



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

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

# 非ホジキンリンパ腫

2015年 第2版

**NCCN.org**



監訳：日本血液学会  
制作：臨床研究情報センター



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

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

# マントル細胞リンパ腫

2015年 第2版

**NCCN.org**



監訳：日本血液学会  
制作：臨床研究情報センター

診断

必須：

- 腫瘍を代表するパラフィンブロック1つ以上の、全標本を血液病理学的に検討する。提供された検体が診断困難なものであれば再生検する。
- 穿刺吸引生検（FNA）または針生検単独は一般にリンパ腫の初回診断には適さない。特定の状況下、例えば切除または切開生検でリンパ節に容易に到達できない場合は、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 遺伝子再構成に関する PCR、主要な転座に関する FISH）を針生検や FNA と併用することで、診断に十分な情報が得られる可能性がある。
- 確定診断に適切な免疫表現型検査<sup>a,b</sup>
  - IHC パネル：CD20、CD3、CD5、cyclin D1、CD10、CD21、CD23、BCL2、BCL6、Ki-67<sup>c</sup>  
または
  - フローサイトメトリーによる細胞表面マーカー解析：  
κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

特定の状況下で有用な検査：

- 以下を検出する分子学的解析：抗原受容体遺伝子の再構成、CCND1 再構成
- 細胞遺伝学的検査または FISH：t(11;14)、t(14;18)、CLL パネル
- IHC による SOX11

<sup>a</sup> 典型的な免疫表現型：CD5+、CD20+、CD43+、CD23-/+、cyclin D1+、CD10-/+。  
注：一部の MCL 症例では、CD5-または CD23+となることもある。本症が疑われる場合は、cyclin D1 免疫染色または FISH による t(11;14)の検索を行うべきである。その他は典型的な免疫表現型を示すが CCND1 陰性となるまれな MCL 症例（5%未満）も存在する。

<sup>b</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>c</sup> Ki-67 proliferation fraction が 30%未満は、比較的良好な予後と関連する。ただし、これを治療の指針として用いるべきではない。

精査

必須：

- 身体診察：Waldeyer 輪を含むリンパ節関連領域と肝臓および脾臓の大きさに注意
- Performance Status
- B 症状
- 血算、白血球分画、血小板数
- 生化学検査（comprehensive metabolic panel）
- LDH
- 骨髄生検±骨髄穿刺
- 診断に堪える胸部/腹部/骨盤部の造影 CT
- リツキシマブを考慮している場合は、B 型肝炎検査<sup>d</sup>
- アントラサイクリン系またはアントラキノ系薬をベースとするレジメンの適応がある場合は、MUGA スキャン/心エコー検査
- 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）

特定の状況下で有用な検査：

- （上部消化管）内視鏡検査/下部消化管内視鏡検査<sup>e</sup>
- 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
- 腰椎穿刺（芽球型または中枢神経系症状に対して）
- β2 ミクログロブリン
- PET-CT

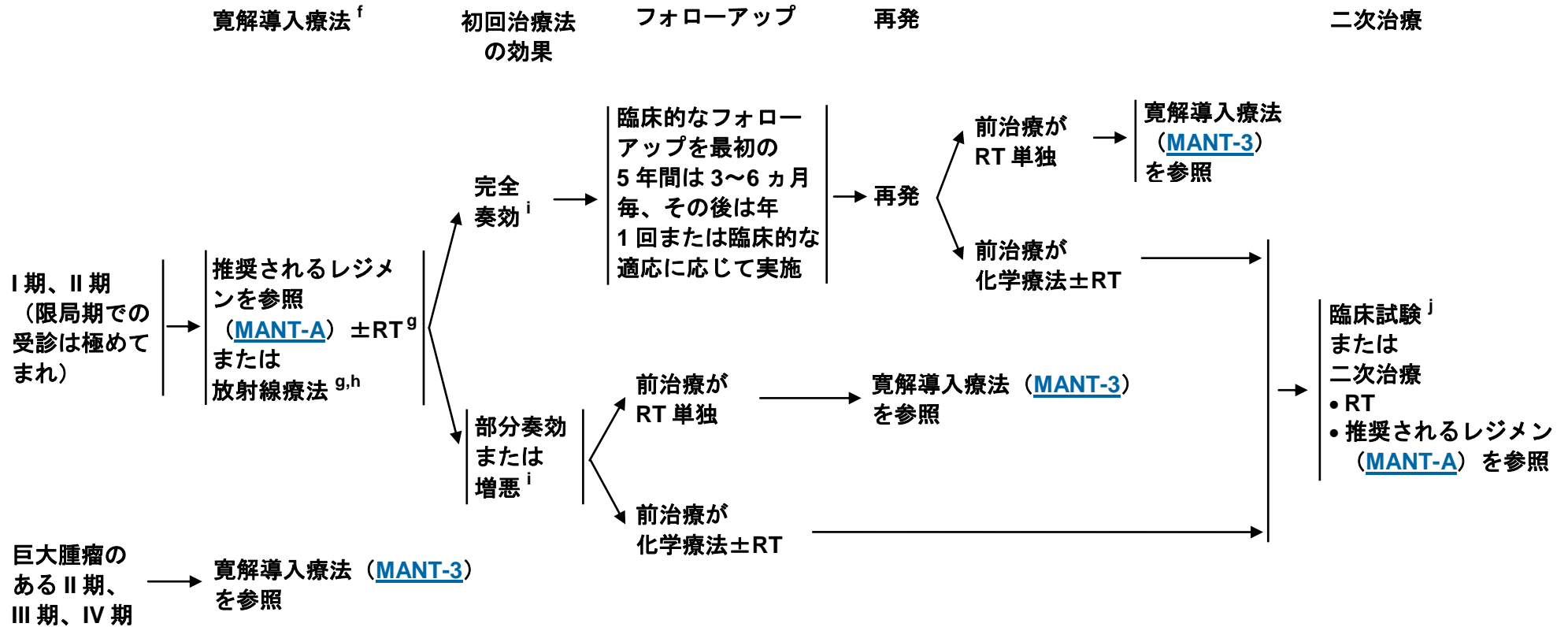
<sup>d</sup> 抗体療法＋化学療法では HBV 再活性化のリスクがあるため、B 型肝炎検査の適応となる。この検査には、危険因子のない患者では B 型肝炎表面抗原と B 型肝炎コア抗体が含まれる。危険因子がある患者と B 型肝炎の既往がある患者では、e 抗原を追加する。陽性となった場合は、ウイルス量を測定し、消化器専門医にコンサルトする。

<sup>e</sup> I-II 期であることを確認するために必須。詳細については考察を参照。

寛解導入療法  
(MANT-2)  
を参照

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

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



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>f</sup> 造血幹細胞移植併用大量化学療法を計画するため、早期の紹介が勧められる。

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

<sup>h</sup> Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14:1555-1561.

<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>j</sup> 補助療法の臨床試験、もしくは再発例を対象とする自家または同種造血幹細胞移植併用大量化学療法や骨髄非破壊的前処置併用造血幹細胞移植を用いた免疫療法、あるいは新規薬の治療を評価する臨床試験などが適切である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ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。

寛解導入療法<sup>f</sup>

初回治療法の  
効果

地固め療法

フォローアップ

再発

二次治療

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

巨大腫瘍の  
ある II 期、  
III 期、IV 期

臨床試験  
または  
推奨されるレジ  
メン ([MANT-A](#))  
を参照  
または  
高度に選択され  
た症例では経過  
観察<sup>k</sup>

完全または  
部分<sup>i</sup>奏効<sup>i</sup>

増悪<sup>i</sup>

HDT/ASCT  
の適応あり

HDT/ASCT  
の適応なし

• 臨床試験  
• 自家造血幹細胞移植併用  
大量化学療法

RCCHOP または  
BR による治療  
施行例

RCCHOP または  
BR 以外による  
治療施行例

リツキシマブ維  
持療法  
(RCCHOP 後は  
カテゴリー1)  
([MANT-A](#)  
を参照)

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  
臨床的な適応に  
応じて実施

臨床試験<sup>j</sup>  
または  
二次治療  
• RT  
• 推奨される  
レジメン  
([MANT-A](#))  
を参照

<sup>f</sup> 造血幹細胞移植併用大量化学療法を計画するため、早期の紹介が勧められる。

<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>j</sup> 補助療法の臨床試験、もしくは再発例を対象とする自家または同種造血幹細胞移植併用大量化学療法や骨髄非破壊的前処置併用造血幹細胞移植を用いた免疫療法、あるいは新規薬の治療を評価する臨床試験などが適切である。

<sup>k</sup> Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1209-1213.

<sup>l</sup> 部分奏効を改善するための二次治療を考慮。

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<sup>a</sup>  
(アルファベット順)

寛解導入療法

- Aggressive therapy/積極的治療
  - ▶ CALGB レジメン<sup>b</sup> (治療 1、2、2.5 : リツキシマブ+メトトレキサートと強化 CHOP [シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、prednisone] ; 治療 3 : エトポシド、シタラビン、リツキシマブ ; 治療 4 : carmustine、エトポシド、シクロホスファミド/自家造血幹細胞移植 ; 治療 5 : リツキシマブ維持療法) (治療 2.5 は、治療 3 施行前の骨髓生検で MCL 細胞割合が 15% を超える場合に選択する)
  - ▶ HyperCVAD (シクロホスファミド+ビンクリスチン+ドキシソルピシン+デキサメタゾンと大量メトトレキサート+シタラビンを交互に投与) + リツキシマブ
  - ▶ NORDIC レジメン<sup>b</sup> (用量強化寛解導入免疫化学療法として、リツキシマブ+シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルピシン、prednisone 用量強化免疫化学療法 [maxi-CHOP] とリツキシマブ+大量シタラビンとを交互に投与)
  - ▶ 交互併用 RCHOP/RDHAP<sup>b</sup> (リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルピシン、prednisone) / (リツキシマブ、デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン)
  - ▶ 逐次併用 RCHOP/RICE<sup>b</sup> (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、prednisone) / (リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)
- Less aggressive therapy/非積極的 (積極的治療適応外の) 治療
  - ▶ ベンダムスチン+リツキシマブ±リツキシマブ維持療法
  - ▶ VR-CAP (ボルテゾミブ、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、prednisone)
  - ▶ クラドリピン+リツキシマブ
  - ▶ CHOP+リツキシマブ<sup>c</sup> とその後に地固め療法としてリツキシマブ維持療法 (375mg/m<sup>2</sup> を増悪まで 8 週間毎で投与) (維持療法についてはカテゴリー 1)
  - ▶ 66 歳以上の患者では、改変リツキシマブ-Hyper-CVAD とリツキシマブ維持療法

一次治療における地固め療法<sup>d</sup>

- 臨床試験
- 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法<sup>e</sup>

二次治療

- ベンダムスチン±リツキシマブ
- ボルテゾミブ±リツキシマブ
- クラドリピン+リツキシマブ
- FC (フルダラビン、シクロホスファミド) ±リツキシマブ
- FCMR (フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン、リツキシマブ)
- FMR (フルダラビン、ミトキサントロン、リツキシマブ)
- Ibrutinib<sup>f</sup>
- Lenalidomide±リツキシマブ
- PCR (ペントスタチン、シクロホスファミド、リツキシマブ)
- PEPC (prednisone、エトポシド、プロカルバジン、シクロホスファミド) ±リツキシマブ
- 移植療法の可否にかかわらず、[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

- 同種造血幹細胞移植 (骨髓非破壊的または骨髓破壊的前処置)

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>a</sup> MANT-A 2 of 3 および MANT-A 3 of 3 の各レジメンに関する参考文献を参照。

<sup>b</sup> これらのレジメンは、一次治療の地固め療法として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (HDT/ASCT) を含む。

<sup>c</sup> RCHOP は CHOP と比べ優れなかったことを実証したランダム化試験がある。

<sup>d</sup> 定型的には、患者は地固め療法の前に aggressive therapy/積極的治療による寛解導入療法を受けるが、less aggressive therapy/非積極的治療による寛解導入療法に続いて大量化学

療法で地固め療法を施行した場合にも、良好な長期成績が得られる可能性がある。

<sup>e</sup> アントラサイクリン系薬を含むレジメンでのランダム化試験のデータは、一次治療において自家造血幹細胞移植併用大量化学療法による地固め療法を追加することで無増悪生存期間が改善することを示唆している。

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

**寛解導入療法**

**Aggressive therapy/積極的治療**

**Hyper-CVAD** (シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾンと高用量メトトレキサートおよびシタラピンを交互に投与) + リツキシマブ

Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023.

Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156:346-353.

**Nordic レジメン** (用量強化寛解導入免疫化学療法として、リツキシマブ+シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、prednisone 用量強化免疫化学療法 [maxi-CHOP] とリツキシマブ+大量シタラピンとを交互に投与)

Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase-II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-2693.

**CALGB レジメン**

Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 2009;27:6101-6108.

**RCHOP/RICE**

Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:133-139.

**RCHOP/RDHAP**

Pott C, Hoster E, Beldjord K, et al. R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL: Results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 965.

Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA. *Blood* 2013;121:48-53.

**Less aggressive therapy/非積極的 (積極的治療適応外の) 治療**

**ベンダムスチン+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.

**ベンダムスチン+リツキシマブ+リツキシマブ維持療法**

Rummel, MJ, Balser, Kaiser, U et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent, or mantle cell lymphomas – 8-year follow-up results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 145.

**VR-CAP (ボルテゾミブ、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、prednisone)**

Cavalli F, et al. Randomized phase 3 study of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone plus vincristine (R-CHOP) or bortezomib (VR-CAP) in newly diagnosed mantle cell lymphoma patients ineligible for bone marrow transplantation [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):Abstract 8500.

**CHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、prednisone) + リツキシマブ**

Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-1992.

Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2012;367:520-531.

**クラドリピン+リツキシマブ**

Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008;113:108-116.

Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1488-1494.

**改変 Hyper-CVAD とリツキシマブ維持療法**

Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006;17:1418-1423.

[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

#### 一次治療における地固め療法

##### 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法

Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-2684.

Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, et al. Chemotherapy with rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer* 2005;104:1434-1441.

Ritchie D, Seymour J, Grigg A, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86:101-105.

van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol* 2009;144:524-530.

##### リツキシマブ維持療法

Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367:520-531.

#### 二次治療

##### ベンダムステン

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.

Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.

##### ボルテゾミブ

Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520-525.

Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. *Cancer* 2011;117:2442-2451.

##### クラドリビン

Rummel MJ, Chow KU, Jager E, et al. Treatment of mantle-cell lymphomas with intermittent two-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse. *Ann Oncol* 1999;10:115-117.

Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008;113:108-116.

##### FC (フルダラビン+シクロホスファミド) ±リツキシマブ

Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1015-1022.

##### FCMR (フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン、リツキシマブ)

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 to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood* 2004;104:3064-3071.

##### FMR (フルダラビン、ミトキサントロン、リツキシマブ)

Levine AM, Tulpule A, Smith L, Espina BM, Mohrbacher AF, Feinstein DI. Results of a pilot trial of fludarabine, mitoxantrone and rituximab in mantle cell lymphoma [abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract 945.

##### Ibrutinib

Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507-516.

##### Lenalidomide

Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;145:344-349.

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

Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 2013;31:3688-3695.

##### Lenalidomide+リツキシマブ

Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012;13:716-723.

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

Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer* 2008;112:2228-2232.

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。**

## マンツル細胞リンパ腫

### 診断

マンツル細胞リンパ腫 (MCL) は、NHL の新規診断例全体の約 6% を占める<sup>1</sup>。MCL は適切な診断試薬が広く使用可能となっているため、その他の小リンパ球主体のリンパ腫とは容易に鑑別が可能である<sup>2</sup>。診断は組織学的検査と免疫組織化学 (IHC) 検査を併用することで確定され、IHC でのプロファイルは CD5+、CD10-/+、CD20+、CD23-/+、CD43+、cyclin D1+ である。一部の MCL 症例では、CD5- または CD23+ となることもある。MCL は染色体相互転座 t(11;14) を特徴とし、この転座により cyclin D1 が過剰発現するため、MCL の診断には一般に cyclin D1 の過剰発現を確認することが必要とされる<sup>3</sup>。ただし、まれ (5%未満) ではあるが、他の点では典型的な免疫表現型を呈する

cyclin D1 陰性の MCL 症例もみられる<sup>4,5</sup>。最近の遺伝子発現プロファイリングのデータから、cyclin D1 の発現は MCL の分子シグネチャーに必須ではない可能性が示唆されており、これら cyclin D1 および t(11;14) 陰性のまれな MCL 症例では、cyclin D2 または cyclin D3 の過剰発現が観察されることがある<sup>6,7</sup>。IHC による cyclin D2 または cyclin D3 の検索は、これらの蛋白が他の B 細胞腫瘍でも発現することから、cyclin D1 陰性 MCL の確定診断には有用でない。Cyclin D1 陰性 MCL に関する最近の研究では、55% の症例で CCND2 を巻き込む再構成が認められており、この再構成は cyclin D2 の mRNA の高発現と関連していた<sup>8</sup>。遺伝子発現および miRNA プロファイリングにより、cyclin D1 陰性 MCL 症例のゲノムシグネチャーは cyclin D1 陽性例のそれと類似していることが示された<sup>5,6,8</sup>。核内での転写因子である SOX11 の過剰発現は、cyclin D1 の発現量とは関係なく、MCL のほぼ全例で認められ、cyclin D1 陰性の MCL を他の B 細胞リンパ腫と鑑別する際に役立つ可能性がある<sup>9-11</sup>。Cyclin D1 陰性 MCL の病理学的所見および臨床的特徴は、cyclin D1 陽性例と類似するようである<sup>6,8</sup>。そのため、他の病型の可能性を示唆するデータがなければ、cyclin D1 陰性の MCL 症例の対応を cyclin D1 陽性例のそれと分けるべきではない。

Cyclin D1 の評価に現在使用できる IHC 試薬は強力で、良好な染色が得られるが、一部の症例では、CCND1 再構成の分子遺伝学的分析や cyclin D1 と IgH の遺伝子座を隣接させる t(11;14) を検出する細胞遺伝学的分析または FISH が診断に有用となりうる<sup>12</sup>。また特定の症例では、t(14;18) を検出する細胞遺伝学的分析または FISH と慢性リンパ性白血病 (CLL) を対象とする FISH パネルが有用となりうる。さらに、初回診断時の精査では、IHC パネルに Ki-67 を含めるべきである。Ki-67 proliferation index が 30% 未満の場合、比較的良好な予後との関連が報

告されている<sup>13-17</sup>。ただし現時点では、これを治療決定の指針として用いるべきではない。

### 意義不明のマントル細胞リンパ腫様細胞の in situ 病変（「in situ」マントル細胞リンパ腫）

形態学的には反応性リンパ節の所見を呈する組織のマントル層に MCL 様 B 細胞を認める（「in situ MCL」）ことが、いくつかの症例報告（リンパ組織過形成の症例も含めて）で記載されている<sup>18,19</sup>。「in situ MCL」の症例は、リンパ節構造が保持され、cyclin D1 陽性 B 細胞がマントル層に局限して存在し、マントル層の拡大もごく軽度（さらに cyclin D1 陽性細胞の濾胞内領域への進展も全くないかごくわずか）であることが特徴とされている<sup>18-21</sup>。より最近では、「in situ MCL」のまれな症例として、後方視的な評価により症候性 MCL の診断より数年前のリンパ節標本の胚中心（マントル層ではない）に cyclin D1 陽性細胞が散在していた事例が報告された<sup>22</sup>。

反応性リンパ節の研究では「in situ MCL」の発生は非常にまれであった<sup>20,23</sup>。リンパ腫の既往のない患者から非選択的に収集された反応性リンパ節の連続手術検体（n=131；1,292 検体）の解析では、「in situ MCL」が同定された例はなかった<sup>23</sup>。「in situ MCL」と判明していた患者から症候性の MCL の発症が報告されているが、非常にまれのようなものである<sup>20</sup>。MCL の診断が確定していない患者における「in situ MCL」病変の意義や腫瘍化の可能性は、依然として不明である。このような症例は、非常にインドレントな経過をたどり、治療介入なしで長期生存が得られるようである<sup>20,21</sup>。そのため、「in situ MCL」の症例をマントル層パターンを呈する症候性の MCL 症例と鑑別することが重要である。徹底的な評価（例えば、疑わしいリンパ節の追加生検、身体診察、末梢血のフローサイトメトリー、頸部、胸部、腹部および骨盤部 CT）により症候性の MCL を除外できる「in situ MCL」患者では、無

治療で綿密なフォローアップをすることが依然として妥当であろう<sup>24</sup>。WHO 分類では、「in situ 濾胞性リンパ腫」と同様に、このような症例は MCL と診断しないように推奨されている。

### 精査

MCL の精査は、多くのインドレントリンパ腫や特定のアグレッシブリンパ腫に対する精査と同様である。新規に診断された MCL の初回精査には、リンパ節関連領域に重点を置い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。臨床検査には、白血球分画を含む血液検査と包括的な生化学検査（comprehensive metabolic panel）、ならびに血清乳酸脱水素酵素（LDH）値の測定を含めるべきである。腫瘍量が多く LDH 値が高い患者では、尿酸値の測定を含めて、自然発症した腫瘍崩壊症候群の可能性を評価すべきである。特定の状況下では、血清 β2 ミクログロブリン値の測定も有用となりうる。抗体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のリスクが高まるため、HBV の検査が推奨される。MCL は骨髄や消化管に高頻度に浸潤し白血化することもある全身性疾患である。そのため、末梢血と骨髄は腫瘍細胞の有無を入念に評価する必要がある。初回の臨床病期の評価には、骨髄穿刺を併用するか否かにかかわらず、適切なトレフィン生検標本を採取すべきである。胸部、腹部および骨盤部 CT をルーチンに施行する。一部の症例では、PET-CT および頸部 CT が有用となりうる。芽球型の患者あるいは中枢神経系症状がみられる患者では、髄液浸潤の可能性を評価するため腰椎穿刺を施行すべきである。

消化管浸潤は MCL 患者の 15～30%で報告されている。2つの前方視的研究では、MCL 患者における消化管浸潤の頻度は文献上の報告値よりも高かった<sup>25,26</sup>。Salar らの報告では、診断時に 92%の患者に上部または下部消化管浸潤が認められた。Romaguera らの研究では、下部

および上部消化管に組織学的に MCL が認められた患者の割合はそれぞれ 88%と 43%であった<sup>25</sup>。この報告では、26%の患者で診断時に消化管症状がみられた。消化管浸潤（主に顕微鏡レベルで観察される）の頻度は高いが、生検を伴う内視鏡検査が臨床的な対処方針の変更に繋がった症例の割合はわずか 4%であった<sup>25</sup>。当 NCCN ガイドライン委員会は、上部消化管および大腸内視鏡検査を初回精査のルーチン検査としては推奨していないが、特定の状況下ではこれらが有用となりうることを示唆している。ただし、I~II 期であることを確認する際、ならびに初回治療に対する反応を評価する際には、上部消化管または大腸内視鏡検査による消化管の評価が必須となる。

### 臨床病期に基づく治療選択肢

一般に MCL は、従来の化学療法では治癒が得られず、他のリンパ腫よりもアグレッシブな経過を示すことから、インドレントのリンパ腫とアグレッシブのリンパ腫の両者を併せて最悪の特徴を有すると考えられている<sup>27</sup>。

#### I~II 期

限局期の MCL の患者は極めて少なく、その対処について報告された入手可能な文献は後方視的研究と症例報告にとどまる。巨大腫瘍のない限局期（IA 期または IIA 期）の MCL 患者を対象とした後方視的解析（n=26）では、RT 単独または RT と化学療法との併用による治療により 5 年無増悪生存（PFS）割合の有意な改善（68% vs 11%； $P=0.002$ ）が認められ、全生存（OS）割合にも改善傾向がみられた<sup>28</sup>。

#### II 期（巨大腫瘍あり）および III~IV 期

MCL の新規診断例において、いくつかのレジメンに有意な効果が認められているが、そのいずれも進行例では治癒を得ることはできない。

Martin らは、単一施設のコホート（n=111）に基づいたデータベースの解析から、R-CHOP または R-CVP などのレジメンによる治療で、より強力な治療アプローチと同程度の生存期間が得られることを報告した<sup>29</sup>。診断時からの OS 期間の中央値は 85 ヶ月で、5 年 OS 割合は 66%であった。治療レジメンに関するデータが入手できた患者（n=75）では、大多数（70%）が CHOP 類似レジメン単独またはリツキシマブとの併用で治療されており、より強力な一次治療（R-hyper-CVAD レジメンおよび/または自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 [HDT/ASCT]）で治療された患者はわずか 7%であった<sup>29</sup>。

しかしながら、より最近発表された NCCN Oncology Outcomes Database を用いた解析では、MCL 患者（n=167）において、積極的な治療レジメンの採用にもかかわらず、PFS 期間の中央値は依然として 3~4 年であったことが示された<sup>30</sup>。この解析では、若年の MCL 患者（65 歳未満）に対する一次治療では、R-hyper-CVAD 単独またはリツキシマブを含むレジメン（例えば、R-CHOP）とその後の HDT/ASCT との併用が R-CHOP 単独より PFS が良好であったことも報告された<sup>30</sup>。

#### 一次治療における aggressive therapy/積極的治療

リツキシマブと hyper-CVAD（シクロホスファミド分割投与+ビンクリスチン+ドキシソルビシン+デキサメタゾンと大量メトトレキサート+シタラピンを交互に投与）との併用（R-hyper-CVAD）では、良好な PFS および OS が得られている<sup>31-34</sup>。

未治療の MCL 患者を対象とした第 II 相試験（n=97）では、R-hyper-CVAD により、追跡期間中央値 40 ヶ月の時点で 3 年治療成功生存（FFS）割合が 64%、3 年 OS 割合が 82%の成績が得られた<sup>31</sup>。追跡期間 10 年の時点では、OS 期間の中央値は未到達で、全患者における



治療成功期間（TTF）の中央値は 4.6 年であった。65 歳以下の患者では、OS 期間の中央値は未到達、TTF 中央値は 5.9 年であった。多変量解析の結果、治療前の血清  $\beta 2$  ミクログロブリン値、国際予後指標（IPI）スコア、MIPI スコアが OS と TTF の両方の予後予測因子であった<sup>32</sup>。FFS 割合および OS 割合は、それぞれ 43% と 60% で、65 歳以下の患者では、それぞれ 52% と 68% であった。

イタリアの研究（評価可能 60 例）では、R-hyper-CVAD により全奏効割合（ORR）83%、CR 割合 72% という結果が得られた。5 年 PFS 割合および OS 割合は、それぞれ 61% と 73% であった<sup>33</sup>。ただし、このレジメンはかなりの毒性を伴っていた。

SWOG 0213 試験では、R-hyper-CVAD により未治療（70 歳未満）の MCL 患者（n=49）の 58% に CR/CRu が得られた<sup>34</sup>。追跡期間中央値 4.8 年の時点で、PFS 期間および OS 期間の中央値はそれぞれ 4.8 年（65 歳以下は 5.5 年）と 6.8 年であった。2 年 PFS 割合および OS 割合は、それぞれ 63% と 76% であった。

#### 一次治療における less aggressive therapy/非積極的（積極的治療適応外の）治療

初期の研究では、CHOP 療法にリツキシマブを追加することで奏効割合は改善したが、PFS 期間や OS 期間の延長にはつながらなかった<sup>35,36</sup>。German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) による第 III 相ランダム化試験では、未治療の進行期 MCL 患者（65 歳以下）を対象として R-CHOP と CHOP 単独とが比較された（n=122）<sup>36</sup>。この試験では、R-CHOP は CHOP より ORR（94% vs 75%）、CR 割合（34% vs 7%）および TTF 期間中央値（21 カ月 vs 14 カ月）が有意に良好な結果であった。しかし、PFS 割合あるいは OS 割合には両治療群間に差は認められなかった<sup>36</sup>。

その他の less aggressive therapy のレジメンも臨床試験で評価がなされている。ベンダムスチンとリツキシマブとの併用（BR レジメン）は StIL（Study Group Indolent Lymphomas）によるランダム化第 III 相試験で検討され、進行期の濾胞性リンパ腫、その他のインドレントリンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫患者（評価可能 514 例、18% が MCL）に対する一次治療として、BR と R-CHOP が比較された<sup>37</sup>。ORR は両治療群とも同程度であったが（BR 93% vs R-CHOP 91%）、CR 割合は BR 群の方が有意に高かった（40% vs 30%； $P=0.021$ ）。追跡期間中央値 45 カ月の時点で、PFS 期間の中央値（プライマリーエンドポイント）は BR の方が R-CHOP より有意に長かったが（69.5 カ月 vs 31.2 カ月；HR=0.58；95%CI、0.44~0.74； $P<0.0001$ ）、OS 期間には両治療群間に有意な差は認められなかった。MCL 患者のみを対象としたサブグループ解析でも、PFS 期間の中央値は BR の方が R-CHOP より有意に長かった（35 カ月 vs 22 カ月；HR=0.49；95%CI、0.28~0.79； $P=0.0044$ ）<sup>37</sup>。BR レジメンでは、R-CHOP と比較して重篤な有害事象の頻度が低く（19% vs 29%）、grade 3~4 の血液毒性も少なかった。Grade 3~4 の好中球減少は、BR 群では 29%、R-CHOP 群では 69% の患者に報告された。末梢神経障害（grade は問わない）の頻度は、BR 群の方が低かった（7% vs 29%）。感染性合併症（grade は問わない）の頻度も、BR の方が R-CHOP より低かった（37% vs 50%）。死に至る敗血症は BR 群に 1 例、R-CHOP 群に 5 例発生した。BR では、R-CHOP と比較して、紅斑（16% vs 9%）とアレルギー反応（15% vs 6%）を含む皮膚毒性（grade は問わない）の発生頻度が高かった<sup>37</sup>。この第 III 相ランダム化試験では、BR レジメンの PFS は R-CHOP と比較して優れることが示されたが、同試験の半数以上のデータが最低限の追跡期間に達する以前の打ち切りデータであったことを考慮すると、結果の解釈には制約があるかもしれない。

ベンダムスチンとリツキシマブにシタラビンを追加するレジメンは、高齢の MCL 患者（65 歳以上；強力なレジメンまたは HDT/ASCT に不適格）を対象とした第 II 相試験で評価された<sup>38</sup>。登録患者（n=40；年齢中央値 70 歳）のうち、未治療は 50%、III/IV 期は 93%、MIPI スコア高リスクは 49%であった。再発・難治患者（n=20）は、全例がそれ以前にリツキシマブを含む治療を受けていた<sup>38</sup>。未治療患者では、ORR は 100%、2 年 PFS 割合は 95%であった。再発・難治患者では、ORR は 70%、2 年 PFS 割合は 70%であった。最も頻度の高い grade 3 または 4 の毒性は、一過性の血小板減少（87%）および発熱性好中球減少症（12%）であった<sup>38</sup>。

クラドリビンは、単独またはリツキシマブとの併用で、未治療の MCL 患者において効果が認められている<sup>39-41</sup>。North Central Cancer Treatment Group が実施した試験では、未治療患者（n=26）におけるクラドリビン単独での ORR と PFS 期間の中央値は、それぞれ 81%（CR 割合は 42%）と 14 ヶ月で、初回治療（n=29）におけるクラドリビンとリツキシマブとの併用は ORR は 66%（CR 割合は 52%）、PFS 期間の中央値は 12 ヶ月という結果であった<sup>39</sup>。未治療および既治療の MCL 患者を対象とした小規模試験（n=12）では、クラドリビン単独による ORR は 58%（CR 割合は 25%）、無増悪期間（TTP）中央値は 19 ヶ月の成績が得られている<sup>40</sup>。未治療の MCL 患者を対象とした最近の後方視的研究（n=31）では、クラドリビンとリツキシマブとの併用により、ORR は 87%（CR/CRu 割合は 61%）、PFS 期間および OS 期間の中央値はそれぞれ 37.5 ヶ月および 85 ヶ月という結果が得られている<sup>41</sup>。ただし、この研究では奏効例の大多数がリツキシマブによる寛解導入後維持療法を受けている点に注意すべきである。

ボルテゾミブは、再発・難治の MCL 患者で効果が認められたプロテアソーム阻害薬であり<sup>42-44</sup>、現在は再発・難治例を適応として承認されて

いる。HDT/ASCT の適応がない MCL の新規診断患者を対象として、ボルテゾミブとリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシンおよび prednisone との併用療法（VR-CAP）の安全性および有効性が R-CHOP との第 III 相ランダム化試験で評価された<sup>45</sup>。この試験では、487 例の患者が R-CHOP（n=244）または VR-CAP（n=243）にランダムに割り付けられた。大多数の患者（74%）が IV 期で、54%の患者では IPI スコアが 3 以上であった。追跡期間中央値 40 ヶ月の時点で、VR-CAP 群の PFS 期間の中央値が 24.7 ヶ月であったのに対して R-CHOP 群では 14.4 ヶ月であり、その差は統計学的に有意であった（ $P < 0.001$ ）。VR-CAP 群では、無増悪期間の中央値（30.5 ヶ月 vs 16.1 ヶ月； $P < 0.001$ ）と CR（CR+CRu）割合（48% vs 41%）にも改善が認められた<sup>45</sup>。奏効（CR+CRu）期間の中央値は、それぞれ 42 ヶ月と 18 ヶ月であった。4 年 OS 割合は VR-CAP の方が高かったが（64% vs R-CHOP 54%）、その差は有意ではなかった。Grade 3 以上の有害事象は、VR-CAP の方がわずかに高率であったが（93% vs R-CHOP 群 84%）、対処可能であった。この試験の結果に基づき、FDA は MCL 患者の初回治療を適応としてボルテゾミブの使用（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシンおよび prednisone との併用において）を承認した。本 NCCN ガイドラインでは、MCL の新規診断患者（II～IV 期）に対する寛解導入療法の選択肢に VR-CAP を追加した。

#### 一次治療における地固め療法

一次治療における地固め療法としての HDT/ASCT は、いくつかの研究で有望な結果が示されている<sup>46-52</sup>。

MCL 患者を対象として、フロントラインで CHOP/DHAP 療法後に HDT/ASCT を施行する逐次併用療法を評価した前方視的研究（n=28；移植に進んだのは 23 例）では、3 年無イベント生存（EFS）割合および OS 割合はそれぞれ 83%と 90%であった<sup>48</sup>。追跡期間中央値約



48 カ月の時点で、OS 期間中央値は未到達であった。European MCL Network が実施したランダム化試験では、CHOP 類似の化学療法後に寛解が得られた 65 歳以下の進行期 MCL 患者 (n=122) が HDT/ASCT 群とインターフェロン α による維持療法群にランダムに割り付けられた<sup>49</sup>。この試験では、HDT/ASCT 群の PFS 期間中央値がインターフェロン α 維持療法群より有意に長かった (39 カ月 vs 17 カ月;  $P=0.011$ )。3 年 OS 割合はそれぞれ 83%と 77%で、両地固め療法群間に有意差は認められなかった<sup>49</sup>。

MD Anderson Cancer Center が実施した研究では、hyper-CVAD による治療後に初回寛解が得られた MCL 患者 (n=33) に HDT/ASCT が施行され、5 年無病生存 (DFS) 割合および OS 割合がそれぞれ 42%および 77%という結果が得られた<sup>47</sup>。特に、血清 β2 ミクログロブリン値が低い患者のサブグループで最も効果が高いようであり、5 年 OS 割合は 100%であった (血清 β2 ミクログロブリン高値の患者では 22%)<sup>47</sup>。MD Anderson Cancer Center で治療を受けた MCL 患者 (上記の初期の試験で報告された 33 例を含む) を対象とした長期転帰の解析では、hyper-CVAD (単独またはリツキシマブとの併用) による初回治療後の第一寛解期に HDT/ASCT を受けた患者 (n=50) のサブグループの PFS 期間の中央値は 42 カ月、OS 期間の中央値は 93 カ月であった<sup>51</sup>。

未治療の MCL 患者を対象とする R-hyper-CVAD 療法とそれに続く HDT/ASCT を評価した小規模な前方視的研究 (n=13; 移植に進んだのは 12 例) では、3 年 EFS 割合および OS 割合はともに 92%であった<sup>50</sup>。R-hyper-CVAD によるこれらの結果は、R-CHOP による寛解導入療法よりも良好と考えられる。

未治療の MCL 患者を対象として、R-CHOP による寛解導入療法とそれに続く HDT/ASCT を評価した第 II 相試験 (n=87; 移植に進んだの

は 61 例) では、4 年 FFS 割合および OS 割合はそれぞれ 36%と 66%であった<sup>52</sup>。

別の研究では、hyper-CVAD または CHOP (いずれも単独またはリツキシマブとの併用) により初回寛解が得られた後に HDT/ASCT を実施した MCL 患者 (n=36) の 3 年 PFS 割合および OS 割合は、それぞれ 63%と 93%であった<sup>53</sup>。Hyper-CVAD による寛解導入療法では、CHOP と比較して 3 年 PFS 割合が高かった (81% vs 44%) が、その差は統計学的に有意ではなかった。3 年 OS 割合は、2 つの寛解導入レジメンでは同程度であった (それぞれ 94% vs 92%)<sup>53</sup>。移植時点での疾患の状態が HDT/ASCT 後の生存期間に影響を及ぼす最も有意な因子であった<sup>53,54</sup>。移植時に初回寛解 (CR または PR) であった患者は、再発・難治の患者と比較して、生存期間が良好であった。前述のように、非ランダム化試験において初回寛解期に移植を実施した患者では、hyper-CVAD (単独またはリツキシマブとの併用) による寛解導入療法の方が CHOP (単独またはリツキシマブとの併用) よりも PFS 割合が良好であった<sup>53</sup>。

比較的若年の新規診断 MCL 患者では、リツキシマブと用量強化型アントラサイクリンをベース<sup>16,55,56</sup>あるいはクラドリビンをベースとした化学療法<sup>57-59</sup>との併用ほか、いくつかの異なるレジメンによる寛解導入療法後に HDT/ASCT を施行することで有望な有効性が示されている。

65 歳以下の未治療 MCL 患者 (n=160) を対象とした Nordic MCL 試験では、リツキシマブを加えた dose-intensified CHOP (maxi-CHOP) と大量シタラビンとを交互に投与する寛解導入療法により、ORR 96%、CR 割合 54%という結果が得られた<sup>55</sup>。奏効例はそれに続く HDT/ASCT に適格とされた。6 年 PFS 割合および OS 割合はそれぞれ 66%と 70%で、追跡期間中央値約 4 年の時点 (最初の報告) では再発

はみられなかった<sup>55</sup>。この試験のその後の追跡では、観察期間中央値 6.5 年の時点で、EFS 期間の中央値は 7.4 年であり、OS 期間の中央値は 10 年を超えていた<sup>60</sup>。晩期再発は 6 例で、治療終了から 5 年以上経過した後に認められた。この試験では多変量解析の結果、MIPI スコアと Ki-67 の発現量が生存期間に対する唯一の独立した予測因子であった<sup>60</sup>。ただし、この試験では、疾患特異的なプライマーによる分子遺伝学的再発（微小残存病変 [MRD]）がモニタリングされ、陽性となった患者には再寛解導入療法としてリツキシマブが投与されたが、形態学的に再発の所見を認めない限りは、再発とはみなしていない。

Cancer and Leukemia Group B による試験（CALGB 59909 試験）では、MCL の新規診断患者（n=78）において、リツキシマブとメトトレキサートおよび強化型 CHOP との併用療法後に HDT/ASCT を施行する治療が安全かつ有効であることが報告された<sup>56</sup>。追跡期間中央値 4.7 年の時点で、5 年 PFS 割合および OS 割合はそれぞれ 56%と 64%であった<sup>56</sup>。

新規診断 MCL 患者（評価可能 88 例）において、逐次化学療法（CHOP に続いて ICE）単独またはリツキシマブとの併用に続いて HDT/ASCT による地固め療法を施行する治療は、CHOP 療法後に放射線免疫療法（RIT）を施行する治療と比較して、良好な PFS 割合が得られ（4 年 PFS 割合：65% vs 26%）、4 年 OS 割合は両治療群とも 84%であった<sup>16</sup>。この研究では、PFS 割合に対する Ki-67 proliferation index の予後予測上の意義も実証された。さらに、Ki-67 proliferation index が 30%未満のサブグループでは、HDT/ASCT の方が RIT-CHOP より PFS 割合が良好であった（5 年 PFS 割合：82% vs 24%）<sup>16</sup>。

European MCL Network が実施したグループ共同第 III 相ランダム化試験では、進行期 MCL 患者（65 歳以下；評価可能 391 例）において、

R-CHOP および R-DHAP 各 3 サイクルの逐次療法後に HDT/ASCT（大量シタラビンを含む骨髄破壊的レジメンを使用）を施行する治療は、R-CHOP 6 サイクルに続いて HDT/ASCT（骨髄破壊的放射線化学療法を使用）を施行する治療と比較して、より高い寛解割合が得られた<sup>57</sup>。臨床的 CR 割合はそれぞれ 39%と 26%で、追跡期間中央値 27 ヶ月の時点で TTF の中央値は、R-CHOP/R-DHAP 群では未到達であったのに対し、R-CHOP 群では 49 ヶ月であった。分子遺伝学的寛解（末梢血または骨髄で MRD 陰性）割合は、R-CHOP/R-DHAP 群の方が R-CHOP 群よりも有意に高かった（73% vs 32%）。寛解導入療法後の骨髄での分子遺伝学的寛解の達成は、逐次療法群の 2 年 PFS 割合が有意に良好であったことに関係していた<sup>57</sup>。この試験の最終解析（評価可能 455 例）では、R-CHOP/R-DHAP による寛解導入療法は R-CHOP と比較して CR 割合（36% vs 25%）と CR/CRu 割合（54% vs 40%）が高いことが確認された<sup>58</sup>。HDT/ASCT 後の CR 割合は両治療群間で同程度（61% vs 63%）であったが、奏効持続期間は R-CHOP/R-DHAP 群の方が長かった（84 ヶ月 vs 49 ヶ月； $P=0.0001$ ）。追跡期間中央値 51 ヶ月の時点で、TTF の中央値は R-CHOP/R-DHAP 群の方が R-CHOP 群よりも有意に長かった（88 ヶ月 vs 46 ヶ月； $P=0.038$ ）<sup>58</sup>。さらに、OS 期間の中央値も R-CHOP/R-DHAP 群の方が長かった（未達 vs 82 ヶ月； $P=0.045$ ）。この試験では、R-CHOP レジメンに大量シタラビンを加えた寛解導入療法を施行することで予後が改善したと結論されており、比較的若年（65 歳未満）の MCL 患者の治療ではこれらのレジメンに続いて HDT/ASCT を施行することが新たな標準治療となる可能性が示唆された<sup>58</sup>。

フランスの共同研究グループ GELA が実施した多施設共同第 II 相試験では、65 歳以下の未治療の MCL 患者（n=60）において、R-CHOP および R-DHAP 各 3 サイクルの寛解導入療法により、ORR 95%、CR

割合 57%という成績が得られた<sup>59</sup>。この試験では引き続き HDT/ASCT が施行された。追跡期間中央値 67 カ月の時点で、EFS 期間の中央値は 83 カ月、OS 期間の中央値は未到達であり、5 年 OS 割合は 75%であった<sup>59</sup>。

#### 寛解導入後の維持療法

一次治療で aggressive therapy/積極的治療と HDT/ASCT を実施するには十分な状態ではないか不適合と判断された患者では、リツキシマブの維持療法で持続的な病勢制御が得られる可能性がある<sup>61-63</sup>。

未治療の患者を対象とした小規模 (n=22) な第 II 相パイロット試験では、less aggressive な改変 R-hyper-CVAD (メトトレキサートとシタラビンを含めず、ビンクリスチンとステロイドの投与スケジュールを変更) に続いてリツキシマブによる維持療法を 5 年間継続することで、PFS 期間中央値が 37 カ月、OS 期間中央値が未到達という成績が得られ、リツキシマブ維持療法は許容レベルの毒性で PFS 期間の延長が得られるようである<sup>61</sup>。

その後に実施された未治療の MCL 患者 (n=30) を対象とした改変 R-hyper-CVAD にプロテアソーム阻害薬のボルテゾミブを組み込んだレジメン (VcR-CVAD) に続いてリツキシマブ維持療法を施行する試験では、CR/CRu 割合が 77%という結果であった<sup>62</sup>。追跡期間中央値 42 カ月の時点で、PFS 期間および OS 期間の中央値は未到達であった。3 年 PFS 割合は 63%で、OS 割合は 86%であった。この VcR-CVAD とそれに続くリツキシマブ維持療法は、未治療の MCL 患者を対象とした ECOG による大規模第 II 相試験 (E1405 ; n=75) でさらに評価された<sup>64</sup>。この試験での ORR は 95%、CR 割合は 68%であった。寛解導入療法後に一部の患者 (n=44) はリツキシマブ維持療法を受けたが、試験実施計画書の枠外で造血幹細胞移植 (SCT) による地固め療法を

受けた患者 (n=22) もいた。追跡期間中央値 4.5 年の時点で 3 年 PFS 割合および OS 割合は、それぞれ 72%と 88%であった。リツキシマブ維持療法を受けた患者と SCT を受けた患者との間には PFS 割合または OS 割合に差は認められなかった<sup>64</sup>。

最近 European MCL Network は、高齢 (61 歳以上で HDT/ASCT 非適格) の未治療 MCL 患者を対象とした第 III 相ランダム化試験 (n=560 ; 奏効評価可能 485 例) を実施し、寛解導入療法として R-FC (リツキシマブ、フルダラビン、シクロホスファミド) と R-CHOP を、さらに第 2 ランダム化により維持療法として 2 カ月毎のリツキシマブ (再発まで ; したがって、リツキシマブ維持療法の期間は未設定) とインターフェロン α (増悪まで投与を継続) を比較し評価した<sup>63</sup>。R-CHOP および R-FC による寛解導入療法後の奏効割合は同程度であった (CR 割合は 34% vs. 40%、CR/CRu 割合は 49% vs.53%、ORR は 86% vs. 78%) が、治療中に増悪した割合は R-FC 群の方が R-CHOP 群より高かった (14% vs 5%)。奏効期間の中央値は、R-FC 群と R-CHOP 群は同程度であった (37 カ月 vs 36 カ月)。OS 期間 (寛解導入療法の開始時から起算) は R-CHOP 群の方が R-FC 群と比較して有意に長かった (OS 期間の中央値は 67 カ月 vs 40 カ月、4 年 OS 割合は 62% vs 47% ; P=0.005)<sup>63</sup>。寛解導入療法での grade 3~4 の血液毒性の頻度は、R-FC の方が高かった。寛解導入療法で奏効が得られ、第 2 ランダム化を受けた患者 (n=316) では、リツキシマブ維持療法群の寛解期間の中央値はインターフェロン α 維持療法群と比較して有意に長かった (75 カ月 vs 27 カ月 ; P<0.001)。追跡期間中央値 42 カ月の時点で、OS 割合には 2 つの維持療法群間に有意な差は認められなかった (4 年 OS 割合はリツキシマブ群 79% vs インターフェロン α 群 67%)<sup>63</sup>。ただし、寛解導入が R-CHOP であった患者のサブグループ解析 (n=184) では、リツキシマブ維持療法群の OS 期間 (寛解導



入療法終了時から起算)の中央値はインターフェロン α 群と比較して有意に長かった(未到達 vs 64 カ月; 4 年 OS 割合は 87% vs 63%;  $P=0.005$ )。さらに、grade 3~4 の血液毒性の頻度はインターフェロン α 群の方が高かった。リツキシマブ群では、grade 1~2 の感染症の頻度が高かった<sup>63</sup>。この試験の結果は、一次治療の一部としての HDT/ASCT の適応がない患者では、R-CHOP による寛解導入療法とその後のリツキシマブ維持療法により寛解期間を延長できる可能性が最も高くなることを示唆している。この試験で報告された優れた成績(リツキシマブ維持療法での奏効期間中央値が 6 年を超え、R-CHOP とリツキシマブ維持療法で治療された患者の 4 年 OS 割合は 87%)を考慮すると、患者の年齢にかかわらず一次治療の地固め療法として HDT/ASCT がリツキシマブ維持療法を上回るか否かは不明である。現時点では、これら 2 つの異なる地固め療法の成績を直接比較できるようなランダム化試験のデータはない。

### 再発・難治 MCL

#### 二次治療

再発・難治 MCL 患者の治療は、利用可能なレジメンでの CR 割合が一般に低く(30%未満)、奏効期間も限られていることから<sup>65</sup>、依然として大きな課題となっている。

ボルテゾミブは、再発・難治 MCL 患者で効果が認められたプロテアソーム阻害薬であり<sup>42-44</sup>、現在は少なくとも 1 回の前治療後に再発した MCL を適応として承認されている。この薬の FDA 承認は、再発・難治 MCL 患者を対象としたボルテゾミブ単独のピボタル第 II 相試験 PINNACLE のデータ( $n=155$ ; 評価可能 141 例)に基づいてなされた<sup>42</sup>。この試験では、ボルテゾミブによる ORR は 33% (CR 割合は 8%)で、奏効期間中央値は 9 カ月であった<sup>42</sup>。全患者の TTP 中央値

は 6 カ月であった。より長期の追跡データでも上記の知見が確認され、追跡期間中央値 26 カ月時点で OS 期間の中央値は、全患者では 23.5 カ月、奏効例では 35 カ月であった<sup>66</sup>。また複数の小規模研究では、非常に多くの治療歴を有する再発・難治 MCL 患者において、ボルテゾミブとリツキシマブとの併用は有望な成績が報告されている<sup>67,68</sup>。さらに、未治療の MCL 患者を対象として、ボルテゾミブと R-hyper-CVAD との併用後にリツキシマブ維持療法の追加あり(前述)と追加なしとでの検討がなされている<sup>62,69</sup>。

クラドリビンは、再発 MCL 患者において単独で効果が認められている<sup>39,40</sup>。再発 MCL 患者を対象として North Central Cancer Treatment Group が実施した試験( $n=25$ )では、ORR と PFS 期間の中央値はそれぞれ 46% (CR 割合は 21%)と 5 カ月であった<sup>39</sup>。

フルダラビンをベースとする併用レジメンは単独またはリツキシマブとの併用で、再発・難治 MCL 患者において効果が認められている<sup>70-72</sup>。新規診断および再発 MCL 患者を対象とした小規模なパイロット試験(評価可能 20 例)では、フルダラビン+ミトキサントロン+リツキシマブの併用(FMR)での CR 割合は 90%、CR 持続期間の中央値は 17 カ月であった<sup>71</sup>。GLSG によるランダム化第 III 相試験の一環として治療を受けた MCL 患者( $n=66$ )において、フルダラビン+シクロホスファミド+ミトキサントロンの併用(FCM)にリツキシマブを追加(R-FCM)することで、FCM と比較してより高い ORR (58% vs 46%)と CR 割合(29% vs 0%)が得られた<sup>72,73</sup>。この試験では、奏効例をリツキシマブ維持療法と経過観察とに割り付ける第 2 のランダム化が行われた。R-FCM で寛解導入療法を受けた MCL 患者のサブグループ( $n=47$ )では、奏効期間が 2 年を超えた患者の割合はリツキシマブ維持療法群の方が経過観察群より高かったが(45% vs 9%;  $P=$

0.049)、奏効期間の中央値は、維持療法群と経過観察群とは同程度であった(14ヵ月 vs 12ヵ月)<sup>73</sup>。

フルダラビンとリツキシマブとの併用(FR)は、再発・難治の濾胞性リンパ腫、インドレントリンパ腫またはMCL患者を対象としてFRとBRを比較したStiLによる第III相ランダム化試験(評価可能208例;約20%がMCL)の一部として評価された<sup>74</sup>。試験実施計画書の改定後からは、リツキシマブによる維持療法が両治療群に追加された(n=40のみ)。FRレジメンのORRおよびCR割合はそれぞれ52.5%と16%で、BRの奏効割合(ORR 83.5%、CR割合 38.5%)より有意に劣っていた。FRのPFS期間の中央値は11ヵ月で、これもBRレジメンの30ヵ月と比較して有意に短かった( $P<0.0001$ )<sup>74</sup>。ただし、観察期間中央値33ヵ月の時点では、OS期間の中央値には両治療群間に差は認められなかった。

ベンダムスチンは、単独またはリツキシマブとの併用(BR)により、非常に多くの治療歴を有する再発・難治のインドレントリンパ腫またはMCL患者と同様にアグレッシブリンパ腫患者においても、許容レベルの毒性で有望な結果を示している<sup>74,75</sup>。多施設共同第II相試験では、再発・難治のインドレントリンパ腫およびMCL患者(n=67)において、BRはORR 92%(CR割合は41%)の成績を得ている<sup>75</sup>。奏効期間およびPFS期間の中央値は、それぞれ21ヵ月と23ヵ月であった。インドレントリンパ腫患者とMCL患者の転帰は同程度であった。MCL患者のサブグループ(n=12)では、ORRは92%(CR割合は42%;CRu割合は17%)、奏効期間中央値は19ヵ月であった<sup>75</sup>。前述のように、StiLの第III相ランダム化試験では、再発・難治の濾胞性リンパ腫、インドレントリンパ腫あるいはMCL患者(評価可能症例208例;約20%がMCL)において、BRはORRは83.5%(CR割合は38.5%)、PFS期間中央値は30ヵ月とFRに対し優位性が示された<sup>74</sup>。

再発・難治のインドレントリンパ腫またはMCL患者を対象としてベンダムスチン+リツキシマブとボルテゾミブとの併用を評価した小規模多施設共同第II相試験(評価可能29例;MCLは7例)では、ORRが83%(CR割合は52%)、2年PFS割合が47%であった<sup>76</sup>。少数のMCL患者のサブグループのORRは71%であった。これらの結果に基づき、この併用レジメンは現在、米国の共同研究グループが実施するランダム化試験で評価されている。

Lenalidomideは免疫調節薬の1つで、再発・難治のアグレッシブリンパ腫患者を対象とした2つの第II相試験(NHL-002およびNHL-003試験)において単独での評価がなされている<sup>77-79</sup>。NHL-002試験のMCL患者を対象としたサブグループ解析(n=15)では、ORRは53%(CR割合は20%)であった<sup>78</sup>。奏効期間およびPFS期間の中央値は、それぞれ14ヵ月と6ヵ月であった。より大規模な検証的試験(NHL-003試験)に登録されたMCL患者のサブグループ解析(n=54)でもORRは43%(CR割合は17%)と同様の結果が示された<sup>79</sup>。NHL-003試験の最新の解析によると、再発・難治のMCL患者のサブグループ(n=57)では、追跡期間中央値が12ヵ月の時点で、独立した中央判定に基づいたlenalidomide単独でのORRは35%(CR/CRu割合は12%)であった<sup>80</sup>。試験担当医師の判定に基づいたORRは44%(21%がCR/CRu)であった。中央判定に基づいた奏効期間の中央値は16ヵ月で、PFS期間の中央値は約9ヵ月であった<sup>80</sup>。その後の第II相試験では、再発・難治MCL患者に対するlenalidomide単独での評価がなされている。再発・難治MCL患者を対象とした第II相試験(n=26)では、lenalidomide(奏効例に対する低用量lenalidomide維持療法を含む)によるORRは31%、奏効期間の中央値は22ヵ月の成績が得られた<sup>81</sup>。PFS期間の中央値はわずか4ヵ月であった。しかしながら、lenalidomide維持療法を受けた患者(n=11)では、PFS期間



の中央値は 15 カ月であった<sup>81</sup>。より大規模な多施設共同第 II 相試験（MCL-001 試験）では、ボルテゾミブによる治療後の再発またはボルテゾミブに抵抗の患者（n=134；前治療数の中央値 4）に対し lenalidomide を単独投与した結果、独立中央判定に基づく ORR は 28%（CR/CRu 割合は 7.5%）であった<sup>82</sup>。全例にリツキシマブを含むレジメンでの治療歴があり、全例がボルテゾミブ後の再発またはボルテゾミブに抵抗であった。奏効期間の中央値は 16.6 カ月であった。PFS 期間および OS 期間の中央値は、それぞれ 4 カ月と 19 カ月であった。これらの大規模試験において、lenalidomide の投与に伴う最も頻度の高い grade3 または 4 の毒性は骨髄抑制（好中球減少は 43~46%、血小板減少は 28~30%）であった<sup>80,82</sup>。Lenalidomide とリツキシマブとの併用も臨床評価の段階にある。再発・難治 MCL 患者を対象とした lenalidomide+リツキシマブ併用レジメンを評価する第 I/II 相試験（評価可能 36 例）では、ORR は 53%（CR 割合は 31%）であった<sup>83</sup>。奏効期間の中央値は 18 カ月で、PFS 期間の中央値（第 II 相部分での全被験者が対象）は 14 カ月であった。この試験の最新の解析（n=52）では、第 II 相部分で治療を受けた患者（n=44）の ORR は 57%（CR 割合は 36%）、奏効期間の中央値は 19 カ月であった<sup>84</sup>。PFS 期間の中央値は 11 カ月で、OS 期間の中央値は 24 カ月であった。特に頻度の高い grade 3 または 4 の毒性は、好中球減少（66%）と血小板減少（23%）であった<sup>84</sup>。

Ibrutinib は、B 細胞のシグナル伝達経路に関与している Bruton チロシンキナーゼ（BTK）に対する低分子阻害薬で、B 細胞腫瘍患者で有望な効果が認められている<sup>85</sup>。再発・難治の B 細胞腫瘍患者（n=56；濾胞性リンパ腫 29%；CLL/SLL 29%；MCL 16%）を対象とした第 I 相用量漸増試験では、ibrutinib が連続または間欠投与スケジュールで（増悪まで）投与された結果、評価可能症例（n=50）における ORR

は 60%（CR 割合は 16%）であった<sup>85</sup>。PFS 期間の中央値は約 14 カ月であった。MCL 患者のサブグループ（n=9）では、奏効は 7 例で観察され、そのうち 3 例は CR であった。Ibrutinib による治療は、長期投与（6 カ月を超える）でも忍容性が良好で、用量制限毒性や重篤な骨髄抑制は認められず、grade 3 または 4 の有害事象はまれであった<sup>85</sup>。固定用量 1 日 560mg の連続投与は良好な忍容性が示され、標的である BTK の十分な阻害が得られたことから、第 II 相試験の推奨用量は、1 日 560mg に決定された。ボルテゾミブによる治療歴を有する患者を含む再発・難治の MCL 患者（n=115；前治療数は 1~5、中央値 3）を対象として ibrutinib（増悪まで 1 日 560mg を連日投与）を評価した多施設共同第 II 相試験の結果が公表されている<sup>86</sup>。対象患者の大多数（89%）にリツキシマブを含むレジメンによる治療歴があり、45%は試験登録直前の治療に抵抗であった。大半の患者（72%）が進行期で、49%の患者は MIPI スコアで高リスクと判定された<sup>86</sup>。評価可能 111 例の解析時点での追跡期間の中央値は 15 カ月と推定された。ORR は 68%、CR 割合は 21%であった。奏効期間の中央値は 17.5 カ月であった。ボルテゾミブによる治療歴を有するサブグループ（n=48）では、ORR は 67%、CR 割合は 23%であった。奏効割合は治療期間が長くなるにつれて高くなるようであった。治療を受けた全患者の推定 PFS 期間の中央値は約 14 カ月であった。OS 期間の中央値は未到達で、18 カ月時点での推定 OS 割合は 58%であった。特に頻度の高い grade 3 以上の有害事象は、好中球減少（16%）、血小板減少（11%）、貧血（10%）、肺炎（6%）、下痢（6%）、疲労（5%）、呼吸困難（5%）などであった<sup>86</sup>。この試験では、ibrutinib 単独で持続的奏効が認められ、毒性プロファイルも良好であった。Ibrutinib 使用時には、最初に一過性のリンパ球増加がみられることが知られているが、投与開始から中央値で 8 週間までに消失する<sup>87</sup>。Ibrutinib による治療では、5%の患者に grade 3 以上の出血性事象も確認されている<sup>87</sup>。抗血小板薬または

抗凝固療法を必要とする患者では、ibrutinib のベネフィットとリスクを検討すべきである。Ibrutinib に伴う有害事象のモニタリングと対処については、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。

以上のデータに基づき、ibrutinib (560mg の 1 日 1 回経口投与) は、少なくとも 1 回の前治療歴がある MCL 患者の治療を適応として最近 FDA により承認された。

#### 二次治療における地固め療法

再発・難治インドレントリンパ腫患者に対する同種造血幹細胞移植 (SCT) は、HDT/ASCT と比較して再発割合を低下させるが、治療関連死亡 (TRM) 率が高いという欠点があった<sup>88,89</sup>。

同種 SCT に伴う TRM を減少させる試みとして、骨髄非破壊的前処置 (reduced-intensity conditioning : RIC) レジメンの使用が検討されている。再発・難治リンパ腫患者を対象とする従来の骨髄破壊的前処置あるいは RIC を用いた同種 SCT を評価した試験 (n=25) において、RIC (フルダラビンベースのレジメン) では骨髄破壊的前処置レジメンと比較して TRM 割合が減少し (17% vs 54%)、1 年時点での EFS 割合 (50%対 23%) および OS 割合 (67%対 23%) が改善した<sup>90</sup>。再発・難治の低悪性度リンパ腫患者 (n=73) を対象とした RIC による同種 SCT の多施設共同後方視的研究でも、RIC (主にフルダラビンベースのレジメンを使用) は有望な長期成績が報告されており、この研究では、3 年 EFS 割合および OS 割合がそれぞれ 51%と 56%であった<sup>91</sup>。3 年再発割合は 10%で低いと評価されたが、TRM の頻度は高く、3 年累積発生割合は 40%であった<sup>91</sup>。RIC による同種 SCT は、再発・難治 MCL に対する治療で奏効が得られた患者に対する地固め療法として評価されている<sup>51,92,93</sup>。RIC による同種 SCT を実施した再発 MCL 患

者 (n=18) において、3 年 PFS 割合と 3 年推定 OS 割合はそれぞれ 82%と 85.5%であり、この研究では対象患者の大多数 (89%) が化学療法に感受性を示した<sup>92</sup>。別の研究でも再発・難治 MCL 患者 (n=33) を対象として RIC による同種 SCT が評価されているが、この研究では対象患者の 42%は前治療の HDT/ASCT が不成功に終わっていた<sup>93</sup>。2 年 DFS 割合および OS 割合は、それぞれ 60%と 65%であった。2 年再発割合は 9%であった。さらに追跡期間中央値約 25 ヶ月の時点では、CR で移植を受けた患者 (n=13) には再発がなかった<sup>93</sup>。この研究では 2 年 TRM 発生割合は 24%であった。MD Anderson Cancer Center で SCT を受けた MCL 患者の解析では、RIC による同種 SCT を受けた再発・難治患者のサブグループ (n=35) は良好な長期成績が認められた<sup>51</sup>。これらの患者の大半 (62%) は奏効期 (31%は第二奏効期) に移植を受けていた。この解析では、PFS 期間の中央値は 60 ヶ月で、6 年 PFS 割合および OS 割合はそれぞれ 46%と 53%であったと報告された。3 ヶ月および 1 年時点での TRM 発生割合は、それぞれ 0%と 9%であった<sup>51</sup>。

### I~II 期に対する NCCN の推奨

#### 一次治療およびフォローアップに関する推奨

臨床試験外の治療としては、当 NCCN ガイドライン委員会は、RT 単独 (30~36Gy)、多剤併用免疫化学療法単独あるいは RT との併用を推奨する。これらの推奨は、確定的な臨床データが得られておらず、治療原理に基づくものである。

CR が得られた患者の臨床的なフォローアップは、最初の 5 年間は 3~6 ヶ月毎に、その後は年 1 回または臨床的な必要性に応じて実施すべきである。免疫化学療法単独または RT との併用による初回治療で CR が得られた後に再発した (または一次治療に対する最初の反応が PR または増悪であった) 患者には、II 期 (巨大腫瘍あり) または III~IV

期患者に推奨される二次治療用のレジメン（下記の節を参照）による治療を行うべきである。RT 単独による初回治療で CR が得られた後に再発した（または RT 単独に対する最初の反応が PR または増悪であった）患者では、II 期（巨大腫瘍あり）および III～IV 期患者に推奨される一次治療用の寛解導入療法（免疫化学療法のレジメンで構成される）による治療が可能である。

## II 期（巨大腫瘍あり）および III～IV 期に対する NCCN の推奨

### 一次治療およびフォローアップに関する推奨

進行期患者では標準的な対処方針が確立されていないため、前方視的な臨床試験への参加に向けて患者を紹介すべきである。インドレントリンパ腫患者の対処と同様に、MCL 患者には高度に個別化された医療が必要になることが多い。大多数の MCL 患者は進行期であり、全身治療を必要としている。ただし、無症状で特に Performance Status が良好で、標準 IPI スコアが低リスクである一部の選択された患者では、無治療での注意深い経過診察も妥当な選択肢となる<sup>94</sup>。

MCL に対する標準治療レジメンはまだ確立されていない。MCL に対する aggressive な寛解導入療法を前方視的に比較したランダム化試験は実施されていないが、一次治療での less intensive な治療の選択肢（前述）については、ランダム化試験のデータがいくらか得られている。CD20 陽性リンパ腫の治療におけるリツキシマブの役割を踏まえると、進行期 MCL の対処においてもリツキシマブを含むレジメンを考慮するのが妥当である。入手可能なデータに基づき、当 NCCN ガイドライン委員会は、初回寛解導入療法のレジメンとして以下を採用している：

### Aggressive therapy/積極的治療：

以下に示すレジメン（hyper-CVAD+リツキシマブは除く）はいずれも、HDT/ASCT による地固め療法を含むことが報告されている。

- Hyper-CVAD+リツキシマブ<sup>32-34</sup>
- Dose-intensified CHOP（maxi-CHOP）とリツキシマブ+大量シタラビンの交互併用（NORDIC レジメン）<sup>55</sup>
- リツキシマブとメトトレキサート+強化 CHOP の併用（CALGB レジメン）<sup>56</sup>
- R-CHOP と R-ICE レジメンの逐次併用<sup>16</sup>
- R-CHOP と R-DHAP レジメンの交互併用<sup>57</sup>

### Less aggressive therapy/非積極的（積極的治療適応外の）治療：

- ベンダムスチン+リツキシマブ<sup>37</sup>
- ボルテゾミブ+リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+prednisone（VR-CAP レジメン）<sup>45</sup>
- クラドリビン+リツキシマブ<sup>39,41</sup>
- CHOP+リツキシマブ（R-CHOP）<sup>29,36</sup>
- 65 歳以上の患者では改変 hyper-CVADt とリツキシマブ維持療法<sup>61</sup>

一次治療で CR が得られた場合は、適格例に対して臨床試験への参加または HDT/ASCT が推奨される（以下の節を参照）。CR が得られた患者には、臨床的なフォローアップを最初の 5 年間は 3～6 ヶ月毎に、その後は年 1 回または臨床的な必要性に応じて実施すべきである。一次治療で PR しか得られなかった患者では、寛解の質を改善するために追加治療（以下の二次治療レジメンを参照）を考慮してもよい。追加治療で CR（または PR の改善）が得られた場合は、前述のように適格例には HDT/ASCT による地固め療法を考慮してもよい。一次治療で奏効が得られた後に再発した患者と、初回治療中に増悪がみられた患者は、臨床試験への参加が望ましい。適切な臨床試験がない場合は、二次治療の選択肢を考慮することができる。



### 一次治療における地固め療法に関する推奨

当委員会は、一次治療後に寛解が得られた適格な患者を対象として HDT/ASCT による地固め療法を推奨しているが、初回 CR 期の患者においてリツキシマブ維持療法と HDT/ASCT とを比較する試験は実施されていない。一般に、患者は地固め療法の前に aggressive な寛解導入療法を受けるが、less aggressive な寛解導入療法に続いて HDT/ASCT による地固め療法またはリツキシマブ維持療法を施行した場合にも、良好な長期成績が得られる可能性がある。

HDT/ASCT に適格ではないが、R-CHOP による一次治療後の奏効期にある患者に対しては、リツキシマブ（増悪まで 8 週間毎に投与）による維持療法が推奨される（カテゴリー1）<sup>63</sup>。

### 二次治療に関する推奨

再発・難治例に対する至適なアプローチはいまだ確立されていない。寛解導入療法で CR が得られた後に再発した患者、寛解導入療法で PR あるいは進行と判定された患者は、HDT/ASCT または同種 HSCT、免疫療法と骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植の併用、新薬による治療などの臨床試験の対象として適切である。最近の FDA による承認に基づき、当委員会は再発・難治患者に対する二次治療の選択肢として ibrutinib を追加した<sup>86</sup>。これ以外にも、適切な臨床試験がない再発・難治患者には、DLBCL 患者に推奨される二次化学療法のレジメン（単独またはリツキシマブとの併用）、もしくは以下のレジメンのいずれかによる治療が可能である：

- ベンダムスチン±リツキシマブ<sup>74</sup>
- ボルテゾミブ±リツキシマブ<sup>66,67</sup>
- クラドリビン±リツキシマブ<sup>39,40</sup>

- FC（フルダラビン、シクロホスファミド）±リツキシマブ<sup>70</sup>
- FCMR（フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン、リツキシマブ）<sup>72</sup>
- FMR（フルダラビン、ミトキサントロン、リツキシマブ）<sup>71</sup>
- Lenalidomide±リツキシマブ<sup>82,95</sup>
- PCR（ペントスタチン、シクロホスファミド、リツキシマブ）
- PEPC（prednisone、エトポシド、プロカルバジン、シクロホスファミド）±リツキシマブ<sup>96</sup>

二次治療後の奏効期にある再発・難治例には、同種移植（骨髄破壊的または骨髄非破壊的前処置による）が適切な選択肢となる<sup>51,92,93</sup>。

## 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. Fisher RI, Dahlborg S, Nathwani BN, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1995;85:1075-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7849295>.
3. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* 2000;95:2253-2261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733493>.
4. Hartmann EM, Campo E, Wright G, et al. Pathway discovery in mantle cell lymphoma by integrated analysis of high-resolution gene expression and copy number profiling. *Blood* 2010;116:953-961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421449>.
5. Iqbal J, Shen Y, Liu Y, et al. Genome-wide miRNA profiling of mantle cell lymphoma reveals a distinct subgroup with poor prognosis. *Blood* 2012;119:4939-4948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490335>.
6. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* 2005;106:4315-4321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123218>.
7. Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas. *Blood* 2008;111:5683-5690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391076>.
8. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood* 2013;121:1394-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255553>.
9. Chen YH, Gao J, Fan G, Peterson LC. Nuclear expression of sox11 is highly associated with mantle cell lymphoma but is independent of t(11;14)(q13;q32) in non-mantle cell B-cell neoplasms. *Mod Pathol* 2010;23:105-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801969>.
10. Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* 2009;94:1555-1562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880778>.
11. Zeng W, Fu K, Quintanilla-Fend L, et al. Cyclin D1-negative blastoid mantle cell lymphoma identified by SOX11 expression. *Am J Surg Pathol* 2012;36:214-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22251940>.
12. Avet-Loiseau H, Garand R, Gaillard F, et al. Detection of t(11;14) using interphase molecular cytogenetics in mantle cell lymphoma and atypical chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23:175-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9739021>.
13. Determann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008;111:2385-2387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077791>.
14. Garcia M, Romaguera JE, Inamdar KV, et al. Proliferation predicts failure-free survival in mantle cell lymphoma patients treated with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with rituximab plus high-



dose methotrexate and cytarabine. *Cancer* 2009;115:1041-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170236>.

15. Hsi ED, Jung S, Lai R, et al. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2081-2090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021050>.

16. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:133-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019090>.

17. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005;131:29-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16173960>.

18. Koletsa T, Markou K, Ouzounidou S, et al. In situ mantle cell lymphoma in the nasopharynx. *Head Neck* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280758>.

19. Richard P, Vassallo J, Valmary S, et al. "In situ-like" mantle cell lymphoma: a report of two cases. *J Clin Pathol* 2006;59:995-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935977>.

20. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica* 2012;97:270-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22058203>.

21. Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Muller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:229-232.

22. Edlefsen KL, Greisman HA, Yi HS, et al. Early lymph node involvement by mantle cell lymphoma limited to the germinal center: report of a case with a novel "follicular in situ" growth pattern. *Am J Clin Pathol* 2011;136:276-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757601>.

23. Adam P, Schiefer AI, Prill S, et al. Incidence of preclinical manifestations of mantle cell lymphoma and mantle cell lymphoma in situ in reactive lymphoid tissues. *Mod Pathol* 2012;25:1629-1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790016>.

24. Carbone A, Santoro A. How I treat: diagnosing and managing "in situ" lymphoma. *Blood* 2011;117:3954-3960. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224472>.

25. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97:586-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548600>.

26. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1274-1280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001159>.

27. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluijn-Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1995;13:2819-2826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595744>.

28. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:1555-1561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504058>.

29. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma:

overall survival exceeding 7 years with standard therapies. *Ann Oncol* 2008;19:1327-1330. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349031>.

30. Lacasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood* 2012;119:2093-2099. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234679>.

31. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145068>.

32. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;150:200-208. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528872>.

33. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156:346-353. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22145911>.

34. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol* 2013;24:1587-1593. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504948>.

35. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular

complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002;20:1288-1294. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870171>.

36. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-1992. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668467>.

37. 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>.

38. Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1442-1449. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401442>.

39. Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008;113:108-116. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470909>.

40. Rummel MJ, Chow KU, Jager E, et al. Treatment of mantle-cell lymphomas with intermittent two-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse. *Ann Oncol* 1999;10:115-117. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076731>.

41. Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk*

Lymphoma 2011;52:1488-1494. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623691>.

42. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4867-4874. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001068>.

43. Belch A, Kouroukis CT, Crump M, et al. A phase II study of bortezomib in mantle cell lymphoma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial IND.150. *Ann Oncol* 2007;18:116-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971665>.

44. O'Connor OA, Moskowitz C, Portlock C, et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre phase 2 clinical trial. *British Journal of Haematology* 2009;145:34-39. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220284>.

45. Cavalli F, Rooney B, Pei L, et al. Randomized phase 3 study of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone plus vincristine (R-CHOP) or bortezomib (VR-CAP) in newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL) patients (pts) ineligible for bone marrow transplantation (BMT) [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32 (15\_suppl):Abstract 8500. Available at:  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15\\_suppl/8500](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/8500).

46. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3803-3809. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850025>.

47. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-

microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-2635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669282>.

48. Lefrere F, Delmer A, Suzan F, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 2002;16:587-593. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960337>.

49. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-2684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591112>.

50. Ritchie DS, Seymour JF, Grigg AP, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86:101-105. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089127>.

51. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;113:4144-4152. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168784>.

52. van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol* 2009;144:524-530. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036081>.

53. Till BG, Gooley TA, Crawford N, et al. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*

2008;49:1062-1073. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452065>.

54. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR, et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol* 2003;120:793-800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614212>.

55. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-2693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625886>.

56. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 2009;27:6101-6108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917845>.

57. Pott C, Hoster E, Beldjord K, et al. R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL: results of the MCL younger intergroup trial of the European MCL Network [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 965. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/965>.

58. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 151. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/151>.

59. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2013;121:48-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718839>.

60. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol* 2012;158:355-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640180>.

61. Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006;17:1418-1423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766582>.

62. Chang JE, Peterson C, Choi S, et al. VcR-CVAD induction chemotherapy followed by maintenance rituximab in mantle cell lymphoma: a Wisconsin Oncology Network study. *Br J Haematol* 2011;155:190-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848883>.

63. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367:520-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873532>.

64. Chang JE, Li H, Smith MR, et al. Phase II study of VcR-CVAD with maintenance rituximab for untreated mantle cell lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1405). *Blood* 2014;123:1665-1673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458437>.

65. Goy A, Kahl B. Mantle cell lymphoma: the promise of new treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:69-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168343>.



66. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074748>.
67. Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. *Cancer* 2011;117:2442-2451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157957>.
68. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96:1008-1014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486866>.
69. Romaguera JE, Fayad LE, McLaughlin P, et al. Phase I trial of bortezomib in combination with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab, methotrexate and cytarabine for untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;151:47-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735402>.
70. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1015-1022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697618>.
71. Levine AM, Tulpule A, Smith L, et al. Results of a pilot trial of fludarabine, mitoxantrone and Rituxan in mantle cell lymphoma [abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract 945. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/945>.
72. 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>.
73. 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>.
74. Rummel MJ, Kaiser U, Balse 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>.
75. 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>.
76. 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>.
77. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4952-4957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606983>.

78. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;145:344-349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245430>.
79. Reeder CB, Witzig TE, Zinzani PL, et al. Efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: Results from an international study (NHL-003) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract 8569. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8569>.
80. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Phase II Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Single-Agent Lenalidomide in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up Analysis of the NHL-003 Study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 2738. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2738>.
81. Eve HE, Carey S, Richardson SJ, et al. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences. *Br J Haematol* 2012;159:154-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881386>.
82. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 2013;31:3688-3695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002500>.
83. Wang L, Fayad L, Hagemester FB, et al. A phase I/II study of lenalidomide in combination with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 2719. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2719>.
84. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012;13:716-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677155>.
85. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045577>.
86. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782157>.
87. Full prescribing information for ibrutinib. 2013. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/205552lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205552lbl.pdf).
88. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:737-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702528>.
89. 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>.
90. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens. *Ann Oncol* 2002;13:135-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11863095>.
91. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R, et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC).

Haematologica 2007;92:627-634. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488686>.

92. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2003;21:4407-4412. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645431>.

93. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. Blood 2004;104:3535-3542. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304387>.

94. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1209-1213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188674>.

95. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2011;22:1622-1627. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228334>.

96. Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. Cancer 2008;112:2228-2232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338745>.