE, et al: The patterns of failure in patients with pathological stage I and II diffuse histiocytic lymphoma treated with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 767-771, 1989
- 8) Shirato H, Tsujii H, Arimoto T, et al: Early stage head and neck non-Hodgkin's lymphoma: The effect of tumor burden on prognosis. *Cancer* 58: 2312-2319, 1986
- 9) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329: 987-994, 1993
- 10) Oguchi M, Ikeda H, Isobe K, et al: Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma; a survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 161-168, 2000
- 11) Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al: Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the international extranodal lymphoma study group. *J Clin Oncol* 21: 20-27, 2003
- 12) Laskin J, Gascoyne R, Voss N, et al: Primary paranasal sinus lymphoma; natural history and improved outcome with central nervous system chemoprophylaxis. *Proceedings of ASCO* 20: 298a, 2001
- 13) Hayabuchi N, Shibamoto Y, Nakamura K, et al: Stage I and II aggressive B-cell lymphomas of the head and neck; radiotherapy alone as a treatment option and the usefulness of the new prognostic index B-ALPS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 44-50, 2003
- 14) Yahalom J, Mauch P: The involved field is back: Issues indelimiting the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 13 (suppl. 1): 79-83, 2002
- 15) Kaplan HS: Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease. *Cancer* 19: 356-367, 1966
- 16) Wilder RB, Rodriguez MA, Tucker SL, et al: Radiation therapy after a partial response to CHOP chemotherapy for aggressive lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 743-749, 2001
- 17) Wilder RB, Tucker SL, Ha CS, et al: Dose-response analysis for radiotherapy delivered to patients with intermediate-grade and large-cell immunoblastic lymphomas that have completely responded to CHOP-based induction chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 17-22, 2001
- 18) Fuller LM, Krasin MJ, Velasquez WS, et al: Significance of tumor size and radiation dose to local control in stage I-III diffuse large cell lymphoma treated with CHOP-Bleo and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 3-11, 1995
- 19) Kamath SS, Marcus RB Jr, Lynch JW, et al: The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 563-568, 1999
- 20) Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al: Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma; an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 20: 197-204, 2002
- 21) Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B: Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 643-651, 2002
- 22) Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al: The Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project; The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 346: 1937-1947, 2002
- 23) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 346: 235-242, 2002