

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NON-HODGKIN'S ระยะลุกลามที่มีการพยากรณ์  
โรคเลวด้วยการใช้ยาขนาดสูงร่วมกับปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดตัวเองตั้งแต่  
ระยะแรกเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน (CHOP) :  
ผลการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม โดยใช้กลุ่มควบคุม

นายธานีินทร์ อินทรกำรชัช



สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-638-396-5

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**COMPARISON OF UP-FRONT HIGH-DOSE THERAPY AND AUTOLOGOUS  
PERIPHERAL BLOOD PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION WITH  
STANDARD CHEMOTHERAPY REGIMEN (CHOP) IN PATIENTS  
WITH POOR PROGNOSIS ADVANCED NON-HODGKIN'S  
LYMPHOMA : A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

**Mr. Tanin Intragumtornchai**

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science  
Health Development Programme  
Graduate School  
Chulalongkorn University  
Academic Year 1997  
ISBN 974-638-396-5**

Thesis Title : COMPARISON OF UP-FRONT HIGH-DOSE THERAPY AND  
AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD PROGENITOR  
CELL TRANSPLANTATION WITH STANDARD  
CHEMOTHERAPY REGIMEN (CHOP) IN PATIENTS  
WITH POOR PROGNOSIS ADVANCED NON-HODGKIN'S  
LYMPHOMA :  
A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

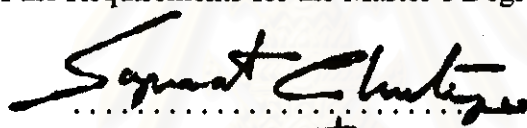
By : Tanin Intragumtornchai M.D.

Department : Health Development

Thesis Advisor : Professor Kammant Phanthumchinda M.D., MSc.

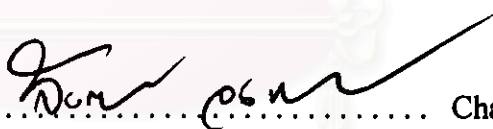
---

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University on Partial  
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree



..... Dean of Graduate School  
(Professor Supawat Chutivongse M.D.)

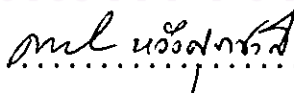
Thesis Committee



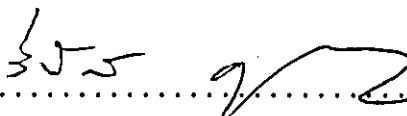
..... Chairman  
(Assoc. Prof. Sungkom Jongpiputvanich M.D., MSc.)



..... Thesis Advisor  
(Professor Kammant Phanthumchinda M.D., MSc.)



..... Member  
(Assoc. Prof. Somjai Wangsuphachart M.D., MSc.)



..... Member  
(Ms. Venus Udomprasertgul MSc.)

ธานินทร์ อินทรกำธรชัย : การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NON-HODGKIN'S ระยะลุกลามที่มีการพยากรณ์โรคเลวด้วยการใช้ยาขนาดสูงร่วมกับปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดตัวเองตั้งแต่ระยะแรกเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน (CHOP) : ผลการศึกษาวิจัยแบบสุ่มโดยใช้กลุ่มควบคุม (COMPARISON OF UP-FRONT HIGH-DOSE THERAPY AND AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION WITH STANDARD CHEMOTHERAPY REGIMEN (CHOP) IN PATIENTS WITH POOR PROGNOSIS ADVANCED NON-HODGKIN'S LYMPHOMA : A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL) อ.ที่ปรึกษา : ศ.นพ. กัมมันต์ พันธุมจินดา, 94 หน้า, ISBN 974-638-396-5

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's (NHL) ระยะลุกลามที่มีการพยากรณ์โรคเลวด้วยการใช้ยาขนาดสูงร่วมกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดตัวเองตั้งแต่ระยะแรกเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน (CHOP) โดยวัดจากการตอบสนองของก้อนทุม และอัตราการเกิดภาวะ febrile neutropenia

รูปแบบการวิจัย : การศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มโดยใช้กลุ่มควบคุม

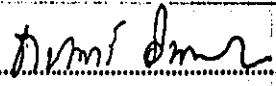
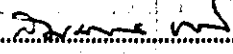
สถานที่วิจัย : โรงพยาบาล 2 แห่ง ซึ่งให้การรักษาแบบตติยภูมิ

ประชากรและวิธีการ : ผู้ป่วยใหม่อายุ 15-55 ปี ซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรค NHL ชนิด F, G, H โดย Working Formulation ที่มีการพยากรณ์โรคเลว (กลุ่มเสี่ยง high และ high intermediate โดย age-adjusted international prognostic index) หลังได้รับยาเคมีบำบัด CHOP 3 ครั้ง ทำการสุ่มผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษากับยาขนาดสูงหรือ CHOP โดยอาศัยตัวแปรที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ได้แก่ อายุ, กลุ่มเสี่ยงและการตอบสนองต่อ CHOP therapy หลังสิ้นสุดการรักษา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพื่อประเมินการตอบสนองของก้อน และอัตราการเกิด febrile neutropenia

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยเข้าทำการศึกษารวม 54 ราย อายุเฉลี่ย 35.5 ปี (พิสัย 17-55) ชาย:หญิง 1.2:1 ร้อยละ 63 อยู่ในกลุ่ม high-risk ผู้ป่วย 9 ราย (16.7%) เสียชีวิตขณะได้รับ CHOP 3 ครั้งแรก และผู้ป่วย 1 รายขาดการรักษา ผู้ป่วยที่เหลือ 44 ราย สุ่มเข้ารับการรักษากับ CHOP 22 ราย และยาขนาดสูง 22 ราย ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะการพยากรณ์โรคไม่แตกต่างกัน อัตราการเกิด complete remission (CR) ไม่ต่างกันในผู้ป่วย 2 กลุ่ม (ร้อยละ 39 ในผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูง และร้อยละ 38 ในผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP) อัตราการเกิด disease progression พบสูงกว่าชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้ CHOP (40%, 95% CI=19-64%, 0% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูง, 95% CI = 0-37%, P = 0.063) อัตราการเกิด febrile neutropenia และเสียชีวิตไม่ต่างกันในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ปัจจัยที่สามารถพยากรณ์ผลการรักษาที่ดีที่สุด คือ ลักษณะการตอบสนองของก้อนทุมหลังได้รับ CHOP 3 ครั้ง

สรุป : การรักษาผู้ป่วย NHL ที่มีการพยากรณ์โรคเลวด้วยการใช้ยาขนาดสูงร่วมกับการปลูกถ่ายเซลล์ ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสามารถลดอัตราการเกิด disease progression ชัดเจนเมื่อเทียบกับ CHOP อัตราการเสียชีวิตและเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงไม่แตกต่างกันในผู้ป่วย 2 กลุ่ม

ภาควิชา ..... คณะแพทยศาสตร์ .....  
สาขาวิชา ..... การศึกษาสุขภาพ .....  
ปีการศึกษา ..... ๒๕๕๐ .....

ลายมือชื่อนิติ .....  .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

## C 747165 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEY WORD: TREATMENT/NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

TANIN INTRAGUMTORNCHAI : COMPARISON OF UP-FRONT HIGH-DOSE THERAPY AND AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION WITH STANDARD CHEMOTHERAPY REGIMEN (CHOP) IN PATIENTS WITH POOR PROGNOSIS ADVANCED NON-HODGKIN'S LYMPHOMA : A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. THESIS ADVISOR : PROF. KAMMANT PHANTHUMCHINDA, M.D. 94 pp. ISBN 974-638-396-5

**Objective :** To compare the therapeutic outcome of high-dose therapy (HDT) and peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPC) administered up-front with the standard conventional CHOP chemotherapy in terms of the degree of tumor response, i.e., rate of complete response (CR) and progressive disease (PD) and life threatening toxicities, i.e., febrile neutropenia, in patients newly diagnosed as advanced poor prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL).

**Design :** Prospective randomized controlled trial.

**Setting :** Two tertiary-care teaching medical centers.

**Patients and methods :** Patients, aged 15-55 years, who were newly diagnosed as poor prognosis (high- and high-intermediate risk groups according to the aged adjusted international prognostic index) aggressive NHL (category F, G, H by the Working Formulation) were entered into the study. After three courses of CHOP therapy, the patients were stratified randomized according to age, risk-group and degree of tumor response to continue with CHOP therapy or receiving HDT and PBPC. Tumor response were assessed at 4 weeks post therapy by standard procedures. The occurrence of febrile neutropenia were measured during the study.

**Results :** There were a total of 54 patients. The median age was 35.5 years (range, 17-55). Male : female was 1.2:1. Sixty-three percent of the patients were the high-risk cases. Nine patients (16.7%) died during the first three courses of CHOP therapy and 1 patient was lost to follow-up. The remaining 44 patients were randomized to receive CHOP (N = 22) or HDT with PBPC (N = 22). The prognostic features were similar in the 2 groups. With the intention-to-treat analysis, the rate of CR were comparable in the 2 groups (39% in the HDT vs. 38% in the CHOP therapy P = 1.00). The rate of disease progression however was much higher in patients who received CHOP chemotherapy (0%, 95% CI, 0 - 37% in the high-dose group vs. 40%, 95% CI, 19 - 64%, in the CHOP arm, P = 0.063). The rate of febrile neutropenia and death were not significantly different in the two groups. Among the various important clinical features, the degree of tumor response obtained after the third course of CHOP therapy was the most significant variable predicting the therapeutic outcome.

**Conclusion:** HDT and PBPC reduced the risk of disease progression as compared to standard CHOP therapy in patients with poor prognosis aggressive NHL. The risk of death as well as life-threatening complications were not increased with this high-dose treatment.

ภาควิชา FACULTY OF MEDICINE

สาขาวิชา HEALTH DEVELOPMENT

ปีการศึกษา 1997

ลายมือชื่อผู้จัดทำ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



## ACKNOWLEDGEMENT

I wish to express my gratitude and sincere thanks to Professor Kammant Phanthumchinda for his advice during the preparation of this thesis, but most importantly, for his guidance and encouragement to take the opportunity studying in this invaluable program.

My gratitude is extended to Associate Professor Pongsak Wannagrairot who had reviewed all the pathological slides of the patients in this study, Associate Professor Somjai Wangsuphachart, Associate Professor Sukanya Lerdlum, for their reviews on the radiological studies of the patients and Associate Professor Wichai Prayoonwiwat and his colleagues at the Division of Hematology at Pramongkutkloa Hospital for their contribution in this study.

I also wish to thank Assistant Professor Daratana Swasdikul, the Head of Hematology Unit, and all my colleagues in the Unit who worked very hard during my absence for training.

Special thanks also go to Dr. Gunther Forster, the Medical Director of Roche, Ltd, Thailand, for his enthusiasm of this project and the contribution in part of the drugs and related materials used in the study.

Finally, I am greatly appreciated the INCLEN Inc, the Rockefeller Foundation and Chulalongkorn University, for giving me a precious opportunity to study in this program.

## CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI) .....	iv
ABSTRACT (ENGLISH) .....	v
ACKNOWLEDGEMENT .....	vi
LIST OF TABLES .....	xi
LIST OF FIGURES .....	xiii
 CHAPTER	
1. BACKGROUND AND RATIONALE .....	1
2. LITERATURE REVIEW .....	4
2.1 Historical Overview .....	4
2.2 Epidemiology .....	6
2.2.1 Incidence .....	6
2.2.2 Age and Sex .....	7
2.2.3 Risk Factors .....	7
2.2.3.1 Infectious Agents .....	7
2.2.3.2 Environmental Factors .....	10
2.2.3.3 Immunosuppression .....	11
2.3 Pathogenesis .....	12
2.3.1 BCL-6 and Large Cell Lymphomas .....	12
2.3.2 BCL-2 and Low Grade Lymphomas .....	14
2.3.3 C-MYC and Burkitt's Lymphomas .....	15
2.4 Pathologic Classification .....	16
2.5 Clinical Presentation .....	22
2.6 Diagnosis and Staging Procedures .....	23
2.7 Natural Course and Prognostic Factors .....	25

2.8	Treatment of Patients with Aggressive NHL .....	27
2.8.1	Conventional Therapy .....	27
2.8.2	High-dose Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation .....	30
2.8.3	Techniques and Utilities of Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation .....	33
3.	RESEARCH METHODOLOGY .....	35
3.1	Research Questions .....	35
3.1.1	Primary Research Question .....	35
3.1.2	Secondary Research Question .....	35
3.2	Research Objectives .....	35
3.3	Research Hypothesis .....	36
3.4	Research Design .....	36
3.5	The Sample .....	38
3.5.1	Target Population .....	38
3.5.2	Sample Population .....	38
3.5.3	Eligibility Criteria .....	38
3.5.3.1	Inclusion Criteria .....	38
3.5.3.2	Exclusion Criteria .....	40
3.5.4	Sample Size Estimation .....	41
3.6	Experimental Maneuver .....	43
3.6.1	Sampling of the Population .....	43
3.6.2	Randomization .....	43
3.6.3	Intervention .....	44
3.6.3.1	Treatment Administration .....	44
3.7	Measurement .....	49
3.7.1	Outcome Variables .....	49
3.7.2	Procedures of Outcome Measurement .....	51
3.7.3	Predictive Variables .....	53



3.8	Confounding Factors .....	54
3.8.1	Selection Bias .....	54
3.8.2	Assessment Bias .....	54
3.8.3	Co-intervention .....	54
3.8.4	Compliance .....	55
3.9	Data Collection .....	55
3.10	Data Analysis .....	55
3.10.1	Demographic Data .....	55
3.10.2	Analysis of Primary Outcome .....	57
3.10.3	Analysis of Secondary Outcome .....	57
3.10.4	Analysis of Predictive Variables .....	58
3.11	Ethical Consideration .....	58
3.12	Limitations .....	59
3.13	Expected Benefits and Applications .....	59
3.14	Obstacles and Strategies to Solve the Problems .....	59
3.15	Administration and Time Schedule .....	60
4.	RESULTS .....	61
4.1	Demographic Data .....	61
4.2	Tumor Response After the First Three Courses of CHOP Therapy .....	63
4.3	Randomization .....	63
4.4	Therapeutic Outcome .....	65
4.4.1	Rate of Complete Remission .....	65
4.4.2	Rate of Progressive Disease and Death .....	68
4.4.3	Overall Tumor Response .....	70
4.4.4	Rate of Febrile Neutropenia .....	70
4.4.5	Prognostic Factors .....	71
4.5	Reliability in the Assessment of Tumor Response .....	72

5. DISCUSSION .....	73
6. CONCLUSION .....	77
REFERENCES .....	78
APPENDIX	
1. ECOG Criteria for Estimation of Performance Status .....	92
VITAE .....	93



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF TABLES

TABLE	Page
1. Summary of recurrent chromosome abnormalities associated with diffuse large cell lymphoma .....	13
2. Modified Rappaport classification .....	17
3. International Working Formulation .....	18
4. Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms .....	19
5. Comparison of the relative frequencies of various histologic subtypes in Asia and U.S. ....	21
6. Ann Arbor Staging System .....	24
7. Factors independently prognostic of overall survival in patients with NHL .....	26
8. Frontline regimens for treatment of patients with aggressive NHL .....	28
9. Procedures performed at baseline and at assessment of tumor response .....	52
10. Clinical characteristics of the patients .....	62
11. Comparison of the important clinical features in patients receiving CHOP and high-dose therapy .....	64
12. Comparison of the clinical features in patients who were and were not withdrawn or lost to follow-up .....	65
13. Rate of complete remission in the two treatment groups .....	66
14. Rate of complete remission analysed on patients completed the study .....	67
15. Rate of death in the two treatment groups .....	68
16. Causes of death in the patients .....	69

17.	Rate of progressive disease in the two treatment groups.....	69
18.	Overall tumor response .....	70
19.	Rate of febrile neutropenia in the two treatment groups .....	70
20.	Significant prognostic factors predicting therapeutic outcome .....	71
21.	The result of the interpretation of CT abdomen by two radiologists .....	72



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF FIGURE

FIGURE

PAGE

1. Study schema ..... 37



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย