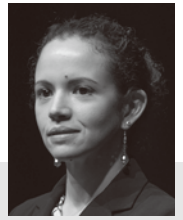


# 濾胞性リンパ腫の予後不良に関する早期臨床エンドポイントとしてのPOD24 (治療後24ヵ月以内の病勢進行)の妥当性:臨床試験13件、5,453例のデータを用いた濾胞性リンパ腫の代替仮説 (FLASH) 調査より

Validation of Progression of Disease in 24 Months (POD24) as a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in Follicular Lymphoma: Results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation Using Individual Data from 5,453 Patients on 13 Clinical Trials

Carla Casulo, et al., Division of Hematology/Oncology, James P. Wilmot Cancer Center, Rochester, NY



## Quick Review

濾胞性リンパ腫 (FL) において、1st lineの免疫化学療法後24ヵ月以内の再発 (POD24) は予後不良に関連することが示されており、早期の病勢進行に影響を及ぼす各種因子の検討が進んでいる。今回、FLの代替仮説 (FLASH) のデータセットを用いて、FLIPIならびに臨床的因子と予後との関連について解析が行われた。

- 解析対象は、13件の臨床試験に登録されたstageII-IVのFL患者 5,453例である。FLの早期臨床エンドポイントとしてのPOD24の妥当性のほか、試験登録後24ヵ月時点の生存例におけるPOD24の全生存 (OS) に及ぼす影響をランダム解析により評価した。
- 13件の臨床試験のうち、対象が高腫瘍量の患者のみであったもの3件、リツキシマブが使用されていないもの5件、維持療法が行われたもの4件であった。リツキシマブ投与例は2,807例 (53.3%)、アントラサイクリン系薬投与例は3,250例 (61.9%) であった。
- 試験登録後24ヵ月時点における全患者の状況は以下のとおりであった。
  - ◆ 病勢進行: 28.5% (1,555例)
  - ◆ 病勢進行を認めず生存: 65.8% (3,590例)
  - ◆ 病勢進行を認めず死亡: 2.5% (134例)
  - ◆ 追跡不能: 3.1% (174例)
- 患者背景と試験登録後24ヵ月以内のPFS (PFS24) を評価したところ、 $\beta_2$ ミクログロブリン値3以上の場合、生存患者より病勢進行または死亡を認めた患者の割合が有意に高かった (表1:  $p < 0.0001$ )。
- 多変量解析の結果、予後不良に関連する独立した因子として、男性 ( $p = 0.0013$ )、PS 2以上 ( $p = 0.0041$ )、FLIPI highリスク ( $p < 0.0001$ )、 $\beta_2$ ミクログロブリン値3以上 ( $p < 0.0001$ ) が示され、一方、予後良好に関連する独立した因子は、CR ( $p < 0.0001$ )、リツキ

シマブ投与 ( $p < 0.0001$ )、アントラサイクリン系薬投与 ( $p < 0.0001$ ) であった (表2)。

- 試験登録後24ヵ月時点の生存例におけるランダム解析の結果、早期病勢進行を認めた患者と認めなかった患者でOSに有意差が認められ (図1:  $p < 0.0001$ )、POD24は死亡リスク増加の独立した因子 (性別、FLIPI、PS、 $\beta_2$ ミクログロブリン値で調整後) であることが示された [HR=5.65 (4.72-6.76)、 $p < 0.0001$ ]。

## 結論

男性、 $\beta_2$ ミクログロブリン高値、PS不良およびFLIPI高スコアは、POD24の独立したリスク因子であることが示された。また、早期の再発は、治療効果に独立して悪影響を及ぼすと推察された。

表2 FLIPI、臨床的因子とPOD24/死亡との関連

予後不良因子:		
	OR (95%CI)	p値
男性	1.30 (1.11-1.52)	0.0013
PS $\geq$ 2	1.59 (1.16-2.17)	0.0041
FLIPI highリスク (スコア3-5)	2.94 (2.27-3.85)	<0.0001
$\beta_2$ ミクログロブリン値 $\geq$ 3	1.47 (1.25-1.75)	<0.0001
予後良好因子:		
	OR (95%CI)	p値
CR	0.439 (0.319-0.606)	<0.0001
リツキシマブ投与	0.494 (0.425-0.573)	<0.0001
アントラサイクリン系薬投与	0.567 (0.489-0.659)	<0.0001

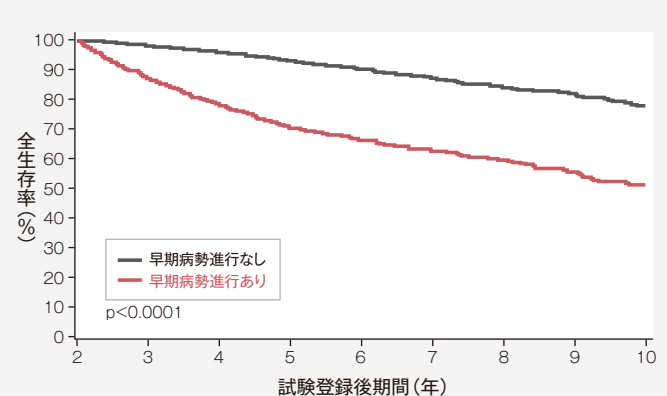
- ・ 予後不良に関連する独立した因子は、男性 ( $p = 0.0013$ )、PS 2以上 ( $p = 0.0041$ )、FLIPI highリスク ( $p < 0.0001$ )、 $\beta_2$ ミクログロブリン値3以上 ( $p < 0.0001$ ) であった。
- ・ 予後良好に関連する独立した因子は、CR ( $p < 0.0001$ )、リツキシマブ投与 ( $p < 0.0001$ )、アントラサイクリン系薬投与 ( $p < 0.0001$ ) であった。

表1 PFS24の状況別患者背景 (5,279例)

背景因子	24ヵ月時点で病勢進行または死亡 (n=1,689)	24ヵ月時点で生存 (病勢進行または死亡を認めず) (n=3,590)	合計 (n=5,279)	p値
年齢60歳以下	1,039 (61.5%)	2,329 (64.9%)	3,368 (63.8%)	0.0178
男性	935 (55.4%)	1,766 (49.2%)	2,701 (51.2%)	
PS 0-1	1,487 (88.0%)	3,341 (93.1%)	4,828 (91.5%)	<0.0001
FLIPI lowリスク	164 (9.7%)	703 (19.6%)	867 (16.4%)	<0.0001
FLIPI intermediateリスク	489 (29.0%)	1,348 (37.5%)	1,837 (34.8%)	
FLIPI highリスク	936 (55.4%)	1,375 (38.3%)	2,311 (43.8%)	
$\beta_2$ ミクログロブリン値 $\geq$ 3	733 (43.4%)	653 (18.2%)	1,065 (20.2%)	<0.0001
$\beta_2$ ミクログロブリン値<3	544 (32.2%)	1,655 (46.1%)	2,199 (41.7%)	
Stage I-II	60 (3.6%)	245 (6.8%)	305 (5.8%)	<0.0001
Stage III-IV	1,624 (96.2%)	3,327 (92.7%)	4,951 (93.8%)	

・  $\beta_2$ ミクログロブリン値3以上では、生存患者よりも病勢進行または死亡を認めた患者の割合が有意に高かった ( $p < 0.0001$ )。

図1 試験登録後24ヵ月時点におけるOSのランダム解析



・ 早期病勢進行を認めた患者と認めなかった患者でOSに有意差が認められた ( $p < 0.0001$ )。