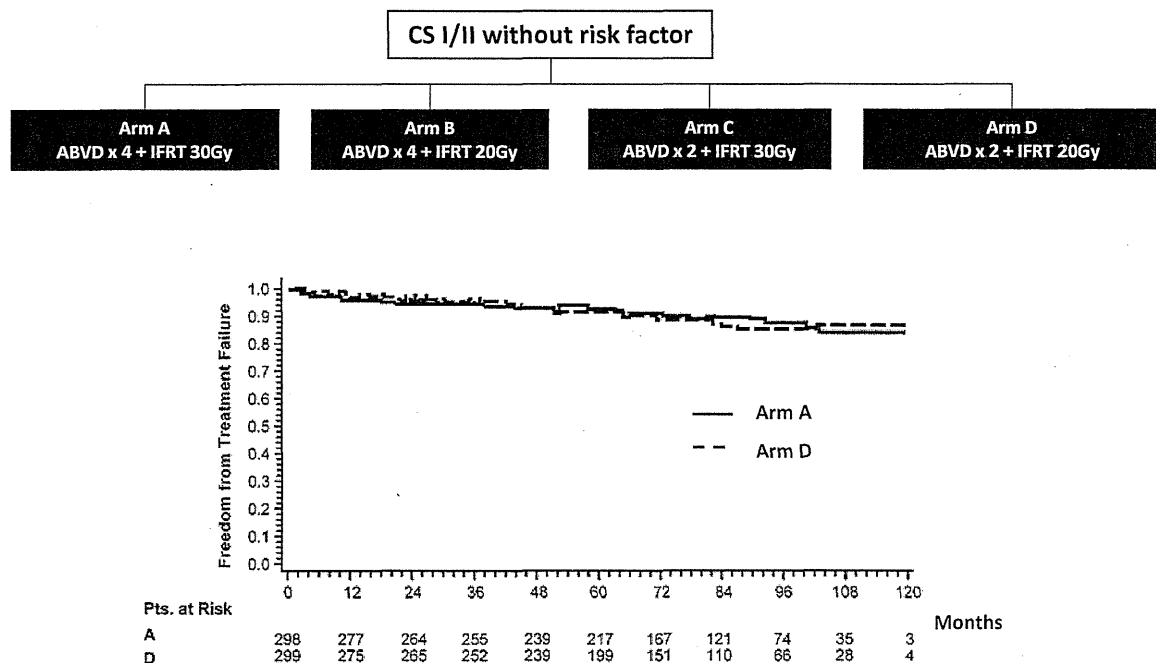


**Table 1** Criteria defining favorable or unfavorable limited stage Hodgkin lymphoma in each study group

Study group	EORTC/GELA	GHSG	NCIC/ECOG
Favorable	CS I-II w/o risk factor	CS I-II w/o risk factor	CS I-II w/o risk factor
Unfavorable	CS I-II w/risk factor	CS I, IIA w/risk factor (CSIIB with BMA or EN: advanced)	CS I-II w/risk factor (CS I-II with BMA or abdominal region: advanced)
Risk factors	A: BMA B: age ≥ 50 C: ESR ≥ 50 mm, if A ≥ 30 mm, if B D: 4 or more sites of disease	A: BMA B: EN C: ESR ≥ 50 mm, if A ≥ 30 mm, if B D: 3 or more sites of disease	A: age ≥ 40 B: MC or LD histology C: ESR ≥ 50 mm D: 4 or more sites of disease

EORTC/GELA, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte; GHSG, German Hodgkin Lymphoma Study Group; NCIC/ECOG, National Cancer Institute of Canada/Eastern Cooperative Oncology Group; BMA, bulky mediastinal adenopathy; EN, extranodal lesion; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MC, mixed cellularity; LD, lymphocyte depletion



**Fig. 2** Schema and result of HD10 trial (GHSG): favorable limited stage HL  
There was no difference in FFTF between ABVD 4 cycles+IFRT 30 Gy (arm A) and ABVD 2 cycles+IFRT 20 Gy (arm D). IFRT, involved field irradiation

ABVD 療法 6 コースを行い、領域照射を行わない計画の臨床第 II 相試験が報告された<sup>13)</sup>。71 例が対象となったが、全例で完全奏効または完全奏効不確定が得られ、無増悪生存率は観察期間中央値 60 ヶ月で 92%と CMT

と比べ遜色ない結果が報告された。NCIC は、予後良好群に対して ABVD 療法 4~6 コース (化学療法単独) と拡大照射野単独の比較、予後不良群に対しては ABVD 療法 4~6 コース (化学療法単独) と CMT (ABVD 療法

2コースと拡大照射野)の比較の臨床第III相試験を行った<sup>9,14)</sup>。病勢コントロールでは放射線療法を含む治療群が良好であったが、長期の全生存においてABVD療法単独が優れていることが示された。このように症例の選択には注意を要するが、限局期症例においても化学療法単独の有効性が示されている。

### 進行期HLの治療

#### ABVD療法

進行期のHLは化学療法が標準である。歴史的にはMOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, predonison)療法が広く用いられ、80%の奏効率を示し標準療法とされてきた。MOPP療法と非交差耐性の薬剤で構成されたABVD療法が開発され、Cancer and Leukemia Group B (CALGB)において、進行期HLを対象としMOPP療法、ABVD療法、MOPP-ABVD交替療法の3群比較の臨床第III相試験が実施され、ABVD療法はMOPP療法に比べfailure free survivalが優ることが報告された (CALGB8251試験)<sup>15)</sup>。生存率に有意差は認められなかったが、ABVD療法はMOPP療法に比べ急性期の毒性が低く、進行期ホジキンリンパ腫の標準療法となった。この結果は観察期間中央値14.1年の長期の経過観察でも確認された (Fig. 3)<sup>16)</sup>。投与回数は4コースまでに完全寛解に至った症例は2コース追加し6コースで終了、6コースまでで完全寛解に至った症例は2

コース追加し8コースまで行うことが推奨されている。その後、治療強度を高めたレジメンとABVD療法の比較試験が多くなされたが、ABVD療法と比較して優位性は証明されず、進行期ホジキンリンパ腫におけるABVD療法の標準治療としての地位が確立された。

#### BEACOPP療法

2003年にGHSGは進行期HLを対象とした標準BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, predonison, procarbazine)療法、増量BEACOPP療法 (etoposide, doxorubicin, cyclophosphamideを増量)、COPP-ABVD療法の3群の比較試験を報告した (HD9試験)<sup>17)</sup>。この研究はABVD療法類似のCOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, predonison)-ABVD療法に比べBEACOPP療法群 (標準BEACOPP療法、増量BEACOPP療法)が治療成功期間 (5年)において有意に優っている事を示した。また5年全生存率は増量BEACOPP療法で91%、COPP-ABVD療法で83%であり、統計的な有意差が認められた (Fig. 4)。有害事象は増量BEACOPP療法で高頻度であった。その後イタリアのグループをはじめABVD療法とBEACOPP療法 (多くは増量レジメン4コース後に標準量レジメン4コースを行う変法)の比較試験の結果が報告されている。原病コントロールにおいてBEACOPP療法は優れているが、全生存率での有意差は示されていない<sup>18,19)</sup>。現時点では増量BEACOPP療法

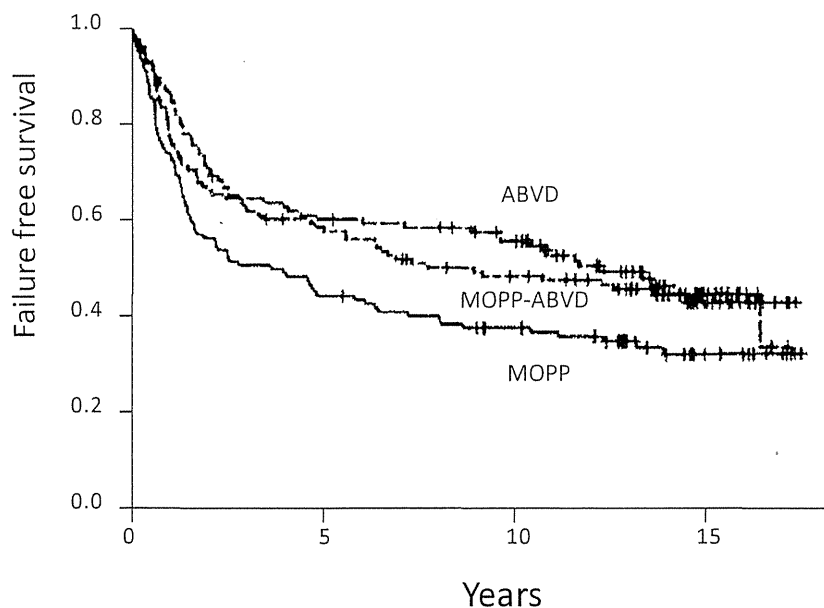


Fig. 3 Failure free survival of CALGB8251 trial (long-term follow-up): advanced HL. Patients with advanced stage HL were treated with MOPP, ABVD, or MOPP-ABVD. ABVD or MOPP-ABVD regimens were superior to MOPP regimen in failure free survival.

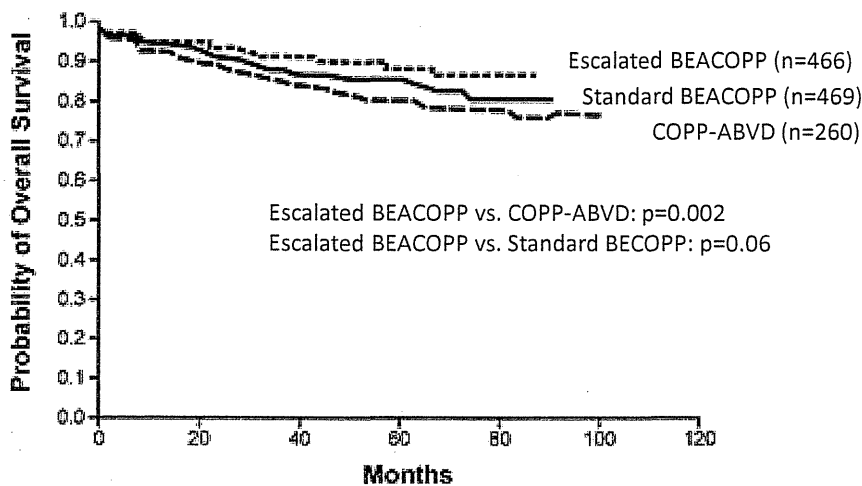


Fig. 4 Overall survival of HD9 trial (GHSG): advanced HL  
 Patients with advanced stage HL were treated with COPP-ABVD, standard BEACOPP, or increased (escalated) BEACOPP. Overall survival rate at five years was highest in escalated BEACOPP (comparison with standard BEACOPP:  $p=0.06$  and with COPP-ABVD: 0.002).

が ABVD 療法に代わる標準療法とはなっていない。しかし、GHSG では BEACOPP 療法の最適化をめざし、増量 BEACOPP 療法を基準として大規模な第 III 相試験をその後も行っている。HD9 試験では増量 BEACOPP 療法 8 コースは血液毒性を含め有害事象が高かった。GHSG は有害事象の軽減が可能性を検討することを目的として増量 BEACOPP 療法 8 コースと増量 BEACOPP 療法 4 コース+標準 BEACOPP 療法 4 コースを比較する臨床第 III 相試験を行った (この試験では治療前バルキー病変と化学療法後の残存病変に領域照射の併用の有無も検討する 4 群比較)<sup>20)</sup>。増量 BEACOPP 療法 4 コース+標準 BEACOPP 療法 4 コースは増量 BEACOPP 療法 8 コースに比べて有害事象を軽減できなかった。また統計的有意差は示されていないが増量 BEACOPP 療法 4 コース+標準 BEACOPP 療法 4 コースは増量 BEACOPP 療法 8 コースに比べて若干効果が劣る傾向が見られた。また、引き続き増量 BEACOPP 療法 8 コース、増量 BEACOPP 療法 6 コース、BEACOPP-14 療法 8 コースを比較する第 III 相試験 (HD15 試験) が行われた<sup>21)</sup>。各群 700 例以上登録された大規模な試験であった。その結果増量 BEACOPP 療法 6 コースは治療成功期間にて増量 BEACOPP 療法 8 コースに劣っていなかった。全生存において増量 BEACOPP 療法 6 コースは増量 BEACOPP 療法 8 コースに優っていた (Fig. 5)。これらの結果から GHSG では進行期 HL に対して増量 BEACOPP 療法 6 コースを推奨している。

#### ・ Modern ABVD 療法

ABVD 療法は良好な治療効果を示すが、治療間隔を遵守した投与が推奨される。好中球数に関わらず G-CSF は併用せず、減量・延期を行わず ABVD 療法を完遂することが可能であることが報告された。59 例の臨床第 II 相試験であるが、全体で 99% の relative dose intensity を維持することが可能であり、5 年生存率 97.4%、5 年無イベント生存率 87.4% と高い有効性を報告した<sup>22)</sup>。通称 modern ABVD 療法といわれる治療である。ABVD 療法の投与強度を保つことの重要性が示唆された。G-CSF は bleomycin 関連の肺毒性の頻度を高めるため、安易に一次予防として用いることは推奨されない。本邦においては modern ABVD 療法の検証は行われていないが、今後の治療方針として参考にするべきと考えられる。

#### 化学療法終了後の放射線療法の意義

化学療法後完全奏効となった症例に対する領域照射の追加の意義に関しては EORTC から第 III 相比較試験が報告されている。MOPP/ABV hybrid 療法で治療された進行期 HL 739 症例で完全奏効となった 421 症例中 333 症例が地固め目的の領域照射 (24 Gy) 施行群と観察群に割りつけられた。両群において 5 年無イベント生存率に有意差は認められなかった ( $p=0.35$ )。この研究の長期観察においても同様の結果が得られた<sup>23, 24)</sup>。このように CT での効果判定で完全寛解症例に対して地固め目的で領域照射を行うことは再発リスクなどの改善は得られない。また、PET での効果判定を用いた場合の同様の

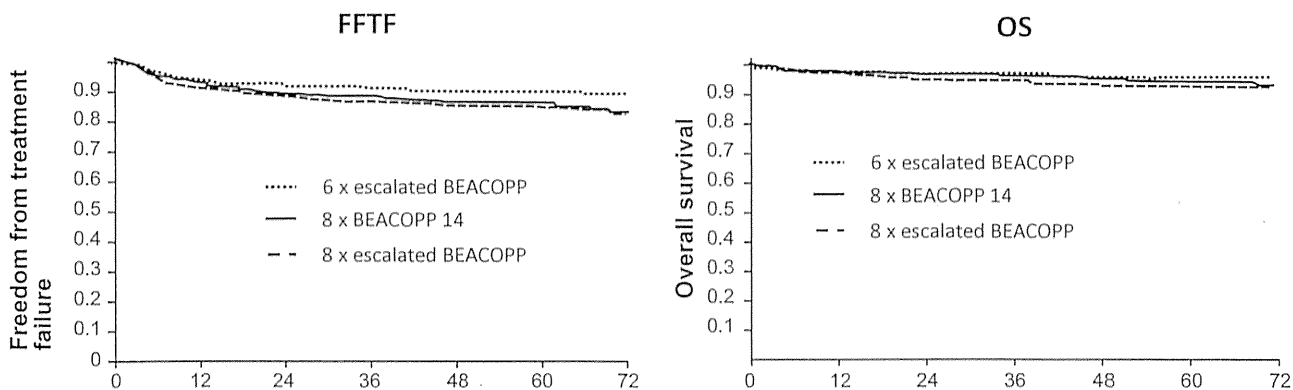


Fig. 5 Overall survival of HD15 trial (GHSG): advanced HL  
 Patients with advanced stage HL were treated with 8 cycles escalated BEACOPP, 6 cycles escalated BEACOPP, or 8 cycles BEACOPP-14. Overall survival rate at five years was significantly better with 6 cycles escalated BEACOPP than with 8 cycles escalated BEACOPP.

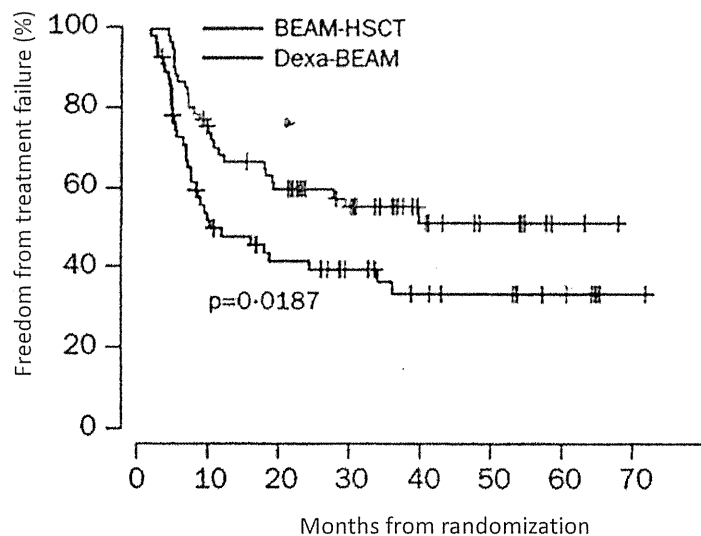


Fig. 6 Progression free survival according to interim PET result  
 The patients with positive PET results after 2 cycles of ABVD showed significant poor progression free survival comparing to negative patients independently of international prognostic score (IPS).

比較試験はないが、治療終了後の効果判定目的の PET の negative predictive value は良好であり<sup>25, 26)</sup>、領域照射を追加することは推奨されないと考えられる。

部分奏効症例に対する領域照射追加の有用性を検討した比較試験は報告されていないが、その有用性は前述の EORTC の臨床試験において示唆されている。

### Interim PET

HL においては治療途中での PET 所見 (interim PET) の改善が予後予測に有効であると報告されている。Gal-

lamini 等の報告では (260 例: 病期 IIB-IV および予後不良因子を有する IIA), ABVD 療法 2 コース後の interim PET の陰性化症例と陽性症例の 2 年の無増悪生存割合はそれぞれ 95% と 12.8% と有意差が検出されている (Fig. 6)<sup>27)</sup>。HL における interim PET の予後予測 (進行および再発を評価) におけるメタ解析では、ランダム効果モデルで推定した positive predictive value および negative predictive value はそれぞれ 81% と 97% と良好であった<sup>28)</sup>。HL の interim PET は Deauville の 5 point scale で評価されることが推奨されている<sup>29)</sup>。また後方

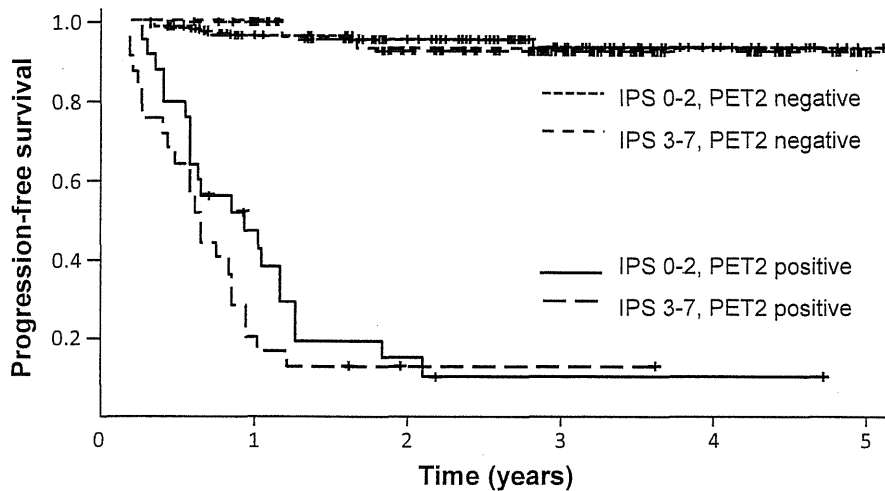


Fig. 7 Freedom from treatment failure for patients with relapsed chemosensitive HL. The FFTF for patients treated with high dose chemotherapy was significantly better than patients treated with conventional chemotherapy.

視的解析ではあるが、ABVD療法2コース後のinterim PET陽性症例に対して増量BEACOPP療法へ治療変更することにより無増悪生存を改善する可能性があることが報告された<sup>30</sup>。Interim PETの結果で治療法を変更する介入試験が現在多くの前向き臨床試験で行われており、陽性者に対して治療強度を上げていく戦略がとられることが多い。これら前向き臨床研究結果は未だ報告されておらず、日常臨床ではinterim PET結果による治療法の変更は推奨されない。

#### 再発時の治療

再発時は救済化学療法を施行する。侵攻性の非ホジキンリンパ腫の再発時に用いられる救済化学療法のレジメンと基本的に同様である。Dexa-BEAM (dexamethasone, carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan)<sup>31</sup>、Mini-BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan)<sup>32</sup>、ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)<sup>33</sup>、ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)<sup>34</sup> 等であるが、いずれも奏効率は70%以上とされ、レジメン間に大きな差はない。救済化学療法で奏効した症例で大量化学療法の対象年齢であった場合は、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法も考慮される。GHSGとEuropean Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) から60才以下の症例の再発ホジキンリンパ腫を対象とし、救済化学療法 (Dexa-BEAM: dexamethasone, carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) 4コース施行群とDexa-BEAM 2コース後にBEAMによる大量化学療法 (自家造血幹細胞移植併用) 施行群との比較試験が2002年に報告された<sup>31</sup>。救済化学療法2コースで奏効し、化

学療法感受性があると判断された症例を対象にした臨床試験であるが、早期再発 (寛解期間が3ヶ月以上12ヶ月未満)、晚期再発 (寛解期間が12ヶ月以上) の両群においてFFTFが大量化学療法群で有意に優れていた (Fig. 7)。全生存率には統計的な有意差は認められなかったが、ホジキンリンパ腫の再発に対し、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が一つの治療選択であることが示唆された。

#### 分子標的療法：抗体療法薬

##### Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotinは抗CD30モノクローナル抗体に、強力な抗チューブリン阻害薬である monomethyl auristatin E (MMAE) をリンカーで結合させた antibody-drug conjugate (ADC) である。Brentuximab vedotinはホジキン細胞やReed-Sternberg細胞表面にあるCD30を標的とする。CD30に結合すると速やかに細胞内に取り込まれてリソソームに運ばれ、リンカーが選択的に切断される。細胞内に放出されたMMAEはチューブリンと結合し、G2/M細胞周期を阻害することによりアポトーシスが起る (Fig. 8)。再発および治療抵抗性CD30陽性リンパ腫に対する単剤での第I相試験において、有望な抗腫瘍効果が報じられた<sup>35</sup>。その後、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法後再発・治療抵抗性CD30陽性HLの102症例を対象とした第II相試験が実施され、単剤での優れた抗腫瘍効果が確認された (Fig. 9)<sup>36</sup>。奏効率は75% (完全寛解率34%) であり、完全寛解が得られた症例の奏効期間の中央値は20.5ヶ月であった。本邦においても臨床第II相試験が終了し、

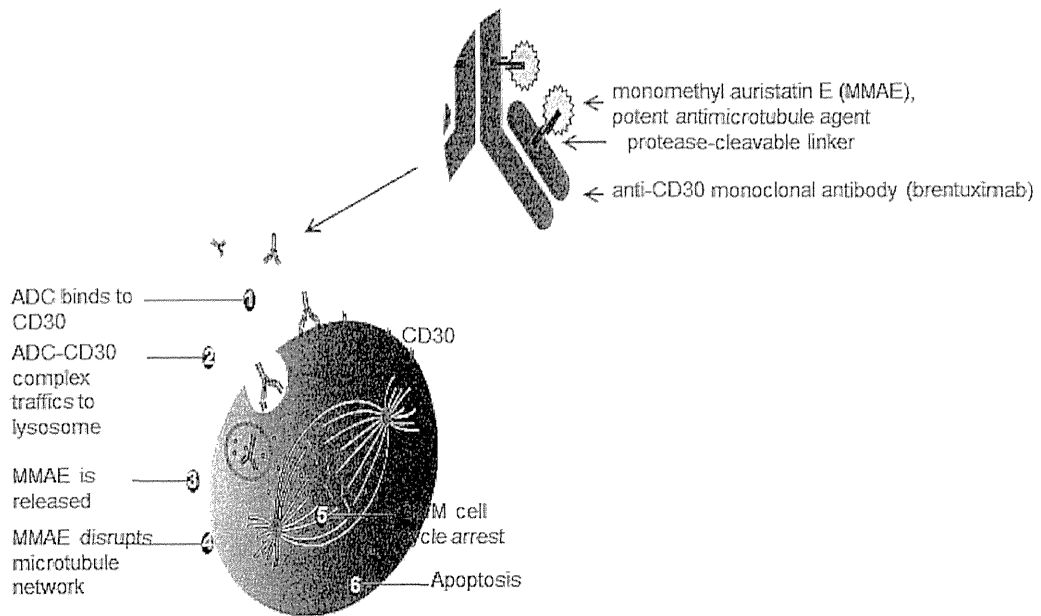


Fig. 8 Brentuximab vedotin: Mechanism of action  
 MMAE conjugated with CD30 antibody is released in cells and introduces the apoptosis.  
 ADC: antibody drug conjugate

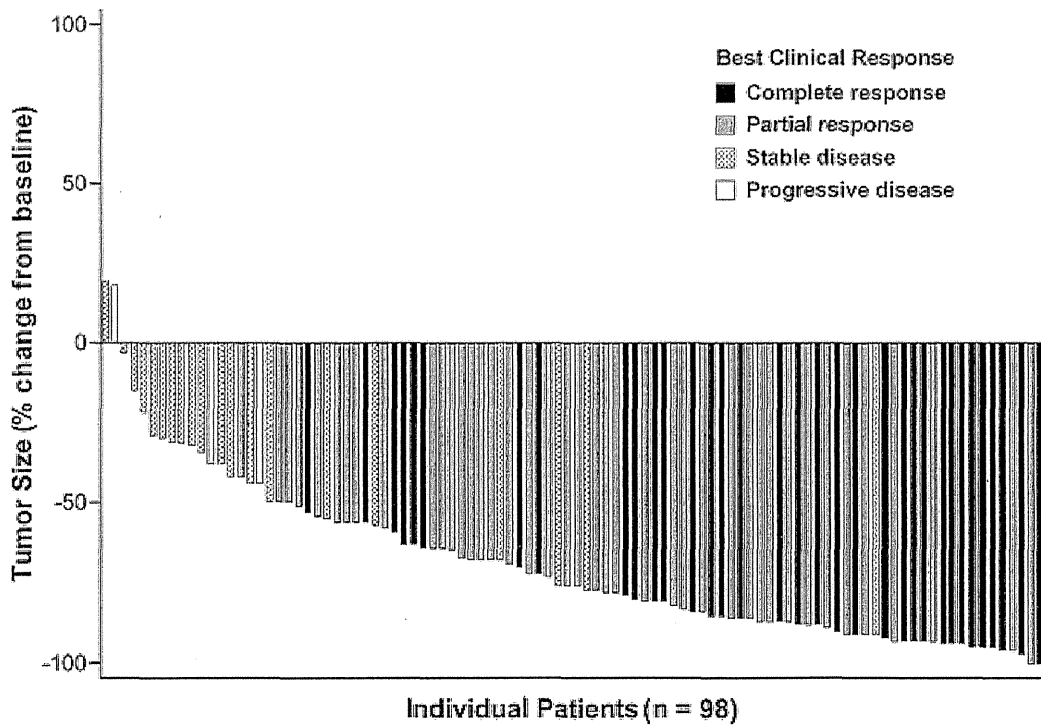


Fig. 9 Efficacy of brentuximab vedotin for relapsed or refractory HL.  
 Maximum reduction of tumor size (waterfall plot)

2014年4月保険収載された。欧米では初発 CD30 陽性 HL に対し、化学療法と併用での安全性と有用性を検討する臨床試験が進行中である<sup>37)</sup>。HL の標準療法として確立されている ABVD 療法と brentuximab vedotin の併用の臨床第 I 相試験が報告された。ABVD 療法と brentuximab vedotin の併用では、高率に肺障害が発症した。Bleomycin を除いた AVD 療法との併用では肺障害は報告されなかった。この結果をもとに現在初発 HL を対象として ABVD 療法と brentuximab vedotin+AVD 療法を比較する第 III 相試験が進行中である。

また、自家移植後の維持療法としての brentuximab vedotin を投与する臨床試験、BEACOPP 療法に brentuximab vedotin を併用する臨床試験など多くが進行中である。

### Rituximab

本邦のみならず諸外国においても rituximab は HL に適応はない。しかし、NLPHL の治療においては欧米では以前より臨床研究が行われている。また、欧米では rituximab を CHL の治療に組み込んでいる臨床試験も多くみられる。現在、ドイツやイタリアで行われている大規模の臨床第 III 相試験では、予後不良と考えられる進行期 HL (中間 PET 陽性者など) に対して rituximab を組み入れたレジメンの有用性が検討されている。

### 分子標的療法：小分子薬

HL においても分子標的療法として小分子薬の開発が進められている。ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDACI) や mTOR 阻害薬などがある。

### HDACI

前臨床研究の結果から HDACI が HL に有効であることが期待されていた。Vorinostat のホジキンリンパ腫に対する臨床第 II 相試験が行われたが、有効性は限定的であった (SWOG S0517)<sup>38)</sup>。その他の HDACI で mocetinostat<sup>39)</sup> と panobinostat<sup>40)</sup> の臨床試験が報告されている。Panobinostat は経口剤の pan HDACI であり、クラス 1, 2 の HDAC を阻害する。大量化学療法からの再発症例 129 例が対象となった。41% の症例は直近の化学療法に抵抗性となっていた。Panobinostat 40 mg (週 3 回) 内服投与により、27% の症例に奏効が得られた。

### mTOR 阻害薬

mTOR 阻害薬の everolimus は各種の癌腫での抗腫瘍効果が期待されているが、ホジキンリンパ腫においては、小規模であるが臨床第 II 相試験が行われた。前治療数の中央値が 6 レジメン、84% が大量化学療法を受けたことがある症例が対象であったが、47% の全奏効率が得られた<sup>41)</sup>。

### おわりに

HL の標準療法が ABVD 療法であることが 1992 年に報告された。以後、多くの臨床試験が行われているが、ABVD 療法の標準療法としての位置は変わらない。増量 BEACOPP 療法は腫瘍コントロールには優れるが、有害事象が高いことなどが問題である。HL の治療法の最適化には、各種予後因子を総合した治療アルゴリズムの策定が必要であると考えられる。また、brentuximab vedotin をはじめとする分子標的療法は今後 HL の治療戦略にパラダイムシフトを起こすことが期待されている。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：永井宏和；講演料 (中外製薬株式会社)

### 文 献

- 1) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989; **7**: 1630-1636.
- 2) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 579-586.
- 3) Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 571-578.
- 4) Mauch PM. Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. *Blood* 1994; **83**: 318-329.
- 5) Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol.* 2004; **22**: 2835-2841.
- 6) Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007; **357**: 1916-1927.
- 7) Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2006; **24**: 3128-3135.
- 8) Engert A, Schiller P, Josting A, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients

- with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; **21**: 3601-3608.
- 9) Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005; **23**: 4634-4642.
  - 10) 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.
  - 11) Eich HT, Diehl V, Görge H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 4199-4206.
  - 12) von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012; **30**: 907-913.
  - 13) Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, LaCasce AS. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 1611-1615.
  - 14) Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. NCIC Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2012; **366**: 399-408.
  - 15) Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992; **327**: 1478-1484.
  - 16) Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med.* 2002; **346**: 1417-1418.
  - 17) Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003; **348**: 2386-2395.
  - 18) Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011; **365**: 203-212.
  - 19) Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol.* 2009; **27**: 805-811.
  - 20) Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2011; **29**: 4234-4242.
  - 21) Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; **379**: 1791-1799.
  - 22) Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol.* 2007; **137**: 545-552.
  - 23) Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2003; **348**: 2396-2406.
  - 24) Aleman BM, Raemaekers JM, Tomišić R, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys.* 2007; **67**: 19-30.
  - 25) Terasawa T, Nishihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med.* 2008; **49**: 13-21.
  - 26) Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008; **112**: 3989-3994.
  - 27) Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 3746-3752.
  - 28) Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2009; **27**: 1906-1914.
  - 29) Maignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma.* 2010; **51**: 2171-2180.



- 30) Gallamini A, Patti C, Viviani S, et al. Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (GITIL). Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol.* 2011; **152**: 551-560.
- 31) Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002; **359**: 2065-2071.
- 32) Martin A, Fernández-Jiménez MC, Caballero MD, et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2001; **113**: 161-171.
- 33) Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001; **97**: 616-623.
- 34) Aparicio J, Segura A, Garcerá S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1999; **10**: 593-595.
- 35) 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.
- 36) Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; **30**: 2183-2189.
- 37) Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013; **14**: 1348-1356.
- 38) Kirschbaum MH, Goldman BH, Zain JM, et al. A phase 2 study of vorinostat for treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0517. *Leuk Lymphoma.* 2012; **53**: 259-262.
- 39) Younes A, Oki Y, Bociek RG, et al. Mocetinostat for relapsed classical Hodgkin's lymphoma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011; **12**: 1222-1228.
- 40) Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012; **30**: 2197-2203.
- 41) Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2010; **85**: 320-324.

## VII 臓器別がん腫レジメンの副作用と対策

### ホジキンリンパ腫

## ABVD 療法

Hodgkin lymphoma—ABVD regimen

永井宏和

**Key words** : ABVD 療法, 血液毒性, 心血管障害, 二次発癌

### はじめに

ホジキンリンパ腫(Hodgkin lymphoma)は本邦では悪性リンパ腫全体の8-10%程度を占める。病理学的に結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫に分類される。標準治療によりホジキンリンパ腫は7割以上の治癒が期待される。有害事象のコントロールを適切に行い安全に治療遂行することが重要である。

### 1 ホジキンリンパ腫の標準療法としてのABVD療法

Ann Arbor分類(Cotswolds修正案)<sup>1)</sup>の臨床病期I, II期は限局期, III, IV期は進行期に分類される。限局期では化学療法と放射線療法の併用を計画するcombined modality treatment (CMT)が採用される。進行期では化学療法が標準治療であり, 症例によって残存部位に放射線療法を追加する場合がある。限局期, 進行期とも化学療法としてはABVD(ドキシソルビシン, ブレオマイシン, ビンブラスチン, ダカルバジン)療法が採用される<sup>2,3)</sup>。

### 2 ABVD療法施行時の注意すべき有害事象

ABVD療法は多剤併用化学療法である。ダカルバジンなどホジキンリンパ腫以外にはあまり用いられない薬剤が含まれているので注意が必要である。血液毒性などは他のリンパ腫で用いられているレジメンと大きな違いはない。

以下に急性期毒性と晩期毒性に分け, 有害事象の説明とその対処法および支持療法について記載する。

#### 1) 急性期毒性

##### a. 血液毒性

好中球減少, 貧血, 血小板減少などの血液毒性はABVD療法治療期間中は注意しなければならない。グレード3, 4の好中球減少は約30%程度に認められる<sup>4,5)</sup>。また, グレード3以上の貧血, 血小板減少は5%以下の頻度であり<sup>4,5)</sup>, 輸血を要する症例は少ない。

\*対処法および支持療法: ABVD療法は好中球減少や血小板減少に関わらず投与量・投与間隔の変更を行わず, 治療強度を保ち治療を行うことが一般的となってきた。好中球減少に対してG-CSFの投与が必要な場合があるが, G-CSFはブレオマイシン関連の肺毒性の頻度を高めるため, 安易に一次予防として用いることは推奨されない。感染症を併発した場合は,

それ以降のコースでは二次予防としてG-CSF投与を考慮する。

#### (Modern ABVD 療法)

好中球数に関わらずG-CSFは併用せず、減量・延期を行わずABVD療法を完遂することが可能であることが報告された。59例の臨床第II相試験であるが、全体で99%のrelative dose intensityを維持することが可能であり、5年生存率97.4%、5年無イベント生存率87.4%と高い有効性が報告された<sup>6)</sup>。通称modern ABVD療法といわれる治療である。本邦での経験は少ないので適応には注意を要する。

#### b. 感染症

好中球減少時には発熱性好中球減少症をはじめ感染症のリスクは高くなる。特に高齢者では感染症リスクが高くなるので注意を要する。

\*対処法および支持療法：外来での発熱性好中球減少症発症時の対策が必要である。発熱時にはあらかじめ処方されていた経口抗菌剤内服後すぐに病院を受診するように指導する。来院後種々の検査(細菌検査を含む)と抗菌剤の点滴投与など適切な処置を行わなければならない。発熱性好中球減少症の場合はG-CSFを併用する。

*Pneumocystis jirovecii*肺炎予防のためST合剤の予防内服を行う。

#### c. 消化器毒性

ダカルバジンとドキソルビシンは高催吐リスクである。嘔気が遷延する場合もある。

\*対処法および支持療法：5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤を投与するが、遅発性の嘔気対策も考慮して、パロノセトロンが選択される場合が多い。アプレピタントの併用も積極的に行う。

#### d. 末梢神経障害

ビンブラスチンは末梢神経毒性を有する。末梢性の感覚障害、運動障害を起こすことがある。便秘も末梢神経障害の一つと考えられるが、イレウスへ進行することもある。

\*対処法および支持療法：末梢神経障害の予防法で有効なものはない。注意深い観察が重要である。便秘はイレウスにつながる可能性があるため、治療開始から緩下剤の併用を行う。グ

レード2の末梢神経障害が出現した場合はビンブラスチンを50%に減量する。神経症状が改善しても再増量しない。グレード3の場合は以降のビンブラスチンを中止する。

#### e. 心機能障害

ドキソルビシンは蓄積性の心筋毒性があるため、治療開始前には心機能検査(心臓超音波検査)が必要である。ABVD療法8コース(最大コース数)でのドキソルビシンは400mg/m<sup>2</sup>であり、心臓の基礎疾患がなく心機能が正常である場合は比較的安全に投与を完遂できる(心不全の合併率は1-3%)。

\*対処法および支持療法：心機能は治療期間中定期的に検査しモニターすることが望まれる。左心室駆出率が40%未満となった場合はドキソルビシンの投与は中止する。そのほかグレード2以上の不整脈が出現した場合などはドキソルビシンの投与継続は注意して行わなければならない。

#### f. 静脈炎

ダカルバジンは投与血管の静脈炎を起こす可能性が高い。症例によっては強い疼痛を伴うことがあり、末梢血管からの投与が困難になることがある。

\*対処法および支持療法：静脈炎の原因の一つとしてダカルバジンが光分解して発痛物質が産生されることが考えられる。溶解後、点滴瓶・点滴ルートを遮光し速やかにできるかぎり太い静脈から投与することである程度血管痛を軽減することができる。しかし、このような処置にても血管炎が強くなり、末梢血管が確保できなくなる症例もある。ダカルバジンはABVD療法での中心的薬剤であるため、基本的に中止することはない。埋め込み式の中心静脈カテーテルの留置が必要と考えられたときは躊躇せずに行う。

#### g. アレルギー反応

プレオマイシンによるアレルギー様症状の原因は不明であるが、まれに致死的な状況になりうる。

\*対処法および支持療法：プレオマイシン投与時にヒドロコルチゾンを100mg前投与する。プレオマイシンのアレルギーは用量依存的では

ないため、強いアレルギー様反応を示した患者への再投与は避ける。

## 2) 晩期毒性

### a. 肺障害

肺毒性は主にブレオマイシンに起因する (bleomycin induced pulmonary toxicity: BPT)。縦隔に対する放射線療法を併用するとリスクが高くなるが、ABVD 療法単独でも発症する。Mayo Clinic の後方視的な解析ではブレオマイシンを含む化学療法を受けたホジキンリンパ腫の 18% の症例で何らかの肺障害が起こったと報告している<sup>7)</sup>。BPT は致死的なこともあり、その合併はホジキンリンパ腫の予後の悪化につながる。初期症状は乾性咳嗽であるが、呼吸困難、発熱を認めることがある。発症は一般的には亜急性であるが、急性型や劇症型も報告されている。BPT は ABVD 療法終了後 4-10 週に起こることが多いが、治療終了後 6 カ月以上経過して発症することもある。

\*対処法および支持療法：ABVD 療法投与に際しては血中酸素濃度を測定し、治療開始以前と変化がないかを確認する。乾性咳嗽などの初期症状に注意する。初期の BPT は胸部単純 X 線で診断することが困難な場合もあるため、疑わしい症例は胸部 CT や呼吸機能検査 (肺活量, DLCO) を評価する。ABVD 療法中にこれらの検査で BPT が疑われた場合は以降のブレオマイシンは中止する。治療法は確立されていないが、重症例ではステロイドパルス療法の適応となる。喫煙は BPT の危険因子であるため、禁煙が必要である。ブレオマイシンの総投与量で 300 mg を超えないことが推奨される。

### b. 不妊症

治療前には必ず不妊リスクについて説明する。ABVD 療法では男性は一時的に無精子症となることがあるがほとんどの症例で回復する。無月経が遷延する頻度は少ないが、卵巣機能が障害される可能性はある。

\*対処法および支持療法：無精子症になる可能性は否定できないため、精子保存についての情報を提供する。また、卵子保存は時間がかかるため、利益と不利益について十分に説明する。

### c. 二次発癌

ABVD 療法単独 (放射線療法を併用しない場合) では二次発癌のリスクは高くない。放射線療法を併用した場合、照射部位を中心に発癌リスクが高まる。治療前には二次発癌についての情報提供を行わなければならない。

\*対処法および支持療法：予防は困難であるが、治療後定期的な採血および診察にて早期に診断することが重要である。縦隔に放射線療法が追加された症例では肺がん、乳癌の発症率が高まる。喫煙は禁忌である。乳癌に対しては 1 カ月ごとの自己乳房検診、1 年ごとに専門家による乳房検診を受けることが推奨される。乳がん検診の画像診断はマンモグラフィーのみならず MRI も適宜使用する。二次性に骨髄異形成症候群や白血病が発症する可能性もあるため長期間にわたり年 1-2 回の採血検査は必要である。

### d. 心血管系障害

晩期障害としての心血管障害にも注意が必要である。縦隔照射施行症例は晩期毒性として心不全、心筋梗塞の合併が有意に上昇する。

\*対処法および支持療法：喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病はこれら晩期の心血管系合併症のリスクを上昇させる。心血管系の晩期障害のリスクは長期間にわたって増加することが知られているため、禁煙はもちろんのこと積極的な生活習慣病のコントロールが重要である。

## 3 高齢者ホジキンリンパ腫治療の注意点

高齢者ホジキンリンパ腫の治療成績は不良であるとされている<sup>8)</sup>。化学療法の副作用発症頻度が高いことなどが原因の一つと考えられているが不明な点も多い。血液毒性、BPT には十分注意して治療を行わなければならない。血液毒性の低減には G-CSF が有効であるが BPT のリスクが上昇する可能性があるため注意が必要である。

## おわりに

ホジキンリンパ腫は本邦では欧米に比べ頻度が低い。血液内科専門の診療科においても取り扱う症例数は多くなく、ABVD療法は頻繁に行われるレジメンではない。ABVD療法特有の有

害事象もあるので注意が必要である。ホジキンリンパ腫は高頻度に治癒する可能性が高いこと、若年者が多いことなど、長期にわたるフォローアップには注意しなければならない点が多い。またカウンセリングや社会的サポートなどサバイバーシップへの取り組みも重要である。

## 文献

- 1) Lister TA, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* **7**: 1630-1636, 1989.
- 2) Canellos GP, et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* **327**: 1478-1484, 1992.
- 3) Bonadonna G, et al: ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* **22**: 2835-2841, 2004.
- 4) Gobbi PG, et al: ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* **23**: 9198-9207, 2005.
- 5) Federico M, et al: ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* **27**: 805-811, 2009.
- 6) Evens AM, et al: G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol* **137**: 545-552, 2007.
- 7) Martin WG, et al: Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* **23**: 7614-7620, 2005.
- 8) Stark GL, et al: Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol* **119**: 432-440, 2002.

## VII

# 非ホジキンリンパ腫

もり てつ や  
森 鉄也\*

## 要旨

小児非ホジキンリンパ腫の主要な病型に対する標準的な治療は概ね整備されている。標準的な治療により 80%以上の小児リンパ腫患者は少なくとも5年以上生存する。さらに最近では、抗体、チロシンキナーゼ阻害薬など分子標的治療薬剤の開発が進められている。小児非ホジキンリンパ腫の診療に際しては、正確な診断、長期生存の可能性が高いことを前提とした治療選択・実践が求められる。また、晩期合併症の評価・対応、および軽減への取り組みは重要な課題である。

## I 疫学

リンパ腫は小児がんの約7%、1/100,000人の発生頻度のリンパ系細胞由来の悪性腫瘍である。病理組織像からホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma: HL), 非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma: NHL) に大別される。大部分の小児 NHL はさらにバーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma: BL), びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL), リンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma: LBL), 未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma: ALCL) に分類される。NHL は10歳以降の発症が多く、3歳未満は低頻度である。原発性縦隔 B 細胞性リンパ腫 (primary mediastinal B-cell lymphoma) を除き、男児に高頻度である。NHL は小児後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者が発症する悪性腫瘍としてもっと

も頻度が高く、低年齢で発症することも少ない。表1に日本小児血液・がん学会疾患登録におけるリンパ腫の病型別登録数を示す<sup>1)</sup>。

## II 病因・病態

### 1. 病因

小児リンパ腫の正確な発症機序は不明であるが、リンパ球が分化過程において抗原受容体や細胞増殖関連因子に異常を生じ、生理的な免疫監視機構や増殖制御機構を逸脱して増殖した結果と推測されている。骨髄移植後、臓器移植後などの細胞性免疫が低下した状況では、Epstein-Barr virus (EBV) 感染により移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder: PTL) を発症することがある。

### 2. 病態

NHL の発症臓器や細胞増殖は病理組織型により異なり、病態、臨床像は多彩である。頻度の高い病型の病態、臨床像の特徴を以下に記す。

#### a. バーキットリンパ腫 (BL)

高度に進行性で、しばしば急性白血病を含む

\* 聖マリアンナ医科大学小児科  
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

表1 日本小児血液・がん学会疾患登録におけるリンパ腫の病型別登録数 (2008~2010年)

疾患	2008年	2009年	2010年
急性リンパ性白血病	532	504	478
急性骨髄性白血病	184	193	182
ホジキンリンパ腫	24	14	31
非ホジキンリンパ腫	138	137	108
T細胞性リンパ芽球性リンパ腫	32	29	21
B前駆細胞性リンパ芽球性リンパ腫	22	10	16
バーキットリンパ腫	33	37	29
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	23	27	21
未分化大細胞型リンパ腫	16	24	15
その他の非ホジキンリンパ腫	12	10	6

リンパ節外病変を示す。腹部腫瘍で発症することが多く、他の病変としてワルダイエル咽頭輪、副鼻腔、骨、末梢リンパ節、皮膚、精巣、骨、骨髄、中枢神経がある。腸管リンパ節由来の腹部腫瘍は腸重積として発症することもある。

#### b. びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL)

臨床像はBLに類似することが多いものの、DLBCLでは縦隔病変を認めることがあり、骨髄、中枢神経浸潤の頻度は低い。

#### c. リンパ芽球性リンパ腫 (LBL)

縦隔腫瘍を有するT細胞性LBL例では、胸水、呼吸困難、上大静脈症候群などを伴うこともあり、骨髄、中枢神経に病変を認めることもある。限局病変のみのLBLはリンパ節、骨、皮下組織などにみられる。骨髄浸潤例では急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) との鑑別が問題になる。

#### d. 未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL)

大部分の症例は進行病期であり、しばしば発熱を伴う。リンパ節外病変を認めることが多く、皮膚、骨、軟部組織、肺、肝病変の頻度が高い。消化管や中枢神経浸潤はまれである。血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) の病態を合併することもある。

## Ⅲ 診断

### 1. 生検と病理診断

生検などにより採取された腫瘍組織を用いて病理組織学的に診断する。末梢血、骨髄、胸水、あるいは腹水中に評価可能な割合のリンパ腫細胞を認める場合には、これらを診断材料とすることが可能である。生検では、もっとも採取しやすい病変から組織を入手することが原則である。リンパ腫の診断に必要な免疫組織染色、染色体・遺伝子検査などの解析を行うためには、摘出された腫瘍検体を適切に処理、保存しなければならない。

病理診断のための生検は最低限の侵襲による方法を選択すべきである。巨大縦隔腫瘍を伴う例では全身麻酔や深い鎮静に伴い心肺停止を生じる危険を有する。診断に要する手術手技の危険性が著しく高い場合は、放射線局所照射などによる診断前治療を考慮する。

### 2. 病期診断

小児 NHL の病期診断には St. Jude staging system (Murphy 分類) が汎用されている<sup>2)</sup>。治療の根拠となる臨床試験プロトコール (あるいは報告) における病期診断方法に従うことが原則である。

※成人リンパ腫例において fluorodeoxyglucos (FDG)-PET scan による評価は、診断時のより多くの病巣の検出、治療後の残存腫瘍中の腫瘍細胞の検出においてガリウムシンチグラフィと比較して有用であることが示されている。本稿執筆時（2014年7月）まで、小児 NHL における FDG-PET scan による評価の経験は十分でなく、結果の解釈には慎重な姿勢が求められる。

### 3. 合併症

小児 NHL の発症・診断・治療開始時には、気道圧迫・狭窄、上大静脈症候群、脊髄圧迫、腫瘍崩壊症候群など緊急対応を要する病態 (oncologic emergency) が少なくない。診断確定までの期間、あるいは治療開始早期にこれらの合併症が急速に進行する可能性を十分に想定し、適切な対応の準備が求められる。

## IV 治療

小児 NHL に対する代表的な臨床試験におけるリスク分類、治療期間、成績を表 2 に示す。本項では、各病型に対する最近の取り組み、話題を紹介する。

### 1. 成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL)

BL, DLBCL を B-NHL として同一の治療を適用する。ドイツなどにおいて行われた臨床試験である NHL-BFM95<sup>3)</sup>、フランス、英国、米国などにおいて行われた FAB/LMB96<sup>4)~6)</sup>、日本において行われた JPLSG B-NHL03<sup>7)</sup>などが標準的な治療に位置づけられる。

リツキシマブは CD20 に対する抗体製剤であり、補体依存性細胞傷害作用、および抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により効果を発現する。成人 DLBCL に対する複数の第Ⅲ相試験において、CHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン) あるいは CHOP 類似化学療法にリツキシマブ

を追加する有効性が示されている<sup>8)9)</sup>。小児 DLBCL および BL はいずれも CD20 を発現する。小児に B-NHL に対するリツキシマブの使用経験は限られている。主な知見を以下に示す。

① Children's Oncology Group (COG) は再発 B-NHL を対象とした ICE 療法 (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) にリツキシマブを追加する (R-ICE) 臨床試験を行った<sup>10)</sup>。DLBCL の 6 例中 3 例、BL の 14 例中 4 例が完全寛解に到達し、6 例が大量化学療法、造血幹細胞移植に進んだ。

② COG はリツキシマブ追加 LMB 化学療法の毒性の評価を目的としたパイロット臨床試験 ANHL01P1 を行った<sup>11)12)</sup>。リツキシマブは、2 コースの寛解導入療法開始時に 48 時間間隔で 2 回、その後の各強化療法開始時に 1 回追加された。LMB 化学療法単独と比較してリツキシマブ追加による毒性の増強は明らかでなく、小児におけるリツキシマブの薬物動態は成人と類似していることが示された。3 年無イベント生存率は、グループ B (40 例) で 92%、グループ C (37 例) で 86%であった。

③ Berlin-Frankfurt-Münster Group (BFM) は標準化学療法の開始 5 日前にリツキシマブを投与する第Ⅱ相ウィンドウ試験を行った (BFM04 trial)<sup>13)</sup>。評価可能な 87 例のうち、36 例に効果 (少なくとも 1 カ所の病変、あるいは骨髓、あるいは末梢血における 25% 以上の減少) を認めた。病理組織型による治療反応の差は明らかでなかった。骨髓病変における治療反応は腫瘍病変と比較して良好であった。

現在、6 カ月以上、18 歳未満の高リスク B-NHL に対する標準 LMB 化学療法とリツキシマブ追加 LMB 化学療法の比較により、リツキシマブ追加による 3 年無イベント生存率の改善の検証を目的とした欧州、米国など 12 カ国による国際共同臨床試験が行われている (Eu-draCT N° : 2010-019224-31)。



表2 小児非リンパ腫に対する主な臨床試験におけるリスク分類, 治療期間, 予後

病型	研究 対象症例数	リスク群	治療期間	無イベント 生存率 (観察期間)	文献
成熟B細胞性 非ホジキンリンパ腫	NHL-BFM95 R1=48 R2=233 R3=82 R4=142	R1: 病変が摘出された病期 I + II	2 courses	94% (3年)	3
		R2: 病変が摘出されていない病期 I + II 病期 III で LDH < 500	Pre-phase + 4 courses	94% (3年)	
		R3: 病期 III で 500 ≤ LDH < 1,000 病期 IV で LDH < 1,000 かつ中枢神経浸潤なし	Pre-phase + 5 courses	85% (3年)	
		R4: 病期 III + IV で LDH ≥ 1,000 かつ/または中枢神経浸潤あり	Pre-phase + 6 courses	81% (3年)	
	FAB/LMB96 Group A=132 Group B=762 Group C=190	A: 病変が摘出された病期 I 腹部病変が摘出された病期 II	2 courses	98% (3年)	4
		B: 病変が摘出されていない病期 I 腹部病変が摘出された例以外の病期 II 病期 III + IV で骨髄中の芽球 ≤ 25% かつ中枢神経浸潤なし	Pre-phase + 4 courses	90% (4年)	5
		C: 病期 III + IV で骨髄中の芽球 > 25% かつ/または中枢神経浸潤あり	Pre-phase + 8 courses	79% (4年)	6
	JPLSG B-NHL03 Group 1=17 Group 2=103 Group 3=111 Group 4=90	G1: 病変が摘出された病期 I + II	2 courses	97% (4年)	7
		G2: 病変が摘出されていない病期 I + II	Pre-phase + 4 courses	97% (4年)	
		G3: 病期 III 病期 IV で骨髄中の芽球 ≤ 25% かつ中枢神経浸潤なし	Pre-phase + 6 courses	82% (4年)	
G4: 病期 IV で骨髄中の芽球 > 25% かつ/または中枢神経浸潤あり		Pre-phase + 6 courses	71% (4年)		
リンパ芽球性 リンパ腫	NHL-BFM95 n=156	病期 III + IV	2 years	82% (5年)	14
未分化大細胞 リンパ腫	ALCL99-R1 n=352	標準リスク: 皮膚, 縦隔, 肝臓, 脾臓のいずれにも病変なし	Pre-phase + 6 courses	74% (2年)	17
		高リスク: 皮膚, 縦隔, 肝臓, 脾臓のいずれかに病変あり			

## 2. リンパ芽球性リンパ腫 (LBL)

ドイツなどで行われた臨床試験である NHL-BFM95<sup>14)</sup> が標準的な治療に位置づけられる。

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG) は進行病期 LBL を対象とした NHL-BFM95 類似化学療法の維持療法を強化した臨床試験 (JPLSG ALB-NHL03,

UMIN000002212) を行い, 2010年10月に154例の登録を終了した。登録例の染色体解析の集計結果が発表されている<sup>15)</sup>。今後, 治療成績などが発表される予定である。

Pediatric Oncology Group は T 細胞性 ALL, および T 細胞性 LBL に対する化学療法に大量メトトレキサート療法 (high-dose methotrexate: HD-MTX) 追加の有効性を検証する臨床

試験を行った<sup>16)</sup>。少数(66例)の集計ではあるが、HD-MTXを追加しない化学療法で治療されたT細胞性LBLの5年無イベント生存率は88%と報告された。ただし、この対象例には中枢神経予防治療として全脳全脊髄照射が行われていることに留意しなければならない。

### 3. 未分化大細胞リンパ腫(ALCL)

欧州の国際共同研究グループ(European Intergroup for Childhood non-Hodgkin lymphoma: EICNHL)とJPLSGにより行われた国際臨床試験ALCL99が標準的な治療に位置づけられている<sup>17)~19)</sup>。

クリゾチニブは、anaplastic lymphoma kinase (ALK)の受容体チロシンキナーゼとその発がん性変異体に対するチロシンキナーゼ阻害薬であり、国内外でALK陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する製造販売が承認されている。ALCLに対するクリゾチニブの開発は途上であり<sup>20)21)</sup>、本稿執筆時(2014年7月)、欧米、成人においても未承認である。米国で行われた小児固形腫瘍を対象とした第I相臨床試験(ADV0912)によりクリゾチニブ280 mg/m<sup>2</sup> 1日2回投与の忍容性が認められ、9例の再発・増悪ALCL中8例に奏功を認めたことが報告された<sup>21)</sup>。

ブレンツキシマブベドチンは、CD30に対する抗体薬物複合体であり、再発成人ALCLに対する第II相試験において、55~60%の完全寛解率が報告された<sup>22)23)</sup>。国内においても、再発ALCL、および再発HLに対する製造販売が2014年1月に承認された。小児におけるブレンツキシマブベドチンの開発は、本稿執筆時点(2014年7月)で、欧米において第I/II相臨床試験が行われている段階である。

### 4. 治療抵抗・再発リンパ腫

小児NHLに対するfirst line治療成績は良好であり、治療抵抗・再発リンパ腫に対する情報は乏しく、治療は未整備である。一部のALCLを除き、治療抵抗・再発NHLの予後は著しく

不良である。



- 1) 日本小児血液がん学会ホームページ  
<http://www.jspho.jp>
- 2) Murphy SB et al : Non-Hodgkin's lymphomas of childhood : an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 186-193
- 3) Woessmann W et al : The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms : a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005 ; 105 : 948-958
- 4) Gerrard M et al : Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma : results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol* 2008 ; 141 : 840-847
- 5) Patte C et al : Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents : it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007 ; 109 : 2773-2780
- 6) Cairo MS et al : Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007 ; 109 : 2736-2743
- 7) Tsurusawa M et al : Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma : a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 1215-1221
- 8) Coiffier B et al : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 235-242
- 9) Pfreundschuh M et al : CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma : a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 379-391
- 10) Griffin TC et al : A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemo-

- therapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 52 : 177-181
- 11) Goldman S et al : Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma : a Children's Oncology Group report. *Leukemia* 2013 ; 27 : 1174-1177
  - 12) Barth MJ et al : Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with de novo intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia : a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2013 ; 162 : 678-683
  - 13) Meinhardt A et al : Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3115-3121
  - 14) Burkhardt B et al : Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 491-499
  - 15) Sekimizu M et al : Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents : a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature. *Br J Haematol* 2011 ; 154 : 612-617
  - 16) Asselin BL et al : Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma : a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood* 2011 ; 118 : 874-883
  - 17) Brugières L et al : Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma : results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 897-903
  - 18) Le Deley MC et al : Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma : results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3987-3993
  - 19) Mori T et al : Analysis of Japanese registration from the randomized international trial for childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL99-R1). *Rinsho Ketsueki* 2014 ; 55 : 526-533
  - 20) Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM : Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 775-776
  - 21) Mossé YP et al : Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma : a Children's Oncology Group phase I consortium study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 472-480
  - 22) Younes A et al : Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1812-1821
  - 23) Pro B et al : Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma : results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2190-2196



