

難治性リンパ腫の予後規定因子に関する研究

愛知県がんセンター 中央病院

血液・細胞療法部 部長 木下 朝博

【背景】

悪性リンパ腫の病態は多様であり、多彩な予後、治療反応性を示すため、予後を踏まえた治療体系が必要である。予後予測において最も重要な因子は病型だが、同一病型でも臨床病期、臨床的予後因子、細胞形質や病理組織亜型などによって多彩な予後を示す。近年では様々なバイオマーカーの研究が進展しつつあり、分子標的治療を中心とする新たな治療開発の基盤となっているが、未だ不明な点が多く残されており、今後さらに病態特異的な治療開発を進める必要がある。

本研究では多様な悪性リンパ腫における難治性リンパ腫の病態解明と治療開発を目指し、特に疾患頻度が高く難治性リンパ腫とされる濾胞性リンパ腫(follicular lymphoma; FL)に焦点を当てて、臨床病理学的、細胞遺伝学的な解析などを行い、病態解明を進めて予後規定因子を明らかにするとともに、本疾患における極めて難治的な亜群を特定してあらたな治療開発の基盤を構築することが目標である。

【目的】

FL は代表的な難治性リンパ腫病型である。抗 CD20 モノクローナル抗体、rituximab によって FL の予後が改善しつつあるが、多くの患者が再発を来す。近年米国の後方視的研究によって初回治療後 2 年以内に早期再発・再燃を来した FL の予後が不良であることが報告された (Casulo C. et al., 55th ASH Annual Meeting abstract # 510)。今回当施設で早期再発・再燃を来した FL について後方視的な臨床病理学的検討を行い、早期再発・再燃例の病態を明らかにするとともにその予後因子を解明することを目的とする。

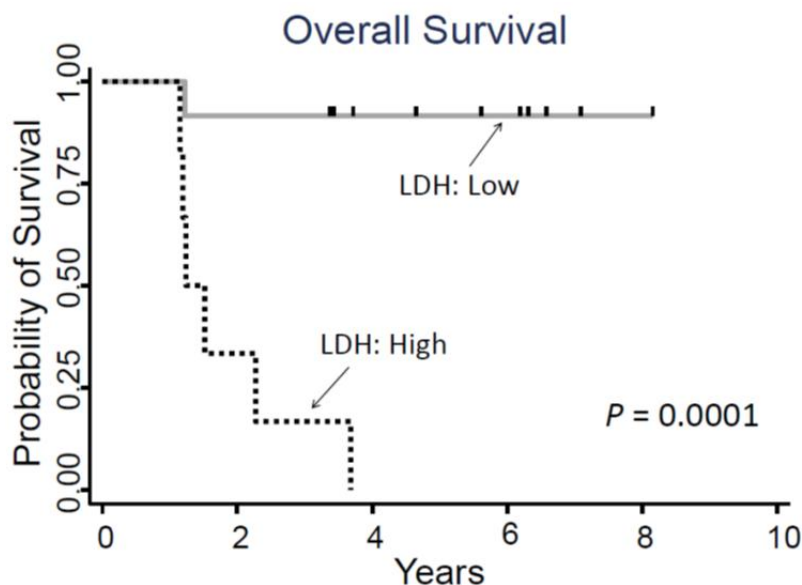
【方法】 当院で診断されて連続的に登録された 181 例の FL のうち、R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) で初回治療を施行された臨床病期 II~IV 期の 95 例を解析対象とした。初回治療から 2 年以内の再発・増悪を早期再発・再燃と定義した。

【結果】

95 例における、観察期間の中央値 6.3 年 (範囲: 0.7 から 14 年) での 6 年全生存割合(OS) と無増悪生存割合(PFS) はそれぞれ 89% (95%CI: 81 to 94%) and 60% (95%CI: 49 to

70%)だった。2年および6年での累積再発・再燃割合はそれぞれ19% (95%CI: 12 to 28%) および36% (95%CI: 25 to 46%)だった。95例中35例で再発・再燃を認めたが、その内18例が早期再発・再燃だった。早期再発・再燃を認めた症例のOSはそれ以外よりも有意に不良だった($P = 0.0083$, Log-rank)。早期再発・再燃例の診断時年齢中央値は55歳(範囲: 39~72歳)、7例が61歳以上だった。17例は診断時病期がIIIないしIV期だった。血清LDHについて診断時および再発・再燃時にそれぞれ10例、および7例で高値を認めた。14例はGELF規準による高腫瘍量だった。濾胞性リンパ腫の国際予後指標、FLIPI2ではintermediate およびhigh risk群がそれぞれ6例および9例だった。初回再発・再燃時に18例中16例で病理組織診断が行われ、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫への形質転換が2例で認められた。

再発・再燃時に18例が救済化学療法を施行され、3例では造血幹細胞移植が行われた。18例中7例が現病により死亡したが、死亡例は全例13ヶ月以内の再発・再燃だった。早期再発・再燃例の3年OSは、観察期間中央値3.7年(範囲:1.1~12.0年)で67% (95%CI: 40 ~ 83%)だった。診断時および再発・再燃時ともに血清LDH高値だった例は有意に予後不良だった(図)。



【結論】

臨床病期II~IV期で初回治療としてR-CHOPを施行された症例の19%が早期再発・再燃を来した。早期再発・再燃を認めた症例のOSはそれ以外よりも有意に不良だった。早期再発・再燃例での死亡7例は全例13ヶ月以内の再発・再燃だった。診断時および初回再発・再燃時ともに血清LDH高値は予後不良因子となる可能性がある。

【発表】

1. 村上五月,加藤春美,山本一仁,田地浩史,谷田部恭,中村栄男,木下朝博 : Serum LDH levels predict deaths from follicular lymphoma in early progression after R-CHOP therapy R-CHOP 療法後早期再発をきたした濾胞性リンパ腫における血清 LDH 値による予後予測 : 第 73 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2014.09
2. 村上 五月、加藤 春美、山本 一仁、樋口 悠介、平野 大希、田地 浩史、木下 朝博 : Clinical features of patients with follicular lymphoma in early recurrence : 第 76 回日本血液学会学術集会 (大阪) 2014.10
3. Satsuki Murakami¹, Harumi Kato, Kazuhito Yamamoto, Hirofumi Taji, Yusuke Higuchi, Yasushi Yatabe, Shigeo Nakamura, Tomohiro Kinoshita : Combination of High Serum Lactate Dehydrogenase Levels at the Time of First Diagnosis and Progression Predicts Early Lymphoma Related Death in Patients with Follicular Lymphoma Receiving R-CHOP Regimen : 56th ASH Annual Meeting and Exposition(サンフランシスコ) 2014.12