

MYC転座陽性またはダブルエクスペッションのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫では診断時胸水の存在が不良な転帰を予見する

The Presence of Pleural Effusion at Diagnosis Predicts Poor Outcomes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients with MYC-Rearrangement or Double Protein Expression

Hideaki Nitta, et al., Department of Hematology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan



Quick Review

MYC転座陽性またはダブルエクスペッション (MYC蛋白およびBCL2蛋白の両方が陽性) のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) は予後不良と報告されている。MYC転座陽性のDLBCLに関する病理学および遺伝学的な予後因子は報告されているが、臨床的な予後因子については十分に明らかにされていない。また、高悪性度B細胞リンパ腫における胸水の予後因子としての意義は不明である。今回、MYC転座陽性またはダブルエクスペッションのDLBCL患者を対象に、診断時胸水の存在と予後との関連について検討した。

- 解析対象は2009年12月~2017年6月までに順天堂大学医学部附属順天堂医院と順天堂大学医学部附属浦安病院においてMYC転座陽性またはダブルエクスペッションのDLBCLと診断された患者84例 (MYC転座陽性40例、ダブルエクスペッション44例) で、診断時胸水の存在は13例 (15.5%; MYC転座陽性9例、ダブルエクスペッション4例) に認められた (表1)。全例にR-CHOP療法をベースとするレジメンが施行された。
- MYC転座陽性群の2年全生存率は50.9%、2年無増悪生存率は43.4%であった。一方、ダブルエクスペッション群ではそれぞれ87.3%、81.1%であった (表1)。また、ダブルヒット群 (MYC転座陽性かつBCL2または

BCL6転座陽性) の2年全生存率は33.1%、2年無増悪生存率は22.2%であった (表2)。

- 胸水合併有無別に予後を検討した結果、全生存期間中央値は胸水合併群が8か月、非合併群が18か月で、胸水合併群が有意に不良であった (図1: $p < 0.001$, log-rank検定)。また、無増悪生存期間中央値は胸水合併群4か月、非合併群15か月で、胸水合併群が有意に不良であった (図2: $p < 0.001$, log-rank検定)。
- Cox比例ハザード回帰分析による多変量解析の結果、診断時胸水の存在は全生存期間 [ハザード比 (HR) = 3.2、95%信頼区間 (CI) : 1.2-8.1、 $p = 0.015$]、無増悪生存期間 [HR = 4.3、95%CI : 1.6-12.1、 $p = 0.0050$] の両方に対し、独立した有意な予後不良因子であることが示された。

結論

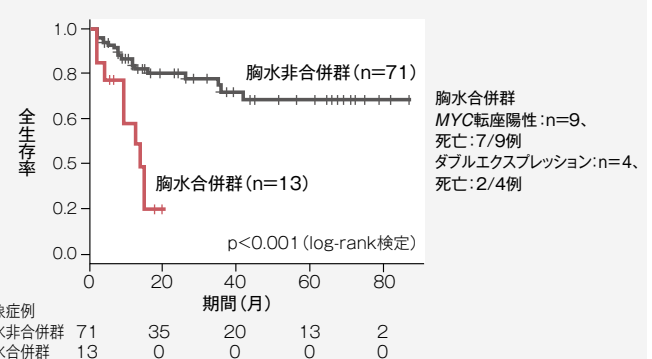
MYC転座陽性またはダブルエクスペッションのDLBCLにおいて、診断時胸水の存在は全生存期間および無増悪生存期間の両方に対し独立した有意な予後不良因子であった。本研究成果は診断時の治療方針に影響を与える可能性があり、MYC転座陽性またはダブルエクスペッション群においては、診断時に胸水の有無をルーチンで画像評価すべきと考えられる。

表1 臨床病理学的特徴 (84例)

因子	MYC転座陽性+ ダブルエクスペッション (n=84)	MYC転座陽性 (n=40)	ダブルエクスペッション (n=44)	p値
性別、男性	46 (54.8)	23 (57.5)	23 (52.3)	0.67
年齢 >60歳	63 (75.0)	30 (75.0)	33 (75.0)	1
節外病変>2	21 (25.0)	15 (37.5)	6 (13.6)	0.022
LDH値>基準値上限	62 (73.8)	30 (75.0)	32 (72.7)	1
PS≥2	9 (10.7)	7 (17.5)	2 (4.5)	0.079
Stage≥III	55 (65.5)	28 (70.0)	27 (61.4)	0.49
IPI≥3	40 (47.6)	20 (50.0)	20 (45.5)	0.479
骨髄浸潤	16 (19.0)	12 (30.0)	4 (9.1)	0.024
胸水	13 (15.5)	9 (22.5)	4 (9.1)	0.13
Cell of origin: 胚中心型	42 (50.0)	29 (72.5)	13 (29.5)	<0.001
BCL2蛋白陽性 (IHC法)	75/82 (91.5)	31/38 (81.6)	44 (100)	0.0033
BCL6蛋白陽性 (IHC法)	37/83 (44.6)	21/39 (53.8)	16 (36.4)	0.13
MYC蛋白陽性 (IHC法)	72/75 (96.0)	28/31 (90.3)	44 (100)	0.067
ダブルエクスペッション (IHC法)	66/74 (89.2)	22/30 (73.3)	44 (100)	<0.001
Ki67 index ≥90%	32/81 (39.5)	16/37 (43.2)	16 (36.4)	0.65
死亡	26 (31.0)	19 (47.5)	7 (15.9)	0.0022
再発	33 (39.3)	24 (60.0)	9 (20.5)	0.0003
中枢神経系再発	6 (7.1)	4 (10.0)	2 (4.5)	0.42
2年OS, %	70.4 (58.3-79.5)	50.9 (32.8-66.5)	87.3 (72.0-94.5)	0.00054
2年PFS, %	63.2 (51.0-73.1)	43.4 (26.9-58.8)	81.1 (63.9-90.7)	<0.001

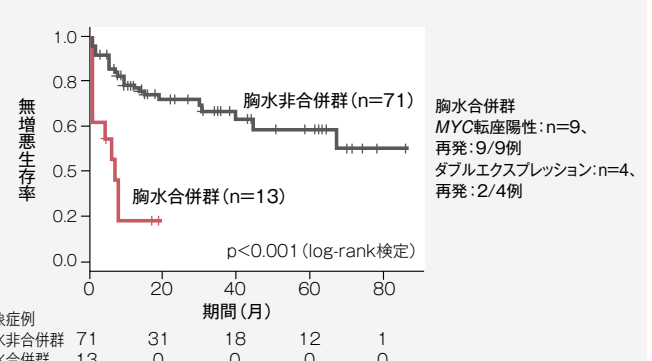
- MYC転座陽性が40例、ダブルエクスペッションが44例であった。
- 診断時胸水の存在は13例 (15.5%; MYC転座陽性9例、ダブルエクスペッション4例) に認められた。

図1 胸水合併の有無別の全生存期間



全生存期間中央値は胸水合併群が8か月、非合併群が18か月であり、胸水合併群が有意に不良であった ($p < 0.001$, log-rank検定)。

図2 胸水合併の有無別の無増悪生存期間



無増悪生存期間中央値は胸水合併群で4か月、非合併群で15か月であり、胸水合併群が有意に不良であった ($p < 0.001$, log-rank検定)。

表2 MYC転座陽性例の病理学および遺伝学的特徴 (40例)

	MYC転座陽性 (FISH法) (n=40)		
	シングルヒットリンパ腫 (n=19)	ダブルヒットリンパ腫 (n=18)	トリプルヒットリンパ腫 (n=3)
BCL2蛋白陽性 (IHC法)	11/18 (61.1)	17/17 (100.0)	3/3 (100)
BCL6蛋白陽性 (IHC法)	10/19 (52.6)	11/17 (64.7)	1/3 (33.3)
MUM1蛋白陽性 (IHC法)	8/19 (42.1)	4/17 (23.5)	1/3 (33.3)
CD10蛋白陽性 (IHC法)	10/19 (52.6)	14/17 (82.4)	3/3 (100)
Cell of origin: 胚中心型	11/19 (57.9)	15/17 (88.2)	3/3 (100)
BCL2転座陽性MYC転座陽性 (FISH法)	NA	12 (66.7)	NA
BCL6転座陽性MYC転座陽性 (FISH法)	NA	6 (33.3)	NA
2年全生存率, %	65.1 (37.5-82.9)	33.1 (12.4-55.6)	NA
2年無増悪生存率, %	60.1 (33.6-78.9)	22.2 (6.9-42.9)	NA

ダブルヒット症例の2年全生存率は33.1%、2年無増悪生存率は22.2%であった。