

12月8日 がん診療オープンカンファレンス

# 悪性リンパ腫の治療

神戸市立医療センター

免疫血液内科

石川 隆之

青木 一成

# 悪性リンパ腫の疫学

男性に多い

50歳代以上に多い

人口10万人当たり年間14名前後の発症率

神戸市で年間約220人

Cf. 胃がん      男性で120名、女性で60名

大腸がん      男性で100名、女性で70名

白血病      6名程度

# 悪性リンパ腫の分類

2000年までのリンパ腫分類法

LSG分類/Working Formulation

濾胞性か瀰漫性か/細胞の大きさは

follicular medium, diffuse largeといった命名

B細胞、T細胞の区別

マントル細胞リンパ腫、MALTリンパ腫の概念

リツキシマブの導入(日本では2001年9月)により新たな分類(REAL分類/WHO分類)の勝利

# 現場におけるWHO分類の運用

ホジキンリンパ腫

B細胞リンパ腫

indolent lymphoma (濾胞性リンパ腫など)

マンタル細胞リンパ腫

Diffuse large B-cell lymphoma

T細胞リンパ腫

成人T細胞白血病

(EBウイルス関連)NK細胞リンパ腫

その他のT細胞性リンパ腫

# 病型別頻度

B細胞リンパ腫

75%

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) 30.6%

濾胞性リンパ腫

22.1%

MALTリンパ腫

7.6%

マントル細胞リンパ腫

6.0%

T細胞リンパ腫

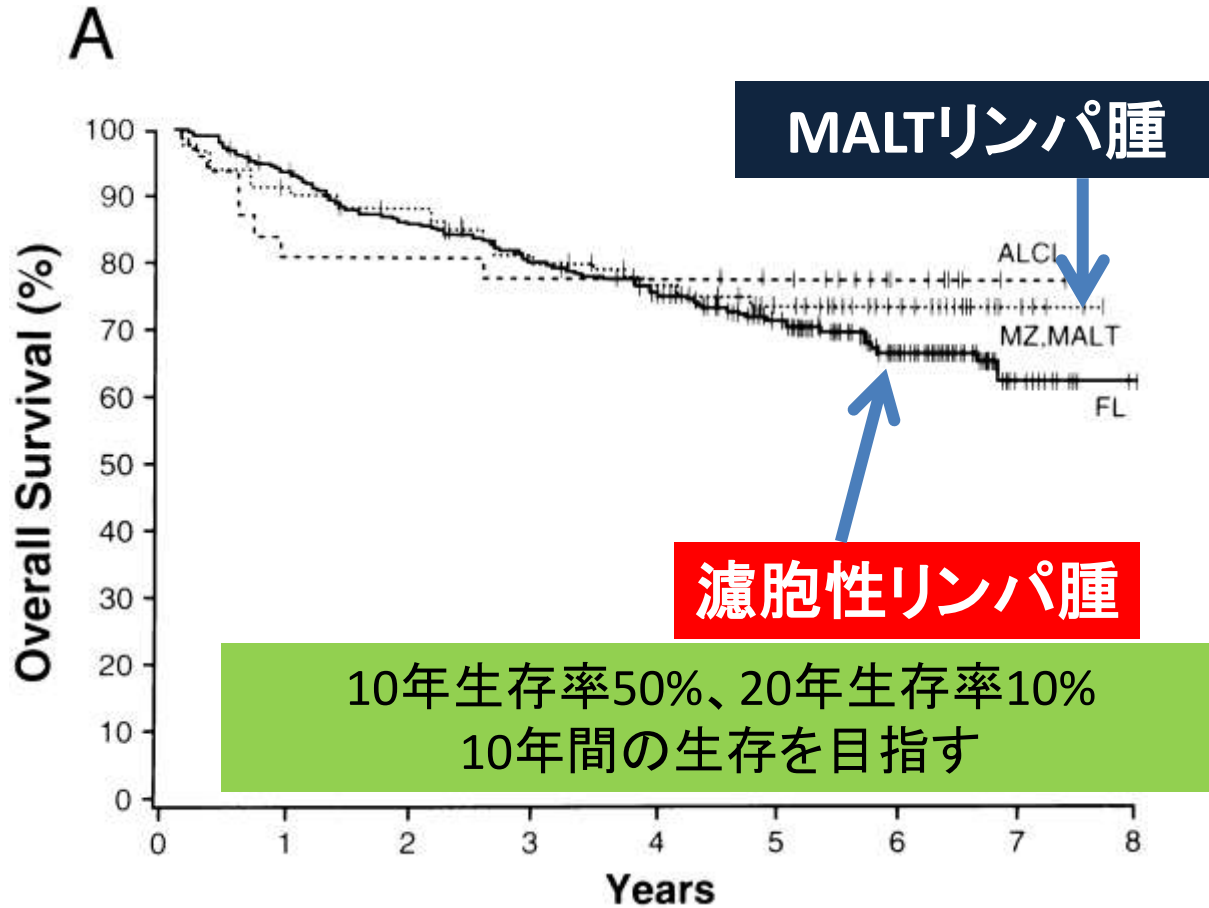
20%

ホジキンリンパ腫

5%

# Indolent lymphomaの治療 —新規薬剤によるパラダイムシフト—

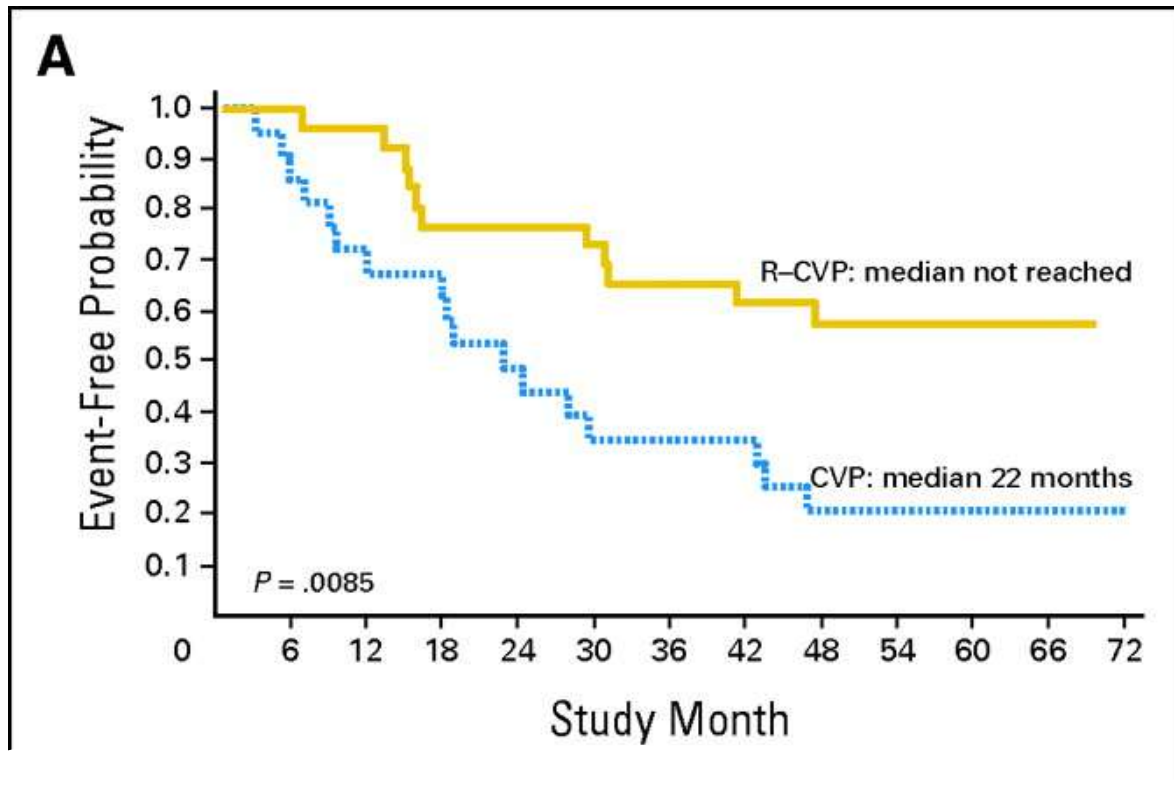
# Indolent B細胞リンパ腫の予後



Blood 1997;89:3909-3918

# リツキサンのインパクト

Indolent lymphomaの予後を著明に改善した





# リツキサン以外の新規薬剤

## 新規プリン誘導体

ロイスタチン(2002年6月発売)

フルダラ(2007年7月発売)

## アルキル化剤+新規プリン誘導体

トレアキシン(2010年12月)

## 放射線同位元素標識抗CD20抗体

ゼバリン(2008年8月発売)

# 新規薬剤の効果

R-CHOP

R-FN

(リツキサン、フルダラ、ノバントロン)

R-Bendamustine

(リツキサン、トレアキシン)

上記組み合わせは交叉耐性を  
持ち同程度の有効性を示す

# 治療の現状

リツキサン登場以後も再発は免れない  
再発しても交叉耐性のある組み合わせが  
複数存在する

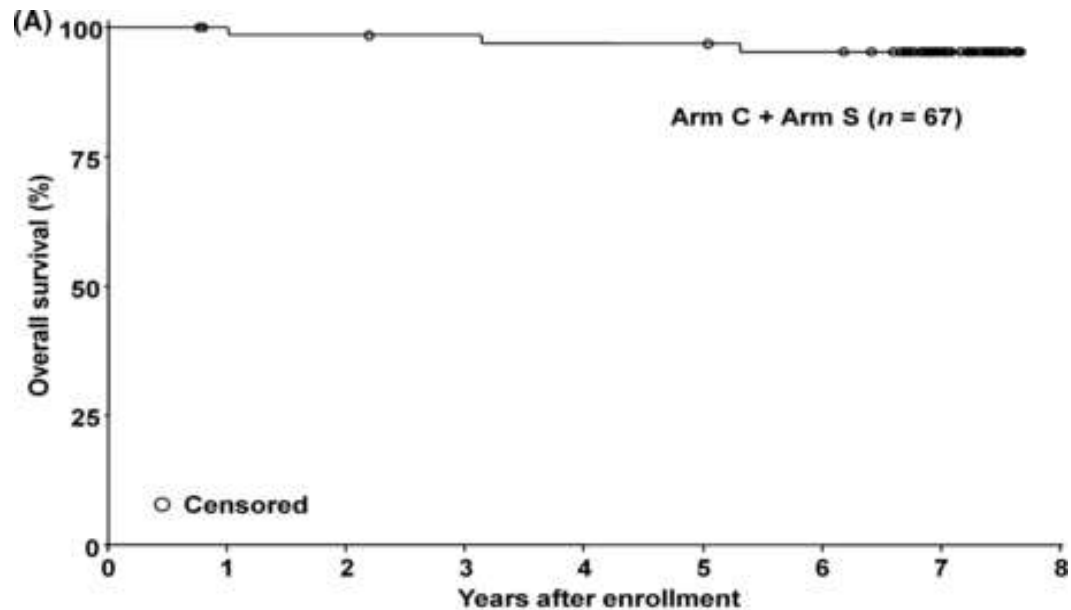
R-CHOPで5年

再発後R-Bendamustineで5年

再再発後R-FNで5年

その間に新規薬剤の登場を待つ

# 日本における低悪性度リンパ腫に対するRituximab + CHOPの臨床試験参加者の長期成績の長期成績



# 開発中の新規薬剤

## 抗体医薬

抗CD19抗体

抗CD22抗体 など

## 低分子分子標的薬

mTOR阻害薬

protein kinase阻害薬

プロテアソーム阻害薬 など

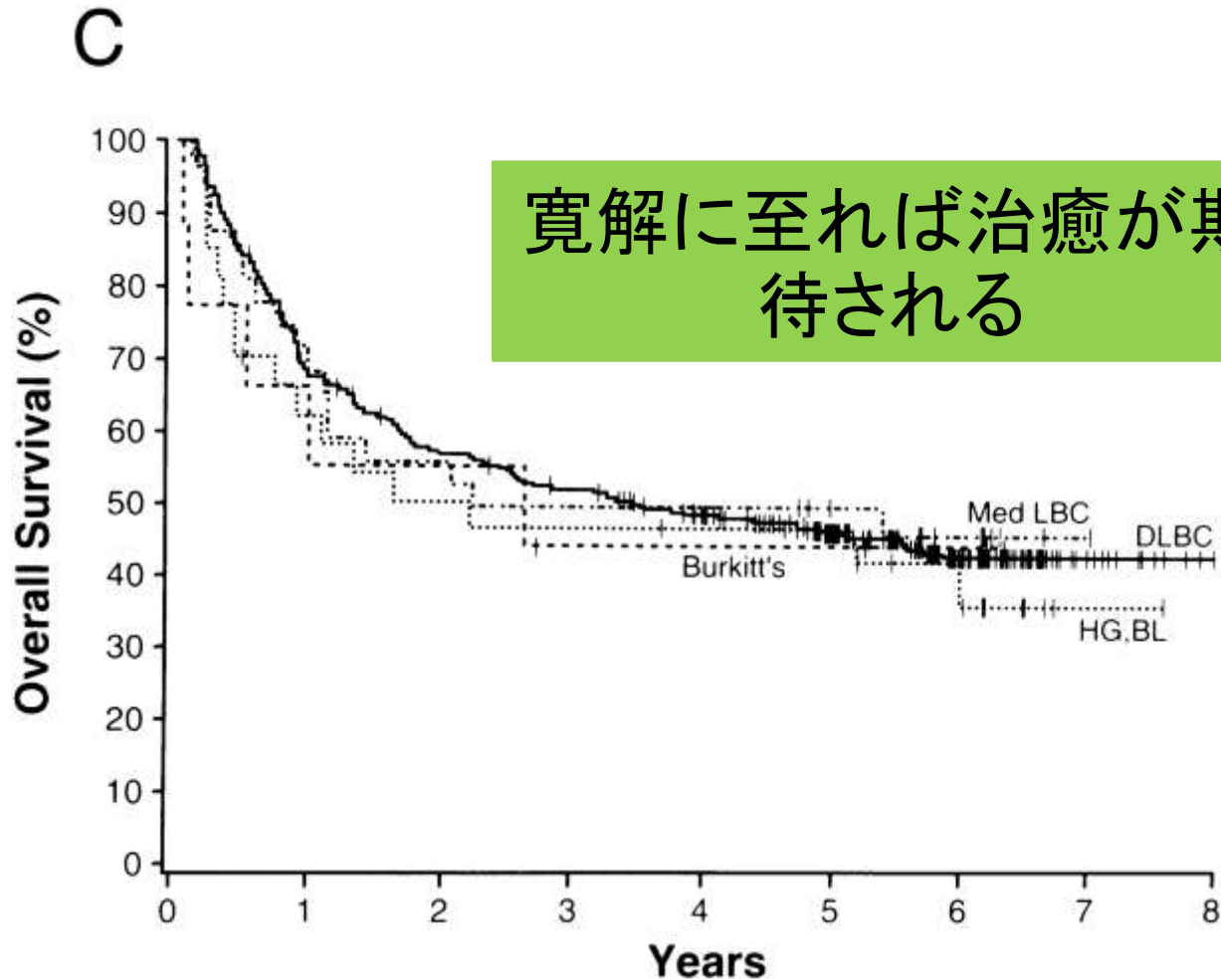
# Indolent lymphomaの治療方針は どのように変わったのか

かつては不治の病、救命のため同種移植などの危険な治療もいとわず

現在は不治であるかもしれないが、長期間共存可能な疾患。生存を伸ばすことで新規薬剤の恩恵も期待できる。

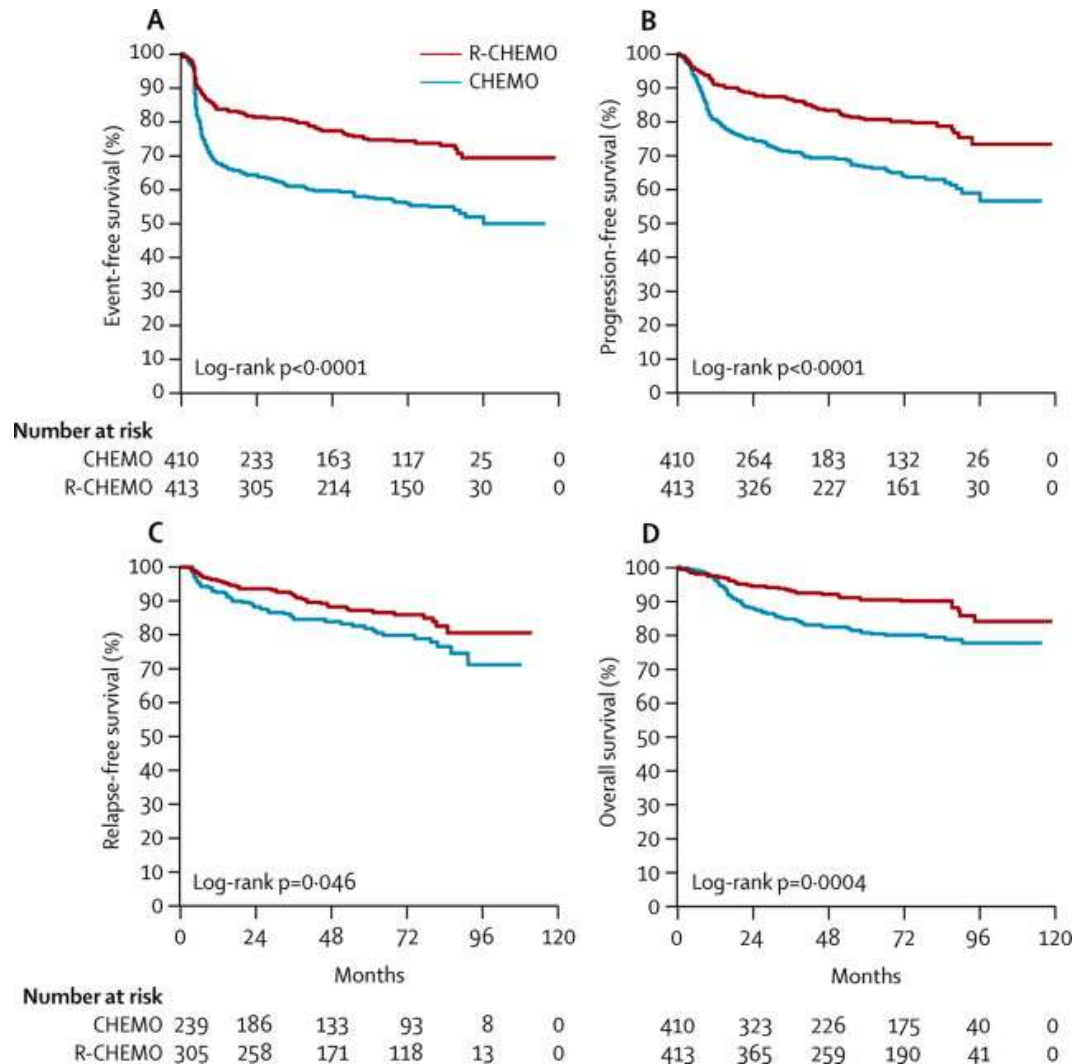
この病気を治そうとするのでなく、この病気で死なないようにすればよい

# DLBCLの予後



Blood 1997;89:3909-3918

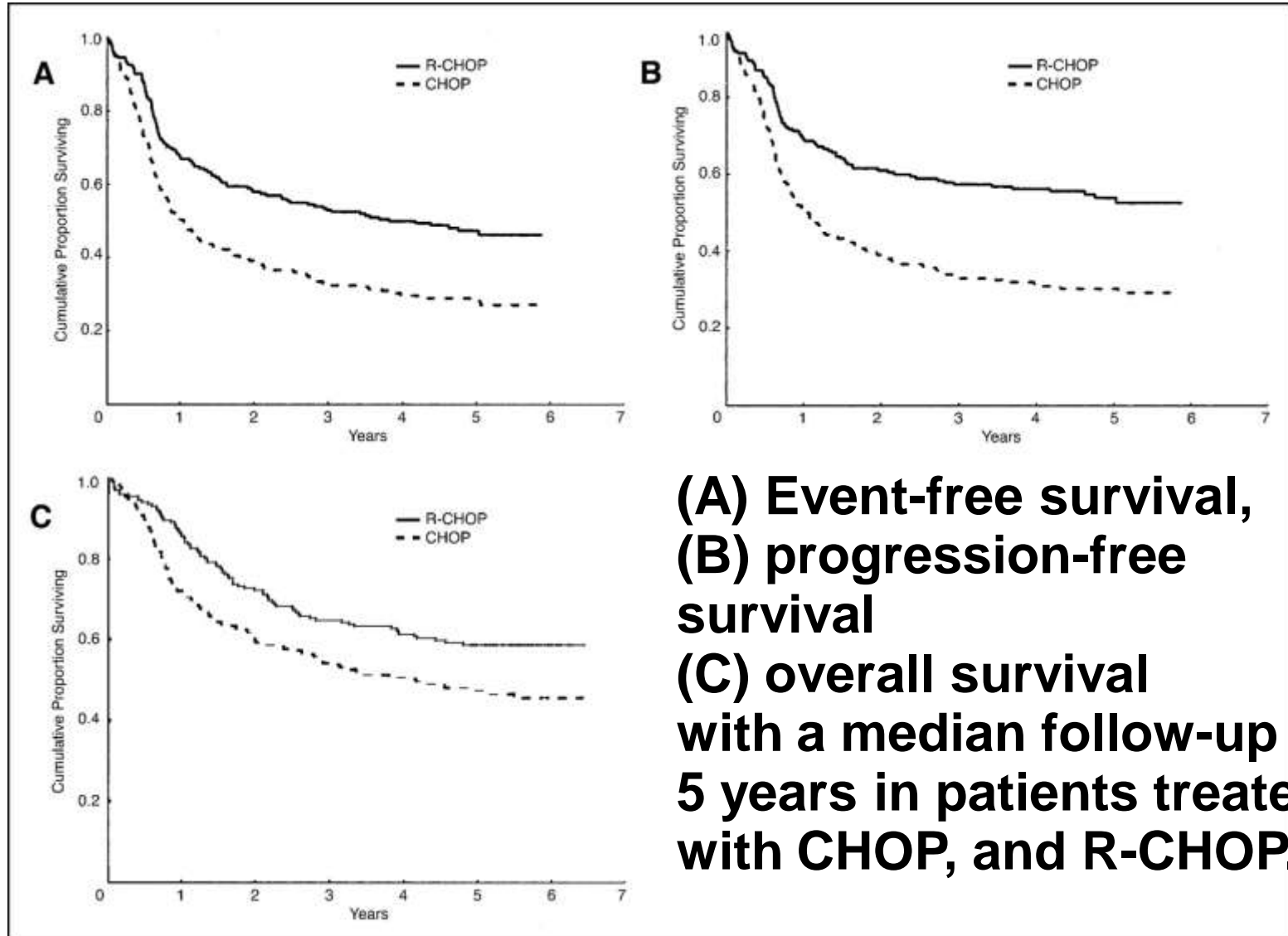
# DLBCLとリツキサン



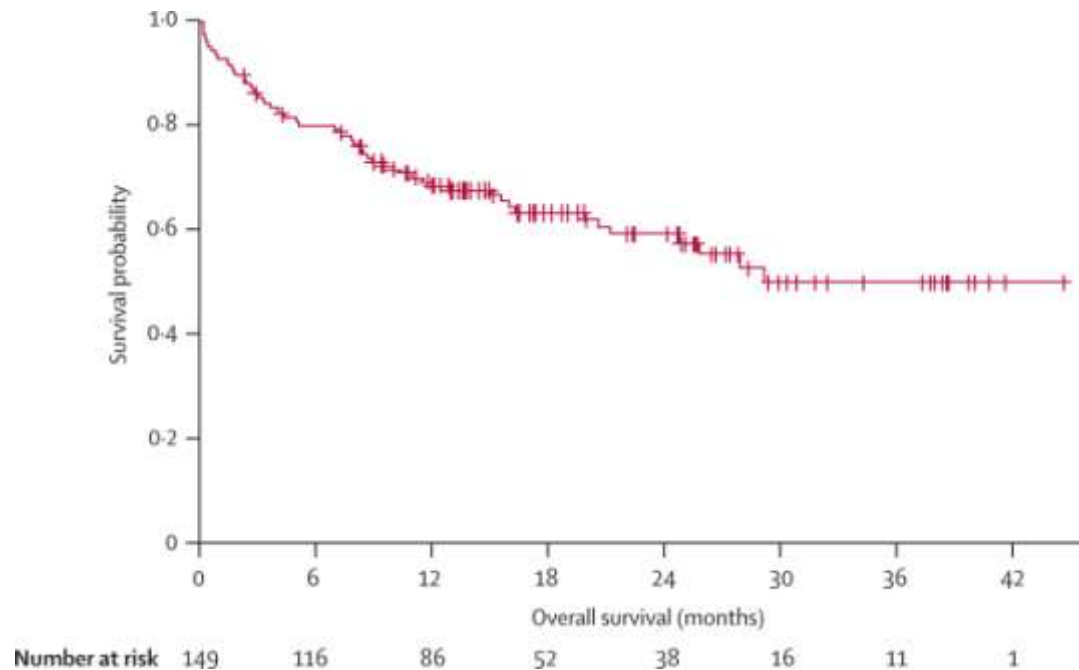
60歳以下の低腫瘍量  
DLBCLに対するCHOP  
とR-CHOPの比較試験  
リツキサンは予後良  
好DLBCLの予後をさら  
に改善する



# リツキサンと高齡DLBCL(60-80歳)



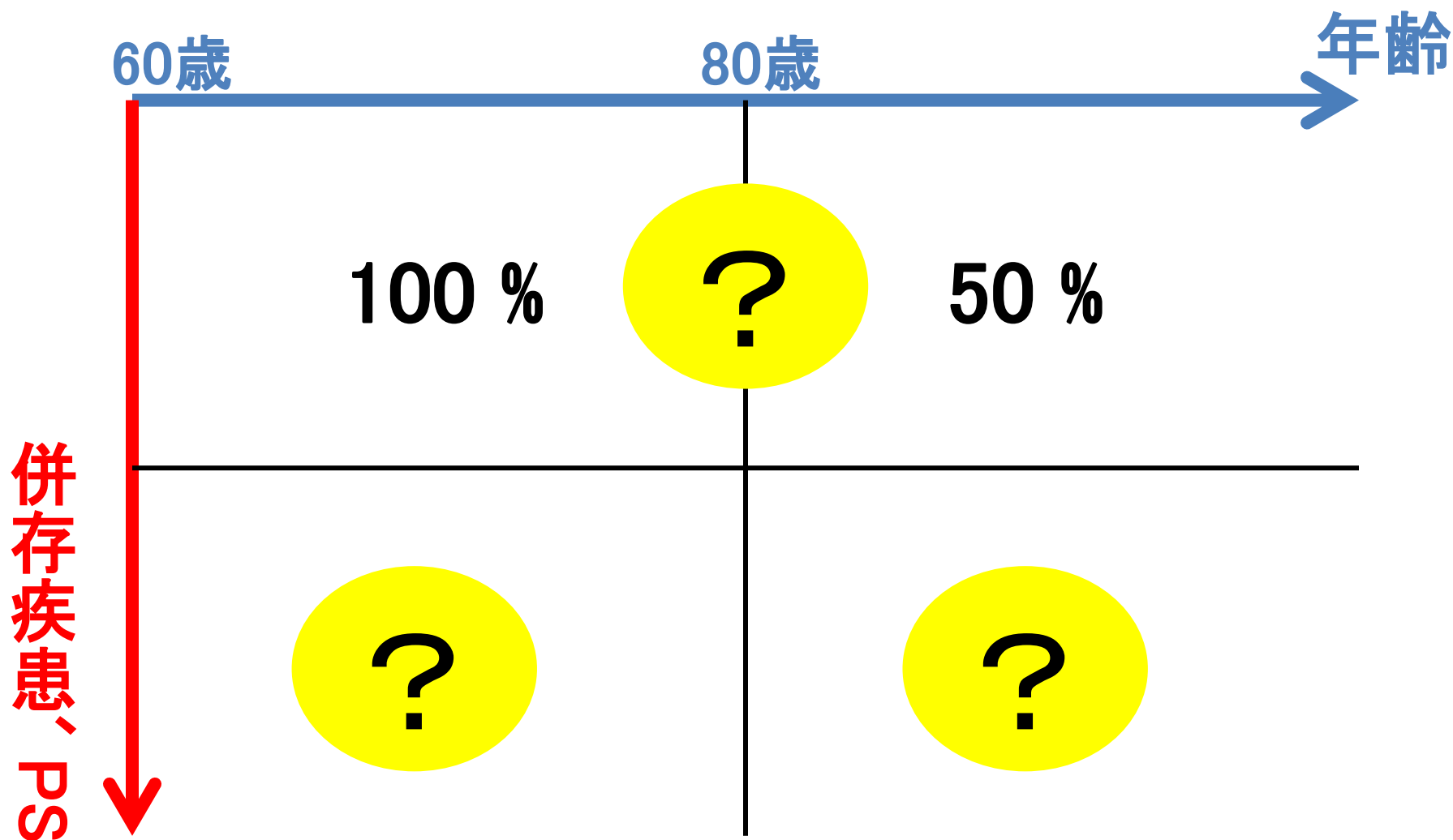
# 高齢者DLBCL(80歳以上)の予後の改善



80歳以上の患者にリツキサンとCHOPの半量を投与することでの生存期間

リツキサンの導入後、強力な化学療法を行わなくとも寛解を維持することができるようになった

# 高齢者にとっての適切な治療強度は？



# 治療強度と予後を後方視的に解析

Characteristic	全患者 (N=109)	70代 (N=68)	80代 (N=41)
	N (%)	N (%)	N (%)
男性	61 (55%)	36 (53%)	25 (61%)
PS (2-4)	41 (37%)	22 (32%)	19 (46%)
病期 (III-IV)	55 (50%)	33 (49%)	22 (54%)
LDH (上昇)	66 (60%)	42 (62%)	24 (59%)
節外病変数 $\geq 2$	26 (23%)	16 (24%)	10 (24%)
巨大腫瘍 (+)	8 (7%)	7 (10%)	1 (2%)
B 症状 (+)	42 (38%)	27 (40%)	17 (41%)
ALB < 35 g/L	55 (50%)	33 (49%)	22 (54%)
aaIPI (2-3)	50 (46%)	30 (44%)	20 (49%)
CCI (score $\geq 2$ )	26 (24%)	13 (19%)	13 (32%)

70 %

50 %

118 DLBCLと診断(70歳以上)

9 緩和的治療

109 治療開始

14 R-CHOP 3 + RT  
95 R-CHOP 6-8

30 脱落

4 治療毒性  
5 リンパ腫とは無関係な死亡  
16 リンパ腫の進行  
5 その他

79 治療完遂

11 R-CHOP 3 + RT  
68 R-CHOP 6-8

RDI = 単位期間あたりにどれだけの  
薬剤が投与されたか。

CPA 750mg/m<sup>2</sup>, DXR 50mg/m<sup>2</sup>, 3週サイクルを  
**RDI : 100 %** として、

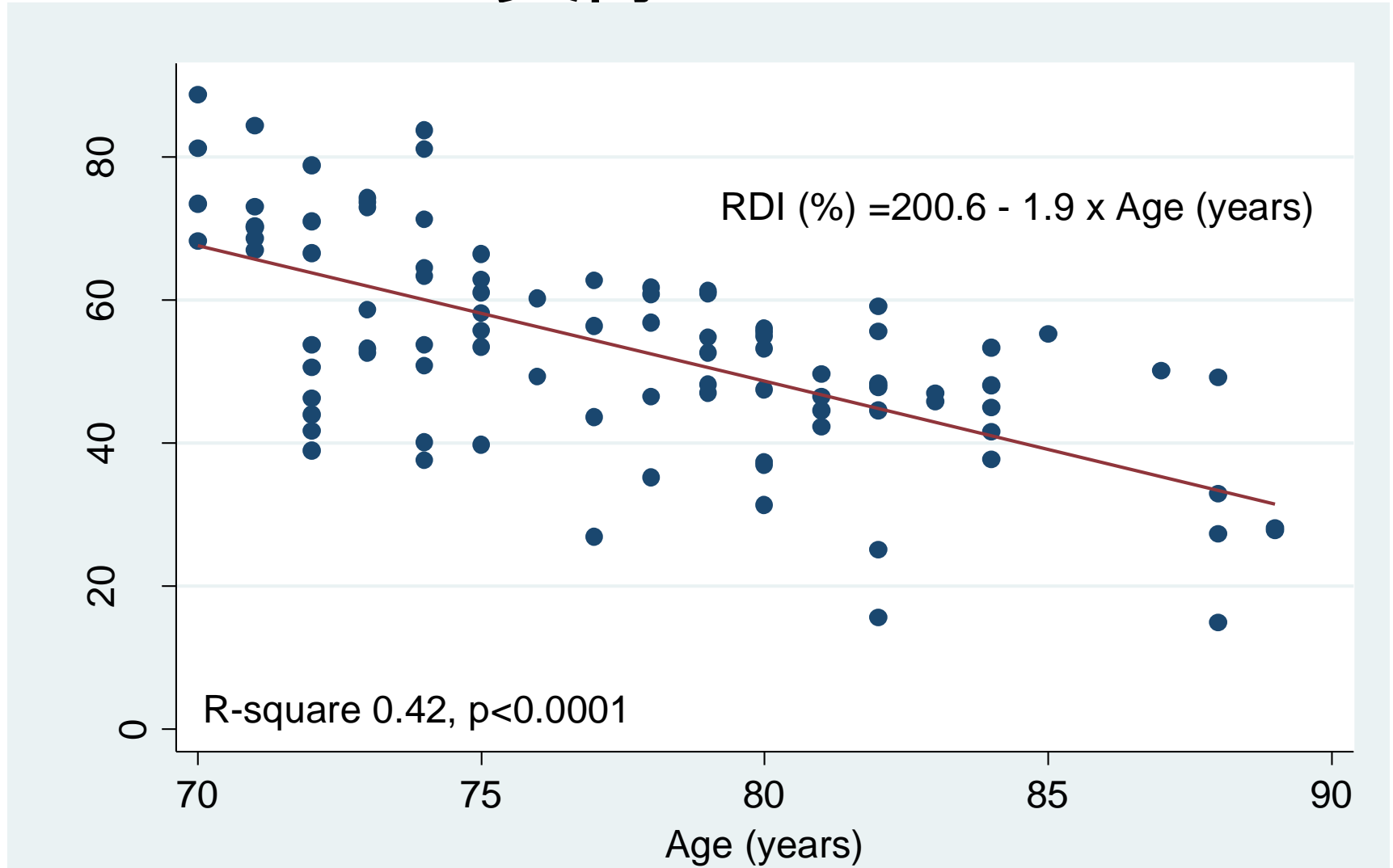
例1: CPA 375mg/m<sup>2</sup>, DXR 25mg/m<sup>2</sup>, 3週サイクル

→ **RDI : 50 %**

例2: CPA 375mg/m<sup>2</sup>, DXR 25mg/m<sup>2</sup>, 6週サイクル

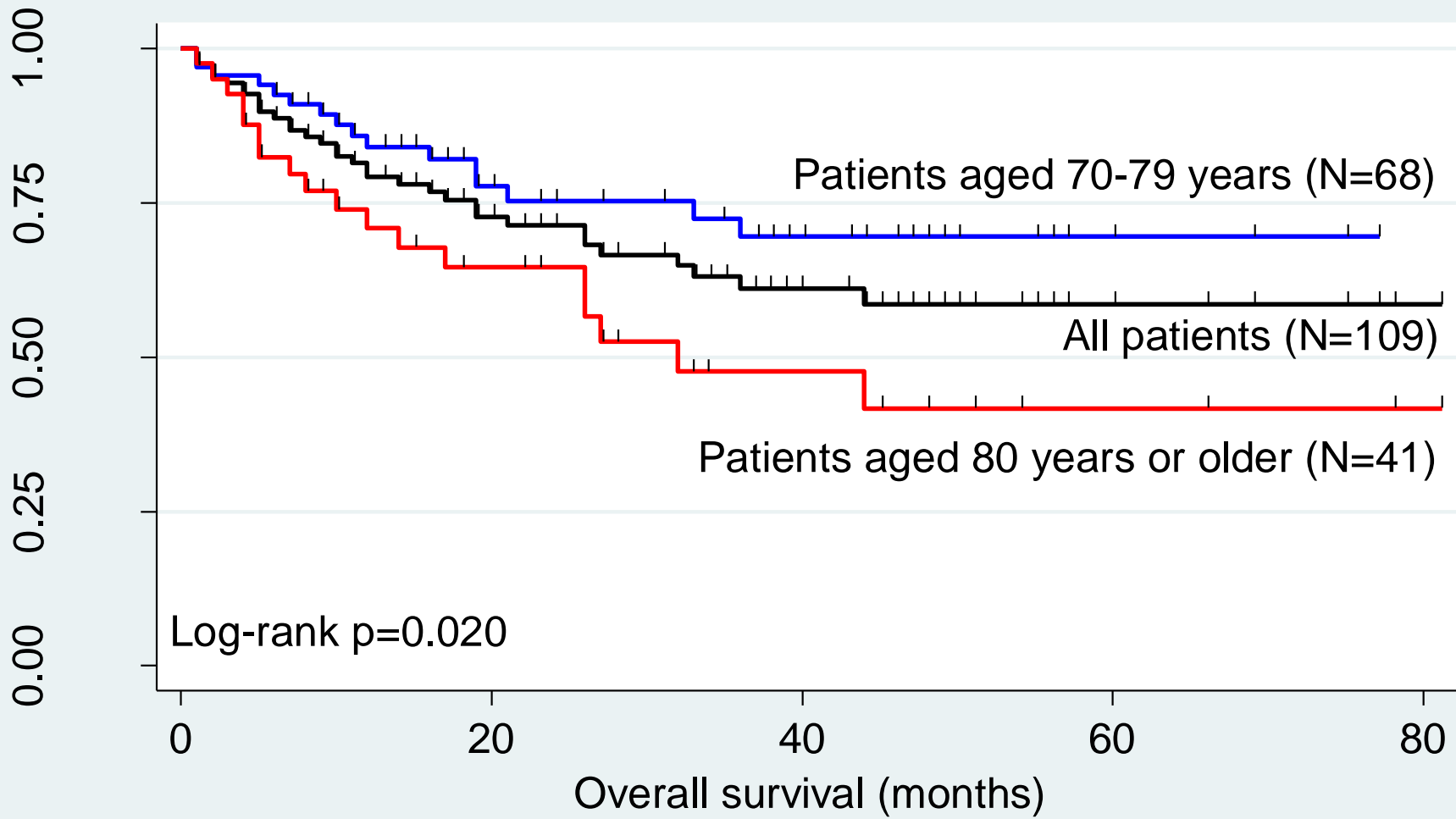
→ **RDI : 25 %**

# 実際のRDI



$$RDI_{(\%)} = 192.7 - 1.8 \times Age_{(\text{years})} - 8.0 \times High\ CCI_{(0\ \text{or}\ 1)}$$

# 治療成績





# 年齢とPSが独立した予後予測因子である。

## 単変量解析

## 多変量解析

Prognostic factor	HR (95% CI)	cox p value	HR (95 % CI)	cox p value
<b>Age ( ≥ 80)</b>	<b>2.53 (1.11-5.77)</b>	<b>0.024</b>	<b>2.51 (1.09-5.76)</b>	<b>0.030</b>
LDH (elevated)	1.54 (0.63-3.75)	0.340	-	-
<b>PS (2-4)</b>	<b>3.16 (1.38-7.22)</b>	<b>0.006</b>	<b>3.15 (1.37-7.25)</b>	<b>0.007</b>
<b>Stage (III-IV)</b>	<b>2.13 (0.92-4.94)</b>	<b>0.078</b>	-	-
EN sites ( ≥ 2)	1.47 (0.54-3.99)	0.448	-	-
Bulky mass (+)	1.18 (0.28-5.05)	0.820	-	-
<b>B symptom (+)</b>	<b>2.20 (0.96-5.05)</b>	<b>0.064</b>	-	-
ALB ( < 35 g/L)	1.89 (0.83-4.31)	0.132	-	-
<b>aaIPI (2-3)</b>	<b>2.46 (1.06-5.69)</b>	<b>0.036</b>	-	-
CCI (score ≥ 2)	1.35 (0.53-3.44)	0.524	-	-
<b>RDI (%)</b>	<b>0.97 (0.94-1.00)</b>	<b>0.030</b>	-	-

# 高齢者DLBCL の治療

- 予防的なG-CSFを使用しなくても、年齢と併存疾患を考慮しながら適切な用量調節をすることで十分な治療成績を見込める。