

第9回 浜松オンコロジーフォーラム  
2011年10月8日(土) 静岡新聞ホール

## 悪性リンパ腫治療の最近の話題

国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科  
飛内賢正(とびないけんせい)

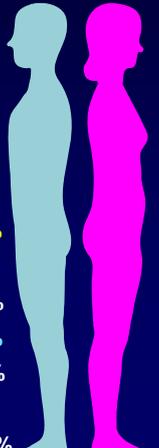
### 本日の講演の主な内容

- ホジキンリンパ腫の標準治療
- 低悪性度B細胞リンパ腫の新薬開発
- 中悪性度B細胞リンパ腫の標準治療
- T/NK細胞リンパ腫に対する新薬開発

## 悪性リンパ腫 (Malignant Lymphoma)

- リンパ球由来の悪性腫瘍で、リンパ節もしくは臓器に腫瘤を形成する疾患群の総称。極めて多様性に富む。
- ホジキンリンパ腫 (HL) (10%)と非ホジキンリンパ腫 (NHL) (90%)に二大別され、NHLの約80%をB細胞リンパ腫 (B-NHL) が、約20%をT細胞リンパ腫 (T-NHL)が占める。
- 最も頻度が高い(患者数の多い)血液腫瘍で、発生数は世界的に増加傾向
- 年間発症率  
日本人では年間10万人に10人程度  
欧米白人では年間10万人に20人程度

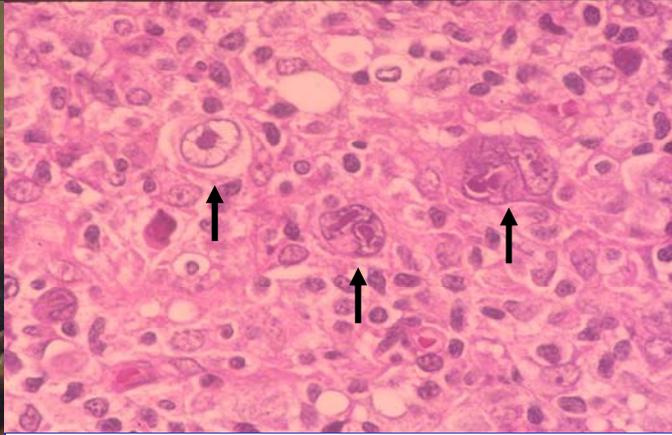
## 2011 Estimated US New Cancer Cases

	Males	Females		Males	Females	
Prostate	240,890	29%		Breast	230,480	30%
Lung & bronchus	115,060	14%		Lung & bronchus	106,070	14%
Colon & rectum	71,850	9%		Colon & rectum	69,360	9%
Urinary bladder	52,020	6%		Uterine corpus	46,470	6%
Melanoma of skin	40,010	5%		Thyroid	36,550	5%
Kidney & renal pelvis	37,120	5%		<b>Non-Hodgkin lymphoma</b>	<b>30,300</b>	<b>4%</b>
<b>Non-Hodgkin lymphoma</b>	<b>36,060</b>	<b>4%</b>		Melanoma of skin	30,220	4%
Oral cavity & pharynx	27,710	3%		Kidney & renal pelvis	23,800	3%
Leukemia	25,320	3%		Ovary	21,990	3%
Pancreas	22,050	3%		Pancreas	21,980	3%
<b>ALL SITES</b>	<b>822,300</b>	<b>100%</b>		<b>ALL SITES</b>	<b>774,370</b>	<b>100%</b>

CA: A Cancer Journal for Clinicians, Vol. 61, July/August 2011

## ホジキンリンパ腫:

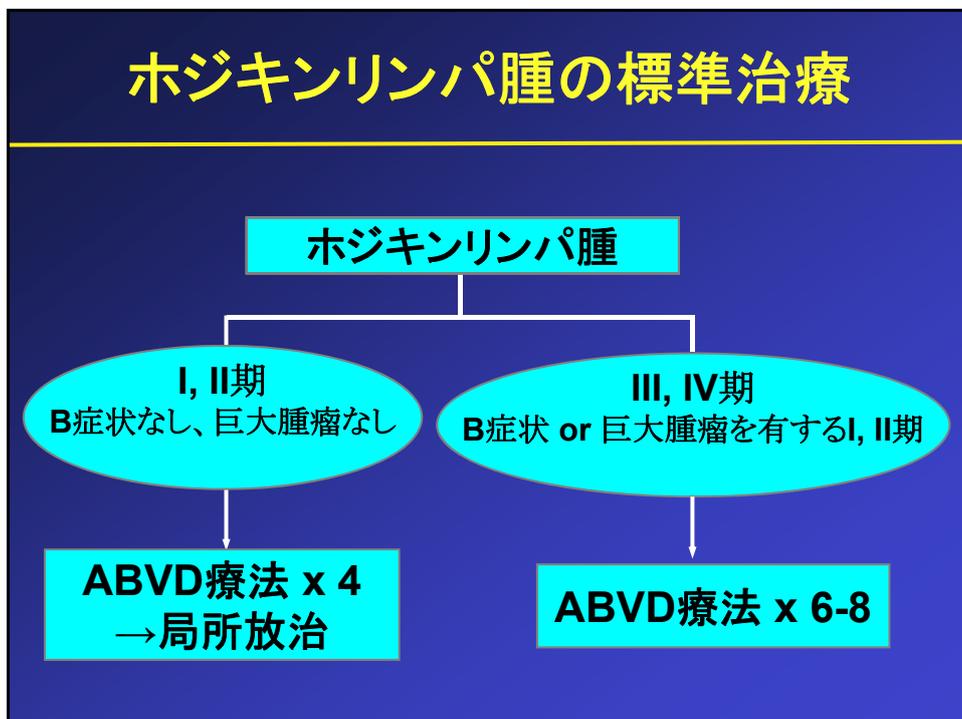
トーマス・ホジキン(英国の医師)が1832年に報告



巨細胞の出現が特徴

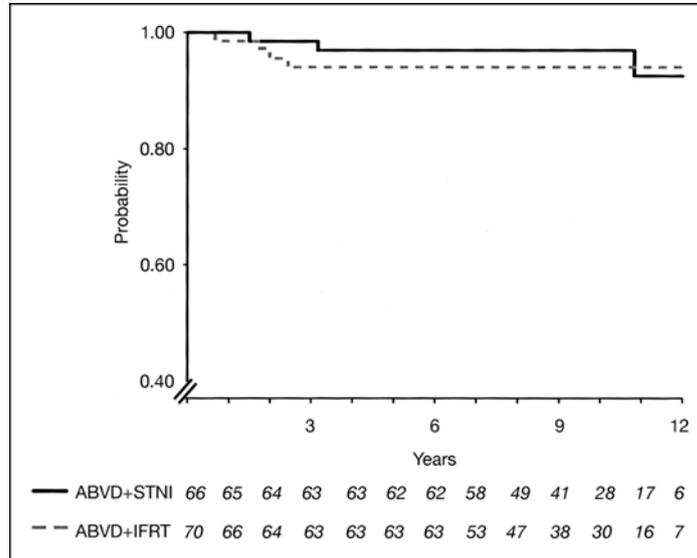
Hodgkin細胞、Reed-Sternberg細胞

## ホジキンリンパ腫の標準治療



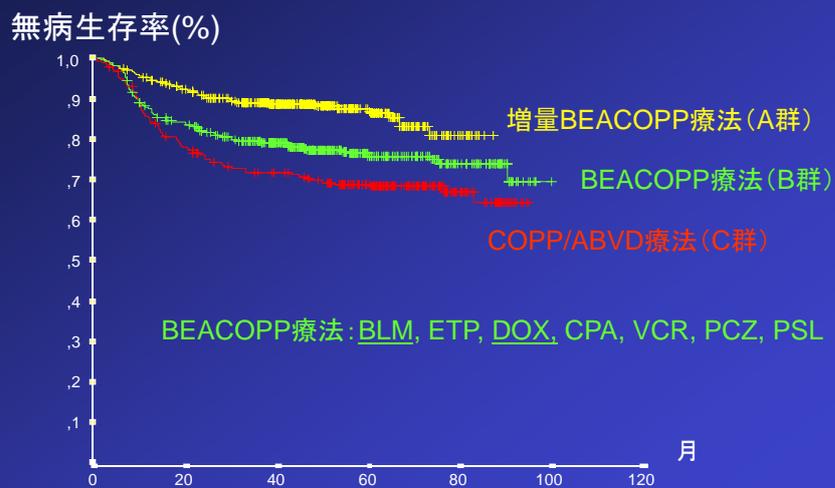
**限局期ホジキンリンパ腫患者の Freedom from progression:**

ABVD療法+広範囲放射線照射(STNI) vs. ABVD療法+局所放射線照射(IFRT)

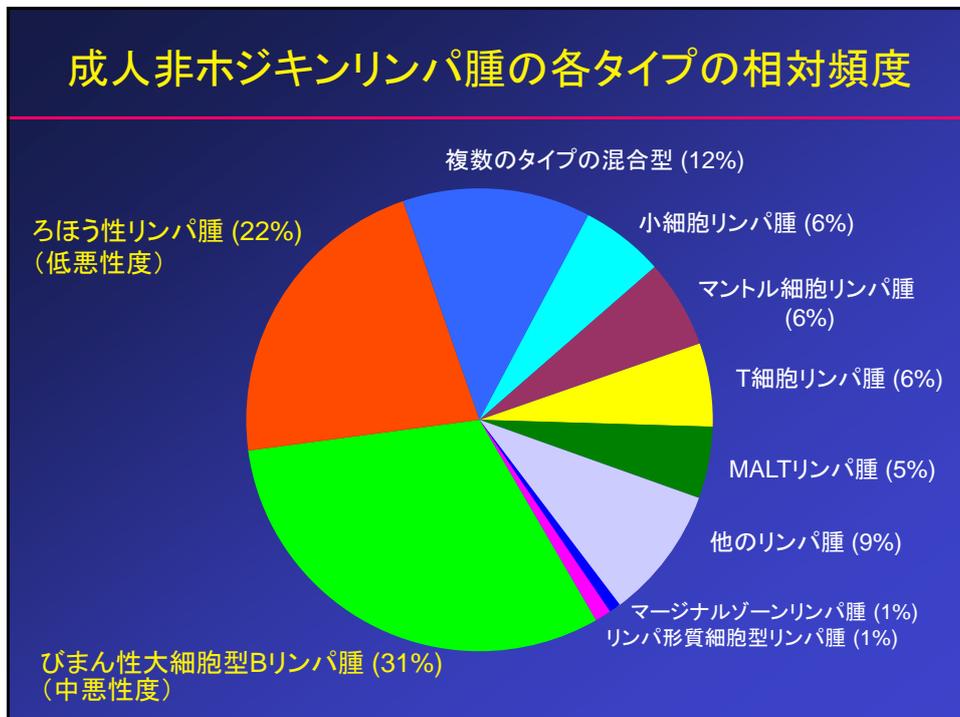
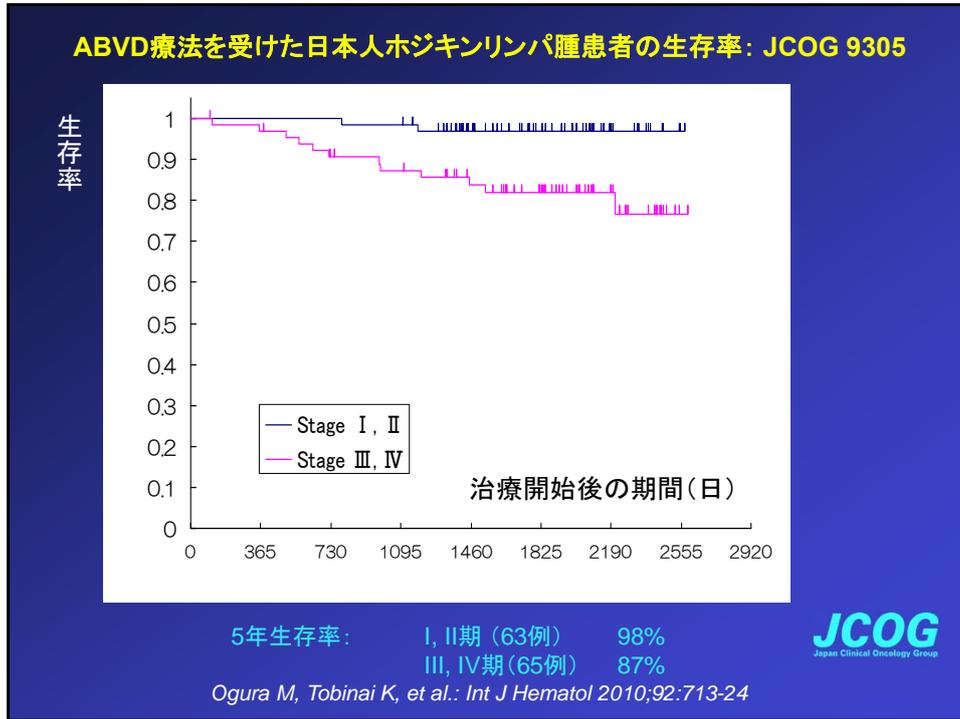


Bonadonna G, et al.: J Clin Oncol 2004;22:2835-41

**3種の化学療法を受けた進行期ホジキンリンパ腫例の無病生存率 (ドイツグループ)**



Diehl V, et al.: N Engl J Med 2003;348:2386-95

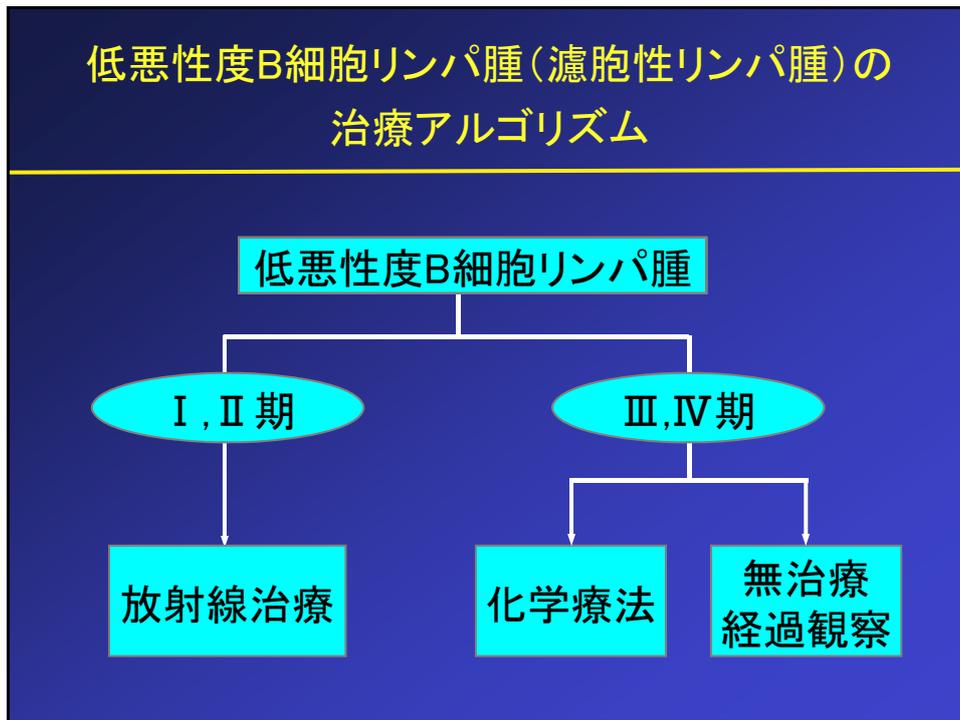




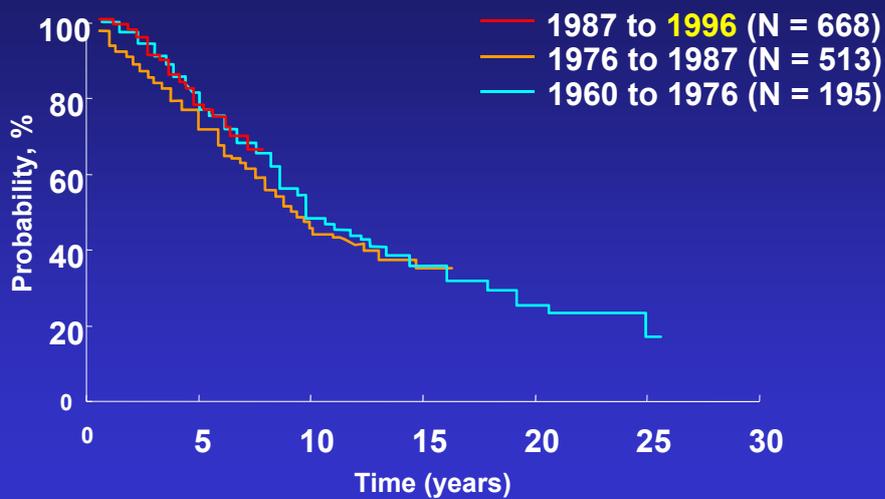
### 濾胞性リンパ腫の特徴 (リツキシマブ導入前)

1. 全身化しやすく初診時に**大半の患者が進行期**
2. 進行期患者の化学療法による完全奏効割合は約30%で、**大半の患者が再発・再燃**し、奏効持続期間中央値は約2年。
3. 生存期間中央値は7-10年と長い**が、中高悪性度B細胞リンパ腫への組織学的進展**が起これば治療が困難になる。
4. 造血幹細胞移植(自家・同種)を含む複数の治療手段が検討されてきた**が、標準治療が確立されていない**。
5. 腫瘍量が多く無症状で増悪傾向を認めない場合は**無治療経過観察 (watchful wait)**の選択がありうる。

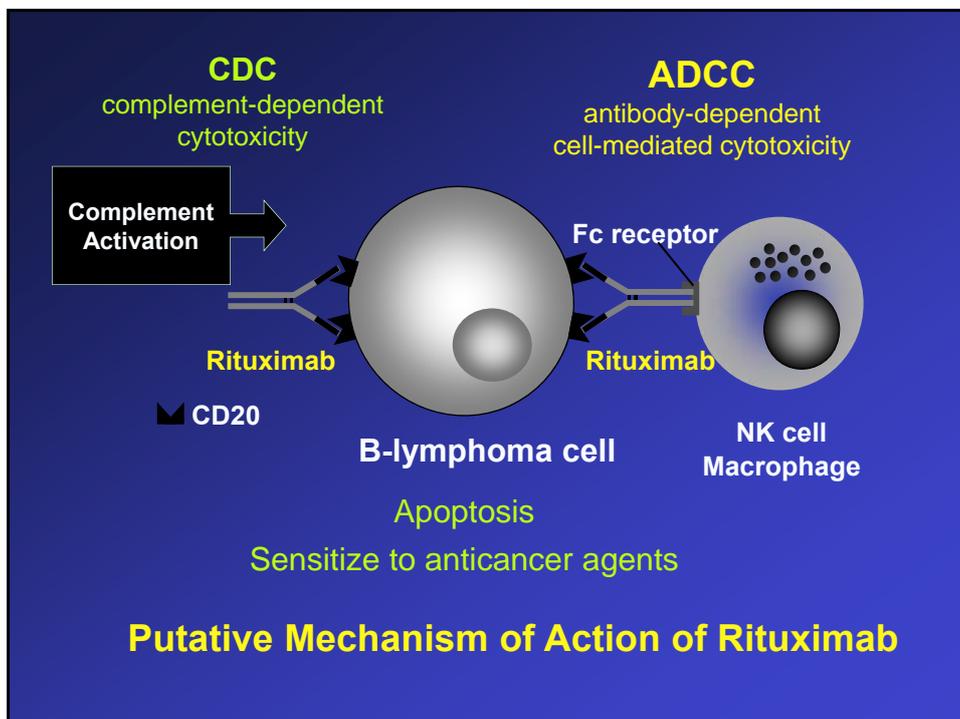
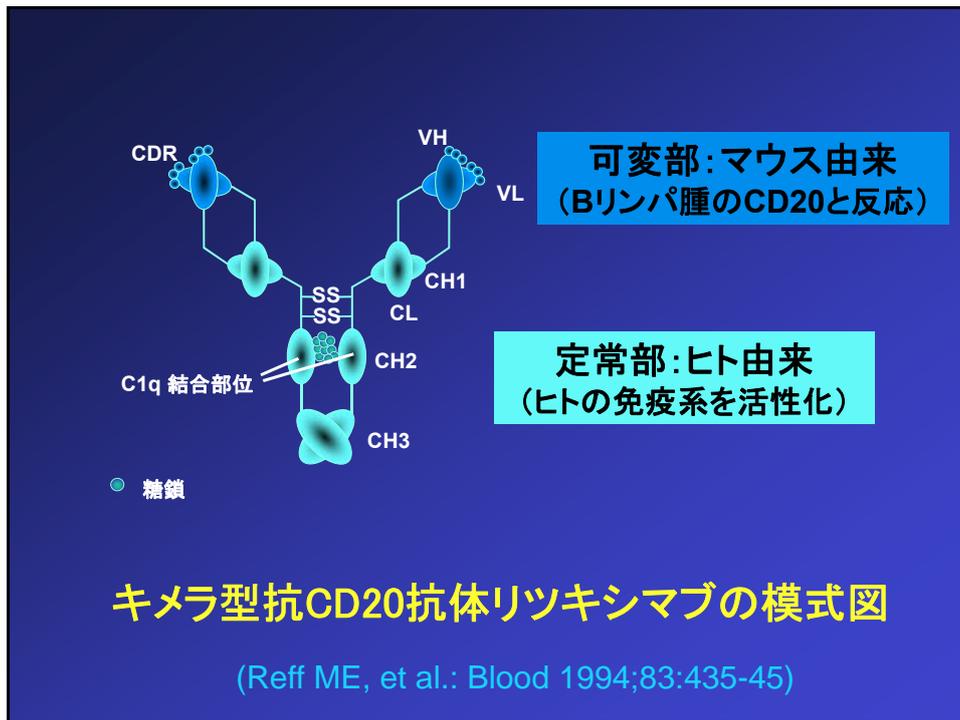
## 低悪性度B細胞リンパ腫(濾胞性リンパ腫)の 治療アルゴリズム

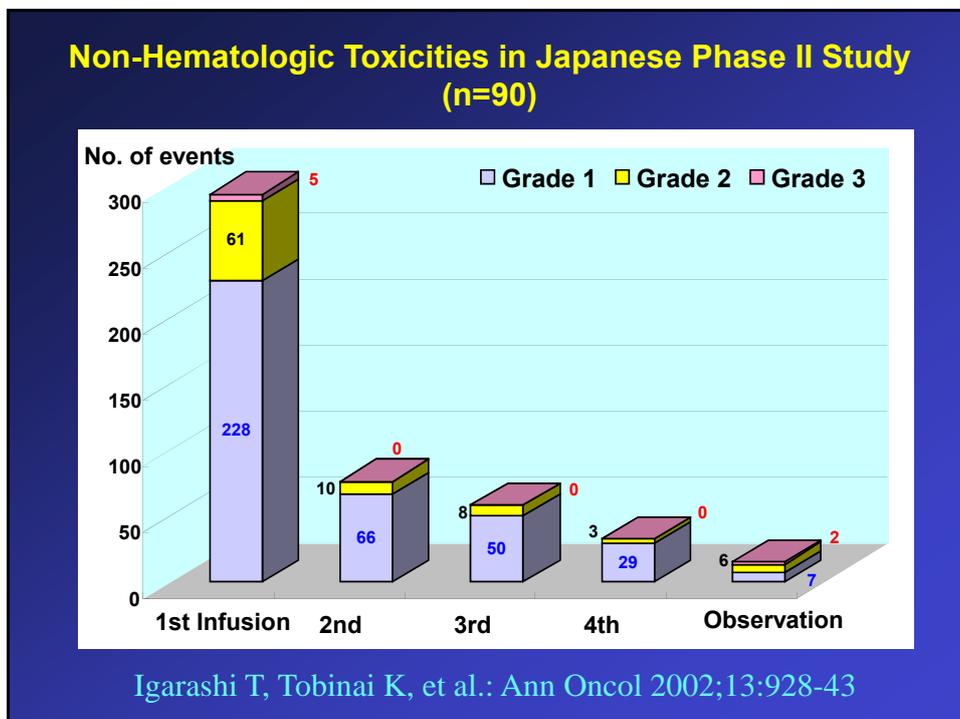
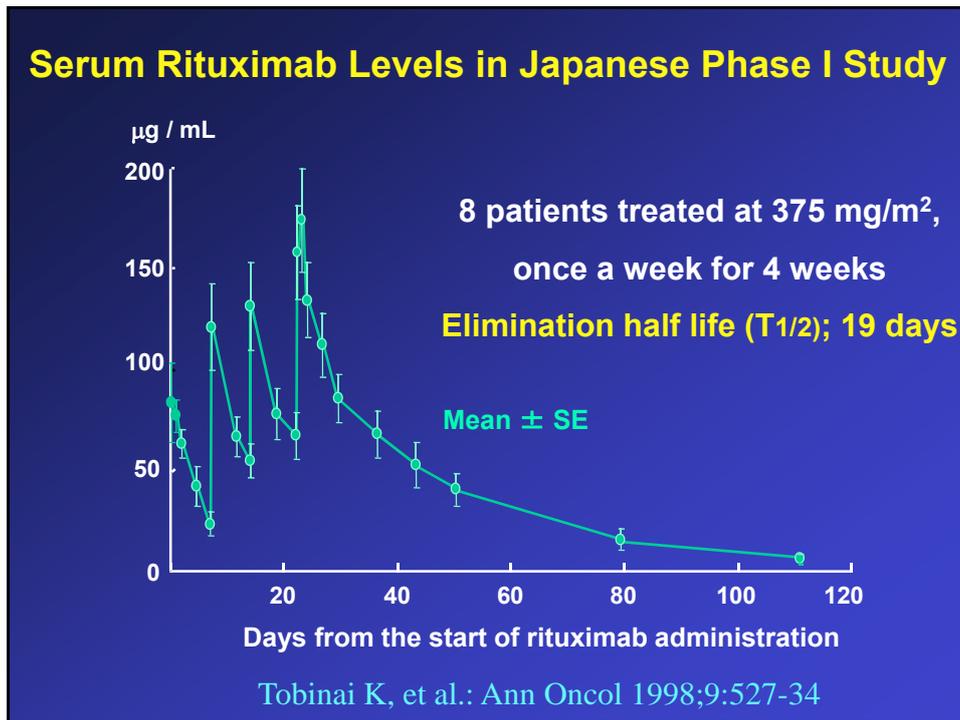


## Overall Survival of Patients with Indolent B-cell Lymphoma in the Stanford Data Base



Courtesy of Horning SJ, Stanford





### Overall Response Rate (ORR) and Progression-free Survival (PFS) in Patients Treated with Rituximab

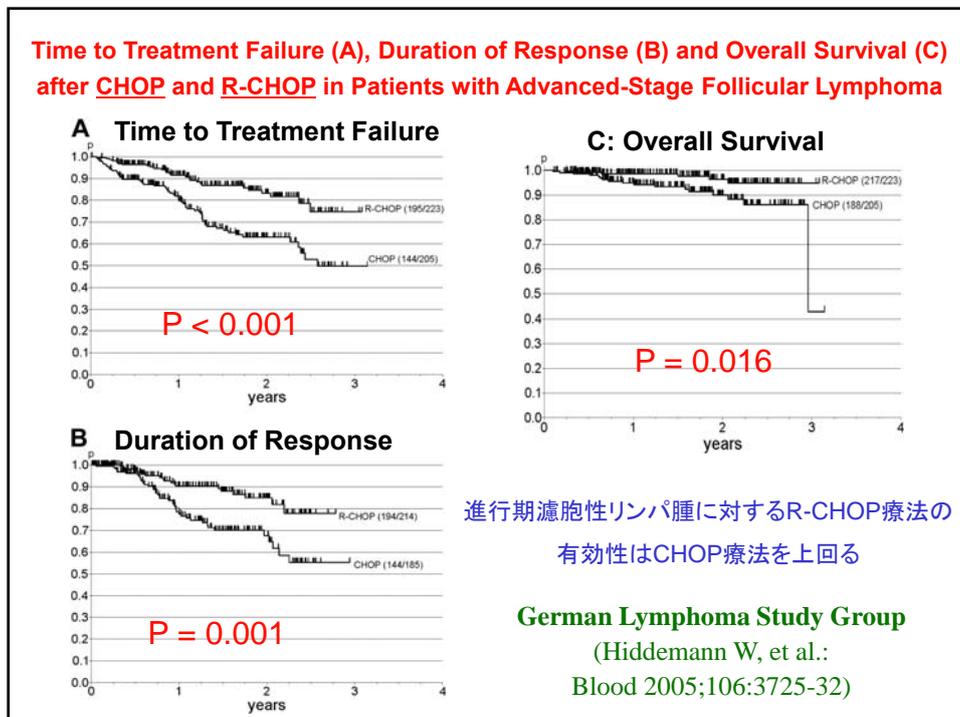
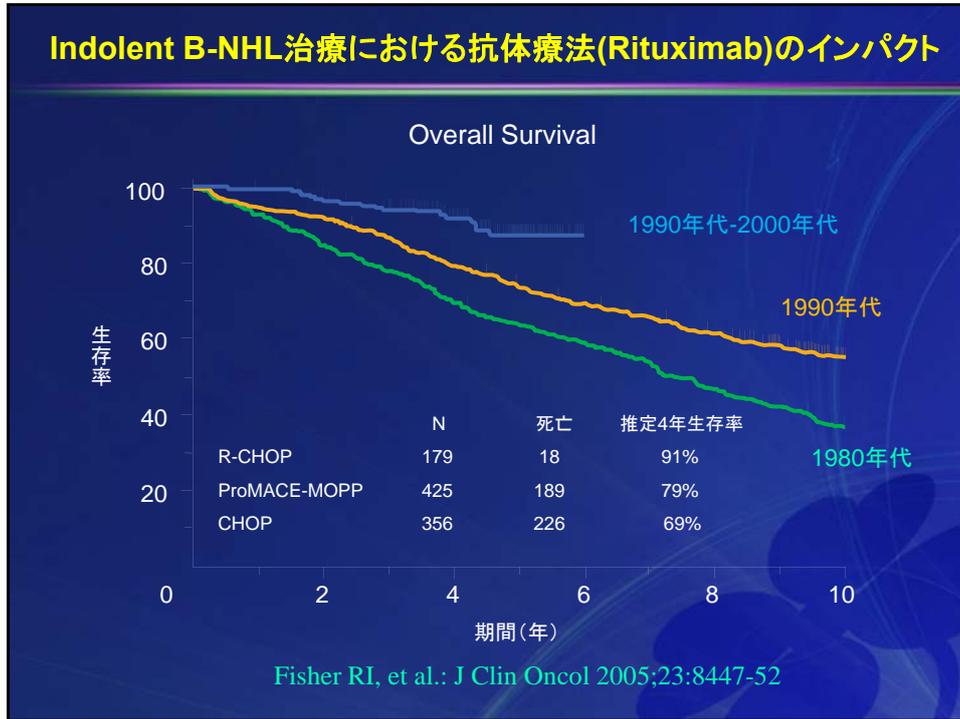
	No. of Patients						ORR (95% CI)	PFS (95% CI)
	Total	CR	PR	SD	PD	NE		
<b>Indolent B-NHL</b>	61	14	23	22	1	1	61% (37/61)	245 days (189-337)
		37					(47-73)	
<b>MCL</b>	13	0	6	6	1	0	46% (6/13)	111 days (50-146)
		6					(19-75)	

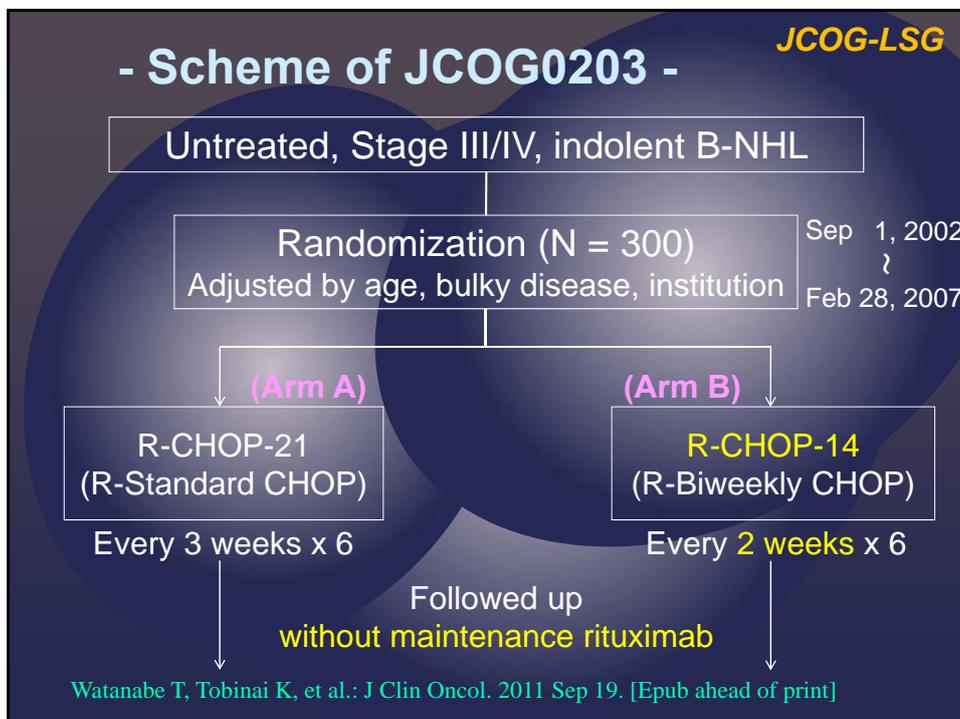
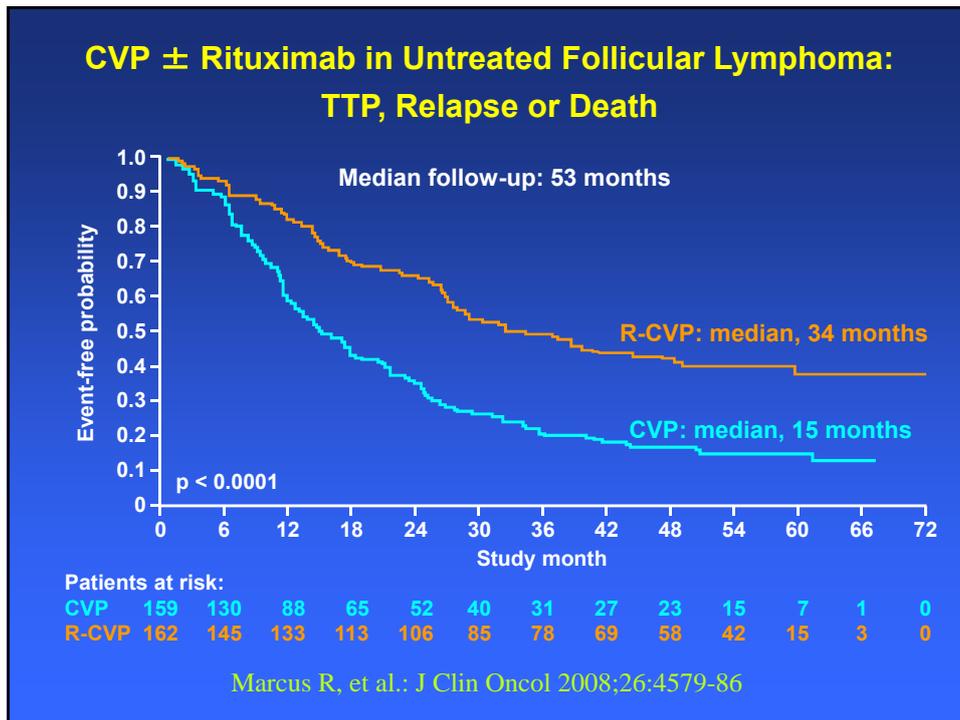
by Response Criteria for Relapsed Low-grade or Follicular NHL

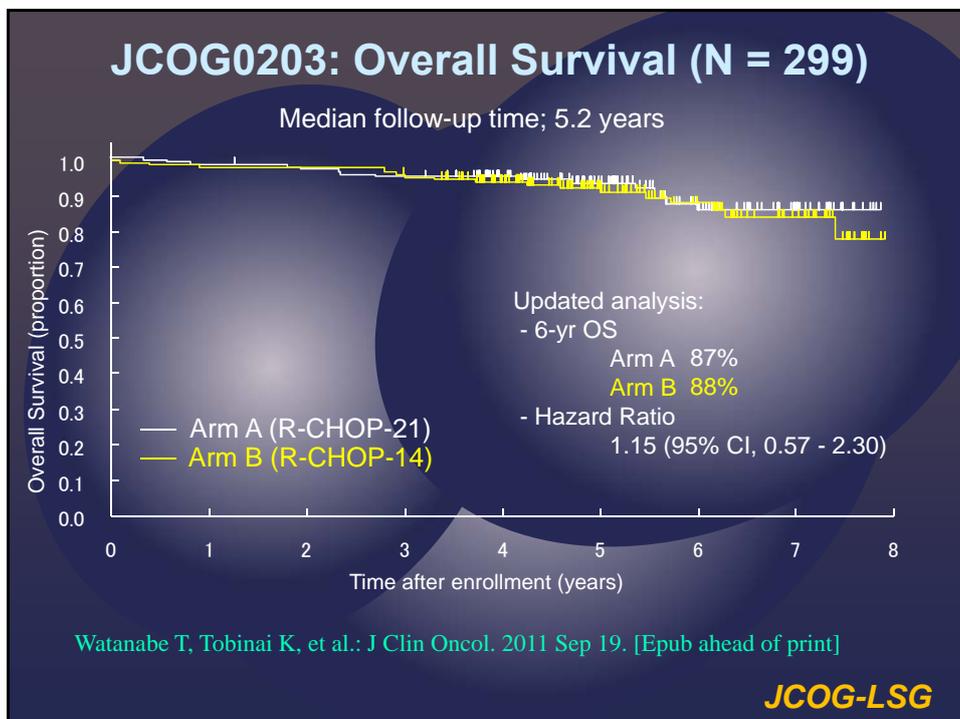
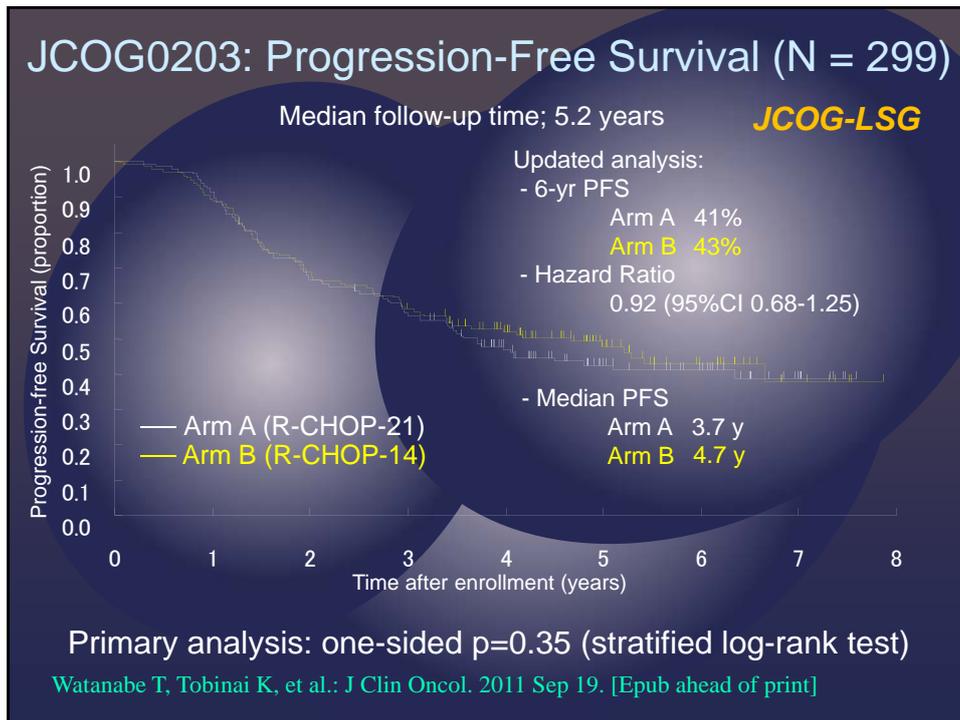
Igarashi T, Tobinai K, et al.: Ann Oncol 2002;13:928-43

### 未治療進行期濾胞性リンパ腫患者の治療選択

- 無治療経過観察(増悪すれば化学療法開始が前提)
- リツキシマブ単独
- リツキシマブと化学療法併用(アドリアマイシンなし)
- リツキシマブと化学療法併用(アドリアマイシンあり)
- 自家造血幹細胞移植
- 同種造血幹細胞移植





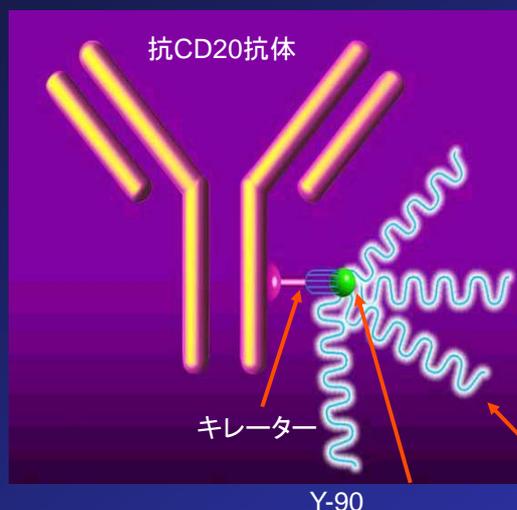


## JCOG0203: Conclusions

- R-CHOP is **highly effective** as an **initial treatment** for indolent B-NHL in terms of **ORR** and **OS**.
- Long-term PFS is not good enough.  
**Dose-dense strategy** with the immunomodulatory agent G-CSF **did NOT improve PFS**.
- Further investigations on post-remission therapy after R-CHOP are warranted.

Watanabe T, Tobinai K, et al.: J Clin Oncol. 2011 Sep 19. [Epub ahead of print]

## イットリウム-90 ( $^{90}\text{Y}$ )標識抗CD20抗体 (ゼヴァリン®)を用いたRI標識抗体療法

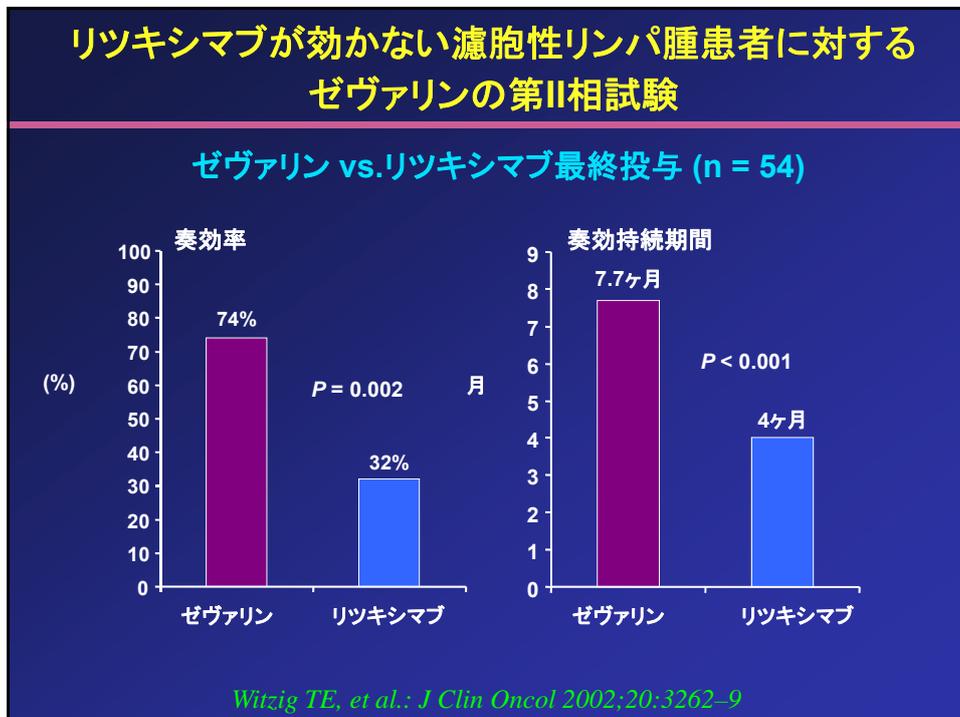
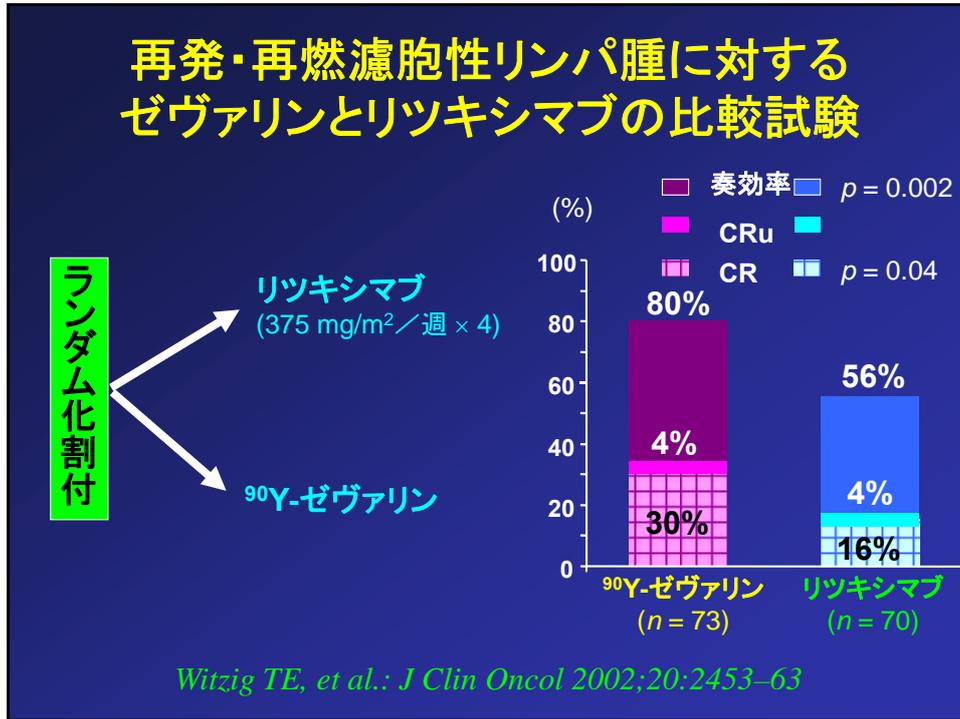


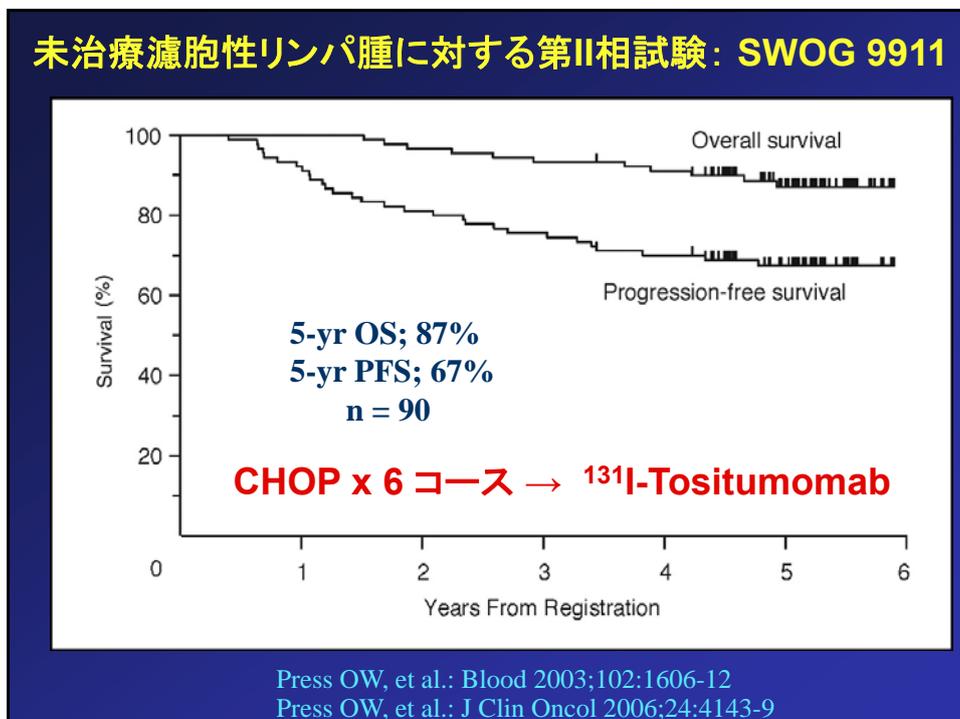
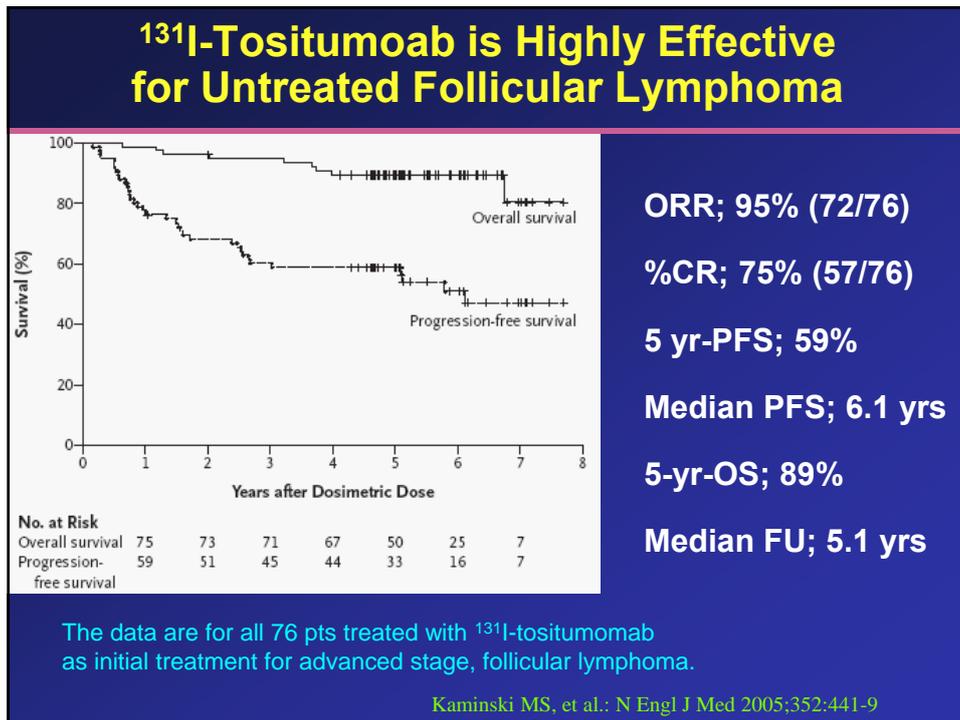
### ◆ イブリツモマブ

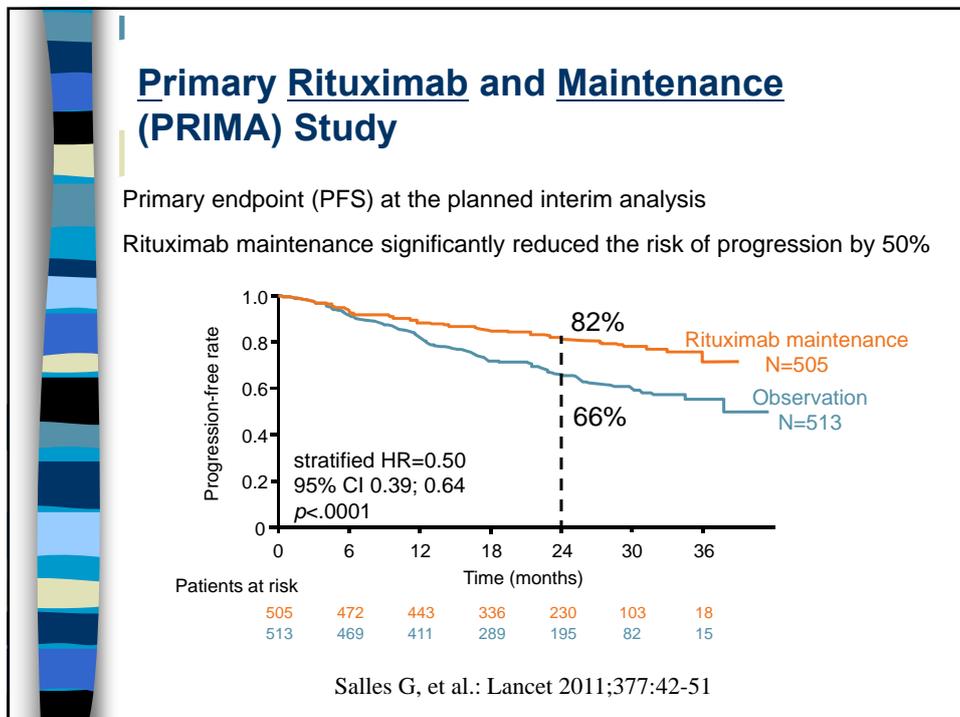
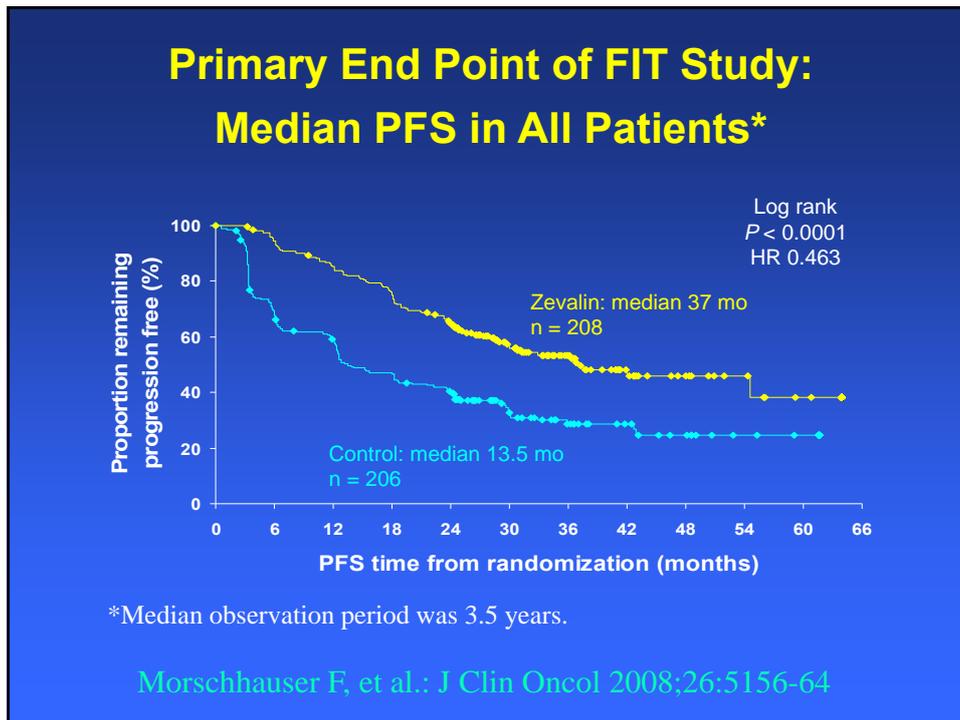
- リツキシマブ(キメラ抗体)作成の基になったマウス型抗CD20抗体

### ◆ チウキセタン

- 抗体に抱合して強力な結合を形成
- Y-90の抗体標識に適している

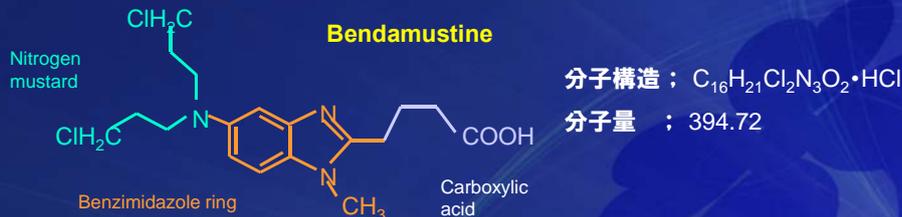






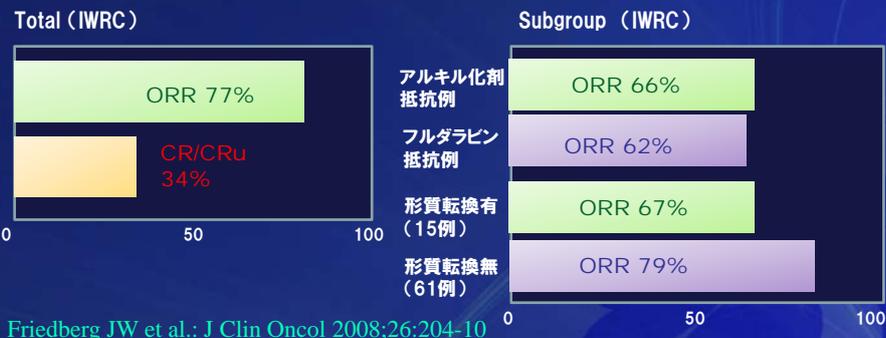
## ベンダムスチン (TREAKYSIM®) 開発の経緯

- ベンダムスチン塩酸塩は1963年に東ドイツで合成
- アルキル化剤のナイトロジェンマスタード構造とプリンアナログ様構造を併せ持つ
- 既存のアルキル化剤に比べDNA二本鎖をより強力に損傷し、**本剤によって誘導されたDNA損傷は既存のアルキル化剤のDNA修復機構の影響を受けないため交差耐性がない**
- 殺細胞作用機序としてはp53依存及び非依存性に腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、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(mitotic catastrophe)を誘導



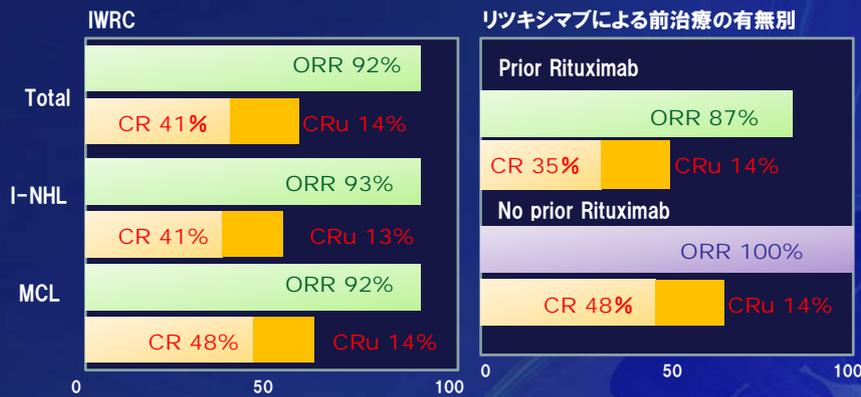
## 米国で施行された再発・再燃Indolent B-NHLに対する Bendamustine単剤の第II相試験

- ベンダムスチン120 mg/m<sup>2</sup>を1日1回、2日間連続30~60分点滴静注、その後19日間休薬(1 Cycle)。6~12 Cycles繰り返し投与。
- 奏効率77% (CR 34%、PR 43%)、PFS中央値7.1ヵ月
- アルキル化剤、フルダラビンによる前治療抵抗例における奏効率はそれぞれ66%、62%
- 形質転換の有無別による奏効率は、それぞれ67%、79%



### 米国におけるRituximabとBendamustine併用の第II相試験

- 奏効率92%、PFS中央値23ヵ月
- リツキシマブ前治療の有無別にみた奏効率はそれぞれ86%、100%
- マントル細胞リンパ腫における奏効率は92%、奏効期間中央値19ヵ月

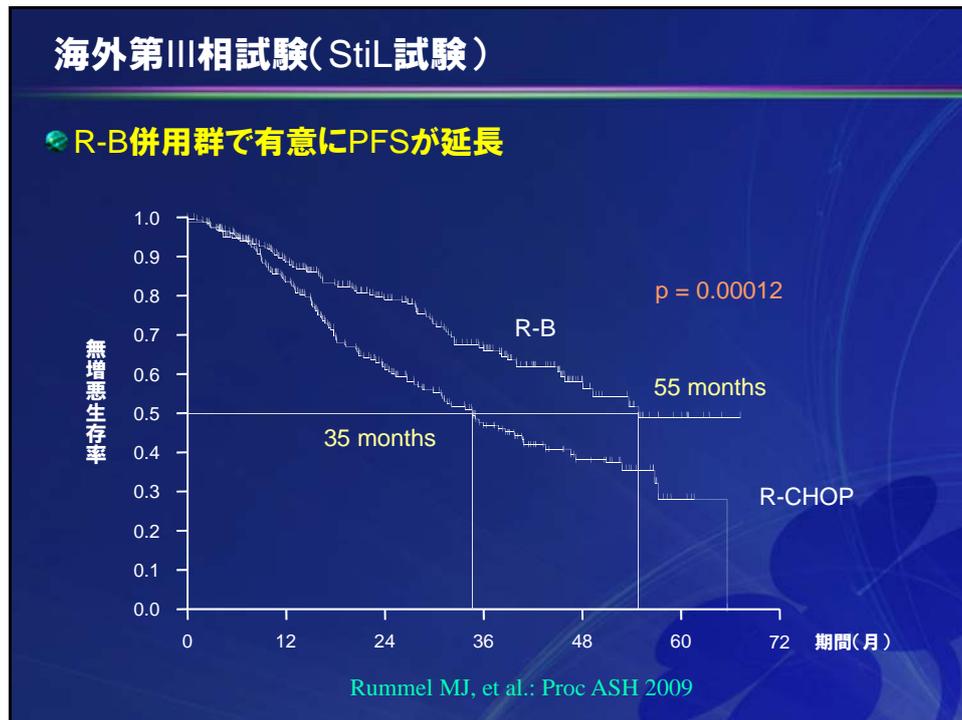


Robinson KS, et al.: J Clin Oncol 2008;26:4473-9

海外臨床試験 StiL(Study Group Indolent Lymphomas)試験

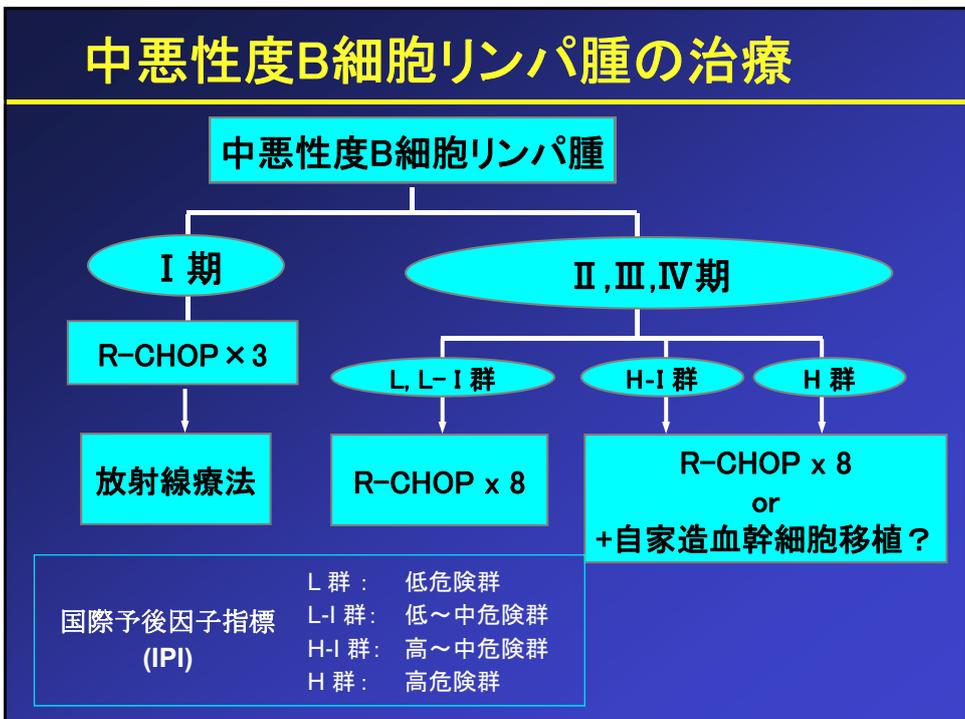
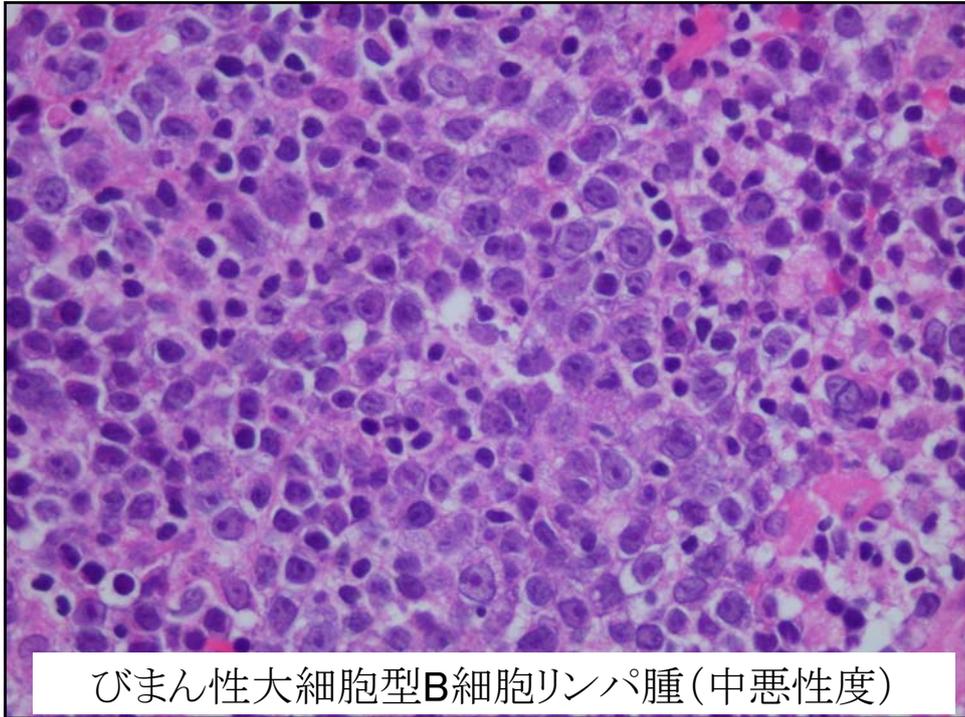
### 未治療低悪性度B細胞リンパ腫・マントル細胞リンパ腫に対するR-B vs. R-CHOPの第III相比較試験

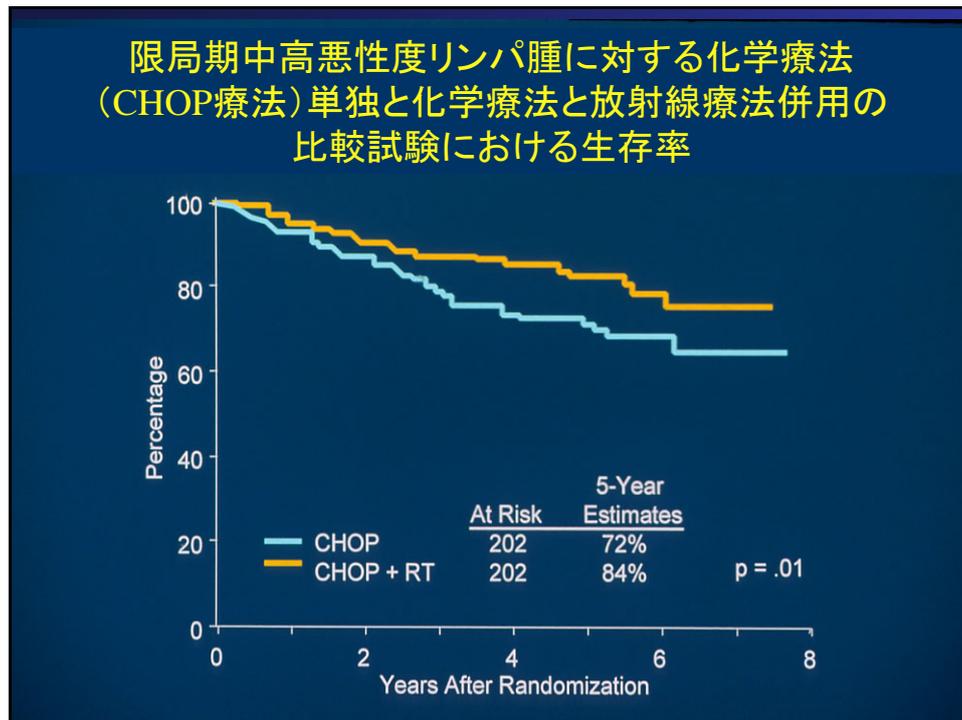
Rummel MJ, et al.: Proc ASH 2009



### 未治療FLの更なる治療成績向上のための治療戦略

- X Dose-dense CHOP with G-CSF (JCO0203)
- ? Consolidative HDC/ASCT or Intensive Cx
- ? Consolidative RIT (FIT Study)
- Maintenance rituximab (PRIMA Study)
- ? New generation anti-CD20 antibodies
- ? Bendamustine instead of CHOP (STIL Study)





### 進行期中悪性度Bリンパ腫に対するCHOP療法 対 CHOP療法+リツキシマブの比較試験

ランダム化

**CHOP療法単独群**

エンドキサン	750 mg/m <sup>2</sup>	第1日
アドリアマイシン	50 mg/m <sup>2</sup>	第1日
ビンクリスチン	1.4 mg/m <sup>2</sup>	第1日
プレドニン	40mg/m <sup>2</sup>	1-5日

3週毎に8コース

(399例)

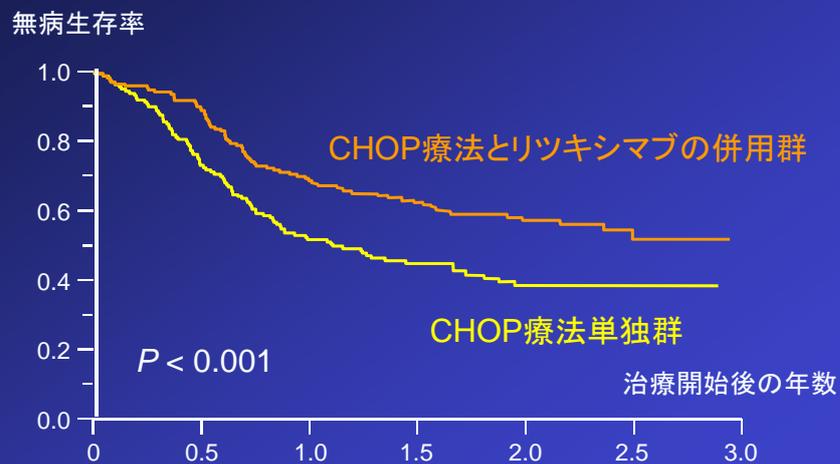
**CHOP療法とリツキシマブ併用群**

リツキシマブ	375 mg/m <sup>2</sup>	第1日
エンドキサン	750 mg/m <sup>2</sup>	第1日
アドリアマイシン	50 mg/m <sup>2</sup>	第1日
ビンクリスチン	1.4 mg/m <sup>2</sup>	第1日
プレドニン	40mg/m <sup>2</sup>	1-5日

3週毎に8コース

Coiffier B, et al.: N Engl J Med 2002;346:235-42

進行期中悪性度B細胞リンパ腫に対するCHOP療法 対  
CHOP療法+リツキシマブの比較試験の無病生存率

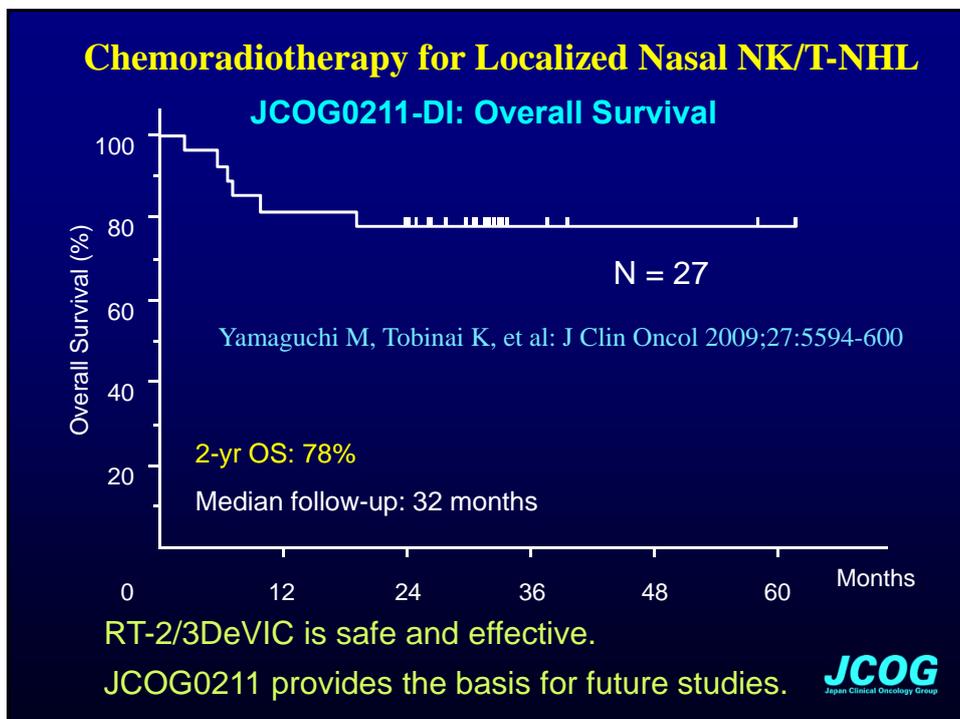
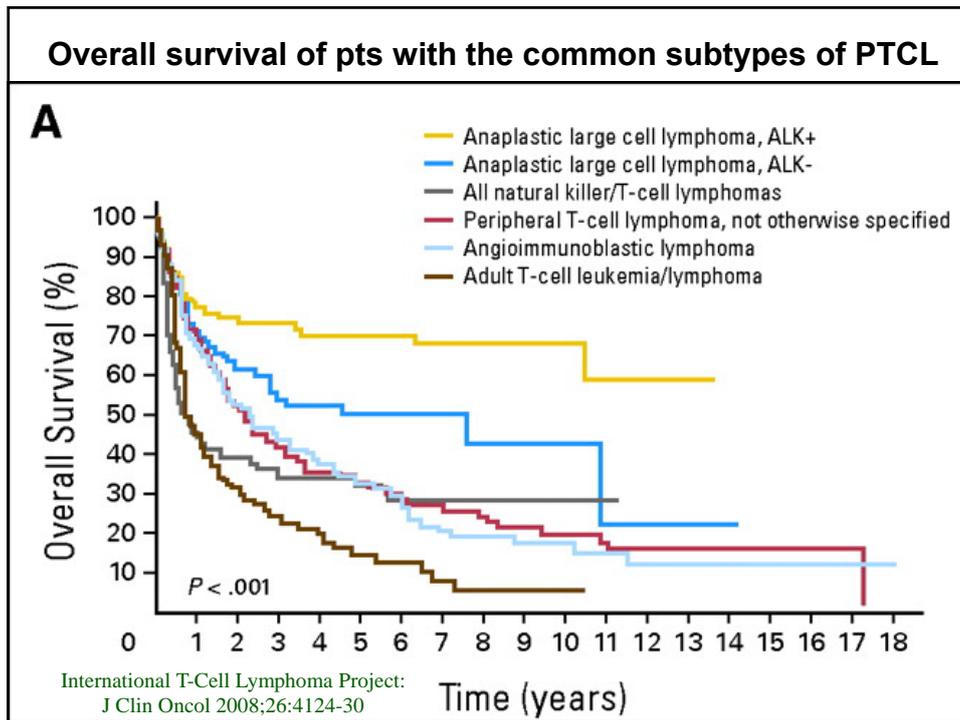


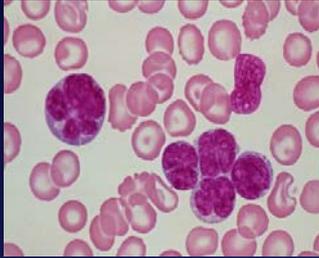
Coiffier B, et al.: N Engl J Med 2002;346:235-42

Lymphomas in Japan by WHO Classification

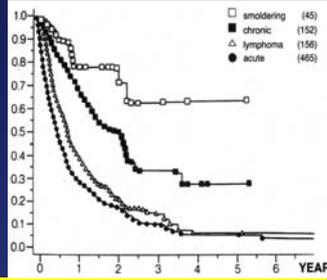
1. **3,194 cases** reviewed consisted of 69% of B-NHL, 25% of T/NK-NHL, and 4% of Hodgkin lymphoma.
2. Major subtypes of T- or NK-NHL in Japan
  - 1) **7.5% of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)**  
19.2% in Kyushu, a south-western island
  - 2) 6.7% of PTCL, unspecified
  - 3) **2.6% of nasal and nasal-type NK/T-NHL**
  - 4) 2.4% of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILT)
  - 5) 1.7% of T-LBL/T-ALL
  - 6) 1.5% of ALCL

Lymphoma Study Group of Japanese Pathologist: Pathol Int 2000;50:692-702



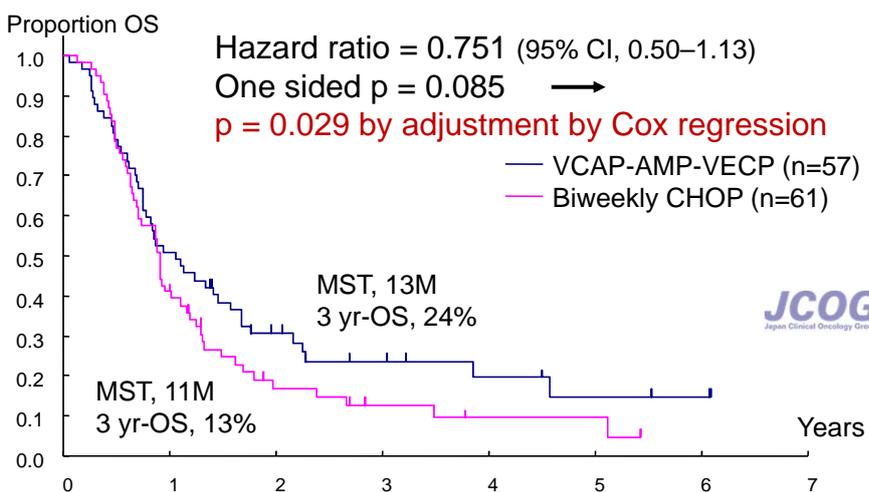


## Diagnosis of ATL



- Acute-type ATL (prototype) has characteristic findings, including **flower cells in PB, hypercalcemia and frequent organ involvement (skin, GI-tract, lung, etc.)**
- **Peripheral T-cell phenotype (CD4+, CD8-, CD25+)**
- Presence of **antibodies to human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) in serum**
- **Four clinical subtypes; acute-, lymphoma-, chronic- and smoldering-types**

### Overall Survival of ATL Pts in JCOG9801



Hazard ratio = 0.751 (95% CI, 0.50-1.13)

One sided p = 0.085 →

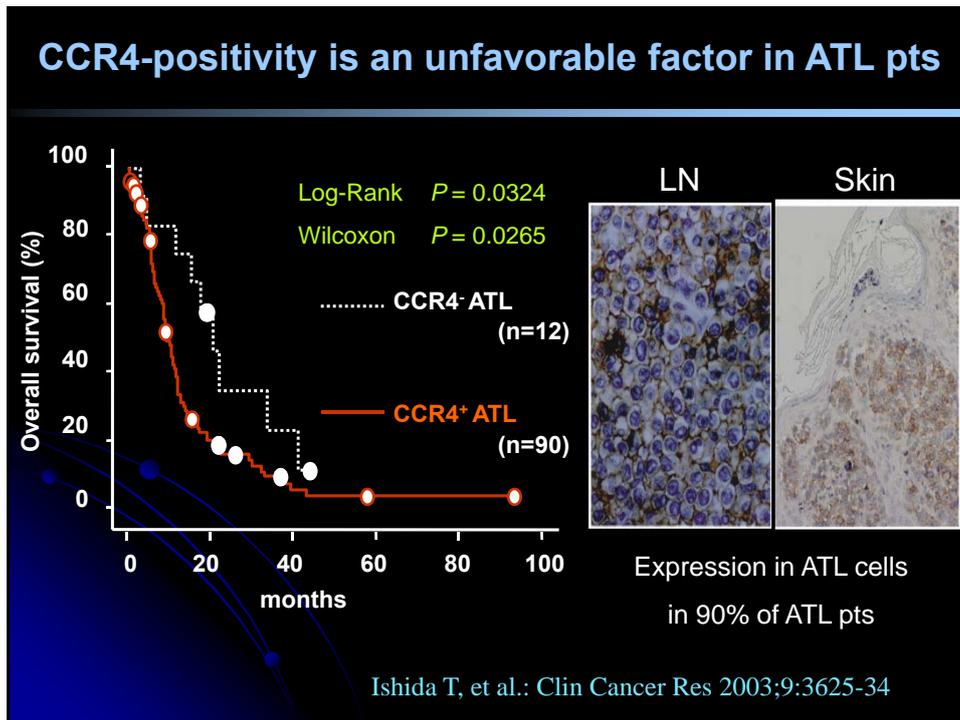
**p = 0.029 by adjustment by Cox regression**

— VCAP-AMP-VECP (n=57)

— Biweekly CHOP (n=61)

Patient enrolment into the subsequent phase II study of VCAP-AMP-VECP followed by allo-SCT (JCOG0907) was initiated in Sep, 2010..

Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: J Clin Oncol 2007;25:5458-64



### KW-0761: Humanized Defucosylated Anti-CCR4 Antibody

CCR4:  
CC Chemokine Receptor 4

KW-0761:  
First-in-class humanized antibody  
that recognizes CCR4

Produced by **Kyowa Hakko Kirin**

High ADCC activity using  
**POTELLIGENT® TECHNOLOGY**

A therapeutic antibody which binds to CCR4, eliminates the target cells expressing CCR4 protein through a cytolytic action, ADCC.

## Design of the KW-0761 Phase I Study

**Target diseases**  
Relapsed CCR4-positive ATL & PTCL (CTCL, PTCL-NOS, etc.)

**Study objectives**  
Primary: Safety, Recommended phase II dose (RPIID)  
Pharmacokinetics, Immunogenicity  
Secondary: Anti-tumor activity

**Doses and schedules**  
IV administration: weekly, 4 times  
N=3 (max 6) / cohort

1: 0.01 mg/kg	+ Expanded cohort (RPIID)
2: 0.1 mg/kg	
3: 0.5 mg/kg	
4: 1.0 mg/kg	

Yamamoto K, Tobinai K, et al.:  
J Clin Oncol 2010;28:1591-8

**Dose-limiting toxicities (DLTs)**  
Hematologic:  $\geq$  grade 4 / except for lymphopenia  
Non-Hematologic:  $\geq$  grade 3 / except for acute infusion reaction

## KW-0761 Phase I Study: Summary

DLT; 1 (1.0 mg/kg) / 16 pts

Acute infusion reactions, tolerable

Plasma half-lives; 454 +/- 164 hrs after the 4th dosing of 1.0 mg/kg

No anti-KW-0761 antibody

**ORR 31% (5/16)**  
2 CR and 3 PRs in 16 pts enrolled

◆ WBC      ▲ Lymphocyte  
● Neutrophil    ■ ATL cell

Yamamoto K, Tobinai K, et al.: J Clin Oncol 2010;28:1591-8

ATL patient of Cohort 2  
hematologically, CR

### KW-0761 Phase II Study for ATL: Efficacy\* (n=26\*\*)

#### Best overall response (ORR)

	n	Response					Response rate	
		CR***	PR	SD	PD	NE	(%)	[95% CI]
Overall	26	8	5	2	11	0	(50 %)	[30 - 70]

50% of ORR (95%CI, 30-70%) met the primary endpoint.

#### Best response by each disease site

Disease site	n	CR***	PR	SD	PD	NE	(%)	[95% CI]
Blood	13	13	0	0	0	0	(100 %)	-
Skin	8	3	2	0	2	1	(63 %)	[25-92]
Nodal & extranodal	12	3	0	4	5	0	(25 %)	[6-57]

\* Determined according to the criteria described by Tsukasaki et al. (J Clin Oncol, 2009)

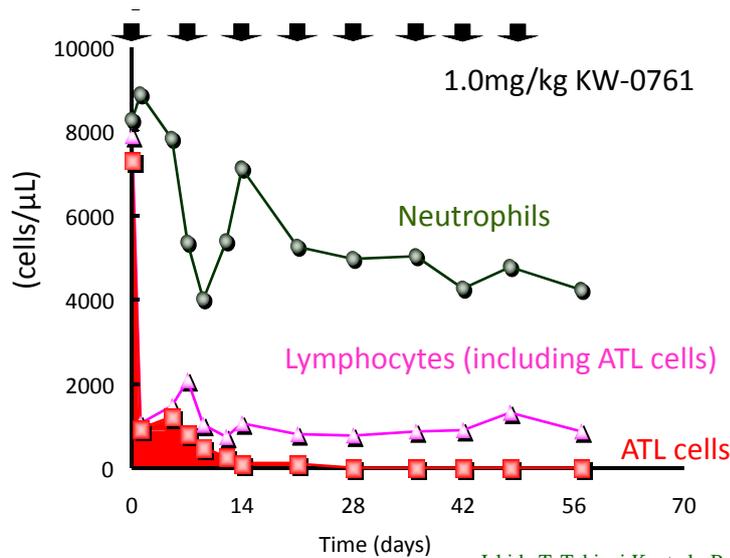
\*\* One pt with concurrent colon cancer was excluded

\*\*\* Includes CRu

Ishida T, Tobinai K, et al.: Proc ASH 2010

### KW-0761 Phase II Study for ATL: ATL cells in blood

#06; 55 yo male, acute type



Ishida T, Tobinai K, et al.: Proc ASH 2010

## Summary of KW-0761 Phase II Study for ATL

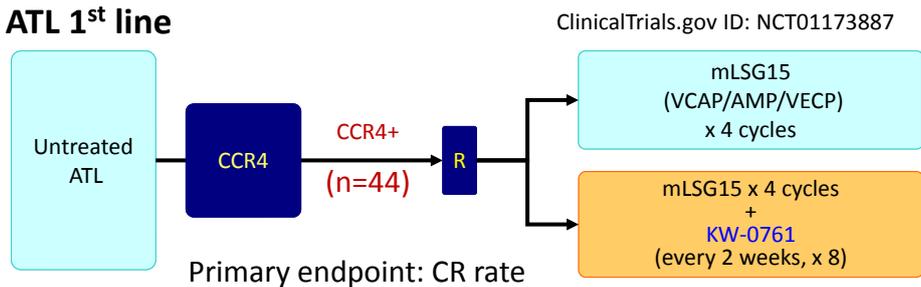
- Most common AEs: infusion reaction and rash as well as hematologic ones such as lymphopenia, thrombocytopenia and neutropenia
- Grade 3 rash: Observed in 5 pts. But, they disappeared or improving by the steroid treatments
- Overall response rate: **50% (13/26; 95% CI, 30 – 70%)**
- Responses of disease sites: 100% for blood, 63% for skin, and 25% for nodal and extra-nodal.
- median PFS, 5.2 months; median OS, 13.7 months

**KW-0761 is an effective agent with acceptable toxicity profiles for pts with relapsed ATL, in which no standard therapy exists.**

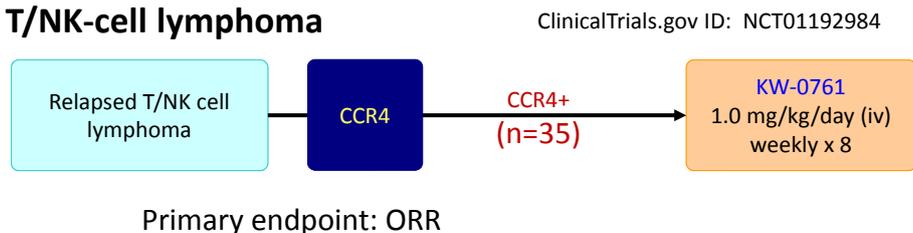
Ishida T, Tobinai K, et al.: Proc ASH 2010

## Ongoing Studies of KW-0761 in Japan

### ATL 1<sup>st</sup> line



### T/NK-cell lymphoma



## T/NK細胞リンパ腫に対する新薬開発:まとめ

1. 発生頻度の低い多数の疾患単位の複合体(WHO分類第4版)  
→治療研究対象としては極めてchallenging
2. JCOG試験によるATL, 鼻咽頭NK/T-NHLの“標準治療”確立
3. CHOP療法などB-NHLに対する標準治療の有効性が不十分
4. 抗がん剤、抗体医薬、分子標的薬ともB-NHLとは異なる探索アプローチが必要
5. 国内外におけるT細胞リンパ腫に対する新薬開発の活性化  
→Global製薬企業による新薬開発における主体性発揮
6. 国外研究者との情報交換は改善されたが継続的努力が必要  
→質の高い情報発信 (JCO, Blood, ASCO, ASH, etc.)
7. 次世代の指導的研究者・若手研究者・専門医の育成





**January 26-28, 2012**  
**Hotel Nikko, San Francisco, CA**

**Program Chairs:**  
**Francine M. Foss, MD**  
 Yale Cancer Center, New Haven, CT,  
 USA **Kensei Tobinai, MD, PhD** National  
 Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<http://www.ptcl2012.com/>

**ご清聴有難うございました**



健康ライブラリー イラスト版  
**血液のガン**  
悪性リンパ腫と白血病  
国立がんセンター 中央病棟血液内科 飛内賢正【監修】

血液のガンのすべてがわかる!  
病気の成り立ちから治療まで、  
血液の専門医がくわしく解説。

わひ見ワ  
かとやイ  
る目すド  
でいで

