Osaka University Knowledge Archive

Title	高齢者I・II期の非ホジキンリンパ腫-若年者例との比較検討-
Author(s)	斉藤, 泰博; 吉川, 大平; 山田, 有則 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(8), p. 576-581
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15010
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

高齢者I・II期の非ホジキンリンパ腫
—若年者例との比較検討—

斉藤　泰博[1)]　吉川　大平[1)]　山田　有則[1)]　高塩　哲也[1)]
早坂　和正[1)]　峯田　昌之[1)]　油野　民雄[1)]　菊池　雄三[2)]

1）旭川医科大学放射線医学教室　2）愛知県がんセンター放射線治療部

Non-Hodgkin's Lymphoma of Stage I and II in Elderly Patients : A Retrospective Study in Comparison with Younger Patients

Yasuhiro Saito[1)], Daihei Yoshikawa[1)], Tomonori Yamada[1)], Tetsuya Takashio[1)], Kazumasa Hayasaka[1)], Masayuki Mineta[1)], Tamio Aburano[1)] and Yuzo Kikuchi[2)]

Forty-one patients with non-hodgkin's lymphoma at stages I and II who had received radiation therapy were reviewed to analyze the prognosis and prognostic factors, with the main focus on a comparison of elderly (age > 65 years) and younger patients. In terms of clinical and histological characteristics, there were no differences between the elderly and younger patients. The 5-year-servival rate (5YS) in elderly patients was 52.8%, compared with 68.6% for younger patients. In patients treated with irradiation alone, the 5YS was 49.5% in elderly patients and 22.1% in younger patients. Combination treatment consisting of irradiation and chemotherapy improved 5YS markedly to 84.9% in the younger patients, while no apparent improvement was seen in the elderly patients, in whom 5YS was 54.1%. Using Cox's multiregression life table, two prognostic factors, the presence of symptoms and LDH, were extracted and found to have a significant influence upon the survival of the elderly patients. Complete response was 90.2% in the elderly patients, although relapse was seen in 54.1% of the complete responders. Relapse occurred overwhelmingly outside the irradiated regions. Since the prognosis of elderly patients could not be improved with the current chemotherapy regimen, some different regimen must be established to lower the high relapse rate in the area outside the irradiated field.

Research Code No. : *613*

Key words : *Non-Hodgkin's lymphoma, Elderly patients,*

Received Jan. 24, 1994 ; revision accepted Jun. 29, 1994

1) Department of Radiology, Asahikawa Medical College
2) Department of Radiation Therapy, Aichi Cancer Center

はじめに

非ホジキンリンパ腫(以下NHLと略する)は高齢者に高頻度で発生する疾患であるが[1), 2)]，高齢者に対象を限定した研究は少なく，若年者発生例と比較した場合の治療成績あるいは背景因子と予後との関係など，詳細不明な点も多い．しかしながら人口の高齢化が進むにつれて，その発生頻度は増加傾向にあるものと考えられる[1), 2)]．一方，高齢者のNHLは若年者例と比べて，初診時にIII・IV期の進行例で発見される割合が高いという報告[3)-5)]も少なくない．しかし老人医療への関心の高まりからも，今後はI・II期で発見される症例が増えてくることが予想され，放射線科医がその治療において果たすべき役割はさらに大きくなってくるものと考えられる．今回われわれは，高齢者におけるNHL I・II期の治療成績と，その予後に影響を与える因子の解析および今後の治療上の問題点などについて，若年者例との比較を中心にretrospectiveに検討したので報告する．

対象および方法

今回は高齢者の定義を，厚生省の人口統計で用いられている規定にならい，65歳以上とした．したがって1977年7月から1993年3月までの期間にNHLの病理組織学的診断がなされ，治療開始時に65歳以上であり，かつ根治的治療の行われた臨床病期I・II期の41例を対象とした．これは当科で治療が施行されたI・II期症例115例のうちの35.7%に相当する．この内訳はTable 1に示すとおりであり，平均年齢は72.9歳，中央値72歳(65歳未満の若年者例の平均年齢は50.0歳，中央値54.5歳)であった．80歳以上の高齢者は5例

Table 1　Distribution of Age in 41 Elderly Patients

Age (yr)	No. of patients
65～69	16 cases
70～74	8
75～79	12
80～84	2
85～	3
	41 cases

Table 2(A)　Distribution of Patient Characteristics by Age

Characteristic factor	Percentage by age (yr) ≧65(N=41)	<65(N=74)	Significant difference
Sex			
Male	24 (58.5%)	49 (66.2%)	P=NS
Female	17 (41.5%)	25 (33.8%)	
Stage			
I	16 (39.0%)	35 (47.3%)	P=NS
II	25 (61.0%)	39 (52.7%)	
Symptom			
A	38 (92.7%)	64 (86.5%)	P=NS
B	3 (7.3%)	10 (13.5%)	
Size			
<7cm	33 (80.5%)	56 (75.7%)	P=NS
≧7cm	8 (19.5%)	18 (24.3%)	
LDH			
WNL	30 (73.2%)	44 (59.5%)	P=NS
Abnormal	11 (26.8%)	30 (40.5%)	
Site			
Waldeyer's ring	20 (48.8%)	31 (41.9%)	P=NS
LN	9 (22.0%)	21 (28.4%)	
Extra-nodal	12 (29.3%)	22 (29.7%)	
Pathology			
Low grade	3 (7.3%)	8 (10.8%)	P=NS
Intermidiate grade	36 (87.8%)	61 (82.4%)	
High grade	1 (2.4%)	3 (4.1%)	
Unknown	1 (2.4%)	2 (2.7%)	
Treatment			
Radiotherapy alone	18 (43.9%)	18 (24.3%)	P=NS
Combined radio-chemotherapy	23 (56.1%)	56 (75.6%)	
RT→Chemotherapy	3 (7.3%)	15 (20.3%)	
Chemotherapy→RT	20 (48.8%)	41 (55.4%)	

RT : Radiotherapy

Table 2(B)　Distribution of Patient Characteristics by Treatment

Characteristic factor		Treatment: XRT alone	Combined radio-chemotherapy	XRT→Chemotherapy	Chemotherapy→XRT	Significant difference
Stage I	Elderly pts.	6 (14.6%)	10 (24.4%)	0 (0.0%)	10 (24.4%)	P=NS
	Younger pts.	8 (10.8%)	27 (36.5%)	5 (6.8%)	22 (29.7%)	
Stage II	Elderly pts.	12 (29.3%)	13 (31.7%)	3 (7.3%)	10 (24.4%)	P=NS
	Younger pts.	10 (13.5%)	29 (39.2%)	10 (13.5%)	19 (25.7%)	
Symptom A	Elderly pts.	15 (36.6%)	23 (56.1%)	3 (7.3%)	20 (48.8%)	P=NS
	Younger pts.	13 (17.6%)	51 (69.0%)	11 (14.9%)	40 (54.1%)	
Symptom B	Elderly pts.	3 (7.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	P=NS
	Younger pts.	5 (6.8%)	5 (6.8%)	4 (5.4%)	1 (1.4%)	
LDH : WNL	Elderly pts.	13 (31.7%)	17 (41.5%)	0 (0.0%)	17 (41.5%)	P=NS
	Younger pts.	11 (14.9%)	33 (44.6%)	7 (9.5%)	26 (35.1%)	
LDH : Abnormal	Elderly pts.	5 (12.2%)	6 (14.6%)	3 (7.3%)	3 (7.3%)	P=NS
	Younger pts.	7 (9.5%)	23 (31.1%)	8 (10.8%)	15 (20.3%)	

あり，2例は原病死，2例は他病死，そして1例のみが観察期間終了時点での生存を確認しえた．

臨床病期分類はAnn Arbor分類に準じ，病期決定のための検査項目としては一般的検査に加え，CTスキャン，ガリウムシンチグラフィ，超音波検査，骨髄穿刺，上腹部消化管検査(X線あるいは内視鏡検査)をルーチーンに施行し，必要に応じてMRI，リンパ管造影を付加した．病理組織的分類は国際分類(WF)によった．腫瘍の大きさは，最大径で7cm以上の腫瘤をbulky massとして分類した．細胞の表面形質に関しては，不明例が多かったために今回は検討項目から除外した．

高齢者例の背景因子，すなわち性，臨床病期，症状の有無，初発部位，腫瘤の大きさ，初診時のLDH値，病理組織型，治療方法の各項目について，その分布をTable 2(A)に示した．比較のために若年者例の分布も併記したが，高齢者と若年者間で統計学的な有意差は認められず，高齢者に特徴的と考えられる所見は存在しなかった．また臨床病期，症状の有無，LDH値について高齢者と若年者の治療方法別の分布をTable 2(B)に示した．しかし高齢者と若年者間では，各因子において，放射線治療単独群と化学療法併用群の分布に明らかな偏りは認められなかった．

治療方法

放射線治療単独群は高齢者，若年者ともに18例で，原則的に1977年7月から1982年3月の間に治療されたものである．放射線治療後に化学療法が併用された群(放射線治療後化学療法群)は高齢者3例，若年者15例で，1982年4月から1984年6月の期間に，また1984年7月以降は原則的に化学療法を先行させた後に放射線治療を施行しており(化学療法後放射線治療群)，高齢者は20例，若年者は41例である．放射線治療単独群あるいは放射線治療後化学療法群では，原則としてCo-60のγ線を用いて60Gy/30f/6-7wの線量が照射された．放射線治療後化学療法群における化学療法のregimenは，VEPP療法(vincristin : 1-2mg/body, day 1, 8, 14, cyclophosphamide : 500-800mg/body, day 2, 9, 15, procarbazine : 100mg/body, day 1-8, predonisolone : 40mgより漸減),COP療法(CPM : 300mg/body, day 1, 8, VCR : 1.5mg/body, day 1, 8, Pred : 40mgより漸減)が通常3～5コース施

行された．また化学療法後放射線治療群においては，BACOP療法(adriamycin : 30mg/body, day 1, 8, CPM : 300mg/body, day 1, 8, VCR : 1.5mg/body, day 1, 8, pepleomycin : 20mg/body, day 15, 22, Pred : 50mgより漸減)，CHOP療法(BACOP療法よりpepleomycinを除いたもの)，あるいはproMACE-cytaBOM療法(CPM : 400mg/m^2, day 1, THP-adriamycin : 25mg/m^2, day 1, VP-16 : 80mg/m^2, day 1, cytarabine : 200mg/m^2, day 8, PEP : 3mg/m^2, day 8, VCR : 1.0mg/m^2, day 8, methotrexate : 80mg/m^2, day 8, leucovorin併用，pred : 60mg/bodyより漸減)が2コース施行された．dose intensityは原法[6)-8)]と比較して上記のように減じて投与されているが，高齢者と若年者間では原則的に同じdoseが投与された．化学療法後の放射線治療は，化学療法終了後4週間ほどの間隔をあけ，治療前に腫瘤の局在していた部位を中心に40Gyの照射を行った．なおワルダイエル輪初発例はI期症例であっても，鎖骨上窩を含めた全頸部に予防照射が行われた．

解析方法

生存は治療開始日より数えた．生存率の算定は1993年10月31日の時点で行われ，その算出にはKaplan-Meier法を，有意差の検定にはLogrankテストを用いた．その他の検定はχ^2検定およびt検定によった．また多変量解析に当たってはCoxの重回帰型生命表法を用いた．これには北海道大学大型計算機センターにて，SAS(Statistical Analysis System)のプログラム中PHGLM(Proportional Hazards of General Linear Models)を使用した．なお今回の検討で生存率の算出などに当たっては，高齢者における放射線治療後化学療法群が3例しかなかったために，放射線治療後化学療法群と化学療法後放射線治療群とを1つにして化学療法併用群として扱った．

結　　果

最終的には全例，当初計画された治療は完遂された．化学療法先行放射線治療群における化学療法終了時点での評価は全例部分寛解以上であったが，完全寛解率は高齢者では90.0%，若年者では92.7%と化学療法に対する反応性には明らかな差は認められなかった．また化学療法施行期間は若年者と高齢者で差がなく，dose intensityは保たれたと考えられた．

化学療法終了後放射線治療開始までの期間は，若年者例で平均3.95週間であるのに対して高齢者例では4.4週間と長く($p < 0.01$)，またその後の放射線治療期間も若年者例では平均5.2週間であるのに対して高齢者例では5.6週間ほどを要した($p < 0.05$)．この原因としては，口内炎，骨髄抑制，感染症あるいはこれらに伴うPerformance Statusの低下が主なものであった．

NHL I・II期症例の若年者と高齢者の生存率がFig.1に示される．5年生存率は若年者で68.6%であるのに対して，高齢者では52.8%と不良な傾向が認められた($0.05 < p < 0.10$)．またFig.2に非再燃生存率が示される．若年者では5年非再燃生存率が56.4%，高齢者では43.1%であったが，統計学的な有意差は認められなかった．65歳以上の高齢者における臨床病期別の治療成績を見ると，5年生存率はI期で69.6%，II期では42.2%であり，II期で不良な傾向が認められた($0.05 < p < 0.1$)(Fig.3)．

65歳以上の高齢者における放射線治療単独群と化学療法併用群の治療成績を比較した(Fig.4)．放射線治療単独群の5年生存率は49.5%であるのに対して化学療法併用群は54.1%と，両者の治療方法間には生存率に明らかな差は認められず，現在施行されている併用化学療法は，高齢者における治療成績の向上にはほとんど寄与しないものと考えられた．一方若年者においては，放射線治療単独群の5年生存率が22.1%であるのに対して化学療法併用群では84.6%と著明な生存率の改善が認められ($p < 0.001$)，化学療法が生存率の向上に著明に寄与しているものと考えられた(Fig.5)．すなわち放射線治療単独群について5年生存率で比較してみると，若年者では22.1%であるのに対して高齢者では49.5%であり，統計学的な有意差は認められなかったものの，放射線治療単独群では高齢者の方がむしろ予後良好という

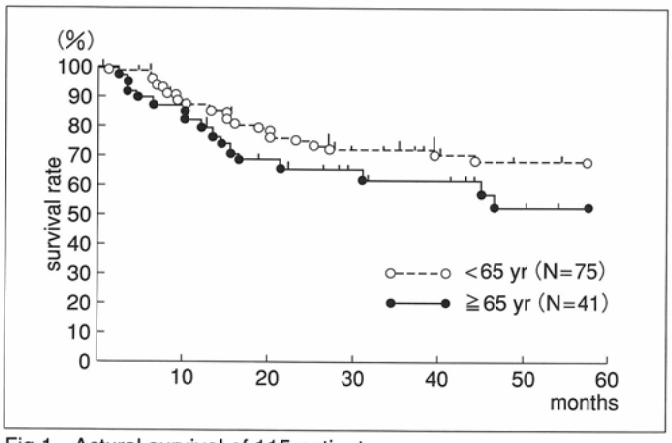

Fig.1 Actural survival of 115 patients
Stage I・II according to age

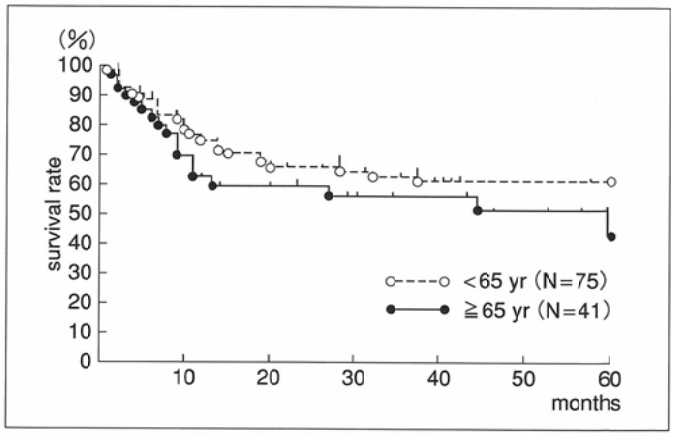

Fig.2 Relapse free survival of 115 patients
Stage I・II according to age

結果であった(Fig.4，5)．逆に化学療法併用群を若年者と高齢者で比較してみると，若年者の5年生存率は84.9%と極めて良好な成績であるのに対して，高齢者では54.1%と不良であり，統計学的な有意差も認められた($p < 0.05$)(Fig.4，5)．

性，臨床病期，症状の有無，腫瘤の大きさ，LHD値，初発部位，病理組織型，治療方法の8因子を対象として多変量解析を行った結果，症状の有無($p = 0.0005$)およびLDH値($p = 0.0007$)の2因子が，高齢者の生存期間に影響を与える因子として選択された(Table 3(A))．なお単変量解析では，症状の有無のみが$p < 0.001$と有意であり，その他は臨床病期およびLDH値が$0.05 < p < 0.1$と有意な傾向を示した．また若年者においても同様にして多変量解析を試みた結果，腫瘤の大きさ($p = 0.0001$)および治療方法($p < 0.0001$)の2因子が若年者の生存期間に影響を与える因子として選択された(Table 3(B))．

初回治療後寛解率および再発率について，高齢者と若年者間で比較した(Table 4)．完全寛解率は若年者例で97.3%であるのに対し，高齢者例では90.2%とやや不良であったが，統計学的な有意差は認められなかった．再発率は若年者で41.6%，高齢者では54.1%と高齢者で高率であり，再発部位では，照射野外の再発が若年者よりも高齢者で高い傾向であった．また再発後の再寛解率を見ると，若年者が30.0%であるのに対して高齢者では10.0%と不良であった．ただいずれも統計学的な有意差は認められなかった．

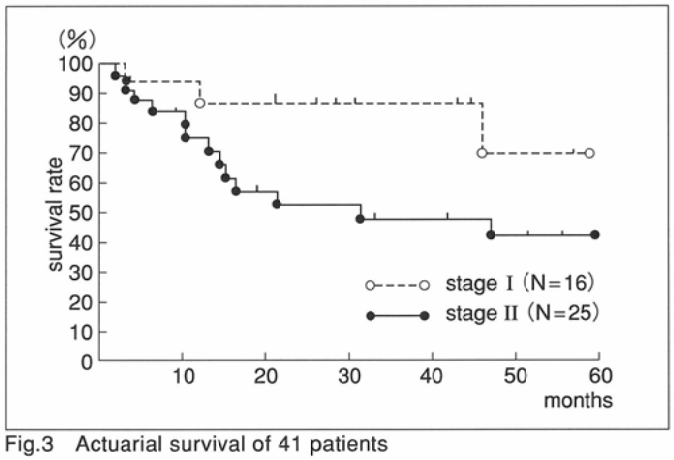

Fig.3　Actuarial survival of 41 patients aged ≧ 65y. o. according to stage

考　　察

われわれは以前よりNHL I・II期の治療に当たっては，放射線療法に加えて化学療法の併用が，とくに化学療法を先行して行うことが生存率の向上に寄与することを強調してきた[9), 10)]．今回の検討によって，高齢者においては化学療法の併用が必ずしも予後の改善に結びつかないことが示された．しかし再発部位が照射野外に多く，そしてひとたび再発すると再寛解に導入することは難しく，死に直結してしまうという事実は，I・II期例といえども放射線単独による治療法には，おのずから限界があることを示唆しているといえる．

年齢が悪性リンパ腫の予後を左右するかに関しては多くの報告がある[11)-19)]．Voseら[11)]およびArmitageら[16)]は高齢者のNHLの治療においては，年齢は重要な予後因子とはいえないと述べている．すなわち70歳以上の患者でも若年者に比較して，その化学療法に対する反応性や寛解率に有意な差は認められなかったとしている．一方Solal-Celignyら[12)]は年齢のみが唯一の予後因子であったとしている．すなわち高齢者では，寛解率の低下と有意な再発率の増加が予後不良の原因であると結論している．しかし彼らの結果はI～IV期までのすべての期を含んでおり，また化学療法のみで治療していることより，われわれの結果と単純に比較することはできない．三比ら[19)]は60歳以上の化学療法のみで治療した限局性リンパ腫(臨床病期I・II期)の生存率が，50カ月の時点で78%と良好であったことより，年齢は予後因子となりえないとしている．さらに高齢者のNHLでは化学療法を先行して行うことによって，放射線療法を省略できうると述べている．ただし10コースの投与が目標とされており，治療期間が長すぎる点，および抗癌剤の副作用などを考慮すると，最適の治療方法であるかについては疑問が残る．以前にわれわれが報告したI・II期のNHLを対象とした多変量解析の結果[10)]では，年齢は有意な因子として選択され

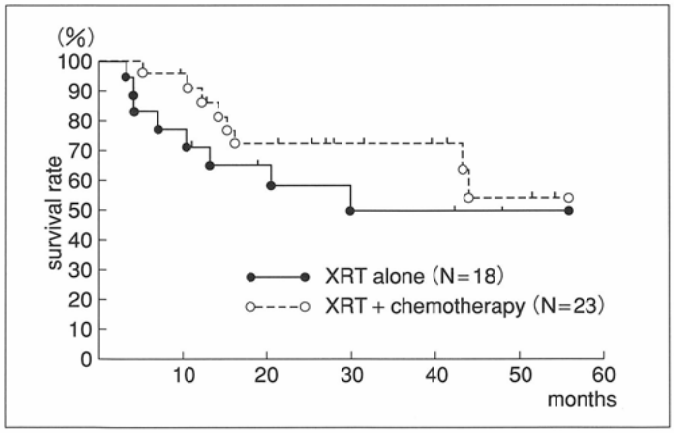

Fig.4　Actuarial survival of 41 patients aged ≧ 65y. o. according to therapy

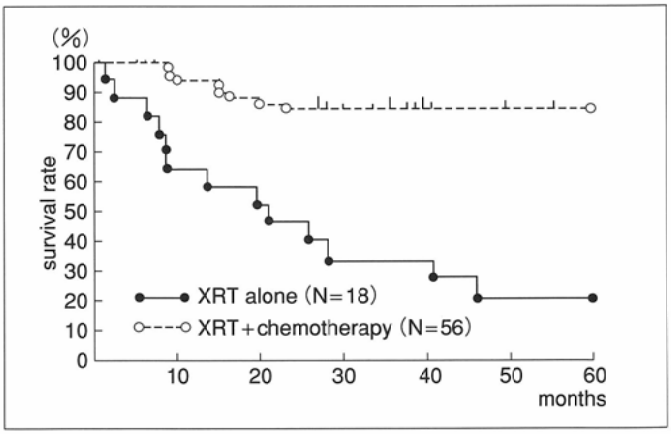

Fig.5　Actuarial survival of 74 patients aged < 65y. o. according to therapy

なかった．今回，新たに全症例を対象としての多変量解析による検討は行っていないが，多変量解析による結果では，65歳未満の若年者例の方が予後良好の傾向が示されている（$0.05 < p < 0.1$）．ただこの結果は，単変量解析では化学療法の併用による若年者群治療成績の著明改善という要因が強く働き，ある程度の差が出たものの，多変量解析においては，逆にこのために，年齢という因子が表面に浮かび上がらなかった可能性も含んでいると考えられる．

Table 3(A) Prognostic Variables for Survival in Elderly Patients—Multivariate Analysis

Variable	Beta coeffivient	Standard error	Chi-square	P-Value
Symptms (A vs. B)	2.55883	0.73651	12.07	0.0005
LDH value (WNL vs. abnormal)	0.00803	0.00238	11.38	0.0007

Table 3(B) Prognostic Variables for Survival in Younger Patients—Multivariate Analysis

Variable	Beta coefficient	Standard error	Chi-square	P-value
Size (Bulky vs. not)	1.89959	0.48166	15.55	0.0001
Treatment (XRT alone vs. XRT+CT)	−1.56345	0.31630	24.43	0.0000

Table 4 Comparison of Complete Response and Relapse between Elderly and Younger Patients

	Elderly patients (≧ 65 yr)	Younger patients (< 65 yr)
Complete response	37/41 (90.2%)	72/74 (97.3%)
Relapse (from CR patients)	20/37 (54.1%)	30/72 (41.6%)
(within irradiated area	3*/20 (15.0%)	7/30 (23.3%)
Outside irradiated area	18*/20 (90.0%)	23/30 (76.7%)
Re-complete response (from relapsed cases)	2/20 (10.0%)	9/30 (30.0%)

* One relapsed case was found both within and outside irradiated area.
CR:complete response

高齢者の治療成績を論じる場合には，若年者例との比較における背景因子の違い，治療方法との関係などを子細に検討する必要がある．今回のわれわれの検討では年齢による背景因子の差異は認められず，また化学療法に対する反応性，初回治療後の寛解率，再発率にも差が認められなかったことにより，若年者NHLとは明らかな悪性度の違いは存在しないものと考えられる．Voseら[11]は，背景因子には高齢者と若年者で明らかな統計学的な差はなかったとし，Cohenら[20]も高齢者と若年者で，血液，生化学的データあるいは病期，病理組織型に明らかな違いはなかったとしてわれわれとほぼ同様の見解を示している．またRossiniら[21]も臨床病期，組織型，performance statusといった背景因子には年齢による差が認められなかったとしている．しかしCarboneら[22]は，年齢の増加とともに病理組織型の悪性度が変化することはないが，ろ胞型に対するびまん型の比率および初発部位では節外の割合が増加してくることを指摘している．さらに高齢者では中～高度悪性度群に属するものがほとんどであり，病理も進行例が多いとの報告がある[5]．

また，今回の検討で高齢者と若年者では予後因子が異なることが分かった．若年者で選択された腫瘍の大きさは，高齢者では生存期間に影響を与える因子としては浮かび上がらなかった．この原因としては，高齢者ではbulky群と比較して非bulky群で化学療法併用例が多かったにもかかわらず，化学療法併用群で期待したほどの治療効果が得られず，結果的に成績の差として表れなかったことが考えられる．

われわれの施設におけるNHL I・II期の基本的な治療方針は局所は放射線と化学療法で制御し，これにより制御できない遠隔転移は化学療法で対処していこうというものである．これは治療期間，安全性の点において，化学療法単独よりも有利な点が多いと考えられる．また治療効果についても，われわれの施設における65歳未満の若年者例の治療成績は，放射線と化学療法の併用により，他施設を凌ぐものであると考えられる．しかし高齢者例においては，併用療法により，期待したほどの良好な成績は得られなかった．この原因として基礎疾患率の高いこと，化学療法あるいは化学療法と放射線との併用が若年者と比較してより一層のperformance statusの悪化，免疫能の低下をもたらすことなどが考えられる．これと関連して全治療期間が若年者と比較して有意に延長し，治療の集中が行えなかったことも予後不良の原因と考えられる．またわれわれの施設においては存在しなかったが，治療関連死の増加も生存率を低下させる原因と考えられる．Robertら[23]は，高齢者では薬剤の代謝変化が生じるために，副作用がより強く発現するとしている．しかしBeggら[24]は，一部の薬剤を除き，化学療法剤の毒性は高齢者と若年者で明らかな違いが認められなかったと述べ，Sonneveldら[25]も，高齢者を対象としたCNOP療法で重篤な副作用は認められなかったと報告している．治療の方向を決定する上で重要な問題であるので，今後さらに検討が必要である．

最後に今回の検討において，再発治療時には若年者と比較して高齢者で化学療法死が増加し，また統計学的な有意差は認められなかったものの，再寛解導入の困難性が，高齢者におけるNHLのひとつの特徴であると考えられた．Teniposide[26]あるいはEtoposide[27]が，高齢者のNHLの治療においては効果，副作用の点で有用であるとの報告もある．今後高齢者の治療に際しては，quality of lifeを念頭に，化学療法のregimen，doseあるいは化学療法と照射の順番なども考慮に入れ，プロトコールの個別化を図っていくこと

がより一層必要と考えられる．その際の判断のひとつの指標としては，今回，多変量解析で選択された症状の有無とLDH値も参考にすべきと思われる．

ま と め

高齢者(65歳以上)発症のNHL I・II期41例の治療成績について若年者例との比較を中心に検討した．

1．性，臨床病期，症状の有無，腫瘤の大きさ，LDH値，初発部位，組織型などの各背景因子の分布を高齢者と若年者で比較したが，高齢者における特徴的な所見は認められなかった．

2．高齢者の5年生存率は52.8%であり，65歳未満の若年発症例(5年生存率68.6%)と比較して不良な傾向を示した．

3．放射線治療単独では，高齢者と若年者で生存率に明らかな差は認められなかった．一方化学療法の併用は，若年者における生存率の改善に著明に寄与したのに対して，高齢者では明らかな生存率の改善をもたらさなかった．

4．多変量解析では，症状の有無とLDH値が高齢者例の生存期間に影響を与える因子として選択された．

5．高齢者における死亡原因としては照射野外再発であることが多く，また再発後の寛解率も10.5%と極めて不良であった．

文　献

1)中鉢明彦，三浦　亮，高津　洋，他：70歳以上の高齢者非ホジキンリンパ腫：治療反応性からみた非高齢者群との比較検討．臨床血液　33：303-310，1992

2)三橋彰一，二宮治彦，渋谷　彰，他：高齢者悪性リンパ腫に対するTHP-CVP療法の効果．臨床血液　34：1532-1539，1993

3)村井善郎，森眞由美：老人の悪性リンパ腫の治療．内科　68：292-296，1991

4)Zagonel V, Tirelli U, Carbone A : Treatment of non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. J Clin Oncol 4 : 1866-1867, 1986

5)Carbone A, Tirelli U, Volpe R, et al : Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly ; A Retrospective Clinicopathologic Study of 50 Patients. Cancer 57 : 2185-2189, 1986

6)McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, et al : Hydroxydaunomysin(adriamycin)combination chemotherapy in malignant lymphoma. Cancer 38 : 1484-1493, 1876

7)Schein PS, DeVita VT, Hubbard S, et al : Bleomycinm, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (BACOP)combination chemotherapy in treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. Ann Intern Med 85 : 417-422, 1976

8)Fisher RI, DeVita VT, Hubbard DC, et al : Randomised trial of ProMACE-MOPP vs. ProMACE-CytaBOM in previously untreated advanced stage, diffuse agressive lymphomas. Proc Am Soc Clin Oncol 3 : 242, 1984

9)斉藤泰博，菊池雄三，早坂和正，他：非ホジキンリンパ腫(I・II期)61例の治療成績の検討－化学療法併用特に放射線療法前併用の臨床的意義について－日癌治　24：42-50，1989

10)斉藤泰博，菊池雄三，早坂和正，他：非ホジキンリンパ腫I・II期における化学療法併用の有効性に関する研究；多変量解析による治療法の比較．癌の臨床　35：804-810，1989

11)Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, et al : The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 6 : 1838-1844, 1988

12)Solal-Celigny P, Chastang C, Herrera A, et al : Age as the main prognostic factor in adult abbressive non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 83 : 1075-1079, 1987

13)Dixon DO, Neilan B, Jones SE, et al : Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma ; The Southwest Oncology Group Experience. J Clin Oncol 4 : 295-305, 1986

14)Horwich A, Peckham M :"Bad risk"non-Hodgkin lymphomas. Semin Hematol 20 : 35-56, 1983

15)Ansell SM, Falkson G, Merwe R, et al : Chronological age is a multifactorial prognostic variable in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. Ann Oncol 3 : 45-50, 1992

16)Armitage JO, Potter JF : Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly : Increased complications with advanced age

17)Bloomfield CD, Goldman A, Dick F, et al : Multivariate analysis of prognostic factors in the non-Hodgkin's malignant lymphomas. Cancer 33 : 870-879, 1974

18)Cabanillas F, Burke JS, Smith TL, et al : Factors predicting for response and survival in adults with advanced non-Hodgkin's lymphoma. Arch Intern Med 138 : 413-418, 1978

19)三比和美，竹生田勝次，服部理男：Epirubicin併用療法による非ホジキンリンパ腫の治療成績－特に高齢者(60歳以上)を対象として－癌と化学療法　17：1925-1927，1990

20)Cohen O, Mor F, Leibovici L, et al : Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly data at presentation. Am J Med 85 : 460, 1988

21)Rossini F, Mingozzi S, Pogliani Em, et al : Non-Hodgkin's lymphoma of the elderly ; Prognostic factors and outcome. Recenti Prog Med 82 : 262-265, 1991

22)Carbone A, Volpe R, Gloghini A, et al : Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. I. Pathologic features at presentation. Cancer 66 : 1991-1994, 1990

23)Robert J, Hoerni B : Age dependence of early-phase pharmacokinetics of doxorubicin. Cancer Res 43 : 4467-4469, 1983

24)Begg CB, Carbone P : Clinical trials and drug toxicity in the Elderly ; The Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer 52 : 1986-1992, 1983

25)Sonneveld P, Michiels JJ : Full dose chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma ; a feasibility study using a mitoxantrone containing regimen. Br J Cancer 62 : 105-108, 1990

26)Tirelli U, Carbone A, Crivellari D, et al : A phase II trial of teniposide (VM 26)in advanced non-Hodgkin's lymphoma, with emphasis on the treatment of elderly patients. Cancer 54 : 393-396, 1984

27)Young RC : Etoposide in the treatment of non-Hodgikin's lymphomas. Semin Oncol 19 : 19-25, 1992