

ESM-5

悪性リンパ腫

上 田 孝 典

(福井大学医学部 血液・腫瘍内科)

現代のがん化学療法は、悪性リンパ腫に対する nitrogen mustard の有効性を端緒としている。このことが示唆する如く、分子標的薬の開発以前から悪性リンパ腫は十分に、通常の化学療法薬の併用で治癒可能な疾患である。本稿では、各病型の悪性リンパ腫について、その治癒率を一層向上させることに寄与し、或いはそれが期待される分子標的薬剤について概説する。

1. B 細胞リンパ腫

a. びまん性大細胞型リンパ腫

(Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)

rituximab は、マウス由来可変部 IgG と、ヒト由来定常部 IgG のキメラ型抗 CD20 抗体である。様々な作用機序により抗腫瘍効果を発揮するが、代表的なものとして、ADCC、CDC やアポトーシスを起こす直接作用などがある。CD20 陽性 B 細胞リンパ腫に有効であり、悪性リンパ腫に対し、最も広く用いられ、標準治療にも組み入れられている。DLBCL においては、従来の標準療法である CHOP 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) への rituximab (R) の併用効果が検討された。その結果初発の限局期 DLBCL に対しては R 併用の有用性が示された¹⁾ が、晩期再発の持続が問題点として指摘された。R-CHOP 3 コース後に区域照射療法 (involved-field radiation therapy, IFRT) を行うか、R-CHOP を 3 コース追加し計 6 コース行うかは今後の課題である。

一方初発進行期 DLBCL に対しては、仏での 60 才以上 80 才以下の高齢者に対する検討において、R-CHOP 8 コースが CHOP 8 コースを上回る結果を得た²⁾。独の 18 才以上 60 才以下の若年者の検討でも同様の結果であった (図 1)³⁾。

なお、再発例に対する R の効果は、初回治療時の R 使用例では期待できないとの報告がある⁴⁾。また、R 併用に加えて化学療法の強度を高める治療の有用性については今の所否定的である⁵⁾。

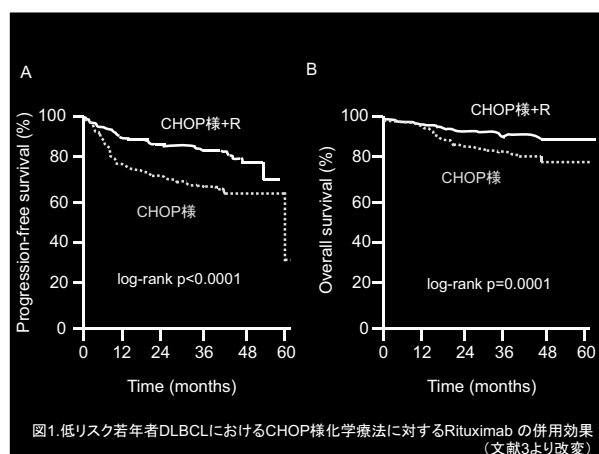


図1.低リスク若年者DLBCLにおけるCHOP様化学療法に対するRituximabの併用効果 (文献3より改変)

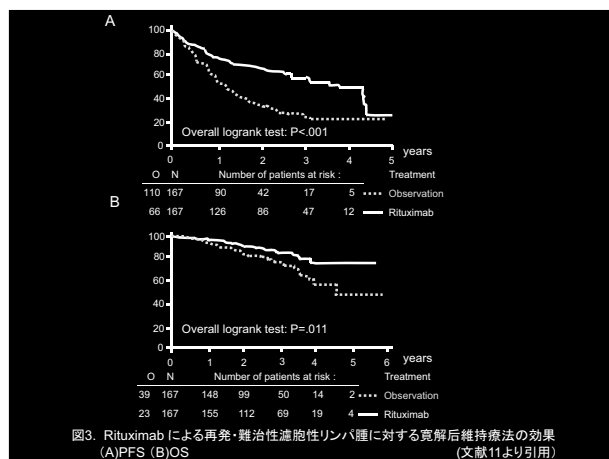
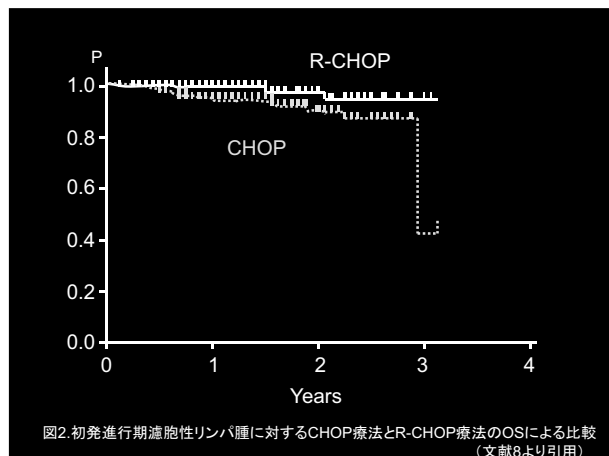
b. 濾胞性リンパ腫

日本では、その頻度は増加傾向にあるものの、なお低頻度である。

まず限局期の濾胞性リンパ腫については、“watch and wait (W&W)”, 放射線療法, 化学療法, R ± 化学療法が選択肢として考えられる。これらを比較した十分なエビデンスは出ていない。特に“R+ 化学療法”と W&W を比較した十分な報告はないが、W&W 対 R 単剤の比較が英国より報告された^{6,7)}。それによれば、R 投与群 (R 維持療法併用群, 非併用群とも) と W&W 群とは 3 年全生存率で有意差を認めなかった。また RESORT 試験では R 4 回投与群を、以後の R 維持投与群と非投与群に分け比較された。非維持群 (増悪後に R を使用する群) と維持群で、全生存率に差はなく、R 使用量は非維持群が若干少なく、QOL にも両者の差はなく、R による維持の有用性は認めなかった。

一方、初発進行期濾胞性リンパ腫については、全生存率でみる限り、無症候性の患者では、W&W も視野に入りうる。一方、代表的な併用化学療法においては、多くの大規模比較試験で R 併用群が非併用群に優る結果が出ており、R-CHOP⁸⁾ (図 2) や R-CVP⁹⁾ で R 非併用群に比べ、併用群は全生存率, 無増悪生存率で優れた成績を示し、推奨すべき治療と考えられた。但し、寛解後の再

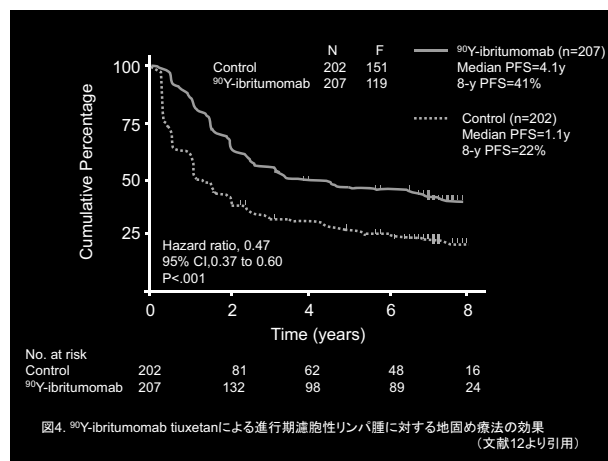
発も多く、治癒率向上には更なる戦略が必要である。この意味で最近本邦でも用いられている bendamustine は、1960年代に東独で開発されたプリン骨格を持つユニークなアルキル化薬であり、R-bendamustine の R-CHOP を上回る成績も報告されており¹⁰⁾、今後の展開が期待される。CR や PR に導入後の R による維持療法も有効との報告を認める (図3)¹¹⁾。



本疾患には、細胞毒性を有するレベルの放射性同位元素を結合させた抗体により、標的抗原を発現する腫瘍細胞を攻撃する放射免疫療法 (radioimmunotherapy, RIT) も行われる。本邦でも ⁹⁰Y-iburitomomab tiuxetan が使用可能である。R 抜きの化学療法後の本薬の使用により、非使用群に比べ、OS には有意差を認めなかったが PFS に有意差を認めた (図4)¹²⁾。¹³¹I-tositumomab による RIT については、SWOG S0016 試験が行われた。CHOP 6 コース + ¹³¹I-tositumomab と R-CHOP 6 コースとの比較では奏効率、PFS、OS 全てに有意差を認めなかった¹³⁾。

c. intravascular large B-cell lymphoma

本疾患においても、化学療法群と比較しての R 併用群の有用性が報告されている¹⁴⁾。



d. MALT リンパ腫

(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue)

粘膜関連リンパ組織を原発とする低悪性度 B 細胞リンパ腫である。全 B 細胞リンパ腫の 6 - 8% を占め、原発部位には胃 (> 50%)、肺、頭頸部、眼付属器などがある。本疾患の進行期には、R 単独療法、R 併用化学療法が行われる。

眼付属器低悪性度リンパ腫で ⁹⁰Y-iburitomomab tiuxetan を使い、12 例中 10 例が CR となり、大部分で眼窩外の再発を長期認めなかったとの報告があり注目される¹⁵⁾。

また、プロテアソーム阻害薬である bortezomib の単剤第 2 相試験で CR 43% と有効性が期待されるが、末梢神経障害などの毒性も認められ至適投与量の検討が必要である¹⁶⁾。

e. マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma, MCL)

難治性のリンパ腫であるが、R 併用の有用性がほぼ認められており、R-CHOP¹⁷⁾ や R-hyperCVAD¹⁸⁾、高齢者を中心とした R-bendamustine¹⁹⁾ などが行われる。

f. バーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma)

元来腫瘍増殖が急速で、予後不良であったが、CODOX-M/IVAC 療法 (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate, etoposide, cytarabine) が著効し予後良好の疾患となった。R 併用時には遅発性好中球減少症が報告されている²⁰⁾ が R 併用での EFS, OS の有意の延長も認める²¹⁾。

2. T 細胞リンパ腫

a. 末梢 T 細胞リンパ腫 (peripheral T - cell lymphoma)

標準療法は CHOP であるが、B 細胞型に比して一般に治療抵抗性であり、このため、分子標的薬も含め、新薬

の開発が活発である。

すでに市販されているものとして、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬である vorinostat²²⁾ がある。同じく HDAC 阻害薬である romidepsin も米国で承認された²²⁾。また d で述べる抗 CCR4 抗体 mogamulizumab が再発例の 34% に有効であった²³⁾。最近米国で承認された ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性の ALCL (anaplastic large cell lymphoma, 未分化大細胞リンパ腫) 及びホジキンリンパ腫に有効である brentuximab-vedolin も期待される²⁴⁾。本薬は抗 CD30 抗体に抗チューブリン作用を有する monomethyl auristatin が結合した構造を有し、再発・難治性 CD30 陽性リンパ腫に、41% の奏効率を示した。

抗 CD52 抗体 alemtuzumab (Campath-1H) と CHOP の併用も試みられている²⁴⁾。

b. 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫

(angio-immunoblastic T-cell lymphoma, AITL)

CHOP 類似の化学療法が主に行われるが、その予後は満足すべきものではない。

分子標的薬として今後期待されるものには、抗 CD52 抗体 alemtuzumab (Campath-1H) と CHOP の併用がある²⁵⁾。AITL で VEGF-A の発現亢進を認めることから、抗 VEGF 抗体 bevacizumab も試みられ、奏効例も認める²⁶⁾。

c. 皮膚 T 細胞リンパ腫 (cutaneous T - cell lymphoma)

分子標的薬としては、d で述べる抗 CCR4 ヒト化モノクローナル抗体 megamulizumab が再発例の 38% に有効であった²³⁾。

d. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫

(adult T-cell leukemia-lymphoma, ATL)

本疾患も、化学療法抵抗性である。近年の検討で ATL 細胞は CD4 陽性ヘルパー T 細胞に選択的に発現する CCR4 chemokine receptor4 を、大部分で発現していることが明らかとなった。この結果をもとに、糖鎖のフコースを除くことで ADCC 活性を高めた抗 CCR4 ヒト化モノクローナル抗体 mogamulizumab (KW-0761) が我が国で開発され、市販されるに至った²⁷⁾。さらに本剤の PTCL, CTCL への効果²³⁾ や ATL での現在の標準治療である VCAP-AMP-VECP との併用の有効性も検討中である。

3. NK/T 細胞リンパ腫 (NK/T cell lymphoma)

現在の所、みるべき分子標的薬のエビデンスはない。

4. ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma)

結節性リンパ球優位型 (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) では、L&H (lymphocytic and histiocytic) 細胞は細胞表面に CD20 抗原を有し、そのため R による治療が試みられており、10 例の NLPHL を含む再発 14 例に用い、86% と優れた有効率を認め、中央奏効期間は > 20 ヶ月と報告された²⁸⁾。他の施設においても同様の成績が報告され、さらなる症例の集積と、初回治療での検討が待たれる。

古典ホジキンリンパ腫 (classical Hodgkin lymphoma) では、Reed-Sternberg 細胞や Hodgkin 細胞は CD30 を発現していることより、それを標的とする薬剤 brentuximab vedotin (SGN-35) が開発された。本薬は抗 CD30 抗体に微小管阻害薬である monomethyl auristatin E (MMAE) が結合した薬剤で、第一相試験の結果では有効性が期待される²⁴⁾。

文献

- 1) 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
- 2) Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al : Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients : a study by the Groupe d' Etudes des Lymphomes de l' Adulte. *Blood* 116 : 2040 – 2045, 2010
- 3) Pfreundschuh M, Trnper L, Osterborg A, et al : MabThera International Trial Group. CHOP - like chemotherapy plus rituximab versus CHOP - like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large cell lymphoma ; a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7 : 379 – 391, 2006
- 4) Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al : Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28 : 4184, 2010
- 5) Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, et al : A Randomized multicenter phase III study for first line treatment of young patients with high risk (AAIPI2 - 3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) : rituximab (R) plus dose - dense chemotherapy CHOP14/MEGACHOP14 with or without intensified high -

- dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT). Results of LCLO4 trial of Italian lymphoma foundation (FIL). *Ann Oncol* 22 : Suppl 4, a072, p. iv106, 2011
- 6) Ardeshta KM, Qian W, Smith P, et al. An intergroup randomized trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV asymptomatic, non bulky follicular lymphoma. A preliminary analysis [abstract]. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) . 116 : 5, 2010
 - 7) Ardeshta KM, Qian W, Stephens R, et al : Preliminary result of quality of life (QOL) analysis from the intergroup phase III randomized trial of rituximab versus a watch and wait approach in patients with advanced stage asymptomatic, non- bulky follicular lymphoma. *Ann Oncol* 22: Suppl 4, a019, p. iv88, 2011
 - 8) Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al : Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced – stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOPalone : results of a prospective randomized study of the German Low – Grade lymphoma Study Group. *Blood* 106 : 3725 – 3732, 2005
 - 9) Marcus R, Imrie K, Solal – Celigny P, et al: Phase III Study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 26 : 4579 - 4586, 2008
 - 10) Rummel M J, Niederle N, Maschmeyer G et al : Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first - line treatment for patients with indolent and mantle - cell lymphomas : an open – label, multicentre, randomized, phase 3 non – inferiority trial. *Lancet* 381: 1203-1210 , 2013
 - 11) 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, randomized controlled trial. *Lancet* 377 : 42 - 51 , 2011
 - 12) Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al: 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: Updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial. *J Clin Oncol* 31 : 1977 - 1983, 2013
 - 13) Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al : A phase III randomized intergroup trial (SWOGSOO16) of CHOP chemotherapy plus rituximab vs. CHOP chemotherapy plus iodine – 131 – tositumomab for the treatment of newly diagnosed follicular non – Hodgkin's lymphoma[abstract]. *Blood* 118 : 48, 2011
 - 14) Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al : Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab – containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 26 : 3189 – 3195, 2008
 - 15) Esmaeli B, McLaughlin P, Pro B, et al : Prospective trial of targeted radioimmunotherapy with Y-90ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for front – line treatment of early – stage extranodal ocular adnexal lymphoma. *Ann Oncol* 20 : 709 - 714, 2009
 - 16) Troch M, Jonak C, Müllauer L, et al : A phase II study of bortezomib in patients with MALT lymphoma. *Hematologica* 94: 738-742,2009
 - 17) Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al: Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not longterm outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 23: 1984 - 1992, 2005
 - 18) Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al : High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle – cell lymphoma with rituximab plus hyper – CVAD alternating with rituximab plus high – dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 23 : 7013-7023, 2005
 - 19) Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al : Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first – line treatment of patients with advanced follicular, indolent and mantle cell lymphomas : final result of a randomized phase III study of StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 114 : 168-169, 2009
 - 20) Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM,et al : Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin,

- and methotrexate (CODOX - M) / ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol* 92 : 732 - 743, 2010
- 21) Ribrag V, Koscielny S, Bouadallah K et al : Addition of rituximab improves outcome of HIV negative patients with Burkitt lymphoma treated with the Lmba protocol : Results of the randomized intergroup (GRAALL - Lysa) LMBA02 protocol. (IGR sponsored LMBA02, NCT00180882). *Blood120* : Abstract685 , 2012
- 22) Foss FM, Zinzani PL, Vose JM et al : Peripheral T - cell lymphoma. *Blood* 117 : 6756 - 6767, 2011
- 23) Ishida T, Ogura M, Hatake K, et al : Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW - 0761), a defucosylated anti - CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral and cutaneous T - cell lymphoma .*Blood120* : Abstract795 , 2012
- 24) Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al: Brentuximab vedotin (SGN - 35) for relapsed CD30 - positive lymphomas. *N Engl J Med* 363 : 1812-1821, 2010
- 25) Gallamini A, Zaja F, Patti C,et al : Alectuzumab (Campath - 1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T - cell lymphoma : results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 110 : 2316 - 2323, 2007
- 26) Bruns I, Fox F, Reinecke P, et al : Complete remission in a patient with relapsed angioimmunoblastic T - cell lymphoma following treatment with bevacizumab. *Leukemia19* : 1993 - 1995, 2005
- 27) 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* 28 : 1591 - 1598, 2010
- 28) Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al : Treatment of relapsed CD20 + Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated : results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 101 : 420 - 424, 2003