

骨髄異形成症候群に対する脱メチル化薬の効果を予測する 遺伝子バイオマーカー

Genomic Biomarkers to Predict Response to Hypomethylating Agents in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS)



Aziz Nazha, et al., Taussig Cancer Institute, Department of Hematology & Medical Oncology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

Quick Review

脱メチル化薬 (HMA) により骨髄異形成症候群 (MDS) 患者の予後は改善したが、HMAが奏効するのは4割程度であり、奏効/抵抗性を予測するバイオマーカーの確立が課題となっている。今回、MDSに対するHMAの奏効/抵抗性を予測する遺伝子バイオマーカーを検討した。

- 解析対象はHMA療法を4コース以上施行したMDS、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍、二次性急性骨髄性白血病病患者433例である (表1)。
- ロジスティック回帰分析を用いてHMAの効果予測因子を検討するとともに、レコメンダー・システム (Aprioriアルゴリズム) を用いてHMA奏効/抵抗性に関連する遺伝子変異セットを検討した。
- レコメンダー・システムはネット通販サイトで利用されている「おすすめ機能」のことで、購買記録などから「AとBを買った人はCも買う確率が高い」などの法則性 (相関ルール) を見つけだし、その相関ルールを示した人におすすめ商品を提示する手法である。

- 本研究ではHMA奏効/抵抗性に関連する遺伝子変異セットを相関ルールとした。トレーニングコホート (230例) で発現頻度 (支持度)、相関の確かさ (確信度)、相関の強さ (リフト) の高い相関ルールを抽出し、検証コホートでその妥当性を検討した。
- ロジスティック回帰分析の結果、HMA奏効/抵抗性に関連する遺伝子変異としてNF1が同定されたが、全体としては有意な関連が認められなかった (図1)。
- トレーニングコホートでは抵抗性に関連する遺伝子変異セットが8つ、奏効に関連する遺伝子変異セットが1つ抽出された (表2)。検証コホートにおける遺伝子変異3個以上の症例の31%がいずれかの遺伝子変異セットを有しており、IPSS lowerリスク、higherリスク症例の各30%でHMA抵抗性を予測できた。
- 遺伝子変異3個未満の群、3個以上で相関ルールを有さない群、3個以上で相関ルールを有する群における全生存期間中央値はそれぞれ28.2ヵ月、22.8ヵ月、14.6ヵ月であった (図2)。

結論

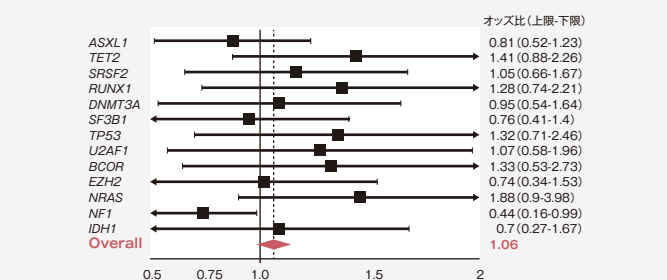
抽出された遺伝子変異セットによりHMAが奏効しないMDS患者 (~1/3) を同定でき、個別化医療に利用できると考えられた。レコメンダー・システムは遺伝子データを臨床ツールに変換するための重要な手法である。

表1 患者背景

	n(%)、[範囲]		n(%)、[範囲]
全症例	433	IPSSリスク	
年齢中央値、歳	70[31-100]	Low	61 (14)
性別、男性	310(72)	Intermediate-1	170 (39)
臨床検査値		Intermediate-2	138 (32)
白血球数中央値、10 ⁹ /L	3.1 [0.14-117]	High	64 (15)
好中球絶対数中央値、10 ⁹ /L	1.24 [0.01-674]	IPSS-Rリスク	
ヘモグロビン中央値、g/dL	9.7 [5.5-14.7]	Very Low	34 (8)
血小板数中央値、10 ⁹ /L	66 [2-950]	Low	91 (21)
骨髄芽球割合中央値、%	6 [0-49]	Intermediate	100 (23)
2008年WHO分類		High	113 (26)
RCMD / RCUD	81 (20)	Very high	95 (22)
RA / RARS	47 (10)	治療法	
RAEB-1 / RAEB-2	200 (46)	アザシチジン単独	193 (44)
MDS-U	14 (3)	デシタピン単独	176 (41)
MDS / MPN	83 (15)	アザシチジン+その他	35 (8)
sAML	28 (6)	デシタピン+その他	29 (7)
細胞遺伝学的リスク IPSS		抗腫瘍効果 (2006年IWG基準)	
Good	248 (57)	CR	109 (25)
Intermediate	77 (18)	PR	16 (4)
Poor	106 (25)	血液学的改善	59 (14)
細胞遺伝学的リスク IPSS-R		SD	142 (32)
Very Good / Good	252 (58)	PD	107 (25)
Intermediate	77 (18)		
Poor	37 (9)		
Very Poor	67 (15)		

・年齢中央値70歳、治療法はアザシチジン単独が44%、デシタピン単独が41%、抗腫瘍効果はCRが25%、PRが4%、血液学的改善が14%であった。

図1 多変量解析



・ロジスティック回帰分析の結果、HMA奏効/抵抗性に関連する遺伝子変異としてNF1変異が同定されたが、全体としては有意な関連が認められなかった。

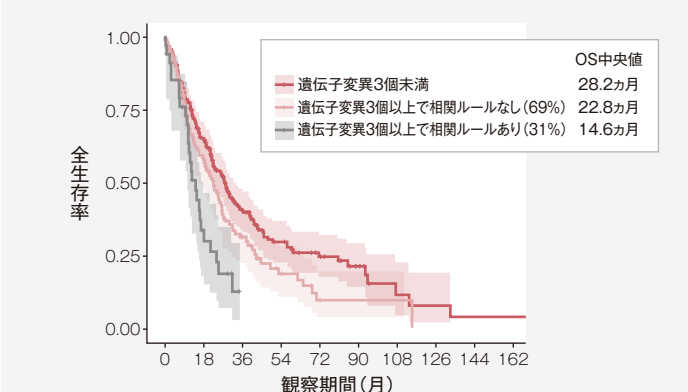
表2 相関ルール

トレーニングコホート	検証コホート
相関ルール (抵抗性)	相関ルール (奏効)
ASXL1, NF1	TET2, RUNX1, SRSF2
ASXL1, EZH2, TET2	
ASXL1, EZH2, RUNX1	
ASXL1, BCOR, RUNX1	
ASXL1, EZH2, SRSF2	
ASXL1, RUNX1, SRSF2	
ASXL1, TET2, SRSF2	
ASXL1, BCOR, RUNX1	

- 遺伝子変異3個以上の症例の31%で相関ルール (遺伝子変異セット) の中の1つを有する
- IPSS lowerリスク群の30%、higherリスク群の30%でHMA抵抗性を予測、正確度85%であった

・トレーニングコホートでは抵抗性に関連する遺伝子変異セットが8つ、奏効に関連する遺伝子変異セットが1つ抽出された。

図2 相関ルールの有無別のOS



・遺伝子変異3個未満の群、3個以上で相関ルールを有さない群、3個以上で相関ルールを有する群における全生存期間中央値はそれぞれ28.2ヵ月、22.8ヵ月、14.6ヵ月であった。