

# びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の診断と治療 — 最近の知見を中心に

血液・腫瘍内科

中 川 雅 史

Diffuse large B-cell lymphoma :Recent advances in diagnosis and therapy

Department of Hematology Oncology

Masashi Nakagawa

**Key words :** びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 分子遺伝学的分類, 治療のエビデンス, 新規治療薬

## 1. はじめに

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は, 悪性リンパ腫の中で最も多い病型である。本邦の悪性リンパ腫の 80% 以上を B 細胞リンパ腫が占め, そのうち DLBCL がほぼ半数の 40% を占める。日本での 2019 年の悪性リンパ腫の罹患数約 34,100 人から算定すると, 1 年間におよそ 14,000 人が DLBCL に罹患すると推定される。DLBCL は, 生理学的に成熟 B 細胞が存在するあらゆる臓器で発生しうる。すなわち, 表在・深部のリンパ節, 扁桃腺, 脾臓などのリンパ組織から, 消化管, 肝, 腎, 肺, 骨から脳, 精巣・卵巣, 皮膚に至るまであらゆる臓器や器官に発生し, 比較的急速な増殖スピードを有するため, 早期に臓器や機能を障害し多彩な症状を伴って発症する。また DLBCL は, 近年の microtip などの解析技術の進歩により分子遺伝学的な理解が進み, 多様な分子遺伝学背景を有する不均一な疾患群の集合体でもあることが判明している。

まず, DLBCL に対する現在の診断とエビデンスに基づく治療方針を整理し, 続いて最近登場した分子標的治療薬を主とする新規治療薬や, 現在開発中で今後臨床の場に登場するであろう薬剤について紹介する。

## 2. DLBCL の分類と診断

DLBCL の診断は, 生検組織から病理免疫組織化学的に大型の B 細胞由来の腫瘍細胞がびまん性に増殖している像を確認することで得られる。同時に, 生検検体から得られる flow-cytometry や FISH 法による染色体異常の情報も診断補助として有用である。他の悪性腫瘍と同様に国際的な診断分類として WHO 分類が用いられているが, 2017 年版 WHO 分類からは, diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL, NOS) の中に germinal center B-cell subtype (GCB 型) と activated B-cell subtype (ABC 型) が初めて設定され, これまで DLBCL の中に含まれていた T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma, primary DLBCL of the central nervous system, primary cutaneous DLBCL, leg type, EBV-positive DLBCL, NOS がその他の亜型として独立して収載されるようになった<sup>1)</sup>。また, 従来 DLBCL として診断されていたいわゆる double-hit lymphoma や double-expressor lymphoma の一部は, WHO 分類 2017 では DLBCL から外れ, high-grade B-cell lymphoma, NOS あるいは high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements と分類され, 大幅な改変がなされた。

2000年に公表されたDLBCLの網羅的遺伝子発現解析に関する論文によりDLBCLは、その細胞起源に着目してGCB型とABC型に分類されるようになった<sup>2)</sup>。この分類が重要なのは予後に影響する点で、標準的化学療法で治療を行った場合5年無増悪生存率は、GCB型が74%に対してABC型が40%と後者が予後不良であることが明らかになり、その後の治療法開発に大きな影響をもたらした。microtipを用いた遺伝子発現によるGCB型とABC型の分類は一般病院では施行しがたいが、その代替法として2004年にHansらにより提唱されたCD10, BCL6, MUM1,bcl-2の4種類の免疫染色によるGCB型とそれ以外のnon-GCB型とする分類が広く用いられていて、当センターでもルーチンで採用いただいている<sup>3)</sup>。

最近では、次世代シーケンサーの普及により、DLBCL症例の全エクソン解析を多数例で行うことが可能となり、GCB型ABC型の両者に共通する遺伝子異常と、それぞれに特徴的な遺伝子異常が明らかとなり、DLBCLにおける遺伝子異常のほぼ全貌が明らかにされるに至った<sup>5)</sup>。すなわち、2018年に提唱されたNIHグループとDana-Farberグループよりの遺伝子異常に基づく分子遺伝学的分類である<sup>6,7)</sup>。

やや詳しい内容になるが、NIHグループは、DLBCLをMYD88変異とCD79B変異に特徴づけられるMCD type, EZH2変異とBCL2転座で特徴づけられるEZB type, NOTCH1変異で特徴づけられるN1 type, BCL6 fusionとNOTCH2変異で特徴づけられるBN2 typeの4つのtypeに分類した。一方、Dana-Farberグループからは、分子遺伝学的サブタイプとしてC1からC5の5typeの分類が提唱された。両者は異なるコホートから作成されたにもかかわらず本質的には同じであり、両者の分類に共通する普遍性が示唆された。すなわち、NIHグループのMCD typeはDana-FarberグループのC5に、EZB typeがC3に、BN2 typeがC1に相当などである。さらに2020年にNIHグループは、TP53不活化に特徴づけられるA53 (C2相当)、SGK1変異とTET2変異に特徴づけられるST2 (C4相当)を加えた分類を提唱した。これらの遺伝子変異は種々のシグナル伝達経路の恒常的な活性化に関係していて、それらのシグナル伝達経路のkey enzymeを阻害する薬剤を開発すれば化学療法のさらなる治療効果増強が期待できると提唱されており<sup>8)</sup>、今後これらの分子遺伝学的分類に従って個々の患者の治療方針を選択するようになる時代の到来が予想される。

### 3. 初発DLBCLの治療

2000年代初頭に抗CD20抗体rituximab (R)を従来のCHOP療法に併用したR-CHOP療法の有用性が示されて以来<sup>9)</sup>、R-CHOP療法がDLBCLの標準治療となつて久しいが、残念ながらその状況は現在も大きくは変わっていない。この間、さらなる治療成績の改善を求めて種々の試みがなさ

れたが、明確にR-CHOPを上回る治療レジメンは確立していないのである。DLBCLの治療に関して現時点で得られているエビデンスを、限局期と進行期に分けて整理してみる。

#### 3-1. 限局期DLBCLの治療

DLBCLにおける限局期とは、臨床病期I期および放射線照射が一照射野で設定可能なII期を指す。日本血液学会による最新の造血器腫瘍診療ガイドラインでは限局期DLBCLに対する標準治療は、R-CHOP療法6～8コース(カテゴリー1)かR-CHOP療法3コース施行後にinvolved field radiation therapy (IFRT)を追加するcombined modality treatment (CMT)(カテゴリー2A)であり、実臨床では、施設の方針や個々の患者の病状に合わせてどちらかの治療選択がされている(Fig.1)<sup>10)</sup>。エビデンスとして最初に得られた臨床試験は、SWOG (Southwest Oncology Group)のS8736試験で、限局期中高悪性度リンパ腫に対してCHOP療法3コース+IFRTとCHOP療法8コースが比較され、治療成績ではCHOP療法3コース+IFRT群がCHOP療法8コース群を上回った<sup>11)</sup>。しかし、長期成績では照射野外からの晩期再発が多く認められたことにより、無増悪生存割合(PFS)および全生存割合(OS)のいずれにおいてもCMT群の優位性は示されなかった<sup>12)</sup>。同じくSWOGにより行われた限局期アグレッシブB細胞リンパ腫で予後不良因子を有する群を対象にした別の試験では、R-CHOP療法3コース+IFRTの治療成績は4年PFSで88%、4年OSで92%と良好であったが、R-CHOPを用いても依然として晩期再発が認められ、前述のS8736試験と比較しても必ずしも良好な治療成績が得られない結果となった<sup>13)</sup>。そのほか、CMTについては7cm以上の巨大病変を有しない限局期DLBCLを対象に行われた非劣性試験があるが、EFSおよびOSのいずれについても化学療法群がCMT群に対して劣らないことが示された<sup>14)</sup>。ただし、巨大病変を有する患者についてはIFRTの有用性が示され、IFRTは限局期DLBCLにおいて一定の意義を有するものと考えられている<sup>15)</sup>。

そもそも、他の固形ガンに比較すると限局期DLBCLの症例は多くなく、大規模な第3相試験で明確なエビデンスを得るのは決して容易ではない。限局期DLBCLにおいて、①CMTが良いのか化学療法が良いのか②化学療法の至適コース数はいくつか、という疑問点ですら明確な答えは得られていないのである。

現時点では、

- ①化学療法可能な症例では全例R-CHOPスタイルの化学療法6クール完遂を目指し、終了後にFDG-PETにて治療効果判定を行なう
- ②PET陰性で残存がなく、当初巨大病変がなければ治療終了する
- ③巨大病変があった例ではPET陰性でもRTを追加を検討

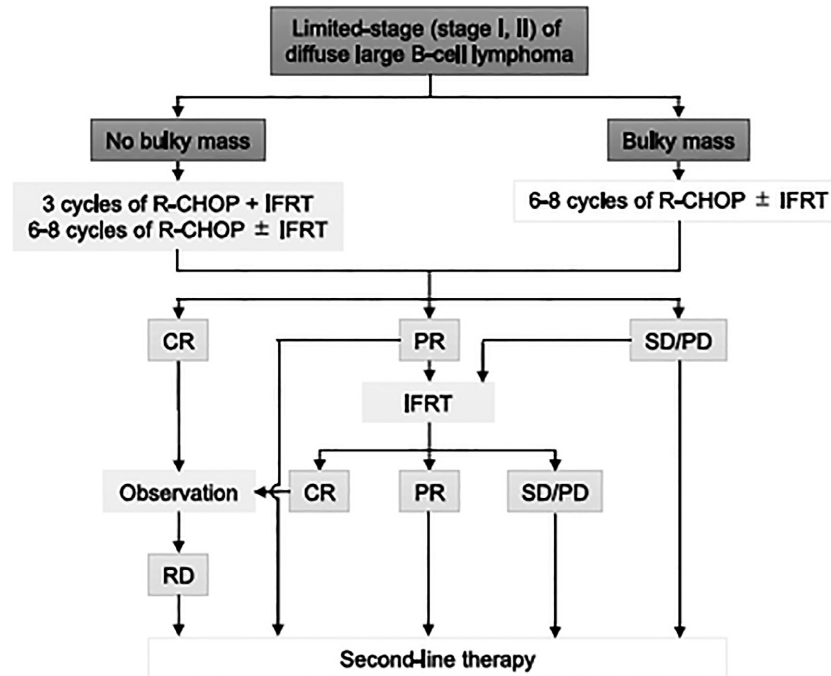


Fig.1 限局期 DLBCL の治療アルゴリズム. 日本血液学会のガイドライン  
Int J Hematol. 2019; 110: 131-146.

する

④年齢や合併症・副作用などでR-CHOP6クール完遂できない例では、途中で放射線治療に移行する。

実際の診療では、このように個々の患者の病状や背景も考えながら治療選択を行っている現状である。

### 3-2. 初発進行期 DLBCL の治療

進行期 DLBCL とは、臨床病期Ⅲ期、Ⅳ期もしくは、臨床病期Ⅰ期Ⅱ期でB症状あるいは巨大病変を有する場合を指し、標準治療はR-CHOP療法6ないし8コースである（カテゴリー1）（Fig.2）<sup>10</sup>。これは、60～79歳の比較的高齢者のDLBCL患者を対象にしたランダム化比較試験によりR-CHOP療法8コースの治療成績がCHOP療法8コースのそれを大きく上回ったこと<sup>9,17</sup>、さらにRICOVER-60試験により、R-CHOP療法6コースでも十分な治療成績が得られることが示されたことに基づく<sup>18</sup>。R-CHOP療法が登場して20年あまり経過し、この間種々のレジメンとの比較検討がなされたが、生存に関して有意に優れていることが証明されたレジメンはほとんどなく、唯一R-ACVBPレジメンでの60歳未満でIPI低リスク群を対象とした場合だけである<sup>9</sup>。しかし、R-ACVBP療法についても複雑なスケジュールの割には毒性の強いことから、一般臨床で広く用いられるに至っていない。14日おきに投与を繰り返す治療強度を高めたR-CHOP-14療法と従来の21日おき

のR-CHOP-21療法についても、2つの比較試験においてEFSやOSに差がなく、R-CHOP-21療法が依然として標準療法であると位置づけられている<sup>20,21</sup>。R-CHOP療法6コースか8コースのどちらが至適かについても、先ほど述べた理由により大規模な第3相試験を行うことはなかなか難しく、近年はR-CHOP療法6コースが実際の診療でも多く選択されるようになってきている。

当科では、種々の合併症を持つ高齢者DLBCL患者が多く、70歳以上ではR-CHOP療法にかえR-THP-COP療法6クールを標準治療として採用しているが、その根拠は本邦において両者を比較した小規模な非劣勢試験の結果に基づいている。

R-CHOP療法により、多くの患者で治療が得られる一方で、およそ10%程度の患者は完全寛解に至らず<sup>9,18</sup>、さらに寛解後の再発ケースを含めるとおよそ30～40%程度の患者が難治性となり生命にかかわることとなる。R-CHOP療法導入後の20年間に、R-CHOP療法の限界を克服しようとさまざまな試みがなされた。その多くのレジメンの中で着目されたのは、dose adjusted (DA)-EPOCH-R療法である。

#### ① DA-EPOCH-R

DLBCLの一亜型である縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫に対する第Ⅱ相試験において良好な治療成績を示したため<sup>23</sup>、DLBCLにおいてもR-CHOP療法の治療成績

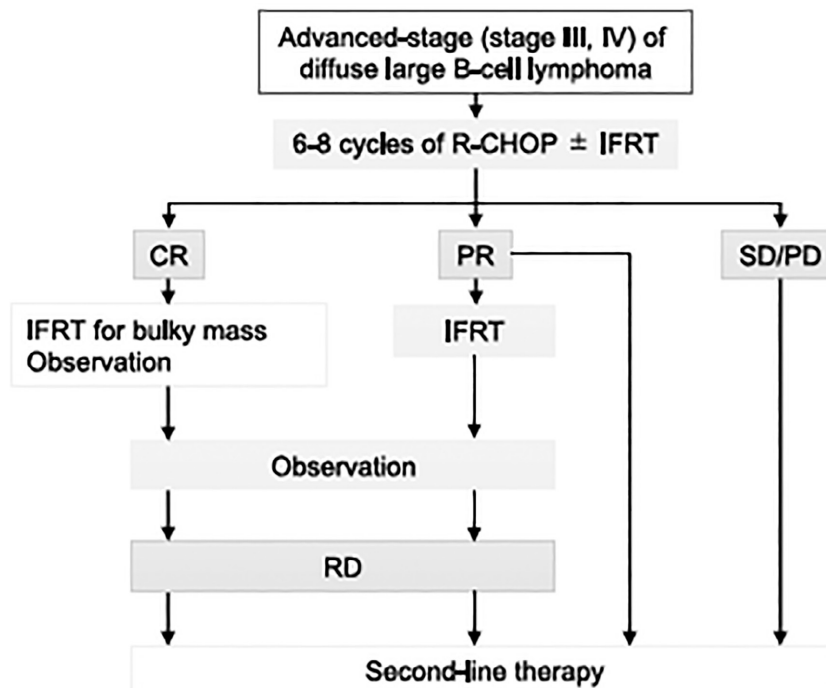


Fig.2 進行期 DLBCL の治療アルゴリズム 日本血液学会のガイドライン  
Int J Hematol. 2019; 110: 131-146.

を上回ることが期待されたが、R-CHOP 療法 6 コースと DA-EPOCH-R 療法 6 コースの比較試験では、ポジティブな結果は得られず<sup>24)</sup> 標準療法とは判断されなかった。かろうじて同試験のサブグループ解析において、予後判定因子である IPI の高リスク群に対して、DA-EPOCH-R 療法の方が優れていることが示唆されたのみである。本邦で行われた PEARL5 試験や double-hit lymphoma や double-expressor lymphoma での治療成績に示されるように<sup>25, 26)</sup> 一部の病型では、R-CHOP 療法よりも DA-EPOCH 療法が有用である可能性が示唆されているが、DA-EPOCH-R 療法が標準的とは言えない現状である。実診療でもこのレジメンは難治性病型に対して広く使用されているが、どのような病型において真に有用であるのかについては今後明らかにされるべき課題である。

## ② obinutuzumab

抗 CD20 抗体についても、rituximab に続く第 3 世代の抗体医薬として Fc 部分の糖鎖を改変し抗体依存性細胞傷害活性を強化した obinutuzumab (ガザイバ G) が開発された。しかし、低悪性度 B 細胞リンパ腫を対象とした比較試験においては、G 併用化学療法 + G 維持療法は R 併用化学療法 + R 維持療法に対して治療成績で上回ったが<sup>27)</sup>、R-CHOP 療法と G-CHOP 療法との比較試験では R-CHOP 療法を上回ることができなかった<sup>28)</sup>。

## ③ シグナル伝達阻害剤

バイオマーカーに着目した治療戦略として、ABC 型が GCB 型と比較して予後不良であることに基づき<sup>2)</sup> ABC 型の特徴である B 細胞受容体から NF- $\kappa$ B に至るまでの B 細胞の増殖シグナル経路を標的とした種々の新薬開発が行われた。免疫調節薬である lenalidomide レブラミド、ブルトン型チロシキナーゼ阻害薬である ibrutinib イムブルピカ、プロテアソーム阻害薬である bortezomib ベルケードである。これら薬剤はすでに血液領域の他の悪性腫瘍に保険適応となっている薬剤である。non-GCB 型あるいは ABC 型を対象にして R-CHOP 療法にそれぞれの薬剤を加えた治療法と従来の R-CHOP 療法とを比較する第 III 相試験が行われたが、一部の試験のサブ解析において有用性が示唆されたものの<sup>29)</sup> いずれの試験も基本的には有用性が証明されない結果となった<sup>30, 31)</sup>。

## ④ polatuzumab vedotin

2022 年 8 月抗 CD79b 抗体 polatuzumab と細胞毒 vedotin を結合させた医薬複合体である polatuzumab vedotin (ポライビー Pola) が、Pola 併用 R-CHOP 療法と R-CHOP 療法との比較試験の結果その有用性が示され、初発 DLBCL に対する新規治療薬として承認された<sup>32)</sup>。



#### 4. 再発・難治性 DLBCL に対する治療

再発・難治例では、まず救援化学療法を何クールか行い、65歳以下で奏効が得られた場合自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を行う可能性を探ることになるが、一方、66歳以上の高齢者であれば、大量化学療法は危険性が高く救援化学療法に奏功を期待することになる<sup>10)</sup>。

救援化学療法では、キードラッグがアントラサイクリン系からプラチナ系薬剤であるシスプラチンやカルボプラチンに変更される。すなわち、シスプラチンと高容量キロサイドを含めたE-SHAPやDHAP、ゲムシタビンを含有するGDP、エンドキサンに代わってイフォマイドを用いたICEなどが代表的である。しかし、いずれのレジメンを用いても再発・難治例での奏効率は20～30%程度と高くなく<sup>33)</sup>年齢や合併症の制約などから自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法が適応となるケースはさらに限定的となり、実臨床での治療成功例は極めて少数例にとどまる現実である。古典的な殺細胞性抗がん剤を基幹とする抗がん剤では、効果が限定的なのに対して毒性が強く、研究開発は新たな機序による治療薬へと向かっている。

#### 5. 再発・難治 DLBCL に対する新規薬剤

##### ① polatuzumab vedotin

先ほど述べた新たな医薬複合であるPolaが、再発・難治性DLBCLに対しての新たな選択肢として、2021年5月に本邦で承認された。Polaは、再発・難治性DLBCL患者を対象にしたランダム化第Ⅱ相臨床試験において、完全奏効割合がBR群17.5%に対してPola-BR群40%の成績を示し、PFSやOSでもPola-BR群が有意に良好であることが証明された結果である<sup>42)</sup>。

##### ② CAR-T

再発・難治性DLBCLに対する新たな選択肢として抗CD19 CAR-T療法が注目されている。(Fig.3)本邦でも抗CD19 CAR-T製剤として、2019年にtisagenlecleucel(キムリア)が承認されたあと、2021年にaxicabtagene ciloleucel(イエスカルタ)とlisocabtagene maraleucel(ブレヤンジ)が相次いで承認された。(Fig.4)再発・難治性DLBCLを対象とした各々のpivotal studyにおいて、最良完全奏効割合は、各々40%、58%、59%、最良奏効割合は52%、83%、80%ときわめて優れた結果であった<sup>34-37)</sup>。キムリアの長期成績についても、フォローアップ期間の中央値40ヶ月の時点で50%生存期間は11.1ヶ月であっ

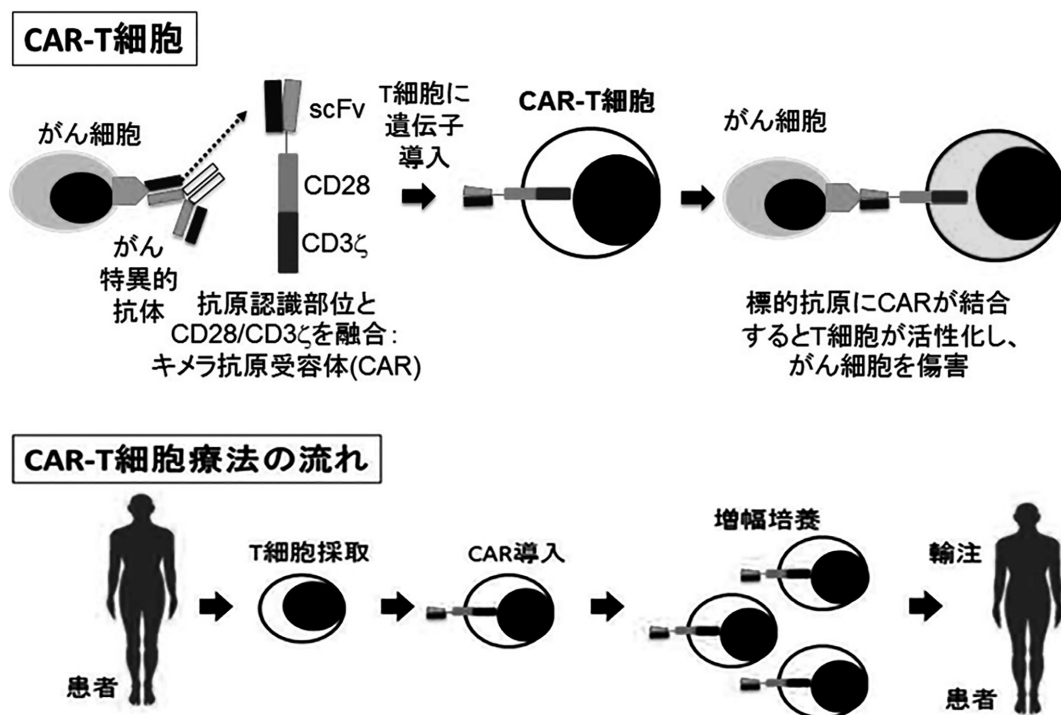


Fig.3 CAR-T細胞療法の概要

がん細胞に発現される抗原認識部位とCD28/CD3を融合したキメラ抗原受容体遺伝子ベクターを作成しT細胞に遺伝子導入した後細胞を培養し増殖したあと患者に輸注する

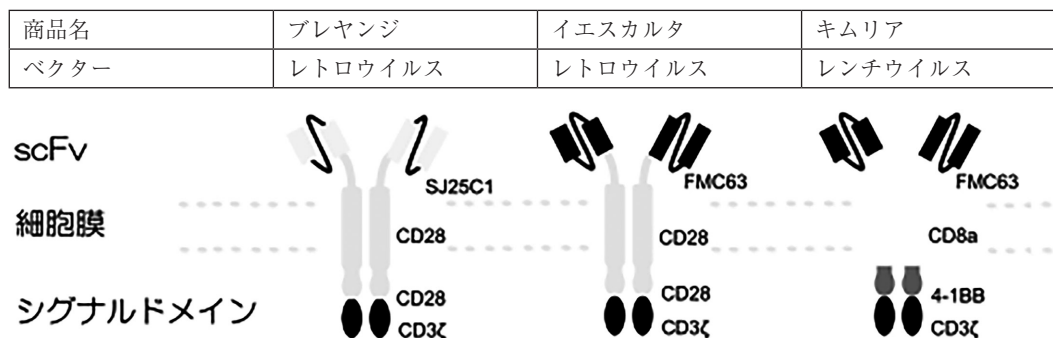


Fig.4 日本で保険承認されている CD19 抗原をターゲットとする CAR-T 細胞製剤  
それぞれ抗原受容体の特性や細胞内シグナルドメインに特徴がある

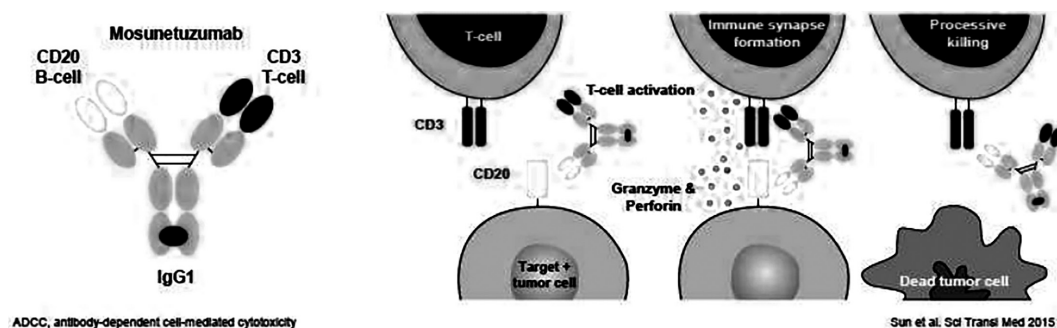


Fig.5 bispecific 抗体

一つの抗体分子の抗原認識部位に、抗 CD20 と抗 CD3 両方の抗原認識部位を有する。生体内では、ターゲットである B 細胞腫瘍と細胞障害性 T 細胞を物理的に近接させることでより強力な殺細胞効果を得る

だが、1年、2、3年全生存割合は、各々 48.2%、40.4%、36.2%と良好であり、治療効果が認められた場合にはその効果が長期間持続することが示され、難治性 DLBCL においても治癒に至る可能性が明らかにされた<sup>38)</sup>。イエスカルタやブレヤンジについても同様の傾向が示され、概ね 50%程度の患者において治療効果が長期間持続することが示されている。本邦でも保険収載後全国各地の指定された拠点病院から良好な治療効果が報告されつつあり、実臨床での経験も蓄積してきている<sup>39-41)</sup>。キムリアとイエスカルタについては、2nd ラインとしての自家移植との比較試験である BELINDA 試験や ZUMA-7 試験も進行中である。免疫反応や神経毒性など CAR-T 療法に特徴的な有害事象をいかにマネージメントし対処法を標準化するかという課題はある。何より 1 回の治療費が数千万円ときわめて高額な治療法であることから医療財政的に社会的同意も必要であり、これら薬剤の今後の位置づけについては、さらなる検討が必要である。

### ③ bispecific 抗体

DLBCL を対象とした新規抗体医薬として期待される

薬剤として bispecific T-cell engager (BiTE) がある (Fig.5)。CD20/ CD3 BiTE である mosunetuzumab は<sup>43)</sup>、CD20 により腫瘍細胞である B 細胞と、CD3 により抗腫瘍活性を担う T 細胞を物理的に engage させる治療薬である。再発・難治性 DLBCL に対して単剤でも治療効果を発揮し、さらに CHOP 療法との併用である M-CHOP 療法において、再発・難治例に対して 7 例中 6 例に治療効果を示し 5 例では完全奏効が得られた (GO40515 試験)。未治療 DLBCL に対しては、27 例のうち全奏効割合は 96%、完全奏効割合は 85%と報告されている<sup>44)</sup>。また、80 歳以上の高齢者あるいは 60～79 歳の通常の化学療法の適応とならない高齢者に対しても、単剤での治療効果も確認されていて<sup>45)</sup> 今後の進展が期待されている。

### ④ 抗 CD19 抗体

Tafasitamab は、Fc 部分を修飾し Fc  $\gamma$  受容体に対する親和性を強化した抗 CD19 抗体である。移植非適応の再発・難治性 DLBCL を対象とした tafasitamab と lenalidomide との併用療法の単群第 II 相試験 (L-MIND 試験) において、フォローアップ期間中央値 13.2 ヶ月の

時点で、全奏効割合は60%完全奏効割合は43%であった<sup>46)</sup>。この試験結果を受けて、Tafasitamabは2020年7月にFDAに迅速承認された。本邦でも今後 tafasitamab の導入が計画され、再発・難治性の非ホジキンリンパ腫を対象に臨床試験が始まっている。

#### ⑤ bcl-2 阻害剤

B細胞のシグナル伝達にかかわる bcl-2 に対する分子標的薬としては、本邦で既に慢性リンパ性白血病に承認されている venetoclax (ベネトクラクス)があり R-CHOP 療法との併用療法の有効性が報告されている。未治療 DLBCL に対する R-CHOP もしくは G-CHOP と venetoclax の併用療法の比較がなされた<sup>47)</sup>。最近、その臨床試験の成績と historical control との比較した検討が報告された<sup>48)</sup>。70%の患者が venetoclax 治療を完遂し、完全奏効割合は69%、免疫染色における BCL2 陽性例で64%、予後不良が予想される double-expressor lymphoma でも66%であった。フォローアップ期間中央値32.2ヶ月における2年無増悪生存割合は、試験治療群で80%、対象群で67%、BCL2 陽性例や double-expressor lymphoma 例においても試験治療群で優れていた。Grade 3/4 の有害事象や重篤有害事象や治療中止に至る有害事象は試験治療群で多く、好中球減少や血小板減少などの血球減少、感染、嘔気や下痢などの消化器毒性、好中球減少に伴う発熱のいずれも試験治療群で多かった点等毒性が懸念されるところではあるが、今後もその有用性について期待されることである。

## 6. おわりに

DLBCL の診断と治療を中心に、現在の標準療法から開発中の主な薬剤まで概説した。R-CHOP 療法ベースの治療で多くの患者で治癒が得られる一方、同療法で不十分な患者に対しても至適な治療を届けることが肝要である。明らかとなってきた分子遺伝学的知見を背景に新たな治療薬やレジメンが登場してきているが、今後もさらに分子レベルの治験と臨床とを結びつけ、難治例に対してさらに有効な治療開発を続けていく必要がある。

## 文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe E S, Pileri SA, Stein H, Thiele J, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. Lyon, IARC Press; 2017.
- 2) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, JBoldrick JC, Sabet H, Tran T, XYu X et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 403: 503-511, 2000.
- 3) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne R D, Delabie J, Ott G, Muller-Hermelink H K, Campo E, Braziel R M, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 103: 275-282, 2004.
- 4) Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov G V, Cibulskis K, Sivachenko A, Carter S L, Stewart C, Mermel C H, Roberts S A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 499: 214-218, 2013.
- 5) Reddy A, Zhang J, Davis NS, Reddy A, Zhang J, Davis N S, Moffitt A B, Love C L, Waldrop A, Pasanen A, Meriranta L, Karjalainen-lindsberg M-L, et al. Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma. *Cell*. 171: 481-494. e15, 2017.
- 6) Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson C A, Phelan J D, Wang J Q, Roulland S, Kasbekar M, Young R M, Shaffer A L, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 378: 1396-1407, 2018.
- 7) Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd R A, Lawrence MS, Roemer MG, Li A J, Ziepieter M, al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 24: 679-690, 2018.
- 8) Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Ypung RM, Wang JQ, Schmitz R, Morin RD, Tang J, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell*. 37: 551-568. e14, 2020.
- 9) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Neste EV D, Salles G, Gaulard P, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 346: 235-242, 2002.
- 10) Ohmachi K. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. lymphoma-5-diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL, NOS). *Int J Hematol*. 2019; 110: 131-146.
- 11) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan T M, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's

- lymphoma. *N Engl J Med.* 339 : 21–26, 1998.
- 12) Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, Puvvada S D, Persky D, Friedberg JW, Smith SM. Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage diffuse large B-cell lymphoma : final and long-term analysis of southwest oncology group study S8736. *J Clin Oncol.* 34 : 2997–3004, 2016.
  - 13) Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, Leblanc M, McCarty MJ, Rimsza LM, Fisher RI, Miller TP, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma : Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol.* 26 : 2258–2263, 2008.
  - 14) Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, Gressin R, Comillon J, Banos A, Du KL et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 131 : 174–181, 2018.
  - 15) Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Poschel V, Zwick C, Bittenbring J, Mathias H, Wilhelm S, Schubert J, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 32 : 1112–1118, 2014.
  - 16) Poeschel V, Held G, Ziepert M, Wiltzen-Haring M, Holte H, Thurner L, Borchmann P, Viardot A, Soekler M, Keller U, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER) : a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 394 : 2271–2281, 2020.
  - 17) Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, Lofort S, Marit G, Macrom S, Sebban C et al. Longterm 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.
  - 18) Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Pete N, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas : a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 9 : 105–116, 2008.
  - 19) Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Ferme C, Casanovas O, Thieblemont C, Bosly A, Laurent G, Morschhauser F, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B) : an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet.* 378 : 1858–1867, 2011.
  - 20) Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, Pocock C, Kirit P, Ardeschna KM, Radford JA, McMillan A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma : a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 381 : 1817–1826, 2013.
  - 21) Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, Bologna S, Ghesquierens H, Hacini M, Fruchart C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14 : 525–533, 2013.
  - 22) Sehn LH, Congiu AG, Culligan DJ, Gironella M, Yoon DH, Ogura M, Rosta A, Zhu J, Launonen A, Nielsen T, et al. No added benefit of eight versus six cycles of CHOP when combined with rituximab in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma patients : results from the International Phase III GOYA Study. *Blood.* 132 Suppl 1 : 783, 2018.
  - 23) Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg S, Grant C, Wright G, Varma G, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 368 : 1408–1416, 2013.
  - 24) Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, His ED, Maurer MJ, Pederson LD, Polly M-Y, Pitcher BN, Cheson BD, Kahl BS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma : clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 37 : 1790–1799, 2019.
  - 25) Miyazaki K, Asano N, Yamada T, Miyawaki K, Sakai R, Igarashi T, Nishikori M, Ohata K, Sunami K, Yoshida I, et al. DA-EPOCH-R combined with high-dose methotrexate in patients with newly diagnosed stage II–IV CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma : a single-arm, open-label, phase II study. *Haematologica.* 105 : 2308–2315, 2020.



- 26) Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, Shah KA, Whyman JD, Lansigan F, Hernandez-Ilizaliturri FJ, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 124 : 2354-2361, 2014.
- 27) Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, Phillips E, Sangha R, Schlag R, Seymour JF, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 377 : 1331-1344, 2017.
- 28) Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, Abrisqueta P, Demeter J, Flinn I, Hong X, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35 : 3529-3537.
- 29) Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, Patti C, Belada D, Somoilova O, Suh C, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 37 : 1285-1295, 2019.
- 30) Vitolo U, Witzig TE, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W, Ozcan M, Hong X, Zhu J, Jin J, Belda D, et al. ROBUST: first report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R 2 -CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 37 Suppl 2 : 36-37, 2019.
- 31) Davies A, Cummin TE, Barrans S, Maishman T, Mamot C, Novak U, Caddy J, Stanton L, Kazmi-Stokes S, McMillan A, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemioimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 20 : 649-662, 2019.
- 32) Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, Mehta N, Salles G, Haioun C, Munoz J, Chen AI, Kolibaba K, Lu D, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study. *Lancet Oncol*. 20 : 998-1010, 2019.
- 33) Crump M, Leppä S, Fayad L, Lee JJ, Rocco AD, Ogura M, Hagberg H, Schnell F, Rifkin R, Mackensen A, et al. Randomized, doubleblind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 34 : 2484-2492, 2016.
- 34) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jager U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 380 : 45-56, 2019.
- 35) Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 377 : 2531-2544, 2017.
- 36) Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis L, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 20 : 31-42, 2019.
- 37) Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purev E, Maloney DG, Andreadis C, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 396 : 839-852, 2020.
- 38) Jaeger U, Bishop MR, Salles G, Han X, Savchenko A, Rocore N, Orlando E, Knobloch D, Tiwari R, Pacoud LB, et al. Myc expression and tumor-infiltrating T cells are associated with response in patients (pts) with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL) treated with tisagenlecleucel in the Juliet Trial. *Blood*. 136 Suppl 1 : 48-49, 2020.
- 39) Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, Lunning M, Lekakis L, Reagan P et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR T consortium. *J Clin Oncol*. 38 : 3119-3128, 2020.
- 40) Bishop MR, Maziarz RT, Waller EK, Jager U, Westin JR, McGuirk JP, Fleury I, Holte H, Borchmann P, Corral CD, et al. Tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients without measurable disease at infusion. *Blood Adv*. 3 : 2230-2236, 2019.
- 41) Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, Rodig SJ, Chen P-H, Wright K, Lipschitz M, Ritz, J, Kamihara Y, Armand P, et al. Axicabtagene ciloleucel in the non-trial setting:

- outcomes and correlates of response, resistance, and toxicity. *J Clin Oncol.* 38 : 3095- 3106, 2020.
- 42) Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 38 : 155-165, 2020.
- 43) Hosseini I, Gadkar K, Stefanich E, Li EC, Sun LL, Chu Y-W, Ramanujan S. Mitigating the risk of cytokine release syndrome in a phase I trial of CD20/CD3 bispecific antibody mosunetuzumab in NHL : impact of translational system modeling. *NPJ Syst Biol Appl.* 6 : 28, 2020.
- 44) Phillips TJ, Olszewski AJ, Munoz J, Kim TM, Yoon DH, Greil R, Westin J, Jaeger U, Canals M, Chen Phillips TJ, Olszewski AJ, Munoz J, et al. Mosunetuzumab, a novel CD20/CD3 bispecific antibody, in combination with CHOP confers high response rates in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 136 Suppl 1 : 37-38, 2020.
- 45) Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, Abadi U, Holmes H, McKinney M, McCord R, Xie Y, Chen C, et al. Single-agent mosunetuzumab is a promising safe and efficacious chemotherapy-free regimen for elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 136 Suppl 1 : 43-45, 2020.
- 46) Salles G, Duell J, González Barca E, Tournihac O, Jurczak W, Liberati AM, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, Andre M, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND) : a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 21 : 978-988, 2020.
- 47) Zelenetz AD, Salles G, Mason KD, Casulo C, Gouill SL, Sehn LH, Tilly H, Cartron G, Chamuleau MED, Goy A, et al. Venetoclax plus Ror G-CHOP in non-Hodgkin lymphoma : results from the CAVALLI phase 1b trial. *Blood.* 133 : 1964-1976, 2019.
- 48) Morschhauser F, Feugier P, Flinn IW, Gasiorowski R, Greil R, Illes A, Johnson NA, Larouche J-F, Lugtenburg PJ, Patti C, et al. A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 137 : 600- 609, 2021.