

# 濾胞性リンパ腫形質転換の liquid biopsy による診断の有用性の検討

愛知県がんセンター中央病院

臨床試験部 部長/血液・細胞療法部 医長 山本一仁

愛知県がんセンター中央病院

血液・細胞療法部 医長 加藤春美

## 【目的・背景】

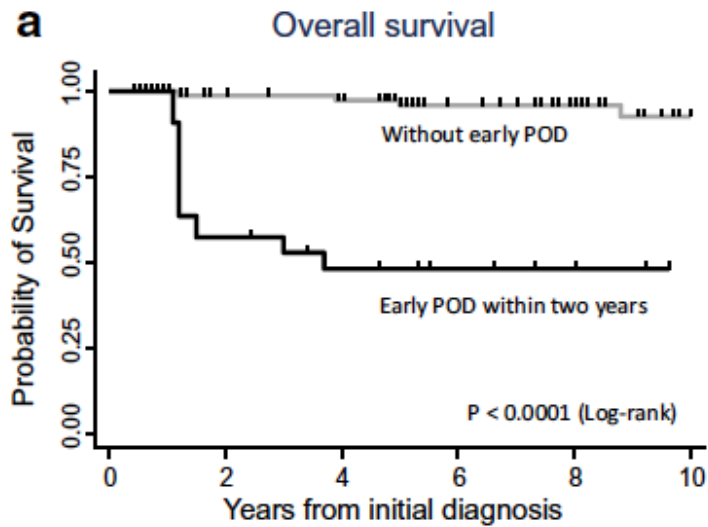
濾胞性リンパ腫は、抗体薬などの臨床導入により予後は改善したが、長期的に見ると、再発を繰り返し、依然、治癒を目指すのが困難な難治性リンパ腫病型である。濾胞性リンパ腫の診療において、最も問題となるのは、びまん性リンパ腫などへの組織学的進展（形質転換）であり、形質転換を来した場合には、治療方針の変更が必要となる。形質転換の頻度は年間 2-3%である (Blood 2015;125:40-47)。形質転換の診断には、生検による確認が必要であるが、生検のアプローチが困難な部位での再発の場合には従来の生検で確認ができない場合も多い。臨床的には、リンパ節の急速な増大、LDH の急速な上昇、通常認められない節外病変（脳、骨、肝など）、B 症状、高カルシウム血症などを認めた場合には、形質転換を強く疑う。

近年、がん患者において、病変部位の生検をおこなう代わりに、患者血液（血漿）を用いる liquid biopsy を診断や治療効果に応用する試みがおこなわれている。この研究では、濾胞性リンパ腫の形質転換を簡便に診断する方法を確立するために、liquid biopsy による診断の確立とその臨床的な有用性を検討することを目的としている。

## 【研究成果】

今年度は、今回の課題に関連した前提・基礎実験となる実験の仕上げをおこない、以下の実績を得た。

1. 当院の濾胞性リンパ腫患者のデータベースを作成し、その臨床的特徴を論文として発表した (Ann Hematol. 2016 May 25. [Epub ahead of print]. PMID: 27220639)。
2. 診断後 2 年以内に再発した患者は 20%で、その予後は 2 年以降に再発した患者に比べて有意に不良であった (5 年全生存割合 : 48 % vs. 96 %,  $P < 0.0001$ )。



図：2年以内に再発した患者（Early POD within two years）はそれ以降に再発した患者（Without early POD）に比べて予後は不良である

#### 【展望】

今後、残余・保存検体（血漿）を用いてDNAを抽出し、形質転換に関わる遺伝子異常が濾胞性リンパ腫形質転換患者に特徴的に検出されるかを検索する。この成果を用いて、前向き臨床試験への附随研究を計画する。また、今回、我々が論文発表した予後不良な診断後2年以内に再発する濾胞性リンパ腫の遺伝子異常についても liquid biopsy による検索をおこない、そのような患者に対する介入試験の基盤作りをおこなう。

#### （文献）

Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T, Taji H, Yatabe Y, Nakamura S, Kinoshita T.: Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Ann Hematol.* 2016 May 25. [Epub ahead of print] PMID: 27220639