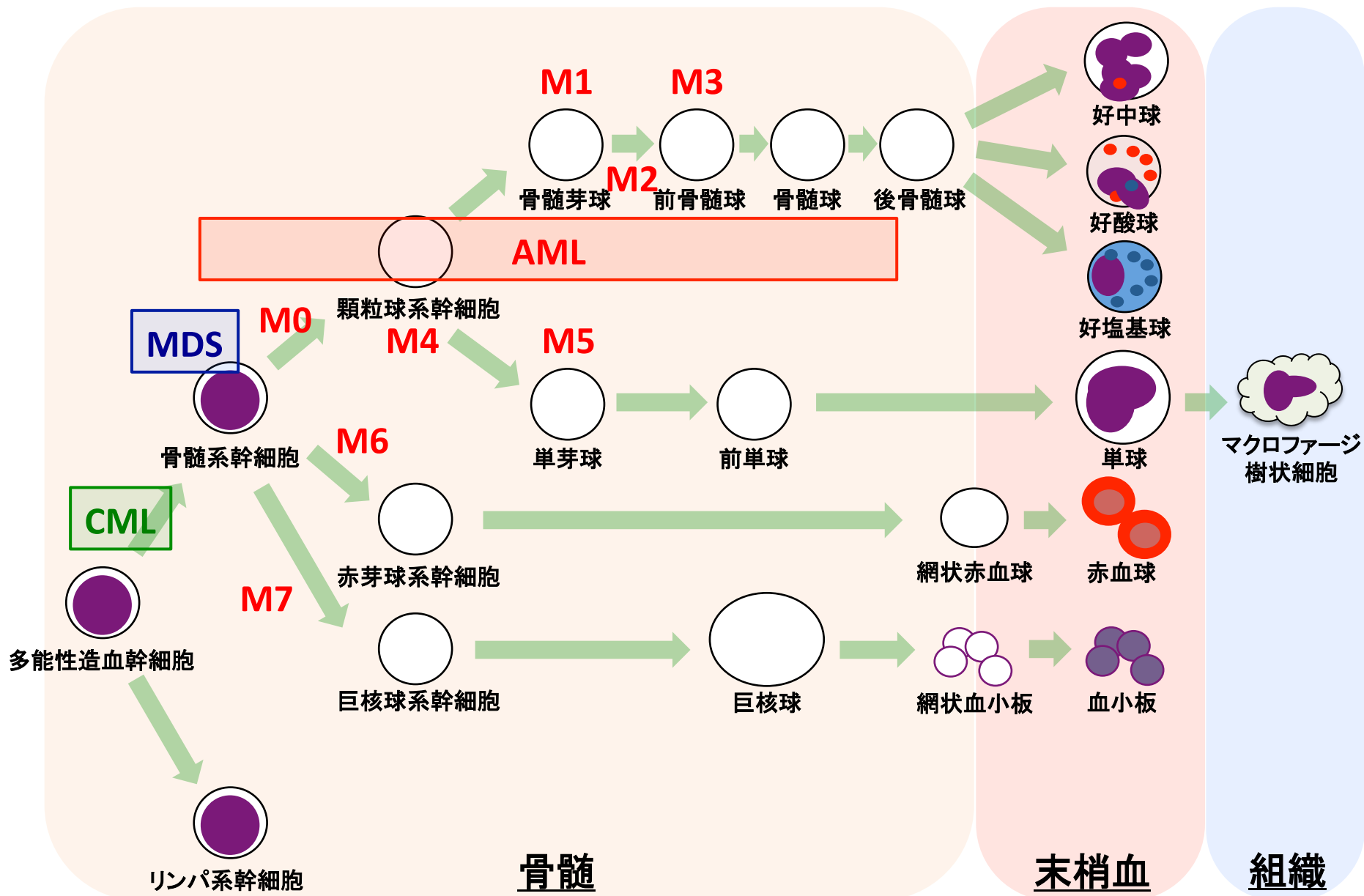


第4回腫瘍・血液内科勉強会
リンパ腫の診断と治療

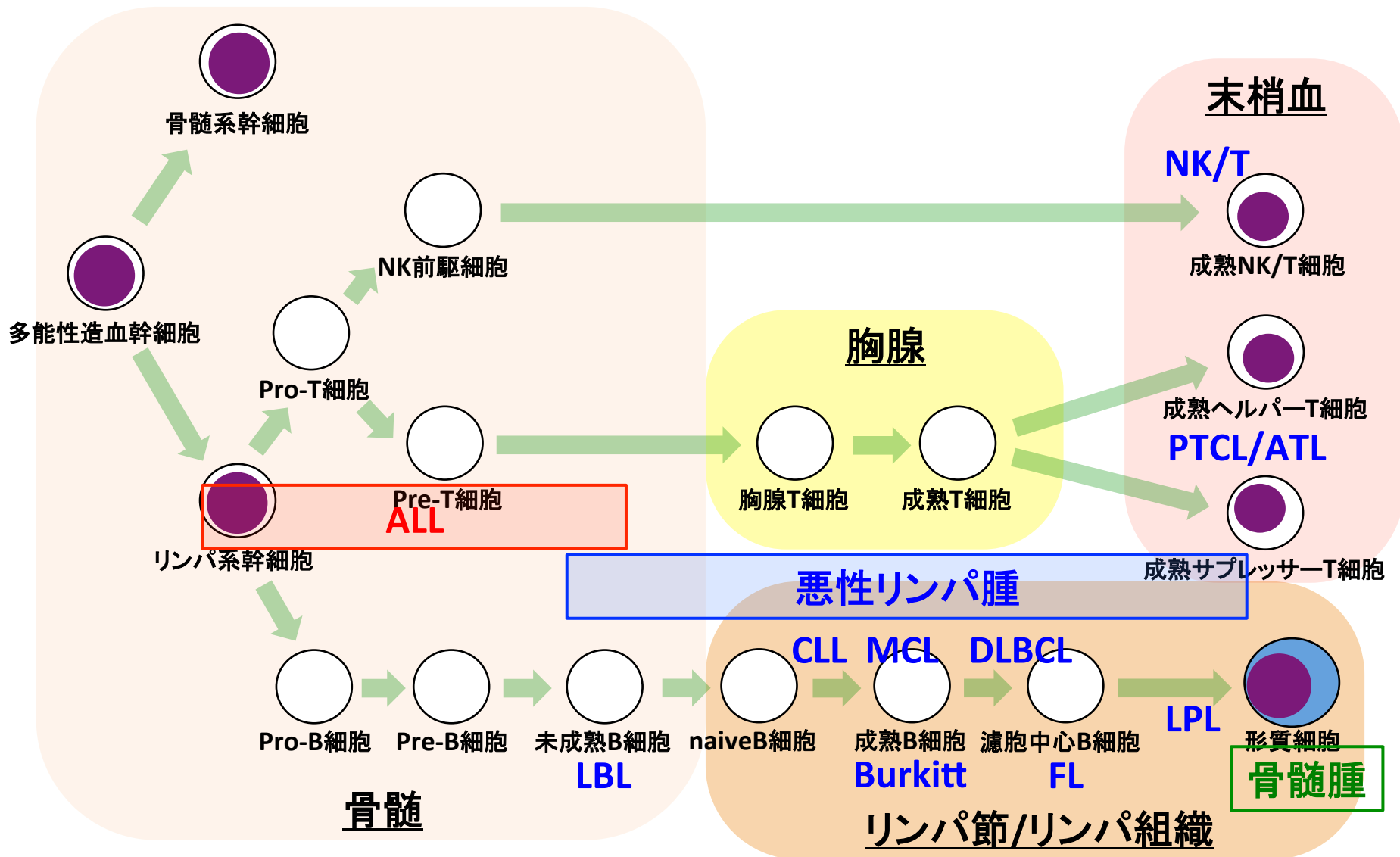
平成27年9月3日

加古川西市民病院 腫瘍・血液内科
岡村篤夫

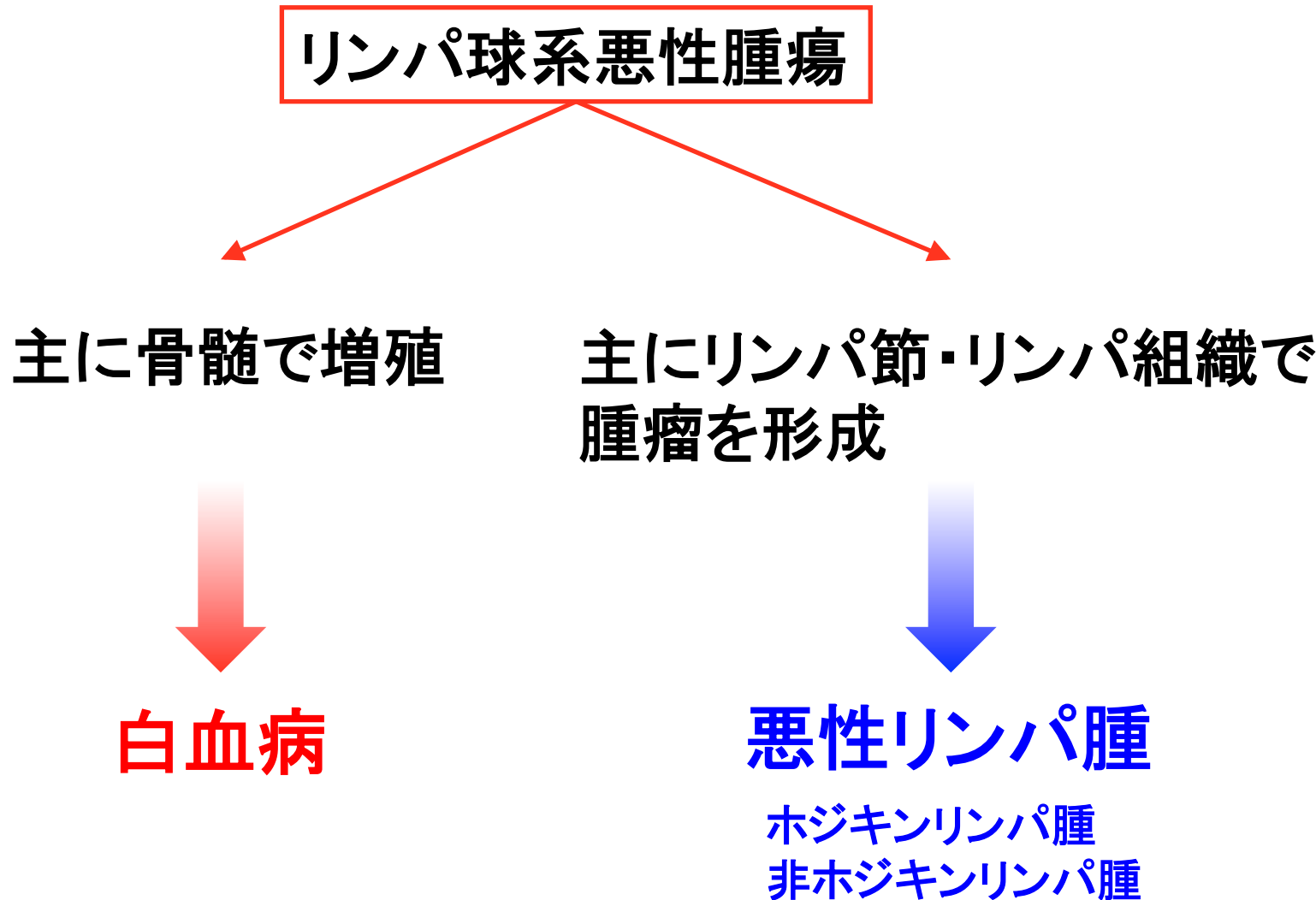
血球の分化と造血器腫瘍①



血球の分化と造血器腫瘍②



リンパ球系悪性腫瘍



```
graph TD; A[リンパ球系悪性腫瘍] --> B[主に骨髄で増殖]; A --> C[主にリンパ節・リンパ組織で腫瘍を形成]; B --> D[白血病]; C --> E[悪性リンパ腫]; E --> F[ホジキンリンパ腫]; E --> G[非ホジキンリンパ腫];
```

主に骨髄で増殖

白血病

主にリンパ節・リンパ組織で
腫瘍を形成

悪性リンパ腫

ホジキンリンパ腫
非ホジキンリンパ腫

悪性リンパ腫の疫学

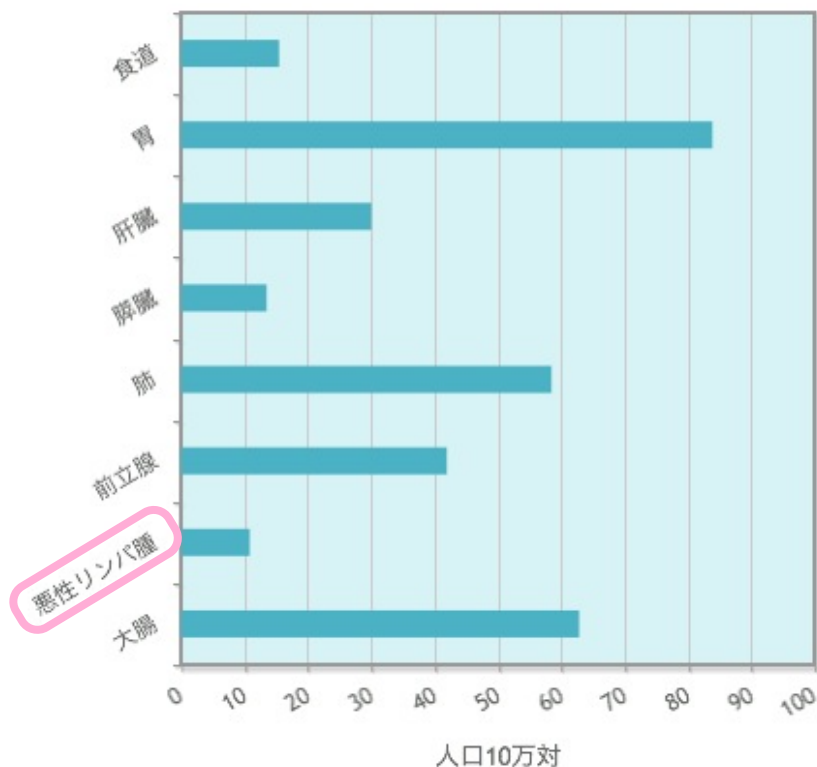
毎年10万人に15人
程度が発症している。

加古川の人口は約27万人...

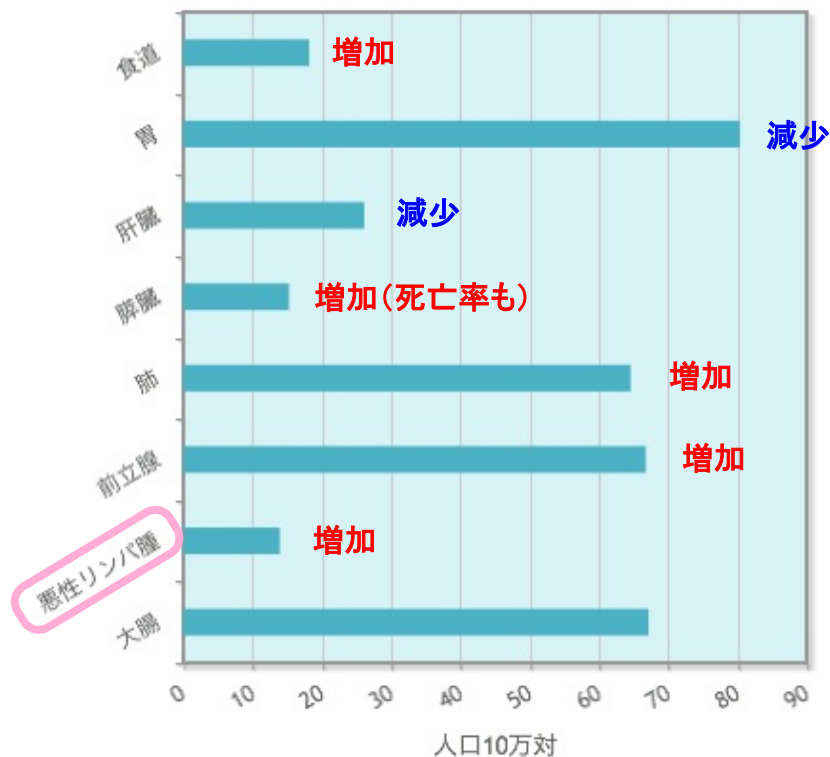
- 悪性リンパ腫の罹患数は年間約25,000例(2011年)。
- 罹患率/死亡率とも男性のほうが高く、いずれも50歳以降急増する。

年齢調整罹患率(男性)

2005年

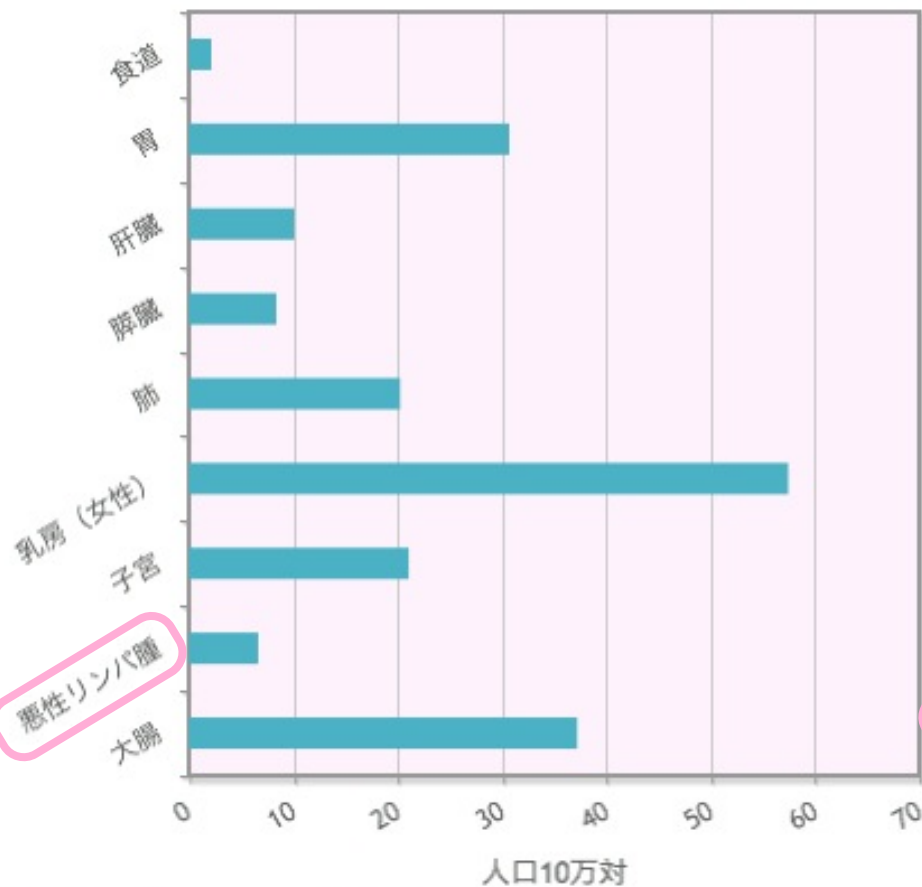


2011年

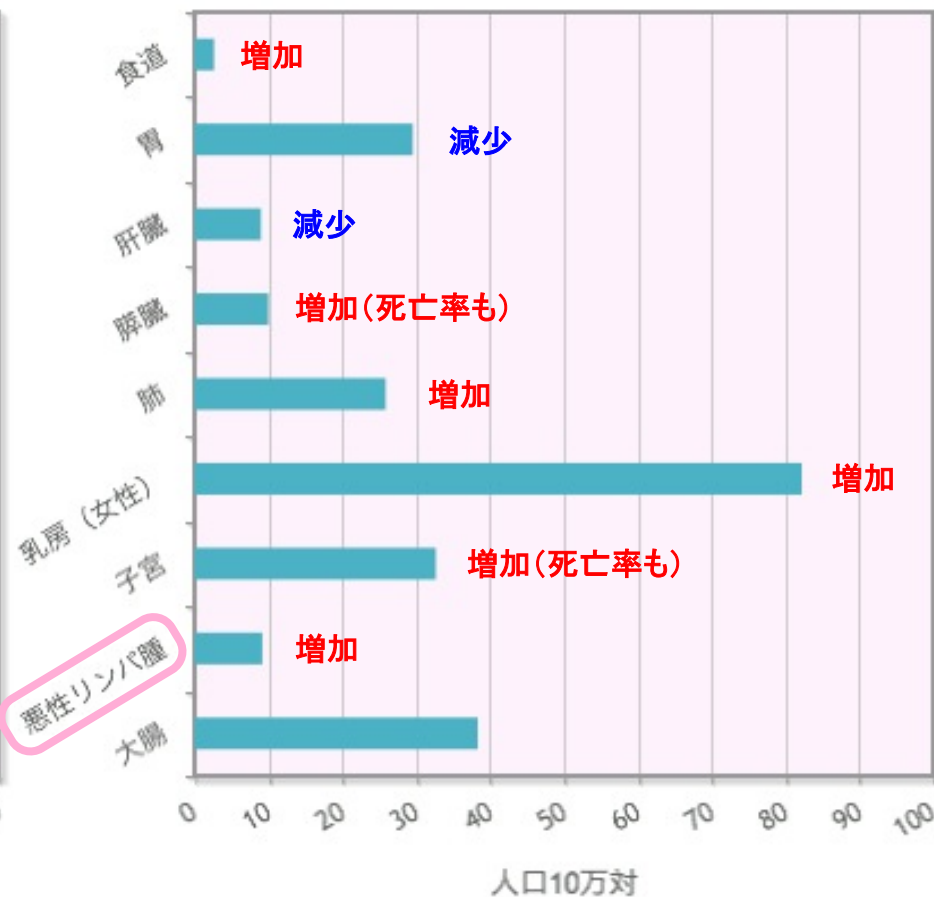


年齢調整罹患率(女性)

2005年



2011年



悪性リンパ腫の症状

- 初期例では、**リンパ節の腫脹**が特徴であるが、ほとんど**自覚症状はない**。そのため、無症状のまま進行し、複数部位に広がることも少なくない。
- 進行例では全身のリンパ節腫脹のほかに、**発熱、体重減少、盗汗**の3症状(**B症状**)が見られる。
- 臓器にリンパ腫が広がると、以下のような臓器障害の症状がみられる。

胸部(肺や気道など)	咳が出やすくなり、呼吸困難を伴う
腹部	腹部以下(下肢)のむくみ、尿路障害
肝臓	黄疸、腹水
骨	疼痛

悪性リンパ腫の種類

■ ホジキンリンパ腫

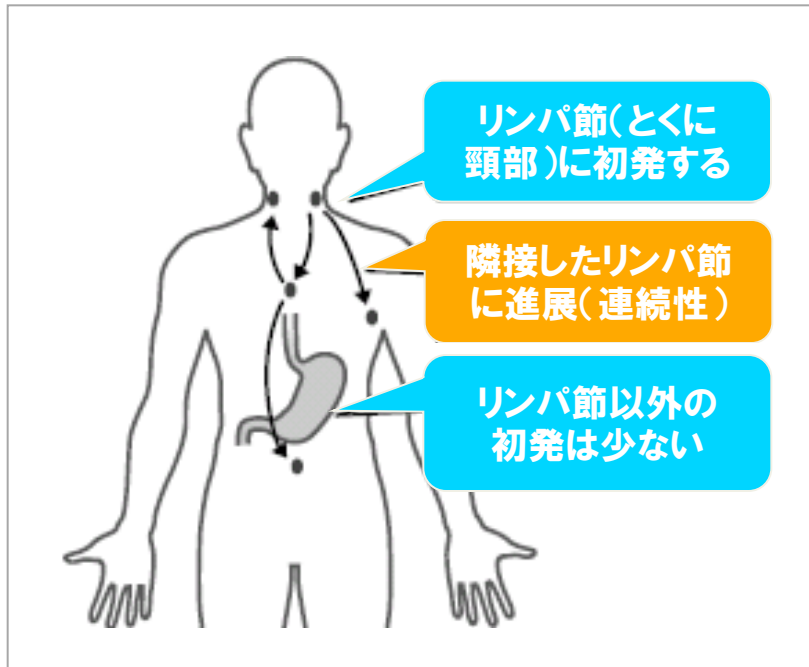
- 英国医師トーマス・ホジキンにより命名
- 日本では、**悪性リンパ腫のうち10%程度**
- 発症年齢:20歳代と50-60歳代に多い(二峰性)
- 日本人では欧米人に比べ少ない
- 予後:**比較的良好**(根治が治療目標)

■ 非ホジキン細胞

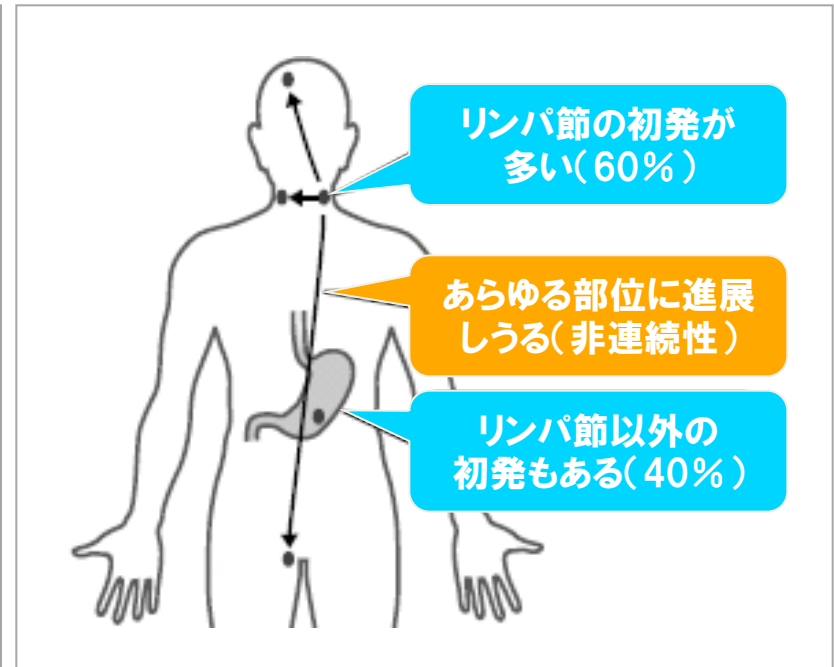
- ホジキンリンパ腫以外の悪性リンパ腫
- 日本では、**悪性リンパ腫のうち90%程度**
- 50-60歳代に多い
- 予後:悪性度により様々

リンパ腫発症部位の特徴

- **ホジキンリンパ腫**は主に頸部リンパ節に初発、隣接したリンパ節に進展。
- **非ホジキンリンパ腫**は初発の60%は体内の様々なリンパ節に、40%はリンパ節以外の臓器に初発し、あらゆる臓器に進展。



ホジキンリンパ腫

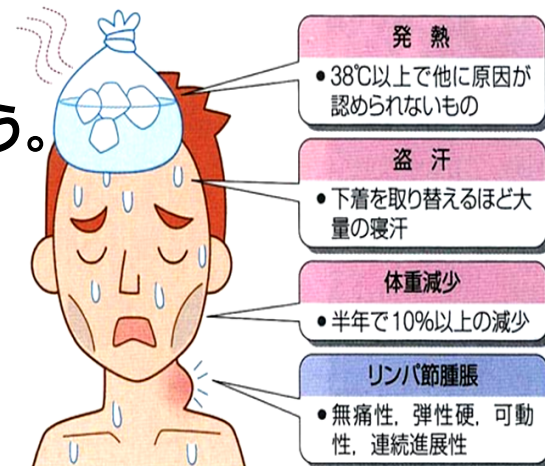


非ホジキンリンパ腫

悪性リンパ腫の診断（1）

■ 一般診察

- 問診でリンパ節の腫脹に気づいた時期と大きさの変化、その他の自覚症状の有無を確認。
 - ・ 2週間以内にリンパ節腫脹が消退→反応性病変の可能性が高い。
 - ・ 4-6週間続く場合、増大速度が速い場合、新たなリンパ節腫脹が出現した場合は、悪性リンパ腫を疑い生検を考慮。
 - ・ 数ヵ月にわたって不変の場合や、自然縮小した場合は、低悪性度リンパ腫の可能性が考えられる。
- **体重減少、発熱、盗汗(B症状)**などの全身症状も参考となる。
- 触診にて、**リンパ節腫脹**の有無と硬さ、大きさ、痛み（圧痛）の有無を確認。
- 口腔内のリンパ組織の視診なども行う。



Ann Arbor分類
のB症状

悪性リンパ腫の診断（2）

■ 悪性リンパ腫の各検査における主な確認事項

検査	確認内容
末梢血液検査 生化学検査	貧血の有無、リンパ球増加・減少、LDH上昇、Ca上昇、 β_2 ミクログロブリンの上昇など
胸部X線検査	リンパ節腫大
微生物検査	オウム病クラミジア、ピロリ菌、EBウイルスなど
免疫学的検査	抗HTLV-1抗体、HIV抗体、可溶性IL-2受容体の上昇

悪性リンパ腫の診断（3）

- 一般診察にて悪性リンパ腫を疑った場合、リンパ節生検で確定診断を行う。

確定診断

血液検査	リンパ節生検
血球数、生化学検査など	リンパ節の切除による病理学的検査



- あわせて以下のような検査により、臨床病期の判定を行う。

超音波検査 リンパ節の形や数、 大きさを検査	骨髄検査 悪性リンパ腫の骨髄への 浸潤の有無を検査	PET検査 病変の広がりを検出する 検査
CT検査 リンパ節や脾臓の 腫れなどを検査	脳脊髄液検査 悪性リンパ腫の中樞神経 への浸潤の有無を検査	消化管内視鏡検査 悪性リンパ腫の消化管 への浸潤の有無を検査

悪性リンパ腫のWHO分類第4版(2008年)

前駆細胞リンパ系腫瘍	
Bリンパ芽球白血病/リンパ腫(B-LBL) 特異的遺伝子異常を伴うBリンパ芽球白血病/リンパ腫(B-LBL)	
成熟B細胞腫瘍	
慢性リンパ性白血病/小リンパ球リンパ腫(CLL/SLL) B細胞前リンパ球白血病(B-PLL) 脾辺縁帯B細胞リンパ主(SMZL) ヘアリー細胞白血病(HCL) 脾B細胞リンパ腫/白血病、分類不能型 リンパ形質細胞リンパ腫(LPL) 重鎖症 形質細胞腫瘍(plasmacytoma) 骨孤立形質細胞腫瘍 骨外形質細胞腫瘍 MALT関連節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT) 節性辺縁帯B細胞リンパ腫(NMZL) 濾胞性リンパ腫(grade 1,2,3a,3b) (FL) マントル細胞リンパ腫(MCL) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型(DLBCL, NOS) 慢性炎症関連びまん性大細胞B細胞リンパ腫 リンパ腫様肉芽腫症 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 ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫 形質細胞芽性リンパ腫 HHV8関連多中心性Castleman病起因大細胞型B細胞リンパ腫 原発性滲出液リンパ腫 バーキットリンパ腫(BL) B細胞リンパ腫、分類不能型(DLBCLとバーキットリンパ腫の中間型) B細胞リンパ腫、分類不能型(DLBCLと古典的ホジキンリンパ腫の中間型)	
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(NLPHL) 古典的ホジキンリンパ腫 結節硬化型ホジキンリンパ腫(NSH) リンパ球豊富ホジキンリンパ腫(LPCHL)	
成熟T細胞ならびにNK細胞腫瘍	
Tリンパ芽球白血病/リンパ腫(T-LBL)	
T細胞前リンパ球白血病(T-PLL) T細胞大顆粒リンパ球白血病(LGL) 慢性NK細胞リンパ球増殖性疾患 侵襲性NK細胞白血病(NK leukemia) 小児の全身性EBV陽性T細胞リンパ球増殖性疾患 種痘状水泡様リンパ腫 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL) 節外性NK/T細胞リンパ腫/鼻型(nasal NK) 腸管症型T細胞リンパ腫 肝脾型T細胞リンパ腫 皮下脂肪繊維炎様T細胞リンパ腫 菌状息肉腫(MF) Sezary症候群(SS) 原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ球増殖性疾患 原発性皮膚 γ ・ δ 型T細胞リンパ腫 原発性皮膚CD8陽性侵襲性表皮向性細胞障害性T細胞リンパ腫 原発性皮膚CD4陽性小型/中型T細胞リンパ腫 末梢性T細胞リンパ腫、非特異型(PTCL-u) 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AILT) 未分化大細胞リンパ腫、ALK陽性(ALK+ ALCL) 未分化大細胞リンパ腫、ALK陰性(ALK- ALCL) 芽球NK細胞リンパ腫	
混合細胞型ホジキンリンパ腫(MCHL) リンパ球減少型ホジキンリンパ腫(LDHL)	

組織悪性度による非ホジキンリンパ腫の分類

WHO分類

無治療での
生存期間

治療目標

B細胞性 (75%)

T細胞性 (20%)

低悪性度

小細胞性
リンパ形質細胞性
(≡原発性マクログロブリン血症)
有毛細胞白血病
MALT
濾胞性 (Grade 1/2/3a)

大顆粒リンパ球性
菌状息肉症
慢性型成人T細胞性

年単位

延命

中悪性度

(形質細胞腫/骨髓腫)
マンタル細胞
濾胞性 (Grade 3b)
びまん性大細胞型
縦隔大細胞型

前リンパ球性白血病
末梢T細胞性
血管免疫芽球性
NK/T細胞性鼻型
未分化大細胞型

月単位

高悪性度

リンパ芽球性
バーキット型
形質細胞性白血病

リンパ芽球性
成人T細胞性

週単位

治癒

悪性リンパ腫の診断（4）

■ B細胞系非ホジキンリンパ腫の表面抗原解析による病型鑑別

	CD5	CD10	CD11c	CD19	CD20	CD23	CD25	CD34	CD56
Bリンパ芽球性リンパ腫		+/-		+	*			+/-	
慢性リンパ性白血病/ 小リンパ球リンパ腫	+	-	+/-	+	+	+			
リンパ形質細胞性リンパ腫	-	-	+/-	+	+		+/-		
濾胞性リンパ腫	-	+/-	-	+	+	-/+			
マントル細胞リンパ腫	+	-	-	+	+	-			
形質細胞腫		-/+		-	-				+/-
びまん性大細胞型B細胞 リンパ腫	-/+	-/+		+	+	-			
バーキットリンパ腫	-/+	+		+	+				

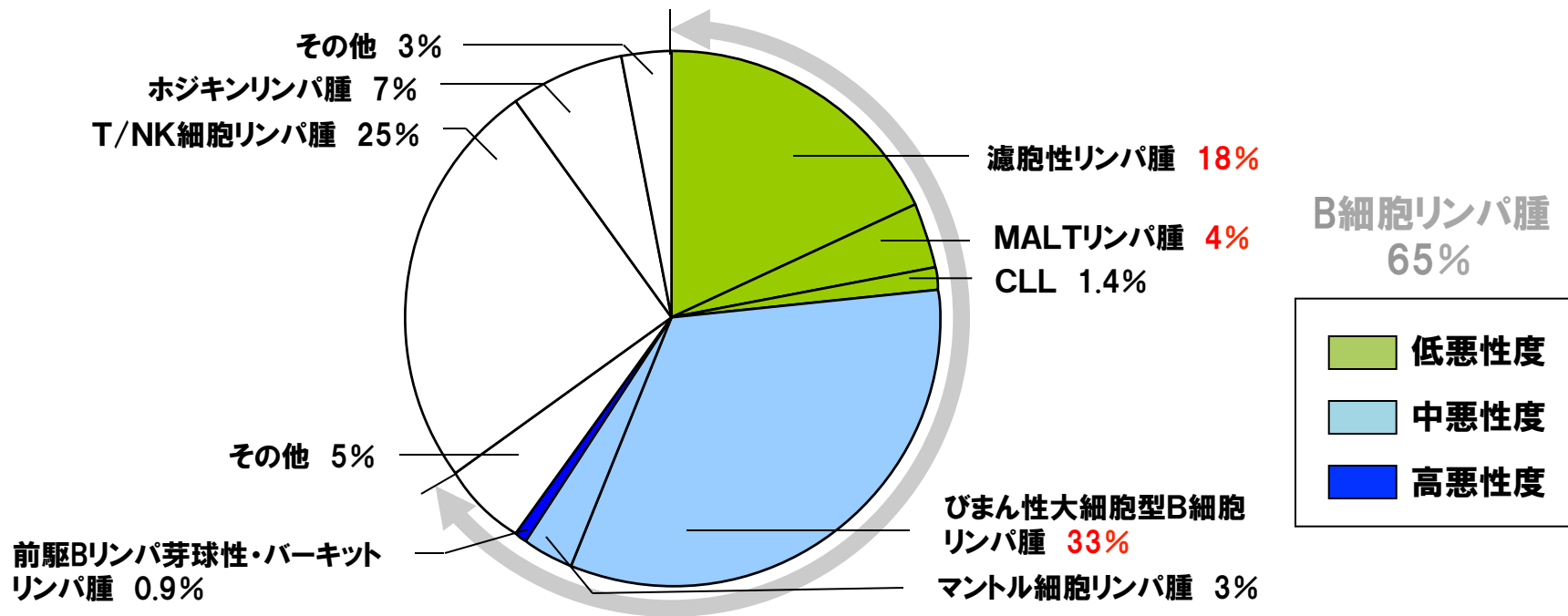
悪性リンパ腫の診断 (5)

■ B細胞系非ホジキンリンパ腫の代表的な染色体異常

	染色体異常	関連する遺伝子		頻度
慢性リンパ性白血病/ 小リンパ球リンパ腫	+12			20%
	del(13)(q14)	RB1		50%
	del(11)(q22-23)			20%
	t(14;19)(q32;q13.1)	IgH	BCL3	
リンパ形質細胞性リンパ腫	t(9;14)(q13;q32)	PAX5	IgH	～50%
MALTリンパ腫	t(11;18)(q21;q21)	API2	MALT1	15-60%
	t(14;18)(q32;q21)	IgH	MALT1	10-30%
濾胞性リンパ腫	t(14;18)(q32;q21)	IgH	BCL2	70-95%
	t(2;18)(q12;q21)	κ-chain	BCL2	
	t(18;22)(q21;q11)	BCL2	λ-chain	
マントル細胞リンパ腫	t(11;14)(q21;q21)	Cyclin D1	IgH	～100%
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	t(14;18)(q32;q21)	IgH	BCL2	20-30%
	bcl-6を含む3q27領域の異常が30%にみられる			
バーキットリンパ腫	t(8;14)(q24;q32)	MYC	IgH	～80%
	t(2;8)(q11;q24)	κ-chain	MYC	～15%
	t(8;22)(q24;q11)	MYC	λ-chain	～10%

非ホジキンリンパ腫の病型別患者数

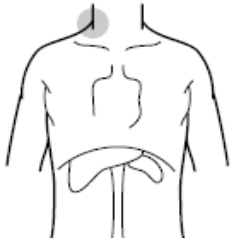
- 国内で新たに非ホジキンリンパ腫と診断される患者数は、
 - 低悪性度の濾胞性リンパ腫、MALTリンパ腫がそれぞれ18%、4%
 - 中悪性度のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫が最も多く33%
- わが国ではとくに濾胞性リンパ腫の増加が著しいと言われている。



臨床病期

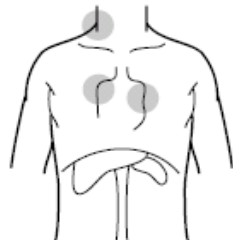
■ Ann Arbor分類(Cotswolds修正案)

I期



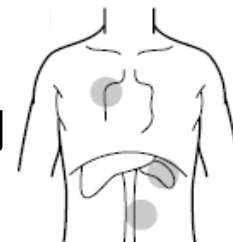
1リンパ節領域(I)、1リンパ節外領域あるいは部位(IE)の限局的侵襲。

II期



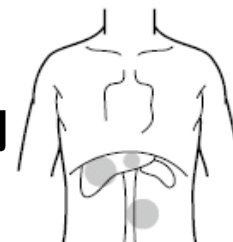
横隔膜で境した片側に留まる2リンパ節領域以上の侵襲(II₂~)。または1リンパ節外領域あるいは部位の限局的侵襲とその同側リンパ節領域の侵襲(II E)。

III期



横隔膜の上下にわたる複数のリンパ節領域の侵襲(III)。またはこれに1リンパ節外領域あるいは部位の限局的侵襲(III E)、または脾臓への侵襲(IIIS)、あるいはこの両方(IIIES)。

IV期



リンパ節病変の有無にかかわらず、1または複数のリンパ節外領域あるいは部位へのびまん性浸潤(IV)。

節外病変があればEを付記。

巨大腫瘍はXを付記。

- ・最大径 ≥10cm
- ・胸郭横径の1/3以上

全身症状

A: 症状なし

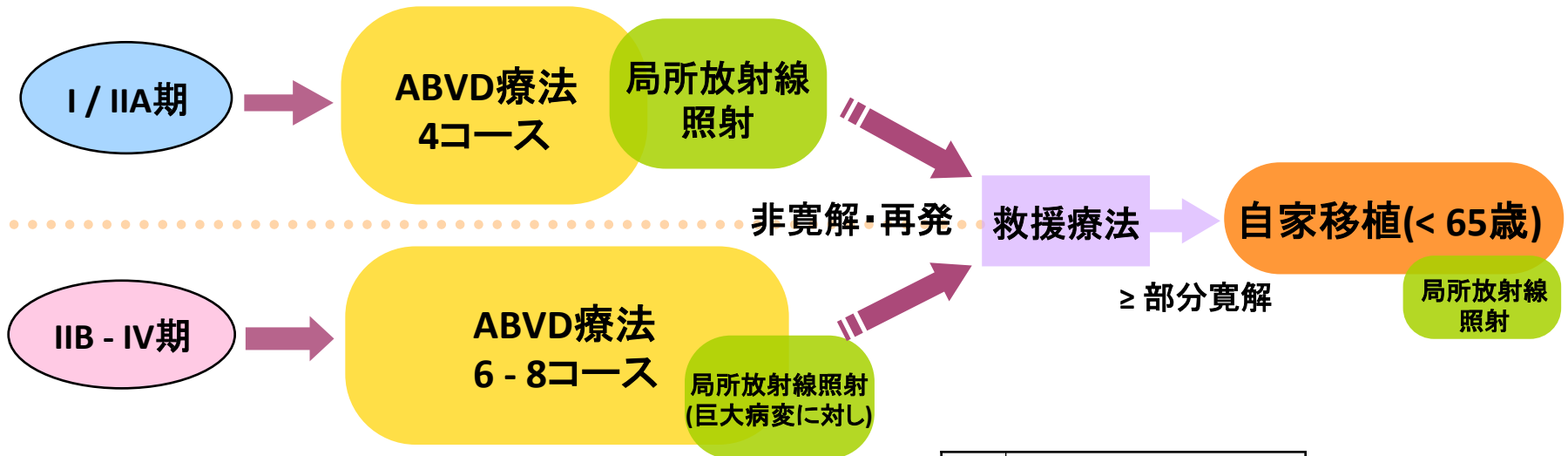
B: 以下のいずれかの症状を伴う場合

- (1) 初診から半年以内に、
10%以上の体重減少
- (2) 38℃以上の原因不明の発熱
- (3) 盗汗

→いわゆる**B症状**

ホジキンリンパ腫の治療

- 治療目標: **根治**
- 臨床病期(限局期or進行期)で治療方針を決定する。
(組織型に依らない)
- 化学療法(**ABVD療法**)および**放射線療法**が極めて有効。



A	ドキソルビシン
B	ブレオマイシン
V	ビンブラスチン
D	ダカルバジン

予後良好限局期ホジキンリンパ腫に対する最近の傾向

Risk Factor	GHSG基準	NCCN基準
赤沈・B症状	>50mm B症状ありなら>30mm	>50mm あるいはB症状あり
縦隔腫瘍	胸郭横径>1/3	縦隔横径>1/3
リンパ節領域	>2領域	>3領域
節外病変	あり	
巨大腫瘍		>10cm

いずれのrisk factorも見られない限局期病変に対しては、

ABVD 2コース + 局所放射線照射(20–30Gy)

ホジキンリンパ腫の予後

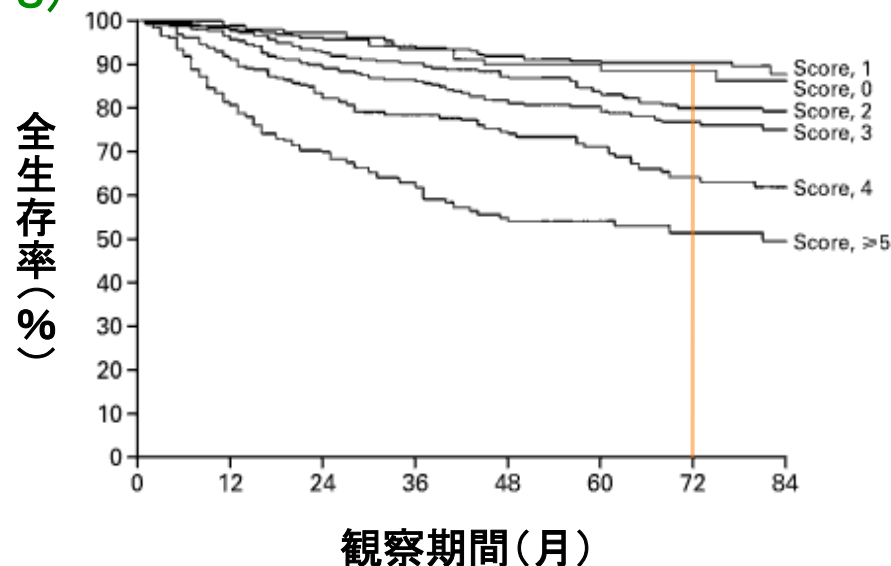
限局期: 長期生存 $\geq 90\%$

進行期: score3以下 (80%) $\geq 70\%$

score4以上 (20%) **50%**

進行期ホジキンリンパ腫の予後予測因子 (IPS)

1. Alb < 4g/dl
2. Hb < 10.5g/dl
3. 男性
4. IV期
5. 45才以上
6. 白血球 > 15000/ μ l
7. リンパ球 < 600/ μ l (白血球の8%)



晩期毒性

1. 2次発癌 (AML: 5-9年、固形癌: 15年以上)

2. 心毒性

3. 不妊

ABVD療法

1日目と15日目に投与して1コースとし、4週毎に繰り返し、6～8コース行う。

	薬剤名 商品名(一般名)	投与量	投与経路	Day1	Day15
A	アドリアシン® (ドキソルビシン)	25mg/m ²	点滴静注	↓	↓
B	ブレオ® (ブレオマイシン)	10mg/m ² (MAX 15mg)	ボールス	↓	↓
V	エクザール® (ビンブラスチン)	6mg/m ² (MAX 10mg)	ボールス	↓	↓
D	ダカルバジン® (ダカルバジン)	375mg/m ²	点滴静注	↓	↓

有害事象の発現時期

副作用症状	影響している薬剤	出現時期																											
		Day 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
血管外漏出	DXR, VLB	→														→													
血管痛・血管炎	DTIC <i>遮光が必要</i>	→														→													
悪心・嘔吐	DTIC, DXR, BLM, VLB	→	→	→	→											→	→	→	→	→									
食欲不振	DTIC, DXR, BLM, VLB	→	→	→	→											→	→	→	→	→									
骨髄抑制	DXR							→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	DTIC																	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
脱毛	DXR															→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

ただしG-CSFは出来るだけ用いない(BLMの肺毒性↑)

DXR:アドリアシン® VLB:エクザール® DTIC:ダカルバジン® BLM:ブレオ®

ホジキンリンパ腫に用いられる救済化学療法

救済化学療法に感受性のある<65才の患者では、自家移植併用大量化学療法を考慮する。

<65歳

- DHAP
- ESHAP
- ICE
- Mini-BEAM etc.



自家移植併用大量化学療法

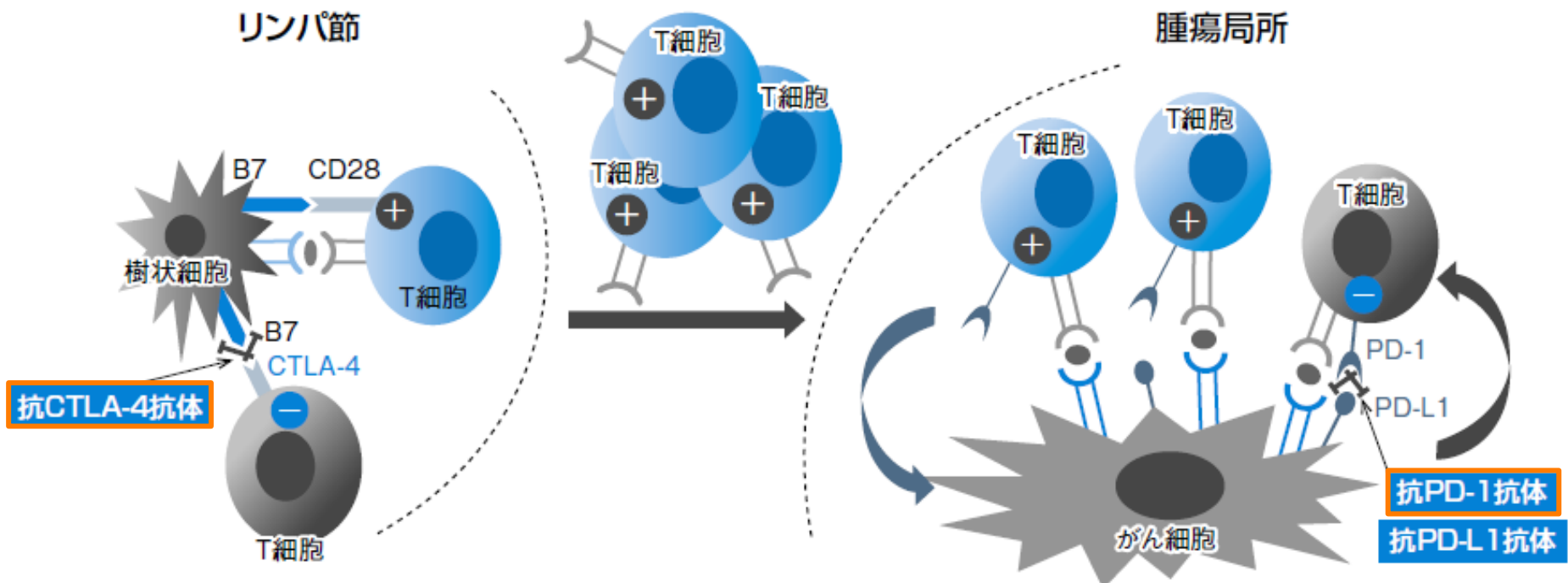


>65歳 or 合併症あり

- COPP
- Brentuximab vedotin (アドセトリス®)
抗CD30モノクローナル抗体+微小管阻害薬(MMAE)
- Nivolumab (オプジーボ®)

免疫チェックポイント阻害薬

がん細胞を攻撃するT細胞の働きにブレーキをかける機構を阻害する抗体医薬
(≡がん細胞に対する免疫寛容を弱める働き)



抗CTLA-4抗体: 樹状細胞 (抗原提示細胞) 上のB7との結合を阻害

→ Ipilimumab (ヤーボイ®)

抗PD-1抗体: がん細胞上のPD-L1との結合を阻害

→ Nivolumab (オプジーボ®) ... 将来ホジキンリンパ腫にも適応拡大されるか?

非ホジキンリンパ腫の治療

中悪性度リンパ腫 経過が速く早急に治療が必要。

(例. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫) いったん治療に反応すれば**治療が望める**。

→ 治療目標は根治

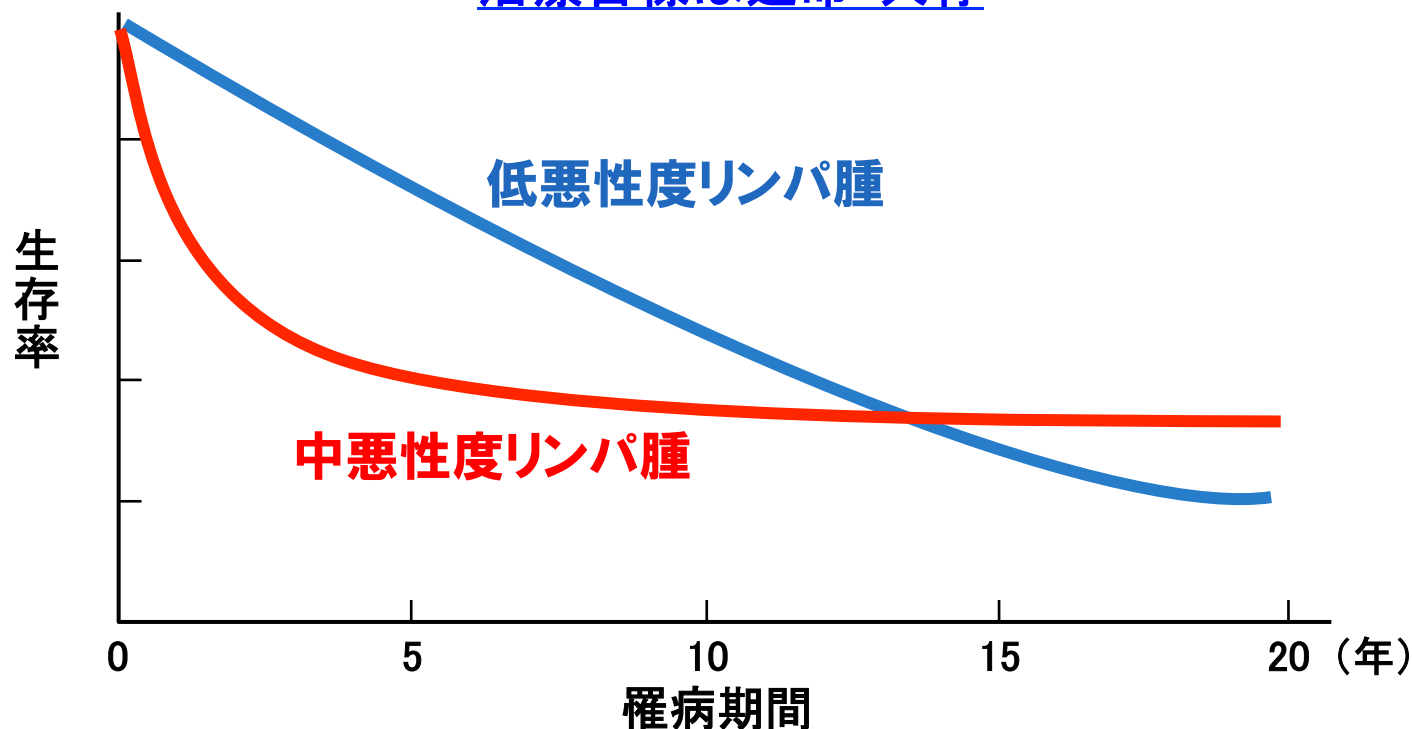
低悪性度リンパ腫

(例. 濾胞性リンパ腫)

慢性に経過し、治療には一時的に反応。

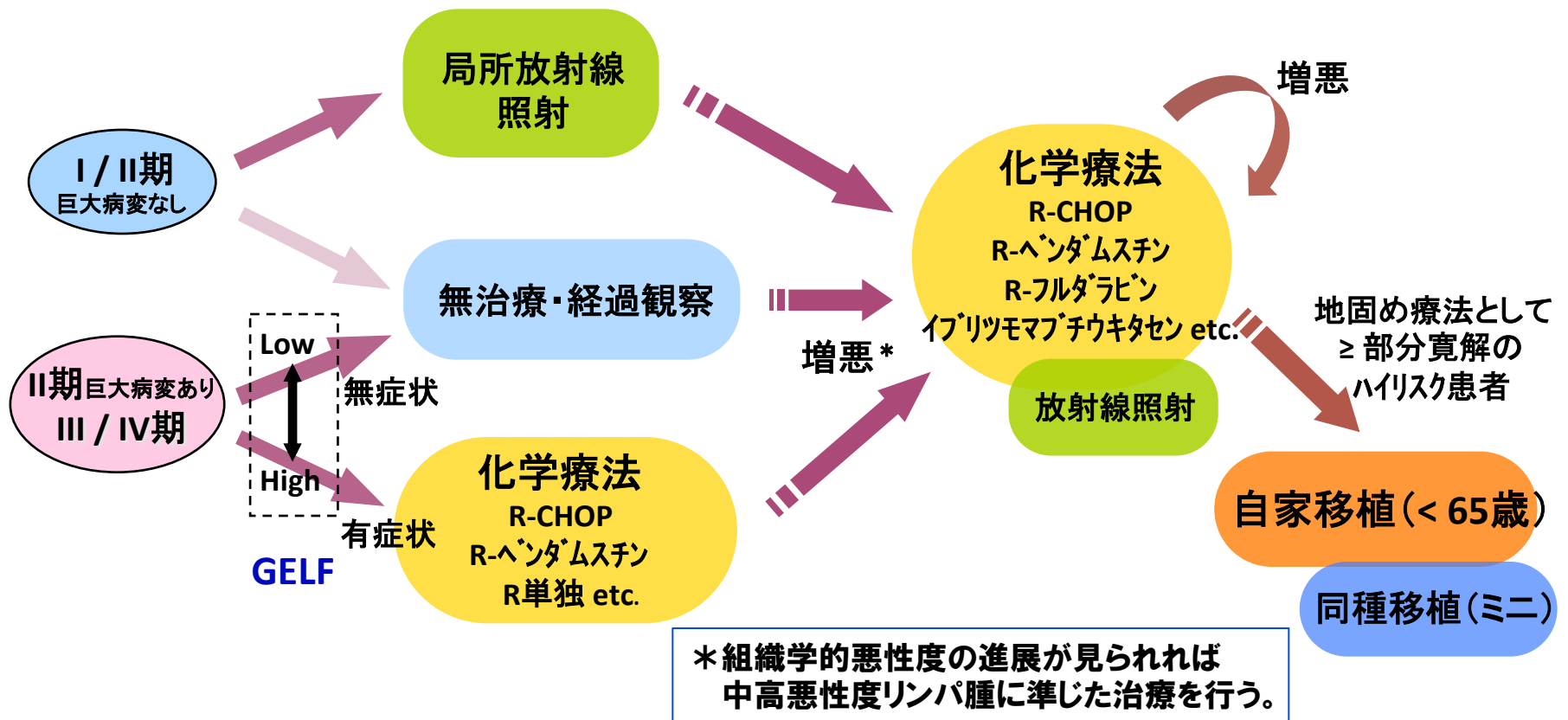
再発と寛解を繰り返し**治療は望めない**。

→ 治療目標は延命・共存



濾胞性リンパ腫に対する治療

- 進行期に対する治療として、抗ヒトCD20モノクローナル抗体**リツキシマブ**(R:**リツキサン**®)併用化学療法の有用性は認められているが、標準的な治療レジメンは確立されていない。
- 10年後にも約10%で再発する。
- 経過中、5年で約10%に**組織悪性度の進展**(中悪性度リンパ腫)がみられる。



濾胞性リンパ腫の予後予測モデル（1）

■ GELF基準

濾胞性リンパ腫患者が、治療を始めることを考えるべき基準
(治療開始前の予後予測)

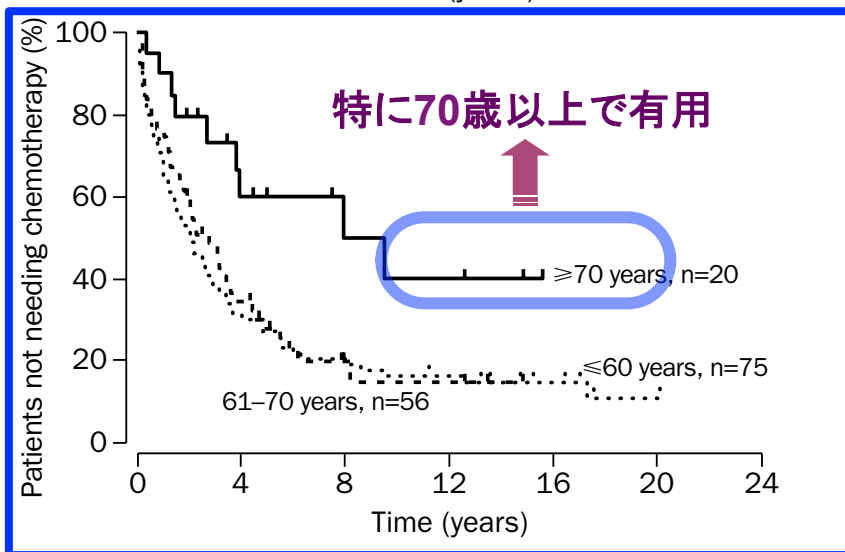
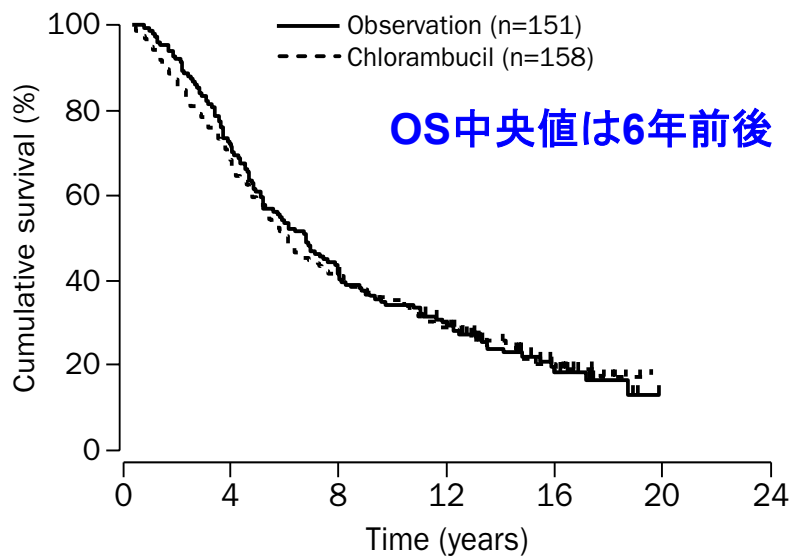
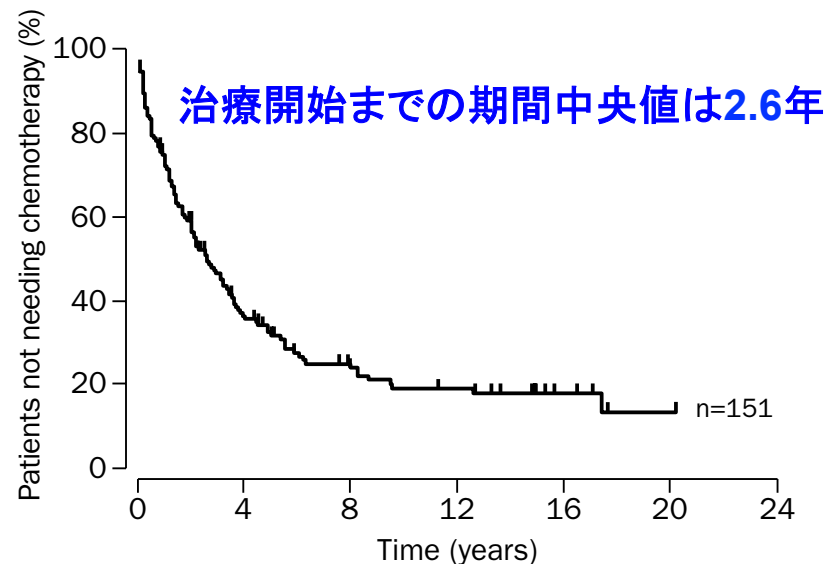
1. 節性病変($\geq 3\text{cm}$) ≥ 3 領域
2. $\geq 7\text{cm}$ の節性・節外性病変
3. B症状
4. 脾腫
5. 胸水または腹水
6. 白血球 $< 1000/\mu\text{l}$ and/or 血小板 $< 10\text{万}/\mu\text{l}$
7. 末梢血中腫瘍細胞数 $> 5000/\mu\text{l}$

→ 以上を一つでも満たさなければ、無治療・経過観察可能

無治療・経過観察の意義

1. 掻痒 or B症状
2. 3ヶ月以内の急激な進行
3. 生命を脅かす臓器浸潤
4. 血球減少($Hb < 10g/dl$, $WBC < 3000/\mu l$, $Plt < 10万/\mu l$)を伴う骨髄浸潤

Ardeshtna KM, et al. Lancet. 2003



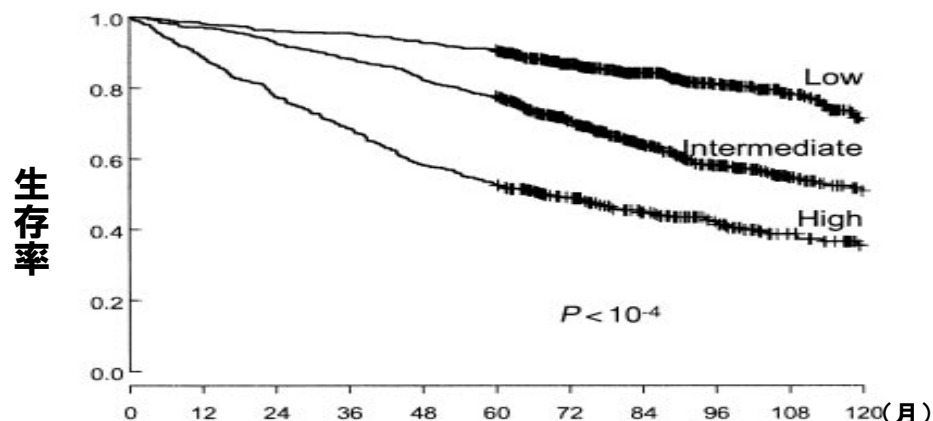
濾胞性リンパ腫の予後予測モデル（2）

- 濾胞性リンパ腫では、治療効果の予後予測モデルとして、FLIPI（Follicular Lymphoma IPI）が提唱されている。

FLIPI（治療後の全生存期間の予測）

予後因子	予後不良因子
年齢	60歳以上
血清LDH	正常上限を超える
病期	IIIまたはIV
ヘモグロビン	12g/dL未満
リンパ節領域数	5以上

Low:0,1 Intermediate:2 High:3~5



FLIPI-2（R発売後：無増悪生存期間の予測）

予後因子	予後不良因子
年齢	60歳以上
β 2ミクログロブリン	正常上限を超える
リンパ節最大径	>6cm
ヘモグロビン	12g/dL未満
骨髄浸潤	あり

Risk group	Number of risk factors	Percentage of patients	3-year PFS rate	5-year PFS rate
Low	0	20%	91%	80%
Intermediate	1-2	53%	69%	51%
High	3-5	27%	51%	19%

Low:0 Intermediate:1,2 High:3~5

濾胞性リンパ腫に用いられる化学療法

1st-line

- R-CHOP
- R-CVP
- R-ベンダムスチン
- R単独 etc.

1st-line後の地固め療法

- イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン®) イットリウム⁹⁰標識抗ヒトCD20モノクローナル抗体
- R単独 etc.

2nd-line以降

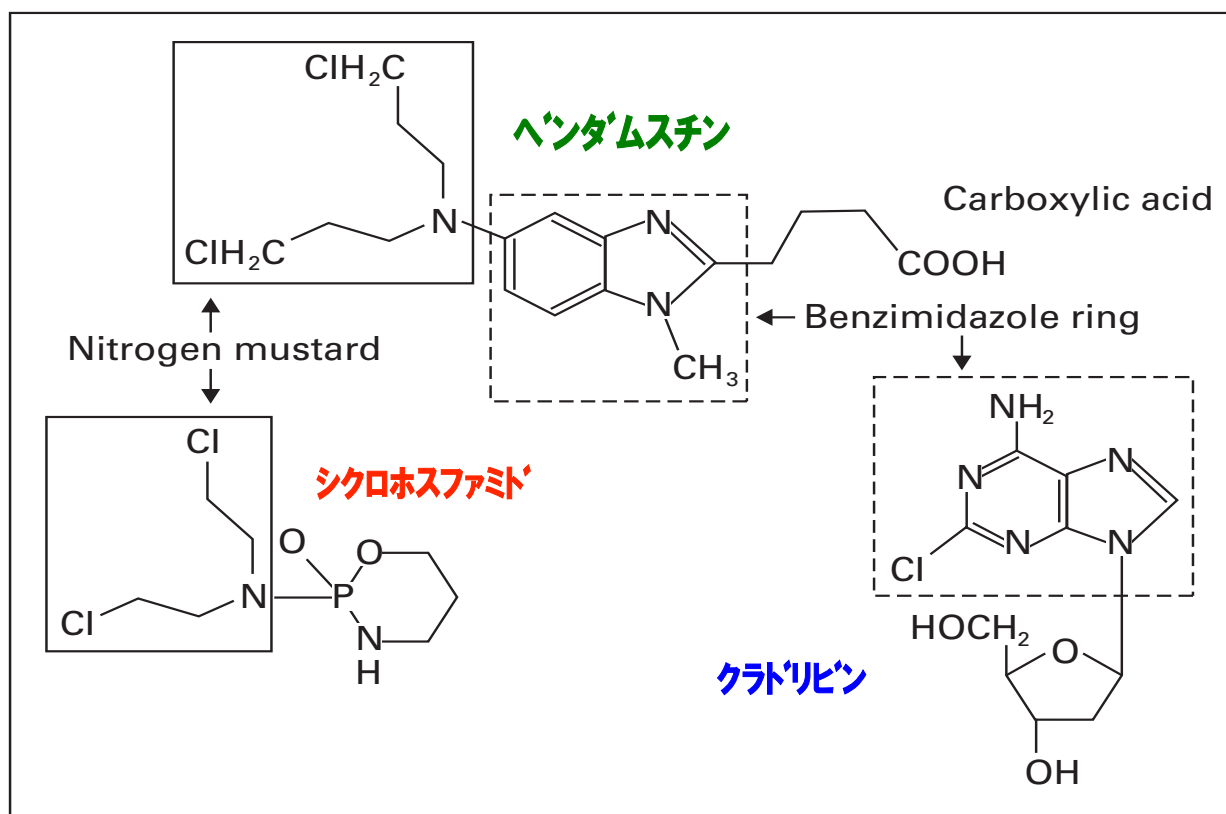
- R-ベンダムスチン
- R-CHOP/R-CVP
- R-フルダラビン(フルダラビン含有レジメン), クラトリビン
- イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン®) イットリウム⁹⁰標識抗ヒトCD20モノクローナル抗体
- R単独 etc.

2nd-line後の地固め療法(65歳以下のハイリスク患者)

- 自家移植併用大量化学療法
- 同種(ミニ)移植

ベンダムスチン(トレアキシン®)

アルキル化薬のナイトロジェンマスタードの化学構造と代謝拮抗薬であるプリンアナログ様化学構造を併せ持つ化合物

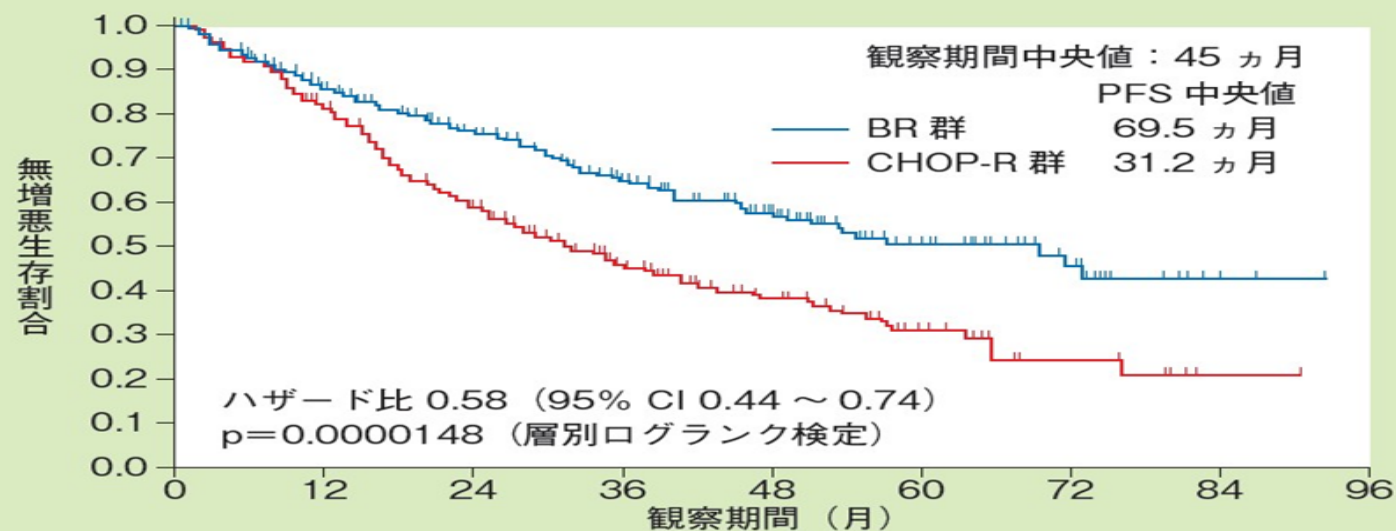


R-ベンダムスチン vs. R-CHOP

・効果

	BR 群 (261 例)	CHOP-R 群 (253 例)	p 値
ORR	92.7%	91.3%	
CR	39.8%	30.0%	0.021
SD	2.7%	3.6%	
PD	3.5%	2.8%	

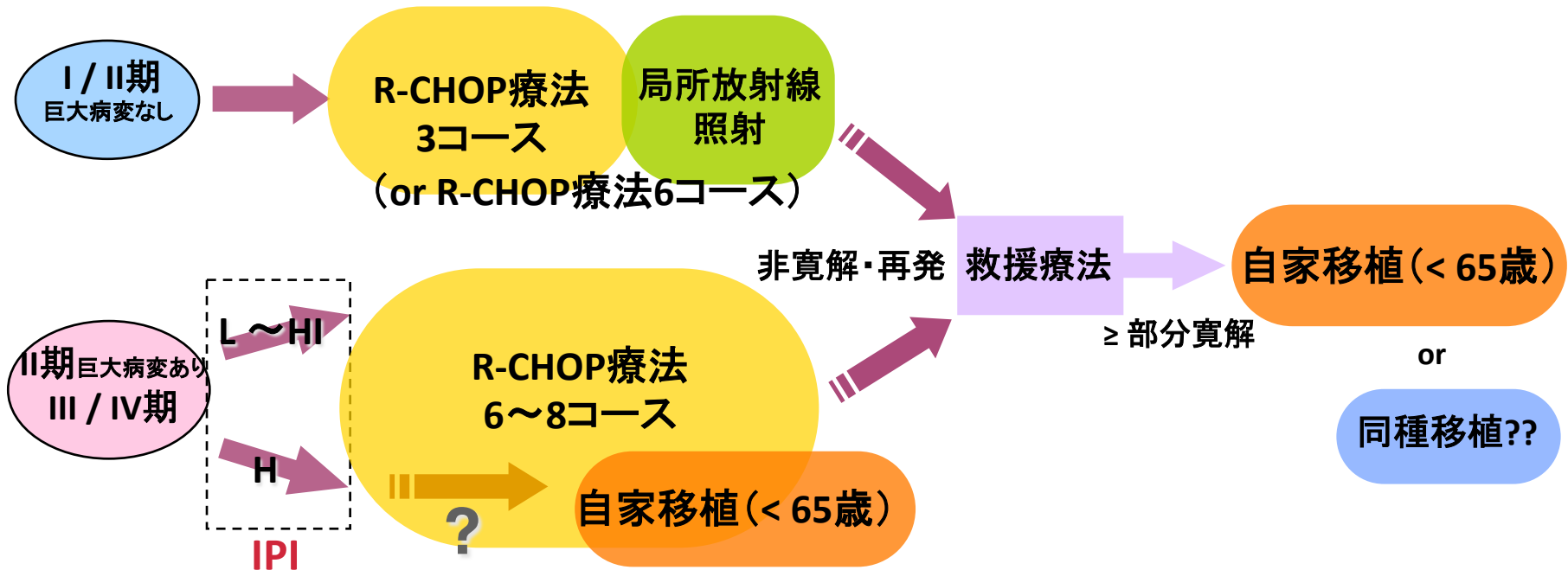
ORR：全奏効率、CR：完全奏効、SD：安定、PD：進行



びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する治療

■ 以下に限局期/進行期における標準治療を示す。

- ・ CD20陽性B細胞であれば、**リツキシマブ**(R: **リツキサン®**)を併用する。



L群 : 低危険度群	LI群: 低-中危険度群
HI群: 中-高危険度群	H群 : 高危険度群

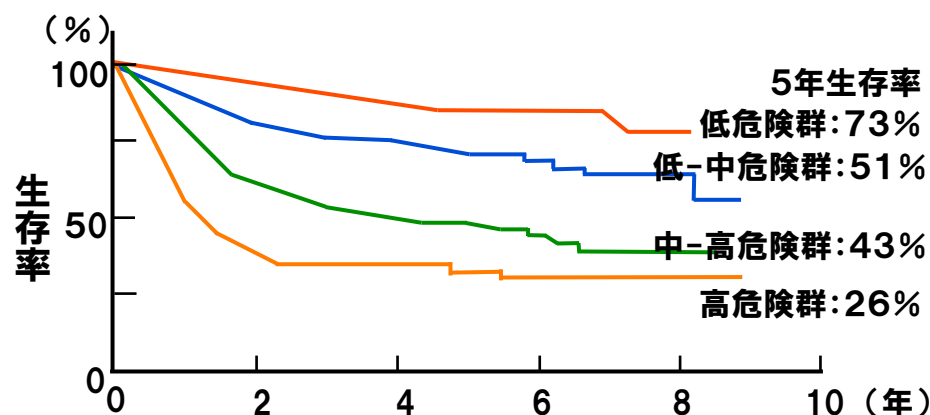
中悪性度B細胞リンパ腫の予後予測モデル

- IPI(International Prognostic Index)は、中悪性度B細胞リンパ腫に対する治療効果の予後予測モデルとして提唱されている。

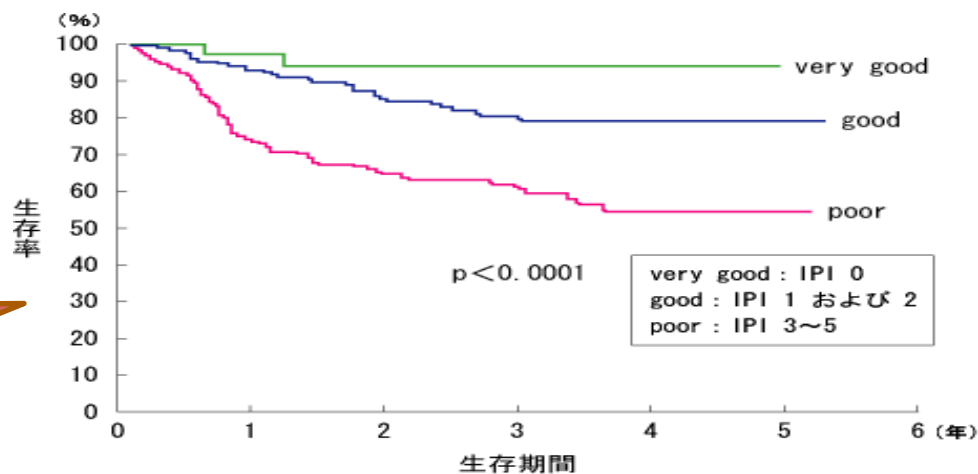
予後因子	予後不良因子
年齢	>60歳
血清LDH	正常上限を超える
PS	2-4
病期	IIIまたはIV
節外性病変	2以上

0-1 : 低危険度(L)
2 : 低-中危険度(LI)
3 : 中-高危険度(HI)
4-5 : 高危険度(H)

Revised-IPI
(リツキサン発売後のIPI)



Shipp MA, et al. N Engl J Med 1993; 329: 987-994.



R-CHOP療法

以下を**21日毎**に、6～8コース行う。

	薬剤名： 商品名(一般名)	1日投与量	投与経路	投与日
R	リツキサン [®] (リツキシマブ)	375mg/m ²	点滴静注	Day1
C	エンドキサン [®] (シクロホスファミド)	750mg/m ²	点滴静注	Day2
H	アドリアシン [®] (ドキソルビシン)	50mg/m ²	点滴静注	Day2
O	オンコビン [®] (ビンクリスチン)	1.4mg/m ²	ボールス	Day2
P	プレドニゾロン [®] (プレドニゾロン)	100mg/body	内服	Day2-6

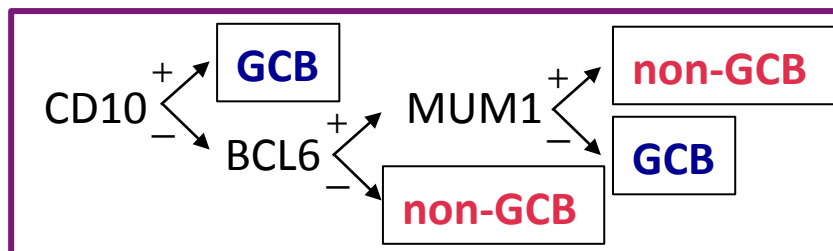
有害事象の発現時期

[illegible]

R-CHOP療法は全てのDLBCLに対して標準治療か？

CD5陽性DLBCL

- DLBCLの10%
- 高齢発症（発症年齢中央値67歳）
- 中枢神経系再発率が高い（10-30%）
- 予後不良の**non-GCB type** (germinal center B-cell) が80%以上
- 薬剤耐性P糖蛋白質を発現



DA-EPOCH療法*		投与方法	day1	day2	day3	day4	day5
VP-16	50mg/m ²	24hr iv	↓	↓	↓	↓	
VCR	0.4mg/m ²	24hr iv	↓	↓	↓	↓	
ADR	10mg/m ²	24hr iv	↓	↓	↓	↓	
CPA	750mg/m ²	3hr iv					↓
PSL	60mg/m ²	内服	↓	↓	↓	↓	↓

* 薬剤の用量を直近コースの骨髄抑制の程度により調節

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の救援療法(1)

救援化学療法に感受性のある<65才の患者では、自家移植併用大量化学療法を考慮する。

【65才以下】

- 初回治療(通常CHOP $\pm$ R療法)より強度の高い、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法前の化学療法。
- 移植前に可能な限り腫瘍量を減量することを目的とする。
- いくつかのレジメンが使用されているが、移植前治療としては全て同等の効果が期待される。

DHAP($\pm$ R)療法

ESHAP($\pm$ R)療法.....自家移植に使用する造血幹細胞が採取しやすい

ICE($\pm$ R)療法 etc.

- 自家移植も含めた全体の治療目標は根治である。

代表的な救済療法のレジメン

ESHAP療法		投与法	day1	day2	day3	day4	day5
CDDP	25mg/m ²	24hr iv	↓	↓	↓	↓	
VP-16	40mg/m ²	1hr iv	↓	↓	↓	↓	
Ara-C	2g/m ²	2hr iv					↓
mPSL	250mg/body	15min iv	↓	↓	↓	↓	↓

DHAP療法		投与法	day1	day2	day3	day4
CDDP	100mg/m ²	24hr iv	↓			
Ara-C	2g/m ² x 2	3hr iv x 2		↓		
DEX	40mg/body	15min iv	↓	↓	↓	↓

ICE療法		投与法	day1	day2	day3
IFM (+mesna)	5g/m ²	24hr iv		↓	
CBDCA	AUC 5	1hr iv		↓	
VP-16	100mg/m ²	2hr iv	↓	↓	↓

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の救援療法(2)

【65才以上】

- 自家造血幹細胞移植による根治術が行えない。
→ 治療目標は延命
- 自家移植前に用いられるレジメンが慣例的に使用されてきたが、毒性が強いため合併症が多く、完遂率も低い。

DHAP(±R)療法
ESHAP(±R)療法
ICE(±R)療法



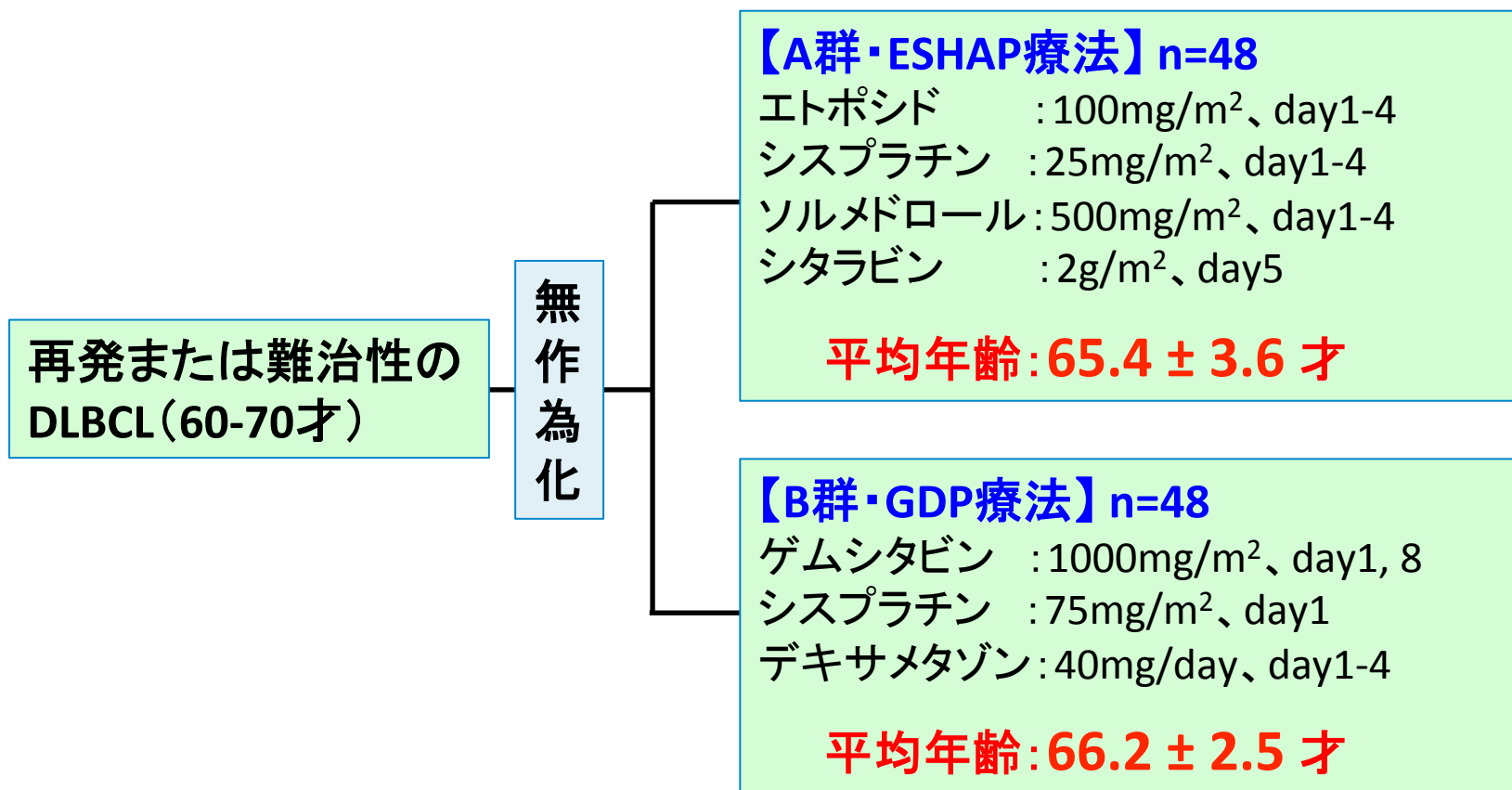
各レジメンの基となる臨床試験の年齢中央値は55才前後。
→ 自家移植前のレジメンとして最適化。
→ 特に70才以上の患者ではevidenceなし。

- QOLを維持した毒性の低いレジメンは？

ベンダムスチン(±R)療法
CEOP(±R)療法
DA-EPOCH(±R)療法
GDP(±R)療法 etc.

……NCCN2015ガイドラインでの推奨

高齢者の再発・難治性DLBCLに対するゲムシタビンの効果：無作為化試験



* 4週間毎

* 投与は3サイクル、著効の場合には1サイクル追加、有効な場合には3サイクル追加

【毒性】

	ESHAP群		GDP群		P
グレード	3	4	3	4	
白血球減少(%)	19	44	12	6.2	0.001*
血小板減少(%)	5	6.6	29	12	0.001*
貧血(%)	5	6.5	10	-	NS
粘膜炎(%)	3.8	2	-	-	NS
感染症(%)	12	8	16	13	NS
腎障害(%)	-	-	-	-	NS
嘔吐(%)	21	10.4	23	6.3	NS
下痢(%)	-	-	-	-	NS

【有効性】

	ESHAP群	GDP群	<i>P</i>
完全寛解(CR)(%)	38	29	NS
部分寛解(CR)(%)	17	34	0.01*
奏効率(%)	55	63	0.01*
総再発(%)	38	26	0.025*
総死亡率(%)	92	62	0.001*
3年全生存率(OS)(%)	11.8	20.5	0.001*
3年無再発生存率(RFS)(%)	2	21	0.0001*
3年無増悪生存率(PFS)(%)	6	17	0.0003*

その他の組織型で用いられるレジメン

- HP陽性限局期胃MALTリンパ腫

- HP除菌

- マントル細胞リンパ腫

- リツキサン併用高用量Ara-Cを含むレジメン(R-HyperCVAD/MA)

+

自家移植併用大量化学療法

- クラドリビン、ボルテゾミブ etc.

- 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型

- 限局期: 2/3DeVIC療法 + ISRT

- 進行期: SMILE療法

- Burkittリンパ腫

- R-HyperCVAD/MA療法、R-CODOX-M療法

それ以外の組織型では、概ねCHOP療法を用いる

リンパ腫で用いられる分子標的薬(国内保険承認)

1. 抗CD20抗体

- **Rituximab (リツキサン®)** : マウス/ヒトキメラ型
〈適応〉 CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫
- **Ofatumumab (アーゼラ®)** : ヒト型
〈適応〉 難治再発性慢性リンパ性白血病
- **⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan (ゼヴァリン®)** : 放射性同位元素標識マウス型
〈適応〉 難治再発性低悪性度B細胞リンパ腫・マントル細胞リンパ腫

2. 抗CCR4抗体

- **Mogamulizumab (ポテリジオ®)** : ヒト化
〈適応〉 難治再発性成人T細胞性白血病・末梢性T細胞リンパ腫・皮膚T細胞リンパ腫

3. 抗CD30抗体

- **Brentuximab vedotin (アドセトリス®)** : 微小管障害薬+抗CD30抗体
〈適応〉 難治再発性ホジキンリンパ腫・未分化大細胞リンパ腫

4. HDAC障害薬

- **Vorinostat (ゾリンザ®)** : 〈適応〉 皮膚T細胞リンパ腫