

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実化研究事業）

委託業務成果報告

再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対するアレクチニブ塩酸塩の開発

（治験責任医師）

医師主導第 I / II 相治験の準備－倫理審査委員会への申請、承認

医師主導第 I / II 相治験の第 I 相パートの実施

担当責任者 深野 玲司 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター小児科
医員

研究要旨 ALK 阻害剤であるアレクチニブ塩酸塩は ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌の有効な治療薬剤として承認された。ALK 陽性 ALCL に対しての効果が期待されているが、当疾患に対する治療開発が行われていない。本研究では世界に先駆けて、再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対する本薬の製造販売承認事項一部変更承認を取得することを目的とし、医師主導臨床第 II 相試験を計画した。希少疾患である ALK 陽性 ALCL の有望な治療法を確立することができると思われる。研究計画書、研究体制を整備し、PMDA との薬事戦略相談を踏まえ、治験届を提出した。本試験の結果を基に、海外グループに、国際共同試験の実施を提案し、海外における適応取得も目的とする。

A. 研究目的

ALK 性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) は若年期に発症年齢のピークを示す非ホジキンリンパ腫である。ALK 遺伝子の遺伝子転座をみとめ、ALK 蛋白の過剰発現が病態の中心とされる。若年期に好発するが、日本の患者数は約 90 人/年と推計される極めて稀な疾患である。一般的に化学療法に対する感受性は高いが、再発症・難治例は約 30% に認められる。再発・難治例に対しては未確立であり、造血細胞移植を含むさまざまな治療が選択されるものの、化学療法抵抗難治症例の予後は極めて不良である。近年、ALK 陽性の悪性腫瘍を対象に ALK 阻害剤の開発が行われている。これらの薬剤は ALK 陽性の非小細胞肺癌の画期的な分子標的薬としてすでに欧米、本邦にて臨床使用されている。本邦で第 2 世代

の ALK 阻害剤であるアレクチニブ塩酸塩が開発された。本薬は第一世代の ALK 阻害剤 (クリゾチニブ) の耐性の一部を克服できる薬剤である。アレクチニブ塩酸塩をはじめ、ALK 阻害剤の ALK 陽性 ALCL に対する開発は行われているものの、上市に至っていない。本研究ではアレクチニブ塩酸塩の再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL を対象とした医師主導第 II 相試験を実施する。世界に先駆けて、本邦で、再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対するアレクチニブ塩酸塩の製造販売承認事項一部変更承認を取得することを目的とする。また、ALK 性未分化大細胞リンパ腫は小児と若年成人に多い疾患である。そのため本薬の開発は小児、成人同時に行わなければならない。本邦の医薬品開発では、小児及び成人を同時に開発が行われることはほとんどなかったが、

アレクチニブ塩酸塩の開発においては、小児及び成人の両方を対象として医師主導治験を実施する。さらに、本試験の結果を基に、海外グループに、国際共同試験の実施を提案し、海外における適応取得も目的とする。

B. 研究方法

国立病院機構名古屋医療センター、聖マリアンナ医科大学、国立病院機構九州がんセンターにて再発又は難治性ALK陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象としたアレクチニブ塩酸塩の有効性と安全性を検討する医師主導臨床第II相試験を行う。

試験名：再発又は難治性ALK陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象としたCH5424802 (アレクチニブ塩酸塩開発コード名) の第II相試験

主目的：再発又は難治性ALK陽性ALCL患者におけるCH5424802の有効性を検討。

副次目的：再発又は難治性ALK陽性ALCL患者におけるCH5424802の安全性及び薬物動態を検討。

試験デザイン：非対照、非盲検、多施設試験

対象：小児（6歳以上）及び成人の再発又は難治性ALK陽性ALCL患者

主要評価項目：中央判定委員会の判定による奏効率（Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma）；解析対象集団の被験者のうち、最良総合効果がCR又はPRである被験者の割合

目標症例数：10例

ただし、6歳以上、15歳未満の被験者を少なくとも3例含む。

治験薬の用法・用量：

本薬300mgを1日2回経口投与、21日間反復投与を1サイクルとする。ただし、体重35kg未満の被験者には、本薬150mg 1日2回投与する。原則として、最大16サイクルまでとして、16サイクル以降も投与継続が必要と治験責任医師/分担医師が判断した被験者は、継続投与を可とする。

本試験で行う探索的評価

- ・ ALK蛋白発現解析
病理中央検査機関において解析する。
- ・ ALK 遺伝子解析
病理中央検査機関において診断病理組織を用い ALK 遺伝子変異を解析する。
- ・ 微小播種病変(MDD)
中央検査機関において、骨髄または末梢血中の MDD を解析する。
- ・ 血中抗 ALK 抗体価
中央検査機関において、抗 ALK 抗体価を測定する。

(倫理面への配慮)

医師主導第II相試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)を遵守して、実施する。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。また、本試験では、小児も対象とすることから、小児においては自発的同意を本人及び代諾者より文書で得る。

C. 研究結果

平成26年9月8日にPMDAの薬事戦略相談の事前面談を実施し、試験デザイン等

について相談を行い、第II相試験として実施することに変更した。

平成 27 年 1 月 28 日に PMDA の薬事戦略相談を実施した。本相談後、治験実施計画書・患者同意説明文書を作成した。

平成 27 年 1 月 29～30 日にベルギーで行われた European Intergroup for Childhood NHL meeting に出席し、欧州における再発又は難治性 ALCL に対する治療の現況と今後の展望について情報収集を行った。また、本邦における再発 ALCL に対する造血幹細胞移植などについての情報提供を行い、議論を交わした。27 年 2 月 26 日に国立病院機構九州がんセンターに提出する患者同意説明文書、インフォームドコンセントおよびアセントの書類を作成した。平成平成 27 年 3 月 4 日の国立病院機構名古屋医療センター IRB にて審査を受け承認された。国立病院機構九州がんセンターでの IRB 審査は 4 月 8 日を予定しており、4 月中に当院での患者登録を開始する。

また、当研究の利益相反に関しては国立病院機構名古屋医療センター利益相反委員会にて 2015 年 2 月 4 日に審査され、承認された。

D. 考察

再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者を対象としたアレセンサ塩酸塩の有効性と安全性を検討する医師主導治験（第 II 相）を開始した。ALK 陽性 ALCL は希少疾患であり、全国からの患者登録を強力に推進する必要があると考えられる。小児および成人の血液腫瘍研究グループとの協力を有機的に行うことが重要である。

欧州においても再発又は難治性 ALK

陽性 ALCL に対する ALK 阻害剤を用いた臨床試験は計画されておらず、標準的治療は確立していない。本研究により、再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対する新たな治療法が確立することが期待される。

E. 結論

再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対する標準的治療は確立しておらず、欧州においても未だ ALK 阻害剤を用いた臨床試験は計画されていない。再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者を対象としたアレセンサ塩酸塩の医師主導治験を遂行し、保険承認を得ることにより、希少疾患である当該患者の予後の改善を行う。

F. 健康危機情報

現時点で該当情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inagaki J, Fukano R, Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Okamura J. Hematopoietic stem cell transplantation following unsuccessful salvage treatment for relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 62:674-679, 2015.
2. Inagaki J, Fukano R, Kurauchi K, Noguchi M, Tanioka S, Okamura J. Hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory cytopenia of childhood: single-center experience using high-dose cytarabine containing myeloablative and aplastic anemia

- oriented reduced-intensity conditioning regimens. *Leuk Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant.* 21:565-9, 2015.
3. Kodama Y, Fukano R, Noguchi M, Okamura J, Inagaki J. Folinic acid after MTX as prophylaxis for GVHD in pediatric bone marrow transplantation. *Int J Hematol.* 101:92-88, 2015.
 4. Tsurusawa M, Goshō M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, Saito A, Fujimoto J, Nakazawa A, Horibe K. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]
 5. Fukano R, Mori T, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, Suzumiya J, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Hara J, Park YD, Inoue M, Koga Y, Inagaki J, Sakamaki H, Adachi S, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. *Br J Haematol.* 168:557-563, 2015.
2. 学会発表
(国際学会)
1. Reiji Fukano, Shosuke Sunami, Takeshi Mori, Masahiro Sekimizu, Tetsuya Takimoto, Tetsuya Mori, Tetsuo Mitsui, Akiko M. Saito, Tomoyuki Watanabe, Kouichi Ohshima, Junichiro Fujimoto, Atsuko Nakazawa, Ryoji Kobayashi, Keizo Horibe, Masahito Tsurusawa. The clinical features and prognosis of early T-cell precursor subtype of lymphoblastic lymphoma in the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 study. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA, December 6-9, 2014
 2. Tomoo Osumi, Masahiro Sekimizu, Tetsuya Mori, Reiji Fukano, Yuhki Koga, Jun-ichi Ueyama, Fumiko Tanaka, Kentaro Ohki, Tetsuo Mitsui, Takeshi Mori, Shosuke Sunami, Akiko Kada, Akiko Moriya Saito, Keizo Horibe, Katsuyoshi Koh, Yoshihiro Komada, Yoshiyuki Kosaka, Koichi Ohshima, Atsuko Nakazawa, Masahito Tsurusawa, Ryoji Kobayashi, Souichi Adachi. Differentiating Burkitt Lymphoma from Burkitt-like Lymphoma in Pediatrics: Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 Study. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA, December 6-9, 2014
 3. Shosuke Sunami, Masahiro Sekimizu, Tetsuya Takimoto,

Tetsuya Mori, Tetsuo Mitsui, Reiji Fukano, Takeshi Mori, Atsushi Kikuta, Koh Katsuyoshi, Toshihiko Imamura, Akiko Moriya Saito, Tomoyuki Watanabe, Kouichi Ohshima, Junichiro Fujimoto, Atsuko Nakazawa, Ryoji Kobayashi, Keizo Horibe, Masahito Tsurusawa. Outcome of 136 Children with Advanced Lymphoblastic Lymphoma Receiving an BFM-Type Therapy with Intensified Maintenance: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA, December 6-9, 2014

(国内学会)

1. Jiro Inagaki, Reiji Fukano, Maiko Noguchi, Koichiro Kurauchi, Shinji Tanioka, Jun Okamura. Efficacy of high dose MMF as a salvage treatment fo refractory GVHD in children. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 11 月 2 日
2. 深野玲司, 稲垣二郎, 厚井裕三子, 織田信弥, 大野真司, 関友美, 堀田紀子, 船戸道徳, 内野眞也, 田村和

朗, 梶村春彦, 恒松由記子. 3 種類の小児がん罹患を経て左乳腺に乳癌と悪性葉状腫瘍を同時発症した Li-Fraumeni 症候群の 1 例、第 56 回日本小児血液・がん学会学術総会、岡山、2014 年 11 月 29 日

3. 倉内宏一郎, 谷岡真司, 野口磨依子, 深野玲司, 岡村純, 稲垣二郎. 小児 ALL に対する TBI/CA/CY レジメンと TBI/VP/CY レジメンを用いた造血細胞移植前処置の検討、第 56 回日本小児血液・がん学会学術総会、岡山、2014 年 11 月 30 日
4. 谷岡真司, 深野玲司, 倉内宏一郎, 野口磨依子, 岡村純, 稲垣二郎. 腸管 GVHD が長期間遷延している小児の 2 例、第 37 回日本造血細胞移植学会学術集会、神戸、2015 年 3 月 7 日
5. 稲垣二郎, 深野玲司, 野口磨依子, 倉内宏一郎, 谷岡真司, 岡村純. 小児慢性 GVHD 患者の長期予後、第 37 回日本造血細胞移植学会学術集会、神戸、2015 年 3 月 7 日

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告

再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対するアレクチニブ塩酸塩の開発

（治験責任医師）

医師主導第 I/II 相治験の準備－倫理審査委員会への申請、承認

医師主導第 I/II 相治験の第 I 相パートの実施

担当責任者 前田 尚子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

小児科医長

研究要旨 ALK 陽性 ALCL に対して ALK 阻害剤が有効であることが期待されている。本邦で開発された第 2 世代の ALK 阻害剤であるアレクチニブ塩酸塩は ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺がんの有効な治療薬剤として承認された。再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対する本薬の製造販売承認事項一部変更承認を取得することを目的とし、医師主導臨床第 II 相試験を計画した。本研究は小児科領域の患者（6 歳以上）も対象とする。治験計画を作成するに当たり、小児例における適切な服用量の検討を行った。体重による投与量の変更を行うこととした。35kg 以下の症例では通常投与量の 50% に減量することが適切であると考えられた。

A. 研究目的

ALK 性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) は若年期に発症年齢のピークを示す T 細胞性の非ホジキンリンパ腫である。特徴的な t(2;5) 転座により ALK 遺伝子が NPM1 遺伝子と融合し、ALK 蛋白の過剰発現が病態の中心とされる。若年期に好発するが、日本の患者数は約 90 人/年と推計される極めて稀な疾患である（小児発症例はこのうち約半数）。化学療法に対する感受性は高いが、再発症・難治例は約 30% に認められる。ALK 陽性の悪性腫瘍を対象に ALK 阻害剤の開発が行われている。これらの薬剤は ALK 陽性の非小細胞肺がんの画期的な分子標的薬としてすでに欧米、本邦にて臨床使用されている。本邦で第 2 世代の ALK 阻害剤であるアレセンサ塩酸塩が開発された。本薬は第一世代の ALK 阻害剤（クリゾチニブ）の耐性の一部を克服

できる薬剤である。アレクチニブ塩酸塩をはじめ、ALK 阻害剤の ALK 陽性 ALCL に対する開発は行われているものの、上市に至っていない。本研究ではアレクチニブ塩酸塩の再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL を対象とした医師主導第 II 相試験を実施する。この試験は小児、成人同時に行わなければならない。そのため小児例においての至適投与量の検討が必要である。

B. 研究方法

国立病院機構名古屋医療センター、聖マリアンナ医科大学、国立病院機構九州がんセンターにて再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象としたアレクチニブ塩酸塩の有効性と安全性を検討する医師主導臨床第 II 相試験を行う。

試験名：再発又は難治性 ALK 陽性未分化大

細胞リンパ腫患者を対象としたCH5424802
(アレクチニブ塩酸塩開発コード名)の第II
相試験

主目的：再発又は難治性ALK陽性ALCL患者
におけるCH5424802の有効性を検討。

副次目的：再発又は難治性ALK陽性ALCL患
者におけるCH5424802の安全性及び薬物動
態を検討。

試験デザイン：非対照、非盲検、多施設試験

対象：小児（6歳以上）及び成人の再発又は
難治性ALK陽性ALCL患者

主要評価項目：中央判定委員会の判定による
奏効率（Revised Response Criteria for M
alignant Lymphoma）；解析対象集団の被
験者のうち、最良総合効果がCR又はPRであ
る被験者の割合

目標症例数：10例

ただし、6歳以上、15歳未満の被験者を少な
くとも3例含む。

治験薬の用法・用量：

本薬300mgを1日2回経口投与、21日間反復
投与を1サイクルとする。最大16サイクルま
でとして、16サイクル以降も投与継続が必要
と治験責任医師/分担医師が判断した被験者
は、継続投与を可とする。

体重が少ない症例での指摘投与量を肺がん
での治験の薬物動態結果および薬物動態シ
ミュレーションを用いて検討した。

(倫理面への配慮)

医師主導第II相試験は「医薬品の臨床試
験の実施の基準に関する省令」(GCP)を遵守
して、実施する。「臨床研究に関する倫理指
針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理
原則を遵守する。また、本試験では、小児も対

象とすることから、小児においては自発的同
意を本人及び代諾者より文書で得る。

C. 研究結果

ALK陽性非小細胞肺癌を対象としたJP
28927試験において、体重35kg未満（体重3
1.7kg）の患者1例に本薬1回300mgがBID投
与され、忍容可能であったものの、本薬1回3
00mgをBID投与した際に、患者の体重減少
に伴い、定常状態におけるトラフ濃度が上昇
傾向を示したことから、体重35kg未満の患者
に対して一律に本薬1回300mg BID投与と
した場合には、低体重の患者において曝露量
が増加することによる安全性上のリスクが
想定された。小児における本薬の薬物動態を
アロメトリー原理を用いてシミュレーショ
ンした結果、本試験の対象となる患者の最低
年齢である6歳児（平均体重は約20kg）に本
薬1回150mgをBID投与した場合のトラフ濃
度は、体重60kgの患者に本薬1回300mgをBI
D投与した場合のトラフ濃度と同程度である
こと。また、体重35kg以上の患者に本薬1回
300mgをBID投与した場合と体重35kg未満
の患者に本薬1回150mgをBID投与した場合
における本薬の薬物動態の差異は、本薬の有
効性及び安全性に明確な影響を及ぼす可能
性は低いと考えられた。

D. 考察

再発又は難治性ALK陽性ALCL患者を
対象としたアレセンサ塩酸塩の有効性と安
全性を検討する医師主導治験（第II相）を
開始した。本試験の対象であるALK陽性
ALCL患者の発症年齢中央値は10歳代後
半であるが、10歳以下の小児例も存在する
ため、体格が小さい症例でのアレクチニブ
塩酸塩の投与量を決定する必要がある。今
回、アロメトリー法に基づく検討で35kg

以下の症例では150mg 1日2回投与が適切であると考えられた。

E. 結論

再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者を対象としたアレセンサ塩酸塩の医師主導治験における、遂行する。低体重症例での指摘投与量を決定した。本試験での薬物動態解析にて検証していく。

F. 健康危機情報

現時点で該当情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

- ##### 2. 学会発表
- (国際学会)
なし
 - (国内学会)
なし

H. 知的所有権の出願・取得状況（

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他

Ⅲ. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目：

「再発又は難治性のALK陽性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）に対するアレクチニブ塩酸塩の開発」

機関名：独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別） | 発表者氏名 | 発表した場所（学会等名） | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|---|---|---|----------------------|--------|
| Risk factor of central nervous system for patients with diffuse large B-cell lymphoma in post-rituximab era. （口頭） | Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, <u>Nagai H.</u> | XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China | 4-7 September, 2014. | 国外 |
| Combination of the HDAC inhibitor vorinostat with Syk inhibitor induced synergistic cytotoxicity via down-regulation of NF- κ B pathway in mantle cell lymphoma. | Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, <u>Nagai H.</u> | XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China | 4-7 September, 2014. | 国外 |
| Combination of the Histone Deacetylase Inhibitor Vorinostat with a B-Cell Receptor Signaling Inhibitor Markedly Decreases Cyclin D1 Expression in a Mantle Cell Lymphoma Cell Line. （ポスター） | Hagiwara K, Iida H, Miyata Y, Naoe T, <u>Nagai H.</u> | ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA | 6-9 December, 2014 | 国外 |
| Bendamustine and Btk inhibitor show the synergistic cytotoxicity in mantle cell lymphoma cell lines. （ポスター） | Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, <u>Nagai H.</u> | 第73回日本癌学会学術総会、横浜 | 2014年9月 25-27日 | 国内 |

| | | | | |
|--|---|-------------------|-------------------|----|
| Phase I study of darnaparsin in Japanese patients with relapsed or refractory PTCL. (口頭) | Uchida T, Ogura M, Uike N, Ishizawa K, Tobinai K, Nagahama F, Sonehara Y, <u>Nagai H.</u> | 第76回日本血液学会学術集会、大阪 | 2014年10月31日-11月2日 | 国内 |
| Clinical benefit of CNS prophylaxis for patients with diffuse large B-cell lymphoma. (口頭) | Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, <u>Nagai H.</u> | 第76回日本血液学会学術集会、大阪 | 2014年10月31日-11月2日 | 国内 |
| Mechanism of enhanced cytotoxicity of vorinostat combined with Syk inhibitor in mantle cell lymphoma. (ポスター) | Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, <u>Nagai H.</u> | 第76回日本血液学会学術集会、大阪 | 2014年10月31日-11月2日 | 国内 |
| Up-front autologous stem cell transplantation for DLBCL of our institute in rituximab era. (ポスター) | Yamamoto H, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura h, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, <u>Nagai H.</u> | 第76回日本血液学会学術集会、大阪 | 2014年10月31日-11月2日 | 国内 |
| Outcome of allogenic transplantation for Hodgkin lymphoma. (ポスター) | Nakamura H, Hasegawa Y, Sugiyama K, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, <u>Nagai H.</u> | 第76回日本血液学会学術集会、大阪 | 2014年10月31日-11月2日 | 国内 |
| ホジキンリンパ腫の治療 (教育講演) (口頭) | 永井宏和 | 第76回日本血液学会学術集会、大阪 | 2014年10月31日-11月2日 | 国内 |

| | | | | |
|---|---|-------------------------------|--------------------|----|
| 気道ステントを用いて気道確保し化学療法を施行した縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫2例。 (ポスター) | 喜多桂、中村裕幸、長谷川祐太、杉山圭司、山本秀行、小島勇貴、徳永隆之、宮田泰彦、國富あかね、飯田浩充、直江知樹、沖昌英、永井宏和。 | 第68回国立病院総合医学会、横浜 | 2014年11月 14-15日 | 国内 |
| 小児血液疾患領域の臨床試験における逸脱とアウトカム、 (ポスター) ポスター賞受賞 | 西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻三子、岡野美江、鶴澤正仁、堀部敬三、足立壮一、石井榮一、角南勝介、真部淳、多和昭雄、多賀崇、高橋浩之、齋藤明子 | 第6回日本臨床試験学会学術集会総会 | 2015年2月20日 | 国内 |
| CDISC SDTMデータを指標とした収集データ最適化の検討 (ポスター) | 永井かおり、齋藤俊樹、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子 | 第6回日本臨床試験学会学術集会総会 | 2015年2月20日 | 国内 |
| 小児血液がん領域の臨床試験におけるデータ収集 (ポスター) | 生越良枝、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子 | 第6回日本臨床試験学会学術集会総会 | 2015年2月20日 | 国内 |
| Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma in Japan. (口演) | <u>Mori T</u> | 第56回日本小児血液・がん学会学術集会日米合同シンポジウム | 2014年11月28日 | 国内 |
| Efficacy of high dose MMF as a salvage treatment fo refractory GVHD in children (口頭) | Inagaki J, <u>Fukano R</u> , Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Okamura J | 第76回日本血液学会学術集会(大阪) | 2014年11月2日 | 国内 |

| | | | | |
|---|---|---|-------------|----|
| 3種類の小児がん罹患を経て左乳腺に乳癌と悪性葉状腫瘍を同時発症したLi-Fraumeni症候群の1例 (口頭) | 深野玲司, 稲垣二郎, 厚井裕三子, 織田信弥, 大野真司, 関友美, 堀田紀子, 船戸道徳, 内野真也, 田村和朗, 梶村春彦, 恒松由記子 | 第56回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山) | 2014年11月29日 | 国内 |
| 小児ALLに対するTBI/CA/CYレジメンとTBI/VP/CYレジメンを用いた造血細胞移植前処置の検討 (口頭) | 倉内宏一郎, 谷岡真司, 野口磨依子, 深野玲司, 岡村純, 稲垣二郎 | 第56回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山) | 2014年11月30日 | 国内 |
| The clinical features and prognosis of early T-cell precursor subtype of lymphoblastic lymphoma in the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 study. (ポスター) | Fukano R, Sunami S, Mori T, Sekimizu M, Takimoto T, Mori T, Mitsui T, Saito AM, Watanabe T, Ohshima K, Fujimoto J, Nakazawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsurusawa M | 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. | 2014年12月6日 | 国外 |
| Differentiating Burkitt Lymphoma from Burkitt-like Lymphoma in Pediatrics: Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 Study. (ポスター) | Osumi T, Sekimizu M, Mori T, Fukano R, Koga Y, Ueyama J, Tanaka F, Ohki K, Mitsui T, Mori T, Sunami S, Kada A, Saito AM, Horibe K, Koh K, Komada Y, Kosaka Y, Ohshima K, Nakazawa A, Tsurusawa M, Kobayashi R, Adachi S | 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. | 2014年12月6日 | 国外 |

| | | | | |
|---|--|---|----------------|----|
| Outcome of 136 Children with Advanced Lymphoblastic Lymphoma Receiving an BFM-Type Therapy with Intensified Maintenance: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study. (ポスター) | Sunami S, Sekimizu M, Takimoto T, <u>Mori T</u> , Mitsui T, <u>Fukano R</u> , Mori T, Kikuta A, Koh K, Imamura T, <u>Saito AM</u> , Watanabe T, Ohshima K, Fujimoto J, Nakazawa A, Kobayash R, Horibe K, Tsurusawa M | 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. | 2014年12月7日 | 国外 |
| 腸管GVHDが長期間遷延している小児の2例 (ポスター) | 谷岡真司, 深野玲司, 倉内宏一郎, 野口磨依子, 岡村純, 稲垣二郎 | 第37回日本造血細胞移植学会学術集会 (神戸) | 2014年12月7日 | 国内 |
| 小児慢性GVHD患者の長期予後 (口頭) | 稲垣二郎, 深野玲司, 野口磨依子, 倉内宏一郎, 谷岡真司, 岡村純 | 第36回日本造血細胞移植学会学術集会 (神戸) | 2014年12月7日 | 国内 |
| 深在性真菌感染症の高リスク小児へのVRCZの静脈内、経口投与時のトラフ値と暴露量、トラフ値と安全性の関係 | 森雅亮、小林良二、加藤剛二、前田尚子、福島啓太郎、後藤裕明、井上雅美、武藤千恵子、岡山明史、渡辺憲一 | 第56回日本小児血液・がん学会総会 | 2014年11月28-30日 | 国内 |
| 初期治療抵抗性で多発多臓器転移を伴う縦隔原発絨毛癌に対し頻回大量化学療法を施行し治癒したと考えられる一例 | 秋田直洋、濱崎咲也子、市川大輔、市川瑞穂、服部浩佳、後藤雅彦、前田尚子、松下理恵、熊本忠史、駒田美弘、堀部敬三 | 第56回日本小児血液・がん学会総会 | 2014年11月28-30日 | 国内 |
| 小児がん長期フォローアップ外来における産婦人科診療の現状 | 清川加奈子、石田雅美、前田尚子、堀部敬三、足立壮一、菅沼信彦 | 第56回日本小児血液・がん学会総会 | 2014年11月28-30日 | 国内 |

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

| 掲載した論文（発表題目） | 発表者氏名 | 発表した場所 (学会誌・雑誌等名) | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|---|---|-----------------------|--------------|--------|
| Recent advances in Hodgkin lymphoma: interim PET and molecular targeted therapy. | <u>Nagai H.</u> | Jpn J Clin Oncol. | 2014 Dec | 国内 |
| Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma. | Tsurusawa M, Goshō M, <u>Mori T</u> , Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, <u>Fukano R</u> , Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, <u>Saito A</u> , Fujimoto J, Nakazawa A, Horibe K. | Pediatr Blood Cancer. | 2014 Oct 30. | 国外 |
| Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. | <u>Fukano R</u> , <u>Mori T</u> , Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, Suzumiya J, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Hara J, Park YD, Inoue M, Koga Y, Inagaki J, Sakamaki H, Adachi S, Kawa K, Kato K, Suzuki R. | Br J Haematol. | 2014 Oct 14 | 国外 |
| ホジキンリンパ腫の治療 | <u>永井宏和</u> | 臨床血液 | 2014年10月 | 国内 |
| ABVD療法（抗がん剤の副作用と支持療法） | <u>永井宏和</u> | 日本臨床 | 2015年2月 | 国内 |
| 【小児血液疾患-よくわかる最新知見-】造血器悪性疾患 非ホジキンリンパ腫. | <u>森 鉄也</u> | 小児科 | 2014年10月 | 国内 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Review Article

Recent advances in Hodgkin lymphoma: interim PET and molecular-targeted therapy

Hirokazu Nagai*

Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

*For reprints and all correspondence: Hirokazu Nagai, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, 4-1-1, Sannomaru, Naka-ku, Nagoya, Japan. E-mail: nagaih@nnh.hosp.go.jp

Received 27 September 2014; Accepted 8 November 2014

Abstract

Hodgkin lymphoma is a highly curative lymphoid malignancy, but some patients relapse or experience adverse events from treatment. Therefore, prognostic markers are needed to allow a more patient-tailored approach to treatment. The positive-predictive value of interim positron emission tomography for progression-free survival was reported as 81%, and the negative-predictive value was reported as 97%. Interim positron emission tomography might identify high-risk patients who would benefit from more intensive treatment regimens as well as identify low-risk patients in whom even the standard treatment regimen might be a form of overtreatment. Indeed, major clinical study groups have conducted risk-adapted treatment protocols based on interim positron emission tomography. The Japan Clinical Oncology Group is also planning a Phase II trial of this concept for advanced Hodgkin lymphoma. These trials are now ongoing, but the data of them are expected soon. Molecular-targeted therapy is another important approach to improve outcomes for these patients. Brentuximab vedotin is an antibody–drug conjugate that targets CD30 on Hodgkin cells and has excellent efficacy when used as monotherapy. The combination of brentuximab vedotin and standard chemotherapies are being investigated in randomized Phase III trials. These approaches might lead to a paradigm shift in the treatment of Hodgkin lymphoma.

Key words: Hodgkin lymphoma, interim positron emission tomography, brentuximab vedotin

Introduction

Hodgkin lymphoma (HL) accounts for ~8–10% of all malignant lymphomas in Japan. Histopathologically, HL is classified into nodular lymphocyte-predominant HL (NLPHL) and classical HL (CHL). CHL is further classified into nodular sclerosis CHL, lymphocyte-rich CHL, mixed-cellularity CHL and lymphocyte-depleted CHL. NLPHL has more indolent clinical course than CHL, and the application of the treatment strategy of CHL for NLPHL is controversial. Moreover, NLPHL is a very rare disease in Japan. In this article, unless stated otherwise, HL refers to CHL. Standard therapy has been established for limited- and advanced-stage HL. Over 70% of patients with HL are cured by the state-of-art chemotherapy and radiation therapy. Nevertheless, the outcomes for patients with relapsed and refractory HL remain poor, and the late effects of treatment can have an adverse

impact on outcomes and quality of life. Based on these observations, patient-tailored treatment is needed to improve outcomes.

Identification of the patients with poor prognosis who would be made the improvement of managements of HL has been explored. Positron emission tomography (PET) using 2-[18]fluoro-2-deoxyglucose has excellent ability to detect lymphoma lesions, and this imaging modality is generally used for initial staging and evaluating the response of the treatment. Furthermore, the results of early treatment monitoring with PET correlate with long-term outcomes. Several clinical trials of interim PET response-adapted therapy suggest that the identification of patient who is at high risk of poor outcomes can allow early switch from conventional chemotherapy to a more aggressive regimen in an attempt to salvage the outcome. Recent advances in molecular-targeted therapy might also be of benefit in optimizing

outcomes. The present article reviews the current standard treatment for HL, the significance of interim PET in the treatment of HL and the utility of new molecular-targeted drugs.

Current treatment of limited-stage HL

The Ann Arbor staging system has been adapted to HL and classifies into four stages (I, II, III and IV) according to the extent of lesions (1). Patients with clinical Stage I or II disease are referred to as having limited-stage disease, while those with Stage III or IV disease are referred to as having advanced-stage disease. The standard treatment for limited-stage HL is combined-modality treatment (CMT), which is composed of abbreviated courses of chemotherapy and involved field radiation therapy (IFRT). The standard regimen consists of four courses of ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) followed by 30 Gy of IFRT for lymphoid regions of its original lymphoma lesions. This strategy results in over 90% durable progression-free survival (PFS) (2) and can be applied for all limited-stage HL irrespective of the prognostic marker.

Favorable and unfavorable disease of limited-stage HL

Prognostic factors have been identified that can predict the relapse-free and overall survival for limited-stage HL. For example, bulky mediastinal mass, numbers of involved nodal sites, extranodal involvement, age, sex, erythrocyte sediment rate and B symptoms were shown to have prognostic significance. Patients with none or only a few these adverse prognostic factors were classified as having favorable disease and those with more of these adverse prognostic factors were classified as having unfavorable disease. The criteria of defining favorable or unfavorable disease in each study group were summarized in Table 1 (3–5). Recent treatment strategies for limited-stage HL is stratified according to these risk group classifications.

Less toxic regimens for favorable disease

The German Hodgkin Study Group (GHSG) conducted a Phase III four-group-comparison clinical trial in patients with limited-stage HL who had good prognosis; these patients were randomized to two courses or four courses of the ABVD regimen and then randomized to 20 or 30 Gy of IFRT. The 5-year overall survival and the time-to-treatment failure (TTF) were nearly comparable among the four groups (6). However, the incidences of acute toxicity and acute

toxic death were higher in the ABVD regimen four-course groups, and there were more incidences of acute toxicity in the group that received 30 Gy of IFRT than in the 20 Gy group. In consideration of these toxicities, it was reported that two courses of the ABVD regimen followed by 20 Gy of IFRT may be the new standard treatment regimen for patients with limited-stage HL who have good prognosis.

Intensive regimen for unfavorable disease

The GHSG performed a Phase III four-group-comparison clinical trial (HD11 Trial) in a poor prognosis group; patients were randomized to four courses of the ABVD regimen or four courses of the BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and procarbazine) regimen and then randomized to 20 or 30 Gy of IFRT (7). The TTF tended to be shorter with four courses of the ABVD regimen followed by 20 Gy of IFRT among these four groups. When 30 Gy of IFRT was administered, the TTF was the same regardless of the kind of chemotherapy. Incidences of acute toxicity were significantly more common in the BEACOPP group, and four courses of the ABVD regimen followed by 30 Gy of IFRT were recommended for the poor prognosis group. Following this HD11 Trial, the GHSG conducted the HD14 Trial, again in the poor prognosis group, and compared two regimens: four courses of the ABVD regimen followed by 30 Gy of IFRT versus two courses of an escalated-dose BEACOPP regimen, followed by two courses of the ABVD regimen and 30 Gy of IFRT (8). The TTF was superior in the latter group, but adverse events (AEs) such as leukopenia and thrombocytopenia were more frequent also in the latter group. The benefits of this intensified regimen for unfavorable disease should be explored by other trials.

Current treatment for advanced-stage HL

ABVD regimen

Chemotherapy is the standard treatment for advanced-stage HL. Historically, the MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine and prednisone) regimen (9) has been widely used and is considered a standard treatment, resulting in an 80% response rate. The ABVD regimen consists of the non-cross resistant drugs of the MOPP regimen. The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) performed a Phase III clinical trial (CALGB 8251 Trial) in advanced HL patients that compared three therapies: the MOPP regimen, the ABVD regimen

Table 1. Criteria defining favorable or unfavorable limited-stage Hodgkin lymphoma in major study groups

| Study group | EORTC/GELA | GHSG | NCIC/ECOG |
|--------------|--|--|---|
| Favorable | CS I–II w/o risk factor | CS I–II w/o risk factor | CS I–II w/o risk factor |
| Unfavorable | CS I–II w/risk factor | CS I, IIA w/risk factor (CS IIB with BMA or EN: advanced) | CS I–II w/risk factor (CS I–II with BMA or abdominal region: advanced) |
| Risk factors | A: BMA B: age ≥ 50 C: ESR ≥ 50 mm, if A ≥ 30 mm, if B D: four or more sites of disease | A: BMA B: EN C: ESR ≥ 50 mm, if A ≥ 30 mm, if B D: three or more sites of disease | A: age ≥ 40 B: MC or LD histology C: ESR ≥ 50 mm D: four or more sites of disease |

EORTC/GELA, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte; GHSG, German Hodgkin Lymphoma Study Group; NCIC/ECOG, National Cancer Institute of Canada/Eastern Cooperative Oncology Group; BMA, bulky mediastinal adenopathy; EN, extranodal lesion; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MC, mixed cellularity; LD, lymphocyte depletion.

or MOPP-ABVD regimen using a crossover design (10). The failure-free survival was reported to be superior with the ABVD regimen when compared with the MOPP regimen. No significant difference was found in regard to survival, but acute toxicity was lower with the ABVD regimen than with the MOPP regimen, and the ABVD regimen has, therefore, become a standard treatment for advanced-stage HL. ABVD regimen was associated with the lower risk of secondary myeloid neoplasms or loss of fertility, which were recognized as the late AEs of alkylating agents, than MOPP regimen (11–14). Subsequently, numerous comparative trials were performed with intensified treatment regimens and the ABVD regimen, but the intensified treatment regimens were not proven to be superior to the ABVD regimen (15–19). Thus, the position of the ABVD regimen as a standard treatment for advanced-stage HL was confirmed.

BEACOPP regimen

In 2003, the GHSG reported the results of a Phase III trial (HD9 Trial), which compared three therapies for advanced-stage HL: the standard BEACOPP regimen, an escalated-dose BEACOPP regimen (escalated doses of etoposide, doxorubicin and cyclophosphamide) and a COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone)-ABVD regimen (20). The trial showed that the TTF (5 years) in the BEACOPP regimen groups (standard and escalated dose) was significantly superior to that in the COPP-ABVD regimen group. Also, the overall 5-year survival was 91% in the escalated-dose BEACOPP regimen group and 83% in the COPP-ABVD regimen group, and the difference was statistically significant. A higher incidence of acute and late AEs was seen in the escalated-dose BEACOPP regimen group. The hematologic and infectious events as acute toxicity were higher in escalated-dose BEACOPP regimen group than COPP-ABVD regimen group (20). Long-term follow-up of HD9 trial showed that the incidence of secondary myeloid malignancies in escalated-dose BEACOPP regimen group was significantly higher than COPP-ABVD regimen group at 10 years (3.0 versus 0.4%), but the frequency of solid tumor was not different in each group (21).

Later, Italian groups reported results from a comparative trial of the ABVD regimen and BEACOPP regimens (most groups used a modified method that administered four courses of an escalated-dose regimen, followed by four courses of the standard-dose regimen) (18,19). The BEACOPP regimens were shown to achieve superior primary disease control, but there was no significant difference in regard to overall survival. At present, the escalated-dose BEACOPP regimen has not yet become a standard alternative to the ABVD regimen for advanced-stage HL, and the patients who would be beneficial by applying the escalated-dose BEACOPP regimen have not been clearly identified. However, with the aim of optimizing the BEACOPP regimen, the GHSG performed a large-scale clinical trial using the escalated-dose BEACOPP regimen as the standard. With the objective of investigating the possibility of alleviating AEs, the GHSG conducted a Phase III clinical trial (HD 15 Trial) (22) that compared three treatments: an eight-course escalated-dose BEACOPP regimen, a six-course escalated-dose BEACOPP regimen, and an eight-course BEACOPP-14 regimen. This was a large-scale trial that enrolled at least 700 patients in each group. The results showed that the six-course escalated-dose BEACOPP regimen was not inferior to the eight-course escalated-dose BEACOPP regimen in terms of the TTF. The six-course escalated-dose BEACOPP regimen was superior to the eight-course escalated-dose BEACOPP regimen in regard to overall survival. Based on these results, the GHSG recommended six courses of the escalated-dose BEACOPP regimen for treatment of advanced-stage HL.

Present system for HL stratification

HL can be stratified according to clinical prognostic factors and clinical stage as favorable limited, unfavorable limited and advanced. Prognostic models have been used to tailor therapy by identifying subjects who might benefit from a more intensive treatment regimen. One such model is the International Prognostic Score (IPS) for advanced disease (23), which can accurately predict PFS using seven clinical variables (i.e. age, sex, anemia, clinical stage, leukocyte count, lymphocyte count and serum albumin). Several randomized Phase III trials that compared ABVD regimen with other intensified regimens (17,18,20) reported that differences of overall survival between the patients treated with ABVD and intensive regimens were not shown in all IPS risk groups, indicating that the IPS system might not work well for the tool of risk-adapted treatment strategy. Thus, other methods are needed to identify the patients who are suboptimal to the current standard treatment.

Interim PET

In HL, interim PET is used as an early monitoring imaging modality during the treatment induction. Interim PET is an excellent surrogate marker for chemosensitivity via its ability to evaluate the metabolic changes that occurs at the lymphoma lesions in response to anti-tumor agents (24–29). Interim PET can also predict the final treatment response and PFS. A prospective cohort study of advanced-stage disease by Gallamini et al. (260 patients: Stages IIB–IV and Stage IIA with poor prognostic factors) reported 2-year PFS rates of 95 versus 12.8% for patients with negative versus positive interim PET findings, respectively, which were obtained following two courses of the ABVD regimen. These findings were irrespective of the IPS risk group (proved by the multivariate analysis), thus suggesting that interim PET could be an important tool to help guide a risk-adapted treatment strategy for advanced-stage HL. Another prospective cohort study, including both limited and advanced disease, confirmed that value of interim PET (30); the 3-year event-free survival was 53.4% for patients with positive interim PET findings and 90.5% for patients with negative interim PET findings. This difference was observed for limited or advanced diseases. Retrospective observational study also confirmed the prognostic value of interim PET (28); in a meta-analysis of prognosis predictors (assessment of progression and recurrence) in interim PET for HL, a random-effects model estimated a positive-predictive value (PPV) of 81% and a negative-predictive value (NPV) of 97% (31).

Interim PET criteria

Standardization of the interpretation of PET result was initially proposed by the International Harmonization Project (IHP) in 2007 (32) for use in evaluating the residual mass after the completion of the standard treatment. The mediastinal blood pool is adopted as an internal reference based on a relatively small-scale retrospective study of diffuse large cell B cell lymphoma (33). The IHP criteria were integrated into the International Workshop Criteria for Response of Lymphoma (34). All prospective and retrospective observational cohort studies listed in previous section (24–29) used the mediastinal blood pool as internal reference. IHP criteria are designed to evaluate the final response, so the application of IHP criteria for interim PET interpretation is still controversial. Since the objective of interim PET is to measure the chemosensitivity, the less strict threshold would be better for it. A five-point scale (5PS) was proposed and discussed at the consensus meetings (35,36). This scale uses the two internal references of mediastinal blood pool and liver uptake (Table 2). When the goal is to minimize false-positive results from interim PET, a

Table 2. Deauville five-point scale for interim PET

| Score | Definition |
|-------|--|
| 1 | No uptake |
| 2 | Uptake \leq mediastinum |
| 3 | Uptake > mediastinum but \leq liver |
| 4 | Uptake moderately higher than liver |
| 5 | Uptake markedly higher than liver and/or new lesions |
| X | New areas of uptake unlikely to be related to lymphoma |

higher threshold (liver uptake: 0–3 is negative) should be adopted to avoid overtreatment. When the goal is to minimize false-negative results from interim PET, a lower threshold (mediastinal blood pool uptake: 0–2 is negative) should be adopted to avoid undertreatment. The liver uptake of 5PS was validated in a large prospective cohort study by Gallamini et al., which had initially applied the mediastinal blood pool as a reference. All PET images were reviewed by six experts, all of whom were blinded to treatment outcomes. The 3-year PFS was 83% for the whole study population, 28% for patients with interim PET positive finding and 95% for patients with interim PET-negative findings. The sensitivity, specificity, NPV and PPV for predicting the treatment outcome were 0.73, 0.94, 0.94 and 0.73, respectively (37). Furthermore, overall agreement among reviewers was good (Krippendorff α coefficient = 0.76) (38), confirming a fair concordance rate of the 5PS. In 2014, a consensus statement regarding the role of imaging and response assessment of lymphoma by the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group was published, and 5PS was recommended for assessment of interim PET findings.

The predicting value of interim PET for clinical outcome of the limited-stage disease might have some concerns (24–28,30). Most of these studies reported that interim PET in patients with limited-stage disease had relatively low PPV for outcomes, even when adopting the IHP criteria. The reasons for this low PPV among patients with limited-stage disease might be the proper favorable prognosis of limited disease and sterilizing the PET positive residual mass by subsequent radiotherapy.

Risk-adapted treatment strategy based on interim PET

Limited-stage disease

Presently, treatment of limited-stage disease varies depending on whether the disease is classified as favorable or unfavorable. Owing to the very excellent clinical outcomes associated with favorable disease, the treatment goal for these individuals is to decrease the rate of treatment-related AEs. Radiation therapy plays a critical role in the treatment of limited-stage disease, but the late effects of radiation (i.e. secondary malignancy, cardiovascular disease and lung toxicity) can cause considerable morbidity and mortality among survivors of HL. For patients with unfavorable disease, regimens with increased anti-tumor efficacy are needed.

Table 3 listed the clinical trials of interim PET-adapted treatment. Four clinical trials of limited-stage HL listed in Table 3 have investigated whether consolidative radiation therapy is necessary when interim PET is negative. The results of the H10 trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) have been published recently (39). Limited-stage HL patients were randomized into a

control treatment group and an experimental treatment group, and these groups were compared with regard to the primary endpoint (PFS). The control treatment group with good prognosis was given three courses of the ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) regimen followed by involved node radiation therapy (INRT; 30–36 Gy), whereas the control treatment group with poor prognosis was given four courses of the ABVD regimen followed by INRT 30–36 Gy. The control treatment groups were given two courses of the ABVD regimen followed by interim PET, but the treatment method was not changed based on the results of interim PET. The experimental treatment group with good prognosis was given two courses of the ABVD regimen followed by interim PET. If the interim PET results were negative, two more courses of the ABVD regimen were given, whereas positive results were followed by two courses of an escalated-dose BEACOPP regimen + INRT 30–36 Gy. The experimental treatment group with poor prognosis was given two courses of the ABVD regimen followed by interim PET. If the interim PET results were negative, four more courses of the ABVD regimen were administered; whereas positive results were followed by two courses of the escalated-dose BEACOPP regimen + INRT 30–36 Gy. To prove non-inferiority of the experimental treatment group when compared with the standard treatment group, enrollment of 1328 patients was planned. Interim analysis of 1137 enrolled patients showed the number of events to be larger in the PET-negative experimental treatment group than in the PET-negative control group. CMT was shown to be the standard treatment for limited-stage HL, and the investigators concluded that omission of radiation therapy may lead to early disease progression, even (progression or death) in patients with a negative interim PET result. While no other trials of limited HL have been published, data from those trials is expected soon.

Advanced-stage disease

Positive interim PET results for advanced-stage disease could be a strong and independent predictor of poor outcomes. Therefore, many clinical trials have been conducted to investigate strategies to improve the outcomes of patients with positive interim PET. Based on retrospective analysis, it was reported that PFS may be improved by switching treatment to the escalated-dose BEACOPP regimen for patients with positive interim PET findings following two courses of the ABVD regimen (40). At present, numerous prospective, clinical interventional trials are being performed to investigate switching the treatment method based on the results of interim PET, and there are many cases of adopting a strategy of intensifying the treatment in patients with positive interim PET findings. Six representative trials are listed in Table 3. There were some differences in the concepts of standard treatment among study groups. For example, the Southwestern Oncology Group (SWOG), Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (GITIL), Fondazione Italiana Linfomi (FIL) and Cancer Research UK (CR-UK) adopted the ABVD regimen as the standard treatment, while the GHSG and Lymphoma Study Association (LYSA) used escalated-dose BEACOPP as the standard treatment. The results of these prospective clinical studies have yet to be reported, and for everyday clinical practice, changing the treatment method based on the results of interim PET is not yet recommended.

Clinical trial in Japan

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) is also planning a Phase II clinical trial for advanced-stage HL in which risk-adapted treatment strategies will be applied based on interim PET. Enrolled patients with advanced-stage disease will be treated with two courses of the ABVD