

II リンパ腫

リンパ腫 総論

わが国におけるリンパ腫の新規罹患者数は、2021年 で 36,981 人とされている。罹患率は、1985年、1995年、2005年、2021年 で人口 10 万人あたりそれぞれ 5.5 人、8.9 人、13.3 人、29.5 人と、近年増加している。男女比は約 11：9 とやや男性に多く、70～80 歳が発症のピークである¹⁾。

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、造血器腫瘍に関する家族歴、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
[ありの場合、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
- ・神経学的異常・髄膜刺激症状の有無

3) 一般検査

以下の検査を行う。

- ・末梢血球算定、（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（ホジキンリンパ腫のみ）
- ・生化学検査（TP、Alb、ALT、AST、LDH、ALP、 γ -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、 β_2 ミクログロブリン
- ・ウイルス検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV スクリーニング、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・骨盤の造影（可能な場合）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（ホジキンリンパ腫を除く），心エコー，必要時には頭部 CT・magnetic resonance imaging（MRI），髄液検査（フローサイトメトリーを含む）]

4) 病理組織診断

リンパ腫の診断のためには，原則として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。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少なくないため，困難な場合を除いて開放生検を行うことが望ましい。

生検により得られた検体は，生（なま）検体として病理部門に移動し，病理医により割入れする。一部をホルマリン固定とし，残りは浮遊細胞に処理しフローサイトメトリー，染色体検査，FISH，遺伝子解析等に提出する。

2. 病型分類

リンパ腫の分類としては，現在WHO 分類第 5 版²⁾と ICC(International Concensus Classification)³⁾が併存している。70 以上の病型に分類されるが，本ガイドラインでは代表的な下記の病型を取り上げ，推奨文を記載した。

濾胞性リンパ腫

辺縁帯リンパ腫

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

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

バーキットリンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫

末梢性 T 細胞リンパ腫

節外性 NK／T 細胞リンパ腫

成人 T 細胞白血病・リンパ腫

ホジキンリンパ腫

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して悪性度による分類がなされた。1989 年には米国の 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⁴⁾。

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, 一部の慢性型)
- 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 (急性型, リンパ腫型, 一部の慢性型)
- 節外性 NK/T 細胞リンパ腫
- 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

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。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。

リンパ腫の病期診断は FDG-PET/CT 検査の結果が基本となる。

病期分類は、歴史的には HL に対して開発された Ann Arbor 分類⁵⁾ が NHL に対しても用いられていたが、2014 年に Ann Arbor 分類の修正版である Lugano 分類（2014）が作成された（表 1）⁶⁾。Lugano 分類（2014）では、全身症状による A,B 分類付記は HL のみで NHL では削除となり、HL とびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では 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。

表 1 Lugano 分類（2014）（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	1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 2 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
<p>病変の進展は、集積を示すリンパ腫では 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。</p> <p>*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。</p> <p>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。</p>			

Reprinted with permission from 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): 3059-3067.

(<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.8800>) ; Copyright © 2014 American Society of Clinical Oncology.)

5. 予後因子と予後予測モデル

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 2 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。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）（表 2）⁷⁾ 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（表 3）が提唱されている⁸⁾。その他，病型別の予後予測モデルについては，各病型の総論に譲る。

表 2 国際予後指標：IPI

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

（文献 7）より引用）

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。

予後因子数 0 または 1：低リスク（Low risk）

予後因子数 2：低中間リスク（Low-Intermediate risk）

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

予後因子数 4 または 5：高リスク（High risk）

表 3 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

（文献 8）より引用）

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）

6. 効果判定規準

リンパ腫に対する治療効果判定は、Lugano 分類（2014）に従う（表 4）⁶⁾。FDG 取り込みがある病型（DLBCL, FL などリンパ腫のほとんど）では、FDG-PET/CT を用いた 5 ポイントスケールで評価（表 5）⁹⁾ され、FDG の取り込みがない病型（辺縁帯リンパ腫, 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）は CT により評価する。

表 4 Lugano 分類（2014）改訂効果判定規準

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） （以下のすべて）
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	・ 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

	くないなら，代謝的完全奏効と考えられるだろう	
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) (以下のすべて)
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，ベースラインと比べて取り込みが减弱している 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 6 個までの節性／節外性標的病変の 2 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 5×5 mm とする ・ 視認できない場合は，0×0 mm とする ・ 正常より小さいが 5×5 mm 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
新規病変	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的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 or stable disease)	代謝的無効 (No metabolic response)	安定 (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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 6 個までの測定可能な節性、節外の主要病変の 2 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
進行 (Progressive disease)	代謝的進行 (Progressive metabolic disease)	少なくとも以下の 1 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	<p>個々のリンパ節/病変が以下のような異常となる</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 長径が 1.5 cm を超えるかつ 2 方向積和が最小値から 50% 以上増加 ・ 長径または短径が最小値から、2cm 以下の病変は 0.5 cm, 2 cm を超える病変は 1.0 cm 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 15 cm の脾臓は、16 cm を超えて増大して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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以前に改善した部位の再増大 ・ いかなる径で 1.5 cm を超える新規リンパ節 ・ いかなる径で 1.0 cm を超える新規節外病変 ・ 径が 1.0 cm 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）よりは大きくない。

Reprinted with permission from 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): 3059-3067.

(<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.8800>) ; Copyright © 2014 American Society of Clinical Oncology.

表 5 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.	リンパ腫と関連している可能性が低い新たな取り込み部位がある

Adapted with permission from 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): 3048-3058.

(<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.5229>) ; Copyright © 2014 American Society of Clinical Oncology.

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、生化学検査を適切に行い、注意深い症状の聴取や診察を行うことが、適切な臨床的判断に重要である。なお、定期的な画像検査によるフォローアップは推奨されていない。

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があるアグレッシブリンパ腫では、CR が得られた場合は治療後の2年間は2～3カ月ごと、その後5年までは3～6カ月ごとに診察および血液検査を行う。その後、5年以降は1年ごとに追跡する。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カ月ごとの診察および血液検査を行う。

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^{10,11}。定期的にCT検査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¹²。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%以上であり、欧米の2倍近く高いことが報告されている¹³。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つながる。定期的なFDG-PET/CT、CT検査によるフォローアップ（サーベイランス）は有用性を示す根拠はなく、推奨されない¹⁴⁻¹⁷。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、初回治療後に完全奏効（あるいはCMR）が得られたアグレッシブリンパ腫、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¹⁸⁻²⁰。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
- 2) WHO Classification of Tumours: Haematolymphoid Tumours (Volume 11) 5th edition. Lyon, IARC; 2024.
- 3) Campo E, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253. (D)
- 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.
- 5) Carbone PP, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971; 31(11): 1860-1.
 - 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. (D)
 - 7) International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 987-94. (C1)
 - 8) Zhou Z, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large Bcell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014; 123(6): 837-42. (C1)
 - 9) 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. (D)
 - 10) 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. (C1)
 - 11) 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. (C2)
 - 12) 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. (C1)
 - 13) Berrington de Gonzalez A, et al. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004; 363(9406): 345-51. (C1)
 - 14) 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. (C2)
 - 15) 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. (C2)
 - 16) 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. (C1)
 - 17) 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. (C1)
 - 18) 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 Oncol Pract* 2020; 16(11): e1315-23. (C2)

- 19) Hawkes EA, et al. Routine blood investigations have limited utility in surveillance of aggressive lymphoma in asymptomatic patients in complete remission. Br J Cancer 2018; 119(5): 546-50. (C2)
- 20) Lynch RC, 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 Oncol Pract 2020; 16(9): e902-11. (C2)

パブリックコメント用

II リンパ腫

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¹⁾。日本での FL の罹患数は、最近増加しつつある²⁾。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、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契機に診断され、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。十二指腸型 FL などの特殊臓器に発生する亜型も知られているが、本ガイドラインでは節性 FL を主な対象とする。FL は再発を繰り返しながらも一般的に経過は緩徐であり、リツキシマブ (R) 導入以降の長期追跡解析では、10 年全生存割合は約 80%、15 年全生存割合は 76% と報告されている³⁻⁴⁾。一方、診断後 5～10 年間に約 10% 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⁵⁻⁶⁾。

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)⁷⁾ (表 1) と FLIPI2 がある⁸⁾ (表 2)。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 による全身症状、臓器圧迫症状、血球減少など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)⁹⁻¹¹⁾ や BNLI (British National Lymphoma Investigation)¹²⁾ 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¹⁰⁻¹²⁾

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 ≥ 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 ≥ 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 (好中球 $< 1,000/\mu\text{L}$ 、血小板 $< 100,000/\mu\text{L}$)
- ・LDH, β_2 ミクログロブリン高値が加えられることもある⁸⁾。

2. BNLI (British National Lymphoma Investigation) の治療開始規準¹³⁾

- (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 < 10 g/dL, 白血球 < 3,000/ μ L, または血小板 < 100,000/ μ L)
- (4) 生命を脅かす臓器浸潤
- (5) 腎浸潤
- (6) 骨病変
- (7) 肝浸潤

表 1 FLIPI (文献 7) より引用

FLIPIでの予後因子	予後不良因子
年齢	61歳以上
血清LDH	正常上限を超える
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

(文献10)より引用

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)
- 予後因子数2 : 中間リスク (Intermediate risk)
- 予後因子数3 以上 : 高リスク (Poor risk)

表 2 FLIPI2 (文献 8) より引用

FLIPI2での予後因子	予後不良因子
年齢	61歳以上
β_2 ミクログロブリン値	正常上限を超える
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

~~Data from Federico M, et al. J Clin Oncol 27 (27), 2009: 4555-4562.~~

~~Readers are encouraged to read the entire article for the correct context at jco.ascopubs.org.~~

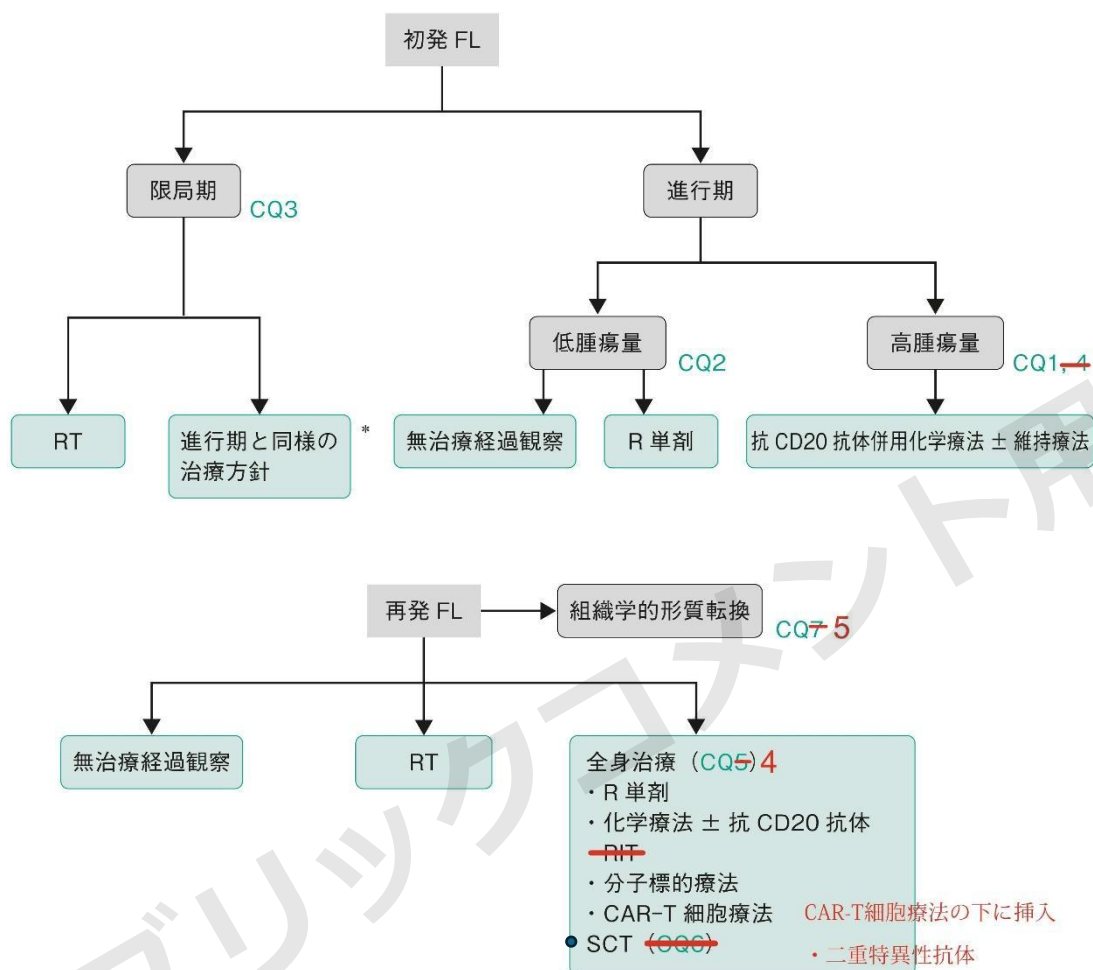
予後因子の数により、以下の3つのリスクグループに分類する。

- 予後因子数0 : 低リスク (Low risk)
- 予後因子数1 または2 : 中間リスク (Intermediate risk)
- 予後因子数3 以上 : 高リスク (High risk)

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.
- 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.
- 3) Sarkozy C, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol.* 2019;37(2):144-152.
- 4) Watanabe T, et al. R-CHOP treatment for patients with advanced follicular lymphoma: Over 15-year follow-up of JCOG0203. *Br J Haematol.* 2024; 204(3): 849-60. (B1)
- 5) Federico M, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol.* 2018; 5 (8) : e359-67. (C3)
- 6) 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-e31. (B1)
- 7) Solal-Céligny P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004; 104(5): 1258-65. (C1)
- 8) 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. (C2)
- 9) 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. (B1)
- 10) 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. (B1)
- 11) Solal-Céligny 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. (A1)
- 12) 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. (B1)

▶ アルゴリズム



RT: radiotherapy (放射線療法)

R: rituximab (リツキシマブ)

~~RI: radioimmunotherapy (RI 標識抗体療法)~~

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

抗 CD20 抗体: R 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 (R) 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 療法 (R, CPA, VCR, PSL), BR 療法 (BEN, R), 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 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL), 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)。高腫瘍量の初発進行期 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 (CQ1)。R 維持療法により、経過観察の場合と比較して PFS 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りした時点で治療を開始する無治療経過観察 (watchful waiting) や¹⁾、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、放射線療法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) の放射線療法が推奨される (CQ3)。しかし、I 期の場合でも放射線療法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療法を行わず、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 CR 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 (CQ4)。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 (CQ5)。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細胞移植が行われ、キメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法 (CAR-T 細胞療法) や、CD20/CD3 二重特異性抗体が治療選択肢の一つとなる (CQ4)。

参考文献

- 1) Horning SJ, et al. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med. 1984; 311 (23) : 1471-5. (C1)

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：カテゴリー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。

推奨グレード：カテゴリー1

抗 CD20 抗体併用化学療法により奏効が得られた場合、抗 CD20 抗体維持療法は PFS の延長を期待できる治療として推奨される。

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 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^{1,2)}。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）²⁻⁴⁾、R-CHOP 療法（R, CPA, DXR, VCR, PSL）^{1,3-5)} や、BR 療法（BEN, R）^{6,7)} 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³⁾、両者の 8 年 OS には差がみられなかった⁴⁾。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 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⁷⁾。進行期高腫瘍量 FL を対象として、オビヌツズマブ（O）併用化学療法と R 併用化学療法を比較するランダム化比較試験では、O 併用化学療法において PFS が優れていたが^{8,9)}、OS は同様であった。有害事象としては O 併用群で輸注反応や、好中球減少症、感染症の頻度が高かった。BEN を使用する際には、ニューモシスチス肺炎予防として ST 合剤、帯状疱疹の予防としてアシクロビルを併用することが一般的である。

初発進行期高腫瘍量 FL で、R 併用化学療法（主に R-CHOP 療法あるいは R-CVP 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 PFS の改善がみられた¹⁰⁾。導入療法後に代謝的完全奏効かつ *BCL2* 遺伝子再構成を定量 PCR 法で測定した微小残存病変が陰性を得られた場合でも、R 維持療法により PFS が延長する可能性が示された¹¹⁾。しかし、いずれの試験においても OS の改善は示されていない。したがって、R 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。初発進行期高腫瘍量 FL で O 併用化学療法と R 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⁸⁾。一方で、初発進行期高腫瘍量 FL における O 併用化学療法後の O 維持療法の有用性は、現時点では検証されていない。

参考文献

- 1) Hiddemann W, et al. Frontline therapy with rituximab added to CHOP significantly improves outcome in advanced-stage FL compared with CHOP alone: results of a prospective randomized study. *Blood*. 2005; 106(12): 3725-32. (B1)
- 2) Marcus R, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced FL. *Blood*. 2005; 105(4): 1417-23. (B1)
- 3) Federico M, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage FL: results of the FOLL05 trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(12): 1506-13. (B1)
- 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 FL. *J Clin Oncol*. 2018; 36(7): 689-96. (B1)
- 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. (B1)
- 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 noninferiority trial. *Lancet*. 2013; 381 (9873) : 1203-10. (B1)
- 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. (B3)
- 8) Marcus R, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377 (14) : 1331-44. (B1)
- 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. (B1)
- 10) 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. (B1)
- 11) Luminari S, et al. Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study *J Clin Oncol*. 2022; 40(7): 729-739. (B1)

CQ2 初発進行期低腫瘍量の濾胞性リンパ腫（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：

進行期濾胞性リンパ腫（FL）のうち腫瘍量が少なく症状のない患者では、直ちに全身治療を開始せず経過観察する戦略が長年標準的に用いられてきた。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がん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¹⁾。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 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¹⁻³⁾。

初発進行期 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⁴⁾。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²⁾では、R 単剤導入療法+R 維持療法群は watchful waiting 群に比較して次治療（細胞傷害性抗がん薬または放射線療法）を開始するまでの期間が延長した。国内で実施されたランダム化第III相試験でも同様に、R 早期導入群が watchful waiting 群より有意に EFS を延長し、高腫瘍量への進行や細胞傷害性抗がん薬による治療の開始を遅らせることが示された⁶⁾。いずれにおいても OS の改善は認められていないが、未治療の低腫瘍量 FL に対する R 早期導入は標準治療の一つと考えられる。

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 単剤導入療法後に 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⁷⁾。

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. (A1)
- 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. (B1)

- 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. (A1)
- 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. (B4)
- 5) Northend M, et al. Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2025; 12(5): e335-e345. (B1)
- 6) Fukuhara N, et al. Randomized phase III study of watchful waiting vs. rituximab as first-line treatment in patients with advanced stage low tumor burden follicular lymphoma: JCOG1411/Flora Study. *Blood.* 2024; 144(suppl 1): 338 (abstract). (B1)
- 7) 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. (B1)

CQ3 初発限局期濾胞性リンパ腫（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

I期または連続性II期の場合，病巣部放射線療法が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ2A

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に準じた治療方針が推奨される。

解説：

初発限局期（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PFSは放射線療法が行われた患者と同様に良好であった¹⁾。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的研究の結果から，PFSは非常に良好で^{2,3)}，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検査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でも臨床病期II期や巨大病変の場合，あるいは腸間膜・傍大動脈領域など臓器障害のリスクが大きい部位の場合など，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⁴⁾。また，放射線線量24 Gyとさらに低線量の4 Gyを比較したランダム化比較試験においては，低線量群では局所増悪割合が高く，非劣性は示されなかった⁵⁾。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〔現在では，原則的に病巣部放射線治療（ISRT）〕では24～30 Gyが用いられることが多い²⁾。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PFSが優れていたが⁶⁾，OS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. (C2)
- 2) Brady JL, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-

- FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood*. 2019; 133 (3) : 237-45. (C2)
- 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. (C2)
 - 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. (B3)
 - 5) 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. (B3)
 - 6) 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) : 2918-25. (B1)

CQ4 再発濾胞性リンパ腫（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。

FL 再発時の治療は、前治療の内容と再発までの期間¹⁾、病変の広がり、組織学的形質転換の有無、患者の状態（臓器機能、身体活動度など）、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選択肢となる。

再発例を対象に、R 単剤と R・レナリドミド (LEN) 併用療法を比較したランダム化第 III 相試験では、PFS の改善がみられた^{2,3)}。R 抵抗性の患者を対象に、ベンダムスチン (BEN) 単剤療法とオビヌツズマブ併用 BEN 療法（非進行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、PFS および OS の改善がみられた^{4,5)}。2 ライン以上の治療歴のある再発・難治性 FL に対して^{6,7)}、または早期再発などの高リスク再発・難治性 FL に対する二次治療として⁷⁾ CD19 標的 CAR-T 細胞療法の有効性が単群の第 II 相試験で示されている。2 ライン以上の治療歴のある再発・難治性 FL に対して、CD20/CD3 二重特異性抗体の有効性が単群の第 II 相試験で示されている^{8,9)}。

抗 CD19 抗体（タファシタマブ）と R+LEN の併用療法と R+LEN を比較したランダム化第 III 相試験では、PFS の改善がみられた¹⁰⁾。

自家移植併用大量化学療法は、特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・疾患進行例において考慮される治療法である¹¹⁻¹³⁾。自家移植併用大量化学療法と同種造血細胞移植では、後者の方が治療関連死亡 (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^{14,15)}。同種移植は若年者で、早期再発・疾患進行の高リスク例や自家移植後再発例の治療選択肢の一つと考えられている。

再発治療の選択肢には以下が挙げられるが、治療間の優劣は明らかではない。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。

- 1 無治療経過観察 (watchful waiting)
- 2 R 単剤療法
- 3 R+LEN^{2,3)}
- 4 BEN 単剤あるいは R またはオビヌツズマブ+BEN^{4,5)}
- 5 CAR-T 細胞療法 (チサゲンレクルユーセル, リソカブタゲン マラルユーセル)
^{6,7,9)}
- 6 二重特異性抗体 (エプコリタマブ, モスネツズマブ)^{8,9,0,1)}

- 7 抗 CD19 抗体 (タファシタマブ) +R+LEN¹⁰⁾
- 8 フルダラビン (FLU) 単剤あるいは R+FLU
- 9 R-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)
- 10 再発・難治びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するのと同様の多剤併用救済化
学療法
- 11 造血細胞移植¹¹⁻¹⁵⁾
- 12 放射線療法

参考文献

- 1) Casulo C, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2516-22.(C1)
- 2) 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. (B1)
- 3) 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. (B1)
- 4) 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. (B1)
- 5) 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. (A1)
- 6) Fowler NH, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022; 28 (2) : 325-32. (B4)
- 7) Morschhauser F, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med.* 2024; 30(8): 2199-207. (B4)
- 8) Linton KM, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024; 11(8): e593-e605. (B4)
- 9) Budde LE, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23(8): 1055-65. (B4)

- 10) Sehn LH, et al. Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2026; 407(10524): 133-46. (B1)
- 11) 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. (C1)
- 12) 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. (B1)
- 13) 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. (C1)
- 14) 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. (C2)
- 15) Smith SM, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*. 2018; 124 (12) : 2541-51. (C1)

CQ5 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得られた場合、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 細胞療法および CD20/CD3 二重特異性抗体療法は考慮されるべき治療選択肢である。

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¹⁻⁴⁾。そのうち、特に R-CHOP 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL) 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 OS が期待できる²⁾。

形質転換をきたした FL において、救援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⁵⁻⁸⁾。

再発・難治性 DLBCL を対象とした CD19 標的 CAR-T 細胞療法および CD20/CD3 二重特異性抗体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⁹⁻¹⁴⁾。国際血液・骨髄移植研究センター (Center for International Blood and Marrow Transplant Research : CIBMTR) のレジストリを用いた後方視的解析において、形質転換を来した FL に対する CAR-T 療法の有効性が報告されている¹⁵⁾。

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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
 - 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. (C2)
 - 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. (C1)
 - 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. (C1)
 - 8) Ida H, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for transformed follicular lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021; 39 (5) : 650-7. (C1)
 - 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. (B4)
 - 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. (B4)
 - 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. (B4)
 - 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. (B4)
 - 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. (B4)
 - 14) Thieblemont C, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41 (12) : 2238-2247 (B4)
 - 15) Thiruvengadam SK, et al. CD19 Directed CAR T Therapy for Transformed Follicular Lymphoma: A CIBMTR Analysis. *Am J Hematol*. 2025; 100(10): 1803-12. (C1)

II リンパ腫

②辺縁帯リンパ腫 [節外性辺縁帯リンパ腫 (粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫), 節性辺縁帯リンパ腫および脾辺縁帯リンパ腫を含む]

marginal zone lymphoma : MZL (extranodal marginal zone lymphoma : EMZL [extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue], nodal marginal zone lymphoma : NMZL, splenic marginal zone lymphoma : SMZL)

▶総論

辺縁帯リンパ腫 (marginal zone lymphoma : MZL) は WHO 分類 (2022) ¹⁾ 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インドレントリンパ腫の 1 病型と位置付けられている。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 へと進展することが報告されている ²⁾。

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。共通点として NF- κ B, NOTCH 活性化の関与が大きいとされている ³⁾。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)*IGH::BCL10*, および t(3;14)(p14.1;q32)*IGH::FOXP1* は EMZL に関連している ^{3,4)}。IRTA-1 発現, T-bet 発現は NMZL にも関連している ^{3,5)}。*KLF2* 変異, *NOTCH2* 変異は NMZL, SMZL に関連している ^{3,6)}。

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 ⁷⁾ 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。注意点として, 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行う必要がある。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。NMZL, EMZL においては, 1995-2000 年コホートよりも 2005-2009 年コホートが有意にリンパ腫関連死の改善を認めしたが, SMZL では改善を認めなかった ^{7,8)}。

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 ⁷⁾。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 ⁸⁾。胃における *Helicobacter pylori*, 眼付属器における *Chlamydia psittaci* ⁹⁾, 小腸における *Campylobacter jejuni* ¹⁰⁾ 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。なお, 除菌によってリンパ腫奏効が得られるのは胃のみである。原発巣別で肺, 皮膚, 腎臓, 甲状腺は増加していたが, 軟部組織及び胃は減少していた。胃 EMZL の減少には *H. pylori* 胃炎に対して広く行われた

除菌の関与が考えられる¹¹⁾。

診断されてから長期生存する症例が多いこともあり,他病死に留意する必要がある。そのためリンパ腫関連死は予後を考慮する上で重要となるが,EMZLは原発巣によって大きく異なっている。リンパ腫関連死が最も高かったのは胃以外の腸管を原発部位とするEMZLであった⁷⁾。

2017年にEMZLにおける予後指標としてMALT-IPIが提唱された¹²⁾。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。OSはLowリスク群とIntermediateリスク群は近接していたがHighリスク群とは明瞭に予後不良であった。SMZLのリスク層別化の報告^{13,14)}はあるが,NMZLについてはない。

参考文献

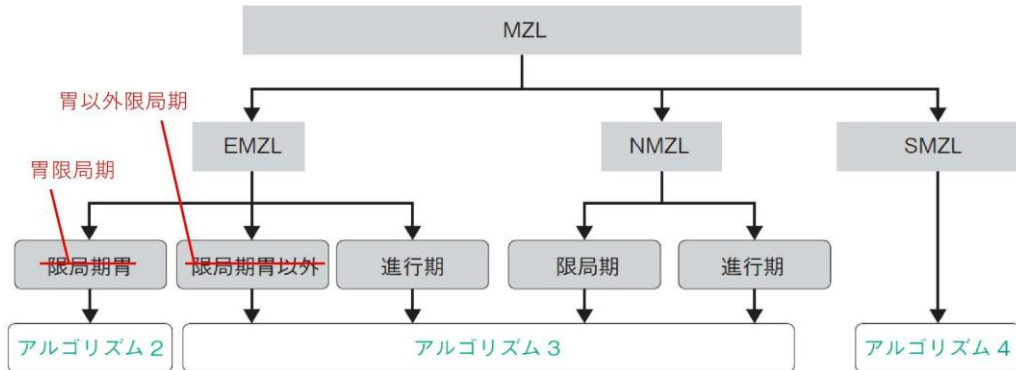
- 1) Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720-48. (テキストブック)
- 2) Xochelli A, et al. Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity? *Blood*. 2014; 123(8): 1199-206. (レビュー)
- 3) Rossi D, et al. Marginal-Zone Lymphomas. *N Engl J Med*. 2022; 386(6): 568-81. (レビュー)
- 4) Zucca E, et al. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016; 127(17): 2082-92. (レビュー)
- 5) Bob R, et al. 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. (レビュー)
- 6) Arcaini L, et al. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood*. 2016; 127(17): 2072-81. (レビュー)
- 7) Olszewski AJ, et al. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2013; 119(3): 629-38. (C1)
- 8) Cerhan JR, et al. Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2021; 5: 1.(C1)
- 9) Collina F, et al. Chlamydia psittaci in ocular adnexa MALT lymphoma: a possible role in lymphomagenesis and a different geographical distribution. *Infect Agent Cancer*. 2012; 7: 8. (レビュー)
- 10) Al-Saleem T, et al. Immunoproliferative small intestinal disease(IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood*. 2005; 105(6): 2274-80. (レビュー)

- 11) Khalil MO, 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. (C3)
- 12) Thieblemont C, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood.* 2017; 130(12): 1409-17.(C1)
- 13) Montalbán C, 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.(C1)
- 14) Montalban C, 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.(C1)

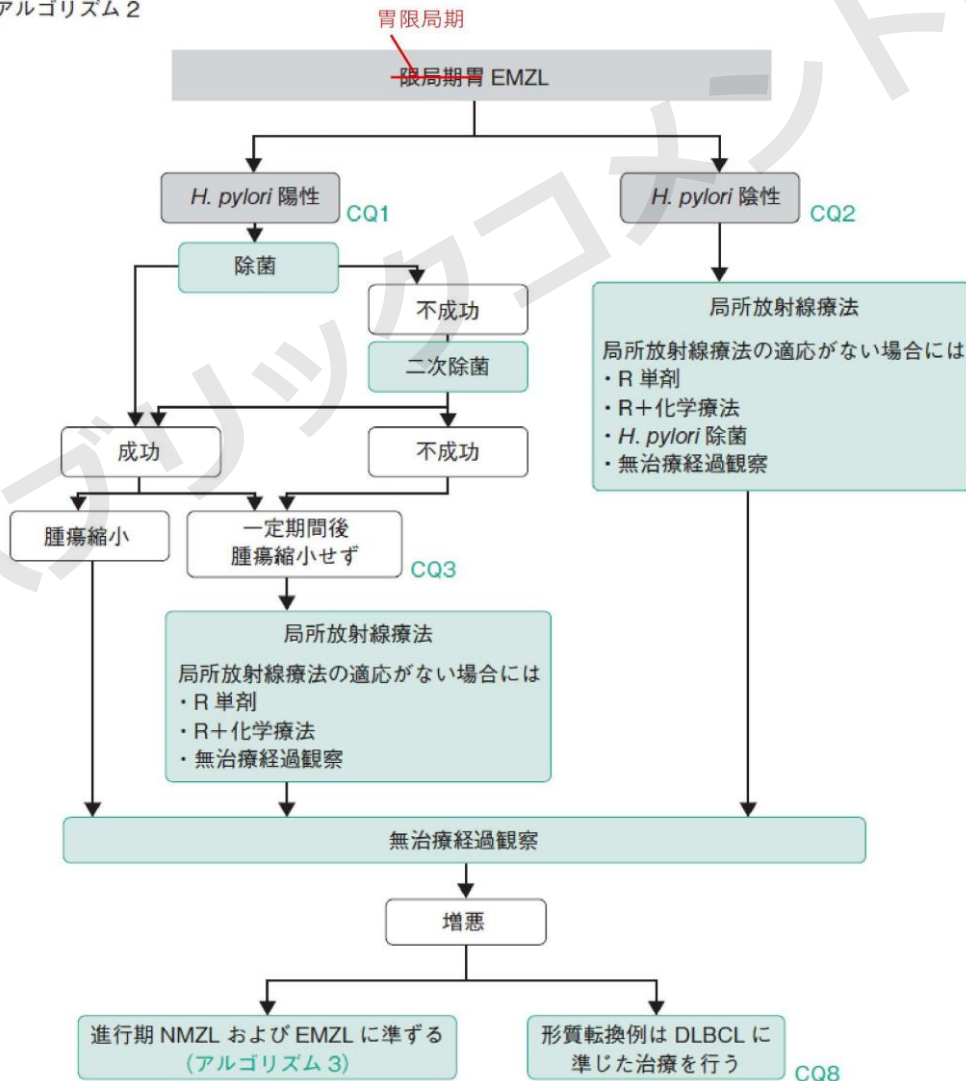
パブリックコメント用

▶ アルゴリズム

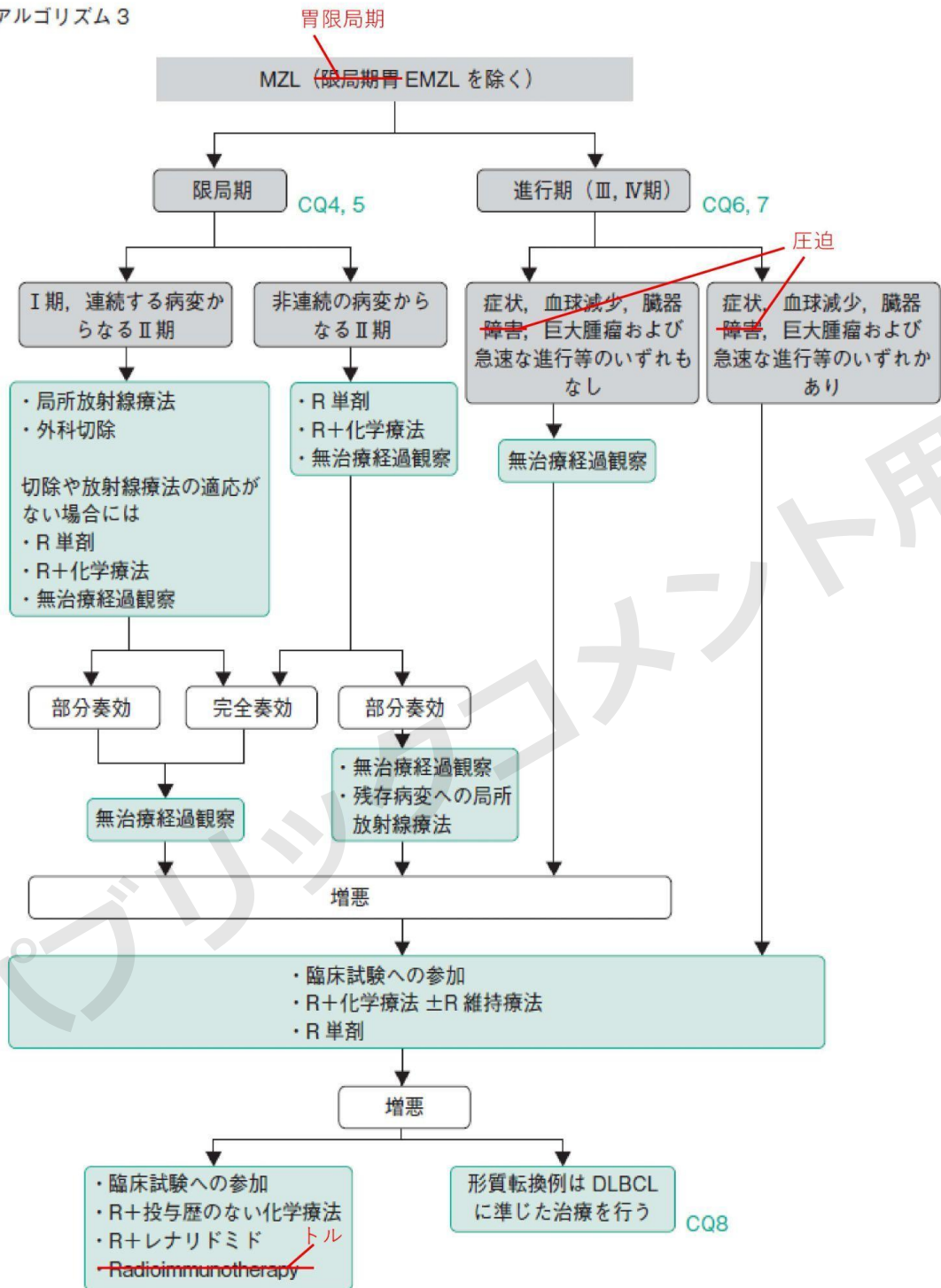
アルゴリズム 1



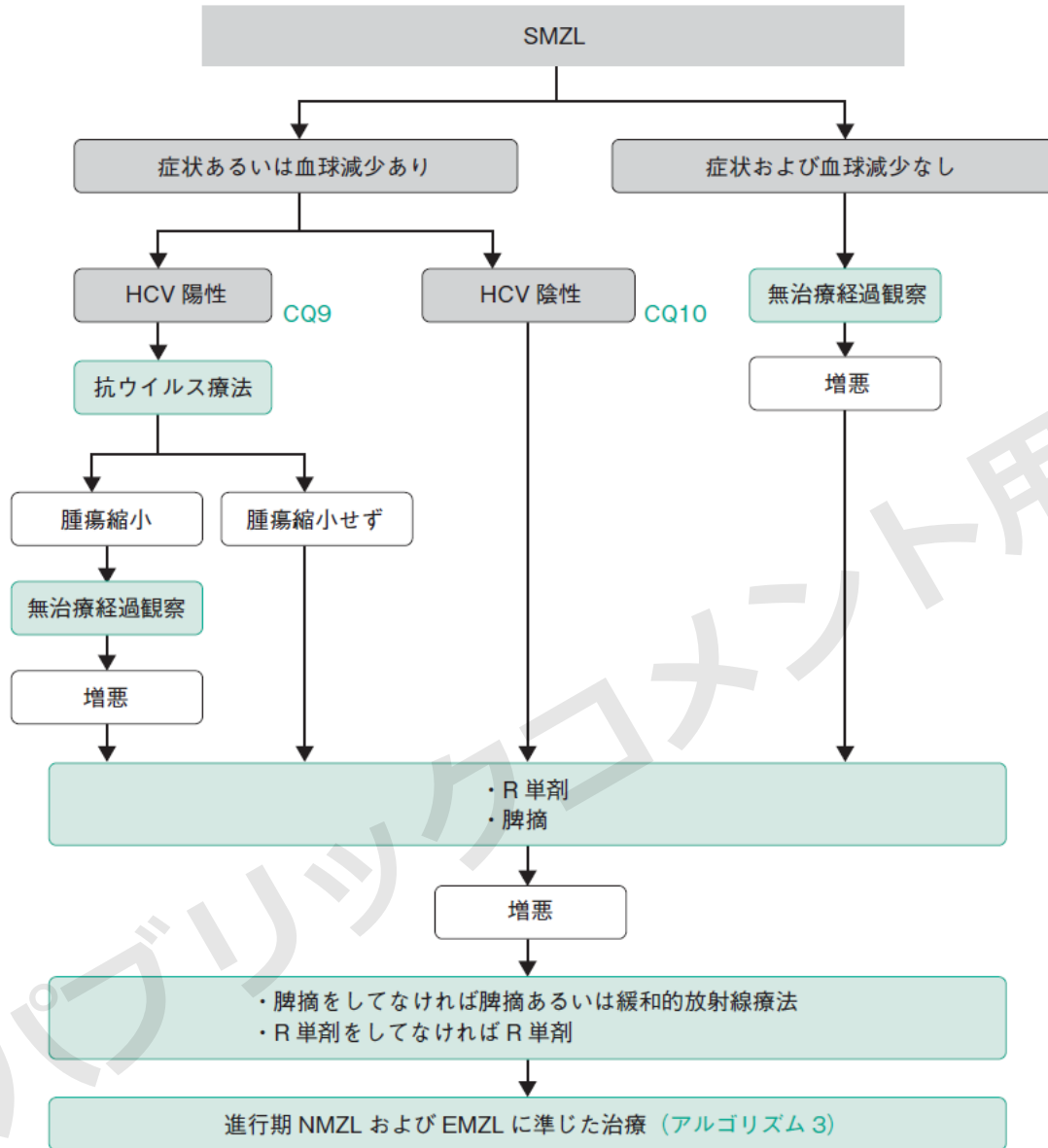
アルゴリズム 2



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 へとつながる MZL 全体のアルゴリズムを示す。

アルゴリズム 2

限局期胃 EMZL においては *H. pylori* の有無により治療アルゴリズムが決定される。*H. pylori* 陽性の場合の初回治療として除菌が推奨される¹⁾ (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²⁾ (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²⁾ (CQ3)。

アルゴリズム 3

胃以外の限局期 EMZL, 限局期 NMZL の初回治療として局所放射線療法が推奨される³⁾ (CQ4,5)。胃以外の進行期 EMZL, 進行期 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⁴⁻⁶⁾。したがって, 症状や臓器圧迫等がない場合には無治療経過観察が推奨される (CQ6, 7)。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, 後方視的研究しか報告がないものの, R-CHOP 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL) 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⁷⁾ (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⁸⁾ (CQ9)。HCV 感染がない場合は, リツキシマブ (R) 単剤療法あるいは脾臓摘出が推奨される⁹⁾ (CQ10)。

参考文献

- 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. (B4)
- 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. (C1)
- 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. (B1)
- 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. (B1)
- 5) 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. (B1)
- 6) 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. (B1)
- 7) 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. (C3)

- 8) 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. (C3)
- 9) 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. (C2)

パブリックコメント用

CQ1 初発 *H. pylori*陽性限局期胃 EMZL 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 2 A

初発 *H. pylori*陽性限局期胃 EMZL には *H. pylori*除菌療法が推奨される。

解説

胃 EMZL の発症は *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 EMZL を寛解させることができる¹⁾。したがって、*H. pylori*の感染を伴う限局期胃 EMZL では *H. pylori*の除菌が有効であり、推奨される。胃 EMZL での *H. pylori*陽性率は約 80%である²⁾。胃生検標本の検鏡や培養、迅速ウレアーゼ試験での *H. pylori*の検出ができない場合は、尿素呼気試験や便中抗原測定、血清抗 *H. pylori*抗体検査など、非侵襲的検査で検出を試みる。

*H. pylori*除菌療法では、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) あるいはイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB)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^{3,4)}。除菌の成功率は 90%以上であり、EMZL では 60~80%で CR が得られる⁴⁻¹¹⁾。除菌から CR 達成までの期間は数週間~1 年以上と報告されており、CR 達成まで長時間かかる症例も存在する。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が肝要である。除菌療法による 10 年 OS、治療成功割合は 95%, 90%である⁵⁾。除菌後の再発率は、年 2.2%⁴⁾、本邦での成績では除菌でリンパ腫治療成功後の再発は 6 年の経過観察で 3.1%だった⁵⁾。そのため、寛解後も定期的に内視鏡検査を実施し、再発の有無を確認するとともに^{7,9,10)}、胃がんの合併にも注意を払う^{12,13)}。除菌療法抵抗性のリスク因子としては、t(11;18)転座 (*BIRC3::MALTI*) を有する症例^{5,7,14)}、腫瘍が粘膜下層へ進展している症例^{4,5)}、胃の近位に病変がある症例⁴⁾がある。

参考文献

- 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. (B4)
- 2) Lv XH, et al. Proportion and Characteristics of *Helicobacter Pylori* -Negative Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2025;16(4):e00781. (C3)
- 3) 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. (C3)
- 4) 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. (C3)
- 5) 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. (C1)
 - 6) Lemos FFB, et al. Effectiveness of. *World J Gastroenterol.* 2023;29(14):2202-21. (B3)
 - 7) Wündisch T, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):8018-24. (C1)
 - 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. (B4)
 - 9) 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. (C3)
 - 10) 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. (C3)
 - 11) Fischbach W, et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut.* 2004;53(1):34-7. (C3)
 - 12) Palmela C, et al. Increased risk for metachronous gastric adenocarcinoma following gastric MALT lymphoma-A US population-based study. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(4):473-8. (C3)
 - 13) Capelle LG, et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2470-6. (C3)
 - 14) 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. (C3)

CQ2 初発 *H. pylori* 陰性限局期胃 EMZL 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 *H. pylori* 陰性限局期胃 EMZL には病巣部放射線治療 (ISRT) 24~30 Gy が推奨される。

解説

胃 EMZL の中で *H. pylori* が陰性の割合は 20.5% である¹⁾。*H. pylori* 感染を伴う限局期胃 EMZL は *H. pylori* 除菌が有効であるため、胃生検標本での検鏡、尿素呼気試験や便中抗原検査、抗体検査など非侵襲的検査で *H. pylori* の感染の有無を十分に検索することが治療決定に重要である。いずれの方法でも *H. pylori* が陰性の限局期胃 EMZL には、病巣部放射線治療 (involved-site radiation therapy: ISRT) 24~30 Gy が推奨される。照射の際には胃全体 (食道胃接合部~十二指腸球部) を照射野に含めるのが原則である。従来は 30 Gy 以上が標準線量とされていたが、24 Gy で遜色ない成績が報告されている^{2,3)}。そのため、近年のガイドラインでは、毒性低減等の観点から 24 Gy が推奨されている⁴⁾。放射線治療により 95% 以上の奏効割合が期待でき、また長期予後も良好であり、*H. pylori* 陰性、陽性を含む限局期胃 EMZL では 90% 以上の 5 年 OS、70~90% の 10 年 OS が期待できる⁵⁻⁹⁾。再発様式としては多くは照射野外再発であり¹⁰⁾、良好な局所制御が期待できる。

放射線治療が適応とならない例では、リツキシマブ (R) 単剤療法が選択肢である。*H. pylori* 陰性あるいは除菌後残存胃 EMZL に R 単剤療法を行った報告では、全奏効率 70~80%、奏効後の再発は 8~26% と報告されている^{11,12)}。

胃切除術は放射線治療と同等の局所制御率であり^{13,14)}、侵襲性を考慮すると病変部からの活動性出血など一部の場合を除き、推奨はされない。

放射線治療もしくは R 単剤療法を施行後、初回評価を 3 カ月後、その後は 3~6 カ月後に内視鏡を再検し、CR が確認できれば経過観察を行う。EMZL が残存し症候性となる場合は、進行期に準じてリツキシマブあるいは免疫化学療法の施行を検討する。

H. pylori 陰性症例に対する除菌療法の効果は 15.5~29.3% である^{15,16)}。

参考文献

- 1) Lv XH, et al. Proportion and Characteristics of Helicobacter Pylori -Negative Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Transl Gastroenterol. 2025;16(4):e00781. (C3)
- 2) Cho SH, et al. Radiation Therapy Dose for Limited-stage Extranodal Marginal Zone Lymphomas of the Mucosa-associated Lymphoid Tissues of the Stomach: A Meta-analysis. Pract Radiat Oncol. 2025;15(2):e155-e65. (C3)
- 3) Jeon SH, et al. Reduced-dose Radiation Therapy for Stage IE Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Multi-Institutional Prospective Study (KROG 16-18). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2025;121(4):1000-5. (B4)

- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-cell Lymphomas, Version 1, 2026 (D)
- 5) 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. (C1)
- 6) Ruskoné-Fourmesttraux 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. (B4)
- 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. (B4)
- 8) 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). (C1)
- 9) 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. (C1)
- 10) 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. (C1)
- 11)
- 12) Mazzoni C, et al. Efficacy and Safety of Frontline Single-Agent Rituximab in Extranodal Marginal Zone Lymphoma. *Eur J Haematol.* 2025;114(1):70-8. (C3)
- 13) 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. (C3)
- 14) Avilés A, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol.* 2005;22(1):57-62. (B1)
- 15) Koch P, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7050-9. (B4)
- 16) Jung K, et al. Efficacy of eradication therapy in Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis. *Helicobacter.* 2021;26(2):e12774. (C3)
- 17) Zullo A, et al. Eradication therapy in Helicobacter pylori-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(10):824-7. (C3)

CQ3 初発 *H. pylori* 陽性限局期胃 EMZL 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-2A

H. pylori 除菌後にリンパ腫の進行がみられる場合には、ISRT で 24~30 Gy を推奨する。

解説

H. pylori 陽性限局期胃 EMZL では *H. pylori* 除菌が第一選択となる。除菌した症例の 20~30%が除菌不成功あるいは寛解後に再発をきたす。除菌後 3 カ月時点で *H. pylori* 陽性の場合には二次除菌を試みる。*H. pylori* 陽性除菌後寛解までの期間は長期間かかる症例も存在するため、3 カ月ごとに胃内視鏡検査を繰り返し施行し効果を確認していく。無症候性であれば経過観察を継続するが、症状を有する EMZL 残存症例、病勢の進行がある症例、再発症例では ISRT で 24~30 Gy が推奨される¹⁻⁷⁾。除菌後に放射線治療を追加することにより、奏効は 89~100%期待される^{2,6)}。放射線治療の適応とならない症例では、リツキシマブ単剤療法^{8,9)}、もしくは進行期に準じて免疫化学療法が推奨される¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Ruskoné-Fourmesttraux 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. (B4)
- 2) 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. (B3)
- 3) 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. (C1)
- 4) 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. (C1)
- 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. (C1)
- 6) Vrieling C, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol.* 2008;87(3):405-11. (C3)
- 7) 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. (C1)

- 8) Mazzoni C, et al. Efficacy and Safety of Frontline Single-Agent Rituximab in Extranodal Marginal Zone Lymphoma. *Eur J Haematol.* 2025;114(1):70-8. (C3)
- 9) 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. (C3)
- 10) Amiot A, et al. Rituximab, alkylating agents or combination therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a monocentric non-randomised observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(6):619-28. (C3)

パブリックコメント用

CQ4 胃以外の初発限局期 EMZL 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

局所制御として病巣部放射線治療 が推奨される。局所制御を要しないあるいは放射線療法の適応とならない場合にはリンパ腫による症状や 臓器圧迫等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 EMZL に対する臨床試験の多くは放射線療法に関するものである。第II相試験¹⁾ 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を対象とした試験の部分解析である。総照射線量 40~45 Gy を標準群として 24 Gy 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⁴⁾。また、総照射線量 24 Gy (12 分割) を標準群として 4 Gy (2 分割) と比較した第III相試験において 4 Gy 群は 24 Gy 群に対して劣っていた (HR 3.42, $p < 0.0001$)⁵⁾。5 年の局所無増悪率は 24 Gy 群 89.9%, 4 Gy 群で 70.4%であった (HR 3.46, $p < 0.0001$)。MZL に限った解析では、5 年の局所無増悪率は 24 Gy で 100%, 4 Gy で 88%であり 24 Gy で良好な結果であった ($p = 0.015$)⁶⁾。

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 年生存率はそれぞれ放射線療法のみ 75.7%, 手術のみ 70%, 化学療法のみ 64%, 経過観察 62.6%, 手術と放射線療法 82.1%, 手術と化学療法および放射線療法 81.0%であった。単変量解析にて手術と放射線療法は放射線単独と比べて予後良好であった (HR 0.77, $p = 0.005$)。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療法単独よりも手術と放射線療法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⁷⁾。

なお、胃 EMZL においては有効とされている *H. pylori* の除菌であるが、胃以外の EMZL を対象とした前方視的試験において有意な結果は示されていない⁸⁾。

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. (B4)
- 2) 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. (B4)
- 3) 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. (B4)
- 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. (B3)
 - 5) 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. (B1)
 - 6) 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. (B1)
 - 7) Alderuccio JP, et al. Treatments and Outcomes in Stage I Extranodal Marginal Zone Lymphoma in the United States. *Cancers (Basel).* 2021; 13(8): 1803. (C1)
 - 8) Grünberger 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. (B4)

CQ5 初発限局期 NMZL 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

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

解説

EMZL よりもさらに発症頻度が低いために NMZL 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 NMZL のみを対象とした前方視的試験は報告されていない。

インドレントリンパ腫のなかに MZL が含まれた第Ⅲ相試験では、総照射線量 40～45 Gy を標準群として 24 Gy 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¹⁾。また、総照射線量 24 Gy (12 分割) を標準群として 4 Gy (2 分割) と比較した第Ⅲ相試験において 4 Gy 群は 24 Gy 群に対して劣っていた (HR 3.42, $p < 0.0001$)²⁾。5 年の局所無増悪率は 24 Gy 群 89.9%, 4 Gy 群で 70.4%であった (HR 3.46, $p < 0.0001$)。MZL に限った解析では 5 年の局所無増悪率は 24 Gy で 100%, 4 Gy で 88%であり、24 Gy で良好な結果であった ($p = 0.015$) ただし、MZL のなかでの節外性と節性の割合について記載はされていない³⁾。

米国国立がんデータベース (2004-2018) の I 期 NMZL を対象とした傾向スコアマッチングを用いた後方視的研究では、局所放射線療法を実施した群の 5 年生存率 84%, 放射線未実施群の 5 年生存率 79%と有意に良好な結果であった ($p = 0.026$)⁴⁾。

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. (B3)
- 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. (B1)
- 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. (B1)
- 4) Chevli N, et al. Prognostic Effect of systemic therapy and radiation therapy in stage I nodal marginal zone lymphoma. *Pract Radiat Oncol.* 2023; 13(1): e80-e93. (C1)

CQ6 初発進行期 EMZL 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，臓器圧迫等が出現するまでの無治療経過観察が推奨される。

解説

EMZL 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 CR 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¹⁾。比較的最近のコホート（2000-2012）における単施設からの後方視的研究（追跡中央値 9.2 年）において，10 年生存率 75%，10 年リンパ腫関連死亡率 4%，10 年非リンパ腫死亡率 21%であり，Stage II-IV 期における 10 年リンパ腫関連死亡率は 8.3%であった²⁾。

MZL 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を対象としたなかに MZL が含まれる第 III 相臨床試験が報告されている。chlorambucil と経過観察（局所放射線療法は許容）との比較であり，観察期間中央値 16 年において OS 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³⁾。

無治療経過観察と治療実施を比較した試験の報告はない。この領域の臨床試験は限られており，かつ試験治療参加基準は濾胞性リンパ腫、小細胞リンパ腫のように明確ではなかった。以下に主要な臨床試験の結果を示すが、リンパ腫による症状及び臓器圧排等が出現した場合には医学的に治療が必要と考えられる。

未治療 EMZL を対象とした第 III 相試験では chlorambucil 単独療法，chlorambucil+リツキシマブ (R) 療法，R 単剤療法にランダム化された。5 年 EFS は，chlorambucil 単独で 51%，R 単剤で 50%，併用で 68%だった ($p=0.0009$)。PFS も併用療法で有意に良好であった ($p=0.0119$) が，5 年 OS 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⁴⁾。

MZL 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。PR 以上となった症例には R 維持療法が実施された。5 年 EFS は R-CVP 群 61%，R-CHOP 群 56%と差を認めず，有害事象は有意に R-CVP 群で少なかった。組織型別のサブグループ解析にて濾胞性リンパ腫に対する MZL の EFS は HR 0.84 であった⁵⁾。

BR 療法 (BEN, R) を検討した MZL 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 PFS 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， $p<0.0001$) であったが，MZL に限ったサブグループ解析では PFS に差を認めなかった (HR 0.70， $p=0.3249$)⁶⁾。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，MZL に関するサブグループ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^{7,8)}。

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. (C1)
- 2) Qi S, et al. Predictors of survival in patients with MALT lymphoma: a retrospective, case-control study. *Blood Adv*. 2023;7(8):1496-1506. (C1)
- 3) 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. (A1)
- 4) 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. (B1)
- 5) 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. (B1)
- 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. (B1)
- 7) 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. (B1)
- 8) 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. (B1)

CQ7 初発進行期 NMZL 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，臓器圧迫等が出現するまでの無治療経過観察が推奨される。

解説

EMZL よりもさらに発症頻度が低いために NMZL 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 NMZL のみを対象とした前方視的試験は報告されていない。単施設からの後方視的研究（限局期 41%，進行期 59%）では，限局期症例 5 年生存率 94%，進行期症例 5 年生存率 88%であった。5 年時点での未治療状態の割合は 25%であり，初期無治療観察群における治療開始までの中央値は 72 カ月であった¹⁾。

無症状のインドレントリンパ腫を対象としたなかに MZL が含まれる第Ⅲ相臨床試験が報告されている。chlorambucil 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 OS 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²⁾。

MZL 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。PR 以上となった症例にはリツキシマブ（R）維持療法が実施された。5 年 EFS は R-CVP 群 61%，R-CHOP 群 56%と差を認めず，有害事象は有意に R-CVP 群で少なかった。組織型別のサブグループ解析にて濾胞性リンパ腫に対する MZL の EFS は HR 0.84 であった³⁾。

BR 療法（BEN, R）を検討した MZL 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 PFS 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， $p < 0.0001$ ）であったが，MZL に限ったサブグループ解析では PFS に差を認めなかった（HR 0.70， $p = 0.3249$ ）⁴⁾。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，MZL に関するサブグループ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^{5,6)}。

参考文献

- 1) Stuver R, et al. Retrospective characterization of nodal marginal zone lymphoma. *Blood Adv.* 2023;7(17):4838-4847. (C1)
- 2) 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. (A1)
- 3) 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. (B1)

- 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. (B1)
- 5) 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. (B1)
- 6) 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. (B1)

CQ8 組織学的形質転換をきたした MZL 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

DLBCL に準じた治療が推奨される。

解説

MZL 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 例以上の報告における組織学的形質転換の割合は MZL 全体で 7.5% (SMZL 11.4%, NMZL 17.2%, EMZL 6.4%)¹⁾、あるいは 3.8% (SMZL 5%, NMZL 3%, EMZL 4%)²⁾ であった。米国の SEER データベース (2000-2019; n=30,619) からの報告では 2.08% に形質転換を認め、進行期 (HR 1.69, p<0.001), NMZL (HR 1.55, p<0.001), SMZL (HR 3.04, p<0.001) がリスク因子として抽出された。胃以外 EMZL は胃 EMZL に比し (HR 1.51, p<0.001), 脾摘後の SMZL は脾摘未実施 SMZL に比し (HR 2.04, p=0.003) 組織学的形質転換が起こりやすかった。組織学的形質転換によって、全死亡リスク (HR 1.38, p<0.001) 及びリンパ腫関連死亡リスク (HR 3.21, p<0.001) が高くなることが示されている。形質転換後の全死亡率は女性で良く (HR 0.8, p=0.041), 65 歳以上において不良 (HR 2.08, p<0.001) であった³⁾。

MZL 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 カ月 (1.3~135 カ月)¹⁾、中央値 2.8 年 (1~12 年)²⁾、中央値 22 カ月 (6.4~201.5 カ月)⁴⁾ 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。EMZL 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⁵⁾。

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、DLBCL で行われる R-CHOP 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL) あるいはアンスラサイクリン系抗がん薬を含む CHOP 類似療法が多く選択されていた^{1,2,4,9)}。解析対象症例数が 300 例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 OS 中央値は 7.3 年¹⁾、2 年 OS は 57%²⁾、あるいは PFS 中央値 15 カ月⁴⁾ 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、DLBCL に準じた治療が行われることが妥当と考えられる。また、再発・難治形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫に対して、CD19 を標的とする CAR-T 細胞療法 (リソカブタゲン マラルユーセル) は保険承認されており、選択肢となり得る¹⁰⁾。

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. (C3)
- 2) Conconi A, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. Ann Oncol.

- 2015; 26(11): 2329-35. (C3)
- 3) Sun X, et al. Transformation risk and associated survival outcome of marginal zone lymphoma: A nationwide study. *Ann Hematol.* 2024;103(10):4211-4222. (C1)
 - 4) 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. (C3)
 - 5) 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. (C1)
 - 6) 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. (C1)
 - 7) 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. (C1)
 - 8) 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. (C1)
 - 9) 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. (C1)
 - 10) Abramson JS, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood.* 2023; 141(14): 1675-84. (B1)

CQ9 症状のある未治療 HCV 陽性 SMZL 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 SMZL は肝臓内科にコンサルトのうえ、抗ウイルス療法を行うことが推奨される。

解説

SMZL は一般的に緩徐な経過を示し、無治療で長期生存を示す例がある^{1,2)}。脾腫による症状や、脾機能亢進あるいは免疫学的機序による血球減少、その他の自己免疫疾患（寒冷凝集素性、高リン脂質抗体症候群、後天性 von Willebrand 症候群、クリオグロブリン血症）などを伴わない無症候性患者は経過観察を考慮する。

一部の SMZL では C 型肝炎ウイルス（HCV）感染との関連が示されている³⁾。HCV 抗体が陽性の SMZL では、抗ウイルス治療により SMZL の改善⁴⁻⁹⁾と長期間の奏効¹⁰⁾が期待できる。そのため、HCV 抗体陽性の SMZL では肝臓内科にコンサルトのうえで適切な抗ウイルス療法を行うことが推奨される。抗ウイルス療法に関しては、以前はインターフェロン（IFN）が使用されていたが、近年は直接作用型抗ウイルス薬（DAA）によるものが主流である。IFN を用いた治療では、初回治療として抗ウイルス療法を受けた SMZL 23 例を含む低悪制度 B 細胞リンパ腫 100 例の報告で、SMZL におけるリンパ腫の奏効は 65% で達成された。また、全体での奏効期間中央値 33 カ月、5 年 OS 92%、PFS 63% だった⁵⁾。DAA による抗ウイルス療法の成績としては、17 例の HCV 抗体陽性 SMZL において、4 例が CR、7 例が PR を達成した⁶⁾。

抗ウイルス療法の適応とならない、もしくは抗ウイルス療法が無効で症状のある HCV 陽性 SMZL では、HCV 陰性 SMZL に準じて治療を検討する。リンパ腫による全身症状や臓器圧迫等を認める場合、増殖速度が早い場合は、免疫化学療法の施行を考慮する。

参考文献

- 1) Florindez JA, et al. Splenic marginal zone lymphoma: A US population-based survival analysis (1999-2016). *Cancer*. 2020;126(21):4706-16. (C1)
- 2) Perrone S, et al. Splenic marginal zone lymphoma: Prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era. *Leuk Res*. 2016;44:53-60. (C1)
- 3) Saadoun D, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood*. 2005;105(1):74-6. (C3)
- 4) 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. (C3)
- 5) 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. (C1)

- 6) 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. (C3)
- 7) 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. (C1)
- 8) Michot JM, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol*. 2015;90(3):197-203. (C3)
- 9) 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. (C3)
- 10) 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. (C3)

CQ10 症状のある未治療 HCV 陰性 SMZL 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2B

症状のある未治療 HCV 陰性 SMZL にはリツキシマブ単剤療法が推奨される。

解説

SMZL は一般的に緩徐な経過を示し、無治療で長期生存を示す例がある^{1,2)}。予後不良に関連する因子として、Hb 低値、LD 高値、Alb 低値、Plt 低値、脾臓周囲以外のリンパ節腫脹、高齢、B 症状などがある^{1,3,4)}。

脾腫による症状や、脾機能亢進あるいは免疫学的機序による血球減少、その他の自己免疫疾患などを伴う症候性 SMZL では、リツキシマブ (R) 単剤療法もしくは脾臓摘出が治療選択肢となる。R 単剤療法では全奏効率が 90% 以上、10 年無病生存が 6~70% と高い治療効果が報告されている⁵⁻⁷⁾。R 維持療法の再発抑制効果は 1 報で報告されているが⁵⁾、意義や適切な期間などまだ十分には検証されていない。

R 単剤療法と脾臓摘出の後方視的比較では、奏効割合や OS は同等であり^{1,2,6,8)}、侵襲性や、出血や肺塞栓などの短期的、感染などの長期的な合併症に注意を要するため、R 単剤の方が推奨される。脾臓摘出は、脾腫による症状が強い場合、形質転換が疑われる場合、病変が脾臓と周辺リンパ節に局限している場合に考慮される。脾臓摘出により 90% 以上血液学的奏効が認められ、5 年 OS は 74~85% 得られるが、5 年 PFS は 5~60% であり一定頻度で再発が認められる⁹⁻¹³⁾。

R 単剤と免疫化学療法との直接前向き比較はないが、奏効割合や OS は同等である一方、有害事象は免疫化学療法の方が高頻度であるため、R 単剤がまずは推奨される。R 単剤や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圧迫等を認める場合、腫瘍の増殖速度が早い場合には、免疫化学療法の施行を考慮する^{1,14)}。

参考文献

- 1) Florindez JA, et al. Splenic marginal zone lymphoma: A US population-based survival analysis (1999-2016). *Cancer*. 2020;126(21):4706-16. (C1)
- 2) Perrone S, et al. Splenic marginal zone lymphoma: Prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era. *Leuk Res*. 2016;44:53-60. (C1)
- 3) Arcaini L, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*. 2006;107(12):4643-9. (C1)
- 4) Montalbán C, 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. (C1)

- 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. (C1)
- 6) Olszewski AJ, Ali S. Comparative outcomes of rituximab-based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93(3):449-58. (C1)
- 7) Starr AG, et al. Splenic marginal zone lymphoma: excellent outcomes in 64 patients treated in the rituximab era. *Hematology*. 2017;22(7):405-11. (C2)
- 8) Else M, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;159(3):322-8. (C1)
- 9) 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. (C1)
- 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. (C1)
- 11) 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. (C1)
- 12) 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. (C1)
- 13) Thieblemont C, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*. 2002;3(1):41-7. (C1)
- 14) 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. (C1)

II リンパ腫

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¹⁾。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¹⁾。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、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得る。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得る。また、後天性 von Willebrand 症候群を合併し、凝固障害・出血症状を合併することがある。形質転換することなく中枢神経に浸潤した場合は、Bing-Neel 症候群(BNS)と診断される。

IgM が 3 g/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¹⁾。

約 90 % 以上の症例で *MYD88*^{L265P} 変異が検出され、約 40 % の症例で *CXCR4* 遺伝子の変異を認める¹⁾。染色体異常として 6 番染色体長腕欠失 (40~50 %) 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。また、*CXCR4* 変異がある場合は、全生存率 (OS) には有意差を認めないが、野生型と比較するとイブルチニブ単剤の効果が悪いため^{2,3)}、遺伝子変異の検索は治療法の選択の際にも考慮される。

臨床経過は一般に緩徐であり、OS 中央値は 10 年以上である⁴⁾。無症候性から症候性に移行するリスクは、血清 IgM 値、骨髄中の LPL 細胞割合、血清 β_2 ミクログロブリン値、血清アルブミン (Alb) 値の組み合わせで予測できる⁵⁾。症候性 WM の予後予測の指標としては、International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM)、revised IPSSWM⁶⁾、ならびに Modified staging system for WM (MSS-WM)⁷⁾ が報告されている。revised IPSSWM は年齢 (66~75 歳が 1 点、76 歳以上が 2 点)、 β_2 ミクログロブリン > 4 mg/L、血清 LDH > 250 IU/L、血清 Alb < 3.5 g/dL によってスコア化され、5 年 OS は、スコア 0 が 95 %、1 が 86 %、2 が 78 %、3 が 78 %、4~5 が 36 % であった。また、MSS-WM では、年齢 (66~75 歳が 1 点、76 歳以上が 2 点)、血清 LDH 基準値以上 (2 点)、血清 Alb < 3.5 g/dL (1 点) によりスコア化され、5 年 OS は、low リスク (スコ

ア0) が93%, low-intermediate リスク (スコア1) で82%, intermediate リスク (スコア2) で69%, high リスク (スコア3~5) で55%であった。治療の効果判定には、第11回 International Workshop on WM (IWWM) の基準が用いられており、血清 IgM 値、骨髄病変、髄外病変を組み合わせる⁸⁾ (表1)。

表1 第11回 IWWM による治療効果判定基準

	血清 IgM M 蛋白	血清 IgM 値	骨髄検査	髄外病変
CR	蛋白電気泳動、免疫固定法で M 蛋白検出せず	基準値内	LPL 浸潤を認めず	髄外病変を認めず 治療前に存在した病変は、リンパ節 1.5 cm 未満、脾臓 15 cm 未満に縮小
VGPR		IgM 値の 90% 以上の減少、あるいは正常化		
PR		IgM 値の 50% 以上、90% 未満の減少		
MR		IgM 値の 25% 以上、50% 未満の減少		
SD		IgM 値の 25% 未満の減少、25% 未満の増加		
PD		最低値から 500 mg/dL を超える増加を伴う 25% 以上の IgM 値の増加 (連続した2回の判定が必要。IgM フレアを除く)		1.5 cm を超える新規病変、既知病変の場合 1.5 cm を超える最小時から 50% を超える増大病変、形質転換病変の出現

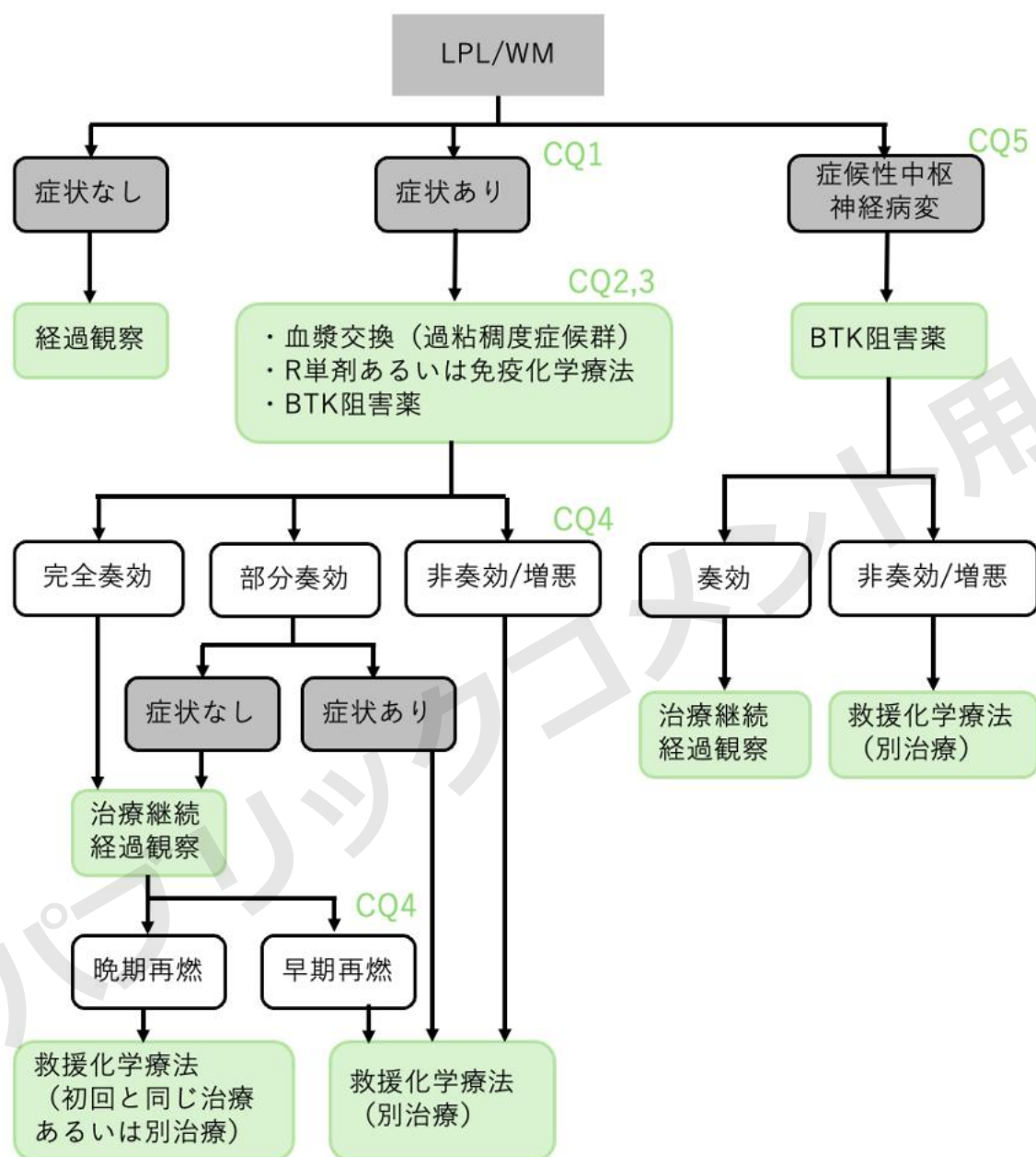
CR : complete response, VGPR : very good partial response, PR : partial response, MR : minor response, SD : stable disease, PD : progressive disease

参考文献

- 1) Montes-Moreno S, et al. Lymphoplasmacytic Lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, IARC; 2024: pp394-8. (テキストブック)
- 2) Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2021;39(6):565-75. (C1)
- 3) Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Leventoff C, White T, Flynn CA, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naïve patients with Waldenström

- macroglobulinemia. *Leukemia*. 2022;36(2):532-9. (C2)
- 4) Amaador K, Kersten MJ, Visser O, Brink M, Posthuma EFM, Minnema MC, et al. Primary therapy and relative survival in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018. *Br J Haematol*. 2022;196(3):660-9. (C1)
 - 5) Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Kapoor P, Liu CJ, Kastritis E, Zanwar S, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1403-11. (C1)
 - 6) Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis MC, Durot E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-61. (C1)
 - 7) Zanwar S, Le-Rademacher J, Durot E, D'Sa S, Abeykoon JP, Mondello P, et al. Simplified Risk Stratification Model for Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2024;42(21):2527-36. (C1)
 - 8) Treon SP, Tedeschi A, San-Miguel J, Garcia-Sanz R, Anderson KC, Kimby E, et al. Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria. *Semin Hematol*. 2023;60(2):97-106. (D)

▶ 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^{1,2)}。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の症状がある場合，または，出現した場合には治療開始を考慮する（CQ1）^{3,4)}。症候性過粘稠度症候群を合併している場合には血漿交換を施行する（CQ2）。初回，および，再燃・再発時の化学療法としては，リツキシマブ（R）単剤，あるいは免疫化学療法，ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬を実施する。免疫化学療法としては，R+アルキル化薬 [DRC療法（デキサメタゾン（DEX），R，シクロホスファミド（CPM）]，BR療法 [ベンダムスチン（BEN），R]，BDR療法 [ボルテゾミブ（BOR），DEX，R] が選

択される。BTK 阻害薬としては、R+イブルチニブ、ザヌブルチニブ、チラブルチニブが挙げられる (CQ2~4)^{4,6)}。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。自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は、若年の高リスク患者や再発・再燃時の治療選択肢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)。形質転換時には R-CHOP 療法 [R, CPM, ドキソルビシン (DXR), ビンクリスチン (VCR), プレドニゾロン (PSL)] 等のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する治療を実施する (CQ4)。中枢神経症状のある場合は、中枢神経浸潤による Bing-Neel 症候群 (BNS) によるものかどうか評価する。症候性 BNS に対しては BTK 阻害薬 (ザヌブルチニブ, チラブルチニブ, イブルチニブ) が推奨される⁷⁾ (CQ5)。

参考文献

- 1) Zanwar S, Le-Rademacher J, Durot E, D'Sa S, Abeykoon JP, Mondello P, et al. Simplified Risk Stratification Model for Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2024;42(21):2527-36. (C1)
- 2) Amaador K, Kersten MJ, Visser O, Brink M, Posthuma EFM, Minnema MC, et al. Primary therapy and relative survival in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018. *Br J Haematol*. 2022;196(3):660-9. (C1)
- 3) Kyle RA, Benson JT, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-6. (C2)
- 4) Buske C, Castillo JJ, Abeykoon JP, Advani R, Arulogun SO, Branagan AR, et al. Report of consensus panel 1 from the 11. *Semin Hematol*. 2023;60(2):73-9. (D)
- 5) Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa S, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol*. 2020;7(11):e827-e37. (D)
- 6) Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, D'Sa S, Auer R, McCarthy H, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia-A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;197(2):171-87. (D)
- 7) Sarosiek S, Becking AL, Branagan A, Ferrero S, Khwaja J, Kimby E, et al. Report of Consensus Panel 2 from the 12th International Workshop on the management of Bing-Neel syndrome in patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Hematol*. 2025;62(2):85-9. (D)

CQ1 未治療 WM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：カテゴリー2A

WMに関連した臨床症状、合併症が出現した時点で治療介入を行うことが推奨される。

解説

未治療 WM に対する治療介入は、WM に関連した臨床症状や合併症が認められる症候性 WM に対して施行することが推奨される¹⁻⁵⁾。また、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¹⁻⁵⁾。しかし、無症候性 WM であっても血清 IgM 値が 6,000 mg/dL を超える場合には治療介入を考慮する必要がある⁵⁾。治療介入を必要と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。また、WM の骨髄浸潤に伴う症候性血球減少 (Hb<10 g/dL, Plt<10 万/ μ L など) を認める症例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に対しても治療介入を行う¹⁻⁵⁾。

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: 116-20. (D)
- 2) Dimopoulos MA, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014; 124: 1404-1411. (D)
- 3) Kastiris E, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv41-iv50. (D)
- 4) Pratt G, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia-A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022 ;197:171-187. (D)
- 5) Kumar SK, et al. Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Jan;22(1D):e240001. (D)

CQ2 症候性 WM 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-1

症候性過粘稠度症候群を合併した場合、あるいは、リツキシマブを含む化学療法を行う症例において血清 IgM 値が 4,000 mg/dL 以上の場合には、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¹⁻³⁾。また、リツキシマブ (R) を含む治療を行う場合は、治療前の血清 IgM 値が 4,000 mg/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¹⁻⁶⁾。血漿交換のみでは抗腫瘍効果は得られないため、血漿交換後に速やかに化学療法を施行する必要がある¹⁻³⁾。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^{1,2)}。

参考文献

- 1) Buske C, et al. Report of consensus panel 1 from the 11th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia on management of symptomatic, treatment-naïve patients. *Semin Hematol.* 2023 Mar;60(2):73-79. (D)
- 2) Kumar SK, et al. Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024 Jan;22(1D):e240001. (D)
- 3) Connelly-Smith L, 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 Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023;38(2):77-278. (D)
- 4) Treon SP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2004; 15: 1481-3. (C3)
- 5) Ghobrial IM, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004; 101: 2593-8. (C3)
- 6) Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3830-5. (C3)

CQ3 未治療症候性 WM 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 WM の初回治療としては，リツキシマブ単剤，免疫化学療法，および BTK 阻害薬が推奨される。

【解説】

未治療の症候性 WM に対しては，以下の治療法が推奨される。

リツキシマブ単剤，あるいは免疫化学療法

- ・BR 療法 (BEN, R) ¹⁾
- ・BDR 療法 (BOR, DEX, R) ²⁾
- ・リツキシマブ (R) 単剤 ^{3,4)}
- ・R+アルキル化薬レジメン：DRC 療法 (DEX, R, CPA) ⁵⁾

BTK 阻害薬

- ・R+イブルチニブ ⁶⁾
- ・ザヌブルチニブ ⁷⁾
- ・チラブルチニブ ⁸⁾

上記の薬剤・治療レジメンに対するランダム化比較試験の報告 (iNNOVATE 試験 ⁸⁾，ASPEN 試験 ⁷⁾) は存在するものの，現時点において，どの薬剤・治療レジメンが安全性，および有効性において優れているかのコンセンサスは得られていない ⁹⁻¹¹⁾。また，治療期間や投与コース数が定まっている R 単剤療法や免疫化学療法と，BTK 阻害薬のように増悪する，もしくは許容できない毒性が認められるまで投与を継続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 ⁹⁻¹¹⁾。

最適な初回治療レジメンは，患者像に加え，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，症例ごとに検討されるべきである ⁹⁻¹¹⁾。なお，末梢神経障害を合併している場合には，ボルテゾミブを回避する必要がある ⁹⁾。血清 IgM 値が 4,000 mg/dL 以上の症例において，R 単剤，あるいは R 併用化学療法を施行する場合には，NCCN ガイドライン，international workshop on WM のコンセンサス・パネルに準じて 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 コース目 (状況によっては 2 コース目も) には R の投与を控えることを考慮する ^{9,10)}。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 ⁹⁾。

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 ^{11,12)}。

参考文献

- 1) 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: 1203-10. (B1)
- 2) Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3830-5. (B4)
 - 3) Dimopoulos MA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2327-33. (B4)
 - 4) Gertz MA, Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma*. 2004;45(10):2047-55. (B4)
 - 5) Dimopoulos MA, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3344-9. (B4)
 - 6) Dimopoulos MA, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 2399-2410. (B1)
 - 7) Tam CS, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038-2050. (B3)
 - 8) 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: 3327-3337. (B4)
 - 9) Kumar SK, et al. Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(1D):e240001. (D)
 - 10) Buske C, et al. Report of consensus panel 1 from the 11(th) International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia on management of symptomatic, treatment-naïve patients. *Semin Hematol*. 2023;60(2):73-79. (D)
 - 11) Chan WL, et al. Efficacy and safety of front-line treatment regimens for Waldenström macroglobulinaemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):140. (B2)
 - 12) Castillo JJ, et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2018; 181: 77-85. (C1)
 - 13) 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. (B1)

CQ4 WM の再燃・再発時の救援療法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

初回治療後に再燃・再発した場合の救援療法として、リツキシマブ単剤、免疫化学療法、BTK 阻害薬が推奨される。前治療の奏効期間や毒性などを考慮し、治療法を決定する。

解説

再発・難治性の WM に対しては、リツキシマブ (R) の単剤^{1,2)}、免疫化学療法^{3,4)}、あるいは BTK 阻害薬⁵⁻⁷⁾ が推奨される。またプリンアナログ⁸⁾ も使用可能である。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、治療効果において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、患者像、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、症例ごとに検討されるべきである^{9,10)}。

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法の再実施を含めて考慮する。奏効期間が短い場合や抵抗性の場合、初回治療とは異なる治療法が推奨される^{9,10)}。

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^{11,12)}。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。

経過中に大細胞型リンパ腫に形質転換した症例に対しては、R-CHOP 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL) 等のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する治療を行うことが推奨されている^{13,14)}。

参考文献

- 1) Dimopoulos MA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (9) : 2327-33. (B4)
- 2) Gertz MA, Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma.* 2004;45(10):2047-55. (B4)
- 3) Paludo J, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol.* 2018;97(8):1417-1425. (C3)
- 4) Chen CI, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1570-5. (B4)

- 5) 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. (B4)
- 6) Dimopoulos MA, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2018; 378 (25) : 2399-410. (B1)
- 7) Tam CS, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood.* 2020;136(18):2038-2050. (B3)
- 8) Leblond V, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 301–307. PMID: 23233721 (B3)
- 9) Kumar SK, et al. Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(1D):e240001. (D)
- 10) D'Sa S, et al. Report of consensus panel 2 from the 11th international workshop on Waldenström's macroglobulinemia on the management of relapsed or refractory WM patients. *Semin Hematol.* 2023;60(2):80-89. (D)
- 11) Parrondo RD, et al. Efficacy of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Waldenström Macroglobulinemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020; 20 (10) : e694-711. (A2)
- 12) Durot E, et al. Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Transformed Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2025;100(2):338-341. (C1)
- 13) Durot E, et al. Report of Consensus Panel 6 from the 12th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia on Diagnosis and Management of Transformed Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Hematol.* 2025;62(2):120-125. (D)
- 14) Durot E, et al. Transformed Waldenström macroglobulinaemia: clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Br J Haematol.* 2017;179(3):439-448. 28770576 (C1)

CQ5 Bing-Neel 症候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

症候性Bing-Neel 症候群に対しては BTK 阻害薬が推奨される。

解説

WM が大細胞型 B 細胞リンパ腫に形質転換することなく中枢神経に浸潤した場合を Bing-Neel 症候群(BNS)と呼び、しばしば致死的である¹⁻⁶⁾。症候性 Bing-Neel 症候群に対して治療介入を行う必要がある¹⁾。現在まで BNS に対する前向き試験は存在しないが、治療効果と毒性を考慮すると BTK 阻害薬が推奨される¹⁻⁴⁾。BTK 阻害薬を使用して増悪した場合、あるいは無効な際には化学療法が選択される¹⁾。放射線療法は局所病変の制御目的に限定的に考慮される¹⁾。

参考文献

- 1) Sarosiek S, et al. Report of Consensus Panel 2 from the 12th International Workshop on the management of Bing-Neel syndrome in patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Hematol.* 2025;62(2):85-89. (D)
- 2) Becking AL, et al. Zanubrutinib in Bing Neel syndrome: efficacy and tolerability. *Leukemia.* 2025 ;39(5):1260-1264. (C1)
- 3) Saburi M, et al. The Impact of Tirabrutinib Monotherapy for the Treatment of Bing-Neel Syndrome: A Multicenter Retrospective Study. *Am J Hematol.* 2025 ;100(10):1912-1915. (C1)
- 4) Castillo JJ, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. *Blood.* 2019;133(4):299-305. (C1)
- 5) Castillo JJ, et al. Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. *Br J Haematol.* 2016 ;172(5):709-15. (C1)
- 6) Drozd-Sokołowska J, et al. Bing-Neel Syndrome, a Rare Presentation of Waldenström Macroglobulinemia-A Multicenter Report by the Polish Lymphoma Research Group. *J Clin Med.* 2022;11(15):4447.(C1)

II リンパ腫

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を構成する B 細胞から発生する成熟 B 細胞腫瘍である。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 95%以上が染色体転座 t(11;14)(q13;q32)に伴う *CCND1* 遺伝子再構成を有する独立した疾患単位である¹⁾。わが国での発症頻度は、全悪性リンパ腫の 2-3%程度である^{2,3)}。発症年齢中央値は 68-69 歳で男性に多い¹⁾。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⁴⁾。MCL において SOX11 は大半で陽性となるため、一部存在する cyclin D1 陰性例においては診断に有用である⁵⁾。形態的に MCL でも cyclin D1 陰性例は予後良好と報告され⁶⁾、これ以降 MCL は何らかの形での cyclin D1 異常（免疫陽性もしくは *CCND1* 遺伝子転座）が必須となった。WHO 分類（2017）以降、マントル層を構成する B 細胞から発生する腫瘍は、MCL に加えて新たに leukemic non-nodal MCL と *in situ* mantle cell neoplasm が記載された¹⁾。Leukemic non-nodal MCL は、免疫組織学的に SOX11 陰性例が多く、末梢血・骨髄・脾臓で主に病変を形成し、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。一方、*in situ* mantle cell neoplasm は、組織形態のみでは非腫瘍性のリンパ濾胞と区別がつかないことが多く、マントル層での cyclin D1 陽性 B 細胞の増殖を同定することにより診断がなされる。MCL へ進展する可能性は低く経過観察が基本となる。

MCL の病期分類には、他の非ホジキンリンパ腫と同様に Lugano 分類が用いられる。予後予測モデルとして、国際予後指標（International Prognostic Index : IPI）とは別に、年齢、Performance Status (PS)、血清 LDH、末梢血白血球数の 4 因子について各々重みをつけ関数式を用いてスコアを算出し、スコア毎に予後を low, intermediate, high の 3 群に層別する 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⁷⁾。MIPI は関数式を用いてスコアを計算するため、より簡便に 4 因子について配点を規定し総点数により予後を層別化する simplified MIPI (sMIPI)が、実臨床では多く用いられる⁷⁾。さらに、Ki-67 免疫染色陽性率 (MIB-1 index) 30%以上が独立した予後因子であり、MIPI に MIB-1 index を加えることで予後を 4 群に層別する combined MIPI (MIPI-c) も提唱されている⁸⁾。また組織学的亜型として、blastoid variant および pleomorphic variant は、よりアグレッシブな臨床経過を示す予後不良な組織亜型と認識されている⁹⁾。近年は、遺伝子異常が予後に関わる事が報告されており¹⁰⁾、特に *TP53* 遺伝子変異陽性例は、標準化学療法に対する反応性が不良であることが示されている¹¹⁾。また、濾胞性リンパ腫を中心とするその他の非ホジキンリンパ腫でも示されている初回化学療法を受けた症例において、診断後 24 ヶ月以内に病勢増悪 (POD24) を認めた場合には、

MCLにおいても予後不良性と関連することが報告されている¹²⁾。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。MIB-1 index 高値や blastoid variant などが CNS 浸潤リスクとして報告されており^{13,14)}，CNS 再発予防には留意が必要であるが、推奨される CNS 再発予防法は確立していない。

参考文献

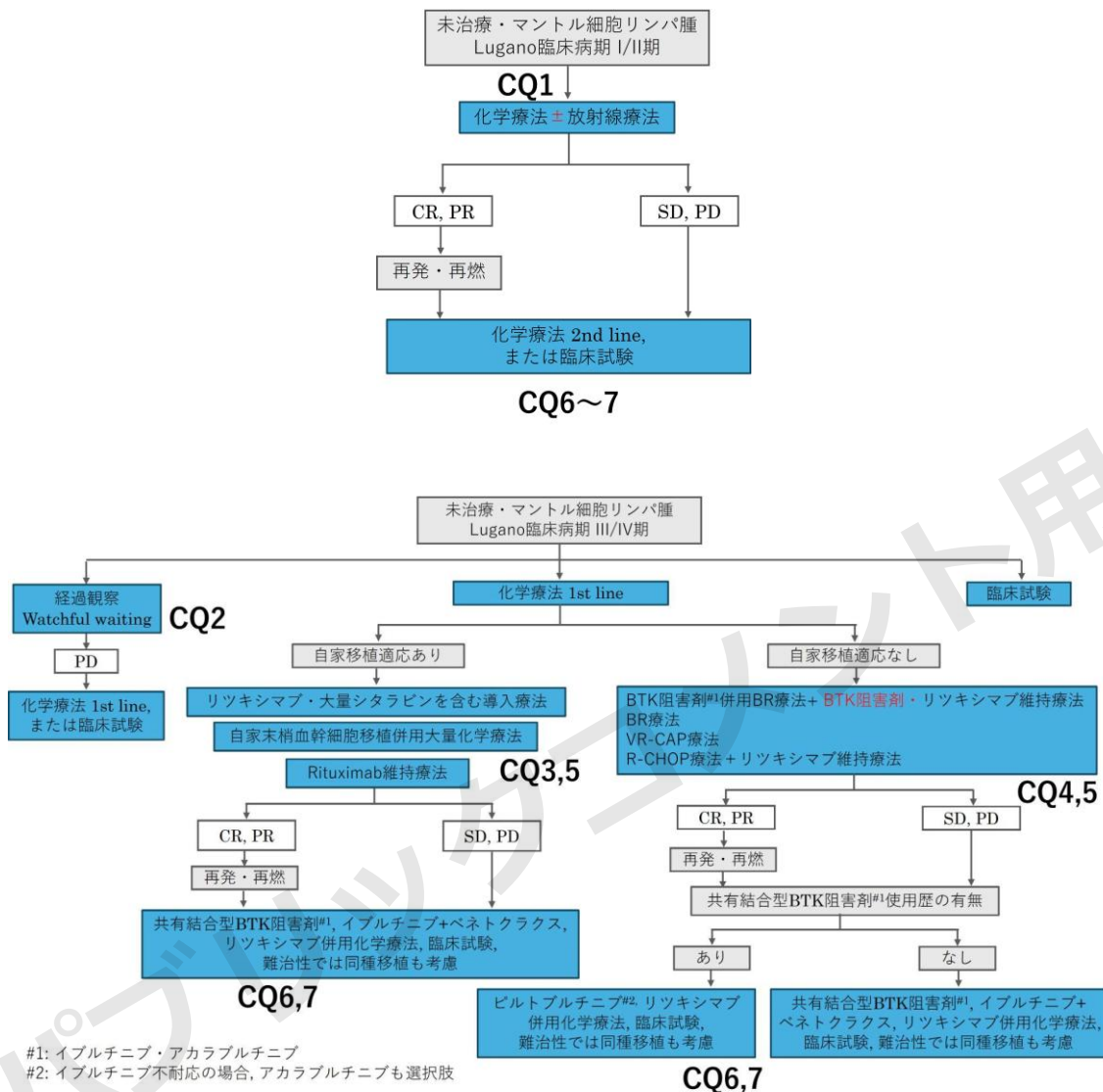
- 1) Klapper W, Medeiros LJ, Ferry JA et al. Mantle cell lymphoma. The WHO classification of Tumors Editorial Board. WHO Classification of Tumors 5th Edition. Haematolymphoid Tumours Part B. IARC 2024: pp. 443- 454.
- 2) Muto R, Miyoshi H, Sato K, et al. Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification. *Cancer medicine*. 2018;7(11):5843-5858.
- 3) The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathology international*. 2000;50(9):696-702.
- 4) Chihara D, Asano N, Ohmachi K, et al. Prognostic model for mantle cell lymphoma in the rituximab era: a nationwide study in Japan. *British journal of haematology*.2015;170(5):657-68.
- 5) Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*.2009;94(11):1555-62.
- 6) Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, 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.
- 7) Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558-65. (B4)
- 8) Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* .2016;34(12):1386-94. (B4)
- 9) Dreyling M, Klapper W, Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood*. 2018;132(26):2722-2729. (B4)
- 10) Khouja M, Jiang L, Pal K, et al. Comprehensive genetic analysis by targeted sequencing identifies risk factors and predicts patient outcome in Mantle Cell Lymphoma: results from the EU-MCL network trials. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2024;38(12):2675-2684. (B4)
- 11) Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*.

2017;130(17):1903-1910. (B4)

- 12) Bond DA, Switchenko JM, Villa D, et al. Early relapse identifies MCL patients with inferior survival after intensive or less intensive frontline therapy. *Blood advances*.2021;5(23):5179-5189. (C1)
- 13) Cheah CY, George A, Gine E, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(8):2119-23. (C1)
- 14) Chihara D, Asano N, Ohmachi K, et al. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*.2015;26(5):966-973. (C1)

パブリックコメント用

▶ アルゴリズム



MCLを対象に現在も精力的に臨床試験や新規治療薬の臨床開発が進められている。本項では本邦における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。

MCLの10~15%を占める限局期では、involved site radiation therapy (ISRT) ± 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後方視的検討から、ISRT単独もしくはISRTと化学療法との併用が推奨される(CQ1)。進行期MCLの治療の原則は多剤併用化学療法とリツキシマブとの併用療法であるが、MCLの分子亜型であるleukemic non-nodal MCLは、臨床経過は一般に緩徐であることが知られており、インドレントMCLとして、濾胞性リンパ腫を代表とするその他の低悪性度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。一方、腫瘍細胞は主として末梢血・骨髄・脾臓に認められ、リンパ節腫大は乏しく、病理組織学的にはSOX11陰性例が多いなどの特徴はあるものの、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。

(CQ2)。

上記以外の治療適応のある進行期 MCL に対しては、アグレッシブリンパ腫に対する標準的化学療法の一つである R-CHOP 療法は、化学療法単独と比較して CR 割合の改善および良好な分子生物学的奏効も得られたものの、長期 PFS の改善は十分ではなかった。このため、65 歳以下の症例には、リツキシマブと大量シタラピンを組み込んだ強化型の導入化学療法を実施して、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末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（自家移植, high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation: HDC/AHSCT）を行うことが推奨される（CQ2）。リツキシマブと大量シタラピンを組み込んだ強化型の導入化学療法レジメンについては、国内・国外の複数の臨床試験で検討されており、定まったものはない。また、自家移植後にリツキシマブ維持療法を追加することが強く推奨される。ただし、そのエビデンスとなった臨床試験のリツキシマブ投与期間は 3 年間であり、本邦における「投与間隔 8 週間を目安に最大 12 回」とする承認期間とは異なる点には留意が必要である（CQ5）。

一方、66 歳以上または強化型の導入化学療法の適応が困難な症例においては、BTK 阻害剤（イブルチニブ・アカラブルチニブ）併用 BR 療法, BR 療法, VR-CAP 療法, R-CHOP 療法+リツキシマブ維持療法が推奨される（CQ4）。BR 療法に BTK 阻害剤（イブルチニブ・アカラブルチニブ）を併用する場合、2 年間のリツキシマブおよび病勢進行あるいは毒性中止まで継続する BTK 阻害剤（イブルチニブ・アカラブルチニブ）の併用による維持療法が行われる。また、R-CHOP 療法に奏効した際にリツキシマブ維持療法を追加することで PFS および OS を延長することが示されているが、その有用性を示した臨床試験においてリツキシマブ維持療法は病勢増悪まで継続する投与方法が選択されており、本邦における承認期間とは異なる点には留意が必要である（CQ5）。

総論に記載したように MCL においては、MIPI・sMIPI・MIPI-c・組織亜型（blastoid・pleomorphic variant）および TP53 遺伝子変異など複数の予後因子が明らかになっているが、それらに基づく治療方針の決定は現状行われない。

再発・難治性 MCL に対する治療は、BTK 阻害剤を含む前治療における使用薬剤とその反応性, 奏効持続期間を考慮して、BTK 阻害剤（イブルチニブ・アカラブルチニブ・ピルトブルチニブ）、ベネトクラクス+イブルチニブ併用療法およびリツキシマブ併用化学療法から選択する（CQ6）。共有結合型 BTK 阻害剤（イブルチニブ・アカラブルチニブ）を含む治療が病勢増悪まで継続されている場合には、非共有結合型 BTK 阻害剤のピルトブルチニブが選択肢の一つとなる。同種造血細胞移植は、既存の薬物療法の治療効果が乏しい場合や TP53 遺伝子変異を有する予後不良かつ難治性 MCL の場合に、同種造血細胞移植は選択肢の一つとなり得る（CQ7）。またいずれの治療も不応・不耐応の場合には、有症状病変に対する緩和的 ISRT も選択肢となる。再発・難治性 MCL については、標準治療は確立されておらず、新規治療薬の臨床試験への参加も選択肢となる。近年 CAR-T 細胞療法や二重特異性抗体の臨床開発も進められており、今後それらの臨床導入により特に再発・難治性 MCL については、治療アルゴリズムが改変する可能性がある。

CQ1 限局期 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

慎重に病期診断された限局期 MCL では、combined-modality therapy を治療選択肢として考慮する。

【解説】

MCL は多くが進行期で診断されるが、限局期 (stage I-II) にとどまる症例も約 10～15% に存在する。限局期の治療を選択するには、PET/CT 検査、骨髄穿刺・骨髄生検（フローサイトメトリーを含む）および上下部内視鏡検査などによる全身検索を行い、本当に限局期であることを慎重に評価する必要がある。限局期症例に対する放射線療法を検討した後方視的解析では、2年、5年 PFS は 65% と 46%、2年 OS は 86% と 70% で、年齢と放射線療法の有無が PFS の有意な予後因子であった¹⁾。また、病期 I・II 期の MCL 675 例の後方視的検討でも、OS は放射線療法群で有意に延長した (103 カ月 vs. no-RT 群 66 カ月)²⁾。一方、限局期 MCL に対する化学療法では、3.5年 RFS は 59.1% で、推定 5年 OS・RFS は 80.4%・37.6% であった³⁾。さらに、病期 I・II 期 MCL に対して放射線療法または化学療法が施行された 2,539 例の後方視的解析では、追跡約 4 年で全体の 5年 OS は 69% であり、I 期では放射線療法 (≥24 Gy) 後の 5年 OS/PFS が 86%/42%、化学療法後 67%/53%、II 期では放射線療法後 78%/33%、化学療法後 62%/41% と、OS に関して放射線療法は化学療法と同等以上であった⁴⁾。

化学療法と放射線療法を組み合わせた combined-modality therapy (CMT) を検討した単施設での後方視的解析では、病期 I 期では 8 例中 2 例、病期 II 期では 13 例中 7 例に照射領域外の再発がみられた。限局期 MCL に CMT は有用であるが、病期 II 期では照射野外再発が少なくないことに留意する必要がある⁵⁾。

一方で、病期 I・II 期 MCL に対して放射線療法、化学療法、またはその両方 (CMT) を実施した 2,539 例の後方視的解析では、CMT 群の生存期間が有意に延長しており (CMT 群の生存期間中央値 104.8 カ月・3年 OS 79.8% vs. RT 群 75.7 カ月・72.8%、化学療法群 67.6 カ月・67.8%)、放射線療法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 CMT が有意に死亡リスクを低下させた⁶⁾。

以上から、前向き比較試験に乏しく最適戦略は確立していないものの、限局期 MCL に対しては、放射線療法の有用性が示唆されており、CMT を治療選択肢として考慮する。なお、限局期 MCL の PFS 曲線はいずれの報告においても明確なプラトーを示さず、長期経過においては MCL の生物学的特性として留意を要する。

参考文献

- 1) Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14(10):1555-61. (C2)

- 2) Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P. 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. (C1)
- 3) Jo JC, Kim SJ, Lee HS, 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):223-228. (C3)
- 4) Albertsson-Lindblad A, Ekberg S, Glimelius I, et al. Limited stage mantle cell lymphoma: A real-world study of primary treatment and prognosis in Sweden 2006-2018. *Hemasphere*. 2025;9(1):e70080. (C1)
- 5) Bernard M, Tsang RW, Le LW, et al. Limited-stage mantle cell lymphoma: treatment outcomes at the Princess Margaret Hospital. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(2):261-7. (C1)
- 6) Gill BS, Vargo JA, Pai SS, Balasubramani GK, Beriwal S. Management Trends and Outcomes for Stage I to II Mantle Cell Lymphoma Using the National Cancer Data Base: Ascertainig the Ideal Treatment Paradigm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):668-76. (C3)

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：カテゴリー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例であり、観察期間中に生存割合は50%を下回らなかった¹⁾。MCL 8,029例の解析で deferred therapy (診断日から90日を超えて治療開始) 群492例と残りの7,537例を比較したところ、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²⁾。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MCL 440例の解析では、診断から3カ月以上治療を行わなかった75例は、PS良好(0/1)、B症状なし、LDH低値、non-bulky、blastoid variant以外、Ki-67<30%が有意に多かった。また、治療開始までの期間(time to treatment: TTT)のmedianは35カ月で、TTTと有意に関連する因子として、non-nodalが同定された³⁾。MCLの予後不良因子とされるTP53変異を有する例においても18~20カ月経過観察が可能であったとの報告もあり⁴⁾、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分類第5版ではMCL関連病変を(1)ISMCN (in situ mantle cell neoplasm)、(2)従来型MCL (nodal/classical MCL)、(3)leukaemic non-nodal MCLに整理している。ISMCNは偶発的に発見されることが多く、臨床的には極めて緩徐な経過を示すことから、治療適応外となりうる。一方、leukaemic non-nodal MCLは、免疫グロブリン重鎖可変領域(IGHV)遺伝子に明確な体細胞超変異を認めることが多く、使用遺伝子にも偏り(特にIGHV1-8)がみられるなど、従来型MCLとは異なる分子背景を有する。SOX11陰性例が多く、腫瘍細胞は主として末梢血、骨髄、脾臓に認められ、リンパ節腫大は乏しい。臨床経過は一般に緩徐で、通常型MCLより予後良好であり、無治療経過観察が可能な症例が認められる⁵⁾。

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, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-13. (C1)
- 2) Cohen JB, Han X, Jemal A, Ward EM, Flowers CR. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2016;122(15):2356-63. (C2)

- 3) Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2489-2495. (C1)
- 4) Kumar A, Ying Z, Alperovich A, et al. Clinical presentation determines selection of patients for initial observation in mantle cell lymphoma. *Haematologica.*2019;104(4):e163-e166. (C2)
- 5) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748. (D)

パブリックコメント用

CQ3 若年初発進行期 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

若年初発進行期 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を施行し、奏効例に自家移植併用大量化学療法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した前方視的試験では、自家移植はインターフェロン群に比べて PFS を延長し、有用性が示された¹⁾。中央値 14 年の長期追跡においても、この PFS 優越性は維持されていた²⁾。また後方視的ながら、大規模コホート研究においても、自家移植による地固め療法は寛解後の PFS 延長に寄与することが示されている³⁾。

自家移植前の導入化学療法として、リツキシマブ (R) 併用化学療法に大量シタラビン (AraC) 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 (R, CDDP, AraC, DEX) を交互に 3 コースずつ実施する大量 AraC 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 も延長した⁴⁾。OS については延長傾向を示したものの有意差には至らなかったが、総合的に大量 AraC 療法を含む導入化学療法が標準治療と結論された。約 10 年にわたる長期追跡でもその有効性は維持されていた一方で、二次性血液悪性腫瘍の発生率については大量 AraC 療法群でやや高い傾向が報告されている⁵⁾。

その他の自家移植前の導入化学療法として、R-maxi-CHOP 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL) /R-HD-AraC 療法 (R, 大量 AraC)⁶⁾、RB (R, BEN) 療法^{7,8)}、RB/RC (R, AraC) 療法^{9,10)}、本邦からは R-high-CHOP/CHASER 療法 (CPA, 大量 AraC, DEX, ETP, R)^{11,12)} 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-hyper-CVAD/MA 交替療法 (R, CPA, VCR, DXR, DEX, 大量 MTX, 大量 AraC) と BR 療法とのランダム化比較第 II 相試験では、R-hyper-CVAD/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¹³⁾。

一方、R-DHAP×4 を導入療法とし、自家移植を行った後の、R 維持療法の有用性が検証されており、R 維持療法を実施することで PFS が有意に延長することが報告されている¹⁴⁾。さらに更新された 7 年時点の解析でも、R 維持療法の PFS 延長効果が長期にわたり持続することが示された¹⁵⁾。ただし、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 年間に適応した場合の有用性は明らかではない。

近年、若年初発進行期 MCL に対して導入化学療法+維持療法にブルトンキナーゼ (BTK) 阻害薬イブルチニブを併用することで治療成績が改善した臨床試験の結果が示されているが、本邦では適用外である。

以上より、若年初発進行期 MCL には、R と大量 AraC 療法を含んだ導入療法を施行し、奏効例に自家移植併用大量化学療法による地固め療法と R 維持療法を実施することが推奨される。

参考文献

- 1) Dreyling M, Lenz G, Hoster E, 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. (B1)
- 2) Zoellner AK, Unterhalt M, Stilgenbauer S, et al. Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post-hoc analysis of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(9):e648-e657. (A1)
- 3) Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*.2019;37(6):471-480. (C2)
- 4) Hermine O, Hoster E, Walewski J, 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. (B1)
- 5) Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):479-484. (B1)
- 6) Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, 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):410-418. (C1)
- 7) Villa D, Sehn LH, Savage KJ, et al. Bendamustine and rituximab as induction therapy in both transplant-eligible and -ineligible patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv*.2020;4(15):3486-3494. (B4)
- 8) Villa D, Hoster E, Hermine O, et al. Bendamustine or high-dose cytarabine-based induction with rituximab in transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2022;6(18):5285-5294. (B4)
- 9) Armand P, Redd R, Bsai J, 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. (B3)

- 10) Merryman RW, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(5):858-867. (B4)
- 11) Ogura M, Yamamoto K, Morishima Y, 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):2830-2840. (B4)
- 12) Ogura M, Yamamoto K, Morishima Y, et al. Long-term follow-up after R-High CHOP/CHASER/LEED with Auto-PBSCT in untreated mantle cell lymphoma-Final analysis of JCOG0406. *Cancer Sci.* 2023;114(8):3461-3465. (B4)
- 13) Chen RW, Li H, Bernstein SH, 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):759-769. (B1)
- 14) Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1250-1260. (B1)
- 15) Sarkozy C, Thieblemont C, Oberic L, et al. Long-Term Follow-Up of Rituximab Maintenance in Young Patients With Mantle-Cell Lymphoma Included in the LYMA Trial: A LYSA Study. *J Clin Oncol.* 2024;42(7):769-773. (B1)

CQ4 高齢者（66 歳以上），あるいは若年者（65 歳以下）でも強力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：カテゴリ-2A

BTK 阻害剤併用 BR 療法，BR 療法，VR-CAP 療法 が推奨される。また，R-CHOP 療法は，これらの治療が適さない場合に考慮される。

【解説】

60 歳以上の MCL を対象に R-FC 療法（R，FLU，CPA）と R-CHOP 療法（R，CPA，DXR，VCR，PSL）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 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（R）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^{1,2)}。この試験の R 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（BOR，R，CPA，DXR，PSL）と R-CHOP 療法の比較試験では，ORR はほぼ同等であったが³⁾，PFS 中央値は VR-CAP 群 24.7 カ月，R-CHOP 群 14.4 カ月，OS 中央値は VR-CAP 群 90.7 カ月，R-CHOP 群 55.7 カ月で，いずれも VR-CAP 療法が有意に上回った⁴⁾。ただし，本試験は R 維持療法を併用した R-CHOP との直接比較ではない点に留意が必要である。一方，VR-CAP 療法後の維持療法については確立したエビデンスはない。BR 療法（BEN，R）と R-CHOP 療法の第Ⅲ相試験における MCL のサブグループ解析では，BR 療法が有意に PFS を延長した⁵⁾。BR 療法と R-CHOP/R-CVP 療法の比較試験における MCL の副次的解析でも，BR 療法が PFS を有意に延長した⁶⁾。BR 療法にイブルチニブを上乗せした（I+BR）療法と BR 療法を比較した第Ⅲ相試験では，I+BR で主要評価項目の PFS 中央値の延長効果が示されたが，治療関連死亡が多かったため OS では有意差を認めなかった⁷⁾。また，BTK 選択性が高く心毒性などの副作用が少ない第 2 世代 BTK 阻害薬アカラブルチニブを BR 療法へ上乗せする（A+BR）療法と BR 療法を比較した第Ⅲ相試験が施行された。病勢進行時はアカラブルチニブへのクロスオーバーが許容された。主要評価項目である PFS は A+BR 療法群で有意に延長した。有害事象の全体頻度は両群で同程度であった⁸⁾。I+BR，A+BR いずれも R 維持療法が 2 年間行われ，各 BTK 阻害薬は病勢進行あるいは毒性中止まで継続された。

以上より，移植非適応初発 MCL に対しては BTK 阻害剤併用 BR 療法，BR 療法，VR-CAP 療法，R-CHOP 療法が推奨される。また，R-CHOP 療法は，これらの治療が適さない場合に考慮される。

参考文献

1) Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with

- mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;367(6):520-31. (B1)
- 2) Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, 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):248-256. (B1)
 - 3) Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(10):944-53. (B1)
 - 4) Robak T, Jin J, Pylypenko H, 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):1449-1458. (B1)
 - 5) 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. (B1)
 - 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. (B3)
 - 7) Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(26):2482-2494. (B1)
 - 8) Wang M, Salek D, Belada D, et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2025;43(20):2276-2284. (B1)

CQ5 初発進行期 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 BTK 阻害剤併用 BR 療法や 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 (R) 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¹⁻⁶⁾。しかしながら、18~65 歳の自家移植適応の初発 MCL 299 例に対して実施された第Ⅲ相比較試験では、R-DHAP 療法 (R, CDDP, AraC, DEX) 後に自家移植を行い、2 カ月ごと 3 年間の R 維持療法を行うことにより、若年者 MCL の PFS を延長することが示されたことから、自家移植後の R 維持療法は標準治療と考えられる^{7,8)}。メタアナリシスからも、未治療移植適応 MCL に対して R 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 R 維持療法は、PFS および OS を改善することが確認されている⁹⁾。ただし、上記第Ⅲ相比較試験での R 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 カ月ごと 12 回 2 年とは異なることに留意が必要である。

年齢が 65 歳以上および自家移植非適応患者を対象とした高齢 MCL において、R-CHOP 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL) を実施した後に R 維持療法を行うことで、PSF および OS が延長することが示されている^{10,11)}。ただし、本試験では病勢増悪まで R 療法が継続されており、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 R 維持療法の有用性に関してのランダム化比較試験に基づくエビデンスは存在しない。一方、複数の大規模な後方視的研究においては、BR 療法後の R 維持療法の有用性 (OS 延長を含む) が示唆されており^{12,13,14)}、BR 療法を含む複数の臨床試験において、R 維持療法を前提とした試験デザインが採用されている。実際、近年に承認された BTK 阻害剤併用 BR 療法は、移植非適応 MCL に対して導入療法後に R 維持療法を 2 年間行うデザイン (BTK 阻害剤は病勢進行あるいは毒性中止まで継続) で臨床試験が行われている^{15,16)}。

以上から、自家移植後、また移植非適応で BTK 阻害剤併用 BR 療法や R-CHOP 療法を実施した場合には、R 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。また、BR 療法後の R 維持療法も選択肢の一つである。

参考文献

- 1) Mei MG, Cao TM, Chen L, 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):1861-1869. (C2)

- 2) Graf SA, Stevenson PA, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.*2015;26(11):2323-8. (C2)
- 3) Ahmadi T, McQuade J, Porter D, 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. (C2)
- 4) Falcone U, Jiang H, Bashir S, 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):347-351. (C2)
- 5) Dietrich S, Weidle J, Rieger M, 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. (C2)
- 6) Klener P, Salek D, Pytlik R, 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-E53. (C2)
- 7) Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1250-1260. (B1)
- 8) Sarkozy C, Thieblemont C, Oberic L, et al. Long-Term Follow-Up of Rituximab Maintenance in Young Patients With Mantle-Cell Lymphoma Included in the LYMA Trial: A LYSA Study. *J Clin Oncol.* 2024;42(7):769-773. (B1)
- 9) Hilal T, Wang Z, Almader-Douglas D, Rosenthal A, Reeder CB, Jain T. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1220-1226. (A2)
- 10) Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;367(6):520-31.
- 11) Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, 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):248-256.
- 12) Di M, Long JB, Kothari SK, et al. Treatment patterns and real-world effectiveness of rituximab maintenance in older patients with mantle cell lymphoma: a population-based analysis. *Haematologica.* 2023;108(8):2218-2223. (C1)
- 13) Martin P, Cohen JB, Wang M, et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. *J Clin Oncol.*2023;41(3):541-554. (C2)
- 14) Wang Y, Larson MC, Hwang SR, et al. Benefit of rituximab maintenance after first-line

bendamustine-rituximab in patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2026;10(4):1372-1380. (C1)

- 15) Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.*2022;386(26):2482-2494. (B1)
- 16) Wang M, Salek D, Belada D, et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2025;43(20):2276-2284. (B1)

パブリックコメント用

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：カテゴリー2B

再発・難治性 MCL に対して、共有結合型 BTK 阻害剤（イブルチニブ・アカラブルチニブ）、ベネトクラクス+イブルチニブ併用療法が推奨される。共有結合型 BTK 阻害剤による前治療歴を有する再発・難治性 MCL に対しては、非共有結合型 BTK 阻害剤（ピルトブルチニブ）が選択肢となる。その他にボルテゾミブ、ベンダムスチン、GDP療法などの多剤併用救援療法とリツキシマブの併用療法が選択肢となる。

解説

再発・難治性 MCL を対象とした第一世代ブルトンキナーゼ（BTK）阻害剤イブルチニブの第 II 相試験では、ORR 67%, CRR 23%¹⁾, 24 ヶ月時点での PFS 中央値 13.0 ヶ月であった²⁾。一方、その後開発された第二世代 BTK 阻害剤アカラブルチニブにおいては、ORR 81%, CRR 40%, PFS 中央値 22.0 ヶ月であり³⁾, イブルチニブ・アカラブルチニブともに再発・難治性 MCL に対する有効性が確認された。BTK 阻害剤の有害事象として、心房細動や出血傾向には留意が必要であるが、心房細動は、BTK 選択性を高めたアカラブルチニブにおいて発現頻度はイブルチニブと比較して低い^{2,4)}。

イブルチニブと BCL2 阻害剤ベネトクラクスまたはプラセボ併用療法を比較する第 III 相試験（SYMPATICO 試験）では、BTK 阻害剤による前治療歴を有さない再発・難治性 MCL を対象とし、ベネトクラクス併用群で PFS 中央値 31.9 ヶ月、プラセボ群で 22.1 ヶ月とベネトクラクス+イブルチニブ併用療法で有意に PFS を延長することが示された⁵⁾。好中球減少や血小板減少などの有害事象が、ベネトクラクス+イブルチニブ併用療法で高頻度であった。

共有結合型 BTK 阻害剤の前治療歴のある再発・難治性 MCL を対象とした非共有結合型 BTK 阻害剤ピルトブルチニブの第 I/II 相試験では、ORR 57.8%, CRR 20%, PFS 中央値 7.4 ヶ月であった⁶⁾。

リツキシマブ+ベンダムスチン併用療法（BR 療法）の第 II 相試験では、ORR 82%, CRR 40%であった⁷⁾。BR 療法とリツキシマブ+フルダラビン併用療法（FR 療法）の有効性を比較する第 III 相試験の MCL の副次的解析では、BR 療法で FR 療法と比較して PFS を延長した⁸⁾。リツキシマブ+ベンダムスチン+シタラビン併用療法（R-BAC 療法）では、ORR 80%, CRR 70%であった⁹⁾。ボルテゾミブは単剤で ORR 32%¹⁰⁾, リツキシマブ+デキサメサゾンとの併用で ORR 81.3%であった¹¹⁾。多剤併用救援療法としてゲムシタビン+デキサメサゾン¹²⁾ + シスプラチン（GDP 療法）および GD 療法も一定の治療効果が確認されている。救援療法不応例では臨床試験への参加も選択肢となる。本邦においては未承認であるが、再発・難治性 MCL に対して CAR-T 細胞療法^{13,14)} や二重特異性抗体¹⁵⁾ の有効性も示されている。

以上より、再発・難治性 MCL に対する標準治療は確立しておらず、BTK 阻害剤を含む前

治療における使用薬剤とその反応性, 奏効持続期間を考慮して, BTK 阻害剤, ベネトクラクス+イブルチニブ併用療法およびリツキシマブ併用 GDP 療法などの救済化学療法から選択する。

参考文献

- 1) Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2013; 369 (6): 507-516. (B4)
- 2) Wang ML, Blum KA, Martin P et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126 (6): 739-745. (B4)
- 3) Wang M, Rule S, Zinzani PL et al. Acabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 391 (10121): 659-667. (B4)
- 4) Le Gouill S, Dlugosz-Danecka M, Rule S et al. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. *Haematologica* 2024; 109 (1): 343-350. (B4)
- 5) Wang M, Jurczak W, Trnety M et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2025; 26 (2): 200-213. (B1)
- 6) Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2023; 41 (24): 3988-3997. (B4)
- 7) Czuczman MS, Goy A, Lamonica D et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Annals of hematology* 2015; 94 (12): 2025-2032. (B4)
- 8) Rummel M, Kaiser U, Balsler C 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. *The Lancet Oncology* 2016; 17 (1): 57-66. (A1)
- 9) Visco C, Finotto S, Zambello R et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31 (11): 1442-1449. (B4)
- 10) Goy A, Bernstein SH, Kahl BS et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for*

Medical Oncology / ESMO 2009; 20 (3): 520-525. (B4)

- 11) Lamm W, Kaufmann H, Raderer M 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): 1008-1014. (B4)
- 12) Morschhauser F, Depil S, Jourdan E et al. Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2007; 18 (2): 370-375. (C2)
- 13) Wang M, Munoz J, Goy A et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2020; 382 (14): 1331-1342. (B4)
- 14) Wang M, Siddiqi T, Gordon LI et al. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2024; 42 (10): 1146-1157. (C1)
- 15) Phillips TJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al. Glofitamab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Results From a Phase I/II Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2025; 43 (3): 318-328. (B2)

CQ7 再発・難治性 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-2B

再発・難治性 MCL に対して、同種移植は治療選択肢の一つである。

【解説】

リツキシマブ導入前、後において、再発・難治性 MCL に対する同種移植に関する報告があるが、大部分は後方視的解析であり前向き試験は、少数例を対象とした非ランダム化試験のみでありランダム化比較試験に基づくデータはない。

未治療および再発・難治性 MCL を対象とした非盲検前向き試験において、同種移植後の 5 年 PFS は 67%、5 年 OS は 73%であった。これらの成績は、未治療例と再発・難治例との間で有意な差を認めなかった。¹⁾ 一方、同種移植を受けた再発・難治性 MCL の後方視的解析においても移植後持続的奏効を達し得ることが示唆されており²⁾、特に化学療法抵抗性例³⁾ や *TP53* 変異を有する予後不良な MCL^{4,5)} において長期予後を改善し得る結果であった。また、本邦 TRUMP に登録された症例の解析では⁶⁾、同種移植後 1 年時点での非再発死亡率は 15.6%と自家移植と比較して高率であった一方、3 年時点での累積再発率は 18.3%と低く、3 年 PFS は 54.3%であった。これらの結果から、再発・難治性 MCL に対する同種移植は、非再発死亡による早期死亡リスクに十分留意する必要があるものの、適切な患者選択のもとで治療選択肢の一つとなり得る。

同種移植と CAR-T 細胞療法の有効性を比較した後方視的傾向スコアマッチング解析では、同種移植群で有意に非再発死亡率は高かったが (21.2% vs 3.6%, $p=0.015$)、長期的な OS は両群で同程度であった (45.3% vs 56.9%)⁷⁾。CAR-T 細胞療法は MCL に対して本邦では未承認であるが、将来的に MCL における同種移植の位置づけに影響する可能性がある。

参考文献

- 1) Kruger WH, Hirt C, Basara N et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma--final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). *Annals of hematology* 2014; 93 (9): 1587-1597. (B4)
- 2) Gutierrez A, Bento L, Novelli S et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma; Insights into Its Potential Role in the Era of New Immunotherapeutic and Targeted Therapies: The GETH/GELTAMO Experience. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (11). (C1)
- 3) Hamadani M, Saber W, Ahn KW 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*

2013; 19 (4): 625-631. (C1)

- 4) Lew TE, Cliff ERS, Dickinson M et al. Allogeneic stem cell transplantation achieves long-term remissions in mantle cell lymphoma, including in TP53-mutated disease. *Leukemia & lymphoma* 2023; 64 (11): 1792-1800. (C1)
- 5) Lin RJ, Ho C, Hilden PD et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *British journal of haematology* 2019; 184 (6): 1006-1010. (C3)
- 6) Yamasaki S, Chihara D, Kim SW et al. Impact of hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Annals of hematology* 2018; 97 (8): 1445-1452. (C3)
- 7) Liebers N, Boumendil A, Finel H et al. Brexucabtagene Autoleucel versus Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood Cancer Discov* 2025; 6 (3): 182-190. (C1)

II リンパ腫

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 (2024) 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^{1,2)}。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, BCL6, IRF4/MUM1 を用いた免疫組織染色や³⁾ 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 (activated B-cell subtype/non-germinal centre B-cell subtype) に分類されるが、それらに基づく層別化治療は、それによって予後が改善する明確な根拠はない。⁴⁻⁶⁾。

病期分類には Ann Arbor 分類⁷⁾、およびそれを基にした Lugano 分類 (2014)⁸⁾ が、予後予測モデルとしては国際予後指標 (International Prognostic Index : IPI)⁹⁾ が広く用いられている。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 NCCN の IPI¹⁰⁾ 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 IPI 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とされている。治療の効果判定には、FDG-PET/CT 検査に基づいた Lugano 分類 (2014)⁸⁾ が、広く用いられている。

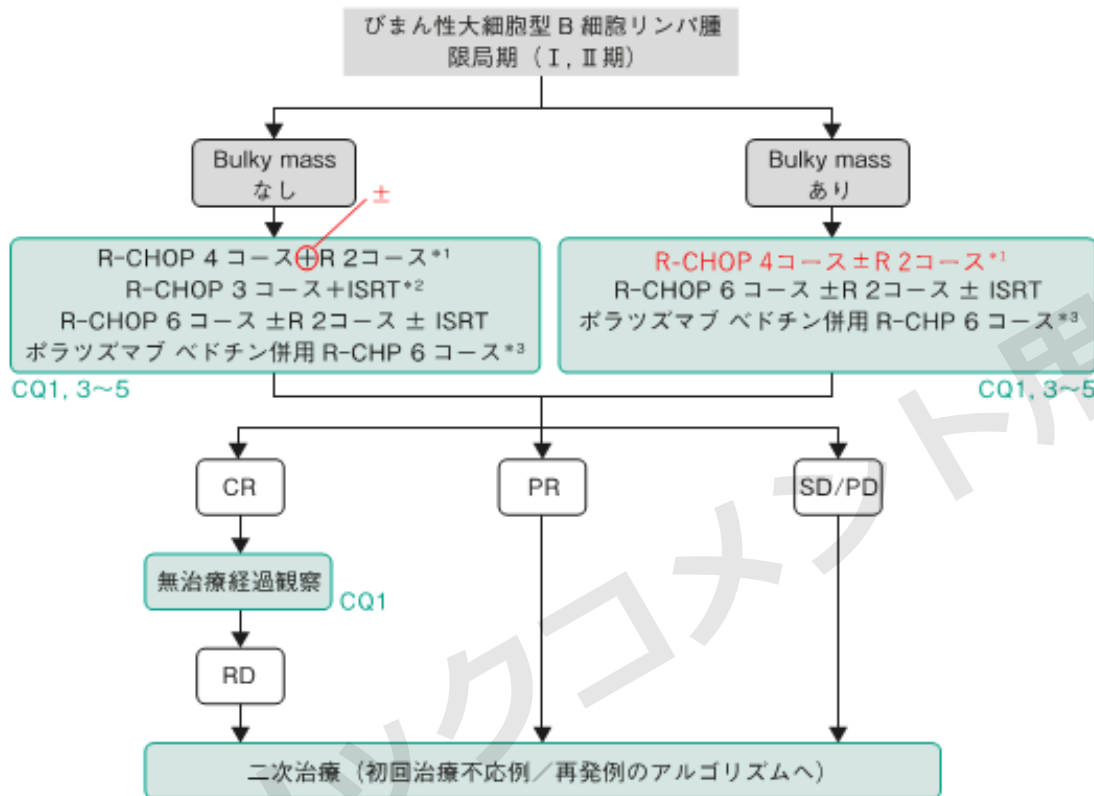
参考文献

- 1) The WHO Classification of Tumours Editorial Board. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC; 2024. (ガイドライン)
- 2) 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):5843-5858. (C3)
- 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. (C3)
- 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. (B1)
- 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. (B1)
- 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. (B1)
 - 7) Carbone PP, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971; 31(11): 1860-1. (レビュー)
 - 8) 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. (レビュー)
 - 9) International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 987-94. (A2)
 - 10) 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. (A2)

▶ アルゴリズム

アルゴリズム 1



*1年齢調節 IPI でリスク因子を有しない場合

*2R は計 4 回

*318~80 歳で IPI スコアが 2 以上 +R 単独療法 2 コース

アルゴリズム 1

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。

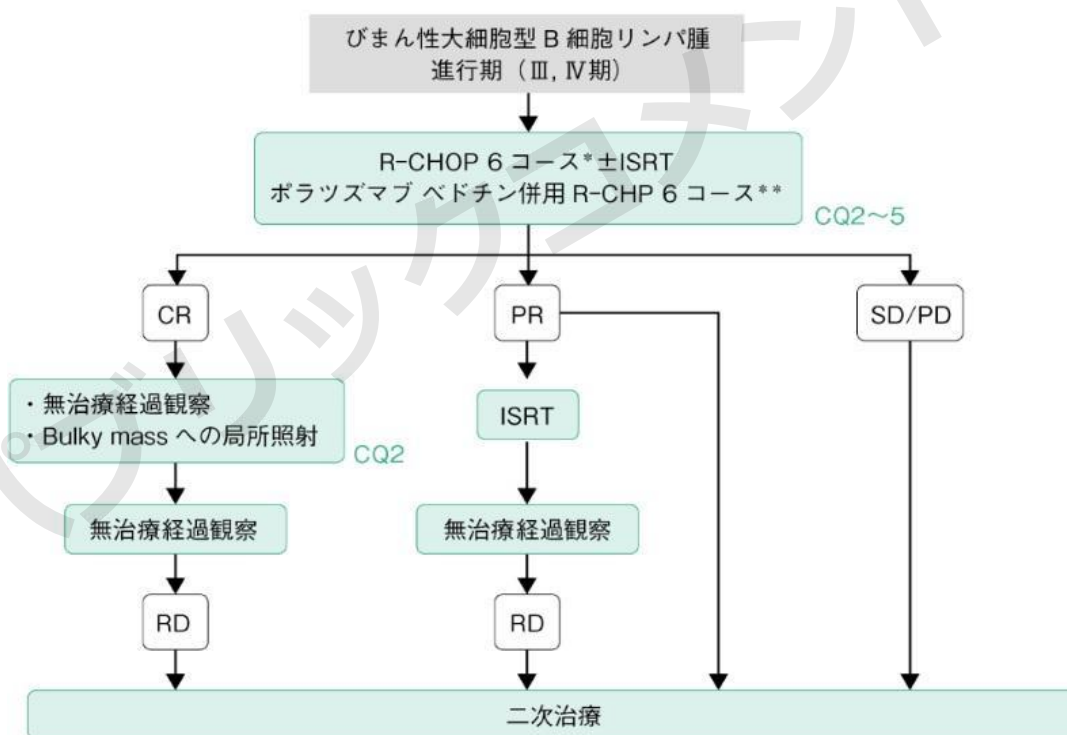
大規模なランダム化比較試験の結果により、限局期 DLBCL に対する標準治療は CHOP 療法 (CPA, DXR, VCR, PSL) 3 コースに引き続いて IFRT を行う combined modality therapy (CMT) であった¹⁾。なお, bulky mass を有する例は CHOP 療法 3 コースと IFRT との CMT は推奨されない。リツキシマブ (R) 導入後は, 最大腫瘍径が 7.5 cm もしくは 10 cm を超える bulky mass を有しない限局期 DLBCL に対しては R-CHOP 療法 3 コースと局所照射 (かつては IFRT が行われていたが, 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^{2,3)}。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 7.5 cm 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一つとして推奨される⁴⁾。また Bulky 病変の有無に関わらず年齢調整 IPI でリスク因子がなく， R-CHOP 療法 2 コース後の中間 PET で陰性であった場合は， R-CHOP 療法 4 コースでよい。 Bulky mass の有無を問わず， 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 (Pola) 併用 R-CHP 療法 6 コース (+R 単独療法 2 コース) も標準治療の一つとして推奨される⁵⁾。

化学療法後の地固め療法としての放射線療法 については， 8 コースの CHOP 療法後に 30 Gy 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⁶⁾。

治療後に CR へ至った例では無治療で経過観察する。 PR までの効果しか得られなかった場合は二次治療 を行う。

アルゴリズム 2



*R-CHOP が 6 コースの場合は， ±R 単独療法 2 コース
**+ R 単独療法 2 コース

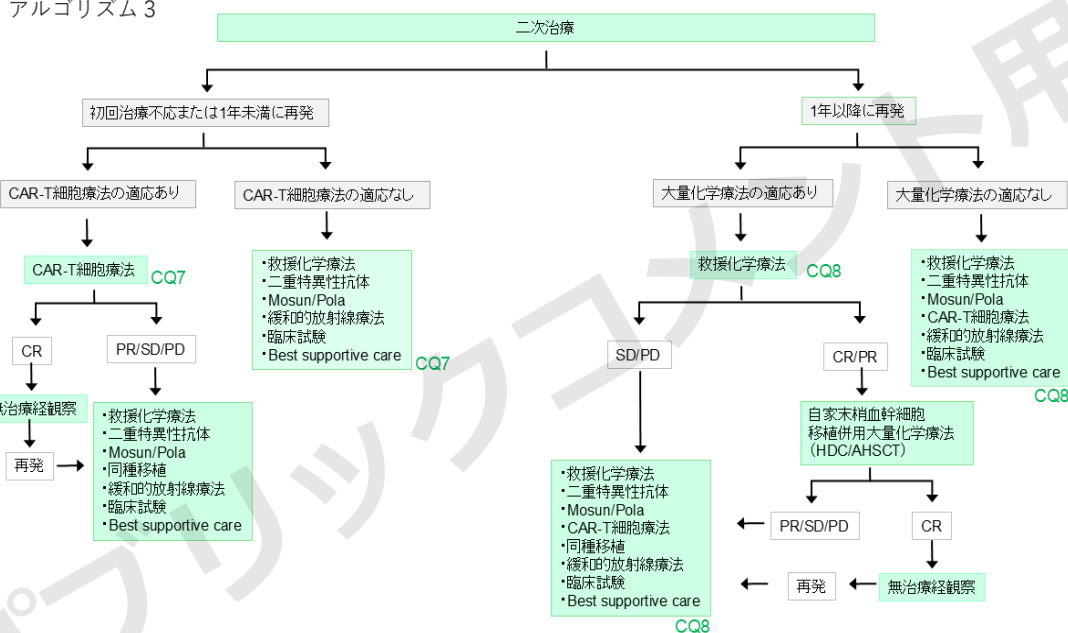
アルゴリズム 2

CD20 陽性の進行期 DLBCL に対する化学療法は 69 コースの R-CHOP 療法が標準治療であるが⁷⁾， 18～80 歳で IPI スコアが 2 以上の患者に対しては， Pola 併用 R-CHP 療法 6 コース (+R 単独療法 2 コース) も標準治療の一つとして推奨される⁵⁾ (CQ2)。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⁸⁾。化学療法後に地固め療法として放射線療法追加しても生存が改善する明確な根拠はない⁹⁾、治療前に 7.5 cm 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、化学療法後に ISRT を考慮してもよい。若年者で IPI の高リスク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¹⁰⁾、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。(CQ2)。

PR までの効果しか得られなかった場合は二次治療を行う。

アルゴリズム 3



アルゴリズム 3

再発・難治性 DLBCL に対しては、初回治療不応または初回治療による完全奏効後 1 年未満に再発した患者に対してはキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法 (CAR-T 細胞療法) であるアキシカブタゲン シロルユーセル (axi-cel) またはリソカブタゲン マラルユーセル (liso-cel) が治療選択肢の一つとなる (axi-cel は HDC/AHSCT の適応がある患者に限る) (CQ7)。初回治療による完全奏効後 1 年以降に再発した患者で、救療療法により奏効 (CR, PR) が得られ、年齢を含めた検討で適応があると判断される場合には HDC/AHSCT を実施することが標準治療として推奨される (CQ8)¹¹⁾。CAR-T 細胞療法の 3 剤は各々その適応が異なることから、最適使用推進ガイドラインを参考に実施する。チサゲンレクルユーセル (tisa-cel) では BEN の使用およびアフエレーシスまでの休薬期間が短いことが製造失敗のリスク因子になることが報告されている¹²⁾。CAR-T 細胞療法の適応が想定される患者においては、救療化学療法の選択に際し、BEN の使用および投与時期について慎重に検討することが推奨される。

再発・難治性の DLBCL に対する救済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。

救済化学療法

DHAP 療法 (DEX, CDDP, AraC) (+R) ^{13,14})

(R-) ESHAP 療法 (mPSL, ETP, AraC, CDDP) ¹⁵)

(R-) ICE 療法 (IFM, CBDCA, ETP) ¹⁶)

CHASE (R) 療法 (CPA, AraC, DEX, ETP) ¹⁷)

Dose adjusted (DA) -EPOCH (-R) 療法 (ETP, PSL, VCR, CPA, DXR) ¹⁸)

MINE 療法 (MIT, IFM, メスナ, ETP) ¹⁹)

GDP 療法 (Gem, DEX, CDDP) ²⁰)

BR 療法 (BEN, R) ^{*21})

Pola 併用 BR 療法^{*22})

R-GemOx 療法 (R, Gem, oxaliplatin) ²³)

*HDC/AHSCT の適応がない場合

二重特異性抗体は、1 つ以上の標準的な治療が無効または治療後に再発した DLBCL に対して、CAR-T 細胞療法及び HDC/AHSCT の適応がない場合、モスネツズマブ+ポラツズマブベドチン (Mosun-Pola) 療法が使用できる。2 つ以上の標準的な治療が無効または治療後に再発した場合は、エプコリタマブ単独療法も推奨される ²⁴⁾。(CQ8)。

同種造血細胞移植は HDC/AHSCT 後および CAR-T 細胞療法後の再発・難治例に対して考え得る治療選択肢の一つであるが、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。

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. (B1)
- 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. (B1)
- 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. (B1)
- 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.

- 2019; 394(10216): 2271-81. (B1)
- 5) Tilly H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386(4): 351-63. (B1)
 - 6) 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. (B4)
 - 7) 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. (B1)
 - 8) 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. (A2)
 - 9) 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. (A2)
 - 10) Stiff PJ, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1681-90. (B1)
 - 11) 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. (B1)
 - 12) Jo T, et al. Risk factors for CAR-T cell manufacturing failure among DLBCL patients: A nationwide survey in Japan. *Br J Haematol.* 2023;202(2):256-266. (C3)
 - 13) 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. (B1)
 - 14) 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. (C2)
 - 15) Martín 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(12): 1829-36. (C2)
 - 16) Kewalramani T, 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. (B1)
 - 17) 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. (B4)

- 18) 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. (B4)
- 19) Rodriguez MA, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995; 6(6): 609-11. (B4)
- 20) 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. (B4)
- 21) 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. (B4)
- 22) Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(2): 155-65. (B4)
- 23) Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013; 98:1726-1731. (B4)
- 24) Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 ;41(12):2238-2247. (B4).

CQ 1 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1

3週間隔の R-CHOP 療法 6 コースが推奨される。IPI スコアが 2 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 RCHP 療法 6 コースも標準治療の一つとして勧められる。

推奨グレード：カテゴリ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 CMT が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ1

年齢調整 IPI スコアが 0 の 60 歳以下の患者に対しては、R-CHOP 療法 4 コースに R 2 コースを追加する治療も標準治療の一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 Southwest Oncology Group (SWOG) で実施された限局期中高悪性度非ホジキンリンパ腫に対するランダム化比較試験 (S8736) では、CHOP 療法 (CPA, DXR, VCR, PSL) 8 コースと CHOP 療法 3 コースに続いて IFRT を行う combined modality therapy (CMT) が比較され、短期間での PFS および OS では CMT の優越性が観察されたが、10 年以上の長期成績ではその優位性が失われることが示された^{1,2)}。

MabThera International Trial (MInT) による限局期患者 7 割を含む若年予後良好 DLBCL に対する、CHOP-like 療法 6 コースと R 併用 CHOP-like 療法 6 コースとを比較するランダム化比較試験では³⁾、R 併用療法が化学療法単独に比べ EFS、OS が有意に良好であり、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 もしくは 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、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 R-CHOP 療法 6 コースで十分である可能性が示されている⁴⁾。

R 導入後の CMT として、年齢 61 歳以上、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 に対する R-CHOP 療法 3 コース+RT の有用性を検討する SWOG の第 II 相試験 (S0014 試験) では⁵⁾、2 年および 4 年 PFS がそれぞれ 94%、88% と良好な成績であった。

また、中間 PET の結果により放射線治療省略する試みもされている。Bulky 病変をもたない初発限局期 DLBCL に対する The Lymphoma Study Association (LYSA) による無作為比較第 III 相非劣性試験では⁶⁾、R-CHOP-14 療法 4 コース後の中間 PET (PET4) で CMR の患者に対し、予後因子を有しない場合は IFRT 追加の有無を比較、有する場合はさら

に R-CHOP-14 療法 2 コース実施後に IFRT 追加の有無による比較を行った。PET4 にて CMR の患者では、EFS および OS とともに化学療法群が CMT 群に非劣性であった。Bulky 病変をもたない初発限局期 DLBCL に対する R-CHOP 療法 3 コース後の中間 PET (PET3) による層別化を行う第 II 相試験 (SWOG S1001 試験) では⁷⁾, PET3 陰性例には R-CHOP 療法 1 コース追加, PET3 陽性例には IFRT とイブリツモマブチウキセタンを追加した。PET3 陰性, 陽性ともに 5 年 PFS が 9 割弱と良好であり, 中間 PET3 陰性例における R-CHOP 4 コースは標準治療の一つであるとした。

年齢調整 IPI でリスク因子を有しない非 bulky 若年限局期 DLBCL における, R-CHOP 療法 6 コースと R-CHOP 療法 4 コース+R 2 コースを比較するランダム化非劣性比較試験では⁸⁾, 3 年 PFS がそれぞれ 96%, 94%と, R-CHOP 療法 4 コース+R 2 コースの R-CHOP 療法 6 コースに対する非劣性が示された。

IPI スコアが 2 以上, 18~80 歳の初発 DLBCL 対象とした, R-CHOP 療法 6 コース (+R 単剤療法 2 コース) とポラツズマブ ベドチン (Pola) 併用 R-CHP 療法 6 コース (+R 単剤療法 2 コース) の比較試験 (POLARIX 試験) では^{9,10)}, 臨床病期 I・II 期の患者が 11%含まれ, 主要評価項目である PFS は, 5 年の長期フォローアップにおいても Pola 併用 R-CHP 療法群が R-CHOP 療法群を有意に上回っていた。

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 6 コースが選択されることがより一般的である。また, 18~80 歳で IPI スコアが 2 以上の患者に対しては, Pola 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。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+R 2 コースも選択肢の一つである。

参考文献

- 1) Miler 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. (A1/B1)
- 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. (A1/B1)
- 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 randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006; 7 (5) : 379-91. (B1)
- 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. (B4)
- 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. (B4)
 - 6) Lamy T, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 131 (2) : 174-81. (B1)
 - 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. (B4)
 - 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. (B1)
 - 9) Tilly H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022; 386 (4) : 351-63. (B1)
 - 10) Morchhauser F, et al. Five-Year Outcomes of the POLARIX Study Comparing Pola-R-CHP and R-CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025; Sep 24;JCO2500925. doi: 10.1200/JCO-25-00925. Online ahead of print. (B1)

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、IPI スコアが 2 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 療法 (CPA, DXR, VCR, PSL) と 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 療法を超えるべくさまざまな検討が行われてきた。第一奏効期に HDC/AHSCT 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 OS で HDC/AHSCT の優位性は認められず、これらの試験を統合したメタアナリシスでも PFS, OS において HDC/AHSCT の有用性は示されなかった¹⁾。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-EPOCH-R 療法が強かったことが報告されている²⁾。その他に、関連するシグナル伝達経路の分子を阻害する薬剤を R-CHOP 療法へ併用したり^{3,4)}、完全奏効後の維持療法に用いる等の試みや⁵⁾、リツキシマブ (R) の投与方法を工夫する等の検討が⁶⁾、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上回るものではなかった。遺伝子サブタイプングに基づいた治療薬をそれぞれタイプ別に併用するというアプローチで R-CHOP 療法への上乗せ効果が報告された⁷⁾。ただし第 II 相試験であり、遺伝子変異タイプ別に R-CHOP 療法に標準治療を追加することは推奨されない。

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 (Pola) 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、Pola 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^{8,9)}。OS では両群に差は認められなかったものの Pola 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、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。それ以外の対象に対する Pola 併用 R-CHP 療法の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。

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おり、標準的な R-CHOP 療法のコース数は 6 コースである¹⁰⁾。

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 以上の 18~80 歳の患者に対しては、Pola 併用

R-CHP 療法 6 コース (+R 単独療法 2 コース) も標準治療の一つとして勧められる。

参考文献

- 1) Epperla N, Hamadani M, Reljic T, Kharfan-Dabaja MA, Savani BN, Kumar A. 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):4417-4425. (A2)
- 2) Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, 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):1790-1799. (B1)
- 3) Villacampa G, Dienstmann R, Bosch F, Abrisqueta P. Combination of novel molecular targeted agent plus R-CHOP-based regimen versus R-CHOP alone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2021;100(12):2969-2978. DOI: 10.1007/s00277-021-04623-8. (A2)
- 4) Intzes S, Symeonidou M, Zagoridis K, et al. How to improve RCHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2024;103(5):1623-1633. (B2)
- 5) Yuan T, Zhang F, Yao Q, Liu Y, Zhu X, Chen P. Maintenance therapy for untreated diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Hematol* 2021;12:20406207211018894. (B2)
- 6) Ohmachi K, Kinoshita T, Tobinai 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):984-993. (B1)
- 7) Zhang MC, Tian S, Fu D, et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: The randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell* 2023;41(10):1705-1716 e5. (B4)
- 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):351-363. (B1)
- 9) Morschhauser F, Salles G, Sehn LH, et al. Five-Year Outcomes of the POLARIX Study Comparing Pola-R-CHP and R-CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025;JCO2502667. (B1)
- 10) Sehn LH, Congiu AG, Culligan DJ, 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):783-783. (B1)

CQ3 どのような場合に DLBCL に対する中枢神経系再発予防は必要か

推奨グレード：カテゴリ-2B

中枢神経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。

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。また大量 MTX 療法の追加も選択肢の一つである。

解説

DLBCL では、R-CHOP 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL) 施行時に 2.8~6.4% に中枢神経系 (CNS) 再発が起こるとされている¹⁻³⁾。発症頻度より、全例に 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。CNS 再発予測モデルである CNS-IPI (IPI の 5 つの因子と腎/副腎浸潤) スコア 4 以上である高リスクグループ²⁾、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、節外病変数 3 つ以上、CD5 陽性⁴⁾、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫はその対象になり得る。

急性リンパ性白血病や成人 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。しかしリツキシマブ/オビヌツズマブ併用化学療法がおこなわれた 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^{5,6)}。他の CNS 再発予防治療として大量メトトレキサート (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⁷⁾。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、その後に 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 再発率は 9% であった⁸⁾。一方、CNS 再発高リスクのアグレッシブ B 細胞リンパ腫患者 2,418 人を対象とした後方視的解析や DLBCL 患者 1,661 人を対象にしたメタ解析の結果、予防的少量 MTX 療法の CNS 再発低減効果は不十分である可能性が示唆された^{9,10)}。また大量 MTX 療法の投与タイミング別の CNS 再発割合の差はみられなかった¹¹⁾。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。若年者を対象にした第 II 相/III 相試験 10 個の併合解析結果では、年齢調整 IPI が 2-3 点の患者において血液脳関門を通過する治療薬を用いた強化化学療法自体が CNS 再発リスクを低減させる可能性が示唆された¹²⁾。

精巣原発のDLBCLに関して、International Extranodal Lymphoma Study Groupにより病期I～II期の初発精巣原発DLBCL患者を対象に、R-CHOP療法6～8コースに4回の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）を併用するという第II相試験を行い、5年累積CNS再発割合が6%であった⁶⁾。さらに同グループは同対象にリポソームシタラビン50mgを用いた髄注と、R-CHOP療法6～8コース後に大量MTX療法（1.5g/m²）2コースを追加し、対側精巣への放射線照射を行う単群第II相試験を実施し、登録された54人でCNS再発は認めなかった¹³⁾。これらの結果より、精巣原発のDLBCLに対しては予防的髄注もしくは予防的大量MTX療法と放射線照射の併用が推奨される。

参考文献

- 1) Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. 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. (C3)
- 2) Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, 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. (C3)
- 3) Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. 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. (C3)
- 4) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, 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):1601-1607. (C1)
- 5) Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. 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):1914-1924. (C3)
- 6) Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, 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. (C1)
- 7) Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, 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. (C1)
- 8) Miyazaki K, Asano N, Yamada T, 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):2308-2315. (B4)

- 9) Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, et al. High-Dose Methotrexate as CNS Prophylaxis in High-Risk Aggressive B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2023;41(35):5376-5387. (C3)
- 10) Tolley ER, Lewinter C, Pedersen LM, Nielsen TH. Efficacy of intravenous high-dose methotrexate in preventing relapse to the central nervous system in R-CHOP(-like)-treated, high-risk, diffuse large B-cell lymphoma patients and its effect on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2024;109(10):3327-3337. (C3)
- 11) Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood* 2022;139(16):2499-2511. (C3)
- 12) Thieblemont C, Altmann B, Frontzek F, et al. Central nervous system relapse in younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA and GLA/DSHNHL analysis. *Blood Adv* 2023;7(15):3968-3977. (2B)
- 13) Conconi A, Chiappella A, Ferreri AJM, et al. IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2024;8(6):1541-1549. (B4)

CQ4 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 400 mg/m² 未満では発症割合は 0.14% 程度であるが，550 mg/m² になると 7%，700 mg/m² を超えると 18% まで上昇する¹⁾。さらに最近のコホート研究では，総投与量が 250 mg/m² 以上の患者ではより低用量の群と比較して心不全イベントが 10 倍近く増加したことが報告され²⁾，以後より低いカットオフとして複数の報告やガイドライン等と言及されている。DXR を含めた化学療法を投与されたがん患者 49,017 名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³⁾。R-CHOP/CHOP 療法におけるメタアナリシスでは心不全発症割合は 2% であった⁴⁾。DXR を含めた化学療法を施行した 65 歳以上の高齢者 DLBCL 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⁵⁾。これは高齢者 DLBCL 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。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⁶⁾，米国の大規模コホート研究では，80 歳以上の DLBCL において 1 コース目に 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⁷⁾ ことから，高齢者に対しては，DXR による心筋障害を含めたリスク軽減のための薬剤の減量を行うことの方がより推奨される。再発・難治性 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⁸⁾，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, NPLD, VCR, PSL) は，第 III 相試験やメタアナリシスの結果 R-CHOP 療法に対して非劣性であることが示された^{9,10)}。心機能が低下した DLBCL 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¹¹⁾，DXR をエピルビシンに変更した R-CEOP 療法 (R, CPA, EPI, VCR, PSL) の第 III 相試験¹²⁾，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¹³⁾。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一方

で、エトポシドレジメンについては否定的な報告もある¹⁴⁾。DXR をピラルビシンに変更した R-THP-COP 療法 (R, CPA, THP-DXR, VCR, PSL) と R-CHOP 療法のランダム化第Ⅲ相試験¹⁵⁾、および DXR をミトキサントロンへ変更した CNOP 療法 (CPA, MIT, VCR, PSL) のメタアナリシス結果¹⁶⁾のいずれも CHOP 療法と比較して心毒性に差がなく、代替治療のエビデンスとはなり得ない。さらに、Pola-R-CHP 療法 (PV, R, CPA, DXR, PSL) と R-CHOP 療法のランダム化第Ⅲ相試験 (POLARIX) において、両治療で心毒性および心血管関連のリスクはほぼ同等であった¹⁷⁾。

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. (C3)
- 2) Armenian et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011; 118 (23):6023-9. (C3)
- 3) Lotrionte M, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol.* 2013; 112 (12) : 1980-4. (B3)
- 4) Linschoten M, et al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP) : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (4) : e295-308. (B3)
- 5) 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. (C3)
- 6) 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. (C1)
- 7) 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. (C1)
- 8) 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. (C3)
- 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. (B3)
- 10) 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. (B3)

- 11) 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. (C3)
- 12) 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. (B1)
- 13) 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. (C2)
- 14) Puckrin R, et al. Inferior outcomes with R-CEOP for patients with diffuse large B-cell lymphoma and cardiovascular comorbidities. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(3):583-590. (C2)
- 15) 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. (B3)
- 16) 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. (B3)
- 17) Tilly H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-363. (B1)

CQ5 高齢者 DLBCL に対する標準治療は何か

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療法を追加する CMT 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。80 歳以下で 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 コースも標準治療の一つとして勧められる。

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 療法は妥当な治療選択肢の一つである。

解説

WHO 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が一般的に行われてきた¹⁾。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，PS 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²⁾。80 歳以下で IPI スコアが 2 以上の患者に対しては，抗 CD79b 抗体薬物複合体であるポラツズマブ ベドチン (Pola) 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，60 歳以上の比較的高齢集団のサブ解析においてもその意義が確認されている^{3,4)}。

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⁵⁾。80 歳未満で PS 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 歳以上の患者では大規模な臨床試験の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⁵⁾ やメタアナリシスの結果⁶⁾ から，減量 R-CHOP 療法が望ましい。暦年齢だけでは高齢患者の Frailty を評価しきれず，安易に減量をすることで治癒可能性を低下してしまう懸念もある。治療忍容性の判断，治療選択において標準治療が適さない対象を客観的に同定するため，治療前評価として有用な高齢者総合機能評価 (comprehensive geriatric assessment : CGA) ツールが報告されている^{7,8)}。

R-CHOP 療法以外で比較試験により R-CHOP 療法との非劣性が示されているレジメンとしては，ドキシソルピシン (DXR) をピラルピシンに置き換えた R-THP-COP 療法 (R,

CPA, THPDXR, VCR, PSL)⁹⁾, エピルビシンに置き換えた R-CEOP 療法 (R, EPI, CPA, VCR, PSL)¹⁰⁾ がある。減量 EPOCH-R 療法 (ETP, PSL, VCR, CPA, DXR, R)¹¹⁾ は 75 歳以上の超高齢者を対象とした前方登録研究であり, 3 年 OS, 3 年 PFS が各々 62.8%, 60.8% であった。以上 3 つの治療レジメンは, 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・ドキソルビシンに変更した R-COMP 療法 (R, CPA, NPLD, VCR, PSL) はメタアナリシス¹²⁾ やランダム化第 II 相試験¹³⁾ の結果において R-CHOP 療法と同等の治療効果を示した。他にも複数の初回治療レジメンを比較したメタアナリシスも報告されているが, R-CHOP に対する優位性は示されていない¹⁴⁾。単群の第 II 相試験であるが BR 療法 (BEN, R) の 2 年 OS は 51%¹⁵⁾, R-GemOx 療法 (R, GEM, L-OHP) の 3 年 OS は 65% であり¹⁶⁾, いずれも許容できる毒性が示された。わが国ではベンダムスチン (BEN) は初発例に対して, リポソーマル・ドキソルビシン, オキサリプラチン (L-OHP) は悪性リンパ腫に対して保険適用外である。

再発・難治性高齢者 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, 標準治療は未確立である。Pola 併用 BR 療法を試験治療とした第 I / II b 試験¹⁷⁾, R-GCVP 療法 (R, Gem, CPA, VCR, PSL)¹⁸⁾ や fractionated ICE 療法 (IFM, CBDCA, ETP)¹⁹⁾ を用いた後方視的解析, 細胞治療を試験治療とした臨床試験のサブ解析の結果²⁰⁾ から, これらが治療選択肢となり得る治療レジメンである。ただし, 80 歳以上の超高齢者を対象とした報告は限られ, 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る必要がある。

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. (B4)
- 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. (B1)
- 3) Tilly H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022; 386 (4) : 351-63. (B1)
- 4) Hu B, et al. Subgroup analysis of older patients ≥ 60 years with diffuse large B-cell lymphoma in the phase 3 POLARIX study. Blood Adv. 2025;9(10):2489-2499. (B1)
- 5) 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. (C3)
- 6) 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. (A2)
- 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. (C1)

- 8) Briand M, et al. Impact of therapeutic management and geriatric evaluation on patient of eighty years and older with diffuse large B-cell lymphoma on survival: A systematic review. *Eur J Haematol.* 2022 ;108(1):3-17. (A2)
- 9) 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. (B3)
- 10) 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. (B1)
- 11) 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. (A2)
- 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. (B3)
- 13) Sancho JM, et al. R-COMP versus R-CHOP as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma in patients ≥ 60 years: Results of a randomized phase 2 study from the Spanish GELTAMO group. *Cancer Med.* 2021; 10 (4) : 1314-26. (C3)
- 14) Wang Y, et al. Comparison of first-line treatments for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;13:1082293. (A2)
- 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. (B4)
- 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. (B4)
- 17) Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (2) : 155-65. (B4)
- 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. (C3)
- 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. (C1)
- 20) Westin JR, et al. Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2023 ;29(10):1894-1905. (B1)

CQ6 治療選択の上で特別な配慮が必要な DLBCL の病態・病型は何か

推奨グレード：カテゴリー2B

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PMBCL), 原発性中枢神経系 LBCL (PCNS-LBCL), 精巣原発 LBCL (PT-LBCL), 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

WHO 分類 (第 5 版) で規定される DLBCL の亜型や類縁病型, 特異な部位に病変をもつ節外性 DLBCL, 特徴的なバイオマーカーを有する DLBCL の一部については, それぞれの病態に配慮した治療選択が有効である可能性がある。

初発原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PMBCL) に対する DA-EPOCH-R 療法の第 II 相試験では¹⁾, 5 年 EFS 93% であり, 化学療法後の縦隔照射が回避可能であることが示された。初発 PMBCL に対する免疫化学療法終了後の FDG/PET 陰性例における縦隔への放射線照射と経過観察を比較するランダム化非劣性試験 (IELSG37) では, 照射省略群の非劣性が確認された²⁾。再発・難治 PMBCL に対するペムブロリズマブの第 II 相試験 (KEYNOTE-170) では³⁾, 4 年 PFS 33.0%, 4 年 OS 45.3% と有効性が確認された。

原発性中枢神経系 LBCL (PCNS-LBCL) では, 中枢神経系への薬剤移行などを考慮して, 大量メトトレキサート (MTX) 療法や高用量シタラビン (AraC) を基盤とする化学療法と, 全脳照射とを組み合わせた治療法が実施されてきた⁴⁾。しかし, 全脳照射による遅発性中枢神経障害の発生を回避するため, 全脳照射の代替としてチオテパ (TT) を含む高用量化学療法による HDC/AHSCT が試みられた。Memorial Sloan Kettering Cancer Center の第 II 相試験では, R-MPV 療法 (R, MTX, PCZ, VCR) 5-7 コース後に HDC/AHSCT を行い, 2 年 PFS 79%, 2 年 OS 81%、有意な神経毒性も認めなかった⁵⁾。International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) の無作為比較第 II 相試験 (IELSG32) では^{6,7)}, 3 群の初期治療 [MTX+AraC, MTX+AraC+R, MTX+AraC+TT+R (MATRix)] をランダム化によって実施した後, SD 以上の効果が得られた患者に対し, 全脳照射群と TT を含む前処置による HDC/AHSCT 群とを比較するランダム化治療を実施した。初期治療における MATRix 療法の有意な予後改善効果を確認したが, 全脳照射群と HDC/AHSCT 群との比較では 7 年 PFS における有意差は確認されず, WBRT 群では認知機能障害が経験された。これらの結果, WBRT の代替としての HDC/AHSCT は, 治療選択肢の一つと考えられる。また, 再発・難治 PCNSL では, BTK 阻害剤の有効性が国内第 I/II 相試験の結果で示されている⁸⁾。

限局期精巣原発 DLBCL (PT-LBCL) は, 限局期であっても中枢神経系を含めた節外病変再発を来しやすい病型であるが, R-CHOP 療法 (R, CPA, DXR, VCR, PSL) と中枢神経再発予防の髄注および対側精巣照射を加えた治療により良好な生存割合が報告されている^{9,10)}。臨床的に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) に対する R-CHOP 療法に大量 MTX 療法と髄注を組み合わせた治療の国内第 II 相試験 (PRIMEUR-IVL) では¹¹⁾, 2 年 PFS が 76% と有効性が示された。病期 II ~ IV 期の初発 CD5 陽性 DLBCL では, DA-EPOCH-R 療法に大量 MTX 療法を組み合わせた治療の国内第 II 相試験において, 2 年 PFS が 79% と有効性が示された¹²⁾。

なお, 原発性免疫特権部位 LBCL (PLBCL-IP: PCNS-LBCL, PT-LBCL, 原発性硝子体網膜 LBCL(PVR-LBCL))ほか, 皮膚原発 DLBCL 足型, IVLBCL, 副腎, 乳腺原発 DLBCL などの節外病変を特徴とする病型の多くが, *MYD88*^{L265P} や *CD79B* 変異を特徴とする分子遺伝学的サブタイプ (MCD) であることが報告されている。MCD DLBCL に対する BTK 阻害剤併用化学療法が有効である可能性についてサブグループ解析で報告されているが¹³⁾, 未だ情報が少なく, 現状ではこれらの変異の有無に基づく層別化治療は推奨されない。

参考文献

- 1) Dunleavy K, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 368 (15) : 1408-16. (B4)
- 2) Martelli M, et al. Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results. *J Clin Oncol.* 2024;42(34):4071-4083.(B1)
- 3) Zinzani PL, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood.* 2023;142(2):141-145.(B1/B3)
- 4) 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. (B4)
- 5) 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. (B4)
- 6) Ferreri AMJ, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial, *Lancet Hematol,* 2016 ;3(5):e217-e227.(B1)
- 7) Ferreri AMJ, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukaemia* 2022 ;36(7):1870-1878.(B1)
- 8) Yonezawa H, et al. Three-year follow-up analysis of phase 1/2 study on tirabrutinib in patients with relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol,* 2024 ;6(1):vdae037.(B4)
- 9) 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. (C1)

- 10) Vitolo U, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cel 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. (B4)
- 11) Shimada K, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cel lymphoma (PRIMEUR-IVL) : a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (4) : 593-602. (B4)
- 12) 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-cel lymphoma: a single-arm, open-label, phase II study. *Haematologica.* 2020; 105 (9) : 2308-15. (B4)
- 13) Wilson WH, et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell.* 2021, 39, 1643–1653. (B1)

CQ7 初回治療抵抗性もしくは1年以内に再発を来した 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

初回治療で CR が得られない、あるいは1年以内に再発した DLBCL に対して、CAR-T 細胞療法は推奨される治療の1つである。

解説

再発・難治性 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（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¹⁾。化学療法に感受性があり HDC/AHSCT を実施した群は、実施しなかった群と比較して5年 OS、EFS ともに優れていたことが示された。一方で、PARMA 試験の登録例の再発データを用いた検証では、初回治療に抵抗性もしくは早期の再発（高リスク症例）において OS が有意に不良であった²⁾。他の大規模研究においても、PARMA 試験と矛盾しない結果が得られている³⁻⁴⁾。

初回治療に抵抗性もしくは1年以内に再発を来した DLBCL に対する二次治療として、HDC/AHSCT（自家移植）とキメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T 細胞）〔アキシカブタゲン シロルユーセル（axi-cel）、リソカブタゲン マラルユーセル（liso-cel）〕療法を比較した2つの大規模研究が行われている。DLBCL に対する二次治療としての axi-cel と自家移植の有効性を評価する第Ⅲ相試験（ZUMA-7 試験）では、白金製剤を含む救援化学療法に奏効が得られた患者に自家移植を行う標準治療群と CAR-T 細胞療法群が比較検証された。EFS 期間中央値は、CAR-T 細胞療法群で10.8 カ月に対して標準治療群では2.3 カ月、さらに4年 EFS は、それぞれ38.9%に対して17.3%と CAR-T 細胞療法群で有意に優れていた⁵⁾。同様の試験が、liso-cel（TRANSFORM 試験）でも行われている。TRANSFORM 試験では、EFS 期間中央値は、CAR-T 細胞療法群が未到達であったのに対し、標準治療群で2.4 カ月と CAR-T 細胞療法群で有意に優れていた⁶⁾。また、自家移植適応の無い再発・難治性 DLBCL に対して二次治療として liso-cel が投与された第Ⅱ相試験（PILOT 試験）がある。本試験には、初回治療抵抗性が54%、初回治療から1年以内の再発が21%含まれていた CR 割合は54%であり、有害事象含めて先行する CAR-T 療法の臨床試験の結果と比較して大きな差は認められなかった⁷⁾。本試験結果から、自家移植適応の無い DLBCL に対する二次治療としての liso-cel は治療選択肢となり得る。

これらの試験結果に基づき、初回治療に抵抗性もしくは1年以内に再発を来した DLBCL に対する二次治療として axi-cel および liso-cel が承認されている。ただし、製剤により承認要件が異なることに注意が必要である。これら試験間には、製剤の違い、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等に差異があることから、直接の比較は困

難である。

また、二次治療以降における自家移植非適応の DLBCL に対して、モスnetzマブ+ポラツズマブベドチン (Mosun-Pola) と R-GemOx 療法 (rituximab, gemcitabine, oxaliplatin) を比較検証した第Ⅲ相試験 (SUNMO 試験) がある。本試験には、Mosun-Pola 群の 72%、R-GemOx 群の 76%が初回治療抵抗性もしくは初回治療から一年以内に再発を来した高リスク症例が含まれていた。Mosun-Pola 群と R-GemOx 群における ORR は、それぞれ 70% と 40%と Mosun-Pola 群で良好な成績が得られていた。また、PFS においても Mosun-Pola 群で優れた成績が示されていた⁸⁾。

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. (A1)
- 2) Guglielmi C, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3264-9. (C2)
- 3) Costa LJ, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol.* 2017; 92(2): 161-170. (C1)
- 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. (C1)
- 5) Westin JR, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Eng J Med.* 2023; 389(2): 148-157. (A1)
- 6) Abramson JS, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood.* 2023; 141(14): 1675-1684. (A1)
- 7) Sehgal A, et al. Lisocabtagene maraleucel for R/R LBCL in patients not intended for HSCT: final results of the phase 2 PILOT study. *Blood Adv.* 2025; 9(15):3694–3705. (B4)
- 8) Budde LE, et al. Mosunetuzumab Plus Polatuzumab Vedotin in Transplant-Ineligible Refractory/Relapsed Large B-Cell Lymphoma: Primary Results of the Phase III SUNMO Trial. *J Clin Oncol.* 2025 online ahead of print. (A1)

CQ8 再発・難治性 DLBCL に対して、CAR-T 細胞療法、二重特異性抗体療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー 1 自家移植適応の無い DLBCL に対するモスネツズマブ+ポラツズマブベドチンは、二次治療以降の DLBCL に対する治療の 1 つである。
推奨グレード：カテゴリー 2A 自家移植適応の無い DLBCL に対して、二次治療としてのリソカブタゲン マラルユーセルは治療選択肢となり得る。ただし、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。
推奨グレード：カテゴリー 2A 三次治療以降の DLBCL に対して、CAR-T 細胞療法ならびに二重特異性抗体は推奨される治療の一つである。

解説

高リスク DLBCL に対する二次治療としての二重特異性抗体と CAR-T 細胞療法に関しては、CQ7 の記載を参照のこと。

自家移植適応の無い DLBCL に対する二次治療以降の二重特異性抗体の臨床試験として SUNMO 試験が、二次治療の CAR-T 細胞療法の臨床試験として PILOT 試験がある。

SUNMO 試験は、自家移植適応のない DLBCL に対する、二次治療以降としてのモスネツズマブ+ポラツズマブベドチン (Mosun-Pola) と R-GemOx 療法 (rituximab, gemcitabine, oxaliplatin) を比較検証した第Ⅲ相試験である。Mosun-Pola 群と R-GemOx 群における ORR は それぞれ 70%と 40%, PFS 期間中央値は 11.5 カ月と 3.8 カ月といずれも Mosun-Pola 群で優れた成績が示されていた¹⁾。PILOT 試験は、自家移植適応の無い DLBCL に対し、二次治療として liso-cel が投与された単群第Ⅱ相試験である。CR 割合は 54%であり、有害事象含めて先行する CAR-T 療法の臨床試験の結果と比較して大きな差は認められなかった。

三次治療以降に対する二重特異性抗体と CAR-T 細胞療法の臨床試験について以下に記載する。

わが国において、再発・難治性 DLBCL に対する三次治療以降で使用可能なキメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T 細胞) 製剤は 3 つある [チサゲンレクルユーセル (tisa-cel) , アキシカブタゲン シロルユーセル (axi-cel) , リソカブタゲン マラルユーセル (liso-cel)] 。

三次治療以降の DLBCL に対して行われた tisa-cel, axi-cel, liso-cel それぞれの第Ⅱ相試験 (JULIET 試験, ZUMA-1 試験, TRANSCEND NHL 001 試験) では、CR 割合は 40~54%と報告された²⁻⁴⁾。

JULIET 試験における長期成績では、tisa-cel 投与後 60 カ月時点で追跡中であった 30 例のうち、26 例 (86.7%) が CR を達成しており、そのうち 22 例 (84.6%) は 60 カ月時点

でも CR を維持していた⁵⁾。また、ZUMA-1 試験における長期成績では、全体の 5 年 OS 率は 42.6% が得られており、CR を達成した患者の 5 年 OS 率は 64.4% と良好な成績を示していた⁶⁾。さらに、TRANSCEND NHL 001 試験における長期成績では、全体の PFS 中央値は 6.8 カ月であったのに対し、CR を達成した患者の PFS 中央値は 27.3 カ月と良好であった⁷⁾。このように、CAR-T 細胞輸注後に CR を達成した患者に対しては、有効性が持続すること多く、生存期間延長に繋がることが示されている。

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的研究である SCHOLAR-1 試験や、再発・難治性 DLBCL に対する二次治療として救済化学療法後に奏効が得られた症例に対して自家移植が行われた前向き観察研究である CORAL 試験と、上記 3 試験 (JULIET 試験, 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が行われ、治療奏効割合、生存ともに CAR-T 細胞療法が既存の治療より優れている可能性が示された⁸⁻¹⁰⁾。

自家移植の適応がない再発・難治性 DLBCL に対して行われた liso-cel の第 II 相試験 (PILOT 試験) では、CR 割合は 54% であり、有害事象含めて先行する CAR-T 療法の臨床試験の結果と比較して大きな差は認められなかった¹¹⁾。

このように再発・難治性 DLBCL に対して 3 つの CAR-T 製剤が使用可能であるが、製剤により承認要件が異なることに注意する必要がある。

CAR-T 細胞療法が登場する以前より、年齢を含めた検討で適応があると判断される場合には、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 (自家移植) が広く行われている¹²⁾。米国のレジストリ (CIBMTR) データから、三次治療以降の DLBCL に対し、救済化学療法で CR が得られた場合の CAR-T 細胞療法と自家移植の治療成績が後方視的に比較検証されている。多変量解析の結果、PFS ならびに再発/病勢進行率において自家移植群が優れていた¹³⁾。化学療法に感受性のある症例においては自家移植も治療選択肢となり得る。

三次治療以降の DLBCL に対し、エプコリタマブ単剤の第 I / II 相試験 (EPCORE NHL-1 試験) がある。ORR は 63.1% で、うち CR は 40.1% に認められた。全体の 24 カ月 OS 率は 44.6% であるのに対し、CR を達成した患者では 78.2% と、CR が得られた症例において優れた成績が示されていた。また本試験では、CAR-T 細胞療法後に再発・抵抗性を示した症例が 38.9% 含まれていたが、CAR-T 細胞療法歴がある症例の 30.2% で CR が得られていた¹⁵⁾。

以上から、CAR-T 細胞療法や二重特異性抗体は再発・難治性 DLBCL に対して有効な治療である。CAR-T 細胞療法または二重特異性抗体の有効性と安全性を評価したメタアナリシスなどもあるが¹⁶⁾、CAR-T 細胞療法または二重特異性抗体のどちらを優先して使用するかにについて明確に決まったものはない。

参考文献

- 1) Budde LE, et al. Mosunetuzumab Plus Polatuzumab Vedotin in Transplant-Ineligible Refractory/Relapsed Large B-Cell Lymphoma: Primary Results of the Phase III SUNMO

- Trial. *J Clin Oncol*. 2025 online ahead of print. (A1)
- 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. (B4)
 - 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. (B4)
 - 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. (B4)
 - 5) Maziarz RT, et al. Five-Year Analysis of the JULIET Trial of Tisagenlecleucel in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025 online ahead of print. (B4)
 - 6) Neelapu SS, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023; 141(19):2307-2315. (B4)
 - 7) Abramson JS, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood*. 2024; 143(5) : 404-416. (B4)
 - 8) Maziarz RT, et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood adv*. 2022; 6(8): 2536-2547. (C1)
 - 9) 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. (C1)
 - 10) 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. (C1)
 - 11) Sehgal A, et al. Lisocabtagene maraleucel for R/R LBCL in patients not intended for HSCT: final results of the phase 2 PILOT study. *Blood Adv*. 2025; 9(15):3694–3705. (B4)
 - 12) 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. (A1)
 - 13) Shadman M, et al. Autologous transplant vs. CAR-T therapy in patients with DLBCL treated while in complete remission. *Blood Cancer Journal* .2024; 14(1):108. (C1)
 - 14)
 - 15) Thieblemont C, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. 2024; 38(12): 2653-2662. (B4)

- 16) Kim J, et al. CAR T cells vs bispecific antibody as third- or later-line large B-cell lymphoma therapy: a meta-analysis. Blood. 2024; 144(6): 629-638. (C3)

パブリックコメント用

II リンパ腫

⑥ バーキットリンパ腫/ 高悪性度 B 細胞リンパ腫

(Burkitt lymphoma/high-grade B-cell lymphoma : BL/HGBL)

▶ 総論

バーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma : 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ラリア流行地域において Epstein-Barr ウイルス (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¹⁾。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²⁾。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³⁾、頻度は低いが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、細胞質に空胞を伴う 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 BCL6 が陽性となる一方、BCL2 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%の症例で陽性となる²⁾。

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⁴⁾。

一方、高悪性度 B 細胞リンパ腫 (high-grade B-cell lymphoma : 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。近年、分類体系の改訂が進み、現在は WHO 分類第 5 版と国際コンセンサス分類 (ICC 2022) が併存している。WHO 分類では、HGBL は①MYC と BCL2 転座を有するもの (DLBCL/HGBL-MYC/BCL2)、②MYC 転座を欠くが 11q 異常を示し BL に類似した形態をもつもの (HGBL-11q)、③中型または blastoid 形態で DLBCL や BL に該当しないもの (HGBL, NOS) の 3 群に分けられる。一方、ICC 分類では①HGBL-MYC/BCL2、②HGBL, NOS に加えて、③MYC と BCL6 転座を有するもの (HGBL-MYC/BCL6) (暫定的カテゴリー) の 3 群を示す。両者は MYC/BCL2 転座例と HGBL, NOS の定義で概ね一致するが、MYC/BCL6 転座例と 11q 異常例の扱いに違いがあり、WHO では HGBL-

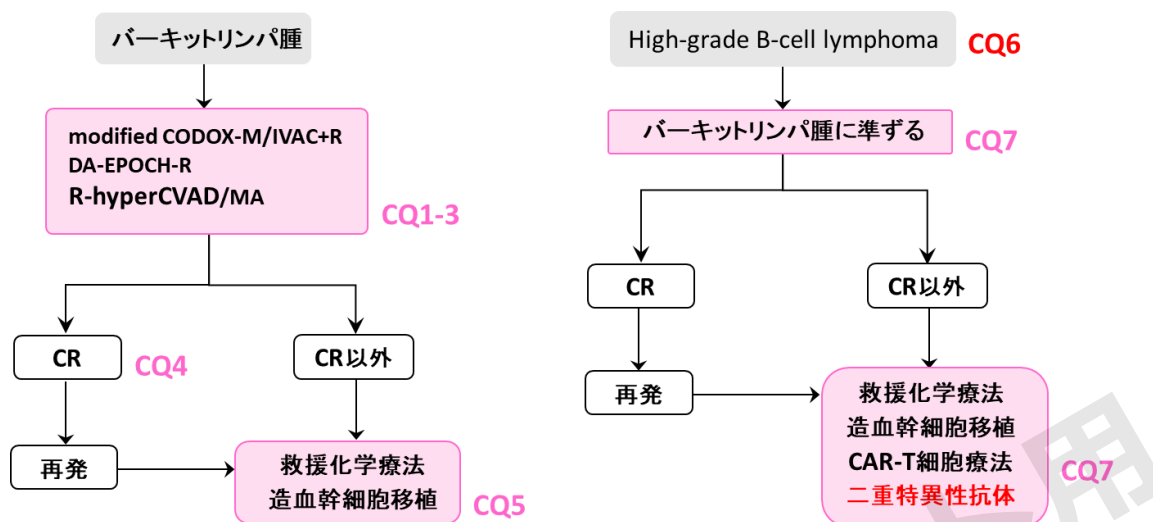
*MYC/BCL6*を削除し、形態に応じて DLBCL, NOS または HGBL, NOS に分類している。

臨床的には、HGBLは進行が速く、R-CHOP療法に対する反応は不十分であることが多く、強化化学療法（例：DA-EPOCH-R など）の適応が検討される。特に *MYC/BCL2* 再構成例は予後不良である。一方、HGBL-11q は若年者の限局期リンパ節病変に多く、R-CHOP 療法類似レジメンや小児型プロトコールで良好な奏効率が報告されている。分子生物学的には、HGBL-11q は BL よりも胚中心 B 細胞型 DLBCL に近い特徴を示すことが明らかになっている⁵⁾。

参考文献

- 1) Molyneux EM, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012; 379(9822): 1234-44.
- 2) Perkins AS, et al. Burkitt lymphoma in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008 : 341-8.
- 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.
- 4) Olszewski AJ, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol*. 2021; 39(10): 1129-38.
- 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.
- 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.

▶ アルゴリズム



BLは増殖スピードが極めて速く、日～週の単位で全身に播種を生じ、多臓器障害にも進展し得ることから、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療法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）。中枢神経系（CNS）浸潤をきたしやすく、治療や予防の目的で大量メトトレキサート（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、その後の予後は不良である（CQ4）。救援化学療法後、奏効が得られれば引き続き移植治療を行うことが勧められる（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、移植治療やキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法（CAR-T細胞療法）も選択肢となる（CQ6）。

CQ1 未治療 BL 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2A

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

解説

BL は化学療法感受性が極めて高く，強力な多剤併用療法によって治癒が期待できる。

1996 年に National Cancer Institute (NCI) から，小児および成人 BL 患者に対する CODOX-M/IVAC 療法の有効性を報告された。41 例中 39 例（95%）で完全奏効（complete response：CR）が得られ，2 年無イベント生存割合（event-free survival：EFS）は小児 85% および成人 100% であった。観察期間中央値 45 カ月（小児）および 32 カ月（成人）で生存曲線は plateau を維持しており，治癒的な治療選択肢と考えられた¹⁾。また，成人 BL に対する CODOX-M/IVAC 療法の有効性を検討する第 II 相試験では，CR 割合 74%，2 年 EFS 60%，2 年全生存割合（overall survival：OS）70% であった²⁾。ただし，grade 3 以上の粘膜炎を 42% に認めるなど，毒性が懸念された。

各種薬剤を減量した modified CODOX-M/IVAC 療法の第 II 相試験では，年齢中央値 47 歳と既報より高齢であったが，2 年無増悪生存（progression-free survival：PFS）および OS はそれぞれ 64% および 71% と良好であった。Grade 3 以上の粘膜障害は 1 例のみで，治療関連死は認められなかった³⁾。また，本邦からも，日本の保険制度に合わせて減量された modified CODOX-M/IVAC ± R 療法の安全性と有効性が報告されており⁴⁾，標準的初回治療の一つと認識されている。

その後，米国 NCI から DA-EPOCH-R 療法が開発され，その有効性と安全性が第 II 相試験で検討された⁵⁾。30 例の BL 患者（11 例の HIV 陽性患者を含む）が登録され，観察期間中央値 86 か月における freedom from progression および OS は 95% および 100% と良好な治療成績であった。本試験は年齢中央値 25 歳と若く，限局期が約 40% を占め，さらに LDH 高値は 37% のみと，BL としては低リスクの患者が多かった。

高リスクな患者に対する有効性を検証すべく，CNS 浸潤を有さない HIV 陰性 BL 患者を対象として，DA-EPOCH-R 療法と R-CODOX-M/R-IVAC 療法の有効性を比較するランダム化比較試験（HOVON/SAKK127 試験）が実施された⁶⁾。症例登録の進捗が遅く早期中止となったが，登録された 89 例（R-CODOX-M/R-IVAC 群 46 例，DA-EPOCH-R 群 43 例）において，有効性に統計学的有意差は認められなかった。毒性に関しては DA-EPOCH-R 療法の方が軽度と報告された。

ただし，CNS 浸潤例では DA-EPOCH-R 療法による治療例で CNS 再発率が他レジメンに比して高いことが報告されており⁷⁾，初診時に CNS 病変を有する症例では大量メトトレキサートを含むレジメンが優先される。

R-hyper-CVAD/MA 療法についても，3 年 OS 89%，EFS 80% と良好な成績を示し，

CNS 浸潤例を含む高腫瘍量症例においても有効であることが前方視的解析で確認されている⁸⁾。

リツキシマブ (R) 併用の意義に関して、個々のレジメンに関するランダム化比較試験は行われていないが、R 併用の有無を比較したランダム化比較試験において、無イベント生存期間の延長が報告されている⁹⁾。また、急激な病勢進行により病理診断確定前に治療介入を要する場合もあるが、その際にはCHOP 様レジメンで導入しても構わない。ただし、CHOP 様療法 BL に対する有効性は限定的であるため、診断確定後は可及的速やかに前述のいずれかの強力レジメンに変更することが推奨される。

参考文献

- 1) 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. (C2)
- 2) Mead GM, 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.* 2002; 13(8): 1264-74. (B4)
- 3) LaCasce A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, Shipp M. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(4):761-7. (B4)
- 4) 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. (B4)
- 5) Dunleavy K, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(20): 1915-25. (B4)
- 6) Chamuleau MED, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(12):e966-e975. (B1)
- 7) Zayac AS, et al. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study. *Haematologica.* 2021 ;106(7):1932-1942. (C1)
- 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. (B4)
- 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. (B1)

パブリックコメント用

CQ2 BL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

BLは、限局期かつLDH正常上限の2倍未満の患者を除いて、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グループで実施された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例を解析した結果、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome：TLS）の発症割合は全体で4.4%であったのに対し、BL（白血病型を含む）では8.4%と高率であったことが報告されている¹⁾。また、TLSおよび関連する無尿の発症割合は、大量補液+アロプリノール群ではそれぞれ20.5%および15.4%であったのに対し、大量補液+ラスブリカーゼ群では9.4%および3.8%へと低下していた。

TLSの管理は、一般的にCairoおよびBishopらを含むエキスパートパネルにより提唱されたリスク分類にもとづいて決定される^{2,3)}。BL患者の場合、限局期かつLDHが正常上限の2倍未満の症例を除き、多くは高リスクに分類される。そのため、TLS予防として大量補液およびラスブリカーゼ投与が推奨される。

韓国からは、ラスブリカーゼ単回投与の有効性を検討した後方視的研究が報告されている。TLS高リスク非ホジキンリンパ腫67例（うちBL9例）に対してラスブリカーゼ単回投与による予防が行われ、laboratory TLSの発症割合は3%であり、clinical TLSは認められなかった⁴⁾。しかし、この研究ではBL患者は全体の13%しか含まれておらず、BL/HGBLにおいてラスブリカーゼ単回投与で十分かどうかは明確ではない。

BL患者であっても、限局期かつLDHが正常上限の2倍未満の場合はTLS中間リスクに分類され、大量補液とアロプリノール（1日100～300mg）による予防を選択してもよい。近年では、新しいキサンチン酸化酵素阻害薬であるフェブキソスタットが使用されることが多い。フェブキソスタットは腎機能低下例でも用量調整が少なく扱いやすいことが利点である。

成人の中～高リスク血液腫瘍患者を対象とした第III相試験（FLORENCE試験）では、120mg/日固定投与（本邦保険適応外用量）のフェブキソスタット群がアロプリノール群に比べ、有意に血清尿酸値を速やかに低下させたと報告されている⁵⁾。また、本邦で実施された第III相試験でも、フェブキソスタット60mg/日はアロプリノールに対して非劣性を示している⁶⁾。

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. (C3)

- 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. (D)
- 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. (D)
- 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. (C3)
- 5) Spina M, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2155-61.(B3)
- 6) Tamura K, et al. Efficacy and safety of febuxostat for prevention of tumor lysis syndrome in patients with malignant tumors receiving chemotherapy: a phase III, randomized, multi-center trial comparing febuxostat and allopurinol. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(5):996-1003.(B3)

CQ3 BL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（Modified R-CODOX-M/R-IVAC, R-hyperCVAD/MA）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、予防的に髄注（最低4回）を行う。

解説

BL患者の20–30%は診断時に中枢神経（CNS）浸潤を認めており、CNSを標的とする治療を行わない場合、最大50%がCNS再発することが知られている¹⁾。アメリカ30施設の後向き解析²⁾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³⁾。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³⁾。R-hyperCVAD/MAの長期成績の報告⁴⁾では、BL54例のCNS再発は2例（4%）と低率であった。また、カナダからのCODOX-M/IVAC±RによるBL81例の報告⁵⁾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6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⁶⁾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。また、CNS浸潤のない高リスクBL患者に対し、R-CODOX-M/R-IVACとDA-EPOCH-Rを比較した第3相試験⁷⁾では、症例登録の進捗が遅く早期中止となったが、18–75歳の初発、高リスクBL（CNS浸潤例を除外）患者84名が登録され、2年PFS：R-CODOX-M/R-IVAC群76%、DA-EPOCH-R群70%（ $p=0.40$ ）と有意な差を認めなかった。また両群とも髄注4回が行われたが、CNS再発はいずれの群も認めなかった。

DLBCLを含むB細胞リンパにおいて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（DLBCL43例、BL8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⁸⁾。

参考文献

- 1) Alderuccio JP, et al. How I treat secondary CNS involvement by aggressive lymphomas. *Blood* 2023; 142(21); 1771–83.(B1)
- 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.(C1)
- 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.(C1)
- 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 Advances* 2021; 5(20); 3913–8.(C1)
- 5) Zhu KY, et al. Excellent real-world outcomes of adults with Burkitt lymphoma treated with CODOX-M/IVAC plus or minus rituximab. *British Journal of Haematology* 2018; 181(6); 782–90.(C1)
- 6) Roschewski M, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy with Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults with Untreated Burkitt Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(22); 2519–29.(B4)
- 7) Chamuleau MED, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Haematology* 2023; 10(12); e966–75.(B1)
- 8) 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.(C1)

CQ4 BL 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 1 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 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^{1,2)}。北欧・カナダなど 6 개국におけるリツキシマブ (R) 含有強力化学療法を受けた成人 BL 264 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 カ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³⁾。

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

BL では FDG 高集積を生じる腫瘍であり、PET/CT 検査による病期評価は 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^{4,5)}。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 例中再発した 2 例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⁶⁾、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であり、放射線被曝による二次がんのリスクや費用の観点からも推奨されていない^{6,7)}。それ以降の診療は、二次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.(C1)
- 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.(C1)
- 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. *British Journal of Haematology* 2020; 189(4); 661–71.(C1)

- 4) Carrillo-Cruz E, et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of Burkitt lymphoma. *European Journal of Haematology* 2015; 94(1); 23–30.(C3)
- 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. *Leukemia and Lymphoma* 2019; 60(2); 326–33.(C1)
- 6) Eissa HM, et al. Pediatric Burkitt's Lymphoma and Diffuse B-Cell Lymphoma: Are Surveillance Scans Required? *Pediatric Hematology and Oncology* 2014; 31(3); 253–7.(C3)
- 7) Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(27); 3059–67.(D)

CQ5 治療抵抗性・再発性 BL 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き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¹⁾，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²⁾。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 カ月未満の再発で救援化学療法が奏効した症例はなく，6 カ月以上経過後の再発症例での奏効率は 61% であった。再発からの OS 中央値はそれぞれ 1.4 カ月，5.0 カ月であった³⁾。

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^{1,3,4)}，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^{1,2)}。

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⁵⁾では，救援化学療法で CR を得た症例の自家移植後の 5 年 PFS 44%，5 年 OS 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 での自家移植による 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)⁵⁾，非再発死亡は 2-3 割と報告され^{5,6)}，条件が許せば難治性症例において検討しうる。NHL-BFM 試験に参加した 157 名の小児の治療抵抗性・再発性 BL の解析では，20 名が自家移植，26 名が同種移植を受け，持続静注を含む救援化学療法後に同種移植を行った群の生存率が 67±12% と，それ以外の症例の生存率 18±5% に比べて有意に良好であったことが示されている⁷⁾。

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.(C1)
- 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.(C1)

- 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.(C1)
- 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.(B4)
- 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.(C1)
- 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. (C1)
- 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.(C1)

CQ6 高悪性度 B 細胞リンパ腫の診断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2A

アグレッシブ B 細胞リンパ腫と診断された患者においては、*MYC*、*BCL2*、*BCL6* を含む遺伝子再構成の検索と形態学的評価が勧められる。

解説

高悪性度 B 細胞リンパ腫 (HGBL) は、DLBCL および BL のいずれにも分類しがたい、形態学的・遺伝学的にアグレッシブな B 細胞腫瘍である。近年、分類体系は改訂が進み、現時点では WHO 分類第 5 版と国際コンセンサス分類 (ICC 2022) の両者が併存している。WHO 第 5 版では、HGBL は「*MYC* および *BCL2* 遺伝子再構成を有するもの (DLBCL/HGBL-*MYC/BCL2*)」, 「BL の形態、もしくは中型もしくは blastoid の形態に類似しているが *MYC* 転座を認めない成熟 B 細胞腫瘍であり、11q 異常を有するもの (HGBL-11q)」, 「中型もしくは blastoid な形態をしており、DLBCL や BL の診断に該当しないもの (HGBL, NOS)」の 3 群に区分される¹⁾。一方、ICC 分類では「*MYC* および *BCL2* 再構成例」, 「*MYC* および *BCL6* 再構成例 (暫定的カテゴリー)」, および「HGBL, NOS」の 3 群が示されている²⁾。両分類は *MYC/BCL2* 再構成例および HGBL, NOS の定義において概ね一致するが、*MYC/BCL6* 転座例および 11q 異常例の扱いに差異がある。特に WHO では HGBL-*MYC/BCL6* を削除し、形態に応じて DLBCL, NOS または HGBL, NOS へ分類している³⁾。

これらの背景を踏まえ、大細胞型 B 細胞リンパ腫あるいは高悪性度 B 細胞リンパ腫と病理組織学的に診断された患者においては、*MYC*、*BCL2*、*BCL6* を含む遺伝子再構成を FISH 法などで検索することが必須である。臨床経過や免疫表現型も考慮し、DLBCL との鑑別を含めて多角的に評価することが推奨される。

参考文献

- 1) Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720-48.(D)
- 2) Campo E, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140(11):1229-53.(D)

- 3) Falini B, et al. comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia* 2023;37(1):18-34.
(D)

パブリックコメント用

CQ7 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：カテゴリー 2 A

高悪性度 B 細胞リンパ腫に対しては BL に準じた強力化学療法が勧められる。

解説

高悪性度 B 細胞リンパ腫 (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 R-Hyper-CVAD, R-CODOX-M/R-IVAC などの強力化学療法の有用性が示唆されている¹⁻⁴⁾。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²⁾。また、HGBL-*MYC/BCL2* もしくは *BCL6* (以前のダブルヒットリンパ腫) 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⁵⁾。一方、急激な病勢進行により病理診断確定前に治療介入を要する場合には、CHOP 様レジメンで導入しても構わない。ただし、CHOP 様療法の HGBL に対する有効性は限定的であるため、診断確定後は可及的速やかに前述のいずれかの強力レジメンに変更することが推奨される。

再発・難治性 HGBL の OS 中央値は約 8 カ月とされ、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^{5,6)}。その場合の治療方針は再発・難治性 DLBCL に準じて行われる。一方、同種移植により寛解維持できた症例も報告されており⁷⁾、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 細胞療法や二重特異性抗体療法の有用性も報告されており、治療選択肢となる⁸⁻¹²⁾。Large B-cell lymphoma を対象とするそれぞれの臨床試験で HGBL は 15~30% 程度含まれている。ただし、試験によって適格とされた HGBL のタイプが異なるため試験結果を解釈する上で注意が必要である。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 (ブレヤンジ®) とアキシカブタゲン シロルユーセル (イエスカルタ®) である。二重特異性抗体の有用性も少数例ではあるが報告されており、国内ではエプコリタマブ (エプキンリ®) が保険適用となっている¹³⁾。

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.(B4)

- 2) 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.(B4)
- 3) 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.(B4)
- 4) Alduaij W, et al. Population-Wide Introduction of Dose-Adjusted EPOCH-R In High-grade B-cell Lymphoma with MYC/BCL2 Rearrangements, DLBCL Morphology. *Blood Adv* 2025.(C1)
- 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.(C1)
- 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. (C1)
- 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.(C1)
- 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.(B4)
- 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.(B4)
- 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.(B4)
- 11) Locke FL, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640-54.(B1)
- 12) Sehgal A, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1066-77.(B4)
- 13) Thieblemont C, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(12):2238-47.(B4)

II リンパ腫

⑦末梢性 T 細胞リンパ腫

(peripheral T-cell lymphoma : PTCL)

▶総論

WHO 分類第 5 版では成熟 T および NK 細胞腫瘍として、約 40 種の疾患単位が記載されている¹⁾。発症頻度はすべてのリンパ腫の約 7%程度（日本では 10%弱）と、稀なリンパ腫病型である²⁾。2008 年に公表された末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma : 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³⁾。近年の分子遺伝学的知見により、エピジェネティック関連遺伝子に異常を持つことが特徴的な T 濾胞ヘルパー（T follicular helper : TFH）細胞に由来するリンパ腫の一群が存在することが明らかにされ、WHO 分類（2017）以降は、AITL および PTCL-NOS の一部が T 濾胞ヘルパー（T follicular helper : TFH）細胞起源節性リンパ腫として整理されることとなった。WHO 分類第 5 版では、WHO 分類（2017）における AITL が nodal T follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic type, follicular T cell lymphoma が nodal T follicular helper cell lymphoma, follicular type, nodal PTCL with TFH phenotype が nodal T follicular helper cell lymphoma NOS と記載されているが、現時点で新しい分類でのエビデンスは十分ではなく、本項では、これまでのガイドラインと同様に、従来 PTCL-NOS, AITL, ALCL・ALK 陽性および ALCL・ALK 陰性とされてきた 4 病型について取り扱う。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（extranodal NK/T-cell lymphoma : ENKL）の頻度が高いが、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⁴⁾が作成されているため、本項では扱わない。

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³⁾。EATL は、WHO 分類（2017）以降 Celiac 病との関連がない病型 [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¹⁾。

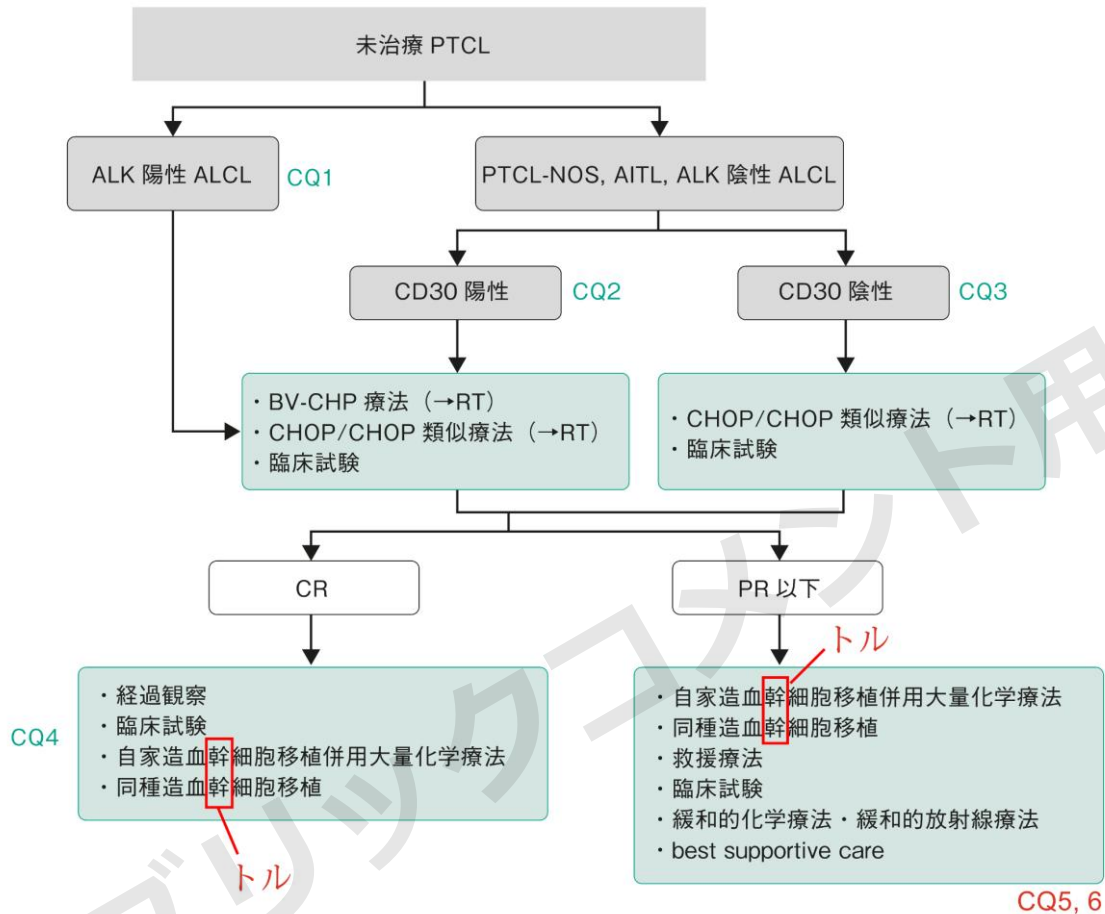
病期分類および効果判定規準には、他のリンパ腫病型と同様に Lugano 分類（2014）が用いられる⁵⁾。PTCL の大半の病型では positron emission tomography (PET) 検査にお

いて高率に ¹⁸fluoro-2-deoxyglucose (FDG) の取り込みが認められるため⁶⁾、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⁷⁾。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、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) Akkari Y, et al. eds. T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas. WHO Classification of Tumours・5th edition. Haematolymphoid Tumours. Part B Lyon, IARC. 2024; pp637-42. (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. (C1)
- 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. (C1)
- 4) 日本皮膚科学会, 日本皮膚悪性腫瘍学会, 日本皮膚がん診療ガイドライン策定委員会 (皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ), 皮膚がん診療ガイドライン第4版 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2025. 日皮会誌. 2025; 135(6); 1433-529. (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. (レビュー)
- 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. (C2)
- 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. (C1)

▶ アルゴリズム



総論で記載した通り、本項では 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すべ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区別されずに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（R）の臨床導入以降、B 細胞リンパ腫と PTCL の治療開発は別個に行われている。R 臨床導入以前の国際共同後方視的研究では、ALCL を除くすべての PTCL の予後は DLBCL と比して不良であり¹⁾、International T-cell Lymphoma Project における CHOP/CHOP 類似療法が行われた PTCL の検討では、ALK 陽性 ALCL が最も予後良好で、PTCL-NOS と AITL は同程度に予後が悪く、ALK 陰性 ALCL はその中間程度の予後であった²⁾。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、PTCL の中では比較的予後良好とされる。ALCL では腫瘍細胞に CD30 が高発現していることから、CD30 陽性 PTCL を対象とした CHOP 療法とブレンツ

キシマブベドチン (BV) 併用CHP (BV-CHP) 療法を比較した第Ⅲ相試験 (ECHELON-2) において、BV-CHP 療法は CHOP 療法に比べて PFS および OS で有意に優れていた³⁾。したがって、ECHELON-2 試験で対象集団に含まれていた IPI 2 以上の ALK 陽性 ALCL に対しては BV-CHP 療法が推奨される (CQ1)。一方、IPI 0~1 の ALK 陽性 ALCL に対しては、従来通りに CHOP/CHOP 類似療法が推奨されるが、BV-CHP 療法も治療選択肢となる (CQ1)。PTCL-NOS, AITL, ALK 陰性 ALCL においても、CD30 陽性であれば ECHELON-2 の結果に従って BV-CHP 療法が推奨される (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。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 (CQ1~3)。

初発 PTCL の初回 CR 達成時には経過観察が推奨される。初回 CR 達成後に、地固め療法として自家造血 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れる (CQ4)。初回治療後に PR 以下の場合あるいは再発例においては、自家移植、同種造血細胞移植 (同種移植)、救済療法 (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、これらの治療の優劣に関する明確なエビデンスは十分でなく、実際の診療においては、患者の病状や治療目標などを考慮して治療を選択する (CQ5~6)。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には、緩和的化学療法・緩和的放射線療法、best supportive careを行う。

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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (B1)

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。

解説

ALK 陽性 ALCL は、代表的には t(2;5)(p23;q35)を有し、Nucleophosmin 1 (*NPM1*) と *ALK* とが融合したキメラ遺伝子が病態に関与する。その診断には腫瘍細胞の CD30 発現の確認が必要である。ALK 陽性 ALCL はすべての非ホジキンリンパ腫のうちの 3%を占めるが、小児では 10~20%と頻度が高くなる¹⁾。患者の多くは、進行期、IPI 2 以上で、CHOP/CHOP 類似療法により 5 年 OS 70~80%と報告されている^{2,3,4)}。IPI リスク数による 5 年 OS は、0~1: 90%, 2: 68%, 3: 23%, 4~5: 33%と、特に低リスク群の予後は良好である³⁾。限局期では、他のアグレッシブリンパ腫と同様に、CHOP/CHOP 類似療法短縮コース後に放射線療法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 (BV) はキメラ型抗 CD30 モノクローナル抗体に微小管阻害薬である 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 療法に比して PFS および OS で有意に優れていた⁵⁾。病型別のサブグループ解析においても、ALK 陽性 ALCL では PFS は BV 併用で有意に良好で、OS は有意ではないが良好な傾向にあった。長期フォローアップにおける探索的な解析においても、結果は同様であった^{6,7)}。したがって、ECHELON-2 の対象集団に含まれていた IPI 2 以上の ALK 陽性 ALCL では BV-CHP 療法が推奨される。IPI 0~1 の ALK 陽性 ALCL に対しても CHOP/CHOP 類似療法が推奨されるが、BV-CHP 療法も治療選択肢となる。ECHELON-2 では予め計画された地固めの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 療法のコース数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ない。

参考文献

- 1) Akkari Y, et al. eds. T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas. WHO Classification of Tumours・5th edition. Haematolymphoid Tumours. Part B Lyon, IARC. 2024; pp637-42. (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. (C1)
- 3) Savage KJ, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK + ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008; 111(12); 5496-504. (C1)

- 4) Ellin F, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014; 124(10); 1570-77. (C1)
- 5) 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. (B1)
- 6) Horwitz S, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022; 33(3); 288-98. (B1)
- 7) Domingo-Demènech E, et al. Brentuximab vedotin plus chemotherapy for the treatment of front-line systemic anaplastic large cell lymphoma: subgroup analysis of the ECHELON-2 study at 5 years' follow-up. *Blood Cancer J*. 2025; 15(1); 129. (B4)

CQ2 未治療で 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。

●解説

抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ (R) 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た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¹⁾、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 類似療法短縮コース後に放射線療法を追加することも治療選択肢となる。

CD30 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 は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 陽性割合は PTCL-NOS で 58%、AITL で 63%との報告があるが、強陽性であるのは 5~20%程度である。一方、ALK 陰性 ALCL は定義上、腫瘍細胞に CD30 発現が必須であり陽性率は 100%かつ強陽性である²⁾。ALK 陽性 ALCL を含む 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 療法に比べて PFS および OS で有意に優れていた³⁾。この試験では、登録された全患者のうち、ALCL が約 70%を占め、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、5 年フォローアップにおける探索的な解析でも同様の結果であった^{3,4,5)}。しかし、病型別のサブグループ解析で一貫した結果が得られているわけではなく、個々の病型別のエビデンスは十分ではない。ECHELON-2 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 CHOP 療法に対する優越性が示されたため、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が、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っている。

ECHELON-2 では予め計画された地固めの局所放射線療法⁴⁾の施行が許容されていたが、限局期に対して BV-CHP 療法のコース数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ない。

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. (A1)
- 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. (B1)
 - 4) Horwitz S, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2022; 33(3); 288-98. (B1)
 - 5) Domingo-Demènech E, et al. Brentuximab vedotin plus chemotherapy for the treatment of front-line systemic anaplastic large cell lymphoma: subgroup analysis of the ECHELON-2 study at 5 years' follow-up. *Blood Cancer J.* 2025; 15(1); 129. (B4)

CQ3 未治療で 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：カテゴリー2A

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

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¹⁾、CHOP療法が標準治療と位置付けられ、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類似療法短縮コース後に放射線療法を追加することも治療選択肢となる。

しかし、R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を除くすべてのPTCLの予後はDLBCLと比して不良であることが報告された^{2,3)}。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行われた7つの第II相試験および第III相試験のpost-hoc併合解析では、60歳以下かつLDH正常範囲内のサブグループにおいて、CHOEP療法はCHOP療法よりも生存に寄与した⁴⁾。また、国内ではDA-EPOCH療法(ETP, PSL, VCR, CPA, DXR)の第II相試験⁵⁾が行われたが、有効性においてCHOP療法に対する優位性は不明である。

以上から、未治療でCD30陰性のPTCL-NOS, AITL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. (A1)
- 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. (C1)
- 3) Watanabe T, et al. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/ natural killer-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010; 51(5); 813-21. (C1)
- 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. (C1)

- 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. (B4)

パブリックコメント用

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 が最も予後良好（5年 OS 70%）で、PTCL-NOS と AITL 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¹⁾。ALK 陽性 ALCL 以外の PTCL 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における自家造血 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、PR 以上の奏効が得られた場合に、引き続き自家移植を行う第 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のそれは11%であった²⁾。ただし、この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については、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3～5年 PFS は36～44%と長期の治療成績は不十分である^{2,3)}。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と報告されている⁴⁻⁶⁾。一方で、米国の前方視的観察研究や複数の後方視的研究において、CHOP/CHOP 類似療法でCRとなったPTCL患者に対する自家移植が予後を改善する可能性も報告されている⁷⁻⁹⁾。

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、初回導入化学療法で奏効が得られた患者に対して予め計画されている場合に、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例）の患者で予め自家移植が計画された¹⁰⁾。結果として19%（88例）が地固め療法としての自家移植を施行され¹¹⁾、BV-CHP 療法でCRに至った患者における自家移植が有効である可能性が示唆された¹²⁾。このように、一部の PTCL 患者では初回導入化学療法後に地固め療法として行う自家移植が有用な可能性があり、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。

以上より、初回導入化学療法としての CHOP/CHOP 類似療法で CR となった患者に対する 地固め療法としての自家移植は有用性が定まっておらず、一般診療で実施することは推奨されない。実施する場合は、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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 8) Brink M, et al. Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged <65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study. *Blood* 2022; 140(9); 1009-19. (C1)
- 9) Yang P, et al. Up-front autologous stem cell transplant in peripheral T-cell lymphoma patients achieving complete response after first-line treatment: A multicentre real-world analysis. *Br J Haematol.* 2024; 204(4); 1414-21. (C1)
- 10) 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. (B1)
- 11) Horwitz S, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2022; 33(3); 288-98. (B1)
- 12) Savage KJ, et al. Role of stem cell transplant in CD30 + PTCL following frontline brentuximab vedotin plus CHP or CHOP in ECHELON-2. *Blood Adv.* 2022; 6(19); 5550-55. (B4)

CQ5 再発・難治性 PTCL に対する救援療法として勧められる治療は何か

推奨グレード：カテゴリ-2B

単剤療法および多剤併用化学療法はいずれも選択肢となる。病型、腫瘍量、治療目標、患者背景および毒性プロファイルを総合的に評価して治療法を選択することが推奨される。

解説

再発・難治性 PTCL の予後は不良であり、特に ALCL 以外の PTCL-NOS や AITL の予後は不良である。従来、救援療法として多剤併用化学療法が選択されてきたが、近年、再発・難治性 PTCL に対して単剤療法が多数開発され、本邦においても複数の薬剤が使用可能となっている。具体的には、代謝拮抗薬（プララトレキサート、フォロデシン）、有機ヒ素製剤（ダリナパルシン）、抗 CD30 抗体薬物複合体 [ブレンツキシマブ ベドチン (BV)]、抗 CCR4 抗体医薬（モガムリズマブ）、HDAC 阻害薬（ロミデプシン、ツシジノスタット）、EZH1/2 阻害薬（バレメトスタット）、IL-2 ジフテリア毒素融合タンパク（デニロイキンジフチトクス）、ALK 阻害薬（アレクチニブ）（適応：ALK 陽性 ALCL のみ）が挙げられる。

単剤療法と多剤併用化学療法を直接比較したランダム化比較試験は存在しない。第 I 相試験から第 III 相試験を含むメタアナリシスでは、単剤療法と多剤併用化学療法の全奏効割合は、多剤併用化学療法で高かったものの PTCL-NOS、AITL、ALCL の病型毎の解析では単剤療法と多剤併用化学療法で差は認められなかった¹⁾。

再発・難治性成熟 T/NK 細胞腫瘍 925 例を対象とした国際多施設共同後方視研究では、二次治療として単剤療法が 35%、多剤併用化学療法が 60% の患者で選択され、二次治療からの 3 年 OS は AITL、ALK 陰性 ALCL では単剤療法の方が良好で、PTCL-NOS、ALK 陽性 ALCL では、両群に差は認められなかった。また AITL では、小分子化合物（いずれも本邦未承認）による単剤療法（一部併用を含む）で最も良好な OS が報告された²⁾。また、米国で行われた前方視観察研究である COMPLETE registry の解析では、初回治療抵抗性もしくは第一再発となった 155 例のうち、単剤療法と多剤併用化学療法を受けた 57 例が解析対象とされた。単剤療法を受けた 31 例（BV 39%、ロミデプシン 26%、プララトレキサート 16%）と多剤併用化学療法を受けた 26 例（ゲムシタビンベース 39%、イホマイドベース 27%、白金製剤ベース 15%）が比較され、単剤療法が奏効および生存において良好であった。この解析では、単剤療法を受けた 31 例中 8 例が造血細胞移植（自家移植 4 例、同種移植 4 例）を受け、多剤併用化学療法を受けた 26 例中 2 例が造血細胞移植（自家移植 2 例）を受けた³⁾。これらの 2 つの研究については、治療選択に伴う交絡の影響を考慮して解釈する必要がある。

以上から、単剤療法と多剤併用化学療法の優劣を一律に決定することは困難である。一方で、再発・難治性 ALCL に対する BV や TFH に由来するリンパ腫に対する小分子化合物やエピジェネティック薬剤など、病型特異的に単剤療法でも比較的高い奏効割

合が得られる病態が存在することが示唆されている^{2,4,5)}。他方、腫瘍量や進行の速さなどから多剤併用化学療法が選択される場合もある。したがって、病型、腫瘍量、治療目標、患者背景および毒性プロファイルなどを評価して救援療法を選択することが妥当である。

参考文献

- 1) Shafagati N, et al. Comparative efficacy and tolerability of novel agents vs chemotherapy in relapsed and refractory T-cell lymphomas: a meta-analysis. *Blood Adv.* 2022; 6(16): 4740-62. (B4)
- 2) Han JX, et al. Global outcomes and prognosis for relapsed/refractory mature T-cell and NK-cell lymphomas: results from the PETAL consortium. *Blood Adv.* 2025; 9(3): 583-602. (C1)
- 3) Stuver RN, et al. Single agents vs combination chemotherapy in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the comprehensive oncology measures for peripheral T-cell lymphoma treatment (COMPLETE) registry. *Am J Hematol.* 2019; 94(6): 641-49. (C1)
- 4) Pro B, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory 37 systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(18): 2190-6. (B4)
- 5) Zinzani PL, et al. Valemestostat for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (VALENTINE-PTCL01): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2024; 25(12): 1610-3. (B4)

CQ6 再発・難治性 PTCL に対して造血細胞移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

救援療法により病勢コントロールが得られた患者において、造血細胞移植を治療選択肢として考慮することを推奨する。同種造血細胞移植については、治療関連死亡のリスクが高いため、慎重に適応を判断する。

解説

再発・難治性 PTCL の予後は不良であり、特に造血細胞移植がなされない場合の予後は極めて不良である¹⁾。自家造血細胞移植（自家移植）と同種造血細胞移植（同種移植）の治療成績を検討したメタ解析では、7つの前方視研究および23の後方視研究が抽出された。再発・難治性 PTCL のうち、885例の自家移植、880例の同種移植が解析対象とされた。同種移植の3年 OS は50%、3年 PFS は42%、3年 TRM は32%であり、自家移植の3年 OS は55%、3年 PFS は41%、3年 TRM は7%で、OS に有意差は認められなかった。しかし、この解析では、同種移植と自家移植の移植前の完全奏効割合がそれぞれ43%と63%と差が認められ、自家移植を受けた患者は、化学療法に感受性が認められるか、初回導入化学療法後に完全奏効が得られた患者が多かった。両移植法の成績を比較するための選択バイアスを補正した解析では、移植前に完全奏効に至らなかった患者では、同種移植が3年 OS の改善と関連する可能性が示されたが、交絡の影響を完全に排除することは困難である²⁾。本邦の TRUMP データを用いた再発・難治性 PTCL-NOS および AITL に対して初回造血細胞移植を受けた760例の解析では、初回不応例442例、再発318例の成績が検討された。再発例における4年 OS は、同種移植50%、自家移植50%、初回不応例におけるそれは、同種移植49%、自家移植52%で有意差は認められなかった。PFS に対する多変量解析では、同種移植は再発例において予後良好な傾向を認め、初回不応例において有意に予後良好であった。傾向スコアマッチング解析では、再発かつ化学療法感受性例および初回不応の非寛解例において、同種移植の OS が有意に良好であった³⁾。韓国における再発・難治性 PTCL および ENKL に対して造血細胞移植を行った188例の解析では、96例の自家移植例と92例の同種移植例が検討された。傾向スコアマッチング解析では、移植施行時に CR もしくは PR であった患者では、自家移植が同種移植よりも有意に良好であった⁴⁾。但し、本邦および韓国による報告ともに、傾向スコアマッチング解析におけるサブグループ解析では対象患者数が限られるため、結果の解釈には慎重を要する。

以上より、再発・難治性 PTCL において造血細胞移植を施行した患者の一部で長期生存が得られている。一方で、自家移植と同種移植のランダム化比較試験は存在せず、観察研究に基づく解析では患者背景の違いによる交絡の影響を完全に排除することは困難である。従って、救援療法により病勢コントロールが得られた患者において、年齢、併存症、治療反応性、TRM のリスクを十分に考慮した上で、造血細胞移植の適応を判断することが妥当である。

参考文献

- 1) Mak V, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol*. 2013; 31(16); 1970-6. (C1)
- 2) Du J, et al. Comparison of allogeneic stem cell transplant and autologous stem cell transplant in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphoma A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2021; 4(5); e219807. (C1)
- 3) Kameda K, et al. Autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed or refractory PTCL-NOS or AITL. *Leukemia*. 2022; 36(5); 1361-70. (C1)
- 4) Baek DW, et al. Real-world data of long-term survival in patients with T-cell lymphoma who underwent stem cell transplantation. *Blood Cancer J*. 2023; 13(1); 95. (C1)

パブリックコメント用

II リンパ腫

⑧節外性 NK/T 細胞リンパ腫

(extranodal NK/T-cell lymphoma : ENKL)

▶総論

WHO 分類第 4 版では Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type とされていたが、第 5 版では“nasal type”の接尾語が削除され、Extranodal NK/T-cell lymphoma へ変更になった¹⁾。ICC では Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type のままである²⁾。WHO 分類第 5 版では Epstein-Barr ウイルス(EBV)陽性 T/NK 細胞リンパ腫として、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 (extranodal NK/T-cell lymphoma : ENKL) と EBV 陽性節性 T 細胞及び NK 細胞リンパ腫に分けられた¹⁾。EBV 陽性節性 T 細胞及び NK 細胞リンパ腫は極めて稀で予後不良な疾患であり、治療法に関するエビデンスは乏しい³⁾。このため本稿では ENKL についてのみ取り扱う。

ENKL は、血管侵襲や組織破壊を伴う高度な壊死像、細胞傷害性形質、そして EBV との強い関連を特徴とするリンパ腫である。発生部位により、鼻腔（およびその周辺）原発型と非鼻腔原発型に分類され、約 8 割が鼻腔あるいはその近傍（上咽頭、中咽頭、Waldeyer 輪、喉頭蓋、披裂喉頭蓋ヒダなど）を原発とする⁴⁾。大部分は NK 細胞由来であるが、鼻腔周辺原発例の約 1 割では T 細胞由来の症例も認められる。ENKL は鼻腔からの生検により診断されることが多いものの、リンパ節生検と異なり、十分な検体量の確保が難しく、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本のみを用いて診断せざるを得ない場合が少なくない。しかし FFPE 標本では T 細胞由来か NK 細胞由来かを明確に区別することが難しいため、「NK/T 細胞リンパ腫」と総称されている。十分な検体が得られる例では、フローサイトメトリー解析や T 細胞受容体遺伝子再構成等により、細胞起源の同定は可能であるが、ENKL の診断においては必須とされていない。なお、アグレッシブ NK 細胞白血病では、一般に末梢血や骨髄等から腫瘍検体の採取が容易であり、NK 細胞型のみとされている。

臨床病期は治療方針の決定において重要である。ENKL では、鼻腔周辺の複雑な解剖構造や、腫瘍消失後にも粘膜肥厚などの非腫瘍性変化が残ること、また ENKL で好発する四肢の節外病変が CT の撮影範囲外となる場合があるため、FDG-PET が病期決定や治療効果判定に有用であり、WHO 分類第 5 版では Lugano 分類を用いることが推奨されている。ただし、ENKL の治療を判断する際は注意が必要である。特に限局期では、同時化学放射線療法の適応を検討する上で、放射線照射野を単独の照射体積に収めることができるかどうか、つまりステージ IE または領域リンパ節（具体的には顎下・頸部・鎖骨上リンパ節までを含む）まで連続性をもつ II E 期 (contiguous stage II E) に該当するかどうかが必要となる。そのため、病期分類と治療方針が必ずしも一致しない点を理解しておく必要がある。鼻腔またはその周囲を原発とする場合でも、頸部リンパ節を越えて腋窩や縦隔などの遠隔リンパ節に病変が及ぶ非連続性 II E 期 (non-contiguous stage II E) は予後不良であり、進行期と同じく、多剤併用化学療法の実施が推奨される。

予後予測モデルとしては、アントラサイクリン非含有化学療法レジメン及び根治的放射線治療を受けた症例において樹立された PINK, PINK-E が提唱されている⁵⁾。

PINK 4つの因子（年齢>60歳，Stage III期またはIV期，遠隔リンパ節病変あり*，鼻腔外原発）

*遠隔リンパ節病変ありの定義は，鼻腔（およびその周辺）原発の場合に腋窩リンパ節，鎖骨下リンパ節，縦隔リンパ節病変を有すること。

PINK は予後因子の数によって以下の3つのリスクグループに分類する。

予後因子 0：低リスク

予後因子 1：中間リスク

予後因子 2-4：高リスク

PINK-E PINK の4つの因子（年齢>60歳，Stage III期またはIV期，遠隔リンパ節病変あり，鼻腔外原発）に加えて，検出可能なEBV-DNAにつき各一点で計算する。

予後因子 0-1：低リスク

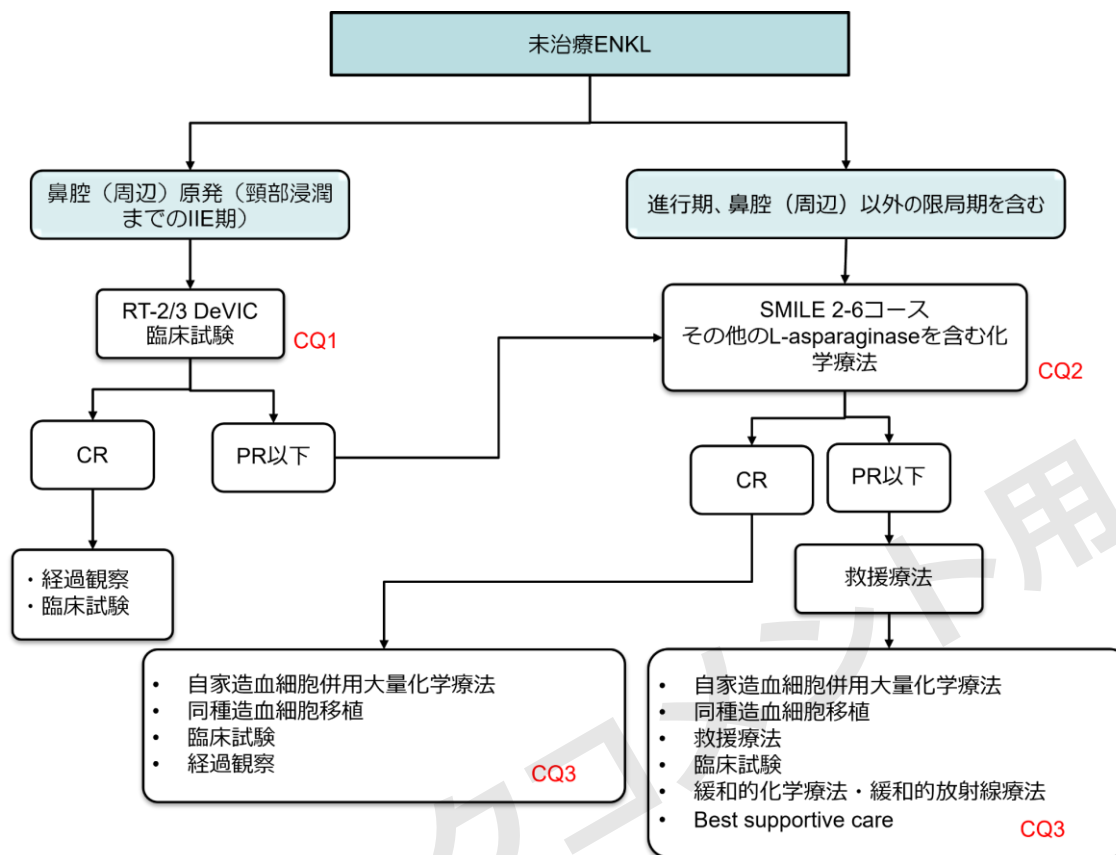
予後因子 2：中間リスク

予後因子 3-5：高リスク

参考文献

- 1) Akkari Y, et al. eds. T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas. WHO Classification of Tumours・5th edition. Haematolymphoid Tumours. Part B Lyon, IARC; 2024: pp637-42. (テキストブック)
- 2) Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140:1229-53.
- 3) Kato S, Asano N, Miyata-Takata T, Takata K, Elsayed AA, Satou A, et al. T-cell receptor (TCR) phenotype of nodal Epstein-Barr virus (EBV)-positive cytotoxic T-cell lymphoma (CTL): a clinicopathologic study of 39 cases. Am J Surg Pathol. 2015;39:462-71. (C1)
- 4) Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, Kameoka J, Kojima H, 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;21:1032-40. (C1)
- 5) Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, Chng WJ, Lim ST, Hong H, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. Lancet Oncol. 2016;17:389-400. (C1)

▶ 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細胞移植併用大量化学療法 (high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic cell transplantation : HDC/AHCT) 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 で救援療法後 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、自家または同種造血細胞移植が推奨される (CQ3)。救援療法による PR 以下の ENKL の予後は不良であり、年齢や全身状態などを考慮し、可能な限り同種造血細胞移植の実施が推奨される。近年、救援療法として新たに免疫チェックポイント阻害薬が使用可能となった。

CQ1 初発鼻腔周辺限局期（頸部リンパ節浸潤までのII E 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）に關与する 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療法単独により比較的良好な完全奏効（CR）割合が得られることが知られており^{1,2)}、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³⁾。

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⁴⁾、OS が放射線療法単独の治療成績を上回り⁵⁾、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⁶⁾。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⁷⁾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（中央値）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⁶⁾、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、放射線療法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（non-contiguous stage II E 期）は、放射線療法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⁶⁾、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細胞移植併用大量化学療法（high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation：HDC/AHCT）の有用性について、評価した研究は限られており、限局期に対して自家造血細胞移植が実施できた症例の後方視的研究では 3 年生存割合 76.2%と報告されている⁸⁾。JCOG0211-DI 試験では、治療後 CR 例では HDC/AHCT 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/AHCT 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⁶⁾。5 年 OS は JCOG0211-DI で 70%、後方視的研究で 72%と良好であった。これらの成績から、初発鼻腔周辺限局期 ENKL において RT-2/3DeVIC 療法により CR が得られた症例では、多くの症例で長期予後は良好であり、現時点で upfront に地固め療法として HDC/AHCT を一律に実施することを支持するエビデンスは乏しい。したがって、RT-2/3DeVIC 療法で CR となった症例に対しては、原則として地固め HDC/AHCT は行わず経過観察とすることが推奨される。

参考文献

- 1) Kim GE, Cho JH, Yang WI, Chung EJ, Suh CO, Park KR, et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treatment. *J Clin Oncol.* 2000;18:54–63. (C1)
- 2) Li Y-X, Yao B, Jin J, Wang W-H, Liu Y-P, Song Y-W, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:181–9. (C1)
- 3) Qi S-N, Yang Y, Song Y-Q, Wang Y, He X, Hu C, et al. First-line non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: a retrospective analysis from the CLCG. *Blood Adv.* 2020;4:3141–53. (C1)
- 4) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, 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;27:5594–600. (B4)
- 5) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30 : 4044-6. (B4)
- 6) Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M, Asano N, Amaki J, Akiba T, 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;35:32–9. (C1)
- 7) Kim SJ, Yang D-H, Kim JS, Kwak J-Y, Eom H-S, Hong DS, 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 ;93:1895–901. (B4)
- 8) Berning P, Ngoya M, Kim WS, Shumilov E, Wu D, Huang H, et al. Autologous stem cell transplantation in NK/T-cell lymphoma: Prognostic impact of EBV-DNA in a multinational cohort-A study by the EBMT Lymphoma Working Party. *HemaSphere.* 2025;9:e70184. (C1)

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寛解導入療法が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-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¹⁾。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（2 サイクル後 45%），1 年全生存割合（OS）（55%）を示した²⁾。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。最も頻度の高い Grade 3-4 の非血液学的合併症は感染症であった（61%）。日本国内の多施設共同後方視的解析（NKEA-Next study）でも SMILE 療法が実施された症例では 2 年 OS 58.1% と同様の結果が得られている³⁾。特に L-アスパラギナーゼを含むレジメン（主に SMILE 療法）が施行され奏効が得られた症例では，良好な予後が報告されている^{2,3)}。奏効例に対する造血細胞移植（HCT）の位置づけについては CQ3 で述べる。

再発・治療抵抗性 ENKL に対しては，免疫チェックポイント阻害薬の開発が盛んにおこなわれている。本邦では，抗 PD-L1 抗体 atezolizumab の有効性を探索した医師主導第Ⅱ相試験（NCCH1903/ATTACK 試験）が実施された⁴⁾。14 例の再発/治療抵抗性 ENKL 患者に atezolizumab 1200 mg を 3 週間ごとに投与した結果，ORR は 54%，CR 割合は 31% であり，免疫関連有害事象は管理可能であった。この結果をもとに atezolizumab は本邦で承認され，再発・治療抵抗性 ENKL に対する免疫療法の選択肢として位置づけられる。

以上より，非鼻腔原発型 IE/ⅡE 期，鼻腔原発型非連続性 ⅡE 期および初発進行期 ENKL に対しては，L-アスパラギナーゼを含む多剤併用化学療法（SMILE 療法）を基本とする。再発・治療抵抗性例では免疫チェックポイント阻害薬を含む免疫療法が新たな治療選択肢として位置づけられる。

参考文献

- 1) Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, Kameoka J, Kojima H, 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;21:1032-40. (C1)

- 2) Yamaguchi M, Kwong Y-L, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, 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; 29:4410–6. (B4)
- 3) Fujimoto A, Miyazaki K, Yakushijin K, Fujino T, Munakata W, Ejima Y, et al. Improved prognosis of advanced-stage extranodal NK/T-cell lymphoma: results of the NKEA-Next study. *Leukemia.* 2025; 39:909–16. (C1)
- 4) Makita S, et al. Phase 2 study of anti-PD-L1 antibody atezolizumab in patients with relapsed/refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma: NCCH1903/ATTACK study. *European Hematology Association 2024* (Abstract: P1170)

パブリックコメント用

CQ3 初発進行期 ENKL および初回再発/治療抵抗性 ENKL に対する寛解導入後、地固め療法として造血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細胞移植が推奨される。

解説

進行期/再発/治療抵抗性 ENKL では化学療法単独での長期生存は依然困難で、HCT が予後改善と関連する。本邦多施設後方視的研究 NKEA-Next study では、HCT 施行群は非施行群に比して2年 OS が有意に良好であり (68.3% vs 17.6%) , SMILE 療法施行および HCT 施行が OS の独立した良好因子として抽出された¹⁾。一方、自家/同種の優劣 (2年 OS 75.9% vs 62.4%) や移植タイミング (初回寛解期 vs 救済後: 73.7% vs 54.0%) に統計学的有意差は示されておらず、最適戦略は現時点で確立していない。

自家造血細胞移植と同種造血細胞移植の選択に関しては適切にデザインされた前向き比較試験はない。自家造血細胞移植に関しては、中国の後方視的多施設共同研究において CR1 での施行により2年 OS が 61% と化学療法単独群 (26%) に比して有意に良好であった²⁾。国際共同研究 (EBMT+韓国) では III/IV 期 79 例において3年 OS 56.1%, 3年 PFS 41.7% であった³⁾。この研究の対象患者の自家造血細胞移植時の病勢は CR 56.4%, PR 28.2%, SD 5.1%, PD/再発 10.3% と非 CR 症例も含まれている。限局期例も含む解析ではあるが、移植時 EBV-DNA 陰性は独立した良好因子で、3年 OS 78.1% と良好であった。以上から CR1 かつ EBV-DNA 陰性を満たす症例では自家造血細胞移植が有力な地固め療法の選択肢となる。一方、EBV-DNA 陽性では成績が不良で、同種造血細胞移植を含む代替戦略の検討が望まれる。

同種造血細胞移植は、再発・難治例や EBV-DNA 陽性例、非 CR 例において治癒を目指す戦略として位置づけられる。国際共同解析 (EBMT・中国・韓国) 135 例の後方視的解析では3年 OS 55.6%, 3年 PFS 48.6% で、移植後3年以降の再発は稀で生存曲線のプラトーが示された⁴⁾。移植時に CR/PR を得ていることが予後良好因子であり、ドナー種別 (同胞/非血縁/ハプロ) や前処置強度 (RIC/MAC) による明確な差は報告されていない。一方で移植時非 CR/PR 症例において3年 OS 38.8% であった。

以上から、進行期または再発・治療抵抗性 ENKL においては、化学療法により奏効が得られた症例では、造血細胞移植による地固め療法を検討することが推奨される。移植時の病勢と EBV-DNA 陰性化が予後を規定すること、化学療法のみで長期間の寛解は得られにくいことから、移植が可能な症例においては奏効時に早期移植を行うことが重要である。

参考文献

- 1) Fujimoto A, Miyazaki K, Yakushijin K, Fujino T, Munakata W, Ejima Y, et al. Improved prognosis of advanced-stage extranodal NK/T-cell lymphoma: results of the NKEA-

Next study. *Leukemia*. 2025;39:909–16. (C1)

- 2) Gao H, Lin N, Gu Z, Zhao S, Wang X, Yuan S, et al. Up-front autologous hematopoietic stem cell transplantation after first complete remission improved prognosis of advanced extra-nodal NKT cell lymphoma: A multicenter real-world study in China. *Eur J Haematol*. 2023;110:680–7. (C1)
- 3) Berning P, Cairoli A, Tucci A, Dreger P, Luis J, Lorenzo L, et al. Autologous stem cell transplantation in NK / T - cell lymphoma : Prognostic impact of EBV - DNA in a multinational cohort — A study by the EBMT Lymphoma Working Party Autologous stem cell transplantation in NK / T - cell lymphoma : Prognostic impact of EB. *Hemasphere*, 2025; 9:e70184. (C1)
- 4) Berning P, Schmitz N, Ngoya M, Finel H, Boumendil A, Wang F, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for NK / T-cell lymphoma : an international collaborative analysis. *Leukemia*, 2023; 37:1511-1520. (C1)

II リンパ腫

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く認められるが、最近ではその他の地域においても認められる¹⁻⁵⁾。WHO 分類第 5 版では、成熟 T 細胞性腫瘍の一つとして分類されている⁶⁾。

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 2021 年段階での調査によると、65.8 万人と報告されている⁷⁾。

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 1000 人近くが発症する。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^{7,8)}。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、皮疹、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、Shimoyama 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⁹⁾。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¹⁰⁾。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、多くが急速な経過を辿る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、予後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¹¹⁾。

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 16.2, 7.3, 3.6 カ月であった¹²⁾。また、JCOG-LSG がアグレッシブ ATL を対象とし、継続して臨床試験を行ってきたことから、化学療法における反応性の評価では JCOG 治療効果判定基準が用いられていたが、現在では、非ホジキンリンパ腫と慢性リンパ性白血病に対する

効果判定基準^{13,14)}をもとに改変した治療効果判定規準が用いられている¹⁵⁾ (表2)。
 JCOG-LSG で行われた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カ月と17.8カ月であった¹⁶⁾。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。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¹⁷⁾。

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*1	リンパ腫型*1	急性型*1
抗HTLV-1抗体*2	+	+	+	+
リンパ球数(x10 ³ /mm ³)*3	<4	≥4	<4	
異常リンパ球数*4	≥5%*7	+*8	≤1%	+*8
Flower cell	*5	*5	no	+
LDH	≤1.5N	≤2N		
補正Ca値(mg/dL)*6	<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	*7		
	肺	*7		
	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 化学発光酵素免疫測定(CLEIA)法，化学発光免疫測定(CLIA)法，電気化学発光免疫測定(ECLIA)法ならびにイムノクロマト(IC)法が推奨されている。

ラインプロット(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

*5 ATL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≥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

[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	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。

(JCOGでのATL臨床試験プロトコルから引用)

参考文献

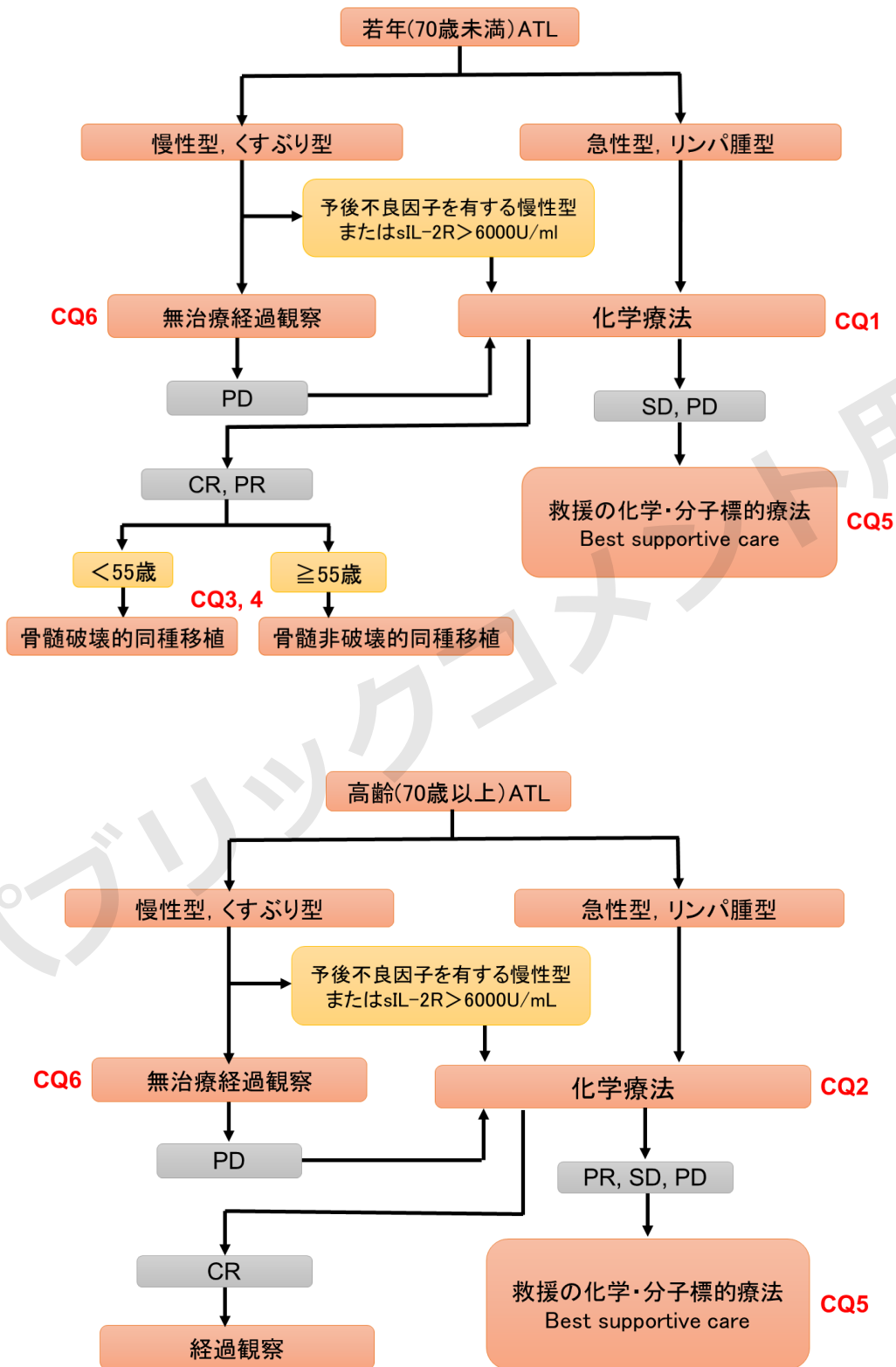
- 1) Uchiyama T, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977; 50 (3): 481-92.
- 2) Poiesz BJ, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci 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) Karube K, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma., WHO Classification of Tumours of Editorial Board eds. WHO Classification of Tumours 5th Edition Haematolymphoid Tumours Part B. Lyon. IARC; 2024: pp667-73
- 7) Satake M, et al. Lower prevalence of anti-HTLV-1 as expected by previous models among first-time blood donors in Japan. *J Med Virol*. 2023; 95: e28606.
- 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.(C1)
- 12) Katsuya H, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 39 (14): 1635-40 (C1)
- 13) Cheson BD, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guideline for chronic lymphocytic leukemia; revised guideline for diagnosis and treatment. *Blood* 1999; 17 (4):1244-53.
- 14) Cheson BD, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guideline for chronic lymphocytic leukemia; revised guideline for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87 (12):4990-7.
- 15) Tsukasaki K, et al. Definition prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin*

Oncol. 2009; 27(3):453-9.

- 16) 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.(C1)
- 17) 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.(C1)

パブリックコメント用

▶ アルゴリズム



ATLのうち、急性型、リンパ腫型および予後不良因子（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）。同種造血細胞移植は70歳以上では生存割合が低く、非再発死亡率が高いことが報告されている¹⁾。同種造血細胞移植の適応年齢として65歳あるいは70歳が基準とされているが、65歳–70歳でも移植時に寛解例や全身状態良好で臓器機能が保たれている症例は、良好な治療成績が報告されている^{1,2)}。以上を踏まえ、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（CQ3）。移植ドナーとしてはHLA一致血縁ドナーまたは非血縁ドナーからの移植が第一選択であるが、適切なドナーが得られない場合には、臍帯血移植やHLA半合致移植も選択肢として考慮される（CQ4）。再発・難治性ATLに対しては、化学療法や分子標的薬の使用を考慮する（CQ5）。予後不良因子を有しない慢性型およびくすぶり型の「インドレントATL」では、アグレッシブATLへ進展するまで無治療で経過観察が推奨される。ただし、血清可溶性インターロイキン-2レセプターが高値を示す場合には、化学療法の導入を考慮する（CQ6）。

参考文献

- 1) Sakamoto H, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Older Patients With Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: A Nationwide Retrospective Study. *Transplantation and cellular therapy* 2025. (C1)
- 2) Shima T, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation for patients with hematologic diseases ≥ 60 years old. *Blood cell therapy* 2023; 6(2); 30-41. (C1)

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に対する治療は、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¹⁾。その後、JCOG-LSG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²⁾。8種類の細胞障害性抗がん薬とG-CSF製剤を用いて治療強度を高め、メトトレキサ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³⁾。さらにコース数を短縮し髄注にシタラビンを加えたVCAP（ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン）-AMP（ドキソルビシン、ラニムスチン、プレドニゾロン）-VECP（フィルデシン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン）（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CR割合、OSともにVCAP-AMP-VECP療法が優れている結果となり⁴⁾、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CCR4⁵⁾を標的とした抗CCR4抗体[モガムリズマブ(MOGA)]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^{6,7)}。この結果よりMOGAは初発CCR4陽性ATL症例に適応拡大された。しかし、OS、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MOGAを使用する場合、GVHD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⁸⁾、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⁹⁾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スタチン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¹⁰⁾、本邦においてCD30陽性の初発アグレッシブATLに使用可能である。米国でのCD30陽性アグレッシブATL16例に対してBV-CHEP療法の多施設前向き臨床試験では、CR割合が62.5%であり、同種造血細胞移植施行例についてはPFSやOSの改善が認められ、移植への前治療として、効果的な治療法の一つで

ある可能性が示唆されている¹¹⁾。また、本邦においても36例のATLに対してBV-CHPを行った解析では、ORR割合が86.1%、CR割合が27.8%であると報告されている¹²⁾。

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. (B4)
- 2) 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. (B4)
- 3) 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. (B4)
- 4) 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. (A1)
- 5) 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. (C1)
- 6) 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. (B3)
- 7) 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. (B3)
- 8) 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. (C1)
- 9) 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. (C1)
- 10) 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. (B1)
- 11) Dittus C, et al. Final results of a multicentre pilot study evaluating brentuximab vedotin with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide and prednisone (BV-CHP) for the

treatment of aggressive adult T-cell leukaemia/lymphoma. Br J Haematol. 2025; 207: 299-303. (C3)

- 12) Tokunaga M, et al. A Multicenter Real-World Retrospective Study for Brentuximab Vedotin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisolone for Previously Untreated Patients With CD30-Positive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. Hematol Oncol. 2025; 43: e70141.(C3)

パブリックコメント用

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：カテゴリー2B

モガムリズマブ(MOGA)併用多剤化学療法が推奨される。MOGA 併用 CHOP 療法は、高齢者 ATL に対する標準治療のひとつである。その他の多剤併用化学療法（ブレンツキシマブベドチン併用も含む）も選択肢となりうる。

解説

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られたが、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¹⁾。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 ヶ月と高齢者の治療選択肢となることが示された²⁾。その他、THP-COP 療法³⁾、modified EPOCH 療法⁴⁾について 70 歳以上の高齢者を含んだ第Ⅱ相試験が行われたが、多く症例で減量を必要としていた。また 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⁵⁾。36 例の ATL(平均年齢 71 歳)に対するブレンツキシマブベドチン併用 CHP 療法の後方視的解析において ORR 割合が 86.1%であると報告されている⁶⁾。モガムリズマブ (MOGA)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⁷⁾。しかし追跡調査においては OS、無増悪生存期間（PFS）で両群に差は見られなかった⁸⁾。その他、MOGA 併用多剤化学療法の後方視的解析においてその有用性を示した報告がなされている^{9,10)}。さらに未治療の高齢者 ATL 患者に対するモガムリズマブと CHOP 療法を 2 週間ごとに行うことの有効性を評価する多施設共同第Ⅱ相試験が行われた。1 年 PFS: 36.2%、CR 率: 64.6%、全奏効率（ORR）: 91.7%であり、JCOG9801 試験のヒストリカルコントロール群（CHOP-14 療法）と比較して、PFS の有意な改善を認め、有用な治療法であることが示された¹¹⁾。MOGA 併用 CHOP 療法の投与間隔（14 日 vs. 21 日）に関するエビデンスは十分でなく、MOGA 関連皮疹や感染症対策に留意する必要がある。

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. (A1)

- 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. (C1)
- 3) 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. (C3)
- 4) 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. (C3)
- 5) 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. (C1)
- 6) 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. (A1)
- 7) 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. (A1)
- 8) Shichijo T, et al. Beneficial impact of first-line mogamulizumab-containing chemotherapy in adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol.* 2022;198(6):983-987. (C1)
- 9) Hashimoto M, et al. Improved survival among elderly patients with aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: Impact of mogamulizumab-containing chemotherapy. *Int J Hematol.* 2024;120(6):694-704.(C1)
- 10) Tokunaga M, et al. A Multicenter Real-World Retrospective Study for Brentuximab Vedotin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisolone for Previously Untreated Patients With CD30-Positive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Hematol Oncol.* 2025; 43: e70141.(C3)
- 11) Yoshimitsu M, et al. A phase 2 trial of CHOP with anti-CCR4 antibody mogamulizumab for older patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2025; 146: 1440-49. (B4)

CQ3 アグレッシブ ATL に対して同種造血細胞移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー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 に対する同種造血細胞移植（同種移植）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¹⁻⁴⁾。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、同種移植を施行された ATL386 例の 3 年生存率（OS）が 33%と報告された⁵⁾。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⁶⁾。2010 年～2011 年発症の ATL に対する全国予後調査において、同種移植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る⁷⁾。以上から移植関連死亡割合は高いものの、前治療に反応が得られている例^{8,9)}では同種移植は推奨される。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（同種免疫）の関与の関与が示唆されている¹⁰⁾。

同種移植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^{11,12)}。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⁵⁾。血縁 HTLV-1 キャリアドナーからの同種移植で、ドナー HTLV-1 感染細胞由来の再発例が報告されており、血縁 HTLV-1 キャリアをドナーとする場合には、リンパ節腫脹、異常リンパ球の出現がないなどの臨床的に ATL を発症していないことを確認に限らず、保険適用外検査ではあるが、末梢血の HTLV-1 サザンブロット解析などでモノクローナルあるいはオリゴクローナルな HTLV-1 感染細胞が検出されないことを確認することも望まれる¹³⁾。

移植前に実施する治療としてモガムリズマブ(MOGA)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適応、投与回数および移植までの期間などを慎重に検討する必要がある¹⁴⁾。

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. (C1)
- 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. (C1)

- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 8) 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. (C1)
- 9) 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. (C1)
- 10) 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. (C1)
- 11) 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. (C1)
- 12) 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. (C1)
- 13) 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. (C1)

CQ4 アグレッシブ ATL に対する同種造血細胞移植において、臍帯血移植や HLA 半合致移植は有用か

推奨グレード：カテゴリー2B

HLA 一致血縁または非血縁ドナーの確保が適切なタイミングで困難な場合には、臍帯血移植や HLA 半合致移植は有用な選択肢である。

解説

HLA 一致血縁ドナーまたは骨髄バンクからの HLA 一致非血縁ドナーによる移植が第一選択とされる。しかし、患者の高齢化に伴い血縁ドナー候補も高齢化していることや、骨髄バンクドナーのコーディネートに時間を要することなどから、移植到達前に治療不応となる場合もある。そこで、臍帯血移植や HLA 半合致移植が試みられ、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もとにした後方視的研究では、臍帯血移植の 3 年生存割合 (OS) は 17% と血縁者間移植および非血縁者間移植に比べ劣り、治療関連死亡率も高いと報告された¹⁾。その後、寛解期に移植することができれば、治療成績が改善することが複数報告されている²⁻⁵⁾。さらに、無 GVHD 無再発全生存割合では、血縁者間や非血縁者間移植と比べても差がないとする報告もある⁶⁾。本邦の登録データによる解析では、2013~2017 年の臍帯血移植例では、2008~2012 年の症例と比較して非再発死亡率 (NRM) が低下し、OS も他の移植法と同等であった⁷⁾。また、前向き観察研究においても、臍帯血移植の NRM と OS は血縁者間・非血縁者間移植や HLA 半合致移植と有意差がなかったと報告されている⁸⁾。この前向き研究では、GVHD 予防として移植後大量シクロホスファミド (PTCy) を用いた HLA 半合致移植も他の移植と同等の NRM, OS を示した。さらに、PTCy を用いた HLA 半合致移植の第 I / II 相試験においても、その忍容性と有効性が確認されている⁹⁾。2016 年~2021 年の本邦の登録データを用いた解析では、PTCy を用いた HLA 半合致移植の 2 年 OS は 48.1% であり、HLA 一致血縁者間および非血縁者間移植と同等であった¹⁰⁾。多くの症例では子をドナーとしており、NRM や無 GVHD 無再発全生存割合も他の移植と同等であったと報告されている。

以上より、臍帯血移植および PTCy を用いた HLA 半合致移植の治療成績は近年向上しており、HLA 一致血縁または非血縁ドナーの確保が適切なタイミングで困難な場合には、臍帯血移植や HLA 半合致移植は有用な選択肢である。

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. (C1)
- 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. International journal of hematology 2013; 97(4); 485-90. (C1)
- 3) Kato K, et al. Treatment of patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2014; 20(12); 1968-74. (C1)
 - 4) Nakamura T, et al. Unrelated cord blood transplantation for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma: experience at a single institute. International journal of hematology 2012; 96(5); 657-63. (C1)
 - 5) Nakano N, et al. Cord blood transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen using fludarabine and melphalan for adult T-cell leukemia/lymphoma. International journal of hematology 2021; 113(6); 861-71. (C1)
 - 6) Muranushi H, et al. GVHD-free, relapse-free survival provides novel clues for optimizing allogeneic-HSCT for adult T-cell leukemia/lymphoma. Bone marrow transplantation 2021; 56(1); 155-66. (C1)
 - 7) Tokunaga M, et al. Cord blood is a suitable donor source of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma: a nationwide retrospective study. Bone marrow transplantation 2023; 58(4); 462-4. (C1)
 - 8) Ito A, et al. Improved survival of patients with aggressive ATL by increased use of allo-HCT: a prospective observational study. Blood advances 2021; 5(20); 4156-66. (C1)
 - 9) Tanaka T, et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. Transplantation and cellular therapy 2021; 27(11); 928.e1-.e7. (C2)
 - 10) Yoshimitsu M, et al. Comparative outcomes of various transplantation platforms, highlighting haploidentical transplants with post-transplantation cyclophosphamide for adult T-cell leukaemia/lymphoma. British journal of haematology 2025; 206(1); 235-49. (C1)

CQ5 再発・難治性 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，あるいは分子標的薬であるモガムリズマブ，レナリドミド，ツシジノスタット，バレメトスタット，ブレンツキシマブ ベドチンが選択肢となる。

解説

アグレッシブATLの再発・難治例に対して，これまでさまざまな化学療法レジメンが開発されてきたが，いずれの報告も一過性の効果にとどまり，持続期間は短い。本邦では，EPOCH療法（ETP, PSL, VCR, CPA, DXR）¹⁾，ソブゾキサソ（MST-16）²⁾，イリノテカン³⁾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，奏効期間は1～6カ月である。

2012年以降，いくつかの新規薬剤の臨床試験が実施されている。抗CCR4抗体であるモガムリズマブ（MOGA）は，再発・難治ATLを対象とした第I相試験でのORRが31%，第II相試験で50%であり，第II相試験での50%生存期間（MST）は13.7カ月であった^{4,5)}。長期フォローアップの報告では，第I相試験に登録された症例の31%が3年以上生存し，第II相試験での3年全生存割合（OS）は23%と報告されている⁶⁾。免疫調整薬であるレナリドミドは，第I相試験でのORRが33%，第II相試験で42%，MSTは20.3カ月と報告された^{7,8)}。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，MOGA前治療歴のある再発・難治性ATLを対象とした第II相試験でORR30%，MST7.9カ月と報告されている⁹⁾。さらに，ヒストンメチル化酵素EZH1/2二重阻害薬であるバレメトスタットは，MOGA前治療歴を有する再発・難治性ATLに対する第II相試験でORR48%，MST16.4カ月と報告された¹⁰⁾。これら4薬剤は，2025年現在，再発・難治性ATLに対して本邦で保険適用となっている。抗CD30抗体薬物複合体ブレンツキシマブ ベドチン（BV）は，CD30陽性の再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）を対象とした第II相試験で有効性が示され，本邦においてもATLを含むCD30陽性再発・難治性PTCLに対して単剤での使用が可能である¹¹⁾。しかし，当該臨床試験にはATL症例が含まれておらず，CD30陽性再発・難治性ATLにおけるBVの有効性を示した前向き臨床試験はない。

再発・難治ATLに対する同種造血細胞移植は，これまで症例を選択され実施されており，少数例ながら長期生存が報告されている¹²⁻¹³⁾。しかし，本邦のデータベースを用いた再発ATL131例の解析では，1年および3年OSはそれぞれ22%，12.5%と低く，有効性は限定的である¹⁴⁾。同種移植後に再発したATLはきわめて予後不良であるが，ドナーリンパ球輸注の有効性が示唆されている¹⁵⁾。

このように複数の分子標的薬が開発され臨床導入されているが，それぞれを直接比較した臨床試験は存在せず，治療歴や副作用プロファイルを考慮した上で薬剤選択が行われている。

参考文献

- 1) Toriyama E, et al. EPOCH regimen as salvage therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma. *International journal of hematology* 2018; 108(2); 167-75. (C1)
- 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. (C3)
- 3) Tsuda H, et al. Treatment of adult T-cell leukaemia-lymphoma with irinotecan hydrochloride (CPT-11). CPT-11 Study Group on Hematological Malignancy. *British journal of cancer* 1994; 70(4); 771-4. (C3)
- 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(9); 1591-8. (C3)
- 5) Ishida T, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(8); 837-42. (C3)
- 6) Ishida T, et al. Mogamulizumab for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: Updated follow-up analysis of phase I and II studies. *Cancer science* 2017; 108(10); 2022-9. (C3)
- 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. *The Lancet Haematology* 2016; 3(3); e107-18. (C3)
- 8) Ishida T, et al. Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(34); 4086-93. (C3)
- 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 science* 2022; 113(8); 2778-87. (C3)
- 10) Izutsu K, et al. An open-label, single-arm phase 2 trial of valemestostat for relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2023; 141(10); 1159-68. (C3)
- 11) Horwitz SM, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014; 123(20); 3095-100. (C3)
- 12) 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.
- 13) Kato K, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell

leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13(1); 90-9. (C1)

- 14) Fujiwara H, et al. Dismal outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma, a Japanese nation-wide study. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(3); 484-8. (C1)
- 15) Kato K, et al. The outcome and characteristics of patients with relapsed adult T cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematological oncology* 2019; 37(1); 54-61. (C1)

パブリックコメント用

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

アグレッシブATLへ進展するまで無治療で経過観察とすることが推奨される。ただし、血清可溶性インターロイキン-2 レセプターが高値（> 6000 U/mL）を示す場合には化学療法の導入が考慮される。皮膚病変の制御にはベキサロテン療法が有用である。

解説

予後不良因子（LDH 高値，BUN 高値，アルブミン低値）を有しない慢性型，およびくすぶり型をインドレント ATL とされる。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は，50%生存期間（MST）はそれぞれ 5.2 年と 3.6 年であった¹⁾。サブグループ解析では，くすぶり型での無治療経過観察群と抗がん薬投与群との間で全生存割合（OS）に差はなく，慢性型では無治療経過観察群の方が抗がん薬投与群よりも有意に OS が長かった（MST 7.4 年 vs. 2.0 年）。海外ではインターフェロン α /ジドブジン（IFN- α /AZT）療法が行われているが，本邦では未承認である。

248 例の慢性型およびくすぶり型 ATL を対象とした後方視的研究で，予後因子として血清可溶性インターロイキン-2 レセプター（sIL2R）が抽出され，sIL-2R \leq 1000 U/mL を低リスク，1000 < sIL-2R \leq 6000 U/mL を中間リスク，sIL-2R > 6000 U/mL を高リスク群の 3 群に分類したところ，MST はそれぞれ未到達，5.5 年，1.6 年であったと報告された²⁾。全身化学療法開始までの期間中央値は，低，中間，高リスク群でそれぞれ 8.4 年，2.7 年，0.1 年であった。その後，他のコホートでも同様の結果が示されており^{3,4)}，高リスク群ではアグレッシブATLと同様に予後不良であることが示されている。本邦のデータベースを用いた 375 例の解析では，2 年 OS を予測する sIL-2R のカットオフ値として，3000 U/mL が有用であると報告されている⁵⁾。また，31 例のくすぶり型 ATL を対象とした単施設研究では，診断後 4 カ月の sIL-2R の増加率（1.5 倍以上）が早期の急性転化と全生存割合不良に関連し，診断 4 カ月後も sIL-2R が 1000 U/mL 以下の症例では急性転化を認めなかったと報告されている⁶⁾。

以上のように，早期治療介入によって生命予後を改善できるかは明らかではなく，急性転化まで無治療で経過観察することが，現在の本邦におけるコンセンサスである。sIL-2R は生命予後を反映する指標であり，上昇傾向を示す場合や 1000U/mL を超える場合には慎重な経過観察が必要である。特に 6000U/ml を超えるような高値の場合は，アグレッシブATLと同様に予後不良である可能性があり，治療介入を考慮する。

くすぶり型で皮膚病変のみを有する症例では，skin-directed therapy が行われる。治療方針の詳細は「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」を参照することが推奨される⁷⁾。皮膚病変を有するインドレント ATL，または全身化学療法を 1 レジメン以上受け寛解後に皮膚病変で再発した 32 例を対象としたベキサロテン療法の第 II 相試験が本邦で実施された⁸⁾。皮

皮膚病変を評価するスコアによる奏効割合は、100 mg/m²群および300 mg/m²群でそれぞれ50.0%、70.6%と高い治療効果を示し、本邦において1日1回300 mg/m²が保険適用となっている。皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインでは、skin-directed therapyにベキサロテン療法を併用することが推奨されている。腫瘍性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り、皮膚原発の節外性リンパ腫型ATLというカテゴリー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⁹⁾。

参考文献

- 1) 山田恭暉. 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. (C1)
- 2) Katsuya H, et al. Prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. Blood 2017; 130(1); 39-47. (C1)
- 3) Imaizumi Y, et al. Validation of the iATL-PI prognostic index in therapeutic decision-making for patients with smoldering and chronic ATL: a multicenter study. International journal of hematology 2023; 117(2); 206-15. (C1)
- 4) Kameda T, et al. Prognosis of Indolent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Viruses 2022; 14(4). (C1)
- 5) Fuji S, et al. Improving outcome prediction in indolent ATL by subdividing intermediate risk into low- and high-intermediate groups. Annals of hematology 2025; 104(4); 2429-36. (C1)
- 6) Kubota A, et al. Prognostic impact of soluble interleukin-2 receptor level profiling in smoldering type adult T-cell leukemia-lymphoma. Hematological oncology 2019; 37(2); 223-5. (C1)
- 7) 濱田利久, et al. 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 4 版 皮膚リンパ腫臨床ガイドライン 2025. 日本皮膚科学会雑誌 2025; 135(6). (D)
- 8) Yonekura K, et al. An Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Bexarotene in Patients With Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. The Journal of dermatology 2025. (C3)
- 9) 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. The Journal of dermatology 2014; 41(1); 26-8. (C2)

II リンパ腫

⑩ 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% を占めるが、わが国での頻度は全悪性リンパ腫の 3～6% 程度である。若年層 (20 歳代) と中年層 (50～60 歳) の二峰性の年齢分布を示す。

初発症状の多くは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。B 症状や皮疹などの身体症状を伴う場合もある。血液検査では、白血球増多、リンパ球減少、好酸球増多、貧血、血液沈降速度亢進、CRP 高値などが診断の一助となる。

HL は WHO 分類第 5 版 (2024 年) において、古典的 HL (classic Hodgkin lymphoma, CHL) と結節性リンパ球優位型 HL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) の 2 つに大別される¹⁾。CHL はさらに結節硬化型 CHL (nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma, NSCHL)、リンパ球豊富型 CHL (lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma, LRCHL)、混合細胞型 CHL (mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma, MCCHL)、リンパ球減少型 CHL (lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma, LDCHL) の 4 つに分類される。組織学的所見では非腫瘍性炎症細胞成分の中に大型の Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) 細胞が散在する像が認められ、典型例では HRS 細胞は CD30 陽性、CD15 陽性、PAX5 弱～中等度陽性、CD20 陰性～弱陽性を示す。NSCHL は若年層に多く、MCCHL は年齢とともに増加し、しばしば EBV 陽性である。一方、NLPHL では大型の分葉した lymphocyte predominant (LP) 細胞 (popcorn 細胞) が特徴的であり、CHL と異なり B 細胞マーカーが陽性で、CD30 は通常陰性である。経過観察、放射線療法、化学療法と様々な治療方針がとられるが、10 年 OS は 90% 以上と良好である。NLPHL は分子病態も CHL とは異なるとされており、本項では CHL の治療について取り扱い、NLPHL は対象外とする。

1. 限局期 CHL の予後因子

限局期 (I, II 期) CHL は予後良好群と予後不良群に分けられ治療開発が進められてきた。そのうち代表的な German Hodgkin Study Group (GHSg) の限局期 CHL の予後因子を表 1 に示す²⁾。

表 1 GHSg による限局期 CHL の予後因子

予後良好群	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ⅡB期では bulky 縦隔病変, 節外病変があれば進行期
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 (B 症状なし $\geq 50\text{mm/h}$, あり $\geq 30\text{mm/h}$) 4. 3カ所以上のリンパ節領域

GHSG : German Hodgkin Study Group

(文献 2 より引用)

2. 進行期 CHL の予後因子

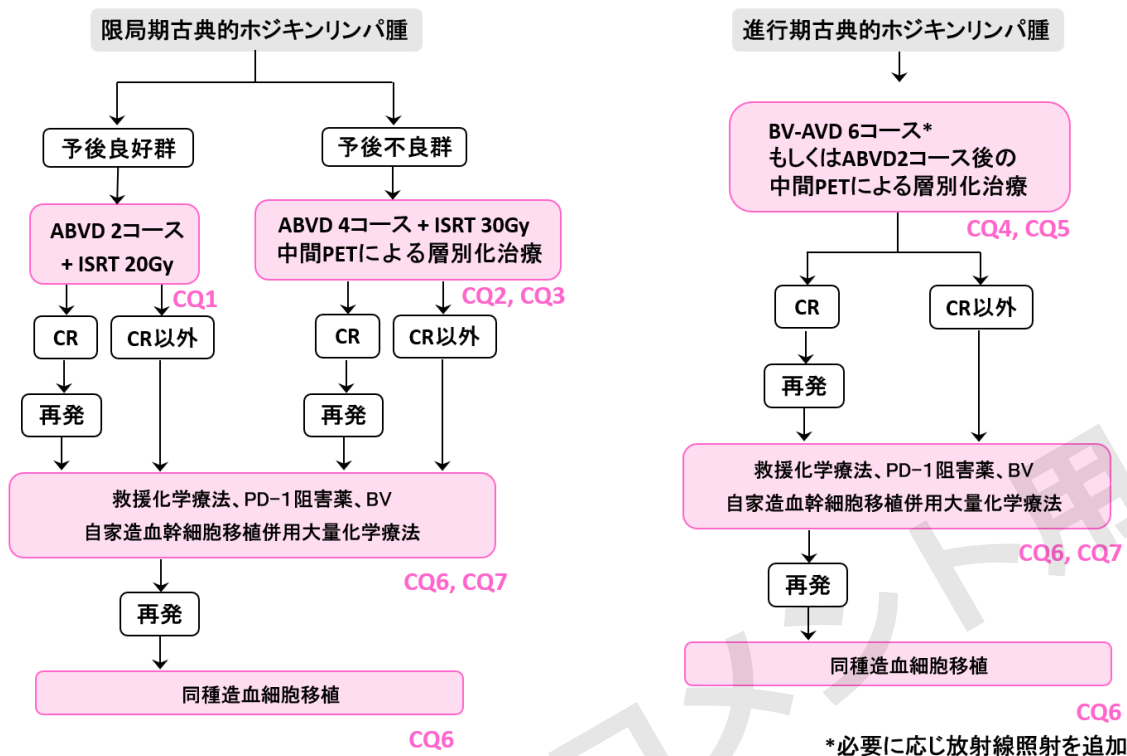
進行期 CHL (Ⅲ, Ⅳ期) の予後予測モデルとしては International Prognostic Score (IPS) が用いられる^{3,4)}。15~65 歳の進行期 CHL 4,695 例を対象に解析が行われ, 無増悪期間 (TTP) をエンドポイントとして 7 つの予後因子 (血清アルブミン $<4\text{ g/dL}$, Hb $<10.5\text{ g/dL}$, 男性, 年齢 ≥ 45 歳, Ann Arbor Ⅳ期, 白血球 $\geq 15,000/\text{mm}^3$, リンパ球 $<600/\text{mm}^3$ または白血球分画 $<8\%$) が抽出され, 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。5 年の予測無増悪割合は, 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。

また, 治療途中の PET-CT (interim PET) による予後予測が有用であることが示され⁵⁾, 近年では治療の層別化にも活用されるようになってきている。

参考文献

- 1) de Jong D et al. Hodgkin lymphoma. Armed F, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 5th edition. Lyon, IARC; 2024: pp579-597.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Moccia AA, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. J Clin Oncol. 2012; 30(27): 3383-8.
- 5) Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. Haematologica. 2014;99(6):1107-1113.

▶ アルゴリズム



限局期 CHL に対する初回治療としては化学療法と放射線療法の併用（combined modality therapy, CMT）が行われる（CQ1, 2）。放射線治療は過去の臨床試験では IFRT（involved-field radiation therapy）や EFRT（extended-field radiation therapy）が行われていたが、近年は晩期毒性の低減のため ISRT（involved-site radiation therapy）が推奨される。限局期予後良好群（GHSG 基準）では、ABVD 2 コースと ISRT 20Gy、限局期予後不良群では ABVD 4 コースと ISRT 30Gy により治療される。中間 PET を導入し早期に PET 陰性となる場合は放射線照射を除く PET 適応治療も選択肢となる。

進行期 CHL の初回治療としては BV-AVD が推奨され、必要に応じ放射線治療の追加が実施される（CQ4）。また、ABVD2 サイクル後の中間 PET（PET2）に基づく層別化治療も選択肢となり、PET2 陰性の場合は 3 サイクル目より BLM を除くことも検討しうる。60 歳以上においても極力化学療法の強度を保つ方が疾患コントロールはよいが、忍容性も低下することから、身体状況に応じた治療を選択する（CQ5）。

再発・難治性 CHL に対しては救済化学療法、PD-1 阻害薬や BV が用いられる。これらの治療により奏効が得られた場合、若年で適応のある症例は自家末梢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（CQ6, 7）。BV を含まない初回治療後に再発した高リスク群では、自家移植後に BV の地固め療法を行うことにより PFS が改善することが示されている。自家移植後に再発した若年 CHL に対しては、同種造血細胞移植が選択肢となる。

CQ1 初発限局期予後良好 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2A

初発限局期予後良好 CHL に対して、ABVD 療法 2 コース+ISRT は推奨される治療の一つである。

解説

初発限局期予後良好 CHL に対する初回治療として、主に化学療法と放射線療法の併用 (combined modality therapy : CMT) が用いられる。現在の標準的な CMT では、IFRT (involved-field radiotherapy) ではなく ISRT (involved site radiation therapy) の実施が推奨されている^{1,2)}。ISRT は、化学療法実施前の腫瘍部にマージンをつけて照射野とすることで、正常組織に対する線量分布の低減が図られている。

初発限局期予後良好 CHL では初回治療により良好な生命予後が期待できるため、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きた。GHSG による HD10 試験は^{3,4)}、初発限局期予後良好 CHL に対して ABVD 療法 (DXR, BLM, VBL, DTIC) 2 または 4 コース、およびその後の IFRT 20 Gy または 30 Gy を比較する 2×2 ランダム化第Ⅲ相比較試験である。5年 FTF および OS において 4 群間に有意差は認めなかったが、急性期毒性を含む有害事象の頻度は ABVD 療法 4 コース+IFRT 30 Gy で最も高かった。治療効果と有害事象を考慮し、ABVD 療法 2 コース+IFRT 20 Gy は限局期 CHL 予後良好群に対する標準治療と結論された。GHSG HD13 試験では⁵⁾、限局期予後良好 CHL において ABVD 療法の薬剤を減じる試みがされた。同試験は ABVD, ABV, AVD, AV 療法いずれか 2 コース後に、IFRT 30 Gy を実施するランダム化第Ⅲ相比較試験で、5 年 FFT (freedom from treatment failure) F において、ABV, AV, AVD 群のいずれも ABVD 療法に対する非劣性が示されなかった。この結果、ABVD 療法が標準治療と判断された。

中間 PET の結果を参考に、化学療法の減弱や放射線療法の省略を行う層別化治療も試みられている。EORTC (European Organisation of Research and Treatment of Cancer), LYSA (Lymphoma Study Association), FIL (Fondazione Italiana Linfomi) による H10F 試験では⁶⁾、限局期予後良好 CHL に対して ABVD 療法 2 コース実施後に中間 PET (PET-2) を実施し、陰性例を ABVD 療法 1 コース+INRT (involved node radiation therapy) 30 Gy 実施する群と ABVD 療法 2 コースのみ実施する群にランダム化し比較した。5 年 PFS において ABVD 単独群の ABVD+INRT 群に対する非劣性は検証されず、ABVD 療法 2 コース後の PET-2 陰性例であっても放射線療法を省略できないことが示された。GHSG HD16 試験では⁷⁾、限局期 CHL 予後良好群に ABVD 療法 2 コース実施し、PET-2 陰性例に対して IFRT 20 Gy を実施する群と経過観察のみとする群とをランダムに比較した。5 年 PFS において IFRT あり群は ABVD 単独群に対する非劣性が検証されなかった。このため、ABVD 療法 2 コース後の PET-2 陰性例であっても、放射線療法を省略できないことが示さ

れた。

以上のエビデンスから、初発限局期予後良好 CHL に対して ABVD 療法 2 コースとそれに引き続く ISRT 20 Gy が、推奨される。ただし、GHSG HD10 試験⁷⁾で規定された限局期 CHL リスク因子（縦隔病変，節外病変，血沈亢進，3 カ所以上リンパ節領域）のいずれも有さない予後良好群に限定したエビデンスであることに留意する。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Engert A, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(7): 640-52. (B1)
- 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. (B1)
- 5) Behringer K, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 385(9976): 1418-27. (B1)
- 6) André 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. (B1)
- 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. (B1)

CQ2 初発限局期予後不良 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-2A

初発限局期予後不良 CHL では，ABVD 療法 4 コース+ISRT が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-2B

中間 PET による層別化治療も推奨される治療選択肢である。

解説

初発限局期予後不良 CHL に対する初回治療として，主に化学療法と放射線療法の併用（combined modality therapy：CMT）が用いられる。

GHSG による HD11 試験は^{1,2)}，初発限局期予後不良 CHL に対して ABVD 療法 4 コースと標準 BEACOPP 療法（BLM, ETP, DXR, CPA, VCR, PCZ, PSL）4 コース，IFRT 20 Gy と 30 Gy を 2×2 のデザインで比較するランダム化第Ⅲ相試験であり，治療効果と毒性の評価から ABVD 療法 4 コース+IFRT 30 Gy が標準治療と結論された。引き続き実施された HD14 試験では^{3,4)}，増量 BEACOPP 療法 2 コース+ABVD 療法 2 コース+IFRT 30 Gy 群は ABVD 療法 4 コース+IFRT 30 Gy 群に比べ 5 年 FFTF, PFS が有意に良好であり（OS は同等），以降 GHSG における標準治療となった。

EORTC/LYSA による BREACH 試験は⁵⁾，初発限局期予後不良 CHL に対してブレンツキシマブ ベドチン（BV）併用 AVD 療法 4 コース+INRT 30 Gy と，ABVD 療法 4 コース+INRT 30 Gy を比較するランダム化第Ⅱ相比較試験で，BV 併用 AVD 療法において化学療法 2 コース後の PET-2 陰性割合が有意に高く，2 年 PFS も高い傾向にあった。

限局期予後不良 CHL に対する化学療法後に中間 PET を実施し，陰性例では放射線療法を省略して有害事象を減らす試験も報告されている（CQ3）^{6,7)}。RATHL 試験では⁶⁾，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（BLM）の省略に関することの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）。GHSG HD17 試験では，初発限局期予後不良 CHL を対象とし，増量 BEACOPP 療法 2 コース+ABVD 療法 2 コース後の中間 PET（PET-4）陰性例において，放射線治療を省略することの非劣性が検証された⁷⁾。初発限局期予後不良 CHL を対象に，BV 併用 AVD 療法 4 コースの後の PET（PET-4）陰性例において，ISRT 30 Gy，ISRT 20 Gy，地固め用量放射線療法（CVR）30 Gy，放射線療法なしの 4 つの連続的コホートを実施する試験では⁸⁾，CR 割合，2 年 PFS がいずれも 90%以上と良好な成績で有害事象も許容範囲であった。ただし，本研究は無作為化比較試験ではなく，追跡期間も限定的であることから，放射線治療の省略は現時点では標準治療として確立されたものではなく，慎重な検討が必要である。

以上のエビデンスから，初発限局期予後不良 CHL に対して ABVD 療法 4 コースとそれに引き続く ISRT 30 Gy は，推奨される治療法である。中間 PET 陰性例に対する放射線治療省略の可能性が示唆されているが，さらなる検証が必要である（CQ3）。

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. (B1)
- 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. (B1)
- 3) 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. (B1)
- 4) 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): e278-88. (B1)
- 5) Fornecker LM, et al; LYSA-FIL-EORTC Intergroup. Brentuximab Vedotin Plus AVD for First-Line Treatment of Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma (BREACH): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41(2): 327-335. (B3)
- 6) 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. (B1)
- 7) 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. (B1)
- 8) 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): 2257-65. (B4)

CQ3 初発限局期 CHL に対する化学療法単独療法は、どのような場合に選択可能か

推奨グレード：カテゴリー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、治療選択肢の一つである。中間 PET (PET-2) 陰性例では 3~6 コース目のブレオマイシン (BLM) を省略し AVD 療法とすることも選択肢となる。

Bulky 病変を有する初発限局期 CHL のうち中間 PET (PET-2) 陰性例に対して、ABVD 療法 6 コースは、治療選択肢の一つである。

60 歳以下の初発限局期予後不良 CHL のうち、増量 BEACOPP 療法 2 コース+ABVD 療法 2 コース後の中間 PET (PET-4) 陰性例では、放射線療法 を省略可能である。

解説

初発限局期 CHL における標準治療は ABVD 療法+放射線療法である。ただし、放射線療法 は心血管障害や二次がんなどの晩期毒性リスク上昇と関連し、特に若年者 CHL では影響が大きい¹⁻⁴⁾。よって、放射線療法の照射野に心臓を含む場合や若年女性では、放射線療法を併用しない、化学療法単独療法が治療選択肢となりうる。

限局期予後良好群および限局期予後不良群のうち bulky 病変を有しない場合は、化学療法単独療法として ABVD 療法 6 コースが治療選択肢となる⁵⁾。非 bulky ステージ I~III A CHL に対する ABVD 療法 6 コース+IFRT (IFRT および modified EFRT) 群および ABVD 療法 6 コース群の比較試験では⁵⁾、5 年 FFP, OS において有意差を認めなかった。限局期予後不良群および進行期 CHL を対象とした RATHL 試験の結果から⁶⁾、PET-2 陰性例では、3~6 コース目のブレオマイシンを省略し AVD 療法とすることも選択肢となる。

限局期予後不良群のうち bulky 病変を有する患者の場合、中間 PET 陰性例では放射線療法の省略が選択肢となる。

bulky 病変を有する初発限局期 CHL を対象とした CALGB50801 試験では、ABVD 療法 2 コース後の PET-2 陰性例に ABVD 療法 4 コース、PET-2 陽性例に増量 BEACOPP 療法 4 コース+IFRT 30.6 Gy を行う層別化治療を行った⁷⁾。同試験では 78%の患者が PET-2 陰性と判定され、増量 BEACOPP 療法と IFRT を受ける必要がなかった。PET-2 陰性例の 3 年 PFS は 93.1%、3 年 OS は 98.6%と良好であった。GHSB HD17 試験では⁸⁾、初発限局期予後不良 CHL (bulky 病変を有する患者を含む) を対象とし、増量 BEACOPP 療法 2 コース+ABVD 療法 2 コース後の中間 PET (PET-4) 陰性例において、放射線療法を省略することの非劣性が検証された。以上から、bulky 病変を有する限局期 CHL に対して、ABVD 療法 2 コース後の PET-2 陰性例において ABVD 療法計 6 コースは選択肢となる。強化化学療法 (増量 BEACOPP 療法 2 コース+ABVD 療法 2 コース) 後の中間 PET (PET-4) 陰性例では、その後の放射線療法が省略可能である。なお、増量 BEACOPP 療法は、

治療関連毒性の点から 60 歳を超える CHL には適用できない。

V-AVD 療法を用いることで、放射線治療を最小化する試みについても報告されている。初発限局期予後不良 CHL を対象に、BV 併用 AVD 療法 4 コースの後の PET (PET-4) 陰性例において、ISRT 30 Gy, ISRT 20 Gy, 地固め用量放射線療法 (CVR) 30 Gy, 放射線療法なしの 4 つの連続的コホートを実施する試験では⁹⁾, CR 割合, 2 年 PFS がいずれも 90%以上と良好な成績で有害事象も許容範囲であった。ただし, 本研究は無作為化比較試験ではなく, 追跡期間も限定的であることから, 放射線治療の省略は現時点では標準治療として確立されたものではなく, 慎重な検討が必要である。

参考文献

- 1) 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. (C1)
- 2) 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. (C3)
- 3) 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. (C3)
- 4) Murray L, et al. Involved Node, Site, Field and Residual Volume Radiotherapy for Lymphoma: A Comparison of Organ at Risk Dosimetry and Second Malignancy Risks. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2015; 27(7): 401-10. (C3)
- 5) 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. (B1)
- 6) 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. (B1)
- 7) LaCasce AS, et al. Positron Emission Tomography-Adapted Therapy in Bulky Stage I/II Classic Hodgkin Lymphoma: CALGB 50801 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2023; 41(5): 1023-34. (3iiiDiii)
- 8) 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. (B1)
- 9) 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): 2257-65. (B4)

CQ4 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：カテゴリー 1

初発進行期 CHL に対しては、BV-AVD 療法 6 コース，あるいは中間 PET による層別化治療 (ABVD 2 コースおよび AVD もしくは増量 BEACOPP 4 コース) が勧められる。

解説

未治療進行期 CHL に対する BV-AVD (BV, DXR, VBL, DTIC) と ABVD (DXR, BLM, VBL, DTIC) の国際第 III 相ランダム化比較試験 (ECHELON-1) において，2 年修正 PFS は BV-AVD 群 (82.1%) が ABVD 群 (77.2%) を有意に上回る結果が示され¹⁾，その後 6 年 OS も BV-AVD (93.9%) が ABVD (89.4%) よりも有意に良好であったことが報告されている²⁾。なお，本試験では両群とも，必要に応じ治療後の放射線療法追加が許容された (線量は規定なし)。BV-AVD では ABVD よりも薬剤性肺障害は少なかったが末梢神経障害が高頻度で (多くは可逆性)，発熱性好中球減少症も ABVD 群より多かったことが報告されており，G-CSF の一次予防が推奨されている。なお，妊娠中期～後期 (第 13 週以降) の患者においては，治療を待機することが難しい場合，産科との連携の下，ABVD は実施しうることが示されている³⁾。

また，中間 PET に基づく治療の強化・軽減を評価する臨床試験が増加しつつある^{4,5)}。進行期未治療 CHL を対象に，ABVD 2 コース後の PET (PET-2) が陽性であれば escalated (e) BEACOPP (BLM, ETP, DXR, CPA, VCR, PCZ, PSL) もしくは BEACOPP-14 に移行し，PET-2 が陰性であれば ABVD もしくは AVD の 2 群に割付し残り 4 コースを行う試験 (RATHL 試験) において，PET-2 陽性群の 7 年 PFS は 65.9%，PET-2 陰性群では ABVD 群 81%，AVD 群 79.2% と，AVD の非劣性が示された⁶⁾。なお，PET2 は化学療法後早期には正確に評価できず，2 サイクル目 day15 の 9 日目以降に撮影し評価を行う⁷⁾。ABVD で治療開始し，PET-2 陽性で eBEACOPP 6 コースに移行する国内臨床試験 (JCOG1305) でも同様に良好な成績が示されている⁸⁾。

eBEACOPP はドイツを中心とした欧州で開発されたレジメンであり，ABVD に比較し PFS は延長するが，有害事象により OS の改善効果は乏しいことが知られる^{9,10)}。そこで，eBEACOPP の治療毒性を低減させるために BLM と VCR, PCZ を抜き BV と DTIC を追加した BrECADD (BV, ETP, CPA, DXR, DTIC, DEX) レジメンが開発され，高い安全性と有効性が示された¹¹⁾ (国内適用外)。German Hodgkin Study Group (GHSG) を中心とした欧州の国際共同研究である 18～60 歳の未治療の進行期 CHL に対する BrECADD と eBEACOPP の第 III 相試験において，BrECADD 群の治療関連有害事象は有意に低く (42% vs 59%, $p < 0.0001$)，4 年 PFS も BrECADD 群 (94.3%) が eBEACOPP 群 (90.3%) を上回っていた。また，BrECADD は eBEACOPP に比較し性腺機能の回復率も有意に高かった¹²⁾。

一方，SWOG 主導で米国・カナダにおいて実施された未治療の進行期 CHL に対する

nivolumab(N)-AVD と BV-AVD の第Ⅲ相比較試験では、2年 PFS 92%対 83%、2年 OS 99%対 98%であり、N-AVD は高齢者も含めて有効性、安全性の高い治療であることが示されている¹³⁾ (国内適用外)。

参考文献

- 1) Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-344. (B1)
- 2) Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(4):310-320. (A1)
- 3) Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(11):e551-e561. (C1)
- 4) Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. Positron Emission Tomography-Driven Strategy in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-Up of the AHL2011 Phase III Lymphoma Study Association Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(10):1091-1101. (B1)
- 5) Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(6):e398-e409. (B1)
- 6) Luminari S, Fossa A, Trotman J, et al. Long-Term Follow-Up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(1):13-18. (B1)
- 7) Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood.* 2016;127(12):1531-1538. (レビュー)
- 8) Kusumoto S, Munakata W, Machida R, et al. Interim PET-guided ABVD or ABVD/escalated BEACOPP for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma (JCOG1305). *Cancer Sci.* 2024;115(10):3384-3393. (C2)
- 9) Lin N, He C, Zhang Q, et al. Efficacy and safety of standard BEACOPP regimen versus ABVD regimen for treatment of advanced Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Ther.* 2024;20(4):1258-1264. (B3)
- 10) Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365(3):203-212. (B1)
- 11) Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin

lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10450):341-352. (B1)

- 12) Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, et al. Fertility in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma treated with BrECADD versus eBEACOPP: a secondary analysis of the multicentre, randomised, parallel, open-label, phase 3 HD21 trial. Lancet Oncol. 2025;26(8):1081-1090. (B3)
- 13) Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2024;391(15):1379-1389. (B1)

パブリックコメント用

CQ5 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：カテゴリー 2B

高齢者初発進行期 CHL に対しては、身体的に許容される場合は若年に準じた標準治療が推奨される。全身状態を考慮して治療を選択し、有害事象の予防と適切な管理に努める。

解説

60歳以上の CHL 症例においても、身体的に許容される場合は治療強度を保つことの重要性が指摘されているが、しばしば併存疾患も存在し、治療に対する忍容性が低いことが多く、予後不良である¹⁻³⁾。カナダの高齢 CHL 症例のデータベース解析では、5年 PFS は60代で77%、70代で57%、80代以上で39%、5年 OS はそれぞれ72%、54%、28%と年齢が上がるとともに低下し⁴⁾、特に BLM による肺障害の発生割合は約2割と高いことが示されている。GHSG による HD10、HD13 試験における60歳以上の症例の統合解析では、BLM による有害事象は ABVD 2 コースまでは増加しなかったが、4 コースでは有意に増加したことが報告されている⁵⁾。

高齢者を中心とした標準化学療法が困難な初発 CHL 症例に対し、BV 単剤療法による治療効果は限定的である^{6,7)}。また、ECHELON-1 試験における60歳以上のサブグループ解析では、BV-AVD と ABVD の両群で有意差を認めず（5年 PFS 67.1% vs 61.6%）⁸⁾、ABVD では肺関連毒性が多かったのに対し、BV-AVD では神経障害および好中球減少症が多くみられ、G-CSF の一次予防の重要性が示された。忍容性を高めるため BV と AVD を別々に投与する sequential BV-AVD では、2年 PFS 84%、2年 OS 93%と良好な結果が示されている⁹⁾。

また、日本国内では CHL に対する PD-1 阻害薬の適用は再発・難治性症例に対する単剤使用に限られるが、海外では高齢者の治療に活用が進んでいる。BV-DTIC¹⁰⁾と BV-NIVO（国内適用外）の比較試験において、いずれの群も ORR は9割前後、CR 率は約6割と良好であったが¹¹⁾、特に BV-NIVO 群で長期の疾患制御に優れる傾向が示された。また、未治療 CHL を対象とした NIVO（N）-AVD（国内適用外）と BV-AVD との第Ⅲ相比較試験¹²⁾における60歳以上のサブグループ解析では、2年 PFS は89%対64%、2年 OS は96%対85%と N-AVD 群で優れており、高い忍容性も示され¹³⁾、今後海外では高齢 CHL 治療の主流となる可能性が考えられる。

参考文献

- 1) Jerry Teng CL, Tan TD, Pan YY, et al. Prognostic Factors for Clinical Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Advanced-stage Hodgkin Lymphoma: A Nationwide Retrospective Study. *Cancer Control*. 2022;29:10732748221124865. (C1)
- 2) Galli E, Cuccaro A, Maiolo E, et al. Comorbidity assessment to determine prognosis in older adult patients with classical Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2020;38(2):153-161. (C1)
- 3) Orellana-Noia VM, Isaac K, Malecek MK, et al. Multicenter analysis of geriatric fitness and real-world outcomes in older patients with classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5(18):3623-3632. (C2)
- 4) Cheng PTM, Villa D, Gerrie AS, et al. The outcome of older adults with classic Hodgkin lymphoma in British Columbia. *Blood Adv*. 2022;6(22):5924-5932. (C1)
- 5) Böll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016;127(18):2189–2192. (C1)
- 6) Gibb A, Pirrie SJ, Linton K, et al. Results of a UK National Cancer Research Institute Phase II study of brentuximab vedotin using a response-adapted design in the first-line treatment of patients with classical Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or comorbidity (BREVITY). *Br J Haematol*. 2021;193(1):63-71. (C2)
- 7) Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015;126(26):2798-2804. (C3)
- 8) Evens AM, Connors JM, Younes A, et al. Older patients (aged ≥ 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica*. 2022;107(5):1086-1094. (B4)
- 9) Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, 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):3015-3022. (C3)
- 10) Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL. *Blood*. 2017;130(26):2829-2837. (C3)
- 11) Friedberg JW, Bordoni R, Patel-Donnelly D, et al. Brentuximab vedotin with dacarbazine or nivolumab as frontline cHL therapy for older patients ineligible for chemotherapy. *Blood*. 2024;143(9):786-795. (B4)
- 12) Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2024;391(15):1379-1389. (B1)

- 13) Rutherford SC, Li H, Herrera AF, et al. Nivolumab-AVD Versus Brentuximab Vedotin-AVD in Older Patients With Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma Enrolled on S1826. *J Clin Oncol.* 2025;43(27):2968-2973. (B1)

パブリックコメント用

CQ6 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

救済療法には化学療法のほか、PD-1 阻害薬やブレントキシマブベドチン が用いられ、これらの治療反応性により自家造血幹細胞移植（自家移植）の適応が検討される。薬物治療や自家移植にて寛解維持が困難な CHL に対しては、同種造血細胞移植が考慮される。

解説

若年で臓器機能も良好の場合、従来は救済 化学療法に感受性があれば 自家末梢血幹細胞移植（自家移植）による地固め治療の適応とされてきた。しかし近年、化学療法の感受性に関わらず、PD-1 阻害薬に奏効すれば自家移植の成績が良好であることを示す報告が増加している（CQ7 参照）。一方、救済 療法が奏効せず自家移植の実施が困難な症例は予後不良である¹⁾。BV 治療歴がなく再発リスクが高い自家移植症例（初回治療で完全寛解不到達、初回治療終了後 12 ヶ月未満の再発、自家移植前の再発時に節外病変あり）に対し、BV の地固め療法を最大 16 サイクル投与する第Ⅲ相比較試験（AETHERA 試験）が行われ、BV 群の 5 年 PFS は 59%と、プラセボ群 41%に比較して有意に延長したことが示された^{2,3)}。また、自家移植後再発 CHL あるいは高齢の初回再発もしくは初回治療抵抗性で自家移植適応のない CHL に対する救済化学療法としての BV 単剤治療における PFS 中央値はいずれも約 9 カ月であり、前者では一部の症例で長期寛解が得られたことが報告されている（同種移植実施例も含む）^{4,5)}。一方、高齢者群においては感染症や神経障害などの治療毒性による中止が多かったと報告されている（投与サイクル中央値：7 サイクル）⁶⁾。

自家移植後再発や BV 投与後症例を含む再発難治性 CHL に対する NIVO（CheckMate-205）^{7,8)}およびペムブロリズマブ（PEM）単剤（KEYNOTE-087）^{9,10)}の第Ⅱ相試験では、ORR はいずれも約 7 割、PFS 中央値は 14-15 ヶ月、5 年 OS 約 7 割と高い有効性と忍容性が報告されている。日本の NIVO 第Ⅱ相試験においても同様に高い有効性と安全性が認められ、高齢者や BV 抵抗性症例においても治療効果は保たれていた¹¹⁾。また、自家移植後再発もしくは移植適応のない再発難治性 CHL に対する PEM と BVを比較したランダム化オープンラベル第Ⅲ相試験では、PFS や QOL 指標を含む多項目で PEM の優越性が示された^{12,13)}。

薬物治療や自家移植にて寛解維持が困難な CHL に対しては、同種造血細胞移植（同種移植）が重要な選択肢となる。CHL に対する同種移植では非再発死亡(NRM)の軽減を目指して骨髄非破壊的前処置(RIC)が推奨される¹⁴⁾。非寛解での移植が有意に OS を下げる要因であり、移植後も再発による OS の下降が続くことが問題であったが、PD-1 阻害薬を移植前に使用された同種移植症例では、移植前の病勢コントロールの改善により、2 年 OS 82%と良好な成績が後方視的解析で示され、以後もプラトーになる傾向が認められている¹⁵⁾。その一方で、同種移植前後の PD-1 阻害薬の使用においては GVHD のリスクが増加するため、GVHD の予防や早期介入に努める必要がある¹⁶⁾。HLA 半合致移植の有用性が多

数報告されており¹⁷⁾、PD-1 阻害薬の使用頻度の増加とともに、HLA 適合ドナーにおいても PTCy による GVHD 予防がリスクの低減や OS の改善に寄与することが示されている^{15,18)}。

参考文献

- 1) Bröckelmann PJ, Müller H, Gillessen S, 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):772-780. (C1)
- 2) Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, 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):2639-2642. (B1)
- 3) Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, 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):1853-1862. (B1)
- 4) Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(8):1236-1243. (C3)
- 5) Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(12):1562-1566. (C3)
- 6) Stefoni V, Marangon M, Re A, 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. (C3)
- 7) Armand P, Engert A, Younes A, 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):1428-1439. (C3)
- 8) Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Keudell G, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. *Blood Adv*. 2023;7(20):6266-6274. (C3)
- 9) Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023;142(10):878-886. (C3)
- 10) Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134(14):1144-1153. (C3)

- 11) 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. (C3)
- 12) Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, et al. Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(2):590-599. (B3)
- 13) Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, 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):512-524. (B1)
- 14) Sureda A, Canals C, Arranz R, 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 Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2012;97(2):310-317. (C1)
- 15) Merryman RW, Castagna L, Giordano L, et al. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. *Leukemia.* 2021;35(9):2672-2683. (C1)
- 16) Herbaux C, Merryman R, Devine S, et al. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taming a necessary evil. *Blood.* 2018;132(1):9-16. (D)
- 17) Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, 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):1859-1868. (C1)
- 18) Perales MA, Awan FT, Boumendil A, et al. Outcomes of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma in the era of checkpoint inhibitors: a joint CIBMTR and EBMT analysis. *Blood.* 2025;146(8):1011-1029. (C1)

CQ7 若年者（60歳未満）初回再発 CHL に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法前の救済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 2 B

従来の救済化学療法に加え，PD-1 阻害薬の使用が推奨される。

解説

初回再発 CHL に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法(自家移植)前の救済化学療法としては，DHAP (DEX, AraC, CDDP)¹⁾，ESHAP(ETP, ソルメドロール, AraC, CDDP)²⁾，GDP(GEM, DEX, CDDP)³⁾，ICE(IFM, CBDCA, ETP)⁴⁾や BV 単剤⁵⁾，さらに BV にこれらを併用するレジメン（国内適用外）などが報告されている。これらの結果は概ね CR 割合 20-50%，ORR 70-80%とされているが，ほとんどが単群の試験で対象症例も様々であり、優劣を比較することは難しい。

近年，自家移植前に PD-1 阻害薬を使用することの有用性を示す報告が増加している。自家移植を受けた再発難治性 CHL1280 人の後方視的解析において，二次治療以降に PD-1 阻害薬単剤もしくは他剤との併用による救済化学療法を受けた群では，BV を含む治療群あるいは化学療法のみを受けた群と比較して移植後の 2 年 PFS が有意に高かったことが報告されている（88.2%，70.2%，67.4%； $p<0.0001$ ）⁶⁾。自家移植前の救済療法を後方視的に比較した他の解析研究においても，PD-1 阻害薬を含む救済療法は従来の化学療法や BV と比較して，PFS が有意に優れていたことが示されている⁷⁻⁹⁾。これらの報告を踏まえ，自家移植前の救済療法として，化学療法の反応性に関わらず PD-1 阻害薬を使用することが推奨されるようになってきている。

国内では PD-1 阻害薬は CHL に対し単剤で救済療法に用いられるが，海外では PD-1 阻害薬と他剤との併用療法が開発され，PEM と ICE¹⁰⁾ないし GVD (GEM, ビノレルビン, ペグ化リポソーム DXR) の併用療法¹¹⁾，NIVO と ICE の併用療法^{12,13)}では，いずれも CMR 割合は 9 割前後と報告されている（いずれも国内適用外）。また，NIVO と BV による救済療法では約 8 割の ORR が報告されている（国内適用外）。^{14,15)}

参考文献

- 1) Josting A, Rudolph C, Reiser M, 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):1628-1635. (C3)
- 2) Aparicio J, Segura A, Garcerá S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1999;10(5):593-595. (C3)

- 3) Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006;106(2):353-360. (C3)
- 4) Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, 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):616-623. (C2)
- 5) Chen R, Palmer JM, Martin P, 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):2136-2140. (C3)
- 6) Desai SH, Moskowitz AJ, Merryman RW, et al. PD-1-based combinations before autologous transplant are associated with improved outcomes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2026 ;147(10):1125-1134. (C1)
- 7) Merryman RW, Redd RA, Nishihori T, et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2021;5(6):1648-1659. (C2)
- 8) Desai SH, Spinner MA, David K, et al. Checkpoint inhibitor-based salvage regimens prior to autologous stem cell transplant improve event-free survival in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2023;98(3):464-471. (C2)
- 9) Spinner MA, Sica RA, Tamaresis JS, et al. Improved outcomes for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after autologous transplantation in the era of novel agents. *Blood*. 2023;141(22):2727-2737. (C1)
- 10) Bryan LJ, Casulo C, Allen PB, et al. Pembrolizumab Added to Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy for Relapsed or Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: A Multi-institutional Phase 2 Investigator-Initiated Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(5):683-691. (C3)
- 11) Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(28):3109-3117. (C3)
- 12) Mei M, Palmer J, Lee HJ, et al. Nivolumab plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide are a highly effective first salvage regimen in high-risk relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Hemasphere*. 2025;9(5):e70126. (C3)

- 13) Mei MG, Lee HJ, Palmer JM, et al. Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood*. 2022;139(25):3605-3616. (C3)
- 14) Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(11):1183-1194. (C3)
- 15) Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood*. 2021;138(6):427-438. (C3)

パブリックコメント用