IV. 予後と病診連携

1. リンパ球系腫瘍の予後・予後因子

檀原 幹生 鎌田 浩稔 翁 祖誠

要 旨

悪性腫瘍の予後は大別して3つの要因により規定される。一つは腫瘍側の要因、二つ目は腫瘍を担持した宿主側の要因、そして最後に外的要因である。これらの3要因は疾患によって異なり、常に相互に影響しあって存在し、時代とともに変化する。従って予後因子、予後予測システムの考え方も変遷していくことになる。ここでは紙面に余裕のある限り、リンパ球系腫瘍の予後・予後因子に関する最近の知見を述べてみたい。

〔日内会誌 100：1898～1908, 2011〕

Key words リンパ球系腫瘍, 予後, 予後因子

はじめに

リンパ球系悪性腫瘍に限らず悪性腫瘍の予後を規定する要因は多岐に渡るが、3つに大別して考えることができよう。一つは腫瘍側の要因：腫瘍の量は言うまでもなく、存在する部位、広がりかた、さらに重要なのは腫瘍自体が持つ生物学的特徴、それを規定するジェネティク、またエピジェネティックな変容がもたらす細胞内分子の量的、質的異常のパターンである。二つ目は腫瘍を抱えた宿主側の要因である。年齢、性、人種、主要臓器の健全さ、免疫系の状態等が挙げられる。これらの中には腫瘍を取り囲む正常組織＝微小環境の特徴も含まれる。そして最後に挙げられるのが外的要因、すなわち薬剤、放

射線療法を含む治療体系である。

これら3要因は常に相互に影響しあって存在しているため話しは非常に複雑になる。例えば化学療法による腫瘍量の大幅な減少＝抗腫瘍効果は当然予後を改善させるが、宿主の、特に腫瘍を取り囲む微細環境に多大なる影響を与えるとともに、微小に残存した腫瘍細胞の生物学的特徴にも二次的変化を引き起こす可能性がある。これらの変化は必ずしも予後に正のインパクトを与えるとは限らない。治療後正常な免疫系の再構築に要する期間や、残存した腫瘍の量のみならず腫瘍細胞の質的変化が再発率や再発までの期間を規定する。治療の反応性だけではなく、寛解から再発までの期間が予後因子として注目されるのもこのような理由による。このように考えると理想的な予後予測システムの構築は困

北里大学病院血液内科

Lymphoid Malignancies : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : IV. Prognosis and Cooperation between Hospitals and Community Clinics ; 1. Prognosis and prognostic factors in lymphoid malignancy.

Mikio Danbara, Hirotooshi Kamata and Sosei Okina : Department of Hematology, Kitasato University Hospital, Japan.

表 1. JALSG-ALL93 による予後因子とRisk分類 (文献2より
改変)

Risk分類	6年全生存率 (%)
Low-Risk 年齢<30 歳 かつ 白血球数<30,000/ μ l	53
Intermediate-Risk 年齢<30 歳 または 白血球数<30,000/ μ l	35
High-Risk Ph 陽性 年齢 $\geq$ 30 歳 かつ 白血球数 $\geq$ 0,000/ μ l	15

Ph：フィラデルフィア染色体

図 1. JALSG-ALL93 studyによる成人ALLの
risk群別Overall survival (OS) (文献2より)

難を極める。分子生物学的アプローチを含む解析技術の進歩により腫瘍の細胞生物学的特徴が明らかになりつつあり、そして数々の新しい分子標的治療薬が実際に臨床応用されるようになった現在、予後因子、予後予測システムも革新を続けているのが現状である。

本稿では紙面に限りがあるため、リンパ球系悪性腫瘍の中でも急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、そして多発性骨髄腫を取り上げて最近の予後因子、予後予測システムについての知見を述べてみたい。

1. 急性リンパ性白血病

小児の急性リンパ性白血病 (ALL) に比べて成人ALLの予後は悪い。その長期生存率は60

歳未満で30~40%、60~70歳で10~15%、70歳を越えると5%未満と言われている¹⁾。これまで成人ALLの予後因子として年齢、性差、診断時の白血球数、腫瘍細胞の免疫形質、完全寛解 (CR) 達成までの期間、中枢神経系への浸潤の有無、HLA一致のドナーの存在、染色体異常、minimal residual disease (MRD) の存在等、種々なものが指摘されてきた。2002年、我が国のJapan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は成人ALL、263例に関して臨床データを解析、3つの生存に寄与する予後因子：年齢、診断時の白血球数、フィラデルフィア染色体 (Ph) を用いて作成したリスクモデルを発表した²⁾ (表1)。これにより分類されるlow risk, Intermediate risk, high risk, 3群の6年Overall survival(OS)は、それぞれ53%, 35%, 15%であった (図1)。成人ALLの15~20%に陽性例を認めるPhが予後不良因子の一つであることは間違いないが、2000年に入りabl tyrosine kinaseをターゲットとした分子標的薬であるimatinibが臨床に導入されて以来、その95%にPhを有する慢性骨髄性白血病の治療成績が飛躍的にあがる一方、Ph陽性ALLに関しても、imatinib併用化学療法を用いたJALSG Ph+ ALL202試験では完全寛解率 (CR) 97.0%、3年OS率58.8%と従来の報告に比べて非常に良好な成績を示した³⁾。Ph陽性例とPh陰性例で治療戦略が変わっていく可能性がある現在、

トピックス

表 2. MRC UKALLXII/ECOG E2993 による
予後因子とRisk分類（文献 4 より改変）

Risk分類	予後因子数	長期全生存率（%）
Low Ph－	0	55
Intermediate Ph－ Ph＋	1 1	34
High Ph－	2	5

予後因子：

①年齢≥35 歳、

②診断時の白血球数：

T細胞性白血病の場合 $100 \times 10^9/L$ 以上

B細胞性白血病の場合 $30 \times 10^9/\mu l$ 以上

Ph－：フィラデルフィア染色体陰性、Ph＋：フィラ
デルフィア染色体陽性

予後予測モデルも別個に考えるべきであろう。1993 年、イギリスのMedical Research Council (MRC)とアメリカのEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) は共同して、成人ALLに対する至適治療の確立を目指した大規模な前向き調査(MRC UKALLXII/ECOG E2993)を開始した。2005 年に彼らが報告した成人ALLの予後因子とそれらに基づくリスク分類⁴⁾を見ると(表 2)、Ph陰性例でも 2つの予後不良因子を有するhigh risk群は予後不良因子を 1つしか有さないPh陽性ALL群=intermediate riskより予後不良としている。その後MRC UKALLXII/ECOG E2993はALLの予後に影響を与える染色体異常を報告した⁵⁾(表 3)。11q23 に位置するMLL遺伝子が関与する異常t(4；11)はOS、Event-Free Survival (EFS)に関して独立したrisk factorと成り得なかったが、それはt(4；11)を有する症例では高齢、白血球増多を示したためであり、白血球 $100 \times 10^9/L$ 以下、または年齢 35 歳未満のt(4；11)例でみると両者とも他のPh陰性例に比して 5 年OSが有意に低かったため、予後不良な染色体異常と結論している。

一方、最近になり成人ALLの予後に影響を与

表 3. ALLにおけるPh以外の染色体異常と予後
の関係（文献 5 より改変）

染色体異常	予後
t(4；11)(q21；q23) t(8；14)(q24.1；q32) Low hypodiploidy/ near triploidy Complex karyotype	Poor prognosis
High hyperdiploidy Del(9q)	Better prognosis

Ph：フィラデルフィア染色体

えるbcr/abl、MLL以外の分子レベルの異常が幾つか報告されている。例えば 8q22.3 に位置するBrain And Acute Leukemia Cytogenetic遺伝子(BAALC)は造血前駆細胞に発現しているが、BAALC高発現のbcr/abl陰性、MLL陰性B細胞性ALL(B-ALL)は治療抵抗性を示し、BAALC低発現のB-ALLに比して 5 年OSが有意に劣っていた⁶⁾。NOTCH1 またはFBXW7 のmutationによるNOTCH1 signal pathwayの活性化は約 50% のT細胞性ALL(T-ALL)例に認められる。これらのmutationがT-ALLの予後に与えるインパクトは現在のところ相反するデータがでており即断ができないが、双方ともwild typeの場合のT-ALLの予後は不良であると言える⁷⁾。重要なのは、これら予後に関与する分子の詳細な解析はimatinibで成功したような有力な新規分子標的薬の開発につながる可能性を秘めていることである。

2. 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫はHodgkinリンパ腫(HL)と非Hodgkinリンパ腫(NHL)に大別される。その予後は各種の病型に負うところが大きであるが、NHLの中でもDiffuse large B cell lymphoma(DLBCL)を中心としたaggressive lymphomaに対する予後予測システムとして確固たる評価を得ているものがInternational Prognostic In-

表 4. IPIとRevised IPIの比較 (文献 9 より改変)

リスク分類	予後因子数	4 年PFS (%)	4 年OS (%)
Standard IPI			
Low	0, 1	85	82
Low-intermediate	2	80	81
High-intermediate	3	57	49
High	4, 5	51	59
Revised IPI			
Very good	0, 1	94	94
Good	2	80	79
Poor	3, 4, 5	53	55

予後因子：

- ①年齢>60 歳
- ②血清LDH値>正常
- ③Performance status>1
- ④臨床病期：Ⅲ・Ⅳ期
- ⑤節外病変数≥2

60 歳以下の症例

- ①血清LDH値>正常
- ②Performance status>1
- ③臨床病期：Ⅲ・Ⅳ期

dex (IPI) である⁸⁾。これは全生存率に及ぼす独立した5つの予後因子：年齢、臨床病期、Performance status、血清LDH値、節外病変数(年齢60歳以下の場合は年齢、節外病変数を除く3因子)を組み合わせたscoring systemであり、4つのrisk groupに分けるものである。これらの5年生存率をみるとLow risk：87%、Low/Intermediate risk：51%、High/Intermediate risk：43%、High risk：26% となり、4群の予後が明確に層別化された。しかしIPIはその設定時、CHOP療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisoloneの4剤併用)、またはCHOP類似療法を施行された中高悪性度NHLを対象に得られた臨床データに基づき作成されたものであり、CD20に対するキメラ型モノクローナル抗体 (rituximab)がB細胞性NHLの治療薬として導入され同薬を含む化学療法R-CHOPのCHOPに対する優位性が証明された現在、外的要因である治療の変化が予後因子に及ぼす影響を検証する必要があった。2007年Sehnらは⁹⁾R-CHOP療法を受けた365名のDLBCL例に関して後ろ向きに解析した結果、OS、Progression-free survival (PFS) 双方にお

いて当初のように4リスク群を明確には層別化できず、very good, good, poorと3リスク群に分別し得た(R-IPI)(表4)(図2)。分子レベルにおいてもCHOP世代で言われていた予後不良因子であるBcl-2の過剰発現や予後良好因子であるBcl-6の発現はR-CHOP世代となって予後因子としての有用性が否定されている。

臨床データに基づく予後因子とは別に、近年では腫瘍細胞の生物学的特徴の視点から予後解析を行う仕事が特にDLBCLにおいて多大なる進歩を遂げている。RosenwaltらのグループはDNA microarrayの手法を用いてGene Expression Profiling (GEP)を行い、DLBCLを3つのgenotypeに分類した¹⁰⁾。詳細は省略するが、この内GCB(germinal center B-cell)タイプはABC(activated B-cell)タイプに比して5年生存率が有意に優れていた(60%vs 35%：P<0.001)。これらの知見を基に現在臨床の場では、GEPより数段簡潔な免疫組織学的手法によるアルゴリズムでDLBCLをGCBタイプとABCタイプに分類している¹¹⁾。

一方、前述した如くIPIはaggressive lym-

トピックス

図2. R-CHOP療法を受けたDiffuse large B cell lymphoma (DLBCL) 症例における standard International Prognostic Index (IPI) とRevised IPIによる生存率解析結果の差異 (文献9より一部改変)

上段コラム：standard IPIによる生存率，下段コラム：Revised IPIによる生存率，左側コラム：Overall survival (OS)，右側コラム：Progression-free survival (PFS) を示す。

phomaに関する予後因子であり，NHLの中でも indolent lymphomaに対してこれを単純に当て嵌めることには無理があった。2004年，B細胞性 indolent lymphomaの代表的疾患であるFollicular lymphoma (FL)の予後予測システムとしてFollicular lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)が提唱された¹²⁾。これは5つの因子：年齢，臨床病期，ヘモグロビン値，リンパ節病変数，血清LDHから構成され，Low, Intermediate, Highと3つのrisk群に分類されるものである。5年OS, 10年OSに関して3群は明確に層別化され，その臨床的有用性を示した(表5-1, 5-2)(図3)。しかしIPIと同様にFLIPIはOS

をend pointとしてデザインされたものであり，設定時対象とした患者の治療背景が一定では無く，rituximabを加えた化学療法により進行期FLの予後が明らかに改善を示している現状をより明確に反映する予後予測システムが求められている。これに答えるように最近提唱されたものがFLIPI2である。Federicoらは¹³⁾rituximab導入後の2003年から2005年の間に新規濾胞性リンパ腫と診断された患者1,093人を対象に前向きに解析を行いPFSをend pointとして5つの独立した因子(年齢，ヘモグロビン値，最大リンパ節病変の長径，骨髓浸潤の有無，血清 β 2-microglobulin)を抽出した。これらに基づき3

表 5-1. FLIPIとFLIPI2 との比較 (文献 12, 13 より改変)

	FLIPI	FLIPI2
予後因子	①年齢>60 歳 ②病期：ⅢまたはⅣ ③ヘモグロビン濃度<12 g/dl ④血清LDH>正常値 ⑤リンパ節領域数>4 ヶ所	①血清β2MG値>正常上限 ②節性病変の最大径>6 cm ③ヘモグロビン濃度<12 g/dl ④骨髓浸潤あり ⑤年齢>60 歳
Risk分類 (FLIPI, FLIPI2 とも)	該当する予後因子の数	
Low	0 ~ 1 項目	
Intermediate	2 項目	
High	3 項目以上	

表 5-2. FLIPI とFLIPI2 との比較 (続き) (文献 12, 13 より改変)

FLIPI			FLIPI2	
Risk分類	5 年OS (%)	10 年OS (%)	Risk分類	5 年PFS (%)
Low	90.6	70.7	Low	79.5
Intermediate	77.6	50.9	Intermediate	51.0
High	52.5	35.5	High	18.8

図 3. Follicular lymphoma (FL) 症例のFollicular lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) によるrisk群別Overall survival (OS) (文献 12 より)

図 4. FL症例のFLIPI2 によるrisk群別Progression-free survival (PFS) (文献 13 より)

ある。

つのrisk群に分類したところ,それぞれの予後が明確に層別化できた(表 5-1, 5-2)(図 4)。しかしFLIPI2 の有用性については現在のところ確固たるものではなく, 今後さらに検証される必要が

DLBCLと同様に, FLにおいても染色体, 分子レベルでの予後因子の解析が精力的に行われている。例えばFLはt (14 ; 18) 転座によるBCL2 の過剰発現がbiomarkerとして有名であるが, 平均 4~6 種の異なる染色体異常を随伴すると言わ

トピックス

表 6. FLにおける腫瘍細胞周辺に存在する免疫応答細胞と予後との関係(文献 16 より改変)

	免疫応答細胞	発現遺伝子profile	予後
IR-1	T-cell/ macrophages	CD7, CD8B1, ITK, LEF1, STAT4, ACTN1, TNFSF3B等	良好
IR-2	macrophages/ dendritic cell	TLR5, FCGR1A, SEPT10 CCR1, LGMN, C3AR1 等	不良

IR-1: immune-response 1, IR-2: immune-response 2

表 7. 進行期Hodgkin lymphomaにおけるIPSとその予後 (文献 18 より改変)

予後因子	予後因子数 (スコア)	5年FFP*(%)	5年OS (%)
①血清アルブミン値: 4.0 g/dl以下	0	84	89
②ヘモグロビン値: 10.5 g/dl以下			
③男性	1	77	90
④臨床病期: IV期	2	67	81
⑤白血球数: 15,000/μl以上	3	60	78
⑥リンパ球数: 600/μl以下, または白血球分画の 8%以下	4	51	61
	5 以上	42	56

FFP*: Freedom from progression

れている。その中でも 6q-は、ゲノムレベルの解析による報告を含む様々の報告のなかで共通して挙げられている予後不良な染色体異常である^{14, 15)}。興味深い事に近年では、腫瘍細胞側の因子よりむしろ宿主側の因子、特に腫瘍細胞を取り巻く微小環境の免疫状態と予後との密接な関係が論じられている。DaveらはFL191 症例の凍結リンパ節検体 (whole-section) を用いてGEP解析を行ったところ、DLBCLのような腫瘍細胞それ自体ではなく、腫瘍周辺に存在する免疫応答細胞が示す遺伝子発現パターンと予後とが密接に関係することを発見した¹⁶⁾。すなわちT-cell, macrophageにその発現が認められる遺伝子発現パターンを示した群: Immune-response1 は予後良好であり、macrophageやdendritic cellにその発現が認められる遺伝子発現パターンを示した群: Immune-response 2 は予後が不良であった(表 6)。これら腫瘍細胞周辺に浸潤した免疫応答

細胞の種類、すなわち局在免疫環境の問題は解析方法の難易性、再現性から現在のところ直ちに臨床応用されるものではないが、リンパ腫治療と密接に関係しているのみならず、腫瘍細胞の内的変化である悪性度の転換にも影響を及ぼす可能性が考えられ、予後因子を研究する上で非常に重要である。

ここ数年、予後不良なNHLとして注意が喚起されているものにDouble-Hit (DH) lymphomaの存在がある。DL lymphomaとは、Burkitt Lymphoma (BL) で有名な転写因子MYCが関与する染色体 8q24 の切断・転座に加えて、別の遺伝子転座が認められるNHLの一群である。詳細はAukemaらの総説にゆずるが¹⁷⁾、FLに認められるBCL2の転座やDLBCLの一部に認められるBCL6の転座を伴うことが多く、2008年のWHO分類上“B cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between DLBCL and BL”の一部を

図5. 我が国における進行期Hodgkin lymphoma (HL) の予後 (文献19より一部改変)

A: 従来の International Prognostic Score (IPS) によるscore別Overall survival (OS)

B: 2つの予後因子(男性, 血清LDH高値)の組み合わせによる新たなrisk分類別OS.

Low risk: 予後因子0, Intermediate-risk: 予後因子1, High-risk: 予後因子2をそれぞれ有する.

構成する疾患群と考えられている。高齢発症、中枢神経系を始めとした節外病変を伴うことが多く、その予後はR-CHOPやその他の強力な多剤併用化学療法を施行しても全生存期間中央値が0.2~1.5年と極めて不良である。

これまでNHLについて述べてきたが、HLに関して、特に進行期HLの予後因子と予後予測モデルについてはInternational Prognostic Score (IPS)が現在臨床の場で用いられている¹⁸⁾(表7)。但しIPSでは治療戦略上非常に重要となるvery high risk群(score 5以上)が7%しか含まれず5年OSも56%となっており、真のvery high risk群を同定できていない可能性がある。加えて我が国の悪性リンパ腫全体に占めるHLの割合は4.4%と欧米に比べて低く、その発症率に地域差があることから、我が国のHLに対するIPSの有用性を検証する必要があった。最近Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group (JCOG-LSG)は15~69歳の進行期HL167例を対象にIPSを検証したところ¹⁹⁾、OSに関してIPS score 1, 2, 3群を明確に層別化できず、更にはscore 5以上を示した患者群はわずか3%を占めるのみでやはり6年OSが60%とvery high risk

群を同定できずに終わった(図5-A)。このため彼らは新たにmultivariate解析により男性、血清LDH高値の2予後因子を抽出、新たなscoring systemを提唱している(図5-B)。今後更なる検証が待たれる。

3. 多発性骨髄腫

1975年、DurieとSalmonが6つの臨床上のパラメーター：M-タンパクの量、ヘモグロビン値、血清カルシウム値、骨病変の数、血清クレアチニン値の組み合わせから数学的手法により腫瘍量を推定、これによりstaging systemを作成していら²⁰⁾、この臨床病期分類が予後予測としても臨床の場で長らく用いられてきた。しかし単純骨X線撮影による骨病変数の確認などは客観性を欠きがちであり、客観性に富む強力な予後因子を組み合わせた新たな予測システムの構築が期待されてきた。

2005年になりInternational Myeloma Working Groupは10,750名の未治療骨髄腫患者の臨床データを収集し、multivariate解析によって血清 β 2-microglobulinとalbuminを抽出、この独立した2

トピックス

表 8. 多発性骨髄腫におけるISS (文献 21 より改変)

stage	基準	生存期間中央値
I	血清 β 2-microglobulin < 3.5 mg/l 血清albumin $\geq$ 3.5 g/dl	62 カ月
II	stage I, IIIの基準を満たさない	42 カ月
III	血清 β 2-microglobulin $\geq$ 5.5 mg/l	29 カ月

表 9. 骨髄腫における染色体異常と予後との関係 (文献 22 より改変)

Good/average prognosis
Hyperdiploidy
t (11 ; 14) (q13 ; q32) : cyclin D1 upregulation
Bad prognosis
Hypodiploidy
t (4 ; 14) (p16.3 ; q32) : FGFR3 and MMSET upregulation
t (14 ; 16) (q32 ; q23) : c-MAF upregulation
Chromosome 1 abnormalities : 1q gains (overexpression of CKS1B)
13q- (Retinoblastoma deletion)
17q-

つの予後因子の組み合わせでstaging systemを作成, International Staging System (ISS) として発表した²¹⁾. ISSではstage I, stage II, stage IIIと3つのrisk groupに分類される. それぞれの生存期間中央値は62, 44, 29 カ月を示し, 3 groupの予後は明確に階層化された(表8). ISS分類の卓越している点は, 年齢, 地域性(北米, ヨーロッパ, アジア地域), 治療のタイプ(標準治療, 自家幹細胞移植術)を越えて再現性を示したことである. 臨床応用において簡便さの点からもISS stage分類は優れたものであるが, Thalidomide, LenalidomideやBortezomibを用いた近年の新しい治療体系が骨髄腫の予後に及ぼす変化をISSが十分にカバーできるか否かは評価中であり, また原著では染色体異常とISSとの相関は否定されているが, それ以外の腫瘍細胞の生物学的特徴が与えるインパクトも再検証する必要がある. これまでに言われている染色体異常と予後の関係²²⁾を(表9)に示す.

最近Barlogieらはmicroarrayを用いて骨髄腫細胞のGEP解析を行い疾患関連死に関与する70の遺伝子を抽出した²³⁾. これらの内51の遺伝子は過剰発現, 残り15は過少発現を示しており, 興味深いことに過剰発現群の大半は染色体1q上に, 過少発現群は1p上に位置していた. 過剰発現群, 過少発現群それぞれの平均発現レベルの比をパラメーター(GEP risk score)に用いてhigh risk, low riskの2群に分け, 181人の骨髄腫患者のOS, EFSを調べるとhigh risk群はlow risk群に比べて両者とも有意に劣ることが判った. 更には51名の再発例についてGEP risk scoreを再発後生存率で調べたところ, 診断時/再発時ともlow risk scoreを示した群は予後良好, 診断時/再発時ともhigh risk scoreを示した群は予後不良, 診断時low risk/再発時high risk scoreを示した群は中間の予後を示し, 再発後の予後をも反映することが判明した. 後に彼らはtandemの自家幹細胞移植術, bortezomib, thalidomide

を含む各種治療を受けた612名の骨髄腫患者について各種臨床検査値、染色体分析、ISS、そしてGEP risk scoreに関するデータを解析、これらの予後に与えるインパクトに関して包括的な検討を行った²⁴⁾。結果、multivariate解析で抽出できたOS、EFS、Complete Response duration (CRD)すべてを満たす独立した予後不良因子はISS stage III、染色体異常(異常の型は問わず)、そしてGEP high riskであった。またISS各stage内でのGEP risk分類の予後に与える影響を見ると、ISSのいずれのstageにおいてもGEP high risk群はLow risk群に比してOS、EFS、CRDともに有意に劣っていた。このように染色体1番に位置する特定遺伝子群の発現量の増減は骨髄腫の強力な予後因子となり得そうであるが、解析の煩雑性、コストの面からGEP risk scoreを直ちに臨床応用することは困難である。彼らのデータを基に更に洗練された迅速かつ安価な解析法の開発が待たれる。

おわりに

本稿ではリンパ球系腫瘍の内で幾つかの代表的疾患を取り上げてそれらの予後について論じてきたが、これらに関してだけでも予後因子は多彩であり、最近の知見を網羅しようとすれば枚挙にいとまがない。更にここ10年間で外的要因＝治療の進歩により予後解析の結果は変化を続けている。臨床データに基づく予後因子の種類は従来提唱されてきたものと劇的に変化していないのに反して、腫瘍細胞の生物学的特徴を反映すると考えられる遺伝子レベルで解析した予後因子は数的にも組み合わせの面からも多様性を増しており、複雑化しているのが現状である。これは、年齢やPS、貧血の程度といった臨床から得られたパラメーターが宿主側の因子と腫瘍側因子とを包括した形で具現化された、いわば根源的な因子であり、それらの組み合わ

せの妙が発展されることはあっても、例えば宿主の免疫状態を客観的かつ定量的に表示できる臨床検査法などが開発されない限り今後新規な因子が発見される可能性は少ない。一方腫瘍がゲノムレベルでのmulti-hitにより成立することを考えると、複数の遺伝子の異常が密接に関連し合って予後を規定することは明白である。よって必然的にkeyとなる遺伝子異常の抽出と、それらの組み合わせ、グループ化が重要となる。この点で腫瘍細胞のGene expression profilingなどの網羅的解析法はその窓口を開く非常に有効な手段である。しかしこれらのアプローチにも問題はある。腫瘍の悪性度は細胞内分子の機能的変化に依存している。分子の発現レベルの変化はその一側面を見ているのに過ぎない。むしろ重要なのはリン酸化、アセチル化、ユビキチン化といった翻訳後修飾の状態の変化である。これらの変化を俯瞰できるような手段ができれば、今後予後因子解析は飛躍的に発展するであろう。最後に腫瘍の予後因子解析はNever-Ending-Storyといえる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Rowe JM: Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 50: 389-405, 2010.
- 2) Takeuchi J, et al: Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 16: 1259-1266, 2002.
- 3) Hatta Y, et al: Promising outcome of Imatinib-combined chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) Ph+ALL 202 regimen[abstract]. *Blood* 114: 1201, Abstract 3090, 2009
- 4) Rowe JM, et al: Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALLXII/

トピックス

- ECOG E2993. *Blood* 106 : 3760–3767, 2005.
- 5) Moorman AV, et al : Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 109 : 3189–3197, 2007.
 - 6) Kuhn A, et al : High BAALC expression predicts chemoresistance in adult B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 : 3737–3744, 2010.
 - 7) Mansour MR, et al : Prognostic implications of NOTCH1 and FBXW7 mutations in adults with T-cell acute lymphoblastic leukemia treated on the MRC UKALLXII/ ECOG E2993 protocol. *J Clin Oncol* 27 : 4352–4356, 2009.
 - 8) Project TIN-HsLPF : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329 : 987–994, 1993.
 - 9) Sehn LH, et al : The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Blood* 109 : 1857–1861, 2007.
 - 10) Rosenwald A, et al : The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 : 1937–1947, 2002.
 - 11) Choi WW, et al : A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 15 : 5494–5502, 2009.
 - 12) Solal-Celigny P, et al : Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 104 : 1258–1265, 2004.
 - 13) Federico M, et al : Follicular lymphoma international prognostic index 2 : a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 27 : 4555–4562, 2009.
 - 14) Tilly H, et al : Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 84 : 1043–1049, 1994.
 - 15) Cheung KJ, et al : Genomewide profiling of follicular lymphoma by array comparative genomic hybridization reveals prognostically significant DNA copy number imbalances. *Blood* 113 : 137–148, 2009.
 - 16) Dave SS, et al : Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 351 : 2159–2169, 2004.
 - 17) Aukema SM, et al : Double hit B-cell lymphoma. *Blood* Prepublished online nov 30, 2010; doi:10.1182/blood-2010-09-297879.
 - 18) Hasenclever D, Diehl V : A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 339 : 1506–1514, 1998.
 - 19) Itoh K, et al : Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol* 91 : 446–455, 2010.
 - 20) Durie BGM, et al : A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36 : 842–854, 1975.
 - 21) Greipp PR, et al : International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23 : 3412–3420, 2005.
 - 22) Bladé J, et al : Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol* 19 (Suppl 7) : vii117–vii120, 2008.
 - 23) Shaughnessy JD, et al : A validated expression signature of high-risk multiple myeloma is defined by dysregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 109 : 2276–2284, 2007.
 - 24) Waheed S, et al : International Staging System and Meta-phase Cytogenetic Abnormalities in the Era of Gene Expression Profiling Data in Multiple Myeloma Treated With Total Therapy 2 and 3 Protocols. *Cancer* Oct 13 : 1–9, 2010.