

悪性リンパ腫 (ホジキンリンパ腫・非ホジキンリンパ腫)

木下朝博

Key words : Non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, Molecular target therapy

近年悪性リンパ腫に対する治療開発は活発化しており、2011年には多くの大規模臨床試験や新薬開発、新規治療法に関する重要な研究結果が報告された。本稿では特に注目される重要な発表に焦点をあてて解説する。

Hodgkin lymphoma (HL)

HLでは主に欧州から大規模臨床試験の結果が報告された。また新薬では特にCD30に対するモノクローナル抗体薬剤、brentuximab bedotinの極めて有望な成績が注目される。

ドイツではGerman Hodgkin Study Group (GHSg)がHLを対象にした大規模臨床試験を継続的に実施している。2010年には予後不良因子を持たないearly stage HLに対するdoxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD)とinvolved field radiotherapy (IF-RT)におけるABVDのコース数と放射線治療の線量に関する試験が公表され、ABVD 2コースと20 GyのIF-RTが至適治療と考えられることが報告された¹⁾。

GHSgでは進行期HLに対してbleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone (BEACOPP)療法の臨床試験(HD9)が行われてきており、escalated BEACOPP療法が標準的治療であると報告している²⁾。本年HD9に引き続いて行われたHD12試験の結果が論文報告された。これはescalated BEACOPP療法の毒性が高いこと、および進行期HLに対するRTの意義がはっきりしないことを考慮して計画された試験である。HD12ではescalated BEACOPP療法8コースとescalated BEACOPP療法4コースと引き続いてbase line BEACOPP療法4コースが施行される治療法(4+4)がランダム化第III相試験として比較された。またbulky diseaseを有する場合お

よび残存病変を認める症例に対するRT有り無しについても比較検討された。本試験には16歳から65歳までの1,670例が登録された。5年FFTF割合はescalated BEACOPPで86.4%に対して4+4 armでは84.8%と有意差を認めなかった。5年OSもescalated BEACOPPで92%に対して4+4で90.3%とescalated群でやや良好だったが有意差を認めなかった。治療関連死亡は2.9%に認められ、escalated群で19例に対して4+4群では27例だった。RTについてはRT施行群が非施行群よりFFTFが良好であり、特に残存病変を認めた場合にはRTを施行した方がFFTFが良好だったが、CRとなった初発bulky病変部位へのRT有無ではFFTFに差を認めなかった。この結果からescalated BEACOPPを4+4へ減量することは有用ではなく、RTを省くことは特に残存病変が認められる場合には好ましくないと考えられた。

ドイツではHD12に引き続いてHD15試験が行われた。この試験では、escalated BEACOPP 8コース、同6コース、2週毎に行うBEACOPP14、6コースの3群が比較された。また治療後2.5 cmを超える残存病変を認めない場合、および2.5 cmを超える残存病変を認めるがFDG-PETでは集積を認めない場合はRTを行わず、それ以外ではRTを施行するデザインとなっている。この試験のRTに関する成績が報告された³⁾。本試験には2,137例が登録されたが、そのうち728例がBEACOPP後に2.5 cm以上の腫瘤を有しており、74.2%はPET陰性、25.8%がPET陽性だった。3年PFSはPET陰性群で92.1%に対してPET陽性群では86.1%と有意に不良だった。HD9では71%に対してRTが施行されたが、HD15ではその割合は11%に低下した。この結果からはBEACOPP後にPET陽性を示す群ではRTが必要だが、それ以外ではRTは不要と考えられた。

このようにGHSgからはBEACOPP療法を中核にした大規模臨床試験が報告されている。一方escalated

BEACOPP 療法は高毒性なことなどから我が国では一般化しておらず、ABVD 療法が標準的治療として広く行われている。本年 ABVD 療法と BEACOPP 療法を比較する興味深い成績がイタリアから報告された⁴⁾。IPS での予後不良因子を 3 個以上有する進行期予後不良 HL を対象に、ABVD 療法と BEACOPP 療法がランダム化第 III 相試験によって比較された。CR および very good PR 例では初発 bulky disease 部位や残存病変部位に対する RT が施行された。これら初期治療後に寛解とならなかったり、再発を認めたりした場合には救済化学療法に引き続いて自己造血幹細胞移植併用大量化学療法が行われた。本試験には 331 例が登録され、7 年 PFS は BEACOPP 群で 85% に対して ABCD 群で 73% と BEACOPP 群が有意に良好だった ($p=0.004$)。しかし救済治療を含めた治療が行われた結果、7 年 OS は BEACOPP 群で 89% に対して ABVD 群で 84% と有意差を認めなかった ($P=0.39$)。重篤有害事象は BEACOPP 群で頻度が高かった。この結果、BEACOPP 療法は初期腫瘍コントロールにおいて ABVD より優れるが、長期予後では差が認められなかったとした。

HL に対する治療法として注目される薬剤に brentuximab vedotin がある。Brentuximab vedotin は抗チュブリン薬剤である monomethyl auristatin E (MMAE) を抗 CD30 モノクローナル抗体に結合した antibody-drug conjugate (ADC) である (図 1)。Brentuximab vedotin は細胞膜表面の CD30 に結合すると細胞内に取り込まれ、リソゾームへと運ばれる。そこでペプチドリンカーが切断されて MMAE が遊離する⁵⁾。MMAE はチュブリンを阻害して細胞周期を G2/M 期で停止させてアポトーシスによる細胞死を誘導する。

CD30 は tumor necrosis factor receptor superfamily に属する細胞膜タンパクである。Hodgkin lymphoma (HL) の Reed Sternberg 細胞や anaplastic large cell lymphoma (ALCL) の腫瘍細胞の細胞膜に過剰発現している。一方正常細胞における発現は活性化 B 細胞や T 細

胞、好酸球に限られており、HL や ALCL における治療標的として好ましい発現パターンと考えられる。しかしこれまで開発された CD30 を標的とする非抱合型モノクローナル抗体薬剤の HL や ALCL に対する効果は限定的なものだった^{6,7)}。

Brentuximab vedotin の臨床第 I 相試験が CD30 陽性悪性リンパ腫を対象として行われた⁸⁾。対象は CD30 陽性の悪性リンパ腫患者 45 例で、HL が 42 例、ALCL が 2 例などである。最大耐用量は 1.8 mg/kg だった。CR 11 例を含めて 17 例で奏効が認められた。1.8 mg/kg の投与を受けた 12 例では、6 例 (50%) に奏効が認められた。奏効期間の中央値は 9.7 ヶ月だった。また評価可能 42 例中 36 例 (86%) に腫瘍縮小効果が得られた。主な有害事象は軽度から中等度の倦怠感、発熱、下痢、吐き気、好中球減少、および末梢神経障害だった。この結果から brentuximab vedotin は CD30 陽性リンパ腫に対して有効な薬剤であり、その毒性も重篤なものは少なく耐用可能と考えられた。

上記のように極めて有望な第 I 相試験の結果を受けて、brentuximab vedotin の HL に対する臨床第 II 相試験が行われた⁹⁾。対象は自己造血幹細胞移植後の再発・治療抵抗性 HL である。102 例の再発・再燃 HL が登録された。年齢中央値は 31 歳 (範囲: 15~77 歳)、53% が女性だった。PS は 0: 41%, 1: 59%。全例自己造血幹細胞移植歴があり、移植を除く前治療のレジメン数中央値は 3.5 (範囲: 1~13)。71% が治療抵抗例で、また 42% は直近の治療に対して抵抗性だった。102 例中の 76 例に奏効が得られ、全奏効割合 (overall response rate; ORR) は 75%, CR は 35 例 (34%) だった。CR 例での奏効期間中央値は未到達 (範囲: 0.3~61.4 ヶ月) だった。高頻度 (>15%) に認められた有害事象は、末梢神経障害、吐き気 (35%), 倦怠感、好中球減少、下痢だった。これら有害事象の大部分は Grade 1 または 2 だった。5% 以上の頻度で認められた Grade 3 の有害事象としては、好中球減少、末梢神経障害、血小板減少、貧血だった。

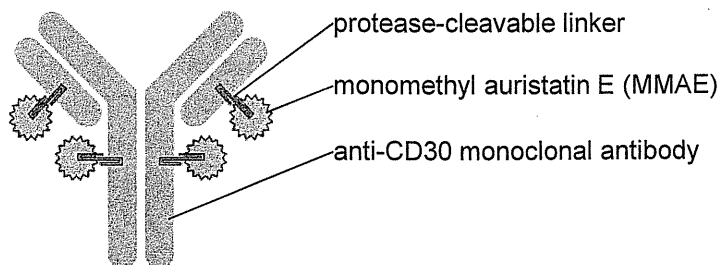


図 1 Antibody-drug conjugate, brentuximab vedotin (SGN-35) の構造 (文献 8 より改変して引用)

このように brentuximab vedotin は濃厚な前治療歴がある HL に対して高い治療効果を示し、またその毒性プロフィールも認容可能なものであった。この極めて優れた成績を踏まえ、現在現在未治療 HL に対する化学療法との併用試験が実施されておりその結果が注目される。

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

DLBCL については R-CHOP における dose intensification の意義に関する複数の試験が報告された。また、rituximab 時代における自己造血幹細胞移植併用大量化学療法 (autologous stem cell transplantation; ASCT) の有用性を検証する複数の大規模試験結果が報告された。

1) Dose-intensified CHOP 療法

CHOP 療法の治療効果を高める目的で、その dose intensity (DI) を G-CSF 併用によって高めた dose-intensified CHOP 療法の研究が行われた。JCOG は G-CSF 併用によって 2 週間隔で CHOP 療法を行う CHOP-14 療法と 3 週間ごとに行う標準的 CHOP-21 療法を比較するランダム化試験、JCOG9809 を実施したが、CHOP-21 群の 8 年 OS と PFS はそれぞれ 56% と 42%、CHOP-14 群ではそれぞれ 55% と 38% であり差を認めなかった¹⁰⁾。一方ドイツでは高齢者 aggressive lymphoma を対象とした NHL-B2 試験が行われたが、CHOP-14 が完全寛解割合や 5 年生存割合、5 年無事故生存割合で CHOP-21 に勝った¹¹⁾。二つの試験結果が異なる理由は不明であるが、これらは rituximab 導入前に行われたものである点に留意が必要である。

最近 R-CHOP 療法の DI の意義を検証する大規模ランダム化試験の結果が発表された。英国では未治療 DLBCL を対象として 8 コースの R-CHOP-21 と G-CSF 予防投与を併用した 6 コースの R-CHOP-14 (rituximab は 8 回投与) を比較するランダム化第 III 相試験が実施された¹²⁾。本試験では 18 歳以上の DLBCL で、IPI での全リスク、すべての臨床病期が対象となった。各群 540 の合計 1,080 が登録された。2 年 FFS は R-CHOP-14、R-CHOP-21 とともに 75%、2 年 OS は R-CHOP-14 群が 83% に対して R-CHOP-21 群が 81% と有意差を認めなかった。

フランスでは高齢者 DLBCL を対象に試験 (LNH03-6B) が実施され、その中間解析結果が報告された¹³⁾。対象は 60~80 歳の未治療 DLBCL で、age-adjusted IPI (aa-IPI) で 1 つ以上のリスク因子を持つものである。R-CHOP14 および R-CHOP21 それぞれ 8 コースを比較するランダム化第 III 相試験として実施され、602 例が登録された。R-CHOP14 における G-CSF 予防投与は担当医判断に従って行われた。R-CHOP14 での doxorubicin

と cyclophosphamide の相対的治療強度は 88% だった。CR 割合は R-CHOP14 および R-CHOP21 でそれぞれ 72% と 75% だった ($p=0.42$)。3 年 EFS は R-CHOP14 で 57% に対して R-CHOP21 で 60% ($p=0.81$)、3 年 PFS は R-CHOP14 で 60% に対して R-CHOP21 で 62% ($p=0.89$)、3 年 OS は R-CHOP14 で 70% に対して R-CHOP21 で 72.6% ($p=0.89$) と有意差を認めなかった。

これらの結果から、G-CSF 併用によって R-CHOP の治療間隔を 2 週間に短縮して DI を高める dose dense strategy によって、初発 DLBCL に対する R-CHOP21 の治療成績は改善しないと考えられる。

2) 高リスク群 DLBCL に対する自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法

予後不良 aggressive lymphoma の治療成績を改善する目的で自己造血幹細胞移植併用大量化学療法の臨床試験がこれまで数多く施行されてきた。その対象としては aaIPI での high-intermediate risk および high risk が適切とされる¹⁴⁾。Rituximab 導入前に行われた臨床試験の結果では、大量化学療法の有用性を認めたとするものと^{15,16)}、認められなかったとするものがある^{17,18)}。

本年 rituximab 導入後に行われた複数の自己造血幹細胞移植併用大量化学療法の臨床試験結果が報告された。SWOG は高リスク aggressive lymphoma を対象として、(R)-CHOP を 5 コース施行し、奏効した症例について大量化学療法を施行する群と (R)-CHOP を合計 8 コースまで施行する群にランダム割り付けを行って比較する S9704 試験を実施した (図 2A)¹⁹⁾。登録期間中に rituximab が臨床導入されたため、それ以後 CD20 陽性 DLBCL には rituximab を併用する様に試験が改訂された。大量化学療法群の 2 年 PFS は 69% で、(R)-CHOP 群の 56% より優れていたが ($p=0.005$)、全生存割合では差がなかった (74% vs. 71%, $p=0.32$)。IPI での high-intermediate (HI) と high (H) risk group についての subgroup 解析では、HI risk 群では 2 年 PFS が大量化学療法群で 66% に対して CHOP 群で 63% と差を認めなかったが、H risk 群では大量化学療法群で 75% に対して CHOP 群で 41% と大量化学療法群が勝っていた。2 年 OS でも HI risk では大量化学療法分で 70% に対して CHOP 群で 75% と差を認めなかったが、H risk 群では大量化学療法群で 82% に対して CHOP 群で 64% と大量化学療法群が勝っていた。この結果予後不良 aggressive lymphoma の PFS が大量化学療法によって改善することが明らかとなった一方、OS の改善は得られなかった。

ドイツでは大量化学療法 (rituximab を併用した大量 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide,

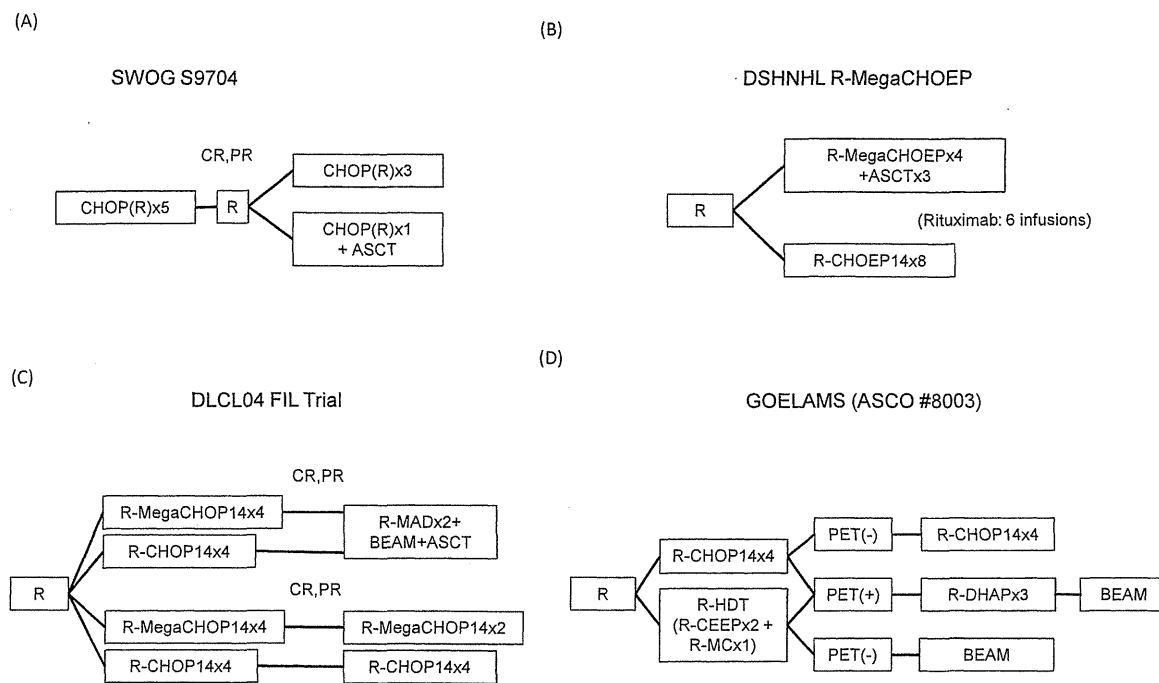


図2 DLBCLに対する自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の試験デザイン
 A) 米国で行われた SWOG9704 試験 B) ドイツで行われた R-MegaCHOEP study C) イタリアで行われた DLCL04 FIL Trial D) フランスで行われた GOELAMS 075 試験。 R: ランダム化

prednisolone: R-MegaCHOEP) と R-CHOEP-14 を比較するランダム化試験が実施された (図 2B)²⁰⁾。MegaCHOEP 療法は大量化学療法の用量を増量しながら各サイクルで末梢血幹細胞採取を行い、次コースでこれを用いた末梢血幹細胞移植を合計 3 回施行するユニークな治療法である。306 例の CD20 陽性 aggressive B-cell lymphoma が登録された。3 年 PFS は R-CHOEP-14 群で 73.7% に対して R-MegaCHOEP 群で 69.8%、3 年 OS は R-CHOEP-14 群で 84.6% に対して R-MegaCHOEP 群で 77.0% と大量化学療法群の優越性は示されなかった。この結果から大量化学療法は rituximab 時代においては若年高リスク患者に対しては標準的治療法とは位置づけられないと結論された。

イタリアでは R-CHOP14 または R-CHOEP14 に引き続いて造血幹細胞移植併用大量化学療法を行う治療法の有用性に関する 2x2 factorial design によるランダム化第 III 相試験 (DLCL04) が実施中であり、その中間解析結果が報告された (図 2C)²¹⁾。18~65 歳までの aaIPI で HI または H risk の未治療 DLBCL が対象で、412 例が登録された。中間解析時点で 375 例が評価可能であり、通常化学療法群 195 例、大量化学療法群 180 例だった。観察期間中央値 23 ヶ月での 2 年 PFS は通常化学療法群で 59% に対して大量化学療法群で 72% であり、大量化学療法群が有意に良好だった (p=0.008)。一方 2 年 OS

は両群ともに 83% と差がなかった。今回の報告は中間解析に基づくものであり、長期観察での結果が待たれる。

GOELAMS からは成人 DLBCL に対する R-CHOP14 と rituximab 併用大量化学療法 (R-HDT) のランダム化比較試験、GOELAMS 075 の中間解析結果が報告された (図 2D)²²⁾。18 歳から 60 歳までの DLBCL で、7 cm 以上の bulky disease を有する病期 I/II 期、および III/IV 期が R-CHOP14 8 コース、または R-HDT にランダム化された。R-HDT 群では奏効が得られた場合に BEAM を前処置とする自己末梢血幹細胞移植が行われた。本試験には PET を用いた治療途中の効果判定が組み込まれた。抄録時点で 340 例が登録されて 286 例が評価可能で、各群 143 例だった。中間 PET 評価での陽性率は R-CHOP14 で 28% に対して R-HDT で 41% と高頻度だった (p=0.03)。CR+CRu 割合は R-CHOP14 で 82% に対して R-HDT で 76% だった。観察期間中央値 25 ヶ月での 3 年 OS、PFS、DFS はそれぞれ 83%、76%、83% であり、両群間に差を認めなかった。この結果から R-CHOP14 は有効で R-HDT より低毒性と考えられた。

これらの試験は対象や治療法など試験デザインが異なり、中間解析のものも含まれるため、結果の解釈は慎重に行う必要がある (表 1)。これらの試験結果を踏まえ、現時点では未治療高リスク DLBCL に対する自己造血幹

表 1 DLBCL に対する自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の比較

	FIL ICML #72 (n=392)	DSHNHL ICML #73 (n=262)	SWOG S9704 ASCO #8001 (n=253)	GOELAMS ASCO #8003 (n=312)
Regimens	R-dose-dense vs. R-HDC+ASCT	R-CHEOP14 vs. R-MegaCHOEP	CHOP (R) vs. CHOP (R) +ASCT	R-CHOP vs. R-CEEP/R-MC/R-HDT
aaIPI	HI: 73%, H: 27%	HI: 73.3%, H: 26.7%	HI: 65.5%, H: 34.5%	L/LI (0~1) : 39.7% HI/H (≥2) : 59.9%
PS	>1: 44%	>1: 32.8%	>1: 36%	>1: 13.8%
CS	III/IV: 94%	III/IV: 96.5%	III: 34%, IV: 61% Bulky stage II: 5%	I~II: 23.7%, >II: 74.7%
Major results	<ul style="list-style-type: none"> • 2 year PFS R-HDC+ASCT 71% vs. R-DD 59% (p=0.0128) • 2 year PFS R-CHOP 65% vs. R-MegaCHOP 64% (p=0.7088) • Multivariate analysis for PFS R-HDC+ASCT vs. R-DD (HR: 0.68, 95%CI: 0.47~0.97) 	<ul style="list-style-type: none"> • EFS (median observation time: 43M) R-CHOEP14 69.5% vs. R-Mega CHOEP 61.4% (p=0.140) • EFS in aaIPI 3 R-CHOEP14 55.5% vs. R-MegaCHOEP 53.9% (p=0.923) • OS R-CHOEP14 84.6% vs. R-MegaCHOEP 77.0% (p=0.081) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 year PFS CHOP (R) +ASCT 69% vs. CHOP (R) 56% (p=0.005) • 2 year OS CHOP (R) +ASCT 74% vs. CHOP (R) 71% (p=0.16) • Exploratory analysis on High IPI group: CHOP (R) +ASCT 76% vs. CHOP (R) 41% in PFS 82% vs. 64% in OS (p=0.02, p=0.01, respectively) 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 year EFS R-CHOP 56% vs. R-HDT 41% (p=0.03) • 3 year EFS in aaIPI 0~1 R-CHOP 57% vs. R-HDT 46% (p=0.3) • 3 year EFS in aaIPI 2~3 R-CHOP 56% vs. R-HDT 37% (p=0.06) • Interim PET PET (-): R-CHOP 67% vs. R-HDT 56% PET (+): R-CHOP 31% vs. R-HDT 40% (p=0.07)
Analysis	Interim	Final	Final	Interim

細胞移植併用大量化学療法の有用性は未確立であり、臨床試験としての実施が望まれる。

Follicular lymphoma

未治療 FL に対しては新薬の開発が活発化している。本年は我が国で行われた R-CHOP の dose intensity の意義に関する試験や、初回治療として rituximab 併用化学療法に引き続いて rituximab 維持療法を行う治療法の有用性に関する試験などの大規模臨床試験の結果、および有望な新薬の開発に関する報告が行われた。

Rituximab 併用 CHOP (R-CHOP) は低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して最も広く用いられている治療方法の一つである。R-CHOP の治療成績を改善する試みの一つに DLBCL で試みられた G-CSF を併用した dose intensified strategy がある。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) では未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫を対象にして、R-CHOP-21 と R-CHOP-14 を比較するランダム化第

III 相試験、JCOG0203 を実施した²³⁾。対象は未治療、病期 III/IV 期の低悪性度 B 細胞リンパ腫である。300 例が登録され、適格例 299 例について観察期間中央値 5.2 年での R-CHOP-21 および R-CHOP-14 の PFS 中央値はそれぞれ 3.7 年と 4.7 年、3 年 PFS はそれぞれ 57% と 58%、6 年 PFS はそれぞれ 41% と 43% と有意差を認めなかった (図 3)。R-CHOP-21 および R-CHOP-14 の 6 年生存割合はそれぞれ 87% と 88% であり有意差は認めなかった。Grade 4 の好中球減少と grade 3 の感染症は R-CHOP-21 で高頻度だったが、両群とも耐用可能だった。この結果から未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫の PFS は R-CHOP 療法の治療強度を高めることによって改善しないことが明らかとなった。この結論は DLBCL に対して施行された臨床試験の結果と一致するものである。

PRIMA 試験は未治療で高腫瘍量の FL を対象に行われた、rituximab 併用化学療法後の rituximab 維持療法

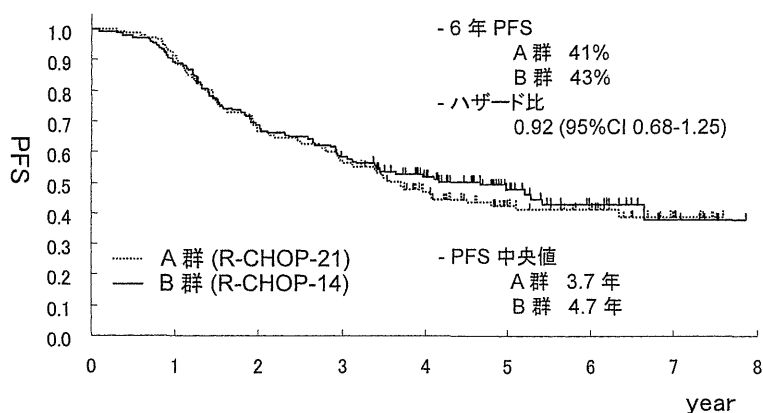


図3 未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対するR-CHOP-14とR-CHOP-21のランダム化第III試験, JCOG0203でのPFS²³⁾

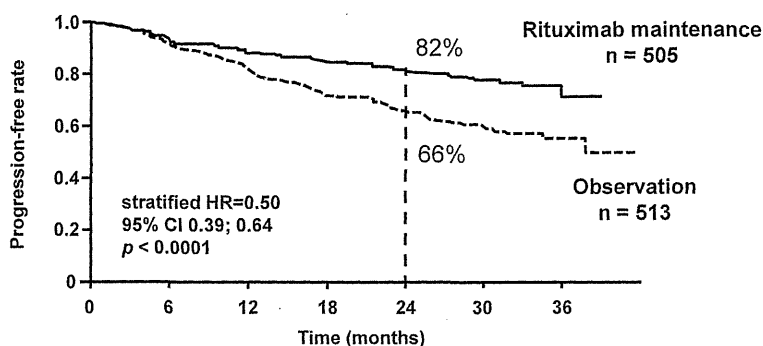


図4 未治療高腫瘍量FLに対するrituximab併用化学療法後のrituximab維持療法の有用性を検討したPRIMA試験でのPFS²⁴⁾

の有用性を検討した試験である。25カ国から1,217例の未治療で高腫瘍量のFLが登録された。併用する化学療法としてはCHOP, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone (CVP), fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM)のいずれかが施設毎に選択されて実施された²⁴⁾。Rituximab併用化学療法でCRまたはPRが得られた1019例が維持療法の有無についてランダム化され、505例が維持療法群に、513例が無治療観察群に割り付けられた。観察期間中央値36ヶ月でのPFSは維持療法群で74.9%に対して無治療観察群で57.6%だった (hazard ratio; 0.55, $p < 0.0001$) (図4)。全生存期間では有意差を認めなかった。Grade 3および4の有害事象の頻度は維持療法群で24%に対して無治療観察群で17%だった。Grade 2~4の感染は維持療法群で39%に認められたのに対して無治療観察群では24%だった。この結果からrituximab併用化学療法に引き続いて行う2年間のrituximab維持療法によって未治療FLのPFSが改善することが明らかとなった。

未治療低悪性度B細胞リンパ腫に対して我が国で広く行われている治療法はR-CHOPと思われる。これに

対してbendamustine+rituximab併用療法がR-CHOPよりもPFSで優れるという報告もあり、R-CHOPに変わる治療法の開発が注目されている。未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫を対象として、MD Anderson Cancer Centerで行われたlenalidomideとrituximab併用療法の第II相試験結果が報告された²⁵⁾。Lenalidomide 20 mg/dayを21日間およびrituximab day 1を1コースとして、28日毎に繰り返された。75例が6コースを完了または試験を終了し、70例が評価可能だった。対象疾患はCLL/SLLが15例、FLが41例、marginal zone lymphomaが19例だった。全奏効割合は90%、CRは66%だった。FLでは39例中34例(87%)がCRとなった。FLでは殆どすべての患者でPCR法による分子生物学的寛解が得られた。Grade 3の非血液毒性としては、発疹(7例)、筋肉痛(7例)血栓症(3例)および感染症(3例)が認められた。Grade 3の好中球減少および血小板減少それぞれ27%と5%に認められた。5例が有害事象によって治療を中止した。この試験結果からLenalidomide+rituximab併用療法は未治療低悪性度B細胞リンパ腫に対して高い治療効果と認容性を示すこと

が示された。

今後 BR や lenalidomide+rituximab 療法などに代表されるような新たな治療方法の開発が進み、R-CHOP に勝るような治療法が開発される可能性が注目される。

T and NK-cell lymphoma

T/NK 細胞腫瘍は B 細胞リンパ腫より予後不良である。近年 B 細胞リンパ腫では rituximab に代表される新薬の導入などによって予後が改善しているが、T/NK 細胞リンパ腫では治療の進歩が少なく予後の改善が乏しかった。しかし、最近 T/NK 細胞リンパ腫に対するさまざまな治療研究によって一部疾患では治療成績の改善が報告されつつある。特に本年は我が国から複数の重要な試験結果が報告された。さらに極めて有望な新薬の開発が進められている。

NK 細胞リンパ腫は CHOP に代表されるような通常化学療法の効果不良であり、進行期あるいは再発例の予後は極めて不良である。NK 細胞リンパ腫に対して新たに開発された治療法として SMILE 療法がある。SMILE 療法は steroid (dexamethasone), methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, および etoposide からなる多剤併用化学療法であり (表 2), 第 I 相試験によって推奨投与量が決定された²⁶⁾。今回第 II 相試験の結果が報告された²⁷⁾。本試験には未治療の IV 期, または再発・再燃の extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL) 38 例が登録された。内訳は未治療 IV 期が 20 例, 初回再発が 14 例, 治療抵抗性が 4 例である。2 コースの SMILE 療法後の奏効割合が primary endpoint である。初期の 2 例で感染症による治療関連死が認められたため, 適格条件にリンパ球数 $500/\mu\text{l}$ 以上が追加され, 以後治療関連死は認めなかった。CR 45% を含む全奏効割合は 79%, 1 年生存割合は 55% だった。Grade 4 の好中球減少が 92% で認められ, 最も頻度が高かった grade 3 または 4 の非血液毒性は感染症だった (61%)。この結果から SMILE 療法は未治療進行期および再発・

再燃 NK/T 細胞リンパ腫に対して有効な治療法であること, ただし骨髄抑制と感染症に対する注意が必要であるとされた。このように SMILE 療法は NK/T 細胞リンパ腫に対して高い抗腫瘍効果を示す治療法であり, SMILE 療法を適切に組み込んだ治療戦略の確立が望まれる。

成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia/lymphoma; ATL) はもっとも難治性とされるリンパ系腫瘍である。JCOG で行われた臨床試験の結果, mLSG15 療法が標準的治療法と考えられているが, その成績は不十分でさらなる改善が必要である。KW-0761 は脱フコース化技術を取り入れて開発された抗 CCR4 抗体薬である。臨床第 I 相試験によって推奨投与量が 1.0 mg/kg と決定された²⁸⁾。引き続いて行われた臨床第 II 相試験の結果が 2010 年の米国血液学会において報告された²⁹⁾。本試験では CCR4 陽性の再発 ATL に対して KW-0761 1.0 mg/kg が週 1 回, 合計 8 回投与された。27 例が登録され, 年齢中央値は 64 歳, 急性型が 14 例, リンパ腫方が 6 例, 予後不良因子を有する慢性型が 7 例だった。評価可能 26 例での全奏効割合は 54% (14/26), CR 割合は 27% (7/26) だった。末梢血病変では 100% (13/13) で CR が得られた。Grade 2 以上の infusion reaction は 81% に認められたが, grade 3 を示した 1 例を含めてすべてステロイド剤の投与で回復した。Stevens-Johnson 症候群を含む皮膚毒性が 5 例に認められたが, ステロイドで改善した。このように KW-0761 は再発 CCR4 陽性 ATL に対して極めて有効な薬剤であり, 毒性も耐用可能なものだった。現在未治療 ATL を対象として, KW-0761 併用 mLSG15 療法と mLSG15 療法のランダム化比較試験が実施中である。本薬剤によって ATL 治療が大きく進歩することが期待されている。

ALCL は CD30 を発現する稀なリンパ腫病型であり, 悪性リンパ腫の 2~3% を占める。HL に対しても試験が行われている brentuximab vedotin について, 再発・治療抵抗性 ALCL に対する有効性と安全性を検討する臨

表 2 SMILE 療法のプロトコール²⁷⁾

Agent	Dose (/day)	Route	Day
Methotrexate (MTX)	2 g/m^2	div (6hrs)	1
Leucovorin	$15 \text{ mg} \times 4$	div or po	2, 3, 4
Ifosfamide (IFM)	$1,500 \text{ mg/m}^2$	div	2, 3, 4
Mesna	900 mg/m^2	div	2, 3, 4
Dexamethasone (DMS)	40 mg/body	div or po	2, 3, 4
Etoposide (ETP)	100 mg/m^2	div	2, 3, 4
L-asparaginase (L-asp)	$6,000 \text{ U/m}^2$	div	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
G-CSF		sc	

床第II相試験が行われた³⁰⁾。Brentuximab vedotinは1.8 mg/kgが外来で点滴投与され、3週間毎に最大16コースが試行された。対象となった58例の年齢中央値は52歳(範囲:14~76歳)、33例(57%)が男性だった。ALK陰性ALCLが72%。初回治療抵抗例が62%、直近の治療に対する治療抵抗例が50%、すべての既治療への抵抗例が22%だった。前治療のレジメン数は中央値2(範囲:1~6レジメン)、26%が造血細胞移植歴を有していた。奏効は58例中50例で得られ、ORRは86%、うちCRが31例(57%)に得られた。奏効期間中央値は未到達(範囲:0.3~45.3ヶ月)だった。皮膚病変を認めた15例中14例で皮膚病変の消失を認めた。本治療後に7例が同種造血幹細胞移植を、7例が自己末梢血幹細胞移植を受けた。高頻度(>15%)に認められた有害事象は末梢神経障害(36%)、吐き気(24%)、倦怠感(22%)、下痢(19%)、好中球減少(17%)だった。これら有害事象の大部分はGrade1または2だった。10%以上の頻度で認められたGrade3以上の有害事象としては、好中球減少(21%)、血小板減少(14%)、末梢神経障害(10%)だった。治療関連死は認められなかった。このようにbrentuximab vedotinは再発・治療抵抗性ALCLに対して高い治療効果を示し、その毒性プロフィールも認容可能なものであった。

T細胞リンパ腫に対するAHSCT併用大量化学療法の有用性については後方視的な検討が行われている。本年angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)を含むPTCLに対する前方向試験の結果がNordic lymphoma groupから報告された(NLG-T-01 trial)³¹⁾。本試験にはALK陽性ALCLを除くPTCL160例が登録された。CHOEP-14 6コースに引き続いてBEAMまたはBEACを前処置としたASCTが行われた。60歳以上ではCHOEP-14に変えてCHOP-14が行われた。本試験にはAITL30例が登録され、6コースの治療後に63%がCRとなった。30例中20例はACSTが施行された。13例が死亡したが、10例はリンパ腫、2例は治療関連死、1例は敗血症が死因だった。観察期間中央値32ヶ月でAITL17例が生存中で、4年PFSとOSはそれぞれ47%と50%だった。この結果からCHOEP-14とASCTはAITLに対する初回治療として有用な治療と考えられた。

今後の展望

現在HLについては治療途中でPET評価を組み込んだいくつもの臨床試験が実施中であり、これらを踏まえた新しい治療戦略が確立するかどうか注目される。また抗CD30モノクローナル抗体と化学療法併用の未治療HLに対する臨床試験も開始されており、その結果が待たれる。

DLBCLについてはR-CHOPのdose intensificationについて決着がつきつつあり、それ以外の方法によるR-CHOPを超える治療法の開発に向けた新たな取り組みが必要である。Upfront ASCTについては生存期間の改善は証明されていないが、一部試験でPFSの改善が示されており、今後大量化学療法の位置づけやその適応となる病態の解明を進める必要がある。

FLについてはdose intensified R-CHOPはDLBCLの場合と同様に治療成績の改善をもたらさなかったが、rituximab併用化学療法後に行うrituximab維持療法が標準的治療としてほぼ確立しつつあると言える。今後初発FLについては、bendamustineや放射免疫療法などが初回治療においてどのように位置づけられるかが注目される。

NK/T細胞リンパ腫については、一部疾患に対する新規治療法や有望な新薬の開発が進み、これらを組み込んだ治療法の開発によって新たな標準的治療法が確立されることが期待される。

著者のCOI(conflicts of interest)開示:本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2010; **363**: 640-652.
- 2) Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003; **348**: 2386-2395.
- 3) Engert A, Kobe C, Markova J, et al. FDG-PET to guide radiotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with residual Bulky disease after chemotherapy: results of the GHSG HD15 trial [abstract]. *Ann Oncol.* 2011; **22** (Suppl 4): iv96. Abstract 45.
- 4) Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011; **365**: 203-212.
- 5) Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Clin Cancer Res.* 2010; **16**: 888-897.
- 6) Ansell SM, Horwitz SM, Engert A, et al. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 2764-2769.
- 7) Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2009; **146**: 171-179.

- 8) Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010; **363**: 1812-1821.
- 9) Chen RW, Gopal AK, Smith SE, et al. Results from a pivotal phase II study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011; **29**: Abstract 8031.
- 10) Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, 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.* 2011; **22**: 1382-1391.
- 11) Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess 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.* 2004; **104**: 634-641.
- 12) Cunningham D, Smith P, Mouncey P, 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 [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011; **29**: Abstract8000.
- 13) Delarue R, Tilly H, Salles G, et al. R-CHOP14 Compared To R-Chop21 In Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Dlbcl): Results Of The Second Interim Analysis Of The LNH03-6B Gela Study. *ICML.* 2011; #106.
- 14) 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**: 423-429.
- 15) Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation Compared with MACOP-B in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 1997; **336**: 1290-1298.
- 16) 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**: 1287-1295.
- 17) Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: a prospective randomized italian multicenter study. *J Clin Oncol.* 1996; **14**: 534-542.
- 18) 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**: 2472-2479.
- 19) 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's lymphoma (NHL) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011; **29**: Abstract 8001.
- 20) 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) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011; **29**: Abstract8002.
- 21) Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, et al. A randomized multicentre phase III study for first line treatment of young patients with high risk (AAIPI 2~3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): rituximab® 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) [abstract]. *Ann Oncol.* 2011; **22 (Suppl 4)**: iv106. Abstract 72.
- 22) Gouill SL, Milpied NJ, Lamy T, et al. First-line rituximab® 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 [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011; **29**: Abstract 8003.
- 23) Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, et al. Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. *J Clin Oncol.* 2011; **29**: 3990-3998.
- 24) Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; **377**: 42-51.
- 25) Fowler N, Hagemeister F, Mclaughlin P, et al. Lenalidomide plus rituximab is a highly effective and well-tolerated biologic therapy in untreated indolent B cell non-Hodgkins lymphoma [abstract]. *Ann Oncol.* 2011; **22 (Suppl 4)**: iv129. Abstract 137.
- 26) Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci.* 2008; **99**: 1016-1020.
- 27) Yamaguchi M, Kwong Y-L, Kim WS, et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. *J Clin Oncol.* 2011; **29**: 4410-4416.
- 28) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and

- peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 1591-1598.
- 29) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Multicenter Phase II Study of KW-0761, a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, In Relapsed Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) [abstract]. *Blood.* 2010; **116**: 129-130. Abstract285.
- 30) Pro B, Advani R, Brice P, et al. Durable remissions with brentuximab vedotin (SGN-35): updated results of a phase II study in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011; **29**: Abstract8032.
- 31) Lauritzsen GF, Relander T, Jantunen E, et al. CHOEP-14 And Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in angioimmunoblastic t-cell lymphoma: prospective study by the Nordic Lymphoma Group (NLG-T-01) [abstract]. *Ann Oncol.* 2011; **22 (Suppl 4)**: iv126. Abstract 128.

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

木下朝博*

要 旨

- ・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL)はもっとも頻度が高い悪性リンパ腫病型である。
- ・遺伝子発現パターンから germinal center B-cell-like(GCB), activated B-cell-like(ABC), および type 3 の 3 亜型に分類される。
- ・代表的な予後予測モデルとして International Prognostic Index(IPI)が用いられる。
- ・DLBCL に対する治療は限局期と進行期で大別される。
- ・抗 CD20 モノクローナル抗体, rituximab を併用した cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone(R-CHOP)療法が DLBCL に対する標準治療である。
- ・限局期 DLBCL では 90%に, 進行期 DLBCL では 60~70%に長期生存が期待できる。

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)は成人非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma ; NHL)の 30~40%を占めるもっとも頻度が高い悪性リンパ腫病型で, 節性, 節外性いずれにも発症する。もっとも高頻度に発生する節外臓器は消化管であり, 皮膚, 中枢神経, 骨, 精巣など, さまざまな節外臓器に発生し得る。

診 断

1. 病理組織診断

病理組織検査が診断上もっとも重要である。リンパ節生検などによって腫瘍組織を生検し, 免疫組織染色を含む病理組織検査を行う。あわせて flow cytometry を用いた細胞表面形質解析, 染色体分析を行う。細胞形質としては一般に CD19+,

CD20+, CD22+, CD79a+である。一部の症例で CD5 や CD10 が陽性となり, CD5 陽性は予後不良とされる¹⁾。

DLBCL は DNA マイクロアレイによる遺伝子発現パターン解析によって, germinal center B-cell-like(GCB), activated B-cell-like(ABC), および type 3 の 3 亜型に分類され, これらは異なる予後を示す²⁾(図 1)。DNA マイクロアレイは日常臨床で用いることが困難なことなどから, 免疫組織染色を用いた DLBCL 亜型分類が用いられているが³⁾(図 2), DNA マイクロアレイによる分類と完全に一致するものではない。

2. 臨床病期・治療効果判定

Ann Arbor 病期分類が用いられる。臨床病期を決定するために, 頸部・胸腹部・骨盤部 CT, 上部消化管検査, FDG-PET, 骨髄穿刺・生検を行う。2007 年に公表された国際ワークショップ判定規準では, DLBCL の治療前病期診断として FDG-PET を行うことが推奨されており, かつ治療効果判定に欠かせない検査と規定されてい

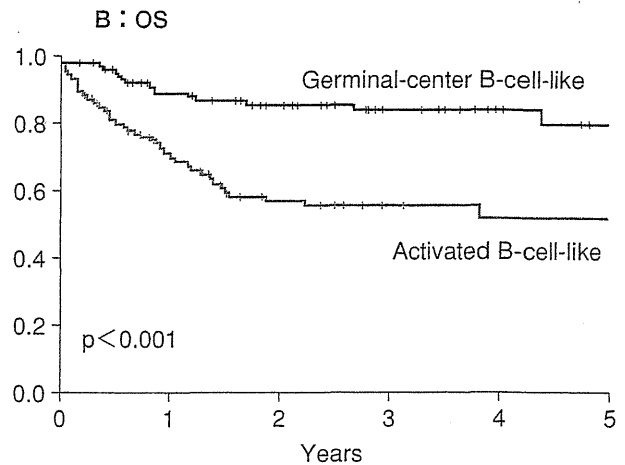
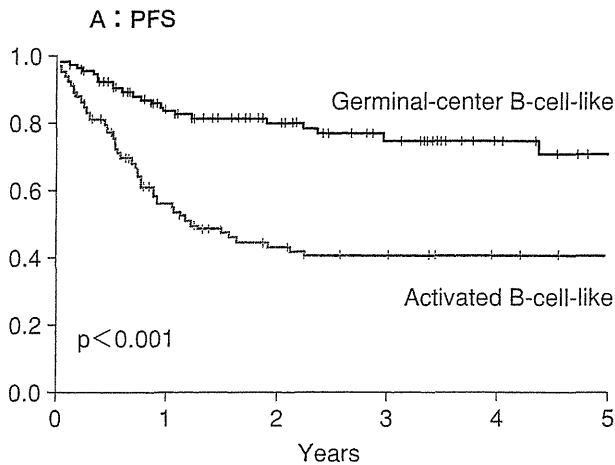


図1 R-CHOPで治療されたDLBCLの予後(文献²)より引用し改変
 遺伝子発現プロファイル解析で診断されるGCB-DLBCLはABC-DLBCLよりも予後が良好である。

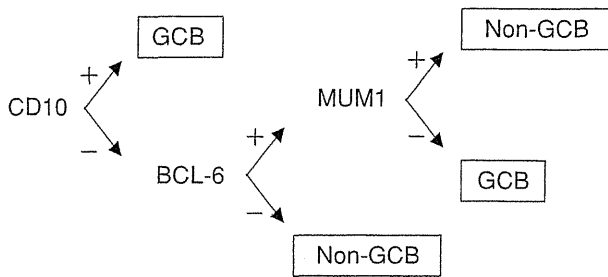


図2 Hansによって報告された免疫組織学的検索によるimmunohistochemical subgroupsの診断アルゴリズム(文献³)より引用し改変

表 International Prognostic Index (IPI) および age-adjusted IPI⁵⁾

IPIでの予後因子	
年齢	61歳以上
血清LDH	正常上限を超える
PS	2~4
病期	IIIまたはIV
節外病変数	2以上
age-adjusted IPIでの予後因子	
病期	IIIまたはIV
血清LDH	正常上限を超える
PS	2~4

予後因子の数によって4リスクグループに分類する。
 IPI; 0または1: Low risk, 2: Low-Intermediate risk, 3: High-Intermediate risk, 4または5: High risk
 age-adjusted IPI; 0: Low risk, 1: Low-Intermediate risk, 2: High-Intermediate risk, 3: High risk

る⁴⁾。

3. 予後因子

International Prognostic Index (IPI)は、doxorubicinを含む第1世代以上の併用化学療法で治療されたaggressive lymphomaの予後因子解析に基づいて策定されたもっとも代表的なNHLの予後予測モデルである⁵⁾。これは年齢、血清LDH、臨床病期、節外病変数およびperformance status (PS)の5因子を用いて4リスクグループに分類するものである(表)。また、造血幹細胞移植のような高齢者を対象としない臨床研究への適応を考慮してage-adjusted IPIが策定された。これは血清LDH、臨床病期およびPS(2以上)の三つの予後因子を用いてIPIと同様に4リスクグループに分類するものである(表)。限局期については臨床病期II期、年齢61歳以上、PS 2以上、血清LDH高値の四つの予後因子によるstage-modi-

fied IPIが提唱されている⁶⁾。

治療

DLBCLに対する治療は限局期と進行期に大別される。放射線治療の適応を考慮する場合、II期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が必要であるため、限局期はAnn Arbor分類での臨床病期Iおよび連続性II期を指す。また、巨大腫瘍病変を有するII期は進行期に準じた治療が行われる。

1. 進行期 DLBCL に対する治療

1) 標準療法としての R-CHOP の確立

抗 CD20 モノクローナル抗体, rituximab の開発によって DLBCL の治療成績は大きく向上した。Rituximab は B 細胞表面抗原である CD20 を標的とするマウス・ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体薬剤であり, B 細胞リンパ腫に対して高い治療効果を示す。Rituximab は通常の化学療法剤と薬物有害反応が重複しないために化学療法への併用が可能である。Rituximab 併用 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (R-CHOP) 療法はもっとも代表的な 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 のランダム化第 III 試験が実施され, event free survival (EFS), overall survival (OS), 完全奏効 (complete response; CR) 率すべてで R-CHOP が CHOP に勝り, R-CHOP での 5 年生存割合は 58% だった (図 3)^{7,8)}。

同様な研究として, 米国で実施された高齢者 DLBCL を対象とした R-CHOP と CHOP のランダム化試験 (E4494)⁹⁾, 低リスク若年 DLBCL を対象として, CHOP-like chemotherapy と rituximab 併用 CHOP-like chemotherapy を比較した MInT study¹⁰⁾, 未治療高齢者 DLBCL を対象として 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)¹¹⁾ などがある。これらの試験で rituximab 併用化学療法が通常化学療法に勝ったため, 現在では R-CHOP が DLBCL に対する標準療法として確立した。

2) Dose-intensified CHOP 療法の検討

CHOP 療法の治療効果を高める目的で, その dose intensity (DI) を G-CSF 併用によって高めた dose-intensified CHOP 療法の研究が行われた。わが国では, JCOG が G-CSF 併用によって 2 週間隔で CHOP 療法を行う CHOP-14 療法と 3 週間ごとに行う標準的 CHOP-21 療法を比較するランダム化試験, JCOG9809 を実施したが, CHOP-21 と CHOP-14 で差を認めなかった¹²⁾。

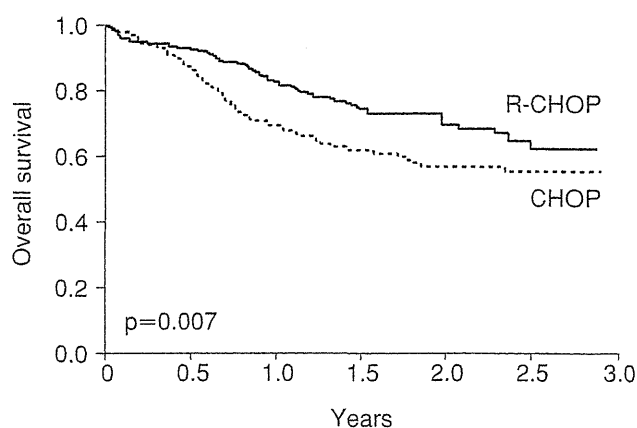


図 3 高齢者 DLBCL に対する R-CHOP と CHOP のランダム化比較試験 (文献⁷⁾より引用し改変) R-CHOP では CHOP よりも有意に生存期間が改善した。

一方, ドイツで実施された NHL-B2 試験では CHOP-14 が CHOP-21 に勝った¹³⁾。二つの試験結果が異なる理由は不明だが, これらは rituximab 導入前に行われたものである点に留意が必要である。

最近, R-CHOP 療法の DI の意義を検証する大規模ランダム化試験の結果が発表された。英国では, 未治療 DLBCL を対象として R-CHOP-14 と R-CHOP-21 を比較するランダム化試験が行われた。本試験では 18 歳以上の DLBCL で, IPI での全リスク, すべての臨床病期が対象となったが, R-CHOP-14 と R-CHOP-21 の failure free survival (FFS) や OS で有意差を認めず, R-CHOP-21 での 2 年生存割合は 81% だった¹⁴⁾。高齢者 DLBCL を対象に GELA が実施中の同様な試験 (LNH03-6B) の中間解析でも, R-CHOP-14 と R-CHOP-21 の治療成績に有意差は認められなかった¹⁵⁾。これらの結果から, R-CHOP の DI を高める dose dense strategy は DLBCL に対しては有効な治療戦略ではないと考えられる。

3) 高リスク群 DLBCL に対する自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の位置づけ

予後不良 aggressive lymphoma の治療成績を改善する目的で自己造血幹細胞移植併用大量化学療法の臨床試験が数多く施行されている。その対象としては, IPI での high-intermediate risk および high risk が適切とされるが¹⁶⁾, 標準療法としては未確立である。

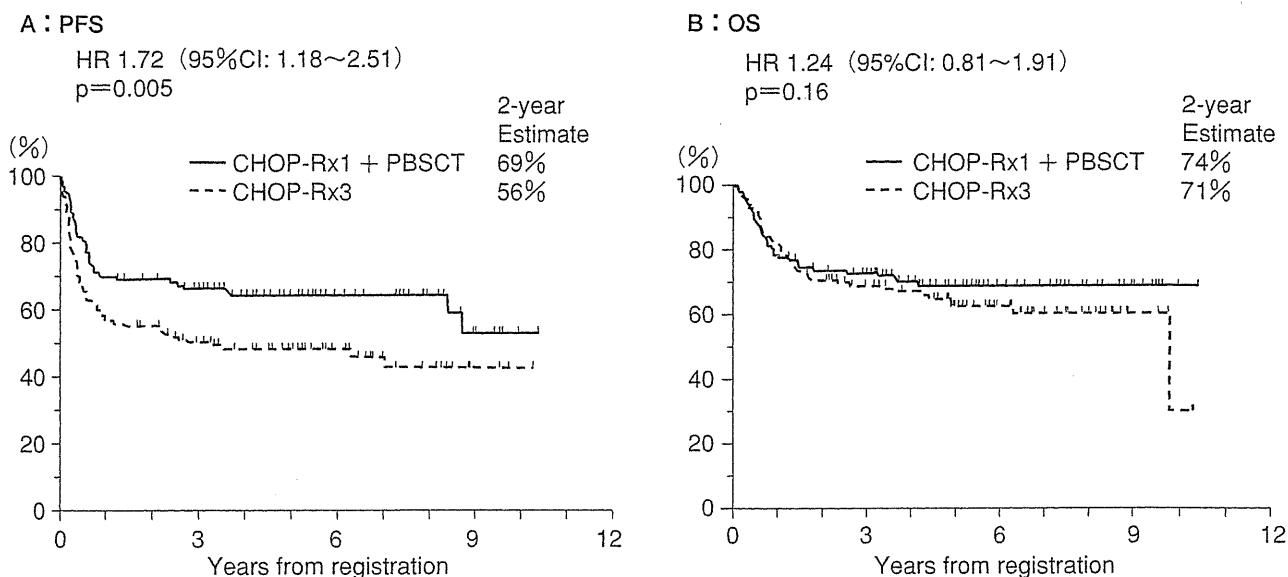


図4 高リスク aggressive lymphoma を対象として、(R-)CHOP を 5 コース施行し、奏効した症例について大量化学療法群と(R-)CHOP を合計 8 コースまで施行する群を比較するランダム化試験(S9704) (文献¹⁷⁾より引用し改変)

PFS では大量化学療法群が優れていたが、OS では差を認めなかった。

最近, rituximab 導入後に行われた複数の臨床試験結果が報告された。SWOG は高リスク aggressive lymphoma を対象として、(R-)CHOP を 5 コース施行し、奏効した症例について大量化学療法を施行する群と(R-)CHOP を合計 8 コースまで施行する群にランダム割り付けを行って比較する S9704 試験を実施した¹⁷⁾。登録期間中に rituximab が臨床導入されたため、それ以後 CD20 陽性 DLBCL には rituximab を併用するように試験が改訂された。大量化学療法群の 2 年 progression free survival (PFS) は (R-)CHOP 群より優れていたが、全生存割合では差がなかった(図 4)。

これら以外にもドイツ、イタリアやフランスで大量化学療法の有用性を検証する臨床試験が実施中である。現時点では、未治療高リスク DLBCL に対する自己造血幹細胞移植併用大量化学療法の有用性は未確立であり、臨床試験としての実施が望まれる。

2. 限局期 DLBCL に対する治療

前述のとおり、限局期に対する予後予測モデルとして、SWOG から、臨床病期 II 期、年齢 61 歳以上、PS 2 以上、血清 LDH 高値の四つの予後不良因子に基づいて予後を層別化する、stage-modified IPI が提唱されている⁶⁾。

1) 限局期 aggressive lymphoma を対象に rituximab 導入以前に行われた臨床試験

限局期 aggressive lymphoma に対するもっとも重要な臨床試験の一つは SWOG の S8736 である⁶⁾。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)を行う combined modality treatment(CMT)(CHOP×3+IF-RT)を比較するランダム化試験だが、PFS や OS で CMT が CHOP 8 コースに勝った。

2) 限局期 DLBCL に対する rituximab を用いた治療

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 で一つ以上の risk factor を有する限局期 DLBCL を対象にして、R-CHOP×3+IF-RT (rituximab は 4 回投与)の臨床第 II 相試験(S0014)を施行した¹⁸⁾。4 年全生存割合は 92%と良好だった。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)。この結果からは CHOP×3+IF-RT への rituximab 追加効果は比較的限定

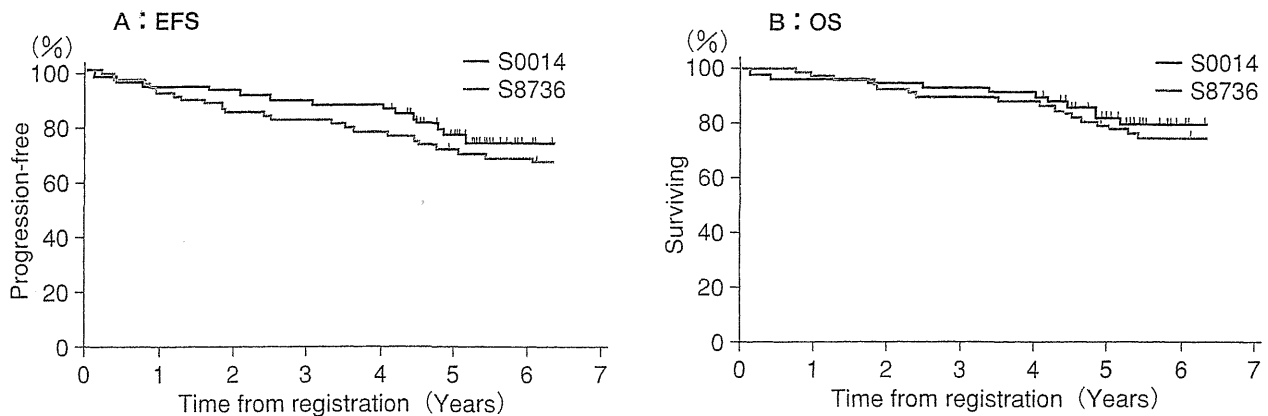


図5 限局期 DLBCL に対する R-CHOPx3+IF-RT(S0014)と CHOPx3+IF-RT(S8736)の後方視的な比較検討(文献¹⁸⁾より引用し改変)

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。4年 EFS は S8736 の 78%に対して、S0014 では 88%、4年 OS は S8736 の 88%に対して、S0014 では 92%だった。

的である可能性が示唆される。

前述した MInT 試験には臨床病期 I / II 期の限局期症例が 72%含まれていた¹⁰⁾。Rituximab 併用化学療法と化学療法の 3年 EFS がそれぞれ 79%と 59%、3年 OS 93%と 84%であり、rituximab 併用化学療法で優れていた。

このように、rituximab 導入後に施行された限局期 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。SWOG から報告された R-CHOP×3(rituximab は 4 回投与)+IF-RT の CMT や、R-CHOP×6~8 コースなどが標準療法と考えられる。

文 献

- 1) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, et al : CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma : a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol* 22 : 1601-1607, 2011
- 2) Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al : The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 : 1937-1947, 2002
- 3) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al : Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103 : 275-282, 2004
- 4) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al : Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25 : 579-586, 2007
- 5) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's

lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329 : 987-994, 1993

- 6) Miller TP, Dahlborg 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* 339 : 21-26, 1998
- 7) 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* 346 : 235-242, 2002
- 8) 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* 23 : 4117-4126, 2005
- 9) 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* 24 : 3121-3127, 2006
- 10) Pfreundschuh M, Trumper 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* 7 : 379-391, 2006
- 11) Pfreundschuh M, Kloess M, Zeynalova S, et al : Six vs. Eight Cycles of Bi-Weekly CHOP-14 with or without Rituximab for Elderly Patients with Diffuse Large B-cell lymphoma(DLBCL): Results of the Completed RICOVER-60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *ASH2006*, abstract, 2006

- 12) Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, 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
- 13) Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess 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
- 14) Pro B, Advani R, Brice P, et al : Durable remissions with brentuximab vedotin (SGN-35) : Updated results of a phase II study in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL). ASCO Annual Meeting : #8032, 2011
- 15) Delarue R, Tilly H, Salles G, 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 : abstract 406, 2009
- 16) 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 17 : 423-429, 1999
- 17) 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). ASCO Annual Meeting : #8001, 2011
- 18) 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 26 : 2258-2263, 2008

「成人病と生活習慣病」バックナンバー

41 巻 (2011 年) 第 6 号 (6 月)	特集	腫瘍マーカー —その今日的解釈(理解)と応用	(2,730 円)
第 7 号 (7 月)	特集	分子標的薬剤・生物学的製剤と肺障害	(2,730 円)
第 8 号 (8 月)	特集	心房細動診療 Update 2011	(2,730 円)
第 9 号 (9 月)	特集	抗癌剤とバイオマーカー —個別化医療を目指して	(2,730 円)
第10号 (10月)	特集	抗血小板薬と抗凝固薬 —新しい薬剤をどう使い分けするか	(2,730 円)
第11号 (11月)	特集	生活習慣病の栄養管理	(2,730 円)
第12号 (12月)	特集	消化器病における性差医療	(2,730 円)
42 巻 (2012 年) 第 1 号 (1 月)	特集	肺癌診療の新しい時代	(2,730 円)
第 2 号 (2 月)	特集	各種病態時の栄養とその管理	(2,730 円)
第 3 号 (3 月)	特集	生活習慣病でのナトリウム利尿薬と水利尿薬	(2,730 円)
第 4 号 (4 月)	特集	自己管理および在宅医療のための機器と 治療法の発展	(2,730 円)
第 5 号 (5 月)	特集 1.	心房細動の脳梗塞予防 —心と脳からの新たなる展開	
	特集 2.	職域における生活習慣病の予防・改善と 運動療法	(2,730 円)

*発行1年以内のバックナンバーのご注文ならびに在庫照会は下記までご連絡下さい。価格は税込定価です。

東京医学社販売部

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル

TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

Medical Practice

2012 vol.29 no.8

リンパ腫の最近の診療のキーポイント
胃悪性リンパ腫の病態・病期分類と治療の考えかた
木下朝博

東京 文光堂 本郷

リンパ腫の最近の診療のキーポイント

胃悪性リンパ腫の病態・病期分類と治療の考えかた

木下朝博

愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部/きのした・ともひろ

はじめに●

胃悪性リンパ腫は大部分が非ホジキンリンパ腫 non-Hodgkin lymphoma (NHL)である。NHLはリンパ節病変を主体とする節性リンパ腫と節外性リンパ腫に大別される。節外性リンパ腫はさまざまな節外臓器に発生するが、胃に発生するものが最も多い。

病理組織分類●

胃悪性リンパ腫は病理組織学的には extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT 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) が大部分を占める。それ以外にマントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、T 細胞リンパ腫もみられるが、MALT リンパ腫や DLBCL 以外はまれである。

病期分類●

NHL の病期分類としては一般的に Ann Arbor 分類が用いられるが、胃を含めた消化管悪性リンパ腫の臨床病期分類としては Lugano 分類も用いられる(表 1)¹⁾。DLBCL では NHL の代表的な予後予測モデルである international prognostic index (IPI) が用いられる。

胃 MALT リンパ腫●

1. 病因・病態

MALT リンパ腫は Isaacson らによって提唱された疾患概念で、粘膜関連リンパ組織(MALT)の marginal zone より発生した B 細胞性リンパ腫とされる。MALT リンパ腫が最も多く発生する臓器は消化管であり、約 50% を占めるが、なかでも胃に発症するものが最も多い。その他の臓器としては、肺、唾液腺、眼附属器、皮膚、甲状腺、乳腺などがある。

胃 MALT リンパ腫は胃悪性リンパ腫の約 40% を占める。発症年齢中央値は約 60 歳である。胸やけ、腹痛などを有する場合もあるが、症状を有さず検診で発見されることもある。内視鏡所見としては、多発びらん・潰瘍、退色調粘膜、早期胃癌類似、敷石様粘膜、粘膜下腫瘍様隆起、皺壁肥厚など多彩な所見を呈する。約 90% に *Helicobacter pylori* (HP) 感染が認められる。限局期症例が多く、緩徐な臨床経過を示す場合が多い。ときに MALT リンパ腫から DLBCL へ形質転換することがある。

t(11; 18) (q21; q21) は MALT リンパ腫に伴う染色体異常で、18q21.1 の MALT1/MLT 遺伝子と、11q21 の API2 遺伝子の融合遺伝子産物を発現する。わが国では肺 MALT リンパ腫で 40% 程度、それ以外の臓器の MALT リンパ腫で 10% 程度に認められる。t(11; 18) (q21; q21) を有す

表 1 消化管悪性リンパ腫の臨床病期分類 (Lugano 分類)

病期 I	消化管に限局し漿膜浸潤がない(1カ所の病変, または多発・非連続性の病変)
病期 II	原発部位から腹腔内への直接進展
	II ₁ 所属リンパ節浸潤あり(胃では胃周囲, 腸では腸周囲)
	II ₂ 遠隔リンパ節浸潤あり(腸では腸間膜, それ以外では傍大動脈, 傍大静脈, 腸骨, 鼠径)
病期 II E	漿膜を浸潤し直接隣接臓器や組織へ浸潤
病期 IV	広範な節外臓器への播種, または横隔膜より頭側のリンパ節への進展

(文献 1) より引用)

- 胃原発悪性リンパ腫では MALT リンパ腫と DLBCL が大部分を占める。
- 胃 MALT リンパ腫の発症には HP 感染が関与している。
- HP 陽性の胃 MALT リンパ腫に対しては HP 除菌療法が行われる。

る胃 MALT リンパ腫では HP 除菌療法が無効な場合が多い。

2. 治療

HP 陽性例では除菌療法が有効で寛解割合は 60～80% であり²⁾, Lugano 分類での I 期および II₁ 期の限局期胃 MALT リンパ腫に対しては HP 除菌療法を行う。ただし t(11;18)(q21;q21) 転座を有する胃 MALT リンパ腫では除菌療法の効果が不良とされるため, FISH 法や RT-PCR 法によって転座の有無を検討することが望ましい。

上記 HP 除菌療法に抵抗性の場合は外科的手術や放射線治療などの局所療法が適応となる。旧来わが国においては胃 MALT リンパ腫に対して胃全摘出術が行われており良好な治療成績が得られてきた。しかし胃全摘出術では術後の QOL 低下が問題となる。一方放射線治療は 30 Gy 程度の比較的低線量で有効であり, 治療関連の重篤有害事象も少ないため, HP 陰性および除菌抵抗性, および t(11;18)(q21;q21) 陽性の胃 MALT リンパ腫に対しては放射線治療を行う。HP 除菌に抵抗性で, かつ放射線治療が施行できない場合, あるいは進行期の場合は rituximab 治療や rituximab 併用化学療法などの薬物療法を行う。

胃 DLBCL ●

1. 病因・病態

胃悪性リンパ腫の 45～50% を占める。発症年齢中央値は 60 歳前後である。内視鏡所見としては潰瘍性病変, 1 型・2 型進行胃癌様の所見, 皺壁肥厚を呈するものなどがある。腹痛, 吐血などの消化管出血を呈する場合がある。

組織学的に MALT リンパ腫の成分が混在する DLBCL がある。MALT リンパ腫から DLBCL への histologic transformation を示す場合があることに留意が必要だが, MALT 部位に発生した

DLBCL に対しては MALT リンパ腫という用語を使用すべきでない。

2. DLBCL に対する治療

DLBCL に対する標準的な薬物療法は rituximab 併用 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (R-CHOP) 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。未治療高齢者 DLBCL を対象とした R-CHOP と CHOP のランダム化第 III 試験において R-CHOP が CHOP よりも生存割合で優った。その他の大規模試験でも同様な結果が報告され, これらの結果から R-CHOP は DLBCL に対する標準療法として確立した。

現在 DLBCL に対する治療は限局期と進行期に大別される。限局期としては, 放射線治療の適応を考慮して Ann Arbor 分類での臨床病期 I および病変が連続性に存在する連続性 II 期が該当する。限局期 aggressive lymphoma に対しては, rituximab 導入以前行われた CHOP 8 コースと CHOP 3 コースに引き続いて領域放射線治療 involved field radiotherapy (IF-RT) を行う combined modality treatment (CMT) の比較試験で CMT の成績が優ったことから, CMT が標準療法と位置づけられてきた。一方 rituximab 導入後に行われた限局期 DLBCL に対する大規模試験の報告は乏しい。SWOG は R-CHOP 3 コースと放射線治療併用療法の第 II 相試験を施行して良好な治療成績を報告した。臨床病期 I / II 期の限局期症例を 72% 含んだ若年低リスク DLBCL を対象に施行された試験 (MIInT) で rituximab 併用化学療法が化学療法に優った。これらの成績や進行期 DLBCL に対する R-CHOP の有効性も踏まえ, 限局期 DLBCL に対しては R-CHOP 3 コースに引き続いて IF-RT を行う CMT, あるいは R-CHOP 6～8 コースが標準療法と考えられている。

- 胃 DLBCL の治療は限局期および進行期に分けられるが、現在では胃温存療法が一般的である。
- 限局期胃 DLBCL では R-CHOP 3 コースと放射線治療の併用療法、または R-CHOP 6~8 コースが行われる。
- 進行期胃 DLBCL では R-CHOP 6~8 コースが行われる。

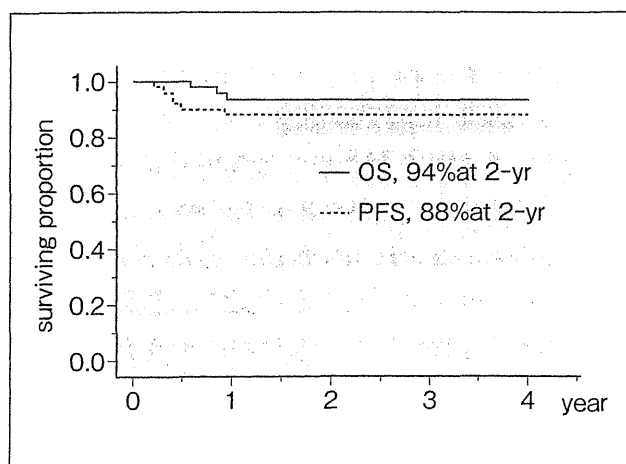


図1 限局期胃 DLBCL に対する CHOP 3 コースと IF-RT の臨床第 II 相試験

OS : overall survival, PFS : progression free survival
(文献4)より改変引用)

3. 限局期胃 DLBCL に対する治療

Lugano 分類での I 期および II₁ 期、すなわち胃のみ、または胃と胃周囲の所属リンパ節に病変が限局するものが限局期胃 DLBCL に該当する。

旧来わが国においては胃切除術後に補助的に化学療法が行われることが多かった。しかし胃切除によって栄養障害、ダンピング症候群、逆流性食道炎などの後遺症が起こることや化学療法の耐用性が低下することなどが問題となる。近年胃切除は施行せずに化学療法や放射線治療を行う胃温存療法が試みられて、良好な治療効果と穿孔や出血など重篤な合併症の頻度が低いことが報告された(図1)^{3,4)}。このため現在では胃温存療法が広く行われており、手術は穿孔や内視鏡的に止血困難な出血例などに限られている。

限局期胃 DLBCL に対しては R-CHOP、あるいは R-CHOP と IF-RT の CMT による良好な成績が報告された⁵⁾。限局期 DLBCL に対する R-CHOP

と CHOP の比較試験はないが、現在では R-CHOP 療法が限局期 DLBCL に対して広く行われていることから、限局期胃 DLBCL に対しても R-CHOP 療法が行われることが多い。CMT と R-CHOP 6~8 コースの比較試験はないため両者の優劣は不明である。CMT と、R-CHOP 療法 6~8 コースの適応に関する明確な規準はなく、IPI の予後不良因子の有無、放射線照射や 6~8 コースの化学療法の適応性を患者ごとに検討して治療を選択する。

4. 進行期胃 DLBCL に対する治療

進行期胃 DLBCL に関する R-CHOP 療法の前方向臨床試験データは乏しいが、進行期 DLBCL に対する標準療法である R-CHOP 6~8 コースが行われる。

文 献

- 1) Rohatiner, A. et al. : Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 5 : 397-400, 1994
- 2) Wotherspoon, A.C. et al. : Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342 : 575-577, 1993
- 3) Koch, P. et al. : Treatment results in localized primary gastric lymphoma : data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 23 : 7050-7059, 2005
- 4) Ishikura, S. et al. : Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-II, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Cancer Sci* 96 : 349-352, 2005
- 5) Tanaka, T. et al. : Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era : a multicenter study of 95 patients in Japan. *Ann Hematol* 91 : 383-390, 2012