

## 腫瘍最前線レポート – 第 17 回

～筆者から一言～

今回はリンパ腫に対する免疫療法に関してです。最近アメリカでは、犬のリンパ腫に対するモノクローナル抗体がAratanaより入手可能になりました。ヒトの医療ではリンパ腫における治療において、モノクローナル抗体であるリツキシマブの開発と導入が、画期的とも言える進歩をもたらしました。リツキシマブと化学療法の併用は、さまざまなタイプのリンパ腫に対し、治療の奏効率を高め、生存期間を延長することが分かっています。このようなヒトでの治療成果から、イヌに対しても同様に、モノクローナル抗体がリンパ腫の治療進歩をもたらすと期待され、数年前にモノクローナル抗体の臨床試験が開始されました。実際、モノクローナル抗体ではありませんが、イヌのリンパ腫に対し腫瘍ワクチンを用いた研究（下記参照）において、ワクチンと抗がん剤を併用した群で、抗がん剤のみ使用した群と比べて有意に生存期間が延長したという報告もあり、多くの方がモノクローナル抗体の効果に期待していました。しかし予想に反し、今まで行われたイヌのリンパ腫に対する治験では、モノクローナル抗体の効果は証明されていません。イヌのモノクローナル抗体による治療が効果的ではないと判断するにはまだ時期尚早ですが、今後の研究成果を慎重に見守る必要があります。

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫のペットのイヌモデルに対する免疫化学療法の無作為化プラセボ二重盲検比較試験

Clin Cancer Res. 2014 Feb 1;20(3):668-77.

Randomized, placebo-controlled, double-blinded chemoimmunotherapy clinical trial in a pet dog model of diffuse large B-cell lymphoma.

Marconato L, Frayssinet P, Rouquet N, Comazzi S, Leone VF, Laganga P, Rossi F, Vignoli M, Pezzoli L, Aresu L.

目的：

能動（アクティブ）免疫療法は効果的な抗腫瘍治療戦略だと考えられているが、抗がん剤との併用療法のイヌのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対する効果は示されていない。

熱ショックタンパク質(heat shock proteins, HSP)は小さいペプチドと結合体を形成する(HSPPC)ことにより、さまざまな種類の腫瘍関連抗原に対するホストの免疫応答を高める。ヒドロキシアパタイトはHSPPCの媒体として働き、免疫補助剤として働く。この研究の目的は、ヒドロキシアパタイトを媒体とした腫瘍由来のHSPPCsの自己ワクチン（HSPPC-ヒドロキシアパタイト）がイヌのDLBCLに対して安全で治療効果があるということを示すことである。

研究デザイン：

HSPPCs-ヒドロキシアパタイトと化学療法の併用と化学療法単独を比べるため、自然発生のDLBCLのイヌ19例が前向き無作為化プラセボ二重盲検比較試験に登録された。評価項目には、無増悪期間、リンパ腫特異的生存期間(LSS)、そして副作用が含まれた。

結果：

無作為試験後の無病期間は、ワクチン群で304日に対し、コントロール群で41日であった(P=0.0004)。2度目の寛解期間も、2群の間で有意な差が認められた(P=0.02)。LSSの中央値はワクチン群で505日に対し、コントロール群で159日であった(P=0.0018)。ワクチン接種群の6例で免疫グロブリンHクロンの再構成の検出による分子遺伝学的完全寛解が確認された。副作用は両群間で差は認められなかった。

結論：

この治験により、今回用いられた自己ワクチンはDLBCLのイヌに対し安全で、用量強化の化学療法と併用することにより無病期間とLSSを延長することが明らかになった。今回の結果から、ヒトのDLBCLに対するワクチンの効果を検討する必要がある。

PURPOSE:

Active immunotherapy is a promising antitumoral strategy; however its use in combination with chemotherapy in dogs with large B-cell lymphoma (DLBCL) remains largely untested. Heat shock proteins (HSP) bind the small peptides they chaperone (HSPPC), allowing for immunization of the host against a large repertoire of tumor-associated antigens.

Hydroxylapatite vehicles HSPPCs and acts as an immunologic adjuvant. The aim of this study was to show that an autologous vaccine with hydroxylapatite and tumor-derived HSPPCs is safe and therapeutically effective in dogs with DLBCL.

EXPERIMENTAL DESIGN:

Nineteen dogs with naturally occurring DLBCL were entered into a prospective randomized placebo-controlled double-blinded trial of HSPPCs-hydroxylapatite plus chemotherapy versus chemotherapy alone. Endpoints included time to progression (TTP), lymphoma-specific survival (LSS), and incidence of toxicoses.

RESULTS:

Median first TTP after randomization to the vaccine arm was 304 days versus 41 days for the control arm (P = 0.0004). There was also a statistically significant difference in duration of second remission between the two groups (P = 0.02). Median LSS was 505 days for the vaccinated dogs versus 159 days for the unvaccinated dogs (P = 0.0018). Six vaccinated dogs achieved molecular remission, as shown by clonal immunoglobulin H (IgH) rearrangement.

Toxicoses were comparable between the two treatment arms.

#### CONCLUSIONS:

The results of this trial demonstrate that the autologous vaccine tested here is safe and efficacious in prolonging TTP and LSS in dogs with DLBCL when used in combination with dose-intense chemotherapy. On the basis of these results, additional evaluation of this novel therapeutic strategy is warranted in human DLBCL.

高齢のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対して CHOP 化学療法とリツキシマブの併用と CHOP 単独の比較

N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):235-42.

CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C.

背景：

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の患者に対する標準治療はシクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンおよびプレドニゾンによるCHOP療法である。B細胞抗原であるCD20に対するキメラモノクローナル抗体であるリツキシマブは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対して治療効果がある。我々は、CHOP療法とリツキシマブ併用と、CHOP療法を比較するため、高齢のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対して無作為試験を行った。

方法：

60歳から80歳の未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者は、CHOP（3週おき、計8サイクル、197例）群およびCHOPとリツキシマブ（計8サイクル、各サイクルの1日目にリツキシマブ投与、202例）群に無作為に割り当てられた。

結果：

CHOPとリツキシマブ併用群で、CHOP群に対し、完全寛解率が有意に高かった(76% vs 63%,  $P=0.005$ )。平均追跡期間2年のうち、CHOPとリツキシマブ併用群で無病期間と全生存期間がCHOP群に対し有意に高かった(それぞれ $P<0.001$ と $P=0.007$ )。リツキシマブをスタンダードのCHOP療法に加えることで、治療が失敗するリスクとリンパ腫関連の死を有意に低くすることができた。CHOPとリツキシマブ併用群はCHOP群との間で、臨床的に重要な副作用に関して有意な差は認められなかった。

結論：

リツキシマブをCHOPプロトコールに加えることで、臨床的に重要な副作用の増悪なしに、高齢のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の患者に対し、完全寛解率を高め、無病期間と全生存期間を延長することができる。

#### BACKGROUND:

The standard treatment for patients with diffuse large-B-cell lymphoma is cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP). Rituximab, a chimeric monoclonal antibody against the CD20 B-cell antigen, has therapeutic activity in diffuse large-B-cell lymphoma. We conducted a randomized trial to compare CHOP chemotherapy plus rituximab with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.

#### METHODS:

Previously untreated patients with diffuse large-B-cell lymphoma, 60 to 80 years old, were randomly assigned to receive either eight cycles of CHOP every three weeks (197 patients) or eight cycles of CHOP plus rituximab given on day 1 of each cycle (202 patients).

#### RESULTS:

The rate of complete response was significantly higher in the group that received CHOP plus rituximab than in the group that received CHOP alone (76 percent vs. 63 percent,  $P=0.005$ ).

With a median follow-up of two years, event-free and overall survival times were significantly higher in the CHOP-plus-rituximab group ( $P < 0.001$  and  $P = 0.007$ , respectively). The addition of rituximab to standard CHOP chemotherapy significantly reduced the risk of treatment failure and death (risk ratios, 0.58 [95 percent confidence interval, 0.44 to 0.77] and 0.64 [0.45 to 0.89], respectively). Clinically relevant toxicity was not significantly greater with CHOP plus rituximab.

**CONCLUSIONS:**

The addition of rituximab to the CHOP regimen increases the complete-response rate and prolongs event-free and overall survival in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma, without a clinically significant increase in toxicity.