

## 3 章

# 慢性骨髄性白血病 CML

### クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 小児 CML の標準的治療は何か
- ▶ CQ 2 小児 CML 治療における造血細胞移植の役割は何か

## I はじめに

骨髄増殖性腫瘍に分類される慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia : CML) は、多能性造血幹細胞レベルの細胞に9番染色体と22番染色体の転座が起こり、それに伴って恒常的に活性化したチロシンキナーゼである *BCR-ABL1* キメラ遺伝子産物が生じたことにより発症すると考えられている。白血病幹細胞は成熟血球への分化能と増殖能を有し、白血球増多・血小板増多・脾腫をもたらす。CMLの病期は、慢性期 (chronic phase : CP)、移行期 (accelerated phase : AP) または急性転化期 (blast phase : BP) に分類される (表1)。CMLの診療ガイドラインでは European LeukemiaNet の病期分類が用いられることが多く、本稿の診断・治療効果判定も同分類に基づいている<sup>1,2)</sup>。

CMLは小児白血病の中では稀な疾患であり、そのうちの2~3%を占めている。日本小児白血病リンパ腫研究グループCML委員会が2011年に行った全国調査からは年間新規症例数は17~18例と推測され、その約9割が診断時CP症例である。小児CP-CMLと成人CP-CMLを比べると、小児では診断時の白血球数が多いなどの臨床像の違いはあるものの、その発症機序が*BCR-ABL1*融合遺伝子に起因することから、白血病細胞に対する基本的な治療戦略の違いはないと考えられる。しかし、同時に小児の生物学的な特性も考慮した上での治療法の選択が望まれる。

## 文献

- 1) Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia : recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006 ; 108 : 1809-20.
- 2) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. *Blood* 2013 ; 122 : 872-84.

## II クリニカルクエスチョン

### CQ1

### 小児 CML の標準的治療は何か

#### 背景

CML は適切な治療が行われなければ慢性期 (CP) から移行期 (AP) を経て最終的には急性転化期 (BP) へと進行し、急性白血病の病態から死の転帰をとる。そのため、診断時の病期 (表 1)<sup>1) 2)</sup> により治療の目標や標準的治療が異なってくる。

チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) が開発される以前は、インターフェロンによる治療が行われ、同種造血細胞移植 (stem cell transplantation : SCT) が治癒を期待できる唯一の治療法であった。しかし HLA 適合ドナーの検索、移植関連の致命的合併症、さらに移植後の晩期障害の問題などから満足のいく成績は得られていなかった。最初の TKI であるイマチニブとインターフェロン  $\alpha$  + 低用量シタラビンとの比較試験が行われ、イマチニブの優れた有効性と良好な QOL (quality of life) が報告された<sup>3)</sup>。その後、高用量のイマチニブ、第二世代 TKI であるダサチニブ、ニロチニブの報告<sup>4, 5)</sup> など、新しい知見が年々蓄積され、初発時 CP-CML へのファーストライン治療は TKI と考えられている<sup>2)</sup>。3 剤のいずれから開始するかは、妊孕性、安

表 1 CML の病期分類<sup>1, 2)</sup>

	European LeukemiaNet <sup>注1)</sup>	WHO
慢性期 (CP)	以下の移行期、急性転化期以外のもの	以下の移行期、急性転化期以外のもの
移行期 (AP)	以下の項目のいずれかに該当するもの 1. 末梢血もしくは骨髄中の芽球 15~29% または末梢血もしくは骨髄中の芽球と前骨髄球が計 >30% (芽球 <30%) 2. 末梢血中の好塩基球 $\geq 20\%$ 3. 治療に関連しない血小板減少 ( $< 10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ) 4. 治療中の Ph 染色体陽性細胞でのクロソナルな染色体異常、メジャールート <sup>注2)</sup>	以下の項目のいずれかに該当するもの 1. 末梢血もしくは骨髄中の芽球 10~19% 2. 末梢血中の好塩基球 $\geq 20\%$ 3. 治療に関連しない血小板減少 ( $< 10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ) 4. 治療に反応しない血小板増加 ( $> 100 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ) 5. 治療に反応しない脾腫の増大と白血球数の増加 6. 治療中の Ph 染色体陽性細胞でのクロソナルな染色体異常
急性転化期 (BP)	以下の項目のいずれかに該当するもの 1. 末梢血、骨髄のいずれかで芽球 $\geq 30\%$ 2. 脾臓以外の髄外での芽球の増殖	以下の項目のいずれかに該当するもの 1. 末梢血または骨髄で芽球 $\geq 20\%$ 2. 脾臓以外の髄外での芽球の増殖 3. 骨髄生検検体での芽球の大きな集簇

注 1) 表 3 および表 4 の効果判定基準と治療方針では European LeukemiaNet の病期分類を用いている。

注 2) trisomy 8, trisomy Ph (+ der(22) t(9;22)(q34;q11)), isochromosome 17 (i(17)(q10)), trisomy 19, ider(22)(q10) t(9;22)(q34;q11) の「major route」染色体異常

全性、年齢や合併症も考慮した患者の特徴に基づいて選択することになる<sup>2)</sup>。

また、長期に分子遺伝学的完全寛解を維持できている患者を対象としたイマチニブ中止試験の成績も報告されてきている<sup>6)</sup>。今後、新規治療薬の開発、TKI中止も視野に入れた治療戦略など、CMLの標準的治療は急速に変化していくものと予想される。しかし、これまで標準的治療の根拠となる治療成績は成人を対象とした臨床試験から得られたものであった。患者数の少ない小児では、成人領域での知見を取り入れるとともに、小児期特有の課題を考慮しての標準的治療が求められている。

## 推奨 1

慢性期例にはより深い分子遺伝学的寛解を目標として TKI 内服を行うことを強く推奨する。

■ 推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

## 解 説

成人の CP-CML に対する標準的治療は TKI である<sup>2)</sup>。現在本邦で使用できる薬剤はイマチニブ、第二世代 TKI のダサチニブ、ニロチニブである。ダサチニブおよびニロチニブにおいて、初発 CP-CML の成人患者を対象にイマチニブとのランダム化比較試験の結果が報告され、いずれもイマチニブより細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果が高いことが示されている<sup>4, 5, 7, 8)</sup>。

小児 CP-CML でもイマチニブ初期治療により成人と同様に良好な成績が報告されている<sup>9)</sup>。一方、小児での第二世代 TKI に関する報告は限られており、初発例に対するダサチニブとニロチニブの効果および副作用を前方視的に検討したものはまだ報告されていない。CML の病態には成人と小児に差はないと考えられるため、成人と同様に TKI による治療が第一選択である<sup>10, 11)</sup>。小児に対するイマチニブの投与量は成人標準の

表 2 治療効果の定義<sup>1, 2)</sup>

血液学的効果 (HR)	細胞遺伝学的効果 (CyR) <sup>注1)</sup>	分子遺伝学的効果 (MR) <sup>注2)</sup>
血液学的完全寛解 (CHR) : 以下の全項目を 2 週間以上持続すること ・白血球数 10,000/ $\mu$ L 未満 ・血小板数 450,000/ $\mu$ L 未満 ・白血球分画の正常化 - 幼若顆粒球の消失かつ - 好塩基球 5% 未満 ・脾腫 (触診) の消失	Complete (CCyR)	Ph <sup>+</sup> 0%
	Partial (PCyR)	Ph <sup>+</sup> 1~35%
	Minor	Ph <sup>+</sup> 36~65%
	Minimal	Ph <sup>+</sup> 66~95%
	No	Ph <sup>+</sup> >95%
		MR4.5      0.0032% 未満 MR4.0      0.01% 未満 Major (MMR)   0.1% 以下

注 1) 骨髄 G 分染法にて、20 個以上の細胞の分裂像を分析する。骨髄細胞の分裂像が得られない場合や G 分染法で評価できない場合には、CCyR の確認に限って、FISH 法で末梢血 200 細胞以上調べることで代替してもよい。

注 2) BCR-ABL1/ABL1 mRNA 比 (国際標準法) で判定する。

HR : hematologic response, CyR : cytogenetic response, MR : molecular response, CHR : complete hematologic response

表 3 TKI 治療効果判定基準および治療方針<sup>2)</sup>

判定時期	Optimal	Warning	Failure
治療開始時		高リスク <sup>注1)</sup> or Ph+細胞のクローン性染色体異常, メジャールート <sup>注2)</sup>	
開始後3カ月	BCR-ABL1 ≤ 10% and/or Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph+ 36~95%	CHR 未達成 and/or Ph+ > 95%
開始後6カ月	BCR-ABL1 < 1% and/or Ph+ 0%	BCR-ABL1 1~10% and/or Ph+ 1~35%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph+ > 35%
開始後12カ月	BCR-ABL1 ≤ 0.1%	BCR-ABL1 > 0.1% ~ 1%	BCR-ABL1 > 1% and/or Ph+ > 0%
その後, 時期を問わず	BCR-ABL1 ≤ 0.1%	Ph-細胞のクローン性染色体異常 (-7 または 7q-)	CHR の消失 <sup>注3)</sup> CCyR の消失 <sup>注4)</sup> MMR の消失確定 <sup>注5)</sup> BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異 Ph+細胞のクローン性染色体異常
治療方針	変更不要	より頻回にモニタリングを継続し反応不良の場合には治療変更を要する	慢性期かつ T315I 変異がない場合 ・イマチニブで治療開始した場合には, 第二世代 TKI へ変更 ・ニロチニブまたはダサチニブから治療開始した場合には, それぞれダサチニブまたはニロチニブへ変更 ・同種 SCT を考慮 移行期・急性転化期へ病期進行または T315I 変異がある場合 ・同種 SCT

注1) Sokal, Hasford あるいは EUTOS スコアによる評価 (小児での評価は未確認)

注2) trisomy 8, trisomy Ph (+der(22) t(9;22)(q34;q11)), isochromosome 17(i(17)(q10)), trisomy 19, ider(22)(q10) t(9;22)(q34;q11) の「major route」染色体異常

注3) 移行期/急性転化期への進行を伴わない場合には再検査による確認要 (文献1)を参照。

注4) CHR の消失または移行期/急性転化期への進行を伴わない場合には再検査による確認要 (文献1)を参照。

注5) CHR または CCyR の消失を伴わない場合には再検査による確認要 (文献1)を参照)。2回連続消失し, 1回は ≥1%である。

400 mg/日に相当する 260 mg/m<sup>2</sup>/日<sup>9, 12)</sup>, ダサチニブは成人標準の 100 mg/日に相当する 60 mg/m<sup>2</sup>/日<sup>13)</sup> が報告されている。小児におけるニロチニブ投与量の報告はまだないため, 成人標準量を参考にして用量を決めることになる。

TKI 開始後定期的に血液学的効果, 細胞遺伝学的効果, 分子遺伝学的効果を評価する (表2)。効果判定に関しては成人の推奨案に基づき, 所定の時期に到達目標を達成できたか否かで治療方針を決定する (表3)。ファーストライン治療薬に不耐容の場合には他の TKI に変更する。治療効果が不良の場合には, ABLI 変異の有無を調べ, 変

表 4 イマチニブ反応不良後のセカンドライン治療効果判定基準および治療方針<sup>2)</sup>

判定時期	Optimal	Warning	Failure
変更時		CHR 未達成 or イマチニブ治療中の CHR 消失 or no CyR or 高リスク	
変更後 3 カ月	BCR-ABL1 ≤ 10% and/or Ph + < 65%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph + 65 ~ 95%	CHR 未達成 or no CyR (Ph + > 95%) or BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異の新たな出現
変更後 6 カ月	BCR-ABL1 ≤ 10% and/or Ph + < 35%	Ph + 35 ~ 65%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph + > 65% and/or BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異の新たな出現
変更後 12 カ月	BCR-ABL1 < 1% and/or Ph + 0%	BCR-ABL1 1 ~ 10% and/or Ph + 1 ~ 35%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph + > 35% and/or BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異の新たな出現
その後、時期を問わず	BCR-ABL1 ≤ 0.1%	Ph-細胞のクローン性染色体異常 (-7 または 7q-) or BCR-ABL1 > 0.1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CHR の消失</li> <li>・ CCyR または PCyR の消失</li> <li>・ BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異の新たな出現</li> <li>・ MMR の消失確定</li> <li>・ Ph+細胞のクローン性染色体異常</li> </ul>
治療方針	治療変更不要	慎重なモニタリングを継続し反応不良の場合には治療変更を要する	<u>慢性期かつ T315I 変異がない場合</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 未使用の第二世代 TKI へ変更</li> <li>・ 同種 SCT</li> </ul> <u>移行期・急性転化期へ病期進行または T315I 変異がある場合</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同種 SCT</li> </ul>

異を認める場合には *in vitro* の TKI 感受性を参考に効果の期待できる薬剤に変更する。イマチニブから開始した場合には第二世代 TKI (表 4) へ、第二世代 TKI から開始した場合には他の第二世代 TKI への変更が推奨され、同種 SCT についても検討する。

イマチニブの良好な治療成績とともに、短期的には好中球減少や筋骨格系の有害事象が報告されている<sup>9)</sup>。さらに小児に特有な問題として成長障害や骨代謝等に及ぼす影響が報告された<sup>10, 11)</sup>。イマチニブ内服を継続した場合の成長障害の不可逆性や性腺への影響についてもまだ明らかではない。

## 推奨 2

初発時移行期例は TKI から治療を開始し、反応不良であれば同種 SCT を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

## 解説

成人における報告からは、初発時 AP 例は CP 高リスク例と同様に TKI に良好な反応を示す例があるため、ファーストラインとして TKI 治療を開始することが推奨される<sup>14, 15)</sup>。イマチニブでは 340 mg/m<sup>2</sup>/日、ダサチニブでは 80 mg/m<sup>2</sup>/日が成人量イマチニブ 600 mg/日、ダサチニブ 140 mg/日に相当する。ニロチニブでは成人量 1 回 400 mg 1 日 2 回投与量を参考にする。その後の TKI への治療反応性により同種 SCT を考慮する。

## 検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行った。これに加えて、成人でのガイドライン、引用文献なども参考にした結果、2011 年版で引用された 13 件のうち 9 件を削除し、新たに 11 件を採用した。

1. Chronic myelogenous (myeloid) leukemia 28,458 件
2. 1. × therapy 15,545 件
3. 2. × child or childhood or pediatric 1,931 件

## 文献

- 1) Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia : recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006 ; 108 : 1809-20.
- 2) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. *Blood* 2013 ; 122 : 872-84.
- 3) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2408-17.
- 4) Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2260-70.
- 5) Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2251-9.
- 6) Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years : the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 1029-35.
- 7) Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia : 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014 ; 123 : 494-500.
- 8) Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in pa-

- tients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 2014 ; 123 : 1353-60.
- 9) Millot F, Baruchel A, Guilhot J, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase : results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2827-32.
  - 10) Suttorp M, Eckardt L, Tauer JT, et al. Management of chronic myeloid leukemia in childhood. *Curr Hematol Malig Rep* 2012 ; 7 : 116-24.
  - 11) Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood* 2012 ; 119 : 1821-30.
  - 12) Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia : results from a Children's Oncology Group phase I study. *Blood* 2004 ; 104 : 2655-60.
  - 13) Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia : results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 2460-8.
  - 14) Rea D, Etienne G, Nicolini F, et al. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012 ; 26 : 2254-9.
  - 15) Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014 ; 14 : 155-62.



## 背景

イマチニブの導入までは、同種造血細胞移植 (stem cell transplantation : SCT) が CML の治癒を目指す唯一の治療であった。CML の同種 SCT 後再発例に対するドナーリンパ球輸注の有効性は、同種免疫が同種 SCT の重要な役割であることを示し、骨髄非破壊的移植 (reduced-intensity stem cell transplantation : RIST) の根拠となっている<sup>1)</sup>。小児 CML のイマチニブと同種 SCT とのランダム化比較試験は存在しない<sup>1)</sup>。小児 CML の治療は、最近の同種 SCT の前処置の進歩と第二世代チロシキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) の導入による成人 CML の臨床データを参考に実施されている<sup>1)</sup>。

CML は TKI で深い寛解が得られても幹細胞は残存すると考えられている<sup>2)</sup>。小児 CML の約 95% は慢性期 (CP) で診断される<sup>1)</sup>。CP-CML は通常、生命の危険はなく QOL (quality of life) を損なうような症状も出現しない。したがって、いずれかの TKI による CP の維持が治療目標となる。平成 25 年度日本造血細胞移植学会の全国調査からは、イマチニブ導入後成人での移植症例が減少したのと同様に、小児でも 1991～2000 年にかけて 157 例 (15.7 例/年) の移植例が報告されていたが、2010～2013 年では 11 例 (2.8 例/年) まで減少している。

## 推奨

急性転化期 (BP) の症例および移行期 (AP) の一部の症例と病期進行する可能性の高い一部の CP 症例に対する標準的治療として同種 SCT を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

## 解説

同種 SCT の適応は① BP の症例② AP と CP で TKI 治療に反応不良か不耐容症例に限られる<sup>1, 3)</sup>。European LeukemiaNet による成人 CML 治療では、CP-CML は、いずれかの第二世代 TKI に抵抗性か不耐容を確認するまで同種 SCT は推奨されない<sup>3)</sup>。初発時 BP と TKI 治療中に AP、BP への病期進行例は同種 SCT の適応である。ABL1 キナーゼ領域変異解析で T315I 変異を認めた場合も TKI に効果が期待できないため同種 SCT を実施する。移植時病期は生存率に影響するため、CP に導入し同種 SCT を実施する<sup>4)</sup>。BP では未使用の TKI に加えて急性白血病の化学療法を選択し<sup>1, 3, 5)</sup>、第 2 CP が得られたら早期に同種 SCT を実施できるよう準備する<sup>2, 5)</sup>。

以下の場合には同種 SCT による生着不全や急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) による移植関連死、慢性 GVHD による QOL の低下、移植後再発が

20%に及ぶことなどのリスクを十分に説明し<sup>1-3, 6)</sup>、同意を得た上で同種 SCT を選択するのは妥当である。①指示通りに服薬できずに反応不良となる例、② QOL を損なうコントロールのできない有害事象がすべての TKI 内服中に発生する例、③患者が移植治療を強く望む例。CP-CML の同種 SCT は、RIST が選択肢の一つである<sup>3)</sup>。一方、病期進行 CML は残存腫瘍量が多い可能性があり、骨髄破壊的移植を選択する<sup>1, 5)</sup>。

## 検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行った。これに加えて、成人でのガイドライン、引用文献なども参考にした結果、2011 年版で引用された文献のうち 13 件を削除し、新たに 6 件を採用した。

1. chronic myelogenous (myeloid) leukemia 28,459 件
2. 1. × hematopoietic stem cell transplantation 2,073 件
3. 2. × child or childhood or pediatric 409 件

## 文献

- 1) Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood* 2012 ; 119 : 1821-30.
- 2) Suttrop M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010 : use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010 : 368-76.
- 3) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. *Blood* 2013 ; 122 : 872-84.
- 4) Khoury HJ, Kukreja M, Goldman JM, et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era : a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2012 ; 47 : 810-6.
- 5) Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012 ; 120 : 737-47.
- 6) Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, et al. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia : what have we learned? *Blood* 2011 ; 117 : 755-63.