

Title	非ホジキンリンパ腫I-II期に対する治療軽減の試み リンパ節ないしワルダイエル輪初発の中等度-高度悪 性群について-
Author(s)	植松, 稔
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1991, 51(8), p. 962-969
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19445
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 I—II期に対する治療軽減の試み リンパ節ないしワルダイエル輪初発の中等度—高度悪性群について

慶應義塾大学医学部放射線科学教室（指導：橋本省三教授）

植 松 稔

（平成3年3月19日受付特別掲載）

（平成3年6月3日最終原稿受付）

Limited Chemotherapy and Radiotherapy for Stage I-II Intermediate or High Grade Lymphoma of Nodal Sites or Waldeyer's Ring

Minoru Uematsu

Department of Radiology, Keio University School of Medicine

(Professor and Chairman: Shozo Hashimoto, M.D.)

Reserach Code No. : 613.5

Key Words : Non-Hodgkin's lymphoma, Chemotherapy,
Radiotherapy

Between 1982 and 1988, forty-four patients with stage I-II intermediate or high grade lymphoma of nodal sites or Waldeyer's ring were treated with the protocol of full dose CHOP and irradiation. Two of these patients had B symptoms. Because the early results of the initial standard treatment with 6 cycles of CHOP and 40 Gy of irradiation were excellent with no relapses, the number of cycles of CHOP and total doses of irradiation were gradually reduced in order to make treatment safer. Since 1987, 3 cycles of CHOP and irradiation of 30 Gy has become the new standard treatment for patients without bulky tumor. All but a few of the 44 patients were treated within the range of these two standards. The follow-up period of 44 patients ranged from 20 to 94 months with median of 56 months. Two patients relapsed and died of disease, both of whom had B symptoms at the initial presentation. Another patient with a prior history of liver dysfunction died of complications of CHOP. The remaining 41 patients are currently alive and free of disease. Fifteen of these patients received the new standard treatment with median follow-up of 28 months, and all are alive and well. In the same period, thirteen patients with the same stage, histology and primary sites were treated outside the protocol mainly with radiation alone because of old age or very small lesion. Five of them died of disease. In conclusion, the combination of CHOP and irradiation is very effective for stage IA-IIA intermediate or high grade lymphoma of nodal sites or Waldeyer's ring, and three cycles of CHOP and 30 Gy of irradiation is recommended for patients without bulky tumor.

緒 言

昭和57年以降、当教室では主として cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone (以下 CHOP)¹⁾と放射線照射を併用して、中等度ないし高度悪性群の非ホジキンリンパ腫の治療を

行ってきた。この治療が安全に行えるものであること、昭和57年以前と比べて成績の向上が認められ、特にリンパ節ないしワルダイエル輪に初発した I—II期において良好な成績が得られつつあることなどをこれまでに報告してきた^{2)~9)}。さらに

これらの成績良好群に対しては、次第にCHOPの回数を減らしたり、放射線の減量を試みて、患者の治療負担の軽減を図ってきた。本論文ではこの治療内容の変遷と治療成績とを報告し、治療軽減の可能性を含めた至適治療法についての考察を加えてみたい。

対象と方法

昭和57年から63年にかけて当教室で治療した非ホジキンリンパ腫のうち、リンパ節ないしワルダイエル輪初発のI-II期で、Working Formulation¹⁰⁾の中等度-高度悪性群に属する57例を対象として検討を行った (Table 1)。このうち44例がCHOP (cyclophosphamide 750mg/sqm, adriamycin 50mg/sqm, vincristine 1.4mg/sqm, prednisone 50mg/sqm) と放射線併用のプロトコルで治療されたもので、今回の主たる検討対象である。残る13例は同じ期間にプロトコル以外の治療を受けたもので、比較対象として取り扱った。この13例のうち10例は放射線単独療法を

受けた。その理由は、高齢や合併症の存在でプロトコルを断念したものが6例と多いが、病巣が著しく限局していたため放射線照射だけとしたものも4例含まれており、このうち1例は試験開腹まで施行されている。残る3例の比較対象群は不十分な投与量のCHOPなど根治性の低い化学療法と放射線との併用で治療されたものである。

リンパ芽球性リンパ腫でLSA2-L2プロトコル¹¹⁾を行った場合のように、CHOP以外の強力な化学療法を用いたもの⁸⁾は今回の対象としていない。また、当科受診前にCHOPを受けていたが、その投与量や投与方法が判然としなかった2例があり、これは対象から除いた。

対象とした57例はいずれも全身X線CTとガリウムスキャンを含めた検索によりI-II期と診断され、病理標本の検討を済ませている。

プロトコル群の治療内容は85%dose以上のCHOPと放射線の照射を併用したものである。昭和57年当初はCHOP 6サイクルを先行させ、次いで放射線40Gyを照射することを標準とした。昭和59年頃から反応の良いものに対してのCHOPの投与回数の軽減を試み、1サイクルで肉眼的腫瘍の消失したものでは3サイクルまで、2サイクルで消失した場合は4サイクルまでと減らし、さらに昭和62年からは多くの場合を3サイクルまでとしている。照射線量も昭和61年から30Gyまでとすることが多くなった。すなわち、昭和62年以降はI-II期ともにCHOP 3サイクルを先行させ、最終CHOPの1~2週後から30Gyの照射を行うのが一応の標準となっている。ただし、腫瘍径10cm以上のbulky massが存在する場合や、腫瘍のCHOPに対する反応が不十分と思われる場合は、現在でもCHOPの回数を4~6サイクルまで増やしたり、照射線量を40Gy以上まで増量している。このような場合の具体的な治療内容は以前に報告した²⁾³⁾⁸⁾のでここでは簡略するが、CHOPのサイクル間に少量の照射を挿入して完全寛解率を高めるなどの工夫をしている。また、反対にCHOPに対する反応が著しく良好な場合は30Gy未滿で照射を終えることもある。

標準的な照射野として、ワルダイエル輪初発例

Table 1 Characteristics of 57 patients in the present series

	Protocol	Non-Protocol
Total	44	13
Male	21	8
Female	23	5
Age		
-20	3	0
21-40	10	1
41-60	18	7
61-	13	5
Initial site		
Waldeyer	27	10
Lymph node	17	3
Stage		
IA	17(*3)	10
IB	1	0
IIA	25(*2)	3(*2)
IIB	1	0
(*Bulky mass>10cm)		
Histology		
Follicular large	1	1
Diffuse small	2	3
Diffuse mixed	2	2
Diffuse large	34	7
Immunoblastic	4	0
Lymphoblastic	1	0

Table 2 Patterns of treatment in 43 protocol patients

	Stage (*Bulky mass)		Total
	I	II	
CHOP×3+RT 0-30 Gy	9	6	15
CHOP×3+RT 40 Gy	2	1	3
CHOP×3+RT 45-50 Gy	0	2(*1)	2
CHOP×4+RT 0-30 Gy	1(*1)	3	4
CHOP×4+RT 40 Gy	0	3	3
CHOP×6+RT 0-30 Gy	0	2(*1)	2
CHOP×6+RT 40 Gy	4(*1)	8	12
CHOP×6+RT 45-50 Gy	1(*1)	1	2

に対しては頭蓋底から鎖骨上窩までを含めた全頸部²⁾に20Gyを照射し、その後10Gyを治療前の腫瘍のあったところにブーストしている。リンパ節初発の場合は治療前に肉眼的腫瘍を認めた領域だけに30Gyを照射することが多い。いずれの場合も照射野の辺縁には十分なゆとりを持たせ、1回1.5~2.0Gyで週5回照射している。

プロトコル群における具体的な治療内容と、その治療法を受けた症例数を Table 2 に示した。ただし、CHOP 施行中に死亡した1例を除いたため、総数は43とプロトコル群の総数より1減っている。現在の標準プロトコルである3サイクルのCHOPと30Gyまでの照射で治療されたものが15例と最多で、当初のプロトコルであった

6サイクルのCHOPと40Gyの照射を受けたものが12例である。残る16例の大半はこの両者の間に当たる治療を受けている。

治療終了時からの経過観察期間は20~94カ月間(平均59カ月間、中央値56カ月間)であり、追跡不能例はない。生存者の最終経過は平成2年2月から10月における外来受診時の所見から客観的に評価した。生存率、非再燃生存率の算出にはKaplan-Meier法を用いた。CHOP中の死亡は原病死として扱い、他病死は省いて表示した。有意差検定には一般化Wilcoxonテストを用いた。

結 果

全対象57例中48例(84%)が生存中で死亡9例であった。死因はリンパ腫によるものが7例、治療の副障害によるものが1例、他病死が1例である。プロトコル群44例では43例が完全寛解となり、このうち41例では再燃を認めていない。再燃した2例はいずれも初診時にB症状を呈しており、再燃後死亡した。プロトコル群のうちIA-IIA期の42例については、1例がCHOP中に死亡したのみで41例(98%)は再燃なく生存を続けている。非プロトコル群13例中12例は完全寛解となったが、うち6例(照射単独4例、不十分な併用療法2例)に再燃を認めた。再燃はいずれも照射野外であり、横隔膜下が5例と多くそのなかでも腹部が4例と高率であった。完全寛解に至ら

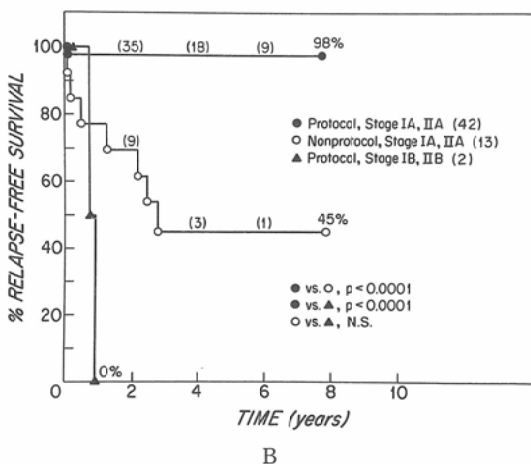
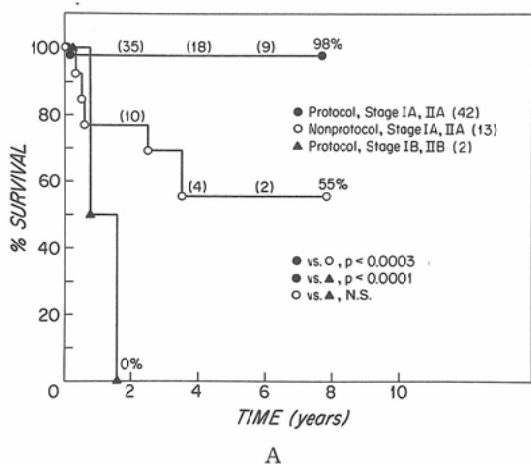


Fig. 1A, B Overall survival and relapse free survival in comparison between protocol and non-protocol.

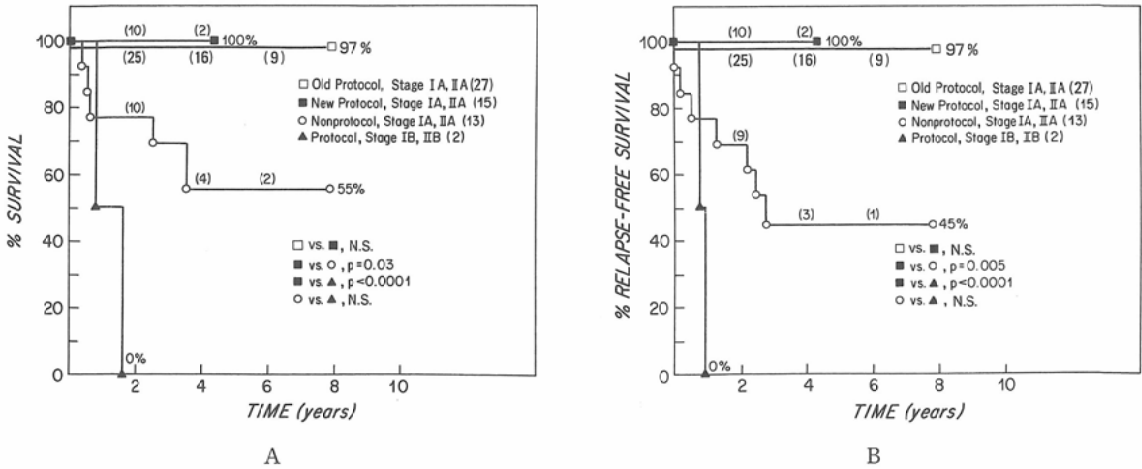


Fig. 2A, B Overall survival and relapse free survival in comparison between new protocol and old protocol.

なかった1例と再燃者のうちの4例は原病死した。Fig. 1A, Bはプロトコル群IA—IIA期(42例), IB—IIB期(2例), 非プロトコル群IA—IIA期(13例)の3群に分けて生存率と非再燃生存率とを示したものである。プロトコル群IA—IIA期の成績は著しく良好である。Fig. 2A, Bでは42例のプロトコル群を、現在の標準プロト

コルである3サイクルのCHOPと30Gyまでの照射で治療された15例とそれ以前のプロトコル群27例とに分けて示した。経過観察期間はまだ短い。現在のプロトコル群15例に再燃や死亡は生じておらず、治療を軽減しても成績の低下は全く認められていない。

治療による障害として、前述のようにCHOP

Table 3 Score of salivary dysfunction in waldeyer patients

Point		
Duration (Months)	—12 1	
	12—24 2	
	24— 3	
Severity	Mild 1	
	Severe 2	
(Severe) is judged when the patient complains of at least one of the following two categories.		
A. Difficulty in swallowing solid food without taking water.		
B. Frequent nocturia due to increased water intake.		
Final score = Duration × Severity		
	(No. of patients)	Results of average score [ΣFinal scores/No. of patients]
CHOP×3+RT 30 Gy	(10)	17/10 = 1.7
any CHOP+RT 40 Gy	(12)	31/12 = 2.6
no CHOP+RT 40 Gy	(2)	6/2=3
CHOP×3+RT 40 Gy	(2)	7/2=3.5
CHOP×4+RT 40 Gy	(2)	4/2=2
CHOP×6+RT 40 Gy	(6)	14/6=2.3
any CHOP+RT>45 Gy	(7)	28/ 7 = 4.0

施行中に1例が死亡した。この症例については以前にも報告した⁵⁾ので詳細は省くが、治療前より慢性肝機能障害を併発していたものである。この1例以外には治療による重篤な合併症の発生は認められなかった。CHOP中に血糖値の上昇を認めたものが数例あったが、いずれもステロイドの減量や中止によってCHOP続行が可能で、治療後は治療前のレベルまで回復した。治療終了後、患者の苦痛の訴えの多かったものは、vincristineによる末梢神経炎（特に手指の痺れ）と頸部放射線照射後の口渇であった。いずれもほぼ必発であるが1～2年のうちには個人差はあるが軽快ないし消失することが多かった。前者では筋萎縮に至るような重篤なものは認めなかったが、CHOPの回数が多いと症状の訴えが数年に亘って継続することもあった。後者では照射線量が多いと数年を経てもなお強い苦痛を訴えるものが稀ではなかった。前者を客観的に評価することは大変困難と思われたので、今回は口渇の重症度についてスコア化を試みた。

ワルダイエル輪初発で全頸部照射を受けたもののうち再燃なく生存中の29例を対象とした。口渇の訴えがどの位の期間継続したか（duration）と、どの程度の症状が生じたか（severity）に点数をつけ、それぞれを乗じて判定した（Table 3）。固形物だけの食事摂取が困難となるか、度重なる飲水のために就寝後に排尿に起きるようになった場合を重症、それ以外を軽症とした。CHOPの施行回数と重症度に相関関係はないようで、照射線量が増加すると重症度も増した。3サイクルのCHOPと30Gyまでの照射の現在のプロトコルで治療されたものが苦痛の訴えが最も軽微であった。

考 察

有効な化学療法が導入される以前、放射線は非ホジキンリンパ腫に対して、唯一治癒の期待できる治療法として広く用いられてきた^{12)~16)}。しかしながら、現在ではI-II期に対しても化学療法との併用が一般的であり^{17)~25)}、最近では化学療法単独の報告もみられる^{26)~29)}。このように化学療法が多用されるようになった最大の理由は、結局放射線照射だけでは十分満足できる成績が得られな

かったためであろう^{12)~16)}。I期に対しては照射単独で90%以上の治癒率も報告されてはいるが、試験開腹を必要としたり¹⁵⁾、ごく少数例を対象とした成績³⁰⁾に限られているようである。スタンフォード大学の成績をみても、広範囲の照射を行ったところでホジキン病のような高い治癒率は得られておらず、その非再燃生存率は5年でせいぜい60%位にとどまるようである¹⁶⁾。今回の研究においても、ワルダイエル輪初発で試験開腹まで行ってIA期と確認した1例が照射の約3年後に回盲部に再燃しているし、この症例以外にもワルダイエル輪初発で臨床的にIA期だったもの8例のうち3例に胃、肝、脾などの臓器や横隔膜下リンパ節への再燃を経験している。このようにIA期であっても初発部位とかけ離れた領域への再燃が稀でないことが、放射線単独治療の最大の問題点であり治癒を目指す場合の限界といえる。

この遠隔再燃を抑えるために化学療法の併用がより一般的となってきたことは当然のことともいえ、放射線単独療法と比べて成績が改善したという報告は数多い^{17)~25)}。近年では逆に化学療法単独を強調するような論文もみられ^{26)~28)}、Tucsonでの成績など^{26)~27)}がその代表的なものであろう。その報告はI-II期での非再燃生存率が約80%と良好ではあるが、化学療法の投与回数がやや多いこと、化学療法への反応が不十分な場合には結局照射を併用していることなどの問題点を含んでいる。しかも、化学療法単独治療後の再燃は治療前に腫瘍が存在した部位に多いという、放射線単独治療と正反対の弱点が明らかにされている²⁶⁾。このように、局所療法である放射線と全身療法である化学療法はともに非ホジキンリンパ腫に対して有効ではあるが、それぞれを単独で用いると相反する欠点が生じてしまう。であるから、この両者を効果的に組み合わせた併用療法により治療成績の改善が認められるようになったのであろう^{12)~17)~25)}。数多い併用療法の成績のうちでもBritish Columbia¹⁹⁾やBethesda²¹⁾からの報告をみると、ワルダイエル輪以外の節外性リンパ腫をも含めて約85～95%の非再燃生存率が得られており極めて良好である。

しかしながら、放射線も抗癌剤も腫瘍細胞に対してだけ作用するものではない。正常組織も同時に影響を受けるわけであり、併用療法は単独療法と比べて、治療効果ばかりでなく副障害も増加させる危険性がある。ホジキン病では化学療法と全リンパ節照射の併用で致死障害が増加することがよく知られている³¹⁾が、非ホジキンリンパ腫でもアルキル化剤と放射線の併用が二次性白血病の原因となることが報告されている³²⁾。幸い CHOP と放射線との併用ではこのような致死的なものは報告されていないが、adriamycin と照射の併用で粘膜や皮膚の障害が増すことは日常頻りに経験するところである。むしろ、CHOP では adriamycin の心毒性のために総投与回数がせいぜい 8~10 回くらいまでに抑えられることが、二次性白血病の発生がみられない理由かも知れない。長期連用すれば cyclophosphamide だけでも二次性白血病が生じることは知られており、維持療法が有害無益とされる理由でもある²¹⁾。

ところで放射線単独で非ホジキンリンパ腫を治療する場合の線量は 45~50Gy が標準であろうし¹²⁾、CHOP 単独なら 6~10 サイクルが標準と思われる²⁶⁾。けれども、両者が相乗効果を持つならば併用療法にすることで、それぞれの総投与量を減らすことが可能なはずである。CHOP の目的を肉眼的病巣の根絶ではなく微小病巣の消滅に限れば総投与回数は 6 サイクル以下で十分かもしれないし、既に CHOP により肉眼的に縮小ないし消失した腫瘍の制御のために照射を行うのなら線量は 40Gy 以下で十分かもしれない。このように考えて、当教室でも 6 サイクルの CHOP を先行させ、次いで 40Gy の照射を行うという形のプロトコルを導入し治療成績の改善をみた。リンパ節あるいはワルダイエル輪初発の IA 期-IIA 期に限ればプロトコル群に再燃はみられなかったので、次第に CHOP の回数や照射線量を減らすように試み、3 サイクルの CHOP と 30Gy の照射を bulky mass のないものへの一応の標準とするに至っている。実際、6 サイクルの CHOP と 40Gy の照射は順調にいても 20~21 週間の治療となるが、3 サイクルと 30Gy なら 10~11 週間で終了で

きる。治癒率が同等なら治療期間は短い方がよいに決まっているし、単純に考えても抗癌剤の悪心、嘔吐に悩まされる回数、感染症の発生する危険性も少なくとも半減する。現在までのところ 6 サイクルの CHOP の安全性は高いが、もし長期間の経過の後心臓などに慢性障害を起し得るものだとすれば、3 サイクルに減らすことでそのような危険性も減っているのははずである。客観的な評価は困難であったが、vincristine による末梢神経炎は CHOP の回数減少で軽減されていると思われた。また、日本人に多いワルダイエル輪初発の場合は治療後口渇を訴えるものが多い。今回このスコア化を試み、照射線量を減らすことで自覚症状が改善されていることが確認できた。これには CHOP の回数はあまり関与していなかった。通常、放射線単独療法は化学療法との併用に比べて副作用が少ないことを利点とするが、この口渇に限ると併用療法を用いることで患者の苦痛が軽減されており興味深かった。

ところで、現在のプロトコルでは局所への照射線量は 30Gy、ワルダイエル輪初発であっても頸部の予防照射は約 20Gy であり、やや低線量ではないかという考えもあるかも知れない。しかし、むしろ最初の CHOP 後直ちに肉眼的完全寛解に至った場合などではさらに放射線の線量を減らしても安全ではないかという印象さえ持っている。I-II 期のなかには 6 サイクル程度の CHOP だけで治癒するものも稀ではない²⁶⁾わけであるから、CHOP への反応が良好な場合は 3 サイクル後に残存する腫瘍細胞の数は極めて少ないのではないかと思われる。化学療法により腫瘍細胞数が指数関数的に減っていれば、ブースト照射の線量を減らしても安全であろう。このように化学療法を先行させてその反応を観察し、それ以降の治療の匙加減を検討するという形にして初めて治療の軽減が可能になると考えている。数多い併用療法の報告のうちでも British Columbia¹⁹⁾からのものは本研究と同様に、3 サイクルの CHOP を先行させその後 30Gy の照射を行っている。彼らの成績はワルダイエル輪以外の節外性リンパ腫までも含めて約 85% の非再燃率であるし、彼らの照射

は当初腫瘍のあったところへの30Gyだけに限られている。

この British Columbia の成績と前述の Tucson での CHOP 単独の報告に基づいて、CHOP 3 サイクルと局所照射30Gy の併用群と CHOP 単独 8 サイクル群とを比較した randomized study が現在 South West Oncology Group で進行中である。もしこの成績が両者ではほぼ同等だった場合、放射線被曝がない方が優れていると考えるのであろうか。今回の研究を通してみかぎり、化学療法の施行回数が3倍近い治療法よりも、30 Gy の照射の方が患者にとっての負担ははるかに少ないように思われる。Jones ら²⁷⁾は British Columbia と Tucson の成績を retrospective にみなおして、照射を併用しても有意の利益はなかったとしているが、CHOP への反応が不十分と思われたものが照射併用群にされており、しかも Longo²⁹⁾が同じデータを再検討したところ、CHOP 単独群にあと1例再燃が出れば照射併用群の成績が有意に良好となることを指摘している。いずれにしても長期間の観察による慢性障害までも含めた検討が望まれるところである。

最後に、治療法の軽減を考える場合、抗癌剤の一回の投与量の減量も考慮されるかも知れないが、少なくとも CHOP を用いる限り投与量の減量は治療効果を著しく低下させる³⁰⁾ので、これは行うべきではないだろう。また逆に、CHOP 以上に強力な化学療法を I—II 期にも用いてさらに成績を向上させようという意見¹⁹⁾²¹⁾もあるが、副障害の増加が懸念されるので、CHOP では制御できそうもない場合、すなわち B 症状陽性のものや、節外性リンパ腫で鼻腔副鼻腔や骨などに初発したものに限って試みられるべきではないだろうか。CHOP 3 サイクルと放射線30Gy の併用は短期間で終了でき、患者の負担もとても小さいのでこれを標準としてさらに検討を重ねていきたい。

稿を終えるに当たり、ご指導頂いた近藤誠講師、故坂井博志技師長を始めとする教室関係者各位、並びに病理標本の検討をお願いした三方淳男先生（現千葉大学教授）に感謝致します。

また、財団法人資生会研究所（理事長大島武雄博士）の

援助を受けたので付記して感謝致します。

文 献

- 1) McKelvey E, Gottlieb J, Wilson H, et al: Hydroxyldaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38: 1484—1493, 1976
- 2) 植松 稔, 近藤 誠: 非ホジキンリンパ腫の治療, *Medicina*, 25(1): 82—86, 1988
- 3) 植松 稔, 近藤 誠: 悪性リンパ腫 (Hodgkin 病と non-Hodgkin リンパ腫). 臨床放射線アトラス. 10. 放射線腫瘍学, 日本出版サービス, p207—216, 1986
- 4) 富永伸一, 近藤 誠: Unfavorable type の非ホジキンリンパ腫に対する CHOP と放射線治療の併用, *日癌治誌*, 21(9): 2249—2256, 1986
- 5) 栗林 徹, 近藤 誠, 萬 篤憲, 他: CHOP 療法の Feasibility—特に年齢, 肥満度および合併疾患との関係について, *日癌治誌*, 24(1): 109—116, 1989
- 6) 富永伸一, 近藤 誠, 安藤 裕, 他: CHOP 療法 (Full Dose) —Feasibility と放射線治療への影響, *日癌治誌*, 20: 1327—1333, 1985
- 7) 近藤 誠: 悪性リンパ腫 I-II 期の治療, *トラは猫か*, *Oncologia*, 20: 64—74, 1987
- 8) Uematsu M, Kondo M, Tsutusi T, et al: Residual masses on computed tomography in patients with mediastinal non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Radiol* 40: 244—247, 1989
- 9) Shigematsu N, Kondo M, Mikata S: Prognostic factors of stage I and II non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck: The value of the Working Formulation and need for chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 1111—1118, 1988
- 10) The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma: Summary and description Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 49: 2112—2135, 1982
- 11) Anderson JR, Wilson JF, Jenkin DH, et al: Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of randomized therapeutic trial comparison 4-d-rug regimen (COMP) with 10-drug regimen (LSA2-L2). *N. Engl. J. Med.*, 308: 559—568, 1983
- 12) DeVita VT, Jaffe ES, Mauch PM, et al: Lymphocytic lymphoma. (in) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer principles & practices of oncology* 3rd ed, p1741—1798, JB Lippincott, Philadelphia, 1989
- 13) Bush RS, Gospodarowicz M: The place of

- radiation therapy in the management of patients with localized non-Hodgkin's lymphoma. (in) Rosenberg SA, Kaplan HS (eds): Malignant lymphoma. p485, Academic press, Orlando, 1982
- 14) Levitt SH, Lee CK, Bloomfield CD, et al: The role of radiation therapy in the treatment of early stage large cell lymphoma. *Hematol Oncol* 3: 33, 1985
 - 15) Fuks Z, Kaplan HS: Recurrence rates following radiation therapy of nodal or diffuse malignant lymphoma. *Radiology* 108: 675-677, 1973
 - 16) Kaminski MS, Coleman CN, Colby TV, et al: Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Intern Med* 104: 747-756, 1986
 - 17) Vokes EE, Ultmann JE, Golomb HM, et al: Long-term survival of patients with localized diffuse histiocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 3: 1309-1317, 1985
 - 18) Mauch PM, Leonard R, Skarin A, et al: Improved survival following combined radiation therapy and chemotherapy for unfavorable prognosis stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 3: 1301-1308, 1985
 - 19) Connors JM, Klimo P, Fairey RN, et al: Brief chemotherapy and involved-field radiation therapy for limited-stage histologically aggressive lymphoma. *Ann Intern Med* 107: 25-30, 1987
 - 20) Nissen NI, Ersboll J, Hansen HS, et al: A randomized study of radiotherapy vs radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 52: 1-7, 1983
 - 21) Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, et al: Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 7: 1295-1302, 1989
 - 22) Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G, et al: Improved five-year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 125-134, 1980
 - 23) Shirato H, Tsuji H, Arimoto T, et al: Early stage head and neck non-Hodgkin's lymphoma: The effect of tumor burden on prognosis. *Cancer* 58: 2312-2319, 1986
 - 24) Sanpi K, Takeoda S, Hattori M: Primary chemotherapy followed by radiotherapy for localized non-Hodgkin's lymphoma: A preliminary report. *Med Pediatr Oncol* 11: 251-255, 1983
 - 25) Fujitani T, Takahara T, Hattori H, et al: Radiochemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in parotid tonsil. *Cancer* 54: 1288-1292, 1984
 - 26) Miller TP, Jones SE: Initial chemotherapy for clinically localized lymphoma of unfavorable histology. *Blood* 62: 413-418, 1983
 - 27) Jones SE, Miller TP, Connors JM: Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 7: 1186-1191, 1989
 - 28) Cambanillas F, Bodey GP, Freireich EJ: Management with chemotherapy only of stage I and II malignant lymphoma of aggressive histologic types. *Cancer* 46: 2356-2359, 1980
 - 29) Longo DL: Combined modality therapy for localized aggressive lymphoma: Enough or too much? *J Clin Oncol* 7: 1179-1181, 1989
 - 30) 早瀬尚文, 神宮賢一, 三好真琴, 他: Stage I-II の Waldeyer 輪初発非ホジキンリンパ腫: 放射線単独治療の適応と多剤併用化学療法法の役割, *日癌治誌*, 25(7): 1428-1436, 1990
 - 31) Mauch PM, Canellos GP, Rosenthal DS, et al: Reduction of fatal complications from combined modality therapy in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 3: 501-505, 1985
 - 32) Gomez GA, Aggarwal KK, Han T: Post-therapeutic acute malignant myeloproliferative syndrome and acute non-lymphocytic leukemia in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 50: 2285-2288, 1982
 - 33) Armitage JO: The place of third-generation regimens in the treatment of adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2: 37-41, 1991