

同種造血細胞移植を施行した急性骨髄性白血病での次世代シーケンサーを用いた移植後モニタリング

Next Generation Sequencing - Based Post-Transplant Monitoring in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

TaeHyung Kim, et al., Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research / Department of Computer Science, University of Toronto, Toronto, ON, Canada



Quick Review

次世代シーケンサー (NGS) は、急性骨髄性白血病 (AML) の診断や予後予測において有用性が示され、実臨床に導入されている。今回、同種造血細胞移植 (allo-SCT) 後のAMLにおいて、NGSによる予後層別化や再発予測、白血病関連遺伝子の変化の解析が可能かを評価しNGSの有用性を検討した。

- 解析対象はAML患者104例であり、84の骨髄性悪性腫瘍関連遺伝子パネルによるNGSを用いて529の骨髄および末梢血サンプルを診断時、移植前、移植後 (Day21)、3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月時点および再発時に解析した (図1)。
- 年齢中央値は42歳 (範囲: 15-63歳)、男性51例で、細胞遺伝学的リスク分類ではFavorable 16例 (15.4%)、Intermediate 74例 (71.1%)、Adverse 14例 (13.5%) であり、ELNリスク分類ではFavorable 31例 (29.8%)、Intermediate 47例 (45.2%)、Adverse 26例 (25.0%) であった (表1)。
- 診断時に90例 (86.5%) で検出された256の遺伝子変異において、変異アレル頻度 (VAF) は全て2%以上であったが、移植後21日時点

で検出された41の遺伝子変異の53.7%は、VAF 0.2%未満であった。

- 3年累積再発率は、移植後21日時点のVAF 0.2%未満群で16.0%、VAF 0.2%以上群で56.2%であり、両群で有意差が認められた (図2: $p < 0.001$, gray's検定)。
- 多変量解析の結果から、全生存期間 (OS) および再発の独立したリスク因子として、ELNリスク分類のadverseリスク (それぞれ $HR = 3.68$, $p < 0.001$ / $HR = 2.84$, $p = 0.027$) および移植後21日時点のVAF 0.2%以上 (それぞれ $HR = 3.07$, $p = 0.003$ / $HR = 4.75$, $p < 0.001$) が示された (表2)。

結論

NGS解析により、AMLにおけるallo-SCT後の予後が層別化され、白血病関連遺伝子の変化が示された。また、移植後21日時点の早期のモニタリングにより、再発予測が可能になると考えられ、allo-SCTを施行したAML患者を経時的にモニタリングすることで、移植後の再発や遺伝子変異の変化に関する理解が深まることが示唆された。

図1 解析方法

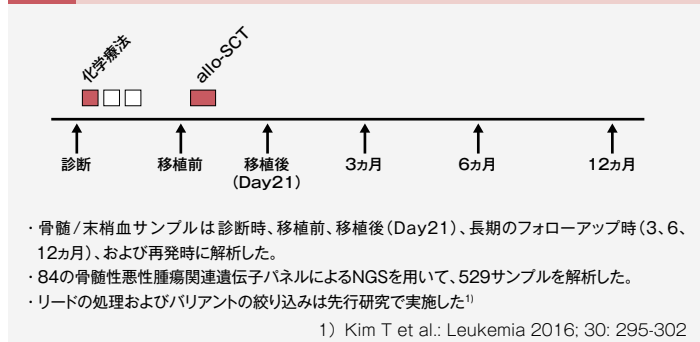


図2 移植後21日時点のVAF別の累積再発率

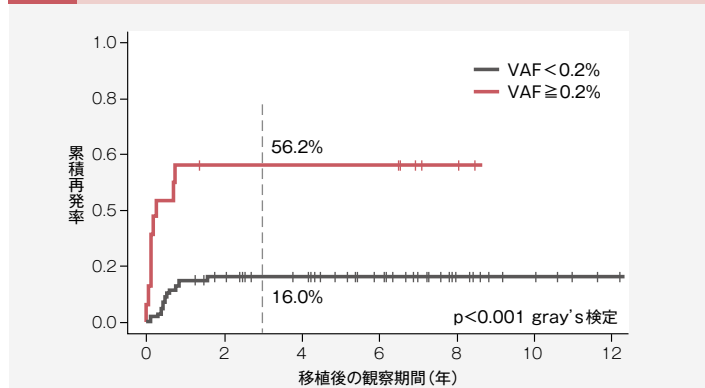


表1 患者背景および治療効果

	例数 (%)		例数 (%)
症例数	104	幹細胞ソース	
移植時の年齢中央値 (範囲)	42 (15-63)	骨髄	7 (6.7)
性別、男性	51 (49.0)	末梢血	97 (93.3)
診断時の細胞遺伝学的リスク分類		ドナー	
Favorable	16 (15.4)	血縁	68 (65.4)
Intermediate	74 (71.1)	非血縁	36 (34.6)
Adverse	14 (13.5)	HLA適合性	
ELNリスク分類		適合	86 (82.7)
Favorable	31 (29.8)	非適合	18 (17.3)
Intermediate	47 (45.2)	移植前処置の強度	
Adverse	26 (25.0)	骨髄破壊的前処置	85 (81.7)
FLT3-ITD変異	31 (29.8)	骨髄非破壊的前処置	19 (18.3)
移植前の病態		T細胞除去	41 (39.4)
CR1	100 (96.2)	急性GVHD	28 (26.9)
CR2	4 (3.8)	慢性GVHD	59 (56.7)

● 細胞遺伝学的リスク分類ではFavorable 16例 (15.4%)、Intermediate 74例 (71.1%)、Adverse 14例 (13.5%) であった。
● ELNリスク分類ではFavorable 31例 (29.8%)、Intermediate 47例 (45.2%)、Adverse 26例 (25.0%) であった。

表2 長期の予後予測因子に関する多変量解析

	OS		再発		非再発死亡	
	HR (95%CI)	p値	HR (95%CI)	p値	HR (95%CI)	p値
ELNリスク分類 adverse vs. favorable/intermediate	3.68 (1.94-6.95)	<0.001	2.84 (1.13-7.13)	0.027	-	-
移植後21日時点の VAF ≥ 0.2%	3.07 (1.48-6.38)	0.003	4.75 (2.00-11.29)	<0.001	-	-
慢性GVHD	-	-	0.10 (0.03-0.32)	<0.001	4.40 (1.27-15.29)	0.020

● ELNのリスク分類におけるadverseリスクはOS [$HR = 3.68$ (95%CI: 1.94-6.95), $p < 0.001$] および再発 [$HR = 2.84$ (95%CI: 1.13-7.13), $p = 0.027$] のリスク因子であることが示された。
● 移植後21日時点のVAF 0.2%以上はOS [$HR = 3.07$ (95%CI: 1.48-6.38), $p = 0.003$] および再発 [$HR = 4.75$ (95%CI: 2.00-11.29), $p < 0.001$] のリスク因子であることが示された。