

Impact of relative dose intensity of standard regimens on survival in elderly patients aged 80 years and older with diffuse large B cell lymphoma

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2020-09-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 李, 心 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/00028497

学位論文の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏名	りしん 李心
学位論文題目	Impact of relative dose intensity of standard regimens on survival in elderly patients aged 80 years and older with diffuse large B cell lymphoma (80歳以上のびまん性大細胞B細胞リンパ腫における標準治療の相対治療強度が予後に及ぼす影響)		
<p>【目的】びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）は非ホジキンリンパ腫の最多病型を占め、加齢に伴い有病率が増加する亜型である。化学療法の相対治療強度（RDI）を高く維持することが極めて重要であることが広く知られている。近年、世界的な高齢化に伴い、高齢のDLBCL患者は益々増加すると予想され、その管理は喫緊の課題であるにも関わらず、超高齢者に限局したRDIの重要性についての報告はほとんど存在しない。我々は、超高齢のDLBCL患者（80歳以上）における標準的化学療法のRDIが予後に及ぼす影響について検証した。</p> <p>【方法】2007年から2017年にかけて当院及び関連2施設で診断された新規の<i>de novo</i> DLBCLのうち、診断時年齢が80歳以上の患者で、標準的化学療法を受けた患者を後方視的に解析した。標準的化学療法とは、CHOP療法もしくはTHP-COP療法単独あるいはリツキシマブ（RTX）の併用のみに限局し、化学療法前後に放射線治療を受けた例や、他レジメンを受けた例、中枢神経浸潤例、形質転換例、データ欠損例は除外とした。併存疾患の評価にはチャールソン併存疾患指数（CCI）、フレイルの評価にはGeriatric 8（G8）を用いた。CHOP/THP-COPレジメンは、アドリアマイシンまたはピラルビシン 50 mg/m²、シクロフォスファミド 750 mg/m²、ビンクリスチン 1.4 mg/m²（最大 2 mg/body）をday 1、プレドニゾン 100 mg/bodyをday 1-5、21日毎に投与するものとした。RDIは各薬剤の各コース毎の、計画投与量に対する実際の投与量の割合（%）、平均RDI（ARDI）は各コース毎における全薬剤のRDIの平均（%）、全ARDI（tARDI）は全コースを通じたARDIの平均（%）と定義した。標準レジメンを減量及び遅滞なく6サイクルを投与した場合をtARDI=100%と定義し、病勢増悪や死亡により6サイクル未満で治療が打ち切りになった場合は、打ち切り時点でのサイクル数までをtARDI=100%と定義した。主要評価項目は全生存（OS）とし、リアルワールドにおけるtARDIとOSの関係をより適切に評価するため、通常の線形モデルに加え、制限3次スプライン（RCS）Coxハザード回帰モデルを用いた。さらに、主治医がtARDIを下げる意思決定に影響を及ぼした因子についても、機械学習による予測モデルであるランダムフォレストを用いて同定した。全ての解析は、RまたはEZRを用いて行った。</p> <p>【結果】対象期間内に177名が80歳以上で初発DLBCLと診断されたが、除外基準により50名除外され、127名が解析対象となった。観察期間中央値は15.4ヵ月で、80名（63%）がtARDI>50%の標準治療レジメンを受けた。観察期間内に64名（50.4%）が死亡、死亡した患者のうち38名（29.9%）が原疾患で死亡、4名（3.1%）が副作用により死亡した。 Kaplan-Meier曲線では、tARDI>50%群が有意に<50%群よりOSが良好（log-rank $P=0.03$）であり、2年OSもtARDI>50%群が有意に良好であった（61.8% vs 50.8%, $P=0.029$）。RCSを用いた多変量Coxハザード回帰モデルでは、RCSが非線形の影響を反映可能モデルであるにも関わらず、tARDIとOSの間には明らかな線形の影響を認めた（P for non-linearity = 0.780, P for effect of tARDI = 0.049）。80歳以上の超高齢者集団において</p>			

も、tARDIが増加するほどに死亡リスクの低下がみられた。共変数に性別、Alb、CCI、IPI、tARDI（/10%）を用いた多変量Cox比例ハザード回帰モデルでは、OSに対する独立した予後因子はIPIとtARDI（HR 0.888, 95% CI 0.809 – 0.975, $P = 0.013$ ）であった。共変数にG8を加えた感度分析でも、tARDIの有意性が証明された（HR 0.887, 95% CI 0.809 – 0.975, $P = 0.012$ ）。有害事象ではtARDI >50%群と≤50%群間に有意差を認めなかった。対象患者中115名（90.6%）が顆粒球刺激因子による支持療法を受けていた。多変量ロジスティック回帰分析によると、Grade 3以上の非血液毒性または発熱性好中球減少症の発生とtARDIには有意な関連がなく、有意な因子として抽出されたのはIPIのみであった。tARDIを50%以下に下げる要因を見出すため、多変量ロジスティック回帰分析を行ったが、有意な因子が同定されなかった。そこで我々は、機械学習による予測モデルであるランダムフォレストを用い、年齢、認知症、LDH上昇、CCI、IPIが、主治医がtARDIを下げる意思決定に影響を及ぼした因子であると同定した。

【考察】80歳以上の超高齢DLBCL患者における、50% CHOPの免疫化学療法の第二相試験の2年OSはそれぞれ59%と64%と報告されているが、前向き臨床試験の参加者は状態の良い患者であることが多く、その結果をそのままリアルワールドの全ての患者に適用することは現実的ではない。我々のコホートでは、半数以上がパフォーマンスステータス（PS）2以上であったにも関わらず、tARDI >50%群では2年OS 61.8%を達成している。本結果を過去の臨床試験と単純に比較することはできないが、我々の研究は、既存の標準治療でも高いtARDIを維持できれば、前向き臨床試験に劣らない治療成績を実現できる可能性を示したと考えられる。驚くべきことに、RCSモデルは非線形的表現が可能であるにも関わらず、tARDIとOSは、プラトーでもU字型でもなく、tARDIが増加すればするほど死亡リスクが減るという線形の相関を示した。さらに、多変量Cox比例ハザード回帰モデルでOSの有意な予後因子として、CCIやG8ではなくtARDIが抽出されたことで、患者のフレイルがtARDIとOSの関係に交絡する可能性が除外されたと考えられる。

【結論】本研究は、80歳以上の超高齢DLBCL患者においても、tARDIを高く維持することで良好な予後を達成できることを示した。驚くべきことに、実に80名（63%）もの患者が、従来の超高齢者の標準用量とされているtARDI 50%よりも高い強度の治療を安全に受け、良好な予後を得ることができた。主治医がtARDIを下げる意思決定に影響を及ぼした因子は、年齢、認知症、LDH上昇、CCI、IPIであった。

- 備考
- 1 ※印の欄は、記入しないこと。
 - 2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000字程度にまとめタイプ等で印字すること。
 - 3 図表は、挿入しないこと。