

原 著

リツキシマブ併用化学療法を受けたびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における
改訂国際予後指標の有用性

東京女子医科大学医学部血液内科学（主任：泉二登志子教授）

ミツハシケンジロウ	シセキ	マサユキ	エノモト	ユキ	ワタナベ	アヤ	イシモリ	ノリコ
三橋健次郎	志関	雅幸	榎本	有希	渡邊	彩	石森	紀子
ティン	イエ	シムラ	ハナエ	コダマ	ショウコ	タナカ	ノリナ	イシヤマ
丁	曄	志村	華絵	兒玉	聖子	田中	紀奈	石山みどり
カザマ	ヒロシ	ヨシナガケンタロウ	イマイ	ヨウイチ	モリ	ナオキ	テラムラ	マサナオ
風間	啓至	吉永健太郎	今井	陽一	森	直樹	寺村	正尚
モトジト	シ	コ						
泉二登志子								

(受理 平成25年1月20日)

Usefulness of the Revised International Prognostic Index for Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Treated
with Rituximab-based ChemotherapyKenjiro MITSUHASHI, Masayuki SHISEKI, Yuki ENOMOTO, Aya WATANABE, Noriko ISHIMORI,
Ye DING, Hanae SHIMURA, Shyoko KODAMA, Norina TANAKA, Midori ISHIYAMA, Hiroshi KAZAMA,
Kentaro YOSHINAGA, Yoichi IMAI, Naoki MORI, Masanao TERAMURA and Toshiko MOTOJI

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a heterogeneous disease that presents with various clinical features. The international prognostic index (IPI) was established as a simple scoring system to predict the prognosis of DLBCL patients. However, IPI was unsuitable as a prognostic indicator for DLBCL patients treated with rituximab-based chemotherapy. The revised IPI (R-IPI) is proposed to predict the prognosis of DLBCL patients treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) therapy.

Purpose: The present study aimed to validate the usefulness of R-IPI as a predictor of prognosis in DLBCL patients.

Materials and Methods: We reviewed the clinical records of CD20-positive DLBCL patients treated with R-CHOP or R-CHOP-like therapy between December 2001 and March 2012 at the Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University Hospital. Clinical data were retrospectively analyzed, and the usefulness of the IPI and R-IPI were assessed. The Kaplan-Meier method was used for the estimations of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Results: A total of 177 DLBCL patients were treated with R-CHOP or R-CHOP-like therapies during the study period. The characteristics of the study group were as follows: proportion of male patients, 53.7% (n = 95); median age, 69 years (range: 17–89 years); proportion of patients aged ≥ 61 years, 70.6% (n = 125); proportion of patients with performance status ≥ 2 , 14.1% (n = 25); proportion of patients with increased lactate dehydrogenase levels, 63.3% (n = 112); proportion of patients with ≥ 2 extranodal lesions, 24.9% (n = 44); and proportion of patients with stage III–IV disease, 46.9% (n = 83). The median observation period was 33 months (range: 0–124 months); overall response rate, 89.5% (n = 136), with complete response in 84.2% of patients (n = 128); and 5-year PFS and 5-year OS rates, 61.2% and 76.9%, respectively. The IPI could not distinguish between the 4 risk groups (IPI 5-year PFS: low 84.1%, low-intermediate 54.2%, high-intermediate 34.7%, high 46.7%; IPI 5-year OS: low 89.1%, low-intermediate 84.4%, high-intermediate 66.8%, high 51.9%). However, the R-IPI could distinguish between 3 separate risk groups (5-year PFS: very good 95.0%, good 66.1%, and poor 39.7%; R-IPI 5-year OS: very good 95.0%, good 85.5%, and poor 58.6%).

Conclusions: Our findings showed that the R-IPI might be more useful than the IPI for predicting the prognosis of DLBCL patients treated with R-CHOP therapy.

Key Words: diffuse large B-cell lymphoma, revised international prognostic index, rituximab, chemotherapy

緒 言

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) は本邦の悪性リンパ腫の約 35% を占める最も頻度の高い病型である¹⁾。DLBCL は aggressive non-Hodgkin lymphoma の一病型であるが、臨床所見や生物学的特性は多彩であり、単一の疾患単位ではなく、不均一な集団と考えられている²⁾。

DLBCL に対する化学療法は、1970 年代に開発された CHOP 療法³⁾ (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) が長らく標準治療として行われてきた。しかし、1990 年代に入り、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ (rituximab) が開発され、複数の臨床試験でリツキシマブ併用 CHOP 療法 (R-CHOP 療法) が従来の CHOP 療法を上回る治療成績を示し⁴⁾⁵⁾、DLBCL に対する現在の標準治療となった。

しかし、DLBCL は不均一な集団であるがゆえ、化学療法に対する奏効率や長期治療成績は個々の症例ごとに多様であり、様々な予後規定因子の探索がなされてきた。そのなかでも、国際予後指標 (International Prognostic Index : IPI)⁶⁾ は DLBCL を中心とした aggressive non-Hodgkin lymphoma の予後予測システムとして高く評価され、現在でも広く利用されている。これは独立した 5 つの予後因子 (年齢、臨床病期、performance status (PS)、血清 LDH、節外病変数) についてスコアリングを行い、4 つのリスクグループ (Low, Low-intermediate, High-intermediate, High) に分けるものである。しかし、この IPI は設定当時の aggressive non-Hodgkin lymphoma に対する標準治療である CHOP 療法を主に施行された症例から得られた臨床データに基づき作成されている。このため、近年、現在の標準治療である R-CHOP 療法を受けた DLBCL 症例を対象に IPI の有用性についての検証がなされた。その結果、IPI における 4 つのリスクグループには層別化ができず、3 つのリスクグループ (Very good, Good, Poor) に分別し得ることが判明し、DLBCL に対する新たな予後予測システムとして、改訂国際予後指標 (revised International Prognostic Index : R-IPI) が提唱された⁷⁾。

東京女子医科大学病院血液内科においても、2001 年に本邦でリツキシマブが保険収載されて以来、DLBCL を中心とした B 細胞リンパ腫に対し、積極的に R-CHOP 療法を導入してきた。今回、我々は当

科で R-CHOP 療法を導入した DLBCL 症例を対象に後方視的解析を行い、R-IPI の有用性を検証した。

対象および方法

対象は 2001 年 12 月～2012 年 3 月に当科にて R-CHOP 療法 (もしくは R-CHOP 類似療法) を導入した初発の CD20 陽性 DLBCL 症例である。低悪性度 B 細胞リンパ腫からのトランスフォームや再発例は除外した。また、中枢神経原発 DLBCL や縦隔原発 DLBCL などの特殊な亜型で、R-CHOP 療法 (もしくは R-CHOP 類似療法) 以外の化学療法が行われた症例や高齢・心機能低下などを理由にアンスラサイクリンを含まない化学療法が行われた症例、初期治療後の第一寛解期に自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation : auto-PBSCT) を施行した症例も除外した。患者背景の検討項目は性別、診断時の年齢・原発部位・節外性病変の数・病期・血清 LDH・PS・血清クレアチニン・巨大病変 (腫瘍径 10cm 以上)・B 症状 (発熱・盗汗・体重減少)・骨髓浸潤・血清可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) とした。治療内容として化学療法の種類、追加放射線照射の有無を評価した。IPI は 5 つの予後因子 (年齢 61 歳以上、臨床病期 III～IV 期、PS2 以上、血清 LDH 正常上限以上、節外病変数 2 以上) の該当項目数により、0～1 点を Low risk, 2 点を Low-intermediate risk, 3 点を High-intermediate risk, 4～5 点を High risk と分類した。R-IPI は、同じ 5 つの予後因子を用いて、該当項目数により 0 点を Very good risk, 1～2 点を Good risk, 3～5 点を Poor risk と分類した。治療効果は R-CHOP 療法に追加放射線照射も含めた初期治療終了時の結果を評価し、全奏効率 (overall response rate : ORR) を算出した。患者背景から得られた IPI および R-IPI により分類されるリスクグループ別に無増悪生存期間 (progression free survival : PFS) および全生存期間 (overall survival : OS) の生存曲線を Kaplan-Meier 法にて作成し、log rank test で評価した。PFS は診断から病勢悪化までの期間、OS は診断から死亡もしくは最終観察日までの期間で算出した。また、IPI スコアにおける 5 つの因子について、独立した予後因子としての有用性を再評価するため、5 年 PFS および 5 年 OS を Kaplan-Meier 法で計算し、log rank test で単変量解析を行った。さらに、この 5 つの予後因子を用いて Cox 比例ハザードモデルにより多変量解析を行い、ハザード比を算出した。P < 0.05 を持って有意差ありとした。すべての統計解析

は JMP 9(SAS Institute Japan 株式会社)を用いた。

なお、本研究は厚生労働省が定める「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、診療情報は匿名化したうえで、後方視的なデータを収集・分析するとして、東京女子医科大学の倫理委員会の承認を受けた。

結 果

観察対象は全 177 例で、診断時の患者背景を Table 1 に示す。男性がやや多く(53.7%)、年齢中央値は 69 歳(17~89 歳)で、61 歳以上の高齢者が 70.6% であった。PS が不良な症例(PS 2~4)を 14.1% 含み、進行期症例(III~IV 期)が約半数であった(46.9%)。推定される原発巣としては節性が 58.2% と節外性に比べやや多かった。

初期化学療法としては 166 例(93.8%)が R-CHOP 療法を施行されていたが、11 例(6.2%)は doxorubicin を心毒性の低い pirarubicin へ変更した R-THP-COP 療法を施行されていた。化学療法の総コース数中央値は 6 回で、102 例(57.6%)が 6~8 コースの治療を受けており、限局期などで術後放射線照射を受けた症例は 32 例(18.1%)であった。初期治療(化学療法もしくは追加放射線照射終了後)の効果を評価できた症例は 152 例で、PR 以上の ORR は 89.5% (136 例)、そのうち完全寛解(complete response: CR)の割合は 84.2% (128 例)であった。

全症例の観察期間中央値は 33 ヶ月(0~124 ヶ月)で、PFS 曲線および OS 曲線を Fig. 1 に示す。全症例における 5 年 PFS および 5 年 OS はそれぞれ 61.2%、76.9% であった。

従来の IPI と新しい R-IPI を用いたリスクグループ別の生存曲線(PFS および OS)を Fig. 2 に示す。従来の IPI を用いると、PFS で Low risk を除き、生存曲線の層別化が困難であった(Fig. 2A)。さらに OS でみても、5 年を超えた長期生存を見ると、Low risk と Low-intermediate risk、High-intermediate risk と High risk がそれぞれ交差し、層別化に適していないことが明らかとなった(Fig. 2B)。新しい R-IPI を用いると、PFS および OS とも 3 群が層別化され、従来の IPI と比較し、より正確な予後予測システムとなる可能性が示唆された(Fig. 2C, D)。IPI および R-IPI を用いたリスクグループ別の 5 年生存率を Table 2 に示す。R-IPI を用いた場合の 5 年 PFS は Very good 95.0%、Good 66.1%、Poor 39.7%、5 年 OS は Very good 95.0%、Good 85.5%、Poor 58.6% であった。

観察期間中に死亡が確認された症例は 37 例

Table 1 Patient characteristics

		No	%
All patients		177	
Age at diagnosis	Median	69	
	Range	17-89	
Sex	Female	82	46.3
	Male	95	53.7
IPI factors			
Age	<61	52	29.4
	≥61	125	70.6
Performance status	0-1	152	85.9
	2-4	25	14.1
LDH	Normal	65	36.7
	Elevated	112	63.3
Number of extranodal sites	0-1	133	75.1
	≥2	44	24.9
Stage	I-II	94	53.1
	III-IV	83	46.9
B symptom	(-)	145	81.9
	(+)	32	18.1
Bulky disease	(-)	161	91.0
	(+)	16	9.0
Bone marrow involvement	(-)	158	89.3
	(+)	17	9.6
	Not available	2	1.1
Serum creatinine	Normal	161	91.0
	Elevated	16	9.0
Serum sIL-2 receptor	<2,000	114	64.4
	≥2,000	60	33.9
	Not available	3	1.7
Site of primary lesion	Nodal	103	58.2
	Extranodal	74	41.8

(20.9%)で、原疾患の進行が 26 例(14.7%)と最多であった。治療関連死は 3 例(1.7%)で 2 例が敗血症、1 例が肺炎であった。

IPI スコアにおける 5 つの予後因子についての、5 年 PFS および 5 年 OS の単変量解析の結果を Table 3 に示す。IPI ではこれらの予後因子はすべて独立した予後因子とされているが⁹⁾、今回我々の解析では単変量解析の結果、節外病変数が PFS において独立した予後因子とならないことが示された。また、多変量解析の結果、PFS および OS の双方で、有意差を持って予後因子となるのは、LDH のみであった(Table 4)。

なお、今回の研究では解析から除外したが、同一観察期間内で R-CHOP 療法後の第一寛解期に auto-PBSCT を受けた症例を 14 例認めた。これらの upfront で移植を行った症例には、IPI で Low-intermediate risk 4 例、High-intermediate risk 4 例、High risk 6 例、R-IPI で good risk 4 例、poor risk 10 例が含まれていた。この 14 例においては、観察期間

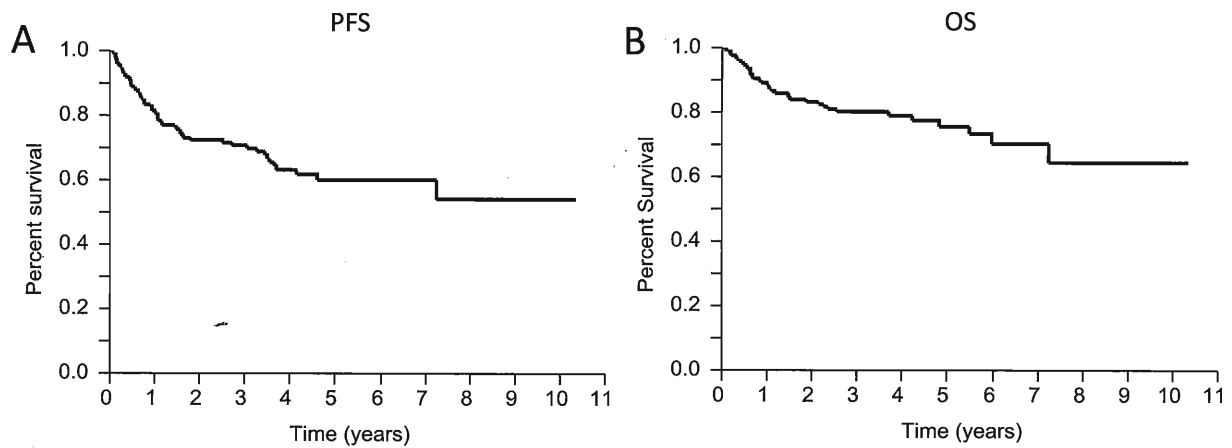


Fig. 1 Overall outcomes
 Progression-free survival (A) and overall survival (B) in 177 DLBCL patients treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) or R-CHOP-like therapies.

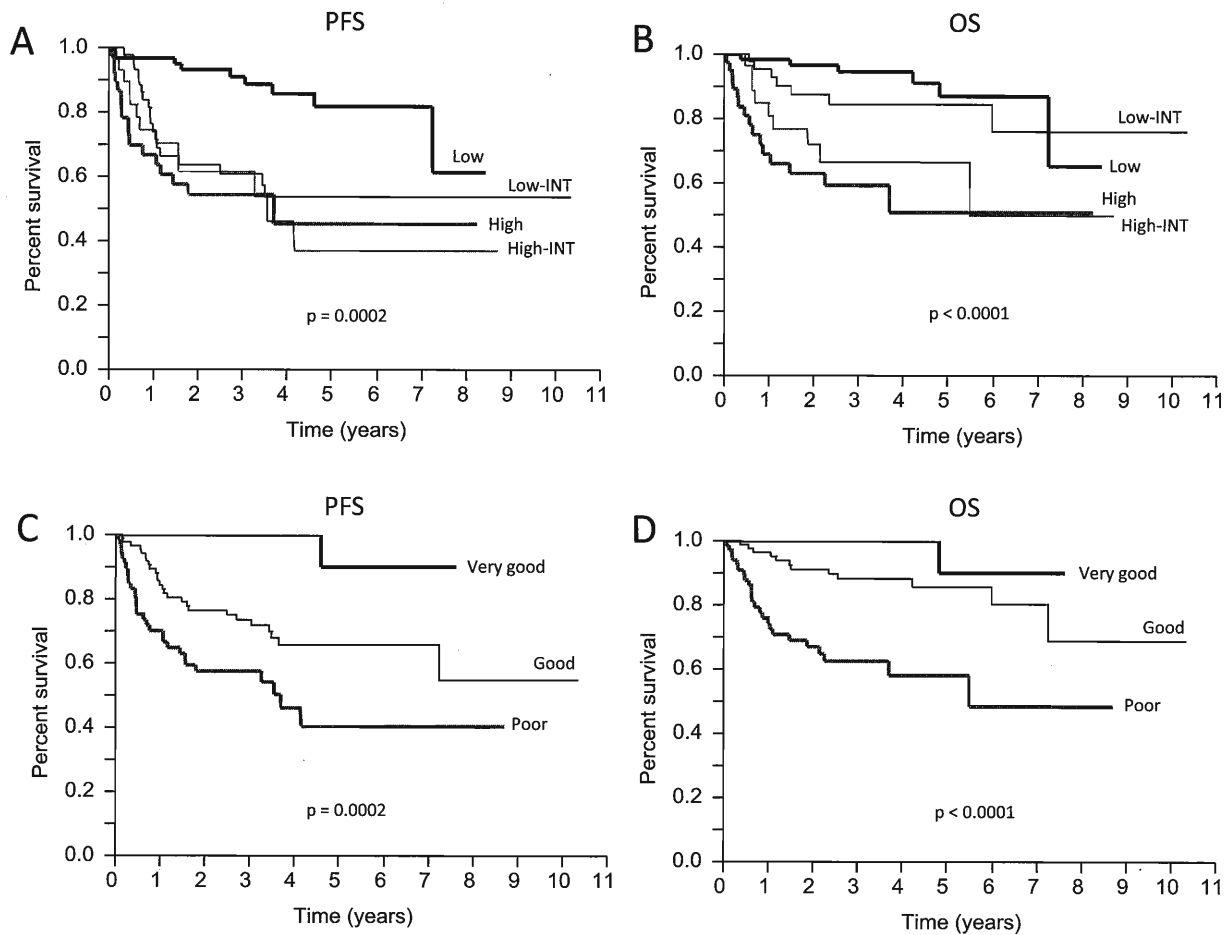


Fig. 2 Outcomes according to the standard international prognostic index (IPI) and the revised international prognostic index (R-IPI)
 Progression-free survival (A) and overall survival (B), according to the standard IPI for 177 patients with DLBCL (low risk: bold black line, low-intermediate risk [low-INT]: black line, high-intermediate risk [high-INT]: gray line, high risk: bold gray line). Progression-free survival (C) and overall survival (D), according to the R-IPI for 177 DLBCL patients (very good risk: bold black line, good risk: black line, poor risk: bold gray line).

Table 2 Outcomes according to the international prognostic index (IPI) and the revised IPI (R-IPI)

	No of IPI factors	No of patients	% Patients	5-year PFS (%)	5-year OS (%)
IPI					
Low risk	0, 1	62	35.0	84.1	89.1
Low-intermediate risk	2	48	27.1	54.2	84.4
High-intermediate risk	3	29	16.4	34.7	66.8
High risk	4, 5	38	21.5	46.7	51.9
Revised IPI					
Very good	0	20	11.3	95.0	95.0
Good	1, 2	90	50.8	66.1	85.5
Poor	3, 4, 5	67	37.9	39.7	58.6

Table 3 Univariate analysis of the IPI factors in DLBCL patients treated with R-CHOP

	5-year PFS (%)	p	5-year OS (%)	p
Age				
<61	75.8		90.9	
≥61	54.5	0.0404	70.6	0.0099
Performance status				
0-1	63.9		80.6	
2-4	46.4	0.0033	53.9	0.0002
LDH				
Normal	87.5		93.2	
Elevated	44.4	<0.0001	66.9	<0.0001
Number of extranodal sites				
0-1	63.2		80.5	
≥2	54.4	0.3352	64.5	0.0423
Stage				
I-II	72.1		84.7	
III-IV	48.4	0.0029	68.3	0.0054

DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, IPI: International Prognostic Index

R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone,

PFS: progression free survival, OS: overall survival

Table 4 Multivariate analysis of the IPI factors in DLBCL patients treated with R-CHOP

Characteristics	PFS			OS		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age						
≥61 vs <61	1.19	0.59-2.54	0.6305	2.19	0.91-6.10	0.0808
Performance status						
2-4 vs 0-1	1.18	0.81-3.79	0.1441	2.25	0.96-4.98	0.0608
LDH						
Elevated vs Normal	6.42	2.61-19.37	<0.0001	2.92	1.14-9.01	0.0240
Number of extranodal sites						
≥2 vs 0-1	0.63	0.83-1.32	0.2201	0.83	0.37-1.83	0.6354
Stage						
III-IV vs I-II	1.32	0.67-2.61	0.4222	2.00	0.90-4.63	0.0880

DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, IPI: International Prognostic Index

R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, PFS: progression free survival, OS: overall survival

内に再発を1例で認めたものの、全例が観察期間中生存していた。

考 察

これまでDLBCLを中心とした aggressive non-Hodgkin lymphoma に対する優れた予後予測システムとして、IPI が広く用いられてきた。これは大規模国際共同プロジェクトから見出された予後予測システムとして1993年に発表された⁶⁾。この時の解析対象は1980年代に当時の標準治療である doxorubicin 含有多剤併用化学療法(主にCHOP療法)が施行された aggressive non-Hodgkin lymphoma 症例であった。IPIでは、全生存率に及ぼす独立した5つの予後因子(年齢、臨床病期、PS、血清LDH、節外病変数)についてスコアリングをおこない、4つのリスクグループに分けることができる。これらの5年OSをみると、Low risk 87%、Low-intermediate risk 51%、High-intermediate risk 43%、High risk 26% となり、4群の予後が明確に層別化された。しかし、1990年代に入り、抗CD20モノクローナル抗体のリツキシマブとCHOP療法を併用したR-CHOP療法がこれまでのCHOP療法を上回る治療成績を示し^{4,5)}、現在の標準治療となった。このため、R-CHOP療法を受けたDLBCLにおける予後予測システムとしてのIPIの有用性を検証する必要があった。これを受けて、2007年にSehnらはR-CHOP療法を施行したDLBCLを対象にIPIの有用性の検証を行い、その結果、従来のIPIのスコアリングでは4つのリスクグループの生存曲線は明確に層別化できないことを明らかにし、新たに層別化可能なスコアリングシステムとして、R-IPIを提唱した⁷⁾。R-IPIによれば、4年PFSでVery good 94%、Good 80%、Poor 53%、4年OSでVery good 94%、Good 79%、Poor 55%となり、3群の予後が明確に層別化される。ただし、この報告はBritish Columbia大学単施設で行われた比較的少数(全365例)かつ短期間の後方視的解析から導き出されたものであり、その有用性について確固たる評価は得られていない。今回、当科においてR-CHOP療法を施行したDLBCL全177症例を用いた後方視的解析により、Sehnらの報告と同様、従来のIPIではリスクグループの層別化ができず、R-IPIにより明確に層別化され、R-IPIの有用性が示された結果となった。このことから、本邦においてもR-CHOP療法を用いたDLBCLの予後予測システムとしては、今後はIPIではなく、R-IPIを用いることが適していると考えられる。

今回の解析で、これまで当科でR-CHOP療法を施行したDLBCL症例は、年齢中央値69歳、61歳以上の症例が70.6%、LDHが上昇していた症例が63.3%であった。これはSehnらの報告(年齢中央値61歳、61以上の症例51%、LDH上昇症例55%)と比較し、より高齢で腫瘍量の多い症例を含んでいると考えられるが、R-IPIのすべてのリスクグループで当科の症例の5年OSが、Sehnらの報告の4年OSを上回る成績であった(Very good 95.0% vs 94%、Good 85.5% vs 79%、Poor 58.6% vs 55%)。Sehnらの報告では4年PFSと4年OSに大きな変化がなく、それぞれの生存曲線もほぼ同じ曲線を描いており、再発したのちの救援療法による長期的な治療効果がわずかであったことが示唆される。一方、当科の症例で5年PFSと5年OSを比較すると、Good 66.1%、85.5%、Poor 39.7%、58.6%であり、OSがPFSを上回っている。この理由は明確ではないが、R-CHOP療法で再発した症例でも積極的に救援療法を行い、第二・第三寛解を目指すことにより、その結果として長期生存率を改善した要因が考えられる。特にGood riskではこの改善効果が高いことがPFS曲線とOS曲線を比較すると明らかである。しかし、Poor riskではその改善効果はわずかで、6年OSで50%を下回る成績(48.4%)になっている。

DLBCLの予後不良例に対する治療戦略については、初期化学療法に引き続きauto-PBSCTを施行することで、治療成績の改善を期待する試みがなされてきた。リツキシマブ併用化学療法が導入されたのちも、IPIでHigh-intermediateおよびHigh riskの症例を対象にリツキシマブ併用化学療法に引き続きauto-PBSCTを施行し、5年OSで74%という良好な成績が報告されている⁸⁾。今回の研究では解析対象外としたが、当科では同一観察期間内に、R-IPIでGood risk 4例、Poor risk 10例を含む14例に対し、R-CHOP療法に引き続きauto-PBSCTが行われ、観察期間内の再発1例、死亡例なしという、少数例の報告ではあるものの非常に良好な成績が得られていた。このような結果から、R-CHOP療法を受けたDLBCL症例においても、R-IPIでPoor riskに該当するような予後不良例に対しては、第一寛解期に積極的にauto-PBSCTの施行を検討する必要があると考えられる。

前述のようにDLBCLは不均一な集団と考えられ、IPIだけでなくBCL2⁹⁾やBCL6¹⁰⁾の発現の有無、Germinal type(germinal center B cell like, activated

B cell like)¹³⁾など様々なバイオマーカーが独立した予後予測因子として報告されてきた。しかし、リツキシマブ併用化学療法が導入されたのち、これらのバイオマーカーのほとんどが再評価により独立した予後因子でなくなったと報告されている^{12)~14)}。このような状況において、R-IPIは従来のIPIスコアと同じ簡便な検査のみで容易にDLBCLの予後を予測し得るという点で臨床的にも非常に意義深い。しかし、今回我々の解析において、IPIによる予後の層別化が困難となった理由は明らかでない。単変量解析の結果から rituximab の導入により、IPIスコアのうち、節外病変数が独立した予後因子ではなくなり、多変量解析でLDHのみが有意な予後因子となることが示された。これらのことから、IPIスコアのうち節外病変数やその他の因子が、層別化に適した予後因子として十分に機能しなくなり、5つの予後因子を用いて細かく4群に分けるIPIでは層別化ができず、3群に分けるR-IPIにより層別化がなされた可能性が考えられる。このように、rituximabの導入によりDLBCLにおける従来の様々な予後因子の意義は大きく変化したと考えられる。今後、R-CHOP療法を受けたDLBCL症例における、より適した予後予測システムを見出すため、さらに多くの因子を用いた大規模な前向き研究により検証することが望まれる。

結 論

R-CHOP療法を受けたDLBCL症例における予後予測システムとしてR-IPIがIPIより有用であることが示された。

リツキシマブ併用化学療法が導入されたのちも、R-IPIにおけるPoor risk群は予後不良であり、R-CHOP療法を超える新たな免疫化学療法やauto-PBSCTを含む新しい治療戦略の開発が必要である。

開示すべき利益相反状態はない

文 献

- 1) The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* **50**: 696-702, 2000
- 2) Lossos IS: Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **23**: 6351-6357, 2005
- 3) McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE et al: Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination che-

motherapy in malignant lymphoma. *Cancer* **38**: 1484-1493, 1976

- 4) Pfreundschuh M, Trümper 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* **7**: 379-391, 2006
- 5) Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al: Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* **116**: 2040-2045, 2010
- 6) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* **329**: 987-994, 1993
- 7) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* **109**: 1857-1861, 2007
- 8) Dillhuydy MS, Lamy T, Foussard C et al: Front-line high-dose chemotherapy with rituximab showed excellent long-term survival in adults with aggressive large b-cell lymphoma: final results of a Phase II GOELAMS Study. *Biol Blood Marrow Transplant* **16**: 672-677, 2010
- 9) Hermine O, Haioun C, Lepage E et al: Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* **87**: 265-272, 1996
- 10) Lossos IS, Jones CD, Warnke R et al: Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **98**: 945-951, 2001
- 11) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* **403**: 503-511, 2000
- 12) Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C et al: Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* **101**: 4279-4284, 2003
- 13) Winter JN, Weller EA, Horning SJ et al: Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* **107**: 4207-4213, 2006
- 14) Saito B, Shiozawa E, Usui T et al: Rituximab with chemotherapy improves survival of non-germinal center type untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* **21**: 2563-2566, 2007