

「消化管病変を有する未治療びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び
高悪性度 B 細胞リンパ腫に対する初回化学療法期の消化管関連有害事
象に関する後ろ向き観察研究」へご協力をお願い

【目的】

消化管病変を有するびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) 及び高悪性度 B 細胞リンパ腫 (HGBL) には、種々の消化管関連有害事象が存在する。初診時に既に消化管穿孔を起こしていることもあるが、その場合の予後は不良である[1]。消化管穿孔に至る前には消化管出血、腸閉塞などが複合的に存在することもあるが、これらはリンパ腫の進行に依るだけでなく、化学療法が奏効した結果に起こる場合もあります。

未治療の DLBCL に対する標準治療は R-CHOP 療法 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) だが、近年では Pola-R-CHP 療法 (polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone) の有効性が報告されている。また、一部の高リスク患者では dose-adjusted EPOCH-R 療法 (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, rituximab) などの治療強度を高めた治療も行われています。

消化管に病変を有する非ホジキンリンパ腫に対して診断および治療のために外科的な病変切除が行われた場合には、外科的な切除が行われなかった場合よりも予後の改善が見られるとの報告がある[2]。化学療法導入前に消化管穿孔回避のために外科的に病変切除を行うほか、末梢神経障害による消化管蠕動の低下を避けるために vincristine を投与しない方法、消化管穿孔時の腹膜炎の重症化を回避するために絶食で化学療法を行う方法、化学療法を減量する方法など、消化管穿孔および消化管穿孔時の重症化を避ける様々な工夫が実臨床ではなされているが、それらの有効性については十分に検討されていません。

本研究では、新規に診断された未治療消化管 DLBCL 及び HGBL 症例を対象として、化学療法レジメンや絶食の有無など初回化学療法期の治療や支持療法を解析して、消化管関連有害事象のリスクについて検討する。危険因子を分析することで、未治療消化管 DLBCL 及び HGBL の消化管関連有害事象回避のためのエビデンス創出を目指します。

【研究の対象】

消化管病変を有する未治療の DLBCL または HGBL に対して、R-CHOP 療法又は Pola-R-CHP 療法又は dose-adjusted EPOCH-R 療法およびこれらの治療と同等の化学療法を 1 サイクル以上実施した症例を観察の対象とします。

【研究の目的・方法】

本研究は、消化管病変を有する未治療の DLBCL または HGBL に対して化学療法を施行された患者を対象として診療情報を収集します。

収集項目：

＜患者背景＞

診断時年齢、性別、診断日〔診断の根拠となる組織を採取した日（生検日）〕、初回化学療法時の身長、体重、BMI、化学療法開始時の ECOG パフォーマンスステータ

ス (0/1/2/3/4)、B 症状 (半年間で体重が 10%以上減少/シーツを交換するほどの汗/他の理由で説明がつかない 38℃以上の発熱)の有無、Stage (Ann Arbor 分類)

<初回化学療法前の採血検査>

白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数、総タンパク質 (TP)、アルブミン (Alb)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総ビリルビン (T-Bil)、クレアチニン (Cr)、C 反応性蛋白 (CRP)、可溶性インターロイキン 2 レセプター (sIL-2R)

<病理検査結果>

病理学的診断、免疫染色 (CD20、CD10、BCL6、MUM1)、消化管合併症に対して手術をした症例におけるリンパ腫の消化管深達度 (粘膜、粘膜下層、固有筋層、漿膜下層、漿膜)

<画像検査結果>生検や手術により消失した病変も病変存在部位とする

すべての病変における水平断での最大腫瘍径 (該当病変が消化管にびまん性に存在する場合は、消化管内腔を含めた径とする)、節外病変数 (2 個以上または 2 個未満。連続しない左右の同一臓器に病変を有する場合は 2 とカウント)、消化管病変の部位 (食道、胃、十二指腸、小腸、回盲部、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸)

<治療内容>

化学療法前の消化管病変に対する手術の有無および手術日 [サイクル 1 の治療初日を day1 とした場合に day 何日で記載 (例: サイクル 1 の治療開始前日は day-1)]、副腎皮質ステロイドの先行投与の有無、初回化学療法サイクル 1 の開始日、初回化学療法のレジメン名およびレジメンを構成する薬剤名とそれぞれの投与用量と初回投与日 [例: vincristine、doxorubicin、cyclophosphamide、rituximab、polatuzumab vedotin、etoposide、pirarubicin 等。尚、EPOCH や hyper CVAD のように一つの薬剤が数日間に分割して投与される薬剤の上記用量については、1 サイクル中における総投与量とする (例: cyclophosphamide 2700mg/body)]、初回化学療法サイクル 1 開始に伴う絶食の有無と絶食開始日 [サイクル 1 の治療初日を day1 とした場合に day 何日で記載 (例: サイクル 1 の治療開始前日は day-1)] 及び絶食終了日 (食事再開日)

<有害事象>初回化学療法サイクル 1 の開始日を day1 として day140 までの期間で収集

・消化管関連有害事象 (腸閉塞、麻痺性イレウス、消化管出血、消化管穿孔): 有無、発症日 [サイクル 1 の治療初日を day1 とした場合に day 何日で記載 (例: サイクル 1 の治療開始前日は day-1)]、手術の有無と術式および実施日 [サイクル 1 の治療初日を day1 とした場合に day 何日で記載 (例: サイクル 1 の治療開始前日は day-

1)]、内視鏡治療の有無と実施日、Interventional radiology (画像下治療)の有無と実施日、消化管関連有害事象の転帰 (軽快・治癒・増悪・死亡)。

・感染症関連有害事象: 発熱性好中球減少症の有無、菌血症の有無、肺感染症の有無、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の有無、尿路感染症の有無、带状疱疹の有無、クロストリジウム・ディフィシル感染症の有無、サイトメガロウイルス再活性化の有無、深在性真菌感染症の有無 (部位、真菌名)。

・末梢性感覚/運動ニューロパチー: 有無、発症日 [サイクル 1 の治療初日を day1 とした場合に day 何日で記載 (例: サイクル 1 の治療開始前日は day-1)] および最悪 Grade (CTCAE version 5.0)

<治療効果、転帰>

初回化学療法レジメンの実施されたサイクル数、初回化学療法レジメンの実施された最終サイクルの開始日 (サイクル 1 の治療初日を day1 とした場合に day 何日で記

載)、初回化学療法レジメンによる最良治療効果(CR、PR、SD、PD)、初回化学療法にて奏効(CR/PR)が得られた場合の増悪の有無と再発日(サイクル1の治療初日を day1 とした場合に day 何日で記載)、生存の有無、最終確認日(サイクル1の治療初日を day1 とした場合に day 何日で記載)、死因(原病死、治療関連死、他病死、事故死、自殺)

Day140 以内における第2次化学療法レジメンの有無、有る場合にはレジメン名と開始日

注釈: 初回化学療法の内容変更が R±CHOP から R±CHOP like regimen (R-CVP、R-CHP、R-EPOCH/DA-EPOCH-R、R-Hyper CVAD、Pola-R-CHP、R-CHOEP、R-THP-COP 等)及び R±CHOP like regimen から R±CHOP の場合には、初回化学療法レジメン継続と定義します。

【研究期間】

倫理審査委員会承認日より 2030 年 12 月 31 日

【外部への試料・情報の提供について】

共同研究機関(別紙「共同研究機関リスト」を参照)から研究事務局に、本研究計画書で定めた情報の提供を受ける。情報の授受においては、個人を特定できる情報を含まないように管理します。

【個人情報の取扱いについて】

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って実施します。個人情報の漏洩を防ぐため、臨床研究に関する氏名等の個人情報は削除し、第三者が個人情報を閲覧できないようにしております。

また、本研究の実施過程、および結果の公表(学会発表、論文発表)の際には、患者さんを特定できる情報は一切含まれないように配慮しています。

【医学上の貢献】

研究成果により未治療消化管 DLBCL 及び HGBL 症例に対する初回化学療法期の治療の最適化を行うことができ、予後改善・合併症の軽減に貢献できる可能性がある。

【問い合わせ窓口】

本研究に関するご質問がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。情報等が当該研究に用いられることにご了承頂けない場合には研究対象としませんので、下記連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

研究責任者

国立病院機構 別府医療センター 血液内科

氏名 緒方 優子

連絡先: 〒874-0011 別府市大字内かまど 1473 番地

電話: 0977-67-1111 FAX: 0977-67-5766