

参考資料

HIV 関連悪性リンパ腫 治療の手引き Ver 3.0

味澤 篤¹⁾, 永井 宏和²⁾, 小田原 隆³⁾, 上平 朝子⁴⁾, 四本美保子⁵⁾,
萩原将太郎⁶⁾, 田沼 順子⁷⁾, 岡田 誠治⁸⁾

「HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた
全国規模多施設共同研究の展開」研究班

¹⁾ 東京都保健医療公社豊島病院, ²⁾ 名古屋医療センター臨床研究センター,

³⁾ 東京大学医科学研究所感染免疫内科,

⁴⁾ 大阪医療センター免疫感染症科, ⁵⁾ 東京医科大学臨床検査医学科,

⁶⁾ 国立国際医療研究センター血液内科, ⁷⁾ 同 エイズ治療研究開発センター,

⁸⁾ 熊本大学エイズ学研究センター

HIV (human immunodeficiency virus) 感染症に合併した悪性リンパ腫は, Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標疾患である全身性の非ホジキンリンパ腫, 原発性滲出液リンパ腫および原発性脳リンパ腫と非 AIDS 指標疾患であるホジキンリンパ腫に大別される。非 HIV 感染者における悪性リンパ腫とは臨床像や治療法など異なる点も多い。また節外性の non Hodgkin lymphoma (NHL) から HIV 感染が判明する症例も国内で増加してきている。この手引きは, HIV 感染症に合併した悪性リンパ腫の経験のない血液科医師および HIV 感染症担当医師向けに作成した。British HIV Association の「British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014」, National Cancer Institute のホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment」, National Comprehensive Cancer Network の「Non Hodgkin's Lymphoma」および「UpToDate」を参考にした。

日本エイズ学会誌 18: 92-104, 2016

1. 全身性 AIDS 関連非ホジキンリンパ腫

はじめに

全身性の AIDS 関連非ホジキンリンパ腫 (AIDS related non Hodgkin lymphoma, ARL) は, びまん性大細胞型リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), パーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma), 形質芽球性リンパ腫 (Plasmablastic lymphoma, PBL), T 細胞リンパ腫, 再発性低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫に分類される¹⁾。ARL の発症は, ① 高齢, ② CD4 陽性リンパ球数 (CD4) < 200/μL あるいは抗 HIV 療法 (anti retroviral therapy, ART) 未導入と関係が深い^{2,3)}。

1-1. 診断

確定診断は生検である。組織所見により治療方針が異なってくるので, 図 1 を参考に行う。診断に迷った場合は ARL に熟練した病理医へのコンサルテーションが望ましい⁴⁾。

1-2. 症状

非 HIV 感染者に比べ診断時の病期が進行している。発熱, 夜間盗汗および 10% 以上の体重減少などの B 症状を 75~85% に認める。中枢神経, 消化管, 骨髄, 肝臓, 肺, 副腎など節外臓器に高頻度に発生する。骨髄および中枢神

著者連絡先: 味澤 篤 (〒173-0015 東京都板橋区栄町 33-1 東京都保健医療公社豊島病院)

経系への浸潤も, 非 HIV 感染者の悪性リンパ腫に比べ高率である^{5,6)}。

1-3. 検査・病期分類

検査は表 1 を, 病期分類は表 2 を参照する。

1-4. 予後

ARL の予後不良因子として, CD4 < 100/μL があげられる。これに国際予後指標 (IPI) を考慮に入れる (表 3)。予後は ART 以降改善しているが非 HIV 感染者の NHL に比べ不良である (表 4)^{7,8)}。

1-5. 治療法

1) びまん性大細胞型リンパ腫

推奨治療法

- CHOP, CDE, EPOCH が推奨される。非 HIV 感染者における R-CHOP といった「gold-standard-therapy」がない (推奨 1B)。
- ART を併用する (推奨 1B)。
- Rituximab は, CD4 > 50/μL の場合には併用する。CD4 < 50/μL では治療関連死亡が生じやすくなるので慎重に検討する (推奨 2B)。

a) CHOP (doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)

CHOP およびその類似したレジメンは, ART が使用される前から ARL に広く用いられていたが, 完全寛解率 (CR) は 30~50% で 2 年生存率も 20% 以下であった^{9~11)}。しか

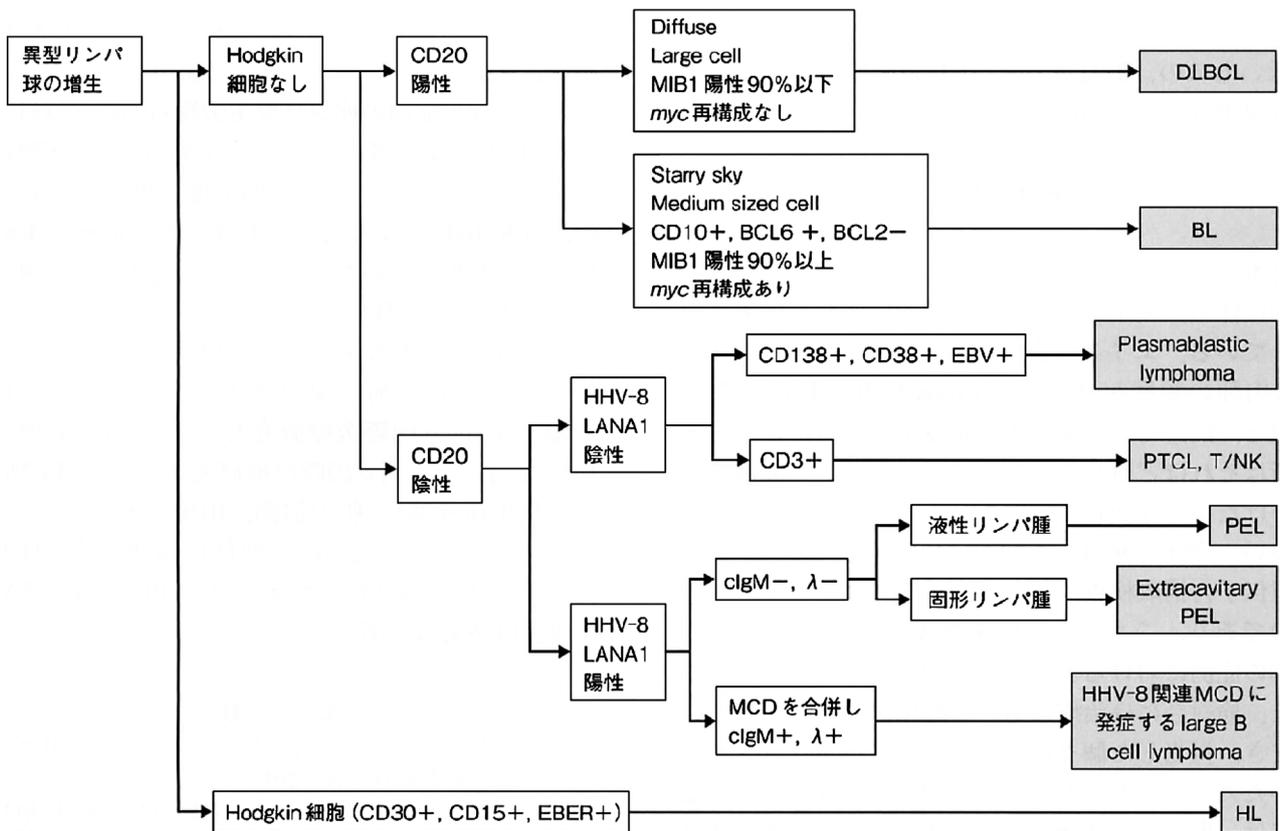


図 1 AIDS 関連リンパ腫診断のためのフローチャート

CD20 陽性の場合、HIV 感染症に合併する Burkitt lymphoma (BL) では starry sky は必ずしも明瞭ではない。細胞の大きさも大型細胞が混ざることが多い。形態的に BL として典型的でなくても、CD10, BCL6, BCL2, MIB1 の免疫染色と myc の再構成の結果が BL として矛盾しなければ、BL に分類する。CD20 陰性の症例では HHV-8, EBV の検索を行い、HHV-8 陽性であれば primary effusion lymphoma (PEL) か large B-cell lymphoma arising in HHV-8-associated multicentric Castlemans disease (MCD) のどちらかに分類される。Large B-cell lymphoma arising in HHV-8-associated MCD は HHV-8 関連 MCD に合併し、clgM, λ 陽性である点が PEL との鑑別点である。PEL と同じ免疫学的表現型をもち、体腔以外に固形腫瘍を形成する HHV-8 陽性リンパ腫は extra-cavitary PEL に分類する。CD20 陰性、CD138 ないし CD38 陽性、EBV 陽性・HHV-8 陰性で plasmablastic な形態をもつリンパ腫は plasmablastic lymphoma に分類する。Hodgkin's lymphoma は CD30 陽性、CD15 陽性、EBV 陽性の Hodgkin 細胞が診断の決め手となる (大田泰徳ら：病理と臨床 30：195-203, 2012)。

し ART と CHOP の併用が行われるようになると 2 年生存率が 50% 前後にまで改善した¹²⁻¹⁴⁾。The German ARL study group は IPI スコアで調整した 72 例で CHOP と ART の併用を行い、安全かつ有用であったと報告している¹⁵⁾。ART 以前と以後を比較したケースコントロール研究でも ART 以後、CHOP の生存率が改善した¹⁶⁾。

b) CDE (Cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide)

CDE (図 2) は CD4 低値、PS 不良などにもかかわらず優れた CR および生存期間延長がみられた。HIV 関連悪性リンパ腫 107 例に施行され、48 例は ddI 単独投与で、59 例は ART を併用した¹⁷⁾。両群とも CR 率 (44%) には変化なかったが、ART 群で 9 カ月の生存期間延長を認めた。

CDE 療法に rituximab を組み合わせ、ART および G-CSF を併用した 3 件の II 相治験によると、74 例中 CR は 70%、24 カ月で 59% の生存を認めたが、20 例は原病で、4 例は日和見感染症で、2 例は敗血症で死亡した¹⁸⁾。

c) EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)

EPOCH (図 3) での ARL 治療効果は 53 カ月 (中央値) の経過観察で全生存率は 60%、CR を達成した症例の無病生存率が 92% であった。しかし化学療法施行中は、ART を中断したためか、CD4 陽性リンパ球数が 100/μL 未満の症例の生存率は 16% と 100/μL 以上の症例の 87% と比べ不良であった¹⁹⁾。また化学療法後の ART 再開で CD4 が元

表 1 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の際に行うべき検査

	検査項目	意義
NHL 関連	CBC	
	生化学	
	sIL-2	
	HBsAg, HBsAb, HBcAb, HCV	HBV の合併が多い
	頸部から骨盤 CT	PCP や MAC 症の鑑別にも必要
	頭部造影 MRI	トキシプラズマや中枢神経系のリンパ腫の鑑別にも必要
	FDG-PET	
ARNHL 関連	髄液検査	ARNHL では中枢浸潤が高率
	骨髄検査	ARNHL では骨髄浸潤が高率
HIV 関連	CD4 陽性リンパ球数	必須検査
	HIV-RNA	必須検査
	梅毒	合併が多い
	クリプトコッカス抗原	日和見感染症の検索として
	トキシプラズマ IgG	日和見感染症の検索として
	CMV-Ag	日和見感染症の検索として
	発熱時抗酸菌血液培養	日和見感染症の検索として
	Ga シンチグラフィ	PCP や MAC を疑う際にも有用
	眼科	CMV 網膜炎などの検索

表 2 病期分類

病期 I	単独リンパ節領域の病変 (I)。またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変 (IE) (ホジキンリンパ腫では稀)。
病期 II	横隔膜の同側にある 2 つ以上のリンパ節領域の病変 (II)。または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変は有ってもなくてもよい (IIE)。病変のある領域の数は下付きで、例えば II3 のように表してもよい。
病期 III	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変 (III)。それは更に隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり (IIIE), または脾臓病変を伴ったり (IIIS), あるいはその両者 (IIIE, S) を伴ってもよい。
病期 IV	1 つ以上のリンパ外臓器のびまん性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない。または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変を合わせもつ場合。後出の「解剖学的病期診断規準」に該当する肝臓または骨髄のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変も IV 期とする。病期 IV の病変の場所は、ホジキンリンパ腫の部分で記述されている表に記載された表記法に従ってその部位を更に特定することによって確認される。

初回治療前に解剖学的な病変の広がりについて定型書式を用い評価を行い、臨床病期を決定する (表 3)。再発した場合は、再発時点での解剖学的な病変の広がり記録することは勧められるが、再治療時の病期分類 (r 病期) については初発時の病期分類とその臨床的意味を混同してはならない。

表 3 国際予後指標 (IPI)

1. 年齢 (= <60 vs. >60)	
2. 病期 I または II (限局性) vs. III または IV (進行性)	
3. 節外病変数 (0 または 1 vs. >=2)	
4. 患者の一般状態 (PS) (0 または 1 vs. >=2)	
5. 血清 LDH レベル (正常 vs. 正常上限をこえる)。	
Low risk	0~1
Low-intermediate risk	2
High-intermediate risk	3
High risk	4~5

国際非ホジキンリンパ腫予後因子プロジェクトは、アグレッシブ非ホジキンリンパ腫の転帰予測モデルを開発するため、ドキシソルビシンを基本とする併用化学療法で治療された数千人のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫患者集団の治療前予後因子を用いた。上記のデータセットの多変量解析で認定された因子に基づき、IPI が提唱された。IPI では表中の 5 つの治療前特性が独立した統計学的に有意な因子であることが見出されている。これら 5 つの因子は、非ホジキンリンパ腫の場合 Ann-Arbor の病期分類を補うものと考えられている。

表 4 びまん性大細胞型リンパ腫における IPI score とアウトカム

IPI	HIV 感染者 3 年間の生存率 (患者数)	非 HIV 感染者 4 年間の生存率
Low	64 (42)	82
Low intermediate	64 (35)	81
High intermediate	50 (13)	49
High	13 (11)	59

Sehn LH : Blood 109 : 1857-1861, 2007. Lim ST : J Clin Oncol 23 : 8477-8482, 2005.

day	1	2	3	4
Cyclophosphamide 200mg/m ² /day 24hr持続静注	4日間			
Doxorubicin 12.5mg/m ² /day 24hr持続静注	4日間			
Etoposide 60mg/m ² /day 24hr持続静注	4日間			

- ・骨髄浸潤あるいは組織形がバーキットリンパ腫であれば、頭蓋内照射を行う
- ・日和見感染予防としてST合剤およびフルコナゾールを用いる
- ・G-CSFは day 6 に5γ/kg/日で開始し、好中球が10000/μL以上になるまで継続する
- ・3週間毎に6コース繰り返す

図 2 CDE 療法のレジメ

戻るには 12 カ月を要した。副作用としては grade IV の白血球減少が 29% にみられ、12% は発熱を認めた。AIDS Malignancies Consortium による多施設共同治験では R-EPOCH が 101 例 (DLBCL 71%, Burkitt lymphoma 29%) に導入され、EPOCH と Rituximab 同時投与群と、EPOCH 終了後 rituximab 投与群の比較が行われた (表 5)。結果は

同時投与群の CR が高かった。現在 CD4 > 50/μL で、①非常に速い増殖が示唆される病理所見 (Ki 67 標識指標 > 80%) および、②形質芽細胞性リンパ腫の組織所見など治療抵抗性が予想される場合には R-EPOCH が R-CHOP より好まれる²⁰⁾。その際は十分な 1 次予防を行う。

day	1	2	3	4	5
Etoposide 50mg/m ² /day 24hr 持続静注	4日間				
Vincristine 0.4mg/m ² /day 24hr 持続静注	4日間				
Doxorubicin 10mg/m ² /day 24hr 持続静注	4日間				
Cyclophosphamide 点滴静注 (cycle 1) CD4 < 100/mm ³ では 187mg/m ² CD4 ≥ 100/mm ³ では 375mg/m ²					↓
Prednisone 60mg/m ² 経口	↓	↓	↓	↓	↓
<ul style="list-style-type: none"> ・ Cyclophosphamide (after cycle 1) 最低好中球数 > 500/mm³ 187 mg/m²/day 前回量より増量 最低好中球数 < 500/mm³ 187 mg/m²/day 前回量より減量 または最低血小板数 < 25,000/mm³ Cyclophosphamide は最大投与量 750mg/m²/day とする。 ・ G-CSF は day 6 に 5γ/kg/日 で開始し、好中球が 5000/μL 以上になるまで継続する ・ HAART は化学療法中は中断する ・ 3週間毎に 6 コース 繰り返す (好中球数 > 1000/mm³、血小板数 > 50,000/mm³) 					

図 3 Dose adjusted EPOCH 療法のレジメ

表 5 ART DHHS ガイドライン 2015/04/20

推奨療法	
・ DTG + ABC/3TC [#]	DTG ; dolutegravir
・ DTG + TDF/FTC	ABC ; abacavir
・ EVG/c/TDF/FTC*	3TC ; lamivudine
・ RAL + TDF/FTC	TDF ; tenofovir
・ DRV/r + TDF/FTC	FTC ; emtricitabine
	EVG ; elvitegravir
	c ; cobisistat
代替療法	RAL ; raltegravir
・ EFV + TDF/FTC	DRV ; darunavir
・ RPV/TDF/FTC	r = RTV ; ritonavir
・ ATV/c + TDF/FTC*	EFV ; efavirenz
・ ATV/r + TDF/FTC	RPV ; rilpivirine
・ DRV/c or DRV/r + ABC/3TC [#]	ATV ; atazanavir
・ DRV/c + TDF/FTC*	

[#] HLA-B*5701 が陰性 ; * CrCl ≥ 70 mL/min. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents April 20, 2015.

Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

d) 化学療法と1次予防

Infectious Diseases Society of America (IDSA) のガイドライン²¹⁾では好中球 100 個/ μL 未満が7日以上続くことが予測される場合にフルオロキノロン、抗真菌薬、抗ヘルペス薬などの抗菌薬を予防薬として使用することが推奨されている。また腸内滅菌を行った際には耐性菌の出現が高率にみられるので、適切にモニターする必要がある。

e) Rituximab

Rituximab は B リンパ球の表面にある CD20 を標的としたモノクローナル抗体である。初回投与時は、infusion reaction や腫瘍崩壊症候群が生じることがあるので注意が必要である。

Rituximab と CHOP との併用、R-CHOP (図 4) は、非 HIV 感染者の DLBCL の生存率を明らかに改善した²²⁾。しかし HIV 感染者における CHOP と R-CHOP との比較試験では、完全寛解率や生存期間に有意差がなかったが、R-CHOP 群で有意に感染症による死亡が多くみられた (14% と 2%, $p=0.027$)。特に死亡例の 60% が、 $\text{CD4}<50/\mu\text{L}$ の症例であった²³⁾。Boue らは 61 例の ARL に R-CHOP の II 相試験を施行したが、特に感染症の増加なく有用性を示した²⁴⁾。しかしこの研究のクライテリアでは進行した HIV 感染症例は除外することになっており、 $\text{CD4}<50/\mu\text{L}$ の例は 4 例のみにすぎなかった。Ribera らは 81 例の ARL に R-CHOP の II 相試験を行った²⁵⁾。 $\text{CD4}<50/\mu\text{L}$ の例も 16 例認めしたが、特に感染症の増加もなく有用性を示した。しかし $\text{CD4}<50/\mu\text{L}$ の群が最も生存率が高く、症例に偏りがあった可能性は否定できない。UpToDate の「AIDS-Related Lymphomas :

Treatment of systemic lymphoma ; last updated : Jun 12 2015²⁶⁾ SUMMARY AND RECOMMENDATIONS をみると、DLBCL の治療として、① $\text{CD4}>50/\mu\text{L}$ では R-CHOP を推奨、② $\text{CD4}<50/\mu\text{L}$ では個々の症例で検討が必要であるが、多くの場合 CHOP を推奨、③ 悪性度が高く、 $\text{CD4}>50/\mu\text{L}$ の場合は R-daEPOCH を推奨、と記載されている。BHA の「British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014」では専門家の意見として十分なエビデンスはないが $\text{CD4}<50/\mu\text{L}$ でも rituximab の使用を薦めている²⁷⁾。NCI のホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment²⁸⁾」では、rituximab の併用に関しては、コクランのメタアナリシス²⁹⁾をあげて、 CD4 数と関係なく結論は出ていないとしている。NCCN の「Non Hodgkin's Lymphoma Version 2. 2015³⁰⁾」では、 $\text{CD4}<50/\mu\text{L}$ の症例では、rituximab の有効性は、感染死が高くなることではっきりしないと記載されている。したがって $\text{CD4}<50/\mu\text{L}$ の ARL における rituximab の使用については十分な結論が出ていない。

2) バーキットリンパ腫

推奨治療法

- HIV 感染症に合併した Burkitt lymphoma の第一選択は、CODOX-M/IVAC あるいは hyperCVAD と思われるが、比較試験はなく DLBCL と同様「gold-standard-therapy」がない (推奨 1B)。
- ART を併用する (推奨 1B)。

HIV 感染者における Burkitt lymphoma の予後は、NHL のなかでも悪い¹⁹⁾。非 HIV 感染者の Burkitt lymphoma と同様に CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxo-

day	1	2	3	4	5
Rituximab 375mg/m ² 点滴静注	↓				
Cyclophosphamide 750mg/m ² 点滴静注	↓				
Doxorubicin 50mg/m ² 静注	↓				
Vincristine 1.4mg/m ² 静注	↓				
Prednisone 100mg 経口	↓	↓	↓	↓	↓

- Rituximabは生理食塩水で10倍に希釈して最終濃度1mg/mlとし、点滴静注投与する。CHOPの1-2日前でも可、初回投与は入院が必要である。薬物有害反応(infusion-related toxicity)を予防するため、毎回のRituximab投与時には点滴開始30分前に経口で下記あるいはこれに類似した薬効をもつ薬剤の組合せ(1)非ピリン系解熱鎮痛剤:アセトアミノフェン(カロナール)(200mg)2錠、(2)抗ヒスタミン剤:セマレイン酸クロルフェニラミン(ポラミン)(2mg)1錠またはジフェンヒドラミン(レスタミン)(10mg)3錠で前投薬を行う。
- Cyclophosphamideは生理食塩水250mlに溶解して1.5時間あるいは500mlに溶解して2.5時間で点滴投与
- Doxorubicinは生理食塩水100mlに溶解して30分で点滴投与
- Vincristineは生理食塩水20mlに溶解して静注するがmaximum 2.0 mg

図 4 R-CHOP 療法のレジメ

rubicin, methotrexate/ifosfamide, etoposide, cytarabine) が有用である³¹⁾。副作用の程度も非 HIV 感染者と同様である。CODOX-M における本邦での MTX の投与量は 1 日総投与量が 3.0 g/m² に減量する (原法は 6.72 g/m²)。R-EPOCH も考慮する価値はある²⁵⁾。

3) 形質芽球性リンパ腫

推奨治療法

- ・ HIV 感染症に合併した PBL の第一選択は未確定、比較試験はない。
- ・ ART を併用する (推奨 1C)。

口腔内に生じ、EBV と強い関係がある HIV 特有の NHL である。しかし、最近では肛門や副鼻腔、皮膚、精巣および骨などに病変が生じる例も報告されている^{32,33)}。CD20 は陰性であることが多く CD138 の強い発現をみる。Burkitt lymphoma 同様に悪性度は高く予後不良である³⁴⁾。Castillo によると CHOP あるいはより intensity の高い化学療法により CR 率は 66% みられたが、全生存期間は中央値で 11 カ月にすぎなかった³⁵⁾。PBL の再燃による死亡が原因と考えられた。また CHOP とより intensity の高い化学療法との比較でも有意差がみられなかった。

1-6. 中枢神経予防

- ・ 中枢神経への予防は Burkitt lymphoma および高頻度で髄膜播種が予想されるタイプの DLBCL で行わなければならない (推奨 1B)。

プロスペクティブあるいはランダム化された研究は 2 つしかない^{11,23)} が、多くの施設で一般的なプロトコールとして中枢神経予防が行われており、予防法もほぼ統一されている (図 5 参照)。Small noncleaved cell lymphoma, 骨髄浸潤, 副鼻腔病変, 精巣病変および硬膜病変では中枢神経予防が必要である²³⁾。

1-7. ART

ART 導入以前には標準的な投与量で化学療法を行って

day	1
Methotrexate 10mg ± Cytarabine 40mg 水溶性PSL 20mg 生理食塩液 5mL 髄注	↓
・Small noncleaved cell lymphoma ・骨髄浸潤 ・副鼻腔病変 ・精巣病変 ・硬膜病変 上記では中枢神経予防が必要で3週間毎(全身化学療法時)に投与する ・Burkittではcytarabineを併用する	

図 5 中枢神経予防のレジメ

も、重篤な骨髄障害および日和見感染症の合併により十分な治療効果を得ることができなかった。DLBCL の予後も Burkitt lymphoma と同レベルで不良であった。ART 導入後は、標準的な投与量でも骨髄障害および日和見感染症の合併をコントロールすることができるようになった^{13,36)}。

ガイドライン³⁷⁾における ART の推奨療法、代替療法を表 5 に示す。これらのすべてが ARL の化学療法時に推奨されるわけではない。Ritonavir は CYP3A の阻害作用が大きく、vincristine の副作用が生じやすいため併用しない。表にはないが以前は多く使われた zidovudine は、骨髄障害を生じるために、化学療法時には変更する必要がある。そこで表 6 に ARL 治療時に併用しやすい ART を提示する。Raltegravir が rifampicin 以外の薬物相互作用を気にせず使用できるので、化学療法時の ART として最も使用しやすい³⁸⁾。一方 efavirenz (EFV) は CYP3A の誘導作用を持つために prednisone の効果が減少する可能性があること、また EFV 自体の半減期が 96 時間と長いため、HIV-RNA がコントロールされていない状態で、化学療法の副作用でやむを得ず中断した場合に、耐性が誘導されやすいなどの問題が生じうる。抗 HIV 薬の併用に関しては HIV の専門家へのコンサルトが重要である。

HIV 感染者は半数以上に B 型肝炎の既往をもち、慢性 B 型肝炎合併例の頻度も高い。したがって化学療法に伴う B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が大きな問題となる。ガイドラインで推奨されている tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) はともに強力な抗 HBV 作用を有し、B 型肝炎合併 HIV 感染症治療の際にも用いられる³⁷⁾。一方 abacavir/lamivudine (ABC/3TC) は 3TC が抗 HBV 作用を有するので、HBV の再活性化を抑制する。しかし慢性 B 型肝炎合併例では TDF/FTC に比べ HBV への耐性が生じやすいため entecavir の併用が必要である。

表 6 ARL と併用しても問題の少ない ART DHHS ガイドライン 2015/04/20

推奨療法	DTG ; dolutegravir ABC ; abacavir 3TC ; lamivudine TDF ; tenofovir FTC ; emtricitabine RAL ; raltegravir EFV ; efavirenz
代替療法	・ EFV + TDF/FTC

[#] HLA-B*5701 が陰性。Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents April 20, 2015.

Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

表 7 ARL 化学療法時における日和見感染症予防

日和見感染症	適応	予防法	付記
ニューモシステイス肺炎	全例 CD4>200/ μ L でも行う	ST 合剤 ペンタミジン吸入 など	HIV 感染症のみでは CD4<200/ μ L で通常行う HIV 感染症では, ST 合剤は高率に アレルギーが生じる
播種性 MAC 症	CD4<100/ μ L で行う	アジスロマイシン クラリスロマイシン	HIV 感染症のみでは CD4<50/ μ L で通常行う
トキソプラズマ症	トキソプラズマ IgG 抗体陽性 であれば行う	ST 合剤	HIV 感染症では, ST 合剤は高率に アレルギーが生じる
サイトメガロウイルス症	血液疾患, 移植などと異なり CMV 血症陽性のみでは治 療しない		HAART 未施行の HIV 感染者では, 骨髄障害により化学療法が継続 できなくなる可能性あり

1-8. 日和見感染症予防

通常 ARL は CD4<200/ μ L で発病することが多いので, 他の AIDS 指標疾患を合併している可能性も高い。また通常の HIV 感染症と異なる基準での日和見感染症予防が, 化学療法を継続するために重要である (表 7)。

1-9. サルベージ療法

治療抵抗性あるいは再発した ARL に対する有効な治療法は確立していない。ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin), DHAP (dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin), ICE (ifosfamide, cisplatin and etoposide) などが行われている。ESHAP の有効率は 54% を示したが, 全例骨髄障害を認め, さらに生存率の中央値は 7 カ月にすぎなかった³⁹⁾。治療抵抗例に対して, 欧米では自家幹細胞移植は考慮すべき治療として推奨となっているが^{27,28)}, 国内ではわずかな経験しかないので ARL の経験豊富な施設で行うことが望ましい⁴⁰⁾。Krishnan によると 20 例中 6 例に日和見感染症が見られたが ARL の無増悪生存率 85% (95% CI 69~100) で, 全生存率も 85% であった (観察期間は 31.8 カ月)⁴¹⁾。同様な報告も多い^{42,43)}。

1-10. 評価

治療終了後の評価は PET scan で行う。

1-11. チーム医療

ARL の治療には NHL への経験のみならず HIV 感染症に対する理解が必要である。NHL の専門医と HIV の専門医がチームを作り対処していくことが重要である。

2. 原発性滲出液リンパ腫 (primary effusion lymphoma, PEL)

はじめに

PEL は, ARL の 5% 未満にしかみられないまれな疾患で

ある。HHV8 感染および EBV の共感染と関連している⁴⁴⁾。PEL の腫瘍細胞はモノクローナルな B 細胞で表面マーカーとして CD38 が認められ, また遺伝子内に HHV-8 および EBV 由来の遺伝子をもっている。腫瘍化には HHV-8 の影響が大きいとされる。

2-1. 診断

確定診断は穿刺液でなされる。

2-2. 症状

PEL の臨床症状は PEL の広がりや分布によって決まってくる。胸膜が最も多く, ついで腹膜, 心外膜の順番となる。したがって呼吸苦を訴えることが多い。HIV では体腔内に生じる古典的な PEL に加え, 体腔外に病変が見られる solid PEL と呼ばれる病態もとり大腸, 皮膚, 肺およびリンパ節などにも進展する。

2-3. 検査・病期分類

画像診断で体液貯留があると PEL が疑われる。

2-4. 予後

無治療では 2~3 カ月以内に死亡する。

2-5. 治療法

推奨治療法

- ・ HIV 感染症に合併した PEL の第一選択はまず ART, 比較試験はない (推奨 1C)。
- ・ ART が導入されている場合は CHOP-like なレジメンを併用する (推奨 2C)。

HIV 感染者では, PEL に対する標準治療は定まっていない。初期治療としては ART のみか ART + 化学療法が選択される^{45,46)}。PEL と新たに診断され ART が導入されていない患者では ART を開始する。すでに ART が導入されている場合は化学療法との相互作用を考え, ART の一部変更と化学療法 (通常は CHOP など) を考慮する。ART 単

独でコントロールに失敗した場合も化学療法を行う^{47,48)}。

3. 原発性脳リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL)

はじめに

原発性脳悪性リンパ腫は AIDS 指標悪性腫瘍で、EB ウイルスとの関連が深い。HIV 感染者では非 HIV 感染者に比べ罹患率は 1,000 倍高い⁴⁹⁾。しかし ART が広く行われるようになり、PCNSL の罹患率は ART 前の 5.33/1,000 人・年から 0.32/1,000 人・年へ減少した⁵⁰⁾。

3-1. 診断

画像診断で疑われることが多いが、画像診断のみでは診断は困難である。膿瘍を呈するトキソプラズマ脳炎に対する診断的治療の可否および髄液 EBV-DNA の検出が PCNSL 診断に有用とされる。いずれにせよ確定診断は脳生検である。

3-2. 症状

臨床症状は腫瘍による占拠部位で巣症状は異なるが、非 HIV 感染者に比べけいれんや意識状態の変化がよくみられる^{51,52)}。

3-3. 検査・病期分類

MRI 所見としては不整で不均一なエンハンスメントを認め、非 HIV 感染者における所見と異なっている、この原因としては HIV 感染者に見られる PCNSL は腫瘍がより進行性のために中心壊死を生じるためである。なお中枢神経病変がきっかけで診断される全身性 ARL も 6% 程度まで見られるので⁵³⁾、骨髄検査、全身 CT などとも必要とされる。

3-4. 予後

PCNSL は CD4<100/ μ L 未満の患者に多く、Performance status (PS) が不良な例が多いため予後は不良である。

3-5. 治療法

推奨治療法

- ・ HIV 感染症に合併した PCNSL の第一選択は、全身状態が良好であれば化学療法と思われる。しかし比較試験はなく「gold-standard-therapy」がない (推奨 2C)。
- ・ ART を併用する (推奨 1C)。

HIV 感染者では、PCNSL に対する標準治療は定まっていない。ART 以前の報告では放射線療法 + 副腎皮質ステロイドホルモンによる完全寛解率 (CR) は 20~50% とされるが、日本における ART 以降の症例では 3 年生存率が 64% と報告されている⁵⁴⁾。化学療法としては methotrexate (MTX), thiotepa, procarbazine による報告があり、CR 率は高かったが median survival は 9 カ月にすぎなかった⁵⁵⁾。また MTX 大量投与では、CR が 47%, median survival 19 カ月と報告されている⁵⁶⁾。

4. ホジキンリンパ腫

はじめに

HIV 関連ホジキンリンパ腫の頻度は非 HIV 感染者に比べ 10~20 倍高い^{57,58)}。HIV 関連ホジキンリンパ腫の 75~100% に EB ウイルスの合併感染がみられる。ART 以降、ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma, HL) の罹患率は軽度増加あるいは横ばいである。またメタアナリシスでは喫煙によりホジキンリンパ腫に罹患するオッズ比は 1.35 (95% CI, 1.17 to 1.56; $p<0.001$) と増加する。さらに喫煙 + 男性ではオッズ比が 1.78 (95% CI, 1.46 to 2.17; $p<0.001$)、喫煙 + 高齢ではオッズ比が 1.77 (95% CI, 1.23 to 2.54; $p=0.002$) とさらに増加する⁵⁹⁾。

4-1. 診断

生検で診断する。組織型は mixedcellularity と lymphocyte-depleted variants が非 HIV 感染者に比べ多い^{60,61)}。

4-2. 症状

患者は B 症状を呈しやすい。

4-3. 検査・病期分類

Ann Arbor 分類を用いる。I・II 期はさらに予後因子により予後良好群と不良群に分けられる。HIV 関連 HL は、病期が進行している例が多い。また節外性の病変節外性病変が 75~90% にみられ、骨髄浸潤も 50% に認めるが臨床的に明確なものは 20% にすぎない^{60,62~64)}。したがって骨髄生検は必須である。

4-4. 予後

ART 導入以降改善している。

4-5. 治療法

推奨治療法

- ・ 比較試験はなく「gold-standard-therapy」はない。
- ・ 予後良好限局性 HL には ABVD 療法を 2~4 回と局所放射線治療 20 Gy を行う (推奨 1B)。
- ・ 予後不良限局性 HL には ABVD 療法を 4 回と局所放射線治療 30 Gy を行う (推奨 1B)。
- ・ 進行期 HL には ABVD 療法を 6~8 回施行し、状況に応じて放射線治療を併用する (推奨 1B)。
- ・ ART を併用する (推奨 1C)。

ART 以前の HL 治療は骨髄障害が強く生存期間は 1.5 年しかなかったが、ART 以後は生存期間が延長した⁶⁵⁾。ABVD 療法で 87% が CR となり、71% が 39 カ月生存を示した (ART 併用 62 例)。日本においては治療例の 87% が CR となったが、生存期間の中央値は 17 カ月にすぎなかった⁶⁶⁾。British HIV Association の「British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014」²⁷⁾ では ABVD + ART が推奨されている。Stanford V レジメン (doxorubicin, vinblastine, meclorothamine, etoposide, vincristine, bleomycin, prednisone,

and involved-field radiation for initial bulky disease) では81%の完全寛解率を得ているが、重篤な骨髄抑制および神経障害が生じる⁶⁷⁾。

推奨のグレード

1. 強い推奨。

2. 1より弱い推奨。

A. 少なくとも一つの無作為割付試験が行われており、十分推奨できるエビデンスがある。

B. 少なくとも一つの良くデザインされた試験が行われているあるいは、比較研究、症例研究より得られた推奨してもよいエビデンスがある。

C. 専門家の報告あるいは意見、権威者の臨床経験によるエビデンスがある。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES : World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press, 2008.
- 2) Matthews GV, Bower M, Mandalia S, Powles T, Nelson MR, Gazzard BG : Changes in acquired immunodeficiency syndrome related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 96 : 2730-2734, 2000.
- 3) Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, *et al* : Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 96 : 2730-2734, 2000.
- 4) 大田泰徳, 比島恒和, 望月眞, 児玉良典, 片野晴隆 : エイズ関連リンパ腫の病理診断. *病理と臨床* 30 : 195-203, 2012.
- 5) Grulich AE, Wan X, Law MG, Millikenc ST, Lewisd CR, Garsiae RJ, Goldf J, Finlaysong RJ, Coopera DA, Kaldora JM : B cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 14 : 133-140, 2000.
- 6) Levone AM : Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 80 : 8-20, 1992.
- 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) Lim ST, Karim R, Tulpule A, *et al* : Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma : before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 23 : 8477-8482, 2005.
- 9) Weiss R, Huhn D, Mitrou P, Nerl C, Schürmann D, Scheidegger C, Knauf W, Trenn G, Kronawitter U, Lunzen JV, Arastéh K, Herbst H : HIV-related non-Hodgkin's lymphoma : CHOP induction therapy. *Leuk Lymphoma* 29 : 103-118, 1998.
- 10) DeMario MD, Liebowitz DN : Lymphomas in the immunocompromised patient. *Semin Oncol* 25 : 492-502, 1998.
- 11) Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, Herndier B, Northfelt DW, Huang J, Tulpule A, Levine AM ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group : Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 336 : 1641-1648, 1997.
- 12) Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, Scadden D, Kaplan L, Ambinder R, Levine A, Harrington W, Grochow L, Flexner C, Tan B, Straus D : Chemotherapy for HIV associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active anti-retroviral therapy. *J Clin Oncol* 19 : 2171-2178, 2001.
- 13) Vaccher E, Spina M, di Gennaro G : Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 91 : 155-163, 2001.
- 14) Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, Katlama C, Charlotte F, Dupont B, Brousse N, Huerre M, Mikol J, Camparo P, Mokhtari K : Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98 : 2339-2344, 2001.
- 15) Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, Schuermann D, Hentrich M, Duehrsen U, Sudeck H, Schmidt-Wolf IG, Anagnostopoulos I, Huhn D : Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma : simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival. *Cancer* 106 : 1560-1568, 2006.
- 16) Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassarib A, Serrainoa D, Cianciob BC, Palmieria F, Lucab AD, Larocccac LM, Rucoa L, Ippolitoa G, Caudab R : Better response to

- chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 15 : 1483–1491, 2001.
- 17) Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo J, Li T, Von Roenn JH : Phase II Trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma : An eastern cooperative oncology group trial (E1494). *J Clin Oncol* 22 : 1491–1500, 2004.
 - 18) Spina M, Jaeger U, Sparano JA, Talamini R, Simonelli C, Michieli M, Rossi G, Nigra E, Berretta M, Cattaneo C, Rieger AC, Vaccher E, Tirelli U : Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma : pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 105 : 1891–1897, 2005.
 - 19) Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH : Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH : impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 101 : 4653–4659, 2003.
 - 20) Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, Wachsmann W, Aboulafia D, Noy A, Henry DH, Roenn JV, Dezube BJ, Remick SC, Shah MH, Leichman L, Ratner L, Cesarman E, Chadburn A, Mitsuyasu R : Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 115 : 3008–3016, 2010.
 - 21) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JAH, Wingard JR : Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 52 : e56–e93, 2011.
 - 22) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht A, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Neste E, Salles G, Philippe P, Reyes F, Gisselbrecht C : 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.
 - 23) Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT : Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV associated non Hodgkin's lymphoma : AIDS malignancies consortium trial 010. *Blood* 24 : 1538–1543, 2005.
 - 24) Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D : Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 24 : 4123–4128, 2006.
 - 25) Ribera JM, Oriol A, Morgades M, *et al* : Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *B J Haematol* 140 : 411–419, 2008.
 - 26) Kaplan LD, Ai W : AIDS-related lymphomas: treatment of systemic lymphoma. UpToDate, 2015.
 - 27) Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, *et al* : British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med* 15 (Suppl 2) : 1–92, 2014.
 - 28) National Cancer Institute : AIDS-related lymphoma treatment. http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/aids-related-treatment-pdq#link/stoc_h2_3.
 - 29) Martí-Carvajal AJ, Cardona AF, Lawrence A : Interventions for previously untreated patients with AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* (3) : CD005419, 2009
 - 30) NCCN : National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology non Hodgkin's lymphoma version 2. 2015. <http://www.nccn.org/clinical.asp>
 - 31) Ribera JM, Garcia O, Grande C, *et al* : Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status : final results of a phase 2 study (Burkimab). *Cancer* 119 : 1660–1668, 2013.
 - 32) Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, Sabaratnam R, Gatter K : Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients : an expanding spectrum. *Histopathology* 42 : 605–609, 2003.
 - 33) Schichman SA, McClure R, Schaefer RF, Mehta P : HIV and plasmablastic lymphoma manifesting in sinus, testicles, and bones : a further expansion of the disease spectrum. *Am J Hematol* 77 : 291–295, 2004.
 - 34) Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milanid C, Colvin G, Buterab JN : Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated plasmablastic lymphoma. *Oncologist* 15 : 293–299, 2010.
 - 35) Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, *et al* : Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma. *Cancer* 118 : 5270–5207, 2012.

- 36) Hoffmann C, Wolf E, Faetkenheuer G : Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 17 : 1521–1529, 2003.
- 37) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2012.
- 38) Fulco PP, Hynicka L, Rackley D : Raltegravir-based HAART regimen in a patient with large B-cell lymphoma. *Ann Pharmacother*. 44 : 377–382, 2010.
- 39) Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM : High-dose cytosine arabinoside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 28 : 416–421, 2001.
- 40) 萩原将太郎 : 難治性・再発性 AIDS 関連リンパ腫に対するサルベージ療法. 日本エイズ学会学術集会・総会抄録 22 : SY-8-3, 2008.
- 41) Krishnan A, Molina A, Zaia J, Smith D, Vasquez D, Kogut N, Falk PM, Rosenthal J, Alvarnas J, Forman SJ : Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 105 : 874–878, 2005.
- 42) Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, Choquet S, Lévy V, Lévy Y, Tubiana R, Charlotte F, Norol F, Calvez V, Spina M, Vernant JP, Autran B, Leblond V : High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma : results and impact on HIV disease. *Aematologica* 89 : 1100–1108, 2004.
- 43) 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.
- 44) Komanduri KV, Luce JA, McGrath MS, Herndier BG, Ng VL : The natural history and molecular heterogeneity of HIV-associated primary malignant lymphomatous effusions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 : 215–226, 1996.
- 45) Simonelli C, Spina M, Cinelli R, Talamini NV, Tedeschi R, Gloghini A, Vaccher E, Carbone A, Tirelli U : Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients : a single-institution study. *J Clin Oncol* 21 : 3948–3954, 2003.
- 46) Boulanger E, Gérard L, Gabarre J, Molina JM, Rapp C, Abino JF, Cadranet J, Chevret S, Oksenhendler E : Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 23 : 4372–4380, 2005.
- 47) Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E : Primary effusion lymphoma. *Oncologist* 12 : 569–576, 2007.
- 48) Carbone A, Gloghini A : KSHV/HHV8-associated lymphomas. *Br J Haematol* 140 : 13–24, 2008.
- 49) Flinn IW, Ambinder RF : AIDS primary central nervous system lymphom. *Curr Opin Oncol* 8 : 373–376, 1996.
- 50) Wolf T, Brodt HR, Fichtlscherer S : Changing incidence and prognostic factors of survival in AIDS related non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leuk Lymphoma* 46 : 207–215, 2005.
- 51) Fine HA, Mayer RJ : Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 119 : 1093–1104, 1993.
- 52) Maher EA, Fine HA : Primary CNS lymphoma. *Semin Oncol* 26 : 346–356, 1999.
- 53) Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, *et al* : Primary central nervous system lymphoma : the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 24 : 5711–5715, 2006.
- 54) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Okada S : Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol* 84 : 499–505, 2010.
- 55) Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W : Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 11 : 1725–1730, 1997.
- 56) Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, LaRocca R, Grant B, DeAngel LM, Abrey LE : Combined immunochemotherapy with reduced wholebrain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 25 : 4730–4735, 2007.
- 57) Grulich A, Li Y, McDonald A, *et al* : Rates of non-AIDS defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 16 : 1155–1161, 2002.
- 58) Burgi A, Brodine S, Wegner S, *et al* : Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals.

- Cancer 104 : 1505–1511, 2005.
- 59) Castillo JJ, Dalia S, Shum H : Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 29 : 3900–3906, 2011.
- 60) Spina M, Berretta M, Tirelli U : Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin North Am* 17 : 843–858, 2003.
- 61) Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serraino D : Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection : clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 13 : 1758–1767, 1995.
- 62) Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig FE, DiGiuseppe JA, Dorfman RF, Mann RB, Ambinder RF : Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988–1998. *Cancer* 98 : 300–309, 2003.
- 63) Doweiko J, Dezube BJ, Pantanowitz L : Unusual sites of Hodgkin's lymphoma : Case 1. HIV-associated Hodgkin's lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 22 : 4227–4228, 2004.
- 64) Vaccher E, Spina M, Tirelli U : Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumours in HIV infected individuals. *Eur J Cancer* 37 : 1306–1315, 2001.
- 65) Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, Lunzen JV, Jaeger H, Stoehr A, Plettenberg A, Wasmuth JC, Rockstroh J, Mosthaf F, Horst HA, Brodt HR : Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 125 : 455–462, 2004.
- 66) Yotsumoto M, Hagiwara S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Nagai H, Fujikawa Y, Maeda S, Kitano K, Arima N, Uno K, Iwai T, Hongo I, Ota Y, Fukutake K, Okada S : Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Haematol* 96 : 247–253, 2012.
- 67) Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, Mena M, Antinori A, Ammassari A, Talamini R, Vaccher E, Gennaro GD, Tirelli U : Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 100 : 1984–1988, 2002.