

Preliminary Results. 50th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 6-9, 2008, CA, USA

【国内学会】

1. 鶴池 直邦, 木附 康, 永澤 恵理子, 大野 博文, 崔 日承, 油布 祐二, 本間 穰, 小笠原 伸彦, 『悪性リンパ腫治療後の二次がん —本邦の単一施設での解析—, 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008 年 6 月 13 日~14 日, 札幌
2. 鈴宮淳司, 大島孝一, 加留部謙之輔, 鶴池 直邦, 田村和夫, Julie M. Vose, James O. Armitage, Dennis D. Weisenburger, the International T-cell Lymphoma Study Group. 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫: International Peripheral T-cell Lymphoma Project のまとめ, 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008 年 6 月 13 日~14 日, 札幌
3. 鶴池 直邦, 平田 明恵, 本多 絵美, 宮下 要, 崔 日承, 油布 祐二. modified EPOCH 療法で初回寛解導入を行った ATL の治療成績 - JCOG9801:VCAP-AMP-VECP 療法との比較 -, 第 1 回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2008 年 8 月 23 日~24 日, 東京
4. 田野崎隆二, 鶴池 直邦, 宇都宮 與, 佐分利能生, 増田 昌人, 朝長万左男, 衛藤 徹也, 日高 道弘, 原田 実根, 崔 日承, 山中 竹春, 神奈木真理, 松岡 雅雄, 岡村 純. ATL に対する血縁者間同種末梢血ミニ移植において前処置の抗胸腺細胞

グロブリン(ATG)の及ぼす影響:2 つの第 1 相臨床試験のまとめ, 第 1 回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2008 年 8 月 23 日~24 日, 東京

5. 宇都宮 與, 田野崎隆二, 鶴池 直邦, 朝長万左男, 崔 日承, 山中 竹春. 岡村 純. 骨髄非破壊的前処置による同種末梢血幹細胞移植を実施後に長期生存している ATL 症例の検討, 第 1 回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2008 年 8 月 23 日~24 日, 東京
6. 鶴池 直邦, 平田 明恵, 本多 絵美, 宮下 要, 大野博文, 崔 日承, 油布 祐二. modified EPOCH 療法で初回寛解導入を行った ATL の治療成績 - 九州がんセンター単一施設での報告 -, 第 70 回日本血液学会総会, 第 50 回日本臨床血液学会総会, 2008 年 10 月 10 日~12 日, 京都
7. 油布祐二, 平田 明恵, 本多 絵美, 宮下 要, 崔 日承, 鶴池直邦. 悪性リンパ腫細胞の表面マーカー, 特に表面免疫グロブリンクラススの解析, 第 70 回日本血液学会総会, 第 50 回日本臨床血液学会総会, 2008 年 10 月 10 日~12 日, 京都
8. 崔 日承, 塚崎邦宏, 鶴池直邦, 河野 文夫, 武本重毅, 山村正臣, 佐分利能生, 増田昌人, 吉田真一郎, 鍋島 仁, 森内幸美, 末岡榮三郎, 坂東橋賢太郎, 城 達郎, 宮原正晴, 有馬直道, 朝長万左男. 成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)における微少残存病変(MRD)検査法の臨床応用についての検討, 第 70 回日本血液学会総会, 第 50 回日本臨床血液学会総会, 2008 年 10 月 10

日～12日，京都

9. 宮下 要、崔 日承、久家知子、織田信弥、油布祐二、鶴池直邦、*JAK2 exon12* に変異を認めた *JAK2 V617F* 陰性真性多血症の一例，第 70 回日本血液学会総会、第 50 回日本臨床血液学会総会，2008 年 10 月 10 日～12 日，京都

10. 永澤恵理子、崔 日承、油布祐二、大野博文、高瀬 謙、鶴池直邦、自己末梢血幹細胞移植後、EBV 関連 B リンパ増殖性疾患を発症した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫，第 70 回日本血液学会総会、第 50 回日本臨床血液学会総会，2008 年 10 月 10 日～12 日，京都

11. 大野博文、木附 康、永澤恵理子、崔日承、油布祐二、鶴池直邦、HAM の経過中に発症した ATL の 2 例，第 70 回日本血液学会総会、第 50 回日本臨床血液学会総会，2008 年 10 月 10 日～12 日，京都

12. 知念良顕、滝 智彦、山下美穂子、堤康彦、古林 勉、小林 覚、大城宗生、松本洋典、黒田純也、堀池重夫、西田一弘、大野博文、鶴池直邦、谷脇雅史．(8;19)(p11;q13)を有する急性骨髄性白血病における *MOZ* の新規転座相手遺伝子の同定，第 70 回日本血液学会総会、第 50 回日本臨床血液学会総会，2008 年 10 月 10 日～12 日，京都

13. 関 律子、大島孝一、藤崎智明、鶴池直邦、河野文夫、榎藤久司、牧野茂義、衛藤徹也、森内幸義、田口文博、上村智彦、津田弘之、小川亮介、下田和哉、鈴木恵子、鈴島 仁、塚崎邦弘、樋口雅一、宇都宮與、

岩崎正人、今村 豊、吉田 稔、塚田順一、鈴宮淳司、田村和夫、岡村 孝、DLBCL677 例における予後因子解析- *Skp2* 有用性の検討- (九州リンパ腫研究会)，第 70 回日本血液学会総会、第 50 回日本臨床血液学会総会，2008 年 10 月 10 日～12 日，京都

14. 岡村 孝、関 律子、藤崎智明、鶴池直邦、河野文夫、榎藤久司、牧野茂義、衛藤徹也、森内幸義、田口文博、上村智彦、津田弘之、小川亮介、下田和哉、鈴木恵子、鈴島 仁、塚崎邦弘、樋口雅一、宇都宮與、岩崎正人、今村 豊、吉田 稔、塚田順一、鈴宮淳司、田村和夫、大島孝一、DLBCL11107 例における予後因子解析- Rituximab 有無別比較- (九州リンパ腫研究会)，第 70 回日本血液学会総会、第 50 回日本臨床血液学会総会，2008 年 10 月 10 日～12 日，京都

15. Uike N, Choi I, Miyashita K, Yamanaka T. Analysis of double cancer patients in relation to HTLV-1 infection at National Kyusyu Cancer Center. The 67th Japanese Cancer Association, October, 28-30, 2008, Nagoya.

16. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitaara K, Akinaga S, Ueda R. Phase 1 study of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed ATL and PTCL: interim results. The 67th Japanese Cancer Association, October, 28-30, 2008, Nagoya.

17. Tanabe J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Okamura J, Matsuoka M. Analyses of

human T-cell leukemia virus type 1 provirus in patients treated with allogeneic stem cell transplantation. The 67th Japanese Cancer Association, October, 28-30, 2008, Nagoya.

18. Chinen Y, Taki T, Yamashita M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Kobayashi S, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K. Analyses of human T-cell leukemia virus type 1 provirus in patients treated with allogeneic stem cell transplantation. The 67th Japanese Cancer Association, October, 28-30, 2008, Nagoya.

19. 鶴池 直邦、平田 明恵、本多 絵美、宮下 要、崔 日承、油布 祐二. 自家末梢血幹細胞移植後の再発・再燃骨髄腫に対する bortezomib の効果, 第31回日本造血細胞移植学会総会(ワークショップ), 2009年2月5~6日, 札幌

20. 宮下 要、平田 明恵、本多 絵美、崔 日承、油布 祐二、岡村 純、鶴池 直邦. 同種造血幹細胞移植を施行した成人T細胞白血病/リンパ腫の後方視的解析 - 同種移植後長期生存例を中心に -, 第31回日本造血細胞移植学会総会(ワークショップ), 2009年2月5~6日, 札幌

21. 崔 日承、平田 明恵、宮下 要、本多 絵美、油布 祐二、鶴池 直邦. Indolent Lymphoma に対する同種造血細胞移植 - 単一施設における後方視的検討 -, 第31回日本造血細胞移植学会総会, 2009年2月5~6日, 札幌

22. 本多 絵美、崔 日承、平田 明恵、宮下 要、油布 祐二、松島孝充、鶴池 直邦. HAM 合併 ATL に対して同種末梢血幹細胞移植を行った一例, 第31回日本造血細胞移植学会総会, 2009年2月5~6日, 札幌

胞移植を行った一例, 第31回日本造血細胞移植学会総会,
2009年2月5~6日, 札幌

分担研究課題名

成人 T 細胞白血病リンパ腫における末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量

分担研究者 宇都宮 興 所属・職名 慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

ATL の 5 病型の末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量の測定を実施した。未治療 ATL 65 例（急性型 28 例、リンパ腫型 3 例、慢性型 24 例、くすぶり型 10 例）、皮膚型 7 例であった。コントロールとして無症候性キャリア 150 例を用いた。末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量は未治療 ATL 72.1 コピー/100 末梢血単核細胞（急性型 83.4 コピー、リンパ腫型 9.4 コピー、慢性型 76.4 コピー、くすぶり型 48.8 コピー）、皮膚型 ATL 15.7 コピー、無症候性キャリア 3.8 コピーであった。HTLV-1 プロウイルス量の測定は ATL 治療後の効果判定にも有用である可能性がある。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)は human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) が原因で発症する T 細胞悪性腫瘍である。その腫瘍細胞中には HTLV-1 がプロウイルスの状態で見込まれている。白血球化している ATL においては末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量を測定することは本研究班の目的であるインターフェロン α とジドブジン併用療法などの治療効果判定の一つとして有用となる可能性がある。急性型・リンパ腫型・慢性型・くすぶり型の 4 病型に分けられるが、今回、皮膚型 ATL を加えた 5 病型の HTLV-1 プロウイルス量を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は当院で診療した未治療 ATL 65 例（急性型 28 例、リンパ腫型 3 例、慢性型 24 例、くすぶり型 10 例）、皮膚型 7 例であった。コントロールとして無症候性キャリア 150 例を用いた。HTLV-1 プロウイルス定量は末梢血単核球から DNA を抽出し、リアルタイム PCR 法にて測定し、末梢血単核細胞 100 個あたりのプロウイルス量を算出した。

C. 倫理面への配慮

HTLV-1 プロウイルス量の測定は患者の自由意志によるものとし、文書による同意を取得した。

D. 研究結果

皮膚型 ATL 7 例の内訳は紅斑・丘疹 4 例（治療後の皮膚再発 1 例を含む）、紅皮症 1 例（胃原発 ATL 長期寛解後）、腫瘍 2 例であった。末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量の平均値は未治療 ATL 72.1 コピー/100 末梢血単核細胞（急性型 83.4 コピー、リンパ腫型 9.4 コピー、慢性型 76.4 コピー、くすぶり型 48.8 コピー）、皮膚型 ATL 15.7 コピー、無症候性キャリア 3.8 コピーであった。皮膚腫瘍型 ATL 2 例のプロウイルス量は 9.1、5.6 コピーとリンパ腫型 ATL に近いプロウイルス量で、化学療法中にもほとんど変動がなかった。

E. 考察

ATL における末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量は急性型、慢性型で特に高く、リンパ腫型と皮膚型は軽度の上昇であった。一方、くすぶり型 ATL のプロウイルス量は中間的なレベルであった。とくにインターフェロン α とジドブジン併用療法対象となる ATL の臨床病型の中で急性型や慢性型では治療前後の HTLV-1 プロウイルス量の測定は効果判定の一手段として重要と考えられる。

F. 結論

ATL の末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量の測定はインターフェロン α とジドブジン併用療法の治療効果判定にも有用である可能性がある。

尚、HTLV-1 プロウイルス量の測定は Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development (JSPFAD)にて行われた。

G. 研究発表

論文発表

- ・ 宇都宮興; 10. 血液疾患 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 総編: 今日の治療指針 2008, 東京, 医学書院, 2008, pp512-513
- ・ 宇都宮興, 岡村純: ATL 移植後の HTLV-1 プロウイルス動態. 血液・腫瘍科 56(3): 354-360, 2008
- ・ Karube K, Aoki R, Sugita Y, Yoshida S, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, Hashikawa K, Takeshita M, Suzumiya J, Utsunomiya A, Kikuchi M, Ohshima K: The relationship of FOXP3 expression and clinicopathological characteristics in adult T cell leukemia/lymphoma. Mod Pathol 21(5): 617-625, 2008
- ・ Saitoh Y, Yamamoto N, Dewan MZ, Sugimoto H, Martinez BVJ, Iwasaki Y, Matsubara K, Qi X, Saitoh T, Imoto I, Inazawa J, Utsunomiya A, Watanabe T,

- Masuda T, Yamamoto N, Yamaoka S: Overexpressed NF- κ B inducing kinase contributes to the tumorigenesis of adult Tcell leukemia and Hodgkin Reed-Sternberg cells. *Blood* 111(10): 5118-5129, 2008
- Yonekura K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tashiro Y, Kanzaki T, Kanekura T: Graft-versus-adult Tcell leukemia/lymphoma effect following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41(12): 1029-1035, 2008
 - Wang J, Hasui K, Utsunomiya A, Jia X, Matsuyama T, Murata F: Association of high proliferation in adult Tcell leukemia cells with apoptosis, and expression of p53 protein in acute type ATLL. *J Clin Exp Hematopathol* 48(1): 1-10, 2008
 - 宇都宮典: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 診断と治療 96 (5): 950-955, 2008
 - Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Masuda M, Tomonaga M, Eto T, Hidaka M, Harada M, Choi I, Yamanaka T, Kannagi M, Matsuoka M, Okamura J: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantaion using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: Impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 702-708, 2008
 - Suzuki S, Uozumi K, Utsunomiya A, Ishitsuka K, Masamoto I, Owatari S, Makino T, White Y, Arima N: Aggressive NK cell leukaemia after splenectomy: association with CD95-resistant memory T cell proliferation and recalcitrant clinical course of haemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 81(3): 236-241, 2008
 - Ishitsuka K, Ikeda S, Utsunomiya A, Saburi Y, Uozumi K, Tsukasaki K, Eto K, Muta K, Ohno Y, Kinoshita K, Tamura K: Smouldering adult Tcell leukaemia/lymphoma: a follow-up study in Kyushu. *Br J Haematol* 143(3): 442-444, 2008
 - Kim SW, Matsuo K, Fukuda T, Hara M, Matsue K, Taniguchi S, Eto T, Tanimoto M, Wake A, Hatanaka K, Nakao S, Ishida Y, Harada M, Utsunomiya A, Imamura M, Kanda Y, Sunami K, Kawano F, Takaue Y, Teshima T: Reduced-intensity unrelated donor bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Int J Hematol* 88(3): 324-330, 2008
- 学会発表
- 高塚祥芝, 中野伸亮, 窪田歩, 糸山貴浩, 竹内昇吾, 宇都宮典: ATLL における同種造血細胞移植の長期生存例の検討. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会, 2008 年 2 月 29 日-3 月 1 日, 大阪
 - 糸山貴浩, 中野伸亮, 窪田歩, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮典: 同種骨髄移植後, 第 X III 因子欠乏を背景とする消化管出血を繰り返した ATLL の 1 例. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会, 2008 年 2 月 29 日-3 月 1 日, 大阪
 - 窪田歩, 高塚祥芝, 中野伸亮, 糸山貴浩, 竹内昇吾, 宇都宮典, 岡村 純: RIST 後モノクローナル T リンパ球増殖症を起こした ATLL の 1 症例. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会, 2008 年 2 月 29 日-3 月 1 日, 大阪
 - 崔日承, 宇都宮典, 岡村純: 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植後の HTLV-1 プロウイルス動態. 第 56 回日本輸血・細胞治療学会総会, 2008 年 4 月 25 日-27 日, 福岡
 - Tsukasaki K, Tobinai K, Yamamoto K, Uike N, Utsunomiya A, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed adult Tcell leukemia-lymphoma (ATL) and peripheral Tcell lymphoma (PTCL). 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 4-7 June, 2008
 - Nakano N, Takatsuka Y, Takeuchi S, Itoyama T, Utsunomiya A: Is GvATLL reaction for or against ATLL? -Relapse and progression cases after stem cell transplantation (SCT) for adult Tcell leukemia/lymphoma (ATLL)-. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, 12-15 June, 2008
 - 米倉健太郎, 宇都宮典, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 糸山貴浩, 中野伸亮, 窪田歩, 吉田延代, 神崎保, 河井一浩, 金蔵拓郎: 皮膚型 ATLL における末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量. 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008 年 6 月 13-14 日, 札幌
 - 李政樹, 飯田真介, 石田高司, 伊藤旭, 矢野寛樹, 楠本茂, 小松弘和, 宇都宮典, 上田龍三: Bortezomib の ATLL/CTCL 細胞に対するアポトーシスは Noxa の発現上昇および MCL-1 の機能抑制に依存する. 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008 年 6 月 13-14 日, 札幌
 - 佐藤妃映, 岡剛史, 神農陽子, 鷲尾佳奈, 高田尚良, 守都敏晃, 大原信哉, 大内田守, 大島孝一, 谷本光音, 宇都宮典, 高橋聖之, 吉野正: 成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) における特異的 DNA メチル化と病態との関連. 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008 年 6 月 13-14 日, 札幌

- ・ 糸山貴浩、高塚祥芝、竹内昇吾、中野伸亮、窪田歩、徳永真弓、牧野虎彦、宇都宮奥：同種造血幹細胞移植を施行した成人 T 細胞白血病リンパ腫症例の染色体異常と移植成績の検討。第 70 回日本血液学会総会，2008 年 10 月 10-12 日，京都
- ・ 加賀美弥生、松原亜以子、正田桃子、渡辺慎哉、宇都宮奥、東條有伸、山口一成、渡邊俊樹：遺伝子発現アレイ解析に基づく RT-PCR-Array による ATL 診断系の確立と発症予測法への応用。第 70 回日本血液学会総会，2008 年 10 月 10-12 日，京都
- ・ 清水由紀子、高森絢子、宇都宮奥、栗村真由美、山野嘉久、菱澤方勝、原嶋奈々江、長谷川温彦、渡邊俊樹、岡村純、増田貴夫、神奈木真理：一部の HTLV-1 キャリアとくすぶり型 ATL は Tax 特異的 T 細胞応答の減弱と高プロウイルス量を示す。第 67 回日本癌学会学術総会，2008 年 10 月 28-30 日，名古屋
- ・ 宇都宮奥、飛内賢正、山本一仁、塚崎邦弘、鶴池直邦、魚住公治、朝長万左男、松島綱治、設楽研也、秋永士朗、上田龍三：ヒト化抗 CCR4 抗体 KW-0761 の再発 ATL および PTCL 患者での第 1 相試験。第 67 回日本癌学会学術総会，2008 年 10 月 28-30 日，名古屋
- ・ 田邊順子、宇都宮奥、田野崎隆二、鶴池直邦、佐藤賢文、岡村純、松岡雅雄：造血幹細胞移植療法で治療された ATL 患者における HTLV-1 プロウイルスの解析。第 67 回日本癌学会学術総会，2008 年 10 月 28-30 日，名古屋
- ・ Inagaki A, Ishida T, Yano H, Mori F, Ito A, Ri M, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Utsunomiya A, Ueda R: Clinical significance of serum TARC/CCL 17 in ATLL patients: High TARC/CCL 17 level is a significant unfavorable prognostic factor. American Society of Hematology's 50th Annual Meeting in San Francisco, December 6-9, 2008
- ・ Ri M, Iida S, Ishida T, Ito A, Yano H, Inagaki A, Ding J, Mori F, kusumoto S, Komatsu H, Utsunomiya A, Ueda R: Bortezomib-induced apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma and adult T-cell leukemia/lymphoma cells partially depends on up-regulation of Noxa, functional repression of Mcl-1, and down regulation of c-Flip and XIAP. American Society of Hematology's 50th Annual Meeting in San Francisco, December 6-9, 2008
- ・ Yamamoto K, Tobinai K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients (Pts) with adult T-cell lymphoma (ATL) or peripheral T-cell lymphoma (PTCL): Updated results. American Society of Hematology's 50th Annual Meeting in San Francisco,

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告書

成人 T 細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の開発研究

分担研究者

飛内賢正

国立がんセンター中央病院

研究要旨：成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)はヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1)感染から多段階の遺伝子異常を経て発症する極めて難治のリンパ系腫瘍で、九州、沖縄など西南日本に多発する。わが国では JCOG などによる多施設共同臨床試験によって併用化学療法と造血幹細胞移植療法が開発されてきた。一方、欧米では抗ウイルス薬のインターフェロン α (IFN)とジドブジン(AZT)併用療法が標準治療と考えられてきたが、わが国では両剤が本疾患へ適応外のため、本併用療法は十分に検討されていない。IFN と AZT 併用療法の有効性と安全性を ATL の臨床・分子病態に基づいて検討し、ATL の治療体系に組み込むことを目指し、臨床第 II 相試験プロトコールコンセプトを作成し、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)プロトコール審査委員会に提出した。高度医療評価制度の対象治療研究とすべく、厚生労働省医政局研究開発振興課、製薬企業、JCOG との調整を行った。

A. 研究目的

インターフェロン α (IFN) とジドブジン (AZT) 併用療法の効果と安全性について、ATL の臨床・分子病態と関連づけて評価する。

B. 研究方法

1) 臨床試験プロトコールの立案

a) 臨床試験に用いる IFN/AZT 併用レジメンの決定

既報の IFN/AZT 併用療法の結果を評価し、さらに海外の研究者と協議し、評価対象とする併用レジメンを決定する。

b) 病型・リスク群などの層別化および適格規準の設定

IFN/AZT 療法の既報での有効性を病型・予後因子別に解析し、本療法の有効性が期待できる患者集団を推定する。

c) 効果判定規準の作成

ATL は病変の分布、腫瘍形成性、白血病化、皮膚浸潤の有無、日和見感染症、高カルシウム血症の合併など、極めて多様性に富む臨床病態を示すため、これらを考慮した ATL に特化した効果判定規準を作成する。

d) 試験デザインと必要症例数/登録・追跡期間の設定

(倫理面への配慮)

適切な患者選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守する。

1) 研究実施計画書の institutional review board (IRB) による審査・承認が得られた施設のみが患者を登録する。

2) IRB による審査・承認を受けた説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設け

た後、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。

3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を徹底する。

4) JCOG プロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる、多施設共同臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

1) JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会などにおいて臨床試験計画の討議を積み重ね、以下に関して合意を得た。

a) 患者選規準

i) 細胞学的または組織学的に末梢T細胞腫瘍

ii) 抗HTLV-1抗体陽性

iii) くすぶり型あるいは慢性型

iv) 15歳以上、75歳未満。

v) Performance status (PS) 0-2。

vi) 化学療法・IFN療法未治療

vii) 主要臓器機能が保たれている。

viii) 患者本人からの文書同意

b) プロトコール治療

IFN と AZT を併用し、28 日毎に反復する。

i) Interferon α (IFN) 療法

スミフェロン DS 600 万単位を連日皮下注(最初の1週間は半量: 600 万単位週3回もしくは300 万単位連日)

ii) Zidovudine (AZT) 療法

レトロビルカプセル (100 mg) 6 カプセルを分3 で連日内服

奏効が3 サイクル(12 週)以上持続すれば、両薬剤とも50%に減量する。

c) エンドポイントと統計学的考察

本試験の primary endpoint は2年生存割合、secondary endpoints は2年無増悪生存割合、全奏効割合、有害事象発生割合、増悪様式とする。

無治療経過観察による長期追跡例のうち年齢と病型で本試験の適格規準を満たした

67 例の2年生存割合65%を閾値とし、IFN/AZT 併用療法の2年生存割合の期待値を80%とした場合、有意水準片側5%、検出力80%での二項分布に基づく必要症例数は54 例となる。登録期間3年、追跡期間2年、総研究期間5年とする。

2) 上記第II相臨床試験計画のプロトコールコンセプトを作成し、JCOG プロトコール審査委員会に提出し、審査が開始された。プロトコール審査委員会による予備審査、JCOG 運営委員会による本審査を経て本プロトコールコンセプトの承認を目指して検討作業を継続中である。

3) IFN, AZT とも国内既承認薬剤であるが、ATL に対する適応がないため、保険既承認薬剤を前提とする通常の JCOG 臨床試験の設定にはなじまない。そこで、平成20年度から開始された高度医療評価制度に申請して、当該製薬企業から両薬剤の提供を受けて臨床試験を実施すべく、医政局研究開発振興課、医薬品医療機器審査機構、両薬剤を販売している製薬企業側との協議、調整を重ねた。

4) 再発・難治 ATL および末梢 T 細胞リンパ腫を対象としたヒト化抗CCR4抗体(KW-0761)の第I相試験

0.01, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg の週1回4週連続投与の4段階の増量試験を終了した。用量制限毒性を認めず、全奏効割合31% (4/13) を得た。Level 4 (1.0 mg/kg/w x 4 weeks) を設定用量として第II相試験を開始すべく臨床試験プロトコールを作成中である(第10回国際悪性リンパ腫会議と、2008年米国血液学会に報告)。

5) 再発・難治 ATL および末梢 T 細胞リンパ腫を対象とした forodesine の第I相試験

Purine nucleoside phosphorylase (PNP) inhibitor である forodesine は前臨床試験、皮膚T細胞リンパ腫に対する臨床試験などにより、ATL に対する有効性が期待できる薬剤である。ATL に対する治療開発を目指して、forodesine の第I相試験を開始した。

6) 再発・難治 ATL に対する lenalidomide の臨床試験

Lenalidomide は thalidomide の誘導体であるが、骨髄腫、骨髄異形成症候群、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫など、多様な血液腫瘍に高い抗腫瘍活性を有する。ATL 患者を対象とする lenalidomide の臨床試験計画を作成中である。

D. 考察

1) 本研究の必要性

HTLV-1 キャリアのうち毎年数千人に 1 人が ATL を発症すると考えられる。輸血時の HTLV-1 抗体スクリーニング、HTLV-1 抗体陽性妊婦の母乳遮断などにより、新規 HTLV-1 キャリア数は減少しつつあるが、我が国に 100 万人以上現存する HTLV-1 キャリアの高齢化に伴い、新規 ATL 患者はむしろ増加している。

欧米では ATL 治療に IFN/AZT 併用療法が汎用されてきた。一方、わが国では両剤が本疾患へ適応外のため本療法の有効性、安全性などに関するデータがない。

2) 本研究の特色・独創的な点

我々はこれまで HTLV-1 感染から ATL 発症にいたる臨床的/分子生物学的な病態解析とその治療/予防につき研究を進めてきた。特に化学療法の臨床試験で治療法の開発を継続的に進め、標準的治療法を確立し、造血幹細胞移植療法、抗体療法、分子標的療法の検討も進めている。2007 年の国際レトロウイルス会議において、海外から IFN/AZT 併用療法が indolent ATL に有望であること、日本から同病型患者の無治療経過観察による予後は不良である旨が報告された。

本研究では ATL の臨床・分子病態と IFN/AZT 療法の有効性の関連について検討する。これは患者発生が多く、臨床試験実施体制の整った日本でしかできない研究であり、独創性が高い。また、これまで実績を上げてきた研究者により行われるので、着実な成果

が期待できる。

E. 結論

1) 欧米で ATL 治療に汎用されてきた IFN + AZT 併用療法の国内 indolent ATL 患者に対する有用性評価を目的とする第 II 相試験を実施すべく、JCOG、厚生労働省、医薬品・医療機器審査機構、製薬企業などと精力的な検討を積み重ね、プロトコルコンセプトを作成し、JCOG プロトコル審査委員会に提出した。

2) IFN + AZT 併用療法以外の新規治療法に関する検討も進めており、抗 CCR4 抗体、PNP 阻害剤 forodesine, lenalidomide などが有望である。

F. 健康危険情報

IFN + AZT 併用療法はまだ臨床試験立案段階にあり、患者登録が開始されていないため、記載すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogawa Y, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Tsuchiya T, Kobayashi Y, Watanabe T, Maruyama D, Morishima Y, Kagami Y, Taji H, Minami H, Itoh K, Nakata M, Hotta T: A phase I/II and pharmacokinetic /pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor, bortezomib, in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci* 2008;99:140-4.

2) Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watanabe T, Fukutomi T, Chou T, Sano M, Igarashi T, Sasaki Y, Ogura M, Miura S, Okamoto S, Ogita M, Kasai M, Kobayashi T, Ishizuka N, Takashima S, Tobinai K: Phase III study to evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for

- high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. *Cancer Sci* 2008;99:145-51.
- 3) Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Kato R, Usui E, Koido K, Kim S, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, Takaue Y: Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transplant Infect Dis* 2008;10:252-9.
- 4) Miyagi Maeshima A, Omatsu M, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Diffuse large B-cell lymphoma after transformation from low-grade follicular lymphoma: morphological, immunohistochemical, and FISH analyses. *Cancer Sci* 2008;99:1760-8.
- 5) Tobinai K, Watanabe T: Adult T-cell leukemia-lymphoma. In Abeloff MD, et al. (eds), *Clinical Oncology*, 4th edition, pp. 2425-41, 2008, Churchill Livingstone / Elsevier, Philadelphia, USA.
- 6) Sentani K, Maeshima AM, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Follicular lymphoma of the duodenum: clinicopathologic analysis of 26 cases. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:547-52.
- 7) Ono M, Kobayashi Y, Shibata T, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Mikami Y, Tobinai K: *Nocardia exalbida* brain abscess in a patient with follicular lymphoma. *Int J Hematol* 2008;88:95-100.
- 8) Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Mori S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R, Takaue Y: Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:510-7.
- 9) Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, Sugita T, Miura O, Kim S-W, Mori S-I, Fukuda T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:515-22.
- 10) Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, Kim S-W, Kobayashi Y, Tobinai K: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2008;88:443-7.
- 11) Maruyama D, Watanabe T, Heike Y, Nagase K, Takahashi N, Yamasaki S, Waki F, Kobayashi Y, Aizawa S, Tobinai K: Stromal cells in bone marrow play important roles in pro-inflammatory cytokines secretion causing fever following bortezomib administration in patients with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2008;88:396-402.
- 12) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Hotta T, Ishizawa K, Ito K, Okamoto S, Taniwaki M, Tsukamoto N, Okumura H, Ohashi Y, Endo K, Hayashi M: Japanese multicenter phase II study of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent

- B-cell non-Hodgkin lymphoma mainly pretreated with rituximab-containing chemotherapy. *Cancer Sci* 2009;100:158-64.
- 13) Miyagi Maeshima A, Taniguchi H, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin lymphoma after rituximab therapy. *Cancer Sci* 2009;100:54-61.
- 14) Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, Gascoyne RD, Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD: The international prognostic index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Ann Oncol Advance Access published January 15, 2009*; doi:10.1093/annonc/mdn696.
- 15) Tsuboi M, Ezaki K, Tobinai K, Ohashi Y, Saijo N: Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: results of a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:163-8.
- 16) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos CJ, Harrington Jr W, O'Mahony D, Janik J, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009;27:453-9.
- 17) Miyagi-Maeshima A, Taniguchi H, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Secondary CD5+ diffuse large B-cell lymphoma not associated with transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). *Am J Clin Pathol* 2009;131:339-46.
- 18) Tobinai K, Watanabe T, Jaffe ES: Human T-cell leukemia virus type I - associated adult T-cell leukemia-lymphoma. In *Non-Hodgkin's Lymphoma*, second edition, Lippincott Williams and Wilkins, in press.
- 19) Sakamaki H, Ishizawa KI, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Utsunomiya A, Uoshima N, Nagai T, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M, Miyazaki Y, Ohnishi K, Iida S, Okamoto S, Seriu T, Ohno R: Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2009 Mar 5. [Epub ahead of print].
- 20) Tobinai K, Watanabe T, Tanimoto K, Maruyama D, Nakata M, Itoh K, Morishima Y, Ogura M, Usui N, Kasai M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y: Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-hour infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. *Cancer Science*, in press.
- 21) 飛内賢正: リンパ腫の診療と臨床試験における PET の役割. *臨床血液* 2008;49:153-8.
- 22) 飛内賢正: Ibritumomab tiuxetan, 経口フルダラビンに続く B 細胞リンパ腫に対する新薬開発. *血液・腫瘍科* 2008;56:46-54.

- 23) 谷本一樹、金子明博、鈴木茂伸、関口直宏、丸山 大、金 成元、渡辺 隆、小林幸夫、加賀美芳和、前島亜希子、松野吉宏、飛内賢正：眼付臓器原発 MALT リンパ腫。臨床血液 2008;49:10-7.
- 24) 飛内賢正：骨髄腫・リンパ腫治療へのプロテアソーム阻害剤 bortezomib の導入：薬物動態に基づく投与方法再検討の可能性。シンポジウム 10. ゲノム薬理学の時代における、がん薬物療法。臨床薬理 2008;39:101S-102S.
- 25) 飛内賢正：消化管 follicular lymphoma の治療——私はこう考える。胃と腸 2008;43:1096-8.
- 26) 飛内賢正：ATL に対する他の新薬開発の現状と可能性。血液・腫瘍科 2008;56:572-80.
- 27) 飛内賢正：Hodgkin リンパ腫。C. 悪性リンパ腫と類縁疾患、『講義録 血液・造血器疾患学』、メジカルビュー社、pp. 210-213, 東京、2008.
- 28) 飛内賢正：非 Hodgkin リンパ腫。C. 悪性リンパ腫と類縁疾患、『講義録 血液・造血器疾患学』、メジカルビュー社、pp. 214-22, 東京、2008.
- 29) 飛内賢正：序：新規薬剤導入による B 細胞リンパ腫治療の新展開。血液フロンティア 2008;18:1093-6.
- 30) 飛内賢正、小川吉明、石澤賢一、小椋美知則：低悪性度リンパ腫の最新動向：新たな治療戦略の確立に向けて。座談会記録。血液・腫瘍科 2008;56:512-20.
- 31) 飛内賢正：悪性リンパ腫。抗癌剤の選び方と使い方。改訂第 3 版、pp. 201-11, 南江堂、東京。
- 32) 飛内賢正：細胞表面分子を標的とする分子標的治療。成人病と生活習慣病 2008;38:626-31.
- 33) 飛内賢正：本邦における悪性リンパ腫治療のエビデンス：JCOG studies の成果。内科 2008;102:209-15.
- 34) 飛内賢正、亀岡淳一、鶴池直邦、品川篤司、瀧田盛仁：悪性リンパ腫の診断と治療（座談会）。日本内科学会雑誌 2008;97:1637-54.
- 35) 飛内賢正：悪性リンパ腫の臨床試験と放射線医学：最近の動向。血液・腫瘍科 2008;57:373-5.
- 36) 織内 昇、小泉 潔、小泉 満、照井 頌二、山浦秀和、今井 裕、金田朋洋、縄野 繁、久保敦司、牛嶋 陽、絹谷清剛、飛内賢正、遠藤啓吾：再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫 (B-NHL) に対する SHL749 (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan) 第 II 相試験における ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan のシンチグラムの読影判定。核医学 2008;45:99-113.
- 37) 飛内賢正：ibritumomab tiuxetan. 悪性リンパ腫治療マニュアル(改訂第 3 版)、南江堂、東京、印刷中。
- 38) 飛内賢正：悪性リンパ腫に対する新薬開発。悪性リンパ腫治療マニュアル(改訂第 3 版)、南江堂、東京、印刷中。
- 39) 飛内賢正：悪性リンパ腫：1. 総論。内科学書 新訂第 7 版、中山書店、東京、印刷中。
- 40) 飛内賢正：悪性リンパ腫：3. 非 Hodgkin リンパ腫。内科学書 新訂第 7 版、中山書店、東京、印刷中。
- 41) 飛内賢正、堀田知光：悪性リンパ腫。新「名医」の最新治療 2009。週刊朝日増刊号、朝日新聞出版、東京、2008.
- 42) 飛内賢正：血液がんの治療選択とセカンド・オピニオン。診療と新薬 2008;45:919-40.
- 43) 飛内賢正：1. WHO 分類 2008 (リンパ系腫瘍)：オーバビュー。臨床血液特集号「新 WHO 分類 2008 (リンパ系腫瘍)——WHO 分類の変遷」、2009; 印刷中。
- 44) 飛内賢正：メチル酸イマチニブ。がん薬物療法学：基礎・臨床研究のアップデート。日本臨床 2009 年増刊号 2009;67

2. 学会発表

- 1) Yokoyama H, Fukuda T, Kobayashi Y, Kim S-W, Maruyama D, Mori S, Watanabe T, Tanosaki R, Tajima K, Tobinai K, Takaue Y: Hematopoietic cell transplantation (HCT) for chemoradiotherapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients. BMT Tandem Meetings, San Diego, 2008.
- 2) Itoh K, Igarashi T, Ogura M, Morishima Y, Hotta T, Kinoshita T, Ohashi Y, Watanabe T, Tobinai K: Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab (R) plus CHOP (R-CHOP) in untreated indolent B-NHL: a 7-year follow-up results. Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2008.
- 3) Tsukasaki K, Tobinai K, Yamamoto K, Uike N, Utsunomiya A, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2008.
- 4) Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Kaba H, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M: A new prognostic model for peripheral T/NK-cell lymphomas from prospective multicenter clinical trials. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2008.
- 5) Mori M, Kobayashi Y, Maeshima AM, Bennett S, Nomoto J, Azuma T, Yokoyama H, Maruyama D, Kim S, Watanabe T, Matsuno Y, Tobinai K: An indolent course and t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2008.
- 6) Oguchi M, Kagami Y, Ishikura S, Nihei K, Ito Y, Yamaguchi M, Tobinai K, Hotta T, Wasada I, Oshimi K: Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Radiotherapy quality assurance review in the Japan Clinical Oncology Group trial 0211. Am Soc Ther Radiol Oncol (ASTRO), 2008.
- 7) Tobinai K: Japanese experience in the treatment of PTCL. T-Cell Lymphoma Forum, Washington, DC, USA, 2008.
- 8) Utsunomiya A, Sakamaki H, Taniwaki M, Ishizawa K, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Uoshima N, Nagai T, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M, Miyazaki Y, Seriu T, Ohno R: Phase I/II study of dasatinib in Japanese patients with CML and Ph+ ALL. Int Soc Hematol, Bangkok, 2008.
- 9) Yamamoto K, Tobinai K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma: updated results. Am Soc Hematol, San Francisco, 2008.
- 10) Tobinai K, Ogura M, Hatake K, Kobayashi Y, Watanabe T, Uchida T, Kasai M, Yokoyama M, Terui Y, Ono C, Akiyama M, Ohata J: Phase I and pharmacokinetic study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) as a single agent in Japanese patients with follicular lymphoma

- pretreated with rituximab. Am Soc Hematol, San Francisco, 2008.
- 11) Okamoto R, Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M: Prognostic Analysis of Hodgkin Lymphoma in Japan. Am Soc Hematol, San Francisco, 2008.
 - 12) Iida S, Yamamoto-Mukai H, Ohyashiki K, Tobinai K, Okamoto S, Ogura M, Ishikawa T, Hatake K, Hotta T: Post-marketing surveillance of bortezomib treatment for multiple myeloma in Japan: results of interim analysis by the Velcade Japan Proper Use Guideline Committee. Am Soc of Hematol, San Francisco, 2008.
 - 13) Asakura Y, Tanosaki R, Kim S-W, Kurosawa S, Yakushijin K, Azuma T, Maruyama D, Mori S, Fukuda T, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y: Cytoreductive regimen containing ranimustine (MCNU), carboplatin, etoposide and cyclophosphamide (MCEC) before autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphoma. Am Soc Hematol, San Francisco, 2008.
 - 14) Tanosaki R, Kim S-W, Asakura Y, Kurosawa S, Yakushijin Y, Azuma T, Mori S, Fukuda T, Tobinai K, Takaue Y: Outcomes among patients with relapsed malignant lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. Am Soc Hematol, San Francisco, 2008.
 - 15) Asakura Y, Tanosaki R, Kim S-W, Azuma T, Kurosawa S, Yakushijin K, Maruyama D, Mori S, Fukuda T, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y: Cytoreductive regimen containing ranimustine (MCNU), carboplatin, carboplatin, etoposide and cyclophosphamide (MCEC) before autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphoma. BMT Tandem Meetings, Tampa, Florida, USA, 2009.
 - 16) 飛内賢正: 悪性リンパ腫の抗体療法. 第81回日本薬理学会年会、シンポジウム3. 「抗体医薬の最前線とポテンシャル」: 悪性リンパ腫の抗体療法、横浜、2008.
 - 17) 前島亜希子、谷口浩和、丸山 大、金 成元、渡辺 隆、小林幸夫、飛内賢正、松野吉宏: B細胞リンパ腫における rituximab 投与後の形態形質変化. 日本リンパ網内系学会、札幌、2008.
 - 18) 飛内賢正: 悪性リンパ腫の診療と臨床試験における FDG-PET の役割. 1. 新しいリンパ腫効果判定規準と FDG-PET. シンポジウム II. リンパ系腫瘍診療の新展開. 日本リンパ網内系学会、札幌、2008.
 - 19) 小椋美知則、石澤賢一、飛内賢正、伊藤国明、森島泰雄、安藤 潔、山本 譲司、渡辺 隆、内田俊樹、中田匡信、林 正樹、堀田知光: 再発・難治性 indolent B-NHL に対する経口フルダラビンとリツキシマブ併用の多施設共同臨床第 II 相試験. 日本血液学会、京都、2008.
 - 20) 松本洋典、谷脇雅史、小椋美知則、安藤 潔、渡辺 隆、清水大介、内田俊樹、笠井雅信、小川吉明、大間知 謙、横山洋紀、飛内賢正: 再発・難治低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する塩酸ベンダムスチンの臨床第 I 相試験. 日本血液学会、京都、2008.
 - 21) 森 正和、小林幸夫、前島亜紀子、Sarah Bennett、野本順子、東 光久、横山洋紀、丸山 大、金 成元、渡辺 隆、松野吉宏、飛内賢正: 十二指腸原発濾胞性リンパ腫-27 例の単施設での後方視的解析. 日本血液学会、一般口演、京都、2008.

- 22) 飛内賢正、小林幸夫、牧本敦、横澤敏也、瀧本哲也、堀部敬三、桂 幸一：再発・難治性T細胞性急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫に対する nelarabine の第 I 相試験。日本血液学会、京都、2008。
- 23) 張 高明、木下朝博、伊藤国明、渡辺 隆、岡元るみ子、小椋美知則、森島泰雄、飛内賢正、吉村健一、加幡晴美、山本精一郎、福田治彦、菊池昌弘、吉野 正、松野吉宏、中村栄男、大島孝一、向井清、堀田知光、下山正徳 (JCOG リンパ腫グループ)：JCOG 臨床試験登録例の病理中央診断に基づく Hodgkin Lymphoma の予後予測解析 (JCOG0108A)。日本血液学会、京都、2008。
- 24) 塚崎邦弘、渡辺 隆、吉村健一、木下朝博、鏡味良豊、伊藤国明、小椋美知則、加幡晴美、山口素子、黒澤光俊、笠井正晴、飛内賢正、向井 清、中村栄男、大島孝一、堀田知光、下山正徳 (JCOG リンパ腫グループ) 多施設共同臨床試験併合解析による末梢 T/NK 細胞リンパ腫の新たな予後予測モデル (JCOG0108A)。日本血液学会、京都、2008。
- 25) 森島泰雄、小椋美知則、渡辺 隆、伊藤国明、五十嵐忠彦、堀田知光、木下朝博、大橋靖雄、飛内賢正：未治療進行期低悪性度 B-NHL に対するリツキシマブと CHOP 療法の併用 (R-CHOP) 第 II 相試験：7年追跡結果。日本血液学会、京都、2008。
- 26) 丸山 大、渡辺 隆、前島亜希子、野本順子、東 光久、森 正和、金 成元、小林幸夫、松野吉宏、飛内賢正：成人バーキットおよびバーキット様リンパ腫に対する R±CODOX-M/IVAC 療法の単施設における後方視的検討。日本血液学会、京都、2008。
- 27) 飯田真介、大屋敷一馬、飛内賢正、岡本真一郎、小椋美知則、石川隆之、畠清彦、堀田知光 (ベルケイド適正使用ガイド監修委員会)：多発性骨髄腫治療薬ベルケイドの特定使用成績調査-中間報告。日本血液学会、京都、2008。
- 28) 東 光久、小林幸夫、森 正和、丸山 大、金 成元、渡辺 隆、宮下裕子、片山俊夫、飛内賢正：チロシンキナーゼ阻害剤で加療中に 5q-, -7 クロームが出現し RAEB-2 に進展した慢性期 CML (CML-CP) の一例。日本血液学会、京都、2008
- 29) 谷脇雅史、坂巻 壽、石澤賢一、藤澤 信、森島泰雄、飛内賢正、宇都宮 與、岡田昌也、安藤 潔、薄井紀子、宮脇修一、魚嶋伸彦、永井 正、直江知樹、泉二登志子、陣内逸郎、谷本光音、宮崎泰司、芹生 卓、大野竜三：ダサチニブの慢性期慢性骨髄性白血病に対する臨床第 I/II 相試験の長期投与成績。日本血液学会、京都、2008。
- 30) 藤澤 信、森島泰雄、坂巻 壽、岡田昌也、石澤賢一、谷脇雅史、安藤 潔、飛内賢正、宇都宮 與、泉二登志子、直江知樹、魚嶋伸彦、宮脇修一、薄井紀子、永井 正、大西一功、陣内逸郎、谷本光音、飯田真介、宮崎泰司、岡本真一郎、上田享司、大野 竜三：ダサチニブの BCR-ABL 変異を有する CML 及び Ph+ALL に対する有効性の検討。日本血液学会総会、京都、2008。
- 31) 石澤賢一、坂巻 壽、藤澤 信、岡田昌也、安藤 潔、谷脇雅史、森島泰雄、飛内賢正、薄井紀子、宮脇修一、魚嶋伸彦、永井 正、直江知樹、泉二登志子、大西一功、飯田真介、岡本真一郎、芹生 卓、大野 竜三：ダサチニブの移行期/急性期 CML 及び Ph+ALL に対する臨床第 I/II 相試験の長期投与成績。日本血液学会、京都、2008。
- 32) 平本展大、小林幸夫、渡辺 隆、金 成元、丸山 大、別府保男、飛内賢正：Diffuse large B-cell lymphoma の化学療法後に発症した Ewing 肉腫。日本血液学会、京都、2008。
- 33) 朝倉義崇、田野崎隆二、金 成元、東 光久、黒澤彩子、薬師神公和、森 正和、丸山 大、森 慎一郎、福田隆浩、渡辺 隆、小林 夫、飛内賢正、高上洋一：悪性リンパ腫に対する当院単施設における自家末

- 梢血幹細胞移植を併用した MCEC 療法の検討。日本血液学会、京都、2008。
- 34) Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed ATL and PTCL. 日本癌学会、ワークショップ、名古屋、2008。
- 35) 朝倉義崇, 小川誠司, 加藤元博, 山本剛, 前島亜希子, 松野吉宏, 鈴木茂伸, 金子明博, 野本順子, 谷本一樹, 関口直宏, 丸山 大, 金 成元, 渡辺 隆, 飛内賢正, 小林幸夫: SNP array analysis using CNAG/AsCNAR algorithm of primary ocular adnexal MALT lymphoma. CNAG/AsCNAR を用いた SNP アレイ解析による眼付属器原発 MALT リンパ腫症例の検討。日本癌学会、English Workshop, 名古屋、2008。
- 36) 飛内賢正: Y-90 抗 CD20 抗体の本邦での治療成績: Phase I and II studies of radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. シンポジウム 1. 悪性リンパ腫の診断と治療 - 核医学の役割 -。日本核医学会、幕張、2008。
- 37) 野本順子, 樋口晶子, 佐藤友香, 古田 耕, 飛内賢正, 小林幸夫: Major bcr-abl 遺伝子分子遺伝学的モニタリングの検討。日本検査血液学会、口演、名古屋、2008。
- 38) 飯田真介, 大屋敷一馬, 飛内賢正, 岡本真一郎, 小椋美知則, 石川隆之, 畠清彦, 堀田知光 (ベルケイド適正使用ガイド監修委員会): 多発性骨髄腫治療薬ベルケイドの特定使用成績調査: 中間解析結果の報告。日本骨髄腫研究会、広島、2008。
- 39) 田野崎隆二, 金 成元, 朝倉義崇, 黒澤彩子, 薬師神公和, 東 光久, 森 慎一郎, 福田隆浩, 飛内賢正, 高上洋一: 同種造血幹細胞移植後に再発した難治性悪性リンパ腫 51 例の解析。日本造血細胞移植学会、ワークショップ、札幌、2009。
- 40) 畠 清彦, 小椋美知則, 飛内賢正, 横山雅大, 照井康仁, 内田俊樹, 笠井雅信, 小林幸夫, 渡辺 隆, 小野知穂, 秋山政直, 大畑順子: リツキシマブ既治療 B-NHL における Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) の国内第 I 相試験。日本臨床腫瘍学会、名古屋、2009。
- 41) 飛内賢正: 日本血液学会との合同シンポジウム「血液腫瘍の新薬開発と固形がん治療への応用の可能性」、プロテアソーム阻害剤。日本臨床腫瘍学会、名古屋、2009。
- 42) 飯田真介, 大屋敷一馬, 飛内賢正, 岡本真一郎, 小椋美知則, 石川隆之, 畠清彦, 堀田知光 (ベルケイド適正使用ガイド監修委員会): 多発性骨髄腫治療薬ベルケイドの特定使用成績調査: 中間解析結果の報告。第 5 回アジア血液学連合総会、神戸、2009。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当事項なし
2. 実用新案登録
該当事項なし
3. その他
該当事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, O'Mahony D, Janik JE, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T	Definition, Prognostic Factors, Treatment, and Response Criteria of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Proposal From an International Consensus Meeting.	J Clin Oncol.	27(3)	453-459	2009
Nakagawa M, Nakagawa-Oshiro A, Karnan S, Tanigawa H, Utsunomiya A, Nakamura S, Takeuchi I, Ohshima K, Shiohara M, Ito M.	Array comparative genomic hybridization analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma.	Clin Cancer Res	15(1)	30-8	2009
Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, Gascoyne R, D, Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD; for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project.	The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project.	Ann Oncol	20	715-721	2009

Definition, Prognostic Factors, Treatment, and Response Criteria of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Proposal From an International Consensus Meeting

Kunihiro Tsukasaki, Olivier Hermine, Ali Bazarbachi, Lee Ratner, Juan Carlos Ramos, William Harrington Jr, Deirdre O'Mahony, John E. Janik, Achillea L. Bittencourt, Graham P. Taylor, Kazunari Yamaguchi, Atee Utsunomiya, Kensei Tobinai, and Toshiaki Watanabe

From the Nagasaki University, Nagasaki, Japan; Hospital Necker, University Paris V René Descartes and CNRS UMR 8147, Paris, France; Department of Internal Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon; Washington University, St Louis, MO; National Cancer Institute, Bethesda, MD; Federal University of Bahia, Bahia, Brazil; Imperial College London, London, United Kingdom; National Institute of Infectious Diseases; National Cancer Center Hospital; Tokyo University, Tokyo; and Imamura Bun-in Hospital, Kagoshima, Japan.

Submitted May 18, 2008; accepted September 17, 2008; published online ahead of print at www.jco.org on December 8, 2008.

Supported in part by the intramural Research Program of the National Cancer Institute, National Institutes of Health.

Presented in part at the 13th International Conference on Human Retrovirology: HTLV, May 22-25, 2007, Hakone, Japan, and the 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 9-11, 2007, Atlanta, GA.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Kunihiro Tsukasaki, MD, PhD, Department of Molecular Medicine and Hematology, Molecular Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan; e-mail: tsukasaki@net.nagasaki-u.ac.jp.

The Acknowledgment is included in the full-text version of this article, available online at www.jco.org. It is not included in the PDF version via Adobe® Reader®.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2703-453/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2428

ABSTRACT

Adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) is a distinct peripheral T-lymphocytic malignancy associated with a retrovirus designated human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). The diversity in clinical features and prognosis of patients with this disease has led to its subclassification into the following four categories: acute, lymphoma, chronic, and smoldering types. The chronic and smoldering subtypes are considered indolent and are usually managed with watchful waiting until disease progression, analogous to the management of some patients with chronic lymphoid leukemia (CLL) or other indolent histology lymphomas. Patients with aggressive ATL generally have a poor prognosis because of multidrug resistance of malignant cells, a large tumor burden with multiorgan failure, hypercalcemia, and/or frequent infectious complications as a result of a profound T-cell immunodeficiency. Under the sponsorship of the 13th International Conference on Human Retrovirology: HTLV, a group of ATL researchers joined to form a consensus statement based on established data to define prognostic factors, clinical subclassifications, and treatment strategies. A set of response criteria specific for ATL reflecting a combination of those for lymphoma and CLL was proposed. Clinical subclassification is useful but is limited because of the diverse prognosis among each subtype. Molecular abnormalities within the host genome, such as tumor suppressor genes, may account for these diversities. A treatment strategy based on the clinical subclassification and prognostic factors is suggested, including watchful waiting approach, chemotherapy, antiviral therapy, allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (alloHSCT), and targeted therapies.

J Clin Oncol 27:453-459. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

DEFINITION

Adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) is a distinct peripheral T-lymphocytic malignancy associated with a retrovirus designated human T-cell leukemia virus type 1 or human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1).¹⁻³ We recommend following the WHO classification of ATL published in 2001.⁴

PROGNOSTIC FACTORS

Major prognostic indicators⁵⁻⁸ for ATL have been elucidated in 854 patients; advanced performance status (PS), high lactic dehydrogenase (LDH) level, age \geq 40 years, more than three involved lesions, and hypercalcemia⁵ are prognostic factors that have been identified by multivariate analysis. These factors were used to construct a risk model.⁵ Additional factors associated with poor prognosis include thrombocytopenia,⁹ eosinophilia,¹⁰ bone

marrow involvement,¹¹ high interleukin-5 serum level,¹² C-C chemokine receptor 4 expression,¹³ lung resistance-related protein,¹⁴ p53 mutation,¹⁵ and p16 deletion.⁹ For the chronic type of ATL, high LDH, high blood urea nitrogen, and low albumin levels have been identified as poor prognostic factors by multivariate analysis.⁶ Univariate analysis has revealed that neutrophilia,¹¹ p16 deletion,⁹ and chromosomal deletion detected by comparative genomic hybridization¹⁶ are associated with poor prognosis in chronic ATL. In contrast, chronic lymphoid leukemia (CLL)-like morphology of ATL cells was associated with longer transformation-free survival of chronic ATL.¹⁷ Primary cutaneous tumoral type, although generally included among smoldering ATL, was a poor prognostic factor by univariate analyses.¹⁸ A combination of these and more novel prognostic factors may be superior to elucidate better risk ATL groups for stratification of treatment decision than the Shimoyama criteria, which stratify

ATL into four clinical subtypes or risk groups, although these factors have not been evaluated simultaneously by a multivariate analysis.^{5,19} Of note, these prognostic factors may not have to be applied when considering new therapeutic strategies (eg, antiretroviral therapies).

There are limited data comparing Japanese patients with those in the other countries, and there are no prospective studies addressing this issue.^{18,20-22} In a retrospective review of 89 patients predominantly of Caribbean origin, the median age at diagnosis was 50 years, whereas in the Japanese population, it is 57 years.²⁰ In addition, survival times according to the Shimoyama subclassification in both Caribbean and Japanese populations seem to be comparable (acute: 4 v 6 months; lymphomatous: 9 v 10 months; chronic: 17 v 24 months; and smoldering: 34 months v > 5 years, respectively). Although patients of Caribbean origin with less aggressive subtypes fared worse, it is not clear that this is statistically significant.

CLINICAL SUBCLASSIFICATION

Criteria

We recommend following the Shimoyama criteria on ATL clinical subtype classification published in 1991.¹⁹

Required Evaluation

Involved organ examination: peripheral blood. The diagnosis of ATL requires detection of ATL cells in peripheral blood in patients with acute, chronic, or smoldering type with leukemic manifestations.^{4,19} Typical ATL cells have markedly polylobated nuclei with homogeneous and condensed chromatin, small or absent nucleoli, and agranular and basophilic cytoplasm. These so-called flower cells are considered pathognomonic. However, the diversity of recognized ATL cell morphology is considerable.^{17,23} Even in patients with extremely unusual morphology, a small percentage of prototype ATL cells have always been seen in blood films, leading to a suspected diagnosis of ATL. This should be confirmed by mature T-cell phenotype, HTLV-1 serology, and monoclonal HTLV-1 provirus in all patients.¹⁷ Five percent or more of abnormal T lymphocytes in peripheral blood confirmed by cytology and immunophenotyping are required to diagnose ATL in patients without histologically proven tumor lesions.¹⁹

Bone marrow examination. A bone marrow aspiration or biopsy is generally not required to make the diagnosis of ATL. Nevertheless, assessment of the bone marrow may add useful information regarding the normal bone marrow elements before therapy. Furthermore, bone marrow involvement is an independent poor prognostic factor for ATL, similar to that found in peripheral T-cell lymphoma unspecified.^{11,24}

Radiologic imaging and endoscopy. Computed tomography (CT) scans of the neck, thorax, abdomen, and pelvis are mandatory to detect sites of nodal and extranodal ATL disease. Upper GI tract endoscopy, with biopsy, should be considered because GI tract involvement is frequent in aggressive ATL.²⁵ These imaging modalities may detect complicated opportunistic infections including pneumonia, abscess formation, and intestinal infections such as strongyloidiasis and cytomegalovirus.¹⁹ CNS evaluation by radiologic imaging and/or lumbar puncture for cerebral/meningeal ATL involvement or opportunistic infections should be considered for patients in the setting of altered consciousness without hypercalcemia.²⁶

Biopsy. When the diagnosis of ATL is not obtained by peripheral-blood examination or when a new lesion appears during watchful waiting for indolent ATL, biopsy of suspicious lesion should be performed. Frequently involved tissues include lymph nodes, skin, liver, spleen, lung, GI tract, bone marrow, bone, and CNS.^{4-8,11,25,26} As in other types of lymphomas, an excisional biopsy is recommended, instead of core needle biopsy, for lymph nodes. Whenever possible, sufficient sample should be obtained both for histopathologic examination and molecular analyses, including Southern blotting or other (eg, linker-mediated polymerase chain reaction) analysis of HTLV-1 provirus integration.

Tumor marker. Similar to serum LDH reflecting disease bulk/activity, the soluble form of interleukin-2 receptor α -chain is elevated in aggressive ATL patients, indolent ATL patients, and HTLV-1 carriers compared with normal individuals, perhaps with better accuracy than LDH.²⁷ These serum markers are useful to detect acute transformation of indolent ATL as well as to detect early relapse of ATL after therapy. Serum thymidine kinase levels have also been reported as a promising tumor marker for ATL.²⁸ However, in the current general practice for the management of ATL patients, only LDH level is required.

Immunophenotype. In most patients, ATL cells exhibit the phenotype of mature CD4⁺ T cells and express CD2, CD5, CD25, CD45RO, CD29, T-cell receptor $\alpha\beta$, and HLA-DR.⁴ Most ATL cells lack CD7 and CD26 and exhibit diminished CD3 expression. Most ATL cells are CD52 positive, but occasionally, patients are negative, and this may correlate with coexpression of CD30. Immunophenotypic analysis of CD3, CD4, CD7, CD8, and CD25 is the minimum requirement for an ATL diagnosis.

Cytogenetics. Karyotypic abnormalities revealed by conventional cytogenetics or comparative genomic hybridization are more common and complex in the acute and lymphoma types compared with the chronic type, with aneuploidy and several hot spots such as 14q and 3p.^{16,29} More sensitive array-comparative genomic hybridization revealed that the lymphoma type had significantly more frequent gains at 1q, 2p, 4q, 7p, and 7q and more losses of 10p, 13q, 16q, and 18p, whereas the acute type showed a gain of 3/3p.³⁰ Currently, outside of clinical trials, cytogenetic analysis is not required.

Molecular biology of HTLV-1. Monoclonal integration of HTLV-1 proviral DNA is found in all cases of ATL as described in the WHO classification.⁴ Integration of defective HTLV-1 into ATL cells is observed in approximately one third of ATL patients and is associated with clinical subtypes and prognosis.³¹ It is recommended to perform molecular analysis of HTLV-1 integration when possible. Either Southern blotting or polymerase chain reaction for HTLV-1 can be used to identify the presence of viral integration, whereas the latter can be used for quantitative purposes. Seronegativity for HTLV-1 is quite useful to differentiate T-cell lymphomas from ATL, although HTLV-1 is not detected in lymphoma cells other than ATL. Clinically, the diagnosis of ATL is made based on seropositivity for HTLV-1 and histologically and/or cytologically proven peripheral T-cell malignancy, although rare cases of T-cell lymphomas other than ATL developing in HTLV-1 carriers have been observed.^{6,8}

Molecular biology of host genome. Mutation or deletion of tumor suppressor genes, such as p53 or p15^{INK4B}/p16^{INK4A}, is observed in approximately half of ATL patients and is associated with clinical subtypes and prognosis.^{9,15} These new molecular markers may

help guide therapeutic decisions between conventional chemotherapy, combination of zidovudine (AZT) and interferon alpha (IFN- α), and alloHSCT. In addition to *p53* mutations when considering AZT and IFN- α combination, IRF-4 may be predictive of response.³²

TREATMENT

Criteria for Treatment Decisions

Treatment decisions should be based on the ATL subclassification and the prognostic factors at onset and response to initial therapy (Table 1). The prognostic factors include clinical factors, such as PS, LDH, age, number of involved lesions, and hypercalcemia, and molecular factors, such as *Ki-67* expression, alteration of *p53* or *p15^{INK4B}*/*p16^{INK4A}*, and overexpression of IRF-4.^{5,6,8,9,15,19,33-35}

Current Treatment Options

Chemotherapy. The results of a phase III study suggest that, at the expense of higher toxicities, the vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VCAP); doxorubicin, ranimustine, and prednisone (AMP); and vindesine, etoposide, carboplatin, and prednisone (VECP) regimen is superior to biweekly cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) in newly diagnosed acute, lymphoma, or unfavorable chronic types of ATL.³⁶ The rate of complete response (CR) was higher in the VCAP-AMP-VECP arm than the biweekly CHOP arm (40% v 25%, respectively; $P = .020$). Overall survival (OS) at 3 years was 24% in the VCAP-AMP-VECP arm and 13% in the CHOP arm ($P = .085$). However, the median

survival time of 13 months still compares unfavorably to other hematologic malignancies. The superiority of VCAP-AMP-VECP to biweekly CHOP may be explained by the more prolonged, dose-dense schedule of therapy in addition to four more drugs. In addition, agents such as carboplatin and ranimustine that are not affected by multidrug resistance-related genes, which are frequently expressed in ATL cells at onset, were incorporated.^{14,36} Intrathecal prophylaxis, which was incorporated in both arms of the phase III study, should be considered for patients with aggressive ATL even in the absence of clinical symptoms because a previous analysis revealed that more than half of relapses at a new site after chemotherapy occurred in the CNS.³⁷

IFN- α and AZT. Numerous small phase II studies using AZT and IFN- α have shown responses in ATL patients.³⁸⁻⁴² High-doses of both agents are recommended (6 to 9 million units of IFN- α in combination with daily divided AZT doses of 800 to 1,000 mg/d). However, only patients with wild-type *p53* and low IFN regulatory factor 4 expression seem to exhibit long-term responses to AZT/IFN- α therapy.^{32,43,44}

The results of a recent worldwide meta-analysis on the use of AZT/IFN for ATL in 209 patients treated from 1994 to 2006 were presented at the 13th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and at the 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology.^{21,22} One hundred patients received first-line AZT/IFN- α therapy. In these patients, the response rate was 66%, including 43% of patients achieving CR. In patients treated with first-line AZT/IFN- α , the median survival time was 24 months, and the 5-year OS rate was 50%, whereas these values were 7 months and 20%, respectively, in 84 patients who received first-line chemotherapy. The

Table 1. Recommended Strategy for the Treatment of ATL

Smoldering- or favorable chronic-type ATL
Consider inclusion in prospective clinical trials
Symptomatic patients (skin lesions, opportunistic infections, and so on): consider AZT/IFN- α or watch and wait
Asymptomatic patients: consider watch and wait
Unfavorable chronic- or acute-type ATL
Recommend: inclusion in prospective clinical trials
If outside clinical trials, check prognostic factors (including clinical and molecular factors if possible):
Good prognostic factors: consider chemotherapy (VCAP-AMP-VECP evaluated by a randomized phase III trial against biweekly CHOP) or AZT/IFN- α (evaluated by a retrospective worldwide meta-analysis)
Poor prognostic factors: consider chemotherapy followed by conventional or reduced-intensity allogeneic HSCT (evaluated by retrospective or prospective Japanese analyses, respectively)
Poor response to initial therapy with chemotherapy or AZT/IFN- α : consider conventional or reduced-intensity allogeneic HSCT
Lymphoma-type ATL
Recommend: inclusion in prospective clinical trials
If outside clinical trials, consider chemotherapy (VCAP-AMP-VECP)
Check prognostic factors and response to chemotherapy (including clinical and molecular factors if possible):
Favorable prognostic profiles and good response to initial therapy: consider chemotherapy
Unfavorable prognostic profiles or poor response to initial therapy with chemotherapy: consider conventional or reduced-intensity allogeneic HSCT
Options for clinical trials (first line)
Test the effect of up-front allogeneic HSCT
Test promising targeted therapies such as arsenic trioxide + IFN- α , bortezomib + chemotherapy, or antiangiogenic therapy
Consider a phase II global study testing pegylated IFN and AZT
Options for clinical trials (relapse or progressive disease)
Test the effect of promising targeted therapies such as arsenic trioxide and IFN- α , bortezomib, a purine nucleotide phosphorylase inhibitor, histone deacetylase inhibitors, monoclonal antibodies, antiangiogenic therapy, and survivin, β -catenin, syk, and lyn inhibitors, etc.
Consider conventional or reduced-intensity allogeneic HSCT when possible
Abbreviations: ATL, adult T-cell leukemia-lymphoma; AZT, zidovudine; IFN- α , interferon alpha; VCAP-AMP-VECP, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone; doxorubicin, ranimustine, and prednisone; and vindesine, etoposide, carboplatin, and prednisone; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation.