

造血器腫瘍研究会

縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫に関する 多施設共同後方視的研究

研究計画書

造血器腫瘍研究会代表幹事

小椋 美知則

名古屋第二赤十字病院血液・腫瘍内科

〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2-9

Tel:052-832-1121(代)

Fax:052-832-1130

E-mail: mi-ogura@naa.att.ne.jp

研究代表者

小椋 美知則

名古屋第二赤十字病院血液・腫瘍内科

〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2-9

Tel:052-832-1121(代)

Fax:052-832-1130

E-mail: mi-ogura@naa.att.ne.jp

研究事務局

青木 智広

名古屋第二赤十字病院血液・腫瘍内科

〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2-9

Tel:052-832-1121(代)(内線PHS:65365)

Fax:052-832-1130

E-mail: taoki-cib@umin.net

2012年5月19日 計画書案第1版作成

2012年12月1日 計画書案第1.2版作成

0. 概要

本研究に参加する施設で診断された縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫 (Primary Mediastinal large B-cell lymphoma) の病像、組織学的所見、治療内容、および予後を検討するための後方視的調査研究を実施する。また当研究に引き続いて本研究会で縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫に対する前向き臨床試験を第II相実施する予定である。

0.1 目的

本邦の縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の病態、および生存に影響する治療法と予後因子を明らかにする。

0.2 研究デザイン

多施設共同後方視的調査研究

0.3 対象

本試験参加施設で1985年1月から2012年3月に診断された縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫を対象とする。

0.4 目標症例数

縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫: 可能な限り多数例の集積を目標とする

0.5 研究期間

研究代表者施設IRB承認日より2013年5月31日までとするが、研究の進捗状況・追加検討の必要性・解析結果の解釈などに時間を要すると判断した場合にはその延長などを含めた変更申請を適宜提出する。

0.6 問い合わせ先

研究事務局

青木 智広

名古屋第二赤十字病院血液・腫瘍内科

〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2-9

Tel: 052-832-1121 (代) (内線PHS: 65365)

Fax: 052-832-1130

E-mail: taoki-cib@umin.net

1. 背景と研究計画の根拠

縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫は、若年女性(発症年齢中央値35歳)に好発し、非ホジキンリンパ腫の2~4%を占め、2008年のWHO分類では、びまん性大細胞型リンパ腫(Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL)から独立して分類された疾患であり、DLBCLとは、臨床学的、免疫組織学的、遺伝学的な特徴が異なる。腫瘍は、胸腺組織に由来して前縦隔に限局していることが多く、しばしば巨大病変で肺、胸膜、心膜などの周辺臓器に浸潤するが、他の臓器や骨髄への浸潤はまれである¹⁻⁵。臨床症状としては、縦隔腫瘤に伴う上大静脈症候群、横隔神経麻痺などを来すこともある¹⁻³。腫瘍細胞は、形態的にも細胞遺伝学的にも症例毎に多様な表現形を示す^{1,2,6-9}。軽度の繊維化を背景として淡明な胞体を有する中型~大型細胞からなり、Reed-Sternberg細胞(RS細胞)様の細胞を認め、ホジキンリンパ腫(HL)との鑑別が困難なこともある^{9,10}。免疫マーカーとしては、CD19,CD20,CD22,CD79a、PAX5が発現し、基本的に免疫グロブリンの発現はみない。CD30が80%以上の症例で発現するが、その発現はHodgkinリンパ腫と比較して弱く、CD15は時折発現する程度である。^{1,7,8}IRF4/MUM1やCD23、BCL6もしばしば陽性となるが、CD10の発現はまれである^{7,8,11,12}。免疫グロブリンの蛋白レベルでの発現はないが、遺伝子再構成は検出され¹³。REL遺伝子の増幅を認め¹⁴、遺伝子発現パターンはホジキンリンパ腫のRS細胞に近似する発現をする¹⁰。BCL2,BCL6,MYC遺伝子の再構成はほとんど認めない¹⁵。

治療は、DLBCLの治療に準じてR-CHOP療法などの多剤併用化学療法が行われているが、形態学的な多様性と同様に予後も様々であり標準的治療法は確立されていない。また、DLBCLにおいて、縦隔病変の有無が予後不良因子であるとする報告もあり¹⁶、High Risk患者では、up frontでの自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法などが試みられることもある^{17,18}。初回治療としては、多くの他のB細胞悪性リンパ腫と同様に、RituximabのCHOPに対する上乗せ効果を示唆する報告も最近散見されるが¹⁹⁻²¹、最初に報告されたR-CHOP療法の成績はメソトレキセート(MTX)を含むレジメンより劣る結果であり⁴、MTXを含むレジメンにおいてはRituximabの上乗せ効果は証明されていない。メソトレキセート大量療法においてはその有害事象も問題となる²²。これらの治療での長期生存の成績は70-80%程度であるが^{5,19,22,23}、一方で再発後の治療成績は非常に悪く、再発後の有効な治療法を示した論文は、同種造血幹細胞移植を含んだ大量化学療法の報告が一報あるのみである^{22,24}。それに加えて、CNS再発の頻度が他の悪性リンパ腫と比較して高いことも問題となる²⁵。

また、R-CHOP療法などのアントラサイクリン系ベースの治療後には、縦隔の局所再発のRiskを考慮し、放射線の地固め療法が行われることが多く、若い患者が多い当疾患において、その場合の遅発性の二次発癌や心毒性がしばしば問題となる。こうした傾向を踏まえ、学会報告レベルでは、Rituximabを含むDA-EPOCH-R療法で、放射線療法を併用せずに、有望な成績もいくつか報告されている。²⁶また、本邦でもR-CODOX-M/IVAXの有効性を評価する小規模な前向き臨床試験が行われている。IELSGでは、R-CHOP療法後の地固め療法としての放射線治療をPETの結果に応じて加えるかどうか決定し、成績を比較する前向き臨床試験なども進行中である。

このように他の通常のDLBCLとは臨床的にも異なる経過を示す本疾患ではあるが、本邦からの大規模な報告は今までにない。単施設からのDataではあるが、本邦における縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の予後が、欧米と異なる可能性も示唆されており²⁷、本邦における縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の病像を明らかにする必要がある。また、aggressiveリンパ腫の予後予測モデルであるInternational prognostic index (IPI) やAge-Adjusted IPIが予後を反映しない可能性も指摘されており²⁸、独自の予後因子の検討が必要とされている。

本研究では、後方視的解析により、本邦における縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の病態を明らかにする。治療法による予後の違いを解析することで、今後本邦で行われる臨床試験を考える上で重要な情報が得られることを期待する。

2. 本研究の目的

本研究では以下の点を明らかにすることを目的とする。

- (1) 臨床疫学的調査により、縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の病像を明らかにする。
- (2) 化学療法実施例での化学療法の内容を調べ、各々の治療法における治療効果および再発様式を明らかにする。
- (3) 縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫における放射線療法、造血幹細胞移植の実施状況を調べ、生存率に対する放射線療法、造血幹細胞移植の影響を明らかにする。
- (4) PETが施行されている症例では、PETの意義に関しても検討を行う

3. 患者選択の基準

参加施設で1985年1月から2012年3月に診断された縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫を対象とする。縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の定義としては、縦隔を最大病変とするDLBCLとする。PMLBLとHLとの鑑別が困難な症例に関しても、調査の対象とする。

4. 研究方法

4.1 概要

参加施設に該当する縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の症例があるか否か、本研究に協力できるかの調査用紙を配付する(一次調査)。該当症例がある場合、二次調査に協力できると答えた施設に、症例毎に情報を調査するための調査用紙を送付する(二次調査)。事務局は収集したデータを解析し、公表する。

4.2 患者登録、臨床情報収集の手順(参加施設に必要な手順)

参加予定施設: 造血器腫瘍研究会参加施設(7.6章)およびその他の協力施設

- (1) 一次調査用紙にて症例の有無を登録する。
- (2) 該当症例がある場合、本研究の実施の承諾を施設長に得る。必要に応じ施設の倫理委員会(機関審査委員会)に提出し、研究実施の承認を得る。
- (3) 二次調査用紙に症例のデータを入力、調査用紙をメールで送付、または郵送する。

4.3 本研究で収集する臨床データ

調査票に以下の項目を記載する。ただし、記載項目の一部が欠落していても登録は可能とする。

4.3.0 登録情報

施設名、症例番号

4.3.1 診断時の臨床データ

年齢、性別、先行疾患の有無、診断名、診断日、病期、Performance status (ECOG)、末梢血白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、血清LDH値、血清アルブミン値、sIL-2R値、血清β2ミクログロブリン値、B症状の有無、末梢血腫瘍細胞数、骨髄中腫瘍細胞割合、免疫形質(フローサイトメトリーおよび免疫染色)、病変部位、縦隔病変長径、

PET所見(実施例のみ)、染色体検査所見(実施例のみ)、生検に関する情報

4.3.2 化学療法・抗体療法・放射線療法に関して収集するデータ

化学療法・抗体療法・放射線療法を実施した例では、診断日、治療開始日、rituximabの投与の有無や化学療法の内容、放射線療法の詳細、施設での治療効果判定、寛解日、再発の有無、再発日、再発・増悪部位、治療後の画像所見

4.3.3造血幹細胞移植に関して収集されるデータ

実施の有無、実施日、移植時期、移植の種類、幹細胞源、HLA一致度、前処置強度

4.3.4予後に関するデータ

生死、最終確認日(死亡日)、最終確認日での寛解状態、死亡した場合は死因

4.4病理組織標本写真

収集可能な例では、初発時の生検標本提出標本(可能な限り未染標本15枚、またはブロック検体)もしくは顕微鏡撮影像を収集する。標本には登録各施設で付与した本研究独自のID番号を記入し、写真は匿名化されているものとする。病理診断パネルにより症例の病理学的評価を行う。

4.4.1.資料の保存及び使用方法並びに保存期間

資料の保存、管理は、縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫に関する多施設共同後方視的研究 研究事務局が行う。既染色標本、残ブロックに関しては、中央診断終了後、一ヶ月を目処に返却予定とする。未染色標本に関しては、縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫に関する多施設共同後方視的研究 研究事務局が管理をし、各施設より要請があれば、貸し出しを行う。

4.4.2.研究終了後の資料の保存、利用の方法(他の研究機関への利用の可能性よ予測される研究内容を含む)

未染色標本に関しては、縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫に関する多施設共同後方視的研究 研究事務局が管理を行い、予後や診断と関係する項目に関して、免疫染色やFISHなどの検査を適宜追加で検査を行うことも行うことも検討する。研究計画書で定めた目的以外の用途には用いない。

4.5.解析の方法

回収した調査票から、主に以下の点について解析する。

- (1) 縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の診断時の臨床像を明らかにする。
- (2) 縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の治療法の実施状況とその効果を検討する。
- (3) 縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の生存率、また生存に寄与する予後因子を検討する。

4.6.研究期間

研究代表者施設IRB承認日から2013年5月31日までとするが、研究の進捗状況・追加検討の必要性・解析結果の解

積などに時間を要すると判断した場合にはその延長などを含めた変更申請を適宜提出する。

4.7. 目標症例数

縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫として、できる限り多くの症例集積を目標とする

5. 参加者への説明同意とデータの匿名化

5.1. 倫理委員会(機関審査委員会)での承認

本研究は、後ろ向き調査研究であり文部科学省、厚生労働省によって作成された「疫学研究の倫理指針」(平成14年6月17日作成、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成19年8月16日全部改正)に従って実施される。本研究は「疫学研究」に当たり、その実施においては施設長の承認が必要である。

本研究は主たる研究実施施設である名古屋第二赤十字病院の倫理委員会に審査申請を行い、承認を得てから実施する。患者個人情報が匿名化されている既存資料のみを用いた観察研究であるため、上記「疫学研究の倫理指針」に基づき、参加施設では倫理委員会での審査・承認は必要とせず、施設長の承認のみで研究に参加することが可能である。各参加施設での審査申請の要否は各施設の判断に委ねる。

5.2. 登録に際しての患者の同意が不要であることについて

本研究は、治療介入を行わない「観察研究」で既存資料のみを用いた研究であるため、「疫学研究の倫理指針」に則り、患者個人に対する同意取得は必須とされていない。

ただし、病理標本の提出を行う施設に関しては、本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年度文部科学省・厚生労働省告示)における「人体から採取された試料を用いる研究」の「資料の採取が侵襲性を有しない場合」(第3-1-(2)-①-イ)に属する。病理標本の提出を行う各施設は対象者から個別のインフォームド・コンセントをうけることが原則となるが、「インフォームド・コンセント等の簡略化等に関する細則」に則って、インフォームド・コンセントを簡略化あるいは免除する。包括同意を行っている施設は包括同意をもってインフォームド・コンセントの取得とする。また、各研究機関の規定・運用に従い、ホームページへの情報公開等の必要な処置を行う。包括同意を行っていない施設においても、各研究機関の規定・運用に従い、造血器腫瘍研究会ホームページへの情報公開等の必要な処置を行い、倫理的配慮を徹底する。「インフォームド・コンセントを受けない場合において、当該研究の実施について公開すべき事項に関する細則」に則り、情報公開の内容は以下の通りとする。

- ・ 当該研究の意義、目的、方法
- ・ 研究機関名
- ・ 保有する個人情報に関して、利用目的の通知、個人情報の開示、内容の訂正等、個人情報の利用の停止又は消去、個人情報の第三者への提供の停止に関する求めに応じる手続き
- ・ 保有する個人情報に関して、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報
- ・ 利用目的の通知開示又は求められた措置をとらない理由の説明を行うことができない場合は当該事項及びその理由

5.3. 個人情報の取り扱いについて

データとして収集される患者識別番号に関しては、各病院で付与される患者IDをデータとして提供できない施設においては(例えば、患者IDを個人情報として取り扱うため、別に匿名化が必要と判断する施設など)、患者ごとに登録時に本研究独自の患者識別番号を付与して調査票に記入する。

5.4. 患者の利益と不利益

この試験では治療介入を行わない。実地医療の結果を調べる後ろ向き観察研究であり、本試験に参加することによる患者の利益、不利益はともにない。

6. 本研究終了後の公表(論文化、学会発表等)について

本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。論文著者は、研究計画策定と症例登録数を考慮して造血器腫瘍研究会幹事会で決定する。学会発表についても同様とする。

7. 研究組織

7.1. 研究グループ

本研究は造血器腫瘍研究会、および、木下班;「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班(飛内班)の「難治性リンパ腫小班」を中心とした、本研究の趣旨に賛同した国内研究者との共同研究である。

7.2. 研究代表者

小椋 美知則

名古屋第二赤十字病院血液・腫瘍内科

〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2-9

Tel:052-832-1121(代)

Fax:052-832-1130

E-mail: mi-ogura@naa.att.ne.jp

7.3 研究事務局

青木 智広

名古屋第二赤十字病院血液・腫瘍内科

〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2-9

Tel:052-832-1121(代)(内線PHS:65365)

Fax:052-832-1130

E-mail:taoki-cib@umin.net

7.4. 造血器腫瘍研究会代表幹事

小椋 美和則 (名古屋第二赤十字病院)

7.5. 造血器腫瘍研究会幹事(五十音順)

安藤 潔 (東海大学医学部)

大西 一功 (浜松医科大学)

小椋 美和則 (名古屋第二赤十字病院)

鏡味 良豊 (JA愛知厚生連 豊田厚生病院)

木下 朝博 (愛知県がんセンター中央病院)

鈴木律朗 (名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学)

谷本 光音 (岡山大学病院)

張 高明 (新潟県立がんセンター新潟病院)

永井 宏和 (国立病院機構名古屋医療センター)

7.6. 病理診断パネル

中村 栄男 (名古屋大学病院検査部)

7.7. 造血器腫瘍研究会参加施設

- ・札幌北榆病院
- ・新潟県立がんセンター新潟病院
- ・東京慈恵会医科大学附属病院
- ・都立駒込病院
- ・東海大学医学部附属八王子病院
- ・東海大学医学部附属病院
- ・同愛会小澤病院
- ・浜松医科大学附属病院
- ・JA愛知厚生連 安城更生病院
- ・名鉄病院
- ・名古屋第一赤十字病院
- ・国立病院機構名古屋医療センター
- ・名古屋市立大学病院
- ・トヨタ記念病院
- ・JA愛知厚生連 江南厚生病院
- ・大津赤十字病院
- ・京都府立医科大学附属病院
- ・岡山大学医学部・歯学部附属病院
- ・国立病院機構南岡山医療センター
- ・国立病院機構九州がんセンター
- ・国立病院機構熊本医療センター
- ・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属病院
- ・東京医科歯科大学附属病院
- ・北里大学病院
- ・佐賀大学医学部附属病院
- ・横浜市立大学附属市民総合医療センター
- ・藤沢市民病院
- ・JA愛知厚生連 豊田厚生病院
- ・西尾市民病院
- ・弘前大学病院
- ・東北大学大学院医学系研究科
- ・群馬大学医学部附属病院
- ・順天堂大学医学部附属順天堂医院
- ・東京医科大学病院
- ・東京慈恵会医科大学附属第三病院
- ・海老名総合病院
- ・秦野赤十字病院
- ・静岡県西部浜松医療センター
- ・名古屋大学医学部附属病院
- ・社会保険中京病院
- ・名古屋第二赤十字病院
- ・愛知県がんセンター
- ・藤田保健衛生大学病院
- ・愛知医科大学病院
- ・大垣市民病院
- ・滋賀県立成人病センター
- ・福井大学医学部附属病院
- ・岡山市立市民病院
- ・愛媛大学医学部附属病院
- ・埼玉医科大学国際医療センター
- ・公立陶生病院
- ・帯広厚生病院
- ・神奈川県立がんセンター
- ・国立病院機構岡山医療センター
- ・多摩北部医療センター
- ・NTT東日本関東病院
- ・横浜市立大学附属病院
- ・福岡大学病院
- ・公立学校共済組合 中国中央病院
- ・筑波大学病院

8. 文献

1. Barth TF, Leithauser F, Joos S, et al: Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? *Lancet Oncol* 3:229-34, 2002
2. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *Am J Surg Pathol* 20:877-88, 1996
3. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al: Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol* 15:1646-53, 1997
4. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al: Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 17:123-30, 2006
5. Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M, et al: Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica* 86:187-91, 2001
6. Paulli M, Strater J, Gianelli U, et al: Mediastinal B-cell lymphoma: a study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases. *Hum Pathol* 30:178-87, 1999
7. Pileri SA, Gaidano G, Zinzani PL, et al: Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol* 162:243-53, 2003
8. Pileri SA, Zinzani PL, Gaidano G, et al: Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 44 Suppl 3:S21-6, 2003
9. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al: Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 29:1411-21, 2005
10. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al: Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 198:851-62, 2003

11. Calaminici M, Piper K, Lee AM, et al: CD23 expression in mediastinal large B-cell lymphomas. *Histopathology* 45:619-24, 2004
12. de Leval L, Ferry JA, Falini B, et al: Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma: evidence for derivation from germinal center B cells? *Am J Surg Pathol* 25:1277-82, 2001
13. Leithauser F, Bauerle M, Huynh MQ, et al: Isotype-switched immunoglobulin genes with a high load of somatic hypermutation and lack of ongoing mutational activity are prevalent in mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 98:2762-70, 2001
14. Weniger MA, Gesk S, Ehrlich S, et al: Gains of REL in primary mediastinal B-cell lymphoma coincide with nuclear accumulation of REL protein. *Genes Chromosomes Cancer* 46:406-15, 2007
15. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al: The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 102:3871-9, 2003
16. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al: Advanced Stage, Increased Lactate Dehydrogenase, and Primary Site, but Not Adolescent Age (≥ 15 Years), Are Associated With an Increased Risk of Treatment Failure in Children and Adolescents With Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of the FAB LMB 96 Study. *J Clin Oncol* 30:387-393, 2012
17. Cairoli R, Grillo G, Tedeschi A, et al: Efficacy of an early intensification treatment integrating chemotherapy, autologous stem cell transplantation and radiotherapy for poor risk primary mediastinal large B cell lymphoma with sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 29:473-7, 2002
18. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al: Front-Line Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: The GEL-TAMO Experience. *ASH Annual Meeting Abstracts* 108:3056-, 2006
19. Ahn HK, Kim SJ, Yun J, et al: Improved treatment outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma after introduction of rituximab in Korean patients. *Int J Hematol* 91:456-63, 2010
20. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al: Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 22:664-70, 2011

21. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, et al: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Oncologist* 17:239-49, 2012
22. Fietz T, Knauf WU, Hanel M, et al: Treatment of primary mediastinal large B cell lymphoma with an alternating chemotherapy regimen based on high-dose methotrexate. *Ann Hematol* 88:433-9, 2009
23. Martelli M, Stefoni V, Cabras G, et al: Rituximab Combined with M/VACOP-B and Radiotherapy in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBCL): A Prospective Italian Phase II IIL Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 108:4697-, 2006
24. Nath SV, Seymour JF: Cure of a patient with profoundly chemotherapy-refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: role of rituximab, high-dose therapy, and allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 46:1075-9, 2005
25. Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, et al: CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 17:2479-85, 1999
26. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al: Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBL) Outcome Is Significantly Improved by the Addition of Rituximab to Dose Adjusted (DA)-EPOCH and Overcomes the Need for Radiation. *ASH Annual Meeting Abstracts* 106:929-, 2005
27. Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanimoto K, et al: Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a single-institution clinical study in Japan. *Int J Hematol* 79:465-71, 2004
28. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al: Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol* 130:691-9, 2005