

悪性リンパ腫の病態と治療に関する研究

第 1 編

悪性リンパ腫化学療法後の2次癌発症についての検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

田 川 真 也

(平成6年2月17日受稿)

Key words : malignant lymphoma, chemotherapy, second primary malignancy

緒 言

化学療法の進歩に伴い、悪性リンパ腫の予後は著しく向上しつつある^{1)~3)}。岡山大学第二内科においては、これまでに進行例を主たる対象とした計画的な化学療法を施行してきたが^{4)~8)}、長期生存例の増加に伴って化学療法後に悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍を続発する症例を少なからず経験するようになった。欧米においてはホジキン病 (HD) の治療後に急性非リンパ性白血病が多発することが報告されており^{9)~13)}、化学療法による重大な晩期合併症としてよく知られている。白血病以外にもいくつかの固形腫瘍が通常よりも高率に発生するとの報告があるが^{9)~12)~14)}、その実態は白血病のように明瞭ではない。一方、本邦においては悪性リンパ腫治療後の2次癌発症に関する報告はきわめて少ない。本論文では、岡山大学第二内科で化学療法を行った症例における2次癌の実態について、その発生率を含めて検討した成績を述べる。

対象と方法

1. 対 象

岡山大学第二内科において多剤併用療法である BCOP 療法⁴⁾が開始された1976年6月以降、1990年6月までに扱われた悪性リンパ腫症例のなかで、初回治療として化学療法が施行されたホジキン病 (HD) 23例、非ホジキンリンパ腫 (NHL) 177例の計200例を調査対象とした。対

象例の詳細は表1に示すとおりである。年齢中央値55歳、男性137例、女性63例であり、LSG分類¹⁵⁾に従った NHL の組織型は diffuse large cell type が最も多く、次いで diffuse medium-sized cell type, diffuse mixed type の順であった。Ann Arbor 分類¹⁶⁾に従った臨床病期は大多数がIII期以上であった。対象例に行われた初回化学療法は年代によって異なっていたが、HD には bleomycin (BLM), cyclophosphamide (CPA), vincristine (VCR), prednisolone (PDS) よりなる BCOP 療法⁴⁾、BCOP の BLM を pepleomycin に置換した PCOP 療法⁵⁾、CPA と procarbazine (PCZ) を含む CMOPP 療法あるいは CMOPP-Bleo 療法⁶⁾、COPP と、doxorubicin (DXR), BLM, vinblastine よりなる ABV を交互に行う CMOPP-ABV 交替療法が行われていた。NHL には、PCOP 療法、CPA と DXR を含む CHOP あるいは CHOP-Bleo 療法⁷⁾、DXR と ifosfamide を含む AVIP 療法⁸⁾、CHOP-Bleo と etoposide, mitoxantrone を含む POEMB とを交互に行う CHOPB-POEMB 交替療法⁸⁾などが行われていた。

2. 推計学的検討

対象例の全例の予後と死因を調査し、治療開始後に悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍に起因した徴候が認められ、細胞診あるいは組織診によって確定診断された症例を2次癌症例とした。2次癌の累積発生率は、その徴候が確認された最初の受診日をその発症日とし、Kaplan-Meier

表 1 対象症例

No. of patients	200
Male/female	137/63
Mean age (range)	55(14-77)
Hodgkin's disease	23
Non-Hodgkin's lymphoma*	
F. medium	15
F. mixed	8
F. large	5
D. small	10
D. medium	26
D. mixed	20
D. large	76
Lymphoblastic	8
Burkitt	4
Pleomorphic	2
Unclassified	3
Clinical stage	
I	6
II	22
III	85
IV	87
Initial chemotherapy	
BCOP/PCOP	52
AVIP/CHOP(-Bleo)	82
COPP(-Bleo)	6
CVP	4
CHOPB-POEMB	45
CMOPP-ABV	7
Others	4

*LSG classification ; F., follicular ; D., diffuse.

法¹⁷⁾によって算定した。また、観察人年法を用いて対象例の2次癌の期待値を算定し、実際に観察された症例数と比較した。期待値の算定には1975年度の本邦における癌罹患率統計¹⁸⁾を用いた。これには各種悪性腫瘍の罹患率推定値が、男女別、5歳毎の年齢階級別に示されている。治療開始日を起点として、死亡例では死亡日まで、2次癌症例ではその発症日まで、生存例では最終追跡月日までを観察期間とし、個々の症例の性、年齢に対応した悪性腫瘍の罹患率に観察年数を乗じた値を算定し、その総和を対象例におけるその悪性腫瘍の期待値とした。観察数と期待値の有意検定は、2次癌観察数がPoisson

分布に従うとの仮定に基づいて行った。

対象例の最終追跡月日は1991年6月であった。

結 果

1. 観 察 期 間

HD 23例の観察期間は最短0.5年から最長14.1年、中央値6.8年であり、15例が1.1年から14.1年(中央値6.9年)の時点で生存中であった。また、NHL 177例の観察期間は0.2年から13.4年、中央値2.3年であり、66例が1.0年から13.4年(中央値5.6年)の時点で生存中であった。

2. 2次癌症例の概略

対象症例200例中10例(5.0%)に2次癌の発生が認められた。これら10症例の概略は表2に示すとおりである。

1) 年 齢

悪性リンパ腫に対する化学療法開始時の年齢は23歳から71歳、中央値64歳であった。全対象例の年齢中央値55歳と比べると中央値で9歳高く、10例中8例が対象例の中央値を越えていた。

2) 性 別

男性9例、女性1例であった。

3) 組 織 型

悪性リンパ腫の組織別にみると、HD 2例、NHL 8例であった。NHLのなかでは、follicular medium-sized cell type(F. medium) 2例、follicular large cell type(F. large) 1例、diffuse small cell type(D. small) 1例、diffuse medium-sized cell type(D. medium) 3例、diffuse large cell type(D. large) 1例であった。従ってHD 23例中2例(8.7%)、F. medium 15例中2例(13.3%)、D. small 10例中1例(10.0%)、D. medium 26例中3例(11.5%)、D. large 76例中1例(1.3%)に2次癌が認められたことになる。

4) 2次癌発症までの期間

悪性リンパ腫の化学療法開始時より2次癌発症までの期間は1.9年から8.8年、中央値4.9年であり、10例中5例が5年以上を経過していた。

5) 2次癌の種類

観察された2次癌の種類は、胃癌3例、肺癌2例、肝細胞癌2例、大腸癌1例、胆管癌1例、急性骨髄性白血病(AML) 1例で、肺癌は2例と

表2 2次癌症例の概略

Case No.	Age	Sex	Lymphoma		Second malignancy	
			Histology	Stage	Latent Period*	Type
1.	68	M	Hodgkin	III	6.3	Lung adenocarcinoma
2.	58	M	Hodgkin	II	7.5	Stomach cancer
3.	55	M	F. medium	III	4.7	Lung adenocarcinoma
4.	71	M	F. medium	IV	2.2	Colon cancer
5.	69	M	F. large	I E	3.4	Stomach cancer
6.	70	M	D. small	IV	1.9	Stomach cancer
7.	65	F	D. medium	III	5.1	Hepatoma
8.	23	M	D. medium	IV	5.5	AML
9.	47	M	D. medium	III	8.8	Hepatoma
10.	63	M	D. large	III	3.9	Cholangiocarcinoma

Abbreviations : F., follicular ; D., diffuse.

*Years from start of initial chemotherapy to appearance of second malignancy.

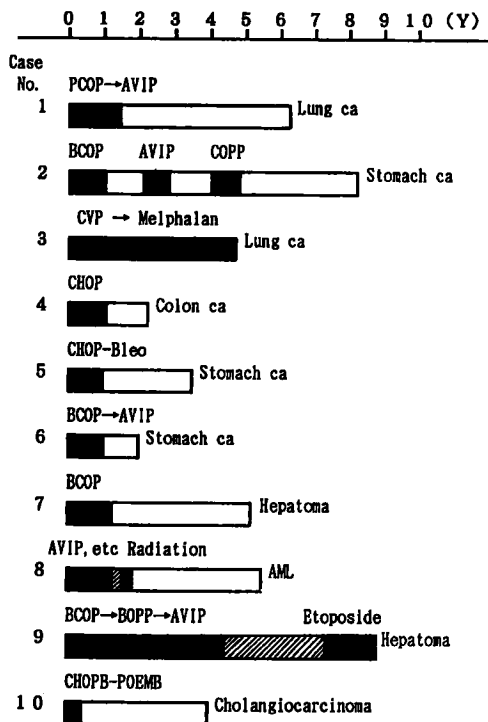


図1 2次癌症例における2次癌発生までの治療経過。横軸は初回化学療法開始後の年数、■は治療中、▨は部分寛解中、□は完全寛解中を示す。■の上に行われた治療法を示す。

も腺癌であった。なお、肝細胞癌発症例は発症時には2例とも肝硬変を伴っていた。いずれもHbS抗原は陰性であったが、悪性リンパ腫治療前には軽度の肝機能異常が認められていた。

3. 2次癌発症までの悪性リンパ腫の経過

2次癌発症時までの悪性リンパ腫の経過を図1に示す。10例中6例(症例1, 4, 5, 6, 7, 10)は初回化学療法によって完全寛解(CR)に導入され、CRを継続中に2次癌を発症した症例であった。1例(症例8)はAVIPによる初回化学療法で部分寛解しか得られなかったため、残存していた腹部病変に放射線照射を行ないCRとなり、CR中にAMLを発症した。1例(症例2)はCR後に2度再発したがその後の化学療法が奏功し、3度目のCR中に胃癌を発症した。残る2例(症例3, 9)はCRに導入できず、病変の制御のために長期間化学療法が行われていた。なお全経過を通じて放射線照射が行われたのはAML発症例1例のみであった。

4. 2次癌症例における化学療法の期間と薬剤投与量

2次癌発症までに悪性リンパ腫に対して行われた化学療法の延べ期間と投与された抗悪性腫瘍剤の総投与量を表3に示す。前述のCRに導入できなかった2例中1例(症例3)には4.7年間にわたって化学療法が行われ、投与された薬剤

総投与量は、CPA 60g, VCR 46 mg, melphalan (LPAM) 926 mg と比較的大量であった。残る1例(症例9)の化学療法期間は5.9年にわたっており、CPA 18.7 g, IFO 16.5 g, PCZ 16.1 g, LPAM 32 mg を含む多種類の薬剤が投与されていた。CR 後2度再発した症例(症例2)ではCPA 28.5 g, IFO 28.0 g, VCR 51.0 mg とこれら3剤が比較的大量に投与されていた。その

他の7症例はCPA, VCR, DXR, BLMなどが投与されていたが、治療期間はたかだか1.4年であった。

5. 2次癌症例の免疫学的所見

2次癌発症例10例中9例は、2次癌発症前にいくつかの免疫学的指標の検査が行われていた。この成績を表4に示す。これらのうちツベルクリン反応は検索された8例中4例で陰性、PHA

表3 2次癌発症例における化学療法の延べ期間と薬剤総投与量

Case No.	Latent Period* (years)	Chemo-therapy Period (years)	Cumulative dose of									
			CPA (g)	IFO (g)	VCR (mg)	DXR (mg)	BLM (mg)	PLM (mg)	PCZ (g)	ETP (g)	MXT (mg)	LPAM (mg)
1.	6.3	1.4	18.6	—	39.0	820	—	50	—	—	—	—
2.	8.2	2.2	28.5	28.0	51.0	920	180	—	3.6	—	—	—
3.	4.7	4.7	60.0	—	46.0	—	—	—	—	—	—	926
4.	2.2	1.0	13.7	—	18.5	110	30	—	—	0.9	12	—
5.	3.4	0.9	10.0	—	20.0	670	75	—	—	—	—	—
6.	1.9	0.9	6.0	—	24.0	480	60	—	—	—	—	—
7.	5.1	1.1	8.2	—	21.0	—	—	110	—	—	—	—
8.	5.5	1.1	—	13.0	14.0	470	45	—	—	5.0	—	—
9.	8.8	5.9	18.7	16.5	113.0	860	195	—	16.1	5.4	100	32
10.	3.9	0.5	3.4	—	11.5	180	60	—	—	22.5	36	—

Abbreviations : CPA, cyclophosphamide ; IFO, ifosfamide ; VCR, vincristine ; DOX, doxorubicin ; BLM, bleomycin ; PLM, pepleomycin ; PCZ, procarbazine ; ETP, etoposide ; MXT, mitoxantrone ; and LPAM, melphalan. *From start of chemotherapy to appearance of second malignancy.

表4 2次癌症例における免疫学的パラメーター

Case No.	Lymphoma histology	Skin test of		Blastogenesis**of		Decreased*** immunoglobulin	Percent of	
		PPD	PHA*	PHA	ConA		T-cell	B-cell
1.	Hodgkin	(+)	(+)	67.4 ↓	45.0 ↓	IgM	76	10
2.	Hodgkin	(±)	(+)	218.8	70.2	ME	87	7 ↓
3.	F. medium	(-)	(-)	82.7	69.8	IgM	82	3 ↓
4.	F. medium	(+)	(+)	139.7	133.2	IgA, IgM	82	1 ↓
5.	F. large	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
6.	D. small	(-)	(-)	NE	NE	NE	57 ↓	36 ↑
7.	D. medium	(-)	(+)	134.5	84.5	no decrease	84	6 ↓
8.	D. medium	(-)	NE	NE	NE	no decrease	NE	NE
9.	D. medium	(+)	(-)	NE	NE	NE	NE	NE
10.	D. large	NE	NE	90.8	121.6	NE	NE	NE

NE, not examined ; ↓, below the normal range ; ↑, above the normal range.

* (+) indicates more than 25mm of the diameter. ** Stimulation index.

*** Below the normal range.

皮膚反応は同様に7例中3例で陰性であった。PHA 刺激, Con A 刺激による末梢血リンパ球幼若化試験における stimulation index の低下はそれぞれ6例中1例に認められ, 低下例は同一症例であった。血清免疫グロブリンの減少は検用例5例中3例に認められ, うち2例はIgMの減少, 1例はIgM とIgA がともに減少していた。末梢血Tリンパ球比率の減少とBリンパ球比率の低下は6例中4例に認められ, 1例(症例6)にはT細胞比率の低下とB細胞比率の増加が認められたが, この症例はD.smallの組織型であり, 腫瘍細胞の混在が原因であった。

6. 2次癌症例の予後

大腸癌例(症例4)と肺癌例2例中1例(症例3)には治癒切除が行われ, 切除後それぞれ3年, 3.3年を経た時点で生存中であるが, いずれも2次癌の再発は認めていない。AML 例(症例8)

は化学療法でCRに導入されたが, AMLの再発のために2.1年後に死亡し, この経過中NHLの再発は認められなかった。残る7例には化学療法や保存的治療が行われたが, 全例9ヶ月以内に2次癌のために腫瘍死した。

7. 2次癌の累積発生率

化学療法開始後の2次癌の累積発生率をHDとNHLに分けて図2に示す。HDにおいては治療開始後7年ならびに10年の時点での累積発生率はそれぞれ8%, 23%, NHLにおいてはそれぞれ12%, 18%であった。

8. 観察人年法による2次癌発生のリスク

実際に観察された悪性腫瘍の症例数(O), 観察人年法によって算定したその悪性腫瘍の期待値(E), ならびに観察値と期待値の比(O/E)をHDとNHLに分けてそれぞれ表5, 表6に示す。

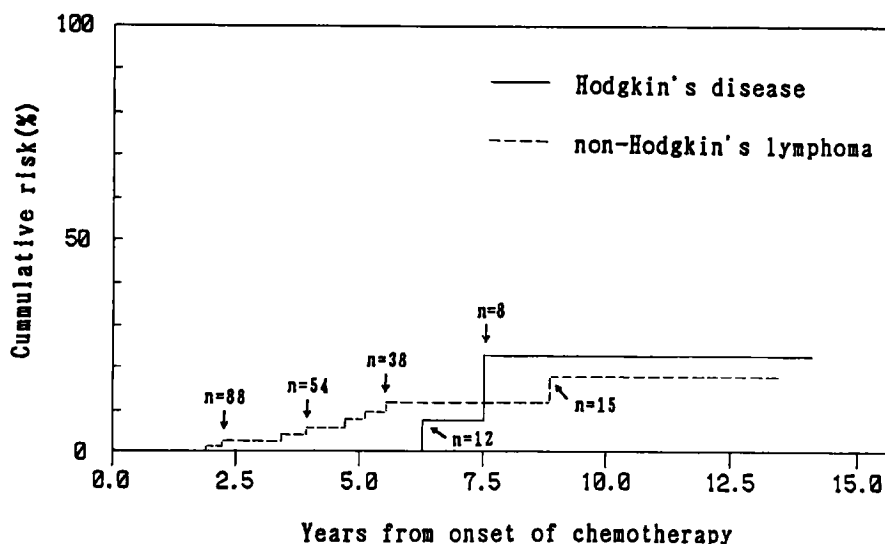


図2 2次癌の累積発生率

表5 ホジキン病における2次癌の頻度: 23例の観察期間147人年における期待値との比較

No. of malignancy	No. of cases		O/E*
	Observed	Expected	
Stomach	1	0.245	4.1 (P<0.05)
Lung	1	0.060	16.7 (P<0.01)

*No. of cases observed/no. of cases expected.

HD 23例における O/E は胃癌4.1, 肺癌16.7であり, いずれも観察値が有意に高値であった。NHL における O/E は, 胃癌では1.8で期待値と有為差は認められなかったが, 他の悪性腫瘍においては, 肝癌11.4, 肺癌3.1, 大腸癌8.6, 胆嚢・胆管癌14.3, 白血病25.6であり, いずれも観察値が有意に高値であった。

悪性リンパ腫発症時の年齢別に検討した成績を表7に示す。年齢55歳以上における O/E は胃癌では2.6で有為差は認められなかったが, 肝癌では5.6, 肺癌5.8, 大腸癌8.9, 胆嚢・胆管癌14.1であり, いずれも観察値が有意に高値であった。一方, 55歳未満での2次癌発症は肝癌1例とAML 1例にすぎないが, O/E はそれぞれ27.0, 58.8であり, いずれも観察値が高値であった。

性別に分けて検討した成績を表8に示す。男

性においては胃癌を除き O/E は5.4~26.3で観察値よりも有意に高値であった。女性は肝癌が1例認められたにすぎないが, O/E 31.3と同様に高値であった。

考 察

欧米における HD 治療後の AML を主体とした白血病の発生率は一般集団の12~185倍とされており⁹⁾⁻¹³⁾, NHL においても AML が多発することが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。固形腫瘍の発生に関しては, HD においては肺癌, 胃癌などいくつかの固形腫瘍が多発するとの報告があるが, 白血病と比べると一般集団との発生率の差は少ない⁹⁾¹²⁾¹³⁾。一方, NHL における固形癌発生のリスクは現時点では明らかではない²¹⁾。本邦においては Takenaka ら²²⁾が, 治療後に認められた

表6 非ホジキンリンパ腫における2次癌の頻度: 177例の601人年における期待値との比較

Type of malignancy	No. of cases		O/E*
	Observed	Expected	
Stomach	2	1.140	1.8
Liver	2	0.175	11.4(P<0.01)
Lung	1	0.320	3.1(P<0.05)
Colon	1	0.116	8.6(P<0.01)
Gall bladder and bile duct	1	0.070	14.3(P<0.01)
Leukemia	1	0.039	25.6(P<0.01)

*No. of cases observed/no. of cases expected.

表7 2次癌発生の年齢別頻度

Type of malignancy	Age ≥ 55 (350 PY*)			Age < 55 (398 PY*)		
	Observed	Expected	O/E**	Observed	Expected	O/E**
Stomach	3	1.152	2.6	0	0.231	—
Liver	1	0.180	5.6*	1	0.037	27.0**
Lung	2	0.343	5.8*	0	0.037	—
Colon	1	0.112	8.9**	0	0.023	—
Gall bladder and bile duct	1	0.071	14.1**	0	0.010	—
Leukemia	0	0.032	—	1	0.017	58.8**

*Total person years. **No. of cases observed/no. of cases expected. *P<0.05. **P<0.01.

表 8 2次癌発生の性別頻度

Type of malignancy	Male (509 PY*)			Female (239 PY*)		
	Observed	Expected	O/E**	Observed	Expected	O/E**
Stomach	3	1.150	2.6	0	0.234	—
Liver	1	0.185	5.4*	1	0.032	31.3**
Lung	2	0.333	6.0*	0	0.047	—
Colon	1	0.097	10.3**	0	0.038	—
Gall bladder and bile duct	1	0.053	18.9**	0	0.028	—
Leukemia	1	0.038	26.3**	0	0.012	—

*Total person years. **No. of cases observed/no. of cases expected *P<0.05. **P<0.01.

胃癌10例, 肺癌, 大腸癌, 前立腺癌, 肝癌, 胆管癌各1例を人年法によって検討し, HDの女性に胃癌の発生率が高かったことを報告しているが, NHLにおいては期待値と有意差は認めていない。Takenakaらの報告では白血病は認められていないが, 名倉ら²³⁾は, 全国調査によってNHLにおける2次性白血病15例を集計している。

自験例においてはAML1例, 固形腫瘍9例を認め, 固形腫瘍のなかでは胃癌が3例と最も多く, 他の悪性腫瘍の種類についても前述のTakenakaら, 名倉らの報告と類似していた。一方, その観察値はNHLにおける胃癌の発生を除き期待値よりも有意に高く, 化学療法後には一般集団よりも高率に種々の悪性腫瘍が発生する可能性が示された。

今回観察された2次癌症例は高齢者や男性に多い傾向が認められた。その理由として, 今回認められた2次癌の一般集団における発生率がAMLを除けば比較的高く, いずれも加齢に伴って発生率が増加することや, 胃癌, 肺癌, 肝癌の一般集団における発生率が男性に明らかに高いこと¹⁸⁾などが考えられよう。しかしながら, 高齢者や男性に限ってみても, 胃癌を除けば2次癌観察値は期待値よりも有意に大であった。NHLのなかではF. mediumやD. mediumの組織型に比較的多く認められた原因は明らかではないが, F. medium 2例中1例(症例4)は71歳と高齢であったこと, 他の1例(症例3)には長期間にわたり化学療法が行われていたことな

どが関連しているのかもしれない。D. medium 3例中1例(症例8)はAML発症例で, 化学療法後に放射線照射が行われていたが, NHLにおけるAMLの発生は化学療法と放射線照射の併用例に多いことが報告されている¹⁹⁾²¹⁾。残る2例(症例7, 9)は肝癌例であったが, C型肝炎が合併していた可能性は否定できない。

他の報告におけるAML発症までの期間は, HD, NHLともに治療開始から平均5~6年あたりであり^{11)12)19)~21)}, 自験例のAML例では平均的であった。HDにおける報告では, AMLの発生率が治療開始後10年を越えると低下するのに対し, 固形腫瘍は10年を越えても観察期間に比例して発生率が増加することが示されている⁹⁾¹⁰⁾。NHLにおいては, 観察期間が比較的短い報告が多く, 詳細は明らかではないが, 今後, 観察期間の延長に伴って固形腫瘍の発生が増加する可能性が考えられよう。この観点からすると, 自験例のNHL対象例の観察期間は最長例で13.4年であり, 充分とはいえない。

2次癌発生の原因については, 治療の影響と宿主側の要因があげられよう。AMLは放射線照射のみが行われた症例に発生することはまれであり, アルキル化剤, ニトロソウレア剤, procarbazineなどを含む化学療法が行われた症例に多いこと^{9)12)20)24)~28)}, これらの薬剤の投与期間や総投与量がAML発生率と相関すること¹⁰⁾²⁰⁾, これらを含まない化学療法が行われた症例にはその発生率が低いこと⁹⁾²⁷⁾²⁸⁾, などから, これらの薬剤による2次発癌がその発症に大きく関与して

いとされている。一方、固形癌の発症に治療が関連するかどうかに関しては AML と比べると一定の見解に乏しいが、肺癌の発症が、放射線照射範囲内に多いことや¹²⁾¹⁴⁾、放射線単独で治療された場合よりも放射線療法と化学療法が併用された群に多い傾向が示されている⁹⁾¹⁴⁾。宿主側の要因については、悪性リンパ腫における 2 次癌の特徴が、その種類を含め臓器移植後に発生する悪性腫瘍と近似しているところから、疾患本来の、あるいは治療によってもたらされる免疫異常との関連が想定されている²⁹⁾。

自験例の固形癌発症例には放射線照射は行われていなかったが、CPA や LPAM といったアルキル化剤が比較的大量に投与されていた症例や、比較的長期間投与されていた症例が含まれており、このような症例においては特に薬剤がその発症と関連しているのかもしれない。免疫異常との関連においては、2 次癌発症例の一部にいくつかの免疫学的パラメーターの異常が認められた。

2 次癌発症例の多くは CR 時に発症し、2 次癌が原因で死亡した。固形腫瘍例で切除可能であったのは 2 例のみであり、早期発見ができなかった症例が存在したことは否めない。悪性リンパ腫の化学療法後には 2 次癌が多発する可能性を念頭においた長期にわたる詳細な経過観察が必要であるとともに、その予防対策は重要な問題と考えられる。

結 論

化学療法による悪性リンパ腫の予後改善に伴

って、長期生存例に他の悪性腫瘍を続発する症例を経験するようになった。そこで、化学療法を行った症例を対象として、2 次癌発症の実態について検討し、以下の結論を得た。

1. 化学療法による初回治療が行われた HD 23 例中 2 例、NHL 177 例中 8 例に 2 次癌の発症を認めた。

2. 2 次癌の種類は胃癌 3 例、肺癌 2 例、肝細胞癌 2 例、大腸癌、胆管癌、AML それぞれ 1 例であった。

3. 2 次癌発症例は高齢者に多い傾向が認められた。

4. 悪性リンパ腫の治療開始時より 2 次癌診断までの期間は最短 1.9 年から最長 8.8 年、中央値 4.9 年であり、HD、NHL におけるその累積発生率は、7 年の時点でそれぞれ 8%、12% であった。

5. HD においては胃癌と肺癌が、NHL においては胃癌を除く前述の悪性腫瘍が通常よりも高率に発生する可能性が示された。

6. 長期生存例の増加に伴って白血病のみならず固形癌の発生も今後さらに増加する可能性があり、悪性リンパ腫の化学療法における 2 次癌への対応は重要な問題と考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、ならびに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深謝するとともに、終始懇切なる御指導と御助言を頂いた大熨泰亮助教授、林 恭一講師に深謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は平成 3 年 10 月、第 29 回日本癌治療学会総会（東京）において発表した。

文 献

- 1) Bonadonna G, Valagussa P and Santoro A : Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* (1986) **104**, 739—746.
- 2) Connors JM and Klimo P : MACOP-B chemotheraph for malignant lymphomas and related conditions : 1987 update and additional observations. *Semin Hematol* (1988) **25**, 41—46.
- 3) Longo DL, DeVita VT, Jr, Duffey PL, Wesley MN, Ihde DC, Hubbard SM, Gilliom M, Jaffe ES, Cossman J, Fisher RI and Young RC : Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma : results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* (1991) **9**, 25—38.
- 4) 木村郁郎, 大熨泰亮, 中田安成, 岡 瞭, 平木俊吉, 占部康雄, 藤井昌史, 林 恭一, 佐藤方春, 片岡幹

- 男, 西原竜司, 寺尾誠也, 三戸敏正, 田仲俊雄: 悪性リンパ腫治療における Vincristine, Bleomycin, Cyclophosphamide および Prednisolone 4 剤併用療法: 長期観察で得られた成績について. 臨床血液 (1980) **21**, 792-800.
- 5) 西原竜司: 悪性リンパ腫の化学療法に関する研究. 第2編 進展期悪性リンパ腫に対する多剤併用療法の治療効果: 長期観察による検討. 岡山医誌 (1985) **97**, 661-676.
 - 6) 大塚泰亮: 各種癌患者に対する治療の実際. 悪性リンパ腫. 臨床と研究 (1985) **62**, 3124-3132.
 - 7) 多田敦彦, 大塚泰亮, 林 恭一, 上岡 博, 上野邦夫, 村嶋 誠, 水田 潤, 吉田光男, 木村郁郎: びまん性大細胞型非ホジキンリンパ腫に対する多剤併用療法の治療成績— Adriamycin を含む多剤併用療法の有用性について. 癌と化学療法 (1987) **14**, 2692-2696.
 - 8) Ohnoshi T, Hayashi K, Ueno K, Tada A, Mizuta J, Tagawa S, Matsutomo S, Saito S, Kawashima K, Yoshino T and Kimura I: Alternating chemotherapy of CHOP-Bleo and POEM-Bleo for diffuse large-cell lymphoma: a single institutional study with a long-term follow-up. *Int J Hematol* (1993) **58**, 93-98.
 - 9) Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A and Rosenberg SA: Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* (1988) **14**, 76-81.
 - 10) Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, Ersboll J, Struck J, Hansen MM, Hansen HH and Hissen NI: Risk of therapy-related leukemia and preleukemia after Hodgkin's disease. *Lancet* (1987) **11**, 83-88.
 - 11) Bartolucci AA, Liu C, Durant JR and Grams RA: Acute myelogenous leukemia as a second malignant neoplasm following the successful treatment of advanced Hodgkin's disease. *Cancer* (1983) **52**, 2209-2213.
 - 12) Leeuwen FE, Somers R, Taal BG, Heerde P, Coster B, Dozeman T, Huisman SJ and Hart AAM: Increased risk of lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and leukemia following Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* (1989) **7**, 1046-1058.
 - 13) Coleman MP, Bell CMJ and Fraser P: Second primary malignancy after Hodgkin's disease, ovarian cancer and cancer of the testis: A population-based cohort study. *Br J Cancer* (1987) **56**, 349-355.
 - 14) List AF, Doll DC and Greco FA: Lung cancer in Hodgkin's disease: Association with previous radiotherapy. *J Clin Oncol* (1985) **3**, 215-221.
 - 15) 須知泰山, 若狭治毅, 三方淳男, 難波紘二, 菊地昌弘, 森 茂郎, 毛利 昇, 渡辺 昌, 社本幹博, 田島和雄, 張ヶ谷健一, 桐野有爾, 高木敬三, 福永真治, 板垣哲朗, 松田幹夫: 非ホジキンリンパ腫病理組織診断の問題点. 新分類の提案. 最新医学 (1979) **34**, 2049-2062.
 - 16) Carbone PP, Kaplan HS, Husshoff K, Smither DW and Tubiana M: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* (1971) **31**, 1860-1861.
 - 17) Kaplan EL and Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* (1983) **78**, 1-12.
 - 18) The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan: Cancer incidence in Japan, 1975-cancer registry statistics. *GANN Monogr Cancer Res* (1981) **26**, 92-116.
 - 19) Greene MH, Young RC, Merrill JM and DeVita VT: Evidence of a treatment dose response in acute nonlymphocytic leukemias which occur after therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* (1983) **43**, 1891-1898.
 - 20) Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Sorensen HM, Keiding N, Larsen SO, Philip P, Larsen MS, Schults H and Nissen NI: Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Intern Med* (1985) **103**, 195-200.

- 21) Zarrabi MH : Association of non-Hodgkin's lymphoma and second neoplasms. *Semin Oncol* (1990) **17**, 120—132.
- 22) Takenaka T, Konda C, Sakano T, Shimoyama M, Kitahara T, Minato K and Watanabe S : Second primary malignancies in lymphoma patients. *Jpn J Clin Oncol* (1985) **15**, 443—449.
- 23) 名倉英一, 川島康平 : がん治療における二次発がん — 造血器腫瘍 —. *癌と化学療法* (1986) **13**, 1464—1474.
- 24) Glicksman AS, Pajak TF, Gottlieb A, Nissen N, Stutzman L and Cooper MR : Second malignant neoplasms in patients successfully treated for Hodgkin's disease : A Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Treat Rep* (1982) **66**, 1035—1044.
- 25) Coltman CA and Dixon DO : Second malignancies complicating Hodgkin's disease : A Southwest Oncology Group 10-year follow up. *Cancer Treat Rep* (1982) **66**, 1023—1033.
- 26) Tester WJ, Kinsella TJ, Waller B, Makuch RW, Kelley PA, Glatstein E and DeVita VT : Second malignant neoplasms complicating Hodgkin's disease : The National Cancer Institute experience. *J Clin Oncol* (1984) **2**, 762—769.
- 27) Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, Banfi A and Bonadonna G : Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* (1986) **4**, 830—837.
- 28) Cimino G, Papa G, Tura S, Mazza P, Ferrini PLR, Bosi A, Amadori S, Coco FL, D'Arcangelo E, Giannarelli D and Mandelli F : Second primary cancer following Hodgkin's disease : Updated results of an Italian Multicentric Study. *J Clin Oncol* (1991) **9**, 432—437.
- 29) Penn I : Cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol & Obstet* (1986) **162**, 603—610.

Studies on malignant lymphoma**Part 1. Second malignant neoplasms in patients with malignant lymphoma after chemotherapy****Shinya TAGAWA****Second Department of Internal Medicine,****Okayama University Medical School,****Okayama 700, Japan****(Director : Prof. I. Kimura)**

The risk of a second malignancy was analyzed in 23 patients with Hodgkin's disease (HD) and 177 with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) who were initially treated with combination chemotherapy between 1976 and 1990. Among these patients, 3 cases of gastric cancer, 2 cases of lung cancer, 2 cases of hepatoma, one case of colon cancer, one case of cholangiocarcinoma and one case of acute myeloblastic leukemia were subsequently observed. Median age at diagnosis of lymphoma was 64 years in patients who developed subsequent malignancies but was 9 years higher than that for the entire lymphoma group. Median interval from start of chemotherapy to the appearance of second malignancy was 4.9 years and ranged from 1.9 years to 8.8 years. The 7-year cumulative risk of second malignancy in HD and NHL were 7.7% and 11.7%, respectively. In Hodgkin's disease, the incidence of stomach and lung cancers was significantly greater than expected incidence calculated on the basis of age-adjusted person-years. In non-Hodgkin's lymphoma, the incidence was also greater than expected for all malignancies except stomach cancer. This indicates that the incidence of solid malignancy as well as leukemia is higher in lymphoma patients after chemotherapy than in the general population.