

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

高リスクびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する治療早期の FDG-PET を用いた、rituximab 併用の大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植、あるいは R-CHOP 療法への層別化治療法の検討

- JSCT NHL10 -

多施設共同研究実施計画書概要

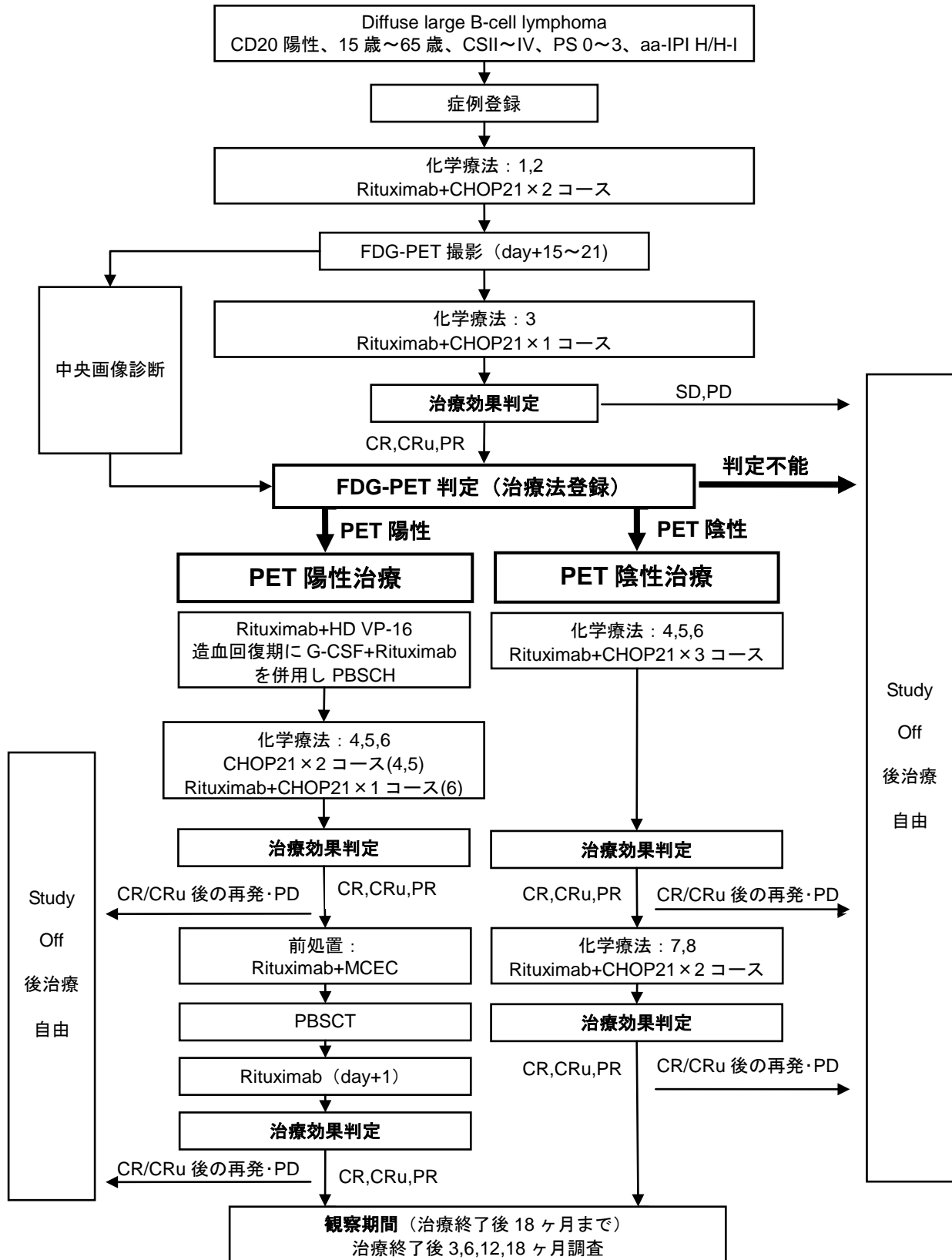
研究代表者 : 国立病院機構 大牟田病院 原田 実根

研究責任者 : 九州大学病院 血液腫瘍内科 加藤 光次

副研究責任者 : 九州大学病院 血液腫瘍内科 沼田 晃彦

2011 年 4 月 1 日 第 4 版

1. シェーマ



2. 目的

初発の高リスク(aa-IPI High、High-intermediate risk)の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (Diffuse Large B-cell Lymphoma; DLBCL) に対して、化学療法 2 コース後に FDG-PET を撮影し、結果を中央画像診断による視覚的評価で判定し、FDG-PET 陽性例に R-CHOP 療法計 4 コース及び CHOP 療法計 2 コース後に大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植を、陰性例に R-CHOP 療法 8 コースを行う。この FDG-PET 結果に基づく層別化治療の有効性と安全性を検討する。

3. 選択基準

- 1) 組織学的に確認された Diffuse large B-cell lymphoma。
(intravascular large B-cell lymphoma 以外のすべての亜型を含む。「4.5. 成熟 B 細胞性腫瘍の WHO 分類 (第 4 版)」参照)
- 2) フローサイトメトリーもしくは免疫染色にて、リンパ腫細胞の表面 CD20 陽性。
- 3) 測定可能な病変を有すること。
- 4) 年齢 15 歳以上 65 歳以下の症例。
- 5) Ann Arbor 分類による Clinical Stage (CS) : II~IV の症例。
- 6) Performance Status (ECOG) : 0~3 の症例。
- 7) 初診時の Age-adjusted International Prognostic Index が High あるいは High-intermediate の症例。(61 歳以上も、age adjusted IPI を適用する。)
- 8) 重篤な臓器障害のない症例。以下の基準を満たすこと
好中球数 $\geq 1000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
AST・ALT \leq 正常値上限の 3 倍、総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
(リンパ腫の浸潤が肝障害の原因と考えられる場合は可)
血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
Ejection Fraction $\geq 50\%$ 、
酸素吸入なしの条件下で PaO₂ $\geq 60 \text{ mmHg}$ (もしくは SpO₂ $\geq 90\%$)
- 9) 重篤な合併症を有しない症例。
- 10) 本研究への参加について患者本人の同意が得られている症例。ただし、未成年の場合は代諾者及び本人から文書による同意が得られている症例。

4. プロトコール治療計画

4.1. 化学療法

- 1) 3 週 1 コースとして rituximab 併用 CHOP 療法 (R-CHOP-21) を 2 コース施行する (化学療法 第 1、2 コース)。
- 2) 第 2 コースの day+15~21 の間に、FDG-PET を撮影する。
- 3) R-CHOP-21 を 1 コース施行する (化学療法 第 3 コース)。
- 4) 効果判定にて CR、CRu、PR の患者に対し、FDG-PET の視覚的評価による中央画像診断結果を基に、陽性、陰性を判定する。
注) 本プロトコールの効果判定は従来の判定基準に基づく。

4.2. FDG-PET 陽性治療

- 1) Rituximab 併用大量 VP-16 療法を施行し、造血回復期に rituximab、filgrastim を併用して末梢血幹細胞を採取する。
- 2) CHOP-21 を 2 コース、R-CHOP-21 を 1 コース施行する (化学療法 第 4~6 コース)。
- 3) 効果判定にて CR、CRu、PR の患者に対し、移植前処置として rituximab 併用 MCEC 療法を施行し、末梢血幹細胞を移植する。移植後 day +1 に rituximab を単剤で投与する。

4.3. FDG-PET 陰性治療

- 1) R-CHOP-21 を 3 コース施行する (化学療法 第 4~6 コース)。
- 2) 効果判定にて CR、CRu、PR の患者に対し、R-CHOP-21 を 2 コース施行する (化学療法 第 7、8 コース)。

R-CHOP-21 (化学療法 第 1 コース)

| | Day | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | ... | 21 |
|------------------|---|-------|------|-------------------|---|---|---|---|---|---|-----|----|
| Rituximab | 375 mg/m ² /day | div | ↓ | (day8 までに投与を終了する) | | | | | | | | |
| Cyclophosphamide | 750 mg/m ² /day | div | ↓ | | | | | | | | | |
| Doxorubicin | 50 mg/m ² /day | iv | ↓ | | | | | | | | | |
| Vincristine | 1.4 mg/m ² /day (Max. 2.0mg/body) | iv | ↓ | | | | | | | | | |
| Prednisolone | 100 mg/body/day | po/iv | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | |
| Filgrastim | 75 µg/body | sc | 適宜投与 | | | | | | | | | |

注) Rituximab、または、CHOP 療法開始日を、day1 とする。
 Day1 の rituximab 投与が、infusion reaction が懸念される、CD20 陽性が判明していないなど、何らかの理由でできない場合は day8 までに投与する。
 治療を急ぐ場合は、プロトコールに規定された以外のステロイドの投与を開始してもよい。
 21 日毎に化学療法が施行できるよう、filgrastim を適宜投与する。

R-CHOP-21 (FDG-PET 陽性治療 化学療法 第 2,3,6 コース、陰性治療 第 2~8 コース)

| | Day | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | ... | 21 | |
|------------------|---|-------|------|---|---|---|---|---|---|-----|----|--|
| Rituximab | 375 mg/m ² /day | div | ↓ | | | | | | | | | |
| Cyclophosphamide | 750 mg/m ² /day | div | ↓ | | | | | | | | | |
| Doxorubicin | 50 mg/m ² /day | iv | ↓ | | | | | | | | | |
| Vincristine | 1.4 mg/m ² /day (Max. 2.0mg/body) | iv | ↓ | | | | | | | | | |
| Prednisolone | 100 mg/body/day | po/iv | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | |
| Filgrastim | 75 µg/body | sc | 適宜投与 | | | | | | | | | |

注) CHOP 療法は、rituximab の翌日の施行も可。
 21 日毎に化学療法が施行できるよう、filgrastim を適宜投与する。

CHOP-21 (FDG-PET 陽性治療 化学療法 第 4,5 コース)

| | Day | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | ... | 21 | |
|------------------|---|-------|------|---|---|---|---|---|---|-----|----|--|
| Cyclophosphamide | 750 mg/m ² /day | div | ↓ | | | | | | | | | |
| Doxorubicin | 50 mg/m ² /day | iv | ↓ | | | | | | | | | |
| Vincristine | 1.4 mg/m ² /day (Max. 2.0mg/body) | iv | ↓ | | | | | | | | | |
| Prednisolone | 100 mg/body/day | po/iv | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | |
| Filgrastim | 75 µg/body | sc | 適宜投与 | | | | | | | | | |

注) 21 日毎に化学療法が施行できるよう、filgrastim を適宜投与する。

Rituximab 併用大量 VP-16 療法 (FDG-PET 陽性治療)

| | Day | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | ... | ... | ... | ... | ... | | |
|------------|----------------------------|-----|------|---|---|---|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Rituximab | 375 mg/m ² /day | div | ↓ | | | | | | | | | | | |
| Etoposide | 500 mg/m ² /day | iv | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | | | |
| Filgrastim | 600 µg/body/day | sc | 適宜投与 | | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | (↓) | (↓) | |
| PBSCH | | | | | | | | | | | | △ | (△) | (△) |

注) 2 回目の rituximab は PBSCH 開始前の 2 日前を目安に投与する。

**Rituximab 併用 MCEC (Ranimustine/Carboplatin/Etoposide/Cyclophosphamide) + PBSCT
(FDG-PET 陽性治療)**

| | Day | | -9 | -8 | -7 | -6 | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | +1 |
|------------------|------------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|------|
| Rituximab | 375 mg/m ² /day | div | ↓ | | | | | | | | | | ↓ |
| Ranimustine | 200 mg/m ² /1hr | div | | ↓ | | | | | ↓ | | | | |
| Carboplatin | 300 mg/m ² /1hr | div | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | |
| Etoposide | 500 mg/m ² /6-8hr | div | | | | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | |
| Cyclophosphamide | 50 mg/kg/3hr | div | | | | | | | ↓ | ↓ | | | |
| PBSCT | | | | | | | | | | | | ▽ | |
| Filgrastim | 300 µg/m ² /day | div | | | | | | | | | | | 適宜投与 |

注) 61~65 才の症例では、以下のように rituximab 以外の薬剤を 80%に減量する。

Ranimustine 160 mg/m² 1hr div ×2 (day-8, -3))

Carboplatin 240 mg/m² 1hr div ×3 (day-7~-4)

Etoposide 400 mg/m² 6~8hr div ×3 (day-6~-4)

Cyclophosphamide 40mg/kg 3hr div ×2 (day-3, -2) に減量する

5. 目標症例数と登録期間

目標症例数 : FDG-PET 陽性例として 27 例

症例登録期間 : 3 年間 (平成 22 年 11 月 1 日~平成 25 年 10 月 31 日)

主な解析 : 登録終了後 2 年間

すべての解析 : 登録終了後 5 年間

総研究期間 : 8 年間

6. 主要評価項目

PET 陽性例における登録後 2 年の時点での Progression-Free Survival (PFS)

7. 副次評価項目

- 1) PET 陽性例における登録後 2 年の時点での Overall Survival (OS)
- 2) PET 陽性例における登録後 5 年の時点での OS、PFS
- 3) PET 陰性例における登録後 2 年、5 年の時点での OS、PFS
- 4) 治療完了例における登録後 2 年、5 年の時点での OS、PFS
- 5) 適格例における完全奏効率、奏効率
- 6) プロトコール完遂率
- 7) 有害事象発生頻度
- 8) PET 結果別の 4)~7)の評価項目の解析
- 9) 適格例における化学療法 2 コース後の PET の結果
- 10) 肝 reference での PET 判定結果別の、PET 陽性例における登録後 2 年の時点での PFS、1)~9)の評価項目の解析

8. FDG-PET 中央画像診断

本研究の FDG-PET 撮影条件および画像評価を標準化する目的で、がん FDG-PET/CT 撮像ガイドラインに準じ実施する。

FDG-PET 実施機関には、事前にごがん FDG-PET/CT 撮像ガイドラインに従い、基礎実験を実施し画像再構成条件が適切な分解能を有するか撮影条件を決定する。

化学療法 2 コース後の、FDG-PET 撮影画像は DICOM 形式で保存し、国立がん研究センターがん予防・検診研究センター検診開発研究部へ提出する。

尚、化学療法 2 コース後の FDG-PET 実施費用は JSCT 研究会の研究費より支払われる。

9. 附随研究

症例登録施設は、登録根拠となる病理診断が下された代表的な組織標本（初発時）の未染標本 20 枚（フォルマリン固定パラフィン切片、シランコートスライドガラス使用）、もしくはブロック標本を久留米大学医学部 病理学教室へ提出する。提出された標本を用い、HE 染色のほか免疫染色として CD3、CD20、CD5、CD10、Bcl2、Bcl6、Mum1、Skp2、p27、EBER 等の染色を行う。

10. 研究組織

10.1. 研究代表者

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT 研究会) 代表幹事
独立行政法人 国立病院機構 大牟田病院 原田 実根

10.2. 研究責任者

九州大学病院 血液・腫瘍内科 加藤 光次

10.3. 副研究責任者

九州大学病院 血液・腫瘍内科 沼田 晃彦

10.4. プロトコール作成委員

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 伊豆津 宏二
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 福田 隆浩
金沢大学医学部附属病院 血液内科 近藤 恭夫
岡山大学医学部歯学部附属病院 血液・腫瘍内科 前田 嘉信
九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 豊嶋 崇徳
九州大学病院 血液・腫瘍内科 宮本 敏浩
原三信病院 血液内科 伊藤 能清
福岡大学病院 腫瘍・感染症・内分泌内科学 高松 泰
久留米大学病院 血液・腫瘍内科 長藤 宏司

10.5. FDG-PET 中央画像診断パネル

横浜市立大学大学院医学研究科 放射線医学講座 立石宇貴秀（パネル代表）
大阪大学医学部附属病院 放射線部 巽 光朗
国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診開発研究部 寺内 隆司

10.6. 生物統計担当

九州大学病院 高度先端医療センター 岸本 淳司

10.7. 効果安全性評価委員

兵庫県立がんセンター 血液内科 村山 徹
大分大学医学部附属病院 血液内科 緒方 正男
財団法人慈愛会 今村病院分院 血液内科 高塚 祥芝

10.8. 附随研究 研究責任者・研究事務局

久留米大学病院 血液・腫瘍内科 岡村 孝

10.9. 附随研究 病理診断担当

久留米大学医学部 病理学教室 大島 孝一

10.10. 研究事務局

九州大学病院 血液・腫瘍内科 加藤 光次

10.11. データセンター

JSCT-NHL10 データセンター

10.12. FDG-PET データセンター

国立がん研究センターがん予防・検診研究センター検診開発研究部 PET 操作室 大崎 洋充

10.13. 研究支援組織

財団法人 地域医学研究基金 (Research Foundation for Community Medicine)

10.14. 研究実施予定施設

| | |
|------------------|-------------------|
| 札幌医科大学附属病院 | 第一内科 |
| 札幌医科大学附属病院 | 第四内科 |
| 市立函館病院 | 血液内科 |
| 国立病院機構 西群馬病院 | 血液内科 |
| 東京医療センター | 血液内科 |
| 虎の門病院 | 血液内科 |
| 亀田総合病院 | 血液腫瘍内科 |
| 西尾市民病院 | 血液内科 |
| 岐阜大学医学部附属病院 | 血液・感染症内科 |
| 近江八幡市立総合医療センター | 内科 |
| 社会保険京都病院 | 血液内科 |
| 金沢大学医学部附属病院 | 血液内科 |
| 富山県立中央病院 | 血液内科 |
| 岡山大学医学部歯学部附属病院 | 血液・腫瘍内科 |
| 岡山市立市民病院 | 内科 |
| 国立病院機構 岡山医療センター | 血液内科 |
| 川崎医科大学附属病院 | 血液内科 |
| 香川大学医学部附属病院 | 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科 |
| 愛媛県立中央病院がん治療センター | 血液腫瘍内科 |
| 原三信病院 | 血液内科 |
| 九州大学病院 | 血液・腫瘍内科 |
| 浜の町病院 | 血液・腫瘍センター |
| 国立病院機構 九州医療センター | 血液内科 |
| 北九州市立医療センター | 内科 |
| 九州厚生年金病院 | 内科 |
| 久留米大学病院 | 血液・腫瘍内科 |
| 国立病院機構 熊本医療センター | 血液内科 |

(2012年3月1日時点)