

リンパ腫治療の現在

～非ホジキンリンパ腫(NHL)、主に
濾胞性リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫
に対する最新治療指針について～

広島市民病院 血液内科
高須賀 裕樹

リンパ腫の治療方針を決める上で重要なことは？

- 最も重要なこと

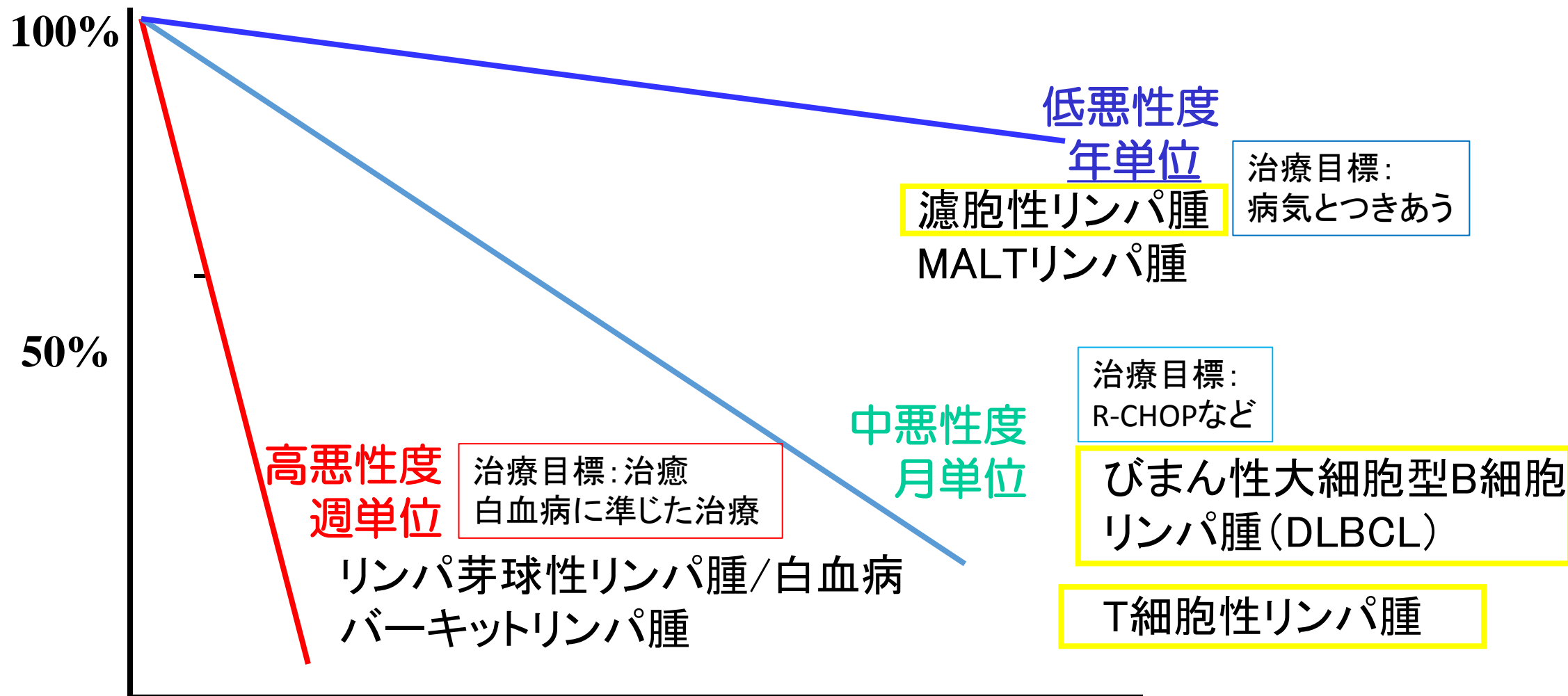
→ 正確な病理診断を得ること！

病理組織所見、細胞表面マーカー、染色体・遺伝子検査などを総合し診断することが重要.

- リンパ腫の治療方針は病型により大きく異なる

ホジキンリンパ腫、B細胞性リンパ腫、T細胞性リンパ腫、NK細胞リンパ腫で大きくわかれる

非ホジキンリンパ腫の大きな臨床分類および治療指針



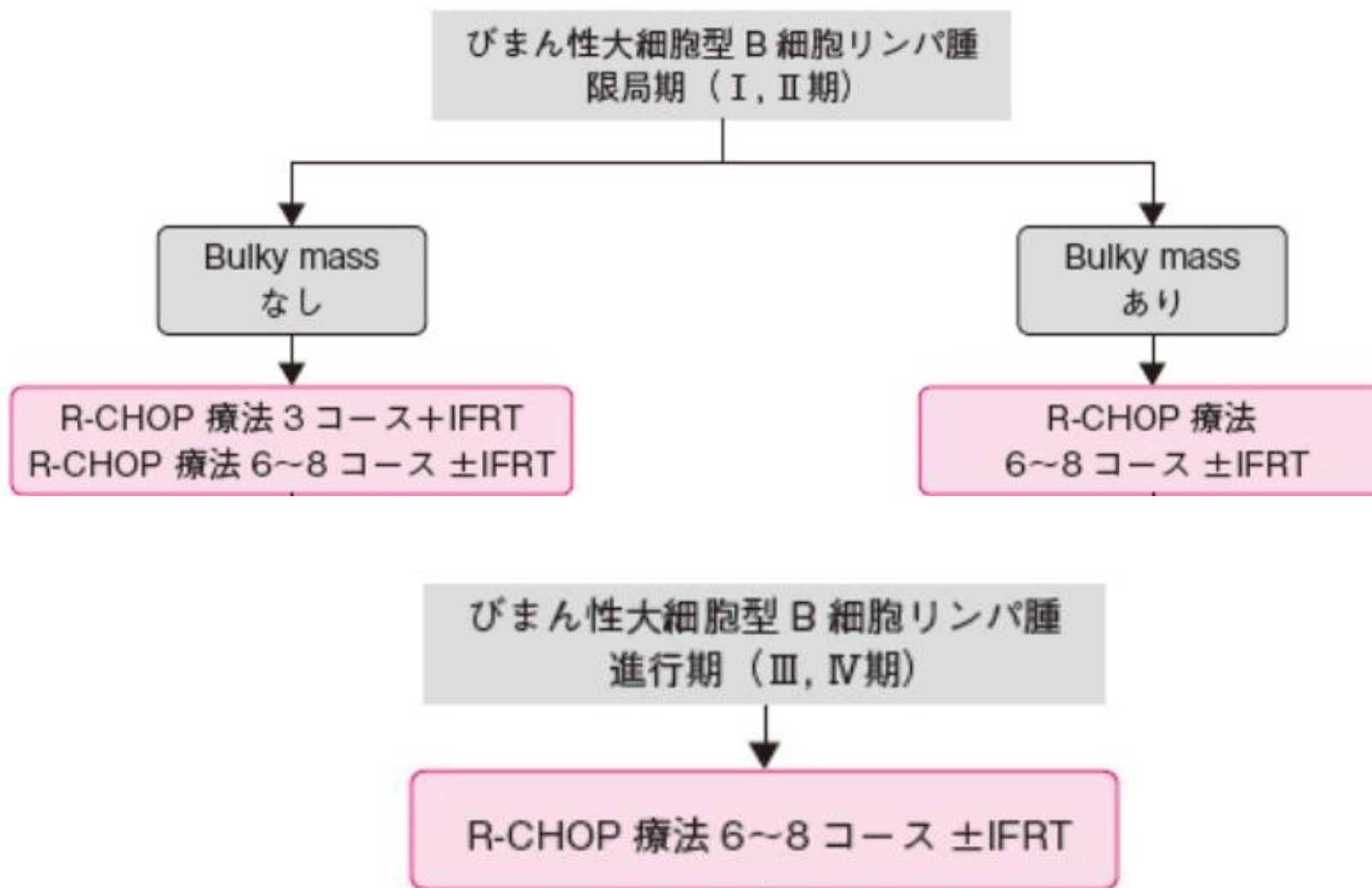
非ホジキンリンパ腫の治療

- びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)
- 濾胞性リンパ腫(FL)
- T細胞性リンパ腫

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫： DLBCL(Diffuse Large B-cell Lymphoma)

- DLBCLはB細胞性リンパ腫の約半数を占める.
- 中悪性度以上のリンパ腫を代表する疾患.
- 多剤併用化学療法で約半数に治癒が期待できる.

DLBCLに対する治療方針(初発時)



Bulky mass:
最大腫瘍径が10 cm を超える,
または縦隔病変の最大横径が
最大胸郭内径の1/3 以上

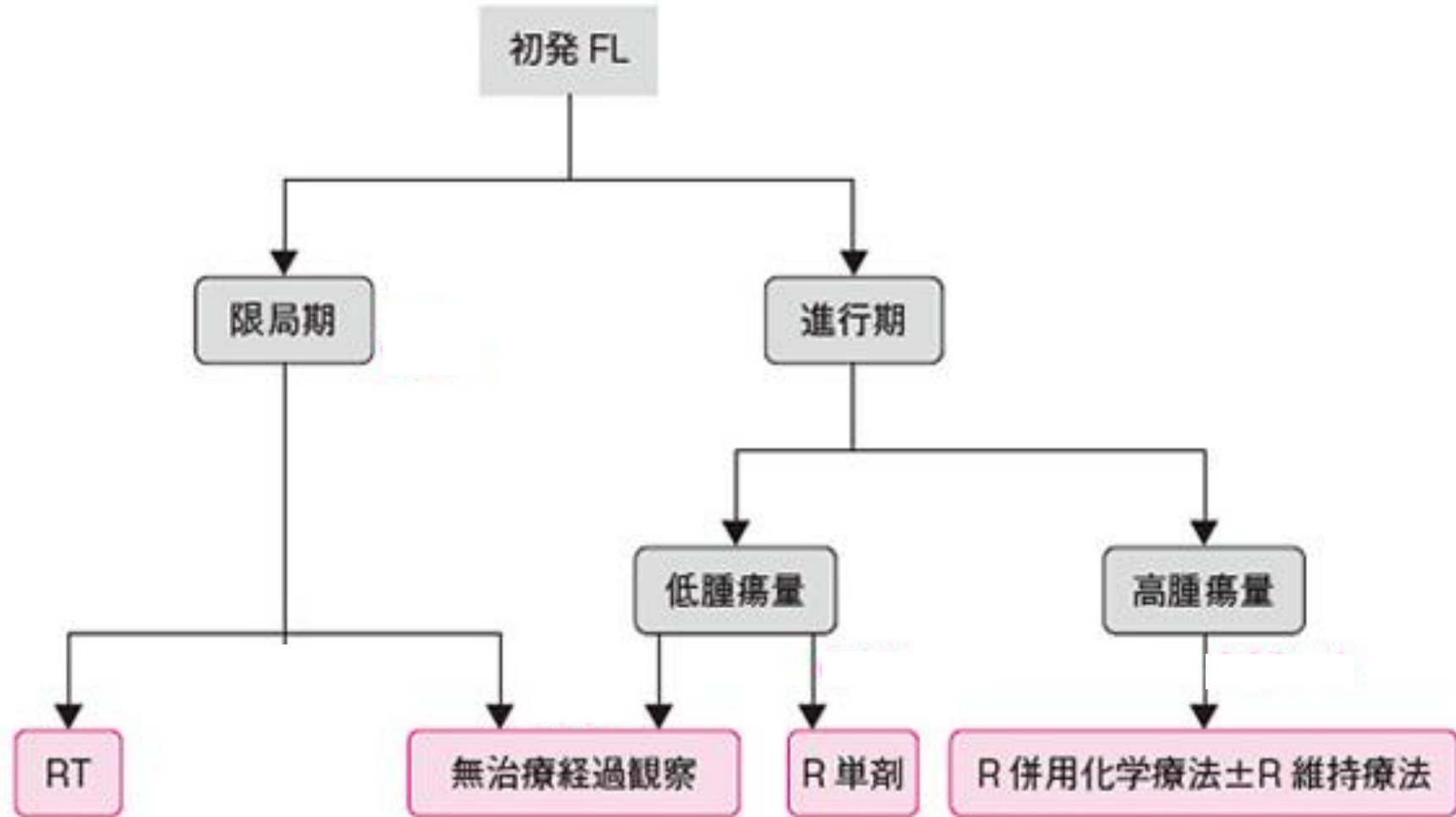
非ホジキンリンパ腫の治療

- びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)
- 濾胞性リンパ腫(FL)
- T細胞性リンパ腫

濾胞性リンパ腫 (Follicular Lymphoma)

- DLBCLに次いで多いタイプのリンパ腫.
- 低悪性度リンパ腫の代表的疾患.
- 経過は緩徐であるが、治癒は困難であり再発を繰り返す.

初発る胞性リンパ腫(FL)の治療アルゴリズム



略語

RT : Radiotherapy

R : Rituximab

進行期濾胞性リンパ腫では**腫瘍量の評価**が重要

- **高腫瘍量** 病勢コントロールのため化学療法
- **低腫瘍量** 経過観察が一般的に標準とされる

進行期FLの治療層別化

～腫瘍量によって判断～

□低腫瘍量 →腫瘍関連症状に乏しい

□高腫瘍量 →腫瘍関連症状あり

すでに症状があるか、放置すると近いうちに症状が出現する状態

進行期FLの治療層別化

～腫瘍量によって判断～

□GELF基準

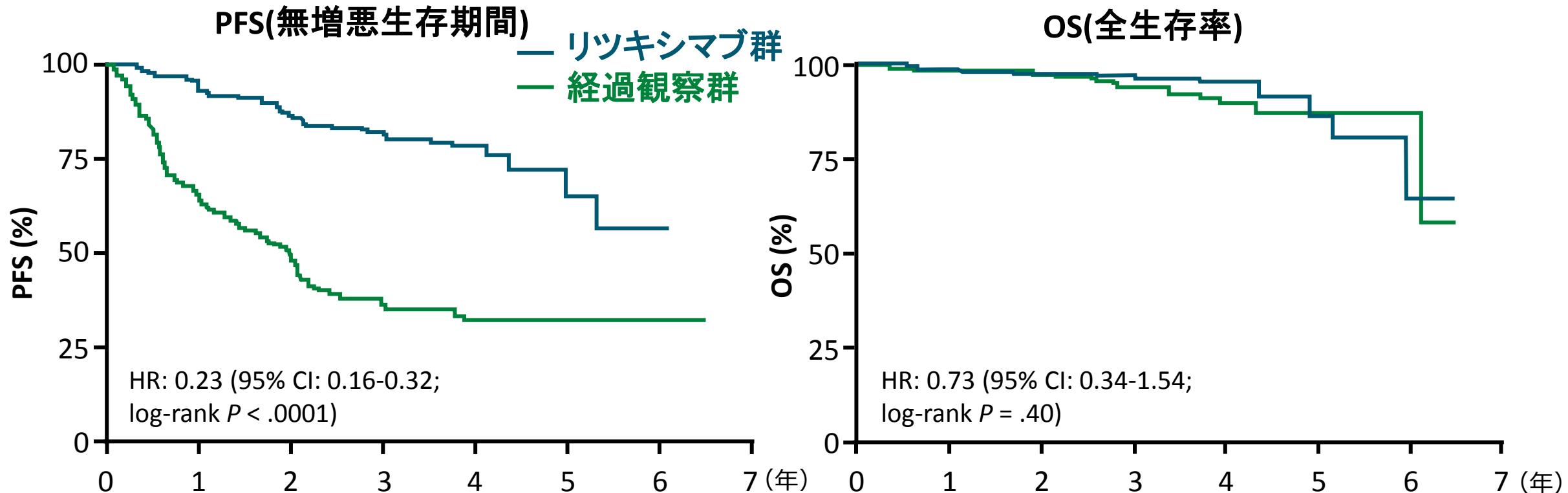
- 腫瘍最大径 $\geq 7\text{cm}$
- 3cm以上のリンパ節病変 ≥ 3 か所
- B症状(発熱,盗汗,体重減少のいずれか)
- (臍下におよぶ)脾腫
- 胸腹水貯留
- 尿管や消化管等の閉塞症状
- 白血化
- 血球減少



左記の1つでも満たせば
高腫瘍量と判断.

初発進行期FL(低腫瘍量)

無治療経過観察群 vs 化学療法(リツキシマブ)群

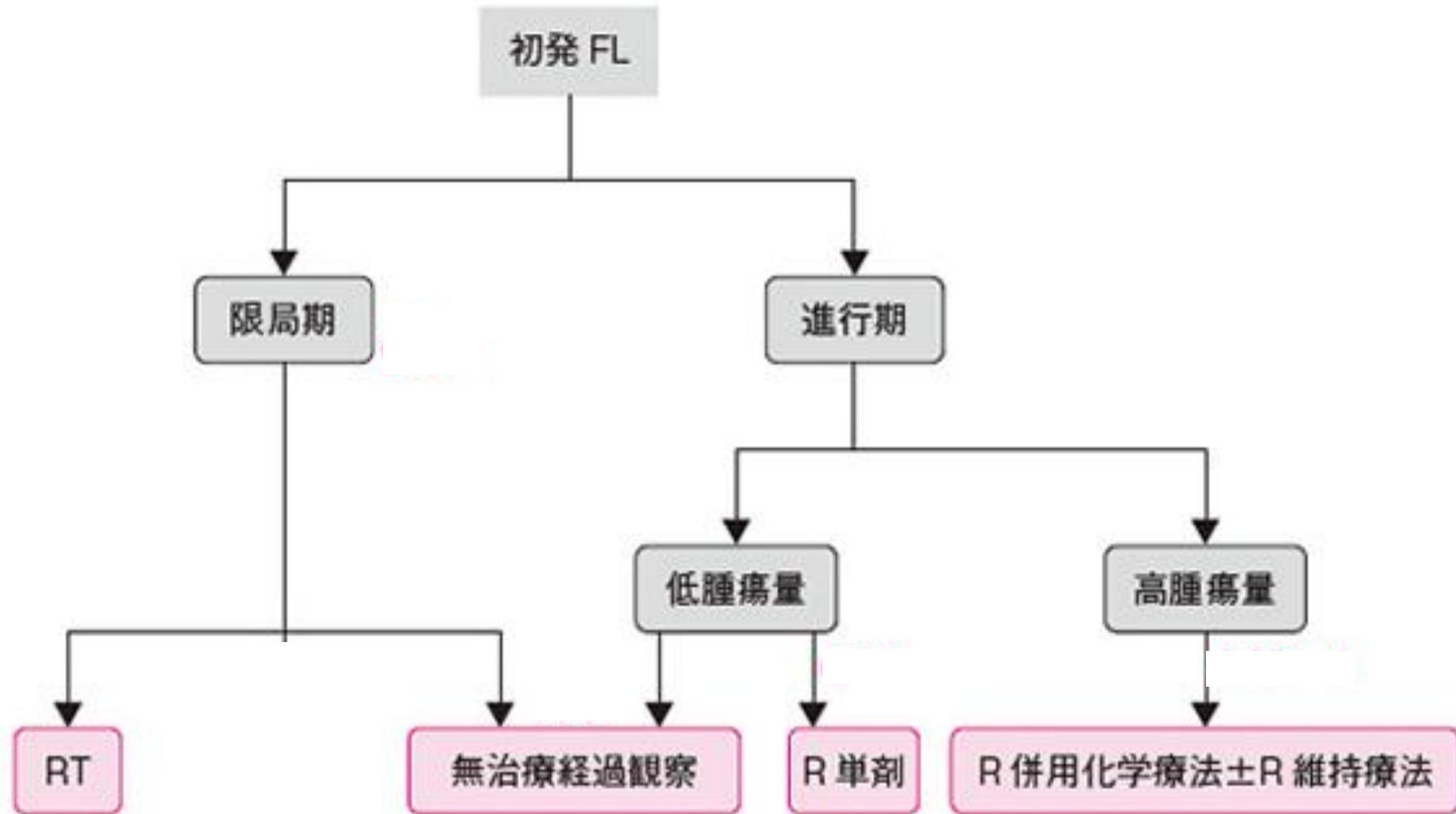


■PFSでは有意にリツキシマブ群が良好であったが、OSに差なし。

Ardeshtna KM, et al. Lancet Oncol. 2014;15:424-435.

■リツキシマブ群では感染症,アレルギー等の有害事象あり ■経過観察では患者によっては不安の訴えあり

初発進行期FL (高腫瘍量)



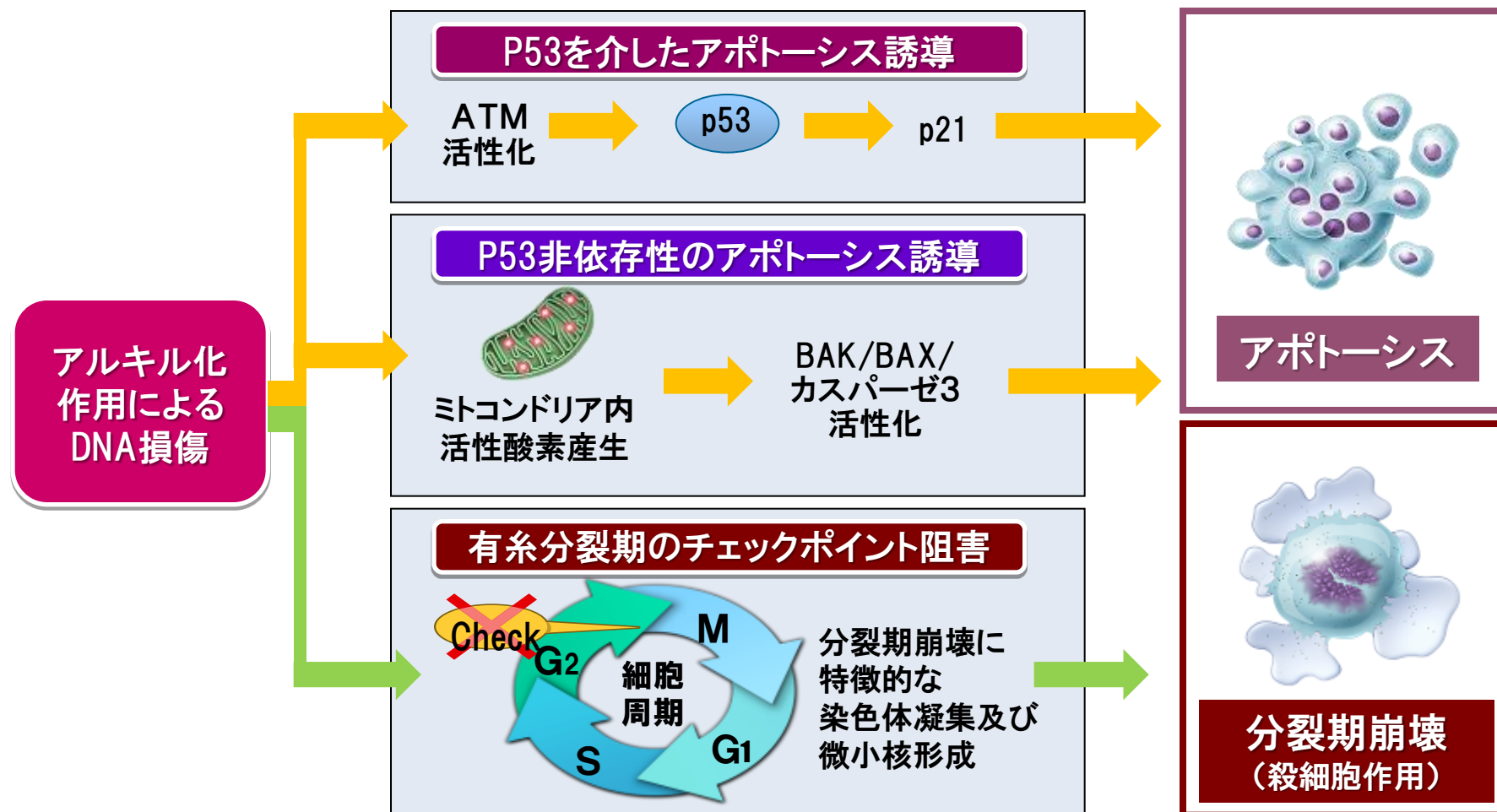
初発FL(高腫瘍量)に対する免疫化学療法part①

- R-CHOPと、トレアキシン(Bendamustine)-R療法とを比較した試験
 - StIL NHL 1-2003: B-R vs R-CHOP
(bendamustine vs CHOP)

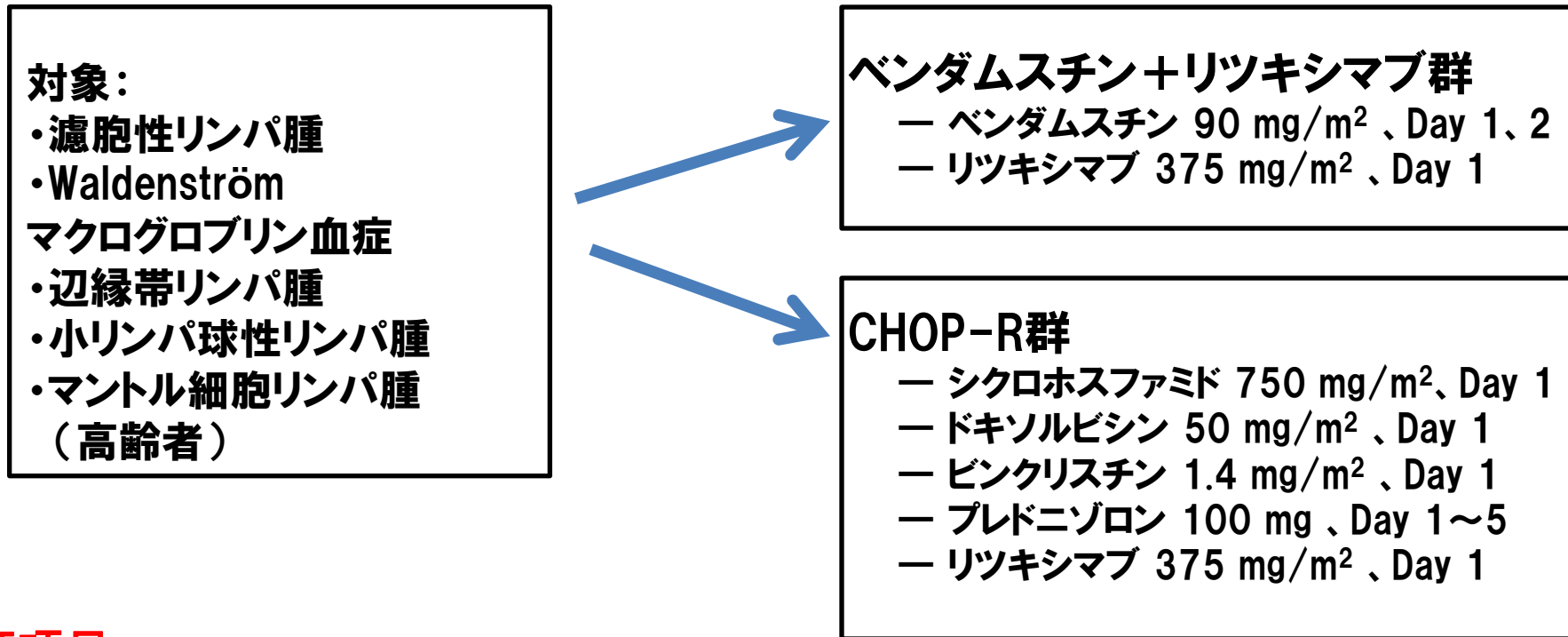
- ObinutuzumabとRituximabをベースにした治療とを比較した試験
 - GALLIUM
(obinutuzumab vs rituximab)

トレアキシン[®] (Bendamustine)の作用機序

- p53依存,及び非依存的に腫瘍細胞にアポトーシスを誘導、かつ有糸分裂期チェックポイントの抑制を介して分裂期崩壊を誘導.



Stil-1 study: ベンダムスチン+リツキシマブ (B-R)療法 vs.CHOP-R療法



主要評価項目

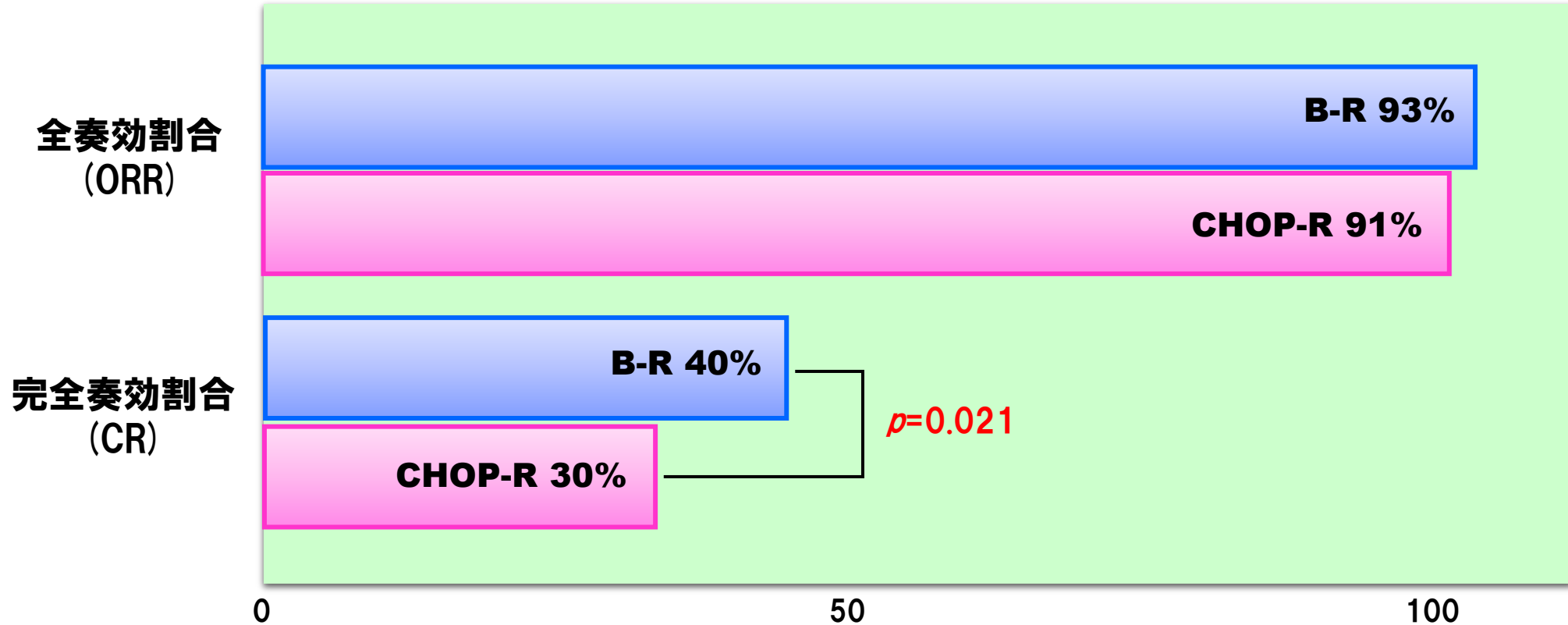
3年無増悪生存率(PFS)の減少が10%未満であることで定義される、BR療法のCHOP-R療法に対する非劣性の検証

副次的評価項目

奏効率、次の追加治療までの期間(time to next treatment)、無イベント生存期間、全生存期間(OS)の比較急性および遅発性毒性、感染合併症の比較若年患者の幹細胞動員能の比較

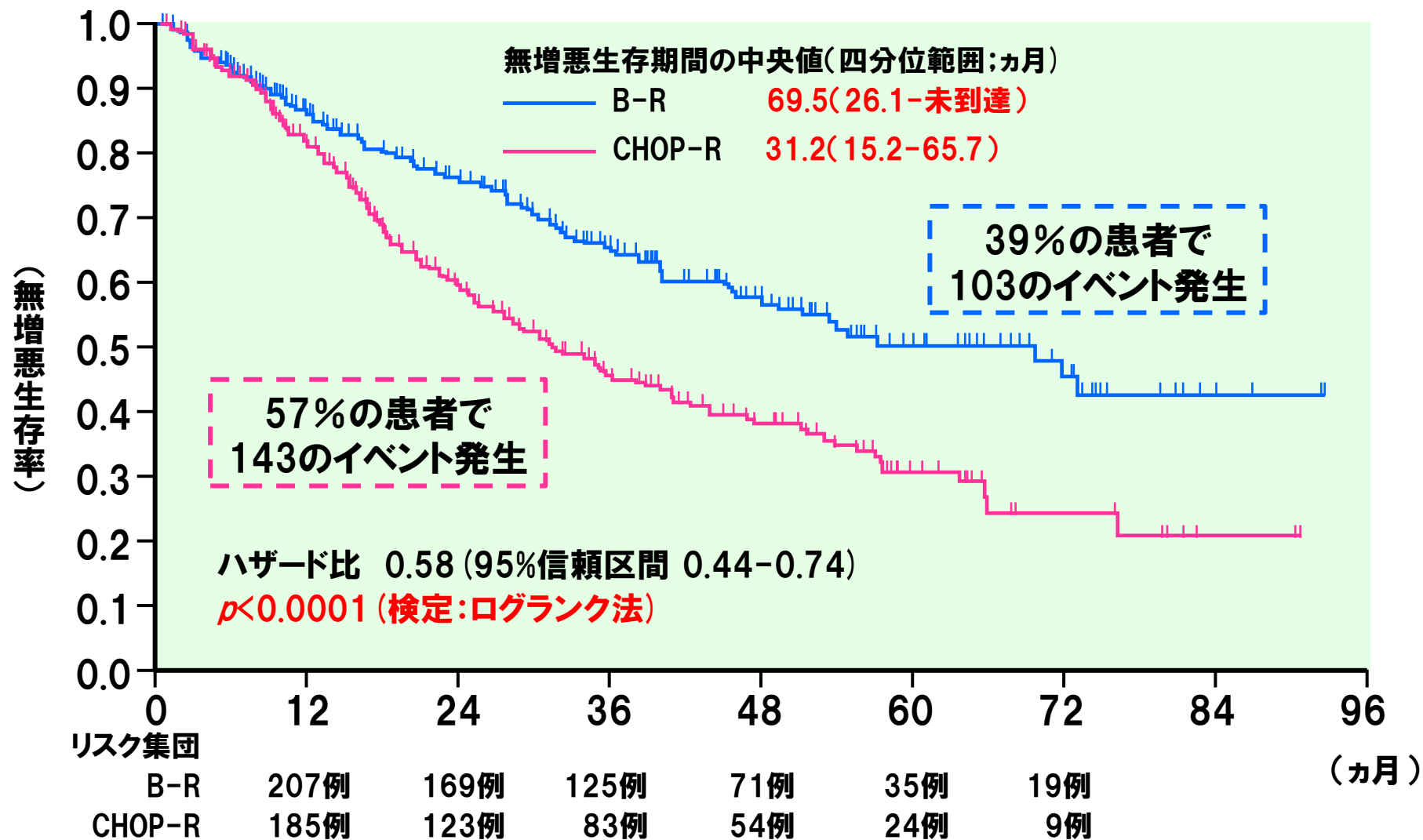
有効性: B-R vs. CHOP-R

(standard WHO response criteria)



B-R: ベンダムスチン+リツキシマブ、CHOP-R: CHOP+リツキシマブ

無増悪生存期間 (PFS) : B-R vs. CHOP-R



B-R: ベンダムスチン+リツキシマブ、CHOP-R: CHOP+リツキシマブ

B-R療法とR-CHOP療法の有害事象の差

- B-Rのメリット
 - 脱毛がない.
 - 末梢神経障害が少ない.
 - 好中球減少症をきたしにくい.
→FNのリスクはCHOPに比して低い傾向.

- デメリット
 - リンパ球減少の遷延
→長期的な感染症発症リスクが高い.

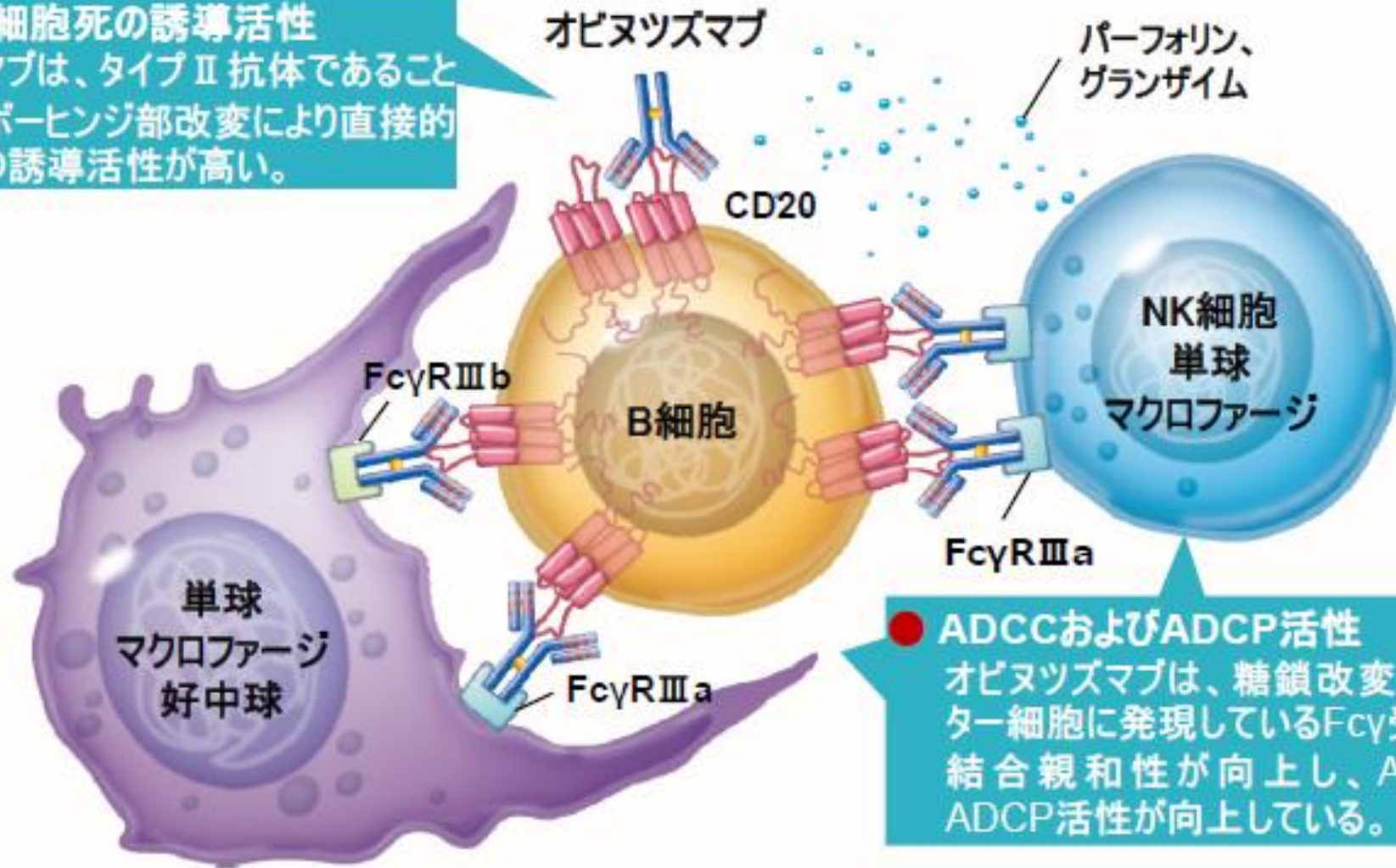
初発FL(高腫瘍量)に対する免疫化学療法 part②

- 既存のリツキシマブベース治療と比較した試験
 - StiL NHL 1-2003: BR vs R-CHOP
(bendamustine vs CHOP)
- ガザイバ®(Obinutuzumab)をベースにした治療と,リツキサン®(Rituximab)ベースの治療とを比較した試験
 - GALLIUM (obinutuzumab vs rituximab)

ガザイバ® (Obinutuzumab)の作用機序

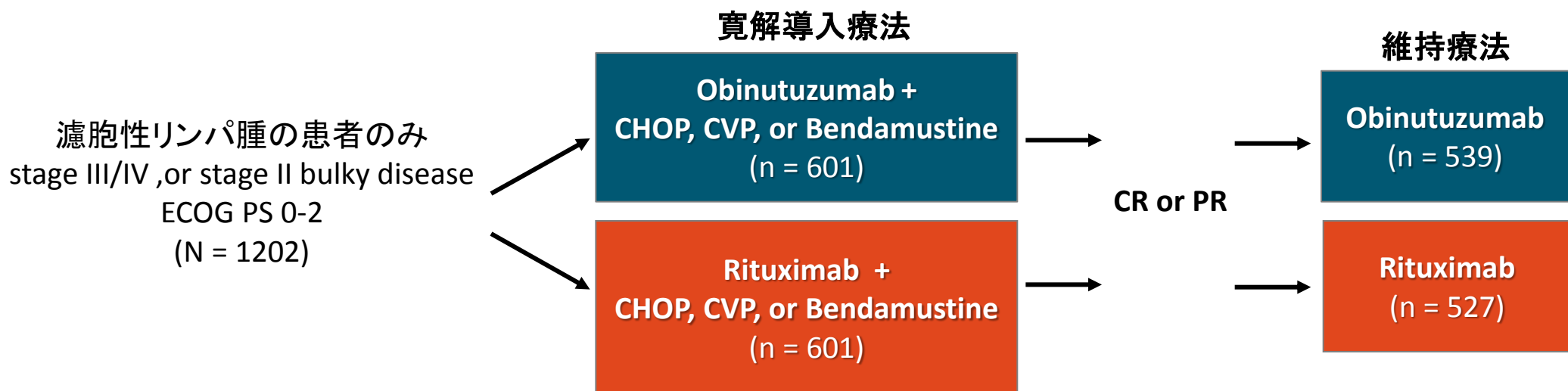
※イメージ図

● 直接的な細胞死の誘導活性
オビヌツズマブは、タイプII抗体であること
およびエルポーヒンジ部改変により直接的
な細胞死の誘導活性が高い。



● ADCCおよびADCP活性
オビヌツズマブは、糖鎖改変によりエフェク
ター細胞に発現しているFcγ受容体IIIとの
結合親和性が向上し、ADCCおよび
ADCP活性が向上している。

GALLIUM: 1st lineでのObinutuzumabベース 対 Rituximabベースの免疫化学療法の比較

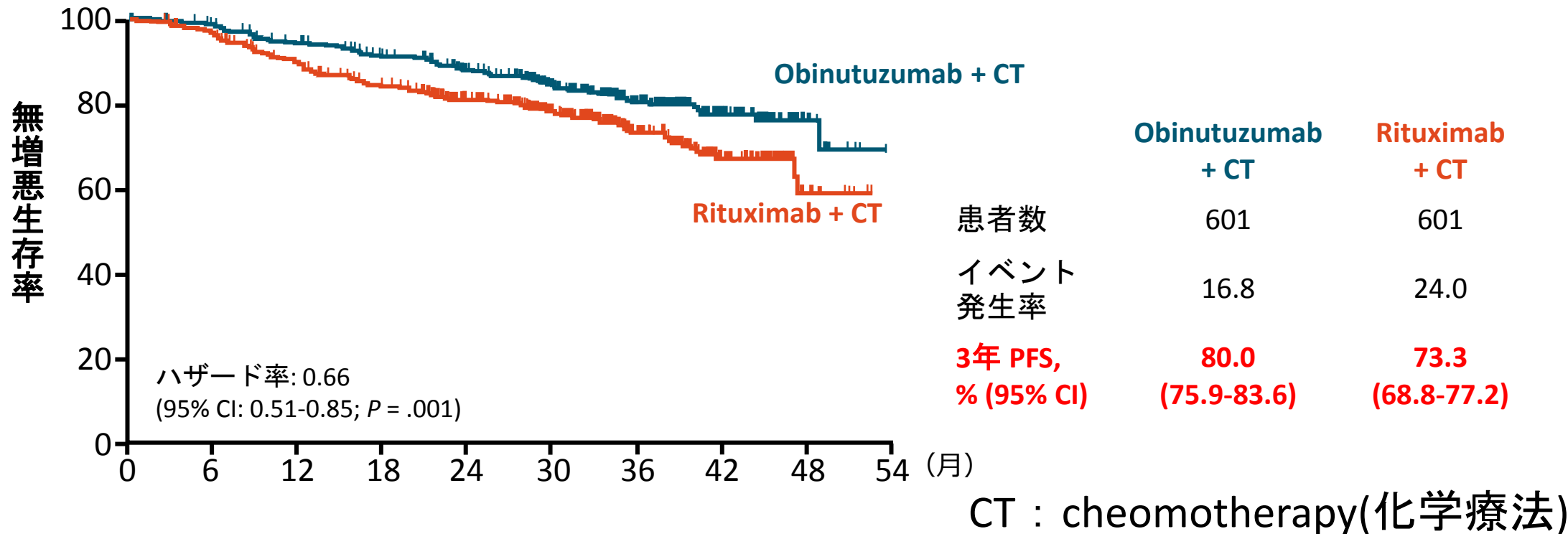


・オビヌツズマブ＋化学療法群:オビヌツズマブ1000mgを、CHOP, CVPでは3週間毎、Bendamustineは4週間毎に1日目に投与、サイクル1のみ8,15日目にも投与された。 CHOP,CVP群では計8サイクル、Bendamustine群では計6サイクル施行された。

・リツキシマブ＋化学療法群:リツキシマブ375mg/m²を、CHOP, CVPでは3週間毎、Bendamustineは4週間毎に1日目に投与された。CHOP,CVP 群では計8サイクル、Bendamustine群では計6サイクル施行された。

・維持療法は2カ月毎に2年間施行された。

GALLIUM:FL患者の無増悪生存期間(主治医判断)



Obinutuzumab + CT	601	570	536	502	405	278	168	75	13	0
Rituximab + CT	601	562	505	463	378	266	160	68	10	0

※なお両群間で、全奏効率・全生存率に有意差は見られなかった。

GALLIUM test: 有害事象(AE)の差

AE, %	Obinutuzumab + CT (n = 595)	Rituximab + CT (n = 597)
Infusion reaction (輸注反応)		
▪ 合計	68.2	58.5
▪ Grade 3~5	12.4	6.7
▪ 重症例	5.5	2.3
好中球減少症		
▪ 合計	50.6	45.1
▪ Grade 3~5	45.9	39.5
血小板減少症		
▪ 合計	11.4	7.5
▪ Grade 3~5	6.1	2.7

・有害事象の多くは,ガザイバ使用群において,より多い傾向にあった.

濾胞性リンパ腫の治療

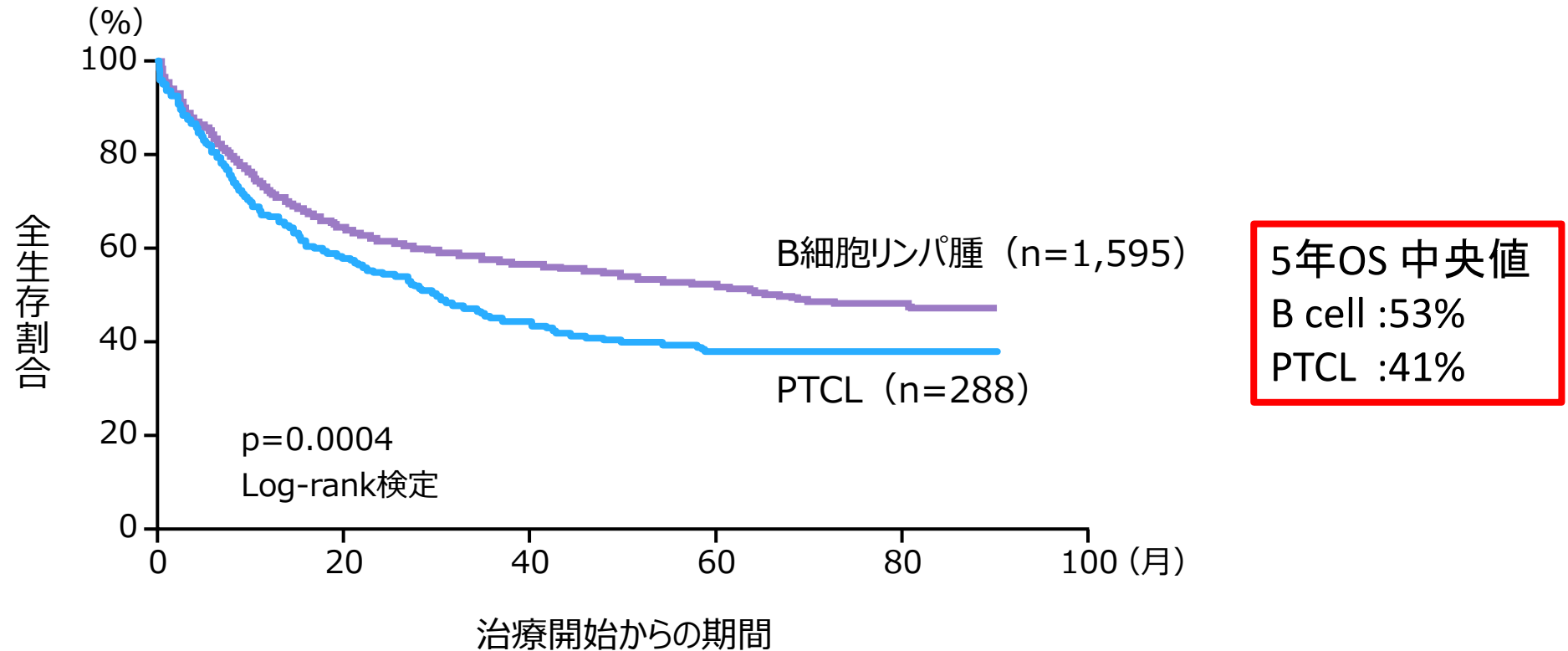
～summary～

- 免疫化学療法は新規に診断された濾胞性リンパ腫(主に高腫瘍量例)にとって標準治療である.
- FLにとってベンダムスチン(トレアキシン®)はCHOP療法やその他治療法とともに有用な選択肢となりつつある.
- リツキシマブ(リツキサン®)に加えてオビヌツズマブ(ガザイバ®)は今後FLにとって期待される薬剤であるが,血液毒性や,感染症など有害事象の管理が重要であり,経験の蓄積が待たれる.

非ホジキンリンパ腫の治療

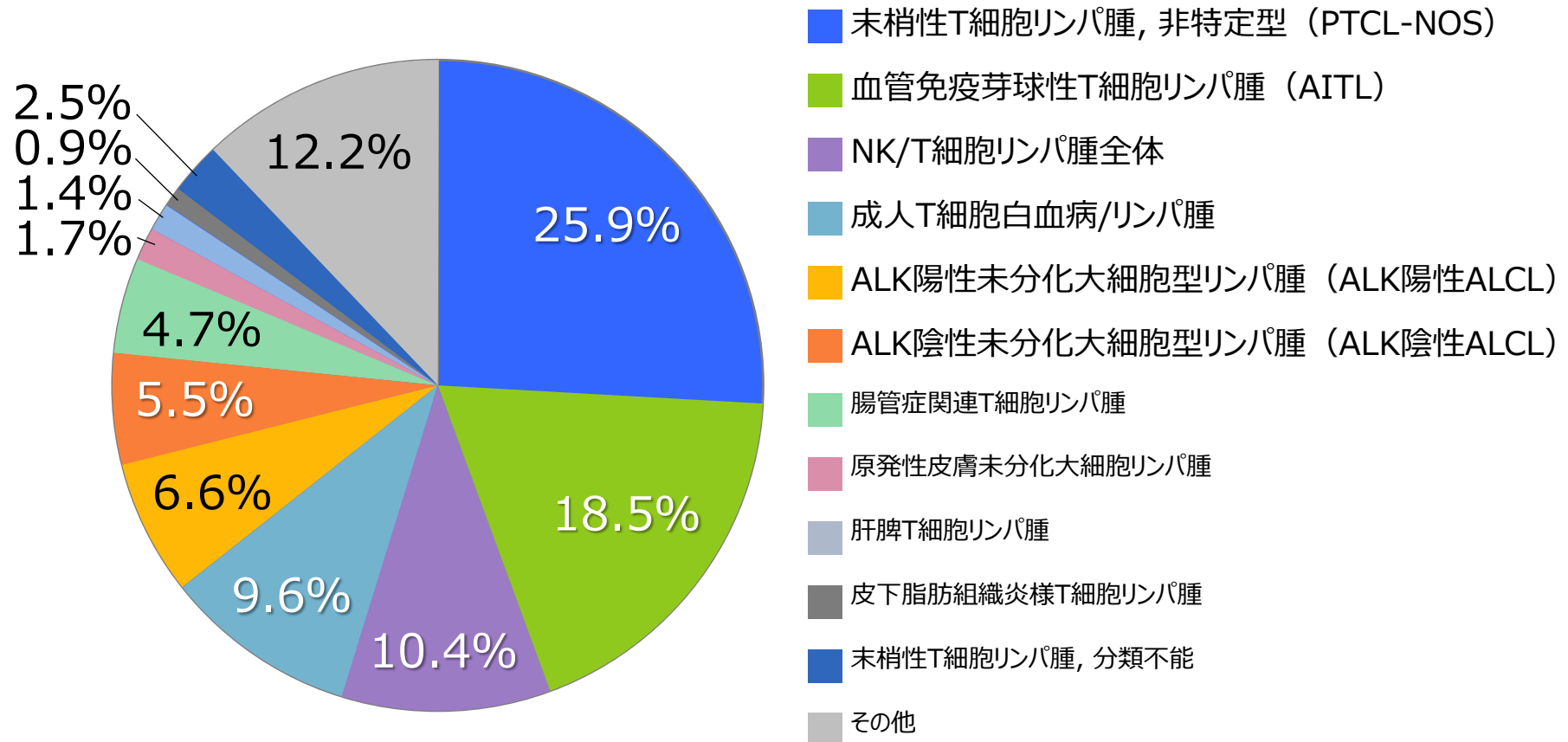
- びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)
- 濾胞性リンパ腫(FL)
- 末梢性T細胞性リンパ腫(Peripheral T-Cell Lymphoma:PTCL)

B細胞リンパ腫患者及びPTCL患者における 全生存期間(OS)



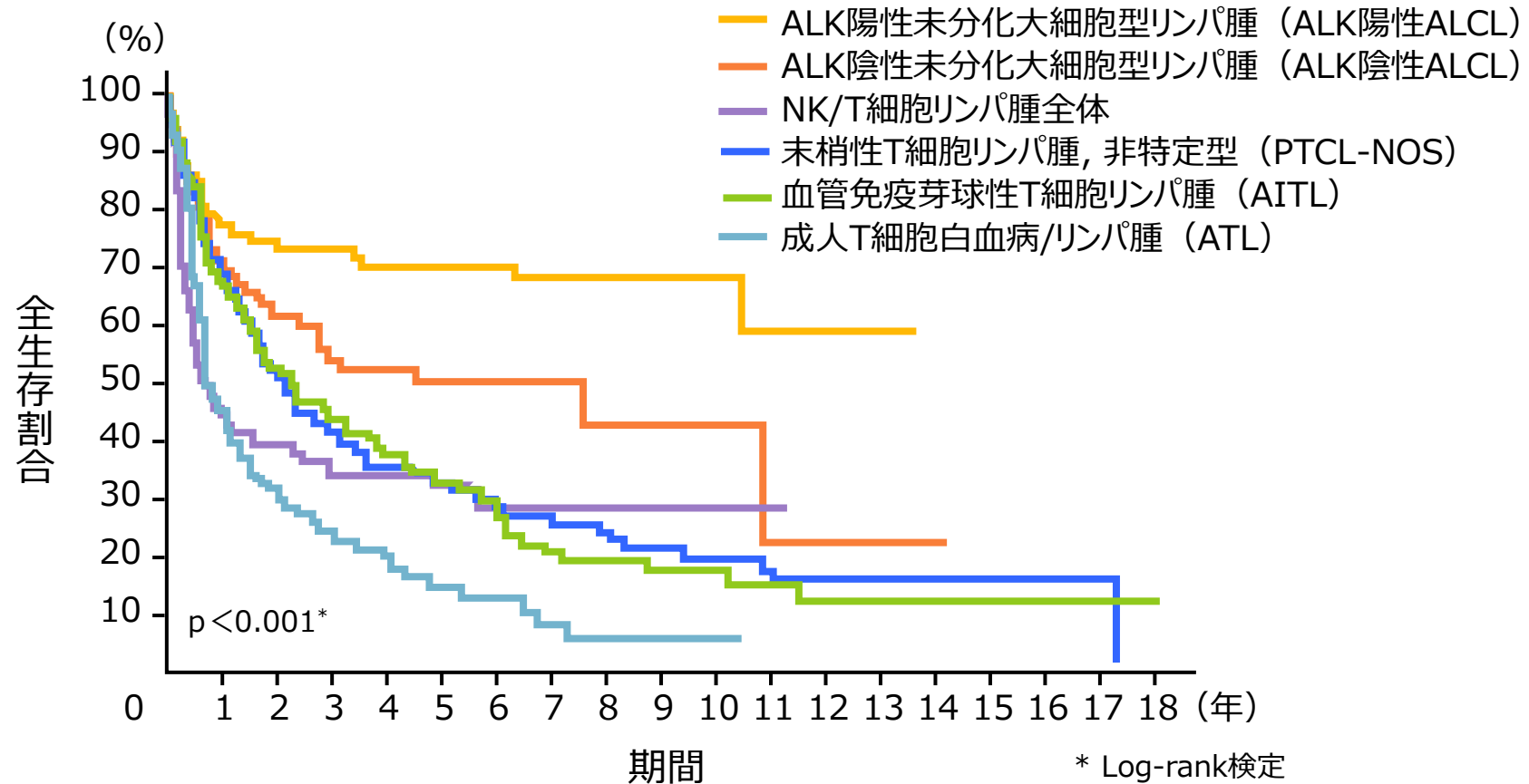
対象：Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) による臨床試験に登録されたB細胞リンパ腫患者1,595例とPTCL患者288例
方法：mBOCAD等の化学療法による治療効果を解析した。

PTCLにおける各病型の相対頻度



対象：1990-2002年の間にPTCL又はNK/T細胞リンパ腫と診断された未治療の19歳以上の患者1,314例
方法：組織生検、表面抗原マーカー診断、分子遺伝学的検査、臨床情報を調査し、WHO分類に基づき解析した

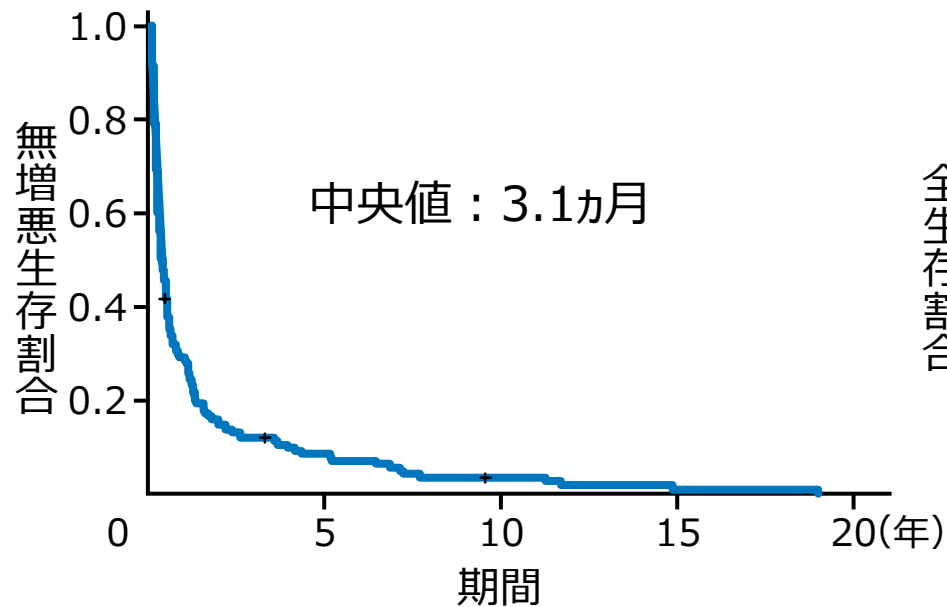
各病型ごとの全生存割合



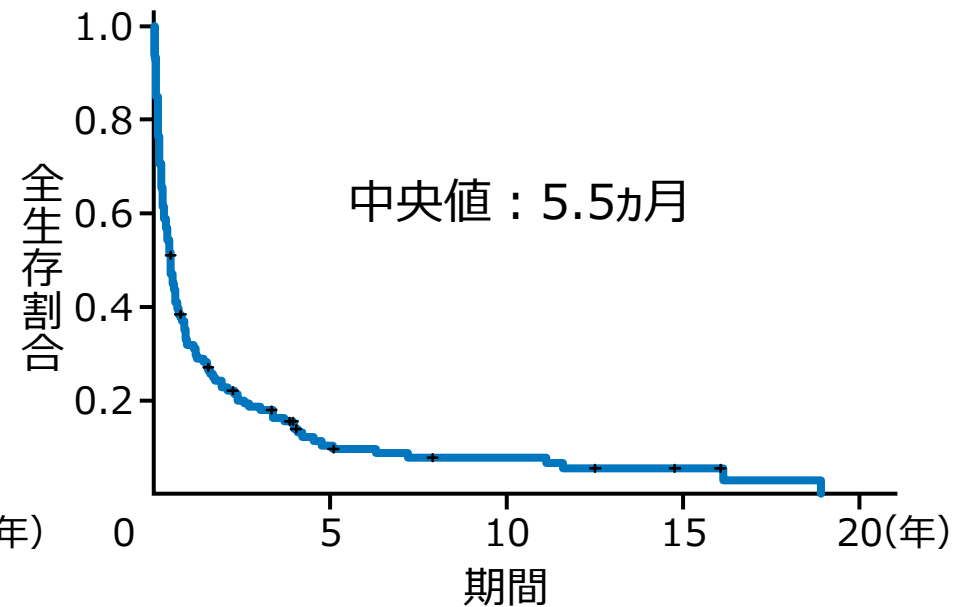
対象：1990-2002年の間にPTCL又はNK/T細胞リンパ腫と診断された未治療の19歳以上の患者1,314例
方法：組織生検、表面抗原マーカー診断、分子遺伝学的検査、臨床情報を調査し、WHO分類に基づき解析した

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者における無増悪生存期間 及び全生存期間

無増悪生存期間



全生存割合



対象：カナダのBritish Columbia Cancer Agencyのデータベースに登録された患者のうち、1976-2010年の間に初回再発後の治療として化学療法を受けた患者89例#
方法：データベースより後方視的に解析した

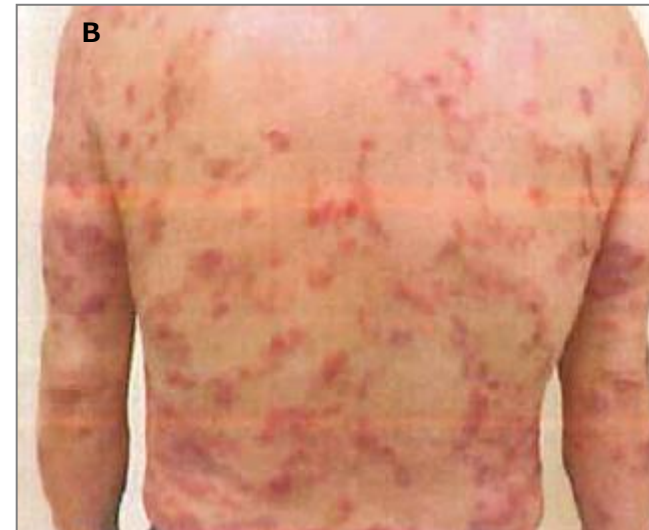
末梢性T細胞リンパ腫でみられる皮膚所見

皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫



下腿部に紅色の皮下結節を認める。
隆起や潰瘍はみられない。

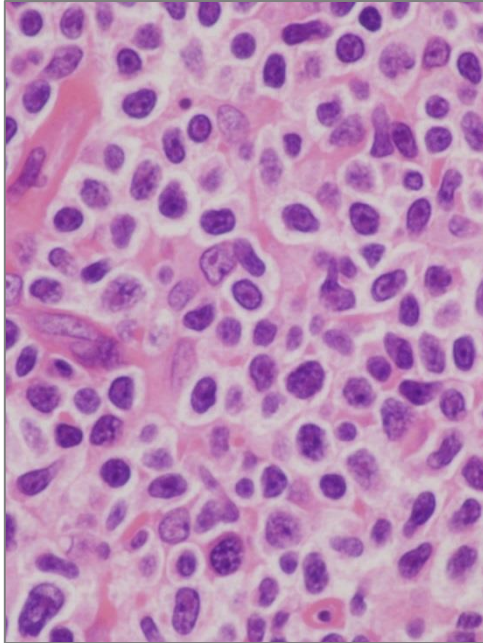
節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型



A : 浸潤性紅斑及び潰瘍を伴う腫瘍を認める。
B : 背部全体に局面の多発を認める。

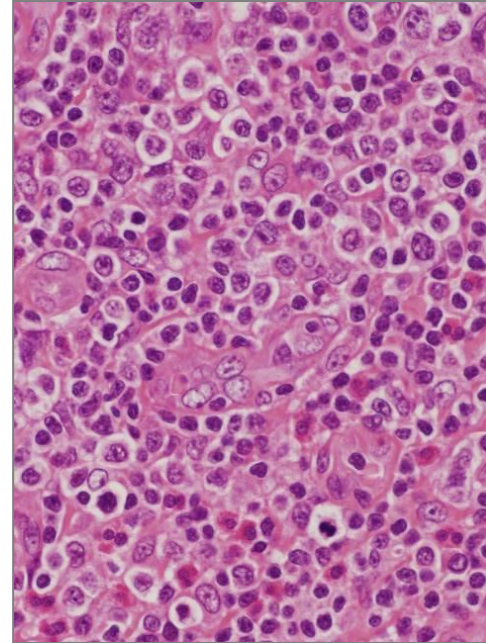
末梢性T細胞リンパ腫でみられる細胞所見

末梢性T細胞リンパ腫・非特定型



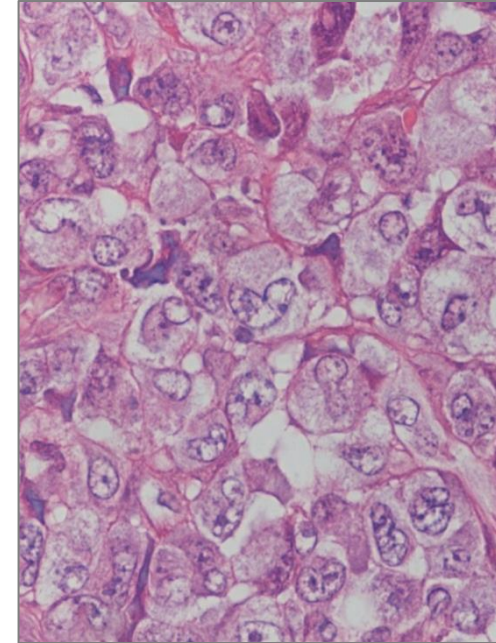
中型～大型の異型の目立つ腫瘍細胞のびまん性増殖がみられる¹⁾

血管免疫芽球形T細胞性リンパ腫



腫瘍細胞は広く明るい細胞質を伴っており、pale/clear cell nest とよばれる小集塊を形成し増生する¹⁾

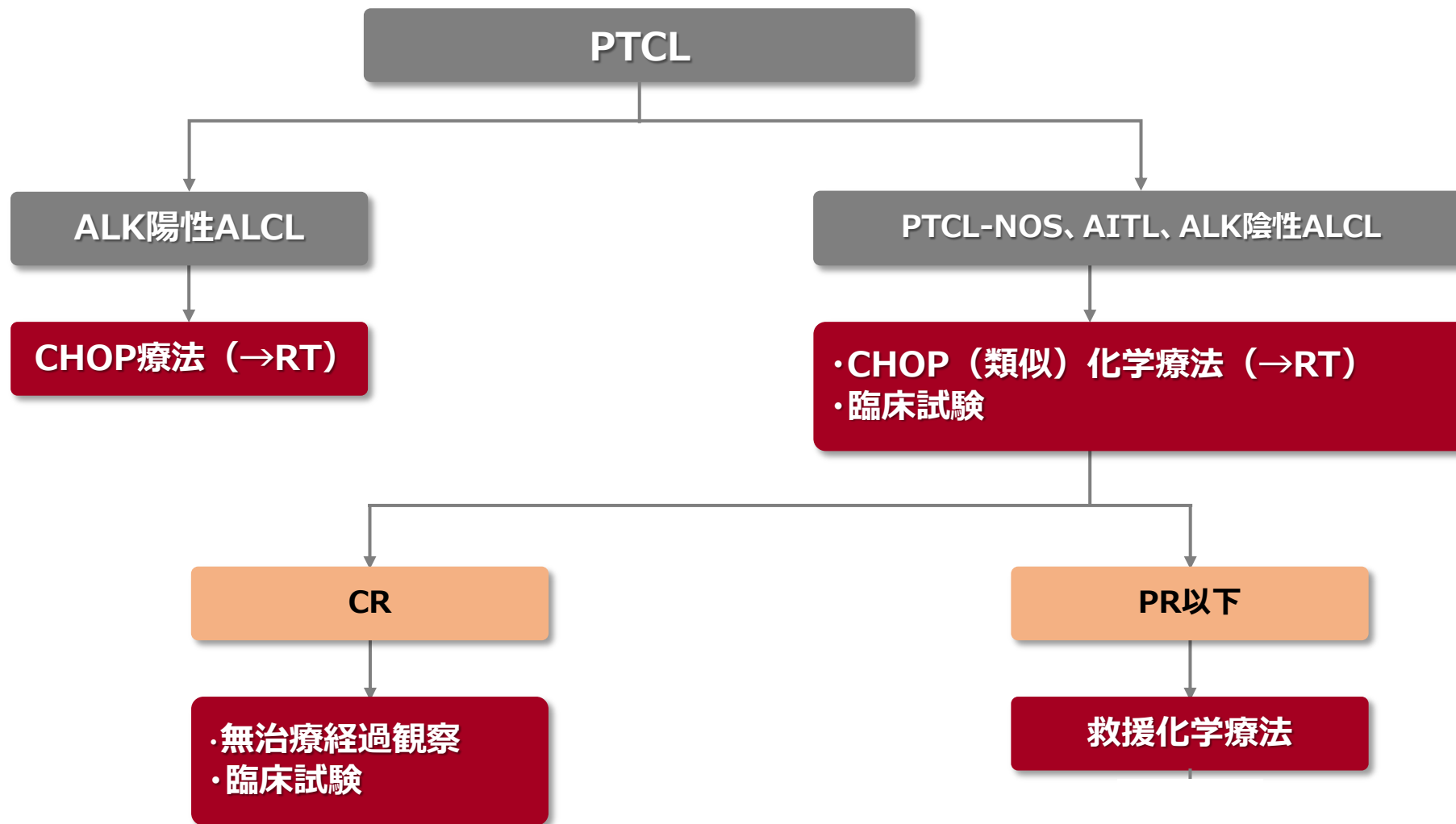
未分化大細胞型リンパ腫



腎臓様あるいは勾玉様など特異な核型を示す細胞を認め、核小体が目立たない¹⁾

1) 吉野正 他 監：悪性リンパ腫 臨床と病理 -WHO分類（第4版）に基づいて- 先端医学社, 2009

初発PTCLの治療アルゴリズム



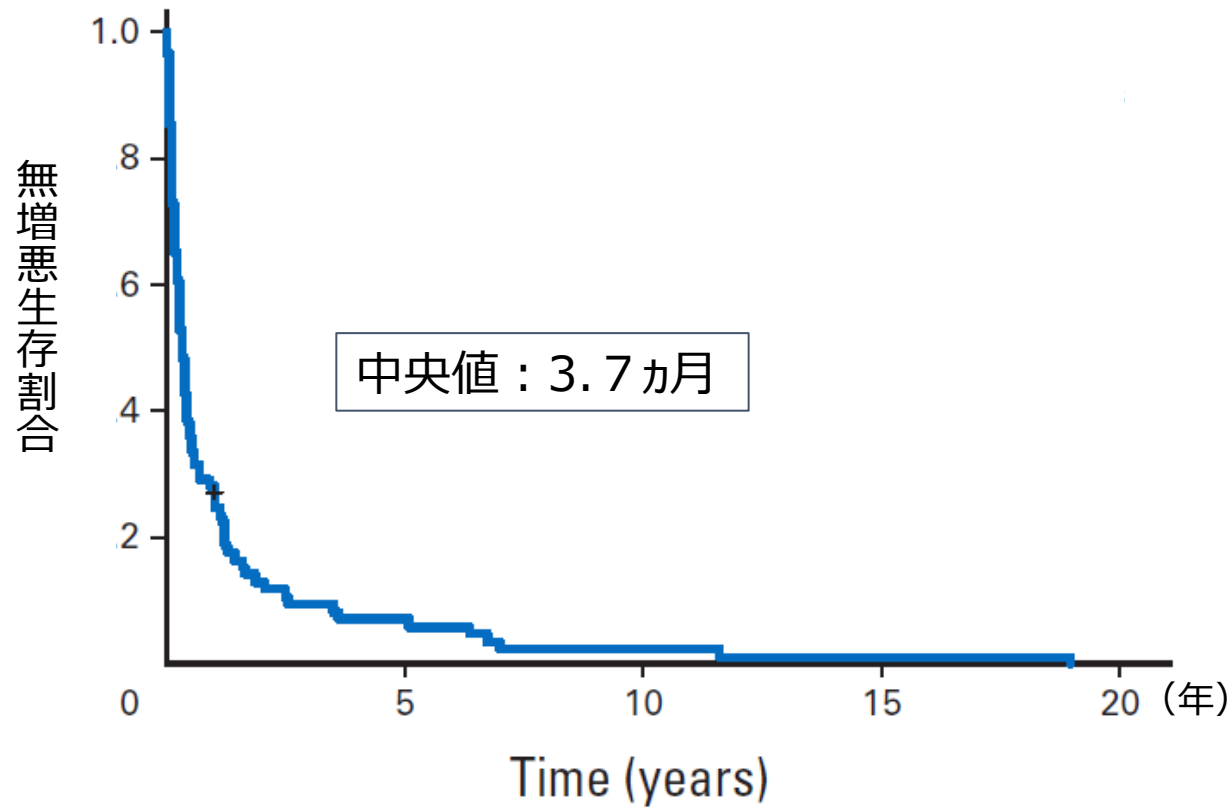
PTCLの救援化学療法

レジメン	併用薬剤
DeVIC療法 ¹	デキサメタゾン、エトポシド、イホスファミド、カルボプラチン
ESHAP療法 ²	エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン
GDP療法 ³	ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン
CHASE療法 ⁴	シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン、エトポシド
EPOCH療法 ⁵	エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン
ICE療法 ⁶	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド
SMILE療法 ⁷	デキサメタゾン、メソトレキセート、イホスファミド、L-アスパラギン酸、エトポシド

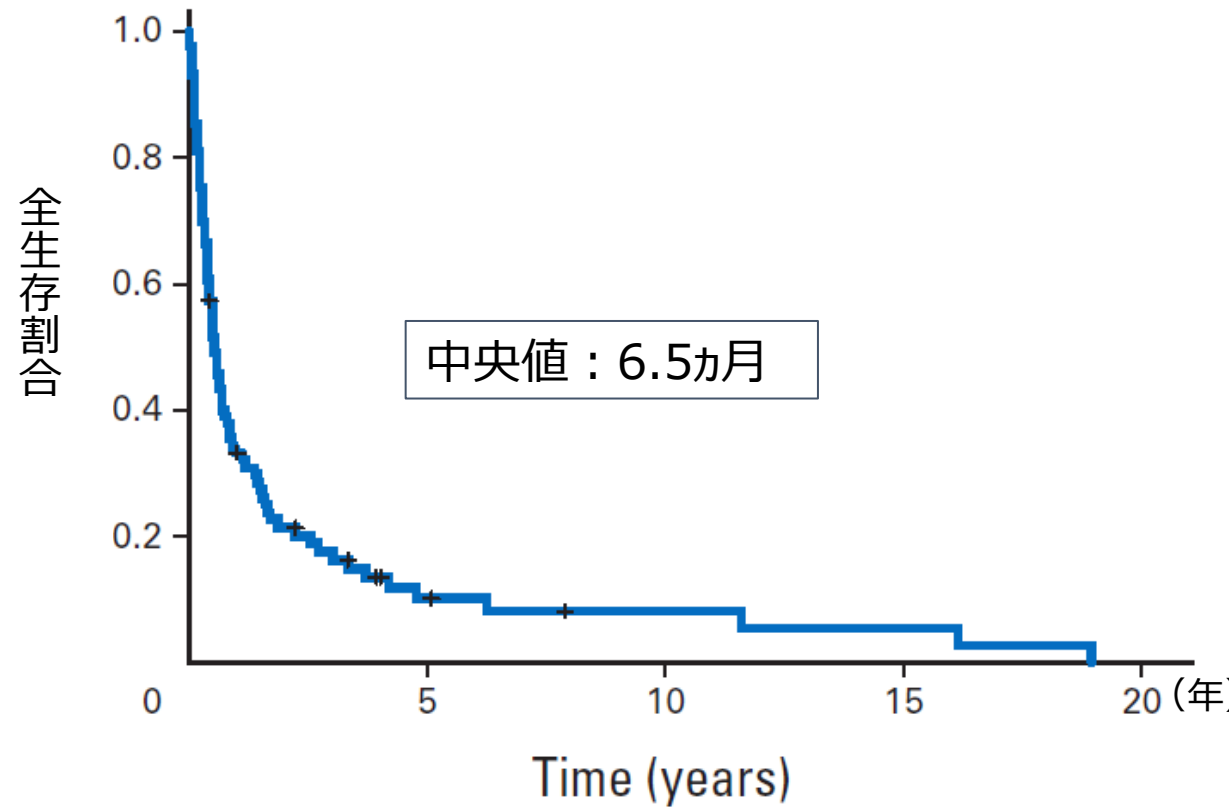
1. 岡本昌隆 他：臨床血液 1994; 35(7): 635-641
2. Velasquez WS, et al.: J Clin Oncol 1994; 12(6): 1169-1176
3. Baetz T, et al.: Ann Oncol 2003; 14(12): 1762-1767
4. Ogura M, et al.: Int J Hematol 2003; 77(5): 503-511
5. Wilson WH, et al.: J Clin Oncol 1993; 11(8): 1573-1582
6. Moskowitz CH, et al.: J Clin Oncol 1999; 17(12): 3776-3785
7. Yamaguchi M, et al.: J Clin Oncol 2011; 29(33): 4410-4416

2次治療として化学療法(GDP,ICE療法 等)を受けたPTCL(89例)の治療成績

A



B



<化学療法89例の内訳>

- ・ GDP療法 (ゲムシタビン, シスプラチン, デキサメタゾン) ; 19例
- ・ ICE療法 (イリヌマブ, カホプラチン, イトホシト) ; 22例
- ・ 単剤療法 (アルキレーター, イトホシト, ゲムシタビン) ; 48例

近年承認されたPTCLに対する治療薬

抗CCR4モノクローナル抗体

一般名	効能・効果
モガムリズマブ：ポテリジオ®	CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫

抗CD30モノクローナル抗体

一般名	効能・効果
ブレンツキシマブ ベドチン：アドセトリス®	再発又は難治性のCD30陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫，未分化大細胞リンパ腫

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)阻害剤

一般名	効能・効果
フォロデシン：ムンデシン®	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

葉酸代謝拮抗薬

一般名	効能・効果
プララトレキサート	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤

一般名	効能・効果
ロミデプシン	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

1. モガムリズマブ（遺伝子組換え） インタビューフォーム
2. ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え） インタビューフォーム
3. フォロデシン インタビューフォーム
4. プララトレキサート インタビューフォーム
5. ロミデプシン インタビューフォーム

近年承認されたPTCLに対する新薬

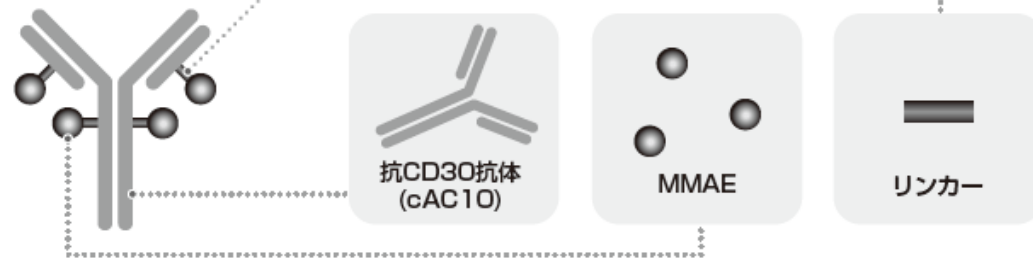
商品名	試験例数	前治療数 中央値	ORR,%	CR,%	PFS,m	OS,m	副作用
ポテリジオ®	29例 (CCR4+)	2	34%	17%	2ヵ月	14ヵ月	輸注反応 Stevens-Johnson症候群
アドセトリス®	58例 (CD30+ALCL)	2	86%	59%	14ヵ月	NR	末梢神経障害 リンパ球減少 好中球減少
ムンデシン®	44例	2	22%	10%	2ヵ月	14ヵ月	リンパ球減少 白血球減少 好中球減少
ジフォルタ®	20例	3	45%	10%	5ヵ月	NR	粘膜炎 リンパ球減少 血小板減少
イストダックス®	38例	2	44%	26%	6ヵ月	NR	好中球減少 白血球減少 血小板減少



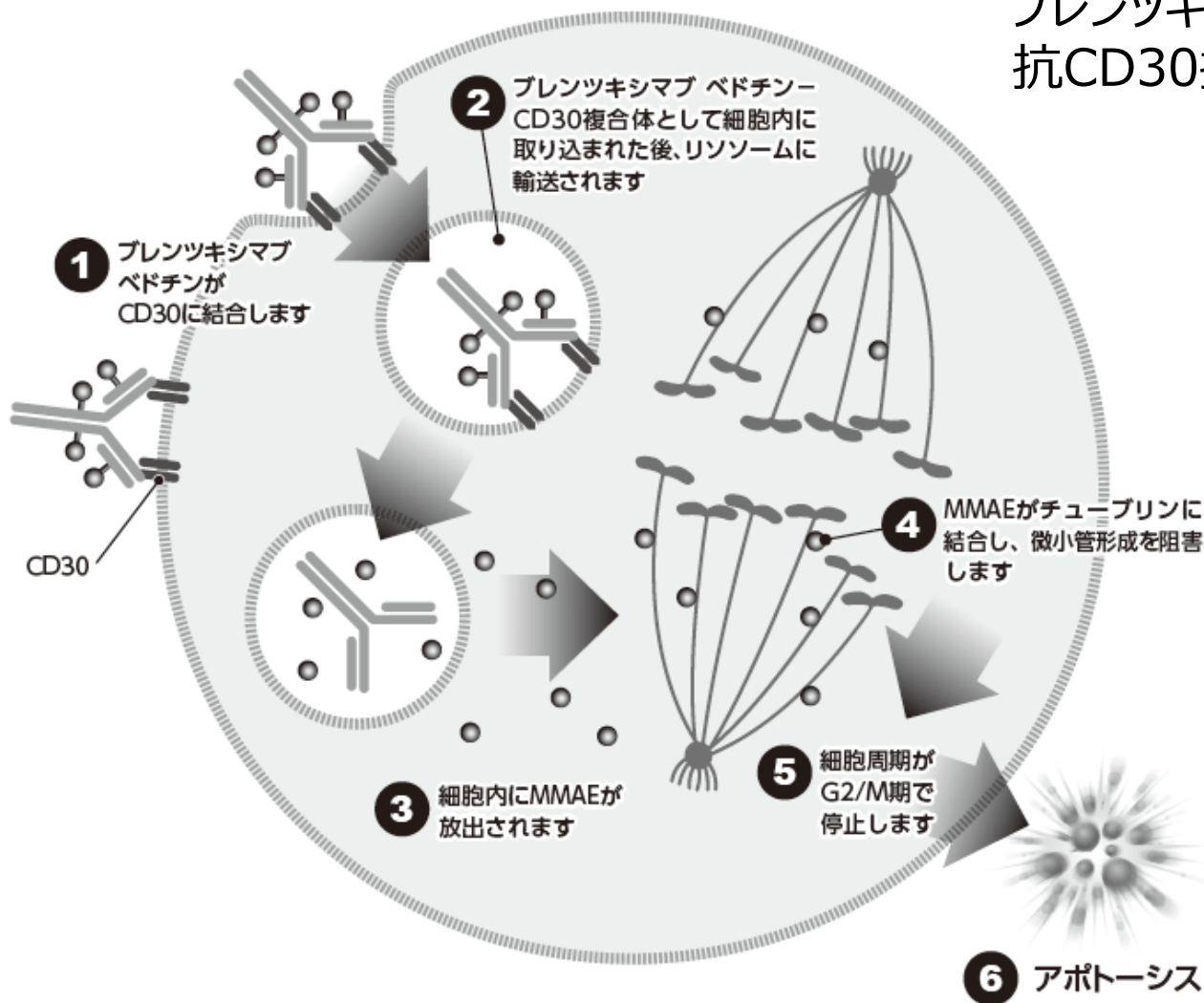
1. モガムリズマブ (遺伝子組換え) インタビューフォーム
2. プレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) インタビューフォーム
3. フォロデシン インタビューフォーム
4. プララトレキサート インタビューフォーム
5. ロミデプシン インタビューフォーム

Brentuximab vedotin (アドセトリス®) の作用機序

ブレンツキシマブ ベドチン



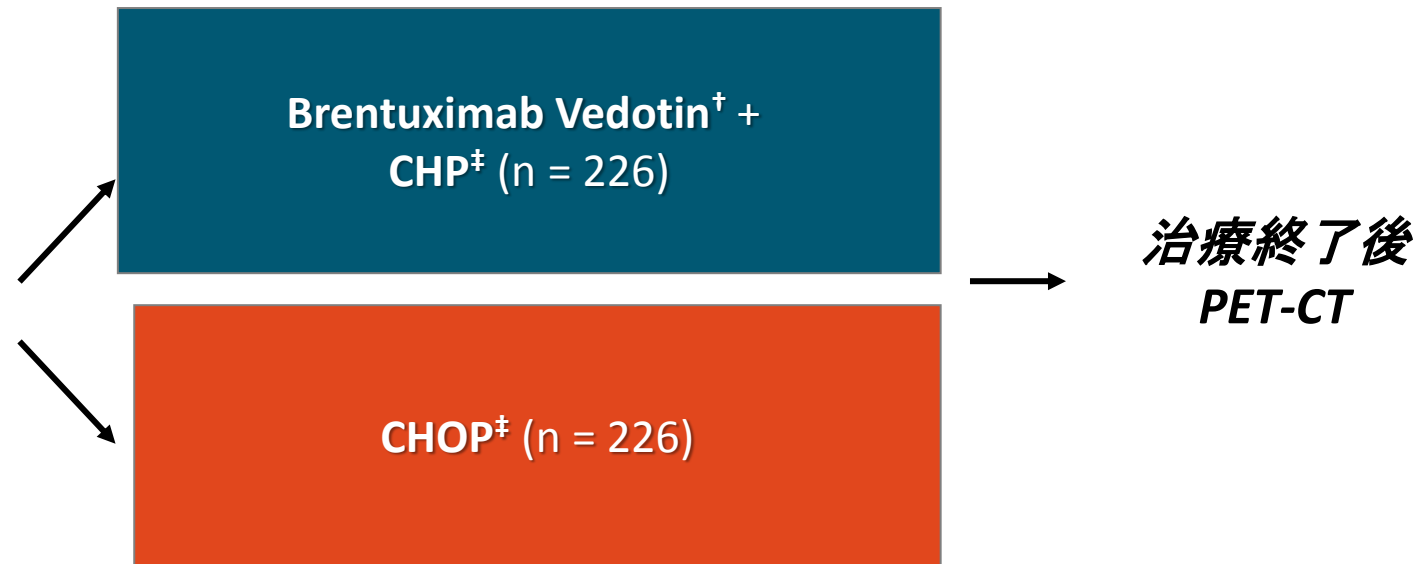
ブレンツキシマブ ベドチンは、細胞障害活性を有するMMAE と抗CD30抗体を結合させた抗体薬物複合体である。



CD30 発現細胞に結合し、細胞内に取り込まれた後、遊離したMMAEによって微小管形成を阻害、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される。

ECHELON-2 test: CD30陽性の初発PTCLに対する アブセトリス+CHP vs CHOP比較試験

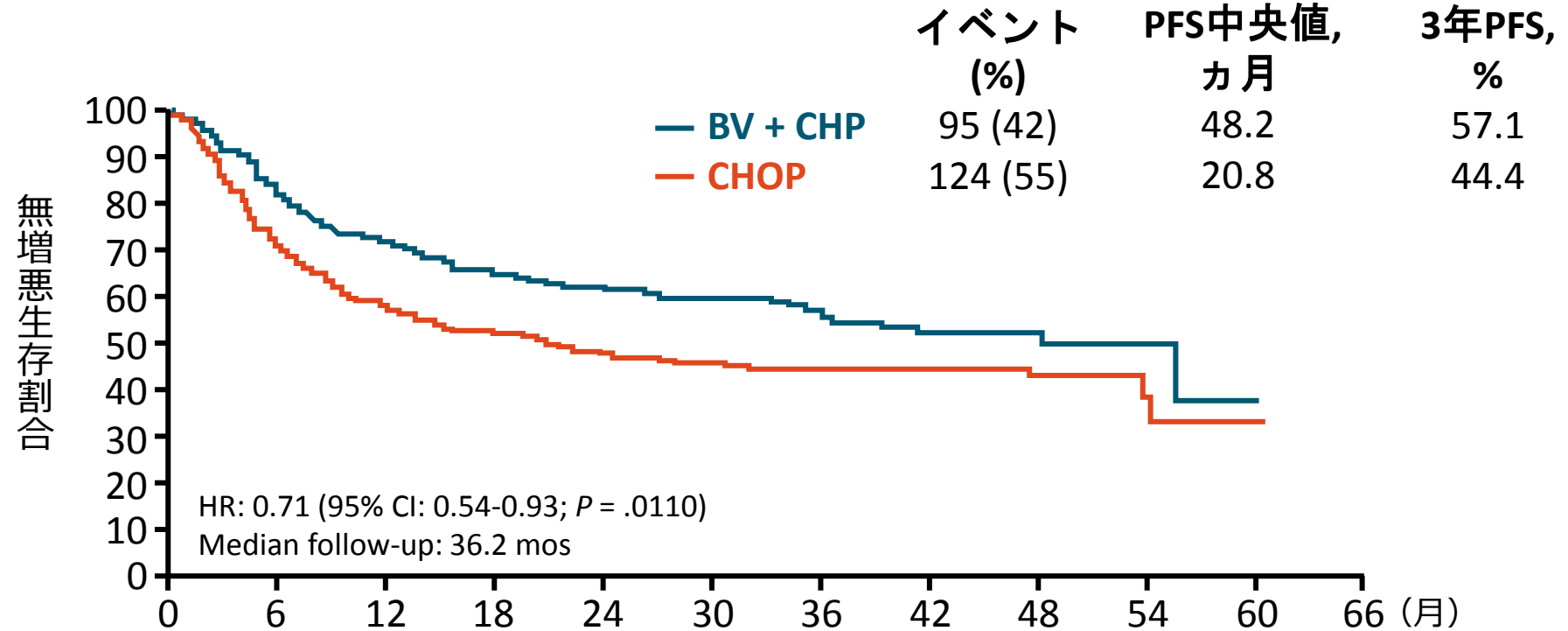
CD30陽性($\geq 10\%$ 発現)
例のPTCL(ALCL、AITL,
PTCL-NOS, ATLL)
(N = 452)



[†]Brentuximab vedotin: 1.8 mg/kg. [‡]Cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² on day1. prednisolone 100 mg on day 1-5.

いずれの群においても,1コース3週間,計6~8コース施行

ECHELON-2 test: アドセトリス+CHP vs CHOP (PFS:無増悪生存期間)



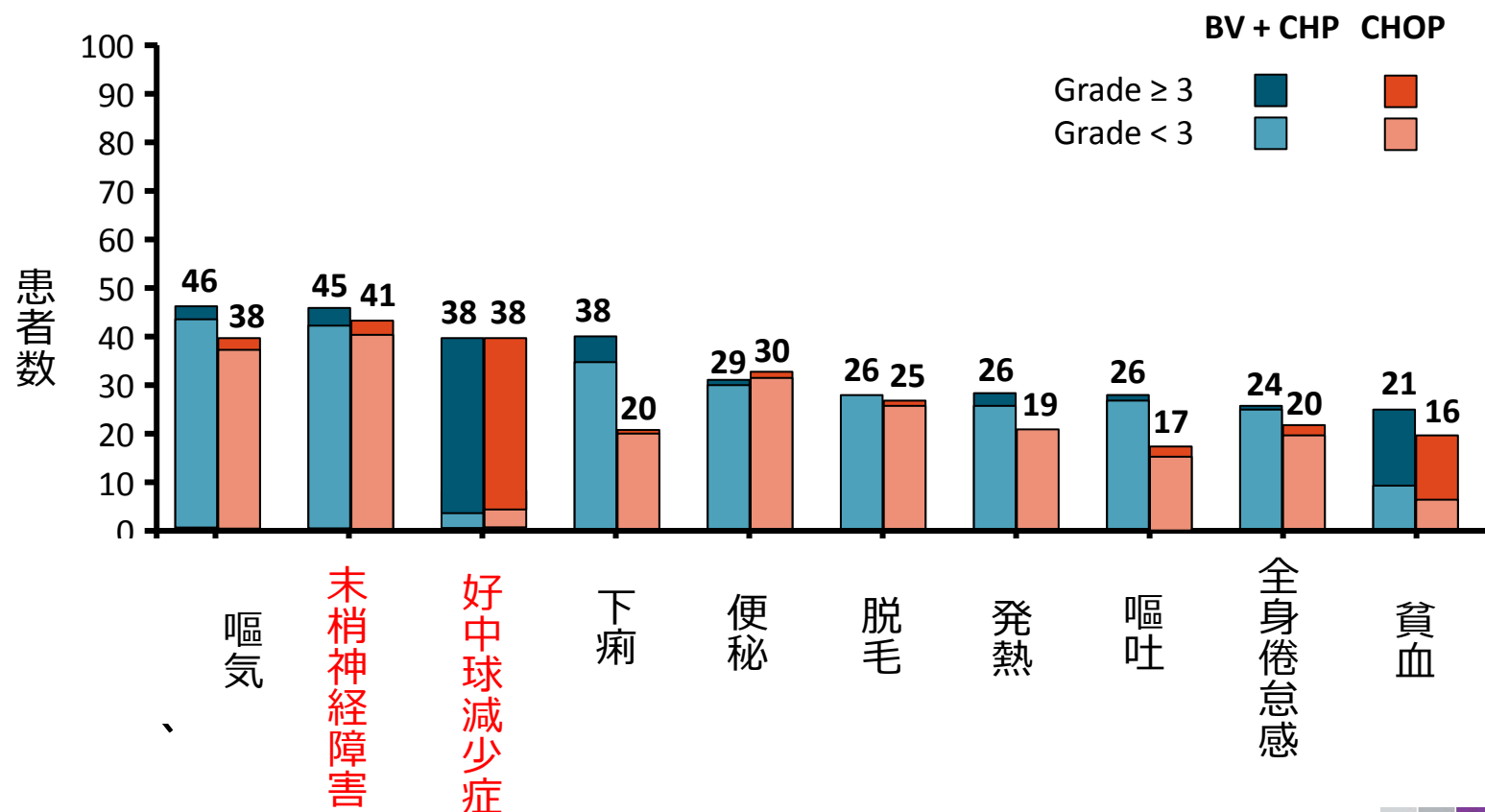
※BV : アドセトリス

BV + CHP	226 (0)	175 (39)	149 (61)	134 (75)	108 (82)	81 (85)	64 (88)	38 (93)	24 (93)	9 (94)	3 (95)	0 (95)
CHOP	226 (0)	157 (65)	129 (93)	112 (107)	87 (116)	75 (119)	63 (121)	44 (121)	26 (122)	7 (123)	2 (124)	0 (124)

ECHELON-2: 有害事象(AE)の差

AE, n (%)	BV + CHP (n = 223)	CHOP (n = 226)
全事象	221 (99)	221 (98)
Grade ≥ 3	147 (66)	146 (65)
重篤なAE	87 (39)	87 (38)
死亡(AEによる)	7 (3)	9 (4)

※BV : アドセトリス



末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)の治療

～summary～

- PTCLへの治療法はCHOP療法やCHOPに類似した治療が主に行われてきたが、治療成績は不十分である。
- PTCLへの新規薬剤として抗CD30抗体であるアドセトリス® Brentuximab-vedotinや、イストダックス® (romidepsin)など、近年多く承認されている。
- 今後、新規薬剤と併存治療との併用療法の開発が待たれる。