

Suomen lymfoomaryhmä
Versio I 9.5.2007
Versio II 12.5.2014

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitosuositus Versio II

Sisältö	sivu
Diagnostiikka	2
Levinneisyys selvittely	2
Ennustetekijät	4
Hoidot	5
<i>Hyväennusteisen (IPI 0-1) DLBCL:n primääri hoito</i>	5
<i>Huonoennusteisen (IPI 2-5) DLBCL:n primääri hoito</i>	5
<i>Sädehoito</i>	6
<i>Keskuskermostoprofylaksia</i>	6
<i>Relapsin hoito</i>	6
Vastearvio	6
Seuranta	7
Viitteet	7

Työryhmä:

HYKS: Sirpa Leppä, Micaela Hernberg, Susanna Mannisto, Riikka Rätty, Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg

Keski-Suomen KS: Kaija Vasala, Jan Böhm

KYS: Annikki Aromaa-Häyhä

OYS: Outi Kuittinen, Hanne Kuitunen

TAYS: Tuula Lehtinen, Martine Vornanen

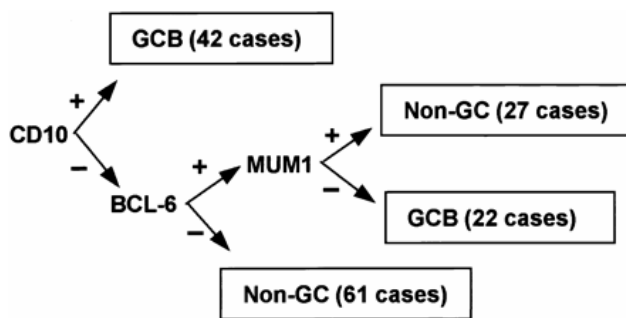
TYKS: Sirkku Jyrkkiö

Diagnostiikka

Patologis anatominen diagnoosi perustuu kasvainkudoksen histologiseen ja immunohistokemialliseen löydökseen parafiinileikkeestä WHO:n ohjeiston (2008) mukaan ². Täydentävinä tutkimuksina voidaan käyttää virtausytometriä ja sytomolekyyli geneettisiä tutkimuksia. Edustavan koepalan saamiseen ja oikeaan käsittelyyn on kiinnitettävä riittävää huomiota. Ohutneulanäyte ei riitä diagnoosin tekoon. Ensijaisesti toivotaan kokonaista imusolmuketta tuorenäytteenä, mutta paksuneulanäyte voi myös olla riittävä. Kromosomiviljelyyn ja virtausytometriseen pintamerkkitutkimukseen tarvitaan tuorenäyte.

DLBCL:n diagnostisena kriteerinä on blastityyppinen kromatiini (HE-värijäys), sytoplasmisen basofilia (MBP ja Giemsa värijäykset), ja immunohistokemiassa B-soluantigeenien positiivisuus (CD20 +, tai CD19+, CD79a+). Morfologia ja geneettiset muutokset ovat monimuotoisia. Immunofenotyyppi ja proliferaatioaktiiviteetti vaihtelevat.

DLBCL jaetaan itukeskusperäisiin (germinal centre, GC), aktivoituneista B-soluista peräisin oleviin (non-germinal centre, non-GC) sekä mediastinaalisiin lymfoomiin. GC- ja non-GC-alatyypit voidaan erottaa toisistaan immunohistokemiallisesti ¹.



Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman immunohistologinen luokittelu itukeskusperäisiin (GC) ja ei-itukeskusperäisiin (non-GC) lymfoomiin ¹.

Suositus immunohistokemiallisista värijäyksistä:

CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-6, MUM-1/IRF-4, BCL-2, Ki-67/MIB-1, c-MYC, CD30

Hoitoratkaisut perustuvat taudin levinneisyyteen ja kliiniseen riskiluokitukseen

Levinneisyys selvittely

Taudin levinneisyys kartoitetaan kliinisesti ja radiologisesti (Varjoainetehosteinen TT). Luuydin affisioon selvittämiseksi otetaan lisäksi luuytimen >1 cm biopsia takakristasta.

Anamneesissa kiinnitetään huomiota erityisesti B-oireisiin. Statuksessa selvitetään palpoitavat imusolmukkeet ja niiden koko, pernan ja maksan koko sekä mahdolliset muut tuumorit. Nenä- ja nieluoireisille tehdään tarvittaessa korvalääkärin tutkimus, ja vatsaoireisille gastro- ja/tai kolonoskopia.

Vartalo kuvataan TT:llä kallon pohjasta symfyysiin ja suurentuneet imusolmukkeet mitataan. Tarkentavana levinneisyys selvittelynä suositellaan myös koko kehon positroniemissiotomografia (PET)-TT kuvausta ³. Tarvittaessa kuvantamista täydennetään nenänielun ja kallon pohjan MRI:llä tai TT:llä. Keskushermosto- ja/tai hermokompressio-oireisille tehdään aivojen ja/tai selkärangan MRI.

Likvorin sytologisen tutkimuksen indikaatioita ovat keskushermosto-oireet, silmän sisäinen lymfooma, nenän sivuonteloiden, nenänielun, orbitan tai testiksen lymfooma, ja HIV-positiivisuus. Virtaussytometrinen immunofenotyyppitys auttaa lymfoomasolujen tunnistamisessa. Huom! sytologia -/virtaussytometria + löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

Levinneisysselvittelyn perusteella määritetään levinneisyysaste ja IPI (International prognostic index).

Levinneisyyden Ann Arbor / Cotswolds –luokitus ja Musshoffin luokitus

Luokittelussa lymfaattista kudosta ovat imusolmukkeet, perna, thymus, Waldeyerin rengas ja Peyerin imukudos suolessa.

Aste I:

Lymfooma yhdellä imusolmukealueella tai yhdessä lymfaattisessa elimessä.

Aste II:

Lymfooma kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa.

Affisioituneiden alueiden lukumäärä voidaan osoittaa alaindeksillä, esim II3.

Aste III:

Lymfooma imusolmukkeissa molemmin puolin palleaa. Levinneisyysaste III jaetaan kahteen alaryhmään. III1 asteessa lymfoomaa todetaan vain ylävatsalla coeliaca-suonten alueella, pernan portissa, pernassa tai maksan portin alueella. Muualla pallean alapuolella (mm. para-aortaalisissa, parakavaalisissa, iliakaalisissa tai mesenteriaalisissa imusolmukkeissa) oleva tauti luokitellaan III2:ksi.

Aste IV:

Lymfooma disseminoituneena yhdessä tai useammassa ekstralymfaattisessa elimessä tai kudoksessa muuten kuin E-leesiona. Lisäksi lymfooma voi olla imusolmukkeissa. Rajanveto E-lesion ja stage IV:n välillä on joskus ongelmallista. Suoraa kasvua imusolmukkeesta ympäristön ekstralymfaattiseen kudokseen (esim. lihas, iho, luu) pidetään E-leesiona. Maksassa tai luuytimessä todettu lymfooma muuttaa levinneisyysluokan aina IV:ksi.

Lisämääreet:

A: Ei yleisoireita

B: Yleisoireet, joiksi luetaan selittämätön yli 38°C kuume, merkittävä yöhikoilu tai yli 10 % painon lasku 6 kuukauden kuluessa. Lyhytaikainen infektioon liittyvä kuume ei ole B-oire.

X: Suuri tuumori, imusolmukemassan suurin läpimitta yli 10 cm tai mediastinumien leveneminen yli 1/3 thoraxin läpimitasta mitattuna pystyasennossa otetusta kuvasta 5.-6. rintanikaman korkeudelta.

E: Yksittäisen ekstralymfaattisen elimen infiltraatio imusolmukeaffisioon vieressä.

Ruuansulatuskanavan lymfoomien levinneisyyttä kuvattaessa käytetään usein Musshoffin ym. kuvaamaa ja Luganon asiantuntijaryhmän 1993 esittämää luokittelua vähäisin variaatioin:

Levinneisyys

I Ruuansulatuskanava

II Abdominaalialue

III1 Paragastrinen tai paraintestinaalinen

III2 Mesenteriaalinen, para-aortaalinen tai parainguinaalinen

III E Infiltraatio serosan läpi ympäröiviin kudoksiin

IV Disseminoitunut

Ennustetekijät

IPI-luokittelu

DLBCL:n ennuste riippuu monista kliinisistä ja solubiologisista tekijöistä sekä annetusta hoidosta. Vaikka uusia ennustetekijöitä on löytynyt ja uusia luokitteluita on esitetty, niiden validointia riittävän laajoissa aineistoissa ei ole toistaiseksi tehty ja käytännön hoitoratkaisut tehdään edelleen perinteisen IPI-luokituksen mukaan ⁴.

Ennustetekijä	Pisteet	
	0	1
Ikä (v)	≤ 60	> 60
Levinneisyys ¹⁾	≤ II	> II
Ekstranodaalisen pesäkkeiden määrä	≤ 1	> 1
Suorituskyky ²⁾	≤ 1	> 1
P-LD	Normaali	Kohonnut

¹⁾ Levinneisyys Ann Arbor/Cotswolds luokittelun mukaan

²⁾ WHO:n suorituskyvyn luokitus

Kustakin ennustetekijästä annetaan tilanteen mukaan 0 tai 1 pistettä ja kokonaispistemääräksi tulee näinollen arvo 0:sta 5:een. Potilaat ryhmitellään seuraavasti:

Riski	pisteet	3 v. OS immunokemoterapian jälkeen ⁵
pieni	0-1	91%
kohtalaisen pieni	2	81%
kohtalaisen korkea	3	65%
korkea	4-5	59%

Age adjusted IPI

Alle tai yli 60-vuotiaille voidaan käyttää myös ikävakioitua indeksiä (age adjusted IPI, aa-IPI)

Ennustetekijä	Pisteet	
	0	1
Levinneisyys ¹⁾	≤ II	> II
Suorituskyky ²⁾	≤ 1	> 1
P-LD	Normaali	Kohonnut

Muita ennustetekijöitä

Kasvaimen suuri koon (yli 10 cm) on ennustetta huonontava tekijä ⁶

Kookkaan tuumorin alueelle annettu sädehoito kuitenkin parantaa hoitotuloksia ja hävittää kasvaimen koon ennusteellisen merkityksen ⁷.

PET-TT:llä todennettu hoitojen jälkeinen metabolinen vaste toimii ennustetekijänä ⁸. Myös PET-positiivisuus kahden hoidon jälkeen ennakoii korkeaa uusiutumiskorkeaa, mutta PET-positiivisten ryhmässä väärin positiivisten löydösten mahdollisuus on huomattava ja vaatii histologisen varmistuksen ⁸⁻¹⁰. Ryhmien ennusteelliset erot tarkentuvat, jos visuaalisen määrittämisen lisäksi

mitataan aktiivisuuden (SUV, standardized uptake value) prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$)¹⁰. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole vertailevaa tutkimusnäyttöä, että hoidon muuttamisella tässä vaiheessa olisi ennusteellista vaikutusta.

Lukuisat laboratorioparametrit sekä lymfoomasolun erilaistumiseen, solusykliin tai apoptoosiin liittyvät tekijät vaikuttavat ennusteeseen ja tulevat eri hoidoissa ja eri tutkimuksissa esiin vaihtelevasti. Tämä osoittaa, että kuhunkin IPI-ryhmään kuuluu erilaisia ja eri ennusteisia tauteja. Lymfoomat, joissa on sekä *BCL2* että *MYC* uudelleenjärjestymä ("double hit") ja/tai näiden proteiinien yliekspressio ovat erityisen huonoennusteisia¹¹⁻¹³. Selvää hoitovalintoja ohjaavaa järjestelmää näistä mittareista ei toistaiseksi ole kehittynyt

Hoidot

Yleistä

Primäärihoidon tavoite on ensisijaisesti kuratiivinen. Hoidon pohjana on immunokemoterapia (rituksimabi (R) ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoito). Antrasykliinien käytön edellytyksenä on riittävä sydämen vasemman kammion pumppuvoima. Jos vasemman kammion ejektiofraktio on alle 50%, on tarkkaan harkittava, voiko antrasykliinejä käyttää. Rituksimabi-ylläpito hoidosta ja radioimmunoterapiasta ei ole riittävä tutkimukseen perustuvaa näyttöä.

Hyväennusteisen (IPI 0-1) DLBCL:n primääri hoito

<60-65 v.

Ensisijainen lääkehoitosuositus on R-CHOP21 x 6¹⁴.

Jos bulk-tuumori tai ektranodaalipesäkkeitä, annetaan R-CHOP hoidon jälkeen affisioalueen sädehoito 36-40 Gy.

>60-65 v.

Ensisijainen lääkehoitosuositus on R-CHOP21 x 6-8¹⁵. Jos on hoidon sieto-ongelmia, paikallisissa stage I-II taudeissa suosituksena on R-CHOP21x3 ja affisioalueen sädehoito¹⁶.

Osalle iäkkäistä potilaista tavanomainen R-CHOP-hoito soveltuu huonosti. Yli 80-vuotiaiden potilaiden on todettu hyötyvän R-mini-CHOP-hoidosta¹⁷.

Huonoennusteisen (IPI 2-5) DLBCL:n primääri hoito

<65v.

Tutkimukseen perustuva suora näyttö puuttuu. Esim. kantasolusiirron (ASCT upfront) asema on epäselvä. Lääkehoitosuositus on R-CHOP21x8. Hoitoa voidaan tehostaa liittämällä hoitoon etoposidi ja annostelemalla hoito kahden viikon välein¹⁸. Osalle potilaista suositellaan lisäksi keskushermostoprotektaa.

>65v.

Ensisijainen lääkehoitosuositus on R-CHOP21x8¹⁵. Hoidon annostelulla kahden viikon välein kolmen viikon sijaan ei saavuteta lisätehoa^{19,20}.

Primäärihoidolle refraktaarissa tilanteessa suositellaan R-IKE tai R-DHAP hoitoa ja jos saadaan CR/PR, <65 vuotiaille autologisella siirteellä tuettua intensiivihoidoa²¹.

Sädehoito

Sädehoitoa suositellaan sytostaattihoidon jälkeen jos diagnoosivaiheessa on todettu bulk-tuumori tai paikallinen ekstranodaali affisio, tai jos systeemihoidon jälkeen todetaan jäännöskasvainta^{7,22,23}. FDG-PET-kuvausta suositellaan käytettäväksi jäännöstuumorin aktiivisuuden selvittämisessä²⁴.

Jos potilas ei siedä pitkää solusalpaajahoitoa, voidaan paikallisissa taudissa harkita kolmen R-CHOP-hoidon jälkeen affisioalueen sädehoitoa^{16,25}.

Kuraatioon pyrittäessä hoitoannos on 36-40 Gy 1.8-2.0 Gy:n annoksina, palliaatiossa 30 Gy 2-3 Gy:n annoksina. Bulk-tuumorissa kohdevolyyminä on mahdollisuuksien mukaan primääri affisioalue. Jäännöstuumori hoidetaan 2-3 cm marginaalein.

Keskuskermostoprofylaksia

CNS relapsin riski on keskimäärin 5% luokkaa, IPI 0-2 ryhmässä 1% ja IPI 3-5 taudissa 12%. Korkean IPI:n lisäksi CNS relapsin riski on erityisen suuri potilailla, joilla on kives-, rinta-, tai epiduraalitalan affisio. Randomisoituun tutkimukseen perustuva suora näyttö profylaksian tehosta puuttuu. CNS-profylaksiaa kuitenkin suositellaan, edellä mainituille potilasryhmille. Profylaksiana tulisi olla korkea-annos metotreksaatti 3-5 g/m² 3 tunnin infuusiona kalsiumfolinaattisuojassa yhdistettynä intratekaalihoitoin vähintään kaksi kertaa. Jos metotreksaattihoitoa ei voida toksisuuden vuoksi toteuttaa, suositellaan korkea-annos sytarabiinia 2-3g/m² neljästi 12 tunnin välein muiden systeemihoidojen päätteeksi vähintään kaksi kertaa.

Relapsin hoito

Second-line aaIPI ja aika diagnoosista relapsin toteamiseen ovat relapsin tärkeitä ennustetekijöitä. Relapsin hoidoksi suositellaan nuoremmilla (< 65 v) R-DHAP tai R-IKE²¹. R-DHAP ja R-IKE-hoitojen tehossa ei ole eroa muuten kuin että R-DHAP on tehokkaampi GC-alatyypin potilailla, mutta toisaalta myös toksisempi²⁶. Iäkkäämmillä suositellaan hoidoksi esim. R-GEMOX²⁷, IMVP-16 tai MINE. Randomisoitu näyttö rituksimabin hyödystä ensivaiheen R-CHOP hoidon jälkeen puuttuu.

Kahden syklin jälkeen tehdään vaste-arvio TT, ja jos CR/PR, harkitaan kantasolumobilisaatiosta, jossa voi käyttää joko relapsin hoitoon käytettyä kemoterapiayhdistelmää tai syklofosfamidia 4 g/m².

Jos tähdätään kantasolusiirtoon, keskimäärin 4 induktiohoitoa riittää ennen intensiivihoidoa. Jos ei kantasolusiirto-optiota ole, suositellaan 6(-8) sykliä ja paikallisissa taudeissa affisioalueiden sädehoitoa.

Vastearvio

Vastearvio tehdään TT tutkimuksella hoidon puolivälissä ja PET-TT:llä lääkehoitajakson lopussa. Hoitovaste on täydellinen kun imusolmuke on < 1,5 cm. Jos affisoitunut imusolmuke on ollut 1.1-1.5 cm, CR < 1 cm^{3,28}.

Jos tautiaffisio on ollut luuytimessä, on syytä tarkistaa vaste myös kristabiopsialla.

Varhainen vastearvio FDG-PET-kuvauksella on tutkimuksellista. Hoitojen jälkeen jätetuumorissa todettu FDG-positiivisuus ennakoi taudin nopeaa uusiutumista ja vaatii varmennusta biopsialla.

Seuranta

Potilaat, joilla taudin uusiutuessa on mahdollisuus paranemiseen tähtäävään hoitoon, kuuluvat aktiiviseurannan piiriin. Oireiden seuranta ja kliininen tutkimus ovat seurannan kulmakiviä. Kontrollikäynnit toteutetaan kahden ensimmäisen vuoden aikana 3-4 kk välein, ja sen jälkeen 12 kk välein. Kokonaisseuranta-ajaksi suositellaan 5 vuotta. Seurannan aikaisia rutiinikuvauksia pyritään välttämään³ ja TT tehdään enintään 12 ja 24 kk kohdalla hoitojen päättymisestä.

Rintakehän sädehoidon jälkeen suositellaan mammografiaa kahden vuoden välein 45-vuoden iästä ainakin 70 ikävuoteen asti. Nuoremmilla mammografia on epäluotettava, joten heille suositellaan rintojen ultraääni- tai MRI-tutkimusta. Vastaavasti kaulan alueen sädehoidon jälkeen suosituksena on TSH arvon kontrollointi vuosittain.

Viitteet

- 1 Hans, C. P. *et al.* Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* **103**, 275-282 (2004).
- 2 Swerdlow, S. H. *et al.* WHO Classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. *Lyon: IARCH Press* (2008).
- 3 Cheson, B. D. *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* **32**, 3059-3068 (2014).
- 4 IPI-Project. 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).
- 5 Ziepert, M. *et al.* Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* **28**, 2373-2380 (2010).
- 6 Pfreundschuh, M. *et al.* Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MINT) study. *Lancet Oncol* **9**, 435-444 (2008).
- 7 Held, G. *et al.* Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **32**, 1112-1118 (2014).
- 8 Pregno, P. *et al.* Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* **119**, 2066-2073 (2012).
- 9 Moskowitz, C. H. *et al.* Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol* **28**, 1896-1903 (2010).
- 10 Safar, V. *et al.* Interim [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Anthracycline-Based Chemotherapy Plus Rituximab. *J Clin Oncol* **30**, 184-190 (2012).
- 11 Barrans, S. *et al.* Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* **28**, 3360-3365 (2010).
- 12 Green, T. M. *et al.* High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* **36**, 612-619, doi:10.1097/PAS.0b013e318244e2ba (2012).
- 13 Johnson, N. A. *et al.* Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* **30**, 3452-3459 (2012).

- 14 Pfreundschuh, M. *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
15 controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* **7**, 379-391 (2006).
- 16 Coiffier, B. *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).
- 17 Miller, T. P. *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).
- 18 Peyrade, F. *et al.* Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older
than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet
Oncol* **12**, 460-468 (2011).
- 19 Holte, H. *et al.* Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system
prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results
of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol* **24**, 1385-1392 (2013).
- 20 Cunningham, D. *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. *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 Gisselbrecht, C. *et al.* Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell
lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* **28**, 4184-4190 (2010).
- 23 Aviles, A. *et al.* Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome.
Leuk Lymphoma **45**, 1385-1389 (2004).
- 24 Aviles, A. *et al.* Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma: the role of
radiotherapy. *Med Oncol* **22**, 383-387 (2005).
- 25 Juweid, M. E. *et al.* Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma:
consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J
Clin Oncol* **25**, 571-578 (2007).
- 26 Persky, D. O. *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).
- 27 Thieblemont, C. *et al.* The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact
for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL
study. *J Clin Oncol* **29**, 4079-4087 (2011).
- 28 El Gnaoui, T. *et al.* Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for
patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann
Oncol* **18**, 1363-1368 (2007).
- Cheson, B. D. *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* **25**, 579-586
(2007).