OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	非ホジキンリンパ腫
Author(s)	小口, 正彦; 五味, 光太郎; 鹿間, 直人
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(5), p. 206-214
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16349
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

総　説　　特　集：放射線治療最前線－放射線治療のEBM－

非ホジキンリンパ腫

小口　正彦[1)]　五味光太郎[1)]　鹿間　直人[2)]

1)癌研究会附属病院放射線治療科
2)信州大学医学部附属病院中央放射線部

Current Status of Radiation Therapy
－Evidence-based Medicine (EBM) of Radiation Therapy－
Non-Hodgkin's Lymphoma

Non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) are a heterogeneous group of lympho-proliferative disorders, mainly originating in lymphoid tissues and other extranodal organs, with different patterns of behavior. Prognosis depends on the histo-pathologic type, prognostic factors, and treatment.

According to the WHO classification (2001), the NHLs are divided into two prognostic groups: the indolent lymphomas (follicular lymphoma, marginal zone B-cell lymphoma, etc.) and the aggressive lymphomas (diffuse large B-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, etc.).

Indolent NHLs have a good prognosis, with median survival as long as 10 years, and early stage (I and II) indolent NHLs can be treated with radiation therapy alone, with 70% to 90% 5-year overall survival rates.

The aggressive NHLs have shorter natural histories, but the number of patients cured with intensive chemotherapy currently is increasing. In general, overall survival at 5 years is approximately 50% to 60%. Patients with stage I and contiguous stage II aggressive NHLs enjoy excellent survival rates when treated with a combined modality including chemotherapy (CHOP) and radiation therapy.

The radiation dose for NHLs varies from 25 to 50 Gy and is dependent on pathologic type and the organs at risk. Radiation fields are basically limited to involved regions or extended to immediately adjacent sites.

Localized presentations of extranodal NHLs can be treated with involved-field techniques with significant success. However, the long-term adverse reactions must be considered carefully.

Research Code No.: 613.5

Key words: *Non-Hodgkin's lymphoma, WHO classification, Prognostic factors, Radiation therapy*

Received Feb. 13, 2002

1) Department of Radiation Oncology, Cancer Institute Hospital
2) Department of Radiology, Shinshu University

本論文は，日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し，執筆依頼した．

別刷請求先
〒104-0045　東京都豊島区上池袋1-37-1
癌研究会附属病院放射線治療科
小口　正彦

はじめに

非ホジキンリンパ腫に関する国際的な合意が得られた事柄は，決して多くない．近年，新WHO分類が出版され，悪性リンパ腫の疾患概念が確定しつつあるが，いまだに多くの領域は未解明なままである．本稿では，国際的合意事項を主に記載したが，一部今後の改訂を待つ事項もある．

リンパ系腫瘍病態の多様性は，新WHO分類で整理されたか?

悪性リンパ腫は，ウイルス(Epstein Barr Virusなど)・細菌(Helicobacter Pyloriなど)による感染症や，自己免疫疾患(Sjögren症候群)など多様な病因により，リンパ系臓器だけでなくすべての器官に発生する多様なリンパ増殖性疾患群である[1)]．そのため，臨床症状は多彩であり，悪性度・増殖速度・進展様式も一律ではない[2),3)]．多様な病態を分類する試みは，多くの病理形態診断分類法で検討された後，遺伝子解析や免疫組織化学的検索を行うことにより，正常リンパ球分化過程に対応した多様な病態が解明され，Revised European American Lymphoma (REAL)分類に発展した[4)]．こうした新知見を集約した新World Health Organization (WHO)分類は，単なる病理分類の域を越え，国際的な合意の得られた血液腫瘍の新しい疾患概念分類である[1)]．Table 1に新WHO分類に従って，ICD-O・主な遺伝子異常・表面マーカーの特徴・好発年齢・主病巣部位・頻度などの概要を示した[1),3),5)]．新WHO分類も完成されたものではなく，特にT/NK細胞系リンパ腫については包括されている病態も多く，今後の新知見で改訂されるであろう．

国際予後因子指標：International Prognostic Index (IPI)は治療方針決定の際に有用か？

臨床的予後予測指標であるIPIは，Aggressive lymphomaの化学療法例の遡及的研究から考案された(Table 2)[6)]．IPIを用いたgrade分類により予後予測が可能である．IPIは，Indolent lymphomaにも適応可能である．各リンパ腫の治療

方針は，IPIの総合的grade分類別に決定される．限局性リンパ腫に限れば，腫瘍最大径も予後因子として有用であることが報告されているが，コンセンサスは得られていない[7]．B症状(38.5度以上の発熱・6カ月間に10%以上の体重減少・着替えるほどの寝汗)のほかに，血清中soluble interleukin 2 receptor(sIL-2 R)・β2 microglobuline(β2-MG)高値なども全身播種の兆候として予後因子となりうることが指摘されている[8]．近年，遺伝子異常発現が予後因子として認められつつある．例えば，Aggressive B-cell lymphoma のp53，Anaplastic large cell lymphomaのALK発現，Follicular lymphomaにおける末梢血中BCL2 発現細胞の消失，Diffuse large B cell lymphomaにおけるDNA chipによるcentrocytic typeとactivating B cell typeの分別など報告されている[9]．

多様な病態に対応した新WHO分類別の治療方針は？

REAL分類/新WHO分類が報告されて以降，非ホジキンリンパ腫の治療法開発にかかわる臨床試験は経過観察の短いものが多く，得られた結果はホジキンリンパ腫のように長期経過観察を経て合意が得られたものではない．臨床的知見の多くは，遡及的臨床病理学的研究によるものであり，進展様式・悪性度が異なる各疾患別に最適な治療戦略を立案するに十分な確証となっていない[10]．緩徐進行型（Indolent lymphoma)，急速進行型(Aggressive lymphoma)別に放射線治療を担当する機会が多い疾患を中心に，これまでにコンセンサスが得られつつある治療方針の概要と放射線治療法を記載した(Table 3)．抗CD20 抗体療法(Rituximab)の有用性が証明されつつあり，B細胞性リンパ腫の標準療法は今後大きく変わることが予想される[11]．近年増加中であるAIDSや臓器移植後などの免疫不全状態における悪性リンパ腫については，まだ標準治療が確立していないので放射線治療の役割が明確でない．今後，新たな抗がん剤・抗体療法のほか，cross fire(bystander)effectが期待できる放射線抗体療法(ibritumomab)，ワクチン・遺伝子治療の開発が期待されている[12]．

1．びまん性大型B細胞性リンパ腫(Diffuse large B cell lymphoma: DLBCL)

Stage IA, contiguous Stage IIAのIPI = Low, Low-Intermediate gradeの標準治療は，短期化学療法(CHOP：cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone 3-4サイクル)と放射線療法の併用治療である．ECOGによるCHOP 8 cycles対CHOP 8 cycles + 30Gyの病巣部局所照射野(Involved field)を用いた放射線療法(IFRT)との比較試験では，6 年無増悪生存率 58%対73% (p = 0.03)で，CHOPにIFRTを追加することの有用性が示唆された[level 1 Di][13]．SWOG-8736による短期間(3 コース)CHOP + IFRT(40～55 Gy)併用群と化学療法単独(CHOP×8)群の比較試験では，5 年累積生存率82%対72% (p = 0.02)・有害反応Grade 4 発症率 31%対40%であり，短期間化学放射線併用療法の有用性・安全性が認められた[level 1A][14]．ただし，長期間の経過観察後に同様な有効性が証明されるかどうか未知である．Stage I とIIを層別したmodified International Prognostic Index の解析によると，risk = 3 以上の症例の 5 年粗生存率は50%以下であり，この群に対してCHOP × 3 + IFRT併用は標準治療とはいえない．IFRTの至適な照射線量は分かっていない．化学療法レジメ(CHOP，ProMACE CytaBOM，m-BACOD，MACOP-B)の比較試験では，いずれも同等の有効性でありCHOPが安全性に優れていたため標準化学療法とされている[level 1A][15]．高齢者リンパ腫についてもCHOPが毒性を減じた種々の化学療法に優っている[level 1iiA][16]．さらにIPI-High riskで化学療法に反応する例には血液幹細胞移植による大量化学療法が検討され，非再発生存率が39%から59%へ向上しているが，Low risk群には有効性がみられなかった[level 1iiA][17]．標準化学療法後の大量化学療法と追加照射の比較試験は，照射の有効性は認められていない[level 1iiDi][18]．

2．濾胞性リンパ腫(Follicular lymphoma)

Stage I，II例では放射線療法の役割は大きく，照射野内制御率 95%，10年無増悪生存率は40～52%であり，治癒もしくは非常に長期間の完全寛解が期待できる[19]．濾胞性リンパ腫低悪性群に対して，照射線量と治療効果の相関が一定になる線量は30～36 Gyである．再燃は，最初の 5 年間に隣接リンパ領域内に50%であった．再燃すると，ほとんどの患者は濾胞性リンパ腫により病死する．放射線単独治療に化学療法を追加する比較臨床試験で，生存率の有意な向上を認めたものは現在までない．Stage I，II例に根治的ではない化学療法単独治療を行うことが適切であるとする根拠は乏しい．Stage III，IV例に対する標準治療は未確立である．広範囲系統的リンパ領域を照射する全リンパ領域照射(TLI)もしくは亜全リンパ領域照射(STLI)，Comprehensive Lymphatic Irradiation(CLI)は，生存率こそ向上させないが10年無増悪生存率67%対36% (p = 0.001)を向上させ得る[19),20]．系統的リンパ領域照射群で 2/3 の死因が多病死であったのに対し，局所リンパ領域照射群では 2/3 がリンパ腫関連死と有意差を認めた．

3．Extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue

これまでの臨床経験からMALTリンパ腫は，化学療法に反応しないことが多く，経過観察もしくは局所治療が選択されてきた．特に外科的切除では臓器機能損失が大きくなる場合は，放射線治療が選択されてきた[21),22]．胃MALTリンパ腫にはH. Pylori除菌が一次治療であり，H. Pylori除菌に反応しない例に対して放射線療法が行われる．一般にMALT lymphomaには，25～36 GyのIFRTで高い治癒率：CR率100%，5 年無増悪生存率70～95%が期待できる[22),23]．MALTリンパ腫の20～30%に骨髄浸潤が認められるが，進行期例でも予後は良好である[24]．

Table 1　WHO分類(2001)による非ホジキンリンパ腫の疾患概要

カテゴリー	分類名	ICD-O	対応正常細胞表面マーカー	遺伝子異常	好発年齢	主病巣部位	関連事項と予後	欧米頻度%	本邦(REAL)頻度%
B-cell Neoplasms Precursor B-cell Neoplasm								74.05	74.05
	Precursor B-cell lymphocytic lymphoma	9728/3 2	Precursor B-lymphoblast TdT, CD19, CD79a etc.	several	青少年 (<18)	リンパ節・骨髄(肝・脾・脳・生殖器)・白血病化	= Precursor B-cell lymphocytic leukemia	NA	2.35
Mature B-cell Neoplasms								90	
	Small lymphocytic lymphoma	9670/3 2	Re-circulating naive B-cell CD5, CD23, IgM, IgD, etc.	several	中高齢者 (–65–)	リンパ節・脾・骨髄・白血病化	= Chronic lymphocytic leukemia (Indolent)	NA	1.31
	Lymphoplasmocytic lymphoma	9671/3	Peripheral B-lymphocyte differentiating to plasma cell CD19, 20, 22, 79a, IgM	t(9;14) (p13;32q) PAX5	中高齢者 (–63–)	リンパ節・脾・骨髄(肺・消化器・皮膚)	Waldenstrom macrogloburinemia (Indolent)	<1	0.69
	Splenic marginal zone B-cell lymphoma	9689/3	Post germinal centre B-cell CD20, CD79a, IgM, IgD, etc.	7q21-32 CDK6-	中高齢者 (50<)	脾・骨髄		<1	
	Plasmacytoma Solitary plasmacytoma of bone Extraosseous plasmacytoma	 9731/3 9734/3	Plasma cell		中高齢者 (–55–)	 脊椎・肋骨・頭蓋骨・骨盤・鎖骨・肩甲骨 咽喉頭・副鼻腔(80%頭頸部)・他	Multiple Myelomaに進展 (Indolent)	<1	1.10
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3	Post germinal centre marginal zone B-cell CD20, CD79a, IgM, etc.	t(11;18) MLT 1-APL1	中高齢者 女性 (–61–)	胃 眼窩附属器・涙腺・唾液腺 甲状腺 乳腺 小腸・大腸 Stage I, II = 80%	Helicobacter pylori Sjögren syndrome Hashimoto thyroiditis Immuno-proliferative intestinal disease (慢性炎症・自己免疫疾患) Indolent	7-8	8.45
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma	9699/3	Marginal zone B-cell CD20, CD79a, IgM, etc.	—		リンパ節	B症状なし Good PS (Indolent ?)	1.8	8.45
	Follicular lymphoma	9690/3	Germinal centre B-cell CD10, 20, 22, 79a, Bcl2, SIg	t(14;18) (q32;q21) BCL2/IgH	中高齢者 (20<59–)	リンパ節・骨髄・脾臓・ワルダイヤ輪 Stage I, II = 20% Centrocytes (cleaved follicle center cells) と Centroblasts (large non-cleaved follicle center cells) によって濾胞が形成される．大形Centroblastsの比率が高くなるにつれて，Grade IからGrade IIIに悪性度が高まる．	B症状なし Good PS Transformation: 35% (Indolent) Bcl-2/IgH 再構成陽性率は加齢により高まる．化学療法に対する耐性にも関連する．	22-35	6.70
	Mantle cell lymphoma	9673/3	Peripheral B-cell of inner mantle zone CD5, 43, IgM	t(11;14) (q13;q32) CYCLIN D1	中高齢者 男性 (–60–)	リンパ節・脾臓・骨髄・ワルダイヤ輪・消化器 (polyposis)	(Aggressive) 平均生存期間：3-5年	3-10	2.79
	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3	Peripheral B-cell of germinal centreand post-germinal centre CD19, 20, 22, 79a, IgM	BCL2 BCL6 etc	中高齢者 男性 (–60–)	リンパ節・ワルダイヤ輪・脾臓・骨髄　節外性(40%)：消化器・頭頸部・皮膚・中枢神経・骨軟部・生殖器(精巣)・肝・肺	Morphological Variant Centroblastic, Immunoblastic, T-cell rich, Anaplastic Genetic grouping germinal centre B-like, activated B-like (Aggressive)　IPI HIV related DLBL EB Virus (+)	30-40	33.34
	Mediastinal (Thymic) large B-cell lymphoma	9679/3	Thymic B-cell CD19, 20, Ig, HLAclass I, II		中年女性 (20–30)	胸腺・上大静脈症候群	(Aggressive) good prognosis		
	Intravascular large B-cell lymphoma	9680/3	Transformed peripheral B-cell CD19, 20, 22, 79a, (5) CD29-, CD54-		成人	中枢神経・皮膚・肺・腎・副腎	神経症状・ネフローゼ・皮疹・貧血		
	Primary effusion lymphoma	9678/3	Post-germinal centre B-cell CD45, 30, 38, 138	HHV-8KSHV	若中年 男性		HIV related DLBL EB Virus (+) (Aggressive) 平均生存期間：0.5年		

	Burkitt's lymphoma	9687/3 1	Germinal centre B-cell CD10, 19, 20, 22, BCL6, IgM	EBV c-MYC	小児男性 小青年	顎・顔面（腸管膜・回盲部・卵巣・乳腺） 腹部・回盲部（卵巣・腎・乳腺）骨髄	Endemic: African type Sporadic: Immunodeficiency associated		1.00
B-cell proliferations of uncertain malignant potential									
	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1	Mature B-lymphocyte transformed by EBV CD20, 79a, LMP1	EBV	成人男性	肺（脳・腎・肝・皮膚）	Grade I, II waxing and waning, spontaneous remission Grade III = aggressive < 2 years		
	Post-transplant lymphoproliferative disorder, polymorphic	9970/1							
T-cell and NK-cell neoplasms Precursor T-cell neoplasm									18.88
	Precursor T-cell lymphoma	9729/3 2	Precursor T-lymphoblast TdT, CD1a, 2, 3, 4, 5, 7, 8, etc.	several	青少年 男性	縦郭・胸水（骨髄）・白血病化	Aggressive		1.72
	Blastic NK-cell lymphoma	9727/3	Precursor NK-cell CD3, 56, 4, 43		中高齢者	皮膚・リンパ節・軟部・骨髄	Advanced Stage, Aggressive		1.72
Mature T-cell and NK-cell neoplasms									
	Adult T-cell lymphoma	9827/3	Peripheral CD4+ T-cell CD2, 3, 4, 5	HTLV1	中年男性 (–55–)	リンパ節・皮膚・骨髄・白血病化	日本・カリブ海		7.45
	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	9719/3	Activated NK-cell or cytotoxic T-cell CD56, 3	EBV	成人男性	鼻腔・上咽頭・口蓋・皮膚・軟部・消化管・精巣	EBV(+)　東アジア・ラテンアメリカ Aggressive		2.60
	Enteropathy-type T-cell lymphoma	9717/3	Intraepitherial T-cell of intestine CD3, 7, 103	HLA DQA1 0501 DQB1 0201	成人	十二指腸・胃・大腸（潰瘍壊死・穿孔）	Coeliac disease Malabsorption Poor prognosis		
	Hepatosplenic T-cell lymphoma	9716/3	Immature peripheral γδ T-cell of cytotoxic CD3, TCR δ1	TCR γ	青壮年 男性	肝・脾・骨髄（リンパ節は稀）	Aggressive 平均生存期間 < 2 年		
	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	9708/3	Mature cytotoxic T-cell (αβ) CD8, granzymeB, perforin,TIA1		青壮年	体幹四肢皮下	Pancytopenia, Hemophagocytosis		
	Mycosis fungoides	9700/3	Peripheral epidermotorophic T-cell　CD2, 3, 4, 5 TCR β	CDKN2A/p16 PTEN	中高齢者 男性	皮膚・リンパ節・肝・脾・白血病 Sezary syndrome	Indolent Transformation	0.5	1.16
	Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	9718/3	Transformed or activated skin-homing T-cell　CD30,4, granzymeB, perforin,TIA1	NPM-ALK	中高齢者 男性	皮膚（リンパ節）	Good prognosis 5 年生存率 > 90%		1.53
	Peripheral T-cell lymphoma unspecified	9702/3	Peripheral T-cell CD4, 30		成人	リンパ節	B症状, poor PS, Paraneoplastic syndrome Aggressive 平均生存期間 <3 年		6.67
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	9705/3	Mature CD4 T-cell CD2, 3, 4, 5 TCR β	Trisomy 3,5	中高齢者 男性	リンパ節・皮膚・肝・脾・骨髄	Poly-clonal γ globulin, Aggressive 平均生存期間 <3 年	1-2	2.35
	Anaplastic large cell lymphoma	9714/3	Activated mature cytotoxic T-cell　CD30, ALK	t(2;5)/ NPM-ALK	成人	リンパ節・皮膚・骨軟部・肺・肝 Stage I, II = 20-30%	B症状, Aggressive ALK = prognostic factor	1-3	1.53
T-cell proliferations of uncertain malignant potential									
	Lymphomatoid papulosis	9718/1	activated skin-homing T-cell CD4, granzyme B, perforin,TIA1	TCR	青壮年 男性	皮膚	spontaneous remission		

Table 2 疾患別の予後因子

Stage I, II Follicular lymphoma	Stage I, contiguous stage II Aggressive lymphoma SWOG modified IPI *BALPS	Any stage Indolent and aggressive lymphoma International Prognostic Index
1) 年齢が70歳以下 2) Stage I, IIA 3) 腫瘍最大径 5 cm以下	1) 年齢が60歳以下 2) PS = 0-1 3) Stage I, IIA 4) LDH正常範囲以内 *) 腫瘍最大径 6 cm以下	1) 年齢が60歳以下 2) PS = 0-1 3) Stage I, IIA 4) LDH正常範囲以内 5) 節外病変の数が 2 以下
Group I: no risk Group II: 2 risk Group III: Elderly	Low: 0-1 risk Low-Intermediate: 2 risks Intermediate-High: 3 risks	Low: 0-1 risk Low-Intermediate: 2 risks Intermediate-High: 3 risks High: 4-5 risk
Princess Margaret Hospital	Southwest Oncology Group Japan Lymphoma Radiation Therapy Group*	Non-Hodgkin lymphoma classification project

4. Mantle cell lymphoma

放射線治療の役割はまだよく分かっていない．IFRTと大量化学療法・血液幹細胞移植時に行う全身照射(TBI)が検討されている．

5. T細胞性リンパ腫

Peripheral T-cell lymphomaは，これまでDLBCLと同じ方針：CHOP + IFRTで治療されてきたが，B細胞性に比べて治療成績は不良である． Anaplastic large cell lymphomaはCHOP + IFRTで比較的予後良好である．Adult T-cell lymphomaは病巣部の放射線感受性は高いものの高カルシウム血症や白血病化しやすくきわめて難治性である．precursor T-cell lymphomaについては，巨大縦隔腫瘤に緊急照射が行われた．現在は中枢神経予防照射が検討されている．

6. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

いまだに標準治療は未開発であり，これは発症頻度の高い東アジア人の責務である．放射線照射を化学療法に先行させるか(French study)できるだけ早い時期に行うことが重要である[25]．NK cellは放射線感受性が乏しく，50Gy以上の線量が局所制御に必要とされる．また p糖蛋白が発現し，CHOPに抵抗性であることが多い．

7. Mycosis fungoides, Cutaneous T-cell lymphoma

Stanford方式のTotal-skin electron-beam irradiation (TSEB)が効果的な治療方法である[26),27)]．症状緩和目的に，電子線照射を行う場合もある．

節外性リンパ腫の特殊性は？

節外性リンパ腫については，特殊なリンパ腫が発症し，放射線療法に配慮を要する場合があるのでこれまでのコンセンサスの概要をTable 4 に記載した．治療方針は，節外部位によるのではなく基本的には新WHO分類に従って決定される．例外として，中枢神経・精巣・鼻腔副鼻腔に初発する場合などが挙げられ，特殊な治療方針を検討する臨床試験が実施されている[28)-30)]．精巣や初発例，LDH上昇と節外性病変数が 2 個以上例では，メソトレキセート髄注を 4〜6 回行うことにより，中枢神経再発を17%から2.8%に減少できる[level 3iiiDii].

各リンパ腫に必要な放射線線量は？

初回治療では，非ホジキンリンパ腫の大多数例には30Gyから50Gyの放射線照射により95%程度の局所制御が得られる．リンパ腫制御に必要な照射線量は，新WHO分類別に再検討されつつある．Indolent lymphomaの照射線量は，30Gyから36Gyが適切とされる幅広い合意ができつつあるが根拠は乏しい．今後どこまで照射線量を減じられるか臨床試験中である．従来50Gyは必要とされたAggressive lymphomaでもCHOPなどの化学療法の併用により腫瘍量が減量されるため，化学療法が著効すれば照射線量は40Gy程度に低下しつつある．化学療法抵抗例では，至適線量は未解明でfull doseが必要であろうと考えられている．しかし40Gyを超えて照射線量を増加しても，生存率に対する寄与は認められていない．また腫瘍最大径により，3.5 cm以下では30 Gy，3.5〜10cmでは40Gy，10cm以上では45Gyが適切と報告されている[31)]．

Involved field radiotherapyとは？

Medical oncologyの著しい進歩から，リンパ腫に対する放射線治療の役割は変化してきた．照射野に関しては，かつて放射線単独治療で用いられたExtended field radiotherapyを行う頻度が減少し，最近の臨床試験や遡及的研究報告では，IFRTが主として用いられてきた．リンパ腫に対する照射体積についてはいまだに議論が尽きない．IFRTの定義に国際的合意はなく，ガイドラインの作成が必要である．本

Table 3　WHO分類(2001)別の治療方針と放射線療法

カテゴリー	分類名と悪性度	標準治療方針(PDQ, NCCNより)	検討中の治療（臨床試験中） Experimental approach	放射線療法(照射野)	線量 (Gy)	生存率 (%)
限局期の緩徐進行型リンパ腫 Localized indolent lymphomas Stage I, contiguous Stage II	ゆっくり進行するため無治療でも有病のまま数年間は生存が期待できる可能性が高い． 放射線単独治療など局所治療により治癒または長期間の完全寛解が期待できる．					
	Follicular lymphoma, Grade I-II	放射線治療	放射線治療＋化学療法 ± 抗体療法(C-D20)？	系統的リンパ領域照射 病巣部局所照射野	30-36	65-70
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) Nodal marginal zone B-cell lymphoma	放射線治療 外科的切除	抗体療法(CD20) 化学療法 ± 抗体療法(CD20)	病巣部局所照射野	20-36	90
	Plasmacytoma　Solitary plasmacytoma of bone Extraosseous plasmacytoma	放射線治療 外科的切除	？	病巣部局所照射野	30-45	70-80
	Peripheral T-cell lymphoma: indolent type ?	*?*	*放射線治療 ± 化学療法*	*病巣局所照射野*	*30-50*	*?*
全身播種した緩徐進行型リンパ腫 Generalized indolent lymphomas Stage II, III, IV	全身化しているが，ゆっくり進行するため無治療でも有病のまま数年間は生存できる可能性が高い． 化学療法により病勢の進行を遅らせる可能性がある．放射線療法は，症状緩和を目的として行う．					
	Cutaneous T-cell lymphoma, Mycosis fungoides	PUVA 放射線治療	Interferon 化学療法	全身皮膚電子線照射・ 病巣部局所照射野	15-25	60
	Small lymphocytic lymphoma	化学療法 ± 放射線治療	化学療法 ± 抗体療法(CD20)	病巣部局所照射野	20-30	50-70
	Lymphoplasmocytic lymphoma	化学療法 ± 放射線治療	化学療法 ± IFN ± 抗体療法(CD20)	病巣部局所照射野	?	30-40
限局期の急速進行型リンパ腫 Localized aggressive lymphomas Stage I, contiguous Stage II	病巣が限局しているが，進行が早いため無治療では短期間の生存しか期待できない． 短期化学療法と放射線療法との併用治療により治癒または長期間の完全寛解が期待できる．					
	Diffuse large B-cell lymphoma IPI: Low grade IPI: Low-intermediate grade Mediastinal (Thymic) large B-cell lymphoma	化学療法CHOP＃3/4＋放射線治療	化学療法＋放射線治療 ± 抗体療法(CD20)	病巣部局所照射野	30-50	 85 65 70
	* DLBCL of CNS, Testis, Sinus, etc.	未確立(放射線治療 ± 化学療法)	中枢神経指向化学療法＋放射線治療 中枢神経予防照射	病巣部局所照射野	40-50?	10-20
	Mantle cell lymphoma (限局期でも生存期間は 2-3 年である.)	化学療法 ± 放射線治療	化学療法 ± 放射線治療(全身照射)	病巣部局所照射野 全身照射	30-40 10-12	0-10
	Follicular lymphoma, Grade III	化学療法＋放射線治療	化学療法 ± 放射線治療 ± 抗体療法(CD20)		30-40	30-60
	Peripheral T-cell lymphoma unspecified	化学療法＋放射線治療(DLBCLと同じ方針)	？	病巣部局所照射野	40-50	60-70
	Anaplastic large cell lymphoma	化学療法＋放射線治療(DLBCLと同じ方針)	？	病巣部局所照射野	40-50	
	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	標準治療未確立(早期照射が重要)	放射線化学療法？	病巣部局所照射野？	50-60?	50-80
進行期急速進行型リンパ腫 Generalized aggressive lymphomas Stage II, III, IV	進行が早く全身化していて無治療では長期間は生存できない．化学療法を中心に治療し， 放射線療法を残存部・巨大腫瘤に追加補助治療として行い，数年間の完全寛解または治癒が期待できる．					
	Diffuse large B-cell lymphoma Intermediate-High grade High grade	CHOP化学療法 ± 残存部・巨大腫瘤追加照射 大量化学療法＋血液幹細胞移植	大量化学療法＋血液幹細胞移植	病巣部局所照射野 (全身照射)	30-50 10-12	50-70
	Peripheral T-cell lymphoma Anaplastic large cell lymphoma	CHOPなど化学療法 (DLBCLと同じ方針)	？	病巣部局所照射野	40-50	30-40
	Burkitt's lymphoma	化学療法 ± 残存部・ 巨大腫瘤追加放射線治療	大量化学療法＋血液幹細胞移植 ± 放射線治療 中枢神経予防照射	病巣部局所照射野 中枢神経予防照射	30 30	20-30
	Precursor T/B-cell lymphocytic lymphoma	化学療法 ± 放射線治療 巨大縦隔腫瘤に緊急照射が必要な場合がある.	大量化学療法＋血液幹細胞移植	病巣部局所照射野？	30-40	10-30
	Adult T-cell lymphoma	未確立	化学療法	病巣部局所照射野？	40-50?	0-15
	Blastic NK-cell lymphoma	未確立	大量化学療法＋血液幹細胞移植	病巣部局所照射野？	40-50?	0-15

Table 4　主な節外性非ホジキンリンパ腫の治療方針と放射線療法

節外性部位	頻度が高い病理分類	頻度(%)	特徴と治療成績	標準治療と放射線治療
胃	MALT lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma	NA	Primary GI Lymphoma Staging Classification 唯一の細菌性抗原であるH. PyloriによりMALTが発達し，MALTの中でH. Pylori特異性Tリンパ球に制御されつつもBリンパ球が増殖しLow grade MALT lymphoma に変容する． さらに進行するともはやH. Pylori除菌に反応せず，High grade transformed MALT lymphomaは粘膜から深部に浸潤し，胃周囲リンパ節にも転移する可能性がある． 胃原発DLBCLの中にはtransformed MALT lymphomaが含まれるという見解がある．	ピロリ菌除菌療法 放射線療法単独30 Gy　CR:100%　MSKCC 化学放射線療法(非切除)30-40 Gy
小腸・直腸	MALT lymphoma, DLBCL Enteropathy associated T-cell lymphoma	NA	5 年生存率75 % 5 年生存率25 %	術後全腹部照射20-25 Gy(1-1.25 Gy/day)
ワルダイエル輪 (口蓋扁桃) (舌根部) (上咽頭)	Diffuse large B-cell lymphoma MALT lymphoma Mantle cell lymphoma Peripheral T-cell lymphoma	70 15 5 5	多彩な病理像を呈する． 男性に多く，消化管進展が稀ではない． Involved field = primary tumor + draining neck lymph nodes	化学放射線療法35-40 Gy
喉頭・口腔	MALT lymphoma, DLBCL	NA		化学放射線療法30-40 Gy
唾液腺	MALT lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma	NA	Myoepitherial sialoadenitis, シェーグレン症候群を背景にMALT lymphomaが発症する．唾液腺内リンパ節発症例を鑑別する必要がある．異時性の消化管と唾液腺MALT lymphomaは分子生物学的に同一である．5 年累積・非再燃生存率90%	放射線療法単独35-45 Gy 化学放射線療法30-45 Gy
副鼻腔	Diffuse large B-cell lymphoma	70	Bulky massやIPI: High riskであることが多く，中枢神経予防治療を要する場合もある．	
鼻腔	Nasal NK/T-cell lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma	70 30	東アジア人に多く，免疫染色でCD56(NCAM)+であり血管浸潤と壊死を特徴とし，Ebstein Barr Virusが発癌に関わっている?．治癒は困難である．化学療法はdose intensityを上げても無効であることが多く，放射線照射を先行させるか(French study)早い時期に行う(Hong Kong study)．	放射線療法単独50+ Gy 放射線化学療法50+ Gy BID
甲状腺	MALT lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma	15-20 60-70	中高年女性に橋本病を背景にMALT lymphomaが発症する．病巣の大きさなどPrognostic FactorとMALT lymphoma +/– DLBCLの比率によって，5 年累積生存率40-75%と 5 年非再燃生存率38-64%が報告されている．	放射線療法単独30-45 Gy 化学放射線療法30-45 Gy
涙腺・結膜など眼窩附属器	MALT lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma Peripheral T-cell lymphoma	50-70	しばしば両眼性である．5 年非再燃生存率95%以上 シェーグレン症候群を背景にMALT lymphomaが発症する．網膜・涙腺の線量に注意する．	放射線療法単独20-30Gy
眼球	Aggressive lymphoma ?	NA	網膜・視神経浸潤は中枢神経リンパ腫と同一で予後不良であり，葡萄膜型と異なる．両側性	
精巣	Diffuse large B-cell lymphoma	NA	高齢者に多く中枢神経再発が多い．両側性も稀ではない．	化学療法 + 中枢神経予防 + 対側精巣照射25Gy
膀胱・尿路	MALT lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma	Less Common	5 年生存率40-50%	
前立腺	Aggressive lymphoma	Common	全骨盤照射が望ましい？	化学放射線療法30-40 Gy
子宮	Diffuse large B-cell lymphoma	70	Stage I, IIが86%であり，5 年生存率73%	化学放射線療法30-40 Gy
卵巣	Birkitt's lymphoma, DLBCL	85	若年: Aggressive lymphoma = 5 年生存率24%　中高年: Indolent	手術 + 化学放射線療法 + 中枢神経予防
乳腺	MALT lymphoma High grade aggressive lymphoma	Less Common	中高年女性 若年　妊娠授乳関連，両側性　中枢神経再発	乳房温存療法　放射線療法35 Gy 化学放射線療法 + 中枢神経予防
骨	Plasmacytoma, DLBCL	75	Long boneに多い．25%に軟部浸潤あり．部位により生存率が異なる．末梢骨78% > 中心骨24%	化学放射線療法30-50 Gy
硬膜外	MALT lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma	Common	中高年　除圧手術後に直ちに照射する必要なく先に化学療法したほうが転移が少ない．5 年生存率86%	緊急除圧手術 + 化学放射線療法35-40 Gy
肺	MALT(BALT) lymphoma DLBCL, Peripheral T-cell lymphoma	87	慢性肺感染症，膠原病，シェーグレン病を背景に発症する．5 年生存率94% 5 年生存率47%	外科切除・単剤化学療法(低線量限局照射) 化学療法
胸腺	Lymphoblastic lymphoma Mediastinal large B-cell lymphoma	NA	若中年女性に上大動脈症候群で発症しやすい．病理でSclerosisを伴っている．5 年生存率50%	化学放射線療法30-40 Gy
皮膚	Cutaneous T-cell lymphoma Indolent B-cell lymphoma	95 5	TNMB classification of Mycosis fungoides　10年生存率 T1: Plaque/Papules < 10% phase　85% T2: Plaque/Papules phase　50% T3: Tumor phase, T4: Generalized erythroderma　20-25% 局所照射で95%以上治癒する．	Psoralen UltraViolet A Topical HN2 Total Skin Electron Beam Therapy Interferons 局所照射
中枢神経	Diffuse large B-cell lymphoma	80	HIV関連で増加中である．放射線治療単独では照射野内再発も多く 5 年生存率24%である． High-dose MTX化学療法 ± 放射線療法30-50 Gyが試験中である．白質脳症に注意を要する．	全脳照射30-40Gy + 局所追加照射10-20Gy

Table 5　リンパ腫病巣の画像診断と放射線療法の標的体積(Target Volume)

カテゴリー	画像診断基準と標的体積決定方法
病巣部限局照射 Involved field	
肉眼的腫瘍体積 Gross Tumor Volume (GTV)	腫瘍の最大進展範囲は治療開始前に主にX線CTを用い，USやMRIおよび理学的所見を参考にして決定する．GTVの画像診断基準は，節性病巣では，短径が 1cm以上のリンパ節腫大をさし，節外病巣ではX線CTで認められる軟部腫瘤濃度域とする．
臨床標的体積 Clinical Target Volume (CTV)	CTVには，リンパ腫に対する手術創および生検創は含めることが望ましい．GTVから最低でも 2cm以上の距離を保ち設定する．ただし，後述のリスク臓器と接する場合は 2cm未満でも可とする． 1　節性初発の場合のCTVは，腫瘍の存在するリンパ節領域とする．2 リンパ領域以上にまたがる病変の場合は，複数のリンパ領域をCTVとする．リンパ領域の境界から 2cm以内に位置する病変の場合は，隣接するリンパ領域もCTVとする． 2　胸部限局リンパ領域照射の際は，以下の注意を要する．胸部照射のCTVは，GTVから頭尾側に 5cm以上，左右に 2cm以上の距離を保つこと．この限りにおいて，必ずしも縦隔全体を照射する必要はない．縦隔肺門リンパ節病巣に照射する場合は，別々に設定せずに 1 照射野に含める．肺・胸膜に浸潤していないリンパ節病変が化学療法により縮小した場合，健常肺野への過剰な照射を防ぐため，GTVを初診時の病巣範囲とせずに残存病巣や正常化したリンパ節として，CTVを治療後GTVから左右方向に 2cm以上に設定する．大動脈弓より頭側の上縦隔リンパ節病巣の場合，両鎖骨上窩リンパ領域はCTVに含める．腋窩リンパ節病巣の場合，患側の鎖骨上窩リンパ領域はCTVに含める． 3　節外性のCTVについて，これまではっきりした規定がないので，それぞれの腫瘍の大きさや広がりから経験的に判断されてきた．例えば，眼窩・鼻腔・副鼻腔・骨・硬膜外などでは少なくとも浸潤臓器全体がCTVとされてきた．またワルダイヤ輪・口腔・唾液腺・甲状腺・喉頭・子宮・卵巣・膀胱・尿管・前立腺・乳腺・肺・気管などの例では，浸潤臓器全体と隣接するリンパ節領域がCTVに設定されてきた． 4　30 Gy以降途中で縮小して追加照射される場合のBoost-CTVは，周囲リスク臓器との境界を除き残存病巣のGTVから最低でも 2cm以上の距離を保ち設定される． 5　巨大腫瘍に対して用いられるブースト照射のCTV/PTV設定では，正常組織が耐えうるなら治療開始前の巨大腫瘍:GTVに1-2cmのマージンをとる(最低18Gy照射するまでは照射野縮小を行ってはならない．照射野縮小によってGTVが照射野外にはみ出ていないことが望ましいが，正常組織の耐用線量以内になるようにする)．
Internal Margin (IM)	胸部照射の際や横隔膜脚リンパ節に進展がある場合には呼吸性移動を，腋窩リンパ節の照射の際には上肢の位置について注意を要する． 頭頸部照射ではmask-shellによる固定により，顎の位置の移動を最低限にすることが望ましい．
Internal Target Volume (ITV)	CTV + IMについて特別な配慮はないが，従来のリンパ領域照射はCTVやIMも含めて策定されたものであることを考慮すべきである．
Set-up Margin (SM)	リンパ腫は大きな照射野で治療するので，少なくとも 5mmのSMを考慮すべきである．
計画標的体積 Planning Target Volume (PTV)	CTVから，呼吸性移動や患者固定の再現性誤差などを考慮し設定する．照射方法は各臓器の癌腫の放射線治療技術に準じる．PTVが95% isodose volumeで囲まれることが望ましい．
リスク臓器 Organ at risk	広範囲に脊髄を照射することが多いので，40Gy以下にとどめるほうが無難であろう．可能であれば水晶体は4Gy以下，唾液腺30Gy以下，網膜・小腸40Gy以下とすることが望ましい．
拡大照射野 Extended field	節性病巣を系統的に放射線治療する場合に，マントル照射野などのように複数のリンパ節領域をCTVとする． TNI：Total nodal irradiation SNI：Subtotal nodal irradiation CLI：Central/Comprehensive lymphatic irradiation

今後はPrognostic factorsを考慮しつつ，WHO分類に基づきIndolent / Aggressive Lymphoma別に照射野を明確に検討すべきである．

邦ではIFRTに対してさまざまな解釈がなされ，各施設ごとに微妙に異なるのが現状である．リンパ腫病巣の画像診断とTarget Volumeなどについて Table 5 に記載した．Aggressive lymphomaでは化学療法を先行させる治療方針がとられる頻度が高いので，進展範囲やorgan at risk，解剖学的特殊性など放射線療法で配慮すべき事項について，治療開始前に診察しておくことが重要である．節性リンパ腫病変については，1966年のRye symposiumにてKaplan, Rosenbergが示したリンパ区域およびそれを各施設の判断で少し拡大したリンパ領域を基準に設定されてきた．節外性リンパ腫病変については，各臓器の固形がんに対する放射線治療方法に準じて治療されてきた．欧米では，拡大照射野(Extended field)を横隔膜の頭尾両側にわたる非常に大きな照射野[例えば，全リンパ領域照射(TLI)もしくは亜全リンパ領域照射(STLI)]を指すことが多い．照射野がより大きいほど，再燃をより遅らせることができるが，生存率を向上させたという確証を得た報告は少ない．リンパ節領域を系統的に照射する技術は決して簡単ではなく，特にマントル照射技術にはきめ細かな注意・配慮が必要である．

効果判定規準・有害反応規準は実効性があるか？

病期決定の規範は，数々の問題点を抱えながらもAnn arbor分類が基本であり，画像診断の進歩によりCT・MRIを用いるCotswoldsの改訂後もphilosophyは変わっていない[32),33)]．これは単に病期だけでなく他の予後因子の総合的検討が治療法決定に重要になった結果でもある．進展範囲診断だけでなく治療効果判定に有効な診断法であるPositron emission tomography(PET)の登場により，標準的病期決定手段(staging work-up)は変わると予想される．抗腫瘍効果判定基準は，International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomasにおいて改訂された[34)]．今後，RT-PCR 法などによるBCL2/IgH消失を指標とする分子生物学的効果判定方法は，きわめて正確に微少残存リンパ腫病巣を検出することができるので，いずれ治療効果判定規準に組み込まれるようになるであろう．治療に

よる有害反応はNational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCT-CTC)に従って評価する[35]．これらの規準はいくつかの問題点を抱えており実地臨床に役立つか，臨床試験で検証されなくてはならないであろう．

文 献

1) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al: Pathology and genetics of tumors of haematolopoetic and lymphoid tissue. World Health Organization Classification of Tumors International Agency for Research on Cancer Press Lyon, 2001
2) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 89: 3909–3918, 1997
3) Caneous GP, Lister TA, Sklar JL (ed): The Lymphomas. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1998
4) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84: 1361–1392, 1994
5) Nakamura S, Lymphoma study group of Japanese Pathologists: The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Pathology International 50: 696–702, 2000
6) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med 329: 987–994, 1993
7) Japan Lymphoma Radiation Therapy Group; Oguchi M, Ikeda H, Isobe K, et al: Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 161–168, 2000
8) Motokura T, Kobayashi Y, Fujita A, et al: Clinical significance of serial measurement of the serum level of soluble interleukin-2 receptor and soluble CD8 in malignant lymphomas. Leuke Lymphoma 16: 355–362, 1992
9) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 403: 503–511, 2000
10) Sasai K, Yamabe H, Kokubo M, et al: Head-and-neck stages I and II extranodal non-Hodgkin's lymphomas: REAL classification and selection for treatment modality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 153–160, 2000
11) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al: Rituximab(anti-CD20 monoclonal antibody)for the treatment of patients with relapsing and refractory aggressive lymphoma; a multicenter phase II study. Blood 92: 1927–1932, 1998
12) Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al: Iodine-131--anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. J Clin Oncol 14: 1974–1981, 1996
13) Glick JH, Kim K, Earle J, et al: An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 14: Abs-1221, 391, 1995
14) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med 339: 21–26, 1998
15) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med 328: 1002–1006, 1993
16) Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al: CHOP is the standard regimen in patients >/= 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. J Clin Oncol 16: 27–34, 1998
17) Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al: International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. Ann Oncol 10: 13–19, 1999
18) O'Connell MJ, Harrington DP, Earle JD, et al: Prospectively randomized clinical trial of three intensive chemotherapy regimens for the treatment of advanced unfavorable histology non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 5: 1329–1339, 1987
19) Mac Manus MP, Hoppe RT: Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma?: Results of long term follow up of patients treated at Stanford University. J Clin Oncol 14: 1282, 1996
20) Jacobs JP, Murray KJ, Schultz CJ, et al: Central lymphatic irradiation for stage III nodular malignant lymphoma: long term results. J Clin Oncol 11: 233–238, 1993
21) Isaacson PG, Wright D: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 52: 1410–1416, 1983
22) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al: Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 1258–1264, 2001
23) Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J: Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol 16: 1916–1921, 1998
24) Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, et al: Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Analysis of 75 patients. J Clin Oncol 17: 1254–1258, 1999
25) Kim GE, Cho JH, Yang WI, et al: Angiocentric lymphoma of head and neck; pattern of failure after radiation treatment. J Clin Oncol 18: 54–63, 2000
26) Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, et al: Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. J Clin Oncol 18: 2908–2925, 2000
27) Hoppe RT, Cox RS, Fuks Z, et al: Electron-beam therapy for mycosis fungoides: the Stanford University experience. Cancer Treatment Reports 63: 691–700, 1979
28) Nasir S, DeAngelis LM: Update on the management of primary CNS lymphoma. Oncology 14: 228–234, 2000
29) Connors JM, Klimo P, Voss N, et al: Testicular lymphoma: improved outcome with early brief chemotherapy. J Clin Oncol 6: 776–781, 1988
30) Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. J Clin Oncol 16: 70–77, 1998
31) Earle JD: The impact of radiotherapy dose and tumor size on large cell lymphoma patients in complete response after integrated CHOP-Bleo-Radiation protocol. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 193–194 1995
32) Carbone PP: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 31: 1860–1861, 1971
33) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 7: 1630–1636, 1989
34) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol 17: 1244–1253, 1999
35) National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (Ver 2.0) 日本語訳JCOG版(in press)