

悪性リンパ腫の化学療法に関する研究

第 1 編

Mitoxantrone, Etoposide, Cisplatin, Prednisolone 併用療法 (MEPP) による non-Hodgkin's lymphoma の salvage 治療の検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

上 野 邦 夫

(平成 5 年 9 月 28 日受稿)

Key words: 非ホジキンリンパ腫, salvage 治療

緒 言

adriamycin (ADM) を含む多剤併用療法により non-Hodgkin's lymphoma (NHL) 進行例の治療成績は著しく向上し, 初回寛解導入例においては治癒も期待されるようになった¹⁾. しかし, 初回寛解導入失敗例や再発例の予後は不良であり, このような症例に対する対応は重要な問題となっている.

mitoxantrone (MXT)²⁾, etoposide (ETP)³⁾, cisplatin (CDDP)⁴⁾ は NHL に対しそれぞれ単独で明らかな抗腫瘍活性を示し, かつ ADM を含む従来の化学療法との間に交差耐性が乏しいことが注目されている⁵⁻⁷⁾. さらに著者は, ETP と CDDP が P388 白血病に対し相乗効果を示すことに注目して⁸⁾ 上記 3 剤を骨子とした併用療法である MEPP (MXT, ETP, CDDP, prednisolone) 療法を考案し, ADM を含む標準的な多剤併用療法による初回寛解導入に失敗した症例および再発例を対象に salvage 療法としての意義を検討した.

対象と方法

1. 対象およびその適格条件

対象は, 病理組織学的に診断された NHL で初回治療にて完全寛解導入に失敗した症例および再発例のうち, 以下の条件を満足する 26 症例とした. すなわち,

- ①後述する MEPP を構成する薬剤のうち prednisolone を除く他の薬剤 (MXT, ETP, CDDP) による治療歴がないこと,
 - ②測定可能病変を有すること,
 - ③performance status (PS) が 0 ~ 3 の範囲にあること,
 - ④年齢が 75 歳以下であること,
 - ⑤NHL 病変の侵襲による場合を除き十分な肝, 腎および骨髄機能を保持していること,
- などである.

2. 患者の臨床的背景

1983 年 11 月から 1987 年 12 月までの間に 26 例が本治療法の試験に登録されたが, 治療開始直後に胃潰瘍からの大出血にて死亡した 1 例, 治療開始直後に放射線照射の併用を余儀なくされた 1 例を除く 24 例について, 治療効果と副作用の評価が可能であった. それら 24 例の臨床的背景を表 1 に示す. 男性 17 例, 女性 7 例の計 24 例で, 年齢は 32 歳から 75 歳, 中央値 59 歳であった. 病理組織型は LSG 分類によったが, その内訳は diffuse small 1 例, follicular mixed 1 例, diffuse medium 4 例, diffuse mixed 8 例, diffuse large 10 例, であった. 表面形質を検索しえたのは 9 例にとどまったが, その内訳は T 細胞型が 4 例, B 細胞型が 5 例であった. MEPP 療法開始時の病変の広がりや Ann Arbor 病期分類にあてはめると, II 期 1 例, III 期 7 例, IV 期 16 例であり, IV 期のうち 11 例に骨髄侵襲が確

表1 対象症例

No. of patients entered	26
No. of patients evaluated	24
Median age (range)	59 (32-75)
Male/female	17/7
Histology	
Follicular mixed	1
Diffuse small	1
Diffuse medium	4
Diffuse mixed	8
Diffuse large	10
Surface marker	
T	4
B	5
Not tested	15
Stage	
II	1
III	7
IV	16*
Response to prior chemotherapy	
CR	9
PR	10
NR	5
Performance status	
0	8
1	11
2	2
3	3

* : 16例中11例に骨髄侵襲を認めた

認された。

前治療として、全例に ADM を含む多剤併用療法 (CHOP¹²⁾あるいは CHOP-Bleo¹³⁾ が行われていたが、そのうち、9例は完全寛解からの再発例、10例は部分寛解からの増悪例、5例は無寛解であった。本療法施行時の performance status (PS) は、PS0 8例、PS1 11例、PS2 2例、PS3 3例であった。

3. 治療

MEPP療法における各薬剤の用法、用量と治療スケジュールを表2に示す。治療は入院にて行い、MXTは8mg/m²を第1日に5分間で点滴側管より静注、ETPは140mg/m²を第1, 3, 5日に経口投与した。CDDPは20mg/m²を30分の点滴静注にて第1日から第5日まで与えたが、生

表2 MEPP療法の用法、用量

Drug	Dose (mg/m ²)	Route	Given on
Mitoxantrone	8	i.v.	Day 1
Etoposide	140	p.o.	Days 1, 3, 5
Cisplatin	20	i.v.	Days 1-5
Prednisolone	40	p.o.	Days 1-5

原則として、4週1サイクルの投与を行う

理食塩水を中心とする十分な補液につとめ1日尿量を2l以上確保した。

以上を4週ごとに繰り返し投与することを原則としたが、副作用の程度に従ってMXT, ETP, CDDPの各用量を調整した。すなわち、治療予定日の白血球数が3,000~3,400/μlあるいは血小板数が75,000~99,000/μlの場合にはprednisoloneを除く各薬剤の投与を25%減量した。また、前の治療サイクルの白血球減少期に38℃以上の発熱が観察された場合にも上記のごとく各薬剤の用量を25%減ずることとした。白血球数2,400/μl以下あるいは血小板数74,000/μl以下の場合には回復が得られるまで投与を延期した。腎機能の指標としたcreatinine clearance (Ccr)が40ml/min以下となった場合には、CDDPの投与を中止した。治療は、効果が持続し毒性が許容範囲にある限り続けることとし、退院した症例には外来投与が困難なCDDPを除く各薬剤を投与した。

4. 効果および毒性の評価

治療開始前および各治療サイクルごとに、症状、身体検査所見、末梢血液検査、血液生化学検査、Ccr、心電図、骨髄穿刺、骨髄生検、各種画像診断(胸、腹部CT、腹部USなど)を適宜行うことにより効果を評価した。治療効果と副作用の判定基準は、日本癌治療学会固形癌化学療法効果判定基準⁹⁾とそれによる副作用記載様式に従った。すなわち、治療前に認められた病的所見がすべて消失し、その状態が4週間以上続いた場合を完全寛解(CR)、治療前の計測可能病変が少なくとも50%以上縮小し、その状態が4週間以上持続した場合を部分寛解(PR)、それ以外の場合を無寛解(NR)とした。生存期間は

MEPP 療法開始から死亡までの期間とし、効果持続期間は最大効果の発現から増悪所見が確認された最初の日までとした。生存曲線の作成は Kaplan-Meier 法¹⁰⁾に従い、2 群間の差の検定は generalized Wilcoxon¹¹⁾によった。

成 績

1. 寛解効果

評価可能例24例の組織型別の寛解効果を表3に示す。diffuse mixed 8例中3例, diffuse large 10例中2例がCRに、また diffuse medium 2例, diffuse mixed 2例, diffuse large 3例がPRとなり、計24例中CR 5例 (21%) を含む12例 (50%) にPR以上の効果が認められた。前治療の効果別にみると(表4)、CR 後再発した9例では、CR 率22%, PR 率33%, 前治療でPRであった11例では、CR 率27%, PR 率18%, NR であった4例では、PR 率50%であり、前治療効果別に明らかな差はみられなかった。

2. 寛解期間

寛解期間を図1に示す。CR 例とPR 例を合わせた寛解期間中央値は25週であり、うちCR 期間中央値は38週(幅15週~91週)、PR 例の寛解期間中央値は24週(幅5週~65週)であった。

3. 生存期間

寛解効果別の生存曲線を図2に示す。評価可能例全例の生存期間中央値は49週であった。うちCR 例では中央値93週(幅37週+~170週)、

PR 例では中央値50週(幅15週~168週)、NR 例では中央値25週(幅3週~115週)であり、CR 例の生存期間は、NR 例に比べ有意($P < 0.05$)に延長していた。

4. 薬剤投与間隔

本療法は、全24症例に対し、入院、外来を通

表3 組織型別の寛解効果

Histology	No. of patients	No.(%) of	
		CR	PR
F. mixed	1	0	0
D. small	1	0	0
D. medium	4	0	2 (50)
D. mixed	8	3 (38)	2 (25)
D. large	10	2 (20)	3 (30)
Total	24	5 (21)	7 (29)

表4 前治療に対する反応別にみた寛解効果

Response to prior chemotherapy	No. of patients	No.(%) of	
		CR	PR
CR	9	2 (22)	3 (33)
PR	11	3 (27)	2 (18)
NR	4	0	2 (50)
Total	24	5 (21)	7 (29)

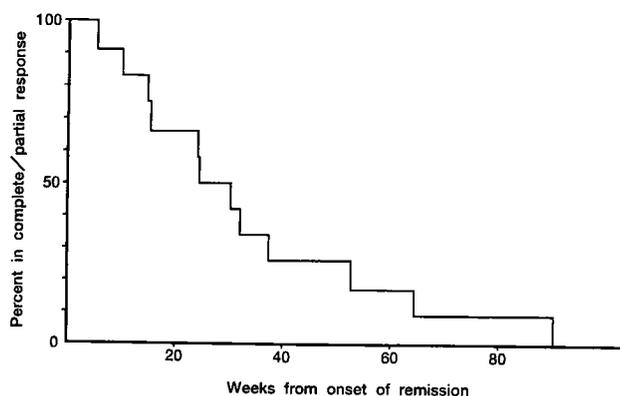


図1 MEPP 療法の効果持続期間

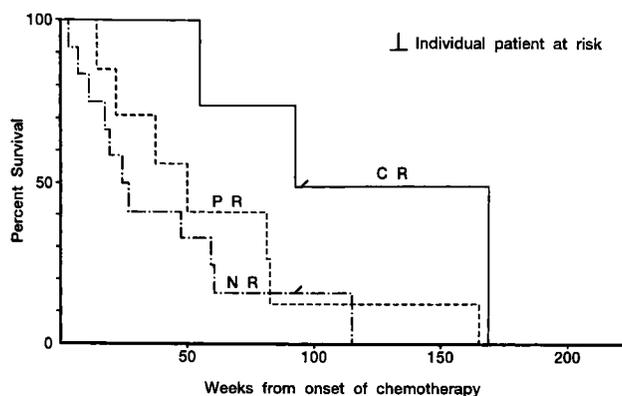


図2 MEPP療法による生存期間 (Kaplan-Meier法)

して延べ97コース, 1例あたり平均4.0コースが行われた。前述の如く, 各コース間の間隔は, 主として白血球数を指標とした骨髄抑制の程度により適宜調節したが, 97コース中34.2%がスケジュールどおり4週間隔での投与が可能であった。残る65.8%は投与間隔の延長を余儀なくされたが, 全体の71.2%は5週間以内の間隔で投与が可能であり(表5), 平均投与間隔は32.4日であった。

5. 副作用

血液学的副作用を表6に示す。全97コース中入院中に週2回の血算によって白血球数および血小板減少の最低値を確認できたのは65コースであった。白血球数の最低値は65コースすべてにおいて $2,000/\mu\text{l}$ 以下, 65コース中66.2%が $1,000/\mu\text{l}$ 以下, 23.1%が $500/\mu\text{l}$ 以下となった。白血球数最低値の平均値は $900/\mu\text{l}$, 投与開始日から最低値までの平均日数は, 14.9日であった。なお全97コース中22コース(22.6%)において白血球減少時に感染症によると思われる 38°C 以上の発熱が認められた。骨髄侵襲のため, 治療開始時に白血球数, 血小板数の低下していた症例のうち1例が敗血症性ショック, 1例が肺炎を合併し死亡した。血小板減少の最低値は65コース中35.4%が $50,000/\mu\text{l}$ 以下, 16.9%が $25,000/\mu\text{l}$ 以下となり, その最低値の平均値は $91,000/\mu\text{l}$, 最低値までの平均日数は14.7日であった。出血傾向をきたした症例はなかったが,

表5 投与間隔: 延べ97サイクルにおける実際の投与間隔

	Interval (day)			
	~28	29~35	36~42	43~
Number (%) of cycles	25 (34.2)	27 (37.0)	17 (23.3)	4 (5.5)

表6 血液学的副作用: 延べ65サイクルにおける検討

	No. (%) of cycles
Nadir count of WBC ($/\mu\text{l}$)	
$\leq 2,000$	65 (100)
$\leq 1,000$	43 (66.2)
≤ 500	15 (23.1)
Nadir count of platelet ($/\mu\text{l}$)	
$\leq 100,000$	41 (63.1)
$\leq 50,000$	23 (35.4)
$\leq 25,000$	11 (16.9)

血小板輸注が8例11コースに行われた。

その他の副作用を表7に示す。脱毛は全例に認められた。上部消化器症状として癌治療学会の副作用基準⁹⁾による grade 1 のものが25.0%, grade 2, 41.7%, grade 3 が20.8%の症例に, 口内炎が8.3%に認められた。下痢は grade 1 が16.7%, grade 2 が12.5%に認められた。GOT,

表7 その他の副作用発現率 (%)

Hair loss	100
Upper GI	
Grade 1	25.0
2	41.7
3	20.8
Stomatitis	8.3
Diarrhea	
Grade 1	16.7
2	12.5
Hepatic dysfunction; GOT/GPT	
Grade 1	16.7
2	16.7
3	4.2
Al-P,	
Grade 1	16.7
2	8.3
T-Bil,	
Grade 1	12.5
2	0
3	4.2
Decrease of Ccr*	25.0
Arrhythmia	4.2

* : 治療前に比べ30%以上の低下

GPTの上昇を中心とする肝機能異常は37.5%に認められた。大多数は grade 1, 2で軽微であったが、1例では toxic hepatitisと思われる重篤な肝障害をきたし、以降の投与を中止した。CDDPの副作用として問題となる腎障害については、治療後血清 creatinine 値の上昇を認めた症例はなく、Ccrは24例中6例が投与前の70%以下に一過性の低下を認めたが、すべて投与前値の80%以上に回復した。

また MXT 投与時に問題となる心毒性については、臨床症状、頻回な心電図、心臓超音波検査などによって注意して観察したが、心不全の徴候を呈した症例は認められなかった。心電図異常として、1例で投与当日に心室性期外収縮が多発したが、短時間で消失し、その後の投与では心室性期外収縮は認められなかった。

考 案

Anthracenedione 誘導体のひとつである

MXTは、いくつかの動物腫瘍に対しADMと同等あるいはそれ以上の抗腫瘍活性を持つことが示されており^{14,15)}、またADMとの間に交叉耐性に乏しいことが臨床的に示されている¹⁶⁾。本剤のNHLに対する成績をみると、Coltmanら⁶⁾は、総投与量として平均242mg/m²のADMを投与されADM耐性と考えられた症例に対し、12mg/m²の投与で13例中2例にPRを得たと報告している。Gamsら¹⁷⁾は、標準的治療に抵抗性のNHLに対し、14mg/m²の3週毎の投与で53.6%にPR以上の効果を認めたと報告している。我々は、CHOP抵抗例に対し、9例中2例にPRを得た²⁾。また、わが国における多施設共同研究¹⁸⁾では、ADM抵抗例が中心であったにもかかわらず、28例中8例がCR、4例がPRに導入され、寛解持続期間は、CR例で7週以上、PR例で7週であった。本剤の特徴として、動物実験において anthracycline 系薬剤特有の心毒性がきわめて軽微であることがあげられているが、これらの臨床試験においても心毒性はほとんど問題とされていない。

ETPは、Jacobsら¹⁹⁾によると、従来の治療に抵抗性となった症例を少数含む diffuse large cell type のNHLに対して2週間隔で、1日60mg/m²を連続5日間静注投与し、60%にPR以上の効果を得、効果持続期間の中央値は16ヶ月であったと報告されている。前治療に抵抗性となった症例を中心とするわが国の成績では、PR以上の効果は、25%²⁰⁾、31%²¹⁾であり、我々の施設で行った成績では、ADMを含む前治療に抵抗する症例に対し200mgを5日間経口投与した結果、21例中CR1例、PR3例を得、効果持続期間は6~28週であった³⁾。

CDDPは、Cavalliら⁷⁾によれば、70mg/m²を3週毎に投与する方法で、前治療の行われたNHL19例中5例にPRを得ており、効果持続期間は6週間であったと報告されている。また、Corderら²²⁾は10例中3例にPRを得ており、その持続期間は7~15週間で、いずれも治療抵抗性NHLに対し有効であったと結論している。我々の施設で行った治療抵抗性NHLにおける成績⁴⁾でも8例中3例にPRを得、効果持続期間は5~8週であり、本剤が単剤で治療抵抗性

NHLの一部に有効であることが示された。我々の成績を含め本剤の骨髄抑制は軽度であった。

以上、我々の施設の成績からも、MXT, ETP, CDDPはADMを含む従来の治療に抵抗性となったNHLに有効と考えられたので、著者はこれら3剤を含む多剤併用療法であるMEPP療法を立案し、そのsalvage療法としての有効性を検討した。

ADMを含む前治療に抵抗するNHL症例を中心に、種々のsalvage療法が検討されている。これらの中で、CDDPあるいはETPを導入した方法として、Liepmanら²³⁾はCDDP, vinblastine, bleomycin, Cabanillasら²⁴⁾はifosfamide, ETP, methotrexate, Hancockら²⁵⁾はvindesine, ETP, prednisolone, Cavalliら²⁶⁾はCDDP, ETP, prednisolone, O'Donnellら²⁷⁾はCDDP, ETP, Ara-C, Warrellら²⁸⁾はmitoguzone, ETP, galliumを併用し、PR以上の有効率は29.4~62%、寛解持続期間中央値4.3~12ヶ月、CR例の生存期間中央値12.5~15ヶ月といった成績を報告している。CDDP, ETPにMXTを加えたMEPP療法においては、PR以上の有効率50%、寛解持続期間中央値25週、CR例の生存期間中央値93週であり、これらと同等以上の良好な成績が得られたものと思われる。また、本療法のCR例とNR例で生存期間に有意の差を認め、寛解効果が生存期間の延長に関与することが確かめられた。

本療法の副作用として、骨髄抑制が比較的強く出現した。なかでも白血球数は評価可能なすべてのコースで $2,000/\mu\text{l}$ 以下、うちその64%で $1,000/\mu\text{l}$ 以下となり、骨髄侵襲のため治療中に白血球減少のあった2例が感染死した。このような症例には、白血球減少に対して十分注意すべきであり、投与量についても慎重な配慮が必要と思われる。血小板減少も比較的強く出現し、8例に血小板輸注を必要としたが、重篤な出血傾向を呈した症例はみられなかった。経時的に骨髄抑制を観察し得た症例ではすべて可逆性であり、一部の症例でやや遷延する傾向を認めたものの、休薬によってほぼ投与前値まで回復した。その他の副作用として、上部消化器症状がやや強い傾向にあったが、対症療法によって対

応可能であり、このために休薬を必要とした症例は認めなかった。CDDP投与時に問題となる腎障害は分割投与によって軽減され得るとされている。このため本療法では5日間の分割投与としたが、一部の症例で一過性のCcrの低下を認めたのみで、重篤な腎障害は認められなかった。MXTによる心毒性については、Pratt²⁹⁾, Schellら³⁰⁾はADMを $400\text{mg}/\text{m}^2$ 投与されている症例では心不全をきたす可能性があること、Unverferthら³¹⁾は、ADM未投与例で、MXT $200\text{mg}/\text{m}^2$ 投与された症例が心不全を起こしたことを報告している。本療法では、心毒性に関しては頻回に心機能のモニタリングを行ったが、投与当日に心室性期外収縮が多発した1例を除き異常を呈した症例はなく、前治療としてADMを相当量投与されていた症例が多かったにもかかわらず、心不全の徴候を呈した症例はみられなかった。以上より、本療法はADMを含む標準的な前治療に抵抗するNHLに対し、効果的なsalvage療法であると考えられた。

結 語

CHOP等の標準的の化学療法に抵抗性となった、初回寛解導入後再発したNHLに対し、MXT, ETP, CDDP, prednisoloneを併用したMEPP療法を立案し、その効果を検討した。評価可能症例24例中、CR 5例(21%)を含む、12例(50%)にPR以上の効果を得た。寛解持続期間の中央値は25週、うちCR例では38週、PR例では24週であった。MEPP療法開始後の生存期間中央値は、CR例で93週、PR例で50週、NR例で25週であり、CR例とNR例の生存期間の間には、統計学的に有意差を認めた。副作用として、骨髄抑制が比較的強く出現したが、可逆性であり、その他の重篤な副作用は認められなかった。本療法はNHLに対するsalvage療法として優れたものであると考えられた。

稿を終るにあたり、ご指導、御校閲を賜った木村郁郎教授に深甚の謝意を表します。また終始御指導を賜った大塚泰亮助教授ならびに林恭一博士に深謝いたします。

本論文の要旨は第26回癌治療学会総会において発

表した。

文 献

- 1) Devita VT, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP and Young RC : Advanced diffuse histiocytic lymphoma. A potentially curable disease. Results with combination chemotherapy. *Lancet* (1975) **1**, 248—250.
- 2) 上岡 博, 上野邦夫, 山根俊樹, 豊田莞爾, 遠藤 裕, 西原龍司, 高橋 功, 大熨泰亮, 喜多嶋康一, 木村郁郎 : 造血器腫瘍に対する Mitoxantrone の Phase II Study. *癌と化学療法* (1983) **10**, 2399—2402.
- 3) 大熨泰亮, 林 恭一, 上岡 博, 西原龍司, 豊田莞爾, 山根俊樹, 上野邦夫, 村嶋 誠, 木村郁郎 : 悪性リンパ腫症例における Etoposide の Phase II Study. *癌と化学療法* (1984) **11**, 952—953.
- 4) 大熨泰亮, 林 恭一, 上岡 博, 西原龍司, 豊田莞爾, 山根俊樹, 上野邦夫, 村嶋 誠, 木村郁郎 : 治療抵抗性の non-Hodgkin's lymphoma 症例における cis-dichlorodiammineplatinum (II) の phase II study (予報). *癌と化学療法* (1984) **11**, 954—955.
- 5) Schmoll H : Review of etoposide single agent activity. *Cancer Treat Rev* (1982) **9** (Suppl A), 21—30.
- 6) Coltman CA Jr, Coltman TM, Balcerzak SP, Morrison FS and Von Hoff DD : Mitoxantrone in refractory non-Hodgkin's lymphoma. A southwest oncology group study. *Semin Oncol* (1984) **11** (Suppl 1), 50—53.
- 7) Cavalli F, Jungi WF, Sonntag RW, Nissen NI, Pajak TF, Coleman M and Holland JF : Phase II trial of cis-dichlorodiammine platinum (II) in advanced malignant lymphoma. *Cancer* (1981) **48**, 1927—1930.
- 8) Schabel FM Jr, Trader MW, Laster WR Jr, Corbett TH, Grinswold DP Jr : cis-Dichlorodiammineplatinum (II): combination chemotherapy and cross-resistant studies with tumors of mice. *Cancer Treat Rep* (1979) **63**, 1459—1473.
- 9) 小山善之, 斉藤達雄 : 固形癌化学療法の臨床効果判定基準. *日本癌治療学会誌* (1986) **21**, 929—953.
- 10) Kaplan E and Meier P : Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* (1958) **53**, 457—481.
- 11) Gehan EA : A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily simply-censored samples. *Biometrika* (1965) **52**, 203—223.
- 12) McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, Lane M, Gamble JF, Jones SE, Grozea PN, Gutterman J, Coltman C and Moon TE : Hydroxy-daunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* (1976) **38**, 1484—1493.
- 13) Rodriguez V, Cabanillas F, Burgess MA, McKelvey EM, Valdivieso M, Bodey GP and Freireich EJ : Combination chemotherapy (CHOP-Bleo) in advanced (non-Hodgkin) malignant lymphoma. *Blood* (1977) **49**, 325—333.
- 14) Wallace RE, Murdock KC, Angier RB and Durr FE : Activity of a novel anthracenedione, 1, 4-dihydroxy-5, 8-bis[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino-9, 10-anthracenedione dihydrochloride, against experimental tumors in mice. *Cancer Res* (1979) **39**, 1570—1574.
- 15) Johnson RK, ZeeCheng RKY, Lee WW, Acton EM, Henry DW and Cheng CC : Experimental antitumor activity of aminoanthraquinones. *Cancer Treat Rep* (1979) **63**, 425—439.
- 16) Yap HY, Blumenschein GR, Schell FC, Buzdar AU, Valdivieso M and Bodey GP : Dihydroxy anthracenedione: A promising new drug in the treatment of metastatic breast cancer. *Ann Intern*

- Med (1981) **95**, 694—697.
- 17) Gams RA, Steinberg J and Posner L : Mitoxantrone in malignant lymphoma. *Semin Oncol* (1984) **11** (Suppl 1), 47—49.
 - 18) 木村郁郎, 大槩泰亮, 小川一誠, 三比和美, 正岡 徹, 山田一正, 太田和雄, 木谷照雄, 川越裕也, 白川 茂, 永井清保, 堀内 篤, 廣田 豊, 目黒定安, 山縣 香, 吉川 敏, 米澤 毅, 齊藤達雄 : 共同研究による Mitoxantrone の悪性リンパ腫における第II相試験. *癌と化学療法* (1986) **13**, 2800—2806.
 - 19) Jacobs P, King HS, Dent DM and Hayes M : VP-16-213 in the treatment of stage III and IV diffuse large cell lymphoma. *Cancer* (1985) **56**, 1006—1013.
 - 20) 三比和美, 小川一誠, 前川 正, 高久文磨, 倉石安庸, 太田和雄, 平野正美, 星野 章, 白川 茂, 木村郁郎, 瀬崎達雄, 土岐博信, 小鶴三男, 田村和夫, 鈴木久三 : 共同研究による VP-16 (カプセル剤) の悪性リンパ腫に対する phase II study. *癌と化学療法* (1985) **12**, 314—319.
 - 21) 仲田浩之, 小川一誠, 稲垣治郎, 堀越 昇, 井上雄弘, 薄井紀子, 安達興一, 多田敦彦, 山崎博之, 向山雄人, 目黒定安, 倉石安庸, 相羽恵介 : 進行性非ホジキンリンパ腫に対する経口投与による VP-16-213 の Phase II Study. *癌と化学療法* (1984) **11**, 1644—1648.
 - 22) Corder MP, Wiesenfeld M, Maguire LC, Leimert JT and Panther SK : cis-dichlorodiammine-platinum (II) with and without ICRF-159 in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* (1980) **64**, 301—304.
 - 23) Liepman MK, Wheeler RH, Zuckerman KS and Lobuglio AF : Combination chemotherapy of refractory lymphoma with cis-dichlorodiammine platinum, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* (1982) **50**, 2736—2739.
 - 24) Cabanillas F, Hagemester FB, Bodey GP and Freireich EJ : IMVP-16: An effective regimen for a patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. *Blood* (1982) **60**, 693—697.
 - 25) Hancock BW : Vindesine, etoposide (VP-16) and prednisolone (VEP) in relapsed patients with grade II non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* (1985) **12** (Suppl 2), 26—28.
 - 26) Cavalli F : VP-16 in the treatment of malignant lymphomas: a report from the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Semin Oncol* (1985) **12** (Suppl 2), 33—36.
 - 27) O'Donnel MR, Forman SJ, Levine AM, Territo M, Farbstein MJ, Fahey JL, Gill P, Lazar G, Nademanee A, Neely S and Snyder DS : Cytarabine, cisplatin, and etoposide chemotherapy for refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* (1987) **71**, 187—189.
 - 28) Warrell RP, Danieu L, Coonley CJ and Atkins C : Salvage chemotherapy of advanced lymphoma with investigational drugs; mitoguanzone, gallium nitrate, and etoposide. *Cancer Treat Rep* (1987) **71**, 47—51.
 - 29) Pratt CB, Crom DB, Wallenberg J, Sanyal SK, Miliuskas J and Sohlberg K : Fatal congestive heart failure following mitoxantrone treatment in two children previously treated with doxorubicin and cisplatin. *Cancer Treat Rep* (1983) **67**, 85—88.
 - 30) Schell FC, Yap HY, Blumenschein G, Valdivieso M and Bodey G : Potential cardiotoxicity with mitoxantrone. *Cancer Treat Rep* (1982) **66**, 1641—1643.
 - 31) Unverferth DV, Unverferth BJ, Balcerzak SP, Bashore TA and Neidhart JA : Cardiac evaluation of mitoxantrone. *Cancer Treat Rep* (1983) **67**, 343—350.

Studies on chemotherapy for malignant lymphoma
Part 1. Salvage chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma ;
MEPP : Combination of mitoxantrone, etoposide,
cisplatin and prednisolone

Kunio UENO

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Twenty six patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL), who failed to achieve complete remission or had relapsed after conventional chemotherapy (CHOP or CHOP-Bleo) were treated with a four-drug combination of mitoxantrone, etoposide, cisplatin and prednisolone (MEPP). Of 24 patients evaluated, five (21%) achieved complete remission and seven (29%) responded partially. The median duration of remission was 25 weeks, 38 weeks for complete responders (CRs), 24 weeks for partial responders (PRs). The median survival time after initiation of therapy was 93 weeks for CRs, 50 weeks for PRs and 25 weeks for non-responders (NRs). The difference in survival time between CRs and NRs was statistically significant. Myelosuppression was the major dose-limiting toxicity : WBC nadir below $1,000/\mu\text{l}$ occurred in 66.2% of evaluable courses. Two patients with bone marrow involvement died of infection due to granulocytopenia. Renal toxicity of cisplatin was moderate and there was no cardiotoxicity of mitoxantrone detected. Despite severe myelotoxicity, these results indicate that MEPP regimen is useful as a salvage therapy for relapsed or refractory NHL.