



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

非ホジキンリンパ腫

2015年 第2版

NCCN.org



監訳：日本血液学会
制作：臨床研究情報センター



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

2015年 第2版

NCCN.org



監訳：日本血液学会
制作：臨床研究情報センター

診断^{a,b}

必須:

- 腫瘍を代表するパラフィンブロック1つ以上で、すべての切片を血液病理学的に検討する。提供された検体で十分に診断できない場合は再生検を施行する。
- 穿刺吸引生検 (FNA) または針生検単独は一般にリンパ腫の初期診断には適さない。特定の状況では、切除または切開生検でリンパ節に容易に到達できない場合、鑑別診断に適した補助的検査法 (免疫組織化学、フローサイトメトリー、IgH および TCR 遺伝子再構成に対する PCR、主要な転座に対する FISH) と併せて針生検と FNA を併用することで、診断に十分な情報が得られる可能性がある。
- 診断確定および GCB 型と非 GCB 型の鑑別に十分な免疫表現型検査^{c,d}
 - IHC パネル: CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1、MYC
または
 - フローサイトメトリーによる細胞表面マーカー解析: κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20
または
 - フローサイトメトリーによる細胞表面マーカー解析: κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20

特定の状況で有用:

- リンパ腫の亜型を確定するための追加の免疫組織化学検査
 - IHC パネル: cyclin D1、κ/λ、CD30、CD138、EBER-ISH、ALK、HHV8
- 細胞遺伝学的検査または FISH: t(14;18)^e、t(3;v)、t(8;14)、t(8;v)

^a バーキットリンパ腫との中間の組織型、または proliferation index が 90% 超の高値を示す CD10 陽性の DLBCL 腫瘍 (バーキットリンパ腫に類似する特徴の有無は問わない) には、[BURK-A](#) で示すように、より強力な治療法を考慮してもよい。このような症例では、*BCL2*、*BCL6* および *MYC* 再構成に関する評価を行うことが適切と考えられる。

^b [国際予後指標 \(BCEL-A\)](#) を参照。

^c 典型的な免疫表現型: CD20+、CD45+、CD3-; 細分類に使用される他のマーカー。

亜型

- 対象に含まれる亜型:
 - DLBCL, NOS^f
 - 濾胞性リンパ腫 (grade は問わない) と併発した DLBCL
 - 胃 MALT リンパ腫と併発した DLBCL
 - 胃以外の MALT リンパ腫と併発した DLBCL
 - Grade 3 の濾胞性リンパ腫^g
 - 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫
 - 慢性炎症関連 DLBCL
 - ALK 陽性 DLBCL
 - 老人性 EBV 陽性 DLBCL
 - T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫
- 対象に含まれない亜型:
 - 原発性皮膚 B 細胞リンパ腫 ([CUTB-1](#) を参照)
 - 中枢神経系原発 DLBCL ([NCCN Guidelines for CNS](#) を参照)

→ [精査 \(BCEL-2\) を参照](#)

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PMBL)、[BCEL-B 1 of 2](#) を参照
グレーゾーンリンパ腫、[BCEL-B 2 of 2](#) を参照

^d 成熟 B 細胞腫瘍と成熟 NK/T 細胞腫瘍の鑑別診断における免疫表現型検査/遺伝子検査の利用 ([NHODG-A](#)) を参照。

^e Double-hit リンパ腫を検索するための DLBCL 患者の選択に関するガイドラインは策定されていない。MYC 再構成と t(14;18) を同時に認める DLBCL に対する標準治療は確定されていない。

^f 胚中心 (濾胞中心) 表現型は、濾胞性リンパ腫と同等ではなく、DLBCL およびバーキットリンパ腫で認められることがある。診断確定には形態学的評価が必要である。

^g Grade 3 の FL の管理方針については議論がある。Grade 3a の FL については、濾胞性リンパ腫として治療する医師もいれば、DLBCL として治療する医師もいる。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験: NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精査

必須：

- 身体診察：リンパ節関連領域（Waldeyer 輪を含める）と肝臓および脾臓の大きさに注意する
- Performance Status
- B 症状
- 血算、白血球分画、血小板数
- LDH
- 生化学検査（comprehensive metabolic panel）
- 尿酸
- 診断に堪える胸部/腹部/骨盤の造影 CT および/または PET-CT
- 十分な骨髄生検（>1.6cm）±骨髄穿刺；PET で陰性となった場合は、他のリンパ腫亜型の確認が治療決定に重要とならない限り、骨髄の評価は必要ない
- 国際予後指標（IPI）の計算^b
- B 型肝炎検査^h
- MUGA スキャン/心エコー検査（アントラサイクリン系またはアントラキノ系薬剤をベースとするレジメンの適応がある場合）
- 妊娠可能年齢の女性では妊娠検査

一部の症例で有用：

- 頸部 CT、頭部 CT、または MRI
- 妊孕性の問題および精子保存に関する話し合い
- HIV
- 腰椎穿刺（副鼻腔、精巣、硬膜外または骨髄に大細胞型リンパ腫を認める場合、HIV リンパ腫の場合、もしくは節外病変が2カ所以上にあり LDH が高値の場合に考慮）
- β2 ミクログロブリン

寛解導入療法
(BCEL-3) を参照

^b [国際予後指標（BCEL-A）を参照。](#)

^h 抗体療法＋化学療法に伴う再活性化のリスクがあるため、B型肝炎検査の適応となる。この検査には、危険因子のない患者ではB型肝炎表面抗原とB型肝炎コア抗体を含める。危険因子がある患者とB型肝炎の既往がある患者では、e抗原を追加する。陽性となった場合は、ウイルス量を測定し、消化器専門医にコンサルトする。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

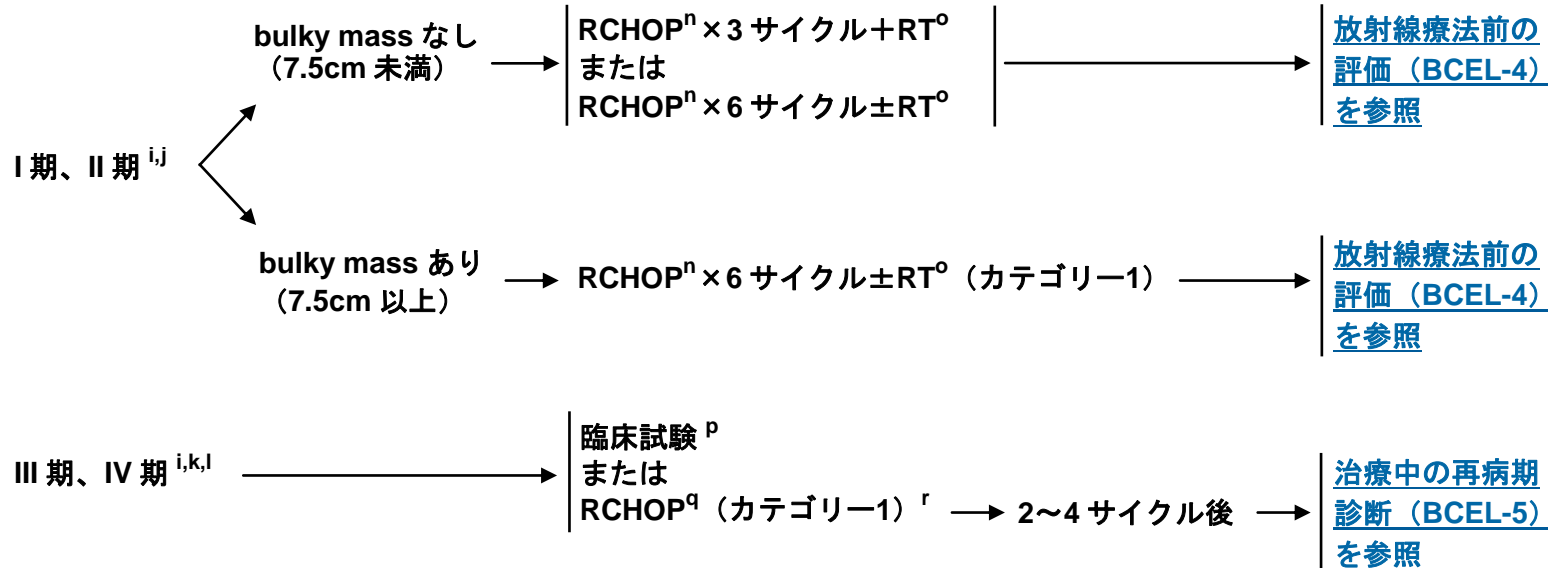
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病期

寛解導入療法^m

腫瘍崩壊症候群の予防を考慮
([NHODG-B](#) を参照)

モノクローナル抗体とウイルスの
再活性化 ([NHODG-B](#)) を参照



ⁱ 精巣リンパ腫では、化学療法の完了後に精巣に対する放射線療法 (25~30Gy) を施行すべきである。

^j 化学療法の適応がない患者には、病巣部放射線療法 (involved-site radiation therapy: ISRT) が推奨される。

^k 一部の症例 (副鼻腔、精巣、硬膜外または骨髄に大細胞型リンパ腫を認める場合、HIV リンパ腫の場合、腎または副腎浸潤がある場合、MYC と BCL2 蛋白の同時発現を認める場合、もしくは節外病変が2カ所以上にあり LDH が高値の場合) では、CNS 事象のリスクが高まる場合がある。それらの事象の至適な管理方針は不明であるが、治療コース中のメトトレキサートおよび/またはシタラビン4~8回の髄腔内投与、もしくはメトトレキサート (3~3.5 g/m²) の全身投与による CNS 予防を考慮することができる。IE 期の乳房 DLBCL に関する最近のデータによると、CNS 浸潤の潜在的リスクであることが示唆されている。[CNS 浸潤のリスク評価のための予後モデル \(BCEL-A 2 of 2\) を参照](#)。

^l CNS 浸潤を合併する全身性の病変については、BCEL-C を参照。

^m 推奨は HIV 陰性リンパ腫のみを対象としている。HIV 陽性 DLBCL については、[AIDS-2 を参照](#)。

ⁿ アントラサイクリン系薬剤に耐えられない患者については、左室機能が不良な患者向けのレジメンに関する [BCEL-C を参照](#)。

^o [放射線療法の原則 \(NHODG-D\) を参照](#)。

^p 大量化学療法を含めてもよい。

^q 最新の臨床試験結果に基づくと、毒性が低いことから CHOP が望ましいが、アントラサイクリン系薬剤をベースとする同等の他のレジメンが許容される ([BCEL-C を参照](#))。

^r 一部の症例では、最初に bulky mass に対する放射線療法が有益となる可能性がある (カテゴリー-2B)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

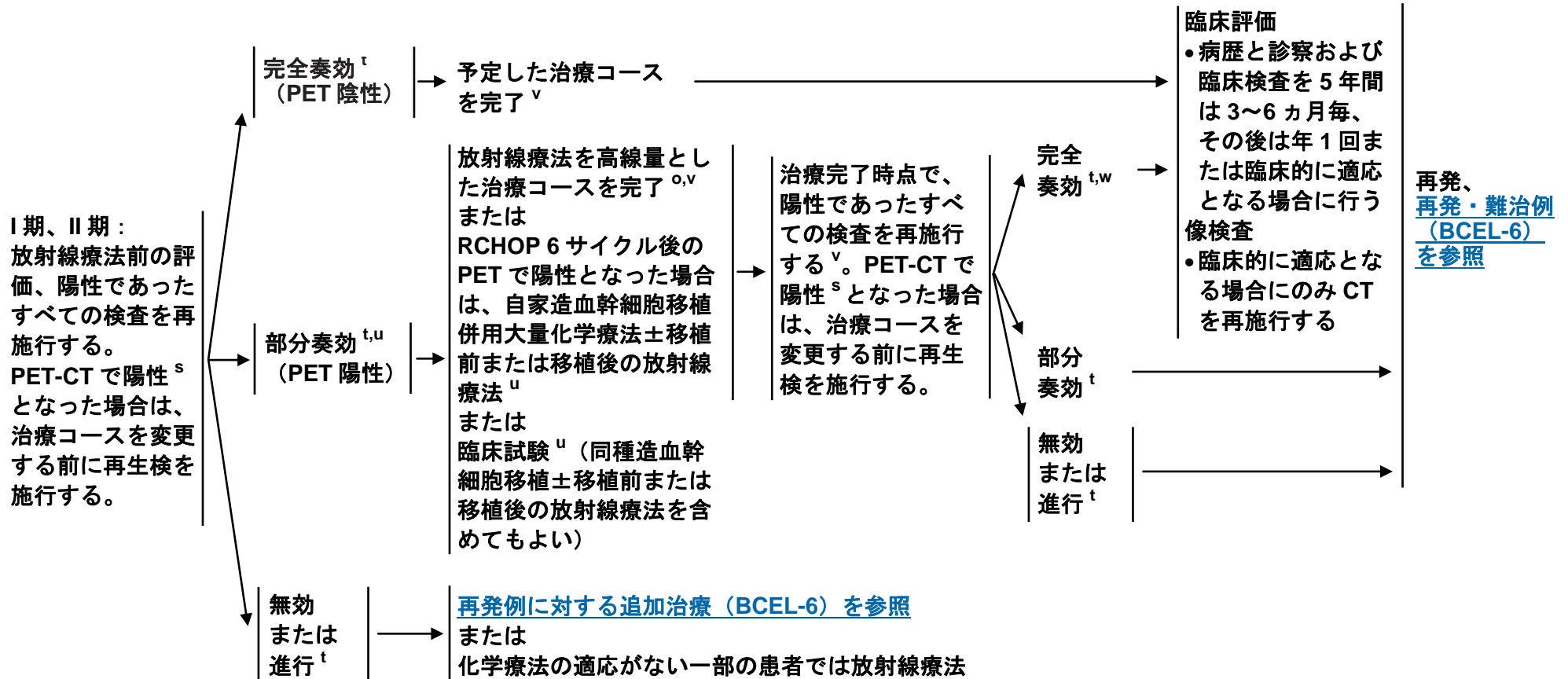
放射線療法前の評価
(寛解導入免疫化学療法
の終了時)

フォローアップ治療

治療終了時の
再病期診断

最初の治療効果
(寛解導入化学
療法の完了後)

フォローアップ



^o 放射線療法の原則 (NHODG-D) を参照。

^s PET-CTの結果はPETの5段階評価 (NHODG-C 3 of 3 を参照) により解釈すべきである。

^t 非ホジキンリンパ腫のLugano治療効果判定規準 (NHODG-C) を参照。

^u PETで陽性となった場合は、追加治療の前に再生検を強く考慮すべきである。

^v PET-CTの至適な実施時期は不明であるが、放射線療法の終了からPET-CTの再施行までは8週間以上の間隔を空けることが推奨される。治療後の変化により、偽陽性となる可能性がある。

^w 第一寛解期にある患者は、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を含む地固め療法の臨床試験に適格である可能性がある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

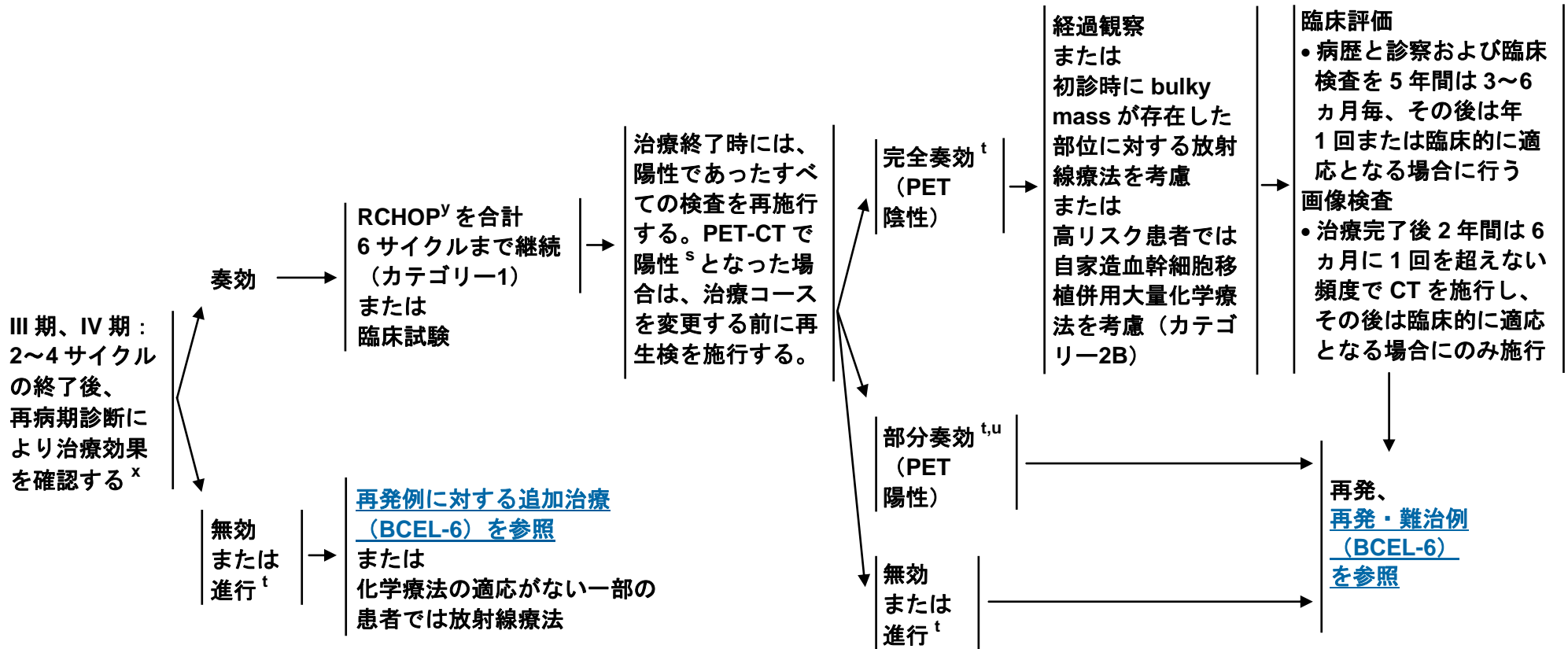
治療中の再病期診断

フォローアップ治療

治療終了時の
再病期診断

最初の治療効果
(寛解導入化学
療法の完了後)

フォローアップ



^s PET-CTの結果はPETの5段階評価 (NHODG-C 3 of 3 を参照) により解釈すべきである。

^t 非ホジキンリンパ腫のLugano治療効果判定規準 (NHODG-C) を参照。

^u PETで陽性となった場合は、追加治療の前に再生検を強く考慮すべきである。

^x 治療中の再病期診断時のPET-CTは、偽陽性の増加につながる可能性があるため、選択した症例で慎重に検討すべきである。PET-CTを施行して陽性となった場合は、治療コースを変更する前に再生検を施行する。

^y 他のレジメンについては、BCEL-Cを参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発・難治例

追加治療

2回目の治療効果

地固め療法/追加治療

2回目以降の再発

腫瘍崩壊症候群の予防を考慮
([NHODG-B](#)を参照)

モノクローナル抗体とウイルスの
再活性化 ([NHODG-B](#))を参照

再発・難
治性¹

大量化学療法
に進む予定が
ある患者

二次治療
推奨されるレジメン
([BCEL-C](#))を参照

大量化学療法
の適応がない
患者

臨床試験
または
二次治療
推奨されるレジメン
([BCEL-C](#))を参照
または
緩和的 RT
または
支持療法

完全奏効^t
または
部分奏効^t

無効

自家造血幹細胞移植併用
大量化学療法 (CR では
カテゴリー1、その他は
すべてカテゴリー2A)
±IFRT^z
または
臨床試験
または
選択された症例では同種
造血幹細胞移植^{aa}

臨床試験^{bb}
または
別の二次治療
([BCEL-C](#)を参照)
または
緩和的 RT
または
支持療法

¹ CNS 浸潤を合併する全身性の病変については、[BCEL-C](#)を参照。

^t 非ホジキンリンパ腫の Lugano 治療効果判定規準 ([NHODG-C](#))を参照。

^z 以前に病変があった部位に対する放射線療法を自家造血幹細胞移植併用大量化学療法始前または終了後に追加してもよい。

^{aa} 選択される状況としては、造血幹細胞動員の不成功や骨髄病変の残存などがある。

^{bb} 臨床試験または個別化したレジメン：長期の無病期間が認められた患者を除いて、連続で3つのレジメンによる治療後に進行を来した患者では、現時点で利用可能な化学療法レジメンによって更なる利益が得られる可能性は低い。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

国際予後指標 (IPI)^a

| | |
|--------------------------|-----------------------|
| すべての患者 : | 国際予後指標、すべての患者 : |
| • 年齢 > 60 歳 | • Low 0 または 1 |
| • 血清 LDH 値 > 正常 | • Low intermediate 2 |
| • Performance Status 2~4 | • High intermediate 3 |
| • III 期または IV 期 | • High 4 または 5 |
| • 複数の部位に節外病変あり | |

年齢調整国際予後指標 (Age-adjusted International Prognostic Index)^a

| | |
|--------------------------|-----------------------|
| 60 歳以下の患者 : | 国際予後指標、60 歳以下の患者 : |
| • III 期または IV 期 | • Low 0 |
| • 血清 LDH 値 > 正常 | • Low/intermediate 1 |
| • Performance Status 2~4 | • High/intermediate 2 |
| | • High 3 |

NCCN-IPI^b

| | | | |
|------------------------|---|---------------------|-----|
| 年齢 (歳) | | リスク群 | |
| >40~ ≤60 | 1 | • Low | 0-1 |
| >60~ ≤75 | 2 | • Low-intermediate | 2-3 |
| ≥75 | 3 | • High-intermediate | 4-5 |
| LDH、標準化比 | | • High | ≥6 |
| >1~ ≤3 | 1 | | |
| >3 | 2 | | |
| Ann Arbor 分類で III~IV 期 | 1 | | |
| 節外病変* | 1 | | |
| Performance Status ≥2 | 1 | | |

* 骨髄、CNS、肝臓/消化管または肺の病変。

^a The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329:987-994.

^b この研究は *Blood* 誌で最初に公表された。Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN- IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837-842. © The American Society of Hematology

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[精査 \(BCEL-2\)
に戻る](#)

CNS 浸潤のリスク評価のための予後モデル^{1,2}

| | | |
|--------------------------|-------|-----|
| • 年齢 > 60 歳 | 低リスク | 0-1 |
| • 血清 LDH 値 > 正常 | 中間リスク | 2-3 |
| • Performance Status > 1 | 高リスク | 4-6 |
| • III 期または IV 期 | | |
| • 複数の部位に節外病変あり | | |
| • 腎または副腎への浸潤 | | |

¹ Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. A new prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma [abstract]. Hematol Oncol 2013;31 (Suppl. 1):96-150; Abstract 047.

² Savage K, et al Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma [abstract]. Blood 2014;124(21):Abstract 394.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PMBL) は、原発部位を縦隔とする (他の病変部位の有無は問わない)、DLBCL の組織像を呈する臨床的に独立した疾患として定義することができる。PBML は、ホジキンリンパ腫と PMBL の中間的特徴を示すグレーゾーンリンパ腫と重複しており、特有な診断的特徴を有する。

[グレーゾーンリンパ腫 \(BCEL-B 2 of 2\)](#) を参照。

- 診断確定には、臨床所見と病理学的所見の相関を確認する必要がある。
- 至適な一次治療については、NHL の他の亜型よりも多くの議論があるが、以下のレジメンがある：
 - ▶ RCHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、prednisone) × 6 サイクル + RT
 - ▶ Dose-adjusted EPOCH-R ([エトポシド、prednisone、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン] + リツキシマブ)^a × 6 サイクル；残存局所病変に対して、放射線療法を追加できる。
 - ▶ RCHOP × 4 サイクルに続いて ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)^b × 3 サイクル ± 放射線療法 (カテゴリー 2B)
- 放射線療法の役割については議論がある。治療終了時の PET-CT が陰性で、かつ初診時に bulky mass がなかった場合は、経過観察を考慮してもよい。
- 縦隔の残存腫瘍がよくみられる。治療後には PET-CT の施行が不可欠である。全身療法による追加治療を検討している場合は、PET-CT で陽性となった腫瘍の生検が推奨される。

^a Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;368:1408-1416.

^b Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 420.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

グレーゾーンリンパ腫

類義語

- びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) と古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) の中間的特徴を有する分類不能の B 細胞リンパ腫
- ホジキンリンパ腫の特徴を有する大細胞型 B 細胞リンパ腫
- ホジキン様未分化大細胞リンパ腫

臨床像

- 大きな前縦隔腫瘍を有し、鎖骨上リンパ節病変を伴う場合と伴わない場合がある
 - ▶ 男性により多くみられ、初発年齢は 20~40 歳

形態学的特徴

- びまん性に線維化を来した間質中に多形性細胞を認める
- 典型的には PMBL の細胞より大型で多形性が強く、ときに凹窩細胞 (lacunar cell) やホジキン様細胞に類似することがある
- 好中球浸潤を伴わない壊死をしばしば認める

免疫表現型

- PMBL と CHL の中間的な特徴を示すことが多い
- CD45 が陽性となることが多く、CD15、CD20、CD30 および CD79a も高頻度で陽性となる
- EBV 陰性 (陽性例は 20%未満)
- PAX5、BOB.1、OCT-2 は陽性であることが多く、BCL6 は一定でない
- CD10、ALK は陰性
- 形態像がより PMBL に類似している場合は、CD20 陰性、CD15 陽性または EBV 陽性であることにより、グレーゾーンリンパ腫が示唆される。
- 形態像がより CHL に類似している場合は、CD20 (および/または他の B 細胞マーカー) が強陽性かつ CD15 が陰性であることにより、グレーゾーンリンパ腫が示唆される

予後および治療

- CHL または PMBL のいずれかより予後が不良であることが示唆されている。
- 治療に関するコンセンサスは存在しないが、アグレッシブ大細胞型 B 細胞リンパ腫 (またはホジキン型) 向けのレジメンが提案されている。
- 腫瘍細胞が CD20 陽性である場合は、化学療法へのリツキシマブの追加を考慮すべきである。
- 他の B 細胞リンパ腫と同様に、リツキシマブとアントラサイクリン系薬剤をベースとする化学療法 ([BCEL-C を参照](#)) が有用であることがデータから示唆されている。限局例では、続いて±放射線療法

参考文献 :

- Dunleavy K, Pittaluga S, Tay K, et al. Comparative clinical and biological features of primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) and mediastinal grey zone lymphoma (MGZL) [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 106.
- Jaffe ES, Stein H, Swerdlow SH, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:267-268.
- Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, et al. Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. J Hematop 2009;2:211-236.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

推奨される治療レジメン^a
(アルファベット順)

一次治療

- RCHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、prednisone) (カテゴリー1)
- Dose-dense RCHOP 14 (カテゴリー3)
- Dose-adjusted EPOCH (エトポシド、prednisone、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン) + リツキシマブ (カテゴリー2B)

左室機能が不良または非常に状態が悪い患者に対する一次治療^{b,c}

- RCEPP (リツキシマブ、シクロホスファミド、エトポシド、prednisone、プロカルバジン)
- RCDOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、リポソーマル・ドキシソルビシン、ビンクリスチン、prednisone)
- RCNOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、prednisone)
- DA-EPOCH^d (エトポシド、prednisone、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン) + リツキシマブ
- RCEOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、prednisone)

併存症を有する 80 歳以上の患者

- R-mini-CHOP

一次治療における地固め療法 (任意)

- 年齢調整 IPI で high risk : 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (カテゴリー2B)
- Double-hit DLBCL : 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法

[BCEL-C 2 of 4](#) の二次治療を参照

CNS 浸潤を伴った発症

- 実質病変 : RCHOP の 21 日サイクルの 15 日目にメトトレキサート 3g/m² 以上を全身投与し、さらに増殖因子製剤を投与する。
- 髄膜病変 : メトトレキサート/シタラピンを髄腔内投与し、Ommaya リザーバーの留置およびまたはメトトレキサートの全身投与 (3~3.5g/m²) を考慮

腫瘍崩壊症候群の予防を考慮
([NHODG-B](#) を参照)

モノクローナル抗体とウイルスの
再活性化 ([NHODG-B](#)) を参照

^a [BCEL-C 3 of 4](#) および [BCEL-C 4 of 4](#) のレジメンに関する参考文献を参照。

^b 心機能障害のある患者でレジメンにアントラサイクリン系またはアントラキノ系薬剤を含める場合は、心機能のモニタリングをより高頻度で実施すべきである。

^c これらのレジメンの使用に関して公表された文献は限られているが、NCCN 加盟施設では、左室機能が不良な DLBCL 患者に対する一次治療でこれらが使用されている。

^d 増量が必要な場合でも、ドキシソルビシンは基本用量を維持し、増量すべきではない。

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験 : NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

推奨される治療レジメン^a
(アルファベット順)

二次治療および三次以降の治療^{b,e,f} (大量化学療法に進む予定がある患者) :

- DHAP (デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン) ±リツキシマブ
- ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン) ±リツキシマブ
- GDP (ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン) ±リツキシマブまたは GDC (ゲムシタビン、デキサメタゾン、カルボプラチン) ±リツキシマブ
- GemOx (ゲムシタビン、oxaliplatin) ±リツキシマブ
- ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) ±リツキシマブ
- MINE (メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド) ±リツキシマブ

二次治療および三次以降の治療^{b,e,f} (大量化学療法の適応がない)

- ベンダムスチン±リツキシマブ
- CD30 陽性例に対するブレンツキシマブ ベドチン (カテゴリー2B)
- CEPP (シクロホスファミド、エトポシド、prednisone、プロカルバジン) ±リツキシマブ経口および静注
- CEOP (シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、prednisone) ±リツキシマブ
- DA-EPOCH±リツキシマブ
- GDP±リツキシマブ
- GemOx±リツキシマブ
- Lenalidomide±リツキシマブ
- リツキシマブ

[BCEL-C 1 of 4](#) の一次治療を参照

腫瘍崩壊症候群の予防を考慮
([NHODG-B](#) を参照)

モノクローナル抗体とウイルスの
再活性化 ([NHODG-B](#)) を参照

^a [BCEL-C 3 of 4](#) および [BCEL-C 4 of 4](#) のレジメンに関する参考文献を参照。

^b 心機能障害のある患者でレジメンにアントラサイクリン系またはアントラキノ系薬剤を含める場合は、心機能のモニタリングをより高頻度で実施すべきである。

^e フルコースの治療終了後に追加でアントラサイクリン系薬剤を投与する場合は、心機能の慎重なモニタリングが不可欠である。心保護薬としてデクスラゾキサンを追加してもよい。

^f 妥当な寛解期間 (6 ヶ月以上) が経過してから再発した場合は、二次治療にリツキシマブを含めるべきであるが、一次治療で難治性と判定された患者では、多くの場合、リツキシマブを省略すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

推奨される治療レジメン
参考文献

一次治療

CHOP (シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、prednisone) + リツキシマブと放射線療法

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 Engl J Med 1998;339:21-26.

Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. J Clin Oncol 2004;22:3032-3038.

Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. J Clin Oncol 2008;26:2258-2263.

CHOP (シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、prednisone) + リツキシマブ
Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010;116:2040-2045.

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005;23:4117-4126.

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006;7:379-391.

Dose-dense CHOP 14+ リツキシマブ

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008;9:105-116.

Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet 2013;381:1817-1826.

Dose-adjusted EPOCH (エトポシド、prednisone、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルピシン) + リツキシマブ

Purroy N, Lopez A, Vallespi T, Gironella M, Bergua J, Sancho JM. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B-cell lymphoma. A phase 2 study conducted by the Spanish PETHMA Group [Abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2701.

Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. J Clin Oncol 2008;26:2717-2724.

Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. Haematologica 2012;97:758-765.

左室機能が不良な患者に対する一次治療

CDOP (シクロホスファミド、リポソーマル・ドキシソルピシン、ビンクリスチン、prednisone) + リツキシマブ

Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results from a prospective phase II study. Haematologica 2002;87:822-827.

Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2006;47:2174-2180.

CNOP (シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、prednisone) + リツキシマブ

Bessell EM, Burton A, Haynes AP, et al. A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14:258-267.

Bezwdza W, Rastogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. Novantrone International Study Group. Eur J Cancer 1995;31A:903-911.

Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. J Clin Oncol 1995;13:2530-2539.

RCEOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、prednisone)

Moccia A, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): Excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 408.

高齢 (80 歳以上) 患者に対する一次治療

R-mini-CHOP

Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2011;12:460-468.

一次治療における地固め療法

Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2013;369:1681-1690.

[次のページに続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

推奨される治療レジメン
参考文献

二次治療および三次以降の治療

ベンダムステン±リツキシマブ

Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1285-1289.

Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:403-409.

Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2103-2109.

ブレンツキシマブ ベドテン

Bartlett N, Sharman J, Oki Y, et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive non-Hodgkin lymphomas: Interim results in patients with DLBCL and other B-Cell lymphomas [abstract]. *Blood* 2013;122:Abstract:848.

DHAP (デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン) ±リツキシマブ

Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988;71:117-122.

Mey UJ, Orloff KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.

ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾン、シタラビン、シスプラチン) ±リツキシマブ

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.

Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. *A GEL/TAMO study. Haematologica* 2008;93:1829-1836.

GDP (ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン) ±リツキシマブ

Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer* 2004;101:1835-1842.

GDC (ゲムシタビン、デキサメタゾン、カルボプラチン) ±リツキシマブ

Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529.

GemOX (ゲムシタビン、oxaliplatin) +リツキシマブ

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80:127-132.

ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) ±リツキシマブ

Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14[suppl 1]:i5-10.

Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.

Lenalidomide ±リツキシマブ

Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:1622-1627.

Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4952-4957.

Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902-1909.

CEPP (シクロホスファミド、エトポシド、prednisone、プロカルバジン) ±リツキシマブ

Chao NJ, Rosenberg SA, and Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.

EPOCH+リツキシマブ

Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642.

Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.

RGemOx (リツキシマブ、ゲムシタビン、oxaliplatin)

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916.

El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007;18:1363-1368.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

診断

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は、成人で最も頻度の高いリンパ系腫瘍であり、1 年間に診断される NHL の約 30% を占める¹。DLBCL NOS、濾胞性リンパ腫 (FL; grade 3 のみ)、種類を問わない低悪性度リンパ腫 (例えば、grade を問わない FL、胃または胃以外の MALT リンパ腫) と併発した DLBCL、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、慢性炎症関連 DLBCL、ALK 陽性 DLBCL、老人性 EBV 陽性 DLBCL、ならびに T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫は、いずれも本 DLBCL ガイドラインに従って扱われる。

遺伝子発現プロファイリングの研究により、DLBCL 内には著しい不均一性のあることが判明している²。ただし、この情報を治療アルゴリズム

に組み込むには、今後の研究結果を待つ必要がある。CD10、BCL6、IRF4/MUM1 などの免疫組織化学 (IHC) マーカーは、DLBCL を胚中心 B 細胞 (GCB) 型 (CD10+、または BCL6+、IRF4/MUM1-) と非 GCB 型 (CD10-、IRF4/MUM1+ または BCL6-、IRF4/MUM1-) の 2 つの亜型に分類するという点で、遺伝子発現プロファイリングの結果を再現すると報告された³。ただし、この分類の妥当性については疑問が提起されている。GCET1、FOXP1、BCL6、IRF4/MUM1 および CD10 を含めた免疫組織化学分析アルゴリズムの改良版が提唱されている^{4,5}。GCB 型は非 GCB 型と比較して転帰が良好であるが、どちらの亜型にも依然として同じ治療法が採用されており、治療選択の指針に細胞起源を用いるべきではない。

MYC 再構成が DLBCL 患者の 9~17% で報告されており、しばしば GCB 型の表現型と相関する⁶⁻⁸。BCL2 と MYC の再構成が同時に認められる DLBCL は「double-hit」リンパ腫として知られており、その特徴として、非常にアグレッシブな臨床経過を示し、バーキットリンパ腫 (BL)、B リンパ芽球性リンパ腫/白血病 (B-LBL) および DLBCL と病理学的特徴の重複が認められる⁹。「double-hit」リンパ腫は、新規診断 DLBCL 患者の 2~11% で観察されている。「double-hit」リンパ腫患者では、たとえリツキシマブを含む免疫化学療法や造血幹細胞移植を伴う強力な治療を受けた場合でも、臨床転帰が非常に不良である^{6-8,10}。IHC 染色によっても、MYC および BCL2 蛋白を二重発現している DLBCL (「double-expressing」DLBCL) を同定可能である^{11,12}。このような患者は、全体的に DLBCL 患者と比較して予後不良であるが、遺伝子再構成に基づく真の「double-hit」リンパ腫患者と比較すると予後は同程度ではない。MYC および BCL2 再構成が同時に認められる「double-hit」リンパ腫と「double-expressing」リンパ腫のいずれにも標準治療が確立されていないため、これらについて利用可能な診療ガ

イドラインは存在しない。これらの高リスク亜型の管理については更なるデータが必要である。

DLBCL の診断を確定し、細胞起源が GCB 型か非 GCB 型かを判定するには、十分な免疫表現型検査が必要である。DLBCL で典型的な免疫表現型は CD20+、CD45+、CD3- である。推奨される免疫表現型検査パネルには、CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1、MYC が含まれる。可能であれば GCET1 および FOXP1 を追加することで Choi の IHC 細胞起源アルゴリズムに必要な情報が得られる。特定の状況では、CD138、CD30、cyclin D1、ALK1、EBV、HHV-8 などの追加のマーカーが亜型の確定に有用となりうる。一部の症例では、分子遺伝学的分析による *CCND1*、*BCL6* または *MYC* の遺伝子再構成の検出に加え、従来の方法または FISH による細胞遺伝学的検査により、t(14;18)、t(3;v)、t(8;14)、t(8;v) などの転座の検出が有用となる場合もある。

精査

新規診断 DLBCL 患者の初回精査には、リンパ節関連領域に注意した徹底的な身体診察と Performance Status および全身症状の評価を含めるべきである。臨床検査値としては、血清乳酸脱水素酵素 (LDH) および血清 $\beta 2$ ミクログロブリン値の測定に加えて、血算と白血球分画などの標準的な血液検査と生化学検査 (comprehensive metabolic panel) を含めるべきである。腫瘍量が多く LDH 値が高い患者では、尿酸値の測定を含めて、自然発症した腫瘍崩壊症候群の可能性を評価すべきである。抗体療法による治療を考慮している場合は、ウイルス再活性化リスクが高まるため、HBV 検査が推奨される。最初の病期分類のための評価では、骨髄穿刺を併用するか否かにかかわらず、十分なトレフィン生検標本 (長さ 1.6cm 以上)^{13,14} を採取するべきである。

病期分類のための精査は、既知の病変部位をすべて同定し、既知の臨床的危険因子により予後を判定できるよう計画する。国際予後指標 (International Prognostic Index : IPI) スコアの算出に用いる危険因子には、年齢、病期、LDH 値、Performance Status、節外病変部位の数が¹⁵ある。60 歳以下の患者における予後因子には、病期、Performance Status、血清 LDH 値がある。標準治療により治療が得られる可能性の高い集団と可能性が低い集団を同定する方法として、IPI と年齢調整 IPI (aaIPI) スコアが使用可能である¹⁵。新規診断 DLBCL 患者をその臨床的特徴 (年齢、LDH、病変部位、Ann Arbor 病期、ECOG Performance Status) に基づいて 4 つのリスク群 (low risk、low-intermediate risk、high-intermediate risk、high risk) に層別化する改良版の IPI (enhanced IPI または NCCN-IPI) が最近 Zhou らにより報告された¹⁶。この解析には、NCCN データベースにおいて、2000~2010 年に DLBCL と診断され、リツキシマブをベースとする治療を受けたことが確認された患者 1,650 人が含まれていた。NCCN-IPI では、low risk 群と high risk 群への患者の識別 (5 年 OS 割合 96% vs 33%) が IPI (5 年 OS 割合 90% vs 54%) より良好であった。NCCN-IPI は、British Columbia Cancer Agency の 1,138 人で構成される独立した別コホートによっても検証された。

選択された DLBCL 症例における PET または PET-CT の役割は、他のリンパ系腫瘍の場合よりも明白である。PET では最初の病期分類で特に有益な情報が得られ、約 9% の頻度で病期の引き上げから治療方針の変更につながるほか、生存している腫瘍細胞を含む腫瘍を残留する線維性腫瘍と鑑別できることから、治療後の効果判定にも有益である。現在では効果判定規準に PET が組み込まれていることから、治療後の検査結果について最適な解釈を行うには、ベースライン時の検査結果が得られている必要がある。一部の施設では、 $\beta 2$ ミクログロブリン値

がリスクを規定する重要な因子の 1 つとみなされている (カテゴリー 2B)。副鼻腔、精巣、硬膜外、HIV 関連リンパ腫、骨髄 (大型細胞を認める)、節外部位のいずれか 1 つにでも病変を認めるか節外部位 2 つ以上に病変を認め、かつ LDH が高値である患者では、腰椎穿刺が推奨される。フローサイトメトリーによる脳脊髄液の検査を行うことで、診断率が向上する。これらの危険因子を有する患者では、化学療法による中枢神経系 (CNS) 予防も考慮すべきである。

臨床病期別の治療選択肢

DLBCL に対する治療選択肢は、限局期 (Ann Arbor 分類 I~II 期) の患者と進行期 (Ann Arbor 分類 III~IV 期) の患者で異なる。危険因子 (LDH 高値、bulky mass を有する II 期、60 歳以上、または ECOG Performance Status が 2 以上) がみられない患者の予後は極めて良好である。進行期患者では、可能な限り臨床試験への参加を考慮すべきである。

I~II 期

SWOG 8736 試験では、限局期のアグレッシブ NHL 患者を対象として CHOP 3 サイクルに続いて involved field radiation therapy (IFRT) を施行することで、CHOP 8 サイクル単独の場合よりも無増悪生存 (PFS; 5 年推定 PFS 割合: 77% vs CHOP 単独 64%) および全生存 (82% vs CHOP 単独 72%) が有意に良好となったが¹⁷、この差はその後の追跡で消失した。限局期の (60 歳以下で危険因子のない) DLBCL 患者における CHOP (3 サイクル) とその後の IFRT による効果は、British Columbia Cancer Agency による症例集積研究でも確認された (5 年 OS 割合が 95%)¹⁸。別のランダム化試験 (ECOG 1484 試験) では、CHOP (8 サイクル) 単独で CR が得られた限局期の DLBCL 患者にさらに放射線療法 (RT) を追加することで、無病生存 (DFS) 期間が延長することが示された (6 年 DFS 割合が IFRT 群で 73%、経過観察群

で 56%)¹⁹。GELA による試験 (LNH 93-4 試験) では、low risk の限局期アグレッシブリンパ腫の高齢患者に対する治療で CHOP 4 サイクルに RT を追加しても、CHOP 4 サイクル単独を上回る効果は得られなかった。5 年無イベント生存 (EFS) 割合の推定値 (それぞれ 61% と 64%) では 2 群間に差はみられず、5 年 OS 割合の推定値はそれぞれ 68% と 72% であった²⁰。ただし、この試験では RT の実施が著しく遅れたため、RT 群の患者のうち 12% が RT を受けなかった。

CHOP へのリツキシマブの追加 (R-CHOP) と IFRT の有効性についても、限局期の DLBCL 患者を対象として報告されている。SWOG 0014 試験では、stage-modified IPI により定義された有害因子 (bulky mass のない II 期、年齢が 60 歳を超える、Performance Status が 2、または血清 LDH 高値) が 1 つでも認められる患者 (N=60) を対象として、R-CHOP 3 サイクル後に IFRT を施行する治療法が評価され、追跡期間中央値 5 年の時点で、4 年 PFS 割合が 88%、4 年 OS 割合が 92% であった²¹。過去データとの比較では、これらの結果はリツキシマブを含まない治療を受けた患者で得られた生存割合 (4 年 PFS および OS 割合がそれぞれ 78% と 88%) と比較して良好であった。MabThera International Trial (MINT) では、CHOP 類似化学療法 6 サイクルと CHOP 類似化学療法 6 サイクル+リツキシマブを比較した第 III 相試験において、リツキシマブの役割が評価された^{22,23}。患者はすべて 60 歳未満、かつ IPI の危険因子数が 0~1 であった。4 分の 3 の患者が限局期で、すべての節外病変部位と 7.5cm を超える病変部位が RT の対象とされた。この試験により、リツキシマブを含む化学療法の有益性が確認され、6 年 OS 割合は 90.1% vs 80% ($P=0.0004$) であった。6 年 EFS 割合 (74.3% vs 55.8%; $P<0.0001$) および PFS 割合 (80.2% vs 63.9%; $P<0.0001$) も、化学療法+リツキシマブの方が化学療法単独より有意に高かった²³。GELA による 2 つの試験にお

いて、low risk の限局期患者に対する強力な化学療法（ACVBP [ドキシソルビシン、シクロホスファミド、ビンデシン、ブレオマイシン、prednisone] に続いてメトトレキサート、エトポシド、イホスファミドおよびシタラビンによる地固め療法を施行）単独またはリツキシマブとの併用は、CHOP（3 サイクル）+RT 単独またはリツキシマブとの併用より優れていることが明らかになった^{24,25}。ただし、このレジメンはかなりの毒性も伴っており、米国で使用できないビンデシンを含んでいる。

III~IV 期

高齢の進行期 DLBCL 患者において CHOP-21 にリツキシマブを追加することで PFS および OS が改善することを実証した GELA による試験（LNH98-5 試験）の結果に基づき、R-CHOP-21 による化学療法が進行期 DLBCL 患者の標準治療となっている。この試験では、高齢患者（60~80 歳；N=399）が 8 サイクルの R-CHOP または CHOP にランダムに割り付けられた²⁶⁻²⁸。この試験の長期追跡によると、追跡期間中央値 10 年の時点で、PFS（36.5% vs 20%）、DFS（64% vs 43%）および OS（43.5% vs 28%）割合が R-CHOP 群で有意に良好であったことが示された²⁹。これらの試験結果は、この知見を IPI に従った危険因子数が 0 または 1 の若年患者に拡張した MabThera International Trial (MINT；6 サイクルの R-CHOP または CHOP)^{22,23} とオランダの HOVON および Nordic Lymphoma Group 試験（8 サイクルの R-CHOP-14 または CHOP-14）、ならびに、この知見を 60 歳以上の患者で確認した ECOG/CALGB 試験の 3 つのランダム化試験でも確認された^{30,31}。ECOG/CALGB 9703 試験では、R-CHOP による寛解導入療法を受けた患者に対して第一寛解期にリツキシマブ維持療法を施行しても臨床的に有益とならないことも示された³¹。

German High Grade Study Group は、リツキシマブ導入前の一次治療として、dose-dense CHOP（CHOP-14）6 サイクルの方が CHOP-21 6 サイクルより優れていることを明らかにした³²⁻³⁴。RICOVER 60 試験では、CHOP-14 6 または 8 サイクルへのリツキシマブの追加（R-CHOP-14）により、高齢患者（61~80 歳）の臨床転帰が CHOP-14 単独と比較して有意に改善した^{35,36}。観察期間中央値 82 ヶ月の時点で、R-CHOP-14 施行後の EFS は CHOP-14 施行後のそれと比較して有意に改善した（ $P<0.001$ ）。OS 割合も R-CHOP-14 による治療を受けた患者で有意に改善した。8 サイクルの治療を受けた患者では、6 サイクルの治療を受けた患者と比較して、毒性が増加した以外、臨床効果に差は認められなかった³⁶。この試験では、リツキシマブ 8 回の投与を併用する 6 サイクルの R-CHOP-14 は、この患者集団に望ましいレジメンであると結論された。

現在、2 つのランダム化試験から、R-CHOP-21 と dose-dense R-CHOP-14 を比較したデータが報告されている^{37,38}。新規診断 DLBCL 患者 1,080 人を含むより大規模な第 III 相ランダム化試験では、追跡期間中央値 46 ヶ月の時点で、PFS または OS のいずれにも有意差が認められなかった³⁷。2 年 OS 割合は、R-CHOP-14 群で 82.7%、R-CHOP-21 群で 80.8%であった（ $P=0.3763$ ）。対応する 2 年 PFS 割合は、それぞれ 75.4%と 74.8%であった（ $P=0.5907$ ）。毒性は同程度であったが、例外として R-CHOP-14 群における grade 3 または 4 の好中球減少の頻度が低く（31% vs 60%）、これは全患者に対して G-CSF による一次予防が行われたのに対して、R-CHOP-21 群では一次予防が行われなかったことを反映している³⁷。注目すべき点として、この大規模な前方視的研究では、IHC による GCB 型 DLBCL と非 GCB 型 DLBCL の間に転帰の差が認められなかった。GELA による第 III 相試験である LNH03-6B 試験では、高齢（60~80 歳）の未治療

DLBCL 患者 602 人を対象として、8 サイクルの R-CHOP-14 と R-CHOP-21 が比較された。追跡期間中央値 56 カ月の時点で、R-CHOP-14 と R-CHOP-21 との間に 3 年 EFS 割合 (56% vs 60%; $P=0.7614$)、PFS 割合 (60% vs 62%)、OS 割合 (69% vs 72%) の有意な差は認められなかった³⁸。G-CSF が投与された患者の割合は R-CHOP-14 群 (90%) の方が R-CHOP-21 群 (66%) より高かったにもかかわらず、grade 3 または 4 の好中球減少は R-CHOP-14 群 (74%、R-CHOP-21 群では 64%) でより多く認められた。以上を総合すると、これらの試験結果から、R-CHOP-21 は依然として新規診断 DLBCL 患者に対する標準の治療レジメンであり、リツキシマブ時代では、dose-dense 療法で認められる転帰は改善されないことが示唆される。

極めて高齢の (80 歳以上) 患者は、R-CHOP の前方視的臨床研究に反映されておらず、通常は full dose の治療に適格とならない。GELA 研究グループは、この問題について検討するため、80 歳以上の DLBCL 患者 149 人を対象として、通常量のリツキシマブと減量した CHOP の併用 (R-mini-CHOP) の安全性および有効性を評価する多施設共同単群前方視的第 II 相試験を実施した³⁹。追跡期間中央値 20 カ月の時点で、OS および PFS 中央値がそれぞれ 29 カ月と 21 カ月であった。2 年 OS および PFS 割合は、それぞれ 59%と 47%であった。追跡期間を延長した最新の報告によると、4 年 PFS および OS 割合がそれぞれ 41%と 49%であった⁴⁰。Grade 3 以上の好中球減少が最も高頻度で認められた血液毒性で、59 人で認められた。本ガイドラインには、80 歳以上の高齢患者に対する治療選択肢として R-mini-CHOP を含めている。

Dose-adjusted EPOCH+リツキシマブ (DA-EPOCH-R) は、未治療の DLBCL 患者で有意な効果を示している^{41,42}。CALGB による多施設共

同第 II 相試験では、未治療 DLBCL 患者 (N=69; PMBL 患者 n=10 を含む) を対象として DA-EPOCH-R (6~8 サイクル) が評価された⁴³。IPI スコアは、全患者の 19%で high-intermediate risk、21%で high risk であった。追跡期間中央値 62 カ月の時点で、全患者における 5 年 TTP 割合は 81%、OS 割合は 84%であった。IPI スコアが low/low-intermediate risk、high-intermediate risk、high risk であった患者での 5 年 TTP の割合はそれぞれ 87%、92%、54%で ($P=0.0085$)、これらのサブグループにおける 5 年 OS 割合はそれぞれ 95%、92%、43%であった ($P<0.001$)⁴³。5 年 TTP 割合は、GC 表現型のサブグループの方が非 GC 表現型のサブグループと比較して有意に高く (100% vs 67%; $P=0.008$)、さらに GC 表現型では 5 年 OS 割合も高かった (94% vs 68%; $P=0.04$)。また非 GCB 型のサブグループのみでは、腫瘍の proliferation index が高い (Ki-67 が 60%以上) と TTP および OS が有意に不良になるという関連性が認められた。発熱性好中球減少症が 36% (7%は grade 4) の患者にみられたが、grade 4 の重大な非血液毒性は観察されなかった。特に多くみられた grade 3 の非血液毒性は、神経障害 (25%)、疲労 (16%)、不整脈 (6%) などであった⁴³。CALGB が実施している第 III 相ランダム化試験 (CALGB 50303 試験) では、未治療の DLBCL 患者を対象として、DA-EPOCH-R が R-CHOP との比較により評価されている。この試験の結果はまだ公表されておらず、新規診断 DLBCL 患者に対する標準の初回治療として DA-EPOCH-R を推奨するにはエビデンスが不十分であるが、例外として、左室機能の不良、DLBCL とバーキットリンパ腫の中間的特徴を有する分類不能の B 細胞リンパ腫、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫 (PMBL) など、高度に選択された状況では、DA-EPOCH-R の検討が妥当となる (PMBL については下記の考察セクションを参照)⁴⁴。

前述のように、MYC 再構成が BCL2 再構成を引き起こす転座 t(14;18) と同時に認められる「double-hit」リンパ腫の患者に対する標準治療は存在しない。それらのリンパ腫は極めてアグレッシブな経過を示し、R-CHOP などの DLBCL に対する標準レジメンでの転帰は不良である^{11,12}。一様に標準の R-CHOP で治療された DLBCL 患者 193 人の症例集積研究では、OS 中央値 (13 カ月 vs 95 カ月)、PFS 中央値 (6 カ月 vs 95 カ月)、3 年 PFS 割合 (46% vs 65% ; $P=0.012$) および 3 年 OS 割合 (46% vs 75% ; $P=0.002$) のいずれも「double-hit」リンパ腫患者の方がそれ以外のリンパ腫患者と比較して有意に不良であった¹¹。より長期の追跡を行った別の研究では、R-CHOP による治療を受けた「double-hit」DLBCL 患者における 5 年 PFS および OS 割合がそれぞれ 18%と 27%であった¹²。これらの研究ではさらに、MYC または BCL2 の単独の発現ではなく、MYC と BCL2 の両方の蛋白の発現量 (IHC により評価) が高い患者では、R-CHOP による治療後の転帰が有意に不良であったことも示された^{11,12}。IPI スコアと細胞起源を含めた多変量解析では、MYC/BCL2 の同時発現が依然として R-CHOP 後の PFS および OS 不良を示唆する有意かつ独立予測因子であった^{11,12}。

106 人の患者 (77%が MYC および BCL2 再構成を特徴とする「double-hit」リンパ腫) を対象として最近実施された後方視的な多施設共同解析では、R-EPOCH によって R-CHOP ($P=0.01$) または他の強力な寛解導入レジメン ($P=0.07$) よりも多くの完全奏効が得られた⁴⁵。さらに、R-EPOCH による治療を受けた患者では、一次治療で難治性となる頻度が R-CHOP ($P=0.005$) または他の強力な寛解導入レジメン ($P=0.03$) と比較して低かった。「double-hit」リンパ腫患者において他のレジメンや造血幹細胞移植とともに R-EPOCH の有効性を評価するには、前方視的研究が必要である。この予後不良な患者集団の治療成績を改善するには、別の治療戦略が必要である。

NCCN の推奨

Bulky mass のない (病変が 10cm 未満) I 期または II 期の患者には、R-CHOP (3 サイクル) +IFRT の併用もしくは R-CHOP (6 サイクル) 単独または IFRT との併用が推奨される。化学療法の適応がない患者には、IFRT が推奨される。Bulky mass (10cm 以上) がある患者は、6 サイクルの R-CHOP 単独または局所 RT との併用で効果的に治療することができる (カテゴリー1)。

進行期患者には、R-CHOP-21 による治療が推奨される (カテゴリー1)。一部の症例では、bulky mass の部位に対する RT が有益となりうる (カテゴリー2B)。初回治療としては R-CHOP-21 が推奨されるが、特定の状況では、アントラサイクリン系薬剤をベースとする同等の他のレジメンが許容される。推奨される代替の選択肢としては、dose-adjusted EPOCH (エトポシド、prednisone、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン) +リツキシマブ (カテゴリー2B)、dose-dense R-CHOP-14 (カテゴリー3) などがある。

本 NCCN ガイドラインでは、非常に状態の悪い患者と左室機能が不良な患者に対する一次治療の選択肢に次のレジメンを含めている：

- R-mini-CHOP (80 歳以上の状態の悪い患者向け)^{39,40}
- CEPP (シクロホスファミド、エトポシド、prednisone、プロカルバジン) +リツキシマブ⁴⁶
- CDOP (シクロホスファミド、リポソーマル・ドキシソルビシン、ビンクリスチン、prednisone) +リツキシマブ⁴⁷⁻⁴⁹
- CNOP (シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、prednisone) +リツキシマブ⁵⁰⁻⁵³
- dose adjusted EPOCH+リツキシマブ^{41,42}

- CEOP（シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、prednisone）＋リツキシマブ⁵⁴

可能であれば、新規レジメンの臨床試験への参加が推奨される。Bulky mass または腎機能障害を有する患者の初回治療には、腫瘍崩壊症候群のモニタリングおよび予防を含めるべきである。

副鼻腔、精巣または骨髄に大細胞型リンパ腫の病変がある患者や LDH 値が高く節外病変部位が 2 つ以上ある患者など、一部の患者では CNS 再発のリスクが高くなる⁵⁵⁻⁵⁸。このような患者の至適な管理方針はまだ研究段階にあるが、本 NCCN ガイドラインでは現時点で、メトトレキサートおよび/またはシタラビンの髄腔内投与 4~8 回またはメトトレキサート 3~3.5g/m² の全身投与による CNS 予防を推奨している。CNS の実質病変が同時にみられる患者には、メトトレキサートの全身投与（3~8g/m²）を治療計画に組み込むべきであり、髄膜病変が同時にみられる患者には、メトトレキサートおよび/またはリポソーマル・シタラビンの髄腔内投与 4~8 回ならびに/もしくはメトトレキサート 3~3.5g/m² の全身投与を採用すべきである。大量メトトレキサートの投与時には、補液とアルカリ化による前治療を行い、メトトレキサートの点滴を開始してから 24 時間後にロイコボリンを投与すべきである。さらに腎および肝機能をモニタリングする必要がある。R-CHOP の次のサイクルを開始する前に、血球数が完全に回復していることを確認すべきである。メトトレキサート全身投与とロイコボリン投与は R-CHOP-21 に安全に組み込まれた実績があり、メトトレキサートは R-CHOP の 21 日サイクルの 15 日目に投与される⁵⁹。

治療効果判定とフォローアップ治療

寛解導入療法で無効または進行となった患者を同定するため、治療中の再病期診断を行う。残存腫瘍が線維化と生存腫瘍のどちらであるか

を判定するには、PET が特に有用となる場合がある。2~4 サイクルの寛解導入化学療法後の PET 陰性は良好な転帰と関連することが、いくつかの研究で報告されている⁶⁰⁻⁶³。一次治療でアントラサイクリン系薬剤をベースとする寛解導入化学療法（41%の症例ではリツキシマブを併用）を受けたアグレッシブリンパ腫患者（N=90）において、2 サイクルの寛解導入療法後に PET 陰性であった患者（n=54）では、2 年 EFS 割合（82% vs 43%； $P<0.001$ ）および OS 割合（90% vs 61%； $P=0.006$ ）が PET 陽性であった患者（n=36）と比較して有意に高かった⁶²。CHOP または CHOP 類似レジメン（49%の症例ではリツキシマブを併用）による一次治療を受けたアグレッシブリンパ腫患者（N=103）を対象とした別の研究では、4 サイクルの寛解導入療法後の PET 陰性の患者（n=77）の方が PET 陽性の患者（n=22）よりも、5 年 EFS 割合が有意に高かった（80% vs 36%； $P<0.0001$ ）⁶³。ただし、治療中の PET（interim PET）では偽陽性となることがあり、免疫化学療法を受けた患者の一部では、interim PET が陽性でも良好な長期成績が得られている。DLBCL 患者における interim PET（4 サイクルの accelerated R-CHOP 後）の意義を評価した前方視的研究において、interim PET が陽性となった患者 37 人のうち、生検で残存病変ありと確認されたのは 5 人のみとなり、interim PET が陽性で生検は陰性であった患者における PFS は、interim PET が陰性であった患者と同じであった⁶⁴。より最近の後方視的解析（R-CHOP 6~8 サイクルによる治療を受けた新規診断 DLBCL 患者 88 人）では、interim PET による PFS の予測能が評価され、interim PET が陽性の患者と陰性の患者では、2 年 PFS 割合にわずかな差しか報告されず、2 年 PFS 割合はそれぞれ 85%と 72%であった⁶⁵。対照的に治療終了時の PET では、PFS が高い精度で予測され、2 年 PFS 割合は最終の PET が陽性の患者と陰性の患者でそれぞれ 83%と 64%であった（ $P<0.001$ ）。

したがって、interim PET を治療方針変更の指針とすることは推奨されない。interim PET の結果に基づき治療方針の変更を検討する場合には、真の陽性であることを確認するために、残存腫瘍の生検を繰り返し施行することが推奨される。寛解導入療法を受けている患者には、化学療法 3~4 サイクルの終了後から RT を開始する前までに、それまでに陽性となった検査をすべて含めて、評価を行うべきである。治療が完了したら、直ちに治療終了時の再病期診断を行う。治療終了から再病期診断までの至適間隔は不明である。それでも当委員会は、治療完了から 6~8 週間後に PET を施行するよう推奨している。

寛解導入療法後に CR が得られた患者に対するサーベイランスを目的とするルーチンの画像検査については、依然として大きな議論がある。画像検査での陽性所見は、無症候性の早期再発を来した患者を同定する上で有用となりうるが、偽陽性が依然として多くみられ、課題となっているほか、医療費の増大に加え、患者に対する不必要な放射線曝露につながる可能性もある。寛解導入化学療法により CR が得られた DLBCL 患者 (N=117) を対象として CT によるサーベイランス (化学療法完了から 3 および 12 ヶ月後に実施) を評価した研究では、35 人が再発したが、そのうち無症状の患者に対するフォローアップ CT で検出された再発例はわずか 6% で、再発例の 86% では再発による新たな症状または徴候が認められた⁶⁶。そのため同研究では、寛解導入療法後に CR が得られた患者における早期再発の検出を目的とする CT によるルーチンサーベイランスの価値は限られていると結論された。初回化学療法で CR が得られた後に再発したアグレッシブリンパ腫患者 (N=108) を対象として画像検査によるサーベイランスを評価した後方視的研究では、無症状の患者に対する画像検査で検出された再発は全体の 20% であった⁶⁷。残り 80% の症例では、臨床的な徴候・症状によって再発が同定された。さらに、画像検査で再発が検出された症例

では、再発時の aalPI スコアが low risk である患者集団を代表している可能性が高かった⁶⁷。したがって、寛解中のルーチンの画像検査は、再発時点で限局期である患者を同定する上では有用となる可能性があるが、最終的な転帰は改善しないことが示されている。

リンパ腫に対する寛解導入療法後に CR が得られた患者を対象として PET (寛解導入療法の完了から 6、12、18、24 ヶ月後に施行) の役割を評価した前方視的研究では、PET によるサーベイランスは早期再発の検出に有用であることが明らかにされた⁶⁸。この研究のアグレッシブリンパ腫患者のコホート (n=183) において、フォローアップの PET で真の再発が検出された患者の割合は、6 ヶ月時点で 10%、12 ヶ月時点で 5%、18 ヶ月時点で 11% であり、PET の偽陽性率は 1% と低かった (インドレントおよびアグレッシブ NHL 患者の両コホートを含む)⁶⁸。183 例中 8 例 (4%) は PET による結果が不確定で、そのうち 6 例は生検での評価に基づき再発が確認された。寛解導入療法後に CR が得られた DLBCL 患者 (N=75) を対象としてフォローアップでの PET/CT の使用を評価した後方視的研究では、フォローアップでの PET/CT により 27 例で再発が検出され、そのうち 23 例は生検での評価に基づき再発が確認されたことから、再発の検出における PET/CT の陽性適中率は 0.85 であった⁶⁹。この研究では、患者の年齢 (60 歳を超える) と再発の臨床徴候の存在が再発の有意な予測因子であった⁶⁹。

最近実施された複数の後方視的研究で得られたデータからも、PET または CT によるルーチンサーベイランスの再発検出における有用性は大多数の DLBCL 患者で限定的であることが示唆されている。CHOP 単独または R-CHOP による治療を受けた DLBCL 患者を対象として PET によるサーベイランスの性能を比較した研究では、R-CHOP による治療を受けた患者で偽陽性率が高いことが明らかにされた (77% vs 26%; $P<0.001$)⁷⁰。また別の研究では、IPI スコアが 3 未満の患者で

は PET-CT によるサーベイランスの陽性適中率が 56%であったのに対して、IPI スコアが 3 以上の患者では 80%であったことが報告され、初回治療後に CR が得られた大多数の患者では PET-CT によるサーベイランスの役割は非常に限定的であることが示唆された⁷¹。最近実施された別の多施設共同後方視的研究では、アントラサイクリン系薬剤をベースとする免疫化学療法を受けた DLBCL 患者 537 例の前方視的コホートを対象として、画像検査によるサーベイランスの有用性が評価され、治療終了後の予定フォローアップ来院時に施行する画像検査でのサーベイランスによって臨床症状の出現前に DLBCL の再発が検出された患者の割合がわずか 1.5% (537 人中 8 人) であったことが報告された⁷²。

再発の検出を目的とした画像検査によるルーチンサーベイランスが転帰を改善することを実証したエビデンスが得られていないことから、本 NCCN ガイドラインでは、初回治療後に CR が得られた I~II 期の患者に対して、ルーチンのサーベイランスを目的とする PET または CT の施行を推奨していない。初回治療後に寛解が得られた III~IV 期の患者については、本 NCCN ガイドラインでは、治療完了後最大 2 年間にわたり 6 ヶ月に 1 回を超えない頻度で CT を施行し、その後は臨床的に適応がない限り、ルーチンサーベイランスとしての画像検査は継続しないよう推奨している。サーベイランスとしての画像検査を施行する場合は、大多数の患者にとって PET/CT より CT の方が望ましい。

I~II 期に対する治療中および治療終了時の効果判定

治療計画に短期コースの治療とその後の RT が含まれる場合、RT の前に再度の PET を含めた再病期診断を行うべきであるが、これは、その結果によって RT の線量が変わってくるためである (本ガイドラインの「放射線療法の原則」を参照)。フルコースの治療については、治

療中の再病期診断で奏効が確認された場合も、予定した治療コースを完了する。

治療中の再病期診断で PR が確認された場合は、線量を高めた RT が適切となる (本ガイドラインの「放射療法の原則」の節を参照)。あるいは、再び生検検体を採取し、そこで陽性であれば、二次治療とその後の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (HDT/ASCT) に進むことも可能である。治療中の評価で PR と判定された患者は、臨床試験への参加が適切である。これらの 2 つの選択肢間の決定は、臨床的な根拠に基づいて判断される場合が多い。HDT/ASCT に適格でない患者には、RT が適切である。最良部分奏効 (very good partial response) がみられた場合には、高線量の RT も妥当な選択となる。難治性または一次治療で進行と判定された患者は、難治例または再発例として扱う。

治療が完了したら、直ちに治療終了時の再病期診断を行う。再病期診断を目的とする画像検査は、治療完了後 6~8 週間以内に行うべきである。治療終了時の再病期診断後は、CR が確認された患者には、定期的なフォローアップ (5 年間は 3~6 ヶ月毎、その後は年 1 回または臨床的に適応となり次第) が推奨される。このような患者では、CT によるフォローアップは臨床的に適応がある場合にのみ推奨される。効果が PR であった患者と無効または進行と判定された患者は、再発・難治例に関する記載に従って治療する。

III~IV 期に対する治療中および治療終了時の効果判定

治療中の病期診断 (R-CHOP-21 2~4 サイクルの終了後) で CR または PR が確認された場合も、R-CHOP 計 6 サイクルの予定されたコースを完了する。治療が完了したら、直ちに治療終了時の再病期診断を行う。再病期診断を目的とする画像検査は、治療完了後 6~8 週間以内に行うべきである。CR が確認された患者では、経過観察が望まし

い。一部の高リスク患者では、初診時の bulky mass に対する RT（カテゴリー2B）または一次治療としての HDT/ASCT による地固め療法を考慮してもよい（カテゴリー2B、第一寛解期における HDT/ASCT による地固め療法の役割について記載した次の節を参照）。CR が得られた患者には、定期的なフォローアップを実施する（5 年間は 3~6 ヶ月毎、その後は年 1 回または臨床的に適応となり次第）。このような患者では、CT によるフォローアップを治療完了後 2 年間は 6 ヶ月に 1 回を超えない頻度で実施し、その後は臨床的に適応となった際のみ実施すべきである。効果が PR（初回治療完了後）であった患者と無効または進行と判定された患者は、再発・難治例に関する記載に従って治療する。

第一寛解期における HDT/ASCT による地固め療法の役割

GELA によるランダム化試験である LNH87-2 試験では、寛解導入療法後に初回 CR が得られた DLBCL 患者に対して、逐次化学療法または HDT/ASCT のいずれかによる地固め療法が施行された⁷³。この試験では転帰の差は前方視的に認められなかったが、aalPI が high-intermediate risk/high risk の患者（n=236）を対象とした後方視的なサブセット解析により、high-intermediate risk/high risk のサブセットでは HDT/ASCT での 8 年 DFS 割合（55% vs 39%； $P=0.02$ ）および 8 年 OS 割合（64% vs 49%； $P=0.04$ ）が逐次化学療法と比較して有意に良好であったことが明らかにされた⁷³。この試験は、リツキシマブを含む寛解導入化学療法が登場する前に実施されたものである。

最近、いくつかのランダム化試験により、リツキシマブを含む一次免疫化学療法に続いて up-front で施行する HDT/ASCT の役割が前方視的に評価された。フランスの GOELAMS 075 試験では、60 歳以下の DLBCL 患者（評価可能症例 N=286）が 8 サイクルの R-CHOP-14 またはリツキシマブ+大量化学療法（R-HDT）に続いて ASCT を受ける治

療法にランダムに割り付けられた⁷⁴。3 年 PFS 割合および OS 割合がそれぞれ 76%と 83%となり、治療群間に有意な差は認められなかった⁷⁴。German High-Grade NHL Study Group によるランダム化試験では、60 歳以下のアグレッシブリンパ腫患者（評価可能症例 N=262）に対して、8 サイクルの CHOEP-14+6 回のリツキシマブ投与の併用（R-CHOEP-14）または 4 サイクルの MegaCHOEP+6 回のリツキシマブ投与+その後の ASCT（R-MegaCHOEP）による治療が施行された⁷⁵。R-CHOEP-14 群と R-MegaCHOEP 群との間で PFS（3 年 PFS 割合：それぞれ 74% vs 70%）または OS（3 年 OS 割合：それぞれ 85% vs 77%）に有意な差は認められなかった。aalPI が high-intermediate risk（スコア 2）であった患者では、R-CHOEP-14 での EFS 割合（75.5% vs 63.5%； $P=0.0509$ ）および OS 割合（91% vs 77.1%； $P=0.01$ ）が R-MegaCHOEP 群と比較して有意に良好であった⁷⁵。

Italian Lymphoma Foundation によるランダム化試験である DLCL04 試験では、65 歳以下の DLBCL 患者 399 人がリツキシマブを含む 2 つのレジメン（8 サイクルの R-CHOP-14 または 6 サイクルの R-MegaCHOP-14）による一次治療を単独または HDT/ASCT との併用で施行する 4 つの治療法にランダムに割り付けられた⁷⁶。3 年 PFS 割合は、HDT/ASCT 実施群の方が HDT/ASCT 非実施群と比較して有意に高かったが（70% vs 59%； $P=0.010$ ）、3 年 OS 割合（81% vs 78%； $P=0.556$ ）では 2 群間に有意な差は認められなかった。さらに、リツキシマブをベースとする 2 つの一次治療レジメン間でも、3 年 PFS 割合の有意な差は認められなかった。SWOG 9704 試験では、IPI が high-intermediate/high risk であった DLBCL 患者（N=253）が 5 サイクルの CHOP または R-CHOP による寛解導入療法に続いて初回寛解が得られた場合は 3 サイクルの R-CHOP または HDT/ASCT を施行する治療法にランダムに割り付けられた⁷⁷。HDT/ASCT 群の方が免疫化学療

法単独群と比較して2年PFS割合(69% vs 56%; $P=0.005$)が有意に高かったが、2年OS割合(それぞれ74% vs 71%)に有意な差は認められなかった。ただし、IPIがhigh riskの患者を対象とした後方視的なサブセット解析ではOSの改善が観察され、このサブグループではHDT/ASCTでの2年PFS割合が75%であったのに対し、免疫化学療法では41%で、2年OS割合はそれぞれ82%と63%であった⁷⁷。

以上の研究を総合しても、リツキシマブをベースとする一次免疫化学療法と比較して、HDT/ASCTをup-frontで行うことの有益性は認められなかった。有益となるのはIPIでhigh riskと判定された患者に限られると示唆されることから、更なる前方視的評価の実施が必要である。現時点で、up-frontでのHDT/ASCTの施行は一部の高リスクの状況(カテゴリー2B)または臨床試験の枠内でのみ推奨される。

再発・難治例

再発・難治性患者におけるHDT/ASCTの役割は、国際共同ランダム化第III相試験(PARMA試験)で明らかにされている⁷⁸。この試験では、1回目または2回目の再発後のDHAP(デキサメタゾン、シスプラチン、およびシタラビン)化学療法による寛解導入療法で反応が得られたDLBCL患者(N=109)が、追加でDHAP化学療法+RTを受ける群とRT+HDT/ASCTを受ける群にランダムに割り付けられた。移植群の方が非移植群と比較して5年EFS割合が有意に高く(46% vs 12%; $P=0.001$)、同様に5年OS割合も高かった(53% vs 32%; $P=0.038$)⁷⁸。この試験は、リツキシマブが使用可能になる前に実施されたものである。EBMT症例登録のデータを用いた最近の後方視的解析では、救済療法後に2回目のCRが得られた患者(N=470)におけるHDT/ASCTの役割が評価された⁷⁹。この解析では、25%の患者がASCTの前にリツキシマブを含む治療を受けていた。全患者におけるASCT後の5年DFSおよびOS割合は、それぞれ48%

と63%であった。ASCT後のDFS中央値は51ヵ月で、初回CRの持続期間(11ヵ月; $P<0.001$)よりも有意に長かった。過去にリツキシマブによる治療を受けた患者のサブグループ(中央値で未達 vs 10ヵ月; $P<0.001$)と一次治療後1年以内に再発した患者のサブグループ(中央値で47ヵ月 vs 6ヵ月; $P<0.001$)でも、ASCTでのDFSは初回CRの持続期間よりも有意に長かった⁷⁹。

二次治療の有効性は二次治療時点でのaIPIによって予測される^{80,81}。さらに、移植前のPET所見もHDT/ASCT後の予測因子として同定されている^{82,83}。移植前のPET陽性と化学療法抵抗性には、転帰不良との関連が報告されている^{84,85}。GEL-TAMOグループとABMTRが報告した試験結果からは、CRは得られていないものの化学療法感受性が維持されている患者にはHDT/ASCTを考慮すべきと示唆される⁸⁶⁻⁸⁸。

再発・難治性のDLBCL患者におけるHDT/ASCT前の二次治療として、いくつかの化学療法レジメンが評価されている⁸⁹⁻⁹⁴。しかしながら、そのいずれも望ましいレジメンとは認識されていない。外来治療としては、難治性のB細胞リンパ腫患者(N=28)においてリツキシマブとイホスファミド+カルボプラチン+エトポシドの併用(R-ICE)により71%のORR(CR割合は25%)が得られ、1年EFSおよびOS割合がそれぞれ60%および72%と推定された⁹²。再発・難治性DLBCL患者(N=34)を対象とした第II相試験では、R-ICEによるCR割合が53%となり、ICE単独の治療を受けた既存対照(27%)よりも有意に良好であった⁹³。ゲムシタビンベースの化学療法レジメンとリツキシマブの併用についても、再発・難治性DLBCL患者で有効であることが示されている⁹⁵⁻⁹⁸。再発・難治性DLBCL患者におけるリツキシマブ単剤での効果は小さく、状態の悪い高齢患者のみに使用される⁹⁹。

国際共同ランダム化グループ共同試験（CORAL 試験；N=477）では、再発・難治性 DLBCL 患者に対する二次治療として、R-ICE または R-DHAP に続いて化学療法感受性の患者全例に ASCT を施行する治療法が比較された^{100,101}。両治療群の成績に有意な差は認められなかった。ORR は R-ICE 後で 63%、R-DHAP 後で 64%であった。4 年 EFS 割合は R-ICE で 26%、R-DHAP で 34%となり（ $P=0.2$ ）、4 年 OS 割合はそれぞれ 43%と 51%であった（ $P=0.3$ ）¹⁰¹。したがって、どちらのレジメンも再発・難治性 DLBCL 患者に対する許容可能な選択肢である。注目すべきことに、R-CHOP による初回治療終了後 1 年未満で再発した患者の転帰は特に不良で、その 3 年 PFS 割合は 23%であった。さらに、MYC 再構成が認められた（*BCL2* および/または *BCL6* 再構成を同時に認めるかどうかは問わない）患者のサブグループでは、治療群に関係なく転帰が不良であった¹⁰²。4 年 PFS 割合は、MYC 再構成が認められる患者では 18%であったのに対し、MYC 再構成が認められない患者では 42%となり（ $P=0.032$ ）、4 年 OS 割合はそれぞれ 29%と 62%であった（ $P=0.011$ ）。MYC 再構成が認められる患者での 4 年 PFS 割合は、R-DHAP で 17%、R-ICE で 19%であり、OS 割合はそれぞれ 26%と 31%であった¹⁰²。これらのリスクの高い患者に対しては、新しいアプローチが必要である。興味深いことに、CORAL 試験のサブグループ解析（Bio-CORAL）によると、GC 表現型（Hans アルゴリズムに基づく）の患者では、R-DHAP によって PFS の改善（3 年 PFS 割合：52% vs R-ICE で 31%）が得られていた¹⁰³。このような差は、非 GC 表現型の患者では認められなかった（3 年 PFS 割合：R-DHAP で 32% vs R-ICE で 27%）¹⁰³。

CORAL 試験では、ASCT 後のリツキシマブ維持療法（1 年間にわたり 2 ヶ月毎に投与）の役割を評価することも計画されていた。ASCT 後にリツキシマブ維持療法群と経過観察群にランダムに割り付けられた患

者（ $n=242$ ）において、4 年 EFS 割合（ASCT 終了後）は両群間で同程度となり、リツキシマブ群で 52%、経過観察群で 53%であった¹⁰¹。増悪または再発がみられた患者の割合も両群で同程度であった。さらに、4 年 OS 割合にも統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ 61% vs 65%）。重篤な有害事象の頻度はリツキシマブ維持療法群の方が高かった。この試験によって ASCT 後のリツキシマブ維持療法が経過観察より有益ではないことが示されたことを考慮すると、この状況における維持療法を推奨することはできない¹⁰¹。

造血幹細胞移植に適格でないか移植後に再発した再発・難治性 DLBCL 患者については、ベンダムスチンとリツキシマブの併用（BR）がいくつかの試験で評価され、期待できる成績が得られている。再発・難治性のアグレッシブ NHL 患者（N=9；DLBCL 患者は $n=5$ ）を対象とした BR レジメンの小規模用量漸増試験では、BR レジメンにおけるベンダムスチンの用量を $90\text{mg}/\text{m}^2$ とした群（ $n=3$ ）で PR が 1 人に認められた一方、ベンダムスチンの用量を $120\text{mg}/\text{m}^2$ とした群（ $n=6$ ）では CR が 5 人、PR が 1 人に認められた¹⁰⁴。高齢の再発・難治性 DLBCL 患者（59 人；年齢中央値 74 歳；評価可能症例 48 人）では、BR 併用療法（ベンダムスチンの用量は $120\text{mg}/\text{m}^2$ ）による ORR が 45.8%（CR が 15.3%；PR が 30.5%）であった¹⁰⁵。奏効期間中央値と PFS 中央値は、それぞれ 17.3 カ月と 3.6 カ月であった。最も多くみられた grade 3 または 4 の毒性は骨髄抑制であった。再発・難治性 DLBCL 患者（N=59；年齢中央値 67 歳）を対象として最近実施された BR レジメン（ベンダムスチンの用量は $120\text{mg}/\text{m}^2$ ）の第 II 相試験では、ORR が 63%となり、37%の患者で CR が得られた¹⁰⁶。前治療数は 1~3 で、全例が ASCT に不適格と判定されていた（もしくは ASCT を受けていた）。ほぼすべての患者（97%）がリツキシマブを含むレジメンでの治療歴を有していた¹⁰⁶。BR レジメンでの PFS 中央値は約 7 カ月であ

った。最も多くみられた grade 3 または 4 の毒性は骨髄毒性で、好中球減少（76%）と血小板減少（22%）などがみられた¹⁰⁶。

リツキシマブ+ゲムシタビン+oxaliplatin で構成されるレジメン（R-GemOx）も、移植に不適格とされた再発・難治性 DLBCL 患者を対象として評価されている¹⁰⁷⁻¹⁰⁹。再発・難治性の B 細胞リンパ腫患者 46 人を対象としたパイロット研究では、大多数の患者（72%）が DLBCL であり、R-GemOx による ORR が 83% となり、半数の患者で CR が得られた¹⁰⁷。この研究での 2 年 EFS および OS 割合は、それぞれ 43% と 66% であった。その後の多施設共同第 II 相試験では、再発・難治性 DLBCL 患者 49 人が含まれ、R-GemOx による ORR は 61%（CR 44% + PR 17%）であった¹⁰⁹。5 年 PFS および OS 割合は、それぞれ 12.8% と 13.9% であった。

NCCN の推奨

再発時点で化学療法感受性のある再発・難治性患者では、HDT/ASCT が選択すべき治療法である。HDT/ASCT の適応がある再発・難治性 DLBCL 患者には、二次化学療法を単独またはリツキシマブとの併用（リツキシマブを含むレジメンの前治療で難治性と判定されたか否かに依存する）で施行すべきである。推奨されるレジメン（単独またはリツキシマブとの併用）には以下のものがある：

- DHAP（デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン）
- ESHAP（メチルプレドニゾロン、エトポシド、シタラビン、シスプラチン）
- GDP（ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン）
- GemOx（ゲムシタビン、oxaliplatin）
- ICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）
- MINE（ミトキサントロン、イホスファミド、メスナ、エトポシド）

二次化学療法のレジメンで CR または PR が得られた患者には、HDT/ASCT 単独または RT との併用による地固め療法をさらに考慮すべきである（CR 患者ではカテゴリ-1）。HDT/ASCT 前の IFRT は、良好な局所制御をもたらし、治療成績を改善することが示されている¹¹⁰。以前の病変部位に対する RT を造血幹細胞移植の前または後に追加することも可能である。同種造血幹細胞移植の選択肢も含めて、適切な臨床試験への参加を考慮してもよい。

HDT/ASCT に適格でない患者は、臨床試験の枠内で治療を受けるべきである。もしくは、適切な臨床試験がない状況では、リツキシマブ単剤、ベンダムスチン単剤またはリツキシマブとの併用¹¹¹、lenalidomide（非 GC 型の DLBCL 患者が対象）単剤またはリツキシマブとの併用¹¹²⁻¹¹⁶、もしくは dose-adjusted EPOCH^{117,118}、CEPP（シクロホスファミド、エトポシド、prednisone、プロカルバジン）⁴⁶、GDP^{95,119}、GemOx¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ などの多剤併用化学療法レジメン（単独またはリツキシマブとの併用）による治療が可能である。

HDT/ASCT 後に再発した患者は、臨床試験の枠内で治療を受けるべきであり、そうでなければ治療を個別化すべきである。ただし、連続 3 つのレジメンで進行と判定された患者では、長期の無病期間が認められた場合を除いて、現時点で利用可能な化学療法レジメンで追加の利益が得られる可能性は低い。再発・難治性の DLBCL 患者については、全例で臨床試験への登録を考慮すべきである。

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（PMBL）

PMBL は、組織学的に DLBCL と鑑別することのできる、明確な特徴をもった NHL の亜型である。年齢中央値が 35 歳であるように若年成人に多く発生する傾向があり、わずかではあるが女性に多くみられる^{120,121}。PMBL は胸腺 B 細胞から発生し、最初の発生部位から鎖骨上、

頸部、肺門リンパ節へ広がり、縦隔および肺に浸潤する¹²⁰。初回診断時に広範な節外病変を認めることは少なく、その頻度は約 4 分であるが、再発時にはより多くなる可能性がある¹²¹。縦隔腫瘍の急速な成長に関連した臨床症状として、上大静脈症候群、心膜液貯留、胸水などがみられる。

遺伝子発現プロファイリングにより PMBL は DLBCL とは別の疾患であることが示されており、PMBL の遺伝子発現パターンはむしろ古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) に類似している^{122,123}。PMBL は B 細胞抗原を発現しており、表面免疫グロブリンは認められない。PMBL は CD19+、CD20+、CD22+、CD21-、IRF4/MUM1+かつ CD23+であり、BCL2 と BCL6 の発現は一定でない。CD30 は 80%以上の症例で不均一な弱陽性となり、ときに CD15 の発現がみられる¹²¹。CD10 は 8~32%の症例で陽性となる。PMBL は HLA クラス I または II 分子の発現量が低いことも特徴とする。PMBL と CHL の特徴を複合的に示す縦隔グラーゾーンリンパ腫の症例がまれに認められる。PMBL でよくみられる細胞遺伝学的異常としては、染色体 9p24 (50~75%の患者で JAK2 を含む) および染色体 2p15 (転写因子 NF-κB ファミリーのメンバーをコードする c-REL を含む) の増幅や染色体 1p、3p、13q、15q および 17p の欠失などがある¹²¹。診断時点での PMBL の予後を判定する上での年齢調整 IPI の有用性は限られている^{120,124,125}。MSKCC の患者 141 人を対象とした後方視的解析では、節外病変部位が複数あることと初回治療の種類が EFS の予測因子であったが、OS の予測因子は初回治療の種類のみであった¹²⁴。

後方視的解析では、強力な化学療法レジメンは CHOP より有効性が高いと考えられ¹²⁵⁻¹²⁷、IFRT の追加に PFS の改善との関連が示されているが、これらの研究はリツキシマブ導入前の時代に実施されたものである^{128,129}。RT の役割については、ランダム化試験で前方視的に確認

する必要がある。ある後方視的研究では、MACOP-B または VACOP-B へのリツキシマブの追加は臨床成績の有意な差にはつながらなかったが、CHOP に追加した場合には成績が改善されるようであった^{125,130-132}。

R-CHOP による治療を受けた PMBL 患者 63 人の後方視的解析によると、一次治療での寛解導入不成功の割合が 21%で、予後不良因子は進行期と IPI スコアでの high risk であったことが明らかになった。これらのデータから、特に high risk の PMBL 患者において、化学療法の基本となる至適レジメンが R-CHOP であるかどうかについて疑問が提起されている¹³³。RT を併用しない dose-adjusted EPOCH-R レジメン (DA-EPOCH-R) に関する NCI による小規模な前方視的研究では、追跡期間中央値 4 年時点での EFS が 91%という、期待できる成績が示された。その後の NCI による第 II 相試験では、未治療の PMBL 患者 51 人を対象として、RT を併用しない DA-EPOCH-R (6~8 サイクル) + フィルグラスチムが前方視的に評価された⁴⁴。29%の患者が IV 期であった。DA-EPOCH-R 療法後には 2 人で残存する局所病変が、1 人で増悪が認められ、そのうち 2 人には縦隔に対する RT が必要となり、1 人では切除生検後に経過観察が行われた。追跡期間中央値 63 カ月時点での EFS および OS 割合は、それぞれ 93%と 97%であった。Grade 4 の好中球減少および血小板減少が、それぞれ 50%および 6%の治療サイクルで認められた。発熱性好中球減少症による入院が 13%の治療サイクルで認められた⁴⁴。この試験では、DA-EPOCH-R が PMBL 患者に対して非常に有効なレジメンであり、大多数の患者で RT の必要性が回避されることが示された。理想的には、これらの観察結果をより大規模な前方視的研究で確認すべきである。

CHOP 類似レジメンを単独またはリツキシマブとの併用で評価したランダム化試験である MInT における PMBL 患者のサブグループ (N=

87) を対象とした解析では、リツキシマブの追加により CR 割合 (80% vs リツキシマブ非併用群で 54%; $P=0.015$) と 3 年 EFS 割合 (78% vs 52%; $P=0.012$) が有意に改善したが、OS 割合 (89% vs 78%; $P=0.158$) では有意な改善が認められなかった¹³¹。PMBL 患者を観察期間中央値で 62 ヶ月にわたり追跡した最近の報告では、5 年時点でもリツキシマブ併用群の高い EFS 割合 (79% vs 47%; $P=0.011$) が維持されていた¹³⁴。5 年 PFS 割合 (90% vs 60%; $P=0.006$) もリツキシマブ群で有意に高く、5 年 OS 割合 (90% vs 78%) では有意な差は認められなかったが、この試験の DLBCL 患者での OS と同程度であった (リツキシマブ併用群で 92% vs 非併用群で 81%; $P<0.001$)¹³⁴。ただし、MInT 試験では IPI スコアが 0~1 の low risk の若年患者のみが対象とされていた。Dose-dense R-CHOP に続いて ICE による地固め療法 (RT は併用しない) を施行する治療も PMBL 患者に非常に有効であり、MInT での R-chemotherapy に関する前述の解析結果と同程度の成績であった¹³⁵。追跡期間中央値 3 年の時点で、生存例における OS および PFS 割合がそれぞれ 88% と 78% であった¹³⁵。

ランダム化試験が実施されていないため、PMBL 患者に対する至適な一次治療については、NHL の他の亜型よりも多くの議論がある。しかしながら、入手可能なデータに基づくと、一次治療の選択肢として以下のレジメンが挙げられる。

- R-CHOP (6 サイクル) + RT
- Dose-adjusted R-EPOCH (6 サイクル)⁴⁴ + 残存局所病変に対する RT
- R-CHOP (4 サイクル) とその後の ICE (3 サイクル) ±RT (カテゴリー 2B)¹³⁵

治療終了時の PET-CT は必須と考えられており、治療終了時の PET-CT が陰性で、かつ初診時に bulky mass がなかった場合は、経過観察としてもよい。縦隔の残存腫瘍がよくみられる。初回治療が R-CHOP であった患者で、特に原発腫瘍で FDG の取込み活性の高い状態が持続している場合は、RT による地固め療法を考慮することができる。より強力な治療 (例えば、dose-adjusted EPOCH-R) の施行後に PET-CT 陰性となった患者では、経過観察が適切な場合がある。PET-CT が陽性となり、追加治療を検討している場合は、生検が推奨される。

グレーゾーンリンパ腫

グレーゾーンリンパ腫とは、異なるリンパ腫の亜型を代表する組織学のおよび臨床的特徴が重複してみられる、一群のリンパ腫を指す用語である¹³⁶。大細胞型 B 細胞リンパ腫の文脈におけるグレーゾーンリンパ腫は、2008 年 WHO 分類の「DLBCL と古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) の中間的特徴を有する分類不能の B 細胞リンパ腫」に該当する^{134,136-138}。その他の類義語として、ホジキン様未分化大細胞リンパ腫 (Hodgkin-like anaplastic large cell lymphoma) などがある。グレーゾーンリンパ腫の患者では、縦隔病変を認める場合もあれば、認めない場合もある。臨床的には、縦隔グレーゾーンリンパ腫患者では大きな前縦隔腫瘍が認められ、鎖骨上リンパ節浸潤を伴う場合もある。これらの縦隔リンパ腫は、20~40 歳の若年成人男性により多くみられる^{136,137,139}。縦隔以外のグレーゾーンリンパ腫患者については、縦隔グレーゾーンリンパ腫患者よりも年齢が高く、進行期および IPI スコアで high risk である頻度が高い傾向が示されている¹⁴⁰。グレーゾーンリンパ腫の形態像は、びまん性に線維化を来した間質に多形性細胞がシート状に増殖することを特徴とし、典型的には PMBL の細胞より大型で多形性が強く、ときに凹窩細胞

(lacunar cell) やホジキン様細胞に類似することがある¹³⁸。好中球浸潤を伴わない壊死がしばしば認められる^{134,137,138}。

免疫表現型は典型的なものではなく、PMBL と CHL の中間的な特徴を示すことが多い。一般に、CD45 が陽性となることが多く、CD15、CD20、CD30 および CD79a も高頻度で陽性となる。CD10 および ALK は通常陰性である。PAX5、BOB.1、OCT-2 などの B 細胞転写因子は陽性であることが多い^{137,138,141}。BCL6 の発現は一定でない。EBV は陰性であることの方が多い^{136,137}。形態像がより PMBL に類似している場合は、CD20 陰性、CD15 陽性または EBV 陽性であることにより、グレーゾーンリンパ腫が示唆される。形態像がより CHL に類似している場合は、CD20 (および/または他の B 細胞マーカー) が強陽性かつ CD15 が陰性であることにより、グレーゾーンリンパ腫が示唆される¹³⁷。縦隔グレーゾーンリンパ腫、PMBL、CHL および DLBCL の患者からマイクロダイセクション法により採取した腫瘍細胞の、DNA メチル化分析によるエピジェネティック変異について評価した研究では、PMBL と CHL の間で CpG 標的のメチル化の特徴 (低メチル化部位と高メチル化部位) が明確に異なることが示された¹⁴²。グレーゾーンリンパ腫患者のメチル化プロファイルは、PMBL と CHL の中間であったが、DLBCL 患者とは明確に異なっていた。各リンパ腫間でメチル化の状態が異なっていることが特定された 235 個の CpG 標的のうち 22 の標的を用いると、PMBL と CHL の症例を容易に鑑別でき、グレーゾーンリンパ腫では両方の特徴が重複して認められた。この研究の著者らは、縦隔グレーゾーンリンパ腫に固有のエピジェネティックな特徴により、2008 年 WHO 分類で独立した疾患単位として分類されたことの妥当性が確認されたと結論した¹⁴²。

グレーゾーンリンパ腫は、PMBL や CHL と比較して予後不良とみられることから、その治療には困難を伴う^{138,141,143}。グレーゾーンリンパ

腫患者の管理については標準治療やコンセンサスが得られていないが、DLBCL 患者に用いられるレジメンでの多剤併用化学療法に限局性病変に対する RT を追加する治療が一般的に施行されており、一部の報告によると、グレーゾーンリンパ腫は CHL に用いられる化学療法レジメンに抵抗性を示す傾向があると示唆される^{139,144}。CD20 の発現が認められる腫瘍には一般にリツキシマブの追加が推奨される。少数の縦隔グレーゾーンリンパ腫患者 (n=11) を対象として 6~8 サイクルの DA-EPOCH-R を評価した研究では、4 年 PFS 割合が 30%、4 年 OS 割合が 83%であった¹⁴⁴。これらの成績は、同試験における PMBL 患者の集団 (n=35) より不良のようであり、DA-EPOCH-R による治療を受けた PMBL 患者における 4 年 PFS および OS 割合はともに 100%であった。さらに、グレーゾーンリンパ腫患者の半数で縦隔に対する RT が必要であった¹⁴⁴。従来の化学療法レジメンによる治療を受けたグレーゾーンリンパ腫患者で成績が明らかに不良であったことを考慮すると、RT が可能な限局期患者に対しては、地固め療法としての RT を強く考慮すべきである。

グレーゾーンリンパ腫患者については、この種のリンパ腫の治療経験を豊富に有する癌センターにおいて、望ましくは適切な臨床試験の枠内で管理するのが最善である。適切な臨床試験がない場合は、DA-EPOCH-R などの強力なレジメン (必要に応じて局所病変に対する縦隔 RT を併用する) を考慮してもよい。

参考文献

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-3918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676951>.
3. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504078>.
4. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009;15:5494-5502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706817>.
5. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* 2011;29:200-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135273>.
6. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009;114:3533-3537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704118>.
7. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010;28:3360-3365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498406>.
8. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117:2319-2331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119107>.
9. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118770>.
10. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica* 2007;92:1335-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024371>.
11. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460-3467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665537>.
12. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851565>.
13. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol* 2001;54:737-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577117>.
14. Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. *J Clin Pathol* 1992;45:1105-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1479037>.

15. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8141877>.
16. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264230>.
17. 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 Engl J Med* 1998;339:21-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647875>.
18. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 2002;20:197-204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773170>.
19. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22:3032-3038. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15210738>.
20. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007;25:787-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228021>.
21. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-2263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413640>.
22. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648042>.
23. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-1022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940214>.
24. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:1197-1205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788496>.
25. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1858-1867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118442>.
26. 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* 1993;328:1002-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680764>.
27. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807147>.

28. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867204>.
29. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-2045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20548096>.
30. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with rituximab for intermediate or high-risk Non-hodgkin's lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial in elderly patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups [abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract 16. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/16>.
31. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3121-3127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754935>.
32. Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol* 2003;21:2466-2473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829664>.
33. Halaas JL, Moskowitz CH, Horwitz S, et al. R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: feasibility and preliminary efficacy. *Leuk Lymphoma* 2005;46:541-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019482>.
34. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016643>.
35. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226581>.
36. Pfreundschuh M, Ziepert M, Zeynalova S, et al. Six versus eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without R in elderly patients (pts) with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Seven-year FU of the RICOVER-60 trial of the DSHNHL [abstract 8029]. *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract 8029. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8029.
37. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381:1817-1826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615461>.
38. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:525-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578722>.
39. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482186>.

40. Peyrade F, Fain O, Fabiani B, et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(15_suppl):Abstract 8536. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8536.
41. Purroy N, Lopez A, Vallespi T, et al. Dose-adjusted epoch plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B-cell lymphoma. A phase 2 study conducted by the Spanish PETHEMA Group [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2701. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2701>.
42. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. J Clin Oncol 2008;26:2717-2724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378569>.
43. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. Haematologica 2012;97:758-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133772>.
44. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;368:1408-1416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574119>.
45. Petrich AM, Cassaday RD, Press OW, et al. Impact Of Induction Regimen and Consolidative Stem Cell Transplantation In Patients With Double Hit Lymphoma (DHL): A Large Multicenter Retrospective Analysis. Blood 2013;122:640. Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/640.abstract>.
46. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1990;76:1293-1298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2207307>.
47. Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. Haematologica 2002;87:822-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161358>.
48. Visani G, Guiducci B, D'Adamo F, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (CDOP) plus rituximab is effective and well tolerated in poor performance status elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2005;46:477-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621843>.
49. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2006;47:2174-2180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071492>.
50. Bessell EM, Burton A, Haynes AP, et al. A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14:258-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562653>.
51. Bezwoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. Novantrone International Study Group. Eur J Cancer 1995;31A:903-911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7646919>.

52. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Michalis E, et al. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:635-644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769340>.
53. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2530-2539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595704>.
54. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): excellent outcome in diffuse large b cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 408. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/408>.
55. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2007;18:541-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164228>.
56. Laskin JJ, Savage KJ, Voss N, et al. Primary paranasal sinus lymphoma: natural history and improved outcome with central nervous system chemoprophylaxis. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1721-1727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263574>.
57. Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol* 2009;89:577-583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19353238>.
58. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:20-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506165>.
59. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4283-4290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564149>.
60. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000;39:543-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342337>.
61. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1356-1363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196360>.
62. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376-1381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860666>.
63. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol* 2009;20:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074215>.
64. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1896-1903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212248>.
65. Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients

treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. Blood 2012;119:2066-2073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234681>.

66. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2003;44:123-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691151>.

67. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. Ann Oncol 2006;17:909-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672295>.

68. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1781-1787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273712>.

69. Petrusch U, Samaras P, Haile SR, et al. Risk-adapted FDG-PET/CT-based follow-up in patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy. Ann Oncol 2010;21:1694-1698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139151>.

70. Avivi I, Zilberlicht A, Dann EJ, et al. Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. Am J Hematol 2013;88:400-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423884>.

71. Cheah CY, Hofman MS, Dickinson M, et al. Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. Br J Cancer 2013;109:312-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23807169>.

72. Thompson CA, Maurer MJ, Ghesquieres H, et al. Utility of post-therapy surveillance scans in DLBCL [abstract]. J Clin Oncol

2013;31:Abstract 8504. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8504.

73. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. J Clin Oncol 2000;18:3025-3030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944137>.

74. Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T, et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial [abstract]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8003. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8003.

75. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). Lancet Oncol 2012;13:1250-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168367>.

76. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, et al. Rituximab Dose-Dense Chemotherapy Followed by Intensified High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation (HDC+ASCT) Significantly Reduces the Risk of Progression Compared to Standard Rituximab Dose-Dense Chemotherapy As First Line Treatment in Young Patients with High-Risk (aa-IP1 2-3) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Final Results of Phase III Randomized Trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). ASH Annual Meeting Abstracts 2012;120:688-. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/2/1/688>.

77. Stiff PJ, Unger JM, Cook J, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP {+/-} R for eight cycles to CHOP {+/-} R for six cycles followed by

autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) [abstract 8001]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8001. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8001.

78. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995;333:1540-1545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477169>.

79. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:788-793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005647>.

80. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2003;102:1989-1996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676776>.

81. Lerner RE, Thomas W, Defor TE, et al. The International Prognostic Index assessed at relapse predicts outcomes of autologous transplantation for diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma in second complete or partial remission. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:486-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382255>.

82. Derenzini E, Musuraca G, Fanti S, et al. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2008;113:2496-2503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833583>.

83. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Blood 2003;102:53-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609836>.

84. Trneny M, Bosly A, Bouabdallah K, et al. Independent predictive value of PET-CT pre transplant in relapsed and refractory patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) included in the CORAL study [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 881. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/881>.

85. Hoppe BS, Moskowitz CH, Zhang Z, et al. The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2009;43:941-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139730>.

86. Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriando A, et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. Annals of Oncology 2003;14:140-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488306>.

87. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. Annals of Oncology 2004;15:1504-1509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367411>.

88. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive Non-hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous Blood and Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol 2001;19:406-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208832>.

89. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year

follow-up study. J Clin Oncol 1994;12:1169-1176. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201379>.

90. Joyce RM, Regan M, Ottaway J, et al. A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:21-27. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736227>.

91. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:i5-10. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736224>.

92. Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:17-20. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736226>.

93. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;103:3684-3688. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739217>.

94. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Invest 2006;24:593-600. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982464>.

95. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). Cancer

2004;101:1835-1842. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386331>.

96. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol 2008;80:127-132. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005385>.

97. Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated out-patient salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Hodgkin lymphoma (HL). Blood 2010;116:113. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/113>.

98. Cultrera JL, Liu J, Liboy I, et al. A Phase II study of gemcitabine, rituximab, and oxaliplatin in combination for relapsed/refractory non-hodgkin's lymphomas [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 2879. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2879>.

99. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. Blood 1998;92:1927-1932. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731049>.

100. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era J Clin Oncol 2010;28:4184-4190. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832>.

101. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma. J

Clin Oncol 2012;30:4462-4469. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091101>.

102. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, et al. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. Blood 2012;119:4619-4624. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408263>.

103. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. J Clin Oncol 2011;29:4079-4087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947824>.

104. Ogura M, Ando K, Taniwaki M, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma(6). Cancer Sci 2011;102:1687-1692. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21624007>.

105. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 2014;93:403-409. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955074>.

106. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:2103-2109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650408>.

107. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 2007;18:1363-1368. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496309>.

108. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009;64:907-916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219604>.

109. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica 2013;98:1726-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23753028>.

110. Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and toxicity. J Clin Oncol 2008;26:1858-1864. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332466>.

111. Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:1285-1289. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181253>.

112. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4952-4957. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606983>.

113. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. Cancer 2011;117:5058-5066. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21495023>.

114. Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab in Elderly Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase 2 Trial. Clin

Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11:462-466. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859554>.

115. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral Lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902-1909. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545991>.

116. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013;24:2892-2897. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030098>.

117. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054436>.

118. Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998858>.

119. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578815>.

120. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *Am J Surg Pathol* 1996;20:877-888. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669537>.

121. Faris JE, LaCasce AS. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:125-133. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367254>.

122. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198:851-862. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975453>.

123. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:3871-3879. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933571>.

124. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol* 2005;130:691-699. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115124>.

125. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 2006;17:123-130. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236753>.

126. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004;90:372-376. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735179>.

127. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002;87:1258-1264. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12495899>.

128. De Sanctis V, Finolezzi E, Osti MF, et al. MACOP-B and involved-field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1154-1160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472357>.
129. Mazzarotto R, Boso C, Vianello F, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of intensive chemotherapy regimens (MACOP-B/VACOP-B) plus involved field radiotherapy on 53 patients. A single institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:823-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379431>.
130. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:381-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858058>.
131. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011;22:664-670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724576>.
132. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Oncologist* 2012;17:239-249. Available at:
133. Soumerai JD, Hellmann MD, Feng Y, et al. Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone is associated with a high rate of primary refractory disease. *Leuk Lymphoma* 2014;55:538-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23734654>.
134. Witzens-Harig M, Ho AD, Kuhnt E, et al. Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Treated with CHOP-Like Chemotherapy with or without Rituximab: 5-Year Results of the Mabthera International Trial Group (MInT) Study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 1612. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/1612>.
135. Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:420. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/420>.
136. Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, et al. Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. *J Hematop* 2009;2:211-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20309430>.
137. Jaffe ES, Stein H, Swerdlow SH, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:267-268.
138. Hoeller S, Copie-Bergman C. Grey zone lymphomas: lymphomas with intermediate features. *Adv Hematol* 2012;2012:460801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548066>.
139. Gualco G, Natkunam Y, Bacchi CE. The spectrum of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a description of 10 cases. *Mod Pathol* 2012;25:661-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222636>.
140. Kanakry JA, Sehn LH, Feldman T, et al. Gray Zone Lymphoma (GZL) With Features Intermediate Between Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Large Retrospective Multicenter Analysis Of Clinical Characteristics,

Treatment, Outcomes, and Prognosis In The Current Era. Blood 2013;122:847. Available at:
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/847.abstract>.

141. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2005;29:1411-1421. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224207>.

142. Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Haematologica 2011;96:558-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454882>.

143. Garcia JF, Mollejo M, Fraga M, et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. Histopathology 2005;47:101-110. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982329>.

144. Dunleavy K, Pittaluga S, Tay K, et al. Comparative Clinical and Biological Features of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (PMBL) and Mediastinal Grey Zone Lymphoma (MGZL) [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 106. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/106>.