

左耳垂メルケル細胞癌の治療経過中にネフローゼ症候群および悪性リンパ腫と診断された 1 剖検例

奥野綾子*¹ 荒尾舞子*¹ 青木克憲*¹ 米本佐代子*¹
林 大祐*² 藤井直彦*¹ 岡 一雅*²

Merkel cell carcinoma of the ear lobe complicated with nephrosis syndrome and malignant lymphoma :
a case report

Ayako OKUNO*¹, Maiko ARAO*¹, Katsunori AOKI*¹, Sayoko YONEMOTO*¹, Daisuke HAYASHI*¹,
Naohiko FUJII*¹, and Kazumasa OKA*²

*¹Department of Nephrology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital,

*²Department of Pathology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital, Hyogo, Japan

要 旨

症 例 : 79 歳, 男性

主 訴 : 全身倦怠感, 食思不振

経 過 : 約 10 年前に直腸癌切除術の既往あり。200X 年 11 月左耳垂部メルケル細胞癌および多発リンパ節転移と診断され, 12 月他院で外科的切除術, 頸部リンパ節郭清術, 植皮術を施行された。2 カ月後の 1 月, PET-CT にて回盲部に異常集積を認めたが, 大腸内視鏡検査で異常を認めず, その後, 放射線療法 56Gy を施行された。2 月下旬頃よりネフローゼ症候群を併発し, 腎機能低下を認めた。3 月に当院腎臓内科に紹介受診となった (Cr 4.26mg/dL, UA13.5mg/dL, Alb2.1g/dL)。ネフローゼ症候群の原因として, 血清学的に血管炎や膠原病・骨髄腫腎は否定的であった。その後, 尿毒症の状態となり, 入院のうえ血液透析に導入した。腹部 CT にて回盲部腫瘍および腹腔内リンパ節腫大を認めた。大腸内視鏡検査にて回盲部に腫瘤を認め, 生検した結果, 非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, stage IV) と病理診断された。プレドニゾロン 60mg 内服にて治療を開始したが無効であった。経過中に左鎖骨周辺に発赤・水疱集簇を認め徐々に増大傾向となり, メルケル細胞癌の局所再発が疑われた。リツキシマブを投与開始するも効果を認めず, 徐々に全身状態の悪化を認めた。5 月中旬まで透析を施行したが, 透析困難症のため以後中止した。後日永眠され, 家族の了承を得て病理解剖を施行した。

考 察 : 本症例は過去に直腸癌手術の既往があり, 老年期にメルケル細胞癌と悪性リンパ腫を併発し, ネフローゼ症候群から末期腎不全の状態となった。メルケル細胞癌と悪性リンパ腫, ネフローゼ症候群の合併は報告例がなく, 稀な症例と考えられたため, 文献的考察を加え報告する。

Here we report a rare case of Merkel cell carcinoma complicated with nephrosis and malignant lymphoma. A 79-year-old male, who had undergone resection due to colorectal cancer about 10 years previously, was diagnosed as Merkel cell carcinoma of the left ear lobe with lymph node metastases. Tumor resection and lymph node dissection were performed. A year later, follow-up PET-CT revealed a small hot spot at the ileocecum without apparent tumor formation based on examination by colonoscopy. The patient received 56 Gy of radiation. Two months later, he developed new-onset nephrosis followed by renal failure, and was referred to our hospital (Cr 4.26 mg/dL, UA 13.5 mg/dL, Alb 2.1 g/dL). Further examination negated the possibility of vasculitis, collagen dis-

ease, or myeloma kidney. Since his renal function continued to decline, causing uremic symptoms, he was hospitalized and underwent hemodialysis soon after referral. Abdominal CT scan revealed an ileocecal mass with multiple abdominal lymphadenopathy, which was later diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma (stage IV) by tumor biopsy. Corticosteroid therapy (prednisolone 60 mg/day) was soon initiated with no response. Local skin redness and blister formation at the left shoulder emerged gradually, which strongly suggested a local recurrence of Merkel cell carcinoma. Despite the use of rituximab, the patient's general condition deteriorated without any sign of recovery. Three months after the start of dialysis, we discontinued dialysis therapy due to his poor health status, and eventually he died of cachexia. Autopsy revealed triple cancers: rectal cancer, Merkel cell carcinoma, and malignant lymphoma. In addition to the case report, we will summarize and discuss former similar case reports in the literature.

Jpn J Nephrol 2015; 57: 1369-1375.

Key words: Merkel cell carcinoma (MCC), malignant lymphoma (DLBCL), nephrosis, hemodialysis, triple cancer

緒言

メルケル細胞癌は高齢者の頭部や四肢に好発する神経内分泌系の原発性皮膚悪性腫瘍である。治療は外科的切除が主体であるが、局所再発や転移が多く予後不良といわれている。今回われわれは、メルケル細胞癌の治療経過中にネフローゼ症候群および腎機能障害を発症し、大腸内視鏡検査にて悪性リンパ腫の併発が判明した症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者: 79歳, 男性

主訴: 食思不振, 全身倦怠感

現病歴: 200X年12月に他院にて左耳垂部メルケル細胞癌(多発リンパ節転移)に対して切除術, 頸部リンパ節郭清術, 植皮術を施行された。2カ月後のPET-CTにて回盲部に異常集積を認めたが, 大腸内視鏡検査を行うも異常を認

めなかった。その後, 放射線療法 56Gy を施行された。前医入院中よりネフローゼ域の蛋白尿, 腎機能低下を認めたが(手術2カ月後 UN 86mg/dL, Cr 1.8mg/dL, UA 14.6mg/dL), 血清学的に血管炎や膠原病, 骨髄腫腎は否定的であった。超音波検査で両腎ともに表面凹凸, 皮質エコー輝度上昇など慢性腎臓病(CKD)を示唆する所見を認めた。手術3カ月後に当院腎臓内科に紹介(Cr 4.26mg/dL, UA 13.5mg/dL, Alb 2.1g/dL)されたが, 食事が摂取できず全身倦怠感が著明となり, 加療目的で入院となった。

家族歴: 姉・弟, 癌(不詳)

既往歴: 約10年前に直腸癌手術

入院時現症: 身長164cm, 体重62.7kg, 血圧119/88mmHg, 脈拍136/分, 体温36.8°C, 心音清・雑音なし, 呼吸音: 正, 左耳下半分切除後, 左側頸部に手術痕あり, 左鎖骨上部に発赤軽度あり, 両上下肢浮腫軽度あり

入院時の処方(1日量): フロセミド 80mg, タムスロシン 塩酸塩 0.2mg, ワルファリン 1mg, 球形吸着炭 6g, プラバスタチンナトリウム 10mg

Table 1. Laboratory findings on admission (1)

WBC	6,600/ μ L	BUN	149mg/dL	Urinalysis	
Hb	11.9g/dL	Cr	5.54mg/dL	SG	1.028
Ht	34.8%	UA	14.7mg/dL	Protein	4+ (12.8g/gCr)
Plt	30.6×10^4 / μ L	Na	134mEq/L	Glucose	1+
T-bil	0.7mg/dL	K	5.1mEq/L	Keton	\pm
AST	21 IU/L	Cl	103mEq/L	Blood	2+
ALT	12 IU/L	Ca	7.6mg/dL	Sediment	
LDH	365 IU/L	iP	9.3mg/dL	RBC	10~19/HPF
CK	304 IU/L	CRP	1.4mg/dL		
TP	4.2g/dL	LDL-C	372mg/dL		
Alb	1.6g/dL	PSA	0.873ng/mL		
T-cho	474mg/dL	TSH	4.058 μ U/mL		
TG	223mg/dL	fT4	0.63ng/dL		

Table 2. Laboratory findings on admission (2)

Electrophoresis of protein (serum)		MPO-ANCA<10EU		Arterial blood gas analysis (room air)	
ALB	48.8%	Anti-GBM Ab<10EU		pH	7.443
α 1G	5.1%	PR3-ANCA<10EU		PaCO ₂	23.6 torr
α 2G	19.6%	IEP : no evidence of		PaO ₂	82.1 torr
β G	11.0%	M protein		SaO ₂	96.2%
γ G	15.5%			ABE	-6.0 mmol/L
		CEA	12.1ng/mL	HCO ₃	15.9 mmol/L
IgG	667mg/dL	CA19-9	0.1U/mL	Fecal OB	(+)
IgA	202mg/dL	sIL-2R	1,480U/mL		
IgM	78mg/dL	Anti-CL β ₂ GP1	\leq 1.2		
C3	109mg/dL	lupus anticoagulant	1.16		
C4	35mg/dL				
CH50	45.5u/mL				
ANA	40×				

検査所見(Table 1, 2) : 軽度の貧血, LDH・CK 高値, 高度の低蛋白血症, 高脂血症, UN/Cr 比の高い腎機能異常, 高尿酸血症, iP の高値, 軽度の炎症反応を認めた。血清蛋白分画および免疫電気泳動では M 蛋白を認めなかった。IgG 低値を認めたが, ネフローゼ症候群に起因する蛋白喪失によるものと思われた。補体や抗核抗体, 血管炎のマーカーに異常はなかった。腫瘍マーカーは CEA12.1ng/mL, sIL-2R1,480 U/mL と高値であった。動脈血液ガス分析では AG14.1 と正常上限, pH が正常上限レベルであり, 頻呼吸による呼吸性アルカローシスと腎不全による代謝性アシドーシスの合併が疑われた。

入院後経過 : 入院時の胸部 X 線検査で心拡大や胸水は認めず, 腹部超音波検査にて IVC 径は 12mm 前後で虚脱様であった。FENa 0.16%, FEUN 10.4% といずれも低値であり脱水を疑った。食思不振のため補液を行ったが, 尿量増加なく, 体重は増加傾向となった。UN 139mg/dL, Cr 7mg/dL と腎機能の更なる悪化を認め, 尿毒症の状態と考え, 右大腿静脈にカテーテル挿入のうえ血液透析を開始した。入院時の腎超音波検査では左腎長径 101mm, 右腎 91mm と左腎は正常大であったが, 表面に軽度の凹凸を認めた。腎生検も考慮したが, 全身状態不良のため施行は断念した。Selectivity index は 2.02 と低選択性であった(尿中 IgG 29.7mg/dL, 尿中トランスフェリン 2.87mg/dL, 血清 IgG 702mg/dL, 血清トランスフェリン 137mg/dL)。透析導入後も食事摂取は進まず嘔吐することがあった。

上部消化管内視鏡検査では食道カンジダ症, 表層性胃炎 C-III を認めた。腹部造影 CT では盲腸に 4×3cm 大の腫瘍, 腹部リンパ節腫大多発を認め, 両者は同様の造影効果を認

めた(Fig. 1)。盲腸腫瘍の精査目的で大腸内視鏡検査を施行したところ, 回盲部バウヒン弁付近から虫垂附着レベルにかけて, I 型の易出血性の不整形の腫瘍を認めた(Fig. 2)。腫瘍の組織診断では異型のある淡明な核を持ち, 核小体が目立つ大型の細胞のびまん性の浸潤を認め, 免疫組織化学染色の結果, B 細胞型の悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫, びまん性大細胞型 B 細胞タイプ stage IV : diffuse large B-cell lymphoma, stage IV)と診断された(Fig. 3)。メルケル細胞癌のマーカーである CK20 は陰性であった。リンパ腫に対しプレドニゾロン 60mg の内服を開始した。数日後, トイレ中に意識消失, 上肢痙攣発作を認めたが, 頭部 CT 上は異常を認めなかった。起立性低血圧と診断し, ミドドリン塩酸塩の内服を開始した。骨髄穿刺も施行したが, 腫瘍の骨髄浸潤は否定的であった。透析のたびに高度の血圧低下を認め, 20% アルブミン製剤を使用したのが除水は困難であった。治療効果判定目的で腹部単純 CT を施行したところ, いずれも 1~2mm 縮小を認めたのみで著変を認めなかった。その後, 透析中に血圧低下および両上肢痙攣併発を認めたため, 以後は透析中にエチレフリン塩酸塩の持続静注を行うようにした。この頃より, 左鎖骨部腫瘍の急な増大を認め始めた。透析中血圧が 60mmHg 台に低下し除水困難となり, 血液検査では LDH 1,166 IU/L まで上昇を認めた。リンパ腫に対し, リツキシマブ(600mg)の投与を開始した。その後呼吸不全, 透析困難症となり, 透析療法を中止とした。その後発熱・咳嗽が出現し, 第 56 病日に死亡確認となった。家族の篤志により, 病態の解明目的で病理解剖を行う方針となった。

病理解剖 : 死亡の 2 時間 30 分後に病理解剖を開始した。



Fig. 1

Abdominal computed tomography (CT) scan showed a 40×30mm tumor near the cecum (thick arrow) and four intermediate-density masses, compatible with multiple lymphadenopathy, with diameters of 30 to 40mm (thin arrow) adjacent to the tumor; both tumors presented similar enhancement by contrast agent.



Fig. 2

Colonoscopy revealed a hemorrhagic, irregularly-shaped type 1 tumor at the cecum between the ileocecal valve and the base of the appendix.

左鎖骨上から肩甲骨にかけて径 15cm 大の結節状腫瘤を認めた。同部位の組織検査を行ったところ、弱拡では真皮から皮下組織にかけて腫瘍細胞の浸潤がみられた。強拡では結合性に乏しく裸核状の細胞浸潤を認めた。LCA (leukocyte common antigen) 染色陰性、クロモグラニン染色陽性であり、前医での左耳垂部原発巣の組織と酷似しており、メルケル細胞癌局所再発と診断した (Fig. 4)。

終末期に呼吸不全を呈したので、肺についても組織検査を行ったところ、右肺では肺胞壁にフィブリン析出を伴う

急性炎症反応の所見、左肺では Owl's eye を思わせるサイトメガロウイルス封入体を認め、細菌性肺炎およびサイトメガロウイルス肺炎と診断した。

腎臓の弱拡大では尿細管上皮の径が短縮し、基底膜から剥離していた。全体的に尿細管は萎縮しており急性尿細管壊死の所見を認めた。糸球体には一見正常に見えるものと、局所的に分節性硬化を認めるものがあり、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) と診断した (Fig.5)。電子顕微鏡による検索では、足突起の消失をびまん性に認め、メサンギウム領域、糸球体基底膜に電子密度の高い沈着物は観察されなかった。

主診断：三重癌

- 1)メルケル細胞癌(原発部位：左耳垂，頸部リンパ節転移，切除術後再発状態)
- 2)悪性リンパ腫(びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫：原発部位：回盲部，転移巣；腸間膜リンパ節，膈周囲リンパ節，化学療法後状態)
- 3)直腸癌(切除術後状態，再発なし)

副診断：

- ・サイトメガロウイルス肺炎(左肺)，細菌性肺炎(右肺)，両側胸水
- ・細動脈硬化性腎硬化症，FSGS(ネフローゼ症候群)，蔘酸沈着，尿細管壊死
- ・大動脈粥状硬化症(軽度)
- ・食道カンジダ症(臨床的)

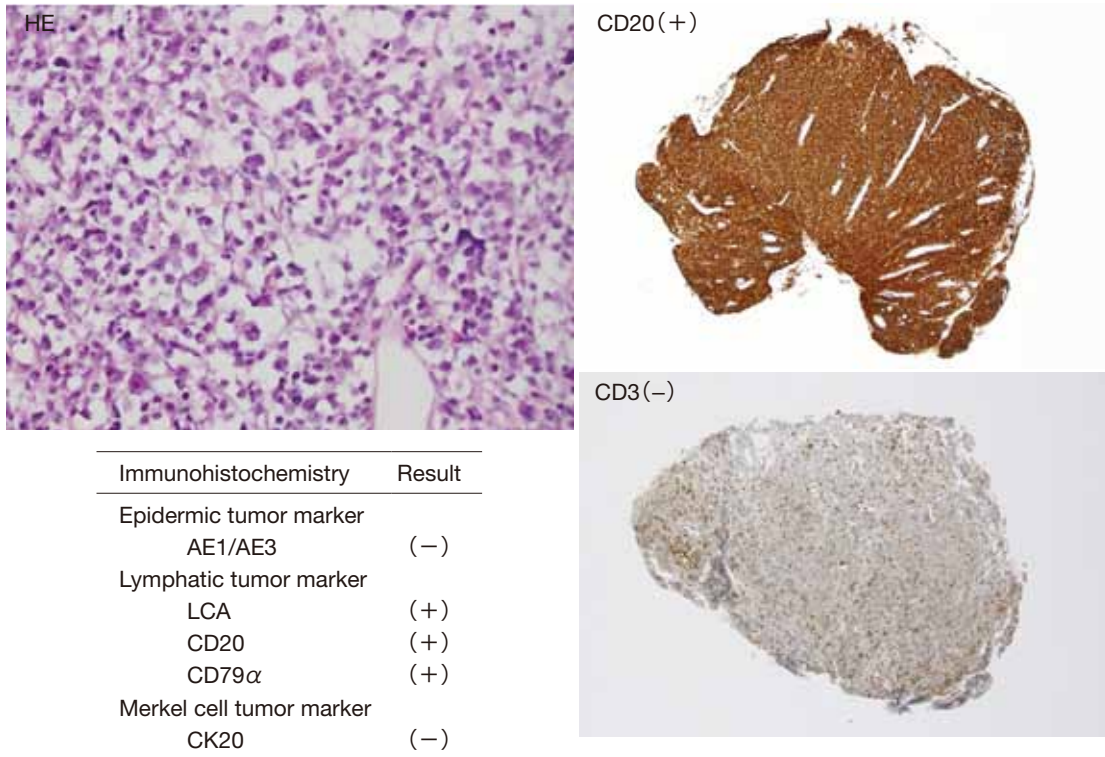


Fig. 3

Histological findings of the ileocecal tumor biopsy : A diffuse proliferation of large cells with atypical clear nuclei was observed. A further immunohistopathological analysis revealed that it was non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B cell lymphoma, stage IV).

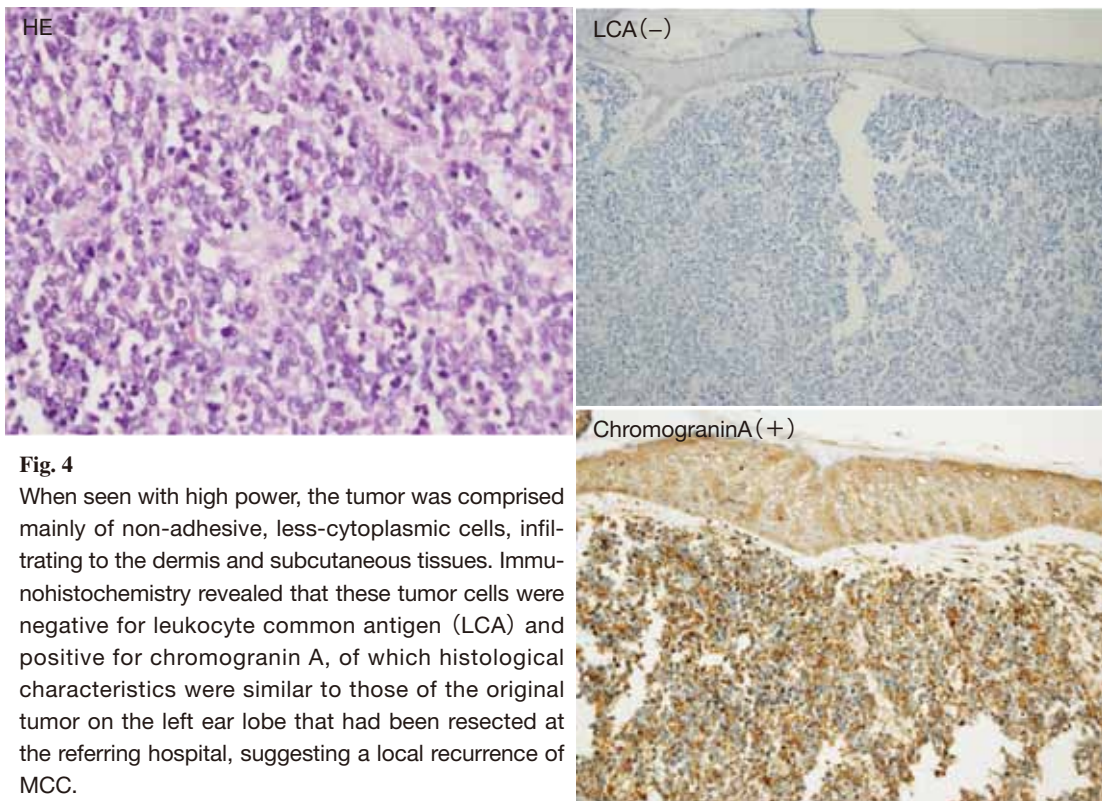


Fig. 4

When seen with high power, the tumor was comprised mainly of non-adhesive, less-cytoplasmic cells, infiltrating to the dermis and subcutaneous tissues. Immunohistochemistry revealed that these tumor cells were negative for leukocyte common antigen (LCA) and positive for chromogranin A, of which histological characteristics were similar to those of the original tumor on the left ear lobe that had been resected at the referring hospital, suggesting a local recurrence of MCC.

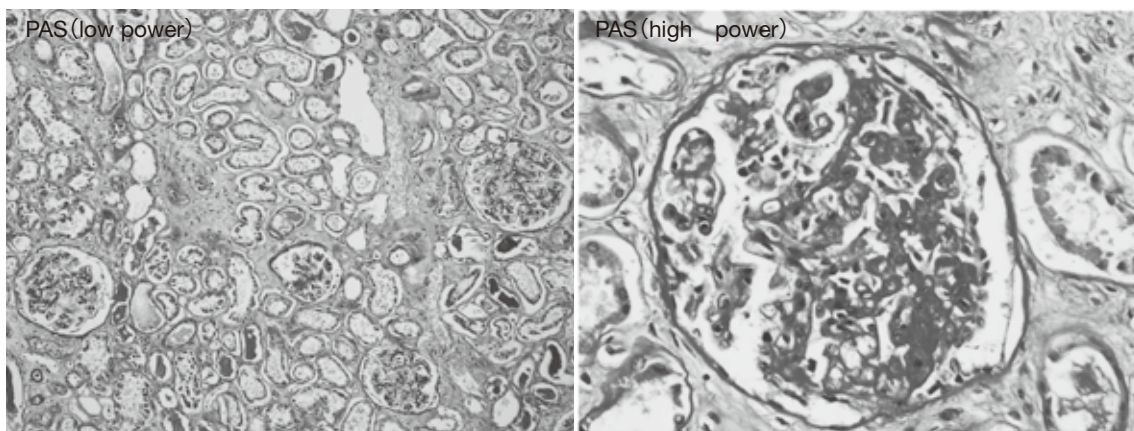


Fig. 5

In the kidney specimen, the height of the tubular epithelial cells was shortened, and some of them were detached from the tubular basement membrane. The tubules were generally atrophic, which was compatible with acute tubular necrosis. There was segmental collapse of the glomerular capillaries and an increase in mesangial sclerosis ; hence, the diagnosis of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) was made.

考 察

メルケル細胞癌の臨床像は、神経内分泌系の皮膚悪性腫瘍で、高齢者の日光露光部に好発し、急速に増大する結節を呈する。硬く光沢のある、淡紅色から暗紫色の表面平滑・半球状を呈することが多い。白人で発症が多く、欧米では近年増加傾向となっており、米国では年間 1,500 例程度(2008 年)と報告されている¹⁾。5 年生存率は 23 ~ 80% で、局所再発やリンパ節転移を生じやすく予後不良であり²⁾、治療は完全切除が基本、放射線療法の併用が有用とされている。病因の一つとして、メルケル細胞ポリオーマウイルス(MCV)が発見され、患者検体の 8 割で宿主ゲノム DNA にインテグレーションが認められており、7 番目のヒト癌ウイルスとして注目されていた³⁾。今回の症例では MCV 感染については検索できていないが、ウイルスを検出する新しい技術の開発により、MCV はすべてのメルケル細胞癌に存在するとの報告がされている⁴⁾。本症は移植患者、HIV 患者で多く、発症年齢も若いといわれている⁵⁾。

病理学的特徴としては、円形から類円形で好塩基性に染まる比較的均一な腫瘍細胞が索状・びまん性に増殖し、真皮内に胞巣を形成する。免疫組織化学では CK20, AE1/3, EMA, クロモグラニン, synaptophysin が陽性となることが多い⁶⁾。肺小細胞癌, small B cell lymphoma, anaplastic melanoma などと鑑別が必要である。電顕では腫瘍細胞内の dense core granule の存在が特徴的とされている。

腫瘍とネフローゼ症候群の合併については、固形癌では

ネフローゼ症候群は膜性腎症によるものが最も多いが、血液系悪性腫瘍では微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)が優勢である。過去の 200 例以上の血液悪性腫瘍とネフローゼ症候群の合併報告によると、悪性リンパ腫との合併はホジキンリンパ腫では MCNS との合併が多い(96 症例中 45 例: 47%)といわれているが、FSGS の報告も少数みられている(96 症例中 6 例: 7%)。非ホジキンリンパ腫については一定の傾向はないが、FSGS の報告も少数みられている(49 症例中 3 例: 6%)^{7~10)}。メルケル細胞癌とネフローゼ症候群の合併に関する文献報告は検索した範囲内では存在しなかった。

メルケル細胞癌とリンパ腫の合併に関しては、悪性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫との併発が多いことが知られている¹¹⁾ほか、皮膚の扁平細胞癌(SCC)、基底細胞癌(BCC)、悪性黒色腫、慢性リンパ性白血病(CLL)、リンパ腫(HL, NHL)の診断 1 年後にメルケル細胞癌の発症率が有意に上昇し、逆にメルケル細胞癌の診断 1 年後に皮膚の扁平細胞癌と CLL の発症率が有意に上昇するとの報告がなされている¹²⁾。メルケル細胞癌とほかの癌で共通した危険因子がある可能性が示唆されている。

本例では生前に腎生検を施行できておらず、剖検の結果で FSGS と診断された。FSGS 様の病変は、日本人では高血圧、肥満症に続発している可能性を考慮する必要があるが、本例ではそのような既往歴は認めなかった。ただし、腎超音波像からは加齢に伴う腎硬化症の可能性は否定できないと考えられ、剖検の結果も矛盾しない所見であった。

以上より、本例ではメルケル細胞癌に悪性リンパ腫が合併し、悪性リンパ腫に FSGS が合併したのかもしれない。メルケル細胞癌に FSGS が併発した可能性も否定できないが、過去に報告がなく、同様の経過をたどった症例の蓄積が待たれる。

リンパ腫と FSGS の合併については、FSGS が先行した症例のほか、同時発症した症例、リンパ腫の診断 7 年後と 11 年後に発症した症例も報告されている。最後の症例では FSGS がステロイド抵抗性であり、リンパ腫の再発はなかったものの、リンパ腫に対する化学療法にのみ反応したと報告されている⁷⁾。本例の場合は、リンパ腫に対する化学療法および分子標的治療を行ったが、リンパ腫およびネフローゼ症候群ともに著明な治療効果は認めなかった。

三重癌の原因については、近年ウイルス発癌の発症機序が解明されつつあり、高齢、腎不全による免疫能低下を背景とした EB ウイルス活性化による発癌の可能性も否定できない。本例では HIV の検査は実施していないが、骨髄穿刺の結果では CD4 陽性細胞の極端な低値は認めず、明らかな HIV ウイルス感染に伴う免疫力の低下を示唆する所見は見られなかった。

経過のなかで前医 PET-CT により回盲部病変を指摘されたが、大腸内視鏡検査で異常を認めなかった理由については、上皮成分の癌とは異なりリンパ腫であったため、粘膜面の異常として現われるのに時間を要した可能性が疑われた。また、腎機能と比較して相対的に尿酸値が高値で持続した原因については、リンパ腫による腫瘍崩壊症候群の可能性が疑われた。

CD20 陽性の進行期びまん性大細胞性 B 細胞型リンパ腫 (DLBCL) に対する化学療法は、大規模な比較試験の結果により 6～8 コースの R-CHOP 療法が標準治療である^{13,14)}。本症例については、高度の腎機能障害、高齢、および全身状態を勘案してステロイド単独で治療開始し、途中リツキシマブも併用したが、有意な治療効果は得られなかった。

結 語

過去に直腸癌手術歴があり、左耳垂部メルケル細胞癌術後経過中にネフローゼ症候群および腎不全と悪性リンパ腫を併発した、三重癌の 1 例を経験した。著者はこの論文内容に関して申告すべき利益相反事項を有しない。

本稿の一部は第 193 回日本内科学会近畿地方会で発表した。

本稿執筆にあたり、診療にご尽力いただいた兵庫県立西宮病院血液内科 上田周二先生、診療情報をご提供いただいた神戸大学医学部腎臓内科 藤井秀毅先生にこの場をお借りして深謝致します。

利益相反自己報告：申告すべきものなし

文 献

1. Becker JC, et al. Merkel cell carcinoma. *Ann of Oncol* 2010 ; 21 (Suppl 7) : vii81-vii85.
2. Hennessy S, et al. Management of Merkel cell tumours : An evidence-based review. *Cur Opin Oncol* 2008 ; 20 : 280-286.
3. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008 ; 319 : 1096-1100.
4. Rodig SJ, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 4645.
5. Veness MJ, Harris D, et al. Role of radiotherapy in the management of organ transplant recipients diagnosed with non-melanoma skin cancers. *Australias Radiol* 2007 ; 51 : 12-20.
6. Tadashi S, et al. A case of Merkel cell carcinoma. *Skin Cancer* 2009 ; 24(2) : 283-286.
7. Mallouk A, et al. Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma : case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies. *Clin Exp Nephrol* 2006 ; 10 : 284-289.
8. Gonzalez GE, et al. Focal segmental glomerulosclerosis due to a relapsing non-Hodgkin's lymphoma diagnosed by positron emission tomography. *J Nephrol* 2007 ; 20(5) : 626-628.
9. Terzic T, et al. Primary non-hodgkin lymphoma of urinary bladder with nine years later renal involvement and absence of systemic lymphoma : A case report. *Med Oncol* 2008 ; 25 : 248-250.
10. Calvo Villas JM, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis and non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nephrol* 2002 ; 57(2) : 173-174.
11. Howard RA, et al. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; 15(8) : 1545.
12. Jeanette K, et al. Merkel cell carcinoma : incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 793-801.
13. Fisher RI, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three invasive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993 ; 328(14) : 1002-1006.
14. 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* 2002 ; 346(4) : 235-242.