

症例報告 術前の化学療法と定位放射線治療との併用療法が 奏功し良好な転帰が得られた Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTID) の1例

千葉徳洲会病院脳神経外科

福田 直* 北原 功雄

昭和大学医学部脳神経外科講座

水谷 徹

昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)

佐々木晶子

抄録: Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTID) GⅢに対し、腫瘍縮小による手術摘出度の向上と術後髄膜播種の予防を目的に、術前補助療法を施行し良好な治療結果を得た症例を経験したので報告する。症例は22歳男性、頭痛精査にて発見され神経内視鏡的第三脳室開窓術と生検を施行し診断。術前補助療法としてICE療法 (IFO 1700 mg, CDDP 38 mg, Etoposide 110 mg×5 days) 施行後1か月で、サイバーナイフによる35 Gy 5分割定位放射線治療を施行。放射線治療後1か月で腫瘍の縮小を認め、開頭腫瘍摘出術施行し肉眼的全摘出した。補助療法を追加することなく、術後5年間、局所再発、髄膜播種を疑わせる所見を認めず経過している。PPTID GⅢはまれな腫瘍で5年生存率は39%とされ、診断や治療に関してはいまだ議論があり、個々の症例ごとに判断されている。解剖学的に全摘出が困難であることと、髄膜播種をきたすことが予後に深く関わる。予後不良因子として、核分裂像が多い、壊死、neurofilament陰性が、また予後良好因子としては、20歳以上、腫瘍径が25 mm未満、組織学的に悪性度が低いことが報告されている。本症例では、壊死は認めなかったものの、核分裂像が多く、neurofilament陰性であったことから組織学的悪性度が高く、腫瘍径も30 mmあり、予後不良であることが予想された。術前化学放射線治療後1か月で腫瘍径が20 mmとなり、放射線による線維化や癒着などが出現する前に手術による全摘出が可能であった。また、病理所見では腫瘍細胞の放射線障害が顕著であり、このことが術後髄膜播種予防に関与したと思われる。

キーワード: 中間型松果体実質腫瘍, 術前補助療法, サイバーナイフ

松果体部腫瘍は脳腫瘍の約1%で認められ¹⁾、松果体実質腫瘍はその14～27%と報告されている²⁻⁵⁾。またPineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTID) は松果体実質腫瘍の約20%とまれな腫瘍で、WHO2007年度版の脳腫瘍分類でGⅡもしくはⅢとされ、PineocytomaとPineoblastomaの中間に位置する腫瘍である²⁻⁵⁾。5年生存率はGⅡで74%、GⅢで39%と差があり、診断や治療に関してはいまだ議論があり個々の症例ごとに判断されている^{1,6,7)}。病理所見では核分裂像

が多く、壊死を認め、neurofilament陰性である場合予後不良であるとの報告があり、病理所見以外の予後因子として20歳以上、腫瘍径25 mm未満が良好であると報告されている^{7,8)}。今回、われわれは予後不良と思われるPPTID GⅢに対し術前化学療法とサイバーナイフによる定位放射線治療を施行し、1か月後には腫瘍の縮小を認め、肉眼的全摘出をし、後療法なく5年間局所再発や播種を認めていない症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

*責任著者

症 例

患者：23 歳，男性。

主訴：頭痛。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2008 年 9 月に頭部打撲と頭痛で他院を受診し，頭部 CT で松果体部腫瘍と閉塞性水頭症を指摘された。2008 年 10 月に神経内視鏡による第三脳室底開窓術と腫瘍生検術が施行され，病理診断は PPTID GⅢであった。治療を検討したものの御本人の意思で経過観察となり，セカンドオピニオン目的で 2009 年 3 月に初診となった。

入院時現症：特記すべき所見なし。

放射線学的所見：MRI で松果体部に最大径 30 mm の腫瘍を認め，T1 強調画像で低から等信号，T2 強調画像で等から高信号，FLAIR 画像で低から高信号のモザイク状の所見を認め，Gd-DTPA T1 強調画像では，T1 強調画像での低信号領域に増強効果を認めた。

生検組織の病理学的所見：腫瘍細胞は類円形核と狭い細胞質からなる N/C 比大の小型細胞の密な増殖からなり，一部好酸性領域を囲む pineocytomatous rosette の形成が見られた。線維性結合組織による分葉構造や Homer Wright 型の pseudorosette は認められなかった。核分裂像は 6-10 per HPFs で認められ，MIB-1 labeling index 陽性率は 4% であった。免疫染色では GFAP 陰性，Neurofilament 陰性，Synaptophysin と ChromograninA は陽性であった。以上の結果から PPTID GⅢと診断した (Fig. 1)。

術前化学療法・放射線療法：2009 年 5 月 11 日から化学療法として ICE 療法 (Ifosfamide 1700 mg, Cisplatin 38 mg, etoposide 110 mg) を 5 日間施行し，2009 年 6 月 9 日から 13 日にサイバーナイフによる 5 日間 5 分割定位放射線治療を施行した。サイバーナイフの conformal inverse planning algorithm (線量分布の設計を先に検討し，これに合致させるように照射法を計算する逆方向計画) を使用して計画し，Collimator は 5, 10, 15 mm の 3 種類を使用，辺縁線量は標的体積の 95% 体積を含む線量 (D95, 73.2%) で 3500 cGy とし，Max dose 4810 cGy, Min dose 3050 cGy となり，治療時間は 1 日あたり約 30 分であった。放射線治療後 1 か月で腫瘍は急激に縮小し，腫瘍径が 20 mm となり骨髄抑制も改善した

ため，2009 年 7 月 14 日に手術施行とした (Fig. 2, 3)。

手術所見：小脳テントの形態から Right occipital transtentorial approach を選択した。小脳テントを切開し，くも膜を開放し，straight sinus, great vein of Galen, pericallosal vein, splenium of the corpus callosum, 腫瘍の一部を確認した。視野確保のために splenium of the corpus callosum に 5 mm の切開を加えた。腫瘍尾側と周囲の正常組織に癒着はなく播種を予防するために綿布を敷き持続的に髄液を吸引しつつ，腫瘍の内減圧を行った。内減圧後腫瘍と周囲組織の剥離を行った。腫瘍は第三脳室壁に一部癒着していたものの基本的には周囲組織と癒着はなく，肉眼的全摘出が可能であった (Fig. 4)。

摘出組織の病理学的所見：化学放射線療法前の病理所見と比較し，細胞密度の低下と細胞質の空胞化を認め，核の不規則な凹凸や，核質の一部膜外遊出を認めた。

術後経過：術後一過性の複視を認めたものの 8 か月後には改善した。また，術後認めた記銘力障害と計算障害は 6 か月後には改善し，2010 年 2 月より営業職の職場復帰を果たした。術後補助療法を施行せず，術後 2 年は 3 か月ごとの MRI でのフォローを施行し，現在は 6 か月ごとのフォローを施行している。術後 5 年経過したが，局所再発や播種を疑わせる所見は認めていない (Fig. 5)。

考 察

1. 術前化学放射線療法の目的と結果

PPTID の 5 年生存率は GⅡで 74%，GⅢで 39% と良好とはいえない⁷⁾。予後不良因子として病理学的には核分裂像が多い (mitotic index ≥ 6 per HPFs)，壊死の存在，neurofilament 陰性が報告されている⁸⁾。また，予後良好因子としては年齢が 20 歳以上，腫瘍径が 25 mm 未満，組織学的に悪性度が低いことが報告されている⁷⁾。ガンマナイフ治療の報告では辺縁線量 15 Gy で局所制御率は 100% であったものの 14 例中 4 例で髄膜播種を認めたと報告されている⁹⁾。また，Pineocytoma 以外の松果体実質腫瘍では術後放射線療法を施行しても 15 例中 5 例で髄膜播種を来したとの報告もある¹⁰⁾。これらの報告は，組織学的悪性度の高い腫瘍の髄膜播種をいかに制御するかが予後に深く関与していることを示唆している。本症例では，壊死は認めなかったものの，核分

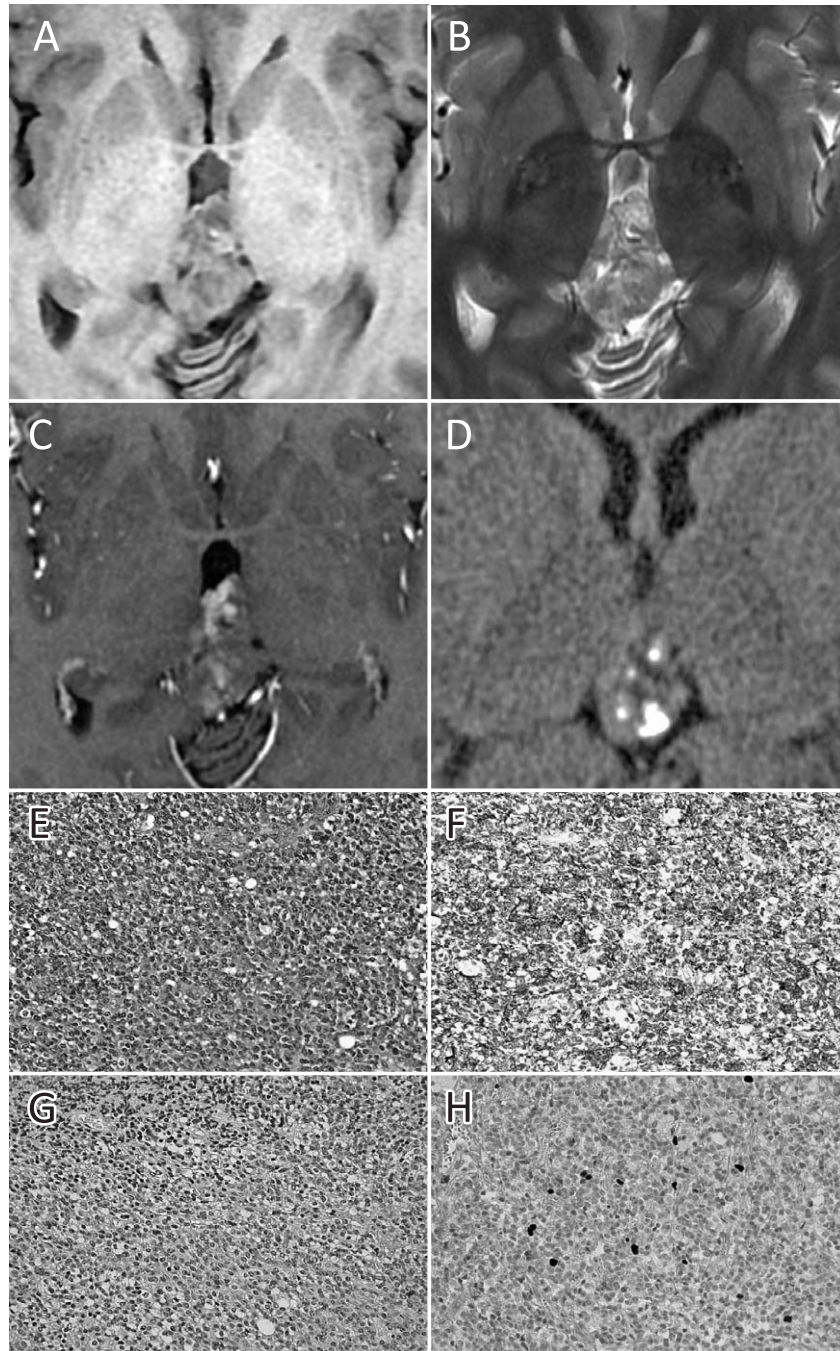


Fig. 1 Diagnosis

Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation GIII MR appearance of the tumor is mixed intensity on T1-weighted, T2-weighted, FLAIR imaging, and heterogeneously enhanced on contrast-enhanced T1-weighted imaging. Noncontrast CT shows a slightly hyperdense mass with spotty calcifications. Histopathological findings of the tumor is sheets or large lobules of uniform cells with transitions from rosette-bearing areas to diffuse, with 6-10 mitoses/10 HPFs, with positive immunostaining for chromogranin A and synaptophysin, but without immunostaining for neurofilament and GFAP.

A: T1-weighted MR image, B: T2-weighted MR image, C: enhanced T1-weighted MR image, D: noncontrast CT image, E: HE (×200), F: chromogranin A (×200), G: neurofilament (×200), H: MIB-1 labeling index (×200)

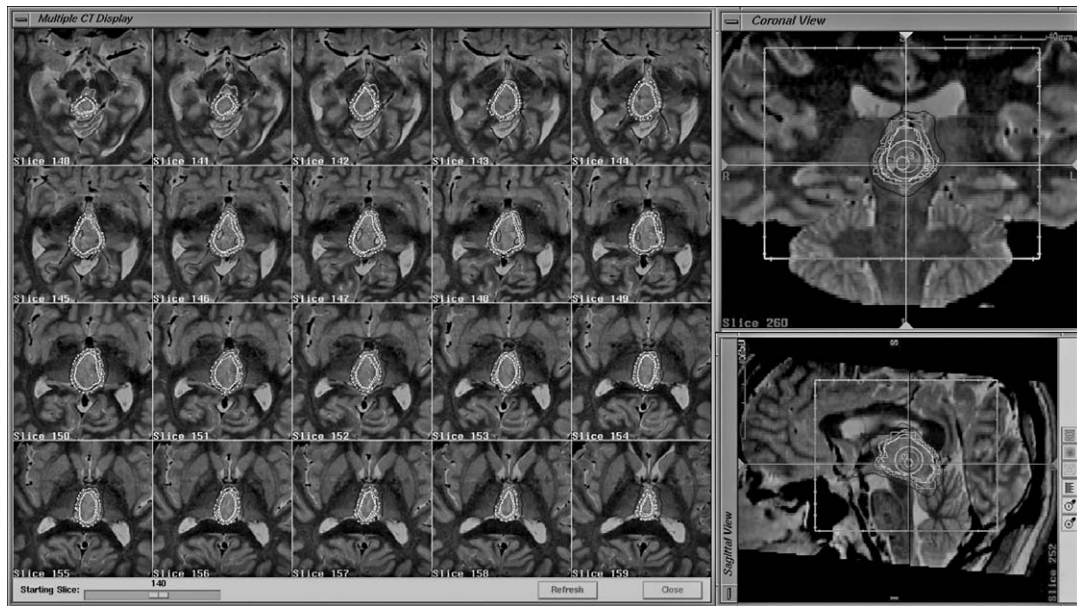


Fig. 2 Neoadjuvant chemotherapy and hypofractionated stereotactic radiotherapy
 ・ Chemotherapy (IFO 1700 mg, CDDP 38 mg, and etoposide 110 mg) × 5 days
 ・ Radiotherapy using Cyberknife
 Fractions: 5 Target volume: 5725 mm³ Prescription dose: 3500 cGy (D95, 73.2%)
 Max Dose: 4810 cGy, Min Dose: 3050 cGy

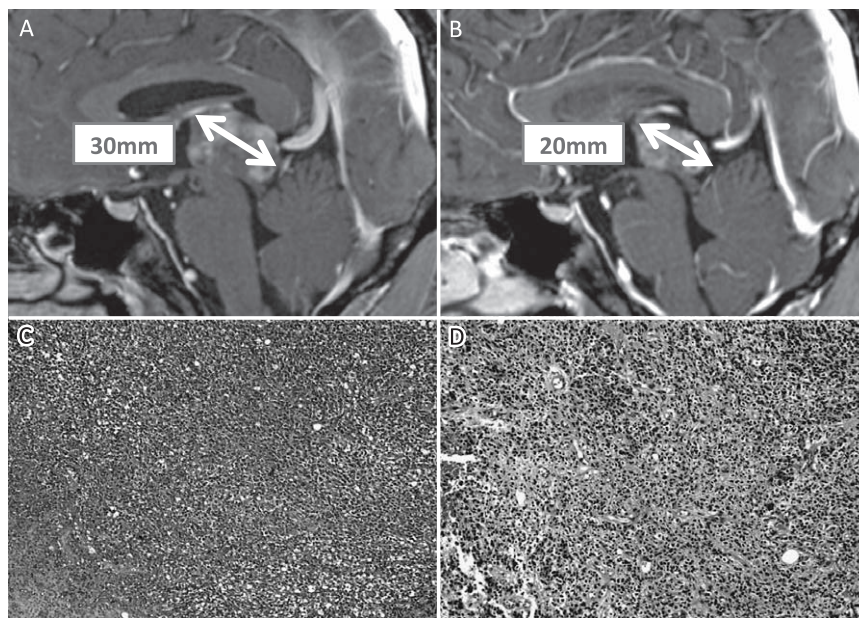


Fig. 3 Therapeutic effect of the neoadjuvant therapy
 We implemented combined neoadjuvant chemotherapy and hypofractionated stereotactic radiotherapy before surgery, achieving marked reduction of tumor size to < 20 mm. Histopathological findings showed cytoplasmic vacuolization, irregular unevenness of nuclei, and some nucleoplasm and nucleolus membrane leakage.
 A: enhanced T1-weighted MR image (pre neoadjuvant therapy)
 B: enhanced T1-weighted MR image (post neoadjuvant therapy)
 C: HEx100 (pre neoadjuvant therapy)
 D: HEx100 (post neoadjuvant therapy)

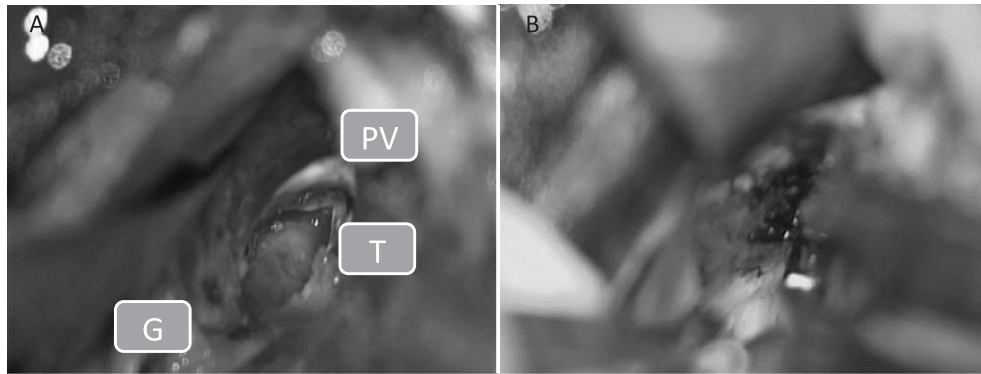


Fig. 4 Intraoperative findings

Occipital interhemispheric transtentorial approach Tumor resection was performed, achieving gross total resection. Intraoperative findings showed no adverse changes as a result of radiotherapy, including arachnoid thickening or adhesions between tumor and surrounding normal tissue.

A: pre tumor resection

B: post tumor resection G, great vein of Galen; PV, pericallosal vein; T, tumor

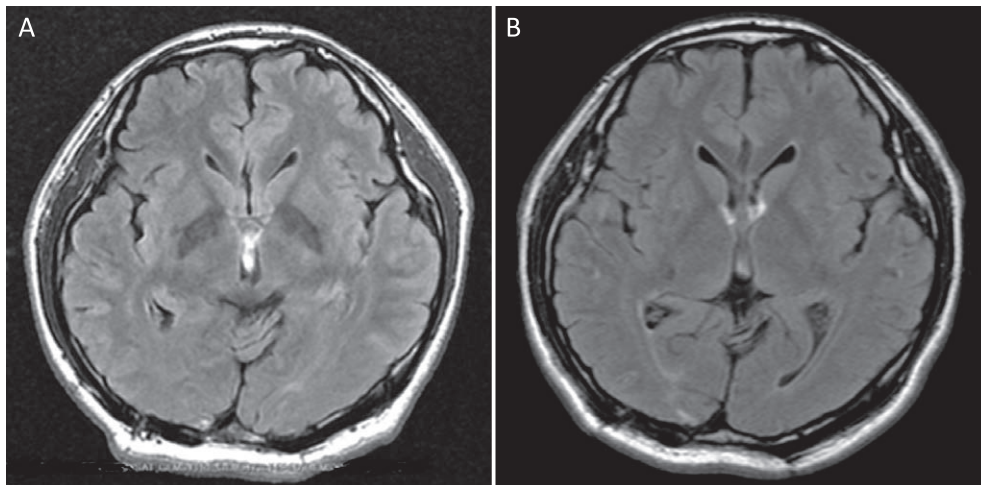


Fig. 5 Postoperative course

Parinaud syndrome and slight memory deficits were observed shortly after surgery. However, these symptoms disappeared within 6 months postoperatively. As of 5 years postoperatively, no findings suggestive of local recurrence or meningeal dissemination have been identified.

A: FLAIR MR image of 1 year after the treatment

B: FLAIR MR image of 5 year after the treatment

裂像が多く (mitotic index 6-10 per HPFs), 免疫染色では neurofilament 陰性であったことから組織学的には悪性度が高く, 腫瘍径も 30 mm あり, 予後不良であることが予想された. そのため術前化学放射線療法を施行することで, 腫瘍径を 25 mm 未満にすることと腫瘍への組織学的効果から, 予後不

良因子の軽減による摘出度の向上と播種予防が図れるのではないかと考えた. 術前化学放射線治療後 4 週間で腫瘍径が 25 mm 未満となり, 放射線による線維化や癒着などが出現する前に手術による全摘出が可能となった. また, 摘出病変の病理所見からも, 細胞密度の低下と細胞質の空胞化や核の不規則

な凹凸や核質の一部膜外遊出を認めており、腫瘍細胞の放射線障害が顕著な時期に手術を施行できたことが確認された。本症例では腫瘍の占拠部位と大きさから、neoadjuvant therapyを施行しなくても全摘出は可能であったと考えるが、過去の報告では腫瘍径 25 mm 未満が予後良好との報告があることと⁷⁾、縮小効果だけでなく組織学的効果による播種予防も目的としていたため、施行する意義は大きいと考える。

2. 術前化学放射線療法の治療計画

本症例は髄膜播種を来すことが予後に強く関与することを踏まえ、化学療法は髄芽腫に対する Ifosfamide・Cisplatin・Etoposide の三者併用療法 (ICE 療法) を参考に施行した^{11,12)}。ICE 療法は medulloblastoma, PNET, germ cell tumors, advanced/disseminated germinoma, pineoblastoma, neuroblastoma, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic ependymoma, pilomyxoid astrocytoma など、未分化な神経外胚葉腫瘍群や化学療法感受性があると予想される原発性脳腫瘍に用いることができる。通常は合計で 6 コースを行い、ICE 療法単独では上記の腫瘍を治癒させることは難しく、ほとんどの場合放射線治療との併用が必要とされる。本症例では術前の ICE 療法単独では顕著な効果は確認できず、術後の追加化学療法は施行せず頻回の MRI フォローアップを施行した。

松果体実質腫瘍に対する通常放射線治療に関しては、腫瘍線量が 50 Gy 以上の 12 例ではすべて局所制御されていたが、50 Gy 未満の 7 例では 6 例で局所制御できなかったと報告されている¹⁰⁾。また、脳の耐容線量に関しては照射容積 1/3 で 60 Gy (TD_{5/5})、75 Gy (TD_{50/5}) であると報告されている¹³⁾。本症例での放射線治療はこれらの報告を参考にし、サイバーナイフによる総線量 35Gy を 5 分割 5 日間で照射する定位放射線治療計画とした。この治療計画での辺縁線量は、腫瘍の α / β 比を 10 と想定し LQ モデルを参考に検討すると¹⁴⁾、腫瘍には 1 回 2 Gy 照射に換算して 49.58 Gy 相当の線量となる。また、脳の α / β 比を 3 と想定すると、1 回 2 Gy 照射に換算して 70 Gy 相当の線量となる。

以上から、化学療法として ICE 療法を使用すべきかどうかに関しては再検討も必要と思われるが、neoadjuvant therapy は定位放射線治療単独で

はなく、髄膜播種を予防するためには化学療法併用が望ましいと思われた。

3. 術前化学放射線療法と手術までの期間

術前放射線療法後の残存腫瘍細胞の再増殖や播種、照射後腫瘍細胞の accelerated repopulation を考えると、また、放射線治療後 2 か月から 4 か月経過すると後期血管透過性亢進による急性炎症が生じ、4 か月以上経過すると結合組織増生することによる線維化や癒着により手術の妨げになる可能性があることから、放射線療法と手術との間隔は短い方がいいとされている。その一方、腫瘍縮小による根治率向上のためには、しばらく待つ必要性もある。本症例では寡分割定位放射線療法により迅速な腫瘍縮小効果が得られたため、放射線治療後 1 か月で手術を施行した。術中所見では放射線治療による腫瘍の線維化や周囲との癒着は認めず、病理所見でも腫瘍細胞の再増殖を示唆する所見は認めなかった。

結 語

比較的まれな PPTID GⅢに対し、術前の ICE 療法による化学療法と総線量 35 Gy を 5 分割 5 日間で照射する定位放射線治療を施行し、4 週間で腫瘍の縮小が得られ、手術による全摘出と術後補助療法を施行することなく 5 年間局所再発や髄膜播種を来さなかった一症例を経験した。

文 献

- 1) Senft C, Raabe A, Hattingen E, *et al.* Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: diagnostic pitfalls and discussion of treatment options of a rare tumor entity. *Neurosurg Rev.* 2008;31:231-236.
- 2) Nakazato Y, Jouvett A, Scheithauer BW. Pineocytoma. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *et al. eds.* WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. pp122-123.
- 3) Nakazato Y, Jouvett A, Scheithauer BW. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *et al. eds.* WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. pp124-125.
- 4) Nakazato Y, Jouvett A, Scheithauer BW. Pineoblastoma. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD,

- et al. eds.* WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. pp126-127.
- 5) Nakazato Y, Juvet A, Scheithauer BW, *et al.* Papillary tumour of the pineal region. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *et al. eds.* WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. pp128-129.
- 6) Pusztazeri M, Pica A, Janzer R. Pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation in adults: case report and literature review. *Neuropathology*. 2006;26:153-157.
- 7) Fouchon F, Juvet A, Paquis P, *et al.* Pineal parenchymal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:959-968.
- 8) Juvet A, Saint-Pierre G, Fauchon F, *et al.* Pineal parenchymal tumors: a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol*. 2000;10:49-60.
- 9) Hasegawa T, Kondziolka D, Hadjipanayis CG, *et al.* The role of radiosurgery for the treatment of pineal parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 2002;51:880-889.
- 10) Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, *et al.* Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer*. 1993;72:870-880.
- 11) Sawamura Y, Ikeda J, Ishii N, *et al.* Combined irradiation and chemotherapy using ifosfamide, cisplatin, and etoposide for children with medulloblastoma/posterior fossa primitive neuroectodermal tumor—result of a pilot study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1996;36:632-638.
- 12) Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, *et al.* Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20:857-865.
- 13) Emami B, Lyman J, Brown A, *et al.* Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109-122.
- 14) Hall EJ, Giaccia AJ. Using the linear-quadratic concept to calculate effective doses in radiotherapy. In *Radiobiology for the radiologist*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp390-394.

SUCCESSFUL TREATMENT WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND STEREOTACTIC RADIOTHERAPY FOR PPTID: CASE REPORT

Ataru FUKUDA and Isao KITAHARA

Department of Neurosurgery, Chiba Tokushukai Hospital

Tohru MIZUTANI

Department of Neurosurgery, Showa University School of Medicine

Akiko SASAKI

Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

Abstract — We report the case of a patient with pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation, in which neoadjuvant chemotherapy and CyberKnife radiotherapy were performed to improve the degree of surgical resection for tumor reduction and to prevent postoperative meningeal dissemination. During an evaluation for headaches, a pineal tumor and hydrocephalus were incidentally identified in this 22-year-old man. The diagnosis was made by neuroendoscopic third-ventricle fenestration and biopsy. For neoadjuvant therapy, chemotherapy (IFO 1700 mg, CDDP 38 mg, and etoposide 110 mg) was administered for 5 days. This was followed 1 month later by 5 fraction stereotactic CyberKnife radiotherapy. Tumor reduction was observed 1 month after the CyberKnife radiotherapy. Craniotomy and tumor resection were performed, achieving complete macroscopic resection. Intraoperative findings showed no changes due to radiotherapy, such as arachnoid thickening or adhesions between the tumor and surrounding normal tissue. After neoadjuvant therapy, the histopathological findings showed cytoplasmic vacuolization, irregular unevenness of nuclei, and some nucleoplasm and nucleolus membrane leakage. Currently, as of 5 years postoperatively, no findings suspicious of local recurrence or meningeal dissemination have been identified. Neoadjuvant chemotherapy and CyberKnife radiotherapy is an effective mean of treatment for pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation.

Key words: pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation, neoadjuvant therapy, cyberknife

〔受付：8月17日，受理：9月9日，2015〕