

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461418

研究課題名(和文) 東アジアから発信するNK/T細胞リンパ腫新世代治療の最適化

研究課題名(英文) NKEA project: Next-Generation Therapy for NK/T-cell lymphoma in East Asia

研究代表者

山口 素子 (Yamaguchi, Motoko)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50359767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：2000-2013年に国内31施設で診断された節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型(ENKL)患者を対象とした多施設共同調査研究(NKEA Part A)を実施し、新世代治療の国内での実態を明らかにした。解析対象全358人の診断時年齢中央値は58歳であった。限局期ENKL患者257人の66%で初回治療としてRT-DeVIC療法が選択されていた。RT-DeVIC療法の有効性と安全性はJCOG0211-DI試験時と同様であり、治療前可溶性IL-2受容体高値が生存期間短縮と有意に関連していた。未治療進行期ENKLでは101人中30%の患者でL-asparaginaseを含む化学療法が選択されていた。

研究成果の概要(英文)：We conducted a retrospective study including patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL) diagnosed between 2000 and 2013 in 31 institutes in Japan (NKEA Part A) and elucidated the current status of next-generation therapy in clinical practice in Japan. The median age at diagnosis of all 358 patients was 58 years. Of 257 patients with localized ENKL, 66% received RT-DeVIC as first-line therapy. Efficacy and toxicity of RT-DeVIC in those patients were comparable to those in the JCOG0211 trial. Elevated pretreatment serum soluble IL-2 receptor was associated with short survival in those patients. L-asparaginase-containing chemotherapy was selected in 30% of 101 patients with untreated advanced ENKL.

研究分野：血液内科学 悪性リンパ腫

キーワード：NK/T細胞リンパ腫 新世代治療 RT-2/3DeVIC療法 多施設共同研究 国際情報交換 東アジア

1. 研究開始当初の背景

節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型 (ENKL)は東アジアと中南米で多発する稀なリンパ腫病型である。鼻腔およびその周辺臓器に好発し、限局期が全体の1/4-1/3を占める。ほぼ全例で腫瘍細胞においてEpstein-Barr virus (EBV)が検出され、多剤耐性 (multidrug resistance; MDR)に關与するP糖蛋白が高率に陽性であり (Yamaguchi M, et al. Cancer 1995), MDR 關連薬剤を中心とするCHOP療法の有効性は乏しく1990年代での予後は不良であった。2000年頃から前向き臨床試験による治療開発が始まった。2003年から初発限局期鼻 ENKL に対する同時併用化学放射線療法 RT-DeVIC 療法の第 I/II 相試験 (JCOG0211-D1) が国内で開始され (Yamaguchi M, et al. JCO 2009; JCO 2012)、2006年から韓国で同様の化学放射線療法である CCRT-VIPD 療法の第 II 相試験が開始された。初発 IV 期・再発・治療抵抗性 ENKL に対しては、新規化学療法である SMILE 療法の第 I 相試験 (SMILE-P1)と第 II 相試験 (SMILE-P2)が日本・香港・韓国が参加する東アジア多国間臨床試験として2005年から開始された (Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Cancer Sci 2008; JCO 2011)。

これらの臨床試験で有効性が確認された RT-DeVIC 療法、CCRT-VIPD 療法、SMILE 療法は NCCN ガイドラインに推奨治療として掲載され、現在東アジアと欧米の日常診療で広く行われている。一方で、これら「新世代治療」の日常診療での安全性と有効性は不明であり、また新世代治療下の予後予測モデルはなく、新たに構築する必要があった。

2. 研究の目的

ENKL に対する新世代治療の実態および予後因子を東アジア共同研究で明らかにし、情報発信を行うことで、ENKL 治療の最適化を実現することを目的とする。具体的には新世代治療の実態把握と予後予測モデルの構築、治療アルゴリズムの構築、治療コンセンサスレポートの策定、新規予後予測モデルに基づくリスク別治療の東アジア多施設共同臨床試験をデザインすることを予定した。

3. 研究の方法

目的達成のため、最初に研究の基盤となる東アジア多施設共同後方視的研究 (新世代治療導入後の未治療 NK/T 細胞リンパ腫における治療実態把握と予後予測モデル構築を目的とした国内および東アジア多施設共同後方視的調査研究 (NKEA project)を計画し開始した。本 project は以下の 3 step 構成として計画した。

- Part A: 日本で 400 例規模の後方視的調査研究を行い、治療実態を把握する。有害事象、放射線治療の詳細に関する情報も収集する。
- Part B: Part A のデータを用いて新世代治療下での予後予測モデルを構築する。
- Part C: 構築した予後予測モデルの有用性について東アジア共同研究で validation を行う。

NKEA project では研究代表者(山口)が研究代表者/事務局、分担研究者(鈴木)が海外研究事務局/解析事務局を担当し、三重大学に事務局を設置した。病理中央診断は SMILE 療法の臨床試験と同じく浅野直子先生 (県立須坂病院)が担当した。本 project は日本放射線腫瘍学研究機構 (JROSG) 悪性リンパ腫・血液腫瘍委員会 (委員長:がん研究会有明病院 小口正彦先生・NKEA 放射線治療研究代表者)と共同で実施している。研究計画書を作成し研究代表者施設の IRB 承認後、2014年10月から参加施設の募集を開始し、計31の国内施設が参加した。海外参加国に関しては、ENKL に関して日本と類似した治療の開発がなされている韓国を選択し、SMILE 療法の臨床試験で共同研究実績のある Samsung Medical Center 血液・腫瘍内科 (Won Seog Kim 教授)を Part C での海外代表参加施設として調整することとなった。

4. 研究成果

(1) NKEA Part A の成果 (引用文献)

参加施設から症例記録用紙により臨床情報が集められた患者計 383 人のうち、病理中央診断で不適格とされた 7 人、初回診断が対象期間外の 7 人、国際予後指標のリスク因子など基本的臨床情報が得られなかった 13 人を除外し、計 358 人を解析対象集団とした。このうち 25 人は臨床試験登録例であった。

並行して、放射線治療計画と実施に関する資料 (照射録、位置決め画像など)が放射線治療研究代表者により収集され、2015年9月27日にがん研究会有明病院で開催された NKEA 放射線治療検討会で治療内容が JROSG メンバーにより検討された。

診断時患者背景因子

対象全 358 人の診断時年齢中央値は 58 歳で、範囲は 16 歳から 88 歳であり、全体の 43% が 60 歳を超え、東アジアの他の国および地域より高齢であった。年齢を除く治療前患者背景因子は国外からの報告と同様であった。進行期ではアグレッシブな病態を示す患者の割合が有意に高かった。

本研究実施中にほかの研究グループから提唱された ENKL の新たな予後予測モデル (PINK) に関しては、High risk group 例が限局期の 4% (9/257) と少なく、進行期では Low risk group が 101 人中 0 人であり、3 群モデルとしては各群のバランスが不良であった。

NKEA

治療前患者背景因子

| 背景因子 | 全患者 (N = 358) | | 病期 | | P |
|------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---|
| | No. (%) | No. (%) | 限局期 (n = 257) | 進行期 (n = 101) | |
| 年齢中央値, 年 (範囲) | 58 (16 - 88) | 58 (16 - 88) | 59 (18 - 86) | | |
| 年齢 > 60歳 | 155/358 (43) | 108/257 (42) | 47/101 (47) | 0.48 | |
| 男性 | 240/358 (67) | 177/257 (69) | 63/101 (62) | 0.26 | |
| 病期 III - IV | 101/358 (28) | 0/257 (0) | 101/101 (100) | < 0.001 | |
| 血清LDH > ULN | 157/358 (44) | 79/257 (31) | 78/101 (77) | < 0.001 | |
| ECOG PS > 1 | 79/358 (22) | 29/257 (11) | 50/101 (50) | < 0.001 | |
| 節外病変数 > 1 | 105/358 (29) | 23/257 (9) | 82/101 (81) | < 0.001 | |
| Nasal subgroup | 311/358 (87) | 251/257 (98) | 60/101 (59) | < 0.001 | |
| B症状あり | 156/353 (44) | 87/253 (34) | 69/100 (69) | < 0.001 | |
| Hb < 11 g/dL | 77/358 (22) | 41/257 (16) | 38/101 (36) | < 0.001 | |
| 血清CRP > ULN | 204/347 (59) | 134/248 (54) | 70/99 (71) | 0.005 | |
| 血清sIL-2R > ULN | 171/298 (57) | 100/217 (46) | 71/81 (88) | < 0.001 | |
| NK-PI: Group 3/4 | 149/355 (42) | 60/253 (24) | 89/101 (88) | < 0.001 | |
| PINK: High risk | 85/358 (24) | 9/257 (4) | 76/101 (75) | < 0.001 | |

PS, performance status.

初回治療選択

限局期患者 257 人のうち、66%の患者が初回治療として RT-DeVIC 療法を選択されていた。一方、進行期では L-asparaginase (L-asp) を含む化学療法が 30%で最多であった。日常診療における 3 つの診断年代 (第 1 群: 2000-2004 年、第 2 群: 2005-2009 年、第 3 群: 2010-2013 年) において、限局期 ENKL ではすべての年代で RT-DeVIC 療法の割合が最も高く、2010-2013 年では全体の 82%で選択されていた。2000-2004 年では RT-DeVIC に次いで CHOP 療法と放射線治療の同時併用療法 (RT-CHOP) が 21%に選択されていたが、2010-2013 年では 0 例であった。

一方、進行期 ENKL 患者 101 人のうち、日常診療で最も多く実施された治療法は 3 つの年代順に CHOP (類似) 療法、DeVIC (類似療法)、DeVIC (類似) 療法であった。L-asp を含む化学療法は全体の 30%にとどまった。臨床試験実施中に日常診療での SMILE 療法の実施が避けられたこと、試験の結果公表が 2011 年と今回の研究の対象期間終了に近かったことが影響したと思われる。

NKEA

初回治療 (2000 - 2013年診断, N = 358)

| 限局期 ENKL (n = 257) | No. (%) | 進行期 ENKL (n = 101) | No. (%) |
|-------------------------|----------|------------------------|---------|
| 同時併用化学放射線療法 | 183 (71) | 化学療法単独 | 69 (68) |
| RT-DeVIC | 169 (66) | L-aspを含む化学療法 | 27 (27) |
| RT-2/3DeVIC (日常診療) | 124 (48) | SMILE (日常診療) | 13 (13) |
| RT-2/3DeVIC (JCOG0211) | 15 (6) | SMILE (SMILE-P1 or P2) | 7 (7) |
| RT-100%DeVIC (日常診療) | 26 (10) | L-aspを含む他の化学療法 | 7 (7) |
| RT-100%DeVIC (JCOG0211) | 4 (2) | DeVIC類似療法 | 23 (23) |
| RT-CHOP(類似)療法 | 14 (5) | CHOP(類似)療法 | 19 (19) |
| 逐次的化学放射線療法 | 39 (15) | 同時併用化学放射線療法 | 11 (11) |
| RT → DeVIC(類似)療法 | 17 (7) | RT-2/3DeVIC | 6 (6) |
| RT → CHOP(類似)療法 | 9 (4) | RT-100%DeVIC | 2 (2) |
| DeVIC(類似)療法 → RT | 2 (1) | RT-CHOP(類似)療法 | 2 (2) |
| L-aspを含む化学療法 → RT | 3 (1) | RT-SMILE | 1 (1) |
| CHOP(類似)療法 → RT | 8 (3) | 逐次的化学放射線療法 | 9 (9) |
| RT単独 | 22 (9) | DeVIC(類似)療法 → RT | 2 (2) |
| 化学療法単独 | 11 (4) | L-aspを含む化学療法 → RT | 2 (2) |
| DeVIC | 2 (1) | CHOP(類似)療法 → RT | 5 (5) |
| SMILE | 2 (1) | RT単独 | 3 (3) |
| CHOP(類似)療法 | 7 (3) | なし | 9 (9) |
| なし | 2 (1) | | |

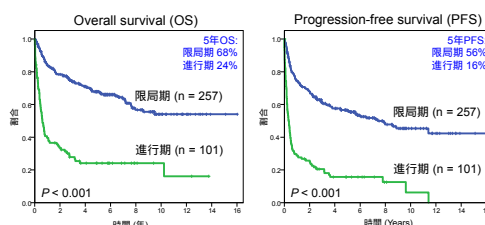
RT, radiotherapy.

全体および限局期、進行期 ENKL の予後観察期間中央値 5.8 時点での解析で、5 年 overall survival (OS) 割合は 56%, 5 年 progression-free survival (PFS) 割合は 45%

であった。治療年代別では、限局期 ENKL では第 1 群と第 2 群および第 3 群の間で有意に OS の改善がみられ、第 3 群の PFS は第 1 群と比べて改善傾向がみられた。その一方で、診断後 1 年以内の PFS の改善は乏しく、約 2 割の患者が診断後 1 年以内に増悪または死亡している。また、進行期 ENKL 患者全体での 5 年 OS 割合は 24%, 5 年 PFS 割合は 16%と依然として不良であった。

NKEA

限局期・進行期患者の予後 (2000 - 2013年診断, N = 358)

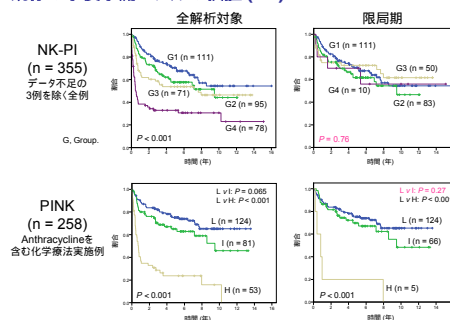


既存の予後予測モデルの検証

2006 年に提唱された NK-PI モデルでは、NKEA Part A の全患者および限局期・進行期の各群において予後予測における有用性はみられなかった。PINK モデルでは規定に従い、anthracycline を含まない化学療法 +/- 放射線治療を受けた患者 258 人を対象として解析したところ、ENKL 全患者および限局期 ENKL 患者を予後の異なる 3 群によく分別した。しかし、限局期 ENKL で High-risk group に分類されたのはわずか 5 人であり、残る Low と Intermediate-risk group との 2 群間で予後に有意差はみられなかった。

NKEA

既存の予後予測モデルの検証 (OS)



* PFSにも同様の結果であった。

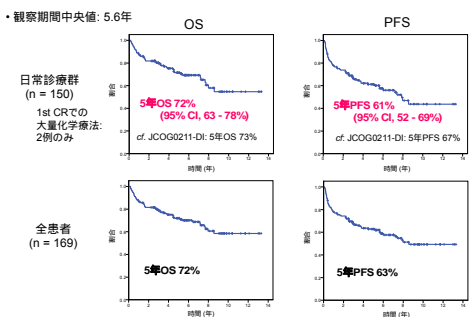
RT-DeVIC 療法の日常診療での有効性と安全性

NKEA Part A の対象患者のうち初発限局期 ENKL で日常診療として RT-DeVIC 療法が行われたのは 150 人であった。治療前背景因子は JCOG0211-DI 試験時と同様であった。放射線治療線量の中央値は 50 Gy であった。

臨床試験データと今回の比較では、完全奏効 (complete response; CR) 割合は各々 75% と 82%, 全奏効割合 (overall response rate; ORR) は 78% と 89% であった。観察期間中央値 5.6 年での解析で、対象 150 人 (2 人のみで地固め療法としての大量化学療法を実施) での 5 年 OS 割合は 72% (95%CI, 63-78%),

5年PFS割合61% (同, 52-69%)であった (図1)。臨床試験時には各々73%と67%であり、実臨床でのRT-DeVIC療法の有効性が今回の研究で確認された。

RT-DeVIC療法を受けた初発限局期ENKL患者の予後



RT-2/3DeVIC実施群とRT-100%DeVIC実施群の間で有意差はみられなかった。

RT-2/3DeVIC療法とRT-100%DeVIC療法との間にOSとPFSの差はなく、臨床試験時に推奨投与量に決定された2/3DeVIC療法が同時併用に適することも今回確認された。また、150人中大量化学療法が追加されたのはわずか2例であったにもかかわらず良好な治療成績が得られていたことから、限局期ENKLでRT-2/3DeVIC療法を選択しCRとなった場合は、大量化学療法の追加は不要と考えられた。

RT-DeVIC療法の有害事象も臨床試験時と同様であった。二次がんの発生は5%で一般集団と同程度であり、照射体積内に発生したのは自家移植を受けた1例のみであった。ただし本研究での二次がんの評価は観察期間が中央値5.6年と短いため、参考までとすべきである。

進行期ENKL患者に対する日常診療でのSMILE療法の実態調査

NKEA研究では進行期例101人のうち13人でSMILE療法が初回治療として選択されていた。13人のうち4人の年齢が65歳を超えており、中央値2コース(範囲1-9コース)の実施によるCR割合は23%、ORRは62%であった。臨床試験時とは異なり、最も頻度の高いGrade 3以上の非血液毒性は肝機能障害であった。これは感染症が適切に管理され、相対的に肝機能障害の頻度が増加したためと考えられる。

予後因子の抽出

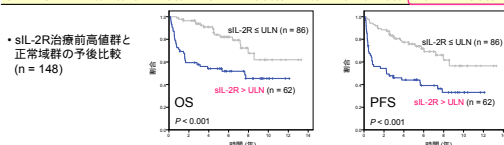
国際予後指標、NK-PI、PINKのリスク因子に加え、報告のある予後因子を解析した。当初は全ENKL患者での検討を予定していたが、治療選択が限局期と進行期で大きく異なっていたため、最終的に限局期ENKLでRT-DeVIC療法を受けた患者に絞って解析を実施した。

OSではperformance status (PS) > 1, 領域リンパ節病変、ヘモグロビン (Hb) < 11 g/dL, 血清C反応性タンパク (CRP) > 施設

基準値上限, 可溶性IL-2受容体 (sIL-2R) > 施設基準値上限が単変量解析で有意な予後不良因子であった。またPFSではPS > 1, Hb < 11 g/dL, 血清CRP > 施設基準値上限, sIL-2R > 施設基準値上限が単変量解析で有意な予後不良因子であった。多変量解析ではOS, PFSともにsIL-2R > 施設基準値上限が有意な因子として抽出され、上述の因子で調整後も同様であった。

RT-DeVIC療法下での初発限局期ENKLの予後因子: 多変量解析 (n = 145)

| リスク因子 | OS | | | PFS | | |
|--------------|----------|-------------|---------|----------|-------------|--------|
| | 単変量解析 HR | 95% CI | P | 単変量解析 HR | 95% CI | P |
| LDH > ULN | 1.47 | 0.80 - 2.72 | 0.22 | 1.65 | 0.97 - 2.80 | 0.063 |
| ECOG PS > 1 | 3.86 | 1.80 - 8.29 | < 0.001 | 2.24 | 0.99 - 5.07 | 0.052 |
| 領域リンパ節病変 | 2.02 | 1.10 - 3.69 | 0.023 | 1.81 | 0.99 - 3.33 | 0.055 |
| Hb < 11 g/dL | 2.83 | 1.40 - 5.70 | 0.0037 | 2.05 | 0.98 - 4.29 | 0.057 |
| CRP > ULN | 2.09 | 1.13 - 3.87 | 0.019 | 1.39 | 0.71 - 2.72 | 0.34 |
| sIL-2R > ULN | 2.99 | 1.65 - 5.44 | < 0.001 | 2.28 | 1.24 - 4.23 | 0.008 |
| sIL-2R > ULN | 2.95 | 1.76 - 4.94 | < 0.001 | 2.46 | 1.42 - 4.28 | 0.0014 |



NKEA Part A 研究の意義

本研究は国内診療におけるRT-2/3DeVIC療法の有効性と安全性を示したとともに、新世代治療の新たな治療限界を明らかにした。得られた新世代治療の情報は今後の臨床試験の基盤となりうるものである。難治性リンパ腫の治療開発では臨床試験の実施が重要であるのはもとより、本研究のようなアウトカム研究で検証することが重要である。

(2) NKEA Part B 以降の進捗状況

NKEA Part Aの後方視的研究では成果報告論文で公開した以外にも膨大なデータが取得された。当初、Part Bで予後予測モデルの構築を予定していたところ、当初の予想とは異なり単一の因子 (sIL-2R) が予後と強く関連していたこと、日常診療でのsIL-2R測定は国外では一般的でないことから計画を一部変更し、Part Aでの解析を継続中である。そのうち、早期増悪例の特徴に関しては2017年6月の国際学会で国内解析部分の報告を予定している。その結果の検証を韓国の施設と共同で実施中である。治療コンセンサスレポートは東アジア以外の国々で診療の参考とされており、引き続き作成を予定している。

< 引用文献 >

Yamaguchi M, Suzuki R, 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 35(1): 32-39, 2017

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M, Asano

N, Amaki J, Akiba T, Maeda T, Itasaka S, Kubota N, Saito Y, Kobayashi Y, Itami J, Ueda K, Miyazaki K, Ii N, Tomita N, Sekiguchi N, Takizawa J, Saito B, Murayama T, Ando T, Wada H, Hyo R, Ejima Y, Hasegawa M, Katayama N. 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* 35(1): 32-39, 2017 (査読有)

山口素子. わが国における節外性NK/T細胞リンパ腫の治療開発. *臨床血液* 56(6):639-644, 2015 (査読有)

〔学会発表〕(計 11 件)

Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Early disease progression in patients (pts) with newly diagnosed localized nasal extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL) treated with radiotherapy with dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and carboplatin (RT-DeVIC). 2017 ASCO Annual Meeting, ポスター, 2017年6月5日, Chicago, IL, USA (発表確定)

山口素子. 「致死性」と呼ばれた疾患の治療をめざして. 第78回日本血液学会学術集会、女性医師・研究者シンポジウム、2016年10月15日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

山口素子, 鈴木律朗, 他. 2000年以降に診断された節外性NK/T細胞リンパ腫の治療と予後: NKEA研究. 第78回日本血液学会学術集会、口演、2016年10月13日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

山口素子. T/NK細胞リンパ腫の治療方針. 第56回日本リンパ網内系学会総会、教育シンポジウム、2016年9月3日、ホテル日航熊本(熊本県・熊本市)

Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Outcomes and prognostic factors of RT-DeVIC for newly diagnosed, localized ENKL: a cooperative study in Japan. 2016 ASCO Annual Meeting, ポスター, 2016年6月6日, Chicago, IL, USA

Yamaguchi M. NK/T-cell lymphoma: the role of asparaginase - Japanese experience. 2012...2015 T-Cell Lymphomas: We are illuminating the darkest of tunnels (T-Cell Lymphoma Forum in Bologna). 招請講演, 2015年4月28日, Bologna, Italy

山口素子. 血液がん治療の進歩 最新情報を知る NK/T細胞リンパ腫に対するSMILE療法. 第53回日本癌治療学会学術集会、臓

器別シンポジウム、2015年10月29日、国立京都国際会館(京都府・京都市)

Yamaguchi M. Advances in the treatment of NK-cell malignancies Extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKL). 第76回日本血液学会学術集会、シンポジウム、2014年11月2日、大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

Yamaguchi M. Progress in the diagnosis and treatment of malignant lymphoma. 第73回日本癌学会学術総会、腫瘍別シンポジウム、2014年9月27日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

山口素子. Management of localized and advanced NK/T-cell lymphoma based on Asian trials. 第54回日本リンパ網内系学会総会、シンポジウム、2014年6月20日、山形国際ホテル(山形県・山形市)

Yamaguchi M. Treatment approaches for NK/T-cell lymphoma based on clinical trials. 1st Taiwan-Japan Hematology Forum, 招請講演, 2014年4月13日, Taipei National University, Taipei, Taiwan

〔図書〕(計 2 件)

山口素子, 中外医学社. 節外性NK/T細胞リンパ腫の治療方針、EBM 血液疾患の治療 2015-2016、2014、555 (305-308)

山口素子, 南江堂. 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型(ENKL)、レベルアップのためのリンパ腫セミナー、2014、260 (111-114)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

NKEA project
https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000018002

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口素子 (YAMAGUCHI, Motoko)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 50359767

(2) 研究分担者

鈴木律朗 (SUZUKI, Ritsuro)
三重大学・医学部医学科・リサーチアソシエイト
研究者番号: 20280810