

ミニ・レビュー —小西賞受賞者—

ALK陽性未分化大細胞リンパ腫に対する新規治療法の開発

深野玲司

山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : ALK, 未分化大細胞リンパ腫, ALK阻害剤, 造血幹細胞移植, 微小播種性病変

和文抄録

未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) は末梢性T細胞リンパ腫に含まれ, anaplastic lymphoma kinase (ALK) 発現の有無によりALK陽性とALK陰性に大別される. ALK陽性ALCLの約60~70%が標準化学療法により長期寛解を得るが, 約30~40%は再発・難治例である. 再発・難治例に対して同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) は有効な治療法であるが, 強度の高い骨髄破壊的前処置や移植後合併症による治療関連死亡が問題となる. 筆者らは後方視的解析により骨髄非破壊的前処置 (RIC) を用いたallo-HSCTの有効性と安全性を報告し, 前方視的多施設共同臨床試験を現在実施中である. 近年, 再発・難治例に対する新しい治療法として, プレンツキシマブ・ベドチンやALK阻害薬などの分子標的薬の有効性が報告されている. 第二世代ALK阻害薬であるアレクチニブの有効性と安全性を検証するため, 筆者らは第Ⅱ相臨床試験を実施した. 登録された再発・難治性ALK陽性ALCLの10例中8例に奏効を認め, 6例は完全寛解を得た. 1年無増悪生存率は58.3%, 1年無イベント生存率は70.0%であり, アレクチニブは再発・難治性ALK陽性ALCLに対して良好な治療成績を示した. 加えて, 全例においてアレクチニブの減量や投与中止を必要とする有害事象は認めず, 高い安全性を示した. この結果によってアレクチニブは再発・難治性のALK陽性ALCLに対して保険収載され, 再発・難治例に対する新たな治療

法として確立した. 安全性の高いアレクチニブで寛解に導入し, RICを用いた同種HSCTによって治療関連死亡を減少させることで, 再発・難治性ALK陽性ALCLの治療成績を向上させることが期待される. 初発例については予後因子による層別化治療に分子標的薬を用いることで, 治療毒性の減弱や治療成績の向上が今後期待される.

はじめに

未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) は末梢性T細胞リンパ腫に含まれ, 小児非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) の約10~20%を占める^{1, 2)}. 成人での頻度は小児より低く, NHLの約3%とされている^{3, 4)}. 小児では約90%において2p23に座位するanaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子の転座によるALK融合蛋白を発現し, 最も高頻度に認められるALK融合蛋白は (2; 5) 転座によるnucleophosmin (NPM)-ALKである. ALK発現の頻度は年齢により異なり, 40歳を越えるとALK陽性例の頻度は大幅に減少する⁵⁾. ALCLはWHO分類でALK陽性ALCL, ALK陰性ALCL, および原発性皮膚ALCLに区別され³⁾, 40歳以上の成人ではALK陽性ALCLと比較してALK陰性ALCLが予後不良とされているが, 小児・若年成人ではALK発現による予後の差は明らかとなっていない⁶⁾. 初発例には治療期間が3~6ヵ月となるブロック型の多剤併用化学療法が標準治療として行われ, 成人ではCHOP (シクロフォスファミド, ドキソルビン,

ビンクリスチン、プレドニゾロン) 療法が広く用いられてきたが、ビンクリスチンを後述するブレンツキシマブ・ベドチンに置換したA+CHP療法も標準化学療法となっている。小児に対して最も用いられている標準化学療法は、欧州および日本の国際共同臨床試験により有効性と安全性が確認されたALCL99である。ALCL99はデキサメサゾン、シクロフォスファミド、大量メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、シタラビン、ドキシソルビシンによる多剤併用化学療法で、試験登録された352例の2年無イベント生存率は74.1%であった⁷⁾。ALCLの約30%は再発・難治性であり、ほとんどの再発は治療終了後6ヵ月以内に発生する⁸⁾。

再発・難治性ALCLに対するこれまでの治療戦略

再発・難治性ALCLの生存率は40~60%程度と報告されている。Berlin-Frankfurt-Münsterグループは小児の再発・難治性ALCL 74例における5年全生存率が57%であったと報告している⁹⁾。また、フランスから報告された再発・難治性ALCL 41例の3年全生存率は69%であった⁸⁾。本邦小児の再発ALCLについては、1989~2003年に国内の地域小児がん研究グループの登録を後方視的に合同解析した結果が報告され、96例中26例に再発を認めた。再発26例中

8例が生存し、5年全生存率は61%であった¹⁰⁾。

再発・難治性ALCLに対する標準治療法は確立していない。これまでに多剤併用化学療法、ビンブラスチン単剤療法、造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) などが救済療法として報告されている。ビンブラスチン単剤療法は小児の再発・難治性ALCL 36例に対する結果がフランスから報告された。ビンブラスチンを中央値14ヵ月の期間で週1回投与し、評価可能病変を有する30例中25例 (83%) が完全寛解を得たが、5年無イベント生存率は30%であった¹¹⁾。HSCTは再発・難治性ALCLに対する根治的な治療法の1つであるが、HSCTが施行された10症例以上の治療成績をまとめた報告は少数である。過去に報告されたHSCTの成績を表1に示す。米国Center for International Blood and Marrow Transplant Researchの登録情報の後方視的解析では、18歳以下の小児再発・難治性ALCLに対して自家 (autologous, auto-) HSCTが施行された24例の5年無イベント生存率は35%、5年累積再発率は48%であった。同種 (allogeneic, allo-) HSCTは12例に施行され、5年無イベント生存率が46%、5年累積再発率が20%であった¹²⁾。また、フランスからも18歳以下の小児および思春期の再発・難治性ALK陽性ALCL 34例に対するallo-HSCTの成績が報告され、5年無イベント生存率

表1 再発・難治性ALCLに対する造血幹細胞移植のまとめ

HSCT	症例数	年齢中央値 (歳) [範囲]	病期 I / II / III / IV	移植時寛解	過去のHSCT歴	OS (%)	EFS (%)
Autologous HSCT							
Fanin (1999)	64	25 [3-53]	3/18/25/16	30 (47%)	-	5y-OS: 70	5y-PFS: 56
Deconick (2000)	15	39 [18-58]	0/2/5/8	11 (73%)	-	5y-OS: 87	5y-EFS: 87
Mori (2005)	9	10 [1-17]	-	8 (89%)	0	-	3y-RFS: 33
Gross (2010)	24	-	-	-	-	-	5y-EFS: 35
Fukano (2015)	23	15 [7-18]	1/3/11/4	16 (70%)	-	5y-OS: 51	5y-EFS: 38
Allogeneic HSCT							
Mori (2005)	7	10 [1-17]	-	6 (86%)	0	-	3y-RFS: 100
Woessmann (2006)	20	7.5 [0.3-15.1]	0/3/13/4	12 (60%)	Auto: 4	-	3y-EFS: 75
Gross (2010)	12	-	-	-	-	-	5y-EFS: 46
Fukano (2015)	24	13.5 [3-18]	0/4/6/8	8 (33%)	Auto: 4	5y-OS: 54	5y-EFS: 50
Strullu (2015)	34	7.4 [1-17]	I-II 7/III-IV: 27	28 (82%)	Auto: 6	5y-OS: 70	5y-EFS: 58

HSCT, 同種造血幹細胞移植; autologous HSCT, 自家HSCT; allogeneic HSCT, 同種HSCT; OS, 全生存率; EFS, 無イベント生存率

58%, 5年累積再発率18%と同様の結果であった¹³⁾。本邦における小児・思春期の再発・難治性ALCLに対するHSCTのまとめとして、筆者らは日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データにおける18歳以下の再発・難治性ALCLの解析結果を報告した¹⁴⁾。1990～2010年までに再発・難治性ALCL 47例に対してHSCTが施行され、23例がauto-HSCTを選択され、24例がallo-HSCTを選択されていた。Auto-HSCT, allo-HSCTの5年全生存率はそれぞれ51%, 54%で、5年無イベント生存率はそれぞれ38%, 50%であった。5年累積再発率はauto-HSCTが49%, allo-HSCTが28%であった。累積再発率はauto-HSCTと比較してallo-HSCTで良好な結果であったが、5年累積治療関連死亡率はauto-HSCTで12%, allo-HSCTで25%とallo-HSCTにおいて高い結果となった。ALCLを含むT細胞性リンパ腫ではallo-HSCTの再発後にドナーリンパ球輸注を行うことで病勢を制御し得た報告が数例あり、移植片対リンパ腫 (Graft-versus-lymphoma, GVL) 効果が示唆されている^{13, 15, 16)}。特にALCLでは、免疫システムが病態生理に大きな役割を有していることが過去の報告で示されており、理論的にもallo-HSCTによるGVL効果が期待されると考えられる¹⁷⁻¹⁹⁾。しかしながら、allo-HSCTでは高い治療関連死亡率が問題となる。前述のTRUMPデータでは、移植前処置の強度を減弱した骨髄非破壊的前処置 (reduce-intensity conditioning; RIC) を用いたallo-HSCTが4例あり、3例全例寛解で長期生存していた。このことから、筆者らは対象を30歳までの若年成人を含む再発・難治性ALCLとして再度TRUMPデータの解析を行い、RICの有用性を検証した。RICを用いたallo-HSCTは8例あり、うち4例が移植時に非寛解であったにも関わらず、8例全例が長期生存を達成しているという結果であった²⁰⁾。小児・若年成人のALCLは再発後も化学療法への反応性が良好である症例が多いため複数回再発例がまれではなく、またauto-HSCT後の再発例もしばしば存在する。このような治療毒性の蓄積が懸念される症例のallo-HSCTでは、RICを用いることにより治療関連死亡を減少させる可能性が予想される。この仮説を元に申請者が研究代表者として、日本小児がん研究グループにおいて「再発・難治性ALCLに対する骨髄非破壊的

前処置を用いた同種造血幹細胞移植の有用性を検証する第Ⅱ相多施設共同臨床試験 (jRCTs 041190066)」を2019年に開始している。

再発・難治性ALCLに対する新しい分子標的薬の開発

近年、再発・難治性ALCLに対する新たな治療法として、CD30抗体と微小管障害薬の抗体薬物複合体であるブレンツキシマブ・ベドチンやALK障害薬などの分子標的薬の有効性が報告されている。ブレンツキシマブ・ベドチンは成人の再発・難治性ALCL 58例に対する第Ⅱ相試験において、客観的相効率が86%、完全寛解率が57%であったと報告されている²¹⁾。ブレンツキシマブ・ベドチンで寛解となった症例では5年無増悪生存率が57%であったが、ブレンツキシマブ・ベドチンの長期投与では末梢神経障害が41～57%認められた^{21, 22)}。ALK障害薬はALK融合蛋白のチロシンキナーゼに結合することでリンパ腫細胞の増殖を抑制し、抗腫瘍効果を示す。Children's Oncology Groupは再発・難治性ALK陽性ALCLに対して、第一世代のALK障害薬であるクリゾチニブの第Ⅰ相、第Ⅱ相試験を実施し、第Ⅱ相試験では80%の症例で完全奏功を示したことを報告した^{23, 24)}。最も頻度の高いグレード3以上の有害事象は好中球減少で、70%の症例で認められた。

第2世代ALK障害薬であるアレクチニブは本邦で創薬され、ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌に対し、クリゾチニブと比較して病勢進行または死亡リスクを減少し、無増悪生存期間を延長した²⁵⁾。筆者らは、再発・難治性ALK陽性ALCLにおけるアレクチニブの有効性と安全性を検証する第Ⅱ相試験を医師主導治験として実施した。医師主導治験に登録された10例のうち8例に奏効を認め、6例は完全寛解を得た (図1)。5例はアレクチニブ単剤療法で1年以上の長期寛解を維持し、アレクチニブの長期投与において問題となる有害事象を認めなかった (図2)。1年PFSは58.3%、1年無イベント生存率は70.0%であり、アレクチニブは再発・難治性ALK陽性ALCLに対して良好な治療成績を示した。最も頻度の高いグレード3以上の有害事象は2例 (20%) に発症した好中球減少であったが、好中球減少を含む全ての有害事象についてアレクチニブの減量や投与中止を必要とする症例は認めず、高い

安全性を示した²⁶⁾。この結果によってアレクチニブは再発・難治性のALK陽性ALCLに対する適応追加の承認を取得し、再発・難治例に対する新たな治療法として確立している。ブレンツキシマブ・ベドチン、ALK阻害薬はいずれも再発・難治性ALCLに対する治療法として良好な治療反応を期待出来るが、特にALK阻害薬においては単剤投与での長期的な

寛解維持や安全性の情報について、今後の症例集積が必要である。

ALK陽性ALCLにおける予後因子

小児のALK陽性ALCLでは、診断時の末梢血中にNPM-ALK 融合遺伝子のmRNAがリアルタイム

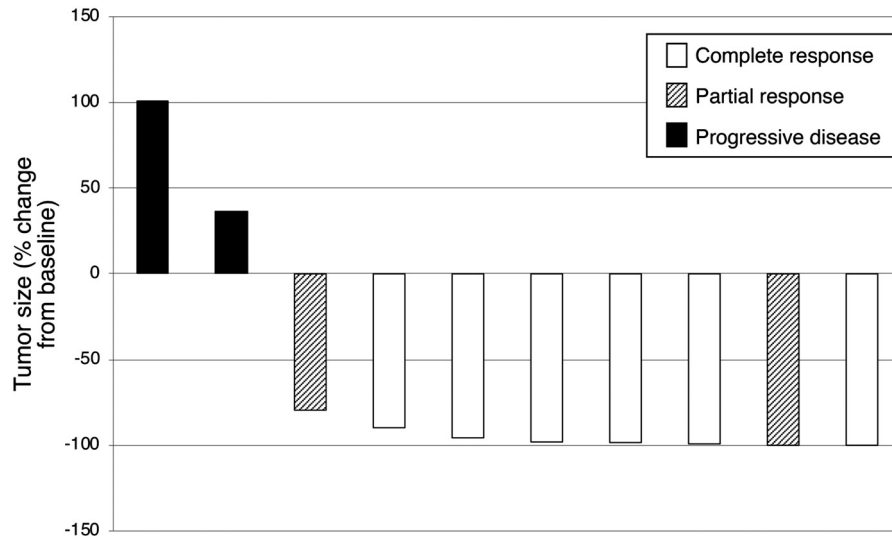
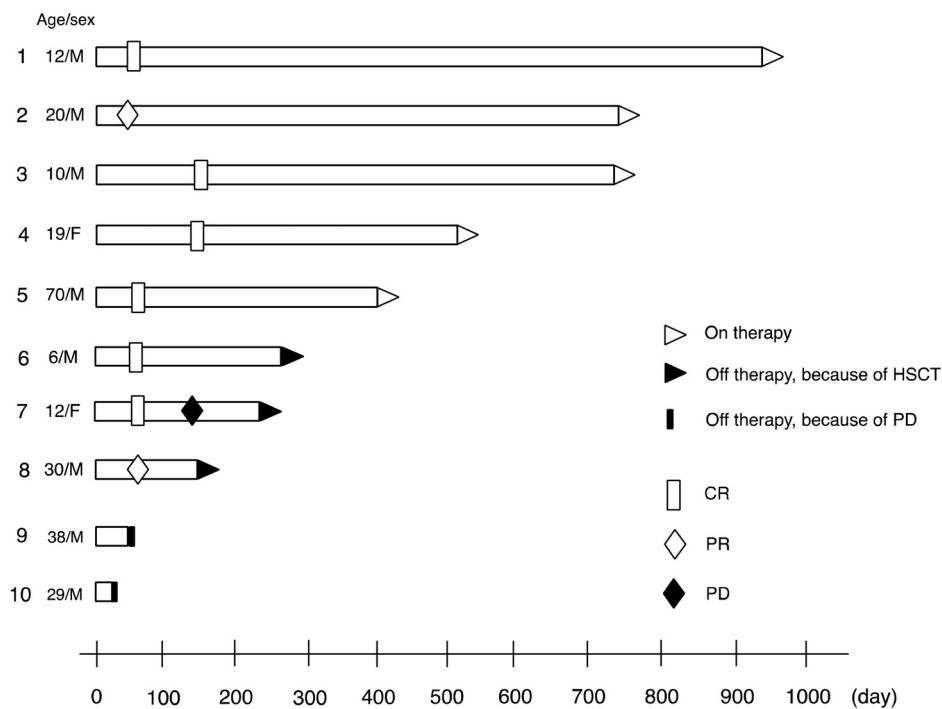


図1 アレクチニブ投与例の腫瘍縮小率と最良総合効果



M, male; F, female; HSCT, 同種造血幹細胞移植; CR, 完全奏功; PR, 部分奏功; PD, 進行

図2 アレクチニブを投与した10症例の経過

PCR法で検出される群を微小播種性病変 (minimal disseminated disease, MDD) 陽性群と定義し, MDD陰性群と比較して有意に予後不良であることが報告されている^{27, 28)}. 筆者らは, 小児ALK陽性ALCL 60例に対してリアルタイムPCR法を用いて *NPM-ALK* mRNAの測定を行い, MDD陽性群とMDD陰性群の3年無増悪生存率 (progression-free survival; PFS) がそれぞれ57.8%, 84.9% ($P = 0.016$) と予後因子になることを過去に報告した²⁹⁾. さらに小児のALK陽性ALCLでは, 標準化学療法1コース後に *NPM-ALK* mRNAが検出される微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) 陽性例で累積再発率が81%と極めて高いことが報告されている³⁰⁾. MDDおよびMRD測定については, 近年欧州からリアルタイムPCR法と比較して高精度かつ測定者間での解析誤差が少ないデジタルPCR法での測定法の有用性が示された³¹⁾. 成人の初発例では既にブレンツキシマブ・ベドチンを併用した化学療法が標準治療となっているが, 小児・成人を含めたALCLの初発例において今後はMDDやMRDによる層別化により, 予後良好群では分子標的薬の単剤療法などで治療毒性の軽減を目指し, 予後不良群では標準化学療法にALK阻害薬などの分子標的薬を併用することで治療成績が向上する可能性が考えられる.

結 論

ALCLに対して新しい分子標的薬が日常診療で利用可能となった今日における治療戦略について, 著者らがこれまでに実施した第Ⅱ相医師主導治験および現在進行中の多施設共同臨床試験の内容を含めて総説した. 再発・難治性ALCLでは, 新しい分子標的薬であるブレンツキシマブ・ベドチンやALK阻害薬の高い有効性が報告されている. ブレンツキシマブ・ベドチンは再発・難治例のみならず成人ALCLの初発例にも広く使用されており, 新しい標準治療薬となっている. ALK阻害薬については, 本邦ではアレクチニブが再発・難治性ALK陽性ALCLに対して保険収載されており, 新しい標準治療薬となっている. 分子標的薬によって治療関連毒性を抑えつつ寛解へ導入し, RICを用いたallo-HSCTによって治療関連死亡を減少させることで, 再発・難治性ALCLの治療成績が向上することが期待される. 初発ALK

陽性ALCLではMDDおよびMRDでリスクの層別化を行い, 予後良好群にはアレクチニブを含む分子標的薬を用いて治療を減弱し, 予後不良群には標準化学療法に分子標的薬を併用する治療強化を行うことで, ALK陽性ALCLの治療成績を向上させる治療開発を行うことが求められる.

謝 辞

稿を終えるにあたり, ALCLの研究活動に対してご理解とご支援を頂いております山口大学大学院医学系研究科小児科学講座 長谷川俊史教授ならびに小児科医局員の皆様に心より感謝申し上げます.

引用文献

- 1) Wright D, McKeever P, Carter R. Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study. *J Clin Pathol* 1997; **50**: 128-134.
- 2) Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; **131**: 39-49.
- 3) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al: WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC, 2008
- 4) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; **89**: 3909-3918.
- 5) Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al. CD30 (+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000; **96**: 3681-3695.
- 6) Sibon D, Fournier M, Brière J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J*

- Clin Oncol* 2012 ; **30** : 3939-3946.
- 7) Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma : Results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** : 897-903.
 - 8) Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma : treatment results in a series of 41 children-a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol* 2000 ; **11** : 53-58.
 - 9) Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) -type first-line therapy : a BFM-group study. *J Clin Oncol* 2011 ; **29** : 3065-3071.
 - 10) Mori T, Takimoto T, Katano N, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma : a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol* 2006 ; **132** : 594-597.
 - 11) Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma : A report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** : 5056-5061.
 - 12) Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 ; **16** : 223-230.
 - 13) Strullu M, Thomas C, Le Deley MC, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in relapsed ALK+ anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents : a study on behalf of the SFCE and SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant* 2015 ; **50** : 795-801.
 - 14) Fukano R, Mori T, Kobayashi R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma : a study of children and adolescents in Japan. *Br J Haematol* 2015 ; **168** : 557-563.
 - 15) Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** : 2172-2176.
 - 16) Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** : 2172-2176.
 - 17) Pulford K, Falini B, Banham AH, et al. Immune response to the ALK oncogenic tyrosine kinase in patients with anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2000 ; **96** : 1605-1607.
 - 18) Ait-Tahar K, Damm-Welk C, Burkhardt B, et al. Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood* 2010 ; **115** : 3314-3319.
 - 19) Passoni L, Gallo B, Biganzoli E, et al. In vivo T-cell immune response against anaplastic lymphoma kinase in patients with anaplastic large cell lymphomas. *Haematologica* 2006 ; **91** : 48-55.
 - 20) Fukano R, Mori T, Fujita N, et al. Successful outcome with reduced-intensity condition regimen followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma. *Int J Hematol* 2019 ; **110** : 723-728.
 - 21) Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma : results of a phase II study. *J Clin*

- Oncol* 2012 ; **18** : 2190-2196.
- 22) Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017 ; **130** : 2709-2717.
 - 23) Mossé YP, Lim MS, Voss SD, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma : a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013 ; **16** : 472-480.
 - 24) Mossé YP, Voss SD, Lim MS, et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor : A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017 ; **35** : 3215-3221.
 - 25) Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX) : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; **390** : 29-39.
 - 26) Fukano R, Mori T, Sekimizu M, et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma : An open-label phase II trial. *Cancer Sci* 2020 ; **111** : 4540-4547.
 - 27) Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007 ; **110** : 670-677.
 - 28) Mussolin LI, Damm-Welk C, Pilon M, et al. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia* 2013 ; **27** : 416-422.
 - 29) Iijima-Yamashita Y, Mori T, Nakazawa A, et al. Prognostic impact of minimal disseminated disease and immune response to NPM-ALK in Japanese children with ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Int J Hematol* 2018 ; **107** : 244-250.
 - 30) Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2014 ; **123** : 334-337.
 - 31) Damm-Welk C, Kutscher N, Zimmermann M, Attarbaschi A, Schieferstein J, Knörr F, Oschlies I, Klapper W, Woessmann W. Quantification of minimal disseminated disease by quantitative polymerase chain reaction and digital polymerase chain reaction for NPM-ALK as a prognostic factor in children with anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2020 ; **105** : 2141-2149.

New Therapeutic Strategy for ALK-positive Anaplastic Large Cell Lymphoma

Reiji FUKANO

Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare peripheral T-cell lymphoma. According to anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression, the World Health Organization classifies ALCL into two subtypes : ALK-positive or ALK-negative. Anthracycline-based combination chemotherapy is a standard frontline treatment for ALK-positive ALCL, with a long-term event-free survival rate of 60%-70%. For the salvage treatments of relapsed or refractory cases, the efficacies of brentuximab vedotin or ALK inhibitor have been established. We undertook a phase II clinical trial to investigate the efficacy and safety of alectinib,

which is a second-generation ALK inhibitor, for relapsed or refractory ALK-positive ALCL. Ten patients were enrolled, and objective responses were documented in eight patients (80%), with six complete responses. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) has also been reported to be one of curative treatments for relapsed or refractory ALCL. However, a high rate of treatment-related mortality was observed

in allo-HSCT because of the myeloablative conditioning regimen. We have reported the efficacy of the reduced-intensity conditioning (RIC) regimen for relapsed or refractory ALCL including the patients who did not obtain complete remission at allo-HSCT. The RIC regimen might be able to improve the outcomes of allo-HSCT by reducing treatment-related mortality.