

JSHCT monograph Vol.70

造血細胞移植 ガイドライン 悪性リンパ腫(成人) (第3版)

2019年1月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

1.	B細胞リンパ腫	
は	じめに	1
Ι.	対象患者	1
II.	病型分類	1
III.	移植の適応とそのエビデンスレベル	2
IV.	予後予測因子	3
	1. DLBCLの予後予測因子 ····································	3
	2. FLの予後予測因子 ····································	4
	3. MCL の予後予測因子 ····································	5
	4. CLL/SLL の予後予測因子 ····································	5
V.	臨床成績	6
	1. 自家移植前処置	6
	2. DLBCL	6
	3, FL	10
	4. MCL	14
	5. CLL/SLL	16
	6. NHLに対する HLA 半合致 (ハプロタイプ一致) 血縁者間移植	18
文	献	18
2.	T/NK細胞リンパ腫	
は	じめに	28
Ι.	対象患者	28
II.	病型分類	29
	1. T follicular helper 細胞由来リンパ腫としての再分類	
	2. ALK 陰性 ALCL の病型確立 ····································	29
	3. 皮膚や消化管の indolent T-cell lymphoproliferative disorder ·······	
	4. γδ T-cell lymphoma における遺伝子変異	
	5. 腸症関連T細胞リンパ腫の分類変更	30
	6 FBV positive T-cell and NK-cell 腫瘍の完業の追加	30

III.	移植の適応とそのエビデンスレベル	32
IV.	予後予測因子	33
V.	臨床成績	
	 皮膚T細胞リンパ腫(菌状息肉症/セザリー症候群) 節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型(ENKL) 	
VI.	新規薬剤の動向	41
引月	月文献	42
3.	ホジキンリンパ腫	
はじ	ごめに ······	50
Ι.	病型分類	50
II.	移植の適応とそのエビデンスレベル	51
III.	予後予測因子	51
	1. 限局期HL ······	51
	2. 進行期 HL ······	52
IV.	臨床成績	53
	1. 限局期HL(未治療) ····································	53
	2. 進行期 HL (未治療) ····································	53
	3. 初回再発・治療抵抗性	54
	4. 自家移植後再発	56

1. B細胞リンパ腫

はじめに

造血幹細胞移植は、悪性リンパ腫の再発・難治例や、高リスクの未治療例に対する治療選択肢として用いられてきた。悪性リンパ腫には多様な病型があるが、移植の位置づけは病型によって異なる。また、移植技術と移植以外の治療選択肢の両方の進歩を受けて、悪性リンパ腫に対する移植適応や移植成績は変化している。本ガイドラインでは、悪性リンパ腫(成人)の造血細胞移植ガイドライン第2版が発表された2014年以降の知見を取り入れて、成人の悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植の適応および治療成績を病型毎にまとめた。あわせて造血幹細胞移植の位置づけを意識しながら、病型毎に未治療例および再発・難治例に対する治療選択肢および治療選択の考え方を化学療法や新規治療薬を含めて記載した。

本ガイドラインでは、B細胞リンパ腫の中から、日本でも移植適応として比較的頻度の高い、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫をとりあげた。さらに、日本での頻度は低いものの海外で頻度が高いため、移植に関する知見が多い、慢性リンパ性白血病も含めた。

I. 対象患者

造血幹細胞移植は、重篤な臓器障害や活動性の感染症のない患者が対象となる。自家移植は、化学療法感受性(標準量の化学療法により部分奏効以上の効果が得られる)の患者が対象で、かつては60~65歳未満の患者に限定されることが多かった。最近は70歳位の患者まで自家移植の対象とされるようになってきた。日本造血細胞移植学会のレジストリデータによる後方視研究(移植年:1993~2010)で、60~64歳、65~69歳、70歳以上の移植成績が比較されたが、60歳以上全体での100日無再発死亡割合は4.1%で、無再発死亡割合は年齢層別の有意差はみられなかった¹⁾。高齢者では併存疾患や臓器障害を有する患者の割合が増えるが、暦年齢のみで自家移植の適応を判断する根拠は乏しい。

同種移植は、かつては $50\sim55$ 歳未満の、臓器障害のない、ヒト白血球型抗原 (human leukocyte antigen: HLA) 適合ドナーを有する患者に限定されていたが、強度減弱前処置 (reduced intensity conditioning regimen (RIC)) と代替ドナーを用いた移植方法の開発に伴い対象患者の幅が広がっている。

Ⅱ. 病型分類

悪性リンパ腫の分類には、造血器腫瘍のWorld Health Organization (WHO)分類が用いられている。WHO分類は2008年に第4版、2017年に第4版改訂が発表された。この分類では、組織・細胞形態や免疫組織化学だけでなく、臨床像、フローサイトメトリーによる免疫形質、細胞遺伝学検査(染色体G分染法やfluorescent in situ hybridization)、分子遺伝学的検査(免疫グロブリンやT細胞受容体遺伝子再構成、リンパ腫関連ウイルス、疾患特異的遺伝子異常)などを総合的に考慮して診断がなされる。もともと悪性リンパ腫の診断では、血液病理医のコンサルテーションを受けることが少なくなかったが、病型診断に必要とされる免疫形質や分子遺伝学的検査がさらに複雑になることが予想される中、

今後、その傾向が強まる可能性がある。

なお、悪性リンパ腫に対する治療(造血幹細胞移植を含む)に関する過去の論文では、研究が行われた時期を反映して、それぞれ異なる分類を用いて対象患者が定義されている。Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL分類) 以降は、現在のWHO分類に通じる疾患の定義であるが、それ以前のWorking Formulation (WF) 分類を用いた研究を評価する際には、①B細胞由来とT細胞由来のリンパ腫が必ずしも区別されていないこと、②中等度・高悪性度リンパ腫もしくは低悪性度リンパ腫という大きな括りで対象が定義されている研究が多いことに注意が必要である。以前の中等度・高悪性度リンパ腫に相当する最も代表的な疾患が、現在の分類ではびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)であるが、中等度・高悪性度リンパ腫には他のB細胞リンパ腫や末梢性T細胞リンパ腫も含まれる。また、低悪性度リンパ腫に相当する最も代表的な疾患が現在の分類では濾胞性リンパ腫であるが、辺縁帯リンパ腫や、その他のインドレントB細胞リンパ腫の病型も含まれる。疾患毎に治療反応性や予後が異なり、移植適応を含めて推奨される治療法が異なる。

Ⅲ. 移植の適応とそのエビデンスレベル

疾患毎の移植適応の表

		自家移植	同種移植
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	初発IPI: L, L-I 初回治療奏効例	GNR	GNR
	初発IPI: H-I, H 初回治療奏効例	Dev	GNR
	再発・難治性 救援化学療法奏効例	S	GNR
	再発・難治性 救援化学療法非奏効例	GNR	CO(W) (SD以上)
	自家移植後再発	GNR	CO(W)
濾胞性リンパ腫	初回治療奏効例	GNR	GNR
	再発・難治性 初回救援化学療法奏効例 (2 ラインまで)	CO(W)	CO(W)
	再発・難治性 3ライン目以降の救援化学療法 奏効例	CO(W)	CO(W)
	自家移植後再発	GNR	CO(W)
	組織学的形質転換例	CO(S)	CO(W)
マントル細胞リンパ腫	初発・若年者 初回治療奏効例	S	GNR
	再発・難治性 救援療法奏効例	CO(W)	CO(W)
	再発・難治性 救援療法非奏効例	GNR	CO(W)
	自家移植後再発	GNR	CO(W)
慢性リンパ性白血病	再発・難治性 イブルチニブ未治療例	GNR	GNR
	再発・難治性 高リスク・イブルチニブ奏効例	GNR	CO(W)
	再発・難治性 イブルチニブ不応性	GNR	CO(W)

S: standard of care, 移植が標準治療である

CO(S): clinical option with strong evidence, 移植を積極的に考慮しても良いと考えられる根拠となる前向き臨床試験や多数例の後方視的研究が存在する

CO(W): clinical option with weak evidence, 移植を考慮しても良いが、そのエビデンスレベルは低い

Dev: developmental, 開発中であり、臨床試験として実施すべきである

GNR: generally not recommend, 一般的に勧められない

Ⅳ. 予後予測因子

1. DLBCLの予後予測因子

1) 国際予後指数 (International Prognostic Index; IPI), 年齢調整国際予後指数 (Age-adjusted IPI; AA-IPI)

アグレッシブリンパ腫 (DLBCLや他のB細胞・T細胞リンパ腫を含む)を対象として作られた全生存期間の予測モデルとして、1993年に発表された $^{2)}$ 。DLBCLに対してリッキシマブが用いられる前に作られたモデルであるが、現在もDLBCLをはじめとして、アグレッシブリンパ腫を対象とした臨床研究で広く用いられている。

DLBCL の移植適応について議論する際にはAA-IPIが用いられることが多い。

	IPIの予後因子	AA-IPIの予後因子
Ann Arbor病期 III, IV	0	0
身体活動度(PS):2以上	0	0
血清LDH>正常上限	0	0
節外病変数2以上	0	-
年齢>60(61歳以上)	0	-

予後因子の数により以下のリスク群に分類する。

	IPI	AA-IPI
低リスク群(Low)	0, 1点	0点
低・中間リスク群 (Low-intermediate)	2点	1点
高・中間リスク群 (High-intermediate)	3点	2点
高リスク群 (High)	4, 5点	3点

2) NCCN-IPI

リッキシマブ併用化学療法により治療を受けたDLBCL患者の全生存期間の予測モデルとして 2014年に発表された $^{3)}$ 。

	予後スコア
年齢 41-60	1
61-75	2
76-	3
LDH >正常值上限,3倍以下	1
>3倍	2
Ann Arbor病期 III, IV	1
節外臟器病変	1
身体活動度(PS)2以上	1

節外臟器病変:骨髄、中枢神経、肝臟/消化管、肺

予後スコアの合計により以下のリスク群に分類する。

	NCCN-IPI
低リスク群(Low)	0, 1点
低・中間リスク群 (Low-intermediate)	2-3 点
高・中間リスク群 (High-intermediate)	4-5点
高リスク群 (High)	≥6点

3)生物学的予後因子

1) Double hit lymphoma, triple hit lymphoma

改訂WHO分類では、DLBCLを含むアグレッシブB細胞リンパ腫のうち、MYC転座とBCL2 転座または/かつBCL6転座を有するものを別の疾患単位と定義された。これらは従来double hit lymphoma (DHL) あるいはtriple hit lymphoma と呼ばれたもので、これらの転座を有さない DLBCLと比較して予後不良とされる 4 。

これと関連してアグレッシブB細胞リンパ腫のうち免疫組織化学でMYC陽性かつBCL2陽性のものがdouble expresser lymphoma (DEL) と呼ばれており、それ以外の症例と比較して相対的に予後不良であるが、DHLほど予後不良ではない $^{5)}$ 。DHLの大部分はDELに含まれるが、細胞起源による分類ではDHLは胚中心B細胞型、DHLでないDELの大部分は活性化B細胞型に分類される。

2. FLの予後予測因子

1) 濾胞性リンパ腫国際予後指数 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index; FLIPI)

濾胞性リンパ腫の全生存期間の予測モデルとして2001年に発表された⁶。リツキシマブが用いられる前の患者データをもとに作られたモデルであるが、FLを対象とした臨床研究で広く用いられており、リツキシマブを含む治療をされた患者においてもvalidateされている。この他、リツキシマブを含む治療を受けた患者での無増悪生存期間の予測モデルとしてFLIPI2も発表されている。

FLIPIの予後因子
年齢>60(61歳以上)
Ann Arbor病期 III, IV
Hb < 12 g/dL
節性病変領域数>4
血清LDH>正常上限

予後因子の数により以下のリスク群に分類する。

	FLIPI
低リスク群(Low)	0, 1点
中間リスク群 (Intermediate)	2点
高リスク群 (High)	3-5点

2) POD24

R-CHOP療法による初回治療を受けた患者のうち、診断後24ヶ月以内にリンパ腫の進行を来した (POD24) 患者ではこの間にリンパ腫の進行を来さなかった患者と比べて再発後の生命予後が悪

い $(5 \oplus 34 \sim 50\% \text{ vs } 90 \sim 94\%)^{7)}$ 。 R-CHOP療法以外の初回治療を受けた患者でも同様のことが示されている $^{8)}$ 。 再発 FL に対する治療を検討する上で、再発時期が重要な因子であることが示唆される。

3. MCLの予後予測因子

1)マントル細胞リンパ腫国際予後指数(Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; MIPI)

マントル細胞リンパ腫の全生存期間の予測モデルとして2007年に発表された90。

MIPIスコア = [0.03535 x 年齢(年)]+[0.6978(身体活動度(ECOG PS)>1の場合)]+[1.367 x log10(LDH/正常値上限)]+[0.9393 x log10(白血球数)]

	スコア
低リスク群(Low)	<5.7
中間リスク群 (Intermediate)	5.7 <スコア <6.2
高リスク群 (High)	≥6.2

2) MIPI-c

臨床的予後因子からなる MIPI と、病理組織の Ki-67 (MIB-1) 陽性細胞割合を総合した予後因 子 $^{10)}$ 。

		MIPI-cスコア
MIPIリスクグループ	低リスク	0
	中間リスク	1
	高リスク	2
Ki-67陽性細胞割合	<30%	0
	≥30%	1

合計スコアにより以下のリスク群に分類する。

低リスク群(Low)	0	
低・中間リスク群 (Low-Intermediate)	1点	
高・中間リスク群 (High-Intermediate)	2点	
高リスク群 (High)	3点	

4. CLL/SLLの予後予測因子

1) CLLIPI 11)

1995-2010年に発表されたCLLに対する第2相・第3相試験に登録された患者のデータをもとに作られた生存期間の予測モデルである。BTK阻害薬等の新規治療薬による治療を受けた患者は含まれていない。

	予後スコア
Del (17p) かつ/または TP53 変異あり	4
IGHV変異なし	2
B2MG > 3.5 mg/L	2
Binet病期B-CまたはRai病期I-IV	1
年齢>65歳	1

合計スコアにより以下のリスク群に分類する。

	CLLIPI
低リスク群(Low)	0-1点
中間リスク群 (Intermediate)	2-3点
高リスク群 (High)	4-6点
超高リスク群 (Very high)	7-10点

V. 臨床成績

1. 自家移植前処置

リンパ腫に対する自家移植前の前処置 (大量化学療法) として、以前は全身放射線照射 (TBI) を含むレジメンがしばしば用いられたが、二次性骨髄異形成症候群・白血病に対する懸念から最近はほとんど TBI を含まないレジメンを用いるのが主流になっている。大量化学療法のレジメンとして、海外では BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan)、BEAC (carmustine, etoposide, cytarabine, cyclophosphamide)、CBV (cyclophosphamide, carmustine, etoposide) などがよく用いられている。国内では carmustine (BCNU) が未承認であるため、ニトロソウレア系の薬剤を用いない LEED (melphalan, etoposide, cyclophosphamide, dexamethasone) ¹²⁾ や、BCNU のかわりに ranimustine (MCNU) を用いたレジメンとして MCEC (ranimustine, cyclophosphamide, etoposide, carboplatin) ¹³⁾、MEAM (ranimustine, etoposide, cytarabine, melphalan) ¹⁴⁾、MCVAC (ranimustine, cytarabine, etoposide, cyclophosphamide) ¹⁵⁾などが用いられている。

リンパ腫に対する大量化学療法レジメンを比較検討したCIBMTR の後方視研究 (移植年1995-2008) が報告されており、病型別にBEAM、CBV、BU/CY (busulfan, cyclophosphamide)、TBI レジメンのそれぞれによる特発性肺合併症の頻度、治療関連死亡割合、無増悪生存期間、全生存期間などが比較された $^{16)}$ 。ホジキンリンパ腫では、BEAM が他のレジメンよりも優れた成績を示した。一方、濾胞性リンパ腫ではBEAM や CBV (BCNU を低めの用量で用いるもの) で予後が良好であった $^{16)}$ 。国内で用いられている大量化学療法レジメンどうしの優劣を比較した臨床研究はこれまでのところ報告されていない。

2. DLBCL

1) 未治療 DLBCL に対する治療

未治療 DLBCL に対する治療として最も広く用いられているのが R-CHOP療法(リッキシマブ、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)である。通常、これを6~8コース行う。高齢者 DLBCL、若年者の低リスクの DLBCL それぞれを対象としたランダム化第3相

試験で、リッキシマブ併用CHOP療法はCHOP療法と比較して、優れた全生存期間を示した17-19)。

限局期 DLBCL では、R-CHOP療法6~8サイクルと、R-CHOP療法3サイクルと局所放射線療法の併用療法が治療選択肢となる $^{20)}$ 。

R-CHOP療法により未治療 DLBCL の 60% 以上の患者で治癒が期待できるようになった $^{21,22)}$ 。

未治療DLBCLの全体、もしくは臨床的予後因子高リスク群を対象として、R-CHOP療法の一部を新規治療薬に替えたり、新規治療薬を維持療法として用いたりするランダム化第3相が複数行われたが、これまでのところR-CHOP療法を上回る結果を示したものはない。改訂WHO分類では、遺伝子発現プロファイリングや免疫組織化学を用いて細胞起源に基づくDLBCLの亜分類を行うことが推奨されたが、活性化B細胞(ABC)型もしくは非胚中心B細胞(non-GCB)型DLBCLで、R-CHOP療法にBTK阻害薬ibrutinibや免疫調整薬lenalidomideを上乗せするランダム化第3相試験が行われ、結果が待たれている。

2) 高リスク未治療 DLBCL に対する地固め自家造血幹細胞移植

未治療 DLBCL の R-CHOP療法奏効例で、地固め療法としての自家移植を実地診療として実施する根拠は乏しい。移植の適応の検討の対象となるのは、高リスク群の一部 (臨床試験として) に限定される。

DLBCLを含むアグレッシブリンパ腫を対象としてリツキシマブ非併用のCHOP療法様の初回化学療法に奏効した後、自家移植を地固め療法として行う群と標準量の地固め化学療法を行う群を比較したランダム化第3相試験(LNH87-2)では、全体として無病生存期間(DFS)、生存期間(OS)とも両群で差がみられなかった²³⁾。しかしAA-IPIが高・中間~高リスクの患者では、DFS、OSとも自家移植群が優れていた^{23,24)}。この結果からAA-IPI高・中間リスク以上の未治療進行期DLBCLに対して、初回寛解導入療法後の地固め療法として自家移植(upfrontの自家移植)を行うことが、日常診療として一時期広く行われるようになり、その意義を評価する臨床試験も複数行われた。

その後、未治療 DLBCL に対して R-CHOP療法に代表されるリッキシマブ併用療法が標準的治療となり、DLBCL の治療成績が向上した。これまでのところ、R-CHOP療法奏効例で、地固め療法としての自家移植による生存割合の改善を示した臨床試験はなく、実地診療としてこれを実施する根拠は乏しい。

米国でのIntergroup試験 (S9704) は、未治療アグレッシブリンパ腫でAA-IPI: H-I, Hの患者を対象として、CHOP療法5サイクルで奏効が得られた場合、CHOP療法1サイクル後に自家移植を行う群と、CHOP療法3サイクル追加する群を比較したランダム化第3相試験である。全体では自家移植群でPFS が優れていたが、OS には差がみられなかった 25)。AA-IPI: Hの患者のサブグループではPFS, OS とも自家移植群が優れていた。しかし試験の途中からDLBCLでリツキシマブを併用することになったことから、初回治療がR-CHOP療法であった患者での自家移植の有用性は不明である 25)。

AA-IPI高・中間リスク以上のDLBCLを対象としたその他のランダム化第3相試験では、それぞれ試験デザインが異なるが、自家移植群、非移植群とも初回治療として標準的なR-CHOP療法より強力なリツキシマブ併用化学療法が用いられていた。2つの試験で自家移植群でPFSが優れていたものの $^{26,27)}$ 、対象全体で自家移植群のOSが優れていた試験はなかった $^{26-28)}$ 。

フランスのグループでは、R-CHOP療法類似の強化治療2コース後のPET-CT (interim PET) の結果により地固め自家移植の適応を決めるランダム化第2相試験の結果を報告している 29 。Intrim PET は化学療法のみによる治療での予後不良群を同定するために用いられているが、治療前との比較(Δ SUVmax) により interim PET の陽性を定義している。この試験は、地固め自家移植の有無で予後を比較している訳ではないので、interim PET 陽性群での地固め自家移植の意義を支持する結果とはいえない。

未治療 double hit lymphoma での、初回治療による CR に到達後の地固め自家移植の意義については、複数の後方視研究から否定的な結果が報告されている $^{30,31)}$ 。

3) 再発・難治性 DLBCL に対する治療・造血幹細胞移植

①救援化学療法感受性再発·難治性 DLBCL

再発・難治性 DLBCL の患者では、まず、R-CHOP療法とは交差耐性の少ない薬剤を用いた多剤 併用救援化学療法を行い、これが奏効した場合(化学療法感受性)、年齢、臓器機能、併存疾患な どの点で可能な患者では自家移植に進むことが推奨される。

リッキシマブ導入前に、再発・難治性アグレッシブリンパ腫を対象として行われたランダム化第3相試験(Parma試験)で、救援化学療法に対して部分奏効以上が得られた患者で、自家移植と標準量化学療法(DHAP療法(デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン))継続を比較したところ、自家移植群のOSが優れていた³²⁾。

R-CHOP療法時代になってから、再発・難治性DLBCLでは自家移植を含む救援治療で長期予後が期待できる患者が少なくなったと言われている³³⁾。救援化学療法が奏効しないため、自家移植に進めない患者の割合が高くなっていることが原因の一つと考えられる。

再発・難治性DLBCLを対象としたCORAL試験では、救援化学療法としてR-ICE療法(リッキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)またはR-DHAP療法のいずれかにランダム化割付し、奏効例では自家移植に進み、さらにリッキシマブ維持療法の有無がランダム化割付された³³⁾。救援化学療法の奏効割合はそれぞれ63%、62%で、救援化学療法毎の3年無イベント生存(EFS)割合はそれぞれ26%、35%で有意差がなかったが³³⁾、リッキシマブを含む初回治療を受けた患者や、診断後12ヶ月以内に再発・難治性となった患者、再発・難治性と判断した際のIPIが2,3点の患者ではとくに予後不良であった³³⁾。なお、この試験に登録された患者の一部で細胞起源による亜型分類が行われており、救援化学療法別の成績を比較すると、非GCB型の患者では両治療で予後に差がみられなかったが、GCB型の患者ではR-DHAP療法での予後の方が優れていた³⁴⁾。細胞起源による亜型分類が割付因子となっておらず、結果の解釈には注意を要するが、GCB型DLBCLの再発・難治例でシタラビン大量療法を含む救援化学療法の有用性が高いのではないかとされている。

再発・難治性アグレッシブリンパ腫を対象としたNCIC-CTG LY.12.試験では、救援化学療法としてDHAP療法、GDP療法(ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン)のいずれかにランダム化割付され、奏効例は自家移植に進むプロトコールであった 35 。 B細胞リンパ腫ではこれにリッキシマブを併用した。救援化学療法の奏効割合は、対象全体でそれぞれ 45 %、 44 %で、DHAP療法に対するGDP療法の非劣性が証明された。自家移植が行われた患者の割合はそれぞれ 49 %、 52 %で、自家移植が行われなかった患者を含めて対象患者全体で救援化学療法の種類によるEFS (26 % vs 26 %) やOS (39 % vs 39 %) に差はみられなかった 35 。

DLBCL に対する自家移植について検討した CIBMTR の後方視研究 (移植年 2000 – 2011) で、診断後または初回化学療法開始後 $12 \, r$ 月以内に再発・難治性となった患者に対する自家移植と $>12 \, r$ 月で再発・難治性となった患者に対する自家移植を比較すると、3 年再発割合は47% vs 39%、3 年 PFS は 44% vs 52%、3 年 OS は 50% vs 67% で初回化学療法後に早期再発をした患者の予後が不良であった。しかし、初回化学療法後早期再発例であっても少なくとも一部は長期 PFS が期待できる。早期再発例で自家移植の実施を否定する根拠はない 36)。

②救援化学療法非感受性 DLBCL · 自家移植後再発 DLBCL

自家移植後に再発を来した患者や、救援化学療法に対して部分奏効が得られず自家移植に進めなかった患者では、可能な場合、別の救援化学療法を行う。それにより病勢の制御ができた患者では何らかの造血幹細胞移植の適応が検討される。自家移植の既往がない患者では、救援化学療法により奏効が得られれば、自家移植の適応が検討される。それ以外(自家移植の既往がある場合や、救援化学療法で奏効が得られない場合)では、同種移植や治験薬を含む臨床試験が選択肢となる。

CORAL試験で、second-line chemotherapy が奏効しなかった患者での、third-line chemotherapy の全奏効割合は39%、CR/CRu割合は27%で、31%の患者で何らかの造血幹細胞移植が行われた(自

家移植56、同種移植8)。対象患者全体のOS中央値は4.4ヶ月で、移植が行えた患者の方が1年OS割合が優れていた $(41\% \text{ vs } 16\%)^{37}$ 。

また、CORAL試験では、自家移植後に75人が再発し、これらの患者での自家移植後のthird-line chemotherapyの奏効割合は44%であった。その後、同種移植は13人、2回目の自家移植が3人に行われた。OS中央値は対象患者全体で10.0 τ 月、third-line chemotherapyに対する効果がCR, PR, それ以外の場合、それぞれ37.7, 10.0, 6.3 τ 月であった 38 。

自家移植後に再発を来したDLBCLに対する同種移植について、EBMTやCIBMTRのレジストリデータの後方視研究を含め複数の報告がなされている^{39-42)。}

CIMBTR の後方視研究 (移植年2000–2012) では、3年 NRM, 再発、PFS, OS はそれぞれ30%, 38%, 31%, 37% であった $^{42)}$ 。自家移植と同種移植の間隔が<1年であることや、骨髄破壊的前処置がPFS の予後不良因子だった。

DLBCL等のアグレッシブB細胞リンパ腫に対する同種移植での前処置は確立していない。従来の骨髄破壊的前処置は高率のNRMが問題となったため 43 、強度減弱前処置により高齢の患者まで移植適応が広がったが、いまだにNRMのリスクが高いことは同様である。また、DLBCLでは、同種移植後再発が多いことが問題で、NRMのリスクを避けつつ、再発を極力減らすことを目的としてフルダラビン、ブスルファン、シクロホスファミドを用いる新たな骨髄破壊的前処置の開発が行われている 44 。しかしこれにより従来の強度減弱前処置よりも再発が減少しているかは不明である。

再発・難治性DLBCL に対する同種移植で、骨髄破壊的前処置、強度減弱前処置、骨髄非破壊前処置の3つを比較したCIBMTR の後方視研究 (移植年2000–2009) では、骨髄破壊的前処置を用いた場合、5年NRM割合が高く (56% vs 47% vs 36%)、再発割合が低かった (26% vs 38% vs 40%) が、PFS やOS は同等であった 45 。

化学療法非感受性の再発・難治性DLBCLに対する同種移植を検討したCIBMTR からの報告 (移植年1998-2010) では、骨髄破壊的前処置の方が3年NRM割合が高かった (53% vs 42%) が、PFS は同等 (19% vs 23%) で、OS が低かった 46 。

治療抵抗性DLBCL (first-line 治療>4サイクルまたはsecond-line 以降の治療>2サイクルによりSD以下、または自家移植後12ヶ月以内の再発)の予後を検討した多施設後方視的研究(SCHOLAR-1)では、救援化学療法の奏効割合は26%、完全奏効割合7%、OS中央値6.3ヶ月で、2年以上生存した患者は20%と非常に厳しい治療成績であった⁴⁷⁾。

このような治療抵抗性DLBCLの患者を対象としてCD19を標的としたchimeric antigen receptor遺伝子導入T細胞(CAR-T)療法が米国医薬品食品局で2017年に承認された^{48,49)}。長期的予後が未知であるが、理想的には治癒を含む長期奏効を目指した治療であり、対象患者が同種移植と少なくとも一部は重複すると考えられる。

③再発・難治性 Double hit lymphoma に対する造血幹細胞移植

再発・難治性DHLまたはDELに対する造血幹細胞移植は、これまでDLBCLあるいはアグレッシブB細胞リンパ腫に対する造血幹細胞移植の報告にまとめられれていたと思われるが、最近になって、DHLまたはDELにおける移植成績が報告されはじめた。しかし、現時点ではこれらの疾患での移植適応を判断する際の強い根拠となるような結果は示されていない。

米国の2施設で行われた再発・難治性DHLまたはDELに対する自家移植をまとめた後方視研究では、117人中、DEL、DHLの患者の割合はそれぞれ44%、10%であった。4年PFSはDELで48%、非DELで59%(P=0.049)、DHLで28%、非DHLで57%であった。DELやDHLであること

はPFSの独立した予後不良因子であったが、DHLやDELの再発・難治例での自家移植の適応を否定するような成績ではない⁵⁰。

同様に米国の3施設で行われた再発・難治性DHLまたはDELに対する同種移植をまとめた後方視研究では、78人中、DEL、DHLの患者の割合はそれぞれ47%、13%であった。4年PFSはDELで30%、非DELで39%、DHLで40%、非DHLで34%であった。DELやDHLであることが同種移植の成績に関連しないことは多変量解析でも確認された 51)。

日本の単施設で行われた再発・難治性DEL (DHL を含む) に対する同種移植の後方視研究では、DEL は非DEL に比べて2年PFS割合が低く (20% vs 78%)、再発割合が高いこと (60% vs 13%) がその原因として示唆される 52 。

3. FL

1) 未治療 FL に対する治療

進行期未治療FLの患者では、有症状または高腫瘍量の場合、リッキシマブ併用化学療法の開始が勧められる。リッキシマブ併用化学療法としては、BR療法(ベンダムスチン・リッキシマブ)、R-CHOP療法(リッキシマブ、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)、R-CVP療法(リッキシマブ、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)、R-CVP療法(リッキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン)などが選択肢となる。R-CHOP療法はR-CVP療法よりもPFSが良好であるものの、血球減少症などが高度である53)。BR療法はある試験ではR-CHOP療法よりもPFSが良好であったものの54)、別の試験では両者のPFSは同等程度であることが示唆されている55,56)。BR療法では、脱毛や末梢神経障害が少なく、好中球減少症が軽度という利点があるが、リンパ球減少症、悪心、皮膚障害などが多く、とくにCD4リンパ球減少症のため日和見感染症のリスクが問題となる54)。OSの改善という点では、これらの治療での優劣は定まっていない。リッキシマブ併用化学療法奏効例ではリッキシマブ維持療法が選択肢となる。これによりPFSの改善が期待できるが57)、10年間の経過観察を経てOSの改善効果は示されていない57,58)。高腫瘍量の進行期未治療FLを対象として、リッキシマブ併用化学療法(ベンダムスチン、CHOP、CVPのいずれか)と新規抗CD20抗体オビヌツズマブ併用化学療法を比較するランダム化第3相試験が行われ、後者のPFSが優れていた590。この試験では奏効例で抗CD20抗体による維持療法が行われた。

無症状かつ低腫瘍量の未治療進行期FLでは、無治療経過観察(watchful waiting)かリツキシマブ単 剤療法が選択肢となる⁶⁰⁻⁶²⁾。OSやQOL改善という点で、どちらが有利か優劣はついていない。

未治療限局期FLでは放射線治療+/-薬物療法が勧められる。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(頸部病変で唾液腺分泌障害や広範囲の腹部病変で消化管毒性のリスクがあるような場合)には、進行期例と同様の治療が選択肢となる。

2) 未治療 FL に対する化学療法後の地固め自家造血幹細胞移植

未治療FLに対して、初回化学療法後に地固め療法として自家移植を行うことにより、OSの改善や、一部の患者で治癒が得られることが期待された。しかし、リツキシマブ導入前・後それぞれに行われた複数のランダム化第3相試験でOSの改善効果は示されなかった⁶³⁻⁶⁷⁾。特に初回化学療法におけるリツキシマブの併用の有無と、奏効後の地固め自家移植とインターフェロン維持療法を比較した2つのランダム化第3相試験の併合解析では、リツキシマブ併用化学療法を受けた患者において地固め自家移植によるfailure free survivalの延長効果も示されなかった⁶⁷⁾。自家移植群では、二次性骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病のリスクが増加することも分かった⁶⁸⁾。以上から初回化学療法後に地固め療法としての自家移植は勧められない。

3) 再発・難治性FL に対する治療

再発・難治性FLの治療選択肢は多様であるが、まず、組織学的形質転換の有無が治療選択の上で

大きな決定因子となる。このため、再発・難治性FLの患者では、生検を考慮し、部位やタイミング等のため生検が困難な場合でも、臨床経過・血液検査所見・PET-CTの結果などを踏まえて組織学的形質転換の有無を臨床的に判断して治療選択を行う必要がある。

組織学的形質転換を来していない場合、①無治療経過観察 (watchful waiting)、②リツキシマブ単 剤療法、③ベンダムスチンを基盤とする治療、④フルダラビンあるいはクラドリビン等のプリン誘導体を基盤とする治療、⑤ RI標識抗体療法 (イブリツモマブ チウキセタン)、⑥放射線治療、⑦その他の多剤併用化学療法などが選択肢となる。これらの中での優劣や治療の順序は定まっていない。R-CHOP療法が前治療に用いられていない場合、多剤併用化学療法としてR-CHOP療法が選択肢となる。また、前治療の奏効期間が数年以上と長い場合、CHOP療法やRI標識抗体療法を除いて同じ治療を繰り返すことも選択肢となりうる。

4) 再発・難治性FL に対する造血幹細胞移植

再発・難治性FLに対する造血幹細胞移植は、主に、何らかの救援化学療法を行った後に引き続き 地固め療法として行う。このため、救援化学療法を開始する際に、救援化学療法の次に造血幹細胞移 植を実施するか、どのような移植が候補となるかをあわせて検討し、患者との話し合いや移植施設と の連携を開始することが望ましい。

①自家移植

リッキシマブが導入される以前に行われた、再発・難治性FLで、化学療法感受性の患者において、化学療法のみ、パージングあり自家移植、パージングなし自家移植を比較する、ランダム化第3相試験(CUP試験)では、自家移植によるPFSやOSの改善効果が示された⁶⁹⁾。

リツキシマブ導入後も、自家移植は無増悪生存期間が長い治療の一つとして再発・難治性FLに対して用いられている⁷⁰⁾。しかし、再発・難治性FLに対してさまざまな治療薬が導入される中で、自家移植によるOSの延長効果を示した臨床試験はない。またFL患者の大部分は自家移植後に再発を来してしまうことや、二次性骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病に対する懸念もあって、再発・難治性FLに対する自家移植の適応は確立していない。

FLに対する初回治療におけるリツキシマブ導入の意義を検討したFL2000試験で、初回治療後に再発を来したFL患者に対する救援療法についての後方視解析では、3年OS割合が自家移植を含む救援療法を受けた患者の方が優れており(92% vs 63%, P=0.0003)、多変量解析でも自家移植実施が予後良好因子だった⁷¹⁾。しかし自家移植の実施・非実施をランダム化したものではなく、患者背景の違いを反映している可能性を除外できない。

リッキシマブ導入後に治療されたFL患者に対する造血幹細胞移植の後方視研究 (米国 National Cancer Center Network による。移植年2001-2009) では、自家移植による100日 NRM割合は1%、3年 NRM割合は3%、再発・進行や組織学的形質転換を来した割合は32%で、failure free survival 曲線は平坦化がみられた。自家移植を受けた患者の多変量解析では年齢>60歳、前治療歴>3レジメンが failure free survival の予後不良因子で、その因子の数が0、1、2の場合、3年FFS割合はそれぞれ72%、47%、20%であった700。

初回リツキシマブ併用化学療法後の早期再発例での自家移植を含む救援療法を支持する研究結果が報告されている。FLでは、R-CHOP療法などのリツキシマブ併用化学療法後、診断後2年以内の進行をきたした場合、進行からの5年生存割合は $26\sim50\%$ と予後が悪い $^{7,8)}$ 。このようなリツキシマブ併用化学療法後の早期再発例についてのCIBMTR とNational LymphoCare Studyの併合後方視研究(診断年2002-2009)では、再発後に自家移植を実施した患者と実施しなかった患者の比較で、5年OS割合には差が無かった(67% vs 60%)が、早期再発後1年以内に自家移植を行った患者では5年OS割合が73%で、自家移植を行わなかった場合よりも予後が有意に優れており、多変量解析でも早期再発後1年以内の自家移植の実施が死亡リスクを有意に減少させていた 72 。

欧州で行われたリツキシマブ治療歴のない再発FLを対象としたランダム化第3相試験 (LYM1試験) で、救援化学療法により奏効が得られた患者が自家移植前のリツキシマブ単剤によるパージングの有無と、自家移植後のリツキシマブ維持療法の有無が評価された。79%の患者で2ライン、15%の患者で3ラインの前治療歴があった。パージングの有無で10年PFS に差はみられなかったが (48% vs 42%)、維持療法を行った方がPFS 良好であった (54% vs 37%)。ただし、OS には差がみられなかった。現在、FL に対する初回治療でほぼ全例でリツキシマブが用いられており、その状況での自家移植後の維持療法の意義は未知である 73 。

②同種移植

再発・難治性FLに対する骨髄破壊的前処置による同種移植のIBMTRの後方視研究(移植年1984-1995)では、無再発死亡割合が40%と高いものの、移植後再発が15%と少なく、2年目以降の再発がほとんどなかった⁷⁴⁾。このため、同種移植は再発・難治性FLにおいて治癒が期待できる治療と考えられている。同種移植はFLに対して移植片対リンパ腫効果による抗腫瘍効果を発揮する。再発・難治性FLに対する同種移植についてのその他の研究でも生存期間曲線が2~3年以降平坦化^{75,76)}しており、治癒が期待できる。一方で、他の治療と比較すると、移植後1年以内のNRMが高いことやOOLが低下することが治療選択の上で問題となる。

強度減弱前処置の開発に伴い、より高齢の患者を移植の対象に含むことが可能となってきたが、 それでもFLに対する同種移植で報告されている患者の移植時年齢中央値は概ね50歳代で、FLの 初発時年齢中央値よりかなり若い。

再発・難治性FLに対して骨髄破壊的前処置と強度減弱前処置を比較したランダム化試験はないが、複数の後方視研究の結果から、再発・難治性FLに対する同種移植では強度減弱前処置を選択することは妥当である。ただし強度減弱前処置での再発割合が高いことを考慮して、自家移植既往のない全身状態のよい若年者では骨髄破壊的前処置も選択肢としうる。

再発・難治性FL に対する同種移植 (移植年 1997-2002) で、骨髄破壊的前処置と強度減弱前処置を比較した CIBMTR の研究が報告されている。骨髄破壊的前処置 120人、強度減弱前処置 88人で、後者は 1997年には <10% だったのが 2002年には >80% であった。強度減弱前処置を受けた患者の方が年齢が高く、診断後移植までの期間が長かった。3年 OS 割合はそれぞれ 71% vs 62% (P=0.15)、PFS 割合は 67% vs 55% (P=0.07) で予後は同等だった。両者で NRM 割合は同等で、3年再発割合は強度減弱前処置で高かった (8% vs 17%, P=0044) 77 。

EBMTより再発・難治性FLに対する非血縁者間同種移植の成績(移植年2000-2005)が報告されているが、この報告では強度減弱前処置の方がNRM割合、PFS、OSが優れていた78)。

各施設・グループから、さまざまな強度減弱レジメン、ドナー、GVHD予防法を用いた再発・ 難治性FLに対する同種移植の成績が報告されており、概ね $3\sim4$ 年PFS割合 $55\sim75\%$ 程度である 79-85。 患者背景が異なるため、それぞれのレジメンの優劣を比較することはできない。

このうち、米国のBlood and Marrow Transplant Clinical Trials Network が行った多施設第2相試験では、前処置としてフルダラビン、シクロホスファミド、リッキシマブ併用療法 (FCR) が用いられた。年齢中央値55歳 (29~74歳) で、3以上、5以上の治療歴がある者がそれぞれ77%, 32%、自家移植既往例11%であった。ドナーはHLA一致同胞33/62, HLA一致非血縁29人。経過観察期間中央値47ヶ月時点で3年PFS 71%、3年OS 82%、3年再発割合13%、3年NRM16%で、全身型慢性 GVHD が55% の患者にみられた 85 。

③自家移植と同種移植の比較

再発・難治性FLに対して、初回造血幹細胞移植の適応を検討する場合、自家移植と同種移植がともに治療選択肢となる場合がありうる。しかし、この選択の根拠とできる臨床試験や後方視研究の結果はない。患者が、移植後早期 $(1\sim3$ 年)か、晩期(3年)のどちらの予後を重視するかによっても望ましい選択肢が変わりうる。

再発・難治性FLに対する初回造血幹細胞移植として、自家移植と強度減弱前処置による同種移植のどちらが優れているかを比較するため、genetic randomization (HLA一致同胞がいる場合、同種移植、それ以外は自家移植)を用いた前向き比較試験が行われたが、症例登録が進まず中止となった⁸⁶⁾。

再発・難治性FLに対する初回の造血幹細胞移植として、強度減弱前処置による同種移植と自家移植を比較したCIBMTR の後方視的解析 (移植年2000-2012) では、患者背景として、前者の方が若年 (52歳 vs 54歳) で、前治療歴が多く (4 vs 3)、化学療法抵抗性の患者が多い (25% vs 10%) という違いがあったが、5年 NRM 割合は 26% vs 5%、再発割合は 20% vs 54%、PFS 割合は 58% vs 41%、OS 割合は 66% vs 74% であった。移植後はじめの 2年間では、自家移植の OS がすぐれていたが、その後は同種移植の方が OS が優れていた。移植後 2年で無増悪だった患者を対象としたランドマーク解析では、NRM には差がなく、再発割合、PFS、OS のいずれも同種移植の方が優れていた 87)。

5)組織学的形質転換を来したFLに対する治療

FLの患者のうち、5年間で約10%が組織学的形質転換を来すと考えられている。組織学的形質転換後の予後は、以前いわれていたほど悪くなく、最近の研究では生存期間中央値50ヶ月であった⁸⁸⁾。組織学的形質転換後の予後は、それまで受けていた前治療の内容、特にR-CHOP療法等のアントラサイクリン系抗腫瘍薬を用いた治療の既往の有無に依存している。組織学的形質転換後にR-CHOP療法が行えた患者では5年OS割合65%であるのに対して、R-CHOP療法治療歴のある患者では21%であった⁸⁸⁾。アントラサイクリンの使用歴がない患者では、R-CHOP療法を行い、造血幹細胞移植等の地固め療法を行わないことも妥当と考えられる。

一方、組織学的形質転換を来したFL患者で、アントラサイクリンの使用歴のある場合、再発・難治性DLBCLと同様の多剤併用救援化学療法を行い、これが奏効した場合、何らかの造血幹細胞移植の適応が検討される。

EBMTによる組織学的形質転換を来した低悪性度リンパ腫に対する自家移植の後方視研究 (移植年~1996)では、治療関連死亡割合18%、5年OS割合51%、5年PFS割合30%であった 89 、一方、再発・難治性アグレッシブリンパ腫を対象としたランダム化第3相試験 (NCIC-CTG-LY12 試験)では、対象患者の14%が組織学的形質転換を来したインドレントリンパ腫 (うちFL が原疾患90%)、64%がDLBCLであった。組織学的形質転換したインドレントリンパ腫とDLBCLでの救援化学療法に対する奏効割合 (47% vs 45%)、自家移植実施割合 (53% vs 52%)、4年EFS割合 (27% vs 27%)は同等であった 90 。このため、組織学的形質転換例では、まず多剤併用救援化学療法を行い、奏効すれば自家移植に進むという方針が妥当な治療選択肢である。

組織学的形質転換例では同種移植も選択肢となる。FL組織学的形質転換例で、自家移植と同種移植を比較した後方視研究の報告があるが、患者背景が異なるため、これをもとに優劣を判断することはできない。

CIBMTR によるFLからの組織学的形質転換により生じたDLBCL に対する造血幹細胞移植の後方視研究 (移植年1990-2009) では、自家移植が108人、同種移植が33人に行われており、後半の2003-2009年では自家移植の割合が減少していた。自家移植では、1年NRM割合8%、5年PFS割合35%、5年OS割合50%であった。一方、同種移植では1年NRM割合41%、5年PFS割合18%、5年OS割合22%であった910。

Canadian Blood and Marrow Transplant Groupが行った、組織学的形質転換を来したFLに対する造血幹細胞移植の後方視研究(移植年1994-2010)では、組織学的形質転換後の5年OS割合が同種移植で46%、自家移植で65%、リツキシマブ併用化学療法で61%、5年PFS割合はそれぞれ46%、55%、40%であった。多変量解析により自家移植を行った患者が、リツキシマブ併用化学療法のみの患者よりもOSが良好であったが、同種移植とリツキシマブ併用化学療法ではOSに有意差がなく、自家移植と同種移植でOSやPFSには差が無かった。5年移植関連死亡割合は同種移植で23%、自家移植で5%であった。90。自家移植が有利であることを示唆する結果だが、患者背景が異なることに留意する必要がある。

4. MCL

1)未治療 MCL に対する治療

未治療マントル細胞リンパ腫(MCL)では、患者の年齢、臓器障害、併存疾患の有無等を踏まえて自家移植の可否により異なる治療方針をとる。

①高齢者未治療 MCL

自家移植の対象とならない、主に高齢者の未治療MCLでは、BR療法 54 、R-CHOP療法 93 、VR-CAP療法(ボルテゾミブ、リッキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン) 94 などが寛解導入療法の選択肢となる。

VR-CAP療法とR-CHOP療法を比較したランダム化第3相試験では、VR-CAP療法の方がPFSが優れていた 94 。しかし、VR-CAP療法では血小板減少症や末梢神経障害が高度で毒性が強い 94 。

BR療法とR-CHOP療法を比較したランダム化試験のMCLのサブグループでは、BR療法のPFS が優れていた 54 。しかし、FLの部分で述べたようにBR療法ではリンパ球減少症、日和見感染症、皮膚障害、悪心などが多く、R-CHOP療法とは異なる副作用のプロファイルを示す。

R-CHOP療法とR-FC療法を比較したランダム化第3相試験で、R-CHOP療法の方がPFS、OSが優れていた。この試験では、さらに奏効例に対する維持療法としてリツキシマブとインターフェロンが比較されたが、寛解導入療法がR-CHOP療法であった患者ではリツキシマブ維持療法の方がPFS、OSとも優れていた 93 。このため未治療MCLに対する初回治療で自家移植を行わない場合、R-CHOP療法後にリツキシマブ維持療法を行うことを支持する結果である。

VR-CAP療法やBR療法後のリツキシマブ維持療法の有用性は臨床試験で確認されていない。

②若年者未治療 MCL (初回治療の地固め療法としての自家移植の適応)

未治療MCLの若年者例では、シタラビン大量療法や自家移植を含む強力な初回治療が勧められる。さらに、自家移植後のリツキシマブ維持療法が推奨される。

リッキシマブが未治療MCLに対する治療に広く導入される前に行われたランダム化第3相試験で、CHOP療法またはその類似治療により奏効が得られた患者で自家移植による地固め療法とインターフェロン維持療法を比較したところ、自家移植群のPFSの方が優れていた95)。

若年者の未治療MCLに対して、自家移植前の寛解導入療法としてR-CHOP療法と、R-CHOPとR-DHAP(リッキシマブ、デキサメタゾン、大量シタラビン、シスプラチン)の交替療法を比較したランダム化第3相試験では後者の方がPFSが優れていた 96 。

これら2つの第3相試験の結果と、単アームの第2相試験でシタラビン大量療法を含む寛解導入療法と、それに続いて自家移植を行う治療が良好な治療成績を示していた $^{97-99)}$ ことから、若年者の未治療MCLでは、シタラビン大量療法を含む寛解導入療法を行い、奏効した場合、地固め療法として自家移植を行うことが推奨されている。日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)により行われた、リツキシマブ併用高用量CHOP療法、CHASER療法(シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン、エトポシド、リツキシマブ)に続いて自家移植を行う前向き試験も同様の治療戦略に沿ったものである 100 。

初回治療として自家移植を行った患者においても長期的には生存曲線は平坦化しておらず⁹⁸、 未治療MCLに対する地固め自家移植は、治癒を目指した治療というよりも、より長いPFSおよび 無治療期間を期待した治療と位置づけられる。BTK阻害薬などの新規治療薬の導入により、若年 者未治療MCLに対する治療における自家移植の有用性に変化があるかは、今後のランダム化比較 試験(EudraCT 2014-001363-12)の結果が待たれるところである。

この試験では自家移植適応の若年者の未治療MCLを対象として、①R-CHOP/R-DHAP + 自家移植、②イブルチニブ併用 R-CHOP/R-DHAP + 自家移植 + イブルチニブ維持療法、③イブルチニブ併用 R-CHOP/R-DHAP + イブルチニブ維持療法の3者を比較している。

なお、MCL に対する自家移植の当初の臨床試験では、前処置に全身放射線照射 (TBI) が用いられ

ていたが、二次発がんなど晩期障害に対する懸念から非TBIレジメンが用いられることが多くなっている¹⁰¹⁾。複数の前向き臨床試験間での比較で、寛解導入療法でCRが得られた患者ではTBIと非TBIレジメンでPFSに差がみられなかったが、PRの患者ではTBIの方がPFSが優れていた¹⁰²⁾。

未治療MCLに対して、R-DHAP療法および自家移植後のリツキシマブ維持療法の有無を比較するランダム化第3相試験では、リツキシマブ維持療法(375 mg/m², 2 $_{\rm F}$ 月毎、3年間、ただし日本で承認されているリツキシマブ維持療法は最大2年間)によりPFSやOSの延長が示された 103 。このため、MCLの初回治療の地固め療法としての自家移植後のリツキシマブ維持療法は行うことが推奨される。

自家移植を用いない若年者の未治療MCLに対する治療としてR-HyperCVAD/MA療法が報告されている $^{104,105)}$ 。自家移植前の寛解導入療法としてR-HyperCVAD/MAとBR療法を比較したランダム化第2相試験で、R-HyperCVAD/MA群で幹細胞動員不良が多かった。ただしBR療法群ではCY大量による幹細胞動員が用いられたが、R-HyperCVAD/MA療法群ではR-HyperCVAD療法が採取レジメンとして用いられたためかもしれない $^{106)}$ 。NCCNデータベースの後方視研究でも、R-CHOP療法の場合、地固め自家移植による予後改善がみられているが、R-HyperCVAD/MA療法後の自家移植による予後改善は明らかでなかった $^{107)}$ 。このため、未治療MCLに対する自家移植前の寛解導入療法としてR-HyperCVAD/MA療法は勧められない。

2) 再発・難治性 MCL に対する治療

再発・難治性MCLに対する治療選択肢は多様であるが、①BTK阻害薬イブルチニブ^{108, 109)}、②ベンダムスチンを基盤とする治療(BR療法、R-BAC(リツキシマブ、ベンダムスチン、シタラビン)療法など)、③フルダラビンあるいはクラドリビン等のプリン誘導体を基盤とする治療、⑤RI標識抗体療法(イブリツモマブ チウキセタン)、⑥放射線治療、⑦その他の多剤併用化学療法などが選択肢となる。これらの中での優劣や治療の順序は定まっていない。R-CHOP療法が前治療に用いられていない場合、多剤併用化学療法としてR-CHOP療法も選択肢となる。前治療の奏効期間が数年以上と長い場合、CHOP療法やRI標識抗体療法を除いて同じ治療を繰り返すことも選択肢となりうる。

3) 再発・難治性MCL に対する造血幹細胞移植

若年者のMCLで初回治療として自家移植が行われていた場合には、再発後の救援療法の地固め療法として同種移植が治療選択肢となる。

フランスのSFGM-TCが行った、MCLの自家移植後再発例に対する強度減弱前処置による同種移植の後方視解析では、自家移植から再発までの期間は中央値で28 $_{\rm F}$ 月、自家移植から同種移植までの期間は中央値で3.6年だった 110 。同種移植後の経過観察期間中央値は45 $_{\rm F}$ 月で、同種移植後PFS中央値 30.1 $_{\rm F}$ 月、OS中央値62 $_{\rm F}$ 月、TRM割合は1年、3年でそれぞれ28%、32%であった 110 。予後曲線は平坦化がみられ、治癒が期待できる治療である。

前治療として自家移植を行っていない場合、再発・難治性MCLにおいても自家移植が治療選択肢となる。しかし、初回治療の地固め療法としての自家移植よりも移植後成績が劣る^{III-II3)}。再発・難治性MCLに対する自家移植と同種移植の優劣は不明である^{III)}。

イブルチニブは再発・難治性MCLに対して有効性の高い治療であるが、数年以上持続する奏効が期待できるのは一部に限られるため、若年者を中心としてイブルチニブ奏効例に対して同種移植などの造血幹細胞移植を地固め療法として行うことが選択肢となりうる。再発・難治性MCLと慢性リンパ性白血病 (CLL) に対して救援療法としてイブルチニブを用いた後に同種移植を行った患者についてのEBMTの後方視研究では、CLL28人、MCL9人で、イブルチニブ前治療歴があることで生着に影響はなく、GVHDやNRMの増加はみられなかった 114 。

5. CLL/SLL

1) 未治療 CLL/SLL に対する治療

高齢者の未治療CLL/SLLに対する初回治療として、海外ではchlorambucil (CB) 単剤療法が長らく用いられていたが、日本ではCBが未承認のため、代わりにシクロホスファミド単剤療法などが使われている。海外では、CB単剤療法に代わって、CBとオビヌツズマブやオファツズマブといった新規抗CD20抗体の併用療法や、ベンダムスチン単剤療法、イブルチニブ単剤療法が治療選択肢となっている(日本では未治療CLL/SLLに対するオビヌツズマブ、オファツズマブは未承認)。

若年者(併存疾患の少ない)の未治療CLL/SLLではFCR療法(フルダラビン、シクロホスファミド、リッキシマブ)がFC療法(フルダラビン、シクロホスファミド)よりもOSを延長する治療として推奨される(日本ではリッキシマブがCLLに対して未承認)。免疫グロブリン重鎖遺伝子可変領域の変異がある患者では、FCR療法により長期の奏効がみられており、PFS曲線の平坦化が示唆されている。BR療法は、併存疾患の少ない未治療CLLにおいて、FCR療法に対するPFSの非劣性が示されなかったが、FCR療法よりも安全であるため、比較的年齢が高い患者などでは初回治療として選択しうる。若年者の未治療CLL/SLLにおけるイブルチニブなどの新規治療薬の意義は確立していない。

2) 再発・難治性 CLL/SLL に対する治療

再発・難治性CLL/SLLで、初回治療として行われたFCR療法の奏効期間が数年以上と長かった場合にはFCR療法を含むフルダラビン基盤療法による再治療は選択肢となりうる。しかし、イブルチニブ未治療例ではイブルチニブが主な治療選択肢となりうる。その他に再発・難治性CLLに対して抗CD20抗体オファツズマブ、抗CD52抗体アレムツズマブが国内で承認されている薬剤の選択肢である。

今後、海外で承認されているBCL2阻害薬venetoclax 単剤療法が再発・難治性CLL/SLL に対する治療選択肢に入ってくると予想される。

3) CLL/SLL に対する自家移植

CLLに対する自家移植は、一般的に勧められない。CLLに対する自家移植では、FCR療法や新規治療薬が導入される以前、他の治療と比較して分子学的寛解を含めて深い奏効が得られることから、治療早期に自家移植を行うことにより治癒あるいはそれに準じる長期無病生存期間が得られることが期待された¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾。

自家移植実施例と非実施例で年齢、病期、IGVH変異状態、リンパ球数を合わせたマッチトペア解析で、OSが自家移植実施群で長かった¹¹⁸⁾。

しかし、CLLに対する初回治療または初回救援治療療法後に奏効をえた患者を対象としたランダム化第3相試験で、地固め療法として自家移植を行う場合と経過観察を比較したところ、自家移植によるEFSの延長がみられた (中央値51.2 $_{7}$ 月 $_{7}$ 1 vs24.4 $_{7}$ 月) ものの、5年OS割合には差がみられなかった $_{119}$ 1 。

その後、若年者のCLLでは効果が高いFCR療法が標準的な初回治療として確立し、初回あるいは再発時の治療に新規治療薬が導入されたことから、自家移植よりも安全性の高い方法でより長いCLLのコントロールが可能となってきた。また、CLLでは一般的に骨髄浸潤が高度で、かつフルダラビンによる前治療歴を有する場合が多く幹細胞動員が困難であることが多い。また二次性骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病に対する懸念がある。このため、現在、初回治療の地固め療法あるいは再発後の治療としてCLLに対する自家移植は勧められない。

なお、Richter形質転換をきたしたCLL患者では、化学療法感受性の場合、同種移植の方が優先されるが、適切なドナーがいない場合で、化学療法感受性が良好で、幹細胞動員が可能というきわめて限定的な場合に選択肢としうる¹²⁰⁾。

4) CLL/SLL に対する同種移植

再発・難治性CLLで薬物療法による生命予後が限定的と考えられる場合、同種移植の適応が検討される。CLLに対する新規治療薬(イブルチニブ、venetoclax)の導入を受けて、現時点でのCLLに対する同種移植の適応の考え方がEuropean Research Initiative on CLLとEBMTによる推奨文書にまとめられている ¹²¹⁾。ここでは再発・難治性CLLに対して、可能な限り新規治療薬を用い、これが奏効した場合、そのまま新規治療薬を継続するか、同種移植に進む選択肢をとりうるとされている。若年者や、併存疾患が少ない患者、del (17p) / TP53 変異陽性例、del (11q) 陽性例、適したドナーがいることなどが、同種移植を考慮する因子となる。Richter形質転換例も同種移植が治療選択肢となる。再発・難治性CLLに対する同種移植は、移植片対白血病効果により治癒が目指せる治療と位置づけられている。一方で、NRMやGVHD等によるQOL低下が問題となるため、同種移植の適応は、他の治療での生命予後が不良と考えられる患者に限定される。

CLL に対する骨髄破壊的前処置によるHLA一致同胞間同種移植をまとめたEBMTとIBMTRの後方視研究(移植年1984-1992)では、患者背景が年齢中央値41歳(21-58)、化学療法不応性の患者の割合39%で、3年NRM割合46%、3年OS割合46%で、患者背景を考えると長期生存が得られているが、NRM割合が高かった 122 。

CLL に対する骨髄破壊的前処置による非血縁者間移植をまとめた CIBMTR の後方視研究 (移植年 1993-1999) では、患者背景が年齢 45歳 (26-57)、化学療法不応性の患者の割合 55% で、5年 NRM 割合 38%、5年 OS 割合 33%、5年 PFS 割合 30% で、多くの患者で長期 PFS が維持できているものの、やはり NRM 割合が高かった 123 。

CLLに対する同種移植にも強度減弱前処置が導入され、より高齢の患者も同種移植の候補とすることができるようになった。これにより長期PFSが維持できている患者がいるが、骨髄破壊的前処置による同種移植と同様に高いNRM割合が問題となる。各施設・グループから、CLLに対して異なる前処置法を用いた同種移植が報告された。それぞれの報告で患者背景が異なるため、その優劣をつけることはできない。

このうちドイツCLL研究グループが行ったCLL3X試験は、高リスクの再発・難治性CLLを対象とした、フルダラビン・シクロホスファミドによる強度減弱前処置を用いた同種移植の第2相試験で、年齢中央値53歳の患者で4年NRM割合は23%、4年EFS割合は42%、4年OS割合は65%だった 124 。

2007年にEBMTにより発表された、CLLに対する同種移植の適応に関するコンセンサスガイドライン ¹²⁵⁾では、生存期間中央値 1-2年、4年OS割合が<20%となるような生命予後が不良な患者が同種移植の適応と位置づけられた。具体的には、初回治療抵抗性の患者、フルダラビン治療後 12ヶ月以内の早期再発をきたした患者、フルダラビン併用化学療法や自家移植により奏効した後 24ヶ月以内の早期再発を来たした患者、p53変異もしくは del (17p) を有し治療を要する患者などである ¹²⁵⁾。

その後、CLLに対して承認されたイブルチニブなどの新規治療薬は、フルダラビン不応例やDel (17p) を有する患者においても奏効し、上記のような予後因子がない場合に比べて相対的にPFS が短いものの、新規治療薬を用いなかった場合と比較して大きく予後が改善した 126 。例えばDel (17p) を有する再発・難治性CLL患者を対象としたイブルチニブ単剤療法の第2相試験では、奏効割合は83%、2年PFS割合は63%で、2年OS割合は75%であった 126 。

一方、イブルチニブ治療中の進行や副作用等により治療継続ができない患者では、イブルチニブ中止後の予後が厳しいことがわかってきた¹²⁷⁻¹²⁹⁾。イブルチニブ開始2年以内の進行例にはRichter形質転換が多くみられる。一方、イブルチニブ抵抗性によっておこるCLLとしての進行はそれ以降に多く、BTKやPLCG2遺伝子の変異によっておこることが分かっている。

Richter形質転換を来した患者や、それを含むイブルチニブ不応性の患者では、他に予後改善が期待できる治療選択肢がない場合、同種移植が治療選択肢となる。また、複雑染色体異常などイブルチニブ治療の奏効期間が短いと予測される 128) 患者でも、同種移植が治療選択肢となりうる。ただし、BCL2 阻害薬 venetoclax など、他の有効で安全性の高い治療選択肢の登場により、CLL に対する同種移植の適応は今後も変化していくことが予想される。

Richter形質転換を来したCLLに対する造血幹細胞移植についてのEBMTの後方視研究(移植年1997-2007)では34人で自家移植、25人で同種移植が行われており、36%が移植時化学療法不応性だった。同種移植の72%では強度減弱前処置が用いられていた¹²⁰⁾。同種移植での3年OS割合は36%、無再発生存割合は27%、再発割合は47%、NRM割合は26%、自家移植での3年OS割合は59%、無再発生存割合は45%、再発割合は43%、NRM割合は12%だった¹²⁰⁾。

イブルチニブ不応性のCLL患者に対する同種移植の成績に関する情報は未だ少ない。

CLLの同種移植後再発に対するイブルチニブ治療は、同種移植前にイブルチニブ治療歴がない場合、奏効割合が高く、イブルチニブの有害事象や移植後合併症の増加がないことが示されている ¹³⁰。

6. NHL に対する HLA 半合致 (ハプロタイプ一致) 血縁者間移植

悪性リンパ腫に対する同種移植で、病型毎にHLA一致同胞やHLA一致非血縁者以外のドナー(臍帯血、HLA不一致非血縁者、HLA半合致(ハプロタイプ一致)血縁者間移植)選択についての検討はあまり行われていない。

悪性リンパ腫に対するHLA半合致(ハプロタイプ一致)血縁者間移植の後方視研究がEBMT、CIBMTR それぞれから報告されている。最近のHLA半合致(ハプロタイプ一致)血縁者間移植の大部分が移植後 cyclophosphamide (PTCY) を GVHD 予防として用いている。 PTCY を用いた HLA 半合致移植について、病型毎のデータは十分でないが、 HLA 一致同胞や HLA 一致非血縁者からの移植と遜色ない結果が示されている。

EBMTの後方視研究(移植年2007-2013)では、MCL、DLBCL、T細胞リンパ腫、FLが対象で、97人中59人でPTCYが用いられていた。HLA半合致移植では、PTCYを用いた移植が、他の方法による移植と比較してOS、PFS、NRMが優れていた。両者で再発割合には差がなかった 131)。PTCYによる移植が行われた患者での2年OS割合、PFS割合はそれぞれ56%、50%と良好で、NRM、再発割合はそれぞれ23%、27%だった 131)。PTCYによるHLA半合致移植を行った患者と、同時期にHLA一致同胞一致同胞、HLA一致非血縁者から移植が行われた患者を比較したところ、OS、NRM、再発割合が同等であった 131)。

CIBMTRの後方視研究で、PTCYをGVHD予防として用いるHLA半合致移植(180人)をHLA一致 同胞間移植と比較したところ、好中球回復は同等、血小板回復がPTCY群で遅く、グレードII-IVの急性 GVHDの発症は同等であったが、1年時の慢性 GVHDの頻度がPTCYで低かった。多変量解析では、NRM、再発、PFS、OSのいずれもHLA半合致移植とHLA一致同胞間移植で同等であった¹³²⁾。

文 献

- 1. Chihara D, Izutsu K, Kondo E, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: a nationwide retrospective study. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (5):684-689.
- 2. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329 (14):987-994.
- 3. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, 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):837-842.
- 4. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. Haematologica. 2009;94 (7):935–943.
- 5. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse

- large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2012;30 (28):3452–3459.
- 6. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104 (5):1258-1265.
- 7. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, 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 (23):2516–2522.
- 8. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. Blood. 2016;128 (8):1112-1120.
- 9. 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):558–565.
- 10. 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. J Clin Oncol. 2016;34 (12):1386-1394.
- 11. International CLLIPIwg. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17 (6):779-790
- 12. Han LN, Zhou J, Hirose T, Imai Y, Ishiguro T, Chou T. Feasibility and efficacy of high-dose melphalan, cyclophosphamide, etoposide, and dexamethasone (LEED) chemotherapy with or without rituximab followed by autologous stem cell transplantation for aggressive and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Int J Hematol. 2006;84 (2):174-181.
- 13. Kamezaki K, Kikushige Y, Numata A, et al. Rituximab does not compromise the mobilization and engraftment of autologous peripheral blood stem cells in diffuse-large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2007;39 (9):523-527.
- 14. Sugimoto M, Ito S, Mashima K, et al. Retrospective evaluation of the MEAM regimen as a conditioning regimen before autologous peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma in two centers with different dosing schedules of melphalan. Ann Hematol. 2016;95 (9):1513–1519.
- 15. Kato J, Mori T, Yokoyama K, et al. Safety and efficacy of high-dose ranimustine, cytarabine, etoposide and CY (MCVAC) regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2011;46 (7):923-928.
- 16. Chen YB, Lane AA, Logan B, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21 (6):1046-1053.
- 17. Coiffier B, Lepage E, Briere J, 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):235-242.
- 18. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008;9 (2):105-116.
- 19. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, 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):379-391.
- 20. Persky DO, Unger JM, Spier CM, 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):2258-2263.

- 21. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007;109 (5):1857-1861.
- 22. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28 (14):2373-2380.
- 23. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15 (3):1131-1137.
- 24. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. J Clin Oncol. 2000;18 (16):3025-3030.
- 25. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2013;369 (18):1681–1690.
- 26. Cortelazzo S, Tarella C, Gianni AM, et al. Randomized Trial Comparing R-CHOP Versus High-Dose Sequential Chemotherapy in High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphomas. J Clin Oncol. 2016;34 (33):4015-4022.
- 27. Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2017;18 (8):1076-1088.
- 28. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). Lancet Oncol. 2012;13 (12):1250-1259.
- 29. Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C, et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. Blood. 2017;130 (11):1315-132
- 30. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood. 2014;124 (15):2354-2361.
- 31. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol. 2014;166 (6):891–901.
- 32. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, 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):1540–1545.
- 33. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28 (27):4184-4190.
- 34. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. J Clin Oncol. 2011;29 (31):4079-4087.
- 35. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol. 2014;32 (31):3490-3496.

- 36. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (11):1729-1736.
- 37. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016;51 (1):51-57.
- 38. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2017;52 (2):216-221.
- 39. Rigacci L, Puccini B, Dodero A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. Ann Hematol. 2012;91 (6):931–939.
- 40. Kim JW, Kim SW, Tada K, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation: a Korea-Japan collaborative study. Ann Hematol. 2014;93 (8):1345-1351.
- 41. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol. 2011;29 (10):1342-1348.
- 42. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. Br J Haematol. 2016;174 (2):235-248.
- 43. Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. Blood. 2006;108:382–389.
- 44. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15 (7):757-766.
- 45. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? Blood. 2012;120 (20):4256-4262.
- 46. Hamadani M, Saber W, Ahn KW, et al. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large B cell lymphoma and grade III follicular lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19 (5):746-753.
- 47. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130 (16):1800-1808.
- 48. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017; 377 (26):2531-2544
- 49. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med. 2017; 377 (26):2545-2554
- 50. Herrera AF, Mei M, Low L, et al. Relapsed or Refractory Double-Expressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2017;35 (1):24-31.
- 51. Herrera AF, Rodig SJ, Song JY, et al. Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2017.
- 52. Kawashima I, Inamoto Y, Maeshima AM, et al. Double-Expressor Lymphoma Is Associated with

- Poor Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24 (2):294–300.
- 53. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2013;31 (12):1506-1513.
- 54. 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):1203-1210.
- 55. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, 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):2944-2952.
- 56. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377 (14):1331-1344.
- 57. Salles G, Seymour JF, Offner F, 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.
- 58. Salles G, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A. Long Term Follow-up of the PRIMA Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years. Blood. 2017; 130 (Supple 1):486
- 59. Armitage JO, Longo DL. Which Anti-CD20 Antibody Is Better in Follicular Lymphoma? N Engl J Med. 2017;377 (14):1389-1390.
- 60. Ardeshna KM, Smith P, Norton A, 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):516-522.
- 61. Ardeshna KM, Qian W, Smith P, 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):424-435.
- 62. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood. 2001;97 (1):101–106.
- 63. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. Blood. 2008;111 (8):4004-4013.
- 64. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression–free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low–Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2004;104 (9):2667–2674.
- 65. Sebban C, Mounier N, Brousse N, 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):2540-2544.
- 66. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. Blood. 2009;113 (5):995-1001.

- 67. Hiddemann W, Dreyling M, Metzner B, et al. Evaluation Of Myeloablative Therapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation In First Remission In Patients With Advanced Stage Follicular Lymphoma After Initial Immuno-Chemotherapy (R-CHOP) Or Chemotherapy Alone: Analysis Of 940 Patients Treated In Prospective Randomized Trials Of The German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2013;122:429.
- 68. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2004;22 (24):4926-4933.
- 69. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, 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):3918-3927.
- 70. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. Cancer. 2013;119 (20):3662-3671.
- 71. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. Haematologica. 2011;96 (8):1128–1135.
- 72. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: a NLCS and CIBMTR Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2017.
- 73. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol. 2013;31 (13):1624–1630.
- 74. van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. Blood. 1998;92 (5):1832-1836.
- 75. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood. 2003;102 (10):3521–3529.
- 76. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, 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):1409–1414.
- 77. Hari P, Carreras J, Zhang MJ, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14 (2):236–245.
- 78. Avivi I, Montoto S, Canals C, et al. Matched unrelated donor stem cell transplant in 131 patients with follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol. 2009;147 (5):719–728.
- 79. Tam CS, Khouri I. Nonmyeloablative stem cell transplantation in follicular B-cell lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2007;2 (4):225-231.
- 80. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. Blood. 2008;111 (12):5530-5536.
- 81. Khouri IF, Saliba RM, Erwin WD, et al. Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without 90yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. Blood. 2012;119 (26):6373-6378.

- 82. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28 (23):3695-3700.
- 83. Pinana JL, Martino R, Gayoso J, et al. Reduced intensity conditioning HLA identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation for patients with follicular lymphoma: long-term follow-up from two prospective multicenter trials. Haematologica. 2010;95 (7):1176-1182.
- 84. Shea T, Johnson J, Westervelt P, et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation provides high event-free and overall survival in patients with advanced indolent B cell malignancies: CALGB 109901. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17 (9):1395–1403.
- 85. Laport GG, Wu J, Logan B, et al. Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and High-Dose Rituximab for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: A Phase Two Multicenter Trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22 (8):1440-1448.
- 86. Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17 (7):1051-1057.
- 87. Klyuchnikov E, Bacher U, Kroger NM, et al. Reduced–Intensity Allografting as First Transplantation Approach in Relapsed/Refractory Grades One and Two Follicular Lymphoma Provides Improved Outcomes in Long–Term Survivors. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21 (12):2091–2099.
- 88. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, 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):3272–3278.
- 89. Williams CD, Harrison CN, Lister TA, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell support for chemosensitive transformed low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched study from the European Bone Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol. 2001;19 (3):727-735.
- 90. Kuruvilla J, MacDonald DA, Kouroukis CT, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for transformed indolent lymphoma: a subset analysis of NCIC CTG LY12. Blood. 2015;126 (6):733-738.
- 91. Wirk B, Fenske TS, Hamadani M, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (7):951-959.
- 92. Villa D, Crump M, Panzarella T, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. J Clin Oncol. 2013;31 (9):1164-1171.
- 93. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012;367 (6):520-531.
- 94. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2015;372 (10):944-953.
- 95. 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):2677-2684.
- 96. 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):565-575.
- 97. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008;112 (7):2687-2693.
- 98. 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.
- 99. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2013;121 (1):48-53.
- 100. Ogura M, Tobinai K, Shibata T, Ando K, Kurosawa M. Phase II study of rituximab plus high-dose ara-C (HDAC) -containing chemotherapy (CTX) followed by ASCT in untreated mantle cell lymphoma (MCL): Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0406). J Clin Oncol. 2015;33 (15_suppl):8565.
- 101. Rubio MT, Boumendil A, Luan JJ, Canals C, Lefrere F, Attal M. Is There Still a Place for Total Body Irradiation (TBI) In the Conditioning Regimen of Autologous Stem Cell Transplantation In Mantle Cell Lymphoma ?: a Retrospective Study From the Lymphoma Working Party of the EBMT. Blood. 2010;116:688.
- 102. Hoster E, Geisler CH, Doorduijn J, et al. Total body irradiation after high-dose cytarabine in mantle cell lymphoma: a comparison of Nordic MCL2, HOVON-45, and European MCL Younger trials. Leukemia. 2016;30 (6):1428-1430.
- 103. 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.
- 104. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol. 2005;23 (28):7013-7023.
- 105. Chihara D, Cheah CY, Westin JR, et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. Br J Haematol. 2016;172 (1):80-88.
- 106. 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.
- 107. LaCasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. Blood. 2012;119 (9):2093–2099.
- 108. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2016;387 (10020):770-778.
- 109. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369 (6):507-516.
- 110. Tessoulin B, Ceballos P, Chevallier P, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with mantle cell lymphoma who failed autologous stem cell transplantation: a national survey of the SFGM-TC. Bone Marrow Transplant. 2016;51 (9):1184-1190.
- 111. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic

- hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. J Clin Oncol. 2014;32 (4):273-281.
- 112. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. Blood. 2009;113 (18):4144-4152.
- 113. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR, et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. Br J Haematol. 2003;120 (5):793–800.
- 114. Dreger P, Michallet M, Hoek J, Boumendil A, Sobh M. Ibrutinib for Bridging to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (alloHCT) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Is Safe and Effective: First Results of a Survey By the Chronic Malignancy and the Lymphoma Working Parties of the EBMT. Blood. 2016;128:4657.
- 115. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2005;106 (13):4389-4396.
- 116. Milligan DW, Fernandes S, Dasgupta R, et al. Results of the MRC pilot study show autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses. Blood. 2005;105 (1):397–404.
- 117. Dreger P, Dohner H, McClanahan F, et al. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of the German CLL Study Group CLL3 trial. Blood. 2012;119 (21):4851-4859.
- 118. Dreger P, Stilgenbauer S, Benner A, et al. The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: a risk-matched analysis based on the VH gene mutational status. Blood. 2004;103 (7):2850-2858.
- 119. Michallet M, Dreger P, Sutton L, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. Blood. 2011;117 (5):1516–1521.
- 120. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2012;30 (18):2211-2217.
- 121. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. 2014;124 (26):3841-3849.
- 122. Michallet M, Archimbaud E, Bandini G, et al. HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation and the International Bone Marrow Transplant Registry. Ann Intern Med. 1996;124 (3):311-315.
- 123. Pavletic SZ, Khouri IF, Haagenson M, et al. Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant research. J Clin Oncol. 2005;23 (24):5788–5794.
- 124. Dreger P, Dohner H, Ritgen M, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood. 2010;116 (14):2438-2447.
- 125. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia. 2007;21 (1):12–17.
- 126. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre

- study. Lancet Oncol. 2016;17 (10):1409-1418.
- 127. Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. Blood. 2015;125 (13):2062–2067.
- 128. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del (17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. Cancer. 2015;121 (20):3612–3621.
- 129. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. JAMA Oncol. 2015;1 (1):80-87.
- 130. Ryan CE, Sahaf B, Logan AC, et al. Ibrutinib efficacy and tolerability in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia following allogeneic HCT. Blood. 2016;128 (25):2899–2908.
- 131. Dietrich S, Finel H, Martinez C, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. Leukemia. 2016;30 (10):2086-2089.
- 132. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. J Clin Oncol. 2016;34 (26):3141–3149.

2. T/NK細胞リンパ腫

はじめに

成熟T/NK細胞腫瘍には、成熟T細胞由来の末梢性T細胞リンパ腫(peripheral T-cell lymphoma: PTCL)と、節外性NK/T細胞リンパ腫やアグレッシブNK細胞白血病などが含まれる。成熟T/NK 細胞腫瘍全体でも全非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma: NHL)の約7%にしかすぎない 稀な病型である。その中で、最近改訂された2016年分類では約25種類の疾患単位およびその亜型 がさらに記載されている¹⁾。成熟T/NK細胞腫瘍の中で頻度の高い病型は、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)、未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma:ALCL) であり、これ らの病型を中心に治療開発も進んできた。しかし、稀少ゆえ、大規模臨床試験を通じて確立した治 療法は少なく、ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性 ALCL を除き、他の NHL と比較して、その予 後は不良である。確立された初回標準療法がない中、CHOP(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)療法がPTCLの初回治療として最も広く行われているが、その治 療成績は満足できるものではない。2008 年の International T-Cell Lymphoma Projectの報告²⁾による と、代表的病型であるPTCL-NOSの5年全生存割合(overall survival: OS)は32%であり、次に多い AITLもほぼ同等の成績であった。エトポシド追加や造血幹細胞移植を初回治療より組み込むような 治療強度を上げる方法も試みられ、予後を改善しうる可能性も報告されているが、ランダム化比較試 験などの高いエビデンスに基づいた検証が行われているとは言い難い。さらに、再発・難治性PTCL の場合、救援化学療法による生存期間中央値は、再発より3.7か月と極めて予後不良である3)。

一方、PTCLが稀少疾患であることに加え、その治療開発の中で、B細胞NHL治療で重要な役割を果たしている抗CD20抗体リツキシマブのような分子標的薬の導入がなかなか進まなかったことも、PTCLが予後不良とされる要因として挙げられる。しかし、PTCLにおいても分子標的薬が近年導入されはじめ、再発・難治症例を中心に新規治療開発が進んでいる。再発・難治性ALCLに対して既に承認されているCD30を標的とする抗体薬物複合体ブレンツキシマブベドチンを皮切りに、PTCLに対する新規薬剤として、抗CCR4(C-C chemokine receptor type 4) 抗体モガムリズマブ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害薬フォロデシン、葉酸拮抗薬プララトレキサート、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬ロミデプシンが承認された(2018年1月現在)。

今回作成したPTCLおよび節外性NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: ENKL) に関する本ガイドラインの推奨の多くは、その稀少性ゆえ、第 II 相臨床試験や後方視的解析を中心に構築されたエビデンスに基づくことにご留意頂きたい。本ガイドライン作成段階で、できる限りそれらの報告を多く取り上げ、移植適応の判断材料になるよう心がけた。また、化学療法中心の導入治療や救援療法の成績のもとで構築された造血幹細胞移植に関する本ガイドラインのエビデンスは、上記のような新規薬剤の臨床導入とともに、今後大きく変化する可能性があることも念頭に置いておく必要がある。

I. 対象患者

移植の適応は病型分類や患者の全身状態などを加味して決定されるが、他の疾患と同様、70歳以下がその適応の目安とされている。また、病型分類毎にその移植適応が異なる。本邦で頻度の高い成人T細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL)については、別稿のガイドラインをご参照頂きたい。

Ⅱ. 病型分類

リンパ系腫瘍のWHO分類第4版(2008年)では、治療に有用な分類を目指し、診断項目として、臨床病態に関連する病因(ウイルス・染色体異常・遺伝子変異・部位など)ができる限り挙げられた⁴。本ガイドラインの対象であるPTCLやENKLはその臨床病態が多彩で、今回のWHO分類第4版改訂(2016年)においても、旧版と同様に発生部位(白血病型、皮膚型、その他の節外性、節性の4つに分類)を中心に分類、依然多くの疾患単位が列記されている¹⁾(表1)。

本ガイドラインで引用されたエビデンスの多くは、WHO分類第4版(2008年)の病型分類に基づく病理診断のもと構築されている。今回の新たな改訂(2016年)で定義された病型分類が、化学療法・造血幹細胞移植・新規分子標的薬剤を含めた治療予後に与えるインパクトについては、今後の検討課題である。PTCLとENKLに関するWHO分類改訂第4版(2016年)の主な変更点は、以下の通りである。

1. T follicular helper (TFH) 細胞由来リンパ腫としての再分類

最近の研究成果により、PTCLの一部には、TFH (T follicular helper) 細胞を由来とするリンパ腫が存在し、AILT and other nodal of TFH cell originとして新たに分類された。腫瘍細胞は、TFH関連抗原であるCD4・CD279/PD-1・CD10・BCL6・CXCL13・ICOSなどの抗原を発現している。病理学および臨床的特徴から、AILT・Follicular T-cell lymphoma (FTCL)・Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype (Nodal PTCL with TFH phenotype)の3病型に細分類されている。これらに特徴的なゲノム異常も明らかにされており、AILTではTET2・IDH2・DNMT3Aなどのエピゲノム異常に加えて、RHOA変異を高頻度に認める。さらに、CTLA4-CD28融合遺伝子の異常なども認め、これらのゲノム異常は病態形成に重要な役割を果たしている5-8。FTCLでは、約20%にITK-SYK融合遺伝子の異常を認める。AILT and other nodal of TFH cell originの予後は、従来の報告されているAILTと同様に不良と考えられるが、不明な部分も多い。

これら3病型いずれにも属さないPTCL-NOSは、ALCLなどの他病型も含めた除外診断の中で定義される、PTCLの中でも最も頻度が高い病型である。このヘテロな集団であるPTCL-NOSを分類する試みとして、遺伝子プロファイリングが検討され、TBX21・GATA3・細胞傷害性マーカーにより層別化が可能、特にThelper 2型細胞のマスター転写因子であるTBX21高発現群は予後不良であると報告された 9,10 。網羅的な遺伝子変異解析も進んでいるが、その変異は様々であり、依然ヘテロな集団と言わざるを得ない。

2. ALK 陰性 ALCL の病型確立

病理形態学的に診断されるALCLのうち、ALK陽性ALCLはt(2;5)(p23;q35)を代表とする染色体 転座や良好な予後から明確な一群として認識されていたが、WHO分類第4版(2008年)において暫定的病型として扱われていたALK陰性ALCLについても、今回の改訂では、遺伝子プロファイリングがALK陽性ALCLと極めて類似していることなどもふまえ、一病型として分類された 9 。さらに、ALK陰性ALCLの中でも遺伝子異常が明らかになり、DUSP22やIRF4を含む6q25の再構成症例は予後良好である一方、TP63再構成を伴う症例は予後不良であることが報告された 12 。1997年に初めて報告されたBreast implant—associated ALCL 13 は、豊胸術に関連して発症するALK陰性ALCLであり、今回の改訂で新たな病型として加えられた。手術による摘出を含む保存的な治療で、一般に良好な経過をたどる 14,15 。

3. 皮膚や消化管の indolent T-cell lymphoproliferative disorder

TIA-1 などの細胞傷害性分子を発現するPTCL およびNK 細胞リンパ腫はヘテロな疾患群を構成する。今回の改訂で、細胞傷害性分子を発現しながらも indolent な経過をたどるCD8 陽性 T細胞由来のLPD (lymphoproliferative disorder) として、indolent T-cell LPD of the GI tract と primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma が暫定的な病型として追加された。後者の鑑別として、TIA-1 を発現する予後不良な原発性皮膚 CD8 陽性劇症型表皮向性細胞障害性 T細胞リンパ腫 (primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotrophic cytotoxic T-cell lymphoma) が重要である。一方、primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoma は、今回の改訂でprimary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell LPD へ名称変更になった ¹⁶⁾。TFH 由来であるが、局所病変が主体の予後良好な一群である ^{17,18)}。

今回の改訂では、皮膚や消化管のT細胞リンパ腫が、多くの病型に細分類されており、それぞれの 予後も異なることから、病理診断には十分な留意が必要である。

4. γ δ T-cell lymphoma における遺伝子変異

最近の研究成果により、PTCLおよびNK細胞リンパ腫でJAK/STATシグナル経路 (T - cell large granular lymphocytic leukemia での STAT3変異など) の重要性が言われている $^{19,20)}$ 。 $\gamma\delta$ T-cell を起源とする hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTL) や primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma では、しばしば STAT5B 遺伝子変異が認められ $^{21-23)}$ 、その予後は不良である。

5. 腸症関連T細胞リンパ腫の分類変更

陽症関連T細胞リンパ腫のtype I は、北欧に多いセリアック病に関連した疾患群で、enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) と今回分類された 24 。一方、type II は、monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL) と分類され、セリアック病とは関連がなく、アジアやヒスパニックの集団で多い。本邦は、MEITLが主体である。多くは消化管症状を伴い、回腸や空腸を侵すことが多く、潰瘍を伴う腫瘤を形成し、腸管穿孔をきたすこともあり、予後は不良である。腺管上皮内のTリンパ球 (intraepithelial T-lymphocytes) を起源とする腫瘍と考えられ、CD2+、CD3+、CD7+、TCR $\alpha\beta$ +/-、TCR β -/+、CD4-、CD5- CD8+/-、CD56+/-、CD103+、TIA-1+の phenotype を示す。MEITLの約3割を占める β type は、前述のHSTL と同様に、STAT5Bの変異を認める。

6. EBV-positive T-cell and NK-cell 腫瘍の定義の追加

アジアに多く、小児期に発症するEBV関連T-cellおよびNK-cell LPDは、今回の改訂において、chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form、およびsystemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhoodの2つの疾患群として取り上げられ、しばしば激烈な経過をたどる予後不良な腫瘍として記載された²⁵⁾。

表 1. 成熟 T および NK 細胞腫瘍の WHO 分類改訂第 4版 (2016年)

Mature T- and NK-cell neoplasms	成熟TおよびNK細胞腫瘍
T-cell prolymphocytic leukemia	T細胞前リンパ球性白血病
T-cell large granular lymphocytic leukemia	T細胞大型顆粒リンパ球性白血病
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells	慢性NK細胞リンパ増殖異常症

Aggressive NK-cell leukemia 急速進行性NK細胞白血病

Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood* 小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫

Hydroa vacciniforme–like lymphoproliferative disorder* 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症

Adult T-cell leukemia/lymphoma 成人 T細胞白血病/リンパ腫

Enteropathy-associated T-cell lymphoma 腸症関連T細胞リンパ腫

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma* 単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫

Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract* 胃腸管緩徐進行性T細胞リンパ増殖異常症

Hepatosplenic T-cell lymphoma 肝脾T細胞リンパ腫

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma 皮下脂肪識炎様 T 細胞リンパ腫

Sézary syndrome セザリー症候群

Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders 原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症

Lymphomatoid papulosis リンパ腫様丘疹症

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫

Primary cutaneous yð T-cell lymphoma 原発性皮膚yδ T細胞リンパ腫

Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic 原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞

T-cell lymphoma 傷害性T細胞リンパ腫

Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma* 原発性皮膚末端型CD8 陽性 T 細胞リンパ腫

Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell 原発性皮膚 CD4 陽性小型/中型 T 細胞リンパ

lymphoproliferative disorder* 增殖症

Peripheral T-cell lymphoma, NOS 末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫

胞リンパ腫

Anaplastic large-cell lymphoma, ALK+ 未分化大細胞型リンパ腫・ALK 陽性型

Anaplastic large-cell lymphoma, ALK-* 未分化大細胞型リンパ腫・ALK 陰性型

Breast implant–associated anaplastic large-cell lymphoma* 乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫

^{*}新たに定義された病型分類

Ⅲ. 移植の適応とそのエビデンスレベル

成熟 T および NK 細胞腫瘍の稀少性から、大規模ランダム化比較試験で検証 (S: standard of care, 移植が標準治療である) されたエビデンスはほとんどなく、下記に示す推奨レベル (表2) は決して高いとは言えない。本ガイドラインにおける CO (clinical option: 移植を考慮して良い) 推奨は、Dev (developmental, 開発中であり、臨床試験として実施すべき) を前提とした CO 推奨であることに注意頂きたい。同種移植における適応については、ドナーの違いにより適応を変更する根拠は明らかでない。

確かに、臨床試験への参加ができる限り望ましいが、その稀少性ゆえ試験への参加は困難なことが多いのも事実である。したがって、本ガイドラインの記載では、CO 推奨について、比較的多くのエビデンスがある場合をCO(S)、それ以外をCO(W) として、一般臨床として移植適応を決定する場合の参考となるように分類を試みた 26 。

表2. 移植の適応とそのエビデンスレベル

病型 WHO分類第4版 (2008年)	病型 WHO分類改訂第4版 (2016年)	移植時病期	自家移植	同種移植
PTCL-NOS AITL	PTCL-NOS AITL FTCL Nodal PTCL with TFH	初回治療奏効	CO(W)	GNR
		再発・難治性 救援療法奏効	CO(W)	CO(W)
		再発・難治性 救援療法非奏効	GNR	CO(W)
ALK 陰性 ALCL	ALK 陰性 ALCL	初回治療奏効	CO(W)	GNR
		再発・難治性 救援療法奏効	CO(S)	CO(W)
		再発・難治性 救援療法非奏効	GNR	CO(W)
ALK 陽性 ALCL	ALK 陽性 ALCL	初回治療奏効	GNR	GNR
	DUSP22やIRF4を含む6q25 再構成を認める ALK 陰性 ALCL	再発・難治性 救援療法奏効	CO(S)	CO(W)
		再発・難治性 救援療法非奏効	GNR	CO(W)
EATL	EATL MEITL	初回治療奏効	CO(W)	GNR
		再発・難治性 救援療法奏効	CO(W)	CO(W)
		再発・難治性 救援療法非奏効	GNR	CO(W)

HSTL	HSTL	初回治療奏効	CO(W)	CO(W)
		再発・難治性 救援療法奏効	GNR	CO(W)
		再発・難治性 救援療法非奏効	GNR	CO(W)
MF/SS (early stage IA, IB, IIA あるいは紅斑期/局面期)	MF/SS (early stage IA, IB, IIA ある いは紅斑期/局面期)	初回治療奏効	GNR	GNR
		再発・難治性 救援療法奏効	GNR	CO(W)
		再発・難治性 救援療法非奏効	GNR	CO(S)
MF/SS (advanced stage II B-IVB あるいは腫瘍期)	MF/SS (advanced stage II B-IVB あ るいは腫瘍期)	初回治療奏効	GNR	CO(W)
		再発・難治性 救援療法奏効	GNR	CO(S)
		再発・難治性 救援療法非奏効	GNR	CO(W)
ENKL(限局期)	ENKL(限局期)	初回治療奏効	GNR	GNR
		再発・難治性 救援療法奏効	CO(S)	CO(W)
		再発・難治性 救援療法非奏効	CO(W)	CO(W)
ENKL(進行期)	ENKL(進行期)	初回治療奏効	CO(S)	CO(W)
		再発・難治性 救援療法奏効	CO(S)	CO(W)
		再発・難治性 救援療法非奏効	CO(W)	CO(W)

S: standard of care, 移植が標準治療である

CO(S): clinical option with strong evidence, 移植を積極的に考慮しても良いと考えられる根拠となる前向き臨床試験や 多数例の後方視的研究が存在する

CO(W): clinical option with weak evidence, 移植を考慮しても良いが、そのエビデンスレベルは低い

Dev: developmental, 開発中であり、臨床試験として実施すべきである

GNR: generally not recommend, 一般的に勧められない

Ⅳ. 予後予測因子

PTCLにおける病期分類は、他のNHLと同様にAnn Arbor 分類が用いられる。予後予測モデルとしては国際予後指標(International Prognostic Index: IPI)が有用で汎用されている²⁾(表3)。PTCL-

NOS に関しては、イタリアの研究グループから提唱された病型特異的予後予測モデルである PIT (Prognostic Index for PTCL-U) がある $^{27)}$ (表4)。いずれも予後予測として有用であるが、自家造血幹細胞移植 (以下、自家移植) や同種造血幹細胞移植 (以下、同種移植) の移植適応決定のための層別化因子として適用されるまでには至っていない。

NK/T細胞リンパ腫の予後予測モデルとして、本邦からNK Prognostic Index ²⁸⁾、韓国からはPrognostic Index of NK/T-cell lymphoma (NK-PI) ²⁹⁾がそれぞれ報告されている。さらに、NK-PIを提唱した韓国のグループは国際共同研究を通じて、anthracyclineを含まない化学療法+/-放射線療法を行われたENKL患者を対象に構築したモデルPINK (Prognostic index of natural killer lymphoma)を報告した ³⁰⁾。これは、年齢 > 60歳・病期Ⅲ/IV・non-nasal type・遠隔リンパ節浸潤あり、4つが予後不良因子として規定される。また、末梢血Epstein-Barr virus (EBV)のDNA定量のモニタリングが、ENKLの病勢評価に有用との報告もあり (国内未承認) ^{31, 32)}、先述のPINKでは診断時の末梢血EBV-DNAの検出を加味したPINK-Eが予後予測に有用であると報告している ³⁰⁾。多施設共同調査研究NKEA (Next-generation therapy for NK-T-cell lymphoma in East Asia)の国内データ (2000年以降に診断された 358例が解析対象;限局期: 257例,進行期: 101例)が最近報告され、本邦におけるENKLに対する日常臨床の現状が明らかになった ³³⁾。その中で、NK-PIの有用性は明らかではないこと、診断時の可溶性IL-2 受容体値が予後予測に重要であると報告された。

他のアグレッシブリンパ腫と同様に、PTCLやENKLにおいてもPET (positron emission tomography) を用いた効果判定基準を用いることが多く、予後を反映する可能性が言われている³⁴⁻³⁸⁾。治療後のPETによる評価で、完全奏効 (complete response: CR) が得られず、部分奏効 (partial response: PR) 以下の場合は予後不良で、次治療を考慮する。

これら予後因子は、化学療法での治療を中心に構築されたもので、新規分子標的薬剤の導入ととも に、今後新たな予後予測の構築が必要になる可能性がある。

表3. International Prognostic Index (IPI	tic Index (IPI)	Prognostic	International	表3.
---	-----------------	------------	---------------	-----

リスク因子	
Stage	III or IV
LDH	> normal
Performance Status	ECOG 2-4
Extranodal Disease	> 2 sites
Age	> 60 yr

表4. Prognostic Index for PTCL-U(PIT)

リスク因子	
Age	> 60yr
Bone Marrow involvement	yes
Performance status	ECOG 2-4
LDH	> normal

V. 臨床成績

1. 成熟T細胞リンパ腫

1)初回導入治療

- ① CHOP療法は、アグレッシブリンパ腫に対する初回標準治療として位置づけられ、PTCLに対しても広く用いられている。ALK陽性ALCLは、CHOPもしくは類似療法にて、5年OSは70~80%と良好な成績 2,39 が得られている。しかし、PTCLの他病型におけるCHOP療法の治療成績は明らかに不良であり、5年OSは 30 ~50%である $^{2,40-42}$ 。
- ② CHOPを軸として、他の抗がん剤を組み合わせることで、治療成績向上を図ろうとする試みもなされてきた⁴³⁻⁴⁷⁾。アグレッシブリンパ腫に対し、従来のCHOP療法とエトポシドを加えて治療強度を高めたCHOEP療法を比較したGerman High-grade NHL study group (DSHNHL) により行なわれたランダム化試験において、PTCLのサブグループの後方視解析では、CHOEP群の高いCR割合 (CHOEP vs CHOP, 88% vs 79%; p = 0.003) および5年無イベント生存割合 (event-free survival: EFS) (69% vs 58%; p = 0.004) が報告された⁴³⁾。しかし、本試験では比較的若年患者(60歳未満)を対象としていたこと、本試験の登録中PTCLは14%にしかすぎないことから、他の試験で登録された、さらに大きなコホートでの検証も行なわれた。ALK陽性ALCL(n = 78)、ALK陰性ALCL(n = 113)、PTCL-U(PTCL, unspecified; n = 70)、AITL(n = 28) を対象に解析したところ、3年EFS はそれぞれ、ALK陽性ALCL: 76%、AITL: 50%、ALK陰性ALCL: 46%、PTCL-U: 41%であった。本研究の中でエトポシドの追加意義があったのは、ALK陽性ALCLを含む若年予後良好群PTCL患者が中心で、60才以上やIPI > 1の予後不良群ALK陰性ALCL、PTCL-U、AITLの患者では、エトポシドの上乗せ効果を認めなかった⁴⁵⁾。
- ③ 他の抗がん剤を含む強化レジメンも検証されているが、後方視的研究や少数例の報告が中心で、 その有用性を証明するまでには至っていない 44 。
- ④ PTCLにおいて、B細胞リンパ腫におけるリツキシマブのような新規分子標的薬剤の導入が遅れていたが、R-CHOP(リツキシマブ, CHOP)療法と同様、初回治療でCHOP療法に新規薬剤を組み込んでいく開発も進み始めた。現在、ロミデプシン、ブレンツキシマブ ベドチン、抗CD52抗体アレムツズマブなどの上乗せ効果を検証する第Ⅲ相臨床試験が進んでいる⁴⁸⁾。
- ⑤ PTCLが稀少疾患であることに加え、さらに細分類された病型毎の初回導入治療に関する前向き臨床試験は実施困難であり、PTCLの中では比較的頻度の高いPTCL-NOS、AITL、ALK陰性ALCLにおいても、初回導入治療は未確立である⁴⁹⁾。一般診療において、初回導入治療としてCHOPおよびその類似療法が選択されることが多いと考えられるが、可能な限り臨床試験への参加が推奨される。

2) 初回導入治療奏効例に対する自家移植

「初発進行期PTCL-NOS、AITL、ALK陰性ALCLの導入治療後CR例に対して、地固め療法としての自家移植は予後を改善するか」について、後述のような長い議論がされてきたが、依然結論に導く高いエビデンスはない。

- ① 前述のように、初発進行期のPTCL-NOS、AITL、ALK 陰性ALCLの予後は不良で、CHOP療法を中心とした通常化学療法の5年OS は30~50%である^{2,41,49)}。
- ② そのため、治療強度を強化する試みとして、初回 CR における自家移植の有効性が検討されてきた。複数の後方視的研究で、良好な治療成績が報告されており、3年OS が $50\sim60\%$ 、3年無増悪生存割合 (progression–free survival) は $45\sim50\%$ 前後であった 50-58)。
- ③ 良好なこれらの後方視的研究結果を受け、いくつかの前向き第 II 相臨床試験で、自家移植の有効性について検証が行われた。

 では、移植時のCR達成が予後良好因子であり、CRの場合、10年のEFS とOS はそれぞれ48% と47% (CR でない場合: 22% と11%) と報告されている59)。

スペインのグループから2つの前向き試験の結果が報告されている $^{60,61)}$ 。GELTAMOからの報告 (n=26) では、3年のOS およびPFS が73% と53% (intent-to-treat解析: ITT解析)で、特に奏効が得られた後に自家移植を受けた19例の移植後2年のOS およびPFS は、それぞれ84% と56% と極めて良好な治療成績であった 60 。

ドイツのグループからは、PTCL だけを対象 (n=83) とした多施設共同前向き試験の結果が報告されている。CHOP療法による導入化学療法後の奏効例に対して、自家移植を行なう試験デザインである。CHOP療法により、79%の奏効 (CR: 39%) が得られ、55例 (66%) が自家移植を受けた。55例中48例が移植後 CRに到達、3年OS および PFS が48% と36% であった 620。

Nordic lymphoma group (NLG) からの報告 (n = 160) は、前向き臨床試験として最も症例数が多い。CHOEP療法を用いて導入治療から治療強度を上げ、その後自家移植を行なうデザインである (NLG-T-01 study) ⁶³⁾。組織型は、PTCL-NOS (39%)、AITL (19%)、ALK 陰性 ALCL (19%)、EATL (13%) が含まれていた。CHOEP療法でCR/PR が得られた115例 (72%) に対して自家移植が行なわれ、5年のOSとPFS が51%と44% (ITT 解析) であった。病型毎の5年 OS およびPFS は、ALK 陰性 ALCL: 70%と61%、PTCL-NOS: 47%と38%、AITL: 52%と49%、EATL: 48%と38%であり、導入治療から治療強度を上げることで、移植前病期が改善し、自家移植の恩恵を受けうる患者が増える可能性が示唆された。

- ④ AITL ⁶⁴⁻⁶⁶⁾や EATL ⁶⁷⁻⁶⁹⁾など病型をさらに限定した後方視的解析では、初回奏効期の自家移植により良好な成績が得られることも報告されている。ただし、本邦ではEATL はみられず、MEITL が主体であることから、欧米からの結果の解釈には注意が必要である。
 - HSTLは、骨髄浸潤を有することが多く、極めてアグレッシブな経過をたどる。したがって、HSTLでは初回導入化学療法後に同種移植を考慮する場合が多いが^{70,71)}、単施設の後方視的解析で強力な導入化学療法後に自家移植を施行した14例の報告で7例の生存が得られている(追跡期間中央値:66か月)ことから、初回奏効例では自家移植も選択肢としうる⁷²⁾。
- ⑤ PTCLに対する自家移植の前向き試験や後方視的解析を統合して行なったメタ解析の結果も報告されている 73 。前向き試験に絞った解析(3試験, n=179)のPFSとOSはそれぞれ、33%(95% confidence interval [CI], 14%-56%)と54%(95% CI, 32%-75%)であった。また、後方視的解析に限り統合した場合(16試験, n=599)のPFSとOSは、55%(95% CI, 40%-69%)と68%(95% CI, 56%-78%)であった。本メタ解析では、前向き試験と後方視的解析の結果が大きく乖離している。この理由として、前向き試験では病勢増悪や幹細胞動員不十分などにより、約1/3のケースで自家移植が施行できなかったため、ITT解析の自家移植群では満足する成績が得られていないことが考えられる。
- ⑥ 以上の単群試験を中心とした前向き試験や後方視的解析の結果を総合すると、初発進行期PTCLNOS、AITL、ALK陰性ALCLの導入治療後のCR例における自家移植の $3\sim5$ 年OSは50%前後である。したがって、化学療法単独の5年OSが $30\sim50\%$ であることを考慮した場合、自家移植の成績は良好の可能性がある。地固め療法として自家移植を行なった場合と行なわなかった場合の比較も、後方視的に検討されている。スウェーデンからのレジストリーデータを用いた後方視的解析 (n=252) では、地固め療法としての自家移植の有用性が示唆されている390。一方で、LYSAからは、地固め療法としての自家移植と化学療法の比較にあたり、比例ハザードモデルとプロペンシティスコアマッチングを組み合わせ、できる限り選択バイアスを取り除いた後方視的解析 (自家移植群: n=134,化学療法群: n=135)の報告がなされたが、地固め療法としての自家移植の有用性は示せなかった740。化学療法単独と直接比較したランダム化試験の結果がないこともあわせて考えた場合、地固め療法としての自家移植の有用性を示す明確なエビデンスは依然ない。
- ⑦ 再発した場合のPTCLの予後は極めて不良であり、救援化学療法や新規分子標的薬の効果も限定的である³⁾。稀少疾患ゆえ、自家移植の位置付けを検証する臨床試験に参加することも困難であ

る。欧米のガイドラインなどでは、初回CR例での自家移植が推奨され、初回治療から高い治療効果を求めるという観点で、日常臨床として許容されるという議論がある²⁶⁾。しかし、上述のように、積極的に自家移植の有用性をサポートする高いエビデンスは存在しないことに留意が必要である。

以上より、進行期PTCL初回CR例での地固め療法としての自家移植は、可能な限り、臨床試験として実施することが望ましい。

3) 初回導入治療奏効例に対する同種移植

進行期PTCL初回導入治療奏効例に対する同種移植の適応についても検討がなされてきたが 75,76 、同種移植を積極的に推奨するエビデンスに乏しく、その適応はないと考えられる。

- ① 前向き試験として、イタリアのグループから、強力な導入化学療法後(アレムツズマブ+ CHOP2 コースに加えて、大量メトトレキサートや大量シタラビン療法などを含む)に奏効が得られた場合、HLA一致同胞ドナーがいる症例に対してはRIC (reduced-intensity conditioning)を前処置として用いる同種移植を、適切なドナーがいない症例では自家移植を施行する genetic randomization による臨床試験の結果が報告されている 77 。 61 例中40 例 (66%) で CR/PR に到達、37 例で移植が行われた (同種移植: 23 例)。 4年の OS と PFS はそれぞれ、同種移植: 69% と 69%、自家移植: 92% と 70% で、両移植間の生存割合において有意差を認めなかった。ドイツのグループでも genetic randomization により、HLA一致同胞ドナーがいる場合は MAC (myeloablative conditioning)を前処置として用いる同種移植を、適切なドナーがいない症例では自家移植を施行する第 III 相臨床試験が行なわれ、中間解析では両群に有意差を認めなかったと報告されている 78 0。
- ② 以上のように、同種移植が自家移植を明らかに上回る報告はなく、初回導入治療奏効例に対して、同種移植は推奨されない。

4) 再発・難治例に対する自家移植

再発・難治性PTCLにおいて、救援療法に感受性があり、移植のタイミングがあえば、一般に自家 移植が推奨される。しかし、ALCLを除き、PTCLに対する新規薬剤を含む救援療法の奏効割合は極め て低く、実際に自家移植の適応になる患者は少ない。

救援療法に治療抵抗性の場合は、自家移植の予後は極めて不良で、その適応はない。

- ① スペインGELTAMOからのPTCL-NOSにおける後方視的解析では、それぞれの病期における自家移植施行後の5年OSは、PR1: 46%、CR2: 54%、非寛解期: 0%であった⁷⁹⁾。スタンフォード大学からの報告では、5年PFSとOSは、それぞれCR2/PR2: 12%と40%、非寛解期: 0%と30%であった⁸⁰⁾。自家移植に関するレジストリーデータを用いた多数例での検討が、The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT, n = 484) や Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR, n = 115)から報告されている^{78,81)}。EBMTからの報告では救援化学療法に感受性がある場合の3年PFSが47%であったのに対し、治療抵抗性の場合は15%と極めて予後不良であった。日韓共同の後方視的検討では、CR2/PR2の自家移植の5年OSは36%であった⁸²⁾。後方視的解析を統合したメタ解析 (14試験, n = 581)の再発・難治性PTCLにおけるPFSとOSはそれぞれ、36% (95% CI, 32%-40%)と47% (95% CI, 43%-51%)であった⁷³⁾。
- ② 以上のように、救援療法にて奏効が得られた症例では、自家移植は有用と考えられる。しかし、再発・難治性PTCLに対する救援化学療法のoverall response rate (ORR)とCR は30%と10%前後、再発時点からのPFSは3.7か月と極めて予後不良であり^{3,84)}、PTCLの救援化学療法は最適化されているとは言えない。すなわち、救援化学療法に感受性のある再発・難治性PTCLとして、計画通りに移植施行可能な症例には限りがある中、上記は移植し得た症例に限った後方視的研究により導き出された結果であることから、自家移植の成績が過大評価されていることに十分留意する必要がある。

- ③ Canadian Cancer Trials GroupのLY.12試験において、再発・難治性アグレッシブリンパ腫619例が登録され、DHAP (デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン)かGDP療法 (ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン)の救援化学療法後に自家移植を計画する第Ⅲ相臨床試験が行われた840。この中で、59例 (9.5%)のPTCL患者が登録、全体のORR は36%に過ぎず、DHAP群: 33% (n = 30)とGDP群: 38% (n = 29)で、両群に有意差を認めなかった。自家移植が実施できた19例 (32%)の2年EFSとOSは、それぞれ21%と42%であり、後方視的検討と比較すると、その成績は不良である。
- ④ 救援療法として、最近本邦でも臨床導入された新規分子標的薬剤の治療効果改善への期待はあるものの、再発・難治性PTCLに対するORRは30%前後(モガムリズマブ:35% 85),プララトレキセート:29% 86),フォロデシン:22% 87,88))と、従来の救援化学療法と比較して決して高いとは言えない。さらに、これら新規薬剤投与で奏効が得られた場合の自家移植の意義について、確立されたデータはない。
- ⑤ 一方、ブレンツキシマブ ベドチンは、ALKの有無に関わらず、単剤においても再発・難治性 ALCLに対する高い奏効割合 (ALK陰性ALCLのORR: 88%, CR: 52%; ALK陽性ALCLのORR: 81%, CR: 69%) を認める 89 。ブレンツキシマブ ベドチンが導入以前における再発・難治性ALCLに対する自家移植の成績は、PTCLの他の病型に比べ、比較的良好であった 81)。最近報告された再発・難治性ALCLに対するブレンツキシマブ ベドチンの長期フォローアップの報告からは、高いORR が得られるブレンツキシマブ ベドチンを救援療法として用いることで、引き続いて行なう自家移植の治療戦略が有用であることが示唆される 90 。さらに、ブレンツキシマブ ベドチン単剤でCR が得られた一部の症例では、その後移植を施行せずに長期生存が得られており、どのような症例で自家移植の適応になるか、今後の検証が必要である。

5) 再発・難治例に対する同種移植

再発・難治性PTCLにおいて、救援化学療法に感受性がある場合、自家移植が適応となるが、ALCLを除き、その成績は十分とは言えない。その場合、同種移植を選択しうるかについて、一定の見解が得られていない。一方、救援療法の奏効期間は短いことから、同種移植の適応があると判断される場合は、ある程度早いタイミングでの移植を考慮することが重要である。

他に有効な治療がない治療抵抗性症例に対しては、同種移植が選択されることが多い。しかし、極めてヘテロな臨床病態をとりうる PTCL に対し、stable disease (SD) までが移植の適応か、それとも progressive disease (PD) の一部もその適応になりうるかについては、症例毎の判断が必要である。

- ① 救援化学療法の奏効割合が低く、自家移植の施行が難しい中、再発・難治性PTCLに対する同種移植の有効性について検討が行なわれてきた。2004年にイタリアのグループから、再発・難治性PTCL(自家移植後再発8例を含む計17症例)に対するRICを用いた同種移植の第II 相臨床試験の結果が報告され、3年PFS およびOSが、それぞれ64%と81%と良好な成績であった910。レジストリーデータを用いた多数例による後方視的解析がフランスから報告 (n=77) されており、MACを用いた同種移植の良好な成績が得られている (5年EFS: 53%, 5年OS: 57%, 移植時奏効例では5年OS: 69%)920。
- ② AITL に対するEBMT からの報告 (3年PFS: 53%, 3年OS: 64%) では、特に救援化学療法が奏効した状態での同種移植の成績は良好で、66%のPFS が得られている。また、MAC と RIC の前処置の違いによる成績の差を認めず、graft-versus-lymphoma効果が示唆された⁹³⁾。
- ③ 同種移植後にドナーリンパ球輸注が有効であったとの報告⁹⁴⁾もあり、graft-versus-lymphoma効果の存在を支持する。
- ④ 救援療法が奏効した再発・難治性PTCLにおいて、自家移植と同種移植のいずれを選択するかについての明確なエビデンスはない。自家移植もしくは同種移植のいずれかを受けた241例の CIBMTR からの後方視的検討 (ALCL: 112例, PTCL-NOS: 102例, AITL: 27例) では、ALCLに対する自家移植と同種移植の3年PFS は、それぞれ55%と35% (p=0.03)、3年OSは68%と41% (p=0.03)

- =0.003)で、自家移植の成績が同種移植を上回っていた 81 。一方、ALCL以外の病型では、有意な差を認めなかった。本解析の中で、CR1以降の再発・難治性PTCLに対して、自家移植と同種移植の成績に大きな差を認めなかった。
- ⑤ 病理中央診断を組み込んだ日韓共同の後方視的検討(自家移植: n = 135, 同種移植: n = 96)では、自家移植と同種移植の全体の成績に関して生存率に有意な差を認めなかった。しかし、同種移植群では、自家移植後再発、化学療法のレジメン数、治療抵抗性の割合、移植時IPI/PITなどで予後不良の背景因子をもつ患者が多く含まれていることから、一部の再発・難治症例では、同種移植が有効と考えられる⁸²⁾。
- ⑥ 以上のように、救援療法が奏効した再発・難治性PTCLに関して、移植を行なうことの意義は大きいと考えられるが⁹⁵⁾、自家移植か同種移植かの選択について、明確なエビデンスはない。再発リスクが低いという点での同種移植の有効性は明らかであるが、自家移植と比較して移植関連毒性のリスクを上回るだけのベネフィットがあるのか、すなわち、どのような症例でgraft-versus-lymphoma効果が有効なのかを明らかにすることが今後の検討課題である。加えて、PTCLにおける同種移植の至適前処置やHLA適合以外の代替ドナーからの有効性に関するデータの蓄積は依然少なく、今後明らかにしていく必要がある⁹⁶⁻⁹⁹⁾。
- ⑦ 救援化学療法にも治療抵抗性の場合、自家移植の治療成績は不良で、その適応はないと考えられる^{26,79,80)}。他に有効な治療がない治療抵抗性症例に対しては、同種移植が選択されることが多い²⁶⁾。後方視的解析に基づく既報の報告を総合すると、3年PFSは約20%前後であり、一部の症例ではgraft-versus-lymphoma効果を介した治癒が得られる。

2. 皮膚T細胞リンパ腫(菌状息肉症/セザリー症候群)

- ① 皮膚 T 細胞リンパ腫の病期分類や治療推奨は、「科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版(日本皮膚学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編. 2015年7月)」が作成されており、「第2部:皮膚リンパ腫診療ガイドライン(第2版)」の詳述をご参照頂きたい。
- ② Mycosis fungoides (MF)/Sezary syndrome (SS) は、一般に化学療法の効果は限定的で、自家移植の有用性を示すデータは乏しい¹⁰⁰⁾。ケースシリーズを含めて同種移植の有効性は以前より報告 ¹⁰¹⁾されており、MF/SSの39例を統合したメタ解析では、自家移植と比べ、同種移植でより良好な成績が得られた。特に、軽症から中等症のgraft-versus-host disease (GVHD) を認めた症例での治療成績が良好であったことから、graft-versus-lymphoma効果が示唆された¹⁰²⁾。
- ③ 治療抵抗性を多く含む MF/SS に対する同種移植に関して、EBMT からの後方視的解析では、3年 PFS と OS は、それぞれ34% と 54% と報告されている。MAC を用いた同種移植の3年 OS は 29% で、高い非再発死亡 (2年: 49%) が問題であるのに対して、RIC を用いた場合の3年 OS は 63% と、graft-versus-lymphoma 効果による高い治療効果が得られた 103)。移植前に皮膚病変に対する電子線照射を組み込み、抗腫瘍効果を高めるような試みも行なわれている 104)。
- ④ MF/SS は欧米と比較して本邦では稀な病型であるが、RICや代替ドナーからの同種移植の有効性を示唆させるケースシリーズや後方視的検討の本邦からの報告が増えつつある 105-108)。
- ⑤ 以上のように、移植が必要と考えられる再発・難治性患者においては、最近の報告も合わせて考慮した場合、同種移植が推奨される^{26,109-111)}。前処置については、高い非再発死亡を考慮し、RIC の有効性が多く報告されているが、若年者で皮膚病変の状況が良好で、皮膚病変を侵入門戸とする感染リスクが低いと考えられる場合、MACの選択を否定するものではない。
- ⑥ 進行期症例の初回治療奏効 (CR1/PR1) 例に対する地固め療法としての同種移植が有効である可能性もあるが、その意義は不明である 26,111 。また、限局期再発に対する同種移植の位置付けも不明である $^{26)}$ 。

3. 節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型(ENKL)

1)初回導入治療

- ① 節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: ENKL) は、多剤 耐性 (multi-drug resistance: MDR) に関与する P糖蛋白を発現しているため、アントラサイクリンやビンクリスチンなどを含む CHOP療法の予後は極めて不良である²⁸⁾。
- ② MDR を克服する多剤併用化学療法として、DeVIC療法(デキサメタゾン、エトポシド、イホスファミド、カルボプラチン)¹¹²⁾やSMILE 療法(デキサメタゾン、メトトレキサート、イホスファミド、L-アスパラギナーゼ、エトポシド)¹¹³⁾が本邦で開発された。
- ③ 鼻咽頭原発例で病変が頸部リンパ節までにとどまる限局期患者では、本邦の臨床試験の結果(5年 OS: 73%)から、化学療法と放射線療法を同時に行なうRT-2/3DeVIC 療法を行うことが推奨される $^{114)}$ 。最近報告されたENKLに対する日常臨床での現状を明らかにすることを目的とした多施設共同調査研究NKEAの国内データにおいて、初発限局期ENKLでRT-DeVIC療法が選択された患者 150 例を対象とした解析結果でも、5年OS: 72% および5年PFS: 61% と臨床試験で検討された結果と遜色ないこと、RT-2/3DeVIC療法の成績も大きな差がないことから、RT-2/3DeVIC療法の有効性が確認された $^{33)}$ 。韓国のグループからも、同時化学放射線療法の有効性を示す報告がなされている $^{115)}$ 。
- ④ 鼻咽頭原発で病変が頸部リンパ節を超えて広がっている進行期患者に対しては、第 Π 相臨床試験の結果 (1年OS: 55%) から、SMILE 療法を行うことが推奨される Π 。一方、NKEAの国内データでは、初発進行期 Π ENKL Π = 101) で SMILE 療法が行われたのは Π 13例であり、 Π CR: 23% および ORR: 62% であった Π 33 。強力化学療法である SMILE 療法は、臨床試験で行われた適格規準に基づく治療選択が推奨されていることを含め、日常臨床での実状に関しては多数例での解析が必要である。

2) 初発限局期完全奏効例に対する移植

初発限局期症例のRT-2/3DeVIC療法後CR達成例の予後は良好で、地固め療法としての自家移植や同種移植は推奨されない。

- ① 韓国の多施設共同後方視的研究 (n = 262) において、限局期や予後予測モデルNK-PI が group 1 または2 などの ENKL 症例では、自家移植の有効性が明らかでなかった。また、NKEA の国内データにおける初発限局期 ENKL (n = 150) で、地固め療法の自家移植が施行されたのは2 例のみであり、先述のように、自家移植なしで5年OS: 72% と良好な成績が得られている 33 。
- ② 以上より、初発鼻咽頭原発限局期 ENKL における本邦の標準療法である RT-2/3DeVIC 療法で良好な予後が得られていることや再発救援療法の SMILE療法などへの良好な反応性を考慮すると、初発限局期症例の RT-2/3DeVIC 療法後 CR 例における地固め療法としての自家移植は推奨されない。
- ③ また、初発限局期 CR 例における地固め療法として、同種移植を推奨するデータもない。

3) 初発進行期および再発難治の治療奏効例に対する移植

初発進行期および再発・難治例で、移植時に奏効が得られている場合、自家移植もしくは同種移植 は適応と考えられる。移植の種類に関して、自家移植と同種移植のいずれが優位であるかを示す明確 なエビデンスはない。

- ① 先述のように、初発進行期ENKLや、初回治療後再発またはPR以下のENKL に対しては、 SMILE療法が推奨される。
- ② 報告されたSMILE療法の臨床成績は、移植施行例を含む。サブグループ解析の結果では、自家 移植もしくは同種移植を受けた患者の長期予後は良好であった¹¹³⁾。
- ③ 他の後方視的解析の結果においても、移植を受けることができたという患者バイアスがあるものの、長期生存が報告されていることから、移植の施行は推奨されうる「16-119」。

- ④ 移植の種類に関して、同種移植と自家移植のいずれの優位性を示す明確なエビデンスはない。同種移植について、アジアの多施設共同後方視的研究 (n=18, 80 移植時 CR/PR: $n=17)^{120}$ や CIBMTR の後方視的解析 (n=82, 80 移植時 CR/PR: $n=62)^{121}$ では、化学療法に感受性がある ENKL の移植成績は比較的良好であることが示されている。
- ⑤ 現在まで報告されている自家移植の成績は、同種移植とほぼ同等もしくはそれ以上の傾向にあり 119)、適切なドナーがいない場合の CR 例において、自家移植は適応と考えられる。

4) 治療抵抗例に対する移植

治癒を目指した場合、一部の症例では、自家移植もしくは同種移植の実施は許容される。

- ① 日本造血細胞移植学会のレジストリーデータでは、救援療法後の非完全奏効 ENKL (n = 45) における 2 ± 0 S は、自家移植と同種移植はいずれも 29% であった (2011 年悪性リンパ腫国際会議)。
- ② 救援療法後PR以下のENKLの予後は極めて不良であり、治癒を目指した場合、自家移植もしく は同種移植の実施は許容される。
- ③ 十分な救援化学療法がない中、抗PD-1抗体ペムブロリズマブの有効性を示す報告 122) がなされ、 今後の臨床導入が期待されている(国内未承認)。

Ⅵ. 新規薬剤の動向

リッキシマブ導入や多彩な分子標的薬開発とともにB細胞NHLの治療成績が向上しているのとは対照的に、PTCLでは新規薬剤導入が遅れ、治療成績の進歩は認めていない。その要因として、その疾患頻度は全NHLの7%と極めて稀、さらに多彩な病型から構成されているため、PTCLの病態解明が困難であることがあげられる。

しかし、ここ数年、その様相は変わりつつある。抗CD30抗体にMMAE (monomethyl auristatin E) が抱合された抗体薬物複合体ブレンツキシマブ ベドチンやモガムリズマブなどに続き、新規にフォロデシン、プララトレキサート、ロミデプシン $^{123-125)}$ も、本邦での承認を得ている (2018年1月現在)。 葉酸拮抗薬pralatrexate は、還元型葉酸キャリアへの高い親和性などを介する機序で、methotrexate より高い細胞増殖阻害作用を認める。プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害薬フォロデシンは、T細胞の増殖や分化に重要な代謝経路を抑制し、特にPTCLに対して抗腫瘍効果を発揮する。ロミデプシンは class I に分類されるヒストン脱アセチル化酵素阻害薬である。ただし、これらの新規薬剤は、単剤でのORR は20~40% (CR: 10%前後) に留まり、その治療効果は極めて限定的と言わざるを得ない。単剤で治療スキームを大きく変えうる新規薬剤は登場したとは言い難い中、その開発は現在、初回治療への導入および併用療法へ移りつつある。例えば、B細胞NHLのR-CHOP療法と同様、初回治療でCHOP療法に新規薬剤を組み込んでいく臨床研究が進行中である(ブレンツキシマブ ベドチン、ロミデプシン、アレムツズマブでは第III相臨床試験)。さらに、再発・難治性PTCLを対象に、プララトレキサートとロミデプシンの併用など、新規薬剤同士の併用療法の検討も始まり、良好な結果が得られている 126 。

依然限られたPTCLの治療戦略の中でも、新規薬剤選択が増えたことにより、治療成績向上が今後期待される。特に、これらの薬剤を移植の前後に組み込むことにより、予後の改善をねらう治療戦略の検討がすでに始まっている。一方で、PTCLにおける分子標的薬剤は、正常T細胞に作用するため、ATLLにおける同種移植前のモガムリズマブ投与が重症GVHDの発症リスクとなるという報告 127-130) に代表される様に、移植後の免疫再構築に及ぼす影響も考慮しなければならず、慎重な投与を要求される。

引用文献

- 1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375–2390.
- 2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26:4124-4130.
- 3. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, 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;31:1970-1976.
- 4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117:5019–5032.
- 5. Cairns RA, Iqbal J, Lemonnier F, et al. IDH2 mutations are frequent in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Blood. 2012;119:1901–1903.
- 6. Lemonnier F, Couronne L, Parrens M, et al. Recurrent TET2 mutations in peripheral T-cell lymphomas correlate with TFH-like features and adverse clinical parameters. Blood. 2012;120:1466-1469.
- 7. Palomero T, Couronne L, Khiabanian H, et al. Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. Nat Genet. 2014;46:166–170.
- 8. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. Nat Genet. 2014;46:171-175.
- 9. Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2014;123:2915–2923.
- 10. Wang T, Feldman AL, Wada DA, et al. GATA-3 expression identifies a high-risk subset of PTCL, NOS with distinct molecular and clinical features. Blood. 2014;123:3007-3015.
- 11. Agnelli L, Mereu E, Pellegrino E, et al. Identification of a 3-gene model as a powerful diagnostic tool for the recognition of ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. Blood. 2012;120:1274-1281.
- 12. King RL, Dao LN, McPhail ED, et al. Morphologic Features of ALK-negative Anaplastic Large Cell Lymphomas With DUSP22 Rearrangements. Am J Surg Pathol. 2016;40:36-43.
- 13. Keech JA, Jr., Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. Plast Reconstr Surg. 1997;100:554–555.
- 14. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. J Clin Oncol. 2014;32:114-120.
- 15. Laurent C, Delas A, Gaulard P, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. Ann Oncol. 2016;27:306–314.
- 16. Garcia-Herrera A, Colomo L, Camos M, et al. Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphomas: a heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. J Clin Oncol. 2008;26:3364-3371.
- 17. Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. Am J Dermatopathol. 2009;31:317–322.
- 18. Rodriguez Pinilla SM, Roncador G, Rodriguez-Peralto JL, et al. Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. Am J Surg Pathol. 2009;33:81-90.
- 19. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic

- lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. Blood. 2012;120:3048-3057.
- 20. Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2012;366:1905–1913.
- 21. Guitart J, Weisenburger DD, Subtil A, et al. Cutaneous gammadelta T-cell lymphomas: a spectrum of presentations with overlap with other cytotoxic lymphomas. Am J Surg Pathol. 2012;36:1656-1665.
- 22. Nicolae A, Xi L, Pittaluga S, et al. Frequent STAT5B mutations in gammadelta hepatosplenic T-cell lymphomas. Leukemia. 2014;28:2244–2248.
- 23. Kucuk C, Jiang B, Hu X, et al. Activating mutations of STAT5B and STAT3 in lymphomas derived from gammadelta-T or NK cells. Nat Commun. 2015;6:6025.
- 24. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, et al. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. Gastroenterology. 2007;132:1902–1911.
- 25. Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. Pathol Int. 2008;58:209-217.
- 26. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:1826–1838.
- 27. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood. 2004;103:2474–2479.
- 28. Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, 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;21:1032–1040.
- 29. Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. J Clin Oncol. 2006;24:612–618.
- 30. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, 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.
- 31. Kim HS, Kim KH, Chang MH, et al. Whole blood Epstein-Barr virus DNA load as a diagnostic and prognostic surrogate: extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2009;50:757-763.
- 32. Suzuki R, Yamaguchi M, Izutsu K, et al. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Blood. 2011;118:6018-6022.
- 33. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M, 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;35:32-39.
- 34. El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, et al. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: A review of 124 patients. Am J Hematol. 2015;90:975–980.
- 35. Horwitz S, Coiffier B, Foss F, et al. Utility of (1) (8) fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for prognosis and response assessments in a phase 2 study of romidepsin in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2015;26:774-779.

- 36. Pellegrini C, Argnani L, Broccoli A, et al. Prognostic value of interim positron emission tomography in patients with peripheral T-cell lymphoma. Oncologist. 2014;19:746-750.
- 37. Tomita N, Hattori Y, Fujisawa S, et al. Post-therapy (1) (8) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting outcome in patients with peripheral T cell lymphoma. Ann Hematol. 2015;94:431-436.
- 38. Kako S, Izutsu K, Ota Y, et al. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. Ann Oncol. 2007;18:1685-1690.
- 39. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood. 2014;124:1570-1577.
- 40. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood. 1998;92:76-82.
- 41. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Blood. 2011;117:3402-3408.
- 42. Takamatsu Y, Suzumiya J, Utsunomiya A, 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;84:391-397.
- 43. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood. 2004;104:626-633.
- 44. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer. 2005;103:2091–2098.
- 45. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, 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;116:3418-3425.
- 46. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Phase II trial of dose-adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. Haematologica. 2016;101:e27-29.
- 47. Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. Haematologica. 2017;102:2097-2103.
- 48. Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. Blood. 2017;129:1103-1112.
- 49. Abramson JS, Feldman T, Kroll-Desrosiers AR, 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;25:2211-2217.
- 50. Blystad AK, Enblad G, Kvaloy S, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. Bone Marrow Transplant. 2001;27:711-716.
- 51. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nation-wide survey. Bone Marrow Transplant. 2004;33:405-410.
- 52. Yamazaki T, Sawada U, Kura Y, et al. Treatment of high-risk peripheral T-cell lymphomas other than anaplastic large-cell lymphoma with a dose-intensified CHOP regimen followed by high-dose chemotherapy. A single institution study. Acta Haematol. 2006;116:90–95.
- 53. Feyler S, Prince HM, Pearce R, et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. Bone Marrow

- Transplant. 2007;40:443-450.
- 54. Kim MK, Kim S, Lee SS, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: complete response at transplant predicts survival. Ann Hematol. 2007;86:435-442.
- 55. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. Ann Oncol. 2007;18:652–657.
- 56. Yang DH, Kim WS, Kim SJ, et al. Prognostic factors and clinical outcomes of high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphoma, unspecified: complete remission at transplantation and the prognostic index of peripheral T cell lymphoma are the major factors predictive of outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:118-125.
- 57. Numata A, Miyamoto T, Ohno Y, et al. Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. Bone Marrow Transplant. 2010;45:311-316.
- 58. Kitahara H, Maruyama D, Maeshima AM, 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;96:411-420.
- 59. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. Leukemia. 2006;20:1533-1538.
- 60. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. Eur J Haematol. 2007;79:32–38.
- 61. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2008;19:958-963.
- 62. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, 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;27:106–113.
- 63. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol. 2012;30:3093-3099.
- 64. Schetelig J, Fetscher S, Reichle A, et al. Long-term disease-free survival in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Haematologica. 2003;88:1272-1278.
- 65. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Prolonged survival of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: the GELTAMO experience. Eur J Haematol. 2007;78:290-296.
- 66. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2008;26:218-224.
- 67. Bishton MJ, Haynes AP. Combination chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. Br J Haematol. 2007;136:111-113.
- 68. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma

- comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood. 2010;115:3664-3670.
- 69. Nijeboer P, de Baaij LR, Visser O, et al. Treatment response in enteropathy associated T-cell lymphoma; survival in a large multicenter cohort. Am J Hematol. 2015;90:493-498.
- 70. Mansour MR, Dogan A, Morris EC, et al. Allogeneic transplantation for hepatosplenic alphabeta T-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2005;35:931-934.
- 71. Tanase A, Schmitz N, Stein H, et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. Leukemia. 2015;29:686-688.
- 72. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13:8-14.
- 73. El-Asmar J, Reljic T, Ayala E, et al. Efficacy of High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Peripheral T Cell Lymphomas as Front-Line Consolidation or in the Relapsed/Refractory Setting: A Systematic Review/Meta-Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:802-814.
- 74. Fossard G, Broussais F, Coelho I, 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):715-723
- 75. Robles M, Vigouroux S, Tabrizi R, et al. Allogeneic SCT for patients with high-risk peripheral T-cell lymphoma in first response. Bone Marrow Transplant. 2013;48:1484-1485.
- 76. Loirat M, Chevallier P, Leux C, et al. Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention-to-treat analysis from a single center. Ann Oncol. 2015;26:386–392.
- 77. Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. Leukemia. 2014;28:1885–1891.
- 78. Schmitz N, de Leval L. How I manage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current practice and a glimpse into the future. Br J Haematol. 2017;176:851–866.
- 79. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. Ann Oncol. 2003;14:1768-1775.
- 80. Chen AI, McMillan A, Negrin RS, Horning SJ, Laport GG. Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14:741-747.
- 81. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31:3100-3109.
- 82. Kim SW, Yoon SS, Suzuki R, et al. Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology. Leukemia. 2013;27:1394–1397.
- 83. Park BB, Kim WS, Suh C, et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. Ann Hematol. 2015;94:1845–1851.
- 84. Skamene T, Crump M, Savage KJ, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell

- transplantation for peripheral T-cell lymphoma: a subset analysis of the Canadian Cancer Trials Group LY.12 randomized phase 3 study (). Leuk Lymphoma. 2017;58:2319–2327.
- 85. Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2014;32:1157-1163.
- 86. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol. 2011;29:1182-1189.
- 87. Ogura M, Tsukasaki K, Nagai H, et al. Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies. Cancer Sci. 2012;103:1290-1295
- 88. Dummer R, Duvic M, Scarisbrick J, et al. Final results of a multicenter phase II study of the purine nucleoside phosphorylase (PNP) inhibitor forodesine in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) (Mycosis fungoides and Sezary syndrome). Ann Oncol. 2014;25:1807–1812.
- 89. 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;30:2190-2196.
- 90. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2017;130:2709-2717.
- 91. Corradini P, Dodero A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. J Clin Oncol. 2004;22:2172-2176.
- 92. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. J Clin Oncol. 2008;26:2264–2271.
- 93. Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol. 2009;27:3951–3958.
- 94. Dodero A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. Leukemia. 2012;26:520-526.
- 95. Chihara D, Fanale MA, Miranda RN, et al. The survival outcome of patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Br J Haematol. 2017;176:750-758.
- 96. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. Blood. 2016;127:938-947.
- 97. Dietrich S, Finel H, Martinez C, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. Leukemia. 2016;30:2086-2089.
- 98. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. J Clin Oncol. 2016;34:3141–3149.

- 99. Martinez C, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2017;35:3425-3432.
- 100. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2008;41:597-604.
- 101. Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. J Clin Oncol. 2005;23:6163-6171.
- 102. Wu PA, Kim YH, Lavori PW, Hoppe RT, Stockerl-Goldstein KE. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sezary syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:982-990.
- 103. Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2010;28:4492–4499.
- 104. Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. J Clin Oncol. 2010;28:2365-2372.
- 105. Fukushima T, Horio K, Matsuo E, et al. Successful cord blood transplantation for mycosis fungoides. Int J Hematol. 2008;88:596–598.
- 106. Kahata K, Hashino S, Takahata M, et al. Durable remission of Sezary syndrome after unrelated bone marrow transplantation by reduced–intensity conditioning. Acta Haematol. 2008;120:14–18.
- 107. Nakaike T, Kato K, Oku S, et al. Reduced-intensity conditioning followed by cord blood transplantation in a patient with refractory folliculotropic mycosis fungoides. Int J Hematol. 2013;98:491-495.
- 108. Shiratori S, Fujimoto K, Nishimura M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning for mycosis fungoides and Sezary syndrome. Hematol Oncol. 2016;34:9-16.
- 109. de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. Haematologica. 2014;99:527–534.
- 110. Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. Bone Marrow Transplant. 2014;49:1360–1365.
- 111. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. Blood. 2016;127:3142-3153.
- 112. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, 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;27:5594–5600.
- 113. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, 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;29:4410-4416.
- 114. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, 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;30:4044-4046.
- 115. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell

- Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. J Clin Oncol. 2009;27:6027–6032.
- 116. Au WY, Lie AK, Liang R, et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value. Ann Oncol. 2003;14:1673-1676.
- 117. Murashige N, Kami M, Kishi Y, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. Br J Haematol. 2005;130:561-567.
- 118. Kim HJ, Bang SM, Lee J, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective comparison with non-transplantation cases. Bone Marrow Transplant. 2006;37:819–824.
- 119. Lee J, Au WY, Park MJ, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14:1356–1364.
- 120. Tse E, Chan TS, Koh LP, et al. Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: a multicentre analysis from the Asia Lymphoma Study Group. Bone Marrow Transplant. 2014;49:902–906.
- 121. Kanate AS, DiGilio A, Ahn KW, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a CIBMTR analysis. Br J Haematol. 2017.
- 122. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. Blood. 2017;129:2437-2442.
- 123. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. J Clin Oncol. 2012;30:631-636.
- 124. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. J Hematol Oncol. 2014;7:11.
- 125. Maruyama D, Tobinai K, Ogura M, et al. Romidepsin in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a phase I/II and pharmacokinetics study. Int J Hematol. 2017;106:655-665.
- 126. Amengual JE, Lichtenstein R, Lue J, et al. A phase 1 study of romidepsin and pralatrexate reveals marked activity in relapsed and refractory T-cell lymphoma. Blood. 2018;131:397-407.
- 127. Haji S, Kiyasu J, Choi I, et al. Administration of an anti-CC chemokine receptor 4 monoclonal antibody, mogamulizumab, before allogeneic bone marrow transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2016;51:432-434.
- 128. Inoue Y, Fuji S, Tanosaki R, Fukuda T. Pretransplant mogamulizumab against ATLL might increase the risk of acute GVHD and non-relapse mortality. Bone Marrow Transplant. 2016;51:725-727.
- 129. Sugio T, Kato K, Aoki T, et al. Mogamulizumab Treatment Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Induces Severe Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:1608-1614.
- 130. Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, 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;34:3426-3433.

3. ホジキンリンパ腫

はじめに

ホジキンリンパ腫(HL)は多くの患者で治癒を目指すことのできる疾患であり、長期生存例ではむしろリンパ腫の再発よりも治療に関連した二次発がんや心血管障害などの晩期毒性が問題となる^{1,2)}。そのため、低リスク症例では極力治療を減量する方向で適正化が進んでいる。その一方で、一部に難治性の症例が存在することから、それらの患者を早期に見出し治療強化することの意義についても検討が進められている。

近年、腫瘍細胞であるHodgkin/Reed-Sternberg (H/RS) 細胞に表出するCD30分子を標的としたブレンツキシマブ ベドチン(BV)、HLの組織中で作用している免疫抑制性のPD-1シグナルを標的としたPD-1阻害薬(ニボルマブ、ペムブロリズマブ)が新規治療薬として登場し、それぞれ高い有効性を持つことが示されつつある。化学療法と異なる作用点を持つこれらの薬剤を、治癒率の向上あるいは治療毒性の低減に向けてどのように活用していくかが、HL治療における現在の大きな課題となっている。

I. 病型分類

HLは典型的にはリンパ節に出現し、大型のH/RS細胞およびそれらを取り囲むT細胞、マクロファージ、B細胞、好酸球、形質細胞、好中球、線維芽細胞などの多彩な細胞で構成される。WHO改訂第4版(2016年)においても、第4版(2008年)の病型分類が踏襲されており、そのうち9割を占めるclassic HL(cHL)は、結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型の4群に分類される。cHLの2大亜型のうち、結節硬化型は15-35歳に発症のピークがあり、混合細胞型は中高年層にもピークが存在する。

なお、cHLに含まれない特異的病型として、結節リンパ球優位型 (nodular lymphocyte predominant HL, NLPHL) が約1割存在する。本疾患では腫瘍本体である巨細胞の形態もしばしば単核で典型的な H/RS細胞とは異なることが多く、CD30・CD15 陰性、CD20 陽性であることから、本質的には B細胞リンパ腫であると認識されている。リツキシマブを含む治療が奏効する $^{3-5}$ ことからも、NLPHLに ついては臨床上 B細胞リンパ腫として治療を行うのが妥当と考えられ、以下は cHL を対象として記載する。

Ⅱ. 移植の適応とそのエビデンスレベル

	移植時病期	自家移植	同種移植
HL	初発、治療奏効例	GNR	GNR
	再発・難治性 救援化学療法奏効例	S	CO(W)
	再発・難治性 救援化学療法非奏効例	SD: CO (W) PD:GNR	CO(W)
	自家移植後再発 救援化学療法奏効例	CO(W)	CO(W)
	自家移植後再発 救援化学療法非奏効例	GNR	CO(W)

S: standard of care, 移植が標準治療である

CO(S): clinical option with strong evidence, 移植を積極的に考慮しても良いと考えられる根拠となる前向き臨 床試験や多数例の後方視的研究が存在する

CO(W): clinical option with weak evidence, 移植を考慮しても良いが、そのエビデンスレベルは低い

Dev: developmental, 開発中であり、臨床試験として実施すべきである

GNR: generally not recommended, 一般的に勧められない

SD: 救援化学療法に対してSD(安定) PD: 救援化学療法に対してPD(進行)

Ⅲ. 予後予測因子

1. 限局期 HL

全般に長期生存割合は90%を超えるが、巨大腫瘤の存在、赤沈亢進、リンパ節領域数 $(3\sim4\gamma$ 所以上)、節外病変の存在、年齢などのリスク因子に基づき、予後良好群・予後不良群の2群に分けられる。これらのリスク因子は臨床研究グループによって少しずつ異なる基準が用いられており $(表1)^6$ 、巨大腫瘤やB症状を呈する stage II 症例が進行病期の臨床試験に組み込まれている場合もある。

表 1. 限局期 HLのリスク因子⁶⁾

Stage I-IIの患者のうち、下記のいずれかが存在する場合、限局期予後不良群として扱う。

GHSG	EORTC	NCCN
胸郭比1/3以上の縦隔腫瘤 1つ以上の節外病変 ESR 50以上,もしくは30以上でB 症状あり 節性病変が3領域以上(GHSGによる11領域中)	胸郭比0.35以上の縦隔腫瘤 50歳以上 ESR 50以上、もしくは30以上で B症状あり 節性病変が4領域以上(EORTCに よる5横隔膜上領域中)	胸郭比 1/3 以上の縦隔腫瘤 10cm 以上の巨大腫瘤 ESR 50 以上 B症状あり 節性病変が 4 領域以上 (Ann Arbor による 17 領域中)
予後良好群 vs 予後不良群 5年PFS: 95.8% vs. 86.4% 5年OS: 98.8% vs. 96.2%	予後良好群 vs 予後不良群 5年 PFS: 94.2% vs. 87.6% 5年 OS: 99.4% vs. 96.0%	予後良好群 vs 予後不良群 5年PFS: 95.3% vs. 86.7% 5年OS: 99.0% vs. 96.1%

GHSG, German Hodgkin Study Group; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

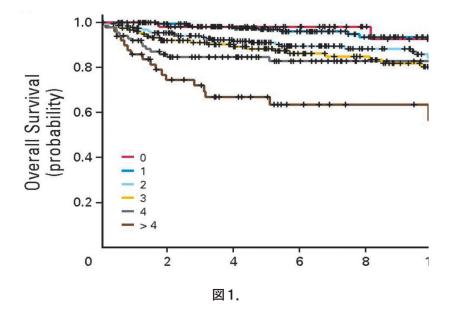
2. 進行期 HL

International Prognostic Score (IPS) が予後予測の指標として用いられる (表2)⁷⁾。近年、総合的な診療の質の向上に伴い、進行期HL全体で5年FFP 78%、5年OS 90%と IPS発表当初よりも改善し、各リスク群間の差も縮まっている (図1:1990-2010年に診断された初発進行期HL740症例のOS (British Columbia Cancer Agency Lymphoid Cancer Database)⁸⁾。

表2. International Prognostic Score (IPS)7)

該当する項目数により0~7点で点数化

男性
45歳以上
Ann Arbor IV期
ヘモグロビン 10.5g/dL 未満
白血球数 15,000/μL以上
リンパ球数 600/μL未満もしくはリンパ球割合が白血球の8%未満
アルブミン4.0g/dL 未満



(参考)

HLの画像診断 (病期分類、治療効果判定) においては、PET-CT (Deauville criteria, 5 point scale) が国際的に推奨されている 9,10 。治療効果判定時は、最終化学療法より最低3週、理想的には6-8週あけて撮影することが、またG-CSF投与からは2週間、放射線治療からは3 r 月あけて撮影することが勧められている 9 。また、interim PET-CTの有用性についても様々な臨床試験で検討され、評価の再現性も比較的高いことが示されている 11 。試験の目的によって異なるしきい値が適用できる (CMR: score 1-3 もしくは1-2) 点も PET-CTの利点となっている。

PET-CTによる治療効果判定 (Deauville criteria, 5-point scale) 9)

1.	取り込みなし	CMR	
2.	縦隔プール以下の取り込み		
3.	縦隔プールより強く、肝臓以下の取り込み	CMRの可能性が高い	
4.	肝臓よりやや強い取り込み	残存病変/増悪を示唆	
5.	肝臓より明らかに強い取り込み(2-3倍のSUV値) /新規病変の出現		
X.	X. リンパ腫非関連と思われる新規の取り込み領域の出現		

CMR, complete metabolic response.

Ⅳ. 臨床成績

1. 限局期 HL(未治療)

限局期HLに対しては予後良好群、予後不良群とも化学放射線療法が標準治療であり、治療奏効症例に対する移植の適応はない。

限局期予後良好群

限局期症例においては、かつて行われていたマントル照射や亜全リンパ節領域照射(STLI)などの広照射野の放射線単独治療は、化学療法との併用療法に比較し治療成績が劣るのみならず、二次発がんや冠動脈疾患などの晩期障害のリスクが問題となることから、化学放射線療法が標準治療とみなされている。限局期予後良好群542例を対象とした、MOPP-ABV3サイクルと区域放射線照射(IF-RT)の併用療法とSTLI単独治療とのEORTCの比較試験(H8-F trial)では、5年EFS 98% vs 74%、10年OS 97% vs 92%と前者で有意に優れていた¹²⁾。

本試験では照射線量は36-44Gyであったが、限局期予後良好群での更なる治療減量の試みとして、1370例を対象として行われたABVD 2 vs. 4サイクル+放射線照射 20 vs. 30Gyの計4群間の比較試験 (GHSG, HD10 trial) では、最も治療を減量したABVD 2 コース+IF-RT 20Gyの群においても、5年 OS 96.6% (93.9-98.1%)、5年PFS 90.8% (86.7-93.7%) と他群と全く同等の治療成績が示され、毒性も軽減できたとしている 13 。 ただし、GHSGのHD7-12 試験に参加したHL 6840 症例の長期予後の解析では、限局期予後良好群でも晩期再発が一部に存在していることが報告されている 14 。

限局期予後不良群

限局期予後不良群では、4サイクルのABVDもしくはBEACOPPとIF-RT 20Gyもしくは30Gyの計4群が比較され(GHSG, HD11 trial)、ABVD+20Gyのみ freedom from treatment failure (FFTF) およびPFSが不良であったが、ABVD 4コース + IF-RT 30Gyの治療成績(5年OS 94.3%、5年PFS 87.2%)はBEACOPP + IF-RT 20/30Gyとの間で有意差が認められず、治療毒性の観点からABVD 4コース + IF-RT 30Gyが限局期予後不良群で推奨される治療であるとされている¹⁵⁾。

2. 進行期 HL(未治療)

進行期HLに対する標準治療はABVD 6-8コースであり、治療奏効症例に対する移植の適応はない。 進行期HL全体で治療強化する意義は乏しいと評価されているが、一部に存在する予後不良症例を早 期発見し、治療を強化することで予後の改善が得られるかが検討されている。

ABVDとBEACOPPのランダム化比較試験では、いずれもBEACOPPで再発率は低いが有害事象の割合も高く、OSは同等との共通した結果が示されている $^{16-18)}$ 。進行期症例に対するABVD 6コースと強化化学療法 (BEACOPP、COPP-EBV-CAD)の比較試験 (HD2000 trial)の長期観察では、10年PFSはそれぞれ69%、75-76%とABVDがやや劣る結果であった。しかし、再発時も救援化学療法が一定の割合で奏効することや、強化化学療法により二次発がんが増加する(6%)ことから、10年OSは85%、84-86%と両群で全く差がなく、初発進行期症例全体で強化化学療法(自家移植を含む)を行う意義は乏しいとみなされている $^{19)}$ 。

ABVD療法で治療が行われた進行期HL患者(一部限局期予後不良群を含む)において、interim PET-CTの予後予測における意義が検討され、ABVD2サイクル終了後のPET陰性例と陽性例ではそれぞれ2年PFSが95.0%、12.8%と大きな差があり、IPSよりも強力な予後指標となることが示された 2^{20} 。この報告以降、interim PET-CT を活用した response-adapted therapy について検討が進んでいる。その中の一つである RATHL試験において、ABVD 2サイクル後の PET-CT (PET2) で陰性であった症例は ABVD もしくは AVD に無作為割付され残り 4コース実施、陽性であった症例は BEACOPPへの強化が行われた 2^{11} 。 PET2 陰性群 (83.7%)において、ABVD継続群では3年PFS 85.7%、3年OS 97.2%、AVDへの減量群ではそれぞれ84.4%、97.6%であり、統計学的に非劣性の証明には至らなかったが、ほぼ同等の成績であることが示唆された。肺毒性は有意に AVD療法群で少なかったことから、治療早期奏効群においては治療効果を落とさずにブレオマイシンを減量し肺毒性を低減できる可能性がある。一方、interim PET-CT 陽性でBEACOPPへの治療強化群では3年PFS 67.5%、3年OS 87.8%であり、ABVD との直接比較ではないものの、過去のinterim PET-CT 陽性群における ABVD 継続症例に比し予後が改善することが示唆され 2^{21} 、interim PET-CT 防性群における適正な治療強化に活用できる可能性がある 2^{11} 、 2^{22} 0。なお、interim PET-CT 陽性群に対する upfront の自家移植も試みられているが 2^{23} 0、現在のところまだ十分なデータは存在しない。

また、BVを初回治療から活用する工夫も行われている。Stage II A bulky以上のHLに対するABVD/AVD+BVの第 I 相試験では、ABVD+BV群で高率に肺毒性を生じたが(25例中11例、2例の死亡を含む)²⁴⁾、AVD+BV群では5年FFS 92%、5年OS 100%と良好な結果が示された²⁵⁾。さらに、Stage III以上の進行期HLを対象として、AVD+BVはABVDとのランダム化比較試験(ECHELON-1)において、2年修正PFS(進行、死亡、あるいはCR未到達における追加治療までの期間)82.1% vs 77.2%と有意に優れた結果が示され、OSもABVDを上回る傾向が示されており²⁶⁾、今後初発進行期HLに対する治療の選択肢となる可能性が考えられる。

3. 初回再発・治療抵抗性

BVやPD-1 阻害薬(ニボルマブ、ペムブロリズマブ)も治療の選択肢にはなるが、現在のところ根治可能性を含むエビデンスの多さから、多剤併用サルベージ化学療法に感受性があれば引き続き自家移植による地固め治療を行うことが推奨される。自家移植後の長期 PFS は約50% とされる²⁷⁻³²⁾。

- ① BNLIによる再発・難治性HL 40例を対象とした試験において、BEAM後自家移植を行う群と、 自家移植を要しないmini BEAMとがランダムに割り付けられ、自家移植の意義が比較検討され た³³⁾。OSで差は認められなかったが、EFS, PFS が自家移植群で有意に良好であった。
- ② GHSG/EBMTによる再発HL 161症例を対象とした試験において、Dexa-BEAM 2サイクル後CR/PRを得たのち、Dexa-BEAMを2サイクル追加あるいはhigh-dose BEAM併用自家移植の2群にランダムに割り付けられ、自家移植の意義が比較検討された³⁴⁾。その結果、化学療法感受性のある再発HLにおいて、BEAM-HSCT はDexa-BEAMに比較し、3年FFTFを有意に延長させた (55% vs 34%)。
- ③ GELAによるH89 trialに登録された新規発症の進行期HLにおいて、初回治療抵抗性、PR止まり、および再発HL症例157例を対象としたサルベージ化学療法後BEAMによる自家移植が行われた

報告では、5年OS はそれぞれ30%, 72%, 76% であった 35)。そのうち、自家移植が行われた101症例では71%、自家移植が行われなかった48症例では32% であった。多変量解析では、増悪期にB症状を有した症例、自家移植が行われなかった症例、自家移植前の化学療法抵抗性症例において、有意にOSの短縮がみられた。

- ④ 日本造血幹細胞移植学会のレジストリーデータを用いた再発・難治性HLに対する自家移植(初回)症例298例の後方視的解析では、3年OS 70%、3年PFS 59%とされ、性別(女性)、年齢(<40歳)、病勢(CR)、PS(\leq 1)が予後良好因子とされている 36 。
- ⑤ 一方、自家移植や一部同種移植後症例を含む難治性HL 240例を対象としたBV単剤治療の後方視研究の報告では、ORR は80%と高いもののmedian PFS は6.8ヶ月であったことから、BV が有効であっても移植可能症例については引き続き自家・同種移植を目指すべきであるとしている³⁷⁾。

再発・難治性HLに対する救援化学療法はICE、DHAP、GDPなど非ホジキンリンパ腫と同様の化学療法が行われ、それぞれORR 70~80%台、CR率30%前後と報告されているが $^{38-41}$ 、レジメン間での直接比較は行われておらず、定まったものは存在しない。また、これらの救援化学療法後に自家移植が実施できる割合は約70%であることから、救援療法にBVを組み込むことで治療成績を向上させる試みが行われている。

そうした例として、BV (1.2 mg/kg, day $1\cdot 8\cdot 15$, 28 日周期) 2 サイクル後、PET-CT 陰性であればそのまま自家移植、PET-CT で残存があればaugmented ICE 2 サイクルを追加し移植を考慮するという第 II 相試験が行われ、12 名 (27%) がBV のみ、全体として 34 名 (76%) でPET-CT 陰性を得て自家移植に進むことができ、PET 陰性での移植群は ICE の有無に関わらず 2 年 EFS 91-92% と良好であったと報告されている (PET 陽性群の 2 年 EFS は 46%) 42 。また、BV (1.8 mg/kg, 3 週周期) 4 サイクル後、CR 未到達症例で適宜化学療法を追加し自家移植を行うという 37 名を対象とした第 II 相試験では、49% がBV のみの救援療法で自家移植に進み、全体で 86% が自家移植を実施できたとしており 43 、自家移植前の救援化学療法において BV は安全で有用な選択肢となることが示唆されている。ただし、BV 単独療法での CR 導入割合は 30% 程度であり従来の救援化学療法より優れているとは言えず、自家移植前の救援化学療法として BV 単独療法を支持するデータは乏しい。自家移植適応の再発・難治性 HL 患者を対象として BV 併用化学療法 (DHAP療法、ESHAP療法、ICE療法)の前向き試験が現在進行中である。

自家移植レジメンに確立したものはないが、海外の2つのランダム化比較試験でBEAMが適用されており^{33,34)}、本邦ではその代替レジメンであるMEAM などが選択肢となる。

再発・難治性HLに対する自家移植症例においては、stage IV、3 r 月以内の再発、ECOG PS が1以上、5cm以上の腫瘤、救援化学療法で(CT評価により)PR未満の5 項目が独立したリスク因子とされ、0, 1, 2, 3-5 点の4群でPFS, OS が層別化されることが示されている 44 。特に救援化学療法に抵抗性である場合のハザード比はOS において5.3 (95%CI 3.1-9.1)、PFS において2.9 (95%CI 1.7-5.0))と評価されている 28 。救援化学療法抵抗性の状態で自家移植を実施した症例の後方視的解析では、救援化学療法にてSD (30名) およびPD (15名) であった患者の10年FFS は46%、27% であったと報告されており、救援化学療法に感受性がなくても自家移植の恩恵を受ける症例が一部に存在することが示唆されている。しかし、本試験ではCT による治療効果判定が行われていることや、一部の症例で自家移植後に放射線照射が追加されていることを考慮に入れる必要がある。治療の選択肢が増えている現在、やはり自家移植前にできるだけ病勢制御に努めることは重要と考えられる。

一方、再発のリスクが高い自家移植症例(初回治療でCR未到達、初回寛解から12ヶ月未満の再発、救援化学療法開始時における節外病変陽性)329例を対象に、移植後の地固め療法として $BV(1.8 \, \text{mg/kg}, 3$ 週周期)16サイクル実施群とプラセボ群とを比較した第III相試験(AETHERA)が行われ、median PFSがBV群で42.9ヶ月と、プラセボ群24.1ヶ月に比べ高かったことが示され、特に同種移植の困難な高リスク症例に対し本治療の有効性が示唆されている450。しかし、おそらくプラセボ群で疾患増悪時にBV治療へのクロスオーバーが許容されていた影響により、OSは両群で差が認められておらず、BVを地固め的に使用する意義については見解がまだ定まっていない。

一方、再発・治療抵抗性HLに対し、自家移植を行わずに同種移植が実施されたデータも存在する。 Johns Hopkins Oncology Centerにおける再発・難治性HLに対する自家・同種骨髄移植の比較では、同種移植群で化学療法抵抗性・早期再発例が多く含まれたが、同種移植の方が原疾患の再発が低く、二次発がんも低い傾向が示された ⁴⁶⁾。日本造血幹細胞移植学会のレジストリーデータを用いた自家移植歴のない再発・難治性HL40名に対する同種移植の後方視的解析では1年OS 53%, 3年OS 45% との結果であり、自家移植よりも有意に不良であったが、これらの症例では診断時にB症状を有していたり移植前の病勢コントロールが不良である傾向が認められた ³⁶⁾。化学療法抵抗性で自家移植が適さないと判断される場合、一定の条件が揃う状況では、同種移植も治療の選択肢となりうると考えられる。

4. 自家移植後再発

自家移植後再発症例における median OS は従来約2年とされ 47,48 、BV や同種移植、PD-1阻害薬などが治療の選択肢となるが、これらの位置付けに関してはまだ見解が定まっていない。

自家移植後の多剤化学療法のORR自体は6割以上と決して悪くない成績が報告されているが、血液毒性が強く出現する傾向があり、二次発がんのリスクも高いことから、治療強度については症状の有無や同種移植の適応などに従い、個別に検討するのが妥当とされる^{38,40,41,49-54)}。なお、2度目の自家移植は初回移植から3年以上経過している場合、5年PFS 25%、5年OS 38%と一定の有効性を持つことが示されており⁵⁵⁾、化学療法の感受性があり同種移植が困難である場合などで限定的に考慮されるが、新規薬剤との兼ね合いで慎重に適応を判断する必要がある。

Brentuximab Vedotin (BV)

自家移植後の再発・難治性症例に対するBVの第 II 相試験では、最大16サイクルの治療でORR 75%、5年のフォローアップで102例中15例において寛解維持(うち6例で同種移植実施)が報告されている $^{56,57)}$ 。奏効割合は高いものの、BV単独で長期に寛解が維持できる症例は限られることから、可能であればBV治療に引き続き同種移植を行うことも検討される。同種移植前の救援療法としてのBVの使用は、GVHDやVODなどの移植後合併症を上昇させず $^{58-60}$ 、2年PFSはBV不使用の過去のデータに比較して59.3% vs 26.1% と改善傾向が示されており 61 、BVは同種移植前治療の良い選択肢となると考えられる。

一方、BV治療は同種移植後再発に対しても ORR 50%, median PFS 7.8 τ 月と一定の有効性を示すことが示されている 62 。

同種移植

同種移植の報告は多くが後方視的解析で、症例数も少ないため情報が限られるものの、生命予後の改善や $^{63,64)}$ DLIの有効性が示されており $^{65-68)}$ 、自家移植後再発症例において考慮される $^{36,69-72)}$ 。RICを用いた移植では2年PFS 29-39%、2年OS 52-66%との成績が報告されており 69,71,73 、他のリンパ腫病型と同様TRMの低減にも寄与するとされ $^{74-76)}$ 、RICが主として選択される。なお、血縁HLA一致ドナーの方が非血縁ドナーよりOSがまさる傾向はあるものの明らかな有意差は示されていない。また、Post-CYを用いたハプロ一致移植の有用性が示されつつあり、臍帯血移植も選択肢となることが報告されている $^{77-79)}$ 。

- ① 再発HLに対し同種移植を受けた168例を対象としたEBMTの後方視的解析において、RIC (n=89)とMAC (n=79)が比較されたところ、RIC群でMAC群に比べNRMが有意に低く (HR 2.85; P < .001)、OSが低い結果が示された (59% vs 36%、HR 2.05; P = .04) ⁷⁰。 また、cGVHDの出現は再発率の低下と関連していた。
- ② 92名を対象とした再発HLに対するサルベージ療法とRISTの第 II 相試験では、PD症例を除く 78症例がFlu(150 mg/sqm)+ Mel(140 mg/sqm)の前処置により同種移植を受け(非血縁移植:

- n=23)、移植時50例がCR/PR、28例がSDであった 80 。1年TRMは15% であり、主に再発が予後に影響していた。同種移植症例では1年PFS 48%、4年PFS 24%であり、cGVHDの出現は再発率の低さと関連していた。CRで移植を受けた症例は有意に予後が良く、1年OS 71%、4年OS 43%であった。
- ③ 再発難治性HL 90症例に対するRISTにおいて、HLA一致血縁ドナー(n=38)、HLA一致非血縁ドナー(n=24)、ハプロ一致血縁ドナー(n=28)間の移植成績を比較した⁷⁷⁾。2年OS/PFSと再発・進行割合は、HLA一致血縁ドナーで53%, 23%, 56%;HLA一致非血縁ドナーで58%, 29%, 63%;ハプロ一致血縁ドナーで58%, 51%, 40%であった。NRMや再発率はハプロ一致ドナー移植で有意に低かった。
- ④ 進行期HL 26例に対するHLAハプロ一致血縁ドナーを用いた低線量TBI前処置によるRISTの報告において、Post-CY + MMF + CNIによるGVHD予防を行った報告では、全例自家移植歴あり、65%が同種移植時に活動性病変を有していたにも関わらず、96%において安定した生着が得られ、grade 2-4のaGVHDおよびcGVHDはそれぞれ 24%,8%であった $^{78)}$ 。24ヶ月の観察期間中央値において21症例が生存、そのうち20症例が無病であった。TRMと再発発生割合はそれぞれ4%、31%であり、3年OS 77%、3年PFS 63%であった。
- ⑤ 日本における再発・難治性HLに対する同種移植症例 122例の後方視的解析では、3年OS 43%、3年PFS 31%、3年NRM 32% と報告されている 36 。

PD-1 阻害薬

PD-1 阻害薬は再発・難治性HLを適応症として承認されているが、現在のところ、複数の化学療法やBV治療歴を有する症例を中心にデータが存在する。ニボルマブは再発・難治性HL(自家移植・BV治療後症例を含む)に対する第 Ib 相試験において ORR 87%、24週 PFS 86% 81 、自家移植およびBV治療後の再発に対する第 II 相試験において ORR 67%、SD 23% との成績が示されている 82 。一方、ペムブロリズマブの第 II 相試験では自家移植歴およびBV治療歴あり群、BV治療歴あり・自家移植歴なし(化学療法抵抗性)群、自家移植歴あり・BV治療歴なし群の3群で、ORR がそれぞれ73.9%、64.2%、70.0%であったと報告されており 83 、自家造血幹細胞移植に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者における有用性が示されている。なお、PD-1 阻害薬とBV や化学療法との併用療法については、海外で複数の臨床試験が進行中である。

また、同種移植前後のPD-1 阻害薬の使用については、GVHDのリスク上昇に注意を要することが認識されつつある $^{84-86)}$ 。同種移植後再発に対しPD-1 阻害薬を行った悪性リンパ腫 31 例 (うちcHL 29 例) の多国間後方視的解析によると、17 例で GVHD が誘発され、そのうち大半が 1-2 回の PD-1 阻害薬投与で出現した $^{79)}$ 。また、GVHD が誘発されなかった 14 例と比較し、GVHD の既往を有する症例が多く (71% vs 50%)、免疫抑制剤使用中の割合が低く (18% vs 36%)、移植から PD-1 阻害薬治療開始までの期間が短い傾向があった (中央値 740 日 vs 920 日)。なお、PD-1 阻害薬による治療効果はGVHD 誘発あり・なし両群で ORR7 割台と大きな相違はみられなかったが、GVHD が出現した場合、ステロイド治療に抵抗性の傾向がみられたことが示されている。

また、同種移植後再発に対しPD-1 阻害薬(ニボルマブ)が投与されたHL20例の報告では、aGVHDが誘発された6例は全例 GVHD の既往を有し、移植から PD-1 阻害薬投与までの期間が短い点 $(8.5\, r)$ 月 vs $(8.5\, r)$ $(8.5\, r)$ $(8.5\, r)$ $(8.5\, r)$ $(8.5\, r)$

一方、同種移植前にPD-1 阻害薬を使用した悪性リンパ腫39症例を対象とした多国間の後方視的解析では、1年OS 89%、1年PFS 76%と、従来の同種移植成績よりも良好な傾向が示されているが、移植後早期の制御性T細胞の減少が特徴的に認められ、grade 3-4のaGVHDが44%, 類洞閉塞症候群が8%に出現し、18%で移植1-7週後にfebrile syndromeを合併したとされている⁸⁰⁾。以上のように、PD-1 阻害薬は同種移植症例においても一定の有効性を持つと考えられるが、まだ至適な使用時期や

投与量などの情報が乏しいことから、適用に際しては慎重な判断と、特に免疫関連合併症の注意深い 観察が必要である。

参考文献

- 1. Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363 (7):653-662.
- 2. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2015;373 (26):2499–2511.
- 3. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2014;32 (9):912–918.
- 4. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;130 (4):472-477.
- 5. Molin D, Linderoth J, Wahlin BE. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in Sweden between 2000 and 2014: an analysis of the Swedish Lymphoma Registry. Br J Haematol. 2017;177 (3):449–456.
- 6. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann Oncol. 2013;24 (12):3070–3076.
- 7. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998;339 (21):1506–1514.
- 8. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. J Clin Oncol. 2012;30 (27):3383–3388.
- 9. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, 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.
- 10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, 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):3059–3068.
- 11. 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.
- 12. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2007;357 (19):1916–1927.
- 13. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363 (7):640-652.
- 14. Brockelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, et al. Late Relapse of Classical Hodgkin Lymphoma: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD7 to HD12 Trials. J Clin Oncol. 2017;35 (13):1444-1450.
- 15. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, 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):4199-4206.
- 16. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol. 2009;27 (5):805-811.
- 17. 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.
- 18. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles >/= 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. Ann Oncol. 2014;25 (8):1622-1628.
- 19. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2016;34 (11):1175-1181.
- 20. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-] ¹⁸F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography is prognostically superior to International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol. 2007;25 (24):3746-3752.
- 21. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374 (25):2419-2429.
- 22. Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup Trial of Response–Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. J Clin Oncol. 2016;34 (17):2020–2027.
- 23. Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38 (6):1064-1071.
- 24. Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet Oncol. 2013;14 (13):1348-1356.
- 25. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;130 (11):1375–1377.
- 26. 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.
- 27. Sureda A, Constans M, Iriondo A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. Ann Oncol. 2005;16 (4):625-633.
- 28. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12 (10):1065-1072.
- 29. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2008;19 (7):1312-1319.
- 30. Hahn T, McCarthy PL, Carreras J, et al. Simplified validated prognostic model for progression–free survival after autologous transplantation for hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19 (12):1740–1744.
- 31. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant. 1997;20 (1):21-26.
- 32. Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. Br J Haematol. 2011;153 (3):358-363.

- 33. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341 (8852):1051-1054.
- 34. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359 (9323):2065-2071.
- 35. Ferme C, Mounier N, Divine M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. J Clin Oncol. 2002;20 (2):467-475.
- 36. Kako S, Izutsu K, Kato K, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2015;90 (2):132–138.
- 37. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. Haematologica. 2016;101 (4):466-473.
- 38. 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.
- 39. Ribrag V, Nasr F, Bouhris JH, et al. VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatinum) as a salvage intensification program in relapsed or refractory Hodgkin's disease. Bone Marrow Transplant. 1998;21 (10):969-974.
- 40. Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Ann Oncol. 2003;14 (12):1762–1767.
- 41. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol. 2007;18 (6):1071-1079.
- 42. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16 (3):284-292.
- 43. 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.
- Brockelmann PJ, Muller H, Casasnovas O. et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2017;28 (6):1352-1358.
- 45. 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.
- 46. Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2001;19 (23):4314-4321.
- 47. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:326–333.
- 48. Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or

- aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2003;32 (7):673-679.
- 49. Spencer A, Reed K, Arthur C. Pilot study of an outpatient-based approach for advanced lymphoma using vinorelbine, gemcitabine and filgrastim. Intern Med J. 2007;37 (11):760-766.
- 50. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. Leuk Lymphoma. 2010;51 (8):1523-1529.
- 51. Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1999;10 (5):593-595.
- 52. 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.
- 53. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2003;14 Suppl 1:i11-16.
- 54. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. Blood. 2016;127 (3):287–295.
- 55. Smith SM, van Besien K, Carreras J, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14 (8):904–912.
- 56. 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.
- 57. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30 (18):2183–2189.
- 58. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2012;119 (26):6379-6381.
- 59. Illidge T, Bouabdallah R, Chen R, et al. Allogeneic transplant following brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2015;56 (3):703-710.
- 60. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, et al. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. Hematol Oncol. 2014;32 (4):187-191.
- 61. Chen R, Palmer JM, Tsai NC, et al. Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20 (11):1864–1868.
- 62. Gopal AK, Ramchanderen R, O'Connor OA, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2012;120 (3):560–568.
- 63. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27 (3):426-432.
- 64. Castagna L, Sarina B, Todisco E, et al. Allogeneic stem cell transplantation compared with chemotherapy for poor-risk Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15 (4):432-438.
- 65. Anderlini P, Acholonu SA, Okoroji GJ, et al. Donor leukocyte infusions in relapsed Hodgkin's lymphoma following allogeneic stem cell transplantation: CD3+ cell dose, GVHD and disease

- response. Bone Marrow Transplant. 2004;34 (6):511-514.
- 66. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. Lancet. 2005;365 (9475):1934-1941.
- 67. Peggs KS, Sureda A, Qian W, et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. Br J Haematol. 2007;139 (1):70-80.
- 68. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12 (2):172–183.
- 69. Sarina B, Castagna L, Farina L, et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. Blood. 2010;115 (18):3671-3677.
- 70. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2008;26 (3):455-462.
- 71. Robinson SP, Sureda A, Canals C, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. Haematologica. 2009;94 (2):230–238.
- 72. Marcais A, Porcher R, Robin M, et al. Impact of disease status and stem cell source on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin's lymphoma: a retrospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Haematologica. 2013;98 (9):1467-1475.
- 73. Kuruvilla J, Pintilie M, Stewart D, et al. Outcomes of reduced-intensity conditioning allo-SCT for Hodgkin's lymphoma: a national review by the Canadian Blood and Marrow Transplant Group. Bone Marrow Transplant. 2010;45 (7):1253–1255.
- 74. Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. Blood. 2004;104 (12):3797-3803.
- 75. Anderlini P, Giralt S, Andersson B, et al. Allogeneic stem cell transplantation with fludarabine-based, less intensive conditioning regimens as adoptive immunotherapy in advanced Hodgkin's disease. Bone Marrow Transplant. 2000;26 (6):615-620.
- 76. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;111 (1):446–452.
- 77. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14 (11):1279–1287.
- 78. Raiola A, Dominietto A, Varaldo R, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2014;49 (2):190-194.
- 79. Thompson PA, Perera T, Marin D, et al. Double umbilical cord blood transplant is effective therapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2016;57 (7):1607–1615.

- 80. 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 Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2012;97 (2):310–317.
- 81. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372 (4):311-319.
- 82. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17 (9):1283-1294.
- 83. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35 (19):2125–2132.
- 84. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. Blood. 2017;130 (2):221-228.
- 85. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;129 (18):2471-2478.
- 86. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. Blood. 2017;129 (10):1380-1388.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 悪性リンパ腫(成人)(第3版)部会

*伊豆津宏二 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科)

** 加藤 光次 (九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科)

** 錦織 桃子 (京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学)

賀古 真一 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)

金 成元 (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科)

吉田 功 (四国がんセンター 血液腫瘍内科)

*部会長・執筆者 **執筆者

編集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期:平成30年2月~)

* 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)

池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)

上村 智彦 (原三信病院血液内科)

鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)

加藤 光次 (九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科)

小林 光 (長野赤十字病院血液内科)

笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)

澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)

澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)

長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)

增子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

*委員長

日本造血細胞移植学会 悪性リンパ腫(成人)(第3版)

発行日 平成 31 年 1 月 15 日 発行者 日本造血細胞移植学会