

chronic pulmonary diseases, opportunistic infections, and autoimmune diseases, in addition to death from acute ATL after transformation. A previous long-term study, which followed-up 50 HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes (pre-ATL) for 20 years, also reported that 10 patients died of opportunistic infections such as *Pneumocystis pneumonia* or malignancies other than ATL (skin carcinoma, lung cancer, etc).¹⁶ Patients with indolent ATL were also comorbid with a variety of diseases at diagnosis such as chronic pulmonary disease, opportunistic infections, multiple cancers, and autoimmune diseases in the present study. The pathogens responsible for the opportunistic infections were similar to those observed in patients with AIDS associated with HIV. Opportunistic infection was previously reported as a frequent complication in patients with aggressive or with indolent ATL.² These findings suggest that helper T-cell function in indolent ATL might be impaired similar to that in AIDS.¹⁷

We also presented that chronic pulmonary disease, multiple cancers, and autoimmune diseases were frequent as complications at diagnosis in indolent ATL. The reason why indolent ATL had such immune dysregulation remains unknown. It was recently noted that the origin of the ATL cells in a fraction of the patients was from regulatory T cells expressing FoxP3 and CCR4.^{18,19} In the present study, 6 patients also had autoimmune diseases. Among them, 3 patients were treated with immunosuppressive drugs, and of those only one patient with smoldering ATL transformed to acute ATL. Therefore, we were not able to evaluate the effect of comorbid autoimmune diseases and immunosuppressive drug therapy on the risk of transformation or poor prognosis so far. Further studies are warranted to elucidate the mechanisms responsible for the development of hyperimmunity or hypimmunity in patients with indolent ATL.

Although comparison on OS by subtype is not a primary purpose of this study, it was unexpected that survival rates of smoldering ATL (15-year OS, 12.7%) tended to be lower than chronic ATL (15-year OS, 14.7%), and the MST of smoldering ATL (2.9 years) tended to be shorter than chronic ATL (5.3 years; Table 2; Figure 1B). Transformation rates of smoldering ATL and chronic ATL were 60% (n = 15) and 44% (n = 29), respectively (data not shown), which was also unexpected. Although there was no statistically difference in OS, MST, and transformation rate between the 2 groups, our results were different from a previous short-time follow-up study reported by Shimoyama et al² (the 4-year survival rates for smoldering type was 62.8%). It was unknown why the rate of smoldering type was poorer than chronic type in the present study. Some previous studies suggested that skin involvements might be a risk factor for poor prognosis of smoldering ATL.^{6,20-22} In the present study, the frequency of patients with skin lesion was a little higher in smoldering ATL (n = 14; 56%) than in chronic ATL (n = 32; 49%). The OS of smoldering ATL with skin lesion was worse than that of chronic ATL without skin lesion (supplemental Figure 2), although there was no statistical difference ($P = .5$). Therefore, a possible explanation might be that smoldering ATL with poor conditions (eg, skin involvement) might be disproportionately included in the present study because data were collected at a university hospital, where more advanced cases were referred from city clinics. Another possible explanation might be that the percentage of patients with smoldering-type ATL has increased recently, as shown in Table 1. In recent decades, more patients have been diagnosed with the smoldering type of ATL on the basis of a health examination, including a blood cell count. Some of these patients may have been in the early phase of acute ATL.

Shimoyama et al² reported that involved lymph node lesions, extranodal lesions, and total involvement lesions were significantly poor prognostic factors for ATL all together, and low serum

albumin, high LDH, or high BUN levels were PPFs for chronic ATL.^{13,14} As we expected, patients with at least 1 of 3 known PPFs for chronic ATL (a high level of LDH and BUN and a low level of albumin)^{13,14} showed a poor survival rate than patients without (Table 2; Figure 2D). We also confirmed the difference was seen when analyses were performed for chronic ATL only ($P = .03$) but was not seen for smoldering ATL only ($P = .62$; supplemental Figure 3). This suggests that there may be different prognostic factors for smoldering ATL and chronic ATL, respectively. Further detailed studies regarding prognostic factors are needed for individual subtype.

Other than the known 3 potential prognostic factors, an advanced PS, neutrophilia, more than 3 extranodal lesions, more than 4 total involved lesions, and having received chemotherapy were shown to be possible unfavorable prognostic factors for indolent ATL in our Kaplan-Meier analyses (Table 2; Figures 1B, 2A-F). However, in multivariate Cox analyses, only advanced PS and chemotherapy state were associated with OS after adjustment for other covariates (models A and B in Table 3). The poor prognosis in patients with indolent ATL who were treated by chemotherapy was similar to that of the patients with unfavorable chronic ATL who were treated with intensive combination chemotherapy in several clinical trials in Japan.^{3,5,23} Although advanced PS was a borderline significant independent poor factor on survival for indolent ATL in the model that used all patients, the factor was not a prognostic factor anymore when data were limited for only untreated patients (models C and D in Table 3). Among 12 patients who received chemotherapy, 7 (58%) had advanced PS at diagnosis. This suggests that patients with advanced PS at diagnosis might have a condition that required treatments, which introduced the disappearance of the effect of advanced PS on survival, even though advanced PS was an independent poor factor.

Regarding the effect of the presence of extranodal lesions on poor survival, we previously reported that BM involvement was a prognostic factor for aggressive ATL.²⁴ Although we did not present the effect of each extranodal lesion on survival in detail, we also confirmed that the survival rate of patients with BM involvement was significantly poor compared with patients those without BM involvement ($P = .04$; data not shown), but the survival rate of patients with skin involvement was not different compared with those without ($P = .66$; supplemental Figure 2). However, some studies reported that the presence of skin lesions was a possible poor prognostic factor in indolent ATL,^{6,20-22} as described earlier. Setoyama et al²¹ reported that smoldering cases with a deeper infiltration pattern had a more aggressive course than cases with a superficial infiltration pattern. Degree of skin involvement might be associated with prognosis in indolent ATL.

Previously, our study group noted that some patients showed alterations in tumor suppressor genes (p16 INK4^{25,26} or p53²⁷) or aneuploidy greater than 1 chromosomal locus by comparative genomic hybridization in ATL cells²⁸ and that such abnormalities were associated with a poor prognosis. Although we could not perform molecular analyses for all patients in the present study, 7 were examined molecularly, and at least one abnormality was found in each patient (data not shown). They had a poor prognosis and died within 2.5 years. Patients with a poor prognosis who died during the first steep slope in the survival curve (Figure 1A) might have had such genetic alterations.

The primary purpose of this study was to analyze prognosis of smoldering and chronic types together as an indolent type of ATL. Therefore, we were not able to present in detail the difference in

prognostic factors between subtypes, which is one of the limitations in this study. The number of cases evaluated in this study was too small to perform detail analyses for prognostic factors in indolent ATL. Further large-scaled studies are warranted.

In conclusion, the long-term prognosis of patients with indolent ATL was not good without a plateau phase in the survival curve. Further studies are warranted to elucidate patients with indolent ATL who require intensive chemotherapy, allogenic hematopoietic stem cell transplantation (in cases of aggressive ATL), or combination therapy with zidovudine and interferon alfa.^{29,30} In addition, new molecular targeting treatments, such as histone deacetylase inhibitors,³¹ which have shown promise in the treatment of CD4⁺ cutaneous T-cell lymphoma, should be taken into consideration for treatment of indolent ATL.

Acknowledgments

We thank the many hematologists in the Department of Hematology and Molecular Medicine, Atomic Bomb Disease Institute,

Nagasaki University, Graduate School of Biomedical Sciences, for the diagnosis and treatment of patients with ATL.

No grants or financial support were provided for this study.

Authorship

Contribution: Y.T. collected and analyzed the data and wrote the manuscript; M.I. analyzed the data and wrote the manuscript; Y.I., M.T., T.J., T.K., Y.Y., S.K., S.I., Y.M., and M.T. made the diagnoses and treated the patients with ATL; and K.T. organized the study.

Conflict-of-interest disclosure: The authors declare no competing financial interests.

Correspondence: Masako Iwanaga, Department of Molecular Medicine and Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan; e-mail: masakoiwng@gmail.com.

References

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 67. Lyon, France: IARC; 1996:261-390.
2. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtype of adult T-cell leukemia-lymphoma: a report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991;79(3):428-437.
3. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol*. 2001;113(2):375-382.
4. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2005;19(5):829-834.
5. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan clinical oncology group study JCOG 9801. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5458-5464.
6. Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(5):875-882.
7. Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, et al. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(8):2534-2537.
8. Yamada Y. Phenotypic and functional analysis of leukemic cells from 16 patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 1983;61(1):192-199.
9. Tsukasaki K, Ikeda S, Murata K, et al. Characteristics of chemotherapy-induced clinical remission in long survivors with aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res*. 1993;17(2):157-166.
10. Dale DC. Neutropenia and neutrophilia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2006:907-919.
11. Wardlaw A. Eosinophils and their disorders. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2006:863-878.
12. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. Lymphoma Study Group (1984-1987). *Leuk Res*. 1991;15(2-3):81-90.
13. Shimoyama M. Chemotherapy of ATL. In: Takatsuki K, ed. *Adult T-Cell Leukemia*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1994: 221-237.
14. Tobinai K, Watanabe T. Adult T-cell leukemia-lymphoma. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, PA, Elsevier Churchill Livingstone; 2004:3109-3130.
15. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, et al. Chemotherapy results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. *J Clin Oncol*. 1988;6(1): 128-141.
16. Imaizumi Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, et al. Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes (pre-ATL) in a 20-year follow-up study. *Blood*. 2005;105(2):903-904.
17. Soumelis V, Scott I, Gheyas F, et al. Depletion of circulating natural type 1 interferon-producing cells in HIV-infected AIDS patients. *Blood*. 2001; 98(4):906-912.
18. Kohno T, Yamada Y, Akamatsu N, et al. Possible origin of adult T-cell leukemia/lymphoma cells from human T lymphotropic virus type-1-infected regulatory T cells. *Cancer Sci*. 2005;96(8):527-533.
19. Matsubar Y, Hori T, Morita R, et al. Delineation of immunoregulatory properties of adult T-cell leukemia cells. *Int J Hematol*. 2006;84(1):63-69.
20. Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res*. 2003;9(10 Pt 1):3625-3634.
21. Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol*. 1999;26(12):785-790.
22. Ishitsuka K, Ikeda S, Utsunomiya A, et al. Smouldering adult T-cell leukaemia/lymphoma: a follow-up study in Kyushu. *Br J Haematol*. 2008; 143(3):442-444.
23. Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukaemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(4):611-618.
24. Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, et al. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Leuk Res*. 2007;31(6):751-757.
25. Yamada Y, Hata Y, Murata K, et al. Deletion of p15 and/or p16 genes as a poor-prognosis factor in adult T-cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1997;15(5): 1778-1785.
26. Takasaki Y, Yamada Y, Sugahara K, et al. Interruption of p16 gene expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma: clinical correlation. *Br J Haematol*. 2003;122(2):253-259.
27. Tawara M, Hogerzeil SJ, Yamada Y, et al. Impact of p53 aberration on the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Lett*. 2006;234(2): 249-255.
28. Tsukasaki K, Krebs J, Nagai K, et al. Comparative genomic hybridization analysis in adult T-cell leukemia/lymphoma: correlation with clinical course. *Blood*. 2001;97(2):3875-3881.
29. Termine O, Bouscary D, Gessain A, et al. Brief reports: treatment of adult T-cell leukaemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med*. 1995;332(26):1749-1751.
30. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma: current strategy and future perspectives. *Virus Res*. 2001;78(1-2):79-92.
31. Mori N, Matsuda T, Tadano M, et al. Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor FR901228 in human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *J Virol*. 2004;78(9):4582-4590.

初発限局期 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向

木下 朝博

Key words : Diffuse large B-cell lymphoma, Rituximab, R-CHOP, Radiotherapy

はじめに

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) は我が国では最も頻度が高い悪性リンパ腫病型である。モノクローナル抗体治療が開発されるまでは B 細胞リンパ腫と T 細胞リンパ腫は基本的には同じ治療が行われてきた。Aggressive lymphoma に対しては, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) 療法が標準的治療法として位置づけられてきた。近年抗 CD20 モノクローナル抗体薬剤, rituximab が開発され, B 細胞リンパ腫と T 細胞リンパ腫は異なる治療法が行われるようになった。現在 DLBCL に対しては rituximab 併用 CHOP (R-CHOP) 療法が標準的治療である。また放射線治療も有効であり, 化学療法との併用療法も広く行われている。

限局期の定義と予後因子

限局期とは Ann Arbor 分類での臨床病期 I および II 期に該当する。ただし一般的には巨大腫瘤病変を有する II 期は進行期に準じた治療が行われる。巨大腫瘤病変を有する I 期の取り扱いは研究グループによって異なる。臨床病期 II 期に対する放射線治療の適応では, 病変が連続性に存在して 1 照射野として治療可能であること, すなわち contiguous stage II であることがポイントとなる。

進行期中高悪性度リンパ腫の代表的な予後予測モデルは international prognostic index (IPI) である¹⁾。しかし限局期については, I 及び II 期のみとなるため IPI での臨床病期区分 (I/II vs. III/IV) は予後因子として意味を持たない。同様に節外病変数 2 個以上は臨床病期 IV 期となるため無意味である。このため, 限局期に対する予

後予測モデルとして SWOG から stage-modified IPI が提唱されている²⁾。すなわち, 臨床病期 II 期, 年齢 61 歳以上, Performance status (PS) 2 以上, 血清 LDH 高値の 4 つの予後不良因子に基づいて層別化するものである。

Rituximab 導入前に行われた, 限局期中高悪性度リンパ腫に対する治療研究

限局期中高悪性度リンパ腫に対するもっとも重要な臨床試験の一つに SWOG で行われた S8736 がある²⁾。臨床病期 I 期, および巨大腫瘤病変を有しない II 期の症例を対象として, 標準的な CHOP 8 コース (CHOP×8) と, CHOP 3 コースに引き続いて involved field radiation (IF-RT), 40~55Gy を行う combined modality treatment (CMT) (CHOP×3+IF-RT) がランダム化試験によって比較検討された。5 年無増悪生存割合は CHOP×3+IF-RT で 77% に対して CHOP×8 で 64%, 5 年全生存割合は CHOP×3+IF-RT で 82% に対して CHOP×8 で 72% であり, CHOP×3+IF-RT の成績が有意に良好だった (図 1)。

一方 GELA では高齢者限局期 aggressive lymphoma を対象とした CHOP×4+IF-RT と CHOP×4 のランダム化試験が行われた³⁾。対象は 61 歳以上の高齢者限局期 aggressive lymphoma で, age-adjusted IPI での予後不良因子を有しない患者である。5 年無事故生存割合は CHOP×4+IF-RT で 64% に対して CHOP×4 で 61%, 5 年全生存割合は CHOP×4+IF-RT で 68% に対して CHOP×4 で 72% であり, 両群に有意差を認めなかった (図 2)。この試験結果から CHOP×4+IF-RT は CHOP×4 に勝らないとされた。これは前述の S8736 とは一致しない結果である。

GELA では若年限局期 aggressive lymphoma を対象にして, CHOP×3+IF-RT と治療強度を高めた併用化学

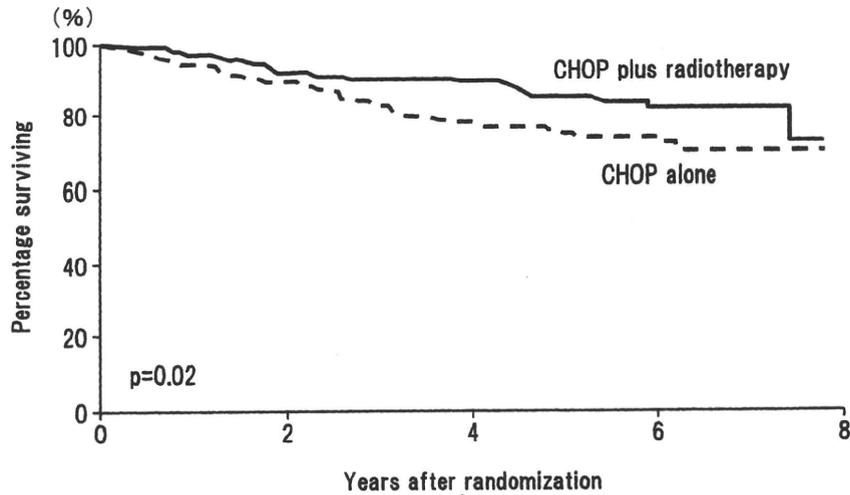
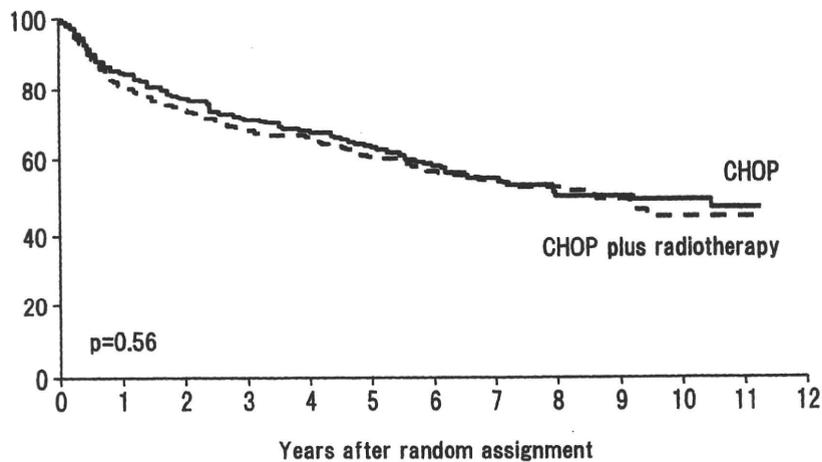


図1 限局期中高悪性度リンパ腫に対する、CHOP×8とCHOP×3+IF-RTのランダム化比較試験(S8736)における生存曲線。5年生存割合はCHOP×3+IF-RTで82%に対してCHOP×8で72%であり、CHOP×3+IF-RTがCHOP×8より有意に良好だった。(文献2より改変して引用)



(Bonnet et al. JCO 2007; 25: 787-792)

図2 高齢者限局期中高悪性度リンパ腫に対するCHOP×4+IF-RTとCHOP×4のランダム化比較試験の無事故生存曲線。両群の無事故生存割合には有意差を認めない。(文献3より改変して引用)

療法であるACVBP療法とのランダム化試験が行われ、ACVBP療法が勝ることが報告された⁴⁾。しかし、ACVBP療法はCHOP療法に比べて治療強度が高く高毒性であり、限局期に対する治療として一般化していない。

進行期DLBCLに対するrituximabを用いた治療研究

マウス・ヒトキメラ型抗CD20モノクローナル抗体で

あるrituximabはB細胞表面抗原であるCD20を標的とする薬剤であり、B細胞リンパ腫に対して高い治療効果を示す。Rituximabは主にcomplement-dependent cytotoxicity (CDC; 補体依存性細胞傷害反応)やantibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC; 抗体依存性細胞傷害反応)といった機序によってCD20陽性細胞を傷害する。このほかに免疫反応を介さずapoptosisを誘導することもその作用機序とされる。Rituximabは通

常の化学療法剤と薬物有害反応が重複しないため、化学療法へ併用できる。

R-CHOP療法は最も代表的な rituximab 併用化学療法である。DLBCLに対するR-CHOPの有用性を検証する複数の大規模臨床試験が施行された。GELAでは未治療高齢者DLBCLを対象としたR-CHOPとCHOPのランダム化試験が実施され、event free survival (EFS), overall survival (OS), 完全奏効 (complete response; CR) 割合全てでR-CHOPがCHOPに勝った(図3)^{5,6)}。米国でも未治療高齢者DLBCLを対象としたR-CHOPとCHOPの比較試験(E4494)が施行された。E4494はR-CHOPまたはCHOPでCRまたはpartial response (PR)が得られた場合にさらにrituximab維持療法を施行する群としない群に割り付ける2×2 factorial designを採用した臨床試験である⁷⁾。3年failure free survival (FFS)はR-CHOPがCHOPに勝った。また維持療法割り付け後2年でのFFSでは維持療法施行群が維持療法を施行しない群に勝った。ただしOSではR-CHOPとCHOP、および維持療法の有無によって有意差を認めなかった。その理由はCHOP群では維持療法が有効だったのにR-CHOP群では有効性が乏しかったためとされた。維持療法を施行しなかった症例に限った subgroup 解析では、R-CHOPはCHOPに対してFFS、OSともに有意に勝っていた。

MInT studyでは予後不良因子が少ない若年者DLBCLを対象に、CHOP-like chemotherapyとrituximabを併用したCHOP-like chemotherapyが比較検討された⁸⁾。対象は18歳から60歳、臨床病期はbulky diseaseを有するI期、及びII~IV期、age-adjusted IPIでlow riskおよびlow intermediate risk groupに属する予後良好なDLBCLである。Rituximab併用化学療法施行群は化学

療法群に対してEFS、OSともに勝っていた(図4)。

ドイツではG-CSF併用によって治療間隔を2週間に短縮し治療強度を高めたCHOP-14療法を基本とする、rituximab有無のランダム化比較試験が行われた。すなわちrituximab併用CHOP-14(R-CHOP-14)とrituximabを併用しないCHOP-14の比較試験(RICOVER-60)である⁹⁾。61歳から80歳の高齢者DLBCLを対象として、CHOP-14が6または8コース、およびrituximab併用ありまたはなしの合計4群にランダム割付けを行った。評価可能1222例の解析で、6コースのCHOP-14と比べた場合3年EFSはR-CHOP-14 6コース、8コースともに有意に優れていた。また3年OSでは、6コースのR-CHOP-14は6コースのCHOP-14に有意に勝った。この結果から高齢者DLBCLに対しては6コースのR-CHOP-14が標準的治療であるとされた。

以上に示したような大規模試験の結果では、いずれもrituximabを化学療法に併用することによって予後の改善が得られていることなどから、R-CHOPが進行期DLBCLに対する標準的治療法として確立したと言える。

限局期DLBCLに対するrituximabを用いた治療研究

以上のように進行期DLBCLに対してはR-CHOP療法が標準的治療として確立した。一方rituximabを用いた限局期DLBCLに対する大規模試験は乏しい。SWOGはstage-modified IPIで1つ以上のrisk factorを有する限局期DLBCL 62例を対象にして、R-CHOP×3+IFRT (rituximabは4回投与)の臨床第II相試験(S0014)を施行した¹⁰⁾。4年全生存割合は92%、4年無増悪生存割合も88%とその治療成績は良好だった(図5)。ただしこの試験においてはR-CHOPで治療された進行期

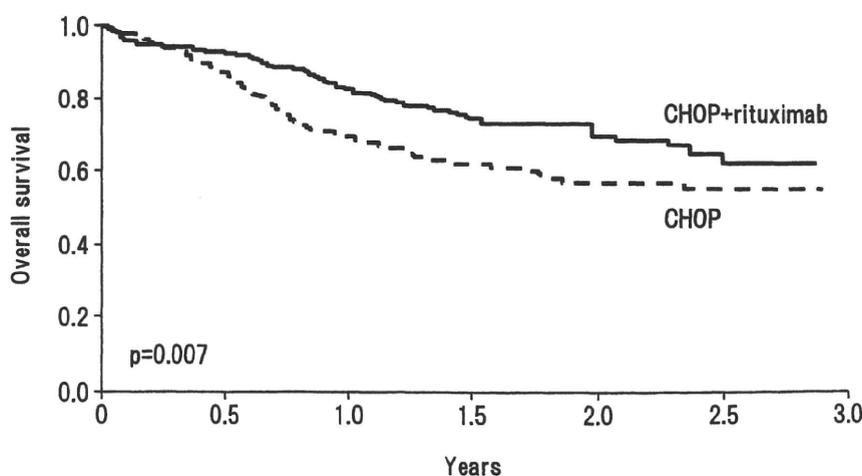


図3 高齢者進行期DLBCLに対するR-CHOPとCHOPのランダム化比較試験。R-CHOPではCHOPよりも有意に生存期間が改善していた。(文献5より改変して引用)

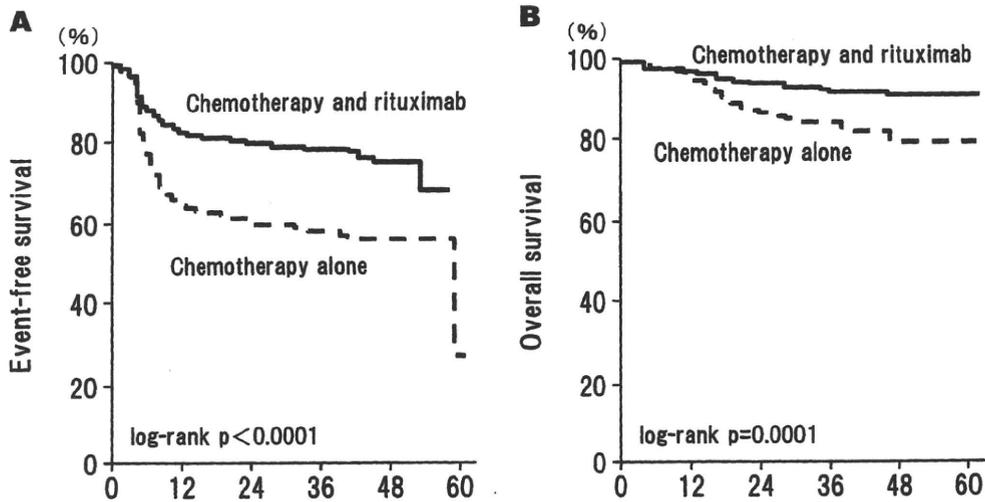


図4 予後不良因子が少ない若年者DLBCLを対象とした、rituximab併用CHOP-like chemotherapyとCHOP-like chemotherapyのランダム化比較試験(MinT)。対象はBulky diseaseを有するI期及びII~IV期。Rituximab併用CHOP-like chemotherapyがCHOP-like chemotherapyに比べて無事生存期間、全生存期間ともに勝っていた。(文献8より改変して引用)

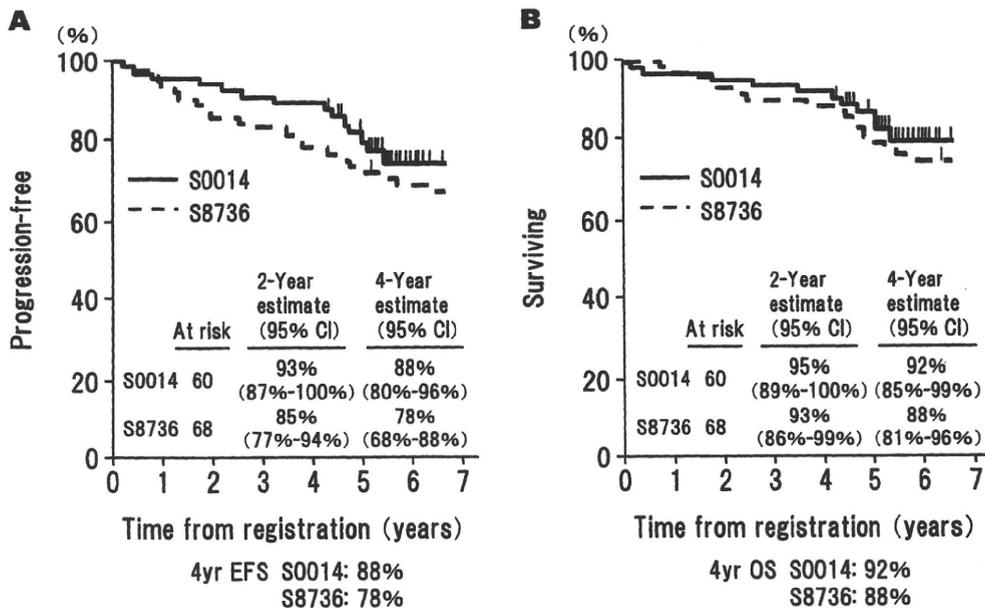


図5 限局期DLBCLに対するR-CHOP×3+IF-RT(S0014)とCHOP×3+IF-RT(S8736)の後方視的な比較検討。SWOG8706については組織型とstage-modified IPIがS0014と一致する症例を抽出した。A:無増悪生存曲線。B:全生存曲線。4年無増悪生存割合はS8736の78%に対して、S0014では88%、4年生存割合はS8736の88%に対して、S0014では92%だった。(文献10より改変して引用)

DLBCLにおいて認められるような無増悪生存曲線や生存曲線の平坦化が認められず、再発が持続する問題点が指摘されている。また、S8736とS0014で背景因子を一致させて後方視的に比較すると、R-CHOP×3+IF-RTと

CHOP×3+IF-RTの生存期間の差は比較的小さい(図5)。この結果は進行期DLBCLに対してCHOPにrituximabを追加した場合の生存期間の著しい改善に比べた場合(図6)、CHOP×3+IF-RTへのrituximabの追加効

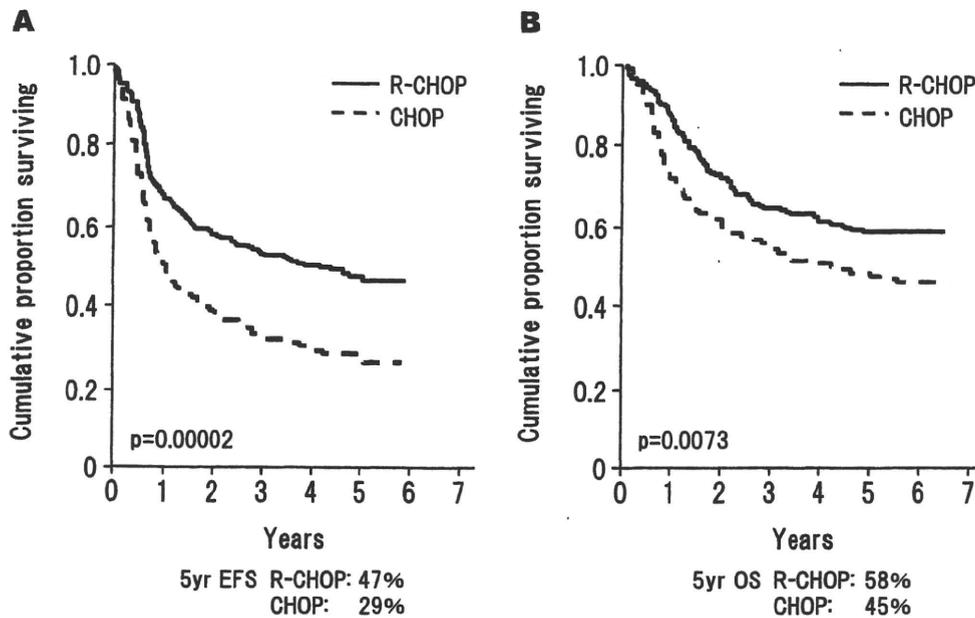


図6 高齢者DLBCLに対するR-CHOPとCHOPのランダム化比較試験の長期観察結果。5年無増悪生存割合はCHOPの29%に対して、R-CHOPでは47%、5年全生存割合はCHOPの45%に対して、R-CHOPでは58%だった。(文献6より改変して引用)

果は比較的限定的である可能性を示唆している。

前述の通り、MinTは若年者で低リスクのDLBCLを対象とした臨床試験で、R-CHOPなどのrituximab併用化学療法を6コース施行した群が化学療法のみ群に対して生存期間で勝ることを明らかにした試験である⁸⁾。この試験は限局期DLBCLに対する研究としても注目される。すなわちMinTには臨床病期I/II期の限局期症例が72%含まれていた。MinTの結果ではrituximab併用化学療法と化学療法の3年無事故生存割合がそれぞれ79%と59%、3年全生存割合が93%と84%であり、rituximab併用化学療法で優れていた。本試験では巨大腫瘍病変や節外病変部位に対して補助的な放射線治療が施行されたが、その試験結果からは若年低リスクの限局期DLBCLに対して、rituximab併用化学療法と巨大腫瘍病変や節外病変部位への放射線治療の併用療法が高い治療効果を示すことが明らかとなった。

FDG-PETは現在悪性リンパ腫の診断と治療効果判定に広く用いられている。また、Hodgkin lymphomaやDLBCLでは治療途中のPET評価が予後因子となることが報告されており^{11,12)}、治療途中のPET評価を治療変更の重要な指標とする研究も活発化している。British Columbia Cancer Agency (BCCA)では巨大腫瘍病変を伴わない臨床病期I/II期のDLBCLに対して、R-CHOPの治療途中にFDG-PET評価を行いその結果による治療法の選択が行われている。すなわちR-CHOPを3コース施行したのちFDG-PETを行い、FDG-PET陰性の場

合はR-CHOPを1コース追加して治療を完了し、FDG-PET陽性の場合にはIF-RTを30Gy施行するというものである。2007年の米国血液学会では初期50例の治療成績が報告された¹³⁾。観察期間の中央値は17ヶ月(4~26ヶ月)で、37例(74%)はFDG-PETが陰性となったが、1例が再発したのみだった。一方FDG-PETが陽性だった13例(26%)中3例が再発して2例がリンパ腫によって死亡した。2年PFSはFDG-PET陰性群で97%、陽性群で75%、2年OSはそれぞれ97%と69%だった(図7)。この試験結果からは、R-CHOPの途中でFDG-PET評価を行うことによって、放射線治療を行わないで良好な治療効果が得られる限局期DLBCLを同定しうる可能性が示唆される。ただし本成績については未だ観察期間が短いため、さらに長期の観察が必要である。

限局期DLBCLに対する標準的治療

Rituximab導入後に報告された限局期DLBCLを対象とした大規模臨床試験の成績は乏しく、標準的治療は未確立である。一般的には、進行期DLBCLに対するR-CHOPの成績を踏まえ、限局期DLBCLに対する化学療法としてもR-CHOPが行われている。SWOGから報告されたR-CHOP×3(rituximabは4回投与)+IF-RTのCMT(S0014)や、MinTで行われたR-CHOP×6コースなどが標準的治療の候補と考えられる。CMTにおいては放射線治療の有害事象が問題となる場合がある。たとえば頸部やWaldeyer病変では口腔乾燥症によるQOL

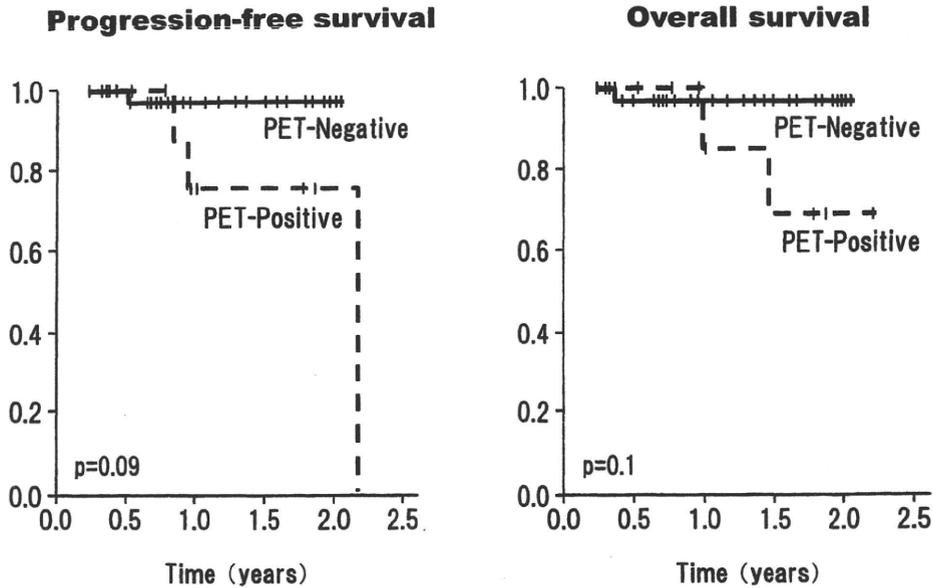


図7 限局期DLBCLに対する治療途中でのPET評価に基づく治療成績。A: 無増悪生存期間。B: 全生存期間。3コースのR-CHOP後にPETを行い、PET陰性ではR-CHOPを1コース追加して合計4コースで治療完了、PET陽性では放射線治療を追加する。観察期間中央値17ヶ月(4~26ヶ月)でPET陰性化37例中再発は1例のみだったのに対して、PET陽性では13例中3例が再発した。(文献13より改変して引用)

低下が問題となる。若年女性で乳腺が照射野に含まれる場合は、二次発がんとしての乳がんが問題となる。このような場合には、CMTに変えてR-CHOP×6~8コースを行うことも考慮すべきである。逆に合併症などのために化学療法の耐用性が低いと考えられる場合には、R-CHOP×6~8コースを選択せずにCMTを選択することが合理的である。

限局期DLBCLのうち特定の節外性リンパ腫では通常の限局期DLBCLとは異なる治療法が行われる場合がある。たとえば中枢神経原発DLBCLではmethotrexate大量療法と全脳照射などからなる治療法が行われる。また精巣原発DLBCLでは高率に中枢神経や対側精巣に再発を認めるため、R-CHOPに加えて中枢神経浸潤予防としての抗癌剤の髄腔内投与と対側精巣への予防的な放射線治療が行われている。このように節外性DLBCLは原発臓器によって異なる臨床像や治療への反応性を示すため、その病態を考慮した治療法が必要となる場合がある。

今後の課題

限局期DLBCLについてはR-CHOP×3+IF-RTのCMT、R-CHOP×6~8コースなどが行われているが、前述のように標準的治療は未確立である。今後放射線治療の位置づけ、R-CHOPのコース数、rituximabの投与回数などに関する検討が必要である。

FDG-PETは現在悪性リンパ腫の診断や効果判定に広く応用されている。しかし治療途中のPET評価に基づいて治療法を変更することによって予後が改善するかどうかは証明されておらず、未だ研究段階にあることに留意が必要である。したがって限局期DLBCLについても、BCCAから報告されたような治療途中のFDG-PET結果に基づく治療変更は実地診療における診療方針とすべきではない。

文献

- 1) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993; **329**: 987-994.
- 2) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1998; **339**: 21-26.
- 3) Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 787-792.
- 4) Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med.* 2005; **352**: 1197-1205.
- 5) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients

- with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; **346**: 235-242.
- 6) Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005; **23**: 4117-4126.
 - 7) Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; **24**: 3121-3127.
 - 8) Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; **7**: 379-391.
 - 9) Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008; **9**: 105-116.
 - 10) Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol.* 2008; **26**: 2258-2263.
 - 11) Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 3746-3752.
 - 12) Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005; **106**: 1376-1381.
 - 13) *Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P, et al. Limited-Stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients with a negative pet scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviated chemimmunotherapy alone [abstract]. *Blood.* 2007; **110**: 242. Abstract 3787.



話題

Hodgkinリンパ腫の新たな予後因子*

伊藤 国明**

Key Words : international prognostic score, risk model, tumor-associated macrophage, polymorphism

はじめに

Hodgkinリンパ腫の治療法は着実に進歩し、多くの症例が化学療法や放射線療法により治癒しうる疾患になった。しかし、いまだに20~30%の患者は、疾患の進行や治療による二次性悪性腫瘍、心肺機能障害、脳血管障害などのために死亡している^{1)~3)}。進行期Hodgkinリンパ腫では、予後予測因子として、international prognostic score (IPS) (表1)⁴⁾が提唱され、世界的に受け入れられているが、精度が不十分であり、特に予後不良のグループを特定しうる予後予測モデルの構築は重要と考えられる。

本稿では、進行期Hodgkinリンパ腫の予後予測因子の動向と、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床研究に基づく予後予測モデルについて述べたい。

進行期Hodgkinリンパ腫の標準的治療の流れ

進行期Hodgkinリンパ腫では、MOPP療法とABVD療法 (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)・MOPP/ABVD交代療法の比較試験の結果、5年のfailure-free survival (FFS)がABVD療法単独とMOPP/ABVD交代療法に比べ、MOPP療法単独では有意に劣ることが報告された⁵⁾。この結果は、18.1年の観察期間中央値でも同様で、MOPP療法がevent free survival (EFS)で有意に劣っていたが、全生存率 (overall survival; OS)に有意差はなく、salvage therapyの有効性が示唆された⁶⁾。

予後不良II期、III/IV期を対象に行われたCOPP/ABVD療法とBEACOPP療法 (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vinc-

表1 進行期Hodgkinリンパ腫の予後不良因子数による生存率 (Hasenclever index⁴⁾)

予後不良因子数*	症例比率 (%)	5年FFP (%)	5年生存率 (%)
0	7	84	89
1	22	77	90
2	29	67	81
3	23	60	78
4	12	51	61
5以上	7	42	56

*各予後不良因子
 ・年齢; 45歳以上
 ・血清アルブミン値; 4.0g/dl未満
 ・病期; IV期
 ・ヘモグロビン; 10.5g/dl未満
 ・白血球数; 15,000/ μ l以上
 ・男性
 ・リンパ球数; 600/ μ l未満, または8%未満

* Prognostic factors in Hodgkin lymphoma.

** Kuniaki ITOH, M.D., Ph.D.: 国立がん研究センター東病院化学療法科 [☎277-8577 柏市柏の葉6-5-1]; Division of Hematology/Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, JAPAN

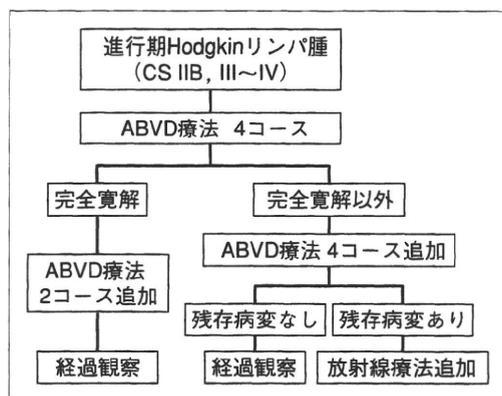


図1 進行期Hodgkinリンパ腫の治療

ristine, procarbazine, prednisone) および増加用量BEACOPP療法の比較試験では、5年FFTFとOSは、増加用量BEACOPP療法が最も優れ、BEACOPP療法もCOPP/ABVD療法よりは良い成績であった。しかし、Hodgkinリンパ腫診断5年後の骨髄異形成症候群を含む二次性急性白血病の発症割合は、COPP/ABVD療法の0.4%、BEACOPP療法の0.6%に対し、増加用量BEACOPP療法では2.5%と有意に頻度が高く⁵⁾、増加用量BEACOPP療法の対象をどのように選択するかが問題であった。

治療成績を改善するために、予後不良因子を2個以上持つ未治療進行期Hodgkinリンパ腫を対象に、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法(auto-SCT)を初期から組み込んだ治療戦略も検討されたが、化学療法の奏効後に、同じ化学療法の4コース追加とauto-SCTの比較では、5年FFS、OSともに差は認められず⁷⁾、治療戦略を考える上で、予後不良の症例を特定する重要性が示唆された。また、放射線療法の位置づけについても、完全寛解(complete remission; CR)後に放射線治療と無治療経過観察の比較では、CR後の放射線治療により、5年EFS、OSの改善は認められなかったが、部分寛解例では放射線治療を追加した症例はCRと同等の成績であったと報告されている⁵⁾。

このような経緯から、ABVD療法は二次性悪性腫瘍のリスクも低く、Hodgkinリンパ腫の基本的な治療レジメンとして広く認められ、進行期Hodgkinリンパ腫では、4コースのABVD療法後、CRの症例はさらに2コースのABVD療法を追加

し、CRでない症例では8コースまでABVD療法を行うのが標準的である(図1)。ABVD療法でCRに至らなかった症例では、病変部への放射線治療の追加が考えられる。このような治療の中にpositron emission tomography(PET)による評価をどのように組み込んでいくかも検討されている⁸⁾。

進行期Hodgkinリンパ腫の 予後予測モデル

Hasencleverらは、過度の治療を防止し、標準的治療がうまくいかない症例を特定するために、化学療法を行った進行期Hodgkinリンパ腫5,141例のデータを集積し、1,618例の完全データで予後予測モデルを構築し、別の2,643例で検証した。独立した予後不良因子は、血清アルブミン、ヘモグロビン、男性、年齢、Ann Arbor分類による臨床病期、白血球数、およびリンパ球数の7つで(表1)、5年FFSとOSの割合は、これらの因子数によって層別化された。この予後スコアは、International Prognostic Score(IPS)として、世界的に受け入れられているが、非常にリスクが高い予後不良群を特定することはできなかったと、結論されていた⁹⁾。そのため、予後予測モデルの精度を上げ、特に、予後不良のグループを特定するためにいろいろな検討が行われてきた。

Axdorphらは、IPS 3以上で血清IL-10高値の場合は5年のcause-specific survivalは38%と不良であり、同じように、IPS 3以上で血清CD30高値の場合は5年のcause-specific survivalは54%であったと報告し、より多い症例で前向きに検証すべきであるとしている⁹⁾。また、Vassilakopoulosらも、リンパ節病変数5個以上とIPS 3以上の2つの因子で予後予測モデルを作成した。10年のFFSと10年OSは、リンパ節病変数4個以下とIPS 2以下のグループではそれぞれ83%と80%、どちらか1つのグループは63%と71%、2つの予後不良因子を持つグループではそれぞれ41%と45%であり、10年生存率が45%にすぎない20%の予後不良群を特定できたが、IPSと同等であったと述べ、予後予測モデルを作成する時にリンパ節病変数を重要な因子として加えるべきであるとしている¹⁰⁾。また、少数例の検討ではあるが、B

リンパ球の増殖生存にかかわっているB-lymphocyte stimulator (B細胞活性化因子)の血清中分子の増加が、年齢、臨床病期、B症状やリンパ節外病変などとともにFFSの予後因子になりうるとも報告されている¹¹⁾。同じように、Maucort-Boulchらは、955例の10年生存に関連した因子から、40歳以上の年齢、リンパ節領域数(2以下: 0点, 3~4: 1点, 5以上: 2点)、臓器病変、B症状の4つを有意な因子としてスコア化し、1点以下のearly, 2と3点のintermediate, 4点以上のadvancedと分けるprognostic scoring system (PSS)を作成した。10年生存率は、earlyが59.7%, intermediateが30.9%, advancedが9.4%で、5年FFPはそれぞれ90.3%, 76.3%, 52.6%であり、別の症例集団489例の検証でも同様に予後予測が可能で、全体としては優れていたが、advancedについてはIPSと類似していた¹²⁾と報告した。

これらの研究はいずれも、前向き研究などでさらに検証すべきであろうが、明らかな予後不良のグループを特定できなかった点ではIPSと同様であった。

日本では、愛知県がんセンターのHodgkinリンパ腫324例(結節硬化型: 132例, 混合細胞型: 157例)を対象にして、Hodgkin細胞やReed-Sternberg細胞の免疫組織染色による解析が行われた。多変量解析の結果、T細胞やcytotoxic antigenの発現が、有意に治療反応性が悪く、生存率も不良であり、IPSとは独立していたと報告されている。ABVD療法を基本として治療された139例でも結果は同様であった¹³⁾。この報告以降、免疫組織染色や生物学的マーカーなどを用いたHodgkinリンパ腫の予後解析が報告されるようになった。

Hodgkinリンパ腫の微小環境に注目したNavarroらは、microRNA-135aの発現が低い症例は再発率が高く、無病生存期間も短かったと報告したが、検証が必要である¹⁴⁾。同じように、腫瘍細胞と周囲の反応性細胞とのサイトカインネットワークに注目したMartiniらは、Hodgkinリンパ腫93例のリンパ節生検標本でcytokine signal transduction (STAT5)を免疫組織染色で検索したが、Hodgkin細胞やReed-Sternberg細胞のSTAT5の活性化が認められた症例は、FFTFが有意に良好で

あった¹⁵⁾。

Steidlらは、Hodgkinリンパ腫130例の凍結検体を用いて遺伝子発現profileを解析し、treatment failureのグループでは、腫瘍関連マクロファージの遺伝子特性が有意に過剰発現していることを見出し($P=0.02$)、CD68(マクロファージ)などの免疫組織染色を、別の症例群166例(治療がうまくいかなかった79例を含む)で検証した。10年疾患特異的生存率は、CD68+マクロファージ数5%未満の88.6%, 5~25%の67.4%に対し、25%以上では59.6%と有意に不良であった。CD68+マクロファージ数は、auto-SCT後の再発率の上昇($P=0.008$)とも有意に相関していた。腫瘍関連マクロファージ数の増加は、疾患特異的生存率においてIPSを凌いでおり、Hodgkinリンパ腫におけるリスク層別化のための新しいバイオマーカーとなりうる、としている。この報告では、腫瘍関連マクロファージ数の増加は、IPS 4~5個のpoor riskとは相関しなかったが、限局期症例では、CD68+細胞数の増加が認められなければ、現在の治療法で長期疾患特異的生存率は100%であったと報告されている¹⁶⁾。

さらに、Sánchez-Espiridiónらは、262例中183例のHodgkinリンパ腫から得られた11個のgene (*BCL2*, *BCL2L1*, *CASP3*, *HMMR*, *CENPF*, *CCNA2*, *CCNE2*, *CDC2*, *LYZ*, *STAT1*, *IRF4*)を解析し、残りの79例で検証した。その結果、molecular risk scoreをlow riskとhigh risk(5年FFS: 67.5%と45.0%)に分けることが可能であり、特にmolecular risk scoreがhigh riskで臨床病期IV期のグループは、5年FFSが25.2%ときわめて予後不良であったと報告している¹⁷⁾。

近年、抗がん剤の代謝と薬理動態に遺伝子多型が関係していることが注目されているが、Ribragらは、Hodgkinリンパ腫313例の末梢血リンパ球を前向きに収集し、GSTP1, GSTM1, GSTT1, UGT1A1, CYP3A4の遺伝子多型を検討した。遺伝子多型の分布は正常人と同じであったが、UGT1A1の遺伝子多型が独立した予後因子となり、野生型のUGT1A1 TA6/TA6のhomozygousを持つ症例では有意にFFTFや生存率が悪く¹⁸⁾、抗がん剤代謝で薬物動態が変化し、毒性や治療効果に影響していることが示唆された。ゲノム解析に

表2 JCOG9305とJCOG9705に登録された進行期Hodgkinリンパ腫167例の病理組織分布²⁷⁾

	症例数	%
Nodular lymphocytic predominance	2	1.2
Nodular sclerosis	115	68.9
Lymphocyte-rich	3	1.8
Mixed cellularity	34	20.4
Lymphocyte depletion	7	4.2
Unclassifiable	6	3.6

より治療の個別化が可能かどうか興味をもたれるが、今後の検証が必要である。

一方、Gallaminiらは、標準的なABVD療法(bulkyと残存病変には放射線治療を追加)を、PET結果にかかわらず計画どおり行い、ABVD療法2コース後のPET所見と予後について検討した。観察期間中央値2.19年で、2年PFSは、PET陽性例で12.8%、陰性例で95.0%であり、単変量解析では、臨床病期、白血球数、リンパ球数、IPS、リンパ節外病変、bulky病変が有意であったが、多変量解析ではPETのみが有意であり、進行期Hodgkinリンパ腫のリスクに応じた治療を考える上でPETが最も重要であると結論している¹⁹⁾。

Japan Clinical Oncology Group (JCOG) リンパ腫グループでの検討

日本では、Hodgkinリンパ腫の頻度は欧米に比べて少なく、リンパ腫全体の4.4%と報告されている^{20)~22)}。このため、一定のプロトコールに従って治療された日本人のHodgkinリンパ腫を対象にした予後因子の解析は行われていないのが実情である。

JCOGでは、1990年代から、進行期Hodgkinリンパ腫に対する全国共同研究を行ってきた。すなわち、JCOG9305では、dacarbazineを2/3に減量したABVD療法を、JCOG9705では、dacarbazineを除きdoxorubicinを120%に増量したABV療法と引き続き病変部に放射線を追加する併用療法の有効性を検討した。Dacarbazine減量などの理由は、その強い催吐性と当時日本ではdacarbazineが保険承認されていなかったためである。

JCOG9305では、全国の35施設で1993年から1997年の間に128例が登録され、CR率は78.9%、5年PFSは76.1%であり²³⁾、JCOG9705では、25施設

で1998年から2000年の間に72例が登録され、CR率は68.1%、5年PFSは42.3%であった²⁴⁾。JCOG9305とJCOG9705に登録された200例について、6名の血液病理学者により、WHO分類に従って病理中央診断が行われ、181例の病理標本中、167例(92.3%) (JCOG9305で107例、JCOG9705で60例)がHodgkinリンパ腫と中央診断された(表2)。Hodgkinリンパ腫の病型分布は欧米と同様であった²⁵⁾²⁶⁾。

Hodgkinリンパ腫と病理中央診断された167例で、予後因子解析を行った²⁷⁾。167例の臨床的背景は表3に示したが、5年生存率は88.3% (JCOG9305で92.3%、JCOG9705で81.3%)で、各病型の5年生存率は、結節硬化型が89.2%、混合細胞型が82.2%であり、欧米とはほぼ同様であった²⁵⁾。IPS別の5年生存率を図2に示したが、IPS3以上をまとめても、単変量解析(HR 2.39, $P=0.03$)と多変量解析(HR 1.20, $P=0.68$)で有意な予後不良因子とならず、生存率とは密接に関連しなかった。JCOGでもIPS5以上の症例は3%と少なく、Hasencleverらと同様に⁴⁾非常にhigh-riskな症例を特定することはできなかった。

JCOGの検討で、単変量解析により有意な生存の予後不良因子は、男性、 $\beta 2$ -microglobulin高値、B症状、LDH高値、アルカリフォスファターゼ高値、臨床病期IIIまたはIV期、病理組織診断(混合細胞型とリンパ球減少型)の7つであったが、多変量解析では、男性(HR 3.30, $P=0.027$)とLDH(HR 2.41, $P=0.034$)が生存の有意な予後不良因子となった。5年生存率は、男性は82.4%、女性は94.4%であり、LDH正常値の症例では90.5%で、LDH高値例では82.4%であった。これらの結果から、女性でLDH正常のグループ(low-risk)と、男性かLDH高値のどちらか1つを持つグループ(intermediate-risk)、男性でLDH高値のグループ(high-risk)の3つの予後因子グループによる予後予測モデルを作成した。5年の生存率は、それぞれ95.2% (47例)、87.9% (86例)、73.3% (27例)であった(図3)。この予測モデルは非常に単純ではあるが、前向き研究によって検証されることが求められる。

性別と予後については、4,626例のHodgkinリンパ腫の検討で、女性がFFTFとOSで優れている

表 3 JCOG9305とJCOG9705に登録された進行期Hodgkinリンパ腫167例の臨床的背景²⁷⁾

		症例数	%	欠測症例数
性	男性/女性	92/75	55.1/44.9	
年齢	≥45歳	45	26.9	
	<45歳	122	73.1	
Performance status	0/1/2/3	108/49/7/1		2
B 症状	あり/なし	76/89	45.5/53.3	2
臨床病期	I/II	83	49.7	
	III	49	29.3	
	IV	35	21.0	
	あり/なし	45/121	26.9/72.5	1
Bulky病変				
リンパ節外病変数	0/1/≥2	106/35/14		12
臓器浸潤	肝浸潤あり	11	6.6	
	肺浸潤あり	16	9.6	
	骨髄浸潤あり	10	6.0	
	その他臓器浸潤あり	29	17.4	
	血液学的所見			
Hemoglobin	< 10.5g/dl	28	16.8	
White Blood Cells	≥ 15,000/μl	25	15.0	
Lymphocytes	< 600/μl or < 8 %	32	19.2	
Platelets	< 100,000/μl	1	0.6	
Albumin	< 4 g/dl/≥ 4 g/dl	99/68	59.3/40.7	
LDH	高値/正常範囲	56/110	33.5/65.9	1
Alkaline phosphatase	高値/正常範囲	74/92	44.3/55.1	1
CRP	高値/正常範囲	128/29	76.6/17.4	10
β2-microglobulin	> 2 mg/l / ≤ 2 mg/l	39/72	23.3/43.1	56

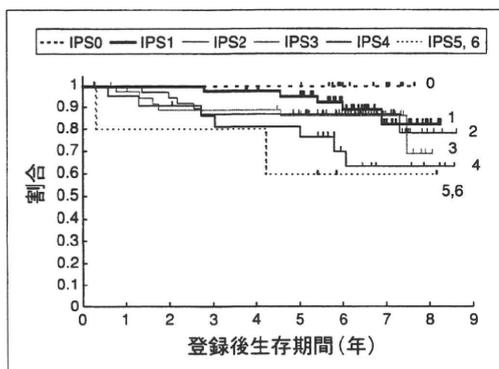


図 2 JCOG症例でのIPSSと生存率²⁷⁾

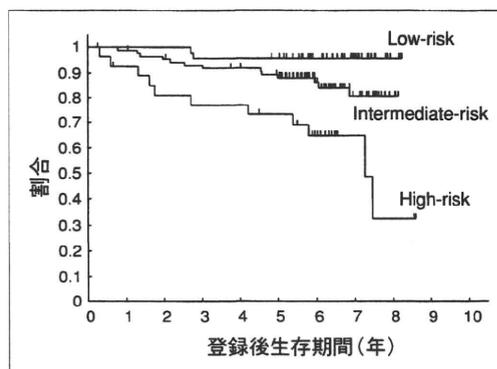


図 3 予後因子グループによる生存率²⁷⁾

と報告されている(5.5年のFFTFは、女性81%、男性74%)。Grade 3/4の白血球減少が良好なFFTFと関連し、血液毒性(特に白血球減少)は女性で出現しやすかったが感染の増加に結びつかず、女性の奏効率が男性と類似しながら再発や死亡が少なかったためとされている²⁸⁾。また、LDHは非Hodgkinリンパ腫の予後因子の1つであるが²⁹⁾、Hodgkinリンパ腫でも予後因子として重要

であるとの報告もある³⁰⁾³¹⁾。

JCOGの検討では、β2-microglobulinも単変量解析で予後不良因子の1つとなった。β2-microglobulinのデータは111例のみであり、いくつかの報告によって、予後因子になりうる事が報告されており、今後の検討課題である³²⁾。

おわりに

Hodgkinリンパ腫の治療法は着実に進歩し、多くの症例が治癒しうる疾患となった。しかし、20~30%のグループはきわめて予後不良であり、auto-SCTなどによる治療戦略を考える上で、これらのグループを特定できる優れた予後予測モデルの構築が望まれる。

文 献

- 1) Franklin J, Pluetschow A, Paus M, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma : meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 1749.
- 2) Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma : a population-based study of 35511 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 215.
- 3) De Bruin ML, Dorresteijn LDA, van't Veer MB, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 928.
- 4) Hasenclever D, Diehl V, for the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1506.
- 5) Evens AM, Hutchings M, Diehl V. Treatment of Hodgkin lymphoma : the past, present, and future. *Nature Clin Practice Oncol* 2008 ; 5 : 543.
- 6) Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2390.
- 7) Federico M, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2320.
- 8) Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008 ; 112 : 3989.
- 9) Axdorph U, Sjöberg J, Grimfors G, et al. Biological markers may add to prediction of outcome achieved by the international prognostic score in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 1405.
- 10) Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, et al. Prognostic factors in advanced stage Hodgkin's lymphoma ; the significance of the number of involved anatomic sites. *Euro J Hematol* 2001 ; 67 : 279.
- 11) Tecchio C, Nadali G, Scapini P, et al. High serum levels of B-lymphocyte stimulator are associated with clinical-pathological features and outcome in classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007 ; 137 : 553.
- 12) Maucort-Boulch D, Djeridane M, Roy P, et al. Predictive and discriminating three-risk-group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphomas. *Cancer* 2007 ; 109 : 256.
- 13) Asano N, Oshiro A, Matsuo K, et al. Prognostic significance of T-cell or cytotoxic molecules phenotype in classical Hodgkin's lymphoma : a clinicopathologic study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4626.
- 14) Navarro A, Diaz T, Martinez A, et al. Regulation of JAK2 by miR-135a : prognostic impact in classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009 ; 114 : 2945.
- 15) Martini M, Hohaus S, Petrucci G, et al. Phosphorylated STAT5 represents a New Possible Prognostic Marker in Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2008 ; 129 : 472.
- 16) Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 875.
- 17) Sánchez-Espiridión B, Montalbán C, López Á, et al. A molecular risk score based on 4 functional pathways for advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010 ; 116 : e12.
- 18) Ribrag V, Koscielny S, Casasnovas O, et al. Pharmacogenetic study in Hodgkin lymphomas reveals the impact of UGT1A1 polymorphisms on patient prognosis. *Blood* 2009 ; 113 : 3307.
- 19) Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to

- international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma : a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3746.
- 20) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan : incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 2000 ; 50 : 696.
- 21) Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, et al. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma : state of the science. *Br J Haematol* 2009 ; 144 : 24.
- 22) Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly : a clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009 ; 71 : 222.
- 23) Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, et al. Phase II study of ABVd therapy for previously untreated advanced-stage Hodgkin lymphoma : Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol*. In press 2010.
- 24) Ogura M, Morishima Y, Itoh K, et al. Dacarbazine (DTIC) cannot be deleted from ABVD therapy for advanced Hodgkin lymphoma (HL): Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study 9705 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 : 573a.
- 25) Allemani C, Sant M, De Angelis R, et al. Hodgkin disease survival in Europe and the US prognostic significance of morphologic groups. *Cancer* 2006 ; 107 : 352.
- 26) Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, et al. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma : state of the science. *Br J Haematol* 2009 ; 144 : 24.
- 27) Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, et al. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol* 2010 ; 91 : 446.
- 28) Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma : An analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8003.
- 29) The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 987.
- 30) Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediatedose radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1173.
- 31) García R, Hernández JM, Caballero MD, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1993 ; 68 : 1227.
- 32) Vassilakopoulos TP, Nadali G, Angelopoulou MK, et al. The prognostic significance of β 2-microglobulin in patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2002 ; 87 : 701.

* * *

特集

リツキシマブ導入後のB細胞腫瘍治療

B細胞性リンパ腫とB細胞性慢性リンパ性白血病に対するベンダムスチンの有用性*

石澤賢一**

Key Words : bendamustine, chronic lymphocytic leukemia, indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma, mantle cell lymphoma, rituximab

はじめに

塩酸ベンダムスチンは構造的にアルキル化剤と代謝拮抗剤の特徴を有し、毒性が許容範囲内となるように設計された薬剤で、旧東ドイツのJenapharm社で合成され、1971年に旧東ドイツで販売が開始された。現在欧州ではドイツ、ブルガリアで低悪性度リンパ腫、慢性リンパ性白血病、骨髄腫を適応疾患として発売されている。米国では、2008年3月に慢性リンパ性白血病、同年10月にはリツキシマブ耐性低悪性度リンパ腫を適応として承認された。本邦でも、第I相試験、第II相試験が終了して、現在承認申請中である。

本剤はナイトロジェンマスタード基、プリン様ベンズイミダゾール基、酪酸側鎖の3つの部分で構成されている。ナイトロジェンマスタード基はcyclophosphamide, chlorambucil, melphalanと、酪酸側鎖はchlorambucilと共通である。またプリン様ベンズイミダゾール基は、プリン代謝拮抗剤のフルダラビン、クラドリピンと共通であり、これらを併せ持つユニークな構造は、既存の抗がん剤とは異なる作用機序が期待された¹⁾(図1)。事実、米国がん研究所のパネルスクリー

ニングによるコンペア解析では、cyclophosphamide, chlorambucil, melphalanでは相互に強い相関性が認められたが、これらのアルキル化剤と塩酸ベンダムスチンとの感受性の相関性は低く、既存のアルキル化剤とは異なる作用機序も有することが示唆された²⁾。

これまで十分な質の高い臨床データが欠如していたこと、そのユニークな構造、作用機序より有効性、安全性の詳細な検討が必要であると考えられ、さまざまな条件下で臨床試験が実施された。

以下、低悪性度B細胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病に関して、その有効性、安全性を、主要な文献をもとに概説する。

低悪性度B細胞性リンパ腫に対する有効性、安全性

1. 塩酸ベンダムスチン単剤の治療成績

(1)米国での第II相試験³⁾

対象：再発、治療抵抗性低悪性度リンパ腫。単剤あるいは併用でのリツキシマブ投与歴があり、かつリツキシマブ抵抗性、あるいは不耐用と判断された症例。リツキシマブ抵抗性は、治療の反応しない、あるいは治療終了後6か月以内に病勢の進行を確認と定義された。

治療法：Day 1, 2 に塩酸ベンダムスチン120mg/m²を点滴静中。これを3週間ごとに病勢の進行が確認されない限り6コースを目標に、

* Efficacy of bendamustine in patients with chronic lymphocytic leukemia and B cell lymphoma.

** Kenichi ISHIZAWA, M.D., Ph.D.: 東北大学病院血液・免疫科(〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1); Department of Hematology & Rheumatology, Tohoku University Hospital, Sendai 980-8574, JAPAN

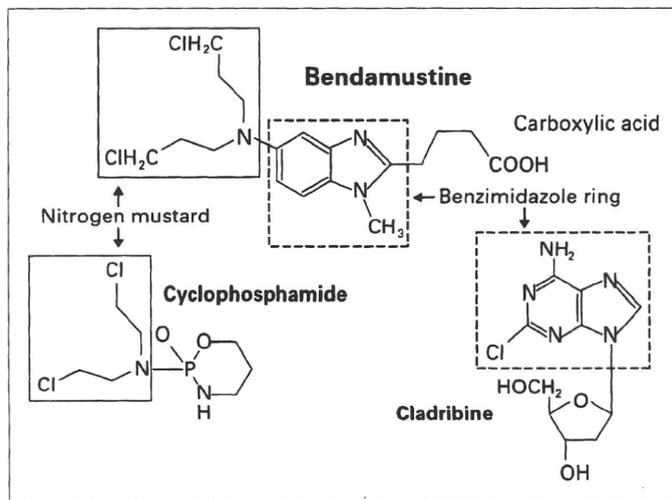


図1 塩酸ベンダムスチンの構造(文献¹⁾より引用改変)

治療効果が認められれば最大12コースまで投与するデザインで実施された。

症例数：期待全奏効率35%，閾値全奏効率20%として，目標症例数72症例。

結果：2003年9月から2005年2月まで，計77名が登録されたが1名が投与に至らず，解析対象は76名。年齢の中央値63歳(38～84歳)，前治療歴の中央値2レジメン(1～5レジメン)。組織学的進展例が15例含まれた。

実施コース数の中央値は5コース(1～9コース)で，目標の6コースを完遂できたのは34例(44%)であった。治療を6コース未満で中止した理由としては有害事象が23例で，そのうち血小板減少が最多で11例，原疾患の進行によるものが14例であった。放射免疫療法の治療歴がある9例中6例が血小板減少にて中止となり，減量が必要であったのは19例(25%)であった。

有害事象は血液毒性が主で，多くはグレード2以下が主であったが，グレード3以上の好中球減少が54%，血小板減少が25%認められた。非血液毒性では頻度順に悪心が72%，倦怠感が49%，嘔吐が41%認められたが，グレード3以上は倦怠感の7%が最多であった。

有効性は，全奏効率77%，完全寛解率34%。奏効持続期間の中央値は6.7か月で，組織型別の解析では，低悪性度リンパ腫で9.0か月，組織学的進展例で2.3か月。また観察期間の中央値26か

月で，無増悪生存期間の中央値7.1か月。組織型別の解析では，低悪性度リンパ腫で8.3か月，組織学的進展例で4.2か月であった。アルキル化剤を含む化学療法で反応が認められなかった，あるいは増悪した23人の検討では，全奏効率61%で3例の完全寛解が確認された。またフルダリン抵抗性8例の検討では，全奏効率は62%であった。

コメント：リツキシマブ抵抗例に対するベンダムスチンの有効性，安全性を前向きに評価した最初の試験である。高い奏効率が示され，有害事象も通常の支持療法で対応可能なレベルであり，単剤でも再発低悪性度リンパ腫治療において有力な選択肢となりうることが明らかになった。また少数例の検討ではあるが，アルキル化剤，プリン類似体抵抗例でも60%以上の全奏効率が得られており，米国でのコペア解析の結果を*in vivo*で支持するものとなった。しかし低悪性度群と比較して，組織学的進展例での治療効果は明らかに劣っており，引き続き実施された第III相試験では対象から除外された。

(2)米国，カナダでの第III相試験⁴⁾

対象：再発，治療抵抗性低悪性度リンパ腫で，組織学的進展例は除外し，1～3レジメンの化学療法の実施歴，単剤あるいは併用でのリツキシマブ投与歴があり，かつリツキシマブ抵抗性と判断された症例を対象とした。リツキシマブ抵

抗性は、リツキシマブ単剤 4 コース以上、リツキシマブ併用化学療法に反応しない、あるいは治療終了後 6 か月以内に病勢の進行、リツキシマブ維持療法中、終了 6 か月以内に病勢の進行が確認された症例と定義された。

治療法：Day 1, 2 に塩酸ベンダムスチン 120mg/m²を点滴静中。これを 3 週間ごとに病勢の進行が確認されない限り、6~8 コースを目標に投与するデザインで実施された。

症例数：期待全奏効率60%、閾値全奏効率40%として、目標症例数100症例。

結果：2005年10月から2007年7月まで、計102名が登録されたが2名投与に至らず、解析対象は100名。年齢の中央値60歳(31~84歳)、前化学療法歴の中央値 2 レジメン(0~6 レジメン)。1例はリツキシマブ単剤のみで化学療法を受けておらず、8例は4レジメン以上の化学療法を受けていたため、プロトコル違反と判定されたが、解析対象とした。直近の化学療法に抵抗性であったのは36%。

実施コース数の中央値は 6 コース(1~8 コース)で、目標の 6 コースを完遂できたのは60例(60%)。40例が治療 6 コース未満で中止となったが、その理由としては有害事象が27例(血小板減少9例、倦怠感6例など)、原疾患の進行によるものが10例。有害事象により減量が必要であったのは24%。全体では減量、投与延期、プロトコル中止となったのは68%であった。

有害事象は血液毒性が主で、グレード3以上の好中球減少が61%、血小板減少が25%、発熱性好中球減少は6%に認められた。非血液毒性は、悪心77%、感染症69%、倦怠感64%、下痢42%、嘔吐が40%認められた。グレード3以上が10%以上出現したものは、感染症21%、倦怠

表 1 ベンダムスチン単剤第 III 相試験の有害事象

有害事象	全グレード(%)	グレード3,4(%)
血液毒性		
貧血	94	10
血小板減少	88	25
好中球減少	83	61
発熱性好中球減少	6	6
非血液毒性		
悪心	77	4
感染	69	21
倦怠感	64	14
下痢	42	5
嘔吐	40	2
発熱	36	1
便秘	31	0

全グレードで20%以上。(文献⁴⁾より引用改変)

感14%であった。グレード4の感染症は6%であった。またCMV感染が5%認められた。過敏反応は14%認められた(表1)。

有効性は、全奏効率75%、完全寛解率17%。病理組織別にみても、有効性に差はなかった(表2)。直近の化学療法に感受性あり(PR以上)の場合、全奏効率は88%、なしの場合は64%であった。またアルキル化剤を含む化学療法に感受性ありの場合、全奏効率は86%、なしの場合60%。治療奏効期間の中央値は9.2か月であった。また観察期間の中央値11.8か月で、無増悪生存期間の中央値7.5か月であった(図2)。アルキル化剤を含む化学療法に感受性ありの場合、無増悪生存期間の中央値は11.8か月、なしの場合7.5か月であった。

コメント：濃厚な治療歴を有する集団を対象に、全奏効率75%と、先に実施された第II相試験の結果が再現された。有効性に関しては本試験、安全性に関しては本試験と前述の第II相試験の結果を持って2008年10月、FDAはリツキシ

表 2 ベンダムスチン単剤第 III 相試験の治療効果

	症例数	全奏効率(%)	CR+CRu(%)
全症例	100	75	17
病理組織別			
濾胞性リンパ腫	62	75	20
小リンパ球性リンパ腫	21	71	5
節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫	9	78	11
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫	7	86	43

(文献⁴⁾より引用改変)

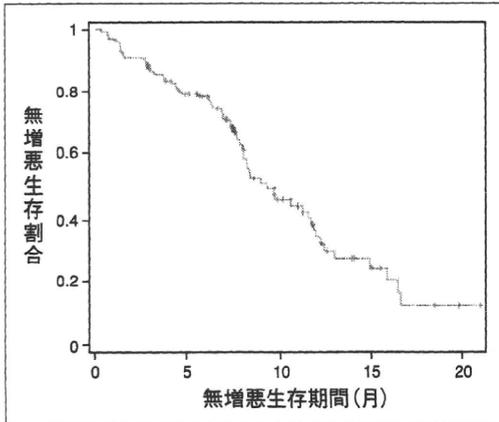


図2 ベンダムスチン単剤第III相試験の無増悪生存曲線 (文献⁹⁾より引用改変)

マブ抵抗性の低悪性度B細胞性リンパ腫に対してベンダムスチンを承認した。

有害事象では、感染症が全グレードで69%、グレード3以上が21%と、これまでより高い頻度が報告された。注目されるのは、带状疱疹12エピソード、CMV感染5エピソードと免疫抑制が強い可能性が示唆されたことである。原疾患、濃厚な治療歴の影響もあるが、ベンダムスチン投与後の免疫抑制に関しては、今後検討が必要な点である。

2. リツキシマブ併用の治療成績

ベンダムスチン単剤での高い有効性、動物モデルでリツキシマブ併用時に相乗効果が認められたことより⁵⁾、リツキシマブとベンダムスチンの併用(B-R)療法が検討された。

(1) ドイツでの第II相試験⁶⁾

対象：リツキシマブ未使用の、再発、治療抵抗性低悪性度リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫で、1~3レジメンの化学療法の既往がある症例。かつ、造血不全(Hb<11g/dlあるいは好中球<1,500/ μ lあるいは血小板数<10万/ μ l)、B症状の存在、リンパ腫関連症状のため治療が必要な症例。

治療法：Day 1にリツキシマブ375mg/m²、day 2, 3にベンダムスチン90mg/m²投与。これを4週間ごとに4コース繰り返し、1コース目の1週間前、4コース終了後4週間後にリツキシマブ375mg/m²を各1回投与するデザインで実施さ

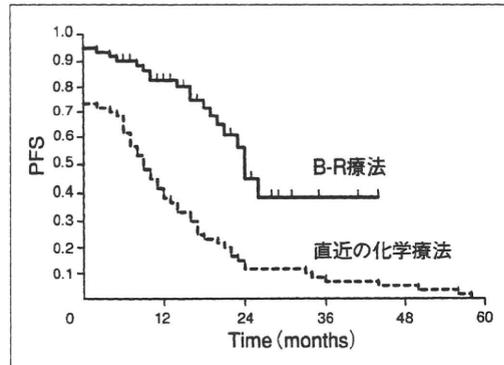


図3 B-R療法と直前の化学療法のPFSの比較 (文献⁶⁾より引用改変)

れた。

結果：63名がエントリー。年齢の中央値64歳(40~81歳)。前治療歴1, 2, 3レジメンは、それぞれ43人, 12人, 8人。30%が直前の治療に抵抗性。マンツル細胞リンパ腫16人中7人が前治療抵抗性。

63人中59人が予定の4コース完遂。2人が2コース(白血球減少1名, 患者希望1名), 2人が3コース(1名が治療効果なし, 1名が原因不明)で中止となった。

全奏効率90%, 完全寛解率60%。マンツル細胞リンパ腫に関しては、全奏効率75%, 完全寛解率50%。PFSの中央値は24か月で、各症例の直前の治療後のPFSの中央値9か月より有意に($P < 0.0001$)延長していた(図3)。マンツル細胞リンパ腫では、PFSの中央値が18か月で、解析時点で6名が最長22か月寛解を維持していた。全症例の48か月の時点でのOSは55%。

毒性に関しては血液毒性が中心で、グレード3(WHO)以上の白血球減少が16%認められたが、グレード3以上の血小板減少、貧血はそれぞれ3%, 1%であった。非血液毒性は全般的に軽度で、悪心/嘔吐が43%に認められたが、グレード2以下であった。感染症に関しては、細菌性肺炎2例、带状疱疹2例、口唇ヘルペスが2エピソード認められた。

コメント：リツキシマブとベンダムスチンの併用の最初の報告である。高い有効性が示され、リツキシマブを併用したにもかかわらず治療完遂率が高く、懸念された感染症が単剤より低頻