

97 例のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
International Prognostic Index の
有用性についての後方視的検討

青木有正

岩手医科大学医学部, 内科学講座: 血液腫瘍内科分野

(Received on November 29, 2016 & Accepted on December 14, 2016)

要旨

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は, rituximab が 1999 年に登場してから予後予測については revised International Prognostic Index (R-IPI) が用いられてきた. 2014 年に rituximab 併用下での新たな予後予測モデルとして National Comprehensive Cancer Network (NCCN) IPI が発表された. 我々は rituximab 併用化学療法を施行された 97 症例について NCCN-IPI の有用性を後方視的に検討し

た. R-IPI においては good 群と poor 群間には overall survival (OS) と event-free survival (EFS) で有意差を認めた. NCCN-IPI においては OS での low risk 群と low-intermediate risk 群間で有意差 ($p=0.14$) を認めなかったが, それ以外のリスク群間では OS, EFS で有意差 ($p<0.05$) を認めた. NCCN-IPI は R-IPI よりも有用な予後予測モデルあると考えられた.

Key words : diffuse large B-cell lymphoma, prognosis, NCCN-IPI, rituximab

I. 緒 言

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) は, 全悪性リンパ腫の約 30% を占める. DLBCL を含む aggressive 非ホジキンリンパ腫 (NHL) の予後予測には International Prognostic Index (IPI) が 1993 年から使用されている¹⁾. IPI はドキシソルビシンを含む第 1 世代以上の併用化学療法 (rituximab は除く) で治療された aggressive NHL の予後因子解析に基づいて策定された最も代表的な NHL の予後予測モデルである. IPI で用いられる 5 つの予後因子は年

齢, 血清 lactate dehydrogenase (LDH), 臨床病期, 節外病変数および Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) である. これらの 5 つの予後因子を用いて aggressive NHL を分類すると 4 つのリスクグループに綺麗に分けられ, それぞれの全生存率 (overall survival, OS) を推測することが可能となった. さらに, 造血幹細胞移植のような高齢者を対象としない患者への適応を考慮して age-adjusted IPI も策定された¹⁾. 血清 LDH, 臨床病期および PS の 3 つの予後因子を用いると IPI と同様に 4 つのリスクグループに分類できる. age-adjusted IPI は対象集団の年齢が 60 歳以下に限定されるような若年者だけでなく, 61 歳以上に限定されるような高齢者にも適応

Corresponding author: Yusei Aoki
yousei-aoki@bc4.so-net.ne.jp

可能であると、のちに明らかとなった。1999年に本邦では Rituximab[®] が使用できるようになり、今までの CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, prednisone) 療法より成績の向上が認められてきている²⁻⁵⁾。rituximab-CHOP (R-CHOP) 療法で治療された DLBCL 365 例について IPI で解析すると、IPI は予後予測モデルとして有用だが、low risk 群と low-intermediate risk 群、および high-intermediate risk 群と high risk 群の予後層別化が不良であることが判明した⁶⁾。そこで、revised IPI (R-IPI) が提唱された。R-IPI は R-CHOP 療法で治療される DLBCL を、予後が異なる 3 群に分類することが可能となり予後予測モデルとして有用である。しかし、IPI または R-IPI いずれのモデルによっても生存率が 50% を下回るような予後不良群が同定できないことが明らかとなり、rituximab 併用下での予後予測モデルとしては不十分である。2014 年に National Comprehensive Cancer Network (NCCN) から初発 DLBCL に対しての rituximab 併用下での新たな予後予測モデルとして NCCN-IPI が発表された⁷⁾。初発 DLBCL に対して rituximab 併用 CHOP 療法もしくは CHOP like 療法を施行した 1650 症例の多変量解析より得られた 3 個のリスク因子である年齢、血清 LDH、特定の節外病変の有無を用いて正確な階層的予後予測を可能にした。しかし、その後、人種間、施設間において NCCN-IPI の有効性については様々な報告がされている。本邦においては、2015 年に日本医科大学の Yamada らが、NCCN-IPI を用いて自施設の成績を解析したところ、61 歳以上 75 歳未満の群 76 歳以上の群間において生存期間の差を認めなかった。このことから、NCCN-IPI は 61 歳以上の高齢者の予後予測には不十分であると考え、NCCN-IPI を基本とした新規予後予測指標として、年齢の因子において 40 歳以下 0 点、41 歳以上 60 歳未満を 1 点、61 歳以上

表 1. 患者背景 (N=97)

	N	(%)
Male gender	52	53.6%
age, median	64.3 歳 (range 22-92)	
≤ 40	1	1.0%
> 40 to ≤ 60	27	27.8%
> 60 to ≤ 75	51	52.6%
> 75	18	18.6%
LDH ratio		
≤ 1	39	40.2%
1-3	46	47.4%
> 3	12	12.4%
ECOG PS ≥ 2	37	38.1%
CS III - IV	59	60.8%
Extranodal disease	42	43.3%

は 2 点と設定した Nippon Medical School-IPI (NMS-IPI) の有効性を報告した⁸⁾。今回、我々は当科での初発 CD20 陽性の DLBCL の患者を対象症例として R-THP (A)-COP (rituximab, tetrahydropyranil adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 療法を施行した 97 症例 (自家末梢血幹細胞移植施行例は除く) について、NCCN-IPI の有効性を明らかにするために後方視的に検討した。

II. 研究材料と方法

対象は 2003 年 4 月から 2013 年 3 月まで岩手医科大学内科学講座血液腫瘍内科分野にて CD20 陽性の DLBCL と診断され、初回治療として R-THP (A)-COP 療法を施行され、経過中に自家末梢血幹細胞移植を施行した症例を除いた 97 症例である。年齢は 22 歳から 92 歳まで分布しており、中央値は 64.3 歳であった。男女比は男性 52 人、女性 45 人であった (表 1)。R-IPI, NCCN-IPI, NMS-IPI にて治療開始日を起点日として生存期間の層別化を行い、OS と再発を event とした event-free survival (EFS) において各リスク群間での統計学的有

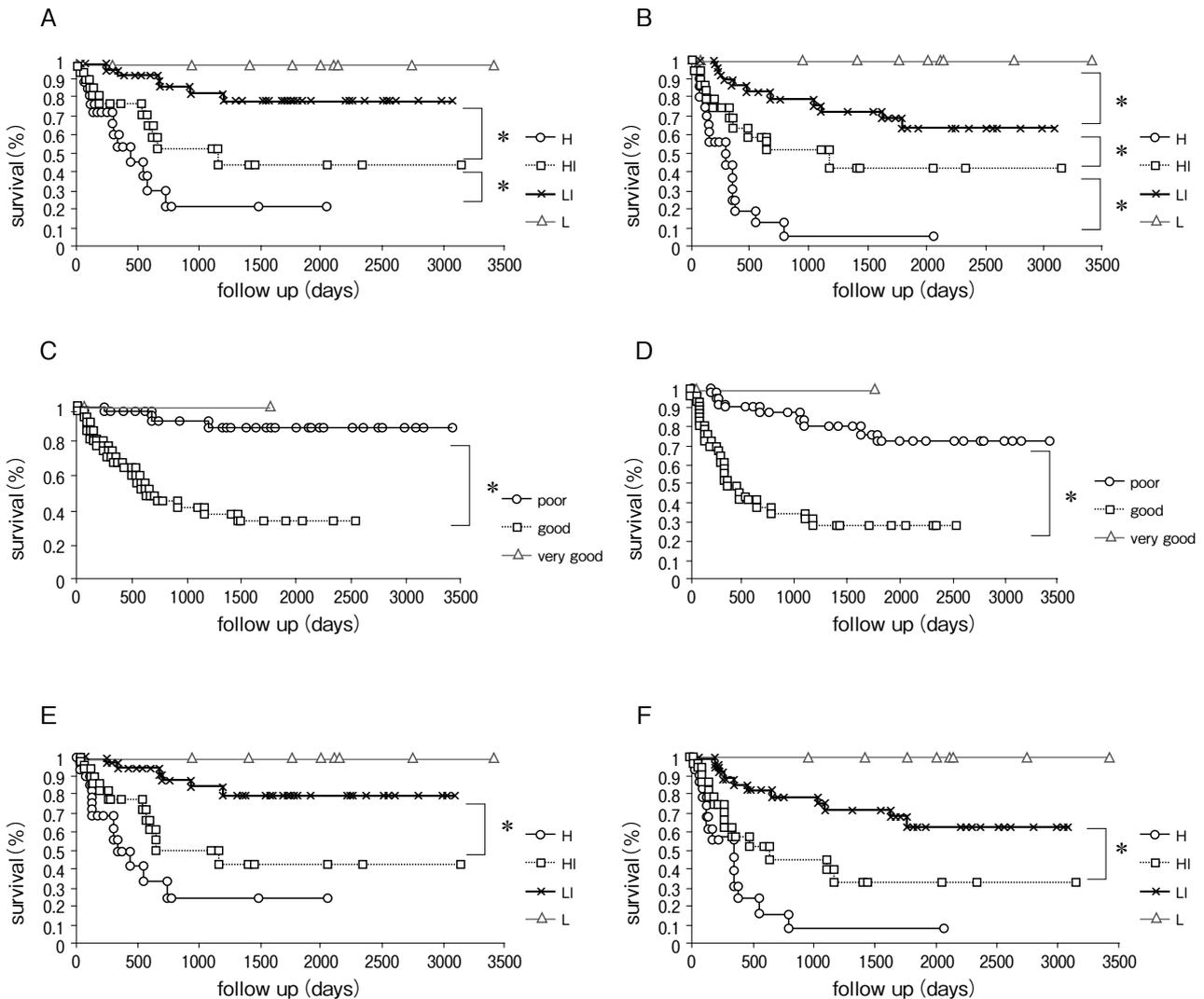


図1. rituximab 併用 THP-COP 療法施行された97例のDLBCLの患者のKaplan-Meier法によるNCCN-IPI, R-IPI, NMS-IPIにおけるoverall survivalとevent free survivalの生存曲線。各リスク群間において有意差を認めたところを*にて示した。

- A) NCCN-IPIによる各リスク分類における5年におけるoverall survivalを示す。
- B) NCCN-IPIによる各リスク分類における5年におけるevent-free survivalを示す。
- C) R-IPIによる各リスク分類における5年におけるoverall survivalを示す。
- D) R-IPIによる各リスク分類における5年におけるevent-free survivalを示す。
- E) NMS-NCCN-IPIによる各リスク分類における5年におけるoverall survivalを示す。
- F) NMS-NCCN-IPIによる各リスク分類における5年におけるevent-free survivalを示す。

意差を求めた。これによって治療前における予後予測が新規予後予測分類であるNCCN-IPI, 本邦からNCCN-IPIを基にして提案されているNMS-IPIがR-IPIと比較してより予後予測の明確な層別化に有効であるかの検討を行っ

た。各群の生存曲線はKaplan-Meier法により算出し⁹⁾, log-rank検定で統計学的有意差を求めた。多変量解析にはCox比例ハザード回帰モデルを用いた¹⁰⁾。いずれも $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

表2. R-IPI, NCCN-IPI, MMS, NCCN-IPI の OS と EFS (n = 97)

OS	R-IPI		NCCN-IPI		MMS, NCCN-IPI	
very good	100%] p=0.26] p<0.05	low	100%] p=0.14] p<0.05] p<0.05	
good	88.0%		low intermediate	80.3%		
poor	33.4%		high intermediate	45.8%		
			high	24.0%		
					high	25.0%
						25.0%

	R-IPI		NCCN-IPI		MMS, NCCN-IPI	
very good	100%] p=0.72] p<0.05	low	100%] p<0.05] p<0.05] p<0.05	
good	71.8%		low intermediate	63.2%		
poor	27.6%		high intermediate	41.8%		
			high	6.2%		
					high	7.9%
						7.9%

III. 結 果

R-IPIにおいてOSとEFSはvery good群においては100%, 100%, good群においては88.0%, 71.8%, poor群においては33.4%, 27.6%であった。very good群とgood群間にはOS ($p=0.26$)とEFS ($p=0.72$)で有意差を認めなかったものの、good群とpoor群間にはOS ($p<0.05$)とEFS ($p<0.05$)で有意差を認めた(図1, 表2)。一方、NCCN-IPIにおいてはOSとEFSはlow risk群において、それぞれ100%, 100%, low-intermediate risk群においては、それぞれ80.3%, 63.2%, high-intermediate risk群において、それぞれ45.8%, 41.8%, high risk群において、それぞれ24.0%, 6.2%であった。low risk群とlow-intermediate risk群間でのOS ($p=0.14$)では有意差を認めないものの、EFS ($p<0.05$)では有意差を認めた。low-intermediate risk群とhigh-intermediate risk群間でのOS ($p<0.05$), EFS ($p<0.05$), high-intermediate risk群とhigh risk群間ではOS ($p<0.05$), EFS ($p<0.05$)において有意差を認めた(図1, 表2)。NMS-IPIによる解析においてはOS, EFSはlow risk群において、それぞれ100%, 100%

であった。low-intermediate risk群において、それぞれ80.3%, 63.3%, high-intermediate risk群において、それぞれ41.9%, 32.0%, high risk群にておいて25.0%, 7.9%であった。low risk群とlow-intermediate risk群間でOS ($p=0.16$), EFS ($p=0.16$)ともに有意差を認めなかったものの、low-intermediate risk群とhigh-intermediate risk群間でOS ($p<0.05$), EFS ($p<0.05$)ともに有意差を認めた。high-intermediate risk群とhigh risk群間でOS ($p=0.054$), EFS ($p=0.15$)ともに有意差を認めなかった。low-intermediate risk群とhigh-intermediate risk群間においてOS ($p<0.05$)及びEFS ($p<0.05$)に有意差を認めた(図1, 表2)。

NCCN-IPIとR-IPIの各リスク群の人数の詳細を図2に示した。R-IPIにおいては、very good群は1名しか存在しなかった。good群は36名存在したが、NCCN-IPIにおけるlow群には9名が、low-intermediate群には26名が、そしてhigh-intermediate群には1名が移動した。また、R-IPIのpoor群は60名存在したものの11例はNCCN-IPIのlow-intermediate群に、23例がhigh-intermediate群に26例がhigh群

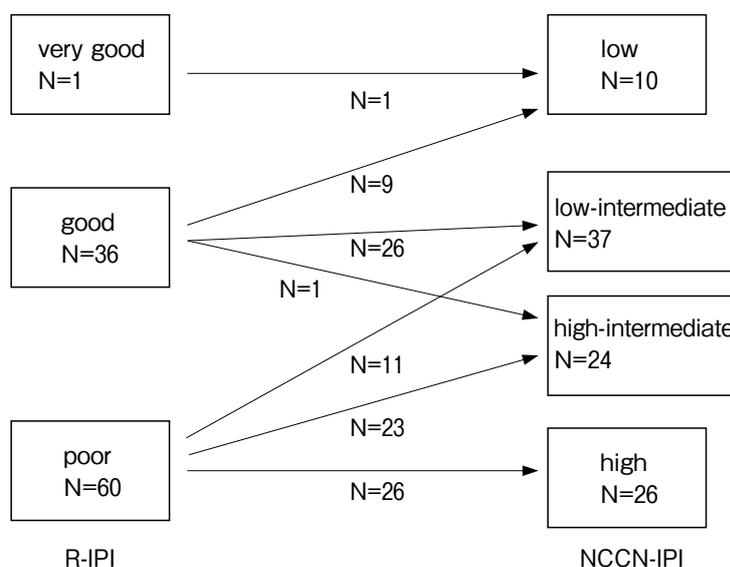


図2. R-IPI 各リスク群から NCCN-IPI 各リスク群へ再層別化。
R-IPI 各リスク群から NCCN-IPI 各リスク群への再層別化を示した。

に移動した。本研究での NCCN-IPI の予後因子の各項目について Cox 比例ハザード回帰モデルによる多変量解析を行ったが、各予後因子の統計学的有意差は認められなかった。

IV. 考 察

本研究では、初発 CD20 陽性の DLBCL に対して rituximab 併用の R-THP (A) -COP 療法を施行した 97 症例を R-IPI, NCCN-IPI に基づいて解析を行った。R-IPI における good 群と poor 群が NCCN-IPI では low 群, low-intermediate 群, high-intermediate 群, high 群に、より細かく層別化されることで各 risk 群間の詳細な層別化が可能となった。このことから NCCN-IPI は精度の高い予後予測が可能であると考えられた。しかしながら本研究の症例において、NCCN-IPI の各項目について多変量解析を行ったものの、有意な因子であるとは同定されなかった。この原因としては①本研究では症例数が少ないこと、②対象症例の年齢中央値が 64.3 歳と NCCN-IPI の 57 歳に比べて高いため年齢の因子がより強く結果に反映されてしまっ

たことが挙げられる。Melchardt らがヨーロッパにおける 255 症例の NCCN-IPI での評価を行ったところ IPI よりも予後予測に有効としながらも、NCCN-IPI のオリジナルな報告に示される程の有意差は認めなかったと報告している¹¹⁾。この原因として対象患者の平均年齢が NCCN-IPI の方が比較的若年者に偏っていることを指摘している。その上で、Melchardt らは、暦年齢と実年齢の差を考慮する必要があると述べている。本研究では年齢中央値が 64 歳であり Melchardt らの報告に近い。故にオリジナルの NCCN-IPI 程、明らかな層別化を認めなかったと考えられた。一方、2015 年に日本で報告された Yamada らの予後予測モデルでは 61 歳以上 75 歳以下と 76 歳以上に予後の差がないことから年齢のスコアを 61 歳以上は 2 点に統一してリスク分類を行う NMS-IPI を提案し、NCCN-IPI と比較して 2 年以内の早期に死亡する高リスク群の抽出には NMS-IPI がより有用であると報告している⁸⁾。本研究でも NMS-IPI を用いて統計学的検証を行ったところ、NMS-IPI は R-IPI に比べて予後予測に優れていたが、

各リスク間での層別化は NCCN-IPI 層別化の方が優れていた。このように予後予測は施設間で対象症例の年齢、全身状態、人種、遺伝子多型が異なるため、予後因子が及ぼす予後予測に影響を与えている可能性がある。一方、最近では治療評価に FDG-PET が用いられる機会が増加している¹²⁻¹⁵⁾。NCCN-IPI では PET-CT での病変評価は行われていないが、本研究での最近の症例では、治療効果判定に PET-CT を用いている。このため治療効果判定に差異が生じている可能性も考えられる。治療効果判定に CT のみを用いている時には、病変が残存していても大きさに変化がなければ complete response/unconfirmed (CR-U) と判断され治療が終了していた症例も少なからずあるものの、最近では PET-CT にて病変の活動性の評価が可能となったために、以前であれば治療終了とされていた症例が PD もしくは SD として治療が追加されている可能性も否定できない。逆に CT のみでは、SD と判断された症例が PET-CT では、活動性を認めず CR とされている可能性もある。以上のように PET-CT の出現で病変の

活動性の評価が可能となってきたことは評価の上で非常に有用であると同時に、PET-CT を用いて判断された予後についての、予後予測モデルも今後必要になってくると考えられる。

V. まとめ

NCCN-IPI は R-IPI や NMS-IPI と比較すると rituximab 併用の化学療法下における DLBCL の予後予測を行う有用な方法であると考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究の機会をお与えくださり、御指導と御校閲を賜りました岩手医科大学医学部内科学講座：血液腫瘍内科学分野、石田陽治教授に厚く御礼申し上げます。

利益相反：著者には開示すべき利益相反はない。

References

- 1) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **329**, 987-994, 1993.
- 2) **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* **346**, 235-242, 2002.
- 3) **Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al.**: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **24**, 3121-3127, 2006.
- 4) **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* **28**, 2373-2380, 2010.
- 5) **Pfreundschuh M, Trümper 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* **7**, 379-391, 2006.
- 6) **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* **109**, 1857-1861, 2007.
- 7) **Zheng 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* **123**, 837-842, 2014.
- 8) **Yamada A, Tamura H, Asayama T, et al.**: Evaluation of the enhanced International

- Prognostic Index (NCCN-IPI) for cases with diffuse large B-cell lymphoma. *Rinsho Ketsueki* **56**, 915-918, 2015.
- 9) **Kaplan EL** and **Meier P**: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* **53**, 457-481, 1958.
 - 10) **Cox DR**: Regression models and life-tables. *J Royal Statistic Soc Series B (Methodological)* **34**, 187-220, 1972.
 - 11) **Melchardt T, Troppan K, Weiss L, et al.**: A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and $\beta 2$ -microglobulin. *Br J Haematol* **168**, 239-245, 2015.
 - 12) **Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al.**: [18F] fluoro-2- deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* **106**, 1376-1381, 2005
 - 13) **Cheson BD**: Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* **29**, 1844-1854, 2011.
 - 14) **Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al.**: Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F] FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* **19**, 414-419, 2015.
 - 15) **Ceriani L, Martelli M, LuigiZinzani P, et al.**: Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood* **126**, 950-956, 2015.

Retrospective analysis of 97 cases of
diffuse large B cell lymphoma
using the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
International Prognostic Index

Yusei AOKI

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan

(Received on November 29, 2016 & Accepted on December 14, 2016)

Abstract

Recently, an International Prognostic Index (IPI) was built from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) database. Nippon Medical School-IPI (NMS-IPI), a modified NCCN-IPI, was reported in 2015 from Japan. We retrospectively analyzed 97 patients with a newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma, who were admitted to Iwate Medical University Hospital between 2004 and 2013, and a treated with rituximab containing regimen, using three methods including NCCN-IPI and revised IPI (R-IPI). NCCN-IPI revealed that overall and event-free

survivals were 100.0% and 100.0% , respectively, in the low risk group (L), 80.3% and 63.2% in the low-intermediate risk group (L-I), 45.8% and 41.8% in the high-intermediate risk group (H-I), and 24.0% and 6.2% in the high risk group (H), respectively. Significant differences were found between L-I and H-I ($p<0.05$) and H-I and H ($p<0.05$) in OS, and between L-I and H-I ($p<0.05$) and H-I and H ($p<0.05$) in EFS. These data suggested that NCCN-IPI analysis is superior to R-IPI and NMS-IPI analyses.
