

T-cell lymphoma project. *Annals of oncology* doi:10. 1093/annonc/mdn696, 2009.

6. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, Uike N, Niino H, Takenaka K, Nagafuji K, Miyamoto T, Harada M, Takatsu K, Akashi K. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J. Exp. Med.* Vol206 No.1 183-193, 2009.

7. 小島勝己、竹下盛重、神原 豊、大神明子、松本慎二、鍋島一樹、川本研一郎、鶴池直邦。縦隔大細胞型 B 細胞性悪性リンパ腫 11 例の細胞学のおよび浸潤パターンの検討。 *J.Jpn.Soc.Clin.Cytol*, 47(3):177-182, 2008 5 月

8. 飛内賢正、亀岡淳一、鶴池直邦、品川篤司、瀧田盛仁。座談会 悪性リンパ腫の診断と治療 (2007 年 12 月 27 日、日本内科学会事務局会議室) *日本内科学会雑誌*, Vol.97,p125-142,2008 7 月

9. 油布祐二、鶴池直邦。《悪性リンパ腫を極める: 各病理組織型に基づく治療法》末梢性 T 細胞リンパ腫。 *内科* Vol 102, p326-329, 2008 8 月、株式会社南江堂、東京都

10. 鶴池直邦。悪性リンパ腫治療後の晩期障害と二次癌。よくわかる悪性リンパ腫のすべて (編者: 飛内賢正) p372-381,2008 9 月、株式会社永井書店、大阪市

11. 崔 日承、岡村 純。成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対する移植。みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 (下巻) (編者: 神田善伸) II 臨床編 c 疾患各論 p157-161,2008、*医薬ジャーナル*、大阪市

12. 鶴池直邦。がん医療におけるコミュニケーション・スキル- 実践編- 血液腫瘍 (男性) におけるコミュニケーション・スキル。 *医薬の門* (監修: 内富庸介) 49 巻 1 号 p38-45, 2009 1 月、鳥居薬品株式会社、東京都

2. 学会発表

【国際学会】

1. Okamura J, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yamanaka T. Long-term survival of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) by reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) from HLA-matched sibling donors (MSD); The Japanese ATL-RIST study. 33th European Society for Medical Oncology Congress. September, 12-16, 2008 Stockholm.

2. Uike N, Tsukasaki K, Utsunomiya A, Tobinai K, Morishima Y, 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 (Pts) with Relapsed or Refractory Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATLL) and Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL): 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 稜, 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 I 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, 骨髓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形 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, 鈴木 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, 鈴木淳司, 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, 鈴木 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, 鈴木淳司, 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. 鵜池 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、鵜池 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、鵜池 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、鵜池 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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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を併用した効果的治療に関する臨床研究

分担研究者 小椋美知則 名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科部長

研究要旨

1. 通常の化学療法では極めて予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III~IV 期) マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma; MCL) を対象とし、新規に開発した R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法の組合せである R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法による治療を臨床第 II 相試験として実施し、無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間の延長、生存割合の向上、CR 割合および奏効割合、および導入療法の CR 割合および奏効割合の向上と、有害事象発現割合、重篤な有害事象発現割合、および二次がん（登録後の異時性重複がん）発生割合について検討、評価する。平成 20 年度は、この臨床第 II 相試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の Lymphoma Study Group (LSG) での試験を開始し、症例登録中である。
2. 標準的治療である R-CHOP 療法では予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III~IV 期)、高リスク群 (International Prognostic Index; IPI で high-intermediate risk および high-risk の 2 群) び慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) を対象として、Step I 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、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)治療の安全性とし、検討、評価する。平成 20 年度は、この臨床第 II 相試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の Lymphoma Study Group (LSG)において実施するために、本試験のプロトコールの作成と最終検討を行った。

3. 再発・難治の MCL および低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する、新規薬剤である ibritumomab tiuxetan の臨床第 II 相試験を実施した。

A. 研究目的

1. 通常の化学療法では極めて予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III~IV 期) マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma; MCL) の生命予後を改善するために、新規に開発した R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法を、JCOG-LSG において多施設共同臨床第 II 相試験として実施することで、有効性と安全性を評価する。
2. 標準的治療である R-CHOP 療法では予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III~IV 期)、高リスク群 (International

Prognostic Index; IPI で high-intermediate risk および high-risk の 2 群)び慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) を対象として、Step I 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。以上の連続的治療法を、JCOG-LSG において多施設共同臨床

ランダム化比較第II相試験として実施することで、各治療群の有効性と安全性を評価する。

3. 通常の化学療法では治癒が極めて困難であるMCLおよび低悪性度B細胞リンパ腫の再発・治療抵抗例に対して新規薬剤の放射免疫療法剤であるibritumomab tiuxetanの有効性と安全性を開発治験としての多施設共同臨床第II相試験で検討、評価する。

B. 研究方法

1. JCOG-LSGにおける多施設共同研究(JCOG0406 試験)として、R-high-CHOP/CHASER療法による寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法LEED療法のsingle armの臨床第II相試験として予定登録数45例、登録期間4年、追跡期間5年で試験実施中である。
2. JCOG-LSGにおける多施設共同研究として、Step I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、一連の連続的治療法を、多施設共同臨床ランダム化比較第II相試験として実施する予定である。

3. 再発・治療抵抗例のMCLおよび低悪性度B細胞リンパ腫に対して、開発治験として、放射免疫療法剤である⁹⁰Y標識抗CD20マウスモノクローナル抗体ibritumomab tiuxetanの有効性と安全性を検討する多施設共同臨床第II相試験を実施した。

C. 研究結果

1. JCOG-LSGにおける多施設共同研究として、2008年6月30日に登録が開始され、2009年3月現在、46施設が施設IRB承認を受けて試験登録中であり、2009年2月28日現在で12例が登録された。
2. 2009年3月現在、プロトコールの作成作業の最終段階である。
3. 再発・治療抵抗例のMCLおよび低悪性度B細胞リンパ腫40例に対して¹¹¹Iを標識した抗CD20マウスモノクローナル抗体での画像評価後に、⁹⁰Y標識抗CD20マウスモノクローナル抗体ibritumomab tiuxetanを投与した。83%の全奏効割合と68%の完全奏効割合の効果認め、無増悪生存期間中央値は9.6ヶ月

であった(別紙、表 2)。R-CHOP 療法治療歴があっても高い有効性が確認できた。主な毒性は遅延性発現かつ一過性の血液毒性であり、重篤な血液毒性は認めなかった。

D. 考察

1. JCOG0406 試験は登録開始後 8 ヶ月で、登録予定集積ペースを上回る順調な登録がなされていて、2009 年 3 月現在までに、試験を中断すべき緊急かつ重篤な有害事象の報告はなく、試験継続中であり、このペースでの順調な試験遂行が期待される。
2. DLBCL に対する本プロトコルおよび説明同意文書作成により平成 21 年度より、臨床試験を開始し予測通りの治療改善結果が得られることを期待する。
3. ^{90}Y 標識抗 CD20 マウスモノクローナル抗体 ibritumomab tiuxetan は再発・治療抵抗例の MCL および低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して安全かつ有効な薬剤として、JCOG0406 試験後の再発例にも期待される。

E. 結論

1. 難治性リンパ腫の代表的疾患群である MCL に対して、国際的な評価に十分値する本 JCOG0406 研究は、順調な症例登録状況であり、次年

度も順調な試験継続・遂行が期待される。

2. 難治性高リスク群 DLBCL に対して、国際的な評価に値する本研究遂行に必要なかつ十分な、論理的、倫理的、科学的に適切かつ妥当なプロトコルおよび説明同意文書作成がほぼ完成し、次年度での本試験の開始が期待される。

F. 健康被害情報

1. 症例登録中の JCOG0406 試験では許容内と判断される一過性の有害事象が 2 例で報告されているのみであり、試験遂行を中断すべき、緊急かつ重篤な有害事象の報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Ogura M. Recent therapeutic progress in diffuse large non-Hodgkin lymphoma: focusing on diffuse large-B-cell lymphoma and follicular lymphoma. Rinsho Ketsueki. 2008 49: 1434-50.
- ② Tobinai K, Watanabe T, Ogura M. et al; Japanese phase II study of ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. Cancer Sci. 2009 100:158-64.
- ③ Ishizawa K, Ogura M.

Hamaguchi M, et al. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study. Cancer Sci. 2008 (Epub ahead of print)

2. 学会発表

- ① 小椋美知則ら；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。日本血液学会総会 2008 年 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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を併用した効果的治療に関する臨床研究」
(H19-がん臨床一般-027)

分担研究者 笠井正晴 特定医療法人北楡会札幌北楡病院院長

研究要旨

びまん性大細胞型リンパ腫は組織型もバリエーションがあり均一なリンパ腫の集団ではない。また組織的にびまん性大細胞型リンパ腫と診断されている群に対する化学療法も標準療法は定められているが治療成績を向上させる臨床研究が行われている（JCOG0601）。また「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研究に関する臨床研究」は症例の集積のために検討中である（H19-がん臨床一般-027）。今回 B 細胞性リンパ腫の中でも代表的なびまん性大細胞型リンパ腫と濾胞性リンパ腫に分けがん抗原として代表的な WT-1 の発現を検討し悪性度との関連性を検討した。その結果、濾胞性リンパ腫では発現頻度は低く、びまん性大細胞型リンパ腫では発現が高かった。さらに WT-1 の発現陰性群では全例生存中であった。リンパ腫の難治性を検討する際に WT-1 の発現は悪性化の指標の一つとなりうると考えられた。今後難治性の判定と治療法の選択に WT-1 の発現を検討することは有用であると考えられた。

A. 研究目的

WT-1(Wilms' Tumor Gene) 遺伝子は小児の腎癌である Wilms' 腫瘍の原因遺伝子で転写因子をコードしている。予後不良因子の一つとして WT-1 蛋白は腫瘍関連抗原の一つであり、さまざまな癌での発現が示唆されている。また、ペプチドとして細胞障害性 T リンパ球を誘導する免疫療法に応用されている代表的なもののひとつである。今

回 B 細胞リンパ腫の代表であるびまん性大細胞型リンパ腫と濾胞性リンパ腫の組織での WT-1 蛋白の発現と臨床像と予後について解析した。

B. 研究方法

組織学的にリンパ腫と診断された成人で凍結切片を有する 5 年内の症例。濾胞性リンパ腫 14 例（男 5 例 平均年齢 62 歳、女 9

例 53 歳)、びまん性大細胞型リンパ腫 16 例 (男 8 例 67 歳、女 8 例 66 歳)。倫理指針の基づき同意を取得しているものを対象とした。リンパ腫病型別全生存率を検討した。またリンパ組織凍結切片を用いて WT-1 の免疫染色法を ABC (アビジン-ビオチンペルオキシダーゼ) 法にておこなった。1 次抗体としてマウスモノクローナル抗体 (6FA2) (Dako, USA)、2 次抗体としてビオチン化抗マウスモノクローナル抗体 (Dako, USA) を用いた。判定は第 3 者の病理医により陽性、陰性コントロール下で染色程度により陽性 (+)、強陽性 (++) に分類された。

C. 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。

D. 研究結果

リンパ腫病型別全生存率を示す [資料 1]。本研究において検討した症例の予後はよく、濾胞性リンパ腫は 100% 生存していた。びま

ん性大細胞型リンパ腫においても 90% 以上の生存が得られていた。次にリンパ腫に対する凍結標本を用いた免疫染色法による WT-1 染色結果を示す [資料 2]。細胞の悪性度の低い濾胞性リンパ腫では組織の WT-1 染色陽性率は濾胞性リンパ腫では陽性例 6 例 (うち強陽性例は 1 例) 43%、びまん性大細胞型リンパ腫では陽性例 13 例 (強陽性例 2 例) 81% の陽性率であった。WT-1 が細胞の悪性度を示す一つのマーカーとなると考えられた。

E. 考察

びまん性大細胞型リンパ腫は濾胞性リンパ腫に比し細胞の悪性度は高く予後は不良である。今回の検討でびまん性大細胞型リンパ腫組織の WT-1 の発現が濾胞性リンパ腫に比して高く悪性度の指標の一つとなると考えられた。

E. 結論

本研究はびまん性大細胞型リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の有用性を検討する際にも細胞の悪性度と予後の関係を検討するに際して有用であった。今後も WT-1 の発現と予後の関係を移植や化学療法との関連性さらには免疫反応性を含めて検討すべきと考えられる。

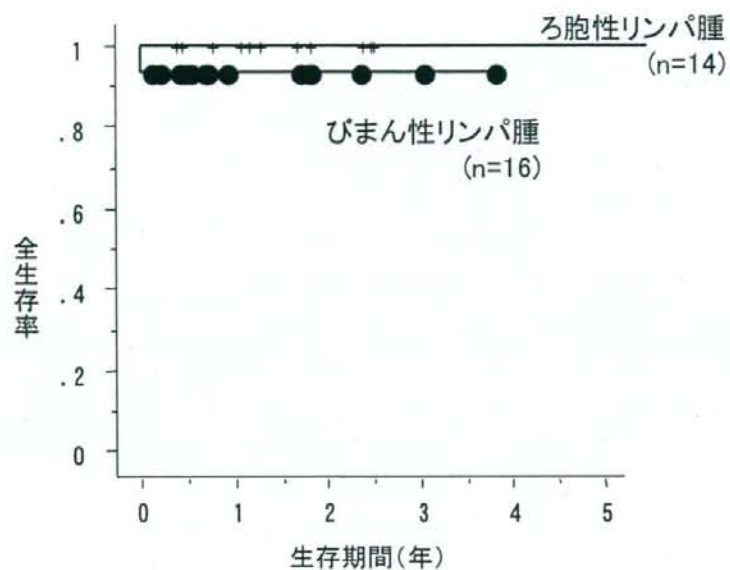
F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

資料1 リンパ腫病型別全生存率



資料2 リンパ腫に対する WT-1 免疫染色

病型	症例数	性	平均年齢	陽性数	陰性数	陽性率	
ろ胞性 リンパ腫	5	M	62	2	3	2/5 (40%)	6/14 (43%)
	9	F	53	4	5	4/9 (44%)	
びまん性 大細胞型 リンパ腫	8	M	67	6	2	6/8 (75%)	13/16 (81%)
	8	F	66	7	1	7/8 (88%)	

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 渡辺隆 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 11B 病棟医長

研究要旨

進行難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の確立(臨床試験の実施)

A. 研究目的

年齢調節国際予後指標で予後不良群とされるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫ならびにマントル細胞リンパ腫を対象として、抗 CD20 抗体リツキシマブを併用した導入療法に引続き、up-front での自家移植を併用した大量化学療法を施行し、その治療成績の向上を図る。

B. 研究方法

特に PET または PET/CT を新規に採用した効果判定規準を国内で初めて導入するため、その準備をした。

C. 研究結果

今年度はマントル細胞リンパ腫に対してのプロトコールに適格例が存在しなかった。予後不良群とされるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するものは、本年度はまだプロトコール審査中のため、臨床試験が開始されていなかった。

D. 考察

上記につき、特になし。

E. 結論

研究結果が得られていないため、特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sentani K, Maeshima A, Nomoto J, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y. Follicular lymphoma of the duodenum: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Jpn J Clin Oncol* 38 : 547-552, 2008.

2) Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, Kim SW, 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* 88: 443-447, 2008.

3) Ono M, Kobayashi Y, Shibata T, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Mikami Y, Tobinai K. *Nocardia exalbida* brain abscess in a patient with follicular lymphoma. *Int J Hematol* 88 : 95-100,

2008.

2. 学会発表

1) 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 (PTCLs) from prospective multicenter clinical trials. Focus on...Session, T-cell, in the 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2008.

2) 渡辺隆. 造血器腫瘍におけるバイオマーカー研究の動向。A trend of biomarker studies in hematological malignancies. シンポジウム発表, 第 67 回日本癌学会学術総会。2008 年 10 月 28 日名古屋。

3) 渡辺隆. WHO 悪性リンパ腫分類第 4 版の T 細胞リンパ腫: 臨床。シンポジウム発表, 第 48 回日本リンパ網内系学会。2008 年 6 月 14 日北海道。

4) 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、鈴木孝世、薄井紀子、正木康史、末岡榮三郎、張高明、永井宏和、安藤潔、大西一功、畑裕之、吉田功、松田信、前田嘉治、向井清、中村榮男、大島孝一、堀田知光、下山正徳。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) A new prognostic model for peripheral T/NK-cell lymphomas (PTCLs) from

prospective clinical trials. プレナリー発表, 第 70 回日本血液学会総会。2008 年 10 月 12 日京都。

5) 森島奏雄、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 R-CHOP 療法のランダム化第 II 相試験: 7 年追跡結果。Randomized phase II study of rituximab of R-CHOP in untreated indolent B-NHL: 7-year follow-up. 一般口演発表, 第 70 回日本血液学会総会。2008 年 10 月 10 日京都。

6) 小椋美知則、石澤賢一、飛内賢正、伊藤国明、森島奏雄、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。Phase II study of oral fludarabine combined with rituximab in relapsed or refractory indolent B-NHL. 一般口演発表, 第 70 回日本血液学会総会。2008 年 10 月 10 日京都。

7) 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 細胞リンパ腫およびマントル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。Phase I study of bendamustine hydrochloride in relapsed and refractory indolent B-NHL and MCL. 一般口演発表, 第 70 回日本血液学会総会。2008 年 10 月 10 日京都。

8) 廣川誠、澤田賢一、藤島直仁、河野文夫、

木村昭郎、渡辺隆、新井文子、松井利充、中尾眞二、浦辺晶夫、小峰光博、小澤敬也。悪性リンパ腫に合併した赤芽球瘍の臨床病理学的特徴：特発性造血障害調査研究班による全国調査報告。Acquired PRCA associated with malignant lymphomas : a nationwide cohort study in Japan. 一般口演発表, 第70回日本血液学会総会。2008年10月10日京都。

9) 森正和、小林幸夫、前島亜希子、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。An indolent course and t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. 一般口演発表, 第70回日本血液学会総会。2008年10月12日京都。

10) 張高明、伊藤國明、渡辺隆、吉村健一、木下朝博、小椋美知則、平野正美、麻奥英毅、黒澤光俊、岡元るみ子、大間知謙、森内幸美、笠井正晴、大西一功、高山信之、森島奏雄、飛内賢正、加幡晴美、山本精一郎、福田治彦、菊池昌弘、吉野正、松野吉宏、堀田知光、下山正徳。JCOG臨床試験登録症例の病理中央診断に基づく Hodgkin Lymphoma の予後解析 (JCOG108A)。Prognostic Analysis of Hodgkin Lymphoma in JCOG Trials Based on Central Pathological Review. 一般口演発表, 第70回日本血液学会総会。2008年10月12日京都。

11) 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。成人パーキットおよびパーキット様リンパ腫に対する CODOX-M/IVAC ± R

療法の単施設における後方視的検討。CODOX-M/IVAC Therapy with or without Rituximab for Adult Burkitt/Burkitt-like Lymphoma. ポスター発表, 第70回日本血液学会総会。2008年10月11日京都。

12) 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、福田隆治、渡辺隆、小林幸夫、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。Autologous PBSCT using MCEC regimen of malignant lymphoma : retrospective analysis. ポスター発表, 第70回日本血液学会総会。2008年10月12日京都。

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総括・分担）研究報告書

進行期難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の確立

分担研究者 小松弘和 名古屋市立大学病院 化学療法部 部長

研究要旨

未治療マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、及び初発進行期かつ高リスク群びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL) を対象として、rituximab 併用寛解導入療法+自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) の臨床第 II 相試験を実施している。DLBCL においては、寛解導入治療として R-CHOP 単独群と R-CHOP →CHASER の sequential therapy の無作為比較を行う。主評価項目は 2 年無増悪生存割合とする。平成 20 年 7 月にスタートアップミーティングに参加、同年 9 月に研究実施計画書について当施設の IRB 承認を得たため、今後、適格症例を登録していく。

A. 研究目的

未治療マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、及び初発進行期かつ高リスク群びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL) において、rituximab 併用寛解導入療法と upfront での自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) の第 II 相試験を実施、あらたな標準療法の開発に寄与する。

B. 研究方法

MCL においては、R-high-CHOP 療法×1→CHASER ×3→LEED 療法による自己末梢血幹細胞移植療法を施行、DLBCL においては、寛解導入治療として R-CHOP 単独群と R-CHOP →CHASER の sequential therapy の無作為比較を行うとともに、LEED 療法による自己末梢血幹細胞移植療法を施行する。主評価項目は 2 年無増悪生存割合とする。

(倫理面への配慮) 研究実施計画書の IRB 審査の承認を得る。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。

C. D. E 研究結果、考察、結論

本年度は、平成 20 年 7 月にスタートアップミーティングに参加、同年 9 月には研究実施計画書について当施設の IRB 承認を得た。当施設での CHASER 療法の安全性については、日本血液学会にて報告した。LEED 療法については過去 4 年間で 8 例の治療を経験しており、本臨床試験の受け入れ体制はできている。本年度は当施設での適格症例を得られなかったが、来年度は関連施設にも呼びかけて症例の登録を計画する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yano H, Kayukawa S, Iida S, Nakagawa C, Oguri T, Sanda T, Ding J, Mori F, Ito A, Ri M, Iagaki A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Inagaki H, Suzuki A, Ueda R. Overexpression of carboxylesterase-2 results in enhanced efficacy of topoisomerase I inhibitor, irinotecan (CPT-11), for multiple myeloma. *Cancer Sci* 99: 2309-2314, 2008.

2. Li C., Hibino M., Komatsu H., Sakuma H., Sakakura T., Ueda R., Eimoto T., Inagaki H.: primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the prostate: tumor relapse 7 years after local therapy. Pathol Int. 58(3): 191-5. 2008

2. 学会発表

1. 小松弘和, 楠本茂, 森芙美子, 伊藤旭, 李政樹, 稲垣淳, 石田高司, 飯田真介, 上田龍三 B細胞性リンパ腫における CHASER 療法の安全性と末梢血幹細胞採取の有効性について 第 70 回日本血液学会総会、2008 年 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

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
Okii Y, <u>Morishima Y</u> , et al.	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.	99(1):	179-84.	2008
Okii Y, <u>Morishima Y</u> , et al.	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	81	448-53	2008
Yamaguchi M, <u>Morishima Y</u> , et al.	De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients.	Haematologica.	93(8)	1195-202.	2008
Okii Y, <u>Morishima Y</u> , et al.	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	49(7)	1345-51	2008
Nagai H, <u>Uike N</u> , et al.	Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma.	Brit J Haematol.	143	672-80	2008.
Tokuda Y, <u>Chou T</u> , <u>Ogura M</u> , <u>Kasai M</u> , et al.	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	99	145-151	2008

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

Yasuhiro Oki, Michinori Ogura, Harumi Kato, Ako Kikuchi, Hirofumi Taji, Yoshitoyo Kagami, Aya Oshiro, Akane Tsujimura, Kazuhito Yamamoto and Yasuo Morishima¹

Department of Hematology and Cell Therapy, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8681, Japan

(Received August 6, 2007/Revised September 10, 2007/Accepted September 24, 2007/Online publication November 7, 2007)

The management of relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) remains challenging. We investigated the efficacy and safety of salvage chemoimmunotherapy (CHASER) in patients with relapsed or refractory B-NHL who had radiographically measurable disease and adequate major organ function. The CHASER treatment consisted of: rituximab 375 mg/m², day 1; cyclophosphamide 1200 mg/m², day 3; cytarabine 2 g/m², days 4 and 5; etoposide 100 mg/m², days 3–5; and dexamethasone 40 mg, days 3–5. The treatment was repeated every 3 weeks up to a total of four courses in the absence of disease progression. Thirty-two patients were enrolled and received a median of four courses of treatment (range 1–4 courses) per patient. Twenty patients (63%) were previously treated with rituximab-containing regimens. The median age was 54 years (range 28–67 years). The treatment was generally well tolerated, with major toxicities being grade 4 neutropenia ($n = 32$), thrombocytopenia requiring transfusion ($n = 28$), and grade 3 transaminase elevation ($n = 2$). Overall response rates in the entire group, and in patients with indolent ($n = 17$) and aggressive ($n = 15$) diseases were 84%, 100% and 67%, respectively. Responses were observed similarly in patients with ($n = 20$) and without ($n = 12$) previous rituximab exposure (85% and 83%, respectively). Stem cell harvest was successful in 19 of 22 patients. The median time to treatment failure for the entire group was 24.5 months. This promising result of high activity and favorable toxicity profile warrants further investigation in large-scale multicenter trials. (*Cancer Sci* 2008; 99: 179–184)

Although a certain proportion of patients with NHL have an excellent prognosis after initial treatment, many patients with NHL develop relapsed or refractory disease. Management of such conditions remains challenging, and salvage regimens to better control the disease are needed. We previously reported the safety and efficacy of combination salvage chemotherapy called CHASE⁽¹⁾ that consists of cyclophosphamide, high-dose cytarabine, steroid (dexamethasone), and etoposide. CR was observed in 10 of 14 patients (71%) with relapsed or refractory NHL. This regimen was well tolerated, and was associated with no renal toxicities, in contrast to other commonly used cisplatin containing salvage regimens such as DHAP⁽²⁾ and ESHAP⁽³⁾ which are associated with irreversible increase in serum creatinine in 4–8% of patients. Although the original report of CHASE included only a small number of patients, CHASE has been widely used as a salvage therapy in Japan given the significant efficacy and tolerability.

Anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, has recently revolutionized the management of B-NHL. Rituximab can contribute to improved disease control and survival when added

to initial standard combination chemotherapy^(4,5) and the use of rituximab in the salvage setting has also shown significant activity with minimal toxicity.^(6,7) However, it remains to be shown whether rituximab containing salvage chemotherapy is still as effective in patients with previous exposure to rituximab. Based on the encouraging clinical data of CHASE chemotherapy as well as rituximab in salvage settings, we carried out an open-label, phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of combination chemoimmunotherapy using CHASE and rituximab (CHASER) in patients with relapsed or refractory B-NHL.

Materials and Methods

Patient selection. The protocol for the current study was approved by the institutional review board of Aichi Cancer Center Hospital (Aichi, Japan). To be eligible for the study, patients were required to have histologically confirmed relapsed or refractory NHL, with CD20 positivity on tumor cells by immunohistochemistry and bidimensionally measurable disease by computed tomography scan. Patients were also required to: be aged between 15 and 69 years; have an Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–2; have received ≥ 1 previous treatment regimens; and have adequate bone marrow function (ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, and platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$), liver function (total bilirubin level ≤ 2 mg/dL, and aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels ≤ 2.5 times the upper limit of normal), and kidney function (serum creatinine level ≤ 2 mg/dL).

Patients were ineligible if they had lymphoma involvement in the central nervous system; had serum hepatitis B surface antigen; had serum HIV antibody; had uncontrolled intercurrent illnesses such as active infection, cardiac diseases, active second malignancy, or psychiatric disease. Those who were pregnant or lactating were ineligible. Written informed consent was obtained from all patients before study entry, consistent with national and local requirements. All patients gave written informed consent indicating that they were aware of the investigational nature of the study, in keeping with the policies of Aichi Cancer Center Hospital.

¹To whom correspondence should be addressed. E-mail: ymorishim@aichi-cch.jp
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; B-NHL, B-cell non-Hodgkin's lymphoma; CHASE, cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, and etoposide; CHASER, cyclophosphamide, cytarabine, etoposide, dexamethasone, and rituximab; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; CI, confidence interval; CR, complete response; CRu, complete response unconfirmed; DHAP, dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin; ESHA, etoposide, methylprednisone, and high-dose cytarabine; ESHAP, ESHA plus cisplatin; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; ORR, overall response rate; OS, overall survival; R-CHOP, rituximab with CHOP; R-DHAP, rituximab with DHAP; R-ESHAP, rituximab with ESHAP; SCT, stem cell transplantation; TTF, time to treatment failure.

Treatment schedule. The regimen consisted of rituximab 375 mg/m² intravenously on day 1; cyclophosphamide 1200 mg/m² intravenously over 3 h on day 3; cytarabine 2 g/m² intravenously over 3 h on days 4 and 5; etoposide 100 mg/m² intravenously on days 3–5; dexamethasone 40 mg intravenously on days 3–5 and G-CSF (filgrastim, lenograstim, or nartogastim at the primary physician's choice) 2 µg/kg subcutaneously from day 6 till neutrophil recovery. The treatment was to be repeated every 3 weeks up to a total of four courses unless there is disease progression, persistent grade 3/4 toxicity, or delayed recovery of neutrophils (<1.0 × 10⁹/L) or platelets (<75 × 10⁹/L). Peripheral blood stem cell harvest was carried out after the second and/or third cycle if the patient was a suitable candidate for future SCT, targeting a total CD34 count of 2.0 × 10⁶/kg body weight or higher.

Supportive care during chemotherapy. Patients were to be premedicated with antiemetics and antipyretics prior to rituximab infusion. Effective antiemetics such as 5-HT₃ receptor antagonist were given intravenously prior to chemotherapy and as needed. To prevent hemorrhagic cystitis from cyclophosphamide, at least 3000 mL of hydration with bicarbonate-containing fluid was required on day 1. Mesna was not given in this study.

Response and toxicity assessments. To assess response, patients were required to be re-evaluated with a thoracic, abdominal, and pelvic computed tomography scan every two cycles. The International Workshop Response Criteria for NHL were used for evaluating responses⁽⁶⁾ except that clearance of tumor cells from bone marrow needed to be confirmed by morphologic as well as flow cytometric assessment in patients who had bone marrow involvement on study entry.

Toxic effects were originally graded according to the National Cancer Center Institute Common Toxicity Criteria (version 2.0), and regarded after data collection and analyses based on version 3.0. Patients were evaluated daily with a complete history and physical examination. The laboratory assessment was carried out at least twice weekly to monitor organ toxicity and electrolyte abnormalities.

Dose modifications. If a patient's ANC was >1.0 × 10⁹/L and platelet count was between 75 × 10⁹/L and 100 × 10⁹/L (condition A) at the due date for initiation of the next treatment, doses of cyclophosphamide, cytarabine, and etoposide were reduced by 25% for the next cycle. If a patient's ANC was <1.0 × 10⁹/L or platelet count was <75 × 10⁹/L, the treatment needed to be postponed until condition A was achieved, and the doses were reduced as in condition A. If this improvement did not occur in a week, that is, at four weeks after the previous cycle, the patient was removed from the study. If persistent arrhythmia, cardiac ischemia, pericarditis, or grade 3/4 heart failure were observed, the patient was removed from the study. If grade 3/4 hepatotoxicity was present at initiation of the next cycle, the treatment was postponed till the toxicity was grade 2 or less. If grade 3 hepatotoxicity was persistent at 4 weeks after initiation of previous treatment, the patient was removed from the study. If serum creatinine was between 1.6 and 1.9 mg/dL, or increased from baseline by 0.5–1.2 mg/dL (condition B), the dose of cytarabine was reduced by 50% (1 g/m²) because of the risk of severe neurological toxicity. The doses of other agents were not changed, as they were not expected to significantly increase the risks of severe non-hematologic toxicities from this degree of mild renal impairment. If serum creatinine was ≥2 mg/dL, or increased from baseline by 1.3 mg/dL (condition C), the treatment needed to be postponed till condition B was achieved, and the dose of cytarabine was reduced by 50% when initiating treatment. If condition C was persistent at 4 weeks after previous treatment, the patient was removed from the study. If grade 4 non-hematologic toxicity or performance status of 4 without improvement during the treatment course was observed, the patient was removed from the study.

Statistical methods. The primary endpoint of this study was an ORR and the secondary endpoints were TTF, OS, successful stem cell mobilization (in patients planned for SCT, as described earlier), and toxicities. The study used a two-stage design, where 11 patients were recruited in the first stage and if eight or more responses were observed, an additional 21 patients were recruited for the second stage. The two-stage design was based on alpha = 0.05, power = 90%, undesirable response rate = 60%, and desirable response rate = 85%. Statistical analysis for patients' characteristics, response rates, and adverse events was descriptive. Analysis on response rate, TTF, and OS was carried out on an intent-to-treat basis, using the Kaplan–Meier method. The TTF was calculated from the time of registration to the time of disease progression, change of treatment, or disease- or treatment-related death. Those who eventually underwent SCT were censored for TTF at the initiation of conditioning treatment. OS duration was calculated from the time of registration to the time of death of any cause.

Results

Patient characteristics. Thirty-two eligible patients were enrolled between November 2002 and November 2006. All received at least one course of CHASER chemotherapy. Baseline patient and disease characteristics are shown in Table 1. The median age was 54 years (range 28–67 years), and most (*n* = 30, 94%) of the patients had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1. Seventeen had indolent NHL (all follicular grade 1 or 2), and 15 had aggressive NHL (11 diffuse large B-cell lymphoma, two mantle cell lymphoma, one large cell transformation of marginal zone lymphoma, and one large cell transformation of follicular lymphoma grade 2). The majority of patients (*n* = 22, 69%) had stage III or IV disease.

All patients were previously treated with CHOP-based chemotherapy at the time of initial diagnoses, and the majority of patients (*n* = 22, 69%) entered the current study for the first salvage treatment. Twenty patients (63%) were previously treated with rituximab-containing therapy. Four patients (13%) previously received radiation therapy for local disease control. Overall, 10 patients (31%) had diseases refractory to last treatment, and the remaining 22 patients (69%) had relapsed diseases.

Toxicity. A total of 113 courses of CHASER were given, with a median of four courses (range 1–4 courses) per patient. All patients were assessable for adverse events associated with CHASER (Table 2). There was no treatment-related death or toxicity leading to discontinuation of the treatment. All experienced grade 4 neutropenia, but the duration of neutropenia (<500) was short (median 4 days per course, range 0–8). The median time to neutrophil nadir was 13 days (range 10–19 days). Twenty-five patients (78%) experienced neutropenic fever and all but one were managed successfully with a short course of broad-spectrum antibiotics. One patient experienced a prolonged febrile episode and required 10-day intravenous antibiotic treatment. The majority of patients (*n* = 28, 88%) required at least one platelet transfusion during the therapy, with a median of one transfusion per course (range 1–3 transfusions). The median time to platelet nadir was 14 days (range 10–19 days). Most common non-hematologic toxicity was gastrointestinal (nausea/vomiting, diarrhea, and elevated liver enzymes). Transient elevation of serum transaminases (grade 3) was observed in two patients. One patient experienced an episode of syncope (grade 3), which was most likely to be a vasovagal syncope and the association with the study drugs was unclear. There were no grade 4 or other grade 3 toxicities observed.

Three patients (9%) required delay in the treatment schedule due to slow recovery of the platelet count. One experienced a non-life-threatening but prolonged febrile neutropenia after the third cycle as described earlier, and doses of cyclophosphamide, cytarabine, and etoposide for the fourth course were reduced by