



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

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

# 濾胞性リンパ腫

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<sup>b</sup>

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（プレパラート）について血液病理の専門家による再評価を行う。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。
- 穿刺吸引細胞診（FNA）またはコア針生検単独は一般にリンパ腫の初回診断には適さない。リンパ節に容易に到達できず、切除または切開生検が行えない特定の状況では、鑑別診断に適した補助的検査法（免疫組織化学 [IHC]、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、主要な転座の FISH）と併せて針生検と FNA を併用することで、診断に十分としてもよい。FNA の検体で組織学的悪性度を判定することはできない。
- 確定診断に十分な免疫表現型検査<sup>c,d</sup>
  - ▶ IHC パネル：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2<sup>e</sup>、BCL6、cyclin D1、CD21、または CD23、もしくは
  - ▶ 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、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

特定の状況で有用:

- 以下を検出する分子遺伝学的解析：抗原受容体遺伝子の再構成、BCL2 再構成<sup>e</sup>
- 細胞遺伝学的検査または FISH：t(14;18)、BCL6 再構成<sup>e</sup>
- IHC パネル：Ki-67<sup>f</sup>；grade 3 の FL では、IRF4/MUM1

[精査 \(FOLL-2\)  
を参照](#)

<sup>a</sup> Grade 1~2 の濾胞性リンパ腫。Grade 3 の濾胞性リンパ腫については多くの議論がある。濾胞性リンパ腫における Grade 3a と Grade 3b の区別については、これまでに臨床的な意義は示されていない。ただし、grade 3 の FL に対する既存の管理方針に関しては議論がある。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、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) として治療する医師もいる。Grade 3 の濾胞性リンパ腫は、一般的には [NCCN びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫ガイドライン \(BCEL-1\)](#) に従って治療されている。濾胞性リンパ腫の grade にかかわらず、DLBCL の領域が認められる場合は、DLBCL と診断した上で DLBCL として治療すべきである。

<sup>b</sup> 胚中心細胞型または濾胞中心細胞型の表現型を示すことは、濾胞性リンパ腫と同義ではなく、バーキットリンパ腫と一部の DLBCL でも認められる。

<sup>c</sup> 典型的な免疫表現型：CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CD20+、cyclin D1-、BCL6+。まれに濾胞性リンパ腫で CD10- または BCL2- となる症例もある。

<sup>d</sup> [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。

<sup>e</sup> BCL2 再構成と t(14;18) をいずれも認めない若年の限局例では、小児型濾胞性リンパ腫の可能性を考慮する。小児型濾胞性リンパ腫の診断評価には、BCL6 再構成の分析が有用となりうる。

<sup>f</sup> Ki-67 proliferation fraction が 30% を超えると、よりアグレッシブな臨床経過をたどりやすいことを示した報告が複数あるが、この所見を治療決定の指針にすべきとするエビデンスは得られていない。

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。

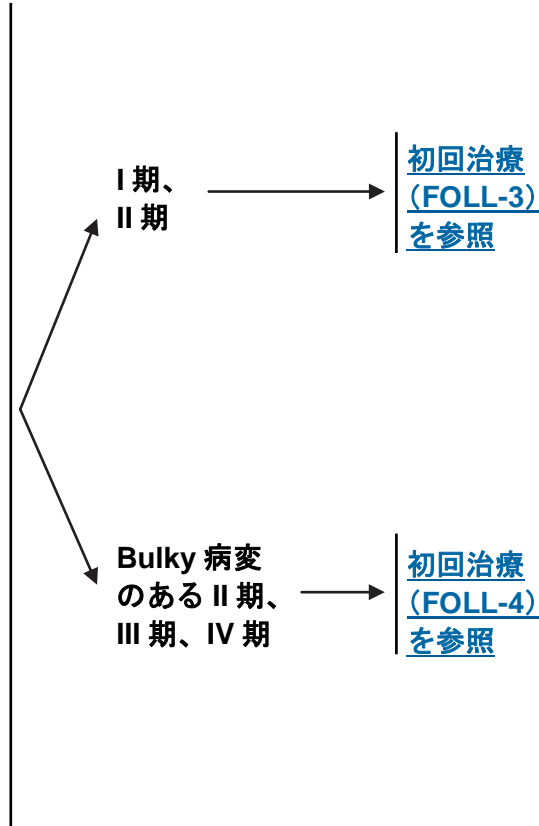
精査

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
- β2 ミクログロブリン
- 生化学検査（comprehensive metabolic panel）
- B 型肝炎検査<sup>g</sup>
- 診断に堪える胸部/腹部/骨盤の造影 CT および/または PET-CT
- 臨床病期が I~II 期であることを確認するための骨髄生検+骨髄穿刺<sup>h</sup>
- 妊娠可能年齢の女性では妊娠検査（化学療法を予定している場合）

一部の症例で有用：

- 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）
- 頸部 CT
- 尿酸
- 妊孕性の問題および精子保存に関する話し合い
- 蛋白分画および/または免疫グロブリン定量
- C 型肝炎検査



<sup>a</sup> Grade 1~2 の濾胞性リンパ腫。Grade 3 の濾胞性リンパ腫については多くの議論がある。濾胞性リンパ腫における Grade 3a と Grade 3b の区別については、これまでに臨床的な意義は示されていない。ただし、grade 3 の FL に対する既存の管理方針に関しては議論がある。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。Grade 3 の濾胞性リンパ腫は、一般的には [NCCN びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫ガイドライン \(BCEL-1\)](#) に従って治療されている。濾胞性リンパ腫の grade にかかわらず、DLBCL の領域が認められる場合は、DLBCL と診断した上で DLBCL として治療すべきである。

<sup>g</sup> 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。陽性であった場合は、B 型肝炎ウイルス量を測定し、消化器専門医にコンサルトする。

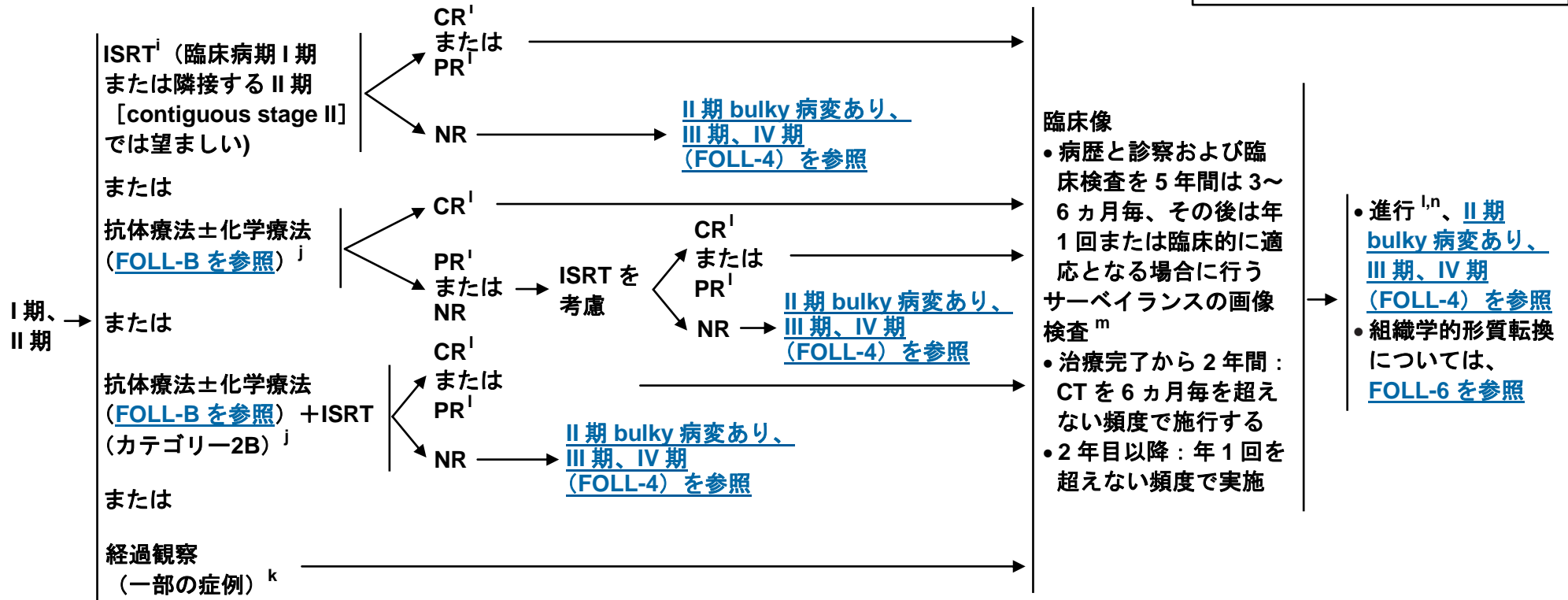
<sup>h</sup> 両側または片側で 1.6cm を超える長さの針生検を施行する。放射免疫療法を考慮している場合は、両側での針生検が推奨され、病理医は全体での細胞成分の割合と骨髄に浸潤したリンパ腫細胞成分の割合を報告すべきである。初回治療を経過観察とする場合は、骨髄生検を延期してもよい。

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 初回治療 治療に対する反応

モノクローナル抗体とウイルスの再活性化 (NHODG-B) を参照



<sup>i</sup> 放射線療法の原則 (NHODG-D) を参照。

<sup>j</sup> 化学療法または照射野を広げた放射線療法を開始することで、治療成功生存期間 (FFS) を延長できるが、全生存期間の延長はこれまで示されていない。これらの治療法は任意である。

<sup>k</sup> 病巣部放射線療法 (involved-site radiation therapy : ISRT) で想定される毒性が想定される臨床効果を上回る状況では、経過観察が適切となりうる。

<sup>l</sup> 非ホジキンリンパ腫の Lugano 治療効果判定規準 (NHODG-C) を参照。

<sup>m</sup> 臨床的な適応がある場合は必ず画像検査を施行すべきである。経過観察の画像検査については、考察のコンセンサスに基づく画像検査の推奨に関するセクションを参照。

<sup>n</sup> 進行と判定された患者では組織学的形質転換の可能性を考慮する。特に LDH 値の上昇、単一部位での不釣り合いな増大、節外病変の発生、または新たな B 症状の出現が認められる場合は、強く疑うこと。臨床的に組織学的形質転換が疑われる場合は、組織学的形質転換が疑われる領域の同定に FDG-PET が有用となりうる。FDG-PET で FDG 集積の著明な不均一または強い集積部位が認められる場合は、組織学的形質転換を示している可能性があり、FDG 集積が最も高い領域を対象として生検を施行すべきである。組織学的形質転換を診断する上では、機能的画像検査を生検の代わりとすることはできない。組織学的形質転換が組織学的に確認された場合は、アントラサイクリン系薬剤をベースとする治療を施行する。  
組織学的形質転換の管理 (FOLL-6) を参照。

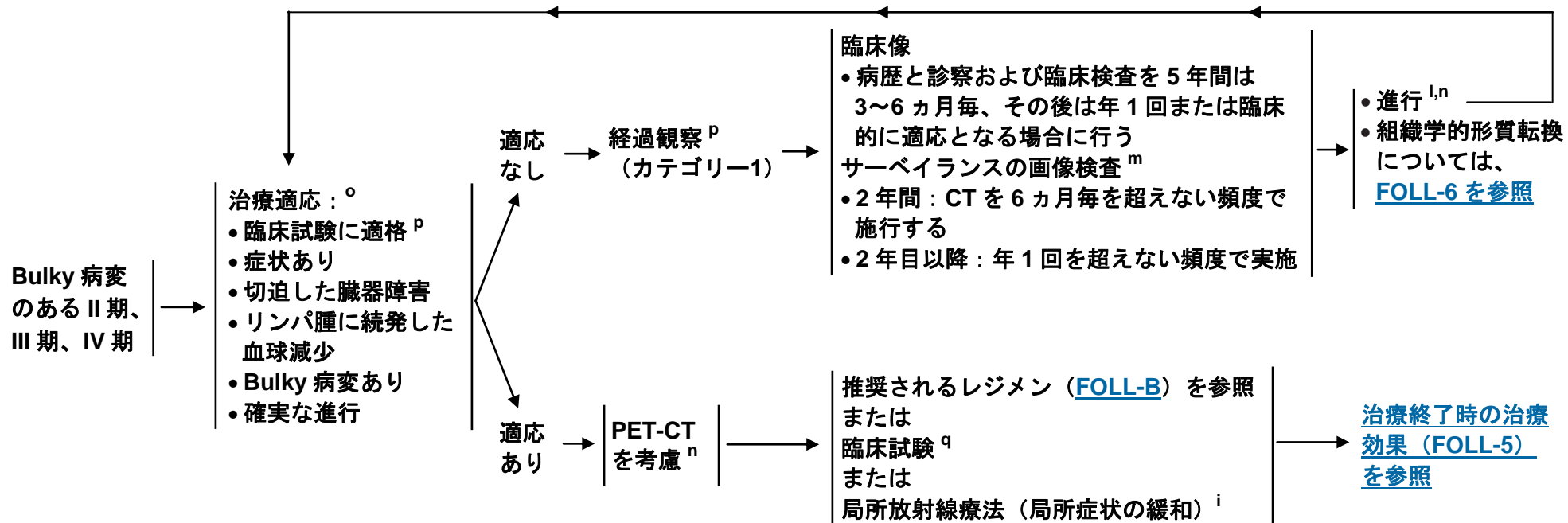
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

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。

病期

初回治療

モノクローナル抗体とウイルスの再活性化 (NHODG-B) を参照



<sup>i</sup> 放射線療法の原則 (NHODG-D) を参照。

<sup>l</sup> 非ホジキンリンパ腫の Lugano 治療効果判定規準 (NHODG-C) を参照。

<sup>m</sup> 臨床的な適応がある場合は必ず画像検査を施行すべきである。経過観察の画像検査については、考察のコンセンサスに基づく画像検査の推奨に関するセクションを参照。

<sup>n</sup> 進行と判定された患者では組織学的形質転換の可能性を考慮する。特に LDH 値の上昇、単一部位での不釣り合いな増大、節外病変の発生、または新たな B 症状の出現が認められる場合は、強く疑うこと。臨床的に組織学的形質転換が疑われる場合は、組織学的形質転換が疑われる領域の同定に FDG-PET が有用となりうる。FDG-PET で FDG 集積の著明な不均一または強い集積部位が認められる場合は、組織学的形質転換を示している可能性があり、FDG 集積が最も高い領域を対象として生検を施行すべきである。組織学的形質転換を診断する上では、機能的画像検査を生検の代わりとすることはできない。組織学的形質転換が組織学的に確認された場合は、アントラサイクリン系薬剤をベースとする治療を施行する。**組織学的形質転換の管理 (FOLL-6) を参照。**

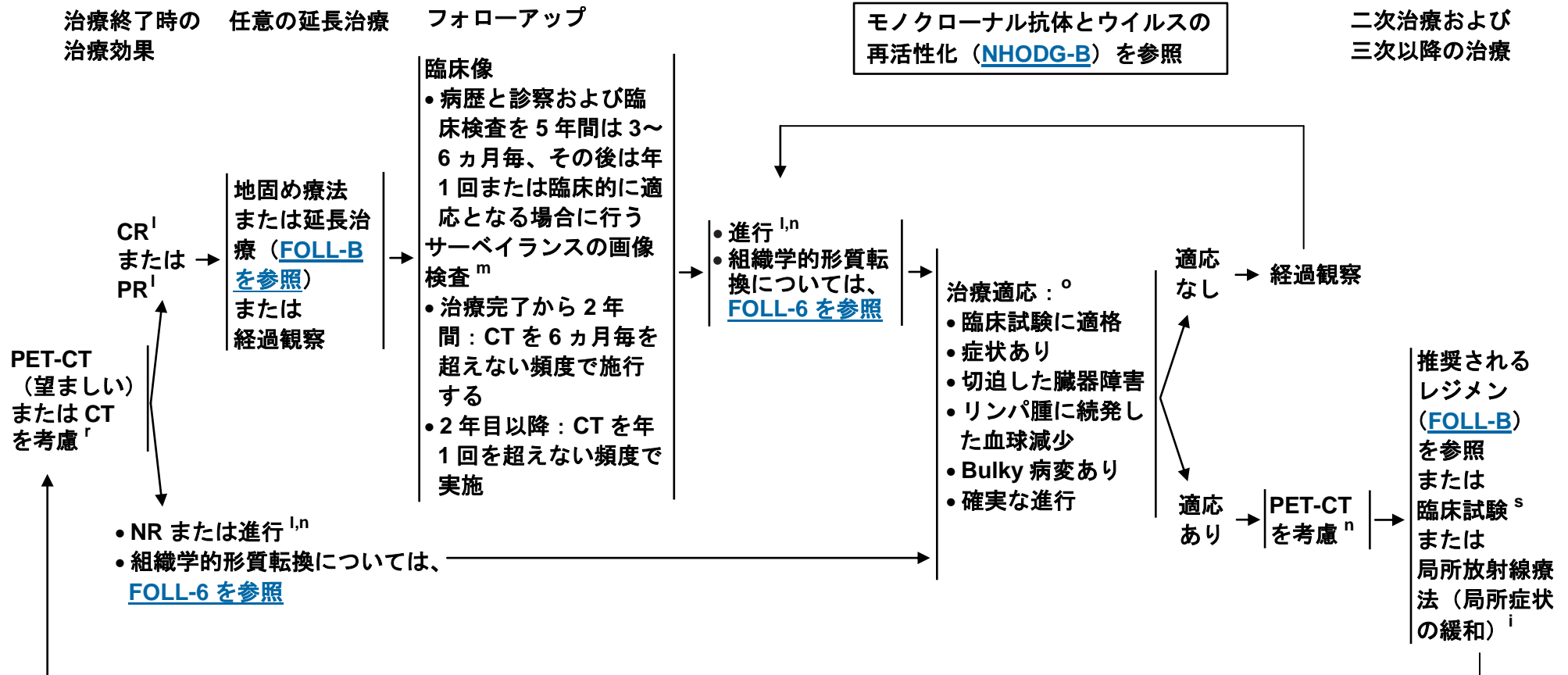
<sup>o</sup> GELF 規準 (FOLL-A) を参照。

<sup>p</sup> 経過観察中の患者に対して適切な臨床試験を考慮する。

<sup>q</sup> 従来の治療法では治癒が望めないことを考慮して、一次治療から試験的な治療を考慮する。

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。



<sup>i</sup> 放射線療法の原則 ([NHODG-D](#)) を参照。

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

<sup>m</sup> 臨床的な適応がある場合は必ず画像検査を施行すべきである。経過観察の画像検査については、考察のコンセンサスに基づく画像検査の推奨に関するセクションを参照。

<sup>n</sup> 進行と判定された患者では組織学的形質転換の可能性を考慮する。特に LDH 値の上昇、単一部位での不釣り合いな増大、節外病変の発生、または新たな B 症状の出現が認められる場合は、強く疑うこと。臨床的に組織学的形質転換が疑われる場合は、組織学的形質転換が疑われる領域の同定に FDG-PET が有用となりうる。

FDG-PET で FDG 集積の著明な不均一または強い集積部位が認められる場合は、組織学的形質転換を示している可能性があり、FDG 集積が最も高い領域を対象として生検を施行すべきである。組織学的形質転換を診断する上では、機能的画像検査を生検の代わりとすることはできない。組織学的形質転換が組織学的に確認された場合は、アントラサイクリン系薬剤をベースとする治療を施行する。[組織学的形質転換の管理 \(FOLL-6\)](#) を参照。

<sup>o</sup> [GELF 規準 \(FOLL-A\)](#) を参照。

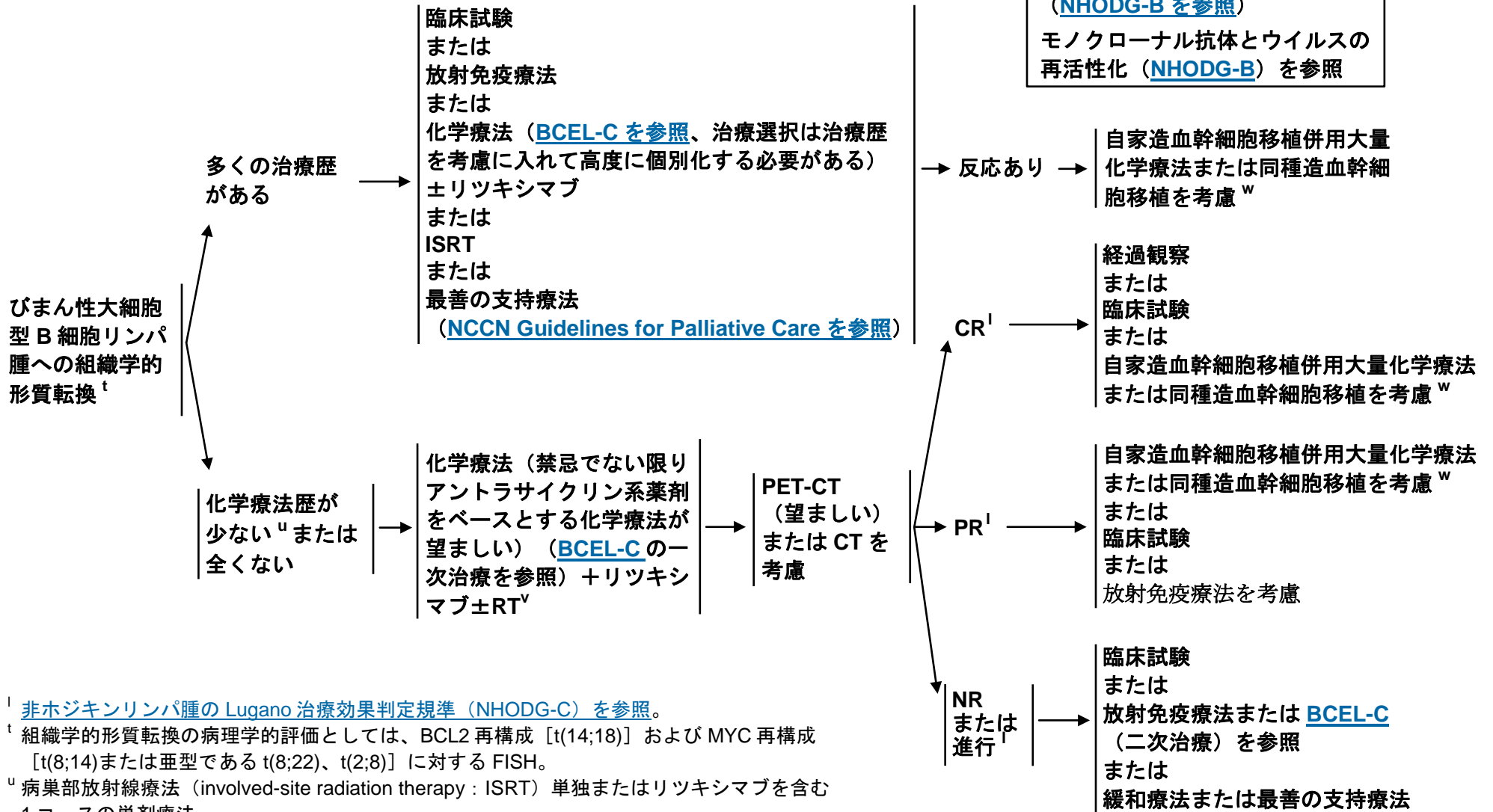
<sup>r</sup> PET 陽性での PR では PFS が短い (考察を参照)、この時点での追加治療は予後を変化させるかは示されていない。

<sup>s</sup> 臨床試験では、新しい薬剤、レジメンまたは移植を用いることがある。

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。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫への組織学的形質転換



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

<sup>t</sup> 組織学的形質転換の病理学的評価としては、BCL2 再構成 [t(14;18)] および MYC 再構成 [t(8;14)または亜型である t(8;22)、t(2;8)] に対する FISH。

<sup>u</sup> 病巣部放射線療法 (involved-site radiation therapy : ISRT) 単独またはリツキシマブを含む 1 コースの単剤療法。

<sup>v</sup> 局所領域の組織学的形質転換には、放射線療法の追加を考慮する。

<sup>w</sup> この治療は臨床試験として施行することが強く推奨される。

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。

### GELF 規準<sup>a,b</sup>

- 長径 3cm 以上の腫大リンパ節があるリンパ節領域が 3 つ以上ある
- 節性が節外かにかかわらず、最大径が 7cm 以上の腫瘤を認める
- B 症状を認める
- 脾腫を認める
- 胸水または腹水を認める
- 血球減少 (白血球数  $< 1.0 \times 10^9/L$  または血小板数  $< 100 \times 10^9/L$ ) を認める
- 白血化 (リンパ腫細胞数  $> 5.0 \times 10^9/L$ ) を認める

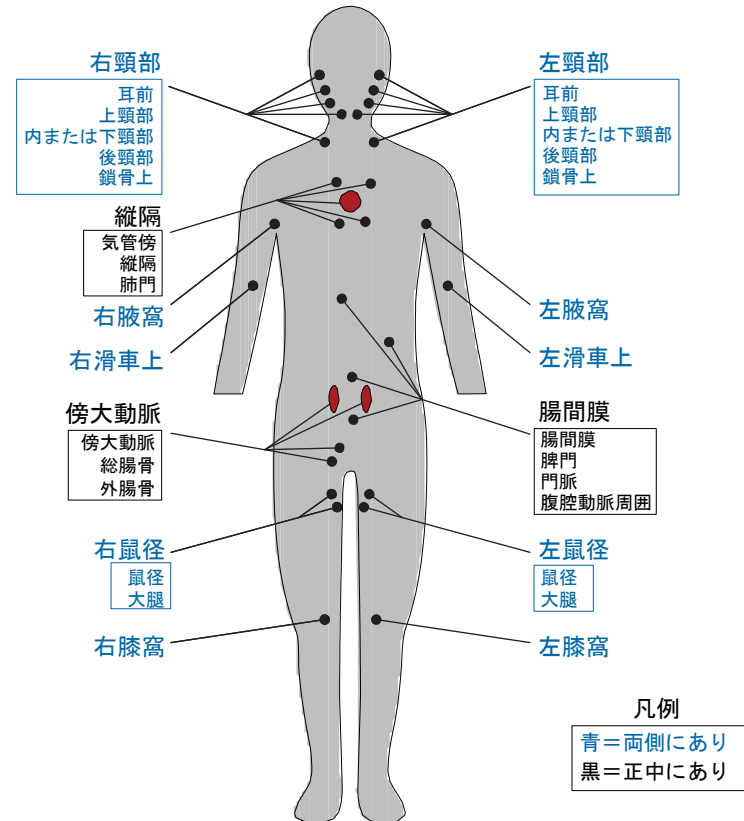
### FLIPI-1 規準<sup>a,c,d</sup>

年齢	≥ 60 歳
Ann Arbor 病期	III~IV
ヘモグロビン値	< 12g/dL
血清 LDH 値	> ULN (正常上限)
病変リンパ節領域の数 <sup>d</sup>	≥ 5

#### FLIPI チャートに従ったリスク群

	該当因子数
底	0~1
中	2
高	≥ 3

### リンパ節領域



病変領域数の算定に用いる人体図<sup>e</sup>

© 2007 Dana-Farber Cancer Institute, Inc.  
無断転載を禁止する。医療または研究での使用に限り、フォトコピーまたは同様の手段により本画像をコピーすることが許可されている。著作権を侵害するその他の使用については、Dana-Farber Cancer Institute, Inc.の書面による明確な承諾を得ない限り、許可されない。

<sup>a</sup> これにより、治療決定の指針とすることのできる予後予測に有用な情報が得られる。

<sup>b</sup> Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Doxorubicin containing regimen with or without interferon alfa 2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire 86 trial. J Clin Oncol 1998;16:2332-2338.

<sup>c</sup> この研究は Blood 誌で最初に公表された。Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-1265. © The American Society of Hematology.

<sup>d</sup> FLIPI-2 (Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. J Clin Oncol 2009;27:4555-4562) により積極的な治療後の転帰を予測できる (考察を参照)。

<sup>e</sup> このマップは、FLIPI-1 規準における病変リンパ節領域の数を決定するために使用するものであり、従来の Ann Arbor 分類の病変部マップとは異なる。

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。

推奨される治療レジメン<sup>a,b</sup>  
(望ましい順に記載)一次治療<sup>c</sup>

- ベンダムスチン+リツキシマブ (カテゴリー1)
- 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)
- RCVP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、prednisone) (カテゴリー1)
- リツキシマブ (375mg/m<sup>2</sup>、週1回、計4回)
- Lenalidomide+リツキシマブ (カテゴリー3)

高齢または状態の悪い (治療担当医の判断で上記のいずれにも耐えられないと予想される場合) 患者に対する一次治療

- リツキシマブ (望ましい) (375mg/m<sup>2</sup>、週1回、計4回)
- アルキル化薬 (chlorambucil またはシクロホスファミド) 単剤+リツキシマブ
- 放射免疫療法<sup>d,e</sup> (カテゴリー2B)

一次治療における地固め療法または延長治療 (任意)<sup>f</sup>

- 初診時から高腫瘍量の患者では、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を8週毎に計12回投与する維持療法 (カテゴリー1)
- 初回治療がリツキシマブ単剤であった場合は、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を8週毎に計4回投与する地固め療法
- 放射免疫療法 (化学療法または免疫化学療法による寛解導入療法後)<sup>d,e,g</sup>

<sup>a</sup> レジメンに関する参考文献 [FOLL-B 2 of 3](#) および [FOLL-B 3 of 3](#) を参照。

<sup>b</sup> 初回治療の選択では、年齢、併存症、将来可能となりうる治療法 (自家造血幹細胞移植併用大量化学療法など) などの多くの因子を考慮する必要がある。したがって、治療法の選択は高度に個別化される。

<sup>c</sup> 多剤併用化学療法については、リツキシマブの追加により、全奏効割合、奏効期間および無増悪生存期間が一貫して改善されている。さらに、全生存期間の改善が確認された研究もある。

<sup>d</sup> 患者を選択する上では、骨髄中の細胞割合が15%超と十分であり、骨髄のリンパ腫浸潤が25%未満であり、かつ血小板数が100,000を超えることが必要条件となる。自家造血幹細胞移植による治療歴がある患者で放射免疫療法を行う場合、三次医療機関への紹介が強く推奨される。

## 二次治療および三次以降の治療

- 免疫化学療法 (一次治療に掲載されているもの)
- リツキシマブ
- Lenalidomide+リツキシマブ
- 放射免疫療法<sup>d,e</sup> (カテゴリー1)
- Idelalisib<sup>i</sup>
- フルダラビン<sup>h</sup>+リツキシマブ
- RFND<sup>h,j</sup> (リツキシマブ、フルダラビン、ミトキサントロン、デキサメタゾン)
- 移植可能性にかかわらず、[DLBCLに対する二次治療 \(BCEL-C 2 of 4\) を参照](#)

## 二次治療における地固め療法または延長治療

- リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を12週毎に2年間にわたり投与する維持療法 (カテゴリー1) (任意)
- 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
- 高度に選択された患者には同種造血幹細胞移植

局所の bulky 病変または局所症状を有する患者では、4~30Gy の ISRT±追加の全身療法を考慮する。

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

<sup>e</sup> 放射免疫療法が考慮されている場合は、両側での針生検が推奨され、病理医は全細胞成分の割合と骨髄に浸潤したリンパ腫細胞の割合を報告するべきである。細胞遺伝学的検査±FISHにより既知のMDSマーカーを検索する。2010年現在の最新情報によると、放射免疫療法による治療でMDSリスクが高くなる傾向が示唆される。

<sup>f</sup> ベンダムスチン+リツキシマブによる一次治療後の放射免疫療法による地固め療法またはリツキシマブの延長投与についての研究はまだ行われていない。

<sup>g</sup> リツキシマブを含むレジメンが放射免疫療法による地固め療法に及ぼす影響については、完全には明らかにされていない。

<sup>h</sup> フルダラビンを含むレジメンは、移植のための幹細胞動員に悪影響を及ぼす。

<sup>i</sup> [B細胞受容体阻害薬 \(ibrutinib および idelalisib\) の使用に関する特別な考慮事項 \(NHODG-E\) を参照](#)。

<sup>j</sup> RFND レジメンは、幹細胞毒性および二次性悪性腫瘍のリスクを伴う可能性がある (考察を参照)。

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****ベンダムステン+リツキシマブ**

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-2952.

**シクロホスファミド**

Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15.

**RCHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、prednisone)**

Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:4711-4716.

Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-3732.

**RCVP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ピンクリスチン、prednisone)**

Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4579-4586.

**リツキシマブ**

Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-4267.

Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-106.

Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010;28:4480-4484.

Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014;15:424-435.

**Lenalidomide+リツキシマブ**

Martin P, Jung S-H, Johnson JL, et al. CALGB 50803 (Alliance): A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32:Abstract 8521.

Fowler N, Davis R, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2014;15:1311-1318.

**放射免疫療法**

Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. 90Yttrium ibritumomab tiuxetan as first line treatment for follicular lymphoma: first results from an international phase II clinical trial [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 593.

**一次治療における地固め療法または延長投与****放射免疫療法 (化学療法または免疫化学療法による寛解導入療法後)**

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156-5164.

Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-hodgkin's lymphoma: Updated results after a median follow-up of 66.2 months from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 Patients [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 594.

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: Updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international, randomized, phase III first-line indolent trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1977-1983.

**免疫化学療法とその後のリツキシマブ**

Salles GA, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* 2011;377:42-51.

Salles G, Seymour JF, Feugier P, et al. Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy [abstract]. *Blood* 2013;122:Abstract 509.

**リツキシマブの延長投与**

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.

[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**

**フルダラビン+リツキシマブ**

Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade of follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:694-704.

**Idelalisib**

Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 2014;370:1008-1018.

**Lenalidomide±リツキシマブ**

Leonard J, Jung S-H, Johnson JL, et al. CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract]. J Clin Oncol 2012;30:Abstract 8000.

Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:5404-5409.

**放射免疫療法**

Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:3262-3269.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:2453-2463.

**リツキシマブ**

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825-2833.

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood 2004;103:4416-4423.

**RFND (リツキシマブ、フルダラビン、ミトキサントロン、デキサメタゾン)**

McLaughlin P, Hagemester FB, Rodriguez MA, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. Semin Oncol 2000;27:37-41.

**二次治療における地固め療法または延長投与**

**リツキシマブ維持療法**

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. J Clin Oncol 2010;28:2853-2858.

Forstpointer R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006;108:4003-4008.

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。

## 濾胞性リンパ腫

### 診断

濾胞性リンパ腫（FL）は、インドレント非ホジキンリンパ腫（NHL）の中で最も頻度の高い亜型であり、すべての新規診断 NHL 症例の約 22%を占める<sup>1</sup>。約 90%の症例で t(14;18)が認められ、この転座により BCL2 が IgH 遺伝子座の隣に移動する結果、BCL2 が無制御に発現するようになる。

FL の診断には、免疫組織化学（IHC）および/またはフローサイトメトリーを用いた免疫表現型検査による細胞表面マーカー解析が必要である。FL では CD20+、CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CCND1-、BCL6+などの特徴的な免疫表現型がみられる。FL の一部の例では、CD10-または BCL2-となることもある。FL の診断は、組織

学的な証拠を得ることで容易に確定するが、それに免疫表現型検査を加えることで、節性の MCL または SLL との鑑別がさらに容易になる。Proliferation index（Ki-67 免疫染色により測定）が高値の低悪性度 FL は、臨床的にアグレッシブな挙動を示すことが知られている。ただし、Ki-67 の高値が治療選択の指針になるとしたエビデンスはない<sup>2,3</sup>。特定の状況では、BCL2 再構成を検出する分子遺伝学的分析、t(14;18)を同定する細胞遺伝学的検査または FISH、および Ki-67 を対象とする IHC が有用となりうる。BCL2 陰性かつ病変が限局性の患者では、小児型 FL の診断を考慮してもよい。

濾胞性リンパ腫国際予後指標（Follicular Lymphoma International Prognostic Index：FLIPI）は、年齢、Ann Arbor 病期、病変リンパ節領域数、ヘモグロビン値および血清 LDH 値に基づく予後予測スコアリングシステムである<sup>4</sup>。FLIPI は、FL 患者の大規模な後方視的データセットに基づいて開発され、5 年生存割合が 52.5%から 91%までと予後が明確に異なる 3 つの群を確立した（リツキシマブ登場前）<sup>4</sup>。新規診断 FL 患者 2,728 例の治療選択および転帰を解析した National LymphoCare 研究では、FLIPI の使用により患者を予後の明確に異なる 3 群に分類することができた<sup>5</sup>。International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project が実施した最近の研究では、リツキシマブを含むレジメンの免疫化学療法が普及した後に治療を受けた新規診断 FL 患者から得られたデータが前方視的に収集され、それを基に新たな予後予測モデル（FLIPI-2）が開発された<sup>6</sup>。この最終的な予後予測モデルには、年齢、ヘモグロビン値、腫脹リンパ節の最大径、β2 ミクログロブリン値および骨髓浸潤が組み込まれた。この FLIPI-2 を使用することで、治療成績が高い精度で予測され、3 年無増悪生存（PFS）割合が 51%から 91%、3 年全生存（OS）割合が 82%から 99%までと明確に異なる 3 つのリスク群に患者が分類されるとともに、リツキシマブ

を含むレジメンで治療を受けた患者のサブグループにおいても、3年PFS割合が57%から89%までと明確に異なる複数のリスク群が定義された<sup>6</sup>。このようにFLIPI-2は、リツキシマブベースのレジメンによる有効な治療を受ける患者の予後予測に有用である可能性がある。FLIPI-1とFLIPI-2ともに予後予測に使用できるが、これらの指標のスコアを規準として治療法を選択する方法はまだ確立されていない。より最近になって、ベースライン時の血清β2ミクログロブリンとLDH値のみを採用したより単純な予後予測指標が考案されており、FLIPI-1およびFLIPI-2の両指標と同等の予測精度を備えているとみられ、適用はより容易である<sup>7,8</sup>。

#### 意義不明の濾胞性リンパ腫様細胞のin situ病変（「in situ」濾胞性リンパ腫）

反応性リンパ節の形態像を呈する胚中心にFL様B細胞を認める症例（当初は「in situ localization of FL」や「in situ濾胞性リンパ腫」と呼ばれた）が10年前に初めて記載された<sup>9,10</sup>。それらの症例では、リンパ節構造が保持されること、ならびに病変濾胞においてBCL2（胚中心に限定される）およびCD10の染色が局所的に強陽性となる偶発的所見がみられ、FISHでt(14;18)が検出されることが特徴である<sup>9,12</sup>。

FLISの症例は、FLの既往がある患者や現時点で（他の部位に）FLを有する患者のほか、FLの既往がない個人でも報告されている<sup>9,11</sup>。一般集団におけるFLISの発生はまれのようなものである。患者から選択せずに収集された反応性リンパ節の連続手術検体（N=132；検体数1,294）の解析では、FLISの有病率は2.3%であった<sup>13</sup>。FLISと判明した患者で明らかなリンパ腫の発症（または明らかなリンパ腫への進行）が報告されたが、これはまれ（5~6%）のようなものである<sup>14,15</sup>。FLが未確認の患者におけるFLISの意義や悪性化の可能性は、依然として不明である。これらの症例は、末梢血中のt(14;18)を有するB細胞の組織でのカウ

ンターパートである可能性と、明らかなリンパ腫の発生につながる極めて早期の病変で、t(14;18)は伴うものの他の遺伝子異常が認められない状態を反映している可能性がある<sup>10,14,16</sup>。WHO分類では、このような症例はFLと診断しないよう推奨されているが、病理報告書においては他の部位におけるFLの有無の評価に加え、場合によっては綿密なフォローアップを提案すべきであるとも推奨されている。

#### 小児型濾胞性リンパ腫

小児型FLは、2008年のWHO分類<sup>10</sup>でFLのまれな異型とされ、小児NHL全体に占める割合は2%未満と報告されている<sup>17-20</sup>。公表された研究報告によると、小児型FLの診断時年齢の中央値は約11歳で、診断時の病期は大多数の症例でI期またはII期であり、頭頸部の限局性リンパ節病変が多くを占めていた<sup>18-22</sup>。組織学的には、小児型FLの症例ではstarry skyパターンを伴う拡張性の大きな濾胞がみられ、組織学的悪性度が高く（grade 3）、proliferation indexも高値となる<sup>20-22</sup>。BCL-2蛋白の発現が約40~50%の症例で、BCL-6蛋白の発現が過半数の症例で認められる<sup>19-22</sup>。

重要な点として、小児型FLには、成人で見られる従来のFL症例の重要な遺伝学的特徴とされているBCL2再構成とt(14,18)が一般に認められないという特徴がある<sup>10,19-22</sup>。小児型FLでは、一般的にBCL6再構成も認められない<sup>20,21</sup>。BCL-2蛋白の発現（IHCによる）は、前述のように、BCL2再構成とt(14,18)がともに認められないFL症例の約半数で報告されている<sup>20-22</sup>。BCL2再構成が認められない小児型FLでは、インドレントな経過をたどる予後良好な限局性病変がみられる傾向があり、増悪例や再発例はまれにしかみられない<sup>19-22</sup>。若年患者（40歳未満；n=27）のFL症例を対象とした最近の解析では、BCL2再構成を認めずproliferation indexが高い（Ki-67≥30%と定義）ことを規準とすることで、非常にインドレントな小児型FLが同定された<sup>21</sup>。

*BCL2* 再構成を認めないが proliferation index の高い症例 (n=21) これらの症例は、その全例が I 期であり、増悪または再発を示した例はなかった。対照的に、*BCL2* 再構成を認めるか proliferation index が低い (Ki-67<30%と定義) 残りの症例 (n=6) では、全例が III 期または IV 期で、そのうち 83%で増悪または再発がみられた。インドレトナ小児型 FL の症例は、独立した別の成人患者コホートでも認められ、より年齢の低い患者コホートで得られた知見と同様に、*BCL2* 再構成を認めないが proliferation index の高い成人患者 (n=13) は、全例が I 期であり、追跡期間中央値 61 ヶ月の時点で増悪や再発はみられなかった<sup>21</sup>。この研究により、*BCL2* 再構成が認められず、限局期でインドレトナ経過をたどることを特徴とする小児型 FL が成人で診断される可能性のあることが明らかにされた。小児型 FL の症例は、主に化学療法 (単独または RT との併用) または切除のみ (単独または RT との併用) のほか、最近では免疫化学療法により管理されており、治療成績と予後は概ね良好である<sup>19,21,23</sup>。

## 精査

FL の精査は、他のリンパ腫に対する精査と同様である。新規診断患者の初回精査には、リンパ節のある領域に注意を向け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。臨床検査としては、血清乳酸脱水素酵素 [LDH] 値および血清 β2 ミクログロブリン値の測定に加えて、白血球分画を含む血算と一般生化学検査 (comprehensive metabolic panel) を含めるべきである。免疫化学療法による治療を考慮している場合は、ウイルスの再活性化リスクが高まるため、HBV 検査が推奨される。特定の症例では、尿酸値の測定と C 型肝炎検査が有用となりうる。

FL 患者の多くは広範囲の病変を有する状態で受診する。限局例と進行期例とでは治療のアプローチが劇的に異なってくる。臨床病期が I~II

期であることを確認するためには、骨髄生検と骨髄穿刺が不可欠である。最初の病期分類のための評価では、骨髄穿刺を併用して十分なトレフィン生検標本 (長さ 1.6cm 以上)<sup>24,25</sup> を採取すべきである。放射免疫療法が考慮されている場合は、両側での針生検が推奨され、病理医は全細胞成分の割合と骨髄に浸潤したリンパ腫細胞成分の割合を報告すべきである。最初に経過観察を選択する場合は、骨髄生検を延期することができる。

NCCN 加盟施設の多くでは、診断評価の一環として胸部、腹部および骨盤 CT をルーチンに採用している。局所病変の範囲を判定するには、頸部 CT も参考となりうる。限局性とみられる状態で受診した患者では、他の潜在的な病変部位を同定するために、あるいは組織学的形質転換の懸念がある場合に、PET が有用となりうる<sup>26</sup>。PET を組織学的な確定診断の代わりとすることはできないが、FDG の集積の程度が不釣り合いに高い部位がある場合、それらは組織学的形質転換の可能性が最も高い部位を示している。アントラサイクリン系またはアントラキノ系薬剤を含むレジメンでの治療を考慮している患者では、MUGA スキャンまたは心エコー検査を施行すべきである。

## I~II 期 FL に対する治療選択肢

NCCN FL ガイドラインは、grade 1~2 の FL 患者に適用される。Grade 3a および 3b の FL 症例は、一般的に DLBCL の治療推奨に従って治療される。

病巣部放射線療法 (involved-site radiation therapy : ISRT) は、現在も依然として限局期 FL 患者に対する標準治療である。長期追跡した複数の研究で得られた結果から、これらの患者における RT による良好な成績が示された<sup>27-30</sup>。初回治療で involved-field 放射線療法 (IFRT) または拡大 (extended-field) 放射線療法 (EFRT) を受けた I 期または II

期の低悪性度 FL 患者では、OS 中央値が約 14 年で、15 年 OS 割合が 40%、15 年無再発生存 (RFS) または PFS 割合も約 40%であった<sup>29,30</sup>。両研究とも、41%の患者が I 期であった。15 年 PFS 割合には、病期 (I 期で 66% vs II 期で 26%) や最大腫瘍径 (3cm 未満で 49% vs 3cm 以上で 29%) などの因子による影響が認められた。OS 割合では、EFRT と IFRT の間に有意差が認められなかった (それぞれ 49% vs 40%)<sup>30</sup>。別の研究での長期追跡では、限局期で grade 1~2 の FL 患者に対する RT (単独または化学療法との併用) により、OS 中央値 19 年、15 年 OS 割合 62%という成績が報告された<sup>28</sup>。この研究では、大多数の患者 (74%) が I 期で、24%の患者が RT とともに化学療法を受けたが、これらの点が前述の研究よりも高い OS 割合の報告につながった可能性がある。IFRT または reduced IFRT (病変リンパ節を対象とする RT) による治療を受けた限局期 (grade 1~3a) の FL 患者を対象とした最近の研究では、10 年 PFS および OS 割合がそれぞれ 49%と 66%であった<sup>27</sup>。照射野の縮小による PFS や OS に対する影響は認められなかった。IFRT に関連する毒性が懸念された限局期 FL 患者を対象として、経過観察が評価された。I~II 期患者を対象とした後方視的解析によると、慎重に選択された患者が (腹部で広い照射野が必要、高齢、口内乾燥の懸念、または患者の拒否を理由に) 即時の治療を受けなかった場合の転帰が RT で治療された患者の転帰と同程度であった<sup>31</sup>。

RT と化学療法の逐次併用療法も限局期 FL 患者において評価されている。I~II 期の低悪性度 NHL 患者 44 例を対象とした前方視的研究では、シクロホスファミド+ビンクリスチン+prednisone (COP) +ブレオマイシン (COP-ブレオマイシン) またはシクロホスファミド+ドキシルビシン+ビンクリスチン+prednisone (CHOP) +ブレオマイシン (CHOP-ブレオマイシン) に RT を追加することで、5 年治療成功生

存 (FFS) および OS 割合がそれぞれ 74%および 89%という成績が得られた<sup>32</sup>。限局期患者では、この併用療法により FFS が改善したようであったが、OS への影響は認められなかった<sup>32</sup>。I 期の低悪性度または中悪性度の NHL 患者 (n=44) を対象として RT 単独と RT 後に CHOP 療法を行う併用療法を前方視的に比較した小規模なランダム化試験では、限局期の低悪性度 NHL 患者のサブグループでは、RT への CHOP 療法の追加は RFS または OS に改善につながらなかった<sup>33</sup>。

National LymphoCare 研究の症例登録からのデータに基づく前方視的解析では、I 期 (骨髄生検と詳細な画像検査で厳密に病期を判定した) FL 患者のサブグループ (n=206) において、一次治療の様々なアプローチによる成績が評価された<sup>34</sup>。一次治療で選択された戦略の内訳は、17%が経過観察のみ (すなわち「無治療経過観察 [watch and wait]」)、27%が RT 単独、12%がリツキシマブ単剤療法、28%がリツキシマブと化学療法の併用 (免疫化学療法)、13%が放射線併用化学療法 (典型的には RT 前の免疫化学療法を含む) であった。追跡期間中央値 57 ヶ月の時点で、RT 単独での PFS 中央値は 72 ヶ月となり、他の治療アプローチでは PFS 中央値は未達であった。腫瘍の grade、LDH 値および B 症状の有無で調整したところ、RT 単独の場合と比較して、免疫化学療法単独または放射線併用化学療法による PFS の改善が大きかった (HR がそれぞれ 0.36 および 0.11)<sup>34</sup>。RT 単独、経過観察のみ、リツキシマブ単剤療法の間では、PFS の差は認められなかった。上記の追跡期間では、各種の治療アプローチ間に OS の差はみられなかった<sup>34</sup>。この研究によると、症状を伴う限局期 FL 患者に対する RT 単独という「標準」治療アプローチは、多様な治療戦略が存在する現代においては意義が薄れてきている可能性が示唆された。

最近実施された多施設共同の後方視的解析では、I 期または II 期 FL 患者 145 例を対象として、経過観察のみ (無治療経過観察)、化学療法

単独、RT 単独、放射線併用化学療法、リツキシマブ単剤療法、リツキシマブと化学療法の併用（免疫化学療法）という一次治療における 6 つの選択肢で管理した場合の転帰が評価された<sup>35</sup>。年齢中央値は 55 歳で、全患者の 58% が I 期、42% が II 期であった。Bulky 病変は 15% の患者に認められた。積極的治療を受けた患者における CR 割合は、リツキシマブ単剤療法で 57%、化学療法単独で 69%、免疫化学療法で 75%、RT 単独で 81%、放射線併用化学療法で 95% であった<sup>35</sup>。7.5 年時点での PFS 割合は、免疫化学療法（60%）が他の治療選択肢と比較して最も高かった（RT 単独で 19%、化学療法単独で 23%、放射線併用化学療法で 26%、経過観察のみで 26%； $P=0.00135$ ）。しかしながら、7.5 年時点の OS 割合では、各種アプローチ間に有意差は認められなかった（RT 単独で 66%、化学療法単独で 74%、放射線併用化学療法で 67%、経過観察のみで 72%、免疫化学療法で 74%）<sup>35</sup>。

### II 期 (bulky 病変あり) および III~IV 期例に対する治療選択肢

治療法の進歩により成績は改善されたものの、FL は一般に現在の治療法では何度も再発を繰り返すことを特徴とする慢性疾患と考えられている。低腫瘍量（または無症状）の進行期 FL 患者を対象としたいくつかのランダム化試験では、「無治療経過観察」との比較で即時の治療による生存期間の延長を実証することができなかった<sup>36-38</sup>。これらの試験は、FL の治療にリツキシマブが標準的に組み込まれる前に実施されたため、即時治療群には化学療法のレジメンが採用された。

ある第 III 相ランダム化グループ共同試験では、無症状の進行期 FL 患者（ $n=462$ ）を対象として、無治療経過観察との比較によりリツキシマブ（単独またはリツキシマブ維持療法との併用）による即時治療の役割が検討された<sup>39</sup>。この試験の主要エンドポイントは、ランダム割付の時点から新たな治療開始までの期間であった。同試験の中間解析結果によると、リツキシマブによる即時治療群では、新たな治療開始までの期間

の中央値が経過観察群と比較して有意に長く（4 年時点で未達 vs 33 ヶ月； $P<0.001$ ）、PFS 中央値もリツキシマブ群の方が経過観察群より有意に長かった（未達 vs 約 24 ヶ月； $P<0.001$ ）。ただし、一方のアームが早期治療開始であったことを考慮すると、この試験で選択されたエンドポイントについては議論の余地がある。すなわち妥当なエンドポイントは「二次治療開始までの期間」であったのではないかと考えられる。さらに、試験群間で OS の差はみられなかった<sup>39</sup>。リツキシマブによる即時治療によって二次治療開始までの期間に影響が認められるかどうかを評価するには、更なる追跡が必要である。

ECOG が実施したより最近のランダム化第 III 相試験（E4402 試験；RESORT）では、低腫瘍量（GELF 規準による）の FL 患者に対して標準用量のリツキシマブによる治療が施行され、奏効が得られた患者は、続いてリツキシマブ維持療法を直ちに施行する群（ $n=140$ ）と増悪が認められた際にリツキシマブによる再治療を施行する群（ $n=134$ ）にランダムに割り付けられた<sup>40</sup>。この試験の主要エンドポイントは治療成功期間（TTF）とされた。予定された中間解析では、追跡期間中央値 3.8 年の時点で、TTF 中央値は維持療法群と再治療群で同程度であった（3.9 年 vs 3.6 年）。細胞傷害性薬剤による治療開始までの期間は、リツキシマブ維持療法群の方が再治療群と比較して長かったが（3 年時点で細胞傷害性薬剤による治療を受けていない割合が 95% vs 86%）、同様の集団における「無治療経過観察」での過去データと比較すると、どちらのアプローチでも細胞傷害性薬剤による治療の開始を遅らせることができていた<sup>40</sup>。OS の評価には更なる追跡が必要である。

International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project による F2 試験の症例登録からのデータに基づく最近の解析では、最初に「無治療経過観察」より管理された低腫瘍量の FL 患者コホート（ $n=107$ ）における転帰が評価された<sup>41</sup>。このコホートの患者はすべて無症状で、

84%の患者が III 期または IV 期であった。追跡期間中央値 64 カ月の時点で、無治療観察期間の中央値は 55 カ月であった。54 例 (50%) で治療が必要となり、そのうち 71%がリツキシマブを含むレジメンによる一次治療を受けた。多変量解析により、病変のあるリンパ節領域が 4 つを超えることが治療開始までの期間が短いことを示唆する独立した有意な予測因子であることが示された。最初に「無治療経過観察」で管理した場合にその後の治療の有効性に悪影響が生じないかを評価するため、このコホートの転帰が、F2 研究の登録症例において低腫瘍量かつ無症状であるが最初にリツキシマブを含むレジメンによる治療を受けた FL 患者 (n=242) の転帰と比較された<sup>41</sup>。この比較におけるエンドポイントは治療成功期間 (freedom from treatment failure : FFTF) とされ、これは診断時点から治療中の増悪、救援療法の開始、再発、原因を問わない死亡のいずれかの事象が認められるまでの期間と定義された。「無治療経過観察」コホートでは、一次治療の開始は FFTF の判定イベントとみなされなかった。4 年 FFTF 割合は「無治療経過観察」コホートが 79%であったのに対して、リツキシマブを含むレジメンによる治療を最初から受けたコホートでは 69%であったが、コホート間にみられたベースライン時の疾患因子の差について調整した場合には、有意差は認められなかった。さらに、5 年 OS 割合も同程度であった (それぞれ 87% vs 88%)<sup>41</sup>。この研究では、予後良好な低腫瘍量の FL 患者の管理においては「無治療経過観察」はリツキシマブ時代でも依然として有効な戦略であると結論された。

以上の諸研究から得られた知見を総合すると、臨床試験の枠内での管理を除けば、低腫瘍量の進行期 FL 患者に対しては、経過観察が依然として標準診療であることが示唆される。日常診療においては、患者が治療適応 (GELF 規準に基づく) となるまでは、治療を開始すべきではない。

リツキシマブは、再発・難治性の患者のほか、未治療患者に対しても単剤での効果が証明されている<sup>42-44</sup>。リツキシマブを多剤併用化学療法レジメンに追加することで全奏効割合 (ORR)、奏効期間および PFS が一貫して改善することが示されている<sup>45-49</sup>。さらに、一部の研究では、リツキシマブの追加による OS の改善も示されており、最近のメタアナリシスでは、FL に対する追跡期間はまだ限られているものの、OS の改善が確認されている<sup>50</sup>。

多施設共同第 II 相試験の長期追跡データにより、再発または新規診断インドレント NHL 患者におけるリツキシマブ+CHOP 化学療法 (R-CHOP) の安全性および有効性が実証された<sup>46</sup>。ORR は 100%で、87%の患者で CR または CRu が得られた。無増悪期間および奏効期間の中央値は、それぞれ 82 カ月と 83.5 カ月であった。一次治療としての CHOP に対する R-CHOP の優越性は、未治療の進行期 FL 患者 (N=428) を対象として German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG) が実施したランダム化第 III 相試験で前方視的に確認された。R-CHOP 群では、治療不成功の相対リスクが 60%低下したほか、TTF の延長、ORR の改善 (ただし CR 割合の差はなし) および寛解期間の延長が有意に認められた<sup>47</sup>。OS 解析については、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (HDT/ASCT) を含む 2 段階目のランダム化 (60 歳未満の患者が対象) によって複雑化した。HDT/ASCT による地固め療法を受けた患者では、リツキシマブ併用の有無で成績の有意差は認められなかった。ただし、インターフェロンによる維持療法を受けた (HDT/ASCT は受けなかった) 患者では、R-CHOP に続いてインターフェロンによる維持療法を施行することにより、CHOP/インターフェロンと比較して寛解期間 (中央値で未達 vs 26 カ月) が有意に改善された。さらに、インターフェロンによる維持療法を受けた高齢患者 (60 歳以上) のサブグループ (これらの患者は HDT/ASCT に不適格

であった)では、R-CHOP/インターフェロンにより、CHOP/インターフェロンと比較して4年PFS割合(62% vs 28%)およびOS割合(90% vs 81%)が有意に改善した<sup>51</sup>。

あるランダム化第III相試験では、未治療のFL患者において、シクロホスファミド+ビンクリスチン+prednisone(CVP)による化学療法へのリツキシマブの追加(R-CVP; n=162)により、CVP単独(n=159)と比較して有意な成績の改善が認められ、有意な毒性の増加はみられなかった<sup>48</sup>。追跡期間中央値53カ月の時点で、R-CVP群にORR(81% vs 57%)、CR/CRu割合(41% vs 10%)、無増悪期間中央値(34カ月 vs 15カ月)および4年OS割合(83 vs 77%)の改善が認められた<sup>49</sup>。

フルダラビン単剤またはフルダラビンベースの多剤併用療法へのリツキシマブの追加についても、様々な臨床研究で評価された<sup>52-55</sup>。ある第II相試験では、未治療または再発後の低悪性度NHLまたは濾胞性リンパ腫患者(n=40; 68%が未治療)を対象として、リツキシマブとフルダラビンの併用(FR)が評価された<sup>52</sup>。ORRは90%となり、80%の患者でCRが得られた。追跡期間中央値44カ月の時点で、奏効期間、無増悪期間およびOSの中央値はいずれも未達であった。50カ月時点で見込まれるOS割合は80%と推定された。未治療患者と再発患者の間では、奏効およびOS割合ともに有意差は認められなかった<sup>52</sup>。ランダム化第III相試験(n=147; 評価可能症例128例)では、再発・難治性のFL患者およびMCL患者において、リツキシマブとFCM(フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン)を併用した群(R-FCM)においてFCM単独群より優れた成績が認められた<sup>53</sup>。R-FCMにより、FCM単独と比較してORR(79% vs 58%;  $P=0.01$ )、CR割合(33% vs 13%;  $P=0.005$ )、PFS中央値(16カ月 vs 10カ月;  $P=0.038$ )およびOS中央値(3年時点で未達 vs 24カ月;  $P=$

0.003)が有意に改善された。さらに、FL患者のサブグループ(n=65)では、R-FCMによりPFS中央値(3年時点で未達 vs 21カ月;  $P=0.014$ )の有意な延長がみられたが、OS中央値(いずれの治療群も未達)では有意差が認められなかった<sup>53</sup>。MD Anderson Cancer Center(MDACC)から報告されたランダム化試験では、FL患者のサブセットにおいて、FND(フルダラビン、ミトキサントロン、デキサメタゾン)とリツキシマブの同時併用(R-FND)による3年FFS割合が有意に高かった(84% vs 逐次併用群で59%)<sup>54</sup>。MDACCからのその後の報告では、同試験のFL患者(n=151)を対象とした解析(FNDとリツキシマブの同時または逐次併用)の結果が提示され、追跡期間中央値3.3年の時点で、FFSおよびOS中央値はいずれも未達であったが、このレジメンによる5年FFSおよびOS割合は、それぞれ60%と95%であった<sup>56</sup>。フルダラビン+ミトキサントロン(FM)とリツキシマブの併用(R-FM)についても、高腫瘍量の再発・難治性FL患者(GELF規準に基づく; n=50)を対象とした第II相試験において評価された<sup>57</sup>。リツキシマブ、フルダラビンまたはミトキサントロンによる治療歴がある患者は含まれていなかった。このレジメンでのORRは84%(CR/CRu割合は68%)であった。3年PFSおよびOS割合は、それぞれ47%と66%であった<sup>57</sup>。

化学療法レジメンへのリツキシマブの追加は、FL患者に対する一次治療として広く受け入れられた標準治療となっている。しかしながら、OSの改善という点では、1対1の直接比較により、いずれかの免疫化学療法レジメンについて他のレジメンに対する優越性を示したランダム化試験はない。米国の未治療FL患者で構成される大規模集団(n=2,738)から収集されたデータに基づく前方視的多施設共同観察研究であるNational LymphoCare Studyの報告では、リツキシマブを含む免疫化学療法が52%の患者で使用されていたことが示された<sup>5</sup>。これら

の患者の中で特に多く採用されたレジメンは、R-CHOP（55%）、R-CVP（23%）、フルダラビンベースのレジメンとリツキシマブの併用（R-Flu；15.5%）であった。National LymphoCare Study でリツキシマブを含むこれらのレジメンによる治療を受けた患者を対象とする最近の解析では、R-CHOP、R-CVP または R-Flu による治療を受けた患者の 2 年 PFS 割合は同程度であった（それぞれ 78% vs 72% vs 76%）<sup>58</sup>。しかしながら、2 年 OS 割合では有意差が認められ（それぞれ 94% vs 88% vs 91%）、R-CHOP は R-CVP と比較して OS を改善し、この R-CHOP による有益性は FLIPI スコアで予後不良と判定された患者のサブグループでより顕著であった<sup>58</sup>。

Italian Lymphoma Group の第 III 相ランダム化試験（FOLL-05 試験）では、進行期の FL 患者（n=534）を対象として、一次治療における 3 つの免疫化学療法レジメン（R-CVP、R-CHOP および R-FM）の有効性が評価された<sup>59</sup>。この試験の主要エンドポイントは TTF とされた。追跡期間中央値 34 カ月の時点で 3 年 TTF 割合は、R-CVP 群で 46% であったのに対し、R-CHOP 群では 62%（R-CVP に対して  $P=0.003$ ）、R-FM 群では 59%（R-CVP に対して  $P=0.006$ ）であった。3 年 PFS 割合は、それぞれ 52%、68%、63%であった（ $P=0.011$ ）。ORR または CR 割合については有意な群間差は認められなかった。この試験の全患者における 3 年 OS 割合は 95%であった<sup>59</sup>。Grade 3 または 4 の好中球減少が R-FM 群で多く、64%の患者に認められたのに対し、R-CVP 群では 28%、R-CHOP 群では 50%の患者に認められた。二次性悪性腫瘍の発生率も R-FM（8%）の方が R-CVP（2%）または R-CHOP（3%）より高かった<sup>59</sup>。これらの研究結果から、R-CHOP に R-CVP を上回る潜在的優越性が示唆されるが、どちらのレジメンも標準の一次治療と考えられおり、至適な治療法の選択は主として個別の患者因子に左右されるであろう。

フルダラビンをベースとする免疫化学療法レジメンは、このようなレジメンに伴う幹細胞毒性と二次性悪性腫瘍のリスク増加のため、初回治療としては、理想的な治療選択肢ではない可能性がある<sup>60-62</sup>。この点が特に懸念されるのは、将来的に自家造血幹細胞移植に適格となりうる若年の FL 患者である。リンパ腫患者では、フルダラビンの投与歴に末梢血幹細胞の動員不良との関連が報告されている<sup>45,60-62</sup>。

プリンに類似したベンゾイミダゾール環を有するアルキル化薬のベンダムスチンは、その細胞傷害特性の特有性ゆえに、他のアルキル化薬との交差耐性が低い不完全となることが示されている。ベンダムスチン（単剤またはリツキシマブとの併用）については、新規診断例のほか、多くの治療歴を有する再発・難治性のインドレント NHL、マントル細胞型の NHL または組織学的形質転換を認める NHL 患者において、許容可能な毒性で有望な結果が得られている<sup>63-68</sup>。StiL（Study Group Indolent Lymphomas）が実施した多施設共同ランダム化非盲検第 III 相試験では、進行期の濾胞性、インドレントおよびマントル細胞リンパ腫患者（n=514）に対する一次治療としてベンダムスチンとリツキシマブの併用（BR）が R-CHOP と比較された<sup>69</sup>。この試験の主要エンドポイントは PFS とされ、BR の方が R-CHOP より有意に長かった（中央値 69.5 カ月 vs 31 カ月；ハザード比=0.58、95%CI 0.44~0.74； $P<0.0001$ ）。FL 患者のサブグループ（n=279）では、BR での PFS 中央値が有意に長かった（未達 vs 41 カ月； $P=0.0072$ ）。ORR は治療群間で同程度（BR で 93%；R-CHOP で 91%）であったが、CR 割合は BR 群で有意に高かった（40% vs 30%； $P=0.021$ ）<sup>69</sup>。追跡期間中央値 45 カ月の時点で、OS に有意な群間差は認められず、いずれの群も OS 中央値は未達であった。BR レジメンでは、R-CHOP と比較して重篤な有害事象の発生率が低かった（19% vs 29%）。さらに、BR では grade 3 または 4 の好中球減少（29% vs 69%）および

感染症（全 grade で 37% vs 50%）の頻度が低かった。BR では R-CHOP と比較して紅斑（16% vs 9%）およびアレルギー性皮膚反応（15% vs 6%）が多くみられた。二次性悪性腫瘍の発生率は同程度で、BR 群で 20 例（8%）、R-CHOP 群で 23 例（9%）にみられた<sup>69</sup>。

実施中の別の多施設共同ランダム化非盲検第 III 相試験（BRIGHT 試験）では、未治療のインドレント NHL またはマントル細胞リンパ腫患者を対象として、R-CHOP/R-CVP との比較により BR レジメンの有効性および安全性が評価されている<sup>70</sup>。評価可能集団（N=419）における BR での CR 割合（独立評価委員会が判定）は、R-CHOP/R-CVP に劣らなかった（31% vs 25%）。インドレント NHL 患者のサブグループにおける CR 割合は、それぞれ 27%と 23%であった。BR では、R-CHOP/R-CVP と比較して grade 3 または 4 の好中球減少の発生率が低かったが（臨床検査による評価で 44% vs 70%）、infusion reaction がより多かった（6% vs 4%）。死に至る有害事象は、BR 群の 6 例（3%）と R-CHOP/R-CVP 群の 1 例（1%未満）でみられた<sup>70</sup>。ある第 II 相多施設共同試験では、再発・難治性のインドレントおよびマントル細胞リンパ腫患者（N=67）において、BR による ORR が 92%（CR 割合は 41%）であった<sup>67</sup>。奏効期間および PFS の中央値は、それぞれ 21 カ月と 23 カ月であった。インドレントリンパ腫患者とマントル細胞リンパ腫患者の治療成績は同程度であった<sup>67</sup>。

再発・難治性の FL 患者を対象とする最近の 2 つの第 II 相試験において、ベンダムスチンとリツキシマブおよびプロテアソーム阻害薬ボルテゾミブを併用する治療法（BVR）が評価された<sup>63,64</sup>。再発・難治性のインドレントまたはマントル細胞リンパ腫患者 30 例を対象とした試験（FL 患者は 16 例；56%が FLIPI で高リスク；前治療数の中央値は 4）では、BVR レジメンでの ORR は 83%（CR 割合は 52%）であった<sup>64</sup>。FL 患者のサブグループにおける ORR は 93%で、リツキシマブ

で難治性と判定された患者のサブグループ（n=10）における ORR は 75%であった。2 年 PFS 割合は 47%で、全患者での PFS 中央値は約 22 カ月であった。重篤な有害事象は 8 例で報告され、うち 1 例は敗血症により死亡した<sup>64</sup>。再発・難治性の FL 患者（n=73；38%が FLIPI で高リスク；前治療数の中央値は 2）を対象として別の BVR 併用レジメンを評価したもう 1 つの試験（VERTICAL）では、ORR（評価可能症例 n=60）が 88%（CR 割合は 53%）であった<sup>63</sup>。奏効期間中央値は 12 カ月であった。前治療においてリツキシマブで難治性と判定された患者のサブグループ（評価可能症例 n=20）では、ORR は 95%であった。この試験の全患者での PFS 中央値は 15 カ月であった。重篤な有害事象は 34%の患者で報告され、特に多くみられた grade 3 または 4 の有害事象は骨髄毒性、疲労、末梢神経障害および消化管症状であった<sup>63</sup>。

免疫調節薬の lenalidomide（多発性骨髄腫および骨髄異形成症候群の治療を適応とするサリドマイドアナログ）もまた、単剤またはリツキシマブとの併用下で、未治療および再発・難治性のインドレント NHL 患者の治療法として評価されている。再発・難治性のインドレント NHL 患者（n=43；前治療数の中央値 3）を対象とした第 II 相試験では、lenalidomide 単剤により 23%の ORR（CR/CRu 割合は 7%）が得られた<sup>71</sup>。FL 患者のサブグループ（n=22）での ORR は 27%であった。奏効期間中央値は未達で、16.5 カ月を超えていた。全患者での PFS 中央値は 4.4 カ月であった<sup>71</sup>。実施中のランダム化第 II 相試験（CALGB 50401 試験）では、再発 FL 患者（N=94；評価可能症例 n=89）を対象として、リツキシマブ + lenalidomide の併用との比較により lenalidomide 単剤の効果が評価されている<sup>72</sup>。Lenalidomide 単剤での ORR は 49%（CR 割合は 13%）で、併用レジメンでは 75%（CR 割合は 32%）であった。追跡期間中央値 1.5 年の時点で、EFS 中央値は

併用群で有意に長かった（2年 vs 1.2年； $P=0.0063$ ）。両群とも約19%の患者が有害事象のために試験治療を中止した。Grade 3 または 4 の有害事象が報告された患者の割合は、単剤療法群と併用療法群で同程度であった（49% vs 52%；各群それぞれ9%が grade 4）。特に多くみられた grade 3 または 4 の毒性は、好中球減少（16% vs 19%）、疲労（9% vs 14%）、血栓症（16% vs 4%）などであった<sup>72</sup>。Lenalidomide とリツキシマブの併用は、未治療のインドレント NHL 患者（ $N=110$ ；評価可能症例  $n=103$ ）を対象とした第 II 相試験でも評価された<sup>73</sup>。FL 患者のサブグループ（ $n=46$ ）における ORR は 98%（CR/CRu 割合は 87%）で、2年 PFS 割合は 89%であった。治療前の PET が陽性であった FL 患者（ $n=45$ ）では、93%の患者が治療後の PET で陰性と判定された。Grade 3 以上の好中球減少が多く、全患者の 40%で認められた。血栓症は 3 例（3%）で報告された<sup>73</sup>。

FL の新規診断例のほか、再発例、難治例または組織学的形質転換例を対象として、放射性標識モノクローナル抗体であるイットリウム 90 イブリツモマブ チウキセタン（<sup>90</sup>Y-イブリツモマブ）<sup>74-78</sup> および <sup>131</sup>I-tositumomab<sup>79-82</sup> による放射免疫療法（RIT）が評価された。国際共同第 II 相試験では、高齢（50 歳以上）の III 期または IV 期 FL 患者（ $N=59$ ；年齢中央値 66 歳、範囲 51~83 歳）に対する一次治療として <sup>90</sup>Y-イブリツモマブを使用した場合、治療開始から 6 カ月後の ORR が 87%（CR 割合 41%、CRu 割合 15%）であった<sup>78</sup>。追跡期間中央値が約 31 カ月の時点で、PFS 中央値は 26 カ月で、OS 中央値は未達であった。<sup>90</sup>Y-イブリツモマブによる一次治療で特に多くみられた毒性は、grade 3 または 4 の血小板減少（48%；7%が grade 4）および好中球減少（32%；17%が grade 4）などであった。Grade 3 または 4 の非血液毒性は報告されなかった。Grade 2 の感染症が 20%の患者にみられ、grade 2 の消化管毒性が 10%の患者にみられた<sup>78</sup>。再

発・難治性の低悪性度または濾胞性リンパ腫もしくは組織学的形質転換を来したリンパ腫の患者（ $n=143$ ）を対象としたランダム化第 III 相試験においても、<sup>90</sup>Y-イブリツモマブ チウキセタンにより、リツキシマブ単剤と比較して ORR（80% vs 56%）および CR 割合（30% vs 16%）に統計学的かつ臨床的に有意な改善がもたらされた<sup>75</sup>。追跡期間中央値 44 カ月の時点で、<sup>90</sup>Y-イブリツモマブ群の方がリツキシマブ群と比較して TTP 中央値（15 カ月 vs 10 カ月）および奏効期間（17 カ月 vs 11 カ月）が長かった<sup>76</sup>。

<sup>131</sup>I-tositumomab の 1 週間投与 1 コースによる初回治療で、進行期 FL 患者（ $N=76$ ）で長期の臨床的および分子遺伝学的寛解が得られた<sup>79</sup>。追跡期間中央値 10 年の時点で、奏効期間中央値は 6 年であった。CR が得られた患者 57 例では、PFS 中央値が約 11 年であった<sup>83</sup>。10 年 PFS および OS 割合は、それぞれ約 40%と 82%であった。この長期追跡期間中に、二次性悪性腫瘍が 11 例（14%）で報告され、1 例（1%）は治療から約 8 年後に MDS を発症した<sup>83</sup>。1 コースの <sup>131</sup>I-tositumomab 投与は、難治性、低悪性度または組織学的形質転換を認める多くの治療歴を有する NHL 患者（ $n=60$ ）において、一定の条件に合致する直近の化学療法より有意に有効であった<sup>81</sup>。この試験の最終結果から、<sup>131</sup>I-tositumomab によって長期にわたる持続的な CR が得られたことが実証された。CR が得られた患者 12 例における奏効期間の中央値は約 10 年で、CR が持続（10 年以上）していた 5 例にはリツキシマブによる治療歴のある患者は含まれていなかった<sup>84</sup>。

ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（PI3K）は、正常な B 細胞の発達と機能において中心的な役割を果たしている<sup>85</sup>。B 細胞腫瘍では、PI3Kδ シグナル伝達経路の亢進がしばしば認められる。経口の PI3Kδ アイソフォーム選択的阻害薬である idelalisib は、インドレント NHL 患者を対象とした第 I 相試験で有望な臨床効果を示している<sup>86</sup>。さらに、

再発インドレント NHL 患者における idelalisib の安全性および有効性が第 II 相多施設共同単群試験で評価された<sup>87</sup>。この試験では、リツキシマブおよびアルキル化薬による前治療で反応が得られなかったインドレント NHL 患者 122 例（FL 患者 72 例、SLL 患者 28 例、MZL 患者 15 例）に対して、増悪が認められるか患者が試験を中止するまで、idelalisib（150mg の 1 日 2 回経口投与）による治療が施行された<sup>87</sup>。大多数の患者（89%）が III 期または IV 期であった。FL 患者では、79%が FLIPI スコアで中リスクまたは高リスクで、17%が grade 3a の FL 患者であった。この試験の主要エンドポイントは ORR であった。Idelalisib による治療期間の中央値は 6.6 カ月であった。Idelalisib により 90%の患者で腫瘍の退縮が得られ、ORR は 57%（6%が CR、50%が PR）であった。奏効割合はインドレント NHL の全亜型で同程度であった。奏効期間、PFS および OS の中央値は、それぞれ 12.5 カ月、11.0 カ月、20.3 カ月であった。48 週時点では、47%の患者が無増悪状態を維持していた。追跡期間中央値は 9.7 カ月であった。特に多くみられた grade 3 以上の有害事象は、好中球減少（27%）、アミノトランスフェラーゼ値の上昇（13%）、下痢（13%）および肺炎（7%）であった。Idelalisib による治療を受けた患者では、致命的または重篤な肝毒性、重度の下痢または大腸炎、肺臓炎、ならびに腸管穿孔が認められた<sup>88</sup>。Idelalisib に伴う有害反応のモニタリングおよび管理については、本ガイドラインの「BCR 阻害薬の使用に関する特別な考慮事項」を参照のこと。

この試験の結果に基づき、idelalisib（150mg の 1 日 2 回経口投与）は、少なくとも 2 つの全身治療で反応が得られなかった再発 FL 患者の治療薬として最近 FDA から承認された。本 NCCN ガイドラインでは、再発・難治性 FL 患者に対する二次治療の選択肢に idelalisib を追加した。

#### 一次治療における RIT による地固め療法

一次化学療法に続いて<sup>90</sup>Y-イブリツモマブ<sup>89-92</sup>または<sup>131</sup>I-tositumomab<sup>93-96</sup>による RIT を施行する治療法も、いくつかの第 II 相試験で評価されている。

国際共同第 III 相試験（First-line Indolent Trial : FIT）では、一次治療の寛解導入療法で奏効が得られた進行期 FL 患者（n=414）が<sup>90</sup>Y-イブリツモマブ投与群と無治療群（経過観察のみ）にランダムに割り付けられた<sup>91</sup>。追跡期間中央値 7.3 年の時点で、8 年 PFS 割合は<sup>90</sup>Y-イブリツモマブ地固め療法群で 41%、経過観察群で 22%と推定され、PFS 中央値はそれぞれ 4.1 年と 1.1 年であった（ $P < 0.001$ ）<sup>97</sup>。治療群間に OS の有意差は認められなかった。二次性悪性腫瘍の発生率は、地固め療法群の方が経過観察群よりも高かったが（13% vs 7%）、その差は統計学的に有意ではなかった。地固め療法群では MDS/AML がより高い頻度で発生し（3% vs 1%未満）、8 年発生率に有意な増加が認められた（4.2% vs 0.6% ;  $P < 0.042$ ）。ランダム割付の時点から二次性悪性腫瘍が発生するまでの期間の中央値は 58 カ月であった。この FIT 試験では、寛解導入療法として化学療法との併用でリツキシマブが投与された患者は少数であった（14%）<sup>91,97</sup>。これらの患者における 8 年 PFS 割合は、<sup>90</sup>Y-イブリツモマブ群で 56%、経過観察群で 45%と推定され、PFS 中央値はそれぞれ 7.9 年超と 4.9 年であった。このサブグループでみられた PFS の差は有意ではなかったが、この試験では、寛解導入療法の内容に基づくサブグループ内で差を検出するには統計学的な検出力が不足していた<sup>97</sup>。FIT 試験の登録集団中でリツキシマブを含む寛解導入療法を受けた患者の割合がごくわずかであったことから、リツキシマブを含むレジメンに続く RIT による地固め療法の有効性については、十分に評価することはできない。

Southwest Oncology Group の試験 (SWOG S9911) では、未治療の進行期 FL 患者 (n=90) において CHOP 療法後に <sup>131</sup>I-tositumomab を投与することで、ORR 91%、CR 割合 69% という成績が得られた<sup>95</sup>。追跡期間中央値 5 年の時点で、5 年 PFS および OS 割合の推定値がそれぞれ 67% と 87% であった<sup>94</sup>。過去データと比較すると、これらの結果は CHOP 単独で報告されたものよりも優れていた。未治療の FL 患者 (n=30) を対象とした多施設共同第 II 相試験では、CVP による化学療法後に <sup>131</sup>I-tositumomab を投与することで、ORR 100%、CR 割合 93% という成績が得られた。5 年 PFS および OS 割合は、それぞれ 56% と 83% であった<sup>96</sup>。

SWOG/CALGB による第 III 相ランダム化グループ共同試験 (S0016) では、進行期 FL 患者を対象として、一次治療に続き <sup>131</sup>I-tositumomab を投与する RIT による地固め療法 (CHOP-RIT) の役割が評価された<sup>7</sup>。この試験では、554 例が R-CHOP 6 サイクルの一次治療のみと CHOP 6 サイクルに続いて <sup>131</sup>I-tositumomab による地固め療法を行う治療 (CHOP-RIT) にランダムに割り付けられた<sup>7</sup>。追跡期間中央値 4.9 年の時点で、R-CHOP 群と CHOP-RIT 群の間に 2 年 PFS 割合 (76% vs 80%) および OS 割合 (97% vs 93%) の有意差は認められなかった。無増悪期間の中央値はいずれの試験群も未達であった。ORR (各群 84%) と CR 割合 (それぞれ 40% vs 45%) は、どちらも治療群間で同程度であった。CHOP-RIT 群では R-CHOP 群と比較して grade 3 または 4 の血小板減少 (18% vs 2%) の発生率が高かったが、発熱性好中球減少症 (10% vs 16%) の発生率は低かった。二次性悪性腫瘍 (9% vs 8%) および AML/MDS (1% vs 3%) の発生率については、R-CHOP 群と CHOP-RIT 群の間に差はみられなかった<sup>7</sup>。

現在実施中のある試験 (SWOG S0801 試験) では、R-CHOP に加えて RIT による地固め療法とリツキシマブ維持療法を施行する治療で有効

性の評価項目が改善されるかどうか評価されている。リツキシマブを含む寛解導入療法を受けた FL 患者における RIT による地固め療法の役割を評価するために、この試験のデータが待たれている。

#### 一次治療における地固め療法とリツキシマブ維持療法

最初のリツキシマブによる寛解導入療法で奏効が得られた化学療法歴のない患者では、リツキシマブの長期投与 (すなわちリツキシマブ維持療法) によって EFS が有意に改善したことがいくつかの研究で報告されているが、この改善は OS での優越性にはつながらなかった<sup>98-100</sup>。あるランダム化試験では、リツキシマブ療法で奏効が得られた化学療法歴のあるインドレントリンパ腫患者 (割付対象となった症例数 n=90) を対象として、増悪時にリツキシマブによる再治療を行う場合との比較によりリツキシマブ維持療法が評価され、リツキシマブ維持療法により再治療アプローチと比較して PFS が有意に改善された (31 カ月 vs 7 カ月;  $P=0.007$ )<sup>101</sup>。しかしながら、増悪時のリツキシマブによる再治療でも、リツキシマブによる奏効の持続期間はリツキシマブ維持療法と同等であった (31 カ月 vs 27 カ月)<sup>101</sup>。したがって、この患者集団では、いずれのアプローチ (維持療法または増悪時の再治療) も有益と考えられる。ECOG が報告したランダム化第 III 相試験 (E1496 試験) では、CVP による一次化学療法で奏効が得られた進行期インドレントリンパ腫患者 (n=311; FL 患者、n=282) において、リツキシマブ維持療法による PFS の改善が実証された<sup>102</sup>。CVP による化学療法後に奏効または安定と判定された進行期インドレントリンパ腫患者全例での 3 年 PFS 割合は、リツキシマブ維持療法で 68% であったのに対し、経過観察群では 33% であった。FL 患者のサブグループでは、対応する PFS 割合がそれぞれ 64% と 33% で、FL 患者における 3 年 OS 割合 (91% vs 86%) に有意差は認められなかった<sup>102</sup>。

第 III 相ランダム化試験である PRIMA 試験では、リツキシマブを併用した一次化学療法で奏効が得られた患者におけるリツキシマブ維持療法の役割が前方視的に評価された<sup>103</sup>。この試験では、免疫化学療法 (R-CVP、R-CHOP または R-FCM) による一次治療で奏効が得られた FL 患者 (n=1,018) が経過観察のみと 2 年間のリツキシマブ維持療法のいずれかにランダムに割り付けられた。追跡期間中央値 36 カ月の時点で、3 年 PFS 割合がリツキシマブ維持療法群で 75%、経過観察群で 58%であった ( $P=0.0001$ )。割付後 2 年の時点で、リツキシマブ維持療法群では 71.5%の患者が CR/CRu であったのに対して、経過観察群では 52%であった<sup>103</sup>。しかしながら、OS では 2 群間に有意差が認められなかった。多変量解析の結果に基づくと、R-CHOP または R-FCM による寛解導入療法が PFS の改善と関連する独立した因子の 1 つであったことから、この試験では R-CVP による寛解導入療法はそれほど有益でなかったことが示唆される。OS に対するリツキシマブ維持療法の効果を評価するには、より長期の追跡が必要である。

#### 二次治療における地固め療法とリツキシマブ維持療法

二次治療後のリツキシマブ維持療法についても、再発・難治性患者を対象として評価されている。2 つの大規模ランダム化試験では、免疫化学療法による寛解導入療法を受けた患者にリツキシマブ維持療法を施行することで、経過観察と比べて PFS が改善することが実証された<sup>104-106</sup>。GLSG によるランダム化第 III 相試験では、再発・難治性の FL 患者のサブグループ (n=81) において、R-FCM による二次治療後のリツキシマブ維持療法によって奏効期間が有意に延長した。リツキシマブ維持療法群では PFS 中央値が未達であったのに対し、経過観察群では 26 カ月であった ( $P=0.035$ )<sup>104</sup>。CHOP または R-CHOP による寛解導入療法で奏効が得られた再発・難治性の FL 患者 (n=334) を対象とした第 III 相ランダム化グループ共同試験 (EORTC 20981) で

は、リツキシマブ維持療法により、経過観察のみと比較して PFS 中央値が有意に改善した (3.7 年 vs 1.3 年;  $P<0.001$ )<sup>105,106</sup>。この PFS の改善は、採用された寛解導入療法 (CHOP または R-CHOP) に関係なく認められた。追跡期間中央値 6 年の時点で、5 年 OS 割合に有意な群間差は認められなかった (それぞれ 74% vs 64%)<sup>106</sup>。

#### 寛解導入療法後の造血幹細胞移植 (HSCT)

再発・難治性患者では HDT/ASCT により OS および PFS が延長することが示されている<sup>107-109</sup>。GELA は最近、一次治療で化学療法を単独で受けた患者を対象とした後方視的解析を実施し、再発・難治性 FL 患者では、化学療法のみをベースとする HDT/ASCT よりも、リツキシマブを含むレジメンで治療を受けた患者の方が EFS および再発後の生存期間が良好であったことを明らかにした<sup>110</sup>。リツキシマブをベースとした二次治療後に HDT/ASCT を施行した場合、再発後の生存割合が良好で、5 年生存割合は 90%であった。同種 HSCT では治療関連死亡 (TRM) 率が高い (骨髄破壊的前処置で約 30~40%、骨髄非破壊的前処置で 25%)<sup>111,112</sup>。IBMTR からの最近の報告によると、骨髄破壊的同種 HSCT と骨髄非破壊的同種 HSCT で TRM 率は同程度であったが、骨髄非破壊的 HSCT の方が増悪のリスクが高かった<sup>113</sup>。

#### FL に対する画像診断

CT または PET-CT による画像診断は、リンパ腫患者の診断時の精査、治療中の再病期診断、治療後の評価における重要な要素である。胸部、腹部および骨盤 CT は、FL 患者の診断時精査に必須の精査とみなされている。PET-CT は一部の FL 患者における精査または治療後評価で任意または有用な検査とみなされている。現在、アグレッシブ NHL またはホジキンリンパ腫患者における治療効果判定では PET-CT が標準の検査とみなされているが、インドレントリンパ腫患者における PET-CT の役割はあまり明らかにされていない。

インドレントリンパ腫患者に対する PET による画像診断の潜在的有用性がいくつかの研究で報告されており、病変検出の感度 (94~98%) および特異度 (88~100%) が高いことが明らかにされた<sup>114-117</sup>。また、病変検出の点では PET/CT の方が CT 単独より正確である可能性も研究により示唆されている<sup>116,118,119</sup>。さらに、治療後の PET/CT について、インドレントリンパ腫患者における予後予測での有用性も明らかにされている。PET での検査結果 (すなわち、寛解導入療法終了時の PET 陽性または PET 陰性) が PFS と関連することがいくつかの研究で示されている。これらの研究では、PET 陰性の場合には PET 陽性と比較して PFS が長かった<sup>114,119,120</sup>。R-CHOP による治療を受けた FL 患者を対象とした後方視的研究では、病期診断時および治療効果判定時に節性および節外病変ともに PET/CT の方が CT より検出精度が高いことが明らかにされた<sup>120</sup>。治療後に PET/CT 陰性となった患者では PFS が比較的良好で、PET/CT 陰性例における PFS 中央値は 48 カ月であったのに対し、陽性例では 17 カ月であった ( $P < 0.001$ )<sup>120</sup>。寛解導入療法後の PET/CT の予後予測上の価値を探索的に評価する後方視的解析が FL 患者を対象とした PRIMA 試験で得られたデータに基づき実施された。同試験では、未治療の FL 患者がリツキシマブを含む免疫化学療法を受けた後にリツキシマブ維持療法 (2 年間) と経過観察のみのいずれかにランダムに割り付けられた<sup>103</sup>。寛解導入療法後に PET/CT による画像診断を受けた患者 (n=122) のうち、PET/CT 陽性例では PET 陰性例と比較して PFS 割合が有意に不良であった (42 カ月時点で 33% vs 71%;  $P < 0.001$ )<sup>121</sup>。PFS 中央値は、それぞれ 20.5 カ月と未達であった。経過観察群 (n=57) でも、PET/CT の結果が PFS の有意な予測因子であった。この群における 42 カ月 PFS 割合は、PET/CT 陽性例で 29%であったのに対し、PET/CT 陰性例では 68%となり、PFS 中央値はそれぞれ 30 カ月と 52 カ月であった<sup>103</sup>。リツキシマブ維持療法群に割り付けられた患者 (n=47) のうち、

PET/CT 陽性例では PET/CT 陰性例と比較して PFS (41 カ月時点で 56% vs 77%) が不良となり (ただし統計学的に有意ではない)、PFS 中央値は PET/CT 陽性例と PET/CT 陰性例の両サブグループとも未達であった。さらに、この探索的解析では PET/CT の結果に OS との関連も認められた。寛解導入療法後に PET/CT 陽性となった患者では、PET/CT 陰性の患者と比較して OS が有意に不良であった (42 カ月時点で 78.5% vs 96.5%;  $P = 0.001$ )<sup>103</sup>。

最近の前方視的研究において、R-CHOP 6 サイクルによる一次治療を受けた高腫瘍量の FL 患者 (n=121; リツキシマブ維持療法を受けた患者は含まれず) を対象として、PET による画像診断の予後予測における価値が評価された<sup>122</sup>。R-CHOP 4 サイクルの終了後 (interim PET) および治療終了時 (final PET) に PET が施行され、すべての PET 画像が中央でレビューされた。PET 陽性の定義は Deauville スコア 4 以上とされた。Interim PET を受けた患者 (n=111) のうち 76% が PET 陰性であった。Final PET を受けた患者 (n=106) のうち 78% が PET 陰性であった<sup>122</sup>。治療終了時に国際ワークショップ規準 (International Workshop Criteria: IWC) に基づく CR が得られた患者は、ほぼすべて (98%) PET 陰性であった。Interim PET 陰性の患者では、2 年 PFS 割合が有意に高かったが (PET 陰性で 86% vs PET 陽性で 61%;  $P = 0.0046$ )、OS では有意差は認められなかった。Final PET 陰性の患者では、2 年 PFS 割合 (87% vs 51%;  $P < 0.001$ ) および OS 割合 (100% vs 88%;  $P = 0.013$ ) のいずれも有意に高かった<sup>122</sup>。これらの研究結果から、治療後の画像検査は FL 患者における生存予後を予測する因子として利用できる可能性が示唆される。寛解導入療法後の治療的介入の指針とする上で治療中および/または治療終了時の PET が有用かどうかを判定するには、更なる前方視的研究の実施が必要である。

インドレント NHL 患者において組織学的形質転換を検出する上では PET が有用となりうる。PET での FDG の SUV (standard uptake value) は、インドレントリンパ腫患者のうち組織学的形質転換を認める症例の方が認めない症例より高くなることが報告されている<sup>116</sup>。PET で SUV が高値の場合は、アグレッシブリンパ腫への組織学的形質転換を疑うべきであり、組織学的な確認に最適な生検部位を決定するために利用することができる<sup>123</sup>。

インドレント NHL 患者における再発の検出を目的とするフォローアップでのサーベイランス画像検査の潜在的役割については、データがほとんど得られていない。初期の後方視的研究では、寛解導入療法後に CR が得られた I 期～III 期の FL 患者 (n=257) がルーチンのフォローアップとして身体診察、臨床検査および画像検査による評価を受けていた<sup>124</sup>。フォローアップ来院時に腹部および/または骨盤 CT が施行された。典型的には、フォローアップは治療終了後最初の 5 年間は 3～6 カ月毎、その後は年 1 回の頻度で実施された。フォローアップ期間の中央値は 80 カ月 (範囲: 13～209 カ月) であった。78 例で再発が認められ、大半の再発 (77%) が治療終了後最初の 5 年間に発生した<sup>124</sup>。11 例の再発は、腹部および/または骨盤 CT のみで検出された。したがって本解析では、初回治療で CR が得られた患者の 4% が CT によるルーチンのサーベイランスで再発が確認されたことになる<sup>124</sup>。より最近の前方視的研究では、寛解導入療法後に CR が得られたリンパ腫 (ホジキンリンパ腫および NHL) 患者を対象として、サーベイランスとしての PET の役割が評価された<sup>125</sup>。寛解導入療法完了から最初の 2 年間は 6 カ月毎に、その後は年 1 回の頻度で PET が施行された。インドレント NHL 患者のコホート (n=78) では、PET によるフォローアップで真の再発が検出された患者の割合は、6 カ月時点で 10% (78 例中 8 例)、12 カ月時点で 12% (68 例中 8 例)、18 カ月時点で 9% (56 例

中 5 例)、24 カ月時点で 9% (47 例中 4 例)、36 カ月時点で 8% (40 例中 3 例)、48 カ月時点で 6% (34 例中 2 例) であった<sup>125</sup>。PET 陽性ながら CT では対応する異常が認められなかった患者 13 例では、生検により 8 例で再発が確認された。PET 陽性で再発と判定された患者 47 例のうち、38 例は CT でも再発が検出され、30 例は PET と同時に臨床的にも再発が検出された。一定の割合でみられる再発の早期発見が転帰の改善に結びつくかどうかは不明である。

PET による再発の早期発見によって生存割合が改善されることを示したエビデンスがないことから、治療後に CR が得られた患者に対するルーチンのサーベイランスに PET は推奨されない。

### I～II 期例の治療に関する NCCN の推奨

I 期または隣接する II 期 (contiguous stage II) の患者には、病巣部放射線療法 (involved-site radiation therapy : ISRT) (ISRT ; 24～30Gy、bulky 病変を有する患者の一部ではさらに 6Gy) が望ましい治療選択肢である。ISRT の毒性が想定される臨床的有益性を上回る一部の患者では、経過観察が適切となりうる。他の治療選択肢としては、抗体療法と RT の併用や抗体療法単独などがある。RT への化学療法の追加は無再発生存期間の延長につながらないと示されたことから、本 NCCN ガイドラインでは、化学療法+RT はカテゴリ 2B の推奨としている。

最初に抗体療法を単独または化学療法との併用 (ただし RT は併用せず) で施行して PR と判定された患者には、ISRT による追加治療を考慮すべきである。それ以外の場合は、臨床的な PR (ISRT 後) または CR が得られた患者には、包括的な身体診察と臨床検査による臨床的なフォローアップを最初の 5 年間は 3～6 カ月毎、その後は年 1 回 (または臨床的に適応となり次第) 実施すべきである。さらに CT によるサーベイランス画像検査を、治療完了後 2 年間は 6 カ月に 1 回を超えな

い頻度で、その後は年 1 回を超えない頻度で施行してもよい。初回治療が無効であった患者は、後述のように、進行期患者と同じ方法で管理すべきである。

## II 期 (bulky 病変あり) および III~IV 期例の治療に関する NCCN の推奨

前述のように、通常診療としての進行期 FL 患者に対する治療は、GELF 規準に従い適応と判定されるまで開始すべきではない。治療開始の決定に用いる改変版の規準には、FL に起因する症状 (B 症状に限定されない)、切迫した臓器機能障害、リンパ腫に起因する血球減少、bulky 病変 (7cm を超える腫瘍が 1 つまたは 3cm を超える腫瘍が 3 つ以上)、脾腫、6 カ月以上にわたる持続的な増悪などが含まれる。治療方針の決定では患者の意思も考慮すべきであるが、臨床的に適応がない状況で即時の治療開始を希望する患者は、適切な臨床試験に紹介すべきである。治療法の選択は、患者の年齢、疾患の進展度、併存症の有無および治療の目標に従って高度に個別化すべきである。何らかの初回治療を選択する場合は、将来 HDT/ASCT の適応となる可能性がある患者に骨髄毒性が過度に強いレジメンを選択しないよう注意すべきである。FL の管理に頻用される免疫化学療法レジメン (リツキシマブを含む) は、HBV の再活性化リスクを伴う場合があり、それにより肝炎および肝不全を来す可能性がある。したがって、治療を開始する前に全例に対して HBV 検査 (HBs 抗原および HBc 抗体検査を含む) を施行すべきであり、そこで陽性となった患者ではルーチンにウイルス量のモニタリングを実施すべきである。さらに、経験的な抗ウイルス療法または最初からの予防投与を治療計画に組み込むべきである。

### 一次治療

治療の適応がある患者で適切な臨床試験がない場合は、全身療法による治療を行うべきである。化学療法に耐えられそうにない健康状態の不良 (frail) な高齢患者など一部の症例では、局所的な症状緩和を目的として ISRT (4Gy) を施行してもよい。無症状の患者 (特に 70 歳以上の患者) は経過観察とするべきである<sup>38</sup>。

報告されたデータに基づき、進行期の FL 患者に対する一次治療としては、リツキシマブ+ベンダムスチンの併用と CHOP または CVP による化学療法がいずれもカテゴリー 1 の推奨となっている。OS の比較で R-CHOP が R-CVP より優れていることを示したランダム化試験がないことから、これらのレジメンはいずれも一次治療に適切と考えることができる。BR レジメンは、ランダム化第 III 相試験において R-CHOP より毒性が低く、PFS が良好であることが示されているが、OS の有意差は認められなかった。さらに、ベンダムスチンによる治療後に二次性の MDS/AML が発生するリスクに関して限定的なデータが得られている。少数の患者からのデータによると、BR と R-CHOP のいずれの施行後も末梢血から造血幹細胞を採取できることが示唆されるが、この知見を確認するには更なるデータが必要である。他に推奨されるレジメンとしては、リツキシマブ単剤、フルダラビンをベースとする化学療法とリツキシマブの併用などがある。前述のように、健康状態が良好 (fit) な (将来 HDT/HSCT の適応となる可能性がある) 若年患者では、幹細胞毒性と二次性悪性腫瘍のリスクのため、一次治療におけるフルダラビンを含むレジメンの使用は理想的でない可能性がある。そのため、一次治療における R-FND などのレジメンの使用はカテゴリー 2B の推奨としている。RIT については、ランダム化試験による追加データが得られていないため、カテゴリー 3 の選択肢としている。局所的な bulky 病変や症状がみられる患者が全身治療に耐えられ

ない場合の緩和療法としては、ISRT（4～30Gy）を単独または化学療法との併用で考慮することができる。

高齢患者と状態の悪い患者には、リツキシマブ単剤が望ましい一次治療である。シクロホスファミド単剤は、シクロホスファミドをベースとする多剤併用化学療法と同等の OS および CR 割合を示した<sup>126</sup>。本 NCCN ガイドラインでは、高齢患者および状態の悪い患者に対する代替の選択肢として、RIT、アルキル化薬をベースとする化学療法（シクロホスファミドまたは chlorambucil）単独またはリツキシマブとの併用を採用している。

#### 一次治療における地固め療法または延長治療

一次治療で CR または PR が得られた患者については、経過観察としてもよいし、任意の地固め療法または延長治療を行ってもよい。PRIMA 試験<sup>103</sup>の結果に基づき、一次治療の免疫化学療法で奏効が得られた患者には、リツキシマブ（8週毎に投与）による最長2年間の維持療法が推奨される（カテゴリー1）。FIT 試験<sup>91,97</sup>の結果に基づき、一次治療で化学療法を受けた患者には RIT が推奨される（カテゴリー1）。

2014年2月現在、<sup>131</sup>I-tositumomab の開発は中止されており、FL 患者の治療用としては入手できなくなる見込みである。

地固め療法を受けている患者には、包括的な身体診察と臨床検査による臨床的なフォローアップを最初の5年間は3～6ヵ月毎、その後は年1回（または臨床的に適応となり次第）実施すべきである。さらに CT によるサーベイランス画像検査を、治療完了後2年間は6ヵ月に1回を超えない頻度で、その後は年1回を超えない頻度で施行してもよい。

#### 再発または進行例に対する二次治療

しばしば、一次治療から増悪した患者では、2回目の経過観察期間を設けることが有益となる。そのため、再発または進行例に対する治療は、一次治療の場合と同様に、改変 GELF 規準に基づいて行う。組織学的形質転換を除外するため、進行は組織学的に確認すべきであり、特に LDH 値の上昇、単一の領域での不釣り合いな増殖、節外病変の発生、または新たな全身症状の発生が認められた患者では非常に重要である。SUV が高値（特に 13.1 を超える）領域では、組織学的形質転換に対する疑いを強めるべきである。それでも、PET/CT での陽性所見は生検の代わりにはならないため、むしろ PET/CT の結果を生検での指針とすることで、生検の診断精度を高めるようにすべきである。二次治療を必要とする患者または一次治療のレジメンに反応しなかった病変に対する治療を必要とする患者に対する選択肢としては、一次治療で採用した免疫化学療法レジメン、BVR（ベンダムスチン、ボルテゾミブ、リツキシマブ）、リツキシマブとフルダラビンの併用、FCM-R レジメン（カテゴリー1）または RIT（カテゴリー1）、DLBCL 患者に用いられる二次治療用のレジメンなどがある。最近の FDA による承認に基づき、idelalisib も二次治療の選択肢として挙げられている。

2014年2月現在、<sup>131</sup>I-tositumomab の開発は中止されており、FL 患者の治療用としては入手できなくなる見込みである。

#### 二次治療における地固め療法または延長治療

二次治療後に寛解状態にある患者には、任意のリツキシマブ維持療法（2年間にわたり12週毎に投与）が推奨することができる（カテゴリー1）。ただし、当 NCCN ガイドライン委員会は、二次治療におけるリツキシマブ維持療法の有効性は一次治療でのリツキシマブ維持療法に対する各患者の反応に影響を受ける可能性が高いと認識している。一次治療でのリツキシマブ維持療法の施行中または終了後6ヵ月以内

に増悪が認められた場合、二次治療での維持療法の臨床的有益性は、大きく限定される可能性が高い。HDT/ASCT は、第 2 または第 3 寛解期の患者に対して適切な地固め療法である。高度に選択された一部の患者には同種 HSCT も考慮することができる。地固め療法を受けている患者には、包括的な身体診察と臨床検査による臨床的なフォローアップを最初の 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）実施すべきである。さらに CT によるサーベイランス画像検査を、治療完了後 2 年間は 6 ヶ月に 1 回を超えない頻度で、その後は年 1 回を超えない頻度で施行してもよい。

#### DLBCL への組織学的形質転換

FL において、DLBCL への組織学的形質転換を来した患者は一般に予後不良である。DLBCL への組織学的形質転換を来すリスクは、1 年当たり約 3% の発生率が 15 年間にわたって持続した後に低下するが、その理由は依然として不明である<sup>127</sup>。多変量解析では、診断時に進行期であることが将来の組織学的形質転換を予測する唯一の因子であった。組織学的形質転換後の OS 中央値は 2 年未満となることが報告されている<sup>127</sup>。ただし、化学療法を受けたことがなく病変が限定された患者では、*de novo* DLBCL と同様に予後良好となる場合がある<sup>128</sup>。組織学的形質転換を来した限局期患者における 5 年 OS 割合が 66% であったのに対し、進行期の患者では 19% であった ( $P < 0.0001$ )<sup>127</sup>。

多くの治療歴を有する患者では、予後がはるかに不良であるため、適切な臨床試験への登録が望ましい選択肢となる。適切な臨床試験がない場合の治療選択肢としては、RIT、化学療法単独またはリツキシマブとの併用、ISRT、最善の支持療法などがある。初回治療後に寛解が得られた患者では、地固め療法として HDT/ASCT または同種 HSCT を考慮することができる。Canadian Blood and Marrow Transplant Group が実施した多施設共同コホート研究（172 例）では、アグレッシブリ

ンパ腫への組織学的形質転換を来した患者において、HDT/ASCT での成績がリツキシマブベースの化学療法単独より良好であった<sup>129</sup>。組織学的形質転換後の 5 年 OS 割合は、HDT/ASCT、リツキシマブを含む化学療法、同種 SCT を受けた患者で、それぞれ 65%、61%、46% であった。対応する組織学的形質転換後の 5 年 PFS 割合は、それぞれ 55%、40%、46% であった。

化学療法歴が非常に少ない（ISRT 単独またはリツキシマブを含む 1 コースの単剤療法）または化学療法歴がない患者では、アントラサイクリン系薬剤ベースの化学療法とリツキシマブの併用、またはこれらと RT の併用が治療選択肢となる。組織学的形質転換後の初回治療後はすべての患者に対し、臨床試験への登録が推奨される。初回治療で奏効（PR または CR）が得られた患者では、HDT/ASCT または同種 HSCT による地固め療法を考慮してもよいであろう。あるいは、初回治療で CR が得られた患者は経過観察としてもよく、PR 例には RIT を考慮してもよい。初回治療で無効または進行と判定された患者の治療としては、RIT、緩和療法または最善の支持療法を行うべきである。

## 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. Koster A, Tromp HA, Raemaekers JM, et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. *Haematologica* 2007;92:184-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296567>.
3. Wang SA, Wang L, Hochberg EP, et al. Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation index: morphologic and clinical features. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1490-1496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224216>.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126323>.
5. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009;27:1202-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204203>.
6. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27:4555-4562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652063>.
7. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131)iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016. *J Clin Oncol* 2013;31:314-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233710>.
8. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine--tositumomab. *Clin Cancer Res* 2013;19:6624-6632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130072>.
9. Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J, et al. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. *Blood* 2002;99:3376-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964306>.
10. Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, et al. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:220-226.
11. Sotomayor EA, Shah IM, Sanger WG, Mark HF. In situ follicular lymphoma with a 14;18 translocation diagnosed by a multimodal approach. *Exp Mol Pathol* 2007;83:254-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482162>.
12. Carbone A, Gloghini A, Santoro A. In situ follicular lymphoma: pathologic characteristics and diagnostic features. *Hematol Oncol* 2012;30:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21560142>.
13. Henopp T, Quintanilla-Martinez L, Fend F, Adam P. Prevalence of follicular lymphoma in situ in consecutively analysed reactive lymph nodes. *Histopathology* 2011;59:139-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771030>.
14. Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011;118:2976-2984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768298>.
15. Pillai RK, Surti U, Swerdlow SH. Follicular lymphoma-like B-cells of uncertain significance (in situ follicular lymphoma) may infrequently

progress, but precedes follicular lymphoma, is associated with other overt lymphomas and mimics follicular lymphoma in flow cytometric studies. *Haematologica* 2013;98:1571-1580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831923>.

16. Bonzheim I, Salaverria I, Haake A, et al. A unique case of follicular lymphoma provides insights to the clonal evolution from follicular lymphoma in situ to manifest follicular lymphoma. *Blood* 2011;118:3442-3444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940830>.

17. Frizzera G, Murphy SB. Follicular (nodular) lymphoma in childhood: a rare clinical-pathological entity. Report of eight cases from four cancer centers. *Cancer* 1979;44:2218-2235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/389411>.

18. Ribeiro RC, Pui CH, Murphy SB, et al. Childhood malignant non-Hodgkin lymphomas of uncommon histology. *Leukemia* 1992;6:761-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640726>.

19. Lorbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99:1959-1964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877266>.

20. Oschlies I, Salaverria I, Mahn F, et al. Pediatric follicular lymphoma--a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma--Berlin-Frankfurt-Munster (NHL-BFM) multicenter trials. *Haematologica* 2010;95:253-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679882>.

21. Louissaint A, Jr., Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. *Blood* 2012;120:2395-2404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855608>.

22. Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with

usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:333-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108024>.

23. Kumar R, Galardy PJ, Dogan A, et al. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for pediatric follicular lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:317-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21462303>.

24. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol* 2001;54:737-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577117>.

25. 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>.

26. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4643-4651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837966>.

27. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3797-3806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564082>.

28. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:928-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243446>.

29. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996;14:1282-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648385>.

30. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1219-1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728680>.
31. Advani R, Rosenberg S, Horning S. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1454-1459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15024027>.
32. McLaughlin P, Fuller L, Redman J, et al. Stage I-II low-grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol* 1991;2 Suppl 2:137-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710918>.
33. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. *Cancer* 1993;71:2342-2350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453557>.
34. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012;30:3368-3375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915662>.
35. Michallet AS, Lebras LL, Bauwens DD, et al. Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy? *J Hematol Oncol* 2013;6:45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816219>.
36. Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988;25:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456618>.
37. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15:1110-1117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060552>.
38. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:516-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932382>.
39. Ardeschna K, Qian W, Smith P, et al. An Intergroup randomized trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (grades 1, 2 and 3a). A preliminary analysis [abstract] *Blood* 2010;116:Abstract 6. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/6>.
40. Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A Randomized Phase III Study Comparing Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low Tumor Burden Follicular Lymphoma [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract LBA-6. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/LBA-6>.
41. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012;30:3848-3853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008294>.
42. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133748>.

43. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005;23:1103-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657404>.
44. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704735>.
45. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268-276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458242>.
46. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:4711-4716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483015>.
47. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-3732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123223>.
48. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-1423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494430>.
49. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4579-4586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662969>.
50. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:706-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470738>.
51. Buske C, Kneba M, Lengfelder E, et al. Front - line combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves the time to treatment failure and overall survival in elderly patients with advanced stage follicular lymphoma - results of a prospective randomized trial of the german low grade lymphoma study group (GLSG) [abstract] *Blood* 2006;108:Abstract 482. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/482>.
52. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:694-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681517>.
53. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284112>.
54. McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol*

2000;27:37-41. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225999>.

55. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:2654-2661. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159414>.

56. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. J Clin Oncol 2006;24:1582-1589. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575009>.

57. Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumor burden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Cancer 2010;116:4299-4308. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549824>.

58. Nastoupil L, Sinha R, Byrtek M, et al. A Comparison of the Effectiveness of First-Line Chemoimmunotherapy Regimens for Follicular Lymphoma (FL) Used in the United States [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 97. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/97>.

59. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results of the FOLL05 Trial Conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol 2013;31:1506-1513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530110>.

60. Kalaycio M, Rybicki L, Pohlman B, et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for

secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol 2006;24:3604-3610. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877727>.

61. Ketterer N, Salles G, Moullet I, et al. Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies. Br J Haematol 1998;103:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9792315>.

62. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Hematol J 2000;1:367-373. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920216>.

63. Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. Bortezomib, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: The Phase II VERTICAL Study. J Clin Oncol 2011;29:3389-3395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810687>.

64. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2011;117:2807-2812. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239695>.

65. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008;26:204-210. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182663>.

66. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a multicenter study. Cancer 2010;116:106-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890959>.

67. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4473-4479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626004>.
68. Rummel MJ, Kaiser U, Balsler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas - final results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 856. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/856>.
69. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433739>.
70. Flinn IW, Van der Jagt RH, Kahl BS, et al. An Open-Label, Randomized Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Compared with Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (R-CVP) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in First-Line Treatment of Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL): The Bright Study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 902. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/902>.
71. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805688>.
72. Leonard J, Jung S-H, Johnson JL, et al. CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30:Abstract 8000. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/8000](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/8000).
73. Fowler NH, Neelapu SS, Hagemeister FB, et al. Lenalidomide and Rituximab for Untreated Indolent Lymphoma: Final Results of a Phase II Study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 901. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/901>.
74. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149300>.
75. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011122>.
76. Gordon LI, Witzig T, Molina A, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5:98-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453924>.
77. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. 90Yttrium ibritumomab tiuxetan as first line treatment for follicular lymphoma. first results from an international phase II clinical trial [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 593. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/593>.
78. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31:308-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233718>.

79. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689582>.
80. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18:1316-1323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715303>.
81. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3918-3328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579112>.
82. Horning SJ, Younes A, Jain V, et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005;23:712-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613695>.
83. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. Tositumomab and iodine I-131 tositumomab for previously untreated, advanced-stage, follicular lymphoma: median 10 year follow-up results [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 3759. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/3759>.
84. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Tositumomab and I 131 Tositumomab achieves complete remissions lasting > 10 years in patients with chemotherapy-refractory low-grade and transformed B-cell lymphomas [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 3960. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3960>.
85. Pauls SD, Lafarge ST, Landego I, et al. The phosphoinositide 3-kinase signaling pathway in normal and malignant B cells: activation mechanisms, regulation and impact on cellular functions. *Front Immunol* 2012;3:224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908014>.
86. Lannutti BJ, Meadows SA, Herman SE, et al. CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. *Blood* 2011;117:591-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959606>.
87. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450858>.
88. Full prescribing information for idelalisib. 2014 Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/206545lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206545lbl.pdf).
89. Hainsworth JD, Spigel DR, Markus TM, et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy followed by Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:223-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525191>.
90. Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, et al. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:7088-7094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981007>.
91. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156-5164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854568>.
92. Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A, et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: a phase II non-

randomised trial (FLUMIZ). *Lancet Oncol* 2008;9:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342572>.

93. Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L, et al. Abbreviated chemotherapy with fludarabine followed by tositumomab and iodine I 131 tositumomab for untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5696-5704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110029>.

94. Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006;24:4143-4149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896003>.

95. Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. *Blood* 2003;102:1606-1612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738671>.

96. Link BK, Martin P, Kaminski MS, et al. Cyclophosphamide, vincristine, and prednisone followed by tositumomab and iodine-131-tositumomab in patients with untreated low-grade follicular lymphoma: eight-year follow-up of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:3035-3041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458031>.

97. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1977-1983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547079>.

98. Ghilmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases

event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976046>.

99. Martinelli G, Hsu Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010;28:4480-4484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697092>.

100. Taverna CJ, Bassi S, Hitz F, et al. Rituximab maintenance treatment for a maximum of 5 years in follicular lymphoma: safety analysis of the randomized phase III trial SAKK 35/03. *Blood* 2010;116:1802. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/1802>.

101. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23:1088-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657401>.

102. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:1607-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255334>.

103. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:42-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21176949>.

104. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients

with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108:4003-4008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946304>.

105. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873669>.

106. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439641>.

107. Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* 1999;94:3325-3333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552941>.

108. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515573>.

109. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517188>.

110. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with

follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559872>.

111. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:667-678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692607>.

112. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893748>.

113. Hari P, Carreras J, Zhang M-J, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215784>.

114. Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, et al. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1548-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701586>.

115. Blum RH, Seymour JF, Wirth A, et al. Frequent impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4:43-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837154>.

116. Karam M, Novak L, Cyriac J, et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006;107:175-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721817>.

117. Wohrer S, Jaeger U, Kletter K, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006;17:780-784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497824>.

118. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, et al. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8:287-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854283>.

119. Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L, et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7:291-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324337>.

120. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2307-2314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717826>.

121. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011;29:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747087>.

122. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response Evaluation in Patients With High-Tumor Burden Follicular Lymphoma Treated With Immunochemotherapy: A Prospective Study From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012;30:4317-4322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109699>.

123. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron

emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2009;20:508-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139176>.

124. Oh YK, Ha CS, Samuels BI, et al. Stages I-III follicular lymphoma: role of CT of the abdomen and pelvis in follow-up studies. *Radiology* 1999;210:483-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207433>.

125. 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>.

126. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506163>.

127. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5165-5169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838711>.

128. Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, Horning SJ. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:1726-1733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602362>.

129. Villa D, Crump M, Panzarella T, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol* 2013;31:1164-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401459>.