

病期Ⅰホジキンリンパ腫に対する放射線療法を省略した VAMP 療法の有用性

坂口公祥*, 川上領太, 小松和幸, 清水大輔

浜松医科大学小児科

Efficacy of VAMP chemotherapy without radiotherapy for stage I Hodgkin lymphoma

Kimiyoshi Sakaguchi*, Ryota Kawakami, Kazuyuki Komatsu, Daisuke Shimizu

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Abstract

The standard treatment for early-stage Hodgkin lymphoma (ESHL), either stage I or IIA without a bulky mass, comprises two to four courses of chemotherapy and involved-field radiation therapy (IFRT). To date, various chemotherapeutic regimens have been attempted for ESHL. In addition, omitting IFRT has been attempted to reduce late effects when a good treatment response is observed. We treated two pediatric ESHL patients with the VAMP regimen comprising vinblastine, doxorubicin, methotrexate, and prednisolone. Both patients achieved complete remission (CR), as confirmed by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, after two courses of the VAMP regimen, followed by two additional courses of the VAMP regimen without IFRT. Elevation of the levels of liver enzymes and neutropenia were the adverse events observed during treatment. Both patients maintained CR and did not develop late effects for more than four years after treatment. The findings of this study suggest that the VAMP regimen is safe for pediatric ESHL.

Key words: vinblastine, doxorubicin, methotrexate, prednisolone, early-stage Hodgkin lymphoma

要 旨

病期Ⅰ, 病期ⅡA かつ巨大腫瘍を有しない小児の早期ホジキンリンパ腫 (HL; Hodgkin lymphoma) に対する標準治療は, 2–4 コースの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 (IF; involved field) に対する低線量照射 (IF 照射) である。早期 HL に対し, さまざまな化学療法が試みられている。また, 晩期合併症の軽減を目的として, 治療反応が良好だった場合, IF 照射省略が試みられている。我々は2例の小児早期 HL に対して, vinblastine, doxorubicin, methotrexate, prednisolone による VAMP 療法を実施した。VAMP 療法 2 コース後に ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography で完全寛解に到達したことを確認し, 2 コースの VAMP 療法を追加して IF 照射を省略した。肝酵素上昇と好中球減少症が治療中に認められた有害事象であった。2 例は4年以上完全寛解を維持しており, 晩期合併症を認めていない。VAMP 療法は小児早期 HL に対して安全な化学療法レジメンである可能性が示唆された。

キーワード: ビンブラスチン, ドキソルビシン, メトトレキサート, プレドニゾロン, 早期ホジキンリンパ腫

I. はじめに

病期Ⅰ, 病期ⅡA かつ巨大腫瘍を有しない小児の早期ホジキンリンパ腫 (HL; Hodgkin lymphoma) は, 2–4 コースの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 (IF; involved field) に対する低線量照射 (IF 照射) が標準治療である¹⁾。多剤併用化学療法は vinblastine (VBL), doxorubicin (DXR), methotrexate (MTX), prednisolone (PSL)

による VAMP 療法²⁾, vincristine (VCR), procarbazine (PCZ), PSL, DXR を用いた OPPA 療法, VCR, etoposide (VP-16), PSL, DXR を用いた OEPA 療法^{3,4)}, cyclophosphamide (CPA), VCR, PCZ, PSL, DXR, bleomycin (BLM), VBL を用いた COPP/ABV 療法⁵⁾, DXR, VCR, PSL, CPA を用いた AVPC 療法⁶⁾などが用いられる。Overall survival (OS) は90%以上である⁷⁾が, 化学療法や IF 照射による二次がんや心毒性⁸⁾, 不妊など⁹⁾の晩期合併症が問題となる。IF 照射省略は治療開始後早期に complete remission (CR) となった症例で報告がある^{2,3,5)}。我々は VAMP 療法 (Fig. 1A) 2 コース後の ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) が CR であれば, 2 コースの VAMP 療法を追加し, IF 照射を省略して治療を終了する方針

doi: 10.11412/jspoh.57.28

2018年7月3日受付, 2019年12月10日受理

* 責任著者連絡先: 〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1

浜松医科大学小児科 坂口公祥

E-mail: k-saka@hama-med.ac.jp

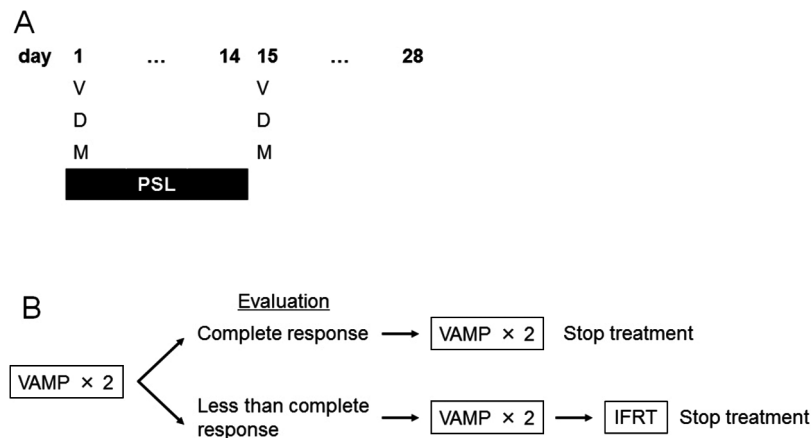


Fig. 1 The treatment design of VAMP chemotherapy. (A) VAMP regimen; (B) treatment design. V, vincristine 1.5 mg/m²/d intravenous infusion; D, doxorubicin 25 mg/m²/d intravenous infusion in 1 h; M, methotrexate 20 mg/m²/d intravenous infusion; PSL, prednisolone 40 mg/m²/d oral administration; IFRT, involved field radiotherapy.

(Fig. 1B) を選択した²⁾. この治療方針により IF 照射を省略しえた小児早期 HL の経験を報告する.

II. 症 例

1. 症例 1 8 歳男児

【既往歴】気管支喘息, 熱性けいれん, 中耳炎, 副鼻腔炎.

【家族歴】父方祖母 胃がん, 父 耐糖能異常, 母 大腸憩室炎, 長兄 気管支喘息, 次兄 膀胱尿管逆流.

【現病歴】X 年 Y 月に左顎下部腫瘍を自覚し, 近医を受診した. 悪性リンパ腫を疑われ, X 年 Y+1 月に当院を受診した. X 年 Y+2 月にリンパ節生検を実施され, 結節性リンパ球優位型 HL と診断された.

【初診時現症】左顎下部に発赤や疼痛のない, 弾性硬, 可動性不良な径 30×30 mm のリンパ節腫張を認めた. その他の異常所見は認めなかった.

【初診時検査所見】可溶性 IL-2 レセプターは 626 U/mL (基準範囲 127–582 U/mL) であった. その他の血液・尿検査, 骨髄および髄液検査に異常は認めなかった. 頸部造影 CT では左顎下部に約 35 mm のリンパ節を認め (Fig. 2A), PET/CT でも同部位に集積を認めた (Fig. 2B).

【治療経過】病期 I A であり, Fig. 1 に示す治療方針を説明し, 同意を得た. VAMP 療法 2 コース後の PET/CT (Fig. 2C) は Deauville score 1 と陰性であり, CR であった. VAMP 療法を 2 コース追加し, 診断から 3 か月後に IF 照射を省略して治療を終了した. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 で grade 3 以上の急性期有害事象は, 1 コース目, 2 コース目で認めた好中球減少症と 1 コース目で認めた ALT 上昇のみであった. Febrile neutropenia (FN) の合併はなく, 輸血や granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) は不要であった. 診断から 4 年 11 か月後も晩期合併症なく CR を維持している.

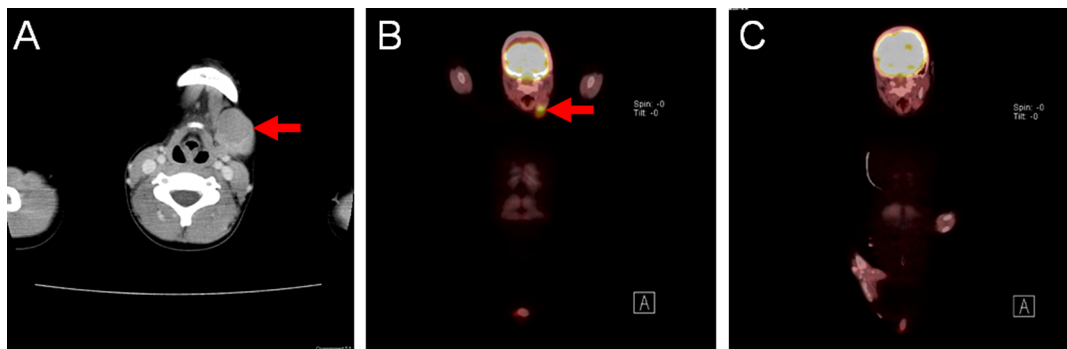


Fig. 2 Computed tomography (CT) and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT (PET/CT) findings in patient 1. (A) the initial CT scan revealed left submandibular lymphadenopathy (arrow, 3.5 cm×2.2 cm). (B) a PET/CT examination before treatment revealed an abnormal uptake in the left submandibular lymph node (arrow). (C) a PET/CT examination after two courses of VAMP therapy revealed no uptake.

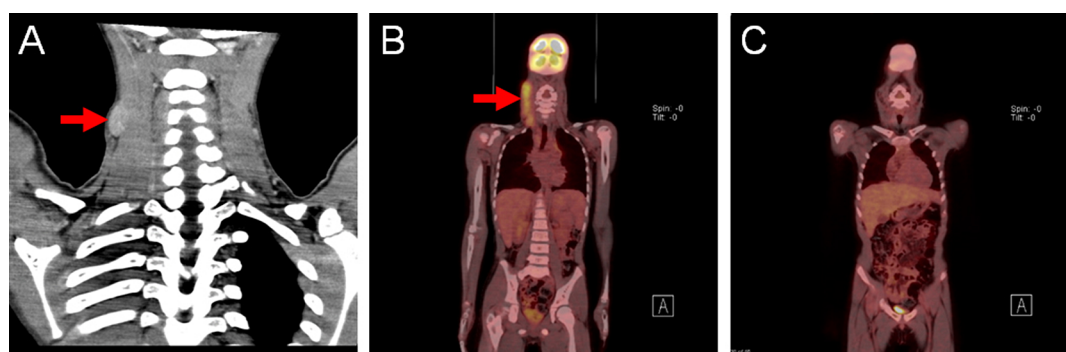


Fig. 3 Computed tomography (CT) and ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT (PET/CT) findings in patient 2. (A) the initial CT scan revealed right cervical lymphadenopathy (arrow, 2.0 cm \times 1.2 cm). (B) a PET/CT examination before treatment revealed an abnormal uptake in the right cervical lymph node (arrow). (C) a PET/CT examination after two courses of VAMP therapy revealed no uptake.

2. 症例2 8歳男児

【既往歴】左頬部いちご状血管腫，滲出性中耳炎，アレルギー性鼻炎。

【家族歴】祖母 乳がん，弟 気管支喘息。

【現病歴】X年Y月に全身倦怠感と右頸部リンパ節腫脹を自覚し，近医を受診した。経過観察となったが，リンパ節は徐々に腫大し，X年Y+3月に当院を受診した。X年Y+4月にリンパ節生検を実施され，古典的HLと診断された。

【初診時現症】右浅頸および深頸リンパ節領域に多数，発赤と疼痛のない腫大リンパ節を認めた。その他異常所見は認めなかった。

【初診時検査所見】可溶性IL-2レセプターは1,020 U/mLであった。その他の血液・尿検査，骨髓および髄液検査に異常は認めなかった。頸部造影CTでは右頸部に約20 mmのリンパ節を認め (Fig. 3A)，PET/CTでも同部位に集積を認めた (Fig. 3B)。

【治療経過】病期IAであり，Fig. 1に示す治療方針を

説明し，同意を得た。VAMP療法2コース後のPET/CT (Fig. 3C)はDeauville score 1と陰性であり，CRであった。VAMP療法を2コース追加し，診断から3か月後にIF照射を省略して治療を終了した。CTCAE version 4.0でgrade 3以上の急性期有害事象は，1コース目，2コース目で認めた好中球減少症と1コース目で認めたAST/ALT上昇のみであった。FNの合併はなく，輸血やG-CSFは不要であった。診断から4年7か月後も晩期合併症なくCRを維持している。

以上2症例のまとめをTable 1に示す。

III. 考 察

治療反応良好例でのIF照射省略は，VAMP療法²⁾，OPPA療法 (女児)/OEPA療法 (男児)^{3,4)}，COPP/ABV療法⁵⁾，AVPC療法⁶⁾で報告がある。各治療の内容と成績，対象となる病期，IF照射省略条件，急性期合併症，二次がん発症率，IF照射の回避率²⁻⁶⁾をTable 2に，薬剤総投与量²⁻⁶⁾

Table 1 Patients' characteristics

	Patient 1	Patient 2
Age (year)	8	8
Gender	Male	Male
Histology	Nodular lymphocyte predominant	Lymphocyte-rich classical
Involved nodal sites	Left submandibular	Right cervical
B symptom	No	No
Treatment response after two courses of VAMP therapy	CR	CR
Adverse event (grade 3)	Elevation of ALT	Elevation of AST and ALT
Adverse event (grade 4)	Neutropenia	Neutropenia
Febrile neutropenia	No	No
Transfusion	No	No
G-CSF	No	No
Survival (months)	59	55

CR, complete remission; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.

Table 2 The literature review: treatment outcomes of early-stage Hodgkin lymphoma

Ref	2		4		3		5		6	
Study	St. Jude VAMP × 4		GPOH-HD95 OPPA/OEPA × 2		GPOH-HD2002 OPPA/OEPA × 2		CCG 5942 COPP/ABV × 4		COG AHOD0431 AVPC × 3	
	RT (+)	RT (-)	RT (+)	RT (-)	RT (+)	RT (-)	RT (+)	RT (-)	RT (+)	RT (-)
No. of patients	41	47	258	66	126	62	94	113	100	175
EFS or PFS*	87.5% (5 y)	89.4% (5 y)	93.7%* (5 y)	97.0%* (5 y)	91.7% (5 y)	93.2% (5 y)	100% (10 y)	89.1% (10 y)	82.8% (4 y)	77.5% (4 y)
OS		100% (5 y)	98.8% (5 y)	98.5% (5 y)	100% (5 y)	100% (5 y)	97.5% ^a (10 y)	95.9% ^a (10 y)		99.6% (4 y)
Stages to be early-stage	IA or IIA ^b		I or IIA ^c		I or IIA ^c		I or IIA ^d		IA or IIA ^e	
Criteria for omitting RT	CR after two cycles of chemotherapy		CR after two cycles of chemotherapy		CR after two cycles of chemotherapy		CR after four cycles of chemotherapy		CR after three cycles of chemotherapy	
Rate of omitting RT	53%		20%		33%		78% ^a		64%	

^a Including advanced stage patients^b No extranodal extension, >2 nodal groups, or mediastinal to thoracic ratio >33%.^c No extranodal extension.^d No hilar adenopathy, >4 nodal groups, mediastinal to thoracic ratio >33%, or peripheral nodal aggregate ≥ 10 cm.^e No bulky disease.

Ref, reference; GPOH-HD, German Society of Pediatric Oncology and Hematology-Hodgkin's Disease; CCG, Children's Cancer Group; COG, Children's Oncology Group; RT, radiotherapy; EFS, event free survival; PFS, progression free survival; OS, overall survival; y, year.

Table 3 The cumulative dose of chemotherapeutic regimens and potential late effects

	VAMP × 4	OPPA × 2 (girls) OEPA × 2 (boys)	COPP/ABV × 4	AVPC × 3	Risk factors (cumulative dose of therapeutic agents)	Potential late effects
Ref	2	3, 4	5	6	10	10
PSL	2,240 mg/m ²	1,800 mg/m ²	2,240 mg/m ²	840 mg/m ²	9,000 mg/m ²	Reduced bone mineral density
MTX	160 mg/m ²	—	—	—	40,000 mg/m ²	Reduced bone mineral density
VCR	—	9 mg/m ²	5.6 mg/m ²	8.4 mg/m ²	—	—
VBL	48 mg/m ²	—	24 mg/m ²	—	—	—
DXR	200 mg/m ²	160 mg/m ²	140 mg/m ²	150 mg/m ²	300 mg/m ²	Cardiac toxicity
CPA	—	—	2,400 mg/m ²	3,600 mg/m ²	7,500 mg/m ²	Gonadal dysfunction
PCZ	—	3,000 mg/m ² (girls)	2,800 mg/m ²	—	2,800 mg/m ² (boys) 4,200 mg/m ² (girls)	Gonadal dysfunction
BLM	—	—	40 mg/m ²	—	60–100 mg/m ²	Pulmonary toxicity
VP-16	—	1,250 mg/m ² (boys)	—	—	3,000 mg/m ²	Second neoplasm

Ref, reference; PSL, prednisolone; MTX, methotrexate; VCR, vincristine; VBL, vinblastine; DXR, doxorubicin; CPA, cyclophosphamide; PCZ, procarbazine; BLM, bleomycin; VP-16, etoposide.

と晩期合併症のリスクとなる投与量¹⁰⁾を Table 3 に示す。OPPA/OEPA 療法のように VAMP 療法よりも EFS が良好な治療はあるが、OS は同等で遜色はない。IF 照射省略条件は違うが、OPPA/OEPA 療法よりも VAMP 療法の方が IF 照射回避率は高い。たとえ再発したとしても良好な長期生存率を確保でき、二次がんのリスクとなる IF 照射をより高い確率で回避できる利点を考慮し、VAMP 療法を選択することとした。

VAMP 療法は結節硬化型 HL 症例 (CR 率 30%) や病期 II A の症例 (CR 率 41%), 縦隔腫瘍を有する症例 (CR 率 31%) では 2 コース後の CR 率が低いと報告されている²⁾。

今回の小児早期 HL 2 例では、IF 照射を回避した VAMP 療法は診断から 4 年以上 CR を維持し、有効であった。2 例とも結節硬化型 HL、病期 II A、縦隔腫瘍ありのいずれにも該当しなかったことが、2 コース後に CR に到達し、その後も CR を維持できた理由と考えられる。

完全切除された病期 I A の結節性リンパ球優位型 HL では 70% が化学療法および放射線療法を回避できると報告されており¹¹⁾、小児早期 HL でも完全切除された病期 I A の結節性リンパ球優位型 HL では経過観察が推奨されると考えられる。

古典的 HL では OPPA/OEPA 療法も報告されている^{3,4)}。

病期を比較すると、OPPA/OEPA療法を実施された症例のうち6%もしくは4%のみが病期IAであった^{3,4)}のに対し、VAMP療法を実施された症例のうち44%は病期IAであった²⁾。しかし、IF照射回避率は病期IIAでVAMP療法を実施された症例が41%であるのに対し、病期IおよびIIAでOPPA/OEPA療法を実施された症例は20%もしくは33%とVAMP療法の方が高い²⁻⁴⁾。したがって、病期IIAでもVAMP療法が適切である可能性がある。

VAMP療法において報告されている急性期合併症は主に血液毒性である²⁾。FNの頻度は2%であった²⁾。OPPA/OEPA療法は対象に全ての病期を含むものの、やはり急性期合併症は主に血液毒性であった³⁾。AVPC療法も非血液毒性は5%未満であり、FNは5.4%であった⁶⁾。以上より、VAMP療法は他の化学療法レジメンと急性期合併症に関しては同等で、安全に実施可能と考えられる。我々の2例においても急性期合併症は好中球減少症と肝酵素上昇のみであり、既報と同様に安全に実施できた。

VAMP療法よりもIF照射回避率が高い治療はCOPP/ABV療法とAVPC療法である^{5,6)}。しかし、治療後の晩期合併症に関してはCOPP/ABV療法で治療された男児は高率に不妊を合併したため¹²⁾、男児へのPCZ投与は性腺毒性が懸念され、避けるべきと考えられる。AVPC療法では性腺毒性が懸念されるほどではないが、アルキル化剤は投与される⁶⁾。VAMP療法は二次がんの発症が報告されておらず、早期HLに対するVAMP療法後の二次がんのリスクは低い可能性がある。我々の2例も二次がんを始めとする晩期合併症も認めていないため、長期的にも安全であると考えられた。ただし、VAMP療法は他の化学療法レジメンと比べコース数が多いことから、治療期間が長く、この点はデメリットとなりうる。

以上より、VAMP療法は治療期間が長い点とEFSが低い点はデメリットであるものの、OSは同等でIF照射回避率が高く、かつ二次がんの報告がないというメリットがあり、良好な長期生存率を期待できる病期IAおよびIIAの古典的HLに対して有望な化学療法レジメンであると考えられる。

全著者ともに、申告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本小児血液・がん学会編：小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン，2016年版 金原出版 東京 2016, 96-98.
- 2) Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, et al: Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA* 307: 2609-2616, 2012.
- 3) Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorff W, et al: Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 28: 3680-3686, 2010.
- 4) Dorff W, Ruhl U, Luders H, et al: Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 31: 1562-1568, 2013.
- 5) Wolden SL, Chen L, Kelly KM, et al: Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30: 3174-3180, 2012.
- 6) Keller FG, Castellino SM, Chen L, et al: Results of the AHOD0431 trial of response adapted therapy and a salvage strategy for limited stage, classical Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 124: 3210-3219, 2018.
- 7) 古賀友紀, 熊谷昌明, 瀧本哲也, 他: 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* 53: 443-449, 2012.
- 8) 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* 117: 1806-1816, 2011.
- 9) van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, et al: Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update* 18: 12-28, 2012.
- 10) JPLSG 長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編：小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン, 医薬ジャーナル社 東京 2013, 232-282.
- 11) Mauz-Korholz C, Lange T, Hasenclever D, et al: Pediatric Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. *Klin Padiatr* 227: 314-321, 2015.
- 12) Hobbie WL, Ginsberg JP, Ogle SK, et al: Fertility in males treated for Hodgkins disease with COPP/ABV hybrid. *Pediatr Blood Cancer* 44: 193-196, 2005.