急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫
Acute Lymphoblastic Leukemia/ lymphoblastic lymphoma （ALL/LBL）

Version 1.0

2015年6月10日
原三信病院　血液内科

青木　孝友 作成

急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫（ALL/LBL）

✓急性白血病のうち、腫瘍細胞が前駆リンパ球細胞を起源とするものを急性リンパ性白血病(ALL)という。

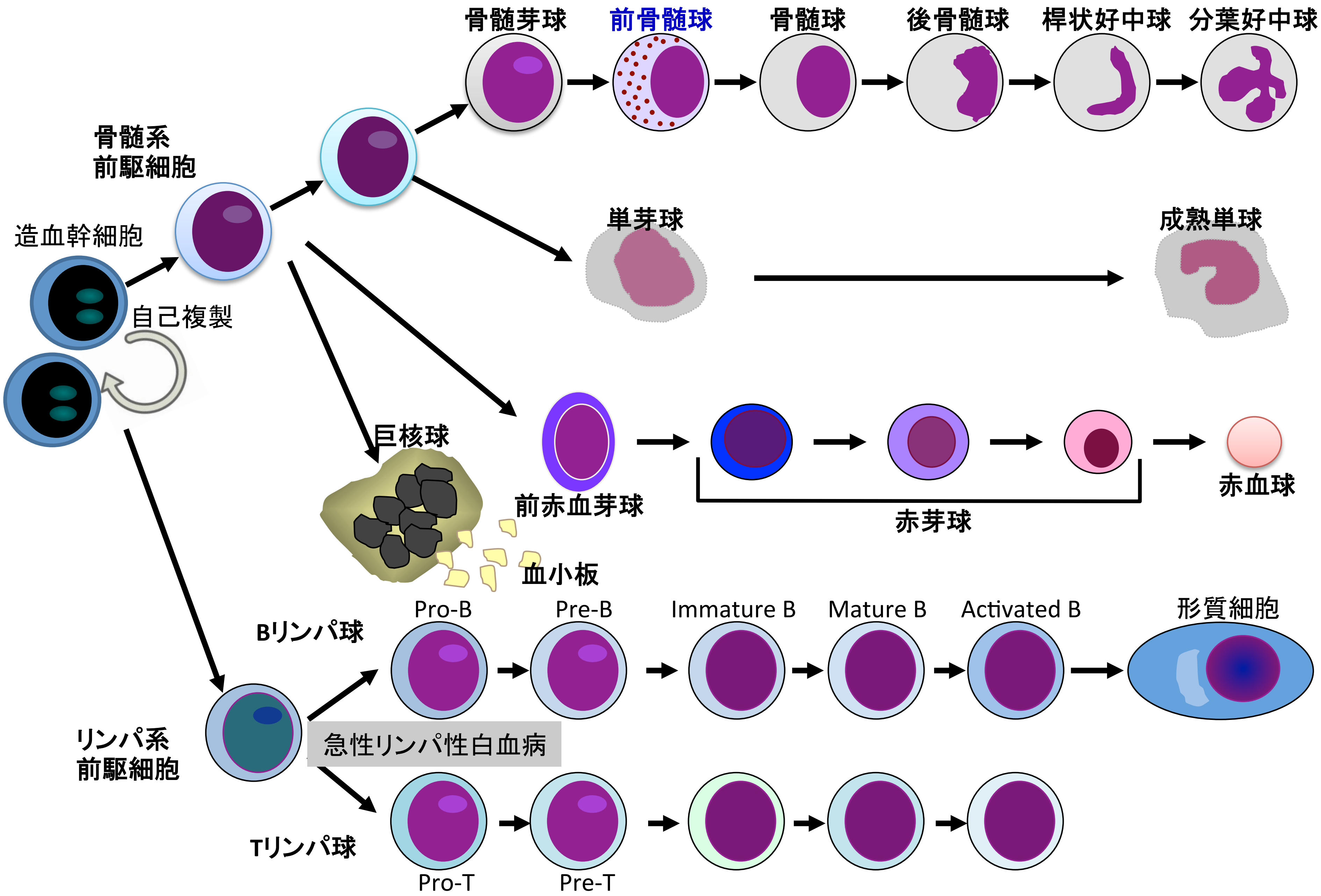
✓ALLは1976年に提唱されたFAB(French-American-British)分類では、芽球の形態からL1, L2, L3に分類された。

✓WHO分類第3版では、ALLはリンパ系腫瘍の中で最も未熟な段階での腫瘍であり,REAL分類でのLBLと同じ分化段階の細胞由来の腫瘍として、リンパ芽球性白血病/リンパ腫として扱われた。

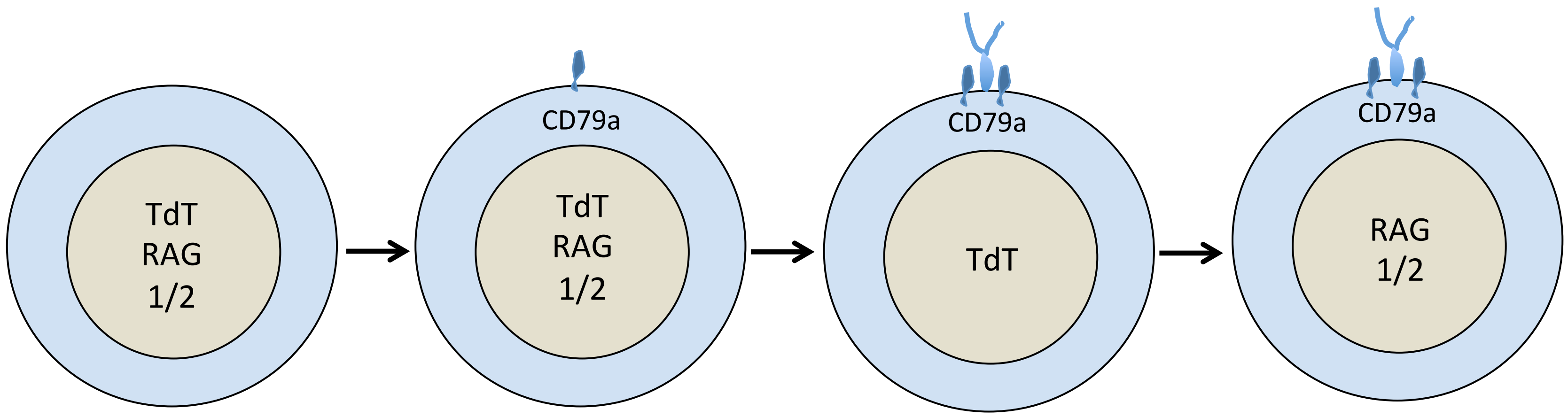
✓WHO第4版(2008)では、B-ALL/LBLにのみ、染色体や遺伝子異常に基づいた分類が導入

ALLは腫瘍細胞が骨髄や末梢血を主体とし、LBLはリンパ節や節外に腫瘤を形成し、骨髄中の芽球が25%未満の場合をいうことが多い。

骨髄における正常造血

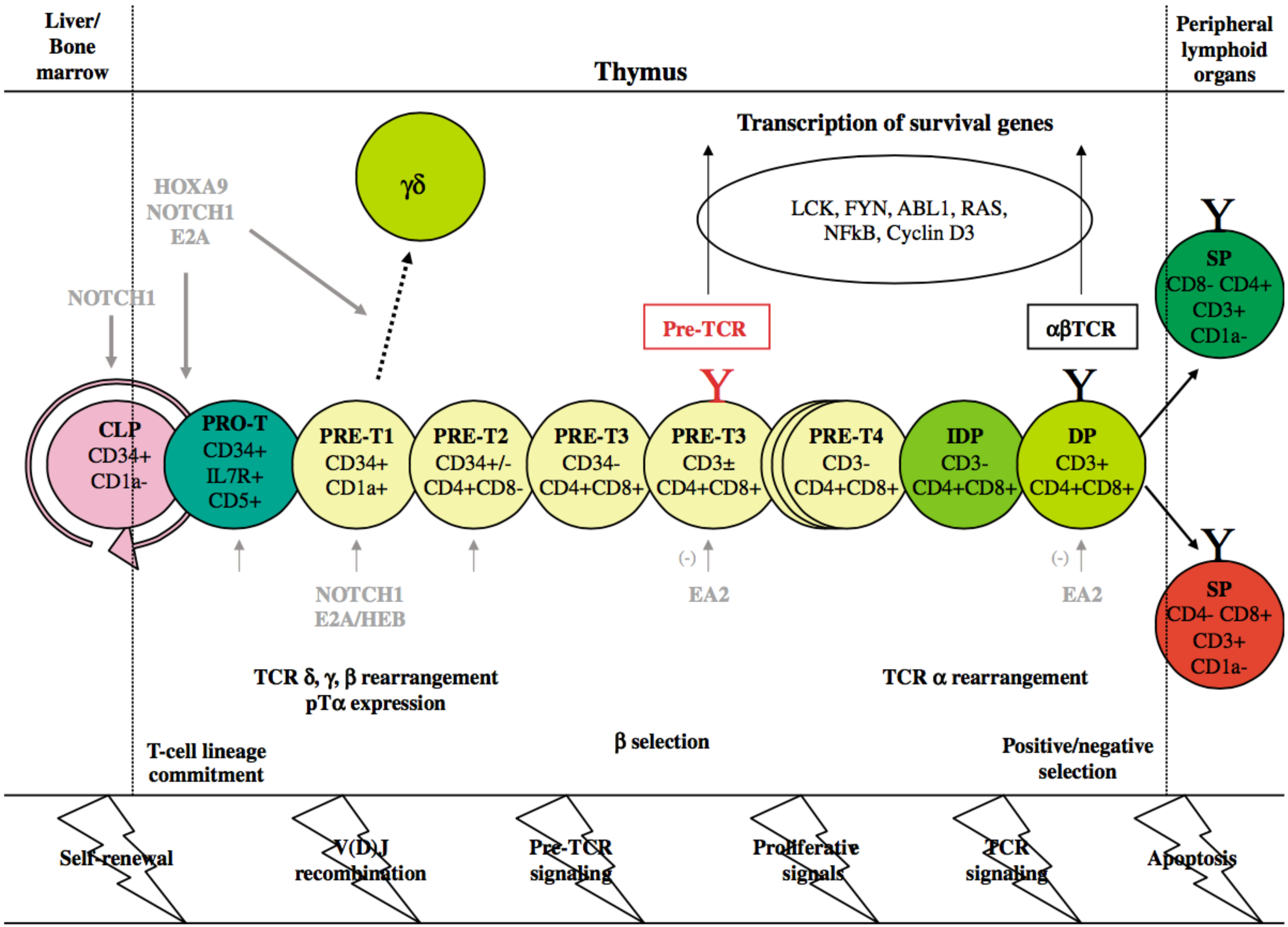

骨髄芽球
前骨髄球
骨髄球
後骨髄球
桿状好中球
分葉好中球
骨髄系
前駆細胞
造血幹細胞
自己複製
単芽球
成熟単球
巨核球
前赤血芽球
赤芽球
赤血球
血小板
Bリンパ球
Pro-B
Pre-B
Immature B
Mature B
Activated B
形質細胞
リンパ系
前駆細胞
急性リンパ性白血病
Tリンパ球
Pro-T
Pre-T

B細胞の分化とマーカー、遺伝子再構成



	common lymphoid progenitor	pro-B-cell	pre-B-cell	immature B cell
	CD34+ CD127+ CD10+	CD34+ CD127+ CD10+ CD19+ CD24+	CD10+ CD19+ CD24+ CD20dim preBCR	CD19+ CD24+ CD20+ IgM
IgH gene rearrangement	*germline*	*DJ*	*VDJ*	*VDJ*
IgL gene rearrangement	*germline*	*germline*	*germline*	*VJ*

T細胞の分化とマーカー、遺伝子再構成



Leukemia (2006) 20, 1496–1510

ALL/LBLのWHO分類第4版（2008）

- **B lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified**

- **B lymphoblastic leukemia/lymphoma, with recurrent genetic abnormalities**

  B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1
  B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23);MLL rearranged
  B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;22);TEL-AML1(ETV6-RUNX1)
  B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
  B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
  B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32):IL3-IGH
  B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);E2A-PBX1

- **T lymphoblastic leukemia/lymphoma**

予後因子

	Kantarjian 2004	Hoelzer 1988	Rowe 2005 Lazarus 2006
年齢（歳）	>60	>35	>35
白血球数（×10＊9/L）	>5	B-ALL; >30 T-ALL; >100	B-ALL; >30 T-ALL; >100
CRまでの期間	> 1コース	> 4週	−
免疫表現型	B	pro-B,pro-T, pre-T, mature-T	T
染色体	t(9;22)	−	t(9;22)
遺伝子	BCR-ABL1	BCR-ABL1 ALL1-AF4	NA
CNS浸潤	Yes	NA	Yes
MRD	NA	残存	NA
NA: not available			

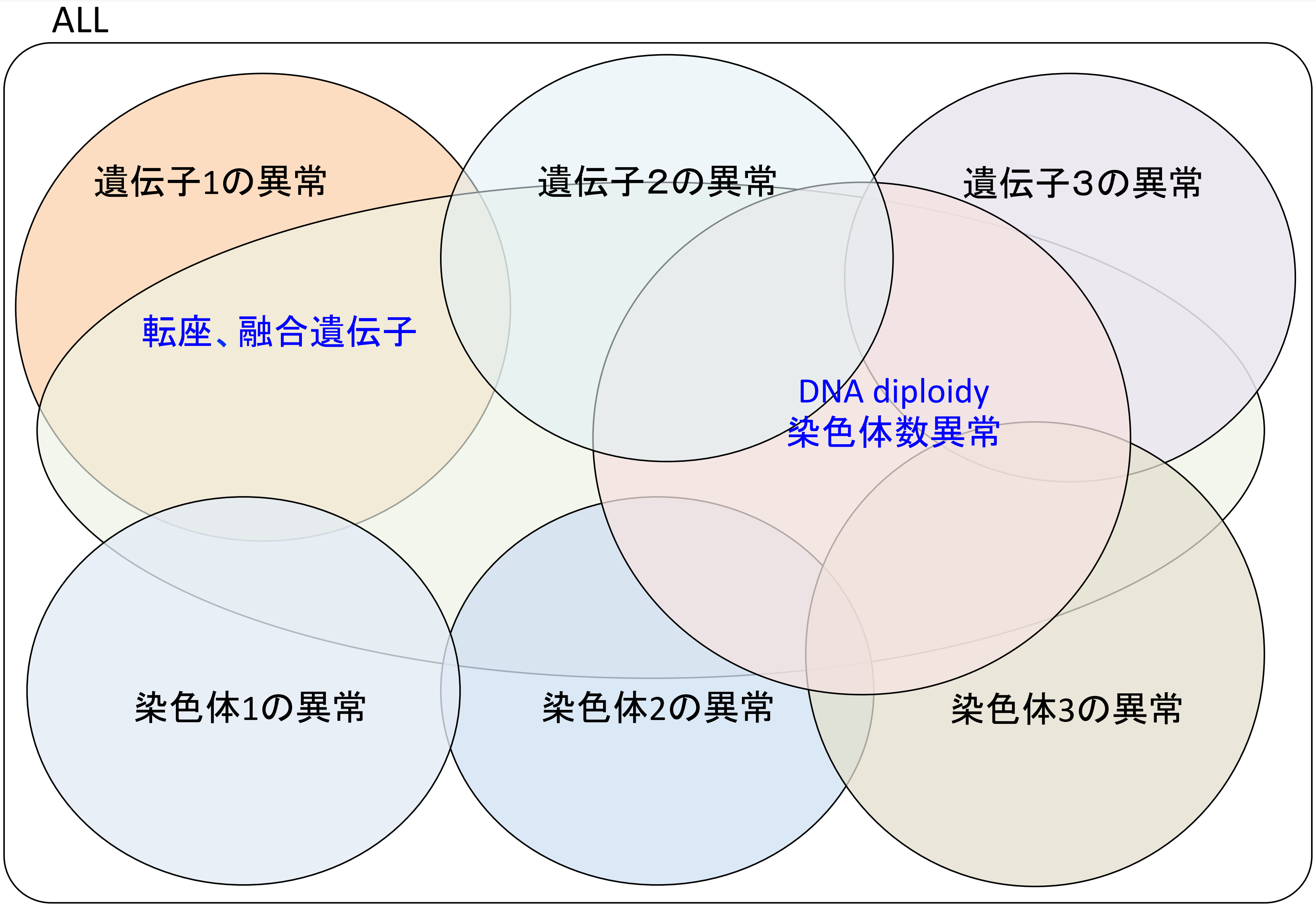
染色体異常

t(9;22)(q24;q11;2)/*BCR-ABL1* t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AF4(MLL関連)* t(8;14)(q24;q32) hyperdiploidy(42-45) 複雑核型	予後不良
t(1;19)(q21;p13.3)	議論の余地
hyperdiploidy(50以上) t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1* 9q欠失	予後良好

遺伝子異常

BAALC 遺伝子高発現 IKAROS遺伝子欠失	予後不良
CRLF2遺伝子高発現 CREBBP JAK1/2 遺伝子変異	不明
NOTCH1活性型変異（T-ALL）	良好、不良の両方あり

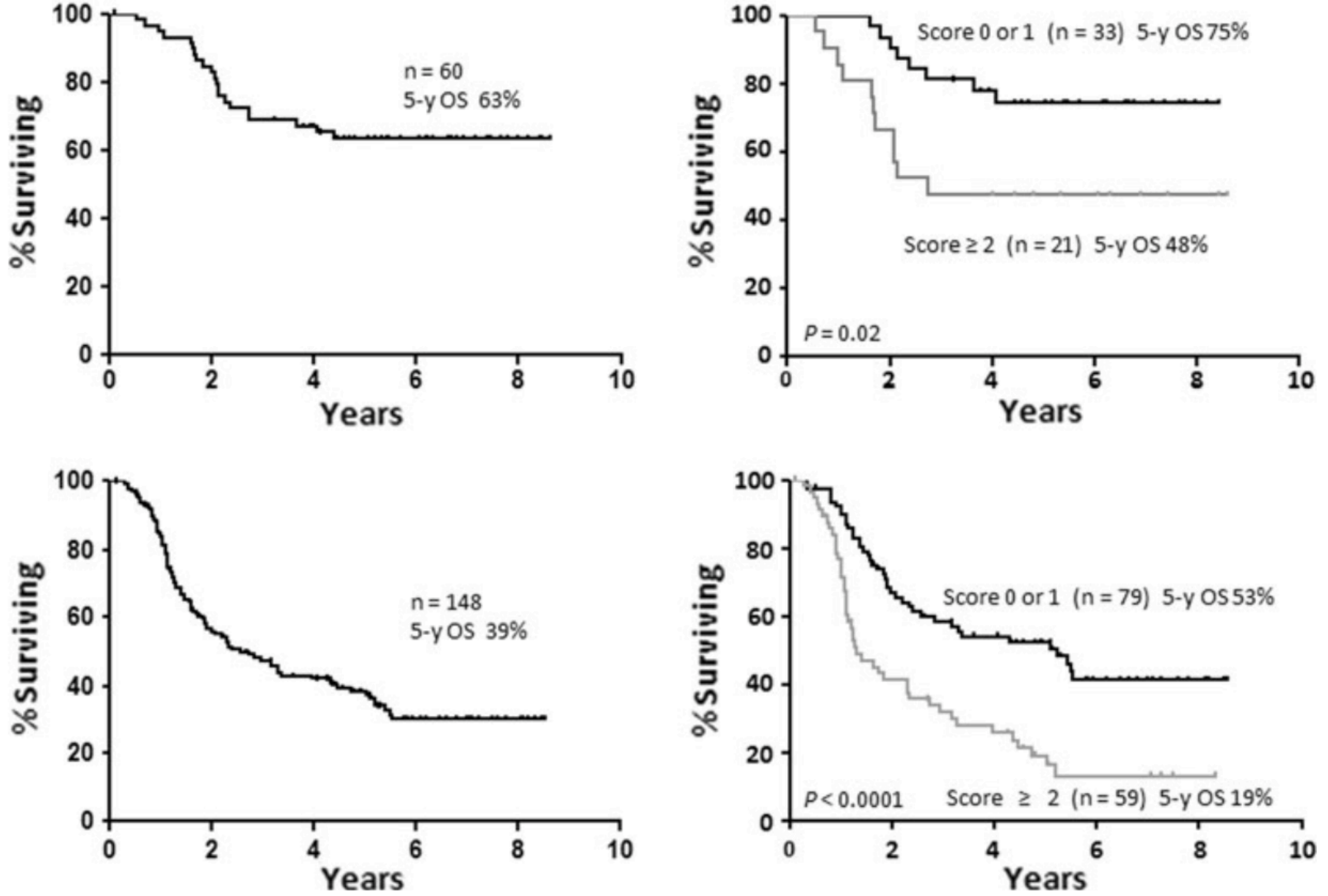
予後因子


ALL
遺伝子1の異常
遺伝子2の異常
遺伝子3の異常
転座、融合遺伝子
DNA diploidy
染色体数異常
染色体1の異常
染色体2の異常
染色体3の異常

予後因子と生存率

移植群

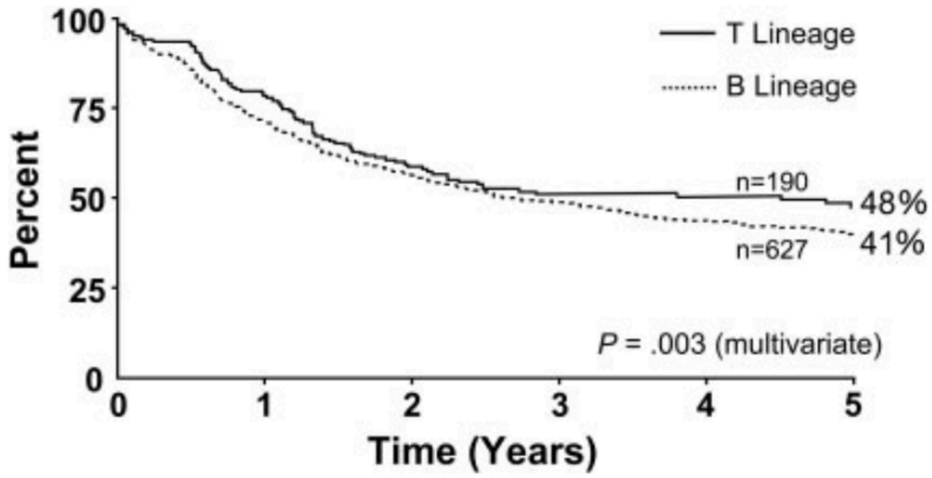
非移植群



Score 1 → 年齢＞35、PS 2 or 3、WBC>30×10^9/L、染色体異常
Score 2 → 高リスクの染色体異常

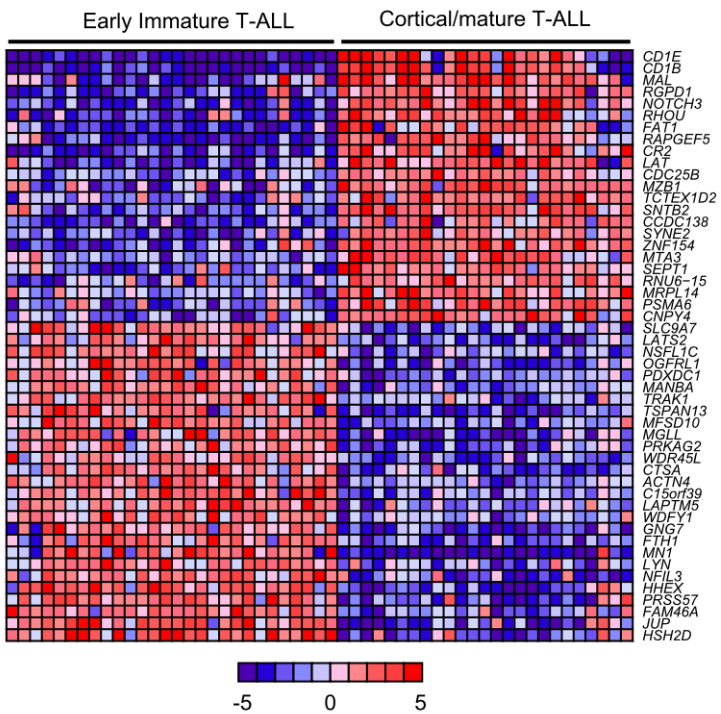
Int J Hematol (2010) 92:490–502

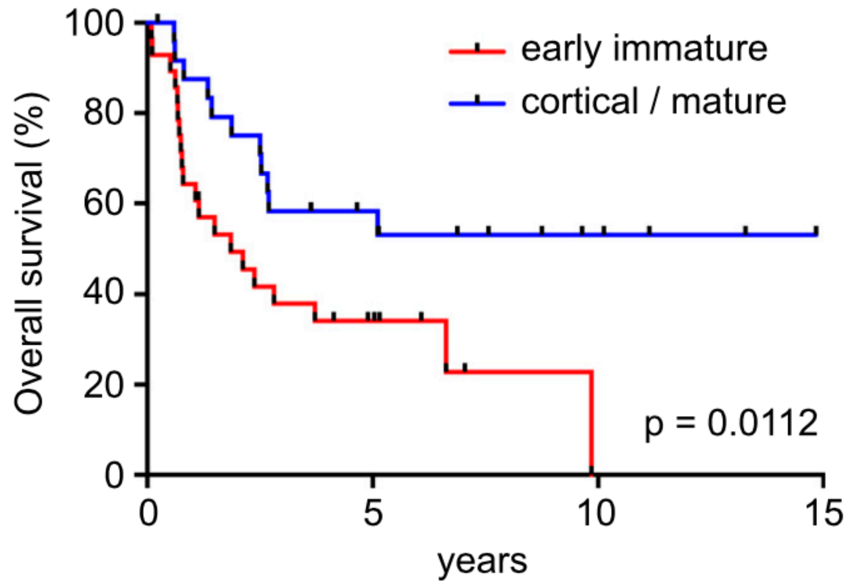
B-ALLとT-ALLの比較



T-ALLはB-ALLと比較しても
予後不良ではない。

Blood 2005, 106,12





Blood 2013, 122,1

治療の考え方

<u>体内の白血病細胞をゼロにする</u>
= Total cell kill

化学療法
（抗がん剤治療）

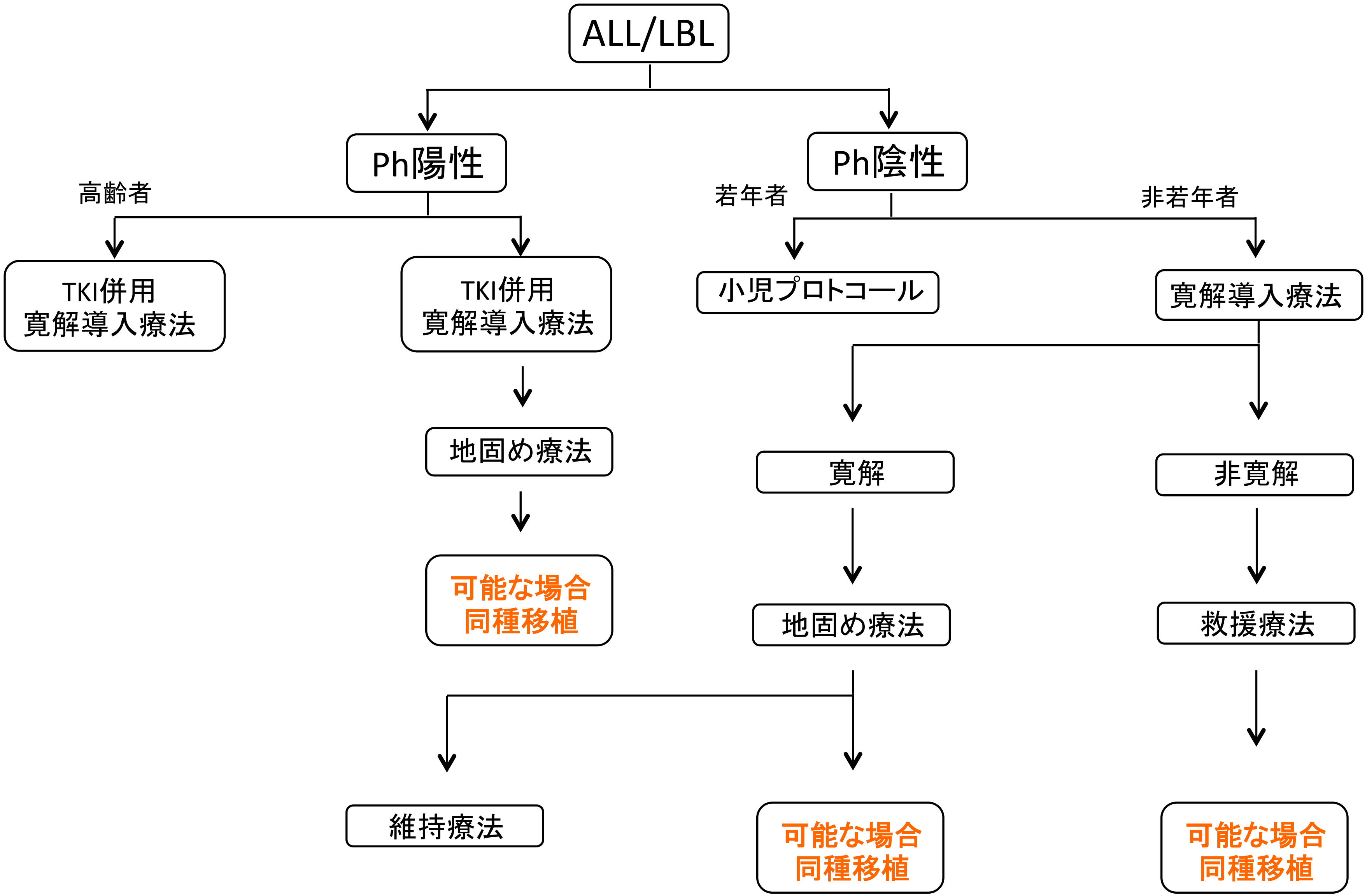
造血幹細胞移植

その他
(放射線治療など)

支持療法

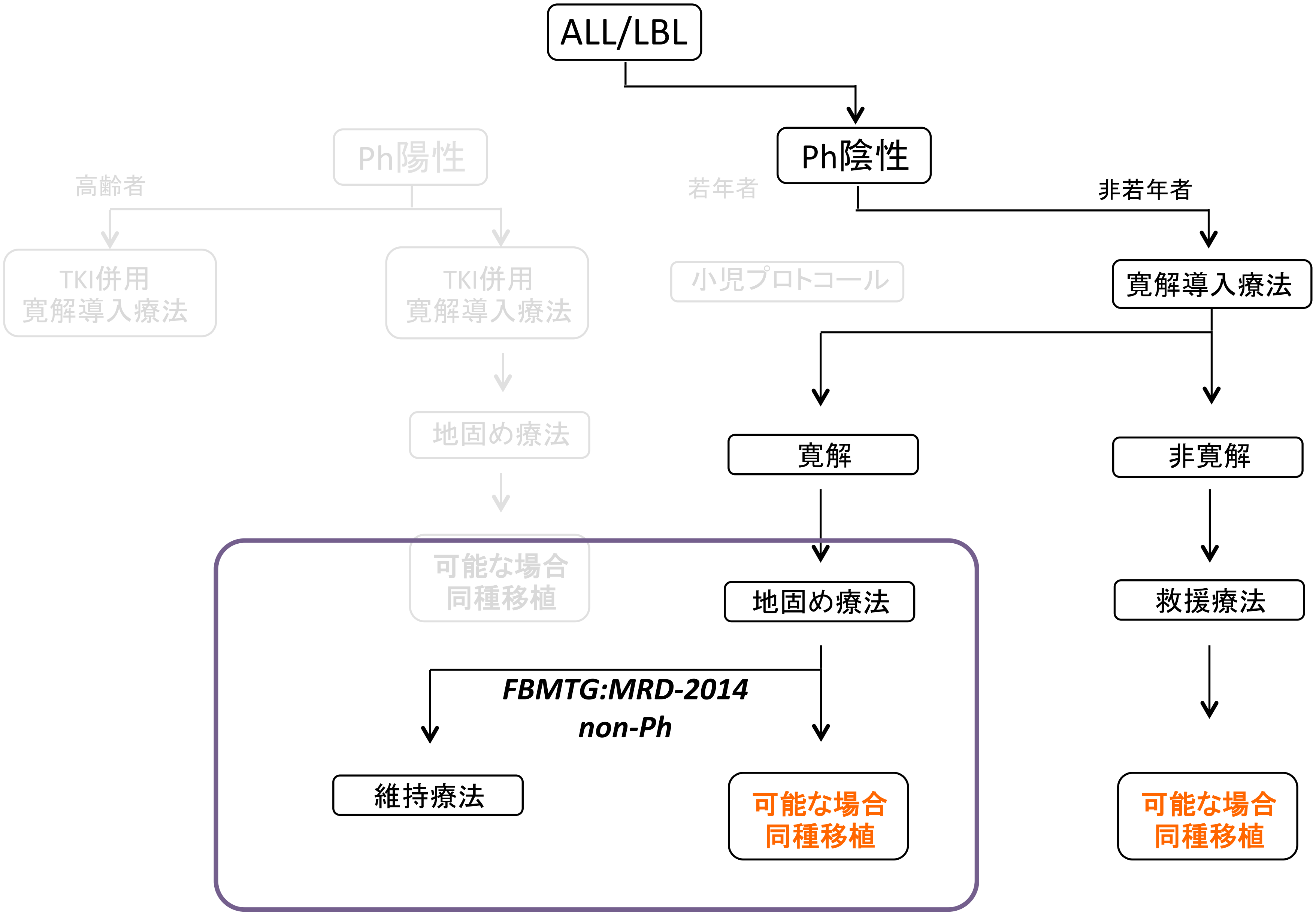
感染症対策，出血対策，貧血対策，消化器症状対策 etc

アルゴリズム



ALL/LBL
Ph陽性
Ph陰性
高齢者
TKI併用
寛解導入療法
TKI併用
寛解導入療法
地固め療法
可能な場合
同種移植
若年者
非若年者
小児プロトコール
寛解導入療法
寛解
非寛解
地固め療法
救援療法
維持療法
可能な場合
同種移植
可能な場合
同種移植

アルゴリズム



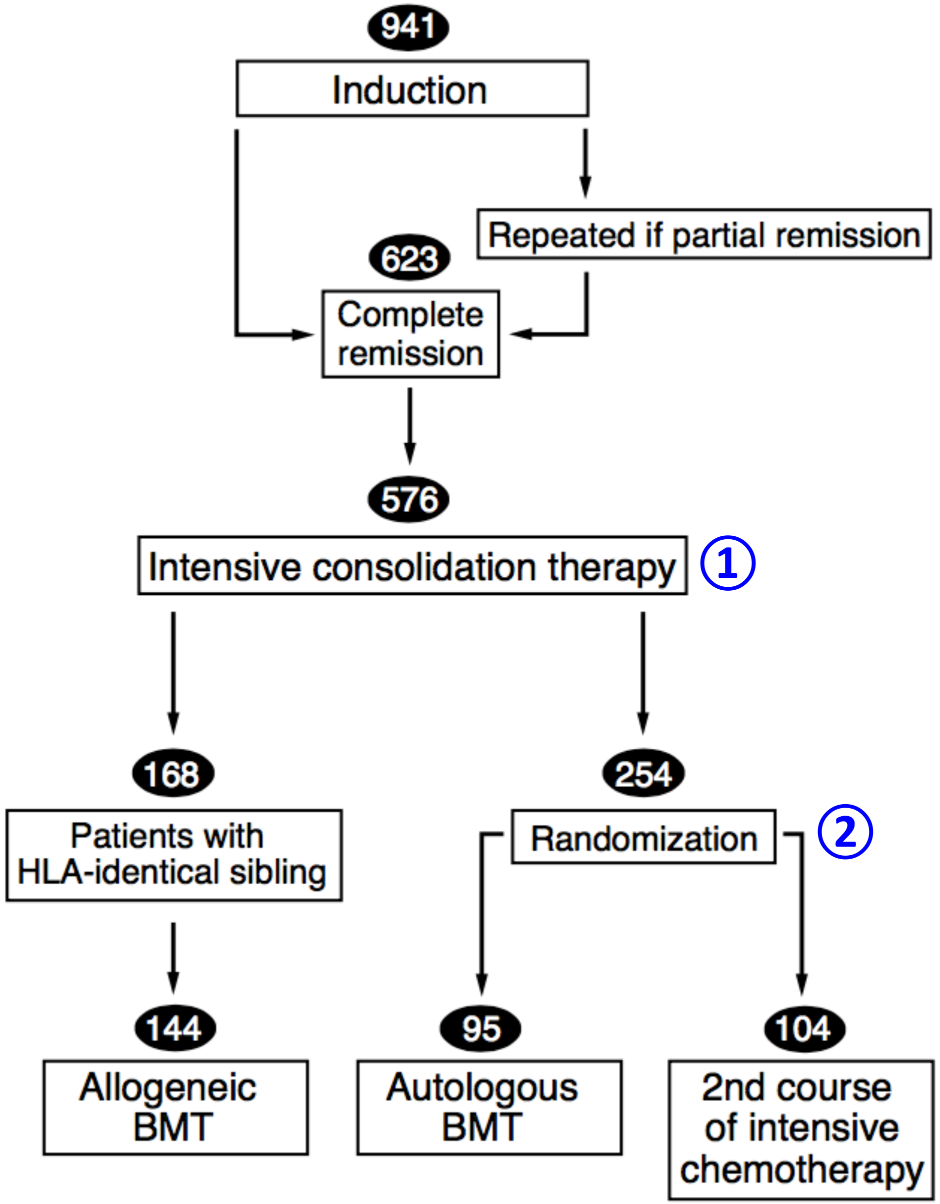
ALL/LBL
Ph陽性
高齢者
TKI併用
寛解導入療法
TKI併用
寛解導入療法
地固め療法
可能な場合
同種移植
Ph陰性
若年者
小児プロトコール
非若年者
寛解導入療法
寛解
非寛解
地固め療法
救援療法
FBMTG:MRD-2014
non-Ph
維持療法
可能な場合
同種移植
可能な場合
同種移植

各国の臨床研究グループの治療成績

Study	年	患者数	年齢		CR		DFS	OS
			中央値	範囲	No	%		
CALGB 9111	1988	198	35	16–83	167	85	46%, 3 years	50%, 3years
SWOG 8417/8419	2001	353	32	15–84	218	62	25–32%, 5 years	25%, 8 years
NILG 08/96	2001	121	35	16–74	102	84	48%, 3 years	49%, 3 years
JALSG 93	2002	263	31	15–59	205	78	30%, 6 years	30%, 6 years
Sweden	2002	153	42	16–82	131	86	30%, 5 years	28%, 5 years
GIMEMA 02/88	2002	767	28	12–60	627	82	33%, 5 years	27%, 9 years
MDACC	2004	288	40	15–92	269	92	38%, 5 years	38%, 5 years
EORTC ALL3	2004	340	33	14–79	253	74	36%, 6 years	36%, 6 years
LALA94	2004	922	33	15–55	771	84	30%, 5 years	36%, 5years
GOELAL 02	2004	198	33	15–59	170	86	NA	41%, 6 years
PETHEMA ALL-93	2005	222	27	15–50	183	82	35%, 5 years	34%, 5 years
GMALL 07	2007	713	34	15–55	635	89	NA	54%, 5 years
MRC UKALL Ⅻ/ECOG E2993	2008	1646(Ph−)	NA	15–64	1484	90	NA	39%, 5 years
HOVON	2009	433	NA	NA	288	66	NA	37%, 5years

CR率は90％を超えるレジメもあるが、DFSやOSはほとんどの場合50％以下となる。

移植適応の考え方



①genetic randomization

同種移植においては　HLA適合同胞ドナーがいる患者を同種移植に割り付ける。ドナーがいない患者を自家移植や化学療法に割り付ける。

・実際に割り付けられた治療がなされていないことがある。

・実際の移植の有無に関わらず割り付けられた群に沿った解析を主解析とする（ITT解析）

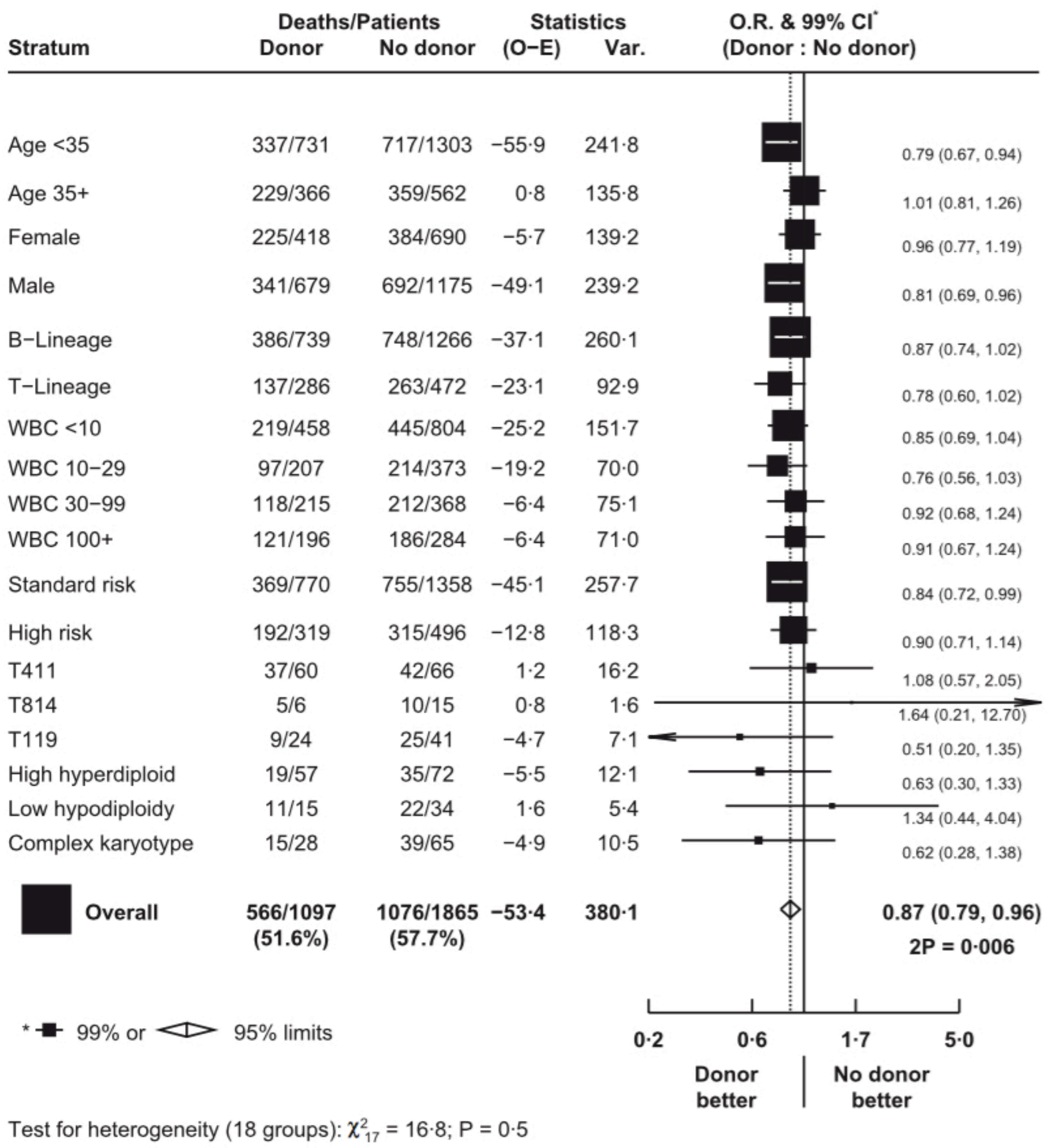
・ドナーの有無により年齢分布に差が出る可能性

・ドナーなし群で再発した場合で移植を行う場合、非血縁ドナー、HLA不適合、CBTを行うしかない。

~~HLA適合同胞がいる場合、移植をCR1ですべきか、待機的な移植とすべきか~~

②通常のrandomization

成人Ph陰性ALLの移植適応



Blood. 2013 Jan 10;121(2):339-50

→ 患者背景も加えた
meta-analysis
Ph陰性ALL 2962例

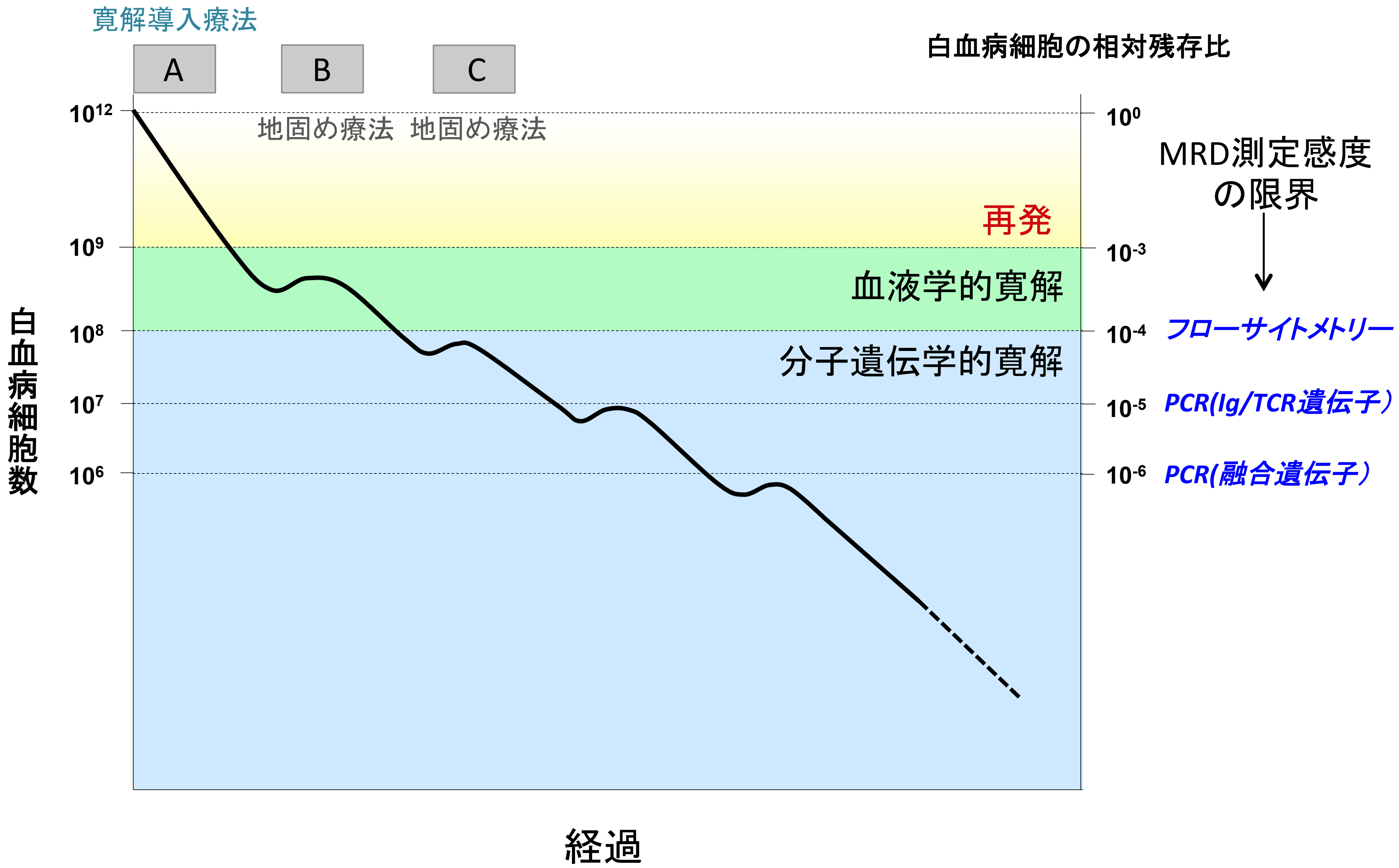
35歳未満はドナーあり群で有意
疾患リスクは両群に差はなし

CR1-ALL

HLA一致同胞がいる場合は積極的に同種移植を検討。非血縁でも8/8一致であれば同等の成績が期待できる。

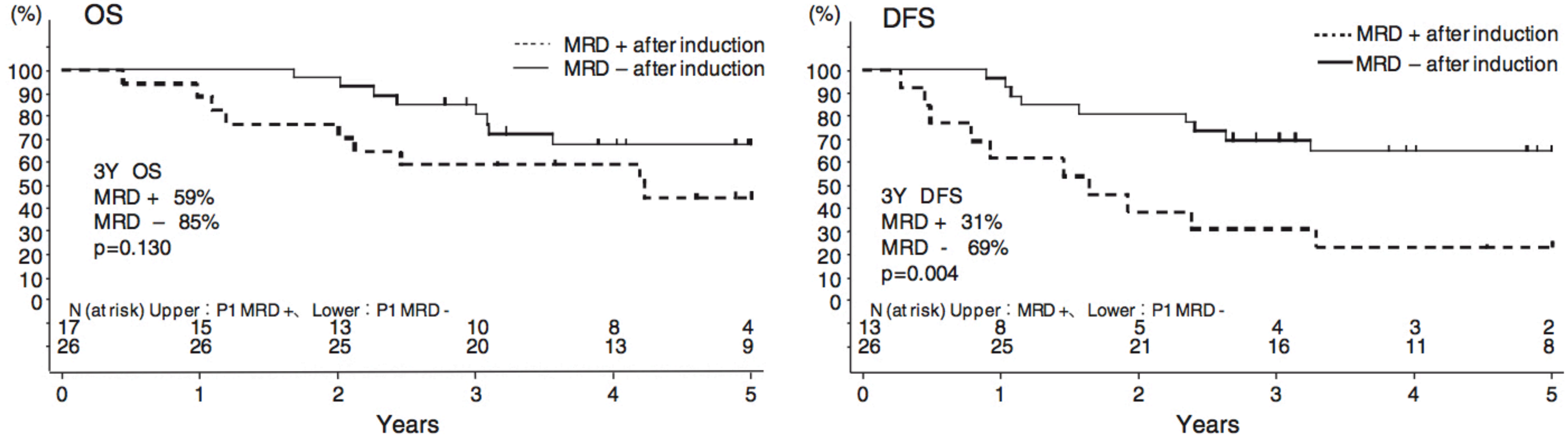
MRDモニタリングや小児のプロトコルの応用による化学療法の治療成績改善する可能性。

白血病に対する抗癌剤治療の概念



移植適応判断としてのMRD(minimal residual disease)

FBMTG MRD 2002 non-Ph ALL 59例



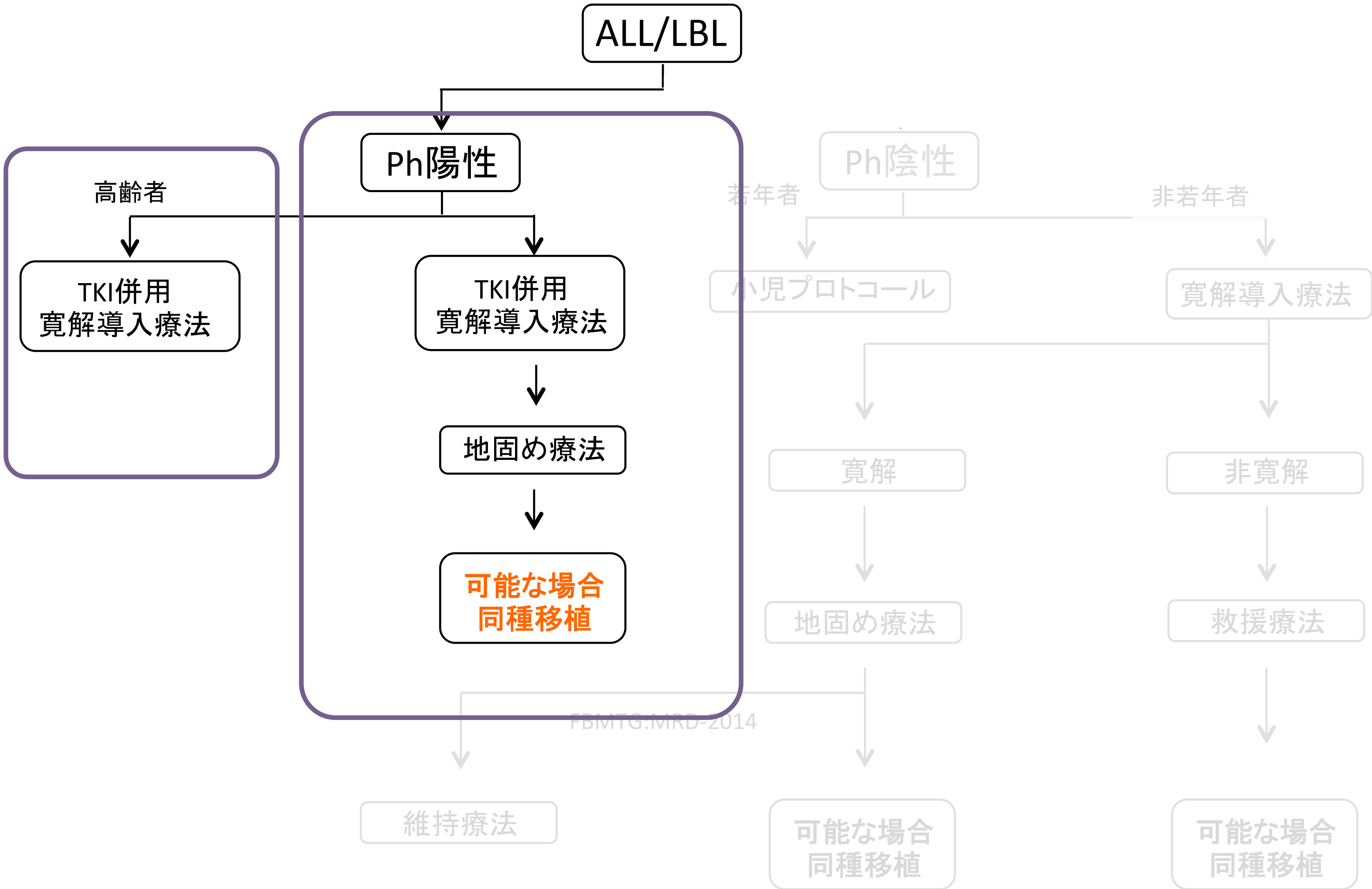
A
Cyclophosphamide
Daunorubicin
Vincristine
L-asparaginase
Prednisolone
→ B
Cytarabine
Mitixantrone
IT
→ C
Methotrexate
Vincristine
→ A
Cyclophosphamide
Daunorubicin
Vincristine
L-asparaginase
Prednisolone
→ B
Cytarabine
Mitixantrone
IT
→ C
Methotrexate
Vincristine
→

MRD測定 (after first A)

MRD測定 (after second A) → MRD陽性 → 同種移植

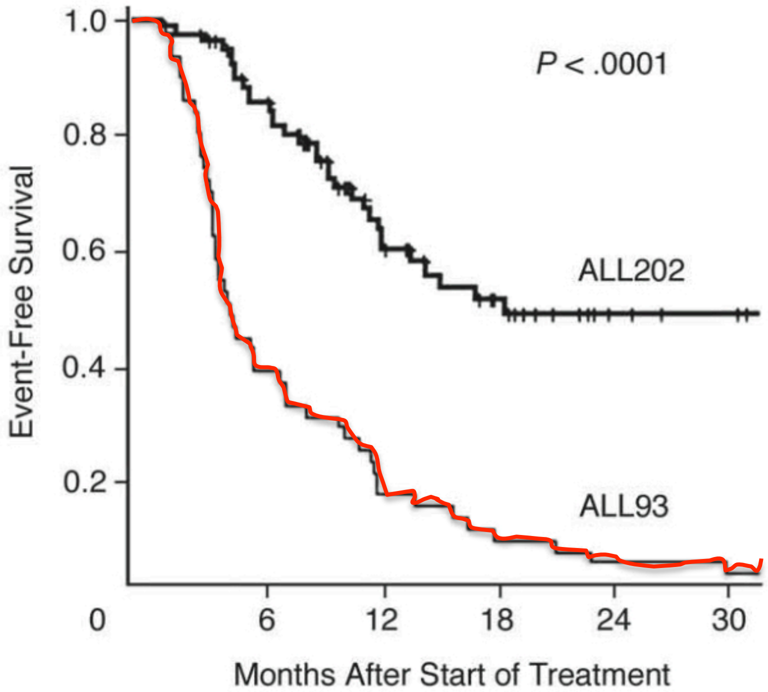
Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:14

アルゴリズム


ALL/LBL
Ph陽性
高齢者
TKI併用
寛解導入療法
TKI併用
寛解導入療法
地固め療法
可能な場合
同種移植
Ph陰性
若年者
非若年者
小児プロトコール
寛解導入療法
寛解
非寛解
地固め療法
救援療法
維持療法
可能な場合
同種移植
可能な場合
同種移植
FBMTG.MRD-2014

Ph+ALL

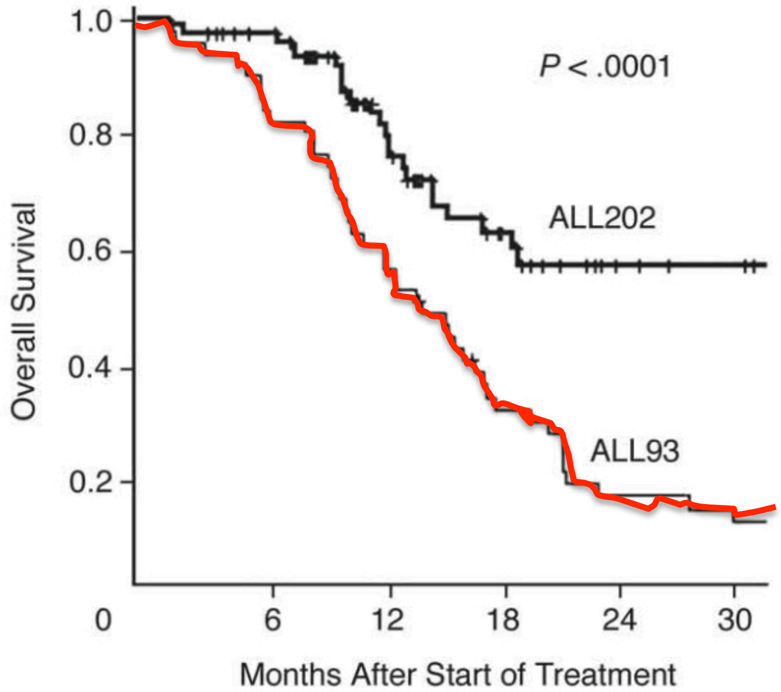
event-free survival



Patients at risk:

ALL202	80	62	32	21	9	7
ALL93	51	20	9	5	3	2

overall survival



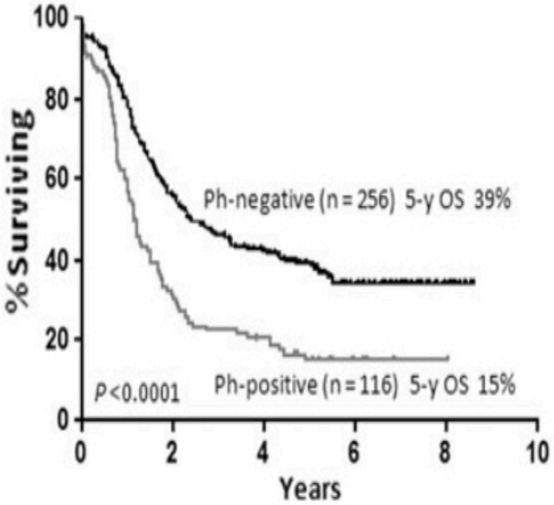
Patients at risk:

ALL202	80	71	40	23	9	7
ALL93	51	42	29	15	8	6

Ph-ALLの治療成績は著しく不良である

J Clin Oncol 24:460-466

Ph+ALL



Int J Hematol (2010) 92:490–502

TKI(チロシンキナーゼ阻害薬)

Imatinib, Nirotinib, Dasatinib

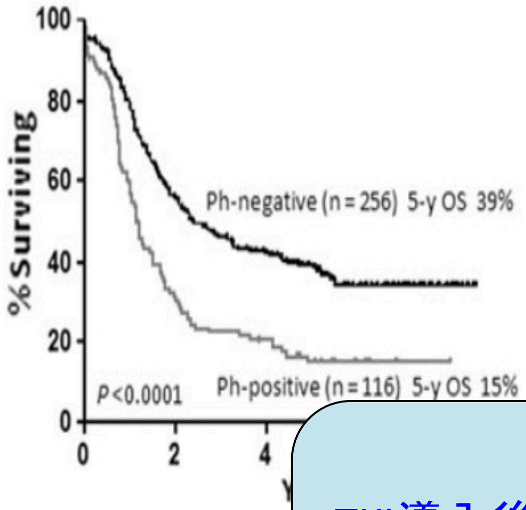
+

化学療法

	Study					
	MDACC n=20	Korea n=20	GMALL n=92	JALSG n=80	GRAALL n=45	NILG n=59
寛解導入療法	Hyper-CVAD	DNR,VCR, PSL,L-Asp	DEX,CPA, VCR,DNR, L-Asp,Ara-C, 6-MP	CPA,DNR, VCR,PSL	DNR,CPA, VCR,L-Asp, PSL,MIT, Ara-C,DEX	VCR,IDR, Ara-C,PSL
Imatinib（mg/day）	600	600	400	600	600	600
CR割合 (%)	93	95	95	96	96	92
HSCT 施行割合 (%)	50	75	77	71	48	72
寛解導入療法中の死亡率(%)	NA	5	7	2.5	5	4
CR中の死亡率(%)	16	10	5	27	11	22
OS (%)	75(20ヶ月)	60(2.5年)	36-43(2年)	76(1年)	65(1.5年)	38(5年)
PCR陰性化 (%)	59	72	52	71	38	40

Blood. 2007 ; 109 (4) : 1408-13
Blood. 2006 ; 108 (5) : 1469-77
Haematologica. 2010 ; 95 (1) : 87-95
J Clin Oncol. 2006 ; 24 (3) : 460-6
Leukemia. 2005 ; 19 (9) : 1509-16
Blood. 2004 ; 103 (12) : 4396-407
J Clin Oncol. 2010 ; 28 (22) : 3644-52

Ph+ALL



TKI(チロシンキナーゼ阻害薬)
Imatinib, Nirotinib, Dasatinib
+
化学療法

TKI導入後の長期成績の解明やMRDのモニタリングなどにより適応が変化する可能性はあるが、現時点ではTKI併用化学療法を行った後にCR1での同種移植を行うことが推奨される

寛解導入療法	Hyper-CVAD	DNR,VCR, PSL,L-Asp	VCR,DNR, L-Asp,Ara-C, 6-MP	CPA,DNR, VCR,PSL	VCR,L-Asp, PSL,MIT, Ara-C,DEX	VCR,IDR, Ara-C,PSL
Imatinib（mg/day）	600	600	400	600	600	600
CR割合 (%)	93	95	95	96	96	92
HSCT 施行割合 (%)	50	75	77	71	48	72
寛解導入療法中の死亡率(%)	NA	5	7	2.5	5	4
CR中の死亡率(%)	16	10	5	27	11	22
OS (%)	75(20ヶ月)	60(2.5年)	36-43(2年)	76(1年)	65(1.5年)	38(5年)
PCR陰性化 (%)	59	72	52	71	38	40

Blood. 2007 ; 109 (4) : 1408-13
Blood. 2006 ; 108 (5) : 1469-77
Haematologica. 2010 ; 95 (1) : 87-95
J Clin Oncol. 2006 ; 24 (3) : 460-6
Leukemia. 2005 ; 19 (9) : 1509-16
Blood. 2004 ; 103 (12) : 4396-407
J Clin Oncol. 2010 ; 28 (22) : 3644-52

DasatinibのPh$^+$-ALL治療への利点

1. BCR-ABL陽性細胞に対する細胞増殖抑制効果がImatinib, Nilotinibより強い。

   Cancer Res. 65: 2005; 4500-4505

2. SRC family kinase(SRC,LCK,YES,FYN), c-kit, EPHA2受容体, PDGFβ受容体も阻害。

   J. Med. Chem. 47: 2004; 6658-6661

3. Imatinib抵抗性Ph$^+$-ALLにも有効。

   START-L試験で、CCR; 54%、MHR; 41%。

   Blood 110: 2007; 2309-2315

4. 脳脊髄液移行性がある。

   実際に測定すると髄液移行率は低いが活性の高さが薬物動態の不利を補う可能性あり。

   Blood 112: 2008; 1005-1012
   第71回 日本血液学会学術集会 口演17

5. Large Granular Lymphocyte (LGL)増加例は予後良好?。

   Haematologica 94: 2009; 135-139

de novo Ph+-ALLへのdasatinibを含む臨床治験

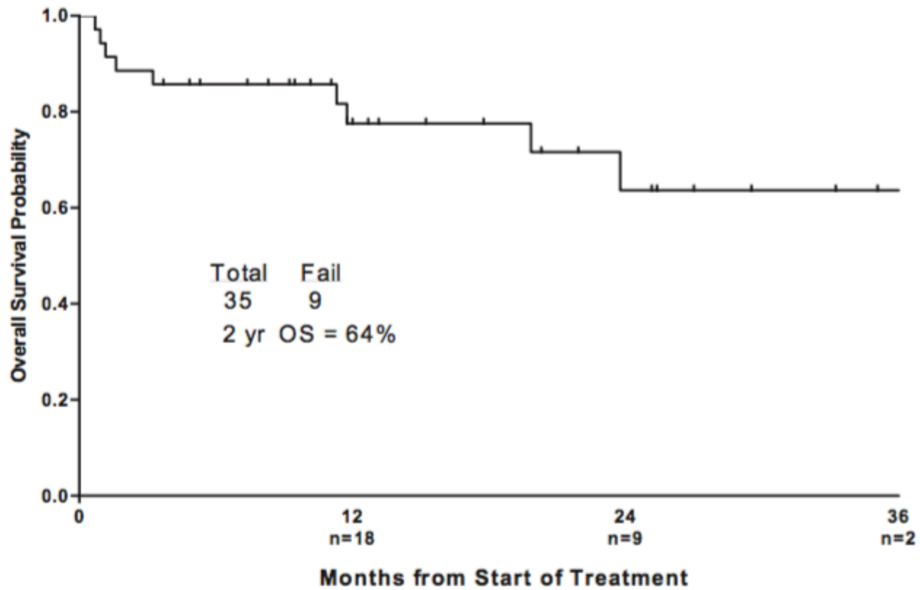
Reference	N (evaluated)	Age.y (range)	Dasatinib, mg/d	ChThx regimen	Schedule of TKI and ChThX	CHR, %	PCR negative, %	Induction death, n(%)	Relapse, n(%)	Outcome
Ravandi F 2008 (MDACC 2006-0478)	28*1	52 (21-79)	100mg qd	Hyper CVAD	D1-14 of each cycles	93	50	2(7)	5(18)	CR(10mo): 18(64%) OS(10mo): 21(75%)
Ravandi F 2009 (MDACC 2006-0478)	41*2	na	100mg qd	Hyper CVAD	D1-14 of each cycles	95	56	2(5)	8(20)	CR(13mo); 27(66%) OS(13mo): 29(71%)
Rousselot P 2008 (EWALLPh)	22	71 (61-83)	140mg qd 100mg qd	EWALL elderly	IND: parallel, then alternating	95	28	1(4.5)	1(4.5)	na
Foa R 2008 (LAL1205)	48 (34)	54 (24-76)	70mg bid	Steroid prephase, then 12 wk dasatinib	post-induction therapy not defined	100	na	0	9(27)	OS(10mo): 81%

*1 22patients with de novo Ph+ ALL, 6patiens with one prior treatment cycle

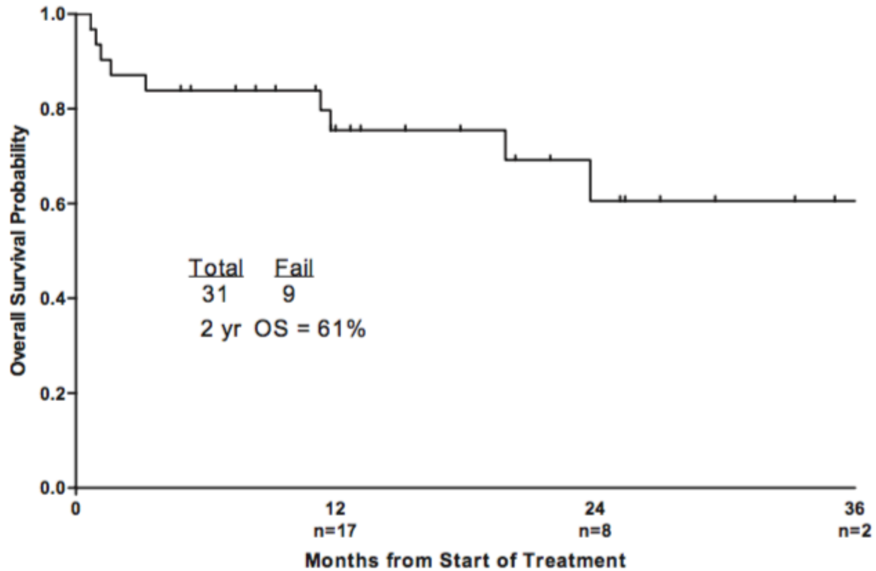
*2 34patients with de novo Ph+ ALL, 7patiens with one prior treatment cycle

de novo Ph$^+$-ALLへのdasatinibを含む臨床治験

MDACCからの報告。
n=35, dasatinib+HyperCVAD療法による寛解導入。



全症例の生存率



CR1で移植を施行しなかった
症例の生存率

dasatinib併用によりCR1での同種移植
をしなくてもよい可能性？

Blood 2010;116:2070

Induction therapyの比較

	Prephase	Induction (Dasatinib以外)	Dasatinib	SAE	Death	CR(Induction)
2006-0478 (MDACC) N=42	なし (別の1コース使用も許容)	Hyper-CVAD	100mg qd (day+1～+14)	Infection; 66% Bleeding; 10% Renal; 14% etc	2	CHR; 33/35 (94%) CCyR; 27/33 (82%)
EWALLPh (Pan-European) N=24	DEXA (day -7～-3)	VCR 1mg 毎週 DEXA 40mg 週2回/4w	140mg qd (day+1～56)	7/22 (31.8%)	3*1	CHR; 23/24 (95.8%)
LAL1205 (GIMEMA) N=34	PSL (day-7～-1)	PSL 60mg/m^2 (day+1～+31)	70mg bid (day+1～+84)	1/22 (4.5%)	0	Day+22までのCHR; 32/34 (94.12%)

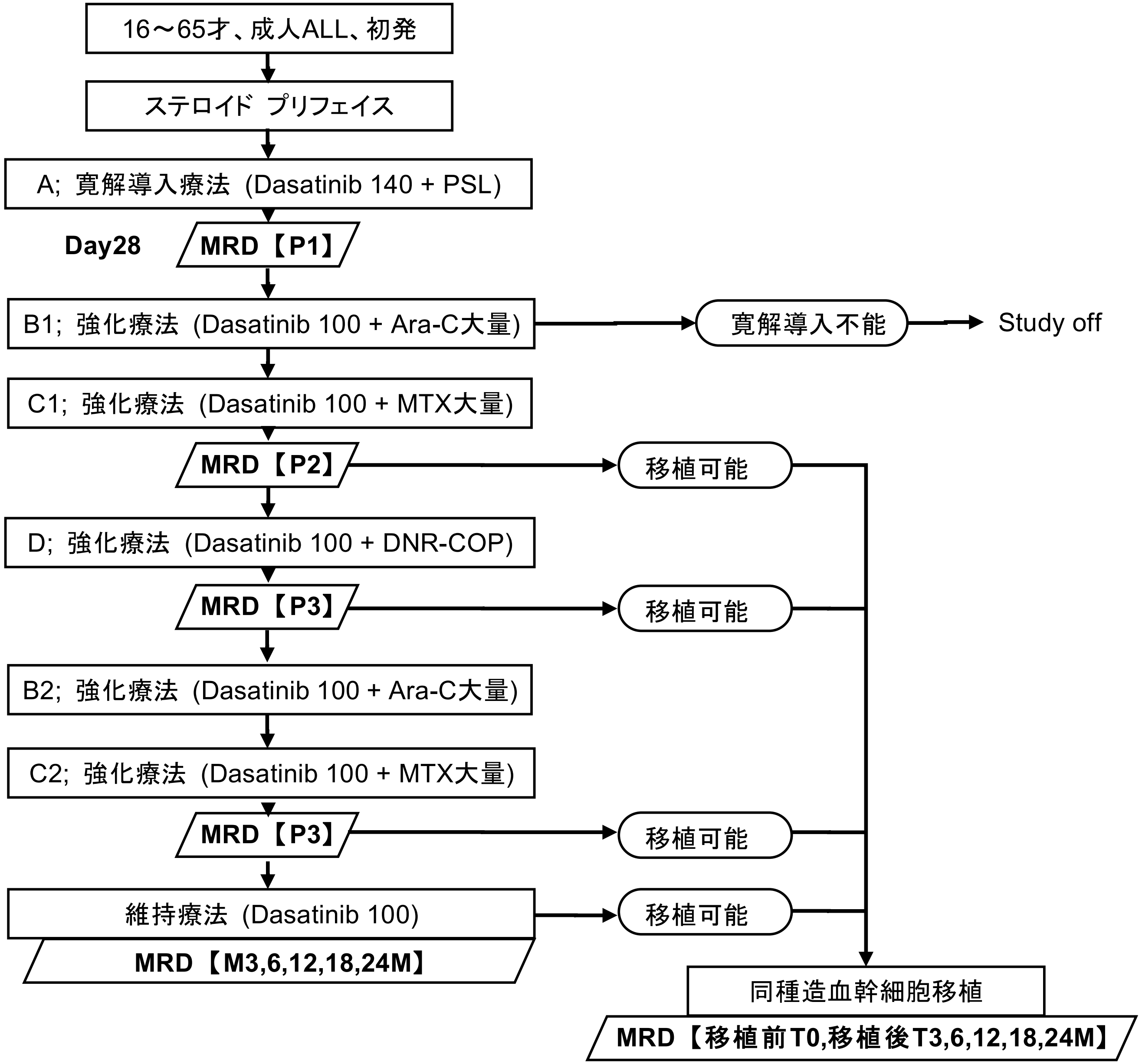
*1 Induction中にInvasive aspergillosisが一例、次のconsolidationまでに肺塞栓･衰弱が2例。

Ph^+-ALLに対するclinical trial

Study group	Study name	Age range, y	Study type	Study questions
European Intergroup	EsPhALL	1-17	Randomized Phase II/III	Good-risk patients imatinib vs. no imatinib Poor-risk, all get imatinib. All get HSCT if donor available, includes umbilical cord blood.
GRAALL (France)	GRAAPh02/2015	15-59	Randomized Phase III	Hyper-CVAD/standard Imatinib vs. "imatinib-based"
EWALL (Pan-European)	EWALLPh	> 65	Phase II	Dasatinib with low-dose chemotherapy.
GIMEMA (Italy)	LAL1205	≥ 15	Phase II	Dasatinib as induction therapy.
GMALL (Germany)	Imatinib/MRD/01/01	≥ 15	Phase II	Benefit of imatinib in induction.
GMALL (Germany)	GMALL STI1517-elderly 01/02	≥ 55	Phase II	Single-agent imatinib effectiveness and tolerability.
JALSG (Japan)	Ph^+ ALL2008	15-64	Phase II	Intensified imatinib and chemotherapy during post-remission therapy.
MDACC	2006-0478	18-64	Phase II	Dasatinib with hyper-CVAD.
MRC/ECOG (UK/USA)	UKALLXII/ECOG 2993	15-65	Phase II	Benefit of imatinib in induction. Evaluation of sib/MUD HSCT. Benefit of imatinib as post HSCT. Maintenance.
CALGB	CALGB 10001	—	Phase II	Chemotherapy and imatinib followed by allogenic or autologous HSCT.

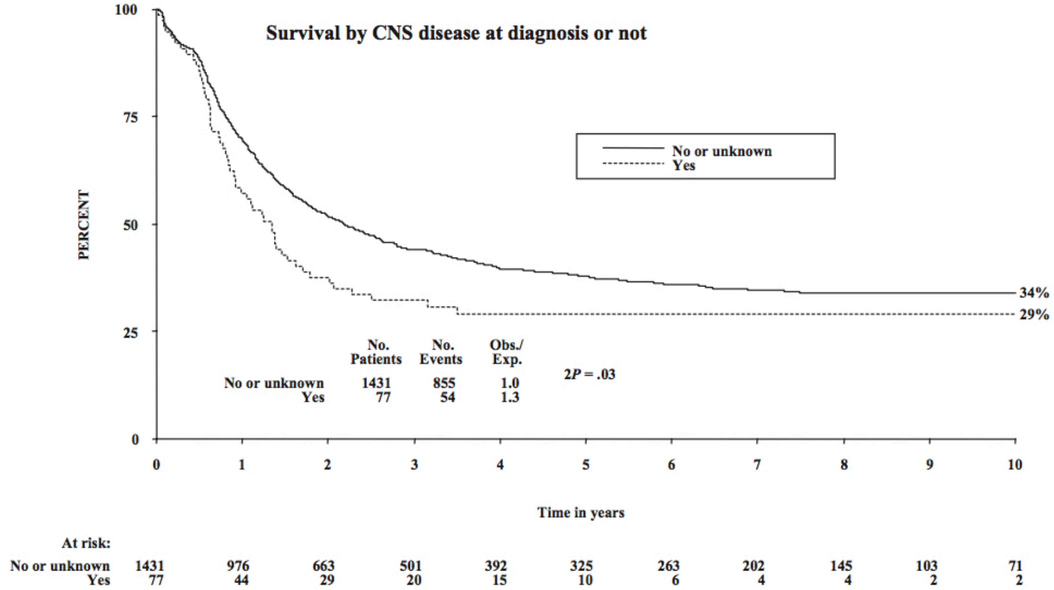
ASH Education Program 2008 p381-389

FBMTG MRD 2014 Ph+ALL



中枢神経浸潤（CNS病変）

成人ALLの診断時のCNS浸潤は5-7%程度とされているが、予防を行わないとCNSでの再発率は30%以上に登る。



CNS病変の危険因子

LDHの上昇、白血球増殖速度高値、mature B-ALL、T-ALL、Ph陽性など

CNS1	細胞数＜5/μL、かつ芽球なし
CNS2	細胞数＜5/μL、かつ芽球あり
CNS3	細胞数＞5/μL、かつ芽球あり。または脳神経症状あり。
TLP+	腰椎穿刺時に出血あり、かつ芽球あり
TLP−	腰椎穿刺時に出血あり、かつ芽球なし

CNS2,CNS3,TLP+が中枢神経再発のリスクとされる。

Blood 2006;108:465-72

若年者ALL

「若年者」の定義

明確な定義はないが、おおよそ15歳から20～30歳とすることが多い。

特徴

小児ALLより予後不良であるPh陽性や低2倍体の症例が多く、T-ALLの割合も多い。寛解導入中死亡や合併症死亡が多いため小児ALLとくらべ若年者ALLは成績は不良。

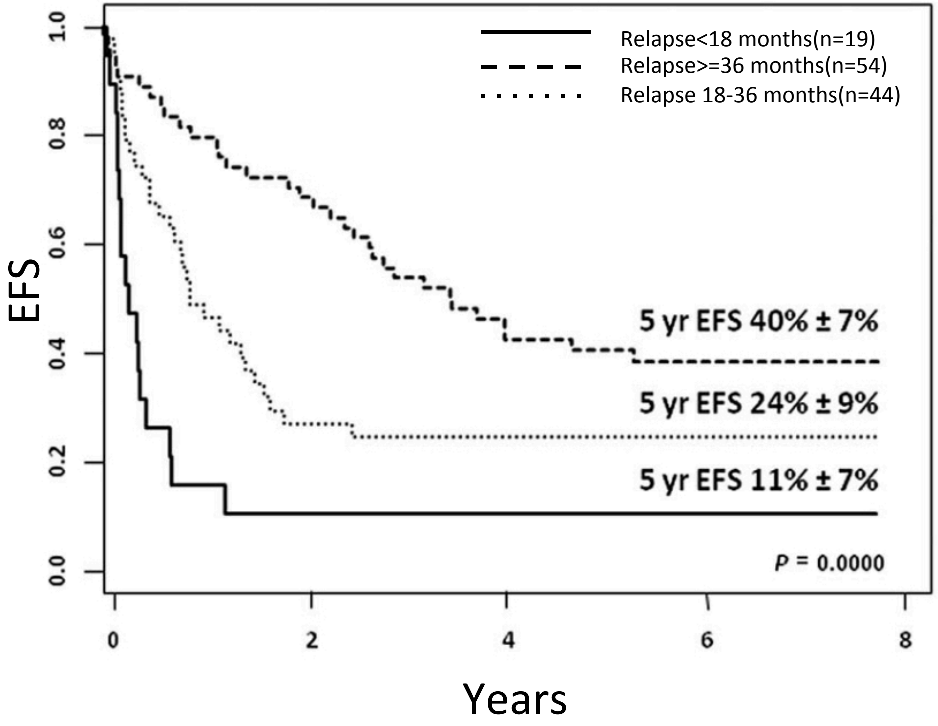
治療

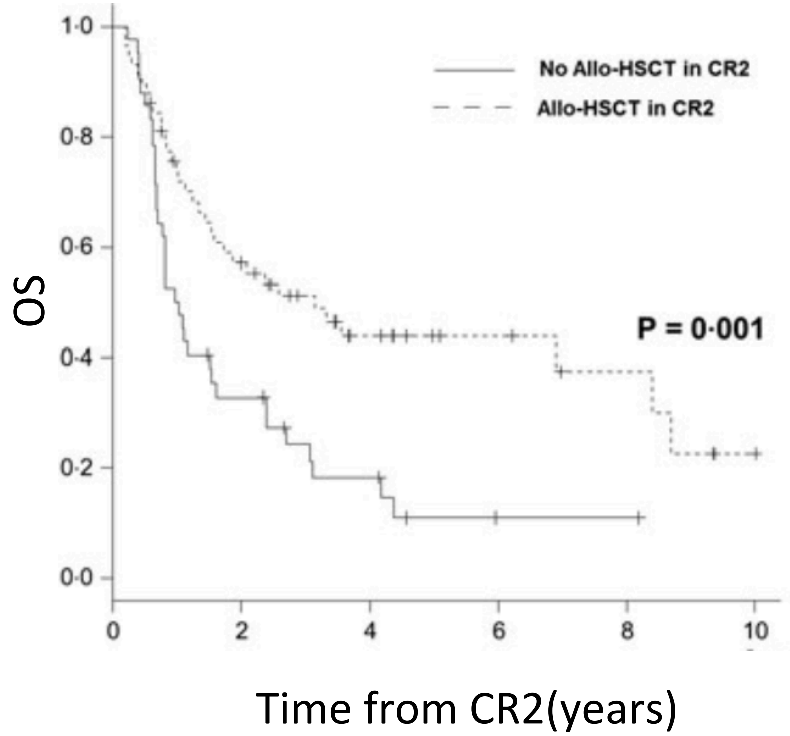
小児ALLのレジメンを用いることで治療成績はよいことが示されている。

プロトコール	年齢（歳）	人数	5年EFS(%)	
AEIOP ALL91	10～17	190	52.5	Leukemia. 2000 Dec;14(12):2196-204
BFM 90	10～18	386	64.4	Leukemia. 2000 Dec;14(12):2205-22
COALL 92	10～18	104	70.5	Leukemia. 2000 Dec;14(12):2234-9
DFCI 91-01	10～18	69	79	Leukemia. 2000 Dec;14(12):2247-56
CLCG-EORTC 5881	10～18	361	58.2（6年）	Leukemia. 2000 Dec;14(12):2257-66
ALL96	15～30	81	61(6年）	J Clin Oncol. 2008 Apr 10;26(11):1843-9
CCG 1961	16～21	262	71.5	J Clin Oncol. 2009 Nov 1;27(31):5189-94
St Jude Study	15～18	45	86	J Clin Oncol. 2011 Feb 1;29(4):386-91

再発ALL

成人ALLの約半数は再発し、再発後の長期予後は不良で、5年OSは10%前後。再発後の予後因子として、CR1の期間、同種移植施行がある。





CR2においては同種移植を検討すべきである。
非寛解期のALLの同種移植の成績は不良であるが一部に長期生存が得られている。