


中四リンパ腫研究会 特別講演 2010/11/6

## The impact of HCV infection on outcome and hepatic toxicity in DLBCL in rituximab era

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
遠西 大輔



### 本日の内容

1. Pre rituximab eraにおけるHCV感染の影響
  - ・ 予後に関して
  - ・ 肝障害に関して
2. Post rituximab eraにおけるHCV感染の影響
  - ・ HCV再活性化の可能性
  - ・ 多施設共同研究の結果
3. 今後の展望

### HCV感染リンパ腫症例の管理における疑問

HCV感染例は・・・

- ・ 予後が悪い？
- ・ 化学療法中に肝機能が悪化する？
- ・ 劇症肝炎は起こる？
- ・ 肝硬変などに急速に進行する？
- ・ PSLは中止する？
- ・ 抗がん剤は減量する？

### HCV感染が肝障害と予後に与える影響

～pre rituximab era～

#### HCV infection and prognosis in NHL

authors	disease	n of DLBCL	treatment	prognosis
Zuckerman et al <i>Cancer</i> 1998	NHL, leukemia (B-NHL)	26	Various regimen	—
Kawatani et al <i>Eur J Haematol</i> 2001	NHL, leukemia (NHL)	72	Various regimen	—
Takai et al <i>Eur J Haematol</i> 2005	NHL leukemia (NHL)	22	Various regimen	—
Shah et al <i>J Gastroenterol</i> 2006	NHL (B-NHL)	22	Various regimen	—
Besson et al <i>J Clin Oncol</i> 2006	DLBCL	26	ACVBP CHOP-like	2-y OS: 56% (80%) 2-y EFS: 53% (74%)
Visco et al <i>Ann Oncol</i> 2006	DLBCL	156	CHOP-like	5-y OS: 72% 5-y PFS: 51%
Alciani et al <i>Am J Hematol</i> 2010	NHL	96	Various regimen (28pts:Rituximab)	5-y OS: 68% 5-y PFS: 45%

#### HCV infection and hepatic toxicity in NHL

authors	definition	event	comment
Zuckerman et al <i>Cancer</i> 1998	Grade 1-4 Grade 2-4	54% 24%	No detailed data about lymphoma patients
Kawatani et al <i>Eur J Haematol</i> 2001	10 x normal range	18.2%	No detailed data about lymphoma patients
Takai et al <i>Eur J Haematol</i> 2005	Grade 2-4	10%	Acute hepatitis is risk factor
Shah et al <i>J Gastroenterol</i> 2006	Grade 3-4	18%	1/22 withdrawn chemotherapy
Besson et al <i>J Clin Oncol</i> 2006	Grade 2-4 Grade 3-4	65% 27%	3/26 died of hepatic toxicity 4/26 withdrawn chemotherapy
Visco et al <i>Ann Oncol</i> 2006	Grade 2-4	—	5/156 withdrawn chemotherapy
Alciani et al <i>Am J Hematol</i> 2010	Grade 2-4 (rituximab pts)	15% (18%)	3/28 withdrawn chemotherapy in rituximab pts

### Limitations of these studies

- No control group
- Heterogeneous subtype and treatment
- Several evaluation of hepatic toxicity
- (Is Grade 1 or 2 heavy hepatic injury?)
- No assessment of HCV-viral load
- No exclusion of HBsAg positive patients

No rituximab treatment

### HCV感染が肝障害と予後に与える影響

~post rituximab era~

### HBV reactivation induced fluminant hepatitis in post R era

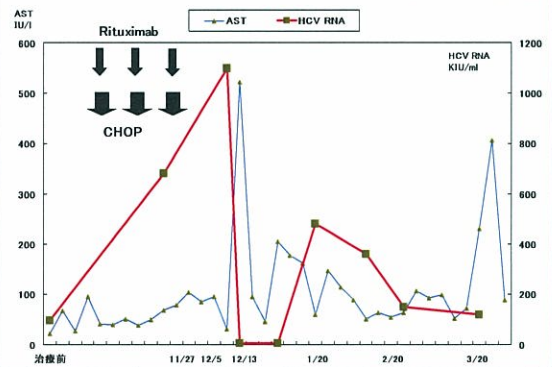
Serologic parameters	before chemotherapy	3 mo after initiation of rituximab	2 wk after initiation of lamivudine
AST level, IU/mL	38	3875	5200
HBsAg <sup>+</sup>	Negative	Positive	Positive
HBV DNA, copies/mL	50 ± 20	8.6 x 10 <sup>8</sup>	2.4 x 10 <sup>5</sup>
Anti-HBs, IU/mL	> 1000	868	> 1000
Anti-HBc	Positive	Positive	Positive
Anti-HBc-IgM	NA	Negative	Negative

Westhoff TH et al.  
Blood. 2003 Sep 1;102(5):1930

### Previous reports about HCV infected NHL in post R era

authors	disease	n	hepatic toxicity (IU/mL)	HCV viral load (KIU/mL)
Aksoy et al <i>Cll Lab Haem 2006</i>	DLBCL	1	AST: 58 ALT: 11	Before: 484 After: 4530
Ennishi et al <i>Am J Hematol 2007</i>	DLBCL, MALT	4	AST: 40-66 ALT: 17-74	Before: 97-3200 After: 1100-5000<
Tsutsumi et al <i>Int J Hematol 2008</i>	DLBCL	4	AST: 65-295 ALT: 62-320	Before: 62-2220 After: 924-5000<
Hsieh et al <i>J Clin Oncol 2008</i>	DLBCL	1	AST: 500 ALT: 700	Before: - After: 5600
Ennishi et al <i>J Clin Oncol 2008</i>	DLBCL	1	AST: 522 ALT: 550	Before: 50 After: 1100

### Mechanism of HCV induced hepatic injury



厚生労働省がん研究助成金  
「分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の診断及び治療法の開発に関する研究」木下班

平成20年度第2回班会議  
(平成20年11月29日)

### Rituximab併用化学療法を施行したDLBCL症例におけるHCV感染による肝障害と治療成績に関する後方視的研究の提案

岡山大学 血液・腫瘍内科  
遠西大輔 前田嘉信 品川克至 谷本光音

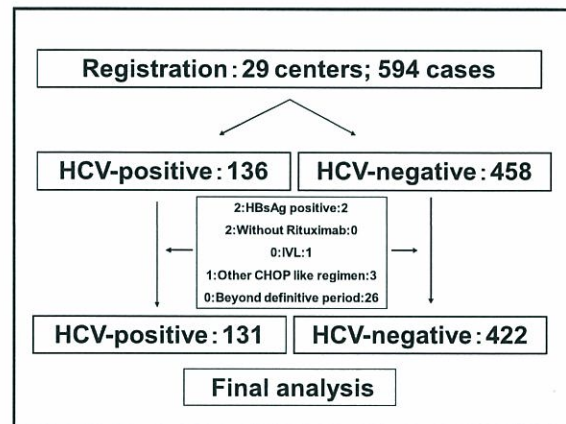
### Patients

- Study design: Retrospective multicenter cohort study
- Study object: Survival outcomes and hepatic toxicity were compared according to HCV infection under RCHOP-like regimen
- Inclusion: HCV-positive DLBCL, who received RCHOP-like therapy as a first-line treatment between January 2004 and April 2008, and who were followed until March 2009. HCV-negative DLBCL, treated within 2 months of the treatment start date for each patient who was HCV-positive. More than 20 years old patients.
- Exclusion: HIV antibody(+), HBs-Ag(+), IVL, PCNSL, PTL

### Methods

- Survival: overall survival, progression-free survival
- Hepatic toxicity: Definition of hepatic toxicity is more than Grade 3 increase of transaminases.
- Hepatic toxicity is evaluated at baseline and peak level during treatment
- HCV-RNA is evaluated at three points; at baseline, peak level during treatment, after treatment

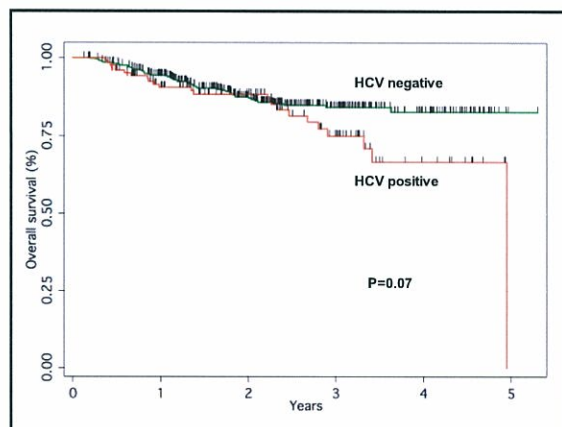
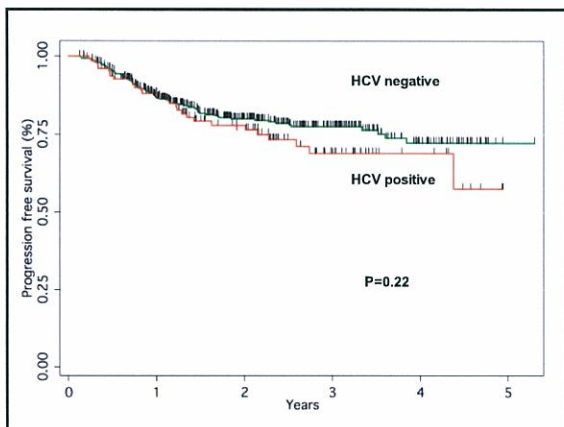
### Result



### Patients characteristics

	HCV positive (n=131) n (%)	HCV negative (n=422) n (%)	P
Age: Median (range)	70.4 (42-86)	64.3 (20-92)	<0.001
Sex: M/F	79/52	228/194	0.21
LDH>normal	81 (62)	196 (46)	0.002
PS>1	16 (12)	40 (9)	0.47
Stage III IV	64 (49)	200 (47)	0.48
Extranodal sites>1	36 (27)	75 (18)	0.02
IPI: H/I, H	53 (40)	139 (33)	0.01
Spleen involvement	24 (18)	35 (8)	0.001
Liver involvement	12 (9)	25 (6)	0.20
t-DLBCL	5 (4)	11 (3)	0.82
HBsAb-positive	7/59 (12)	13/135 (10)	0.24
HBcAb-positive	11/22 (50)	9/57 (16)	0.03
Treatment			0.12
RCHOP	96 (73)	339 (80)	
RTHPCOP	31 (24)	71 (17)	
RCEOP	4 (3)	12 (3)	

### Survival analysis



### Multivariate analysis of survival

	HR (95%CI)	
	OS	PFS
HCV positive	1.22 (0.69-2.15)	0.97 (0.59-1.60)
Sex: M	1.44 (0.88-2.37)	1.47 (0.98-2.22)
Age>60	1.03 (1.01-1.06)	1.02 (1.01-1.04)
LDH>normal range	1.37 (0.77-2.43)	1.16 (0.72-1.87)
PS>2	1.16 (0.89-1.51)	1.28 (1.04-1.59)
Extranodal sites>1	0.87 (0.45-1.68)	0.77 (0.45-1.30)
Stage III,IV	1.67 (1.20-2.32)	1.64 (1.28-2.11)

### Outcome according to HCV infection

	HCV positive (n=131) n (%)	HCV negative (n=422) n (%)	P
Baseline transaminase			0.48
Grade 0-1	122 (93)	415 (98)	
Grade 2	7 (5)	3 (1)	
Grade 3	2 (2)	4 (1)	
Outcome of patients			0.87
Died of lymphoma	14 (11)	45 (11)	
Died of hepatic failure	6 (5)	1 (0.2)	<0.001
Died of others	4 (3)	7 (2)	0.76
Hepatic toxicity			<0.001
Grade 3-4	36 (27)	13 (3)	

### Details of six patients who die due to hepatic failure

Age	Sex	Stage	Hepatic disease at baseline	AST / ALT at baseline (IU/L)	AST / ALT peak level (IU/L)	HCV-RNA level at baseline (KIU/mL)	HCV-RNA peak level during treatment (KIU/mL)	
1	75	M	I	LC	91 / 63	136 / 102	ND	1000
2	74	F	IV	HCC	29 / 16	58 / 49	4400	5000
3	68	F	II	CH	118 / 76	203 / 113	510	1600
4	71	F	III	HCC	34 / 41	242 / 139	470	ND
5	64	M	IV	HCC	27 / 10	97 / 32	ND	ND
6	76	M	III	HCC	46 / 40	111 / 107	434	21300

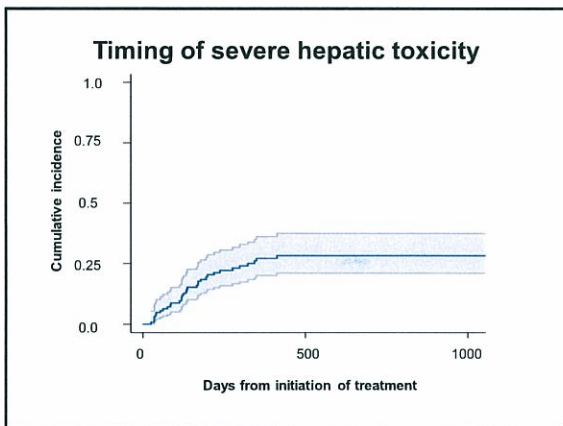
### Multivariate analysis of death of hepatic failure among HCV positive patients

Characteristics	HR	95%CI	P
Transaminase at baseline			
<normal	1.00	Ref	
≥normal	1.48	0.19-11.65	NS
Treatment			
RCHOP	1.00	Ref	
not RCHOP	0.20	0.03-1.42	NS
CH			
negative	1.00	Ref	
positive	0.57	0.03-10.08	NS
LC			
negative	1.00	Ref	
positive	0.27	0.22-3.39	NS
HCC			
negative	1.00	Ref	
positive	54.89	5.16-583.58	0.001

# Hepatic toxicity

### Hepatic toxicity according to HCV infection

	HCV positive (n=131) n (%)	HCV negative (n=422) n (%)	P
<b>Baseline transaminase</b>			<b>0.48</b>
Grade 0-1	122 (93)	415 (98)	
Grade 2	7 (5)	3 (1)	
Grade 3	2 (2)	4 (1)	
<b>Outcome of patients</b>			
Died of lymphoma	14 (11)	45 (11)	0.87
Died of hepatic failure	6 (5)	1 (0.2)	<0.001
Died of others	4 (3)	7 (2)	0.76
<b>Hepatic toxicity</b>			
Grade 3-4	36 (27)	13 (3)	<0.001



### Multivariate analysis of hepatic toxicity

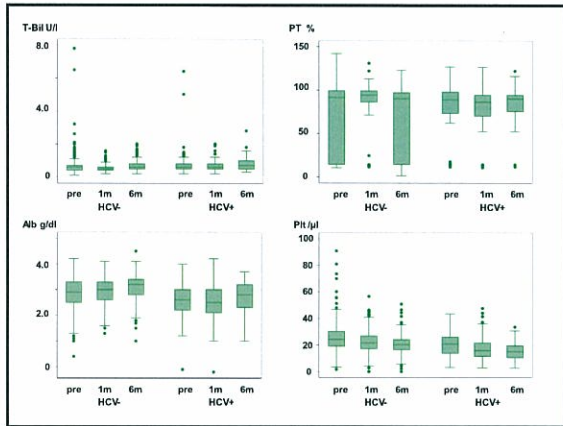
Characteristics		HR	95%CI	P
HCV infection	positive	14.72	6.37-34.03	<0.001
Sex	female	1.10	0.53-2.26	NS
Age	60<	1.01	0.98-1.04	NS
LDH	Normal <	0.65	0.28-1.52	NS
PS	2-4	1.02	0.39-2.69	NS
Extranodal sites	2-	1.20	0.78-1.84	NS
Stage	III,IV	0.76	0.51-1.15	NS
Anti-HBs	positive	0.69	0.12-3.97	NS
Anti-HBc	positive	0.22	0.38-1.29	NS

### Multivariate analysis of severe liver toxicity among HCV positive patients

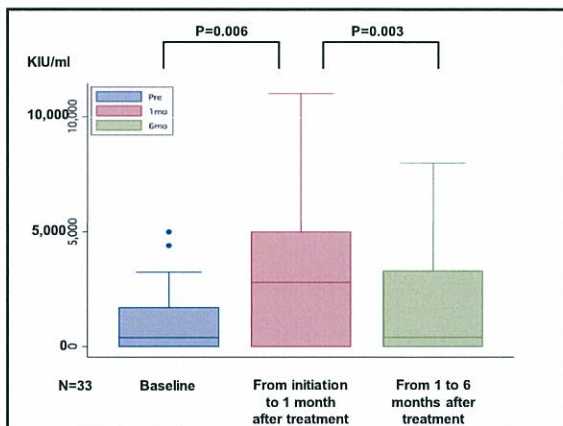
Characteristics		HR	95%CI	P
Sex	Female	1.33	0.43-4.09	NS
Age	60<	1.03	0.97-1.01	NS
LDH	Normal <	0.92	0.27-3.05	NS
PS	2-4	0.81	0.45-1.49	NS
Extranodal sites	2-	1.49	0.30-7.39	NS
Stage	III,IV	0.77	0.37-1.62	NS
Anti-HBs	Positive	0.42	0.03-5.81	NS
Anti-HBc	Positive	0.23	0.01-1.98	NS
<b>Baseline transaminase</b>	<b>increase</b>	<b>6.42</b>	<b>1.11-37.12</b>	<b>&lt;0.001</b>
CH	positive	1.01	0.29-3.66	NS
LC	positive	0.23	0.39-1.41	NS
HCC	positive	0.41	0.03-5.21	NS
Withdrawn of prednisone	Positive	1.02	0.88-1.45	NS
Sever hepatic toxicity	Positive	1.23	0.78-1.67	NS

### Details of patients who withdrawn treatment due to severe hepatic toxicity

	Age	Stage	Hepatic disease	AST / ALT at baseline (IU/L)	AST / ALT peak level (IU/L)	Course of withdraw	Outcome
1	76	III	LC	101 / 73	236 / 114	4	Died of lymphoma
2	78	III	CH	38 / 25	1033 / 340	1	Died of lymphoma
3	71	I	LC	90 / 82	289 / 128	1	Alive
4	59	IV	CH	31 / 17	211 / 284	4	Alive
5	74	IV	Normal	50 / 29	274 / 302	3	Alive
6	76	II	Normal	19 / 25	522 / 550	3	Alive



HCV viral load



Details of patients whose HCV-RNA were under the threshold level before immunochemotherapy

Age	Sex	HCV-RNA level at baseline (KIU/mL)	HCV-RNA peak level during (KIU/mL)	HCV-RNA level at last evaluation (KIU/mL)	AST / ALT at baseline (IU/L)	AST / ALT peak level (IU/L)
1	59 M	<5	3960	79	19 / 12	212 / 71
2	77 F	<5	1200	<5	40 / 15	156 / 125
3	74 F	<5	590	270	50 / 29	274 / 302

High sensitive analysis will be warranted !

- HCV感染は予後に影響しない
  - 劇症肝炎は出現しなかった
  - 肝障害の発生時期は治療開始直後から治療後まで幅広い
  - 肝障害は有意に増加する
  - 肝障害は予後に影響しないが、治療中断に至る症例がある
  - RCHOP後にLC,HCCへの肝疾患悪化例が4例あり、また肝不全での死亡例が6例(全死亡例の25%)あった。
  - HCV viral loadは治療後有意に増加する
- 結論**
- HCV感染例における初期治療はRCHOP療法を施行してもよい。
  - 重度肝障害が約30%で出現し、治療継続不可能になる症例がある。

- 今後の展望
- 重度肝障害のpredictive markerの同定  
⇒Viral load? The change of immunodeficiency?
  - HCV感染例の長期予後の観察  
⇒Rituximabにより肝疾患の進行が早まる可能性がある。
  - Salvage chemotherapyの影響  
⇒ACVBPでは重度の肝障害が出現し予後へも影響を与えている
  - HCV感染DLBCLはdistinctive subtypeか？  
⇒cell of originの研究

HCV感染リンパ腫症例の管理における疑問

HCV感染例は・・・post R eraにおいて

- 予後が悪い？ **NO**
- 化学療法中に肝機能が悪化する？ **Yes**
- 劇症肝炎は起こる？ **NO**
- 肝硬変などが急速に進行する？  
**NO but further study is warranted**
- PSLは中止する？ **NO**
- 抗がん剤は減量する？ **NO**

謝辞

岡山医療センター	角南 一貴	四国がんセンター	吉田 功
徳島大学	賀川 久美子	松山赤十字病院	牟田 毅
山口大学	湯沢 俊昭	群馬大学	塚本 憲史
南岡山医療センター	吉田 毅正	中国中央病院	増成 太郎
愛媛県立中央病院	名和 由一郎	岡山市立病院	今城 健二
広島大学	坂井 晃	岡山労災病院	矢野 朋文
東海大学	小島 稔	埼玉県立がんセンター	出雲 俊之
藤田保健衛生大学	岡本 昌隆	福島医科大学	小川 一英
名古屋市立大学	楠本 茂	埼玉医科大学国際医療センター	新津 望
武田総合病院	大野 仁嗣	高知大学	紙谷 和人
浜松医科大学	里野 一幸	市立西館病院	市来 一彦
中京大学	津下 圭太郎	栃木県立がんセンター	和泉 透
NTT東日本関東病院	伊豆津 宏二	長崎大学	塚崎 邦弘
岐阜社会保険病院	伊藤 貴彦	福岡大学	高松 泰
新潟大学	濑澤 淳	国立西群馬病院	松本 守男
北海道大学	重松 明男	癌研有明病院	横山 理大
群馬県立がんセンター	村山 佳予子	岡山大学	瀧西 大輔