

英文

1. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T.
Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-Cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 Trial.
J Clin Oncol. 29: 3990-3998, 2011.
2. Irino T, Uemura M, Yamane H, Umemura S, Utsumi T, Kakazu N, Shirakawa T, Ito M, Suzuki T, Kinoshita K.
JAK2 V617F-Dependent Upregulation of PU.1 Expression in the Peripheral Blood of Myeloproliferative Neoplasm Patients.
Pros One, 2011, 18 Jul 1-10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

分担研究報告書

悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による

標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者：石澤 賢一 （東北大学病院 准教授）

研究要旨：進行期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）に対して、キメラ型抗 CD20 抗体 rituximab と CHOP 療法の併用療法を実施する際、CHOP 療法の各コースに rituximab を併用して 8 コース実施する方法（R-CHOP 療法）を対象に、CHOP 療法開始時に rituximab を毎週 1 回、計 8 回投与する方法（RW+CHOP 療法）の有用性を検討するランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験（JCOG0601）に関して、症例登録を継続。本年度は平成 24 年 1 月末現在 8 症例を登録。前年度まで登録の 7 症例と合わせ計 15 症例に関して、プロトコル治療、追跡を実施した。

A. 研究目的

進行期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する治療法は、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体の臨床導入により大きく変化し、現在では rituximab 併用 CHOP 療法が標準治療とみなされている。しかし rituximab の最適併用法に関しては、いまだに結論が得られおらず、今後の重要な検討課題であり、JCOG0601 試験は、rituximab のより有効な投与方法の検討し、新たな標準治療の確立を目的とした。

B. 研究方法

20 歳-79 歳の未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象として、CHOP 療法の各コースに rituximab を併用して 6 あるいは 8

コース実施する方法（R-CHOP 療法）を対象に、6 あるいは 8 コースの CHOP 療法開始時に rituximab を毎週 1 回、計 8 回投与する方法（RW+CHOP 療法）の有用性を、ランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験により検証する。

C. 研究結果

平成 19 年 12 月 17 日に当施設の倫理委員会の承認を得て、試験を開始した。同意取得の際には、倫理委員会で承認された同意説明文書を用いて、十分な時間を確保し説明した上で同意を取得した。平成 20 年度から平成 22 年度までは、計 7 症例に同意取得、登録。平成 23 年度は、平成 24 年 1 月末現在症 8 例に同意取得、登録。現在計 15 症例に対してプロトコル治療、追跡調査実施中

である。

プロトコル治療実施上、特に大きな問題無く、また現在までのところ重篤な有害事象は発生していない。また追跡不能例もなく、全症例追跡中である。

D. 考察

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫治療におけるリツキシマブの有用性は確立しているものの、リツキシマブの最適投与方法に関しては、いまだ十分な検討が行われていない。リツキシマブの血中濃度と治療効果との相関を示唆する報告もあるが、明確な結論は得られていない。本臨床試験では、治療初期にリツキシマブの血中濃度を高値に維持することにより、化学療法と併用時のリツキシマブの血中濃度と治療効果との関係の検証を目的としている。この結果で、有用なリツキシマブの投与方法が確立されることが期待され、その結果が待たれる。

プロトコル改正後、適格症例の増加が期待されたが、東日本大震災の影響で、上半期は症例集積が十分には進まなかった。しかし病院機能が回復し、周辺地域の医療環境が正常化するにつれ、プロトコル改正の効果が表れて症例集積が進行しつつある。今後とも他施設との連携強化により、症例集積に努めることが重要であると考えられた。

E. 結論

JCOG0601 のプロトコル承認後、症例登録を継続。本年度計 8 症例を登録し、これまで登録の 7 症例を含め計 15 症例に対して、プロトコル治療、追跡を実施した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima A, Niitsu N, Ennishi D, Tamaru J, Ishizawa K, Kashimura M, Kagami Y, Sunami K, Yamane H, Nishikori M, Kosugi H, Yujiri T, Hyo R, Katayama N, Kinoshita T, Nakamura S.
CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab.
Annals of Oncology 2011;22:1601-1607

Miura Y, Fukuhara N, Yamamoto J, Kohata K, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H.
Clinicopathological features of malignant lymphoma in Japan: the Miyagi Study.
Tohoku J Exp Med 2011;224:151-160

石澤賢一

再発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 R-CHOP 後の再発にどう対処するか
血液フロンティア 2011;21:87-95

福原規子、石澤賢一

未治療濾胞性リンパ腫に対する無治療経過観察は rituximab era において許容しうる治療選択肢か？
血液内科 2011;63:8-13

2. 学会発表

木幡桂、大口裕人、福原規子、大場理恵、勝岡優奈、大西康、山本譲司、石澤賢一、張替秀郎、一迫玲、安久美子、藤巻慎一、賀来満夫
FISH法によるIGH転座解析を

用いた濾胞性リンパ腫骨髓浸潤の検出

第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会
2011/7/21-23

福原規子、原崎頼子、井根省二、遠宮靖雄、奥田光崇、三浦由希子、大口裕人、大西康、木幡桂、横山寿行、石澤賢一、亀岡淳一、一迫玲、佐々木治、張替秀郎

マントル細胞リンパ腫長期生存例の後方視的解析

第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会
2011/7/21-23

Kamata M, Kimura J, Niitu H, Kimura T, Sasaki T, Takagawa M, Sasaki O, Harasaki Y, Tohmiya Y, Ine S, Yokoyama H, Nomura J, Kameoka Y, Inokura K, Fukuhara N, Katsuoka Y, Ohba R, Kohata K, Oonishi Y, Yamamoto J, Ishizawa K, Harigae H.

Efficacy of ⁹⁰ ibritumomab tiuxetan for low grade B cell lymphoma: analysis of long term responders.

第 7 3 回日本血液学会学術集会
2011/10/14-16

Himuro M, Kamata M, Kimura J, Sasaki T, Kimura T, Takagawa M, Niitu H, Sasaki O, Tohmiya Y, Harasaki Y, Ine S, Nomura J, Meguro K, Yokoyama H, Inokura K, Ohba R, Kohata K, Oonishi Y, Fukuhara N, Katsuoka Y, Yamamoto J, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H.

The safety of short-course fludarabine and rituzimab followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan.

第 7 3 回日本血液学会学術集会
2011/10/14-16

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業（H22-がん臨床—一般-014）

悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療

法の確立…に関する研究

分担研究者

氏名：大間知 謙

所属：東海大学医学部血液腫瘍科

研究要旨：未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を対象として、rituximab と CHOP 療法の併用において、国際的な標準療法である CHOP 療法の各コースに rituximab を計 8 回投与する方法（R-CHOP 療法群）を対照に、CHOP 療法開始から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法（RW+CHOP 療法群）の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証する試験を開始した。

本研究は 2007 年 12 月から症例登録が開始された。2012 年 2 月現在まで、209 例の登録がなされている。当方は研究事務局としてプロトコルの改訂、各施設からの問い合わせに対する対応、病理中央診断のための標本回収、年 2 回のデータマネージャーとの Case Report Form のレビュー、病理中央診断および画像中央診断の手順書の作成を行ってきた。また、試験参加施設として、これまでに 18 名の適格基準を満たした患者に対してインフォームド・コンセントを行い、試験へ登録した。現在、第 II 相部分の症例登録が完了し、その効果判定が済み次第中間解析を行う予定となっている。

A. 研究目的

現在の未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（Diffuse Large B-cell Lymphoma：DLBCL）に対する標準的治療は、3 週ごとの CHOP 療法の各コースの第 1 日目に rituximab を併用するものである（R-CHOP 療法）。一方、わが国では 2003 年 9 月に B 細胞性リンパ腫に対して承認された rituximab の用法用量は 375mg/m² を 1 週間隔で 8 回の投与である。これは治験で行われた単剤での 8 週連続投与の有効性と安全性のデータに基づいている。rituximab の薬物動態は個体間差が大きく、血中半減期が 11

～572 時間と通常の抗がん剤と違って著しく長くかつバラツキが大きいのが特徴であるが、3 週毎の投与方法での薬物動態に関する明確なデータは存在しない。rituximab の薬物動態と有効性の関連については、奏効例は rituximab の血中濃度が高いこと、血中 rituximab 濃度が高い例の無増悪生存期間（PFS）が長いことが知られている。これらの報告は rituximab の血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時併用することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。中悪性度非ホジキンリンパ腫は治療初期の 10～12 週で完全寛解（CR）が得られない場合、それ以

降に CR が得られても長期の PFS を得られる可能性が低い。治療初期に集中的に rituximab を投与する治療法は、間欠的に rituximab を投与するよりも有効性が高いことが期待される。そこで、R-CHOP 療法の治療効果向上を目指して、CHOP 療法との併用における rituximab の至適投与方法を多施設共同のランダム化比較試験により検討する。

B. 研究方法

本研究は未治療の CD20 陽性 DLBCL 患者を対象として、rituximab と CHOP 療法の併用において、CHOP 療法の各コースに rituximab を併用する方法 (R-CHOP 療法群) を対照に、CHOP 療法開始から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法 (RW+CHOP 療法群) の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証するものである。

Primary endpoint

第 II 相部分 : %CR

第 III 相部分 : PFS

Secondary endpoints : PFS、全生存期間 (overall survival : OS)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

予定登録例数 :

第 II 相部分 : RW+CHOP 療法群で 68 例

第 III 相部分 : 各群 180 例、計 360 例 (第 II 相部分を含む)

登録期間 : 5 年、追跡期間 : 3 年、総研究期間 : 8 年

適格基準 :

- (1) 組織学的に DLBCL と診断されている
- (2) 腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性
- (3) 登録日前 28 日以内の画像診断にて臨床病期が評価されている。
- (4) I 期 non-bulky の場合、局所放射線照射と化学療法の併用療法が適応でない
- (5) 末梢血液中腫瘍細胞数が 10000/mm³ 以

下

(6) 年齢が 20 歳以上、79 歳以下

(7) Performance Status (PS) : ECOG 規準で 0-2

(8) 中枢神経系浸潤がない

(9) 測定可能病変を有する

(10) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない

(11) 適切な臓器機能が保たれている

(12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

治療法 :

A 群 (A 法) : rituximab (tri-weekly) + standard CHOP 療法 = R-CHOP 療法
rituximab (tri-weekly) 375mg/m² DIV 3 週毎

・CHOP も rituximab もコース毎に投与する。

B 群 (B 法) : rituximab (weekly) + standard CHOP 療法 = RW+CHOP 療法
rituximab (weekly) 375mg/m² DIV 週 1 回・連続 8 回

・CHOP はコース毎に投与する。

・rituximab は第 1 コースの day1 (治療開始日) を起算日として、day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 の計 8 回投与する。
standard CHOP 療法 (A 群、B 群共通)

Cyclophosphamide 750mg/m² (div) day 1

Doxorubicin 50mg/m² (div) day 1

Vincristine 1.4mg/m² (max 2.0mg/body) (iv) day 1

Prednisolone 100mg/body (65 才以上では 40mg/m²) (po) day 1-5

21 日間を 1 コースとして、以上を計 8 コース繰り返す。

I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (tri-weekly) は計 8 回実施する。(CHOP がなく、rituximab のみを投与するコースが 2 コースある。)

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に従って本研究を実施する。東海大学医学部では、2008年2月16日にIRBの承認を得た。IRBで承認が得られた説明文書を用いた説明と同意に基づいて患者を登録し、試験を実施している。

C. 研究結果

JCOG0601は2004年3月27日にJCOG運営委員会によりプロトコールコンセプトが、2007年10月18日にプロトコールで承認され、同年12月より登録が開始された。しかし症例登録は月2～4例程度と、当初見込みの半分程度しかなかった。これを改善すべく大規模なプロトコール改正を行い、新プロトコールが2010年9月に発効された。これにより症例集積は当初の見込み以上にまで回復し、このペースが保たれれば計画通りの試験の完遂が可能と見込まれている。

2012年2月現在、全体で209例が登録されており、当施設は、試験参加施設としてもこれまでに計18名の適格条件を満たした患者に対してインフォームド・コンセントを行い、同意を得て試験登録して治療を行っている。

D. 考察

DLBCLに対する標準治療はR-CHOP療法であることが複数のランダム化比較試験の結果によって確立している。R-CHOP療法におけるrituximabの使用法であるが、これまで報告された海外の試験では、rituximabの投与はCHOP療法の各コースの第1日目または2日前に、併用する形で行われている。一方わが国でのrituximabの保険適応上の用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である。これは、我が国で行われたrituximabの治験の結果に基づいている。その時の治

験で得られた副次的な治験として、奏効例はrituximabの血中濃度が高いこと、血中rituximab濃度が高い例のPFSが長いということが報告されている。そこで我々は、この本邦で得られた知見に基づき、CHOP療法の初期にrituximabを集中的に併用投与することでrituximabの血中濃度を高めることで更に治療効果が高まることを期待してRW+CHOP療法を考案した。本研究によって化学療法と併用する場合のrituximabのより有用な投与方法が確立されれば、DLBCLに対する初回治療の他にもCD20陽性の悪性リンパ腫の寛解導入療法、再発時の治療法への応用も期待できる。

本研究は、「進行期」「IPIで低リスク」というふたつの条件を満たすDLBCL患者を対象として試験を開始とした。しかし試験の登録ペースが当初考えられていた半分のペースであったため、試験参加施設の臨床実態を調査するためにアンケート調査を行ったところ、本試験の適格条件を満たす例が全DLBCLのわずか7.1%しかなかったことが判明した。試験計画時に考えられていた患者内訳は、過去の試験や報告に基づき限局期例は全体の30%程度と考えられていた。しかし実際はこれを大きく上回る比率であり、国内の患者背景が変化してきていることが判明した。理由は定かではないが、これまでの啓蒙活動により専門施設以外でも悪性リンパ腫の診断技術が向上してきていること、インターネットの普及などにより患者自身でも疾患に対する認知が高まってきており、以前よりも早期に発見される例が増えているのではないかと考察された。

本試験の目的は、「R-CHOP療法に変わる標準療法を開発すること」であり、わずか7%しか存在しない対象のために計画された試験ではなかった。その原点に立ち返り、R-CHOP療法が標準療法である対象＝「全病期・IPI全リスク」を対象に広げるためにプロトコールの改訂を行ったところ、症例集積は当

初の見込み以上となり、計画通りの試験の完遂が可能と見込まれている。

E. 結論

本研究によって、DLBCL に対するリツキシマブとCHOP療法の併用療法においてリツキシマブの有効な投与方法が確立できれば、病期・リスクを問わず DLBCL に対する標準治療を決定することが可能となり、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。本研究は科学的にも倫理的にも適切にデザインされた、大規模な多施設共同の臨床試験として開始された。本試験を完遂することで、我が国の血液領域における臨床試験の基盤がより一層整備されることが期待できる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

(1) Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K, Matsumoto Y, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2011, 102:1687-92.

(2) Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T. Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol.* 2011, 86:117-23.

和文

(3) 大間知謙 B細胞性リンパ腫治療の現状と新たな展開 *臨床血液* vol. 52, 609-617, 2011

(4) 大間知謙 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する dose-dense chemotherapy は有用か? *血液内科* vol. 63, 20-25, 2011

2. 学会発表

第9回臨床腫瘍学会学術集会 シンポジウム11 造血器腫瘍に対する新薬・次世代分子標的療法の現状と展望: Bendamustine の歴史、現状と展望 2011. 7. 23

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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（平成 23 年度）

「悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発に
よる標準的治療法の確立」班

分担研究者 楠本 茂 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 講師

研究要旨

未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象として、現在の標準治療である、8 コースの CHOP 療法の各コースに抗 CD20 抗体 rituximab を計 8 回投与する方法（R-CHOP）を対照に、CHOP 療法開始時点から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法（RW+CHOP）の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証する目的で JCOG0601 を実施した。症例登録状況および診療実態把握によりプロトコール改正（2010 年 9 月）を行い、試験対象に限局期および自家末梢血幹細胞移植の適応とならない高リスク DLBCL が含まれるようになった。2012 年 2 月 1 日時点で、209 例の症例登録を得ており、当院においては 4 例の症例登録を行った。リツキシマブ投与スケジュールに関する質の高いエビデンスは十分ではなく、本試験デザインは注目されている。さらなる症例登録を行い、予定期間内の試験完遂を目指す。

A. 研究目的

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）に対する標準的治療は R-CHOP 療法であるが、CHOP に併用する rituximab の投与方法は未だ最適化されていないため、それを確立する必要がある。

本試験 JCOG0601 の目的は、未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象として、現在の標準治療である、8 コースの CHOP 療法の各コースに抗 CD20 抗体 rituximab を計 8 回投与する方法（R-CHOP）を対照に、CHOP 療法開始時点から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法（RW+CHOP）の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証することである。

(2) 腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性

(3) 登録日前 28 日以内の画像診断にて臨床病期（3.2.）が評価されている。臨床病期は CT にて抽出された病変で判断し、PET または PET/CT の所見のみで up-stage しない。

(4) I 期 non-bulky の場合、局所放射線照射と化学療法との併用療法が適応でない。

(5) 末梢血液中腫瘍細胞数が 10000/mm³ 以下

(6) 年齢が 20 歳以上、79 歳以下

(7) Performance Status (PS) : ECOG 規準で 0-2

(8) 中枢神経系浸潤がない

(9) 測定可能病変を有する

(10) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない

(11) 適切な臓器機能が保たれている

(12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

B. 研究方法

<対象>

未治療 DLBCL 症例のうち、以下の規準を満たす。

(1) 組織学的にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）と診断されている。組織学的進展（Histologic transformation）と判断された患者は除く

<方法>

A 群（A 法）：rituximab (tri-weekly) + standard CHOP 療法 = R-CHOP 療法

rituximab (tri-weekly) 375mg/m² DIV 3 週毎・計 8 回

・CHOP も rituximab もコース毎に投与する。

* I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (tri-weekly)は計 8 回実施する。(CHOP がなく、rituximab のみを投与するコースが 2 コースある。)

B 群 (B 法) : rituximab (weekly) + standard CHOP 療法 = RW+CHOP 療法

rituximab (weekly) 375mg/m² DIV 週 1 回・連続 8 回

・CHOP はコース毎に投与する。

* I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (weekly)は計 8 回実施する。

・rituximab は第 1 コースの day1(治療開始日)を起算日として、day 1,8,15,22,29,36,43,50 の計 8 回投与する。(コースに一致させる必要なし。)

データセンターでの中央登録方式をとる。電話または FAX にて症例登録を行い、適格性の確認後、治療群(上記 A あるいは B 群)の割付を受ける。ランダム化割付の調整因子として施設、巨大病変(bulky mass:径 5cm 以上)の有無、年齢を用いる。

<評価項目>

本試験は第 II 相部分と第 III 相部分から成る。

第 II 相部分の主たる解析の目的は、B 群(RW+CHOP 療法)が CHOP 療法単独を上回る十分な有効性と安全性を有すると期待できるかどうかを評価し、第 III 相試験として本試験を継続することが適切であるかどうかを判断することである。主たる解析は、B 群について%CR を求め、閾値 55%に対して有意水準片側 10%で検定を行う。ただし群間比較は行わず、%CR の集計と検定は中間解析として実施し、第 III 相試験としての継続の可否は効果安全性評価委員会が検討する。

第 III 相部分の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(R-CHOP 療法)に対し試験治療群である B 群 RW+CHOP 療法)が primary endpoint である PFS において有意に上回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群の PFS が等しいという帰無仮説の検定は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、割付調整因子を用いた層別ログランク検定により行う。参考として

全登録例を対象とした解析も行う。また、各割付調整因子の水準ごとの解析も行う。試験治療群が標準治療群に劣っている時は、統計的に有意かどうかは関心事ではないため検定は片側検定で行う。PFS についての試験全体の有意水準は片側 5%とする。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である RW+CHOP 療法がより有用な治療法であると結論する。

<目標症例数>

第 II 相部分について:

米国での R-CHOP 療法の第 II 相試験では%CR が 61%、GELA study での R-CHOP 療法の%CR が 76%であった。一方、aggressive NHL を対象とした JCOG9809 での CHOP 療法の%CR は 49.1%であったことから、R-CHOP 療法と比較するに足る値 = CHOP 療法+ α の値を閾値として、B 群(RW+CHOP 療法)に関して、閾値%CR を 55%、期待%CR を 70%と設定する。この条件下で $\alpha=0.1$ (片側)、 $\beta=0.1$ とすると、B 群一群で 68 例が必要となる。

2010 年 9 月承認のプロトコール改正により、本試験の対象が病期(進行期)、リスク(IPI:L、LI)から、全病期(進行期、限局期)、全リスク(IPI:L、LI、H、HI)へと広がったが、これは進行期側と限局期側にそれぞれほぼ同じ程度に拡大しており、対象全体としての CR 割合は、閾値、期待値ともに、本試験計画当初と同程度見込めると考え、上記の設定をそのまま外挿することとした。よって、2010 年 9 月承認のプロトコール改正による予定登録数の変更は行わない。

第 III 相部分について:

本試験は 70~79 歳の高齢者も対象に含めているものの IPI で low~low intermediate risk 群を対象としていることから、A 群すなわち R-CHOP 療法の 3 年 PFS を 65%と仮定した。B 群により 3 年 PFS で 10%の上乗せを見込み、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.2$ とすると、登録期間 5 年、追跡期間 3 年とした場合各群 165 例、計 330 例の登録が必要となる(なお、必要イベント数は両群合わせて 154 例である)。これに 10%の不適格例を見込み、各群 180 例、計 360 例と設定した。なお、前項と同じくこの設定についても 2010 年 9 月承認のプロトコール改正において変更しないこととする。

<倫理面への配慮>

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

本研究は2007年10月18日にJCOGプロトコル審査委員会で承認されて発効した。名古屋市立大学では、2008年3月11日にIRB承認を得た。プロトコル改正までに2例の登録をおこなった。

2010年11月11日に本試験プロトコル改正(ver2.0)につき当院IRB承認を得た。2012年2月1日現在、JCOGリンパ腫グループ全体209例の登録を得ていて、当院として4例の登録である。

また、grade4の低ナトリウム血症を認めた1例を経験し、臨床データよりビンクリスチンによるSIADH（既知の有害事象）と判断し、2011年7月16日のJCOG-LSG 班会議にて発表、情報共有を行った。

D. 考察

プロトコル改正により試験対象が限局期および自家末梢血幹細胞移植の適応とならない高リスクDLBCLが含まれるようになったことから症例登録の進捗の改善がなされた（月平均登録数：改定前3例⇒改定後7例）。

本試験によるリツキシマブ投与スケジュールの最適化の臨床試験デザインは注目されており、本試験の完遂は質の高いエビデンスの発信につながる。

E. 結論

本試験の完遂を目指し、症例登録を確実に行う。

F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

和文

- (1) 渡邊 綱正、楠本 茂ほか：多剤耐性変異を認めた悪性リンパ腫合併 B 型慢性肝炎に対しテノフォビルが著効した一例．肝臓 2012; 53:

35-41．

- (2) 楠本茂、田中靖人： De novo 肝炎とは Medical Practice 28(8) 1392-1396 (文光堂) 2011年8月
- (3) 楠本茂、田中靖人： 肝炎ウイルスの再活性化に対する対応 消化器がん化学療法ハンドブック page47-54 (中外医学社) 2011年7月

2. 学会発表

- (1) 楠本茂ほか： がん化学療法後の B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化例における HBV 増殖と遺伝子変異の検討～多施設共同前方視的臨床研究による付随研究～ 第 47 回日本肝臓学会総会 ワークショップ WS6-3 2011年6月 東京
- (2) 楠本茂： 免疫抑制患者におけるウイルス再活性化 第 73 回日本血液学会学術総会 教育講演 T-6 2011年10月 名古屋
- (3) 楠本茂： がん化学療法後の de novo B 型肝炎について 第 316 回日本消化器病学会関東支部例会 ランチョンセミナー 2011年9月 東京
- (4) 楠本茂ほか： HBV の再活性化の現状とその対策 第 43 回日本小児感染症学会総会・学術集会 シンポジウム 2 2011年10月 岡山
- (5) Ito A, Kusumoto S, et al.: Establishment of an angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) model in the NOG mouse. 第 73 回日本血液学会学術総会, プレナリー発表, 名古屋, 2011.
- (6) Suzuki S, Kusumoto S, et al.: Potent Tax-specific CTL response to primary autologous ATL cells. 第 73 回日本血液学会学術総会, 口演発表, 名古屋, 2011.
- (7) Mori F, Kusumoto S, et al.: Bevacizumab-induced potent antitumor effect in a microenvironment-dependent mouse lymphoma model. 第 73 回日本血液学会学術総会, 口演発表, 名古屋, 2011.
- (8) Totani H, Kusumoto S, et al.: Late relapse more than 5 year following limited-stage extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. 第 73 回日本血液学会学術総会, ポスター発表, 名古屋, 2011.
- (9) Yoshida T, Kusumoto S, et al.: Differential Effect of Thalidomide in the treatment of POEMS syndrome: Two case reports. 第 73 回日本血液学

会学術総会, ポスター発表, 名古屋, 2011.

(10) Narita T, Kusumoto S, et al.: Successful treatment of myeloblastic crisis of CML with dasatinib before and after allo-PBSCT. 第73回日本血液学会学術総会, ポスター発表, 名古屋, 2011.

(11) Asao Y, Kusumoto S, et al.: Successful treatment with linezolid of viridans streptococcal meningitis refractory to vancomycin. 第73回日本血液学会学術総会, ポスター発表, 名古屋, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
<u>Ohmachi K,</u> <u>Kinoshita T, et al.</u>	Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809	Ann Oncol	22	1382-1391	2011
<u>Watanabe T,</u> <u>Kinoshita T, et al.</u>	Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial	J Clin Oncol	29	3990-3998	2011
<u>Tsukasaki k,</u> <u>Kinoshita T, et al.</u>	Lymphoma Study Group of JCOG	Jpn J Clin Oncol.	42(2)	85-95	2012
<u>Tanaka T,</u> <u>Kinoshita T, et al.</u>	Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan	Ann Hematol	91	383-90	2012
<u>Nagai H,</u> <u>Kinoshita T, et al.</u>	Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma	Eur J Haematol	86	117-123	2011

Miyazaki K, Kinoshita T, et al.	CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab	Ann Oncol.	22	1601-1607	2011
Fukuhara S, Kinoshita T, et al.	Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution	Eur J Haematol	87	434-440	2011
木下朝博	悪性リンパ腫—最近の診断と治療の進展	総合臨床	第60巻3号	459-460	2011

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
島田和之 木下朝博	血管内大細胞型B細胞リンパ腫の治療	木崎昌弘	白血病 リンパ腫 骨髄腫 今日の診断と治療 第4版	中外医学社	東京	2011	413-418

V. 研究成果の刊行物・別刷

Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809

K. Ohmachi^{1*}, K. Tobinai², Y. Kobayashi², K. Itoh³, M. Nakata³, T. Shibata⁴, Y. Morishima⁵, M. Ogura⁵, T. Suzuki⁶, R. Ueda⁷, K. Aikawa⁸, S. Nakamura⁹, H. Fukuda⁴, M. Shimoyama¹⁰ & T. Hotta^{1,10}; on behalf of the members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG)

¹Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Tokai University, Isehara; ²Hematology and Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo; ³Division of Hematology and Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa; ⁴JCOG Data Center, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo; ⁵Department of Hematology and Chemotherapy, Aichi Cancer Center, Nagoya; ⁶Division of Hematology, Shiga Medical Center for Adults, Moriyama; ⁷Second Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Nagoya; ⁸Division of Hematology, National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center, Sapporo; ⁹Department of Pathology, Aichi Cancer Center, Nagoya; ¹⁰Division of Hematology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

Received 2 June 2010; revised 30 August 2010; accepted 10 September 2010

Background: CHOP-21 has remained the standard chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL), and dose intensification is a potential strategy for improving therapeutic results. We conducted a phase III trial to determine whether dose-dense strategy involving interval shortening of CHOP (CHOP-14) is superior to CHOP-21.

Patients and methods: A total of 323 previously untreated patients (aged 15–69 years) with stages II–IV aggressive NHL were randomized. The primary end point was progression-free survival (PFS).

Results: Treatment compliance was comparable in both study arms. At 7-year follow-up, no substantial differences were observed in PFS and overall survival (OS) between CHOP-21 ($n = 161$) and CHOP-14 ($n = 162$) arms. Median PFS was 2.8 and 2.6 years with CHOP-21 and CHOP-14, respectively (one-sided log-rank $P = 0.79$). Eight-year OS and PFS rates were 56% and 42% [95% confidence interval (CI) 47% to 64% and 34% to 49%], respectively, with CHOP-21 and 55% and 38% (95% CI 47% to 63% and 31% to 46%), respectively, with CHOP-14. Subgroup analyses showed no remarkable differences in PFS or OS for patients stratified as per the International Prognostic Index or by age.

Conclusion: Dose-intensification strategy involving interval shortening of CHOP did not prolong PFS in advanced, aggressive NHL.

Key words: aggressive non-Hodgkin's lymphoma, CHOP-14, CHOP-21, phase III trial

introduction

CHOP-21 [cyclophosphamide (CPA), doxorubicin (DXR), vincristine (VCR), and prednisone (PDN)] has remained a standard treatment for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) since 30 years [1]. However, CHOP-21 only cures 30%–50% of patients [2]. Several multidrug combinations with promising efficacy in phase II trials have been developed for improving outcome. However, several randomized phase III trials revealed that these regimens are not superior to CHOP-21 with respect to survival [3–6] partly due to lower dose intensities of CPA and DXR, key drugs for NHL, in the former than latter regimen [7].

Upfront high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation might be beneficial for high-intermediate and high-risk group patients [classified by the International Prognostic Index (IPI)] [8, 9]. Therefore, a dose-intensified strategy for NHL is still of interest to clinicians. Previously, we conducted a randomized phase II trial to investigate the effects of increasing dose intensity of CHOP along with interval shortening; biweekly CHOP (CHOP-14) was compared with dose-escalated CHOP in aggressive NHL patients [10]. Seventy aggressive NHL patients classified as high-intermediate or high-risk groups as per IPI randomly received either CHOP (eight courses; every 2 weeks) or dose-escalated CHOP (six courses; every 3 weeks). The biweekly regimen showed better complete response (CR) and 3-year progression-free survival (PFS) rates. Thus, CHOP-14 was suggested as a more suitable regimen to be evaluated in subsequent phase III trials.

*Correspondence to: Dr K. Ohmachi, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Tokai University, 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa, Japan. Tel: +81-463-93-1121; Fax: +81-463-92-4511; E-mail: 8jnm004@is.icc.u-tokai.ac.jp

To determine whether dose-dense chemotherapy involving interval shortening of CHOP is superior to CHOP-21, the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group conducted a phase III trial.

patients and methods

eligibility criteria

Forty-two centers participated in this trial. Inclusion criteria were as follows: previously untreated intermediate- or high-grade NHL according to the Working Formulation (D through H and J) [11]; clinical stage II–IV disease (Ann Arbor classification) [12]; age 15–69 years; Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–2; white blood cell count $\geq 3.0 \times 10^9/l$; absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.2 \times 10^9/l$; platelet count $\geq 75 \times 10^9/l$; aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase levels less than or equal to five times the upper limit of the normal range; total bilirubin level ≤ 2.0 mg/dl; serum creatinine level ≤ 2.0 mg/dl; PaO₂ ≥ 65 mmHg; and normal electrocardiogram and cardiac function.

Exclusion criteria included any other malignancy, prior chemotherapy or radiotherapy, central nervous system involvement with lymphoma, HIV infection, positive test for hepatitis B virus surface antigen and/or hepatitis C virus antibody, pregnancy or breast-feeding, severe concomitant disease, or uncontrolled diabetes mellitus.

Written informed consent was obtained from all patients before enrollment, and the protocol was approved by the Protocol Review Committee of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) and the Institutional Review Board of each participating center.

treatment

Patients were randomized at the JCOG Data Center after telephonic or fax registration to receive either CHOP-21 or CHOP-14 as per the minimization method of balancing the groups according to the institution, low/low-intermediate or high-intermediate/high-risk classification according to IPI, and informed consent available for *p53* gene analysis. CHOP-21 administered every 3 weeks consisted of CPA 750 mg/m² IV, DXR 50 mg/m² IV, VCR 1.4 mg/m² (maximum 2 mg) IV administered on day 1, and PDN 100 mg p.o. administered on days 1–5; same dosages of CHOP-14 were administered at every 2 weeks. Patients in the CHOP-14 arm received granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF; filgrastim, lenograstim, or nartograstim) on days 6–13 or until their ANC was $>10 \times 10^9/l$. Patients in the CHOP-21 arm received G-CSF, if necessary. All patients in both study arms received eight courses of chemotherapy except those with progressive disease (PD) after two courses or no response (NR) after four courses when salvage chemotherapy was recommended.

If necessary, after eight courses of chemotherapy, patients were recommended for involved-field radiotherapy (dose 30–50 Gy), if they had initial bulky disease (masses of diameter > 5 cm) or if they only had a partial response (PR) in nonbulky disease.

response assessment

Tumor responses were assessed as per the World Health Organization (WHO) criteria [13] by clinical examination and computed tomography scan after two, four, six, and eight courses of chemotherapy and at 12 weeks after completing chemotherapy or radiotherapy and classified as CR, complete response unconfirmed (CRu), PR, NR, and PD.

statistical methods

All analyses were carried out according to an intent-to-treat principle, using SAS release 9.1 (SAS Institute, Cary, NC). The primary end point was PFS, which was calculated from the date of randomization to that of progression,

relapse, or death from any cause. If patients survived without progression, PFS was censored on the latest date when no progression was confirmed. Secondary end points included overall survival (OS) calculated from the date of randomization to the date of death from any cause, CR rate (%CR), and toxicity. PFS and OS curves were generated using the Kaplan–Meier method. Toxicity was assessed as per the JCOG Toxicity Criteria (expanded and modified version of the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 1.0) [14]. All patient information forms were collected and managed at the JCOG Data Center where in-house interim monitoring was carried out, and the reports were semiannually reviewed by their Data and Safety Monitoring Committee.

This trial aimed to detect 10% improvement in 5-year PFS rates with CHOP-14 compared with CHOP-21, which was anticipated to have 5-year PFS rate of 50%. This study design required the enrollment of 410 patients with a one-sided α -level of 0.05 to attain 80% power over 4 years of accrual and 7 years of follow-up (including ineligibility and cases lost to follow-up). Two interim analyses were planned. The first involved comparing %CR after half of the patients had been assessed for response. However, blinded in-house monitoring showed poorer PFS than expected; the sample size was then amended to 330 patients, and the end point for the first interim analysis was changed from %CR to PFS.

Superiority of CHOP-14 was assessed by the one-sided log-rank test. Multiplicity was adjusted using an alpha-spending function of the O'Brien–Fleming type. To summarize the difference between the two arms at interim analysis, hazard ratios (HRs) with confidence intervals (CIs) were calculated [15]. If CHOP-14 proved inferior, the predictive distribution of HR [16] was used to decide whether to stop the trial for futility monitoring. Updated data and estimate HRs between the two arms were analyzed by Cox regression analysis.

central pathology review

Collected biopsy specimens (290 specimens) of enrolled patients were forwarded for central pathology review. Four hematopathologists classified them according to the Working Formulation and WHO classification (third edition) [17].

results

interim analysis

The first planned interim analysis was carried out in December 2002. Because CHOP-14 was deemed highly unlikely to be superior to CHOP-21 with respect to PFS, the trial was terminated early following recommendations by the JCOG Data and Safety Monitoring Committee on 18 December 2002. At the first interim analysis of 286 patients, median PFS was 33.9 and 24.3 months for patients in CHOP-21 ($n = 143$) and CHOP-14 ($n = 143$) arms, respectively (one-sided log-rank $P = 0.68$). The 2-year PFS rate was 54.4% (95% CI 45.0% to 63.7%) in the CHOP-21 arm and 51.1% (95% CI 41.4% to 60.8%) in the CHOP-14 arm with a HR of 1.10 (95% CI 0.76% to 1.57%). Two-year OS rates were 73.8% (95% CI 65.4% to 82.3%) and 74.8% (95% CI 66.1% to 83.5%) in CHOP-21 and CHOP-14 arms, respectively.

patient characteristics

Between February 1999 and December 2002, 323 enrolled patients were randomly assigned to CHOP-21 (161 patients) and CHOP-14 arms (162 patients). Patient characteristics in both groups were well balanced (Table 1). Among the 323

Table 1. Patients' characteristics

	CHOP-21		CHOP-14		Total	%
	n	%	n	%		
Number of patients	161	49.8	162	50.2	323	
Age						
Median (range)	58 (18–69)		57 (17–69)		57 (17–69)	
<61	103	64.0	111	68.5	214	66.3
≥61	58	36.0	51	31.5	109	33.7
Gender						
Male	94	58.4	96	59.3	190	58.8
Female	67	41.6	66	40.7	133	41.2
ECOG performance status						
0	79	49.1	88	54.3	167	51.7
1	68	42.2	61	37.7	129	39.9
2	14	8.7	13	8.0	27	8.4
Number of extranodal sites						
0, 1	127	78.9	132	81.5	259	80.2
>2	34	21.1	30	18.5	64	19.8
LDH greater than normal	80	49.7	74	45.7	154	47.7
Stage						
I ^a	3	1.9	1	0.6	4	1.2
II	56	34.8	58	35.8	114	35.3
III	42	26.1	43	26.5	85	26.3
IV	60	37.3	60	37.0	120	37.2
Bulky mass	82	50.9	86	53.1	168	52.0
IPI risk group						
Low	65	40.4	78	48.1	143	44.3
Low-intermediate	51	31.7	45	27.8	96	29.7
High-intermediate	36	22.4	26	16.0	62	19.2
High	9	5.6	13	8.0	22	6.8
Working formulation						
Institutional [consensus] diagnosis						
Small lymphocytic	[2]		[0]		[2]	
Follicular small cleaved	[1]		[3]		[4]	
Follicular mixed	[6]		[5]		[11]	
Follicular large	17 [8]		17 [13]		34 [21]	
Diffuse small cleaved	8 [6]		9 [6]		17 [12]	
Diffuse mixed	21 [13]		20 [13]		41 [26]	
Diffuse large	112 [93]		111 [94]		223 [187]	
Immunoblastic	3 [0]		4 [4]		7 [4]	
Small noncleaved	0 [2]		1 [2]		1 [4]	
Miscellaneous	[3]		[5]		[8]	
Others	[6]		[5]		[11]	
WHO classification						
MCL	2		2		4	
FL	11		12		23	
FL, follicular large plus diffuse large	4		9		13	
MZBCL	4		2		6	
DLCL	88		99		187	
BCL, unclassified	1		1		2	
BCL, low grade	4		2		6	
HL	4		3		7	
Miscellaneous	2		3		5	
NK/T lymphoma	2		1		3	
AITL	6		5		11	
PTCL	9		7		16	
ATL	1		1		2	
ALCL	2		2		4	

Table 1. (Continued)

	CHOP-21		CHOP-14		Total	%
	n	%	n	%		
T-cell lymphoma, unclassified	0		1		1	
Not collected	21		12		33	

^aIneligible, but one of four patients was treated as eligible.

MCL, mantle cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; MZBCL, marginal zone B-cell lymphoma; DLCL, diffuse large cell lymphoma; BCL, B-cell lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; NK, natural killer; ALLT, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; PTCL, peripheral T-cell lymphoma; ATL, adult T-cell leukemia-lymphoma; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; IPI, International Prognostic Index; LDH, lactate dehydrogenase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

patients, 8 were ineligible [3, incorrect histopathological diagnosis immediately after registration (2 with adult T-cell leukemia-lymphoma and 1 with follicular mixed-type lymphoma); 3, stage I disease; 1, complicated gastric cancer; and 1, no measurable lesion]. Of 290 patients whose biopsy samples were reviewed, 38 (13.1%) (18, CHOP-21 and 20, CHOP-14) were considered ineligible.

After chemotherapy, involved-field radiotherapy (dose 30–50 Gy) was administered to 58 patients (28, CHOP-21 and 30, CHOP-14) with initial bulky disease and 7 with PR and with no initial bulky mass for residual disease (2, CHOP-21 and 5, CHOP-14).

toxic effects

Collected case report forms of 320 patients (including ineligible patients) were used for evaluating toxic effects (Table 2). At least one episode of grade 4 neutropenia was experienced by 83.6% and 52.2% patients in CHOP-21 and CHOP-14 arms, respectively. While 12.5% and 20.6% patients in CHOP-21 and CHOP-14 arms, respectively, experienced grade 3 anemia (hemoglobin < 8 g/dl). Only one patient experienced grade 4 thrombocytopenia.

Nonhematologic toxic effects were mild and equivalent in both arms. However, treatment in the CHOP-21 arm was discontinued for four patients [one, decreased left ventricular ejection fraction (<40%); one, hypertension with Wallenberg's syndrome; one, gastric perforation; and one, amebic abscesses in the intestine and liver]. Protocol treatment was discontinued for seven patients (three, pneumonitis; three, ≥grade 2 arrhythmias; and one, a vertebral compression fracture) in the CHOP-14 arm.

After the seventh course of CHOP-14, one patient died suddenly but the cause of death could not be determined. In the CHOP-14 arm, one male patient developed Pneumocystis pneumonia immediately after the eighth course of chemotherapy and died of respiratory failure.

Twenty-nine secondary malignancies cases (CHOP-21 arm: 8 and CHOP-14 arm: 21) were also observed. Median age at lymphoma diagnosis was 59 years (range 32–68 years) and 60 years (range 41–69 years) in CHOP-21 and CHOP-14 arms, respectively. Three and eight patients in CHOP-21 and CHOP-14 arms were >60 years. In the CHOP-21 arm, the cases included non-small-cell lung cancer (*n* = 1), breast cancer (*n* = 1), gastric cancer (*n* = 2), pancreatic cancer (*n* = 2),

Table 2. Toxic effects

	CHOP-21, <i>n</i> = 160	CHOP-14, <i>n</i> = 160
Leukopenia (% grade 4)	47.5	35.0
Neutropenia (% grade 4)	83.6	52.2
Anemia (% grade 3)	12.5	20.6
Thrombocytopenia (% grade 4)	0.6	0.6
T-bil (% grade 3, 4)	2.5	0
AST (% grade 3, 4)	3.1	0
ALT (% grade 3, 4)	5.0	3.1
Creatinine (% grade 3, 4)	0	0.6
Hyperglycemia (% grade 3, 4)	2.0	3.2
Arrhythmia (% grade 3, 4)	1.3	0.6
Cardiac ischemia (% grade 3, 4)	0.6	0.7
Infection (% grade 3, 4)	3.8	3.8
Neurotoxicity—sensory (% grade 3, 4)	1.3	5.7
Neurotoxicity—motor (% grade 3, 4)	1.3	2.5
Constipation (% grade 3, 4)	1.3	1.3

Toxicity forms collected 320 patients.

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

prostate cancer (*n* = 1), and diffuse large B-cell lymphoma (*n* = 1). Only one pancreatic cancer patient received consolidative radiotherapy. One patient whose lymphoma had progressed during CHOP-21 treatment received allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, and the patient later developed non-small-cell lung cancer. Lymphoma relapse was not observed among other patients. In the CHOP-14 arm, the cases included thyroid cancer (*n* = 1), non-small-cell lung cancer (*n* = 2), breast cancer (*n* = 2), gastric cancer (*n* = 3), pancreatic cancer (*n* = 1), colon cancer (*n* = 3), uterine cervical cancer (*n* = 1), prostate cancer (*n* = 1), Ewing's sarcoma (*n* = 1), mantle cell lymphoma (*n* = 1), and myelodysplastic syndrome (*n* = 5). Every patient with breast cancer, mantle cell lymphoma, and colon cancer received consolidative radiotherapy. Lymphoma relapsed in three cases. One patient received salvage and high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation and developed myelodysplastic syndrome 23 months after CHOP-14 treatment. Other patients developed gastric and colon cancer after salvage chemotherapy. Lymphoma relapse was not observed in patients with myelodysplastic syndrome;