



図2 Nordic Lymphoma Groupによるマンツル細胞リンパ腫に対する大量化学療法の結果 (文献¹⁶⁾より引用改変)

CHOP療法+大量化学療法の限界を克服するために主に2つの試みがなされている。一つはCHOPに含まれない薬剤であるcytarabine (Ara-C)を高用量(大量cytarabine)で使用する試みであり、もう一つはrituximabを併用する試みである。大量cytarabineが有望であることを示したのは、米国のM.D. AndersonからMCLに対して、HyperCVAD+大量methotrexate (MTX)/大量Ara-Cが導入治療として優れていることを報告したことよるところが大きい¹⁴⁾。Rituximabを併用する理由は、単に抗がん剤の抗腫瘍効果を高めるというだけではなく、採取自家末梢血幹細胞へのMCL細胞の混入を排除する効果(in-vivo purging)を期待したものである。実際、大量Ara-C単独による採取に比べて、大量Ara-Cにrituximabを併用して末梢血幹細胞を採取すると高いMCL細胞排除効果が得られることが示されている¹⁵⁾。

このような大量Ara-Cとrituximabを使用した強力導入療法後に大量化学療法を実施する代表的な試験として、Nordic Lymphoma Groupが実施したRCHOPと大量Ara-C+Rを交互に各3コース実施する導入療法後に大量化学療法を行うMCL2試験がある¹⁶⁾。この試験の4年EFS、および、OSは63%と81%であり、同じグループが実施したMCL1の全生存率(55%)と比べて、有意な改善が認められた($P=0.002$)。さらに、MCL2の生存曲線はプラトーに達する可能性を示唆するものであった(図2)。

この試験以外にも、大量Ara-Cとrituximab併用の強力導入療法後に大量化学療法を実施する治療法の有効性を示す試験が報告されており^{17)~20)}、MCLに対しては、大量Ara-Cとrituximab併用の強

力導入療法後に大量化学療法を実施する治療戦略が最も良好な成績が得られる治療方針と考えられている。

濾胞性リンパ腫

濾胞性リンパ腫は進行が緩徐な低悪性度リンパ腫であり、通常の化学療法では治癒は得られず、再発を繰り返しながら長期に生存する。濾胞性リンパ腫における upfront自家移植の有効性を検証するために、初発進行期症例を対象に従来の化学療法とのランダム化比較試験が欧州で4つ実施された(表3)^{21)~24)}。いずれの試験においても結果は一致しており、PFSまたはEFSでは、大量化学療法+ upfront自家移植が従来の化学療法に勝っていたが、二次がん発症を主とした治療関連毒性などによりOSでの有意差は示されていない。この結果は、rituximab併用の有無、in-vivo purgeの有無、前治療としての全身照射併用の有無にかかわらず同じ傾向であった。以上から、濾胞性リンパ腫に対して、upfront自家移植を実施する意義はないと考えられる。

末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL)

末梢性 T 細胞リンパ腫—非特定(peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified; PTCL-NOS)に代表される末梢性 T 細胞リンパ腫は B 細胞リンパ腫に比べて予後は不良である。成績向上のため、大量化学療法の有用性の検討が後方視的解析として報告され、いくつかの前方視的研究がなされている。

スペインのGEL-TAMOでの10年にわたる115例〔PTCL-NOS: 62.6%, anaplastic large T-cell lym-

表3 FLに対するupfront自家移植の主な比較試験

	GLSG ²¹⁾	GOELAMS ²⁴⁾	GELA(GELF-94) ²²⁾	GITMO/III ²³⁾
対象数	n=240	n=172	n=401	n=136
観察期間中央値(年)	4.2	5	7.5	4.3
標準化学療法群治療	CHOP or MCP×6~8 →IFN維持(PDまで)	Monthly CHVP×6+IFN →every 2-mo CHVP×6 +IFN	Monthly CHVP×6+IFN →every 2-mo CHVP×6 +IFN	CHOP×6 →R×4
大量化学療法群治療 (移植前治療)	CHOP or MCP×4~6 →DexaBEAM →CY/TBI	VCAP×2~3 →IMVP16 or salvage DHAP →CY/TBI	CHOP×4 →HD-CY+VP16 →CY+VP-16+TBI	APO×2 →HD-VP16×1 →R×2→HD-CY+ R×2→MIT/MEL
結果				
全生存割合(OS)		9年OS(95%CI)	7年OS	4年OS
標準化学療法群	NE	80%(42~89%)	71%(65~71%)	81%
大量化学療法群	NE	76%(67~85%)	76%(69~82%)	80%
		P=0.55	P=0.53	P=0.96
その他の結果	5年PFS	9年EFS	7年EFS	4年EFS
標準化学療法群	33%	56%	28%(21~34%)	28%
大量化学療法群	65%	39%	38%(31~45%)	61%
	P<0.001	P=0.03	P=0.11	P<0.001
治療関連MDS/AML	(5年)	(二次がん全体)		(4年)
標準化学療法群	0%	1例(1 AML)	4例	1.7%
大量化学療法群	3.8%	12例 (MDS/AML=3/3例)	2例	6.6%
	P=0.00248		P=0.07	P=0.111

FL:濾胞性リンパ腫, OS:全生存割合, DFS:無病生存割合, EFS:無イベント生存割合

phoma(ALCL):22%など]の後方視的解析では、5年のOSは56%で、5年CRPFSは60%であったが、第1寛解期に大量化学療法を受けた37例に限ると5年のOS、PFSはそれぞれ80%、79%と非常に良好な成績で²⁵⁾、upfront自家移植の有効性を示唆するものであった。また、英国とオーストラリアの登録データの後方視的解析では、64例の自家移植併用大量化学療法を受けた患者を解析し、3年OSおよびPFSは、それぞれ53%、50%であった。第1寛解期での自家移植は約半数で、その成績は、3年OS、PFSがそれぞれ64%、61%と良好であった。しかしながら、これらの研究は後方視的解析であり、患者選択バイアスが入っている可能性は否定できない。

一方、PTCLは症例数が少なく、ランダム化比較試験は実施困難であるが、いくつかの前向き第II相試験が報告されている。北欧グループは、160例の比較的大規模なupfront自家移植設定の第II相試験(NLG-T-01)を報告している²⁶⁾。この試験では、CHOEP-14療法を6サイクル実施後に奏効を得た患者に自家移植併用大量化学療法を

実施した。大量化学療法の実施率は70%であり、5年PFSおよびOSは、それぞれ48%、50%であった。その他の前向き試験の報告でも、大量化学療法の実施率は40~70%、intention-to-treat解析でのEFSは30~50%である²⁷⁻³⁰⁾。

比較試験がないため慎重な解釈が必要だが、後方視的および前向き試験の結果からは、upfront自家移植は選択肢の一つとして考慮すべき治療法と考えられるが、臨床試験で実施するのが望ましい。

おわりに

ここでは悪性リンパ腫についてupfront自家移植の意義について解説した。悪性リンパ腫以外の造血器腫瘍で、upfront自家移植が有効な治療法と考えられている疾患は、同じリンパ系腫瘍の多発性骨髄腫であり、有効な新規薬剤が導入されたものの、現時点では、大量melphalan療法を用いたupfront自家移植は重要な治療戦略と考えられている。

今後は、有望な新規薬剤が導入されたとして

も upfront自家移植が治療成績向上のためには必要な治療戦略であるのか、また、同じ疾患でも、どのような患者が upfront自家移植により恩恵を得られるのか、が解明されていくものと思われる。

文 献

- 1) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1540.
- 2) Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, 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* 1999 ; 17 : 423.
- 3) Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht 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* 2000 ; 18 : 3025.
- 4) Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1287.
- 5) Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A, 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* 1995 ; 332 : 1045.
- 6) Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2472.
- 7) Stiff PJ, Unger JM, Cook J, 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)* 2011 ; 29 : 8001.
- 8) Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, 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 CHOP14/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 (ESMO)* 2011 ; 22 : 072.
- 9) Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T, 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)* 2011 ; 29 : 8003.
- 10) Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, 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)* 2011 ; 29 : 8002.
- 11) Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma : molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1288.
- 12) Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1984.
- 13) Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-

- free survival in mantle-cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005 ; 105 : 2677.
- 14) Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation : an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3803.
 - 15) Magni M, Di Nicola M, Devizzi L, et al. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma : evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000 ; 96 : 864.
 - 16) Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue : a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008 ; 112 : 2687.
 - 17) Ritchie DS, Seymour JF, Grigg AP, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol* 2007 ; 86 : 101.
 - 18) Till BG, Gooley TA, Crawford N, et al. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008 ; 49 : 1062.
 - 19) Magni M, Di Nicola M, Carlo-Stella C, et al. High-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting in mantle cell lymphoma : a 10-year update of the R-HDS regimen. *Bone Marrow Transplant* 2009 ; 43 : 509.
 - 20) Tam CS, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M.D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009 ; 113 : 4144.
 - 21) Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma : results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004 ; 104 : 2667.
 - 22) Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma : the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006 ; 108 : 2540.
 - 23) Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/ILL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis : the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008 ; 111 : 4004.
 - 24) Gyan E, Foussard C, Bertrand P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma : a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009 ; 113 : 995.
 - 25) Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy. The GEL-TAMO experience. *Haematologica* 2003 ; 88 : 1372.
 - 26) d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Dose-dense induction followed by autologous stem cell transplant (ASCT) leads to sustained remissions in a large fraction of patients with previously untreated peripheral T-cell lymphomas (PTCLs)—overall and subtype-specific results of a phase II study from Nordic lymphoma group [abstract]. *Haematologica* 2009 ; 94 Suppl 2 : 437.
 - 27) Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma : a prospective study

- from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 2007 ; 79 : 32.
- 28) Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol (ESMO)* 2008 ; 19 : 958.
- 29) Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas : results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 106.
- 30) Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma : an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010 ; 116 : 3418.

* * *

