

得て試験登録して治療を行っている。

D. 考 察

DLBCLに対する標準治療はR-CHOP療法であることが複数のランダム化比較試験の結果によって確立した。R-CHOP療法におけるrituximabの使用法であるが、これまで報告された海外の試験では、rituximabの投与はCHOP療法の各コースの第1日目または2日前に、計8コース行われている。一方わが国でのrituximabの保険適応上の用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である。我が国で行われたrituximabの治験から、奏効例はrituximabの血中濃度が高いこと、血中rituximab濃度が高い例のPFSが長いことが報告された。これらの知見は、rituximabの血中濃度を高めに維持することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。本研究における試験治療であるRW+CHOP療法は、CHOP療法の初期にrituximabを集中的に併用投与することでrituximabの血中濃度を高めることを目的としている。本研究によって化学療法と併用する場合のrituximabのより有用な投与方法が確立されれば、DLBCLに対する初回治療の他にもCD20陽性の悪性リンパ腫の寛解導入療法、再発時の治療法への応用も期待できる。

本研究は、「進行期」「IPIで低リスク」というふたつの条件を満たすDLBCL患者を対象として試験を開始とした。しかし試験の登録ペースが当初考えられていた半分のペースであったため、試験参加施設の臨床実態を調査するためにアンケート調査を行った。2007年末から2008年末までにグループ参加施設で診療を行ったDLBCL患者数は887例もあったにもかかわらず、そのうち本試験の適格条件を満たす例がわずか63例=7.1%しかなかったことが判明した。この理由についてであるが、IPI低リスク群は全体のやく55%を占めていたのに対して、病期に限ってみると、I-II期の限局期例が約半数もあったことが大きく影響していると考えられた。試験計画時に考えられていた患者内訳は、過去の試験や報告に基づき、限局期例は全体

の30%程度と考えられていた。しかし実際はこれを大きく上回る比率であり、国内の患者背景が変化してきていることが判明した。その理由としては、これまでの啓蒙活動により専門施設以外でも悪性リンパ腫の診断技術が向上してきていること、インターネットの普及などにより患者自身でも疾患に対する認知が高まってきており、以前よりも早期に発見される例が増えているのではないかと考察された。このような状況で本試験を完遂するためには、適格となる対象を広げることが必要と考えられた。本試験の目的は、「R-CHOP療法に変わる標準療法を開発すること」である。よって、R-CHOP療法が標準療法である対象＝「全病期・IPI全リスク」を対象を広げるためにプロトコールの大改訂をおこなうべく、目下作業中である。現在、JCOG運営委員会へ改訂申請を行う直前の状態となっている。

E. 結 論

本研究によって、DLBCLに対するリツキシマブとCHOP療法の併用療法においてリツキシマブの有効な投与方法が確立できれば、全病期・全リスクという、全てのDLBCLに対する標準治療を決定することが可能となり、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。本研究は科学的にも倫理的にも適切にデザインされた、大規模な多施設共同の臨床試験として開始された。本試験を完遂することで、我が国の血液領域における臨床試験の基盤がより一層整備されることが期待できる。また本研究では、悪性リンパ腫の治療効果の判定にPETを用いた初めての臨床試験であり、本研究を通してPETの標準化の一助になることが期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大間知謙：ホジキンリンパ腫 血液疾患診療ハンドブック・吉田彌太郎，医薬ジャー

ナル社, 2009年11月10日, 418-440

- 2) 大間知謙: CHOP+/-R療法 悪性リンパ腫治療マニュアル・飛内賢正・木下朝博・堀田知光, 南江堂, 2009年12月25日, 239-243
- 3) 大間知謙: 進行期中悪性度非ホジキンリンパ腫 悪性リンパ腫治療マニュアル・飛内賢正・木下朝博・堀田知光, 南江堂, 2009年12月25日, 160-167
- 4) 大間知謙: ホジキンリンパ腫 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ3 血液疾患・嘉数直樹・岡本真一郎, 日本医事新報社, 2010年3月1日, 190-203
- 5) 大間知謙: 限局期悪性リンパ腫の治療の進歩: Current Therapy vol 27, 2009年8月, 27-31

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松本 洋典, 西田 一弘, 谷脇 雅史	抗CD20抗体 rituximab に よるB細胞腫瘍の治療	堀田 知光	造血器腫瘍アトラス 形態, 免疫, 染色体と遺伝子 改訂第4版	日本医事 新報社	東京	2009	486-491
石澤 賢一	精巣のリンパ腫	飛内 賢正, 堀田 知光, 木下 朝博	悪性リンパ腫治 療マニュアル	南江堂	東京	2009	212-214
島田 和之, 木下 朝博	リンパ球系 血管内大細胞 型B細胞リンパ腫の治療	高久 史麿, 小澤 敬也, 坂田 洋一, 金倉 譲, 小島 勢二	Annual Review 血液 2010	中外医学社	東京	2010	119-123
木下 朝博	非ホジキンリンパ腫	日本臨床腫瘍 学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2009	719-730
木下 朝博	予後予測因子と予後予測 モデル	木下 朝博, 飛内 賢正, 堀田 知光	悪性リンパ腫治 療マニュアル	南江堂	東京	2009	69-73
木下 朝博	抗体療法の実例 Rituximab	木下 朝博, 飛内 賢正, 堀田 知光	悪性リンパ腫治 療マニュアル	南江堂	東京	2009	103-107
大間知 謙	CHOP+/-R療法	飛内 賢正, 木下 朝博, 堀田 知光	悪性リンパ腫治 療マニュアル	南江堂	東京	2009	239-243
大間知 謙	進行期中悪性度非ホジキ ンリンパ腫	飛内 賢正, 木下 朝博, 堀田 知光	悪性リンパ腫治 療マニュアル	南江堂	東京	2009	160-167

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hagiwara K, Hotta T, Kinoshita T, et al.	Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma	Leuk Res	34	50-54	2010
Terasawa T, Hotta T, et al.	Fluorin-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Mid-Therapy Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Systematic Review.	J Clin Oncol	27	1906-1914	2009
Tobinai K, Ishizawa K, Itoh K, Taniwaki M, Hotta T, et al.	Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma.	Cancer Sci.	100 (10)	1951-1956	2009

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato M, <u>Tobinai K</u> , et al.	Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas.	Nature	459(7247)	712-716	2009
Miyagi Maeshima A, <u>Tobinai K</u> , et al.	Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin lymphoma after rituximab therapy.	Cancer Sci	100	54-61.	2009
Miyagi Maeshima A, <u>Tobinai K</u> , et al.	Secondary CD5+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma Not Associated With Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (Richter Syndrome)	Am J Clin Pathol	131	339-346.	2009
Tateishi U, <u>Tobinai K</u> , et al..	Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: PET/CT.	Abdominal Imaging	Apr 16. [Epub ahead of print] / DOI: 10.1007/s00261-009-9516-9.		2009
Sakai T, <u>Suzuki T</u> , et al	B cells carrying the BCL2 translocation compose a cell population that serves as a reservoir for lymphoma of germinal center type.	Cancer Sci	100	2361-2367	2009
石澤 賢一	B細胞性リンパ腫とB細胞性慢性リンパ性白血病に対するベンダムスチンの有用性	血液・腫瘍科	60(1)	57-64	2009
Sugimoto T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation	Biochem Biophys Res Commun	390	48-53	2009
Shimada K, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma	Lancet Oncol	10	895-902	2009
Hiraga J, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance	Blood	113	4885-4893	2009

研究成果の刊行物・別刷

3-d

抗 CD20 抗体 rituximab による B 細胞腫瘍の治療

松本洋典, 西田一弘, 谷脇雅史

■ はじめに

分子標的治療薬は、細胞内シグナル伝達阻害低分子化合物とモノクローナル抗体に大別される。モノクローナル抗体療法は、Milstein & Köhler のハイブリドーマの報告 (1975) に始まる。彼らは、センダイウイルスによる細胞融合を利用して、抗体産生マウス脾臓細胞と骨髄腫細胞を融合させた。これによって抗体産生機能と腫瘍性増殖が組み合わされ、永続的なモノクローナル抗体産生が可能となった。しかし、マウスモノクローナル抗体はヒト体内で異物として抗原認識されることから、20年間余り臨床応用ができなかった。

しかし遺伝子工学技術の展開で、キメラ抗体やヒト化抗体が作製できるようになり医薬品化された。その後の発展は著しく、現在治験中のモノクローナル抗体医薬品は、全世界で100種類以上と言われており、その適応疾患も腫瘍から自己免疫疾患、感染症と多岐にわたっている。

抗体療法は、悪性リンパ腫治療の分野においてますます有望になってきている。本稿では、B細胞性リンパ腫に対する抗CD20抗体リツキシマブ (rituximab) について述べる。

■ 抗 CD20 抗体の作用機序

リツキシマブをはじめとする抗体医薬品の作用機序として、補体依存性細胞傷害 (comple-

ment-dependent cytotoxicity ; CDC), 抗体依存性細胞性細胞傷害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ; ADCC), apoptosis 誘導の3つが挙げられる。

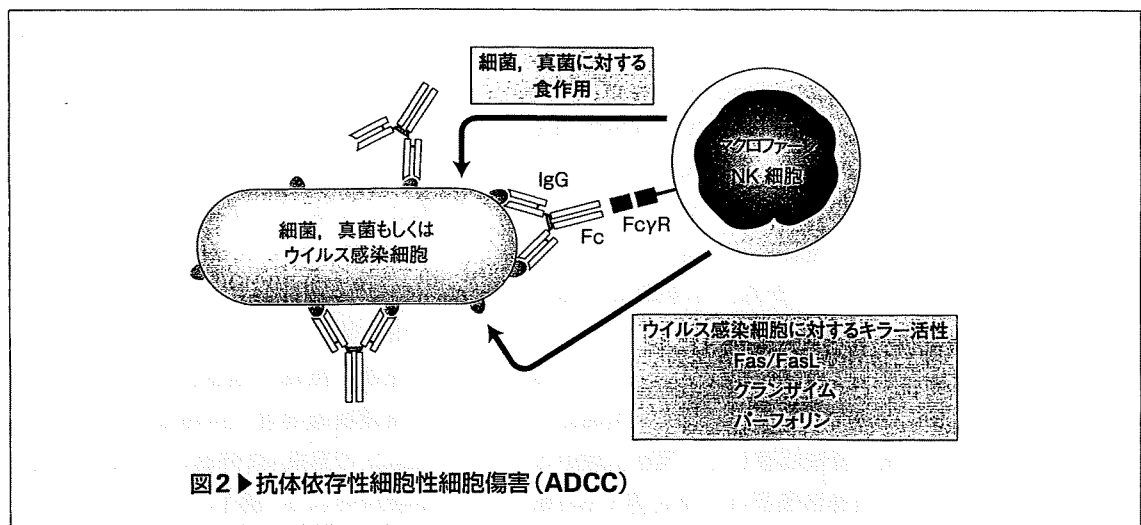
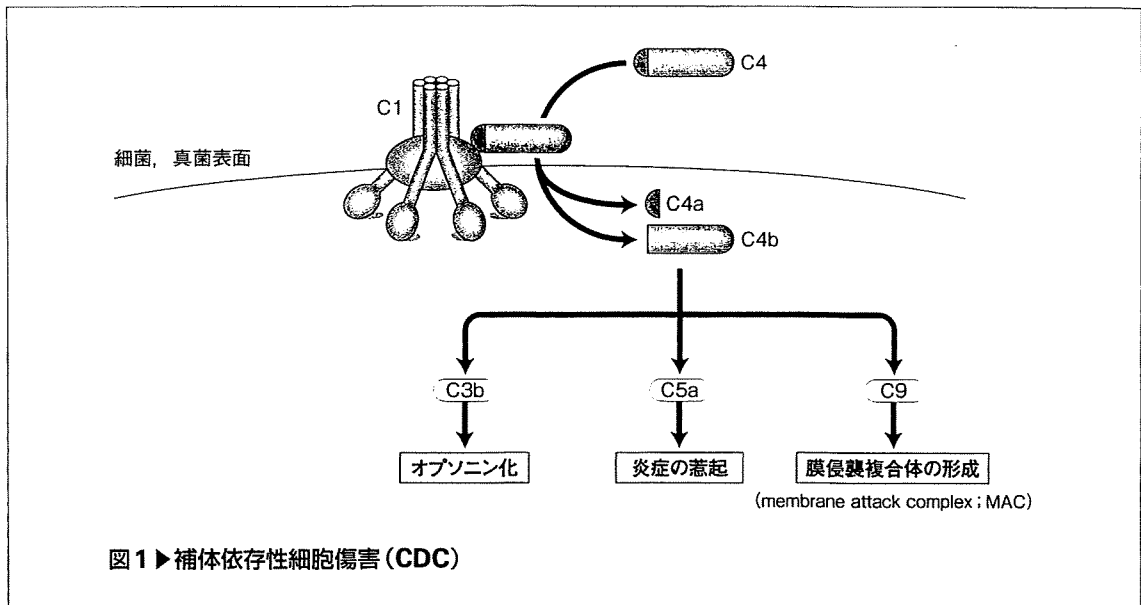
1. 補体依存性細胞傷害 (CDC)

免疫系は、抗原曝露の既往に関係なく、幅広い病原体に対して働く自然免疫と、曝露の既往があつて後に、その病原微生物に特異的に働く適応免疫の2つに分けられる。一方、免疫系は、抗原への攻撃の主体が細胞である細胞性免疫と、抗体や補体といった蛋白成分が働く液性免疫にわけるという分類もある。補体系は、細菌や真菌など、主に細胞外で感染する病原体に対して非特異的に働く自然免疫をつかさどる。

補体系の活性化経路には古典経路、副経路、マンノースレクチン経路の3つがある。このうち抗体が細胞外に感染した病原体に結合することによって誘導されるのは古典経路であり、リツキシマブもこの経路を活性化する。補体の効果としては、①病原体の表面を覆って、好中球・単球 (マクロファージ) ・樹状細胞の貪食能を促進するオプソニン化 (補体成分のうち主にC3bが関与)、②炎症の惹起 (主にC5aが関与)、③標的病原体の細胞膜に穴を開けて融解させる膜侵襲複合体 (membrane attack complex ; MAC) の形成 (最終的にC9まで活性化) の3つが挙げられる (図1)。CDCを介したリツキシマブの抗腫瘍効果もこれら3つの効果によると考えられている。

2. 抗体依存性細胞性細胞傷害 (ADCC)

ウイルスが宿主細胞内に感染すると、ウイルス抗原が感染細胞表面に発現する。この場合、感染細胞表面に発現したウイルス由来の抗原に抗体が結合する。抗体に覆われたウイルス感染細胞は、NK細胞に認識されて破壊される。NK細胞は、抗体被覆細胞を、NK細胞上に発現したIgGのFc部分に対する受容体Fcγレセ



プターによって認識する。NK細胞による細胞傷害機序には、①標的細胞の細胞膜を貫通する小孔を開けるパーフォリンの放出、②パーフォリンによる小孔を介して標的細胞内に侵入し、apoptosisを誘導するグランザイムの放出、③apoptosisを誘導する標的細胞膜上のFasと、NK細胞上のFasリガンド(FasL)の結合、などがある。

これら一連のNK細胞によるウイルス感染細胞の破壊の機序をADCCと言う。また、マク

ロファージや好中球は、抗体が被覆した細菌や真菌をFcγRによって認識し食食する(オプソニン化, 図2)。

リツキシマブの抗腫瘍効果として、抗体、つまりリツキシマブに被覆されたB細胞がNK細胞によって破壊されたり、マクロファージや好中球によって食食されるという機序が挙げられる。

3. apoptosis誘導

リツキシマブの抗腫瘍効果としてapoptosisの誘導がある。その機序としては、①細胞内へのCa²⁺流入の促進^{1, 2)}, ②IL-10/JAK-STAT3/BCL2経路の抑制^{3, 4)}, ③NF-κB経路, ERK経路を介したBCL-XL抑制⁵⁾などが報告されている。

図 抗CD20抗体の治療成績

リツキシマブはCD20を発現するB細胞性腫瘍に広く用いられており、各疾患に対する治療成績も多数報告されている。低悪性度B細胞リンパ腫の約70%を濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma; FL) が占める。中・高悪性度B細胞リンパ腫では、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) が多数を占める。本稿ではこれら2疾患の、特に初回治療について述べる。

初発の低悪性度B細胞リンパ腫に対するリツキシマブ単剤投与の報告⁶⁻⁹⁾を表1に、リツキシマブと化学療法との併用の報告^{10, 11)}を表2に、さらに化学療法とリツキシマブ併用化学療法の比較試験の報告¹²⁻¹⁶⁾を表3に挙げる。これらの報告では、リツキシマブと化学療法を併用したほうが奏効率、長期成績いずれにおいてもまさっている。ただし、リツキシマブと併用す

る最適な化学療法については、比較試験の報告がほとんどなく現在のところ不明である。

この点についてZinzaniらによる以下のような報告がある¹⁷⁾。臨床病期ⅡからⅣ, grade 1と2のFL 140例を各々6サイクルのFM療法 (フルダラビン, ミトキサントロン) とCHOP療法に割り付け、微小残存病変 (MRD) 陰性例を除く完全寛解 (CR), 部分寛解 (PR) 例にリツキシマブを加えるという比較試験を行った。

FM療法, CHOP療法が終了した時点では、奏効率に有意差はなかった (96% vs 98%) もの、CR率とMRD陰性率は前者で高かった [各々68% vs 42% ($p=0.003$), 47% vs 29% ($p=0.030$)]。しかし、R-FM群とR-CHOP群の両者で無増悪生存率に有意差は認めなかった ($p=0.20$)。

リツキシマブによる維持療法は、未治療例, 既治療例, もしくは再発例いずれにおいても、寛解期間が延長し、全生存率 (OS) を上昇させている (表4)。また、初回治療にリツキシマブを含んでいた場合でも、リツキシマブの維持療法は有効である¹⁸⁻²²⁾。

中・高悪性度B細胞リンパ腫, 中でも初発DLBCLに対するリツキシマブ投与の有用性の報告がいくつかみられる。Southwest Oncology Group (SWOG)-0014では限局期DLBCLを対象に、リツキシマブ併用CHOP × 3 + IFRT (in-

表1 ▶ 未治療低悪性度B細胞リンパ腫に対するリツキシマブ単剤投与の効果

対象疾患, 症例数	奏効率(完全寛解)(%)	無増悪期間中央値(月)	文献
濾胞性リンパ腫 (n=49)	73 (26)	—	6
濾胞性リンパ腫 (臨床病期Ⅰ~Ⅲ, n=64)	67 (9)	19 (無イベント生存期間中央値)	7
濾胞性リンパ腫 (grade 1, 臨床病期Ⅲ/Ⅳ, n=37)	72 (36)	26	8
低悪性度リンパ腫 (n=60)	47 (7) (導入療法後) 73 (37) (維持療法後)	34	9

表2 ▶ 未治療低悪性度B細胞リンパ腫に対するリツキシマブと化学療法との併用効果

併用療法	症例数	奏効率(完全寛解)	無増悪生存率(%)	5年生存率(%)	分子寛解(%)	文献
R-CHOP	40	95 (55)	74 (29カ月)	—	88	10
R-flu	40	90 (80)	51 (5年)	80	88	11

involved-field radiotherapy) の第2相臨床試験を報告している²³⁾。SWOG-8736 試験における同じ患者背景のデータを historical control としている。2年OSは95%, 93%と同等であったが、2年無増悪生存率(PFS)で94%, 85%であり、再発症例はリツキシマブ併用CHOP×3+IFRT群で4例、CHOP×3+IFRT群で10例であっ

たことから、リツキシマブの併用は有用であることが示された。

一方、初発進行期DLBCLに対するCHOP、CHOP-likeレジメンへのリツキシマブ併用の有用性も、いくつかの第3相臨床試験で示されている(表5)。Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) では、60~80歳以下の高

表3 ▶未治療低悪性度B細胞リンパ腫に対する化学療法とリツキシマブ併用化学療法の比較試験

対象疾患, 症例数	治療	奏効率 (%)	疾患コントロール	生存率	文献
濾胞性リンパ腫 (臨床病期Ⅲ/Ⅳ, n=321)	R-CVP	81	無増悪期間中央値: 34カ月 15カ月 ($p < 0.0001$)	3年: 89% 81% ($p = 0.07$)	12
	CVP	57 ($p < 0.0001$)			
濾胞性リンパ腫 (n=428)	R-CHOP	96	治療奏効期間中央値: 未到達 31カ月 ($p < 0.0001$)	2年: 95% 90% ($p = 0.016$)	13
	CHOP	90 ($p = 0.011$)			
低悪性度リンパ腫 (n=195)	R-CNOP	90	2年無病生存率: 70% 65% 68% ($p = 0.93$)	2年: 78% 84% 87% ($p = 0.89$)	14
	CNOP	83			
	リツキシマブ	85 ($p = 0.545$)			
濾胞性リンパ腫 (n=201)	R-MCP	92	無イベント生存期間中央値: 未到達 26カ月 ($p < 0.0001$)	4年: 87% 74% ($p = 0.0096$)	15
	MCP	75 ($p = 0.0009$)			
濾胞性リンパ腫 (n=358)	R-CHVP/IFN- α	81	42カ月無イベント生存率: 67% 46% ($p < 0.0001$)	42カ月: 91% 84% ($p < 0.029$)	16
	CHVP/IFN- α	72 ($p = 0.0046$)			

表4 ▶低悪性度B細胞リンパ腫に対するリツキシマブによる維持療法の比較試験

対象疾患, 症例数	導入療法	維持療法	疾患コントロール (維持療法群 vs 経過観察群)	文献
初診または既治療 濾胞性リンパ腫 (n=151)	リツキシマブ	2カ月ごとに4回	無イベント生存期間中央値: 23 vs 12カ月 ($p = 0.02$)	18
再発低悪性度リンパ腫 (n=114)	リツキシマブ	週1回投与×4週を6カ月ごとに 2年間まで	無増悪期間中央値: 31 vs 7カ月 ($p = 0.007$)	19
未治療濾胞性リンパ腫 (n=237)	CVP	週1回投与×4週を6カ月ごとに 2年間まで	4年無増悪生存率: 56 vs 33% ($p = 0.0000003$) 4年全生存率: 88 vs 72% ($p = 0.03$)	20
再発濾胞性リンパ腫 マントル細胞リンパ腫 (n=138)	FCM or R-FCM	週1回投与×4週を導入療法の 3および6カ月後に	治療反応期間中央値: 未到達 vs 17カ月 ($p < 0.001$) 3年全生存率: 77 vs 57% ($p = 0.100$)	21
再発濾胞性リンパ腫 (n=334)	CHOP or R-CHOP	3カ月ごとに2年間まで	無増悪期間中央値: 51.5 vs 14.9 カ月 ($p < 0.0001$) 3年全生存率: 85.1 vs 77.1% ($p = 0.011$)	22

表5 ▶ 未治療進行期DLBCLに対するCHOP, CHOP-like療法とリツキシマブ併用の第3相臨床試験

症例	治療	疾患コントロール	全生存率	Study	文献
60～80歳 すべてのIPI n=399	R-CHOP CHOP	7年無増悪生存率:52% 29% ($p < 0.0001$)	7年生存率:53% 36% ($p = 0.004$)	GELA	24
18～60歳 Age-adjusted IPI 0または1 臨床病期II～IVまたはbulky massを伴う臨床病期 I n=824	R-CHOP-like CHOP-like	3年無イベント生存率:79% 59% ($p < 0.0001$)	3年生存率:93% 84% ($p = 0.0001$)	MinT	25
61～80歳 すべてのIPI n=399	6×CHOP-14 8×CHOP-14 6×R-CHOP-14 8×R-CHOP-14	3年無イベント生存率:47.2% 53.0% 66.5% 63.1% ($p < 0.0001$)	3年生存率:67.7% 66.0% 78.1% 72.5% ($p = 0.0001$)	RICOVER	27

齢者の臨床病期II期以上のDLBCLを対象に、標準CHOP×8と標準CHOP×8+リツキシマブの比較試験を報告した。CR率は63% vs 76% ($p = 0.005$), 2年無イベント生存率(EFS)は38% vs 57% ($p < 0.001$), 2年OSは57% vs 70% ($p = 0.007$)であり、リツキシマブ併用群が優れていた²⁴⁾。

同様にMabThera International Trial (MinT) 試験²⁵⁾, US Intergroup 試験²⁶⁾において、CHOPもしくはCHOP-likeレジメンにリツキシマブの併用で、DLBCLの予後改善が示されている。

以上からリツキシマブ併用CHOP療法は単独療法より有効であり、現段階ではR-CHOP療法がDLBCLの標準的治療と考えられる。MinT試験ではリツキシマブに併用する化学療法として、CHOP療法とCHOEP療法の比較を行っているが、両者間にはEFS, OSの有意差は認められていない(CHOP療法とCHOEP療法の比較では、EFSに有意差が認められる($p = 0.03$))。このことは、リツキシマブに併用化学療法の治療強度をCHOP療法以上に高めても予後に影響しないことを示唆する。

ドイツのDeutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)ではRICOVER-60 trialにおいて、

6×CHOP-14, 8×CHOP-14, 6×R-CHOP-14, 8×R-CHOP-14の試験デザインで、CHOPとリツキシマブ併用の有用性、CHOPのコース数を検討した²⁷⁾。結果は3年EFSが、リツキシマブ併用群で良好であった(表5)。OSは、6×R-CHOP-14群のみで改善した。このことから、リツキシマブ併用化学療法では、コース数(この試験の場合7コース以上)が長期治療効果に影響していなようである。

なお、リツキシマブ維持療法は、US Intergroup試験では、初回治療がCHOP療法のときは有用だったが、R-CHOP療法後では有用でなかった²⁶⁾。

□ おわりに

B細胞リンパ腫に対するリツキシマブの有効性は示された。リツキシマブは従来の化学療法と組み合わせることによって、より優れた治療効果と予後をもたらす。しかし、フルダラビンやベンダムスチンなど新たな抗腫瘍薬の導入も考慮すると、まだリツキシマブに併用する最適な化学療法やリツキシマブの投与方法についてのデータがほとんど得られていない。また、FLでは、リツキシマブによる維持療法が

有効であると考えられたものの、その投与スケジュールや投与時期についても明確な答えは得られていない。今後、B細胞リンパ腫治療においてこれらの検討が必要と思われる。

■文献

- 1) Petrie RJ, et al: *J Immunol* 169:2886, 2002.
- 2) Janas E, et al: *Rituxan(anti-CD20 antibody)-induced translocation of CD20 into lipid rafts is crucial for calcium influx and apoptosis*. 139:439, 2005.
- 3) Semac I, et al: *Cancer Res* 63:534, 2003.
- 4) Vega MI, et al: *Oncogene* 23:3530, 2004.
- 5) Bezombes C, et al: *Blood* 104:1166, 2004.
- 6) Colombat P, et al: *Blood* 97:101, 2001.
- 7) Ghielmini M, et al: *Blood* 103:4416, 2004.
- 8) Witzig TE, et al: *J Clin Oncol* 23:1103, 2005.
- 9) Hainsworth JD, et al: *J Clin Oncol* 20:4261, 2002.
- 10) Czuczman MS, et al: *J Clin Oncol* 17:268, 1999.
- 11) Czuczman MS, et al: *J Clin Oncol* 23:694, 2005.
- 12) Marcus R, et al: *Blood* 105:1417, 2005.
- 13) Hiddemann W, et al: *Blood*. 106:3725, 2005.
- 14) Rivas-Vera S, et al: *Blood* 106:2431, 2005. abstract.
- 15) Herold M, et al: *J Clin Oncol* 25:1986, 2007.
- 16) Foussard C, et al: *J Clin Oncol* 24:424s, 2006. abstract 7508.
- 17) Zinzani PL, et al: *J Clin Oncol* 22:2654, 2004.
- 18) Ghielmini M, et al: *Blood* 103:4416, 2004.
- 19) Hainsworth JD, et al: *J Clin Oncol* 23:1088, 2005.
- 20) Hochster HS, et al: *J Clin Oncol* 22:6502, 2004. abstract.
- 21) Forstpointner R, et al: *Blood* 108:4003, 2006.
- 22) van Oers MH, et al: *Blood* 108:3295, 2006.
- 23) Miller TP, et al: *Blood* 104:49a, 2004. abstract 158.
- 24) Coiffier B, et al: *N Engl J Med* 346:235, 2002.
- 25) Pfreundschuh M, et al: *Lancet Oncol* 7:379, 2006.
- 26) Habermann TM, et al: *J Clin Oncol* 24:3121, 2006.
- 27) Pfreundschuh M, et al: *Lancet Oncol* 9:105, 2008.

現時点における胃原発悪性リンパ腫の分類と治療法について概説した。適切な治療を行なうためには、消化管リンパ腫特有の病理組織学的分類と臨床病期分類に従い、患者のQOLまでを見据えた治療方針を決定しなければならない。

除菌療法や化学放射線療法の進歩に伴い、手術療法を選択する機会は減少している。しかし欧米に比し、わが国の手術レベルはきわめて高いことから、今後手術療法が再評価される可能性もある。わが国の胃原発悪性リンパ腫に対するより安全で効率的な治療パラダイムを確立し、がん診療連携拠点病院を通じて均てん化していく必要がある。

参考文献

- 1) Al-Akwa AM et al: Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol* 10: 5-11, 2004
- 2) Wortherspoon AC et al: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342: 575-577, 1993
- 3) Morgner A et al: Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 19: 2041-2048, 2001
- 4) Martinelli G et al: Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 23: 1979-1983, 2005
- 5) Ishikura S et al: Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-II1, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Cancer Sci* 96: 349, 2005
- 6) Wöhrer S et al: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 15: 1086-1090, 2004
- 7) Yoon SS et al: The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 240: 28-37, 2004
- 8) Pinotti G et al: Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 26: 527-537, 1997
- 9) Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J: Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 16: 1916-1921, 1998
- 10) Liang R et al: Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. *Hematol Oncol* 13: 153-163, 1995

6

POINT

- ☑ 精巣のリンパ腫では DLBCL の頻度が高いが、他部位の DLBCL と比較して予後不良である。
- ☑ 病期診断では、通常の検査に加え、中枢神経系、対側精巣の病変の検索が重要である。
- ☑ 限局期でも“潜在的な進行期”と認識されており、フルコースの化学療法（R-CHOP 療法 6～8 コース）に、陰嚢予防照射、MTX 髄注（4 回以上）の追加が重要である。
- ☑ 進行期は予後不良であり、研究的治療の対象となる。

a 頻度

非ホジキンリンパ腫の約 1～2%、精巣腫瘍の 1～9% である。しかし、85% が 65 歳以上であり、60 歳以降の精巣腫瘍の中では最も頻度が高い¹⁻³⁾。

b 臨床的特徴

多くの場合、無痛性の精巣腫脹を呈する¹⁾。診断時両側精巣に病変が認められる頻度は約 2%³⁾。また節外部位としては、骨髄、中枢神経系、副腎、皮膚に病変を認める頻度が高い¹⁻³⁾。

c 診断

的確な病理診断のため、また治療の意味もあり、限局期では最初に高位除睾術が実施される。病理組織学的には大半が B 細胞性であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）が約 70～80% を占めるが、その他、少数ながら多彩な組織型が認められる^{1, 2)}。

d 病期診断

病期診断では、特に中枢神経系、皮膚、Waldeyer 輪周囲の病変の有無に注意が必要である。したがって、通常の胸部 X 線、頸部-胸部-

腹部-骨盤CT, 上部消化管内視鏡, 骨髄穿刺/生検, PETの他に, 髄液検査/細胞診も必須である。また, 対側精巣の病変の有無の検索に関しては, 理学的所見に加えてエコーが有用である²⁾。

鑑別診断

ときとして胚細胞腫, 特にセミノーマとの鑑別が困難なことがあり, 免疫染色を含めた詳細な検討が必要である。臨床側としても, β -HCG, AFPの測定が望ましい。

治療

最も頻度が高いDLBCLについて, 解説する。

非ホジキンリンパ腫の中では頻度が低く, これまでの報告はいずれも少数の後方視研究であり, 対象患者, 治療法もさまざま, いまだ標準的治療法は確立されていない^{4,5,7,8)}。特に, 臨床病期IEにおいて除睾術のみでは再発率が高く, 追加治療が必要と考えられているが⁵⁾, その際の化学療法, 放射線療法, また予防的な対側精巣への照射, 予防的MTX髄注の有用性が問題となっていた。

これらの問題にある程度の回答を与えたのが, International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)が, 全世界の23施設(22癌センター, 1臨床試験グループ)において実施した, 大規模な後方視的解析の結果である³⁾。これは1968年から1998年までの間に臨床試験に参加, あるいは治療された, 精巣を病変の主座とする症例373例の検討であり, 単変量解析では, アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法, 陰嚢への予防照射が全生存割合, 無増悪生存割合, 共に有意に改善した。また4回以上のMTXなどの髄注は, 全生存割合は改善しなかったものの, 無増悪生存割合は有意に改善した。

この解析の中のアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法としてはCHOP療法があげられるが, rituximabの臨床導入により, 他の通常のDLBCLでは現在R-CHOP療法が標準治療となっている。したがって精巣原発のDLBCLに対する, R-CHOP療法の直接の有効性は証明されていないが, 一般のDLBCLに準じてR-CHOP療法を実施するのが一般的であろう。

1) 限局期

他部位のDLBCLと同様に扱ってはならない対象である。

以前I期の場合, 除睾術後傍大動脈, 骨盤への放射線療法追加が広く実施されていたが, 再発率が約70%と高率で, 再発部位が広範囲にわたることが判明した²⁾。したがって, I期であっても臨床的には「潜在的な進行期」と認識しなければならない。除睾術後CHOP療法3コースに放射線療法(stage Iは陰嚢のみ, stage IIは陰嚢, 骨盤, 傍大動脈領域に照射)を実施した報告でも, 他部位に病変を有する症例と比較して予後不良で, CHOP療法3コースでは不十分であることが指摘されていた⁸⁾。したがってフルコースの化学療法が必要であり, 現在では初回化学療法としてR-CHOP療法6~8コースが一般的と考えられる⁹⁾。

また, 追加の治療に関してはIELSGの解析結果を踏まえると, 対側精巣の再発を抑える目的で, 陰嚢への予防照射の追加は必須と考えられる。髄注に関しては, 全生存割合は改善しなかったものの, 中枢神経系再発はQOLを著しく低下させることを考慮すると, 4回以上の実施を考慮すべきである^{3,9)}。上記の治療方針の第II相試験の結果が, 2008年の国際リンパ腫会議でIELSGより報告された¹⁰⁾。これは, 臨床病期I~II期の精巣原発リンパ腫に対して, R-CHOP療法6~8コースにmethotrexate (MTX)髄注4回と陰嚢照射(II期は病変リンパ節領域照射追加)を併用したもので, 3年の全生存割合, 無増悪生存割合はそれぞれ86%, 83%で精巣再発は認められず, 中枢神経系再発は2%と良好な結果であった。

高齢者の場合, 全身状態より十分な化学療法が実施できない場合も想定される。その際には, R-CHOP療法3~4コース+放射線療法, 放射線療法単独も選択肢となることがある。また髄注は合併症も問題となるため, 症例ごとの対応が必要となるが, 奏効症例では可能な限り実施することが望ましい。

2) 進行期

他部位のリンパ腫と同様にCD20陽性の場合にはR-CHOP療法, 陰性の場合にはCHOP療法の実施が一般的と考えられるが, 予後はきわめて不良で

表 1 精巣リンパ腫の治療方針

1. 限局期 (臨床病期 I 期)
・ R-CHOP 療法 6~8 コース + 陰嚢予防照射
・ 奏効例では MTX 髄注 4 回以上
2. 進展期
・ R-CHOP 療法 6~8 コース
・ 奏効例では、陰嚢予防照射, MTX 髄注も考慮
・ 研究的な治療の対象となりうる

contralateral testis prophylaxis improves the outcome of primary testicular lymphoma (PTL): final results of IELSG10 study. Ann Oncol 19 (suppl 4) : iv103, 2008

ある⁴⁾。

限局期と同様に奏効症例では中枢神経系再発予防が重要となるため、MTX 髄注を考慮すべきである。また条件が許せば、造血幹細胞移植併用大量化学療法などの研究的治療の対象となる⁴⁾。

以上、精巣リンパ腫の現在の治療方針を表 1 に示した。

精巣のリンパ腫は、他の部位の非ホジキンリンパ腫と異なり、限局期ですら十分な効果が得られる治療法は確立していない。特に中枢神経系再発予防は重要な課題であり、今後の検討が待たれる。

参考文献

- 1) Doll DC et al: Malignant lymphoma of testis. Am J Med 81: 515-524, 1986
- 2) Shahab N et al: Testicular lymphoma. Semin Oncol 26: 259-269, 1999
- 3) Zucca E et al: Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 21: 20-27, 2003
- 4) Tondini C et al: Diffuse large-cell lymphoma of the testis. J Clin Oncol 17: 2854-2858, 1999
- 5) Zietman AL et al: The management and outcome of stage I AE non-Hodgkin's lymphoma of testis. J Urol 155: 943-946, 1996
- 6) Connors JM et al: Testicular lymphoma. J Clin Oncol 6: 776-781, 1998
- 7) Lagrange JN et al: Non-Hodgkins lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centers. Ann Oncol 12: 1313-1319, 2001
- 8) Shenkier TN et al: Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from British Columbia Cancer Agency. J Clin Oncol 20: 197-204, 2001
- 9) Armitage JO: How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 110: 29-36, 2007
- 10) Vitolo U et al: Rituximab[®] CHOP with CNS and

□ IV. リンパ球系

2. 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療

名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 島田和之

同 血液・腫瘍内科学准教授 木下朝博

key words intravascular large B-cell lymphoma, random skin biopsy, FDG-PET, rituximab, CNS relapse

動 向

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVLBCL) は、2008 年秋に改訂された新 WHO 分類において、独立した疾患概念となったまれな悪性リンパ腫の一型である¹⁾。悪性リンパ腫の特徴であるリンパ節腫脹を一般的に欠くことから、従来、診断が困難とされ、進行が急速であることも相俟って、予後不良であった。近年の骨髄生検やランダム皮膚生検などの診断技術の向上と、疾患概念の普及に伴って、生前診断率が向上していると考えられている。治療においては、多くの B 細胞リンパ腫と同様に、リツキシマブ併用化学療法により治療成績が向上していることが示唆されている。本稿では IVLBCL の最近の知見について紹介したい。

A. ランダム皮膚生検の役割

IVLBCL は、血管内に選択的に腫瘍細胞が増殖することから、ほぼ全身臓器に対して浸潤がみられる。腫瘍細胞の浸潤により、臓器障害および腫瘍に伴う症状である発熱や全身倦怠感が主な症状となるが、非特異的であることが多いため、疾患の存在を念頭に診断を進めない限り、適切な診断に至ることが困難である。診断には腫瘍細胞の確認

が必須であり、いかに適切に生検像を得るかが診断の鍵である。欧州に報告が多い、cutaneous variant とよばれる皮疹を主症状とするタイプの病型は、本邦ではまれであり、本邦においては、骨髄中の血球貪食像および肝脾腫大血球減少を主体とした Asian variant とよばれる病型が半数以上を占める^{2,3)}。したがって、診断に至る生検臓器も圧倒的に骨髄が多くを占め⁴⁾、骨髄生検の有用性を示す報告もなされている。

胸腹部臓器も生検に対する有力な候補であり、肺・脾臓・肝臓などからの生検により診断されている症例はまれではなく、5～20%の症例は上述の臓器より診断がされている⁴⁾。しかし、胸腹部臓器生検は侵襲を伴い、日常臨床として生検を計画後、すぐに可能となるわけではない。患者の全身状態によっては、生検自体が危険で困難となる可能性もある。したがって、より簡便で侵襲が少ない診断法が確立されることには大きなメリットがある。

2003 年 Gill らは、2 例のランダム皮膚生検について報告した⁵⁾。最初の 1 例については、不明熱の診断中に生じた薬疹のために生検を行い、偶然腫瘍細胞の存在が明らかとなり、診断に至ったというもので、2 例目については、1 例目の経験

をもとに不明熱の症例に対してランダム皮膚生検を行い、IVLBCLの診断に至ったというものである。本邦においては、2007年と2008年にMatsueらのグループが、ランダム皮膚生検の重要性について報告している。IVLBCLと診断した7例において、ランダム皮膚生検30カ所のうち、27カ所の検体において腫瘍細胞が確認されたとしている^{6,7)}。皮疹の有無に関係することなく、病変が認められる点が特筆すべき点である。ランダム皮膚生検の有用性を示唆する報告とともに、筆者らの施設でも不明熱やLDH上昇などからIVLBCLの存在が疑われる症例については、ランダム皮膚生検を行うようにしており、実際に同診断法にて確定診断がなされた症例が蓄積されつつある。さらなる多数例の検討を行うことによってランダム皮膚生検に対する評価を行い、本邦より報告がなされることが望まれる。また、2008年から2009年の動向として、皮膚科領域からのIVLBCLの診断例についての症例報告がめだっており⁸⁻¹⁰⁾、疾患認識度の普及を反映していると思われる。

B. FDG-PETの役割

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫やホジキンリンパ腫の診断・病期判定におけるfluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)は必須のものとなり^{11,12)}、他の多くの種類の悪性リンパ腫においても、FDG-PETは高い有用性をもつと考えられている。IVLBCLにおけるFDG-PETの有用性についても、複数の症例が報告されている。2004年にHoshinoらは、不明熱の症例に対してFDG-PETを施行し、胸骨や脊椎、腸骨などに集積が認められたため、同部位よりの骨髓生検を行ったところ、IVLBCLと診断し得た症例について報告した¹³⁾。2007年にも前述のMatsueらのグループにより、IVLBCL症例においてFDG-PET陽性画像を得た症例が報告され

た¹⁴⁾。その他にも、Kitanakaらは、FDG-PETで肺に集積がみられた症例について、TBLBをい診断し得た症例について報告し¹⁵⁾、YagoらはFDG-PET/CTにて腎皮質および脾臓に集積がみられた症例に対して、腎生検を行い診断し得た例について報告している¹⁶⁾。

一方、2008年に筆者らは、IVLBCL 4症例における病理学的所見と治療前FDG-PET画像所見について検討を加えたところ、必ずしも病理学陽性所見とFDG-PET画像所見とが一致しないことを報告した¹⁷⁾。この検討では、病理所見にて瘍細胞が多い部位では、FDG-PET所見と病理見が一致する傾向にあった。このことは、IVLBCLの病変におけるFDG-PET画像の描出において腫瘍密度が少ない場合は、FDG-PETにて病変描出できない可能性があることを示唆しているが、不明熱やLDH上昇などIVLBCLが疑われ症例において、FDG-PETが診断の一助となる可能性があることは十分に考慮されるべきであり、さらにFDG-PETが集積した部位における臓器害を予測しうることは、その後の治療、特にリツキシマブ使用時におけるinfusion reactionに対する予測、において有用な情報をもたらすと考えられる。今後さらなる症例の集積により検討をえ、有用性に対する評価を行う必要がある。

C. リツキシマブ併用化学療法の役割

リツキシマブが使用される以前の治療成績診断が困難であったことも相俟って、きわめ良であった。以前は、およそ半数が生前診断に至らず、ステロイドの使用は一時的な改善をもたらさなかったとされている¹⁸⁾。1994年DiGiuseppeらが10例の治療成績を発表し、例中4例が化学療法を受け、そのうち2例が近く生存していると報告し、化学療法の有用性を示唆した¹⁹⁾。リツキシマブ以前の治療成績の

タでは、Ferreriらが、2004年に、多剤併用化学療法を受けた22例の患者の治療成績について報告し、3年全生存率は33%であった²⁰⁾。このように、IVLBCLの治療はリツキシマブ登場以前においては、決して満足できるものではなかった。

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるリツキシマブ併用化学療法の多数のランダム化比較試験が示すとおり^{21,22)}、IVLBCLにおいてもリツキシマブ併用化学療法の有用性が期待された。2003年頃より、IVLBCLに対するリツキシマブ併用化学療法における有用性を示唆する症例報告がみられ始めたが、まとまった治療成績については発表されていなかった。本邦において、IVL研究会による後方視的研究が2007年より開始され、2008年に筆者らが、リツキシマブ併用化学療法の後方視的治療成績を発表した³⁾。本検討では、1994年から2007年にかけてIVLBCLと診断され、化学療法を施行された106例を解析した。57例の化学療法群と49例のリツキシマブ併用化学療法群の治療成績は、生存者における追跡期間中央値18カ月において、2年無増悪生存割合で27%と56%、2年全生存割合で46%と66%で、リツキシマブ併用化学療法群で優れていた（おのおの、 $p=0.001, 0.01$ ）。リツキシマブ併用化学

療法群のおよそ80%がCHOP療法もしくはCHOP類似療法をベースにした治療を受けていた。多変量解析においても、リツキシマブの使用が、無増悪生存割合および全生存割合ともに有意な予後良好因子であった（おのおのHR 0.45; 95%CI 0.25 to 0.80; $p=0.006$ and HR 0.42; 95%CI 0.21 to 0.85; $p=0.016$ ）。2007年12月時点におけるフォローアップデータにおいても、リツキシマブ併用化学療法群の生存者における追跡期間中央値26カ月において、3年無増悪生存割合で53%と60%で、治療成績が維持されていることが示唆された（図1, 2）²³⁾。

また、Ferreriらも、2004年から2007年にかけてリツキシマブ併用化学療法を受けた10例と、1991年から2002年にかけて化学療法を受けた20例のIVLBCL症例の治療成績を後方的に比較し、3年event-free survivalは、リツキシマブ併用化学療法群で89%、化学療法群で38%であったと報告した（ $p=0.01$ ）²⁴⁾。また、筆者らの論文を受けたcorrespondenceにおいて、ヨーロッパにおける33例のリツキシマブ併用化学療法群の治療成績について公表しており、3年全生存割合が81%であると報告している²⁵⁾。

これらの後方視的解析の結果は、IVLBCLにお

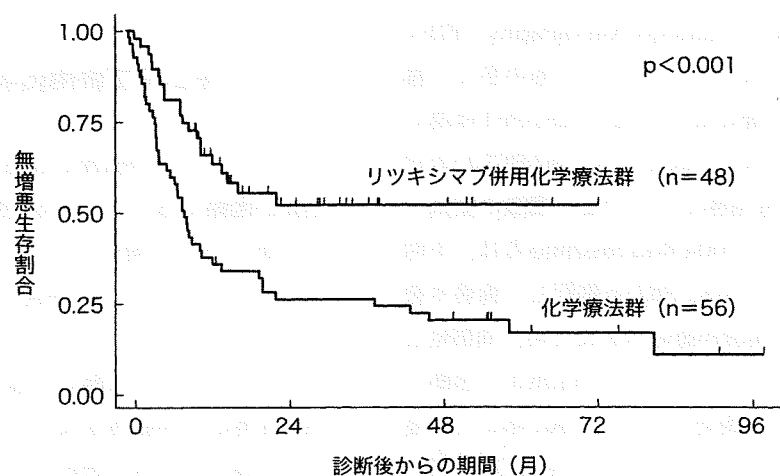


図1 リツキシマブ併用化学療法群と化学療法群の無増悪生存割合の比較（文献23より改変）

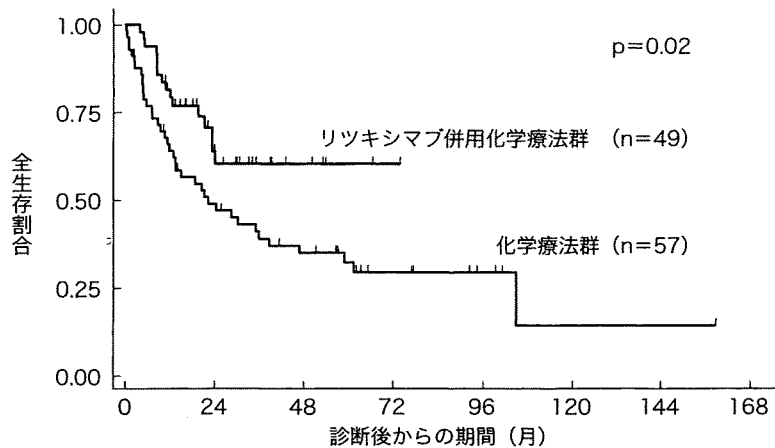


図2 リツキシマブ併用化学療法群と化学療法群の全生存割合の比較 (文献23より改変)

けるリツキシマブ併用化学療法の有用性を示唆しているが、IVL研究会における後方視的解析においては、高い中枢神経再発率が明らかとなっており、高リスクDLBCLと同様に、中枢神経再発が問題となると考えられている。今後の治療戦略の中で、何らかの中枢神経再発に対する治療戦略が必要であろうと考えられているが、適切な治療に関してはまだ、手探りの段階である。

むすび

従来きわめて予後不良であったといわれたIVLBCLも、診断技術の向上とリツキシマブの登場、そして何よりも疾患認識度の向上によって、治療成績が改善してきていると考えられる。非特異的な症状のため、さまざまな診療科に受診する可能性があり、さらに診断においては、様々な臓器生検を必要とするため、他科および病理医との連携が診断率の向上に不可欠であると考えられる。疾患が疑われる際には、他科とも十分な連携の上、診断・治療を進め、さらなる治療成績の向上がはかれることが望まれる。

文献

- 1) Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma, In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008. 252-3.
- 2) Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, et al. A Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. Br Haematol. 2000; 111: 826-34.
- 3) Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the study group in Japan. J Clin Oncol. 2008; 26: 3189-95.
- 4) Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. Blood. 2007; 109: 478-85.
- 5) Gill S, Melosky B, Haley L, et al. Use of random skin biopsy to diagnose intravascular lymphoma presenting as fever of unknown origin. Am J Med. 2003; 114: 56-8.
- 6) Asada N, Odawara J, Kimura S, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular lymphoma.

- large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 1525-7.
- 7) Matsue K, Asada N, Takeuchi M, et al. A clinicopathological study of 13 cases of intravascular lymphoma: experience in a single institution over a 9-yr period. *Eur J Haematol.* 2008; 80: 236-44.
- 8) Le EN, Gerstenblith MR, Gelber AC, et al. The use of blind skin biopsy in the diagnosis of intravascular B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 148-51.
- 9) Kong YY, Dai B, Sheng WQ, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with cutaneous manifestations: a clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of three cases. *J Cutan Pathol.* 2009; 36: 865-70.
- 10) Feldmann R, Schierl M, Sittenthaler M, et al. Intravascular large B-cell lymphoma of the skin: typical clinical manifestations and a favourable response to rituximab-containing therapy. *Dermatology.* 2009; Epub ahead of print.
- 11) Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 571-8.
- 12) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 579-86.
- 13) Hoshino A, Kawada E, Ukita T, et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol.* 2004; 76: 236-9.
- 14) Odawara J, Asada N, Aoki T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluation of intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2007; 136: 684.
- 15) Kitanaka A, Kubota Y, Imataki O, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with FDG accumulation in the lung lacking CT/(67)gallium scintigraphy abnormality. *Hematol Oncol.* 2009; 27: 46-9.
- 16) Yago K, Yanagita S, Aono M, et al. Usefulness of FDG-PET/CT for the diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma presenting with fever of unknown origin and renal dysfunction. *Rinsho Ketsueki.* 2009; 50: 499-502.
- 17) Shimada K, Kosugi H, Shimada S, et al. Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Hematol.* 2008; 88: 149-53.
- 18) Domizio P, Hall PA, Cotter F, et al. Angiotropic large cell lymphoma (ALCL): morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. *Hematol Oncol.* 1989; 7: 195-206.
- 19) DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, et al. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 2573-9.
- 20) Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol.* 2004; 15: 1215-21.
- 21) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346: 235-42.
- 22) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 379-91.
- 23) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 895-902.
- 24) Ferreri AJ, Dognini GP, Bairey O, et al. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008; 143: 253-7.
- 25) Ferreri AJ, Dognini GP, Govi S, et al. Can rituximab change the usually dismal prognosis of patients with intravascular large B-cell lymphoma? *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5134-6; author reply 6-7.