

～悪性リンパ腫、造血幹細胞移植の適応～

MSGR

発表者
研修医 小林 恵

コメンテーター
化学療法科 山本 健夫

悪性リンパ腫とは、

- ・リンパ球が「がん」化して増殖し、腫瘤を形成する悪性腫瘍の総称。
- ・ホジキンリンパ腫(約5%)、B細胞性リンパ腫(約70%)、T/NK細胞リンパ腫(約25%)に大別される。(後者2つをあわせて非ホジキンリンパ腫と呼ぶ)
- ・リンパ腫の進行に伴い、発熱・盗汗・体重減少などの全身症状(B症状)を来す。
- ・治療としては、化学療法および放射線療法が中心となっている。

ホジキンリンパ腫の標準治療: ABVD療法

非ホジキンリンパ腫の標準治療: CHOP療法 ± リツキサン

非ホジキンリンパ腫の分類

・B細胞リンパ腫

低悪性度 Indolent	中悪性度 Aggressive	高悪性度 Very aggressive
リンパ形質細胞リンパ腫 小リンパ急性リンパ腫 MALT FL (grade1、2)	MCL FL (grade3) DLBCL	B-LBL Burkitt lymphoma

・T/NK細胞リンパ腫

低悪性度 Indolent	中悪性度 Aggressive	高悪性度 Very aggressive
菌状息肉症 AITL(くすぶり型)	PTCL AITL ALCL 節外性NK/T細胞リンパ腫	T-LBL AITL(急性型、リンパ腫型)

Clinical Quation

初回化学療法で奏功を得たDLBCLに対して引き続き自家造血幹細胞移植併用大量化学療法による地固め療法をおこなうことは勧められるか？

- ・高年齢者や若年者低リスク群 ($R-IPI \leq 2$) には推奨されない。
(\Rightarrow R-CHOP療法による4年OS 80%以上と良好な成績のため。)
- ・若年者高リスク群 ($R-IPI \geq 3$) においても一般診療として推奨できるだけのエビデンスは不十分であり、臨床試験での実施が推奨される。

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 31, 2013

VOL. 369 NO. 18

Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma

Patrick J. Stiff, M.D., Joseph M. Unger, Ph.D., James R. Cook, M.D., Ph.D., Louis S. Constine, M.D., Stephen Couban, M.D., Douglas A. Stewart, M.D., Thomas C. Shea, M.D., Pierluigi Porcu, M.D., Jane N. Winter, M.D., Brad S. Kahl, M.D., Thomas P. Miller, M.D., Raymond R. Tubbs, D.O., Deborah Marcellus, M.D., Jonathan W. Friedberg, M.D., Kevin P. Barton, M.D., Glenn M. Mills, M.D., Michael LeBlanc, Ph.D., Lisa M. Rimsza, M.D., Stephen J. Forman, M.D., and Richard I. Fisher, M.D.

From USA

中悪性度非ホジキンリンパ腫に対する
地固め療法としての自家造血幹細胞移植

第88回 MSGR 2015/10/5

化学療法科 山本 健夫 研修医 2年次 小林 恵

1. 背景

DLBCLに代表される非ホジキンリンパ腫では初期化学療法としてCHOP(R)を行い、再発時の化学療法に反応性の症例に自家造血幹細胞移植を行ってきた。

近年、初期化学療法に反応性の症例に対しより早期に自家造血幹細胞移植を行うことの有用性が報告されていたが、未だ明確な立証はなされていなかった。

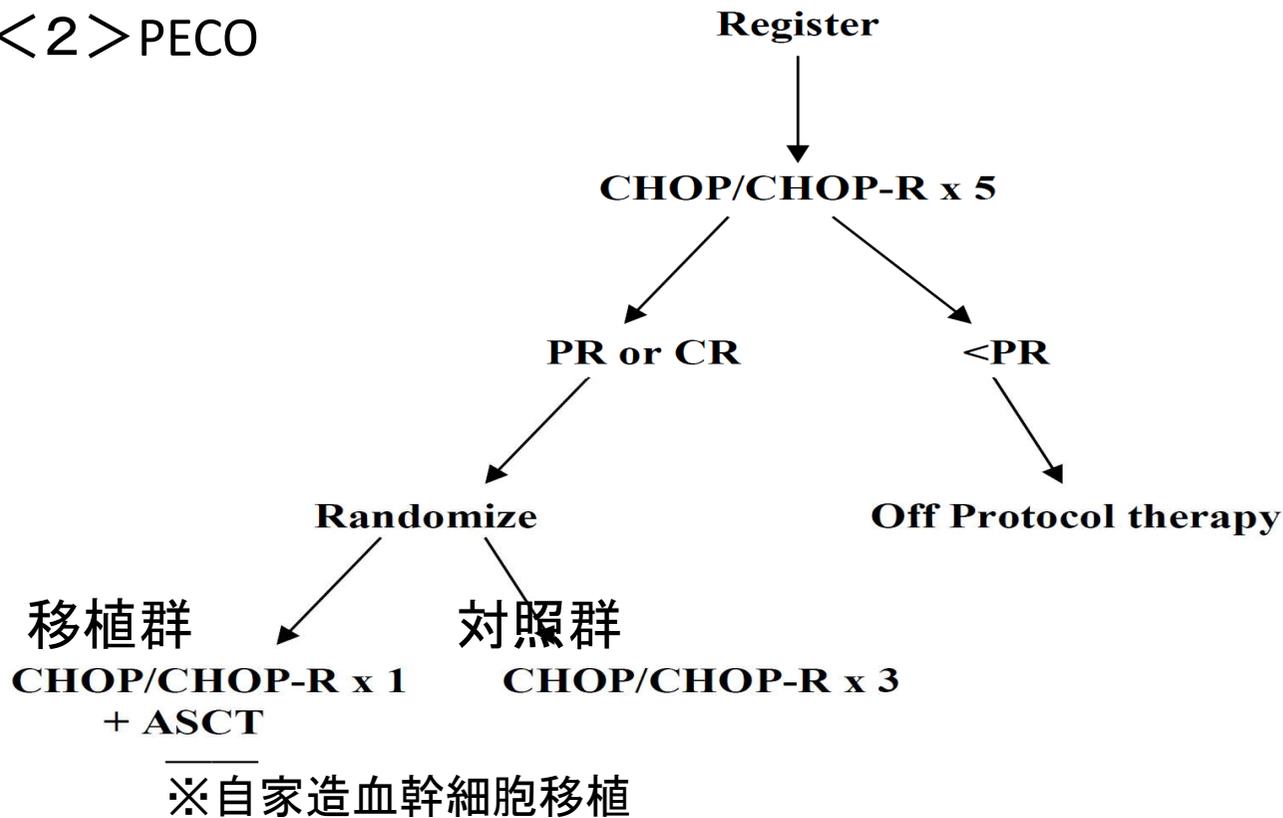
2. 方法

<1> 研究デザイン

1999/8/15～2007/12/15 (8年4か月)

多施設二重盲検法(米国・カナダの40か所)

<2> PECO



【Primary Outcome】

- ・2年OS(全生存率)
- ・2年PFS(無増悪生存率)

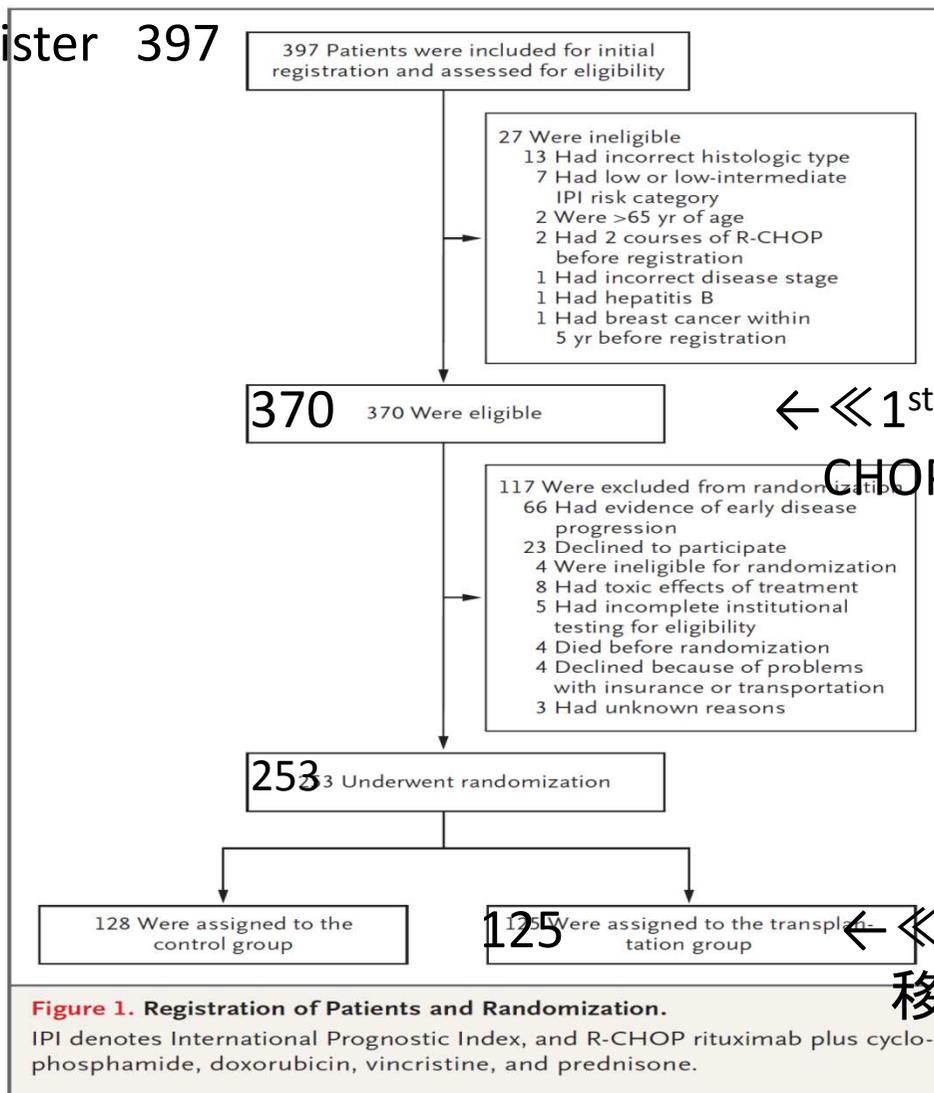
【Subgroup解析】

- ・リスク別のOS、PFS
- ・組織型別のOS、PFS

3. 結果

Figure1. 患者の割り付けまで

Register 397



<除外>
組織学的に
>65歳
IPI ≤ 2

← << 1st line >>
CHOP(R)x5

<除外>
<PR、死亡
本人の辞退など

<< 対照群 >> → 128
CHOP(R) x3

← << 移植群 >>
移植+CHOP(R)x1

Figure 1. Registration of Patients and Randomization.
IPI denotes International Prognostic Index, and R-CHOP rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.

3. 結果

Table1. 対象患者の背景

Table 1. Characteristics of the 370 Patients Who Were Eligible for Randomization at Diagnosis.*	
Characteristic	Value
Age — yr	
Median	51
Range	18.3–65.9
Male sex — no. (%)	218 (59)
B-cell lymphoma — no. (%) †	330 (89)
Diffuse large-B-cell lymphoma not otherwise specified	248 (67)
Primary mediastinal large-B-cell lymphoma	28 (8)
Unclassifiable, with features intermediate between diffuse large-B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma	28 (8)
Follicular lymphoma, grade 3	16 (4)
Burkitt's lymphoma	5 (1)
Other	5 (1)
T-cell lymphoma — no. (%) †	40 (11)
Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified	20 (5)
Anaplastic large-cell lymphoma ‡	13 (4)
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	7 (2)

Disease stage — no. (%)	
II, with bulky disease	22 (6)
III	116 (31)
IV	232 (63)
Performance status ≥2 — no. (%) §	134 (36)
Elevated lactate dehydrogenase level — no. (%)	310 (84)
Bone marrow involvement — no. (%)	83 (22)
Extranodal sites — no. (%)	
0	126 (34)
1	149 (40)
≥2	95 (26)
B symptoms present — no. (%)	229 (62)
International Prognostic Index risk category: high risk — no. (%)	118 (32)
B-cell lymphoma treated with R-CHOP — no./total no. (%)	156/330 (47)

* R-CHOP denotes rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.

† The diagnosis was made on the basis of the World Health Organization classification.¹⁷

‡ Patients who were positive or negative for anaplastic lymphoma kinase are included in this category.

§ Performance status was assessed according to the Eastern Cooperative Oncology Group scale, in which 0 indicates that the patient has no symptoms; 1, the patient has symptoms but is ambulatory; 2, the patient is bedridden less than half the day; 3, the patient is bedridden half the day or longer; and 4, the patient is chronically bedridden and requires assistance with activities of daily living.²

3. 結果

Table S2. 各群の患者背景

	CHOP(R) x 1+ ASCT (N=125)	CHOP x 3 (N=128)
Age - years Median	49.6	51.3
% ≥ 60 yrs	20%	18%
Sex – Male	61%	56%
WHO B Cell Histology	88%	89%
Diffuse Large B-Cell, NOS ¹	69%	61%
WHO T Cell Histology	12%	11%
Peripheral T, NOS ¹	5%	3%
Immunophenotyping:		
B cell CHOP-R	60%	59%
B cell CHOP	28%	31%
Stage		
Bulky II	3%	7%
III/IV	35%/62%	3 2%/61%
Performance Status ≥ 2	38%	34%
Elevated LDH	85%	81%
B Symptoms	60%	63%
International Index: High	35%	34%
Extra nodal Sites ≥ 2	25%	23%
Bone marrow involvement –Yes	15%	24%

¹NOS (not otherwise specified)

→割り付け後のグループ間で患者背景に差はない

3. 結果

Table 2. Grade 3 /4 の有害事象

Table 2. Grade 3 and 4 Toxic Effects of Treatment.

Toxic Effect	Transplantation Group (N=125)	Control Group (N=128)
	<i>percent of patients</i>	
Infection	50	13
Gastrointestinal effects	26	5
Metabolic effects	13	1
Lung effects	11	2
Cardiovascular effects	10	4
Neurologic effects	7	5
Dyspnea	7	2
Hyperglycemia	6	0
Hypoxia	4	0
Hepatic effects	3	0

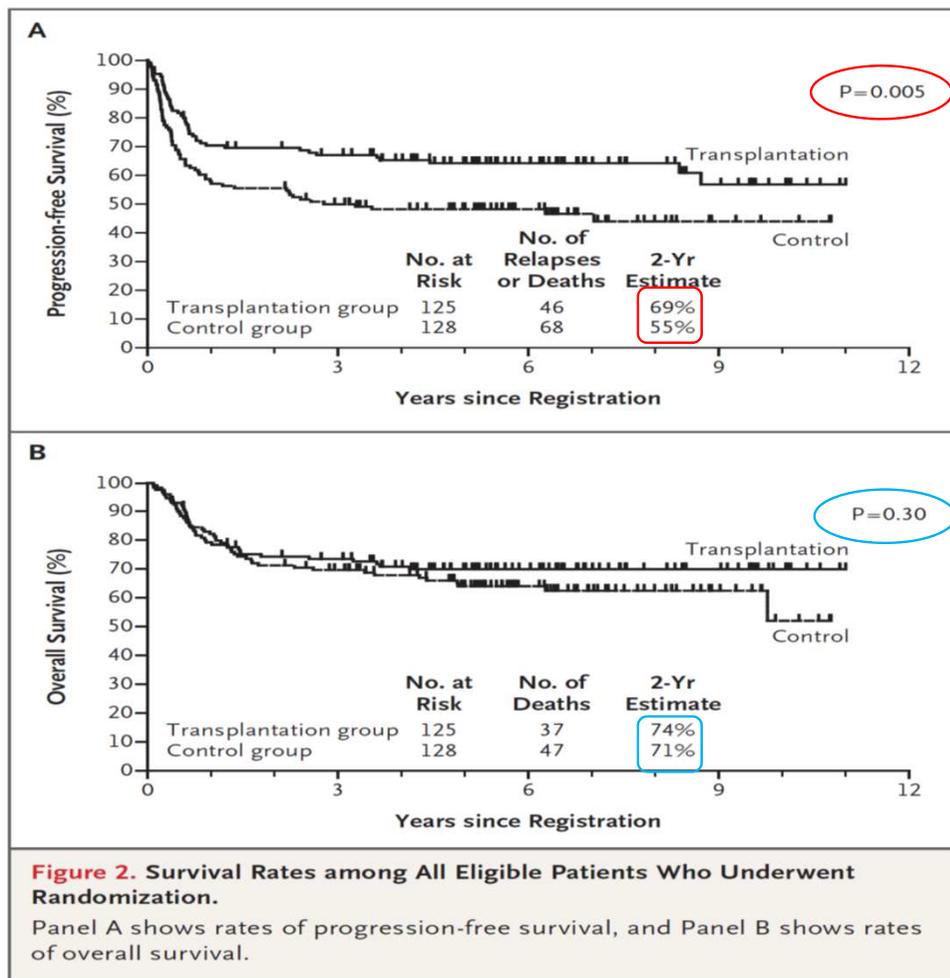
死亡数

6

5

3. 結果

Figure 2. Primary Outcome



▪ 2年PFS
 移植 对照
 69% 55%
 p=0.005
 HR 1.72 (1.18-2.51)

▪ 2年OS
 移植 对照
 74% 71%
 p=0.30
 HR1.26 (0.82-1.94)

3. 結果

Figure 3. リスク別の生存率

High intermediate risk

High risk

PFS

OS

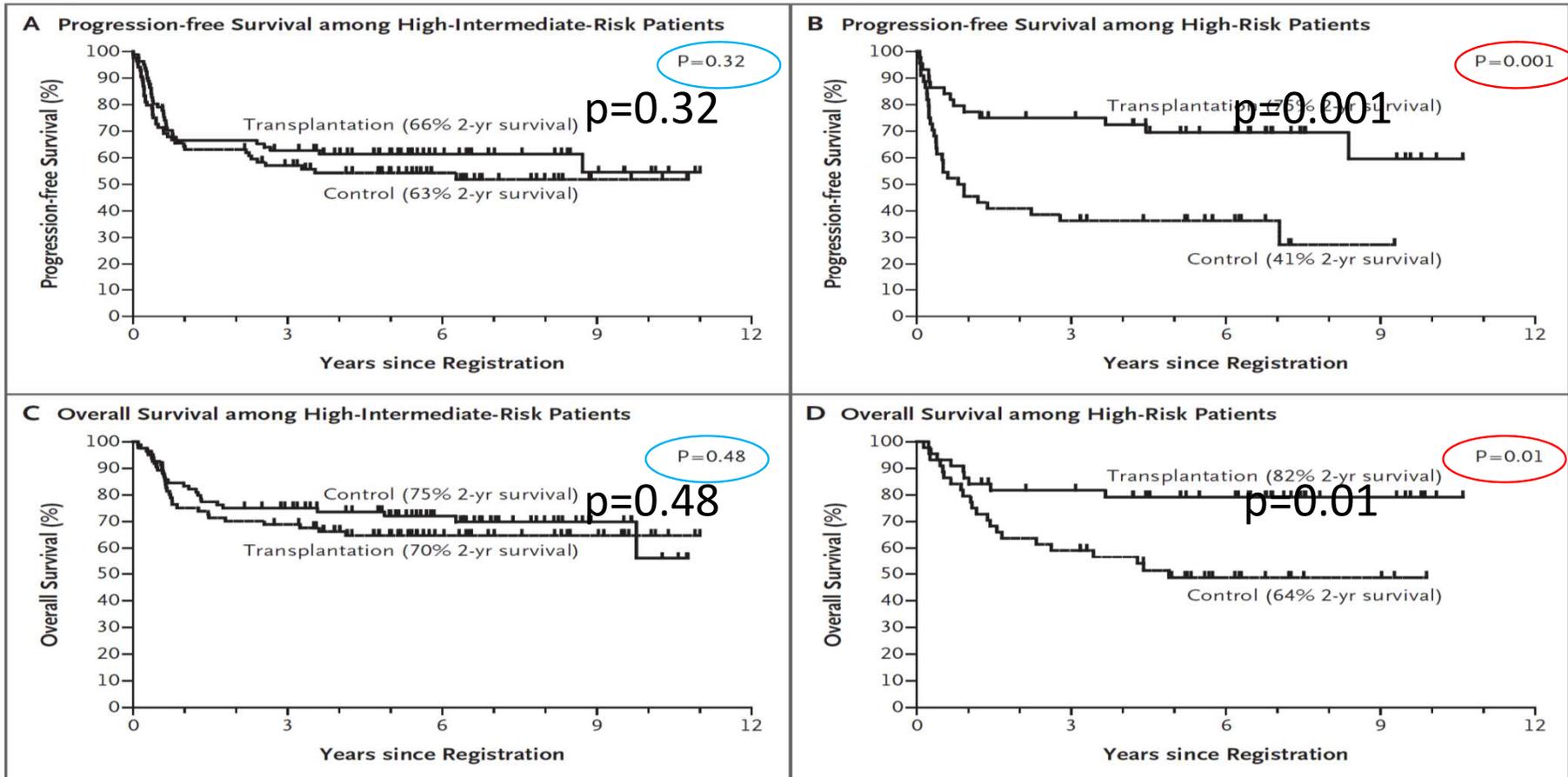


Figure 3. Survival Rates among Eligible Patients Who Underwent Randomization, According to IPI Risk Category.

4. 考察

① Primary OutcomeのOSに差がなかった

- ・ 観察が2年と短期？
→ より長期に生存率を追う必要がある
- ・ 従来通り再発後の自家移植でも十分間に合うのでは？
→ 対照群128人中62人再発、内47%は移植の適応。
Fig.1で370人中、78%は移植の適応あり。
従来通りでは年齢やPSで移植適応外になりうる。
初期化学療法時点で高齢者やhigh riskの人には積極的に早期に移植してもいいのかもしれない。

4. 考察

②PFS、OSだけで測れない指標はどうか

リスクを負ってまで移植すべきか？

→初期化学療法CR症例にまで移植の有用性があるか
化学療法に伴う2次性癌の発生は有意な差はない
移植に伴い不妊が問題となるため年齢別の評価が必要
長期的な有害事象の発生率(易感染性、臓器障害)
QOLや費用対効果の評価
など

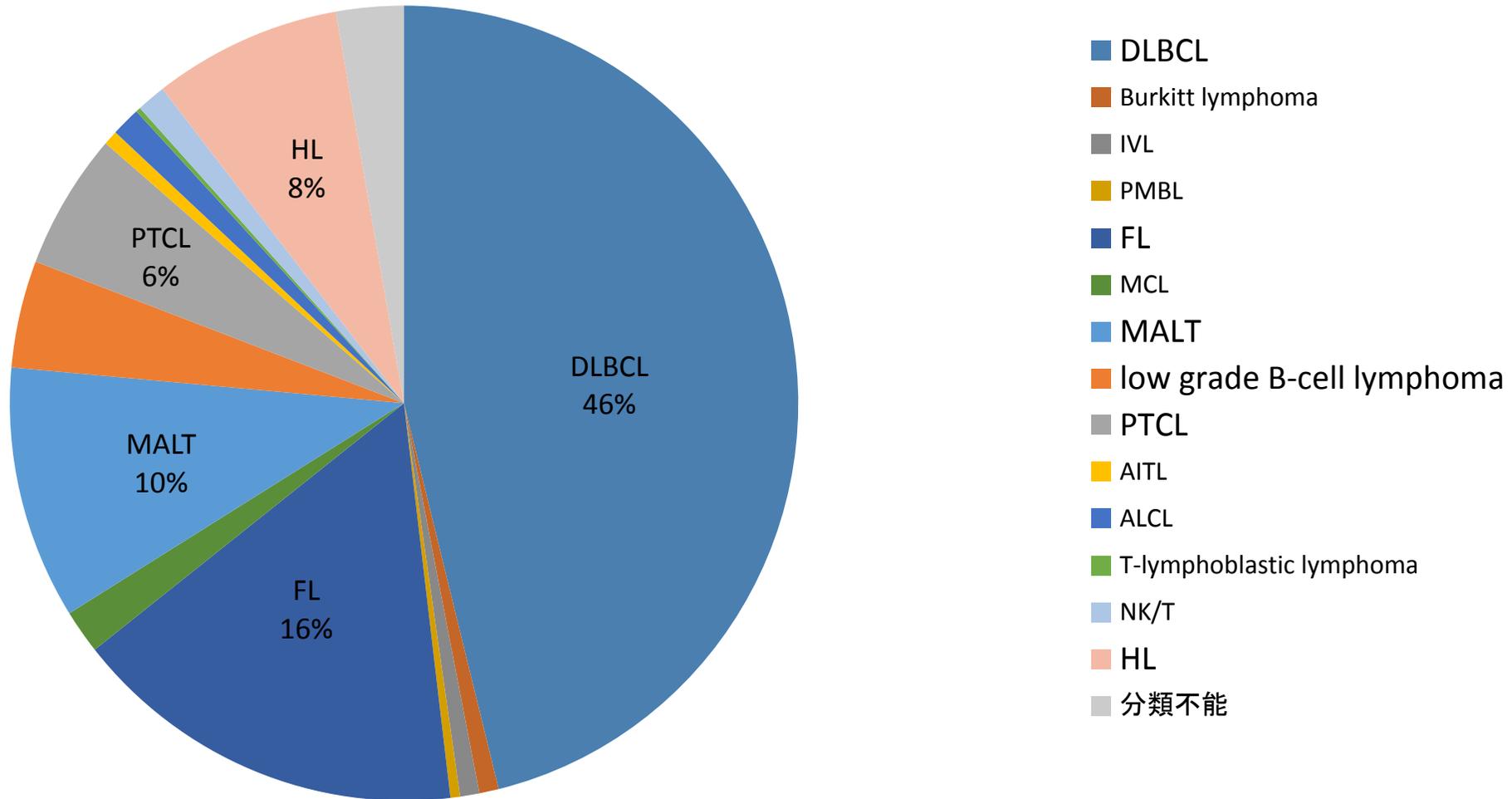
5. 結語

中悪性度非ホジキンリンパ腫の患者に対して再発を待たず早期に自家造血幹細胞移植を行うことはPFSを改善する。特に、IPIでHigh riskのグループでPFSおよびOSの改善効果が高い可能性が示唆された。

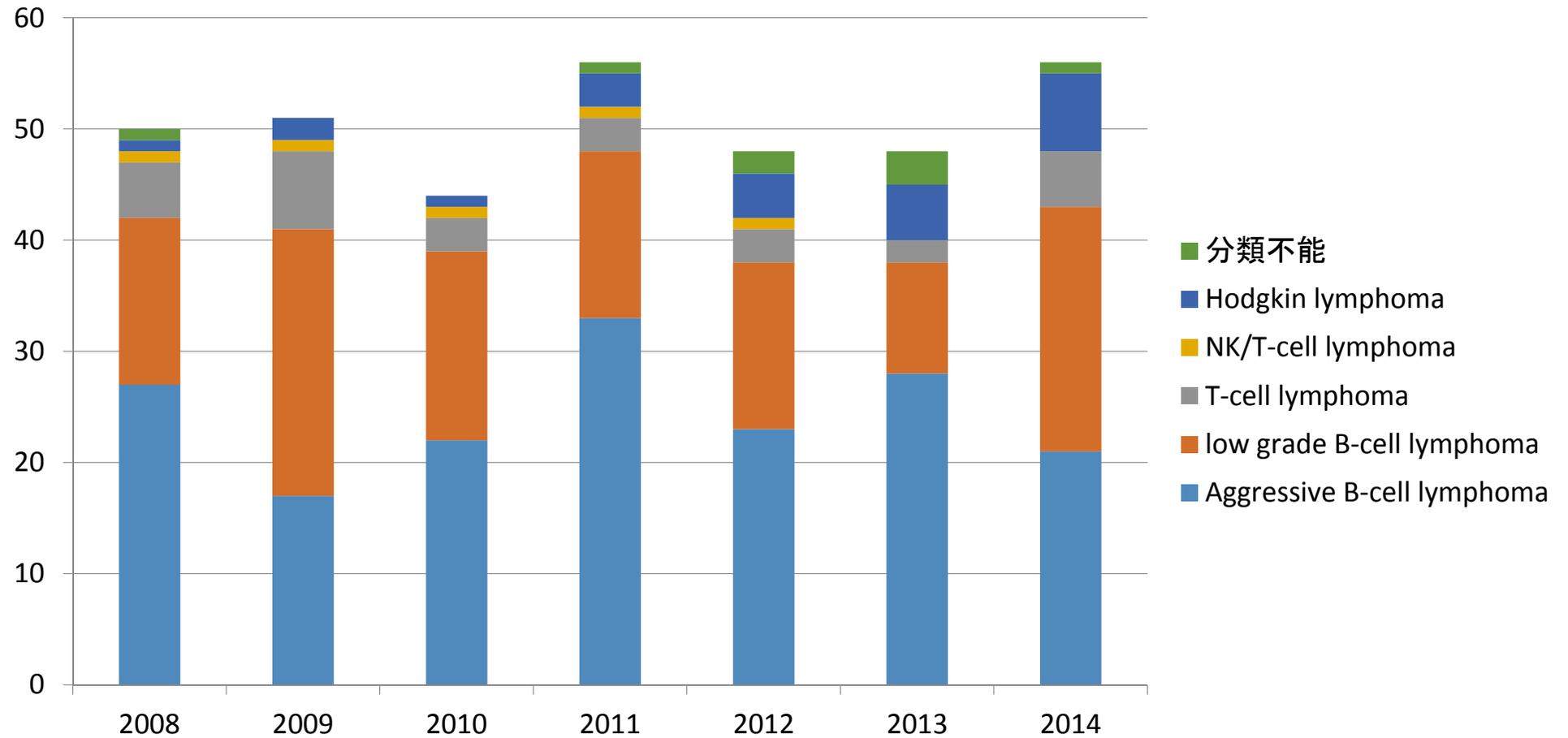
一方で、より長期的な予後や有害事象の出現に配慮して移植の適応を考える必要がある。

～当院での悪性リンパ腫の成績～
(2008/1～2014/12)

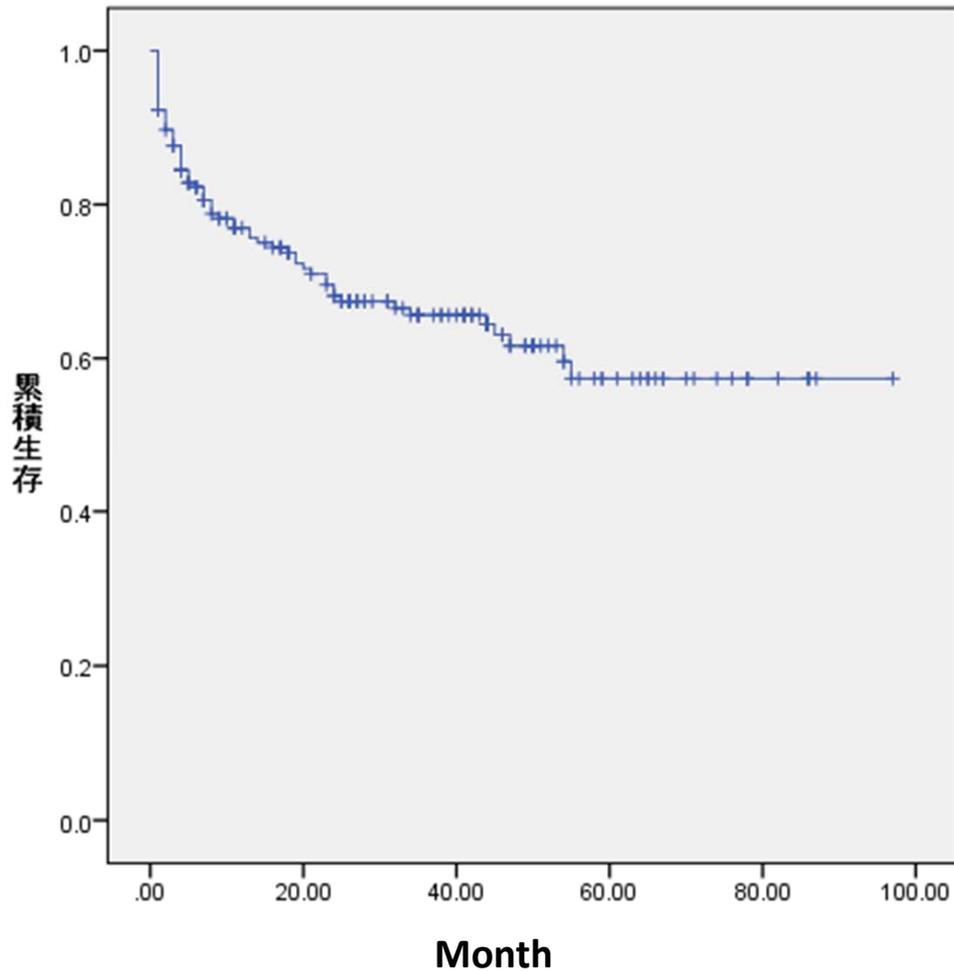
当院での悪性リンパ腫の患者背景 (N=353) (2008/1~2014/12)



当院での悪性リンパ腫の患者背景 (2008/1~2014/12)



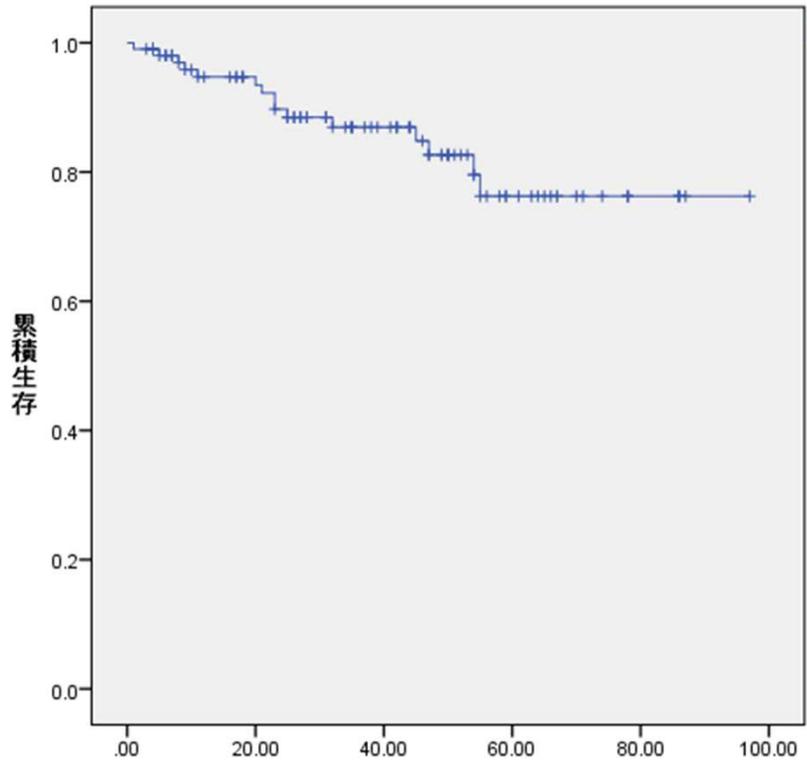
当院でのAggressive lymphomaの生存曲線



- ・患者数: 195名
- ・平均年齢: 69.1歳、65歳以上で2/3を占める。
- ・平均生存期間推定値: 63ヶ月
- ・転帰不明が36名、実際の生存曲線はもう少し下回ることが予想される。
- ・IPI 0の症例は、死亡例なし。

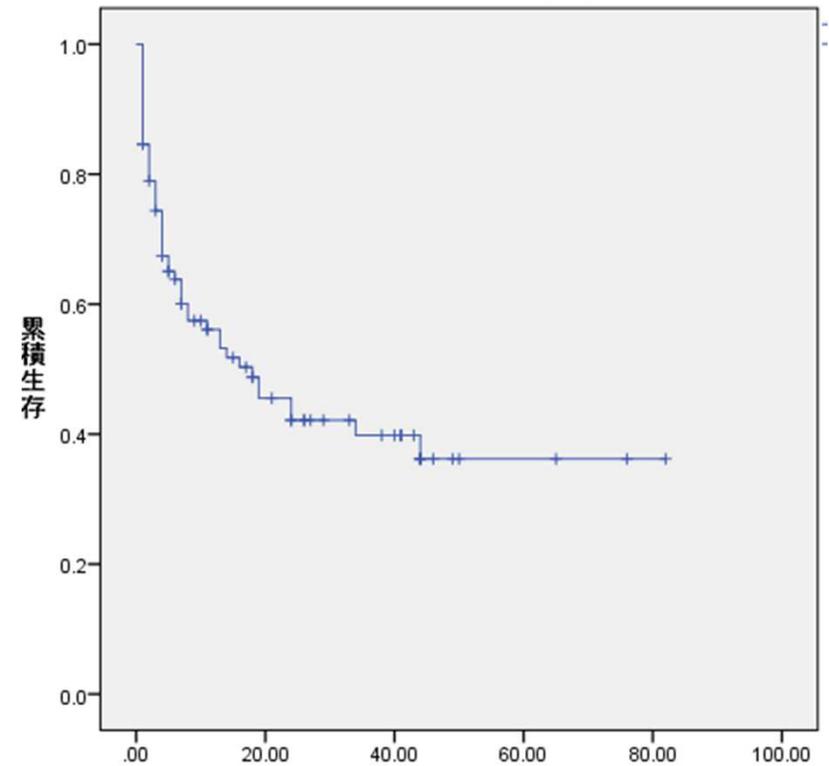
IPI別の生存曲線

IPI 0~2



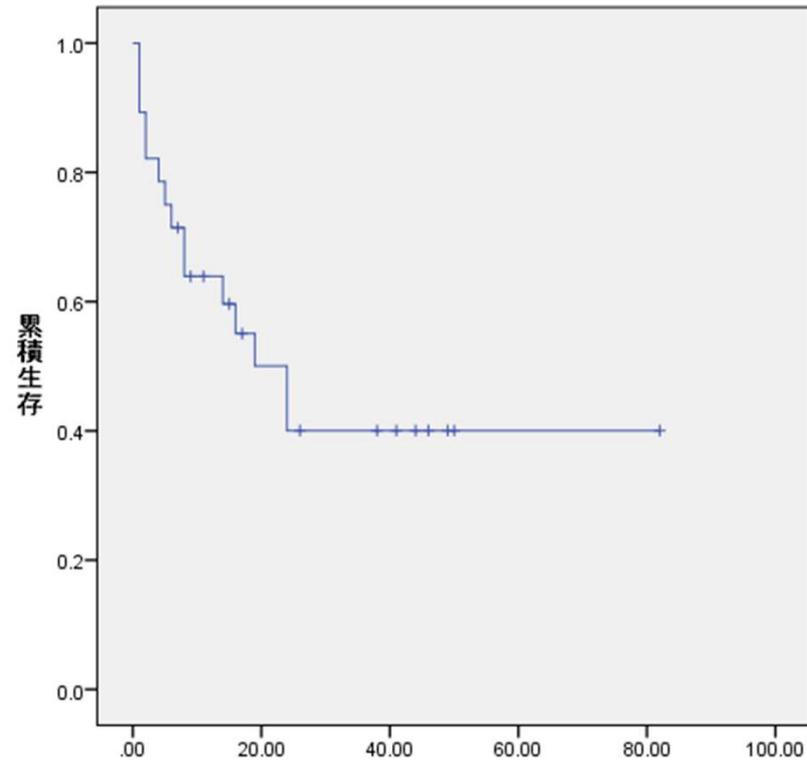
- 患者数: 104例
- 平均生存期間推定値: 81.7か月

IPI 3~5



- 患者数: 91例
- 平均生存期間推定値: 36.1か月

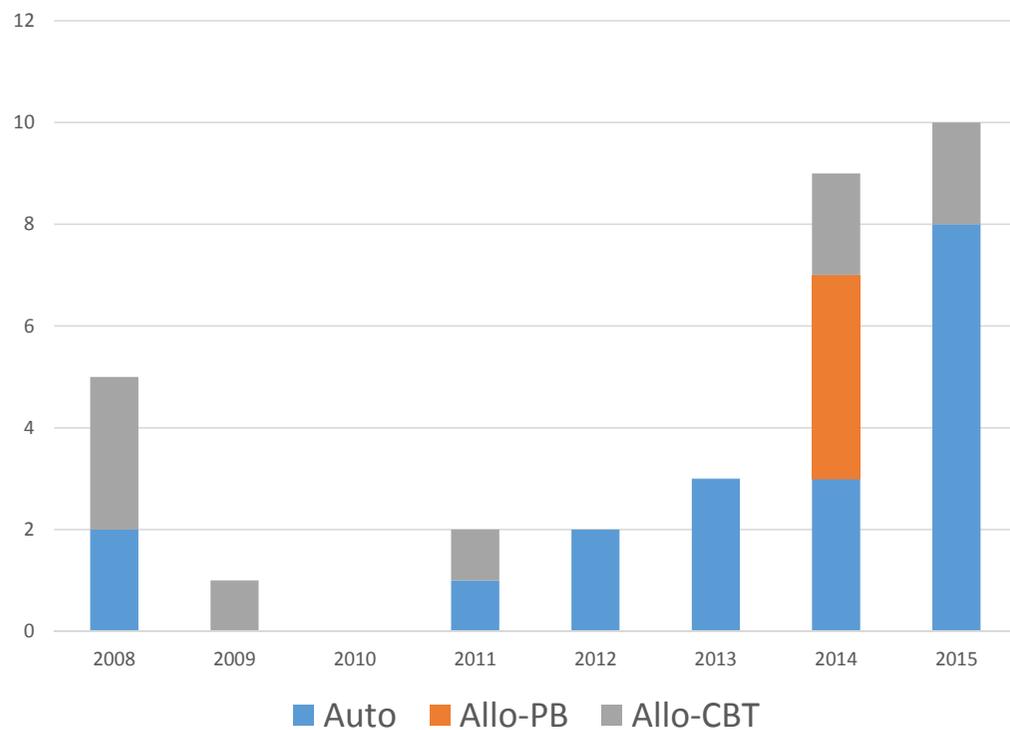
18～69歳(移植可能年齢)でIPI \geq 3点以上



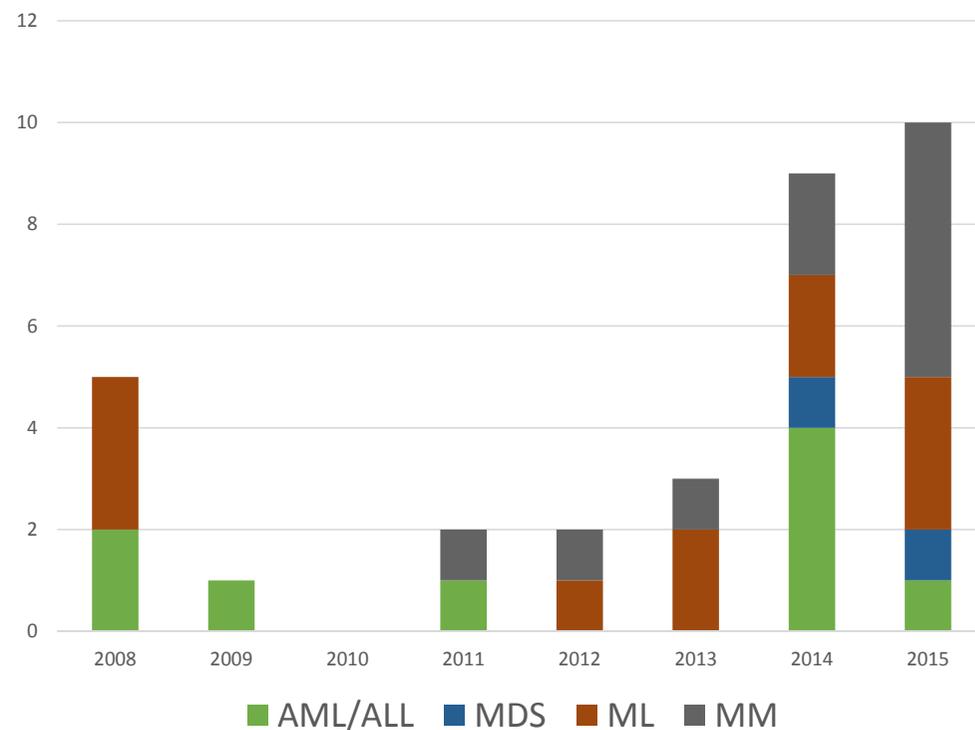
- ・患者数: 28例
 - ・平均生存期間推定値: 38.9か月
- ⇒70歳以上を除いても成績は悪い

当院での造血幹細胞移植の推移 (2008/1～2015/9)

幹細胞ソース別

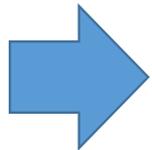


疾患別



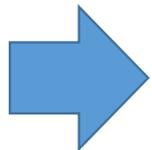
まとめ

・進行期悪性リンパ腫に対する地固め療法としての造血幹細胞移植については、全例にやったほうが良いものではないが、適応症例は間違いなく存在する。



(課題) 移植適応を何で判断するか？ (IPI \geq 4？、節外病変数が多い？)

・悪性リンパ腫に限らず移植適応になる疾患は年々増えてきており、当院でもさらに移植件数が増加していく可能性が高い。



(課題) マンパワー、設備(無菌室)の確保など、、、