

造血器腫瘍

上田 龍三*¹ 小椋美知則*²

(Jpn J Cancer Chemother 29(6): 978-984, June, 2002)

概説 造血器腫瘍は抗がん剤高感受性の悪性腫瘍であり、抗がん剤による有効性が歴史的に最も早く報告された腫瘍である。一部の臓器原発低悪性度悪性リンパ腫の手術療法 (たとえば孤立性の肺 MALT リンパ腫)、早期の低悪性度悪性リンパ腫を対象に行う放射線局所照射、早期ホジキンリンパ腫に対し化学療法後の照射骨髄移植時 (BMT) に行う放射線全身照射を除き、造血器腫瘍の治療は薬物療法のみであり、その場合も一般的に多剤併用療法が標準的治療法として確立している。特に白血病は、通常は専門医以外が実地医療として治療することはないが、悪性リンパ腫も含めて造血器腫瘍は血液腫瘍学の専門医がいる専門施設か、その指導の下で治療されることが望ましい。

したがって、実地医療のガイドラインの観点からここでは骨髄移植、あるいは大量化学療法についてのガイドラインには言及しない。

ガイドライン

I. 白血病の化学療法

1. 急性非リンパ性白血病 (ANLL) の化学療法
〔ガイドライン〕 Ara-C (7日間)/DNR または IDR または MIT のいずれか (3日間) (7+3療法) の寛解導入療法と、それに引き続く大量 Ara-C を使用する地固め療法

・エビデンスのレベル: I

・勧告のグレード: A

ANLL の化学療法は寛解導入療法、地固め療法という治療戦略が標準的治療法として確立しているが、わが国で従来実施されてきている維持/強化療法の必要性については確立していない。わが国で Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) を中心に実施してきた研究では、寛解導入により完全寛解に到達すれば地固め療法を約 3 コース行い、維持・強化療法を約 6 コース行うことが勧められている¹⁻³⁾。しかし、欧米では大量 Ara-C を地固め療法に使用することで、維持強化療法なしで良好な成績が報告されていて、今後、大量 Ara-C が欧米に遅れて承認されたわが国で、その点が無作為化比較試験により検証されると思われる^{4,5)}。寛解導入療法については IDA, DNR, MIT などの anthracycline 系薬剤 (1 種類) の 3 日間と Ara-C の 7 日間の組み合わせが標準的治療法であるが、anthracycline 系薬剤のうち、どの薬剤が最も優れているかについて最終結論はでていない⁶⁻⁹⁾。強化療法は骨髄移植も施行される。寛解導入療法の完全寛解率は 65~70% で、そのうち 25% 以上で長期無再発生存や治癒が得られる。

一般的に白血病の化学療法は total cell kill の治療理念に基づいて極めて強力な化学療法が施行され、治療関連死の可能性もあるため、専門性が非常に高い。そのため、ANLL の治療は造血器腫

*² 愛知県がんセンター・血液化学療法部

瘍の治療を専門とする施設で、造血器腫瘍内科医により行われるべきである。高齢者のANLLの化学療法は完全寛解率が低く、寛解導入後の死亡率も高いため、QOLを優先した治療法を選択することが勧められる。しかし、PSがよく白血病細胞の少ない場合は、化学療法により完全寛解に達しなくともよい予後が期待できる。米国で60歳以上のCD 33陽性ANLLの初回再発例に対して承認されたCMA 676は、抗がん剤であるcalicheamicinを結合させたヒト型抗CD 33モノクローナル抗体で、高齢者を中心とする難治性ANLLに期待されているが、その位置付けの検証はこれからである¹⁰⁾。

2. 急性前骨髄性白血病 (APL) の化学療法

[ガイドライン] ATRA または ATRA/IDR or DNR/Ara-C or BHAC

- ・エビデンスのレベル: I
- ・勧告のグレード: A

APLでは分化誘導療法としてATRAの有効性が証明されており、化学療法との併用で治療成績が大幅に改善している¹¹⁻¹⁴⁾。

3. 急性リンパ性白血病 (ALL) の化学療法

[ガイドライン] 副腎皮質ホルモン/VCR/DNR または IDR

- ・エビデンスレベル: III
- ・勧告のグレード: C (臨床的には A')

成人ALLの化学療法はステロイド剤, VCR, anthracycline系薬剤を中心とした多剤併用療法で寛解率は60~90%に達するが、再発率が高く、長期無再発生存率はANLLに比し極めて低いため、標準的化学療法は確立されていない¹⁵⁻²²⁾。骨髄移植の選択もある。

4. 慢性骨髄性白血病 (CML) の化学療法

[ガイドライン] IFN- α (白血球増大時にHU併用)

- ・エビデンスレベル: I
- ・勧告のグレード: A

CMLはBMTが治癒を期待できる唯一の治療法であるため、その可能性(50歳以下、組織適合抗原の一致する家族ドナーの存在)を探るべきであるが、それが不可能ならばIFN- α がPh染色体の消失や減少が認められる細胞遺伝学的な完全寛

解や不完全寛解が報告され、HUあるいはBSFより優れていることが証明されているため、IFNを粘り強く使用し続けることが必要である²³⁻²⁸⁾。この結果、有効例では7年または8年以上の長期生存例が70~80%を超えている。慢性期かつ初発例の予後不良因子のないCMLに対しては、HUもしくはAra-CとIFNの併用が生存延長効果と有害事象についての十分な情報開示の基に推奨されるべきである。何らかの理由でIFNの使用ができないか、もしくは使用しない症例にはHUがbusulfanより優れていることが証明されていて推奨される(ただしIFNより生存効果が劣ることをinformすべき)。移行期もしくは急性転化期の治療には骨髄移植以外に有効な薬物療法はない。

IFNの副作用では感冒様症候群、発熱、肝障害、間質性肺炎、うつ状態などがあり、それらに慎重に注意を払いつつ粘り強く使用するためには、IFN投与の意義について患者への十分な説明が不可欠である。

多くの観察的(経験的)臨床研究でallo-BMTがCMLにおいて長期の無病生存をもたらすことは周知である。allo-BMTのデータが比較試験によるものでないことと、allo-BMTにおけるriskを熟知した上であれば以下の推奨がある²⁹⁾。

① allo-BMTは患者の年齢、HLA一致のドナー(同胞もしくは非血縁)、CMLの罹病期間、移植医と病院の経験度により結果が左右されることを熟知すべきである。

② allo-BMTはCMLの診断後1~2年以内の実施が望ましい。Sokal scoreが高い予後不良症例はIFNの奏効の期待率が低く、早期のallo-BMTが強い(compelling)オプションとなる。

③ 若年の症例、そして同胞ドナーであることが移植成功率を高くする。65歳以上の報告はないが移植上限年齢も明確に検証されていない。

④ allo-BMT前のbusulfanの使用は有益と思われない。HUとIFNの移植前の使用は同胞間移植で有益という証拠はない。IFNの移植前の使用は同胞間移植では影響がないが、非血縁間移植では有害とされる。しかし、いずれのデータも観察的なevidenceに基づくものである。

なお、近年開発された分子標的薬剤STI-571

(グリベック)は、ここで記述したすべての内容を大きく変更させ得る分子標的剤であり、STI-571の大規模臨床試験の結果が注目される^{30,31)}。

5. 多発性骨髄腫の化学療法

[ガイドライン1] CPA/PRD (CP療法)

- ・エビデンスレベル: II
- ・勧告のグレード: B (予後因子良好例 A)

[ガイドライン2] L-PAM/PRD (MP療法)

- ・エビデンスレベル: II
- ・勧告のグレード: B (予後因子良好例 A)

[ガイドライン3] VCR/BCNU/CPA/L-PAM/PRD (VBMCP療法), VCR/L-PAM/CPA/PRD (VMCP療法), VCR/CPA/ADM/PRD (VCAP療法), VCR/BCNU/ADM/PRD (VBAP療法)

- ・エビデンスレベル: II
- ・勧告のグレード: B (予後因子不良例 A)

[ガイドライン4] VCR/ADM/DXM

- ・エビデンスレベル: II
- ・勧告のグレード: B (再発例 A)

[ガイドライン5] MP療法+IFN- α

- ・エビデンスレベル: II
- ・勧告のグレード: B

[ガイドライン6] MP療法後の維持療法のIFN- α

- ・エビデンスレベル: II (または I)
- ・勧告のグレード: B (または A)

多発性骨髄腫の症状を有しない I 期は経過観察もあり得るが、その他はすべて化学療法が適応となる (勧告のグレード: A)。

化学療法としては、抗がん剤単剤+副腎皮質ステロイド、多剤併用化学療法(±IFN)、骨髄移植支援による大量化学療法などが選択される。化学療法を具体的に述べれば、MP療法³²⁾が最も多く行われ、実地医療では標準的治療とみなされているが、VBMCP療法、VMCP療法、VCAP療法、VBAP療法もおおむね同じ有効性が認められている³³⁻³⁶⁾。いいかえれば、生存率においてMP療法より優れた治療法は確立していない。ただし、VBMCP療法がMP療法よりわずかに優れるとの報告もあるため、予後因子良好症例もしくは高齢者の場合は薬物有害反応が比較的少なく、反復により安定した病状が得られるMP療法、予後因

子不良症例かつ若年の症例ではVBMCP療法を選択することが勧められる。再発例に対してはVAD療法が多く用いられているが治癒は期待できない。また、寛解導入あるいは導入後に維持療法としてのIFNを使用することを支持する報告も多々あるが、肯定しない報告もみられる。

いずれにしても、これら化学療法では治癒が得られることはなく、生存期間延長が目的であり、奏効率50%前後、生存期間中央値約30か月程度が見込まれる。

初回化療への奏効例に大量化学(放射線)療法とauto-BMT(PBSCT)を実施すると生存率の向上をもたらすが、治癒を期待させるevent-free survival curveのplateauは認められていない³⁷⁾。

II. 悪性リンパ腫の化学療法

1.

悪性リンパ腫はホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類されるため、治療はそれに従い記載する。

1) 早期ホジキンリンパ腫

[ガイドライン] ADM/BLM/VLB/DTIC (ABVD療法) を4コースと区域照射療法

- ・エビデンスレベル: I
- ・勧告の強さ: A

2) 進行期ホジキンリンパ腫の化学療法

[ガイドライン] ADM/BLM/VLB/DTIC (ABVD療法) を6~8コース

- ・エビデンスレベル: I
- ・勧告の強さ: A

3) ホジキンリンパ腫早期再発例,あるいは初回化学療法に不応例の救済化学療法

[ガイドライン] 幹細胞移植を前提としたBCNU/Ara-C/ETP/L-PAM (BEAM療法) の大量療法

- ・エビデンスレベル: I
- ・勧告の強さ: A

ホジキンリンパ腫の早期症例には、放射線療法もしくはサイクル数を減らした多剤併用化学療法(ABVD療法4コース)と区域照射の併用療法が勧告のグレードAである³⁸⁾が、進行症例は多剤併用化学療法、腫瘍塊が大きな場合 (bulky mass)

では化学療法と放射線療法の併用療法を行うことがおおむねコンセンサスとして得られている。

進行期ホジキンリンパ腫の化学療法としては、MOPP療法(日本ではM: mechlorethamineが入り不可能なため代替としてCPAを使用し、COPP療法またはC-MOPP療法)、ABVD療法、両者の交替療法などが開発されてきたが、その三者の比較試験では有効性はABVD療法=MOPP/ABVD交替療法>MOPP療法(完全寛解率82%:83%:67%, 5年生存率73%:75%:66%)であり、副作用はABVD療法が他二者より有意に低い結果が得られ、ABVD療法が現時点での進行期ホジキンリンパ腫に対する標準的化学療法である³⁹⁾。ABVD療法の有用性は日本のLymphoma Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG)による臨床試験でも明らかにされており^{40,41)}(DTICを減量したABVD療法)、そのため、ABVD療法もしくはABVD療法の標準的治療とみなすべきであるが、DTICがホジキンリンパ腫に未承認であることが問題であった。しかし、間もなくDTICはホジキンリンパ腫に対して適応承認される見込みである⁴²⁾。早期再発例、あるいは初回不応例における標準的治療はBEAM療法による大量化学療法を行い、幹細胞移植を行うこととなっている⁴³⁾が、この治療も保険医療におけるBCNU, Ara-C, 適応疾患の承認問題に遭遇する。

2.

非ホジキンリンパ腫(NHL)の化学療法を濾胞性NHL(低悪性度リンパ腫)とび漫性NHL(aggressive NHL)に分けて記載する。

1. 濾胞性NHL(低悪性度NHL)

[ガイドライン]本疾患の治療、あるいは生存期間に影響を与える標準的治療法はない

- ・エビデンスレベル: IIまたはIII
- ・勧告のグレード: B

濾胞性NHLは局所に限局する病期でも現時点で施行可能な化学療法でも治癒は困難である。しかし、それらに放射線治療を行えば10年前後の無再発期間が期待できるため、一般的に限局型は、

放射線照射後は増悪するまで抗がん剤治療は行わず、進行型も症状がなければ観察も一選択肢である⁴³⁾。そのため、本疾患が増悪を示したり有症状になり、初めて抗がん剤投与が考慮される。しかし、この段階の治療で有用性のコンセンサスが得られている手段はない。新規抗がん剤のクラドリビン、フルダラビン、抗CD20抗体(リツキサン)、IFN、多剤併用化学療法+IFNなどが試みられ、将来に期待がかけられる成績が得られつつあるのが現況であり、いずれも今後に期待ができる可能性が示されている。しかし、これらは研究段階の治療であるため実地医療で施行することは難しい(クラドリビンが近い将来承認される予定以外はフルダラビン、IFNについては臨床試験中である)。希望があれば専門施設への治療依頼が妥当な状況である。キメラ型抗CD20モノクローナル抗体であるリツキサンはわが国でも2001年9月に承認され、化学療法との併用に極めて高い寛解率が示された⁴⁴⁾が、寛解期間の延長が認められ、治癒に結びつく治療となり得るか否かは今後の検証が必要である。

2. び漫性NHL (aggressive NHL)

[ガイドライン] International Prognostic Index (IPI) による low risk 群, low intermediate risk 群に対して CPA/DXR/VCR/PRD (CHOP療法) ±放射線療法

- ・エビデンスのレベル: I
- ・勧告のグレード: A

International Prognostic Index (IPI) の high intermediate risk, high risk 群に対しては、CHOP療法以上の有用性を検討する厳しい研究的治療を模索することが指向されており、その意味で専門施設での治療依頼が妥当である。初回治療不応症例、再発症例は救済化学療法に引き続く自家造血幹細胞移植支援による大量化学療法を専門施設で検討すべきである(エビデンスレベル: I, 勧告のグレード: A)。

多剤併用化学療法の導入により aggressive NHL は致命的疾患から治癒可能な疾患になったが、それを予後因子により層別すれば、より効果的な治療臨床試験が可能となるとの予測のもとに、1982~1987年の間に米国、カナダ、欧州にま

注: 2002年4月に適応承認された。

たがる 16 の施設と研究グループで、第一世代以上の anthracycline を含む併用化学療法で治療された中高悪性度 NHL (aggressive NHL) を対象とした 2,031 症例の多変量解析が行われた。その分析で、aggressive NHL の重要な予後因子の評価が行われたが、そこで抽出されたのは、年齢 61 歳以上、PS 2~4、LDH 高値 (正常域を超える値)、節外性病変数 2 か所以上、病期 III~IV 期の 5 因子であった。これが IPI であり、さらに、60 歳以下では PS 2~4、LDH 高値、病期 III~IV 期の 3 因子が予後不良因子とされ、これを年齢調整因子 (age-adjusted index) とした。そして、この両者を将来行う aggressive NHL の治療臨床試験で層別因子とすべきと提起した。この予後予測因子を基に aggressive NHL を low risk, low intermediate risk, high intermediate risk, high risk の 4 群に層別化すると、この順に完全寛解率は全年齢層で 87, 67, 55, 44%, 60 歳以下で 92, 78, 57, 46%, 5 年生存率は全年齢層で 73, 51, 43, 26%, 60 歳以下で 83, 69, 46, 32% となり、この予後予測モデルは完全寛解率と生存率によく相関した⁴⁵⁾。

したがって、現在の aggressive NHL に対しては、この予後予測モデルにより層別し、risk adapted therapy を講ずることが標準的な治療法選択手段である。これに従えば、aggressive NHL の限局期では CHOP 療法 3 コース施行後に放射線療法を行うべきであり⁴⁶⁾、進行期の初発例では CHOP 療法が他の第二、第三世代化学療法である m-BACOD 療法、ProMACE-CytaBOM 療法、MACOP-B 療法などと同等の効果で治療関連死が少ないことが示されており、実地医療では risk adapted therapy として CHOP 療法 8 コースを選択すべきである⁴⁷⁾。リツキサンを加えた R-CHOP 療法が現時点での標準的治療法である CHOP 療法よりも優れている可能性があるが、検証中である⁴⁸⁾。

さらに、初回治療不応症例や再発症例で救援化学療法に部分寛解以上の奏効性を示す症例には自家造血幹細胞移植支援による大量化学療法の有効性が示されており⁴⁹⁾、high intermediate risk 群や high risk 群とともに専門施設での厳しい治療を

考慮すべきである。

文 献

- 1) Ohno R, *et al*: Randomized study of individualized induction therapy with or without vincristine, and of maintenance-intensification therapy between 4 or 12 courses in adult acute myeloid leukemia. AML-87 Study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Cancer* 71: 3888-3895, 1993.
- 2) Kobayashi T, *et al*: Randomized trials between behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/intensification therapy in adult acute myeloid leukemia. The Japan Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 14(1): 204-213, 1996.
- 3) Miyawaki S, *et al*: No beneficial effect from addition of etoposide to daunorubicin, cytarabine, and 6-mercaptopurine in individualized induction therapy of adult acute myeloid leukemia: the JALSG-AML 92 study. Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 70: 97-104, 1999.
- 4) Mayer RJ, *et al*: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 331(14): 896-903, 1994.
- 5) Cassileth PA: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 339(23): 1649-1656, 1998.
- 6) Yates J, *et al*: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: A CALGB study. *Blood* 60: 454, 1982.
- 7) Berman E, *et al*: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 77: 1666, 1991.
- 8) Vogler WR, *et al*: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern cancer study group study. *J Clin Oncol* 10: 1103, 1992.
- 9) Wiernik PH, *et al*: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 79: 313, 1992.
- 10) Sievers EL, *et al*: Selective ablation of acute

- myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy: A phase I study of an anti-CD 33 caticheamicin immunoconjugate. *Blood* 93: 3678-3684, 1999.
- 11) Huang ME, *et al*: Use of all-*trans* retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 72: 567, 1988.
 - 12) Degos L, *et al*: All-*trans* retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 85: 2643, 1995.
 - 13) Warrell RP Jr, *et al*: Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-*trans*-retinoic acid). *N Engl J Med* 324: 1385, 1991.
 - 14) Kanamaru A, *et al*: All-*trans* retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood* 85(5): 1202-1206, 1995.
 - 15) Kantarjian HM, *et al*: Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 8: 994, 1990.
 - 16) Linker CA, *et al*: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood* 78: 2814, 1991.
 - 17) Stewart K, *et al*: Adult acute lymphoblastic leukaemia: the value of therapy intensification. *Leuk Lymphoma* 4: 103, 1991.
 - 18) Hussein KK, *et al*: Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. *Blood* 73: 57, 1989.
 - 19) Ellison RR, *et al*: The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized clinical trial by Cancer Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 9: 2002, 1991.
 - 20) Cuttner J, *et al*: Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone-A CALGB study. *Leukemia* 5: 425, 1991.
 - 21) Tanimoto M, *et al*: Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: the ALL-87 study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol* 68(4): 421-429, 1998.
 - 22) Ueda T, *et al*: Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL 90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 68(3): 279-289, 1998.
 - 23) Rushing D, *et al*: Hydroxyurea versus busulfan in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Am J Clin Oncol* 5: 307, 1982.
 - 24) Bolin RW, *et al*: Busulfan versus hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 50: 1683, 1982.
 - 25) Hehlmann R, *et al*: Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: Prolongation of survival by hydroxyurea. *Blood* 82: 398, 1993.
 - 26) Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group: Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: A meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 89: 1616, 1997.
 - 27) Hehlmann R, *et al*: The German CML Study Group. Randomized comparison of I interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 84: 4064, 1994.
 - 28) Ohnishi BK, *et al*: A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 86: 906, 1995.
 - 29) Silver RT, *et al*: An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 94(5): 1517-1536, 1999.
 - 30) Druker BJ, *et al*: Activity of a the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 344: 1038-1042, 2001.
 - 31) Druker BJ, *et al*: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid Leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*
 - 32) Bergsagel DE, *et al*: Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of myeloma IV: phenylalanine mustard. *Cancer Chemother Rep* 21: 87, 1962.
 - 33) Salmon SE, *et al*: Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1: 453,

- 1983.
- 34) MacLennan IC, *et al*: Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. The Medical Research Council Working Party for Leukaemia in Adults. *Lancet* 339: 200, 1992.
- 35) Salmon SE, *et al*: Combination chemotherapy, glucocorticoids, and interferon alfa in the treatment of multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 12: 2405, 1994.
- 36) Cooper MR, *et al*: Single, sequential, and multiple alkylating agent therapy for multiple myeloma: a CALGB Study. *J Clin Oncol* 1331-1339, 1986.
- 37) Attal M, *et al*: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335(23): 91-97, 1996.
- 38) Oliver W Press, *et al*: Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 19: 4238-4244, 2001.
- 39) Canellos GP, *et al*: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 19: 1478-1484, 1992.
- 40) Takenaka T, *et al*: Alternating combination chemotherapy C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) and ABVd (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) in clinical stage II-IV Hodgkin's disease: a multicenter phase II study (JCOG 8905). *Jpn J Clin Oncol* 30: 146-152, 2000.
- 41) Ogura M, *et al*: Phase II study of ABVd therapy for advanced stage Hodgkin's disease (Hd) in Japan: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study (JCOG 9305). *Proc ASCO* 2673 a, 2001.
- 42) Linch DC, *et al*: Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 341: 1051-1054, 1993.
- 43) MacManus MP, *et al*: Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 14: 1282-1290, 1996.
- 44) Czuczman MS, *et al*: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17: 268-276, 1999.
- 45) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A prospective model for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329: 987-994, 1993.
- 46) Miller TP, *et al*: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339: 21-26, 1998.
- 47) Fisher RI, *et al*: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328: 1002-1006, 1993.
- 48) Coiffier B, *et al*: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346(4): 235-242, 2002.
- 49) Philip T, *et al*: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333(23): 1540-1545, 1995.