

## 悪性リンパ腫 総論

わが国における悪性リンパ腫の新規罹患者数は、2018年で35,782人とされている。罹患率は、1985年、1995年、2005年、2018年で人口10万人あたりそれぞれ5.5人、8.9人、13.3人、28.3人と、年々増加傾向にある。男女比は約3:2と男性に多く、70~80歳が発症のピークである。

組織学的にホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma : HL）と非ホジキンリンパ腫（non Hodgkin lymphoma : NHL）に大別されるが大半がNHLであり、わが国におけるHLの頻度は全悪性リンパ腫のうち5~10%程度とされている。

### 1. 診断・治療方針決定に必要な事項

#### 1) 病歴

問診により、既往症、治療中の疾患、合併症、初発症状、症状の出現時期、全身症状（発熱、体重減少、盗汗など）の有無、必要があれば出生地を記録する。

#### 2) 身体所見

診察により以下の所見を記録する。

- ・身長、体重、体温、血圧、脈拍
- ・Performance Status
- ・貧血、黄疸の有無、皮疹の有無、胸部・腹部の聴診・打診、腫大リンパ節の有無〔有りの場合、部位（リンパ節領域名、左右）、個数、サイズ、性状（硬さ、可動性の有無など）〕、触知可能な肝腫大・脾腫大の有無、浮腫の有無
- ・運動神経麻痺・異常知覚・髄膜刺激症状の有無

#### 3) 一般検査

以下の検査を行う。

- ・末梢血血球算定、血液像（白血球数、好中球数、リンパ球数、腫瘍細胞数、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数、血液像）
- ・赤血球沈降速度（ホジキンリンパ腫で使用）
- ・生化学検査（TP, Alb, ALT, AST, LDH, ALP,  $\gamma$ -GTP, Na, K, Cl, Ca, P, BUN, Cr, FBS, UA）
- ・血清学的検査（CRP, IgG, IgA, IgM, タンパク分画, 可溶性IL-2R,  $\beta$ 2ミクログロブリン〔濾胞性リンパ腫では必須, その他, マントル細胞リンパ腫, びまん性大

細胞型 B 細胞リンパ腫の一部の例で有用な場合あり.])

- ・ウイルス検査 (HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体, HCV 抗体, HIV 抗体, HTLV-1 抗体)
- ・尿検査 (糖, タンパク, 潜血, 沈渣)
- ・画像・その他の検査 [胸部 X 線検査, 十二誘導心電図, 頸部・胸部・腹部・骨盤 Computed Tomography (CT), 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET), (必要に応じ) 上部・下部消化管内視鏡, 骨髄穿刺・生検, 心エコー, 必要時には頭部 CT・Magnetic Resonance Imaging (MRI), 髄液検査, 動脈血ガス分析]

#### 4) 病理組織診断

悪性リンパ腫の診断のためには生検による病理組織検査は必須であり, 治療前に適切な病変より生検を行う。鼠径リンパ節は反応性腫大をきたすことがあるため, 全身にリンパ節腫脹が認められる場合には頸部リンパ節の生検を行うことが望ましい。針生検のみの病理組織検査は診断には不十分であることが多いため, 開放生検が困難な場合を除いてできる限り開放生検を実施する。

生検により得られた検体はホルマリン固定パラフィンブロックから薄切標本を作製し, ヘマトキシリン・エオジン染色を行う。その他にも以下のような免疫組織化学検査および EBER in situ hybridization を行う。

- ・ CD45, 細胞質内 CD3 $\epsilon$ , CD5, CCR4, CD20, CD79a, CD10, 免疫グロブリン (細胞質内免疫グロブリン), CD56, CD15, CD30, cyclin D1, BCL2, BCL6, MIB1 (Ki-67), IRF4/MUM1, MYC, ALK など

#### 5) その他の検査

可能な限り検体より細胞を分離し, 以下の検査を行う。

- ・フローサイトメトリー
- ・染色体分析
- ・fluorescent in situ hybridization (BCL2, BCL6, MYC, CCND1, MALT1 など)
- ・遺伝子解析 (EZH2 など)

## 2. 病型分類

悪性リンパ腫の分類としては, WHO 分類 (2017) が広く用いられている。悪性リンパ腫が含まれるリンパ系腫瘍は以下の通りに分類されている<sup>2,3)</sup>。

## 成熟 B 細胞腫瘍

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma)

単クローン性 B 細胞リンパ球増加症 (Monoclonal B-cell lymphocytosis)

単クローン性 B 細胞リンパ球増加症 CLL 型 (Monoclonal B-cell lymphocytosis CLL-type)

単クローン性 B 細胞リンパ球増加症 非 CLL 型 (Monoclonal B-cell lymphocytosis non CLL-type)

B 細胞前リンパ球性白血病 (B-cell prolymphocytic leukemia)

脾辺縁帯リンパ腫 (Splenic marginal zone lymphoma)

有毛細胞白血病 (Hairy cell leukemia)

脾 B 細胞リンパ腫/白血病・分類不能型 (Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable)

脾びまん性赤脾髄小型 B 細胞リンパ腫 (Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma)

有毛細胞白血病バリエント (Hairy cell leukemia variant)

リンパ形質細胞性リンパ腫 (Lymphoplasmacytic lymphoma)

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (Waldenström macroglobulinemia)

IgM 型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance)

重鎖病 (Heavy chain disease)

$\mu$  重鎖病 (Mu heavy chain disease)

$\gamma$  重鎖病 (Gamma heavy chain disease)

$\alpha$  重鎖病 (Alfa heavy chain disease)

形質細胞骨髄腫瘍 (Plasma cell neoplasms)

非 IgM 型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance)

形質細胞骨髄腫 (Plasma cell myeloma)

形質細胞骨髄腫バリエント (Plasma cell myeloma variants)

くすぶり型 (無症候性) 形質細胞骨髄腫 (Smouldering [asymptomatic] plasma cell myeloma)

非分泌性骨髄腫 (Non-secretory myeloma)

形質細胞白血病 (Plasma cell leukaemia)

形質細胞腫 (Plasmacytoma)

骨孤在性形質細胞腫 (Solitary plasmacytoma of bone)

骨外性形質細胞腫 (Extraosseous plasmacytoma)

単クローン性免疫グロブリン沈着病 (Monoclonal immunoglobulin deposition disease)

原発性アミロイドーシス (Primary amyloidosis)

軽鎖および重鎖沈着病 (Light chain and heavy chain deposition diseases)

腫瘍随伴症候群を伴う形質細胞腫瘍 (Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome)

POEMS 症候群 (POEMS syndrome)

TEMPI 症候群 (TEMPI syndrome)

粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫) (Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue [MALT lymphoma])

節性辺縁帯リンパ腫 (Nodal marginal zone lymphoma)

小児節性辺縁帯リンパ腫 (Paediatric nodal marginal zone lymphoma)

濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma)

精巣濾胞性リンパ腫 (Testicular follicular lymphoma)

胚中心限局型濾胞性腫瘍症 (In situ follicular neoplasia)

十二指腸型濾胞性リンパ腫 (Duodenal-type follicular lymphoma)

小児型濾胞性リンパ腫 (Pediatric-type follicular lymphoma)

IRF4 再構成を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement)

原発性皮膚濾胞中心リンパ腫 (Primary cutaneous follicle centre lymphoma)

マンテル細胞リンパ腫 (Mantle cell lymphoma)

白血病性非節性マンテル細胞リンパ腫 (Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma)

マンテル帯限局型マンテル細胞腫瘍症 (In situ mantle cell neoplasia)

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型 (Diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL], NOS) \*

胚中心 B 細胞亜型 (Germinal centre B-cell subtype)

活性化 B 細胞亜型 (Activated B-cell subtype)

T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫 (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma) \*

原発性中枢神経系びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Primary diffuse large B-cell

lymphoma of the CNS) \*

原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・下肢型 (Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type) \*

EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型 (EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS) \*

EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍 (EBV-positive mucocutaneous ulcer)

慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation) \*

リンパ腫様肉芽腫症 (Lymphomatoid granulomatosis)

原発性縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Primary mediastinal [thymic] large-B cell lymphoma) \*

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Intravascular large B-cell lymphoma) \*,

ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (ALK-positive large B-cell lymphoma) \*

形質芽球性リンパ腫 (Plasmablastic lymphoma)

原発性体腔液リンパ腫 (Primary effusion lymphoma)

HHV8 関連リンパ増殖異常症 (HHV8-associated lymphoproliferative disorders)

多中心性キャスルマン病 (Multicentric Castleman disease)

HHV8 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特異型 (HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS) \*

HHV8 陽性胚中心向性リンパ増殖異常症 (HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder)

バーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma)

11q 異常を伴うバーキット様リンパ腫 (Burkitt-like lymphoma with 11q aberration)

高悪性度 B 細胞リンパ腫 (High-grade B-cell lymphoma)

MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 (High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement)

高悪性度 B 細胞リンパ腫・非特異型 (High-grade B-cell lymphoma, NOS)

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型 (B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma) \*

## 成熟 T 細胞および NK 細胞腫瘍

T 細胞前リンパ球性白血病 (T-cell prolymphocytic leukemia)

T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病 (T-cell large granular lymphocytic leukemia)  
慢性 NK 細胞リンパ増殖異常症 Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells)  
急速進行性 NK 細胞白血病 (Aggressive NK-cell leukemia)  
小児 EBV 陽性 T 細胞および NK 細胞リンパ増殖性疾患 (EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood)  
小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫 (Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood)  
T および NK 細胞型慢性活動性 EBV 感染・全身 (Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form)  
種痘様水疱症様リンパ増殖異常症 (Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder)  
重症蚊刺アレルギー (Severe mosquito bite allergy)  
成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma)  
節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 (Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)  
腸 T 細胞リンパ腫 (Intestinal T-cell lymphoma)  
腸症関連 T 細胞リンパ腫 (Enteropathy-associated T-cell lymphoma)  
単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫 (Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma)  
緩徐進行性胃腸管 T 細胞リンパ増殖異常症 (Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract)  
肝脾 T 細胞リンパ腫 (Hepatosplenic T-cell lymphoma)  
皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫 (Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma)  
菌状息肉症 (Mycosis fungoides)  
セザリー症候群 (Sézary syndrome)  
原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症 (Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders)  
リンパ腫様丘疹症 (Lymphomatoid papulosis)  
原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma)  
原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫・稀少病型 (Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes)  
原発性皮膚  $\gamma$   $\delta$  T 細胞リンパ腫 (Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma)  
原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫 (Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)

原発性皮膚末端 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫 (Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma)

原発性皮膚 CD4 陽性小型/中型 T 細胞リンパ増殖性症 (Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder)

末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型 (Peripheral T-cell lymphoma, NOS)

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫および他の T 濾胞ヘルパー細胞起源節性リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of T follicular helper [TFH] cell origin)

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma)

濾胞 T 細胞リンパ腫 (Follicular T-cell lymphoma)

T 濾胞ヘルパー細胞形質を伴う節性末梢性 T 細胞リンパ腫 (Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype)

未分化大細胞リンパ腫・ALK 陽性型 (Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive)

未分化大細胞リンパ腫・ALK 陰性型 (Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative)

乳房インプラント関連未分化大細胞リンパ腫 (Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma)

### ホジキンリンパ腫

結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫 (Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma)

古典的ホジキンリンパ腫 (Classic Hodgkin lymphoma)

結節性硬化型古典的ホジキンリンパ腫 (Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma)

リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫 (Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma)

混合細胞型古典的ホジキンリンパ腫 (Mixed-cellularity classic Hodgkin lymphoma)

リンパ球減少型古典的 (Lymphocyte depleted classic Hodgkin lymphoma)

\*: 引用元の WHO 分類改訂第 4 版 (2017) 日本リンパ網内系学会推奨訳では、「大細胞型」は「大型」と訳されている。しかし本ガイドラインでは、現在の本邦の実地臨床や医師国家試験でも用いられている用語を変更する事の影響の大きさを鑑み、従来通り「大細胞型」の表記を採用した。

### 3. 臨床分類

1982 年に提唱された Working Formulation 分類では、病型分類の他に NHL の自然史に

基づき、無治療での予後が年単位で進行する低悪性度、月単位で進行する中悪性度、週単位で進行する高悪性度というように悪性度による分類がなされた。1989年にはアメリカの National Cancer Institute より、悪性度による分類に加えて疾患の悪性度、活動性や侵襲性といった aggressiveness の程度を考慮し、低悪性度をインドレント リンパ腫 (indolent lymphoma)、中悪性度をアグレッシブ リンパ腫 (aggressive lymphoma)、高悪性度を高度アグレッシブ リンパ腫 (highly aggressive lymphoma) に分類した臨床分類が提唱され、この分類が臨床試験で広く用いられてきた。WHO 分類における病型を臨床分類に対応させると、概ね以下の通りとなる<sup>4)</sup>。

### インドレント リンパ腫

#### B 細胞

- 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
- リンパ形質細胞性リンパ腫
- 脾辺縁帯リンパ腫
- 粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫)
- 節性辺縁帯リンパ腫
- 濾胞性リンパ腫
- マントル細胞リンパ腫

#### T 細胞

- T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病
- 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (くすぶり型, 慢性型)
- 菌状息肉症/セザリー症候群
- 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫

### アグレッシブ リンパ腫

#### B 細胞

- びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

#### T 細胞

- 末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型
- 腸症関連 T 細胞リンパ腫
- 未分化大細胞リンパ腫
- 肝脾 T 細胞リンパ腫
- 成人 T 細胞白血病/リンパ腫



節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫

#### 高度アグレッシブ リンパ腫

##### B 細胞

バーキットリンパ腫/白血病

##### T 細胞

急速進行性 NK 細胞白血病

#### 4. 病期分類

悪性リンパ腫の病変の広がりや治療選択、予後予測に大きく影響するため、病期を正確に把握することは極めて重要である。悪性リンパ腫の基本的な病期決定には、病歴と理学所見、血球算定・血液像、生化学検査、胸部 X 線検査、頸部・胸部・腹部・骨盤 CT、(必要に応じて) 上部・下部消化管内視鏡、骨髄穿刺または生検にて行う。

近年、悪性リンパ腫の病期診断に FDG-PET/CT が用いられるようになった。FDG uptake の程度は悪性リンパ腫の組織型により異なるため、FDG-PET/CT を治療の効果判定に用いる場合には、より正確に判定するために治療前の病期診断時にも FDG-PET/CT を、可能であれば病変の意義をより正確に評価するために FDG-PET/CT を行うことが望ましい。

悪性リンパ腫に対する病期分類は、HL に対して開発された Ann Arbor 分類<sup>5)</sup>が NHL に対しても用いられているが、2014 年に Ann Arbor 分類の修正版である Lugano 分類(2014) が国際悪性リンパ腫会議で作成された<sup>6)</sup>。Lugano 分類(2014)では、FDG 高集積の悪性リンパ腫で治療の効果判定に FDG-PET/CT を用いる場合には治療前に FDG-PET/CT を行って病期を決定する、NHL では A、B の全身症状を記載しなくてもよい、HL とびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫では FDG-PET/CT を行った場合は骨髄生検を行わなくてもよいとされている。

消化管原発の悪性リンパ腫は節外病変が主病変であるため、Ann Arbor 分類では病期の進展と乖離することが多い。よって、消化管原発の悪性リンパ腫では、Ann Arbor 分類に加えて国際悪性リンパ腫会議で作成された、消化管原発悪性リンパ腫の Lugano 病期分類(1994)<sup>7)</sup>が用いられている。

## Ann Arbor 分類

I 期	単独リンパ節領域の病変 (I)。 またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変 (IE)。
II 期	横隔膜の同側にある 2 つ以上のリンパ節領域の病変 (II)。 または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変はあってもなくてもよい (IIE)。 病変のある領域の数は下付きで、例えば II3 のように表してもよい。
III 期	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変 (III)。それはさらに隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり (IIIE), または脾臓病変を伴ったり (IIIS), あるいはその両者 (IIIES) を伴ってもよい。
IV 期	1 つ以上のリンパ外臓器のびまん性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない。または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変を併せ持つ場合。
<p>A および B 分類 (症状)</p> <p>各病期は以下のように定義される全身症状の有無に従って、A または B のいずれかに分類される。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 発熱: 38°C より高い理由不明の発熱。</li> <li>2) 寝汗: 寝具 (マットレス以外の掛け布団, シーツなどを含む, 寝間着は含まない) を変えなければならない程のずぶ濡れになる汗。</li> <li>3) 体重減少: 診断前の 6 カ月以内に通常体重の 10% を超す原因不明の体重減少。</li> </ol>	

## Lugano 分類 (2014) (リンパ節を原発とする悪性リンパ腫のための改訂病期分類)

病期	病変部位	節外病変 (E) の状態	
限局期	I 期	ひとつのリンパ節病変 または隣接するリンパ節病変の集合	リンパ節病変を伴わない単独のリンパ外臓器の病変
	II 期	横隔膜の同側にあるふたつ以上のリンパ節病変の集合	リンパ節病変の進展による、限局性かつリンパ節病変と連続性のある節外臓器の病変を伴う I 期または II 期
	II 期 bulky*	bulky 病変を伴う II 期	該当なし
進行期	III 期	横隔膜の両側にある複数のリンパ節病変または脾臓病変を伴う横隔膜の上側の複数のリンパ節病変	該当なし
	IV 期	リンパ節病変に加えてそれとは非連続性のリンパ外臓器の病変	該当なし

病変の進展は、集積を示す悪性リンパ腫では PET, 集積を示さないリンパ腫では CT で決定する。扁桃、ワルダイエル輪、脾臓は節性病変とみなす。

\*bulky 病変を伴う II 期を限局期または進行期のどちらで扱うかは、組織型や予後因子の数によって決定してもよい。Bulky 病変の定義は組織型によって異なるため、“X” 表記はせず最長径を記録する。

Ann Arbor 分類の A および B 分類 (症状) は、Lugano 分類 (2014) からは削除されている。ホジキンリンパ腫のみで付加する。

## 消化管原発悪性リンパ腫の Lugano 病期分類 (1994)

I 期	消化管に局限した腫瘍 単発または多発 (非連続性)
II 期	消化管の原発部位から腫瘍が腹腔へ進展 リンパ節浸潤 II 1 : 限局性 (胃のリンパ腫の場合は胃周囲, 腸管の場合は腸管周囲) II 2 : 遠隔性 (腸管原発の場合は腸間膜, その他では傍大静脈, 傍大静脈, 骨盤, 鼠径)
II E 期	近接の臓器または組織へ進展する漿膜の浸潤 (実際の浸潤部位。例: II E <sub>[膀胱]</sub> , II E <sub>[大腸]</sub> , II E <sub>[後腹膜]</sub> ) リンパ節浸潤と近接臓器へ浸潤する進展の両方がある場合は, 病期は下付きの 1 または 2 と E の両方が記載されるべきである。例: II <sub>1</sub> E <sub>[膀胱]</sub>
IV 期	リンパ外への播種性浸潤または消化管病変に横隔膜を越えたリンパ節病変を伴う。

## 5. 予後因子

悪性リンパ腫は, その組織型により低悪性度, 中～高悪性度と大きく二つの予後グループに分けられる。組織学的な予後の分類の他にも, 分子遺伝学的な区別や, 病期や全身状態などの患者個々の状態によるさまざまな因子が知られている。アグレッシブ リンパ腫における予後予測モデルとしては国際予後指標 (International Prognostic Index : IPI)<sup>8)</sup> が用いられている。近年, リツキシマブ時代のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する予後指標として National Comprehensive Cancer Network: NCCN-IPI が提唱されている<sup>9)</sup>。濾胞性リンパ腫では濾胞性リンパ腫国際予後指標 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index : FLIPI)<sup>10)</sup>, 進行期のホジキンリンパ腫に対しては国際予後スコア (International Prognostic Score : IPS)<sup>11)</sup> が用いられている。

## アグレッシブ リンパ腫

### IPI

IPI での予後因子	予後不良因子
年齢	61 歳以上
血清 LDH	正常上限を越える
Performance Status	2～4
病期	III または IV 期
節外病変数	二つ以上

IPI は予後因子の数によって以下の 4 つのリスクグループに分類する。

#### ・ IPI

予後因子 0 または 1 : 低リスク (Low risk)

予後因子 2 : 低中間リスク (Low-Intermediate risk)

予後因子 3 : 高中間リスク (High-Intermediate risk)

予後因子 4 または 5 : 高リスク (High risk)

## びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

### NCCN-IPI

NCCN-IPI での予後不良因子	スコア
年齢	
41 歳～60 歳	1
61 歳～75 歳	2
76 歳以上	3
血清 LDH	
正常上限を超えるかつ正常上限の 3 倍以下	1
正常上限の 3 倍を超える	2
病期が III または IV 期	1
節外病変 (骨髄, 中枢神経系, 肝臓/消化管, 肺)	1
Performance status が 2 以上	1

スコアによって以下の 4 つのリスクグループに分類する。

スコア 0 または 1 : 低リスク (Low risk)

スコア 2 または 3 : 低中間リスク (Low-Intermediate risk)

スコア 4 または 5 : 高中間リスク (High-Intermediate risk)

スコア 6 以上 : 高リスク (High risk)

## 濾胞性リンパ腫

### FLIPI

FLIPI での予後因子	予後不良因子
年齢	61 歳以上
血清 LDH	正常上限を越える
ヘモグロビン値	12g/dL 未満
節性病変領域数	5 領域以上
病期	III または IV 期

予後因子の数により, 以下の 3 つのリスクグループに分類する。

予後因子数 0 または 1 : 低リスク (Low risk)

予後因子 2 : 中間リスク (Intermediate risk)

予後因子 3 以上 : 高リスク (Poor risk)

FLIPI は、リツキシマブ (R) が導入される以前の時代の、後方視的な検討に基づいて作成された全生存期間の予後予測モデルであった。その後、R 時代に行われた前方視的試験の対象を基に無増悪生存期間の予測モデルとして FLIPI2 が作成された<sup>12)</sup>。

#### FLIPI2

FLIPI2 での予後因子	予後不良因子
年齢	61 歳以上
$\beta_2$ ミクログロブリン値	正常上限を越える
ヘモグロビン値	12g/dL 未満
最大のリンパ節病変の長径	6cm を超える
骨髄浸潤	あり

予後因子の数により、以下の 3 つのリスクグループに分類する。

予後因子数 0 : 低リスク (Low risk)

予後因子 1 または 2 : 中間リスク (Intermediate risk)

予後因子 3 以上 : 高リスク (High risk)

#### 進行期ホジキンリンパ腫

##### IPS

IPS での予後因子	予後不良因子
血清アルブミン値	4g/dL 未満
ヘモグロビン値	10.5g/dL 未満
性別	男性
年齢	45 歳以上
病期	IV 期
白血球数	15000/mm <sup>3</sup> 以上
リンパ球	600/mm <sup>3</sup> 未満, または白血球分画で 8% 未満

予後因子の数が IPS と定義されている。

#### 6. 効果判定規準

悪性リンパ腫に対する治療の効果判定には通常は CT が用いられるが、近年の FDG-PET/CT の普及度と有用性を示唆する検討結果を受けて、Lugano 分類 (2014) が 2014 年に公表された<sup>6)</sup>。この効果判定規準は臨床試験の評価を国際的に統一する目的で作成されたものであるが、FDG-PET/CT を用いた効果判定は CT のみで行う効果判定よりも予後との相関がよいため、日常診療における治療の効果判定にも有用である。FDG-PET/CT 用いた効果判定では 5 ポイントスケールによる評価が推奨されている<sup>13)</sup>。

Lugano 分類 (2014) 改定効果判定

効果と部位	PET-CTに基づく効果	CTに基づく効果
完全 (Complete)	代謝的完全奏効 (Complete metabolic response)	放射線学的完全奏効 (Complete radiologic response) (以下の全て)
リンパ節と 節外部位	5ポイントスケールでスコア 1, 2 または 3* で、残存腫瘍の有無は問わない ワルダイエル輪、生理的に取り込みの亢進し ている節外部位、脾臓や骨髄の中の活性化し ている部位（例えば化学療法や骨髄コロニー 刺激因子に伴う）は、正常の縦隔および/または 肝臓よりも取り込みが高いだろうことが知 られている。その場合、その組織が生理的に取 り込みが高い部位であっても、初発病変の部 位の取り込みが周囲の正常組織よりも高くない なら、代謝的完全奏効と考えられるだろう	標的リンパ節/節性腫瘍が長径で 1.5cm 以下に縮 小していなければならない 節外病変がない
非測定病変	該当なし	なし
臓器腫大	該当なし	正常まで縮小
新規病変	なし	なし
骨髄	骨髄に FDG 集積病変がない	形態学的に正常; 判定困難な場合は、 免疫組織化学で陰性
部分 (Partial)	代謝的部分奏効 (Partial metabolic response)	部分奏効 (Partial remission) (以下の全て)
リンパ節と 節外部位	5ポイントスケールのスコア 4 または 5 で、 サイズに関わらず腫瘍が残存しており、ベー スラインと較べて取り込みが減弱している 治療途中では、これらの所見は反応ありと推 察される 治療後では、これらの所見は腫瘍残存を示す	6 個までの節性/節外性標的の病変の二方向積和が 50%以上縮小  病変が CT で測定するには小さすぎる場合は、 規定値を 5x5mm とする 視認できない場合は、0x0mm とする 正常より小さいが 5x5mm を超えるリンパ節 は、計算のために実測する
非測定病変	該当なし	なし/正常, 縮小, 非増大
臓器腫大	該当なし	脾臓は、正常を超える場合は長さで 50%を超え て縮小していなければならない
新病変	なし	なし
骨髄	正常の骨髄よりも亢進している取り込みが 残存しているがベースラインと較べて減少し ている（化学療法後の反応性変化と矛盾しな いびまん性の取り込みは許容） 節性病変に反応がある中で骨髄に限局性の変 化が残存している場合は、MRI, 生検, 間隔 を開けての検査を考慮すべきである	該当なし
無効または 安定 (No response)	代謝的無効 (No metabolic response)	安定 (Stable disease)

or stable disease)		
標的リンパ節/節性腫瘍節外病変	スコア 4, 5 で、治療途中または治療後でベースラインから FDG の取り込みに有意な変化がない	6 個までの測定可能な節性、節外の主要病変の二方向積和が 50%未満の縮小 進行の規準を満たさない
非測定病変	該当なし	増悪に該当する増大がない
臓器腫大	該当なし	増悪に該当する増大がない
新規病変	なし	ない
骨髄	ベースラインから変化がない	該当なし
Progressive disease	代謝的進行 (Progressive metabolic disease)	少なくとも以下のひとつを満たす進行 (Progressive disease)
個々の標的リンパ節/節性腫瘍病変節外病変	スコア 4, 5 で、ベースラインから取り込みの強度が増加しているかつ/または治療途中または治療後の評価で、リンパ腫からなる新たな FDG 集積病変がある	個々のリンパ節/病変が以下の様な異常となる ・長径が 1.5cm を超えるかつ二方向積和が最小値から 50%以上増加 長径または単径が最小値から、2cm 以下の病変は 0.5cm, 2cm を超える病変は 1.0cm 増大 ・脾腫がある場合、治療前に正常を超えている分の脾臓の長さが 50%を超えて増大 (例えば 15cm の脾臓は、16cm を超えて増大してはいなければならない) 治療前に脾腫がない場合は、ベースラインより少なくとも 2cm 増大している ・新規または再燃した脾腫
非測定病変	なし	新規非測定病変または治療前に存在していた非測定病変の明確な増悪
新規病変	他の病因 (例えば感染、炎症) ではなくリンパ腫からなる新たな FDG 集積部位 新規病変の病因がはっきりしない場合は、生検または間隔を開けたスキャンを考慮する	以前に改善した部位の再増大 いかなる径で 1.5cm を超える新規リンパ節 いかなる径で 1.0cm を超える新規節外病変 径が 1.0cm 未満の場合、存在が明白で、リンパ腫に起因するものでなければならない リンパ腫に起因する、明白な、いかなる大きさの評価可能病変
骨髄	新たなまたは再燃した FDG 集積病変	新たなまたは再燃した浸潤

\*多くの患者では、特に治療途中のスキャンでは、スコア 3 は標準治療で良好な予後を示している。しかし、PET で減量治療を検討する試験では、スコア 3 は不十分な効果 (過少治療を避けるため) と考えた方がよいだろう。

主要な測定病変：2 方向で明確に測定可能な主要な最大のリンパ節、節性腫瘍、節外病変を 6 個まで選択。リンパ節は身体の異なる部位から選び、存在する場合は縦隔と後腹膜を含めるべきである。非リンパ節病変は、実質臓器 (肝臓、脾臓、腎臓、肺) 中にあるもの、消化管、皮膚、触診で観察されるものを含める。

非測定病変：測定病変に選ばれなかったいかなる病変、主要で正確に評価可能な病変を非測定病変と考えるべきである。これらの部位は、正確に評価可能な病変と同様に、主要な、または測定可能に選ばれなかった、または測定可能な定義を満たさないが異常と考えられるいかなるリンパ節、節性腫瘍、節外病変を含み、これは胸水、腹水、骨病変、髄膜病変、腹部病変、異常な病変、画像検査で確認や追跡ができないその他の病変を含めた、測定により定量的に追跡することが難しい、病変が疑われるいかなる部位である。

ワルダイエル輪や節外病変 (例えば消化管、肝臓、骨髄) では、FDG の取り込みは完全代謝奏効の縦隔よりも大きいだろうが、周囲の正常の生理的集積 (例えば、化学療法や骨髄増殖因子により活性化した骨髄) より大きくない。

## 5 ポイントスケール

1.	取り込みがない
2.	取り込みは縦隔以下である
3.	取り込みは縦隔より高いが肝臓以下である
4.	取り込みは肝臓より若干高い
5.	取り込みは肝臓より著しく高い かつ/または 新たな病変がある
X.	リンパ腫と関係している可能性が低い新たな取り込み部位がある

## 7. 治療後のフォローアップ

治療後の追跡・評価の方法は、病型や、臨床試験のものと診療か日常診療かなどにより異なる。血球算定、生化学検査や画像検査を適切に行い、注意深い病歴の聴取や診察を行うことが、適切な臨床的な判断に重要である。

フォローアップの頻度、期間に関する明確な指標を示すエビデンスは存在しないが、ホジキンリンパ腫や治癒の可能性のあるアグレッシブ リンパ腫では、完全奏効が得られた場合は治療後の2年間は2~3カ月毎、その後は最低でも3~6カ月毎の追跡を3年間行うことが推奨される。治癒が困難と考えられるインドレント リンパ腫では、治療後の1年間は2~3カ月、その後は3~6カ月毎の追跡が推奨される。

悪性リンパ腫の再発は、8割以上が臨床症状の出現により発見されるとされている<sup>14,15)</sup>。定期的にCTを行うことで臨床症状が出現する前に再発が発見される場合もあるが、早期発見が予後改善につながるかについては明確な根拠はない<sup>16)</sup>。本邦はCTの普及率が諸外国よりも高いため、検査へのアクセスが比較的容易である。そのためか、診断用のX線検査による75歳までの推定累積発がんリスクは3%以上もあり、欧米の2倍近く高い事が報告されている<sup>17)</sup>。悪性リンパ腫診療では、病期診断や治療の効果判定、再発の診断等にCTは極めて有用な検査である。しかし不要な検査は患者に不要な放射線を被曝させ、発がんのリスクを高めることに繋がる。定期的なFDG-PET/CTによるフォローアップは有用性を示す根拠はなく、推奨されない<sup>18-21)</sup>。また、ルーチンで行う血液検査も、無症状のインドレントリンパ腫、第一寛解のアグレッシブリンパ腫、第一寛解のホジキンリンパ腫では、早期に増悪、再発を検出するための検査としての有用性は限定的であることが報告されている<sup>22-24)</sup>。定期的な画像検査、血液検査によるフォローアップは、毒性やコストを含めた患者に対する利益・不利益を十分に検討し、利益が不利益を上回ると判断される場合にのみ行われるべきものである。



参考文献

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス ganjoho.jp [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html)
- 2) Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC ; 2017.
- 3) WHO 分類改訂第 4 版 (2017) 日本リンパ網内系学会推奨訳
- 4) Chan JK. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol.* 2001;19(4):129-50. PMID: 11754390
- 5) Carbone PP, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1. PMID: 5121694
- 6) Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68. PMID: 25113753
- 7) Rohatiner A, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol.* 1994;5(5):397-400. PMID: 8075046
- 8) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94. (3iA) PMID: 8141877
- 9) Zhou Z, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014;123(6):837-42. (3iA) PMID: 24264230
- 10) Solal-Celigny P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104(5):1258-65. (3iA) PMID: 15126323
- 11) Hasenclever D, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506-14. (3iiiDiii) PMID: 9819449
- 12) Federico M, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555-62. (3iDiii) PMID: 19652063
- 13) Barrington SF, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas

- Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-58. (3iiiDiii) PMID: 25113771
- 14) Weeks JC, et al. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1196-203. (3iiiDiv) PMID: 1710656
  - 15) Oh YK, et al. Stages I-III follicular lymphoma: role of CT of the abdomen and pelvis in follow-up studies. *Radiology* 1999;210(2):483-6. (3iiiDiv) PMID: 10207433
  - 16) Liedtke M, et al. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol*. 2006;17(6):909-13. (3iiiA) PMID: 16672295
  - 17) Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363:345-51. (3iDiv) . PMID: 15070562
  - 18) Jerusalem G, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14(1):123-30. (3iiiDiv) PMID: 12488304
  - 19) Zinzani PL, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1781-7. (3iiiDiv) PMID: 19273712
  - 20) Hiniker SM, et al. Value of surveillance studies for patients with stage I to II diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):99-106. PMID: 25863757 (3iiiA)
  - 21) Huntington SF, et al. Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1467-74. PMID: 25823735 (3iiiA)
  - 22) Piercey OA, Loh Z, Chan J, et al. Routine Blood Tests in Asymptomatic Patients With Indolent Lymphoma Have Limited Ability to Detect Clinically Significant Disease Progression. *JCO oncology practice* 2020;16:e1315-e23. (3iDiv) PMID: 32584701
  - 23) Hawkes EA, Loh Z, Estacio O, et al. Routine blood investigations have limited utility in surveillance of aggressive lymphoma in asymptomatic patients in complete remission. *British journal of cancer* 2018;119:546-50. (3iDv) PMID: 30033446

- 24) Lynch RC, Sundaram V, Desai M, et al. Utility of Routine Surveillance Laboratory Testing in Detecting Relapse in Patients With Classic Hodgkin Lymphoma in First Remission: Results From a Large Single-Institution Study. *JCO oncology practice* 2020;16:e902-e11. (3iDiv) PMID: 32369413

パブリックコメント用 / 禁複製

## 1 濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL)

### 総論

濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL) は、非ホジキンリンパ腫全体の 10～20% を占める、代表的なインドレント (低悪性度) B 細胞リンパ腫である。日本での FL の罹患率は、最近増加しつつある<sup>2)</sup>。FL は、病理組織学的にグレード 1, 2, 3A, 3B に分類されるが、グレード 3B は、通常、アグレッシブ (中・高悪性度) リンパ腫として治療される。ほとんどの患者がリンパ節腫大をきたして診断に至るが、診断時 70～85% の患者が臨床病期 III・IV の進行期であり、骨髄浸潤を高率に認める。最近、消化管あるいは皮膚に局限する節外性 FL が注目されているが、本ガイドラインでは節性 FL を主な対象とする。FL では、一般的に経過が緩徐であり、かつ当初は化学療法感受性が良好である。しかし、FL の患者では再発を繰り返すのが一般的で、その傾向は進行期において顕著である。リツキシマブ (R) 導入後の解析では、5 年間で 10% 程度の患者がアグレッシブリンパ腫への組織学的形質転換 (histologic transformation) をきたす。R 導入以前のデータでは FL の患者の 50% 生存期間は 7～10 年とされていたが、最近の報告では診断時 40 歳以下の患者においては 50% 生存期間が 20 年を超えるとされている<sup>3)</sup>。

FL における病期分類は Ann Arbor 分類が用いられる。FL に特化した予後予測モデルとして、濾胞性リンパ腫国際予後指標 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index : FLIPI)<sup>4)</sup> と FLIPI2<sup>5)</sup> (悪性リンパ腫・総論参照)。未治療の進行期 FL の患者の一部では、診断後ただちに治療を開始せず、FL による臓器障害や症状をきたすまで無治療で経過観察を行う watchful waiting がしばしば選択される。国内外の臨床試験で、個々の患者での治療開始 (あるいは watchful waiting が妥当と判断される) 規準としては、FLIPI や FLIPI2 よりも、GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)<sup>6-8)</sup> や BNLI (British National Lymphoma Investigation)<sup>9)</sup> による腫瘍量の評価が用いられることが多い。一般の診療でもこれらの規準が参考となる。

### 1. GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) 高腫瘍量規準<sup>6-8)</sup>

以下のいずれかに該当する場合は高腫瘍量と判断する。

- (1) 節性病変、節外病変にかかわらず最大長径 $\geq 7$  cm
- (2) 長径 3 cm 以上の腫大リンパ節領域が 3 つ以上
- (3) 全身症状 (B 症状)
- (4) 下縁が臍線より下の脾腫 (CT 上 $\geq 16$  cm)
- (5) 胸水または腹水貯留 (胸水・腹水中のリンパ腫細胞浸潤の有無にかかわらず)

- (6) 局所（硬膜，尿管，眼窩，胃腸などの）の圧迫症状
- (7) 白血化（リンパ腫細胞 $>5,000/\mu\text{L}$ ）
- (8) 骨髄機能障害（Hb $<10\text{ g/dL}$ ，好中球 $<1,000/\mu\text{L}$ ，血小板 $<100,000/\mu\text{L}$ ）
  - ・LDH， $\beta 2$  ミクログロブリン高値が加えられることもある<sup>6)</sup>。

## 2. BNLI（British National Lymphoma Investigation）の治療開始規準<sup>9)</sup>

- (1) B 症状または高度の掻痒症
- (2) 急激な全身への病勢進行
- (3) 骨髄機能障害（Hb $\leq 10\text{ g/dL}$ ，白血球 $<3,000/\mu\text{L}$ ，または血小板 $<100,000/\mu\text{L}$ ）
- (4) 生命を脅かす臓器浸潤
- (5) 腎浸潤
- (6) 骨病変
- (7) 肝浸潤

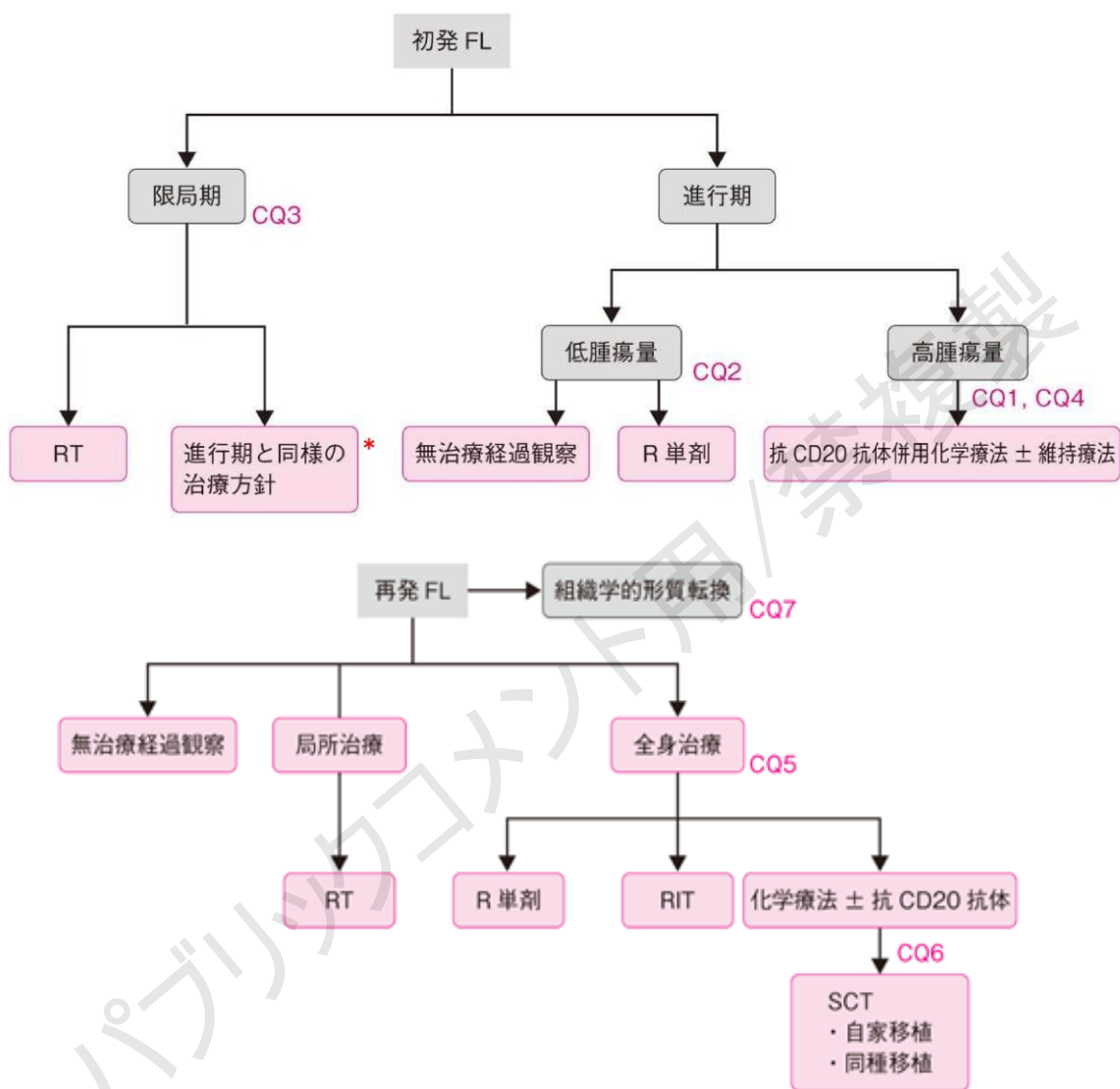
## 参考文献

- 1) Muto R, et al. Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification. *Cancer Med.* 2018;7(11):5843-58. (エビデンスレベル該当外) PMID: 30311404
- 2) Chihara D, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol.* 2014;164(4):536-45. (エビデンスレベル該当外) PMID: 24245986
- 3) Conconi A, et al. Life expectancy of young adults with follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2317-22. (3iiA) PMID: 26362567
- 4) Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(4):270-5. (3iA) PMID: 16916487
- 5) Federico M, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555-62. (3iDiii) PMID: 19652063
- 6) Sebban C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.*

2006;108(8):2540-4. (1iiDi) PMID: 16835383

- 7) Brice P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1110-7. (1iiA/1iiDiii) PMID: 9060552
- 8) Solal-Celigny P, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2332-8. (1iiDi/1iiA) PMID: 9667247
- 9) Ardeshtna KM, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9383):516-22. (1iiA) PMID: 12932382

アルゴリズム



RT : radiotherapy (放射線療法)

R : rituximab (リツキシマブ)

RIT : radioimmunotherapy (RI 標識抗体療法)

SCT : stem cell transplantation (造血幹細胞移植)

抗 CD20 抗体 : リツキシマブまたはオビヌツズマブ

\*限局期 FL のうち、巨大病変や腹部腸間膜病変の stage I や、遠隔病変の stage II の場合など放射線治療によるリスクがベネフィットを上回ると考えられる場合

初発進行期高腫瘍量 FL では、抗 CD20 抗体 (リツキシマブまたはオビヌツズマブ) 併用化学療法を行うことが推奨され、ドキソルビシン (DXR) を含まない併用化学療法 [R-CVP

(R, CPA, VCR, PSL) 療法, ベンダムスチン・R (BR) 療法, オビヌツズマブ-CVP 療法, オビヌツズマブ-B 療法など], DXR を含む併用化学療法 [R-CHOP (R, CPA, DXR, VCR, PSL) 療法, オビヌツズマブ-CHOP 療法など] などが主な治療選択肢となる (CQ1)。しかし, 今のところ抗 CD20 抗体と併用する化学療法の選択についてのコンセンサスはない (CQ1)。高腫瘍量の未治療進行期 FL では, 抗 CD20 抗体併用化学療法により奏効が得られた場合, 抗 CD20 抗体維持療法が選択肢となる (CQ4)。リツキシマブ維持療法により, 経過観察の場合と比較して無増悪生存期間が延長することが示されている。

一方, 初発進行期低腫瘍量 FL の患者では, 診断後直ちに治療を開始せず, 病勢の進行がみられたり, 全身症状, 臓器圧迫症状, 血球減少などが出現した時点で治療を開始する無治療経過観察 (watchful waiting) や<sup>1)</sup>, R 単剤療法も選択肢となる (CQ2)。

限局期 FL (I 期ないし連続性 II 期) では, 放射線治療により少なくとも一部の患者で治癒が期待できるとされる。このため放射線療法が可能な限局期 FL では, 24~30 Gy (1.5~2.0 Gy/回) の放射線治療が推奨される (CQ3)。しかし, I 期の場合でも放射線治療によるリスクがベネフィットを上回ると考えられる場合には放射線治療を行わず, 進行期 FL と同様の治療も選択肢の一つである (CQ3)。

進行期 FL の患者では, 初回治療により完全奏効が得られた場合でも, 多くの場合, いずれは再発をきたし, 何らかの治療が必要となるため, 病変の広がりや, 前治療の内容や奏効期間, 患者の希望を踏まえて治療法を選択する (CQ5)。組織学的形質転換をきたした患者では, アグレッシブリンパ腫と同様の多剤併用化学療法を行うことが推奨される (CQ7)。また, 組織学的形質転換の有無に関わらず, 一部の再発・難治性 FL 患者では, 化学療法後に地固め療法として造血幹細胞移植が行われる (CQ6)。

#### 参考文献

- 1) Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med. 1984;311(23):1471-5. (3iA) PMID: 6548796



## CQ1 初発進行期高腫瘍量の FL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ1

抗 CD20 抗体（リツキシマブまたはオビヌツズマブ）併用化学療法が推奨される。

### 解説

初発進行期高腫瘍量 FL では、リツキシマブ（R）併用化学療法により、化学療法単独と比べて全生存期間（OS）の延長が得られることが複数のランダム化比較試験により示されている<sup>1,2)</sup>。具体的な化学療法のレジメンとしては、R-CVP 療法（R, CPA, VCR, PSL）<sup>2-4</sup>、R-CHOP 療法（R, CPA, DXR, VCR, PSL）<sup>1,3-5)</sup>や、BR 療法（ベンダムスチン、R）<sup>6)</sup>などが代表的なものとして挙げられる。

R-CHOP 療法、R-CVP 療法、R-FM 療法（R, FLU, MIT）の三者を比較したランダム化比較試験において、R-CHOP 療法と R-CVP 療法を比較すると、R-CHOP 療法は治療成功期間の点で優れていたが、血液毒性などの有害事象が多く<sup>3)</sup>、両者の8年全生存割合（OS）には差がみられなかった<sup>4)</sup>。R-CHOP 療法と BR 療法を比較したランダム化比較試験では、BR 療法の無増悪生存期間（PFS）が優れていたが、OS は同等であった。有害事象では、R-CHOP 療法は好中球減少や末梢神経障害、感染症、脱毛など、BR 療法では消化器毒性や皮膚障害、リンパ球減少症、感染症などが主であり、有害事象のプロファイルが異なる。R-CHOP 療法または R-CVP 療法と BR 療法とを比較したランダム化比較試験でも、BR 療法の PFS が優れていた<sup>7)</sup>。高腫瘍量進行期 FL を対象として、オビヌツズマブ併用化学療法とリツキシマブ併用化学療法を比較するランダム化比較試験では、オビヌツズマブ併用化学療法において PFS が優れていた<sup>8,9)</sup>。有害事象としてはオビヌツズマブ群で輸注反応や、好中球減少症、感染症の頻度が高く、OS は同様であった。

### 参考文献

- 1) Hiddemann W, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32. (1iiDii) PMID: 16123223
- 2) Marcus R, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line

- treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-23. (1iiDii) PMID: 15494430
- 3) Federico M, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1506-13. (1iiDii) PMID: 23530110
  - 4) Luminari S, et al. Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):689-96. (1iiDii) PMID: 29095677
  - 5) Watanabe T, et al. Outcomes after R-CHOP in patients with newly diagnosed advanced follicular lymphoma: a 10-year follow-up analysis of the JCOG0203 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(11):e520-31. (1iiDiii) PMID: 30389034
  - 6) Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10. (1iiDiii) PMID: 23433739
  - 7) Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-91. (1iiDiv/2Diii) PMID: 30811293
  - 8) Marcus R, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1331-44. (1iiDiii) PMID: 28976863
  - 9) Hiddemann W, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2395-404. (1iiDiii/2Diii) PMID: 29856692

## CQ2 初発進行期低腫瘍量の FL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

経過観察（watchful waiting）を選択肢としてもよい。

推奨グレード：カテゴリー2A

リツキシマブ単剤療法を選択肢としてもよい。

### 解説

進行期 FL では一旦治療が奏効しても再発を繰り返し、治癒は困難である。一方、進行期 FL の患者で、無症候性かつ低腫瘍量の場合、診断後ただちに治療を開始しなくても、数年以上にわたって無症候の状態が維持できることが知られている。また、一部の患者では自然経過で一時的に腫瘍縮小がみられる。初発低腫瘍量 FL 患者を対象としたランダム化比較試験の watchful waiting 群では、1 年時点の全奏効（OR）割合が 10%で、3 年時点で殺細胞性抗腫瘍薬や放射線療法の介入を必要としない患者が約 5 割みられた<sup>1)</sup>。このため、診断時に無症候性かつ低腫瘍量の進行期 FL 患者では、watchful waiting（注意深い観察のもとに治療開始を延期すること）を行うことを選択肢の一つとしてよい。低腫瘍量の進行期 FL 患者に対する watchful waiting が、診断後ただちに治療を開始する場合と比較して全生存期間（OS）の点で不利ではないことが、複数のランダム化比較試験で示されている<sup>1-3)</sup>。

未治療進行期 FL の患者を対象としたリツキシマブ（R）単剤療法の臨床試験は、主に低腫瘍量の患者を対象として行われた<sup>4)</sup>。II-IV期低腫瘍量 FL を対象として英国で行われたランダム化比較試験<sup>2)</sup>では、R 導入+R 維持療法群は watchful waiting 群に比較して次治療（殺細胞性抗腫瘍薬または放射線療法）を開始するまでの期間が延長した。しかし、OS の改善は認められていないことから、低腫瘍量 FL 患者において watchful waiting に対する R 単剤早期介入の優位性は未確定である。

### 参考文献

- 1) Ardeshtna KM, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-22. (1iiA) PMID: 12932382
- 2) Ardeshtna KM, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-35. (1iiDiii) PMID:

24602760

- 3) Brice P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15(3):1110-7. (1iiA) PMID: 9060552
- 4) Colombat P, et al. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up. Ann Oncol. 2012;23(9):2380-5. (3iiiDiii) PMID: 22782332

パブリックコメント用 / 禁複製

### CQ3 初発限局期 FL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ 2A

I 期または連続性 II 期の場合，病巣部放射線治療が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ 2B

放射線治療のリスクがベネフィットを上回ると考えられる場合には，進行期 FL に準じた治療が推奨される。

#### 解説

未治療限局期（I 期または連続性 II 期）FL で，巨大病変がない場合，病巣部放射線療法が行われてきたが，その有用性については，ランダム化比較試験に基づく強い根拠はない。前方視的観察研究に登録された I 期の FL の後方視的研究で，無治療経過観察や化学療法単独治療の患者の無増悪生存期間（PFS）は放射線療法が行われた患者と同様に良好であった<sup>1)</sup>。しかし，病巣部放射線単独療法を受けた患者の長期フォローアップの後方視研究の結果から，PFS は非常に良好で<sup>2,3)</sup>，少なくとも一部の患者では病巣部放射線単独療法による治癒の可能性があるとされている。ただし，限局期 FL は稀であり，放射線療法を行う際には，PET-CT や骨髄生検によって進行期であることを除外する必要がある。限局期 FL でも病変部位などによって放射線療法のリスクがベネフィットを上回ると考えられる場合には放射線療法を行わず，進行期 FL に準じた管理方針が推奨される。

FL を含むインドレントリンパ腫に対する局所制御を目的とした放射線治療の線量として 24 Gy と従来の 40-45 Gy を比べたランダム化比較試験では，両者で全奏効割合や局所制御割合に差がみられなかった<sup>4)</sup>。このため FL を含むインドレントリンパ腫に対する局所放射線療法では 24~30 Gy が用いられている<sup>2)</sup>。限局期 FL を対象としたランダム化比較試験で，放射線療法後に多剤併用化学療法を追加する combined modality therapy が，放射線療法単独よりも無増悪生存期間が優れていたが<sup>5)</sup>，全生存期間には差がみられなかった。このため限局期 FL における combined modality therapy の有用性は明らかでない。

#### 参考文献

- 1) Friedberg JW, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2012;30(27):3368-75. (3iiiDiii) PMID: 22915662
- 2) Brady JL, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by

- (18)F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood*. 2019;133(3):237-45. (3iiiDiii) PMID: 30446493
- 3) Tobin JWD, et al. Outcomes of stage I/II follicular lymphoma in the PET era: an international study from the Australian Lymphoma Alliance. *Blood Adv*. 2019;3(19):2804-11. (3iiiDiii) PMID: 31570492
- 4) Lowry L, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):86-92. (1iiDiv) PMID: 21664710
- 5) MacManus M, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol* 2018;36(29):2918-2925. (1iiDiii) PMID: 29975623

#### CQ4 初発進行期 FL に対して抗 CD20 抗体維持療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー 1

初発進行期高腫瘍量例では抗 CD20 抗体併用化学療法により奏効がえられた場合、抗 CD20 抗体維持療法は無増悪生存期間の延長を期待できる治療として推奨される。初発進行期低腫瘍量例でのリツキシマブ単剤療法後のリツキシマブ維持療法は推奨されない。

#### 解説

初発進行期・高腫瘍量 FL で、リツキシマブ (R) 併用化学療法 [主に R-CHOP (R, CPA, DXR, VCR, PSL) 療法あるいは R-CVP (R, CPA, VCR, PSL) 療法] により奏効が得られた患者で、R 維持療法と経過観察を比較したランダム化第Ⅲ相試験では、2 年間の R 維持療法を行った群において無増悪生存割合 (PFS) の改善がみられた<sup>1)</sup>。しかし全生存割合 (OS) の改善は示されていない。従って、リツキシマブ維持療法は PFS 改善を期待して行う治療として推奨される。なお、初回治療としてベンダムスチン・R (BR) 療法を行った場合の R 維持療法の有用性については不明である。初発進行期・高腫瘍量 FL でオビヌツズマブ併用化学療法とリツキシマブ併用化学療法を比較したランダム化第Ⅲ相試験では、化学療法により奏効が得られた場合、維持療法が組み込まれていた<sup>2)</sup>。初発進行期・高腫瘍量 FL でオビヌツズマブ併用化学療法後のオビヌツズマブ維持療法の有用性は臨床試験による検証が行われていない。

一方、初発進行期・低腫瘍量 FL において R 併用化学療法後の R 維持療法の意義を評価した臨床試験の報告はない。未治療の進行期・低腫瘍量 FL を対象として、R 単剤療法後に R 維持療法と再燃時の R 再治療を比較した臨床試験では、両者で治療成功期間 (R の効果がみられる期間) には差がみられなかった<sup>3)</sup>。このため、初発進行期・低腫瘍量の患者では R 維持療法は推奨されない。

#### 参考文献

- 1) Salles G, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42-51. (1iiDiii) PMID: 21176949
- 2) Marcus R, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1331-44. (1iiDiii) PMID: 28976863

- 3) Kahl BS, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. J Clin Oncol. 2014;32(28):3096-102. (1iiDi) PMID: 25154829

パブリックコメント用 / 禁複製



## CQ5 再発性 FL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2

さまざまな治療選択肢があるが、その優劣は明らかでない。

### 解説

FL 再発時の治療は、前治療の内容と再発までの期間、病変の広がり、組織学的形質転換の有無、患者の希望などを考慮して選択する。抗 CD20 抗体（リツキシマブ（R）またはオビヌツズマブ）を含む治療に対して部分奏効（PR）未満の場合や、抗 CD20 抗体を含む治療により PR 以上が得られた後、半年以内に再燃した場合には抗 CD20 抗体抵抗性と判断する。抗 CD20 抗体抵抗性でない場合には R 単剤療法または抗 CD20 抗体併用化学療法が推奨される。

再発例を対象に、R 単剤とリツキシマブ・レナリドミド併用療法を比較したランダム化第 III 相試験では、無増悪生存割合の改善がみられた<sup>1,2)</sup>。R 抵抗性の患者を対象に、ベンダムスチン単剤療法とオビヌツズマブ（Obi）併用ベンダムスチン療法（奏効例ではオビヌツズマブ維持療法を実施）を比較したランダム化第 III 相試験では、無増悪生存割合および全生存割合の改善がみられた<sup>3,4)</sup>。EZH2 変異陽性 FL では、三次治療として EZH2 阻害薬（タゼメトスタット）の有効性が単群の第 II 相試験で示されている<sup>5,6)</sup>。再発時の治療としての治療選択肢には以下のようなものが挙げられるが、その優劣は明らかでない。また、再発時においても無症状かつ低腫瘍量であれば、無治療経過観察（watchful waiting）がしばしば行われるが、その意義をみた臨床研究は報告されていない。

- ①無治療経過観察（watchful waiting）
- ②R 単剤療法
- ③R+レナリドミド<sup>1,2)</sup>
- ④ベンダムスチン単剤あるいは R またはオビヌツズマブ+ベンダムスチン<sup>3,6)</sup>
- ⑤タゼメトスタット（EZH2 変異陽性 FL に対する 3 次治療以降）<sup>5,6)</sup>
- ⑥フルダラビン（FLU）単剤あるいはリツキシマブ+FLU<sup>7)</sup>
- ⑦R-CHOP 療法（R, CPA, DXR, VCR, PSL）（先行治療がアントラサイクリンを含まないレジメンの場合）
- ⑧再発・難治びまん性 B 細胞リンパ腫に対するのと同様の多剤併用救援化学療法
- ⑨放射線療法
- ⑩RI 標識抗体療法（イブリツモマブ チウキセタン）<sup>8)</sup>

#### 参考文献

- 1) Leonard JP, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1188-99. (1iiDiii) PMID: 30897038
- 2) Izutsu K, et al. Analysis of Japanese patients from the AUGMENT phase III study of lenalidomide + rituximab (R2) vs. rituximab + placebo in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol.* 2020;111(3):409-16. (1iiDiii) PMID: 31858429
- 3) Sehn LH, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1081-93. (1iiA) PMID: 27345636
- 4) Cheson BD, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2259-66. (1iiA) PMID: 29584548
- 5) Morschhauser F, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1433-42. (3iiiDiv) PMID: 33035457
- 6) Izutsu K, et al. Phase II study of tazemetostat for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma with EZH2 mutation in Japan. *Cancer Sci.* 2021;112(9):3627-35. (3iiiDiv) PMID: 34159682
- 7) Rummel M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas : a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):57-66. (1iiDiii) PMID: 26655425
- 8) Witzig TE, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2453-63. (1iiDiv) PMID: 12011122

## CQ6 再発 FL に対して自家移植併用大量化学療法、同種造血幹細胞移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

高リスク（初回抗 CD20 抗体併用化学療法の奏効期間が短い，組織学的形質転換など）の若年者に対して自家移植併用大量化学療法は考慮されるべき治療選択肢である。

推奨グレード：カテゴリ-3

同種造血幹細胞移植は，一部の若年者（高リスク例や自家移植後再発例など）に対して治療選択肢となり得る。

### 解説

自家移植併用大量化学療法は，とくに初回リツキシマブ（R）併用化学療法の奏効期間が短いなどの早期再発例において考慮されるべき治療選択肢である<sup>1-4</sup>。

自家移植併用大量化学療法と同種造血幹細胞移植では，後者のほうが治療関連死亡（TRM）は高いが再発が少ない。このため両治療間で生存においては差がない<sup>5-6</sup>。骨髄非破壊的（Reduced-intensity conditioning：RIC）造血幹細胞移植が導入され，TRMの軽減が図られている。Center for International Blood and Marrow Transplant Research（CIBMTR）のレジストリー・データから，RICを用いた同種移植と自家移植を比較すると，移植後2年以降はRICによる同種移植の方が優れていたが，背景因子の群間差もあり両者間の優劣の判断は困難である<sup>7</sup>。再発FLに対するHLA一致血縁・非血縁者間の同種移植に関するEuropean Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）およびCIBMTRの大規模レジストリー・データの多変量解析から，生存期間や無増悪期間に影響するリスク因子として年齢，前治療数，化学療法抵抗性の有無，PSが抽出された<sup>8</sup>。同種移植は若年者で，早期再発の高リスク例や自家移植後再発例の治療選択肢のひとつと考えられている。

### 参考文献

- 1) Casulo C, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1163-71. (3iiiA)
- 2) Schouten HC, et al. High-Dose Therapy Improves Progression-Free Survival and Survival in Relapsed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From the Randomized European CUP Trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):3918-27. (1iiDiii)

- 3) Evens AM, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab. *Cancer*. 2013;119(20):3662-71. (3iiiA)
- 4) Jurinovic V, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1172-9. (3iiiA)
- 5) Robinson SP, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(11):1409-14. (3iDii)
- 6) Smith SM, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*. 2018;124(12):2541-51. (3iiiA)
- 7) Klyuchnikov E, et al. Reduced-Intensity Allografting as First Transplantation Approach in Relapsed/Refractory Grades One and Two Follicular Lymphoma Provides Improved Outcomes in Long-Term Survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2091-9. (3iiiA)
- 8) Sureda A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer*. 2018;124(8):1733-42. (3iiiA)

## CQ7 組織学的形質転換をきたした FL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B 未治療例もしくはアントラサイクリン治療歴がない患者が組織学的形質転換をきたした場合、R-CHOP 療法が推奨される。
推奨グレード：カテゴリー2B R-CHOP 療法後に組織学的形質転換をきたした患者では、化学療法により奏効がえられた場合、若年者では自家移植併用大量化学療法を実施することが推奨される。
推奨グレード：カテゴリー2A 組織学的形質転換後の化学療法により完全奏効が得られない場合、または完全奏効が得られたが再発した場合、CAR-T 療法は考慮されるべき治療選択肢である。安全性を考慮し、その適応については適切に判断することが推奨される。

### 解説

FL における組織学的形質転換は年間 2%とされ、組織学的形質転換後の予後は不良である<sup>1-4)</sup>。そのうち、特に R-CHOP (R, CPA, DXR, VCR, PSL) 療法後の組織学的形質転換や早期再発時に組織学的形質転換をきたした場合の予後は不良である。しかし、形質転換時に初回 R-CHOP 療法を実施した患者では、初発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する R-CHOP 療法と同等の全生存期間 (OS) が期待できる<sup>2)</sup>。

形質転換をきたした FL において、救済化学療法が奏効した場合に地固め療法として自家移植併用大量化学療法を施行した場合、OS の延長に寄与することが示唆されている<sup>5-8)</sup>。再発・難治性 DLBCL を対象とした CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) 療法の臨床試験には組織学的形質転換をきたした FL も対象に含まれており、de novo の DLBCL の再発・難治性例と同等の有効性が示されている<sup>9-13)</sup>。CAR-T 療法では、サイトカイン放出症候群や神経毒性などの特徴的な有害事象を認められ、集中管理が必要な重篤例も報告される。

### 参考文献

- 1) Ban-Hoefen M, et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. Br J Haematol. 2013;163(4):487-95. (3iiiA)
- 2) Link BK, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic

- Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3272-8. (3iiiDiv/3iiiA)
- 3) Wagner-Johnston ND, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*. 2015;126(7):851-7. (3iiiDiv/3iiiA)
  - 4) Méndez M, et al. Transformed follicular lymphoma in the rituximab era: A report from the Spanish Lymphoma Oncology Group. *Hematol Oncol*. 2019;37(2):143-50. (3iiA)
  - 5) Kuruvilla J, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for transformed indolent lymphoma: a subset analysis of NCIC CTG LY12. *Blood*. 2015;126(6):733-8. (3iiiDi)
  - 6) Sarkozy C, et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2575-82. (3iiiA)
  - 7) Chin CK, et al. Autologous stem cell transplantation for untreated transformed indolent B-cell lymphoma in first remission: an international, multi-centre propensity-score-matched study. *Br J Haematol*. 2020;191(5):806-15. (3iiiA)
  - 8) Ida H, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for transformed follicular lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021;39(5):650-7. (3iiiA)
  - 9) Abramson JS, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-52. (3iiiDiv)
  - 10) Schuster SJ, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56. (3iiiDiv)
  - 11) Schuster SJ, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1403-15. (3iiiDiv)
  - 12) Neelapu SS, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44. (3iiiDiv)
  - 13) Locke FL, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42. (3iiiDiv)

2 辺縁帯リンパ腫（粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫：MALT リンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫および脾辺縁帯リンパ腫を含む）（extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue：MALT lymphoma, nodal marginal zone lymphoma, splenic marginal zone lymphoma）

## 総論

辺縁帯リンパ腫(Marginal zone lymphoma: MZL)は WHO 分類 2017 <sup>1)</sup>にて節外性辺縁帯リンパ腫(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)：EMZL), 節性辺縁帯リンパ腫(nodal marginal zone lymphoma: NMZL), 脾辺縁帯リンパ腫(splenic marginal zone lymphoma: SMZL)に分類されており、共通する特徴として診断後の経過が緩徐であり indolent リンパ腫の 1 病型と位置づけられている。MZL の形質を有するクローナル B 細胞リンパ増殖性疾患が MZL へと発展することが近年報告されている <sup>2)</sup>。

EMZL, SMZL, NMZL は形態学的特徴およびフェノタイプは近似しているが臨床像および分子遺伝学的特徴などは異なっている <sup>3)</sup>。IRTA-1 発現, T-bet 発現, t(11;18)(q21;q21)BIRC3/MALT1, t(14;18)(q32;q21)IGH/MALT1, t(1;14)(p22;q32) BCL10/IGH, および t(3;14)(p14.1;q32)FOXP1/IGH は EMZL に関連している <sup>3,4)</sup>。IRTA-1 発現, T-bet 発現は NMZL にも関連している <sup>3,5)</sup>。KFL2 変異, NOTCH2 変異は NMZL, SMZL に関連している <sup>3,6)</sup>。

米国における Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)データベースを用いた疫学調査 <sup>7)</sup>によると人口 10 万人あたりの罹患数は EMZL, NMZL, SMZL の順に多く、各 1.59, 0.83, 0.25 であった。B 細胞リンパ腫における割合は EMZL, NMZL, SMZL は各 5%, 2.4%, 0.7%であった。NMZL と診断する際には粘膜関連リンパ組織に病変がないことのスクリーニングを十分におこなう必要がある。EMZL, NMZL, SMZL のリンパ腫補正 10 年生存率は各 84.7%, 67.3%, 62.7%であった。

EMZL は胃, 眼付属器, 小腸, 大腸, 肺, 唾液腺, 甲状腺, 乳腺などの粘膜関連リンパ組織から発生するが、最も頻度が高いのは胃である <sup>7)</sup>。胃における *Helicobacter pylori*, 眼付属器における *Chlamydia psittaci*<sup>8)</sup>, 小腸における *Campylobacter jejuni*<sup>9)</sup>など細菌感染による炎症が EMZL の発生に関連していることが報告されている。*Helicobacter pylori* 胃炎に対して除菌が広く行われた結果、胃 EMZL は米国において減少している <sup>10)</sup>。

唾液腺, 甲状腺を除き EMZL は男性に多い、これは女性において罹患が多いシェーグレン症候群や橋本病などを背景として EMZL が発症していることと関連している <sup>11)</sup>。

2017年にEMZLにおける予後指標としてMALT-IPIが提唱された<sup>12)</sup>。これは401例が登録されたIELSG-19試験<sup>13)</sup>の主要評価項目である無イベント生存期間(EFS)において検討された。MALT-IPIは①病期III期以上, ②年齢70歳以上, ③施設上限値を超えるLDH値の3つの予後不良因子からなり, 因子数によって3つのグループに分けられる。項目なしがLowリスク, 1項目がIntermediateリスク, 2~3項目がHighリスクとされた。5年EFSにおいてLowリスク群, Intermediateリスク群, Highリスク群は各70%, 56%, 29%であり, 予後の層別化が示された。全生存割合(OS)においてはLowリスク群とIntermediateリスク群は近接しているがHighリスク群とは明瞭に層別化された(p<0.0001)。Lowリスク群に対するHighリスク群のハザード比はEFSが3.3に対してOSは13.7であった。同様にIELSG-19試験のデータセットを用いた解析にて化学療法後24ヶ月以内に増悪した早期増悪群は有意に10年全生存割合が不良であった(48% vs 71%, hazard比2.15, 95%信頼区:1.19-3.90)<sup>14)</sup>。SMZLのリスク層別化の報告<sup>15, 16)</sup>はあるが, NMZLについてはない。

#### 参考文献

- 1) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon, IARC ; 2017
- 2) Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A, et al. Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity? Blood 2014;123(8):1199-206. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515155. PMID: 24300853.
- 3) Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-Zone Lymphomas. N Engl J Med 2022;386(6):568-581. DOI: 10.1056/NEJMra2102568. PMID: 35139275.
- 4) Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. Blood 2016;127(17):2082-92. DOI: 10.1182/blood-2015-12-624304. PMID: 26989205.
- 5) Bob R, Falini B, Marafioti T, Paterson JC, Pileri S, Stein H. Nodal reactive and neoplastic proliferation of monocytoid and marginal zone B cells: an immunoarchitectural and molecular study highlighting the relevance of IRTA1 and T-bet as positive markers. Histopathology 2013;63(4):482-98. DOI: 10.1111/his.12160. PMID: 23855758.
- 6) Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. Blood 2016;127(17):2072-81. DOI: 10.1182/blood-2015-11-624312.



PMID: 26989207.

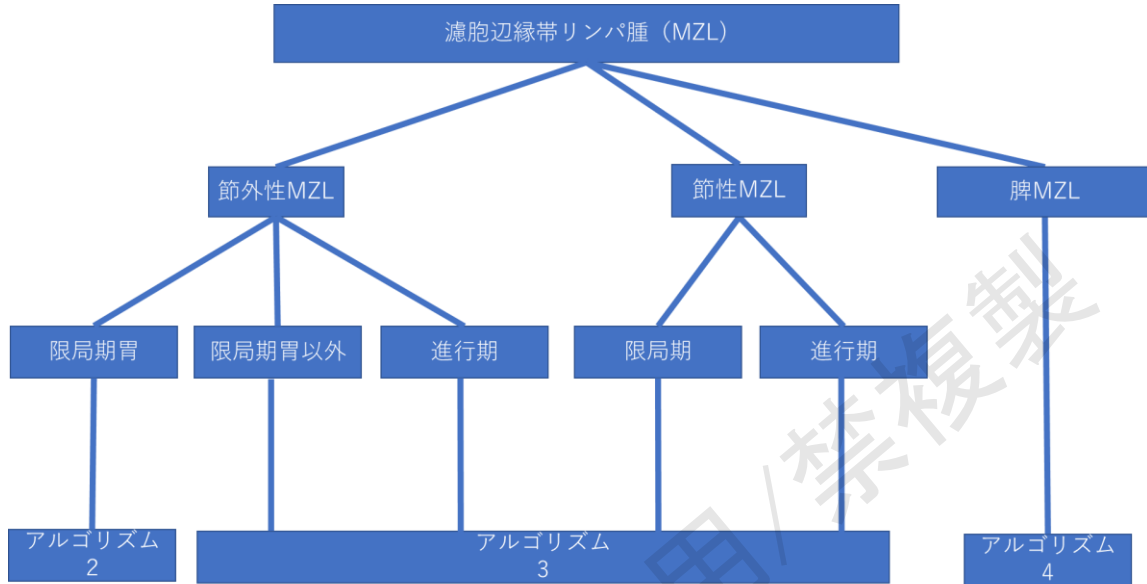
- 7) Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2013;119(3):629-38. DOI: 10.1002/cncr.27773. PMID:22893605.
- 8) Collina F, De Chiara A, De Renzo A, De Rosa G, Botti G, Franco R. Chlamydia psittaci in ocular adnexa MALT lymphoma: a possible role in lymphomagenesis and a different geographical distribution. *Infect Agent Cancer* 2012;7:8. DOI: 10.1186/1750-9378-7-8. PMID: 22472082.
- 9) Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood* 2005;105(6):2274-80. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2755. PMID: 15542584.
- 10) Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol* 2014;165(1):67-77. DOI: 10.1111/bjh.12730. PMID: 24417667.
- 11) Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma. *Ann Lymphoma* 2021;5. DOI: 10.21037/aol-20-28. PMID: 33829216.
- 12) Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood* 2017;130(12):1409-1417. DOI: 10.1182/blood-2017-03-771915. PMID: 28720586.
- 13) Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1905-1912. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.6994. PMID: 28355112.
- 14) Conconi A, Thieblemont C, Cascione L, et al. Early progression of disease predicts shorter survival in MALT lymphoma patients receiving systemic treatment. *Haematologica* 2020;105(11):2592-2597. DOI: 10.3324/haematol.2019.237990. PMID: 33131248.
- 15) Montalban C, Abraira V, Arcaini L, et al. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol* 2012;159(2):164-71. DOI: 10.1111/bjh.12011. PMID: 22924582.

- 16) Montalban C, Abraira V, Arcaini L, et al. Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk Lymphoma* 2014;55(4):929-31. DOI: 10.3109/10428194.2013.818143. PMID: 23799931.

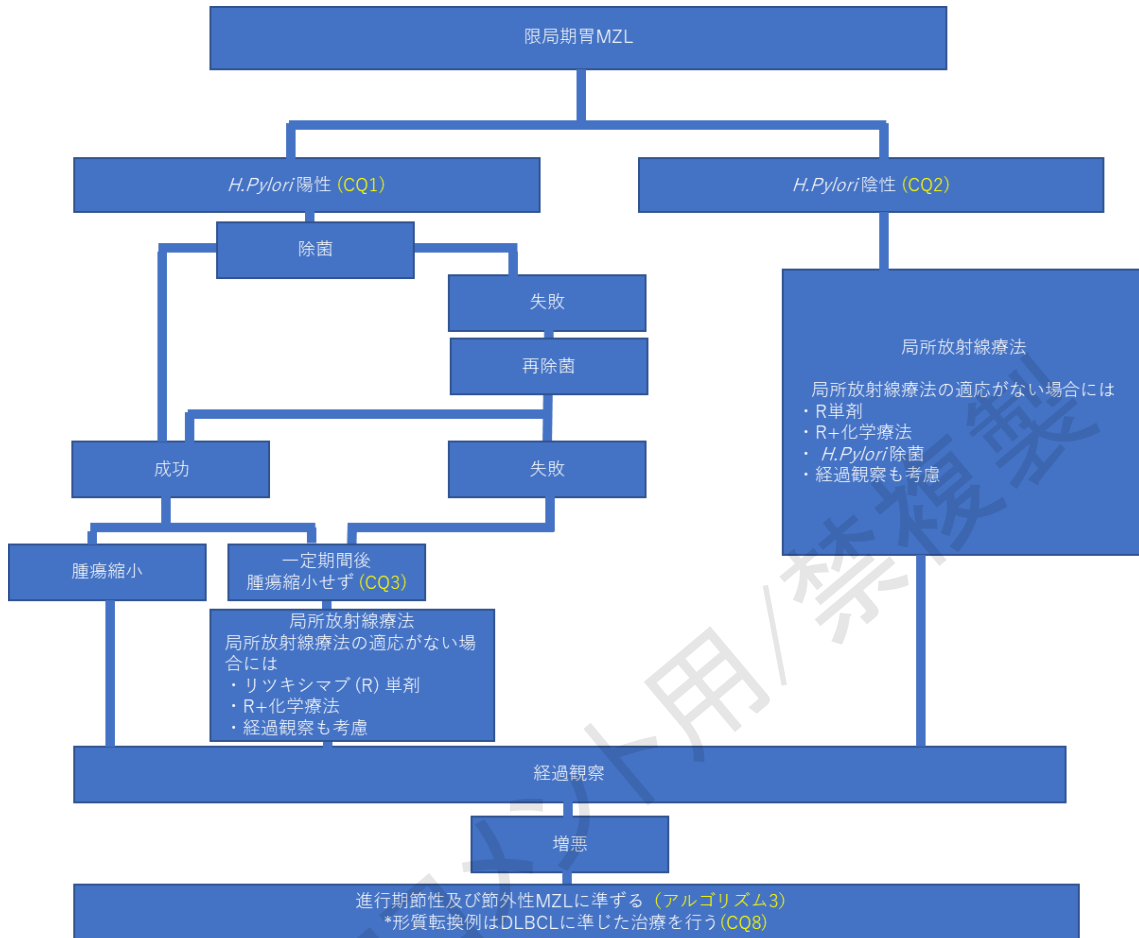
パブリックコメント用 / 禁複製

アルゴリズム

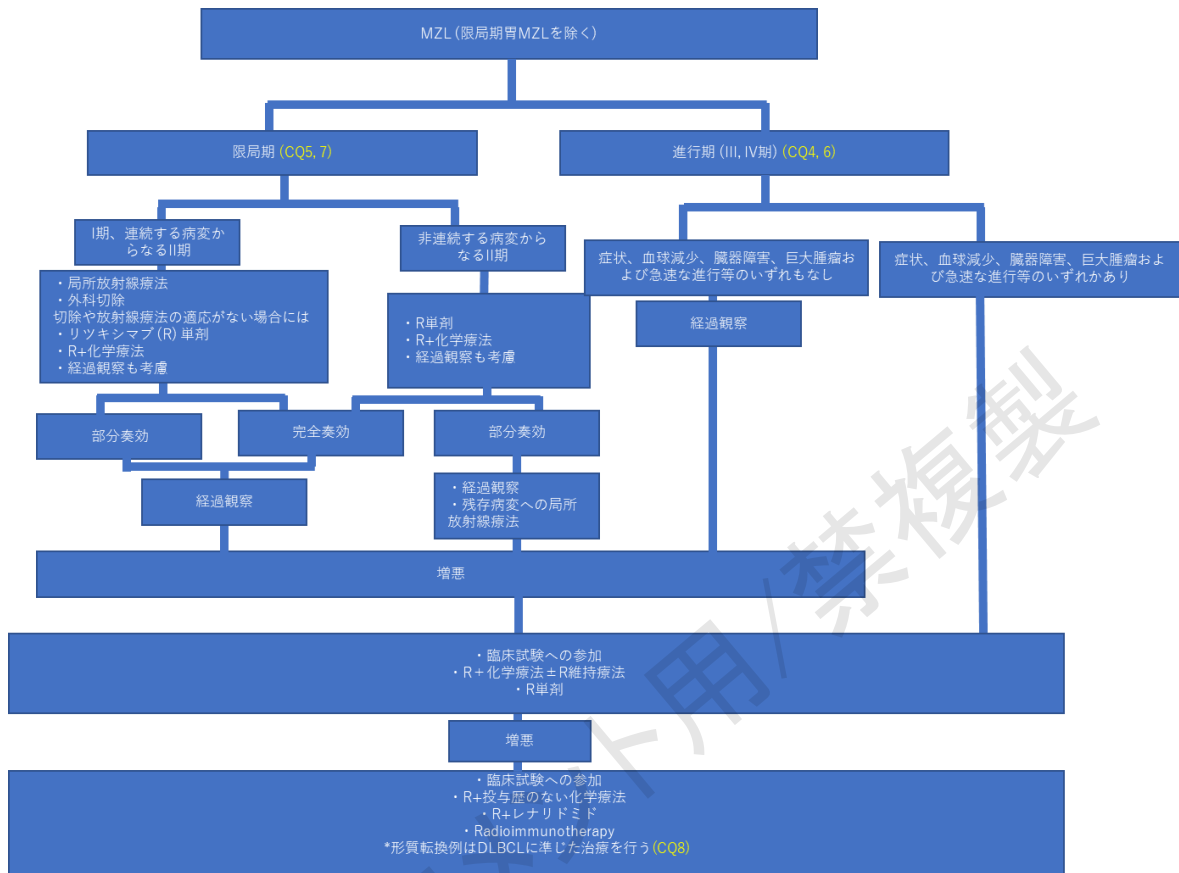
アルゴリズム 1



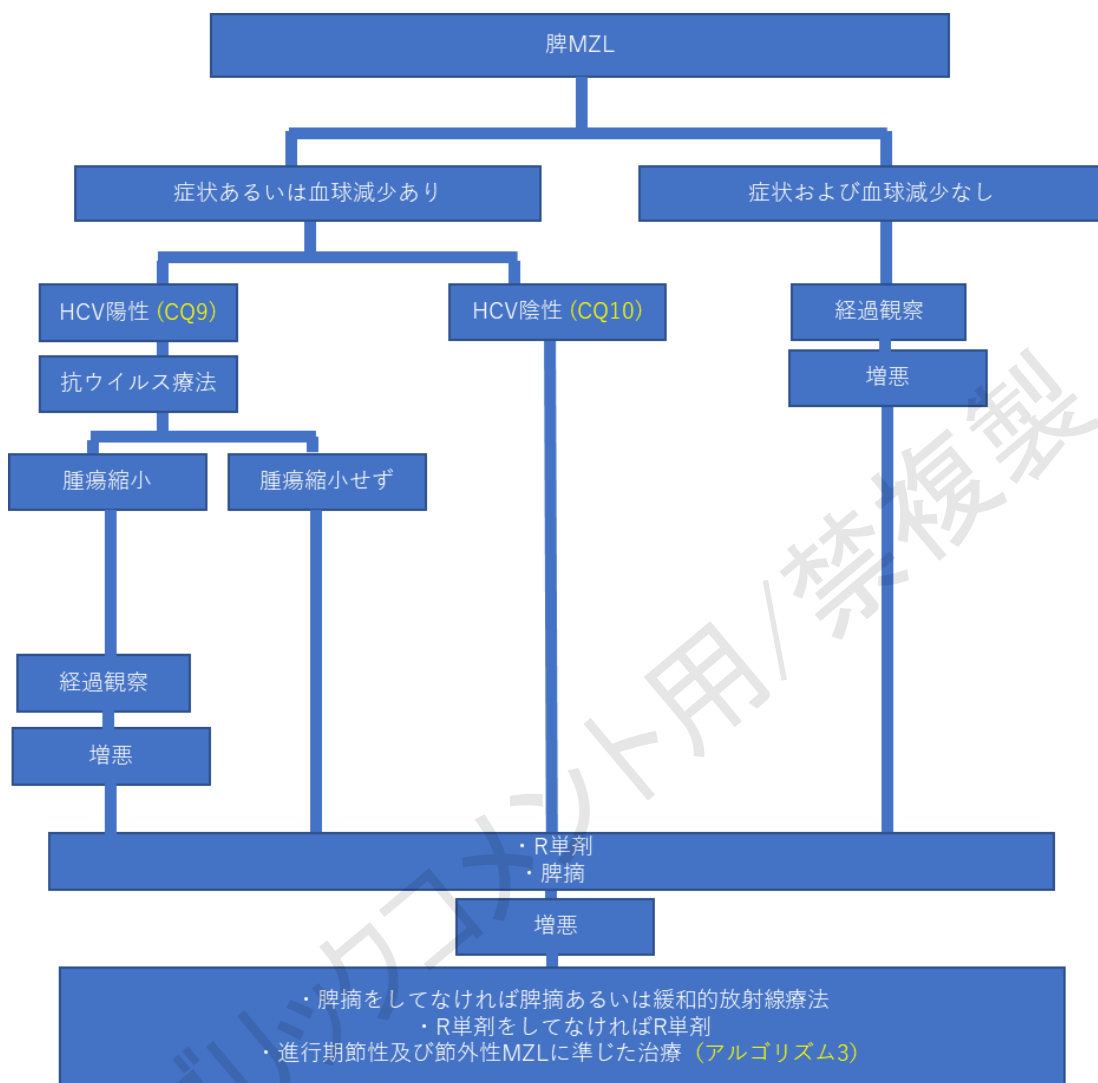
アルゴリズム 2



### アルゴリズム 3



アルゴリズム 4



【アルゴリズム1】

アルゴリズム2, 3, 4へと繋がるMZL全体のアルゴリズムを示す。

【アルゴリズム2】

限局期胃MZLにおいては*Helicobacter pylori*の有無により治療アルゴリズムが決定される。*Helicobacter pylori*陽性の場合の初回治療として除菌が推奨される<sup>1)</sup> (CQ1)。陰性の場合の初回治療として局所放射線療法が推奨される<sup>2)</sup> (CQ2)。除菌後に効果が不十分な場合には局所放射線療法が推奨される<sup>2)</sup> (CQ3)。

### 【アルゴリズム3】

胃MZL以外の限局期EMZL, NMZLの初回治療として局所放射線療法が推奨される<sup>3)</sup> (CQ5, 7)。胃MZL以外の進行期EMZL, NMZLに対して化学療法が生存期間の改善に寄与したエビデンスは示されていない<sup>4,6)</sup>。したがって症状や臓器障害がない場合には無治療経過観察が推奨される (CQ4, 6)。MZLがびまん性大細胞型リンパ腫へ形質転換した場合には後方視的解析しか報告がないものの, R-CHOP療法をはじめとするびまん性大細胞型リンパ腫に準じた治療が推奨される<sup>7)</sup> (CQ8)。

### 【アルゴリズム4】

SMZLは症状を有する場合および血球減少を呈する場合に治療対象となる。HCV感染がある場合にはHCVに対する抗ウイルス療法が初回治療として推奨される<sup>8)</sup> (CQ9)。HCV感染がない場合はリツキシマブ単剤療法あるいは脾臓摘出が推奨される<sup>9)</sup> (CQ10)。

### 参考文献

- 1) Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342(8871):575-7. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91409-f. PMID: 8102719.
- 2) Teckie S, Qi S, Chelius M, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28(5):1064-1069. DOI: 10.1093/annonc/mdx025. PMID: 28327924.
- 3) Hoskin P, Popova B, Schofield O, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2021;22(3):332-340. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30686-0. PMID: 33539729.
- 4) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2. PMID: 23433739.
- 5) Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either

Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1905-1912.  
DOI: 10.1200/JCO.2016.70.6994. PMID: 28355112.

- 6) Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 2019;37(12):984-991. DOI: 10.1200/JCO.18.00605. PMID:30811293.
- 7) Alderuccio JP, Zhao W, Desai A, et al. Risk Factors for Transformation to Higher-Grade Lymphoma and Its Impact on Survival in a Large Cohort of Patients With Marginal Zone Lymphoma From a Single Institution. *J Clin Oncol* 2018;JCO1800138. DOI: 10.1200/JCO.18.00138. PMID: 30312133.
- 8) Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(2):89-94. DOI: 10.1056/NEJMoa013376. PMID: 12110736.
- 9) Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist* 2013;18(2):190-7. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0251. PMID: 23345547.



CQ1 初発ヘリコバクター・ピロリ (*H.pylori*) 陽性限局期胃 MALT リンパ腫にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

初発ヘリコバクター・ピロリ (*H.pylori*) 陽性限局期胃 MALT リンパ腫には *H.pylori* 除菌療法が推奨される。

#### 解説

胃 MALT リンパ腫の発症には *H. pylori* 感染による慢性胃炎が一因であり、*H. pylori* の除菌によって MALT リンパ腫を寛解させることができる<sup>1)</sup>。したがって、*H.pylori* の感染を伴う限局期胃 MALT リンパ腫は *H.pylori* 除菌が有効であり、胃生検標本の検鏡で *H.pylori* が検出できない場合は、尿素呼気試験や抗体検査など非侵襲的検査で検出を試みる。胃原発の MALT リンパ腫で Lugano 病期分類が限局期の *H.pylori* 陽性の場合では除菌療法を推奨する。胃切除術は侵襲性や再発率が高く *H.pylori* 陽性限局期胃 MALT リンパ腫には推奨されない。*H. pylori* 除菌にはプロトンポンプ阻害薬とクラリスロマイシンおよびアモキシシリン（またはメトロニダゾール）の併用が行われる。初回除菌療法後 6 週間以降に尿素呼気試験を行い除菌の効果を判定する。除菌不成功であれば二次除菌を行う<sup>2)</sup>。除菌の成功率は 90%以上であり、MALT リンパ腫の完全奏効 70%から 80%で達成される<sup>3-9)</sup>。*H.pylori* 陽性限局期胃 MALT リンパ腫は予後良好であり、90%以上の症例が長期生存を示す<sup>4,6,7,10)</sup>。腫瘍細胞が t(11;18)の染色体転座(API2-MALT1 転座)を有する症例、腫瘍が粘膜下層へ進展している症例では除菌による奏効割合が低い<sup>5,11)</sup>。除菌から寛解までの期間は数週間から 1 年以上と報告されており、寛解まで長期間かかる症例も存在する<sup>10,12,13)</sup>。そのため、除菌成功後にリンパ腫病変が残存する場合も注意深く胃内視鏡検査でフォローすることも可能である。寛解を達成したあとは定期的に内視鏡検査を行い再発の有無を確認する。32 報の報告をまとめた胃 MALT リンパ腫 1,408 例のシステマティックレビューでは除菌療法後の再発率は年 2.2%と報告されている<sup>5)</sup>。

#### 文献

- 1) Wotherspoon AC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet. 1993;342(8871):575-7. (3iiiDiv) PMID : 8102719
- 2) Asaoka D, et al. Trends of Second-Line Eradication Therapy for *Helicobacter pylori*

- in Japan: A Multicenter Study in the Tokyo Metropolitan Area. *Helicobacter*. 2013;18(6):468-72. (3iiDiv) PMID : 23773231
- 3) Schmelz R, et al. Sequential *H. pylori* eradication and radiation therapy with reduced dose compared to standard dose for gastric MALT lymphoma stages IE & II1E: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol*. 2019;54(5):388-95. (3iiiDiv) PMID : 30327875
  - 4) Nakamura S, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012;61(4):507-13. (3iiiA) PMID : 21890816
  - 5) Zullo A, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):105-10. (レビュー) PMID : 19631287
  - 6) Stathis A, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol*. 2009;20(6):1086-93. (3iiiA) PMID : 19193705
  - 7) Andriani A, et al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2009;41(7):467-73. (3iiiA) PMID : 18945654
  - 8) Chen LT, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1345-53. (3iiiA) PMID : 16174856
  - 9) Steinbach G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131(2):88-95. (3iiiDiv) PMID : 10419446
  - 10) Wündisch T, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8018-24. (3iiiA) PMID : 16204012
  - 11) Liu H, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1286-94. (3iiiDiv) PMID : 11984515
  - 12) Bertoni F, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood*. 2002;99(7):2541-4. (1iiDiii) PMID : 11895791

- 13) Montalban C, et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica*. 2001;86(6):609-17. (3iiiDiv) PMID : 11418369

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ2 初発 *H.pylori* 陰性限局期胃 MALT リンパ腫にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

初発 *H.pylori* 陰性限局期胃 MALT リンパ腫には局所放射線療法（involved-site radiation therapy：ISRT 24～30Gy）が推奨される。

解説

*H.pylori* の感染を伴う限局期胃 MALT リンパ腫は *H.pylori* 除菌が有効であるため、*H.pylori* の感染の有無を十分に検索することが胃 MALT リンパ腫の治療決定に重要である。胃生検標本の検鏡で *H.pylori* が検出できない場合は、尿素呼気試験や抗体検査など非侵襲的検査で検出を試みる。侵襲的検査と非侵襲的検査のいずれの方法においても *H.pylori* が陰性の限局期胃 MALT リンパ腫には局所放射線療法（involved-site radiation therapy：ISRT 24～30Gy）が推奨される。放射線療法により 95%以上の奏効割合<sup>1,3)</sup> が期待できる。放射線療法後の再発の多くは照射野外<sup>4)</sup>であり、放射線療法は良好な局所制御が期待できる。放射線療法を施行した *H.pylori* 陰性を含む限局期胃 MALT リンパ腫の長期予後は良好であり 90%以上の 5 年生存率<sup>2,5,6)</sup>と、70～90%の 10 年生存率が期待できる<sup>1,7,8,9)</sup>。放射線療法が適応とならない例ではリツキシマブ単独療法が選択肢である。*H.pylori* 除菌後残存もしくは *H.pylori* 陰性胃 MALT リンパ腫にリツキシマブ単剤療法を行った報告では全奏効率は 70-80%と報告されている<sup>10,11)</sup>。放射線療法もしくはリツキシマブ単剤療法を施行後、初回評価を 3 ヶ月後、その後は 3～6 カ月後に内視鏡を再検し、病変の消失が確認できれば経過観察を行う。MALT リンパ腫の残存を認めた場合は免疫化学療法の施行を検討する。

参考文献

- 1) Yahalom J, et al. Involved-site radiotherapy for Helicobacter pylori-independent gastric MALT lymphoma: 26 years of experience with 178 patients. Blood Adv. 2021;5(7):1830-6. (3iiiA) PMID : 33787863
- 2) Teckie S, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. Ann Oncol. 2017;28(5):1064-9. (3iiiA) PMID : 28327924
- 3) Goda JS, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. Cancer. 2010;116(16):3815-24. (3iiiA) PMID : 20564130

- 4) Tsang RW, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4157-64. (3iiiA) PMID : 14615444
- 5) Nam H, et al. Long-Term Clinical Outcome and Predictive Factors for Relapse after Radiation Therapy in 145 Patients with Stage I Gastric B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):169. (3iiiA) PMID : 33418965
- 6) Ruskoné-Fourmestraux A, et al. Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: Results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;117(1):178-82. (3iiiA) PMID : 26395311
- 7) Fang P, et al. A Prospective Trial of Radiation Therapy Efficacy and Toxicity for Localized Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1414-20. (3iiiDi) PMID : 33309978
- 8) Wirth A, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol.* 2013;24(5):1344-51. (3iiiA) PMID : 23293112
- 9) Vrieling C, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol.* 2008;87(3):405-11. (3iiiB) PMID : 18343513
- 10) Conconi A, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood.* 2003;102(8):2741-5. (3iiiDiv) PMID : 12842999
- 11) Martinelli G, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1979-83. (3iiiDiv) PMID : 15668468

CQ3 初発 *H.pylori* 陽性限局期胃 MALT リンパ腫に対し *H.pylori* 除菌後にリンパ腫の残存がみられる場合にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

*H.pylori* 除菌後にリンパ腫の進行がみられる場合には局所の放射線照射（24～30Gy）を推奨する。

#### 解説

*H.pylori* 陽性限局期胃 MALT リンパ腫では *H.pylori* 除菌が第一選択となる。除菌を施行した症例の 20～30%は除菌が無効もしくは寛解後に再発をきたす<sup>1,4)</sup>。除菌後 3 カ月時点で *H.pylori* が陽性の場合には二次除菌を試みる。*H.pylori* 除菌から寛解までの期間は数週間から 1 年以上と報告されており、寛解まで長期間かかる症例も存在する<sup>5-7)</sup>。そのため、除菌成功後も MALT リンパ腫の残存が見られる無症状例では、3 カ月ごとに胃内視鏡検査を繰り返し施行し、病変の消失に至るかどうかに注意深く観察することが可能である。症状を有する MALT リンパ腫残存症例、病勢の進行がある症例、再発症例では局所放射線療法（involved-site radiation therapy : ISRT24～30Gy）が推奨される<sup>8-10)</sup>。放射線療法が適応とならない症例はリツキシマブ単剤療法<sup>11)</sup>もしくは進行期に準じて免疫化学療法が推奨される。

#### 参考文献

- 1) Schmelz R, et al. Sequential *H. pylori* eradication and radiation therapy with reduced dose compared to standard dose for gastric MALT lymphoma stages IE & II1E: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol.* 2019;54(5):388-95. (3iiiDiv) PMID : 30327875
- 2) Nakamura S, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut.* 2012;61(4):507-13. (3iiiA) PMID : 21890816
- 3) Zullo A, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):105-10. (レビュー) PMID: 19631287
- 4) Stathis A, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell

- lymphoma of MALT type. *Ann Oncol.* 2009;20(6):1086-93. (3iiiA) PMID : 19193705
- 5) Wündisch T, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):8018-24. (3iiiA) PMID : 16204012
  - 6) Bertoni F, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood.* 2002;99(7):2541-4. (1iiDiii) PMID : 11895791
  - 7) Montalban C, et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica.* 2001;86(6):609-17. (3iiiDiv) PMID : 11418369
  - 8) Yahalom J, et al. Involved-site radiotherapy for *Helicobacter pylori*-independent gastric MALT lymphoma: 26 years of experience with 178 patients. *Blood Adv.* 2021;5(7):1830-6. (3iiiA) PMID : 33787863
  - 9) Teckie S, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28(5):1064-9. (3iiiA) PMID : 28327924
  - 10) Goda JS, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer.* 2010;116(16):3815-24. (3iiiA) PMID : 20564130
  - 11) Conconi A, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;102(8):2741-5. (3iiiDiv) PMID : 12842999

CQ4 胃以外の限局期節外性辺縁帯リンパ腫（MALT リンパ腫）にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2A

局所制御として放射線療法が推奨される。局所制御を要しないあるいは放射線治療の適応とならない場合にはリンパ腫による症状や臓器障害が出現するまでの経過観察は妥当と考えられる。

#### 解説

限局期節外性辺縁帯リンパ腫に対する臨床試験の多くは放射線治療に関するものである。第Ⅱ相試験<sup>1,4)</sup>および第Ⅲ相試験が報告されているが、第Ⅲ相試験に関してはインドレントリンパ腫の中に辺縁帯リンパ腫が含まれた内容となっている。総放射線量 40～45Gy を標準群として 24Gy と比較した第Ⅲ相試験においては局所再発率、OS に差を認めなかった<sup>5)</sup>。また、総放射線量 24Gy（12 分割）を標準群として 4Gy（2 分割）と比較した第Ⅲ相試験において 4Gy 群は 24Gy 群に対して劣っていた（HR 3.42、95% CI 2.09–5.55、 $p < 0.0001$ ）<sup>6)</sup>。5 年の局所無増悪率は 24Gy 群 89.9%、4Gy 群で 70.4%であった（HR 3.46、95% CI 2.25–5.33、 $p < 0.0001$ ）。辺縁帯リンパ腫に限った解析では 5 年の局所無増悪率は 24Gy で 100%、4Gy で 88%であり 24Gy で良好な結果であった（ $p = 0.015$ ）<sup>7)</sup>。

胃を含む限局期の解析となるが、米国の SEER データベースを用いた 7,961 例の後方視的研究では 10 年生存率は各々、放射線治療のみ：75.7%、手術のみ：70%、化学療法のみ：64%、経過観察：62.6%、手術と放射線治療：82.1%、手術と化学療法および放射線治療：81.0%であった。単変量解析にて手術と放射線治療は放射線単独と比べて予後良好であった（HR = 0.77, 95%CI 0.64–0.93,  $p = 0.005$ ）。化学療法を追加することの有益性は確認されなかった。後方視的研究の単変量解析の結果のみを用いて放射線単独よりも手術と放射線治療が真に有望な治療であるかどうかを判断することは困難である<sup>8)</sup>。

化学療法を含むランダム化試験が 1 試験報告されている。限局期のみでなく進行期を多数例含む研究にとどまっている<sup>9)</sup>。

なお、胃節外性辺縁帯リンパ腫においては有効とされているヘリコバクタピロリ菌の除菌であるが、胃以外の節外性辺縁帯リンパ腫を対象とした前向き試験において有意な結果は示されていない<sup>10)</sup>。

#### 参考文献



- 1) MacManus MP, et al. Prospective Phase II trial of radiation therapy in localised non-gastric marginal zone lymphoma with prospective evaluation of autoimmunity and Helicobacter pylori status: TROG 05.02/ALLG NHL15. *Eur J Cancer*. 2021;152:129-38. PMID: 34098462. (3iiDiii)
- 2) Aviles A, Cleto S. Low-dose radiotherapy (2x2 g) versus low doses and rituximab in the treatment of marginal zone b-cell lymphoma previously untreated. *Leuk Res* 2020;98:106443. DOI: 10.1016/j.leukres.2020. PMID: 32980580.( 1iiDiii)
- 3) Fang P, et al. A Prospective Trial of Radiation Therapy Efficacy and Toxicity for Localized Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(5):1414-20. PMID: 33309978. (3iiDii)
- 4) Isobe K, et al. A multicenter phase II study of local radiation therapy for stage IEA mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a preliminary report from the Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1181-6. PMID: 17601683. (3iiA)
- 5) Lowry L, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):86-92. PMID: 21664710. (1iiDiv)
- 6) Hoskin PJ, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):457-63. PMID: 24572077. (1iiDiii)
- 7) Hoskin P, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):332-340. PMID: 33539729. (1iiDiii)
- 8) Alderuccio JP, et al. Treatments and Outcomes in Stage I Extranodal Marginal Zone Lymphoma in the United States. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1803. PMID: 33918801. (3iA)
- 9) Zucca E, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1905-12. PMID: 28355112. (1iiDi)
- 10) Grunberger B, et al. Antibiotic treatment is not effective in patients infected with Helicobacter pylori suffering from extragastric MALT lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1370-5. PMID: 16549831. (3iiDiv)

## CQ5 初発限局期節性辺縁帯リンパ腫にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2A

局所制御として放射線療法が推奨される。局所制御を要しないあるいは放射線治療の適応とならない場合にはリンパ腫による症状や臓器障害が出現するまでの経過観察は妥当と考えられる。

### 解説

節外性辺縁帯リンパ腫よりも更に発症頻度が低いために節性辺縁帯リンパ腫に関するエビデンスは極めて限られたものとなっている。限局期節性辺縁帯リンパ腫のみを対象とした前向き試験は報告されていない。

インドレントリンパ腫の中に辺縁帯リンパ腫が含まれた第Ⅲ相試験では、総放射線量 40～45Gy を標準群として 24Gy と比較した第Ⅲ相試験においては局所再発率、OS に差を認めなかった<sup>1)</sup>。また、総放射線量 24Gy (12 分割) を標準群として 4Gy (2 分割) と比較した第Ⅲ相試験において 4Gy 群は 24Gy 群に対して劣っていた (HR 3.42、95% CI 2.09–5.55、 $p < 0.0001$ )<sup>2)</sup>。5 年の局所無増悪率は 24Gy 群 89.9%、4Gy 群で 70.4%であった (HR 3.46、95% CI 2.25–5.33、 $p < 0.0001$ )。辺縁帯リンパ腫に限った解析では 5 年の局所無増悪率は 24Gy で 100%、4Gy で 88%であり 24Gy で良好な結果であった ( $p = 0.015$ ) ただし、辺縁帯リンパ腫の中での節外性と節性の割合について記載はされていない<sup>3)</sup>。

### 参考文献

- 1) Lowry L, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):86-92. PMID: 21664710. (1iiDiv)
- 2) Hoskin PJ, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):457-63. PMID: 24572077. (1iiDiii)
- 3) Hoskin P, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):332-40. PMID: 33539729. (1iiDiii)

CQ6 初発進行期節外性辺縁帯リンパ腫（MALT リンパ腫）に無治療経過観察は推奨されるか

推奨グレード：カテゴリー2A

リンパ腫による症状、臓器障害等が出現するまでの無治療経過観察が推奨される。

#### 解説

節外性辺縁帯リンパ腫の進行期と限局期を比較検討した後方視的研究では診断時に約1/3の症例が進行期であり初回治療後の完全奏効割合（化学療法未施行45%）および10年生存率は同等であった<sup>1)</sup>。

辺縁帯リンパ腫のみを対象とした経過観察と治療介入のランダム化比較試験の報告はないものの、無症状のインドレントリンパ腫患者を対象とした中に辺縁帯リンパ腫が含まれる第Ⅲ相臨床試験が報告されている。クロラムブシル（本邦未承認）と経過観察（局所放射線治療は許容）との比較であり、観察期間中央値16年において全生存期間に差を認めなかった。経過観察群で10年後に化学療法を必要としなかったのは19%であり、70歳以上に限ると40%であった<sup>2)</sup>。

未治療節外性辺縁帯リンパ腫を対象とした第Ⅲ相試験ではクロラムブシル単独療法、クロラムブシル+リツキシマブ療法、リツキシマブ単独療法にランダム化された。5年無イベント生存割合は、クロラムブシル単独で51%、リツキシマブ単独で50%、併用で68%だった（ $p=.0009$ ）。無増悪生存割合も併用療法で有意に良好であった（ $p=0.0119$ ）が、5年全生存割合は、各群とも約90%であった。ただし、この試験には限局期症例も多数含まれており、Stage I:42.4%、Stage III/IV:43.6%であった<sup>3)</sup>。

辺縁帯リンパ腫を含む進行期症候性インドレントリンパ腫を対象とした第Ⅲ相試験ではR-CVP療法（R, CPA, VCR, PSL）、R-CHOP療法（R, DXR, CPA, VCR, PSL）にランダム化された。部分奏効以上となった症例にはリツキシマブ維持療法が実施された。5年無イベント生存割合はR-CVP群61%、R-CHOP群56%と差を認め、有害事象は有意にR-CVP群で少なかった。組織型別のサブ解析にて濾胞性リンパ腫に対する辺縁帯リンパ腫の無イベント生存割合はHR0.84[0.44, 1.62]であった<sup>4)</sup>。

ベンダムスチン+リツキシマブ（BR）療法を検討した辺縁帯リンパ腫を含む進行期インドレントリンパ腫を対象とした第Ⅲ相試験が複数報告されている。BR療法、R-CHOP療法にランダム化された試験では、インドレントリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫の全体解析で無増悪生存割合においてBR療法が有意に良好（BR療法：69.5カ月 vs. R-CHOP

療法：31.2 カ月 HR 0.58, 95% CI 0.44-0.74 ;  $p < 0.0001$  ) であったが、辺縁帯リンパ腫に限ったサブグループ解析では無増悪生存割合に差を認めなかった(HR 0.70, 95% CI 0.34-1.43;  $p = 0.3249$ )<sup>5)</sup>。BR 療法、R-CVP 療法あるいは R-CHOP 療法にランダム化された試験では、辺縁帯リンパ腫に関するサブ解析は示されていないが、奏効割合において BR 療法は R-CVP/R-CHOP 療法に比べて非劣性であった<sup>6,7)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Thieblemont C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000;95(3):802-6. PMID: 10648389. (3iiA)
- 2) Ardeschna KM, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9383):516-22. PMID: 12932382 . (1iiA)
- 3) Zucca E, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1905-12. PMID: 28355112. (1iiDi)
- 4) Walewski J, et al. First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4. *Br J Haematol*. 2020;188(6):898-906. PMID: 31792945. (1iiDi)
- 5) Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10. PMID: 23433739. (2Diii)
- 6) Flinn IW, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52. PMID: 24591201. (1iiDiv)
- 7) Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-91. PMID: 30811293. (1iiDiv)

## CQ7 初発進行期節性辺縁帯リンパ腫に無治療経過観察は推奨されるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

リンパ腫による症状、臓器障害等が出現するまでの無治療経過観察が推奨される。

### 解説

節外性辺縁帯リンパ腫よりも更に発症頻度が低いために節性辺縁帯リンパ腫に関するエビデンスは極めて限られたものとなっている。進行期節性辺縁帯リンパ腫のみを対象とした前向き試験は報告されていない。

無症状のインドレントリンパ腫患者を対象とした中に辺縁帯リンパ腫が含まれる第3相臨床試験が報告されている。クロラムブシル(本邦未認可)と経過観察(局所放射線治療は許容)との比較であり、観察期間中央値16年において全生存期間に差を認めなかった。経過観察群で10年後に化学療法を必要としなかったのは19%であり、70歳以上に限ると40%であった<sup>1)</sup>。

辺縁帯リンパ腫を含む進行期症候性インドレントリンパ腫を対象とした第III相試験ではR-CVP療法(R, CPA, VCR, PSL)、R-CHOP療法(R, DXR, CPA, VCR, PSL)にランダム化された。部分奏効以上となった症例にはリツキシマブ維持療法が実施された。5年無イベント生存割合はR-CVP群61%、R-CHOP群56%と差を認め、有害事象は有意にR-CVP群で少なかった。組織型別のサブ解析にて濾胞性リンパ腫に対する辺縁帯リンパ腫の無イベント生存割合はHR0.84[0.44, 1.62]であった<sup>2)</sup>。

ベンダムスチン+リツキシマブ(BR)療法を検討した辺縁帯リンパ腫を含む進行期インドレントリンパ腫を対象とした第III相試験が複数報告されている。BR療法、R-CHOP療法にランダム化された試験では、インドレントリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫の全体解析で無増悪生存割合においてBR療法が有意に良好(BR療法:69.5カ月 vs. R-CHOP療法:31.2カ月 HR0.58, 95% CI 0.44-0.74; p<0.0001)であったが、辺縁帯リンパ腫に限った解析では無増悪生存割合に差を認めなかった(HR0.70, 95% CI 0.34-1.43; p=0.3249)<sup>3)</sup>。BR療法、R-CVP療法あるいはR-CHOP療法にランダム化された試験では、辺縁帯リンパ腫に関するサブ解析は示されていないが、奏効割合においてBR療法はR-CVP/R-CHOP療法に比べて非劣性であった<sup>4,5)</sup>。

### 参考文献

- 1) Ardeshtna KM, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate

systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-22. PMID: 12932382 . (1iiA)

- 2) Walewski J, et al. First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4. *Br J Haematol*. 2020;188(6):898-906. PMID: 31792945. (1iiDi)
- 3) Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10. PMID: 23433739. (2Diii)
- 4) Flinn IW, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52. PMID: 24591201. (1iiDiv)
- 5) Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-91. PMID: 30811293. (1iiDiv)

## CQ8 組織学的形質転換を来した辺縁帯リンパ腫にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2A

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に準じた治療が推奨される。

### 解説

辺縁帯リンパ腫において組織学的形質転換に関する臨床研究は限られたものとなっている。疫学的にも報告は限られており、組織学的形質転換の割合は報告により異なっている。解析対象症例数が 300 名以上の報告における組織学的形質転換の割合は辺縁帯リンパ腫全体で 7.5%（脾辺縁帯リンパ腫 11.4%、節性辺縁帯リンパ腫 17.2%、節外性辺縁帯リンパ腫 6.4%）<sup>1)</sup>、あるいは 3.8%（脾辺縁帯リンパ腫 5%、節性辺縁帯リンパ腫 3%、節外性辺縁帯リンパ腫 4%）<sup>2)</sup>であった。

辺縁帯リンパ腫から組織学的形質転換するまでの期間については複数の報告があり、中央値 29 ヶ月（1.3～135 ヶ月）<sup>1)</sup>、中央値 2.8 年（1～12 年）<sup>2)</sup>、中央値 22 ヶ月（6.4～201.5 ヶ月）<sup>3)</sup>などとなっている。診断時に組織学的形質転換と診断されるケースも一定数存在する。節外性辺縁帯リンパ腫に限った解析であるが、組織学的形質転換と診断された症例の 70%が診断時に形質転換を認めているとの報告がある<sup>4)</sup>。

組織学的形質転換後の治療に関する報告は後方視的研究のみであり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫で行われる R-CHOP 療法(R, DXR, CPA, VCR, PSL)あるいはアンスラサイクリン系抗がん剤を含む CHOP 類似療法が多く選択されていた<sup>1-8)</sup>。解析対象症例数が 300 名以上の報告における組織学的形質転換と診断後の予後については複数報告があり、形質転換後の全生存期間中央値は 7.3 年<sup>1)</sup>、2 年全生存率は 57%<sup>2)</sup>、あるいは無増悪生存期間中央値 15 ヶ月<sup>3)</sup>などとなっている。前方視的検討がなされていないものの、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に準じた治療にて予後の改善が期待される。

### 参考文献

- 1) Alderuccio JP, et al. Risk Factors for Transformation to Higher-Grade Lymphoma and Its Impact on Survival in a Large Cohort of Patients With Marginal Zone Lymphoma From a Single Institution. J Clin Oncol. 2018;JCO1800138. PMID: 30312133. (3iiiDiv)
- 2) Conconi A, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomasdagger. Ann Oncol. 2015;26(11):2329-35. PMID: 26400898. (3iiiDiv)

- 3) Kiesewetter B, et al. Transformed mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A single institution retrospective study including polymerase chain reaction-based clonality analysis. *Br J Haematol.* 2019;186(3):448-59. PMID: 31124124. (3iiiDiv)
- 4) Maeshima AM, et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol.* 2016;174(6):923-31. PMID: 27460179. (3iiiDiv)
- 5) Bastidas-Mora G, et al. Clinico-biological features and outcome of patients with splenic marginal zone lymphoma with histological transformation. *Br J Haematol.* 2022;196(1):146-55. PMID: 34519021. (3iiiDiv)
- 6) Rodrigues CD, et al. Clinical Characteristics, Treatment and Evolution of Splenic and Nodal Marginal Zone Lymphomas-Retrospective and Multicentric Analysis of Portuguese Centers. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(11):e839-44. PMID: 34326035. (3iiiDiv)
- 7) Tedjaseputra A, et al. Excellent outcomes of transformed lymphomas in the rituximab era without autologous stem cell transplantation: an Australian single-centre experience. *Intern Med J.* 2021;51(11):1825-34. PMID: 32609419. (3iiiDiv)
- 8) Xing KH, et al. Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: analysis of 107 patients treated in British Columbia. *Br J Haematol.* 2015;169(4):520-7. PMID: 25854936. (3iDiv)



## CQ9 症状のある未治療 HCV 陽性脾辺縁帯リンパ腫に HCV 除去療法は推奨されるか

推奨グレード：カテゴリ－2A

症状のある HCV 抗体陽性脾辺縁帯リンパ腫は肝臓内科にコンサルトの上、抗ウイルス療法を行うことが推奨される。

### 解説

脾辺縁帯リンパ腫(splenic marginal zone lymphoma : SMZL)は、一般的に緩徐な経過を示し、無治療で長期の生存期間を示す例がある。脾腫による症状や血球減少を伴わない無症候性患者は経過観察を考慮する<sup>1,2)</sup>。

C型肝炎ウイルス(HCV)抗体が陽性の SMZL は抗ウイルス療法により SMZL の改善<sup>1,3-5)</sup>と長期間の奏効<sup>6)</sup>が期待できる。そのため、HCV 抗体が陽性の SMZL は肝臓内科にコンサルトの上で適切な抗ウイルス療法を行うことが推奨される。HCV 抗体陽性 SMZL23 例に抗ウイルス療法を施行したイタリアからの報告では全奏効割合が 82%とリンパ腫の改善を認め、奏効期間中央値は 33 ヶ月であった<sup>7)</sup>。また、HCV 抗体陽性の SMZL17 例に抗ウイルス療法を行った報告では、4 例が完全寛解、7 例が部分寛解を達成し、1 年間の無増悪生存率 (PFS) および全生存率 (OS) 率はそれぞれ 75%と 98%であった<sup>8)</sup>。

抗ウイルス療法が適応とならない、もしくは抗ウイルス療法が無効な症状のある HCV 陽性 SMZL ではリツキシマブ単剤療法が推奨される<sup>4,9)</sup>。リンパ腫による全身症状や臓器障害を認める場合や腫瘍の増殖速度が早い場合は免疫化学療法の施行を考慮する<sup>10-12)</sup>。

### 参考文献

- 1) Rossotti R, et al. Rapid clearance of HCV-related splenic marginal zone lymphoma under an interferon-free, NS3/NS4A inhibitor-based treatment. A case report. *J Hepatol.* 2015;62(1):234-7. PMID: 25285757
- 2) Arcaini L, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer.* 2004;100(1):107-15. (3iiiDiv) PMID: 14692030
- 3) Hermine O, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(2):89-94. (3iiiDiv) PMID: 12110736

- 4) Arcaini L, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1404-10. (3iiiA) PMID: 24799461
- 5) Vallisa D, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):468-73. (3iiiDiv) PMID: 15659492
- 6) Rattotti S, et al. Lymphomas associated with chronic hepatitis C virus infection: A prospective multicenter cohort study from the Rete Ematologica Lombarda (REL) clinical network. *Hematol Oncol.* 2019;37(2):160-7. (3iiiDiv) PMID: 30726562
- 7) Arcaini L, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1404-10. (3iiiA) PMID: 24799461
- 8) Arcaini L, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood.* 2016;128(21):2527-32. (3iiiDiv) PMID: 27605512
- 9) Alric L, et al. Antiviral Treatment of HCV-Infected Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: ANRS HC-13 Lympho-C Study. *PLoS One.* 2016;11(10):e0162965. (3iiiDiv) PMID: 27749916
- 10) Kalpadakis C, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: should splenectomy be abandoned. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(7):1463-70. (レビュー) PMID: 24050506
- 11) Iannitto E, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol.* 2018;183(5):755-65. (3iiiDiv) PMID: 30407629
- 12) Florindez JA, et al. Splenic marginal zone lymphoma: A US population-based survival analysis (1999-2016). *Cancer.* 2020;126(21):4706-16. (3iDiv) PMID: 32767702

CQ10 症状のある未治療 HCV 陰性脾辺縁帯リンパ腫にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2B

症状のある未治療 HCV 陰性脾辺縁帯リンパ腫にはリツキシマブ単剤療法が推奨される。

解説

HCV 抗体が陰性の SMZL は無症候性の場合は無治療経過観察が推奨される<sup>1)</sup>。脾腫による腹部症状や血球減少など症候を有する HCV 抗体陰性 SMZL はリツキシマブ単剤もしくは脾臓摘出が治療選択肢となる。106 例の SMZL に対するリツキシマブ単剤は全奏効率が 90%以上、10 年の無病生存割合が 70%<sup>2-5)</sup>と高い治療効果が報告されている。脾臓摘出においても局所症状の改善と血球減少の改善が期待でき<sup>6,7)</sup>、脾臓摘出による 5 年 PFS は 50～60%、5 年 OS は 70～80%と報告されている<sup>5,8)</sup>。脾臓摘出は侵襲性が高く、短期・長期の合併症に注意が必要であるため、近年はリツキシマブを推奨する報告が多い<sup>8,9)</sup>。自己免疫性溶血性貧血や免疫性血小板減少の合併例に対する標準療法は確立しておらず、個々の症例ごとに治療方針を検討する。リツキシマブが無効で、脾腫による症状がある場合は脾臓摘出を考慮する<sup>1,6,7,10)</sup>。リツキシマブと脾臓摘出が無効である場合、リンパ腫による全身症状や臓器障害を認める場合、腫瘍の増殖速度が早い場合は免疫化学療法の施行を考慮する<sup>11,12)</sup>。

参考文献

- 1) Thieblemont C, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*. 2002;3(1):41-7. (3iiiDiv) PMID: 12141954
- 2) Kalpadakis C, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist*. 2013;18(2):190-7. (3iiiDiv) PMID: 23345547
- 3) Kalpadakis C, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol*. 2007;25(3):127-31. (3iiiDiv) PMID: 17514771
- 4) Tsimberidou AM, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107(1):125-35. (3iiiDiv) PMID: 16700034
- 5) Kalpadakis C, et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. *Blood*. 2018;132(6):666-70. (3iiiDiv) PMID: 29914978

- 6) Pata G, et al. Still a role for surgery as first-line therapy of splenic marginal zone lymphoma? Results of a prospective observational study. *Int J Surg*. 2017;41:143-9. (3iiiDiv) PMID: 28366762
- 7) Lenglet J, et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(8):1854-60. (3iiiDiv) PMID: 24206091
- 8) Kalpadakis C, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: should splenectomy be abandoned. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(7):1463-70. (レビュー) PMID: 24050506
- 9) Kalpadakis C, et al. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31(1):65-72. (レビュー) PMID: 29452668
- 10) Sima A, et al. Superior outcome for splenectomised patients in a population-based study of splenic marginal zone lymphoma in Sweden. *Br J Haematol*. 2021;194(3):568-79. (3iDiv) PMID: 34109612
- 11) Florindez JA, et al. Splenic marginal zone lymphoma: A US population-based survival analysis (1999-2016). *Cancer* 2020;126(21):4706-16. (3iDiv) PMID: 32767702
- 12) Iannitto E, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol*. 2018;183(5):755-65. (3iiiDiv) PMID: 30407629

### 3 リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia : LPL/WM)

#### 総論

リンパ形質細胞性リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma : LPL) は、低悪性度 B 細胞性リンパ腫の一型であり、小型 B 細胞リンパ球、形質細胞への分化傾向にあるリンパ球、形質細胞が混在したリンパ系腫瘍と定義される<sup>1,2)</sup>。ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (Waldenström's macroglobulinemia : WM) は、骨髄浸潤と IgM 型 M 蛋白血症を伴う LPL のサブセットとして定義され、LPL の 90~95% を占める。IgM 型 M 蛋白血症を伴う B 細胞リンパ腫は LPL 以外にも認められるため、診断上、注意が必要である。

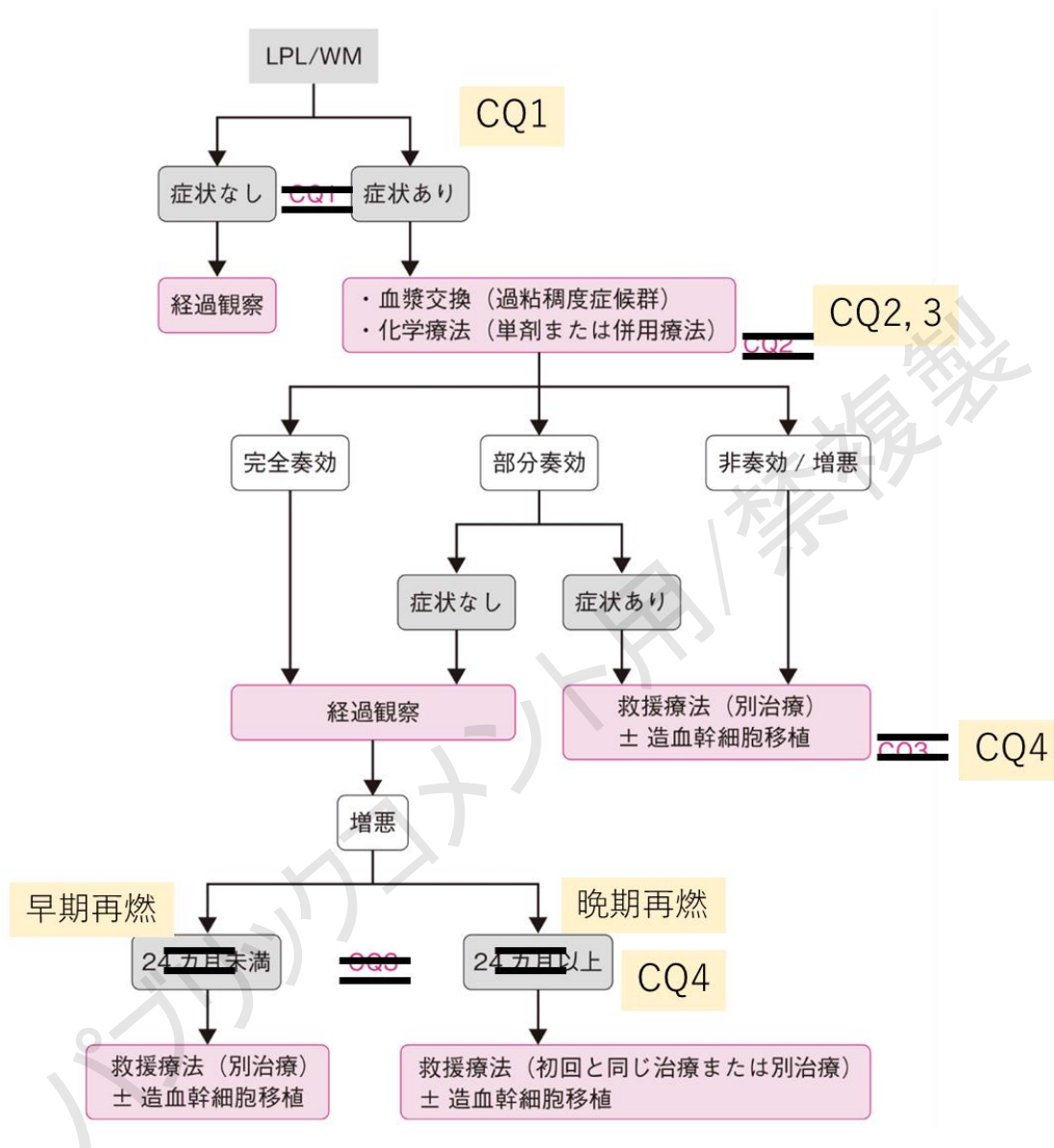
LPL/WM の約 4 分の 1 は無症候性である。骨髄浸潤が高度である場合には、血球異常として貧血と血小板減少が認められる。また、IgM 蛋白濃度が高値になると過粘稠度症候群をきたす。この場合、赤血球凝集に伴って、視力障害 (眼底網膜静脈ソーセージ様変化) や脳血管障害を起こしうる。自己免疫疾患、寒冷凝集素症の合併や、クリオグロブリン血症、ミエリンに対する抗体活性によるミエリン融解が原因の末梢神経障害、アミロイドーシスを合併しうる。また、後天性 von Willebrand 病を合併し凝固障害・出血症状を合併することがある。中枢神経に浸潤した場合 Bing-Neel 症候群と呼ばれる。

IgM が 3g/dL 未満、骨髄中の腫瘍細胞の割合が 10% 未満で、かつ、症状のない場合、形質細胞腫瘍に準じて、IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgM-MGUS) と呼ぶが、non IgM-MGUS に比べて進展が速く、年に 1~5% が LPL/WM、その他の B 細胞リンパ腫に進展する<sup>2)</sup>。

約 90% の症例で MYD88 遺伝子の L265P 変異があり、約 30% の症例で CXCR4 遺伝子の変異がある<sup>2)</sup>。染色体異常として 6 番染色体長腕欠失 (30~50%) を認める。これらの異常は他の IgM 産生リンパ腫との鑑別に有用である。

臨床経過は一般に緩徐であり、生存期間中央値は 5~10 年以上である。予後予測の指標として、International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM) ならびに revised IPSSWM が報告されている<sup>3)</sup>。revised IPSSWM は年齢 (66~75 歳が 1 点、76 歳以上が 2 点)、 $\beta 2$  マイクログロブリン >4mg/L、血清 LDH >250IU/L、血清アルブミン <3.5g/dl によってスコア化され、5 年生存割合は、スコア 0 が 95%、1 で 86%、2 で 78%、3 で 78%、4~5 で 36% であった。治療の効果判定には、第 6 回 IWWM の判定規準が用いられており、臨床症状、血清 IgM 値、画像評価を組み合わせる<sup>4)</sup>。

アルゴリズム



通常の化学療法では生存曲線は平坦化せず治癒は望めない 1, 5, 6)。症状のない場合には無治療で経過観察を行う。血球減少、全身症状、進行性リンパ節腫脹や肝脾腫など症状がある場合、または、出現した場合に治療開始を考慮する (CQ1) 6)。初回、および、再燃・再発時の化学療法としては、単剤としてリツキシマブ (R) やチラブルチニブ、併用療法として R+アルキル化薬 (DRC 療法、R-CHOP 療法)、R+ベンダムスチン、R+ボルテゾミブが挙げられる (CQ2, CQ3, CQ4) 5)。至適初回レジメンは明らかではなく症例ごとに検討する。大量化学療法/造血幹細胞移植は、若年のハイリスク患者や再発・再燃時の治療選択の一つとなり得るが、適応、実施時期、方法については未確立である (CQ4) 1, 5)。

参考文献

- 1) Vijay A, et al. Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2007 ; 109 (12) : 5096-103. (レビュー)
- 2) Swerdlow SH, et al. Lymphoplasmacytic Lymphoma. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tu-mours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, IARC ; 2017 : pp232-5. (テキストブック)
- 3) 3)Kastritis E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leulemia*. 2019 ; 33 (11) : 2654-61. (3iiiA)
- 4) Owen RG, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol*. 2013 ; 160 (2) : 171-6. (レビュー)
- 5) Castillo JJ, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e827-37. (レビュー)
- 6) Dimopoulos MA, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124(9): 1404-11. (レビュー)

## CQ1 未治療原発性マクログロブリン血症に対してどの時点で治療開始が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2A

原発性マクログロブリン血症に関連した臨床症状，合併症が出現した時点で治療を開始することが推奨される。

### 解説

未治療原発性マクログロブリン血症に対する治療介入は，全例に対して施行する必要はなく，原発性マクログロブリン血症（WM）に関連した臨床症状や合併症が認められる場合に治療介入を行う<sup>1-3)</sup>。血清 IgM 値は WM に伴う臨床症状と相関しない場合があり，血清 IgM 値のみを指標にして治療介入を決定するべきではない<sup>1,2)</sup>。治療介入を要する具体的な臨床症状としては，繰り返す発熱，寝汗，体重減少，全身倦怠感，進行性の症候性リンパ節腫脹，脾腫などである<sup>1-3)</sup>。また，WM の骨髄浸潤による正常造血の抑制に伴う貧血（Hb 値 10g/dL 以下），あるいは血小板減少（10 万/ $\mu$ L 未満）を認める場合にも治療介入を考慮する。WM に関連した合併症として，過粘稠度症候群，寒冷凝集素症，症候性末梢神経障害，全身性アミロイドーシス，腎機能障害，症候性クリオグロブリン血症などが認められた症例も治療介入の対象である。

### 参考文献

- 1) Kyle RA, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30(2): 116-20. (レビュー) PMID: 12720119
- 2) Dimopoulos MA, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood.* 2014; 124(9): 1404-11. (レビュー) PMID: 25027391
- 3) Leblond V, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood.* 2016; 128(10): 1321-8. (レビュー)



## CQ2 症候性原発性マクログロブリン血症に対して血漿交換は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

症候性過粘稠度症候群を合併した場合、およびリツキシマブを含む治療前の血清 IgM 値が 4,000mg/dL 以上の場合においては血漿交換を実施し、その後速やかに化学療法を施行することが推奨される。

### 解説

症候性過粘稠度症候群を合併した場合においては、速やかに血漿交換を行うことが推奨される<sup>1,2)</sup>。また、リツキシマブを含む治療を行う場合は、治療前の血清 IgM 値が 4,000mg/dL 以上の症例においては、IgM flare を回避するために血漿交換を行う<sup>1,2)</sup>。血漿交換のみでは抗腫瘍効果は得られないため、速やかに化学療法を施行する必要がある<sup>1-5)</sup>。また、治療介入後のいかなる時期においても、症候性の過粘稠度症候群、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症の溶血発作を合併した際には、速やかに血漿交換を施行する<sup>6)</sup>。

### 参考文献

- 1) Leblond V, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016; 128(10): 1321-8. (レビュー) PMID: 27432877
- 2) Padmanabhan A, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019; 34(3): 171-354. (ガイドライン) PMID: 31180581
- 3) Treon SP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2004; 15(10): 1481-3. (3iiiD) PMID: 15367407
- 4) Ghobrial IM, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer*. 2004; 101(11): 2593-8. (3iiiD) PMID: 15493038
- 5) Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009; 27(23): 3830-5. (3iiiDiv) PMID: 19506160

- 6) Castillo JJ, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol.* 2020; 7(11): e827-37. (レビュー) PMID: 33091356

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ3 未治療症候性原発性マクログロブリン血症に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ2A

未治療症候性原発性マクログロブリン血症の初回治療としては、アルキル化薬、プロテアソーム阻害薬、抗体薬（リツキシマブ）の単剤または併用療法、BTK阻害薬が推奨される。

解説

未治療症候性原発性マクログロブリン血症に対しては、以下の治療法が推奨される<sup>1)</sup>。

単剤療法

- ・抗体薬：リツキシマブ (R)<sup>2)</sup>
- ・BTK阻害薬：チラブルチニブ<sup>3)</sup>

併用療法

- ・R+アルキル化薬レジメン：DRC療法 [(デキサメタゾン (DEX), R, シクロホスファミド (CPA)]<sup>4)</sup>, R-CHOP療法<sup>5)</sup>
- ・R+ベンダムスチン (BR療法)<sup>6)</sup>
- ・R+DEX+ボルテゾミブ (BDR療法)<sup>7)</sup>

しかし、上記の薬剤・治療レジメンのランダム化比較試験が存在せず、どの薬剤・治療レジメンが安全性、治療効果に優れているかは明らかではない<sup>1)</sup>。治療期間や投与サイクル数が定まっているレジメンを用いるのか、BTK阻害薬のように増悪まで持続投与する治療法が優れているのか、についても結論は出ていない。なお、本邦では保険適用外であるが、米国などにおいてはBTK阻害薬イブルチニブ<sup>8)</sup>およびイブルチニブ+R<sup>9,10)</sup>の有効性・安全性が示されており、承認されている。しかし、BTK阻害薬にRを上乗せするベネフィットの有無は不明である<sup>1)</sup>。

至適な初回治療レジメンは、毒性のプロファイルや治療期間、薬剤の投与経路などを勘案し、患者ごとに検討されるべきである<sup>1)</sup>。末梢神経障害のある場合では、ボルテゾミブやビンクリスチンを回避する<sup>1)</sup>。血清IgM値が4,000mg/dL以上の場合、R単剤、あるいはR併用化学療法を施行する場合においては、IgM flareを回避するために速やかに血漿交換を行うとともに、1サイクル目（状況によっては2サイクル目も）にはRの投与を控えることを考慮する<sup>1)</sup>。また、CQ2に示したように、治療介入後のいかなる時期においても、症候性の過粘稠度症候群、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症の溶血発作を合併した際には、速やかに血漿交換を施行する<sup>1)</sup>。

初回治療後の R の維持療法の意義に関しては、未確定である<sup>11,12)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Castillo JJ, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol.* 2020; 7(11): e827-37. (レビュー) PMID: 33091356
- 2) Dimopoulos MA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2327-33. (3iiiDiv) PMID: 11981004
- 3) Sekiguchi N, et al. A multicenter, open-label, phase II study of tirabrutinib (ONO/GS-4059) in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Cancer Sci.* 2020; 111(9): 3327-37. (3iiiDiv) PMID: 32639651
- 4) Dimopoulos MA, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007; 25(22): 3344-9. (3iiiDiv) PMID: 17577016
- 5) Buske C, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia.* 2009; 23(1): 153-61. (1iiDiii) PMID: 18818699
- 6) Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013; 381(9873): 1203-10. (1iiDiii) PMID: 23433739
- 7) Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol.* 2009; 27(23): 3830-5. (3iiiDiv) PMID: 19506160
- 8) Treon SP, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2018; 36(27): 2755-61. (3iiiDiv) PMID: 30044692
- 9) Dimopoulos MA, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(25): 2399-410. (1iDiii) PMID: 29856685
- 10) Buske C, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for

Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNNOVATE Study. *J Clin Oncol.* 2022; 40: 52-62. (1iDiii) PMID: 34606378

- 11) Castillo JJ, et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2018; 181(1): 77-85. (3iii) PMID: 29468652
- 12) Rummel MJ, et al. Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood.* 2019; 134 (Supplement\_1): 343. (1iDiii)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ4 原発性マクログロブリン血症の再燃・再発時の救援にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

初回治療後に再燃・再発した場合の救援療法として、抗体薬（リツキシマブ）の単剤、あるいはアルキル化薬、プロテアソーム阻害薬、BTK 阻害薬、プリンアナログ、およびこれらの薬剤と抗体薬との併用療法が推奨される。

解説

再発・再燃の原発性マクログロブリン血症に対しては、抗体薬（リツキシマブ）の単剤<sup>1)</sup>、あるいはアルキル化薬、プロテアソーム阻害薬、BTK 阻害薬<sup>2,3)</sup>、プリンアナログ<sup>4)</sup>、または抗体薬との併用療法<sup>5-9)</sup>が推奨される。しかし、初回治療と同様にランダム化比較試験が存在せず、どの薬剤・治療レジメンが安全性、治療効果に優れているかは明らかではなく、臨床試験への参加も選択肢になり得る。治療レジメンの選択に際しては、毒性のプロファイルや治療期間、薬剤の投与経路などを考慮し、患者ごとに検討されるべきである<sup>10)</sup>。

初回治療が奏効し、無治療期間が比較的長く続いた場合には、初回治療と同一の治療の再実施を考慮する。奏効期間が短い場合や抵抗性の場合は、初回治療とは異なる薬剤の単剤または併用治療が推奨される<sup>11,12)</sup>。

自家造血幹細胞移植併用大量化学療法や同種造血幹細胞移植の有効性に関しては、一部の選択された症例に対しては治療選択肢となり得る可能性が示唆されている<sup>10,13)</sup>。しかし、至適な対象症例や、タイミングについては未確立であり、臨床試験として実施することが望ましい。自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法が考慮される場合には、フルダラビンの使用を回避する<sup>10)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Dimopoulos MA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2327-33. (3iiiDiv) PMID: 11981004
- 2) Sekiguchi N, et al. A multicenter, open-label, phase II study of tirabrutinib (ONO/GS-4059) in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Cancer Sci.* 2020; 111(9): 3327-37. (3iiiDiv) PMID: 32639651
- 3) Treon SP, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015; 372(15): 1430-40. (3iiiDiv) PMID: 25853747
- 4) Leblond V, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine

- for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31(3): 301-7. (1iiDiv) PMID: 23233721
- 5) Dimopoulos MA, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007; 25(22): 3344-9. (3iiiDiv) PMID: 17577016
  - 6) Buske C, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia.* 2009; 23(1): 153-61. (1iiDiii) PMID: 18818699
  - 7) Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol.* 2009; 27(23): 3830-5. (3iiiDiv) PMID: 19506160
  - 8) Dimopoulos MA, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(25): 2399-410. (1iDiii) PMID: 29856685
  - 9) Treon SP, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113(16): 3673-8. (3iiiDiv) PMID: 19015393
  - 10) Castillo JJ, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e827-37. (レビュー) PMID: 33091356
  - 11) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Waldenstrom Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 2. 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1475> (ガイドライン)
  - 12) Kastritis E, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv41-50. (ガイドライン) PMID : 29982402
  - 13) Parrondo RD, et al. Efficacy of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Waldenstrom Macroglobulinemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020; 20(10): e694-711. (1iA) PMID: 32616401

## 4 マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma : MCL)

### 総論

リンパ節濾胞のマントル層（暗殻）を構成する B 細胞と同じ細胞表面形質を有する腫瘍である。免疫組織学的には CD5 と cyclin D1 および SOX11 が陽性で、分子遺伝学的には染色体転座 t (11;14) (q13;q32) に伴う BCL-1 (CCND1) 遺伝子再構成を有する独立した疾患単位である<sup>1)</sup>。わが国での発症頻度は、全悪性リンパ腫の 3%程度である<sup>2)</sup>。発症年齢中央値は 60 歳代半ばで男性に多い<sup>1,3)</sup>。約 90%は初発時に病期Ⅲ, Ⅳの進行期で、表在リンパ節腫大以外に 70%程度は節外病変を有し、骨髄浸潤は半数以上、脾腫は 30%以上、消化管浸潤も 30%以上に認められる<sup>3)</sup>。免疫組織化学染色では cyclin D1 陰性例が 15%程度存在し、cyclin D1 陽性例に比べ予後良好と報告されている<sup>4)</sup>。SOX11 は、cyclin D1 陰性例も大半は陽性となり診断に有用である<sup>5)</sup>。WHO 分類 (2017) では、分子亜型として新たに MCL, leukemic, non-nodal type が記載された。これは脾辺縁帯リンパ腫に類似した病態と比較的インドレントな臨床経過を特徴とする<sup>1)</sup>。また、従来 in situ MCL と記載された初期病変は、in situ mantle-cell “neoplasia” として治療適応外病変と位置づけられた<sup>1)</sup>。MCL の病期分類には、他の非ホジキンリンパ腫と同様に Ann Arbor 分類が用いられる。予後予測モデルとして、International Prognostic Index (IPI) とは別に、年齢、Performance status (PS)、血清 LD、末梢血白血球数の 4 因子について配点を規定し、総点数により予後を low, intermediate, high の 3 群に層別する simplified MCL International Prognostic Index (MIPI) が提唱され、IPI より予後予測能が高いことが示されている<sup>6)</sup>。さらに、Ki-67 免疫染色陽性率 (MIB-1 index) は MIPI の 4 因子とは異なる独立した予後因子であり、Ki-67 免疫染色陽性率を加えた MIPIb も提唱されている<sup>6,7)</sup>。また、リツキシマブ導入以降では年齢、PS、骨髄浸潤、末梢血白血球数、血清 LD、血清アルブミンの 6 因子を用い、予後を low, low-intermediate, high-intermediate, high の 4 群に層別する revised MIPI も新たに提案されている<sup>3)</sup>。これらは一般臨床にはあまり用いられていないが、臨床研究の解析には広く導入されている。最近では、遺伝子異常が予後に関わるとの報告がなされており、そのなかで MIPI-c をベースに TP53、KMT2D の各遺伝子異常を予後因子に加えた、MIPI-genetic (MIPI-g)も提唱されるが<sup>8)</sup>、こちらも一般臨床では用いられておらず、それによる治療層別は今後の課題である。なお、MCL においても中枢神経系 (CNS) 再発が少なからず認められる。Ki-67 免疫染色高陽性率や blastoid variant など CNS 浸潤リスク<sup>9, 10)</sup>を有する例では CNS 再発予防に留意する必要があるが、推奨される CNS 予防治療法は確立していない。



参考文献

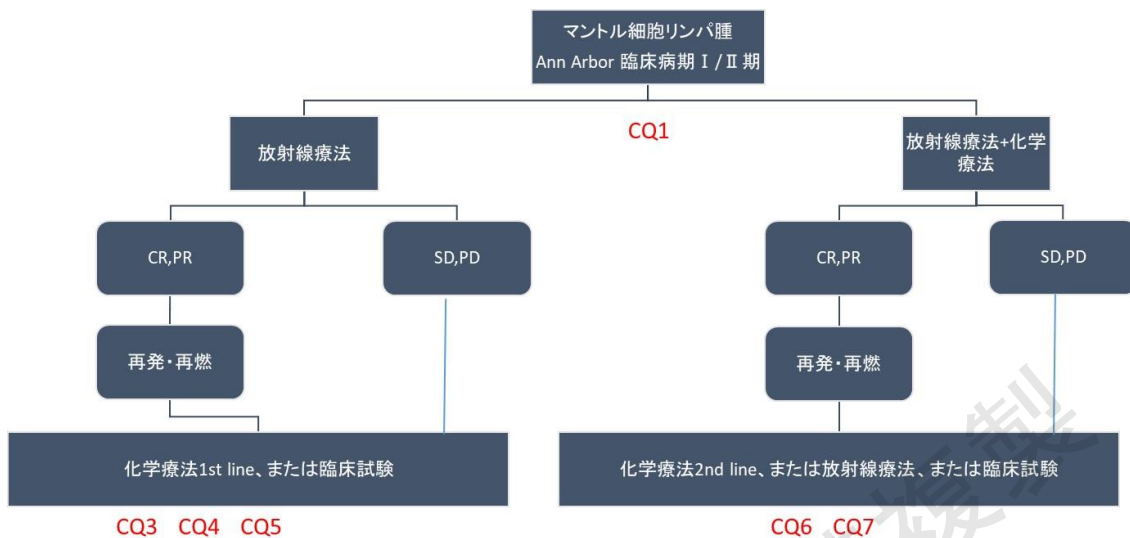
- 1) Swerdlow SH, et al. Mantle cell lymphoma. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC ; 2017 : pp285-90. (テキストブック)
- 2) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologist. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan. Incidence of recently recognized entities. *Pathol Int.* 2000 ; 50 (9) : 696-702.
- 3) Chihara D, et al. Prognostic model for mantle cell lymphoma in the rituximab era : a nationwide study in Japan. *Br J Haematol.* 2015 ; 170 (5) : 657-68.
- 4) Yatabe Y, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma : a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood.* 2000 ; 95 (7) : 2253-61. (3iiiA)
- 5) Mozos A, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies cyclin D1-negative subtype. *Haematologica.* 2009 ; 94 (11) : 1555-62.
- 6) Hoster E, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008 ; 111 (2) : 558-65.
- 7) Gressin R, et al. Evaluation of the (R) VAD+C regimen for the treatment of newly diagnosed mantle cell lymphoma. Combined results of two prospective phase II trials from the French GOELAMS group. *Haematologica.* 2010 ; 95 (8) : 1350-57. (3iiiDiv)
- 8) Ferrero S, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica.* 2020; 105(6): 1604-1612. (3iii Div)
- 9) Chihara D, et al. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL) . *Ann Oncol* 2015 ; 26 (5) : 966-73. (3iiiDiv)
- 10) Cheah CY, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma : clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol* 2013 ; 24 (8) : 2119-23. (3iiiDiv)

## アルゴリズム

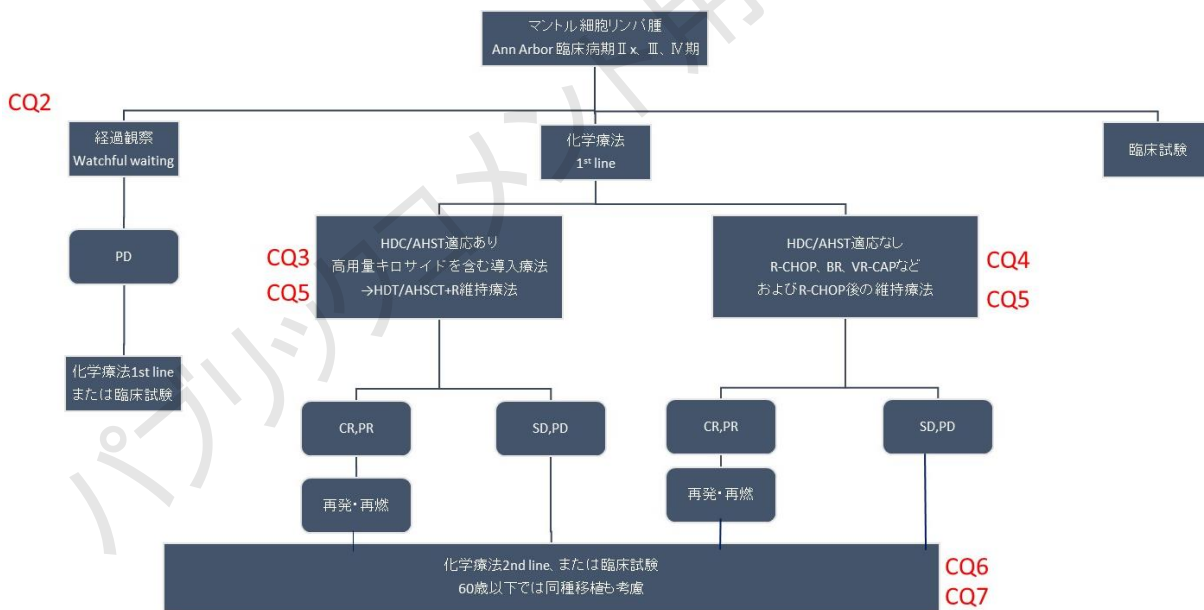
MCL は標準治療が確立しておらず、現在も精力的に臨床試験が進められている。本項では日常診療として実施可能な治療をもとにアルゴリズムを作成した。

限局期では involved-field radiotherapy (IFRT\*) ±化学療法群と、化学療法単独または経過観察群との治療成績の比較から、IFRT 単独もしくは IFRT と化学療法との併用が推奨される (CQ1)。進行期の治療の原則は多剤併用化学療法とリツキシマブ (R) との併用療法である。MCL, leukemic, non-nodal type など限られた症例ではあるが、極めて緩徐な臨床経過を示す群がある。これらは indolent MCL として、濾胞性リンパ腫などの低悪性度 B 細胞リンパ腫と同様に無治療で経過観察することが可能であるが、診断時にこのよう症例を見出す方法は確立していない (CQ2)。進行期 MCL に対しアグレッシブリンパ腫の標準的化学療法である CHOP 療法 (CPA, DXR, VCR, PSL) またはその類似療法単独での長期治療成績は不良である。これらに R を併用することで完全奏効割合が改善し良好な分子生物学的奏効も得られるが、長期無増悪生存割合の改善は十分ではない)。このため、65 歳以下の症例には R と高用量シタラピンを組み込んだ強化型化学療法を実施し、奏効例には可能であれば第一奏効期に地固め療法として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation : HDC/AHSCT) を行うことが推奨される (CQ3)。自家移植後に R 維持療法を追加することが推奨される。しかしそのエビデンスとなった臨床試験の R 投与期間は本邦の承認期間とは異なる点、留意が必要である (CQ5)。一方、66 歳以上あるいは強化型化学療法の適用が困難な場合は、R と CHOP 療法との併用および奏効例にはその後の R 維持療法、R とベンダムスチンとの併用 (BR) 療法、VR-CAP 療法 (BOR, R, CPA, DXR, PSL) などが推奨される (CQ4, CQ5)。初回治療に際しては臨床病態、病理組織学所見などを詳細に検討し、患者個々に最も有用性が高いと考えられる治療法を選択する必要がある。再発・初回治療抵抗例にはベンダムスチン、ボルテゾミブ、多剤併用療法に加え、新たにイブルチニブが導入され良好な治療成績が報告されている (CQ6)。既存の薬物療法の治療効果が乏しい場合や TP53 変異を有する予後不良 MCL の場合、非再発死亡率が高いが持続的寛解到達の可能性があり、同種移植は選択肢の一つとなる (CQ7)。標準治療が確立していない MCL では、新規治療薬の臨床試験への参加も選択肢となる。これら救援療法が不応・不適応の場合は、緩和的な IFRT の適用も考慮される。

\*IFRT: リンパ腫病変が確認されたリンパ節の所属リンパ節領域および、リンパ腫病変が確認された節外病変に一定のマージンを設定した部位に対して行われる放射線療法。



化学療法 1st line: 進行期初回治療(CQ3~5)参照  
化学療法 2nd line: 救援療法(CQ6、CQ7)参照



化学療法 1st line: 進行期初回治療(CQ3~5)参照  
化学療法 2nd line: 救援療法(CQ6、CQ7)参照  
AHST: autologous stem cell transplantation

CQ1 限局期マンントル細胞リンパ腫(MCL)の初回治療としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

慎重に判断された限局期マンントル細胞リンパ腫には、combined-modality therapy または放射線治療が推奨される。

#### 解説

限局期の治療を選択するには、positron emission tomography(/computed tomography) (PET(/CT))、上下部内視鏡などにより全身を検索し限局期であることを慎重に判断する必要がある。

限局期症例に対する放射線治療 (RT) を検討した後方視解析では、2年、5年無病生存割合 (PFS) は 65%と 46%、2年全生存割合 (OS) は 86%と 70%で、年齢と RT の有無が PFS の有意な予後因子であった<sup>1)</sup>。また、病期 I・II期の MCL 症例 675 例の後方視検討でも、全生存期間は RT 群で有意に延長した(103ヶ月 vs no-RT 群 66ヶ月)<sup>2)</sup>。

限局期 MCL に対する化学療法により、3.5年無再発生存割合(RFS)は 59.1%で、推定5年 OS・RFS は 80.4%・37.6%であった<sup>3)</sup>。

化学療法と放射線照射を組み合わせた combined-modality therapy を検討した単施設での後方視解析では、病期 I 期では 2/8、病期 II 期では 7/13 の患者に照射領域外の再発が見られた。限局期 MCL に combined modality は有用であるが、病期 II 期では照射領域外の再発が多い。II 期症例では放射線療法の適応を慎重に考える必要がある<sup>4)</sup>。

一方で、病期 I・II期 MCL に対して RT, 化学療法, またはその両方(combined-modality therapy)を実施した症例 2539 例の後方視的解析では、combined-modality therapy 群の生存期間が有意に延長しており(combined-modality therapy 群の生存期間中央値 104.8ヶ月・3年 OS 79.8% vs RT 群 75.7ヶ月・72.8%, 化学療法群 67.6ヶ月・67.8%), RT 群と化学療法群での差は認められなかった。多変量解析では combined-modality therapy が有意に死亡リスクを低下させた<sup>5)</sup>。

以上から、比較試験はないものの、限局期 MCL に対しては、RT の有用性が示唆されており、combined-modality therapy または RT が推奨される。

#### 参考文献

1) Leitch HA, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol.

2003 ;14(10):1555-61. (3iiDiii)

- 2) Guru Murthy GS, et al. Effect of radiotherapy on the survival of patients with stage I and stage II mantle cell lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14 Suppl: S90-5. (3iA)
- 3) Jo JC, et al. Clinical features and treatment outcomes of limited-stage mantle cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma report. Ann Hematol. 2020;99(2):223-8. (3iiiDiv)
- 4) Bernard M, et al. Limited-stage mantle cell lymphoma: treatment outcomes at the Princess Margaret Hospital. Leuk Lymphoma. 2013;54(2):261-7. (3iiA)
- 5) Gill BS, et al. Management Trends and Outcomes for Stage I to II Mantle Cell Lymphoma Using the National Cancer Data Base: Ascertaining the Ideal Treatment Paradigm. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(3):668-76. (3iA)

## CQ2 初発 MCL に対する初回治療として無治療経過観察は勧められるか

推奨グレード：2B

MCL の一部は緩徐な経過を呈する。診断時の情報でこのような症例を同定することは困難であるが、緩徐な経過を呈する症例では、無治療経過観察も選択肢として推奨される。

### 解説

MCL の一部は緩徐な経過を呈し、無治療経過観察も選択肢となる。単施設の 97 例の後方視的な解析では、診断当初無治療経過観察可能だったのは 31 名で、生存期間中央値は未達であった<sup>1)</sup>。MCL 患者 8029 名の解析で deferred therapy (診断日から 90 日を超えて治療開始) 群 492 名と残りの 7,537 名を比較したところ、deferred therapy 群が予後良好で、deferred therapy が OS の独立した予後因子であった<sup>2)</sup>。結果的に経過観察可能であった患者の予後は良好であることが示唆された。経過観察可能な患者の臨床的な特徴を検討した MCL440 名の解析では、診断から 3 カ月以上治療を行わなかった 75 名は、PS 良好(0/1)、B 症状なし、LDH 低値、non-bulky、芽球様バリエーション以外、Ki67<30%が有意に多かった。また治療開始までの期間(TTT: time to treatment)中央値は 35 カ月で、TTT と有意に関連する因子として、non-nodal が同定され<sup>3)</sup>。MCL の予後不良因子とされる TP53 mutation を有する例においても 18~20 ヶ月経過観察が可能であったとの報告もあり<sup>4)</sup>、経過観察可能かの判断には臨床的な要素も重要である。WHO 分類 (2017) の「leukemic, non-nodal MCL」は免疫グロブリン重鎖可変領域の遺伝子再構成頻度が通常の MCL とは異なる亜型で、SOX11 陰性、病変部位は末梢血、骨髄、脾臓が中心でリンパ節腫大が軽度、進行が緩徐で通常の MCL より予後良好な病型である<sup>5)</sup>。

以上より、診断時に無治療経過観察可能な症例を正確に鑑別することは困難であるが、臨床経過が緩徐である場合無治療経過観察も選択肢になる。

### 参考文献

- 1) Martin P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8): 1209-13. (3iiiA) PMID: 19188674
- 2) Cohen, et al. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Cancer.* 2016; 122(15): 2356-63. (3iiiA) PMID: 27153197
- 3) Abrisqueta P, et al. Observation as the initial management strategy in patients with

- mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2017; 28(10):2489-95. (3iA) PMID: 28961827
- 4) Kumar A, et al. Clinical presentation determines selection of patients for initial observation in mantle cell lymphoma. *Haematologica.* 2019; 104(4): e163-6. (3iiiA) PMID: 30930338
  - 5) Swerdiow SH, et al. Mantle cell lymphoma. Swedlow SH, et al. eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC; 2017: pp-285-90.

パブリックコメント用 / 禁複製

### CQ3 若年初発進行期マンツル細胞リンパ腫 (MCL) にどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

自家移植が適応となるような初発進行期 MCL には、リツキシマブと大量シタラビン療法を含んだ導入療法により奏効が得られた場合、自家移植による地固め療法とリツキシマブ維持療法を実施することが推奨される

#### 解説

若年 MCL に対する CHOP 類似レジメンで初回寛解達成後、地固め療法としての自家移植の有効性を検証する前向き試験において、自家移植はインターフェロン群に比べて無増悪生存割合 (PFS) を延長させ、有用性が示された<sup>1)</sup>。後方視的ながら、大規模コホート研究において、寛解導入後の地固め療法としての自家移植は PFS の延長をもたらすことが示されている<sup>2)</sup>。

自家移植前の導入化学療法として、リツキシマブ併用化学療法に大量シタラビン療法を組み入れた寛解導入療法が MCL の予後を改善するかを検証した第Ⅲ相試験の結果、R-CHOP 療法と R-DHAP 療法を交互に 3 コースずつ実施する大量シタラビン群は、R-CHOP 療法 6 コース群に比べて、主要評価項目の治療不成功までの期間を有意に延長し、PFS の延長した<sup>3)</sup>。全生存 (OS) に関しては、大量シタラビン療法は、OS を延長する傾向にあったが、有意差は認められなかったものの、大量シタラビン療法を含んだ導入化学療法が標準的治療と結論された。

自家移植前の導入化学療法として、R-Maxi-CHOP/R-HD-Ara-C 療法<sup>4)</sup>、RB(rituximab, bendamustine)/RC(rituximab, cytarabine)療法<sup>5,6)</sup>、本邦からは R-High-CHOP/CHASER 療法<sup>7)</sup>が報告されており、同等の治療成績が示されている。より有用な自家移植前導入療法を選択するために実施された R-hyperCVAD/MA 交替療法と BR 療法とのランダム化比較 II 相試験では、R-hyperCVAD/MA 交替療法は BR 療法に比べて、有害事象の頻度が高く、幹細胞採取効率が不良であることが示されている<sup>8)</sup>。

自家移植後にリツキシマブの維持療法を実施することで、PFS のみならず、OS が延長することが報告されている<sup>9)</sup>。但し、維持療法を 3 年間実施する設定であり、本邦の承認期間である 2 年間で適応した場合の有用性は明らかではない。

以上より、自家移植が適応となるような初発進行期 MCL には、リツキシマブと大量シタラビン療法を含んだ導入療法後に奏効が得られた場合、自家移植による地固め療法とリツキシマブに維持療法を実施することが推奨される。



## 参考文献

- 1) Dreyling M, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2005;105(7):2677-84. (3iiiDiii)
- 2) Gerson JN, et al. Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):471-80. (3iiiDiii)
- 3) Hermine O, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016;388(10044):565-75. (1ii)
- 4) Eskelund CW, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410-8. (3iiiDiii)
- 5) Armand P, et al. A phase 2 study of Rituximab-Bendamustine and Rituximab-Cytarabine for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173(1):89-95. (3iiiDiv)
- 6) Merryman RW, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(5):858-67. (3iiiDiv)
- 7) Ogura M, et al. R-High-CHOP/CHASER/LEED with autologous stem cell transplantation in newly diagnosed mantle cell lymphoma: JCOG0406 STUDY. *Cancer Sci*. 2018;109(9):2830-40. (3iiiDiii)
- 8) Chen RW, et al. RB but not R-HCVAD is a feasible induction regimen prior to auto-HCT in frontline MCL: results of SWOG Study S1106. *Br J Haematol*. 2017;176(5):759-69. (3iiiDiii)
- 9) Le Gouill S, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-60. (1iiDi)

CQ4 高齢者（66歳以上）、あるいは若年者（65歳以下）でも強力な化学療法の適応とならない初発進行期 MCL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：2A

R-CHOP 療法、VR-CAP 療法、BR 療法が推奨される。R-CHOP 療法奏効例には、リツキシマブ維持療法追加で全生存割合が改善するため推奨される。

#### 解説

60歳以上の高齢者 MCL を対象に R-FC（R、Flu、CPA）と R-CHOP 療法を比較した第Ⅲ相試験では、奏効率（ORR）、完全奏効率（CRR）で有意差は認めなかったが、4年全生存率（OS）は R-CHOP 群 62%、R-FC 群 47%で、R-CHOP 群が上回った。またリツキシマブ維持療法は有意に再発もしくは死亡リスクを減少させた<sup>1)</sup>。この試験のリツキシマブ投与期間は病勢増悪までであり、本邦の承認期間とは異なる点に留意が必要である。VR-CAP 療法と R-CHOP 療法の比較試験では、ORR はほぼ同等であったが<sup>2)</sup>、無増悪生存期間（PFS）中央値は VR-CAP 群 24.7 ヶ月、R-CHOP 群 14.4 ヶ月、OS 中央値は VR-CAP 群 90.7 ヶ月、R-CHOP 群 55.7 ヶ月で、いずれも VR-CAP 療法が有意に上回った<sup>3)</sup>。VR-CAP 療法後の維持療法のエビデンスはない。BR 療法と R-CHOP 療法の比較試験の MCL 症例の副次的解析では、BR 療法が有意に PFS を延長した<sup>4)</sup>。BR 療法と R-CHOP/R-CVP 療法の比較試験の MCL 症例の副次的解析でも、BR 療法が PFS を有意に延長した<sup>5)</sup>。BR 療法後のリツキシマブ維持療法の有用性は証明されていない<sup>6)</sup>。

以上より、移植非適応初発 MCL に対して R-CHOP 療法（R、CPA、DXR、VCR、PSL）、BR 療法（ベンダムスチン、R）、VR-CAP 療法（BOR、R、CPA、DXR、PSL）が選択肢となり、R-CHOP 療法奏効例に対してリツキシマブ維持療法追加が有用である。

#### 参考文献

- 1) Kluin-Nelemans HC, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012;367(6):520-31. (1iiA) PMID: 22873532
- 2) Robak T, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2015; 372(10); 944-53. (1iiDiii) PMID: 25738670
- 3) Robak T, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly

diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1449-58. (1iiA) PMID: 30348538

- 4) Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-10. (1iiDiii) PMID: 23433739
- 5) Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):984-91 (1iiDiv) PMID: 30811293
- 6) Rummel MJ, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *J Clin Oncol.* 2016;34: Abstract 7503 (2Diii)

CQ5 初発進行期マンツル細胞リンパ腫 (MCL) に対してリツキシマブ維持療法を実施すべきか

推奨グレード：カテゴリー1

自家移植後、また移植非適応で R-CHOP 療法を実施した場合には、リツキシマブ維持療法を実施することが推奨されるが、最適な投与期間は不明である。

#### 解説

若年進行期 MCL に対する自家移植後のリツキシマブ維持療法の有用性に関する後方視的解析では、一定の結果が認められていなかった<sup>1-6)</sup>。しかしながら、18~65 歳の自家移植適応の初発 MCL 患者 299 名にして実施された第Ⅲ相比較試験の結果、2 ヶ月毎 3 年間の rituximab 維持療法により、若年者 MCL の全生存 (OS) を延長することが示されたことから、自家移植後のリツキシマブ維持療法は標準治療と考えられる<sup>7)</sup>。メタ解析からも、未治療移植適応 MCL に対して rituximab 併用化学療法による導入療法とそれに引き続く自家移植後の rituximab 維持療法は、無増悪生存 (PFS) および OS を改善することが確認されている<sup>8)</sup>。但し、上記第Ⅲ相比較試験での rituximab 維持療法の期間は 3 年であり、本邦での承認期間である 2 ヶ月毎 12 回 2 年とは異なることに留意が必要である。

年齢が 65 歳以上及び自家移植非適応患者を対象とした高齢 MCL 患者において、R-CHOP 療法を実施した後に rituximab 維持療法をおこなうことで、PSF 及び OS が延長することが示されている<sup>9,10)</sup>。但し、この試験におけるリツキシマブ投与期間も、病勢増悪まで継続であるため、本邦の承認期間とは異なる点は留意が必要である。BR 療法後の rituximab 維持療法の有用性に関しての一定したエビデンスは存在しない。

以上から、自家移植後、また移植非適応で RCHOP 療法を実施した場合には、リツキシマブ維持療法を実施することが推奨されるが、最適な投与期間は不明である。

#### 参考文献

- 1) Mei MG, et al. Long-Term Results of High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma: Effectiveness of Maintenance Rituximab. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1861-9. (3iiiA)
- 2) Graf SA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2323-8. (3iiiA)
- 3) Ahmadi T, et al. Potential prolongation of PFS in mantle cell lymphoma after R-

- HyperCVAD: auto-SCT consolidation or rituximab maintenance. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(8):1082-6. (3iiiA)
- 4) Falcone U, et al. Effectiveness and tolerability of first-line autologous stem cell transplant and maintenance rituximab for mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(3):347-51. (3iiiA)
  - 5) Dietrich S, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem cell transplantation prolongs progression-free survival in patients with mantle cell lymphoma. *Leukemia.* 2014;28(3):708-9. (3iiiA)
  - 6) Klener P, et al. Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2019;94(2):E50-3. (3iiA)
  - 7) Le Gouill S, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *New Engl J Med.* 2017;377(13):1250-60. (1iiDi)
  - 8) Hilal T, et al. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1220-6. (N/A)
  - 9) Kluin-Nelemans HC, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *New Engl J Med.* 2012;367(6):520-31. (1iiDiv)
  - 10) Kluin-Nelemans HC, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):248-56. (1iiDiv)

## CQ6 再発・難治性 MCL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

再発・難治性 MCL に対して、イブルチニブ、ベンダムスチン、ボルテゾミブ単剤あるいはリツキシマブとの併用、GDP 療法などの多剤併用療法が推奨される。

### 解説

再発・難治 MCL を対象としたイブルチニブの第Ⅱ相試験では、全奏効割合 (ORR) 68%、完全奏効割合 (CRR) 21%<sup>1)</sup>、24 ヶ月時点の無増悪生存割合 (PFS) 31%、全生存割合 (OS) 47%であった<sup>2)</sup>。下痢、出血傾向などの有害事象は、治療開始 6 ヶ月間の頻度が高く、以降は減少した<sup>2)</sup>。また本邦未承認ではあるがベネトクラクス<sup>3)</sup>、リツキシマブとの併用<sup>4)</sup>で良好な成績が報告されている。BR 療法 (ベンダムスチン、R) の第Ⅱ相試験では、ORR82%、CRR40%であった<sup>5)</sup>。BR 療法と FR 療法 (R、Flu) の比較試験の MCL の副次的解析では、BR 療法は PFS を延長した<sup>6)</sup>。R-BAC 療法 (R、ベンダムスチン、Ara-C) では ORR80%であった<sup>7)</sup>。ボルテゾミブの治療効果は単剤で ORR33%<sup>8)</sup>、リツキシマブ、デキサメサゾンとの併用で ORR81.3%であった<sup>9)</sup>。救援療法として汎用されている GDP 療法 (Gem、DEX、CDDP) あるいは GD 療法 (Gem、CDDP) も一定の治療効果が確認されている<sup>10)</sup>。救援療法不応例では臨床試験への参加も選択肢となる。

以上より、再発・難治 MCL に対する標準治療は確立しておらず、前治療の使用薬剤、奏効持続期間を考慮して、イブルチニブ、ベンダムスチン、ボルテゾミブ単剤あるいはリツキシマブとの併用、GDP 療法などの多剤併用療法が推奨される。

### 参考文献

- 1) Wang ML, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16. (2iiiDiv) PMID: 23782157
- 2) Wang ML, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126:739-45. (2iiiDiv) PMID: 26059948
- 3) Tam CS, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(13):1211-23. (2iiiDiv) PMID: 29590547
- 4) Wang ML, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*.

- 2016;17(1):48-56. (2iiiDiv) PMID: 26640039
- 5) Czuczman MS, et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol.* 2015;94(12):2025-32. (2iiiDiv) PMID: 26411584
  - 6) Rummel M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):57-66. (1iiDi) PMID: 26655425
  - 7) Visco C, et al. combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients wuth mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol.* 2013; 31(11): 1442-9.(2Div) PMID: 23401442
  - 8) Fisher RI, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4867-74. (2iiiDiv) PMID: 17001068
  - 9) Lamm W, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica.* 2011; 96(7):1008-14. (2iiiDiv) PMID: 21486866
  - 10) Morschhauser F, et al. Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2007; 18(2):370-5. (2iiiDiv) PMID: 17074972

## CQ7 再発・難治マンツル細胞リンパ腫（MCL）に対して同種移植の適応はあるか

推奨グレード：カテゴリー 2 B

再発・難治 MCL に対して、同種移植は治療選択肢のひとつである。

### 解説

リツキシマブ導入前、後において、再発・難治 MCL に対する同種移植の成績に関する報告があるが、すべて後方視的解析であり、前向き比較試験はない。

再発・難治 MCL に対して、同種移植を実施することにより、生存曲線の平坦が認められ、化学療法抵抗性でも一定の割合（25%）で移植後持続的寛解を達成しうること<sup>1)</sup>、また、TP53 変異を有する予後不良な MCL<sup>2)</sup>や移植前残存病変陽性例でも長期予後を改善しうる<sup>3)</sup>ことから、治療戦略のひとつと考えられる。しかしながら、非再発死亡による早期死亡が多いことには注意が必要である。

本邦での TRUMP に登録された症例解析では、同種移植例において高い非再発死亡率であった反面、再発率は3年で18.3%と低かった。また3年無増悪生存割合（PFS）は54.3%であった<sup>4)</sup>。

以上から、再発・難治 MCL に対して同種移植は治療選択肢のひとつとなりうる。

### 参考文献

- 1) Hamadani M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-unresponsive mantle cell lymphoma: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(4):625-31. (3iDiii)
- 2) Lin RJ, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *Br J Haematol.* 2019;184(6):1006-10. (3iiiDiii)
- 3) Magnusson E, et al. Hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: predictive value of pretransplant positron emission tomography/computed tomography and bone marrow evaluations for outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(2):114-21. (3iiiDiv)
- 4) Yamasaki S, et al. Impact of hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2018;97(8):1445-52. (3iDiv)



## 5 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified : DLBCL, NOS)

### 総論

WHO 分類 (2017) におけるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified : DLBCL, NOS) は、本邦の全 NHL のうち 3 割強を占める、もっとも発生頻度の高い病型である<sup>1,2)</sup>。DLBCL としての初発例の他に、他の低悪性度 B 細胞リンパ腫から組織学的進展する例もあり、さまざまな病態を示す不均一な疾患群である。CD10, bcl-6, IRF4/MUM1 を用いた免疫組織染色や遺伝子発現プロファイルにより、細胞起源に基づいて胚中心 B 細胞亜型 (Germinal centre B-cell subtype) と活性化 B 細胞亜型/非胚中心 B 細胞亜型 (non-germinal centre B-cell subtype/ Activated B-cell subtype) に分類される<sup>3)</sup>が、それらに基づく治療の層別化で予後が改善する明確な根拠はなく、一般的には推奨されない<sup>4-6)</sup>。

本項では、DLBCL, NOS に加え、DLBCL の亜型 (subtype) のうち T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫 (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma)、皮膚原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫-下肢型 (Primary cutaneous DLBCL, leg type)、および EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (EBV-positive DLBCL, NOS)、さらに類縁の病型である原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Primary mediastinal large-B cell lymphoma)、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Intravascular large B-cell lymphoma)、慢性炎症に伴うびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL associated with chronic inflammation)、リンパ腫様肉芽腫症 (Lymphomatoid granulomatosis)、ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (ALK-positive LBCL) をまとめて DLBCL として取り扱う。

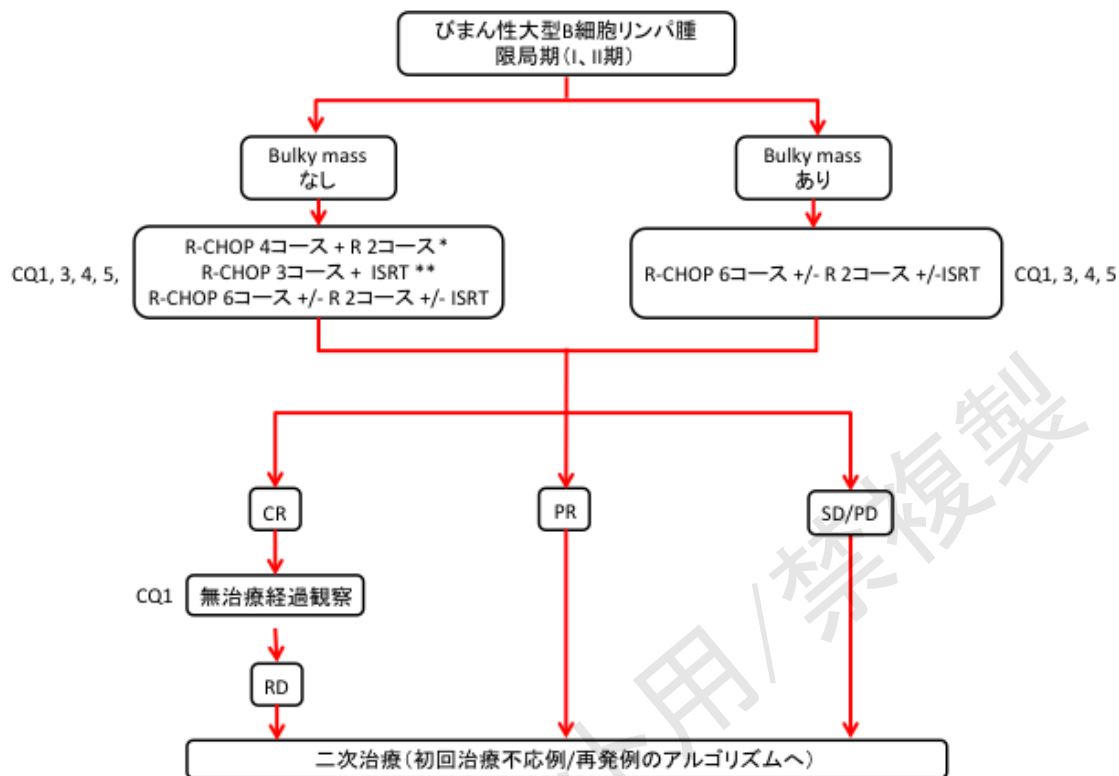
病期分類には Ann Arbor 分類<sup>7)</sup>が、予後予測モデルとしては国際予後指標 (International Prognostic Index, IPI<sup>8)</sup> が広く用いられている。近年、北米の Cancer center のグループにより、リツキシマブ時代の DLBCL に対する予後指標として National Comprehensive Cancer Network の IPI<sup>9)</sup> が提唱されている。これは年齢、血清 LDH 値をより細分化したもので、これによりかつての国際予後指標を用いるよりも低リスクと高リスクをより正確に区別することができる<sup>とされている</sup>。治療の効果判定には、FDG-PET/CT の結果に基づいた Lugano 分類 (2014)<sup>10)</sup>が、広く用いられている。

### 参考文献

- 1) Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC ; 2017.

- 2) The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int.* 2000;50(9):696-702. PMID: 11012982
- 3) Hans CP, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-82. PMID: 14504078
- 4) Davies A, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):649-62. (1iiDiii) PMID: 30948276
- 5) Younes A, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1285-95. (1iiiDi) PMID: 30901302
- 6) Nowakowski GS, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(12):1317-28. (1iiDiii) PMID: 33621109
- 7) Carbone PP, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1. PMID: 5121694
- 8) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94. (3iiiDiii) PMID: 8141877
- 9) Zhou Z, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014;123(6):837-42. (3iiiDiii) PMID: 24264230
- 10) Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68. PMID: 25113753

アルゴリズム



\*年齢調節 IPI でリスク因子を有しない場合

\*\*R は計 4 回

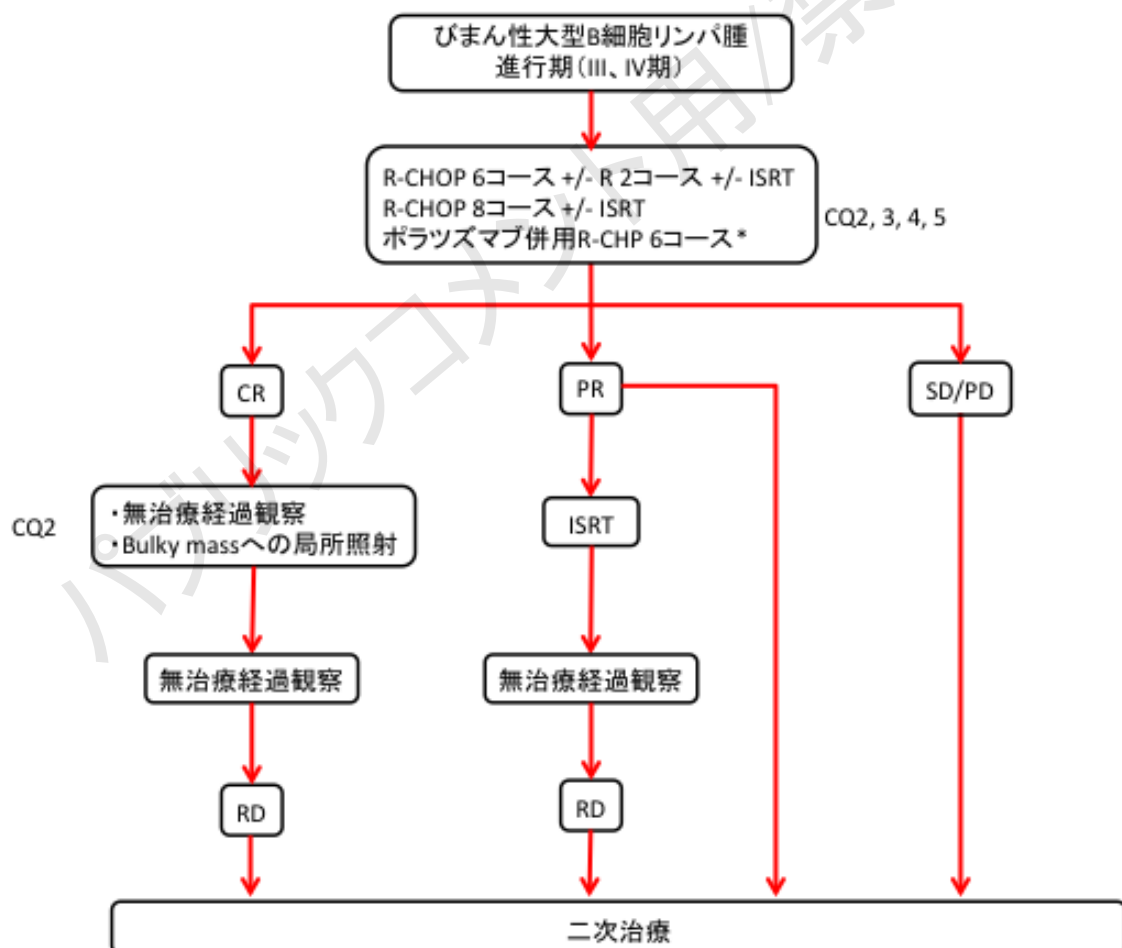
DLBCL 治療における限局期は、限局期における放射線治療を考慮する際に involved-field radiotherapy (IFRT) として 1 照射野で治療可能である連続性 II 期を対象としていたことから、Ann Arbor 分類での臨床病期 I 期および連続性 II 期に該当する。

大規模なランダム化比較試験の結果により、限局期 DLBCL に対する標準治療は CHOP 療法 (CPA, DXR, VCR, PSL) 3 コースに引き続いて IFRT を行う combined modality treatment (CMT) であった<sup>1)</sup>。なお、bulky mass を有する例は CHOP 療法 3 コースと IFRT との CMT は推奨されない。リツキシマブ (R) 導入後は、最大腫瘍径が 10cm を超える、または縦隔病変の最大横径が最大胸郭内径の 1/3 以上の bulky mass を有しない限局期 DLBCL に対しては R-CHOP 療法 3 コースと局所照射 (かつては IFRT が行われていたが、画像診断や放射線療法技術の進歩によって標的体積と照射線量を適切に小さくできるようになり、現在は involved site radiation therapy [ISRT]が推奨されている) の CMT, あるいは R-CHOP 療法 6 コースが、bulky mass を有する場合は R-CHOP 療法 6 コースが推奨される<sup>2,3)</sup>。R-CHOP 療法 3 コースと ISRT の CMT と、R-CHOP 療法 6 コースを使い分ける明確な指標はなく、6 コースの化学療法の適否可能性を考慮して治療を

選択する。また、最大径が 7.5cm を超える腫瘍を有さず、かつ年齢調節 IPI でリスク因子を有しない場合は、R-CHOP 療法 4 コース後に R のみを 2 コース追加する治療も標準治療のひとつとして推奨される<sup>4)</sup> (CQ1)。化学療法の適応が困難な場合は、ISRT を行う。

化学療法後の地固め療法としての放射線照射については、8 コースの CHOP 療法後に 30Gy の IFRT を行っても生存が改善しないという比較試験が報告されている<sup>5)</sup>。しかし、比較試験のサブグループ解析や大規模な後方視的解析では放射線照射が行われた例では生存が改善しており<sup>6,7)</sup>、治療前に病変が存在していた部位、特に bulky mass の場合には、化学療法後に ISRT (従来の領域またはそれ以下) を考慮してもよいと考えられる。

治療後に完全奏効 (complete response : CR) へ至った例では無治療で経過観察する。部分奏効 (partial response : PR) までの効果しか得られなかった場合は救援化学療法を行う。

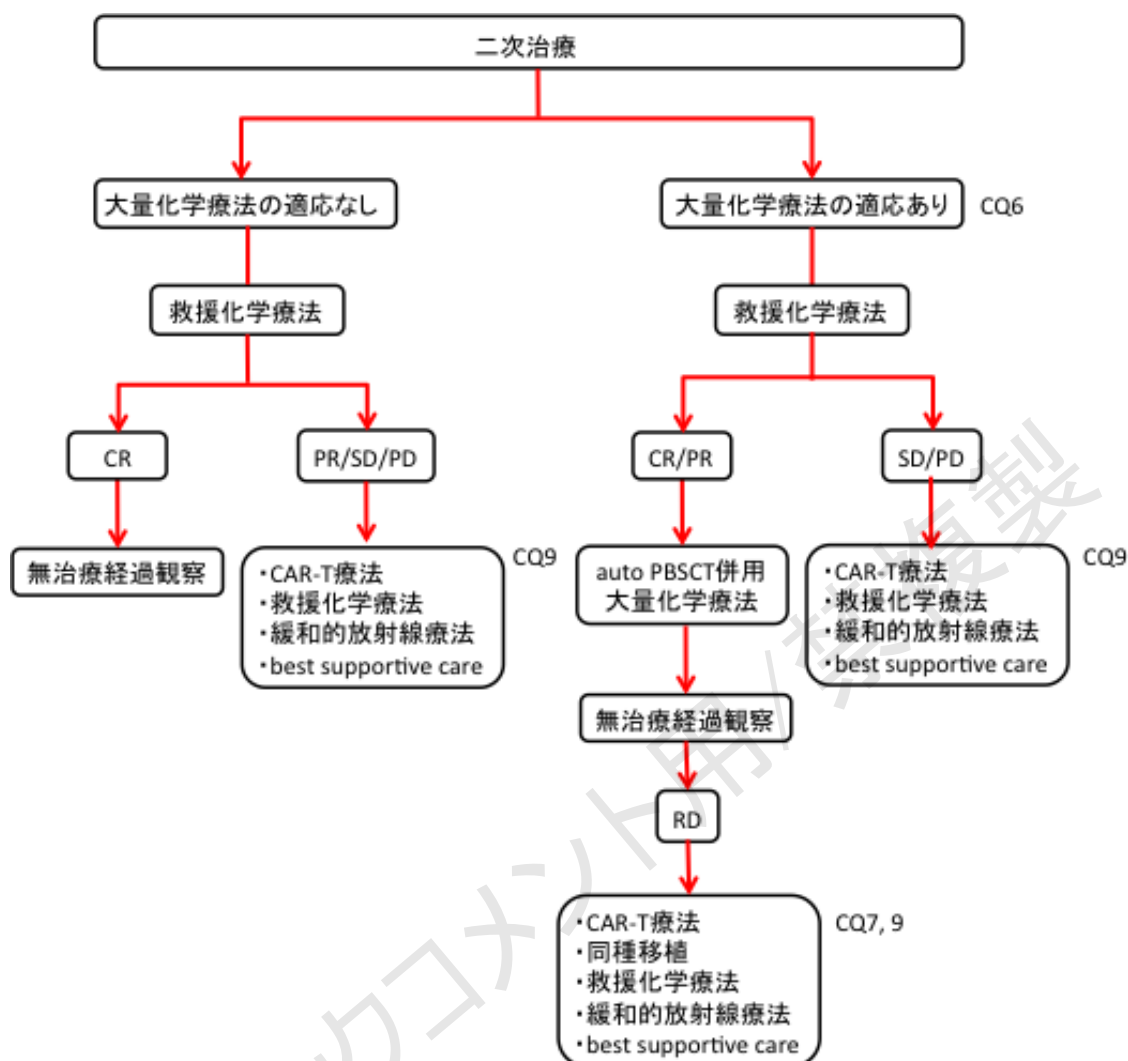


\*2022年3月の時点で国内未承認。 + R 単独療法 2 コース

CD20 陽性の進行期 DLBCL に対する化学療法は 6～8 コースの R-CHOP 療法が標準治療であるが 8), 18～80 歳で IPI スコアが 2 以上の患者に対しては, ポラツズマブ ベドチン併用 R-CHP 療法 6 コース (+R 単独療法 2 コース) も標準治療の一つである (2022 年 3 月の時点で国内未承認) 9) (CQ2, CQ3, CQ4, CQ5). 標準的な R-CHOP 療法のコース数は 6～8 コースであるが, 6 コースと 8 コースの差を前向きで比較した臨床試験はないため至適コース数について明確な根拠はない. 年齢や合併症の有無など, 化学療法の適否可能性を考慮してコース数を決定する.

R-CHOP 療法後に CR となった場合は, 無治療経過観察とする 10). 化学療法後に地固め療法として放射線照射を追加しても生存が改善する明確な根拠はないが 11), 治療前に 7.5cm 以上の bulky mass を有していた高齢者では病変が存在していた部位への追加照射により予後が改善する可能性があるため 6), 化学療法後に ISRT を考慮してもよい. 若年者で IPI の High risk 群では自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation : HDC/AHSCT) による地固め療法により予後が改善する可能性があるが 12), 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, 実施する場合は適切に計画された臨床試験のもとで行う必要がある. その場合は, 臨床試験の計画書で定められた治療レジメンを行う (CQ2).

PR までの効果しか得られず, 残存病変が 1 標的体積に限局しており救援療法の実施が困難な場合は, 局所照射を行う。



\*2022年3月の時点で国内未承認

再発・難治性 DLBCL に対しては、65 歳以下で救援療法により奏効 (CR, PR) が得られる場合には HDC/AHSCT を実施することが標準治療として推奨される<sup>13)</sup>。救援療法で奏効が得られない場合を含めた HDC/AHSCT の適応がない、または HDC/AHSCT 後に再発した患者に対しては、Chimeric antigen receptor T 細胞 (CAR-T) 療法が治療選択肢のひとつとなる。本邦では、チサゲンレクルユーセル、アキシカブタゲン シロルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセルが承認されている。(CQ9)<sup>14)</sup>。

再発・難治性の DLBCL に対する救援化学療法の優劣は明らかではないため、レジメンは以下のいずれかが選択される。

#### 救援化学療法

DHAP 療法 (DEX, CDDP, AraC) (+R) 15,16)

(R-) ESHAP 療法 (mPSL, ETP, AraC, CDDP) 17)  
 (R-) ICE 療法 (IFM, CBDCA, ETP) 18)  
 CHASE (R) 療法 (CPA, AraC, DEX, ETP) 19)  
 Dose adjusted (DA) -EPOCH (-R) 療法 (ETP, PSL, VCR, CPA, DEX) 20)  
 MINE 療法 (MIT, IFM, メスナ, ETP) 21)  
 GDP 療法 (Gem, DEX, CDDP) 22)  
 BR 療法 (Bendamustine, R) \*\*23)  
 ポラツズマブ ベドチン併用 BR 療法\*\*24)  
 \*\*HDC/AHSCT の適応がない場合

同種造血幹細胞移植は HDC/AHSCT 後の再発・難治例に対して考え得る治療選択の一つであるが、治療関連死亡が多く、有用性を示すエビデンスが乏しいため、臨床試験での実施が推奨される (CQ7)。

#### 参考文献

- 1) Miller TP, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1998;339(1):21-6. (1iiA) PMID: 9647875
- 2) Persky DO, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. J Clin Oncol. 2008;26(14):2258-63. (3iiiDiii) PMID: 18413640
- 3) Pfreundschuh M, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006;7(5):379-91. (1iiDi/1iiA) PMID: 16648042
- 4) Poeschel V, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2020;394(10216):2271-81. (1iiDiii) PMID: 31868632
- 5) Horning SJ, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. J Clin Oncol. 2004;22(15):3032-8. (1iiDii) PMID: 15210738

- 6) Held G, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(11):1112-8. (3iiiD) PMID: 24493716
- 7) Vargo JA, et al. Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy? *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3710-7. (3iiiA) PMID: 26261253
- 8) Coiffier B, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42. (1iiDi/1iiA) PMID: 11807147
- 9) Tilly H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386(4):351-63. (1iiDiii) PMID: 34904799
- 10) Yuan T, et al. Maintenance therapy for untreated diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:20406207211018894. (1iA) PMID: 34104373
- 11) Berger MD, et al. Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis. *Haematologica.* 2021;106(7):1923-31. (1iA) PMID: 32554560
- 12) Stiff PJ, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1681-90. (1iiDiii/1iiA) PMID: 24171516
- 13) Philip T, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-5. (1iiA) PMID: 7477169
- 14) Locke FL, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386(7):640-54. (1iiDi) PMID: 34891224
- 15) Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-90. (1iiDi) PMID: 20660832
- 16) Mey UJ, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest.* 2006;24(6):593-600. (3iiiDiv) PMID: 16982464



- 17) Martin A, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica*. 2008;93(129):1829-36. (3iiiDiv) PMID: 18945747
- 18) Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103(10):3684-8. (3iiiDiv) PMID: 14739217
- 19) Oki Y, et al. Phase II study of a salvage regimen using cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide, and rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci*. 2008;99(1):179-84. (3iiiDiv) PMID: 17991293
- 20) Jermann M, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol*. 2004;15(3):511-6. (3iiiDiv) PMID: 14998858
- 21) Rodriguez MA, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6(6):609-11. (3iiiDiv) PMID: 8573542
- 22) Crump M, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer* 2004;101(8):1835-42. (3iiiDiv) PMID: 15386331
- 23) Ohmachi K, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2103-9. (3iiiDiv) PMID: 23650408
- 24) Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155-65. (3iiiDiv) PMID: 31693429

CQ1 初発限局期 DLBCL に対してどのような治療が勧められるか。

推奨グレード：カテゴリー1

3 週間隔の R-CHOP 療法 6 コースが推奨される。

推奨グレード：カテゴリー2A

3 週間隔の R-CHOP 療法を 3 コース行った後に ISRT を追加する combined modality treatment が推奨される。

推奨グレード：カテゴリー1

年齢調整 international prognostic index スコアが 0 点の 60 歳以下の患者に対しては、R-CHOP 療法 4 コースに R2 コースを追加する治療も標準治療の 1 つとして勧められる。

#### 解説

本項に記載する限局期は、DLBCL の限局期における放射線治療を考慮する際に、IFRT として 1 照射野で治療可能である連続性Ⅱ期を対象としていたことから、Ann Arbor 分類での臨床病期Ⅰ期および連続性Ⅱ期に該当する。現在の診療では、より照射体積を限定するために ISRT が行われている。

リツキシマブ（R）導入以前に行われた大規模比較試験である Southwest Oncology Group（SWOG）で行われた S8736 試験で、CHOP 療法（CPA, DXR, VCR, PSL）8 コースと CHOP 療法 3 コースに引き続いて IFRT を行う combined modality treatment（CMT）が比較され、短期間での無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）では、CMT の優越性が観察されたものの、長期成績ではその優位性が失われることが示された<sup>1,2)</sup>。2000 年代に臨床病期Ⅰ/Ⅱ期の限局期患者が 72%含まれる MabThera International Trial（MIInT）により R 併用化学療法 6 コースが R 非併用化学療法に無イベント生存期間（EFS）、OS で優れたことが報告され<sup>3)</sup>、限局期 DLBCL に対する標準治療は、R-CHOP 療法 3 コース+IFRT か R-CHOP 療法 6~8 コースと認識された。限局期 DLBCL に対する R-CHOP 療法 6 コースと 8 コースを比較する成績は報告されていないが、最近の臨床試験では R-CHOP 療法 6 コースが採用され、進行期の患者が多数を占める GOYA 試験のサブ解析においても R-CHOP 療法 6 コースで十分な可能性が示されている<sup>4)</sup>。

R 導入後の CMT として、SWOG で行われた年齢 60 歳を超える、II 期、LDH 高値を予測因子とする stage-modified IPI で 1 つ以上の因子を有する限局期 DLBCL を対象とした第 II 相試験 (S0016 試験) では、R-CHOP 療法 3 コース+RT 40-46 Gy の良好な治療成績が示された<sup>5)</sup>。The Lymphoma Study Association (LYSA) で行われた 7cm を超える bulky mass を有しない限局期 DLBCL に対するランダム化非劣性試験では、R-CHOP-14 療法 4 コース後の中間 PET で完全奏効に至った患者を対象に、stage-modified IPI で予測因子を有する場合は、IFRT の追加の有無を比較し、有する場合は、R-CHOP-14 療法 2 コース追加後に IFRT 追加の有無が比較された。この試験では、R-CHOP-14 療法 4 コース後に完全奏効が得られた患者では、EFS および OS ともに化学療法群が CMT 群に劣らないことが示された<sup>6)</sup>。さらに SWOG で行われた 10cm を超える bulky mass を有しない限局期 DLBCL を対象に行われた第 II 相試験 (S1001 試験) では、R-CHOP 療法 3 コース後に PET 陰性であれば、R-CHOP 療法 1 コース追加し、PET 陽性であれば IFRT とイブリツモマブチウキセタンが追加され、PET 陰性/陽性ともに 5 年 PFS がそれぞれ 89%、86% と良好な成績が得られた<sup>7)</sup>。

さらに German Lymphoma Alliance によって行われた 7.5cm を超える bulky mass を有さず、年齢調整 IPI でリスク因子を有しない限局期 DLBCL を対象に、R-CHOP 療法 6 コースに対して R-CHOP 療法 4 コース+R2 コースを比較するランダム化非劣性試験では、3 年 PFS がそれぞれ 96%、94% と、R-CHOP 療法 4 コース+R2 コースの R-CHOP 療法 6 コースに対する非劣性が示された<sup>8)</sup>。治療開始早期における R の強化はアウトカムの改善にはつながっていない<sup>9,10)</sup>。

以上から、限局期 DLBCL に対しては、R-CHOP 療法 3 コース+ISRT の CMT、あるいは R-CHOP 療法 6 コースが勧められるが、現在の診療では、R-CHOP 療法が選択されることがより一般的である。また、年齢調整 IPI でリスク因子を有しない患者に対しては、R-CHOP 療法 4 コース+R2 コースも選択肢の 1 つである。R-CHOP 療法 3~4 コース後に FDG-PET/CT 陰性の患者に対しては、R-CHOP 療法 4 コースで十分な可能性がある。

#### 参考文献

- 1) Miller TP, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1998;339(1):21-6. (1iiDiii/1iiA) PMID: 9647875
- 2) Stephens DM, et al. Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term

- Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2997-3004. (1iiDiii/1iiA) PMID: 27382104
- 3) Pfreundschuh M, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-91. (1iiDi) PMID: 16648042
  - 4) Sehn LH, et al. No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. *Blood.* 2018;132 (suppl 1):783 (abst). (1iiDiii)
  - 5) Persky DO, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2258-63. (3iiiDiii) PMID: 18413640
  - 6) Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;131(2):174-81. (1iiDi/1iiA) PMID: 29061568
  - 7) Persky DO, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):3003-11. (3iiiDiii) PMID: 32658627
  - 8) Poeschel V, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;394(10216):2271-81. (1iiDiii) PMID: 31868632
  - 9) Ohmachi K, et al. A randomized phase 2/3 study of R-CHOP vs CHOP combined with dose-dense rituximab for DLBCL: the JCOG0601 trial. *Blood Adv.* 2021;5(4):984-93. (1iiDiii) PMID: 33591324
  - 10) Lugtenburg PJ, et al. Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3377-87. (1iiDiv)

## CQ2 初発進行期 DLBCL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

3 週間間隔の R-CHOP 療法 6~8 コースが標準治療として勧められるが、International Prognostic Index スコアが 2 点以上の 18~80 歳の患者に対しては、ポラツズマブ ベドチン併用 R-CHP 療法 6 コースも標準治療の一つとして勧められる。

### 解説

2000 年代初めに海外で行われた、CHOP (CPA, DXR, VCR, PSL) 療法とリツキシマブ (R) -CHOP 療法を比較した複数の臨床試験の結果に基づき、進行期 DLBCL の標準治療は R-CHOP 療法であるとされてきた。その後、R-CHOP 療法を超えるべく様々な検討が行われてきた。第一寛解期に自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を行う試みが海外の複数の研究グループで行われたがいずれの比較試験でも全生存割合 (OS) で大量化学療法の優位性は認められず、これらの試験を統合したメタ解析でも無増悪生存割合

(PFS)、OS において大量化学療法の有用性は示されなかった<sup>1)</sup>。米国 Alliance が行った R-CHOP 療法と DA-EPOCH-R 療法 (ETP, PSL, VCR, CPA, DXR, R) の比較試験では、PFS と OS で両群間に差は認められず、毒性は DA-EPODA-EPOCH-R 療法が強かったことが報告されている<sup>2)</sup>。その他に、近年臨床導入されたシグナル伝達経路の分子を阻害する薬剤を R-CHOP 療法に併用したり<sup>3-5)</sup>、寛解後の維持療法に用いる等の試みや<sup>6)</sup>、リツキシマブをオビヌツズマブに置き換える<sup>7)</sup>等の検討が国内外で大規模な比較試験として行われたが、いずれの治療も生存で R-CHOP 療法を上回るものではなかった。

2021 年に、18~80 歳で IPI スコアが 2 以上の患者を対象とした R-CHOP 療法 6 コース (+R 単独療法 2 コース) とポラツズマブ ベドチン併用 R-CHP 療法 6 コース (+R 単独療法 2 コース) の比較試験で、ポラツズマブ ベドチン併用 R-CHP 療法群が 2 年の PFS で 70.2% vs. 76.7% と有意に R-CHOP 療法を上回っていたことが報告された。OS では両群に差は認められなかったもののポラツズマブ ベドチン併用 R-CHP 療法によって増悪または再発、死亡、次治療といったイベントが 25% 減ったことが示されており<sup>8)</sup>、これらの対象に対しては標準治療の一つとして勧められる (2022 年 3 月時点で国内未承認)。それ以外の対象に対するポラツズマブ ベドチン併用 R-CHP 療法の安全性と有効性は確立されておらず、R-CHOP 療法に対する優位性は不明である。

標準的な R-CHOP 療法のコース数は 6~8 コースであるが、6 コースと 8 コースの差を前向きで比較した臨床試験はないため至適コース数について明確な根拠はない。R-CHOP

療法とオビヌツズマブ併用 CHOP 療法の比較試験のサブ解析において、R-CHOP 療法が 6 コース行われた群と 8 コース行われた群を比較すると、3 年の PFS で両群に差がなかったことが報告されている<sup>9)</sup>。

以上より、初発進行期 DLBCL に対しては 3 週間間隔の R-CHOP 療法 6~8 コースが標準治療として勧められるが、IPI スコアが 2 点以上の 18~80 歳の患者に対しては、ポラツズマブ ベドチン併用 R-CHP 療法 6 コースも標準治療の一つとして勧められる。

#### 参考文献

- 1) Epperla N, et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation consolidation for patients with aggressive B-cell lymphomas in first remission in the rituximab era: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2019;125(24):4417-25. (1iA) PMID: 31441943
- 2) Bartlett NL, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-9. (1iiDiii) PMID: 30939090
- 3) Davies A, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemioimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):649-62. (1iiDiii) PMID: 30948276
- 4) Younes A, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-95. (1iiDi) PMID: 30901302
- 5) Nowakowski GS, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-28. (1iiDiii)
- 6) Yuan T, et al. Maintenance therapy for untreated diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:20406207211018894. (1iA) PMID: 34104373
- 7) Vitolo U, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3529-37. (1iiDiii) PMID: 28796588

- 8) Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(4):351-63. (1iiDiii) PMID: 34904799
- 9) Sehn LH, et al. No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. Blood. 2018;132 (Supplement 1):783. (2Diii)

パブリックコメント用 / 禁複製

### CQ 3 DLBCL に対する中枢神経系再発予防としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

精巣原発の DLBCL では、中枢神経系再発予防のため R-CHOP 療法に予防的髄注を併用することが推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-2B

中枢神経系再発予測モデルによる高リスクグループ、特別な節外病変を有する例、CD5 陽性例では髄注や大量 MTX 療法を併用することで中枢神経系再発の頻度が下がる可能性があるが、有用性は確立していない。

#### 解説

DLBCL では、2.8～7.1%に中枢神経系（CNS）再発が起こるとされている<sup>1-3)</sup>。発症頻度より、全例に中 CNS 再発予防を行うことは推奨されず、CNS 再発リスクが高い一群のみに再発予防を行ってきた。リツキシマブ併用化学療法下で CNS 再発リスクが低減している可能性はあるが<sup>3)</sup>、CNS 再発予測モデルによる高リスクグループ<sup>2)</sup>、精巣、骨髄、副鼻腔・鼻腔、眼窩、骨、末梢血、乳房、腎・副腎、子宮、卵巣・卵管などの節外臓器浸潤、CD5 陽性<sup>4)</sup>はその対象になりえる。精巣原発の DLBCL に関しては、International Extranodal Lymphoma Study Group により大規模な後方視的解析が報告され、373 人のうち 52%が再発し、10 年累積 CNS 再発は 15%と高かった<sup>5)</sup>。同グループは、病期 I～II 期の初発の精巣原発 DLBCL 患者に対して、R-CHOP 療法（R, CPA, DXR, VCR, PSL）6～8 コースに 4 回のメトトレキサート（MTX）の髄注、対側精巣への放射線照射（II 期の例では、リンパ節病変の領域にも照射）を併用するという前方視的 II 相試験を行い、5 年累積 CNS 再発割合が 6%であった<sup>6)</sup>。これらの結果より、精巣原発の DLBCL に対しては予防的髄注と放射線照射の併用が推奨される。バーキットリンパ腫や成人 T 細胞白血病・リンパ腫の実績から CNS 再発予防治療として髄注が広く行われている。リツキシマブ/オビヌツズマブ併用化学療法が行われた DLBCL 患者 7,357 人を対象とした systematic review や R-CHOP 療法がおこなわれた DLBCL 患者 989 人を対象とした後方視的解析の結果、予防的髄注は CNS 再発予防効果が不十分である可能性が示された<sup>7,8)</sup>。他の CNS 再発予防治療として大量 MTX 療法がある。CNS 再発高リスク DLBCL に対し、R-CHOP 療法に加えて大量 MTX 療法が 1 回以上投与された 65 人を対象として検討したところ、3 年累積 CNS 再発割合が 3%と低かった<sup>9)</sup>。未治療 CD5 陽性 DLBCL を対象とした dose-adjusted-EPOCH-R 療法（ETP, PSL, VCR, CPA, DXR, R）4 コース後に



大量 MTX 療法 2 コースを行い、その後 DA-EPOCH-R 療法 4 コースを行う第 II 相試験の結果、47 人が登録され 2 年 CNS 再発割合は 9%であった<sup>10)</sup>。これらの結果から大量 MTX 療法が有用である可能性があるが、相反する結果の報告もあり確立した予防治療法はない<sup>11)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Bernstein SH, et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma : a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27 (1) : 114-9. (3iiiD) PMID: 19047289
- 2) Schmitz N, et al. CNS International Prognostic Index : A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 (26) : 3150-6. (3iiiD) PMID: 27382100
- 3) Villa D, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma : the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010 ; 21 (5) : 1046-52. (3iiiD) PMID: 19861575
- 4) Miyazaki K, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma : a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol.* 2011 ; 22 (7) : 1601-7. (3iiiDiv) PMID: 21199885
- 5) Zucca E, 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.* 2003 ; 21 (1) : 20-7. (3iiiA) PMID: 12506165
- 6) Vitolo U, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation : final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 (20) : 2766-72. (3iiiDiv) PMID: 21646602
- 7) Eyre TA, et al. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era : a systematic review. *Haematologica.* 2020 ; 105 (7) : 1914-24. (3iiiD) PMID: 31488560

- 8) Kumar A, et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era : findings from a large national database. *Cancer*. 2012 ; 118 (11) : 2944-51. (3iiiD) PMID: 22006274
- 9) Abramson JS, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010 ; 116 (18) : 4283-90. (3iiiD) PMID: 20564149
- 10) Miyazaki K, et al. DA-EPOCH-R combined with high-dose methotrexate in patients with newly diagnosed stage II-IV CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma : a single-arm, open-label, phase II study. *Haematologica*. 2020 ; 105 (9) : 2308-15. (3iiiA/3iiiDiii) PMID: 33054055
- 11) Guirguis HR, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era : a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol*. 2012 ; 159 (1) : 39-49. (3iiiD) PMID: 22849793

CQ 4 心機能の低下が予想される初発 DLBCL に対して適切な化学療法は何が推奨されるか

推奨グレード：カテゴリー2A

ドキシソルビシンの投与量低減あるいは中止，持続投与への変更を考慮する。ドキシソルビシンを他の薬剤へ変更した治療法は代替治療となる可能性があるが，有用性は証明されていない。

解説

ドキシソルビシン (DXR) の代表的な毒性に心筋障害がある。心筋障害による心不全発症のリスクは DXR の累積投与量と相関しており，総投与量が 400mg/m<sup>2</sup> 未満では発症割合は 0.14% 程度であるが，550mg/m<sup>2</sup> になると 7%，700mg/m<sup>2</sup> を超えると 18% まで上昇する<sup>1)</sup>。DXR を含めた化学療法を投与されたがん患者 49,017 人を対象としたメタアナリシスでは，観察期間中央値 9 年における症候性心毒性発症割合は 6% であったと報告されている<sup>2)</sup>。DXR を含めた化学療法を施行した 65 歳以上の高齢者 DLBCL 患者の大規模な後方視的研究において，化学療法のコース数が 6 コース未満であった場合は心不全のリスクは増加せず，高血圧のみが心不全のリスク因子であることが示された<sup>3)</sup>。これは高齢 DLBCL 患者において治療前に心機能が低下している割合が高く，高血圧，脂質代謝異常症，糖尿病などの心不全発症リスク因子を合併していることが背景にある。米国での後方視的解析の結果，CHOP 療法 (CPA, DXR, VCR, PSL) を受けた中悪性度 NHL 患者において 6 コース未満で早期治療中止群は 6 コース以上治療完遂群との比較において，74 歳未満では生存期間が低下するが，75 歳以上では生存期間は低下しなかった<sup>4)</sup>。同様に米国の大規模コホート研究では，80 歳以上の DLBCL 患者において第 1 コースに 85% 以上の DXR を投与された群と 85% 未満の投与群とを比較すると，85% 以上の投与群において治療関連死が多く 1 年生存割合が有意に不良であった<sup>5)</sup>。DLBCL に対する化学療法では DXR の actual relative dose intensity が予後と相関するが<sup>6)</sup>，これらのことより，心機能の低下が予想される高齢者に対しては，DXR による心筋障害の危険性軽減のための薬剤の減量を行うことが推奨される。再発難治 NHL を対象とした DA-EPOCH 療法 (ETP, PSL, VCR, CPA, DXR) の第 II 相試験の結果，臨床的に問題となる心毒性は観察されなかったことから<sup>7)</sup>，DXR の投与法をボラス投与から持続投与へ変更することで心毒性は軽減される可能性が示唆されている。DXR を他の薬剤に変更した治療法として，非ペグ化リポソーマル・ドキシソルビシンに変更した R-COMP 療法 (R, CPA, PLD, VCR, PSL) は数多

く検討され<sup>8-11)</sup>、メタアナリシスの結果 R-COMP 療法は、R-CHOP 療法に対して奏効率、全生存期間、無増悪生存期間の点で非劣性であることが示された<sup>12)</sup>。心機能が低下した DLBCL 患者を対象とした報告には、DXR をゲムシタビンに変更した R-GCVP 療法 (R, Gem, CPA, VCR, PSL) の第Ⅱ相試験<sup>13)</sup>、DXR をエピルビシンに変更した R-CEOP 療法 (R, EPI, CPA, VCR, PSL) の第Ⅲ相試験<sup>14,15)</sup>、エトポシドに変更した R-CEOP 療法 (R, CPA, ETP, VCR, PSL) の後方視的検討がある<sup>16)</sup>。わが国から DXR をピラルビシンに変更した R-THP-COP 療法 (RTX, CPA, THP-DXR, VCR, PSL) と R-CHOP 療法とランダム化第Ⅲ相試験結果が報告され、両群とも治療効果は同等で重篤な心関連有害事象が 1 人も観察されなかった<sup>17)</sup>。いずれも比較的忍容性良好な結果と予後が示されており、代替治療法候補として期待される。DXR をミトキサントロンへ変更した CNOP 療法 (CPA, MIT, VCR, PSL) はメタアナリシス解析の結果、CHOP 療法と比較して心毒性に差がなく治療効果は劣っていたため代替治療とはなりえない<sup>18)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Von Hoff DD, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979 ; 91 (5) : 710-7. (3iiiDiv) PMID: 496103
- 2) Lotrionte M, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol.* 2013 ; 112 (12) : 1980-4. (livD) PMID: 24075281
- 3) Hershman DL, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 (19) : 3159-65. (3iiiD) PMID: 18591554
- 4) Chrischilles EA, et al. Factors associated with early termination of CHOP therapy and the impact on survival among patients with chemosensitive intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control.* 2003 ; 10 (5) : 396-403. (3iiiA) PMID: 14581895
- 5) Carson KR, et al. Comparative effectiveness of anthracycline-containing chemotherapy in United States veterans age 80 and older with diffuse large B-cell lymphoma. *J Geriatr Oncol.* 2015 ; 6 (3) : 211-8. (3iiiA) PMID: 25614297
- 6) Kwak LW, et al. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma : results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol.* 1990 ; 8 (6) : 963-77. (3iiiA) PMID: 2348230

- 7) Wilson WH, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas : a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002 ; 99 (8) : 2685-93. (3iiiDiv) PMID: 11929754
- 8) Corazzelli G, et al. Biweekly rituximab, cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposome-encapsulated doxorubicin and prednisone (R-COMP-14) in elderly patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma and moderate to high 'life threat' impact cardiopathy. *Br J Haematol*. 2011 ; 154 (5) : 579-89. (3iiiDiv) PMID: 21707585
- 9) Fridrik MA, et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma : A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT] (NHL-14) . *Eur J Cancer*. 2016 ; 58 : 112-21. (1iiDiv) PMID: 26990931
- 10) Luminari S, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma and cardiac comorbidity. Results of the HEART01 phase II trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol*. 2018 ; 36 (1) : 68-75. (3iiiDiv) PMID: 28524259
- 11) Sancho JM, et al. R-COMP versus R-CHOP as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma in patients  $\geq 60$  years : Results of a randomized phase 2 study from the Spanish GELTAMO group. *Cancer Med*. 2021 ; 10 (4) : 1314-26. (3iiiDiv) PMID: 33492774
- 12) Visco C, et al. Efficacy of R-COMP in comparison to R-CHOP in patients with DLBCL : A systematic review and single-arm metanalysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 ; 163 : 103377. (1iDiv) PMID: 34087342
- 13) Fields PA, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity : a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol*. 2014 ; 32 (4) : 282-7. (3iiiDiv) PMID: 24220559
- 14) Xue K, et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma : Results from a

- randomized prospective clinical trial. *Oncotarget*. 2016 ; 7 (22) : 32519-31.  
(1iiDiv) PMID: 27081036
- 15) Xu PP, et al. Anthracycline dose optimisation in patients with diffuse large B-cell lymphoma : a multicentre, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2019 ; 6 (6) : e328-37. (1iiDiii) PMID: 31126528
- 16) Moccia AA, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv*. 2021 ; 5 (5) : 1483-9. (3iiiDii) PMID: 33683338
- 17) Hara T, et al. R-THP-COP versus R-CHOP in patients younger than 70 years with untreated diffuse large B cell lymphoma : A randomized, open-label, noninferiority phase 3 trial. *Hematol Oncol*. 2018 ; 36 (4) : 638-44. (1iiDiv) PMID: 29882279
- 18) Björkholm M, et al. CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis) . *Eur J Haematol*. 2008 ; 80 (6) : 477-82. (1iDiv) PMID: 18331601

## CQ 5 高齢者 DLBCL に対する標準治療は何が推奨されるか

推奨グレード：カテゴリー1

80 歳未満に対しては若年者と同じで、限局期には R-CHOP 療法 3 コース施行後に放射線治療を追加する combined modality treatment もしくは R-CHOP 療法 6~8 コース、進行期には R-CHOP 療法 6~8 コースである。R-CHOP 療法は標準量が推奨される。

推奨グレード：カテゴリー2A

80 歳以上の超高齢者に対しては、用量あるいはコース数を減らした R-CHOP 療法は適切な治療選択肢の一つである。

### 解説

WHO 分類では高齢者は 65 歳以上と定義されている。IPI において年齢 61 歳以上が予後不良因子の一つであり、高齢そのものが予後不良と関係している。高齢患者は臓器機能低下を認め、併存疾患・合併症の存在、認知機能低下、社会的問題が存在する。また若年者と比べて治療関連死亡割合および毒性が増加することが知られており、R-CHOP 療法を減量もしくは、コース数を減らすなどの治療を一般的に行われてきた<sup>1)</sup>。DLBCL を対象とした多くの臨床試験は年齢上限を 80 歳としており、performance status および臓器機能が概ね良好で、重大な合併症を認めなければ、R-CHOP 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL) が 80 歳までの DLBCL の標準治療レジメンである<sup>2,3)</sup>。

80 歳以上の DLBCL 患者は日常診療ではしばしば遭遇する。Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte (GELA) で行われた 80 歳以上の全病期の初発超高齢患者を対象とした、低用量 R-CHOP 療法 6 コースに対する第 II 相試験の結果、入院治療を必要とするような毒性の割合が低く、80 歳超の患者に対しても治癒を望めることが明らかになった<sup>4)</sup>。80 歳未満で performance status および臓器機能が保たれている場合は R-CHOP 療法の用量強度を保つ必要がある。80 歳以上の患者ではこれらを対象にした大規模な臨床試験実施が困難であるため、至適な治療方針は未確立である。上述した第 II 相試験<sup>4)</sup>やメタアナリシスの結果<sup>5,6)</sup>から減量 R-CHOP 療法が望ましい。標準治療が適さない対象を客観的に同定するため、適切な治療前評価として有用な高齢者総合機能評価 (CGA) ツールが報告されている<sup>7-9)</sup>。

R-CHOP 療法以外の治療レジメンとして、第 III 相試験にて R-CHOP 療法との非劣性が証明されているものは DXR をピラルビシンに変更した R-THP-COP 療法 (R, CPA, THP-DXR, VCR, PSL)<sup>10)</sup>、エピルビシンに変更した R-CEOP 療法 (R, EPI, CPA, VCR,

PSL)<sup>11)</sup>がある。減量 EPOCH-R 療法 (ETP, PSL, VCR, CPA, DXR, R)<sup>12)</sup>は 75 歳以上の超高齢者を対象とした前向き研究であるが優れた治療効果と許容できる毒性を示した。以上よりこれらの治療レジメンが何らかの理由で減量 R-CHOP 療法が施行できない場合に選択できる。また DXR をリポソーマル・ドキシソルビシンに変更した R-CMOP 療法 (CPA, PLD, VCR, PSL) はメタアナリシス<sup>13)</sup>や第 II 相試験<sup>14)</sup>の結果において R-CHOP 療法と同等の治療効果を示した。他にも R-ベンダムスチン療法<sup>15)</sup>、R-GemOx 療法 (R, GEM, I-OHP)<sup>16)</sup>は優れた治療効果と許容できる毒性を示した第 II 相試験結果があるが、わが国ではベンダムスチンは初発例に対して、リポソーマル・ドキシソルビシン、GEM, I-OHP は悪性リンパ腫に対して保険適用外である。

再発難治高齢者 DLBCL 患者に対しては大規模な臨床試験が施行されておらず至適な治療方針は未確立である。抗 CD79b 抗体薬物複合体であるポラツズマブ・ベドチン併用 R-ベンダムスチン療法を試験治療とした第 I/IIb 試験の結果<sup>17)</sup>、R-GCVP 療法 (R, Gem, CPA, VCR, PSL)<sup>18)</sup>や fractionated ICE 療法<sup>19)</sup>を用いた後方視解析結果、細胞治療を試験治療とした第 I/II 相試験のサブ解析結果<sup>20)</sup>から、これらが治療選択肢となりうる治療レジメンである。ただし患者の全身状態や臓器機能、各救援療法の特性を検討の上、適切な救援療法を選択すべきである。

#### 参考文献

- 1) Park S, et al. Multicenter Phase 2 Study of Reduced-Dose CHOP Chemotherapy Combined With Rituximab for Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019 ; 19 (3) : 149-56. (2Di) PMID: 30581162
- 2) Ohmachi K, et al. A randomized phase 2/3 study of R-CHOP vs CHOP combined with dose-dense rituximab for DLBCL : the JCOG0601 trial. Blood Adv. 2021 ; 5 (4) : 984-93. (1iiDiii/1iiA) PMID: 33591324
- 3) Delarue R, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study) : a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 ; 14 (6) : 525-33. (1iiDi/1iiA) PMID: 23578722
- 4) Peyrade F, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma : a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011 ; 12 (5) : 460-8. (3iiiDiv) PMID: 21482186



- 5) Bataillard EJ, et al. Impact of R-CHOP dose intensity on survival outcomes in diffuse large B-cell lymphoma : a systematic review. *Blood Adv.* 2021 ; 5 (9) : 2426-37. (1iA) PMID: 33961018
- 6) Beygi S, Sadashiv S, Reilly JB, Khan C, Lister J. Frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma in elderly : a systematic review of clinical trials in post-rituximab era. *Leuk Lymphoma.* 2018 ; 59 (12) : 2847-61. PMID: 29616868 (1iDiii)
- 7) Merli F, et al. Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma : The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 (11) : 1214-22. (3iiA) PMID: 33577377
- 8) Tavares A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in very elderly patients : Towards best tailored treatment - A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 ; 160 : 103294. (1iDiv) PMID: 33675907
- 9) Isaksen KT, et al. A simplified frailty score predicts survival and can aid treatment-intensity decisions in older patients with DLBCL. *Blood Adv.* 2021 ; 5 (22) : 4771-82. (3iA) PMID: 34543384
- 10) Hara T, et al. R-THP-COP versus R-CHOP in patients younger than 70 years with untreated diffuse large B cell lymphoma : A randomized, open-label, noninferiority phase 3 trial. *Hematol Oncol.* 2018 ; 36 (4) : 638-44. (1iiDiv) PMID: 29882279
- 11) Xu PP, et al. Anthracycline dose optimisation in patients with diffuse large B-cell lymphoma : a multicentre, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2019 ; 6 (6) : e328-37. (1iiDiii) PMID: 31126528
- 12) Zhang WH, et al. Reduced-dose EPOCH-R chemotherapy for elderly patients with advanced stage diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2018 ; 97 (10) : 1809-16. (2A) PMID: 29882279
- 13) Visco C, et al. Efficacy of R-COMP in comparison to R-CHOP in patients with DLBCL : A systematic review and single-arm metanalysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 ; 163 : 103377. (1i) PMID: 34087342
- 14) Sancho JM, et al. R-COMP versus R-CHOP as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma in patients  $\geq 60$  years : Results of a randomized phase 2 study from the Spanish GELTAMO group. *Cancer Med.* 2021 ; 10 (4) : 1314-26. (2D) PMID: 33492774
- 15) Storti S, et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma : a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica.* 2018 ; 103 (8) : 1345-50. (2Div) PMID: 29882279

- 16) Shen QD, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma : a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2018 ; 5 (6) : e261-9. (2Div) PMID: 29882279
- 17) Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (2) : 155-65. (2Div) PMID: 31693429
- 18) Djebbari F, et al. Efficacy of R-GCVP in patients with late relapse of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2019 ; 186 (6) : e191-5. (3iiiDiv) PMID: 31222716
- 19) Tanaka N, et al. Fractionated ifosfamide, carboplatin, and etoposide with rituximab as a safe and effective treatment for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma with severe comorbidities. *Ann Hematol.* 2020 ; 99 (11) : 2577-86. (3iiiA) PMID: 32945942
- 20) Neelapu SS, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2020 ; 135 (23) : 2106-9. (2Div) PMID: 32181801

CQ 6 再発・難治性 DLBCL に対して自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

65 歳以下で救援療法に奏効（完全奏効+部分奏効）が認められる場合には，自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を実施することが勧められる。

#### 解説

再発・再燃 DLBCL に対して通常の救援療法単独での長期予後は不良であり，救援療法に続く地固め療法としての自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation：HDC/AHSCT）による予後の改善が試みられてきた。DLBCL を主体とする再発・難治性中高悪性度リンパ腫に対して，HDC/AHSCT の優位性を示した比較試験に PARMA 試験がある<sup>1)</sup>。DHAP 療法（DEX，CDDP，AraC）2 コース後に奏効（完全奏効+部分奏効）を認めた患者に対して，さらに 4 コースの DHAP 療法と放射線治療を実施する群と HDC/AHSCT と放射線療法を実施する群の比較で，5 年全生存割合，無イベント生存割合（EFS）ともに HDC/AHSCT 群が優れていたことが示されている。リツキシマブ（R）導入後に HDC/AHSCT の有無を比較した臨床試験は実施されていないが，再発・難治性の DLBCL，中高悪性度リンパ腫に対する救援療法を比較した試験，欧米のグループによる再発・難治性の DLBCL の予後を検討した大規模な研究において，HDC/ASCT が実施できなかった群は実施できた群よりも予後不良で，実施できた群では PARMA 試験の予後が再現できていたことが示されている<sup>2-4)</sup>。

2021 年に，初回治療不応または初回治療による完全奏効後 1 年以内に再発した患者に対する，HDC/ASCT と CAR-T（chimeric antigen receptor T-cell）療法を比較した臨床試験の結果が二つ報告された。アキシカブタゲン シロルユーセルは HDC/ASCT 群を 24 ヶ月の EFS で 41% vs. 16% と有意に上回っていた<sup>5)</sup>のに対して，チサゲンレクルユーセルは EFS 中央値が両群とも 3.0 ヶ月と，優位性は示されなかった<sup>6)</sup>。チサゲンレクルユーセルの試験では CAR-T 療法前にプラチナ製剤を含む化学療法による橋渡し療法が許容されていたのに対して，アキシカブタゲン シロルユーセルの試験では CAR-T 療法前の橋渡し療法をステロイドに限定されており，両試験の対象が異なっていた可能性があるが，この試験の対象となる様な，ステロイドで病勢がコントロール可能な初回治療不応または初回

治療による完全奏効後1年以内に再発した患者に対しては、アキシカブタゲン シロルユーセルにより予後の改善が期待できる可能性がある（2022年3月の時点で国内未承認）。

以上より、HDC/AHSCTの対象となる65歳以下の再発・難治性DLBCLに対しては、救援療法に奏効（完全奏効＋部分奏効）が認められる場合には、HDC/AHSCTを実施することが勧められるが、再発・難治性DLBCLに対するCAR-T療法の有効性については知見の集積が進んでおり、適応が拡大しつつあることに留意する。

#### 参考文献

- 1) Philip T, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-5. (1iiA) PMID: 7477169
- 2) Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-90. (1iiDi) PMID: 20660832
- 3) Crump M, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3490-6. (1iiDi) PMID: 25267740
- 4) Crump M, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8. (3iiiA) PMID: 28774879
- 5) Locke FL, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;386(7):640-54. (1iiDi) PMID: 34891224
- 6) Bishop MR, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;386(7):629-39. (1iiDi) PMID: 34904798

## CQ 7 再発・難治性 DLBCL に対して同種造血幹細胞移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

難治例，自家造血幹細胞移植併用大量化学療法後の再発例に対して同種造血幹細胞移植は考慮されるべき治療選択の一つだが，臨床試験での実施が勧められる。

### 解説

再発・難治性 DLBCL に対しては，同種造血幹細胞移植（以下，同種移植）は自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation：HDC/AHSCT）と比べて治療関連死亡が多く，全生存割合での優位性もないため<sup>1)</sup>，まずは HDC/AHSCT の適応が考慮される。HDC/AHSCT 後の再発・難治例は極めて予後不良であり<sup>2)</sup>，何らかの臨床試験による治療法が推奨されるが，その選択肢の一つとして同種移植が挙げられる。

DLBCL に対する同種移植に関する大規模な前方視的試験のデータは乏しく，多くは後方視的解析である。The Center for International Blood and Marrow Transplant Research と the European Society for Blood and Marrow Transplantation のレジストリデータを用いた大規模な後方視的検討では，ハプロ移植，血縁 HLA 適合ドナーおよび非血縁 HLA 適合ドナーからの骨髄非破壊的同種移植でそれぞれ，3 年の非再発治療関連死亡が 22%，17%，26～30%と差がなく，3 年の全生存割合（OS）が 46%，50%，43～46%と同等であったと報告されている<sup>3)</sup>。本邦における再発・難治性 DLBCL を対象とした同種移植に関する多施設による後方視的検討では，4 年の OS が 23%，無再発生存割合が 20%，累積の非再発治療関連死亡が 23%，累積再発割合が 57%であったと報告されている<sup>4)</sup>。なかでも移植時に奏効が得られていた患者では，4 年の OS が 46%，無再発生存割合が 36%であったとされている。これらの結果からは，同種移植により長期生存が得られる患者群が存在することが示唆される。以上より，HDC/AHSCT 後の再発・難治例に対して同種移植は考慮されるべき治療選択の一つであるが，臨床試験での実施が推奨される。

### 参考文献

- 1) Wang J, et al. Comparison of Survival Between Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin

Lymphoma: A Meta-Analysis. *Cell Transplant.* 2020;29:963689720975397. (1iA)  
PMID: 33238731

- 2) Crump M, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800-8. (3iiiA)  
PMID: 28774879
- 3) Dreger P, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv.* 2019;3(3):360-9. (3iiiA) PMID: 30723110
- 4) Izumi K, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation for DLBCL: a multi-center study from the Kyoto Stem Cell Transplantation Group. *Ann Hematol.* 2019;98(12):2815-23. (3iiiA)

パブリックコメント用 / 禁複製

## CQ8 節外性リンパ腫など治療上特別な配慮が必要な DLBCL の病態・病型は何か

推奨グレード：カテゴリ-2B

原発性中枢神経系 DLBCL，精巣原発 DLBCL，原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫，血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫，CD5 陽性 DLBCL に対しては，病型に応じた治療が有効である可能性がある。

### 解説

DLBCL にはいくつかの亜型や類縁病型がある。また，WHO 分類（2017）では規定されない節外性 DLBCL の中には特徴的な病態を示すものがあり，これらのうちの一部については治療上特別な配慮が有効である可能性がある。

原発性中枢神経系 DLBCL では，中枢神経系への薬剤移行などを考慮して，メトトレキサート（MTX）大量療法を基盤とする化学療法を先行し，引き続き全脳照射を行う治療法が推奨されてきた<sup>1)</sup>。しかし，全脳照射による遅発性中枢神経障害の発生を軽減するため，全脳照射の代替にチオテパを基盤とする自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/ASCT）が試みられている。Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）で行われた第Ⅱ相試験では，R-MPV 療法（R，MTX，procarbazine，VCR）5 コース後に完全奏効を達成した患者には HDC/ASCT を行い，部分奏効もしくは stable disease（SD）であった患者には，R-MPV 療法 2 コース追加後，部分奏効もしくは完全奏効を達成した場合に HDC/ASCT を行い，2 年無増悪生存割合（PFS）79%，2 年全生存割合（OS）81%であった<sup>2)</sup>。International Extranodal Lymphoma Study Group（IELSG）で行われた IELSG32 試験では，化学療法後に SD 以上の効果が得られた患者で自家末梢血幹細胞採取が行われ，引き続き全脳照射か HDC/ASCT を行うランダム化が行われ，2 年 PFS で全脳照射群は 80%，HDC/ASCT 群は 69%の成績が得られた<sup>3)</sup>。従って，全脳照射の代替としての HDC/ASCT は，治療選択肢の 1 つである。また，再発・難治原発性中枢神経系 DLBCL に対しては Bruton’s tyrosine kinase（BTK）阻害薬の有効性が示されている<sup>4)</sup>。

限局期精巣原発 DLBCL では，R-CHOP 療法（R，CPA，DXR，VCR，PSL）に髄注および対側精巣照射を加えた治療法により良好な生存割合が報告されており，同治療法が推奨される<sup>5,6)</sup>。原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫では，DA-EPOCH-R 療法（ETP，PSL，VCR，CPA，DXR，R）の第Ⅱ相試験において，5 年無イベント生存割合 93%と報告され，化学療法後の放射線治療が省略可能であることと共に，同治療法の有効性が示さ

れているが<sup>7)</sup>、R-CHOP療法に放射線治療を組み合わせた治療法との比較試験は行われておらず、R-CHOP療法後のFDG-PET/CT陰性例に対する放射線治療の必要性についても、現時点では結論が出ていない。診断時に明らかな中枢神経系浸潤を認めない血管内大細胞型B細胞リンパ腫(IVLBCL)では、R-CHOP療法にMTX大量療法と髄注を組み合わせた治療の第II相試験において試験治療の有効性が示され<sup>8)</sup>、未治療臨床病期II期～IV期CD5陽性DLBCLでは、DA-EPOCH-R療法にMTX大量療法を組み合わせる治療の第II相試験において、その有効性が示された<sup>9)</sup>。IVLBCL、CD5陽性DLBCLのいずれも稀であり、同治療法が治療選択肢の1つである。

これら以外の節外性DLBCL、および総論でDLBCLとして取り扱うと記載したものについては、DLBCLガイドラインに従うことを推奨する。

#### 参考文献

- 1) Morris PG, 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):3971-9. (3iiiDiii) PMID: 24101038
- 2) Omuro A, 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):1403-10. (3iiiDiii/3iiiA) PMID: 25568347
- 3) Ferreri AJM, 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):e510-23. (3iiiDiii) PMID: 29054815
- 4) Narita Y, et al. Phase I/II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol*. 2021;23(1):122-33. (3iiiDiv) PMID: 32583848
- 5) Zucca E, 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*. 2003;21(1):20-7. (3iiiA) PMID: 12506165
- 6) Vitolo U, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis



- irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2766-72. (3iiiDiii) PMID: 21646602
- 7) Dunleavy K, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1408-16. (3iiiDi) PMID: 23574119
- 8) Shimada K, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):593-602. (3iiiDiii/3iiiA) PMID: 32171071
- 9) Miyazaki K, et al. DA-EPOCH-R combined with high-dose methotrexate in patients with newly diagnosed stage II-IV CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase II study. *Haematologica*. 2020;105(9):2308-15. (3iiiDiii/3iiiA)

## CQ9 再発・難治性 DLBCL に対して CAR-T 療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ2A

自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/ASCT）後の再発した患者若しくは救援化学療法で奏効が得られない場合を含む HDC/ASCT の適応がない再発・難治性 DLBCL に対して、CAR-T 療法は考慮されるべき治療選択肢である。但し、その適応については適切に判断されることが推奨される。

### 解説

我が国において、悪性リンパ腫診療に応用されている3つのCAR-T製剤（チサゲンレクルユーセル、アキシカブタゲン シロルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセル）は、いずれも抗CD19 CARである。抗CD19 CAR-T製剤の治療歴がなく、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/ASCT）後の再発した患者若しくは救援化学療法で奏効が得られない場合を含む HDC/ASCT の適応がない患者に対して承認されている。共刺激分子にCD28あるいは4-1BBが用いられている点に相違があるが、3剤における有効性の差異は明らかではない<sup>1)</sup>。

再発・難治性 DLBCL に対して行われたチサゲンレクルユーセル、アキシカブタゲン シロルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセルそれぞれの第Ⅱ相試験（JULIET 試験、ZUMA-1 試験、TRANSCEND NHL 001 試験）では、完全奏効割合は40～54%と報告された<sup>2-4)</sup>。JULIET 試験における長期成績では、追跡期間中央値40.3ヶ月時点での完全奏効割合は39%で、完全奏効を達成した患者の50%無増悪生存期間は未達であった<sup>5)</sup>。その他の報告でも完全奏効を達成した患者に対しては、有効性が持続することが示されている<sup>6,7)</sup>。また、実際の診療において臨床試験参加者より前治療歴が多い患者や臨床試験の適格規準に合致しない患者においても一定の奏効割合が示されている<sup>8,9)</sup>。既存の治療との比較においては、再発・難治性 DLBCL に対する大規模な後方視研究である SCHOLAR-1 試験と ZUMA-1 試験、TRANSCEND NHL 001 試験との傾向スコア分析あるいはマッチング調整間接比較法を用いた解析において、治療奏効割合、生存ともに CAR-T 療法が既存の治療より有効である可能性が示された<sup>10,11)</sup>。

さらに再発・難治性アグレッシブリンパ腫あるいは大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する二次治療としてのアキシカブタゲン シロルユーセルの有効性を評価する第Ⅲ相試験

（ZUMA-7 試験）では、一次治療で完全奏効が得られないあるいは12ヶ月以内に再発した再発・難治性 DLBCL に対して、白金製剤を含む救援化学療法に奏効が得られた患者に

HDC/ASCT を行う標準治療群と CAR-T 療法群が比較された。追跡期間中央値 24.9 ヶ月の時点で、50%無イベント生存期間は、CAR-T 療法群で 8.3 ヶ月、標準治療群で 2.0 ヶ月、2年無イベント生存割合は、それぞれ 41%、16%と CAR-T 療法群で有意に優れていた<sup>12)</sup>。同様の試験 (BELINDA 試験) がチサゲンレクルユーセルに対しても行われたが、BELINDA 試験では、CAR-T 療法群は標準治療群と比較して無イベント生存期間で上回らなかった<sup>13)</sup>。2つの試験間には、橋渡し治療の有無、リンパ球採取から CAR-T 製剤輸注までの期間に差異があり、直接の比較は困難である。(HDC/ASCT に適応のある患者に対する二次治療としての CAR-T 療法は国内未承認)

CAR-T 療法には、サイトカイン放出症候群や神経毒性などの特徴的な有害事象があり、時に集中治療を必要とするなど慎重な治療が必要とされるが<sup>14)</sup>、治療により健康関連 QoL (quality of life) を改善することも示されている<sup>15)</sup>。

以上から、CAR-T 療法は再発・難治性 DLBCL に対して有効な治療であり、考慮されるべき治療選択肢である。しかし、その適応については適切に判断されることが推奨される。

#### 参考文献

- 1) Maloney DG, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):140. (3iiiDiv) PMID: 34493319
- 2) Schuster SJ, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56. (3iiiDiv) PMID: 30501490
- 3) Neelapu SS, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44. (3iiiDiv) PMID: 29226797
- 4) Abramson JS, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-52. (3iiiDiv) PMID: 32888407
- 5) Schuster SJ, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1403-15. (3iiiDiv/3iiiDiii) PMID: 34516954
- 6) Cappell KM, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3805-15. (3iiiDiv) PMID: 33021872

- 7) Locke FL, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42. (3iiiDiv) PMID: 30518502
- 8) Sesques P, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol.* 2020;95(11):1324-33. (3iiiDiv) PMID: 32744738
- 9) Nastoupil LJ, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3119-28. (3iiiDiv) PMID: 32401634
- 10) Neelapu SS, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(20):4149-55. (3iiiDiv/3iiiA) PMID: 34478487
- 11) Salles G, et al. Indirect Treatment Comparison of Liso-Cel vs. Salvage Chemotherapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: TRANSCEND vs. SCHOLAR-1. *Adv Ther.* 2021;38(6):3266-80. (3iiiA/3iiiDiv) PMID: 33970454
- 12) Locke FL, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640-54. (1iiDi) PMID: 34891224
- 13) Bishop MR, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):629-39. (1iiDi) PMID: 34904798
- 14) Azoulay E, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTTAS): an international, multicentre, observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(5):e355-64. (3iii) PMID: 33894170
- 15) Patrick DL, et al. Effect of lisocabtagene maraleucel on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(8):2245-55. (3iiiC) PMID: 33904895

## 6 バーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma : BL)、高悪性度 B 細胞リンパ腫 (High-grade B-cell lymphoma, HGBL)

### 総論

BL は胚中心 B 細胞を起源とする極めてアグレッシブな成熟 B 細胞腫瘍であり、骨髄や中枢神経などの節外浸潤を生じやすい特徴を持つ。白血病の臨床像が主体となることもあるが、これも BL の一亜型として扱われる。病態機構に基づき、赤道アフリカなどのマalaria 流行地域において Epstein-Barr ウィルス(EBV)が関与し小児に発症する endemic BL、その他の地域で散発的に発症する sporadic BL、HIV 感染や臓器移植・造血幹細胞移植後の免疫抑制下に生じる免疫不全関連 BL の 3 つに分類される<sup>1)</sup>。日本にみられるのは後 2 者のタイプであり、これらの亜型で EBV が関与する頻度は 20~40%とされる<sup>2)</sup>。小児・AYA 世代の悪性リンパ腫においては代表的疾患の一つであり<sup>3)</sup>、頻度は低い成人においても幅広い年齢層で発症が認められる。

腫瘍組織の病理所見では、空胞を伴う N/C 比の高い好塩基性の中型リンパ腫細胞の単調な増殖と淡明なマクロファージによる starry sky appearance の像を認める。胚中心 B 細胞起源を反映して CD10 や Bcl-6 が陽性となる一方、Bcl-2 や TdT は陰性であることが他病型との鑑別となる。また、Ki-67 陽性割合が 95%以上であるのが BL の大きな特徴である。染色体解析では MYC 転座が 100%に陽性となる<sup>2)</sup>。

BL は強力化学療法が奏効すれば治癒を得ることのできる疾患であるが、逆に治癒が得られない場合の予後は極めて不良である。米国での実臨床データを用いた後方視的解析において、①年齢 40 歳以上、②PS 2 以上、③血清 LDH が基準値上限の 3 倍以上、④中枢神経浸潤陽性、の 4 つが独立した PFS 不良因子として同定され、これらの数により低リスク群 (0 項目)、中間リスク群 (1 項目)、高リスク群 (2 項目以上) に分類すると、3 年 PFS はそれぞれ 92%、72%、53%、OS は 96%、76%、59%と予後の層別化が可能との結果が示された。この予後予測指標 (BL-IPI) は、他国データセットによる検証も踏まえ、HIV 感染の有無や病期に関わらず予後を層別化することが可能であると報告されている<sup>4)</sup>。

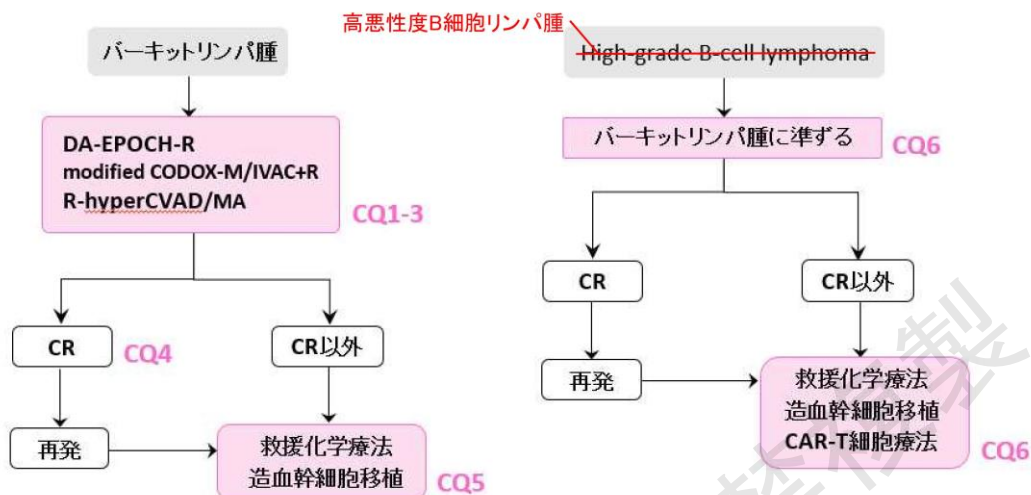
一方、高悪性度 B 細胞リンパ腫(HGBL)は、DLBCL にも BL にも分類が困難でその中間的な性質を持つアグレッシブな B 細胞リンパ腫である。WHO 分類改訂第 4 版では、MYC と BCL2 または BCL6 転座を持つ double-hit lymphoma(DHL)と、これらの転座を持たないが DLBCL と BL の中間的組織像を呈するものが HGBL に含まれる。なお、11q 異常を有するバーキット様リンパ腫は、BL や HGBL に組織像は類似しながら MYC 転座は認めない。若年者において限局期リンパ節病変で見つかることが多く、少数例の検討ながら R-

CHOP 類似レジメンあるいは小児レジメンで高い CR 割合が報告され、BL よりも GCB-DLBCL に近い分子病態を持つことが示されている<sup>5,6)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Molyneux EM, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1234-44. PMID: 22333947
- 2) Perkins AS, et al. Burkitt lymphoma in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:341-8. PMID: 19074108
- 3) Dunleavy K, et al. Management of aggressive B-cell NHLs in the AYA population: an adult vs pediatric perspective. *Blood*. 2018;132(4):369-75. PMID: 29895666
- 4) Olszewski AJ, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1129-38. PMID: 33502927
- 5) Gonzalez-Farre B, et al. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: a germinal center-derived lymphoma genetically unrelated to Burkitt lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(9):1822-9. PMID: 30733272
- 6) Wagener R, et al. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. *Blood*. 2019;133(9):962-6. PMID: 30567752

## アルゴリズム



BLは増殖スピードが極めて速く、短期間のうちに全身に播種を生じ、多臓器障害にも進展しうることから、迅速な診断と治療開始が必要である。化学療法感受性の高い疾患であるが、R-CHOPでは病勢が抑えきれず治療成績は不良であり、根治を目指した多剤併用の強力化学療法が有用であることが示されている（CQ1）。腫瘍崩壊症候群の中間～高リスクに相当する疾患であり、特に初回治療では大量輸液や尿酸降下薬による対応を要し、急性腎不全を合併する状況では人工透析による血液浄化が必要となる場合もある（CQ2）。中枢神経浸潤をきたしやすく、治療や予防の目的で大量MTX療法や髄注を含む治療を行う必要がある（CQ3）。

再発する場合はほとんどが1年以内に生じ、治療がうまく奏効すれば治癒を得ることが可能である反面、初期治療に失敗した症例の予後は不良である（CQ4）。定まった救援化学療法は存在しないが、もし奏効すれば引き続き移植治療を行うことが検討される（CQ5）。

HGBLに対してはBLに準じた強力化学療法の有用性が示唆されているが、有害事象も強く、高齢者や全身状態不良の症例においては忍容性に注意する必要がある。再発難治性症例においては救援化学療法に加え、移植治療やCAR-T細胞療法も選択肢となる（CQ6）。

## CQ1 未治療バーキットリンパ腫の初回治療としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2A

治療強度を高めた治療レジメン（DA-EPOCH-R、modified CODOX-M/IVAC+R、R-hyperCVAD/MA）のいずれかを行うことが勧められる。

### 解説

バーキットリンパ腫は、治療強度を高めた化学療法レジメン（DA-EPOCH-R<sup>1,2)</sup>、modified CODOX-M/IVAC<sup>3-6)</sup>+R<sup>7)</sup>、R-hyper-CVAD<sup>8)</sup>、LMB<sup>9)</sup>、BFM<sup>10)</sup>）での治療により、70～90%の長期生存が得られる。それぞれを比較した第Ⅲ相試験の結果はまだ報告されていないが、これらのレジメンによる成人未治療バーキットリンパ腫の治療成績として、北欧のレジストリデータでの解析（2000年-2009年 258例；BFM 71例, hyper-CVAD 71例, CODOX-M/IVAC 32例；2年 OS はそれぞれ 82%, 83%, 69%<sup>11)</sup>、オーストラリア、北米、北欧のレジストリデータでの解析（2004～2017年 264例；R-CODOX-M/IVAC 124例, R-hyper-CVAD/MA 41例, DA-EPOCH-R 28例, R-BFM/GMALL 66例；2年 OS 84%, 2年 EFS 80%<sup>12)</sup>、アメリカ 30施設による後ろ向き解析（2009～2018年 641例, CODOX-M/IVAC 194例, hyperCVAD/MA 195例, DA-EPOCH 181例；3年 OS 70%, 3年 PFS 64%<sup>13)</sup>）では、いずれも治療レジメン間での成績は同等であった。なお、北欧のレジストリデータでの解析では、CHOP/CHOEPにより治療された49例が含まれていたが、2年 OS 38.8%と不良であり、CHOPあるいはそれに類似した治療法は不適であることが再確認された<sup>11)</sup>。

R併用の意義について、LMB療法ではランダム化第Ⅲ相比較試験<sup>9)</sup>において、R併用群が3年 EFS(75% vs 62%)、3年 OS(83% vs 70%)とも有意に優れることが証明されている。他のレジメンではR併用について第Ⅲ相試験による評価は行われていないが、前向き試験の結果やR併用による有害事象は軽微であることから、Rは併用されている。

DA-EPOCH-Rは、年齢やHIV感染の有無にかかわらず有効であり、高齢者やHIV陽性患者では有力な選択肢となるが、CNS浸潤例では治療関連死または治療不応のリスクが高く4年 EFS 45.5%と有意に不良である<sup>1)</sup>ことから、初診時CNS病変のある症例では他のレジメン（大量MTXを含む）が優先される。また、急激な病勢進行により病理診断の確定が待てずに治療介入が必要となることは少なくないが、このような場合には前向き試験の選択基準でも許容されているように<sup>4)</sup>、CHOP療法で治療を開始しても構わない。ただし、CHOP療法の完遂では予後不良なため、診断が確定した後に前述のいずれかのレジメンに変更することが勧められる。



参考文献

- 1) Roschewski M, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy with Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults with Untreated Burkitt Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2519-29. (3iiiDi)
- 2) Dunleavy K, et al. Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1915-25. (3iiiDi)
- 3) Magrath I, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):925-34. (3iiiDi)
- 4) Stenning SP, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: Results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol. Elsevier Masson SAS;* 2002;13(8):1264-74. (3iiiDi)
- 5) Mead GM, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRCNCRI LY10 trial). *Blood.* 2008;112(6):2248-60. (3iiiDiii)
- 6) Maruyama D, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol.* 2010;92(5):732-43. (3iiiA)
- 7) Barnes JA, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: A retrospective analysis. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1859-64. (3iiiDiv)
- 8) Thomas DA, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106(7):1569-80. (3iiiA)
- 9) Ribrag V, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10036):2402-11. (1iiDi)

- 10) Tauro S, et al. Dose-intensified treatment of Burkitt lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable, (with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma) in young adults. *Am J Hematol.* 2010;85(4):261-3. (3iiiDi)
- 11) Wästerlid T, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: A retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1879-86. (3iiiA)
- 12) Jakobsen LH, et al. Minimal relapse risk and early normalization of survival for patients with Burkitt lymphoma treated with intensive immunochemotherapy: an international study of 264 real-world patients. *Br J Haematol.* 2020;189(4):661-71. (3iiiA)
- 13) Evens AM, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: Real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood.* 2021;137(3):374-86. (3iiiA)

CQ2 バーキットリンパ腫の腫瘍崩壊症候群のリスクはどのように評価し、どのような予防が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

バーキットリンパ腫は、一部の症例（限局期かつLDH正常上限の2倍未満）を除いて、腫瘍崩壊症候群の高リスクに分類される。初回治療時には、大量補液とラスブリカーゼによる対策が勧められる。

#### 解説

ドイツを中心としたBFMグループで2つの試験（1990～2001年）に登録された18歳以下の非ホジキンリンパ腫1,791例による解析では、全体の腫瘍崩壊症候群の発症率は4.4%であったのに対し、バーキットリンパ腫（白血病含む）では8.4%と高かったことが報告されている。また、腫瘍崩壊症候群、および関連する無尿の発症率は、大量補液＋アロプリノールでは20.5%、15.4%であったのに対し、大量補液＋ラスブリカーゼでは各々9.4%、3.8%と低率であった。エキスパートパネルにより提唱されたリスク分類<sup>2)</sup>では、バーキットリンパ腫は、限局期かつLDH正常上限の2倍未満は中間リスクに、他は高リスクに分類された。予防として、中間リスクでは大量補液（3L/m<sup>2</sup>/day）とアロプリノール1日100～300mgが、高リスクでは大量補液（3L/m<sup>2</sup>/day）とラスブリカーゼ0.1～0.2mg/kgを1回投与し、その後も臨床的に必要な場合は繰り返し投与を行うことが推奨された。尿のアルカリ化は不要である<sup>2,3)</sup>。韓国からの腫瘍崩壊症候群高リスクの非ホジキンリンパ腫患者67例（バーキットリンパ腫9例を含む）に対する予防的ラスブリカーゼ単回投与の報告では、laboratory TLS [尿酸(>8.0mg/dL or 25%増加)、カリウム(>6.0mEq/L or 25%増加)、リン(>4.5mEq/L or 25%増加)、補正カルシウム(<7.0mg/dL or 25%減少)のうち2つ以上]の発症は2例（3.0%）で、clinical TLSは発症を認めなかった<sup>4)</sup>。これらの結果から、バーキットリンパ腫では、一部の症例（限局期かつLDH正常上限の2倍未満）を除いて、大量補液とラスブリカーゼの投与による腫瘍崩壊症候群の対策が勧められる。

#### 参考文献

- 1) Wössman W, et al. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol.* 2003;82(3):160-5. (3iiiDiv)
- 2) Cairo MS, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An

expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010;149(4):578-86. (レビュー)

- 3) Coiffier B, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. J Clin Oncol. 2008;26(16):2767-78. (レビュー)
- 4) Jeon YW, et al. Effectiveness of Single-dose Rasburicase in Patients With Lymphoid Malignancies at a High Risk for Tumor Lysis Syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(9):595-603. (3iiiDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ3 バーキットリンパ腫の中樞神経系浸潤に対してどのような予防や治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

髄液検体のフローサイトメトリーを含め中枢神経浸潤の評価を行い、中枢神経浸潤のある症例では、大量 MTX を含むレジメンを選択する。中枢神経浸潤のない症例に DA-EPOCH-R を行う場合は、予防として MTX 髄注（計 8 回）が勧められる。

解説

バーキットリンパ腫は中枢神経（CNS）浸潤を来しやすく、CNS 再発予防治療のない場合 30-50%が CNS 再発することが知られている<sup>1)</sup>。アメリカ 30 施設の後向き解析<sup>2)</sup>では、641 例中 120 例（19%）が初発時に CNS 浸潤を認めていたが、これらの症例は初発時に CNS 浸潤のない症例に比べ CR 率が有意に低く（59% vs. 77%）、治療レジメンによらず 3 年 OS（49% vs. 74%）、3 年 PFS（46% vs. 69%）は劣っていた<sup>3)</sup>。また、再発した 167 例（26%）のうち CNS 浸潤を認めたのは 39 例（初発時 CNS 浸潤あり 21 例、なし 18 例）であった。全体の 3 年 CNS 再発率は 6%であり、stage IV、初発時 CNS 浸潤ありと相関がみられた。治療レジメン別の解析では、3 年 CNS 再発率は CODOX-M/IVAC（4%）、hyperCVAD/MA（3%）に対し、DA-EPOCH-R（13%）と高く、特に初発時 CNS 浸潤があり DA-EPOCH-R を受けた症例では 3 年 CNS 再発率は 35%と高率であった<sup>3)</sup>。R-hyperCVAD/MA の長期成績の報告では、バーキットリンパ腫 54 例の CNS 再発は 2 例（4%）<sup>4)</sup> と低率であった。また、カナダからの CODOX-M/IVAC±R によるバーキットリンパ腫 81 例の報告では、8 例（11%）に初発時 CNS 浸潤を認めたが予後との関連はみられず、若年、Rituximab 使用、大量 MTX 療法が予後良好因子であった。

CODOX-M/IVAC、hyperCVAD/MA では大量 MTX 療法をレジメンに含むのに対し、DA-EPOCH-R には含まれない。DA-EPOCH-R 療法での CNS 再発予防/治療は髄注のみ（高リスクかつ CNS 浸潤陰性では MTX 髄注を計 8 回、CNS 浸潤陽性では MTX 髄注を計 16 回以上）であるが、前向き第 II 相試験<sup>5)</sup>において診断時に高リスクかつ CNS 病変を認めなかった 81 例については 2 例にのみ脳実質の再発を認めたのに対し、初発時 CNS 浸潤を認めた 11 例中 6 例が進行もしくは死亡しておりコントロール不良であった。

DLBCL を含む B 細胞リンパ腫において CNS 浸潤の高感度検出のためフローサイトメトリー（FCM）の有用性が評価されている。高リスクの初発 51 例（DLBCL 43 例、バーキットリンパ腫 8 例）に髄液細胞診および FCM を行い、うち 11 例が FCM 陽性であったが、

細胞診陽性は1例のみであった。FCM陽性11例のうち10例では、DA-EPOCH-Rに加えMTX髄注（計16回以上）が行われたが、5例（45%）が臨床的にCNS再発し死亡した。一方、CNS高リスクでかつflow cytometryでCSF病変が検出されなかった40例については、CNS予防（MTX髄注）が行われ、その後のCNS再発は3例（8%）にとどまった<sup>6)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Hill QA, et al. CNS prophylaxis in lymphoma: Who to target and what therapy to use. *Blood Rev.* 2006;20(6):319-32. PMID: 16884838 （レビュー）
- 2) Evens AM, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: Real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood.* 2021;137(3):374-86. （3iiiA）
- 3) Zayac AS, et al. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: Evidence from a large multicenter cohort study. *Haematologica.* 2021;106(7):1932-42. （3iiiDiii）
- 4) Samra B, et al. Long-term outcome of hyper-CVAD-R for Burkitt leukemia/lymphoma and high-grade B-cell lymphoma: Focus on CNS relapse. *Blood Adv.* 2021;5(20):3913-8. （3iiiA）
- 5) Roschewski M, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy with Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults with Untreated Burkitt Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2519-29. （3iiiDi）
- 6) Hegde U, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: The role of flow cytometry versus cytology. *Blood.* 2005;105(2):496-502. （3iiiDiv）

CQ4 バーキットリンパ腫の治療後のフォローアップはどのような方法で行うことが勧められるか

推奨グレード：カテゴリー 2B

初回治療により CR 獲得後 2 年以降の再発は極めて稀であり、少なくともそれ以後の定期画像検査は推奨されない。二次発がんなどの治療後合併症に注意して診療を行うことが勧められる。

#### 解説

米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースによる成人 BL 2,284 症例の解析によると、再発・疾患進行の約 9 割は診断後 1 年以内に生じ、診断後 3 年以降の超過死亡割合はほぼゼロとなることが示されている<sup>1,2)</sup>。北欧・カナダなど 6 か国におけるリツキシマブ含有強力化学療法を受けた成人 BL 264 症例の解析においても、CR 獲得後 2 年以内の再発割合は 6%であり、特に CR 獲得後 12 ヶ月以降の再発割合は 0.6%と極めて低く、平均余命は一般人口とほぼ差がないことが示されている<sup>3)</sup>。

一方、強力化学療法を受けた BL 患者における二次発がんは、米国の後方視的研究において 6%(25 名)に認められ、そのうち 10 名に MDS および AML を BL 診断から期間中央値 45 ヶ月後に、8 名に他病型のリンパ腫を期間中央値 63 ヶ月後に発症したことが報告されている<sup>2)</sup>。

BL では FDG 高集積を生じる腫瘍であり、PET-CT による病期評価は CT よりも優れ、治療終了時の PET-CT の陰性的中率も 100%であったことが示されている<sup>4,5)</sup>。しかし、初回治療後 CR が得られた小児悪性リンパ腫の後方視的解析では、BL 30 名中再発した 2 名はいずれも定期的に行われていた画像検査ではなく臨床症状を契機に再発が判明したと報告されており<sup>6)</sup>、本疾患の特性からも定期画像検査は再発の早期発見には不向きと考えられる。定期画像検査は放射線被ばくによる二次発がんのリスクや費用の観点から推奨しないという意見もあり<sup>6,7)</sup>、少なくとも再発がほとんどみられなくなる CR 獲得後 2 年以降はリンパ腫の再発評価目的での定期画像検査は推奨されない。それ以降の診療は二次発がんなどの治療後合併症に留意して診療を行うことが勧められる。

#### 参考文献

- 1) Castillo JJ, et al. Population-based prognostic factors for survival in patients with Burkitt lymphoma: an analysis from the Surveillance, Epidemiology, and End

- Results database. *Cancer*. 2013;119(20):3672-9. PMID: 23913575 (3iA)
- 2) Evens AM, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood*. 2021;137(3):374-86. PMID: 32663292 (3iiiA)
  - 3) Jakobsen LH, et al. Minimal relapse risk and early normalization of survival for patients with Burkitt lymphoma treated with intensive immunochemotherapy: an international study of 264 real-world patients. *Br J Haematol*. 2020;189(4):661-71. PMID: 32017050 (3iiiA)
  - 4) Carrillo-Cruz E, et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of Burkitt lymphoma. *Eur J Haematol*. 2015;94(1):23-30. PMID: 24520874 (3iiiDiv)
  - 5) Albano D, et al. Metabolic behavior and prognostic value of early and end of treatment 18F-FDG PET/CT in adult Burkitt's lymphoma: the role of Deauville and IHP criteria. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(2):326-33. PMID: 29966473 (3iiiDiv)
  - 6) Eissa HM, et al. Pediatric Burkitt's lymphoma and diffuse B-cell lymphoma: are surveillance scans required? *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(3):253-7. PMID: 24087880 (3iiiDiv)
  - 7) Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68. PMID: 25113753 (レビュー)



## CQ5 治療抵抗性・再発性バーキットリンパ腫に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

治療抵抗性・再発性 BL は予後不良であり、救援化学療法後、奏効が得られれば引き続いて移植治療を行うことが勧められる。

### 解説

初期治療抵抗性 BL の予後は極めて不良である。米国の後方視的解析では 3 年 OS は 11% であり<sup>1)</sup>、オランダの後方視的解析でも 22 名中 1 名でしかその後の治療が奏効しなかったと報告されている<sup>2)</sup>。また、早期再発症例も予後が悪く、MD Anderson Cancer Center における初期治療抵抗性・再発性 BL および HGBL 35 名の解析において、治療抵抗性もしくは 6 ヶ月未満の再発で救援化学療法が奏効した症例はなく、6 ヶ月以上経過後の再発症例での奏効割合は 61%であった。再発からの OS 中央値はそれぞれ 1.4 ヶ月、5.0 ヶ月であった<sup>3)</sup>。

救援化学療法はリツキシマブと ICE, Hyper-CVAD/MA, DA-EPOCH, IVAC, ESHAP などの化学療法レジメンが用いられるが<sup>1,3,4)</sup>、これらの治療間の優劣は明らかでない。残存病変が限局する場合は放射線治療の追加も選択肢となる<sup>1,2)</sup>。

救援化学療法で奏効が得られれば引き続き移植治療が考慮される。1985-2007 年に同種・自家移植が行われた BL 241 例を対象とした CIBMTR の解析<sup>5)</sup>では、救援化学療法で CR を得て自家移植を行った場合、自家移植後の 5 年 PFS は 44%、5 年 OS は 53%であり、CR が得られれば自家移植を行うことが勧められる。なお、非 CR で自家移植を行った場合の 5 年 OS は 22%であった。

一方、同種移植における 5 年 OS は 20%(CR1 を除く)<sup>6)</sup>、非再発死亡は 2~3 割と報告され<sup>5,6)</sup>、条件が許せば同種移植は難治性症例に対して検討しうる。NHL-BFM 試験に参加した 157 名の小児の再発・難治性 BL の解析では、20 名が自家移植、26 名が同種移植を受け、R-VICI による救援化学療法後に同種移植を行った群の初回進行後 4 年の生存割合は 67±12%(standard error)と、それ以外の救援化学療法を生存割合 18±5%に比べて有意に良好であったことが示されている<sup>7)</sup>。

### 参考文献

- 1) Evens AM, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood*. 2021;137(3):374-86. PMID:

- 32663292 (3iiiA)
- 2) Oosten LEM, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol.* 2018;97(2):255-66. PMID: 29209924 (3iiiA)
  - 3) Short NJ, et al. Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol.* 2017;92(6):E114-7. PMID: 28295472 (3iiiA)
  - 4) Griffin TC, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(2):177-81. PMID: 18816698 (3iiiDiv)
  - 5) Maramattom LV, et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(2):173-9. PMID: 23200705 (3iiiA)
  - 6) Peniket AJ, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(8):667-78. PMID: 12692607 (3iiiA)
  - 7) Woessmann W, et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. *Blood.* 2020;135(14):1124-32. PMID: 31961927 (3iiiA)

## CQ6 高悪性度 B 細胞リンパ腫に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2A

高悪性度 B 細胞リンパ腫に対する治療方針としては BL に準じた強力化学療法が勧められる。

### 解説

HGBL は一般に R-CHOP 療法では予後不良であり、直接的な前向き比較試験は存在しないが、BL に準じた DA-EPOCH-R や Hyper-CVAD、CODOX-M/IVAC などの強力化学療法の有用性が示唆されている<sup>1-3)</sup>。しかし有害事象も強く、高齢者や全身状態不良の症例においては忍容性が問題となる<sup>3)</sup>。限局期症例においては R-CHOP でも治療成績は良く、強力化学療法を行う意義は乏しいことが示唆されている<sup>4)</sup>。また、DHL に対する強力化学療法後の upfront の自家移植は予後を改善しないことが後方視的解析で示されている<sup>5)</sup>。再発難治性 HGBL の OS 中央値は約 8 ヶ月とされ、特に初期治療抵抗性や 1 年以内の再発症例は極めて予後不良である<sup>5,6)</sup>。195 名の HGBL を含む再発難治性アグレッシブ B 細胞リンパ腫の後方視的解析では、全奏効割合は 43%(CR 23%, PR 20%)、PFS 中央値は 3 ヶ月であったが、奏効が得られた症例の 49%が自家移植を受け、PFS 中央値は 18.3 ヶ月であったとされ、救援化学療法が奏効した症例では自家移植が選択肢となる<sup>6)</sup>。また、同種移植により寛解維持できた症例も報告されており<sup>7)</sup>、非再発死亡が 2 割程度存在するが、条件がそろえば同種移植も考慮される。また CAR-T 細胞療法の有用性も報告されており、条件を満たせば治療選択肢となる<sup>8-10)</sup>。なお、高悪性度 B 細胞リンパ腫の疾患名で国内の保険適用があるのはリソカブタゲン マラルユーセルとアキシカブタゲン シロルユーセルである。

### 参考文献

- 1) Dunleavy K, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2018;5(12):e609-17. PMID: 30501868 (3iiiA)
- 2) Thomas DA, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106(7):1569-80. PMID: 16502413 (3iiiA)

- 3) McMillan AK, et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3-5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1251-9. PMID: 32464282 (3iiiDiii)
- 4) Torka P, et al. Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics. *Blood Adv.* 2020;4(2):253-62. PMID: 31945157 (3iiiA)
- 5) Landsburg DJ, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2260-7. PMID: 28475457 (3iiiDiii)
- 6) Ayers EC, et al. Outcomes in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma after intensive frontline treatment failure. *Cancer.* 2020;126(2):293-303. PMID: 31568564 (3iiiDiii)
- 7) Herrera AF, et al. Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):514-20. PMID: 29196080 (3iiiD)
- 8) Schuster SJ, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1403-15. PMID: 34516954 (3iiiDiv)
- 9) Abramson JS, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396(10254):839-52. PMID: 32888407 (3iiiDiv)
- 10) Locke FL, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42. PMID: 30518502 (3iiiDiv)

## 7 末梢性 T 細胞リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma : PTCL)

### 総論

WHO 分類 (2017) では成熟 T および NK 細胞腫瘍として、約 30 種の疾患単位が記載されている<sup>1)</sup>。発症頻度は全ての悪性リンパ腫の約 7%程度 (日本では 10%弱) と、稀なリンパ腫病型である<sup>2)</sup>。PTCL に関する国際共同後方視的観察研究 (International T-cell Lymphoma Project) では、欧米では PTCL, 非特定型 (PTCL, not otherwise specified: PTCL-NOS)、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL)、未分化大細胞リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma: ALCL), ALK 陽性および ALCL, ALK 陰性の 4 病型の発症頻度が高いことが報告された<sup>3)</sup>。本稿ではこの 4 病型について取り扱う。一方、日本ではこの 4 病型に加えて成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL)、節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: ENKL) の頻度が高く、この 2 病型については本ガイドラインでは別項として扱う。皮膚 T 細胞リンパ腫については、独自のガイドライン<sup>4)</sup>が作成されているため、本稿では扱わない。

International T-cell Lymphoma Project で成熟 T/NK 細胞腫瘍における発症頻度が 5% 未満の希少病型として、腸管症関連 T 細胞リンパ腫 (enteropathy-associated T-cell lymphoma: EATL)、原発性皮膚 ALCL、肝脾 T 細胞リンパ腫 (hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTL)、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫が挙げられる<sup>3)</sup>。EATL は、WHO 分類 (2017) では Celiac 病との関連が無い病型 (WHO 分類 (2007) での EATL, type II) が monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL) として独立した。HSTL は細胞傷害性 T 細胞 (通常は  $\gamma$   $\delta$  型) に由来する病型で、著明な肝脾腫を特徴とし、典型的にはリンパ節腫脹を伴わない。MEITL も HSTL も臨床的に進行性であることが多く、CHOP/CHOP 類似療法での予後は不良である<sup>1)</sup>。

また、WHO 分類 (2017) では AITL の項に、T 濾胞ヘルパー細胞 (T follicular helper: TFH) 細胞由来の節性リンパ腫として、follicular T-cell lymphoma (FTCL) および Nodal PTCL with TFH phenotype が新たに記載された<sup>1)</sup>。これらは従来 AITL あるいは PTCL-NOS と診断されていたが、TFH 由来の T 細胞腫瘍として特徴的な遺伝子異常を伴うことが報告され、新たな疾患亜型となった。病型特異的な治療は未確立であり、現時点では従来通りに AITL あるいは PTCL-NOS として治療される。

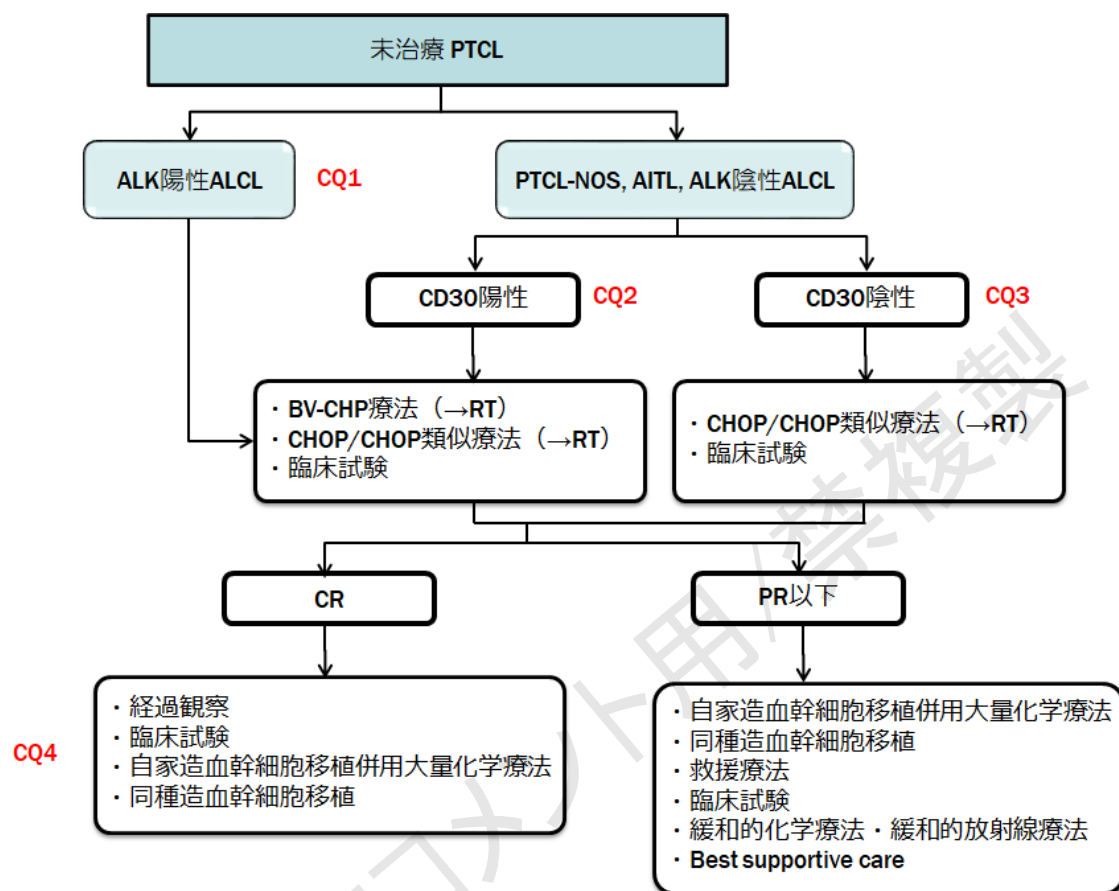
病期分類および効果判定規準には、他のリンパ腫病型と同様に Lugano 分類が用いられる<sup>5)</sup>。PTCL の大半の病型では positron emission tomography (PET) 検査において高率に

<sup>18</sup>fluoro-2-deoxyglucose (FDG) の取り込みが認められる“FDG-avid”であるため<sup>6)</sup>、病期診断および効果判定のいずれにおいても FDG-PET/CT 検査が有用である。予後予測モデルとしては国際予後指標 (International Prognostic Index: IPI) が有用であり、PTCL-NOS においては PIT (Prognostic Index for PTCL-U) がある。PIT では、年齢 > 60 歳、performance status > 1、血清 LDH 値 > 施設基準値上限、骨髄浸潤あり、の 4 つの因子を予後不良因子と規定されている<sup>7)</sup>。これらの予後予測モデルでは、主に CHOP/CHOP 類似療法を施行された場合の予後予測性が示されているが、これらのリスクによる治療の層別化は行われていない。

#### 参考文献

- 1) Swerdlow SH, et al. eds. Mature T- and NK-cell neoplasms. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC; 2017: pp368-71. (テキストブック)
- 2) Chihara D, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014; 164(4): 536-45. (3iiA)
- 3) Vose J, et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008; 26(25): 4124-30. (3iiA)
- 4) 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020. 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会 皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ. 日皮会誌. 2020; 130(6): 1347-423. (ガイドライン)
- 5) Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32(27): 3059-68. (病期分類・効果判定規準)
- 6) Barrington SF, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. J Clin Oncol. 2014; 32(27): 3048-58. (病期分類・効果判定規準)
- 7) Gallamini A, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood. 2004; 103(7): 2474-9. (3iiA)

アルゴリズム



総論で記載した通り、本稿では PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL、ALK 陰性 ALCL の 4 病型について取り扱う。PTCL は無治療で月単位の病勢進行を示すアグレッシブリンパ腫（中高悪性度リンパ腫）であり、診断後には原則として全ての患者が治療対象となる。かつてはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）などの他のアグレッシブリンパ腫と同様な治療開発が行われてきたが、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブの臨床導入によって B 細胞リンパ腫と PTCL との治療開発は分けられた。リツキシマブ臨床導入以前の国際共同後方視的研究において、ALCL を除く全ての PTCL の予後は DLBCL と比して不良であることが示された<sup>1)</sup>。International T-cell Lymphoma Project において、CHOP/CHOP 類似療法が行われた PTCL では、ALK 陽性 ALCL は最も予後良好（5 年全生存割合 70%）で、PTCL-NOS と AITL とは同程度に予後が悪く（5 年全生存割合 32%）、ALK 陰性 ALCL はその中間程度の予後（5 年全生存割合 49%）であることが報告された<sup>2)</sup>。このため、PTCL においては ALK 陽性 ALCL と、その他の病型との 2 群に分けて治療方針が検討されてきた。

ALK 陽性 ALCL は上記の通り PTCL において比較的予後良好とされる。ALCL では腫瘍細胞に CD30 が高発現している。CD30 陽性 PTCL に対する CHOP 療法とブレンツキシマブ ベドチン (BV) 併用 CHP (BV-CHP) 療法との第 III 相試験 (ECHELON-2) では、BV-CHP 療法が CHOP 療法を PFS および OS で有意に優れた<sup>3)</sup>。ECHELON-2 で対象となった IPI 2 点以上の ALK 陽性 ALCL では BV-CHP 療法が推奨される (CQ1)。IPI 0-1 点の ALK 陽性 ALCL では従来通りに CHOP/CHOP 類似療法が推奨されるが、BV-CHP 療法も選択可能である (CQ1)。PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL においても、CD30 陽性であれば ECHELON-2 結果に従って BV-CHP 療法が推奨される (CQ2)。ただし ECHELON-2 の病型別サブグループ解析では、PTCL-NOS と AITL において BV 併用の良好性は認められなかったため、CD30 陽性であっても従来通り CHOP/CHOP 類似療法も選択可能である (CQ2)。一方、CD30 陰性であれば従来通りに最も多くの治療実績が報告されている CHOP/CHOP 類似療法が推奨される (ALK 陰性 ALCL は診断規準上 CD30 陽性であるため、CQ3 の対象には含めない)。ただしその治療成績は十分でなく、治療成績向上を目指した標準治療開発のために臨床試験への参加が推奨される (CQ3)。限局期の場合は局所放射線療法の追加も選択肢となる (CQ1、CQ2、CQ3)。初発 PTCL の初回完全奏効 (complete response: CR) 時には経過観察が推奨される。初回 CR に引き続いて自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (自家移植) を施行する意義は不明であり、一般診療での施行は推奨されず、臨床試験として実施することが望ましい (CQ4)。初回治療後の部分奏効 (partial response: PR) 以下の場合には、自家移植、同種造血幹細胞移植 (同種移植)、救療療法 (多剤併用化学療法、単剤療法) などが一般診療における主な選択肢であるが、これらの治療選択に関するエビデンスは乏しい。このため、臨床試験への参加も推奨される。全身状態不良、臓器障害あるいは患者希望などにより積極的な抗腫瘍療法の適応とならない場合もある (緩和的化学療法・緩和的放射線療法、best supportive care: BSC)。

#### 参考文献

- 1) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997; 89(11): 3909-18. (3iiA)
- 2) Vose J, et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008; 26(25): 4124-30. (3iiA)
- 3) Horwitz S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10168): 229-40. (1iDiii/1iA)



## CQ1 未治療 ALK 陽性 ALCL にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-1

ブレンツキシマブ ベドチン併用 CHP (BV-CHP) 療法が推奨される。

IPI 0-1 点では CHOP/CHOP 類似療法が推奨されるが、BV-CHP 療法も治療選択肢である。

### 解説

ALK 陽性 ALCL は、代表的には t(2;5)(p23;q35)の染色体転座を有し、nucleophosmin (NPM) 遺伝子と ALK 遺伝子とが融合したキメラ遺伝子が病態に関与する病型である。その診断には腫瘍細胞に CD30 抗原発現の確認が必要である。ALK 陽性 ALCL は全ての非ホジキンリンパ腫のうち 3%であるが、小児に発症するリンパ腫では 10-20%と頻度が高くなる<sup>1)</sup>。患者の多くは、進行期、IPI 2 点以上である。CHOP/CHOP 類似療法により 5 年全生存割合 70%と報告されている<sup>2,3)</sup>。IPI リスク数による 5 年全生存割合は、0-1: 90%、2: 68%、3: 23%、4: 33%と、特に低リスク群の予後は良好である<sup>3)</sup>。限局期では、他のアグレッシブリンパ腫と同様に、CHOP/CHOP 類似療法短期コース後に放射線治療を追加することも治療選択肢となる。

ブレンツキシマブ ベドチン (brentuximab vedotin: BV) はキメラ型抗 CD30 モノクローナル抗体に微小管阻害剤である monomethyl auristatin E (MMAE) を酵素切断可能なリンカーによって結合させた抗体薬物複合体である。ALK 陽性 ALCL を含む CD30 陽性 PTCL に対する CHOP 療法と BV 併用 CHP (BV-CHP) 療法との第Ⅲ相試験 (ECHELON-2) では、BV-CHP 療法 (6-8 コース) が CHOP 療法 (6-8 コース) を PFS および OS で有意に優れた<sup>4)</sup>。病型別のサブグループ解析では、ALK 陽性 ALCL において PFS でハザード比 0.29 (95%CI: 0.11-0.79)、OS でハザード比 0.38 (95%CI: 0.12-1.22)と BV 併用の良好な傾向を認めた。ECHELON-2 で対象となった IPI 2 点以上の ALK 陽性 ALCL では BV-CHP 療法が推奨される。IPI 0-1 点の ALK 陽性 ALCL は ECHELON-2 の対象外だったため、従来通りに CHOP/CHOP 類似療法療法が推奨されるが、BV-CHP 療法も選択可能である。ECHELON-2 では予め計画された地固め的な局所放射線療法の施行が許容されていたが、限局期に対して BV-CHP 療法の施行コースを短縮して局所放射線療法を追加する治療スケジュールに関するエビデンスは無い。

### 参考文献

- 1) Swerdlow SH, et al. eds. Mature T- and NK-cell neoplasms. WHO Classification of

Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC; 2017: pp368-71. (テキストブック)

- 2) Vose J, et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25): 4124-30. (3iiA)
- 3) Savage, et al. ALK<sup>-</sup> anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK<sup>+</sup> ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2008; 111(12): 5496-504. (3iiA)
- 4) Horwitz S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10168): 229-40. (1iDiii/1iA)

CQ2 未治療の CD30 陽性の、PTCL-NOS, AITL, ALK 陰性 ALCL にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

ブレンツキシマブ ベドチン併用 CHP (BV-CHP) 療法が推奨される。

ただし、PTCL-NOS と AITL においては CHOP/CHOP 類似療法の選択も妥当である。

#### 解説

抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが臨床導入される以前には、PTCL もアグレッシブリンパ腫として、DLBCL などの他のアグレッシブリンパ腫病型とともに臨床試験の対象として治療開発が行われていた。米国で行われた、PTCL を含むアグレッシブリンパ腫を対象とした CHOP 療法と強力な化学療法レジメンとの 4 群ランダム化比較試験の結果<sup>1)</sup>、CHOP 療法が標準治療と位置付けられた。この結果を受けて、PTCL の標準治療も CHOP 療法となった。限局期では、他のアグレッシブリンパ腫と同様に、CHOP/CHOP 類似療法短期コース後に放射線治療を追加することも治療選択肢となる。

CD30 抗原は、tumor necrosis factor 受容体ファミリーに属する膜貫通型受容体の糖蛋白質である。正常組織においては活性化リンパ球や一部の好酸球にのみ発現していることから、CD30 抗原は選択的な腫瘍特異抗原と考えられている。PTCL の各病型における、免疫組織化学染色による CD30 陽性率は PTCL-NOS で 58%、AITL で 63%との報告があるが、強陽性率は 5~20%程度である。一方、ALK 陰性 ALCL は定義上、腫瘍細胞に CD30 抗原発現が必須であり陽性率は 100%かつ強陽性である<sup>2)</sup>。ブレンツキシマブ ベドチン (brentuximab vedotin: BV) はキメラ型抗 CD30 モノクローナル抗体に微小管阻害剤である monomethyl auristatin E (MMAE) を酵素切断可能なリンカーによって結合させた抗体薬物複合体である。ALK 陽性 ALCL を含む CD30 陽性 PTCL に対する CHOP 療法と BV 併用 CHP (BV-CHP) 療法との第Ⅲ相試験 (ECHELON-2) では、BV-CHP 療法が CHOP 療法を PFS および OS で有意に優れた<sup>3)</sup>。登録された全患者のうち、ALCL が約 70%を占めた。PFS および OS の病型別のサブグループ解析では、ALK 陰性 ALCL において BV 併用が良好であったが、PTCL-NOS および AITL では BV 併用による良好な傾向は認められなかった<sup>3)</sup>。ECHELON-2 試験の 5 年フォローアップデータでも同様の結果であった<sup>4)</sup>。ECHELON-2 試験としては主要評価項目の PFS および副次的評価項目の OS で BV-CHP 療法の優位性が示されたため、未治療 CD30 陽性 PTCL に対する初回治療として BV-CHP 療法が標準治療と結論される。ただし ALCL 以外の病型に対する BV-CHP 療法の臨床的適

応については検討の余地が残る。このため、PTCL-NOS と AITL においては CHOP/CHOP 類似療法を選択も妥当である。

ECHELON-2 では予め計画された地固め的な局所放射線療法の施行が許容されていたが、限局期に対して BV-CHP 療法の施行コースを短縮して局所放射線療法を追加する治療スケジュールに関するエビデンスは無い。

#### 参考文献

- 1) Fisher RI, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 328(14): 1002-6. (1iiA)
- 2) Bossard C, et al. Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high correlation with mRNA levels. *Blood.* 2014; 124(19): 2983-6.
- 3) Horwitz S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10168): 229-40. (1iDiii/1iA)
- 4) Horwitz S, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase 3 study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2022; 33(3): 288-98. (1iDiii/1iA)

### CQ3 未治療の CD30 陰性の、PTCL-NOS, AITL にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ2A

推奨文： CHOP/CHOP 類似療法が推奨される。ただし標準治療は確立しておらず、臨床試験への参加が推奨される。

#### 解説

抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが臨床導入される以前には、PTCL もアグレッシブリンパ腫として、DLBCL などの他のアグレッシブリンパ腫病型とともに臨床試験の対象として治療開発が行われていた。米国で行われた、PTCL を含むアグレッシブリンパ腫を対象とした CHOP 療法と強力な化学療法レジメンとの 4 群ランダム化比較試験の結果<sup>1)</sup>、CHOP 療法が標準治療と位置付けられた。この結果を受けて、PTCL の標準治療も CHOP 療法となった。限局期では、他のアグレッシブリンパ腫と同様に、CHOP/CHOP 類似療法短期コース後に放射線治療を追加することも治療選択肢となる。

しかし、リツキシマブ臨床導入以前の国内外の後方視的研究あるいは国内臨床試験グループの併合解析によって、ALCL を除く全ての PTCL の予後は DLBCL と比して不良であることが報告された<sup>2,3)</sup>。こうしたことから、PTCL の治療成績向上を目的として、CHOP 療法を基軸とした治療レジメンが検討されてきた。ドイツの臨床試験グループで、アグレッシブリンパ腫 (PTCL は全体の 14%) に対して CHOP 療法と、CHOP 療法にエトポシドを追加した CHOEP 療法とのランダム化比較試験が行われた。PTCL のサブグループ解析において CHOEP 療法が無イベント生存割合で優れたものの、病型別では ALK 陽性 ALCL を除く ALK 陰性 ALCL、PTCL-U、AITL で CHOEP 療法の優位性が認められなかった<sup>4)</sup>。また、国内では dose-adjusted EPOCH 療法の第 II 相試験<sup>5)</sup>が行われたが、有効性において CHOP 療法との優位性は不明である。

以上から、未治療の CD30 陰性の PTCL-NOS、AITL (なお、ALK 陰性 ALCL は CD30 陽性が診断上必須であるため、本 CQ の対象とならない) における標準治療は未確立であるため臨床試験への参加が推奨されるが、一般診療ではこれまでの治療実績の観点から CHOP/CHOP 類似療法が推奨される。

#### 参考文献

- 1) Fisher RI, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med.

- 1993; 328(14): 1002-6. (1iiA)
- 2) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997; 89(11): 3909-18. (3iiA)
  - 3) Watanabe T, et al. Pretreatment serum total protein is a significant prognostic factor to predict outcome of peripheral T/NK-cell lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51(5): 813-21. (3iiA)
  - 4) Schmitz N, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010; 116(18): 3418-25. (3iiiA)
  - 5) Maeda Y, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica*. 2017; 102(12): 2097-103. (3iiiDiv)

CQ4 初発進行期 PTCL-NOS, AITL, ALK 陰性 ALCL の化学療法後 CR 患者において地固め療法としての自家造血細胞移植併用大量化学療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

初発進行期 PTCL-NOS, AITL, ALK 陰性 ALCL の化学療法後 CR 患者における自家造血細胞移植併用大量化学療法は、一般診療としての実施は推奨されない。実施する場合は臨床試験として行うことが望ましい。

解説

International T-cell Lymphoma Project において、CHOP/CHOP 類似療法が行われた PTCL では、ALK 陽性 ALCL は最も予後良好（5年 OS 70%）で、PTCL-NOS と AITL とは同程度に予後が悪く（5年 OS 32%）、ALK 陰性 ALCL はその中間程度の予後（5年 OS 49%）であることが報告された<sup>1)</sup>。その治療成績は不十分であり、予後改善を目指して初回奏効期での自家造血細胞移植併用大量化学療法（自家移植）が検討された。初回導入化学療法として CHOP 療法を施行し、部分奏効以上の奏効が得られれば引き続き自家移植を行う設定の第 II 相試験において、自家移植が施行された患者の 3年 OS は 71%と良好であったが、自家移植未施行の患者では 11%であった<sup>2)</sup>。ただし、本試験はランダム化比較試験ではなく、34%の患者が初回治療抵抗性あるいは導入化学療法後の病勢進行を主な理由として自家移植を施行できなかったため、自家移植が実施された（実施できた）患者の予後が良好であったことは選択バイアスが除外できないことに留意すべきである。また、患者全体の 3年～5年 PFS は 36%～44%と長期の治療成績は不十分である<sup>2,3)</sup>。さらに、複数の後方視的研究で、CHOP/CHOP 類似療法で CR となった PTCL 患者に対する自家移植の意義は明らかでない<sup>4-6)</sup>。一方で、米国の前方視的観察研究では、初発 PTCL のうち進行期や骨髄浸潤などを有するハイリスク患者では、CHOP/CHOP 類似療法で CR 後の自家移植が予後を改善する可能性が報告されている<sup>7)</sup>。CD30 陽性 PTCL に対する CHOP 療法と BV-CHP 療法のランダム化比較試験である ECHELON-2 では、導入化学療法で奏効が得られた患者において予め計画されている場合に、引き続き地固め療法としての自家移植の施行が許容されていた。全体で 37%（170人）の患者で予め自家移植が計画され<sup>8)</sup>、結果として 19%（88人）が地固め療法としての自家移植を施行された<sup>9)</sup>。このように、一部の PTCL 患者では導入療法に引き続き自家移植の施行が有用な可能性があり、また欧米の一部では一般診療として自家移植が実施されている。ただし、初回治療後の CR 患者に対する自家移植の意義を検証するランダム化比較試験は実施されておらず、これを積極的に

推奨できるエビデンスはない。

以上より、初回治療として CHOP/CHOP 類似療法で CR となった患者に対する引き続き自家移植を一般診療で実施することは推奨されず、臨床試験での施行が望ましい。

#### 参考文献

- 1) Vose J, et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25): 4124-30. (3iiA)
- 2) Reimer P, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(1): 106-13. (3iiiA)
- 3) d'Amore F, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol.* 2012; 30(25): 3093-9. (3iiA)
- 4) Abramson JS, et al. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy. *Ann Oncol.* 2014; 25(11): 2211-7. (3iiA)
- 5) Kitahara H, et al. Prognosis of patients with peripheral T cell lymphoma who achieve complete response after CHOP/CHOP-like chemotherapy without autologous stem cell transplantation as an initial treatment. *Ann Hematol.* 2017; 96(3): 411-20. (3iiA)
- 6) Fossard G, et al. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. *Ann Oncol.* 2018; 29(3): 715-23.
- 7) Park SI, et al. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer.* 2019; 125(9): 1507-17. (3iiA)
- 8) Horwitz S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10168): 229-40. (1iDiii/1iA)
- 9) Horwitz S, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase 3 study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2022; 33(3): 288-98. (1iDiii/1iA)



## 8 節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type : ENKL)

### 総論

WHO 分類(2017)ではNK細胞腫瘍として, 節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type : ENKL), アグレッシブNK細胞白血病 (aggressive NK-cell leukemia : ANKL), 慢性NK細胞増多症 (chronic lymphoproliferative disorders of NK cells : CLPD-NK) の3病型が記載されている<sup>1)</sup>。いずれも稀少病型であり, ANKLの頻度はENKLの7分の1以下であるため<sup>2)</sup>, 治療法に関するエビデンスは乏しい。このため本項ではENKLについてのみ取り扱う。

ENKLのほとんどはNK細胞由来であり, 鼻腔およびその周辺(以下本項では鼻腔周辺と記載)原発例においてT細胞由来のリンパ腫が少数存在するとされている。パラフィン材料を用いた現在の病理組織学的手法ではNK細胞型とT細胞型の鑑別ができないため, NK/Tとの用語が採用されている。NK細胞型とT細胞型の識別はフローサイトメトリーあるいはT細胞受容体再構成の遺伝子解析で可能であるため, 鼻腔周辺以外の原発例およびANKLでは十分な検体が採取可能であるため識別可能なことが多い。鼻腔周辺原発例ではCD56発現に加えてEBウイルスの存在や細胞傷害性分子(TIA、Granzymeなど)の存在で他のPTCLとの鑑別を行っているのが現状である。

病期分類には, ほかの悪性リンパ腫と同様にLugano分類が用いられる。近年アントラサイクリン非含有化学療法レジメン及び治癒指向性放射線治療を受けた症例において樹立された予後予測モデルが提唱されている(PINK)<sup>3,4)</sup>。臨床病期は治療法を選択に重要である。治療効果の判定に際しては, 特に鼻腔周辺は解剖学的に複雑であること, 腫瘍が消失しても粘膜肥厚などの非腫瘍組織の残存があり得ること, ENKLではpositron emission tomography (PET) 検査において高率に<sup>18</sup>fluoro-2-deoxyglucose (FDG)の取り込みが認められることから<sup>5)</sup>, FDG-PETが有用である。

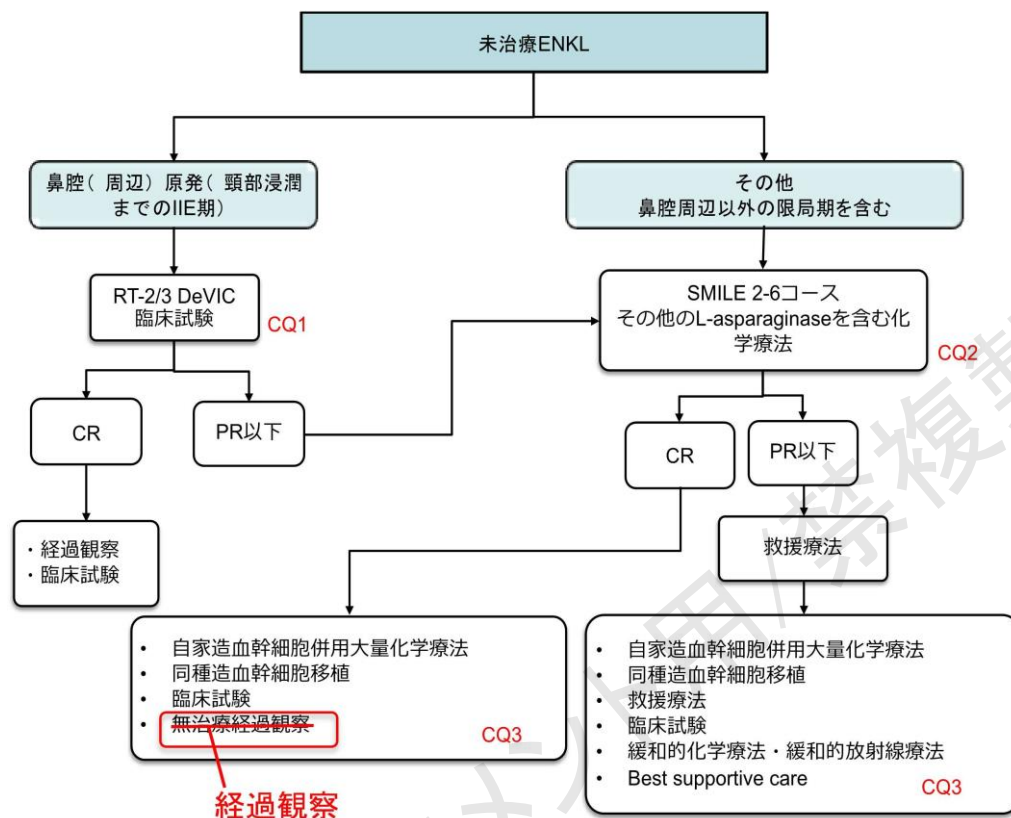
### 参考文献

- 1) Chan JKC, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC ; 2017 : pp368-71.
- 2) Suzuki R, et al. Prognostic factors for mature natural killer (NK) -cell neoplasms : aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type. Ann Oncol. 2010 ; 21 (5) : 1032-40. (3iiA)

- 3) Kim SJ, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment : a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016 ; 17 (3) : 389-400. (3iiA)
- 4) Kako S, et al. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol.* 2007 ; 18 (10) : 1685-90.

パブリックコメント用 / 禁複製

アルゴリズム



ENKLでは約7割の患者が鼻腔あるいはその周辺組織を中心とする限局期病変を有する。鼻腔周辺原発例で病変が頸部リンパ節までにとどまっている患者では、わが国で実施された第I/II相試験の結果から同時化学放射線療法であるRT-2/3DeVIC療法(DEX, ETP, IFM, CBDCA)を行うことが推奨され、また臨床試験への参加も勧められる(CQ1)。RT-2/3DeVIC療法で完全奏効(CR)を得た場合、地固め療法としての自家造血幹細胞移植併用大量化学療法(high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation: HDC/AHSCT)を行うことは推奨されない。

鼻腔周辺原発で病変が腋窩リンパ節や縦隔病変など頸部リンパ節を超えて広がっている場合、鼻腔など上気道以外での発生例、初回治療後再発または部分奏効(PR)以下のENKLに対しては、第II相試験の結果からSMILE療法(DEX, MTX, IFM, L-Asp, ETP)を行うことが推奨される(CQ2)。

初発進行期ENKLの全例および初回再発/治療抵抗性ENKLで救療療法後CR例では、エビデンスレベルは低いものの、移植後長期奏効を得ている患者が存在することから、年齢や全身状態などの問題がなければ、自家または同種移植が推奨される(CQ3)。救療療法に

よる PR 以下の ENKL の予後は不良であり，年齢や全身状態などの問題がなければ，自家または同種造血幹細胞移植が推奨される。

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ1 初発鼻腔周辺限局期（頸部リンパ節浸潤までのⅡE期）ENKLに対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

同時化学放射線療法であるRT-2/3DeVIC療法が最も推奨される。ただし最良の治療法についてはコンセンサスがなく、臨床試験への参加も推奨される。

#### 解説

ENKL患者の約7割が鼻腔あるいはその周辺組織を中心とする限局期病変を有する。ENKLではP糖蛋白関連薬を主体とするCHOP療法の有効性が低く、この理由として正常NK細胞が多剤耐性（multi-drug resistance：MDR）に関与するP糖蛋白を発現していることが関連していると考えられている。一方で病変部放射線治療単独により比較的良好的な完全奏効（CR）割合（65%）が得られることが早くから知られており<sup>1)</sup>、放射線治療とMDR非関連薬を中心とする化学療法の併用療法が検討されてきた。多数例での後方視的解析において、アントラサイクリン含有化学療法に対するアントラサイクリン非含有化学療法の有効性と放射線療法併用の有効性が示されている<sup>2)</sup>。

稀少疾患であり、ランダム化比較試験により確立された標準治療はない。国内では、鼻腔（周辺）原発で病変が頸部リンパ節までの限局期ENKLを対象とし、同時化学放射線療法であるRT-2/3DeVIC療法（DEX, ETP, IFM, CBDCA）の第Ⅰ/Ⅱ相試験（JCOG0211-DI）が行われ<sup>3)</sup>、OSが放射線治療単独の治療成績を上回り<sup>4)</sup>、日常診療でも臨床試験と同様の効果および毒性であることが確認された<sup>5)</sup>。RT-2/3DeVIC療法のほかに臨床試験で開発されたものとしては、韓国の研究グループによる[CCRT（RT, CDDP）-VIDL（ETP, IFM, DEX, L-Asp）療法]<sup>6)</sup>などがある。RT-2/3DeVIC療法と比較して、CCRT-VIDL療法は治療期間が長いものの、放射線療法の線量は40Gyと低く抑えられている。最良の治療についてはコンセンサスがないうものの、本邦において日常診療での安全性と有効性が確認されていることから<sup>5)</sup>、RT-2/3DeVIC療法が最も推奨される。ただし治療法の優劣は不明であり、臨床試験への参加も推奨される。臓器機能が保たれていないなど化学療法の同時併用もしくは追加を行えない場合は、放射線治療単独もオプションの一つとなりうる。

鼻腔（周辺）原発で病変が鎖骨下リンパ節など頸部リンパ節領域を超えて認められる場合は、放射線治療による有害反応が懸念されることに加え、限局期に対する治療では予後不良であることから<sup>5)</sup>、進行期に準じて化学療法を行う。

初発鼻腔周辺限局期ENKLにおいて、初回治療後CRにおける地固め療法としての自家

造血幹細胞移植併用大量化学療法（high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation : HDC/AHSCT）の有用性について、十分なサンプルサイズで評価した研究は少ない<sup>7,8)</sup>。さらに、MDR 克服を意図した化学療法、あるいはそれらの併用による同時化学放射線療法を受けた患者を対象とした同様の研究はほとんどない。JCOG0211-DI 試験では、治療後 CR 例では HDC/AHSCT などの後治療を行わず経過観察とされていた。また、国内 31 施設で日常診療として RT-2/3DeVIC 療法を受けた ENKL 患者 150 例の後方視的研究では、初回治療後 CR で HDC/AHSCT を受けたのはわずか 2 例であり、そのうち 1 例で照射体積内の二次がん発生を認めた<sup>5)</sup>。5 年 OS は JCOG0211-DI 試験で 70%、後方視的研究で 72%と良好であった。

以上より RT-2/3DeVIC 療法で CR となれば、地固め療法としての HDC/AHSCT を行わずに経過観察することが推奨される。米国造血細胞移植学会 (ASBMT) の推奨ガイドでは、初回 CR 後 HDC/AHSCT は実施すべきでない<sup>9)</sup>とされている。

#### 参考文献

- 1) Kim GE, et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck : patterns of systemic failure after radiation treatment. J Clin Oncol. 2000 ; 18 (1) : 54-63. (3iiA)
- 2) Qi SN et al. First-line non-antracycline-based chemotherapy for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: a retrospective analysis from the CLCG. Blood Advances. 2020;4(13):3141-3153.
- 3) Yamaguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol. 2009 ; 27 (33) : 5594-600. (3iiiA)
- 4) Yamaguchi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer (NK) /T-cell lymphoma : an updated analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0211. J Clin Oncol. 2012 ; 30 (32) : 4044-6. (Correspondence) (3iiiA)
- 5) Yamaguchi M, et al. Treatments and outcomes of patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma diagnosed between 2000 and 2013 : a cooperative study in Japan. J Clin Oncol. 2017 ; 35 (1) : 32-9. (3iiA)
- 6) Kim SJ, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by L-asparaginase-containing chemotherapy, VIDL, for localized nasal extranodal NK/T cell lymphoma : CISL08-01 phase II study. Ann Hematol. 2014 ; 93 (11) : 1895-901. (3iiiDiv)
- 7) Kim HJ, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation

in extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective comparison with non-transplantation cases. Bone Marrow Transplant. 2006 ; 37 (9) : 819-24. (3iiA)

- 8) Lee J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma : a multinational, multicenter, matched controlled study. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 ; 14 (12) : 1356-64. (3iiA)
- 9) Kharfan-Dabaja MA, et al. Clinical practice recommendations on indication and timing of hematopoietic cell transplantation in mature T-cell and NK/T-cell lymphomas : an international collaborative effort on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 ; 23 (11) : 1826-38. (ガイドライン)

CQ2 鼻腔周辺以外の限局期、初発進行期および初回再発/治療抵抗性 ENKL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

多剤併用化学療法である SMILE 療法が最も推奨される。

#### 解説

初発 ENKL では、約 25%が骨髄浸潤などの全身播種を示し、アントラサイクリンを含む化学療法が行われていた時代の完全奏効 (CR) 割合は 15%、50%生存期間は 4 カ月と極めて予後不良であった<sup>1)</sup>。多剤耐性 (multi-drug resistance : MDR) に関与する P 糖蛋白の影響を受けない薬剤を主体とする SMILE 療法 (DEX, MTX, IFM, L-Asp, ETP) がわが国を中心として東アジアで開発され、年齢 15~69 歳、performance status (PS) 0~2 の初発IV期、初回治療後再発・治療抵抗性 ENKL を対象として第II相試験が行われ、既存の治療成績と比較して優れた CR 割合、1 年全生存割合 (OS) を示した<sup>2)</sup>。本試験は初期に感染症死が 2 例発生し、その後リンパ球数 500 個/ul 以上を適格基準としたことには留意すべきである。

NCCN ガイドラインでは初発例に対し pegaspargase を用いた SMILE 療法変法や、オキサリプラチンを含むレジメン、再発難治例に対しては望ましいレジメンとしてペムブロリズマブとニボルマブを挙げているが、本邦では使用できない。

GELA/GOELAMS による初回再発/治療抵抗性 ENKL を対象とした AspaMetDex 療法 (L-Asp, MTX, DEX) の第II相試験の結果が報告されているが、対象 19 例中 12 例が限局期例であり、17 例は初回治療に CHOP または CHOP 類似療法を受けていた<sup>3)</sup>。日本の初回標準治療を受けていた場合に、予後良好な患者が含まれている可能性がある。初発進行期例に対する AspaMetDex 療法の第II相試験も実施されたが、測定した全例で抗アスパラギナーゼ抗体が生じ、全奏効割合は 58%に留まった<sup>4)</sup>。このためいずれの状態でも、現時点では SMILE 療法が最も推奨される。いたいた

#### 参考文献

- 1) Suzuki R, et al. Prognostic factors for mature natural killer (NK) -cell neoplasms : aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type. Ann Oncol. 2010 ; 21 ( 5 ) : 1032-40. (3iiA)
- 2) Yamaguchi M, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed



stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK) /T-cell lymphoma, nasal type : the NK-Cell Tumor Study Group study. J Clin Oncol. 2011 ; 29 (33) : 4410-6. (3iiiDiv)

- 3) Jaccard A, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase II study. Blood. 2011 ; 117 (6) : 1834-9. (3iiiDiv)
- 4) Jaccard A, et al. A prospective phase II trial of an L-asparaginase containing regimen in extranodal NK/T-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2013 ; 31 (Supple. S1) : 129, [Abstract #099] . (3iiiDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ3 初発進行期 ENKL および初回再発/治療抵抗性 ENKL に対する救援療法による寛解導入後、地固め療法として造血幹細胞移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

年齢や全身状態などの問題がなければ、自家または同種造血幹細胞移植が推奨される。

#### 解説

予後不良とされてきた初回進行期および初回再発/治療抵抗性 ENKL では、これまで造血幹細胞移植療法なしに長期生存は困難であった。後方視的解析の結果ではあるが自家移植<sup>1,2)</sup>もしくは同種移植<sup>3,4)</sup>を受けた一部患者で長期生存が報告されている。初発進行期 ENKL を対象に VIDL (ETP, IFM, DEX, L-Asp) 療法 4 サイクル後に upfront の自家移植を併用した第Ⅱ相試験が報告され、27 例中 17 例が自家移植を実施し、観察期間中央値 31.2 か月において、無増悪生存期間割合 (PFS) 中央値は 13.2 か月、全生存割合 (OS) 中央値は 27 か月、奏効期間中央値 15.2 か月であった<sup>5)</sup>。なお本試験では自家移植を実施した 17 例中 4 例で中枢神経再発をきたしている。近年レジストリ研究において upfront に自家移植が受けられた例での良好な PFS が報告された<sup>6)</sup>。

初発進行期 ENKL および初回再発/治療抵抗性 ENKL に対して SMILE 療法 (DEX, MTX, IFM, L-Asp, ETP) など L-アスパラギナーゼ(L-Asp)含有化学療法が行われている (CQ2)が、報告された臨床試験の成績は造血幹細胞移植が実施された患者を多く含むものである(2 サイクルの SMILE 療法完遂 28 例中 19 例に実施)<sup>4)</sup>。選択バイアスの可能性もあるが、サブグループ解析では自家または同種移植を受けた患者の方が OS は良好であった。化学療法のみで長期生存ないし奏効持続が得られるというデータはなく、現時点ではエビデンスレベルとしては低い、患者の年齢や全身状態が問題なければ、自家または同種移植の実施が推奨される。

移植の種類に関しても選択バイアスの可能性はあるが、自家移植の成績は同種移植と同等かそれ以上であり<sup>2,7,8)</sup>、完全奏効 (CR) で遂行可能な患者には自家移植実施の妥当性が示唆される。特に適切な同種骨髄・末梢血ドナーが存在しない場合、ドナー検索に時間をかけるより、CR での自家移植の実施が推奨される。米国造血細胞移植学会 (ASBMT) の推奨ガイドでは、自家は strong recommendation, 同種は weak recommendation とされているが、これを支持するエビデンスはない<sup>9)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Fox CP, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for extranodal NK/T lymphoma in patients from the Western hemisphere: a study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(12):3295-300. (3iiiA)
- 2) Yhim HY, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Up-Front Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(9):1597-604. (3iiiA)
- 3) Murashige N, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. *Br J Haematol*. 2005 ; 130 (4) : 561-7. (3iiiA)
- 4) Yamaguchi M, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly-diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK) /T-cell lymphoma, nasal type : the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol*. 2011 ; 29 (33) : 4410-6. (3iiiDiv)
- 5) Song GY, et al. Open-label, single arm, multicenter phase II study of VIDL induction chemotherapy followed by upfront autologous stem cell transplantation in patients with advanced stage extranodal NK/T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(5):1205-1208. (3iiiDiv)
- 6) Yoon SE, et al. Comprehensive analysis of peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma in Asian patients: A multinational, multicenter, prospective registry study in Asia. *Lancet Reg Health-West Pac*. 2021;10:100126. (3iiiDiv)
- 7) Lee J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T-cell lymphoma : a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 ; 14 (12) : 1356-64. (3iiA)
- 8) Suzuki R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type : The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Party. *Ann Oncol*. 2011 ; 22 (Suppl. 4) : iv95. (3iiA)
- 9) Kharfan-Dabaja MA, et al. Clinical practice recommendations on indication and timing of hematopoietic cell transplantation in mature T-cell and NK/T-cell lymphomas : an international collaborative effort on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 ; 23 (11) : 1826-38. (ガイドライン)

## 9 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL)

### 総論

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (Human T-cell leukemia virus type I : HTLV-1) 感染に惹起され発症する T 細胞腫瘍として疾患概念が提唱され、九州地方を中心とした西南日本に多発する<sup>1-5)</sup>。WHO 分類第 4 版改訂版では、成熟 T 細胞リンパ系腫瘍の一つとして分類されている<sup>6)</sup>。

HTLV-1 感染者は全世界で約 1,000~2,000 万人存在し、日本をはじめとして、アフリカ、中南米、カリブ海近辺、オーストラリア、メラネシアなどが endemic area と言われている。日本の HTLV-1 キャリアは 108 万人と報告されているが、現在はさらに減少傾向にあると考えられる<sup>7)</sup>。

HTLV-1 キャリアが生涯に ATL を発症する割合は、2~5%と考えられており、年間約 800-1000 人近くの人が発症する。近年の全国実態調査において、発症平均年齢が 68 歳と 1980 年代の調査と比較して高齢化が進んでいる<sup>7,8)</sup>。病態としては、Flower cell と言われる花びら様核形態を特徴とする異常リンパ球の増多を伴う白血球増多症のほか、リンパ節腫脹、肝脾腫、高 LDH 血症、高カルシウム血症、日和見感染症などの多彩な症状が出現する。

1991 年に Japan Clinical Oncology Group (JCOG) リンパ腫グループ (LSG) による 813 例の ATL 症例の全国調査をもとに、下山らにより 4 つの臨床病型 (急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型) が提唱された<sup>9)</sup>。2012~2013 年に発症した ATL の全国実態調査によると、急性型 51.9%、リンパ腫型 24.9%、慢性型 12.5%、くすぶり型 10.7%であった<sup>10)</sup>。この病型の中で急性型、リンパ腫型、予後不良因子 (LDH、アルブミン、BUN のいずれか 1 つ以上が異常値) を有する慢性型は、急速な経過を辿ることが多いことが知られており、アグレッシブ ATL と呼ばれている。一方で予後不良因子を有していない慢性型とくすぶり型は、比較的緩徐な経過を呈することからインドレント ATL と言われる。現在もこの分類、カテゴリーが、診断、治療方針等に広く活用されている。

予後については、2010~2011 年に発症した 770 例の全国予後調査において 4 年生存割合は、急性型、リンパ腫型、不良因子を有する慢性型、予後不良因子を有しない慢性型、くすぶり型でそれぞれ 16.8、19.6、26.6、62.1、59.8%であった<sup>11)</sup>。

2000~2009 年に診断された全国 81 施設での 807 例の急性型、リンパ腫型の後方視的研究において、臨床病期、Performance Status (PS)、年齢、アルブミン、可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) が予後因子として抽出された。有する予後因子の数により 3 つ

のリスク群に分けられ、その生存期間中央値(MST)は低、中、高リスク群でそれぞれ 3.6、7.3、16.2 ヶ月であった<sup>12)</sup>。また、JCOG-LSG による 3 つの前向き臨床試験の 276 例の併合解析では、PS と高 Ca 血症の有無で 2 群に分けられ、その MST は、6.3 ヶ月と 17.8 ヶ月であった<sup>13)</sup>。さらに 70 歳以下の急性型とリンパ腫型 ATL1792 例 (2000~2013 年) の後方視的解析では、病型(急性型)、PS、高 Ca 血症、CRP、sIL-2R が予後因子として抽出された。有する予後因子の数により 3 つのリスク群に分類され、MST は低、中、高リスク群でそれぞれ 626、322、197 日であった<sup>14)</sup>。

表 1 ATL 臨床病型の診断基準 (文献 9 を改変)

評価項目	くすぶり型	慢性型 <sup>*1</sup>	リンパ腫型 <sup>*1</sup>	急性型 <sup>*1</sup>
抗HTLV-1抗体 <sup>*2</sup>	+	+	+	+
リンパ球数 (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) <sup>*3</sup>	<4	≥4	<4	
異常リンパ球数 <sup>*4</sup>	≥5% <sup>*7</sup>	+ <sup>*8</sup>	≤1%	+ <sup>*8</sup>
Flower cell	* <sup>5</sup>	* <sup>5</sup>	no	+
LDH	≤1.5N	≤2N		
補正Ca値(mg/dL) <sup>*6</sup>	<11.0	<11.0		
組織学的に腫瘍病変が確認されたリンパ節腫大	No		+	
腫瘍病変	皮膚	* <sup>7</sup>		
	肺	* <sup>7</sup>		
	リンパ節	no		yes
	肝腫大	no		
	脾腫大	no		
	中枢神経	no	no	
	骨	no	no	
	胸水	no	no	
	腹水	no	no	
消化管	no	no		

空欄は他の病型で規定される条件以外の制約はないことを示す。

N : 正常値上限

\*1 予後不良因子を有する慢性型 : BUN>施設基準値上限、LDH>施設基準値上限、血清アルブミン<施設基準値下限の 1 つでも満たす場合

\*2 PA 法あるいは ELISA 法や Western blot 法、LIA 法のいずれかで陽性であること。

Immunofluorescence 法、Western blot 法や LIA 法により陽性反応が確認されていることが望ましい。測定可能な施設では、Southern blot 法により、HTLV-1 provirus の ATL 細胞への組み込みを確認する。

\*3 正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和

\*4 形態学的に明らかな ATL 細胞

\*5ATL に特徴的な flower cell が認められてもよい。

\*6 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清アルブミン値 $\geq 4.0$  (g/dL)の場合：補正カルシウム値 (mg/dL) = 総カルシウム値 (mg/dL)

血清アルブミン値 $< 4.0$  (g/dL)の場合：補正カルシウム値 (mg/dL) = 総カルシウム値 (mg/dL) - 0.8[アルブミン (g/dL) - 4]

\*7 末梢血中の異常リンパ球が 5%未満でくすぶり型と診断されるには、皮膚あるいは肺に組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

\*8 末梢血中の異常リンパ球が 5%未満で慢性型または急性型と診断されるには、組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

表 2 JCOG 版 ATL に対する治療効果判定規準 (JCOG での ATL 臨床試験プロトコールから引用)

[ベースラインで標的病変が存在する場合]

総合効果	評価項目							
	標的病変		非標的病変		骨髄浸潤	末梢血病変 (異常リンパ球)	皮膚病変	新病変
	節性	節外性	節性	節外性				
CR	正常	消失	正常	消失	陰性	正常	正常	なし
PR	SPDの50%以上の縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない(未検可)	正常 or 縮小	正常 or 縮小	なし
SD	CR, PR, PDのいずれにも判定されない							
PD	以下のいずれか1項目でも満たした場合はPDと判定する							
	SPDの50%以上の増大 or 節性標的病変の再腫大 or 節外性標的病変の再出現		増大 or 再腫大	増大 or 再出現	陽性化	増加	増大 or 再出現	あり

上記の項目のいずれかでも評価不能であれば総合評価は「評価不能 not evaluable (NE)」とする。

[ベースラインで標的病変が存在しない場合]

総合効果	評価項目					
	非標的病変		骨髄浸潤	末梢血病変 (異常リンパ球)	皮膚病変	新病変
	節性	節外性				
CR	正常	消失	陰性	正常	正常	なし
PR*	正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない(未検 可)	正常 or 縮小	正常 or 縮小	なし
SD	CR, PR, PDのいずれにも判定されない					
PD	以下のいずれか1項目でも満たした場合はPDと判定する					
	増大 or 再腫大	増大 or 再出現	陽性化	増加	増大 or 再出現	あり

上記の項目のいずれかでも評価不能であれば総合評価は「評価不能 not evaluable (NE)」とする。

\*CR の規準を満たす場合、総合効果は CR とする。

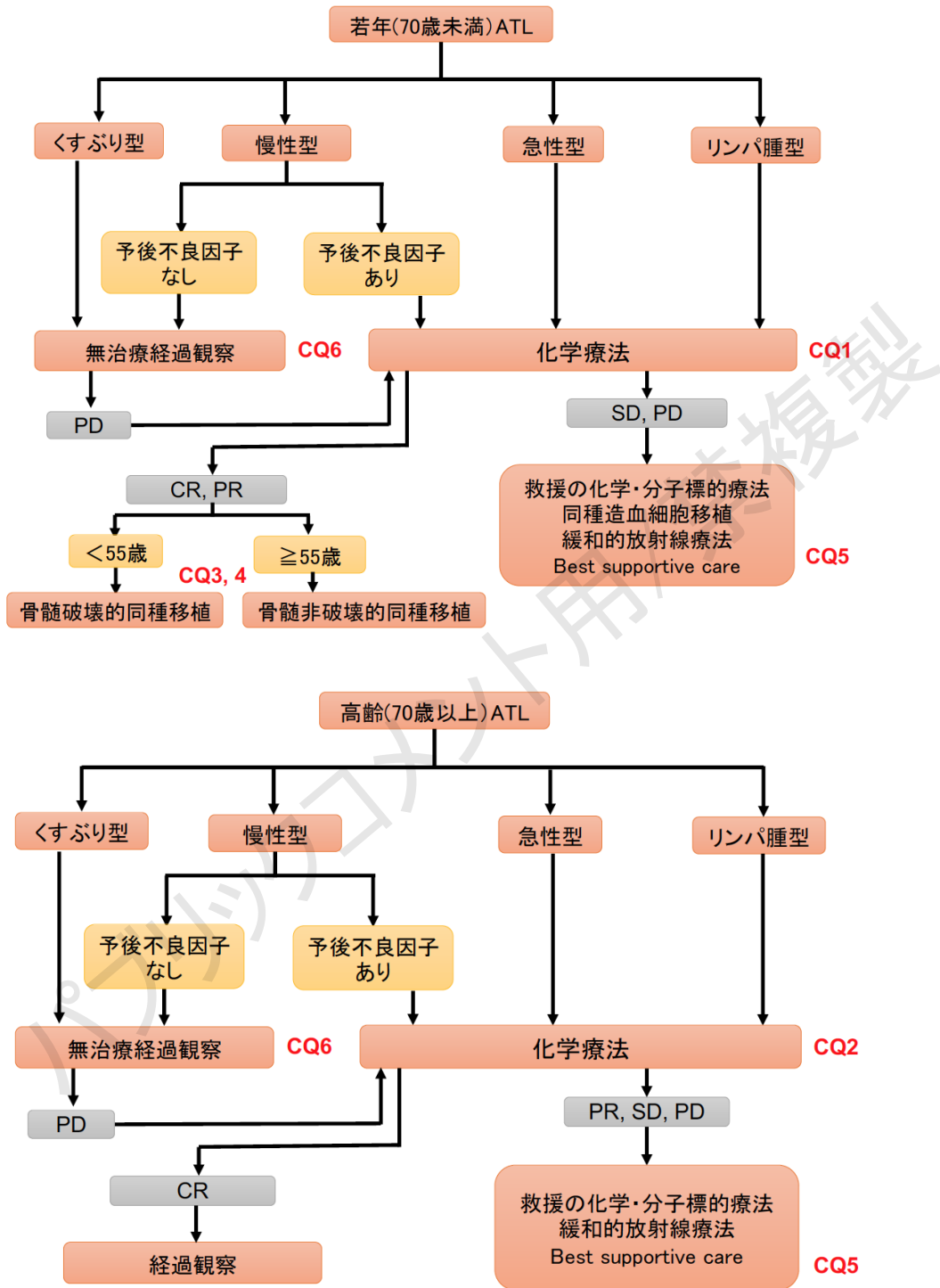
#### 参考文献

- 1) Uchiyama T, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. Blood. 1977; 50 (3): 481-92.
- 2) Poiesz BJ, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1980; 77(12): 7415-9.
- 3) Himuma Y, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA. 1981; 78(10): 6476-80.
- 4) Yoshida M, et al. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1984; 81(8): 2534-7.
- 5) Miyoshi I, et al. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T-cells. Nature. 1981; 294 (5843): 6476-80.

- 6) Ohshima K, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon. IARC; 2017: pp363-7.
- 7) Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 Infection and ATL in Japan: An Update. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1124.
- 8) Nosaka K, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. *Cancer Sci.* 2017; 108 (12): 2478-86.
- 9) Shimoyama M, et al. Diagnostic criteria and classification clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Br J Haematol.* 1991; 79(3): 428-37.
- 10) Ito S, et al. Epidemiological of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan: An updated analysis, 2012-2013. *Cancer Sci.* 2021; 112 (10): 4346-54.
- 11) Imaizumi Y, et al. Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. *Cancer Sci.* 2020; 111 (12): 4567-80.
- 12) Katsuya H, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (14): 1635-40.
- 13) Fukushima T, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol.* 2014; 166 (5): 739-48.
- 14) Fuji S, et al. Development of a modified prognostic index for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation. *Haematologica.* 2017; 102 (7): 1258-65.



アルゴリズム



ATLのうち、急性型、リンパ腫型、予後不良因子(LDH 高値、アルブミン低値、BUN 高値)のいずれか1つ以上を有する慢性型は、アグレッシブATLと呼ばれ、多剤併用化学療法を施行する(CQ1、2)。同種造血幹細胞移植は一般的に70歳までが施行されることより、本

アルゴリズムは 70 歳未満と 70 歳以上に分類して作成した。70 歳以下の場合で、化学療法に治療反応性が認められ、全身状態や主要臓器機能が問題なければ、同種造血幹細胞移植を考慮する (CQ3)。HLA 一致血縁ドナーや非血縁ドナーからの移植が第一であるが、適切なドナーが得られない場合は、さい帯血移植や HLA 半合致移植も考慮される (CQ4)。再発、難治性 ATL の場合は、化学療法や分子標的薬の使用が考慮される (CQ5)。予後不良因子を有していない慢性型、くすぶり型のインドレント ATL に対しては、現時点では、早期治療介入の有用性を示す治療法はまだ明確ではなく、アグレッシブ ATL へ進展するまで無治療経過観察をする (CQ6)。

パブリックコメント用 / 禁複製

## CQ1 初発若年（70歳未満）アグレッシブ ATL に勧められる治療は何か

推奨グレード：カテゴリー1

多剤併用化学療法（VCAP-AMP-VECP療法）が推奨される。モガムリズマブ併用については、初回治療に引き続き同種造血幹細胞移植が計画されている場合、移植後GVHDを増強させる可能性があり、慎重に考慮する必要がある。

### 解説

ATL についての治療は、1980年代から様々なレジメンで臨床試験が行われているが、平均生存期間が1年未満であり、極めて予後不良であった<sup>1)</sup>。その後、JCOG-LSGグループより臨床病型分類が提唱され、治療適応となるアグレッシブ ATL において継続して臨床試験が行われた<sup>2,3)</sup>。8種類の細胞障害性抗がん剤とG-CSF製剤を用いて治療強度を高め、メソレキセートとプレドニゾロンを併用した髄注を用いる治療法（LSG15療法）でそれまでの治療成績より良好な結果が得られた<sup>4)</sup>。さらにVCAP-AMP-VECP(modified LSG15)療法と非ホジキンリンパ腫の治療法の一つであるCHOP-14療法とのランダム化第Ⅲ相比較試験が行われ、血液毒性は高いものの完全奏効割合(CR)、全生存割合(OS)ともにVCAP-AMP-VECP療法が優れている結果となり<sup>5)</sup>、標準治療の一つと位置付けられた。

ATL 細胞の90%以上で発現しているケモカイン受容体のCCR4<sup>6)</sup>を標的とした抗CCR4抗体（モガムリズマブ）について、VCAP-AMP-VECP療法との併用療法とVCAP-AMP-VECP単独療法とのランダム化比較第Ⅱ相試験が行われ、併用療法はCR到達割合で優れていた<sup>7,8)</sup>。この結果よりモガムリズマブは初発CCR4陽性ATL症例に適応拡大された。しかし、OS、無病生存割合(PFS)で有意差は得られていない。また同種造血幹細胞移植療法の先行治療としてモガムリズマブを使用する場合、移植片対宿主病の発症頻度、重症化の頻度、移植関連死亡割合の増加が報告されており<sup>9)</sup>、移植前の使用については慎重に考慮する必要がある。

現時点で初発アグレッシブ ATL に対する唯一のランダム化第Ⅲ相比較試験の結果から、VCAP-AMP-VECP療法が推奨される。ただし、臨床試験の対象年齢、およびその後の後方視的解析の結果<sup>10)</sup>から70歳未満に適用される。

ブレンツキシマブベドチン(BV)は抗CD30抗体にモノメチルアウリンEが結合している薬剤で、未治療CD30陽性末梢性T細胞リンパ腫に対するBV-CHP療法とCHOP療法の比較試験で有用性が確認され<sup>11)</sup>、保険承認された。CD30陽性の初発アグレッシブ ATL に使用可能であるが、ATL は少数例の登録であり、有効性についてはさらに評価が必要であ

る。

#### 参考文献

- 1) Shimoyama M, et al. Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. *J Clin Oncol.* 1988; 6(1): 128-41. (1iiDiv)
- 2) Shimoyama M, et al. Major prognostic factors of adult patients with advanced t-cell lymphoma/leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6(7) : 1088-97. (2A)
- 3) Tsukasaki K, et al. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol.* 2003; 77 (2): 164-70. (3iiiDiv)
- 4) Yamada Y, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol.* 2001; 113 (2): 375-82. (3iiiA)
- 5) Tsukasaki K, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (34): 5458-64. (1iiA)
- 6) Ishida T, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res.* 2003; 9 (10Pt1): 3625-34. (3iiiA)
- 7) Ishida T, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II. *Br J Haematol.* 2015; 169 (5): 672-82. (3iiiDiv)
- 8) Ishida T, et al. Follow-up of a randomised phase II study of chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: impact on allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2019; 184 (3): 479-83. (3iiiDiv)
- 9) Fuji S, et al. Pretransplantation anti-CCR4 antibody mogamulizumab against adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with significantly increased risks of severe and corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (28): 3426-33. (3iiiA)
- 10) Fuji S, et al. VCAP-AMP-VECP as a preferable induction chemotherapy in transplant-eligible patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a

- propensity score analysis. Bone Marrow Transplant. 2019; 54 (9): 1399-1405. (3iiiA)
- 11) Horwitz S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019; 393 (10168): 229-40. (1iDiii)

パブリックコメント用 / 禁複製

## CQ2 初発高齢（70歳以上）アグレッシブATLに対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2B

全身状態が比較的良好な高齢者では若年者と同様の治療を行うが、治療強度の減弱が必要である。

### 解説

高齢者だけを対象とした初発アグレッシブATLに対する前向き臨床試験は行われていない。アグレッシブATLに対する唯一のランダム化第Ⅲ相比較試験であるJCOG9801でVCAP-AMP-VECP療法が標準治療として位置付けたが、70歳未満を対象としており、さらにサブグループ解析で56歳以上ではCHOP-14療法との間で全生存割合（OS）に有意差は認められなかった<sup>1)</sup>。単施設での70歳以上のアグレッシブATL34例に対する減量VCAP-AMP-VECP療法に関する後方視的解析で、MSTが13.4ヵ月と高齢者の治療選択肢となることが示された<sup>2)</sup>。モガムリズマブ併用VCAP-AMP-VECP療法とVCAP-AMP-VECP療法単独とのランダム化第Ⅱ相比較試験は、70歳以上の患者が含まれており、併用療法が完全奏効割合（CR）割合で優れていることを示したが、有害事象が多かった<sup>3)</sup>。また追跡調査でOS、PFSで両群に差は見られておらず、モガムリズマブの上乗せ効果については結論が出ていない<sup>4)</sup>。

その他にTHP-COP療法<sup>5)</sup>、modified EPOCH療法<sup>6)</sup>について70歳以上の高齢者を含んだ第Ⅱ相試験が行われ、いずれも治療選択肢となることが示されたが、多くで減量を必要としていた。2010～2011年に発症したアグレッシブATLの全国予後調査で、全770例中70歳以上で化学療法を受けた急性型145例では、CHOP-like療法、次いでVCAP-AMP-VECP-like療法が選択されていた<sup>7)</sup>。

高齢者アグレッシブATLでは若年者と同様の治療により治療反応性が期待されるが、年齢、臓器機能を考慮して治療強度を弱める必要がある。

### 参考文献

- 1) Tsukasaki K, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. J Clin Oncol. 2007; 25 (34): 5458-64. (1iiA)
- 2) Makiyama J, et al. Treatment outcome of elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma: Nagasaki University Hospital experience. Int J Hematol.

- 2014; 100 (5): 464-72. (3iiA)
- 3) Ishida T, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol.* 2015; 169 (5): 672-82. (3iiiDiv)
  - 4) Ishida T, et al. Follow-up of a randomised phase II study of chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: impact on allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2019; 184 (3): 479-83. (3iiiDiii)
  - 5) Takamatsu Y, et al. THP-COP regimen for the treatment of peripheral T-cell lymphoma and adult T-cell leukemia/lymphoma: a multicenter phase II study. *Eur J Haematol.* 2010; 84 (5): 391-7. (3iiiDiv)
  - 6) Tsukamoto Y, et al. Efficacy and Safety of the Modified EPOCH Regimen (Etoposide, Vincristine, Doxorubicin, Carboplatin, and Prednisolone) for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020; 20 (7): e445-53. (3iiiDiv)
  - 7) Imaizumi Y, et al. Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. *Cancer Sci.* 2020; 111 (12): 4567-80. (3iiiA)

### CQ3 アグレッシブ ATL に対して同種造血幹細胞移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

アグレッシブ ATL で治療反応性がある症例に関しては、同種造血幹細胞移植は長期生存が期待できる治療法として推奨される。

#### 解説

アグレッシブ ATL に対する同種造血幹細胞移植 (allo-SCT) は、1990 年代から積極的に施行され有望な成績が報告された<sup>1-4)</sup>。そして大規模な日本のデータベースをもとにした後方視的調査で、allo-SCT を施行された ATL386 例の 3 年 OS が 33%と報告された<sup>5)</sup>。また前向き観察研究の結果においても、同様の成績が報告されている<sup>6)</sup>。2010 年～2011 年発症の ATL に対する全国予後調査において、allo-SCT を行った症例数は限定的であったものの、化学療法単独での治療成績と比較して有望な治療成績であり<sup>7)</sup>、化学療法では得られない ATL クローンが消失したと考えられる症例も報告されている<sup>8)</sup>。以上から高い移植関連死亡はあるものの、前治療に反応が得られている例<sup>9,10)</sup>では allo-SCT は推奨される。治療効果に関して、ドナー由来免疫担当細胞による免疫学的機序の関与が示唆されている<sup>11)</sup>。

Allo-SCT の前処置法に関する大規模な後方視的解析で、骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置との間に OS や再発割合に差は認めないことが報告された<sup>12-16)</sup>。現在では、骨髄破壊的前処置の対象年齢上限は 55 歳とし、骨髄非破壊的前処置は 50～70 歳を対象とすることが一般的である。

ドナー選択については、HLA 一致血縁・非血縁ドナーが第一選択となる<sup>5)</sup>。さい帯血については、先の大規模後方視的解析で予後不良因子の一つであったが<sup>5)</sup>、その後実施可能性を示す後方視的解析結果が報告されている<sup>6,17-18)</sup>。ただし、HLA 一致血縁・非血縁ドナーによる成績を上回るものではなく、慎重に選択することが望ましい。血縁 HTLV-1 キャリアドナーからの allo-SCT で、ドナー HTLV-1 感染細胞由来の再発例が報告されており<sup>19)</sup>、血縁 HTLV-1 キャリアをドナーとする場合には、臨床的に ATL を発症していないことを確認することが推奨される<sup>20)</sup>。

移植前に実施する治療としてモガムリズマブ投与は、移植関連死亡が増加し、移植成績が低下することが報告されており、移植の実施を検討している場合、移植前のモガムリズマブの投与を十分に注意する必要がある<sup>21)</sup>。

#### 参考文献



- 1) Utsunomiya A, et al. Improved outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(1): 15-20. (3iiiA)
- 2) Kami M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Br J Haematol.* 2003; 120(2): 304-9. (3iiiA)
- 3) Kato K, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-1-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13(1): 90-9. (3iiiA)
- 4) Fukushima T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia.* 2005; 19(5): 829-34. (3iiiA)
- 5) Hishizawa M, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood.* 2010; 116(8): 1369-76. (3iiiA)
- 6) Ito A, et al. Improved survival of patients with aggressive ATL by increased use of allo-HCT: a prospective observational study. *Blood Adv.* 2021; 5(20): 4156-66. (3iiiA)
- 7) Imaizumi Y, et al. Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. *Cancer Sci.* 2020; 111 (12): 4567-80. (3iiiA)
- 8) Yamasaki R, et al. Small number of HTLV-1-positive cells frequently remains during complete remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia.* 2007; 21(6): 1212-7.
- 9) Inoue Y, et al. Prognostic importance of pretransplant disease status for posttransplant outcomes in patients with adult T cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(9): 1105-15. (3iiiA)
- 10) Fuji S, et al. Early application of related SCT might improve clinical outcome in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51(2): 205-11. (3iiiA)
- 11) Kanda J, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort

- study. *Blood*. 2012; 119(9): 2141-8. (3iiiA)
- 12) Ishida T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012; 120(8): 1734-41. (3iiiA)
  - 13) Okamura J, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2005 ; 105(10) : 4143-5. (2A)
  - 14) Tanosaki R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T-cell leukemia/lymphoma : impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(6): 702-8. (3iiiA)
  - 15) Choi I, et al. Long-term outcome after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46 (1): 116-8. (3iiiA)
  - 16) Inoue Y, et al. Impact of conditioning intensity and regimen on transplant outcomes in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(12): 2964-74. (3iiiA)
  - 17) Muranushi H, et al. GVHD-free, relapse-free survival provides novel clues for optimizing allogeneic-HSCT for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(1): 155-66. (3iiiA)
  - 18) Fuji S, et al. A decision analysis comparing unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation in patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2020 Mar;111(3):427-33. (3iiiA)
  - 19) Tamaki H, et al. Donor-derived T-cell leukemia after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 354(16): 1758-9.
  - 20) 血縁造血幹細胞（骨髄・末梢血）ドナー傷害保険加入適格基準（2015.8, Version 2.2), 日本造血幹細胞移植学会 ドナー委員会.
  - 21) Fuji S, et al. Pretransplantation Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab Against Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Is Associated With Significantly Increased Risks of Severe and Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease, Nonrelapse Mortality, and Overall Mortality. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (28): 3426-33. (3iiiA)

CQ4 アグレッシブ ATL に対する同種造血幹細胞移植においてさい帯血移植や HLA 半合致移植は有用か？

推奨グレード：カテゴリー2B

血縁ドナー、非血縁ドナーの適格ドナー確保が困難な場合には、さい帯血移植や HLA 半合致移植を考慮する。

#### 解説

アグレッシブ ATL で治療反応性のある症例には、同種造血幹細胞移植が考慮されるが、血縁ドナーや骨髄バンクからのドナーを第一選択として行われている。しかし、血縁ドナー候補者の高齢化や骨髄バンクドナーのコーディネート時間を要することなどから、移植到達前に治療不応性となる場合も認められている。そこでさい帯血移植や HLA 半合致移植が試みられ、いくつかの後方視的な報告がなされている。1990 年代後半から 2000 年代前半までの大規模なデータベースを基にした後方視的解析では、さい帯血移植の 3 年全生存割合 (OS) で 17% と血縁間移植および非血縁間移植に比べ劣っており、治療関連死亡割合も多く認められた<sup>1)</sup>。その後さい帯血移植について、移植時の病勢コントロールが良好な場合は治療成績の改善を認めている報告がある<sup>2-6)</sup>。さらに、非 GVHD 非再発全生存割合では、血縁ドナーや非血縁ドナーに比べても差が認められないと報告されている<sup>7)</sup>。また、最近の移植の状態を検討した前方視的コホート解析では、2 年 OS や非再発死亡割合は、さい帯血移植や HLA 半合致移植は、血縁ドナーや非血縁ドナーからの移植と有意差は認めなかったと報告されている<sup>8)</sup>。GVHD 予防にシクロフォスファミド(PTCy)を使用した HLA 半合致移植の第 I/II 相試験においては、その忍容性と有効性が報告された<sup>9)</sup>。

以上より HLA 一致血縁・非血縁ドナーが第一選択であるが、HLA 一致血縁ドナー・非血縁ドナーの適格ドナー確保が困難な場合、さい帯血移植や HLA 半合致移植を考慮する。

#### 参考文献

- 1) Hishizawa M, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2010; 116 (8): 1369-76. (3iiiA)
- 2) Fukushima T, et al. Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *Int J Hematol*. 2013; 97 (4): 485-90. (3iiiA)

- 3) Kato K, et al. Treatment of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20 (12): 1968-74. (3iiiA)
- 4) Nakamura T, et al. Unrelated cord blood transplantation for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma: experience at a single institute. *Int J Hematol.* 2012; 96 (5): 657-63. (3iiiA)
- 5) Nakano N, et al. Cord blood transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen using fludarabine and melphalan for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol.* 2021; 113 (6): 861-71. (3iiiA)
- 6) Yoshimitsu M, et al. A retrospective analysis of haplo-identical HLA-mismatch hematopoietic transplantation without posttransplantation cyclophosphamide for GVHD prophylaxis in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54 (8): 1266-74. (3iiiA)
- 7) Muranushi H, et al. GVHD-free, relapse-free survival provides novel clues for optimizing allogeneic-HSCT for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56 (1): 155-66. (3iiiA)
- 8) Ito A, et al. Improved survival of patients with aggressive ATL by increased use of allo-HCT: a prospective observational study. *Blood Adv.* 2021; 5 (20): 4156-66. (3iiiA)
- 9) Tanaka T, et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27 (11): 928.e1-7. (3iiiDiv)

## CQ5 再発・難治 ATL に勧められる治療は何か

推奨グレード：カテゴリー2B

化学療法や分子標的薬が選択肢として考えられ、治療反応性が良い場合は同種造血幹細胞移植も考慮される。

### 解説

アグレッシブ ATL の再発・難治例に対して、これまでに様々な化学療法のレジメンが開発されてきた。いずれの報告も一過性の治療効果はあるものの持続期間は短い。本邦では、EPOCH 療法、ソブゾキサシ(MST-16)、イリノテカンなどの小規模の第 II 相臨床試験が報告されている。全奏効割合(ORR)は 38~57%であるが、効果持続期間は 1~6 ヶ月である<sup>1-3)</sup>。その後 2012 年以降いくつかの新規薬剤の臨床試験が行われている。抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブは、ORR が第 I 相試験で 31%、第 II 相試験で 50%であり、再発・難治性 CCR4 陽性 ATL に対して承認された<sup>4,5)</sup>。その後長期フォローアップの報告では、第 I 相試験での 31%の症例が 3 年以上の生存、第 II 相試験での 3 年全生存割合(OS)が 23%と再発・難治性 ATL を対象とした試験としては比較的良好な成績で、一部の症例での長期生存が観察された<sup>6)</sup>。レナリドミドは、第 I 相試験で 33%、第 II 相試験で 42%の ORR が報告された<sup>7,8)</sup>。経口ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるツシジノスタットは、モガムリズマブの前治療歴のある再発・難治性 ATL を対象に行われた第 II 相試験において 30%の ORR で、再発・難治性 ATL に対して本邦で保険承認された<sup>9)</sup>。抗 CD30 抗体薬物複合体であるブレソキシマブ ベドチンは、CD30 陽性の再発・難治 PTCL に対する第 II 相試験で有効性が報告され、CD30 陽性再発・難治性 ATL に対して使用可能となった。ただ有用性を示した症例報告を認めるものの、多数例の検討結果は報告されていない。同種造血幹細胞移植が化学療法後の再発・難治のアグレッシブ ATL の治療反応性の良い場合に対して長期生存をもたらすことが複数の報告で示されている<sup>10,11)</sup>。同種移植後の再発 ATL は非常に予後不良であるが、ドナーリンパ球輸注の有効性が示唆されている<sup>12)</sup>。その他、放射線療法は、化学療法に抵抗性の ATL 関連局所病変を良好にコントロールすることができたという報告もあり、局所制御、症状緩和を目的とする場合に考慮される<sup>13,14)</sup>。

### 参考文献

- 1) Toriyama E, et al. EPOCH regimen as salvage therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol.* 2018; 108 (2): 167-75. (3iiiA)

- 2) Ohno R, et al. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with MST-16, a new oral antitumor drug and a derivative of bis(2,6-dioxopiperazine). The MST-16 Study Group. *Cancer*. 1993; 71(7): 2217-21. (3iiiDiv)
- 3) Tsuda H, et al. Treatment of adult T-cell leukaemia-lymphoma with irinotecan hydrochloride (CPT-11). CPT-11 Study Group on Hematological Malignancy. *Br J Cancer*. 1994; 70(4): 771-4. (3iiiDiv)
- 4) Yamamoto K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28(9): 1591-8. (3iiiDiv)
- 5) Ishida T, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma : a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30(8) : 837-42.(3iiiDiv)
- 6) Ishida T, et al. Mogamulizumab for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: Updated follow-up analysis of phase I and II studies. *Cancer Sci*. 2017; 108 (10): 2022-9. (3iiiDiv)
- 7) Ogura M, et al. Lenalidomide in relapsed adult T-cell leukaemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma(ATLL-001): a phase 1, multicentre, dose-escalation study. *Lancet Haematol*. 2016; 3(3): e107-18 (3iiiDiv)
- 8) Ishida T, et al. Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol*. 2016; 34(34): 4086-93. (3iiiDiv)
- 9) Utsunomiya A, et al. Oral histone deacetylase inhibitor tucidinostat (HBI-8000) in patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma: Phase IIb results. *Cancer Sci*. 2022; 113(8): 2778-87. (3iiiDiv)
- 10) Fukushima T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2005 ; 19 (5): 829-34. (3iiiA)
- 11) Kato K, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-1-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 ; 13(1): 90-9. (3iiiA)
- 12) Kato K, et al. The outcome and characteristics of patients with relapsed adult T cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Hematol Oncol. 2019; 37(1): 54-61.(3iiiA)

- 13) Simone CB, et al. Radiation therapy for the management of patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood. 2012; 120 (9): 1816-9. (3iiiDiv)
- 14) Maemoto H, et al. Appropriate radiation dose for symptomatic relief and local control in patients with adult T cell leukemia/lymphoma. J Radiat Res. 2019; 60 (1): 98-108. (3iiiDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

## CQ6 インドレント ATL に対する早期治療介入は有用か

推奨グレード：カテゴリ-2B

インドレント ATL に対する早期治療介入は推奨しない。

### 解説

九州および沖縄の 40 施設におけるくすぶり型および慢性型 ATL 337 例を対象とした後方視的解析で<sup>1)</sup>、MST はそれぞれ 5.2 年と 3.6 年であった。サブグループ解析では、くすぶり型での無治療群と抗がん剤投与群との間で OS に差はなく、慢性型では無治療群の方が抗がん剤投与群よりも有意に OS が長かった (MST 7.4 年 vs 2.0 年)。1988~1997 年に九州の多施設でくすぶり型 ATL と診断された 26 例の MST は 7.3 年 (観察期間中央値 6.5 年) であった<sup>2)</sup>。単施設での後方視的研究報告で、1974 年から 2003 年にくすぶり型 (25 例)、慢性型 (予後不良因子を持つ慢性型 37 例、予後不良因子を持たない慢性型 26 例、不明 2 例) と診断され、増悪するまで無治療経過観察が行われた計 90 例では、観察期間中央値が 4.1 年の時点で 12 例が 10 年以上生存していた。しかし、2 年、5 年、10 年、15 年 OS 割合はそれぞれ約 60%、47%、23%、13% と長期予後は不良であった<sup>3)</sup>。MST と無増悪 MST はそれぞれ 4.1 年と 3.3 年であり、増悪後の MST は約 1 年と推定され、長期生存例が一定の割合で存在するものの、増悪後の予後は不良であった。

2000~2009 年までのインドレント ATL (くすぶり型、慢性型) 248 例の後方視的な解析で、sIL2R を予後因子として高リスク群、中間リスク群、低リスク群の 3 群に分類したところ、MST はそれぞれ 1.6 年、5.5 年、未到達で、高リスクの場合は、予後が不良であることが示された<sup>4)</sup>。

以上のようにインドレント ATL の長期予後は決して良好ではない。しかし有効な治療法がまだ見出されていないため、急性転化まで無治療で経過観察することが、わが国では現在のコンセンサスとして定着している。

また、くすぶり型で皮膚病変のみを持つ症例の局所治療は、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン<sup>5)</sup>、および皮膚病変を有する ATL 患者を血液内科医と皮膚科医が併診する場合のガイドライン解説書の参照が推奨される<sup>6)</sup>。皮膚病変を有するインドレント ATL の多くが長期生存するが、腫瘍性などの皮膚病変を有するインドレント ATL は予後不良であるとの報告が複数ある。皮膚原発の節外性リンパ腫型 ATL のカテゴリ-1 が提唱されているが、その皮膚病変の性状の定義などは未確立である<sup>7)</sup>。



参考文献

- 1) 山田恭暉ほか. 第 421 回日本臨床血液学会, シンポジウム 5. 悪性リンパ腫の治療戦略 高悪性度リンパ腫 (成人 T 細胞白血病). 臨床血液. 2001; 42 (4) ; 293-8. (3iiiA)
- 2) Ishitsuka K, et al. Smoldering adult T-cell leukemia-lymphoma : a follow-up study in Kyushu. Br J Haematol. 2008 ; 143 (3) : 442-4. (3iiiA)
- 3) Takasaki Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. Blood. 2010 ; 115 (22) : 4337-43. (3iiiA)
- 4) Katsuya H, et al. Prognostic index for chronic-and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. Blood. 2017; 130 (1): 39-47.
- 5) 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020. 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編集, 金原出版、2020, pp1347-1423. (ガイドライン)
- 6) 石田高司ほか. 血液内科医・皮膚科医のための統合 ATL 診療ガイドライン解説書 2014, 臨床血液. 2014 ; 55 (11) : 2257-61, 日本皮膚科学会雑誌. 2014 ; 124 (12) : 2275-9.
- 7) Tsukasaki K, et al. Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. J Dermatol. 2014; 41 (1): 26-8. (3iiiDiv)

## 1 0 ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma : HL)

### 総論

ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma : HL) は、欧米では悪性リンパ腫の約 10~30% を占める。わが国での頻度は、全悪性リンパ腫の 3~6% 程度である。

年齢分布は、若年者層 (20 歳代) と中年層 (50~60 歳) にピークを有する二峰性を呈する。

初発症状は多くは無症候性、無痛性表在リンパ節腫脹で、約 75% が頸部・鎖骨上窩リンパ節腫脹で発見される。結節硬化型 HL は約 60% に縦隔病変を認める。

血液検査所見は、白血球増多、リンパ球減少、好酸球増多、貧血、アルカリフォスファターゼ上昇、血液沈降速度亢進、CRP 高値、細胞性免疫能低下などを認める。

病理組織学的には、Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 細胞、lymphocyte predominant (LP) 細胞 (popcorn 細胞) などの腫瘍細胞の増生を特徴とするリンパ腫である。WHO 分類 (2017) において HL は結節性リンパ球優位型 Hodgkin リンパ腫 (nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma : NLPHL) と古典的 HL (classical Hodgkin lymphoma : CHL) の 2 つに大別されている<sup>1,2)</sup>。HRS 細胞は CHL, LP 細胞は NLPHL に特徴的とされる。CHL は結節硬化型 HL (nodular sclerosis Hodgkin lymphoma), リンパ球豊富型 HL (lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma), 混合細胞型 HL (mixed cellularity Hodgkin lymphoma), リンパ球減少型 HL (lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma) の 4 つの準疾患単位に分類される。

HL は Ann Arbor 病期分類により I~IV 期に分類される。

### 1. 限局期 CHL の予後因子

限局期 (I, II 期) CHL の予後因子を表 1 に示す。研究グループにより重視する予後因子が異なることに注意が必要である<sup>3-5)</sup>。

### 2. 進行期 CHL の予後因子

進行期 CHL (III, IV 期) に用いられる予後予測モデルとしては International Prognostic Score (IPS) がある<sup>6)</sup>。これは 15~65 歳までの進行期 CHL で MOPP 療法 [mechlorethamine (国内未承認), VCR, PCZ, PSL] や ABVD 療法 (DXR, BLM, VBL, DTIC) などによる治療を受けた 4,695 例を対象とし解析を行い、無増悪期間 (TTP) をエンドポイントとして 7 つの予後因子を抽出した。これらの因子の数によって無増悪期間の予測が可能とされている。このシステムでは 5 年での予測無増悪期間は、予後不良因子数 0 の場合は 84% で

あるのに対し、5 以上の場合は 42%と不良である。

表1 各研究グループによる限局期 CHL の予後因子

研究グループ	GHSG	EORTC	NCIC/ECOG	<del>NCCN2019</del> NCCN2022
予後良好群	病期 I, II 期 リスク因子なし	病期 I, II 期 (横隔膜上部病変) リスク因子なし	病期 I, II A 期 リスク因子なし	病期 I, II 期 リスク因子なし
予後不良群	病期 I, II 期 リスク因子あり 病期 II B 期では bulky 縦隔病変, 節外病変があれば進行期	病期 I, II 期 (横隔膜上部病変) リスク因子あり	病期 I, II A 期 リスク因子あり ただし, bulky 病変, 腹腔内病変があると進行期	病期 I, II 期 リスク因子あり
リスク因子	1. 縦隔病変 (胸郭横径比 $\geq 1/3$ ) 2. 節外病変 3. 血沈亢進 (A $\geq 50$ , B $\geq 30$ ) 4. 3カ所以上リンパ節領域	1. 縦隔病変 (胸郭横径比 $\geq 0.35$ ) 2. 50歳以上 3. 血沈亢進 (A $\geq 50$ , B $\geq 30$ ) 4. 4カ所以上リンパ節領域	1. 40歳以上 2. 血沈亢進 ( $\geq 50$ ) 3. 4カ所以上リンパ節領域 4. 混合細胞型あるいはリンパ球減少型古典的 Hodgkin リンパ腫	1. 縦隔病変 (胸郭横径比 $> 0.33$ ) 2. 血沈亢進 ( <del><math>\geq 50</math></del> ) ( <b><math>&gt;50</math></b> ) 3. B 症状 4. 4カ所以上リンパ節領域 5. 10cm を超える病変

GHSG : German Hodgkin Study Group, EORTC : European Organization for the Research and Treatment of Cancer, NCIC : National Cancer Institute of Canada, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, NCCN : National Comprehensive Cancer Network

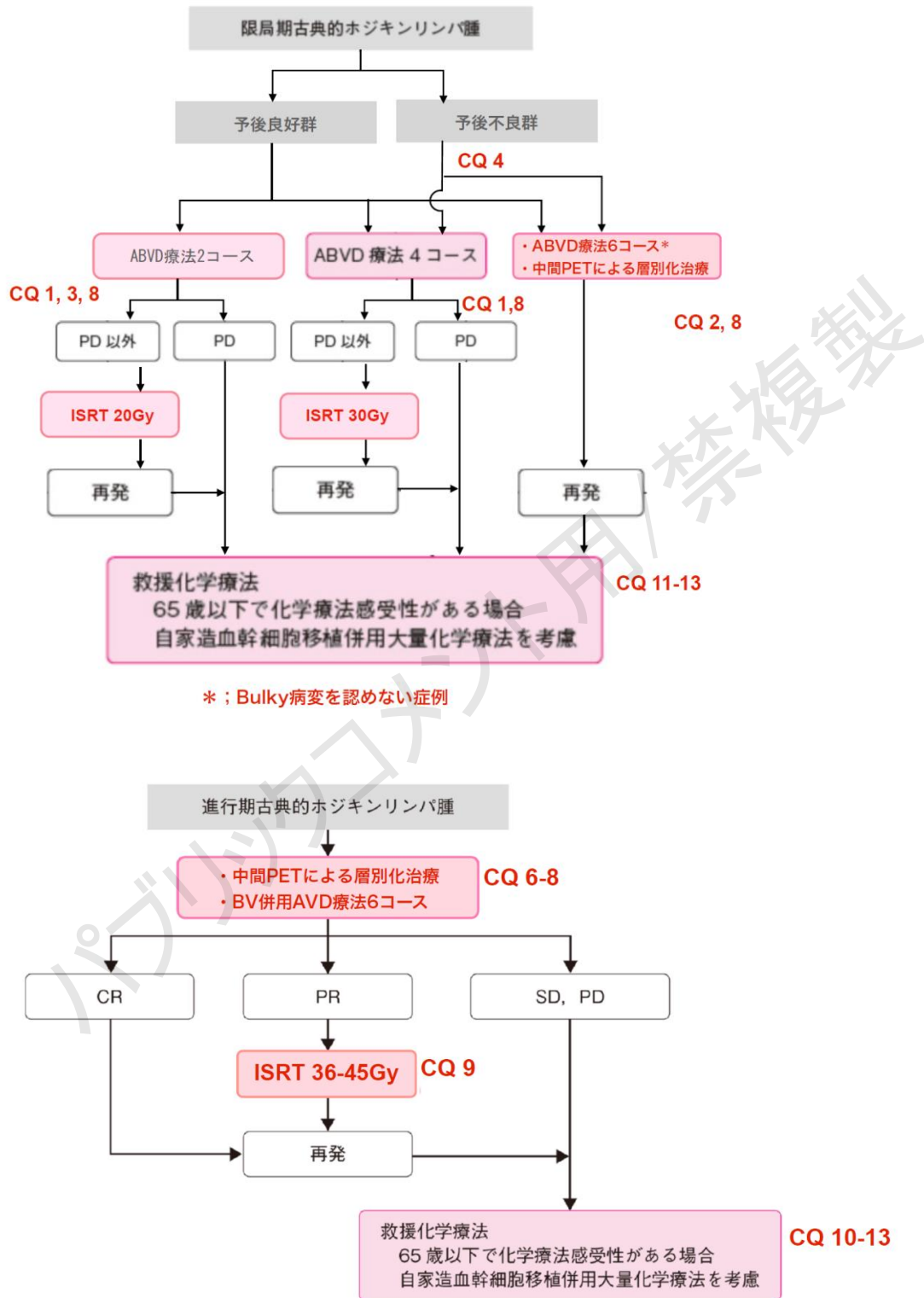
参考文献

- 1) Stein H, et al. Hodgkin lymphomas. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC ; 2017 : pp424-42.
- 2) Nogová L, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma : a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2008 ; 26 (3) : 434-9. (3iiiDiii)
- 3) Noordijk EM, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma : long-term results of the European Organisation for Research and

Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2006 ; 24 (19) : 3128-35. (1iiDiii)

- 4) Engert A, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma : results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2003 ; 21 (19) : 3601-8. (1iiDiii)
- 5) Meyer RM, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma : National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005 ; 23 (21) : 4634-42. (1iiDiii)
- 6) Hasenclever D, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998 ; 339 (21) : 1506-14. (3iiiDiii)

アルゴリズム



HL の治療法は CHL と NLP HL とで異なる。CHL においては限局期および進行期とも放射線療法単独で治療することは推奨されない。化学療法単独または化学療法と放射線療法の併用が推奨される。NLP HL のうち、限局期例では involved-site radiotherapy (ISRT) が標準治療である (CQ5)。

化学療法は ABVD 療法 (DXR, BLM, VBL, DTIC) が標準である。最近、進行期 CHL に対し CD30 を標的とする抗体薬剤複合体であるブレンツキシマブ ベドチン (BV) 併用 AVD 療法 (DXR, VBL, DTIC) が治療選択肢に加わった。

また、拡大放射線療法 (extended field radiation therapy : EFRT) であるマントル照射、亜全リンパ領域照射、全リンパ領域照射などに代表される系統的なリンパ節照射療法は、単独療法および化学療法との併用療法ともに推奨されない。化学療法と併用される場合は ISRT が推奨される。

## 1. 限局期症例

限局期 CHL では初回治療として化学療法と放射線療法との併用療法 (combined modality therapy : CMT) が行われる (CQ1)。現在、用いられている代表的なレジメンは ABVD 療法である (CQ1)。限局期 CHL に対する ABVD 療法 4 コース後の ISRT の治療成績は 10 年無増悪生存割合が 90% 以上である。放射線療法による晩期毒性、特に肺、乳房、消化管の二次がんや心血管系疾患による遅発性の死亡が問題となり、化学療法単独の治療方法も選択肢の一つとされる (CQ2)。予後不良因子を持たない限局期 CHL に対しては、有害事象の軽減のために化学療法の施行回数や照射量を減じる治療方法も実施可能である。予後不良群に対しては ABVD 療法 4 コース後 ISRT 30 Gy (CQ4) が推奨されるが、予後良好群に対しては ABVD 療法 2 コース後 ISRT 20 Gy (CQ3) も推奨される治療法の一つである。CMT においては ABVD 療法終了時に明らかな進行 (PD) と判定されない限り、ISRT を予定通り行い治療終了する。再発症例は進行期再発症例と同様の治療法が選択されることが多い。予後不良群においては初回治療中の interim PET による層別化治療は有望な治療選択肢である (CQ8)。

## 2. 進行期症例

進行期 CHL の初回治療としては ABVD 療法 (6 もしくは 8 コース) あるいは BV 併用 AVD 療法 (6 コース) が推奨される (CQ6, CQ7)。また、進行期症例においては初回治療中の interim PET による層別化治療は有望な治療選択肢である (CQ8)。化学療法終了時に PET にて complete metabolic response (CMR) であれば治療は終了することが推奨される (CQ9)。CT にて完全奏効 (CR) あるいは部分奏効 (PR) が得られていても、PET にて

CMR が得られなかった場合には ISRT の追加が考慮される (CQ9)。初回化学療法で安定 (SD) 以下あるいは化学療法後の再発症例では救援化学療法が施行されるが (CQ10)、65 歳以下で救援化学療法が奏効した場合かつ臓器機能が保たれていれば自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (自家移植) が推奨される (CQ11)。また、再発・難治症例に対して、通常の救援化学療法 (ICE、GDP、DHAP、ESHAP、CHASE など) に加えて、BV、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ、ペムブロリズマブの高い有効性が報告されている (CQ10、CQ12)。自家移植後再発した症例に対し、救援化学療法が奏効した場合には、同種造血幹細胞移植療法が治療選択肢となりうるが、その適応には注意を要する (CQ13)。

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ1 初発限局期古典的ホジキンリンパ腫（CHL）に対する標準治療として化学療法と放射線療法の併用（combined modality therapy：CMT）は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー 1

限局期 CHL に対する標準治療は、予後良好群、予後不良群ともに CMT である。

#### 解説

初発限局期 CHL 予後良好群に対する MOPP/ABV 療法 3 コース+IFRT (involved-field radiotherapy)と、STNR (subtotal nodal radiotherapy)単独療法を比較する無作為第Ⅲ相比較試験 (H8-F) では、5 年無イベント生存割合 (EFS) および 10 年全生存割合 (OS) のいずれにおいても CMT 群が STNR (subtotal nodal radiotherapy)単独群に比べ有意に良好な成績であった<sup>1)</sup>。予後不良群に対する MOPP/ABV (HN2, VCR, PCZ, PSL/DXR, BLM, VBL)療法 4 コース+IFRT, MOPP/ABV 療法 6 コース+IFRT 群、MOPP/ABV 療法 4 コース+STNR の 3 群の比較試験 (H8-U) では、5 年 EFS, 10 年 OS とともに 3 群間で有意差は認められなかった<sup>1)</sup>。

初発限局期 CHL 予後良好群に対する EBVP 6 コース+IFRT と STNR 単独とを比較する H7-F 試験では、10 年 EFS は CMT 群で有意に良好であった<sup>2)</sup>。また予後不良群に対する EBVP 6 コース+IFRT と MOPP/ABV 6 コース+IFRT とを比較する H7-U 試験では、10 年 EFS は MOPP/ABV による CMT 群が有意に良好な成績であった。

German Hodgkin Study Group (GHSg)による、初発限局期 CHL 予後良好群に対する EFRT (extended field radiation therapy)+IFRT の RT 単独療法群と ABVD 2 コース+EFRT+IFRT による CMT 群とを比較する HD7 試験では<sup>3)</sup>、15 年 PFS がそれぞれ 52%、73%と有意に CMT 群で優れていた<sup>4)</sup>。OS において有意差は確認されなかった。

有害事象の観点から、放射線照射野の縮小についても検討されている。初発限局期 CHL 予後不良群に対する COPP/ABVD (CPA, VCR, PCZ, PSL/DXR, BLM, VBL, DTIC) 2 コース後に EFRT もしくは IFRT を実施する無作為比較試験(HD8)では<sup>5)</sup>、5 年 FTF (freedom from treatment failure)が同等であり、OS にも有意差を認めなかった。急性期毒性は EFRT に比べ IFRT で少ない傾向であった。なお近年では、正常組織に対する放射線傷害を極力減らすため、照射野をより厳密に腫瘍部分に絞った病巣部放射線照射療法(ISRT：involved site radiation therapy)の実施が、CHL の分野においても推奨されている<sup>6)7)</sup>。

これらの結果を踏まえ、CMT は初発限局期 HL に対する標準治療として適切であると考えられる。ただし、現在の標準的な CMT では、放射線照射方法として、IFRT ではなく ISRT



が推奨されている。

#### 参考文献

- 1) Ferme C, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1916-27.(1iiD1)
- 2) Noordijk EM, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3128-35.(1iiA)
- 3) Engert A, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3495-502.(1iiDiii)
- 4) Sasse S, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):1999-2007. (1iiDiii)
- 5) Engert A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3601-8. (1iiDiii)
- 6) Specht L, et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(4):854-62.
- 7) Wirth A, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(5):909-33.

## CQ2 Bulky 病変を認めない初発限局期 CHL に対して ABVD 6 コースは勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

Bulky 病変を認めない初発限局期 CHL に対して放射線療法を省略した ABVD 療法 6 コースは、推奨される治療選択肢の一つである。

### 解説

初発限局期 CHL における CMT の治療成績は、5 年 PFS においておよそ 85%以上であるが、特に若年者においては放射線治療における心血管障害や二次がんなどの晩期毒性が問題となる。そのため放射線治療を併用しない、化学療法単独療法の有用性が検討されてきた。

Bulky 病変を認めない小児初発限局期 CHL に対する ABVD 療法 6 コースについての検討では、5 年 PFS が 85~92%程度と CMT に遜色のない結果であった<sup>1,2)</sup>。COPP/ABV で完全寛解となった非 bulky 限局期 CHL に対し、低線量 IFRT 実施群と未実施群のランダム化比較試験では、3 年 EFS では IFRT 群で良好な結果であったが、OS において有意差は認めなかった<sup>3)</sup>。非 bulky ステージ I-III A CHL に対する ABVD 6 コース+IFRTRT (IFRT および modified EFRT) 群および ABVD 6 コース群の比較試験では、5 年 FFP, OS において有意差を認めなかったが<sup>4)</sup>、より大規模な試験の実施により CMT の有用性が示される可能性についても指摘された。

National Cancer Institute of Canada (NCIC)臨床研究グループは、bulky 病変を持たない限局期 CHL 予後良好群および予後不良群に対して ABVD 4~6 コース実施する ABVD 群と、予後良好群に対して亜全リンパ節領域照射 (STNR: subtotal nodal radiation therapy) 単独もしくは予後不良群に対して ABVD 2 コース+STNR を実施する STNR 群の 2 群について、ランダム比較試験 (HD.6) を行った<sup>5)</sup>。12 年 FFDP (freedom from disease progression)は、STNR 群で有意に良好であったが、OS は ABVD 群で有意に良好であった。これは ABVD 群において二次がんなどの原疾患以外による死亡が少ないためと考察された。

放射線照射に関連する晩期毒性として、心血管イベントや二次がんの発生は治療終了後 10~40 年経過しても経時的に増加し<sup>6-8)</sup>、その罹患割合は一般に比べて約 4~6 倍にも達する。これらの晩期毒性は、放射線量を 40Gy から 30Gy 程度に減量しても回避されないとされる<sup>6)</sup>。1965~2000 年の間にオランダで治療を受けた CHL 3,905 例 (RT は 87.8%に施行)の観察研究では、治療後 40 年における二次がん累積発症割合は 48.5%であった。ただし、これ

らの放射線照射のデータは広い照射野設定に基づく、比較的古い年代のものであり、現在推奨されている標準的な放射線照射による晩期毒性のエビデンスは限られていることに留意する。

以上より、bulky 病変を認めない限局期 CHL に対して、晩期毒性を最少化するために放射線療法を省略した ABVD 6 コースは、治療法の選択肢の一つと考えられる。

また、interim PET を用いた治療層別化も検討されている。RATHL 試験においては、限局期予後不良群および進行期 CHL を対象とし、ABVD 2 コース後の interim PET (PET-2) 陰性例においてブレオマイシンのスキップに関する非劣性が検証された (PET-2 陰性例では 3-6 コース目を AVD 療法とする治療法が選択肢となった)<sup>11)</sup>。このエビデンスを考慮すると、bulky 病変を認めない限局期 CHL に対して ABVD 6 コースを選択する際には、PET-2 陰性例では 3-6 コース目を AVD 療法とする治療法も選択肢の一つとなると考えられる。また、PET-2 陽性例では増量 BEACOPP 4 コース (60 歳未満かつ予後不良群 CHL)、ABVD 療法 4 コース+ISRT 30Gy (60 歳以上もしくは予後良好群) も選択可能である。なお、interim PET による層別化治療を選択しない場合には、ABVD 6 コースは治療選択肢の一つである。

#### 参考文献

- 1) Rueda Dominguez A, et al. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol.* 2004;15(12):1798-804.(3iiiDiii)
- 2) Canellos GP, et al. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1611-5. (3iiiDiii)
- 3) Nachman JB, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(18):3765-71.(1iiDi)
- 4) Straus DJ, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood.* 2004;104(12):3483-9. (1iiDiii)
- 5) Meyer RM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366(5):399-408.(1iiA)
- 6) Brusamolino E, et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA

nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin Cancer Res.* 2006;12(21):6487-93.(3iiiDiv)

- 7) De Bruin ML, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4239-46.(3iiC)
- 8) Schaapveld M, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499-511.(3iC)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ3 初発限局期 CHL 予後良好群に対して ABVD 療法 2 コースと病巣部放射線照射療法(ISRT)の併用(CMT)は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

限局期 CHL 予後良好群では、ABVD 療法 2 コース後の ISRT は推奨される治療の一つである。

#### 解説

初発限局期 CHL 予後良好群では長期予後が期待できる。有害事象の軽減を目的として、化学療法の実施回数を減らす、薬剤を減量する、放射線照射線量を減らすなどの臨床試験が実施されている。

GHSG による HD10 試験では、初発限局期 CHL 予後良好群に対して ABVD 2 または 4 コース、およびその後の IFRT 20Gy または 30Gy を比較する 2X2 無作為第Ⅲ相比較試験を実施した<sup>1,2)</sup>。5年治療成功割合 (FFTF) および OS において有意差は認めなかった。有害事象、急性毒性は ABVD 4 コース+IFRT 30Gy で最も高かった。治療効果と有害事象を考慮すると、ABVD 2 コース+IFRT 20Gy は限局期 CHL 予後良好群に対する標準治療となると考えられた。

GHSG HD13 試験では、限局期 CHL 予後良好群において ABVD の薬剤を減じる試みがされた<sup>3)</sup>。ABVD、ABV、AVD、AV それぞれ 2 コース後、IFRT 30Gy を実施するランダム化第Ⅲ相比較試験では、ABVD に対し ABV、AV 群で 5年 FFTF において有意な劣性が、また AVD においても劣性の傾向が確認された。この結果、ABVD が標準治療と判断された。

中間 PET の結果を参考にして治療強度を減弱する試みもされている。EORTC,LYSA, FIL による H10F 試験では、限局期 CHL 予後良好群に対して ABVD 2 コース実施後に中間PETを実施し、陰性例に対してさらに ABVD 1 コース+INRT 30Gy 実施する群と ABVD 2 コースのみ実施する群を比較した<sup>4)</sup>。5年 PFS において ABVD 単独群の ABVD+INRT 群に対する非劣性を確認できず、ABVD 2 コース後の中間 PET 陰性であっても RT を省略できないことが示された。GHSG HD16 試験では、限局期 CHL 予後良好群に ABVD 2 コース実施し、中間 PET 陰性例に対して IFRT 20Gy を実施する群と経過観察のみとする群とを無作為に比較した。5年 PFS において CMT 群は ABVD 単独群に比べ有意に予後良好であった。このため、ABVD 2 コース後の中間 PET 陰性であっても、RT が必要であることが示された。また、IFRT に代わり、CHL に対する標準的な局所放射線照射方法として、

病巣部放射線照射療法 (ISRT) が推奨されている<sup>5,6)</sup>。

これらを背景として、初発限局期 CHL 予後良好群に対して ABVD 療法 2 コースと ISRT 20Gy の併用(CMT)は、推奨される治療法と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Eich HT, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199-206.(1iiDiii)
- 2) Sasse S, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):1999-2007. .(1iiDiii)
- 3) Eichenauer DA, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2857-62.(3iiiA)
- 4) Andre MPE, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786-94.(1iiDfiii)
- 5) Specht L, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(4):854-62.
- 6) Wirth A, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(5):909-33.

#### CQ4 初発限局期 CHL 予後不良群に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

限局期 CHL 予後不良群では、ABVD 4 コース+ISRT の CMT が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-2B

また、interim PET による層別化治療 (CQ8) も推奨される治療選択肢である。

#### 解説

初発限局期 CHL 予後不良群に対する COPP/ABVD 2 コース後の EFRT 30Gy 群と IFRT 30Gy 単独群とを比較する第Ⅲ相無作為比較試験 (GHSB HD8 試験) では<sup>1)</sup>、IFRT 群は 5 年 FFTE および OS において EFRT 群に対し非劣性で有害事象も少ない傾向であったことから、IFRT による CMT を標準治療とした。初発限局期 CHL 予後不良群における治療強度の削減を目指した H8-U 試験 (EORTC, GELA) では<sup>2)</sup>、MOPP/ABV 6 コース+IFRT、4 コース+IFRT、4 コース+亜全リンパ節領域照射(STNR)を無作為に比較、EFS, OS ともに有意差を認めないことから化学療法 4 コース+IFRT を標準治療とした。

初発限局期 CHL 予後不良群に対する化学療法の強度を高めて IFRT 照射量の減量を目指した GHSB HD11 試験では<sup>3,4)</sup>、ABVD 4 コースと標準 BEACOPP 4 コース、IFRT 20Gy と 30Gy を 2X2 で比較、治療効果と毒性の評価から ABVD+IFRT 30Gy が標準治療であるとした。増量 BEACOPP の効果を検討した HD14 試験では<sup>5,6)</sup>、増量 BEACOPP 2 コース+ABVD 2 コース+IFRT 30Gy 群は ABVD 4 コース+IFRT30G 群に比べ 5 年 FFTE, PFS が有意に良好であり(OS は同等)、以降 GHSB における標準治療となった。縦隔 bulky 病変を有する限局期 CHL に対する強度を高めた Stanford V による CMT の有効性を確認する試験では<sup>7)</sup>、Stanford V の ABVD を上回る効果は確認されなかった。NCIC 臨床研究グループにおける HD.6 では、初発限局期 CHL 予後不良群に対し ABVD 2 コース+STLI 35Gy の CMT 群と ABVD 4~6 コース群を比較した。12 年 FFDP は CMT 群で有意に良好であったが、OS は ABVD 単独群で有意に良好であった。この背景に CMT による毒性が関与するとされるが、近年 CHL に対する標準的な局所放射線照射方法として、病巣部放射線照射療法 (ISRT) が推奨されており<sup>8,9)</sup>、本試験結果の解釈には配慮を要する。

限局期 CHL 予後不良群に対する化学療法後に中間 PET を実施し、陰性例では RT を省略して有害事象を減らす、また陽性例に対して治療強度を強化して治療効果を高める試験も報告されている (CQ 8)<sup>10,11)</sup>。RATHL 試験では、限局期予後不良群および進行期 CHL の PET-2 陰性例においてブレオマイシンのスキップに関する非劣性が検証された (PET-2

陰性例では 3-6 コース目を AVD 療法とする治療法が選択肢となった)<sup>12)</sup>。初発限局期 CHL 予後不良群に対するブレンツキシマブ ベドチン(BV)併用 AVD 療法の検討では、BV+AVD 4 コースの後の PET (PET-4) 陰性例に対し、ISRT 30Gy, ISRT 20Gy, 地固め用量放射線治療(CVR) 30Gy, 放射線治療なしの 4 つのコホートが実施された<sup>13)</sup>。CR 割合、2 年 PFS ともにいずれも 90%以上と良好な成績で有害事象も許容範囲であり、PET-4 陰性例においては放射線治療の減弱や削除が考慮可能とされた。なお、限局期 CHL に対する BV+AVD 療法のエビデンスはランダム化比較試験に基づくものではないため、臨床試験として実施するのが望ましい。

これらを背景として、初発限局期 CHL 予後不良群に対して ABVD 療法 4 コースと ISRT 30Gy の併用(CMT)は、推奨される治療法と考えられる。また、interim PET による層別化治療として、ABVD 2 コース後の PET-2 陰性例では AVD 療法 4 コース、PET-2 陽性例では増量 BEACOPP 療法 4 コース (60 歳未満)、ABVD 4 コース+ISRT 30Gy (60 歳以上) が推奨される治療選択肢である。また、増量 BEACOPP 2 コース+ABVD 2 コース後の PET-4 陰性例では ISRT をスキップすることが可能である。

#### 参考文献

- 1) Engert A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3601-8.(1iiA)
- 2) Ferme C, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1916-27.(1iiD1)
- 3) Eich HT, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199-206.(1iiDiii)
- 4) Sasse S, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):1999-2007.(1iiDiii)
- 5) von Tresckow B, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):907-13.(1iiDiii)



- 6) Gillessen S, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). *Lancet Haematol.* 2021;8(4):e278-e288.(1iiDiii)
- 7) Advani RH, et al. Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1936-42.(1iiDiii)
- 8) Specht L, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(4):854-62.
- 9) Wirth A, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(5):909-933.
- 10) Andre MPE, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786-94.(1iiDiii)
- 11) Borchmann P, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):223-34.(1iiDiii)
- 12) Johnson P, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419-29. (1iiDiii)
- 13) Kumar A, et al. Brentuximab Vedotin Combined With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early-Stage, Unfavorable-Risk Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(20):2257-2265. (2Diii)

CQ5 初発限局期結節性リンパ球優位型 HL(NLPHL)に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ2A

限局期 NLPHL では、ISRT が推奨される。

#### 解説

CHL の病型のうち、結節硬化型、混合細胞型に比べて、NLPHL の発生頻度は低く、NLPHL のみを対象とした前向き臨床試験の報告はない。GHSG の複数の臨床試験(HD4, HD7, HD10, LPHL IA 試験など)に登録されたリスク因子を持たないステージ 1A の NLPHL についての後方視的解析では<sup>1,2)</sup>、EFRT 群、IFRT 群、CMT 群のいずれにおいても良好な成績で、治療関連毒性のリスクが最も低い IFRT 単独治療が標準治療と考察された。その後、IFRT に代わり、CHL に対する標準的な局所放射線照射方法として ISRT が推奨されており<sup>3,4)</sup>、NLPHL を対象とした ISRT のエビデンスも報告されている<sup>5)</sup>。米国の限局期 NLPHL における治療成績の後方視的解析では<sup>6)</sup>、RT 単独療法の照射野の違いによる効果の違いや、CMT の優位性も確認されず、照射野を限った RT が標準治療であると結論づけた。ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group)による限局期 NLPHL における治療成績を評価する後方視的解析では<sup>7)</sup>、同様に RT 単独療法の優位性が確認された一方で、一部のリスクを持つ症例における CMT の有用性についても言及した。ABVD+RT による CMT の有効性を示したいくつかの後方視的解析の報告があるが<sup>8-10)</sup>、どのような症例が CMT を要するかについては未だ明確ではない。

また、手術により単一リンパ節病変が完全切除された例において長期予後が見込める場合があること<sup>11)</sup>、一部の症例においては診断時から一定期間注意深い経過観察が可能であり、生命予後にも影響を与えない可能性があることについても報告されている<sup>12)</sup>。いずれも後方視的解析であり、今後の検討が待たれる。

#### 参考文献

- 1) Eichenauer DA, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2857-62.(3iiiDiii)
- 2) Nogova L, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study

- Group (GHSG). *Ann Oncol.* 2005;16(10):1683-7.(3iiiDii)
- 3) Specht L, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(4):854-62.
  - 4) Wirth A, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(5):909-33.
  - 5) Pinnix CC, et al. Favorable outcomes with de-escalated radiation therapy for limited-stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2019;3(9):1356-67.(3iiiDiii)
  - 6) Chen RC, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):136-41.(3iiiA)
  - 7) Binkley MS, et al. Stage I-II nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a multi-institutional study of adult patients by ILROG. *Blood.* 2020;135(26):2365-74.(3iiiDiii)
  - 8) Eichenauer DA, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Treated in the HD7 to HD15 Trials: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):698-705.(3iiiDiii)
  - 9) Savage KJ, et al. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood.* 2011;118(17):4585-90.(3iiiA)
  - 10) Cheng PTM, et al. Outcome of limited-stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and the impact of a PET-adapted approach. *Blood Adv.* 2021;5(18):3647-55.(3iiiDiii)
  - 11) Appel BE, et al. Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2372-9.(3iiiDi)
  - 12) Borchmann S, et al. Active surveillance for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;133(20):2121-9.(3iiDiii)

## CQ6 初発進行期 CHL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-1

初発進行期 CHL に対する標準治療として、interim PET による層別化治療（ABVD or ABVD/増量 BEACOPP 療法）、もしくはブレンツキシマブ ベドチン（BV）併用 AVD 療法が勧められる。

### 解説

初発進行期 CHL は限局期に比べて治療成績が劣る<sup>1)</sup>。初発進行期 CHL に対する標準治療として、interim PET による層別化治療（ABVD or ABVD/増量 BEACOPP 療法）もしくは、BV 併用 AVD 療法が勧められる。

初発進行期 CHL の標準治療として、本邦および米国においては ABVD 療法が実施されてきた一方で<sup>2,3)</sup>、ドイツを中心とした欧州においては増量 BEACOPP 療法が実施されてきた<sup>4)</sup>。ABVD 療法に比べて、増量 BEACOPP 療法は、その毒性は強いものの、優れた PFS 延長効果をもたらすことが検証されているが<sup>4)</sup>、再発・再燃以降に自家移植を設定した場合には OS 延長効果は限定的である<sup>5)</sup>。

また、CHL においては治療中間の FDG-PET 所見（interim PET）が予後予測に有用であり（詳しくは CQ8 を参照）、初発進行期 CHL を対象として ABVD 療法 2 コース後の interim PET（PET-2）陽性例に増量 BEACOPP 療法に変更し、PET-2 陰性例に ABVD 療法あるいは AVD 療法（ブレオマイシンをスキップ）を行う臨床試験が複数実施された。

本邦において、60 歳以下の進行期 CHL を対象とした JCOG1305 試験が実施され、PET-2 陽性例に増量 BEACOPP 療法 6 コース、PET-2 陰性例に ABVD 療法 4 コース（計 6 コース）を行う設定で、化学療法後 PR かつ単一領域に残存病変を認めた場合には ISRT を行うデザインとした。その結果、主要評価項目である全適格例および PET-2 陽性例の 2 年 PFS はそれぞれ 84.8%、84.2%であり、事前に設定した閾値である 75%および 30%を上回ることが検証された<sup>6)</sup>。

海外の 3 つの試験（RATHL、SWOG S0816、GITIL/FIL HD0607）においても同様に、PET-2 陽性例に対する増量 BEACOPP 療法への切り替えにより 2 年あるいは 3 年 PFS は 60～65%と良好な成績が示されている<sup>7-9)</sup>。また、RATHL 試験では、PET-2 陰性例において ABVD 療法あるいは AVD 療法のランダム化比較がされ、当初設定した非劣性マージンは達成できなかったものの<sup>7)</sup>、PET-2 陰性例における AVD 療法への切り替えは複数のガイドラインで治療選択肢として記載されている<sup>10,11)</sup>。とくに 60 歳を超える高齢者やブレオマ

イシン肺毒性のリスク因子を有する若年者では PET-2 陰性例でブレオマイシンをスキップする選択は重要と考えられる<sup>12)</sup>。

なお、有害事象軽減を目指した臨床試験の結果が JCOG-LSG から報告されている。ABVD の消化器毒性の軽減を目的に、限局期 (II 期) および進行期 CHL を対象とし、ダカルバジン (DTIC) を減量した ABVd 療法の単群第 II 相試験では、CR 割合 81%、5 年 PFS 78.4% と有効性が確認され、有害事象も許容範囲であった<sup>1,13)</sup>。DTIC を使用しない ABV 療法においては、同一背景の患者集団に比べて PFS が不良であり、DTIC は省略すべきではないことが確認された<sup>14)</sup>。

未治療進行期 CHL に対する BV 併用 AVD 療法と ABVD 療法とのランダム化比較第 III 相試験では<sup>11)</sup>、2 年修正 PFS において BV+AVD 療法が ABVD 療法に比べて有意に良好な成績であり、5 年の長期フォローアップにおいても同様の結果が確認された<sup>12)</sup>。その後、約 6 年の長期フォローアップにおいて、BV+AVD 療法が OS の延長に寄与することが報告されたが<sup>14)</sup>、OS イベントの差に関連した二次がんやブレオマイシン関連肺毒性について懸念が示されている<sup>15)</sup>。それぞれの治療法における有害事象は異なっており、ABVD におけるブレオマイシン関連肺毒性、BV 併用 AVD 療法における発熱性好中球減少症には注意を要する。BV 併用 AVD 療法では G-CSF の一次予防が推奨される。

#### 参考文献

- 1) Makita S, et al. Clinical features and outcomes of 139 Japanese patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol.* 2016;104(2):236-44. (3iiiDiii)
- 2) Ogura M, et al. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol.* 2010;92(5):713-24. (3iiiDiv)
- 3) Canellos GP, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1478-84. (1iiA)
- 4) Engert A, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4548-54. (1iiDi)
- 5) Viviani S, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21;365(3):203-12. (1iiDi)

- 6) Kusumoto S, et al. Interim PET-guided ABVD or ABVD/escalated BEACOPP regimen for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma (JCOG1305, INNOVATE-HL study). ASH 2022 abstract. (3iiiDiv)
- 7) Johnson P, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419-29. (1iiDiii)
- 8) Press OW, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2020-7. (3iiiDiii)
- 9) Gallamini A, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(5):454-62. (3iiiDiii)
- 10) NCCN guideline 2022 Hodgkin Lymphoma.
- 11) Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma - A British Society for Haematology guideline.
- 12) UpToDate: Initial treatment of advanced (stage III-IV) classic Hodgkin lymphoma.
- 13) Ogura M, et al. Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). *Leuk Lymphoma.* 2013;54(1):46-52.(3iiiDiii)
- 14) Connors JM, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):331-344. (1iiDi)
- 15) Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(6):e410-21.(1iiD1)
- 16) Ansell SM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jul 28;387(4):310-320. (1iiDi)
- 17) Longo DL, Armitage JO. A Better Treatment for Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma? *N Engl J Med.* 2022 Jul 28;387(4):370-372.

## CQ7 高齢者（60歳以上）初発進行期 CHL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

高齢者進行期 CHL では、A(B)VD 療法もしくは BV+AVD 療法が推奨されるが、併存疾患の有無などを考慮のうえ治療選択するとともに、有害事象には注意を要する。

### 解説

高齢者 CHL に対する治療選択においては、日常生活動作（ADL）の低下や合併症の有無などについて考慮する必要がある。60歳以上の高齢者 CHL（進行期例を約6割含む）に対する治療の実態を確認する後方視的解析では<sup>1)</sup>、約1割の症例で ADL 不良を伴っており、約2割の症例で臨床的に問題となる何らかの合併症を有していた。通常化学療法（ABVD, AVD, BV+AVD）を実施した症例の PFS, OS は、それ以外の治療をうけた例に比べ有意に良好であった。また、ADL 低下例においては予後不良であり、合併症を有する患者においては毒性による治療中止の割合が高いことも観察された。また、65歳以上初発 CHL（進行期例を約半数含む）についての大規模な後方視的観察研究では<sup>2)</sup>、標準治療からの治療強度の減弱が、リンパ腫関連死亡リスクの上昇と関連する可能性が示された。

治療レジメンは ABVD 療法およびその関連治療が中心であり、また BV を組み入れた治療法も検討されている。60歳以上の CHL に対する ABVD 療法の後方視的解析では、8割で CR を確認したが、死亡例を含むグレード3以上の肺毒性を約2割に認め、特にブレオマイシンの使用には十分な注意を要すると考えられた。初発進行期 CHL に対する ABVD と BV+AVD の有効性を比較する第Ⅲ相試験における、60歳以上の高齢者についてのサブグループ解析では<sup>3)</sup>、修正 PFS において両群で有意差を認めなかった。有害事象として、ABVD 群では肺毒性、BV+AVD 群では発熱性好中球減少症と末梢神経障害の頻度が高く、注意を要すると考えられた。これらの治療法における十分なエビデンスは未だ蓄積しておらず、今後の検討が待たれる。現状においては、患者の併存疾患の有無などを考慮して、個々に注意深く治療選択をすることが望まれる。

高齢者 CHL に対するその他の治療方法として、BV 単独療法<sup>4)</sup>、BV+DTIC 療法<sup>5)</sup>、BV/AVD/BV 療法<sup>6)</sup>、PVAG(PSL, BVL, DXR, GEM)療法<sup>7)</sup>、CHOP 療法<sup>8)</sup>など検討されており、一定の効果を認め毒性も許容範囲とされているが、いずれも ABVD 以上の有用性は確認していない。また、治療強度を高めた Stanford V<sup>9)</sup>や標準 BEACOPP 療法<sup>10)</sup>では、治療関連毒性が高い可能性が指摘されている。

参考文献

- 1) Orellana-Noia VM, et al. Multicenter analysis of geriatric fitness and real-world outcomes in older patients with classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(18):3623-32.(3iiiDiii)
- 2) Rodday AM, et al. Association of Treatment Intensity With Survival in Older Patients With Hodgkin Lymphoma. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128373.(3iB)
- 3) Evens AM, et al. Older patients (aged  $\geq 60$  years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica.* 2022;107(5): 1086-94.(3iiiDi)
- 4) Forero-Torres A, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood.* 2015;126(26):2798-804.(3iiiDiv)
- 5) Friedberg JW, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged  $\geq 60$  years with HL. *Blood.* 2017;130(26):2829-37.(3iiiDiv)
- 6) Evens AM, et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(30):3015-22.(3iiiDiv)
- 7) Boll B, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011;118(24):6292-8.(3iiiDiv)
- 8) Kolstad A, et al. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(3):570-6.(3iiiDiv)
- 9) Evens AM, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol.* 2013;161(1):76-86.(3iiiDiii)
- 10) Ballova V, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol.* 2005;16(1):124-31.(1iiDii)



CQ8 初発 CHL に対して初回治療中間での FDG-PET 検査 (interim PET) による層別化治療は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

初発限局期予後不良群および進行期 CHL に対し、interim PET による層別化治療は推奨される治療選択肢である。

#### 解説

CHL においては治療中間での FDG-PET 所見 (interim PET) が予後予測に有用であることが報告され<sup>1-4)</sup>、interim PET による効果判定に基づき、抗がん剤レジメンを変更する層別化治療に関する臨床試験が実施されてきた。初発限局期予後良好群 CHL を対象とし、ABVD 療法 2 ないしは 3 コース後の interim PET 陰性例において局所放射線照射を省略 (スキップ) する試験が実施されたが、いずれも非劣性は検証できなかった<sup>5-9)</sup>。初発限局期予後不良群 CHL を対象とし、増量 BEACOPP 療法 2 コース+ABVD 療法 2 コース後の interim PET (PET-2) 陰性例において、局所放射線照射をスキップする非劣性が検証された (GHSB HD17)<sup>10)</sup>。また、初発進行期 CHL を対象とし、PET-2 陽性例において増量 BEACOPP 療法への変更を行う試験デザインで、ヒストリカルコントロールである ABVD 療法 6-8 コース後の PFS15-30%と比較して、増量 BEACOPP 療法に治療変更した PET-2 陽性例の PFS は 60~65%と良好であった (RATHL、SWOG S0816、GITIL/FIL HD0607)<sup>11-13)</sup>。また、上述した RATHL 試験においては、限局期予後不良群および進行期 CHL の PET-2 陰性例においてブレオマイシンのスキップに関する非劣性が検証された (interim PET 陰性例では AVD 療法 4 コースが治療選択肢となった)<sup>11)</sup>。日本人の進行期 CHL を対象とした JCOG1305 試験は上述した SWOG S0816 と同様の試験デザインで実施され、PET-2 陽性例に増量 BEACOPP 療法 6 コース、PET-2 陰性例に ABVD 療法 4 コース (計 6 コース) を行う設定で、化学療法後 PR かつ単一領域に残存病変を認めた場合には ISRT を行うデザインであった。その結果、主要評価項目である全適格例および PET-2 陽性例の 2 年 PFS はそれぞれ 84.8%、84.2%であり、事前に設定した閾値である 75%および 30%を上回ることが検証された。

以上の結果より、初発限局期予後不良群および進行期 CHL に対し、interim PET による層別化治療は推奨される治療選択肢である。

なお、interim PET による層別化治療のエビデンスのうち、PET-2 陽性例に対する増量 BEACOPP 療法は 60 歳を超える CHL には適用できない。また、SWOG S0816 試験にお

いて、interim PET 陰性的中率の低さおよび増量 BEACOPP 療法後の二次がんリスクに関する懸念が報告されており<sup>14)</sup>、他の試験も含めた長期フォローアップデータが待たれる。また、進行期 CHL を対象とした増量 BEACOPP 療法後の interim PET に基づく層別化治療試験も実施されており、interim PET 陰性例に治療強度を減弱する有用性が報告されている<sup>15-17)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Gallamini A, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3746-52. (3iiiDiii)
- 2) Markova J, et al. FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. *Ann Oncol.* 2009;20(7):1270-4. (3iiiDiii)
- 3) Barrington SF, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-58. (evidence level なし)
- 4) Aldin A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD012643. (evidence level なし)
- 5) Radford J, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1598-607. (1iiDiii)
- 6) Andre MPE, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786-94. (1iiDiii)
- 7) Fuchs M, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2835-45. (1iiDiii)
- 8) Barrington SF, et al. Positron Emission Tomography Score Has Greater Prognostic Significance Than Pretreatment Risk Stratification in Early-Stage Hodgkin Lymphoma in the UK RAPID Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(20):1732-41. (3iiiDiii)

- 9) Shaikh PM, et al. Consolidation radiotherapy following positron emission tomography complete response in early-stage Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(7):1610-7. (3iiiDiii)
- 10) Borchmann P, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):223-34. (1iiDiii)
- 11) Johnson P, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-29. (1iiDiii)
- 12) Press OW, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2020-7. (3iiiDiii)
- 13) Gallamini A, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):454-62. (3iiiDiii)
- 14) Stephens DM, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134(15):1238-46. (3iiiDiii)
- 15) Borchmann P, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):454-63. (1iiDiii)
- 16) Borchmann P, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2017;390(10114):2790-802. (1iiDiii)
- 17) Casasnovas RO, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):202-15. (1iiDiii)

CQ9 初発進行期 CHL に対して地固め療法として病巣部放射線照射療法 (ISRT) は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー4

初発進行期 CHL で化学療法後 PET により CMR (complete metabolic response) が得られた症例に対する ISRT は推奨されない。

#### 解説

CHL に対する、化学療法後の治療効果判定は CT に加えて、FDG-PET で行うことが一般的になってきた。FDG-PET 以前のデータとして、化学療法により CR となった場合には、地固め療法としての局所放射線照射は予後を改善しなかったのに対し、残存病変への局所放射線照射は予後を改善することが示されてきた<sup>1-4)</sup>。一方、CR 後の局所放射線照射あるいは CR 後の化学療法追加が予後を改善する報告があった<sup>5,6)</sup>。また、CHL に対する標準的な局所放射線照射方法として、病巣部放射線照射療法 (ISRT) が推奨されてきた<sup>7,8)</sup>。

初発進行期 CHL を対象とし、増量 BEACOPP 療法 8 コース、増量 BEACOPP 療法 6 コース、BEACOPP-14 療法 8 コースにランダム化割付され、各群の化学療法後に 2.5cm 以上の PET 陽性の残存病変に限定し 30Gy の RT を追加した (GHSG HD15)。5 年の FFTF (主要評価項目) は増量 BEACOPP 療法 6 コースが良好であった。PET-negative PR と CR/CRu の 4 年 PFS は同等であったのに対し、PET-positive PR の 4 年 PFS は劣る結果であった<sup>9,10)</sup>。以上より、初発進行期 CHL で化学療法後の CT にて PR であっても PET にて CMR であれば、追加の ISRT は不要であることが示唆された。

また、5cm 以上の腫瘍性病変を有する初発進行期 CHL を対象とし、ABVD 療法 2 コース後の interim PET (PET-2) および同 6 コース後の interim PET (PET-6) がいずれも CMR であった症例を地固め局所放射線照射 (RT) 群および非照射群にランダム化割付した (HD0607)。6 年 PFS (主要評価項目) は RT 群および非照射群で差を認めなかった<sup>11)</sup>。同様に、5 cm 以上の腫瘍性病変を有する初発進行期 CHL を対象に、ABVD 後の PET-2、PET-6 いずれも CMR であり、治療前 5cm 以上の腫瘍を有した例を RT 群および非照射群にランダム化割付した (FIL HD0801)。2 年の EFS (主要評価項目) は RT 群 および非照射群で差を認めなかった<sup>12)</sup>。以上 2 試験の結果は、初発時 5 cm 以上の腫瘍病変を有している進行期 CHL において、PET-2 および PET-6 が CMR であれば地固め局所放射線照射はスキップ可能であることを示した。

したがって、初発進行期 CHL で化学療法により CMR が得られた場合には、ISRT は推奨されない。

#### 参考文献

- 1) Aleman BM, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2396-406. (1iiDiii)
- 2) Borchmann P, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(32):4234-42. (1iiDiii)
- 3) Fabian CJ, et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):903-12. (1iiA)
- 4) Johnson PW, et al. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3352-9. (3iiiDiii)
- 5) Laskar S, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol.* 2004;22(1):62-8. (1iiA)
- 6) Ferme C, et al. Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: results of the groupe d'etudes des lymphomes de l'Adulte H89 trial. *Blood.* 2000;95(7):2246-52. (1iiDii)
- 7) Specht L, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(4):854-62. (evidence level なし)
- 8) Wirth A, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(5):909-33. (3iiiDiii)
- 9) Kobe C, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line

chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;112(10):3989-94. (1iiDiii)

- 10) Engert A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1791-9. (1iiDiii)
- 11) Gallamini A, et al. Consolidation Radiotherapy Could Be Safely Omitted in Advanced Hodgkin Lymphoma With Large Nodal Mass in Complete Metabolic Response After ABVD: Final Analysis of the Randomized GITIL/FIL HD0607 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3905-13. (1iiDiii)
- 12) Ricardi U, et al. Role of radiotherapy to bulky sites of advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD: final results of FIL HD0801 trial. *Blood Adv*. 2021;5(21):4504-14. (1iiDi)

## CQ10 再発・難治性 CHL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

年齢を含む自家移植の適応、先行治療による奏効期間や有害事象などを考慮のうえ、従来の救済化学療法（ICE、GDP、DHAP、CHASE、ゲムシタビン単独療法など）や抗 CD30 抗体薬物複合体（ブレンツキシマブ ベドチン）あるいは抗 PD-1 抗体（ニボルマブ、ペムブロリズマブ）を選択する。

### 解説

再発・難治性 CHL に対する、救済化学療法レジメンの選択肢としては、従来の化学療法（ICE<sup>1)</sup>、GDP<sup>2)</sup>、DHAP<sup>3)</sup>、CHASE<sup>4)</sup>、ゲムシタビン単独療法<sup>5)</sup>など）や抗 CD30 抗体薬物複合体（ブレンツキシマブ ベドチン<sup>6-9)</sup>：BV）あるいは抗 PD-1 抗体（ニボルマブ<sup>10-14)</sup>：NIV、ペムブロリズマブ<sup>15-18)</sup>：PEM）が挙げられる。救済化学療法レジメンの優劣を比較するエビデンスは極めて限られており<sup>18)</sup>、いずれのレジメンを選択するかは、年齢を含む自家移植の適応、先行治療による奏効期間や有害事象、救済化学療法の目的などを考慮し決定する。

初回再発・難治性で、若年者（60 歳未満）CHL に対する救済化学療法については、CQ11 および CQ12 を参照する。

初回再発・難治性で、移植適応のない CHL に対する救済治療において、その目的は生存期間の延長や症状緩和であり、従来の化学療法よりも BV あるいは NIV、PEM が選択されることが多い。

自家移植後再発あるいは難治性 CHL を対象とし、BV 単剤療法（1.8mg/kg、3 週ごと、最大 16 回まで）の第 II 相試験では、主要評価項目である全奏効割合は 75%、完全奏効（CR）割合は 34%であり、CR 例の 3 年 PFS および OS はそれぞれ 58%、73%であった<sup>6-8)</sup>。主な有害事象は感覚性末梢神経障害、悪心、倦怠感、好中球減少および下痢であった。また、初回再発・難治性の高齢者（60 歳以上）CHL を対象とした BV 単剤療法の第 II 相試験では、全奏効割合および CR 割合はそれぞれ 53%と 24%で、観察期間中央値 24.9 か月時点で PFS および OS の中央値はそれぞれ 8.8 か月および 21.7 か月であった<sup>9)</sup>。高齢者における BV 単剤療法の奏効持続期間は限定的であり、感染症や末梢神経障害など有害事象の発症により忍容性が低いことが報告された。

自家移植後再発した CHL を対象とし、NIV 単剤療法（3mg/kg、2 週ごと、増悪まで）の第 II 相試験では、主要評価項目である全奏効割合は 69%で、奏効期間中央値は 16.6 か

月であった<sup>12)</sup>。Grade3以上の治療関連有害事象としてリパーゼ上昇、好中球減少およびALT上昇が報告された。また、日本人の再発・難治性CHL17名を対象とした、NIV単剤療法の第Ⅱ相試験では、全奏効割合は88%、奏効期間中央値は8.5か月であった<sup>13,14)</sup>。年齢中央値63歳と比較的高齢な対象集団であり、肺障害など一定の有害事象を認めたが、安全に投与可能であった。

再発・難治性CHLを対象とし、PEM単剤療法(200mg/body、3週ごと、最大2年間)の第Ⅱ相試験では、全奏効割合は72%、CR割合は28%で、全体の奏効期間中央値は16.5か月であった<sup>16,17)</sup>。また、自家移植不適格あるいは自家移植後の再発・難治性CHLを対象とし、PEM単剤およびBV単剤の治療効果を比較するランダム化比較試験が実施され、観察期間中央値25.7か月時点で、PEM群およびBV群のPFS中央値はそれぞれ13.2か月、8.3か月と統計学的有意差を認めた(OSについては未解析)<sup>18)</sup>。Grade3以上の有害事象として、PEM群に肺臓炎、BV群に好中球減少および末梢神経障害が多い傾向を認めた。

また、同種造血幹細胞移植前後の抗PD-1抗体の使用により、急性の移植片対宿主病(GVHD)を含む免疫関連合併症のリスクを高めることが報告されており<sup>19,20)</sup>、若年者CHLの救済化学療法レジメン選択においては重要な留意事項である。

#### 参考文献

- 1) Moskowitz CH, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001;97(3):616-23. (3iiiDiv)
- 2) Baetz T, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 2003;14(12):1762-7. (3iiiDiv)
- 3) Josting A, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005;16(1):116-23. (3iiiDiv)
- 4) Ogura M, et al. Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. *Int J Hematol*. 2003;77(5):503-11. (3iiiDiv)



- 5) Santoro A, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2615-9. (2Div)
- 6) Younes A, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2183-9. (2Div)
- 7) Gopal AK, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015;125(8):1236-43. (2Div)
- 8) Chen R, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016;128(12):1562-6. (2Div)
- 9) Stefoni V, et al. Brentuximab vedotin in the treatment of elderly Hodgkin lymphoma patients at first relapse or with primary refractory disease: a phase II study of FIL ONLUS. *Haematologica.* 2020;105(10):e512. (2Div)
- 10) Ansell SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311-9. (2Div)
- 11) Younes A, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1283-94. (2Div)
- 12) Armand P, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1428-39. (2Div)
- 13) Maruyama D, et al. Multicenter phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2017;108(5):1007-1012. (2Div)
- 14) Maruyama D, Terui Y, Yamamoto K, et al. Final results of a phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50(11):1265-1273. DOI: 10.1093/jjco/hyaa117. (2Div)
- 15) Armand P, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3733-9. (2Div)

- 16) Chen R, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2125-32. (2Div)
- 17) Chen R, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood.* 2019;134(14):1144-53. (2Div)
- 18) Kuruvilla J, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):512-24. (1iiDiii)
- 19) Herbaux C, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017;129(18):2471-8. (3iiiDiv)
- 20) Haverkos BM, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood.* 2017;130(2):221-8. (3iiiDiv)

CQ11 若年者（60歳未満）再発 CHL に対して自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

若年者初回再発 CHL では、救援化学療法が奏効した場合、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は推奨される。

#### 解説

再発 CHL に対する通常量の救援化学療法と自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation : HDC/AHSCT) との比較に関する臨床試験結果が報告されている。GHSG と European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) の共同研究として、救援化学療法 (Dexa-BEAM) を 4 コース施行する群と Dexa-BEAM 療法 2 コース後に HDC/AHSCT (大量化学療法 : BEAM [BCNU (国内未承認), ETP, AraC, MEL]) を施行する群との比較試験が行われた<sup>1)</sup>。救援化学療法に感受性があると判断された症例を対象にした場合、治療成功割合 (FFTF) は HDC/AHSCT 群が有意に優れていた。全生存割合 (OS) には有意差は認められなかった。ただし、第 2 再発以降の症例では HDC/AHSCT の優位性は示されていない。また、British Lymphoma National Investigation (BLNI) での通常救援化学療法と HDC/AHSCT の比較試験は、40 名のみ登録で早期終了となっているが、無イベント生存割合 (EFS) と無増悪生存割合 (PFS) において HDC/AHSCT が良好な傾向を示した<sup>2)</sup>。また、後方視的解析で HDC/AHSCT の有用性 (初回再発または初回非奏効例) を示した研究<sup>3)</sup>や移植前の化学療法感受性がないと移植後の長期生存は難しいとする研究<sup>4)</sup>も報告されている。以上より、若年者 (60 歳未満) 再発性 CHL の初回再発で救援化学療法が奏効した場合、HDC/AHSCT は推奨される治療法である。なお、移植適応の年齢上限については、65 歳から 70 歳までとする施設が多く、70 歳以上を対象とする場合には慎重に適応を判断すべきである。

また、移植後再発ハイリスク例 (初回治療抵抗例、初回治療から 1 年以内の再発、あるいは救援化学療法前に節外病変を認める) を対象とし、HDC/AHSCT 後に BV による地固め療法の意義を検証する二重盲検ランダム化比較試験の結果、プラセボ群に比べて、BV 群の PFS は統計学的有意差をもって優れていた<sup>5)</sup>。ただし、プラセボ群は再発以降で BV 投与が許容されており、OS は両群間で差がなかった。その後の 5 年フォローアップデータにおいても、自家移植後の BV 投与 (約 1 年間) の効果が長期間維持されることが示された<sup>6)</sup>。

なお、本試験に登録された全例が BV の投与歴がなく、移植までに BV を含む治療が実施された症例に同様の効果が得られるのかはエビデンスがない。

また、HDC/AHSCT に用いる前処置レジメンに関するエビデンスは限られており、欧米では BEAM が汎用されている<sup>7)</sup>。

また、GHSG の後方視的解析では、限局期 CHL からの再発、とくに限局期の予後良好群からの再発例では、HDC/AHSCT 未実施例でも予後良好とする報告がある<sup>8,9)</sup>。以上より、初発時限局期で短縮化学療法を用いた CMT により治療された症例の再発においては、HDC/AHSCT の有用性のエビデンスはないため、適応は慎重に判断されなければならない。

#### 参考文献

- 1) Schmitz N, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-71. (1iiDiii)
- 2) Linch DC, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051-4. (3iiiDi)
- 3) Yuen AR, et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood*. 1997;89(3):814-22. (3iiiA)
- 4) Sirohi B, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(7):1312-9. (3iiiA)
- 5) Moskowitz CH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-62. (1iDiii)
- 6) Moskowitz CH, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639-42. (1iDiii)
- 7) Chen YB, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):1046-53. (3iiiDiv)

- 8) Brockelmann PJ, et al. Relapse After Early-Stage, Favorable Hodgkin Lymphoma: Disease Characteristics and Outcomes With Conventional or High-Dose Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2021;39(2):107-15. (3iiiDiii)
- 9) Brockelmann PJ, et al. Clinical outcomes of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma patients after contemporary first-line treatment: a German Hodgkin Study Group analysis. *Leukemia.* 2022;36(3):772-80. (3iiiDiii)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ12 若年者（60歳未満）初回再発後の再発 CHL に対して自家造血幹細胞移植併用大量化学療法前の救援化学療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

初回治療奏効例においては、従来の救援化学療法（ICE、GDP、DHAP、ESHAP、CHASE など）がサルベージ療法として勧められる。一方、初回治療抵抗例あるいは従来の救援化学療法で十分な効果が得られない例においては、BV あるいは NIV/PEM が救援化学療法として勧められる。

#### 解説

若年者（60歳未満）再発 CHL の初回再発で救援化学療法が奏効した場合、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（以下、HDC/AHSCT）は推奨される治療法であり、詳しくは CQ11 を参照する。

CHL に対する初回治療が奏効した例（完全寛解が得られ、少なくとも1年以上経過してからの再発例）においては、従来のサルベージ化学療法（ICE<sup>1)</sup>、GDP<sup>2)</sup>、DHAP<sup>3)</sup>、ESHAP<sup>4)</sup>、CHASE<sup>5)</sup>など）が HDC/AHSCT 前の救援化学療法として勧められる。一方、CHL に対する初回治療抵抗例あるいは従来の救援化学療法で十分な効果が得られない例においては、BV<sup>6)</sup>あるいは NIV<sup>7)</sup>、PEM<sup>8)</sup>）が HDC/AHSCT 前の救援化学療法として勧められる。

また、最近では BV 単独療法を先行し、治療効果に応じて従来の救援化学療法を追加する方法<sup>8,9)</sup>や、BV 同時併用化学療法（ICE<sup>10)</sup>、ESHAP<sup>11)</sup>、ベンダムスチン<sup>12)</sup>、ゲムシタビン<sup>13)</sup>）および BV 同時併用 NIV 療法<sup>14,15)</sup>による HDC/AHSCT 前の救援化学療法の結果が報告されているが、BV 同時併用レジメンは保険適用外かつ日本人のエビデンスは皆無であり、日常診療として実施すべきではない。

#### 参考文献

- 1) Moskowitz CH, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001;97(3):616-23. (3iiiDiii)
- 2) Baetz T, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase

- II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 2003;14(12):1762-7. (3iiiDiv)
- 3) Josting A, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1628-35. (3iiiDiv)
  - 4) Aparicio J, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1999;10(5):593-5. (3iiiDiv)
  - 5) Ogura M, et al. Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. *Int J Hematol.* 2003;77(5):503-11.
  - 6) Kuruvilla J, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):512-24. (1iiDiii)
  - 7) Merryman RW, et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(6):1648-59. (3iiiA)
  - 8) Moskowitz AJ, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):284-92. (3iiiDiv)
  - 9) Chen R, et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(12):2136-40. (3iiiDiv)
  - 10) Lynch RC, et al. Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study. *Lancet Haematol.* 2021;8(8):e562-71. (3iiiDiv)
  - 11) Garcia-Sanz R, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol.* 2019;30(4):612-20. (3iiiDiv)
  - 12) LaCasce AS, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;132(1):40-8. (3iiiDiv)

- 13) Cole PD, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1229-38. (3iiiDiv)
- 14) Herrera AF, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(11):1183-94. (3iiiDiv)
- 15) Advani RH, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood.* 2021;138(6):427-38. (3iiiDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製



CQ13 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法後再発した CHL に対して同種造血幹細胞移植療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

自家造血幹細胞移植併用大量化学療法後に再発した CHL において、救済化学療法が奏効した場合には、同種造血幹細胞移植療法が治療選択肢となりうる。しかし、その適応には十分な注意を要する。

#### 解説

自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/AHSCT）後に再発した CHL において、救済化学療法が奏効した場合で、かつ臓器機能が保たれていれば、同種造血幹細胞移植療法（以下、同種移植）は治癒が期待できる治療法として考慮すべき選択肢である<sup>1-6)</sup>。

同種移植においては、移植時の寛解状態<sup>7)</sup>、既治療による臓器障害およびドナー源の選択<sup>7-10)</sup>などの移植条件により、移植後再発および治療関連死亡のリスクが大きく異なるため、個々の症例で移植適応を考慮する必要がある。とくに、欧米を中心として移植後大量シクロフォスファミド（PTCY）を用いた、HLA ハプロ一致血縁ドナーからの移植（ハプロ移植）の良好な成績が報告されている。なお、移植適応の年齢上限については、65 歳から 70 歳までとする施設が多く、70 歳以上を対象とする場合には慎重に適応を判断すべきである。

CHL に対する同種移植においては、強度減弱前処置（reduced-intensity conditioning: RIC）あるいは骨髄非破壊的前処置（nonmyeloablative conditioning: NMA）を用いることで、移植関連死亡のリスク軽減につながる<sup>9-13)</sup>。

また、同種移植前後の抗 PD-1 抗体（NIV あるいは PEM）の使用は、移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）を含む移植後免疫関連有害事象のリスク上昇につながる事が報告されている<sup>14-16)</sup>。また、同種移植前の抗 PD-1 抗体投与歴を有する例においては、ハプロ移植を問わず、移植後大量シクロホスファミドを含む GVHD 予防が有用であるとの報告がある<sup>17)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 造血細胞移植ガイドライン 悪性リンパ腫（成人）第3版 日本造血細胞移植学会. 2019年1月.
- 2) Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:326-33. (3iiiA)

- 3) Kewalramani T, et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(7):673-9. (3iiiA)
- 4) Sarina B, et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood.* 2010;115(18):3671-7. (3iiiA)
- 5) Kako S, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2015;90(2):132-8.
- 6) Rashidi A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):521-8. (3iiiA)
- 7) Marcais A, et al. Impact of disease status and stem cell source on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin's lymphoma: a retrospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica.* 2013;98(9):1467-75. (3iiiA)
- 8) Thompson PA, et al. Double umbilical cord blood transplant is effective therapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(7):1607-15. (3iiiA)
- 9) Ahmed S, et al. Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(9):1859-68. (3iiiA)
- 10) Burroughs LM, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(11):1279-87. (3iiiA)
- 11) Sureda A, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):455-62. (3iiiA)

- 12) Robinson SP, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009;94(2):230-8. (3iiiA)
- 13) Sureda A, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012;97(2):310-7. (3iiiA)
- 14) Merryman RW, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017;129(10):1380-8. (3iiiA)
- 15) Herbaux C, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;129(18):2471-8. (3iiiA)
- 16) Haverkos BM, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017;130(2):221-8. (3iiiA)
- 17) Merryman RW, et al. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021;35(9):2672-83. (3iiiA)