

## 15. 特記事項

### 15.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

- (1) 腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う。
- (2) 時期: 原則として年 2 回、研究グループの会議の際あるいはその前後に行う。
- (3) 対象: プロトコル治療が完了して効果判定に関する CRF が回収され、かつ担当医判定による効果判定 (プロトコル治療完了後の re-staging の効果) が CR または PR の患者。
- (4) 方法: 治療前およびプロトコル治療完了後撮影された CT フィルムまたはそのコピーを用い、研究代表者が指名する 2 名の放射線診断医とともに中央判定を行う。

### 15.2. 病理診断の中央判定 (病理中央診断)

生検で得られたリンパ腫標本に対して全例病理中央診断を行う。

病理中央診断用に登録患者毎に未染標本 10 枚と病理診断票 (別紙、試験開始時に送付) を年 2 回の班会議の際に持参するか、または指定された時期に研究事務局へ送付する。

- ・未染標本と病理診断票の送付先

研究事務局: FAX 052-764-2923

## 15.3.

- 1) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (edited by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al), IARC Press, Lyon, France, 2001
- 2) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31, 1860-1861, 1971
- 3) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Reports of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7: 1630-1636, 1989
- 4) AJCC Manual for Staging of Cancer, 6th ed., Springer, 2002
- 5) JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル 第1版、リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会、長寿科学振興財団、2003
- 5) Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, et al: Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. The IDEC-C2B8 Study Group. *Ann Oncol* 9:527-534, 1998
- 5) Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol.* 13:928-943. 2002
- 5) Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. Phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 18: 317-324, 2000
- 5) Howard OM, Gribben JG, Neuberger DS, et al. Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival. *J Clin Oncol* 20:1288-1294, 2002
- 5) Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Significantly Improves Response and Time to Treatment Failure, But Not Long-Term Outcome in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) *J Clin Oncol* 23:1984-1992. 2005
- 5) Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 16; 3803-3809, 1998
- 5) Hiddemann W, Dreyling M. Mantle Cell Lymphoma: Therapeutic Strategies Are Different from CLL. *Curr Treat Options Oncol.* 4:219-226, 2003
- 5) Vose JM, Bierman PJ, Weisenburger DD, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*;6:640-645, 2000
- 5) Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR, et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol.* 5:793-800, 2003
- 5) *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):13-8.
- 5) Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 2005 *J Clin Oncol.* 2005;23:7013-23
- 5) Fisher RL. Mantle cell lymphoma: at last, some hope for successful innovative treatment strategies. *JCO* 23, 657-658, 2005
- 5) Magni, M, Di Nicola M, Devizzi L, et al. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 96; 864-869, 2000
- 5) Hooijberg E, Sein JJ, van den Berk PCM, et al: Eradication of large human B cell tumors in nude mice with unconjugated CD20 monoclonal antibodies and interleukin 2. *Cancer Res.* 55: 2627-2634, 1995
- 5) Gale RP and Zigelboim J: Modulation of polymorphonuclear leukocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Immunol* 113: 1793-1800, 1974
- 5) Gale RP and Zigelboim J: Polymorphonuclear leukocytes in antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Immunol* 114: 1047-1051, 1975
- 5) Kerst JM, van de Winkel JG, Evans AH, et al. Granulocyte colony-stimulating factor induces hFc gamma RI (CD64 antigen)-positive neutrophils via an effect on myeloid precursor cells *Blood* 81: 1457-1464, 1993
- 5) Van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, et al. Treatment of relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma with a combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) and G-CSF: final report on safety and efficacy.

- Leukemia. 17:1658-1664, 2003
- 5) Rose AL, Smith BE, Maloney DG. Glucocorticoids and rituximab in vitro: synergistic direct antiproliferative and apoptotic effects. *Blood*. 100:1765-1773, 2002
  - 5) Shipp MA, Neuberger D, Janicek M, et al. High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study. *J Clin Oncol* 13:2916-2923, 1995
  - 5) Stoppa AM, Bouabdallah R, Chabannon C, et al. Intensive sequential chemotherapy with repeated blood stem-cell support for untreated poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 15: 1722-1729, 1997
  - 5) Santoro A, Balzarotti M, Tondini C, et al. Dose-escalation of CHOP in non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 10: 519-525, 1999
  - 5) Itoh K, Ohtsu T, Wakita H, et al. Dose-escalation study of CHOP with or without prophylactic G-CSF in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 11: 1241-1247, 2000
  - 5) Ogura M, Kagami Y, Taji H, et al. Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. *Int J Hematol* 77; 503-511, 2003
  - 5) Josting A, Reiser M, Wickramanayake PD, et al. Dexamethasone-BEAM: an effective regimen for cytoreduction prior to high-dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with relapsed/refractory mantle-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000 Mar;37(1-2):185-7
  - 5) Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i11-6
  - 5) Ogura M, Kikuchi A, Kawase T, et al. Phase I/II Study of a New Salvage Chemotherapy with Rituximab (CHASER Therapy) for Relapsed Advanced Follicular Lymphoma (FL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Blood (abstr)*, 2002
  - 5) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 235-242, 2002
  - 5) Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al: Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 19: 389-397, 2001
  - 5) Tobinai K: Clinical trials of a mouse-human chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for B-cell lymphoma in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol*, 48 (Suppl.1) S85-S90, 2001
  - 5) 小椋美知則, 鏡味良豊, 竹内隆浩, 他. 再発難治性悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植を併用した新規超大量化学療法 (CEM療法) の臨床第 I/II 相試験. 第56回癌学会総会抄録集, 1997
  - 5) 田地浩史, 小椋美知則, 鏡味良豊, 他. 悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法 (LEED) の臨床第 I/II 相試験. 第64回日本血液学会総会・第44回日本臨床血液学会総会同時開催抄録集, 2002
  - 5) Philip T, et al. *Blood*. 1991 Apr 1;77(7):1587-92.
  - 5) Jantunen E, Kuitinen T, Nousiainen T. BEAC or BEAM for high-dose therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma? A single centre analysis on toxicity and efficacy. *Leuk Lymphoma*. 2003 44:1151-8
  - 5) Ogura M, Kagami Y, Suzuki R, et al., Phase I/II trial of cure-oriented high-dose chemotherapy with transplantation of CD34+ peripheral blood stem cells purified by the immunomagnetic bead method for refractory hematological malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 40:50-55, 1997
  - 5) Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, et al.: Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol* 17:791-795, 1999
  - 5) Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al.: Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 94: 2217-2224, 1999
  - 5) Ruhstaller TW, Amsler U and Cerny T: Rituximab: active treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma? *Ann Oncol* 11: 374-375, 2000
  - 5) Dervite I, Hober D, and Morel P: Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *New Engl J Med* 344:68-69, 2001
  - 5) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (edited by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al). IARC Press, Lyon, France, 2001
  - 5) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31, 1860-1861, 1971
  - 5) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Reports of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7: 1630-1636, 1989
  - 5) AJCC Manual for Staging of Cancer, 6th ed., Springer, 2002
  - 5) JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル 第1版、リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会、2003

分担研究報告書

進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法確立

分担研究者	森島泰雄	愛知県がんセンター中央病院	副院長・部長
研究協力者	鏡味良豊	愛知県がんセンター中央病院	
	山本一仁	愛知県がんセンター中央病院	
	田地浩史	愛知県がんセンター中央病院	
	大木康彦	愛知県がんセンター中央病院	
	加藤春美	愛知県がんセンター中央病院	

研究要旨

悪性リンパ腫に対する標準的治療法を確立するためには、臨床試験を実施してその evidence を作る必要がある。このためには、施設内において実施された第 I 相、あるいは早期の第 II 相試験による安全性と有効性の結果に基づいて、多施設共同の第 II 相試験、第 III 相試験として日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）のリンパ腫研究グループ（LSG）での多施設臨床研究を推進する必要がある。愛知県がんセンター中央病院血液細胞療法部では以下に記す 2 つの臨床試験につき、パイロットスタディを実施するとともに、主任研究施設としてプロトコールを作成し、臨床試験を開始している。

A. 研究目的

初発進行期かつ国際予後指標（IPI）高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を対象として、rituximab 併用寛解導入化学療法＋自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）を標準的治療として確立するため、導入化学療法である R-biweekly CHOP 療法（A 群）と R-biweekly CHOP/CHASER 療法（B 群）のランダム化第 II 相試験、ならびに、未治療マントル細胞リンパ腫

（MCL）に対して、rituximab 併用寛解導入療法（R-high-CHOP/CHASER）＋自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）の臨床第 II 相試験をおこなうことを目的として、臨床試験プロトコールを完成し、臨床試験を開始する。

B. 研究方法

日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）のリンパ腫研究グループ（Lymphoma Study Group：LSG）に所属する 47 施設の多施設臨床試験として、主任研究者を研究代

表者 森島泰雄、愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部と名古屋第2赤十字病院血液内科をそれぞれ事務局とする2つの臨床試験のプロトコルをJCOGデータセンターの支援を得て作成し、臨床試験を遂行する。

(倫理面への配慮)

研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみが症例を登録する。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、自由意志による同意を、患者本人より文書で得る。本研究はJCOGにおいて臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会が組織され、研究の第三者的監視を実施する。

### C. 研究結果

1) 未治療マントル細胞リンパ腫(MCL)に対して、rituximab 併用寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER) + 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(LEED療法)の臨床第Ⅱ相試験のプロトコルを完成した(資料1)。研究代表者: 森島泰雄 研究事務局代表: 小椋美知則。このプロトコルの症例選択基準は(1)組織学的に核 cyclin D1 陽性マントル細胞リンパ腫、(2)年齢が20歳以上65歳以下、(3)ECOG PS 0-2で十分な臓器機能を有し、(4)臨床病期Ⅲ期、Ⅳ期、(5)測定可能病変が存在し、(6)文書による同意が得られている患者で、主要評価項目は、2年無増悪生存割合。副次的評価項目は、(1)無増悪生存期間、(2)全生存期間、(3)R-high-CHOP/CHASER/LEED療法全体のCR及び全奏効割合(ORR)、(4)R-high-CHOP/CHASERのCR及びORR、

(5)有害事象発現割合、(6)二次がん発生割合である。必要症例数は、閾値2年無増悪生存割合を30%、期待2年無増悪生存割合を50%とし、予定登録数は45例とした。平成21年2月までに12例が登録された。本院からは1例登録し平成21年3月に治療が終了する。重篤な有害事象は認められていない。

2) 初発進行期かつ国際予後指標(IP)高リスク群びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を対象として、rituximab 併用寛解導入化学療法+自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(LEED療法)を標準的治療として確立するため、導入化学療法であるR-biweekly CHOP療法(A群)とR-biweekly CHOP/CHASER療法(B群)のランダム化第Ⅱ相試験を計画し、臨床プロトコルの作成をほぼ完了した(資料2)。研究代表者: 森島泰雄、研究事務局: 鏡味良豊。このプロトコルは症例選択基準は(1)CD20陽性のDLBCLと診断され、(2)年齢調節国際リスク分類(IP)でH-I群、もしくはH群と判定され、(3)臨床病期Ⅱ bulky, Ⅲ, Ⅳ期、(4)年齢が20歳以上65歳以下、(5)ECOG PS 0-2で十分な臓器機能を有し、(6)測定可能病変が存在し、(7)文書による同意が得られている患者である。方法は、step Iの導入化学療法として、無作為化割付後、R-biweekly CHOP療法を6コース(A群)もしくはR-biweekly CHOP/CHASERを各3コースの計6コース(B群)を実施し、PR, CR症例に対しStep IIとして自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法(LEED療法)を実施する。大量療法終了後、PR症例の残存腫瘍には

Step IIIとして治療前の病変部位への照射を施行する。主要評価項目は、登録時からの2年無増悪生存割合とする。副次的評価項目は、(1)step I終了後の完全奏効割合(CR)、(2)step II終了後の(CR+CRu)、(3)登録時からの2年全生存割合、(4)5年無増悪生存割合、(5)5年全生存割合、(6)治療の安全性とする。必要症例数は、Simonの選択デザインに基づき、有効性が低い方の治療群での2年無増悪生存割合が65%で、高い方の治療法がこれを10%以上上回っていた場合に、良い方の治療群を正しく選択する確率を80%以上とすると各群それぞれ30例、計60例が必要となる。以上より、病理中央診断などによる不適格例を計10%弱と見込んで目標症例数は両群合わせて70例とした。本プロトコルは平成21年3月でほぼ完成した。

3) 愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部において実施された悪性リンパ腫のデータベースを後方視的に解析することにより、(1)DLBCLの治療前のリンパ球数が予後に影響すること(論文3)、(2)DLBCL初発時の血清可溶性IL-2受容体レベルが予後予測因子になりうること(論文5)を示した。

#### E. 結論

難治性悪性リンパ腫である進行期マントル細胞リンパ腫とハイリスクび慢性大細胞性B細胞性リンパ腫に対する初回治療法として、初期pilot臨床試験を実施し、これら経験に基づく末梢血造血幹細胞移植併用大量化学療法のプロトコルを完成し、臨床試験を開始する準備を整えた。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1: Ishizawa K, Ogura M, Hamaguchi M, Hotta T, Ohnishi K, Sasaki T, Sakamaki H, Yokoyama H, Harigae H, Morishima Y. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study. *Cancer Sci.* 2008 Dec 14. [Epub ahead of print]
- 2: Asano N, Yamamoto K, Tamaru JI, Oyama T, Ishida F, Ohshima K, Yoshino T, Nakamura N, Mori S, Yoshie O, Shimoyama Y, Morishima Y, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood.* 2008 Dec 15. [Epub ahead of print]
- 3: Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami Y, Morishima Y. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol.* 2008 Dec;81(6):448-53.
- 4: Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I,

- Ohshima K, Nishikori M, Tamaru J, Taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*. 2008 Aug;93(8):1195-202. Epub 2008 Jun 12.
- 5: Oki Y, Kato H, Matsuo K, Kuwatsuka Y, Taji H, Yamamoto K, Kagami Y, Morishima Y. Prognostic value of serum soluble interleukin-2 receptor level in patients with diffuse large B cell lymphoma, treated with CHOP- or RCHOP-based therapy. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jul;49(7):1345-51.
- 6: Gomyo H, Kagami Y, Kato H, Kawase T, Ohshiro A, Oyama T, Kamiya Y, Taji H, Nakamura S, Ogura M, Morishima Y. Primary hepatic follicular lymphoma : a case report and discussion of chemotherapy and favorable outcomes. *J Clin Exp Hematop*. 2007 Nov;47(2):73-7.
- 7: Oki Y, Ogura M, Kato H, Kikuchi A, Taji H, Kagami Y, Oshiro A, Tsujimura A, Yamamoto K, Morishima Y. Phase II study of a salvage regimen using cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide, and rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci*. 2008 Jan;99(1):179-84.
- 8: 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, Fukuda H, Takashima S, Tobinai K: Autologous Bone Marrow Transplantation Study Group; Breast Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 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 Jan;99(1):145-51.
2. 学会発表
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

「進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した効果的治療に関する臨床研究」

研究分担者 朝長 万左男 （長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）

#### 研究要旨

分担研究者は、本年度から開始された本臨床研究「進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した効果的治療に関する臨床研究」で、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）とマンテル細胞リンパ腫（MCL）に対する大量化学療法を併用した自家造血幹細胞移植療法の臨床試験のプロトコールの立案・作成作業に参加してきた。

これらのうち MCL に対する臨床試験は、すでに日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）委員会により承認され症例の登録が行われている。DLBCL に対する臨床試験はプロトコールコンセプトが承認され、現在フルプロトコールの作成がすすめられている。

当施設では MCL に対する臨床試験が施設倫理委員会で承認され、症例登録の準備が完了している。また DLBCL に対する臨床試験の開始に向けて、試験治療を検証するための準備を進めている。

#### A. 研究目的

本研究の目的は、近年開発された大量化学療法を併用した効果的治療法を用いて、進行期難治性 B 細胞リンパ腫のより有効な薬物療法を確立して、当該疾患患者の生命予後と生活の質を改善させることにある。以下、本臨床試験における研究目的を述べる。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）とマンテル細胞リンパ腫（MCL）に対する大量化学療法を併用した自家造血幹細胞移植療法の第 II 相試験を行う。MCL に対しては R-high-CHOP/CHASER/LEED+APBSCT 療法の有用性の検証を、DLBCL に対しては LEED+APBSCT 前治療としての biweekly R-CHOPx6 療法と biweekly



R-CHOPx3 に引き続いての CHASERx3 療法の有用性の比較検証を行う。

## B. 研究方法

本研究での 2 つの臨床試験は日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) において、以下のステップを踏んで作業を進めて来た。

1. JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会で本臨床試験の基本方針を検討し、合意を得た。
2. プロトコールコンセプトを作成し、JCOG リンパ腫グループの全施設に送付してアンケート調査を行った上で、JCOG リンパ腫グループの班会議においてグループ全体の合意を得た。
3. JCOG 委員会にプロトコールコンセプトを提出して審査を受け承認された。
4. 厚生労働科学研究費補助金によるがん臨床研究事業への応募課題として 2 つの臨床試験の研究計画を合わせて提出し、研究課題として採択された。
5. MCL に対する臨床試験は、すでに日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 委員会により承認され症例の登録が開始された。

(倫理面への配慮)

適切な症例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症例を登録する。
2. 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、個人情報保護を厳守する。
4. 臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による、臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

## C. 研究結果

MCL に対する臨床試験は、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 委員会により承認され症例の登録が行われている。DLBCL に対する臨床試験はフル プロトコールの作成がすすめられている。

当施設では MCL に対する臨床試験が施設倫理委員会で承認され、症例登録の準備が完了している。また DLBCL に対する臨床試験の開始に向けて、試験治療を検証するための準備を進めている。

## D. 考察

本研究の対象疾患である進行期難治性B細胞リンパ腫に対して現在まで、大量化学療法と自家造血幹細胞移植療法の有用性が示唆されてきたが、至適治療をめぐってこれまで議論が多かった。

今回我々はMCLとDLBCL患者を対象に、数年先に標準治療となる確率の高い大量化学療法の中でも、日本で開発されたCHSAER-LEED療法の有用性を検証するための2つの第II相試験を計画した。

海外で進行中の同様の疾患に対する臨床試験結果と併せて、本研究結果が新たな標準的治療法の開発に寄与することが予想される。

#### E. 結論

MCLに対する臨床試験は本年度開始され、DLBCLに対する臨床試験は次年度以降早期に開始される予定である。本研究によって、進行期難治性B細胞リンパ腫に対する、新たな標準治療確立と当該疾患患者の予後改善が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Niino D, Tsukasaki K, Torii K, Imanishi D, Tsuchiya T, Onimaru Y, Tsushima H, Yoshida S, Yamada Y, Kamihira S, Tomonaga M. : Human Herpes

virus 8-negative primary effusion lymphoma with BCL6 rearrangement in a patient with idiopathic CD4 positive T-lymphocytopenia. *Haematologica*, 93(1), e21-23, 2008

- Iwanaga M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Genetic Predisposition for Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance-Reply 2. *Mayo Clin Proc*, 83(5): 603, 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 transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14(6):702-708, 2008
- Onimaru Y, Tsukasaki K, Murata K, Imaizumi Y, Choi YL, Hasegawa H, Sugahara K, Yamada Y, Hayashi T, Nakashima M, Taguchi T, Mano H, Kamihira S, Tomonaga M. Autocrine and/or paracrine growth of aggressive ATLL cells caused by HGF and c-Met. *Int J Oncol.* 33(4):697-703. 2008
- Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota KI, Miyazaki Y, Fukushima T, Hata T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Momita S, Kamihira S, Tomonaga M. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood.* 113: 1639-1650, 2008
- Nagai K, Jinnai I, Hata T, Usui T, Sasaki D, Tsukasaki K, Sugahara K, Hishikawa Y, Yamada

Y, Tanaka Y, Koji T, Mano H, Kamihira S, Tomonaga M: Adhesion-dependent growth of primary adult T cell leukemia cells with down-regulation of HTLV-I p40Tax protein: a novel in vitro model of the growth of acute ATL cells. *Int J Hematol* 88(5), 551-564, 2008

- Fukushima T, Horio K, Matsuo E, Imanishi D, Yamasaki R, Tsushima H, Imaizumi Y, Ohshima K, Hata T, Yoshida S, Miyazaki Y, Tomonaga M: Successful cord blood transplantation for mycosis fungoides. *Int J Hematol*, 88(5), 596-598, 2008

## 2. 学会発表

- 朝長万左男: S27-1 遺伝子診断時代における血液細胞形態学の進化; 第113回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2008年3月27日~29日, 大分. 解剖学雑誌 第113回総会・学術集会抄録号 p136.
- Tsukasaki, K., Tobinai, K., Yamamoto, K., Uike, N., Utsunomiya, A., Uozumi, K., Tomonaga, M., Matsu shima, 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(ATL) and Peripheral T-Cell Lymphoma(PTCL). : New treatment modalities Poster Session II : 255 : 10<sup>th</sup> International Conference on Malignant Lymphoma. June 6-7, 2008. Lugano, Switzerland. *Annals of Oncology* 19(Suppl4), iv160.
- 森内浩幸, 増崎英明, 土居浩, 片峰茂, 上平憲, 朝長万左男, 池田柊一, 木下研一郎, 青柳潔, 森崎正幸, 牟田郁夫, 伊達木伸男, 辻芳郎, 山崎晋一郎, 浦川末子: 一般演題口演 疫学, その他 0-01 長崎県 ATL ウィルス母子感染防止協力事業: 20周年の総括; 第1回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2008年8月23日~24日, 東京. プログラム p15.
- 田野崎隆三, 鶴池直邦, 宇都宮興, 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, 竹中竹春, 神奈木真理, 松岡雅雄, 岡村純: 一般演題口演 ATL(治療) 0-19 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; 第1回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2008年8月23日~24日, 東京. プログラム p24.
- 福島卓也, 森内幸美, 田口潤, 宮崎泰司, 塚崎邦弘, 朝長万左男: 一般演題口演 ATL(治療) 0-20 長崎県における成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)に対する臍帯血移植の治療成績; 第1回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2008年8月23日~24日, 東京. プログラム p24.
- 宇都宮興, 田野崎隆三, 鶴池直邦, 朝長万左男, 崔日承, 山中竹春, 岡村純: ポスターセッション ATL(病態, その他) P-12 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. プログラム p36.
- 鬼丸康之, 塚崎邦弘, 今泉芳孝, 崔永林, 長谷川寛雄, 菅原和行, 山田恭暉, 林徳真吉, 中島正洋, 田口尚, 間野博行, 上平憲, 朝長万左男: ポスターセッション ATL(病態, その他) P-16 幹細胞増殖因子(HGF)と c-MET のオートクライン/パラクライン機構による aggressive ATLL 細胞の増殖; 第1回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2008年8月23日~24日, 東京. プログラム p38.
- 田口潤, 福島卓也, 糸永英弘, 澤山靖, 今泉芳孝, 今西大介, 波多智子, 宮崎泰司, 朝長

万左男：一般演題：血液1：86 非血縁者間同種  
骨髄移植後、脳内腫瘍を形成した ALL 症例；第  
282回九州地方会，2008年8月23日，沖縄。第  
282回九州地方会プログラム p57。

● 崔日承，塚崎邦弘，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，鈴  
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：PS-1-88 成  
人T細胞白血病リンパ腫（ATL）における微小残  
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，2008年10月10日～  
12日，京都。臨床血液49（9），p966。

● 富永信也，今西大介，今泉芳孝，朝長万左男，松尾  
江美，田口尚：PS-2-126 初発時より全身性アミ  
ロイドーシスにより多臓器不全，非閉塞性腸管虚  
血症を呈した多発性骨髄腫の1例；第70回日本  
血液学会総会，2008年10月10日～12日，京都。臨  
床血液49（9），p1077。

● 宇都宮與，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，松  
永士朗，上田龍三：0-330 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日本癌学会学術集会，2008年10月28日～  
30日，名古屋。第67日本癌学会学術集会プログラム  
p182。

● 横川真理，今泉芳孝，新野大介，土屋健史，福島卓  
也，波多智子，大島孝一，宮崎泰司，塚崎邦弘，朝長  
万左男：発表：Waldenstrom macroglobulinemia  
を呈した肺MALTリンパ腫；第283回九州地方  
会，2008年11月16日，熊本。第283回九州地方会  
プログラム p72。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

（例）該当なし

2. 実用新案登録

（例）該当なし

3. その他

（例）該当なし

進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した効果的治療  
に関する臨床研究

分担研究者 張 高明 新潟県立がんセンター新潟病院 内科

研究要旨：初発進行期かつ国際予後指標高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）及びマントル細胞リンパ腫においては、悪性リンパ腫の標準治療である R-CHOP をおこなった場合、その予後は不良である。これらの疾患に対し、将来的な標準的治療を見据えた効果的治療法を検討する目的で、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を組み入れた治療法のランダム化第 II 相試験と臨床第 II 相試験をそれぞれの疾患群で実施する。

A. 研究目的

初発進行期かつ国際予後指標(IPD)高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を対象として、rituximab 併用寛解導入化学療法+自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）を標準的治療として確立するため、導入化学療法である R-biweekly CHOP 療法(A 群)と R-biweekly CHOP/CHASER 療法(B 群)のランダム化第 II 相試験をおこなう。また、未治療マントル細胞リンパ腫(MCL)に対して、rituximab 併用寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER) + 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(LEED 療法)の臨床第 II 相試験をおこなう。

B. 研究方法

A) DLBCL に対するランダム化第 II 相試験

症例選択基準は(1) CD20 陽性の DLBCL と診断され、(2)年齢調節 IPI で H-I 群、もしくは H 群と判定され、(3)臨床病期 II

bulky, III, IV期、(4)年齢が 20 歳以上 65 歳以下、(5) ECOG PS 0-2 で十分な臓器機能を有し、(6)測定可能病変が存在し、(7)文書による同意が得られている患者。

方法は、step I の導入化学療法として、無作為化割付後、R-biweekly CHOP 療法を 6 コース(A 群)もしくは R-biweekly CHOP/CHASER を各 3 コースの計 6 コース(B 群)を実施し、PR, CR 症例に対し Step II として自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法(LEED 療法)を実施する。大量療法終了後、PR 症例の残存腫瘍には Step III として治療前の病変部位への照射を施行する。主要評価項目は、登録時からの 2 年無増悪生存割合とする。副次的評価項目は、(1)step I 終了後の完全奏効割合(CR)、(2)step II 終了後の(CR+CRu)、(3)登録時からの 2 年全生存割合、(4)5 年無増悪生存割合、(5)5 年全生存割合、(6)治療の安全性とする。必要症例数は、Simon の選択デザイン

ンに基づき、有効性が低い方の治療群での2年無増悪生存割合が65%で、高い方の治療法がこれを10%以上上回っていた場合に、良い方の治療群を正しく選択する確率を80%以上とすると各群それぞれ30例、計60例が必要となる。以上より、病理中央診断などによる不適格例を計10%弱と見込んで目標症例数は両群合わせて70例とした。この症例数を集積するために、これまでにJCOG-LSGでおこなった臨床研究から3年が必要であると見込まれる。

#### B) MCLに対する第Ⅱ相試験

症例選択基準は(1)組織学的に核cyclin D1陽性マンデル細胞リンパ腫、(2)年齢が20歳以上65歳以下、(3)ECOG PS 0-2で十分な臓器機能を有し、(4)臨床病期Ⅱ bulky、Ⅲ期、Ⅳ期、(5)測定可能病変が存在し、(6)文書による同意が得られている患者。主要評価項目は、2年無増悪生存割合。副次的評価項目は、(1)無増悪生存期間、(2)全生存期間、(3)R-high-CHOP/CHASER/LEED療法全体のCR及び全奏効割合(ORR)、(4)R-high-CHOP/CHASERのCR及びORR、(5)有害事象発現割合、(6)二次がん発生割合。

#### C. 研究結果

##### 1) DLBCL, MCLに対する自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法

平成20年1月-12月において、当科で12例のH-I, H riskのDLBCLに対して自己末梢血幹細胞移植併用R-LEED療法を実施した。症例の内訳は表1に示す。年齢中央値は59(20-75)才、男女比は11/1、初発時のIPIは、H-I risk:8例、High risk:4例であった。また、移植時の状況はCR1:8例、CR2:1例、PR1:2例、REL:1例であった。

なお、70歳以上の症例では体表面積=1m<sup>2</sup>として化学療法薬を減量した。

##### 2) R-LEED療法による有害事象

R-LEED療法実施時の血液毒性以外の有害事象を表2に示す。消化器毒性はgrade3の出現は無く、grade2が12例中8例(食欲不振、下痢)、ASL/ALTはgrade3が3例、grade2が4例に見られた。発熱性好中球減少症が9例認められたが、全例が抗生剤、抗真菌剤の経静脈的投与にて軽快した。腎機能、心機能、肺機能は全てgrade0であり、治療関連死亡は認められなかった。

##### 3) 自己末梢血幹細胞移植後の血球回復

自己末梢血幹細胞移植後の血球回復および輸血状況を表3に示す。移植されたCD34陽性細胞数の中央値は4.64(0.67-26.8)×10<sup>6</sup>/kgであった。移植後の血球回復の中央値は好中球数500以上が9(8-11)日、血小板数2万以上が11(8-14)日と迅速であった。移植後の輸血に関しては、赤血球輸血中央値が2(0-4)単位、PC輸注が30(0-60)単位であった。

#### D. 考察

IPIがhigh-intermediateあるいはhigh riskの中等度悪性非ホジキンリンパ腫に対する治療戦略はRituximabの登場により大きく変貌している。しかしながら、予後不良群に対する強化療法としての自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の役割はphase IIレベルでは検証されているが、比較試験での明確な有効性は未だに確立されていない。今回の臨床研究においては、導入化学療法からRituximabを併用し、かつ大量化学療法による治療効果の強化を検証する予定であるが、ほぼ同様の治療戦略を検証した今回の当科の検討でも

昨年と同様、大量化学療法の実証された。

#### E. 結論

Rituximab 併用導入化学療法および自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の集学的治療によって予後不良中等度悪性非ホジキンリンパ腫の治療成績が向上する可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

論文発表

1. 張 高明. 再発または難治性多発性骨髄腫におけるボルテゾミブ治療の実

際 医薬ジャーナル 第 44 卷 第 7 号:1721-1734, 2008

2. 張 高明. 効果判定. みんなに役立つ多発性骨髄腫の基礎と臨床, 225-236, 2008年8月20日
3. 張 高明. 抗がん剤を知る(13) 薬剤選択のための知識 ボルテゾミブ 臨床腫瘍プラクティス 4(3): 257-260, 2008

学会発表: 該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1 症例のまとめ

患者数	12
年齢中央値 (range)	59 (20-75)
男性/女性	11/1
組織型	
diffuse large, B	12
初発時 IPI	
H-I risk	8
High risk	4
移植時の状態	
CR1	8
CR2	1
PR1	2
REL	1



表 2 R-LEED 療法における有害事象のまとめ

有害事象	NCI-CTC(version 3.0) grade				
	0	1	2	3	4
嘔気	3	7	1	0	0
食欲不振	0	4	8	0	0
下痢	2	2	8	0	0
心機能障害	12	0	0	0	0
肝機能障害	0	5	4	3	0
腎機能障害	12	0	0	0	0
感染症	3	-	0	9	0

表 3 自己末梢血幹細胞移植後の血球回復

移植 CD34 陽性細胞数 ( $\times 10^6/\text{kg}$ )	4.64 (0.67-26.8)
血球回復日数	
好中球数 $> 500 / \mu\text{l}$	9(8-11)
血小板数 $> 20000 / \mu\text{l}$	11(8-14)
赤血球輸血単位数	2(0-4)
血小板輸注単位数	30(0-60)

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究補助金）  
分担研究報告書

分担研究課題名：進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した  
効果的治療に関する臨床研究

分担研究者：鶴池 直邦 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター血液内科部長

研究要旨

再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して、2008 年 1 月、6 月に新しい発想の放射免疫療法薬として Zevarin が各々製造承認、薬価収載された。今回われわれは 10 症例に対して Zevarin 投与を行ったので報告する。

A. 研究目的

再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫の 10 例に対して Zevarin を投与したので、現時点での抗腫瘍効果、有害事象などを検討する。

B. 研究方法

2008 年 10 月から 2009 年 2 月の間に Zevarin を投与した再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫 10 例について検討した。年齢 31 - 80 歳、男/女 6/4、follicular/MALT lymphoma 8/2 例。うち 4 例は投与後の期間が短く効果判定ができなかったが、他の 6 例について効果判定が可能であった。

C. 研究結果 (Table1,2)

① 前治療はすべての症例で Rituximab を含む 1-8 レジメの化学療法が施行され、1 例は放射線治療後、1 例は同種末梢血幹細胞移植 (RIST) 施行例であった。  
② リンパ腫診断から Zevalin 投与までの期間は平均 5.8 (1.1-9.3) 年であった。

③ 治療効果判定可能であった 6 例中、CR/PR/SD が各々 4/1/1 (全奏効割合 83%、完全寛解率 67%) であった。

④ 有害事象については非血液毒性は grade1 の消化器症状 (嘔気) など軽度で、脱毛はみられなかった。血液毒性は、とくに血小板減少は吹米で観察された 6-8 週後より早期により強度に出現する症例があり、3 例に血小板輸血 (2 例では投与後 3 週目) を必要とした。

⑤ 院内での抱合については、放射線科医師・薬剤師と十分連携すれば、抱合率は  $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$  とも平均 97% 以上 (96% 以下は一度もなかった) と全例問題なかった。しかし、室温が 17℃ 未満のときに抱合率が低い傾向にあり、冬季には室温を上げバイアルが 20℃ 程度になったことを確認後に抱合を開始することが望ましい。

⑥ 高薬価の治療ではあるが、メディカルソーシャルワーカー (MSW) に予め高額医療として介入してもらうことにより問題はおきなかった。

#### D. 考察

Rituximab を含んだ多剤併用化学療法施行後に再発・再燃した低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して、Zevarin は比較的短期間に高率に抗腫瘍効果が認められた。

有害事象は血球減少が早期に出現する例があることから、<sup>90</sup>Y 注射後 2 週間目頃から定期的な血液検査が最低週 1 回は必要である。しかし、他の有害事象は少なく外来治療が十分可能であると考えられた。

血液内科医師のみでなく、放射線科医師・薬剤師・看護師・MSW とのチームワークが必要であり、いわゆるチーム医療のモデルケースになりうると考えられた。

#### E. 結論

再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Zevarin 療法は、院内での多種職のチーム医療体制を作り上げることに、「患者さんにやさしい」治療を提供できる有用な治療法であると思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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 transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell

leukemia/lymphoma: Impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biology of blood and marrow transplantation* 14: 702-708, 2008.

2. Nagai H, Yano T, Watanabe T, Uike N, Okamura S, Hanada S, Kawano F, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Nishiura T, Hotta T, Horibe K. Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 143: 672-680, 2008.

3. Frequent microsatellite instability in non-Hodgkin lymphomas irresponsive to chemotherapy. Miyashita K, Fujii K, Yamada Y, Hattori H, Taguchi K, Yamanaka T, Yoshida MA, Okamura J, Oda S, Muta K, Nawata H, Takayanagi R, Uike N. *Leukemia Research* 32:1183-1195, 2008.

4. 油布祐二, 岡村 純. 特集 ATL と HTLV-1 研究の最近の進展 ATL 患者に対するミニ移植研究に関する研究成果と今後の課題. *血液・腫瘍科*, 56(5):549-555, 2008 5 月

5. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, R.D.Gascoyne, J.M.Vose, J.O.Amitage, D.D.Weisenburger and 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