

# R-CHOP療法後のprimary refractory diffuse large B-cell lymphomaにおけるMYCおよびBCL2蛋白の共発現が予後に及ぼす影響

Impact of the Double Expression of MYC and BCL2 on Outcomes of Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Following R-CHOP Chemoimmunotherapy

Tomotaka Suzuki, et al., Department of Hematology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan



## Quick Review

R-CHOP療法などのリツキシマブ併用化学療法は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する標準的な初回治療であるが、10-15%が治療抵抗性もしくは早期再発を呈する。このようなprimary refractory DLBCLに対する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (HDT/ASCT) の意義や、免疫組織染色 (IHC) 法におけるMYCおよびBCL2蛋白の共発現が予後に及ぼす影響は未だ十分に検討されておらず、R-CHOP療法後のprimary refractory DLBCL患者を対象に後方視的な解析を行った。

- 解析対象は、2003~2015年に国立がん研究センター中央病院で初回治療としてR-CHOP療法を施行されたDLBCL患者451人のうち、R-CHOP療法にprimary refractoryと判定された69人である。
- Primary refractory DLBCLは以下①、②のいずれかと定義した。
  - ① partial responders; R-CHOP療法後のpartial remission患者 (25人) またはR-CHOP療法完遂後6ヵ月以内の再発患者 (16人)
  - ② primary progressors; R-CHOP療法に不応患者 (28人)
- 無増悪生存期間 (PFS) は、primary refractoryと判定されたタイミングから、PDもしくは全死亡までの期間、全生存期間 (OS) は、primary refractoryと判定されたタイミングから全死亡までの期間と定義した。
- IHC法におけるMYC、BCL2蛋白の発現は、それぞれ40%以上、50%以上で陽性と判定した。
- 患者背景を表1に示す。初回診断時およびprimary refractory判定時のIPIリスクを除き、partial responders群とprimary progressors群で患者背景に明らかな差は認められなかった。MYCおよびBCL2蛋白の共発現は、partial responder群で13人 (39.4%)、primary progressor群で9人 (36.0%)に認められた。
- 救援化学療法を施行した65人中、32人 (49%、partial responders群22人、primary progressors群10人)で奏効が得られた。そのうち65歳以下の23人中17人\*にHDT/ASCTが施行され、7人 (partial

responders群6人、primary progressors群1人)は3年以上再発なく生存している (図1)。

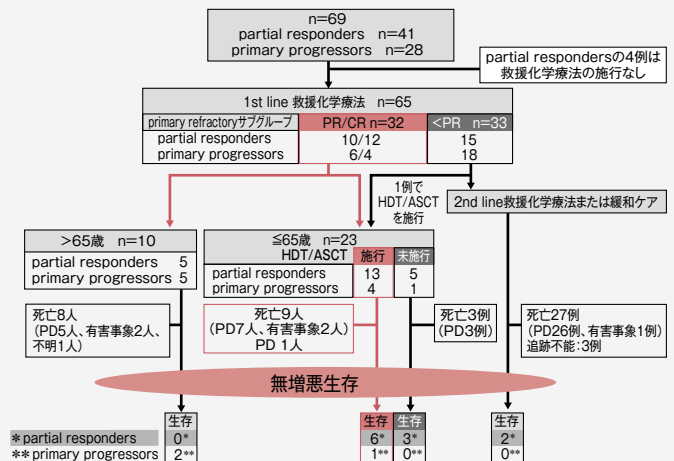
\*2nd lineの救援化学療法後に奏効を得てHDT/ASCTを施行した1人を含む

- 観察期間中央値56ヵ月において、全患者のPFSおよびOSの中央値はそれぞれ7.7ヵ月、16.2ヵ月であった。サブグループ解析の結果、primary progressors群ではpartial responders群に比べてOSが不良であった ( $p < 0.001$ 、log-rank検定)。一方でMYCおよびBCL2蛋白の発現を検索した58人において、共発現群と非共発現群ではOSに差を認めなかった (図2:  $p = 0.789$ 、log-rank検定)。また、primary refractoryと判定された際のIPIリスクは有意にOSとの相関を示した ( $p < 0.001$ 、log-rank検定)。

## 結論

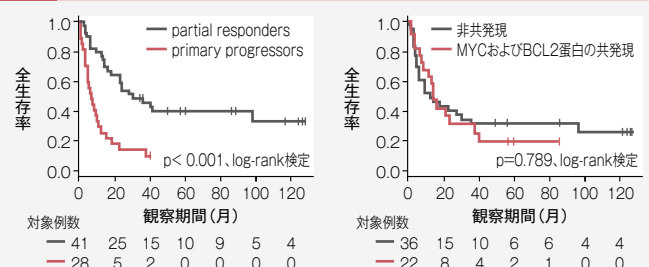
われわれの検討では、R-CHOP療法にprimary refractoryであったDLBCL患者における、臨床病理学的なheterogeneityが示された。また、HDT/ASCTの施行にもかかわらずprimary progressors群の予後は不良であった。Primary refractory判定時のIPIリスクは予後の予測に有用である可能性とともに、MYCおよびBCL2蛋白の共発現はprimary refractory DLBCL集団の予後に明らかな影響を及ぼさない可能性が示唆されたが、さらなる検討が必要である。

図1 治療経過の概要



・救援化学療法を施行した65人中、32人 (49.2%)で奏効が得られた。  
 ・救援化学療法後、65歳以下の23人中17人にHDT/ASCTを施行し、7人が再発なく生存している。

図2 OSのサブグループ解析



・Partial responders群に比べてprimary progressors群でOSは不良であった ( $p < 0.001$ 、log-rank検定)。  
 ・MYCおよびBCL2蛋白の共発現群と非共発現群では、OSに有意差は認められなかった ( $p = 0.789$ 、log-rank検定)。

表1 患者背景

例数 (%)	全患者 (n=69)	partial responders群 (n=41)	primary progressors群 (n=28)	p値
診断時				
男性:女性	33:36	17:24	16:12	0.228
年齢中央値、歳 (範囲)	64 (24-82)	60 (24-82)	67 (33-81)	0.113
Ann Arbor分類 Stage III-IV	48 (69.6)	25 (61.0)	23 (82.1)	0.069
LDH>基準値上限	55 (79.7)	32 (78.0)	23 (82.1)	0.767
節外病変 > 1	30 (43.5)	15 (36.6)	15 (53.6)	0.218
PS 2-4	19 (27.5)	11 (26.8)	8 (28.6)	1
IPIスコア				0.025
0-2	26 (37.7)	20 (48.8)	6 (21.4)	
3-5	43 (62.3)	21 (51.2)	22 (78.6)	
巨大腫瘍病変 (≥7.5cm)	26 (37.7)	16 (39.0)	10 (35.7)	0.806
IHC法				
GCB:non-GCB	28:35	14:23	14:12	0.303
MYC+	34 (57.6)	17 (51.5)	17 (65.4)	0.305
BCL2+	43 (74.1)	26 (81.2)	17 (65.4)	0.231
MYCおよびBCL2蛋白の共発現	22 (37.9)	13 (39.4)	9 (36.0)	1
primary refractoryの判定時				0.042
IPIスコア				
0-2	43 (62.3)	30 (73.2)	13 (46.4)	
3-5	26 (37.7)	11 (26.8)	15 (53.6)	

・患者背景は、初回診断時およびprimary refractory判定時のIPIリスクを除き、partial responders群とprimary progressors群で明らかな差は認められなかった。  
 ・MYCおよびBCL2蛋白の共発現は、partial responders群で13人 (39.4%)、primary progressors群で9人 (36.0%)に認められた。