

急性骨髄性白血病

Acute Myeloid Leukemia (AML)

Version 1.0

2015年5月8日
原三信病院 血液内科

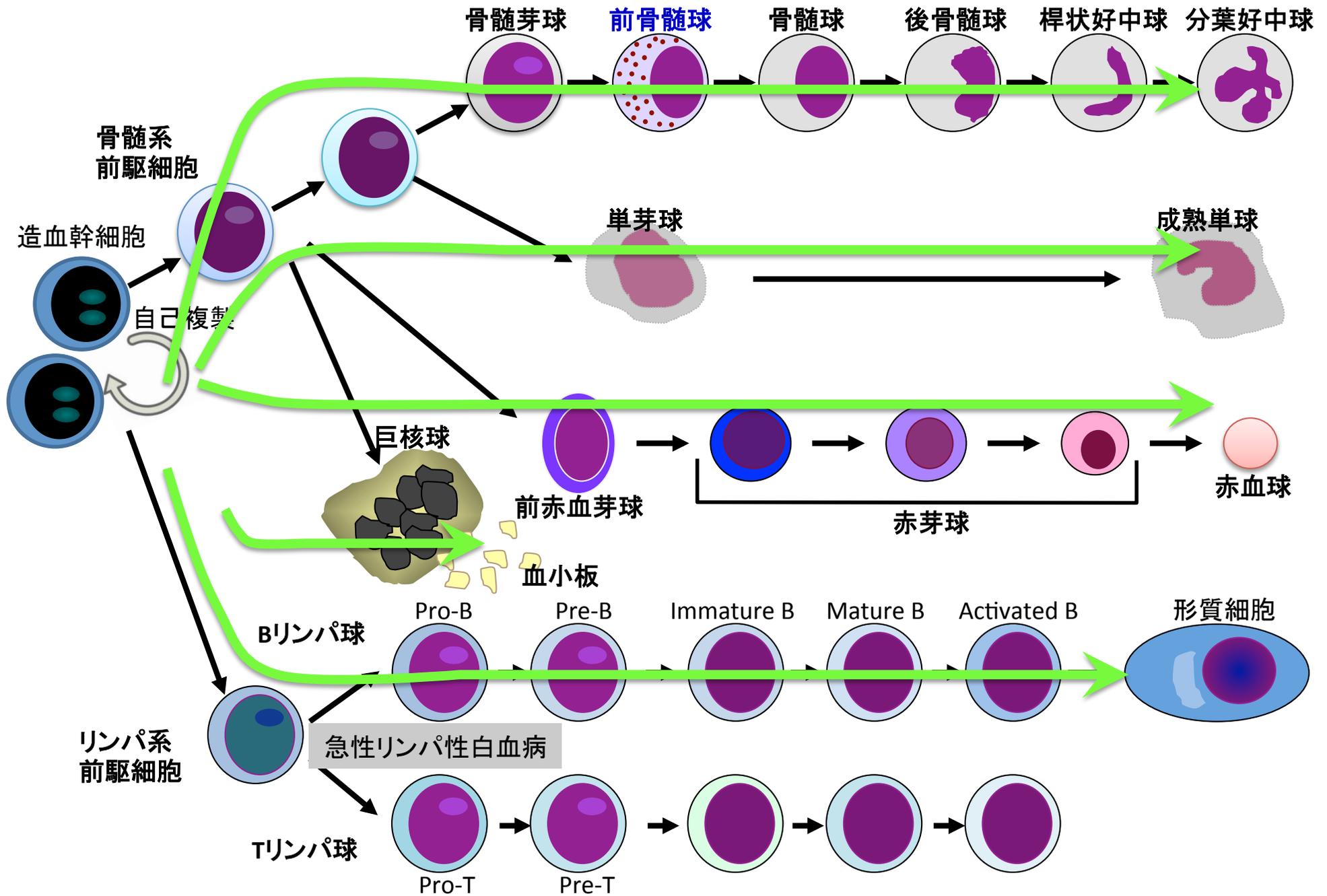
上村 智彦 作成

急性骨髄性白血病

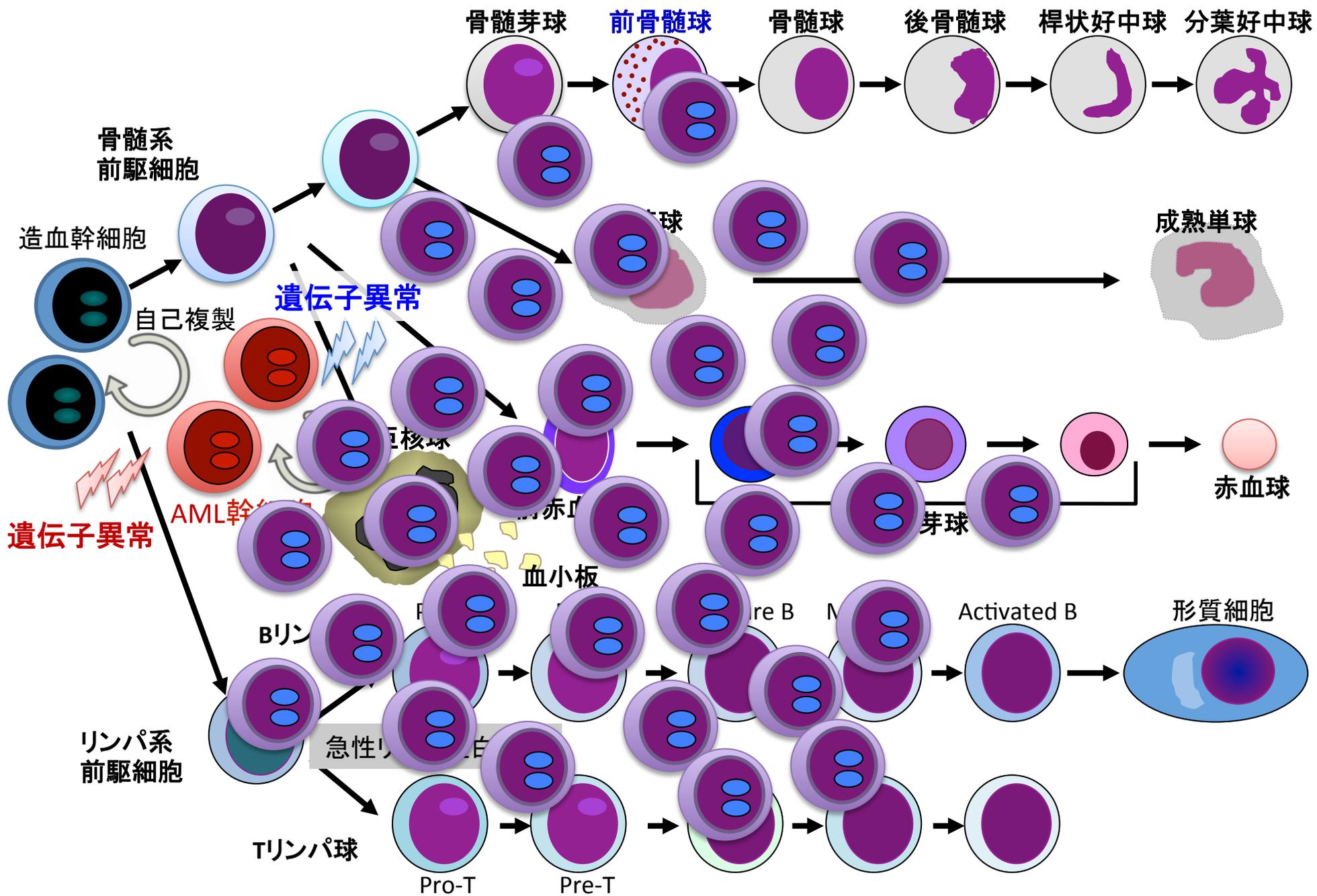
Acute myeloid leukemia (AML)

白血球, 赤血球, 血小板などの血液細胞は, 骨髄において造血幹細胞からそれぞれの前駆細胞を経て分化・増殖する. これらの血液前駆細胞が, 「がん化」して異常に増殖することで起こる腫瘍性疾患が急性白血病である. 骨髄系細胞の場合は, 急性骨髄性白血病 (AML: Acute Myeloid Leukemia) と呼ばれる. AMLを発症すると, 骨髄中で幼若な細胞 (異常芽球) が大量に増殖し, 正常な造血が抑制される. 結果として, 正常な白血球減少による易感染症状態や貧血, 血小板減少による出血傾向来す.

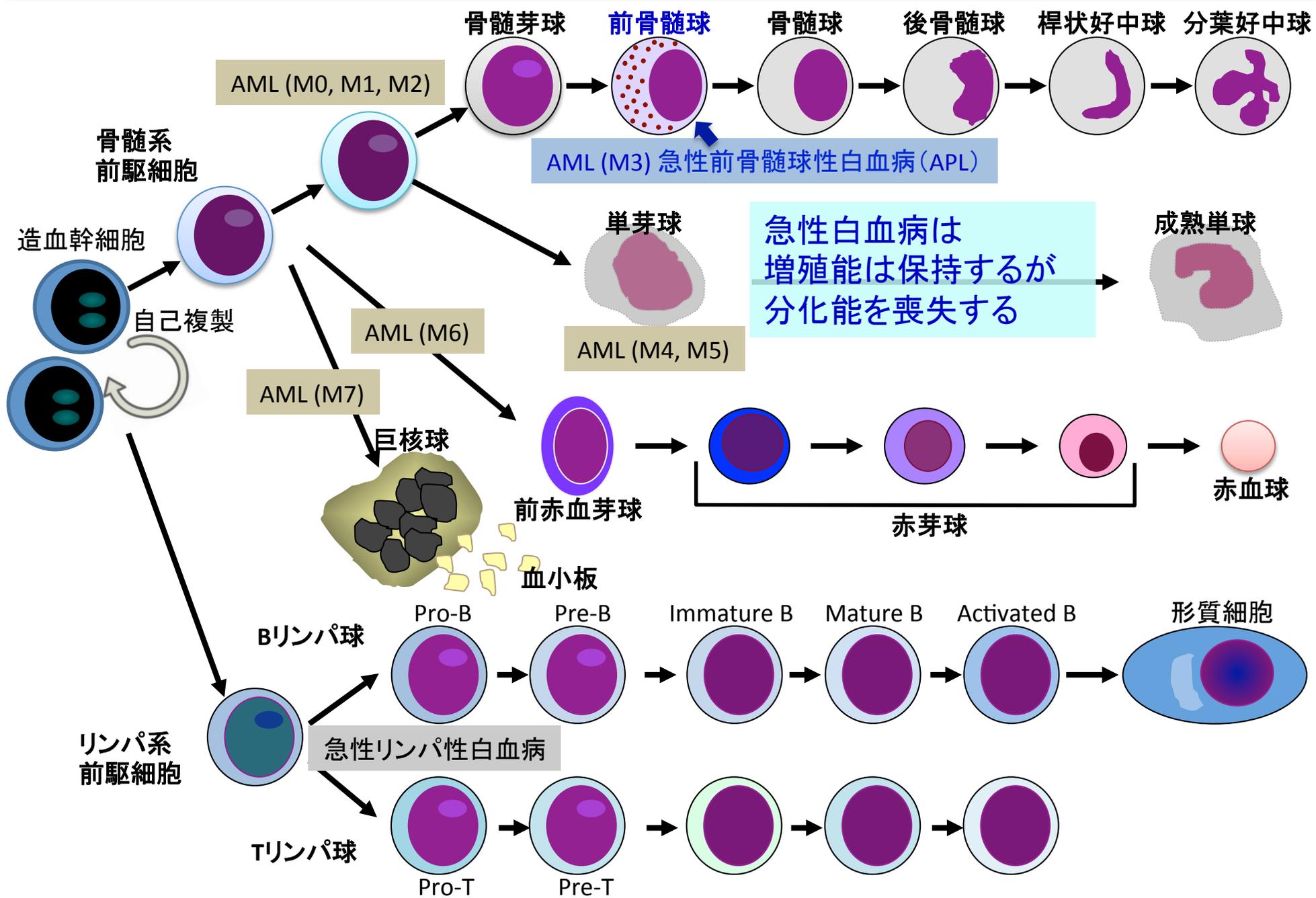
骨髓における正常造血



骨髓におけるAMLの発症



French-American-British (FAB) 分類



WHO分類(2008年)

1. 特異的染色体相互転座を有するAML

- a. 染色体転座t(8;21)(q22;q22)または融合遺伝子RUNX1-RUNX1T1を有するAML
- b. 染色体第16番逆位inv(16)(p13.1;q22)または転座t(16;16)(p13.1;q22)または融合遺伝子CBFB-MYH11を有するAML
- c. 急性前骨髄球性白血病[染色体転座t(15;17)(q22;q12)または融合遺伝子PML-RARAを有する]
- d. 染色体転座t(9;11)(p22;q23)またはMLLT3-MLLを有するAML
- e. 染色体転座t(6;9)(p22;q34)またはDEK-NUP214を有するAML
- f. 染色体第3番逆位 inv(3)(q21q26.2)または転座 t(3;3)(q21;q26.2)または融合遺伝子RPN1-EVI1を有するAML
- g. 染色体転座t(1;22)(p13;q13)またはRBM15-MKL1を有する巨核芽球性AML
- h. 暫定的病型: 遺伝子突然変異を伴うAML (NPM1遺伝子変異, CEBPA遺伝子変異など)

2. 骨髄異形成関連の変化を伴うAML

- a. 多血球系に異形成を有するAML
- b. 骨髄異形成症候群(MDS)から移行したAML
- c. MDSに関連した染色体異常を有するAML

3. 治療に関連した骨髄性腫瘍

4. 上記以外の急性骨髄性白血病

- a. 最小分化型AML: FAB分類の"MO"に相当
- b. 未分化型AML: FAB分類の"M1"に相当
- c. 分化型AML: FAB分類の"M2"に相当
- d. 急性骨髄単球性白血病: FAB分類の"M4"に相当
- e. 急性単芽球性および単球性白血病: FAB分類の"M5"に相当
- f. 急性赤芽球性白血病
 - A) 赤白血病 FAB分類の"M6"に相当
 - B) 純赤芽球型
- g. 急性巨核芽球性白血病: FAB分類の"M7"に相当
- h. 急性好塩基球性白血病
- i. 骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症

5. 骨髄肉腫

6. ダウン症候群関連骨髄増殖

- a. 一過性骨髄増殖異常症
- b. ダウン症候群関連骨髄性白血病

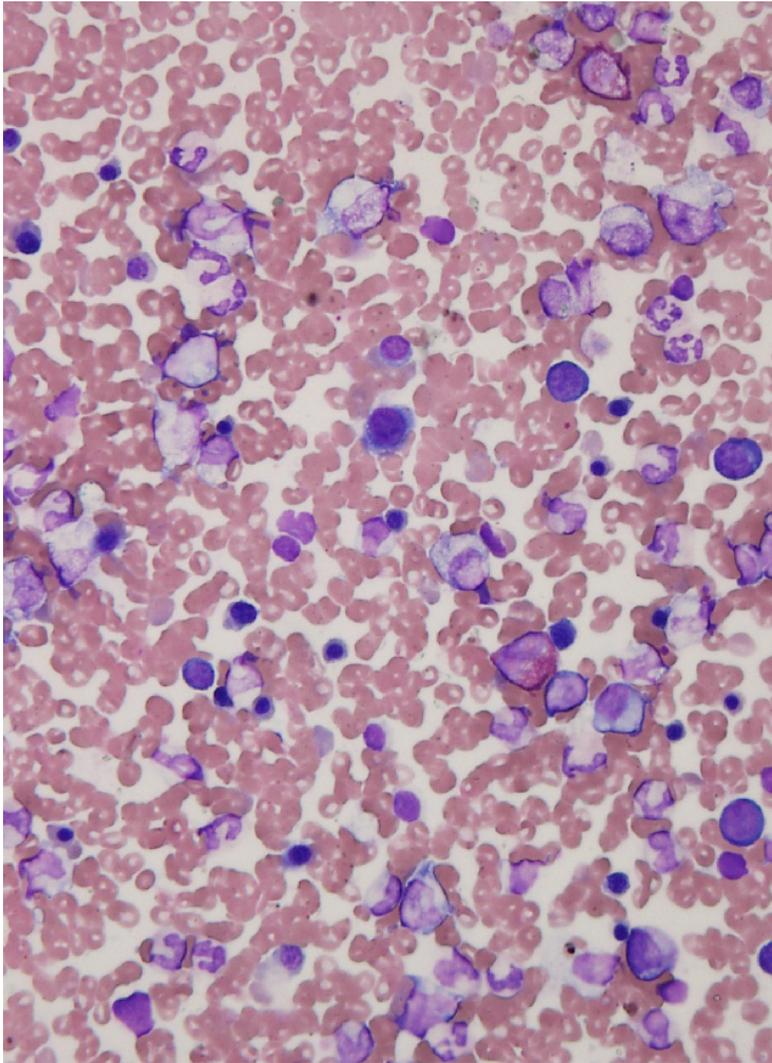
7. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍

薬物療法への治療反応性が良いもの。

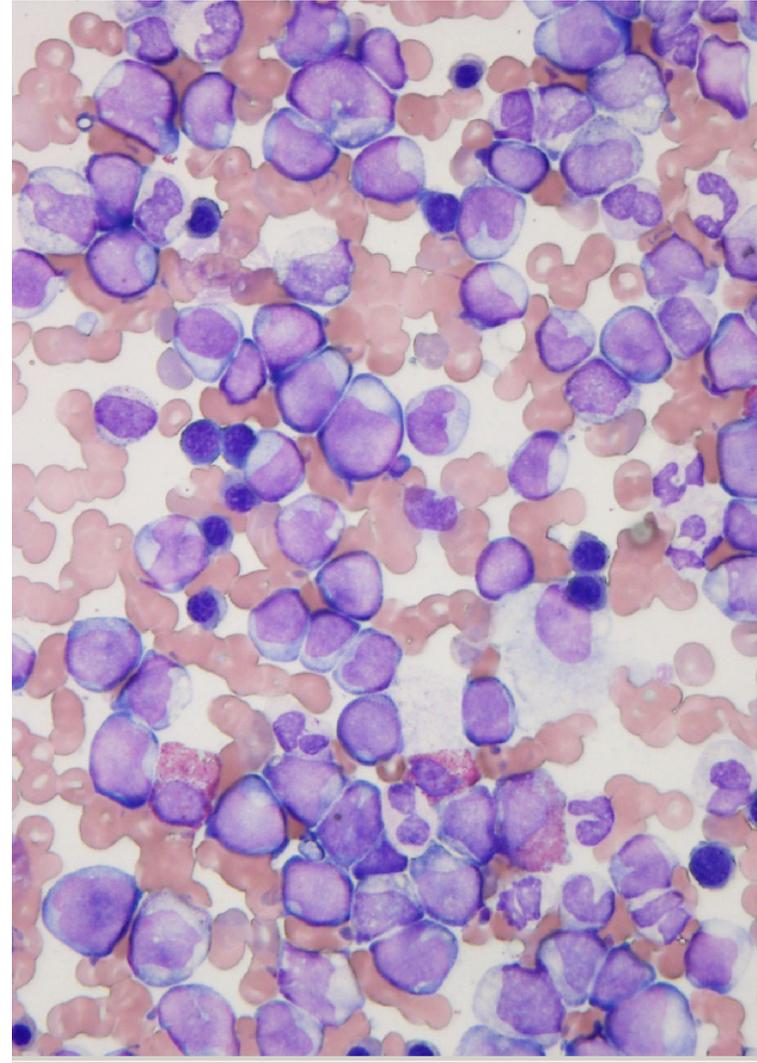
薬物療法への治療反応性が悪いもの。

AMLの骨髄像

正常骨髄(x400)



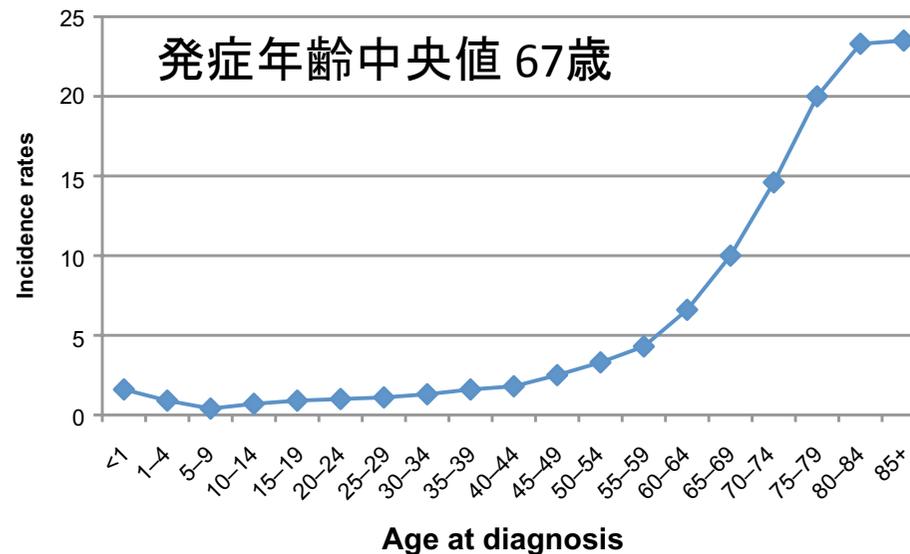
AML(x600)



AMLの疫学

日本における骨髄性白血病の発症頻度は、毎年10万人あたり男性 3.5人、女性 2.1人で、成人の骨髄性白血病の70%がAMLといわれている。年齢別にみると、21～69歳では10万人あたり0.6～6人だが、70歳以上になると10～17人と発症頻度は増加する。

米国における2013年の
AML発症年齢分布



AMLの症状

正常な血液が造れない

- (正常)白血球減少 = 易感染症状態 ...発熱, 風邪が治らない etc
- 赤血球減少 = 貧血 ...めまい, だるさ, 動悸, 息切れ
- 血小板減少 = 出血傾向 ...血が止まらない, 出血しやすい

血管外臓器への浸潤

- 肝臓・脾臓 → 肝腫大・肝機能異常, 脾腫
- 中枢神経 → けいれん, 頭痛, 幻覚 etc

その他

- 発熱(腫瘍熱)
- 骨痛
- 播種性血管内凝固症候群(DIC) = 出血傾向と微小血栓による多臓器不全

AML診断のための検査

1. 血液検査

- 血液学的検査(末梢血中の異常芽球の形態)
- 生化学検査
- 凝固系検査(播種性血管内凝固, DIC)
- 感染症検査(HCV, HBVなど)

2. 骨髄検査

- 形態学的検査
(ギムザ染色, ミエロペルオキシダーゼ染色などの特殊染色)
- 染色体検査
- キメラ遺伝子スクリーニング検査
- FLT3-ITD, c-KIT遺伝子変異検査

3. その他

- 体幹部CT検査
(肺炎などの感染評価, 肝脾腫, リンパ節腫大の有無)
- 頭部CT and/or MRI(中枢神経浸潤が疑われる場合)
- 心エコー, 腎機能検査など, 臓器予備能, 合併症評価の検査

AML治療の考え方

体内の白血病細胞をゼロにする
= Total cell kill

化学療法
(抗がん剤治療)

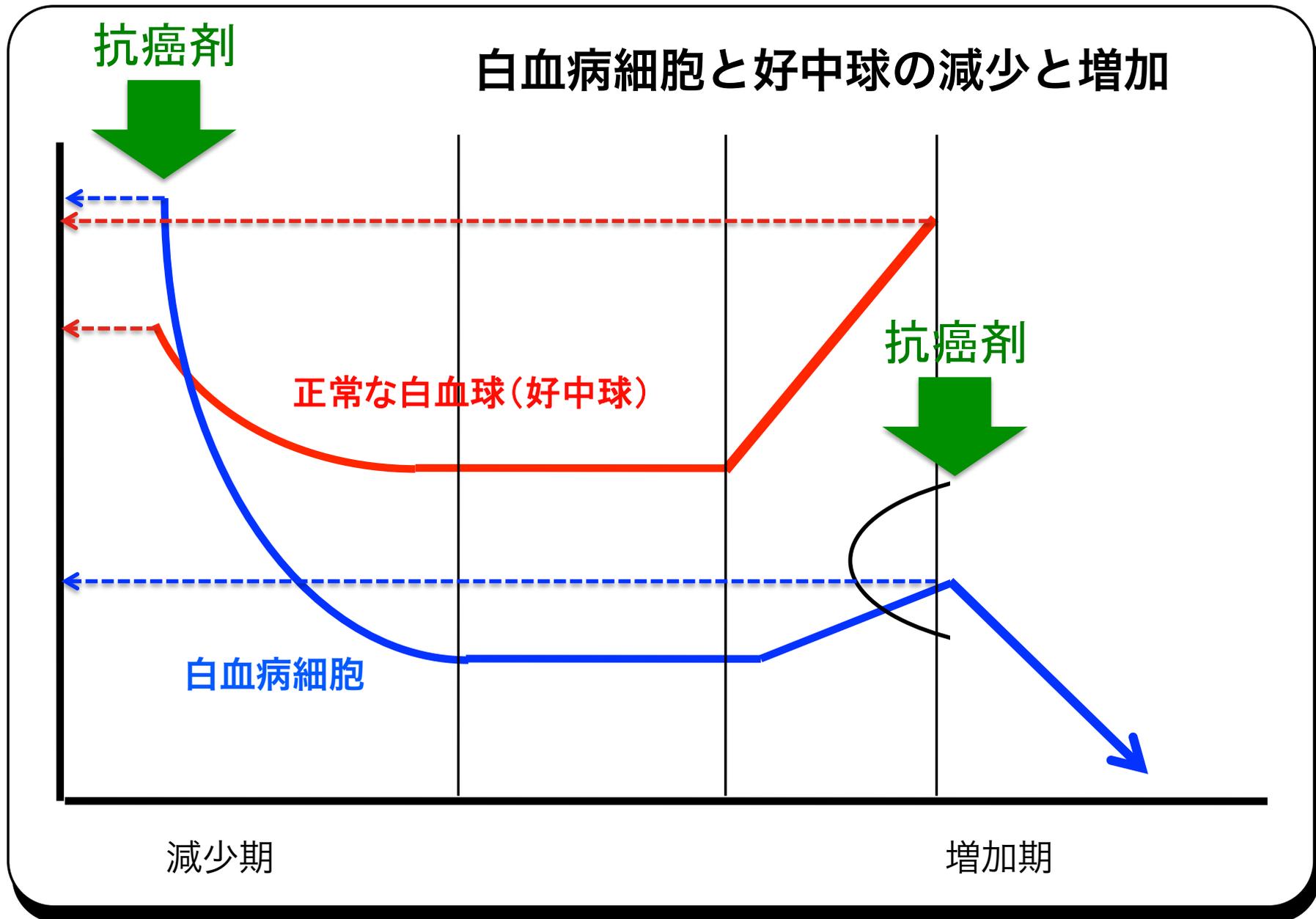
造血幹細胞移植

その他
(放射線治療など)

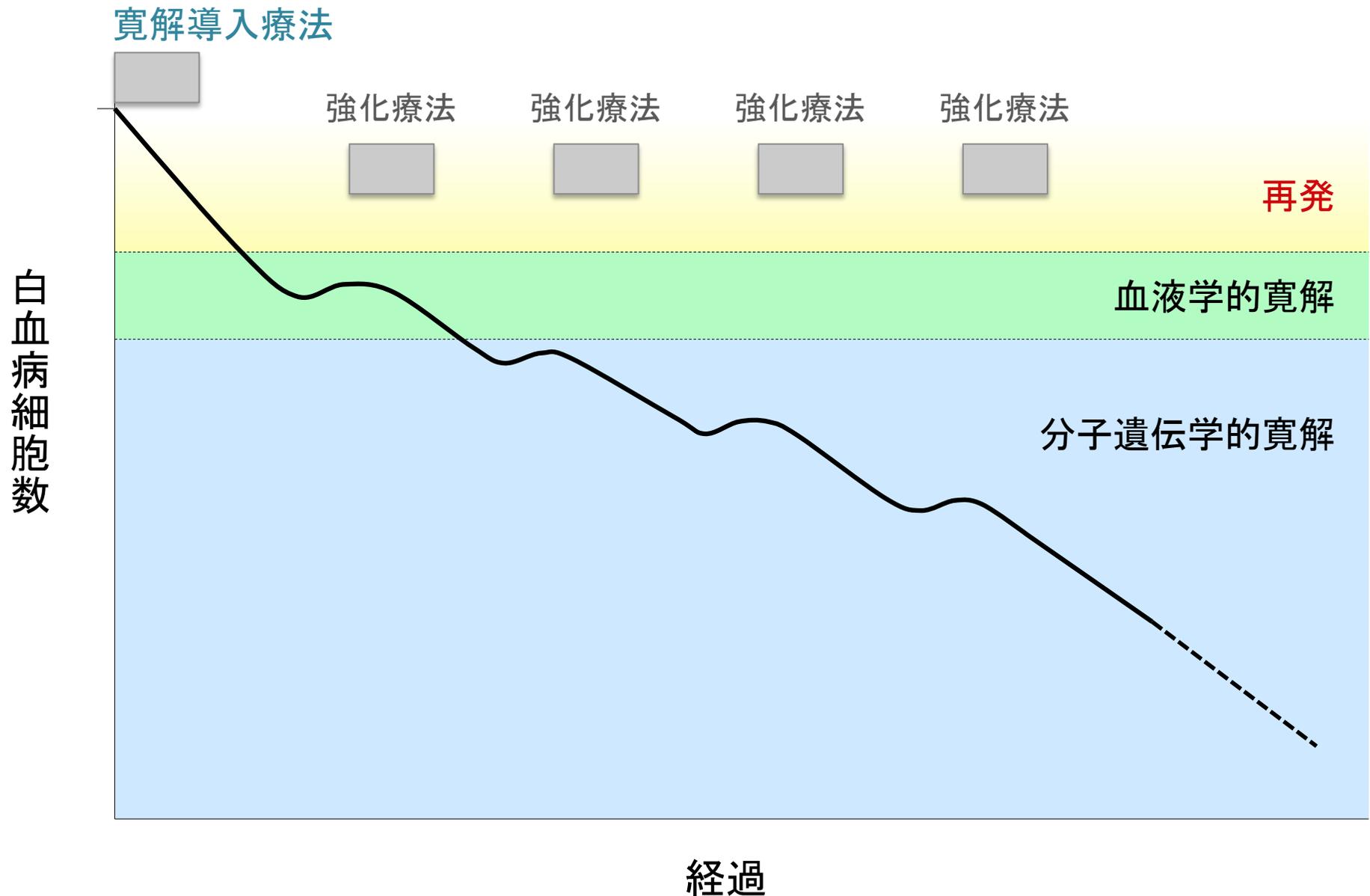
支持療法

感染症対策, 出血対策, 貧血対策, 消化器症状対策 etc

白血病に対する寛解導入療法の概念



白血病に対する抗癌剤治療の概念

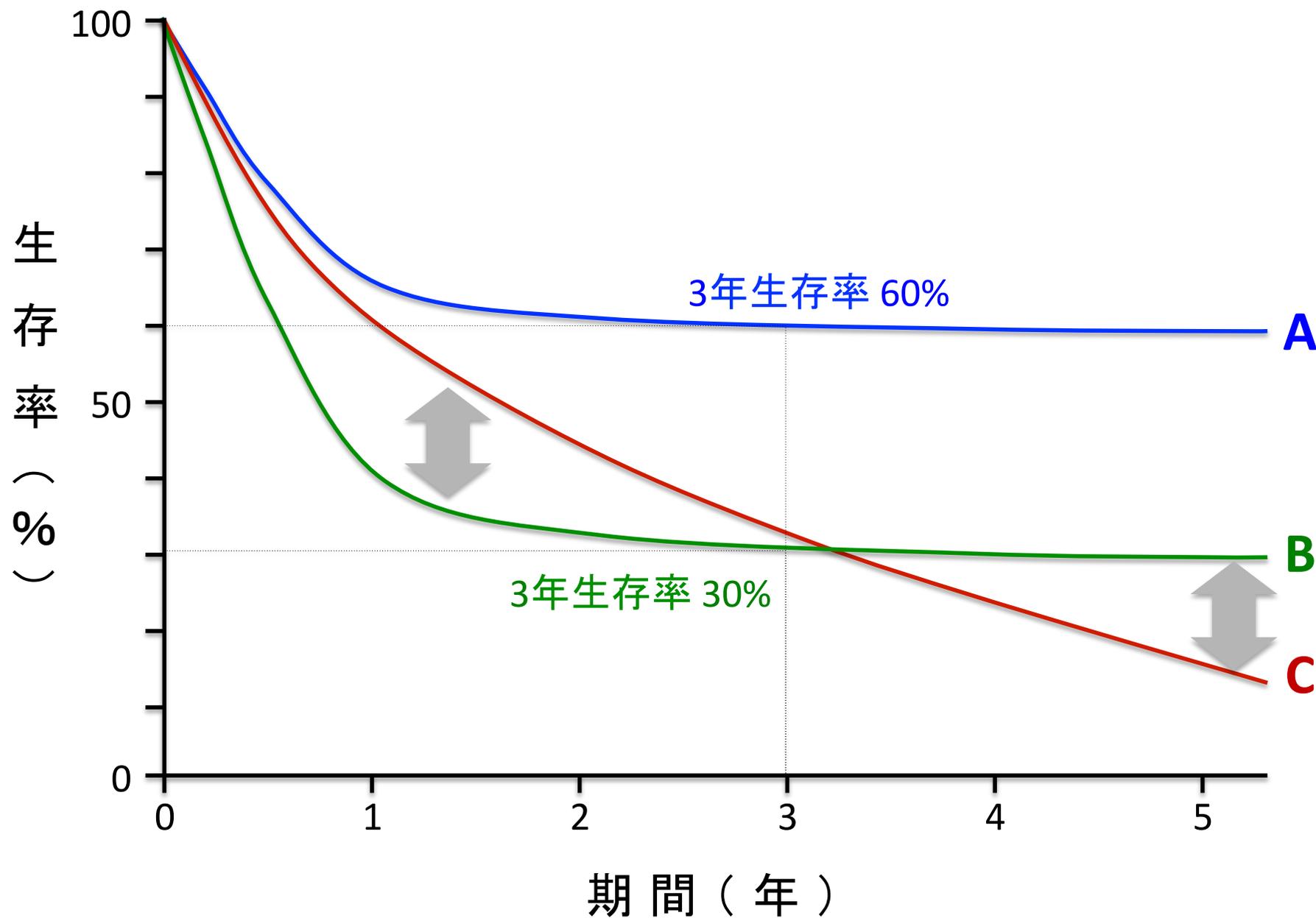


急性骨髄性白血病 Acute Myeloid Leukemia (AML)

Version 1.0

予後分類

生存曲線について



AMLの予後分類

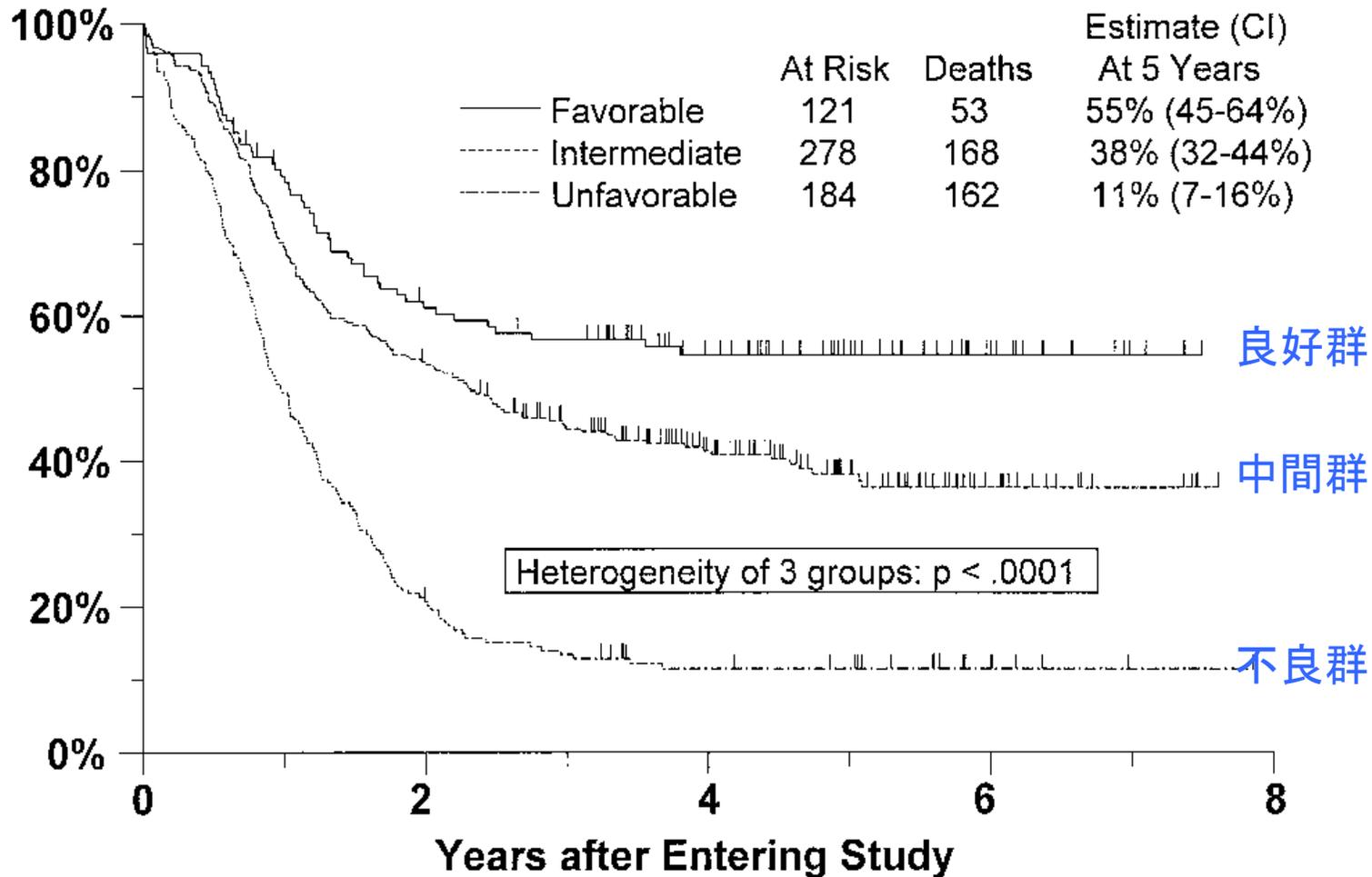
染色体異常による予後分類

予後分類	SWOG/ECOG {Slovak, 2000 #6}	MRC {Grimwade, 2010 #3}
良好群	inv(16) t(16;16) Core-binding factor (CBF) t(8;21) 白血病 t(15;17)	inv(16) t(16;16) t(8;21)
中間群	正常核型、-Y +6 +8 del(12p)	良好群、不良群に 属さないもの
不良群	abn(3q) -5/del(5q) t(6;9) -7/del(7q) t(9;22) abn(9q) abn(11q) abn(17p) abn(20q) abn(21q) 複雑核型 (≥ 3 aberrations)	t(3;5)を除く abn(3q) inv(3) -5/del(5q), add(5q) -7/del(7q), add(7q) t(6;11) t(10;11) t(11q23) t(9;22) -17/abn(17p) 複雑核型 (≥ 4 aberrations)

AMLの予後分類

染色体異常による全生存率

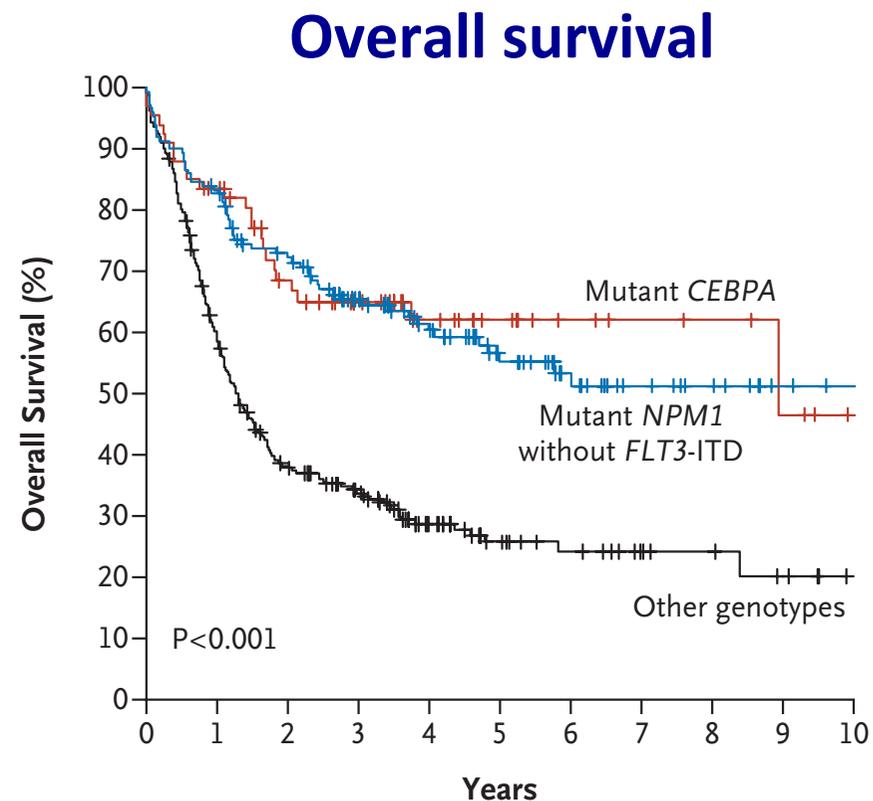
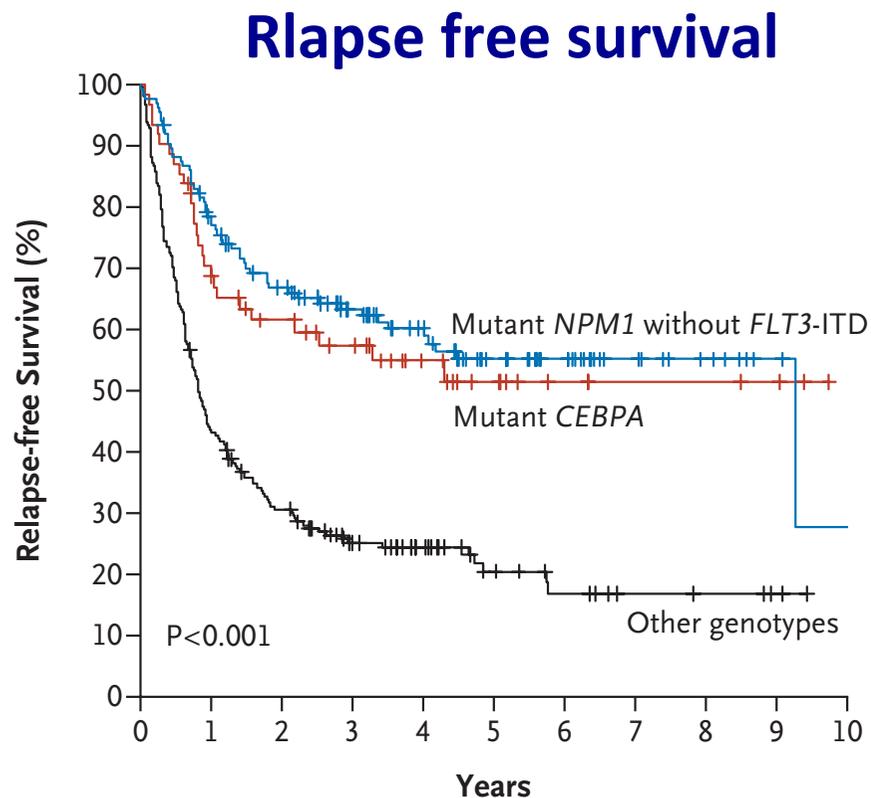
全生存率



AMLの予後分類

正常核型AMLにおけるNPM1, CEBPAの影響

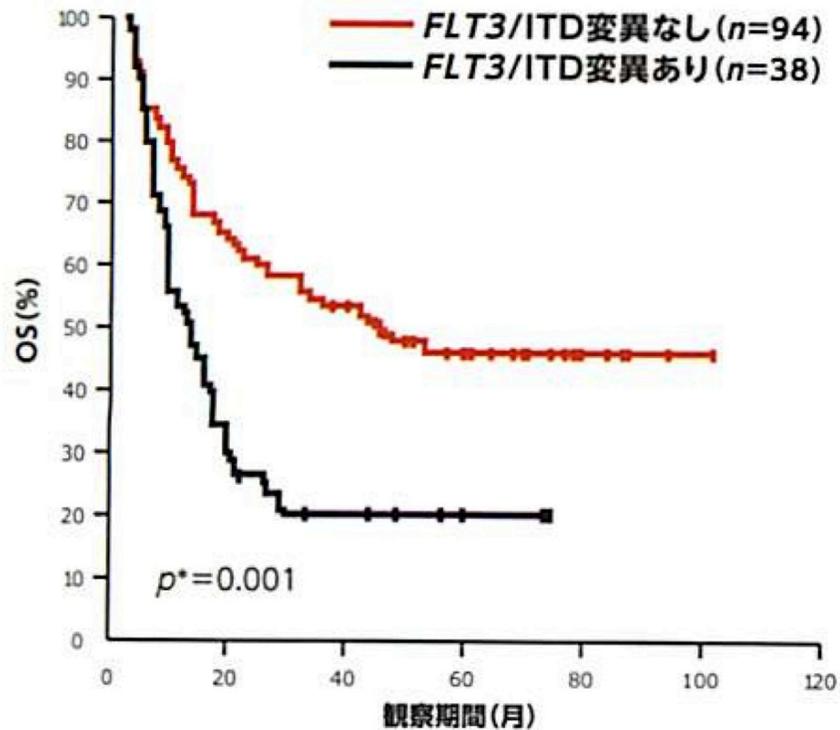
Survival estimates, according to genotype



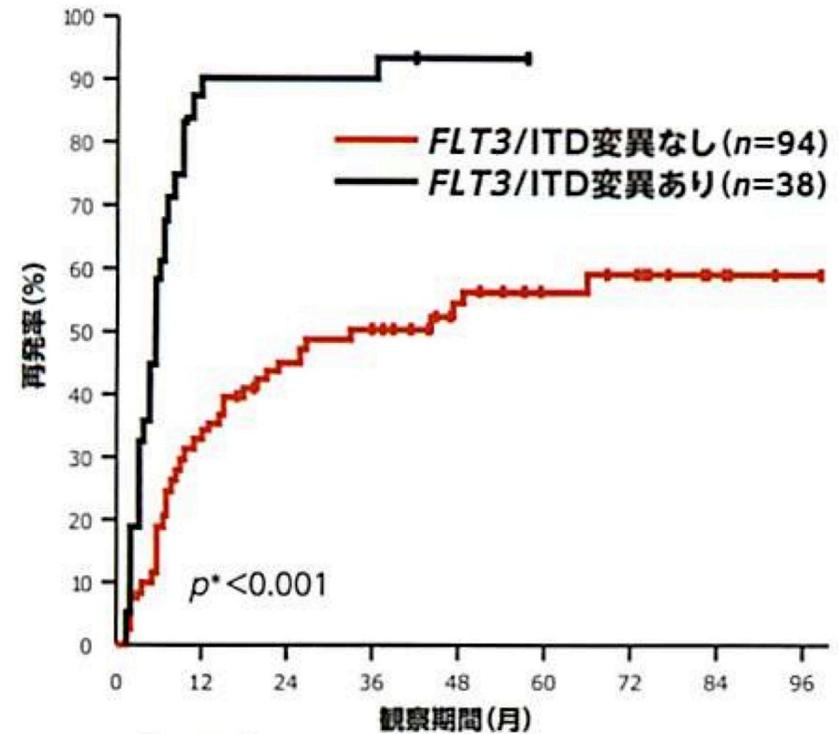
AMLの予後分類

FLT3-ITD変異と予後の関連性

全生存率



累積再発率率



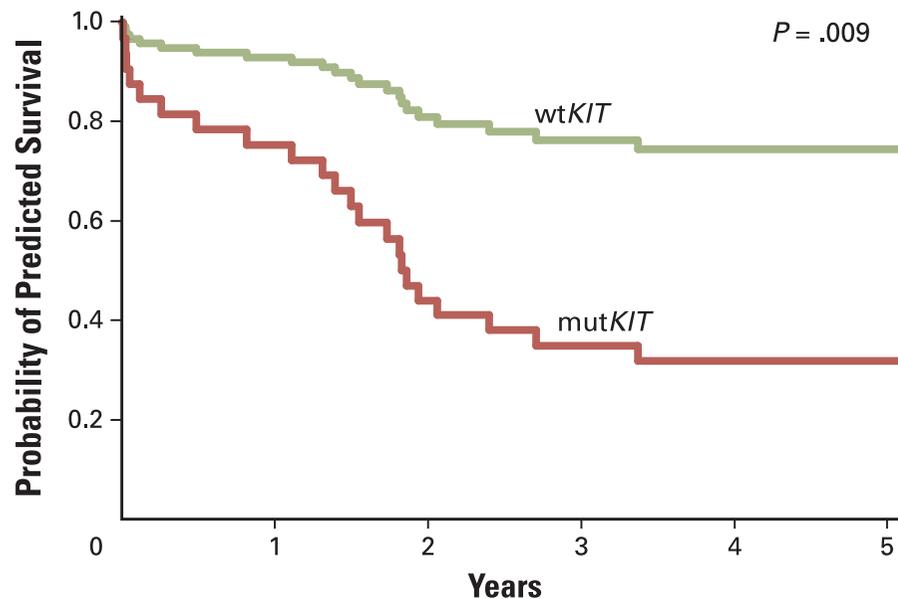
AMLの予後分類

CBF白血病*におけるNPM1, CEBPAの影響

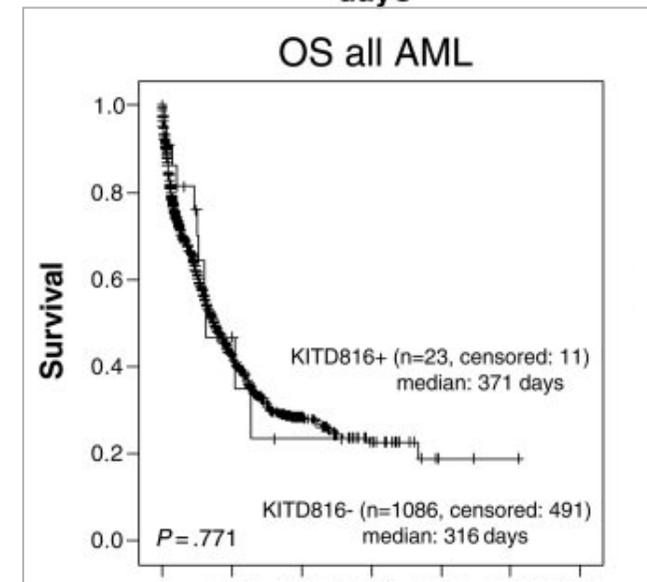
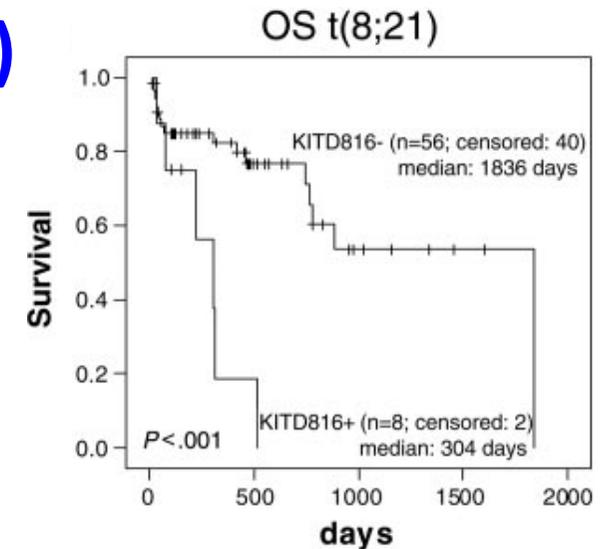
*CBF白血病(予後良好群)
inv(16)またはt(8;21) AML

t(8;21)

inv(16)



Paschka P. J Clin Oncol 2006



Schnittger S. Blood 2006

AMLの予後分類

予後因子となる遺伝子変異

予後不良	予後良好
<p>FLT3-ITD変異</p> <p>FLT3は、血液細胞の増殖と分化、造血幹細胞の自己複製に関与しアポトーシスを制御する受容体型チロシンキナーゼで、13q12に座位する。骨髄内皮細胞より産生されるリガンドが結合すると活性化され、増殖が促進される。FLT3は正常造血幹細胞の生存に寄与し、分化とともに発現レベルが低下するが²⁶⁾、AML細胞では大部分に発現している。FLT3遺伝子変異として、傍膜貫通領域が重複して繰り返されるFLT3-ITD変異とキナーゼ領域が変異または欠失するFLT3-KDMの2種類の遺伝子変異があり、これらの変異変異により増殖シグナルが恒常的に活性化されることがAML発症の一因と考えられる。CN-AMLの約30%にFLT3-ITD変異が、約10%にFLT3-KDM変異が認められる^{27,28)}。ドイツのAML 96 studyでは化学療法を施行されたAML予後中間群555例を、FLT3-ITD変異陽性 175例(31.3%)とFLT3-ITD変異陰性 380例に分けて後方向視的に比較解析した結果、FLT3-ITD変異陽性は再発率が有意に高く(21% vs. 46%; P=0.001)、全生存率が有意に劣っていた(94% vs. 49%; P<0.001)²⁹⁾。FLT3変異、特にFLT3-ITD変異は白血病細胞増加に関連するとされ、AMLにおける予後不良因子と考えられている^{30,31)}。</p>	<p>CEBPA変異</p> <p>CEBPAは顆粒球造血に重要な役割を担っており³⁸⁾、CEBPA変異はAML全体の9%、CN-AMLの13%に認められると報告されている³⁴⁾。ドイツとオーストリアの多施設前向きコホート研究で、NPM1とともにCEBPA変異陽性が、良好な完全寛解率に有意に関連することが示された³⁸⁾。またCEBPA変異陽性CN-AMLは、NPM1変異陽性かつFLT3-ITD陰性CN-AMLとともに、それ以外のCN-AMLより全生存率も有意に良好であった³⁴⁾。CEBPA変異は、両対立遺伝子に変異を有するdouble CEBPA変異と単一对立遺伝子のみに変異を有するsingle CEBPA変異があるが、多変量解析でdouble CEBPA変異陽性AMLのみが予後良好因子であるとされる³⁸⁾。</p>
<p>c-KIT変異</p> <p>c-KIT変異は、AMLの2%に認められ、特にt(8;21)AMLやtrisomy 7を有するAMLでは比較的高頻度に認められる。t(8;21)AMLにおいて、c-KIT変異は、生存期間(304日 vs. 1836日; P=0.006)と無イベント生存期(244日 vs. 744日; P=0.003)を有意に短縮すると報告されている³⁹⁾。またinv(16)AMLにおいても、無イベント生存率や無再発生存率への関連性については否定的な報告もあるものの⁴⁰⁾、c-KIT変異陽性群は陰性群に比較して有意に再発率が高いとされる⁴¹⁾。</p>	<p>NPM1変異</p> <p>NPM1は5q35に位置するAMLや悪性リンパ腫の責任遺伝子で、NPM1変異はAML全体の25~35%、CN-AMLの45~60%に認められる⁴⁾。FLT3-ITD変異陽性AMLの約50%にNPM1変異が認められ、FLT3-ITD変異と強い相関関係を示す³³⁾。NPM1変異陽性AMLは、高い寛解導入率や化学療法高感受性を示し、FLT3-ITD変異陰性であれば予後良好である³⁴⁻³⁷⁾。</p>

AMLの予後分類

予後因子となる遺伝子変異

参考文献

26. Kikushige Y, Yoshimoto G, Miyamoto T, et al. Human Flt3 is expressed at the hematopoietic stem cell and the granulocyte/macrophage progenitor stages to maintain cell survival. *J Immunol* 2008; 180: 7358-67.
27. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002; 100: 59-66.
28. Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood* 2005; 106: 3658-65.
29. Bornhauser M, Illmer T, Schaich M, et al. Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML. *Blood* 2007; 109: 2264-5; author reply 2265.
30. Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111: 2776-84.
31. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedeu J, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood* 2013; 121: 2734-8.
32. Breccia M, Loglisci G, Loglisci MG, et al. FLT3-ITD confers poor prognosis in patients with acute promyelocytic leukemia treated with AIDA protocols: long-term follow-up analysis. *Haematologica* 2013; 98: e161-3.
33. Tong WG, Sandhu VK, Wood BL, et al. Correlation between peripheral blood and bone marrow regarding FLT3-ITD and NPM1 mutational status in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2015; 100: e97-8.
34. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1909-18.
35. Schlenk RF, Dohner K, Kneba M, et al. Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. *Haematologica* 2009; 94: 54-60.
36. Becker H, Marcucci G, Maharry K, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 596-604.
37. Buchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 61-9.
38. Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 2011; 117: 2469-75.
39. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood* 2006; 107: 1791-9.
40. Boissel N, Leroy H, Brethon B, et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia* 2006; 20: 965-70.
41. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3904-11.

AMLの予後分類

遺伝子変異による予後分類

予後分分類	染色体	遺伝子異常
予後良好群	CBF白血病 ・t(8;21) ・inv(16) or t(16;16) t(15;17)	正常核型 NPM1 遺伝子変異(+) および FLT3-ITD 遺伝子変異(-) 両対立遺伝子の CEBPA 遺伝子変異
予後中間群	正常核型 +8 t(9;11) (p22;q23) その他の染色体異常	CBF白血病 c-kit 遺伝子変異(+)
予後不良群	-5/del(5q) -7/del(7q) t(9;11)以外の11q23 inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) 一染色体欠失染色体異常 複雑核型 (≥3 abnormalities)	正常核型 FLT3-ITD 遺伝子変異(+)

FLT3-ITDとc-kitは九州大学で解析?

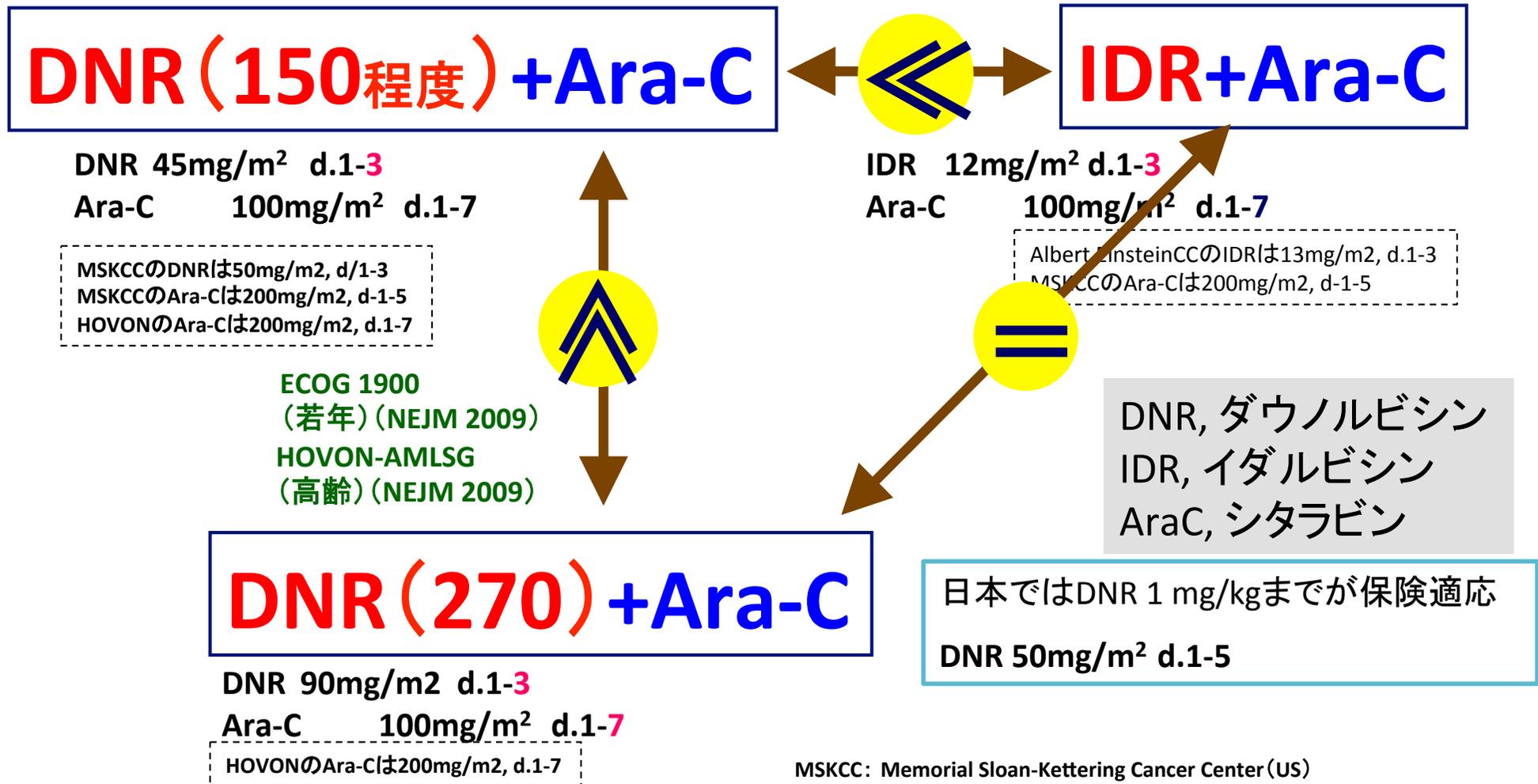
急性骨髄性白血病
Acute Myeloid Leukemia
(AML)

Version 1.0

寛解導入療法

AMLに対する寛解導入療法

DNR/AraC vs. IDR/AraC



MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (US)

Albert Einstein Cancer Center (US)

HOVON: Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology

AMLSG: German AML Study Group

寛解導入療法 High-dose DNR

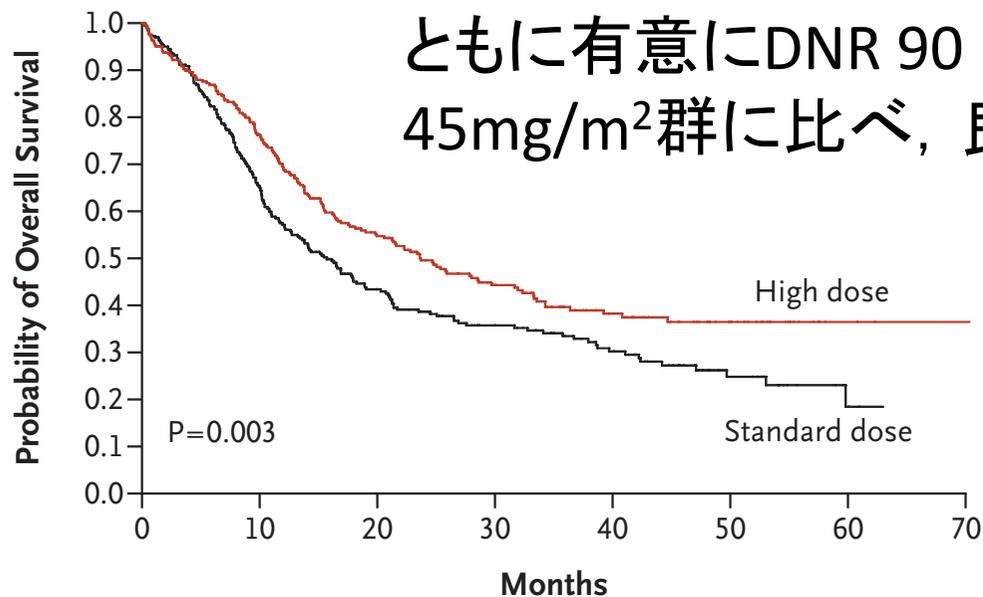
Phase III, n = 657, age 17 – 60 yrs

DNR 45 mg/sqm x 3d + AraC 100 mg/sqm x 7d

vs. DNR 90 mg/sqm x 3d + AraC 100mg/sqm x 7d

寛解導入率(70.6% vs. 57.3%; $p < 0.001$), 全生存率(median, 23.7 vs. 15.7ヶ月; $p = 0.003$)
ともに有意にDNR 90 mg/m²群が, DNR 45mg/m²群に比べ, 良好であった.

A All Patients



Induction Treatment	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Standard dose (45 mg/m ² /day)	330	199	131	15.7 mo
High dose (90 mg/m ² /day)	327	168	159	23.7 mo

寛解導入療法 High-dose DNR

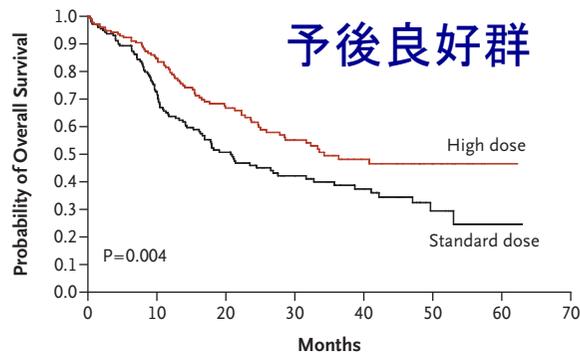
Phase III, n = 657, age 17 – 60 yrs

DNR 45 mg/sqm x 3d + AraC 100 mg/sqm x 7d

vs. DNR 90 mg/sqm x 3d + AraC 100mg/sqm x 7d

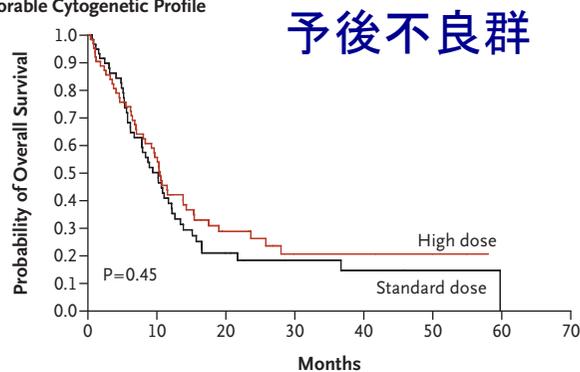
<染色体異常分類>

B Favorable or Intermediate Cytogenetic Profile



Induction Treatment	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Standard dose (45 mg/m ² /day)	180	95	85	20.7 mo
High dose (90 mg/m ² /day)	178	71	107	34.3 mo

C Unfavorable Cytogenetic Profile



Induction Treatment	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Standard dose (45 mg/m ² /day)	59	46	13	10.2 mo
High dose (90 mg/m ² /day)	63	45	18	10.4 mo

DNR 90 mg/m²による改善効果は、予後良好群、特にCBF白血病(2年非再発生存率 91% vs. 55%; P=0.0033)および中間群の染色体異常では有意であったが、予後不良群では有意差は得られていない。

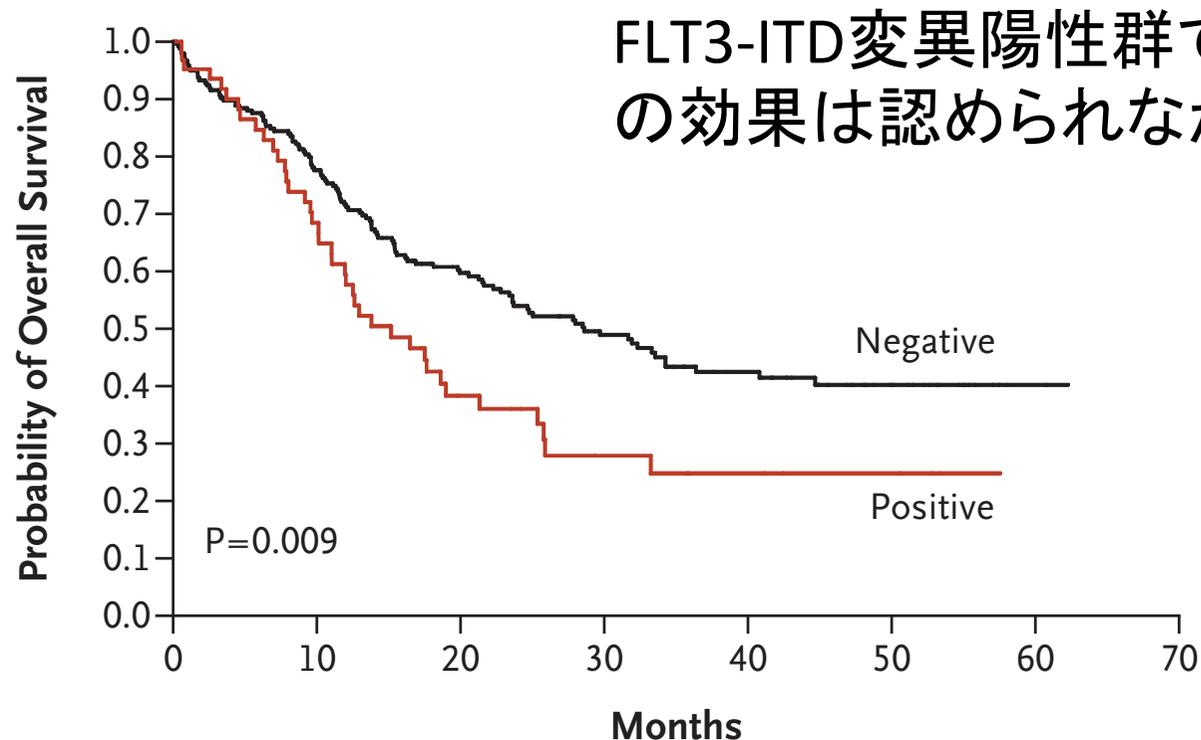
寛解導入療法 High-dose DNR

Phase III, n = 657, age 17 – 60 yrs

DNR 45 mg/sqm x 3d + AraC 100 mg/sqm x 7d

vs. DNR 90 mg/sqm x 3d + AraC 100mg/sqm x 7d

<予後不良 FLT3-ITD変異>



FLT3-ITD	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Negative	241	116	125	28.6 mo
Positive	64	39	25	15.2 mo

急性骨髄性白血病
Acute Myeloid Leukemia
(AML)

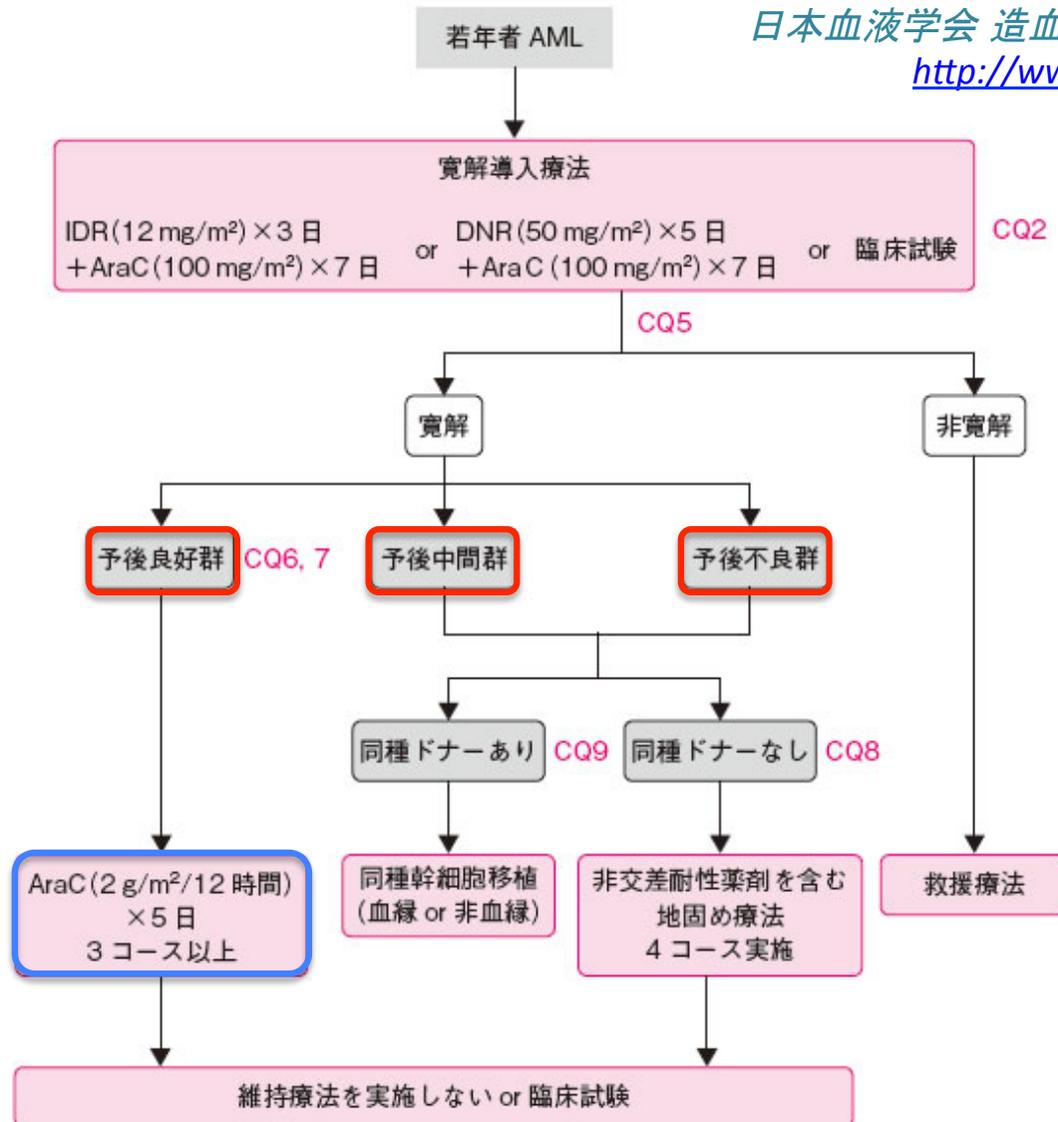
Version 1.0

寛解後療法
(強化療法)

AMLに対する寛解後療法(地固め療法)

日本血液学会 ガイドライン

日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン2013年Web版
http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_1.html#cq7
 より引用



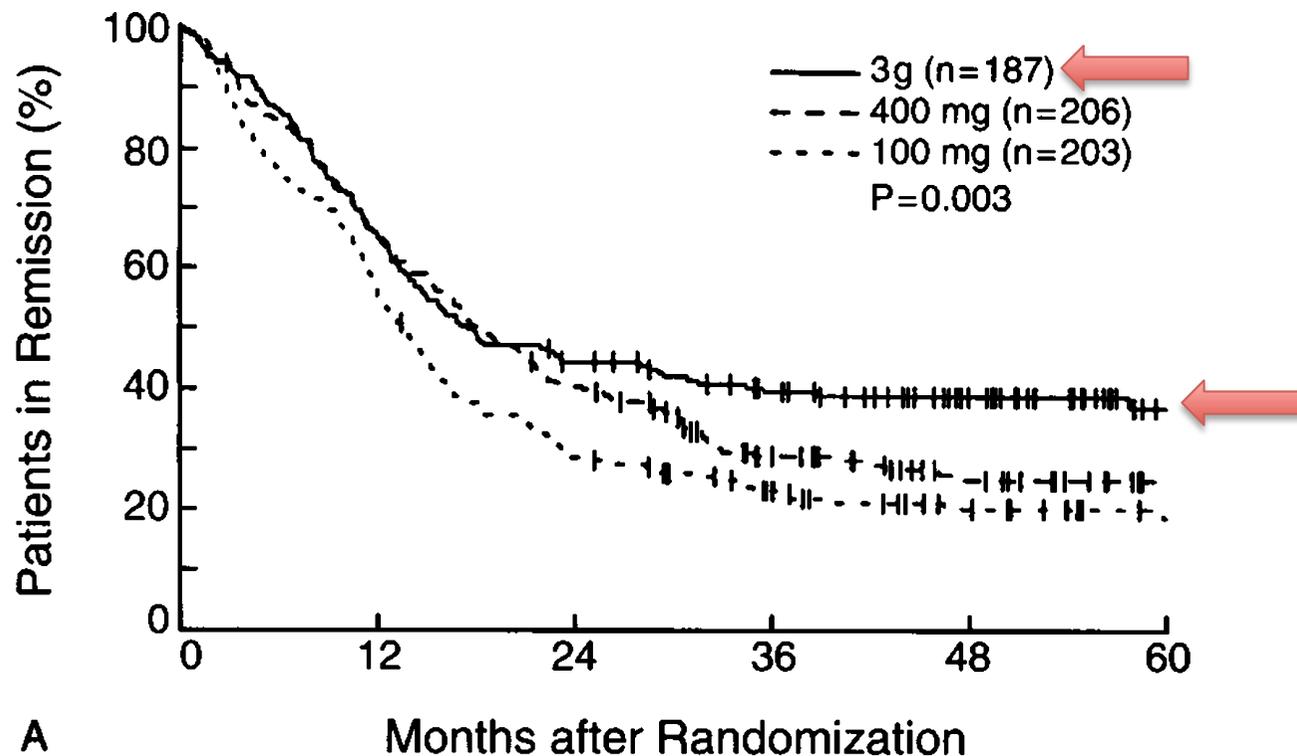
AMLに対する寛解後療法(強化療法)

High-dose AraC

de novo AML (n = 1088), DNR 45x3d ($\leq 60y$) or 30mgx3d ($>60y$) + AraC 100mgx7 \rightarrow CR1
Phase III, n = 596
RCT, Consolidation therapy x 4 cycles
AraC 100mg/sqm x5d; AraC 400mg/sqm x4d; AraC 3g/sqm x2x3d (d1,3,5)

無白血病生存率(LFS)

CALGB 8525



Mayer RJ. *New Engl J Med* 1994

寛解後療法におけるHigh-dose AraCの意義

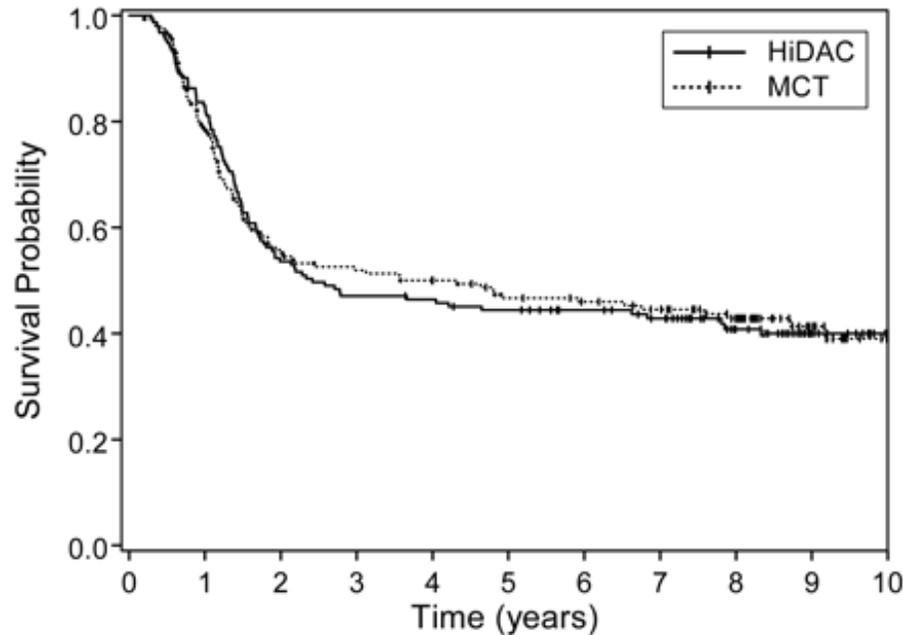
de novo AML ($\leq 60y$) (n = 474), DNR 45x3d + AraC 200mgx7 → CR1 (n = 342)

RCT (n = 309)

RCT, High-dose AraC 3g x2 x3d, 3 cycles vs. AraC 3g x2 x3d, Etop + CY, diaziquone + Mit

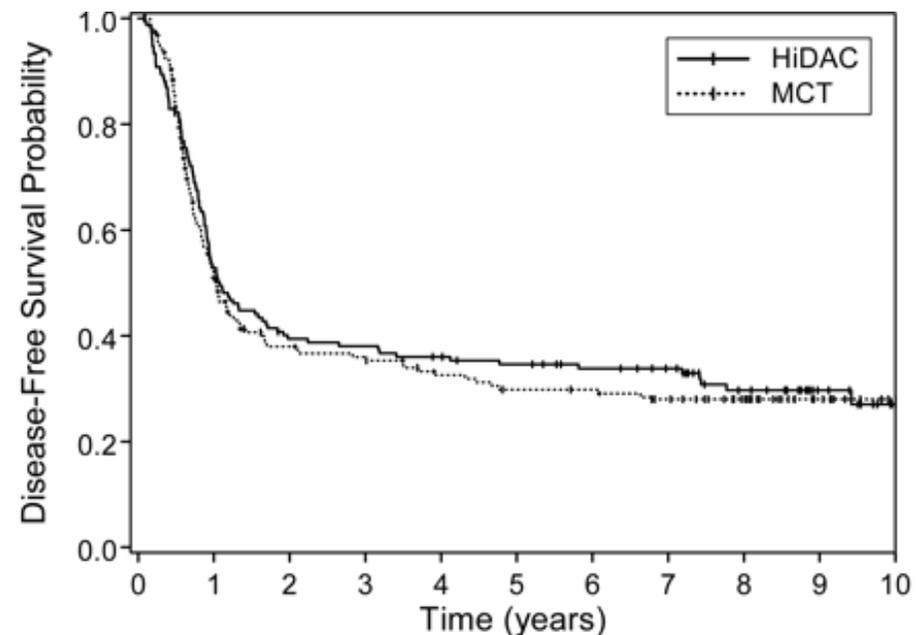
➡ 多剤併用療法は、High-dose AraCと同等

Overall survival



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HiDAC	153	127	82	72	70	66	59	53	36	17	7
MCT	156	123	87	81	77	69	65	60	48	24	7

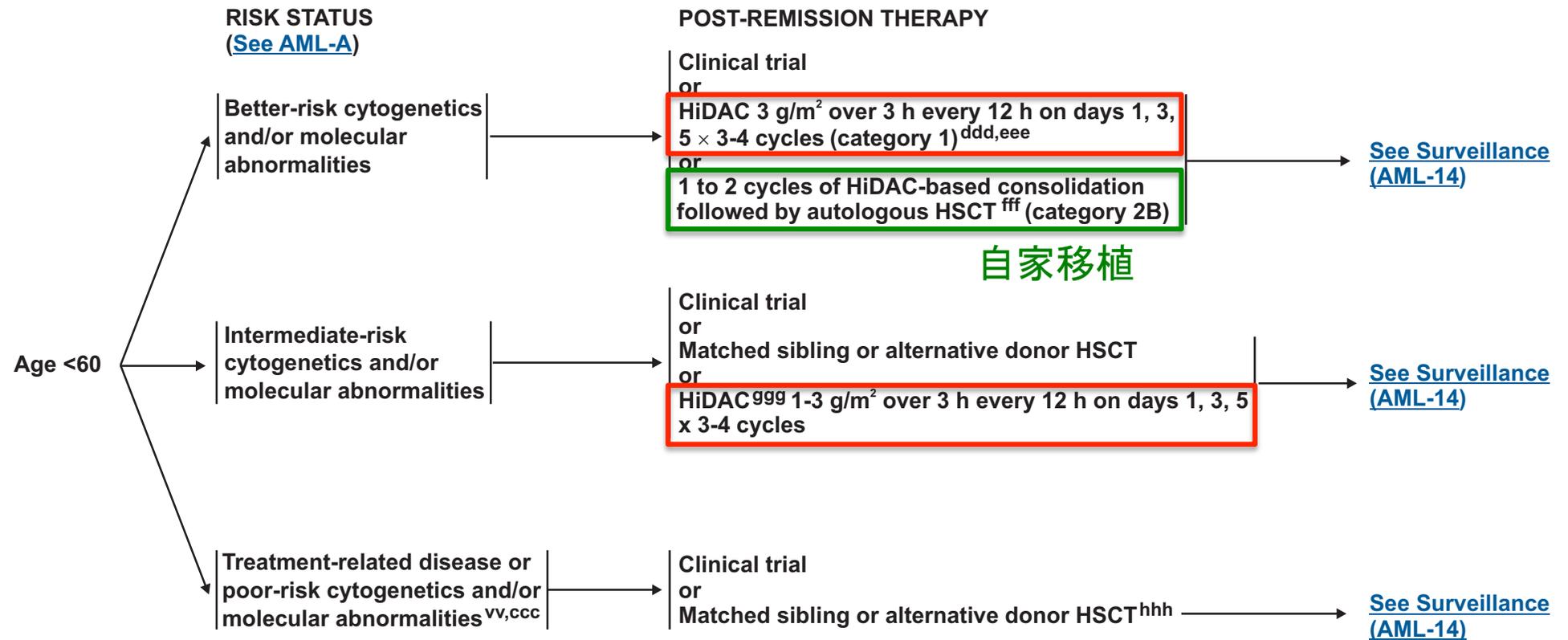
Disease free survival



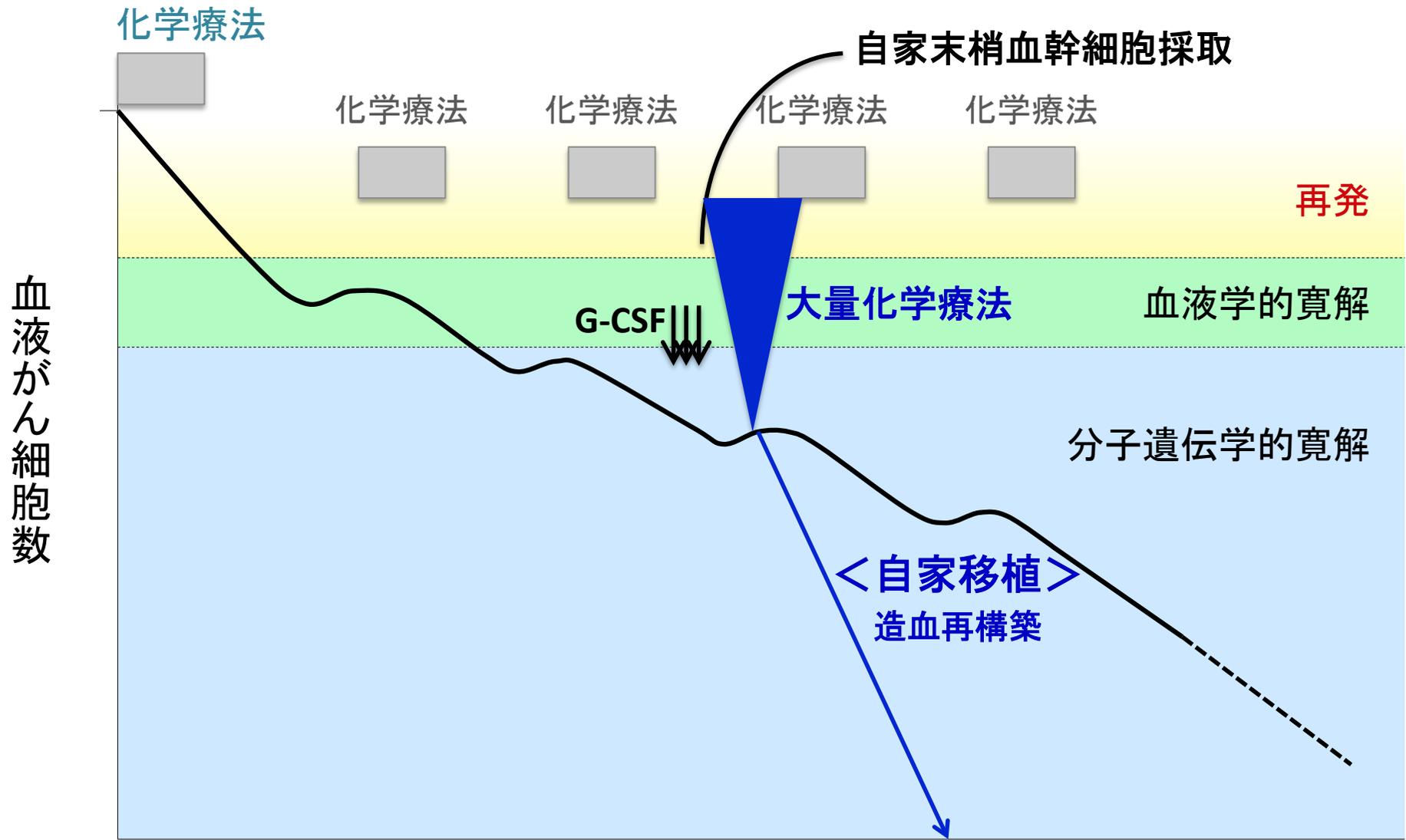
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HiDAC	153	79	58	56	52	48	43	39	26	13	4
MCT	156	79	57	54	47	42	41	37	28	11	3

CALGBの報告以降、欧米ではHigh-dose AraC (3g/sqm x 2, d1, 3, 5), 3-4回が標準的な寛解後療法

AMLに対する寛解後療法



血液がんに対する自家移植の概念



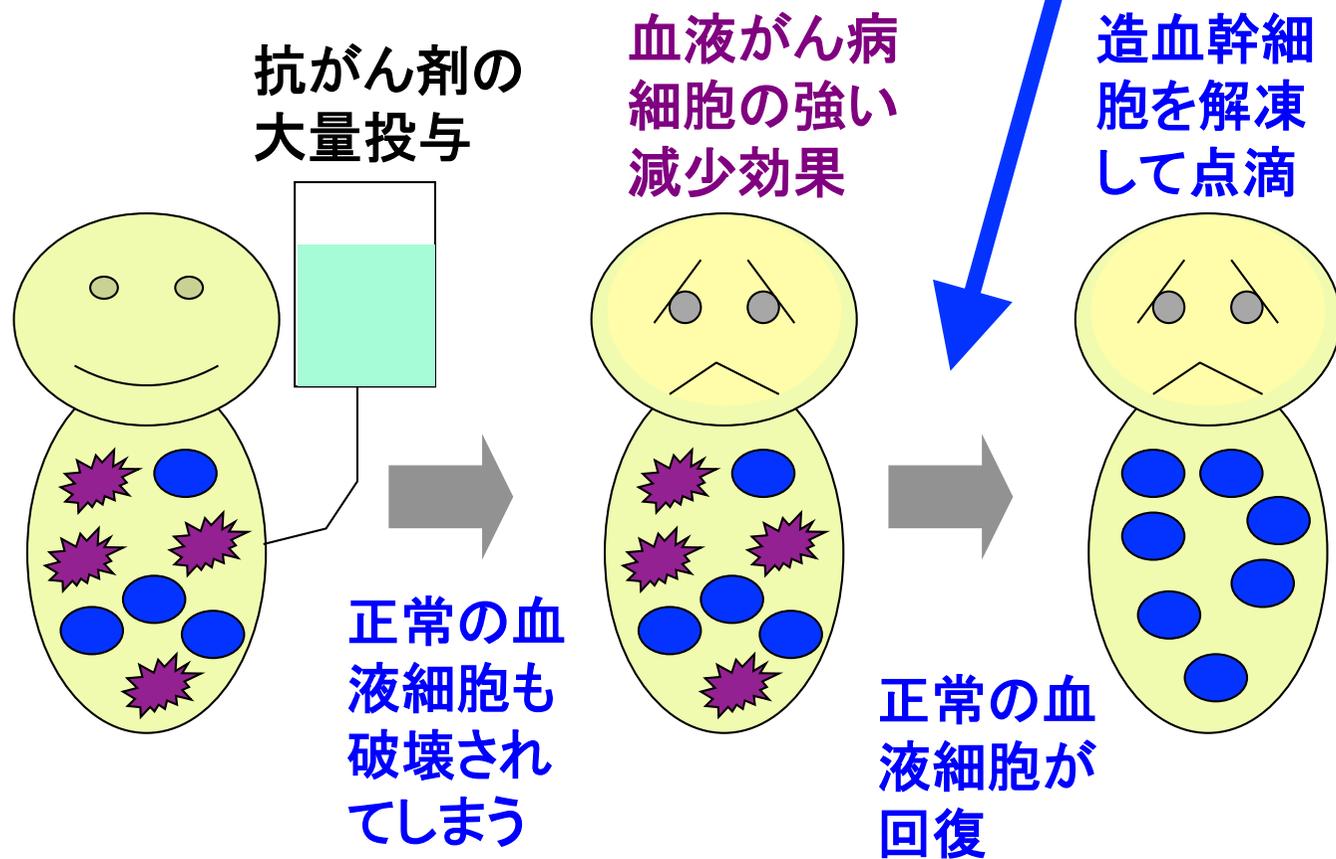
略語

G-CSF, granulocyte-colony-stimulating factor

経過

血液がんに対する自家移植の概念

あらかじめ自分の造血幹細胞を、末梢血から採取して(自家末梢血幹細胞), 凍結保存する.



- 大量抗癌剤治療による悪性細胞への強い治療効果が得られる.
- 大量抗癌剤による, 様々な臓器に対する副作用が大きい.

血液がん細胞

正常の血液細胞

化学療法 vs. 自家移植 vs. 同種移植 in CR1

AML全体

CR1; 第1寛解期

Study Group 著者 発表年	Study design (n)	再発率(%)			無病生存率(%)			全生存率(%)		
		化療	自家	同種	化療	自家	同種	化療	自家	同種
EORTC/GIMEMA/AML8 Zittoun 1995	化療 vs 自家 vs 同種 (126 vs 128 vs 168)	57	41	24	30*	48	55	54	50	53
GOELAM Harousseau 1997	化療 vs 自家 vs 同種 (71 vs 75 vs 73)	55	45	37	43	48	49	54	50	53
ECOG/SWOG/CALGB Zittoun 1997	化療 vs 自家 vs 同種 (117 vs 116 vs 113)	61	48	29	34	34	43	52	43	46
MRC AML10 Burnett 1998	化療 vs 自家 (191 vs 190)	58	37		40*	53		45	57	
EORTC/GIMEMA/AML10 Suciu 2003	自家 vs 同種 (441 vs 293)		52	30		42*	52		58	50
HOVON/SAKK Cornelissen 2007	化療 vs 自家 vs 同種 ドナー有無 (126 vs 128 vs 175)	59 ドナー無は化療と自家をまとめて解析		32	37* ドナー無は化療と自家をまとめて解析		48	46 ドナー無は化療と自家をまとめて解析		54

* p<0.05

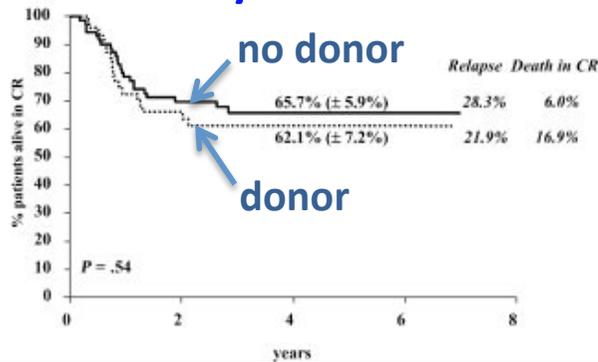
⇒ 染色体異常によるリスク別では？

化学療法 vs. 自家移植 vs. 同種移植 in CR1

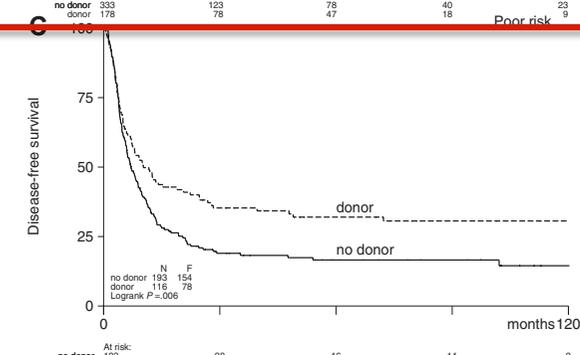
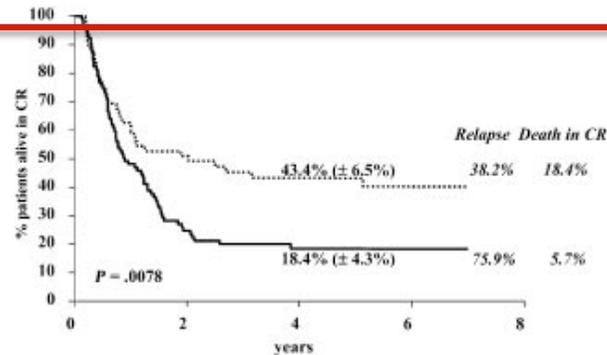
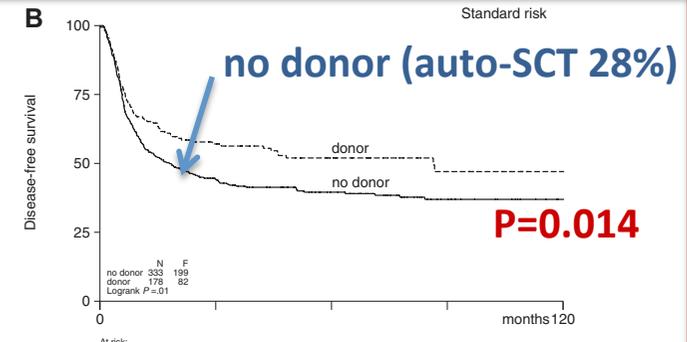
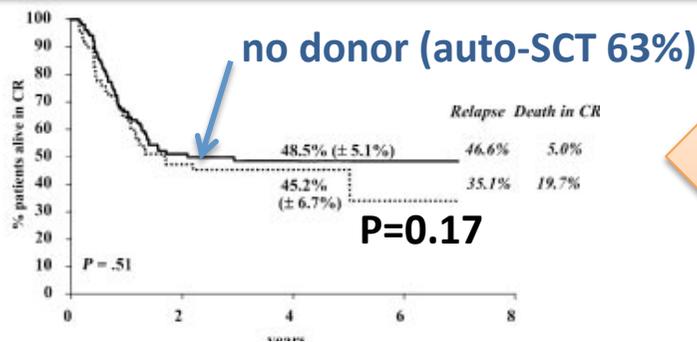
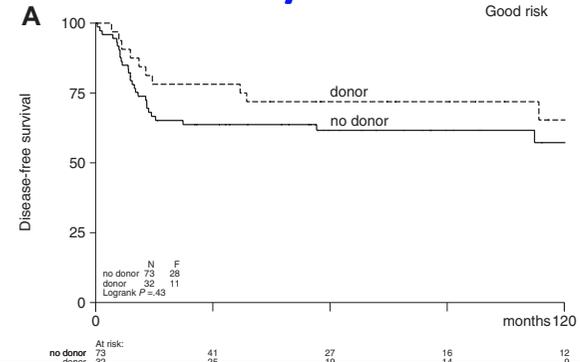
AML染色体異常によるリスク別

CR1; 第1寛解期

EORTC/GIMEMA



HOVON/SAKK



Suciú S. Blood 2003

Cornelissen JJ. Blood 2007

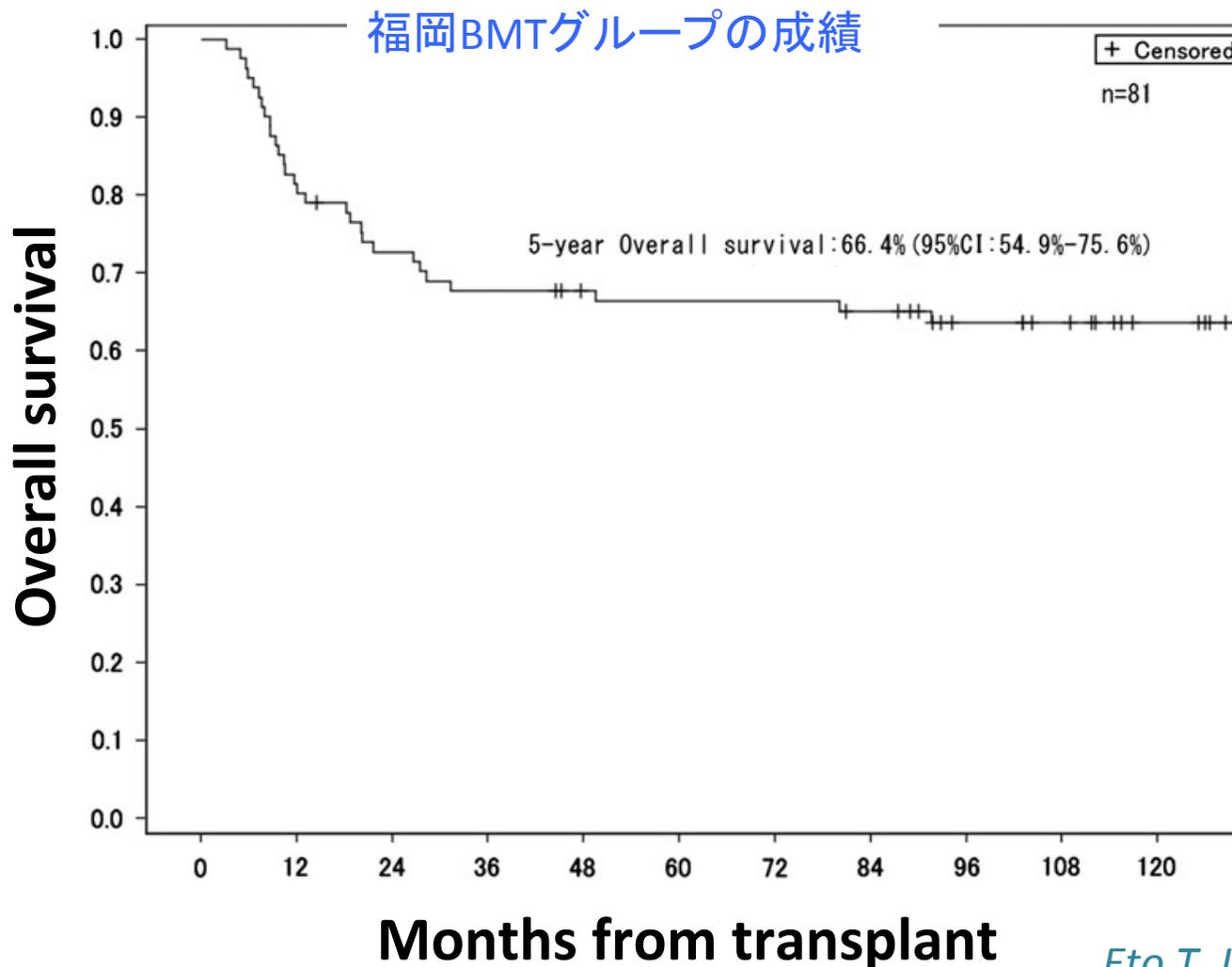
寛解後療法における自家末梢血幹細胞移植

AML (n = 81), non-M3, retrospective analysis

Induction therapy, IDR + AraC

Consolidation therapy, Mit + idAraC → Etop + idAraC → PBSC collection

Myeloablative conditioning regimen followed by auto-PBSCT



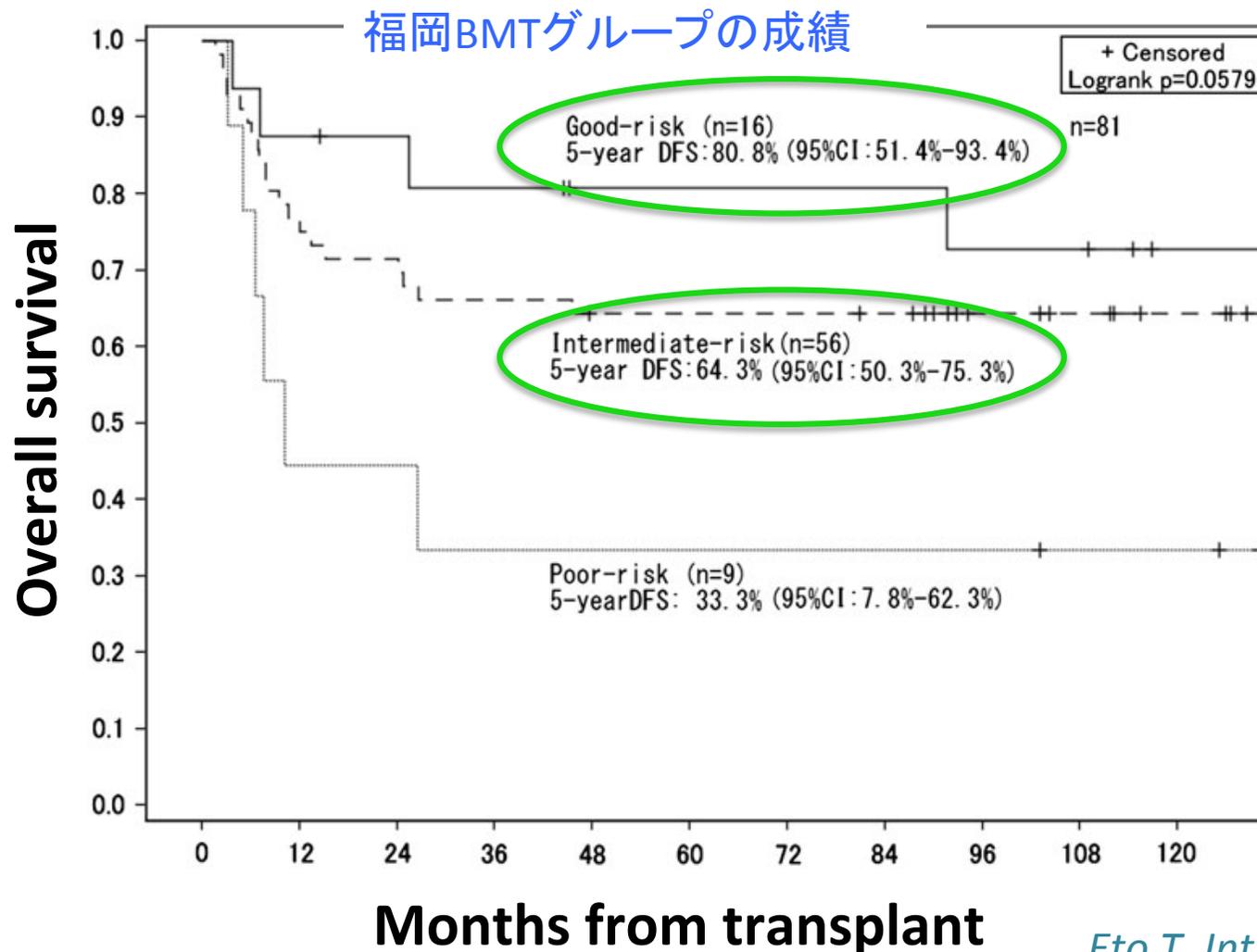
寛解後療法における自家末梢血幹細胞移植

AML (n = 81), non-M3, retrospective analysis

Induction therapy, IDR + AraC

Consolidation therapy, Mit + idAraC → Etop + idAraC → PBSC collection

Myeloablative conditioning regimen followed by auto-PBSCT



福岡BMTグループにおける移植前処置(自家移植)

移植前処置: G-CSF併用BEA大量化学療法

G-CSF-combined AraC 移植病日 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0

G-CSF	200 μ g/sqm, div.	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
	400 μ g/sqm, div.	↓ ↓
シタラビン	100mg/sqm, div.	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
	3000mg/sqm, div. x 2	↓ ↓ ↓ ↓

ブスルファン 4mg/kg, po. ↓ ↓ ↓ ↓

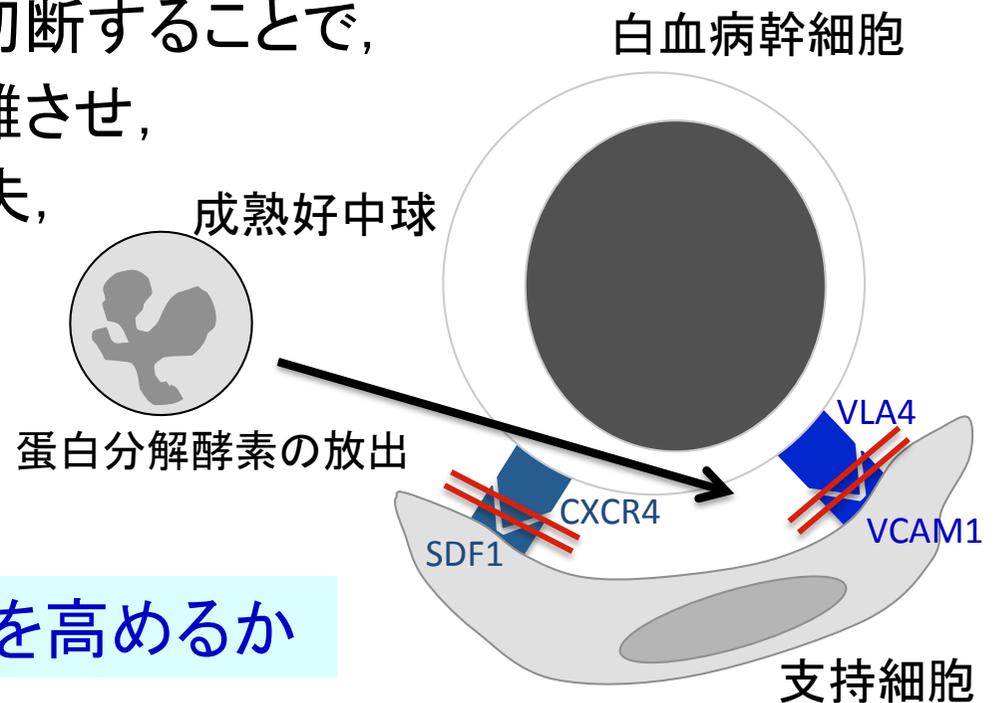
エトポシド 20mg/kg, div. ↓ ↓

Auto-PBSCT



G-CSF併用移植前処置の意義

1. G-CSF投与により、G-CSF受容体を発現する静止期のAML幹細胞を刺激して細胞周期に導入し、細胞周期特異的な抗癌剤(シタラビン)に対する感受性を高める。
2. G-CSF投与により、成熟好中球が分泌したエステラーゼ、セリンプロテアーゼなどの蛋白分解酵素が接着分子を切断することで、白血病幹細胞をnicheから解離させ、未分化性や薬剤抵抗性が喪失、抗癌剤感受性を高める。



いかにしてAMLの抗癌剤感受性を高めるか

化学療法におけるG-CSF併用効果

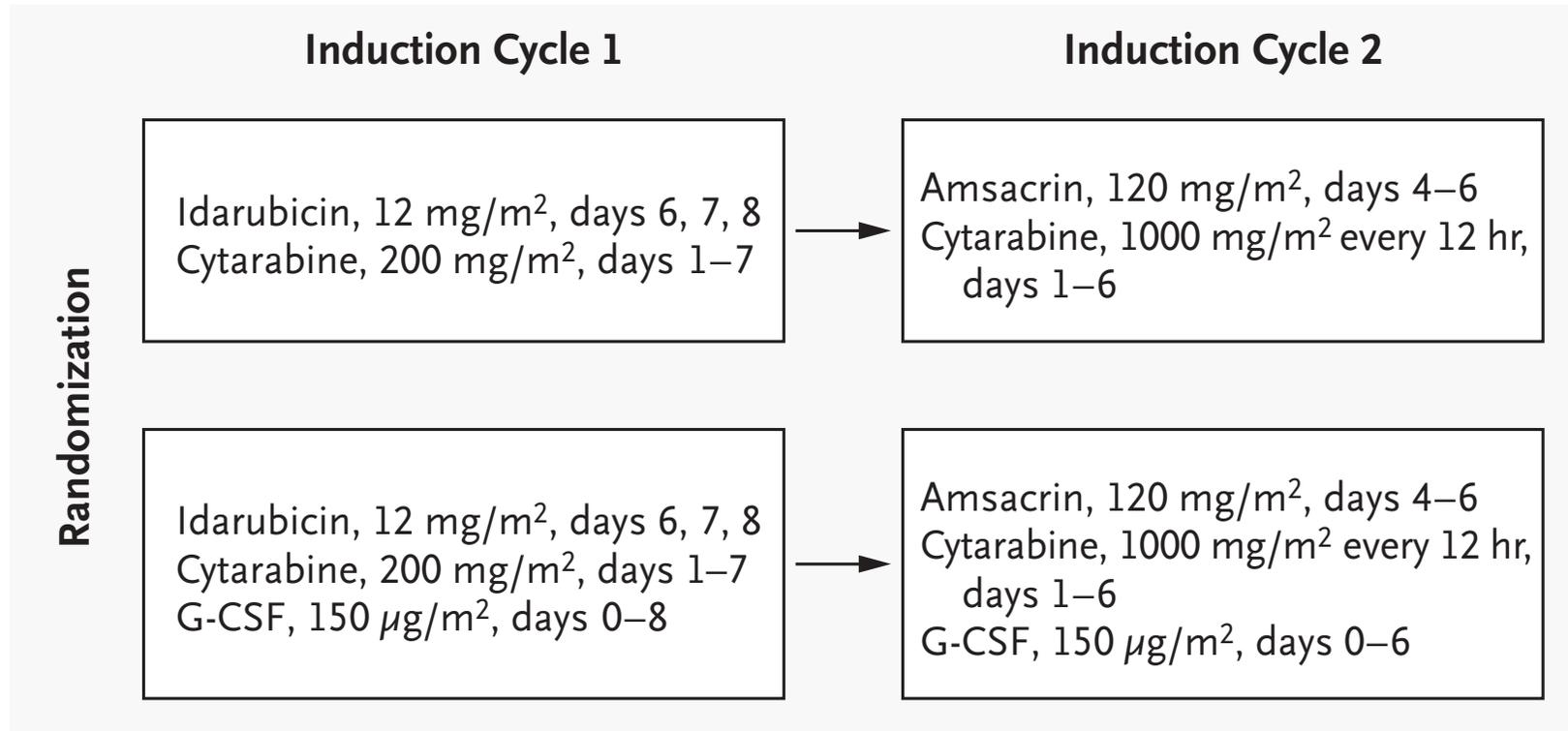


Figure 1. Treatment Regimens.

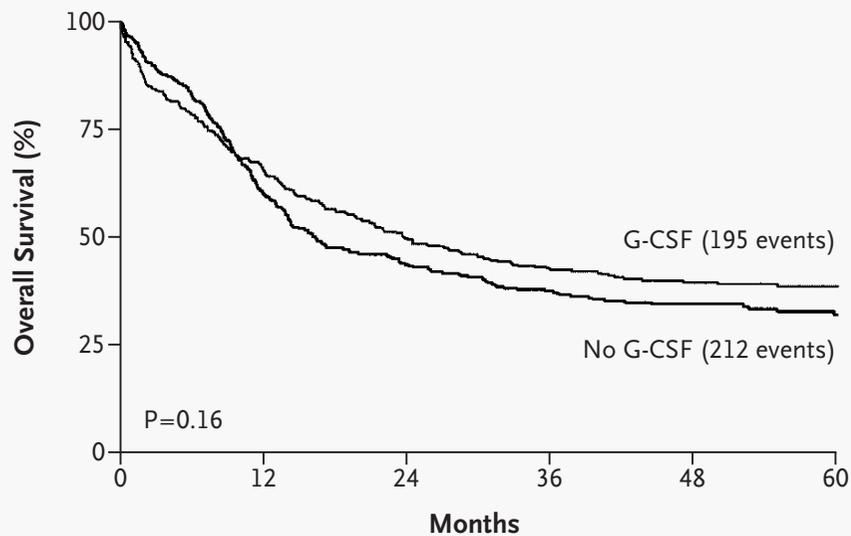
Patients were randomly assigned to receive two cycles of induction chemotherapy alone or with the addition of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) beginning one day before the start of chemotherapy (day 0) through the last day of chemotherapy.

化学療法におけるG-CSF併用効果

AML (n = 630), non-M3, retrospective analysis
RCT, chemotherapy + G-CSF vs. chemotherapy
After 2nd cycle of chemotherapy, chemotherapy / auto-SCT / allo-SCT

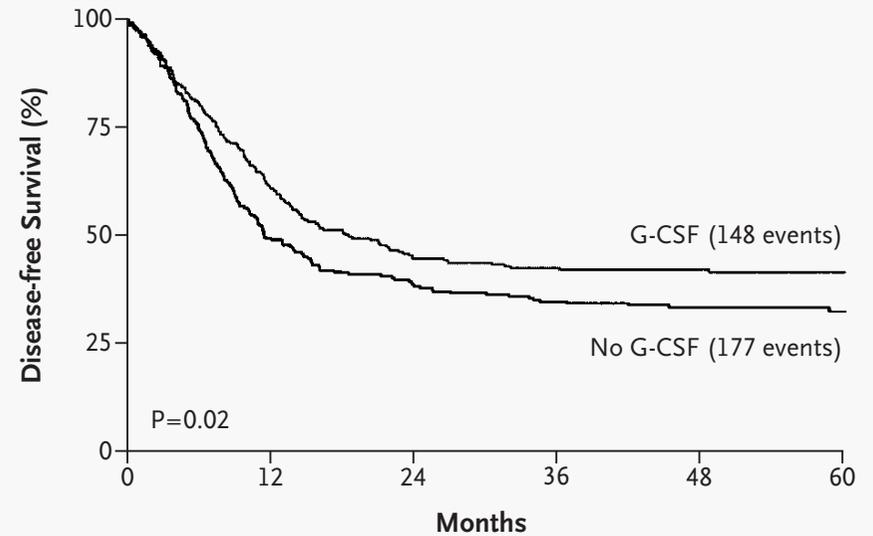
AMLに対する化学療法にG-CSF併用の有無でランダム比較

全生存率



No. at Risk	0	12	24	36	48	60
G-CSF	321	210	159	130	94	56
No G-CSF	319	189	137	115	74	44

無病生存率



No. at Risk	0	12	24	36	48	60
G-CSF	255	155	113	102	76	41
No G-CSF	265	129	100	87	52	33

化学療法におけるG-CSF併用効果

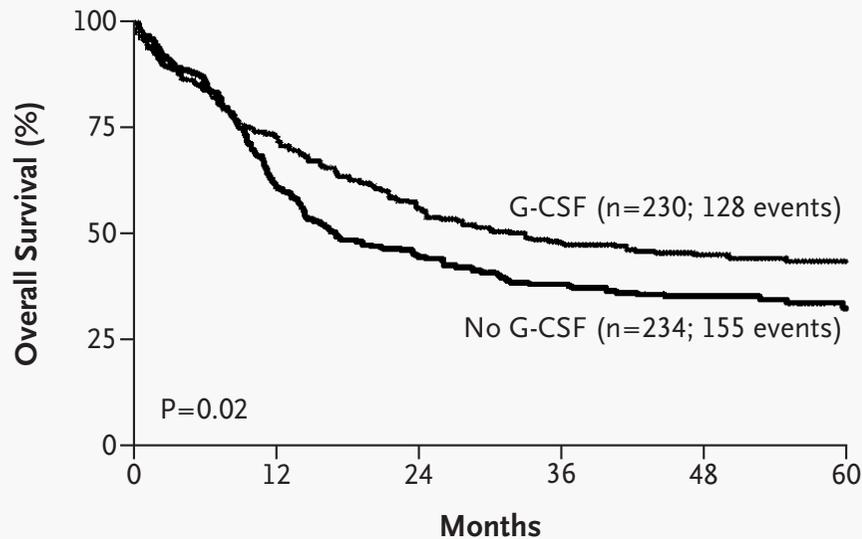
AML (n = 630), non-M3, retrospective analysis
RCT, chemotherapy + G-CSF vs. chemotherapy
After 2nd cycle of chemotherapy, chemotherapy / auto-SCT / allo-SCT

AMLに対する化学療法にG-CSF併用の有無でランダム比較

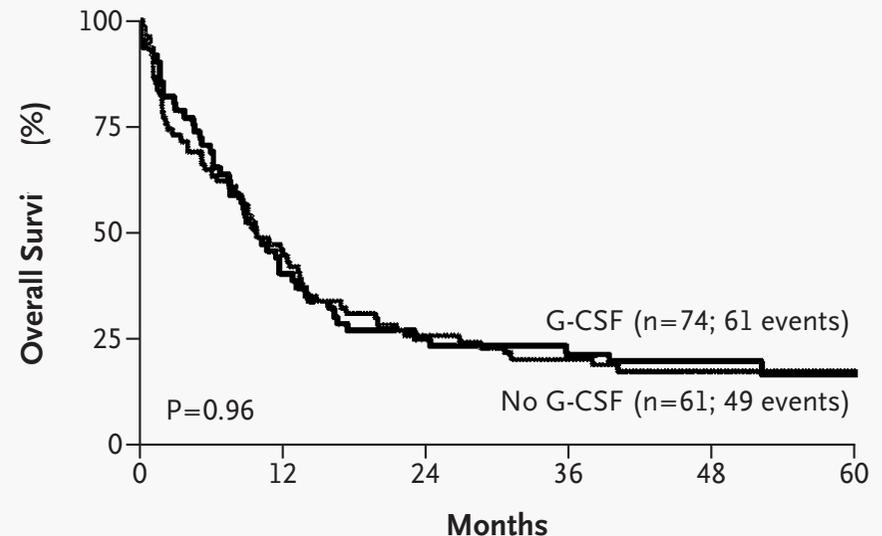
予後中間群

予後不良群

A Standard-Risk AML

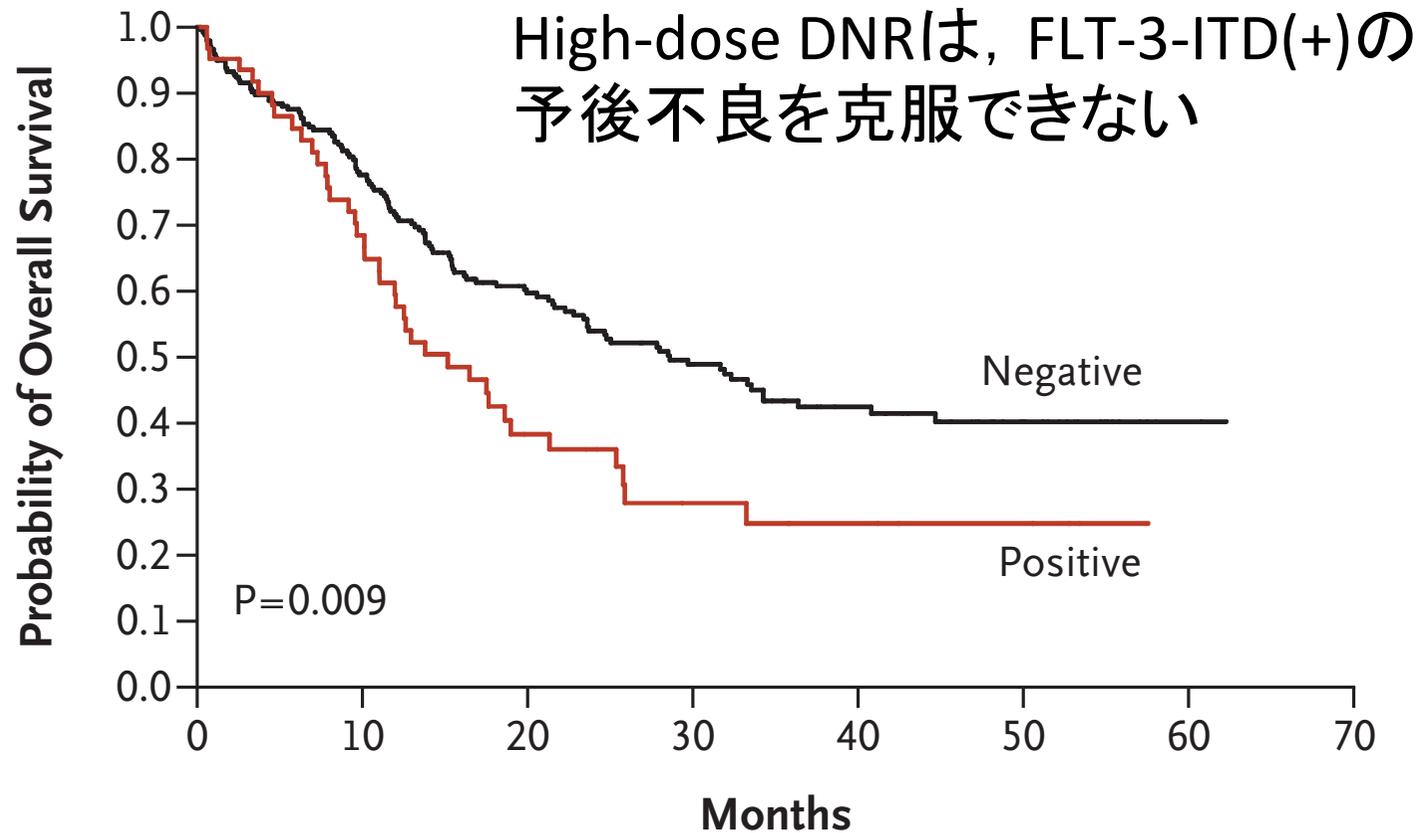


C Unfavorable-Risk AML



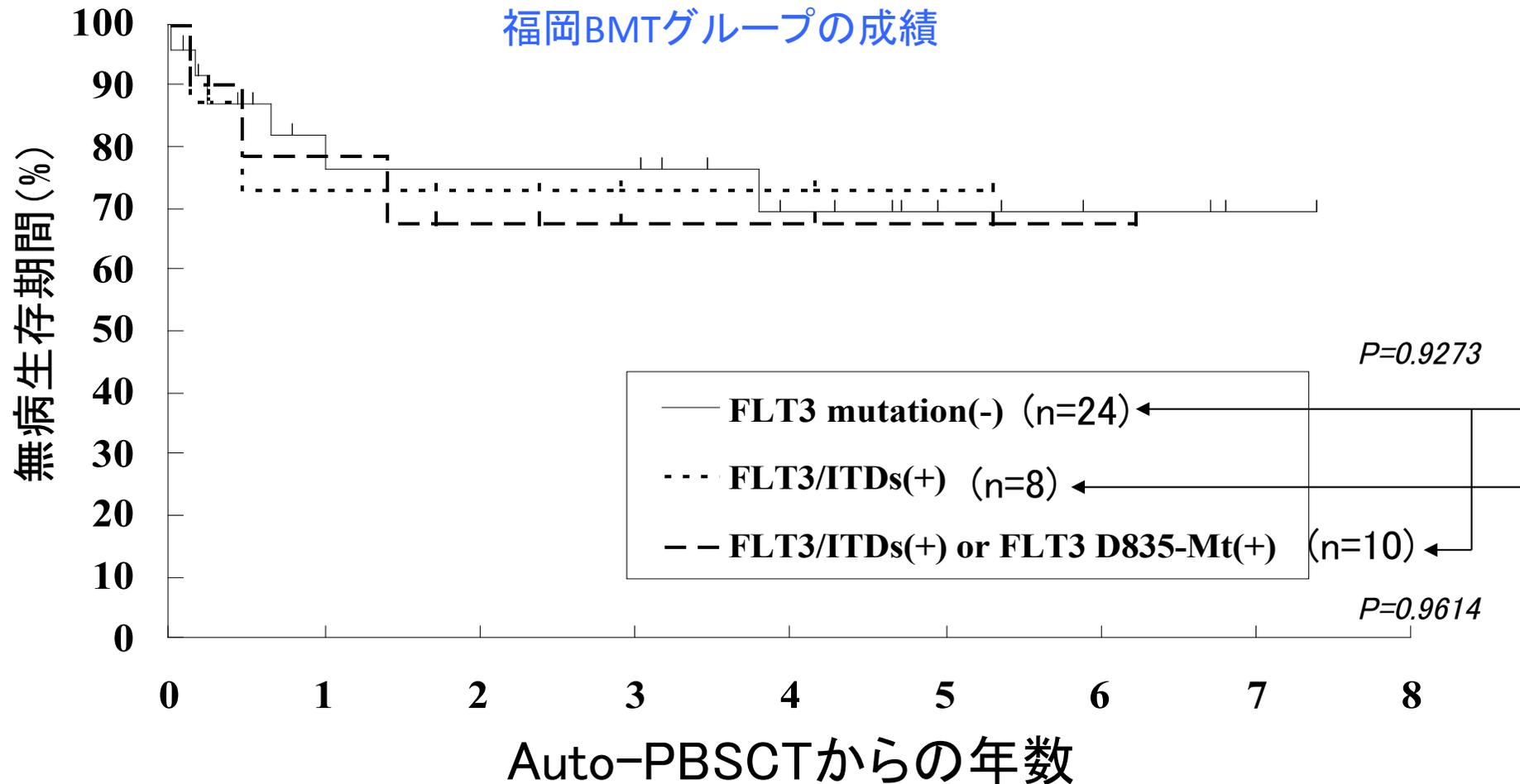
➡ G-CSFによるprimingはstandard risk AMLには有用?

FLT-3-ITD (+) AMLに対するHigh-dose DNR



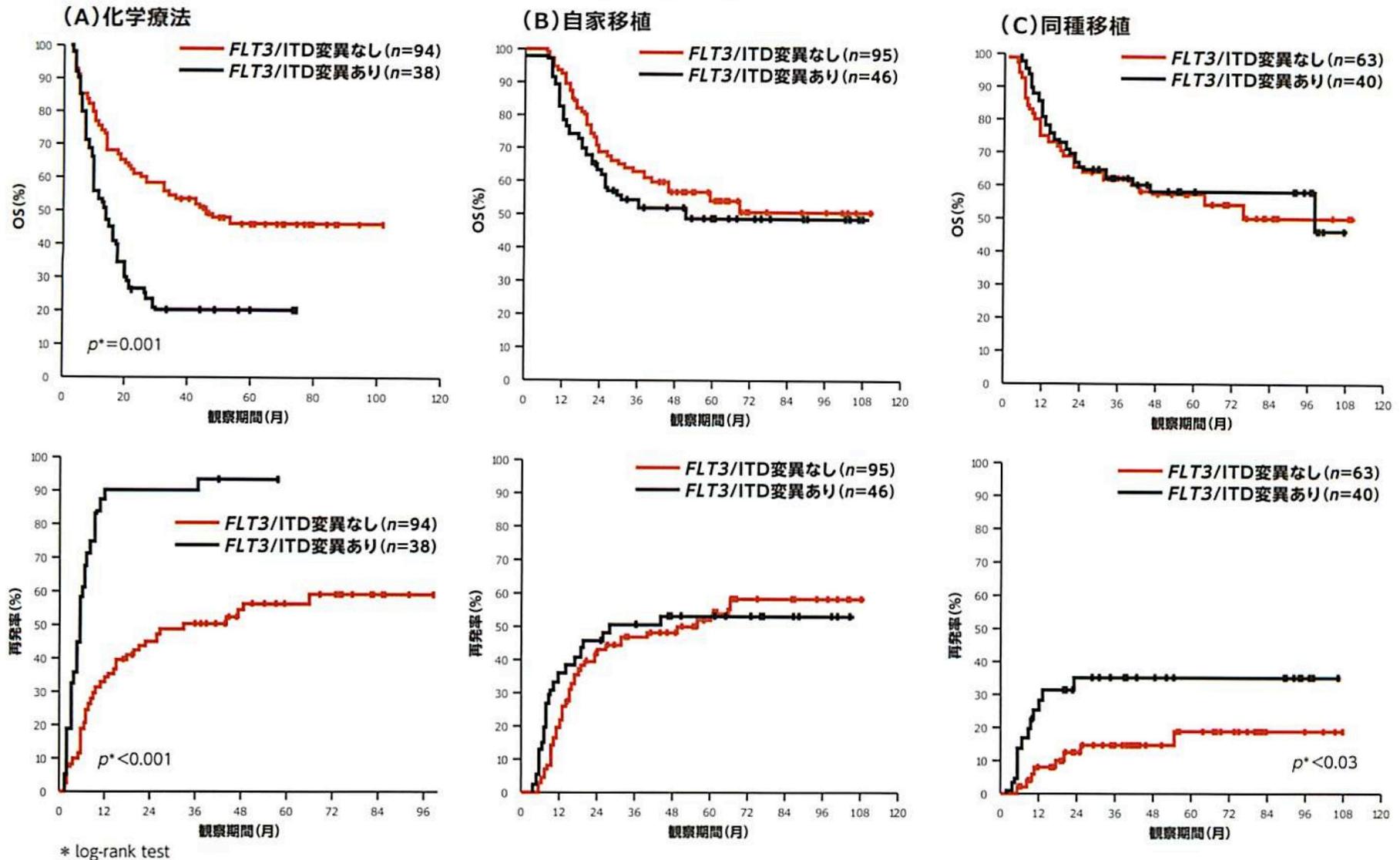
FLT3-ITD	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Negative	241	116	125	28.6 mo
Positive	64	39	25	15.2 mo

FLT3遺伝子異常の有無による 自家移植 (auto-PBSCT) の治療成績

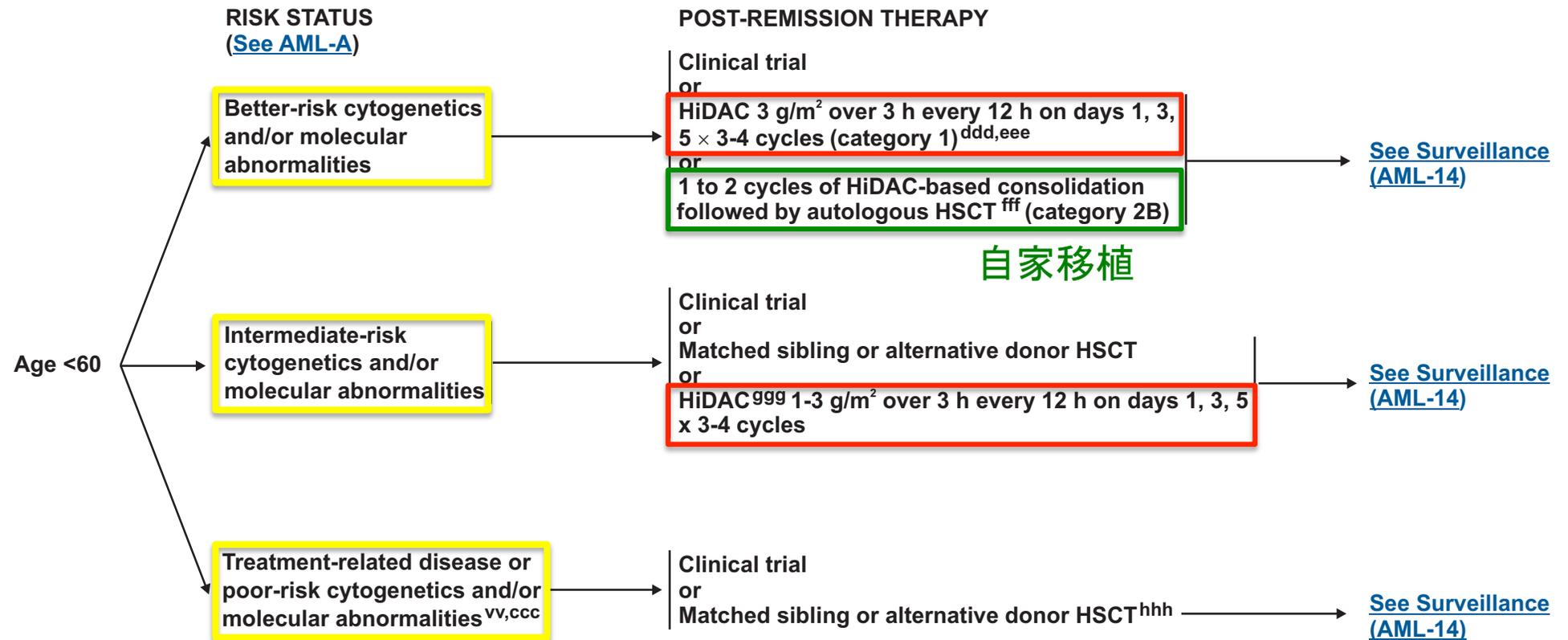


➡ Auto-PBSCTはFLT3遺伝子異常を克服できる可能性

FLT3-ITD変異の有無による 自家 or 同種移植の治療成績



AMLに対する寛解後療法



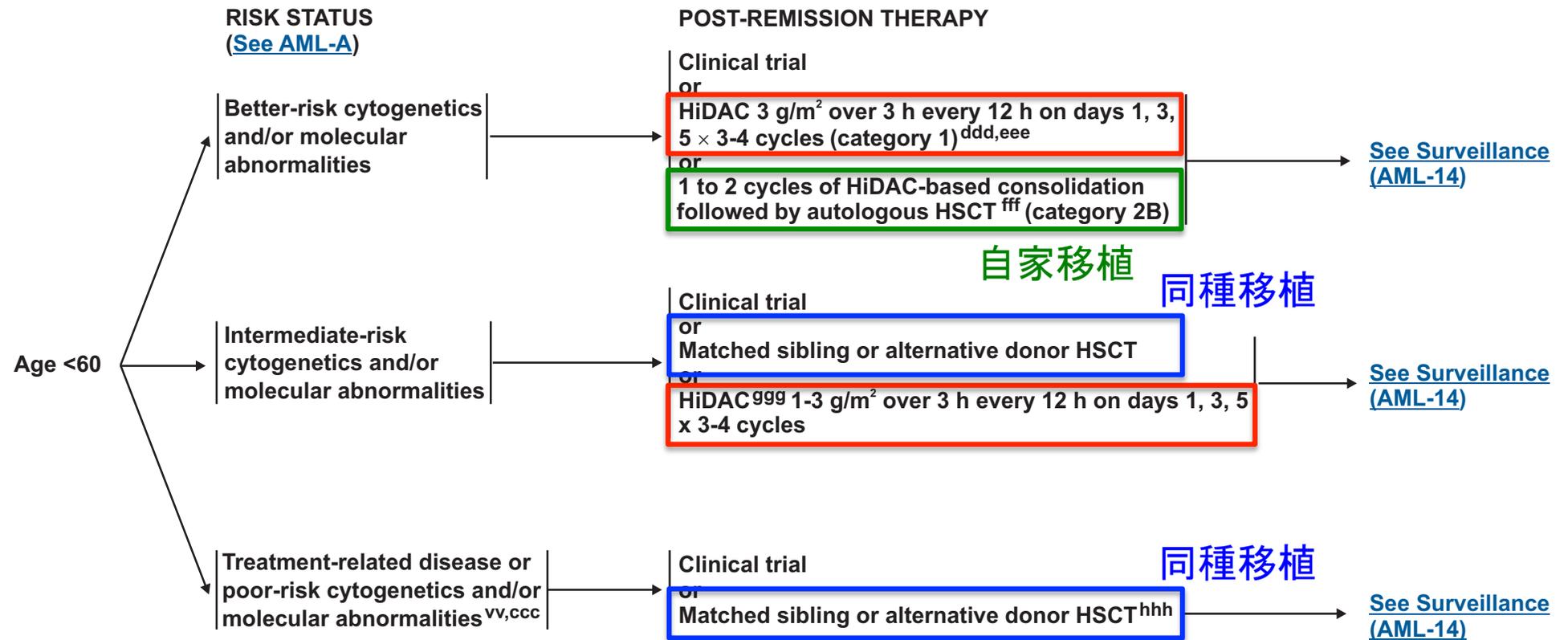
AMLの予後分類

遺伝子変異による予後分類

予後分分類	染色体	遺伝子異常
予後良好群	CBF白血病 ・t(8;21) ・inv(16) or t(16;16)	正常核型 NPM1遺伝子変異(+)および FLT3-ITD遺伝子変異(-) 両対立遺伝子のCEBPA遺伝子変異
	t(15;17)	
予後中間群	正常核型 +8 t(9;11) (p22;q23) その他の染色体異常	CBF白血病 c-kit遺伝子変異(+)
	-5/del(5q) -7/del(7q) t(9;11)以外の11q23 inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) 一染色体欠失染色体異常 複雑核型 (≥3 abnormalities)	正常核型 FLT3-ITD遺伝子変異(+)

FLT3-ITDとc-kitは九州大学で解析?

AMLに対する寛解後療法



急性骨髓性白血病
Acute Myeloid Leukemia
(AML)

Version 1.0

同種造血
幹細胞移植

治療の強度

通常の抗癌剤治療 < 自家移植 < 同種移植

1. 通常の抗癌剤治療

2. 超大量抗癌剤治療

自家移植; 骨髄, 末梢血
(自分→自分)

同種移植: 骨髄, 末梢血, 臍帯血
(他人→自分)

再発

合併症

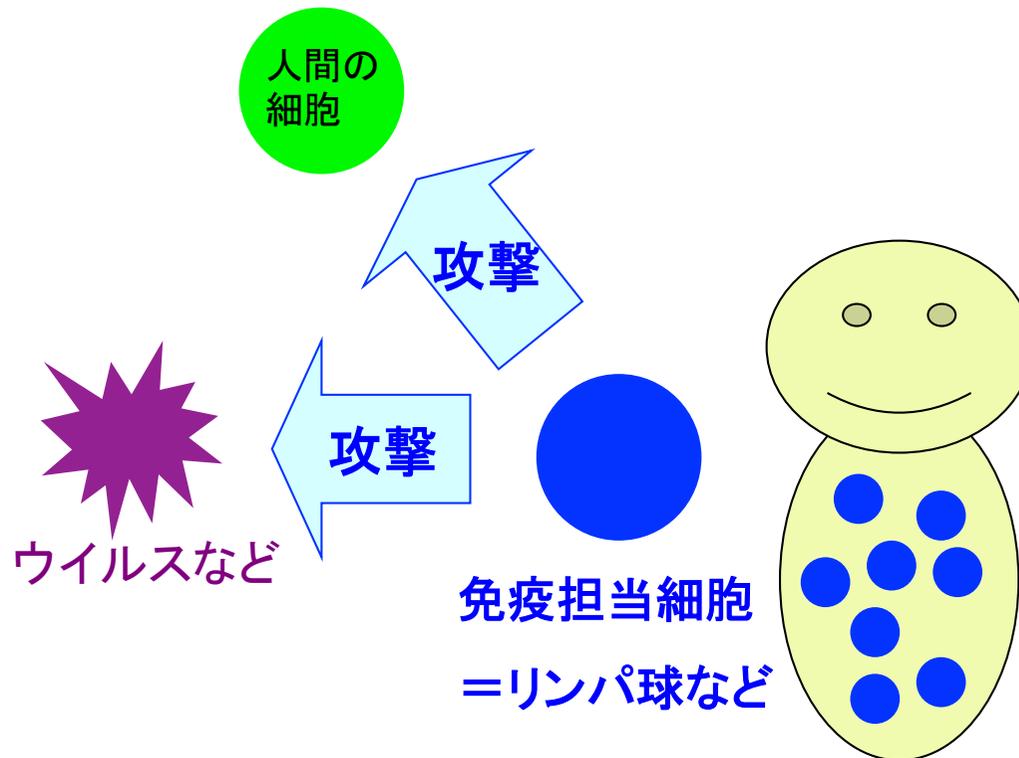
超大量抗癌剤治療 + 免疫療法

注: ミニ移植は「超大量化学療法」ではありません

免疫とは何か？

同種造血幹細胞移植を理解するために

非自己 = 自分ではないもの



•非自己を識別

•非自己を攻撃・排除

•主にリンパ球が担当

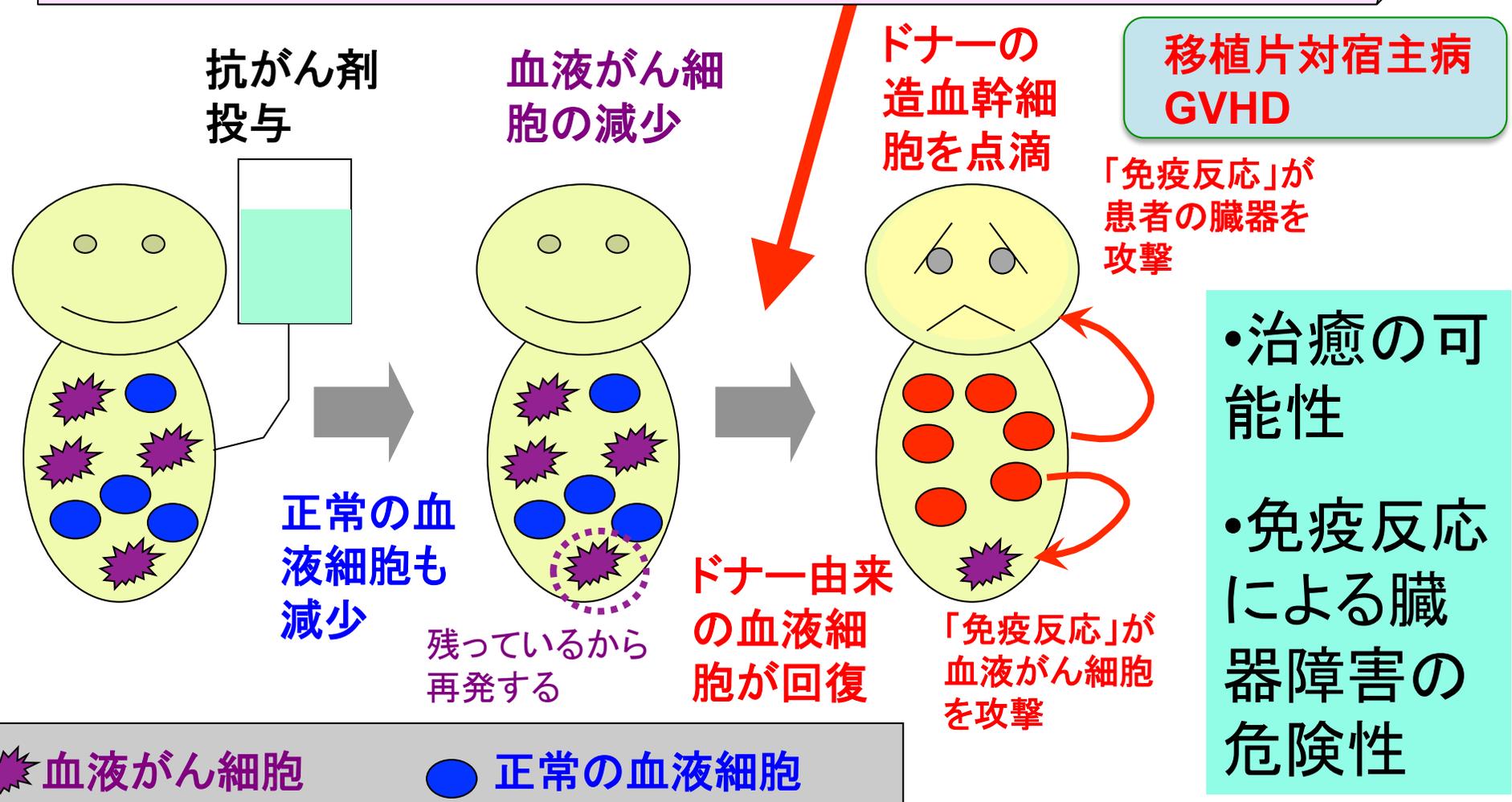
•リンパ球は造血幹細胞からできる

•同種造血幹細胞移植後のリンパ球はドナー由来のものになる

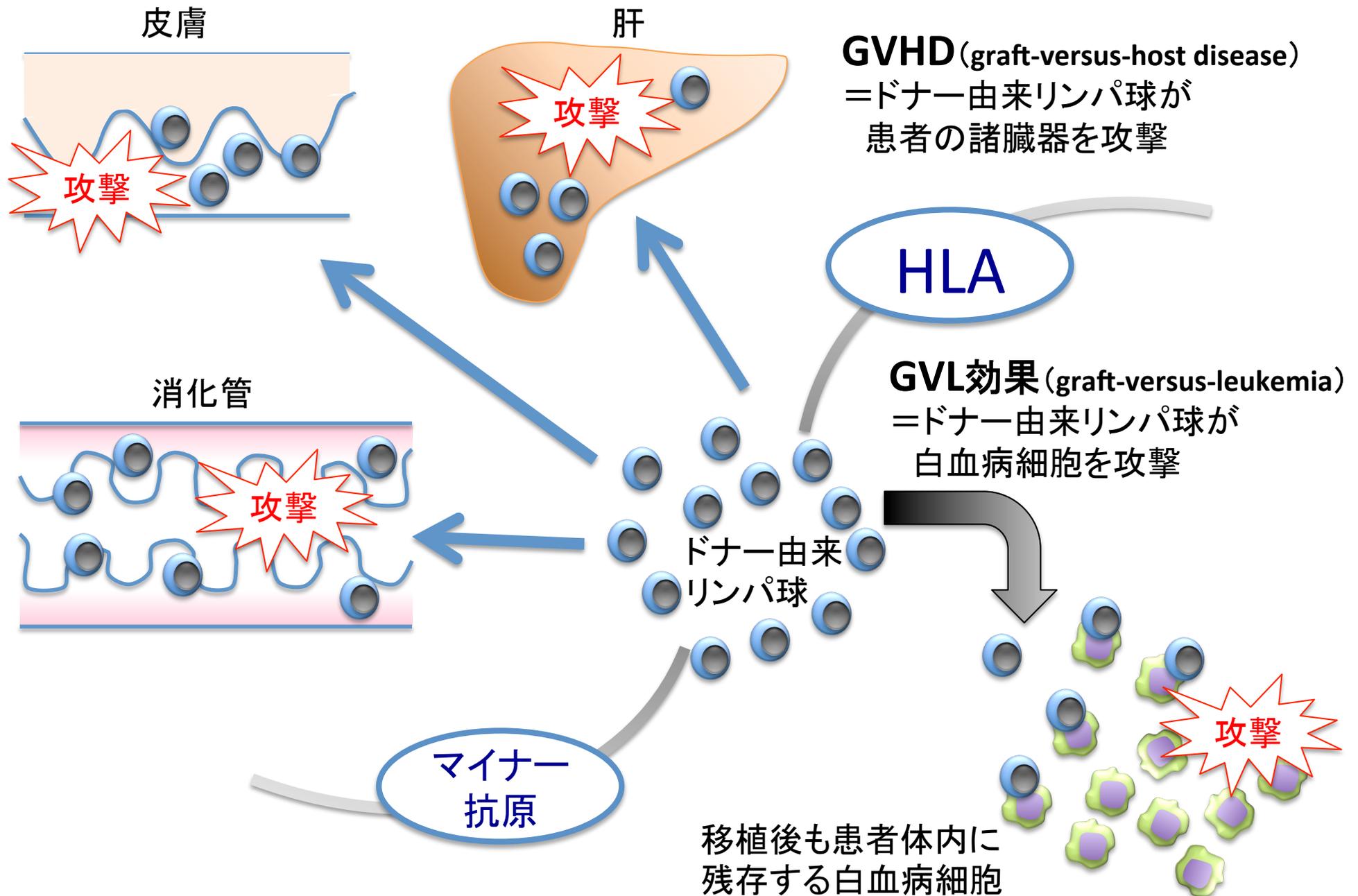
◆HLAやマイナー抗原などの蛋白質

血液がんに対する同種移植の概念

造血幹細胞を、他の人(ドナー)から提供を受け(骨髄, 末梢血, 臍帯血), 点滴投与.



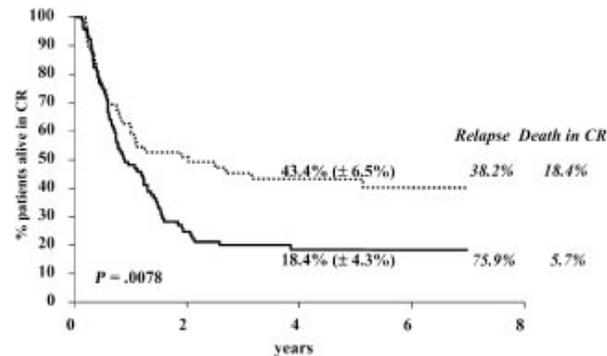
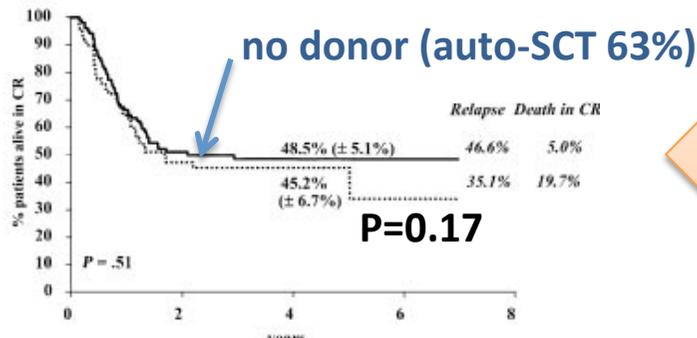
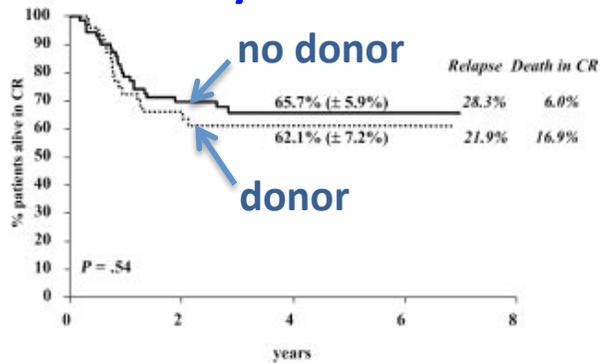
同種移植後の免疫反応の功罪



化学療法 vs. 自家移植 vs. 同種移植 in CR1

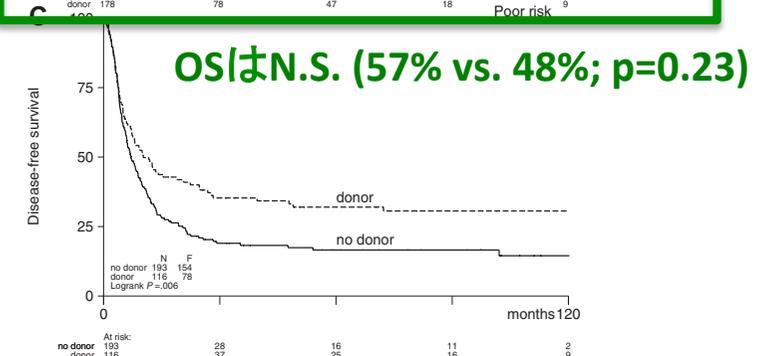
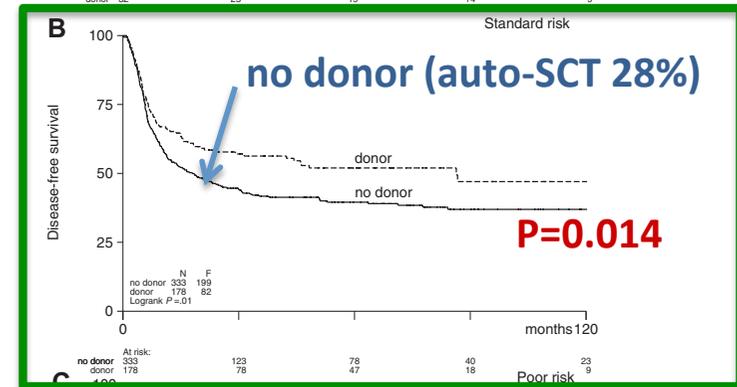
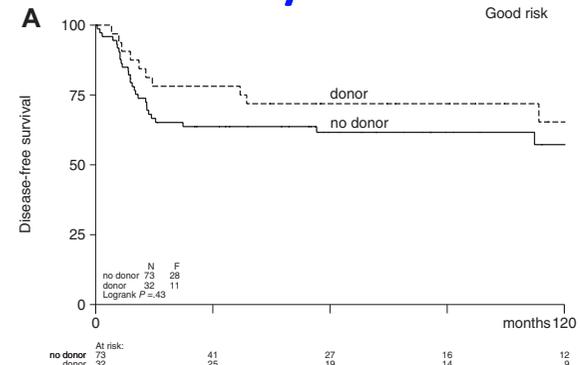
AML染色体異常によるリスク別 (DFS)

EORTC/GIMEMA



Suciu S. Blood 2003

HOVON/SAKK

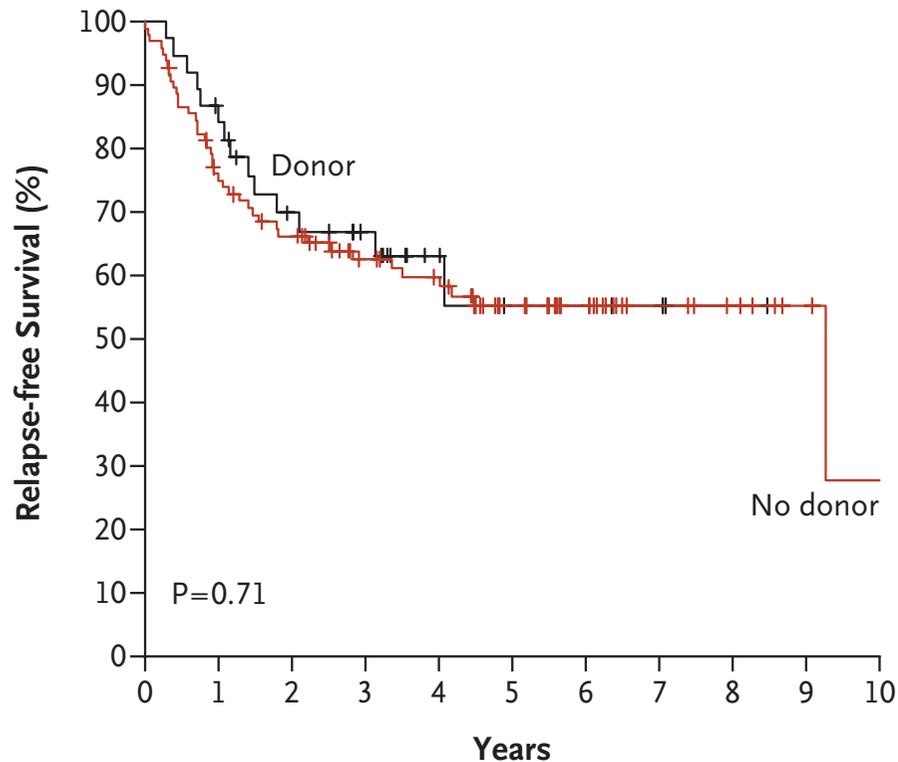


Cornelissen JJ. Blood 2007

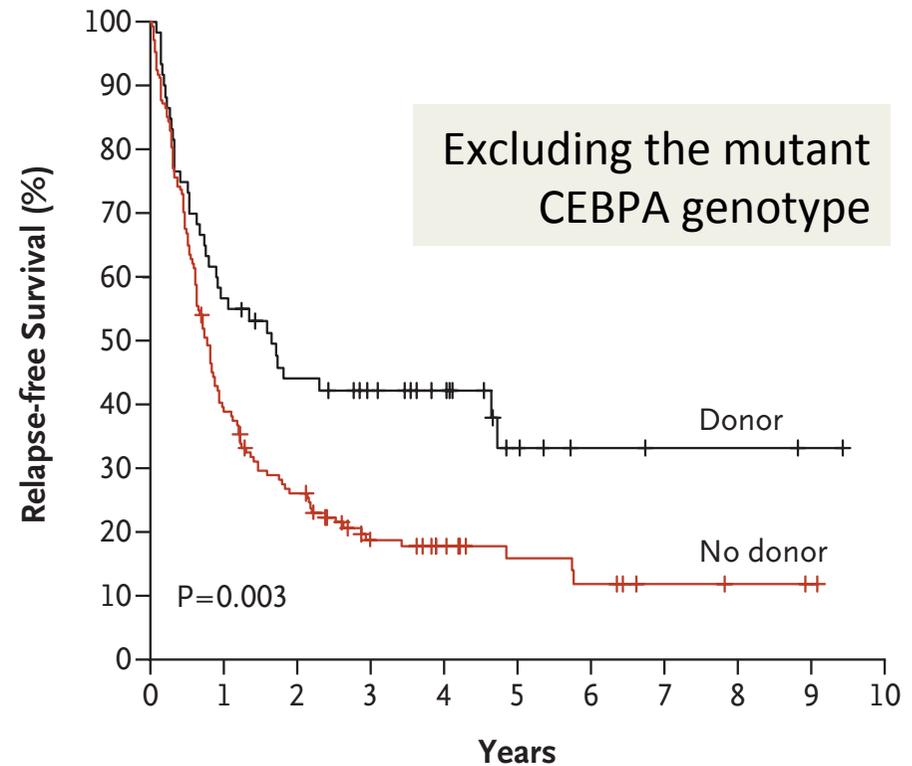
同種移植 (適合血縁) vs. 非移植 染色体正常核型 AML in CR1

RFS according to availability of an HLA-MRD

Mutant NPM1 without FLT-3-ITD



Other genotypes

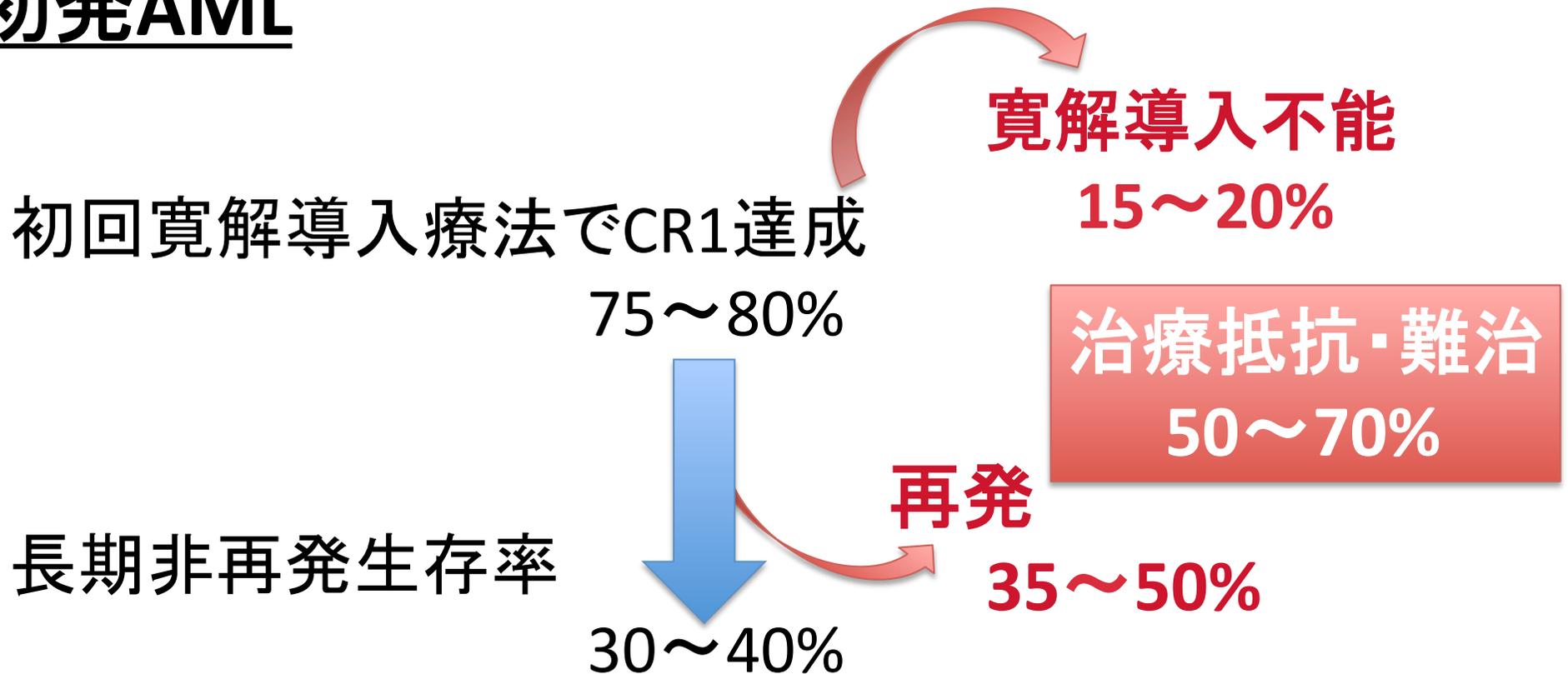


AMLの予後分類(NCCN)からみた 同種移植の適応

予後分分類	染色体	遺伝子異常
予後良好群	CBF白血病 ・t(8;21) ・inv(16) or t(16;16) t(15;17)	正常核型 NPM1 遺伝子変異(+) および FLT3-ITD 遺伝子変異(-) 両対立遺伝子の CEBPA 遺伝子変異
予後中間群	正常核型 +8 t(9;11)(p22;q23) その他の染色体異常	CBF白血病 c-kit 遺伝子変異(+) 基本的に同種移植適応
予後不良群	-5/del(5q) -7/del(7q) t(9;11)以外の11q23 inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) 一染色体欠失染色体異常 複雑核型 (≥3 abnormalities)	正常核型 FLT3-ITD 遺伝子変異(+) <div style="border: 1px solid blue; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center; margin-top: 20px;"> FLT3-ITDとc-kitは 九州大学で解析? </div>

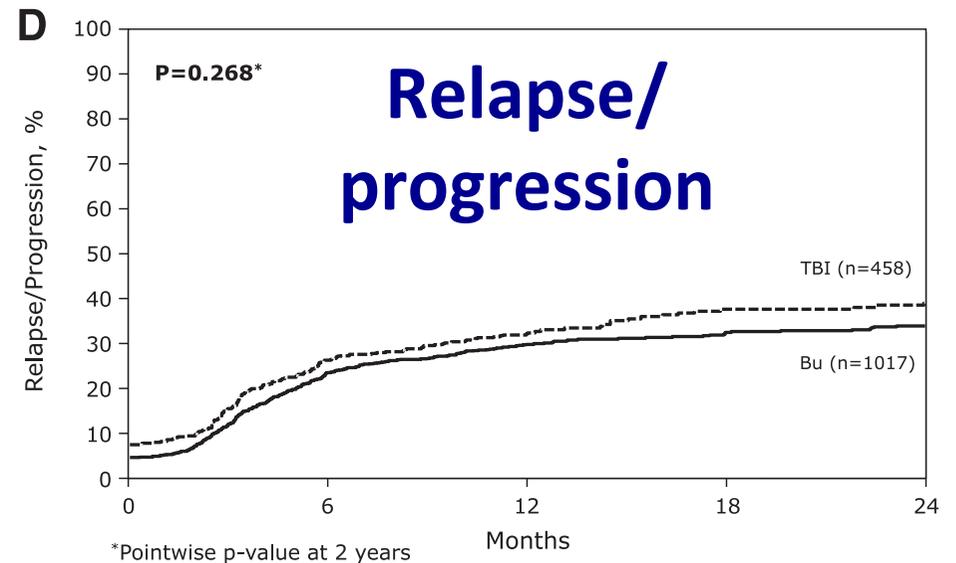
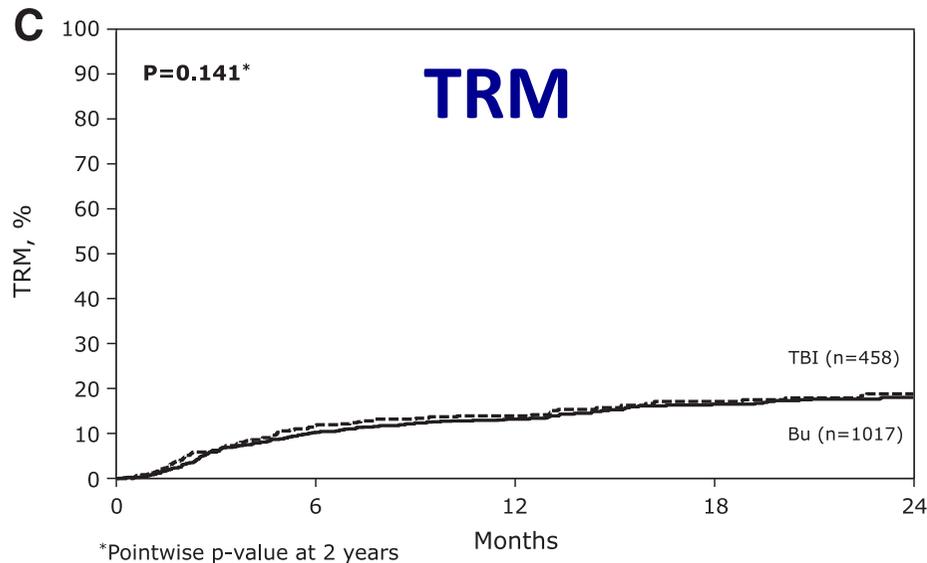
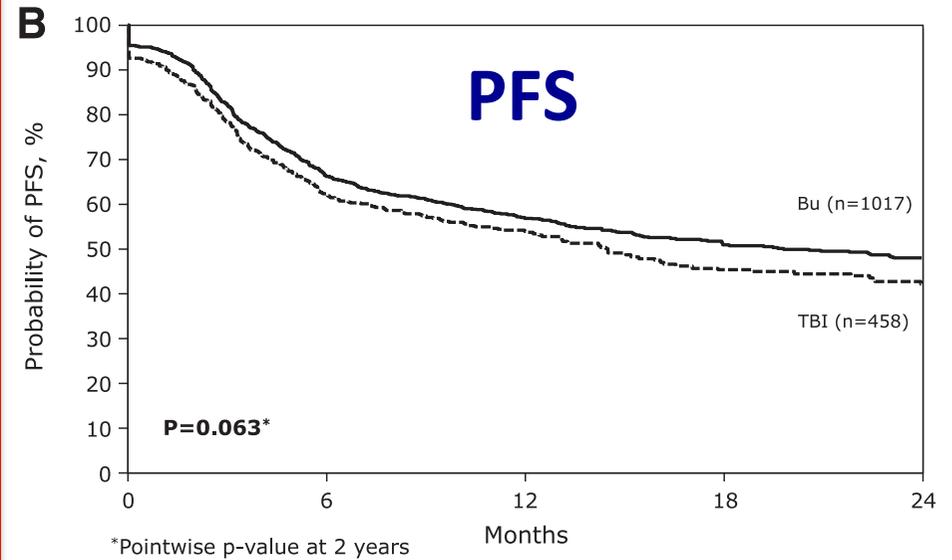
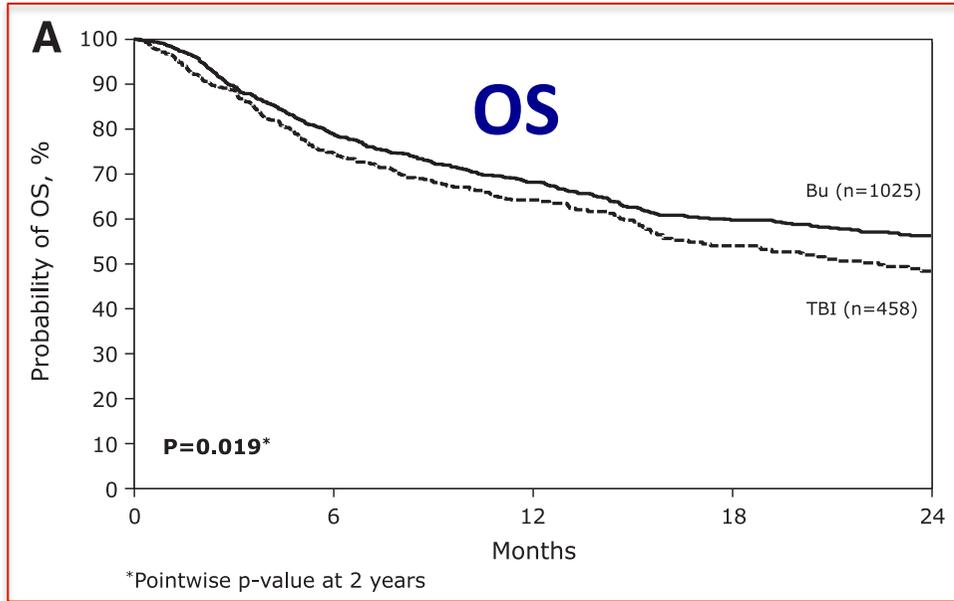
治療抵抗性・難治性AML

初発AML



ivBu-based MAC vs. TBI-based MAC

Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)



経口 or 静注 Bu/CY vs. TBI/CY

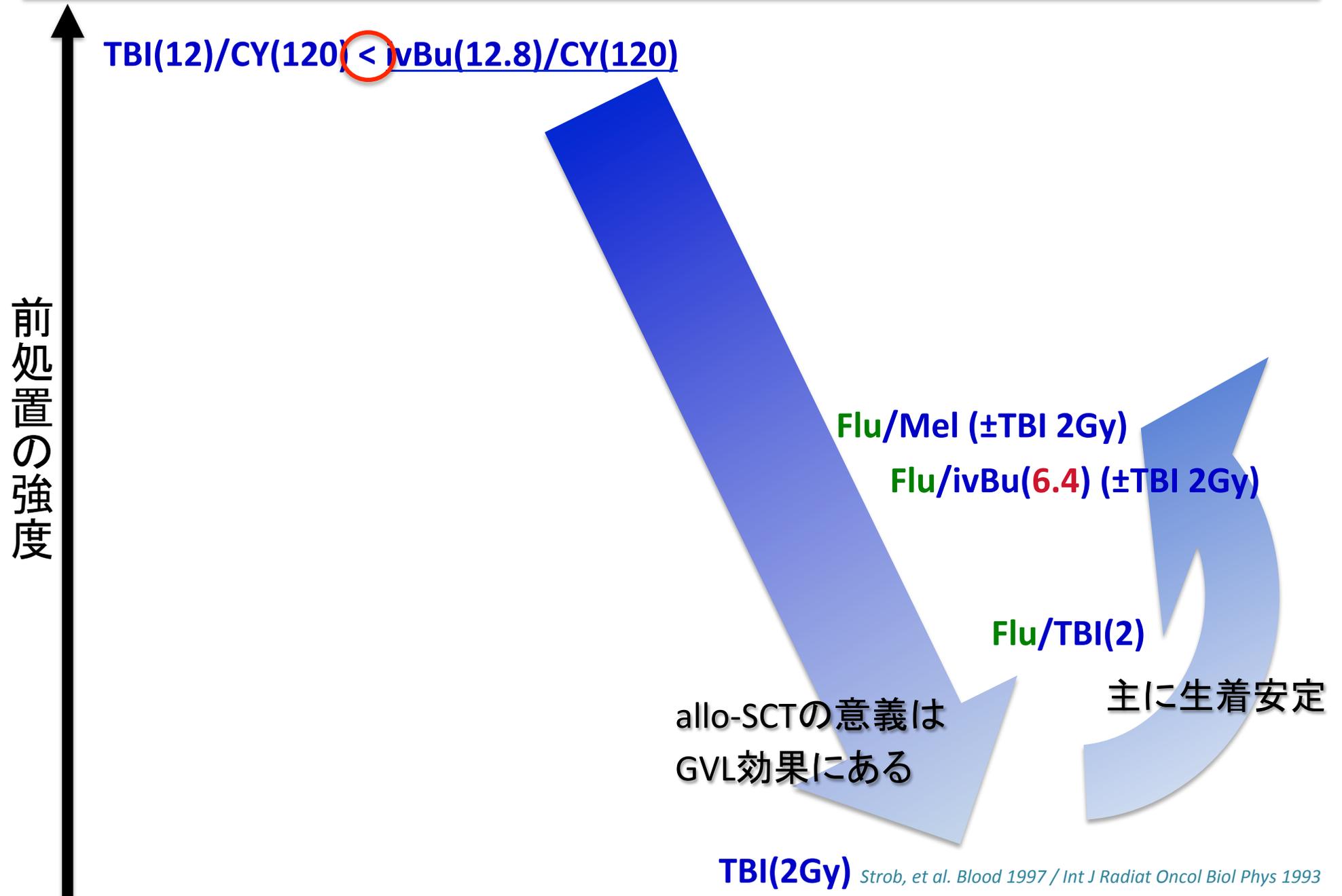
Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)

AML in CR (n = 1230)

	経口BuCy vs Cy/TBI RR (95% CI)	静注BuCy vs Cy/TBI RR (95% CI)	Oral BuCy vs IV BuCy RR (95% CI)	Overall P value
急性GVHD III-IV	0.72 (0.53-0.98)	0.72 (0.51-1.02)	1.00 (0.67-1.49)	0.048
慢性GVHD	1.01 (0.73-1.39)	1.13 (0.87-1.47)	0.89 (0.58-1.37)	0.65
非再発死亡率	0.72 (0.52-1.01)	0.58 (0.39-0.86)	1.24 (0.79-1.95)	0.011
再発 (1年以内)	0.81 (0.59-1.11)	1.06 (0.76-1.49)	0.76 (0.52-1.12)	0.31
再発 (1年以降)§	1.22 (0.78-1.90)	0.24 (0.084-0.66)	5.19 (1.85-14.57)	0.0074
無白血病生存率	0.87 (0.72-1.06)	0.70 (0.55-0.88)	1.25 (0.96-1.62)	0.0096
全生存率	0.78 (0.60-1.01)	0.68 (0.52-0.88)	1.15 (0.85-1.56)	0.0084

静注BuはTBIに比べ、全生存率、再発率、無白血病生存率、非再発死亡率を有意に改善したが、経口Buではこうした改善は得られず。

静注Buを用いた至適前処置の開発



高齢者MDS/AML-MDSに対するallo-SCT

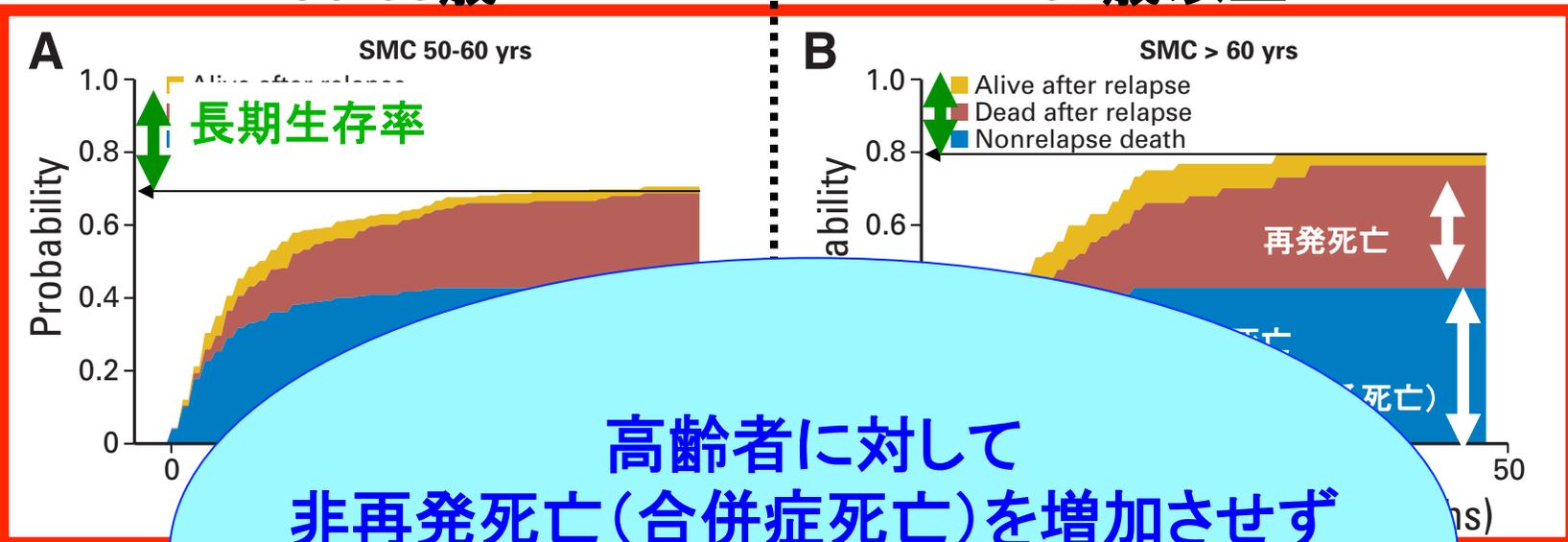
「allo-SCTの意義はGVL効果にある」→ 疑問

Lim Z. J Clin Oncol 2010

50-60歳

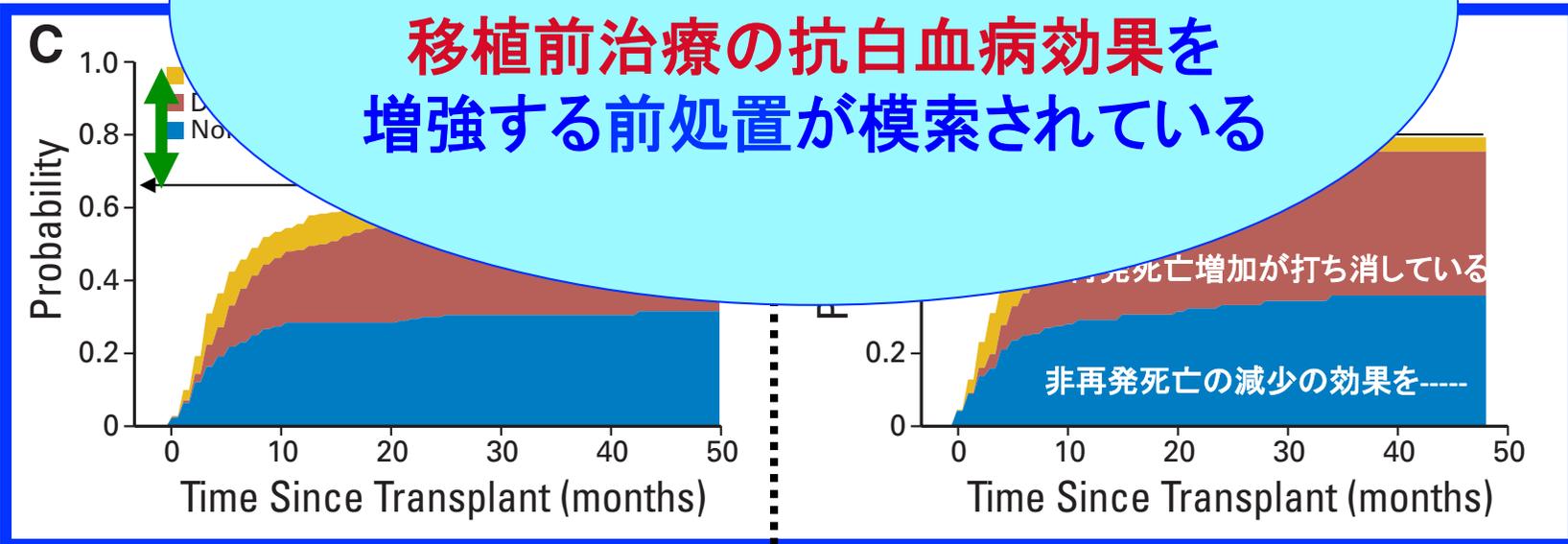
61歳以上

骨髓破壊的前処置

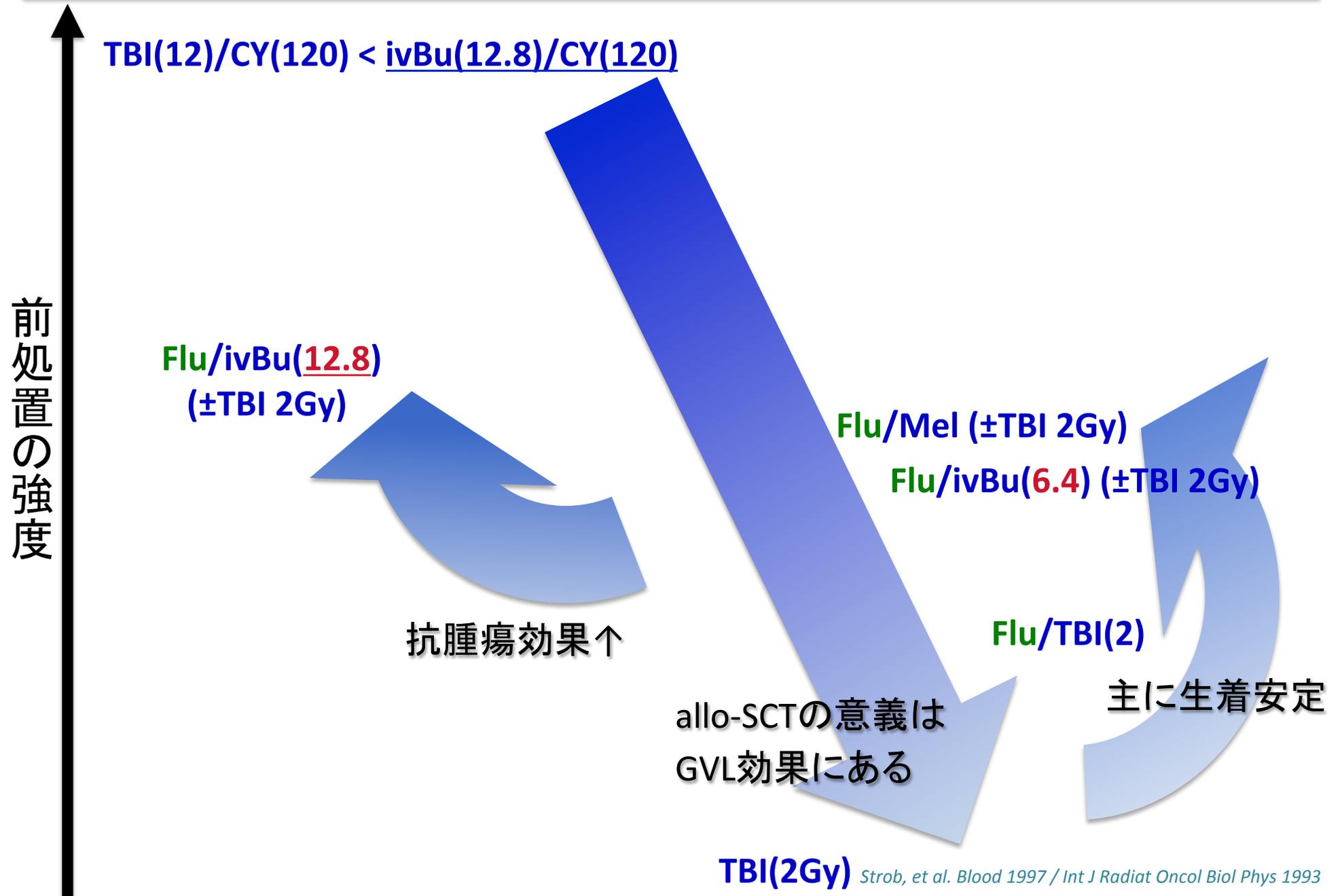


高齢者に対して
 非再発死亡(合併症死亡)を増加させず
 移植前治療の抗白血病効果を
 増強する前処置が模索されている

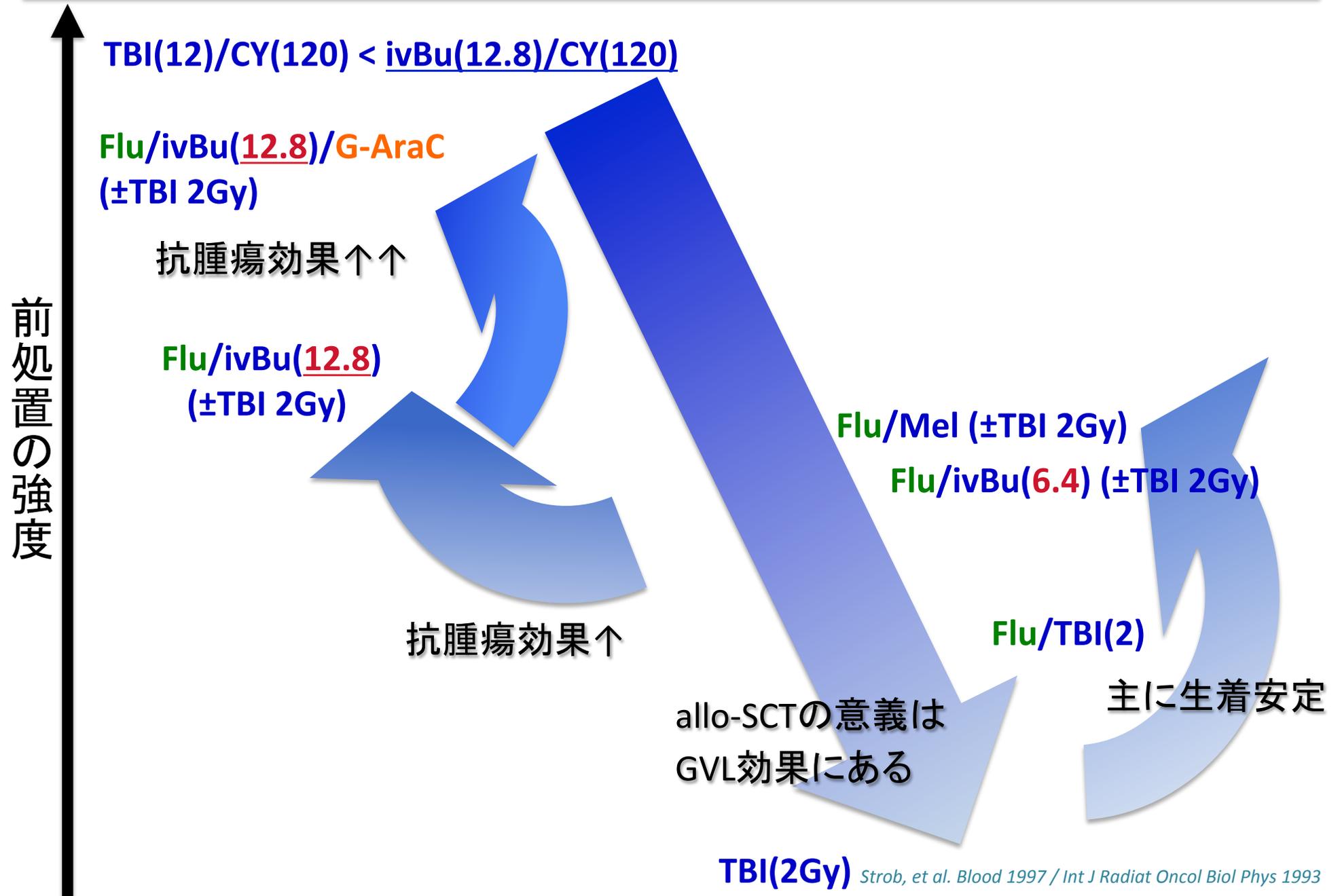
減量前処置



静注Buを用いた至適前処置の開発



静注Buを用いた至適前処置の開発



JSCT-Flu/Bu 13

Flu/ivBu(12.8mg/kg) + G-CSF-combined AraC

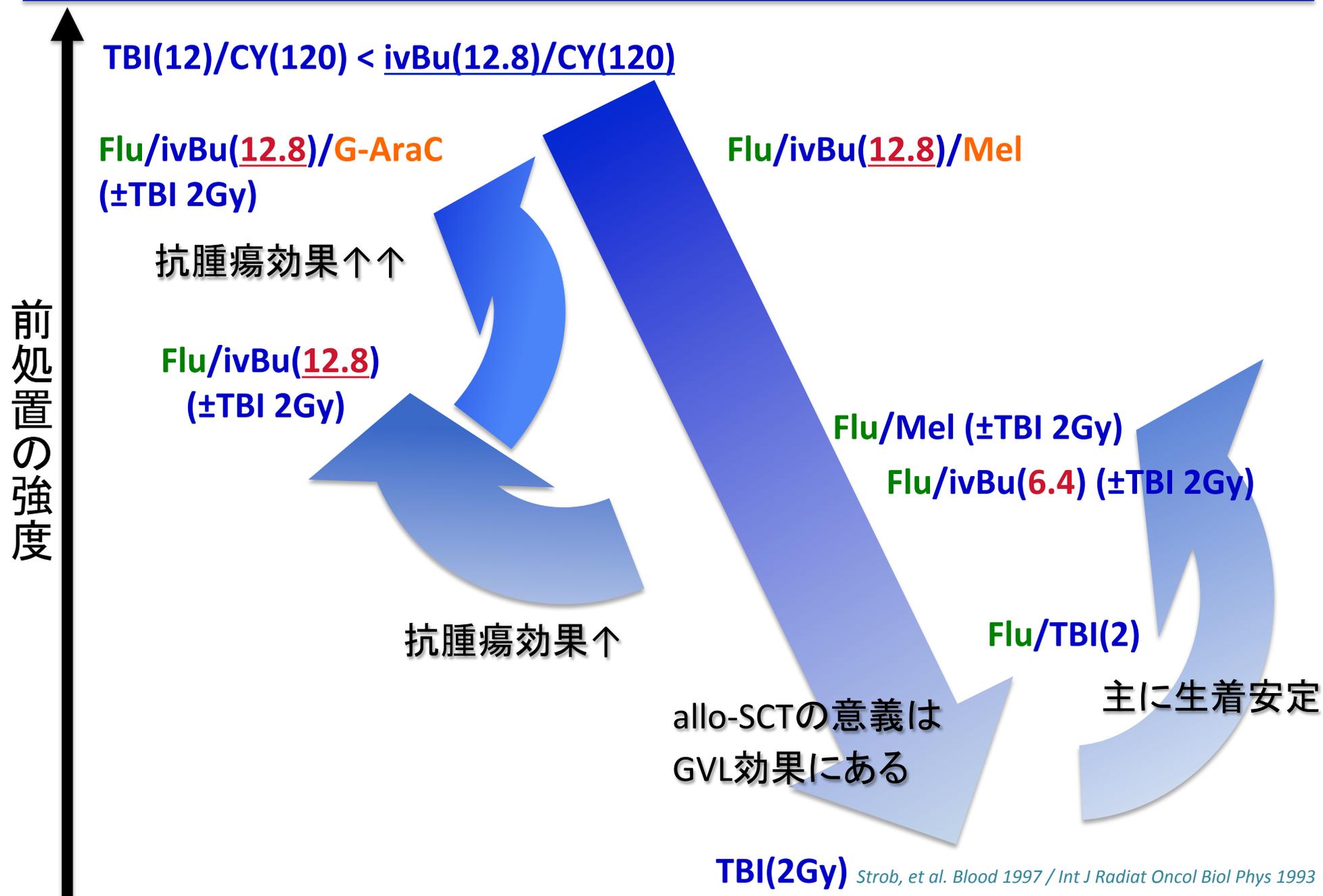
55～70歳, PS 0～2, AML or high risk MDS

G-CSF-combined AraC

		-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	
G-CSF	200 μ g/sqm div	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
AraC	100mg/sqm cont. div		↓	↓	↓	↓					
	2g/sqm 2hr div							↓↓	↓↓		
Fludarabine	30mg/sqm		↓	↓	↓	↓	↓	↓			
iv Busulfan	3.2mg/kg		↓	↓	↓	↓					
TBI 0 -4 Gy		←	この期間いずれの日に						→		
移植										↓	

主要評価項目: 1年時点での無イベント生存割合

静注Buを用いた至適前処置の開発



TBI(全身放射線照射)を用いない臍帯血移植 前処置

		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Flu	25-30mg/sqm	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
ivBu	3.2mg /kg	↓	↓	↓	↓				
MEL	40mg /sqm					↓	↓		

Tac + MMF 

⇒ 生着率 90.2%