

## 特集：Human herpesvirus 8 (HHV-8) とその関連疾患

## 原発性滲出性リンパ腫

## Primary Effusion Lymphoma

四本 美保子<sup>1)</sup>, 北野 喜良<sup>2)</sup>Mihoko YOTSUMOTO<sup>1)</sup> and Kiyoshi KITANO<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 東京医科大学病院 臨床検査医学科<sup>2)</sup> まつもと医療センター 内科<sup>1)</sup> Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University<sup>2)</sup> Department of Internal Medicine, Matsumoto Medical Center

## はじめに

エイズ関連非ホジキンリンパ腫 (AIDS-related non-Hodgkin lymphoma, ARNHL) はエイズ指標疾患として位置づけられている。HAART によって日和見感染症全般は減少傾向であるが、近年、特に悪性腫瘍の合併が増加しており、本邦においても非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) の合併が増加している。NHL のすべての亜型の発生率は HIV 患者で一般人口の 60~200 倍であり、HIV-1 感染者の 5~20% は生涯に NHL を合併する<sup>1)</sup> ため、エイズ関連リンパ腫 (AIDS-related lymphoma, ARL) はその長期予後と規定する重要な因子である。また、今回、別項に取り上げられている別の悪性腫瘍であるカポジ肉腫の致死率が 30% であるのと比較しても、ARL の致死率は 50% と、他のエイズ指標疾患と比較して致死率が高い。ARL はこれまで Epstein-Barr virus (EBV) による日和見リンパ腫と考えられていたが、HAART 時代以降、EBV 陰性症例が増加してきており、現在では本邦の ARL の半数以上が EBV 陰性と推察される<sup>2)</sup>。

本稿では ARNHL の中でも特殊な病態を示し、EBV 以外の ARL の発症機構として human herpesvirus-8 (HHV-8) との関連が注目されている原発性滲出性リンパ腫 (primary effusion lymphoma: PEL) について述べる。

## 原発性滲出性リンパ腫の定義

2008 年 10 月に改訂された WHO 分類 (第 4 版) では HIV 感染関連リンパ腫 (lymphoma associated with HIV infection) の疾患範疇で「HIV 陽性患者により特異的に発症するリンパ腫」に属し、独立して扱われている。同 WHO 分類による PEL の定義は以下のごとくである。「PEL は大細胞型 B 細胞腫瘍で、通常滲出液中に存在し、腫瘍形成を欠く。

例外なく HHV-8 {別名 Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)} と関連し、多くの場合免疫不全下で発症する。一部の PEL 患者では二次性に胸壁などの隣接臓器に固形腫瘍を認めることがある。まれに PEL と区別できない HHV-8 陽性リンパ腫が固形腫瘍として現れることがあり、その場合は体腔外 PEL (extracavitary PEL) と呼ぶ。』<sup>3)</sup>

## 歴史的背景

1995 年に Cesarman らが体腔 (胸水、腹水、心嚢水) に限局した ARNHL において KSHV/HHV-8 DNA を同定した<sup>4)</sup> のに引き続き、1996 年に Nador らがこの腫瘍形成を欠き HHV-8 感染を伴うリンパ腫を、一つの疾患概念として提唱した<sup>5)</sup>。彼らは他に原発巣のある二次性のリンパ腔水症と区別する意味で「原発性滲出性リンパ腫」と呼んだ。2001 年の新 WHO 分類<sup>6)</sup> において PEL という用語は HHV-8 関連原発性滲出性リンパ腫のみを指す (HHV-8 感染を PEL の必須条件とする) こととなった。

## 疫 学

PEL の症例の圧倒的多数は HIV 陽性者で、若年から中年の同性間あるいは両性間の性的接触の男性に多い<sup>5)</sup>。PEL は ARL の中でも稀な疾患であり、イタリアの Simonelli らは、ARNHL 277 例中 PEL は 4% と報告している<sup>7)</sup>。本邦の ARL の報告では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) が 77.9%、バーキットリンパ腫が 7.0%、ホジキンリンパ腫が 3.5% であり、PEL はわずか 1.2% である<sup>2)</sup>。

多くの PEL の症例では HHV-8 の感染が認められ、腫瘍化との密接な関連が指摘されているが、近年、まれに HIV 陰性や、HHV-8 陰性の症例も報告されている。HIV 陰性例では臓器移植後の免疫抑制剤投与例などの医原性免疫不全状態や高齢者などの免疫不全状態を基礎として発症し、日和見リンパ腫の様相を呈している。2006 年までの本邦に

著者連絡先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

2009 年 9 月 14 日受付

における PEL 症例少なくとも 13 例のうち HIV 陰性例が 10 例 (男性 7 例・女性 3 例), うち HHV-8 陰性例が 8 例認められており, HHV-8 陰性 PEL 例は本来の HHV-8 陽性 PEL とは異なる発症病理によると考えられている<sup>8)</sup>。

HHV-8 と共に EBV も検出されることが多い<sup>5)</sup>。

## 病因と発症機序

腫瘍細胞は HHV-8 陽性であり, PEL 発症に HHV-8 感染の関与が強く示唆されている。HHV-8 の潜伏感染タンパク Latency-associated nuclear antigen (LANA) はすべての PEL 細胞に発現しており, PEL 形成において重要な役割を果たしているものと考えられている<sup>9)</sup>。実験的にも, LANA を LANA 自身のプロモーターを使ってトランスジェニックマウスを作成すると, LANA は B 細胞に発現し, B 細胞性リンパ腫が発症する<sup>10)</sup>。LANA は多機能なタンパクであり, (1) HHV-8 DNA を有糸分裂の間染色体につなぎ, HHV-8 エピソームが子孫細胞へ分離するようにすること<sup>11)</sup>, (2) 腫瘍抑制遺伝子 p53, Rb を抑制し, アポトーシスを阻害し, 細胞増殖を誘導すること<sup>12)</sup>, (3) GSK-3 $\beta$  と結合し,  $\beta$ -catenin の細胞質内過剰貯留を誘導することなどが明らかにされており<sup>13)</sup>, LANA は HHV-8 発癌の中心的な役割を果たしている。HHV-8 の他の潜伏感染タンパクである viral cyclin (v-cyclin) は cyclin 依存キナーゼ (CDK-6) と結合し, cdk6 の阻害因子である p27 (KIP1) に結合してリン酸化することで PEL の細胞の増殖を促進する<sup>14)</sup>。また, もう一つの潜伏感染タンパク v-FLIP は IKK $\gamma$  と結合し, nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) の恒常的な活性化を引き起こす<sup>15)</sup>。PEL の増殖はサイトカインとの関連が強く, Interleukin (IL)-6 と IL-10 はリンパ腫産生および PEL 細胞の成長を促進するオートクライン成長因子として作用する<sup>16)</sup>。HHV-8 の増殖関連タンパクである viral IL-6 (vIL-6) は Signal Transducer and Activator of Transcription-3 (STAT-3) の恒常的なリン酸化, 活性化を誘導し, 抗アポトーシス因子である survivin が活性化されることで, 直接的に PEL 細胞の悪性化に関与する<sup>17)</sup>。PEL では HHV-8 の他に EBV が高頻度に検出されるが, 病因との関連は明らかではない。病因の副因子である可能性はある<sup>18)</sup>。

## 臨床症状

症状は PEL がどの体腔に発症するかにより, 呼吸困難, 腹部膨満などの胸水, 腹水, 心嚢水の貯留による症状を主とする。漿膜面に生じるが発症部位としては胸水が最も多く, 次いで腹水, 心嚢水の順となる。まれに, 関節腔や髄膜に発症することもある。通常, 腫瘍細胞は原発した体腔に局限することが多い<sup>5)</sup> が, 胸水および腹水の 2 ヶ所の体腔にリンパ腫細胞が認められた報告もある<sup>19)</sup>。HIV 陽性

PEL の CD4 値の中央値は 84 個/ $\mu$ l と報告されている<sup>5)</sup>。B 症状を呈し, 診断時の患者の全身状態が不良のことが多い。カポジ肉腫との合併例も見られる。

PEL は体腔に分布することを特徴とするが, まれには固形腫瘍を呈することもあり (体腔外 PEL), 消化管, CNS などの節外やリンパ節にも出現する<sup>20)</sup>。

## 診 断

PEL は貯留体腔液でリンパ腫細胞が増殖することを特徴とし, その検出は診断上必須である。サイトスピン標本では, 腫瘍細胞は大型免疫芽球様あるいは形質芽球様から未分化型まで多彩な形態を示し, 核は大型で, 円形ないし一部複数の切れ込みを有し, 明瞭な核小体を有する。細胞質は広く塩基性で, 空胞変性を伴うものもある。核周明庭を有した形質細胞様分化を示すこともある。一部, Reed-Sternberg 細胞に似た形態を示すこともある<sup>3)</sup>。リンパ腫細胞の免疫学的表現型としては, CD45 が陽性であるが CD19, CD20, CD79a などの汎 B 細胞マーカーや surface & cytoplasmic immunoglobulin は陰性である。通常 T/NK 細胞マーカーは陰性であるが, 稀に発現が認められることもある。従って, 細胞系統を決めることが難しいことも多い。しかし, 免疫グロブリン遺伝子再構成が認められることから, B 細胞系のリンパ腫であると考えられている。CD30, CD38, CD71, epithelial membrane antigen などの活性化マーカーおよび CD138 などの形質細胞関連マーカーは通常陽性で, post-germinal center B 細胞であるとされている。

HHV-8 の latent phase infection で発現する latent nuclear antigen-1 ; LANA1 をはじめとするウイルス蛋白質が免疫染色で同定されること, PCR による HHV-8 の証明など, 腫瘍細胞が HHV-8 に感染している証明が診断に有用である。EBV との共感染にもかかわらず, latent membrane protein (LMP1) は陰性である<sup>21)</sup>。

特定の染色体異常は認められない。

また, ホジキンリンパ腫, バーキットリンパ腫, T-リンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma), 未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma : ALCL) などのリンパ腫においては, 滲出液, 特に胸水を頻繁に合併するため, 体腔以外の腫瘍形成するこれらの原発病変の否定が診断のためには必要である。バーキットリンパ腫において腫瘍形成を伴わない胸水貯留をきたすことがあるが, PEL では HHV-8 感染が存在し, バーキットリンパ腫において特徴的な MYC の転座を伴わないことから鑑別可能である。膵胸関連リンパ腫は長期の膵胸の合併があり体腔に腫瘍形成をきたし, HHV-8 のシーケンスを欠くことより鑑別可能である。



図 1 胸部単純写真。両側胸水を認める。

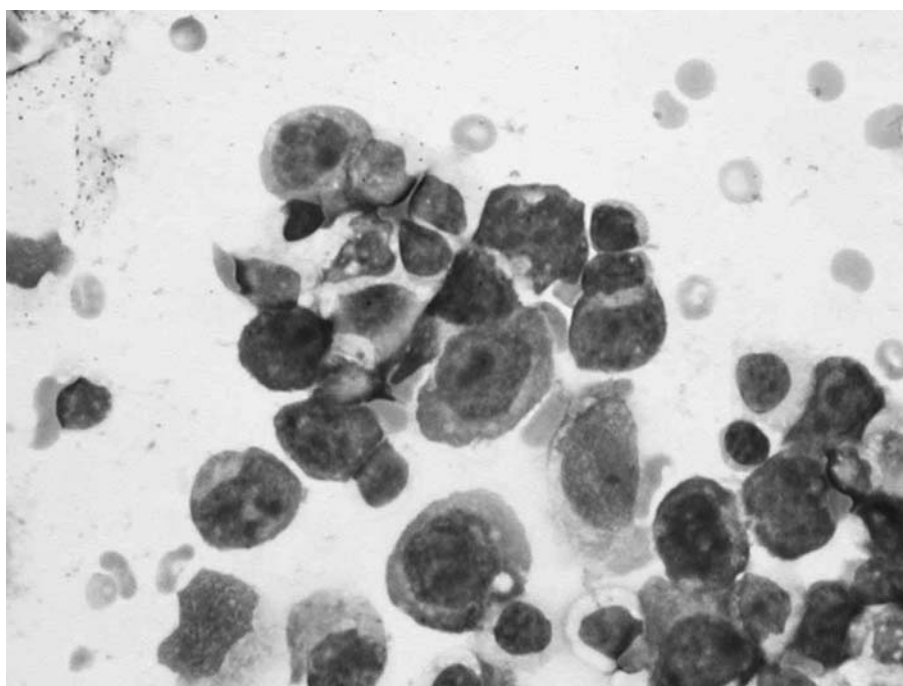


図 2 胸水細胞診所見。大型で核異型が強く核小体の明瞭なリンパ腫細胞を認める。(Giemsa 染色,  $\times 400$ )。同症例では腹水細胞診でも同様の所見を得た。

## 治 療

急激な臨床経過をたどり予後不良であり、無治療での生

存期間の中央値は 2~3 ヶ月である。Nador らは 19 例中 18 例が診断から 12 日~14 ヶ月の間に死亡すると報告しており<sup>9)</sup>、生存期間の中央値は 6 ヶ月未満である。稀少疾患で

あるがため前向き臨床試験が存在せず、まとまった報告が少なく、レトロスペクティブな少数例の報告や症例報告がほとんどで、最適治療法は確立されていない。ARNHLの報告の多くはDLBCLやバーキットリンパ腫など、より頻度の高い組織型のものであり、その結果をこの特異な臨床症状と病因を有するPELに適用できるかは明らかでない。HAART時代以前はアントラサイクリンを含んだ多剤併用化学療法にも関わらず、治療結果は満足いくものではなかった。HAART時代になりARLの予後が有意に改善され全身性NHLでは1年生存率が66%となった<sup>22-24</sup>。HAARTによる予後の改善はPELでも同様であるが、PELにおける改善はDLBCLにおけるそれを下回る。

化学療法を行わずHAARTのみでPELが寛解したという報告が複数あり<sup>25-27</sup>、ウイルス学的に有効なHAARTによる免疫の構築はPELの治療として有効であることが示唆される。そのため、HAARTの開始、または継続を支持療法として行うことは、HIV陽性PEL症例において治療を開始する際、推奨される。

CHOP療法等の化学療法のPELに対するエビデンスは少ない。有効率が40~50%であるが寛解を維持できず、生存期間の中央値は5~6ヶ月とされる。

単施設からのレトロスペクティブな報告では、10症例中5例でCHOP-like regimenによる化学療法およびHAARTを行い、うち2例はCRで平均生存期間は16ヶ月、1例ではHAARTのみの治療で14ヶ月のフォローで生存、3例では化学療法のみで3ヶ月生存、1例は無治療で2週間で死亡、と報告されており、HAARTはHAARTおよび化学療法を施行した患者と同等の治療成績であり、化学療法のみ患者よりはるかに良い結果であった。CHOP-like regimenのCR率は42%、生存期間の中央値は6ヶ月と報告される<sup>7</sup>。別の多施設の28例のレトロスペクティブな報告では、17例が化学療法およびHAARTを受け、8人がCR、生存期間の中央値は6.2ヶ月、1年生存率は39.3%であり、CHOP療法のみを受けた2例ではCRに入らず6週以内に死亡と報告されている<sup>28</sup>。また、別のレトロスペクティブな報告では、CHOP療法およびメトトレキサート大量療法を7例で行っている。5例は化学療法およびHAARTを受け、3例がCRに入り、40ヶ月のフォローで生存、2例は化学療法のみを受け、1例はCRに入ってからHAARTを開始し、78ヶ月のフォローで生存、もう1例は22日で死亡、と報告されている<sup>29</sup>。一般には胸水貯留例でのメトトレキサート投与は副作用増強のため勧められない。

同じくHHV-8が病因であるカポジ肉腫の治療薬であるliposomal doxorubicinは、少なくとも緩和効果は認められ毒性が少ない。

HIV陰性HHV-8陰性PELの約半数はB細胞マーカー

が陽性であり、rituximabの投与が奏功することがある<sup>30</sup>が、WHO分類で定義されるHHV-8陽性PELではCD20陰性のことがほとんどであるためrituximabは使用されない。

HIV陽性PELに対する自家造血幹細胞移植は不成功の症例報告<sup>31</sup>があるのみである。他のARLの臨床試験の結果<sup>32-34</sup>から推定すると、化学療法に反応のあるperformance status (PS)の良好な再発症例では考慮してもよいかもしれない。治療強度を弱めた同種造血幹細胞移植をHIV陽性PELに行って成功したという報告がある<sup>35</sup>。

化学療法が施行できない場合、原発する体腔への放射線療法が行われることがあり、12ヶ月生存する例もある。

抗ウイルス療法や特異的細胞標的の阻害薬を含む新たなアプローチも提案される。HHV-8感染に対する直接的な抗ウイルス療法の抗腫瘍効果が報告されている。多くのDNAウイルスに広く作用し、*in vitro*でHHV-8の増殖を抑制する最も有効な薬剤であるcidofovirの腔内投与後に長期の完全寛解を経験した症例報告がある<sup>36</sup>。ウイルスの増殖の抑制と、腔内投与による高濃度のcidofovirによるリンパ腫細胞への直接的なアポトーシス効果によると考えられる。cidofovirの腔内投与はinterferon- $\alpha$ と同様、通常の化学療法に抵抗性の症例や高齢で毒性の強い全身治療に耐えられない症例などに対する妥当な選択肢かもしれない。

NF- $\kappa$ Bを標的としたアプローチとして、プロテアソーム阻害薬であり難治性の多発性骨髄腫の治療に用いられるbortezomibは*in vitro*でPELのcell lineのアポトーシスを誘導する<sup>37</sup>と報告されているが、臨床症例ではHIV陽性PELの3症例においてはbortezomibはPELの病勢のコントロールに無効であった<sup>38</sup>。bortezomibを他の化学療法と組み合わせた治療のphase II試験が終了し、結果が待たれるところである<sup>39</sup>。アポトーシスを誘導する他の機序としては、interferon- $\alpha$ とAZTが有効であった1例報告がある<sup>40</sup>。

他のアプローチとしてsmall RNA transcriptを用いて必須のウイルス遺伝子を抑制し、宿主のHHV-8に対する免疫力を増大させるLANA1などの潜伏感染タンパクを標的とした治療が考えられている。

## 予 後

死亡の原因はリンパ腫の進行のみではなく、日和見感染症や他のHIV関連合併症も含まれる<sup>39</sup>。Ann Arbor分類ではPEL症例は全てstage IVになってしまうため有用でなく、NHL、ARNHLで広く用いられるInternational prognostic Index (IPI)はPELでは確認されていない。PEL診断時にHAARTを行っていないことが最も強い悪い予後



の予測因子である<sup>7,28)</sup>。HAARTは患者の全身状態を改善し、免疫不全から回復させることにより化学療法の毒性への認容力を高め、治療関連死のリスクを減少させるだけでなく、HIVの増殖のコントロールとそれに引き続く免疫力の回復はPELの進行を抑える<sup>7)</sup>。PSが悪いこともまた、治療の強度の制限になり、予後に関連する。予後規定因子の解析では、PSと腫瘍診断前のHAART導入の有無が有意差をもって予後に関与すると報告されている<sup>28)</sup>。また、最近、PSとHHV-8のウイルス量がHIV感染症関連リンパ増殖性疾患の予後の重要な予測因子である可能性がいられている<sup>41)</sup>。

## ま と め

PELはHHV-8が発症に関与している可能性が示唆される点、およびその臨床像が極めて特殊な増殖形態をとる比較的新しい疾患概念である点において近年注目されている。ARNHLの治療に関しては最も頻度の高いDLBCLにおいてさえも最適治療法が確立しておらず、稀少疾患であるPELにおいては大規模臨床試験の結果によるエビデンスが皆無である。CHOP-like regimenの効果が満足できるものではない一方で、カポジ肉腫と同様にみられるHAARTによる免疫再構築による治療効果を始め、HHV-8に直接的に働く抗ウイルス療法など、新たな治療が検討されている。稀少疾患であるだけに、個々の症例の集積による治療法の検討と治療戦略の確立が必要な分野である。

## 文 献

- Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES et al. : HIV-associated non-Hodgkin lymphoma : Incidence, presentation, and prognosis. *JAMA* 285 : 1880-1885, 2001.
- Hishima T et al. : *Microbes Infect* 8 : 1301-1307, 2006.
- Said J, Cesarman E : World Health Organization Classification of tumors : Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. pp 260-261, 2008.
- Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences are present in AIDS-related body cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 332 : 1186, 1995.
- Nador RG, Cesarman E, Chandburn A, et al. : Primary effusion lymphoma : A distinct clinico-pathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 88 : 645, 1996.
- World Health Organization Classification of tumors : Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2001.
- Simonelli C, Spina M, Cinelli R, et al. : Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients : a single-institution study. *J Clin Oncol* 21 : 3948-3954, 2003.
- 片野晴隆 : 日和見感染症の早期発見と治療 (悪性リンパ腫). 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究. pp 38-41, 2007.
- Katano H, Sato Y, Kurata T, Mori S, Sata T : Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman's disease. *Virology*, 269 : 335-344, 2000.
- Fakhari FD, Jeong JH, Kanan Y, Dittmer DP : The latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus induces B cell hyperplasia and lymphoma. *J Clin Invest*, 116 : 735-742, 2006.
- Ballestas ME, Chatis PA, Kaye KM : Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science* 284 : 641-644, 1999.
- Friborg J, Jr, Kong W, Hottiger MO, Nabel GJ : P53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature* 402 : 889-894, 1999.
- Fujimuro M, Wu FY, ApRhys C, Kajumbula H, Young DB, Hayward GS, Hayward SD : A novel viral mechanism for dysregulation of beta-catenin in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. *Nat Med* 9 : 300-306, 2003.
- Chang Y, Moore PS, Talbot SJ, Boshoff CH, Zarkowaska T, Godden K, Paterson H, Weiss RA, Mittnacht S : Cyclin encoded by KS herpesvirus. *Nature* 382 : 410, 1996.
- Lui L, Eby MT, Rathore N, Sinha SK, Kumar A, Chaudhary PM : The human herpes virus 8-encoded viral FLICE inhibitory protein physically associates with and persistently activates the Ikappa B kinase complex. *J Biol Chem* 277 : 13745-13751, 2002.
- Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, Boulanger E, Maillard A, Clauvel JP, Agbalika F : High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 96 : 2069-2073, 2000.
- Aoki Y, Feldman GM, Tosato G : Inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis and decreases survivin expres-

- sion in primary effusion lymphoma. *Blood* 101 : 1535-1542, 2003.
- 18) Carbone A, Gloghini A : KSHV/HHV8-associated lymphomas. *Br J Haematol* 140 : 13-24, 2007.
  - 19) 清水郁夫, 北野喜良ほか : AIDS と B 型肝炎硬変に合併した原発性滲出性リンパ腫. *信州医学雑誌* 54 (3) : 131-136, 2006.
  - 20) Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, Cesarman E, Said J, Knowles DM : KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. *Am J Surg Pathol* 28 : 1401-1416, 2004.
  - 21) Banks PM, World Health Organization Classification of tumors : Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. p 179, 2001.
  - 22) The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group : Prognosis of HIV-associated non-Hpdgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009 Jun 15. [Epub ahead of print]
  - 23) Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM : AIDS related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HHART) and HAART eras : significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 23 : 4430-4438, 2005.
  - 24) Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, Schuermann D, Hentrich M, Duehrsen U, Sudeck H, Schmidt-Wolf IGH, Anagnostopoulos I, Huhn D : Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 106 : 1560-1580, 2006.
  - 25) Oksenhendler E, Clauvel JP, Jouveshomme S, et al. : Complete remission of a primary effusion lymphoma with antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 57 : 266, 1998.
  - 26) Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM : Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. *AIDS* 15 : 280-282, 2001.
  - 27) Ripamontia D, Marini B, Rambaldi A, Suter F : Treatment of primary effusion lymphoma with highly active antiretroviral therapy in the setting of HIV infection. *AIDS* 22 : 1236, 2008.
  - 28) Boulanger E, Gerald L, Gabarre J, et al. : Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 23 : 4372-4380, 2005.
  - 29) Boulanger E, Daniel MT, Aqbalika F, Oksenhendler E : Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV8-associated primary effusion lymphoma. *Am J Hematol* 73 : 143-148, 2003.
  - 30) Terasaki Y, Okumura H, Saito K, Sato Y, Yoshino T, Ichinohasama R, Ishida Y : HHV-8/KSHV-negative and CD20-positive primary effusion lymphoma successfully treated by pleural drainage followed by chemotherapy containing rituximab. *Intern Med* 47 : 2175-2178, 2008.
  - 31) Waddington TW, Aboulafia DM : Failure to eradicate AIDS-associated primary effusion lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell reinfusion : case report and literature review. *AIDS Patient Care STDS* 18 : 67-73, 2004.
  - 32) Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, Allione B, Nosari A, Schiantarelli C, Vigano M, Izzi I, Ferremi P, Lanfranchi A, Mazzuccato M, Carosi G, Tirelli U, Rossi G : High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem cell transplantation as salvage treatment for HIV associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 21 : 4423-4427, 2003.
  - 33) Balsalobre P, Diez-Martin JL, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, et al. : Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol* 27 : 2192-2198, 2009.
  - 34) Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, et al. : High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma : long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 114 : 1306-1313, 2009.
  - 35) Bryant A, Milliken S : Successful reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT for HIV-related primary effusion lymphoma. *Boil Blood Marrow Transplant* 14 : 601-602, 2008.
  - 36) Luppi M, Trovato R, Barozzi P, et al. : Treatment of herpesvirus associated primary effusion lymphoma with intracavitary cidofovir. *Leukemia* 19 : 473, 2005.
  - 37) An J, Sun Y, Fisher M, Rettig MB : Antitumor effect of bortezomib (PS-341) on primary effusion lymphomas. *Leukemia* 18 : 1699-1704, 2004.

- 38) Boulanger E, Meignin V, Oksenhendler E : Bortezomib (PS-341) in patients with heman herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma. *Br J Haematol* 141 : 559–561, 2008.
- 39) Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E : Primary effusion lymphoma. *Oncologist* 12 : 569, 2007.
- 40) Toomey NL, Deyev VV, Wood C, Boise LH, Scott D, Liu LH, et al. : Induction of a TRAIL-mediated suicide program by interferon alpha in primary effusion lymphoma. *Oncogene* 21 : 7029–7040, 2001.
- 41) Simonelli C, Tedeschi A, Gloghini A, Spina M, Salamini R, DePaoli P, et al. : Prognostic factors in human herpesvirus 8-related lymphoproliferative disorders associated with HIV infection. *J Clin Oncol* 24 : 209, 2006.