

論文内容の要旨

Prognostic impact of low allele ratio *FLT3*-ITD and *NPM1* mutation in acute myeloid leukemia

*NPM1* 陽性かつ *FLT3*-ITD 低アレル比の急性骨髄性白血病に対する第一寛解期での同種移植の意義

日本医科大学大学院医学研究科 血液内科学分野

大学院生 阪口正洋

Blood advances. 第2巻 20号 (2018) 掲載



*fms-like kinase 3*-internal tandem duplication (*FLT3*-ITD)陽性急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)は、予後不良群に属し、第一寛解期(CR1)での同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)が推奨されていた。しかし AML における 2017 年版の European Leukemia Net (ELN)の予後分類によると、*nucleophosmin member1* (*NPM1*)遺伝子変異を有する *FLT3*-ITD 低アレル比(allele ratio(AR)0.5 未満)の場合は予後良好群に属し、CR1 での allo-HSCT は積極的に実施すべきでないとして明記されている。*FLT3*-ITD 陽性 AML の一部とはいえ、予後良好と提唱することに懐疑的と感じる臨床医も少なからず存在したと考えられた。また *FLT3*-ITD の AR に関する既報では、*NPM1* 遺伝子変異陽性症例であっても *FLT3*-ITD 低アレル比群の全生存率(overall survival: OS)は 50%以下で予後良好ではなかった。このため本研究は、本邦での *NPM1* 遺伝子変異陽性かつ *FLT3*-ITD 低アレル比 AML 群における CR1 での allo-HSCT の意義について解析し、2017 年版 ELN の予後分類が妥当なのか否かを検証することを目的とした。

日本医科大学付属病院と研究関連施設において *FLT3*-ITD 遺伝子変異陽性 AML と診断された患者 147 例を対象に、*FLT3*-ITD AR を 0.5 未満(AR-low)と 0.5 以上(AR-high)で予後の比較検討を行うとともに、CR1 で allo-HSCT を実施するか否かが *FLT3*-ITD 遺伝子変異陽性 AML 患者の予後にどのような影響を与えるか検討した。患者検体から抽出した DNA を用いて 5'-GCAATTTAGGTATGAAAGCCAGC-3'を forward primer、5'-CTTTCAGCATTTTGACGGCAAC-3'を reverse primer として TaKaRa Taq (Takara Bio, Shiga, Japan) とサーマルサイクラーを用いて polymerase chain reaction (PCR)を行った。これに続いて電気泳動を行い、*FLT3*-ITD を示すバンドを認めた際に、*FLT3*-ITD 遺伝子変異陽性と判断した。AR は Applied Biosystems 3130 and 3130xl Genetic analysis を用いたフラグメント解析で測定した。

AR-high と AR-low の両群において、年齢、性別、PS、生化学検査、FAB 分類、染色体異常、遺伝子異常、移植を含めた治療内容に関して有意差を認めなかった。ELN のガイドラインにて *NPM1* 変異陽性 *FLT3*-ITD AR-low は予後良好としている点を、最初に検討した。患者全体において、AR-high に対して AR-low は有意に予後良好であった(relapse free survival (RFS)  $p=0.008$ ; OS  $p=0.015$ )。70 歳未満、染色体予後中間群かつ *NPM1* 変異陽性例の解析において、AR-high に対して AR-low は有意に予後良好であった(RFS  $p=0.026$ ; OS  $p=0.041$ )。ELN ガイドラインによると、*NPM1* 変異陽性かつ *FLT3*-ITD AR-low は予後良好としているものの、本研究では予後中間(5 year OS 41.3%)であった。

次にこの群が 2017 年版 ELN ガイドラインにおいて CR1 での allo-HSCT は積極的に実施すべきでないとして明記されていることについて検討を行った。AR-low において allo-HSCT を実施した場合と比較し、allo-HSCT を実施しなかった場合は有意に予後不良であった(RFS  $p=0.012$ ; OS  $p<0.001$ )。AR-low において CR1 で allo-HSCT を実施した群と比較し、CR1 で allo-HSCT を実施しなかった群は有意に予後不良であった(RFS  $p<0.001$ ; OS  $p<0.001$ )。この比較を 2017 年版 ELN ガイドラインが提唱している *NPM1* 変異陽性症例に限定した場合においても、AR-low において CR1 で allo-HSCT を実施した群と比較し、CR1 で allo-HSCT を実施しなかった群は有意に予後不良であった(RFS  $p=0.013$ ; OS  $p=0.003$ )。AR-low かつ *NPM1* 変異陽性群で、CR1 で allo-HSCT を行わなかった群の 4 年時点での OS は 15.6%であり、決して予後良好とはならず予後不良群であることが示された。このことは、*FLT3*-ITD AR-low かつ *NPM1* 変異陽性 AML が予後良好群に属し、第一寛解期(CR1)での allo-HSCT は積極的に実施すべきでないとして明記されている 2017 年版 ELN ガイドラインに矛盾する結果となっている。

多変量解析において、有意差を認める予後良好因子は CR1 での allo-HSCT (RFS: HR 0.090  $p<0.001$ , OS: HR 0.160  $p<0.001$ )のみであった。AR は単変量解析では有意な予後因子ではあるものの、多変量解析では

予後因子として示されなかった。したがって、本研究では *FLT3*-ITD AR によらず、CR1 で allo-HSCT を行わなければ予後不良となることが示された。

2017 年版 ELN ガイドラインにおいて AR-low では CR1 での allo-HSCT の施行を積極的に実施すべきでないことが明記されている。しかし本研究では、CR1 での allo-HSCT 未施行の場合は有意に予後が悪いことが示された。このため *FLT3*-ITD 陽性 AML 症例は適切なドナーがいる場合、CR1 における allo-HSCT が推奨される。2017 年版の ELN の予後分類は懐疑的と考えられ、依然 allo-HSCT は予後を改善させる治療法と考えられる。本研究は *FLT3* 阻害剤の登場前の解析であった。*FLT3* 阻害剤が登場し、再発後の CR2 導入率の向上、移植後再発の予防などが期待され、OS の 10-15% 程度の改善が見込まれている。今後 *FLT3*-ITD 低アレルかつ *NPM1* 変異陽性症例は CR1 における移植が必須ではなくなる可能性もある。