

小児リンパ腫の治療（思春期・若年成人も含めて）

鶴澤 正仁

Key words : Childhood, Lymphoma, NHL, Treatment

1. はじめに

小児リンパ腫はわが国の小児期悪性腫瘍の7~8%を占め、神経芽腫に次いで4番目に多い疾患である。これに対して欧米では白血病、脳腫瘍について多く12~13%を占める。その理由は欧米ではホジキンリンパ腫（HL）と非ホジキンリンパ腫（NHL）の発生頻度がほぼ等しいのに対し、我が国ではHLの発生頻度が極めて少ないことによる。日本小児血液・がん学会が実施している小児血液腫瘍性疾患の全国登録のデータベースに2006年から2008年の3年間で登録された急性白血病1,751例（584例/年）に対してリンパ腫はNHLが346例（115例/年）、HLが55例（18例/年）であった¹⁾。HLには男女差は認められないが、NHLは2~2.5:1で明らかに男子に多い。HLの発症頻度は特徴的な若年と壮年期以後の2峰性がみられるが、NHLではこのような特徴はみられず年齢とともに増加し、1歳未満の発症はまれである。

組織学的には小児リンパ腫は成人のような多様な病型はなく、パーキットリンパ腫（BL）、びまん性大細胞型Bリンパ腫（DLBCL）、リンパ芽球型リンパ腫（LBL）、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）の4つの病型で小児NHLのおよそ90%を占める（Table 1）。わが国の病型別発生頻度はBLが25~30%、DLBCLが20%、LBLが25%、ALCLが20%で、欧米に較べるとBLが少なく、DLBCLとALCLが多い特徴がある。これ以外には縦隔大細胞型B細胞性リンパ腫（PMLBL）、濾胞性リンパ腫（FL）、末梢T細胞性リンパ腫（PTCL）、NK/T細胞性リンパ腫などもみられるが、いずれも小児では稀である。

本稿では2011年に日本小児血液がん学会（公表時

は日本小児血液学会）から刊行された「小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン」²⁾および日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（JPLSG）の臨床研究プロトコール³⁾に基づいた標準的治療法の解説をする。

2. 非ホジキンリンパ腫

小児NHLは白血病と同様に全身性のリンパ系腫瘍なので初発例に対する外科的手術と放射線治療とはいずれも有効性が期待できず化学療法のみで治療する。これまでの限局例を対象にした多くのNHL治療研究もこの仮説を強く支持している^{4,5)}。また巨大な腹部腫瘍を伴う進行例でも、最近の強力な化学療法のみで非常に良好な予後が期待でき、むしろ手術や放射線治療実施による化学療法開始の遅れは治療の失敗につながる危険性が高い。造血細胞移植は化学療法反応例には適応はなく、再発例でのみ考慮する。化学療法は病理診断に基づいて①BLとDLBCLの成熟B細胞系腫瘍（以下B-NHL）を対象とした短期パルス型治療法、②LBLを対象とした多剤併用の急性リンパ性白血病（ALL）型治療法、③ALCLを対象とした治療法を選択する（Fig. 1）。

2-1 成熟B細胞系腫瘍

治療

B-NHLの治療はBLに対してフランスとドイツの研究グループにより開発されてきた短期パルス型治療が標準的治療法として確立している^{6~9)}。また小児では中悪性度で分類されるDLBCLも高悪性度のBLと同一の治療法で良好な成績が得られるので同じプロトコールの対象としている。使用薬剤は中等量 cyclophosphamide (CPA) と大量 methotrexate (MTX) が中心で、これに vincristine (VCR), prednisolone (PSL), doxorubicin (DOX) を加えた5剤が基本である。CPAの代わりに ifosfamide (IFM), DOXの代わりに pirarubicin (THP) が使用され

ることある。骨髄や中枢神経 (CNS) 浸潤例には cytarabine (Ara-C) や etoposide (VP-16) を加える。治療期間は 5~7 日間を 1 コースとして限局例は 2 コース、進行例は 4~6 コース実施する (Fig. 2)。病期は Murphy の基準に従う (Table 2)。進行例では初回コース治療開始前に pre-phase として急激な体内腫瘍量減少に伴う腫瘍崩壊症候群の発症を防ぐために PSL と VCR を主体とした 5~7 日間程度の治療強度の低い前治療を

実施する。標準治療期間は限局例で 2 カ月、進行例で 4~6 カ月である。CNS 予防は大量 MTX と髄注のみで頭蓋放射線照射は行わない。また近年では初診時 CNS 浸潤例にも頭蓋照射はおこなわない傾向にある。本治療法は治療強度が極めて高く、骨髄障害や肝障害から重症感染症や敗血症ショックなど重大な有害事象を引き起こし、治療関連死も稀ではない。その半面、プロトコール治療完遂例では進行例でも 90% 前後の症例に完全治癒が期待できる。したがって、下記の注意事項に十分留意して治療を実施する必要がある。

Table 1 Histological classification of childhood lymphomas

Precursor B/T cell neoplasms
Precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoma*
Precursor T lymphoblastic leukemia/lymphoma*
Mature B-cell cell neoplasms
Follicular lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)*, NOS
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Burkitt lymphoma*
Mature T-cell and NK-cell neoplasms
Anaplastic large cell lymphoma*, ALK+
Peripheral T-cell lymphoma
Hodgkin Lymphoma
Nodal lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosis
Mixed cellularity
Lymphocyte-rich
Lymphocyte-depleted

*common subtypes in childhood lymphomas, NOS, not otherwise specified

腫瘍崩壊症候群

小児 NHL は進展が速いため腫瘍崩壊症候群 (TLS) をきたしやすく治療開始時の予防が重要である。TLS の病態は、腫瘍細胞の崩壊とともに、細胞内に含まれる尿酸、リンが腎から排泄されるが、この際、尿酸、リン酸カルシウムが腎尿細管に結晶を形成し腎不全を引き起こす。カリウムも同時に上昇し高カリウム血症をきたす。したがって治療開始 12 時間前に十分な輸液、尿のアルカリ化および尿酸生成阻害剤 allopurinol の投与が必須である。最近わが国でも発売された遺伝子組み替えの urate oxydase (一般名ラスプリカーゼ) は allopurinol に比べて極めて迅速 (4 時間以内) に血中尿酸値を低下させることが可能で TLS の発症予防に大きな効果がある¹⁰⁾。

治療間隔と治療開始基準

B-NHL の治療原理は大部分の腫瘍細胞が増殖相にあり、かつ細胞回転時間が速いため、早期から繰り返し強

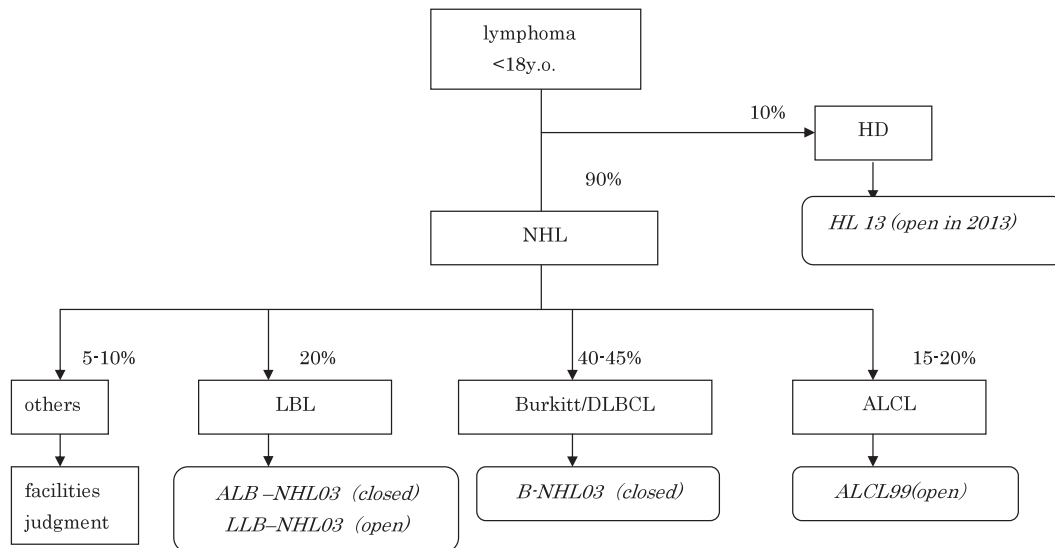


Fig. 1 Treatment schema of childhood lymphoma. Each percentage shows frequency of histological subtypes. The titles of JPLSG trials are typed in *Italic letter*.

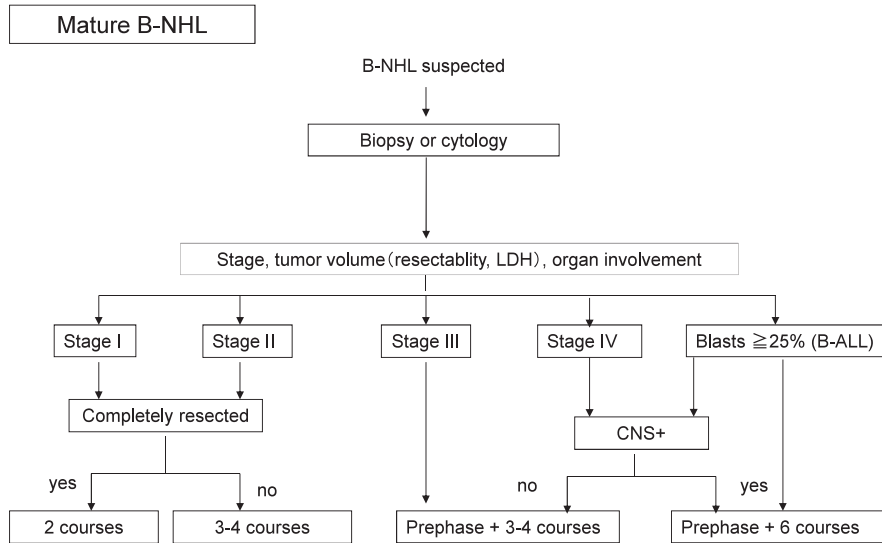


Fig. 2 Treatment algorithm of childhood mature B-NHL

Table 2 Murphy's staging

stage I	1) a single tumor or nodal area is involved, excluding the abdomen and mediastinum.
stage II	1) a single tumor with regional node involvement, 2) two or more tumors or nodal areas involved on one side of the diaphragm, 3) a primary gastrointestinal tract tumor (completely resected) with or without regional node involvement.
stage III	1) tumors or involved lymph node areas occur on both sides of the diaphragm. 2) any primary intrathoracic (mediastinal, pleural, or thymic) disease 3) extensive primary intra-abdominal disease, 4) any paraspinal or epidural tumors
stage IV	1) tumors involve bone marrow and/or central nervous system (CNS), regardless of other sites of involvement

Bone marrow involvement has been defined as 5% malignant cells in an otherwise normal bone marrow with normal peripheral blood counts and smears. Patients with lymphoblastic lymphoma with more than 25% malignant cells in the bone marrow are usually considered to have leukemia and may be appropriately treated on leukemia clinical trials.

力な治療を行い、腫瘍細胞に回復する隙を与えずに根絶することにある。したがって治療コース間隔の安易な延長は治療中の再発抵抗性クローンの出現につながるため、治療コース終了後に骨髄の回復が認められたら、直ちに次の治療を開始する。通常のコース間隔は前治療開始後3~4週であり、5週以上あけることは可能な限り避ける。

コース治療開始基準の条件は好中球 $500/\mu\text{l}$ 以上および血小板 $5\sim 7.5$ 万 $/\mu\text{l}$ 以上であるが、これに加えて骨髄が回復傾向にあることを確認する必要がある、これは血小板数、網状赤血球比率および末梢血単球比率の増加などを参考にする。治療間隔が開きすぎる恐れがある場合には G-CSF 投与を考慮してもよいが、フランスの研究では予防的 G-CSF 投与の有効性は認められていない。

大量 MTX 療法

MTX は核酸合成に必要な葉酸の代謝拮抗剤で、葉酸欠乏が 48 時間以上になると骨髄や粘膜の正常細胞に重大な障害が発生するため、 $1\text{ g}/\text{m}^2$ 以上の大量 MTX を投与する場合は葉酸製剤 (calcium leucovorin, LV) を投与することにより正常細胞を救助 (レスキュー) する必要がある。逆に早過ぎるレスキューは腫瘍細胞までレスキューして抗腫瘍効果が低下するので注意する。大量 MTX 療法は血中 MTX 濃度が測定可能で十分な治療経験のある施設で実施する必要がある。血中 MTX 濃度は投与開始後 48 時間、72 時間の 2 回は必ず測定する。MTX 濃度が危険基準値以上 (48 時間値で $1\mu\text{mol}$) であるときには葉酸救助を追加または増量すると共に MTX が $0.2\mu\text{mol}$ 未満になるまで 24 時間ごとに血中濃度を測定する。

生存予後

1990年代前半に実施されたドイツ・オーストリアのBFM90研究とフランスのLMB89研究との長期無イベント生存率(event-free survival, EFS)はBFM90が89%, LMB89が92%と、大多数の症例に治癒が望めるまでになった⁶⁻⁸⁾。その後1996年から2001年にかけてLMB89を土台とした英米仏の合同研究FAB/LMB96が実施され、1,167例という多数のB-NHL症例が登録治療された⁹⁻¹¹⁾。この試験では登録例は4つのグループ(A群, 病期I/IIの腫瘍摘出例; B群, 病期I/IIの腫瘍非摘出例+CNS陰性の病期III/IV; C群, B-ALL骨髄浸潤25%以上; D群, CNS陽性)に層別化され別個の治療が行われた。登録例の70%を占めるB群ではCPA (3.3 g/m² vs. 4.8 g/m²), C/D群では大量Ara-C (2 g/m² vs. 3 g/m²)とVP-16 (100 mg/m² vs. 200 mg/m²)の標準治療群と減弱治療群への比較割り付け試験が行われた。2007~2008年に公表された治療成績(4年EFS)はCOPAD (CPA+VCR+PSL+DOX)の2コースで治療されたA群が98%, 4コースで治療された中間リスクのB群では減弱治療群が91%, 標準治療群が93%, 8 g/m²の大量MTXを使用した高リスクのC+D群では減弱治療群が80%, 標準治療群が90%という優れたものであった。

成人領域では抗CD20モノクローナル抗体であるrituximabを組み入れたR-CHOP療法が標準的治療として確立されてきたが、小児では余りにも化学療法のみでの成績が良好なこと、およびrituximab投与後長期の免疫系におよぼす影響の研究がないことにより比較試験の実施は慎重に検討されてきた。その結果、2012年には欧州のEuropean Intergroup for Children Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL)と米国のChildren's Oncology Group (COG)による国際共同研究としてFAB96を標

準アームとしてこれにrituximabを加えた試験アームによる比較割り付け試験(Inter-B-NHL)が開始された。

2-2 リンパ芽球型リンパ腫

治療

リンパ芽球型リンパ腫の治療は急性リンパ性白血病類似の治療をおこなう。両者は生物学的に近縁であり、全く同一のプロトコールが使用されることも多い^{12, 13)}。リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療は確立されていないが、これまでに最も良好な治療成績を示したドイツのBFM90プロトコール¹⁴⁾を中心とした治療法が使用されることが多い。限局例の治療は寛解導入相, 強化治療相, 中枢神経予防相, 維持療法相から構成され, 進行例では更に再寛解導入相, 後期強化相を加える。寛解導入療法はVCR, PSL, L-asparaginase (LASP)の3剤を基本に, アルキル化剤およびアントラサイクリン系薬剤を加える。その後は寛解導入に使用していない薬剤を用いての強化療法, 中枢神経予防療法を行った後, 維持療法へと移行する。標準治療期間は24カ月である(Fig. 3)。

生存予後

これまでに実施された国内外の主要な臨床試験の中ではBFM90の成績がもっとも優れており進行例の5年EFSは90%であり¹⁴⁾, その後に実施されたBFM95研究でもこれを上回る成績は得られていない¹⁵⁾。

2-3 未分化大細胞型リンパ腫

治療

皮膚原発型に対しては無治療経過観察が原則である^{16, 17)}。経過観察中に皮膚以外の部位に病変が出現してくるようであれば, 下記に示す全身型としての治療を行う。全身型ではB-NHLに用いられる短期集中型多剤併

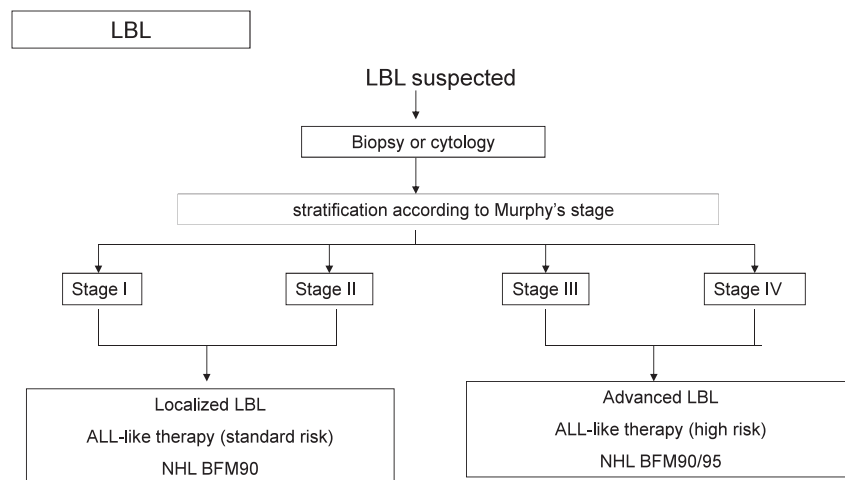


Fig. 3 Treatment algorithm of childhood lymphoblastic lymphoma

用化学療法が標準である¹⁸⁻²⁰。薬剤はCPA/IFM, MTX, dexamethasone (DEX)/PSL, Ara-Cを中心とし、これにDOXやVP-16を組み合わせる。治療コースは、stage Iおよび全摘されたstage IIには3コース、それ以外は6コースが適切である (Fig. 4)。放射線療法は原発巣と異なる部位からの再発が多いことから推奨されない。造血細胞移植は骨髄浸潤の頻度が低いことを根拠に、同種のみならず自家移植も施行されているが、近年の欧米の治療戦略において、少なくとも第一寛解期に造血細胞移植を位置づけているものはない。

生存予後

EICNHLにより1999年から開始されたALCL99は2003年度から我が国も欧州以外から唯一参加した最大規模のALCL国際共同研究第3相試験で、まれな皮膚限局例、stage I全摘例、中枢神経浸潤陽性例を除く大多数の例に対して、BFM方式の短期パルス型化学療法の有効性の追試を行うとともに、臓器浸潤(肺、肝、脾、縦隔、皮膚)の予後因子としての有用性、寛解導入療法のMTXと維持療法のvinblastine (VLB)の無作為割付(1次割り付け: MTX 1 g/m² in 24h vs. 3 g/m² in 3h; 2次割り付け: VLB併用の有無)の有効性について検証された¹⁹⁻²¹。この結果MTX 1gアームと3gアームの2年EFSは73.6%と74.5%で有意差がないことが明らかにされた。VLB併用の効果に関しては残念ながら有意な結論は得られていない。

ALCL99研究以後、新たな予後因子として患者血液中の抗ALK抗体や残存腫瘍量としてのALK-PCR測定の意義が明らかにされてきた²²。最近、米国のCOGから分子標的薬のALK阻害剤crizotinibによる第1相試験

の成績が発表された。これによればcrizotinib単剤でも既存治療抵抗性のALCL99例中7例に完全寛解が得られている²³。現在EICNHLでもALK-PCR、抗ALK抗体によりリスクグループを設定し²⁴、ALCL99, VLB, VLB+crizotinib, ALCL99+crizotinibなどの臨床試験が検討されている。

3. ホジキンリンパ腫

ホジキンリンパ腫(古典的ホジキンリンパ腫: Classical Hodgkin lymphoma)に対する標準的な治療戦略は、多剤併用化学療法と初発時に腫瘍が存在したリンパ節領域(Involved Field)を照射野とする低線量放射線照射の併用である。この戦略により全体の90%以上に治癒が期待できる²⁵。治療強度は主として病期²⁶に応じて選択されるが、一般に組織型による治療の選択は行われていない。

ホジキンリンパ腫は小児がんの中でも治癒率の高い疾患のひとつである一方で、治療における最大課題として二次がん、不妊、心障害を中心とする晩期合併症が挙げられる²⁷⁻³¹。従って、現在の小児ホジキンリンパ腫における治療目標は効果を維持しつつ晩期障害をどの程度少なくできるかである。

3-1 早期例

早期例(病期I, IIAかつ巨大腫瘍を有しない症例)に対しては、多剤併用化学療法2~4コースと低線量Involved Field (IF)照射15~25 Gyの併用療法を行う。

現在、用いられる代表的なレジメンとして、

- ①アルキル化剤とともにドキソルビシンも除外したVBVP療法(ビンブラスチン, プレオマイシン, ピン

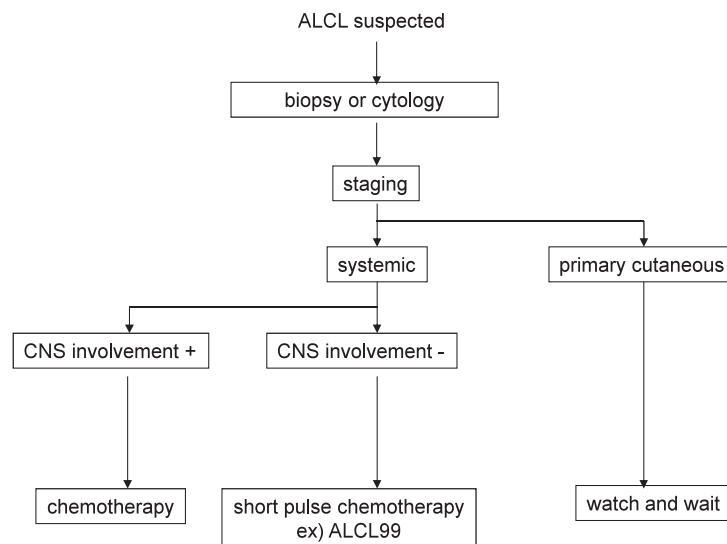


Fig. 4 Treatment algorithm of childhood anaplastic large cell lymphoma

クリスチン, プレドニゾロン) 2 コース+IF 照射 20 Gy³²⁾

②VAMP 療法 (ビクリスチン, ドキソルピシン, メトトレキサート, プレドニゾロン) 4 コースと IF 照射 15.5~25 Gy³³⁾

③OEPA (ビクリスチン, エトポシド, プレドニゾロン, ドキソルピシン:男)/OPPA (ビクリスチン, プロカルバジン, プレドニゾロン, ドキソルピシン:女)

2 コース+IF 照射 25 Gy^{31, 34, 35)}

の3つが挙げられる。

これらの報告された EFS は 90%以上である。ただし、化学療法への反応不良例には照射の追加あるいは化学療法の変更が行われている。放射線照射の省略については検討の段階にある^{35, 36)}。化学療法後に完全寛解となった症例に対して照射を省略する試みが行われ、照射群とほぼ同等の成績が報告されている^{31, 35, 37, 38)}。

3-2 進行例

進行例 (病期 IIB~IV, あるいは巨大腫瘍を有する症例) に対しては、多剤併用化学療法 4~8 コースと Involved Field (IF) 低線量照射 20~25 Gy の併用療法を行う。

現在、用いられる代表的なレジメンとして、

①OEPA (男)/OPPA (女) × 2 コース + COPP × 2~4 コース + 局所照射 20/25 Gy^{34, 35)}

OEPA (男)/OPPA (女) × 2 コース + COPDAC (男)/COPP (女) × 2~4 コース + 局所照射 20/25 Gy³¹⁾

②COPP/ABV × 6 コース ± IF 照射 21 Gy³⁶⁾

③高用量の BEACOPP 4 コース + 反応良好群には COPP/ABV 4 コース (女) あるいは ABVD 2 コース + IF 照射 (男) を追加, 反応不良群には BEACOPP 4 コース + IF 照射を追加³⁹⁾

などの報告があり、概ね 80%以上の EFS が報告されている。これらの治療は、MOPP/ABVD 8~12 コースあるいは ABVD 6 コース + IF 照射という 1980 年代の標準的治療に比べて、より高い治癒率および晩期障害の軽減が期待できる点で優っている。ただし、化学療法に対する反応が不良であった場合には追加照射が行われ、また、化学療法で完全寛解に導入された症例に対しては照射の省略も考慮される。その場合にも、巨大腫瘍を有する例については照射を行うことが標準的治療と考えられる。

JPLSG は 2002 年に全国の小児がん治療施設を対象に小児 HL の全国調査を行った。その結果、治療レジメンは COPP/ABVD 療法が 1/3 を占めていたが、その他 2/3 では施設判断で様々なレジメンと放射線療法が実施

されていた⁴⁰⁾。このようにわが国では小児 HL の発症がきわめて少数で標準的治療が定まっていなかったため、JPLSG では推奨プロトコルを用いた大規模観察研究を計画中である。

4. 思春期・若年成人リンパ腫

4-1 予後因子と生物学的特徴

白血病に較べると、AYA リンパ腫の予後や生物学的特徴に関する情報は未だに限定的である。Burkhardt らは BFM の NHL 研究に登録された 2,084 例という多数の症例を対象に予後因子解析を行った結果、T-LBL と DLBCL においては 15-18 歳の女子が他の年齢層 (0~4, 5~9, 10~14) に比べて有意に予後不良であったが、男子ではこのような年齢による差は認めなかったと報告している⁴¹⁾。DLBCL では DNA マイクロアレイによる発現解析結果で胚細胞型 (Germinal center like: GC タイプ) と活性化 B 細胞型 (Activated B-cell like: ABC タイプ) に分けられる⁴²⁾。GC タイプは免疫組織染色で CD10, B cell lymphoma (Bcl) 6, multiple myeloma (MUM) 1 蛋白が陽性で、ABC タイプよりも予後良好であるが、増殖因子 (MIB1), Bcl2, c-Myc の高発現は予後不良因子とされている⁴³⁾。小児の DLBCL では予後良好な GC タイプが約 80%と多く、MIB1 と c-Myc の高発現、Bcl2 の低発現などが特徴である^{44, 45)}。最近、Klapper らは小児から成人までの幅広い世代の DLBCL を対象に遺伝子発現解析、染色体分析、染色体コピー数解析、免疫組織染色、病理診断など多数の因子を用いて年齢との関連の有無をロジスティック回帰分析した結果、これらの因子は年齢と共に連続的な変化を呈しており AYA 世代を含めて一定の年齢層に特異的な変化は認められなかったと報告している⁴⁶⁾。元来、リンパ腫は白血病と比較すれば極めて多様性に富む腫瘍であり、成人の DLBCL でも GC タイプと ABC タイプの両者で全てが分類できるわけではない。言い換えればリンパ腫の遺伝子発現解析結果は分化段階における正常の発現か、リンパ腫発症や病態に関するゲノム異常の結果の異常発現であるのかを常に考慮して解釈する必要がある。

4-2 組織型別の治療法

15 歳から 20 歳未満に発生するリンパ腫は成人グループに較べて小児グループの治療成績が良いとする報告がある^{47, 48)}。一方、20 歳から 30 歳未満の若年成人のリンパ腫は頻度が希な事もあり、まとまった治療成績の報告はない。しかしながら多くの成人グループの試験では 30 歳未満の若年成人は小児型レジメンで特別な有害事象の増加はなく十分に治療可能であると報告している^{49~59)}。現在までに国内での研究報告はないが、筆者

らが2009年に日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のリンパ腫委員会で実施したAYA世代(16~30歳)のリンパ腫治療全国調査結果では113施設中21施設から計26例(初発21例,再発5例)の治療報告があった。組織病型別ではDLBCL10, BL3, ALCL5, LBL7, NK/T1, 年齢中央値は16.4歳(15.5~22.5歳),初発21例の3年生存率と無イベント生存率はそれぞれ81%と74%で,フランスグループからの報告⁴⁷⁾とほぼ同様であった。以下に代表的な組織病型に対する治療法を解説する。

リンパ芽球型リンパ腫

思春期・若年成人のLBLの治療は成人の高悪性度リンパ腫の治療法よりも,小児のBLLに使用されるALL型の治療法の成績が優れている^{49~52)}。1984~2001年に登録治療された15歳から20歳の非ホジキンリンパ腫341例を対象にしたフランスの後方視的研究でも,成人グループ(GELA)のプロトコールで治療されたLBLの3年無イベント生存率38%に対して,小児グループ(LMB)のプロトコールで治療されたLBLの生存率は78%と有意に(P=0.03)優れていたことが報告されている⁴⁸⁾。

バーキットリンパ腫

思春期・若年成人のBLの治療は成人のCHOP型の治療法よりも,小児のBLを対象に開発された中等量エンドキサンの分割投与+大量メソトレキサートによるパルス型治療法の成績が優れている。現在までに小児グループのプロトコール(フランスのLMBとドイツのBFM)を用いた治療成績^{53~56)}と成人グループが独自に開発したプロトコール(CODOX-M/IVAC療法やR-hyper-CVAD療法等)による治療成績^{57~61)}が報告されているが,両者の間には大きな差異は認めず,共に70~80%の長期生存が期待できる。リツキシマブ(ヒトマウスキメラ型抗CD20モノクローナル抗体)の併用効果については一部良好な結果⁶¹⁾も報告されているが信頼できる大規模臨床試験は行われていない。上述したフランスの研究では,成人グループ(GELA)のプロトコールで治療されたBLの3年無イベント生存率68%に対して,小児グループ(LMB)のプロトコールで治療されたBLの生存率は80%と報告されている⁴⁸⁾。

びまん性大細胞型Bリンパ腫

小児のDLBCLはバーキットリンパ腫と同一の短期パルス型治療を用いて長期無イベント生存率が90%を超える良好な成績が得られている⁸⁾。一方,成人領域においてもリツキシマブを併用したR-CHOP療法により著

明な予後の改善が得られており,若年者を含んだ成人(18~60歳)のもっともすぐれた報告はMabThera International Trial (MInT)で3年無イベント生存率が79%と報告されている⁶²⁾。上述したフランスの研究では,成人グループ(GELA)のプロトコールで治療されたDLBCLの3年無イベント生存率83%に対して,小児グループ(LMB)のプロトコールで治療されたDLBCLの生存率は77%と報告されている⁴⁸⁾。このように両者の予後の差は認められなくなっているが,治療薬剤の種類と投与量を比較すると大きな差が存在する。すなわち成人型プロトコールは小児型に較べて晩期毒性が懸念されるエンドキサンとアントラサイクリンの累積投与量が1.5~3倍と多く,晩期毒性が少ない代謝拮抗剤である大量メソトレキサートが使用されていない⁶³⁾。したがって思春期の患者および不妊症や心筋障害を危惧する若年成人の治療には小児型プロトコールが初回治療として推奨される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本小児血液・がん学会. 疾患登録委員会 血液腫瘍集計結果 (http://www.jspho.jp/pdf/standing_committee/disease_registry/ketsueki.pdf). Accessed 2013 June 26.
- 2) 日本小児血液学会(編集). 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011年版. 東京, 金原出版; 2011.
- 3) 特定非営利活動法人 日本小児白血病リンパ腫研究グループ(NPO法人JPLSG) (<http://www.jplsg.jp>). Accessed 2013 June 26.
- 4) Jenkin RD, Anderson JR, Chilcote RR, et al. The treatment of localized non-Hodgkin's lymphoma in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1984; **2**: 88-97.
- 5) Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med.* 1990; **322**: 1169-1174.
- 6) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a reports of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 1999; **94**: 3294-3306.
- 7) Patte C, Auperin A, Michon J, et al. Société Française d'Oncologie Pédiatrique. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood.* 2001; **97**: 3370-3379.
- 8) Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. FAB/LMB96 Interna-

- tional Study Committee. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007; **109**: 2773-2780.
- 9) Cairo MS, Gerrard M, Spoto R, et al. FAB LMB96 International Study Committee. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2007; **109**: 2736-2743.
 - 10) Kikuchi A, Kigasawa H, Tsurusawa M, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Hematol*. 2009; **90**: 492-500.
 - 11) Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. FAB LMB96 International Study Committee. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol*. 2008; **141**: 840-847.
 - 12) Anderson J, Jenkin D, Wilson J, et al. Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1993; **11**: 1024-1032.
 - 13) Patte C, Kalifa C, Flamant F. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol*. 1998; **20**: 105-113.
 - 14) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report. *Blood*. 2000; **95**: 416-421.
 - 15) Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system poophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; **24**: 491-499.
 - 16) Kumar S, Pittaluga S, Raffeld M, Guerrero M, Seibel NL, Jaffe ES. Primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma in childhood: report of 4 cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol*. 2005; **8**: 52-60.
 - 17) Hinshaw M, Trowers AB, Kodish E, Kuerbitz S, Shurin S, Wood GS. Three children with CD30 cutaneous anaplastic large cell lymphomas bearing the t(2;5)(p23;q35) translocation. *Pediatr Dermatol*. 2004; **21**: 212-217.
 - 18) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin- Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 2001; **97**: 3699-3706.
 - 19) Le Dely MC, reiter A, Williams D, et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood*. 2008; **111**: 1560-1566.
 - 20) Brugières L, Le Dely MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 897-903.
 - 21) Lamant L, McCarthy K, d'Amore E, et al. Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol*. 2011; **29**: 4669-4676.
 - 22) Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2007; **110**: 670-677.
 - 23) Mossé YP, Lim MS, Voss SD, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*. 2013; **14**: 472-480.
 - 24) Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, et al. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia*. 2013; **27**: 416-422.
 - 25) Schwartz CL. The management of Hodgkin disease in the young child. *Curr Opin Pediatr*. 2003; **15**: 10-16.
 - 26) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989; **7**: 1630-1636.
 - 27) Bhatia S, Robinson LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1996; **334**: 745-751.
 - 28) Bränswig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer*. 1990; **65**: 1298-1302.
 - 29) O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, Whittmore AS, Link MP. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 1232-1239.
 - 30) Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2011; **117**: 1806-1816.
 - 31) Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effective-

- ness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 3680-3686.
- 32) Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol.* 2000; **18**: 1500-1507.
- 33) Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 332-337.
- 34) Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Ann Oncol.* 1996; **7** Suppl 4: 67-72.
- 35) Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; **51**: 1209-1218.
- 36) Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; **20**: 3765-3771.
- 37) Dörffel W, Lüders H, Rühl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr.* 2003; **215**: 139-145.
- 38) Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1997; **15**: 2769-2779.
- 39) Kelly KM, Hutchinson RJ, Sposto R, et al. Feasibility of dose-intensified chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: preliminary results from the Children's Cancer Group Study CCG-59704. *Ann Oncol.* 2002; **13** Suppl 1: 107-111.
- 40) 古賀友紀, 熊谷昌明, 瀧本哲也, ほか. 本邦における小児 Hodgkin リンパ腫 157 例の後方視的検討 小児がん研究 4 グループによる調査. *臨血.* 2012; **53**: 443-449.
- 41) Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. BFM Group. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol.* 2005; **131**: 39-49.
- 42) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000; **403**: 503-511.
- 43) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004; **103**: 275-282.
- 44) Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Multicenter Trial. *Blood.* 2006; **107**: 4047-4052.
- 45) Miles RR, Raphael M, McCarthy K, et al. SFOP/LMB96/CCG5961/UKCCSG/NHL 9600 Study Group. Pediatric diffuse large B-cell lymphoma demonstrates a high proliferation index, frequent c-Myc protein expression, and a high incidence of germinal center subtype: report of the French-American-British (FAB) international study group. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; **51**: 369-374.
- 46) Klapper W, Kreuz M, Kohler CW, et al. Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2012; **119**: 1882-1887.
- 47) Patte C, Ribrag V, Brugière L. Non Hodgkin's lymphoma in adolescents. *Bull Cancer.* 2007; **94**: 339-348.
- 48) Sandlund JT. Should adolescents with NHL be treated as old children or young adults? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007: 297-303.
- 49) Hoelzer D, Gökbuğten N, Digele W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002; **99**: 4379-4385.
- 50) Thomas DA, O'Brien SM, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood.* 2004; **104**: 1624-1630.
- 51) Jabbour E, Koscielny S, Sebban C, et al. High survival rate with the LMT-89 regimen in lymphoblastic lymphoma (LL), but not in T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Leukemia.* 2006; **20**: 814-819.
- 52) Hunault M, Truchan-Graczyk M, Caillot D, et al. GOELAMS Group. Outcome of adult T-lymphoblastic lymphoma after acute lymphoblastic leukemia-type treatment: a GOELAMS trial. *Haematologica.* 2007; **92**: 1623-1630.
- 53) Diviné M, Casassus P, Koscielny S, et al. GELA; GOELAMS. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol.* 2005; **16**: 1928-1935.
- 54) Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood.* 1995; **85**: 664-674.
- 55) Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1996; **87**: 495-508.

- 56) Smeland S, Blystad AK, Kvaløy SO, et al. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Ann Oncol.* 2004; **15**: 1072-1078.
- 57) Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol.* 1996; **14**: 925-934.
- 58) Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. UKLG LY06 collaborators. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002; **13**: 1264-1274.
- 59) Di Nicola M, Carlo-Stella C, Mariotti J, et al. High response rate and manageable toxicity with an intensive, short-term chemotherapy programme for Burkitt's lymphoma in adults. *Br J Haematol.* 2004; **126**: 815-820.
- 60) Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1999; **17**: 2461-2470.
- 61) Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006; **106**: 1569-1580.
- 62) Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; **7**: 379-391.
- 63) Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol.* 2008; **142**: 329-347.