

# バーキットリンパ腫と類縁疾患

Version 1.0

2015年12月14日  
原三信病院 血液内科

浦田 真吾作成

# バーキットリンパ腫と類縁疾患

---

- バーキットリンパ腫は特徴的な形態、免疫表現型、遺伝子型(MYC転座)を示す高悪性度リンパ腫だが、バーキット類似の形態やMYC転座をもちながら、特徴が異なるB細胞リンパ腫がある。
- 従来よりバーキットリンパ腫とびまん性大細胞型リンパ腫の中間に位置する疾患概念があったが、診断基準があいまい、診断一致率、再現性に乏しいなどの問題点があった。

Ex) Small non-cleaved cell lymphoma, non-Burkitt

High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like

Burkitt-like lymphoma, etc

# バーキットリンパ腫と類縁疾患

---

2008年 WHO分類第4版

- **Burkitt Lymphoma (BL)**
- **B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma (BCLU)**
- **Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)**

BCLUとDLBCLの一部にDouble hit lymphoma(DHL)がある

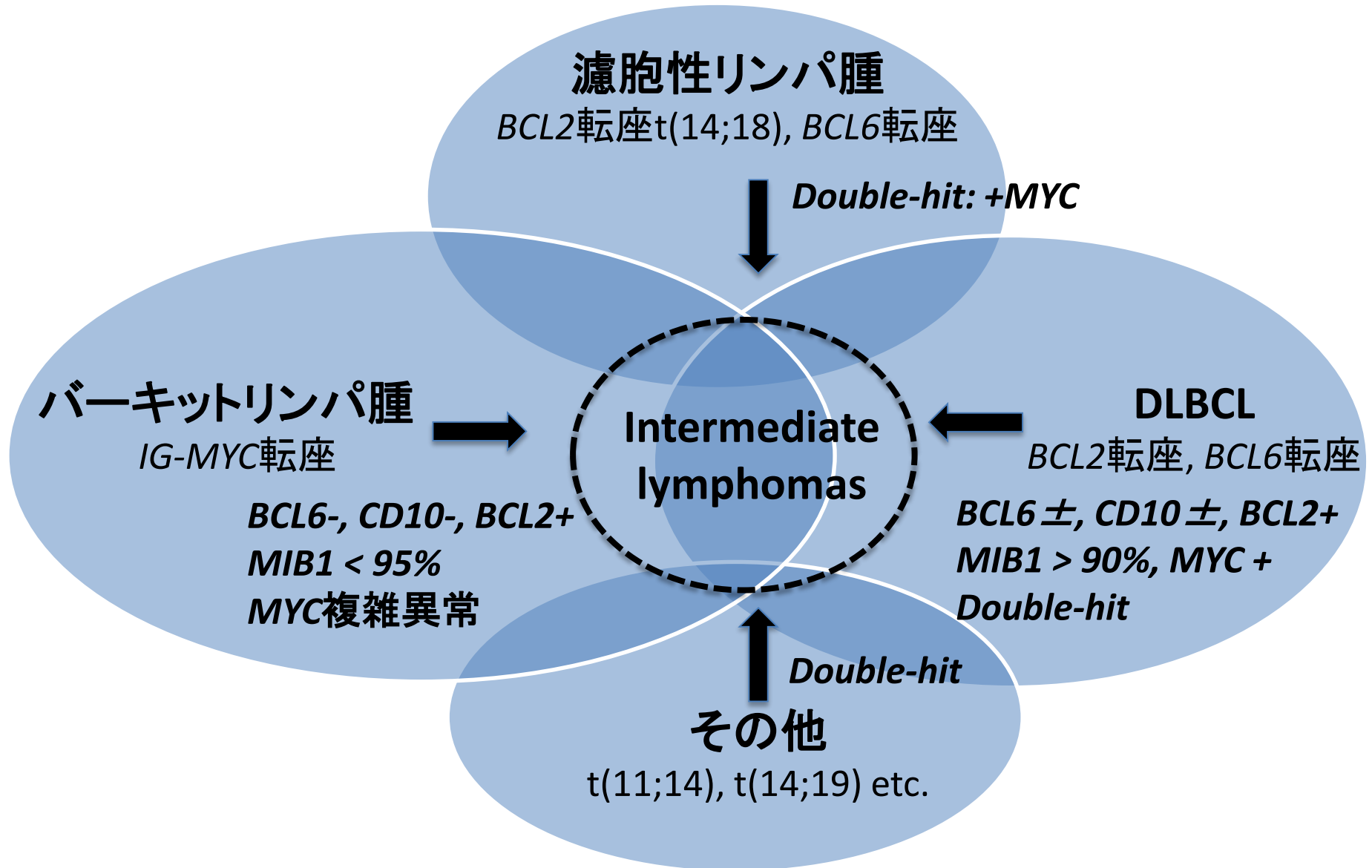
# バーキットリンパ腫と類縁疾患

---

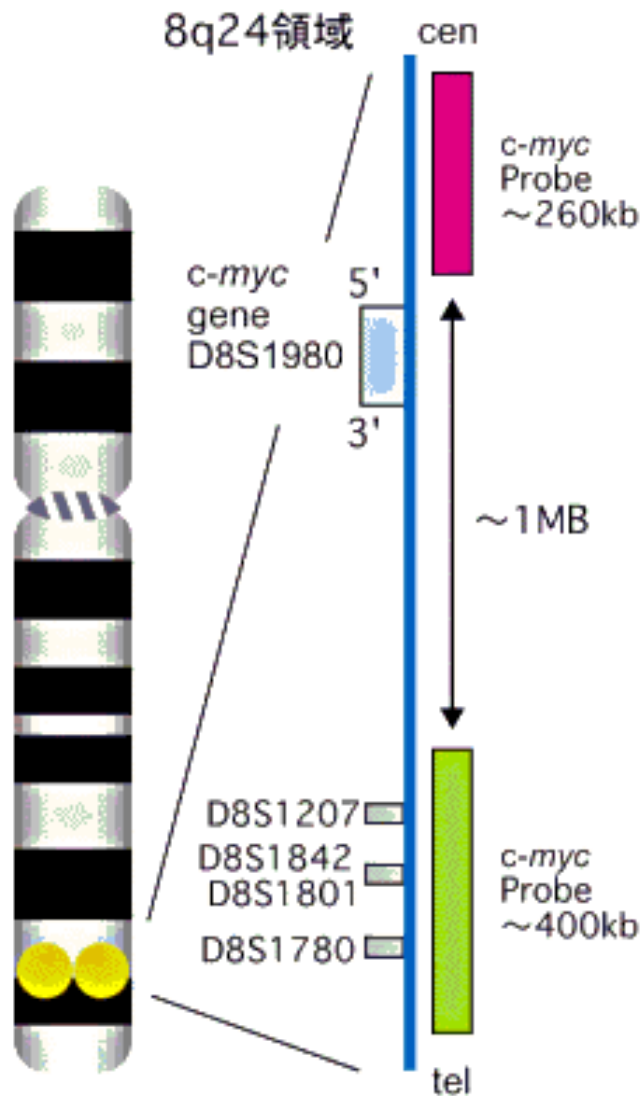
## 2000年 WHO分類第3版からの変更点

- Burkitt Lymphoma/leukemia  
⇒ Burkitt Lymphoma + Burkitt leukemia variant
- MYC転座の有無でBLまたはDLBCLの亜型に分類  
⇒ 形態でBLとDLBCLを分類。形態的にはBLながら、免疫表現型・遺伝子型が異なるものを、一括してBCLUに分類。MYC転座を含む遺伝子異常はBLに特異的ではなくなり、BL、BCLUとMYC転座を伴うDLBCLに分けられた。

# バーキットリンパ腫と類縁疾患



# c-myc遺伝子

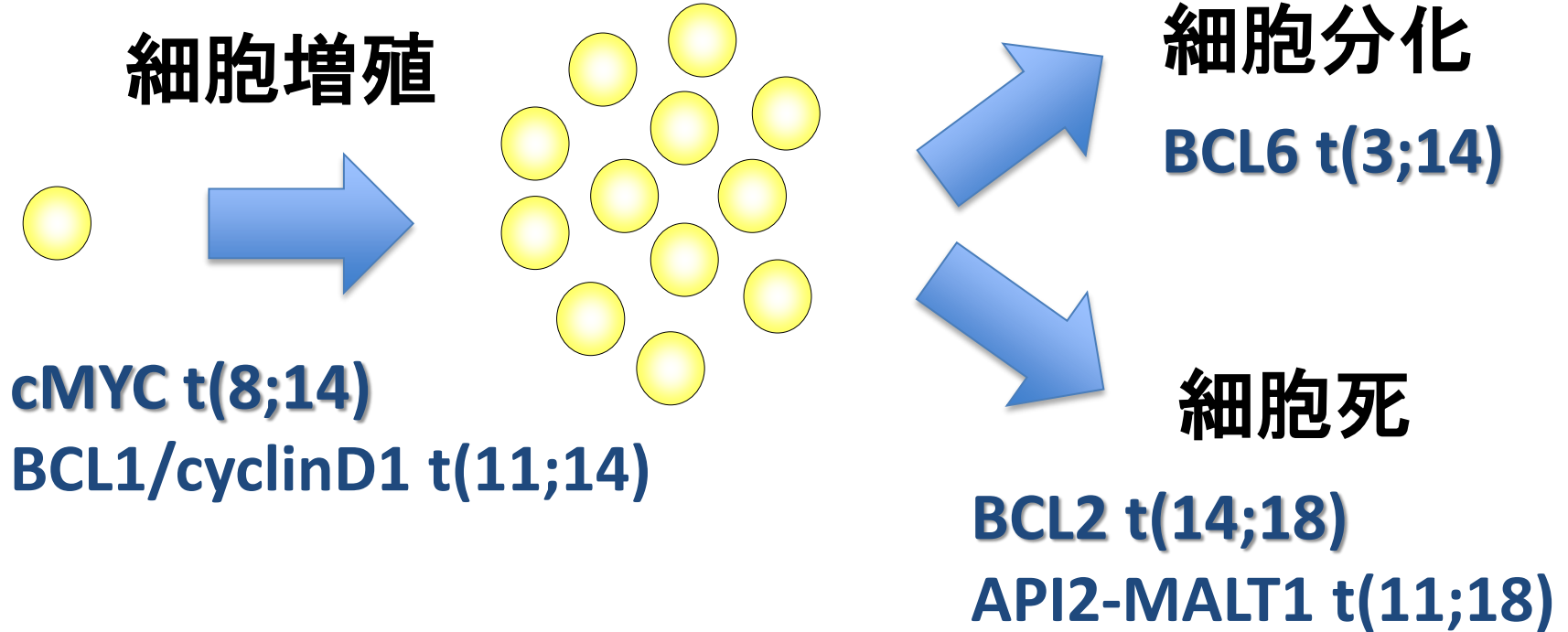


- 転写因子であり、転写を担うRNAポリメラーゼIIの機能を抑制状態から解除することで、転写を促進させる。
- 細胞増殖に関係するものなど極めて多くの遺伝子の発現に関与し、自己複製と増殖を制御している。
- iPS細胞作製に用いる因子の一つ。
- c-myc遺伝子内あるいはその近傍が、免疫グロブリン遺伝子などと転座を起こすことで、脱制御がおり、腫瘍化を引き起こすと考えられる。

# リンパ腫における染色体転座の意義

## がん遺伝子

## がん抑制遺伝子



# BLとBCLU、DLBCLの比較

	BL	BCLU	DLBCL
患者年齢	小児～若年者に多い	比較的高齢者に多い	中高年齢層に多い
主な発症部位	節外病変	リンパ節病変	リンパ節病変
細胞形態	small/medium	Small/medium/large	large
Starry sky像	++	+(ない場合もある)	-
CD10	陽性	陽性/陰性	陽性/陰性
Bcl-2	陰性/弱陽性	高頻度に陽性	ときに陽性
Ki-67(MIB-1) > 90%	常にみられる	良く見られる	まれ
MYC転座	陽性(約95%, IG)	35～50%(IG/non-IG)	<10%
BCL2/BCL6転座	なし	単独はまれ	しばしば見られる
Double hit	なし	しばしば見られる	まれ
MYC-複雑核型	まれ	良く見られる	まれ
予後	良好	成人例は不良	中間



# バーキットリンパ腫(BL)

---

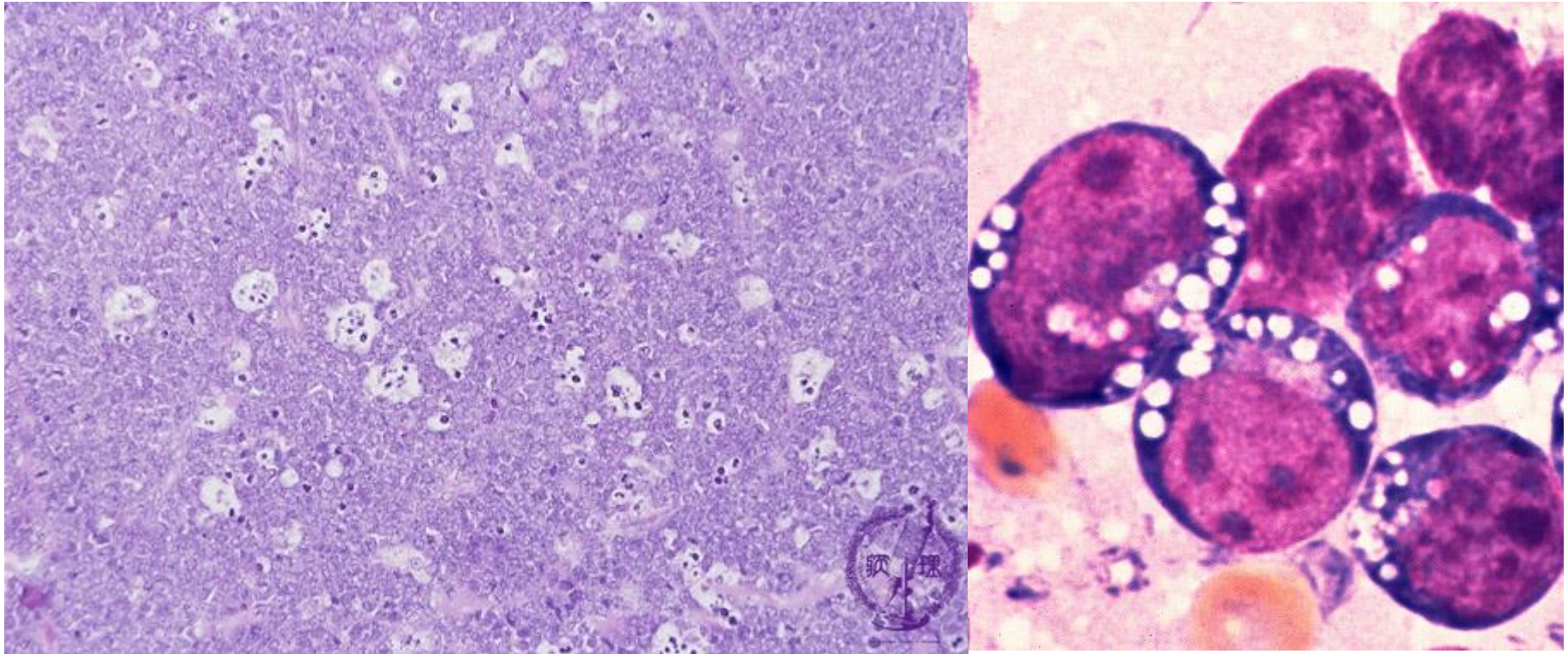
- c-myc遺伝子(8q24)と免疫グロブリン遺伝子の相互転座に起因する高悪性度B細胞性腫瘍。
- 悪性リンパ腫全体の1-2%程度で、男性、小児と若年成人に多く、60歳以上では少ない。
- 2000年WHO分類 Burkitt lymphoma/leukemia  
2008年WHO分類 Burkitt lymphoma  
Burkitt leukemia/ALL(L3) ⇒ Burkitt leukemia variant

# バーキットリンパ腫(BL)

---

- 腹部腫瘍が主座で発症し、巨大病変をつくることが多い。他に鼻咽頭、末梢リンパ節、骨髄、中枢神経などが知られ、ALL(L3)もその一型。
- 進行は極めて早いですが、治療により高率に治癒が期待できる。
- CHOP-like regimenによる長期予後は不良であり、治療強度を高めた多剤併用化学療法が必要で、リツキサンの併用は有用である。

# 特徴的な病理所見(Starry sky appearance)



小型から中型で大小不同の少ない腫瘍細胞が密着して増殖し、核分裂像が著しい。アポトーシスを起こすとマクロファージに貪食され、淡く抜けてStarry sky appearance (星空像)を呈する。

# 免疫表現型・細胞遺伝学的所見

---

- 典型的免疫表現型はB細胞関連分子+, CD10+, BCL6+, 表面膜IgM+, BCL2-, MUM1/IRF-であり、Ki67/MIB1陽性率は95%を超える。
- ほとんどの例で免疫グロブリン遺伝子(IG)との間にc-MYCの染色体間再構成がみられる。  
IgH (14q32) 80%, κ (2p12) <5%, λ (22q11) 10%
- 細胞形態、免疫表現型、染色体異常、臨床経過などがBLと一致しない場合、BCLUを考慮する必要がある。

# バーキットリンパ腫の分類と特徴

	Endemic BL	Sporadic BL	Immunodeficiency-associated BL
発生地	中央アフリカ, パプアニューギニア	世界各地	世界各地, HIV流行地
年齢・性別	小児 > 成人	小児 > 成人 男性 > 女性	成人 > 小児 男性 > 女性
発症部位	顎骨, 眼窩, 腎, 卵巣など	回盲部, 腹部, 乳房, 骨髄など	消化管, 肝, 骨髄, 中枢神経など
EBVとの関連	100%近く	5~10%	30~40%
Co-factor	EBV, マラリア	特になし	HIV感染, T細胞を標的とした免疫抑制薬
VH遺伝子のSHM	++	+	++
細胞起源	Memory B ?	GCB ?	Memory B ?

# St.Jude/Murphy病期分類

I 期	孤在性節外性腫瘍, または1リンパ節領域の病変(縦隔, 腹部病変除く)
II 期	所属リンパ節の侵襲を伴う孤在性節外腫瘍 横隔膜の片側にとどまる2つ以上のリンパ節領域の病変 横隔膜の片側にとどまる2つの孤在性節外腫瘍(所属リンパ節の侵襲の有無を問わない) 原発性消化管腫瘍(回盲部, 所属腸間膜リンパ節の侵襲の有無を問わない)
II R期	完全に切除された腹腔内腫瘍
III 期	横隔膜の両側に及ぶ2つの孤在性節外腫瘍 横隔膜の両側に及ぶ2つ以上のリンパ節領域の病変 すべての原発性胸郭内腫瘍(縦隔, 胸膜, 胸腺) すべての広範な原発性腹腔内病変 すべての原発性傍脊髄, 硬膜外腫瘍(ほかの腫瘍部位に関係なし)
III A期	限局しているが切除不能な腹腔内病変
III B期	広範な腹腔内多臓器病変
IV 期	病初期からの中枢神経浸潤, もしくは骨髄浸潤<25%

※成人、特に高齢者ではAnn Arbor分類が使用されることが多い。

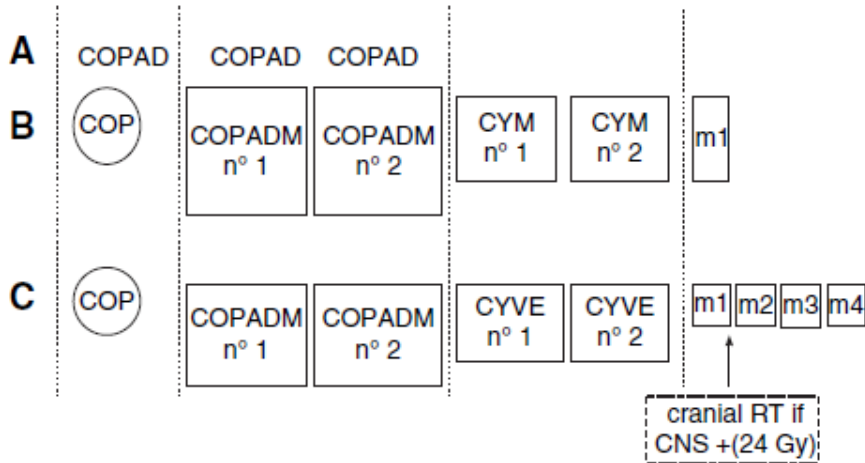


# バーキットリンパ腫の予後因子

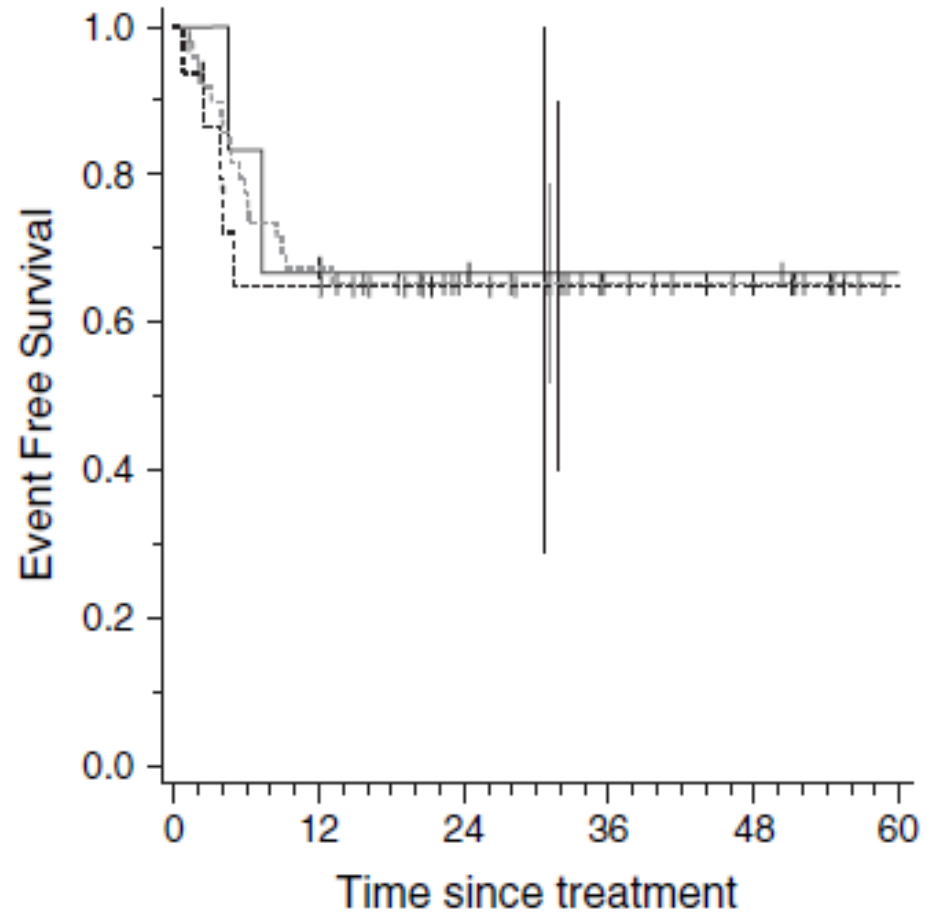
BFMリスク分類	FABリスク分類	UKLGリスク分類
R1 : CS I / II , 病変部切除後	Group A : 切除後CS I 腹部腫瘍を完全に切除したCS II	Low risk : ①～④いずれも認めない ①LDH上昇 ②PS $\geq$ 2 ③CS $\geq$ III ④ $\geq$ 10cmの腫瘍あり
R2 : CS I / II , 病変部未切除またはCS III with LDH $>$ 500		
R3 : CS III with LDH 500～1000またはCS IV with LDH $>$ 1000かつCNS浸潤なし	Group B : Group AでもCでもない	
R4 : CS III/IV with LDH $\geq$ 1000 ±CNS浸潤	Group C : 骨髄浸潤( $\geq$ 25%) ±CNS浸潤	High risk : ①～④のいずれかを認める

年齢(40歳以上)、LDH高値、尿酸高値、中枢神経浸潤、骨髄浸潤、巨大病変、+7q、del(13)などが予後不良因子として報告されているが、確立したものはない。

# LMB95試験(FABリスク分類)



18歳以上でHIV陰性患者 N = 72  
 33歳未満が 37人(51%)  
 ⇒リスクに応じて治療強度を上げることで、予後が改善。

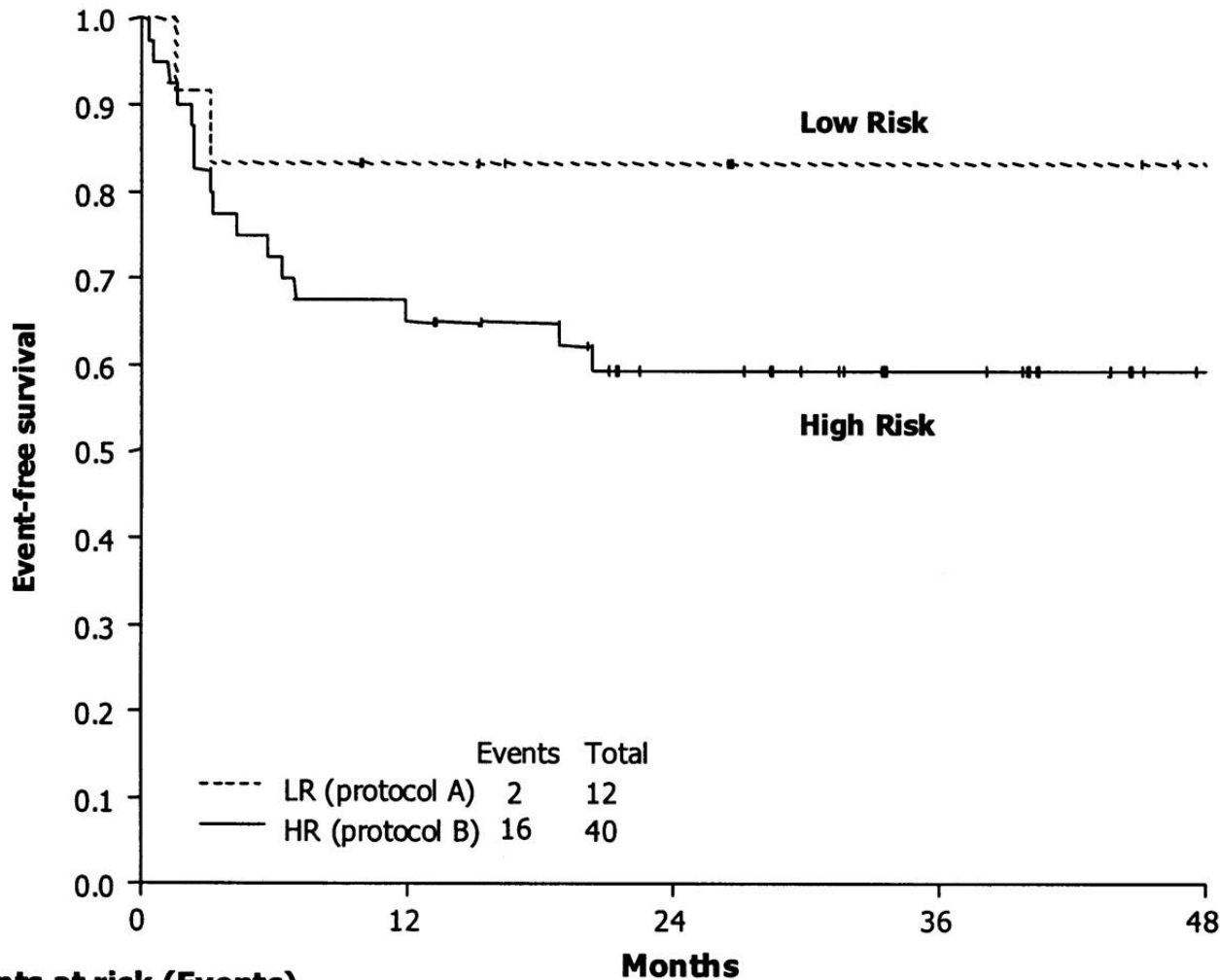


Patients at risk

Group A	———	6	4	4	2	2	1
Group B	- - - - -	50	33	22	14	8	0
Group C	- · - · -	16	9	3	1	1	1



# LY06試験(UKLGリスク分類)



## Patients at risk (Events)

	0	12	24	36	48
LR (protocol A)	12	9 (2)	7 (0)	5 (0)	3 (0)
HR (protocol B)	40	26 (14)	18 (2)	11 (0)	2 (0)

High risk  
2yrEFS 60%  
2yrOS 70%

# バーキットリンパ腫の治療

---

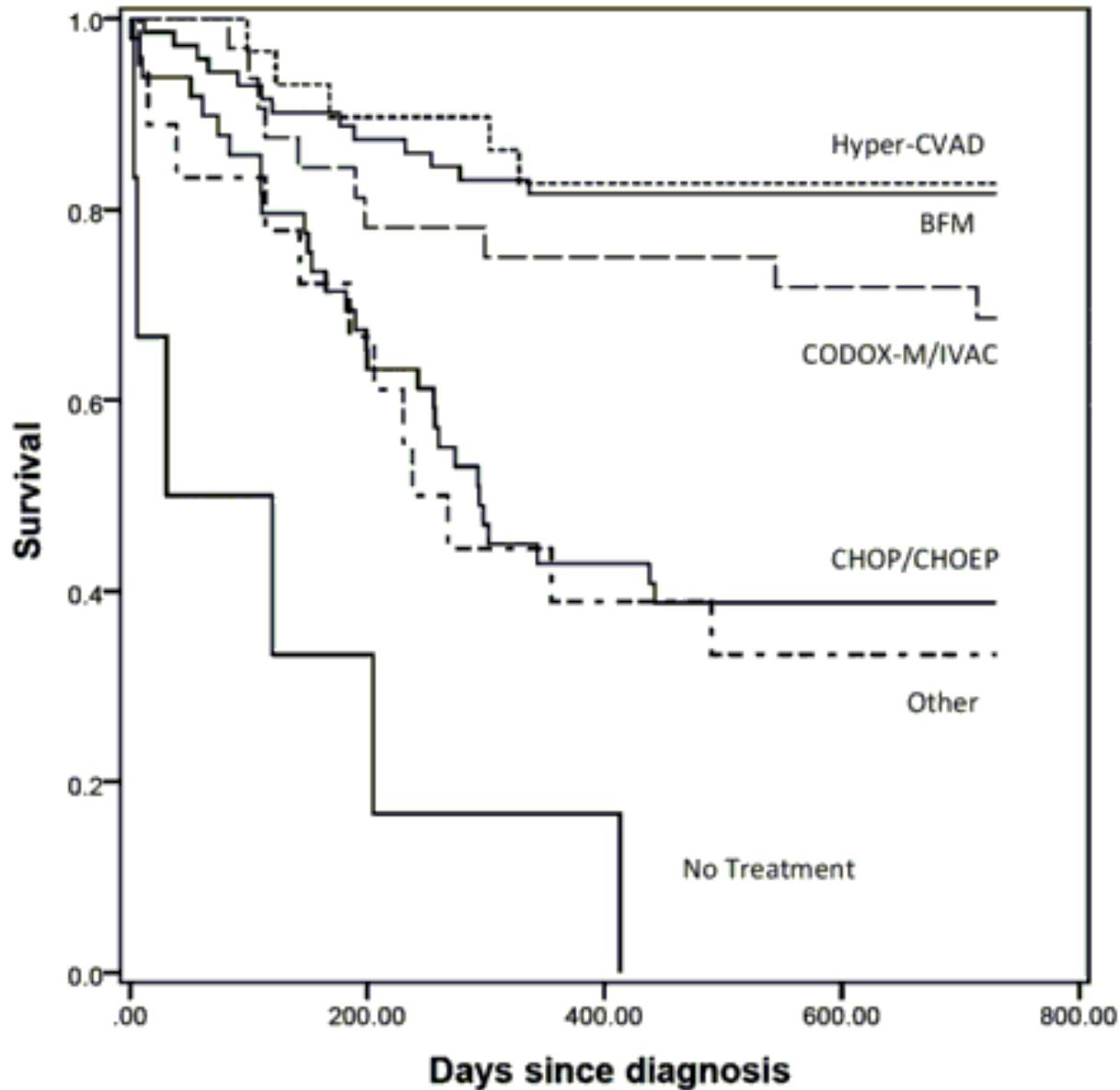
- CHOP-like regimenの長期予後は10～20%であり、腫瘍崩壊症候群解消の役割しかもたない。
- 短期間に集中的に治療強度を高めた多剤併用化学療法と中枢神経浸潤予防の治療を行う。
- 小児、若年者ではリスク分類に応じて治療強度を上げることで予後の改善が得られる。40歳以降では典型的なBLは少ないと予想され、治療強度の増強で予後が改善するかは不明瞭。

# バーキットリンパ腫の治療

---

- Rituximabの併用は有用と考えられ、特に60歳以上やHIV関連では予後改善効果が期待できる。
- 初回治療で寛解が得られた場合、地固め療法としての放射線治療や自家移植の必要性は確立されていない。
- CR非到達例の予後は非常に厳しい。再発を含めて救援化学療法に感受性があれば自家移植まで施行する。同種造血幹細胞移植の有用性は確立されていない。

# CHOP-like regimenは予後不良

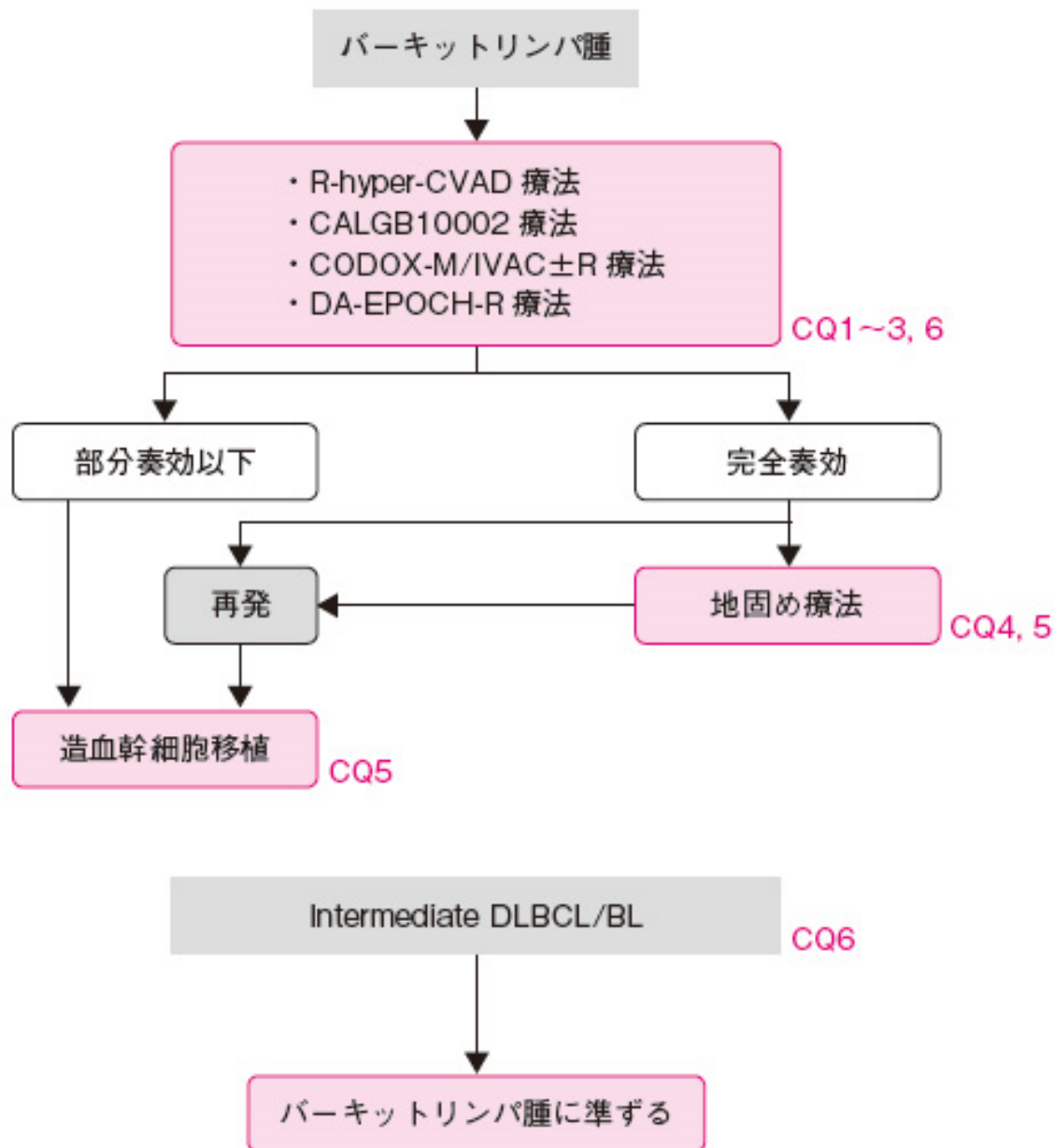


Nordic lymphoma group, BL/BLL  
N = 258(R+ 163)  
年齢中央値 56歳

BFM	36%
HyperCVAD	15%
CODOX-M/IVAC	16%
CHOP/CHOEP	25%
Other	9%

2yr OS  
<40 86%  
40-65 65%  
>60 23%

# 日本血液学会ガイドライン2013(BL)



# NCCNガイドライン2015(BL)

---

- 低リスク例と高リスク例に使用できる多剤併用レジメン

**CALGB10002**

**CODOX-M (低リスク), CODOX-M/IVAC (高リスク)**

**±Rituximab**

**DA-EPOCH + Rituximab**

**HyperCVAD/MA + Rituximab**

- 二次治療

**R-ICE, DA-EPOCH-R, R-IVAC, R-GDP, HD-AraC+R**

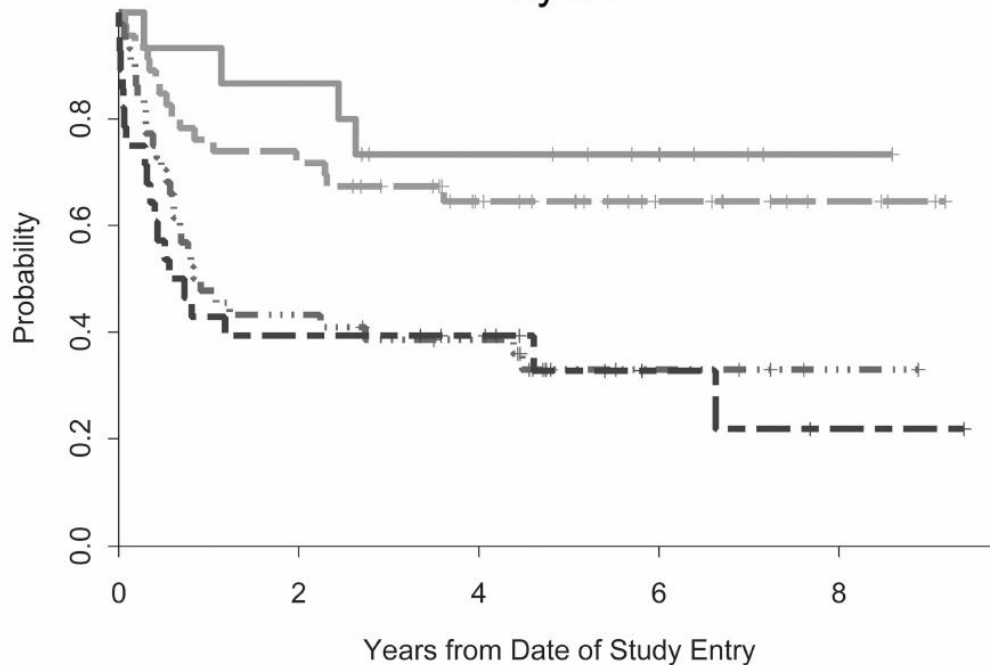
# CALGB10002

- BL + Burkitt-like lymphoma

CALGB9251療法をベースにRituximabとG-CSFを追加

(CPA, PSL, IFO, Dexa, MTX, VCR, VP16, DXR, G-CSF, Rit)

Overall Survival  
By IPI



N = 105

aged 19-79, >60yr 27%

治療関連死亡 7人: 脳出血(1),  
感染(4), 呼吸不全(2)

CR 83%, 4yr EFS 74%, OS 78%

—	Low	N= 15	Events= 4	Chi-square=	17.31
- - -	Low-Intermediate	N= 46	Events= 16	p-value=	0.0006
.....	High-Intermediate	N= 44	Events= 29		
- . - .	High	N= 28	Events= 19		

# (modified) CODOX-M/IVAC±Rituximab

---

- **CODOX-M/IVAC**

Small non-cleaved-cell lymphoma 41人(小児 21人, 成人20人)

CR 39人(95%), 2yrEFS 小児 85% / 成人 100%

- **modified CODOX-M/IVAC** (LY10, Dana-farbor, 国立がん研究センター), BL + BCLU(Burkitt-like)

MTX 6.7g/sqm⇒3g/sqmに減量

低リスク 2yrEFS 85%, OS 88%, 高リスク 2yrEFS 49%, OS 52%

65歳以上は3/10しか4コース完遂できず

国内: BL 4例 + BCLU 11例, 年齢中央値 39歳, 5yr EFS/OS 87%

*Magrath I et al. JCO. 1996 March; 14(3): 925-34*

*Mead GM et al. Blood. 2008; 112:2248-60*

*Lacasce A et al. Leuk Lymphoma. 2004 April; 45(4): 761-7*

*Maruyama D et al. Int J Hematol. 2010 Dec; 92(5): 732-43*



# HyperCVAD/MA + Rituximab

- MDACC, BL/Burkitt-like + B-ALL

N = 31 (BL/BLL 17, B-ALL 14), 年齢中央値 46歳(17-77)

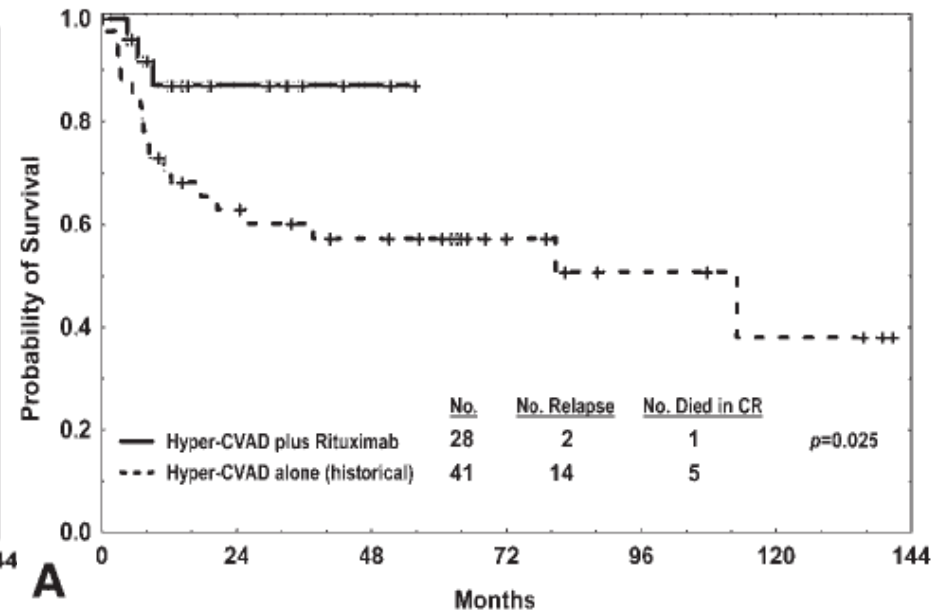
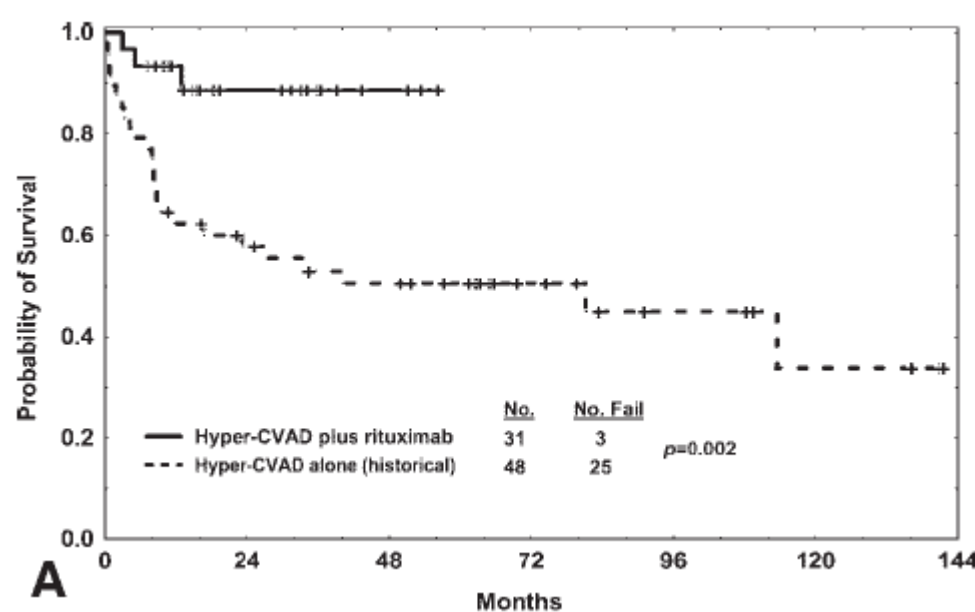
CR 28人(86%), 3yrOS 89%, DFS 88%

**Rituximabの上乗せ効果が示された**

65歳以上(n=9)も同等の予後⇒高齢者の治療成績改善の期待

**OS**

**DFS**



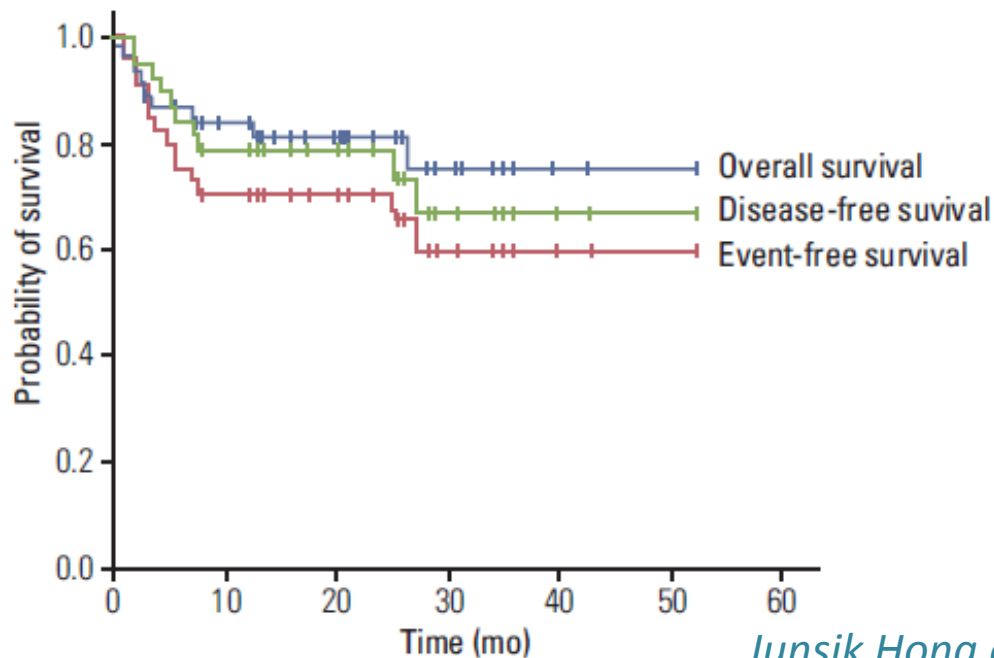
# HyperCVAD/MA + Rituximab

- 多施設共同研究(韓国), BL + BCLU

N = 43 (BL/BLL 17, B-ALL 14), 年齢中央値 51歳(20-83), >60 12人  
CR 24人(75.0%), 2yrOS 81.4%, EFS 70.9%

11人は完遂できず早期死亡6人

※最終的なADM, VCR, MTX, AraCの相対投与量(RDI)は60-65%  
80%以上のdoseを投与した患者は25%未満



# DA-EPOCH-R/SC-EPOCH-RR

- Burkitt lymphoma (sporadic 17, immunodeficiency 13)

N = 30, 年齢中央値 33歳(15-88), 40歳以上が40%

LMB予後分類 Low risk 17%, High risk 10%

Sporadic⇒DA-EPOCH-R

観察期間中央値 86ヶ月

Freedom from progression 95%

OS 100%

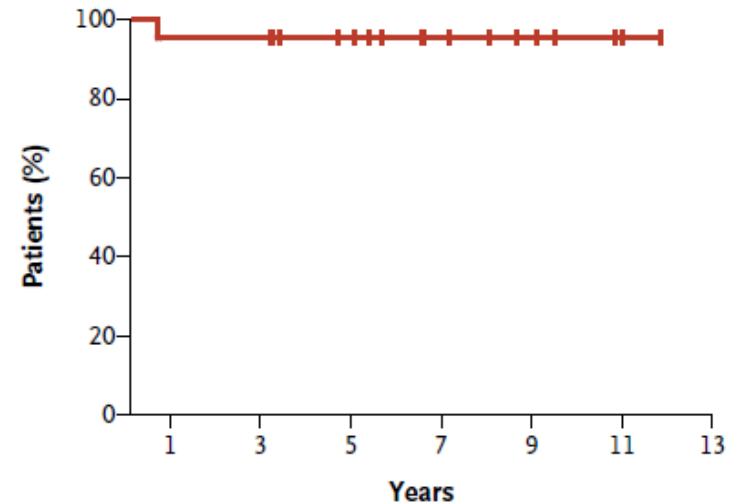
Immunodeficiency-associated⇒SC-EPOCH-RR

観察期間中央値 73ヶ月

Freedom from progression 100%

OS 90%

A Freedom from Progression (DA-EPOCH-R)



# BLに対する自家移植

---

- EBMT後方視的研究

BL + Burkitt-like lymphoma 117人が自家移植を施行

このうち17人が第一寛解期で施行

全体の3yr OS 53% , 予後因子は移植時のdisease status

1<sup>st</sup> CR 3yr OS 72%

Chemosensitive relapse 3yr OS 37%

Chemoresistant 3yrOS 7%

※初回治療で寛解が得られたBLに対する自家移植の有用性は確立されていないが、Chemosensitive relapseではASCTの効果が期待できる。

# BLに対する同種移植

---

- CIBMTR後方視的研究, BL 241人

自家移植 N = 113

同種移植 N = 128

(HLA一致同胞 80人, 非血縁+mismatch+CB 48人)

ASCT: CR1 5yr OS 83%, PFS 78%

non-CR1 5yr OS 31%, PFS 27%

Allo-SCT: CR1 5yr OS 53%, PFS 50%

non-CR1 5yr OS 20%, PFS 19%

※同種移植の有用性は確立されていないが一部の再発BLでは有効な可能性がある。

## B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma(BCLU)

---

- 形態的にはBLながら、免疫表現型・遺伝子型が異なるものを、一括してBCLUに分類。
- 従来Burkitt-likeと診断されていた集団の多くが含まれ、いくつかのBL治療報告の対象患者に含まれている。現時点ではBLに準じた治療選択が妥当と考えられる。
- 日本血液学会ガイドライン: BLに準ずる。
- NCCNガイドライン: *BCL2*、*BCL6*、*MYC*再構成の評価が望ましく、BLに準じた強力な治療を考慮。

# BLとBCLU、DLBCLの比較

	BL	BCLU	DLBCL
患者年齢	小児～若年者に多い	比較的高齢者に多い	中高年齢層に多い
主な発症部位	節外病変	リンパ節病変	リンパ節病変
細胞形態	small/medium	Small/medium/large	large
Starry sky像	++	+(ない場合もある)	-
CD10	陽性	陽性/陰性	陽性/陰性
Bcl-2	陰性/弱陽性	高頻度に陽性	ときに陽性
Ki-67(MIB-1) > 90%	常にみられる	良く見られる	まれ
MYC転座	陽性(約95%, IG)	35～50%(IG/non-IG)	<10%
BCL2/BCL6転座	なし	単独はまれ	しばしば見られる
Double hit	なし	しばしば見られる	まれ
MYC-複雑核型	まれ	良く見られる	まれ
予後	良好	成人例は不良	中間

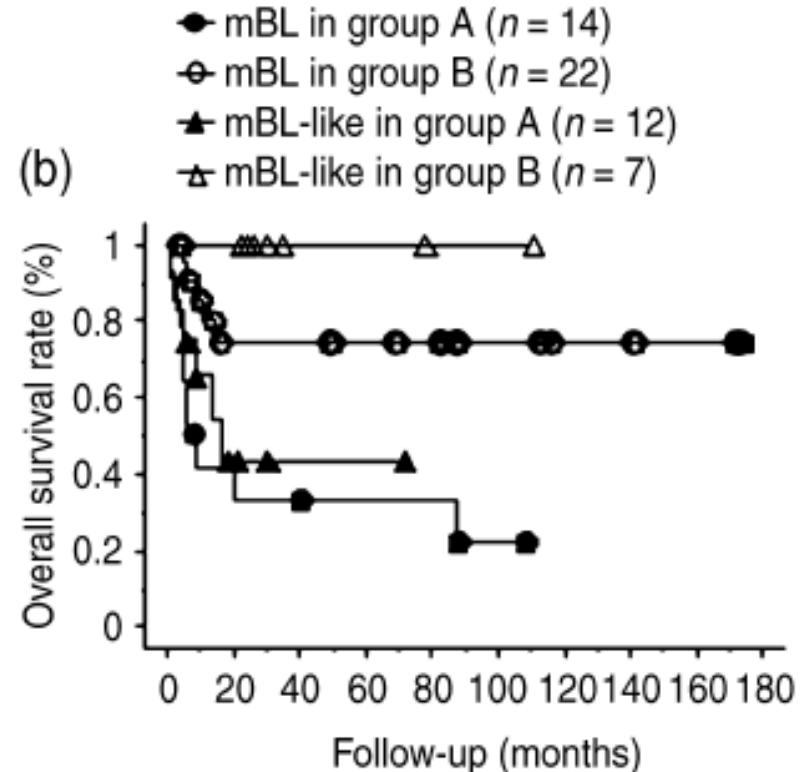
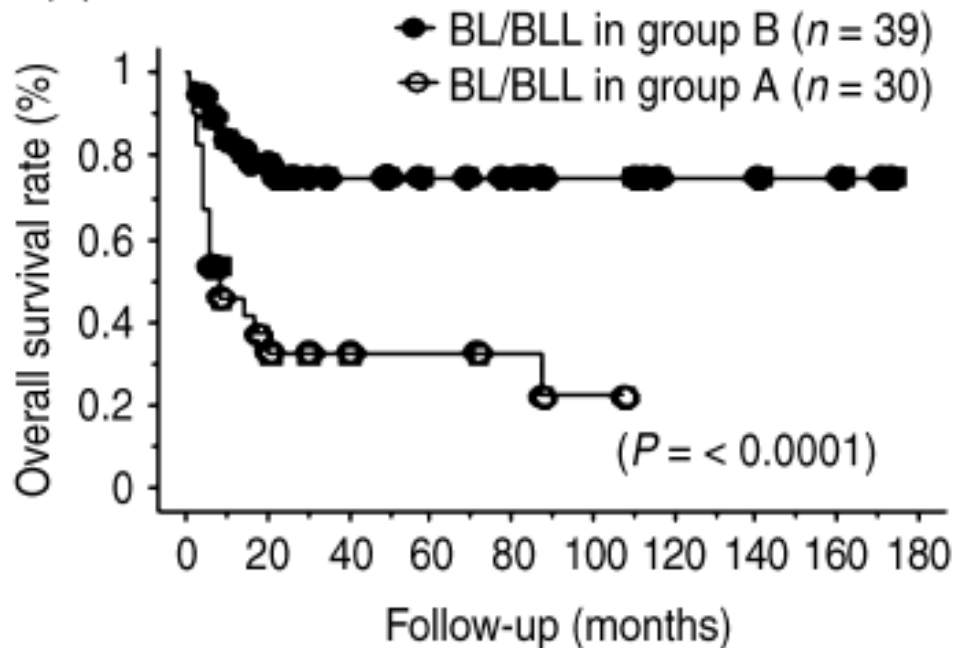
# BCLUはBLタイプの化学療法が有効

- BL/Burkitt-like lymphoma, N = 72

Group A : CHOP/CHOP-likeレジメン 30人(43%)

Group B : BLタイプレジメン 39人(57%)

c-myc translocation(-) : mBL-like





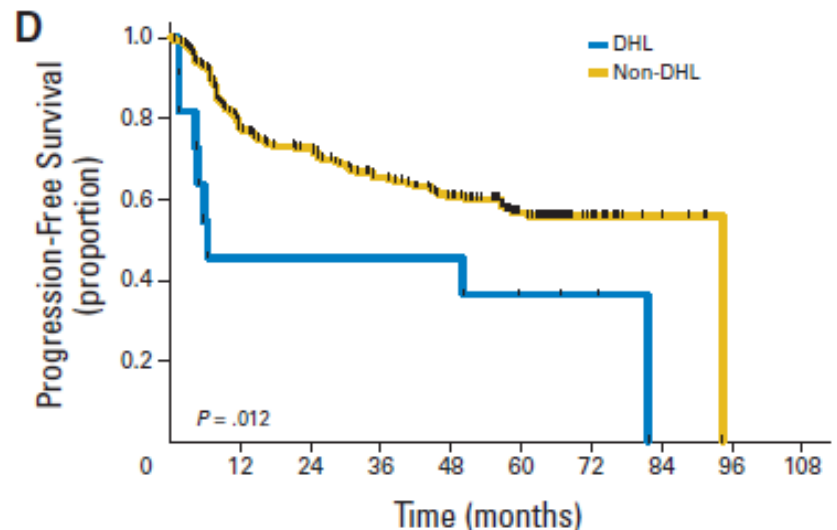
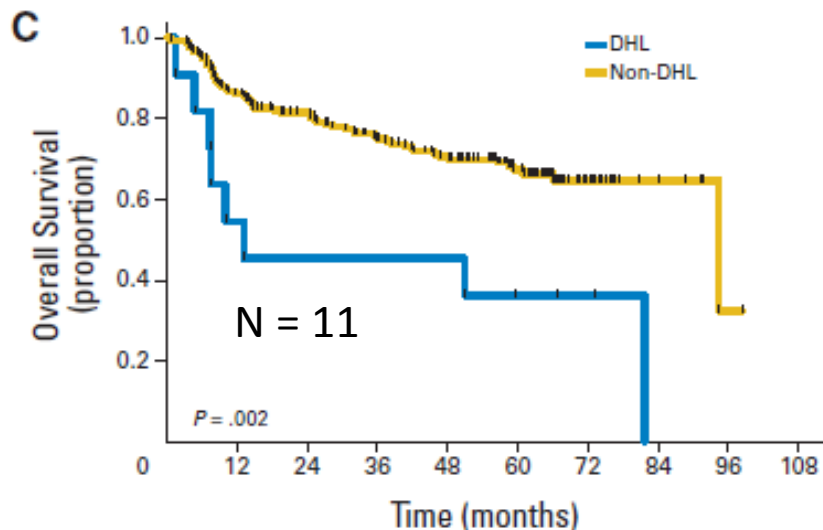
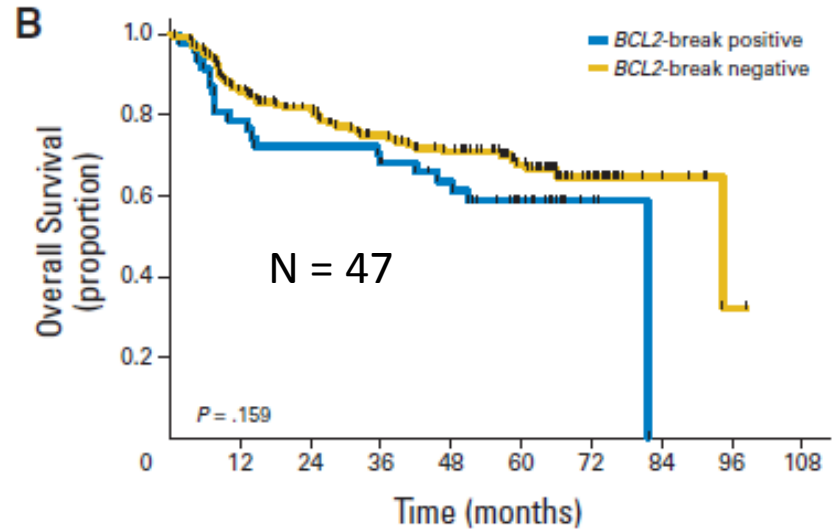
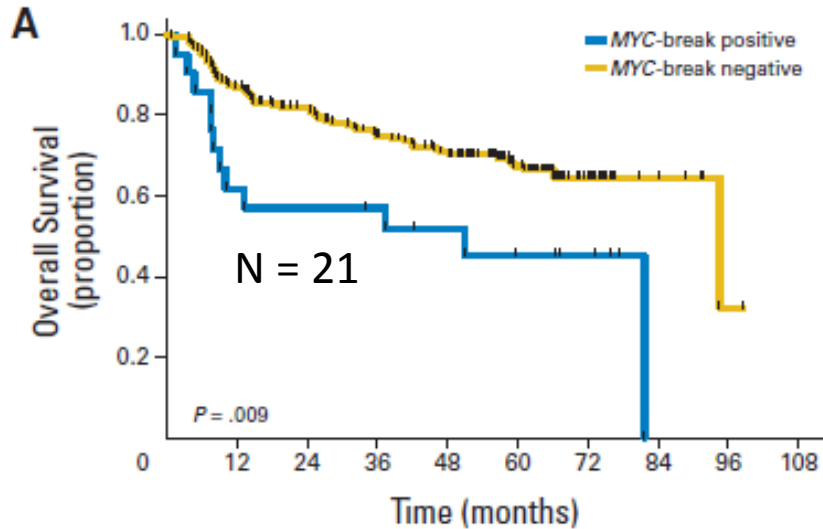
# Double hit lymphoma(DHL)

---

- WHO分類第4版以降に注目された。NCCNガイドラインでは標準治療は確定されていないと記載。
- DLBCL、BCLUの中で特にMYC遺伝子の異常とBCL2、BCL6、CCND1、BCL3などの遺伝子異常を重複して持つ疾患群(Double translocation)。近年は、免疫染色にてMYC/BCL2陽性のものも含むことがある(Double expression)。
- 遺伝子異常を示すものはDLBCLの5%程度、免疫染色陽性のものは約30%にみられ、いずれも極めて予後不良の経過を示す亜型と考えられている。

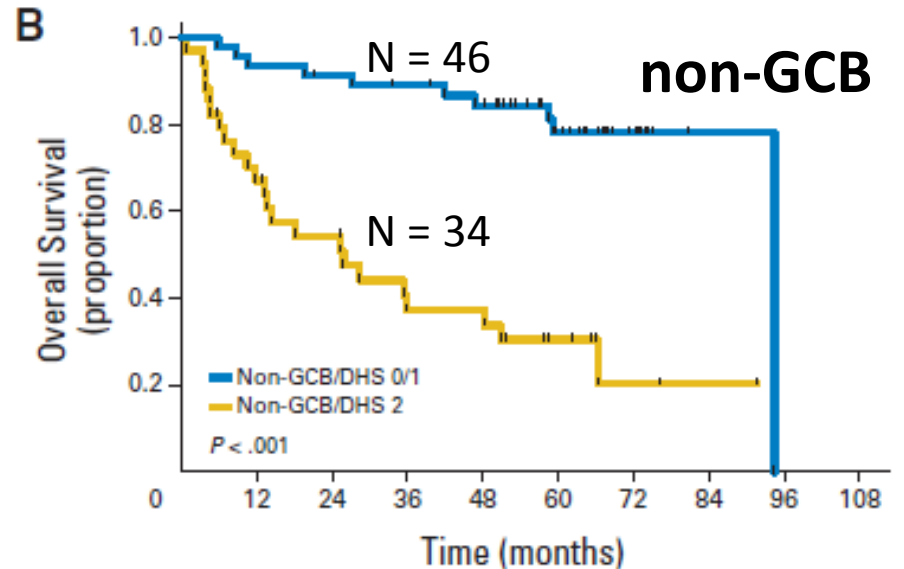
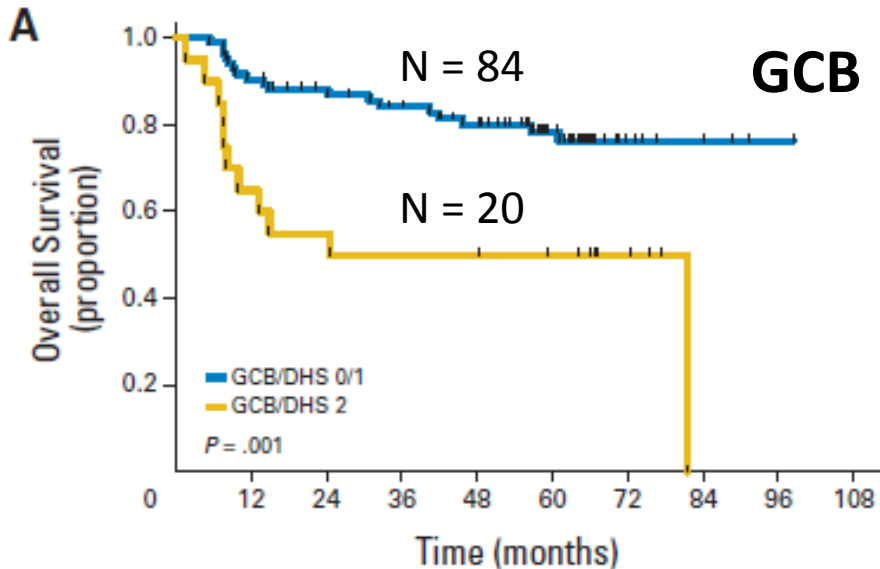
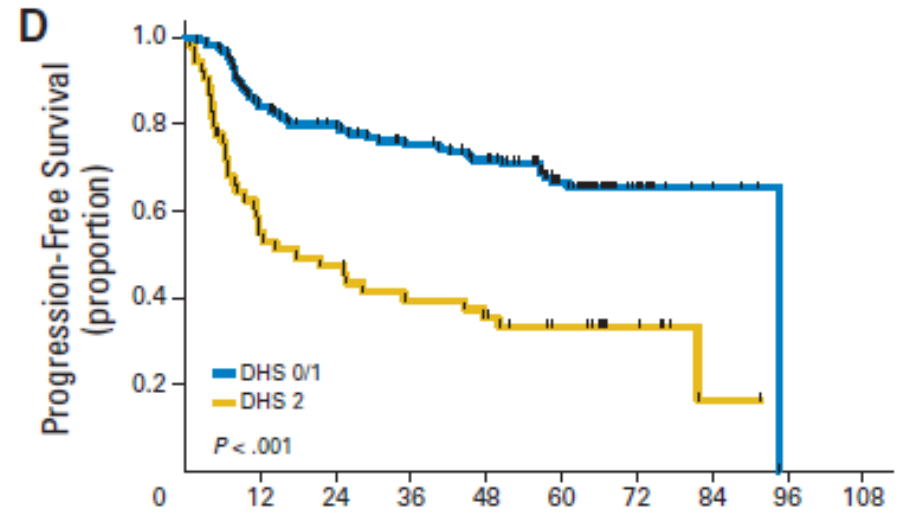
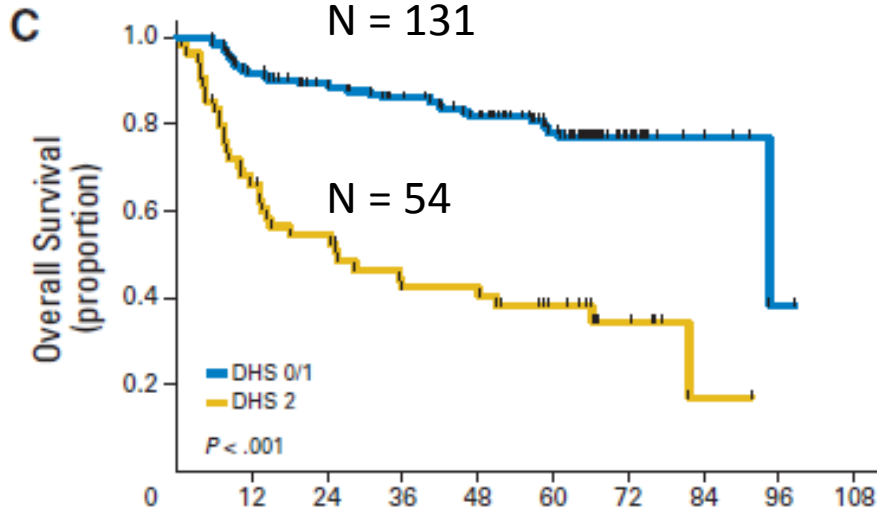
# R-CHOPではDHLは予後不良(DLBCL)

MYC遺伝子、BCL2遺伝子に異常がある場合 N = 193



# R-CHOPではDHLは予後不良(DLBCL)

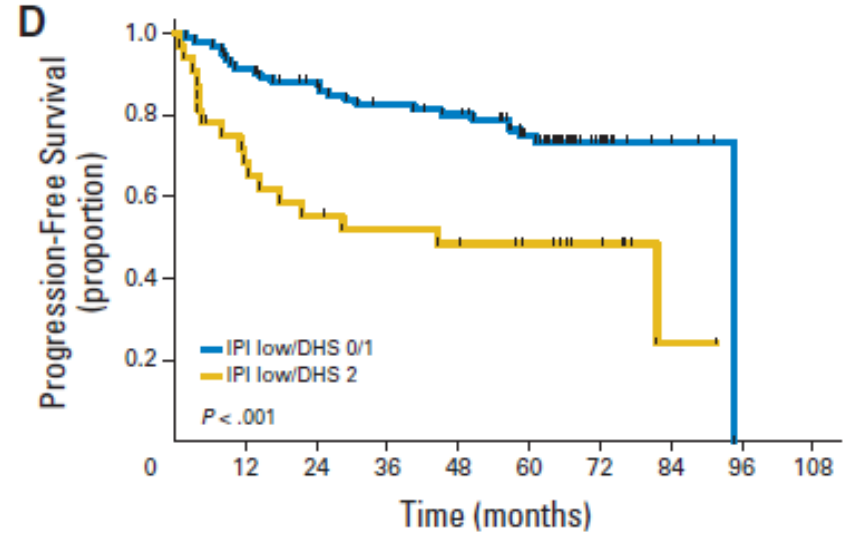
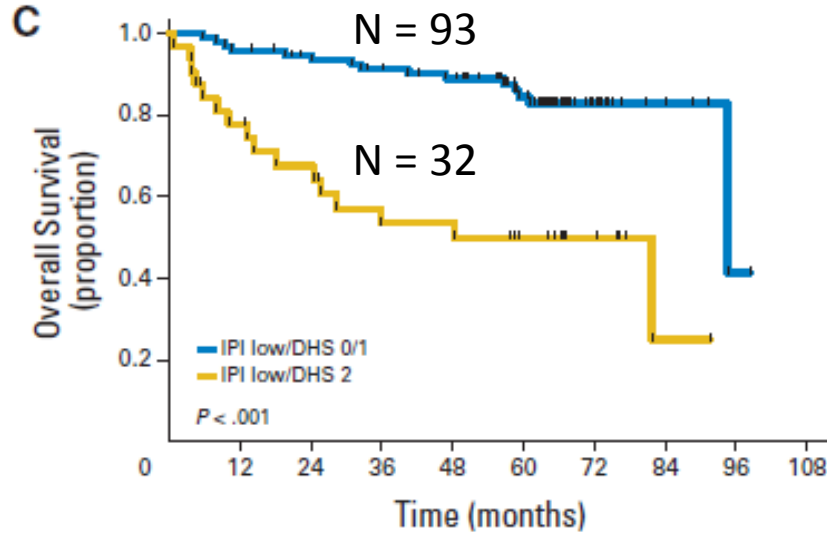
免疫染色でMYC(+)/BCL2(+)



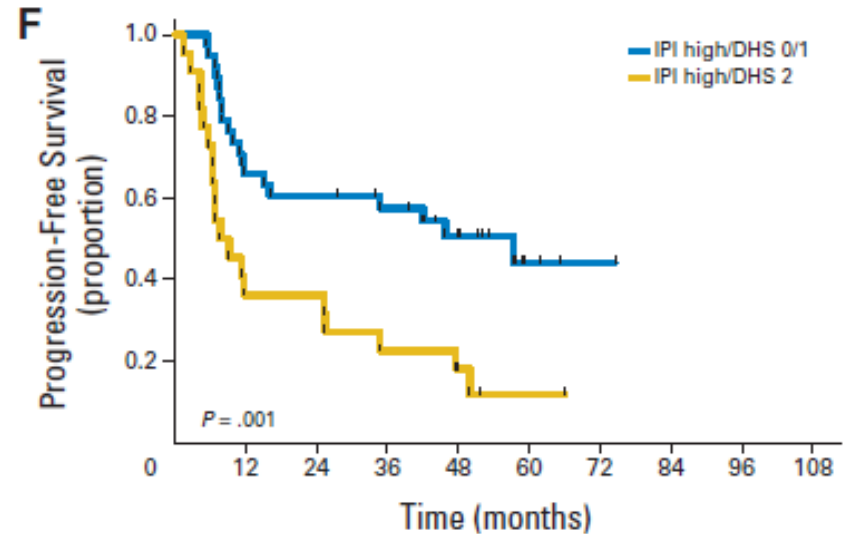
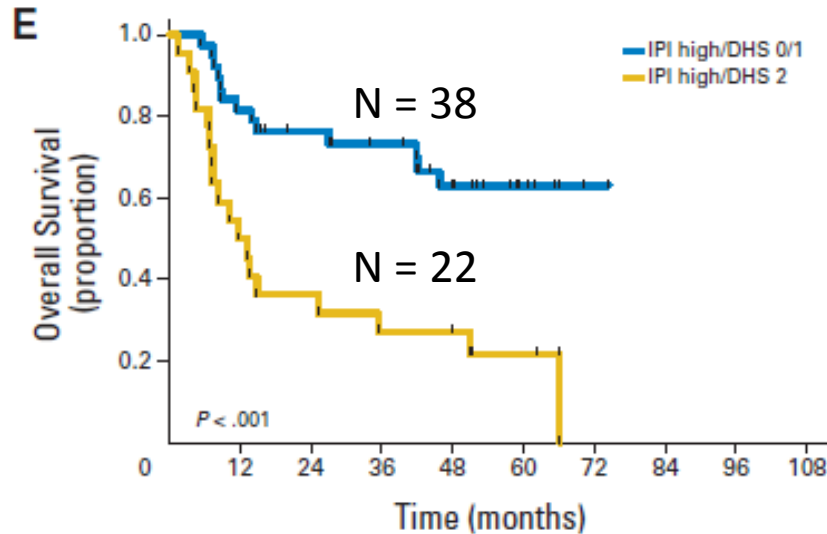
# R-CHOPではDHLは予後不良(DLBCL)

免疫染色でMYC(+)/BCL2(+)

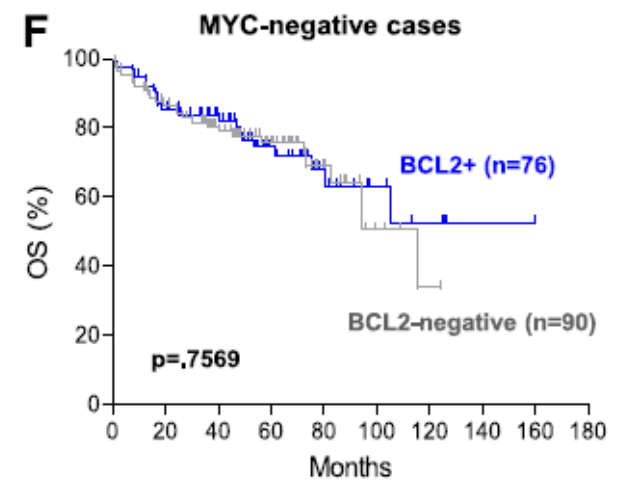
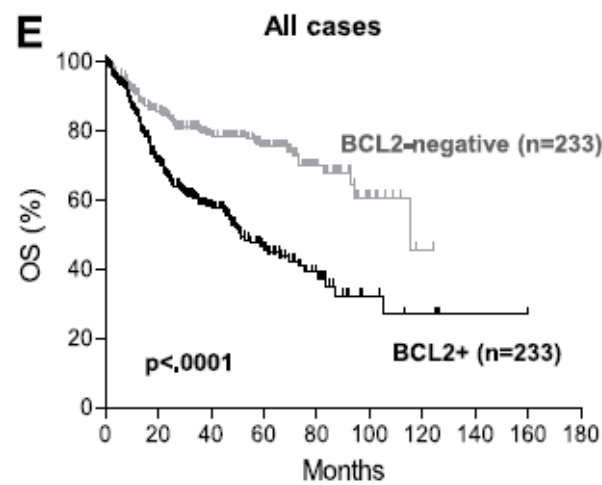
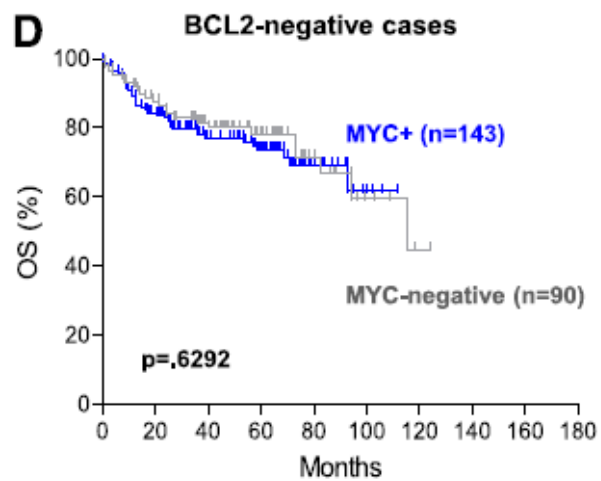
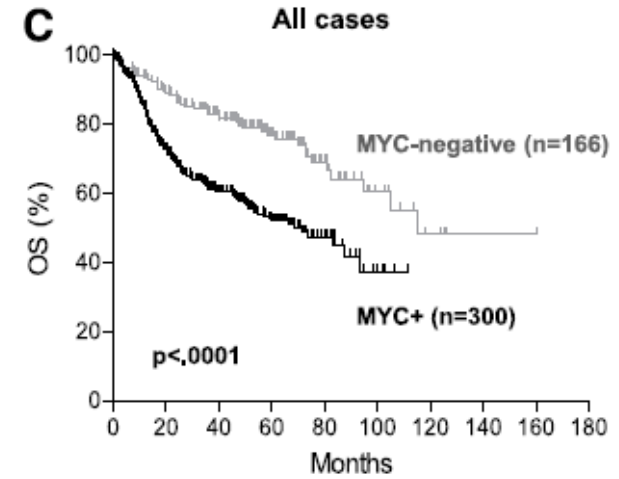
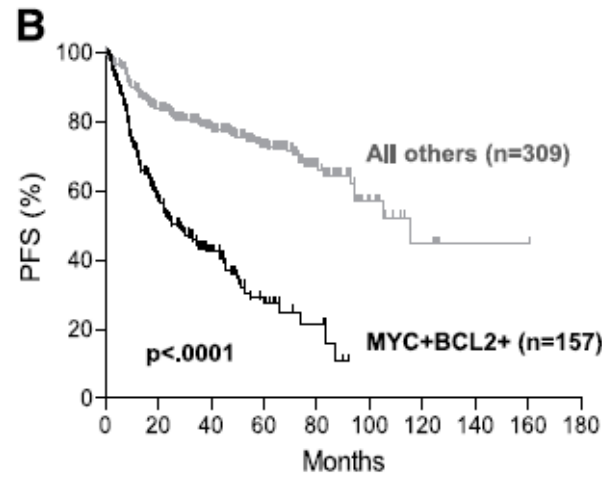
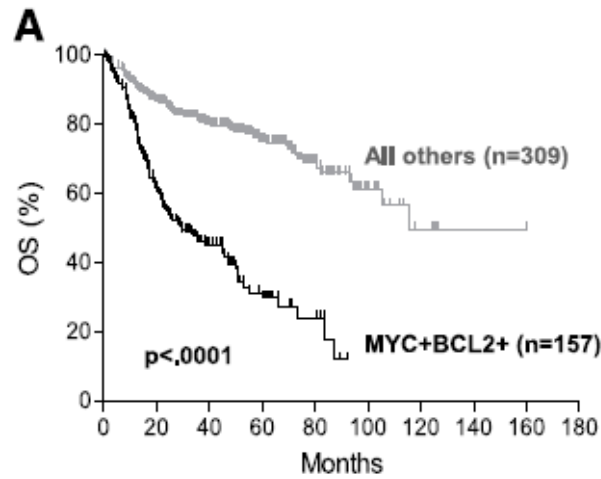
IPI  
Low



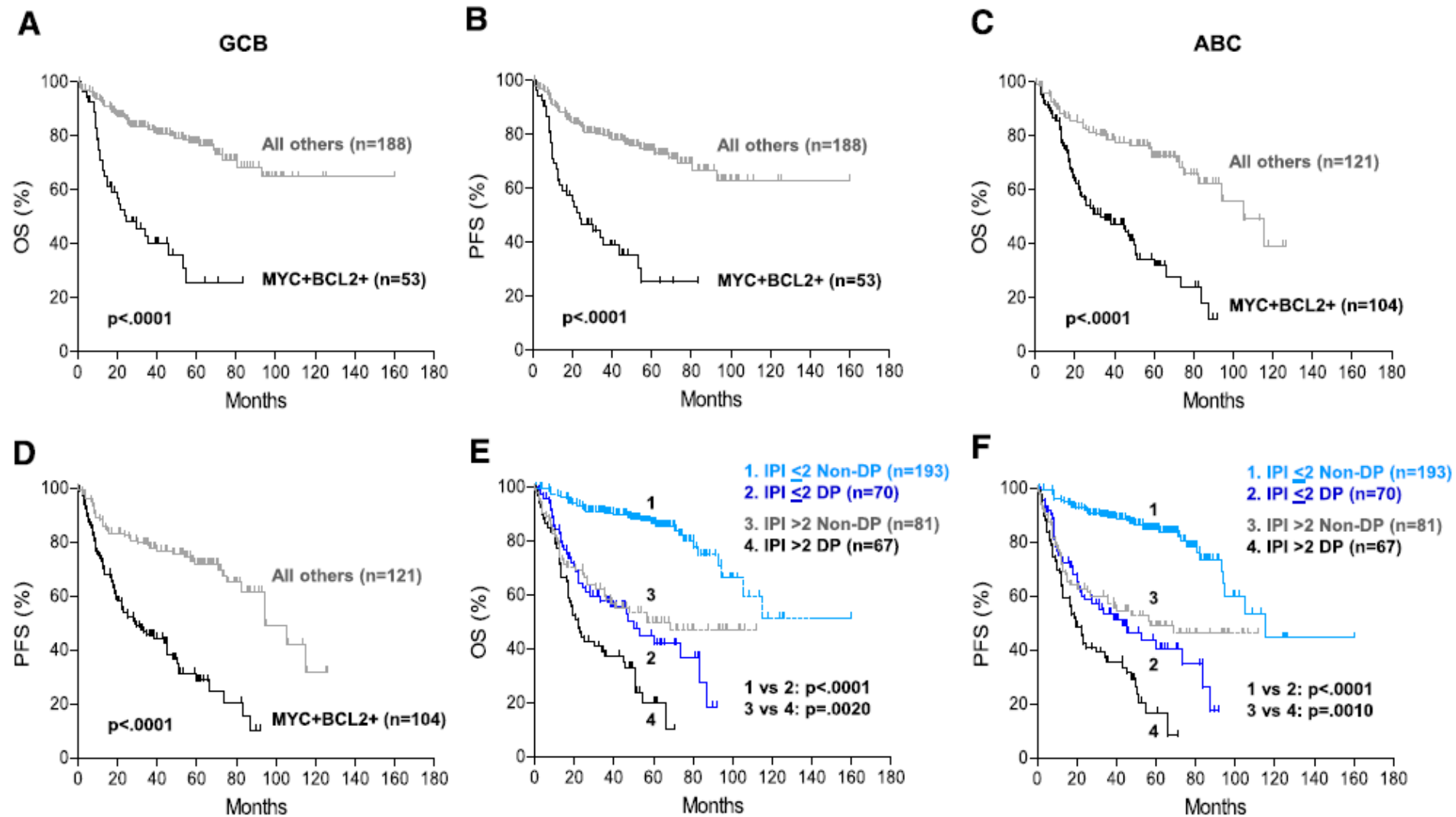
IPI  
High



# MYC/BCL2の共発現があると予後不良

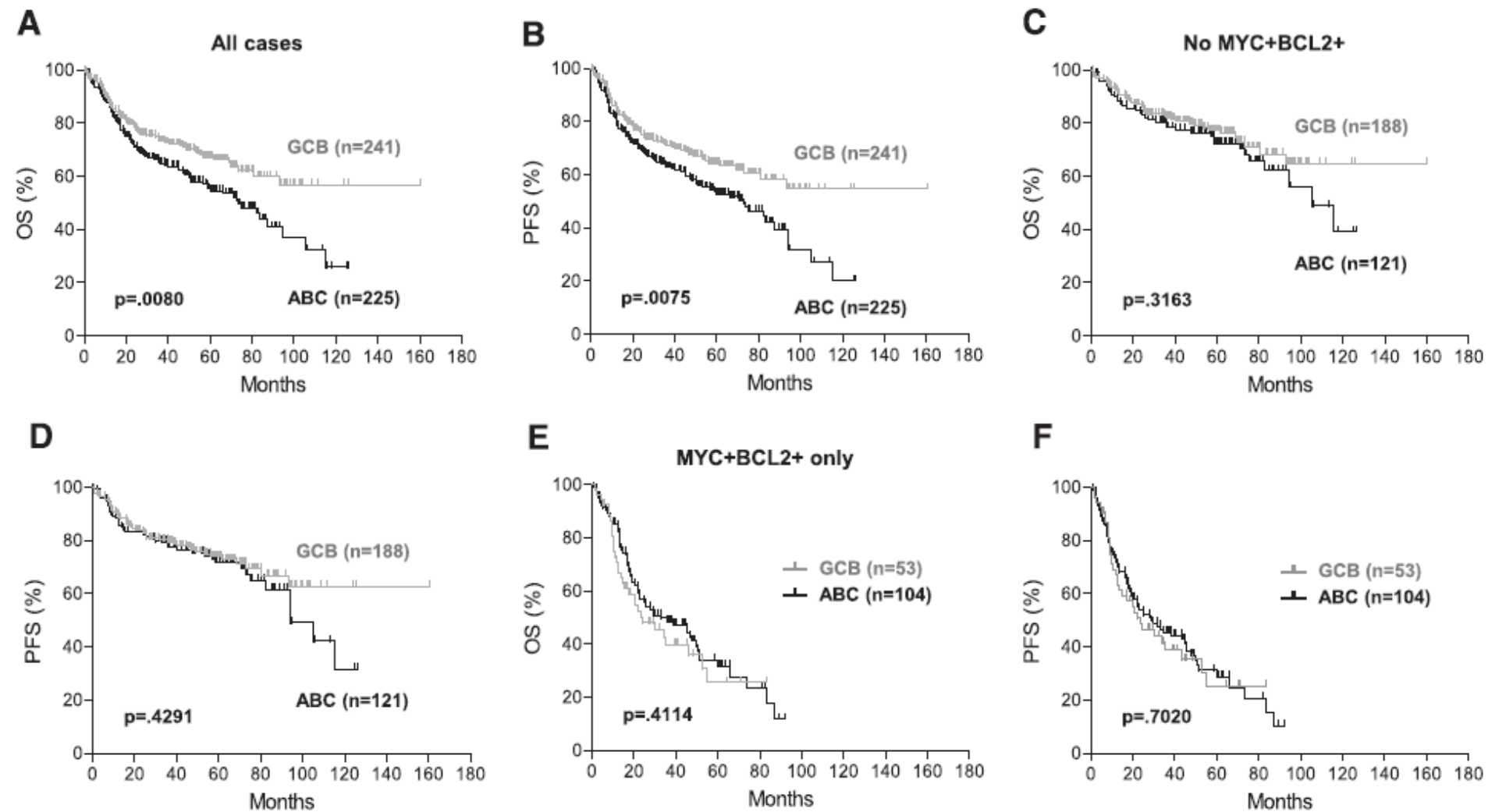


# GCB/ABC、IPIに予後はかかわらない



その他、Double hitの有無、TP53変異の有無で分けても、MYC(+)/BCL2(+)  
の予後は有意に悪い。

# MYC/BCL2共発現のないGCB/ABCの予後は同等



# Double hit lymphoma(DHL)の治療

---

- 臨床的、形態的にBLに類似することが多く、従来はBLに準じて(あるいはBLとして)治療されることが多かった。
- R-CHOP療法の予後は不良。
- 前向き試験は存在せず、初回治療奏功における移植療法の意義は不明。
- DA-EPOCH-R療法は有効かもしれない。



# Double hit lymphoma(DHL)の治療

- DHL 129人の後方視的解析(MDACC), FISH or IHC

	N	CR率	3yrEFS
R-CHOP	57人(44%)	40%	20%
R-EPOCH	28人(22%)	68%	67%
R-hyperCVAD	34人(26%)	68%	32%
その他	10人(8%)	60%	<10%

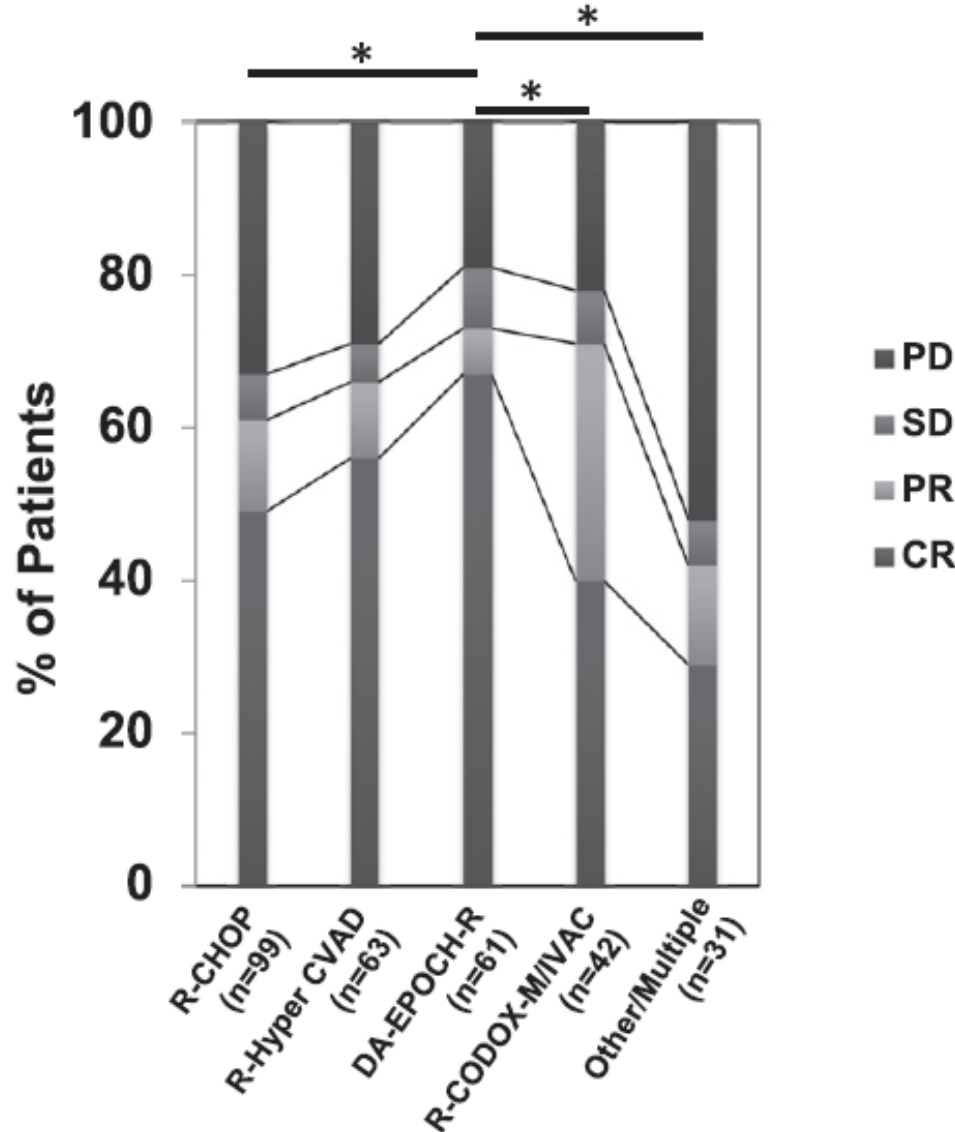
初回治療でCRに到達した場合、その後の移植療法の有意性は示されなかった。

初回治療抵抗性または再発患者の3yrOS 7%

CNS浸潤リスク: 3yr 13%

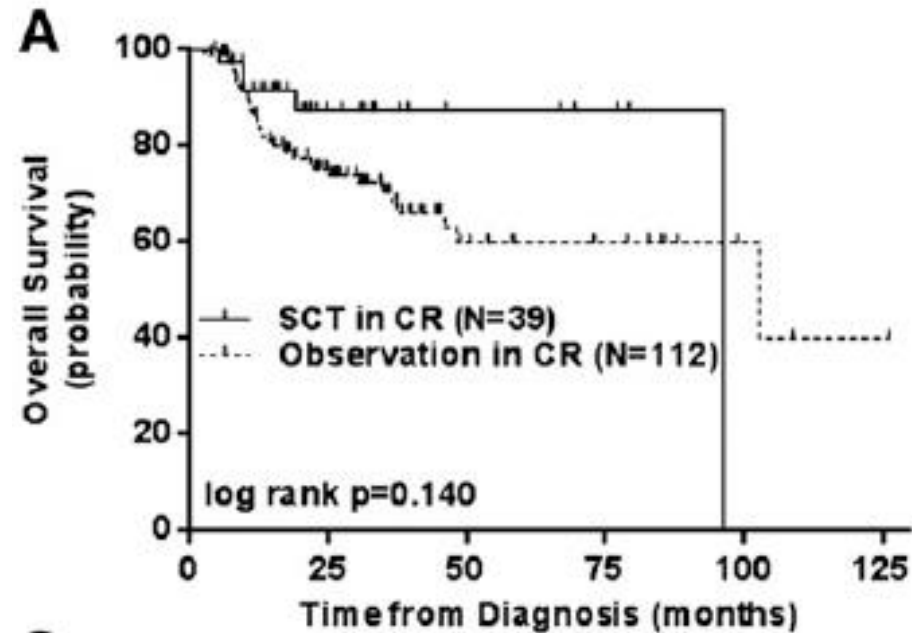
Median age 62yrs(18-85)

# Double hit lymphoma(DHL)の治療



\* p<0.05 for CR rate by Fisher's exact test, two-tailed.

- DHL 311人の後方視的解析  
FISH, Median age 60yrs(19-87)  
2yr PFS/OS 40%/49%
- R-CHOP vs intensive Chemo-Tx  
⇒mPFS 7.8 vs 21.6 months



1<sup>st</sup> CRでの移植の有無で有意差なし

# Double hit lymphoma(DHL)の治療

---

- Double expression(MYC/BCL2 )を認めたDLBCL  
N = 66, HIV陽性 22(33%), Median age 48yrs (18-76)  
DA-EPOCH-R or short course EPOCH-RR  
Median follow up > 10yrs

⇒PFS 67.5%, OS 75%

GCB vs non-GCB PFS : 78% vs 43%, OS : 80% vs 65%

DA-EPOCH-Rで治療したDLBCLにおいては  
MYC+/BCL2+は予後の悪化に寄与しなかったと報告。

# Double hit lymphoma(DHL)の治療

---

- DHL 27人, R-CODOX-M/IVAC ⇒ SCT  
年齢中央値 55.8yrs (35.5-70.9), 中央観察期間 31ヶ月  
DLBCL 8, BCLU 17, B-ALL 1, Others 1  
R-CODOX-M/IVAC (20), R-CHOP (5), R-CVP (1), R-ICE (1)  
60歳以下でHLA一致同胞があればAllo SCT (n= 7)  
それ以外はAuto SCT (n= 7)

⇒ 2yrEFS 35%, 2yrOS 45%

生存: 移植患者 8/14, 非移植患者 2/13

DLBCL vs BCLU/B-ALL/Others 2yrEFS: 50% vs 27%

# WHO分類第5版で検討されていること

---

- Double hit lymphomaの定義。独立or亜型？ Bcl-2に加えてBcl-6なども含まれるか。
- MYCの免疫染色あるいは転座の重要性とは。予後予測への有用性はあるのか。
- 全てのDLBCLにおいてMYCは遺伝子(FISH)あるいは免疫染色(IHC)で調べられるべきか。
- BCLUというカテゴリーの必要性。必要であれば定義や名前を変えるべきか。
- MYC rearrangement陰性のバーキットの診断はどうするべきか。