The background features a green gradient with microscopic images of cell clusters in the upper corners and a large, semi-transparent DNA double helix structure in the lower-left corner.

**びまん性大細胞型  
B細胞性リンパ腫**における  
**MYC/BCL2遺伝子と  
MYC/BCL2タンパク発現と  
予後・治療との関連性**

執筆

大島 孝一先生

久留米大学医学部 病理学教室 教授

Diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma (BL)、B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphomaの診断

## 1. びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、非特異型 Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL, NOS)

### 定義

組織球の核あるいはそれ以上、もしくは、小リンパ球の核の2倍またはそれ以上の大きさの核をもつB細胞のびまん性増殖からなる末梢性B細胞腫瘍で、胚中心あるいは胚中心後の細胞を由来とする。発症要因は不明である。除外診断的に、ここに分類されることが多く、多様なものが含まれる。表1のように形態分類、分子生物学的分類、免疫染色による分類がなされているが確定的ではない<sup>1)</sup>。

### 病態

原発性つまり最初からの病変としてみられるのが通常であるが、ときには低悪性度のリンパ腫(慢性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫、濾胞辺縁帯リンパ腫、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫)から進展する。免疫不全も発症因子のひとつで、Epstein-Barrウイルス(EBV)が関与することが多い。リンパ腫の中で最も発症頻度が高く、70歳代を中心に高齢者に発生する<sup>2),3)</sup>(図1)。

### 組織所見 (表1)

組織学的には正常構造がなくなり、腫瘍細胞の浸潤で置き換わる。細胞学的にはいくつかの型に分けられているが、通常再現性に乏しいので、大細胞型としてまとめて診断され、亜型については記載にとどめることが多い<sup>1)</sup>。

①中心芽球型(Centroblastic):最も多くみられる型

で、中型から大型で、楕円形ないし類円形、空胞状核、繊細なクロマチン、核縁にみられる2~4個の核小体、比較的乏しい淡両染色性の細胞質を有している(図2)。核の大きさはほぼ均一なことが多いが、ときに大小不同が目立つこともある(図2)。

②免疫芽球型(Immunoblastic):90%またはそれ以上の腫瘍細胞が、中心部に大型の核小体を1つもち、明瞭な好塩基性細胞質を示すことや、形質細胞への分化が明らかな場合には、免疫芽球型とする(図2)。髄外性形質細胞腫とは形態ならびに免疫所見で区別する。形質細胞への分化が特に明瞭である際は、これを特に形質芽球型(Plasmablastic)として区別することもある。Immunoblastic DLBCLと予後との関連は、抗CD20抗体のリツキシマブによる治療法(R-CHOP: Rituximab-cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone)の出現後、有意差がはっきりしなくなっていたが、ドイツにおける60才以上に対する短期集中治療のRICOVER-60の治療では、R-CHOP-14においても、Immunoblastic DLBCLは予後不良であることが示されている<sup>4)</sup>(図3)。

③未分化大細胞型(Anaplastic large cell):きわめて大型の類円形、楕円形あるいは多形を示し、奇怪

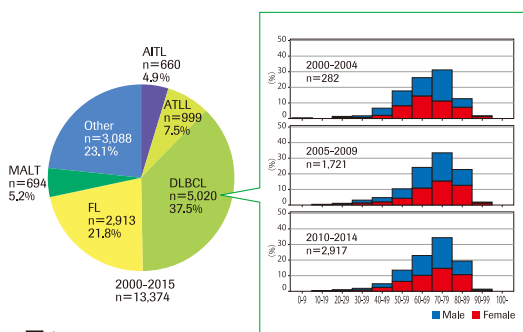
▶表1 びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、非特異型の亜型

<b>一般的形態亜型</b>
Centroblastic (中心芽球型)
Immunoblastic (免疫芽球型)
Anaplastic (未分化型)
<b>まれな形態亜型 / 分子生物学的亜型</b>
Germinal center B-cell-like (胚中心 B 細胞様)
Activated B-cell-like (活性 B 細胞様)
<b>免疫染色による亜型</b>
CD5-positive DLBCL
Germinal center B-cell-like (胚中心 B 細胞様)
Non-germinal center B-cell-like (非胚中心 B 細胞様)

な多形性核をもつ腫瘍細胞からなり、ときにR-S細胞様細胞もみられる(図2)。腫瘍細胞は主に接合性増殖を、ときにリンパ洞内増殖を示し、癌の転移との鑑別を要することがある。まれにALKタンパクが細胞質に顆粒状に陽性を示すと報告もある。

④その他、まれな亜型として、粘液様間質をもつもの、線維性間質をもつもの、ロゼット様形態をとるもの、紡錘形のもの、印環細胞様のものなどが見られる(図2)。

**遺伝子学的特徴と免疫学的所見 (表2)** ————  
B細胞性マーカーのCD19、CD20、CD22、CD79a陽性であるが、ときにこれらのいくつかが欠損することもある。細胞表面/細胞質内免疫グロブリン(slg/clg)は50~75%の例で証明される。未分化大細胞型は大多数の細胞がCD30陽性である(図2)。びまん性大細胞リンパ腫では約10%はCD5陽性である。しかしながらde novoのものが多くCLL/SLLからの形質転換は少ない<sup>5)</sup>。CD5陽性例はCyclin D1陰性であり、陽性の場合にはマンテル細胞リンパ腫の芽球型亜型が考えられる。CD10、BCL6、MUM1の陽性率は報告により異なっているが、CD10は30~60%、BCL6は60~90%、MUM1は35~65%である<sup>1)</sup>。



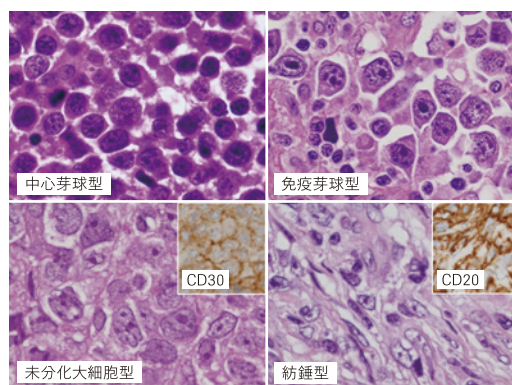
▶ 図1 DLBCLは、リンパ腫の中で最も発症頻度が高く、70歳代を中心に高齢者に発生し、やや男性に多い(2000-2015年施設データより引用、投稿準備中)。

▶ 表2 BL、Intermediate、DLBCLの形態、表現型、遺伝子学的特徴

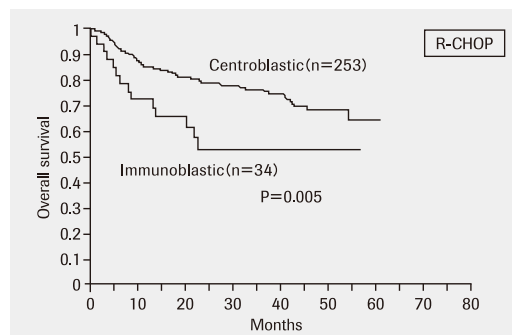
		BL	Intermediate	DLBCL
形態	小型/中型のみ	有り	多くみられる	無し
	大型のみ	無し	無し	多くみられる
	混在	無し	時に有り	稀
免疫表現型	Ki-67 index > 90%	通常みられる	多くみられる	稀
	BCL2	陰性	時に陽性	時に陽性
	CD10	陽性	時に陰性	時に陽性
遺伝子学的特徴	MYC転座	陽性(約5%は陰性)	多くは陽性	稀
	BCL2転座(MYC転座なし)	陰性	稀	時に陽性
	BCL6転座(MYC転座なし)	陰性	稀	時に陽性
	Double hit(MYC/BCL2 or BCL6)	陰性	時に陽性	稀
	MYC転座のみの染色体異常	有り	稀	稀
	MYC転座を伴う複雑染色体異常	稀	多くみられる	稀

BCL2は30~50%に陽性である<sup>1)</sup>。

免疫染色による細分類、遺伝子発現プロファイルによりGerminal center B-cell-like(胚中心B細胞様)とActivated B-cell-like(活性B細胞様)に分類され、前者が予後良好であったため、これを受け



▶ 図2 中心芽球型(Centroblastic):大型で、楕円形ないし類円形で、明瞭な核小体をもつリンパ腫細胞が、びまん性に増生する。免疫芽球型(Immunoblastic):明瞭な好塩基性細胞質を示し、形質細胞への分化がみられる大型のリンパ腫細胞が増生している。未分化大細胞型(Anaplastic large cell):きわめて大型の類円形、楕円形あるいは多形を示し、奇怪な多形性核をもつリンパ腫細胞が見られ、免疫染色ではCD30陽性である。紡錘型(Spindle):まれな亜型として、紡錘形の細胞増殖を示すものが見られ、免疫染色ではCD20陽性像がみられる。



▶ 図3 ドイツにおける60才以上に対する短期集中治療のRICOVER-60の治療では、R-CHOP-14においても、Immunoblastic DLBCLは予後不良であることが示されている(文献4より引用)。

て、免疫染色(CD10、BCL6、MUM1)を用いて Germinal center B-cell-like (胚中心B細胞様、GCB)とNon-germinal center B-cell-like (非胚中心B細胞様、Non-GCB)に分けることが可能となっている<sup>6),7)</sup>(**図4**)。しかしながら、抗CD20抗体のリツキシマブによる治療法(R-CHOPなど)の出現後、有意差が無くなったとされている<sup>8)</sup>(**図5**)。その一方で、差があるとする報告もみられる<sup>9)</sup>。また、B細胞受容体シグナル伝達阻害剤のイブルチニブなどは、Non-GCBに特異的に効果が高いことが報告されている<sup>10)</sup>。

多彩な染色体異常をみるが、BCL2遺伝子転座t(14;18)は20~30%に、BCL6に関係する3q27異常は約30%にみられる。MYC再構成はまれで10%以下である。また遺伝子発現プロファイルによりGerminal center B-cell-like (胚中心B細胞様、GCB)とActivated B-cell-like (活性B細胞様、ABC)の2つの型があることが示されているが、組織像との関係は明らかでない。ABCでは3q、18q21-q22の増幅、3qの欠損、GCBでは12q12の増幅が見られる<sup>1)</sup>。

## 2. バーキットリンパ腫 Burkitt lymphoma (BL)

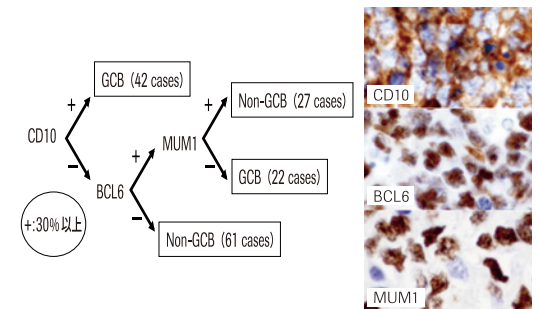
### 定義

BLは急速に進行するB細胞性リンパ腫で、節外、白血病としてしばしば見られる。中型の比較的均一な腫瘍細胞が単調に隙間なくびまん性に増生する。MYC遺伝子の再構成が特徴的であるが、特異的ではなく、必須ではない。単一のパラメーターで確定するものではなく、形態、遺伝子、表現型の総合診断を行う<sup>1)</sup>。

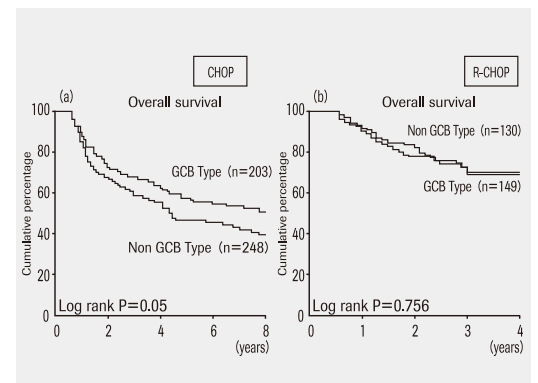
### 組織所見 (表2)

円形で中型の核と多数の小さな核小体を有する比較的均一な腫瘍細胞が単調に隙間なくびまん性に増生する、いわゆる“jigsaw puzzle-like pattern”がみられる。核分裂像も非常に多くみられ、この腫瘍

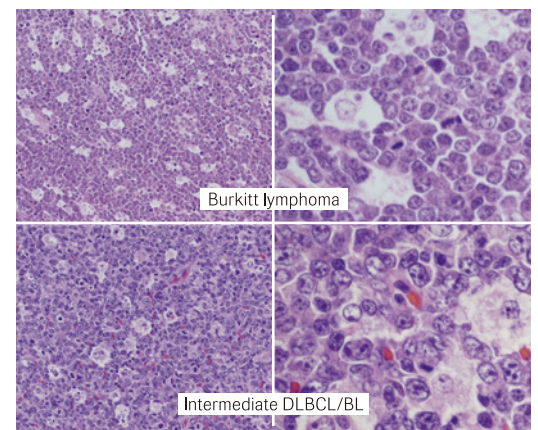
細胞の著しい増生亢進を現している。また、同時にアポトーシス像も非常に目立ち、これらを貪食すべく浸潤した多数のマクロファージによって“Starry sky”像が形成される(**図6**)。



**▶ 図4** HansらによるDLBCL, NOSの分類。GCBはNon-GCBに比較して予後良好であることが示された(文献7より引用)。



**▶ 図5** Sekiらによると、Germinal center B-cell-like (胚中心B細胞様、GCB)とNon-germinal center B-cell-like (非胚中心B細胞様、Non-GCB)は、抗CD20抗体のリツキシマブによる治療法(R-CHOPなど)の出現後、有意差が無くなったとされている(文献8より引用)。



**▶ 図6** Burkitt lymphoma(BL)と Intermediate DLBCL/BLの組織像

### 遺伝子学的特徴と免疫学的所見 (表2)

BLでは、MYC遺伝子(8q24)とIgH遺伝子(14q32)との転座および再構成が非常に特徴的とされる。その亜型として、一部の症例ではt(2;8)(p12;q24)やt(8;22)(q24;q11)がみられることもある。ただし、MYC転座はBLの診断に必須ではない。

BLの典型的な免疫表現型としては、B細胞関連抗原の他に、腫瘍細胞が胚中心由来であることを反映して、CD10が陽性となり、BCL2が陰性となる。TdTは陰性である。また、増殖期細胞のマーカーであるKi-67は腫瘍細胞のほぼ100%に陽性となる。

### 3. BLとDLBCLとの中間的な特徴を呈するB細胞性リンパ腫 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma (Intermediate DLBCL/BL)

#### 定義

Intermediateは形態的、遺伝子的にBLとDLBCLの中間に位置する疾患概念であり、生物学的、臨床的な概念によりIntermediateに位置づけるべきではない。また、以前のRevised European-American Lymphoma (REAL)分類においては、high-grade B-cell lymphoma、Burkitt-like lymphoma(BLL)といわれていたものの多くがここに位置する<sup>1)</sup>。

これには、典型的なBLにより近い形態を示すが、BLとするには非典型的な免疫表現型や遺伝子学的特徴を有するものや、濾胞性リンパ腫から形質転換した症例の一部が含まれる。しかし、典型的なDLBCLの形態を呈しているがMYC転座を有するものや、典型的なBLの形態であるがMYC転座が検出できないもの、著しい細胞増殖を示すが形態は典型的なDLBCLを呈するものはIntermediateに分類せず、DLBCL、BLに分類

される。単一の疾患概念ではなく、便宜的にDLBCLかBLか迷った時にここに入れられることがある<sup>1)</sup>。

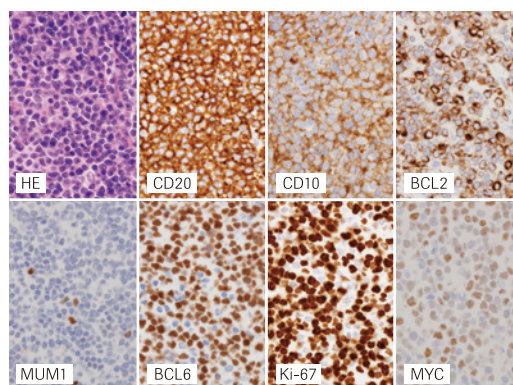
### 組織所見 (表2)

BLに類似するものの、BLよりも大小不同で不均一な核と比較的明瞭な核小体を有する腫瘍細胞がびまん性に増殖し構成される。BLと同様に、非常に多くの核分裂像とアポトーシス像がみられ、弱拡大ではStarry-sky像を呈している。すなわち、弱拡大ではBLと同様の所見を呈するが、強拡大では腫瘍細胞はBLとDLBCLとの中間の形態を示すためBLとは言い難いものといえる(図6)。

### 遺伝子学的特徴と免疫学的所見 (表2)

遺伝子学的特徴と免疫表現型は報告によってまちまちであるが、大まかにはBLとDLBCLとの中間的な発現を示すとされる。その他の免疫表現型ではTdTは陰性である(図7)。

遺伝子学的には、一部にMYC転座がみられる。BLではMYC遺伝子は免疫グロブリン領域との転座を起こすが、Intermediateでは免疫グロブリン領域以外のMYC転座も少なくない。またIntermediateの約15%でBCL2転座がみられるが、その中には同時にMYC転座も有するDouble hit lymphoma(DH)が含まれる。しかしながら、DHの多くは病理学的にはDLBCLと診断されていて、DHのみでIntermediateと診断されることはない。



▶図7 Intermediate DLBCL/BLの1例

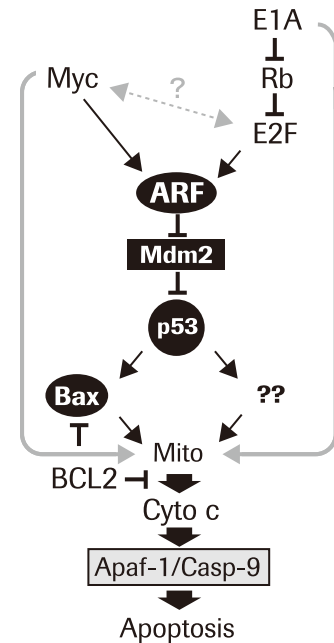
大小不同で不均一な核と比較的明瞭な核小体を有する腫瘍細胞がびまん性に増殖し(HE)、免疫染色では、CD20陽性、CD10陽性、BCL2陽性、MUM1陰性、BCL6陽性、Ki-67陽性(80%)、MYC陽性(70%)である。

**メモ1.**  
**MYC、BCL2:**  
**細胞増殖とアポトーシスの関連**

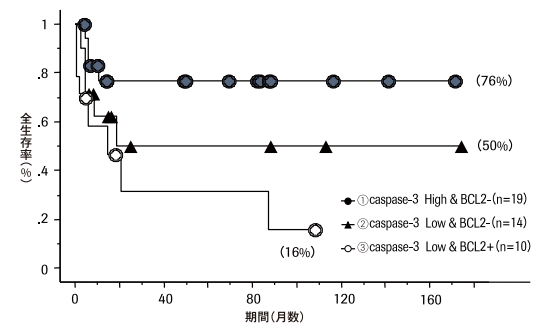
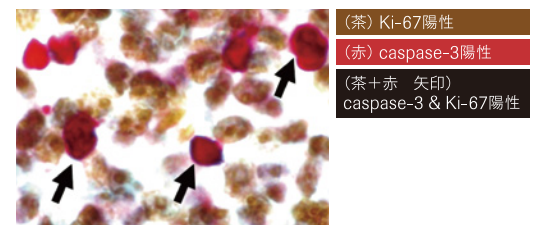
MYC遺伝子は細胞増殖とアポトーシスの両方を誘導することができ、細胞の生と死の間の微妙な境界を制御している。MYCは一般的に癌抑制遺伝子であるp53を介してアポトーシスを誘導すると考えられている<sup>20),21)</sup>(**図14**)。また、マウスの膵臓のβ細胞の実験では、MYCを誘導すると最初は細胞増殖が起こったが、これに伴ってすぐにアポトーシスが進行し、最終的にはβ細胞が除去されるが、Bcl-xL遺伝子でアポトーシスを阻害すると腫瘍形成を誘導されたと報告されている<sup>22)</sup>。一方、BCL2は濾胞性リンパ腫などに関連してアポトーシスを阻害して腫瘍化を起していることが知られている。

**メモ2.**  
**BL/Intermediateにおける**  
**細胞増殖とアポトーシスの関連**

Starry-sky像はBLに特異的な組織像ではなく、一部のLBLやDLBCL、その他の腫瘍組織でもみられることがあるが、BL/Intermediateにおいては、特徴的な組織所見である。またStarry-sky像は、本来相反する事象であるはずの細胞増殖とアポトーシスがともに亢進しているという腫瘍性格を反映したものとみえる。BL/Intermediateの細胞増殖とアポトーシスの関係について、細胞増殖のマーカーであるKi-67とアポトーシスのマーカーであるcaspase-3の免疫二重染色を行うことで検討し、さらに、抗アポトーシス蛋白であるBCL2の発現との関係についても検討した。Ki-67の発現は非常に多くの細胞に



▶ **図14** MYC遺伝子:細胞増殖とアポトーシスの関与  
MYC遺伝子は細胞増殖とアポトーシスの両方を誘導することができ、細胞の生と死の間の微妙な境界を制御している。MYCは一般的に癌抑制遺伝子であるp53を介してアポトーシスを誘導すると考えられる(文献20より引用)。



▶ **図15** BL/Intermediateの細胞増殖とアポトーシス  
BL/Intermediateの細胞増殖とアポトーシスの関係について、caspase-3とBCL2の発現により、①caspase-3高発現かつBCL2陰性群、②caspase-3低発現かつBCL2陰性群、③caspase-3低発現かつBCL2陽性群の3群に分けて生存率を調べたところ、①から③の順に予後不良となる傾向がみられた(文献23より引用)。

見られ、さらに同時に腫瘍細胞のうち半数近くが caspase-3 を発現していた。caspase-3 の低発現群 (caspase-3 陽性細胞が腫瘍細胞の 30% 以下) と高発現群とに分け、それぞれの BCL2 の発現を調べると、caspase-3 高発現群では全例が BCL2 陰性で、caspase-3 低発現群では半数近くが BCL2 陽性であった。更に、caspase-3 と BCL2 の発現により、① caspase-3 高発現かつ BCL2 陰性群、② caspase-3 低発現かつ BCL2 陰性群、③ caspase-3 低発現かつ BCL2 陽性群の 3 群に分けて生存率を調べたところ、① から ③ の順に予後不良となる傾向がみられた (図 15)。これは、BL/Intermediate において、アポトーシスの抑制が予後に関連していることを示唆している<sup>23)</sup>。この BCL2 の発現は、BCL2 の転座と関係なく (DH ではない)、その他の因子が考えられている<sup>24)</sup>。

### メモ3.

## 2016年WHO分類改訂における変更予定

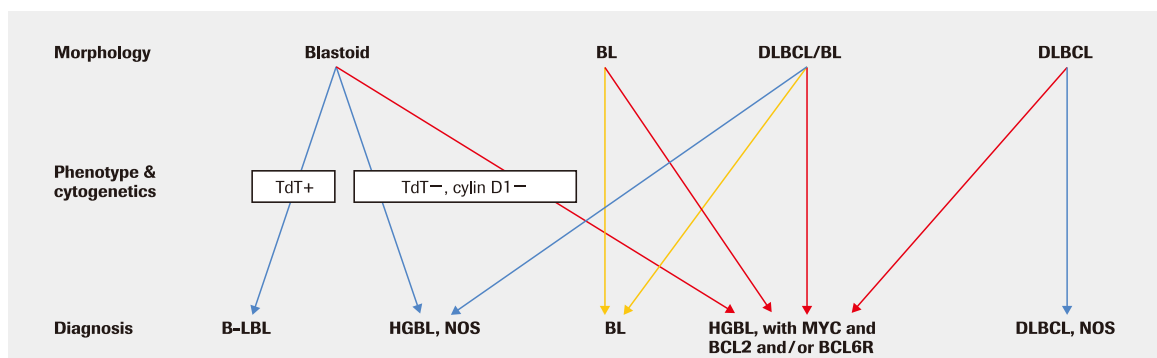
### ①DLBCL

GCB/Non-GCBにおける、予後、治療に関して、

さらに記載される。MYC/BCL2の両者同時発現 (double expresser) は予後因子になる可能性があるが、MYC/BCL2 or BCL6 遺伝子再構成 (転座) (double hit) とは異なることが、明記され、今後は MYC FISH を可能なら行なうべきと記される予定になっている。

### ②High grade B-cell lymphoma, NOS

Intermediate を上記へ変更予定で、Intermediate には典型的な DLBCL の形態を呈しているものの、MYC 転座を有するものは含まれていなかったが、“High grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements (double hit)” として含まれる<sup>25)</sup> (図 16)。ただし、double hit であっても濾胞性リンパ腫や、リンパ芽球性は除外される。そのため、FISH での確認ができないものは、“B-cell lymphoma with high grade features, pending cytogenetic FISH studies” とされるが、MYC/BCL2 の発現は、あくまでも補助手段としての位置づけになる。また、non-double hit でも Burkitt-like のものは、従来どおり含まれる予定である。



▶ 図16 B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (B-LBL), High grade B-cell lymphoma (HGBL), NOS, Burkitt lymphoma (BL), Double hit lymphoma の位置づけ

HGBL においては、Double hit (MYC and BCL2 and/or BCL6) の認識が重要となる (文献25より引用)。

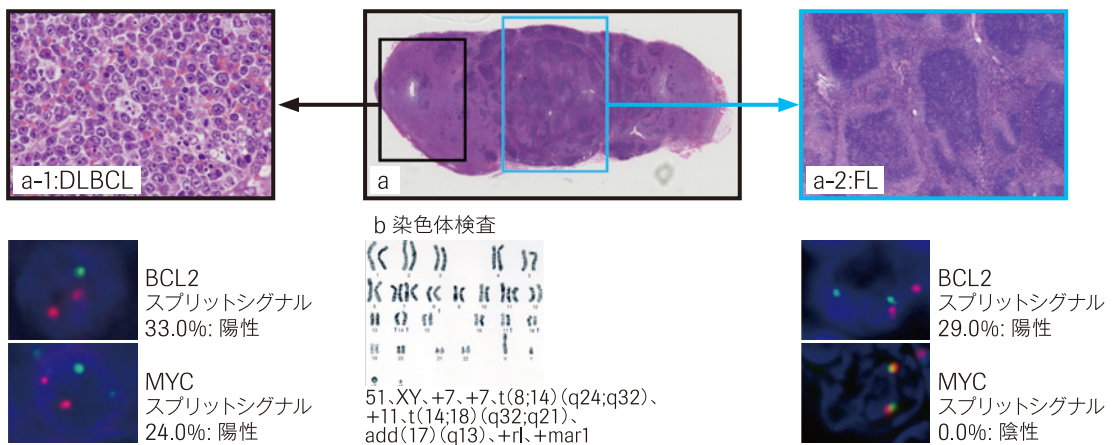
## Double hit lymphoma (DHL)

2種類以上の相手遺伝子を同一細胞に認める免疫グロブリン(Ig)転座の症例は、“double hit” lymphoma (DHL)といわれ、極めて予後不良である。頻度は2~5%であり、t(8;14) [MYC]とt(14;18) [BCL2]の組み合わせが多いが、t(3;14) [BCL6]、t(11;14) [Cyclin D1/BCL1]の組み合わせも見られる。DHLという名称は一般的には、MYCとの出現のときに使用されることが多く、BCL2/BCL6のときには使用されていない。多くはDLBCLやIntermediateに見られるが、Burkitt lymphomaでもまれに見られる。また、

まれに濾胞性リンパ腫やリンパ芽球性リンパ腫で見られることがある<sup>11),12)</sup>(**図8,9**)。

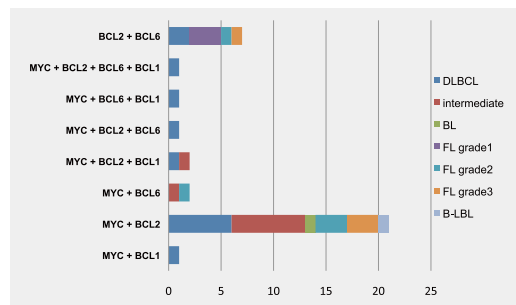
基礎研究におけるDHLの重要性は、Ig転座形成の分子機構とB細胞分化機構の解明に寄与する点である。t(11;14)とt(14;18)がVDJ再構成、t(8;14)とt(3;14)はactivation-induced cytidine deaminase (AID)による体細胞高頻度突然変異(SHM)とクラススイッチ(CSR)の誤りによって形成されると考えられている<sup>12),13)</sup>。

DLBCLは、BCL6、BCL2、MYC遺伝子異常から、①BCL6+(再構成)、②BCL2+(再構成)、③BCL6-/BCL2-(再構成なし)、④MYC+(再構成)(double hitを含む)に分けられる<sup>12),13)</sup>。①はDLBCL



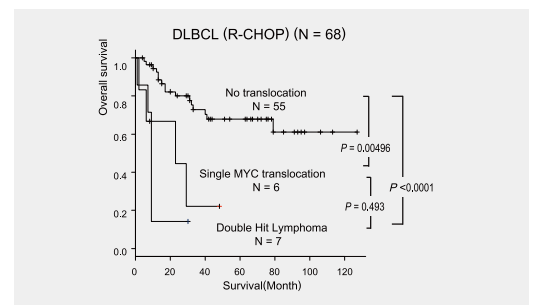
▶**図8** 濾胞性リンパ腫(FL)からびまん大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)へ形質転換した1例

弱拡大像(a)では中央青枠で濾胞性増殖がみられ、左黒枠ではびまん性の増殖がみられる。黒枠の拡大像(a-1)では大型の細胞増殖がみられ、DLBCLの診断で、青枠の拡大(a-2)ではFLの診断である。(b)染色体解析では、t(8;14)(q24;q32)のMYC転座とt(14;18)(q32;q21)のBCL2転座が見られるが、FISHによる解析では、DLBCLではMYC転座とBCL2転座がみられるが、FLではBCL2転座のみであることが分かる。このことは、染色体解析では、増殖スピードが速い、DLBCLの解析結果のみが反映されていることが分かる。よって、この症例はFLのBCL2転座にMYC転座が追加されたDLBCLの形質転換症例でいわゆるdouble hit lymphomaであることが分かる(文献11より引用改変)。



▶**図9** Double hit lymphomaの形態診断の割合

MYCとBCL2の組み合わせが多いが、BCL6、Cyclin D1/BCL1の組み合わせも見られる。多くは、DLBCLやIntermediateに見られるが、Burkitt lymphomaでもまれに見られる。また、まれに濾胞性リンパ腫やリンパ芽球性リンパ腫で見られることがある(文献11より引用改変)。



▶**図10** MYC再構成とDLBCLの予後

DLBCLでMYC再構成単独のものよりもdouble hit(MYC+/BCL2+, MYC+/BCL6+など)のほうが予後不良となる(自施設データより引用、投稿準備中)。



の40%にみられde novo症例に多く、予後良好で、②はTP53の変異の有無で2つに分けられ、TP53陽性のは濾胞性リンパ腫から形質転換したものと考えられている。TP53陰性のは由来は定かでない。予後は不良とされる。③は①②の中間の予後を示し、④は予後不良である。また、DLBCLでMYC再構成単独のものよりもdouble hit (MYC/BCL2、MYC/BCL6など)のほうが予後不良となる(図10)。

### DLBCLにおけるdouble expressor (MYC/BCL2) (DE) とdouble hit (MYC/BCL2) (DH)の関連および予後

Double hit(DH)においては、R-CHOP療法はもとより、CODOX-M/IVAC、hyperCVAD療法など強力な化学療法をおこなっても、きわめて予後不良であることが報告されている<sup>14)-18)</sup>。また、MYC/BCL2の両者同時発現(double expressor、DE)も、R-CHOP療法で治療を受けた場合、予後不良とされている。しかしながら、DHはDLBCLの2~6%で、DEの17~34%と比較すると非常に少数であるため、臨床応用には不向きとされている。DEの検討においてMYC、BCL2の抗体の種類や陽性基準の陽

性率は論文によって異なり、課題とされている。以下に同じ抗体で多数例を検索した論文を紹介する。

①Greenらにより、R-CHOP治療の193例のDLBCLの検索を行なっている<sup>14)</sup>(表3、図11)。使用抗体は、MYC(clone:Y69)、BCL2(clone:124)で、発現陽性基準は、MYC ≥ 40%が陽性、BCL2 ≥ 70%が陽性とし、Score化して判定; Score0 (MYC-/BCL2-)、Score1 (MYC+/BCL2- or MYC-/BCL2+)、Score2 (MYC+/BCL2+)として判定を行なっている。Score0とScore1の予後に差はなく、Score2はScore0/1より明らかに予後不良であった。3年PFS、OSは、Score0/1 vs Score2 (39% vs 75%)、(43% vs 86%)であり、GCBの19% (20/104 cases)がScore2、non-GCBの42% (34/80 cases)がScore2であった。多変量解析でもGCB、non-GCBにかかわらずdouble expressorが予後不良であることが示されている。

②Johnsonらにより、R-CHOP治療の167例のDLBCLを検索している<sup>15)</sup>(表3、図11)。使用抗体は、MYC(clone:Y69)、BCL2(clone:124)で、発現陽性基準は、MYC ≥ 40%が陽性、BCL2 ≥ 50%が陽性とし、MYC-/BCL2-、MYC-/BCL2+、MYC+/BCL2-の間

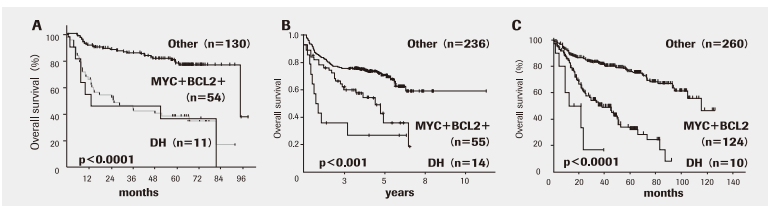
▶表3 DLBCLのDouble hit (DH)、Double expressor (DE)の基準、比率、予後

	DH	抗体		判定基準	
		MYC	BCL	MYC陽性	BCL2陽性
Greenら	11/189(5.8%)	clone Y69	clone 124	40%以上	70%以上
Johnsonら	14/305(4.5%)	clone Y69	clone 124	40%以上	50%以上
Huら	10/384(2.5%)	clone Y69	clone 124	40%以上	70%以上

	DE				
	total	GCB	non-GCB	3/5年PFS (DE vs nonDE)	3/5年OS (DE vs nonDE)
Greenら	54/184(29%)	20/104(19%)	34/80(42%)	39% vs 75%(3年)	43% vs 86%(3年)
Johnsonら	28/164(17%)	13/55(24%)	42/55(76%)	32% vs 65%(5年)	36% vs 71%(5年)
Huら	157/466(34%)	53/241(23%)	104/225(46%)	27% vs 73%(5年)	30% vs 75%(5年)

Greenら(文献14より引用)、Johnsonら(文献15より引用)、Huら(文献16より引用)



▶図11 DLBCLにおけるdouble expressor (MYC/BCL2) (DE)とdouble hit (MYC/BCL2) (DH)の予後

一般的に、Double hit(DH)は予後不良だが、やはり少数で、DHでなくてもDEなら予後不良であるが、Greenらの報告ではDEとDHは同様の予後カーブを示している。(A) Greenら(文献14より引用)、(B) Johnsonら(文献15より引用)、(C) Huら(文献16より引用)

の予後には差はなく、Double expressor (DE; MYC+/BCL2+)は明らかに予後不良であった。5年 PFS、OSは、DE vs non-DE (32% vs 65%)、(36% vs 71%)で、やはりDEは予後不良であった。また、GCBの24% (13/55 cases)がDE、non-GCBの76% (42/55 cases)がDEであったが、多変量解析でもGCB、non-GCBにかかわらずDEが予後不良であった。また、Double hit (DH)は予後不良だが、やはり少数 (4.5%)で、DHでなくてもDEなら予後不良であった。

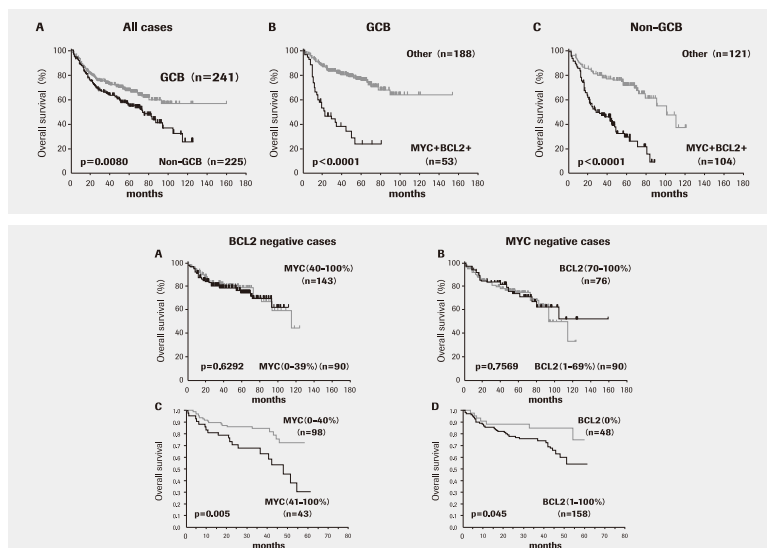
③Huらにより、R-CHOP治療の893例のDLBCLを検索している<sup>16)</sup>(表3、図11)。使用抗体は、MYC (clone: Y69)、BCL2 (clone: 124)で、発現陽性基準は、MYC  $\geq 40\%$ が陽性、BCL2  $\geq 70\%$ が陽性とし、MYC-/BCL2-、MYC-/BCL2+、MYC+/BCL2-の間の予後には差はなく、Double expressor (DE; MYC+/BCL2+)は明らかに予後不良であった。5年 PFS、OSは、DE vs non-DE (27% vs 73%)、(30% vs 75%)で、やはりDEは予後不良であった。GCBの22% (53/241 cases)がDE、non-GCBの46% (104/225 cases)がDEであったが、多変量解析でもGCB、non-GCBにかかわらずDEが予後不良であった。また、Double hit (DH)は予後不良だが、やはり少数 (2.5%)で、DHでなくてもDEなら予後不良であった(図12)。

以上3論文をまとめると、DEは予後不良で、non-GCBに多いが、GCB、non-GCBに左右されず予後不良因子であった(図11、12)。また、Clark Schneiderらの、これ

までの論文を加味したDEの陽性率のカットオフの検索においては、IPI(international prognostic index:国際予後指標)と関連なく、MYC  $\geq 40\%$ が陽性、BCL2  $\geq 50\%$ が陽性が妥当で、特にMYC  $\geq 40\%$ が陽性、BCL2  $\geq 70\%$ だと極端に予後が短くなっている<sup>18)</sup>。

## DLBCLにおけるMYC/BCL2/BCL6の発現と予後

Hornらは、60歳以上を対象とした短期集中治療のR-CHOP-14/CHOP-14(RIVOER-60 for high grade lymphoma)治療の442例のDLBCLの検索を行なっている<sup>19)</sup>。使用抗体は、MYC (clone: Y69)、BCL2 (clone: 124)で、予後解析をR-CHOP-14で行なったところ、単独解析では、MYC  $\geq 40\%$ 陽性が予後不良、BCL2  $\geq 1\%$ 陽性が予後不良、BCL6  $\geq 25\%$ 陽性が予後良好であった。発現陽性基準: MYC  $\geq 10\%$ が陽性、BCL2/BCL6  $\geq 25\%$ が陽性としscore化(MYC+ BCL2+ BCL6-の足し算)したところ、score2/3は予後不良であった(図13)。一方、Huらの解析では、MYC (40%以上が陽性)、BCL2 (70%以上が陽性)の単独解析で予後に差はでなかった<sup>17)</sup>。このように、治療法、使用抗体、陽性基準によっては予後因子になる場合とならない場合があり、早急な基準の検討が必要と考えられる(図13)。



▶**図12** DLBCLにおけるdouble expressor (DE;MYC+/BCL2+)とGCB/non-GCB  
Huらによると、GCBよりも、non-GCBにDEが多く、多変量解析でもGCB、non-GCBにかかわらずDEが予後不良であった(文献16より引用)。

▶**図13** DLBCLにおけるMYC、BCL2の発現と予後  
Huらの報告によると、BCL2陰性であれば、MYC陽性陰性でも予後に差はなく、またMYC陰性であれば、BCL2陽性陰性でも予後に差はないとされている(A、B)(文献16より引用)。一方、Hornらの報告によると、60歳以上を対象とした短期集中治療のR-CHOP-14では、MYC陽性陰性で予後の差があり、またBCL2陽性陰性で予後の差が生じるとされている(C、D)(文献19より引用)。

## まとめ

DLBCLは非常にヘテロな集団であり、これまでにさまざまな予後因子の検索が行なわれてきている。

今回、GCB、non-GCB、およびMYC/BCL2遺伝子とMYC/BCL2タンパク発現と予後との関連性を説明してきた。

GCB、non-GCBについては、抗CD20抗体のリツキシマブによる治療法(R-CHOPなど)の出現後、

予後の有意差が無くなったとされていたが、その一方で差があるとする報告もみられる<sup>8),9)</sup>。

また、B細胞受容体シグナル伝達阻害剤のイブルチニブなどは、Non-GCBに特異的に効果が高いことが報告されており<sup>10)</sup>、治療法によって予後因子は変動する可能性が高い。

また、double hit (MYC/BCL2)は予後不良であるが、DLBCLの極く一部の症例であり、

治療応用には不向きであるが、double expressor(MYC/BCL2)は2~3割の症例があり<sup>14)-17)</sup>、

治療応用の可能性がある。しかし、治療法によって異なる可能性があり、今後の検討が必要である。

## 文献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds) WHO classification of tumor, Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon 2008.
- 2) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's Lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997 89: 3909-3918
- 3) Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, Hashikawa K, Suefuji N, Kikuchi M, Ohshima K. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int*. 2008 58:174-82.
- 4) Ott G, Ziepert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd HW, Thorns C, Feller AC, Lenze D, Hummel M, Stein H, Müller-Hermelink HK, Frank M, Hansmann ML, Barth TF, Möller P, Cogliatti S, Pfreundschuh M, Schmitz N, Trümper L, Loeffler M, Rosenwald A. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2010 116:4916-25
- 5) Matolcsy A., Chadburn A., and Knowles D.M. De novo CD5-positive and Richter's syndrome-associated diffuse large B cell lymphomas are genotypically distinct. *Am.J.Pathol*. 1995 147: 207-216.
- 6) Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E., Ma C., Lossos I.S., Rosenwald A., Boldrick J.C., Sabet H., Tran T., Yu X., Powell J.I., Yang L., Marti G.E., Moore T., Hudson J., Jr., Lu L., Lewis D.B., Tibshirani R., Sherlock G., Chan W.C., Greiner T.C., Weisenburger D.D., Armitage J.O., Warnke R., and Staudt L.M. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 403: 503-511
- 7) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Brazier RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. : Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using tissue microarray. *Blood* 2004 103:275-282
- 8) Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Ogawa R, Shimoda K, Yamashita K, Suzuki K, Suzushima H, Tsukazaki K, Higuchi M, Utsunomiya A, Iwahashi M, Imamura Y, Tamura K, Suzumiya J, Yoshida M, Abe Y, Matsumoto T, Okamura T. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci*. 2009 100:1842-7
- 9) Morito T, Fujihara M, Asaoku H, Tari A, Sato Y, Ichimura K, Tanaka T, Takata K, Tamura M, Yoshino T. Serum soluble interleukin-2 receptor level and immunophenotype are prognostic factors for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2009 100:1255-60.
- 10) Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, Lih CJ, Williams PM, Shaffer AL, Gerecitano J, de Vos S, Goy A, Kenkre VP, Barr PM, Blum KA, Shustov A, Advani R, Fowler NH, Vose JM, Elstrom RL, Habermann TM, Barrientos JC, McGreivoy J, Fardis M, Chang BY, Clow F, Munneke B, Moussa D, Beaupre DM, Staudt LM. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2015 21:922-6.

---

## 文献

---

- 11) Yoshida M, Ichikawa A, Miyoshi H, Kiyasu J, Kimura Y, Arakawa F, Niino D, Ohshima K. Clinicopathological features of double-hit B-cell lymphomas with MYC and BCL2, BCL6 or CCND1 rearrangements. *Pathol Int.* 2015 65:519-27.
- 12) Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluijn-Nelemans HC, Boerma EJ, Kluijn PM. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011 117:2319-31.
- 13) 谷脇雅史. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の多様性と遺伝子・染色体異常. *臨床血液* 2012 53 :1649-1655
- 14) Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, Nielsen O, Gadeberg OV, Mourits-Andersen T, Frederiksen M, Pedersen LM, Møller MB. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012 30:3460-7.
- 15) Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, Scott DW, Tan KL, Steidl C, Sehn LH, Chan WC, Iqbal J, Meyer PN, Lenz G, Wright G, Rimsza LM, Valentino C, Brunhoeber P, Grogan TM, Brazier RM, Cook JR, Tubbs RR, Weisenburger DD, Campo E, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Holcroft C, Jaffe ES, Staudt LM, Gascoyne RD. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012 30:3452-9.
- 16) Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, Liu WM, Visco C, Li Y, Miranda RN, Montes-Moreno S, Dybkaer K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, Zhao X, van Krieken JH, Huang Q, Huh J, Ai W, Ponzoni M, Ferreri AJ, Zhou F, Slack GW, Gascoyne RD, Tu M, Variakojis D, Chen W, Go RS, Piris MA, Møller MB, Medeiros LJ, Young KH. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood.* 2013 121:4021-31
- 17) Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, Miyamoto K, Kikuchi A, Hyo R, Yakushijin Y, Masaki Y, Fujii S, Hayashi T, Ishigatsubo Y, Miura I. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica.* 2009 94:935-43.
- 18) Clark Schneider KM, Banks PM, Collie AM, Lanigan CP, Manilich E, Durkin LM, Hill BT, Hsi ED. Dual expression of MYC and BCL2 proteins predicts worse outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015 23:1-9
- 19) Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, Klapper W, Hummel M, Stein H, Hansmann ML, Schmelter C, Möller P, Cogliatti S, Pfreundschuh M, Schmitz N, Trümper L, Siebert R, Loeffler M, Rosenwald A, Ott G; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2013 121:2253-63.

---

## メモ 文献

---

- 20) Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis.* 2000 21(3):485-95.
- 21) B Hoffman and DA Liebermann. Apoptotic signaling by c-MYC. *Oncogene* (2008) 27, 6462-6472.
- 22) E Greenwood. A life or death situation. *Nature Reviews Cancer* 2, 403 (June 2002)
- 23) Nomura Y, Yoshida S, Karube K, et al. Estimation of the relationship between caspase-3 expression and clinical outcome of Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. *Cancer Sci* 2008;99:1564.
- 24) Yoshida M, Ichikawa A, Miyoshi H, Kiyasu J, Kimura Y, Niino D, Ohshima K. Low incidence of MYC/BCL2 double-hit in Burkitt lymphoma. *Pathol Int.* 2015 Sep;65(9):486-9.
- 25) Steven H. Swerdlow et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.