OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	非ホジキンリンパ腫におけるブレオマイシン,アドリアマイシン,エンドキサン,ビンクリスチン,デカドロン,エトポシド(BACOD-E)療法の長期観察治療成績
Author(s)	磯部, 公一; 安田, 茂雄; 伊丹, 純 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(7), p. 360-365
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16370
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

非ホジキンリンパ腫におけるブレオマイシン，アドリアマイシン，エンドキサン，ビンクリスチン，デカドロン，エトポシド(BACOD-E)療法の長期観察治療成績

磯部　公一　安田　茂雄　伊丹　純　原　竜介　町田南海男　有賀　隆
内田　佳孝　久山　順平　山本　正二　木村真二郎　本折　健　伊東　久夫

千葉大学医学部放射線医学教室

Bleomycin, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristine, Deacadron, Etoposide (BACOD-E) Chemotherapy for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-term survival rate and complications

Kouichi Isobe, Shigeo Yasuda, Jun Itami, Ryusuke Hara, Namio Machida, Takashi Aruga, Yoshitaka Uchida, Junpei Kuyama, Seiji Yamamoto, Shinjiro Kimura, Ken Motoori and Hisao Ito

This study was performed to analyze the effect of Bleomycin, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristine, Deacadron, Etoposide (BACOD-E) chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. Seventy patients with non-Hodgkin's lymphoma (stage I: 15, stage II: 23, stage III: 20, and stage IV: 12) were treated at the Department of Radiology, Chiba University Hospital, between 1987 and 1995. The response rates for treatment were CR: 63%, PR: 35%, and PD: 2%. The overall disease-free 5-year survival rate was 54%, and those for each stage were as follows: stage I: 78%, stage II: 55%, stage III: 51%, and stage IV: 28%. There were no significant differences between patients with and without B symptoms, or those with and without elevated LDH levels. Treatment associated deaths occurred in six patients. Two patients died due to side effects of chemotherapy during treatment, and one patient due to leukemia 2 years and 5 months after treatment. One patient died due to radiation pneumonitis, one patient due to heart failure, and one patient due to an unknown reason one month after treatment. This chemotherapy may be useful for patients with advanced disease or unfavorable prognostic factors such as B symptoms or elevated LDH. Moreover, the addition of radiation therapy may prolong survival.

Research Code No. : 613.5

Key words : *Non-Hodgkin's lymphoma, Radiotherapy, Chemotherapy, Complication*

Received Nov. 17, 1997; revision accepted Apr. 27, 1998
Department of Radiology, Chiba University School of Medicine

はじめに

エンドキサン(CTX)，アドリアマイシン(ADM)，ビンクリスチン(VCR)，プレドニゾロン(PSL)を組み合わせた化学療法であるCHOP療法の登場により，非ホジキンリンパ腫(NHL)の治療成績は，著しく向上した[1]．しかし，進行病期症例に対する治療成績は，必ずしも十分ではなかった．Hryniukらが乳癌の化学療法に，Dose Intensityという概念を導入後[2]，その他の固形腫瘍やNHLについても，その重要性が強調されるようになった．それに伴って，NHLに対する化学療法は第一世代から第三世代へ，さらに，骨髄移植や末梢血幹細胞輸血まで組み込んだ，より強力な化学療法へと進んでいる．しかし一方では，Fisherらは第一世代化学療法であるCHOPと，第二あるいは第三世代化学療法を比較し，CHOP療法の有用性を報告している[3]．

われわれは1987年より，第二世代のM-BACOD[4]のMethotrexateの代わりにEtoposide(VP-16)を組み合わせ，6種の薬剤からなるBACOD-E療法を施行してきた．一次効果と副作用については伊丹らが以前報告したが[5]，今回，長期治療成績について若干の知見を得たので報告する．

対象と方法

1987年から1995年までの間に，千葉大学医学部附属病院放射線科では70例のNHLに対して，BACOD-E療法を施行した．患者の年齢は16-77歳(平均53歳，中央値51.5歳)，男女比は男性46例，女性24例であった．初回治療としてBACOD-E療法を行ったのは60例(86%)で，10例は再発患者であった．再発例のうち8例は放射線単独治療後の再発で，術後再発と化学療法後の再発がそれぞれ1例づつであった．

病期決定には詳細な病歴の聴取および理学的診察，血液検査，胸部単純X線，頭頸部から骨盤部までのCT検査，ガリウムシンチグラフィー，骨髄生検，上部および下部消化管造影，リンパ管造影，髄液細胞診を施行した．その結果，Ann-Arbor分類[6]では，I期15例，II期23例，III期20例，IV期12例であった．Working Formulation(WF)分類[7]による組織分類では，低悪性度群1例(2%)，中悪性度群61例(87

Table 1　Background of Patients

Stage		I	II	III	IV	Total
Total		15(21%)	23(33%)	20(29%)	12(17%)	70(100%)
Age	Range	16-64	23-77	28-72	46-70	16-77
	Mean	47.3	55.0	53.0	56.5	53.1
Sex	Male/Female	12/3	11/12	15/5	8/4	46/24
Phenotype	B/T	10/5	15/7	15/3	9/3	49/18
Bulky mass		2(7%)	4(17%)	1(5%)	-(0%)	7(10%)
LDH normal < LDH < 2X normal		4(27%)	7(30%)	4(20%)	5(42%)	20(29%)
2X normal ≦		-	1(4%)	3(15%)	5(42%)	9(13%)
Radiotherapy		13(87%)	21(91%)	15(75%)	6(50%)	55(79%)
WF	low	-	-	1(5%)	-	1(2%)
	intermediate	15(100%)	21(91%)	17(85%)	8(67%)	61(87%)
	high	-	2(9%)	2(10%)	4(33%)	8(11%)
Histology	follicular mixed	-	-	1	-	1(1%)
	follicular large	-	1	-	-	1(1%)
	diffuse small cleaved	-	1	3	2	6(9%)
	diffuse mixed	5	4	4	1	14(20%)
	diffuse large	10	15	10	5	40(57%)
	immunoblastic	-	1	2	3	6(9%)
	lymphoblastic	-	1	-	1	2(3%)
IPI	L	14(93%)	16(2)(80%)	6(38%)	-	36(2)(60%)
	LI	1(7%)	3(1)(15%)	6(38%)	1(12%)	11(1)(18%)
	HI	-	1(1)(5%)	3(19%)	4(1)(44%)	8(2)(13%)
	H	-	-	1(6%)	4(44%)	5(9%)

(　) death due to complication

%)，高悪性度群8例(11%)となった．原則として全例に腫瘍細胞の免疫形質を調べているが，そのうち49例(70%)がB細胞性で，T細胞性は18例であった．International Lymphoma Study GroupによるInternational Prognostic Index (IPI)[8]を適応すると，60例が対象となり，Low(L)が36例，Low Intermediate(LI)が11例，High Intermediate(HI)が8例，High(H)が5例となった(Table 1)．

BACOD-E療法における薬剤の投与方法は以前報告したとおりである[5]．簡単に記載すると，60 mg/m²のAdriamycin (ADM)，600 mg/m²のCyclophosphamide(CTX)，6 mg/m²のBleomycin(BLM)，1.4 mg/m²(最大2 mg)のVincristine (VCR)を初日に静注し，200 mg/body/dayのVP-16を第6日から8日まで72時間持続点滴静注し，6 mg/m²のDecadron (Deca)を初日から第5日まで経口投与するスケジュールである．これを21日で1サイクルとし，原則としてI・II期症例に対しては3サイクル，III・IV期症例に対しては5サイクル施行した．その後，骨髄を除いて病変の存在した部位に，放射線治療を行うことを原則とした．

放射線治療は55例に対して行った．そのうち41例に対しては，治療前に病変が存在した部位に2-3cmのマージンをとった範囲を照射した(局所照射)．残りの14例には頭頸部病変の存在部位に関わらず，上咽頭から鎖骨上窩に放射線治療を施行した(拡大照射)．放射線治療には10MVリナックを使用し，照射線量は20 Gyから60 Gyで，平均35.7 Gy(中央値34 Gy)であった．

化学療法および放射線治療を含めた治療効果の判定は，WHOの規定に従って完全寛解(CR)，部分寛解(PR)，不変(NC)，進行(PD)とした．無病生存率，累積生存率の計算には治療開始日を起点とし，Kaplan-Meier法[9]を用い算出した．生存率の算出で，治療の副作用によって死亡した場合は病死とした．生存曲線の差の検定にはWilcoxon検定[10]，あるいはlog rank検定を用いた．また，各群間の差の検定には，Fisherの直接検定あるいはカイ2乗検定を行った．予後因子の多変量解析にはCoxの比例ハザードモデル[11]を用いた．1996年12月31日の時点で，生存例の追跡期間は15カ月から99カ月，平均59.5カ月，中央値65.7カ月であった．

結　果

1．生存率

治療患者70例の全体の累積5年生存率と無病5年生存率は，それぞれ57%および54%となった(Fig.1上段)．臨床病期ごとの無病生存曲線をFig.1下段に示したが，5年生存率はI期が78%，II期55%，III期51%，IV期28%であった．治療に対する反応を臨床病期ごとにTable 2に示した．70例中44例(63%)がCRとなり，PRは25例(35%)，PD1例(2%)であった．臨床病期ごとのCR率を比較しても，大きな差異はみられなかった．最大の治療効果が得られた時期は，1回目の化学療法後が26例(37%)，2-3回目32例(46%)となったが，5例(7%)は放射線治療後に最大の効果が得られた．この検討においても，臨床病期による差はみられなかった．WF分類の低悪性度群の1例を除いた69例について，CR群

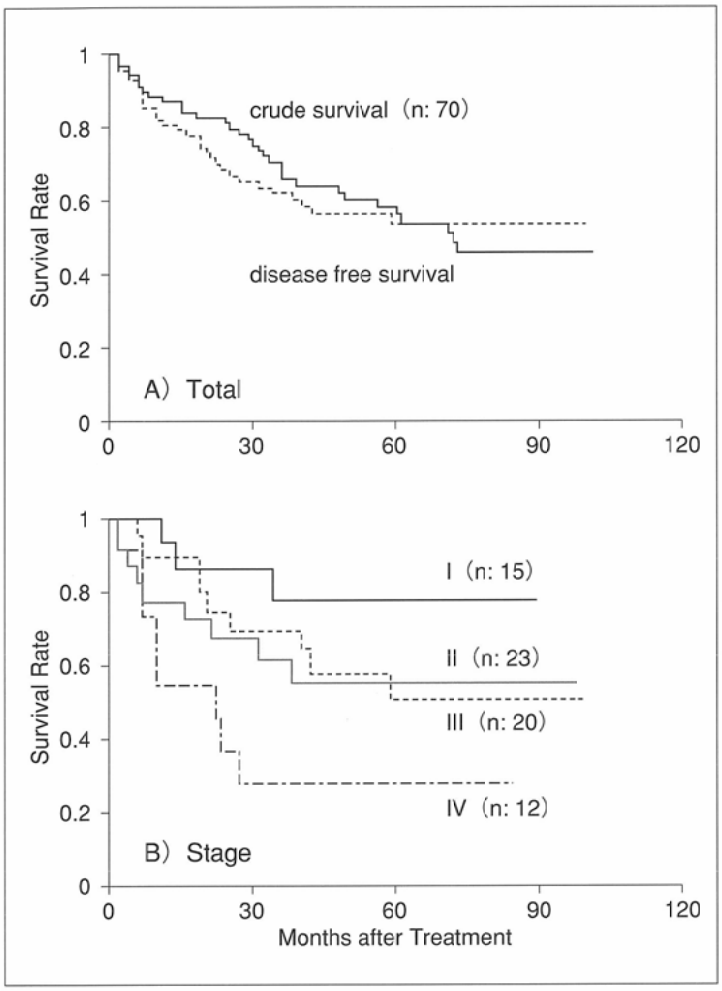

Fig.1 A): Crude and disease free survival curve.
B): Disease free survival curve according to Ann-Arbor stage.

とPR群における無病生存曲線をFig.2上段に示した．CR群は5年生存率が60%，PR群では42%となり，Wilcoxon検定でp = 0.037であった．臨床病期ごとに5年生存率でみると，I期ではCR群(8例)100%，PR群(7例)51%，II期はCR群(14例)63%，PR群(9例)39%となったが，III期はCR群(15例)49%，PR群(5例)60%と逆転した．

IPIを適用するために組織型をWF分類のF，G，Hに限定すると，該当するのは60例であった．そのうち5例は化学療法中あるいは治療終了後，治療による障害で死亡したため，それらを除いた55症例を対象とした．55症例のIPIはL：34例，LI：10例，HI：6例，H：5例であった．I期では93%，II期は88%がL群となったが，III・IV期ではHI・H群の占める割合が増加した．各群における累積生存曲線をFig.2下段に示した．5年生存率はそれぞれ，L群70%，LI群80%，HI群17%，H群60%となり，LIおよびH群が良好な生存率であった．

2．再発率と予後因子

治療の途中で死亡した2例と，治療直後に死亡した3例を除く65症例のうち，25例(38%)が再発した．再発部位は初回治療病巣(局所再発)9例(14%)，初回病巣と異なる部位の再発(遠隔再発)が16例(24%)であった(Table 2)．局所再発を来した9例中，5例は放射線治療を受けており，照射野内(4例)あるいは照射野の辺縁(1例)からの再発であった．放射線治療施行の有無による再発様式には差がみられなかった．臨床病期ごとの再発を比較すると，病期の進行とともに再発率が上昇した．しかし，I期は遠隔再発のみで，局所再発はみられなかった．一方，III・IV期では局所再発と遠隔再発の発生はほぼ同率であった．

B症状の有無やLDH値と，治療効果を検討し，Fig.3に示した．B症状は10例にみられたが，生存曲線ではB症状の有無による差はみられなかった．LDH値の上昇は正常上限の2倍以内が20例，それ以上が9例に認められた(Table 1)．しかし，2倍以上の上昇例は9例中8例がIII期以上であった．LHD値上昇例は正常例に比べて，生存曲線では予後不良の傾向がみられた(p = 0.060)．

IPI算出に必要とされる年齢，臨床病期，LDH，節外病変の数，全身状態の他に，性別，CRP値，放射線治療の有

Table 2 Response to the Treatment and Recurrence Site

Stage		I	II	III	IV	Total
Response	CR	8 (53%)	14 (2) (61%)	15 (75%)	7 (1) (58%)	44 (63%)
	PR	7 (47%)	9 (2) (39%)	5 (25%)	4 (1) (33%)	25 (35%)
	PD	–	–	–	1 (9%)	1 (2%)
Maxim. effect	1st chemo.	6 (40%)	11 (47%)	6 (30%)	3 (25%)	26 (37%)
	2nd-3rd	5 (33%)	8 (35%)	14 (70%)	5 (42%)	32 (46%)
	4th-5th	2 (14%)	2 (9%)	–	3 (25%)	7 (10%)
	after RT	2 (13%)	2 (9%)	–	1 (8%)	5 (7%)
Recurrence	local	–	2 (11%)	4 (20%)	3 (30%)	9 (14%)
	distant	3 (20%)	5 (26%)	4 (20%)	4 (40%)	16 (24%)
	Total	3/15 (20%)	7/19 (37%)	8/20 (40%)	7/10 (70%)	25/65 (38%)

( ) death due to complication

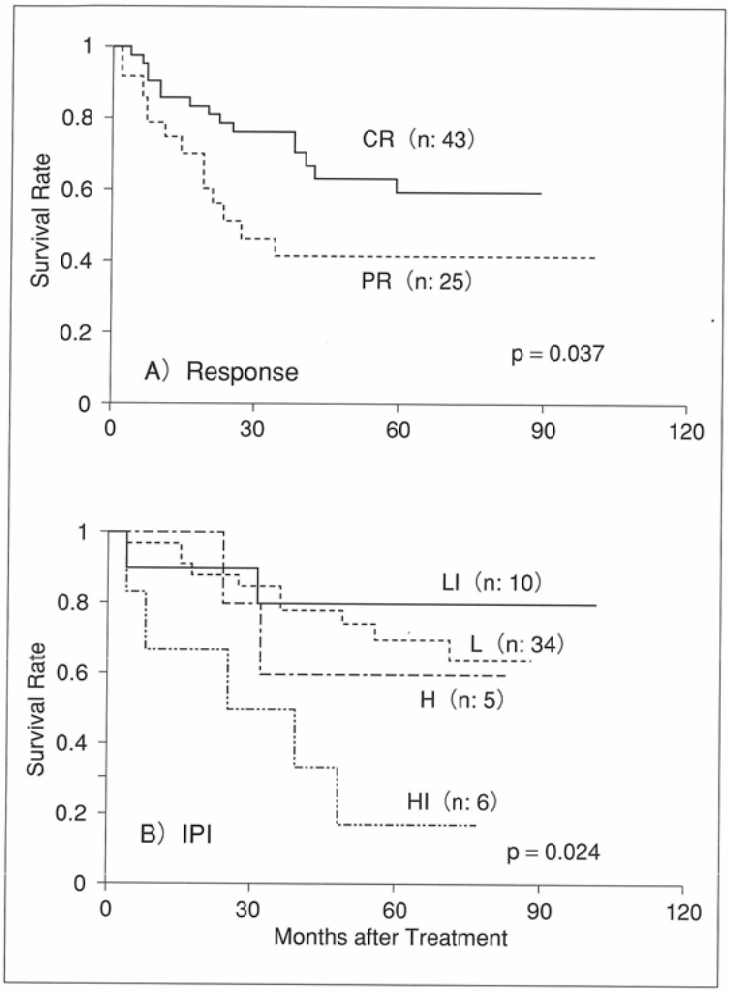

Fig.2　A): Disease free survival curve according to the response to treatment.
B): Crude survival curve according to International Prognostic Index (IPI).

無，腫瘍細胞の免疫形質，投与された薬剤のDose Intensityを解析因子とし，累積生存期間に対して予後因子となり得るか否かを，前記55症例を対象として単変量解析にて検討した．その結果，性別，投与した6剤のDose Intensity，およびADMとCTXの2剤のDose Intensity，CRP上昇の有無，腫瘍細胞の免疫形質はいずれも統計学的に有意ではなかった．しかし，IPIおよび放射線治療の有無は，log rank検定でそれぞれp値が0.024，0.0035と有意な因子として検出された．この有意な2つの因子を組み合わせて多変量解析を行うと，放射線治療の有無はp = 0.03で依然として有意な因子であったが，IPIは有意とならなかった(p = 0.20)．

3．治療の合併症

70症例中32例(46%)が死亡した．25例は腫瘍死であり，6例が治療関連死，1例は肺癌を発症して死亡した．治療関連死6例中，2例は化学療法の副作用により治療完遂前に死亡した(Table 3)．1例は1サイクル目開始直後，治療前に確認のできなかった大腸の病巣の穿孔のため，もう1例は2サイクル目に発生した重篤な骨髄抑制にともない，感染症が増悪しDICを併発して死亡した．他の4例中2例が，放射線治療終了後2カ月以内に死亡した．1例は放射線肺臓炎であり，他の1例は原因不明で治療終了後1カ月で死亡した．残りの2例中1例は，治療終了後2年で骨髄異型性症候群(MDS)を発症し，その後間もなく急性骨髄性白血病を発病して死亡した．他の1例は心不全で死亡した．心不全で死亡した症例のADM総使用量は，270 mg/m^{2}であった．

前述のMDSを発症した症例は，トポイソメラーゼII阻害剤であるVP-16による二次性白血病に特異的な変化，t(11；19)(q23：p13)が染色体分析から観察された．またその他にも，リンパ腫の再発状態で急性骨髄性白血病(M4)を発症した症例が観察された．染色体分析では，アルキル化剤使用による二次性白血病として比較的特徴的とされるdel(7)が観察された．本症例は何度も再発を繰り返しており，その都度，化学療法を施行していたことが原因と考えられる．

1例に治療終了後5年で肺癌(腺癌)が観察されたが，癌性胸膜炎の病態で発症し，NHLに対して施行した化学療法，および放射線治療との関連は断定不能であった．その他，BACOD-E療法や放射線治療によると考えられる重篤な副作用は観察されていない．

考　察

CHOP療法の報告以来，NHLに対する化学療法は第二世代そして第三世代化学療法と，より高いDose Intensityを追求する方向へと発展してきた．単一施設からの第2相試験の結果として，完全寛解率70～84%，長期生存率51～76%という良好な治療成績が報告された[12)-14)]．最もDose Intensityを高めた化学療法は，自家あるいは非血縁者間骨髄移植，末梢血幹細胞輸血を併用したものである．こ

Table 3　Complications Associated with Treatment

Complication	No. of patient	Term
Chemotherapy associated		
perforation of lage bowel	1	dead, during the 1st chemo.
infection & DIC	1	dead, during the 2nd chemo.
MDS & leukemia (VP-16)	1	dead, 2y5m after treatment
leukemia (cyclophosphamide)	1	dead, 5y after treatment
Radiotherapy associated		
radiation pneumonitis	1	dead, 2m after treatment
Heart failure	1	dead, 3m after treatment
Unknown	1	dead, 1m after treatment
Lung cancer (?)	1	dead, 5y after treatment

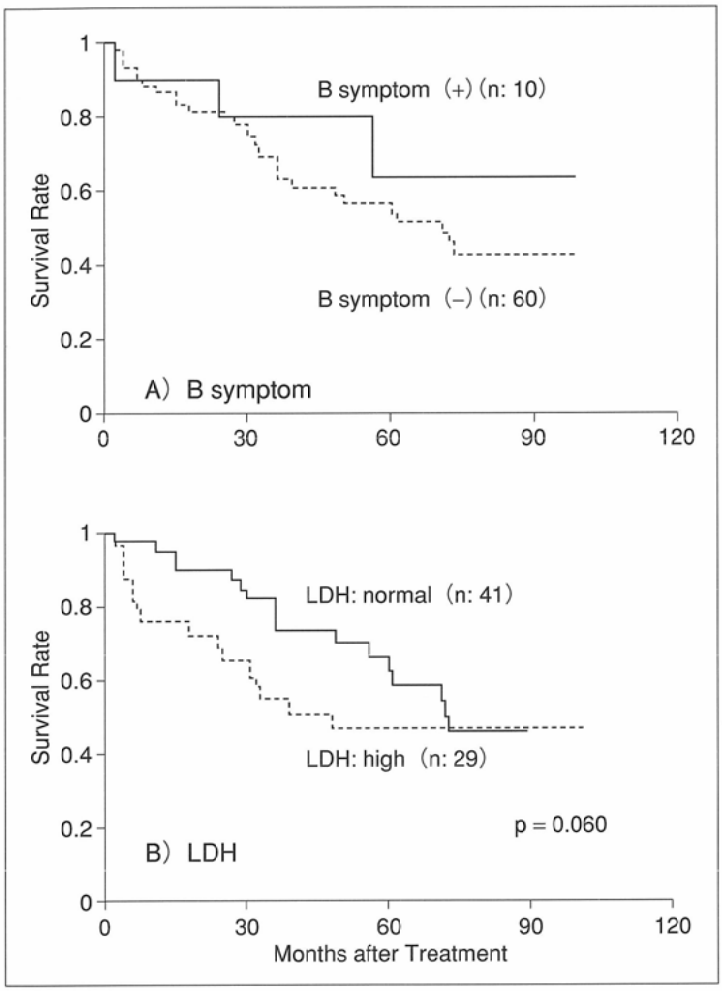

Fig. 3 A): Crude free survival curve according to B symptom.
B): Crude free survival curve according to LDH level.

れらの超大量化学療法の治療効果は，いまだ確定しておらず，今後の大規模な臨床試験の結果が待たれる．一方，Fisherらがaggressive lymphomaを対象として，第一世代化学療法であるCHOP療法と，第二あるいは第三世代化学療法であるM/m-BACOD療法，MACOP-B療法，ProMACE-CytaBOM療法の4群を比較し，臨床試験の結果を報告した[3]．それによると，副作用の頻度と経済的コストが低いことから，CHOP療法は依然として標準的治療であると結論づけられている．しかし注意すべき点は，第二あるいは第三世代化学療法は，交差耐性のない薬剤を可能な限り短期間で投与することを目標として，治療スケジュールが組まれていることである．その結果，NHLの治療において中心的役割を果たすと考えられるADMとCTXのDose Intensityは，むしろ減少していることである．

本研究で用いたBACOD-E療法では，ADMのDose IntensityはCHOP療法よりも高くなっているが(60 mg/m²/3W)，CTXのDose Intensityは逆に低くなっており(600 mg/m²/3W)，総合的には2剤のDose IntensityはCHOP療法と同じである．ADMとCTXのDose Intensityを考慮した治療として，G-CSF(granulocyte colony stimulating factor)を併用し，2剤のDose Intensityを高めたCHOP療法，あるいはその変法が臨床試験の段階である[15),16)]．

組織型および臨床病期をそろえて他施設の報告と比較すると，化学療法に対する反応はCR率63%，長期生存は5年累積生存率で57%と，単一施設からの報告としてはやや低くなっている．一方，症例数は少ないが，中等度あるいは高度悪性群の生存率は，II期53%，III期64%となった．II期の場合，治療による障害死4例を腫瘍死としたため，生存率が悪くなったが，III期には障害死が無く，良好な成績が得られた．また，B症状による生存率の差は無かった．本治療法は薬剤の副作用に気を付ければ，進行した症例や予後不良因子のある症例に有効な可能性が示唆される．

IPIを含め様々な因子を検討した結果，放射線治療の有無およびIPIが単変量解析で累積生存期間に対して有意な因子として検出された．多変量解析ではそのうち，放射線治療の有無のみが有意な因子として検出された．IPIによって群別した生存曲線のみでは，Shippらの報告と異なり，期待した結果とはならなかった．症例数が極端に少ない群が多く，ある程度症例数のあったL群は，Shippらの報告と同様になった[8)]．IPIについてはその有用性が広く受け入れられており，今回の検討でも単変量解析で有意な予後因子として検出された($p = 0.024$)．しかし，放射線治療については大規模な臨床試験に乏しいのが実状である．今回の検討では，放射線治療の有無が初回再発様式に影響を与えなかったが，累積生存期間については，放射線治療の有無が単変量解析および多変量解析の両方で有意な予後因子として抽出された．このことより，化学療法と放射線治療の併用により治療成績が向上する可能性が示唆される．早期症例に対し，化学療法と組み合わせて施行する放射線治療の有効性は報告されているが[17)]，進行症例に対する効果は明らかでない．また，照射野や照射線量に関して明確な規定はなく，今後さらに検討が必要である．

二次発癌については，ホジキン病患者を対象として報告されることが多い．Sankilaらは，20歳以前にホジキン病のため化学療法や放射線治療を受けた1641人の追跡調査から，二次発癌の頻度は10年で1.9%，20年で6.9%，30年で30%であったと報告している[18)]．二次発癌の中では，甲状腺癌，白血病，NHLの順でリスクが高いと報告している．一般には，二次性白血病の発症は薬剤投与後4〜5年で，その頻度は0.5から7%程度におよぶと報告されている[19)]．VP-16に関連する場合は，それよりやや短いようである．TravisらはNHL治療後の白血病発症のリスクについて検討し，日本では発売されていないmechlorethamineやprednimustineの使用によって，有意にそのリスクは高まるとしている．しかし，CTXを含む治療では総使用量が20 g未満であれば，それほどリスクは高くないと報告している[20)]．今回われわれが

報告するBACOD-E療法では，治療関連の骨髄異型性症候群(MDS)および二次性白血病が2例(2.9%)と，肺癌が1例に観察された．二次性白血病を発症した2例のうち1例は，MDSが先行発症したことを除けば，染色体の異常，発病までの期間は，VP-16使用による二次性白血病の典型と考えられる．今後も，白血病を含め二次発癌の可能性が十分予想されるので，注意深く観察していく必要がある．

今後われわれは，I・II期症例で予後不良因子のない症例に対しては，Millerら[21]の報告からも示唆される通りCHOP療法3サイクルと放射線治療の併用で十分な効果が得られると考えている．しかし，予後不良因子を有する症例や進行症例に対しては，CHOP療法よりも強力な化学療法と放射線治療を併用する必要があるであろう．本研究では，BACOD-E療法と放射線治療の併用により特にIII期症例に対し良好な成績が得られた．しかし，二次性白血病の問題もあり，CHOP療法より強力な化学療法として用いるにはVP-16の投与スケジュールを含め改善の余地があると考えている．

ま と め

1987年から1995年の間に千葉大学医学部附属病院では，非ホジキンリンパ腫患者にBACOD-E療法を行った．対象はI期15例，II期23例，III期20例，IV期12例の70例であった．治療に対する反応は，CRが63%，PRは35%で，1例PDで，37%が1回目の化学療法後最大の効果が得られた．全体の5年無病生存率は54%，進行期ごとの生存率はI期78%，II期55%，III期51%，IV期28%となった．治療の副作用に関連すると思われる死亡は6例にみられた．3例は化学療法に関連するもの，1例は放射線治療に関連するもの，1例は心不全，1例は原因不明であった．化学療法に関連する死亡のうち，1例に白血病が発生した．本治療法を適応した場合，LDH値やB症状が予後因子とはならなかった．症例数が少ないため明確ではないが，本治療法はIII期症例や予後不良因子のある症例に，良好な予後が期待される治療法と考えられた．更に，化学療法と放射線治療の併用により治療成績が改善される可能性が示唆された．

文　献

1) McKelvey EM, Gottieb JA, Wilson HE, et al: Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. Cancer 38: 1484-1493, 1976
2) Hryniuk W and Bush H: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2: 1281-1288, 1984
3) 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 Engl J Med 328: 1002-1006, 1993
4) Skarin AT, Canellos GP, Rosenthal DS, et al: Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). J Clin Oncol 1: 91-98, 1983
5) 伊丹　純，根本和久，安田茂雄，他：非ホジキンリンパ腫に対するBACOD-E療法．日癌治誌　26：2410-2419，1991
6) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al: Report of the Hodgkin's disease staging classification committee. Conference on staging in Hodgkin's disease. Cancer Res 31: 1860-1861, 1971
7) The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National cancer institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Cancer 49: 2112-2135 1982
8) The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factor project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329: 987-994, 1993
9) Kaplan ES and Meier P: Non-parametric estimation from incomplete observation. Am Stat Assoc J 53: 437-480, 1958
10) Gehen EA: A generalized Wilcoon Test for comparing arbitrarily single censored samples. Biometrika 52: 203-224, 1965
11) Cox DR: Regression models and life tables. J R Stat Soc Ser B 34: 187-202, 1972
12) Klimo P and Connors JM: MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. Ann Intern Med 102: 596-602, 1985
13) Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM, et al: Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. Ann Intern Med 104: 757-765, 1986
14) Longo DL, Devita VT Jr, Duffey PL, et al: Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma-results of a prospective randomized trial-. J Clin Onco 19: 25-38, 1991
15) Shipp MA, Neuberg D, Janicek M, et al: High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A dose-finding pilot study. J Clin Oncol 13: 2916-2923, 1995
16) Tanosaki R, Okamoto S, Akatsuka N, et al: Dose escalation of biweekly cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and predonisolone using recombinant human granulocyte colony stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 74: 1939-1944, 1994
17) Aviles A, Delgado S, Ruiz H, et al: Treatment of non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: radiotherapy versus chemotherapy versus combined therapy. Eur J Cancer. Part B, Oral Onocol 32B: 19-23, 1996
18) Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, et al: Risk of subsequent malignant neoplasms among 1641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adlescence: A population-based cohort study in the five nordic countries. J Clin Oncol 14: 1442-1446, 1996
19) Pedersen BJ, Philip P, Larsen SO, et al: Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. Leukemia 7: 1975-1986, 1993
20) Travis LB, Curtis RE, Stovall M, et al: Risk of leukemia following treatment for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst 86: 1450-1457, 1994
21) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al: Three cycles of CHOP (3) plus radiotherapy (RT) is superior to eight cycles of CHOP (8) alone for localized intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL): A Southwest Oncology Group Study. Proc Am Society of Clin Oncol 15: 411, 1996