

each institution, and no central pathological review was performed. The primary therapy consisted of R-CHOP therapy in all cases. The schedule of the drug dosing was as follows: 50 mg/m<sup>2</sup> ADR on day 1, 750 mg/m<sup>2</sup> CPA on day 1, 1.4 mg/m<sup>2</sup> (maximum 2.0 mg/body) VCR on day 1, 100 mg/body of PSL on days 1–5, and 375 mg/m<sup>2</sup> R per cycle. All patients received at least one cycle of R-CHOP therapy with curative intent. The chemioimmunotherapy was performed every 3 weeks. The number of patients who received the therapy at an interval of more than 1 week postponement per cycle or who received ADR or CPA with more than a 20% average dose reduction was investigated. The number of patients who underwent local irradiation as part of their primary therapy was also investigated. Along with factors including age, gender, clinical stage, serum lactate dehydrogenase (LDH) level, performance status, bulky mass, B symptoms, revised International Prognostic Index (R-IPI) and number of extranodal involvement sites, the presence or absence of the following 26 extranodal involvement sites was recorded: orbita, nasal sinus, paranasal sinus, Waldeyer's ring, salivary gland, thyroid gland, breast, thymus, lung, pleura, stomach, small intestine, colon, peritoneum, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal gland, testis, ovary/uterus, bone, bone marrow, peripheral blood, skin and subcutis.

Patients were included if they were ≥15 years of age and staged using, at minimum, physical examination, computed tomography from neck to pelvis, and bone marrow examination. Each factor of the R-IPI<sup>(18)</sup> as well as the presence or absence of bulky mass defined as having a diameter of at least 10 cm, was assessed. The following exclusion criteria were applied: (i) patients who received any CNS prophylaxis during the clinical course; (ii) patients with initial CNS involvement at presentation; (iii) patients with active cancer; and (iv) patients with human immunodeficiency virus infection. This study was approved by the Yokohama City University Hospital Clinical Research Ethics Board. The procedures of the present study were in accordance with the Helsinki Declaration.

**Central nervous system disease.** Central nervous system disease was diagnosed when malignant cells were detected in cyto-centrifuged preparations of cerebrospinal fluid (leptomeningeal type) and/or when an intracranial or spinal mass was detected by radiologic imaging, such as computed tomography or magnetic resonance imaging (parenchymal type). In the present study, epidural spinal cord compression was not considered a CNS disease. Patients with symptoms suggesting CNS disease without cytological or radiological findings were not regarded as having CNS disease. In the present study, CNS disease that occurred during systemic complete remission and during systemic active lymphoma was counted as a "CNS event."

**Statistical analysis.** Overall survival (OS) was calculated from the date of initiation of the therapy or, where applicable, from the date of the CNS event to the date of last follow up or death from any cause. Time to CNS event (TTCNS) was calculated from the date of initiation of the therapy to the date of the CNS event. Survival analysis and TTCNS were estimated using the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test. A *P*-value <0.05 indicated statistical significance. To evaluate the risk factors for CNS events, a univariate analysis was carried out using TTCNS as the end point. A Cox proportional hazards model including all factors with *P* < 0.1 from the univariate analysis was performed to determine the impact of those factors on the risk of a CNS event. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (IBM PASW Statistics 18.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

## Results

**Baseline characteristics.** Clinical data from 1221 patients with CD20-positive DLBCL were collected from 47 institutions in

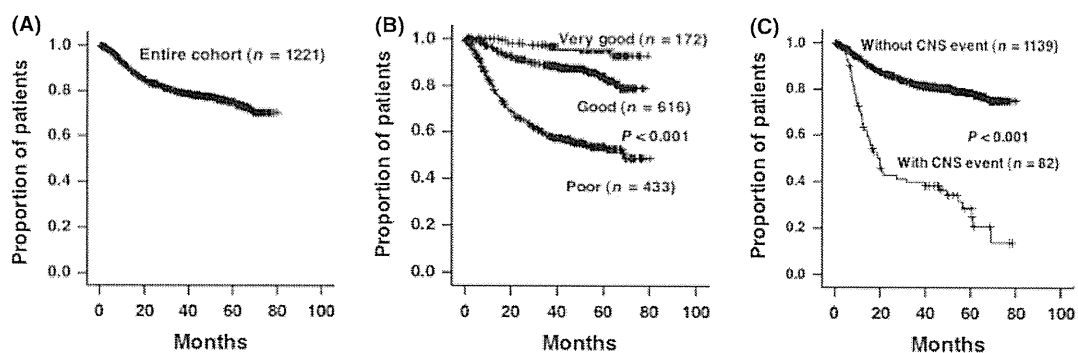
Japan. The median age was 64 years, ranging from 15 to 91 years. Patient characteristics, including the five risk factors of the International Prognostic Index (IPI), are listed in Table 1. According to the R-IPI, 433 patients (35.2%) were included in the "poor" risk group (≥3 risk factors).

Therapeutic factors are also summarized in Table 1. R-CHOP therapy was performed in all 1221 patients as the primary treatment. Of the 1221 patients, 910 (74.6%) were treated with 6–8 cycles of therapy. Dose reductions of ADR and CPA >20% were noted in 24.5% and 22.7% of patients, respectively. Two hundred and six patients (17.0%) were treated with an extended interval per course of >1 week. Local irradiation was added in 297 patients (24.4%).

**Table 1. Baseline characteristics and therapeutic factors**

Characteristic or therapeutic factors	Number of patients (%)
Age	
≤60	465 (38.1)
>60	756 (61.9)
Gender	
Male	659 (54.0)
Female	562 (46.0)
Stage	
1, 2	659 (54.0)
3, 4	561 (46.0)
LDH	
Normal	549 (45.0)
Elevated	671 (55.0)
≤2N	330 (27.2)
PS	
0–1	959 (78.9)
2–4	256 (21.1)
EN	
0–1	970 (79.4)
>1	251 (20.6)
B symptoms	
No	963 (80.3)
Yes	236 (19.7)
Bulky disease	
No	1030 (85.0)
Yes	182 (15.0)
R-IPI	
0–2	788 (64.5)
3–5	433 (35.5)
Number of R-CHOP courses	
1–3	177 (14.5)
4–6	662 (54.2)
7–9	379 (31.1)
≥10	2 (0.2)
Dose reduction (≥20% of ADR)	
No	917 (75.5)
Yes	297 (24.5)
Dose reduction (≥20% of CPA)	
No	939 (77.3)
Yes	275 (22.7)
Extended interval per course over 1 week	
No	1007 (83.0)
Yes	206 (17.0)
Local irradiation	
No	922 (75.6)
Yes	297 (24.4)

ADR, doxorubicin; CPA, cyclophosphamide; HD, lactate dehydrogenase; IPI, international prognostic index; N, upper limit of normal range; PS, performance status.



**Fig. 1.** Overall survival curves. (A) Entire cohort ( $n = 1221$ ). (B) According to the revised international prognostic index. (C) With or without central nervous system (CNS) event. Patients with a CNS event showed significantly inferior survival compared with patients without a CNS event.

The OS for the entire cohort of 1221 patients is depicted in Figure 1(A). The median observation period in living patients was 47.9 months. The 5-year OS rate was 75.0%. The R-IPI was predictive in identifying the three risk groups (Fig. 1B,  $P < 0.001$ ). The 5-year OS rate was 95.6% in the “very good” risk group (0 risk factors), 84.0% in the “good” risk group (one or two risk factors) and 53.5% in the “poor” risk group.

**Incidence of central nervous system events.** In total, 82 CNS events (6.7%) were recorded. More than half of the CNS events were of the parenchymal type (53.7%), followed by the leptomeningeal type (31.7%) and both (14.6%). CNS events occurred during the first complete remission (CR) in 38 patients (46.3%) and in the second or later CR in eight patients (9.8%) as isolated CNS recurrences (Table 2). The remaining 36 CNS events occurred in patients with relapsed or primary refractory status. In the 38 patients with CNS events during the first CR, median TTCNS was 12 months and the types of CNS events were of the parenchymal type in 24 patients (63.1%), the leptomeningeal type in six patients (15.8%) and both in eight patients (21.1%). In the 82 patients with CNS events, death from any cause was recorded in 53 of these patients (64.6%) during the observation period, with most deaths occurring due to lymphoma. Patients with a CNS event showed significantly worse survival compared to patients without a CNS event (Fig. 1C,  $P < 0.001$ ). The TTCNS curve of the entire cohort is depicted in Figure 2(A). The 5-year probability of a CNS event was 8.4%. The median time interval between the date of initiation of therapy and the CNS event was 9 months (range, 1–55 months). Of the 82 CNS events, 11 (13.4%) occurred after 36 months of observation and were considered late CNS events, of which five were of the parenchymal type, three of the leptomeningeal type and three were both.

**Table 2.** Type of CNS event, systemic status, and outcome

Clinical factor	N (%)
R-CHOP therapy	82 (100.0)
Type of CNS event	
Parenchymal	44 (53.7)
Leptomeningeal	26 (31.7)
Both	12 (14.6)
Systemic status	
First CR	38 (46.3)
Second or more CR	8 (9.8)
Non-CR	36 (43.9)
Outcome at the latest contact	
Death from lymphoma	52 (63.4)
Death from other causes	2 (2.4)
Alive	28 (34.2)

CNS, central nervous system; CR, complete response; N, number.

The late CNS events occurred during the first CR in six cases, the second later CR in four cases, and non-CR in one patient, who had already relapsed systematically. Comparing the TTCNS curves in patients with or without a dose reduction of more than 20% of ADR, the TTCNS observation was significantly inferior in patients with a dose reduction (Fig. 2B,  $P = 0.012$ ). The difference was marginally significant in patients with or without a dose reduction of more than 20% of CPA (Fig. 2C,  $P = 0.057$ ). Furthermore, the extended interval per course over 1 week had no influence on the TTCNS (data not shown).

**Risk factors for central nervous system event.** In the univariate analysis, 36 risk factors were evaluated for increased risk of a CNS event. Twenty-two risk factors with  $P$ -value  $< 0.1$  are shown in Table 3. Among the general risk parameters, occurrence of a CNS event was associated with age over 60 years, advanced stage, elevated LDH, more than twofold elevated LDH, poor Eastern Cooperative Oncology Group performance status, presence of B symptoms, poor risk group according to R-IPI, and the presence of two or more extranodal involvement sites with  $P$ -value  $< 0.05$ . Among the local risk parameters, involvement of the paranasal sinus, Waldeyer’s ring, salivary gland, breast, pleura, peritoneum, spleen, kidney, adrenal gland, bone, bone marrow and peripheral blood were also associated with increased risk of a CNS event with  $P$ -value  $< 0.05$ .

Multivariate Cox regression analysis including the 22 risk factors with  $P$ -value  $< 0.1$  by univariate analysis identified involvement of breast (relative risk [RR] 10.5), adrenal gland (RR 4.6) and bone (RR 2.0) as the risk factors for CNS events (Table 3). Age over 60 years was also identified as a risk factor for CNS events (RR 2.1). TTCNS curves significantly differed between patients with and without any (one or more) of the three CNS risk factors (Fig. 2D,  $P < 0.001$ ). The 5-year probability of a CNS event in patients with and without CNS risk factors was 22.2% and 6.9%, respectively.

**Survival after central nervous system event.** Figure 3(A) shows the OS after a CNS event in 82 patients. The 2-year survival rate was 27.1%, and the 50% survival duration was 6.1 months. Among the three types of CNS events, no significant differences were observed between any two types (Fig. 3B). According to the systemic lymphoma status at the time of the CNS event, patients who experienced CNS events in the first CR did not show superior survival as compared with the others (Fig. 3C,  $P = 0.16$ ). Moreover, patients with CNS events in any CR also did not show superior survival as compared with the others (Fig. 3D,  $P = 0.12$ ).

## Discussion

In the entire cohort of 1221 adult patients with DLBCL in the R era, CNS events occurred in 6.7% of patients, and the 5-year

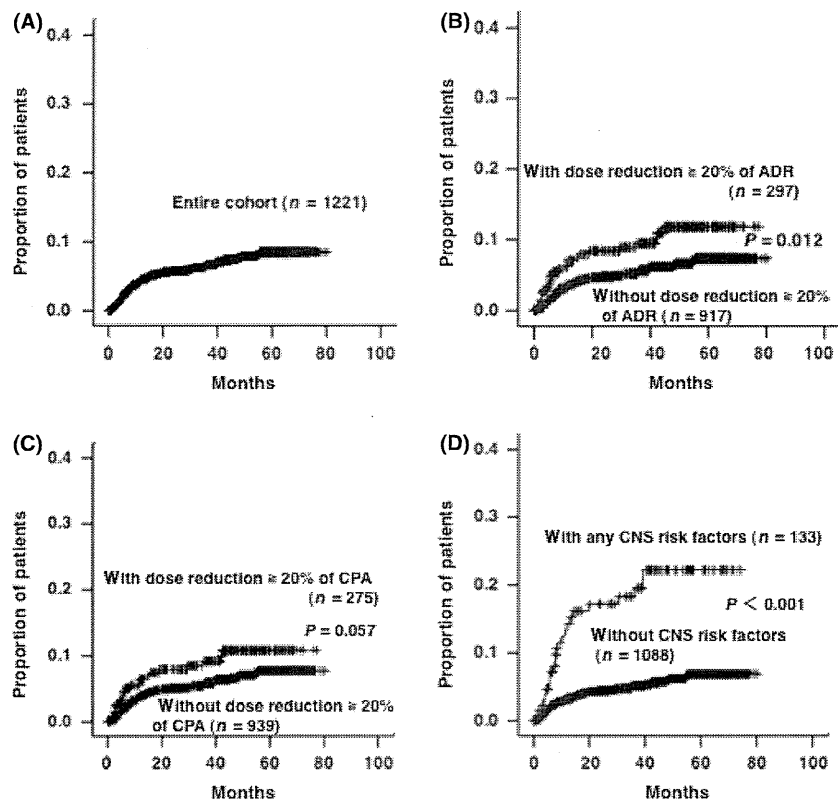


Fig. 2. Cumulative risk of a central nervous system (CNS) event. (A) Time to CNS (TTCNS) curve in the entire cohort ( $n = 1221$ ). (B) Patients treated with a reduction of more than 20% of adriamycin (ADR) showed a significantly inferior TTCNS curve compared with those without it ( $P = 0.012$ ); (C) Patients treated with a reduction of more than 20% of cyclophosphamide (CPA) showed a marginally inferior TTCNS curve compared with those without it ( $P = 0.057$ ). (D) With or without CNS risk factors consisting of breast, adrenal gland and bone involvement.

cumulative incidence of CNS events was 8.4%. Several reports have focused on CNS events in patient cohorts of more than 1000;<sup>(19–21)</sup> however, these studies have included patients with heterogeneous histological diagnoses. The present study is the largest to investigate one uniform histological diagnosis and uniform treatment. The OS of the patients according to the R-IP1 was similar to that of the original report,<sup>(18)</sup> confirming that DLBCL patients in this study had a regular disease risk. Previous reports have demonstrated a CNS event incidence of approximately 5% in the pre-R era.<sup>(13)</sup> Although our results from the R era cannot be directly compared with those findings, we presume that the incidence of a CNS event has not decreased in the R era. Intravenous R enters the CNS only at very low levels and contributes only to the improved prognosis of systemic lymphoma and not to the prevention of CNS events.<sup>(22)</sup> Therefore, CNS events remain an important research issue in the R era. In this study, we retrospectively collected data from multiple centers in Japan for patients without CNS prophylaxis. The role of CNS prophylaxis in patients with DLBCL is not clear, except in patients with testicular involvement in whom the CNS prophylactic strategy is already justified.<sup>(23,24)</sup> It was anticipated that the subject and the method of CNS prophylaxis might vary among institutions. Although the number of patients who received CNS prophylaxis during the study period in the 47 institutions was unclear, we believe this is a reasonable method for evaluating the risk of CNS events in R-CHOP therapy, even if the possibility of excluding high-risk patients from the analysis exists.

The 2-year OS after a CNS event in 82 patients was 27.1%. Of the 54 deaths recorded during the observation period, most (52/54 patients) occurred as a result of the progression of lymphoma.

Although most reported cases of CNS events are of the leptomeningeal type, the parenchymal type has been reported to be predominant in patients with DLBCL.<sup>(25)</sup> Similarly, more than half of the cases of CNS events in the present study (44/82 patients) were of the parenchymal type. Lymphoma cells might penetrate the blood brain barrier into the CNS through the blood stream. Among patients who experienced CNS events in the first CR, approximately two-thirds of CNS events were of the parenchymal type (24/38). CNS prophylaxis, such as with high-dose methotrexate, might be justified for preventing parenchymal type CNS events in the first CR. However, no significant differences were observed between any pair of the three types of CNS events in our study.

There are several reports concerning CNS prophylaxis in the pre-R era.<sup>(5,7–12)</sup> The efficacy of CNS prophylaxis is controversial, mainly because the incidence rate of CNS events is rather low, at approximately 5%. Most reports have included varied lymphoma histology, and their inclusion or exclusion of patients who received CNS prophylaxis has varied. Five recent reports<sup>(21,25–28)</sup> evaluate the effect of R on CNS events, including two publications by our group.<sup>(26,28)</sup> Interestingly, R is found to have no influence on the prevention of CNS events in two studies involving patients without CNS prophylaxis,<sup>(25,28)</sup> but a positive effect is noted in three studies involving patients who received CNS prophylaxis.<sup>(21,26,27)</sup>

To resolve these discrepancies, we retrospectively analyzed a large cohort of patients with DLBCL without CNS prophylaxis in the R era. Each extranodal involvement site was also evaluated. In the Cox proportional hazards model, three extranodal involvement sites and age over 60 years were identified as risk factors. It is unrealistic to propose that all patients aged over

**Table 3. Factors associated with increase probability of CNS event**

Factor	CNS/all (n = 82/1221)	Univariate P	Multivariate P	RR	95% CI
Age					
≤60	21/465	0.009	0.011	2.0	1.2–3.4
>60	61/756				
Stage					
1, 2	22/659	<0.001	NS		
3, 4	60/561				
LDH					
Normal	19/549	<0.001	NS		
Elevated	62/671				
LDH					
≤2N	43/885	<0.001	NS		
>2N	38/330				
PS					
0–1	55/959	0.001	NS		
2–4	26/256				
B symptoms					
No	52/963	<0.001	0.069	1.6	1.0–2.7
Yes	29/236				
IPI					
L/LI	28/764	<0.001	NS		
HI/H	54/456				
EN					
0–1	44/970	<0.001	NS		
≥2	38/251				
Paranasal					
No	77/1188	0.034	0.091	2.3	0.9–6.2
Yes	5/33				
Waldeyer					
No	79/1093	0.036	NS		
Yes	3/128				
Salivary					
No	79/1206	0.027	0.055	3.3	1.0–11.1
Yes	3/15				
Breast					
No	76/1204	<0.001	<0.001	10.6	4.2–26.4
Yes	6/17				
Pleura					
No	71/1157	<0.001	NS		
Yes	11/64				
Small intestine					
No	74/1149	0.07	NS		
Yes	8/72				
Peritoneum					
No	71/1175	<0.001	0.089	2.0	0.9–4.6
Yes	11/46				
Liver					
No	77/1179	0.099	NS		
Yes	5/42				
Spleen					
No	73/1146	0.032	NS		
Yes	9/74				
Kidney					
No	77/1202	<0.001	0.098	2.5	0.8–7.2
Yes	5/19				
Adrenal gland					
No	76/1202	<0.001	0.005	4.6	1.6–13.1
Yes	6/19				
Bone					
No	69/1136	<0.001	0.034	2.0	1.1–4.0
Yes	13/85				
Bone marrow					
No	63/1102	<0.001	NS		
Yes	19/119				

Table 3. (continued)

Factor	CNS/all (n = 82/1221)	Univariate P	Multivariate P	RR	95% CI
Blood					
No	79/1205	0.012	NS		
Yes	3/16				

CI, confidence interval; CNS, central nervous system; EN, extranodal involvement sites; H; high risk; HI, high-intermediate risk; IPI, international prognosis index; L, low risk; LDH, lactate dehydrogenase; LI, low-intermediate risk; N, upper limit of normal range; NS, not significant; PS, performance status; RR, relative risk.

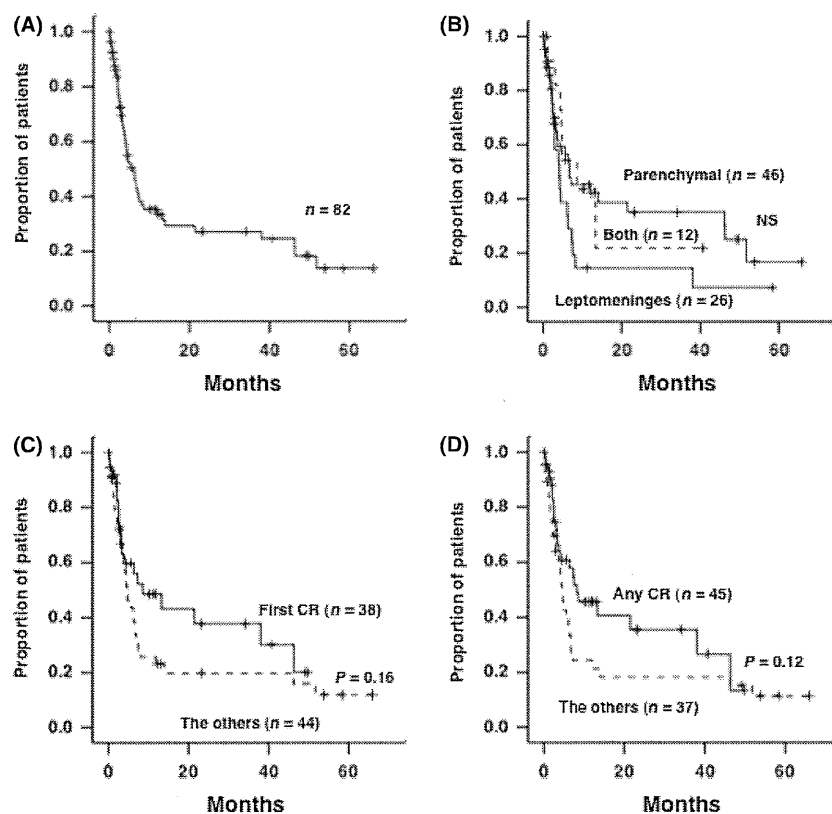


Fig. 3. Overall survival curves after a central nervous system (CNS) event. (A) Entire cohort (n = 82). (B) According to the type of CNS event. No significant differences were observed between any pairs among the three types of CNS event. (C) According to the status of systemic disease status (the first complete remission [CR] or the others) at the time of the CNS event. No significant difference was observed. (D) According to the status of systemic disease status (CR or non-CR) at the time of the CNS event. No significant difference was observed.

60 years receive CNS prophylactic treatment; therefore, the realistic risk factors extracted from the current study are breast involvement, adrenal gland involvement and bone involvement. The testis is well known as a high-risk involvement site,<sup>23,24</sup> and prophylactic irradiation to the contralateral testis after surgery to remove the affected testis as well as CNS prophylactic intrathecal chemotherapy are recommended in patients with testicular lymphoma, according to National Comprehensive Cancer Network guidelines.<sup>(29)</sup> Patients with testicular involvement were likely to have undergone CNS prophylaxis, as described above, and, therefore, were not included as subjects in the present study. In contrast, the breast has only recently been reported as a high-risk involvement site.<sup>(30)</sup> Therefore, most patients with breast involvement from 2003–2006 were likely to have been treated without CNS prophylaxis and were included as subjects of the present study, resulting in a 35% incidence (6/17 patients) of CNS events (RR 10.5).

In the present study, the frequency of CNS high-risk patients with at least one of the three extranodal involvement sites was 10.9% (133/1221 patients). According to previous reports,

patients with testicular involvement account for 1–2% of all non-Hodgkin lymphoma cases.<sup>(24)</sup> Consequently, we defined CNS high-risk patients as those with the following four involvement sites, who might account for approximately 12% of all patients with DLBCL: testis, breast, adrenal gland and bone. Notably, CNS events occurred in only approximately 22% of CNS high-risk patients. In the four extranodal sites mentioned above, the efficacy of CNS prophylaxis has been confirmed only in patients with testicular involvement and has not yet been established in the others. The best method of prophylaxis for each involvement site remains to be elucidated. In addition, the administration of an adequate dose of key drugs, such as ADR and CPA, might be another important factor for preventing CNS events, despite the use of R.

We identified CNS high-risk patients with DLBCL in the R era. In the future, a randomized controlled study of CNS high-risk patients to evaluate the role of prophylaxis is highly anticipated. A new method for the early diagnosis of CNS involvement at the time of presentation should also be established.

## Acknowledgments

We are grateful to Yoshio Saburi (Oita Prefectural Hospital), Haruhisa Nagoshi (St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital), Jun Ishikawa (Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases), Takaaki Miyake (Shimane University Hospital), Masaaki Noda (Hiroshima City Hospital), Takashi Okamura (Kurume University Hospital), Jun Takizawa (Niigata University Medical and Dental Hospital), Shingo Yano (Jikei University Hospital), Morio Matsumoto (Nishigunma National Hospital), Masanobu Nakata (Sapporo Hokuyu Hospital), Norio Yokose (Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital), Masayuki Hino (Osaka City University Hospital), Takahiko Utsumi (Shiga Medical Center for Adults), Tomufumi Yano (Okayama Rosai Hospital), Nobuhiko Uoshima (Matsushita Memorial Hospital), Haruko Tashiro (Teikyo University Hospital), Yuji Kanisawa

(Oji General Hospital), Yoshinori Tanaka (Yamaguchi University Hospital), Yoshimasa Kura (Kasukabe Municipal Hospital), Michiaki Koike (Juntendo University Shizuoka Hospital), Shiro Matsuura (Shizuoka Red Cross Hospital), Gou Aoki (Keiju Medical Center), Juichi Tanabe (Fujieda Municipal General Hospital), Sadaya Matano (Tonami General Hospital), Masanori Kume (Hiraka General Hospital), Tatsuyuki Hayashi (Tokyo Metropolitan Police Hospital), Kunio Hayashi (Hirakata Kohsai Hospital) and Takamasa Hayashi (Tenri Hospital). This work was supported in part by the Foundation for Promotion of Cancer Research in Japan.

## Disclosure Statement

The authors declare no competing financial interests.

## References

- 1 Recht L, Straus DJ, Cirrincione C *et al*. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med* 1988; **84**: 425–35.
- 2 Bashir RM, Bierman PJ, Vose JM *et al*. Central nervous system involvement in patients with diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1991; **14**: 478–82.
- 3 Zinzani PL, Magagnoli M, Frezza G *et al*. Isolated central nervous system relapse in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. *Leuk Lymphoma* 1999; **32**: 571–6.
- 4 Tomita N, Kodama F, Sakai R *et al*. Predictive factors for central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: significance of very high serum LDH concentrations. *Leuk Lymphoma* 2000; **38**: 335–43.
- 5 Haioun C, Besson C, Lepage E *et al*. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol* 2000; **11**: 685–90.
- 6 Jahnke K, Thiel E, Martus P *et al*. Retrospective study of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma secondarily involving the central nervous system. *Ann Hematol* 2006; **85**: 45–50.
- 7 Perez-Soler R, Smith TL, Cabanillas F. Central nervous system prophylaxis with combined intravenous and intrathecal methotrexate in diffuse lymphoma of aggressive histologic type. *Cancer* 1986; **57**: 971–7.
- 8 Bollen EL, Brouwer RE, Hamers S *et al*. Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch Neurol* 1997; **54**: 854–9.
- 9 Chua SL, Seymour JF, Streater J *et al*. Intrathecal chemotherapy alone is inadequate central nervous system prophylaxis in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; **43**: 1783–8.
- 10 Tomita N, Kodama F, Kanamori H *et al*. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002; **95**: 576–80.
- 11 Tilly H, Lepage E, Coiffier B *et al*. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; **102**: 4284–9.
- 12 Arkenau HT, Chong G, Cunningham D *et al*. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2007; **18**: 541–5.
- 13 Cheung CW, Burton C, Smith P *et al*. Central nervous system chemoprophylaxis in non-Hodgkin lymphoma: current practice in the UK. *Br J Haematol* 2005; **131**: 193–200.
- 14 Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev* 2006; **20**: 319–32.
- 15 Tomita N, Kodama F, Kanamori H *et al*. Secondary central nervous system lymphoma. *Int J Hematol* 2006; **84**: 128–35.
- 16 van Besien K, Gisselbrecht C, Pfreundschuh M, Zucca E. Secondary lymphomas of the central nervous system: risk, prophylaxis and treatment. *Leuk Lymphoma* 2008; **49**: 52–8.
- 17 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**: 235–42.
- 18 Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M *et al*. The revised International Prognostic Index (R-IP) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; **109**: 1857–61.
- 19 Hollender A, Kvaloy S, Nome O *et al*. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002; **13**: 1099–107.
- 20 Boehme V, Zeynalova S, Kloess M *et al*. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in Aggressive lymphoma—a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007; **18**: 149–57.
- 21 Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S *et al*. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; **113**: 3896–902.
- 22 Kikuchi A, Kawada H, Iwaki Y *et al*. Measurement of rituximab concentration in the cerebrospinal fluid in CNS lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 2004; **45**: 1255–7 (Japanese).
- 23 Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999; **26**: 259–69.
- 24 Zucca E, Conconi A, Mughal TI *et al*. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 20–7.
- 25 Feugier P, Virion JM, Tilly H *et al*. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol* 2004; **15**: 129–33.
- 26 Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol* 2009; **89**: 577–83.
- 27 Villa D, Connors JM, Shenkier TN *et al*. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; **21**: 1046–52.
- 28 Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R *et al*. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2010; **85**: 6–10.
- 29 Non Hodgkin's Lymphoma Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. [Cited 10 July 2011.] Available from URL: <http://www.nccn.org/index.asp>.
- 30 Avilés A, Delgado S, Nambo MJ *et al*. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology* 2005; **69**: 256–60.

## 7. 高リスクびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 R-CHOP を超える治療の動向

山本 一仁  
Yamamoto Kazuhito

愛知県がんセンター中央病院 血液細胞療法部 医長

**Summary** びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の治療成績は、リツキシマブの登場により成績の向上が認められた。しかしながら、高リスク DLBCL 成績は未だ満足すべきものではない。治療成績の向上を目指して、抗癌剤の投与量や投与間隔を工夫することで治療強度を上げる試みや、大量化学療法を用いた治療法の開発が行われてきた。また、最近では DLBCL の分子病態に基づいた分子標的薬の開発が行われている。今後はこれまでの成果を踏まえて、新規薬剤を取り込んだ治療法を開発することで、治療成績が向上することが期待されている。

### はじめに

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) の治療成績は、リツキシマブ (リツキサン®) の登場により、10 ~ 20% ほどの向上が認められた。しかしながら、高リスク DLBCL である International Prognostic Index (IPI) の high (H) リスク群および high-intermediate (HI) 群の生存率は、未だ満足すべきものではない。R-CHOP (cyclophosphamide [CPA], doxorubicin [DOX], vincristine [VCR], prednisolone [PSL]) 療法で治療を行った DLBCL 患者データを基に解析された revised IPI (R-IPI) の poor 群は、IPI における H 群および HI 群に相当

する<sup>1)</sup>。その長期生存率は 50% ほどであり、治療成績の向上を目指した様々な臨床試験が行われている。

### 1. DLBCL の RCHOP 治療による治療成績

リツキシマブの登場が、DLBCL を含めた B 細胞リンパ腫の治療成績向上に大きく寄与した。フランスの GELA は、IPI のリスク群を問わず強力な治療の対象とならない 60 歳以上の高齢者の進行期未治療 DLBCL 患者を対象に、CHOP 療法にリツキシマブを併用する R-CHOP 療法と CHOP 療法とのランダム化第 III 相試験を実施した。完全

DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma ; びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫) IPI (International Prognostic Index) CPA (cyclophosphamide) DOX (doxorubicin) VCR (vincristine) PSL (prednisolone) R-IPI (revised IPI) CR (complete response ; 完全奏効)

奏効 (complete response : CR) 割合は、それぞれ 76%と 63% ( $p = 0.005$ )、観察期間中央値 5 年での生存割合が 58%と 45% ( $p = 0.0073$ )と、R-CHOP 群が上回っていることを報告した<sup>2, 3)</sup>。GELA study は DLBCL に対して初めて生存期間で CHOP 療法を上回る治療法を示し、DLBCL の治療動向に大きな impact を与えた。

また、60 歳以下の IPI の low (L) 群の DLBCL 患者を対象として欧米を中心として行われた intergroup study (MinT trial) においても、CHOP like regimen (CHOP または CHOEP = CHOP + etoposide を実施) にリツキシマブを上乗せすることにより、3 年無イベント生存割合が 59%から 79% ( $p < 0.0001$ )、3 年全生存割合が 93%から 84% ( $p < 0.0001$ ) と向上した<sup>4)</sup>。

これらの大規模比較試験の結果から、寛解導入療法にリツキシマブを併用することの有用性は疑いようがなく、現在では CHOP 療法にリツキシマブを併用した R-CHOP 療法が DLBCL に対する標準治療と見なされている。

一方、British Columbia のグループは population-base study を行い、R-CHOP 療法が施行後は、それ以前 (多くは CHOP 療法を実施) の成績に比べて、20%ほどの生存率の向上が認められたと報告している<sup>1)</sup>。さらに、その報告の中で予後解析を実施し、リツキシマブ時代の予後予測因子として R-IPI を提唱している。R-IPI における poor 群は、IPI における H 群および HI 群に相当するが、その 4 年生存率は 55%ほどであった。

本邦においては、岡山大学を中心としたグループが後方視的解析を行っており、その研究における H/HI 群の 2 年無増悪生存割合は 50%ほどであった<sup>5)</sup>。

このようにリツキシマブの登場により、DLBCL の治療成績は向上が認められたものの、高リスク

群の治療成績は低リスク群に比べて劣っており、さらなる治療成績の向上を目指した試みが必要とされている。

## 2. 治療強度の強化による治療成績向上の試み

治療成績の向上を目指して、抗癌剤の投与量を増やしたり、投与間隔を短くしたり、または、より多くの薬剤を使用したりすることで、治療強度を上げる試みが行われている。

この試みが行われた有名な試験に、米国 Southwest Oncology Group を中心とする intergroup で実施された CHOP 療法と、より多剤抗癌剤を使用することで優れた第 II 相試験の成績が報告された m-BACOD 療法、ProMACE-CytaBOM 療法、MACOP-B 療法など、いわゆる第 2・第 3 世代併用化学療法とのランダム化第 III 相試験がある<sup>6)</sup>。その結果は、多剤併用化学療法は CHOP 療法の成績を越えるものではなく、毒性やコスト面で CHOP 療法が優れているというものであった。当時はハイリスクという層別はないものの、必ずしも通常化学療法の治療の強化が成績の向上に結び付かないことを示唆する試験であった。

その後、CHOP 療法と CHOP の投与の仕方を工夫することで治療成績を向上させる試みが行われている。すなわち、抗癌剤<sup>7)</sup> 投与量を増やす治療法 (dose-intensified アプローチ) や、投与間隔を短縮して投与する 2 週 CHOP 療法 (dose-dense アプローチ) の検討が行われてきた。JCOG (Japan Clinical Oncology Group) では、IPI による高リスク群 (HI/H) を対象として、dose-escalated CHOP 療法 (dose-intensified アプローチ) と CHOP-14 療法とのランダム化第 II 相試験 (JCOG9505) を行い、CHOP-14 療法の有用性



を確かめた後<sup>9)</sup>、IPIのすべてのリスクグループを対象に、CHOP-14療法と3週間隔の標準CHOP療法の比較試験を実施した<sup>9)</sup>。しかしながら、両群間に、奏効割合、生存割合ともに差はなく(CHOP-14療法と標準CHOP療法の8年無増悪生存割合：38% vs 42% [P = 0.79]；全生存割合：55% vs 56% [P = 0.82])、高リスク群 (IPI = HI/H)に限ったサブグループ解析でも差は認められなかった。一方、dose-denseアプローチの有効性は、German NHL Study Groupによっても検討された。この試験では61歳以上の高齢者のみ、CHOP-14療法群の無イベント生存割合とOSがCHOP療法群を有意に上回っていた<sup>10)</sup>。

リツキシマブが導入された後も、dose-denseアプローチの有効性を検討する臨床試験が英国やフランスでおこなわれている。英国では、R-CHOP-14×6コース (Rのみ8回投与) と、R-CHOP-21×8コースのランダム化比較試験が行われた<sup>11)</sup>。R-CHOP-14はR-CHOP-21に比べて、好中球減少や発熱性好中球減少症の頻度が少なかったものの、R-CHOP-14とR-CHOP-21の2年全生存割合はそれぞれ83%、81%と差を認めず (P = 0.70, HR = 0.95)、無増悪生存割合でも有意差はなかった。また、高リスク群に限ったサブグループ解析でも優越性はなかったと発表されている。フランスのGELAは、60から80歳でage-adjusted IPI ≥ 1 (HI/H + low-intermediate (LI)) のDLBCLを対象に、R-CHOP-14×8コースとR-CHOP-21×8コースのランダム化比較試験 (LNH03-6B試験) を行っている<sup>12)</sup>。中間解析結果では、プライマリーエンドポイントのR-CHOP14とR-CHOP21の2年無イベント生存割合が、それぞれ48%と61%で、有意差は認められなかった。無増悪生存割合 (49% vs 63%)、全生存割合 (67% vs 70%) において

も、R-CHOP14のR-CHOP21に対する優位性は認められていない。この試験においては、R-CHOP14でのgranulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)の投与が必須になっておらず、R-CHOP14の治療強度が保てなかったとの批判はあるものの、中間解析の結論としてはR-CHOP14の有効性は示せなかった。

以上より、DLBCLに対する治療成績を向上させるための抗癌剤投与量を増やす治療法 (dose-intensifiedアプローチ) や、投与間隔を短縮して投与する2週CHOP療法 (dose-denseアプローチ) は、有効な方法ではないと思われる。

### 3. 自家末梢血幹細胞移植併用 大量化学療法 (大量化学療法) による治療成績向上の試み

1980年代から、悪性リンパ腫患者を対象とした大量化学療法の有効性が検討され、再発リンパ腫患者に対して救済化学療法が奏効した感受性再発患者における大量化学療法の有効性が、Parma study groupによるランダム化第Ⅲ相試験で示されてきた (5年生存割合：通常量化学療法 32% vs. 大量化学療法 53% : p = 0.038)<sup>13)</sup>。一方、初回治療として大量化学療法を実施することについては、1998年4月に開催された「2nd International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive NHLs」で、若年者高リスクDLBCLに対しては初回治療として大量化学療法を臨床試験の対象とすることがエビデンスレベル1～2で妥当であると報告された<sup>14)</sup>。すなわち、高リスク群のDLBCLに対する標準治療であるCHOP療法の成績は、5年生存割合で見ると、60歳以下ではそれぞれHI群46%、H群

G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor)

表1 リツキシマブ導入前の初回治療での大量化学療法の主な比較試験

	GELA : LNH87-2	GOELAMS	Verdonckら	GELA : LNH93-3
対象患者	高リスク 451 例のうち CR 導入患者 277 例	L, LI, HI リスク 207 例中 197 例を割付	全リスク CHOP×3 後 PR 例	H/HI リスク
標準化学療法群治療	ACVBP×4 → MTX×2 → IFO + VP16×4 → L-aspx1 → Ara-C×2	CHOP×8	CHOP×8	ACVBP×2 → MTX×2 → IFO + VP16×4 → Ara-C×2
大量化学療法群治療 (移植前治療)	ACVBP×4 → MTX×2 → CBV	CEEP×2 → MTX + Ara-C → BEAM	CHOP×3 → TBI/CY	CEOP×1 → CVBP×2 → BEAM
結果				
全生存割合 (OS)	8 年 OS (95% CI)	5 年 OS (±SD)	4 年 OS (±SD)	5 年 OS (±SD)
標準化学療法群	49% (39 ~ 59%)	44%±7%	85%±6%	60%±8%
大量化学療法群	64% (55 ~ 73%)	74%±6%	56%±10%	46%±8%
	P = 0.03	P = 0.001	P > 0.10	P = 0.007
その他の結果	8 年 DFS (95% CI)	5 年 EFS (±SD)	4 年 EFS (±SD)	5 年 EFS (±SD)
標準化学療法群	39% (30 ~ 48%)	28%±6%	53%±9%	52%±8%
大量化学療法群	55% (46 ~ 64%)	56%±7%	41%±10%	39%±8%
	P = 0.02	P = 0.003	P > 0.10	P = 0.01

OS : 全生存割合, DFS : 無病生存割合, EFS : 無イベント生存割合

(筆者作成)

32%, 61 歳以上では HI 群 37%, H 群 21% と不良であるため, 若年者高リスク DLBCL に対しては, 通常の化学療法ではなく, 治療強度を高めた大量化学療法の治療開発が必要であるとのコンセンサスが得られ, その選択肢の一つが幹細胞移植併用大量化学療法であるとされた。

1) リツキシマブ導入前の大量化学療法の治療成績 (表 1)

コンセンサスレポートを受けて, 初回寛解導入療法もしくは寛解導入成功後の地固め療法としての大量化学療法の有効性を確かめる臨床試験が実施, 報告されてきた。

フランスの GELA では, 導入療法として ACVBP 療法を 4 コース行った後, 完全寛解が得られた症例を, 大量化学療法群, または通常化学療法群の

いずれかに割り付ける比較試験を実施した<sup>15)</sup>。1,043 例が登録されたが, 高リスク患者 (HI/H) は 451 例で, そのうち導入療法により完全奏効に至った 277 例のうち 236 例を対象として, 大量化学療法と通常化学療法にランダム化した。その結果, 8 年無病生存割合が 55% vs 39% (p = 0.02), 8 年全生存割合で 64% vs 49% (p = 0.04) と, 大量化学療法の有効性が示された。

また, フランスの the Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang (GOELAMS) では, H 群は大量化学療法を実施すべき対象であるとの考えから試験の対象には含めず, age-adjusted IPI で L 群, LI 群, HI 群の 207 例の未治療進行期中～高悪性度リンパ腫患者に対して, 治療強度を上げた導入療法後に大量化学療

法を実施する群とCHOP 8コースの標準治療群との比較試験を行った<sup>16)</sup>。大量化学療法群では、CHOP療法より治療強度を上げたCEEP療法2コース後、PR以上の奏効例に対し、MC療法を1コース実施し、前処置にBEAMを用いた大量化学療法を行った。HI群105例がランダム化された結果、プライマリーエンドポイントの5年無イベント生存割合と全生存割合において、大量化学療法群が有意に優れていた(表1)。大量化学療法群がprimary endpointで有意に優れていたことと、HI群のサブグループ解析では全生存割合でも有意に優れていたことから、GELAの報告と同様に、HI群以上の高リスク群には大量化学療法が標準治療となる可能性が示唆された。

しかしながら、Verdonckらが行った、IPI全リスク群を対象にCHOP療法3コースという短期の導入化学療法後のPR例のみを、大量化学療法群と追加5コースのCHOP療法群とにランダム化した試験では、両者に有意差はなかった<sup>17)</sup>。また、GELAで実施された高リスクDLBCLを対象とした化学療法単独群(ACVBP療法4コース後に地固め化学療法を実施)と短期導入化学療法(1コースCEOP療法+2コースECVBP療法)後に大量化学療法を施行する群を比較するLNH93-3試験では、化学療法単独群の方が優れていた<sup>18)</sup>。これらの大量化学療法が有効性を示せなかった試験では、いずれも大量化学療法前の導入療法が短期間・短コースであることが共通している。

以上のように、リツキシマブ導入以前においては、初回治療としての大量化学療法の有効性に関しての一定した結論は得られず、大量化学療法の有効性を引き出すためには十分な強度の導入療法が必要であることが示唆されるものの、引き続き臨床試験で検討すべき臨床課題と考えられた。

## 2) リツキシマブ導入後の大量化学療法の治療成績(表2)

リツキシマブ導入後も、引き続き初回治療での大量化学療法の有用性を検討する臨床試験が行われている。焦点は、リツキシマブ併用により通常化学療法による治療成績が向上しているが、大量化学療法を併用することでさらなる治療成績の向上が認められるかである。これらの試験の結果は、今年(2011年)のASCOおよびLugano会議で報告が相次いだ。

これらの試験の中で最も注目されていたのが、米国SWOG(Southwest Oncology Group)が主導するIntergroup Study(S9704)試験である<sup>19)</sup>。この試験は高リスクDLBCLを対象とし、CHOP療法5コース後の奏効例(CR+PR)に対して、大量化学放射線療法を実施する群とCHOP療法を継続して8コース実施する群とを比較する第Ⅲ相試験である。試験は1997年に開始されたが、リツキシマブ+CHOP療法(R-CHOP療法)がDLBCLに対する標準治療となったのを受けて、途中より両群のCD20陽性DLBCLにはリツキシマブを併用する改訂がなされて継続された。解析の結果、大量化学療法群は2年無増悪生存割合で(R-)CHOP群より優れていた(69% vs 56%,  $P = 0.005$ )<sup>20)</sup>が、全生存割合では差がなかった(74% vs 71%,  $P = 0.32$ ) (図1)。その理由として、(R-)CHOP群で再発した患者のうち、18%が救済療法の大量化学療法で救済されたためと考えられた。探索的な解析ながら、IPI-H群のみで、無増悪生存割合、全生存割合ともに大量化学療法が優れているとの結果であった(図1)。この試験は、CHOP療法で導入療法を受けた症例とR-CHOPで導入療法を受けた症例がほぼ半数ずつ入っているものの、リツキシマブの有無での結果の違いはないと報告されている。

SWOG (Southwest Oncology Group)

表2 リツキシマブ導入後の初回治療での大量化学療法のための比較試験

	SWOG : S9704	FIL	GOELAMS 075	DSHNHL
対象患者	N = 253 HI : 65.5%, H : 63.5%	N = 392 HI : 73%, H : 27%	N = 312 L/LI : 40%, HI/H : 60%	N = 262 HI : 73%, H : 27%
標準化学療法群治療	(R-) CHO21×8	R-MegaCHOP×6 or R-CHOP14×8	R-CHOP14×8	R-CHOEP14×8
大量化学療法群治療 (移植前治療)	(R-) CHOP21×6 → CY/TBI など	R-MegaCHOP×4 or R-CHOP14×4 → R-MAD×2 + BEAM	R-CEEP×2 → R-MTX + Ara-C×1 → BEAM	R-MegaCHOEP×4 (+ ASCT×3)
結果				
全生存割合 (OS)	2年 OS	2年 OS	3年 OS	3年 OS
標準化学療法群	71%	80%	85%	84.6%
大量化学療法群	73%	82%	82%	77.0% *
	P = 0.16	P = 0.7312	N.S.	P = 0.081
その他の結果	2年 PFS	2年 PFS	3年 EFS	3年 EFS
標準化学療法群	56%	59%	41%	69.5%
大量化学療法群	69%	71%	56%	61.4%
	P = 0.005	P = 0.0128	P = 0.03	P = 0.140
備考	2年 OS (Hのみ)		Interm PET	3年 EFS (Hのみ)
標準化学療法群	64%		(-) : 67%, (+) : 31%	55.5%
大量化学療法群	82%		(-) : 56%, (+) : 40%	53.9%
	P = 0.01		P = 0.07	P = 0.923

OS : 全生存割合, DFS : 無病生存割合, EFS : 無イベント生存割合

(筆者作成)

2011年のLugano会議で報告されたイタリアの試験(FIL)は、高リスクDLBCLを対象として、登録時点で、導入療法としてR-CHOP14療法とR-MegaCHOP14療法のいずれかと、大量化学療法群と化学療法継続群のいずれかに割り付ける、2×2デザインの試験である<sup>20)</sup>。いずれかの導入療法を4コース実施した後に効果判定を行い、奏効を得た症例は、登録時点で割り付けられた大量化学療法群または化学療法継続群(R-CHOP14は4コース、R-MegaCHOP14は2コースの追加治療)を行った結果、この試験でも2年無増悪生存割合で大量化学療法群の成績が優れていたものの(71% vs 59%, P = 0.013)、全生存割合では

差がなかった(82% vs 80%, P = 0.73)。

リツキシマブ導入以前に大量化学療法の優位性を報告したGOELAMSも、リツキシマブ導入後に比較試験を実施しており、中間解析結果が報告されている(GOELAMS 075)<sup>21)</sup>。この試験は全リスクのDLBCLを対象として、治療内容はリツキシマブを加えた以外は以前の試験と同じで、大量化学療法前の評価にPET判定を用いて奏効を判定するデザインとなっている。プライマリーエンドポイントの無イベント生存割合で大量化学療法に優位性はなく、むしろ化学療法群R-CHOP14の成績の方が良いとの結果であった。また、全生存割合やリスクグループ別解析でも差

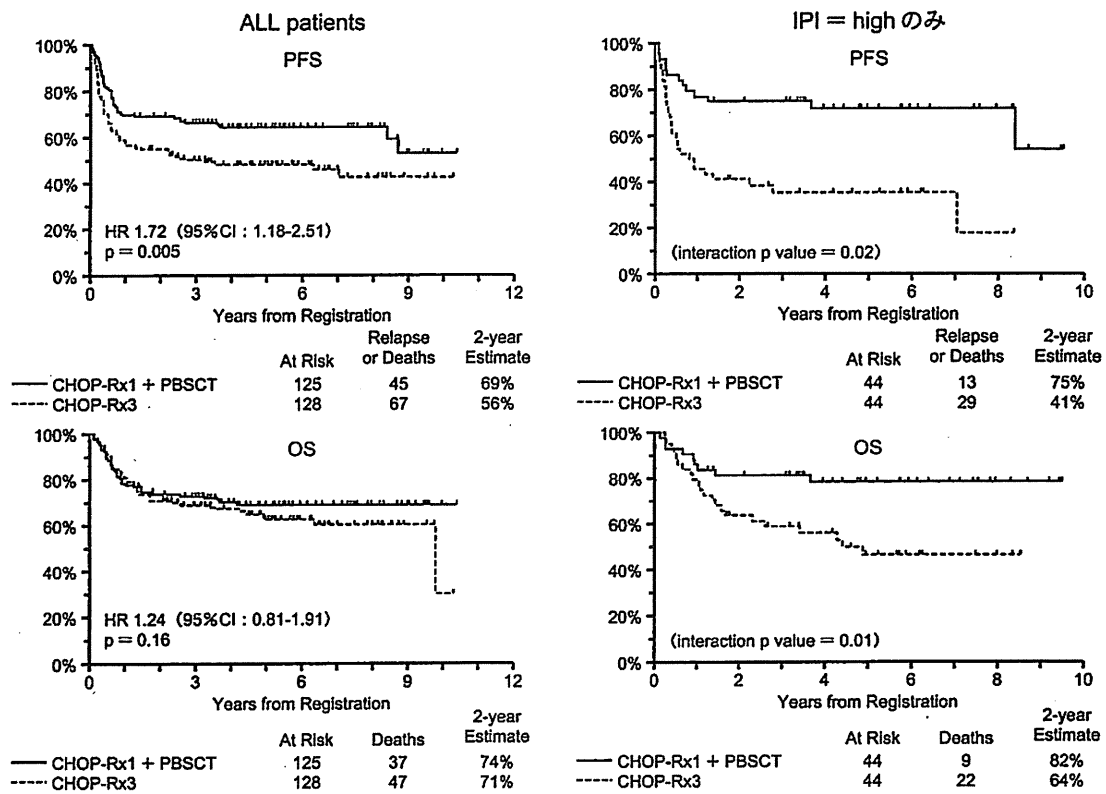


図1 SWOG S9704の結果  
R-CHOP 対 up front 大量化学療法との比較。

(文献 19 より)

がなかった。この試験では、大量化学療法群の導入療法後の奏効率が有意差はないものの (P = 0.07) 化学療法群に比べて悪く、導入療法の強度の違いが成績に影響をしている可能性は否定できない。

ドイツのグループ DSHNHL も、MegaCHOEP (大量化学療法群) と R-CHOP14 (化学療法群) を比較する試験を行っているが<sup>22)</sup>、この試験でも大量化学療法群の優勢性は示されなかった。この試験のデザインは、地固めとしての大量化学療法というよりも dose-intensified アプローチのデザインに近い設定と考えられること、大量化学療法群の治療完遂率が 58% (化学療法群: 88%) であることに注意が必要である。

以上より、リツキシマブ導入後の大量化学療法

の比較試験の結果からは、地固め療法としての大量化学療法は未だ標準治療とはいえない。今後は、サブグループ解析の結果などから大量化学療法で生存期間向上の恩恵にあずかるサブグループの存在が示唆されており、それを明らかにする必要がある。また、長期予後への効果や治療を重ねることによる 2 次癌リスク上昇の影響を含めた長期フォローアップのデータの解析が必要と思われる。

#### 4. 新規薬剤による治療成績向上の試み

分子生物学の手法の発展をリンパ腫の病態研究に応用することでリンパ腫の分子生物学的異常が明らかとなり、病態に基づいた新規薬剤の開発が

行われている。高リスク DLBCL に対しても、治療成績の向上を目指して新規薬剤の導入が試みられている。

### 1) Enzastaurin

Enzastaurinは経口のprotein kinase C (PKC)- $\beta$  阻害薬である。PKC および phosphoinositide 3-kinase (PI3K) /protein kinase 3 (AKT) が関与するシグナル伝達経路は、腫瘍の生存や増殖、血管新生に関与している。DLBCL においては、PKC- $\beta$  の発現と患者の予後が逆相関していることが報告されている<sup>29)</sup>。Enzastaurin の有効性を評価する第II相試験は、難治性 DLBCL55 例で行われた<sup>30)</sup>。55 例のうち3例に完全奏効、1例に「安定」、計4例 (7%) に奏効を認め、その効果は20カ月～50カ月にわたり持続していると報告されている。

この結果を受けて、抗瘤剤との併用の有効性を評価するランダム化第II相試験が実施され、予備的な結果が2011年のASCOで発表されている<sup>25)</sup>。その試験では、IPI  $\geq$  2 (HI/H + LI) のDLBCLを対象として、R-CHOP21  $\times$  6コースにenzastaurin 併用群と非併用群とを比較する試験である。さらに、enzastaurin 併用群で導入療法により部分奏効 (partial response : PR) 以上の効果が認められた場合には、enzastaurin の維持療法を3年間行う設定となっている。その結果は、プライマリーエンドポイントの無増悪生存割合および全生存割合、奏効割合には両群間で差を認めなかったが、高リスク (IPI = 3～5) に限ったサブグループ解析では、無増悪生存割合と完全奏効割合でenzastaurin 併用群が優れていた。最終解析の結果が待たれる。

現在、高リスク DLBCL を対象としたenzastaurin による維持療法の国際共同試験などが実施されており、その結果が注目されている<sup>25)</sup>。

### 2) Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) 阻害剤

PI3K AKT- mTOR シグナル伝達経路は、細胞の生存に重要な役割を担っている。B 細胞リンパ腫ではこの経路が恒常的に活性化されており、その下流には CyclinD1 などがあり、増殖や生存に寄与している<sup>27)</sup>。したがって、このシグナル伝達経路は分子標的薬の良いターゲットと考えられている。mTOR 阻害剤には、rapamycin, temsirolimus, everolimus および deforolimus の4つがある。

Temsirolimus は、主にマントル細胞リンパ腫で開発が進められているが、DLBCL でも効果を認め、完全奏効12%を含む全奏効割合が28%、無増悪生存期間中央値2.6カ月と報告されている<sup>28)</sup>。

Everolimus (RAD001) は多くのB細胞リンパ系腫瘍に効果が認められており、全奏効割合は32%で、DLBCLに限れば35% (20例中7例) と報告されている<sup>27)</sup>。この結果を受けて、DLBCL の導入療法後の地固め / 維持療法での有効性をみ

表3 DLBCL における新規分子標的薬

種類	薬剤名	単剤での全奏効割合 (%)
PKC 阻害剤	Enzastaurin	7
Syk 阻害剤	Fostamatinib	23
Proteasome 阻害剤	Bortezomib	< 10
mTOR 阻害剤	Everolimus	32
	Temsirolimus	28
HDAC 阻害剤	MGCD013	17

HDAC : Histone deacetylase inhibitor, mTOR : mammalian target of rapamycin, PKC : protein kinase C, Syk : spleen tyrosine kinase

(文献 29 より改変)

PKC (protein kinase C) PI3K (phosphoinositide 3-kinase) AKT (protein kinase 3)  
PR (partial response : 部分奏効) mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)

る大規模試験が行われている<sup>27)</sup>。

### 3) その他シグナル伝達経路阻害剤

現在、シグナル伝達に関与する分子に対する様々な阻害剤の開発が進んでおり、今後の成果が期待される(表3)<sup>29)</sup>。

## おわりに

高リスク DLBCL の治療成績向上のため、様々な抗癌剤の投与法の臨床研究がなされてきた。一方、近年、新規分子標的薬や新規抗体薬の開発が進んでいる。今後はこれまでの成果に踏まえて、これらの新規薬剤を取り込んだ治療法を開発することで、治療成績が向上することが期待されている。

## 文 献

- 1) Sehn LH, et al : The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* **109** : 1857-1861, 2007.
- 2) Coiffier B, et al : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* **346** : 235-242, 2002.
- 3) Feugier P, 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* **23**:4117-4126, 2005.
- 4) Pfreundschuh M, 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* **7** : 379-391, 2006.
- 5) Nishimori H, et al : The effect of adding rituximab to CHOP-based therapy on clinical outcomes for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma : a propensity score matching analysis. *Int J Hematol* **89** : 326-331, 2009.
- 6) Fisher RI, et al : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **328** : 1002-1006, 1993.
- 7) Abramson JS : Diffuse Large B-cell Lymphoma : Prognostic Factors and Therapy in the Era of Rituximab. *ASCO 2011 Educational Book*:326-333, 2011.
- 8) Itoh K, et al : Randomized phase II study of bi-weekly CHOP and dose-escalated CHOP with prophylactic use of lenograstim (glycosylated G-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study 9505. *Ann Oncol* **13** : 1347-1355, 2002.
- 9) Ohmachi K, et al : Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma : final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol* **22** : 1382-1391, 2011.
- 10) Pfreundschuh M, et al : Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* **104** : 634-641, 2004.
- 11) Cunningham D, et al : R-CHOP14 versus R-CHOP21 : Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* **29** : 8000, 2011.
- 12) Delarue R, et al : R-CHOP14 Compared to R-CHOP21 in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of the Interim Analysis of the LNH03-6B GELA Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* **114** : 406, 2009.
- 13) Philip T, et al : Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **333** : 1540-1545, 1995.
- 14) Shipp MA, et al : International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive

- Non-Hodgkin's Lymphomas : report of the jury. *J Clin Oncol* **17** : 423-429, 1999.
- 15) Haioun C, et al : Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma : final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* **18** : 3025-3030, 2000.
  - 16) Milpied N, et al : Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* **350** : 1287-1295, 2004.
  - 17) Verdonck LF, et al : Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **332** : 1045-1051, 1995.
  - 18) Gisselbrecht C, et al : Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* **20** : 2472-2479, 2002.
  - 19) Stiff PJ, et al : Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP {+/-}R for eight cycles to CHOP {+/-}R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) **29** : 8001, 2011.
  - 20) Vitolo U, et al : A Randomized Multicenter Phase III Study for First Line Treatment of Young Patients with High Risk (AAIPI 2-3) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) : Rituximab (R) Plus Dose-Dense Chemotherapy CHOP 14/MEGACHOP14 with or without Intensified High-Dose Chemotherapy (HDC) and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT). Results of DLCL04 Trial of Italian Lymphoma foundation (FIL). *Ann Oncol* **22** : 072, 2011.
  - 21) Le Gouill S, et al : First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma : Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) **29** : 8003, 2011.
  - 22) Schmitz N, et al : Conventional chemoimmunotherapy (R-CHOEP-14) or high-dose therapy (R-Mega-CHOEP) for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma : Final results of the randomized Mega-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) **29** : 8002, 2011.
  - 23) Shipp MA, et al : Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* **8** : 68-74, 2002.
  - 24) Robertson MJ, et al : Phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **25** : 1741-1746, 2007.
  - 25) Hainsworth JD, et al : Randomized phase II study of R-CHOP plus enzastaurin versus R-CHOP in the first-line treatment of patients with intermediate- and high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) : Preliminary analysis. *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) **29** : 8016, 2011.
  - 26) Witzig TE, Gupta M : Signal Transduction Inhibitor Therapy for Lymphoma. *Hematology* **2010** : 265-270, 2010.
  - 27) Reeder CB, Ansell SM : Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma : developing rational combinations. *Blood* **117** : 1453-1462, 2011.
  - 28) Smith SM, et al : Temsirolimus has activity in non-mantle cell non-Hodgkin's lymphoma subtypes : The University of Chicago phase II consortium. *J Clin Oncol* **28** : 4740-4746, 2010.
  - 29) Gisselbrecht C, Mounier N : Novel Agents for Diffuse Large B-cell Lymphoma. *ASCO 2011 Educational Book* : 321-325, 2011.



## 特集

## 造血器腫瘍における高用量治療の評価

## Upfront自家移植の評価\*

山本一仁\*\*\*\*

Key Words : high-dose therapy, upfront, autologous peripheral stem cell transplantation

## はじめに

造血器腫瘍の治療成績の向上を目指して、治療戦略のさまざまな試みが行われてきた。抗がん剤の投与量や投与間隔を工夫したり、最近では、抗体薬や分子標的薬などの新規薬剤を取り入れた試みがなされている。ここでは、初回治療に自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(upfront自家移植)を組み入れることによる悪性リンパ腫の治療成績の向上を目指した試みを中心に概説する。

## びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL)を含むアグレッシブリンパ腫患者を対象とした大量化学療法の有効性は、救済化学療法が奏効した感受性再発患者におけるランダム化第 III 相試験, PRIMA study により示されている(5年生存割合:通常量化学療法32% vs. 大量化学療法53%;  $P=0.038$ )<sup>1)</sup>。一方、初回治療として大量化学療法を実施することについては、1998年4月に開催された「2nd International Consensus Conference on High-

Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive NHLs」で、若年者高リスクDLBCLに対しては、初回治療として大量化学療法を臨床試験の対象とすることが妥当であると報告された<sup>2)</sup>。すなわち、国際予後指標(International Prognostic Index (IPI))高リスク群(high (H) リスク群およびhigh-intermediate (HI) 群)DLBCLに対する標準治療であるCHOP療法の成績は、5年生存割合で見ると、60歳以下ではそれぞれHI群46%、H群32%、61歳以上ではHI群37%、H群21%と不良であるため、若年者高リスクDLBCLに対しては、通常の化学療法ではなく、治療強度を高めた化学療法による治療開発が必要であるとのコンセンサスが得られ、その選択肢の一つが幹細胞移植併用大量化学療法であるとされた。

1. リツキサン導入前の大量化学療法の治療成績  
コンセンサスレポートを受けて、初回導入治療もしくは導入治療奏効後の地固め療法としての大量化学療法の有効性を確かめる臨床試験が実施されてきた(表1)。

高リスク患者を対象としたフランスのGELA<sup>3)</sup>およびthe Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang (GOELAMS)<sup>4)</sup>でのランダム化試験の結果では、大量化学療法が有意に優れているとの結果であり(表1)、HI群以上の

\* Role of upfront autologous transplantation.

\*\* Kazuhito YAMAMOTO, M.D., Ph.D.: 愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部(〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1); Department of Hematology and Cell Therapy, Aichi Cancer Center, Nagoya, Aichi 464-8681, JAPAN

\*\*\* 愛知県がんセンター中央病院臨床試験部

表1 リツキサン導入前DLBCLに対するupfront自家移植の主な比較試験

	GELA : LNH87-2	GOELAMS	Verdonckら	GELA : LNH93-3
対象患者	高リスク451例のうち CR導入患者277例	L, LI, HIリスク207 例中197例を割り付け	全リスク CHOP×3 後PR例	H/HIリスク
標準化学療法群治療	ACVBP×4 →MTX×2 →IFO+VP16×4 →L-asp×1 →Ara-C×2	CHOP×8	CHOP×8	ACVBP×2 →MTX×2 →IFO+VP16×4 →Ara-C×2
大量化学療法群治療 (移植前治療)	ACVBP×4 →MTX×2 →CBV	CEEP×2 →MTX+Ara-C →BEAM	CHOP×3 →TBI/CY	CEOP×1 →CVBP×2 →BEAM
結果				
全生存割合(OS)	8年OS(95%CI)	5年OS(±SD)	4年OS(±SD)	5年OS(±SD)
標準化学療法群	49% (39~59%)	44%±7%	85%±6%	60%±8%
大量化学療法群	64% (55~73%)	74%±6%	56%±10%	46%±8%
	P=0.03	P=0.001	P>0.10	P=0.007
その他の結果	8年DFS(95%CI)	5年EFS(±SD)	4年EFS(±SD)	5年EFS(±SD)
標準化学療法群	39% (30~48%)	28%±6%	53%±9%	52%±8%
大量化学療法群	55% (46~64%)	56%±7%	41%±10%	39%±8%
	P=0.02	P=0.003	P>0.10	P=0.01

DLBCL : びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, OS : 全生存割合, DFS : 無病生存割合, EFS : 無イベント生存割合

高リスク群には大量化学療法が標準治療となる可能性が示唆された。一方, Verdonckらが行った短期の導入化学療法後の部分奏効 (partial response ; PR) 例のみを, 大量化学療法群と追加5コースのCHOP療法群とにランダム化した試験では, 両者に有意差が認められず<sup>5)</sup>, GELAで実施した化学療法単独群 (ACVBP療法4コース後に地固め化学療法を実施) と短期導入化学療法 (1コースCEOP療法+2コースECVBP療法) 後に大量化学療法を施行する群を比較するLNH93-3試験では, 化学療法単独群の方が勝っていた<sup>6)</sup>。これらの大量化学療法が有効性を示せなかった試験では, いずれも大量化学療法前の導入療法が短期間・短コースであることが共通していた。

2. リツキサン導入後の大量化学療法の治療成績 (表2)

リツキシマブ導入後, リツキシマブ併用により通常化学療法の生存率が10~20%向上しているが, 大量化学療法を併用することでさらなる治療成績の向上が認められるかが焦点となっている。これらの試験の結果が, 2011年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO) 年次会議およびLugano会議で報告された。

これらの試験の中で最も注目されていたのが,

米国Southwest Oncology Group (SWOG) が主導するIntergroup試験 (S9704) である<sup>7)</sup>。この試験は, 高リスクDLBCLのうちCHOP療法5コース後の奏効例 [完全奏効 (complete response ; CR) +PR] に対して, 大量化学放射線療法を実施する群とCHOP療法を継続して8コース実施する群とを比較する第III相試験である。解析の結果, 大量化学療法群は2年無増悪生存割合で (R-)CHOP群に勝った (69% vs. 56%, P=0.005) だが, 全生存割合 (overall survival ; OS) では差がなかった (74% vs. 71%, P=0.32) (図1)。その理由として, (R-)CHOP群で再発した患者のうち, 18%が救済療法の大量化学療法で救済されたためと考えられた。探索的な解析ながら, IPI-H群のみで, 無増悪生存割合, OSともに大量化学療法が優れているとの結果であった (図1)。この試験は, CHOP療法で導入療法を受けた症例とR-CHOPで導入療法を受けた症例がほぼ半数ずつ入っているものの, リツキサンの有無での結果の違いはないと報告されている。

イタリアの試験 (FIL) では, R-CHOP14療法またはR-MegaCHOP14療法の導入療法を4コース実施したあとに効果判定を行い, 奏効を得た症例を登録時点で割り付けられた大量化学療法ま

表2 リツキサン導入後DLBCLに対するupfront自家移植の主な比較試験

	SWOG : S9704	FIL	GOELAMS 075	DSHNHL
対象患者	n=253 HI : 65.5%, H : 63.5%	n=392 HI : 73%, H : 27%	n=312 L/LI : 40%, HI/H : 60%	n=262 HI : 73%, H : 27%
標準化学療法群治療	(R-)CHO21×8	R-MegaCHOP×6 or R-CHOP14×8	R-CHOP14×8	R-CHOEP14×8
大量化学療法群治療 (移植前治療)	(R-)CHOP21×6 →CY/TBIなど	R-MegaCHOP×4 or R-CHOP14×4 →R-MAD×2+BEAM	R-CEEP×2 →R-MTX+Ara-C×1 →BEAM	R-MegaCHOEP×4 (+ASCT×3)
<b>結果</b>				
全生存割合(OS)	2年OS	2年OS	3年OS	3年OS
標準化学療法群	71%	80%	85%	84.6%
大量化学療法群	73%	82%	82%	77.0%
	P=0.16	P=0.7312	N.S.	P=0.081
その他の結果	2年PFS	2年PFS	3年EFS	3年EFS
標準化学療法群	56%	59%	41%	69.5%
大量化学療法群	69%	71%	56%	61.4%
	P=0.005	P=0.0128	P=0.03	P=0.140
備考	2年OS(Hのみ)		Interim PET	3年EFS(Hのみ)
標準化学療法群	64%		(-) : 67%, (+) : 31%	55.5%
大量化学療法群	82%		(-) : 56%, (+) : 40%	53.9%
	P=0.01		P=0.07	P=0.923

DLBCL : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, OS : 全生存割合, DFS : 無病生存割合, EFS : 無イベント生存割合

たは化学療法継続(R-CHOP14は4コース, R-MegaCHOP14は2コースの追加治療)のいずれかを実施する試験である<sup>9)</sup>。この試験でも, 2年無増悪生存割合で大量化学療法群の成績が勝っていたものの(71% vs. 59%,  $P=0.013$ ), OSでは差がなかった(82% vs. 80%,  $P=0.73$ )。

リツキシマブ導入以前に大量化学療法の有効性を報告したGOELAMSでもリツキサン導入後の比較試験を実施しており(GOELAMS 075)<sup>9)</sup>, 中間解析結果を報告している。プライマリーエンドポイントの無イベント生存割合(event-free survival; EFS)で大量化学療法に優越性はなく, むしろ, 化学療法群R-CHOP14の成績の方がよいとの結果であり, OSやリスクグループ別解析でも差がなかった。この試験では, positron emission tomography (PET)により奏効を判定している。大量化学療法群の導入療法後の奏効割合に有意差はないものの( $P=0.07$ ), 化学療法群に比べて悪く, 導入療法の強度の違いが成績に影響している可能性は否定できない。

ドイツのグループDSHNHLでは, MegaCHOEP (大量化学療法群)とR-CHOP14 (化学療法群)を比較する試験を行っているが<sup>10)</sup>, この試験でも大量

化学療法群の優勢性は示されなかった。この試験のデザインは, 地固めとしての大量化学療法というよりもdose-intensifiedアプローチのデザインに近い設定と考えられること, 大量化学療法群の治療完遂率が58% (化学療法群 : 88%)であることに注意が必要である。

以上より, リツキシマブ導入後の大量化学療法の比較試験の結果からは, 地固め療法としての大量化学療法はいまだ標準治療とはいえない。今後は, サブグループ解析の結果などから, 大量化学療法で生存期間向上の恩恵にあずかるサブグループの存在が示唆されており, それを明らかにする必要がある。また, 長期予後への効果や治療を重ねることによる二次がんリスク上昇の影響を含めた長期フォローアップのデータの解析が必要と思われる。

### マントル細胞リンパ腫

マントル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma; MCL)は, t(11;14)(q13;q32)転座によりCyclin D1の過剰発現を伴う悪リンパ腫であり, CHOP療法またはCHOP類似治療による5年生存率は25%, 10年生存率は10%と治療困難な疾患である。

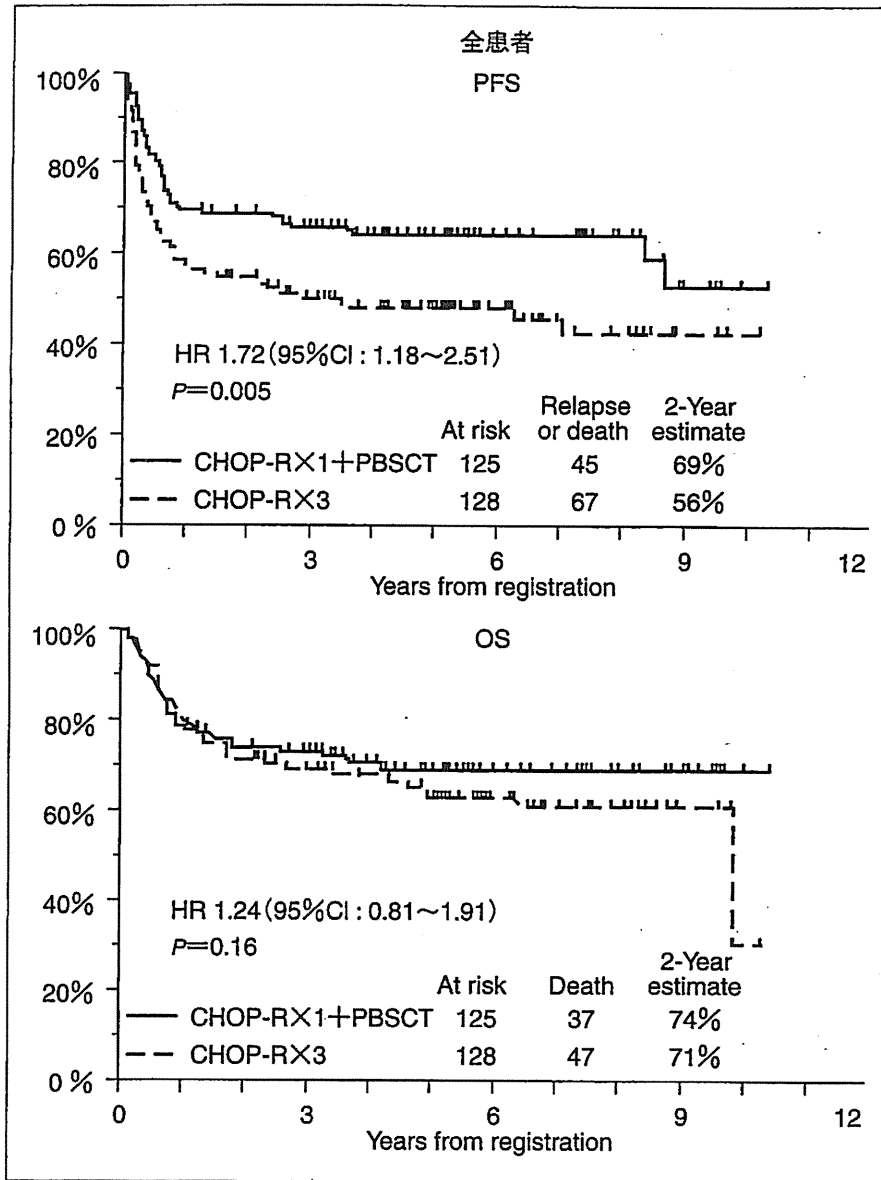


図1. SWOG S9704の結果

DLBCLや濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma ; FL) で生存率の向上に寄与した rituximab 併用化学療法でも、完全奏効を含めた奏効率は改善するものの、生存率には寄与せず、長期寛解は期待できないことが、米国およびドイツで実施された比較試験で示されている<sup>11)12)</sup>。すなわち、MCL に対する R-CHOP の限界が示され、治療改善の必要性が示されていた。

European MCL Network は CHOP 類似療法による導入化学療法後の奏効例 (CR + PR) にインターフェロン α (interferon α ; IFNα) による維持療法と大量化学療法 + 自家移植との比較試験を行い、自家移植群の無再発生存割合 (progression free survival ; PFS) 中央期間は 39 か月と IFN 群の 17 か

月に比べて有意に優れていることを示した (P = 0.0108)<sup>13)</sup>。しかしながら、IFN 群の再発例に大量化学療法を行う設定になっていたため、OS では両群に有意差は認められず、初回治療としての CHOP 療法後の大量化学療法の効果は限定的であった。また、Nordic Lymphoma Group は CHOP 療法の治療強度を強めた高用量 CHOP (cyclophosphamide 1,200mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 75mg/m<sup>2</sup> に増量) + 大量化学療法の有効性をみる第 II 相試験を MCL 41 例に実施した (MCL1 試験)。完全奏効率 (CR + CRu) は導入化学療法後 27%、大量化学療法後でも 59% であった。以上、2 つの試験から初回治療で CHOP 療法に大量化学療法を追加しても効果には限界があることが示された。