

悪性リンパ腫の治療効果を予測するバイオマーカーの開発

愛知県がんセンター

血液・細胞療法部 医長 加藤 春美

研究の背景・目的

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は悪性リンパ腫の中で最多の病型であり、CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone)療法に rituximab (R) を加えた R-CHOP 療法が初回標準治療として長い間実施されてきている[1] [2]。約 3 割の症例で再発・難治となり予後不良な転帰をたどるため予後改善を目指した新規治療開発が進む一方で、長期予後良好な症例に対しては晩期毒性を含めた、より毒性を低減した治療開発及び層別化が期待されている[3]。本研究ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療成績を示すとともに、予後予測可能なバイオマーカーの検討を行う。

研究の対象および方法

愛知県がんセンターで診断され、標準的な化学療法をうけた初発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の予後因子解析とともに、利用可能なデータベースを用いて遺伝子解析を行った。

研究結果

187 例の初回標準治療をうけたびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象に解析を行った。臨床的に使用される International Prognostic Index (IPI)を用いてリスク別に 2 群 (IPI の low/low-intermediate 群を lower risk、IPI high/high-intermediate 群を higher risk とした) に層別化を行い検討した。各群での 12 か月以内 (early disease progression: POD12) および 24 か月以内 (POD24) の累積再発率は、lower risk では 11%と 13%、higher risk では 27%と 36%であった。Lower risk 群では多くの症例が 12 か月以内に再発をみとめたが、

higher risk 群では約 1/4 が 12 か月～24 か月の間での再発を認めた。リスク群別の死因として、lower risk 群では約 1/4 は原病死以外の死因であったが、higher risk 群では全員が原病死であった。POD12 をみとめた場合の生存期間中央値は lower risk 群で 19 ヶ月、 higher risk 群で 6 か月、POD12-24 をみとめた場合の生存期間中央値は Lower risk 群で 39 ヶ月、 higher risk 群で 12 か月であった。

利用可能なデータベース[3]を用いて、早期増悪を予測可能な遺伝子変異について検討を行った。PFS12 を disease progression or relapse within 12 months、PFS12-24 を disease progression or relapse from 12 months to 24 months として定義づけ、既報の遺伝子異常に基づいた 4 群について検討を行った[3]。解析可能な 191 例のうち[3]、lower risk 群に 65%が含まれていた。PFS12-24 群と比較して PFS12 群では有意に不良な生存割合を示した (0.89 vs. 0.13 years、 $p=0.047$)。PFS12 経験例のうち、BN2/EZB/MCD/N1 を含む遺伝子異常に基づいた分類や cell-of-origin による分類は予後の層別化因子として同定されなかった。

考察

今回の我々のコホートでは higher risk 群では 2 年間で POD を発症したのに対し、lower risk 群ではほとんどが 1 年以内に POD を発症しており、POD を発症した患者の予後は IPI リスクに影響を受ける可能性が示唆されえた。IPI のリスクおよび早期増悪の期間別に遺伝子解析などを用いた検討では層別化が困難であり、これは早期再発をきたした群での background が heterogeneous である可能性が考察されえたが、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

文献

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J 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: 235-242.
2. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E 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 (MIInT) study. *Lancet Oncol* 2008; 9:

435-444.

3. Schmitz R, Wright GW, Huang DW et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378:1396-1407.

論文

<学会発表> 第84回日本血液学会学術集会（口演発表） *JSH 2022*

Emi Kemmoku, Harumi Kato, Masamitsu Yanada, Hirofumi Taji, Toko Saito, Seiichi Kato and Kazuhito Yamamoto; Evaluation of time scale of early disease progression in newly diagnosed DLBCL receiving R-CHOP

上記研究の部分的な成果について学会発表を行った。