

3 ATL に対するインターフェロン α + 抗レトロウイルス剤の位置づけ

A 序論

成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) は、九州・沖縄地方を中心とする西南日本に多発するT細胞性腫瘍として、1977年に高月らによって提唱された疾患概念である¹⁾。1980年代の初めには原因ウイルスとしてレトロウイルスである human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) が発見され、現在では、HTLV-1 プロウイルスがATL細胞のDNAに単クローン性に組み込まれている末梢性T細胞腫瘍をATLと定義する。ATLの臨床病態は白血球増多、リンパ節腫脹、高LDH血症、高Ca血症、日和見感染症、浸潤による臓器障害などが主なものであるが、きわめて多彩であることが知られている。

予後因子としては、年齢、全身状態 (PS)、総病変数、高Ca血症、高LDH血症が重要である²⁾。予後因子解析と臨床病態の特徴から、白血化、臓器浸潤、高LDH血症、高Ca血症の有無により病型分類が提唱され、これが治療法選択の重要な指標とされる。生存期間中央値(MST)は急性型6カ月、リンパ腫型10カ月、慢性型24カ月、くすぶり型は3年以上であった³⁾。

ATLは世界的にみても、日本以外では主に中央アフリカおよびカリブ海沿岸での発生に限られ、日本が最大の発生地である。悪性リンパ腫/白血病のなかできわめて希少な疾患であり、まとまった患者が登録される臨床試験を実施するのは日本以外では困難である。現在、日本には100万人程度のHTLV-1キャリアが存在するとされており、そのなかから1年に1,000人に1人の割合でATLを発症するとされている。年齢の分布は20歳代の患者はきわめてまれで、30歳ぐらいから徐々に患者が増加し、60歳代をピークにして徐々に減少する。1人のHTLV-1キャリアが、生涯でATLを発症する割合は約5%程度と考えられている。

ATLの発症年齢は、2001年には平均値61歳であったが、2010年には中央値67歳と報告されており、患者の高齢化が進んでいる。HTLV-1キャリアの高齢化も報告されている。

B 指針

日本では、aggressiveな急性型/リンパ腫型/予後不良因子を有する慢性型ATLには、CHOP-14療法との第3相比較試験の結果からVCAP-AMP-VECP療法が標準治療とされる⁴⁾。しかしその3年生存割合は約25%と不良であることから、GvATL効果により有望な成績が報告されている同種造血幹細胞移植療法 (allo-HSCT) も標準治療として推奨されている⁵⁾。一方、indolentなくすぶり型/予後不良因子を有さない慢性型ATLは無治療でも一部は長期生存するが、多くは数年のうちに急性転化し、その後の経過はaggressiveATLと同様である。標準的な治療法がない現在、予後不良因子をもたないindolentATLは急性転化するまではwatchful waitingが原則とされる⁵⁾。

表1 未治療のATLに対する方針: International Consensus Report on ATL

くすぶり型あるいは予後不良因子を有さない慢性型 ATL

- ・前向き臨床試験への参加を考慮
- ・症候を有する患者（皮膚病変、日和見感染症ほか）: AZT/IFN 療法または Watch and Wait を考慮
- ・症候のない患者: Watch and Wait を考慮

予後不良因子を有する慢性型あるいは急性型 ATL*

- ・前向き臨床試験への参加を考慮
- ・臨床試験に参加しない場合、予後因子（臨床的因子と可能であれば分子生物学的因子）をチェック:
 - 予後良好群: 化学療法 (VCAP-AMP-VECP evaluated by a phase III trial against biweekly-CHOP) あるいは AZT/IFN (evaluated by a meta-analysis on retrospective studies) を考慮
 - 予後不良群: 化学療法に引き続いての骨髄破壊的、または非破壊的同種造血幹細胞移植療法 (evaluated by retrospective and prospective Japanese analyses, respectively) を考慮

— 初期治療の奏効が不十分: 骨髄破壊的、または非破壊的同種造血幹細胞移植療法を考慮

*: リンパ腫型も同様の戦略をとる。ただし実態調査結果からはこの病型への有用性が低かった AZT/IFN 療法は推奨されていない。

文献5より改変、引用

ATLに対する標準治療についての臨床試験の報告は限られている。このようななか、2009年にATLに対する治療戦略についての国際的合意が形成され、J Clin Oncol 誌に公表された (表1)⁵⁾。ただエビデンスレベルの高い報告は少ないため、これはガイドラインではなく、考慮すべき治療法の推奨について合意したコンセンサスレポートである。表に示すIFN/AZT療法は、下記のエビデンスで示すいくつかの報告によって米国・欧州のみならず、ATLの多発地域である中南米諸国でも標準治療に1つとして広く用いられている⁶⁻¹²⁾。

C エビデンス

1) Gill PS, et al (N Engl J Med. 1995; 332: 1744)⁶⁾ (Prospective study)

目的▶ インターフェロン α (IFN α) と逆転写酵素阻害剤のジドブジン (AZT) のATLに対する臨床的効果を明らかにする。

方法▶ 急性型またはリンパ腫型のATLに対しAZT 1000 mg内服とIFN α 500ないし1000万単位皮下注を連日行った。

結果▶ Aggressive ATL 19例 (うち7例は再発・難治) の58%が寛解 (5例のCRと6例のPR) に導入された。

結論▶ ジドブジンとインターフェロン α の併用は、前治療歴があるATLにも効果を発揮するので、本疾患の治療法としてさらに評価されるべきである。

2) Bazarbachi A, et al (J Clin Oncol. 2010; 28: 4177-83)¹⁰⁾ (Retrospective study)

目的▶ インターフェロン α (IFN α) と逆転写酵素阻害剤のジドブジン (AZT) のATLに対する臨床的効果を明らかにする。

方法▶ 米国 (59名)、英国 (13名)、Martinique (西インド諸島東部のフランス海外県; 111

名), フランス本国 (67 名) の計 250 名の後ろ向き観察研究の報告を行った。

結果▶ 解析対象となった ATL 231 名のうち 207 名に治療が実施されていた。75 名が初回治療として IFN α /AZT 療法を受けており, 生存期間中央値 17 カ月, 5 年生存割合 46% と良好な結果であった。さらに, IFN α /AZT 療法を受けたくすぶり型, 慢性型 17 名のみを対象とすると, 観察期間中央値 5 年で 10 年生存割合が 100% であった。

結論▶ 今回の併合解析結果はこれまでの小規模な報告での AZT と IFN の高い有効性を再現しており, この併用療法は白血化した ATL に対する優れた標準治療であると考えられるべきである。

3) Ishitsuka K, et al. (Int J Hematol. 2010; 92: 762-4)¹¹⁾ (Prospective and pilot study)

目的▶ 海外から ATL に対して有望と報告されているインターフェロン α (IFN α) とジドブジン (AZT) 併用療法を日本人で検討する。

方法・結果▶ 3 名の患者を対象とした小規模な研究結果から結論を導くことは困難であるが, IFN/AZT 療法は明らかな抗 ATL 効果を示した。

結論▶ 本報告は, 日本での今後の ATL 治療の開発に貢献することが期待される。

D 根拠となった臨床試験の問題点と限界

IFN/AZT 療法についての上記の報告の多くは有望であるが, 小規模な第 2 相またはパイロット試験結果と多施設の診療録調査による併合解析結果であり, とともに質の高いエビデンスに基づいているわけではない。当初の NEJM 誌への報告結果も初発例に限るとその奏効割合と MST は当時の JCOG-LSG で検討された化学療法より下回っていたことから, 日本でこの治療法は本格的に検討されなかった¹³⁾。ただ IFN α /AZT 療法の毒性は全身化学療法と比較すると軽微なこともあり, 最近の併合解析結果をもとに, 表の国際合意と NCCN ガイドラインでは, エビデンスレベルは低いがりんパ腫型以外の ATL に対して IFN/AZT 療法を推奨している。しかし 2) の報告では, IFN/AZT 療法群での治療成績は白血化している 3 病型で化学療法群よりも上回っていたが, 急性型 ATL に対する彼らの化学療法の治療成績は, 日本での化学療法の成績と比べて下回っていた (図 1)。一方, 慢性型とくすぶり型では, 症例数は少ないものの観察期間中央値 5 年で全例が生存しており, 皮膚病変の改善にも有用であったと報告されている。この結果は, 同病型に対する日本での Watchful waiting の 5 年, 10 年, 15 年生存割合は 47.2%, 25.4%, 14.1% であり, 生存曲線にプラトーはなかったことに比べて有望である¹⁴⁾。

IFN/AZT 療法は, 長期にわたる治療が必要であり, 毒性としては倦怠感などの全身症状, 造血障害など多様であるが, 化学療法や allo-HSCT に比べて毒性は低いと報告されている。

E 本邦の患者に適応する際の注意点

IFN/AZT 療法は, 確かに ATL に対して有望な治療法であるが, これまでの海外での小規模な臨床的検討と後方視的解析による evidence level が十分でないことから, 現時点では一般診療では推奨されない。なお, IFN, AZT ともに現在わが国における ATL に対する保険適用はな

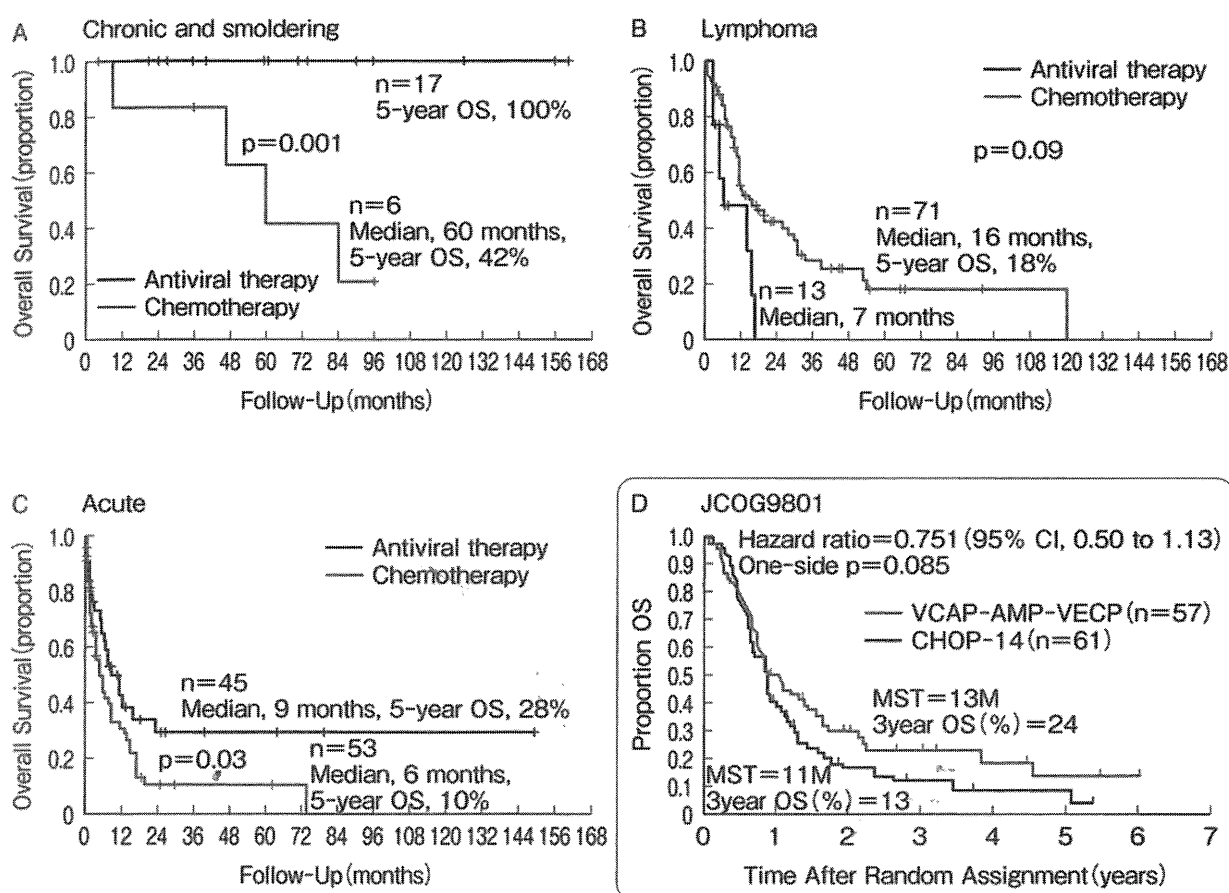


図1 米国、欧州、中米におけるATLに対するIFN/AZT療法と化学療法による全生存割合の病型別比較

A) 慢性型およびくすぶり型

(文献4と10より改変、引用)

B) リンパ腫型

C) 急性型

参考図:

D) 日本におけるアグレッシブATLに対するVCAP-AMP-VECP療法とCHOP-14療法の比較視線での全生存割合

い。現在わが国では、indolent ATL に対する IFN/AZT 療法と無治療経過観察療法 (WW) との比較試験が計画されている。

F コメント

エビデンスではATLに対するIFN/AZT療法についての結果を解説したが、特にindolent ATLに対して有望であることから、WWとの優劣についての早期の検証が望まれる。一方高悪性度ATLに対しては表と別稿にあるように、強力な化学療法、allo-HSCTが標準治療とされ、再発難治の場合は、抗CCR4抗体などの新薬が適用される。IFN/AZT療法は急性型において奏効割合はさほど高くないが、寛解に導入されればその長期予後は良好と報告されている。一方リンパ腫型に本療法が奏効しにくい機序としてp53異常の関連が指摘されている。

最近、同療法に亜ヒ酸を追加したIFN α /AZT/亜ヒ酸併用療法の、慢性型ATLを対象とした第II相試験(10名)の結果が報告され、7名にCR、3名にPRが得られているものの、観察期

間が短く長期予後は明らかではない。さらに毒性は IFN α /AZT 併用療法に比べて強かったことから、亜ヒ酸の上乗せの意義は小さいと考えられる¹⁵⁾。

文献

- 1) Takatsuki K, editor. Adult T-cell Leukemia. Oxford: Oxford University Press. New York, 1994.
- 2) Lymphoma Study Group (1984-1987). Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. *Leuk Res.* 1991; 15: 81.
- 3) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.* 1991; 79: 428.
- 4) Tsukasaki K, Fukushima T, Utsunomiya A, et al. Phase III study of VCAP-AMP-VECP vs. biweekly CHOP in aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL): Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9801. *Blood.* 2005; 106(11): 239a.
- 5) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 453-9.
- 6) Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alpha and zidovudine. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1744.
- 7) Hermine O, Bouscary D, Gessain A, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1749-51.
- 8) White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2001; 40: 287.
- 9) Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol.* 2001; 113: 779.
- 10) Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of Zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol.* 2010; 28(27): 4177-83.
- 11) Ishitsuka K, Katsuya H, Toyota T, et al. Interferon-alpha and zidovudine for relapsed/refractory adult T cell leukemia/lymphoma: case reports of Japanese patients. *Int J Hematol.* 2010; 92(5): 762-4.
- 12) Hodson A, Crichton S, Montoto S, et al. Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29(35): 4696-701.
- 13) Tobinai K, Kobayashi Y, Shimoyama M. Interferon alpha and zidovudine in adult T-cell leukemia-lymphoma. Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1285.
- 14) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood.* 2010; 115(22): 4337-43.
- 15) Kchour G, Tarhini M, Kooshyar MM, et al. Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Blood.* 2009; 113(26): 6528-32.

〈塚崎邦弘〉

K 成人T細胞白血病・リンパ腫

Q 1 診断, 疾患分類, 治療指針は?

A) 診断

成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL) は、ヒトTリンパ球向性ウイルスI型 (HTLV-1) 感染細胞の腫瘍化によって引き起こされる末梢性T細胞腫瘍である。Cell to cell infectionによるHTLV-1の感染経路としては、授乳、輸血、性交渉が主なものであるが、通常ATLの発症は母乳による母児感染後に生じる。ATLの発症年齢は平均60歳前後であり、HTLV-1感染からATLの発症までに長い潜伏期間を要する。HTLV-1キャリアのうちATLを発症するのは年間0.05～0.1%前後と考えられている¹⁾。

末梢血の異常リンパ球増加やリンパ節腫脹、皮疹などの病変を認め、末梢性T細胞リンパ腫であることが証明されれば、血中抗HTLV-1抗体が陽性ならば臨床的にATLと診断される。さらにサザンブロット法を用いてHTLV-1感染細胞のモノクローナルな増殖を証明すれば診断は確実となる。高カルシウム血症や日和見感染症で発症することもあるため、基礎疾患として鑑別する必要がある。

B) 疾患分類

ATLと診断後は、病型分類を行い、治療方針を検討する。ATLは、白血化、リンパ節病変、多臓器浸潤、高Ca血症、高LDH血症などの有無や程度に応じて、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4病型に分類される²⁾ (表1)。急性型とリンパ腫型のATLはそれぞれ白血化とリンパ節病変を認めるが、それに加えて、多臓器浸潤、高Ca血症や基準値の2倍以上のLDHの上昇を呈することが多い。一方で、慢性型とくすぶり型のATLでは白血化や皮膚、肺病変は認めるが、他の臓器浸潤や高Ca血症、基準値の2倍以上の高LDH血症を呈さない。生存期間中央値 (MST) は、急性型6.2カ月、リンパ腫型10.2カ月、慢性型24.3カ月、くすぶり型60カ月以上と報告されている。

C) 治療指針

急性型やリンパ腫型のATLは急速に進行し予後不良なため診断後早期に化学療法の適応となる。予後不良因子 (血中LDH, BUN, アルブミンのいずれかが異常) を有する慢性型のATLも予後不良であり化学療法の適応と考えられている。一方で、くすぶり型や、予後不良因子を有さない慢性型の

表1 JCOG-LSGによるATL臨床病型の診断基準

	くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型
抗HTLV-I抗体	+	+	+	+
リンパ球 ($\times 10^9/l$)	< 4	$\geq 4^a$	< 4	*
異常Tリンパ球	$\geq 5\%$	$+^b$	$\leq 1\%$	$+^b$
T細胞マーカーを持つ花細胞	時々	時々	No	+
LDH	$\leq 1.5N$	$\leq 2N$	*	*
補正Ca (mEq/l)	< 5.5	< 5.5	*	*
リンパ節腫大 (組織学的に証明済)	No	*	+	*
腫瘍部位				
皮膚	**	*	*	*
肺	**	*	*	*
リンパ節	No	*	Yes	*
肝	No	*	*	*
脾	No	*	*	*
中枢神経	No	No	*	*
骨	No	No	*	*
腹水	No	No	*	*
胸水	No	No	*	*
消化管	No	No	*	*

N: 正常上限

*: 条件の制約なし.

** : 他の項目が満たされれば不可欠ではない. しかし末梢血の異常リンパ球が5%以下の場合は組織学的に証明された腫瘍部位を必要とする.

^a: Tリンパ球増加 ($3.5 \times 10^9/l$ 以上) を伴うことが必要.

^b: 末梢血の異常リンパ球が5%以下の場合は組織学的に証明された腫瘍部位を必要とする.

(文献2を改変)

ATLは緩徐な経過をたどるため無治療で経過観察されることが多い (Watchful waiting). しかし、経過中に急性転化すると、その後は急性型・リンパ腫型のATLと同様に予後不良なため化学療法の適応となる。慢性型やくすぶり型で病変が皮膚に限局している場合には、ステロイドの外用など局所療法が試されることが多い。くすぶり型や慢性型のATL患者の長期フォローの結果、これらの中には長期生存する症例も存在するが、10年以上経過してから急性転化し死亡する症例もあった。一方で、短期間で死亡する症例も認め、全体としてその予後は必ずしも良好ではないことが報告されており、これらの病型に対する新たな治療戦略の構築が求められている³⁾。

我が国および欧米の専門医によるコンセンサスレポートが作成され、検査や治療方針の recommendation や、治療効果を判定する際の response criteria についてもまとめられており、ATLの診療に際して参考になる⁴⁾。

Q2 薬物療法の実際は？

急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型のATLに対しては、従来は非Hodgkinリンパ腫に対する化学療法に準じた併用化学療法が試みられてきたがMSTはいずれも8カ月前後であった。これに対し、Japan Clinical Oncology GroupのLymphoma Study Group (JCOG-LSG)では、VCAP-AMP-VECP療法 (LSG15/mLSG15療法)を開発し、治療成績の改善が報告されている。この治療法では、G-CSFを併用することにより治療間隔を短縮し治療強度の増強を図り、ATLの多剤耐性克服を目指してCarboplatin/Ranimustineを組み込んでいる。さらに、ATLで好発する中枢神経病変に対して予防的髄腔内注入も併用している(表2)。70歳未満で、performance statusや主要臓器機能が保たれた患者に対してmLSG15とbi-weekly CHOP療法の前向き比較試験が施行され、奏効率72% (完全寛解40%) vs 66% (25%)、1年無増悪生存割合28% vs 16%、3年全生存割合24% vs 13%と、mLSG15療法において良好な完全寛解割合と3年全生存割合が報告されている⁵⁾(図1)。依然として十分な治療成績とはいえませんが、mLSG15療法は現時点ではATLに対する標準的な化学療法と考えられている。

一方で、ATLでは、70歳以上の高齢者や、初発時から全身状態が不良の症例が少なからずみられる。これらの症例に対する標準的な治療法は確立していない。我々の施設では、mLSG15療法を1/2～2/3量程度に減量して治療を行い、寛解もしくは部分寛解が得られた場合には、若年者であれば(場

表2 高悪性度ATLに対するmLSG15療法⁴⁾

次コースは29日目に開始し、6コース繰り返す。MTX 15 mgとAra C 40 mg, PSL 10 mgの髄注を2, 4, 6コース前に実施する。好中球数が1,000/ μ l未満となれば5,000/ μ lに回復するまでG-CSFを使用する。

	day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
VCAP																															
VCR	1 mg/m ²	○																													
CPA	350 mg/m ²	○																													
ADM	40 mg/m ²	○																													
PDN	40 mg/m ²	○																													
AMP																															
ADM	30 mg/m ²							○																							
MCNU	60 mg/m ²							○																							
PDN	40 mg/m ²							○																							
VECP																															
VDS	2.4 mg/m ²															○															
ETP	100 mg/m ²															○	○	○													
CBDCA	250 mg/m ²															○															
PDN	40 mg/m ²															○	○	○													
G-CSF			↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑				↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

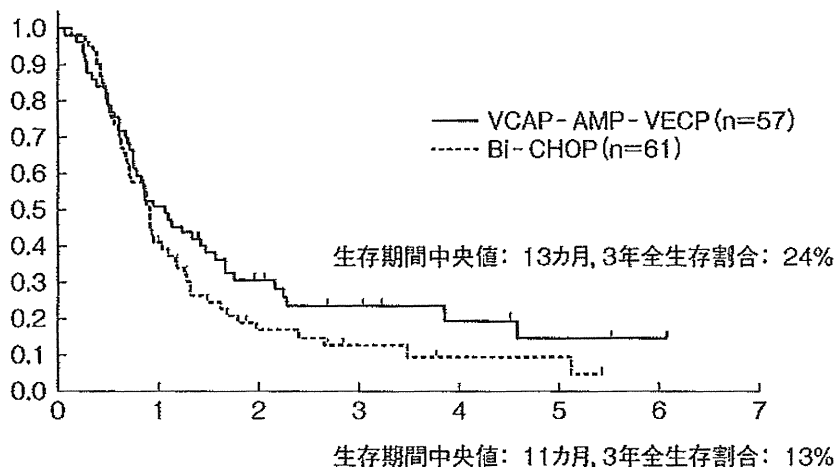


図1 JCOG0908 適格症例の全生存期間⁴⁾

Bi-CHOP 療法の生存期間中央値は 11 カ月、3 年全生存割合は 13% であったのに対して、VCAP-AMP-VECP 療法の生存期間中央値は 13 カ月、3 年全生存割合は 24%であった。

合によっては通常量へ増量し) 加療を継続し、高齢者であればエトポシド少量内服に切り替え外来治療への移行を目指すようにしており、中には長期生存者も認めている。エトポシドやソブゾキサンの少量内服療法が有用であるとの報告もある。

その他の薬物療法としては、主に欧米で行われている、インターフェロン α と抗ウイルス剤であるジドブジンの併用療法 (IFN/AZT 療法) がある。多数例の後方視的解析の結果では、急性型、慢性型、くすぶり型など白血化を認める病型に対して有効である一方で、リンパ腫型では効果が乏しいと報告されている⁶⁾。くすぶり型や慢性型の治療成績は我が国における watchful waiting の成績よりも良好であり注目に値する。一方で、前向き試験の結果ではないこと、急性型に対する成績は mLSG15 に劣ること、これらの薬剤は本邦では ATL に対する保険適応は得られていないこと、などの問題点がある。この報告を受けて、我が国でも IFN/AZT 療法の臨床試験実施に向けて準備が進められている。

ATL では、mLSG15 のような多剤併用化学療法で一旦寛解となっても多くの場合再発を認める。再発例に対する salvage 療法についてはまとまった成績はほとんど報告されていない。我々の施設では mLSG15 療法に対する治療抵抗例や、寛解後の再発例に対して、イリノテカンとシスプラチンの併用療法を行い、奏効期間は短いものの奏効率 45.2% (完全寛解 9.7%, 部分寛解 35.5%) と効果を認めている。

表 3 に、mLSG15 療法の概要を示す。

表3 mLSG15療法

a), b), c) からなる治療を, 4週を1コースとして計6コース実施する。

薬剤	用法・用量	使用日
a) VCAP		
ビンクリスチン	1 mg/m ² , iv	1
シクロホスファミド	350 mg/m ² , div	1
ドキソルビシン	40 mg/m ² , div	1
プレドニゾロン	40 mg/m ² , po	1
b) AMP		
ドキソルビシン	30 mg/m ² , div	8
ラニムスチン	60 mg/m ² , div	8
プレドニゾロン	40 mg/m ² , po	8
c) VECF		
ビンデシン	2.4 mg/m ² , iv	15
エトポシド	100 mg/m ² , div	15～17
カルボプラチン	250 mg/m ² , div	15
プレドニゾロン	40 mg/m ² , po	15～17

- ・ 2, 4, 6 コース前に髄注 (シタラピン 40 mg/body + メトトレキサート 15 mg/body + プレドニゾロン 10 mg/body) を行う。
- ・ カルボプラチンの用量は Ccr 値に応じて減量する。
- ・ 好中球数が 1,000/mm³ 未満の場合は, 治療日およびその前日以外は連日 granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) の皮下注を行い, 好中球数 5,000/mm³ 以上となれば G-CSF を休薬する。
- ・ 高度な貧血, 血小板減少症が高頻度で起こるので, 症状に注意して適宜輸血を行う。

Q 3

造血幹細胞移植の適応と実際は？

ATL に対する化学療法の治療成績は向上しているものの, 大部分が再発し治療難反応性となるため, 治療成績の改善を目指して造血幹細胞移植療法が試みられている。自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法については, 再発率が高く有用性は認められていない。一方, 同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) では graft versus ATL 効果による治療成績の改善が期待されている。ATL に対する allo-HSCT の多数例の後方視的解析の結果, 様々な幹細胞源を用いた移植を含めた全体の解析で, 3年生存割合は 33% と有効性が報告されている⁷⁾。高齢 (> 50 歳), 男性, 完全寛解以外での移植や, HLA 一致同胞ドナーからの移植と比較して臍帯血移植では成績が不良であった。JCOG-LSG では ATL に対する骨髄破壊的 allo-HSCT の有効性を検証するために前向き臨床試験を行っておりその結果が注目される。ATL は高齢者に多い疾患であることから, 骨髄非破壊的前処置を用いた allo-HSCT についても臨床試験が行われおり, 期待されている⁸⁾。

このように allo-HSCT は長期生存が期待できる有望な治療法と考えられているが, 一方で, 年齢や全身状態, 治療反応性など, 選択された症例に移植が施行されている可能性を考慮する必要がある。

移植の時期、前治療、幹細胞のソースなど、最適な移植法についても不明な点が多い。例えば HTLV-1 キャリア同胞ドナーとノンキャリア非血縁ドナーのいずれを選択するかについては、HTLV-1 キャリアドナーからの移植後にドナー細胞由来の ATL を発症したとの報告がある⁹⁾。我々の施設では、ドナーが抗 HTLV-1 抗体陽性の場合、サザンブロット法で HTLV-1 感染細胞のモノクローナルな増殖がないことを確認してからドナーとしている。移植後早期の移植関連有害事象による死亡も依然として多く、一方では前述の化学療法でも寛解に到達した症例では長期生存の可能性も報告されているため、実際の移植実施に関しては十分なインフォームドコンセントが必要である。

Q 4 合併症の場合、どのように治療すればよいか？

ATL 患者は、特に細胞性免疫の低下した compromised host であり、日和見感染症の合併に注意が必要である。中でも重要なのが、真菌感染症、ニューモシスチス肺炎 (PCP)、サイトメガロウイルス (CMV) 肺炎である。慢性型やくすぶり型の患者も日和見感染症を合併することがある。化学療法の施行に際しては、真菌感染症に対してアムホテリシン B、フルコナゾール、イトラコナゾールなどの予防内服を行う。真菌感染症の発症を疑った場合には、積極的に画像診断およびβD グルカンや各種真菌抗原の血清学的検査を行い、所見に応じてフルコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギン、ボリコナゾール、リポソーマルアムホテリシン B などの使用を検討する。PCP に対しては ST 合剤の予防内服を行う。PCP 発症時には ST 合剤の大量内服など適切な治療を行う。抗生剤/抗真菌剤抵抗性の発熱や、間質性肺炎を合併した際には、CMV 感染症を疑い、胸部 CT や血中 CMV 抗原測定を検討する。CMV 感染症の合併に対してはガンシクロビルを使用する。間質性肺炎・びまん性肺障害の合併時は、ATL の肺浸潤や抗癌剤などによる薬剤性肺炎を鑑別する必要もあり注意を要する。結核の既往のある症例ではイソニアジドを予防的に使用する。

急性型 ATL では高頻度に高 Ca 血症の合併を認める。高 Ca 血症に対しては、ATL に対する化学療法を行うとともに、補液、エルカトニン製剤、ビスホスホネート製剤を使用する。

以下に、予防内服の例を示す。

○真菌感染症の予防内服

- ・アムホテリシン B (ファンギゾンシロップ[®]) 600 mg 3 ×
- ・フルコナゾール (ジフルカン[®]) 100 mg 1 ×
- ・イトラコナゾール (イトリゾール[®]) 200 mg 1 ×

○PCP の予防内服

- ・スルファメトキサゾール/トリメトプリム (バクタ[®]) 1.0 g 1 ×

○結核症の予防内服

- ・イソニアジド (イスコチン[®]) 0.3 g 1 ×

Q5 HTLV-1 キャリアの指導はどのように行うべきか？

HTLV-1の感染経路としては、輸血、性交渉、主に母乳を介した母児感染の3つが知られている。日本では献血時の抗HTLV-1抗体のスクリーニングが1984年に開始された後、輸血による感染はほぼ阻止された。HTLV-1のendemic areaの一部におけるHTLV-1キャリア妊婦への授乳遮断の介入試験では、児の抗体陽転率をそれまでの約30%から約3%と著明に低下できている。約3%の陽転の機序については、経産道感染などが推定されている。Endemic areaにおいて抗体陽性率は、男性よりも女性に高く、加齢とともに高くなる。これらは、性交渉による感染が女性で男性よりも高頻度であり、また加齢とともにリスクが増すためと考えられている。また、高齢者での高陽性率には乳児期の年代の違いも関与する。HTLV-1のendemic areaにおける各年齢層での抗HTLV-1抗体陽性率が、介入試験をしなくても10年以上フォローすると低下傾向にあることがいくつかの地域から報告されており、新生児期を中心とした環境要因の変化がこれに関与していると推定されている。

HTLV-1キャリアの生涯におけるATL発症率は数%と推定されているが、多くの悪性腫瘍と同様に女性よりも男性で好発する。稀に成人での輸血によるHTLV-1感染後のATL発症が報告されているが、大多数のATL患者は母児感染後に数十年を経て本疾患を発症したことが疫学調査で強く示唆されている。

ATL発症危険群を同定するため、JSPFAD (HTLV-1感染者コホート共同研究班) 研究では日本全国の拠点病院で2002年から2008年までの期間に1,218例(男性426例,女性792例)の無症候性キャリアが前向きにフォローされた¹⁰⁾。登録時のキャリアの方の感染細胞率はゼロから高い人で55%と非常に幅広く、中央値は1.6%であった。フォローアップ中に14例がATLを発症したが、これらの症例のベースラインのウイルス量は有意に高かった(range, 4.2-28.6 copies/100 PBMC)。このコホートにおけるATL発症要因について多変量解析したところ、高ウイルス量(4%以上)のほかに、高齢(40歳以上)、ATLの家族歴、初回HTLV-1抗体検査が他の疾患治療中であることが同定された。

最近の献血者による全国調査では、九州や沖縄では減少傾向にあるものの、首都圏や中部地方などの都市部ではむしろキャリア数が増加傾向にあり、全体では約100万人で1980年代とほぼ不変であることが報告された。この結果を受けて、日本全国の妊婦健診で2011年度からHTLV-1抗体検査が公費負担で行われることとなった。

実際に医師、看護師、保健士等がHTLV-1キャリアへの告知・指導をする場面としては、献血、母児感染スクリーニング、患者の家族の3つが代表的なものである。いずれの場合も、HTLV-1に関しての質問があれば、新たな感染予防が可能であること、HTLV-1キャリア自身には特に治療や日常生活の制限を要しないこと、キャリアにおけるATL発症予防法は確立していないがその生涯での頻度は数%と高くないことを説明する。さらには、ATL以外にもHTLV-1関連痙性麻痺(HAM)、ブドウ膜炎(HAU)を発症することがあるが、その頻度はより低いことも説明する。

献血時にHTLV-1キャリアと判明した場合、1999年以降は赤十字血液センターから献血者に文書で

通知するようになった。陽性との通知を受けた献血者の一部は電話等でセンターへ問い合わせをしているが、その後に医療機関を受診することは長崎などの endemic area では稀である。上述したように妊婦の HTLV-1 検診が始まるため、全都道府県で HTLV-1 母児感染対策協議会が設置されることになった。

Q 6 次世代の薬物療法にはどのようなものがあるか？

前述のように、ATL に対する化学療法の治療成績の向上や、allo-HSCT の有望な成績が報告されているが、これらは年齢や全身状態、治療反応性など、選択された症例に施行されていることを考慮する必要がある。特に造血幹細胞移植については、実際には多くの症例が適応を有していない現状もあり、ATL に対する新たな治療薬の開発が期待されている。

CD20 陽性 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブ導入の成果はめざましいものであったが、ATL を含む T 細胞リンパ腫に対しても抗体療法の開発が進められている。CCR4 はケモカイン受容体の一種であるが、ATL の約 90% と、その他の末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) の約半数に発現していることから、抗体療法の標的として注目されている。我が国において、FcγR を除くことにより抗体依存性細胞障害活性を高めたヒト化抗 CCR4 抗体製剤が開発され臨床応用が進められている。CCR4 陽性の aggressive ATL と PTCL の再発例に対する第 I 相臨床試験では、14 症例中 2 症例の完全寛解を含め、計 5 症例 (31%) で治療効果を認めた¹¹⁾。現在、化学療法との併用についても臨床試験が実施されており、その結果が注目される。

レナリドミドは、多様な作用機序を持つ薬剤として、多発性骨髄腫をはじめとして、様々な腫瘍に対してその抗腫瘍効果が期待されている。皮膚 T 細胞リンパ腫や PTCL についても臨床試験が実施され有効性が報告されていることから、ATL に対する効果も期待されている。現在 aggressive ATL と末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) の再発例に対する臨床試験が行われており、その結果が注目される。

その他に日本で開発中の新規薬剤としては、T リンパ球で重要なプリン・サルベージ酵素である Purine nucleoside phosphorylase の阻害剤、IL-2 にジフテリア毒素を結合した Denileukin diftitox などがある。

Review Article: Study Group

Lymphoma Study Group of JCOG

Kunihiro Tsukasaki^{1,*}, Kensei Tobinai², Tomomitsu Hotta³ and Masanori Shimoyama²

¹Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki, ²National Cancer Center Hospital, Tokyo and ³NHO Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

*For reprints and all correspondence: Kunihiro Tsukasaki, Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, 1-12-4 Sakamoto, 852 Nagasaki, Japan.
E-mail: tsukasak@net.nagasaki-u.ac.jp

Received August 8, 2011; accepted October 27, 2011

The Lymphoma Study Group (LSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) was initiated in 1978 by five institutions and now has 47 members. JCOG-LSG has focused on combined modalities, dose intensification and the incorporation of new agents for major disease entities of lymphoid malignancies. More than 30 trials including 10 randomized trials have been conducted for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL), adult T-cell leukemia–lymphoma (ATL), lymphoblastic lymphoma/acute lymphoblastic leukemia, Hodgkin's lymphoma (HL), multiple myeloma, NK/T-NHL and indolent B-NHL, and correlative epidemiological and pathological studies have been performed on human T-lymphotropic virus type-I and T/B cell phenotypes. The first trials for aggressive NHL revealed significant differences in the prognosis of ATL, non-ATL T-NHLs and B-NHLs, establishing a subclassification of ATL, and leading to the establishment of standard therapies for ATL and localized nasal natural killer/T-NHL. Recently, for B-NHLs including diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma, and indolent B-NHLs, regimens incorporating rituximab have been evaluated. The JCOG-LSG trials for HL led to the approval of dacarbazine for the National Health Insurance in Japan. The multicenter trials by the JCOG-LSG combining new modalities such as molecular-targeting agents will contribute to further improvements in the treatment of lymphoid malignancies.

Key words: clinical trial – lymphoid malignancy – Lymphoma Study Group – Japan Clinical Oncology Group – T- and B-cell lymphoma

INTRODUCTION

Lymphoid malignancies consist of B-cell and T/natural killer (NK)-cell neoplasms, which are clonal tumors of mature and immature B cells, T cells or NK cells at various stages of differentiation (1). Paradigm shifts in the management of lymphoid malignancies have been achieved by the discovery of new disease entities, revision of classifications and development of new agents. The diagnosis of lymphoid malignancies improved significantly in the 1980s mainly with the development of immunophenotypic analyses using monoclonal antibodies. This resulted in the discovery of several new

disease entities. Among them, adult T-cell leukemia–lymphoma (ATL) was first described in Japan by Takatsuki and colleagues (2) in 1977 and was found to be associated with human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1), the first RNA retrovirus associated with human diseases, in the early 1980s (3–5).

Treatment of lymphoid malignancies has been improved by the development of standard combination chemotherapy such as CHOP, secondary in association with the advances in diagnosis and classification described above, and by the development of new agents and modalities such as an anti-CD20 antibody for CD20-expressing B cell

malignancies, autologous/allogeneic (auto/allo)-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with the prophylactic use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), and thalidomide and its derivatives and proteasome inhibitor for multiple myeloma (MM) (6,7).

Along with these advances in research for lymphoid malignancies, JCOG-LSG, which was initiated in 1978, has conducted more than 30 clinical trials including 10 randomized trials to establish new standard therapies for lymphoid malignancies (Tables 1–7 and Fig. 1) (8–10). In this article, we summarize the development of JCOG-LSG with the results of clinical trials.

HISTORY OF JCOG-LSG

Conducting clinical trials for the development of standard therapies requires investigators, a coordinating center and committees under the support of grant providers (8–10). Now, LSG, as in the case of other cancer study groups in JCOG, is conducting trials under the organization of JCOG. At first in 1978, following the success of multi-institutional clinical trials of oncology in the USA, a directed research project entitled 'A Study on Multidisciplinary Treatment for Solid Cancer' was started. Several disease committees

including LSG have been supported since then by Grants-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) in Japan. LSG was initiated in 1978 with only five institutions chaired by Masanori Shimoyama, MD, and included the T- and B-cell Malignancy Study Group as a subgroup to conduct epidemiological studies of ATL. It then grew to 17 institutions during 1980–84 to perform virological studies on ATL, resulting in the discovery of an etiological retrovirus called ATL virus by Yorio Hinuma, MD, in 1981. Meanwhile, LSG has conducted clinical trials for non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and later formed the Lymphoma Clinico-Pathological Panel to evaluate the reproducibility agreement rates of the pathological diagnosis of NHL. Then, the Autologous Bone Marrow Transplantation Study Group was initiated by Kensei Tobinai, MD, in 1990, which was later integrated into the LSG and the Breast Cancer Study Group in 1999. [LSG now consists of 47 institutions as an active disease committee in JCOG.]

Along with the development of standing committees and a statistical center, the multicenter cooperative oncology group was named the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) in 1990. JCOG has now a common Data Center, a Steering Committee and each of 13 cancer study groups including LSG. JCOG-LSG has conducted consecutive studies for

Table 1. Results of the JCOG-LSG trials for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

Protocol	Regimen	Patients risk category	Phase	No. of patients	%CR and uncertified CR	MST (months)	Survival (%)	Reference
JCOG7801	VEPA	All	II	100	52	NA	NA	11
JCOG8101		All	III	163				12
	VEPA			81	52	17	27 (4 years)	
	VEPA-M			82	62	24	37 (4 years)	
JCOG8701	LSG4	All	II	267	72	39	48 (5 years)	13
JCOG9002		All	III	447	67	NA	56 (5 years)	14
	LSG9			230	70	91	57 (5 years)	
	modified LSG4			217	65	78	55 (5 years)	
JCOG9203	VEPA/FEPP	Elderly	II	45	60	52	42 (5 years)	58
JCOG9505	upfront ASCT	HI/H	R-II	70	56	12	42 (4 years)	18
	CHOP-14			35	60	NA	42 (4 years)	
	DE-CHOP			35	51	NA	42 (4 years)	
JCOG9506		HI/H	II	43	NA	NA	58 (3 years)	NA
JCOG9508	CHOP	L/LI	II	213	NA	NA	74 (4 years)	17
JCOG9809		All	III	323 ^a			74 (2 years)	19, 20
	CHPO-14			162	67	NR	55 (8 years)	
	CHOP			161	62	NR	56 (8 years)	

VEPA consisting of vincristine (VCR), cyclophosphamide (CPA), prednisone (PSL) and doxorubicin (DOX); VEPA-M consisting of VEPA + methotrexate (MTX); LSG4 consisting of VEPA-B, M-FEPA and VEPP-B, where VEPA-B consisting of VEPA + bleomycin (BLM), M-FEPA consisting of moderate dose of MTX, vindesine (VDS), CPA, PSL and DOX, and VEPP-B consisting of VCR, CPA, PSL and procarbazine (PCZ); LSG9 consisting of dose-intensified mLSG4; DE-CHOP: dose-escalated CHOP; CR, complete response; MST, median survival time; NA, not applicable; NR, not reached, R-II, randomized Phase II study; ASCT, autologous stem cell transplantation.

^aNumber of enrolled patients until the early termination.

Table 2. Results of the JCOG trials for adult T-cell leukemia–lymphoma

Protocol	Regimen	Phase	No. of patients	%CR	MST (months)	Survival (%)	Reference
JCOG7801	VEPA	II	18	17	5	0 (3 years)	11
JCOG8101		III	54	28	8	8.3 (4 years)	12
	VEPA		24	17	NA	NA	
	VEPA-M		30	37	NA	NA	
JCOG8701	LSG4	II	42	43	8	12 (5 years)	13
JCOG9109	LSG11	II	60	28	7	16 (2 years)	31
JCOG9303	LSG15	II	93	36	13	31 (2 years)	32
JCOG9801		III	118				33
	mLSG15		57	40	13	24 (3 years)	
	CHOP-14		61	25	11	13 (3 years)	

For abbreviations, see Table 1. LSG 11 consists of 2'-deoxycoformycin, VCR, ETP, PSL and DOX; LSG15 consists of VCAP (VCR, CPA, PSL and DOX), AMP [DOX, raimustine (MCNU), VECF [VDS, ETP, carboplatin (CBDCA) and PSL], intrathecal MTX + PSL, with each intensified by the prophylactic use of G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor); mLSG15 is a modified LSG15.

Table 3. Results of the JCOG trials for lymphoblastic lymphoma/acute lymphoblastic leukemia

Protocol	Regimen	Phase	No. of patients	%CR	PFS (%)	MST (months)	Survival (%)	Reference
JCOG8702	LSG 5	II	46	78	NA	14	15 (7 years)	38
JCOG9004	LSG10	II	143	83	26 (5 years)	26	32 (7 years)	39
JCOG9402	LSG16	II	108	81	28 (5 years)	21	28 (7 years)	40

For abbreviations, see Tables 1 and 2. PFS, progression-free survival; LSG5 consists of VEPA-L [VEPA with L-asparaginase (L-ASP) and intrathecal (IT) MTX/PSL] and M-VEPA (moderate-dose methotrexate plus VEPA); LSG10 consists of induction by LSG5/consolidation by DCMP (DOX, AraC, VDS, PSL, IT-MTX/PSL)/MEVP (mitoxantron, ETP, VCR, PSL, IT-MTX/PSL)/maintenance by 6-mercaptopurine (6-MP)/MTX, with allowing HSCT; LSG16 consists of induction by VEPA-L/consolidation by DCMP and CCMOL (CPA, AraC, 6-MP, VCR, L-ASP with IT-MTX/PSL)/intensified maintenance with allowing HSCT.

Table 4. Results of the JCOG trials for advanced Hodgkin’s lymphoma

Protocol	Regimen	Phase	No. of patients	%CR	PFS (%)	Survival (%)	Reference
JCOG8905	C-MOPP/ABVd	II	79	84	73 (4 years)	85 (5 years)	41
JCOG9305	ABVd	II	128	81	78 (5 years)	91 (5 years)	42
JCOG9705	ABV + R	II	72 ^a	72	49 (2 years)	92 (2 years)	44

For abbreviations, see Tables 1–3. C-MOPP consists of CPA, VLB, PCZ and PDN; ABVd consists of DOX, BLM, VLB and dacarbazine (DTIC); ABV + R consists of DOX, BLM, VLB with radiation.

^aNo. of enrolled patients with eligibility until the early termination.

lymphoid malignancies since 1978 with the help of the Central Pathology Review, the Radiation Therapy Quality Assurance and the Central CT Review Committees.

The research on treatments for lymphoid malignancies by JCOG-LSG is now supported by four grants for the principal investigators of the LSG studies by MHLW and Grants-in-Aid for Cancer Research (23A-17). JCOG-LSG

has conducted more than 30 clinical trials including 10 randomized trials for several entities of lymphoid malignancies, meta-analyses of them, and correlative epidemiological and pathological studies on HTLV-1 and T/B-cell phenotype, respectively, providing several standard treatments, classifications and prognostic indexes for lymphoid malignancies as shown in the following sections.

Table 5. Results of the JCOG trials for advanced multiple myeloma

Protocol	Regimen	Phase	No. of patients	%RR (no)	Median PFS	MST (months)	Survival (%)	Reference
JCOG8906	COP/MP	II	69	51	13	39	51/27 (3/5 years)	48
JCOG9301		III	210					49
	MCNU-COP/MP		107	56	23	50	38 (5 years)	
	mCOP/MP		103	44	16	44	40 (5 years)	
JCOG0005-DI	VAD and up-front auto-HSCT	II	16 ^a	NA	NA	NA	NA	NA
JCOG0112	MP/VAD with IFN + PSL versus PSL	III	34 ^a					50
	VAD		16	44	NA	NA	NA	
	MP		17	47	NA	NA	NA	

For abbreviations, see Tables 1–4. DI, Data Center independent; IFN, interferon- α ; COP consists of CPA, VCR and PSL; MP consists of melphalan and PSL; mCOP/MP is a modified COP/MP; VAD consists of VCR, DOX and dexamethasone.

^aNo. of enrolled patients until the early termination.

Table 6. Results of the JCOG trials for indolent B-cell lymphomas and localized nasal natural killer/T-cell lymphoma

Protocol	Regimen	Diseases	Phase	No. of patients	%CR/CRu (no)	PFS (%)	Survival (%)	Reference
JCOG0203		Indolent B	III	300				52
	CHOP-14			151	76	43 (6 years)	88 (6 years)	
	CHOP-21			149	78	41 (6 years)	87 (6 years)	
JCOG0211-DI	DEVIC/50 Gy	Nasal NK/T	I/II	33	77 (20/26)	67 (2 years)	78 (2 years)	56

For abbreviations, see Tables 1–5. DEVIC consists of DEX, ETP, ifosfamide (IFM) and CBDCA.

Table 7. Summaries of the JCOG-LSG correlative studies on trials for malignant lymphomas

Protocol	Trials	Disease	No. of patients	Reference
JCOG0108-A	9305, 0705	Hodgkin	167	45
JCOG0108-A	9002, 9203, 9505, 9506, 9508, 9809	NHL	1141	55
		DLBCL		NA
		T/NK	136	55
JCOG0103-A		NHL	499	59

For abbreviations, see Tables 1–6. NHL, non-Hodgkin’s lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; T/NK, peripheral T and NK-cell lymphomas.

CONSECUTIVE AND ONGOING TRIALS FOR MAJOR LYMPHOID MALIGNANCIES BY JCOG-LSG

ADVANCED-STAGE, AGGRESSIVE NHL

Since 1978, chemotherapy trials have been consecutively conducted for patients with advanced-stage, aggressive NHL

in JCOG-LSG (Table 1 and Fig. 1). After the completion of JCOG7801, a Phase II study of VEPA therapy (vincristine, cyclophosphamide, prednisone and doxorubicin), with promising results, JCOG-LSG started in 1981 a randomized Phase III trial (JCOG8101) to evaluate VEPA versus VEPA-M [VEPA plus methotrexate (MTX)] for advanced-stage NHL (11,12). The difference in survival between the two arms was not significant; however, unique pretreatment variables predictive for efficacy were found. Three factors, leukemic change, poor performance status (PS) and T-cell phenotype, were negatively associated with both the complete remission rate (%CR) and overall survival (OS). In addition, ATL was found to have a much poorer prognosis than non-ATL peripheral T-cell lymphoma (26).

In 1987, JCOG-LSG initiated a Phase II study (JCOG8701) of a multiagent combination chemotherapy (LSG4 protocol) for advanced aggressive NHL (10). The LSG4 protocol consisted of three regimens: (i) VEPA-B (VEPA plus bleomycin), (ii) M-FEPA (MTX, vindesine, cyclophosphamide, prednisone and doxorubicin) and (iii) VEPP-B (vincristine, etoposide, procarbazine, prednisone and bleomycin). A central pathology review revealed 84 patients with T-NHL, including 42 with ATL, 151 with B-NHL and 33 with NHL of undetermined lineage

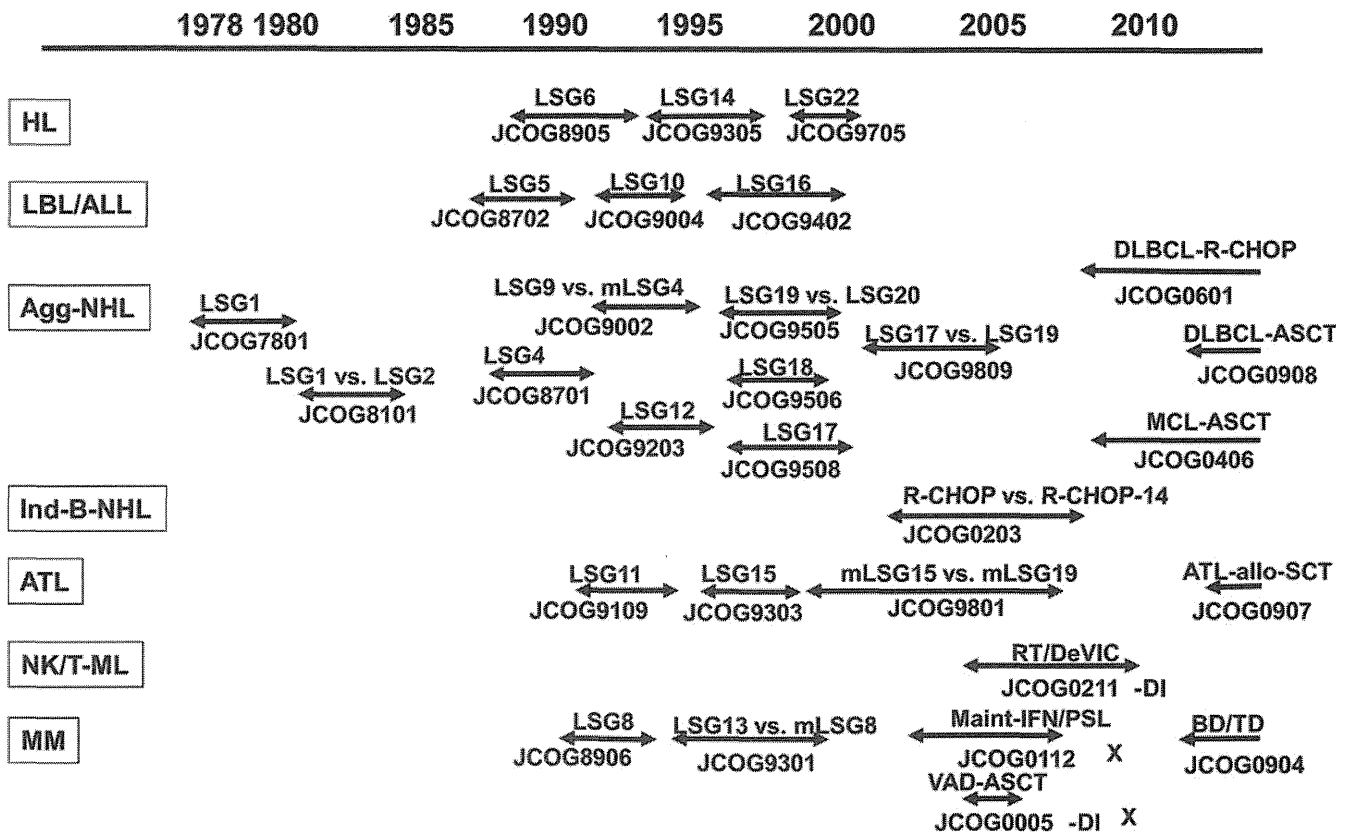


Figure 1. Consecutive studies by JCOG-LSG. HL, Hodgkin’s lymphoma; LBL/ALL, lymphoblastic lymphoma/acute lymphoblastic leukemia; Agg-NHL, aggressive non-Hodgkin’s lymphoma; Ind-B-NHL, indolent B-NHL; ATL, adult T-cell leukemia–lymphoma; NK/T ML, localized nasal natural killer/T-cell lymphoma; MM, multiple myeloma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma. LSG1, VEPA, consists of vincristine (VCR), cyclophosphamide (CPA), prednisone (PSL) and doxorubicin (DOX); LSG2, VEPA-M, consists of VEPA plus methotrexate (MTX); LSG4 consists of VEPA-B, M-FEPA and VEPP-B, where VEPA-B consists of VEPA plus Bleomycin (BLM), M-FEPA consists of a moderate dose of MTX, vindesine (VDS), CPA, PSL and DOX, and VEPP-B consists of VCR, CPA, PSL and procarbazine (PCZ); LSG5 consists of VEPA-L [VEPA with L-asparaginase (L-ASP) and intrathecal (IT) MTX/PSL] and M-VEPA (moderate-dose methotrexate plus VEPA); LSG6 consists of C-MOPP/ABVd; C-MOPP consists of CPA, VLB, PCZ and PDN; ABVd consists of DOX, BLM, VLB and dacarbazine (DTIC); LSG8 consists of COP/MP; COP consists of CPA, VCR and PSL; MP consists of melphalan and PSL; mLSG8 is a modified LSG8; LSG9 consists of dose-intensified mLSG4; LSG10 consists of induction by LSG5/consolidation by DCMP (DOX, AraC, VDS, PSL, IT-MTX/PSL)/MEVP (mitoxantron, ETP, VCR, PSL, IT-MTX/PSL)/maintenance by 6-mercaptopurine (6-MP)/MTX, with HSCT; LSG11 consists of DCF, VCR, ETP, PSL and DOX; LSG12 consists of VEPA/FEPP, where FEPP consists of vindesine, etoposide, procarbazine and prednisolone; LSG13 consists of raimustine (MCNU)-COP/MP; LSG14 consists of ABVd; LSG15 consists of VCAP (VCR, CPA, PSL, DOX), AMP (DOX, MCNU, PSL), VECP [VDS, ETP, carboplatin (CBDCA), PSL], intrathecal MTX + PLS, with each intensified by the prophylactic use of G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor); mLSG15 is a modified LSG15; LSG16 consists of induction by VEPA-L/consolidation by DCMP and CCMOL (CPA, cytarabine, 6-MP, VCR, L-ASP with IT-MTX/PSL)/intensified maintenance with allowing HSCT; LSG17, CHOP, consists of CPA, DOX, VCR and PSL; LSG18 consists of CHOP-14 followed by up-front autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT); LSG19 consists of CHOP-14; LSG22, ABV + R, consists of DOX, BLM, VLB with radiation; RT/DeVIC in JCOG0005DI consisting of VAD (VCR, DOX and DEX) followed by up-front auto-HSCT; Maint-IFN/PSL in JCOG0112 consisting of MP/VAD induction therapy followed by maintenance therapy with interferon plus PSL versus PSL; R-CHOP and R-CHOP-14 in JCOG0203 consisting of rituximab plus CHOP and rituximab plus CHOP-14, respectively; MCL-ASCT in JCOG0406 consisting of R-high-CHOP followed by CHASER, LEED and auto-HSCT; DLBCL-R-CHOP in JCOG0601 consisting of weekly rituximab plus CHOP versus R-CHOP; BD/TD in JCOG0904 consisting of bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone; ATL-allo-HSCT in JCOG0907 consisting of mLSG15 followed by allo-HSCT; DLBCL-ASCT in JCOG0908 consists of R-CHOP-14 versus R-CHOP-14 followed by CHASER as induction therapy prior to LEED and auto-HSCT.

(U-NHL). After a median follow-up of 56 months, the estimated overall 5-year OS rate was 48%: 60% in B-NHL, 45% in U-NHL, 35% in PTCL and 12% in ATL (Fig. 2). Unfavorable factors influencing OS that remained independently significant in Cox’s analyses were clinical diagnosis of ATL, total number of involved lesions ≥ 4 , C-reactive protein-positivity and Eastern Cooperative Oncology Group PS ≥ 2 .

JCOG8701 led to the following conclusions: (i) T-cell phenotype was an important pretreatment variable for aggressive NHL in Japan, and (ii) LSG4 protocol was effective against B-NHL. Since the clinical diagnosis of ATL was an independent unfavorable factor, ATL patients were excluded from subsequent JCOG trials for aggressive NHL, but LSG has started clinical trials specialized for ATL since then.

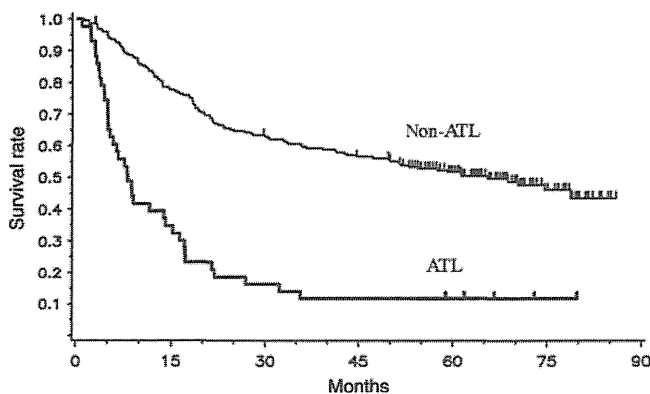


Figure 2. The Kaplan–Meier estimate of overall survival for all patients treated with LSG4 in relation to disease entity. ATL, adult T-cell leukemia–lymphoma.

JCOG9002, a randomized Phase III study, evaluated the dose-intensification strategy for doxorubicin and cyclophosphamide in the third-generation multiagent combination chemotherapy, LSG9 (VEPA-B/FEPP-AB/M-FEPA every 10 weeks; three courses, 28 weeks in total), when compared with second-generation combination chemotherapy, modified LSG4 (mLSG4) (VEPA-B/FEPP-B/M-FEPA every 14 weeks; four courses, 54 weeks in total) (14). Planned dose intensity (DI)/week of DOX and CPA was 1.9- and 1.5-fold higher in LSG9 than in mLSG4, respectively. Median actual DIs of DOX and CPA were 1.6- and 1.2-fold higher in LSG9 than in mLSG4, respectively, with no difference in 5-year OS and the %CR, revealing no survival benefit of the DI strategy.

In 1993, an intergroup US Phase III study revealed that CHOP remained the standard therapy for aggressive NHL when compared with second- and third-generation regimens (15). Also, the international prognostic index (IPI) for patients with aggressive NHL was developed (16). Based on these findings, JCOG-LSG changed the treatment strategy for aggressive NHL from the multiagent chemotherapies to the dose intensification of key agents, and initiated several Phase II studies of regimens based on CHOP for patients divided by IPI risk grouping. Among them, JCOG9508, a Phase II study of standard CHOP every 3 weeks for low and low-intermediate (L/LI)-risk patients with advanced aggressive NHL, revealed that the full dose of CHOP was feasible and effective for Japanese patients as for westerners (17).

JCOG9505, a randomized Phase II study of CHOP every 2 weeks (CHOP-14) and dose-escalated CHOP both supported with the prophylactic use of G-CSF in high-intermediate and high (HI/H)-risk aggressive NHL, revealed that the former was more promising with similar %CR and progression-free survival (PFS) rates, but lower toxicity (18). Following the results of JCOG9505, a randomized Phase III (JCOG9809) study comparing CHOP-14 with CHOP-21 in patients newly diagnosed with advanced-stage aggressive NHL at all IPI risk was conducted (19,20). A planned interim analysis revealed that dose intensification with

interval shortening of CHOP did not prolong PFS in advanced, aggressive NHL, resulting in an early stop to the study (19), and long-term follow-up confirmed the results (20). There were no remarkable differences in PFS or OS between the two arms. Secondary malignancies, including myelodysplastic syndrome, were significantly more frequent in the CHOP-14 arm.

Since around 2000, rituximab (R), an anti-CD20 monoclonal antibody, has changed the treatment strategy for all CD20-expressing B-cell neoplasms including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (21). Six to eight courses of rituximab plus CHOP (R-CHOP) every 3 weeks (R-CHOP-21) is now the standard therapy for DLBCL of all risk groups (22). To evaluate the efficacy of DI of rituximab, a randomized Phase II/III study, JCOG0601, is now ongoing comparing the standard with weekly R-CHOP for DLBCL, based on the results of a pharmacokinetic analysis of rituximab monotherapy in a Phase II study for relapsed or refractory aggressive B-NHL (23).

High-dose chemotherapy (HDC) supported with auto-HSCT has been evaluated after induction chemotherapy to improve the prognosis for poor-risk aggressive NHL. However, the results have been controversial in the era before rituximab (24). The US intergroup has conducted a randomized Phase III study evaluating the efficacy of the addition of HDC/auto-SCT after R-CHOP for high-risk DLBCL (25). Considering the next step in the clinical trial for poor-risk DLBCL, JCOG-LSG is now conducting a randomized Phase II study of R-CHOP every 2 weeks (R-CHOP-14) versus R-CHOP-14 followed by CHASER (cyclophosphamide, cytarabine, dexamethasone, etoposide, rituximab) as induction therapy prior to HDC, LEED (melphalan, cyclophosphamide, etoposide, dexamethasone) and auto-HSCT in poor-risk DLBCL (JCOG0908).

ADULT T-CELL LEUKEMIA–LYMPHOMA

JCOG-LSG has consecutively studied the treatment of ATL, which was discovered as a new disease entity just before the establishment of LSG. The earlier trials revealed a poor prognosis of ATL when compared with the other aggressive NHL (JCOG7801, 8101, 8701) (11,13,26). Then, a nationwide survey in 854 patients with ATL in Japan revealed that the major prognostic factors were advanced PS, high lactic dehydrogenase (LDH) level, age of 40 years or more, more than three involved lesions and hypercalcemia by multivariate analysis (27). Also, a classification of clinical subtypes into acute, lymphoma, chronic and smoldering types was proposed based on prognostic factors and clinical features of the disease (28). This subtype classification has been reported to be reproducible for predicting prognosis and has been widely applied for treatment decisions. Recently, a treatment strategy based on the clinical subtype classification and prognostic factors was suggested, including a watchful waiting approach, chemotherapy, antiviral therapy,

allo-HSCT and targeted therapies for clinical trials and clinical practice (29).

The disappointing results with conventional chemotherapies in the 1980s and the proposal for a subtype classification of ATL have led to a search for new active agents focusing on aggressive ATL in JCOG-LSG. The first Phase II study of combination chemotherapy with pentostatin (2'-deoxycoformycin, an inhibitor of adenosine deaminase) was conducted exclusively against aggressive ATL, based on the promising results of pentostatin monotherapy for relapsed or refractory ATL patients (30). However, the results were disappointing with a median survival time (MST) of 7 months similar to previous studies by JCOG-LSG (31). The next Phase II trial (JCOG9303) consisting of vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (VCAP); doxorubicin, ranimustine and prednisone (AMP); and vindesine, etoposide, carboplatin and prednisone (VECP) intensified with the prophylactic use of G-CSF revealed a promising response rate and MST superior to those obtained by our previous trials, despite considerable hematological toxicity (32). Based on the promising results of JCOG9303, we conducted a Phase III trial comparing modified (m)LSG15 (VCAP-AMP-VECP) with CHOP-14 both supported with G-CSF and intrathecal prophylaxis. The longer survival at 3 years and higher %CR with VCAP-AMP-VECP compared with CHOP-14 suggest that the former is a more effective regimen at the expense of greater toxicity, providing the basis for future investigations in the treatment of ATL (33). However, the MST of 13 months still compares unfavorably to other hematologic malignancies.

Allo-HSCT is now recommended for the treatment of young patients with aggressive ATL (29). To evaluate the promising efficacy of allo-HSCT, possibly associated with a graft-versus-ATL effect, especially in view of a comparison with intensive chemotherapy, a prospective multicenter Phase II study of mLSG15 chemotherapy followed by allo-HSCT, comparing the results with historical control in JCOG9801, has been initiated as JCOG0907.

A combination of interferon- α (IFN) and zidovudine (AZT) was reported as promising for the treatment of ATL in small Phase II trials in 1995 from the USA and Europe (34–36). Recently, in a worldwide retrospective analysis, it was reported that this combination might be effective especially for indolent ATL when compared with watchful waiting (37). A prospective Phase III study evaluating the efficacy of IFN/AZT when compared with watchful waiting for indolent ATL is to be initiated (JCOG PC908) under the highly advanced medical technology assessment system because IFN and AZT are not covered for ATL by the National Health Insurance in Japan.

LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA/ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Lymphoblastic lymphoma (LBL)/acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignancy of immature T/B lymphoblasts and takes an acute and aggressive course affecting relatively

young individuals. Treatment of child ALL/LBL has much advanced. In contrast, advances for adults have been modest.

JCOG7801 and JCOG8101 revealed that T-LBL and ATL had a poor prognosis compared with other NHLs. Then, a Phase II study of a short-term, combination chemotherapy without maintenance therapy (JCOG8702) for LBL/ALL revealed that a fraction of adult patients with the disease were curable with a short-term, six-drug chemotherapy regimen (38). The next Phase II study (JCOG9004), G-CSF-supported, intensive post-remission chemotherapy and subsequent allo/auto-SCT, revealed that survival and PFS were improved from JCOG8702 in adult ALL and LBL (39). The next chemotherapeutic regimen with the intensified induction and post-remission chemotherapy with auto/allo-HSCT in JCOG9402 was feasible; however, this study failed to show improvements in long-term follow-up results when compared with the historical control JCOG9004 (40).

To further improve the therapeutic outcomes of adults with LBL/ALL, novel strategies are warranted such as risk-adapted treatment for bcr-abl-positive poor prognostic ALL with abl inhibitors. Partly because of the relatively low incidence of LBL/ALL, JCOG-LSG never activated clinical studies after JCO9402.

HODGKIN'S LYMPHOMA

HL is the most chemo/radio-sensitive malignancy among malignant lymphomas, and clinical trials for the disease have steadily produced standard therapies. However, trials are less frequently conducted in Japan and other Asian countries because of a low incidence. Sequential Phase II studies for advanced HL (JCOG8905 and 9305) of C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone)/ABVd (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) and ABVd, respectively, both with a dose reduction of dacarbazine (250 mg/m²) because of severe emesis in previous studies in Japanese, confirmed a similar efficacy to those from the USA and Europe (41–43). Safety and efficacy profiles of dacarbazine included in C-MOPP/ABVd and ABVd led to the approval of dacarbazine for clinical use covered through the National Health Insurance by MHLW in Japan without industrial trials.

The next Phase II study of ABV deleting dacarbazine with increased dose of doxorubicin followed by IF-RT (JCOG9705) revealed at the interim analysis that the 2-year PFS was significantly inferior to JCOG9305 (ABVd), suggesting that dacarbazine is a key agent for the treatment of HL (44).

A recent meta-analysis of the two JCOG studies in HL revealed two independent factors for OS, male and an elevated serum LDH, after a multivariate analysis (JCOG0108A) (45). Partly because of the low incidence of HL in Japanese, JCOG-LSG never conducted clinical studies after JCO9705. Recent studies from westerners revealed the efficacy of further risk-adaptive treatment for HL, lower dose of chemo/radio-therapy for those at low risk and more