

5 章

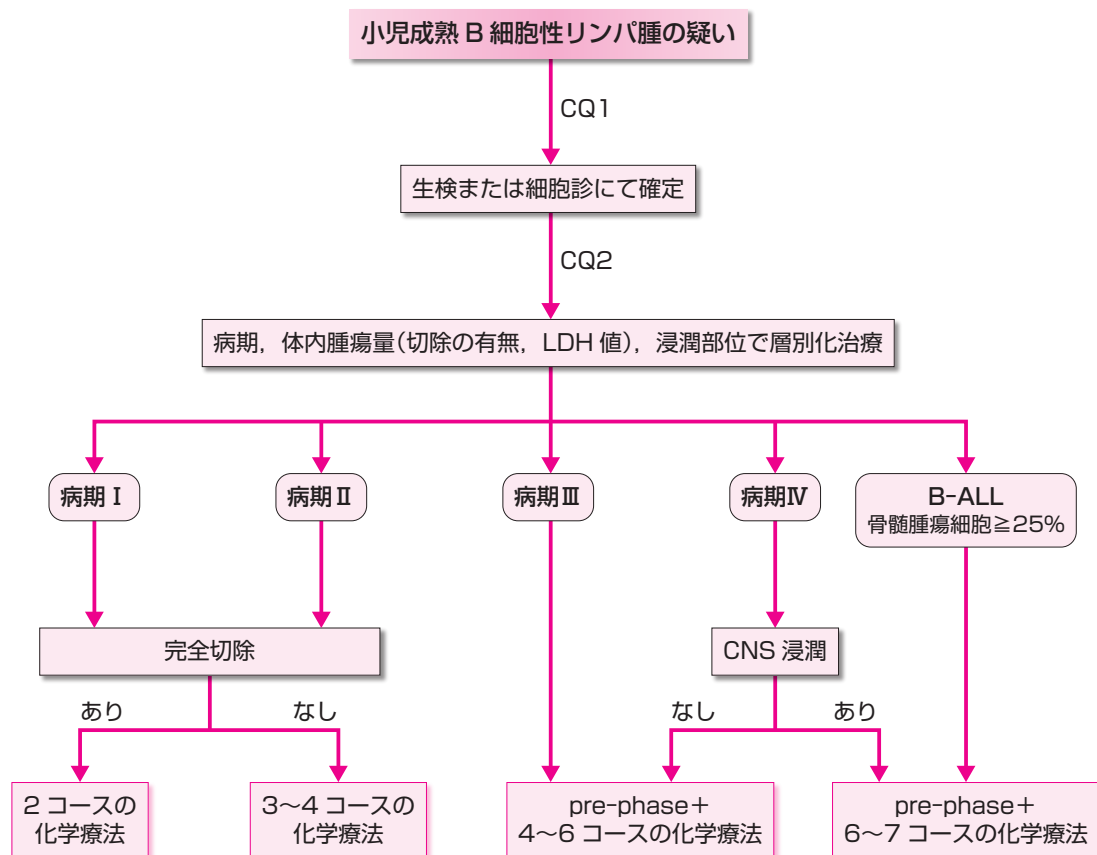
リンパ腫

クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 小児リンパ腫の治療方針の決定に必要な検査と分類は何か
- ▶ CQ 2 小児の成熟 B 細胞性リンパ腫の標準的治療は何か
- ▶ CQ 3 小児のリンパ芽球性リンパ腫の標準的治療は何か
- ▶ CQ 4 小児の未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療は何か
- ▶ CQ 5 小児ホジキンリンパ腫の標準的治療は何か
- ▶ CQ 6 思春期・若年成人のリンパ腫の標準的治療は何か
- ▶ CQ 7 小児リンパ腫治療における FDG-PET/CT 検査の意義は何か
- ▶ CQ 8 再発・難治性非ホジキンリンパ腫の標準的治療は何か

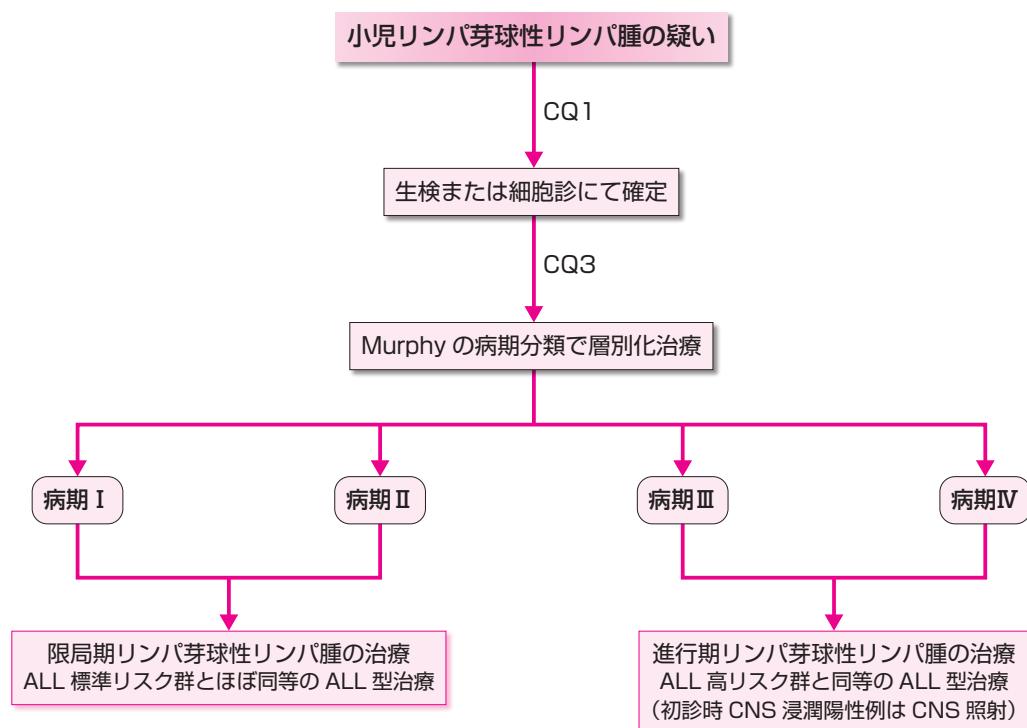
I アルゴリズム

成熟 B 細胞性リンパ腫



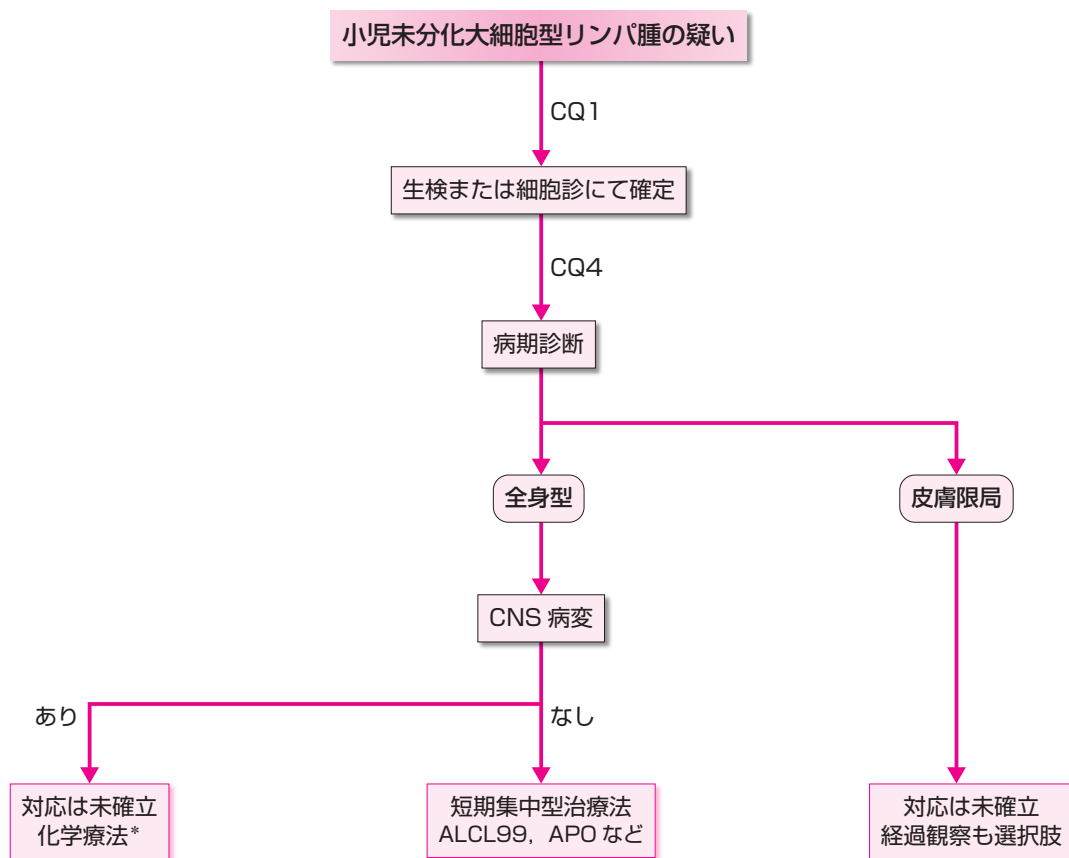
CQ は対応するクリニカルクエストの番号を示す。

リンパ芽球性リンパ腫（LBL）



CQ は対応する臨床クエスチョンの番号を示す。

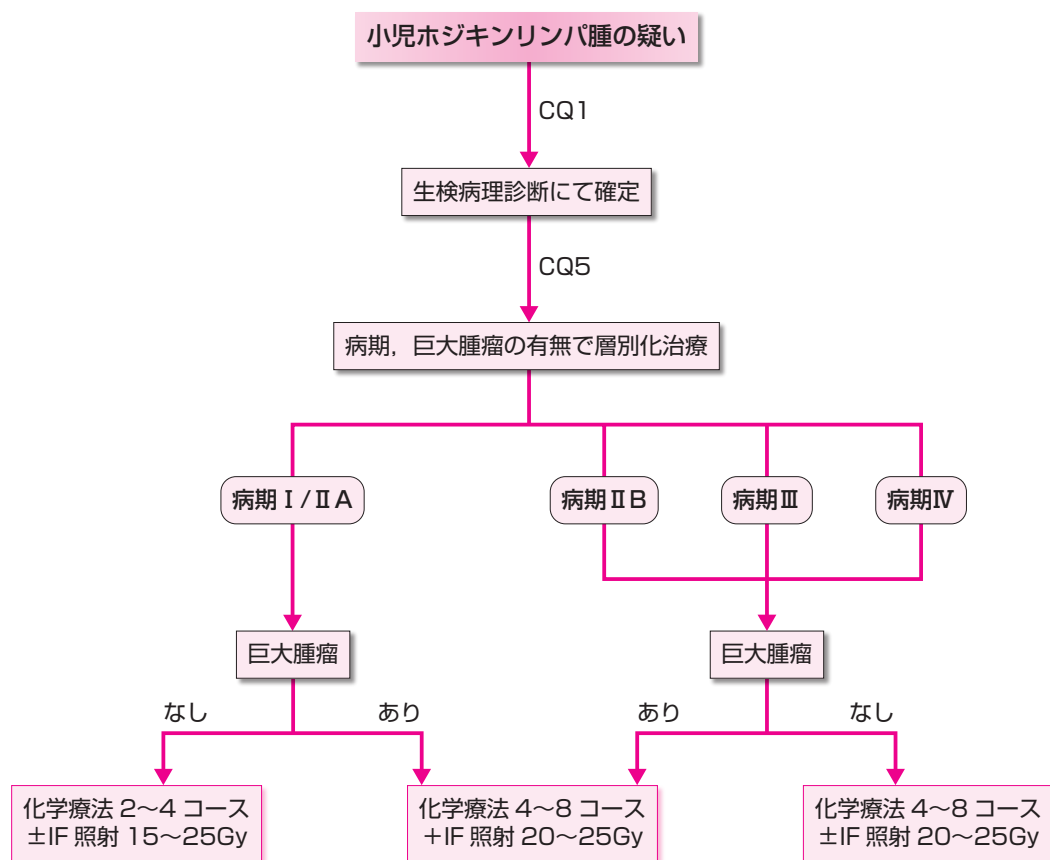
未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）



*：放射線治療の位置づけは未確立

CQ は対応するクリニカルクエスションの番号を示す。

ホジキンリンパ腫 (HL)



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

Ⅱ はじめに

正常リンパ組織の構成細胞に由来した悪性腫瘍が悪性リンパ腫であり、多くはリンパ節原発であるが、ときに縦隔や消化管・皮膚などのリンパ節以外の組織から発生することがある。病理組織学的にホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma：HL）と非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）に分かれ、本邦の小児症例では後者が圧倒的に多い。

小児悪性腫瘍において、本邦では白血病が最も多くを占めるが、悪性リンパ腫は脳腫瘍、神経芽腫に次いで多い。日本小児白血病研究会（Japan Association of Childhood Leukemia Study Group：JACLS）、東京小児白血病がん研究グループ（Tokyo Children's Cancer Study Group：TCCSG）、小児癌・白血病研究グループ（Children's Cancer & Leukemia Study Group：CCLSG）、九州・山口小児がん研究グループ（Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group：KYCCSG）の日本を網羅する4グループの集計では1991～2008年までの18年間で1,711例のNHLが登録されている。さらに日本小児血液・がん学会の疾患登録においても年間100～140例のNHLが登録されている。その発症年齢は白血病と異なり乳幼児期が少なく年長児に多い傾向がある。NHLの中ではバーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma：BL）、びまん性大細胞B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）、リンパ芽球性リンパ腫（lymphoblastic lymphoma：LBL）、未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma：ALCL）の4病型で90%を占める。その他に濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）、末梢性T細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma：PTCL）などがみられる。一方のHLは本邦での年間発症は十数例と少なく、前述と同様の4グループのまとめでは1985～2000年の16年間で157例であった。

NHL・HLとも多剤併用化学療法が有効である。放射線治療は気管圧迫などで緊急避難的に使用する以外は適応になることは少ない。海外・本邦からも臨床研究の報告がみられ、限局性の病期の症例では病型にかかわらず90%以上の治癒率が期待できる。一方、進行病期の症例においては病型により異なるが成熟B細胞リンパ腫で80～90%、LBLで70～80%、ALCLでも70～80%の治癒率が期待される。しかしながら、難治の症例もときにみられ、これらの症例の抽出、治療の改善が期待される。

Ⅲ クリニカルクエスチョン

CQ1

小児リンパ腫の治療方針の決定に必要な検査と分類は何か

背景

小児リンパ腫は各病型とも進行病期であっても 80%以上の 5 年生存が得られるほど治療は進歩している。病型により治療プロトコールが異なるため、正しい診断、病期の把握が治癒を目指すためには重要である。

推奨 1

できる限り安全で侵襲の少ない方法で検体を採取し、正確な病理組織診断を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解説

現在、小児リンパ腫の 80%以上に少なくとも 5 年以上の生存が期待される。治療の選択は主として病理組織診断と病期に基づいて行われる¹⁾。

病理組織診断のための検体採取にはできる限り侵襲の少ない方法を選択する。骨髓浸潤や胸・腹水に腫瘍細胞を認める例では、これらの検体を用いた細胞診で診断が可能である。このような診断が不可能な場合、生検による診断を行う。巨大縦隔腫瘍を伴う例では、常に全身麻酔時の呼吸停止や心停止に備えたとともに²⁾、ステロイドなどによる治療を先行し、侵襲的な検査を延期することも検討すべきである。

最近の臨床試験における小児リンパ腫の病理組織診断分類には 2001 年に公表された WHO 分類が広く使用されている³⁾。非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）において、バーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma：BL）とびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）は成熟 B 細胞リンパ腫に、リンパ芽球性リンパ腫（lymphoblastic lymphoma：LBL）は前駆 B/T 細胞性腫瘍に、未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma：ALCL）は成熟 T/NK 細胞性腫瘍に分類される。ホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma：HL）は結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫に大別される。WHO 分類は 2008 年に改訂され、DLBCL と BL の中間の特徴を有する分類不能な B 細胞性リンパ腫（B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma）などの新たな概念が提唱された⁴⁾。

推奨 2

小児の NHL においては Murphy 分類, HL においては修正 Ann Arbor 分類による病期の評価を行う。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

解 説

病期分類としては NHL では St. Jude Children's Research Hospital 病期 (Murphy 分類) (表 1)⁵⁾ が使われ, HL では改訂 Ann Arbor 分類 (表 2)⁶⁾ が広く使われている。さらに初発時の LDH の値により治療を変えようとする動きも最近みられる。

表 1 小児 NHL の病期分類⁵⁾

stage I	1) 単一の節外性病変または単一のリンパ節領域内に局在した病変 (ただし縦隔と腹部病変は除く)
stage II	1) 単一の節外性病変で領域リンパ節の浸潤を伴うもの 2) 横隔膜の同一側にある (2a) 2 カ所以上のリンパ節領域の病変 (2b) 2 カ所の単一の節外性病変 (所属リンパ節浸潤の有無は問わない) 3) 肉眼的に全摘された消化管原発病変 (通常回盲部) (隣接する腸間膜リンパ節への浸潤の有無は問わない)
stage III	1) 横隔膜の両側にある 2 カ所の単一の節外性病変 2) 横隔膜の両側にある 2 カ所以上のリンパ節領域の病変 3) 胸郭内 (縦隔, 胸膜, 胸腺) の病変 4) 腹部原発の広範囲におよぶ病変で, 全摘不能であったもの 5) 傍脊髄または硬膜外の病変 (他の病変部位の有無は問わない)
stage IV	1) 発症時に中枢神経系または骨髄 (腫瘍細胞が 25% 未満) に浸潤があるもの (原発巣は上記のいずれでもよい)

※ 1 3 カ所以上の節外性病変が存在する場合は, 部位にかかわらず stage III に分類する。

※ 2 腹部原発腫瘍を摘出して, 残存リンパ節に病理学的に腫瘍が証明された場合は stage III とする。

表2 HLの病期分類⁶⁾

I 期	病変が1カ所のみのリンパ節領域 (I 期), または1個のリンパ節外臓器の限局性病変 (IE 期) のみの場合 (脾臓・胸線・ワルダイエル輪)
II 期	病変は横隔膜を境界にして一方の側に限局していて, なおかつ, 病変が2カ所以上のリンパ節領域に存在する場合 (II 期), または病変リンパ節とそれに関連したひとつのリンパ節外臓器 (または部位) への限局性の浸潤がある場合 (横隔膜の同側の他のリンパ節外領域の有無は問わない) (II E 期)
III 期	病変が横隔膜を境界にして両側のリンパ節領域に進展している場合 (III 期)。病変リンパ節領域に関連するリンパ節外臓器 (または部位) への限局性浸潤を伴っている場合はIII E 期とする。脾臓浸潤がある場合はIII S と記載し, 両者を認める場合はIII E+S と記載する。
IV 期	病変がリンパ節外臓器へびまん性 (多発性) に浸潤している場合 (領域リンパ節の浸潤の有無は問わない)。または, リンパ節病変と, それに関連しない遠隔のリンパ節外臓器に病変がある場合。

リンパ節以外の病変の扱いについては, 病変がリンパ節外臓器のみに限局している場合やリンパ節病変に近接したリンパ節臓器に限局性に浸潤している場合には, それはリンパ節病変と同様に扱い, 『E』という記号を付記する。肝臓などリンパ節外臓器にびまん性に浸潤進展した状態はIV 期として扱う。リンパ節外の臓器浸潤が病理学的に証明された場合には, 浸潤部位の記号に続けて (+) と記載する。浸潤部位は下記の表記に従う。

N = nodes, H = liver, M = bone marrow, S = spleen, P = pleura, O = bone, D = skin

検索式

本 CQ は関連キーワードが多岐に及び, システマティックな文献検索方法は適用できないため, これ以外の方法で検索した文献, 専門学会・研究会や班会議等の研究報告書なども参考にした結果, 最終的に6件を採用した。

文献

- 1) Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007 ; 285-96.
- 2) Azizkhan RG, Dudgeon DL, Buck JR, et al. Life-threatening airway obstruction as a complication to the management of mediastinal masses in children. J Pediatr Surg 1985 ; 20 : 816-22.
- 3) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours, Volume 3 Pathology and Genetics, Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Intl Agency for Research on Cancer 2001
- 4) Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas : implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009 ; 523-31.
- 5) Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas : dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol 1980 ; 7 : 332-9.
- 6) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease : Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1630-6.

CQ2

小児の成熟 B 細胞性リンパ腫の標準的治療は何か

背景

成熟 B 細胞性リンパ腫（B-NHL）とは表面免疫グロブリン陽性の非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）で、バーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma：BL）やびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）がそれにあたる。病理組織学的には 2 つの病型は異なる疾患であるが、同一の治療によりともに良好な成績が得られているため単一病型として扱う。1980 年代前半は、ALL 型治療が行われ、寛解に至るも再発率が高く予後不良であったが、1980 年代後半になると大量メトトレキサート（MTX）療法やシクロホスファミドを含む短期集中ブロック型治療が行われるようになり、飛躍的に成績が向上した¹⁾。これは、B-NHL の腫瘍細胞が薬剤感受性は高いものの細胞回転が速いため、ALL 型治療では腫瘍細胞に増殖する時間を与えてしまうからである。また中枢神経系（central nervous system：CNS）浸潤のある症例に対し、従来から頭蓋照射（cranial irradiation：CI）が行われてきたが、有効性が示されていないことから、最近では髄注回数の増加と大量 MTX 療法により、CI を省略することが増えている^{2,3)}。

推奨 1

小児の成熟 B 細胞性リンパ腫は白血病と同様に全身性のリンパ系腫瘍のため、初発例に対する外科的手術と放射線治療とはいずれも有効性が期待できず、化学療法のみで治療することを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解説

本ガイドラインでは、WHO 分類の成熟 B 細胞性腫瘍に含まれる BL や DLBCL をまとめて成熟 B 細胞性リンパ腫と称する。濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）や縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫（primary mediastinal large B-cell lymphoma：PMLBL）なども成熟 B 細胞性リンパ腫であるが、ここでは対象に含めていない。小児 NHL の限局例を対象にした多くの治療研究は、この仮説を強く支持している^{1,4)}。また、巨大な腹部腫瘍を伴う進行例でも、最近の強力な化学療法のみで非常に良好な予後が期待でき、むしろ外科的手術や放射線治療実施による化学療法開始の遅れは治療の失敗につながる危険性が高い^{2,3,5-10)}。

推奨 2

BL と DLBCL は、同一の短期集中型治療法で治療することを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解 説

小児の成熟 B 細胞性リンパ腫の代表的な組織病型である BL と DLBCL に対しては、同一の短期集中型治療法で治療する。現在までに、両者の組織病型による有意な予後の違いは報告されていない^{2, 3, 5-10)}。なお、DLBCL の生物学的特性は成人と小児とで異なることが報告されている¹¹⁾。

推奨 3

初発患者には再発リスクに基づいた層別化治療を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解 説

初発患者には病期（Murphy 分類）、体内腫瘍量（血清 LDH 値や完全切除の有無）および浸潤部位（骨髄と CNS：central nervous system）に基づき 3～4 群の治療グループに分類し、層別化治療を実施する^{2, 3, 5-10)}。

限局例で腫瘍の完全切除例にはビンクリスチン、プレドニゾロン、ドキソルビシンに中等量シクロホスファミドを加えた治療を 2 コース繰り返して終了するのが標準的である^{2, 3, 5, 8)}。体内残存腫瘍が認められる場合には、MTX の追加や治療期間の延長（3～4 コース）が図られる。標準的治療期間は 2～3 カ月である。CNS 浸潤予防のための MTX 髄注もこれまでは実施されてきたが、米英仏 3 か国共同の FAB96 研究の完全切除例では、CNS 再発が少ないことを理由に省略しても治療成績の低下がないことが示された⁸⁾。

進行例で腹部腫瘍が多くを占めるⅢ期にはビンクリスチン、プレドニゾロン、ドキソルビシン、シクロホスファミドに大量 MTX を加えた治療を 4～6 コース実施する^{2, 3, 5-7, 10)}。これに中等量シタラビンが追加されることも多い。治療開始前には体内腫瘍量を減少させ腫瘍崩壊症候群を予防する目的で前治療（pre-phase）を実施する。通常 5～7 日間のプレドニゾロン投与に、ビンクリスチンやシクロホスファミドを加える。髄注は MTX、シタラビンおよびヒドロコルチゾンの 3 剤を使用する。

Ⅳ期の CNS 浸潤例と B-ALL（FAB 分類の L3 に相当）に対しては、大量 MTX を増量するとともに、最低 2 コースは大量シタラビンとエトポシドの治療を実施する。標準的治療期間は 4～6 カ月である。進行例は腫瘍細胞回転が速く、大部分の腫瘍細胞が増殖相にあるため、プロトコールに定められた治療期間を守ることが大切である。治療コース間隔の無駄な延長は治療中の抵抗性クローンの出現につながるため、治療コース

終了後に骨髄の回復が認められたら直ちに次の治療を開始する必要がある⁵⁾。

なお、リツキシマブの併用は成人領域では標準的治療として確立されているが、小児においては第Ⅱ相試験の結果が示されている¹²⁾。

推奨 4

CNS 浸潤例に対しても CI は行わない。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

解 説

これまでの研究では、初発時に CNS 浸潤が認められる症例に対する CI の有効性が示されていないため、最近では CNS 浸潤例に対しても CI を省略し、頻回の髄注と大量 MTX で代用することが多い^{4-7), 10)}。

検索式

2011 年版で引用された文献のうち 8 件を引用した。これに加えて PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 4 件を引用した。

1. non Hodgkin lymphoma × B-cell × childhood 3,102 件
2. 1. × Reiter 37 件
3. 2. × Patte 30 件

文献

- 1) Jenkin RD, Anderson JR, Chilcote RR, et al. The treatment of localized non-Hodgkin's lymphoma in children : a report from the Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 1984 ; 2 : 88-97.
- 2) Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence : results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage—a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 359-72.
- 3) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy : A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 1999 ; 94 : 3294-306.
- 4) Link MP, Donaldson SS, Berard CW, et al. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. N Engl J Med 1990 ; 322 : 1169-74.
- 5) Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol : highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. Blood 2001 ; 97 : 3370-9.
- 6) Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Blood 2007 ; 109 : 2736-43.
- 7) Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents : it is possible to reduce treatment for the early responding patients. Blood 2007 ; 109 : 2773-80.
- 8) Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma : results of the FAB/LMB 96 international study. Br J Haematol 2008 ; 141 : 840-7.
- 9) Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years) , are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma : results of the FAB LMB 96 study. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 387-93.

- 10) Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, et al. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma : A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 1215-21.
- 11) Miles RR, Raphael M, McCarthy K, et al ; SFOP/LMB96/CCG5961/UKCCSG/NHL 9600 Study Group. Pediatric diffuse large B-cell lymphoma demonstrates a high proliferation index, frequent c-Myc protein expression, and a high incidence of germinal center subtype : Report of the French-American-British (FAB) international study group. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 51 : 369-74.
- 12) Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3115-21.

CQ3

小児のリンパ芽球性リンパ腫の標準的治療は何か

推奨

小児のリンパ芽球性リンパ腫（lymphoblastic lymphoma：LBL）の治療は ALL 型の治療を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解 説

小児の LBL の治療は、急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）類似の治療を用いて良好な成績が得られることが知られている¹⁻⁶⁾。治療の骨格はプレドニゾロン（PSL）、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼ（L-Asp）の3剤にアルキル化剤およびアントラサイクリンを加えた寛解導入療法に続いて、強化療法、中枢神経系（central nervous system：CNS）白血病の予防治療（以下、CNS 予防治療）を行った後に維持療法へと移行する方式を骨子とする。維持療法は6-メルカプトプリンとメトトレキサート（MTX）の経口投与のみを行う少量持続型^{1,5)}を採用する場合が多い。

これまで LBL に対して行われた治療の中で最も成績が良かったのはドイツとオーストリアの BFM グループによる NHL-BFM90 研究である。寛解導入療法にアントラサイクリンを使用し、CNS 予防治療に 5 g/m^2 の MTX 大量投与を行い、その後に再寛解導入療法を組み入れた ALL 型の治療を行い、進行例（病期ⅢとⅣ）105 例の5年無イベント生存率（event free survival：EFS）は90%で、CNS 再発は1例であった⁵⁾が、CNS 陰性例に予防照射を行っており、晩期の二次がんが懸念される。NHL-BFM95 研究では予防照射を省略し、L-Asp は *E.Coli* L-Asp に変更し、寛解導入療法では $10,000 \text{ U/m}^2 \times 8$ 回から $5,000 \text{ U/m}^2 \times 8$ 回に減量した。156 例の5年 EFS は82%で CNS 再発は3例であったが、いずれも NHL-BFM90 と比較して統計学的に有意差はなかった⁷⁾。EURO-LB02 研究では標準アームに NHL-BFM90 を採用して予防照射を省略し、T-LBL では寛解導入療法における PSL とデキサメタゾン（DEX）のランダム化比較試験を行ったが、治療関連毒性のため中止となった。全319 例の5年 EFS は81%で、CNS 再発は9例であった⁸⁾。他にも NHL-BFM90/95 骨格に改変を加えた試験が行われたが^{9, 10)}、現在までこの試験を上回る結果は得られておらず、治療成績の改善には予後不良因子による治療の層別化が必要と考えられている。

頻度は低いが前駆 B 細胞性の LBL、限局例（病期ⅠとⅡ）の LBL においても、ALL 型治療が標準的である^{11, 12)}。

PDQ[®]で推奨されている標準治療は NHL-BFM95 である（<http://www.cancer.gov/canceropics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page7>）。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 6 件を採用した（うち 5 件は 2011 年版でも引用、1 件は新規）。

1. Lymphoma [Title/Abstract] 113,459 件
2. 1. × lymphoblastic 4,835 件
3. 2. × childhood 592 件
4. 3. × treatment 375 件

これ以外の方法で検索した文献、専門学会・研究会や班会議の研究報告書なども参考にした結果、2011 年版で引用された 3 件を残し、新たに 3 件を追加した。

文献

- 1) Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence : results of treatment stratified for biologic subtype and stage--a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 359-72.
- 2) Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, et al. Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma : a report of CCG-551 from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1024-32.
- 3) 勇村啓子, 原 純一, 倉橋浩樹, 他. 小児 T 系 leukemia/lymphoma の phenotype と予後 日小血会誌 1993 ; 7 : 41-6.
- 4) Eden OB, Hann I, Cotterill S et al. Treatment of advanced stage T cell lymphoblastic lymphoma : results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKSSCG) protocol 8503. *Br J Haematol* 1992 ; 82 : 310-6.
- 5) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma : a BFM group report. *Blood* 2000 ; 95 : 416-21.
- 6) Patte C, Kalifa C, Flamant F, et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1992 ; 20 : 105-13.
- 7) Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 491-9.
- 8) Reiter A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Results of the European intergroup trial EURO-LB02 on lymphoblastic lymphoma (LBL) in children/adolescents. *Br J Haematol* 2012 ; 159 (Suppl 38).
- 9) Uytteboeck A, Suciu S, Bertrand Y, et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukemia, without radiotherapy : Long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur J Cancer* 2008 ; 44 : 840-6.
- 10) Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents : results of COG A5971 trial : a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2013 ; 162 : 792-801.
- 11) Neth O, Seidemann K, Jansen P, et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence : clinical features, treatment, and results in trial NHL-BFM86 and 90. *Med Pediatr Oncol* 2000 ; 35 : 20-7.
- 12) Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, et al. Outcome of newly diagnosed children and adolescents with localized lymphoblastic lymphoma treated on Children's Oncology Group trial A5971 : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59 : 1229-33.

CQ4

小児の未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療は何か

背景

小児の全身型未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma：ALCL）に対する臨床試験の無病生存率（disease free survival：DFS）は60～75%と報告されている。ドイツのBFM（Berlin-Frankfurt-Münster）¹⁾、フランスのSFOP（French Society of Pediatric Oncology）²⁾、英国のUKCCSG（United Kingdom Children's Cancer Study Group）³⁾は、いずれもB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する短期パルス型化学療法、イタリアのAIEOP（Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica）は急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）に対する24カ月に及ぶ化学療法⁴⁾、米国のPOG（Pediatric Oncology Group）はドキソルビシン、プレドニゾロン、ビンクリスチンを骨格とした短期パルス型化学療法⁵⁾を行った。いずれの方法が最善であるか不明確である。

推奨

小児ALCLの治療は予後因子に基づいた層別化治療（ALCL99研究）を行うことを提案する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

これまでに報告された最大規模の臨床試験はFRE-IGR-ALCL99であり、NHL-BFM90の化学療法、すなわち、シクロホスファミド、メトトレキサート、プレドニゾロン／デキサメタゾン、ドキソルビシンを中心に、シタラビン、エトポシドを組み合わせた3～6コースの化学療法により、2年無イベント生存率（event free survival：EFS）74.0%、2年生存率92.5%の成績が報告されている^{6,7)}。

検索式

PubMedで2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる7件を引用した。

1. ALCL 1,895件
2. 1. × clinical trial 90件
3. 2. × child 28件

文献

- 1) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma : a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 2001 ; 97 : 3699-706.
- 2) Brugières L, Deley MC, Pacquement H, et al. CD30 (+) anaplastic large-cell lymphoma in chil-

- dren : analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 1998 ; 92 : 3591-8.
- 3) Williams DM, Hobson R, Imeson J et al. Anaplastic large cell lymphoma in childhood : analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemo-therapy regimens. *Br J Haematol* 2002 ; 117 : 812-20.
 - 4) Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, et al. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy : report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol. *Cancer* 2005 ; 104 : 2133-40.
 - 5) Laver JH, Kravaka JM, Hutchison RE, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents : results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen : a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 541-7
 - 6) Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma : results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 897-903.
 - 7) Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma : results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3987-93

CQ5

小児ホジキンリンパ腫の標準的治療は何か

背景

小児ホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma：HL）は、本疾患の進展様式の特異性から、浸潤したリンパ節領域を網羅する系統立てた放射線照射（マントル型照射および逆 Y 字型照射）が標準的治療とされていた。1970～1980 年代には、MOPP 療法（メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン）、ABVD 療法（ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン）という多剤併用化学療法の有効性が示され、放射線照射との併用で高い治癒率が達成された。しかし、抗腫瘍薬（特にアルキル化薬、アントラサイクリン）および放射線照射量依存性の性腺障害、二次がん、心・肺障害などの重篤な晩期合併症、非腫瘍死が報告され¹⁻³⁾、1990 年代より今日に至るまでは、生存率を高く維持しつつ晩期合併症を減らす治療戦略〔化学療法の軽減および初発時に腫瘍が存在したリンパ節領域（involved field：IF）を照射野とする低線量放射線照射〕が標準的となっている。

推奨 1

早期例（病期 I，II A かつ巨大腫瘍を有しない症例）に対しては、多剤併用化学療法 2～4 コースと低線量 IF 放射線照射の併用療法を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解説

現在、用いられる代表的なレジメンとして、

- ① VAMP 療法（ビンクリスチン，ドキソルビシン，メトトレキサート，プレドニゾロン）4 コース ± IF 照射 25.5 Gy⁴⁾
- ② OEPA（ビンクリスチン，エトポシド，プレドニゾロン，ドキソルビシン：男）
／OPPA（ビンクリスチン，プロカルバジン，プレドニゾロン，ドキソルビシン：女）2 コース ± IF 照射 19.8 Gy⁵⁾
- ③ DBVE 療法（ドキソルビシン，ブレオマイシン，ビンクリスチン，エトポシド）2 コース + IF 照射 25.5 Gy⁶⁾

が挙げられる。

これらの報告された無イベント生存率（event free survival：EFS）は 87～92%である。①②は化学療法 2 コース後に完全寛解となった症例に対する IF 放射線照射の省略が試みられたが、照射群とほぼ同等の成績が報告されており、照射対象を減らせる可能性が示唆される。

推奨 2

進行例（病期ⅡB～Ⅳ，あるいは巨大腫瘍を有する症例）に対しては，多剤併用化学療法 4～8 コースと IF 低線量照射の併用療法を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解 説

現在，用いられる代表的なレジメンとして，

- ① OEPA（男）／OPPA（女）×2 コース＋COPP×2～4 コース＋局所照射 19.8 Gy⁵⁾
OEPA（男）／OPPA（女）×2 コース＋COPDAC（男）／COPP（女）×2～4 コース＋局所照射 19.8 Gy⁵⁾
- ② COPP／ABV×6 コース± IF 照射 21 Gy⁷⁾
- ③ 高用量の BEACOPP 4 コース＋反応良好群には COPP／ABV 4 コース（女）あるいは ABVD 2 コース＋IF 照射（男）を追加，反応不良群には BEACOPP 4 コース＋IF 照射を追加⁸⁾

などの報告があり，概ね 80% 以上の EFS が報告されている。これらの治療は，MOPP 療法や ABVD 療法といった過去の標準的治療に比べて，より高い治癒率および晩期合併症の軽減が期待できる点で優っている。ただし，化学療法に対する反応が不良であった場合には追加照射が行われ，また，化学療法で完全寛解に導入された症例に対しては照射の省略も考慮される。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる 8 件を引用した。

1. Hodgkin 66,506 件
2. 1. × Lymphoma 63,456 件
3. 2. × child 8,982 件
4. 3. × treatment 5,155 件

文献

- 1) Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood 2011 ; 117 : 1806-16.
- 2) O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, et al. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 1232-9.
- 3) Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med 1996 ; 334 : 745-51.
- 4) Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. JAMA 2012 ; 307 : 2609-16.
- 5) Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma : the GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3680-6.
- 6) Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, et al. Response-dependent and reduced treatment in

- lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426 : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59 : 1259-65.
- 7) Wolden SL, Chen L, Kelly KM, et al. Long-term results of CCG 5942 : a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3174-80.
 - 8) Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma : a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011 ; 117 : 2596-603.

CQ6

思春期・若年成人のリンパ腫の標準的治療は何か

背景

15～20歳未満の思春期・若年成人に発生するリンパ腫は、成人グループに比べて小児グループでの治療成績が良いとする報告がある¹⁻⁴⁾。一方、20～30歳未満の若年成人のリンパ腫は頻度が稀なこともあり、まとまった治療成績の報告はない。しかしながら多くの成人グループの試験では、30歳未満の若年成人は小児型治療法で特別な有害事象の増加はなく十分に治療可能である⁵⁻¹²⁾と報告している。この年代に発生するリンパ腫に対して選択すべき治療法は病理組織型により大きく異なるので、以下に代表的な組織型に対する治療法を解説する。

推奨 1

思春期・若年成人のリンパ芽球性リンパ腫（lymphoblastic lymphoma：LBL）の治療は小児の ALL 型治療法を用いることを提案する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2A

解説

思春期・若年成人の LBL の治療は、成人の高悪性度リンパ腫の治療法よりも、小児の ALL 型治療法の成績が優れている^{3-8, 13)}。1984～2001 年に登録治療された 15～20 歳の非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）341 例を対象にしたフランスの後方視的研究でも、成人グループ（roupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte：GELA）で治療された LBL の 3 年無イベント生存率（event free survival：EFS）38% に対して、小児グループ（Lymphome Malins de Burkitt：LMB）で治療された LBL の EFS は 78% と有意に（ $p=0.03$ ）に優れていたことが報告されている¹⁴⁾。

推奨 2

思春期・若年成人のバーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma：BL）の治療は小児の短期集中型治療法を用いる。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2A

解説

思春期・若年成人の BL の治療は、成人の CHOP 型（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）の治療法よりも、小児の BL を対象に開発された中等量シクロホスファミドの分割投与+大量メトトレキサート（MTX）によ

る短期集中型治療法の成績が優れている。思春期・若年成人の BL に対する小児グループ（フランスの LMB とドイツを中心とした BFM グループ）の治療成績^{3, 9, 15, 16)}と、成人グループが独自に開発した CODOXM/IVAC 療法（シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン，MTX/イホスファミド，エトポシド，シタラビン）などによる治療成績^{10, 11)}が報告されているが，両者の間には大きな差異は認めず，ともに 70～80%の長期生存が期待できる。リツキシマブ（マウス－ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体）の併用効果については一部良好な結果^{12, 17-21)}も報告されているが（小児型治療の成績を凌駕するには至らず），PDQ[®]ではリツキシマブは再発侵行性成人 NHL においてのみ推奨されている。

推奨 3

思春期・若年成人の DLBCL の治療は晩期毒性の危険性を考慮すると小児の短期集中治療法を用いるのが望ましい。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2A

解 説

小児のびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）は，BL と同一の短期集中型治療法を用いて長期 EFS が 90%を超える良好な成績が得られており²²⁾，思春期の長期 EFS も 85%近くである^{1, 4)}。一方，成人領域においてもリツキシマブを併用した R-CHOP 療法により著明な予後の改善が得られており，若年者を含んだ成人（18～60 歳）の最も優れた報告は MInT（MabThera International Trial）で 3 年 EFS が 79%と報告されている²³⁾。このように両者の予後の差は小さくなっているが，治療薬剤の種類と投与量を比較すると大きな差が存在する。すなわち，成人型治療法は小児型治療法に較べて晩期毒性が懸念されるシクロホスファミドとアントラサイクリンの累積投与量が 1.5～3 倍と多く，晩期毒性が少ない代謝拮抗薬である大量 MTX が使用されていない²⁴⁾。したがって，思春期の患者および不妊症や心筋障害を危惧する若年成人の治療には小児型治療法が初回治療として推奨される。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行った。

1. Lymphoma [Title/Abstract] 113,455 件
2. 1. × treatment 59,412 件
3. 2. × adolescent or young 10,451 件
4. 3. × non-Hodgkin 2,953 件

そのうち，重要と思われる 5 件を引用した。

5. 3. × lymphoblastic 1,122 件

そのうち，重要と思われる 4 件を引用した。

6. 3. × Burkitt 640 件

そのうち，重要と思われる 7 件を引用した。

7. 3. × diffuse large B-cell 1,375 件

そのうち，重要と思われる 2 件を引用した。

これ以外の方法で検索した文献、専門学会・研究会や班会議の研究報告書なども参考にした結果、2011年版で採用された3件を残し、新たに3件を追加した。

文献

- 1) Patte C, Ribarg V, Brugières L. Non Hodgkin's Lymphoma in adolescents. Bull Cancer 2007 ; 94 : 339-48. [Article in French].
- 2) Sandlund JT. Should adolescents with NHL be treated as old children or young adults? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007 ; 297-303.
- 3) Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma in adolescents : experience in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocol. Leukemia 2011 ; 25 : 153-60.
- 4) Jaglowski SM, Linden E, Termuhlen AM, et al. Lymphoma in adolescents and young adults. Semin Oncol 2009 ; 36 : 381-418.
- 5) Hoelzer D, Gökbüget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002 ; 99 : 4379-85.
- 6) Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. Blood 2004 ; 104 : 1624-30.
- 7) Jabbour E, Koscielny S, Sebban C, et al. High survival rate with the LMT-89 regimens in lymphoblastic lymphoma (LL), but not in T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). Leukemia 2006 ; 20 : 814-9.
- 8) Hunault T, Truchan-Graczyk M, Caillot D, et al. Outcome of adult T-lymphoblastic lymphoma after acute lymphoblastic leukemia-type treatment : a GOELAMS trial. Haematologica 2007 ; 92 : 1623-30.
- 9) Diviné M, Casassus P, Koscielny S, et al. Burkitt lymphoma in adults : a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. Ann Oncol 2005 ; 16 : 1928-35.
- 10) Magrath I, Adde M, Shad A, 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 : 925-34.
- 11) Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. UKLG LY06 collaborators : 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 : 1264-74.
- 12) Di Nicola M, Carlo-Stella C, Mariotti J, et al. High response rate and manageable toxicity with an intensive, short-term chemotherapy programme for Burkitt's lymphoma in adults. Br J Haematol 2004 ; 126 : 815-20.
- 13) Cortelazzo S, Ponzone M, Ferreri AJ, et al. Lymphoblastic lymphoma. Clin Rev Oncol Hematol 2011 ; 79 : 330-43.
- 14) Patte C, Auperin A, Sebban C, et al. The 15-20 year old patients with NHL treated in France : Data of childhood and adult databases. Pediatr Blood Cancer 2006 ; 46 : 848.
- 15) Cario MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma : results of the FAB LMB 96 study. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 387-93.
- 16) Tauro S, Cochrane L, Lauritzsen GF, et al. Dose-intensified treatment of Burkitt lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable, (with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma) in young adults (< 50 years) : a comparison of two adapted BFM protocols. Am J Hematol 2010 ; 85 : 261-3.
- 17) Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt's and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006 ; 106 : 1569-80.
- 18) Evens AM, Carson KR, Kolesar J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. Ann Oncol 2013 ; 24 : 3076-81.
- 19) Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 2013 ; 369 : 1915-25.
- 20) Samochatova EV, Maschan AA, Shelikhova LN, et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induc-

- tion chemotherapy (B-NHL 2004M protocol) : the results of a multicenter study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014 ; 36 : 395-401.
- 21) Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al. Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas : cancer and Leukemia Group B study 10 002. *Br J Haematol* 2014 ; 165 : 102-11.
 - 22) Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents : it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007 ; 109 : 2773-8.
 - 23) Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. MabThera International Trial Group : 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 : 379-91.
 - 24) Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol* 2008 ; 142 : 329-47.

CQ7

小児リンパ腫治療における FDG-PET/CT 検査の意義は何か

背景

リンパ腫における FDG 集積強度 (SUVmax) は、病理組織型で大きく異なり、かつ非特異的である^{1,2)}。その評価については、成人領域と同様、小児もホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma : HL) と非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma : NHL) を区別して考える必要がある。

推奨 1

小児 HL に対する FDG-PET 検査は、一般に確立された方法である。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

解説

小児 HL に対する FDG-PET (fluorodeoxy glucose-positron emission tomography) 検査は、一般に確立された方法と考えられている³⁾。HL は、組織型により SUVmax が変わるものの、一般に集積が強く、病期判定、治療効果判定および予後推定に有用とされる。HL は、症例数の多い欧州を中心に、病期により治療層別化がなされ、PET の有用性は高く積極的に活用されている。

推奨 2

小児 NHL に対する FDG-PET 検査は、未だ確立されておらず、有用性は限定的である。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

解説

小児 NHL に対する FDG-PET 検査は、未だ確立された方法とはいえない⁴⁾。同検査は、進行例の多い小児において、現行の診断基準に基づく従来の画像検査 (造影 CT, MR) と比較した場合、治療上の利点が必ずしも見出せない⁵⁾。NHL は、組織型により SUVmax が異なり、悪性度に関わらず、病期判定には推奨されない⁶⁾。ただし、強い集積を認めた場合、治療効果判定に FDG-PET 検査が有用となることもある。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 6 件を引用した。

1. malignant lymphoma 93,429 件
2. 1. × child 13,625 件

3. 2. × PET-CT 102 件

文献

- 1) Juweid ME. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006 ; 259-65, 510-1.
- 2) Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al ; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma : consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 571-8.
- 3) Furth C, Steffen IG, Amthauer H, et al. Early and late therapy response assessment with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma : analysis of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 4385-91.
- 4) Kluge R, Kurch L, Montravers F, et al. FDG PET/CT in children and adolescents with lymphoma. Pediatr Radiol 2013 ; 43 : 406-17.
- 5) Nakatani K, Nakamoto Y, Watanabe K, et al. Roles and limitations of FDG PET in pediatric non-Hodgkin lymphoma. Clin Nucl Med 2012 ; 37 : 656-62.
- 6) Riad R, Omar W, Kotb M, et al. Role of PET/CT in malignant pediatric lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010 ; 37 : 319-29.

CQ8

再発・難治性非ホジキンリンパ腫の標準的治療は何か

背景

ひとくちに非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）といっても、再発・初期治療不応例の救済治療反応性は、その組織型によって異なる。成熟B細胞リンパ腫（B-NHL）、リンパ芽球性リンパ腫（lymphoblastic lymphoma：LBL）の再発・難治例長期生存率は10～20%と報告され^{1,2)}、一方で未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma：ALCL）は60%程度の生存率である³⁻⁵⁾。再寛解導入療法として行われた、若年者（14歳以上）を含む再発・難治NHL 163例（B-NHL、末梢性T細胞性リンパ腫など）に対するICE療法（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）の成績はCR/PRが66%と報告された⁶⁾。96例が大量化学療法／造血細胞移植（stem cell transplantatin：SCT）に進み、生存率が33%であった。同じICE療法を行った米国POG（Pediatric Oncology Group）の報告では、2～20歳の21例の再発NHLで、CR 43%、PR 28%であった⁷⁾。米国の小児がんグループ（Children's Cancer Group：CCG）による5912研究（21歳未満）は、68例の再発・難治性NHLにDECAL療法（デキサメタゾン、エトポシド、シスプラチン、シタラビン、L-アスパラギナーゼ）を行い、41.6%の再寛解導入率（CR+PR）で、主治医任意で大量化学療法／SCTを行い5年無イベント生存率（event free survival：EFS）は23±5（SE）%と報告している（観察期間中央値44カ月）⁸⁾。NHL BFM 86, 90, 95を再寛解導入療法に用いた難治性・再発NHL 22例のオーストリアからの報告では、その後移植治療を受けた例を含め、B-NHL/B-ALL 9例中1例、LBLは4例中1例、ALCLは9例中6例で生存している³⁾。いずれの病型もその疾患稀少性から、最適な化学療法や移植に関する前方視的ランダム化比較試験はない。

推奨

再寛解導入療法に標準的といえる化学療法プロトコールはなく、さらなる化学療法に反応がある場合、大量化学療法／SCTが考慮される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

化学療法のみと大量化学療法／SCTの比較では、治療関連毒性から移植治療の有用に疑問を示す報告⁹⁾がある一方で、大量化学療法／SCTの有用性を示唆する報告も多い^{10,11)}。自家移植と同種移植の比較についてはEBMTR（European Bone Marrow Transplantation Registry）から再発率は同種移植で低いものの、治療関連毒性のため生存率は自家移植の方が良いと報告された¹²⁾。IBMTR（International Bone Marrow

Transplantation Registry) は難治性 NHL 283 例の非血縁移植の長期予後解析で、移植早期の致死率が高いものの、長期の無再発生存が得られると報告している¹³⁾。Giulino-Roth らは、難治性 NHL 36 例の解析で、自家と同種で差がないと報告した¹⁴⁾。Gross らは 182 例の検討で、5 年 EFS がびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL)、バーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma : BL) では差がないが、ALCL で差がある傾向 (同種 46%, 自家 35%) を示し、LBL では有意差があった (同種 40%, 自家 4%) と報告している¹⁵⁾。また、本邦でも Fukano らが ALCL で、有意差はないが同種群で進行 / 再発率が低い傾向にある (同種 28%, 自家 49%) ことを報告している¹⁶⁾。Cairo らは、小児若年成人難治性 NHL 14 例で、大量化学療法自家移植で治療後、骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植を続けて行い、10 年無病生存率 (disease free survival : DFS) が 70% と報告している¹⁷⁾。こうした移植関連報告の多くは救済治療に対する反応性の良いものの生存率が良いと指摘しており、救済化学療法抵抗性の例については新薬等新しい治療戦略の臨床試験対象とすべきである。

以下に各病型別の知見を述べる。

1) 成熟 B 細胞性リンパ腫 (BL, DLBCL)

UKCCSG の難治性・再発 B-ALL/B-NHL 26 例の報告では、CHOP、高用量シタラビン+エトポシドによる再寛解導入療法で 8 例が寛解したが、無再発生存は 3 例のみであった (18)。ICE 療法にリツキシマブを加えた、COG による 6 例の再発 DLBCL と 14 例の BL と B-ALL の報告では、CR/PR は 60% であった¹⁹⁾。第二再発で CHOP 治療にリツキシマブを加え長期寛解を得た治療の報告もなされている²⁰⁾。

本邦の治療抵抗性・再発例 33 例の解析では、再寛解導入は初発時の B-NHL 導入治療 (B-NHL02)、ALL ハイリスク治療 (JACLS ALL97HR, TCCSG L97HEX) で導入が行われていた²¹⁾。再導入化学療法に反応した 18 例で大量化学療法 / SCT を受けた 5 例中 4 例は生存、化学療法のための 12 例では 3 例のみの生存で、移植治療の有効性が示唆されている。一方で再導入化学療法に抵抗性の 15 例は同種移植された 7 例を含めすべて死亡している。同種移植の有用性が必ずしも示されない報告の一方、若年者を含む成人の難治再発 NHL 44 例 (うち B-NHL 39 例を含む) でも 5 年 EFS が 43% と同種移植の有用性を示す報告もある²²⁾。

2) リンパ芽球性リンパ腫 (LBL)

本邦における再発・難治性 LBL 48 例の後方視的解析では、診断から 12 カ月以内の再発は有意な予後不良因子で、また大量化学療法 / SCT が化学療法のみに対して有意に予後が良い結果であった²³⁾。自家移植か、同種移植かという点では、成人を含む IBMTR と A (Auto) BMTR の難治性 LBL における同種移植 (76 例) と自家移植 (128 例) との後方視的比較で、移植後 1~5 年については有意に同種移植で再発が少ない (5 年 34% vs 56%) が、移植早期の毒性のため、その生存率には有意差がないことが報告された²⁴⁾。一方で BFM の再発・難治性 LBL 34 例の後方視的解析²⁾ では再寛解

導入に ALL-BFM REZ や、ALL-BFM95 のハイリスク治療を行い、同種移植した 5 例のみが長期生存した。

難治例にクロファラビン、ネララビン等の新薬の導入も行われている。COG のネララビン第Ⅱ相試験では、T 細胞性 NHL に 650 mg/m^2 投与が可能だった 7 例の 43% (CR+PR) がみられている²⁵⁾。しかし 400 mg/m^2 投与群 27 例では奏功率 (CR+PR) は 14% に過ぎなかった。また、クロファラビンは成人再発・難治 NHL 33 例で CR+PR 15 例であった²⁶⁾。

3) 未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL)

再発・難治性 ALCL では、化学療法のみと大量化学療法／SCT の前方視的ランダム化比較試験は存在しないが、多くの報告では再寛解導入療法後、大量化学療法／SCT が行われている。BFM は、74 例の再発・難治例で、化学療法／自家移植を前提とした治療を行い、39 例の自家移植で 5 年 EFS が 59% と報告した⁵⁾。この報告では同種移植を受けた 16 例で、11 例が CR を維持した。自家移植後は再々発を繰り返す例もある一方で、BFM は 20 例の難治性・再発 ALCL で同種移植後に 3 年 EFS 75% と報告²⁷⁾、本邦では 26 例の再発例で、同種移植を受けた 6 例すべての無再発生存が報告され⁴⁾、同種移植の有効性が示唆されている。

近年注目されている治療法にビンブラスチン (VBL) の週 1 回単独投与がある。SCT 後再発の 15 例を含む 36 例の難治性 ALCL において、VBL ($6 \text{ mg/m}^2/\text{週}$) 投与のみで、5 年生存 65%、EFS 30% であった²⁸⁾。抗 CD25 抗体単独治療では自家移植後の第 3 再発後に CR が得られ、その後 VBL 投与で寛解を持続した 8 歳女児例が報告されている²⁹⁾。プレントキシマブ ベドチン (SGN35) は抗 CD30 抗体に微小管阻害薬のモノメチルアウリスタチン E が結合したもので、14~76 歳の再発・難治 58 例の第Ⅱ相試験で、33 例の CR、17 例の PR と報告された³⁰⁾。NPM-ALK 融合蛋白活性阻害剤のクリゾチニブは小児対象の第Ⅰ相試験で、9 例中 8 例に反応がみられた (7 例 CR、1 例 PR)³¹⁾。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 31 件を引用した。

1. "Lymphoma, Non-Hodgkin" [Majr] AND "Therapeutics" [Mesh] 18,650 件

2. 1.AND refractory AND recurrence 611 件

加えて、重要と思われる 2015 年の文献をハンドサーチで検索し、文献 16) 17) として採用した。

文献

- 1) Cairo MS, Spoto R, Perkins SL. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents : a review of the Children's Cancer Group experience. *Br J Haematol* 2003 ; 120 : 660-70.
- 2) Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma : a report from the berlin-frankfurt-muenster group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3363-9.
- 3) Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, et al. Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment :

- a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005 ; 44 : 70-6.
- 4) Mori T, Takimoto T, Katano N, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma : a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol* 2006 ; 132 : 594-7.
 - 5) Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) -type first-line therapy : a BFM-group study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3065-71.
 - 6) Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide : a highly effective cyto-reduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3776-85.
 - 7) Kung FH, Harris MB, Krischer JP. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) , an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood : a Pediatric Oncology Group phase II study. *Med Pediatr Oncol* 1999 ; 32 : 225-6.
 - 8) Koberinsky NL, Spoto R, Shah NR, et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and L-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation : Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2390-6.
 - 9) Peggs KS, Mackinnon S, Linch DC. The role of allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2005 ; 128 : 153-68.
 - 10) Won SC, Han JW, Kwon SY, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with non-Hodgkin's lymphoma : A report from the Korean society of pediatric hematology-oncology. *Ann Hematol* 2006 ; 85 : 787-94.
 - 11) Sandlund JT, Pui CH, Mahmoud H, et al. Efficacy of high-dose methotrexate, ifosfamide, etoposide and dexamethasone salvage therapy for recurrent or refractory childhood malignant lymphoma. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 468-71.
 - 12) Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC Taghipour G, 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 : 667-78.
 - 13) van Besien K, Carreras J, Bierman PJ, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for non-hodgkin lymphoma : long-term outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 ; 15 : 554-63.
 - 14) Giulino-Roth L, Ricafort R, Kernan NA, et al. Ten-year follow-up of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma treated with allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60 : 2018-24.
 - 15) Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 ; 16 : 223-30.
 - 16) Fukano R, Mori T, Kobayashi R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma : a study of children and adolescents in Japan. *Br J Haematol* 2015 ; 168 : 557-63.
 - 17) Satwani P, Jin Z, Martin PL, et al. Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor-risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2015 ; 29 : 448-55.
 - 18) Atr A, Gerrard M, Hobson R, et al. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol* 2001 ; 112 : 965-8.
 - 19) Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, 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 : 177-81.
 - 20) Jetsrisuparb A, Wiangnon S, Komvilaisak P, et al. Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005 ; 27 : 223-6.
 - 21) Fujita N, Mori T, Mitsui T, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leu-

- mia : a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 51 : 188-92.
- 22) Doocey RT, Toze CL, Connors JM, et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2005 ; 131 : 223-30.
 - 23) Mitsui T, Mori T, Fujita N, et al. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 52 : 591-5.
 - 24) Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, et al. Lymphoma Study Writing Committee, : International Bone Marrow Transplant Registry and Autologous Blood and Marrow Transplant Registry : A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003 ; 101 : 2476-82.
 - 25) Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Children's Oncology Group : Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies : a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3376-82.
 - 26) Nabhan C, Davis N, Bitran JD, et al. Efficacy and safety of clofarabine in relapsed and/or refractory non-Hodgkin lymphoma, including rituximab-refractory patients. *Cancer* 2011 ; 117 : 1490-7.
 - 27) Woessmann W, Peters C, Lenhard M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents--a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *Br J Haematol* 2006 ; 133 : 176-82.
 - 28) Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma : a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5056-61.
 - 29) Costa V, Oliva T, Norton L. Successful treatment with daclizumab of refractory anaplastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 1130-1.
 - 30) Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma : results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2190-6.
 - 31) Mossé YP, Lim MS, Voss SD, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma : a Children's Oncology Group phase I consortium study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 472-80.